

## 教育講演

### 5. 血管炎の最新知見

有村 義宏

**Key words** : 多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener肉芽腫症), Granulomatosis with polyangiitis (GPA), 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss症候群), Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), IgA vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura)

#### はじめに

血管炎 (vasculitis, angiitis) は系統的血管炎 (systemic vasculitis) とも呼ばれ, 大動脈から毛細血管, 細静脈, 大静脈に分布する血管自体に炎症を来す疾患の総称である。血管炎の分類に関しては, 1994 年に Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) で名称や各疾患の定義が提唱された<sup>1)</sup>。この CHCC1994 は抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) を取り入れるなど画期的な分類で, 世界中で広く用いられてきたが, 2012 年病名変更など重要な改定があった (CHCC 2012)<sup>2)</sup>。

本稿では血管炎研究の最新知見の中で, 改定された CHCC2012 の要点について述べ, さらに ANCA 関連血管炎について, 次に ANCA 測定法・治療の最新知見について言及する。

#### 1. 血管炎とは

血管は, 全身に血液を運ぶ輸送路である。ところが, 血管炎では図 1-A に示すように, 血管壁内に炎症細胞が浸潤し血管壁の変性や壊死を引き起こす。毛細血管炎では, 炎症細胞は内皮に接着し内皮を障害し血管の破綻を招く (図 1-B)。

#### 2. 血管炎分類の歴史

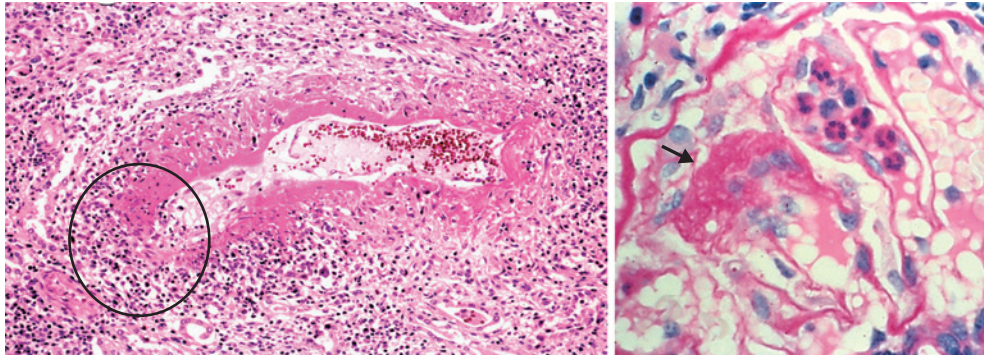
##### 1) CHCC1994 以前

図 2 に示すように, 血管炎の概念は, 1866 年の Kussmaul と Maier による結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa) の報告に始まる。1903 年, この結節性動脈周囲炎は動脈の周囲ではなく血管自体に炎症が認められることより, 結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa) と病名が変更された。さらに 1923 年, 結節性多発動脈炎は,

杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)

110<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational lecture : 5. Recent advances in vasculitis. Yoshihiro Arimura : First Department of Internal Medicine (Nephrology and Rheumatology), School of Medicine, Kyorin University, Japan.

本講演は, 平成 25 年 4 月 12 日 (金) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。



A : 小葉間動脈の血管炎  
血管壁への炎症性細胞浸潤  
血管壁の変性・壊死・断裂

B : 糸球体毛細血管炎  
血管内腔の好中球と  
毛細血管壊死 (↑)

