

# 臨床項目執筆者一覧

側頭動脈炎 (巨細胞性動脈炎)	吉田俊治
高安動脈炎 (大動脈炎症候群)	小林 靖
結節性多発動脈炎 (結節性動脈周囲炎)	中林公正
川崎病	村野浩太郎、麻生健太郎
Wegener肉芽腫症	吉田雅治
アレルギー性肉芽腫性血管炎	小林茂人
顕微鏡的多発血管炎	山田秀裕
シェーンライン・ヘノッフ紫斑病	古川福実
本態性クリオグロブリン血症	永淵裕子
皮膚白血球破碎性血管炎	古川福実
ピュルガー病 (バージャー病)	安田慶秀
炎症性腹部大動脈瘤	重松 宏
Goodpasture症候群	湯村和子
血栓性血小板減少性紫斑病	吉田智彦
抗リン脂質抗体症候群	津坂憲政
Segmental arterial mediolysis (SAM)	森下竜一
Fibromuscular dysplasia (FMD)	高野照夫
モヤモヤ病	中村歩希、橋本卓雄
ベーチェット病の血管病変	岡 寛、尾崎承一
全身性エリテマトーデスの血管病変	大矢直子、尾崎承一
関節リウマチの血管病変	緋田めぐみ、尾崎承一
全身性硬化症 (強皮症) の血管病変	菅田文彦、尾崎承一
混合性結合組織病の血管病変	山本直弘、尾崎承一
サルコイドーシスの血管病変	岡崎貴裕、尾崎承一
感染性大動脈炎	太田 敬、杉本郁夫
ウイルス関連血管炎	加藤智啓

# 病理項目執筆者一覧

側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）	中島 豊、居石克夫
高安動脈炎（大動脈炎症候群）	由谷親夫
結節性多発動脈炎（結節性動脈周囲炎）	石津明洋、小川弥生、吉木 敬
川崎病	直江史郎、高橋 啓
Wegener肉芽腫症	小川弥生、石津明洋、吉木 敬
アレルギー性肉芽腫性血管炎	石津明洋、小川弥生、吉木 敬
顕微鏡的多発血管炎	佐藤英俊
シェーンライン・ヘノッホ紫斑病	石津明洋、小川弥生、吉木 敬
本態性クリオグロブリン血症	佐藤英俊
皮膚白血球破碎性血管炎	古川福実
ビュルガー病（バージャー病）	由谷親夫
炎症性腹部大動脈瘤	中野敏昭、米満吉和、居石克夫
Goodpasture症候群	佐藤英俊
血栓性血小板減少性紫斑病	小川弥生、石津明洋、吉木 敬
抗リン脂質抗体症候群	能勢真人
Segmental arterial mediolysis (SAM)	由谷親夫
Fibromuscular dysplasia (FMD)	由谷親夫
モヤモヤ病	居石克夫
ベーチェット病の血管病変	由谷親夫
全身性エリテマトーデスの血管病変	能勢真人、松本俊治
関節リウマチの血管病変	澤井高志
全身性硬化症（強皮症）の血管病変	黒瀬 顕、澤井高志
混合性結合組織病の血管病変	高橋幸洋、澤井高志
サルコイドーシスの血管病変	伊藤美津子、能勢真人
感染性大動脈炎	由谷親夫
ウイルス関連血管炎	能勢真人、村上一宏

# I 原發性血管炎症候群



図1. 浅側頭動脈の肥厚と拡張、圧痛を伴う



図2-1

図1. 浅側頭動脈の肥厚と拡張、圧痛を伴う

図2-1. 同部位の3次元MRI画像

図2-2. 左(健側)浅側頭動脈の3次元MRI画像



図2-2

## 1. 疾患概念および定義

側頭動脈炎(TA)は、免疫学的機序によって起こる中・大動脈の動脈炎で、頸動脈とその分枝、特に側頭動脈を主病変とする血管炎症候群である<sup>1)</sup>。病理学的にしばしば多核巨細胞を認め、巨細胞性動脈炎とも呼ばれる。

欧米と日本ではその頻度が著しく異なる。すなわち本症は北米や西ヨーロッパではもっとも高頻度にみられる血管炎症候群である(米国では罹患率が10万人対17人)。一方、我が国では著しく少ない疾患で、1997年の厚生省の全国調査<sup>2)</sup>で1年間の受療者は人口10万人対0.56人である。推定患者数は690人(95%信頼区間は400~980人)で、男女比は1:1.6で女性にやや多く、平均年齢は62.5歳で、好発年齢は60歳代~70歳代前半である。

本症は本質的には予後良好な疾患である(厚生労働省の調査による死亡率は4.4%)。もっとも警戒すべきは眼症状であるが、適切なステロイド治療により、失明は著しく低頻度となった。

## 2. 主要徴候

症状は血管炎としての全身症状と罹患動脈の虚血による症状である。1997年の全国調査時の臨床症状のうち、10%以上の高率を示したものを表1に示す<sup>3)</sup>。

(1)全身症状 発熱、体重減少のほか全身倦怠感、食欲不振、微熱、うつ状態などがみられる。これらの全身症状は4~5割の患者にみられ、高齢者の不明熱の中にはかなり本症が入っていると推察される。

(2)局所症状 最も多い症状は頭痛である。初診時、7~8割にみられ、通常高度である。頭皮の圧痛を伴うこともある。3分の1の患者では、側頭動脈に炎症性病変があっても触診上は正常である。側頭動脈は理学的には肥厚し、圧痛を認めたり結節状になり、拍動が減少ないし消失する(図1)。

もっとも予後に重要な症状として眼症状がある(図2)。これには表1のように眼痛、視力障害、視野障害から失明まで種々のものがみられる。

咀嚼筋や側頭筋に血液を供給する血管の狭窄による虚血により、咀嚼したり長時間話したりしたとき、疼痛を来すことがあり(顎跛行)、本症に比較的特徴的な所見である。

(3)合併症 最も重要な合併症はリウマチ性多発筋痛症(PMR)である(厚生労働省の調査で、本症との合併率は27.9%)。ただPMRを伴う症例は眼症状が少ない。



図3 健側の眼底所見

図4 虚血性視神経炎の眼底所見突然の視力低下をきたした患側の眼底には、視神経乳頭の不鮮明化と浮腫が見られる。

表1

症状	陽性率	症状	陽性率
全身症状	55.4%	関節・筋症状	45.3%
発熱	32.8	関節痛(炎)	21.3
体重減少	25.5	筋肉痛(炎)	29.5
収縮期高血圧	25.0	筋力低下	17.9
拡張期高血圧	15.0	眼症状	48.6
精神神経症状	89.7	眼痛	20.9
限局性の頭痛	79.1	視力障害	43.3
頭皮部の疼痛	63.3	虚血性視神経炎	25.4
側頭動脈痛	78.5	視野障害	29.7
側頭動脈拍動触知低下	40.0	失明	6.5
脳梗塞	12.1		
頭皮部の結節	15.6		
咀嚼困難	14.7		
咀嚼・嚥下筋筋力低下	15.4		

### 3. 主要検査所見

赤沈は大部分の例で亢進しており、しばしば1時間値100mmを越える。軽度あるいは中等度の正色素性ないし低色素性貧血と血小板増加がよく見られ、時に好酸球増加もみられる。CRPも赤沈同様増加し、炎症性サイトカインのインターロイキン6は、病勢やステロイド治療に非常に高感度に変動する。

抗カルジオリピン抗体は時に陽性となるも自己抗体は通常陰性で(厚生省の調査では、リウマトイド因子と抗核抗体はそれぞれ17%、15%)、補体や免疫グロブリンは正常である。筋原性酵素は正常で、筋電図、筋生検でも異常を認めない。軽度の肝障害を3分の1に認める。頸動脈の血管造影で狭窄・閉塞を認める。

### 参考文献

1. Weyand CM, et al. Arthritis and allied conditions. 14th ed., Lippincott; 2001. p.1784
2. 松本美富士、ほか. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会平成10年度研究報告書 1999. p15
3. 小林茂人. 難治性血管炎の診療マニュアル. 橋本博史発行; 2002. p.13

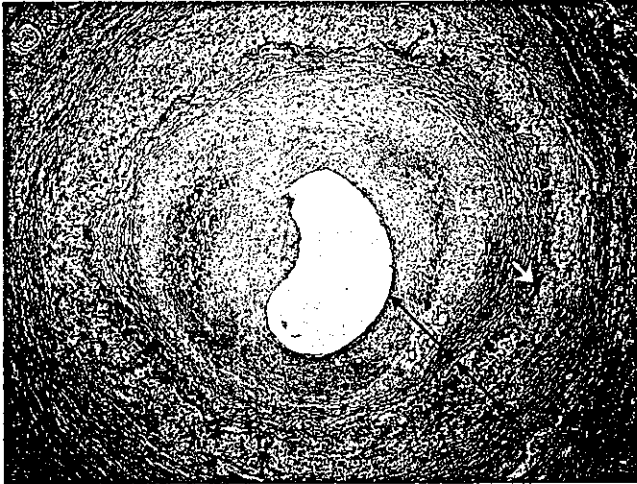


図1. 側頭動脈の巨細胞性動脈炎。56歳、女性。内弾性板の断裂、中膜における巨細胞を含む肉芽腫性炎、内膜の著明な線維性肥厚、内腔の狭窄、外膜の線維化が見られる。I: 内膜、M: 中膜、A: 外膜、IEL: 内弾性板、EVG染色。

