

あなたも名医!

シェイメド
jmed

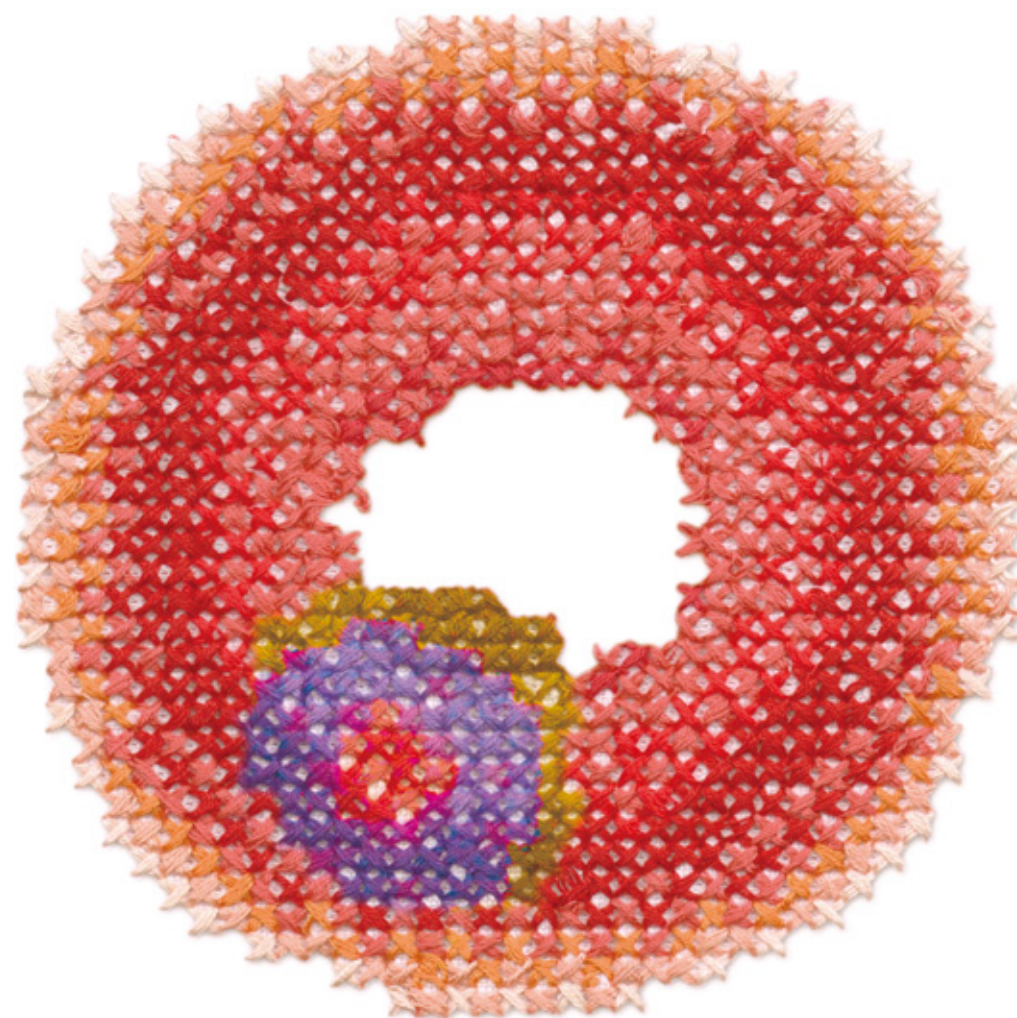
35

見逃すと怖い 血管炎

日常診療に潜む兆候に気づこう!

国際医療福祉大学病院予防医学センター・腎臓内科 教授

湯村和子 [編]



Japan Medical Journal
日本医事新報社

Q02

血管炎を疑い、診断するにはどうするか？ —分類から診断

湯村和子

ここが
ポイント!

