

免疫系疾患分野

高安動脈炎（大動脈炎症候群）

1. 概要

高安動脈炎（大動脈炎症候群）は大動脈、肺動脈やそこから分かれている大きな血管に炎症が生じ、血管が狭窄したり閉塞したり、あるいは拡張したりして、脳、心臓、腎臓といった重要な臓器に傷害を与えたり、手足が疲れやすくなったりする原因不明の血管炎です。炎症が生じた血管の部位によって様々な症状がでます。わが国の高安右人教授が 1908 年に初めて報告しましたので高安動脈炎または高安病とも呼ばれています。

2. 疫学

全国で約 5,000 名の患者さんがいます。厚生労働省の統計によると、毎年およそ 100 名程度の方が新たに発症しているようですが、新しく登録される患者さんは減る傾向にあります。高安動脈炎（大動脈炎症候群）の患者さんの 9 割は女性です。研究班の報告では 15 歳から 35 歳の若い女性の方に発症することが多く、発症年齢のピークは 20 歳前後です。数は少ないのですが、10 歳未満で発症する場合、40 歳～70 歳台で発症場合もあります。

研究班の統計によると、約 98%の高安動脈炎（大動脈炎症候群）の患者様は家族の中に同じ病気の方はいません。ですから遺伝しない病気だと考えて良いと思います。ただ、約 2%程度の方には家族内に高安動脈炎（大動脈炎症候群）のかたがおられ、高安動脈炎（大動脈炎症候群）発症の原因の一部に遺伝的な要因が作用している可能性があります。組織適合抗原（HLA）を調べると、HLA-B52 を持っている方が過半数です（日本人の平均は約 10%）。B67 を持っておられる方も比較的多いことも最近分かりました。

3. 原因

原因は残念ながらよくわかっていません。自己免疫疾患の一つであると考えられます。なんらかの感染を契機にして発症し、血管の炎症が持続しているのではないかと想像されています。

4. 症状

高安動脈炎（大動脈炎症候群）ではどの血管に傷害が生じたかにより、症状はさまざまです。高安動脈炎（大動脈炎症候群）の初期は、発熱や全身倦怠感、食欲不振、体重減少など感冒のようなはっきりしない症状から始まることが多いようです。その後、炎症によって血管が狭窄や閉塞、あるいは拡張してきて、頭を栄養する血管が傷害を受けた場合は、めまいや立ちくらみ、失神発作や、ひどい場合には脳梗塞や失明を起こす場合もあります。また、上肢を栄養する血管が傷害を受けると、腕が疲れやすい、

脈が触れない、など多様な症状が出現します。また一部の患者さんでは心臓の大動脈弁付近に傷害を生じて弁膜症を発症してしまい、程度によってはその後心臓の働きに問題が生じることがあります。また、腎臓の血管が傷害されて、腎臓の働きが低下することもあります。さらに、下肢を栄養する血管が傷害を受けて歩行が困難になる方もいます。血管が傷害されるため、高血圧症はよく見られる症状です。見逃されがちな症状として、難聴や歯痛があります。そのため耳鼻科や歯科を受診される方もいます。上肢の痛みから整形外科を受診されることも少なくありません。

頻度の高い症状は、発熱（53%）、易疲労感（39%）、脈が触れない（38%）、血圧の左右差（37%）、頸部痛（24%）、ふらつき・めまい（23%）、高血圧（18%）、胸痛（13%）、息切れ（11%）、上肢痛（10%）、頭痛（10%）、視力障害（8%）などです。

5. 合併症

罹患する血管の部位によって様々な合併症が見られます。

高血圧、動脈瘤（大動脈、末梢動脈）、大動脈弁閉鎖不全、脳貧血、腎機能障害、難聴、失明、間欠性跛行、心不全、貧血、など

6. 治療法

高安動脈炎（大動脈炎症候群）による炎症を抑えることが基本になります。通常、プレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイドを用います。長期間炎症が続く方もいますし、プレドニゾロンの減量の途中で再燃する方も少なくありません。プレドニゾロンにはよく反応しますが、プレドニゾロンだけで炎症が治まる方は3割程度です。また、血栓ができるのを予防するお薬を使います。炎症が強く、なかなか副腎皮質ステロイドが減らせない場合は、様々な免疫抑制剤を使うこともあります。保険診療外になりますので、主治医と十分な相談の上使用することになります。炎症が治まった後は、症状に応じてさまざまなお薬を使います。血管のつまりが強くて日常生活に大きく差し支える場合は、炎症が治まってから外科的に血管のバイパス手術をすることがあります。大動脈弁閉鎖不全には大動脈弁置換手術、大動脈瘤には大動脈置換手術を行うことがあります。研究班の統計では約2割の方が手術を受けています。炎症が治まらない状態で風船やステントを使った血管内手術を行うと高率に再狭窄が起きることが報告されています。

