

【ダイジェスト版】

血管炎症候群の診療ガイドライン

Guideline for Management of Vasculitis Syndrome (JCS 2008)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本医学放射線学会，日本胸部外科学会，日本血管外科学会，
日本小児科学会，日本腎臓学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，日本病理学会，
日本脈管学会，日本リウマチ学会

班 長 尾 崎 承 一 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科

班 員 安 藤 太 三 藤田保健衛生大学胸部外科
居 石 克 夫 九州大学大学院医学研究科病理病態学
磯 部 光 章 東京医科歯科大学大学院循環器内科
太 田 敬 愛知医科大学外科学血管外科
小 林 茂 人 順天堂大学附属順天堂越谷病院内科
重 松 宏 東京医科大学病院第二外科
種 本 和 雄 川崎医科大学胸部心臓血管外科
中 島 康 雄 聖マリアンナ医科大学放射線医学
中 林 公 正 杏林大学第一内科学
能 勢 眞 人 愛媛大学大学院医学系研究科病態解析学講座
松 永 尚 文 山口大学大学院医学研究科放射線医学講座
宮 田 哲 郎 東京大学外科・血管外科
由 谷 親 夫 岡山理科大学理学部臨床生命科学科
吉 田 雅 治 東京医科大学八王子医療センター腎臓内科学
吉 田 晃 敏 旭川医科大学眼科学講座
協力員 有 村 義 宏 杏林大学第1内科学
石 津 明 洋 北海道大学医学部保健学科
岩 井 武 尚 東京医科歯科大学血管外科
岡 崎 貴 裕 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
岡 田 宗 正 山口大学医学部放射線科
片 岡 浩 北海道大学大学院医学系研究科免疫代謝内科学

協力員 金 子 一 成 関西医科大学枚方病院小児科学
川 名 誠 司 日本医科大学医学部皮膚科学教室
木 田 一 成 順天堂大学附属順天堂越谷病院内科
小 林 泰 之 聖マリアンナ医科大学放射線医学
古 森 公 浩 名古屋大学血管外科
坂 本 一 郎 長崎大学医学部・歯学部附属病院放射線科
椎 谷 紀 彦 北海道大学病院循環器外科
重 松 邦 広 東京大学血管外科
高 橋 淳 士 旭川医科大学眼科学講座
滝 澤 始 帝京大学医学部附属溝口病院第4内科
長 岡 泰 司 旭川医科大学眼科学講座
長 澤 浩 平 佐賀大学医学部内科学
野 島 美 久 群馬大学医学部生体統御内科学
橋 本 博 史 順天堂大学附属越谷病院
濱 口 真 吾 聖マリアンナ医科大学放射線医学
廣 村 桂 樹 群馬大学第三内科
深 谷 修 作 藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科
正 木 久 男 川崎医科大学胸部心臓血管外科
松 本 常 男 山口大学医学部放射線科
山 田 秀 裕 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
吉 田 俊 治 藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科

外部評価委員

熊 谷 俊 一 神戸大学大学院医学系研究科臨床病態・免疫学
小 池 隆 夫 北海道大学大学院医学系研究科病態内科学

笹 嶋 唯 博 旭川医科大学第一外科
福 井 次 矢 聖路加国際病院
堀 江 稔 滋賀医科大学呼吸循環器内科学教室
(構成員の所属は2008年7月現在)

目 次

I. 総 論	1320	1. 疾患概念・定義・疫学	1334
1. ガイドライン作成の背景	1320	2. 病理所見	1334
2. ガイドライン作成の基本方針	1324	3. 臨床症状・検査所見	1334
3. ガイドラインの構成	1324	4. 診断法および診断基準	1334
II. 高安動脈炎	1325	5. 治療指針および治療法ガイドライン	1335
1. 疾患概念・定義・疫学	1325	6. 予後	1335
2. 発症機序	1325	V. 結節性多発動脈炎	1336
3. 病理所見	1325	1. 疾患概念・定義・疫学	1336
4. 臨床症状と検査所見	1326	2. 発症機序・病理所見	1336
5. 診断法および診断基準	1327	3. 臨床症状と検査所見	1337
6. 治療指針および治療法ガイドライン	1329	4. 診断法および診断基準	1338
7. 予後	1330	5. 治療指針および治療法ガイドライン	1338
III. パージャー病	1330	6. 予後	1340
1. 疾患概念・定義・疫学	1330	VI. 小型血管炎	1340
2. 発症機序	1330	1. 顕微鏡的多発血管炎	1340
3. 病理所見	1331	2. ウェゲナー肉芽腫症	1341
4. 臨床症状と検査所見	1331	3. アレルギー肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)	1342
5. 診断法および診断基準	1331	4. ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1344
6. 治療指針および治療法ガイドライン	1332	5. 本態性クリオグロブリン血症	1344
7. 予後	1333	6. 悪性関節リウマチ	1345
IV. 側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）	1334		

(無断転載を禁ずる)

I 総 論

1 ガイドライン作成の背景

1 血管炎症候群の分類

血管炎症候群は罹患血管のサイズから大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される（表1）。大型血管炎は大動脈および四肢・頭頸部に向かう最大級の分枝の血管炎で、高安動脈炎と側頭動脈炎が含まれる。中型血管炎は各内臓臓器に向かう主要動脈とその分枝の血管炎で、結節性多発動脈炎と川崎病が含まれるが、パージャー病もこの範疇に入る。小型血管炎は細動脈・毛細血管・細静脈の血管炎で、時に小動脈も障害の対象となる。この群は免疫複合体の関与するものと関与しないものとに

大別される。関与する血管炎にはヘノッホ・シェーンライン紫斑病と本態性クリオグロブリン血症が含まれるが、悪性関節リウマチもこの範疇に入る。一方、非免疫複合体性の血管炎の中に、顕微鏡的多発血管炎・ウェゲナー肉芽腫症・アレルギー性肉芽腫性血管炎の3疾患があるが、これらは抗好中球細胞質抗体（ANCA）という共通の疾患標識抗体に基づきANCA関連血管炎と総称される。

2 血管炎症候群の疫学

血管炎症候群の多くは希少性で原因不明の難治性疾患であり、厚生労働省特定疾患として難治性血管炎調査研究班の研究対象疾患になっている。中でも患者数が比較的多く治療が困難な疾患は、治療研究対象疾患として治療費の一部が公費で負担され、認定された患者には医療受給者証が交付される。これらは高安動脈炎、パージャー病、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、悪性関節リウマチの6疾患である（表1）。この6疾患においては、毎年、認定が更新されて医療受

表1 罹患血管のサイズに基づく血管炎症候群の分類

分類	罹患血管	血管炎
大型血管炎	大動脈とその主要分枝	○高安動脈炎 ○側頭動脈炎
中型血管炎	内臓臓器に向かう主要動脈とその分枝	○バージャー病 ○結節性多発動脈炎 川崎病
小型血管炎	細動脈・毛細血管・細静脈、時に小動脈	ANCA関連血管炎 ○顕微鏡的多発血管炎 ○ウェゲナー肉芽腫症 ○アレルギー性肉芽腫性血管炎 免疫複合体性血管炎 ○ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 ○本態性クリオグロブリン血症 ○悪性関節リウマチ

○を付した疾患は本ガイドラインで取り上げた疾患である。

下線の6疾患は厚生労働省特定疾患治療研究対象疾患である。結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎は2005年度までは「結節性動脈周囲炎」として一括して登録されていたが、2006年度より個別に登録されている。

給者証が交付されるため、その件数から患者数が推定される。この12年間の交付件数の推移を図1に示した。

これによると、本邦で多い血管炎はバージャー病、高安動脈炎、悪性関節リウマチであり、これらの患者数はこの12年間で比較的一定または減少傾向にある。一方、結節性多発動脈炎とウェゲナー肉芽腫症は年々増加の一途をたどり、この12年間で2～3倍に増えている。特定疾患の申請システムから、結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎は2005年度までは「結節性動脈周囲炎」として一括して登録されていた（2006年度からは個別に登録されるようになっていた）。従って、両疾患の詳細な患者数は不明であるが、1990年代の調査では顕微鏡的多発血管炎が圧倒的多数含まれていた。このことから、本邦では顕微鏡的多発血管炎とウェゲナー肉芽腫症のANCA関連血管炎の患者数が増加していることが推定

される。ANCA関連血管炎の中では、顕微鏡的多発血管炎がウェゲナー肉芽腫症よりも患者数が多いのが、欧米と比較した時の本邦の特徴である。一方、大型血管炎でも欧米との疫学的差異がみられ、本邦では高安動脈炎が圧倒的に多く側頭動脈炎は極めて少ないのに対し、欧米では逆に側頭動脈炎が高頻度にみられる。このように本邦の血管炎症候群患者の疫学や病態は欧米と大きく異なっており、それが本邦独自の診療ガイドラインが求められてきた背景である。

3

血管炎症候群の共通の症候と診断のアプローチ

①共通の症候

血管炎症候群では「血管」の「炎症」のために、多臓器の虚血や出血による症状とともに炎症所見を呈する。炎症による全身症状と局所の臓器症状に大別される。

1) 全身症状

I. 原因不明の発熱：発熱は38℃～39℃の高度の発熱が多く、スパイク熱の型をとることが多い。

II. 全身症状：高度の発熱が持続するため、体重減少を伴ってることが多い。脱力感、全身倦怠感などの漠然とした症状を訴える。

2) 局所の臓器症状

全身の多臓器の症状が同時に（または順次に）みられるのが特徴である。臓器症状は罹患血管の障害による虚血や出血の症状であり、罹患血管のサイズにより差がみられる（表2）。

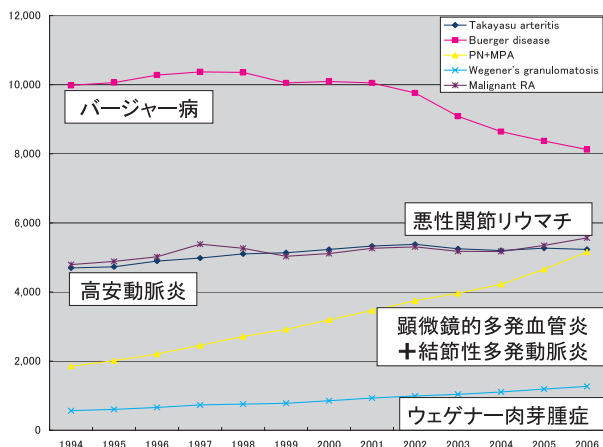


図1 血管炎患者数の推移（特定疾患医療受給者証交付件数）

1) 大・中型血管炎の臓器症状（表2-I）：

大型～中型の血管は大動脈と臓器を結ぶ血管であるため、障害された特定の血管に応じて、脈拍欠損、咬筋跛行、失明、急性腹症など、対応した臓器の傷害をきたす。腎臓の中型以上の血管の障害では、急激に進行する高血圧と腎機能障害を呈する。

2) 小型血管炎の臓器症状（表2-II）：

皮疹では特に下腿に好発する、いわゆる触知可能な紫斑が特徴的である。多発性単神経炎は当該神経を養う中～小動脈の血管炎の症状であり、初期には感覚障害としての知覚過敏、知覚鈍麻などが出現し、進行すると運動障害を併発し下垂手や下垂足となることがある。腎臓の小血管の血管炎では、血尿、蛋白尿、円柱尿などの腎炎の臨床像を呈する。肺における細動脈炎や細静脈炎により肺出血が起るとと泡沫上の血痰が喀出されることもある。

②診断のアプローチ

「一見脈絡のない多彩な全身症状を呈する発熱患者」では、まず血管炎を疑うことが重要である。血管炎症候群と鑑別を要するものとして、感染症、悪性腫瘍、および膠原病やその類縁疾患を除外する。罹患血管のサイズにより、アプローチが異なる（図2）。大型～中型血管炎では血管造影が有用である。小型血管炎では免疫複合体の有無により疾患が大別される。免疫複合体陽性群ではIgA免疫複合体やクリオグロブリンの有無に注意する。悪性関節リウマチでも免疫複合体陽性となり、リウ

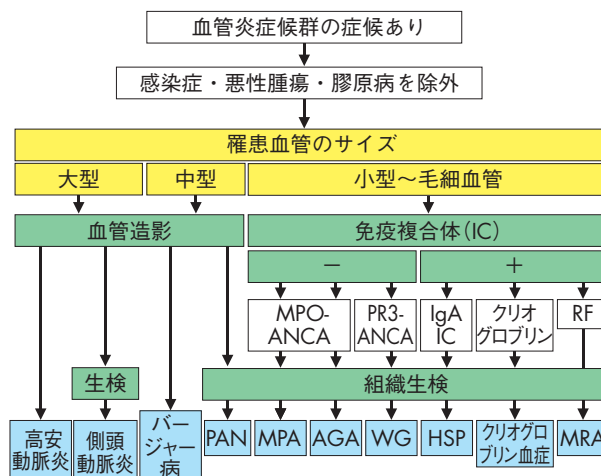


図2 血管炎症候群の診断のアプローチ

マトイド因子が著しく高値となる。

免疫複合体陰性群にはANCA関連血管炎が含まれ、MPO-ANCAやPR3-ANCAに注意する。大動脈とその主要分枝を障害される高安動脈炎以外では、罹患血管の生検が診断に有用である。

4

血管炎症候群の治療薬と
その合併症に関する注意点

①副腎皮質ステロイド剤

多くの血管炎治療における第一選択薬である。副作用として、糖尿病、感染症、消化性潰瘍、精神症状、骨粗鬆症・脊椎圧迫骨折、高血圧、緑内障・白内障、高脂血症などが起こる。これらの合併症は治療経過中に時期をたがえて出現するためモニターおよび合併症に対する対応策の理解が必要である。合併症を発症した場合に、消化性潰瘍治療薬など、薬剤の追加で対応できることも多いが、特に高齢者に脊椎の圧迫骨折が生じた際には、疼痛、ADL/QOLの低下、臥床による多くの合併症の増加が生じるため、ビスホスホネート製剤の予防投与が必要である。感染症は血管炎の再燃であるか判断に苦慮することがある。肺の日和見感染が多いため、治療経過中に起こる。結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロ肺炎などに注意する。ステロイド剤の減量（steroid sparing）目的に免疫抑制剤の併用投与が勧められる。