- まず、血管炎を疑ったら、感染症や悪性腫瘍(表1)を鑑別する。
- 血管炎を疑ったら、原発性か続発性かを鑑別する。
- 血管炎を疑ったら、図1の手順で診断していく。
- 2012年のChapel Hill Consensus Conferenceの分類(CHCC2012)(表2、図2)、Wattsらの分類アルゴリズム(図3)の流れに沿って診断する。

表1 ▶ 血管炎に似た症状を示す疾患

1. 感染症(細菌性心内膜炎, B型・C型肝炎, 結核, 梅毒など)
2. 悪性腫瘍(心房粘液腫, リンパ腫, 癌腫症など)
3. サルコイドーシス
4. 凝固障害(抗リン脂質抗体症候群, 血栓性血小板減少症など)
5. 薬物中毒(コカイン, アンフェタミン, 麦角アルカロイドなど)

1 血管炎の定義

- 『ハリソン内科学』には、「血管炎は血管の損傷を特徴とする臨床病理的過程である」, 「通常血管内腔が傷害されやすく, あらゆる大きさ・部位の血管が傷害され, 組織の虚血と関連し, 多岐にわたる血管炎症候群が生じる」, 「血管炎は単一のこともあれば複数の臓器を障害することもある」と定義されている。

2 血管炎と似た兆候を示す疾患の鑑別

- まず、全身性血管炎(表2)に似た症状を呈する疾患(表1)を鑑別する。
- わが国の厚生労働省のそれぞれの血管炎の診断基準とWattsらの分類アルゴリズムでの診断基準は異なることがある。
- 同時に、続発性の血管炎は薬剤性血管炎ではプロピルチオウラシル(PTU)によるものがあるが有名であり、また全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE)や関節リウマチなどの続発性血管炎ではないことも証明しておかなければならない。

