

表1 ▶ 膠原病患者のreview of system

症状	鑑別疾患
安静時に増悪する関節痛, 30分以上の朝のこわばり	関節炎, 関節周囲炎を意味する。多くの膠原病疾患を含む。
日光過敏	SLE
皮膚症状	RA (リウマトイド結節), SLE (蝶形紅斑, 凍瘡様紅斑, 潰瘍), 全身性強皮症 (皮膚硬化, 指先潰瘍), PM/DM (ヘリオトロープ疹, ゴットロン徴候, 鞭打ち様紅斑, 機械工の手), ペーチェット病 (座瘡様皮疹, 結節性紅斑), 浸潤を触れる紫斑 (血管炎), 網状皮斑 (結節性多発動脈炎, 抗リン脂質抗体症候群), 皮膚潰瘍 (結節性多発動脈炎)
眼症状	ぶどう膜炎: 強直性脊椎炎, ペーチェット病, シェーグレン症候群 強膜炎: ANCA 関連血管炎
レイノー現象	全身性強皮症, SLE, MCTD, シェーグレン症候群, PM/DM
副鼻腔炎, 中耳炎	GPA, EGPA
sicca (ドライアイ, 唾液分泌低下)	シェーグレン症候群
口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍	ペーチェット病 (有痛性), SLE (無痛性)
筋症状 (筋肉痛, 筋力低下)	PM/DM
多発性単神経炎症状 例: 左の drop foot (腓骨神経麻痺) と 右の drop hand (橈骨神経麻痺など)	ANCA 関連血管炎 (MPA, GPA, EGPA など)

RA: rheumatoid arthritis (関節リウマチ)

PM: polymyositis (多発性筋炎) / DM: dermatomyositis (皮膚筋炎)

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody (抗好中球細胞質抗体)

GPA: granulomatosis with polyangiitis (多発血管炎性肉芽腫症)

EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)

MPA: microscopic polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎)

● 網状皮斑

- → 酸素飽和度の低い血液により静脈が拡張することによって生じます(図9)。
- → 病態として低酸素血症、動脈流入の低下、静脈流出の低下が考えられます。
- → 膠原病および類縁疾患では抗リン脂質抗体症候群、クリオグロブリン血症、全身性血管炎、SLE、皮膚筋炎、シェーグレン症候群などで認めます。
- → その他の原因疾患としては真性多血症、パルボウイルスB19感染症、コレステロール塞栓、敗血症性塞栓、カルシフィラキシスなどがあります。

● 触知性紫斑

- → 浸潤を触れる紫斑で下腿に好発します(図10)。
- → 小血管炎であることが多く、膠原病および類縁疾患ではIgA血管炎(旧名称：ヘノッフ・シェーンライン紫斑病)、蕁麻疹様血管炎、ANCA関連血管炎、膠原病による二次性血管炎(SLE、シェーグレン症候群、関節リウマチ)、パーチェット病で認めます。
- → その他の原因疾患としては、感染性血管炎(感染性心内膜炎)、薬剤性血管炎、腫瘍随伴性血管炎で認めます。



図9 ▶ 網状皮斑



図10 ▶ 触知性紫斑

●→ 不明熱の原因になりやすい理由は？

① 自己抗体が陰性 (図1^{4,5)})

- SLEを除いて、不明熱になりやすい疾患のほとんどは自己抗体が陰性です。小血管炎であっても、ANCA陰性の場合には診断に遅れが出ます。
- 成人Still病は強く疑っても、症状、検査所見が非特異的なため、悪性リンパ腫や感染症などを慎重に除外する必要があるため、結果的に不明熱の定義を満たします。

② 非特異的な症状のみ

- 中血管、大血管に局限する血管炎は、発熱や倦怠感など非特異的な症状しかないことがあります。このカテゴリーの不明熱をみたら、若者では高安動脈炎、中年では結節性多発動脈炎、高齢者では巨細胞性動脈炎を積極的に診断しに行きます。

③ 発熱が周期性

- 発熱が周期性だと短期的には自然寛解するため、精査が進みにくくなります。
- 自己炎症性疾患の中の家族性地中海熱をはじめとした周期性発熱疾患は、稀とは言われていますが正確な疫学はわかっていません。診断するための知識を身につけておく



図 1 ▶ 自己炎症と自己免疫

自然免疫系が関わる自己炎症性疾患の性格が強い疾患は、自己抗体陰性の場合が多く、不明熱になりやすい。採血でわからない膠原病は多い。

[McGonagle D, et al: PLoS Med 3 (8) : e297, 2006より一部改変] (文献5より引用)

● → どんなときにオーダーする？

- → 血管炎の中でも、紫斑や血尿などの小～中血管炎を疑う臨床症状や検査所見があり、AAVを疑った場合にオーダーします。AAVには、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)が含まれます。

● → AAV診断におけるANCAの有用性は？

- → PR3-ANCAの陽性率はGPAの50～90%、MPO-ANCAの陽性率はGPAの10～20%、MPAの70%、EGPAの40～50%です。すべてのAAVでANCAが陽性となるわけではないので、スクリーニング検査としては十分ではありません。
- → 耳・鼻・咽頭限局型のGPAではANCAの陽性率は低く、限局性壊死性半月体形成性糸球体腎炎では高いと報告されています¹⁾。
- → 結節性多発動脈炎では、ANCA陰性が診断根拠の1つとして有用です。

表5 ▶ ANCA陽性となる関連疾患と陽性率

	疾患	陽性率 (%)
PR3-ANCA	多発血管炎性肉芽腫症	50~90
	顕微鏡的多発血管炎	20~40
	壊死性半月体形成性糸球体腎炎	20~40
MPO-ANCA	多発血管炎性肉芽腫症	10~20
	顕微鏡的多発血管炎	50
	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	35
非典型的ANCA	嚢胞性線維症	80
	炎症性腸疾患	
	潰瘍性大腸炎	60~80
	Crohn病	10~27
	関節リウマチ	16~52
	薬剤性血管炎 〔プロピルチオウラシル, メチマゾール (チアマゾール), ヒドララジン, ミノサイクリンなど〕	

(文献2より改変)

ワンランク上の
「お宝」ワザ!