②シクロホスファミド（エンドキサン®）

難治性血管炎には欠かせない薬剤である。DNAをアルキル化してDNAの複製を阻害し、細胞死をもたらす。血球減少、肝障害、感染症などに注意する。また、本薬剤の代謝産物が膀胱粘膜を刺激して出血性膀胱炎を誘発

表2 大・中型血管炎と小型血管炎の臓器症状

I. 大・中型血管炎による臓器症状

総頸動脈：	めまい、頭痛、失神発作
顎動脈：	咬筋跛行
眼動脈：	失明
鎖骨下動脈：	上肢のしびれ、冷感、易疲労性、上肢血圧左右差、脈なし
腎動脈：	高血圧、腎機能障害
腸間膜動脈：	虚血性腸炎
冠動脈：	狭心症、心筋梗塞
肺動脈：	咳、血痰、呼吸困難、肺梗塞

II. 小型血管炎による臓器症状

皮膚：	網状皮斑、皮下結節、紫斑、皮膚潰瘍、指端壊死
末梢神経：	多発性単神経炎
筋肉：	筋痛
関節：	関節痛
腎臓：	壊死性（半月体形成性）糸球体腎炎
消化管：	消化管潰瘍、消化管出血
心臓：	心筋炎、不整脈
肺：	肺出血
漿膜：	心膜炎、胸膜炎
眼：	網膜出血、強膜炎

するため、投与中は水分摂取を多くし、尿排泄を頻回にするとともに、間歇静注療法に際しては、予防薬としてメスナを投与する。総投与量が5～10g以上になると発癌性が増加する。また、精巣・卵巣障害にも注意する。血管炎に対する保険適用はないため、十分なインフォームド・コンセントを得ることが勧められる。

③アザチオプリン（イムラン[®]、アザニン[®]）

プリン代謝拮抗剤である。投与開始初期に血球減少、肝障害などの副作用に注意する。

アロプリノール（ザイロリック[®]）との併用で骨髄抑制がおこるため、併用時には本剤を1/4～1/2量に減量する。保険適応症は、①腎移植、②移植時拒絶反応抑制である。

④メトトレキサート（メソトレキセート[®]、リウマトレックス[®]、メトレート[®]）

葉酸拮抗剤である。関節リウマチには、リウマトレックス[®]、メトレート[®]が保険適応であるが、血管炎症候群の治療に対しては保険適応外となる為、この場合も十分なインフォームドコンセントを得ることが求められる。

一般に本剤は毎日内服ではなく、週に1～2日（朝、夕）の内服で投与されることが多いので注意する。本剤は催奇性があるため、妊娠希望者には6ヶ月以上の休薬期間が必要である。肝障害は用量を増すと出現し、減量すると改善する場合が多い。血球減少症は、腎障害、高齢者の脱水症に際し出現することが多い。腎排泄性のため、本剤の血中濃度が増加するためである。このため、腎不全患者には禁忌である。間質性肺炎の副作用の頻度は少ないが、基礎疾患に間質性肺炎がある症例では注意する。高齢者、呼吸器疾患のある症例では、ニューモシスティス肺炎が合併することがあり、投与中に β -Dグルカンの測定を行い、必要時スルファメトキサゾールトリメトプリム（バクタ[®]2錠を週3回）の予防投与を行う。この場合、メトトレキサートとトリメトプリムの相乗効果があるため、メトトレキサートの量を減じる必要がある。

⑤アスピリン（バイアスピリン[®]、バップアリン81[®]）

シクロオキシゲナーゼ1（Cox-1）阻害によりトロンボキサン₂の合成を阻害し、血小板の凝集を抑制する。側頭動脈炎の内膜肥厚に関与するIFN- γ の発現を抑制する。炎症やステロイド剤による動脈硬化は広く知られたことであるが、アスピリンとともに、スタチン製剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤の投与も考慮される。

5 治療合併症に対する予防法・治療法

厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業、免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班（主任研究者 橋本博史）の以下のガイドラインを参照されたい。

①ニューモシスティス肺炎

1) 免疫疾患におけるニューモシスティス肺炎予防基準

1次予防

- 年齢が50歳以上

- ステロイド剤投与例

PSL1.2mg/kg/日以上、あるいは、PSL0.8mg/kg/日以上で免疫抑制剤併用

中止基準：PSL 0.4mg/kg/日以下

- 免疫抑制剤投与例

PSL 0.8mg/kg/日以上併用、あるいは、末梢血リンパ球数500/ μ L以下

中止基準：PSL 0.4mg/kg/日以下併用、あるいは、安定して末梢血リンパ球数500/ μ L以上

2次予防（ニューモシスティス肺炎に対する治療に一旦反応した後の予防）

- 発症例全例

中止基準：一次予防と同じ。

2) ニューモシスティス肺炎の予防法

I. ST合剤（TMP/SMX）（バクタ[®]：1錠＝1g）

1g/日～4g/週（2g/回）～8g/週（4g/回）

II. イセチオン酸ペンタミジン吸入（ベナンバックス[®]：1A=300mg）

300mg/月～300mg/2週

3) 検査値にて注意すること

年齢によって異なるが、末梢血リンパ球数算定し、1000/ μ L以下で注意、予防投与を行う。500/ μ L以下では予防投与を勧める。

②副腎皮質ステロイド大量使用女性患者の骨折予防と治療

YAM80%未満では骨折のリスクが高く、治療予防の絶対適応である。骨塩量が保たれている（Tスコア>-SD）にもかかわらず、骨折を起こす例が多くあり、厳重な管理を要する。ステロイド剤長期大量使用時は、Tスコアに関わらず活性型ビタミンD₃とビスフォスフォネートの併用を考慮する。高脂血症が骨折のリスクとなる可能性がある（RR=3.11）。骨粗鬆症には、ビスフォスフォネートの効果が期待されるが、治療初期の骨折に対する予防効果は不明である。

2 ガイドライン作成の基本方針

1 対象とした疾患

今回、血管炎症候群の診療ガイドラインを策定するにあたり、循環器専門医および一般診療医の診療に寄与することを第一義的に考慮し、疫学や罹患血管のサイズも加味して対象疾患を選定した。その結果、次にあげる5疾患（群）についての診療ガイドラインを作成することとした。このうち本邦で患者数が多く、循環器専門医による診療機会の多い2疾患（高安動脈炎とバージャー病）については最も十分な記載を行なった。逆に、本邦で患者数が少なく、リウマチ専門医による診療機会の多い残りの3疾患（群）については要点の記載にとどめた。

- ①高安動脈炎
- ②バージャー病
- ③側頭動脈炎
- ④結節性多発動脈炎
- ⑤小型血管炎（顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、本態性クリオグロブリン血症、悪性関節リウマチ）

2 適応の分類

本ガイドラインでは欧米の研究成果のみならず本邦の研究成果を取り入れて、現時点における血管炎症候群の診療に関する標準的なガイドラインの作成に努めた。患者数が限られていること、および、ランダム化比較対照試験が少ないことから、エビデンスレベルの低い研究成果も採用した。他のガイドラインにならい、治療法推奨度とエビデンスレベルは表3の分類に従った。

表3 治療法推奨度とエビデンスレベル

- | |
|--|
| <p>(1) 治療法の推奨度</p> <p>①クラスⅠ： 有用であるという根拠があり、適応であることが一般に同意されている。</p> <p>②クラスⅡa： 有用であるという意見が多い。</p> <p>③クラスⅡb： 有用であるという意見が少ない。</p> <p>④クラスⅢ： 有用でないかまたは有害であり、適応でないことが一般に同意されている。</p> <p>(2) エビデンスのレベル</p> <p>①レベルA： エビデンスが豊富である。</p> <p>②レベルB： 複数の信頼できるエビデンスがある。</p> <p>③レベルC： 多くの専門家の一致した意見である。</p> |
|--|

3 ガイドラインの構成

本ガイドラインは、総論と各論の2部に分けて作成した。総論では血管炎症候群の理解のための血管炎の分類を解説するとともに、薬物治療の主体となる副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬の注意すべき副作用をまとめた。

各論では左にあげた5疾患（群）につき、以下の項目につき解説した。

- ①疾患概念・定義・疫学
- ②発症機序
- ③病理所見
- ④臨床症状と検査所見
- ⑤診断法および診断基準
- ⑥治療指針および治療法ガイドライン
- ⑦予後

血管炎症候群の理解と診断には病理所見が重要である。そのため、オリジナル版では診断に必要な病理所見を記載し、可能な限り特徴的な写真を掲載した。

血管炎症候群の診断基準としては、世界的にはアメリカリウマチ学会（ACR）の提唱した基準が標準であるが、本邦では厚生労働省難治性血管炎調査研究班の診断基準が主に用いられる。この両基準の感度と特異度を本邦の患者集団で厳密に検証した研究はない。従って、本ガイドラインでは主として臨床実地現場で頻用される基準を掲載し、必要に応じて両者を併記した。

治療は、現在それぞれの疾患で行われている標準的治療法に関して、薬物療法と非薬物療法に分けて指針を示した。特に、高安動脈炎とバージャー病については、本邦の血管外科分野における研究成果に基づく手術適応と手術手技、および、それらの成績につき詳細に述べた。

標準的治療法に抵抗性の症例に対して、近年、生物学的製剤の投与や、遺伝子治療、および、血管再生医療の導入が試みられてきている。本ガイドラインでは、それらの現状と今後の動向についても触れた。

Ⅱ 高安動脈炎

1 疾患概念・定義・疫学

1 疾患概念・定義

高安動脈炎は大動脈およびその基幹動脈、冠動脈、肺動脈に生ずる大血管炎である。本邦では大動脈炎症候群と呼ばれることが多いが、欧米での呼称は高安動脈炎（Takayasu's arteritis）である。人種や地域差があるが、我が国では若い女性に好発する。病理学的には動脈外膜側より内膜側に進展する血管炎である。主徴は全身の炎症、血管炎による疼痛と血管狭窄・閉塞・拡張による症状であり、血流障害による各種臓器障害、動脈瘤が問題となる。

歴史的変遷をたどると金沢大学眼科教授の高安右人は、1908年（明治41年）に日本眼科学会において“奇異なる網膜中心血管の変化の一例”として、花環状吻合の眼底所見を示した22歳の女性を報告した。1942年に新見保三が高安病の呼称を初めて使用している。1951年には清水健太郎らは脈なし病（pulseless disease）と名付けて報告した。その後上田英雄らは病理組織、臨床病態について広範な研究を行い、aortitis syndrome（大動脈炎症候群）という病名が定着した。

2 疫学

①年齢、性差、発生頻度

厚生労働省の特定疾患に指定されており、現在5000人あまりが登録されているが、3年ごとの新規発症数は200～400例で減少傾向にある。現在の年齢分布は50歳代が多い。男女比は約1：9で女性に多く、その初発年齢は20歳前後にピークがある。男性例でははっきりとしたピークが認められない。

②地域差

世界的にはアジア、中近東での症例が多い。北米ではメキシコを除き報告は少ない。いずれの地域でも女性に多い傾向がみられるが、本邦における比率が最も高い。

2 発症機序

高安動脈炎の病因は遺伝素因も指摘されてはいるが依然として不明のままである。しかし、従来より細胞性免疫の関与による血管障害が指摘されてきた。免疫学的異常をきたす最初の引き金として、何らかのウイルス感染などのストレスがあり、炎症の進展に伴いT細胞が主体となった血管組織の破壊が生じると推定されている。

3 病理所見

罹患部位によって、解剖学的に4つの型に分けられる。

- （Ⅰ）大動脈弓部と弓部動脈がおかされるもの
- （Ⅱ）胸部腹部大動脈がおかされるもの
- （Ⅲ）大動脈全体がおかされるもの
- （Ⅳ）肺動脈がおかされるもの

典型的には狭窄性病変として知られているが、大動脈瘤や大動脈弁閉鎖不全症が症例の約15～30%にみられる。1997年、Numanoらにより新しい分類法が提唱された。これは主に血管造影による分類法であり、Ⅰ～Ⅴ型に分け、さらに冠動脈、肺動脈の病変を加味したものである（図3）。

高安動脈炎の組織像は、初期には栄養血管への細胞浸潤（perivascular cuffing）を伴う外膜の単核細胞浸潤であり、肉芽腫性全層性動脈炎を特徴とし、中膜に梗塞病変と断片化した弾力線維を貪食しているLanghans型巨

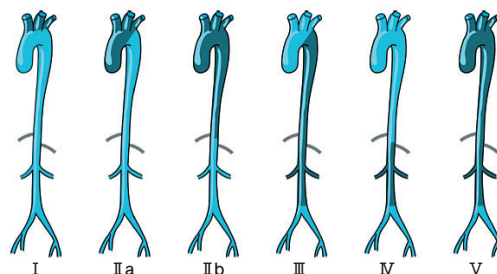


図3 血管造影における高安動脈炎の分類

血管造影所見からみた病変の分布より以下に分類される

- Ⅰ型： 大動脈弓分枝血管
- Ⅱa型： 上行大動脈、大動脈弓ならびにその分枝血管
- Ⅱb型： Ⅱa病変+胸部下行大動脈
- Ⅲ型： 胸部下行大動脈、腹部大動脈、腎動脈
- Ⅳ型： 腹部大動脈、かつ/または、腎動脈
- Ⅴ型： Ⅱb+Ⅳ型（上行大動脈、大動脈弓ならびにその分枝血管、胸部下行大動脈に加え、腹部大動脈、かつ/または、腎動脈）