- 主に本書では原発性血管炎について述べる。
- 血管炎の兆候に関しては、BVASの項(1章Q04)で詳細に述べる。

3 原発性全身性血管炎のそれぞれの血管炎の診断はどうしてするのか？

- 図1に示した流れで診断していく。以下に図に沿った解説を加える。

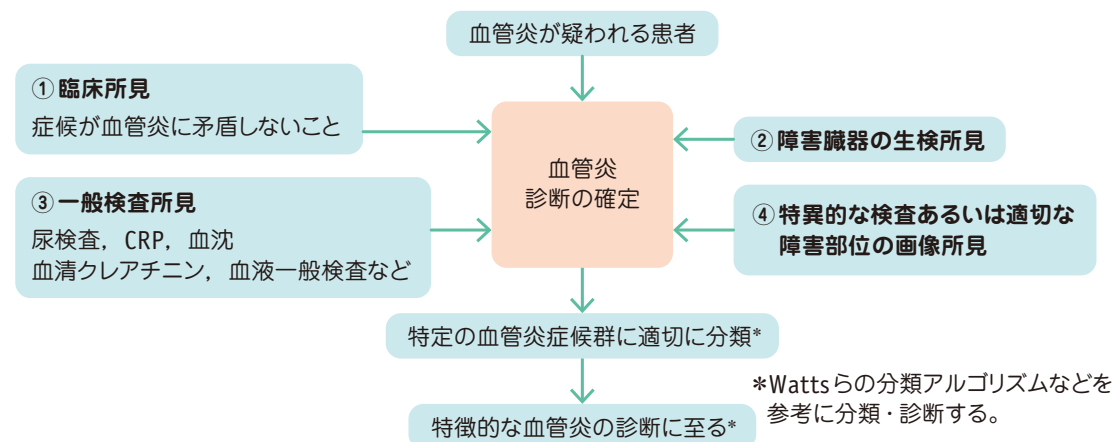


図1 ▶ 原発性全身性血管炎の診断の流れ

- ① 「臨床所見」が特徴的であること(血管炎の症候と矛盾しないこと)(1章Q04)。
 - 血管炎を示唆する所見は、たとえば触知可能な紫斑、肺の浸潤影や顕微鏡的血尿などだが、症候の原因として血管炎以外の疾患が除外されなければならない。
 - ② 「生検所見」では血管炎(壊死性血管炎または肉芽腫性病変)が認められること。
 - ③ 「一般検査所見」では、CRP、血沈、血小板増加、貧血、血清クレアチニンなどをチェックするとともに、尿検査は必ず行う。また、ANCA陽性であるかを確認する。
 - ④ 「特異的な検査あるいは適切な障害部位の画像所見」
 - 1) 神経生理学的検査で多発性単神経炎→EGPA^{*1}、MPA^{*2}、PAN^{*3}
 - 2) 血管造影(MRI血管画像)による結節性変化(動脈瘤)→PAN、高安動脈炎
 - 3) 頭頸部と胸部CTまたはMRIによる眼窩後部と気管支病変→GPA^{*4}、高安動脈炎
 - 4) 好酸球の増加(10%以上)→EGPA
 - 5) 胸部CTで間質性肺炎、結節性肺炎など→MPA、GPA
- *1 EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)
→旧名称: チャーグ・ストラウス症候群 (Churg-Strauss syndrome: CSS)
*2 MPA: microscopic polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎)
*3 PAN: polyarteritis nodosa (結節性多発動脈炎)
*4 GPA: granulomatosis with polyangiitis (多発血管炎性肉芽腫症)
→旧名称: ウェゲナー肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis: WG)

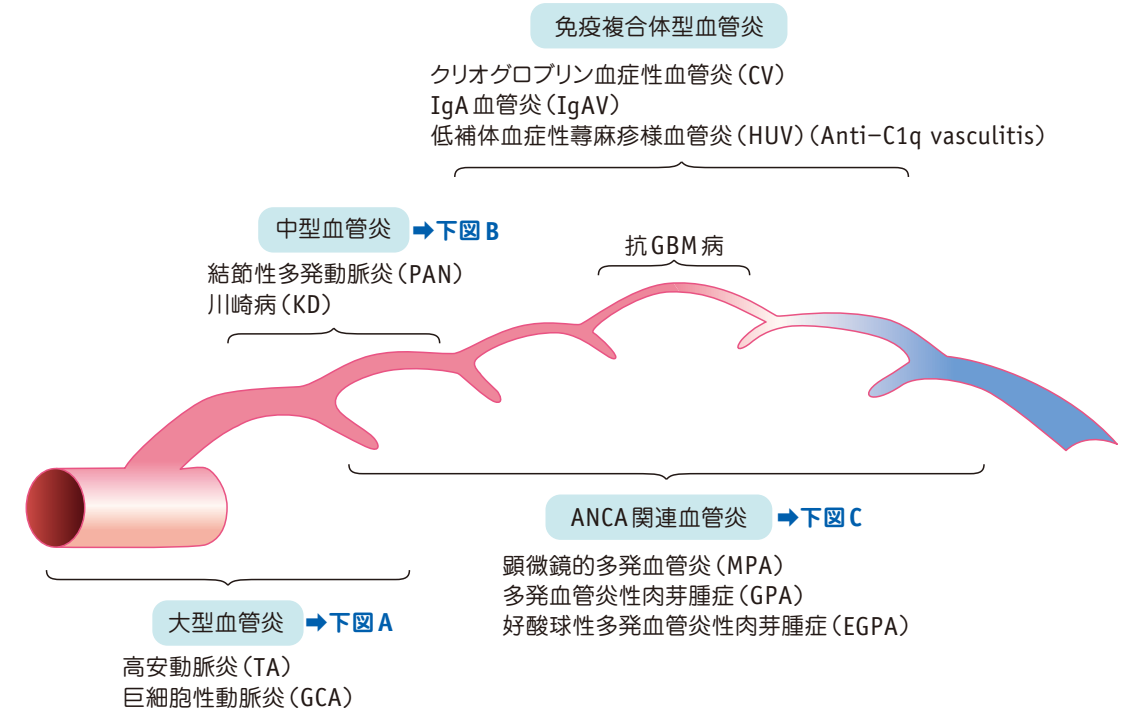
表2 ▶ 血管炎症候群に含まれる疾患 (CHCC2012)