薬剤性AAVでは、高率にMPO-ANCAが陽性になります。特に甲状腺機能亢進症に対するプロピルチオウラシル治療中には、血管炎の有無にかかわらず、30%程度陽性となります。糸球体腎炎などの血管炎症状をきたし、薬剤性AAVを疑った場合は、p-ANCAを測定することで、薬剤性AAVの可能性が強く示唆されます。

- わが国の血管炎の患者数は増加しており，中でも ANCA 関連血管炎は高齢者に突然発症して生命を脅かす重大な疾患です。わが国では特に顕微鏡的多発血管炎の患者数が増加しているとされており，血管炎はかかりつけ医が日常診療の中で遭遇する可能性が高い疾患です。
- 本項では，高齢者に多い血管炎を中心に，いかに早期発見するか，他の疾患と鑑別するかに焦点を当てて述べます。

4

高齢者で特に注意すべき血管炎はMPAとTA！

□→ MPAとTAは高齢者に発症頻度が高く、時に重篤な合併症を呈する血管炎です。

●→ MPA

□→ MPAはANCA関連血管炎の中でも、わが国の高齢者に多い疾患です。しばしばRPGNを合併して急速に腎機能が低下したり、IPや肺泡出血を合併して急性呼吸不全を合併します。

□→ 今まで健康で「医者いらず」であった方や、安定した高血圧や糖尿病などで定期的に通院している方に突然MPAが発症することが多くあります。そのため、今まで病態が安定していた方で原因のよくわからない発熱や倦怠感が出現した場合にはMPAを考える必要があります。

□→ MPAは非特異的症状で発症することが多く血管炎の診断が遅れがちですが、RPGNやIPといった重篤な臓器障害を高率に合併します。高齢者が原因のよくわからない発熱や炎症反応高値で来院した場合には必ずMPAを念頭に置くことが重要です。

表1 ▶ CHCC2012で採択された主な血管炎の名称と定義

名称	欧文
分類:大型血管炎	large vessel vasculitis:LVV
高安動脈炎 2章Q06	Takayasu's arteritis:TA
巨細胞性動脈炎 2章Q07	giant cell arteritis:GCA
分類:中型血管炎	medium vessel vasculitis:MVV
結節性多発動脈炎 2章Q09	polyarteritis nodosa: PAN
川崎病 2章Q08	Kawasaki's disease:KD
分類:小型血管炎	small vessel vasculitis:SVV
ANCA関連血管炎	ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) -associated vasculitis:AAV
顕微鏡的多発血管炎 3章	microscopic polyangiitis:MPA
多発血管炎性肉芽腫症 2章Q10	granulomatosis with polyangiitis:GPA
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 2章Q12	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis:EGPA
免疫複合体性小型血管炎	immune complex SVV
抗GBM病	anti-GBM disease
クリオグロブリン血症性血管炎	cryoglobulinemic vasculitis:CV
IgA血管炎 2章Q13	IgA vasculitis:IgAV
低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗C1q血管炎)	hypocomplementemic urticarial vasculitis:HUV, anti-C1q vasculitis
分類:単一臓器の血管炎	single organ vasculitis:SOV
皮膚白血球破砕性血管炎 2章Q14	cutaneous leukocytoclastic angiitis:CLA
皮膚動脈炎 2章Q14	cutaneous arteritis

別名称・旧名称	定義
別名称:大動脈炎症候群 (aortitis syndrome) 別名称:側頭動脈炎 (temporal arteritis:TA)	大型動脈は、大動脈とその主要成分である。他の血管炎よりも大型動脈が侵襲されることの多い血管炎。あらゆるサイズの動脈も影響を受けうる。
別名称: 結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa:PN)	主要な内臓動脈とその分枝である中動脈が主に侵襲される血管炎。どのようなサイズの動脈も影響を受けうる。炎症性動脈瘤および狭窄がよく起こる。
	実質内の小動脈, 細動脈, 毛細血管, および細静脈などの小血管を主に侵襲する血管炎。中動脈および静脈が侵襲される場合もある。
旧名称:ウェゲナー肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis:WG) 旧名称:チャーグ・ストラウス症候群 (Churg-Strauss syndrome:CSS)	免疫沈着がまったくないかほとんどみられない壊死性血管炎。主に小血管(すなわち毛細血管, 細静脈, 細動脈, および小動脈)が侵襲される。ミエロペルオキシダーゼ(MPO)特異性ANCAまたはプロテイナーゼ3(PR3)特異性ANCAと関連している。すべての患者でANCAが認められるわけではない。MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA-陰性など, ANCA反応性を示す接頭語が追記される。
旧名称:グッドパスチャー症候群 (Goodpasture's syndrome) 旧名称:ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 (Henoch-Schönlein purpura:HSP)	主に小血管(たとえば, 毛細血管, 細静脈, 細動脈, および小動脈)の血管壁に免疫グロブリンや補体成分が中等度から高度に沈着する血管炎。糸球体腎炎が高頻度に見られる。
別名称:皮膚限局型結節性動脈炎	単一の臓器に生じるあらゆるサイズの動脈および静脈の炎症。病名のある臓器および血管のタイプが名称に含まれる。

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「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)