図 1. 血管炎 (Vasculitis, Angiitis) の組織所見

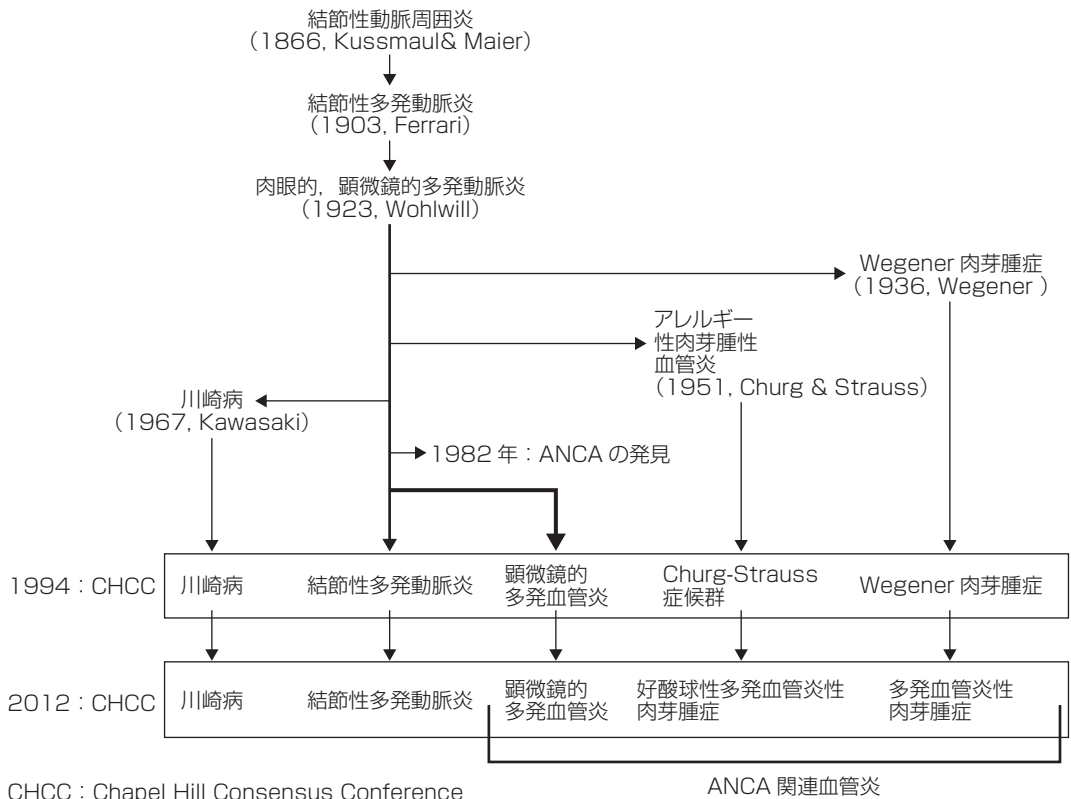


図 2. 結節性動脈周囲炎を起点とした主な中小型血管炎の疾患概念の変遷

肉眼的に確認できる血管に炎症が起きる肉眼的多発動脈炎と顕微鏡でのみ血管炎を確認できる顕微鏡的多発動脈炎に分けられた。その後、上・

下気道、腎臓などに肉芽腫性血管炎を認める疾患がWegener肉芽腫症として分離され、また喘息・好酸球増加を伴う肉芽腫性血管炎として

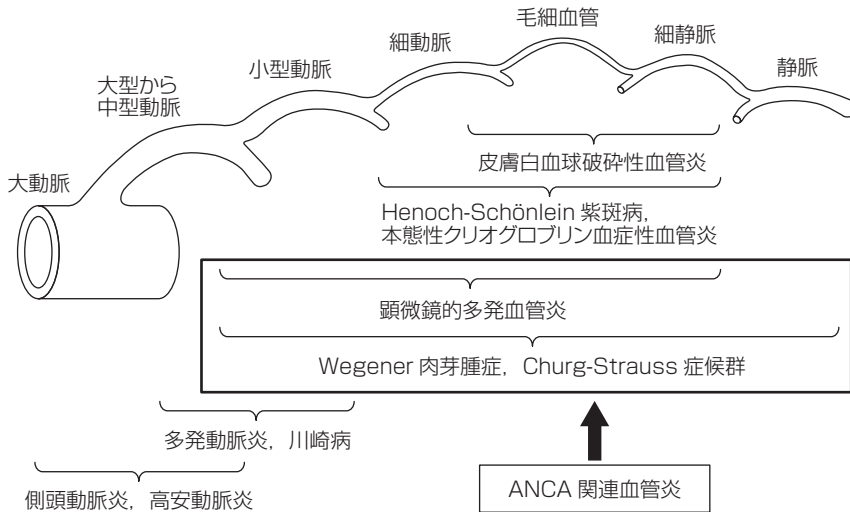


図 3. 一次性血管炎の血管径による分類

(Chapel Hill Classification Criteria : CHCC 1994) (文献 1 日本語訳)