Ⅰ～Ⅴ型に加え、さらに冠動脈病変を有するものにはC（+）、肺動脈病変を有するものにはP（+）と表記する。（「医学・薬学のための免疫学（第2版）豊島聰・田坂捷雄・尾崎承一著、p.163、東京化学同人、東京、2008」より引用）

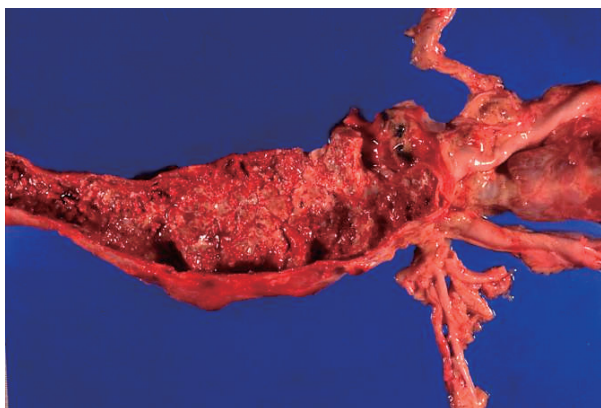


図4 高安動脈炎における大動脈の肉眼的所見

大動脈では著明な石灰化と粥状硬化症により壁の弾力性はほとんど消失し、いわゆる鉛管状になっている。

細胞の浸潤とからなる症例もある。その後、中膜の広範な線維化と内膜の著明な無細胞性の線維性肥厚がみられる。リンパ球性形質細胞性細胞浸潤のなかに巨細胞を認めることも認めないこともあり、形態学的には頭蓋外巨細胞性動脈炎と鑑別しがたい。

癒痕期になると、内膜は進行性の肥厚を示し、外膜は著しい線維化を伴い肥厚する。中膜の外膜よりでは、弾力線維の特徴的な虫食い像がみられる。肥厚した外膜の中に、さらに肥厚した栄養動脈をみる。終末期の動脈硬化と識別しがたいが、内膜の線維化はよく板状の石灰化を伴う。粥腫形成も少ない。分岐動脈の近位側にも及び内腔を狭窄する。したがって、罹患した大動脈は鉛管状の様相を呈し、一見して高安動脈炎の癒痕期とわかる。癒痕期の病理組織学的所見を呈する症例でも、よく観察すると巨細胞の出現や壊死組織をみることがある。

4

臨床症状と検査所見

1 臨床症状（表4）

高安動脈炎では、初発症状は、原因不明の発熱、頸部痛、全身倦怠感などで上気道炎と類似した症状を認める。その後、血管病変の症状を呈してくる。すなわち狭窄病変では、大動脈弓部分枝病変による脳虚血症状や視力障害、上肢の乏血による血圧左右差や脈なし、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、肺動脈狭窄による肺梗塞、時に冠状動脈入口部狭窄による狭心症が主たるものである。

拡張病変では大動脈瘤や大動脈解離、大動脈弁輪拡大に続発する大動脈弁閉鎖不全に基づく心不全が主たるものである。

表4 高安動脈炎の臨床症状
（厚生省難治性血管炎研究班平成10年度報告書）

頭部乏血症状	
眩暈	33.0%
頭痛	20.4%
失神発作	2.9%
片麻痺	2.1%
咬筋疲労	0.4%
眼症状	
失明	1.7%
一過性視力障害	4.8%
持続性視力障害	5.0%
眼前暗黒感	5.9%
上肢症状	
脈なし	31.2%
血圧左右差	46.4%
易疲労感	24.9%
冷感	11.3%
しびれ感	12.3%
心症状	
息切れ	19.3%
動悸	20.0%
胸部圧迫感	14.8%
呼吸器症状	
血痰	1.6%
息切れ	7.4%
高血圧	41.1%
全身症状	
発熱	7.9%
全身倦怠感	16.5%
易疲労感	22.9%

以上より、若い女性で発熱や倦怠感を訴え；

- (1) 脈拍、血圧の左右差
 - (2) 血管雑音の有無
 - (3) 心雑音、特に大動脈弁閉鎖不全による雑音の有無
 - (4) 頭部乏血症状の有無
- が診断のポイントとなる。

2 検査所見

本症に特異的な血液、生化学検査はない。本症の活動性を知るためにCRPや血沈、白血球数、ガンマグロブリン、貧血の有無から高安動脈炎の活動性の評価を行う。炎症所見と並行して易血栓性の検討すなわち血栓準備状態（血小板凝集能、フィブリノーゲン値、PT、APTT、ATⅢ）の評価を行う。免疫学的検査では、免疫グロブリン（IgG、IgA）の増加、補体（C3、C4）の増加も認めることがある。HLA-B52、HLA-B39の頻度が有意に高い。特にHLA-B52陽性例は、陰性例に比べて病変の程度が強いといわれている。

血管造影によるDigital Subtraction Angiography (DSA)

や、3D-CTによって、血管の狭窄および拡張病変の有無の検索を行う。また、FDG-PETにて血管壁における局在診断が有用なこともある。(図5～7)

5 診断法および診断基準



図5 高安動脈炎症例のDigital Subtraction Angiography (DSA)

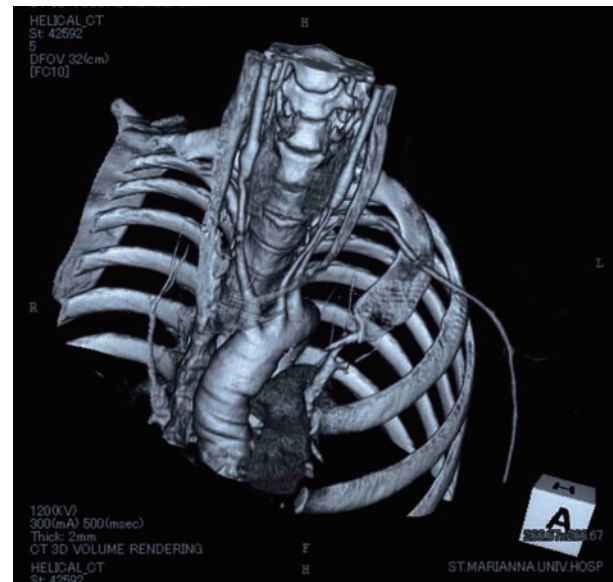


図6 高安動脈炎の3D-CT



図7 高安動脈炎のPET所見

PET所見では、上行大動脈から大動脈弓部にかけて強い集積を認める。

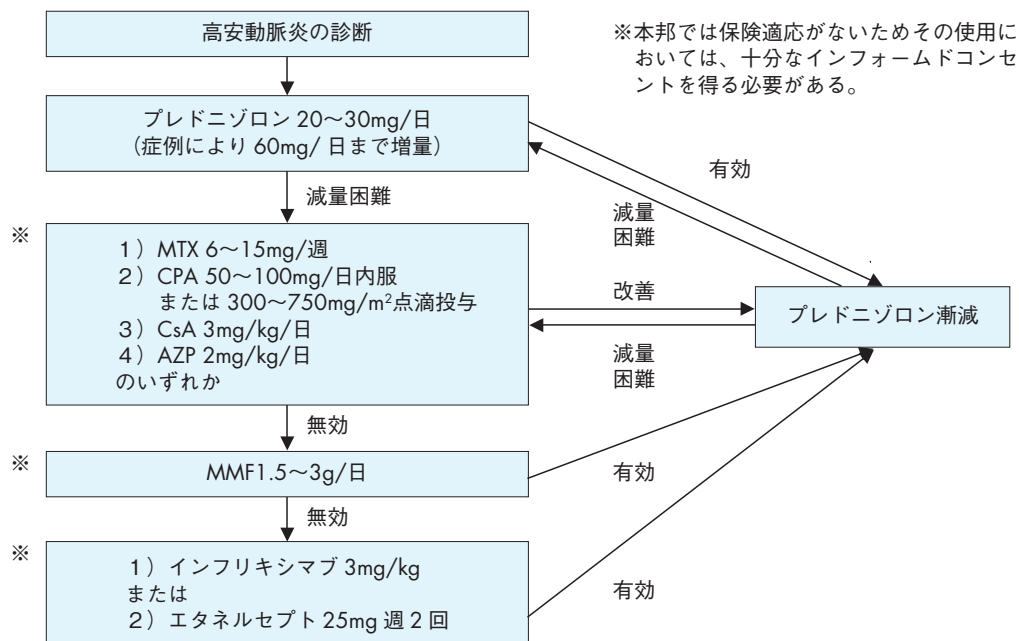


図8 高安動脈炎の内科的治療プロトコル

表5 高安動脈炎の診断基準

1. 疾患概念と特徴	
大動脈とその主要分枝及び肺動脈、冠動脈に狭窄、閉塞又は拡張病変をきたす原因不明の非特異性炎症性疾患。狭窄ないし閉塞をきたした動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。若い女性に好発する。	
2. 症 状	
(1) 頭 部 虚 血 症 状	：めまい、頭痛、失神発作、片麻痺など
(2) 上 肢 虚 血 症 状	：脈拍欠損、上肢易疲労感、指のしびれ感、冷感、上肢痛
(3) 心 症 状	：息切れ、動悸、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈
(4) 呼 吸 器 症 状	：呼吸困難、血痰
(5) 高 血 圧	
(6) 眼 症 状	：一過性又は持続性の視力障害、失明
(7) 下 肢 症 状	：間欠跛行、脱力、下肢易疲労感
(8) 疼 痛	：頸部痛、背部痛、腰痛
(9) 全 身 症 状	：発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹（頸部）
(10) 皮 膚 症 状	：結節性紅班
3. 診断上重要な身体所見	
(1) 上肢の脈拍ならびに血圧異常（橈骨動脈の脈拍減弱、消失、著明な血圧左右差）	
(2) 下肢の脈拍ならびに血圧異常（大腿動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差）	
(3) 頸部、背部、腹部での血管雑音	
(4) 心雑音（大動脈弁閉鎖不全症が主）	
(5) 若年者の高血圧	
(6) 眼底変化（低血圧眼底、高血圧眼底、視力低下）	
(7) 顔面萎縮、鼻中隔穿孔（特に重症例）	
(8) 炎 症 所 見	：微熱、頸部痛、全身倦怠感
4. 診断上参考となる検査所見	
(1) 炎 症 反 応	：赤沈亢進、CRP促進、白血球増加、 γ グロブリン増加
(2) 貧 血	
(3) 免 疫 異 常	：免疫グロブリン増加（IgG, IgA）、補体増加（C ₃ , C ₄ ）
(4) 凝 固 線 溶 系	：凝固亢進（線溶異常）、血小板活性化亢進
(5) H L A	：HLA-B52, B39
5. 画像診断による特徴	
(1) 大 動 脈 石 灰 化 像	：胸部単純写真、CT
(2) 胸 部 大 動 脈 壁 肥 厚	：胸部単純写真、CT, MRA
(3) 動脈閉塞、狭窄病変	：DSA, CT, MRA
弓 部 大 動 脈 分 枝	：限局性狭窄からびまん性狭窄まで
下 行 大 動 脈	：びまん性狭窄（異型大動脈縮窄）
腹 部 大 動 脈	：びまん性狭窄（異型大動脈縮窄）
	しばしば下行大動脈、上腹部大動脈狭窄は連続
腹 部 大 動 脈 分 枝	：起始部狭窄
(4) 拡 張 病 変	：DSA, 超音波検査, CT, MRA
上 行 大 動 脈	：びまん性拡張、大動脈弁閉鎖不全の合併
腕 頭 動 脈	：びまん性拡張から限局拡張まで
下 行 大 動 脈	：粗大な凹凸を示すびまん性拡張、拡張の中に狭窄を伴う念珠状拡張から限局性拡張まで
(5) 肺 動 脈 病 変	：肺シンチ, DSA, CT, MRA
(6) 冠 動 脈 病 変	：冠動脈造影
(7) 多 発 病 変	：DSA
6. 診 断	
(1) 確定診断は画像診断（DSA, CT, MRA）によって行う。	
(2) 若年者で血管造影によって大動脈とその第一次分枝に閉塞性あるいは拡張性病変を多発性に認めた場合は、炎症反応が陰性でも高安動脈炎（大動脈炎症候群）を第1に疑う。	
(3) これに炎症反応が陽性ならば、高安動脈炎（大動脈炎症候群）と診断する。	
(4) 上記の自覚症状、検査所見を有し、下記の鑑別疾患を否定できるもの。	
7. 鑑別疾患	
①動脈硬化症	②炎症性腹部大動脈瘤
③血管性ペーチェット病	④梅毒性中膜炎
⑤側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）	⑥先天性血管異常
⑦細菌性動脈瘤	

6

治療指針および
治療法ガイドライン

1 内科的治療（表8）

高安動脈炎の内科的治療においては、ステロイド療法がゴールドスタンダードであり、一般にステロイド治療の反応性が良好である。初期投与量は、プレドニゾロンで20～30mg/日程度であるが、年齢・体格等を考慮して増減する。初期治療開始後2週間以上の臨床症状および検査所見の改善を確認できれば、定期的な重症度および活動性の評価を行いつつ、5mg/2週程度の割合でステロイドを漸減する。プレドニゾロン5～10mg/日を維持量とするが、可能であれば離脱を試みる。（レベルA，クラスI）ただし、HLA-B52陽性患者はステロイド抵抗性を示し、高用量を必要とすることが多い。血管狭窄による臓器梗塞や、大動脈弁閉鎖不全症、高血圧症、肺高血圧症を合併することがあり、それぞれの病態に応じた対処が必要である。ステロイド抵抗例、あるいは副作用により減量を余儀なくされる症例では、シクロホスファミド（CPA）の経口あるいは静脈内投与、メトトレキサート（MTX）、アザチオプリン（AZP）、シクロスポリン（CsA）の経口投与が併用される。さらに近年では、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）の投与や、TNF- α 阻害療法、末梢血幹細胞移植療法が試みられている。ただし、骨髄抑制や腎障害などそれぞれの薬剤による副作用や、ステロイドとの併用による感染症のリスクが懸念される。またいずれも保険外診療であり、少数例での検討結果であることから、使用にあたっては十分なインフォームド・コンセントと、有害事象の発生に対する十分な注意が必要である。

