

告示	番号	2	膠原病
	疾病名	顕微鏡的多発血管炎	

顕微鏡的多発血管炎

けんびきょうてきたはつけっかんえん

概念・定義

顕微鏡的多発血管炎 MPA は、1994 年の International Chapel Hill Consensus Conference で、結節性多発動脈炎 PAN と診断されていた症例のうち、小血管（毛細血管、細動静脈）を主体とした壊死性血管炎として新たに分類された疾患である。病理学的には血管壁への免疫複合体沈着をほとんど認めず、抗好中球細胞質抗体 ANCA 陽性率が高いこと、壊死性糸球体腎炎を伴うことを特徴とする。病態や臨床病型に着目した 2012 年改訂分類では、Wegener 肉芽腫症／多発血管炎性肉芽腫症 GPA および Churg-Strauss 症候群／好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 EGPA とともに ANCA の関与する small vessel vasculitis に区分された ANCA 関連血管炎の一つである。ANCA の対応抗原は GPA と異なりミエロペルオキシダーゼ MPO が多く、特に本邦の MPA 例の MPO-ANCA の陽性率は 9 割を超える。MPA は肉芽腫性病変のみられない点で GPA、EGPA と区別される。

症状

発熱、体重減少、易疲労、関節痛などの全身症状とともに組織の出血や虚血、梗塞による徴候が出現する。全身症状は学校検尿での発見例を除き全例で初発時に認められる（成人では 70%）。組織障害では壊死性糸球体腎炎が最も高頻度であり、尿潜血、赤血球円柱と尿蛋白が出現し、血清クレアチニンが上昇する。数週間から数ヶ月で急速に腎不全に移行することが多いので、早期診断が極めて重要である。PAN に比べると高血圧は少ない（約 30%）。肺病変は腎病変よりは少ない（17-62%）が、肺毛細血管炎による間質性肺炎や肺胞出血（約 15%）を併発すると咳、労作時息切れ、頻呼吸、血痰、咯血、低酸素血症をきたし、致命的となることもある。MPA では腎病変無く肺病変のみを生じることは極めて稀であるが、間質性肺炎が腎障害や他の血管炎症状に先行することもあり、診断にあたっては注意が必要である。心筋病変による心不全は約 18%にみられるが、消化管病変は約 20%と他の ANCA 関連血管炎に比べて少ない。また鼻、副鼻腔、耳、咽喉頭など耳鼻科領域の諸症状を認めることは GPA と異なり稀で、鑑別のポイントとなる。皮疹は紫斑、皮膚潰瘍、網状皮斑、皮下結節の形で高頻度に認められる（約 38-100%）。成人に多い多発性単神経炎は小児では捉えることが難しく、頻度、病型ともに不明である。

検査所見では、他の ANCA 関連血管炎同様、全身症状と相関して赤沈亢進、急性相反応物質（CRP、SAA、フィブリノーゲン）の増加、白血球増多、血小板増多など、非特異的急性炎症反応がみられる。炎症反応だけでは説明困難な貧血をみた場合は肺胞出血を疑う（血痰がみられな

いことが少なからずある)。尿所見は上述の通りであるが、無症候で、学校検尿での尿異常で見つかるケースも存在する。欧米の小児 MPA 患者における MPO-ANCA の陽性率は 7 割程度であるが、本邦では 9 割以上陽性である。しかし抗体価の高低は疾患活動性、予後との相関は無い。成人では抗 GBM 抗体陽性例は腎予後が悪いことが知られている。

病理学的には疾患定義に示すように、炎症性肉芽腫を伴わず、免疫グロブリン等の沈着の少ない壊死性血管炎を認めることが特徴である。腎では糸球体病変を主体に約 2/3 の症例に半月体形成を、約 1 割に硬化性病変を認める。特に半月体については細胞性が半数を占めるが、線維性変化を伴うものは半数にのぼる。硬化性変化の強いもの、線維性半月体を認めるものでは診断後 3 年以内に末期腎不全に至る

治療

本邦における MPA の治療は、2002 年に厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班による難治性血管炎の診療マニュアル、および厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究班と日本腎臓学会との合同委員会による急速進行性腎炎症候群の診療指針に沿っておこなわれてきた。しかしそれらの多くは経験に基づくものであったため、より質の高いエビデンスを目指し、厚生労働省の三研究班、ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班、難治性血管炎に関する調査研究班および進行性腎障害に関する調査研究班が合同でランダム化比較対照試験 JMAAV 試験を行い、サブ解析を含めた知見に基づいて 2011 年に ANCA

関連血管炎の診療ガイドラインを発表した。小児の臨床試験は存在しないため、このガイドラインを参考に治療を行う。

血管炎は、血管壁の破綻出血または虚血・梗塞により環流組織や臓器に進行性かつ非可逆的障害をきたす。したがって、可及的早期に血管撮影または組織生検により確定診断を行い、重症度および病型を分類の上で、迅速に寛解導入療法を開始することが長期的予後を改善する上で重要である。また治療のコンセプトは GPA と同様で、寛解導入療法と寛解維持療法によって構成される。ステロイド薬とシクロフォスファミドの併用による寛解導入療法が原則であり、維持療法は減量したステロイドとシクロフォスファミドあるいはそれに替わる免疫抑制剤の投与が標準的である。重症度は JMAAV プロトコールが示すように病型等から軽症例、重症例、最重症例に分類する。RPGN や肺出血型を除く腎限局型、肺線維症型などは軽症例に相当し、0.3-0.6mg/kg/日のステロイドと経口シクロフォスファミドまたはアザチオプリンの併用が推奨されている。全身性血管炎型、肺腎型、RPGN 型は重症例に相当し、mPSL によるステロイドパルス療法に静注シクロフォスファミドを組み合わせた形で 6 ヶ月以上かけて寛解導入療法を行う。シクロフォスファミドの用量は腎機能障害がある場合は減量を考慮する。もしシクロフォスファミドを使用できない場合はアザチオプリンで代用する。びまん性肺出血型、腸管穿孔型、睪炎型、脳出血型、抗基底膜抗体併存陽性型、重症例の治療抵抗例は最重症例に区分され、ステロイドと経口あるいは静注シクロフォスファミドに血漿交換を組み合わせる寛解を目指す。このように重症度

を層別化した上で治療を選択した場合、JMAAV では治療開始後 6 週間で概ね 90%以上の確率で寛解したと報告されている。

維持療法ではステロイドの減量とより安全な免疫抑制剤の選択に主眼がおかれている。特にシクロフォスファミドに替わる薬剤としては MTX、アザルフィジン、MMF などが用いられているが、MTX の薬効は低いこと、MMF 使用例の約半数が再燃したことから、アザルフィジンが第一候補に挙げられる。

再燃時は免疫グロブリン療法、リツキシマブなどに有用性が認められている

抜粋元：http://www.shouman.jp/details/6_2_10.html