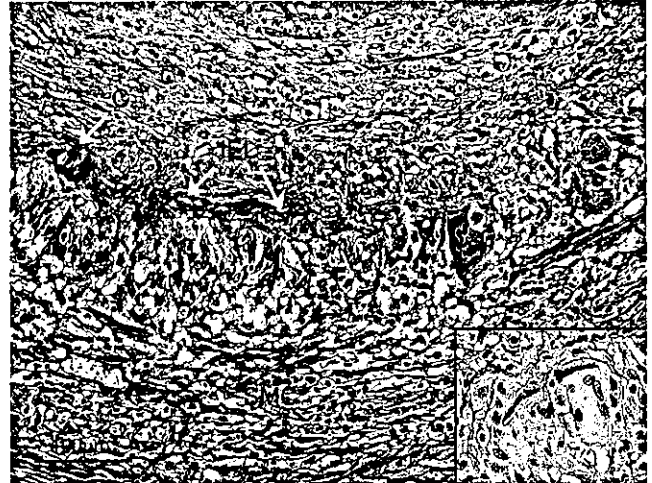


図2. 図1と同一症例。内弾性板の石灰化ならびに断裂があり、その周囲、特に中膜の内側(図の中央左右)において組織球の増殖による肉芽腫性炎が認められる。また、多数のLanghans型ならびに異物型巨細胞が見られ、一部の巨細胞や組織球は内弾性板を貪食している(挿入図)。さらに、リンパ球やマクロファージの浸潤も認められる。この症例では中膜の外側に平滑筋細胞が残存している。IEL: 内弾性板、C: 石灰化、SMC: 中膜外側の平滑筋細胞、HE染色。挿入図:EVG染色。

## 罹患動脈

巨細胞性動脈炎では中等大の筋型動脈、特に頸動脈の分枝(浅側頭動脈、後頭動脈、眼動脈、後毛様体動脈など)や、椎骨動脈が冒されやすい。また大動脈、鎖骨下動脈、大腿動脈などの大型弾性型動脈が冒される場合も少なくなく、Lieらの報告によれば側頭動脈に炎症があった症例の15%に頭蓋外の大血管に巨細胞動脈炎が認められている<sup>1)</sup>。大動脈に本症が生じた場合、大動脈解離や大動脈瘤などの重篤な合併症を引き起こすことがある<sup>2)</sup>。また、稀であるが冠狀動脈や肺動脈にも巨細胞動脈炎が見られることが報告されている。頭蓋内の動脈には殆ど認められない。

## 肉眼所見

病変は限局的であり、また分節的に存在する場合がある。そのため、肉眼的に病変の存在が明らかであれば2 cm程度の検索で充分であるが、明らかでない場合には4 cm以上採取して詳細な検討をすべきとされている。肉眼的には病変部の動脈壁は肥厚し、内腔の狭窄を伴っていることが多い。

## 組織所見

側頭動脈などの筋型動脈においては、病変は内弾性板ならびに内膜寄りの中膜を中心に形成される(図1)。炎症は肉芽腫性炎であり、組織球の増殖ならびにリンパ球、形質細胞、マクロファージの浸潤が見られる。また、特徴的な所見としてLanghans型および異物型巨細胞が認められる(図2)。内弾性板は断裂消失し、その近傍に多核巨細胞が出現する傾向がある。弾性板の貪食像を

認めることもある。フィブリノイド壊死や好中球の浸潤は殆ど認められない。内膜は非特異的な線維性肥厚を示し狭窄の原因となるが、これは中膜の炎症に伴う二次的な変化と考えられる。内膜深部には新生した不連続な細い弾性線維が内層状に見られる場合がある。外膜には炎症を認めないか、または軽度の非特異的な炎症や線維化を認めるのみである。

大動脈(弾性型動脈)においては病変は中膜の中層を中心に存在し、筋型動脈の場合と同様に肉芽腫性の炎症が形成される。弾性線維は局所的に虫食い様に消失し(図3)、その部に一致して組織球やリンパ球の浸潤、さらに多核巨細胞が認められる(図4)。外膜から進入するvasa vasorumに沿っても炎症が見られる。また、中膜中層の炎症が及んでいない部位に虚血性変化と考えられる平滑筋細胞の脱落が発生することがある。しかし、弾性線維は虚血に対して抵抗性があるため、このような部位でも弾性線維は残存する。つまり、炎症がある部位では浸潤細胞が多数見られ、弾性線維が消失し、炎症がない部位では弾性線維が残り、細胞が消失するという対照的な像が交錯することになる(図3、挿入図)。どれが真の病態であるかを見極めることが重要である。外膜にも非特異的な炎症が見られるが、中膜ほど強いものではない。

## 発生病理

高齢者の動脈の内弾性板ならびにその周囲の中膜に炎症が生じることから、弾性線維の加齢による変化がその原因になっている可能性が示唆されている。最近では内弾性板の石灰化と中膜の萎縮が先行し、炎症の発生に重要な働きをするという報告が見られる<sup>3)</sup>。

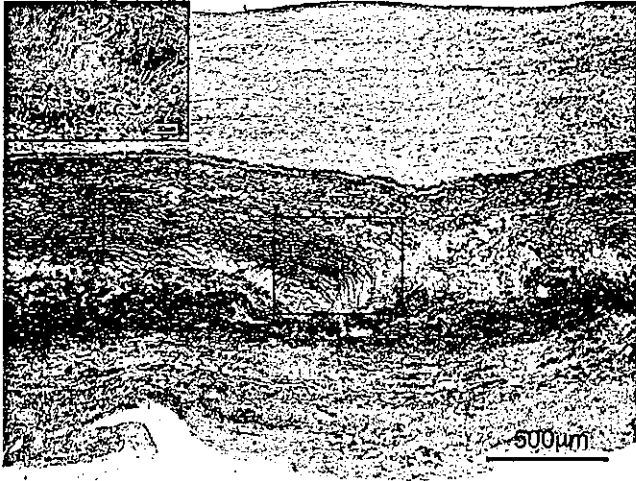


図3. 大動脈の巨細胞動脈炎。69歳、女性。中膜中層に虫食い様に広範に弾性線維の消失が認められる。左上の挿入図は四角で囲った部位のHE像であるが、弾性線維が消失した部位には多核巨細胞を含む単核球の浸潤が認められ、弾性線維が残存している部位では平滑筋細胞が消失している。EVG染色。

挿入図: HE染色。

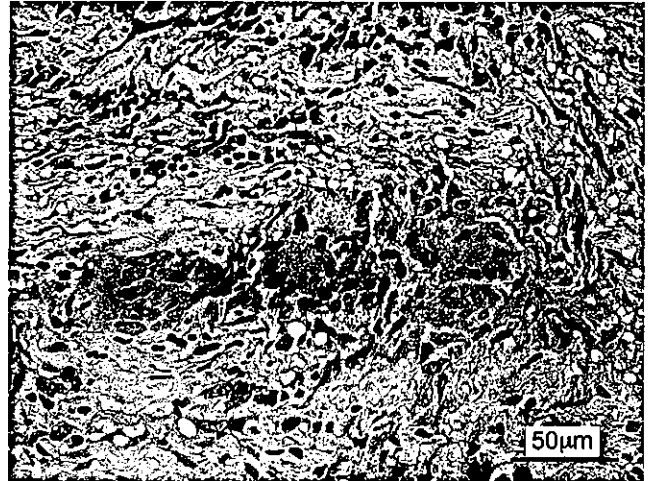


図4. 図3と同一症例。炎症の強い部では組織球と多核巨細胞を主体とした肉芽腫性炎が認められる。また、リンパ球やマクロファージの浸潤も見られる。HE染色。

### 鑑別診断ならびに類似疾患

**高安動脈炎：**冒される動脈の大きさ、ならびに組織所見が類似しており、最も鑑別が必要な疾患である。好発年齢や性差が両者で大きく異なるため年齢や性別は重要な情報となる。組織学的には動脈壁における病変の発生部位が重要な鑑別点である。巨細胞動脈炎では中膜内層から中層を中心に炎症が発生するのに対し、高安動脈炎では中膜外側から外膜が冒される。炎症の特徴としては、高安動脈炎の方がより多彩であり、巨細胞を含む肉芽腫性炎症も引き起こされることがある。しかし、巨細胞動脈炎の方が巨細胞や肉芽腫性変化がより顕著に見られる。

**Buerger病様動脈炎：**側頭動脈において内膜の著明な肥厚を示すが内弾性板や中膜の破壊を伴わない症例があり、Buerger病として報告されている。しかしこのような場合には、付近に巨細胞動脈炎があり、それに伴って生じた血栓である可能性を否定する必要がある。

**限局性巨細胞動脈炎：**子宮、卵巣、尿管などの泌尿生殖器や乳腺の小動脈に巨細胞を含む肉芽腫性の動脈炎が限局性に発生することがあるが、発生部位や冒される動脈の大きさなどが本症とは異なる。

**その他：**内臓器の小動脈を冒すDisseminated visceral giant cell arteritisや若年者の側頭動脈を冒すJuvenile temporal arteritisがあるが、いずれも極めて稀である。

### 参考文献

- 1) Lie JT. Semin Arthritis Rheum 1995;24:422.
- 2) Hamano K, et al. Surg Today 1999;29:957.
- 3) Nordborg C, et al. APMIS 200;108:713.