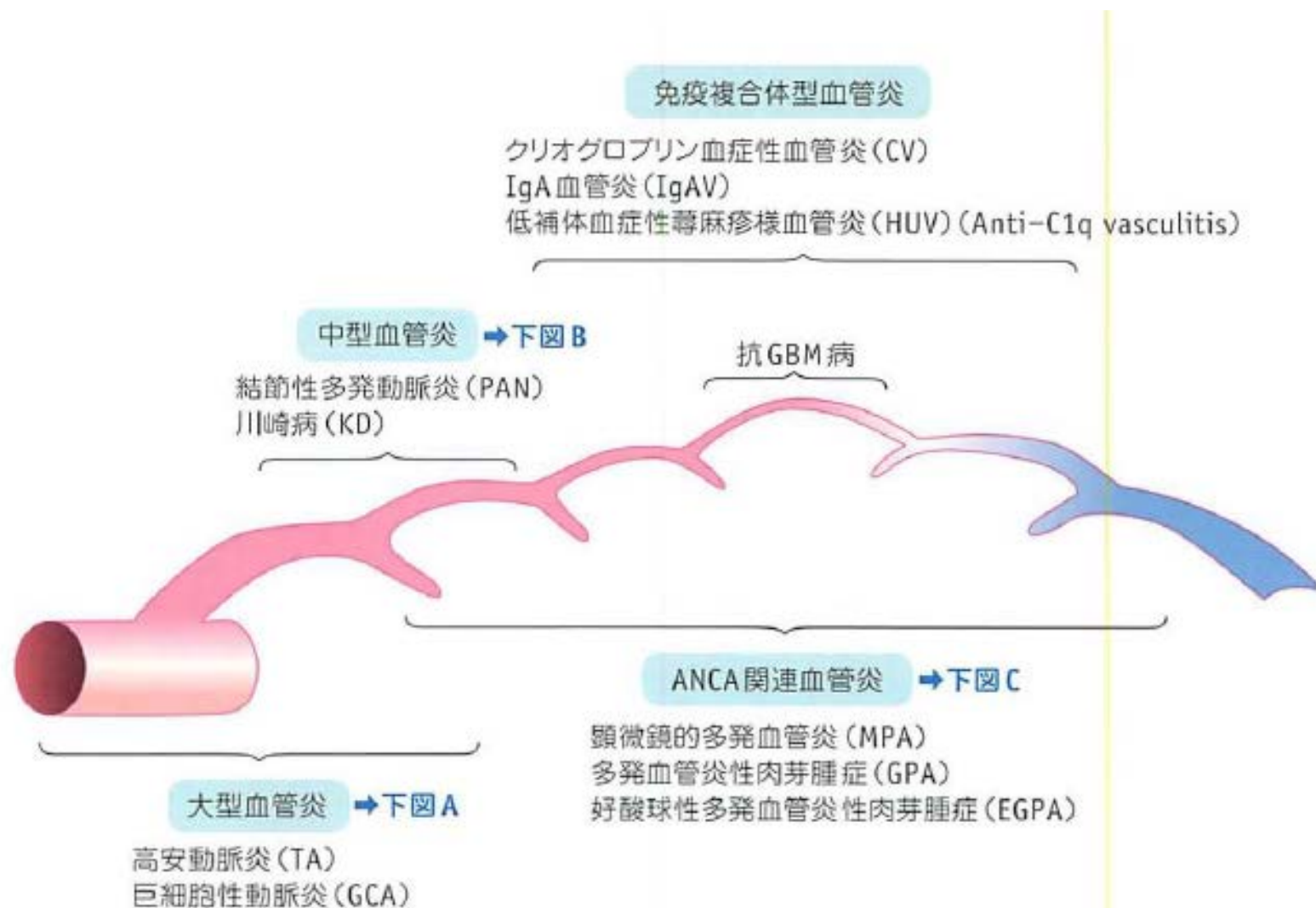
※2 MPA: microscopic polyangiitis (顕微鏡的多発血管炎)

※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)

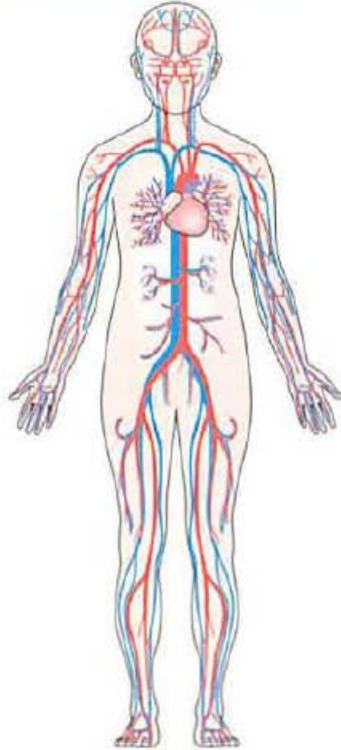
表2 ▶ 血管炎症候群に含まれる疾患 (CHCC2012)

	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) ■● (※3章)	小型
多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis；GPA) ■●▲ (※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) (※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) (※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) (※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) ●▲ (※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) (※2章Q14)	小型
動脈瘤の形成	
川崎病 (Kawasaki's disease) ● (※2章Q08)	中型
結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa；PAN) ●▲ (※2章Q09) →別名称：結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa；PN)	中型
<p>■：ANCA関連血管炎</p> <p>●：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)。</p> <p>▲：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)。</p>	



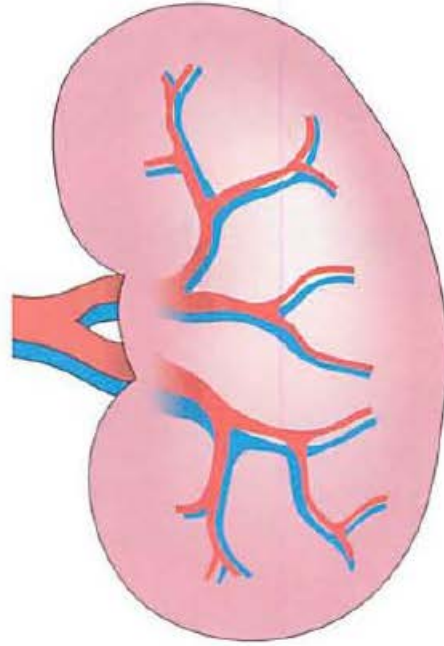
- 侵襲される動脈にはかなりの重複があり、10血管疾患が3つの主要な血管炎カテゴリーに分類されている。どのサイズの動脈に対しても影響を及ぼしうることに留意する。
- 図の左から右に向かって、大動脈、大型動脈、中動脈/細動脈、毛細血管、細静脈、静脈を示す。

A. 大型血管炎



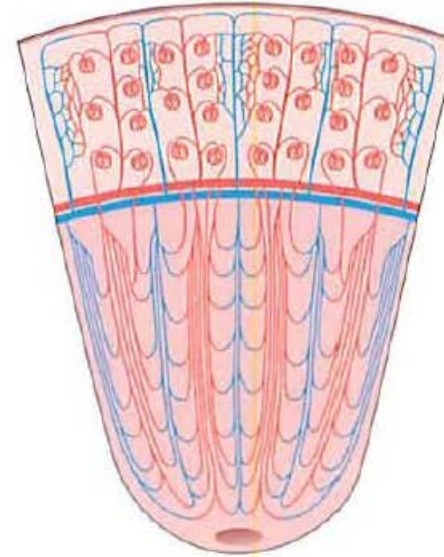
高安動脈炎
巨細胞性動脈炎

B. 中型血管炎



結節性多発動脈炎
川崎病

C. 小型血管炎



ANCA 関連血管炎
• 顕微鏡的多発血管炎
• 多発血管炎性肉芽腫症
• 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