7. 研究班

難治性血管炎に関する調査研究班

免疫系疾患分野

バージャー病

1. 概要

20～40 歳代の青壮年の喫煙者にみられる四肢動静脈の分節的閉塞性病変で、罹患部血管全層の瀰漫性、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。動脈撮影所見では下腿、前腕動脈より末梢側に閉塞があり、特徴的な閉塞様式や側副路様式がある。

2. 疫学

8000 人

3. 原因

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いるが、原因として明らかにされているものはない。近年は歯周病との関連が示唆されている。特定の HLA や DNA typing との関連、血管壁における反応の異常、抗内皮細胞抗体や抗好中球細胞質抗体との関連などが検討されている。

4. 症状

初期症状としては足趾冷感、しびれ、皮膚色調変化、疼痛、足底筋跛行などを自覚し、その後いわゆる間歇性跛行症状を呈することが多い。虚血による安静時疼痛、潰瘍・壊死を生じることもしばしばある。逍遙性静脈炎を伴うこともある。

5. 合併症

青壮年に多いため、特徴的合併症は少ないが、喫煙歴を有するものが多いため、肺癌や食道癌などを発生してくることも多い。

6. 治療法

禁煙を基本としてプロスタグランジン製剤や抗血小板剤、運動療法などが効果がある。抗血小板剤や抗凝固薬による血栓予防が中心となる。また進行例に対しては血行再建術を行う。交感神経切除術や血管新生療法も行われている。

7. 研究班

難治性血管炎に関する調査研究班

免疫系疾患分野

結節性多発動脈炎

8. 概要

中・小型血管を主体として、血管壁に炎症を生じる全身性血管炎で、細動脈炎、毛細血管炎はみられない。腎臓・皮膚などを中心に全身に様々な症状を呈し、しばしば重篤になる。ほとんどで抗好中球細胞質抗体は陰性である。皮膚に限局するものは皮膚型結節性多発動脈炎と呼ばれる。

9. 疫学

40-60代に多く発症し、男性がやや多い。年間新規発症患者数は全国で50人、全国の患者数は250人程度と推定されているが、正確な統計は存在しない。

10. 原因

外国においては肝炎ウイルスや他のウイルス感染の関与のある症例もあるが、多くの症例では原因は不明である。

11. 症状

高熱（38℃以上）、体重減少、筋・関節痛、四肢のしびれ、皮膚潰瘍、尿蛋白・潜血陽性、腎機能悪化、腹痛・下血、脳出血・脳梗塞、高血圧などがある。重症例では、腎不全、腸出血、脳出血・脳梗塞を来す。

12. 合併症

免疫抑制療法に伴う感染症、糖尿病、骨粗鬆症などがみられる。

13. 治療法

基本的な治療は副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬による治療であり、しばしば強力な治療を要する。

14. 研究班

難治性血管炎に関する調査研究班

免疫系疾患分野

顕微鏡的多発血管炎

1. 概要

小型血管（小動脈，細動脈，毛細血管，細静脈と定義される）の臓器実質内の ANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎に分類される。主として小型血管を侵す血管炎であるが，中型の動脈や静脈が侵されることもある。病理学的には壊死性血管炎で，免疫複合体沈着はみられないか，わずかにしかみられない。小動脈や中型動脈にも壊死性血管炎がみられることもある。壊死性糸球体腎炎は非常に高頻度にみられ，肺毛細血管炎もしばしば認められる。肉芽腫性炎症はみられない。抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性率が高いことを特徴とする。

2. 疫学

詳細は不明であるが、本疾患および結節性動脈周囲炎はこの 15 年で 3.5 倍に増加している。

3. 原因

ANCA 陽性率が高いことから免疫異常が背景に存在すると考えられているが、現時点では原因および発病の機序は未解明である。遺伝因子との関連も検討されているが、明確な結論は出ていない。

4. 症状

発熱、体重減少、易疲労感などの全身症状と、腎不全による尿毒症症状、肺出血や間質性肺炎による血痰や咳嗽・呼吸困難、紫斑・皮下結節・皮膚潰瘍などの皮膚症状、多発性単神経炎による四肢のしびれや運動障害、関節痛、筋痛、消化器症状による腹痛などがある。