2 外科的治療

高安病の閉塞性病変や拡張性病変に対する手術は、原則的に炎症の非活動期でステロイド非使用時に行うが、症状により急ぐ必要がある場合にはステロイドで炎症を赤沈30mm/時以下、CRP1.0 mg/dl以下に抑えてから行う。術後も炎症反応を認める症例では、縫合不全の予防のためにステロイド投与を行い、炎症の鎮静化と再燃防止を計る。再建部位と残存大動脈は年1回の体部CTを行って経過観察して行く。

①心臓と拡張性病変の外科的治療

1) 心臓の病変

大動脈弁逆流は大動脈弁尖が肥厚、短縮して生じる。弁逆流が3/4以上の症例で弁置換術を考慮する。通常機械弁を用いるが、高齢者や妊娠を希望する若い女性には生体弁を用いる。炎症がコントロールできない場合には、基部拡大がなくても弁付き人工血管置換（Bentall法）を行う。狭心痛を伴い冠動脈に有意狭窄を有すれば、冠血行再建術を行う。冠動脈バイパス術を施行する場合には、グラフトの選択と中枢側吻合部位を慎重に選択する。本症の冠動脈病変は入口部が多いのが特徴的であり、入口部内膜摘除や入口部パッチ拡大術が有効な症例もある。肺動脈狭窄が生じて肺高血圧を呈すれば、心膜を用いたパッチ拡大術か人工血管置換を施行する。肺動脈が瘤状に拡大することもあり、他の病変と同時手術では肺動脈を部分切除して縫縮する。

2) 大動脈の拡張性病変

胸部大動脈瘤の外科治療の適応は体部CT検査にて最大短径が50mm以上、拡大傾向が著しい瘤、破裂および症状を有する大動脈瘤である。大動脈が全周性に石灰化している症例では手術適応を慎重に行う。大動脈基部拡大は人工弁付き人工血管置換（Bentall手術）を行うが、本症では自己弁温存術式は施行しないほうがよい。上行弓部が紡錘状に拡大することが多いが、上行部分弓部置換術か上行弓部全置換術を胸骨正中切開にて行う。下行大動脈にも拡張性病変を認める症例には、elephant trunk法を用いて二期的手術に備える。遠位弓部大動脈から腹部大動脈に連なる広範な拡張性病変を認める症例には、2回または3回に分けたstaged operationを考慮する。本症で腹部大動脈のみが瘤状に拡大する症例は少ない。40mm以上を手術適応として、開腹法か腹腔外到達法にてY字型か直型人工血管置換を行う。高安動脈炎に大動脈解離が合併するのは稀である。手術適応と治療法は通常の大動脈解離に準ずる。

3) 末梢動脈の拡張性病変

高安大動脈炎では大動脈の分枝動脈が拡大することもある。30mm以上の拡大に対しては炎症をコントロールして、人工血管置換を行う。

②狭窄性病変の外科的治療

1) 総論

i) 外科的治療

バイパスが標準術式で、炎症非活動期の手術、非病変部位での血管吻合が重要である。代用血管は、弓部分枝

では人工血管，腎動脈では人工血管と静脈グラフトが用いられる．吻合部動脈瘤が高率であるとされ，長期経過観察が重要である．

ii) 血管内治療

分枝血管病変では再狭窄が多く，stent併用による成績改善は認めない．限局性病変やhigh risk例が主な適応と考えられる．大動脈縮窄では，stent併用により早期・遠隔成績の改善が報告されている．

2) 各論

i) 弓部分枝病変

症候性脳虚血または3分枝全ての有意狭窄が適応で，負荷SPECTやPETによる脳虚血の証明が有用である．上行大動脈からのバイパスが，開存弓部分枝からのものより遠隔開存率が良い．特有な術後合併症にhyperperfusion syndromeがある．

ii) 異型大動脈縮窄症

自然予後不良であり，手術適応となる．大動脈－大動脈バイパスが侵襲と効果のかねあいから推奨される．腹部分枝同時再建が必要な場合も多く，術後血圧が正常化しない症例の予後が不良である．

iii) 腎動脈病変

心不全，不安定狭心症，腎血管性高血圧，腎機能低下等が適応となる．バイパスと自家腎移植が行われており，後者は複数の分枝に病変が及ぶ場合に用いられている．バイパス手術は静脈によるinfrarenalバイパスが頻用されている．

iv) 腸間膜動脈病変

有症候性のものは手術適応と考えられているが，多数例の報告は存在しない．

7 予後

高安動脈炎はMRAやCTによる検査の普及により早期発見・早期治療が可能となり，予後が著しく改善している．予後を決定する重要な病変は，腎動脈狭窄，大動脈縮窄，大動脈弁閉鎖不全，動脈瘤などで，それらを有する症例では早期からの適切な内科治療，および，適応例では適切な外科治療により，長期予後の改善をはかるべきである．

III バージャー病

1 疾患概念・定義・疫学

厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班による診断基準が設けられており（後述），これに合致するものをバージャー病と診断している．20～40歳代の青壮年男子にみられる四肢動静脈の分節的病変で，罹患部血管全層のびまん性，炎症性，増殖性，非化膿性変化とその部の血栓性閉塞を病理学的特徴としている．人口10万人に4～5人の発生がみられるとされていたが，1970年代の後半を境に新たな発生は急速に減少しており，2006年の特定疾患の受給者数は約8,000名である．発症年齢は喫煙歴のある20～40歳代の青壮年に多く，男性がほとんどを占めている．肉体労働者に多い傾向にあるが，職業病としての特徴は認められず，遺伝的素因や地域差も認められていない．歯周病との関連が示唆されているが，疫学的には明らかにされていない．本症は全世界で認められるが，特に南アジア，東アジア，トルコに多いことより人種差が示唆されている．

2 発症機序

バージャー病の成因に関しては，喫煙，感染，栄養障害，自己免疫，血管内皮細胞の活性化などがあげられており，微小循環障害や人種差が指摘されている．喫煙は増悪因子として重要であり，喫煙と大切断には有意な関連性が認められ，喫煙は血管攣縮，凝固能亢進をきたす．感染に関しては古くは梅毒病因説があり，歯根炎が75%にみられ，動脈生検部位に口腔内と同じ種類の歯周病菌を高頻度に検出されている．また，ヘマトクリットの上昇，血液粘性の亢進，赤血球変形能の低下および血小板の活性化を認める．本症の活動期では血清中の抗内皮細胞抗体や抗好中球細胞質抗体が上昇しており，活動性や診断に有用であると報告されている．HLA-A9，-B5，-A1，-B8，-DR4との相関が指摘されている．HLA-B12とは負の相関がある．一方，HLA-DPB1*0401保有者は本症に罹患しにくく，HLA-DRB*1302保有者の罹患頻度も低い．

3 病理所見

四肢の筋型動脈、特に中等大ないし小動脈に好発し、種々の程度の炎症を伴う血栓形成に由来した分節性の内腔の閉塞を特徴とした血管炎で、しばしば周囲の遊走性血栓性静脈炎を随伴する。

本疾患の急性期にみられる特徴的な病変は、顕著な好中球浸潤を伴う血栓形成であり、しばしば内腔は血栓により閉塞されている。

亜急性期には浸潤白血球はマクロファージやリンパ球が主体となり、異物型ないしはランゲハンス型巨細胞や活性化組織球を混在させた肉芽腫性炎症を認めることもある。慢性期症例の切断肢にみられる動脈の内腔は、高度な内膜の線維性肥厚により狭窄もしくは閉塞に陥っている。一般に、この時期の肥厚内膜の炎症所見は軽微であり、時に再疎通像を示す。本症の病理学的所見とともに臨床疫学的特徴を考慮して非特異的血栓症、血栓塞栓症や動脈硬化症と鑑別されるべきである。

4 臨床症状と検査所見

1 虚血症状

① 下肢における虚血症状

- ①冷感：特に足趾に生じることが多い。
- ②知覚異常：特に手指、足趾、足部、手部のしびれを感じる人が多い。
- ③皮膚色調変化：罹患した指趾は赤みを帯びrubor様になる。四肢を下垂することなく体幹と水平な状態でもみられるのが特徴である。
- ④間歇性跛行：ある程度の運動をした後に下肢のだるさ、痛み、筋肉の“つり”を生じ、最終的には運動続行ができなくなることをいう。
- ⑤安静時痛：刺すような痛み、耐え難く安眠を妨害するような痛み。
- ⑥潰瘍・壊疽：手指、足趾、特に爪の周囲に生じることが多い。また誘因として機械的な刺激、火傷もしくは医原性のことが多い。

② 上肢における虚血症状

下肢と同様に上肢もバージャー病に罹患する。しかしながら手指や上腕の病状は下肢に比し軽度であると言われている。

2 虚血症状の頻度

各々の虚血症状の頻度を表6にまとめた。

3 血液学的検査

バージャー病に特異的にみられる血液検査異常は無いとされている。

4 内臓動脈の罹患

バージャー病では主に四肢の中小動脈および静脈が罹患し、それが内臓動脈に波及することはまれである。

5 診断法および診断基準(表7～表12参照)

診断には身体診察(表7)が重要であり、本症が疑われる時は無侵襲的検査(表8)で診断の方向付けをする。中でも形態学的診断が重要で、血管造影所見(表9)を参考にする。診断基準(表10)に従い、鑑別診断(表11)に注意する。治療や日常生活の指標として重症度分類(表12)を参考にする。

表6 虚血症状の頻度

①出現部位	頻度
上肢限局	5.1%
下肢限局	74.7%
上下肢併存	20.2%
②罹患動脈	
尺骨動脈	11.5%
前脛骨動脈	41.4%
後脛骨動脈	40.4%
③初発症状	
知覚異常・冷汗・チアノーゼ	37%
足底筋跛行	15%
腓腹部跛行	16%
安静時痛	10%
潰瘍・壊疽	19%
④全経過を通してみられる症状	
潰瘍・壊疽	72%
遊走性静脈炎	43%
上肢病変	90%

表7 身体診察

①視診—指趾の萎縮、爪の發育不良、発毛の左右差、遊走性静脈炎
②聴診—腸骨・大腿・膝窩動脈
③触診—四肢、指趾の皮膚温低下、末梢動脈拍動の減弱・消失
④負荷テスト—アレンテスト陽性、下肢挙上下垂テスト陽性

表8 無侵襲的検査法

A. 機能的診断法
①血圧（上腕、手指、足関節、足趾）ードブラ法、脈波法
②皮膚還流圧—レーザーードブラ法
③皮膚酸素動態—経皮的酸素分圧
④皮膚温—サーモグラム
⑤皮膚血流量—レーザーードブラ法
⑥筋酸素動態—近赤外線分光法
⑦血流量—空気容積脈波法、ストレーンゲージ容積脈波法
B. 形態学的診断法
①MRA
②造影3D-CT

表9 血管造影所見

①下肢では必ず膝関節より末梢に病変がある。上肢では肘関節より中枢に病変が及ばない。
②二次血栓の延長により慢性閉塞像を示す
③病変中枢側の動脈壁は平滑であり、虫喰い像、石灰沈着などの動脈硬化性の壁不整を認めない
④閉塞は途絶状、先細り状閉塞となる
⑤コルクの栓抜き状、樹根状、橋状の側副血行路の発達が見られる
⑥蛇腹様所見は本疾患特有の所見である

表10 診断基準

(1) 50歳未満の発症
(2) 喫煙歴を有する
(3) 膝窩動脈以下の閉塞がある
(4) 動脈閉塞がある、又は遊走性静脈炎の既往がある
(5) 高血圧症、高脂血症、糖尿病を合併しない
以上の5項目を満たし、膠原病の検査所見が陰性の場合、バージャー病と診断できるが、女性例、非喫煙者では鑑別診断を厳密に行う。

表11 鑑別診断

1. 閉塞性動脈硬化症
2. 外傷性動脈血栓症
3. 膝窩動脈補症候群
4. 膝窩動脈外膜腫
5. 全身性エリテマトーデス
6. 強皮症
7. 血管ベーチェット病
8. 胸郭出口症候群
9. 心房細動

表12 重症度分類

1度：しびれ、冷感とともに、皮膚温低下、蒼白や虚血性潮紅などの皮膚色調変化はあるが、禁煙治療や薬物治療により日常の社会生活に全く支障ない
2度：上記の症状とともに主として足底、下腿に間歇性跛行を訴えるが、禁煙や薬物療法により日常の社会生活上、その支障は許容範囲内にある
3度：指趾の色調変化と限局性の潰瘍や壊死、又は高度の間歇性跛行を伴い、通常の薬物療法のみでは社会生活上、許容範囲を超える支障がある
4度：疼痛の強い潰瘍があり日常の社会生活に著しく支障をきたすが、症状の安定、改善がなければ入院加療を要する
5度：潰瘍、壊死による激しい疼痛のため、原則的には入院により強力な内科的、外科的治療を要する（入院加療：禁煙、安静、薬物治療、鎮痛、創処置、腰部交感神経切除、バイパス術、指趾・足部・下腿切断といった外科的治療、血管新生療法など）

6 治療指針および治療法ガイドライン

1 治療指針

厚生労働省難治性血管炎研究班のバージャー病の治療指針を示す。

①治療の原則

- ①禁煙の励行。間接喫煙も避ける
- ②患肢ならびに全身の保温に努め、寒冷暴露を避ける。
- ③規則正しい歩行訓練、運動療法を行う。

②一次医療機関に対する治療指針

- ①軽症例では経口薬物療法を行い、経過を観察する。
 - I. 症状の安定、改善が得られれば、経口薬物療法を継続する。
 - II. 症状が増悪する場合には二次・三次医療機関を受診させる。
- ②重症例は二次・三次医療機関を受診させる。

