

## 44 多発血管炎性肉芽腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

多発血管炎性肉芽腫症は、以前はウェゲナー肉芽腫症と称されていた疾患で、病理組織学的に(1)全身の壊死性肉芽腫性血管炎、(2)上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫性炎、(3)半月体形成腎炎を呈し、その発症機序に抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA))が関与する血管炎症候群である。元来生命予後の極めて悪い疾患であるが、発症早期に免疫抑制療法を開始すると、高率に寛解を導入できる。早期確定診断に ANCA の測定は極めて有用である。多発血管炎性肉芽腫症で認められる ANCA のサブタイプは、欧米では、ほとんどがプロテイナーゼ3に対する抗体(PR3-ANCA)であるが、わが国ではミエロペルオキシダーゼに対する抗体(MPO-ANCA)が約半数を占める。

#### 2. 原因

上気道の細菌感染をきっかけに発症することや、細菌感染により再発がみられることが多いので、スーパー抗原の関与も推定されるが、真の原因は不明である。

欧米では特定の HLA 抗原をもつ人に発症しやすいとの知見もあるが、我が国では特定の HLA 抗原との関連は見出されていない。最近、PR3-ANCA が、発症要因のひとつとして注目されている。PR3-ANCA と炎症性サイトカインの存在下に好中球が活性化され、血管壁に固着した好中球より活性酸素や蛋白分解酵素が放出されて血管炎や肉芽腫性炎症を起こすと考えられている。

#### 3. 症状

発熱、体重減少などの全身症状とともに、(1)上気道の症状:膿性鼻漏、鼻出血、鞍鼻、中耳炎、視力低下、咽喉頭潰瘍など、(2)肺症状:血痰、呼吸困難など、(3)急速進行性腎炎、(4)その他:紫斑、多発関節痛、多発性単神経炎など。

症状は通常(1)→(2)→(3)の順序で起こるとされており、(1)、(2)、(3)の全ての症状が揃っているとき全身型、いずれか二つの症状のみのとき限局型という。

#### 4. 治療法

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2013年)を参考に副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用で寛解導入治療を開始する。上気道症状の強い例には、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤を併用することもある。寛解達成後には寛解維持療法として、シクロホスファミドをアザチオプリンかメトトレキサートに変更し、低用量の副腎皮質ステロイドとの併用を行うことが望ましい。再燃した場合は、疾患活動性に応じた再寛解導入治療を行う。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。

また、上気道、肺に二次感染症を起こしやすいので、細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

## 5. 予後

我が国のコホート研究に登録された新規患者 33 名の6か月後の寛解導入率は 97%であった。一般に、副腎皮質ステロイドの副作用軽減のためには速やかな減量が必要である一方、減量速度が速すぎると再燃の頻度が高くなる。疾患活動性の指標として臨床症状、尿所見、PR3-ANCA 及び CRP などが参考となる。

進行例では免疫抑制療法の効果乏しく、腎不全により血液透析導入となったり、慢性呼吸不全に陥る場合がある。死因は敗血症や肺感染症が多い。また、全身症状の寛解後に著明な鞍鼻や視力障害を後遺症として残す例もある。

### ○ 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)

1,942 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

#### 4. 長期の療養

必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過をとる。)

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

多発血管炎性肉芽腫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

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門  
針谷正祥

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 1. 主要症状

#### (1)上気道(E)の症状

E:鼻(膿性鼻漏、出血、鞍鼻)、眼(眼痛、視力低下、眼球突出)、耳(中耳炎)、口腔・咽頭痛(潰瘍、嚙声、気道閉塞)

#### (2)肺(L)の症状

L:血痰、咳嗽、呼吸困難

#### (3)腎(K)の症状

血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧

#### (4)血管炎による症状

①全身症状:発熱(38°C以上、2週間以上)、体重減少(6か月以内に6kg以上)

②臓器症状:紫斑、多関節炎(痛)、上強膜炎、多発性単神経炎、虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)、消化管出血(吐血・下血)、胸膜炎