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)

表3-1▶ ACRのEGPA分類基準

基準項目	定義
1. 喘息	喘息あるいは呼気時にみられるびまん性の高音のラ音の既往
2. 好酸球増多症	白血球分画における好酸球増加> 10%
3. 単神経障害あるいは多発性神経炎	全身性血管炎に起因する単神経障害, 多発性単神経障害あるいは多発神経障害(すなわちグローブ/ストッキング状分布)
4. 肺浸潤	全身性血管炎に起因する移動性あるいは一過性の肺浸潤影を示すX線像(固定性浸潤は含まない)
5. 副鼻腔異常	急性あるいは慢性副鼻腔痛または圧痛の既往, あるいは副鼻腔のX線像にみられる混濁化所見
6. 血管外組織への好酸球浸潤	動脈, 細動脈あるいは細静脈の生検において血管外組織への好酸球浸潤を認める
分類上, 上記の6項目中少なくとも4項目以上が認められる場合, EGPAと判定する。項目の種類を問わず4項目以上認めれば, 感度85.0%, 特異度99.7%である。	

(文献4より引用)

表3-2 ▶ LanhamのEGPA (CSS) 分類基準

1. 喘息
2. 好中球増加 ($> 1.5 \times 10^9/L$)
3. 血管炎に起因する2臓器以上の臓器障害

分類上、左記の基準項目3項目をすべて満たす場合、EGPAと判定する。

(文献5より引用)

表4-1 ▶ ACRのGPA 分類基準

基準項目	定義
1. 鼻あるいは口腔内炎症	有痛性あるいは無痛性口腔内潰瘍, または化膿性あるいは血性鼻汁の発現
2. 胸部X線における異常陰影	結節, 固定性浸潤, あるいは空洞の存在を示す胸部X線像
3. 尿沈渣	尿沈渣において顕微鏡的血尿 ($> 赤血球 5 個 / 高倍率 1 視野$) あるいは赤血球円柱を認める
4. 生検における肉芽腫の証明	動脈壁内, 血管周囲または血管外領域 (動脈または小動脈) に肉芽腫を認める
分類上、上記の4項目中少なくとも2項目以上が認められる場合、GPAと判定する。項目の種類を問わず2項目以上認めれば、感度88.2%、特異度92.0%である。	

(文献4より引用)

表4-2▶ CHCC1994によるGPAの定義

疾患名	定義
GPA	1. 気道における肉芽腫性炎症所見 2. 小・中型血管の壊死性血管炎(壊死性糸球体腎炎がよくみられる)

(文献2より改変)

表4-3▶ GPA(上・下気道の肉芽腫性炎症)の代用マーカー

1. 胸部X線検査で1カ月を超えて存在する固定性肺浸潤, 結節あるいは空洞(感染症や悪性腫瘍が除外されること)
2. 気管支狭窄
3. 1カ月を超える血清鼻汁と鼻垢, あるいは鼻の潰瘍
4. 3カ月を超える慢性副鼻腔炎, 中耳炎あるいは乳様突起炎
5. 眼窩後部の腫瘤あるいは炎症(偽腫瘍)
6. 声門下狭窄
7. 鞍鼻または破壊性副鼻腔疾患

(文献3より改変)

- 今後、日本の人口推移は図5で示すように、2050年までは65歳以上の高齢者は増え続ける。腎障害に関していえば、透析導入1年前にはこのMPAによる血管炎・腎炎は起こっていない。このことからわかるように、中高年齢者の増加は、この年齢層が好発年齢である新たに起こる血管炎・腎炎も増加することが推測される。
- どのような腎障害も症状に乏しく、MPAも非特異的炎症症状を伴わない場合はみつけることは難しい。発見のきっかけは尿検査と血清クレアチニン上昇のみである。何らかのきっかけで尿検査、血液生化学検査を行わなければ発見できない。
- 一方、血管炎で同時に全身の血管が傷害されることも多く、非特異的炎症反応として発熱(不明熱)、腹痛、頭痛、あるいは体重減少、食欲不振などの症状・兆候があっても、血管炎兆候の裏にある潜在的な腎障害はマスクされることが多く、発見が遅れてきた。このように、日常診療で患者が訴えてくる症状の中に、血管炎兆候が潜んでいる。

- ANCA値は診断のマーカーとして重要である。ANCA関連血管炎の診断においては、MPO-ANCA, PR3-ANCAが陰性でもp-ANCA, c-ANCAが陽性である
ことがあり、EIA法と間接蛍光抗体法の両方を測定することが推奨されている。

3 血管炎の検査キットは？

- ANCA測定法には、p-ANCA、c-ANCAを同定できる間接蛍光抗体法とMPO-ANCA、PR3-ANCAを同定し定量化することができる酵素免疫測定法(EIA)がある。EIAには酵素結合免疫吸着法(enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA)や蛍光酵素免疫測定法(fluorescence enzyme immunoassay; FEIA)が

あり、さらに最近では化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme immunoassay; CLEIA)によるANCA測定が体外診断薬として承認されている。

- 歴史的にみて、わが国におけるANCAの測定は、1993年にELISAによるPR3-ANCA測定、1997年に間接蛍光抗体法によるANCA測定、1998年にELISAによるMPO-ANCA測定の順で保険収載され、ELISAによる測定が多用されてきた^{5, 6)}。近年はELISAからFEIAやCLEIAに移行する施設が増えている(図3)⁷⁾。

従来のバイオマーカー測定の問題点

▶ 難治性血管炎診断のバイオマーカーであるMPO-ANCA、PR3-ANCA、抗GBM抗体は、検査機関に測定を依頼しており、結果が医師の元に届くまで数日を要するのが現状である。さらに検査機関での測定コストも高額であることが、「血管炎を疑い早期に診断する」ことの障害となっている。

