

図5. 真皮上層から中層の白血球破碎性血管炎。(皮膚アレルギー性血管炎)

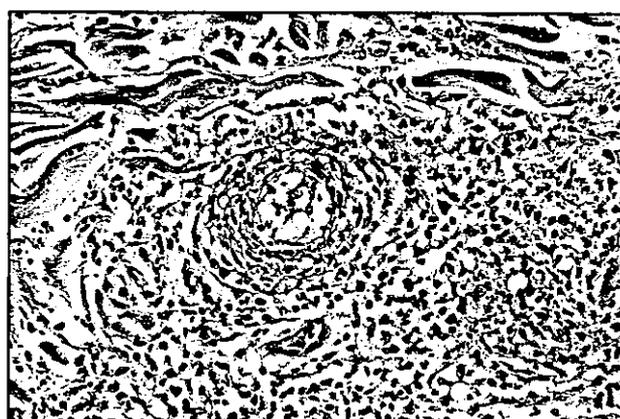


図6. 真皮中層血管周囲性の核破壊を伴った好中球浸潤と出血。(皮膚アレルギー性血管炎)

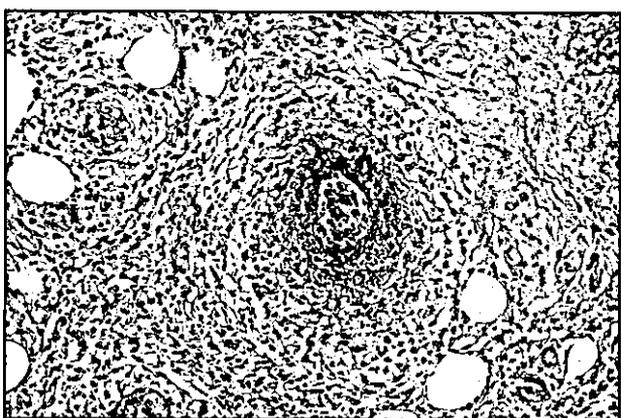


図7. 血栓と血管壁のフィブリノイド変性。(皮膚アレルギー性血管炎)

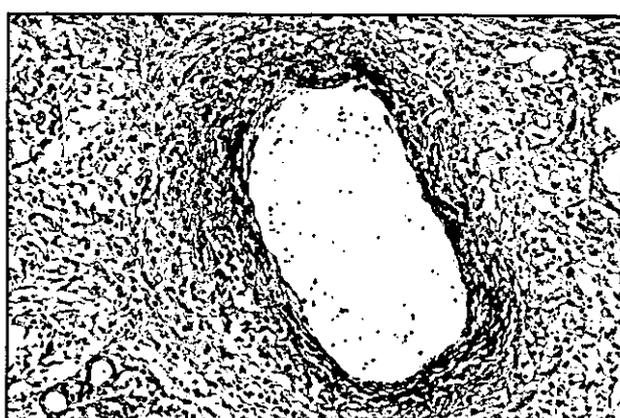


図8. 血管壁のフィブリノイド変性。(皮膚アレルギー性血管炎)

病理所見

真皮から皮下脂肪にかけて小動脈から末梢の細小血管を主体とする白血球破碎性血管炎である(図5)。真皮中層から下層において血管周囲の核破壊を伴った好中球浸潤と出血(図6)や血管壁のフィブリノイド様変性(図7・8)をみる。浸潤細胞には好酸球も混じる。免疫病理的には、IgG、IgMや補体成分が血管壁に沈着しているが、IgAはきわめて稀で、この点がアナフィラクトイド紫斑と異なる。

主要検査所見

出血傾向はなく、CRPや赤沈亢進などの炎症反応をみとめるが、軽度で一過性であることが多い。尿検査にも異常はないが、アナフィラクトイド紫斑との鑑別のために必須の検査項目である。

皮膚白血球破碎性血管炎



図9. 手背の隆起性紅斑。(持久性隆起性紅斑)

