

告示	番号	5	膠原病
	疾病名	多発血管炎性肉芽腫症	

## 多発血管炎性肉芽腫症

たはつけっかんえんせいにくがしゅしょう

### 概念・定義

Wegener 肉芽腫症は、病理組織学的に全身の壊死性・肉芽腫性変化を認め、発症機序に抗好中球細胞質抗体 ANCA が関与する原発性血管炎症候群である。International Chapel Hill Consensus Conference の 2012 年改訂で、従来の Wegener 肉芽腫症という呼び名から granulomatosis with polyangitis GPA に変更された。ANCA の関与する small vessel vasculitis の一疾患に区分され、上下気道の壊死性・肉芽腫性炎症および小から中血管を主に侵す壊死性血管炎を来し、高頻度に壊死性糸球体腎炎を伴うものと再定義された。GPA は元来、生命予後の極めて悪い疾患であるが、発症早期に免疫抑制療法を開始すると、高率に寛解を導入できる疾患であることがわかってきた。しかし声門下狭窄に伴う呼吸不全など救急疾患としての性格や、臓器後遺症としての腎不全の存在は、単なる慢性炎症性疾患としてのみで捉えるべきではないことを意味している。血管病変を主体とした全身性疾患としての管理が不可欠である。

### 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、眼痛、視力低下、眼球突出、中耳炎、咽頭痛、咽喉頭潰瘍、嗄声、気道閉塞など、（２）肺症状：血痰、咳嗽、呼吸困難など、（３）腎症状（急速進行性糸球体腎炎）：血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧、（４）その他の消化管出血（吐血、下血）、紫斑、多関節痛および多発神経炎、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）、胸膜炎、上強膜炎による症状などを呈する。上記の（１）（２）（３）全てを満たすものを全身型、２つ以下である場合を限局型という。

小児では欧米において４つのコホートがあり、北米の患者登録 ARChiVe とトロント小児病院の単施設のコホートの結果からは、発熱、易疲労、体重減少などの全身症状が 9 割以上の症例に認められる。臓器所見としては、肺や上気道および腎に由来するものが約 8 割に認められ、眼や皮膚、消化管の症状は 3 割前後である。ほとんどの小児例が発症時より多臓器病変に伴う症状を有する。一方、成人では、1/3 の症例で肺や腎の病変は無症候であるが、病変が一臓器に限局していることは稀で組織学的検索により明らかとなることが多い。また成人との比較では声門下狭窄が多いこと、酸素が必要な症例が 15% 程度にのぼること、最終的に 11-20% が透析になることが知られている。またトロント小児病院のコホートでは静脈血栓症が成人に比して多いことが挙げられている。耳鼻科領域では鞍鼻など軟骨の破壊性変化で気付かれることもある。

検査所見ではほとんどの例で白血球増多を認め、中等度の好酸球増多や正球性正色素性貧血、血小板増多と著明な赤沈亢進および CRP の上昇

を認める。ただし早期例ではこれらの所見を認めない場合も多い。腎病変がある場合は蛋白尿、顕微鏡的血尿、赤血球円柱を認めるが肉眼的血尿は稀である。BUN やクレアチニンの上昇は腎障害の程度に並行する。リウマチ因子は成人同様約半数で陽性を示す。IgA が高い場合が多い。約2割の例で抗リン脂質抗体が陽性例であり、血栓症を来す。ANCA は、免疫蛍光抗体法では約9割陽性となるが、ELISAによるPR-3 ANCAの陽性率は7割程度である。MPO-ANCAも約1割程度陽性となる。

GPAは、病理組織学的に上下気道の壊死性肉芽腫、小動脈および静脈を主とした壊死性あるいは肉芽腫性の血管炎、巣状分節性の壊死性糸球体腎炎によって特徴づけられる。しかし肺などの生検組織において肉芽腫が常に検出できるわけではなく、非特異的炎症像しか捉えられない場合もある。小血管では白血球破砕型血管炎の形をとることもある。初期の腎組織の変化は糸球体血栓症であり、管外増殖と半月体形成が壊死性変化に先立つ。硬化性変化は病初期の腎機能低下の無い段階でも認められる。腎に肉芽腫性変化を来すことは稀である。蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の沈着が乏しいことがポイントである。

