

## 43 顕微鏡的多発血管炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

1994年にChapel Hillで開かれた国際会議において、これまで結節性多発動脈炎(periarteritis nodosa: PAN)と診断されていた症例のうち、中型の筋性動脈に局限した壊死性血管炎のみが結節性多発動脈炎と定義され、小血管(毛細血管、細小動・静脈)を主体とした壊死性血管炎は別の疾患群として区別された。後者は、血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられないことと抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)陽性率が高いことを特徴とし、ANCA関連血管炎症候群と定義された。このうち、肉芽腫性病変のみられないものが顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)と定義され、多発血管炎性肉芽腫症や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と区別される。男女比はほぼ1:1で、好発年齢は55~74歳と高齢者に多い。年間発症率はドイツにおける3人/百万人から英国における8.4人/百万人と報告されている。

#### 2. 原因

原因はいまだに不明である。しかし、好中球の細胞質に含まれる酵素タンパク質であるミエロペルオキシダーゼ(MPO)に対する自己抗体(MPO-ANCA)が高率に検出されることから、他の膠原病と同様に自己免疫異常が背景に存在すると考えられており、このANCAが小型血管の炎症に関わることが分かってきた。

#### 3. 症状

発熱、体重減少、易疲労などの全身症状(約70%)とともに、組織の出血や虚血・梗塞による徴候が出現する。壊死性糸球体腎炎が最も高頻度であり、尿潜血、赤血球円柱と尿蛋白が出現し、血清クレアチンが上昇する。数週間から数か月で急速に腎不全に移行することが多いので、早期診断が極めて重要である。結節性多発動脈炎に比べると高血圧は少ない(約30%)。その他高頻度に見られるのは、皮疹(約60%:紫斑、皮膚潰瘍、網状皮斑、皮下結節)、多発性単神経炎(約60%)、関節痛(約50%)、筋痛(約50%)などである。肺毛細血管炎によると考えられている間質性肺炎(約25%)や肺胞出血(約10%)を併発すると咳、労作時息切れ、頻呼吸、血痰、喀血、低酸素血症を来す。心筋病変による心不全は約18%にみられるが、消化管病変は約20%と他のANCA関連血管炎に比べて少ない。

#### 4. 治療法

- (1)可能であれば組織生検により血管炎を証明し、可及的早期に確定診断し、迅速に寛解導入療法を開始することが長期的予後を改善する上で重要である。
- (2)一旦寛解導入されたら(治療開始から3~6か月以内が多い)、副腎皮質ステロイドを維持量まで漸減する。寛解導入療法でシクロホスファミドを使用している場合には、他の免疫抑制薬(アザチオプリン、MTX)に変更する。
- (3)生命の危険を伴う最重症例には、シクロホスファミドに加えて血漿交換療法を併用する。
- (4)難治例に対する治療薬として、抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。

(5)再燃時には寛解導入療法に準じて治療を行う。

(6)細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

## 5. 予後

治療が行われないと生命に危険が及ぶ。できる限り早期に診断し、適切な寛解導入療法を行えば、大部分は寛解する。治療開始の遅れ、あるいは初期治療への反応性不良により、臓器の機能障害が残存する可能性がある。腎不全を呈する患者では血液透析が必要となる。また、再燃することがあるので、定期的に専門医の診察を受ける必要がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

9,610 人(結節性多発動脈炎との合計)

2. 発病の機構

不明(自己免疫異常の関与が示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし。)

4. 長期の療養

必要(再燃、寛解を繰り返し慢性の経過となる。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

結節性多発動脈炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 【主要項目】

#### (1)主要症候

- ①急速進行性糸球体腎炎
- ②肺出血又は間質性肺炎
- 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

#### (3)主要検査所見

- ①MPO-ANCA 陽性
- ②CRP 陽性
- ③蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇
- ④胸部 X 線所見:浸潤陰影(肺胞出血)、間質性肺炎

#### (4)診断のカテゴリー

- ①Definite
  - (a)主要症候の2項目以上を満たし、組織所見が陽性の例
  - (b)主要症候の①及び②を含め2項目以上を満たし、MPO-ANCA が陽性の例
- ②Probable
  - (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

#### (5)鑑別診断

- ①結節性多発動脈炎
- ②多発血管炎性肉芽腫症(旧称:ウエゲナー肉芽腫症)
- ③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称:アレルギー性肉芽腫性血管炎/チャージ・ストラウス症候群)
- ④川崎動脈炎
- ⑤膠原病(全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)など)
- ⑥IgA 血管炎(旧称:紫斑病血管炎)

### 【参考事項】

- (1)主要症候の出現する1~2週間前に先行感染(多くは上気道感染)を認める例が多い。
- (2)主要症候①、②は約半数例で同時に、その他の例ではいずれか一方が先行する。
- (3)多くの例で MPO-ANCA の力価は疾患活動性と平行して変動する。
- (4)治療を早期に中止すると、再発する例がある。
- (5)除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

## <重症度分類>

顕微鏡的多発血管炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

- 
- 1度 ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで1年以上病状が安定し、臓器病変及び合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者(血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい)。
- 2度 ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とし、臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。
- 
- 3度 機能不全に至る臓器病変(腎、肺、心、精神・神経、消化管など)ないし合併症(感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など)を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障を来している患者。臓器病変の程度は注1の a～h のいずれかを認める。
- 4度 臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変(腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など)ないしは合併症(重症感染症など)が認められ、免疫抑制療法を含む嚴重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注2の a～h のいずれかを認める。
- 5度 重篤な不可逆性臓器機能不全(腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など)と重篤な合併症(重症感染症、DICなど)を伴い、入院を含む嚴重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障をきたしている患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注3の a～h のいずれかを認める。
- 

注1: 以下のいずれかを認めること

- 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、 $PaO_2$ が $60\sim 70$ Torr。
- NYHA2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮あるいはST低下(0.2mV以上)の1つ以上認める。
- 血清クレアチニン値が $2.5\sim 4.9$ mg/dLの腎不全。
- 両眼の視力の和が $0.09\sim 0.2$ の視力障害。
- 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
- 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。
- 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。
- 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2: 以下のいずれかを認めること

- 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、 $PaO_2$ が $50\sim 59$ Torr。
- NYHA3度の心不全徴候を認め、胸部X線上CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着のいずれかを認める。
- 血清クレアチニン値が $5.0\sim 7.9$ mg/dLの腎不全。
- 両眼の視力の和が $0.02\sim 0.08$ の視力障害。
- 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。

- f. 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)。
- h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3: 以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、PaO<sub>2</sub>が $\leq$ 50Torr 未満。
- b. NYHA4度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める。
- c. 血清クレアチニン値が $\geq$ 8.0mg/dLの腎不全。
- d. 両眼の視力の和が $\leq$ 0.01以下の視力障害。
- e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
- f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、もしくは1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)。
- g. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。
- h. 血管炎による消化管切除術を施行。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。