5. 合併症

呼吸不全、腎不全、心不全、消化管出血、脳出血などがある。特に、肺泡出血や間質性肺炎による呼吸不全は合併頻度が高く生命予後を規定する。また原疾患ならびに治療による感染症の合併がしばしば問題となる。

6. 治療法

ステロイド療法が効果を示す。全身型を呈する病態では、シクロフォスファミド内服または IVCY（シクロフォスファミド間歇静注）療法が推奨される。血漿交換療法は最重症例（肺出血型、腸管穿孔型、脳出血型、RPGN 型など）において考慮される。さら

に疾患活動性が高い症例や寛解導入困難例には抗ヒト CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブ療法が用いられる。寛解導入後の維持療法には、アザチオプリンやメトトレキサートが有用である。感染症の合併が生命予後を左右するため感染症のモニタリングや予防が極めて重要となる。

7. 研究班

難治性血管炎に関する調査研究班

免疫系疾患分野

多発血管炎性肉芽腫症（ウェゲナー肉芽腫症）

1. 概要

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)半月体形成性腎炎を呈する血管炎症候群。

2. 疫学

特定疾患医療受給者証の交付数 1,834件（平成23年3月31日現在）

3. 原因

PR-3 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病変を起こすとみなされている。他、スーパー抗原の関与も推定されているが、真の原因は不明である。

4. 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、多発神経炎などが生じる。

5. 合併症

腎不全により血液透析を余儀なくされたり、慢性呼吸不全に陥る例が多い。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。

6. 治療法

大量のステロイド薬とシクロフォスファミドの併用、リツキシマブなど

7. 研究班

難治性血管炎に関する調査研究班

免疫系疾患分野

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

(アレルギー性肉芽腫性血管炎・Churg-Strauss 症候群)

1. 概要

気管支喘息などのアレルギー性疾患に引き続いて、末梢血の著明な好酸球増加と血管炎症状をきたし、病理組織学的には小血管（主に細動脈）周囲に好酸球浸潤と血管外肉芽腫をきたす原発性全身性血管炎の一つである。好中球の Myeloperoxidase (MPO) に対する抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) が高率（約 50%）に出現することから、ANCA 関連血管炎の一つとされている。

2012 年に疾患名が整備され (Arthritis Rheum 2013;65:1-11)、eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) と名称変更された。これを受けて日本語名についても好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と変更された。

2. 疫学

2009 年に厚労省の疫学班と難治性血管炎研究班が共同で行った全国疫学調査から、受療者数は約 1900 人と推定される。発症年齢は 40～69 歳で 66%を占め、平均約 55 歳であった。性別では男女比は 1 : 1.7 とやや女性に多い。

3. 原因

何らかの抗原に対するアレルギー反応が関わっていることは間違いなく、抗原の候補としてスーパー抗原 (B 型肝炎ワクチンなど)、アスペルギルスなどが報告されているが、これらが原因のものはごく一部にすぎないと思われる。

ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) との関連を示唆する報告もあるが、前述の全国疫学調査でも LTRA の使用は約 35%に留まり、両者の関連は乏しい。現時点では本症の原因は不明である。

4. 症状

喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患が先行し、発熱、体重減少などの全身症状、多発性単神経炎による glove & stocking 型の知覚および運動障害、虚血性腸炎による腹痛や下血、皮膚血管炎による紫斑などの皮疹などの頻度が高い。特に先述の全国疫学調査でも多発性単神経炎は 90%以上の症例で見られ、最も高頻度に見られる症状である。その他頻度は低いが、心胸膜炎、虚血性心疾患、肺出血、間質性肺炎、

脳血管障害、糸球体腎炎、などの血管炎による症状がおりうる。末梢血における好酸球の増加は必発である。関節痛や筋痛は 30~40%にみられ、リウマトイド因子の陽性率が約 70%と高いが、関節腫脹や骨びらんはきたさない。MPO-ANCA の陽性率は文献的にも 40%前後、全国疫学調査でも 50%程度であった。

5. 合併症

多発性単神経炎による四肢の末梢神経障害が圧倒的に多く約 3分の2の症例で不可逆的障害を残す。その他まれであるが、腸管穿孔、心タンポナーデや心筋障害による心不全、腎機能障害、脳血管障害などがある。

6. 治療法

副腎ステロイドホルモン薬が主体で、前述の全国疫学調査でもほとんどは中等量から大量（プレドニゾロン換算 0.5~1.0 mg/kg/day または 30~60 mg/day）ので治療されている。難治例にはステロイドパルス療法や、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬を使用する。2010 年にガンマグロブリン大量療法が残存する末梢神経障害に対して承認された。新規治療として、抗 CD20 抗体の rituximab、抗 IL-5 抗体の mepolizumab、抗 IgE 抗体の omalizumab、interferon α などの生物学的製剤や、低分子化合物の imatinib mesylate などが試みられているがその有用性は現時点では不明である。