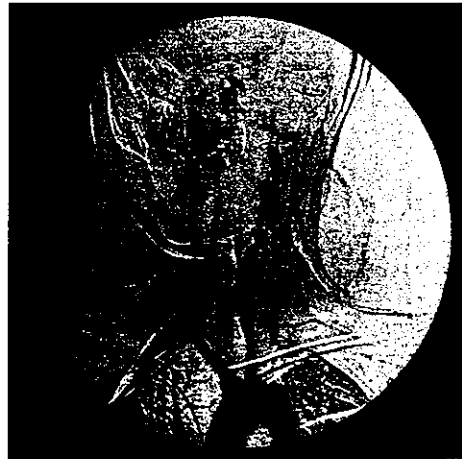


図2. 高安動脈炎血管造影像(IV-DSA)大動脈分枝血管の狭窄を認める。

図3 30歳代の高安動脈炎患者胸部単純写真大動脈弓に沿って石灰化像を認める。

図1(一)高安動脈炎3次元CT像、腕頭動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈の狭窄、拡張増を認める。

## 1. 疾患概念および定義

高安動脈炎(大動脈炎症候群)は大動脈及びその主要分枝血管、肺動脈、冠動脈起始部に狭窄、閉塞、あるいは拡張性病変をきたす原因不明の非特異的大型血管炎である(図1・2)。大動脈及びその分枝血管を侵し、その病変の部位や広がりによって多彩な臨床所見を呈する疾患である。脈無し病とも呼ばれている。

## 2. 主要徴候

大動脈弓ならびにその分枝血管に傷害を引き起こすことが多い。狭窄ないし閉塞を生じた動脈の支配臓器の虚血障害、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。病変の生じた血管の支配領域により多彩な臨床症状を呈する。

本症の急性期症状として認められるのは発熱、全身倦怠感、易疲労感などの感冒様症状である。本症の場合、若い女性(男女比1:9)に好発し(図3)、また、本症に特異的な診断指標がなく、微熱や全身倦怠感が数週間や数ヶ月続く不明熱の鑑別のなかで本症が鑑別、診断されてくることが多い。現在の診断基準は、1)全身の炎症所見、2)血管病変の存在、に基づいて診断されている。

臨床症状のうち、もっとも高頻度に認められるのは上肢乏血症状である。上肢の脈なし(約32%)、あるいは血圧左右差(約46%)を認める。易疲労感(約25%)、しびれ感(約12%)、冷感(約11%)、上肢痛や頸部痛(約3%)を訴えることが多い。

頭部乏血症状は、また、急性期では炎症部に生じた血栓により脳塞栓、脳血栓(約6%)を引き起こすことがある。それに伴い、めまい(約33%)、頭痛(約20%)、運動障害(約2%)、等の頭部乏血症状を認めることがある。また、本症に特徴的なめまいとして頸動脈洞反射亢進によるものが含まれる。失明(約2%)などの眼の合併症は約2割の例で認められる(図4)。また、まれに聴力障害を合併する場合がある。

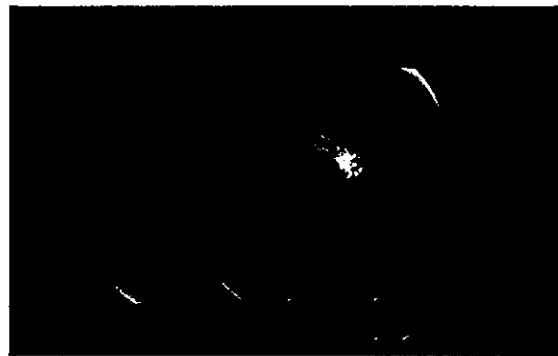


図4 高安動脈炎患者眼底像、硝子体出血、(清澤源弘博士原図)

本症の約3分の1に大動脈弁閉鎖不全症の合併を認める。本症の予後に大きな影響を与える。上行大動脈病変はほとんどの場合が拡張病変である(図5)。高安動脈炎に伴う閉鎖不全は大動脈弁輪拡大による二次的な閉鎖不全が原因と考えられている。本症に合併する大動脈弁閉鎖不全症は当初、臨床症状を呈することはなく、数年の経過とともに心不全症状を呈することがある。また、冠動脈の起始部に狭窄病変を生じることがあり、狭心症さらには急性心筋梗塞を生じる場合もある。

臨床的に肺機能が問題になることは少ない。血痰(約2%)を訴える例がある。

高血圧(約41%)は本症の予後と大きく関連する。本症に高血圧が合併する原因として、異型大動脈縮窄(図6)、大動脈壁の硬化(図3)、大動脈弁閉鎖不全症、腎動脈狭窄病変などがあげられる。若年女性に発症することが多いため、予後に大きな影響を与えることになる。

下肢血管病変は腹部大動脈や総腸骨動脈などの狭窄により生じる。間欠跛行などの下肢乏血症状を認める。

また非特異的な炎症性腸炎を合併することがある。下血や腹痛を主訴とする。病理学的に非特異的な炎症性腸炎と診断されることが多い。



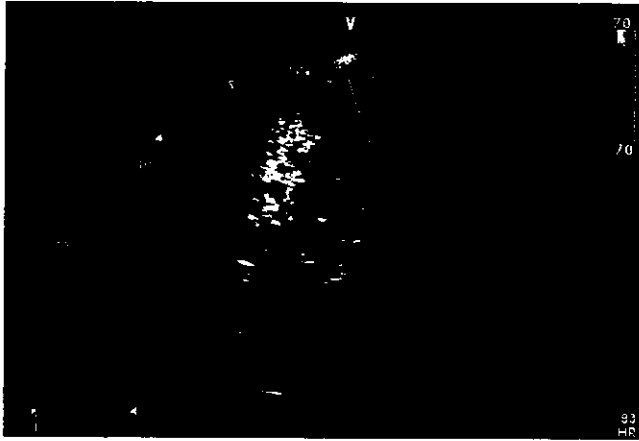


図5

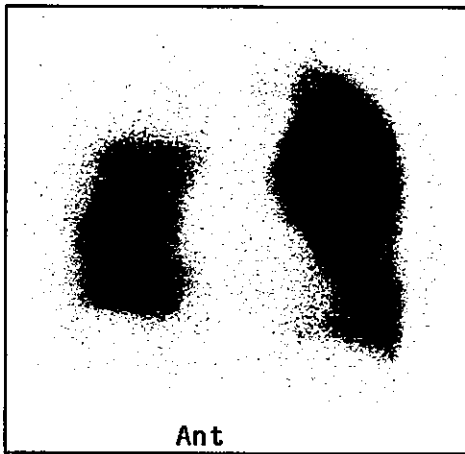


図6

### 3. 主要検査所見

本症に特異的な検査所見は現在のところないが、急性期においては、1) 血沈促進、CRP上昇、白血球増加、 $\gamma$ グロブリン増加などの炎症所見、2) 貧血、3) 免疫グロブリン増加、補体の増加(C3, C4)、4) 凝固線溶系、凝固亢進(線溶異常)血小板活性化亢進、また5) HLAのタイピングHLA-B\*5201, B\*3902が予後の予測の参考となる。HLA-B\*5201陽性例は炎症が陰性例に比較して炎症強いことが多い。

本症の確定診断は画像診断である。血管造影が正確に狭窄、閉塞、壁の不整、さらには拡張病変、動脈瘤形成を描出するが、非侵襲的な画像診断としてのCT、IV-DSA、MRAにても十分にその病態は

チェックでき、診断の助けになる。また、心臓頸動脈の評価には超音波検査も用いられている。

大動脈弓ならびにその分枝血管に病変を認めることが多いのだが、腕頭動脈(約12%)、左右総頸動脈(約40%)、左右椎骨動脈(約13%)に狭窄、閉塞を認める。また、左鎖骨下動脈(約60%)は直接大動脈弓から分枝しているため、右鎖骨下動脈(約32%)と比較して血管病変を認める頻度が高い。腹部大動脈の約20%の例に縮窄を認める(図7)。また、約13%の例に腎動脈狭窄病変を認める。肺動脈病変は、肺血流シンチ(図8)、MRA、IV-DSAを用いて評価を行う。約15%に肺動脈病変を認める。

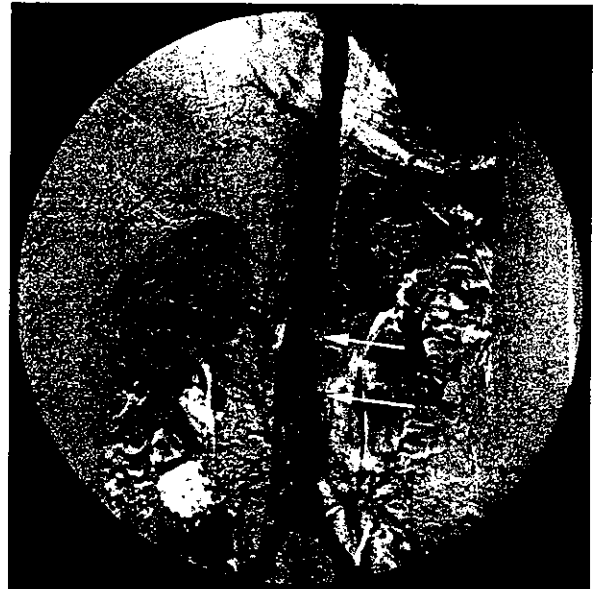


図7

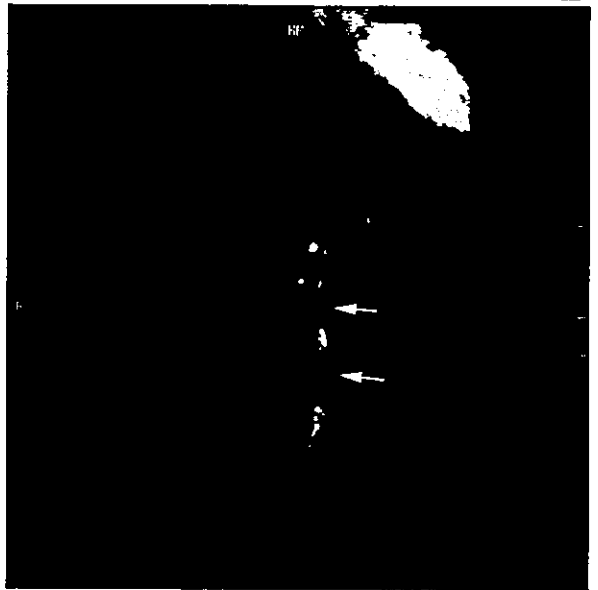


図8

図5 高安動脈炎合併大動脈弁閉鎖不全症超音波心エコー像  
 図6 高安動脈炎血管造影像、高安動脈炎による異型大動脈縮窄症  
 図7 高安動脈炎MRA像、異型大動脈狭窄症  
 図8 高安動脈炎肺シンチ像、右上葉が欠損している。