③二次・三次医療機関に対する治療指針

- ①軽症例、経口薬物療法で改善がみられる例は、引き続き薬物療法を継続する。
- ②症状増悪例、重症例では原則として、入院とする。
 - I. 経口薬物療法と併用して注射療法による治療を行う。
 - II. 治療と並行して血管造影検査を行い、鑑別診断を行う。
 - III. 重症例で薬物療法が無効な例は、血行再建術や交感神経切除術、あるいは神経節ブロック、趾指切断などの適応を決定する。

2 治療

①薬物療法

経口剤は、約3ヶ月投与して、改善すれば引き続き投与を継続する。経口剤としては、シロスタゾール、ペラプロストナトリウム、塩酸サルポクレラート、リマプロストアルファデクス、塩酸チクロピジンが使用されている。注射剤としてアルプロスタジルアルファデク（PGE₁-CD）やアルプロスタジル（lipoPGE₁）が投与されており、点滴でも改善しないような場合には、動注が施行される。

②運動療法

運動療法は、監督下運動療法が有用である。運動療法の方法はさまざまであるが、通常、トレッドミル運動として、傾斜12%、速度2.4km/hで行い、歩行による痛みが中等度になった時点で、中止し、約5分休息し、再び歩行運動を行う。運動と休息を含めて1日30分から1時間を週3回行う。自宅では早足で、最大歩行距離の約80%を歩行し、3～5分休息後に、再び同じ距離を歩行する。3～6ヶ月施行して効果を見る。

③血行再建

特に安静時疼痛や潰瘍例に対して薬物療法など保存的療法で症状が改善しない場合や悪化する場合には、血行再建を行う。

④交感神経切除

血行再建が不可能な疼痛を伴う足趾、手指に局限した虚血性潰瘍に用いられる。上肢では、星状神経節の下3分の1、第2、3胸部交感神経節を切除、下肢では、第2、3腰部交感神経節を切除する。

⑤疼痛管理

疼痛が強い場合、まず経口の鎮痛剤を投与するが、鎮痛できなければ、硬膜外にカテーテルを挿入し持続硬膜外麻酔を行う。

⑥注目される今後の治療法

最近注目されている血管新生療法がある。遺伝子治療、自己骨髄細胞（単核球）移植、末梢血単核球細胞移植、自家血管内皮前駆細胞（EPC）移植がある。

7 予後

1 虚血肢の予後

予後はFontaine分類（表13）の進行度に依存する。平成15年度厚生労働省による難治性血管炎に関する調査研究班において全国規模でアンケート調査を行い、血

表13 Fontaine分類

Fontaine分類	臨床症状
I度	しびれ・冷感
II度	間欠性跛行
III度	安静時痛
IV度	潰瘍・壊死

管外科初診時の症状は、全体の63%がFontaine III、IV度でありFontaine I、II度症例は37%のみであったと報告されており、バージャー病症例の70%の症例は経過中に一度は虚血性潰瘍や壊死を呈する。最終的に外科手術を施行しても虚血肢の疼痛コントロールができない場合や壊死が進行してしまった場合など救済困難状況時に切断が考慮され、厚生労働省班会議の全国アンケートにおいて、8.8%の症例において大切断、20.5%の症例において趾切断に至ったと報告されている。上肢は一般的に下肢に比較して虚血に対して受容性があるとされ、上肢の大切断にいたることは稀である。

2 増悪因子・改善に寄与する因子

バージャー病では、喫煙の継続が、病状の寛解期間を短くし、さらなる病状の増悪を招く因子とされてきた。症状発現後禁煙した症例は重症化せず、治療に反応し長期間寛解にいたる症例が多く、喫煙継続者は各治療に抵抗性を示し、切断になる症例が有意に多くなる。外部からの機械的な刺激や外傷機転が排除されることで改善する可能性もある。

3 非虚血肢の予後

バージャー病の症例では、ほぼ全症例において2肢以上罹患する疾患である。このため非虚血肢は少ないことになるが、禁煙さえ継続して守ることができれば、虚血の高度ではないいわゆるFontaine I度症例が、重症化することは少ない。

4 併存疾患ならびに生命予後

バージャー病は主として四肢の末梢の動脈から主幹動脈に炎症を伴う疾患であり、主要臓器を栄養するvisceral arteryに変化をもたらすことの少ない疾患で、生命予後は良好である。バージャー病患者は喫煙者であり、生命予後の観点からは喫煙に関係あるとされる肺癌や食道癌に注意を払い経過をみる必要がある。厚生労働省研究班における全国調査の結果では、糖尿病を13.7%、高血圧を29.6%、高脂血症を15.2%に認め、脳血管障害を8%、虚血性心疾患を6%、閉塞性動脈硬化症を5%に認めることから、日本人の年齢相応の併存疾患を合併していることを念頭におき、高齢者には集学的な管理が必要である。

Ⅳ 側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）

1 疾患概念・定義・疫学

側頭動脈炎（temporal arteritis）または巨細胞性動脈炎（giant cell arteritis）は、50歳以上の高齢者に起こる。大動脈とその分枝の中～大型動脈に起こる動脈炎である。頭蓋外の動脈（特に浅側頭動脈）が好発部位で、最も重要な障害は失明である。

50歳以上の高齢者に多く発症する。我が国の1997年の調査では、男女比は1:1.7で、発症時の平均年齢は71.5±10.8歳であった。

2 病理所見

血管壁内膜に細胞を伴う炎症細胞の浸潤、内膜の肥厚に伴う内腔の閉塞認める。

3 臨床症状・検査所見

重要な自覚症状は、咬筋跛行（jaw claudication）、複視で、重要な他覚所見は、側頭動脈の圧痛や拍動である。検査所見では赤沈の亢進、CRPの上昇をみる。頭痛は拍動性で片側性のことが多い。視力障害は約40%に認められる。約10～20%に失明をみる。約30%にリウマチ性多発筋痛（PMR）の症状を伴い、頸、肩、腰の硬直感、疼痛を示す。発熱、体重減少などの非特異的な全身症状を伴うので、高齢者の鑑別診断には注意を要する。

本症が、後毛様（体）動脈、眼動脈、網膜中心動脈を傷害する場合には、重篤な視力障害をきたす。動脈炎性の前部虚血性視神経症である。片眼あるいは両眼性の急激で重篤な視力障害を呈する。前駆症状として30%の

症例で一過性黒内障発作を認める。片眼発症の場合、ステロイド薬による治療が遅れると数日～数週間で両眼性に移行することが多い。視力予後が不良であり、早急な診断と治療が必要である。約10%程度で複視の訴えがあるが、これは虚血性外眼筋麻痺あるいは脳幹部の虚血に伴う眼球運動障害が原因とされている。

4 診断法および診断基準

1 診断基準

1990年のアメリカリウマチ学会の分類基準を参考に診断する（表14）。高齢者に多いこと、臨床所見や検査所見は非特異的であるため、側頭動脈の生検で得られた組織所見が診断に重要である。臨床の現場では、鑑別疾患の項で記載した疾患の除外診断が重要である。また、眼症状は非可逆的に失明に至るため、生検による確定診断以前においても、患者に眼症状の出現の可能性を理解させ、眼症状出現時には、内科・眼科の医療連携によって、緊急治療を行う体制を整えていることが重要である。

2 生検について

側頭動脈の組織所見は診断には重要である。組織所見の偽陰性率は約15%である。病変が非連続性に分節状に出現することが多いため、病理では連続切片標本作製することが重要である。生検に関しては；

- (1) 時期：ステロイド剤投与前が望ましい。投与後14～28日でも陽性所見を得ることもある。
- (2) 採取する側頭動脈の長さ：2cm以上が望ましい。
- (3) 組織所見と臨床症状の関連：下顎の疼痛、側頭動脈の異常、全身症状などが組織所見陽性率と一致する。内膜肥厚の程度は視力障害と関連する。
- (4) 両側同時に生検せず、片側でよい。

3 画像診断

MRI（magnetic resonance imaging）、FDG-PET

表14 側頭動脈炎の診断基準（1990年、アメリカリウマチ学会による）

項 目	定 義
1. 発症年齢が50歳以上	臨床症状や検査所見の発現が50歳以上
2. 新たに起こった頭痛	新たに出現した、または、新たな様相の頭部に限局した頭痛
3. 側頭動脈の異常	側頭動脈の拍動性圧痛、または、動脈硬化に起因しない頸動脈の拍動の低下
4. 赤沈の亢進	赤沈が50mm/時間以上（Westergren法による）
5. 動脈生検組織の異常	単核球優位の浸潤、または、多核巨細胞を有する顆粒球による炎症所見
分類目的には、5項目中少なくとも3項目を満たす必要がある*。	

(*：個々の患者の診断は臨床医が行う)

(fluorodeoxyglucose-positron emission tomography), 超音波検査が有用である。特にPETが有用であり, 83%の症例に鎖骨下動脈, 大動脈, 大腿動脈の病変が存在する。

4 鑑別疾患

高齢者の不明熱の原因疾患の一つであり, 悪性腫瘍, 高安動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎, ウェゲナー肉芽腫症, 各種感染症などの疾患の鑑別が重要である。

5 治療指針および 治療法ガイドライン

1 ステロイド薬

プレドニゾロン (PSL) 1mg/kgの投与が選択される。本邦においては特に体格が小さいこともあり, 約半数の症例が40mg/日以下のPSL量で治療されている。これらの症例では有効率は82.9%で, 60mg/日以下の88.2%とほとんど同等であった。失明の危険性を重要視し, PSL初期投与量80mg/日以上, 維持量到達までに4年かける治療の報告もある。

以下にあげたステロイド薬初期投与が推奨される。

●眼症状, 中枢神経症状, 脳神経症状のない症例

PSL 30~40mg/日 (レベルB, クラスI)

●眼症状, 中枢神経症状, 脳神経症状のある症例

PSL 1mg/kg/日 (レベルB, クラスI)

いずれも初期投与量を3~4週間継続後, 臨床症状や赤沈, CRPを指標に減量する。20mg/日までは2週ごとに10mgずつ, 10mg/日までは2週ごとに2.5mgずつ, それ以降は4週ごとに1mgのペースで減量する。維持量は10mg/日以下とするが, 多くの症例ではステロイド薬の投与中止が可能である。

2 ステロイドパルス療法 (レベルB, クラスII b)

ステロイドパルス療法の側頭動脈炎に対する有効性に関しては議論を残す。ステロイドパルス療法の長期における効果は認めないとの報告と, 一方, PSL 5mg/日以下に減量可能患者数, ステロイドを中止して維持することが可能であった患者数, ステロイド平均投与量・総投与量について, ステロイドパルス療法併用群が優れ, 副作用は差を認めなかったとの報告がある。現時点ではステロイドパルス療法は眼症状(視機能障害が重篤な場合: レベルB, クラスI), 中枢神経症状, 脳神経症状を認

める, あるいはその出現が強く危惧される症例に選択されるべき治療法と考えられる。

3

ステロイド剤減量作用 (Steroid-sparing agent) : メトトレキサート (MTX) (レベルB, クラスII b)

MTXのステロイド薬との併用は側頭動脈炎のコントロールやステロイド薬の減量に関し効果がなかったとする報告が見られる一方, 側頭動脈炎の寛解維持, ステロイド薬総投与量の減少に有用であったとの報告もみられる。前者でのステロイド投与は隔日投与で行われており, 後者では本邦で多く行われている従来通りの連日投与であった。側頭動脈炎に対するステロイド薬の隔日投与の有用性にも問題があり, 現時点ではMTXの併用は有用な治療法と考えられる。副作用などのために十分量のステロイド薬が使用しにくい, あるいは早期の減量が必要な症例には試みられるべき治療法と考えられる。

アザチオプリン, シクロホスファミド, シクロスポリンなど是有用性を検討できる報告がみられない。

4

低用量アスピリン (レベルB, クラスII a)

無作為割付試験ではないが, 166例を対象とした頭蓋の虚血性合併症に関する後ろ向き調査がある。低用量のアスピリン使用群では発症時および経過中の虚血性合併症を有意に減少させていた。低用量アスピリン併用はリスクも低く, 頭蓋の虚血性合併症は側頭動脈炎におけるADLやQOLを左右する重要な合併症であり推奨したい治療法であるが, 無作為割付試験の結果を待ちたい。

5

抗TNF- α 製剤 (レベルB, クラスII b)

抗TNF- α 製剤は治療抵抗性の側頭動脈炎に対し有効であったとの症例報告がいくつかみられる。しかし, 第II相試験は中間検討で有用性が示されなかったため中止となっており, 現時点では積極的に推奨する理由はない。今後, 十分にデザインされた試験の施行が待たれる。

6

予後

我が国で報告された合併症は, 感染症15.3%, 消化性潰瘍6.8%, 脳梗塞5.2%, 悪性腫瘍の発症などである。従来, 2年以内に治療を終了できる一過性の疾患と考えられていたが, PMRとともに再燃を繰り返す疾患であ

ることが報告された。我が国の報告での死因は、悪性腫瘍、感染症、老衰の順であった。

V 結節性多発動脈炎

1 疾患概念・定義・疫学

1 疾患概念・定義

結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa: PAN）は、中・小型の動脈に壊死性血管炎を認め、かつ細動脈炎、毛細血管炎（糸球体腎炎を含む）を認めない疾患と定義される。そのプロトタイプは、1866年 Kussmaul と Maier により報告された結節性動脈周囲炎である。多臓器に分布する動脈の周囲に結節状に炎症がみられることから「動脈周囲炎」と命名されたが、その後炎症は動脈周囲ではなく動脈そのものに認められることが明らかとなり結節性多発動脈炎と呼ばれるようになった。さらに顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis: MPA）、ウェゲナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群が分離独立し、現在の結節性多発動脈炎の概念が形成された。