	血管の径
抗好中球細胞質抗体：ANCA，いわゆる ANCA 関連血管炎■	
顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis；MPA) ■● (表3章)	小型
多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis；GPA) ■●▲ (表2章Q10) →旧名称：ウェゲナー肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis；WG)	小型
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis；EGPA) ■●▲ (ANCA 陰性のことも多い) (表2章Q12) →旧名称：チャージ・ストラウス症候群 (Churg-Strauss syndrome；CSS)	
T細胞応答および肉芽腫形成	
巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis；GCA) (表2章Q07) →別名称：側頭動脈炎 (temporal arteritis；TA) ●▲	大型
高安動脈炎 (Takayasu's arteritis；TA) (表2章Q06) →別名称：大動脈炎症候群 (aortitis syndrome)，脈なし病●▲	大型
免疫複合体形成や沈着	
IgA血管炎 (IgA vasculitis；IgAV) ●▲ (表2章Q13) →旧名称：ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 (Henoch-Schönlein purpura；HSP)	小型
本態性 (混合型) クリオグロブリン血症 (mixed cryoglobulinemia) ●	小型
皮膚白血球破砕性血管炎 (cutaneous leukocytoclastic angiitis；CLA) (表2章Q14)	小型
動脈瘤の形成	
川崎病 (Kawasaki's disease) ● (表2章Q08)	中型
結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa；PAN) ●▲ (表2章Q09) →別名称：結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa；PN)	中型
■：ANCA 関連血管炎 ●：2002年「難治性血管炎の調査研究班」の「難治性血管炎の診療マニュアル」で取り上げられた血管炎 (ほかには、パージャール病，悪性関節リウマチ，抗リン脂質抗体症候群がある)。 ▲：1990年米国リウマチ学会分類基準の疾患。このときは，顕微鏡的多発動脈炎も川崎病も入っていない。米国では少ない疾患と思われる (過敏性血管炎は入っている)。	

(文献1より改変)

4 原発性全身性血管炎の診断がいたら次にどうするの？

- CHCC2012に基づき血管炎症候群を血管径で分類した (表2，図2)¹⁾。
- 抗基底膜病と低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗C1q血管炎) はCHCC2012¹⁾では免疫複合型血管炎に入れられた。単一臓器の血管炎として中枢神経系血管炎，1994年のCHCC²⁾では免疫複合体血管炎に分類されていた皮膚白血球破砕性血管炎，皮膚動脈炎などが，CHCC2012で新たに単一臓器血管炎に分類されている。Cogan病，ベーチェット病はvariable vessel vasculitis (VVV)として分類されている。



- 侵襲される動脈にはかなりの重複があり，10血管疾患が3つの主要な血管炎カテゴリーに分類されている。どのサイズの動脈に対しても影響を及ぼしうることに留意する。
- 図の左から右に向かって，大動脈，大型動脈，中動脈/細動脈，毛細血管，細静脈，静脈を示す。

