

図5 蛍光抗体間接法によるC-ANCAパターン

Correlation between PR-3 ANCA Levels and ELK Classification of WG

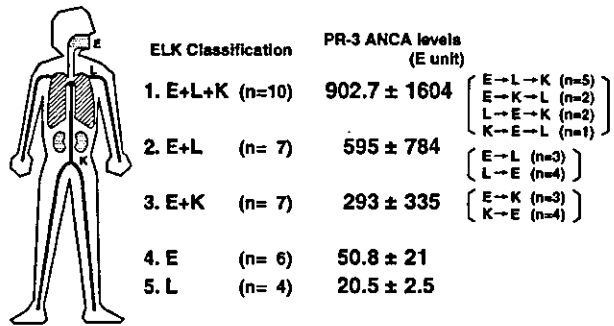


図6A

WGの臨床経過は一般的にE・Lのみあるいは、ELの時期が続き遅れてEK・LK・ELKが起こる二相性の型をとることが多い。このE・LのみまたはELの初期に強力な免疫抑制療法を行うと病変は可逆的なことが多い(図5A・B)。ほかに、全身症状として抗生物質に抵抗性の高熱・疲労感・遊走性関節炎・筋肉痛・眼球突出・視神経炎・強膜炎などの眼症状、多発性神経炎・まれに中枢神経症候を示す。

3. 主要検査所見

近年、WGの診断、治療の指標として抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が見いだされ大変革をもたらした。1982年、Deviesらは蛍光抗体間接法でANCAを初めて記載し、1985年、Woudeらはcytoplasmic (C)-ANCAがWGに高率に陽性を呈することを発見した(図5)。C-ANCAは好中球細胞質の一次顆粒に含まれる29kDのセリンプロテアーゼであるproteinase-3 (PR3-に対する抗体 (PR3-ANCA) として酵素抗体法 (ELISA) で容易に定量することが出来るようになった。WGの未治療活動期で80~96%にC(PR3)-ANCAが陽性を示し、全身型WGでANCA力価、陽性頻度も高く、免疫抑制療法の導入によりANCA力価は低下し、疾患活動性とANCA値が相関する傾向を示す(図5)。一方、PR-3ANCAとWGの成因に関しては、現在ANCAと炎症性サイトカイン (TNF-αなど) が同時に作用してPR-3などのプロテアーゼを放出し組織障害に働き、PR-3の持つ蛋白分解機能、白血球の分化・増殖促進作用によりWGの壊死性血管炎、肉芽腫、壊死性半月体形成性腎炎を呈するとのANCA-サイトカインsequence説が有力である。

CRP、血沈亢進、白血球増多、RAテスト陽性、尿検査異常(蛋白尿、血尿)、腎機能障害(BUN、クレアチニン上昇)、C(PR3)-ANCA陽性率、力価はWGで疾患活動性と相関して変動する症例が多いため、免疫抑制療法の際の指標として有用である。確定診断は、鼻粘膜・肺・腎などの生検により、壊死性肉芽腫性病変・フィブリノイド型血管炎・巣状・分節状壊死性半月体形成性腎炎を証明することによる。WGの治療上の基本的理念は、WGの早期診断を下し、疾患活動性は血管炎症候である発熱、体重減少などの全身症状に加え、上気道(E)・肺(L)・腎(K)の肉芽腫性炎、壊死性血管炎、腎の壊死性半月体形成性腎炎(ELK分類)の病期のなるべく早期で、検査所見としてC(PR3)-ANCA力価及びCRP値が高値で血清クレアチニン値が低値の時期に病型別に強さを変えた至適免疫抑制療法を施行することにより寛解へ導くことが可能である。WGの死因は感染症、呼吸不全が多い点に留意して免疫抑制療法の合併症特に感染症対策も十分配慮して治療・管理に当たることが重要である。

文献

- 1) Sneller MC: JAMA 273; 1995: 1288.
- 2) Hoffman GS, et al: Ann Intern Med 116; 1992: 488.
- 3) 吉田雅治 他: 難治性血管炎の診療マニュアル。橋本博史発行; 2002 P.30

Wegener肉芽腫症



図1. 肺の壊死性肉芽腫。中心部に地図状の不整な壊死巣を囲んで類上皮細胞の柵状配列を認める。



図2. 壊死性肉芽腫の強拡大。肉芽腫の辺縁には不整な多核巨細胞が認められる。



図3. 肉芽腫内の血管炎。壊死性肉芽腫には巻き込まれた血管炎を認める。

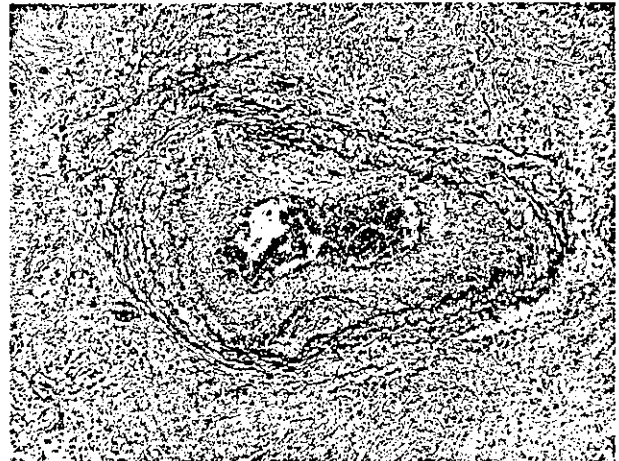


図4. 肉芽腫内の血管炎 (EVG染色)。弾性線維は部分的に断裂し、血管壁には炎症細胞浸潤を認める。

Wegener肉芽腫症の主要な病理組織学的所見は、上気道粘膜(E)および肺(L)の壊死性肉芽腫と、腎臓(K)の巣状分節性壊死性糸球体腎炎、そして全身の小・細動脈の壊死性血管炎である。全身型のWegener肉芽腫では、E、L、Kの3つの臓器に病変が認められ、限局型の場合は、EとL、あるいはEのみ、Lのみの病変を認める。その他全身の諸臓器において小動脈のフィブリノイド壊死をはじめとする壊死性血管炎の所見を認めることがある。

はじめに肺の病理組織学的特徴を述べる。肺では壊死性血管炎、実質の壊死像(地図状の領域性の壊死、微小膿瘍)、肉芽腫性炎症所見(多核巨細胞、柵状配列を示す類上皮細胞、多彩な炎症細胞浸潤)などの特徴的な病理所見を認める。この中で最も特徴的な病理組織学的所見は、壊死性肉芽腫の形成である。弱拡大では、中心部が領域性に壊死に陥った地図状の肉芽腫が実質を置換している(図1)。壊死巣は核破砕片からなる暗い壊死巣である場合や、好中球からなる化膿性壊死巣である場合がある。壊死巣の周囲には、リンパ球、組織球、そして好中球

などの炎症細胞浸潤が認められ、壊死巣を取り囲むような類上皮細胞の柵状配列が特徴的である。これらの多彩な炎症細胞浸潤を背景に多核巨細胞が認められる(図2)。地図状の境界不明瞭な領域性の壊死に加えて、顕微鏡下に確認されるような好中球の集塊からなる微小膿瘍も認められる。肺のもうひとつの特徴的所見である壊死性血管炎は、小型から中型の動静脈および毛細血管に認められる。肉芽腫内および周辺の血管は、血管壁の壊死、血管壁へのリンパ球、形質細胞そして組織球などの炎症細胞浸潤を認める(図3・4)。EVG染色では、炎症の強い部位で部分的な弾性線維の消失を認める。

上気道粘膜の生検組織では、典型例では肺の病理組織学的所見と同様に壊死性肉芽腫の所見が認められる。採取される検体が小さく、典型的所見が認められなかったり、非特異的な炎症像にとどまるものもあるが、特徴的所見としては肉芽腫性炎症、多核巨細胞の出現、微小膿瘍、地図状の壊死像などがあげられる。

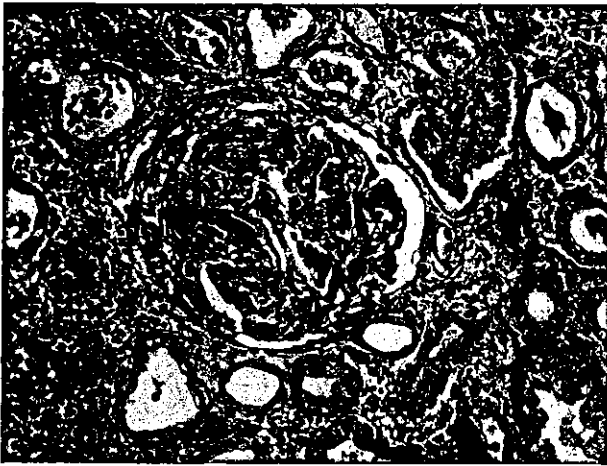


図5. 腎糸球体の巣状分節性壊死像(H E染色)。細胞性半月体の形成を認める。

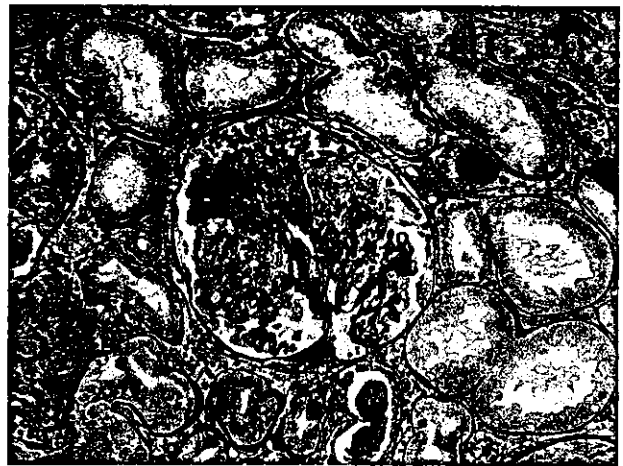


図6. 腎糸球体の巣状分節性壊死像 (PAM染色)。基底膜の破綻を認める。



図7. 小型血管の壊死性血管炎。フィブリノイド壊死を認める。

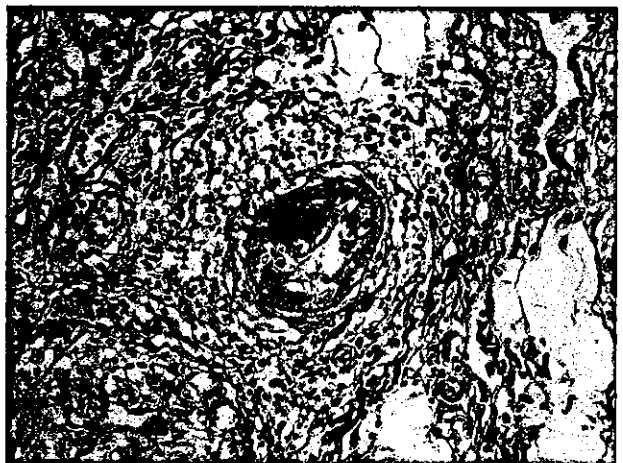


図8. 小型血管の壊死性血管炎 (E V G染色)。

腎臓の特徴的な病理組織学的所見は、巣状の分節性壊死性糸球体腎炎の所見である(図5・6)。糸球体は分節性に係蹄毛細血管壁が破綻し、フィブリノイド壊死を認める。また同部位では、ボウマン囊上皮細胞が増生し、細胞性半月体の形成を認める。間質の病理組織所見ではボウマン囊周囲にリンパ球、形質細胞、そして組織球などの炎症細胞浸潤がみられ、肉芽腫性炎症像を認める場合もある。蛍光抗体法では、免疫グロブリンや補体の有意な沈着は認められず、半月体形成部位にはフィブリノーゲンの陽性像を認めることがある。Pauci-immune型の半月体形成性腎炎である。腎においてはおよそ50%以下の症例で壊死性血管炎の所見を認める。