Churg-Strauss症候群が分離独立した。一方、1967年我が国の川崎富作は小児に多く発症し、皮膚・粘膜症状とともに冠動脈炎を来す全身性血管炎を報告<sup>3)</sup>し、川崎病としてその疾患概念が確立した。

大型血管炎の概念は、1908年我が国からの報告に始まる。眼科医である高安右人は視力障害を生じた若い女性で眼底に花冠状吻合を認める症例を報告<sup>4)</sup>し、後に大動脈とその分岐を侵す疾患として高安病と呼称されるようになった。1931年米国のHortonらは側頭動脈に炎症を認める血管炎を側頭動脈炎としてまとめた。その後、側頭動脈炎は大動脈やその分岐などの動脈炎も認めること、側頭動脈を障害しない場合もあること、病理学的に巨細胞を認めることがわかり、巨細胞性動脈炎とも呼称されるようになった。

## 2) CHCC1994

図2に示すように1982年、Davies<sup>5)</sup>らにより壊死性腎炎の患者血清中にANCAが発見された。その後ANCAはWegener肉芽腫症の診断に有用なことで、血管炎の病態に関与していることが明らかになった<sup>6)</sup>。これを契機に血管炎研究は飛躍的に進展し、1994年米国ノースカロライナ州チャ

表 1. ANCA関連血管炎の3疾患の定義(CHCC 2012) (文献 2より)

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)	通常、上部と下部の気道を障害する壊死性肉芽腫性炎症で、主に小型血管から中型血管(例えば毛細血管、細静脈または細動脈、動脈そして静脈)も障害する壊死性血管炎。壊死性糸球体腎炎は非常によくみられる。
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)	好酸球に富む壊死性肉芽腫性炎症でしばしば気道、主に小型血管から中型血管を障害し、喘息と好酸球増多症を伴う。ANCAは糸球体腎炎がある時に高頻度である。
顕微鏡的多発血管炎 (MPA)	免疫沈着を全くまたはほとんど認めない壊死性血管炎。主に小型血管(すなわち毛細血管、細静脈、または細動脈)を侵す。壊死性血管炎は小型動脈や中型動脈にも認めることがある。壊死性糸球体腎炎は非常によくみられる。肺毛細血管炎もしばしば生じる。肉芽腫性炎症は生じない。

注：下線部はCHCC1994の定義に新たに追記された箇所である

ペルヒルで一次性血管炎の分類に関する国際会議が開催された(CHCC1994)<sup>1)</sup>。CHCC1994では、①血管炎に関する用語の定義、②各血管炎の定義、③血管径による血管炎の分類が行われた。また、顕微鏡的多発動脈炎は、動脈だけでなく静脈も障害されることより顕微鏡的多発血管炎という病名に変更された。この顕微鏡的多発血

Wegener's granulomatosis  
 ⇒ Granulomatosis with polyangiitis (GPA)  
 日本語病名：多発血管炎性肉芽腫症

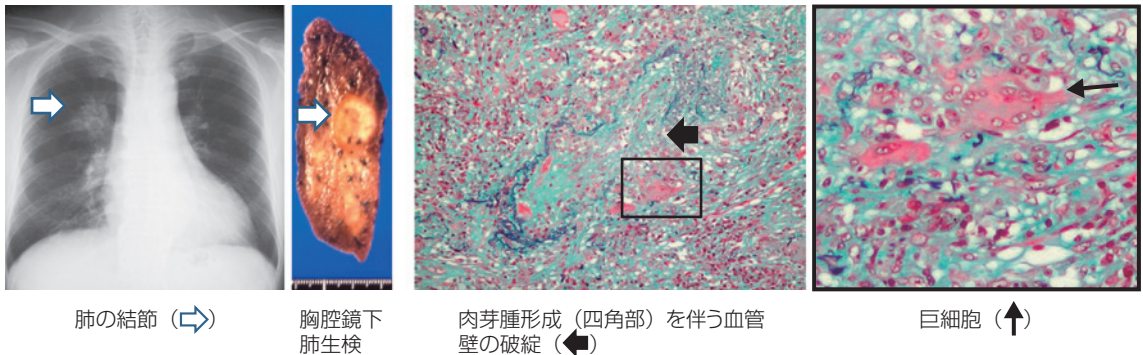


図 4. Wegener肉芽腫症の名称変更 (CHCC 2012)