画像診断では肺の胸部レントゲン検査で異常を指摘可能であるのは半数に満たない。浸潤影よりも結節影を認めることが多く、空洞形成や胸水貯留、気胸などを認める場合もある。胸部CTでは小葉中心性や血管周囲性の陰影を認めることも多い。副鼻腔CTでは粘膜肥厚や前顎洞や上顎洞の不明瞭化、骨破壊像を認めることもある。粘膜病変の描出にはMRIが優れており、眼球突出や声門下狭窄の質的診断が可能である。

生理検査では肺出血の最も早期のマーカーとして、拡散能DLcoの低下は有用である。

## 治療

GPAを含めANCA関連血管炎の治療は、ANCA関連血管炎の診療ガイドライン（厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2011年）を参考に、発症後概ね6ヶ月以内の早期の寛解導入療法およびその後の維持療法の組み合わせで行われる。ただし、本邦のANCA関連血管炎の多くはMPAであり、JMAAVがMPO-ANCA陽性例を中心に行われた結果であることには留意すべきである。一方、ANCA関連血管炎の診療ガイドラインにグローバルな現状として紹介された治療法は、EULARによる原発性の小および中血管炎の治療 recommendation を基にしたものである。GPAが多数を占める欧州の実情を反映したものであり、本邦例にも有用と考えられる。これらは主に成人を対象に策定されたものであるが小児においても適応可能とされている。

EULARの recommendation にあるように、EUVASによる重症度分類をもとに治療にあたる。活動性の評価には改訂 Birmingham vasculitis activity score BVASを、臓器障害の評価には vasculitis damage index VDIを用いる。

寛解導入にはステロイド薬とシクロフォスファミドCYCの併用が標準治療である。これは元来、成人におけるステロイド剤+経口CYCでの寛解率9割の結果をもとにしたものである。CYCについては重症SLEに対するNIHプロトコルを参照し、静注パルスでの月1回6ヶ月間、続い

て3ヶ月に1回投与の変法も行われ副作用の軽減が図られているが、再燃は静注投与に多いとの報告もあり結論をみていない。一方、腎障害をはじめすでに臓器障害を認める場合はCYCの減量等を考慮する。

寛解後の維持療法については、低用量のステロイド薬と免疫抑制剤を引き続き併用するのが一般的である。免疫抑制剤としては従来よりCYCを引き続き用いてきたが、副作用軽減の観点からアザチオプリンかメトトレキサートに変更することが多い。最近ではレフルノマイドやMMFも試みられているが、間質性肺炎等の副作用の観点および再燃しやすさから標準的治療では無い。合併症等で従来薬が使えない場合に試みるべきものと考えられる。

再燃例では、ステロイド薬、免疫抑制薬で再寛解導入を目指し治療の強化をはかる。難治例ではリツキシマブなどの生物学的製剤や免疫グロブリンが使用される。2013年に公知申請で保険承認されたリツキシマブではあるが、寛解誘導は概ね得られるものの再発予防効果は少ない。また肉芽腫性病変には有効性は乏しいことも知られている。TNF阻害剤については議論の余地がある。またATGやアテムツズマブなども現在検討中である。

GPAでは上気道、肺に主に黄色ブドウ球菌による二次感染症を起こしやすいので、細菌感染症対策を十分に行う。また上記の通り、再燃や難治性の観点から、上気道炎症状の強い例には、スルファメトキサゾール(ST)合剤をあらかじめ併用することもある。最近では支持療法として広く奨められている。

抜粋元：[http://www.shouman.jp/details/6\\_2\\_8.html](http://www.shouman.jp/details/6_2_8.html)