消化管においては肉眼的にびらん潰瘍を認め、組織学的には壁の小動脈のフィブリノイド壊死を認める。耳下腺に地図状の壊死を伴った肉芽腫性炎症像を認めることもある。皮膚においては肉眼的に紫斑を呈し、組織学的に白血球破碎性血管炎の所見を呈する。Wegener肉芽腫症では、これらの肺、上気道粘膜、腎臓の主要臓器病変の他に、病理組織学的に全身の小中型血管炎に伴う臓器病変がみられることがある。組織学的には小中動脈のフィブリノイド壊死、内腔の狭小化を認める(図7・8)。これらのフィブリノイド動脈炎は全身の諸臓器にわたり広範に分布する報告されている各臓器の所見をあげる。脾臓においては血管炎を伴い、不規則な地図状の梗塞像を認める。

アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg -Strauss 症候群)



図1. 両側中下肺野の浸潤陰影(左)気管支肺泡洗浄液に好酸球増多を認める。ステロイド治療後、陰影は消失(右)

Churg-Strauss症候群の定義

提唱者	基準	特徴	目的と問題点
Churg とStrauss	1) 中小型動静脈の壊死性血管炎 2) 血管周囲および組織の好酸球浸潤 3) 血管外の肉芽腫	病理学的診断基準	病理学的に他の血管炎と区別されて提唱されたが、末期の多くの臓器の剖検所見に基づく。
Hammersmith	1) 気管支喘息の既往 2) 最多好酸球数 $>1500/\text{mm}^3$ 3) 2臓器以上の肺外臓器におよぶ全身性血管炎	臨床・検査所見による診断基準	病理学的基準から気管支喘息などの臨床所見の基準に拡大された。喘息の無い症例は診断されないのか？
American College of Rheumatology (ACR)	以下の6項目のうち4項目以上を満足すること。 1) 気管支喘息 2) 10%以上の好酸球増多症 3) 単神経炎(多発性単神経炎)または多発性神経炎 4) 胸部X線にて非固定性の肺浸潤 5) 副鼻腔の異常 6) 血管外の好酸球浸潤	分類基準	血管炎の研究の目的のため、他の血管炎から鑑別・分類する目的のために作成された(分類基準)。個々の症例の診断を目的としていない。
Chapel Hill Conference	好酸球に富む肉芽腫性の炎症が呼吸器に認められ、中・小型血管の壊死性血管炎を認め、気管支喘息、好酸球増多症を認める。	疾患概念(分類)の提唱	診断基準ではない。

Weller PF et al. J Allergy Clin Immunol 2001;108:175-83による。一部改変。

1. 疾患概念および定義

肺を中心とする全身の血管炎で、血管外の肉芽腫の存在、好酸球増多症および気管支喘息またはアレルギーの既往を有する疾患である。従来、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)と呼ばれていたが、1951年ChurgとStraussが²⁾、1)中小型動静脈の壊死性血管炎、2)血管周囲および組織の好酸球浸潤、3)血管外の肉芽腫の3所見を有する病学的所見から結節性多発動脈炎(PN)から独立した疾患として提唱された(表1)。臨床的にはアレルギー性鼻炎・気管支喘息、好酸球増多症などのアレルギー症状を呈する全身性の血管炎である。Churg-Strauss症候群(CSS)あるいはアレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)と呼ばれる。

発症過程には、1)アレルギー性鼻炎・気管支喘息の前駆症状(第1相)、2)好酸球増多症(第2相)、3)全身性血管炎(第3相)の状態が存在する。Idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES)との鑑別はHESでは気管支喘息や血管炎(多発性単神経炎)が伴わないことで鑑別される。表1にこれまで報告された診断基準・分類基準を記載した。診断の際には注意点も指摘されている。つまり、上記の3所見の病理組織所見(特に肉芽腫性病変)が検出されないことが多い。厚生労働省難治性血管炎分科に関する調査研究班の診断基準(1998年)を表2に記載した。本症は厚生労働省の特定疾患の調査研究対象疾患ではあるが、他の血管炎と異なり、患者への医療費給付の対象には含まれていない。

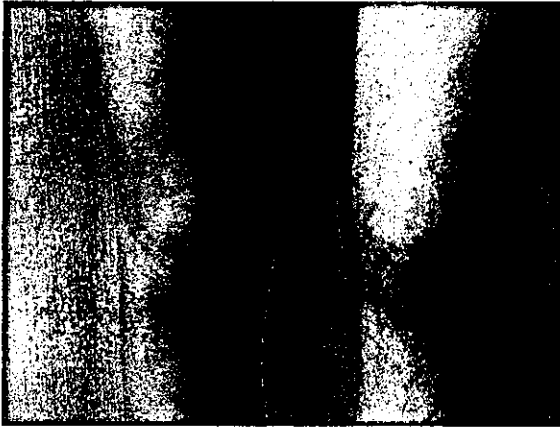


図2. 網状皮斑



図3. 多発性単神経炎による下垂趾・下垂足

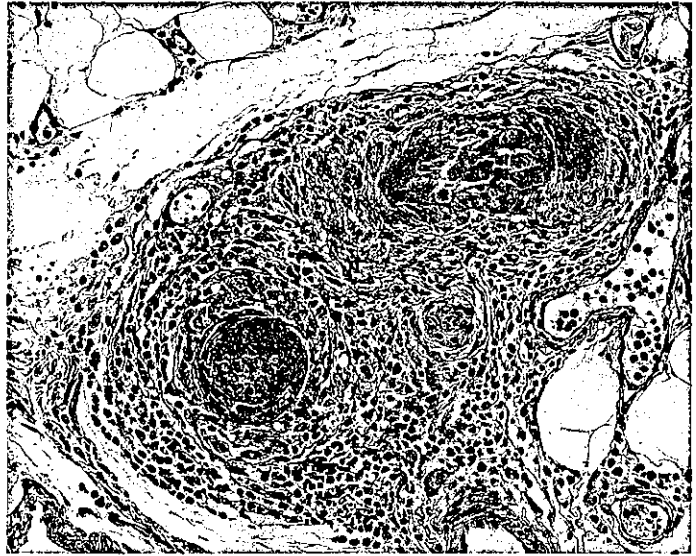


図4. 図2の組織所見 血管壁のフィブリノイド壊死、血管外の好酸球浸潤と肉芽腫形成を認める。

2. 主要症候

気管支喘息は必発であるが、既往の無い症例も約数%存在する。喘息罹患から本症までの発症は0-30年と長い、3年以内が多い。アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎は約30-70%に認められる。発熱は約60%、関節痛・筋肉痛は共に約50%認められる。紫斑や網状皮斑(図2)などの皮疹は30-70%報告されている。多発性単神経炎・神経炎(図3)は、喘息とともに本症では重要な症候である(約100%、私の報告では約80%)。心筋障害は約10%に検出される。心筋障害は好酸球浸潤・血管炎による心筋炎と心機能を制御する交感神経の血管炎による障害が報告されている。心外膜炎を約20%認める。頻度は少ないが重症例・死亡症例では、心不全、腸管出血(約10%)、脳血管障害(約10%)を伴う。初発症状は、発熱、四肢のしびれ、脱力・筋力低下・筋萎縮の順に多い。ロイコトリエン受容体拮抗剤(LTRAs)(商品名:オノン、アレコート、シングレア・キプレス)による治療中に気管支喘息が軽快し、ステロイド剤を減量した時点で本症を発症することがあるため、手・足の痺れ、CRP値・好酸球数など注意する必要がある(LTRAs治療開始後3日から約4年に発症)。腎障害(10-20%)はP-ANCAまたはMPO-ANCA陽性例に多く認める。

3. 主要検査所見

病理所見上、1)壊死性血管炎、2)血管周囲および組織の好酸球浸潤、3)血管外の肉芽腫の3所見(図4)が検出されることは約17%と少ない。このため、臨床診断の際には血管周囲の好酸球浸潤を参考にす。しかし、他の血管炎の際に腸管などに非特異的な血管周囲の好酸球浸潤を認めることがある。肺のX線所見は肺浸潤(図1)が30-90%と認められる。心筋病変は心超音波・心シンチおよびtroponin-Tなどで検索する。CRPの上昇、赤沈の亢進を認め、諸報告の中央値はそれぞれ約5mg/dl、約50mm/hである。好酸球数は1500/mm³以上(中央値は3,000/mm³以上、30%以上)と報告されている。IgEは中央値600-1,500 IU/mlが報告されている。P-ANCAまたはMPO-ANCAの陽性率は30-60%である。RFは約30%、抗核抗体は約60%陽性となる。

文献

- 1) Lie JT et al. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum*;1990;33:1074-1087.
- 2) Weller PF et al. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:175-83.
- 3) 長澤俊彦、吉田雅治. アレルギー性肉芽腫性血管炎の本邦症例の臨床像と臨床診断基準の提唱. *日内会誌*1989;78:352-356.

アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg -Strauss 症候群)

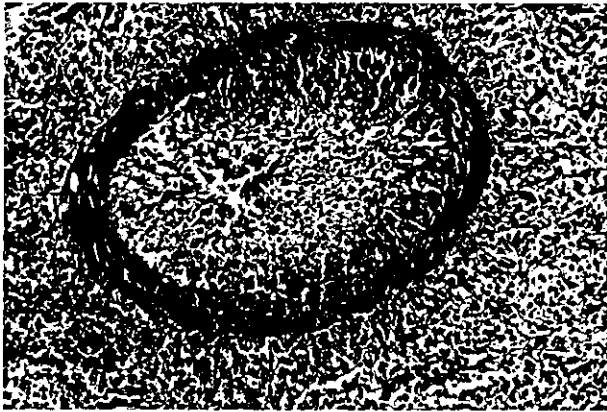


図1. 好酸性壊死を伴う血管炎。

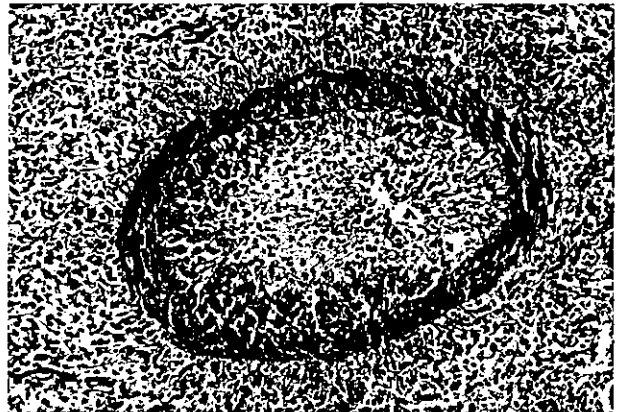


図2. 好酸性壊死を伴う血管炎(Masson染色)。

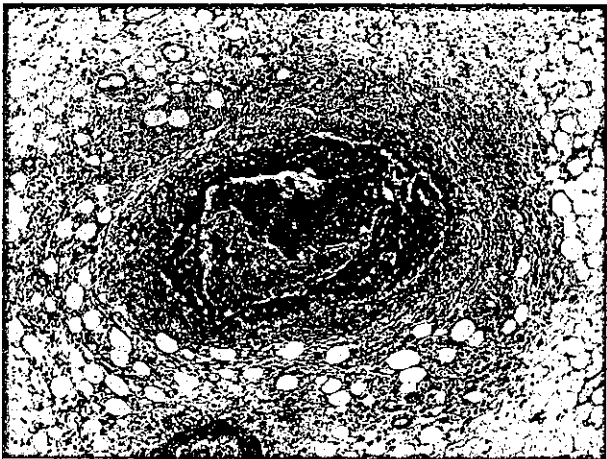


図3. 好酸性壊死を伴う血管炎。

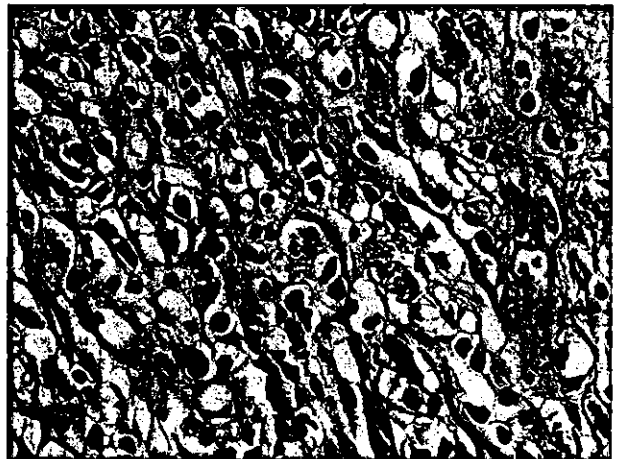


図4. 好酸性浸潤と好酸性顆粒成分の沈着

本症は臨床的に気管支喘息が先行し、末梢血の好酸球数増加を背景として、好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎、血管外肉芽腫を発症する血管炎症候群で、1951年にChurgとStraussにより結節性動脈周囲炎から独立した疾患概念として報告された。国際的にはChurg-Strauss Syndrome (CSS)と呼称されることも多い。

病理組織学的には、中小型の筋型動脈を中心に、細動脈、毛細血管、細静脈レベルの血管に壊死性血管炎が認められる。血管炎は全身臓器に起こりうるが、心臓、肺、肝臓、消化管、腎臓、皮膚などが比較的好発部位である。障害血管壁は好酸性壊死を伴い、しばしば好酸球浸潤と好酸球顆粒成分の沈着が認められる(図1-4)。同部ではeosinophil cationic proteinに対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色で陽性所見がえられ、分泌型好酸球の活性化が

病態形成に関与している可能性が示唆される(図5)。

また、多核巨細胞の出現を伴い(図6-8)、ときに好酸性壊死部を中心に柵状配列を示す。多核巨細胞内には好酸性壊死物や弾性線維を証明することがある。障害血管が中小型の筋型動脈である場合には、著明な好酸球浸潤を除けば、結節性多発動脈炎との組織学的鑑別は困難である。血管周囲に強い線維化を伴う癥痕期血管炎をみることもある。このような癥痕期の障害血管は、しばしば内膜の線維増生による内腔狭窄や血栓形成による閉塞を伴っている。内外弾性板の断裂消失が確認されれば血管炎の存在が示唆されるが、マクロファージやリンパ球、形質細胞浸潤が優位となる場合もあり、組織像のみから結節性多発動脈炎の癥痕期病変と鑑別することは難しい。

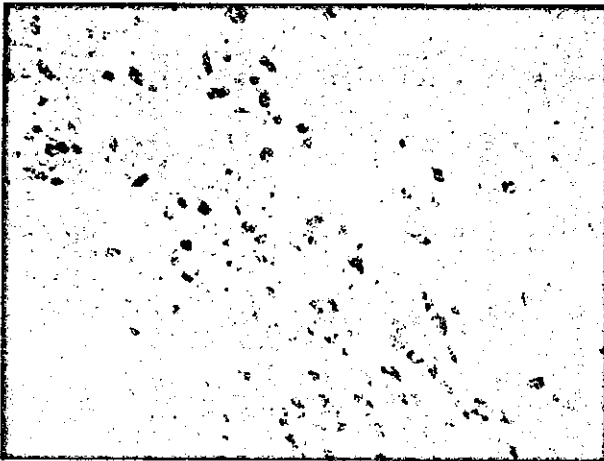


図5. 免疫染色によるeosinophil cationic proteinの証明。



図6. 好酸性壊死と多核巨細胞の出現を伴う血管炎。

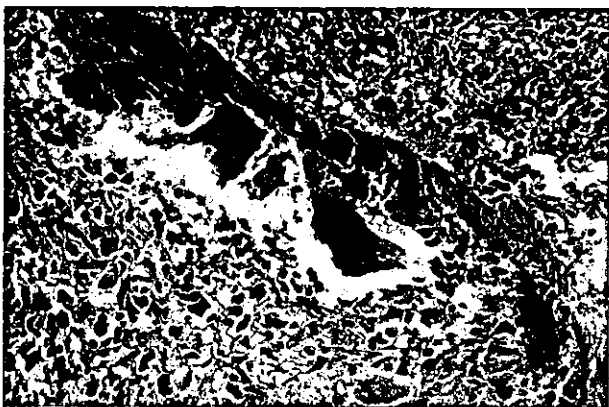


図7. 好酸性壊死と多核巨細胞の出現を伴う血管炎。



図8. 好酸性壊死と多核巨細胞の出現を伴う血管炎。

ChurgとStraussによれば、好酸球浸潤を伴う血管外肉芽腫が本症に特徴的なひとつの所見とされている。全身の結合組織間質、特に皮膚や心臓に認められるが、その出現頻度は必ずしも高くない。また、障害血管の外膜周囲に存在する肉芽腫は、近傍で障害血管に連続していることが多い。

病因については不明である。近年、本症の約半数でMPO-ANCAが陽性となることがわかり、発症に自己免疫機序の関与が考えられている。本症でMPO-ANCAが陽性となる機序は明らかではないが、好酸球ペルオキシダーゼ（EPO）はMPOとはアミノ酸配列で50～60%の相同性を有しており、過剰に分泌されたEPOに対してMPOと交差反応性をもつ抗EPO抗体が産生され、ANCA関連血管炎の発症に関与する可能性が考えられている。

（提示した症例は北海道大学大学院医学研究科分子細胞病理学分野長嶋和郎教授の御好意による）

顕微鏡的多発血管炎

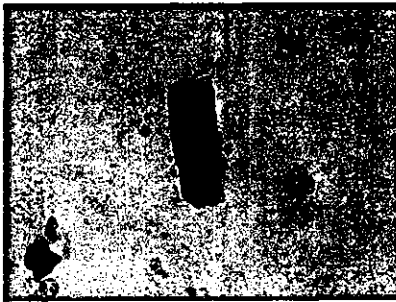


図1.赤血球円柱

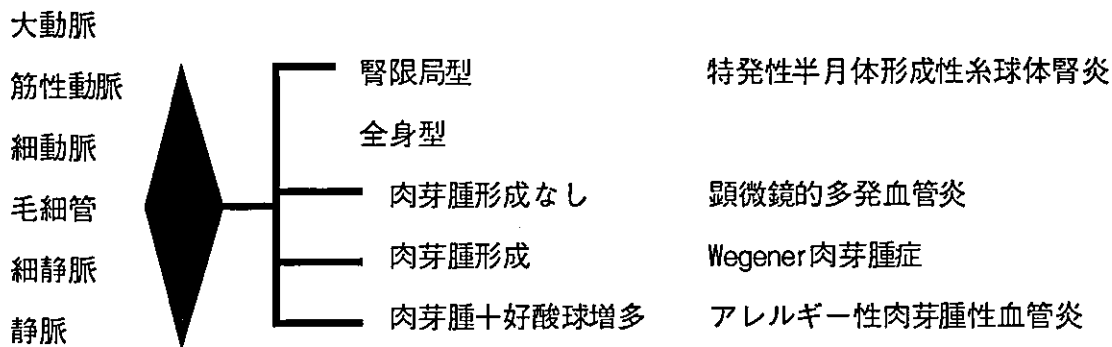


図2. 網状皮斑



図3.多発性単神経炎による下垂足・下垂趾

図4. ANCA関連血管炎症候群の分類



1. 疾患概念および定義

小血管（毛細管、細小動静脈）を主体とした壊死性血管炎で、血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられないもの。50～60歳代に好発し、壊死性糸球体腎炎と肺毛細管炎をきたすことが多い。時に中型の筋性動脈に血管炎が及ぶこともある。約80%で抗好中球細胞質抗体（ANCA）が陽性であり、ANCA関連血管炎症候群の一つである（図4）。肉芽腫性病変を欠くことがWegener肉芽腫症やアレルギー性肉芽腫性血管炎との相違である。

2. 主要徴候

発熱、体重減少、易疲労などの全身症状（約70%）とともに組織の虚血・梗塞や出血による徴候が出現する。壊死性糸球体腎炎が最も高頻度であり、尿潜血、尿蛋白、赤血球円柱（図1）の出現に続いて血清クレアチニンが上昇し始める。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。古典的結節性多発動脈炎に比べると高血圧は少ない（約30%）。その他高頻度に見られるのは、皮疹（約60%：紫斑・皮膚潰瘍・網状皮斑・皮下結節）（図2）、多発性単神経炎（約60%）（図3）、関節痛（約50%）、筋痛（約50%）などである。