新しい測定キットANCA-Fast™の特徴

▶ 上記のようなバイオマーカー測定のコストや時間的な問題を克服するために、ANCA-Fast™キットが開発された(図1)。15分以内の短時間で、診療しながら血管炎の診断結果を得ることができる。

▶ 以下にその特徴をまとめた。

- 15分以内の短時間で、その場で結果を判定することができる。
- 4抗原(MPO, PR3, GBM, モエシン)を組換えタンパクにより大量生産し、4種類の抗体を同時に測定できる。
- 高精度タンパクプリント技術により0.1mm幅のライン状に固定し可視化判定することが容易となった。
- 抗原のうち、モエシン*の抗体はA-CLIP研究所(下記)が独自に発見・開発している(特許出願中)。

*:モエシンは血管内皮細胞に多く発現するタンパク質で、細胞骨格を支えるタンパク質と考えられている。モエシンに対する自己抗体も血管炎のバイオマーカーとなっている¹⁾。

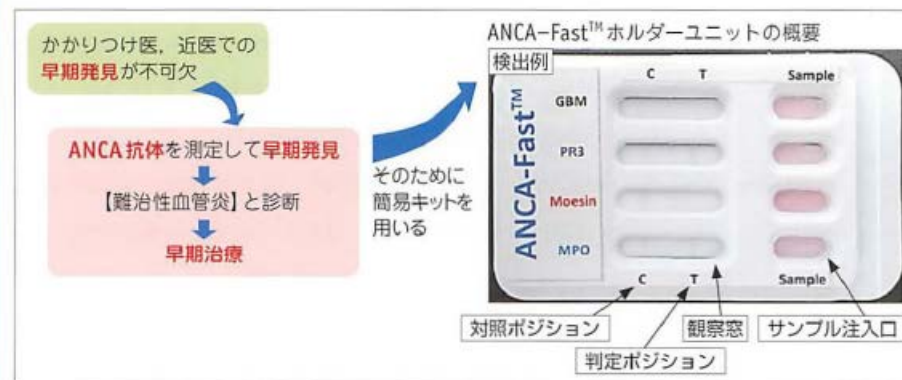


図1 ▶ 難治性血管炎早期診断のために開発されたANCA-Fast™

製品開発: A-CLIP研究所

〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻1丁目8番15号

千葉大学亥鼻キャンパス(医学部・薬学部)内 千葉大亥鼻イノベーションプラザ208

● 文献

- 1) Suzuki K, et al: Nephrol Dial Transplant 29 (6): 1168-1177, 2014.

● ANCA関連血管炎ってどれなの？

- ANCA関連血管炎(★ ANCA-associated vasculitis; AAV)は1章Q02の表2で示されているが、★顕微鏡的多発血管炎(★microscopic polyangiitis; MPA)、★多発血管炎性肉芽腫症(★granulomatosis with polyangiitis; GPA) [旧名称 ウェゲナー肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis; WG)]、★好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(★eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA) [旧名称 チャーグ・ストラウス症候群 (Churg-Strauss syndrome; CSS)]である¹⁾。
- これらは1章Q03で述べられているが、「免疫複合体が関与せず抗好中球細胞質抗体 (ANCA) という共通の疾患標識抗体が出現する血管炎」である。
- わが国のMPAの多くは抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体 (myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO-ANCA) 陽性で、GPAの多くは、PR3(プロテイナーゼ3: proteinase 3)-ANCA陽性である。

- MPO-ANCAとPR3-ANCAがともに陽性になることは少ないが、確認する意味で、両方のANCAは調べる必要がある。
- また、MPO-ANCA陽性でかつ抗基底膜抗体陽性のこともある。
- MPAには腎限局型のタイプもある[重症度分類の「軽症」の中で腎限局型と分類される場合は急速進行性糸球体腎炎(RPGN)は呈さない。RPGNを呈し、ANCA陽性の場合は重症度分類の「重症」の中でRPGN型ということもあるので注意する] (1章Q04)。
- ANCA関連血管炎の場合は3つの血管炎が含まれるが、わが国ではMPO-ANCA陽性のMPAの頻度が91%と高い²⁾。