2 疫学

顕微鏡的多発血管炎（MPA）に比べるとPANは極めて稀な疾患であり、厚生省特定疾患難病疫学調査研究班などの調査から推計すると我が国のPANの年間新規発症患者数は、100万人あたり0.5人、有病率は100万人あたり11.7人である。MPAに比べるとPANはやや若い年齢で発症し男性に多い。尚、欧米からの報告が多いB型肝炎関連PANは我が国では少ないと考えられる。

2 発症機序・病理所見

PANは中・小型動脈を炎症の主座とし、細動脈、細静脈、毛細血管は含まない。また糸球体腎炎を伴うことは無く、これらの点でMPAとは区別される。その主な組織像は壊死性血管炎で、血管中膜のフィブリノイド壊死像が特徴である。

しかし、この組織像は時間軸で異なり、ArkinのⅠ～Ⅳ期からなる病期分類に従う（図9）と；

Ⅰ期（変性期）では、血管内膜、中膜の浮腫や、内膜下へのフィブリンあるいは硝子様物質の析出を主とする

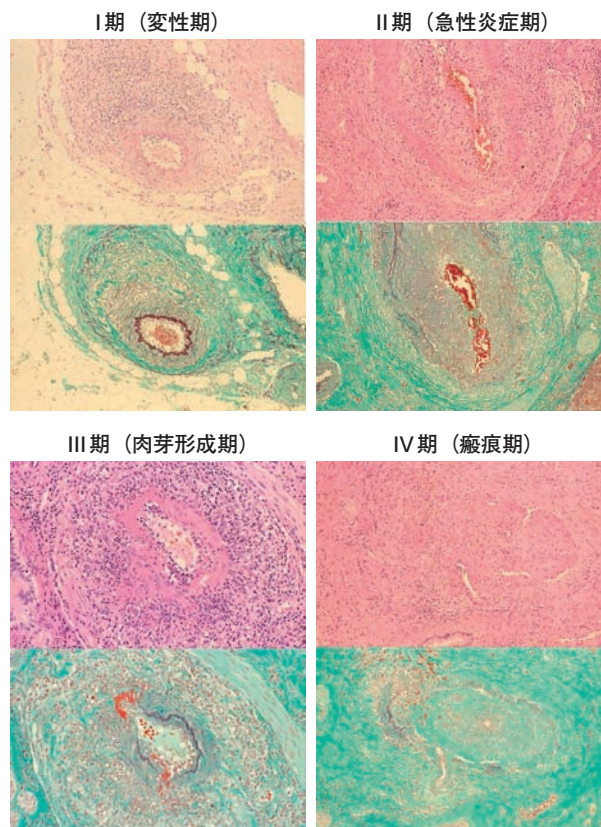


図9 結節性多発動脈炎の病理所見
（上段:HE染色×100, 下段:Elastica-Masson染色×100）

漿液性渗出性炎の所見を呈する。中膜平滑筋細胞は膨化、変性し、内弾性板の変性も見られる。

Ⅱ期（急性炎症期）では、フィブリン析出を伴う中膜の壊死を主病変とするもので、フィブリン析出が外膜側へ広がり、外膜での多核白血球、好酸球、リンパ球、形質細胞の浸潤が起こり、血管壁が全層性にあるいは部分的にフィブリノイド変性に陥る。この時期には、内弾性板の断裂、破壊、消失像が認められ、血栓を伴うこともある。病変が急速に進行した場合には動脈瘤が形成されることがある。

Ⅲ期（肉芽形成期）では、外膜側にマクロファージ、線維芽細胞の浸潤が目立ち、肉芽組織を形成する。内膜には、筋内膜細胞の遊走（中膜平滑筋細胞の形質転換）や、線維芽細胞の浸潤もみられ、内膜肥厚による血管内腔の狭窄をきたす。内膜肥厚は血管の縦軸に沿っても伸展するため、血管横断面によっては必ずしも中膜傷害病巣を伴っていないことに注意を要する。

Ⅳ期（搬痕期）では、内膜の線維性肥厚、中膜の線維化、外膜の肉芽性搬痕組織の形成を認める。器質性血栓や再疎通像を見ることがある。血管の炎症の終末期である。

Arkin分類は、厚生省特定疾患・系統的脈管障害調査研究班病理分科会における壊死性血管炎の組織学的病期分類（1988年）として、現在も使用されているが、これらの病変は同一個体でも血管傷害部位により様々であり、臨床的な病期分類と必ずしも一致するものではないので、注意を要する。

3 臨床症状と検査所見

PANは全身の血管炎であるため、症状は多彩である。炎症による全身症状と、罹患臓器の炎症、及び虚血・梗塞による臓器障害の症状が組み合わさって出現するのが一般的である。

1 全身症状

- (1) 発熱：38～39℃の熱が続くことが多い。急性感染症のような、悪寒、戦慄を伴うことは少ない。
- (2) 体重減少：発熱の程度と発症から診断に至るまでの期間に左右される。
- (3) 高血圧：その頻度は比較的低く、約20%である。

2 臓器症状

- (1) 腎障害：50%以上に出現し、かつ最も重要な臓器障害である。腎動脈から小葉間動脈に至る中・小型動脈が侵される典型的例では、高レニン血症を伴う高血圧を呈する。典型的な糸球体腎炎の像は呈さない。
- (2) 中枢神経症状：20～30%程度に出現する。典型的例では脳梗塞として現れることが多く、片麻痺や意識障害を呈する。高血圧性のものと血管性のものがある。
- (3) 心症状：冠状動脈病変による心筋梗塞、伝導障害、心外膜炎などの報告があるが、頻度としては少ない。
- (4) 呼吸器症状：従来呼吸器病変は少ないのが特徴であるが、最近の症例には時に存在する。そのほとんどが間質性肺炎である。
- (5) 消化器症状：腹痛、及び消化管出血の形で出現することが多い。消化管穿孔や腸梗塞は重症であり、予後を悪化させる重要な要因である。胆嚢、膵、虫垂などが個別に傷害されることもある。
- (6) 末梢神経症状：単神経炎、あるいは多発性単神経炎の症状が手足を中心として高頻度（50%以上）にみられる。最も多いのは感覚障害で、手足の「しびれ」を訴えることが多く、知覚鈍麻や知覚過敏も多い。進展して運動障害にまで至ると不可逆性の麻痺を残すことが多い。
- (7) 皮膚症状：出現頻度は高く、半数以上にみられる。

皮膚所見は多彩で、四肢、特に下腿から足に出現することが多い。皮下結節はPANに多い。結節性紅斑、紫斑、網状皮斑（リベドー）などがしばしば出現し、難治性皮膚潰瘍を呈することもある。血管炎所見が皮膚のみにみられる病態を皮膚型（cPAN）と呼ぶが、全身性の病型とは異なる疾患である。

(8) 関節・筋肉症状：約80%の例が関節・筋肉の痛みやこわばりを訴える。変形や骨破壊を示すことはない。筋肉症状は関節症状と同程度あるいはそれ以上の頻度で、筋肉痛、あるいは筋力低下として出現する。特に腓腹筋で著明なことが多く、この部位の筋生検で血管炎を証明できることが多い。

(9) その他の症状：外国の報告では睾丸痛がしばしばみられるが、我が国では稀な症状である。中耳炎や副鼻腔炎もあるが、稀である。ぶどう膜炎、虹彩炎、上強膜炎、及び眼底出血などが起こる。

3 検査所見

(1) 血液所見：特異的な自己抗体や血清学的所見は存在しない。多くの例で白血球増多、貧血、血小板増多がみられる。白血球分画では好中球を主体に増加するが、従来指摘されていた好酸球増多は少ない。CRPや赤沈などの炎症所見は著明に亢進する。腎障害の程度に応じてBUNやクレアチニンが上昇する。血清アルブミンは低下し、高ガンマグロブリン血症を示すことが多い。血清補体価は一般に上昇する。

(2) 尿所見：蛋白尿、沈渣で赤血球を認めることがあるが、典型的な糸球体腎炎の所見はみられない。

(3) 特殊検査：

①抗好中球細胞質抗体（ANCA）：病変が中・小型動脈に限定される典型的なPANにおいては、ANCAの陽性率は低い（20%以下）。

②HBs抗原：PANの中の1つの病型としてB型肝炎（HB）ウイルス感染に関連したPANの存在が認められている。しかし、我が国ではHBs抗原陽性のPANは極めて少ない。

(4) 組織所見：中・小型動脈のフィブリノイド壊死性血管炎を生検にて確認する。生検部位は病変のある筋肉や腎が多いが、下肢に多発性単神経炎や筋肉痛がある場合は腓腹筋の筋生検が行いやすく、陽性率も高い。

(5) 画像所見：PANの特徴は中・小型動脈に炎症に伴い、小動脈瘤や狭窄、閉塞を多発性に生じることである。特に腹部大動脈分岐の腎、腸間膜および肝動脈領域に多く、血管造影により確認することができる。さらに、最近ではMRAや超音波ドップラー法で血管壁の異常を確認す

ることも行われている。

4 PANの重症度

PANの予後予測や治療方法の選択のために、いくつかの重症度判定基準が提唱されている。世界で比較よく使用されているのがBVAS（Birmingham Vasculitis Activity Score）とFFS（Five Factor Score）である。いずれも罹患臓器や症状によってスコア化し、重症度を判定する。一方、我が国では厚生労働省難治性血管炎分科会による「結節性多発動脈炎および顕微鏡的多発血管炎の重症度による病型分類」や、進行性腎障害班による「重症度分類」などがある。

4 診断法および診断基準

厚生労働省特定疾患難治性血管炎班のPAN診断基準（2006年改訂、表15）を使用する。

PANには、MPAやウェゲナー肉芽腫症におけるANCAのような標識抗体が存在しない。従って、臨床症状、一般検査所見、画像所見を参考にしながら鑑別診断を行い、可能であれば傷害臓器の生検を行い確定診断に至る。特にMPAとの鑑別が問題となる。Chapel Hill Consensus Conference（CHCC, 1994年）によれば、PANは「中型および小型動脈の壊死性血管炎であり、細動脈、毛細血管、細静脈などの小血管の炎症は伴わない」と定義されている。従って、糸球体腎炎などの毛細血管炎の存在が明らかにされればPANは診断から除外されることになる。

5 治療指針および治療法ガイドライン

寛解導入療法と寛解維持療法に分けられる。いずれの治療も、副腎皮質ステロイド治療が原則である（クラスⅡb、レベルC）。副腎皮質ステロイド治療が無効な場合には免疫抑制薬の追加治療を行う（クラスⅡb、レベルC）。HBウイルス肝炎合併例では、抗ウイルス療法、血漿交換療法を施行する（クラスⅡb、レベルC）。寛解導入療法の概略のフローチャートを図10に示す。

1 寛解導入療法

(1) 副腎皮質ステロイド：プレドニゾロン0.5～1mg/kg/日（40～60mg/日）を重症度に応じて経口投与する。腎、脳、消化管など生命予後に関わる臓器障害を認めるような重症例では、パルス療法すなわちメチルプレドニ

表15 結節性多発動脈炎の診断基準
（厚生労働省特定疾患難治性血管炎班2006年改訂）

【主要項目】

- (1) 主要症候
 - ①発熱（38℃以上、2週以上）と体重減少（6ヶ月以内に6kg以上）
 - ②高血圧
 - ③急速に進行する腎不全、腎梗塞
 - ④脳出血、脳梗塞
 - ⑤心筋梗塞、虚血性心疾患、心膜炎、心不全
 - ⑥胸膜炎
 - ⑦消化管出血、腸梗塞
 - ⑧多発性単神経炎
 - ⑨皮下結節、皮膚潰瘍、壊疽、紫斑
 - ⑩多関節痛（炎）、筋痛（炎）、筋力低下
- (2) 組織所見
中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在
- (3) 血管造影所見
腹部大動脈分枝（特に腎内小動脈）の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞
- (4) 判定
 - ①確定（definite）
主要症候2項目以上と組織所見のある症例
 - ②疑い（probable）
 - (a) 主要症候2項目以上と血管造影所見の存在する例
 - (b) 主要症候のうち①を含む6項目以上存在する例
- (5) 参考となる検査所見
 - ①白血球増加（10,000/ μ l以上）
 - ②血小板増加（400,000/ μ l以上）
 - ③赤沈亢進
 - ④CRP強陽性
- (6) 鑑別診断
 - ①顕微鏡的多発血管炎
 - ②ウェゲナー肉芽腫症
 - ③アレルギー性肉芽腫性血管炎
 - ④川崎病血管炎
 - ⑤膠原病（SLE, RAなど）
 - ⑥紫斑病血管炎

【参考事項】

- (1) 組織学的にⅠ期変性期、Ⅱ期急性炎症期、Ⅲ期肉芽期、Ⅳ期瘢痕期の4つの病期に分類される。
- (2) 臨床的にⅠ、Ⅱ期病変は全身の血管の高度の炎症を反映する症候、Ⅲ、Ⅳ期病変は侵された臓器の虚血を反映する症候を呈する。
- (3) 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。

ゾロン大量点滴静注療法（メチルプレドニゾロン500～1000mg/日+5%ブドウ糖溶液500ml/日を2～3時間かけ点滴静注、3日間連続）を行う。後療法としてプレドニゾロン0.5～0.8mg/kg/日の投与を行う。

(2) ステロイド治療に反応しない場合：シクロホスファミド（CY）点滴静注療法（intravenous cyclophosphamide: IVCY）又はCY経口投与（0.5～2mg/kg/日）を行う。IVCYは、CY 10～15mg/kg/1回（500mg～600mg/1回）+生理食塩水または5%ブドウ糖溶液500mlを2～3時間かけて点滴静注し、4週間間隔、計6回をめやすに行う。