肺毛細管炎による間質性肺炎（約25%）や肺胞出血（約10%）（図5・6）を併発すると咳、労作時息切れ、頻呼吸、血痰、咯血、低酸素血症をきたす。心筋病変による心不全は約18%にみられるが、消化管病変は他のANCA関連血管炎に比べて少ない。

3. 主要検査所見

全身症状と相関して赤沈亢進・急性相反応物質（CRP、SAA・alpha2・betaグロブリン分画・フィブリノーゲン）の増加・白血球増多・血小板増多など・マクロファージ由来炎症性サイトカインによる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）。尿所見では尿潜血、尿蛋白とともに赤血球円柱（図1）が壊死性糸球体腎炎を示す重要な所見である。1ヶ月以内に血清クレアチニンが2倍以上に上昇する場合、急速進行性腎炎として迅速な診断と治療を要する。



図5 蜂窩肺を伴う慢性間質性肺炎に肺胞出血を併発(上)シクロホスファミド+ステロイド併用により改善(下)

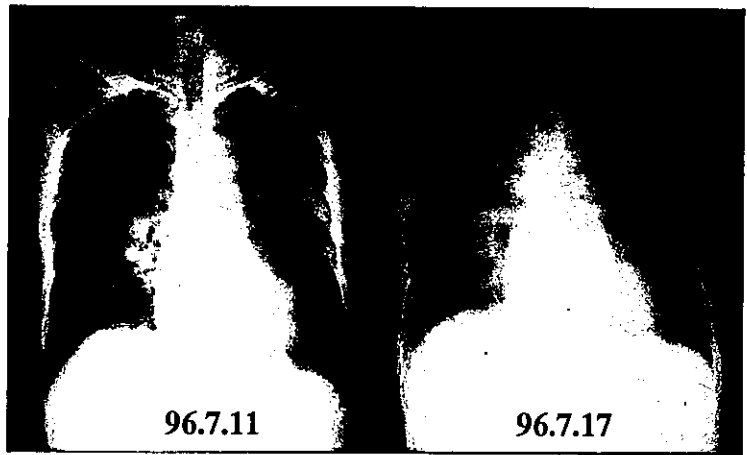


図6 びまん性肺胞出血

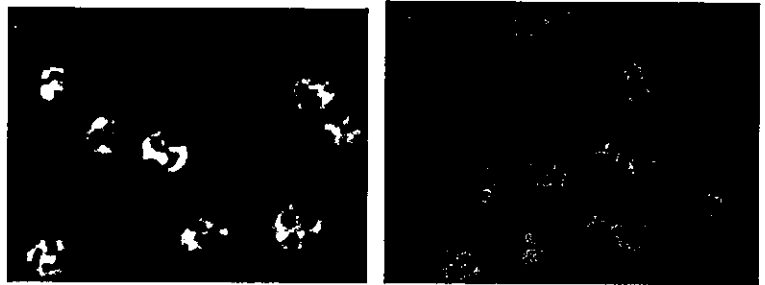


図7 免疫蛍光抗体法による抗好中球細胞質抗体(p-ANCA)左)ホルマリン固定、右)エタノール固定標本では核周囲(perinuclear)に集中

間質性肺炎は、胸部単純X線で線状網状影などの両側性間質性陰影と容積減少を下肺野有意に認める。高分解能CT(HRCT)で散布性・非区域性にスリガラス影・高い肺野濃度の上昇、線状影がみられ、進行すると牽引性気管支拡張や容積減少をみとめるようになる。低酸素血症・肺胞動脈酸素分圧較差の増大・肺動脈拡張能の低下・拘束性肺機能障害による呼吸不全を呈する。びまん性肺胞出血は、胸部単純X線で多発性の浸潤影としてみられ、HRCTでは区域性にスリガラス影や気腔内充填像として認められる(図5・6)。気管支肺胞洗浄液は血性となる。一回目の肺胞洗浄液より2回3回と繰り返す毎に血性が濃くなる点で外傷性出血と鑑別できる。鏡検下でヘモジデリンを貪食したマクロファージを多数認められると肺胞出血と診断できる。びまん性肺胞出血は極めて予後不良な難治性病態である。気管支肺胞洗浄液検査は、肺感染症との鑑別にも重要な検査である。

ANCA測定法の確立により、かつて不明熱や原因不明の急性腎不全とされていた症例が早期に診断可能となり、予後の改善に貢献している。ANCAの測定は2種類の方法がある。間接蛍光抗体法はp-ANCAとc-ANCAを判別し(図7)、ELISA法はMPO-ANCAやPR3-ANCAなど抗原特異的ANCAを同定し、疾患特異性が高い。顕微鏡的多発血管炎では、p-ANCAの感受性は58%、特異度は81%であり、MPO-ANCAではそれぞれ58%・91%であった。しかし両者のいずれかが陽性の場合、感受性は67%、特異度は99%に上昇する。したがって、血管炎を疑った場合は両方法で測定することが薦められる。腹腔動脈撮影で微小動脈瘤などの血管炎所見を認める症例は約10%と少ない。確定診断には組織の生検、特に腎生検が必要である。半月体形成を伴う壊死性糸球体腎炎で免疫グロブリンや補体の沈着がないか乏しいことを確認する(詳細は病理の項を参照)。腎生検が困難な場合は、病変のある皮膚・腓腹神経・筋・肺などが生検対象となり、細小血管の壊死性血管炎で肉芽腫性病変のないことで診断する。

顕微鏡的多発血管炎

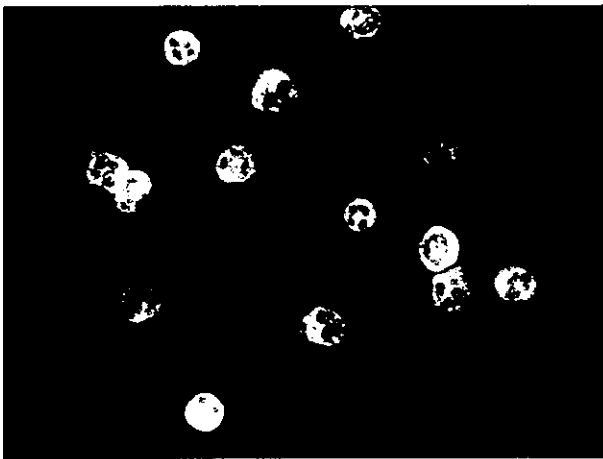


図1. C-ANCA (間接蛍光抗体法)。



図2. P-ANCA。

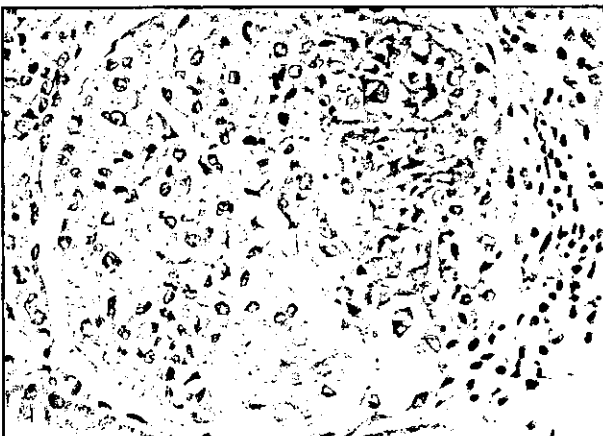


図3. 糸球体係蹄の分節状フィブリノイド壊死。

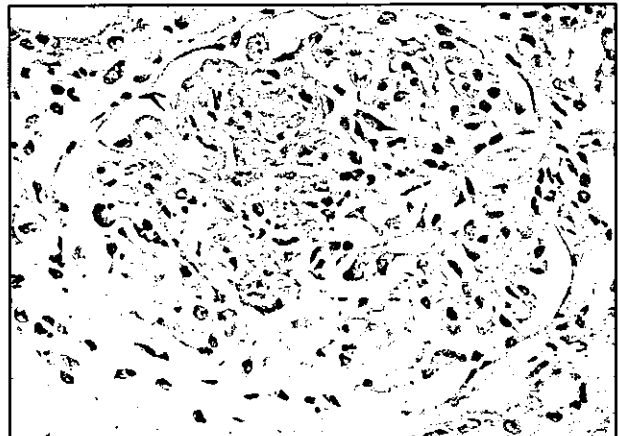


図4. 図3同様な分節状壊死、非壊死部には変化を見ない。

結節性多発動脈炎から分離、独立した疾患単位である。歴史的には1930年にArkinが結節性多発動脈炎には二種類あり、肉眼的な結節を形成する結節性多発動脈炎の他に顕微鏡的な壊死性動脈炎があることを報告した。この後、1948年にはDavsonとZeekが相次いで糸球体腎炎の有無が両者の大きな違いであるとことを指摘した。

この病理学的な観察結果は1982年Daviesが巣状壊死性糸球体腎炎患者で好中球細胞質自己抗体(ANCA)を発見し、その後のANCAと疾患特異性の研究から顕微鏡的多発血管炎の疾患概念が明確となり、新たな疾患単位として確立された。現在では顕微鏡的多発血管炎はANCA陽性の血管炎で、壊死性小型動脈炎のみでなく毛細血管炎や小静脈炎まで起こす壊死性血管炎として再認識され、Chapel Hill consensus conferenceの血管炎分類では小型血管炎に分類された。

好中球細胞質自己抗体(Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody, ANCA)は間接蛍光抗体法で発見されたが、1988年には標的細胞である好中球をエタノール固定した条件下で二種類の染色パターンのあることが明らかにされた。一つは細胞質全体がびまん性に染まるcytoplasmic ANCA (C-ANCA, 図1)で、もう一つは核周囲が濃く染まるperinuclear ANCA(P-ANCA, 図2)である。両者を蛍光顕微鏡下で観察

した時にP-ANCAは核周囲が相対的に強く染まるために陽性細胞が小さくみえる(図1・2)。尚、C-ANCAの大部分はProteinase 3に対する抗体でWegener肉芽腫に特異性が高く、P-ANCAの大部分はMyeloperoxidaseに対する抗体で顕微鏡的多発血管炎に特異性が高い。しかし、例外があり、現在の臨床検査ではANCAの約95%程度が検出されているが、少なくともANCA陽性例の3~4%程度は現在の臨床検査では検出されない。このような所謂double ANCA-negative症例を見逃さないためには間接蛍光抗体法によるANCAのチェックが重要である。