CSS ⇒ Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)  
 日本語病名：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

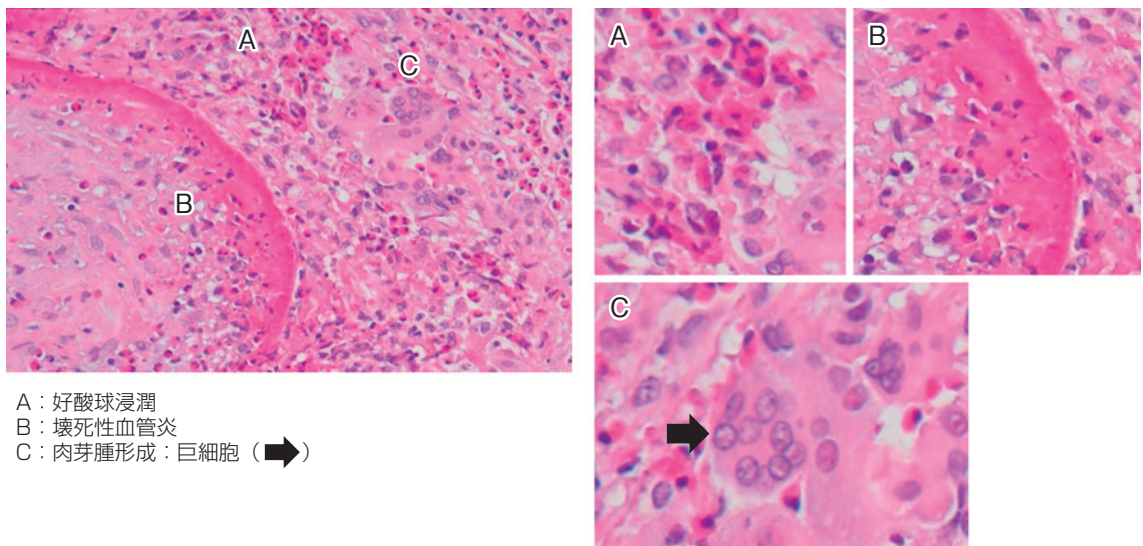


図 5. Churg-Strauss症候群の名称変更 (CHCC 2012)

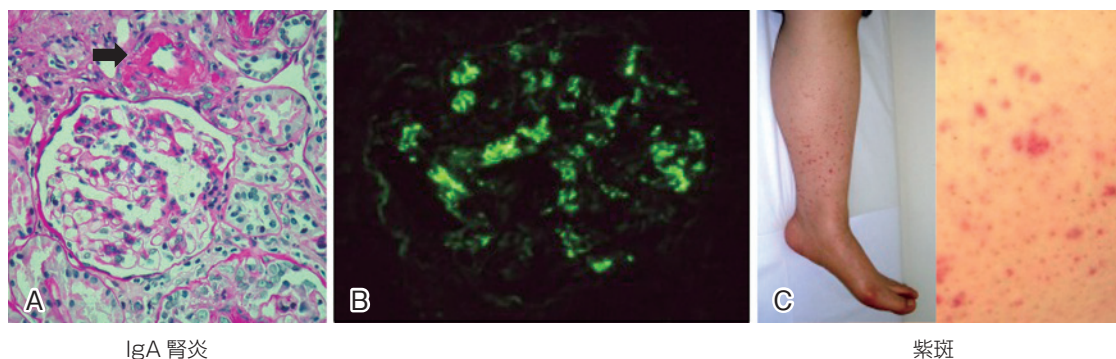
管炎は図 3, 表 1 に示すように, 毛細血管を主な障害血管とし, 中型の血管も障害しうる疾患として定義された. 一方, 多発動脈炎は細動脈以下の血管炎や糸球体腎炎を認めない ANCA 陰性の中型血管炎と定義された. また, 顕微鏡的多発血管炎, Wegener 肉芽腫症, Churg-Strauss 症候群の 3 疾患は ANCA 関連血管炎 (ANCA as-

sociated vasculitis) としてまとめられた. この CHCC1994 は世界中で最も用いられる血管炎分類となり, 基礎・臨床研究, 診療に大きな影響を与えた.