表 1 ▶ Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

患者氏名:	生年月日:	合計:	評価者氏名:	評価日:	
血管炎に起因する項目のみ○にチェックして下さい。臓器別評価に合致する項目がなければ、「なし」にチェックして下さい。		もし、異常症状が血管炎症状の持続による(過去4週間に活動性血管炎に新しい症状・所見を認めない/症状・所見の増悪を認めない)場合には、右下の持続性病変の□にチェックして下さい。			
今回は、この患者の最初の評価ですか? はい○ いいえ○					
		なし	活動性あり	活動性の点数	備考(説明とコメント)
1. 全身状態		○	最高3		<ul style="list-style-type: none"> 発熱はしばしば認められる。微熱であることは少なく、38℃以上の高熱を見ることが多い。Luqmaniの原本(1994年)では38.5℃以上と以下で配点が異なっていたが、厳密にしても意味がないので改訂された。 体重減少もしばしば認められる。高齢者では、もともとなる最近の(普段の)体重がはっきりしないことが多いが、できるだけ聴取し判断する。高齢者では本人も気づかないうちに体重減少があり、さらに貧血症状も加わると、強く悪性腫瘍が疑われ、診断に時間がかかってしまうことが多い。悪性腫瘍は鑑別すべき疾患で重要であるが、さらに血管炎を想起することも大切である。 筋肉痛、関節痛などは問診で患者から得られる兆候であり、発熱があると訴えることが多い。 不明熱の鑑別においては血管炎からの発熱も考えなければならない。 Luqmaniの原本(1994年)では他感の記載があった。いずれにしても点数の配点は低く、1点である。 全身症状は、New/Worse/Persistentとも、最大点数は3点である。全身症状は血管炎の治療により100%改善する。
筋肉痛		○	1		
関節痛/関節炎		○	1		
発熱(38.0℃以上)		○	2		
体重減少(2kg以上)		○	2		
2. 皮膚病変		○	最高6		<ul style="list-style-type: none"> 皮膚所見は多くは下肢に認められる。紫斑の診断は内科医でも容易であるが、他の皮膚所見や皮膚生検をしたほうがよい場合など皮膚科医の診察が重要となる。 紫斑は皮膚所見の中で最も頻度が高いが、配点は2点である。浸潤を触れる紫斑であり、多く紅斑を伴い、病理学的所見は白血球破砕性血管炎である。 梗塞とされているが、皮膚の栄養血管が傷害され、黒色がかかった紫色のアクロチアノーゼとなり、その後やがて壊疽に至る。足の先端に多く、稀である。重篤な所見であるが、配点も低く2点である。 他の皮膚症状:皮膚科の専門医による診断が必要である。水疱、血疱、脚疹などがある。末梢循環不全による下腿浮腫もあるが、配点としては2点である。 潰瘍:活動性が高い皮膚病変とされ、高い配点の4点である。 壊疽:皮膚血流循環不全で虚血により組織の壊死が起こる。血管炎が進行した場合に起こる。 皮膚病変は、EGPAで約60%、MPAでは約45%、GPAで約30%(出現頻度は多いほうをとっている(※コラム5))といわれている。
梗塞		○	2		
紫斑		○	2		
潰瘍		○	4		
壊疽		○	6		
他の皮膚症状		○	2		
3. 粘膜/眼病変		○	最高6		<ul style="list-style-type: none"> 突然の視力喪失、ぶどう膜炎、網膜の病変(血管炎、血栓症、滲出物、出血)についてはそれぞれ単独で最大点数の6点である。 内科医だけでは確定診断できない場合も多く、眼科医の専門的診断が必要である。
口腔潰瘍		○	2		
陰部潰瘍		○	1		
唾液腺あるいは涙腺炎		○	4		
明らかな眼球突出		○	4		
強膜炎/上強膜炎		○	2		
結膜炎/眼瞼炎/角膜炎		○	1		
霧視		○	3		
突然の視力喪失		○	6		
ぶどう膜炎		○	6		
網膜の病変(血管炎、血栓症、滲出物、出血)		○	6		
4. 耳鼻咽喉部病変		○	最高6		<ul style="list-style-type: none"> 副鼻腔病変:画像所見で異常像を認め、副鼻腔の圧痛、疼痛のある場合でGPAによることが多い。 血性、粘液膿性の鼻汁、鼻鏡による潰瘍、肉芽の確認 声門下狭窄:喉頭鏡によって観察される声門の炎症、狭窄による喘鳴、嚔声 伝音性難聴:中耳病変が原因の聴力喪失 感音性難聴:内耳の聴神経あるいは蝸牛の障害による聴力障害(聴力喪失の場合もある) 難聴の多くは感音性である。MPAでも起こりうる(※コラム5)。
血性鼻排出物/筋皮/潰瘍/肉芽		○	4		
副鼻腔病変		○	2		
声門下狭窄		○	6		
伝音性難聴		○	3		
感音性難聴		○	6		
5. 胸部病変		○	最高6		<ul style="list-style-type: none"> 肺出血など呼吸器内科での検査・診断が必要な場合もある。 胸部X線検査では、明確に診断できない場合もあり、胸部単純CTが必須である。 喘鳴:身体上の所見であるが、耳鼻咽喉所見でも取り上げられている。 胸水貯留は胸部X線写真によるが、胸膜炎は胸膜痛や胸部摩擦音を聴取 MPAでは胸部X線写真(両下肺野優位に網状陰影、輪状陰影を認める)、CTによる所見(胸腺下のすりガラス陰影→肺出血も含まれる、線状陰影、蜂巣肺など)が認められる。間質性肺炎と診断される場合も多い。 気管支鎖による偽腫瘍や潰瘍性病変(GPAの場合厳密には該当するものがない) 多量の暗血肺動脈内出血:浸潤影を伴う大量の出血 呼吸不全:人工的な換気が必要な呼吸困難 MPO-ANCA関連血管炎では、肺病変が60%認められ、うち肺出血が23.9%、43.5%が間質性肺炎といわれている(※3章Q17)。
喘鳴		○	2		
結節または空洞		○	3		
胸水/胸膜炎		○	4		
浸潤陰影		○	4		
気管支内病変		○	4		
多量の暗血/肺動脈内出血		○	6		
呼吸不全		○	6		

