

血管炎

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター特任教授

針谷 正 祥

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 血管炎、あるいは血管炎症候群についてお話いただけます。

これはまず、どのような病気なのでしょうか。

針谷 血管炎症候群は、自己免疫性の病態によって血管壁、あるいはその周囲に炎症を生ずる一群の疾患で、血管の拡張、閉塞、破綻をきたし、血管支配領域の組織あるいは器官に機能障害をもたらします。

血管炎は、病変が発生する血管の直径によって、大型・中型・小型に分類されます。大型血管炎の主な疾患は、高安動脈炎と巨細胞性動脈炎です。中型血管炎には結節性多発動脈炎や川崎病、小型血管炎にはANCA関連血管炎、IgA血管炎、膠原病に合併する血管炎などが含まれます。ANCA関連血管炎のANCAは、antineutrophil cytoplasmic antibody、すなわち抗好中球細胞質抗体の頭文字を取ったもので、この疾患の標識自己抗体です。ANCA関連血管炎は、さらに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

血管炎性肉芽腫症の3疾患に分かれます。血管炎症候群の多くは患者数が少ない希少疾患で、国の指定難病になっています。

齊藤 症状がいろいろ生じるのでしようけれど、日常臨床ではどういった場合に疑ったらいいのでしょうか。

針谷 血管炎というのは、今おっしゃったように、多彩な症状を起こしてきます。比較的頻度が高い中・小型血管炎では、発熱、筋肉痛、関節痛などの全身症状、紫斑などの皮膚症状、手足の痺れや運動障害、血尿、蛋白尿、空咳、息切れ、血痰、中耳炎、副鼻腔炎などが代表的です。顕微鏡的多発血管炎では他の臨床症状を認めずに、腎機能障害が進行した状態で発見される場合も少なくありません。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では喘息が他の症状に先行する場合があります。

日本を含むアジア諸国に多く、若年女性に好発する高安動脈炎では初発症状として発熱、易疲労感などの全身症状が認められ、引き続きめまい、湿疹、

視力障害、頸部の血管に沿った疼痛、上肢血圧の左右差、上肢の使用時の易疲労感、大動脈閉鎖不全による息切れなどの心不全症状、腎性高血圧などが出現します。

高齢者に多い巨細胞性動脈炎の代表的な症状は、発熱、倦怠感、体重減少などの全身症状、頭痛、視力障害、視野異常です。頭痛は拍動性で、片側性のことが多く、こめかみ部にある側頭動脈の腫脹と圧痛がしばしば見られます。食べ物をかんだり、しゃべったりすると痛みを感じる顎跛行と呼ばれる特徴的な症状も3割程度の患者さんで見られます。頸部、肩、臀部、大腿の痛みと硬直、CRPや赤沈の上昇を特徴とするリウマチ性多発筋痛症が3～4割の患者さんに合併します。近年、巨細胞性動脈炎には病変が側頭動脈、眼動脈などの頭蓋領域の動脈にとどまる頭蓋型と、大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈などの頭蓋領域外の動脈を侵す大血管型の2種類があることがわかってきました。

齊藤 診断の進め方はどのようなのでしょうか。

針谷 血管炎症候群の診断は、なかなか難しいといわれています。今紹介した問診や身体診察にて血管炎症候群を疑う場合には、血液・尿検査、画像検査、組織の生検によって診断を進めていきます。ANCA関連血管炎で特に重要な検査項目は、尿検査では血尿、

蛋白尿、尿沈渣、血液検査では赤沈、CRP、MPO-ANCA、PR3-ANCAです。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では末梢血中の好酸球数が増加します。また、間質性肺炎、下気道の肉芽腫、肺泡出血などの肺病変を評価するために、胸部レントゲン、胸部CTを撮影します。神経所見がある場合には神経伝動速度を測定し、障害の有無、パターンを診断します。皮膚、腎、神経、上下気道などの臓器病変が疑われる場合にはそれぞれの組織生検を検討します。