7. 研究班

難治性血管炎に関する調査研究班

免疫系疾患分野

リウマトイド血管炎（悪性関節リウマチ）

1. 概要

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、リウマトイド血管炎（悪性関節リウマチ）と言う。

2. 疫学

約 4500 人

3. 原因

関節リウマチで相関が指摘されている組織適合性遺伝子である HLA-DR4 が、リウマトイド血管炎（悪性関節リウマチ）ではその相関度がより強い。免疫グロブリンのうち IgG に属するにリウマトイド因子 (RF) は自己凝集し、血管に沈着して内皮細胞を障害する。また、白血球を活性化し、血管障害を引き起こすことが推定されている。喫煙の影響も指摘されている。

4. 症状

多発神経炎、皮膚潰瘍・梗塞・指趾壊疽、皮下結節、上強膜炎・虹彩炎、滲出性強膜炎・心嚢炎、心筋炎、間質性肺炎・肺線維症、臓器梗塞

5. 合併症

四肢運動障害および感覚障害、肺炎、心不全、心筋梗塞、四肢先端の切断、腎不全、視力低下・失明、不整脈：人工ペースメーカー装着、呼吸不全・酸素吸入治療、脳梗塞、その他の臓器梗塞に伴う障害。

6. 治療法

従来関節リウマチの治療に、ステロイド剤の多量療法（パルス療法を含む）、免疫抑制剤治療、生物学的製剤、血漿交換療法、抗凝固・血小板凝集抑制・血管拡張剤による治療、臓器壊死には外科手術、上強膜炎・虹彩炎には眼科処置が必要である。

7. 研究班

難治性血管炎に関する調査研究班

免疫系疾患分野

巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）

1. 概要

主に 60 歳以上の高齢者に発症する頸動脈とその分枝の動脈、特に側頭動脈の炎症を主徴とする原因不明の血管炎。大動脈、あるいはその分枝の大型動脈にも病変が及ぶ場合がある。側頭動脈炎とも呼ばれる。

2. 疫学

690 名（95%信頼区間 400-980） 厚生省疫学研究班・難治性血管炎分科会による疫学調査結果

3. 原因

真の原因は不明。欧米では HLA-DR 抗原との関連、ICAM-1 遺伝子、platelet glycoprotein IIIa 遺伝子多型との関連が報告されているが、我が国では遺伝子多型に関する報告は見当たらない。現在の仮説として、パルボウイルスやインフルエンザウイルスなどの感染が契機となり、活性化単球が栄養血管(vaso vasora)から大・中血管の外膜に浸潤し、インターロイキン 6、インターフェロンガンマなどの炎症性サイトカインを放出し、さらに単球・リンパ球を遊走・活性化させると言われている。

4. 症状

初発症状は、側頭動脈痛、限局性の頭痛、頭皮部の疼痛、側頭動脈の拍動性の頭痛などを約 70%の患者に認める。有痛性または肥厚性の側頭動脈を触れる。発熱、体重減少などの全身症状は約 40%の患者に認める。眼症状（視力・視野障害、虚血性視神経炎など）は約 34%の患者に認め、筋肉痛と関節痛はそれぞれ 20%、13%程度に認める。下顎は行は側頭動脈炎に特徴的な自覚症状で、約半数に認め、食事の際の咀嚼運動による疲労感、開口障害を呈する。

特異的な血液検査所見はなく、血沈亢進、CRP 上昇などの炎症反応を認める。側頭動脈の生検で診断を確定する。

5. 合併症

リウマチ性多発筋痛症を約 30%に合併する。脳虚血による TIA、めまい、難聴、脳梗塞などを呈することがある。虚血性視神経炎や前部虚血性視神経症を合併すると視力の低下を来す。大動脈にも病変が及び、大動脈瘤、解離性大動脈瘤の原因となる場合

もある。

6. 治療法

基本的な治療薬は副腎皮質ステロイド（ステロイド）である。0.5-1.0mg/kg/日（分3投与）のプレドニゾン(PSL)にて治療を開始し、疾患活動性をみながら漸減する。一過性または進行性視力障害と診断した場合には、視力低下進行阻止を目的にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 1,000mg/日、3日間）を施行したのち、高用量ステロイドを開始する。ステロイドに併用する免疫抑制薬としてメトトレキサートを中心に、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスなどが用いられる。抗血小板療法（低用量アスピリン 81-100mg/日）を併用する。