	なし	活動性あり	活動性の点数	備考(説明とコメント)	
6. 心血管病変	<input type="radio"/>		最高6	<ul style="list-style-type: none"> 心電図で異常があれば循環器内科医のコンサルトをする。できれば、心エコー検査を行う。 脈拍の消失: 脈が喪失されるということは、血管炎としてかなり重篤と考えられる。 心弁膜症: 聴診上あるいは心エコー検査で弁の異常が認められる。 狭心症: 虚血性の胸痛で、狭心症、心筋梗塞につながる。 心筋症: 心エコー検査でわかる著明な心室壁の障害 うっ血性心不全: いわゆる新たに発症した心不全 海外の報告でも、心臓の障害は、EGPAで36%と最も高い。MPAが24%、GPAが13%といわれている(※2章Q12)。 	
脈拍の消失	<input type="radio"/>		4		
心弁膜症	<input type="radio"/>		4		
心外膜炎	<input type="radio"/>		3		
狭心症	<input type="radio"/>		4		
心筋症	<input type="radio"/>		6		
うっ血性心不全	<input type="radio"/>		6		
7. 腹部病変	<input type="radio"/>		最高9	<ul style="list-style-type: none"> 腹膜炎: 多臓器からの穿孔、梗塞による腹膜炎 血性下痢便: 新規の腸の炎症による。 上記の症状は、腸間膜動脈の血流支配に関係している。 MPAでは海外の報告では、約30%といわれるが、わが国では少ない可能性がある。 	
腹膜炎	<input type="radio"/>		9		
血性下痢	<input type="radio"/>		9		
虚血による腹痛	<input type="radio"/>		6		
8. 腎病変	<input type="radio"/>		最高12	<ul style="list-style-type: none"> 腎臓専門医でなくても検査データのみで診断は容易である(※3章Q15, Q16)。 高血圧: 新規に拡張期95mmHg以上の上昇が認められる場合である。 高血圧で加療中は除く。加療中であれば、さらに血圧が高くなったか不明なことも多い。 蛋白尿: 1+以上か0.2g/日以上であるので、蛋白尿はごくわずかでも認めれば4点加算される。 血尿: 10, HPF以上で6点である。多くの症例では、尿沈渣で50~多数/HPFを認める。腎血管炎代替マーカーの記載には赤血球円柱とあるが、わが国では認めないことも多い。全視野認める程度である。 血清クレアチニン値≥ 5.7mg/dL* 血清クレアチニン値2.8~5.69mg/dL* 血清クレアチニン値≥ 5.7mg/dL* 血清クレアチニン値の増加$> 30\%$またはクレアチニンクリアランスの低下$> 25\%$ 腎臓の項目では、腎機能悪化の血清クレアチニン値が上昇していなくても、尿異常の血尿+蛋白尿で10点である。 *は初めての記入の際に記載する 	
高血圧	<input type="radio"/>		4		
蛋白尿 $> 1+$	<input type="radio"/>		4		
血尿 > 10 RBCs/hpf	<input type="radio"/>		6		
血清クレアチニン値 $1.4 \sim 2.79$ mg/dL*	<input type="radio"/>		4		
血清クレアチニン値 $2.8 \sim 5.69$ mg/dL*	<input type="radio"/>		6		
血清クレアチニン値 ≥ 5.7 mg/dL*	<input type="radio"/>		8		
血清クレアチニン値の増加 $> 30\%$ またはクレアチニンクリアランスの低下 $> 25\%$	<input type="radio"/>		6		
9. 神経病変	<input type="radio"/>		最高9		<ul style="list-style-type: none"> 神経専門医による診察が必要。 頭痛: 新たに起こった持続性の頭痛は1点である。 髄膜炎: 細菌性ではない、炎症性の髄膜炎で3点である。 器質性錯乱: 気質的に脳が傷害されて起こった見当識、記憶などの高次機能の障害は3点である。 末梢神経障害(知覚): 手袋、靴下型分布の知覚消失は6点である。 多発性単神経炎: 多くの末梢神経の同源性神経炎で運動障害がある場合9点の加算がある。 脊髄病変: 横断性髄膜炎で9点である。 痙攣: (高血圧性脳症からでない) 痙直性、行動変化を含む特徴的身体的異常は9点である。 脳血管障害(脳卒中): 動脈硬化性など他の原因によるものとの鑑別が必要で9点である。 MPAでは末梢神経障害が60%程度、中枢神経障害が10%程度であり、EGPAでは中枢神経障害の頻度は同じく10%程度であるが、末梢神経障害の頻度は高く80%程度にみられる。GPAでは、神経障害は少なく、末梢神経障害は15%、中枢神経障害も8%程度といわれている。 末梢神経障害は治療後も後遺症として残りやすい(※3章Q18)。脳出血などの脳血管障害などは、最重症例で認める。
頭痛	<input type="radio"/>		1		
髄膜炎	<input type="radio"/>		3		
器質性錯乱	<input type="radio"/>		9		
痙攣(高血圧性でない)	<input type="radio"/>		9		
脳血管障害	<input type="radio"/>		9		
脊髄病変	<input type="radio"/>		6		
末梢神経障害(知覚)	<input type="radio"/>		6		
多発性単神経炎	<input type="radio"/>		9		
10. その他	<input type="radio"/>		ND	ND: not determined	
a.	<input type="radio"/>		ND		
b.	<input type="radio"/>		ND		
c.	<input type="radio"/>		ND		
d.	<input type="radio"/>		ND		
持続性病変のみ記載する: (すべての異常が持続性病変の際には右の□にチェックする)			<input type="checkbox"/>		

- このように内耳・中耳・外耳もまた臓器として血管の支配下にあり、血管炎などによって、そうした機能は容易に障害されうる。耳と血行は密接な関係を持っているため、全身の様々な部位で生じうる血管炎の症例をみたときには、難聴の有無を評価することはきわめて重要と思われる。
- 一方で、難聴の本態や原因、あるいはそれに対する有効な手立て(治療法)は確立していないのが現状である。アルポート(Alport)症候群、エプシュタイン(Epstein)症候群、先天性腎尿路奇形症候群、BOR(Branchio-oto-renal)症候群、腎透析に伴う進行性難聴など腎疾患と難聴との関係は古くから指摘されている。腎機能に影響を及ぼす血管炎が、聴器に影響を及ぼしうる可能性は容易に想像できよう。
- 急性や慢性進行する難聴をみたときには、それが軽微であってもOAE検査やANCAなどのバイオマーカー検査を行うことが、血管炎を疑う上でも必要となる。

表1▶ 臨床調査個人票に記載されている主な皮膚病変の項目

皮膚所見	MPA	GPA	PAN	コメント
出現頻度(%)	19~62	13~47	20~30	報告により頻度にばらつきがある
紫斑	○	○	○	BVASに記載あり
網状皮斑(リベド)	○	○	○	BVASに記載なし
皮下結節	○	○	○	BVASに記載なし
潰瘍	○	○	○	GPAでは梗塞も併記してあるが、梗塞という用語は皮膚病変の用語としては、通常使用しない
壊疽	○	○	○	BVASに記載あり
レイノー現象	○		○	皮膚科的にみられることはない

GPAでは皮膚紅斑、丘疹にチェックをつけるようになっているが、必ずしも血管炎に特異的な皮膚所見ではない。

表2 RF陽性となる疾患

リウマチ膠原病疾患（感度：％）	非リウマチ膠原病疾患（感度：％）
<p>関節リウマチ（50～90） 全身性エリテマトーデス（15～35） Sjögren症候群（75～95） 全身性強皮症（20～30） 多発筋炎／皮膚筋炎（5～10） クリオグロブリン血症（40～100） 混合性結合組織病（50～60）</p>	<p>加齢（70歳以上）（10～25） 感染症 ・細菌性心内膜炎（25～50） ・肝炎（15～40） ・結核（8） ・梅毒（13） ・寄生虫感染症（20～90） ・Hansen病（5～58） ・ウイルス感染症（麻疹，風疹，インフルエンザ，HIV，伝染性単核球症など）（6～15） 肺疾患 ・サルコイドーシス（3～33） ・特発性肺線維症（10～50） ・珪肺症（30～50） ・石綿肺（30） その他 ・原発性胆汁性肝硬変（45～70） ・悪性腫瘍（5～25）</p>

文献2より引用

〈表1〉 関節リウマチの関節外症状

1. 関節リウマチに関連した病態

1) 血管炎によるもの

- ・ リウマトイド血管炎 (Rheumatoid vasculitis) = 悪性関節リウマチ
- ・ 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