### 3) CHCC 2012

2012 年, CHCC1994 から 18 年間の医学の進歩を踏まえ血管炎に関して病名, 分類, 疾患の定

Henoch-Schönlein purpura ⇒ IgA vasculitis  
日本語病名：IgA 血管炎



IgA 腎炎

紫斑

- A：細動脈のフィブリノイド変性（↑）  
メサンギウム細胞の増加  
半月体形成性腎炎（右下の糸球体）
- B：IgA 染色（蛍光抗体法）：  
メサンギウムおよび一部糸球体  
毛細血管壁に IgA の沈着を認める
- C：紫斑（出血斑）：  
ガラス板などで圧迫しても  
退色しない紫紅色斑

図 6. Henoch-Schönlein purpura の名称変更 (CHCC 2012)

義などの改定作業が行われ 2013 年に発表された<sup>2)</sup> (CHCC 2012：欧米など 12 カ国の医師；日本からは東邦大学高橋啓先生が参加)。CHCC2012 は基本的には CHCC1994 を踏襲しているが、いくつかの重要な変更がなされた。以下に主な変更点を述べる。

①病名変更：人名を冠した病名 (eponym) について検討され、病態を適切に表す病名への変更が決定した。図 4～6 に示すように Wegener granulomatosis (WG) が Granulomatosis with polyangiitis (GPA) に、Churg-Strauss syndrome (CSS) が Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) に変更された。これにより表 1 に示すように、ANCA 関連血管炎の 3 疾患は、microscopic polyangiitis (MPA：顕微鏡的多発血管炎)、GPA、EGPA といずれも用語の最後が polyangiitis (PA) という用語でまとめられた。また、Henoch-Schönlein purpura は病態に IgA の関与が確実であることより IgA vasculitis という名称に変更された。

上記疾患の日本語病名に関して討議が重ねられ、GPA は肉芽腫症が主体の血管炎であることより多発血管炎性肉芽腫症 (図 4) に、EGPA

は好酸球浸潤をみとめる血管炎と肉芽腫であることより好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に正式に決定された (図 5) (日本医学会用語委員会)。IgA vasculitis に関しては IgA 血管炎という名称が提唱されている (図 6) (厚労省難治性血管炎調査研究班 2013)。

尚、大型血管炎のひとつである巨細胞性動脈炎は、CHCC1994 では巨細胞性動脈炎 (側頭動脈炎) と記載されていたが、CHCC2012 では側頭動脈炎の病名は削除され、巨細胞性動脈炎に統一された。

②血管径の定義：CHCC2012 では CHCC1994 で提唱された血管径の定義をわかりやすく記載してある。すなわち、大型血管を「大動脈とその主要分岐。それに対応する静脈」、中型血管を「主要臓器動脈とその主分枝」、小型血管を「臓器内動脈、細動脈、毛細血管、細静脈」と定義した。具体的には、大型血管は大動脈、頸動脈、上腕動脈、大腿動脈などを指し、中型血管は冠動脈、腎動脈、葉間動脈など臓器に向かう血管を指す。小型血管は、臓器内血管で腎臓では弓状動脈以下の径の血管が相当する。