画像診断の結果、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、高安動脈炎が疑われる。

また、約34%の症例に大動脈弁閉鎖不全症を認める。心臓超音波検査を施行し、継続的な評価を行う。本症に合併する大動脈弁閉鎖不全症は、動脈の狭窄や高血圧を伴うため、通常の大動脈弁閉鎖不全症とは異なり数年の経過とともに著明な左室肥大を生じてくることが多い。さらに冠動脈病変(約3%)が疑われる場合は、冠動脈造影が必要である。

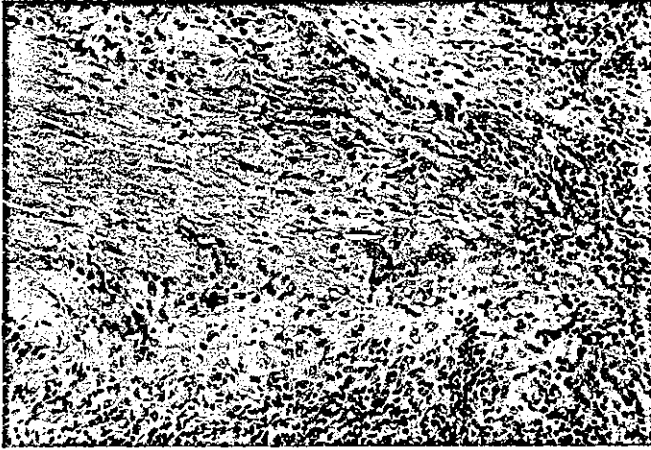


図1. 急性期の高安動脈炎。中膜の外膜より小梗塞が存在し、それを取り囲むように主にリンパ球浸潤がみられる。中膜の弾力線維を貪食した多核の巨細胞が認められる。これらの所見が中膜の弾力線維の虫食い状を呈するものと思われる。

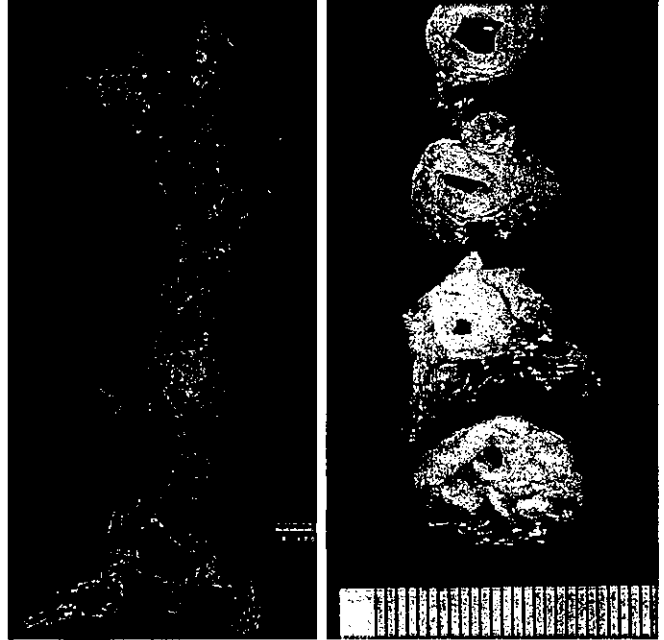


図2. 慢性期(癥痕期)の高安動脈炎の大動脈(左図)と頸動脈(右図)。大動脈では著明な石灰化と粥状硬化症により壁の弾力性はほとんど消失し、いわゆる鉛管状になっている。壁は肥厚し、外膜も著明に線維性に肥厚している。頸動脈の閉塞病変は脈なし病の名の由来となるぐらい、特徴的な所見である。起始部に内膜肥厚による狭窄がより顕著である。内膜肥厚とともに外膜の線維性肥厚も著しい。

本症は、1908年高安右人によって最初に報告された症候群である。脈なし病、異型大動脈縮窄症、大動脈弓症候群、大動脈炎症候群などと呼ばれていたが、最近では統一的に高安動脈炎と呼ばれる。

高安動脈炎は、大動脈と大動脈弓部とその他の主要な分枝および弾性肺動脈の慢性炎症性疾患である。ほとんどの症例は、生殖期の女性(15-45歳)におこり、発症の性比は、女:男=8:1である。この病気は、世界的に見られるが東洋、ラテンアメリカ、東ヨーロッパに非常に多い。

原因は今なお不明であるが、アジア特にわが国に多い。沼野らによれば、本症患者にHLA A24-B52-Dw12 (DR. B11502)のハプロタイプを持つ患者が多く、しかもこのハプロタイプを持つ患者は病勢の進行が早く、ステロイド療法に抵抗性を示すと述べている。

高安動脈炎の臨床像は、全身症状から急性と亜急性の2つに分類され、慢性あるいは末期状態は壮年期に高血圧、脈なし、下肢の跛行などを示す血管閉塞の症状が明らかになってくる。それ故、早期の症状は、非特異的であり、発熱、貧血、倦怠感、関節痛、筋肉痛、びまん性疼痛、皮膚発疹、頭痛、血沈亢進などがみられる。こうした症状の頻度は、14%から63%までと多彩であり、高安動脈炎という正しい診断が早い時期でも約10%になされている。

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、みられる。病変の主座は肺動脈幹を含む主幹部動脈にあり、那須らは閉塞性増殖性幹動脈炎と命名した。

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。

癥痕期になると、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。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癥痕期と分る。

炎症が急激に進行した場合、血管の弾力性が失われる結果、血管はむしろ拡張し動脈瘤形成をみることがある。特に上行大動脈は絶えず高い血圧にさらされる結果、拡張し相対的な大動脈逆流が生じ患者の予後を決定する重要な因子となっている。

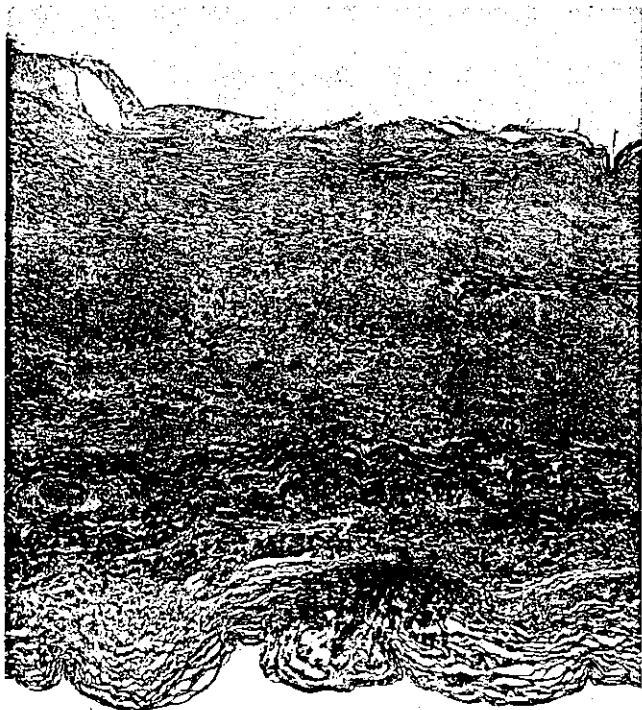


図3. 図2の石灰化の少ない部位の病理組織像。中膜は非薄化し、弾力線維も少なく、外膜よりでは虫食い状になっている。内膜は著明に肥厚している。外膜も肥厚しており、栄養血管も肥厚している。