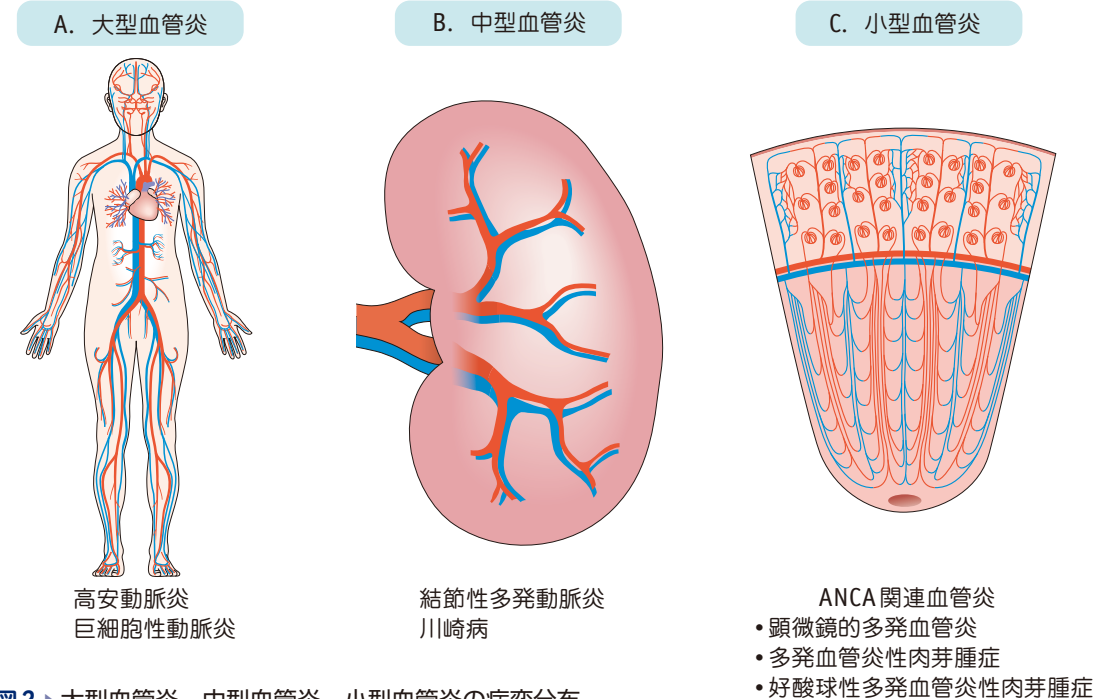


図2 ▶ 大型血管炎，中型血管炎，小型血管炎の病変分布

(文献1より改変)

Q15

顕微鏡的多発血管炎とは？ その診断は？ 小型血管炎：顕微鏡的多発血管炎

湯村和子

ここが
ポイント！

- 中高年齢者の血尿をみたら、尿路系悪性腫瘍が、★顕微鏡的多発血管炎(★microscopic polyangiitis: MPA)を疑う。
- 発熱や体重減少などの全身症状を伴っている場合は、感染症や悪性腫瘍を疑って診断が遅れる。
- 血管炎を疑ったら、ANCAを測定してみる。

1 MPAは、いつ独立した疾患になったの？

- 1866年にKussmaulとMaierが(古典的)結節性動脈周囲炎症例を報告し、MPAはその亜型と認識されてきた。1994年Jennetteら¹⁾は、Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)で、結節性多発動脈炎より独立した血管炎としてMPAを分離した。
- MPAは、わが国では多くはMPO-ANCAが陽性である。2012年のCHCCでANCAが陽性の血管炎をまとめてANCA関連血管炎(AAV)というようになり²⁾、わが国でのAAVの主体はMPAである。

2 わが国のMPAの診断基準を読み取ろう

- 1998年厚生労働省の難治性血管炎分科会でMPAの診断基準が提案された(表1)。
- 表1の1)主要症候について以下に解説する。
 - ① 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)：MPA発症とほぼ同時期に70～80%の高頻度で起こる。
 - ② 肺胞出血もしくは間質性肺炎：胸部病変であるこれらの症候も30～40%程度の頻度で起こるが、最近では肺出血で発症する症例は比較的少なくなっている。
- 多くは無症状で胸部X線撮影による浸潤影(下肺野の網状陰影)がみられることから、間質性肺炎で診断されることが多い。胸部単純CTによる診断が有用である。