顕微鏡的多発血管炎では毛細血管炎の主な標的部位である腎糸球体係蹄の壊死性破壊と半月体形成がほぼ必発し、この特徴的な糸球体病変は壊死性半月体形成性糸球体腎炎(necrotizing and crescentic glomerulonephritis, NCGN)と呼ばれる。急速進行性腎炎として発症すればびまん性に半月体を形成するが、半月体の形成率と病変としての新旧は症例によりさまざまである。基本的には糸球体係蹄の分節状フィブリノイド壊死に始まる(図3・4)。壊死部分以外の係蹄は形態的にはほぼ正常であり、この点が免疫複合体性の糸球体腎炎とは根本的に異なる。壊死部分ではBowman嚢に癒着、あるいは管外上皮細胞の増殖を誘発し半月体を形成する(図4・5)。



図5. 新旧の病変や病変のない糸球体を含み、病変の巣状進行を示唆する。



図6. 急速進行型では同時性、びまん性の病変を形成する。



図7. 間質の小型動脈(小葉間動脈)の壊死性動脈炎。

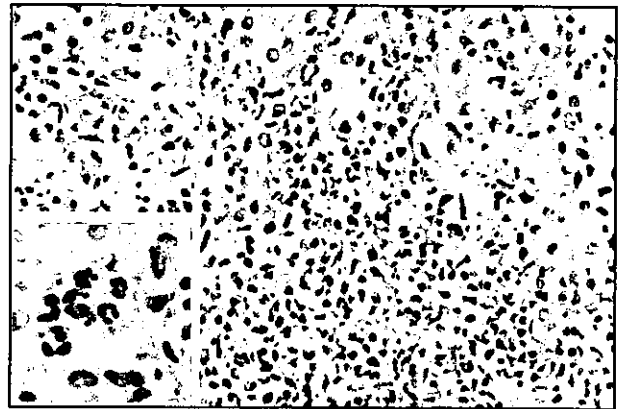


図8. 間質炎症性細胞浸潤と傍尿管毛細血管炎。

一般的には糸球体病変は巣状に進行する。この点は新旧の半月体や全く変化のない糸球体の混在から示唆される(図5)。即ち、巣状病変が繰り返して起こる結果、新旧の糸球体病変が混在すると理解される。一方、急速進行性腎炎で発症するタイプは同時性、びまん性に糸球体病変が形成される結果、病変は均一に見える(図6)。このRPGN型を病勢が強いと表現しているが、RPGNとしての科学的根拠を明確にする必要がある。

ANCA関連腎炎では有意な免疫沈着物は観察されない。即ち、乏免疫沈着性 (pauci-immune)である。ANCA関連腎炎と鑑別を要する糸球体腎炎(抗基底膜抗体病、IgA腎症、紫斑病性腎炎)はすべて免疫沈着物が陽性であり、乏免疫沈着性はANCA関連腎炎・血管炎の特徴である。

腎臓では糸球体腎炎が主な所見であるが、間質の小動脈にしばしば壊死性動脈炎をみる。針生検で壊死性動脈炎を認める頻度は限られているが、筆者の施設では約16.0%の頻度であった。腎間質の血管炎は糸球体毛細血管炎と区別するために糸球体外血管炎(extraglomerular vasculitis)と総称されるが、好発部位は小葉間動脈から細動脈、あるいはこれらの分岐部である(図6・7)。

間質にはリンパ球と形質細胞からなる炎症性細胞の浸潤を認め、急性期には好中球や好酸球浸潤も目立つ。ときには傍尿管毛細血管基底膜にそった限局性の好中球浸潤を認め(図8)、peritubular capillaritisと推定される。このように、間質の毛細血管炎は血管基底膜にそった好中球浸潤から示唆されるが、基底膜が不鮮明なために毛細血管炎とは断定し難いことが多い。全身性血管炎タイプでは皮膚白血球破碎型血管炎や肺胞毛細血管炎、消化管粘膜下や後腹膜腔副腎周囲の小動脈に壊死性動脈炎を認める。

参考文献

- Falk RJ, et al. N Eng J Med 1988;318:1651.
 Jennette JC, et al. Am J Kidney Dis 1994;24:130.
 佐藤英俊. 腎と透析 2003;55:858.

シェーンライン・ヘノッホ紫斑病

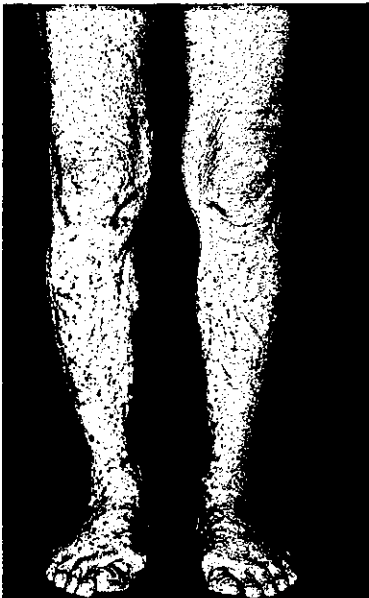


図1

図1. 下肢伸側の紫斑。



図2

図2. 下肢屈側の紫斑。靴下の圧迫部位には皮疹が密にみられる(Köbner現象)。



図3

図3. やや淡紅色の早期の皮疹。



図4

図4. 小児にみられた下腿の紫斑。被圧迫部位にはKöbner現象がみられる。

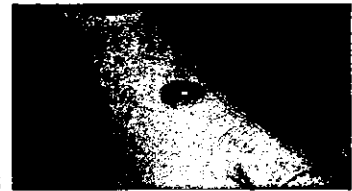


図5

図5. 小水疱(血疱化)を伴った多型紅斑様の紫斑(群馬大学石川教授)

1. 疾患および定義

アナフィラクトイド紫斑は、19世紀初頭 purpuric vasculitisとして報告されたのを端緒とする。Schönlein (1837年) による関節症状を伴った紫斑の報告、Henoch (1874年) による腹痛や消化管出血を伴った紫斑の報告などにより、Schönlein-Henoch紫斑ともよばれている。皮膚症状・関節症状・腹部症状・腎症状など臓器特異性のある症状がみられ、病理組織学的には細小血管の壊死性血管炎であり、IgA免疫複合体の関与が指摘されている。男女差はほとんどなく、小児に好発し、6~9歳の学童期に多くみられる傾向にある。近年では成人や高齢者の発症例が注目されており、臓器障害が小児より強くみられる傾向にある。原因としては、IgAの関与からも推察されるように、約60%に先行感染が確認されている。上気道感染、特に溶血性連鎖球菌感染との関連が指摘されている。成人例では薬剤、食品、内臓悪性腫瘍など、さまざまな要因が報告されている。

2. 主要徴候

皮膚症状

皮膚症状は、ほとんどの患者で初期症状として出現し、ほぼ全例にみられる。両側の左右対称性に主に下腿から足背に好発する(図1・2)。ときに殿部、上肢、顔面にもみられることがある。体幹は比較的まれである。早期には蕁麻疹様紅斑、紅色丘疹、紅斑性丘疹(図3・4)、限局的浮腫などとしてみられ、一部は癒合し、出血性の紫紅色を呈するものや、点状紫斑・多型紅斑に水疱が合併するもの(図5)などがみられる。

出血性皮疹は浸潤を触れ(浸潤性紫斑あるいは触知性紫斑)、そのまま消退するものと、新生する皮疹などが新旧混在するようになる。軽い痒みや痛みを訴えることがあるが、一般には自覚症状を伴わない。圧迫などの物理的刺激を与えることにより、その部位に紫斑を生じるKöbner現象(図2・4)がしばしばみられる。また、粘膜に病変が生じると呼吸困難を伴うことがある。組織学的には、皮膚病変では白血球破砕性血管炎の像を呈し(図6)、血管壁にはIgAの沈着をみとめることが多い(図7)。

腹部症状

腹痛・嘔吐・下血などの消化管の症状は症例の60~70%にみられ、時に皮膚症状の出現前にみられることがある。多くは消化管壁での血管炎に基づく変化である。内視鏡的には浮腫・びらん・出血(図8)などが観察され、それらの症状が強い場合には急性腹症に類似した徴候を示す。消化器症状の多くは病初期に一過性に経過するが、稀に出血によるショック・腸管の穿孔・腸重積・蛋白漏出性胃腸症による低蛋白血症などの重篤な症状をきたすことがある。

関節症状

主に膝や足関節の疼痛・腫脹で、50~70%の症例で認められる。運動制限は軽度であり、日常生活に支障をきたすことはない。およそ30~40%の患者では、初発の症状もしくは早期の症状として観察され、一過性に経過し、器質的変化を残すことはない。関節の腫脹は比較的頻度が少なく、同部位の発赤や熱感を伴うことも少ない。

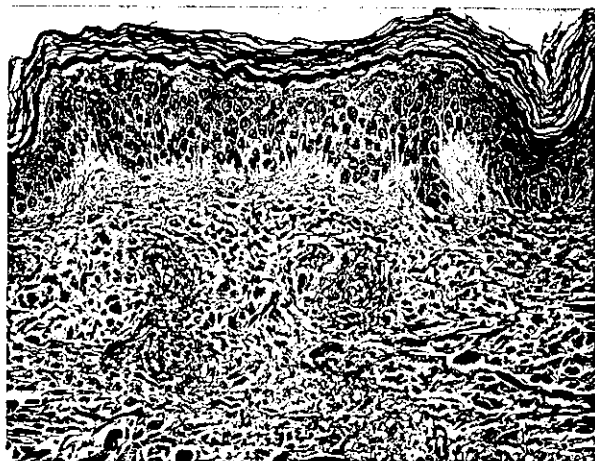


図6

図6. 典型疹(例図1, 2, 3)の皮膚病理像(HE)

図7. 免疫組織学的にIgAの沈着が皮膚真皮壁に沈着
(群馬大学石川教授)

図8. 十二指腸の浮腫、びらん、出血
(京都大学立花講師)