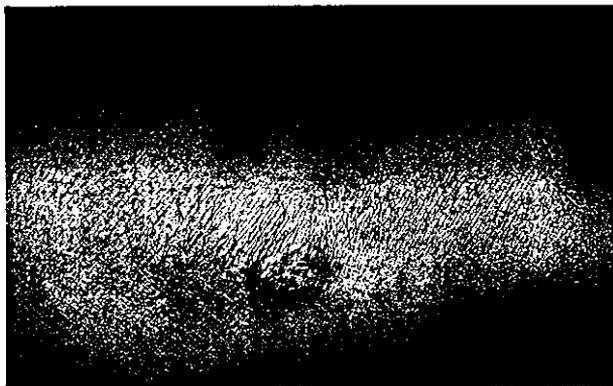


図10. 前腕の隆起性紅斑。(持久性隆起性紅斑)

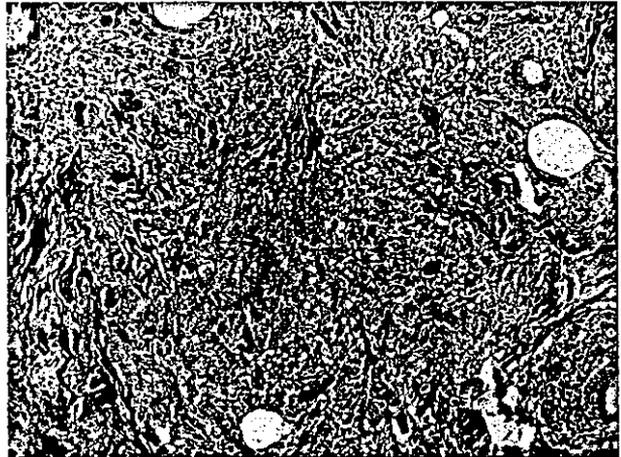


図11. 白血球破碎性血管炎と急性線維素性炎症(持久性隆起性紅斑)

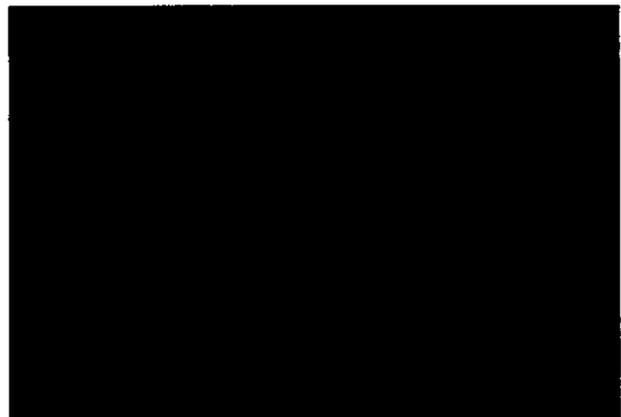


図12. 真皮血管壁のIgMの沈着。(持久性隆起性紅斑)

持久性隆起性紅斑 Erythema Elevatum Diutinum

主要徴候

発症に性差はなく、男性では10歳代と50歳代の二峰性で、女性では30-60歳代に多い。手背(図9)・肘・膝・前腕(図10)や下腿の伸側・臀部等を好発部位としてほぼ左右対称に出現する。慢性再発性・扁平隆起性の紅斑が主体で、時に出血性丘疹・紫斑・血疱がみられる。関節症状がおよそ35%の患者に認められ、呼吸器疾患(約20%)・齲歯・扁桃炎・副鼻腔炎等の感染症(約20%)・角膜潰瘍等の眼疾患(約10%)・腎疾患や糖尿病が続く。鑑別すべき疾患に、環状肉芽腫、多形滲出性紅斑、リウマチ結節、サルコイドーシス、結節性黄色腫などがある。