表1 ▶ 顕微鏡的多発血管炎の診断基準(難治性血管炎分科会, 1998年)

1) 主要症候	① <u>急速進行性糸球体腎炎</u>
	② 肺胞出血もしくは間質性肺炎
	③ 腎・肺以外の臓器症状：紫斑，皮下出血，消化管出血，多発性単神経炎など
2) 主要組織所見	細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死，血管周囲の炎症性細胞浸潤
	① MPO-ANCA陽性
	② CRP陽性
	③ 蛋白尿・血尿，BUN，血清Cr値の上昇
3) 主要検査所見	④ 胸部X線にて肺胞出血を疑う浸潤影や間質性肺炎像
	● 確実(definite) (a) 主要症候の2項目以上を満たし，組織所見が陽性 (b) 主要症候の①及び②を含め2項目以上を満たし，MPO-ANCAが陽性
	● 疑い(probable) (a) 主要症候の3項目を満たす例 (b) 主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の例
4) 判定	

(難病情報センター，結節性動脈周囲炎(2)顕微鏡的多発血管炎，認定基準(http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/025_2_s.pdf)より)

③ 腎・肺以外の臓器症状：「紫斑，皮下出血(皮膚症状)，消化管出血(消化器症状)，多発性単神経炎(神経症)など」と記載されているが，この中で頻度が高いのは，神経症状の多発性単神経炎で約30%に起こってきている。主要症候に挙げられている症候は当然頻度が高いが，③に記載されている以外にどのような症状があるのか，不明である。

- 臨床調査個人票に書かれている記入項目(図3参照)で，ここに記載されていない項目が該当するが，そのためにも，BVAS(1章Q04)で挙げられている臓器障害の兆候を知っておくことが重要である。
- 現在，進行中の前向きコホート研究でのANCA関連血管炎のRemIT-JAV-RPGNのうちMPA(94例，平成24年7月現在)での臓器障害出現頻度(図1)³⁾も，臨床調査個人票(n=697)の頻度と同じく80%近くの症例で，腎障害が認められる。続いて神経症状39.4%，呼吸器症状37.2%と続く(RemIT-JAV-RPGNではBVASを使用し評価しているが，“間質性肺炎”がBVASには明記されていないため頻度が低い)。診断基準にはないが，非特異的炎症反応としての，発熱，体重減少なども高頻度であり，知っておくと診断が容易である。
- 表1の2)主要組織所見であるが，皮膚や腎臓の生検診断は，専門医がいるところで行うので，4)判定の確実(a)の診断が一般病院でつくことは少ない。

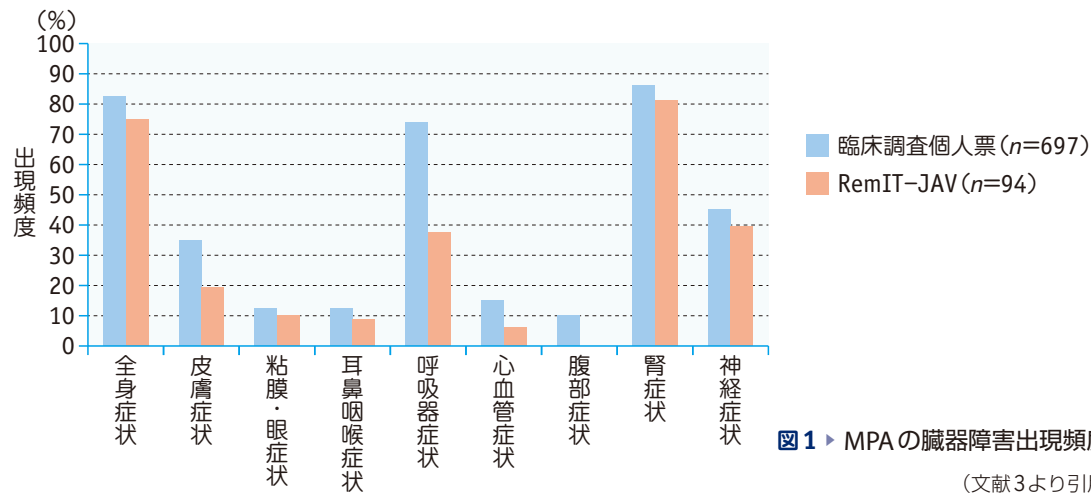


図1 ▶ MPAの臓器障害出現頻度
(文献3より引用)