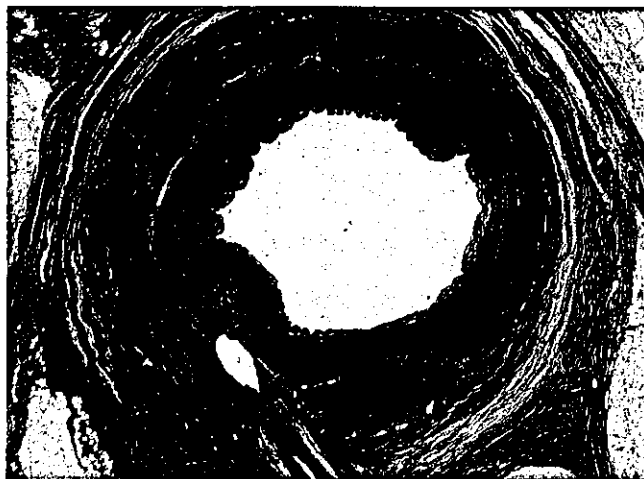


図4. 図2頸動脈の組織像。基本的には大動脈の所見と変わらない。

## 結節性多発動脈炎

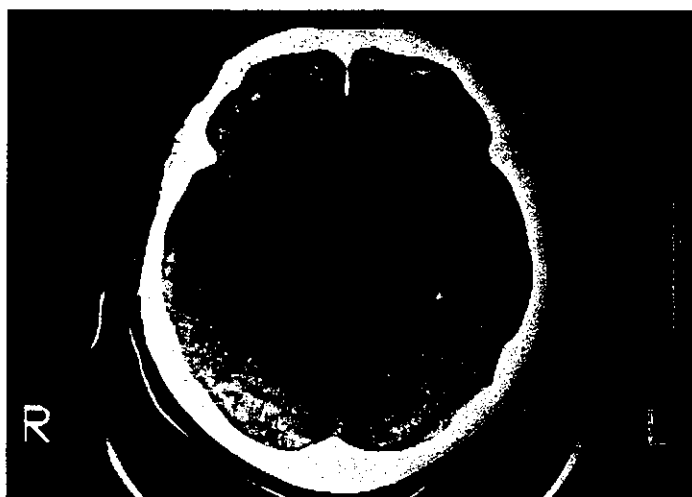


図1. 69歳男性で両側前頭葉に脳梗塞を生じた

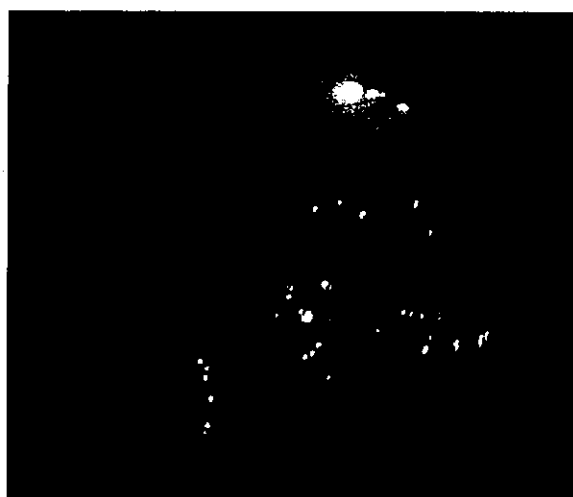


図2. 70歳男性で腹痛を生じ胃ファイバーで著明な血管露出性の胃潰瘍が認められた

### 1. 疾患概念及び定義

中・小血管（腎弓状動脈に相当する血管径の筋性動脈の中動脈やそれ以下の小動脈・細動脈）を主体として壊死性血管炎を来す疾患で、発症初期に免疫複合体の沈着を中膜領域に僅かに認めるのみの所見を有する。15年前迄は顕微鏡的多発血管炎と鑑別されずに同一疾患として取り扱われていたが、現在では両者は別々の疾患と独立された。50～60歳に好発し、男女比では男性にやや多い。急速進行腎障害、高血圧、中枢神経症状、消化器症状、紫斑・皮膚潰瘍、末梢神経障害などの多彩な症状を呈することが多い。20年前迄は肝炎virusが病因と考えられる症例が報告されていたが、現在では病因は不明の症例が多い。疾患特異的マーカーは現在のところ、存在しない。ANCAも陰性である。

### 2. 主要徴候：

高熱、体重減少などの全身症状（約70%）を認める。腎障害は腎内に分布する中・小血管に壊死性血管炎（壊死性糸球体腎炎ではない）を生じその結果虚血を来し、急速進行性腎障害（約65%）と高血圧（約70%）を呈する。腎障害所見としては、血清クレアチニンの上昇、尿蛋白・潜血の陽性である。数週間から数ヶ月で急速に腎不全に進行することが多い。中枢神経症状（約30%：意識障害、痙攣、脳出血・梗塞）（図1）、消化器症状（約30%：下血、イレウス、腹膜炎）（図2）、皮膚症状（約40%：紫斑、潰瘍、結節、livedo）（図3）、末梢神経障害（約30%：知覚・運動障害）、心症状（約20%：心嚢炎、伝導障害、梗塞）、筋・関節痛（約40%）などを認めるが、肺症状は少ない。肺症状が少ない理由は、肺内に分布する動脈は気管支動脈であり、肺動脈は正確には動脈ではないことによる。即ち、気管支動脈に壊死性血管炎を来す頻度が少ないことによる。

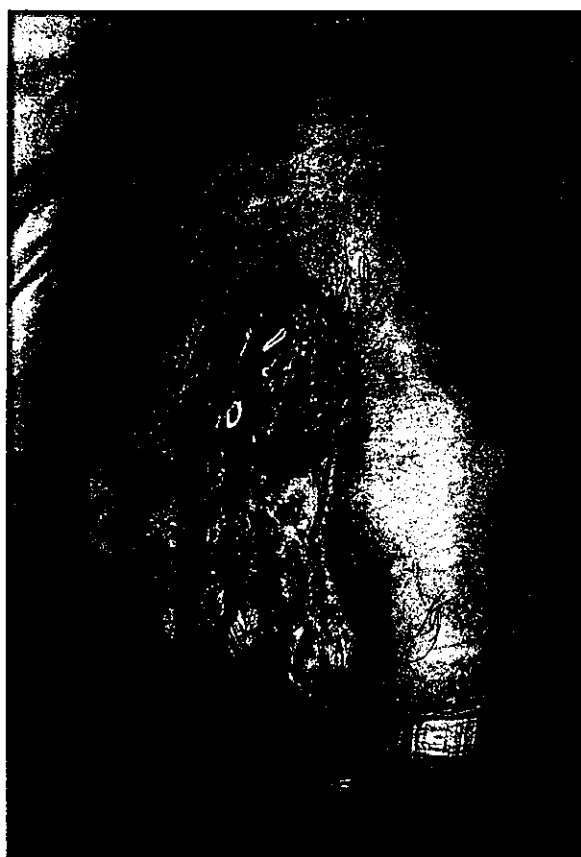


図3. 70歳男性で右足背部に血管性の皮膚潰瘍が出現した



図4. 41歳男性で腹痛を訴える症例に腸間膜動脈の血管造影を施行したところ、空腸壁に近い血管に多発性の小動脈瘤が認められた

### 3. 主要検査所見

血沈の亢進、炎症性マーカーの上昇（CRP高値、白血球増加）、血小板増加、尿所見で蛋白陽性・沈渣でRBC（+）、血清クレアチニンの急速な上昇等が主要所見である。腹痛が存在する時は、下血や吐血を認め、胃・腸のファイバースコープ検査を施行すると、血管露出性の出血性消化性潰瘍が検出される（図2）。又、腸間膜や腎動脈の血管造影を施行すると、腸間膜動脈や腎内動脈に小動脈瘤が多発性に認められることがある（図4）。腎生検では、典型的な症例では、腎内の弓状動脈～細動脈に壊死性血管炎が認められるが、糸球体内に壊死性毛細血管炎（壊死性糸球体腎炎）の所見は存在しない。たとえ壊死性毛細血管炎が存在しても、その所見は僅かである。紫斑や筋痛が存在する時は、紫斑部位や筋痛の筋肉を深く生検することが重要である。又、運動神経や知覚神経の障害を認める時は、その支配領域の神経の中樞側部の神経周囲組織の血管を生検する。皮膚潰瘍の場合も皮膚潰瘍より中枢側の動脈を生検する。いずれの場合も、中・小動脈に壊死性血管炎を認められることが多い。確定診断には、診断基準に臨床症状が合致し、ANCAがEIA法と蛍光抗体法で陰性であること、肉芽腫を伴わない壊死性血管炎を認めることである。

### 4. 鑑別診断を要する疾患：

類似の症状、検査成績を示す疾患が存在し、鑑別を要する。以下に記述する。顕微鏡的多発血管炎と異なる点は、肺症状（肺出血や間質性肺臓炎）が少ない、高血圧の頻度が高くかつ著明である、腎不全を来す腎病理組織像が異なることなどである。Wegener肉芽腫症と異なる点は、肺症状が少ない、壊疽性鼻炎を呈することも少ない、PR3-ANCAが陰性、病理組織像で肉芽腫を認めないことなどである。アレルギー性肉芽腫性血管炎と異なる点は、喘息症状・末梢血好酸球増多・血清IgEの上昇が存在せず、かつ病理組織像に於いて好酸球の滑潤、肉芽腫の形成を認めないことである。Henoch-Schoenlein紫斑病と異なる点は、障害血管や糸球体にIgAの沈着が存在しないことである。