IVCY治療中は白血球減少に注意し3000/mm³以下にならないように次のIVCY量を減量する。なお、CYは

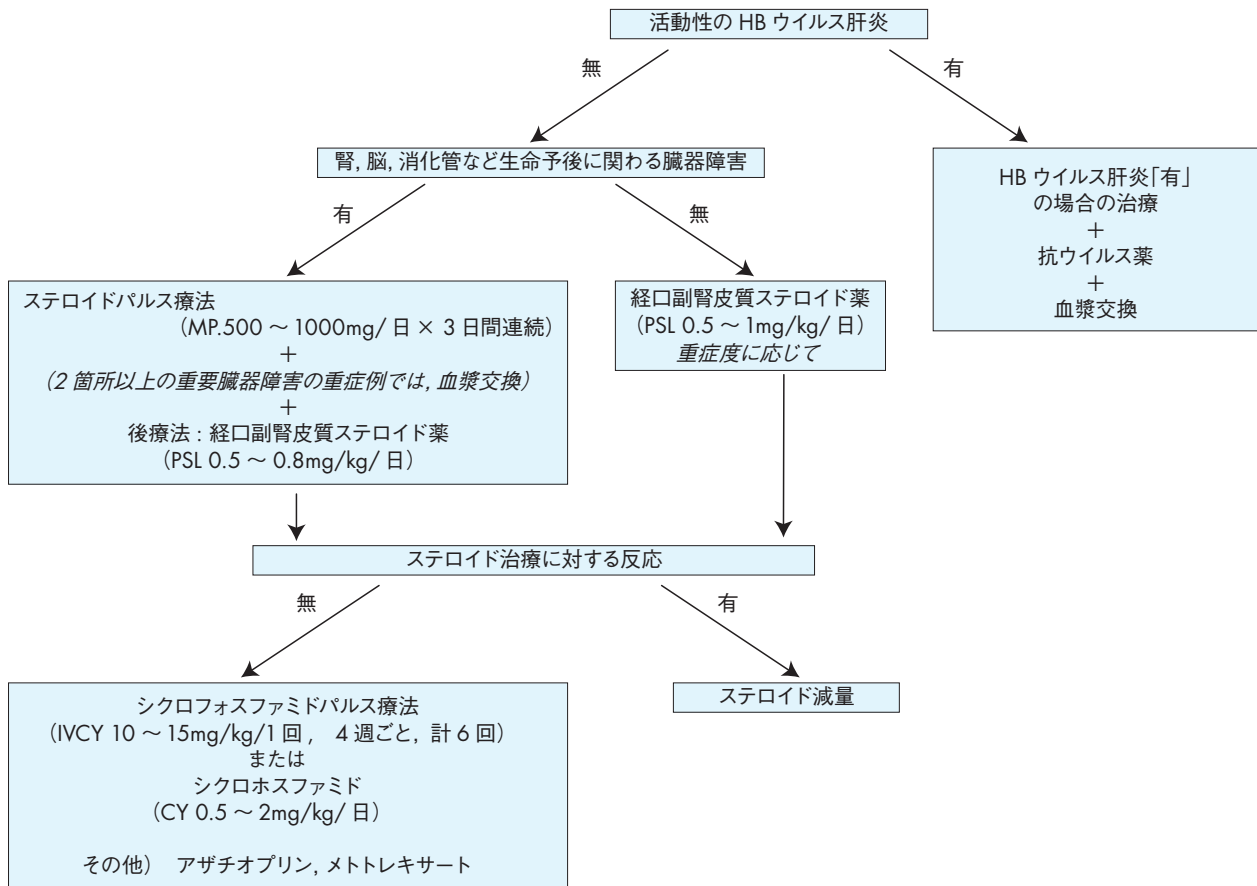


図10 結節性多発動脈炎の寛解導入治療のフローチャート

MP: methylprednisolone, PSL prednisolone, IVCY: intravenous cyclophosphamide, CY: cyclophosphamide,

腎排泄性のため腎機能低下に応じて減量投与を行う（クラスⅡb，レベルC）。表16に年齢，腎機能に応じたIVCY量を示す。尚，IVCYは経口CYに比べて有効性は同等だが副作用が少ないと報告されている。

その他の免疫抑制薬としてアザチオプリン，メトトレキサートも用いられる（クラスⅡb，レベルC）。いずれも腎排泄性である。アザチオプリンは腎機能低下時には減量が必要であり，メトトレキサートは腎不全症例には禁忌である。

(3) 肺・腎・消化管・脾などの重要臓器を2箇所以上傷害された重症例では，ステロイドパルスと共に血漿交換を行い，生命予後を改善させるようにする（クラスⅡb，レベルC）。

(4) 活動性のHBウイルス肝炎を伴っている場合には，抗ウイルス薬および免疫複合体除去目的で血漿交換療法を併用する（クラスⅡb，レベルC）。

2 寛解維持療法

初期治療による寛解導入後は，再燃のないことを確認

表16 シクロホスファミド・パルス療法における投与量と年齢，腎機能による補正

年齢	血清Cr < 3.4mg/dl	血清Cr > 3.4mg/dl
60歳未満	15mg/kg/pulse	12.5mg/kg/pulse
60歳以上，70歳未満	12.5mg/kg/pulse	10mg/kg/pulse
70歳以上	10mg/kg/pulse	7.5mg/kg/pulse

難病医学研究財団/難病情報センター: http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/025_2_i.htm

免疫疾患調査研究班（難治性血管炎に関する調査研究班）参考資料より

しつと副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾロン）を漸減し維持量（5～10mg/日）とする。副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の治療期間は原則として2年を超えない（クラスⅡb，レベルC）。CYは3～6ヶ月間用い，その後寛解維持薬として，より副作用の少ないアザチオプリンに変更し，半年間～1年間用いる（クラスⅡb，レベルC）。尚，免疫抑制薬，血漿交換療法は，本疾患に対する保険適応がないため，投薬時には十分なインフォームドコンセントが必要である。

3 感染症対策

PANの免疫抑制療法中には、種々の日和見感染症を合併しやすい。特にニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス（CMV）感染症、真菌感染症などの日和見感染症は重症化し死因に関連する。このため、これらの感染症の予防と早期発見、治療が重要である。ニューモシスチス肺炎の予防にはST合剤（バクタ®）の1錠/日を連日投与または2錠/日を週2～3日の投与を行う。典型的なニューモシスチス肺炎は、乾性咳嗽、息切れ、発熱、胸部X線写真でびまん性のすりガラス様陰影を呈し、血清 β -1,3-D-グルカンが高値である。確定診断は喀痰や気管支洗浄液からの*P. jirovecii*の検出であるが、ニューモシスチス肺炎の進行は急速なため、上記所見がみられた時は、菌の検出結果を待たず治療を開始する。バクタ®（12～9錠/日）または副作用でバクタ®が使用できない時はペンタミジン静注を行う。また同様の症状で、末梢血のCMV抗原血症で陽性白血球が1個以上あれば、CMV肺炎の可能性がある。CMV感染症に対してはガンシクロビル点滴静注（腎機能低下例では減量必要）や抗CMV高力価ガンマグロブリンを用いる。その他、深在性真菌症（アスペルギルス感染症、カンジダ感染症）に対しては、アムホテリシンB液の含嗽にて予防を図り、感染時にはイトラコナゾールの内服（100～200mgを1日1回食直後）またはミカファンギン150mg/日の点滴を行う。

6 予後

PANの予後は、発症3ヶ月以内の治療によるところが大きく、急性期において適切に治療管理されれば、その後の経過は比較的良好である。ステロイドと免疫抑制薬の併用による5年生存率は80%である（クラスⅡb、レベルC）。死因は、脳出血、消化管出血、腎不全、心筋梗塞、心不全、感染症などである。再燃率は40%程度と高い。なお、HBウイルス関連PANでは再燃は8%程度と稀である。

VI 小型血管炎

1 顕微鏡的多発血管炎

1 疾患概念・定義・疫学

顕微鏡的多発血管炎は、全身の炎症症状に伴って、諸臓器に分布する小型の血管（細小動静脈や毛細管）の血管壁が炎症を起こし、血栓を形成したり出血するため、障害血管の還流組織が虚血・壊死をきたす。全国の年間発症数は約1,400人で、欧米に比べて我が国では比較的频率が高い。男女差はあまりないが、発症年齢は50～60歳以上の高齢者に多く認められる。

2 発症機序・病理所見

原因はいまだに不明であるが、好中球細胞質の酵素に対する自己抗体（抗好中球細胞質抗体：ANCA）中でもミエロペルオキシダーゼ（MPO）に対するMPO-ANCAが検出されることから、他の膠原病と同様に免疫異常が背景に存在すると考えられている。遺伝性の疾患ではない。

3 臨床症状と検査所見

症状としては発熱、全身倦怠感、体重減少などの全身性炎症症状とともに、関節痛、筋痛、皮疹（紫斑、皮膚潰瘍など）、手足のしびれや麻痺（末梢神経障害）などがみられる。腎臓の障害は、初期には無症状であり、尿検査で尿潜血反応陽性、蛋白尿、腎機能悪化（急速進行性腎炎）、高血圧がみられる。肺の障害では、咳、息切れ、貧血、血痰（肺泡出血や間質性肺炎）などがみられる。その他、心不全、脳出血・脳梗塞、腹痛・下血などが認められる。また、慢性に経過する場合があります。検尿で潜血反応が続いたり慢性間質性肺炎として経過するうちに、全身症状や腎障害、肺病変が増悪して病気が顕在化することが多い。確定診断には腎などの組織所見による壊死性半月体形成糸球体腎炎などが必須である。このような場合は、早期に血液検査で抗好中球細胞質抗体（ANCA）を測定すれば早期発見につながる。

4 診断法および診断基準 (表17)

表17 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の診断基準

主要症候
1. 急速進行性糸球体腎炎
2. 肺出血または間質性肺炎
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
主要検査所見
1. MPO-ANCA陽性
2. CRP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), 間質性陰影
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
判定
1. 確実 (definite)
a) 主要症候の2項目以上を満たし, 組織所見が陽性の例
b) 主要症候の1および2を含め2項目以上を満たし, MPO-ANCAが陽性の例
2. 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が陽性の例
鑑別診断
1. 古典的PN
2. Wegener肉芽腫症
3. アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群)
4. Goodpasture症候群
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並行して変動する
4. 治療を早く中止すると, 再発する例がある

(厚生省特定疾患難治性血管炎分科会平成10年度研究報告書, p.241, 1999より改変)

5 治療指針および治療法ガイドライン

治療には, 寛解導入療法と寛解維持療法がある。寛解導入療法は, 血管炎の活動性を完全に抑制する治療で, 腎臓や肺などの重要臓器に血管炎による障害がみられる場合, 大量のステロイド薬と免疫抑制薬のシクロホスファミドが併用される。診断後速やかに開始されれば約3~6ヶ月で寛解に至ることが期待される。さらに重症な場合は血漿交換療法も併用される。寛解に至った場合, ステロイドは急速に減量され, 副作用の弱い他の免疫抑制薬に切り替え1~2年間維持療法を継続する。血管炎が再燃することがあるので, 定期的な診察が必要である。治療が行われないと死に至る病気であるが, 早期に診断され, 早期に十分な治療が行われれば寛解状態に至る。腎障害が高度に進行してしまった場合は腎不全になり血

液透析が必要となることがある。治療に反応せず, 臓器障害が進行したり, 感染症を併発してさらに病状が悪化する危険性もあるので, 感染症予防が大切である。

7 予後

我が国の顕微鏡的多発血管炎の症例は発症後6ヶ月以内に30%が死亡し, 1年以内の死亡率は全体では35%, 全身型では45%, 腎限局型では10%である。1年目以降の死亡率は低下する。主な死因は感染症, 肺胞出血, 腎不全である。

2 ウェゲナー肉芽腫症

1 疾患概念・定義・疫学

ウェゲナー (Wegener) 肉芽腫症は①鼻, 眼, 耳, 上気道 (E) および肺 (L) の壊死性肉芽腫性炎, ②腎 (K) の巣状分節性壊死性糸球体腎炎, ③全身の中・小型動脈の壊死性血管炎の3つを臨床病理学的な特徴とする難治性血管炎で, 1939年にドイツの病理学者Wegenerにより報告された疾患である。好発年齢は30~50歳台に多く, 性差はない。自己免疫機序が疑われているが詳細は不明である。

2 発症機序・病理所見

1985年WoudeらはC (Proteinase 3) ANCAが本症に高率に陽性を呈することを報告し, ANCA-サイトカインSequence説により本症の壊死性血管炎, 肉芽腫, 壊死性半月体形成性腎炎が発症すると考えられている。

3 臨床症状と検査所見

①上気道 (E) の症状: 鼻出血, 膿性鼻汁, 鞍鼻など。②肺 (L) の症状: 咳嗽, 血痰, 胸痛, 胸部X線上小結節, 浸潤影, 空洞像などを示す。③腎 (K) の症状: 血尿, 乏尿, 急速進行性腎炎など。④血管炎を思わせる症状: 紫斑, 多発関節痛, 多発神経炎など, および主要組織所見①ELK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およびC (PR3) -ANCA陽性により判定される。

4 診断法および診断基準 (表18)

5 治療指針および治療法ガイドライン

副腎皮質ステロイド剤に免疫抑制剤を併用する治療に

表 18 ウェゲナー肉芽腫症の診断基準

診断基準項目 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, 嚔声, 気道閉塞) (2) 肺 (L) の症状 L: 血痰, 咳嗽, 呼吸困難 (3) 腎 (K) 症状 K: 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℃以上, 2週以上), 体重減少 (6ヶ月以内に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, 消化管出血, 胸膜炎 2) 主要組織所見 (1) E, 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性腎炎 (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 (PR3) ANCA (蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, c-ANCA) 陽性 判定基準 1) 確実 (definite) (1) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K) のそれぞれ一臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例 (2) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状の2項目以上および, 組織所見 (1), (2), (3) の1項目以上を示す例 (3) 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項目以上および c- (PR3) -ANCA 陽性の例 2) 疑い (probable) (1) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のうち2項目の症状を示す例 (2) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目および組織所見 (1), (2), (3) の1項目を示す例 (3) 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- (PR3) -ANCA 陽性を示す例 参考となる検査所見 (1) 白血球数, CRP の上昇 (2) BUN, 血清クレアチニンの上昇 鑑別診断 (1) E, 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, アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) など) 参考事項 (1) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K) のすべてが揃っている例は全身型, 上気道 (E), 下気道 (L) のうち単数もしくは2つの臓器に止まる例を限局型とよぶ (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 の病変に黄色ブドウ球菌を主とする感染症を合併しやすい (4) E, L の肉芽腫による占居性病変の診断に CT, MRI 検査が有用である (5) PR3-ANCA の力価は疾患活動と並行しやすい
--

(厚生省難治性血管炎分科会, 1998 年修正)

より, 本症の生命予後は著しく改善した. 本症の病型別に免疫抑制療法を行い, 感染症, 呼吸不全が多い点, 再発・再燃が多い点に留意し, 治療・管理にあたることが重要である

6 予後

全身の多臓器障害を伴う重症のウェゲナー肉芽腫症は, 無治療では2年後に90%が死亡する. シクロホスファミドとステロイド薬の併用で90%に寛解が導入されるようになったが, 再発も多い. 主たる死因は敗血症や呼吸器感染症である.