一般的に GCA のステロイドに対する反応は良好であるが、減量過程で再燃する場合も多く、ステロイド維持量を慎重に決定する。合併するリウマチ性多発筋痛症は、側頭動脈炎に対する治療によって、ほとんどの場合改善する。長期的には胸・腹部大動脈瘤の合併頻度が一般人口よりも高いため、単純レントゲン写真における大動脈径の増大を注意して観察する。難治性の症例に対して、TNF 阻害薬、IL-6 受容体阻害薬などの生物学的製剤が奏功した報告もある。

7. 研究班

難治性血管炎に関する調査研究班

免疫系疾患分野

抗リン脂質抗体症候群

1. 概要

血清中にリン脂質やリン脂質に結合するタンパク質に対する自己抗体である抗リン脂質抗体[抗カルジオリピン(β_2 GPI)抗体や、ループスアンチコアグラント]が検出され、臨床的に各種動静脈血栓症や、習慣性流産などの妊娠合併症法および血小板減少症をきたす疾患である。全身性エリテマトーデス(SLE)などの膠原病に合併する二次性と単独で発症する原発性に分類される。

2. 疫学

二次性と原発性を併せて 10,000 人以上と推定されている。全身性エリテマトーデス(SLE)に合併することが多いため、好発年齢、性差も SLE に類似する傾向がある。原発性の場合、脳梗塞など血栓症や妊娠合併症があっても、だけでは自己抗体抗リン脂質抗体の測定が行われていない検索をされないことも多いと考えられ、実数は予想より多い可能性もある。

3. 原因

原因は不明であるが、遺伝的要因に何らかの環境因子が重なり、~~つて~~抗リン脂質抗体が産生され、その抗体の作用によって血栓症や妊娠合併症が起こるとされている考えられている。

4. 症状

全身での各種動静脈血栓症と妊娠合併症がみられるが問題となる。動脈血栓症としては脳梗塞が多く、静脈血栓症では下肢の深部静脈血栓症が多く、続発性の肺血栓症をきたすこともあるによる下肢の腫脹、疼痛など。動脈血栓症としては脳梗塞が多く、による四肢の麻痺、構語障害、意識障害など。その他網膜中心動脈閉塞による視力障害や、~~一~~冠動脈血栓症による虚血性心疾患、肝静脈血栓症による Budd-Chiari (バッド-キアリ) 症候群、副腎静脈血栓による Addison (アジソン) 病、腸間膜動脈血栓症などを起こすこともある。も起こすや肺梗塞。妊娠合併症としては妊娠 10 週以降の死産、妊娠高血圧症候群などによる早産、習慣性流産、~~一~~死産、やなどがある。まれに血栓性微小血管症の病態をとり、短期間に多臓器の血栓症、臓器障害を引き起こす劇症型もある。
~~子癩妊娠高血圧症候群など。~~網状皮斑や血小板減少症による紫斑などの皮疹も出現する。

5. 合併症

血栓症や妊娠合併症以外に、血小板減少症、心臓弁膜症、片頭痛、下肢の深部静脈血栓症から続発性の肺塞栓症による呼吸困難、胸痛。肝静脈血栓症による Budd-Chiari (バッド=キアリ) 症候群、副腎静脈血栓による Addison (アジソン) 病、中枢神経系の動脈血栓症による舞踏病、様症状や、横断性脊髄炎、認知障害などの神経症状、網状皮疹や皮膚潰瘍などの皮膚症状、腎障害などがみられることがあり、抗リン脂質抗体関連の症状と考えられている。

による対麻痺、腸間膜動脈血栓による虚血性腸炎や急性腹症、皮膚末梢動脈血栓による手指壊疽や皮膚潰瘍。軽度の血小板減少。心臓弁膜症。まれに血栓性微小血管症の病態をとり全身多臓器の血栓症、臓器障害を引き起こす劇症型の病態をとる。

6. 治療法

急性期の動静脈血栓症に対してはヘパリンや抗トロンビン薬などによる抗血栓療法による治療が行われる。慢性期には再発予防が重要となり、動脈血栓症には少量アスピリンなどの抗血小板薬、静脈血栓症の再発予防にはワルファリン、動脈血栓症の予防には少量アスピリンなどの抗血小板薬の投与が行われる。劇症型の場合は、病態をとればステロイド、各種免疫抑制薬や血漿交換療法を行うが行われる。習慣性流産などの妊娠合併症には少量アスピリンおよびヘパリンが用いられる。

7. 研究班

難治性血管炎に関する調査研究班