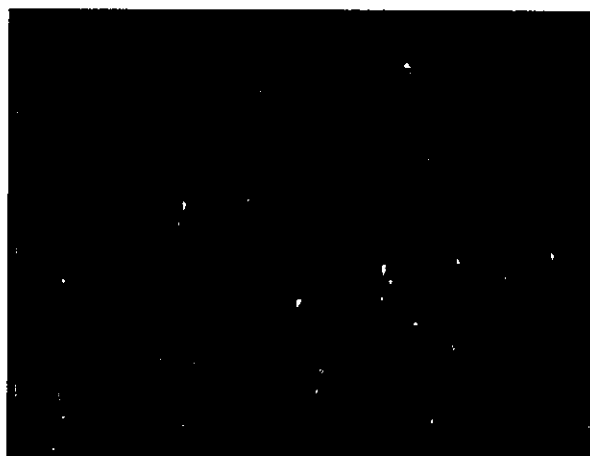


図7

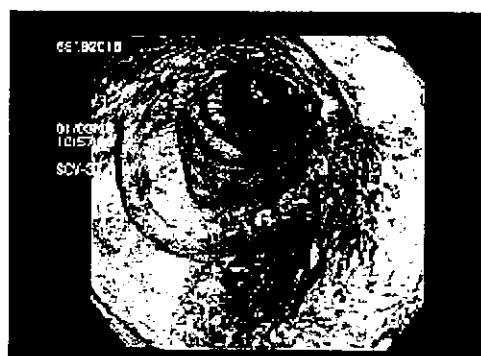


図8

腎症状

60%の患者が、血尿や蛋白尿などの何らかの尿の異常を示し、その半数は病初期にみられる。しかし、腎合併症の発症は紫斑出現以後の1~数か月、ときには数年後に出現することがある。腎の血管炎による、いわゆる紫斑病性腎炎とよばれる腎炎の発症は、生命の予後とも関連するので注意しながら経過をみる必要がある。一般に紫斑病性腎炎は、巣状分節状糸球体腎炎(focal segmental nephritis)であることが多く、病初期では血尿・蛋白尿の所見以外の所見に乏しく、浮腫・高血圧・腎機能障害を欠くことが多い。組織学的異常が、一部の糸球体に限局する傾向があるためと考えられている。

しかし、急速な腎不全、尿毒症をきたして死亡することがあり、尿所見は慎重に経過を観察することが重要である。成人発症では腎の合併症の頻度が高く、また、重症になる例があることを忘れてはならない。

その他の臓器症状

まれな合併症として報告されているものとしては、一過性の肝腫大、睾丸の腫脹・出血や捻転、陰囊内出血、筋肉内出血、痙攣発作などの神経症状、視神経炎などの眼症状・呼吸器症状・心筋梗塞などがある。

3. 主要検査所見

感染が疑われる場合は、咽頭細菌培養、ASO・ASK・CRPなどの検査を行う。他のルーチン検査として、末梢血一般(白血球分画を含む)、赤沈・血清蛋白・検尿・便潜血等を行う。通常の止血検査に異常はない。免疫学的には、血清IgAなどの免疫グロブリン、補体、免疫複合体、クリオグロブリン、リンパ球分画など。皮膚病変は、生検を行い、可能であれば免疫病理学的に検索する。腹部症状が強い場合は、腹部単純X線撮影・内視鏡的観察・腎症状が強い場合は、腎機能検査・血圧測定・腎生検など、関節症状が強い場合は、X線検査・MRなどが有用である。

参考文献

- 1) 齊藤隆三: アナフィラクトイド紫斑、最新皮膚科学大系 第4巻 紅斑、滲出性紅斑、紫斑、脈管系の疾患、玉置邦彦総編集、中山書店、東京 125-129、2003

シェーンライン・ヘノッホ紫斑病



図1. 皮膚白血球破砕性血管炎。核崩壊物がみられる。
(写真は和歌山県立医科大学皮膚科 古川福実教授の御好意による)



図2. 胃の多発性出血性潰瘍。

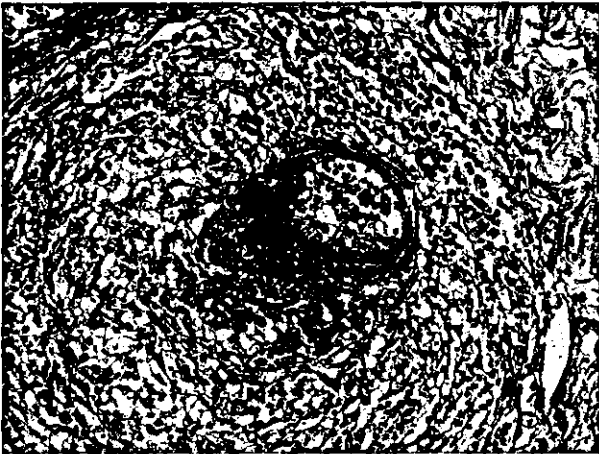


図3. 胃壁小動脈の壊死性血管炎。

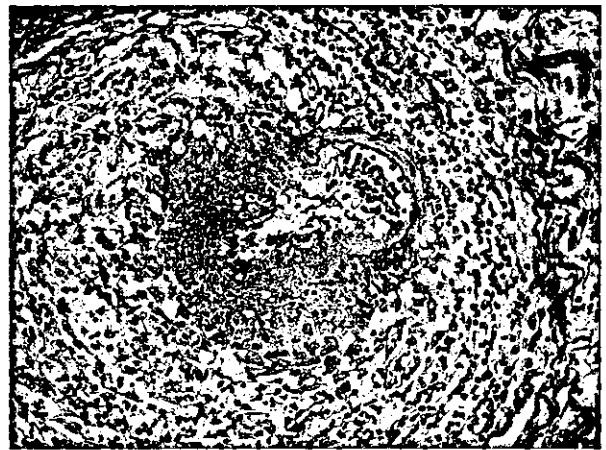


図4. 胃壁小動脈の壊死性血管炎(EVG染色)。弾性線維の断裂がみられる。

本症の同義語として、アナフィラクトイド紫斑病、アレルギー性紫斑病がある。臨床的に皮膚症状(紫斑)、関節症状(腫脹、疼痛)、腹部症状(腹痛、下血)を3主徴とする症候群で、その本態は小動脈から細動脈、毛細血管、細静脈レベルの小血管の壊死性血管炎である。重要な合併症として糸球体腎炎がある。

紫斑は主として下肢、特に伸側に出現するが、上肢や軀幹、顔面に広がることもある。紫斑部の皮膚では、真皮上層の小血管を中心に核崩壊を伴う多核白血球を主体とする炎症性細胞浸潤がみられ、白血球破砕性血管炎の像を呈する(図1)。小血管周囲組織のフィブリノイド変性や同部への赤血球の遊出も観察される。蛍光抗体法では傷害部の血管壁にIgAやC3、ときにIgGの沈着を認める。発症後時間の経過したものではリンパ球浸潤が優位となる場合もある。

消化管では、腹痛、下血を反映する所見として胃や下部消化管に多発性出血性潰瘍形成が認められる(図2)。同部では、粘膜下組織を中心とした小動脈から細動静脈レベルの小血管に壊死性血管炎が多発性に認められる(図3・4)。血管壁にはフィブリノイド壊死がみられ、弾性板の断裂消失も観察される。炎症浸潤細胞は好中球を含み、好酸球やリンパ球も混在する(図5)。なお、これら壊死性血管炎の病期は比較的そろっている。

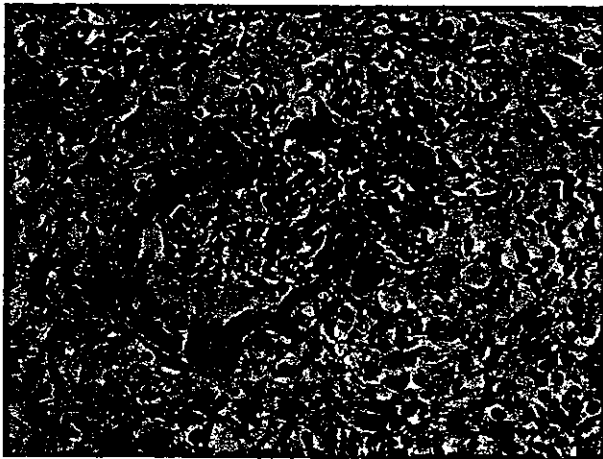


図5. 胃壁小動脈の壊死性血管炎。好中球を含む炎症性細胞浸潤がみられる。



図6. 糸球体腎炎(PAS染色)。巣状分節性の糸球体腎炎。半月体形成を伴う。

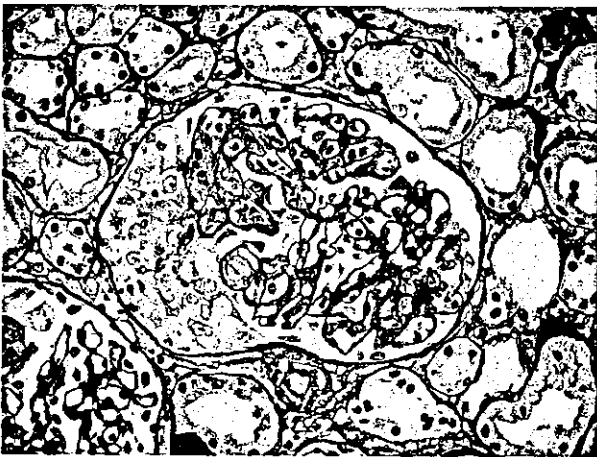


図7. 糸球体腎炎(PAM染色)。巣状分節性の糸球体腎炎。半月体形成を伴う。

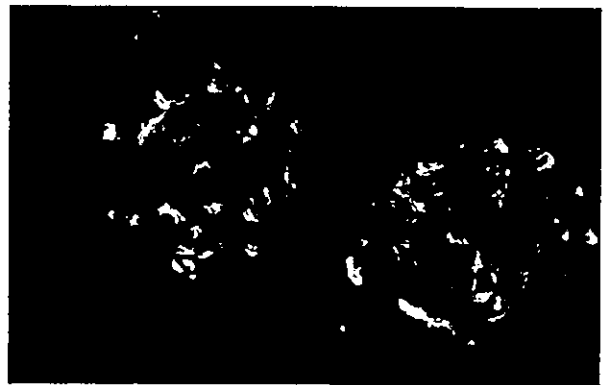


図8. 糸球体へのIgAの沈着。メサンギウム領域にIgAの沈着をみる。

腎糸球体の主な組織学的変化はメサンギウム細胞や内皮細胞の巣状、分節性の増殖性変化である(図6・7)。病変が進行するとびまん性の細胞増殖、半月体形成、糸球体係蹄のボウマン嚢との癒着、糸球体硬化、あるいは壊死像が認められる。蛍光抗体法では、主としてメサンギウムにIgAと軽度のIgGやC3以下の補体成分の沈着が認められる(図8)。進行例では、糸球体外の小血管壁にもIgAやC3の沈着が認められる。そのほか、フィブリノーゲンやIgMの沈着が認められることもある。腎糸球体の所見のみではIgA腎症と識別できない場合もある。

病因としては何らかの上気道の先行感染との関連を示唆する報告が多い。病原感染微生物の候補として、A群β溶連菌やEBウイルス、アデノウイルス、バルボウイルスなどのウイルスのほかマイコプラズマなどがあげられているが、明確な病因は同定されていない。

そのほか、水痘・麻疹・風疹などの予防接種との関連、ペニシリンなどの抗生物質をはじめとする薬物や、食物に対するアレルギーが発症に関与したと考えられる例も報告されている。