### 2. 主要組織所見

①E、L、Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎

②免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎

③小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

### 3. 主要検査所見

Proteinase 3-ANCA (PR3-ANCA) (蛍光抗体法でcytoplasmic pattern, C-ANCA) が高率に陽性を示す。

### 4. 診断のカテゴリー

#### (1) Definite

(a)上気道(E)、肺(L)、腎(K)のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例

(b)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の2項目以上及び、組織所見①、②、③の1項目以上を示す例

(c)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①、②、③の1項目以上及びC(PR-3) ANCA 陽性の例

#### (2) Probable

(a)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例

(b)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目及び、組織所見①、②、③の1項目を示す例

(c)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目とC(PR-3) ANCA 陽性を示す例

## 5. 参考となる検査所見

- ①白血球、CRPの上昇
- ②BUN、血清クレアチニンの上昇

## 6. 識別診断

- ①E、Lの他の原因による肉芽腫性疾患（サルコイドーシスなど）
- ②他の血管炎症候群（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャージ・ストラウス（Churg-Strauss）症候群）、結節性多発動脈炎など）

## 7. 参考事項

- ① 上気道(E)、肺(L)、腎(K)の全てが揃っている例は全身型、上気道(E)、下気道(L)のうち単数又は2つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ。
- ② 全身型はE、L、Kの順に症状が発現することが多い。
- ③ 発症後しばらくすると、E、Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。
- ④ E、Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT、MRI、シンチ検査が有用である。
- ⑤ PR3-ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。MPO-ANCA陽性を認める例もある。

<重症度分類>

○ 多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

1度	上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)および下気道(肺)のいずれか1臓器以上の症状を示すが、免疫抑制療法(ステロイド、免疫抑制薬)の維持量あるいは投薬なしに1年以上活動性の血管炎症状を認めず、寛解状態にあり、血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わず、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障のない患者。
2度	上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)及び下気道(肺)のいずれか2臓器以上の症状を示し、免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害(鞍鼻、副鼻腔炎など)及び合併症は軽微であり、介助なしで日常生活(家庭生活や社会生活)を過ごせる患者。
3度	上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)及び下気道(肺)、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症状により、非可逆的な臓器障害 <sup>※1</sup> ないし合併症を有し、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を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障を来す患者。
4度	上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)及び下気道(肺)、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症状により、生命予後に深く関与する非可逆的な臓器障害 <sup>※2</sup> ないし重篤な合併症(重症感染症など)を有し、強力な免疫抑制療法と臓器障害、合併症に対して、3か月以上の入院治療を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に一部介助を必要とする患者。
5度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害 <sup>※3</sup> と重篤な合併症(重症感染症、DIC など)を伴い、原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

※1:以下のいずれかを認めること

- a. 下気道の障害により軽度の呼吸不全( $\text{PaO}_2$  60~70Torr)を認める。
- b. 血清クレアチニン値が 2.5~4.9mg/dL 程度の腎不全。
- c. NYHA2度の心不全徴候を認める。
- d. 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。
- e. 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。
- f. 両眼の視力の和が0.09~0.2の視力障害。

※2:以下のいずれかを認めること

- a. 下気道の障害により中濃度の呼吸不全( $\text{PaO}_2$  50~59Torr)を認める。
- b. 血清クレアチニン値が 5.0~7.9mg/dL 程度の腎不全。
- c. NYHA3度の心不全徴候を認める。
- d. 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)。
- e. 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)。
- f. 両眼の視力の和が 0.02~0.08 の視力障害。

※3:以下のいずれかを認めること

- a. 下気道の障害により高度の呼吸不全( $\text{PaO}_2$  50Torr 未満)を認める。
- b. 血清クレアチニン値が 8.0mg/dL 以上の腎不全。
- c. NYHA4度の心不全徴候を認める。
- d. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。
- e. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、又は1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)。
- f. 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害。

※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。