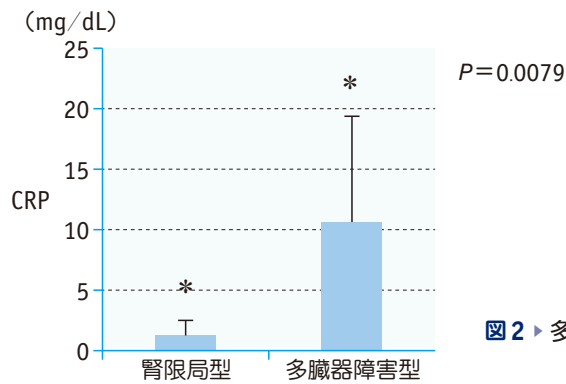


図2 ▶ 多臓器障害型と腎限局型のCRPの比較
(文献4より改変)

- 表1の3)に挙げられている項目で最も重要な項目は①ANCA測定を行うことである。
- 4) 判定の確実(b)では、①急速進行性糸球体腎炎+②間質性肺炎があり、MPO-ANCA陽性であればMPAの診断が可能で、ジェネラリストでも診断が可能である。

筆者註) わが国では、MPO-ANCA陽性=MPAと思いがちであるが、必ずしも欧米ではそうではない。欧米では、MPAであってもPR3-ANCAが陽性のこともある。逆に、MPO-ANCA陽性で、肺に結節性病変を認め、GPAと診断することもある。このような相違点は、今後検討され明確になっていくと考える。

- 表1の3)②のCRP陽性の所見は、発熱などの全身症状がある場合には、陽性高値であるが、急速進行性糸球体腎炎のみの腎限局型の場合では、図2で示すようにCRP低値か陰性のことも多い⁴⁾。
- 表1の3)③の蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇は、急速進行性糸球体腎炎であれば当然ではまるので、重複しているともいえる。健診での尿異常で発見される場合や診断以前の血清クレアチニン値が不明で、軽度の上昇の場合は一般的

に正常範囲と判断してしまう場合もあり注意を要する。

- 尿異常や腎限局性の場合には、症状が乏しく診断が困難なことも多い。
- MPO-ANCA陽性で急速進行性糸球体腎炎だけの場合、MPAの疑い例になる。最近では、腎限局型としてMPAの範疇に入れることも多くなってきている。
- 表1の3)④は胸部X線検査で、間質性肺炎があっても無症状のことがほとんどであり、軽度であれば胸部X線検査では判定が難しく、胸部CTで確認が必要である。
- 以上、この診断基準を満たせば、公費給付の手続きができるので、臨床調査個人票(図3)を提出する。患者の医療費の負担軽減が可能である。
- 図3に示す臨床調査個人票をみると、BVASの9項目に準じ取り上げられていることがわかる。
- なお、臨床調査個人票には患者が該当する重症度分類を、結節性多発動脈炎の重症度分類(表2章Q09表3)に準じ、記載しなければならない。
- 臨床調査個人票を記入するとき、記入項目をみるとMPAが結節性動脈周囲炎(perivascularitis)

図3 ▶ 顕微鏡的多発血管炎の臨床調査個人票*

* 筆者註: 結節性多発動脈炎とは分離独立しているが、実際はこのような記載となったままである。
(難病情報センター、結節性動脈周囲炎(2)顕微鏡的多発血管炎、臨床調査個人票
(http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/025_2_r.pdf)より)