本態性クリオグロブリン血症

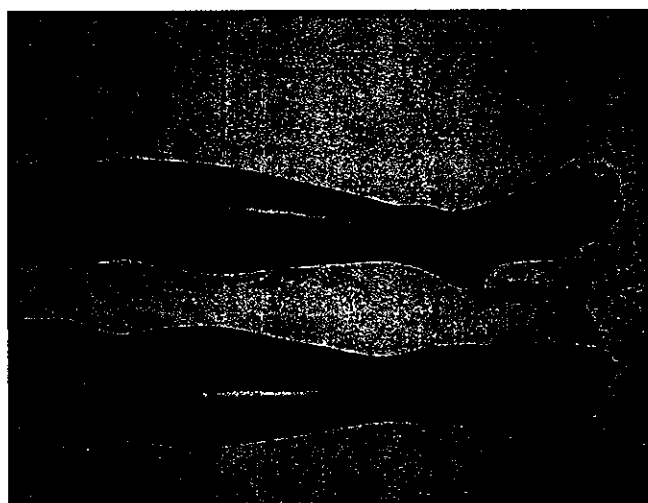


図1



図2



図3

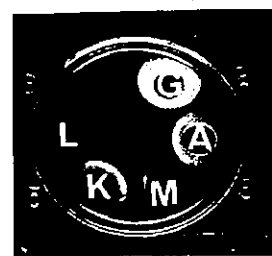


図4

図1 混合性クリオグロブリン血症患者の下腿に認められた網状皮膚斑

図2 クリオグロブリンの検出 左：37℃加温でクリオグロブリンは再溶解している
右：4℃でクリオグロブリンにより白濁した血清

図3 混合性クリオグロブリン血症患者Aの寒天ゲル内二重拡散法によるクリオグロブリンの同定

図4 C型肝炎ウイルス感染を伴った混合性クリオグロブリン血症患者Bの寒天ゲル内二重拡散法によるクリオグロブリンの同定

1. 定義

クリオグロブリンとは、37℃以下の温度で不溶性となり沈殿し、37℃以上の温度で溶解する血清蛋白である。1933年に WintrobeとBuellが多発性骨髄腫の患者血清中に低温で沈降したりゲル化する蛋白が存在することを最初に報告し、1947年LernerとWatsonがそれが免疫グロブリンであることを明らかにした。これをクリオグロブリンと呼び、紫斑や糸球体腎炎、じんましんなどの臨床症状を伴うことを記載した。50歳代での発症が多く、女性に多い。

1974年Brietらがクリオグロブリンを以下の3つのタイプに分類した。

I型はモノクローナルな免疫グロブリンからなり、単一型と呼ばれる。多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症などで認められる。IgG型が多く、IgA型やL鎖によるものがある。M蛋白であり、高濃度に存在することが多い。

II型は単クローン性混合型クリオグロブリン血症であり、ポリクローナルなIgGとそれに対して抗体活性を持つモノクローナルIgMリウマチ因子の組み合わせが多く、IgAとの結合型もある。C型肝炎ウイルスの慢性感染を伴う症例に多く認められる。

III型は多クローン性混合型クリオグロブリン血症であり、ポリクローナルなIgGとそれに対して抗体活性を持つポリクローナルIgMリウマチ因子の組み合わせが多い。自己免疫疾患やリンパ増殖性疾患、C型肝炎ウイルス感染に認められることが多い。原因の明らかでない本態性クリオグロブリン血症もこのIII型に属することが多い。II型・III型は免疫複合体であり、血管炎や糸球体腎炎を引き起こす。

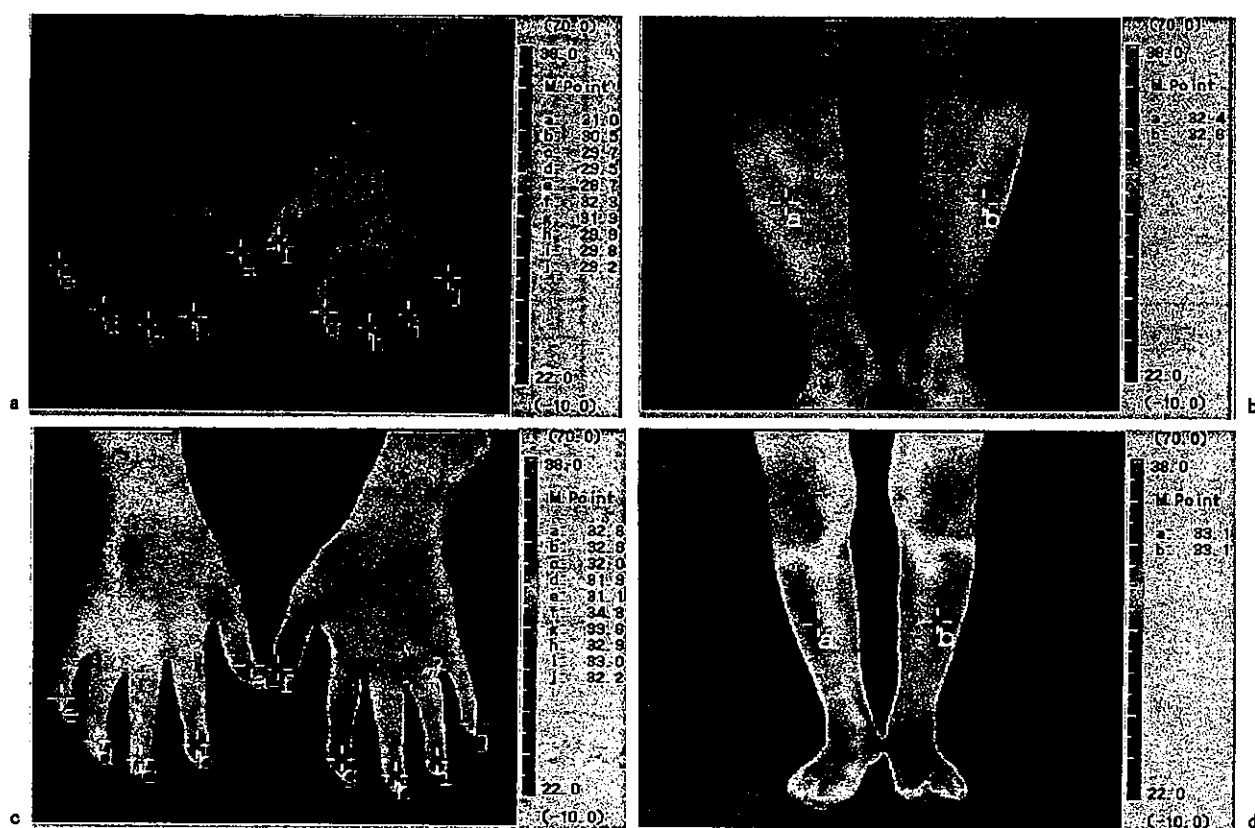


図5 混合性クリオグロブリン血症患者に四肢にサーモグラフィーを用いて認められた末梢循環不全(Lipo PG E、治療前後)
a.b. 治療前 c.d. 治療後

2. 主要徴候

混合型クリオグロブリン血症では易疲労感、紫斑、関節痛、リンパ節腫脹、肝脾腫、末梢性神経障害、糸球体腎炎、末梢循環不全などをきたす。

皮膚症状は紫斑、網状皮斑(図1)、レイノー現象などがある。紫斑は多くの症例に認められ、かゆみはない。色素沈着を残すことが多い。レイノー現象は診断時、既に認められることが多い(図5 a-d)。

関節痛は経過中に大部分の症例に認められ、手、膝、肘、足関節に多い。

腎病変はクリオグロブリン血症の中でも最も重篤な症状のひとつである。約50%の患者に合併する。臨床的には蛋白尿からネフローゼ症候群をきたすものまであり、高血圧、顕微鏡的血尿を認めることもある。5%程度は腎不全にいたる。

末梢神経障害は混合型クリオグロブリン血症の91%に認められ、感覚障害が主体で、運動障害は約5%におきる。

肝障害は混合型クリオグロブリン血症の3分の2の症例で認められる。

3. 主要検査所見

1) クリオグロブリンの検出(図2)

採血から遠心し、血清を分離するまで37℃を保つことが必要である。24時間4℃に放置し、白濁またはゲル化し、37℃に加温すると再溶解するとクリオグロブリン陽性である。

2) クリオグロブリンの同定(図3・4)

クリオグロブリンを単離し、寒天ゲル内二重拡散法(Ouchterlony法)や免疫電気泳動法でその組成を同定する。

3) 腎障害を伴う患者では低補体を認めることがある。

4) 症例によっては一過性に抗核抗体陽性となることがある。

5) 本態性混合型クリオグロブリン血症患者の多くで、C型肝炎ウイルスの持続感染が認めれる。

参考文献

1. Wintrobe M, et al. Bull. Johns Hopkins Hosp., 1933; 52: 156
2. Lehner A B, et al. Am J Med Sci, 1947; 214: 410
3. Rossa A D, et al. Rheumatology, third edition, Mosby, 2003, p.1697

本態性クリオグロブリン血症



図1.クリオグロブリン血症性糸球体腎炎、膜増殖性糸球体腎炎パターンを示す。

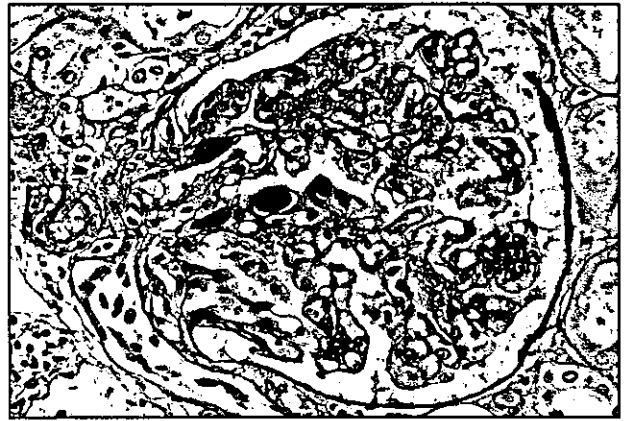


図2.輸入細動脈の内膜下と係蹄内のPAS強陽性の沈着物。(クリオグロブリン)



図3.糸球体基底膜の分節状の二重化と管内単核球の増加(PAM染色)。



図4.腎間質細動脈内膜下へのクリオグロブリン沈着と軽い炎症性細胞浸潤。

クリオグロブリンは4℃でゲル化し、37℃で再融解する性質を示す異常免疫グロブリンで、血中にこの異常なグロブリンが陽性な状態をクリオグロブリン血症(ク症)と言う。また、クリオグロブリンが原因で起こる血管炎をクリオグロブリン血症性血管炎(cryoglobulinemic vasculitis)という。ク症は3型に分類されるが、血管炎を起こすのはIgMリウマチ因子(RF)と多クローン性IgGからなるII型とIII型のク症で、II型のIgM-RFは単クローン性、III型では多クローン性である。