次に大型血管炎ですが、高安動脈炎は非特異的な症状が多いため、発症から診断まで時間がかかることが少なくありません。不明熱、原因不明の持続または間欠的に出現する炎症反応を見た場合には高安動脈炎を念頭に置いて、先ほどお話した症状、所見を確認します。頸部・背部の血管に沿った疼痛、血管雑音、左右の血圧差、上下肢の血圧差などは特に重要な所見です。血液検査では炎症反応の有無を確認します。高安動脈炎の診断には画像所見が有用です。超音波、CT、MRI、PET-CTなどを用いて大血管とその一次分枝の壁肥厚、拡張、狭窄、炎症の有無を評価します。

巨細胞性動脈炎で側頭動脈の炎症が疑われる場合には積極的に生検を検討します。生検の際はなるべく長い検体を採取することが大切です。大血管型巨細胞性動脈炎を疑う場合には、高安

動脈炎と同様に画像診断を活用して診断を確定します。

齊藤 治療はどのようなのでしょうか。

針谷 血管炎症候群は膠原病の一つでもあるので、その治療には免疫抑制作用を持つ副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制薬が用いられます。そして、診断名と傷害された臓器の重症度を勘案して治療方針を決定します。活動期血管炎に対する寛解導入療法と、その後の寛解維持治療に分けて治療を組み立てていきます。

ANCA関連血管炎で重要臓器病変を伴う場合の標準的寛解導入治療は、高用量ステロイドとシクロホスファミドによる免疫抑制治療です。シクロホスファミドと同程度の有効性が証明されている薬剤として、B細胞表面抗原のCD20を標的とするキメラ抗体製剤であるリツキシマブが挙げられます。やはり高用量ステロイドと組み合わせて寛解導入に使用します。疾患活動性が低下したら、ステロイドを漸減し、治療開始から3～6カ月後には免疫抑制薬をアザチオプリンに切り替えて寛解を維持します。ステロイドはできるかぎり低用量まで減量します。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では、ステロイド抵抗性末梢神経障害に対して大量γグロブリン療法が用いられます。これによって末梢神経障害性の筋力低下が改善することが示されています。また、最近、ヒト化抗インターオ

イキン5受容体抗体であるメボリズマブが、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療薬として使用可能になりました。

大型血管炎の高安動脈炎では、中等量から高用量のステロイド単独、またはステロイドと免疫抑制薬の併用により初期治療を行います。免疫抑制薬としてメトトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、アザチオプリンなどが用いられます。

巨細胞性動脈炎はステロイド単独治療に対する反応性が良好であることから、眼症状がない頭蓋型の場合は中等量のステロイドで、眼症状を有する場合や大血管炎型の場合には高用量のステロイドでそれぞれ治療します。効果不十分の場合、副作用で十分量のステロイドを使用できない場合には免疫抑制薬が併用されます。

既存治療抵抗性の高安動脈炎、巨細胞性動脈炎に対して、2017年から抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブ皮下注製剤の使用が承認されました。高安動脈炎では再発までの期間を延長させる傾向が、また巨細胞性動脈炎では有意な寛解維持効果がそれぞれ示されています。

齊藤 さて、実地医家から専門医への紹介、これはどういうタイミングで行ってあげればいいのでしょうか。

針谷 これまでお話しした病歴や所見から血管炎を疑った場合には、専門的な検査が必要となります。一般病院

の先生方には、できるかぎり血管炎症候群の診療経験が豊富な先生にご紹介いただくことをお願いしたいと思います。専門医に紹介される比較的多いパターンとして、健康診断で血尿、蛋白尿やクレアチニン上昇を指摘されたケース、不明熱、紫斑などの皮膚症状、手足の痺れ、若年性高血圧、めまい、湿疹、頸部痛などから血管炎が疑われ

たケースなどが挙げられます。日常診療でこれらの症状や所見を見た場合には、炎症反応、ANCAを測定し、ご紹介いただくことが、早期発見、早期治療、予後の改善につながります。

齊藤 こういう様々な症状がある患者さんを疑ってみることが重要ですね。

針谷 そうですね。

齊藤 ありがとうございます。