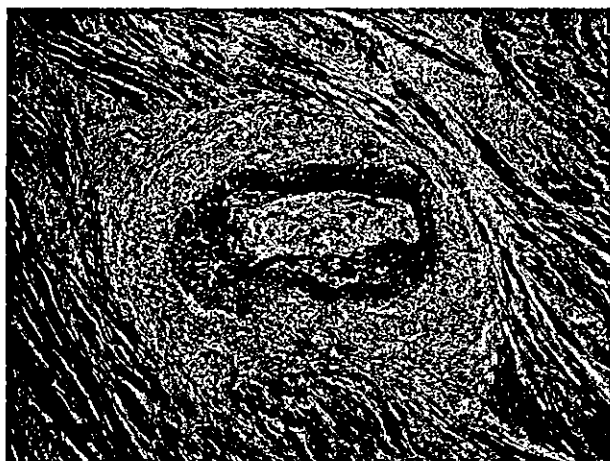


図1. 炎症期の壊死性動脈炎。中膜、外膜への炎症細胞浸潤と血管壁のフィブリノイド壊死をみる。

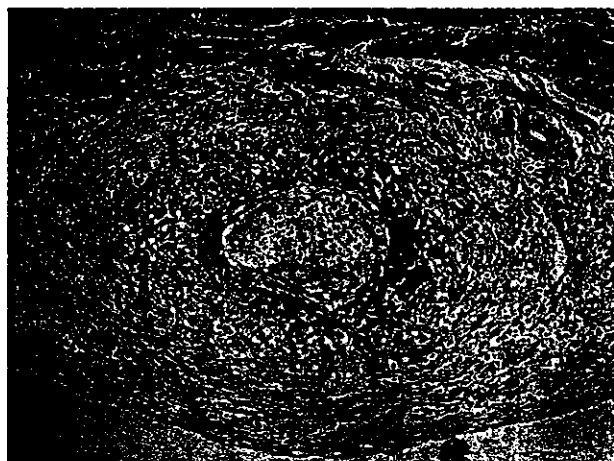


図2. 肉芽期の壊死性動脈炎。血管壁を囲む肉芽形成をみる。

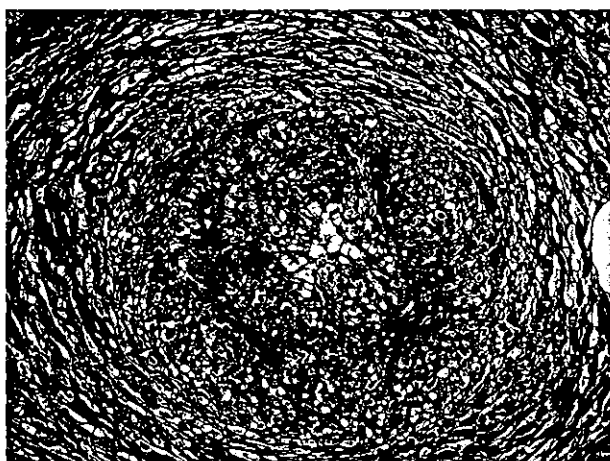


図3. 肉芽期の壊死性動脈炎(Masson染色)。内腔を狭窄する内膜増殖をみる。

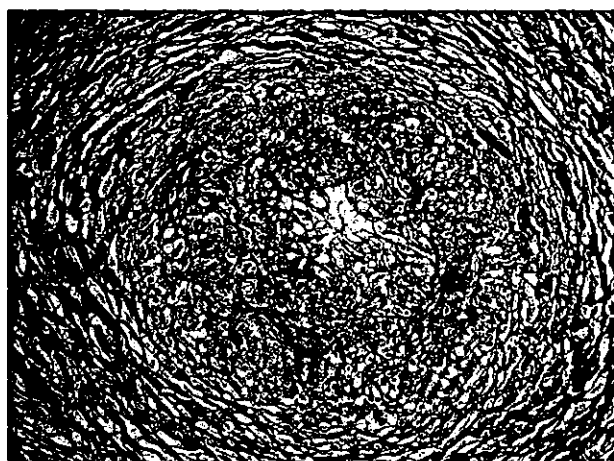


図4. 肉芽期の壊死性動脈炎(PTAH染色)。内腔を狭窄する内膜増殖をみる。

中小型の筋型動脈が侵される壊死性血管炎である。剖検時に小動脈に沿って粟粒大から豌豆大の小結節が多発して認められる場合があり、KussmaulとMaierにより結節性動脈周囲炎として1866年に提唱された。現在では、結節性多発動脈炎の呼称が一般的に用いられている。本疾患の壊死性動脈炎は肝臓、胆嚢・脾臓・消化管・腸間膜・腎泌尿生殖器・皮膚、骨格筋・中枢神経系・心臓・肺など全身に認め、特に血管の分岐部が侵されやすい。肺では気管支動脈に病変を認め、肺動脈が侵されることはまれである。腎糸球体を含む最小血管の壊死性血管炎を伴う場合は、血清学的にMPO-ANCA陽性を示すことが多く、顕微鏡的多発血管炎として区別している。

結節性多発動脈炎の組織学的病期分類としてArkin分類<sup>1)</sup>が国際的に広く用いられている。Arkin分類は、I期：変性期、II期：炎症期、III期：肉芽期、IV期：瘢痕期からなっている。病初期の変性期には中膜、内膜の浮腫とフィブリノイド変性が認められる。炎症期には中膜・外膜に好中球、ときに好酸球・リンパ球・形質細胞が浸潤し、フィブリノイド壊死は血管全層におよぶ(図1)。その結果、内弾性板は断裂破壊消失する。炎症期が過ぎると、組織球・線維芽細胞が外膜より侵入し、肉芽期に入る(図2)。肉芽期には内膜増殖がおり、血管内腔が閉塞するほど高度になることがある(図3・4)。



図5. 癒痕期の壊死性動脈炎(EVG染色)。内弾性板の断裂をみる。



図6. 癒痕期の壊死性動脈炎。閉塞血管の再疎通像をみる。



図7. 炎症期(左)と肉芽期(右)の壊死性動脈炎が共存している。



図8. HTLV-I LTR-env-pX遺伝子導入ラットに認める壊死性血管炎。

癒痕期では、炎症性細胞浸潤はほとんどみられず、血管壁は線維性組織に置換される。このような場合でも、弾性線維染色を行うと内弾性板の断裂が認められ、診断に有用である(図5)。そのほか、癒痕期には内弾性線維の層状の再生、血栓の器質化や再疎通、血管腔の狭窄や閉塞、動脈瘤などが認められる(図6)。また、これら各期の病変が同一症例内に同時期に混在して認められることが特徴である(図7)。

New Zealand BlackマウスとNew Zealand Whiteマウスの交配種(NZBxNZW F1)やSL/Niなどの結節性多発動脈炎のマウスモデルでは、内在性レトロウイルスに対する抗体産生と血管壁における免疫複合体の沈着が壊死性動脈炎の病因となっている<sup>2)</sup>。ヒトでも結節性多発動脈炎を含む壊死性血管炎は一種の免疫複合体病とみなされて病因が解析されてきたが、ヒトでは免疫複合体形成の病原抗原はいまだ明らかにされていない。

一方、筆者らの開発したHTLV-I LTR-env-pX遺伝子導入ラットでは、胸腺フレームワークの導入遺伝子が原因となり、ヒト結節性多発動脈炎類似の壊死性血管炎が発症する(図8)<sup>3)</sup>。本モデルでは血管を標的とした自己反応性T細胞が壊死性動脈炎を誘導している可能性があり、ヒト結節性多発動脈炎の病因として細胞性免疫の関与が新たに提唱されている。

参考文献

- 1) Arkin A. Am J Pathol 1930;6:401
- 2) Yoshiki T. Intern Med 2002;41:39
- 3) Fugo K, et al. Am J Pathol 2002;161:755

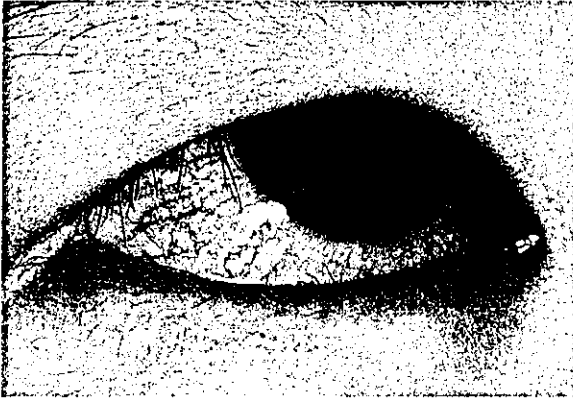


図1 眼球結膜充血

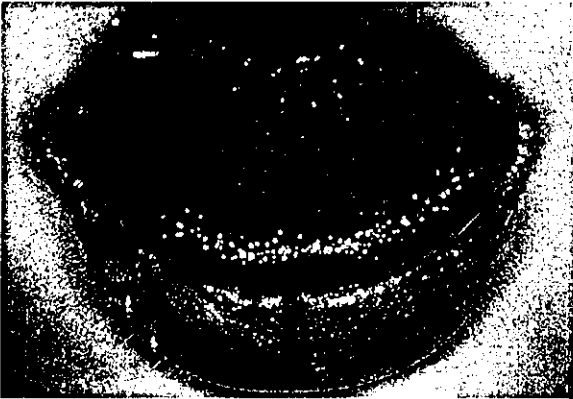


図2 口唇の紅潮と莓舌



図3 不定形発疹



図4 BCG接種部位の発赤

## 1. 疾患概念および定義

1967年に川崎富作博士により初めて報告された疾患である。主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の全身性血管炎であり、その本態は定型的な経過を示す中小動脈の系統的血管炎である。

## 2. 主要徴候

現在もなお症状診断による。厚生労働省研究班による川崎病(MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群)診断の手引き(2002年2月改訂5版)より主要症状6項目および参考条項8項目を抜粋した。各症状の出現頻度(%)は1985年の厚生省研究班報告による。最初に主要症状6項目を示す。1)5日以上続く発熱(97%)；一般に前駆症状を伴わずに突然高熱を呈する。発熱の程度は、38℃から40℃に及ぶことが多く、弛張熱に近い型あるいは稽留熱に近い型と熱型は様々である。一般に未治療の場合、2週間程度持続したのち、自然に解熱することが多い(self-limited)。2)両側眼球結膜の充血(98%)；基本的には眼脂や偽膜を伴わない、眼球結膜の充血である。拡大してみると、毛細血管の各々が充血拡張している状態が観察できる。平均して3～4病日に出現する(図1)。3)口唇、口腔所見：口唇の紅潮(94%)、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤(71%)；口唇は紅潮し、乾燥、亀裂を伴うことが多い。ほぼ同時期に口腔粘膜が一様に充血し、舌乳頭の腫大、発赤を伴ういわゆる莓舌を認める。偽膜形

成や口腔内アフタなどは認められない(図2)。4)不定形発疹(96%)；平均して2～3病日に水疱や痂皮を伴わない紅斑様皮疹が、体幹や四肢に出現する。個々の発疹として出現した場合でも、しばしば癒合して不定形の紅斑を形成するため、麻疹、風疹、猩紅熱あるいは伝染性紅斑などの既知の発疹性疾患とは明らかに異なる(図3)。BCG接種部位が明瞭な年齢では、その部分が紅斑に加え水疱や痂皮を伴うことがあり、早期診断の手掛かりになる(図4)。5)四肢末端の変化：(急性期)手足の硬性浮腫(73%)；急性期に手足の末端が、硬く浮腫上に腫れる病態である。ときに浮腫が強く、皮膚が緊張して、圧痕を作ることもできない状態となる。掌蹠ないしは指趾先端の紅斑(87～90%)；急性期に手掌、足底が一様に紅潮する病態である。手掌、足底の紅潮が軽度な場合でも、指趾先端が全指にわたり発赤していることが多い。年長児では掻痒感を訴える場合もある(図5)。(回復期)指先からの膜様落屑(94～98%)；一般に発熱がおさまった10～15病日頃に、指先の爪皮膚移行部に亀裂が生じ、その部分から膜様の落屑がはじまる。落屑の程度は、指先以上進展しないものから手掌、足底全体におよぶものまで様々である。全体の症状が不明瞭な場合、のちに本症状が出現したことより川崎病が疑われる場合もある(図6)。6)非化膿性頸部リンパ節腫脹(65%)；他の5症状と比較して、最も出現頻度が低い病態である。2歳以上の症例で認めやすく、免疫系の成熟と関係があると考えられている。一般的に