病理所見

初期像として、白血球破碎性血管炎と急性線維素性炎症を主体とし、罹患血管は真皮乳頭下血管叢から真皮全層および一部皮下脂肪織に及ぶ(図11)。血管壁の

変性程度は比較的軽度に保たれ、反応性に線維芽細胞増殖および線維化、時に肉芽腫性反応を来すことが特徴で、アナフィラクトイド紫斑や皮膚アレルギー性血管炎とは鑑別が可能である。免疫グロブリンや補体成分が真皮血管壁に沈着が観察されることがある(図12)。

主要検査所見

急性炎症所見は稀であるが、免疫蛋白異常がほぼ1/3の患者に認められる。最も多いのが、IgA高値で、次いでIgM、IgGと続く。また、M蛋白血症も10%近くに認められる。

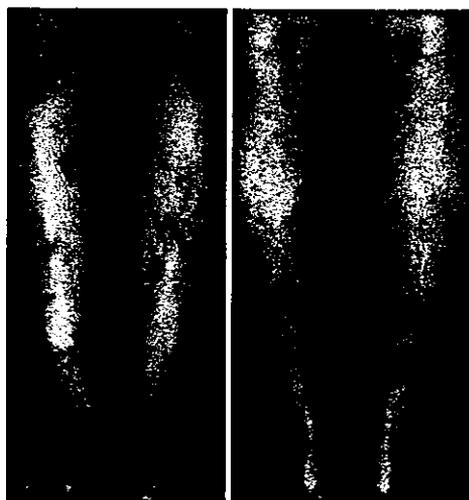


図13.
皮下結節(皮
膚型結節性多
発動脈炎)

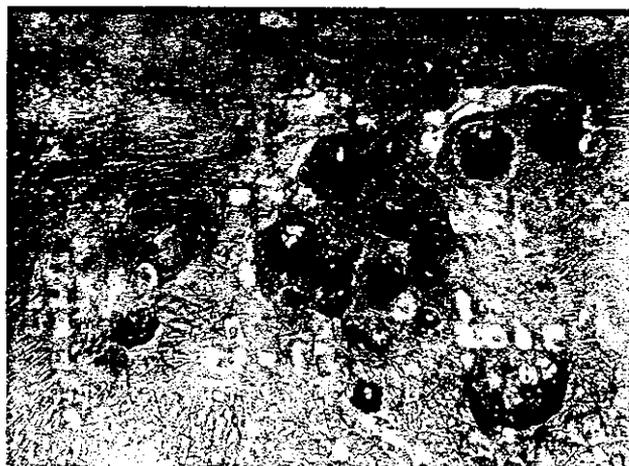


図14. 潰瘍。(皮膚型結節性多発動脈炎)

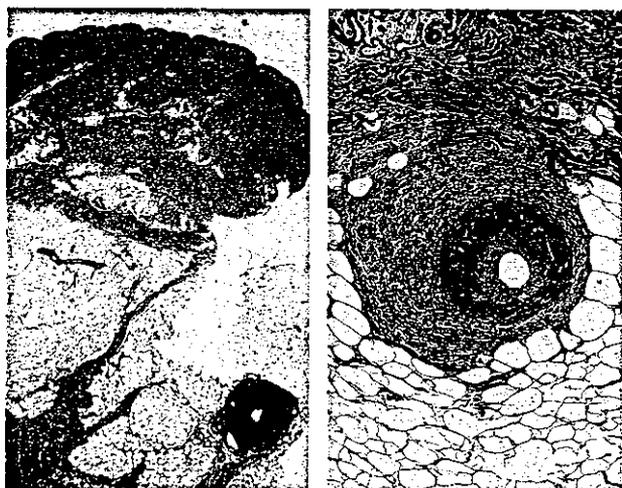


図15. フィブリノイド変性、好中球主体の炎症細胞浸潤
(皮膚型結節性多発動脈炎)