ク症性血管炎では糸球体腎炎の頻度が高く、ク症性糸球体腎炎は腎臓病のWHO分類では代謝病に分類されているが、1994年のChapel Hill consensus conferenceの血管炎分類では小型血管炎に分類された。一時原因が不明なII型とIII型のク症が本態性と呼ばれたが、本態性ク症の大部分がHCV感染に続発することが明らかになった現在、本態性と言うよりは混合型ク症と呼ぶ方が妥当と思われる。血管炎の病因という点ではIgMリウマチ因子とIgGからなる混合型ク症性血管炎は免疫複合体性血管炎に属する。

提示症例はHCV陽性、II型のク症患者で当院に紹介入院直後に胃潰瘍底の動脈破綻性出血で死亡した。関連した検査データを列挙すると、IgG 1659mg/dl・IgM 1197mg/dl・RF 4500-6000 IU/ml・C3 48.3mg・C4 19.4mg・Clq 1.0mg/dl、CH₅₀ 4.7 U/ml・BUN 41mg/dl・Cr.2.2mg(全身性浮腫状態)であった。剖検時の心臓穿刺血をクリオ沈殿と再融解を繰り返し、

クリオグロブリンの純度が90%以上に精製し免疫電気泳動を行った結果、クリオグロブリンは単クローン性のIgM(λ型、稀有例)が主体で少量の多クローン性IgGを含むことが確認された。

血管に富む臓器である腎臓はク症性血管炎では約50~60%の頻度で侵される。糸球体腎炎はクリオグロブリン血症性糸球体腎炎(cryoglobulinemic glomerulonephritis)と呼ばれるが、一般的には膜性増殖性糸球体腎炎に近い組織像を示す。メサンギウム細胞と基質が増加し、係蹄は分葉化傾向を示す(図1)。係蹄基底膜は分節状に二重化し(図1・3)、管内では単核球が目立つ。また、輸入動脈内皮下あるいは糸球体毛細血管内にはPAS強陽性の沈着物や硝子球を認める(図2)。このものはクリオグロブリンそのもので、一見毛細血管内血栓に見える硝子球は偽血栓で、内皮下の沈着物が内腔側に球状に突出した状態であると説明されている。

同様なクリオグロブリンの沈着は腎間質の細動脈や小動脈に広く認められ(図4)、血管炎の原因となる。糸球体への沈着は主に内皮下(図5)で、沈着物は電子顕微鏡的にはきわめて特徴的な構造を示す(organized deposits)。即ち、沈着物は中空のやや湾曲したシリンダー様の構造を示し、この輪切りでは車輪状の構造を示す。(図6)。この特徴的な構造はIgM-RFとIgGからなるクリオグロブリンに特有な構造であり、I型クリオグロブリンの沈着ではこの構造は認められない。



図5. 糸球体係蹄内皮下の高密度沈着物。(電子顕微鏡、原図5000倍の拡大)

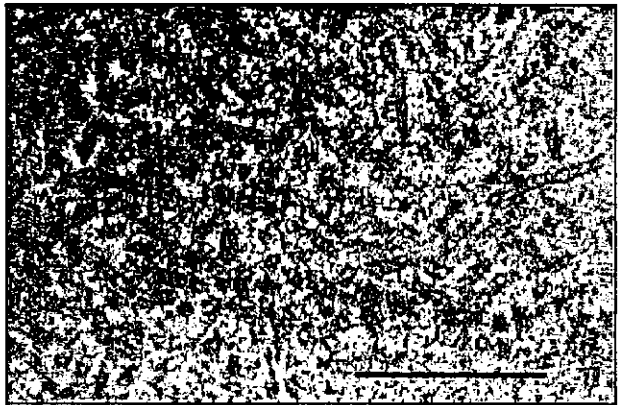


図6. 沈着物の拡大像 (organized deposits)

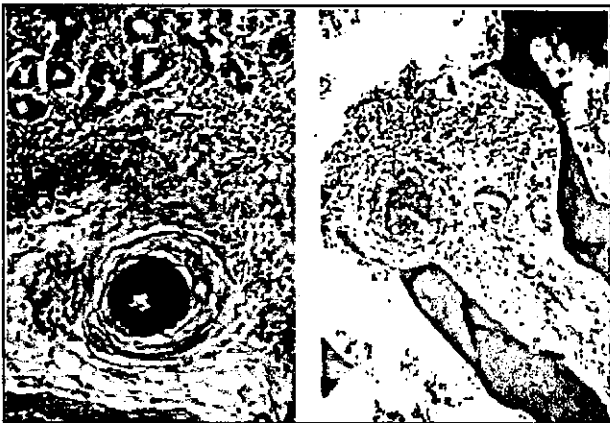


図7. 胃粘膜下小動脈内膜下と骨髄内血管への沈着と血管炎。



図8. クリオグロブリンの塊状沈着を伴った血管炎で、ク症の血管炎に特徴的な組織像(食道筋層内小動脈)。

蛍光抗体法では糸球体基底膜あるいは内皮下にIgM, IgG, C3の顆粒状沈着を認めるが、分節状のことも少なくない。一般的にはIgMの染色が最も強い。尚、糸球体病変は純粋な膜性増殖性糸球体腎炎の形態を示すことはまれで、膜増殖性変化と管内増殖性糸球体腎炎のパターンが巣状あるいは一つの糸球体の中に分節状に混在する。また、病初期あるいはクリオグロブリン濃度が低い症例では光顕像と蛍光抗体法所見からは管内増殖性糸球体腎炎(急性腎炎)と鑑別の難しい症例がある。このような場合でも沈着物の電子顕微鏡像が鑑別に役立つ。

血管炎は全身の小動脈から毛細血管、さらには静脈叢までの血管に広く認められる(図7・8)。下肢紫斑、消化管の粘膜と粘膜下、肝のグリソン鞘の小動脈、腎臓などが好発部位である。血管内あるいは内膜下に球状あるいは不整形のクリオグロブリン塊を伴っている場合が多く、免疫複合体が内皮細胞を障害して内膜下に沈着し、さらに血管壁の破壊性炎症(図8)起こすと推定される。このような可視的な免疫複合体の形成は抗体(RF)の過剰を意味し、抗原過剰で可溶性複合体を形成する通常の免疫複合体とは異なる。この点でも特異な血管炎と言える。

参考文献

Brouet JC, et al. Am J Med 1974;57:775.
 Marcellin P, et al. Gastroenterology 1993;104:272.
 佐藤英俊ほか 市立札幌病院医誌 1996;56:169.

皮膚白血球破碎性血管炎

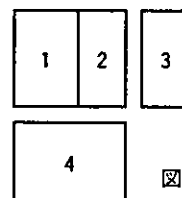
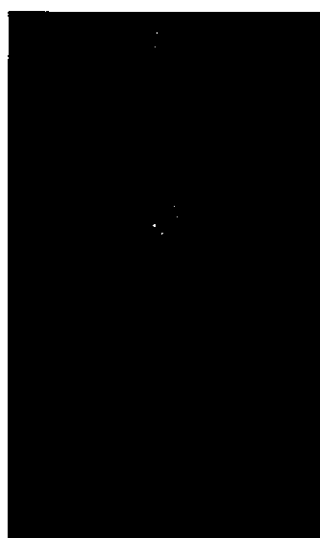
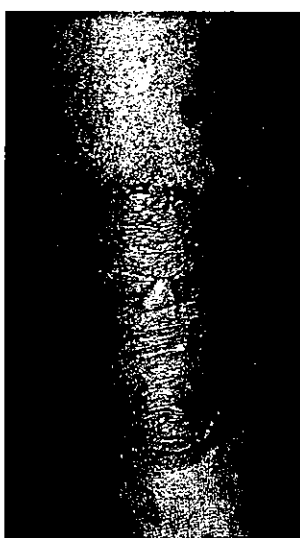


図1. 紫斑。(皮膚アレルギー性血管炎)
 図2. 局面性の壊疽病変。(皮膚アレルギー性血管炎)
 図3. 表面に壊死を伴う結節や紫斑。(皮膚アレルギー性血管炎)
 図4. 潰瘍。(皮膚アレルギー性血管炎)

疾患概念および定義

皮膚白血球破碎性血管炎の疾患概念は、未だ曖昧な点が残る疾患概念である。1994年のChapel Hill Consensus Conferenceにおいて、細動脈から毛細血管を経て細動脈に至る血管が傷害され、全身性血管炎や糸球体腎炎を伴わない皮膚限局性白血球破碎性血管炎と定義された。しかし、全身性病変を伴わず、皮膚末梢の血管が傷害される疾患のいくつかには、小動脈あるいは小静脈にも血管炎が存在する。しかも、同一疾患の罹患血管には、毛細血管細動・静脈、小動・静脈あるいはもう少し太い血管が混在することが決して稀でない。従って、皮膚白血球破碎性血管炎はきわめて概念的で病理学的であり、臨床的には使いにくい疾患概念もしくは用語である。現実的には、全身性血管炎や糸球体腎炎を伴わないで、毛細血管から小動・静脈を主に傷害し、組織学的には多核白血球やその核破碎像を伴う壊死性血管炎と定義するのが、最も実際的である。この観点からすると、いわゆる皮膚白血球破碎性血管炎には、アナフィラクトイド紫斑・皮膚アレルギー性血管炎・持久性隆起性紅斑・皮膚型結節性多発動脈炎などがその範疇にはいる。いずれもIII型のアレルギー

反応即ち免疫複合体型と多核白血球の血管壁への遊走・リソソームや活性酸素による血管障害が関与している。アナフィラクトイド紫斑は、病理学的には皮膚白血球破碎性血管炎の典型であるが、腹部症状や腎症状を伴うことが多いので、概念上、皮膚白血球破碎性血管炎から除外される。この項では、皮膚アレルギー性血管炎、持久性隆起性紅斑および皮膚型結節性多発動脈炎を紹介する。

皮膚アレルギー性血管炎 Vasculitis Allergica Cutis

主要徴候

小動脈より小さな細小血管を炎症の場とし、局所の疼痛、かゆみや下肢の倦怠感などの軽度の自覚症状を伴う。原因は不明であるが、細菌・ウイルス・薬剤などが挙げられている。皮膚症状は多彩で、紫斑(図1)・丘疹から局面性の壊疽病変(図2)・表面に壊死を伴う結節や紫斑(図3)あるいは潰瘍(図4)などが現れる。時に腎病変を合併例の報告があるが、アナフィラクトイド紫斑との鑑別が困難な例が存在することを示している。