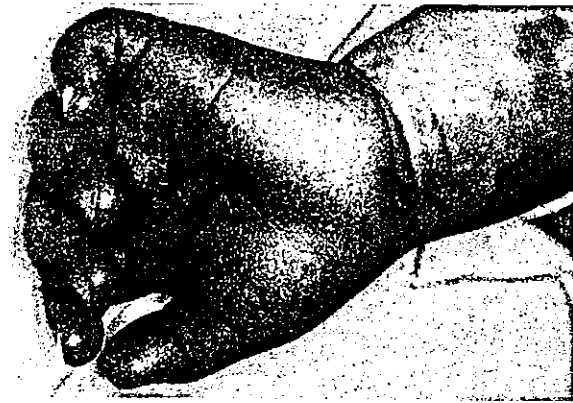


図5 手の硬性浮腫と紅斑



図7 頸部リンパ節腫脹



図6 指趾の膜様落屑

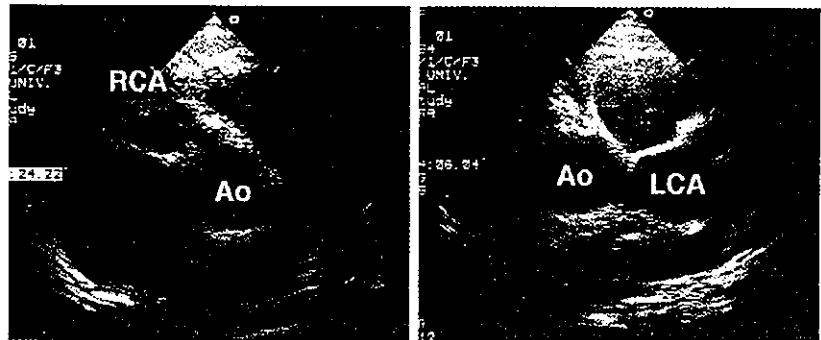


図8 冠動脈瘤の心エコー図

は片側性であるが、両側性の場合もある。大きいものでは鶏卵大以上になり、疼痛を伴うことが多い。平均して3～4病日に出現する(図7)。以上が主要症状の6項目であり、このうち5項目以上を満たすもの、および4項目を満たし、且つ冠動脈病変(図8)を来したものが本症と診断される。

### 3. 主要検査所見

次に示す参考条項の8項目中に、重要な検査所見が含まれている。診断基準のなかでは、本症の臨床上留意すべきものと記載されている。1)心血管：聴診所見(心雑音・奔馬調律・微弱心音)、心電図の変化(PR・QTの延長・異常Q波・低電位差・ST-Tの変化・不整脈)、胸部X線所見(心陰影拡大)、断層心エコー図所見(心膜液貯留・冠動脈瘤)、狭心症状、末梢動脈瘤(腋窩など)；心筋炎・心外膜炎・それに伴う弁膜症の合併・冠動脈病変は一過性の拡張から巨大瘤(8mm径以上)まで様々、冠血流障害に伴う症状、二次性の不整脈などが認められる。2)消化器：下痢・嘔吐・腹痛・胆嚢腫大・麻痺性イレウス・軽度の黄疸・血清トランスアミナーゼ値上昇；腸管壁の浮腫・壁肥厚を伴わない胆嚢腫大(胆嚢水腫)・肝炎様の肝酵素の上昇(ときに著明)を認めることがある。

3)血液：核左方移動を伴う白血球増多・血小板増多・赤沈値の促進・CRP陽性・低アルブミン血症・ $\alpha$ 2グロブリンの増加・軽度の貧血；白血球数は一般に $14,000/\mu\text{L}$ 以上、血小板数は $340,000/\mu\text{L}$ 以上、赤沈値は $70\text{mm/h}$ 以上、CRPは $9.0\text{mg/dL}$ 以上であることが多く、アルブミンは $4.0\text{mg/dL}$ 以下、ヘモグロビン値は $10\text{g/dL}$ 程度であることが多い。

4)尿：蛋白尿、沈査の白血球数増多；軽度の蛋白尿や無菌性膿尿が認められる。5)皮膚：BCG接種部位の発赤・痂皮形成・小膿疱・爪の横溝；特にBCG接種部位の変化は、前述のとおり乳児例における診断の手掛かりとなることが多い。6)呼吸器：咳嗽・鼻汁・肺野の異常陰影；臨床的に気管支炎あるいは気管支肺炎の所見を認めることがある。7)関節：疼痛、腫脹；多発小関節炎や単発の大関節炎であり、臨床的には歩行障害を呈することもある。数週間の経過で完全治癒し、原則として器質的あるいは機能的障害を残さない。8)神経：髄液の単核球増多・けいれん・意識障害・顔面神経麻痺・四肢麻痺；無菌性髄膜炎、脳炎、脳症を認めることがある。脳動脈に病変がおよぶことはきわめて稀である。

### 参考文献

- 1) 神谷哲郎. 川崎病の診断と治療—心血管障害を中心に—. 日本臨床社；1994.  
厚生労働省川崎病研究班作成. 川崎病(MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群)診断の手引き. 改訂5版；2002.

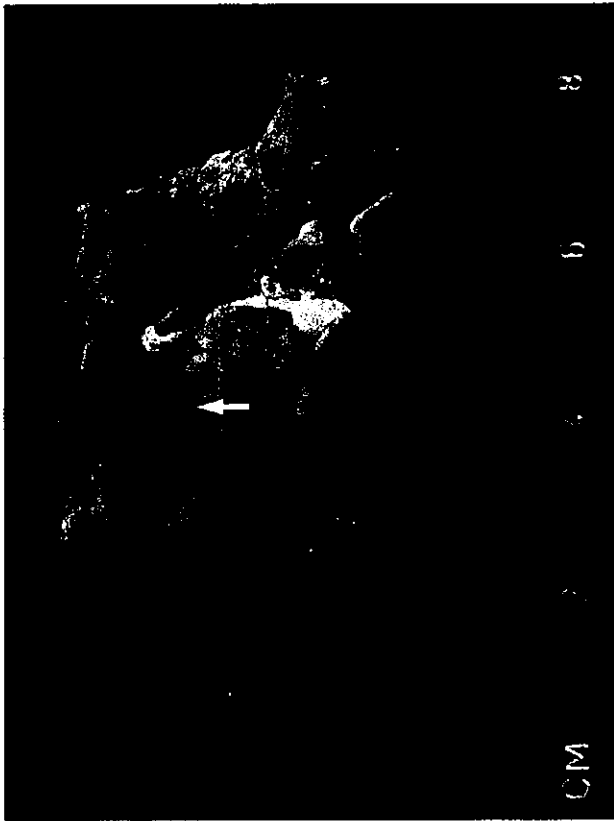


図1. 冠状動脈瘤の外表  
(矢印)(AE Becker教授(アムステルダム大学)例)

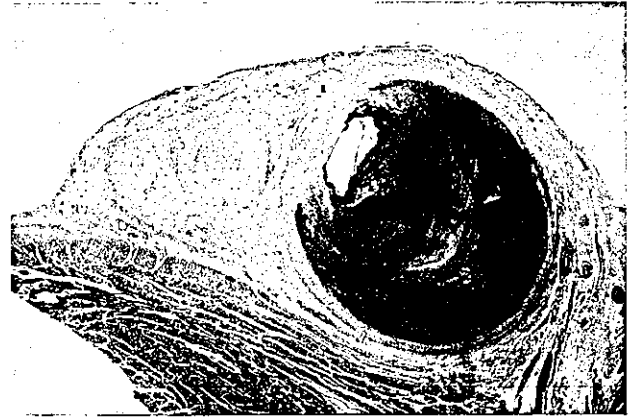


図2. 冠状動脈の血栓性閉塞

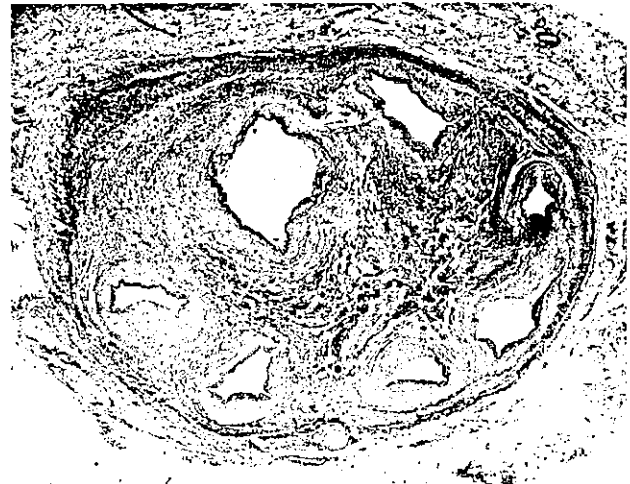


図3. 動脈瘤の血栓性閉塞後に生じた再疎通、いわゆる“動脈内動脈”