③疾患定義の修正：疾患の定義に関して若干

表2. CHCC2012で採択された血管炎のカテゴリーと疾患（文献2より）

Large vessel vasculitis (LVV)
Takayasu arteritis (TAK)
Giant cell arteritis (GCA)
Medium vessel vasculitis (MVV)
Polyarteritis nodosa (PAN)
Kawasaki disease (KD)
Small vessel vasculitis (SVV)
Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)
Microscopic polyangiitis (MPA)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)
Immune complex SVV
Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)
Variable vessel vasculitis (VVV)
Behçet's disease (BD)
Cogan's syndrome (CS)
Single-organ vasculitis (SOV)
Cutaneous leukocytoclastic angiitis
Cutaneous arteritis
Primary central nervous system vasculitis
Isolated aortitis
Others
Vasculitis associated with systemic disease
Lupus vasculitis
Rheumatoid vasculitis
Sarcoid vasculitis
Others
Vasculitis associated with probable etiology
Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis
Hepatitis B virus-associated vasculitis
Syphilis-associated aortitis
Drug-associated immune complex vasculitis
Drug-associated ANCA-associated vasculitis
Cancer-associated vasculitis
Others

の追記が行われた。表1にANCA関連血管の3疾患の定義（CHCC2012）を記した。

④小型血管炎に2疾患が追加（表2）：新たに anti-glomerular basement disease (anti-GBM

disease：抗糸球体基底膜病，抗GBM病）が追加された。本疾患は「糸球体毛細血管または肺毛細血管，もしくは双方を障害し，抗GBM抗体のGBMへの沈着を伴う血管炎である。肺では肺出血を腎では壊死性半月体形成性腎炎を引き起こす」と定義された。つまり，抗GBM病は，従来用いられてきた肺と腎の双方を障害する典型的なGoodpasture症候群と腎限局型（抗GBM抗体腎炎），肺限局型の3つを合わせた概念である。これにより，Goodpasture症候群という人名を冠した病名はなくなった。

また，Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)が追加された。本疾患は，「小型血管（毛細血管，細静脈，細動脈など）を障害し蕁麻疹と低補体血症を来す血管炎で，抗C1q抗体，糸球体腎炎，関節炎，閉塞性肺疾患，炎症性眼病変を伴うことが多い」と定義されている。従来より我が国では低補体性蕁麻疹様血管炎と呼称されている。

⑤小型血管炎を2つのカテゴリーに分類（表2，図7）：小型血管炎は病変局所の免疫グロブリン沈着量により，ANCA関連血管炎（原文ではANCA associated small vessel vasculitis：ANCA関連小型血管炎）と免疫複合体全身性小型血管炎の2つに分類。ANCA関連血管炎には，MPA，GPA，EGPAの3疾患があり，免疫複合体全身性小型血管炎には，抗GBM病，クリオグロブリン血症性血管炎，IgA血管炎，低補体性蕁麻疹様血管炎が属している。抗GBM病は，免疫複合体全身性小型血管炎に含めるか別のカテゴリーに含めるかの論議の結果，抗GBM病は病変局所で免疫複合体 (in situ immune complex) を形成すること，免疫グロブリン沈着が多いことより，免疫複合体全身性小型血管炎に含められた<sup>7)</sup>。

⑥カテゴリーと疾患の追加：CHCC1994では，一次性血管炎のみを取り上げ，3つのカテゴリー（大型血管炎，中型血管炎，小型血管炎），10疾患であったが，CHCC2012では，表2に示す