急速進行性腎炎, 間質性肺炎, 多発性単神経炎

2) 慢性炎症によるもの

- ・ 2次性アミロイドーシス

腎アミロイドーシス (ネフローゼ症候群, 腎不全)

消化管アミロイドーシス (吸収不良症候群)

心アミロイドーシス (心筋症, 心不全, 伝導障害)

- ・ 血液異常: 慢性炎症に伴う貧血, 血小板増加
- ・ 呼吸器疾患

間質性肺炎 (UIP, NSIP, LIP, DAD)

閉塞性細気管支炎 (BO), 瀰胞性細気管支炎

2. 使用薬剤の副作用

1) NSAIDs

: 胃潰瘍 (NSAIDs潰瘍), 間質性腎炎

2) DMARDs

MTX

: 骨髄障害/汎血球減少, 間質性肺炎

金製剤

: 間質性肺炎, 膜性腎症/ネフローゼ

D-ペニシラミン, プシラミン

: 膜性腎症/ネフローゼ

ロベンザリット

: 間質性腎炎/腎不全

スルファサラジン

: 骨髄障害/血球減少症

3. 合併症

1) 感染症

2) 関節リウマチ以外の膠原病

3) 動脈硬化性病変による血管障害

〈表2〉 MPO-ANCA陽性腎クリーゼ (12例) と高血圧性腎クリーゼ (8例) の臨床像の対比

	MPO-ANCA陽性 12例	高血圧性 8例
年齢	51.6 ± 10.9	47.8 ± 13.3
性(女/男)	12/0	7/1
罹病期間(年)	9.3 ± 4.9	6.2 ± 4.3
強皮症(D* ¹ /L* ²)	3/9	6/2
血圧(mmHg)	160 ± 28 / 89 ± 8	210 ± 27 / 129 ± 21
症状：頭痛	0%	88%
痙攣	0	25
発熱	50	0
肺出血	30	0
検査所見：PRA* ³ (ng/mL/h)	4.8 ± 7.0 (n=9)	25.6 ± 18.8 (n=7)
血小板減少(<1 × 10 ⁵)	27%	0%
貧血(Ht < 30%)	100	40
免疫学的検査：ANA	100%	75%
抗Topo-I抗体	50	13
抗UI-RNP抗体	50	25

* 1 広汎性皮膚硬化型

14

1 病歴で一発診断

足に発疹が出たんです……



図1a



図1b

症状 今朝起きたら両下肢に発疹が出ていることに気づいて受診した68歳の男性。腹痛，関節痛なし。採血で異常なし。10日前から整形外科で消炎鎮痛薬の内服が開始となっていた。診断は？

所見 両下腿伸側から足背に軽度隆起した，ガラス圧で消退しない皮疹を認め，一部融合傾向にある（**図1**）。

一発診断

紫斑型薬疹（血管炎型紫斑）

解説

▪ 発疹はガラス圧で消失しないので紫斑である。10日前から消炎鎮痛薬の内服を開始していることから、紫斑型薬疹が考えられる。両下腿の伸側に触知可能な紫斑を認め、腹痛、関節痛などの症状がなく、採血で血小板減少がないことから、紫斑型薬疹のうちの血管炎型紫斑と診断した。

▪ 紫斑型薬疹は4タイプに分類される(表1)^{1,2)}。

▪ 免疫学的な機序で生じる血小板減少性紫斑、血管炎型紫斑は薬剤開始後7~14日で出現することが多い。

▪ 血管炎型紫斑は四肢に左右対称性に多発し、紫斑が軽度隆起して触知できるのが特徴である。皮疹以外に関節痛、筋肉痛、腹痛などの消化器症状、腎炎を伴うことがある。

▪ 原因と思われる薬剤を中止する。血小板減少が高度な場合は血小板輸血やステロイドの投与も行う。

鑑別診断① アナフィラクトイド紫斑

▪ 血管壁にIgAが沈着する、好中球の核破砕を伴う白血球破砕性血管炎。関節痛、腹痛、腎炎などの特徴的な症状と病理組織生検で診断。溶連菌などの上気道感染後、薬剤、食物などが原因。薬剤による場合は血管炎型薬疹に含まれる。

鑑別診断② 特発性血小板減少性紫斑病

▪ 自己免疫疾患でPA-IgG陽性。触知不可能な平坦な紫斑。

ピットフォール 血管炎型紫斑では、丘疹、紅斑、びらんが混在することもある(病変の深さに応じる)。

表1 紫斑型薬疹の分類

①血小板減少性紫斑	骨髄毒性による血小板産生低下 免疫機序による血小板破壊
②ステロイド紫斑	血管・支持組織の脆弱化
③血管炎型紫斑	血管壁傷害 ・免疫複合体の形成(Ⅲ型アレルギー) ・感作リンパ球(Ⅳ型アレルギー) ・抗好中球細胞質抗体(ANCA)
④色素性紫斑	血管壁の直接傷害

ワンポイント
アドバイス

触知可能な紫斑(血管炎による)なのか、触知不能な紫斑(その他の原因による)なのかを見極める。

1) 血尿

尿沈渣で赤血球円柱やタンパク尿を合併する顕微鏡的血尿では、腎炎を疑う。SLEやANCA関連血管炎を考えると、ANAとANCAでスクリーニングする。

DIAGNOSIS, ANCA TESTING, AND DISEASE ACTIVITY

TABLE
Differential diagnosis

	Granulomatosis with polyangiitis (GPA)	Microscopic polyangiitis	Eosinophilic GPA
Ear, nose, throat	Necrotizing, destructive	—	Allergic
Lung	Nodule, cavity, infiltrate	Infiltrates	Asthma, infiltrates, nodule
Kidney	++++	++++	+ — ++
Nerve	++	+++	++++
Skin	++	+++	+++
Heart	+	+	++ (mortality)
Granuloma	++++	—	++++
Eosinophils	—	—	++++
ANCA	80%–95% PR3 5%–20% MPO 0%–20% ANCA (—)	40%–80% MPO 35% PR3 0%–20% ANCA (—)	40% MPO 35% PR3 Up to 60% ANCA (—)

ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibodies; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase-3;
— = absent; + = relative frequency