本症の病因は特定されておらず、詳細な発症病理はいまだ不明な点が多い。死に直結するために冠状動脈炎が注目されているが、系統的血管炎の範疇に入れられる疾患である。動脈炎は、弾力型動脈から筋型動脈への移行部や各臓器におけるちょうど腎葉間動脈に相当する位の径の動脈に遭遇することが多い。発生部位は冠状動脈に次いで腎葉間動脈に頻度が高い。

## 肉眼的所見

川崎病剖検例では少数の例外を除き冠状動脈に何らかの病変がみられるが、なかでも冠状動脈瘤(図1)の存在が特徴的である。その多くは円形や楕円形を呈し、大きさは直径3~4cmに達するものまである。また、片側性であることが多いが、しばしば両側性に単発ないし多発する。多発性の場合には念珠状で蛇行する。動脈瘤は冠状動脈の分岐部に形成されることが多い。

急性期には動脈瘤内に血栓形成(図2)をみるのが一般的である。この血栓は、時間が経過するに従い器質化し、本来の血管内腔が確認出来ないほど細くなっている例 さえある。血栓再疎通像は、生前の冠状動脈造影で蔓状ないし叢状の動脈瘤として

とらえられ、著しい例では横断面で“動脈内動脈”(図3)といえる所見を呈する。その一方で、急性期に動脈瘤破裂による心タンポナーデで死亡する例もある。

本症の動脈瘤は主として弾力型動脈から筋型動脈への移行部に形成される。冠状動脈以外に動脈瘤を肉眼的にみる機会が多いのは総腸骨動脈で、次いで腋窩動脈である。前者では両側性であることが多く単発ないし多発する。その形態は球状ないし楕円形を示す。稀に、腸間膜動脈や胆嚢動脈、肋間動脈に瘤を来たした報告例がある。

## 組織学的所見

初期変化は、動脈の中膜平滑筋の外側寄りに生じるすだれ状の水腫性粗開性変化である(図4)。内皮細胞の膨化や内皮下の水腫をみることもあるが、内弾性板は保たれている。この中膜変化は第7~9病日死亡例でみられる。また、この頃には好中球浸潤をみるが、急速にリンパ球・形質細胞が出現し、線維芽細胞ないし組織球様の大単核細胞に置き換えられていく。炎症細胞浸潤が出現してくると内弾性板の

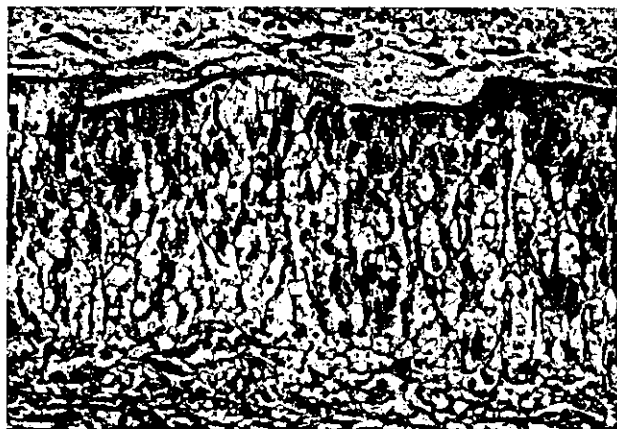


図4. 中膜の水腫性疎開性変化 (腎葉間動脈)



図5. 軽度の内膜肥厚を伴う中膜の水腫性変性と軽度の炎症細胞浸潤(腎葉間動脈)

破綻がみられるようになり、脆弱な部分を補強するように内膜肥厚が起こる(図5)。また、このころ病変は動脈全層炎に進展する。その後、肉芽組織から線維化に向かい、陳旧化して癒痕として残存する。全経過はほぼ7~8週間と考えられる。本症の動脈炎でフィブリノイド壊死をみることはかなり稀である。もしそれがみられても激しい動脈全層炎を呈した結果、細胞線維性に肥厚した内膜と外膜に挟まれサンドウィッチ状の細い帯状の壊死をみるに過ぎない。二次的な酸素欠乏に陥った結果生じた中膜平滑筋細胞壊死といえ、他の型の血管炎にみられるものとはかなり異なっている。

全身諸臓器における動脈炎は、まずはじめに非特異性炎の一つとして全身の比較的細い動脈に炎症が生じる。これらは治癒に向かうものと、より太い動脈へ炎症が移行していくものがあり、血行力学的な要因も加わって弾力型動脈と筋型動脈移行部や動脈分岐部近傍の筋型動脈で炎症が発生する。ここに至るまでの病変の進展は極めて急速で第9病日から第14病日の間と考えられている。なかでも、冠状動脈炎における細胞浸潤や線維増生などの所見は、腎葉間動脈など他臓器にみられる血管のそれよりも目立ち、また、病変は一步先に進んでいるように見える。冠状動脈は、拍動を続ける心臓と密に接しているといった特殊な環境下であり、さらに、栄養血管を有するという構造上の理由により、病変の成り立ちや組織像に影響を与えているように考えられる。

# Wegener肉芽腫症

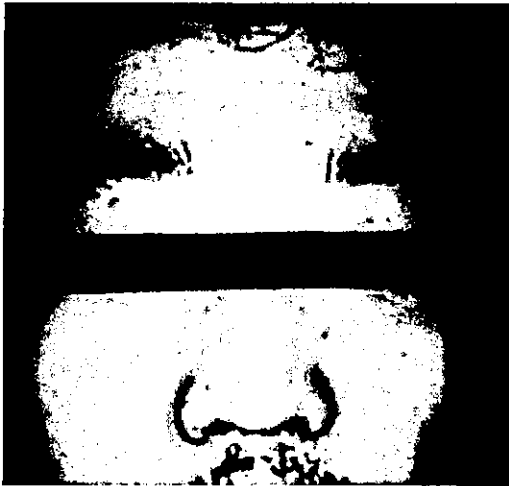


図1 鞍鼻

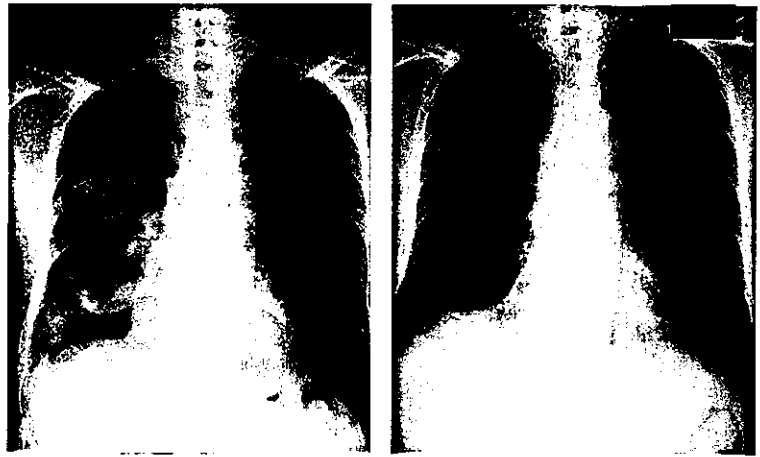


図2 肺の空洞病変



図3 篩骨洞から眼窩に浸潤した肉芽腫



図4 足趾の紫斑・梗塞・壊死

## 1. 疾患概念および定義

Wegener肉芽腫症(Wegener's granulomatosis: WG)は、①鼻、眼、耳、上気道および肺の壊死性肉芽腫性血管炎、②全身の中・小型血管の壊死性肉芽腫性血管炎、③腎の壊死性半月体形成性腎炎の3つを臨床病理形態学的な特徴とする難治性血管炎である。WGは臨床所見と同程度に病理組織学的特徴によって定義されている疾患である。WGの血管炎は3つの病理組織学的特徴を示す。

第1は好中球による毛細血管・小動・静脈の浸潤、破壊を伴う小、および毛細血管炎を生じる。この病変が肺に生ずるとびまん性肺泡出血を、皮膚に生じると紫斑、結節、腎に起こると壊死性半月体形成性腎炎を呈する。

第2は、小・中型血管の壊死性肉芽腫性血管炎で、多核巨細胞を伴う炎性細胞浸潤が血管腔内に認められる。この形は鼻および肺実質に高頻度に見いだされる。また、肉芽腫性炎症は壊死病変周囲に棚状配列を呈し、上気道、下気道症状に高率に認められる。

第3は、上述の2つの血管炎が血管腔の梗塞、閉塞を生じ種々の臓器・組織壊死を生ずる特性を示す。

## 2. 主要徴候

WGの初発症状は上気道(E)の症状の出現が約90%と多く、鼻出血・膿性鼻汁・鼻中隔穿孔・鞍鼻変形(図1)などを示し、まれに声門下気管狭窄を呈する例もある。つぎに、肺症状(L)はWGの80%に認め、咳嗽、血痰、胸痛、呼吸困難などを示し、胸部X線上小結節・浸潤影・空洞像などを認める(図2)。WGの約20%に初発症状として蛋白尿・血尿の腎症候(K)を認め、全経過を通じて70~80%の例でpauci-immune型巣状壊死性半月体形成性腎炎を示す。しばしば急速進行性(RPGN)の経過をとり、早期に強力な免疫抑制療法を施行しないと不可逆性腎不全に至る。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(図1)、中耳炎、視力低下(図3)、咽喉頭潰瘍、嗄声など)、②肺症状(血痰、呼吸困難、肺浸潤など)、③腎症状(血尿、乏尿、急速進行性腎炎など)、④その他の血管炎を思わせる症状(紫斑(図4)、多発関節痛、多発神経炎など)が起こる。普通は、①→②→③の順で起こることが多く、①、②、③のすべての症状がそろった場合を全身型、③を除き①あるいは②のいずれか2つ以上の症状を示す場合を限局型WGと呼ぶ。