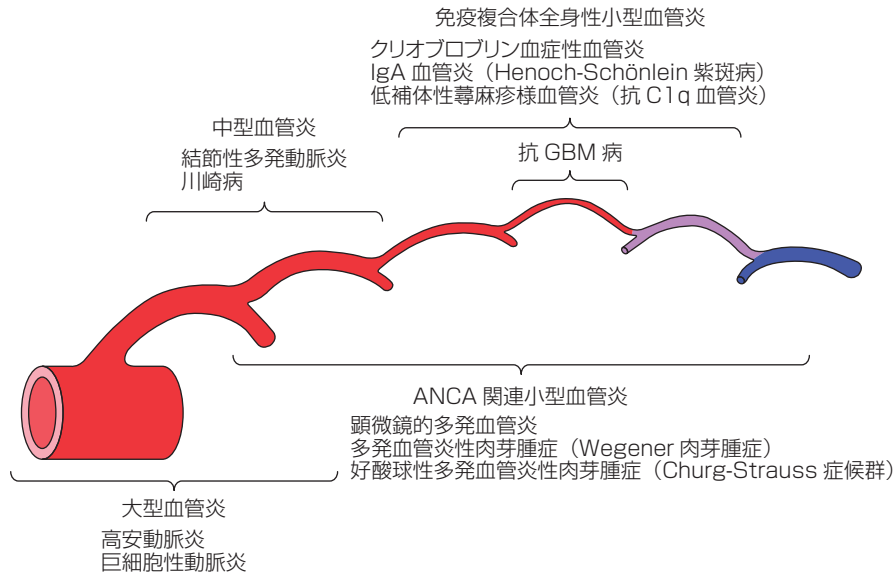


図 7. 一次性血管炎の血管径による分類

(Chapell Hill Classification Criteria : CHCC 2012) (文献 2 日本語訳)

ように7つのカテゴリー、26疾患となった。追加されたカテゴリーは、多彩な血管を侵す血管炎(variable vessel vasculitis : VVV), 単一臓器血管炎(single organ vasculitis : SOV), 全身疾患に関連した血管炎 (vasculitis associated with systemic disease), ほぼ病因が明らかな血管炎 (vasculitis associated with probable etiology) の4つである。VVVには、Behçet病(BD), Cogan症候群の2疾患がある。SOVは単一臓器に限局した血管炎(皮膚, 中枢神経, 大動脈など)で、ANCA陽性腎炎など全身血管炎の1臓器症状と推定される場合は除外される。また、SOVと診断されても経過中に全身血管炎に移行した場合には他のカテゴリーに再分類される。なお、皮膚白血球破碎性血管炎はCHCC1994ではSSVに含まれていたがCHCC2012ではSOVの中の疾患となっている。

### 3. ANCA測定法の最新知見

1) 測定試薬の変更：2012年12月よりわが国の多くの施設で、ANCA測定法が酵素抗体法

(ELISA)から、化学発光酵素免疫法(CLEIA), 蛍光酵素免疫測定(FEIA)法に変更された。各試薬間で測定値の相関性は高いが信頼できる互換式はない。稀に、これまでの試薬で陰性例が測定法の変更により陽性になることがある。この際は、1回のANCA測定値だけでなく、臨床所見、ANCA値の推移をみて疾患活動性を的確に判定する必要がある。寛解時期にANCA値が徐々に増加傾向にある時は再燃のリスクが高いと考えられる<sup>8)</sup>。

2) CaptureELISA：現在GPAの診断や疾患活動性の判定に一般的に用いられているプロテイナーゼ (proteinase) 3に対するANCA (PR3-ANCA) 試薬は、再燃にも関わらずANCA上昇を的確にとらえられないことがある。この理由として再燃時は初発時に比べて抗原エピトープの拡大(epitope spreading)が起こるためと考えられている<sup>9)</sup>。Capture ELISAは、epitope spreadingに対応して再燃時のANCA値上昇を鋭敏にとらえることができると報告されている<sup>10)</sup>。

#### 4. ANCA関連血管炎に対する新規治療

1) 大量γグロブリン静注療法：2010年1月、副腎皮質ステロイド薬が効果不十分なEGPAの神経障害に対して大量ガンマグロブリン静注療法(通常1日にスルホ化人免疫グロブリンG400mg(8ml)/kg体重を5日間点滴静注)が保険適用となった。本治療法は、急性期の神経障害だけでなく、寛解期に持続する末梢神経障害にも一定の有効性が認められる<sup>11)</sup>。また、MPO-ANCA関連血管炎のRPGNに対する有効性も報告されている<sup>12)</sup>。

2) リツキシマブ治療(キメラ型抗ヒトCD20抗体)：B細胞リンパ腫の治療に用いられているリツキシマブが、2013年6月にGPA及びMPAの治療にも保険適用となった(通常成人では、リツキシマブ1回量375mg/m<sup>2</sup>を1週間間隔で4回点滴静注する)。リツキシマブ治療は、欧米、および我が国でも、既存治療(副腎皮質ステロイド薬やCY)による寛解導入が困難な場合、再発を繰り返す場合、又はCYの使用禁忌の症例に対する治療薬として位置付けられている。