3 アレルギー肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群)

1 疾患概念・定義・疫学

アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) は, 気管支喘息が先行し末梢血好酸球増多と共に種々の血管炎症候をきたす疾患である. 好発年齢は30～60歳で, 年間新規患者数は約100名である.

2 発症機序・病理所見

病因は不明であるが, 気道への抗原刺激により T 細胞

の活性化を介して好酸球が活性化され、この好酸球から放出される種々の組織障害因子が気管支喘息やさらに末梢神経障害など好酸球増多に基づく障害が起こる。

3 臨床症状と検査所見

臨床的には気管支喘息、好酸球増多のあと種々の血管炎症候がみられ、多発性単神経炎は大部分の例で見られる。

4 診断法および診断基準

先行する気管支喘息、血中の好酸球増加と血管炎症候を認めることによる。さらに病理組織所見が存在すると確実になる（表19）。

5 治療指針および治療法ガイドライン

第一選択はステロイド薬の大量療法であり、ステロイドパルス療法も有用である。しかし一部の難治例にはシクロホスファミドの大量静注療法や、時にガンマグロブリン静注療法が有効なこともある。

6 予後

主な死因は消化管出血、脳出血、心筋梗塞などである。多発単神経炎による運動麻痺は長期にわたり持続する。

表19 アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss症候群）の診断基準

概 念	Churg-Straussが古典的PNから分離独立させた血管炎であり、気管支喘息、好酸球増加、血管炎による症状を示すものをChurg-Strauss症候群、典型的組織所見を伴うものをアレルギー性肉芽腫性血管炎とする
診断基準項目	1) 主要臨床所見 (1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎 (2) 好酸球増加 (3) 血管炎による症状（発熱〈38℃以上、2週間以上〉、体重減少〈6ヶ月以内に6kg以上〉、多発性単神経炎、消化器出血、紫斑、多関節痛〈炎〉、筋肉痛、筋力低下） 2) 臨床経過の特徴 主要臨床所見（1）、（2）が先行し、（3）が発症する 3) 主要組織所見 (1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性、またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在 (2) 血管外肉芽腫の存在
判定基準	1) 確実（definite） (1) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ1つ以上を示し同時に、主要組織所見の1項目以上を満たす場合（アレルギー性肉芽腫性血管炎） (2) 主要臨床項目3項目を満たし、臨床経過の特徴を示した場合（Churg-Strauss症候群） 2) 疑い（probable） (1) 主要臨床所見1項目および主要組織所見の1項目を満たす場合（アレルギー性肉芽腫性血管炎） (2) 主要臨床所見3項目を満たすが、臨床経過の特徴を示さない場合（Churg-Strauss症候群）
参考となる検査所見	(1) 白血球増加（1万/ μl 以上） (2) 血小板増加（40万/ μl 以上） (3) 血清IgE増加（600U/ml以上） (4) MPO-ANCA陽性 (5) リウマトイド因子陽性 (6) 肺浸潤陰影（これらの検査所見はすべての例に認められるとは限らない）
鑑別診断	肺好酸球増加症候群、他の血管炎症候群（ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎）との鑑別を要する
参考事項	(1) ステロイド未治療例では末梢血好酸球数は2,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高値を示すが、ステロイド投与後は速やかに正常化する (2) 気管支喘息はアトピー型とは限らず、重症例が多い。気管支喘息の発症から血管炎の発症までの期間は3年以内が多い (3) 胸部X線所見は結節性陰影、びまん性粒状陰影など、多様である (4) 肺出血、間質性肺炎を示す例もみられる (5) 血尿、蛋白尿、急速進行性腎炎を示す例もみられる (6) 血管炎症候寛解後にも、気管支喘息は持続する例がかなりある (7) 多発性単神経炎は後遺症が持続する例が多い

（厚生省難治性血管炎分科会、1998年修正）

4 ヘノッホ・シェーンライン紫斑病

1 疾患概念・定義・疫学

ヘノッホ・シェーンライン紫斑病は、皮膚、関節、腹部の症状を三徴とする非血小板減少性紫斑病で、合併症として腎炎がある。小児で最も頻度の高い血管炎（全身性小血管炎）で、4歳から7歳に好発する。

2 発症機序・病理所見

ウイルス・細菌の先行感染や薬剤・食物アレルギーの関与が証明される例があり、IgA型免疫複合体病と推測されている。組織学的に小血管周囲の炎症性細胞浸潤と血管壁のIgA沈着が特徴とされる。

3 臨床症状および検査所見

典型的症状は、①左右対称性隆起性の皮膚紫斑、②関節の疼痛・腫脹、③腹痛、嘔吐、血便、④腎炎（血尿や蛋白尿）である。

4 診断法および診断基準（表20）

非血小板減少性紫斑に関節痛、腹痛や腎炎があれば診断に苦慮しないが、皮膚症状が遅れた場合は難渋する。

5 治療指針および治療法ガイドライン

死亡率1%未満と予後良好なので安静を保ち対症療法を行う。細菌の先行感染が疑われれば抗生剤を投与し、アレルギーの関与が明らかなら原因物質を避ける。ネフローゼ症候群、腎機能低下を認めた場合、腎生検を行い

表20 ヘノッホ・シェーンライン紫斑病の診断基準

基準項目	定義
1. 触知可能な紫斑：	血小板減少に起因しないわずかに隆起した“触知可能な”出血性皮膚病変
2. 発症年齢20歳以下：	初期症状発現時の年齢は20歳以下
3. 腹部アンギーナ：	食後悪化する広範性腹痛あるいは腸虚血があり、通常出血性下痢を伴う。
4. 生検における血管壁への顆粒球浸潤：	細動脈あるいは細静脈の血管壁において顆粒球の存在を示す組織学的変化がみられる。

（アメリカリウマチ学会，1990年）

分類上、上記4項目中2項目以上が認められる場合、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病と判定する。項目の種類を問わず2項目以上認められれば感度87.1%、特異性87.7%である。

治療方針を決める。

6 予後

小児では腎炎を約半数に認めるが、末期腎不全に至ることは少ない。成人では85%が腎炎をきたし、末期腎不全への移行も多く予後不良である。

5 本態性クリオグロブリン血症

1 疾患概念・定義・疫学

単一性（Ⅰ型）クリオグロブリン血症は単クローン性IgM（IgG）を成分とし、多発性骨髄腫やマクログロブリン血症でみられる。混合性クリオグロブリン血症は単クローン性IgM（IgG）リウマトイド因子と単クローン性IgG（Ⅱ型）、あるいは多クローン性IgG（Ⅲ型）との混成である。感染症（HCV感染が多い）、結合組織疾患などでみられる。

2 臨床症状および検査所見

Ⅰ型では血栓形成によりRaynaud症状、四肢のチアノーゼ、皮膚潰瘍、心筋梗塞、脳梗塞などを生じる。Ⅱ型、Ⅲ型は血管炎症候を呈し、発熱、倦怠感、筋・関節症状、四肢の紫斑、網状皮斑、潰瘍、寒冷蕁麻疹、腎、肺、神経症状などを認める。（表21）

3 診断および診断基準

血清クリオグロブリンの証明、原因疾患の検索を行う。単クローン性蛋白血症、リウマトイド因子、低補体血症、皮膚や腎臓の病理組織所見が参考になる

4 治療指針および治療法ガイドライン

防寒、NSAIDs、ステロイド薬、免疫抑制薬、抗凝固薬、血漿交換療法を組み合わせる。同時に原疾患の治療を行う。

5 予後

混合性クリオグロブリン血症による血管炎の予後は50%においては良好な経過をとる。しかし、全症例の1/3においては、肝不全や腎不全に至るような重篤な経過をとる場合もある。

表21 クリオグロブリン血症の分類

	I 型	II 型	III 型
構成成分	単一性 単クローン性IgMまたはIgG ときにIgA, light chain	混合性 単クローン性IgM (RF) と 多クローン性Ig との混成	混合性 多クローン性IgM (RF) と 多クローン性Ig の混成
病態	微小血栓	免疫複合体性血管炎	免疫複合体性血管炎
関連疾患	●リンパ増殖性疾患 多発性骨髄腫 マクログロブリン血症 その他	●本態性 ●感染性 ウイルス性：A, B, C型肝炎, 伝染性単核球症 溶連性連鎖球菌性糸球体腎炎, ハンセン病, 梅毒, ライム病 日本住血吸虫, トキソプラズマ, マラリアなど ●膠原病 SLE, RA, PN, Sjögren症候群など ●リンパ増殖性疾患 マクログロブリン血症, 慢性リンパ性白血病, 悪性リンパ腫など ●その他 膜性増殖性糸球体腎炎, サルコイドーシスなど	
頻度	25%	25%	50%

6 悪性関節リウマチ

1 疾患概念・定義・疫学

関節リウマチ（RA）は多関節炎を主徴とし、経過とともに関節破壊と機能障害をきたすが、経過中、血管炎をはじめとする関節外症状により難治性で生命予後不良な病態をみることがある。これは悪性関節リウマチ（MRA）と呼ばれる。日本における推定患者数は4,200人で、RAに比べやや高齢で男性の占める割合が高い。

2 臨床症状および検査所見

血管炎の組織像では、RA型、PN型、EA型の3型がみられる。

3 臨床症状および検査所見

臨床的には、皮下結節、皮膚潰瘍・梗塞・壊疽、出血・紫斑、多発性単神経炎、上強膜炎、胸膜炎、間質性肺炎、心嚢炎、心筋炎、腸管・心筋・肺などの臓器梗塞、などをみる。検査所見では、RAに比べリウマトイド因子の抗体価が高く、IgGリウマトイド因子も認められる。また、血清補体価の低下や血中免疫複合体も少なからず認められる。

4 診断法および診断基準（表22）

5 治療指針および治療法ガイドライン

抗リウマチ剤、ステロイド薬、免疫抑制薬、D-ペニシラミン、血漿交換療法、抗凝固療法、生物学的製剤などが用いられるが、臨床病態に応じ治療指針が提唱されている。

6 予後

合併症としてもっともよくみられるのは感染症、消化管潰瘍、悪性腫瘍、アミロイドーシスなどである。また、MRAの死亡率は43%と予後不良である。その主たる死因は、呼吸不全、感染症、心不全である。

表22 悪性関節リウマチの診断基準

既存の関節リウマチ（RA）に、血管炎をはじめとする関節外症状を認め、難治性もしくは重篤な臨床病態を伴う場合、これを悪性関節リウマチ（MRA）と定義し、以下の基準により診断する。

A 臨床症状・検査所見	多発性神経炎	知覚障害、運動障害いずれを伴ってもよい
	皮膚潰瘍または梗塞または指	感染や外傷によるものは含まれない
	指壊疽	骨突起部、伸側表面もしくは関節近傍にみられる皮下結節
	皮下結節	
	上強膜炎または虹彩炎	眼科的に確認され、他の原因によるものは含まない
	滲出性胸膜炎または心嚢炎	感染症など、他の原因によるものは含まない。癒着のみの所見は陽性にとらない
	心筋炎	臨床症状、炎症反応、筋原性酵素、心電図、心エコーなどにより診断されたものを陽性とする
	間質性肺炎または肺線維症	理学的所見、胸部X線、肺機能検査により確認されたものとし、病変の広がり問わない
	臓器梗塞	血管炎による虚血、壊死に起因した腸管、心筋、肺などの臓器梗塞
	リウマトイド因子高値	2回以上の検査で、RAHAテストまたはRAPAテスト2,560倍以上（RF定量テストで960IU/ml以上）の高値を示すこと
B 組織所見	血清低補体価または血中免疫複合体陽性	2回以上の検査で、C3、C4などの血清補体成分の低下またはCH50による補体活性化の低下をみることで、または2回以上の検査で血中免疫複合体陽性（C1q結合能を基準とする）をみること（但し、医療保険が適用されていないので検査のできる施設に限る）
	皮膚、筋、神経、その他の臓器の生検により、小ないし中動脈に壊死性血管炎、肉芽腫性血管炎 ないしは閉塞性内膜炎を認めること	
判	定：1987年のアメリカリウマチ学会の関節リウマチの診断基準を満たし、上記に掲げる項目の中で、 （1）Aの項目の3項目以上満たすもの、 または、 （1）Aの項目の1項目以上とBの項目があるもの、をMRAと診断する。 鑑別疾患：感染症、アミロイドーシス、フェルティ症候群、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、MCTDなど。	

（厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班1989年）