リツキサンの治療は、欧米の2つの大規模な多施設共同前向き試験(RAVE: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, RITXVAS: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis.)でシクロホスファミドと同等の有効性、副作用を持つと報告されている(RAVE試験: 完全寛解率: リツキシマブ投与群64%, シクロホスファミド投与群53%, グレード3以上の感染症: 両群ともに7%, RITXVAS試験: 治療開始後1年での寛解率: リツキシマブ投与群76%, シクロホスファミド投与群82%, グレード3以上の感染症: 両群ともに18%)<sup>13,14)</sup>。我が国の前向き試験(RiCRAV試験<sup>15)</sup>)でも有効性ととも有害事象として、日和見感染による死亡例や悪性腫瘍発症が報告されている(対象7例のう

ち5例で短期的有効性を認めた。しかし長期的には1例が感染症で死亡し4例は再燃)。これらを考慮し、2013年に「抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対するリツキシマブ治療に関するステートメント(共同作成: 厚労省難治性血管炎調査研究班, 厚労省進行性腎障害調査研究班, 日本リウマチ学会, 日本腎臓学会: [http://www.ryumachi-jp.com/info/130708\\_rituximab\\_state.pdf](http://www.ryumachi-jp.com/info/130708_rituximab_state.pdf))がだされた。本療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設においてANCA関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで本剤の使用が適切と判断される症例においてのみ行うことが望ましい。

#### おわりに

血管炎の臨床研究、診療の進歩は目覚ましい。新しい概念や検査法、治療法をとりいれ日常診療に生かすためにも、血管炎診療の基本である出血所見(紫斑、結膜充血、顕微鏡的血尿など)や虚血所見(失神、視力障害、間欠跛行、血管雑音など)、炎症所見(発熱、CRP上昇など)に関する病歴聴取・身体所見の丁寧な診察は重要である。

著者のCOI(conflicts of interest)開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

#### 文 献

- 1) Jennette JC, et al: Nomenclature of systemic vasculitides, proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192, 1994.
- 2) Jennette JC, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 (1): 1-11, 2013.
- 3) 川崎富作: 指趾の特異的膜様落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群—自験例50例の臨床的観察。アレルギー 16: 178-222, 1967.
- 4) 高安右人: 奇異なる網膜中心血管の変化の一例。十全会雑誌 50: 1-4, 1908.
- 5) Davies DJ, et al: Segmental necrotizing glomerulonephritis with anti-neutrophil antibody. Possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 285: 606, 1982.



- 6) Van der Woude FJ, et al: Autoantibodies to neutrophils and monocytes: A new tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* ii: 425-429, 1985.
- 7) 勝岡憲生, 他: 血管炎の新しい分類と名称. *最新医学* 68: 170-179, 2013.
- 8) 有村義宏, 他: ANCA関連血管炎とRPGN. *日本腎臓学会誌* 51 (2): 88-93, 2009.
- 9) Rarok AA, et al: Diversity of PR3-ANCA epitope specificity in Wegener's granulomatosis. Analysis using the biosensor technology. *J Intern Med* 251 (2): 129-135, 2002.
- 10) Gisslén K, et al: Relationship between anti-neutrophil cytoplasmic antibody determined with conventional binding and the capture assay, and long-term clinical course in vasculitis. *J Intern Med* 251 (2): 129-135, 2002.
- 11) 松田朝子, 他: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss症候群) 寛解期の末梢神経障害に対する大量γグロブリン療法の有効性. *日本臨床免疫学会誌* 36 (4): 217-225, 2013.
- 12) Ito-Ihara T, et al: Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 102 (1): 35-42, 2006.
- 13) Stone JH, et al: RAVE-ITN Research Group: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363 (3): 221-232, 2010.
- 14) Jones RB, et al: European Vasculitis Study Group: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363 (3): 211-220, 2010.
- 15) 尾崎承一, 他: 難治性疾患に対する新たな治療法. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン. 厚労省難治性疾患克服事業発行, 2011, 73-86. <http://minds4.jcqh.or.jp/min ds/ANCA/anca.pdf>.