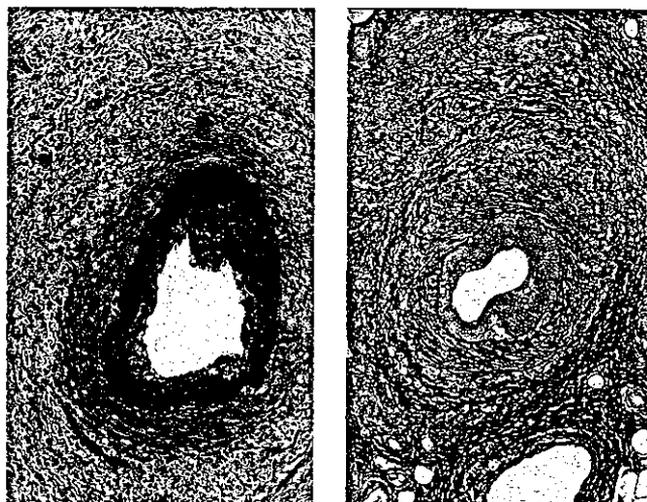


図16. 血管病変。(左:HE染色、右:弾性線維染色、皮膚型結節性多発動脈炎)

皮膚型結節性多発動脈炎

Cutaneous Polyarteritis Nodosa

主要徴候

皮膚に局限した壊死性血管炎で、1931年にLindbergが、下肢の結節を生じ、病理組織学的に結節性多発動脈炎と同じ所見を示していたが全身性の病変を伴わない症例を皮膚型結節性多発動脈炎と記載したことに始まる。以後、多数例が報告されているが、全身症状を伴う症例もあることから結節性多発動脈炎との異同がしばしば論議になる。

臨床的には、リベド症状、結節(図13)、潰瘍(図14)などが主である。初期の皮疹としては、長径1cm前後の結節が最も多く、複数出現する。表面は紅色から暗赤色を呈し、自発通や圧痛を伴う。リベドは、結節に伴って出現することが多いが、本体は血栓性閉塞である。潰瘍は、辺縁がシャープなパンチアウト状の動脈性の臨床像を示すことが多い。軽度の全身症状は時にみられ、関節痛、筋肉痛、知覚異常、発熱などが現れることがある。

病理所見

真皮下層ないし皮下脂肪組織より下層の小動脈がおかされる。病期別には、1) 変性期 2) 急性炎症期 3) 肉芽期 4) 癥痕期に区分される。変成期は、フィブリノイド変性を認め、急性炎症期ではフィブリノイド変性、好中球主体の炎症細胞浸潤(図15・16)、出血、外弾性板の断列が観察される。肉芽あるいは癥痕期では、リンパ球やマクロファージが優勢となり、血栓像や肉芽腫性変化がみられる。皮膚型では、内弾性板は保たれていることが多い。

主要検査所見

異常所見はないかあっても軽度で、白血球増多、赤沈亢進、CRP陽性など。

皮膚アレルギー性血管炎と皮膚型結節性多発動脈炎の症例は、金沢大学皮膚科竹原教授・佐藤助教授および群馬大学皮膚科石川教授の好意による。

Ⅱ 血管炎類縁疾患

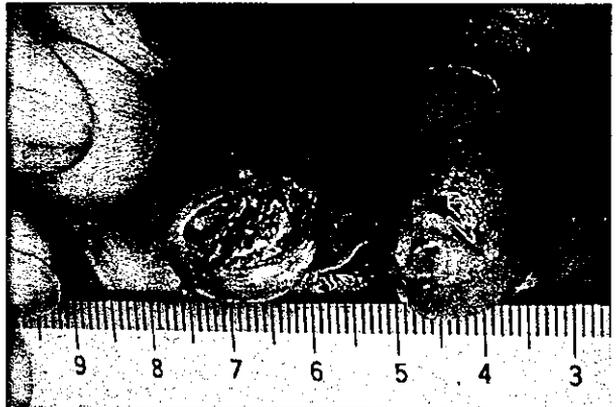
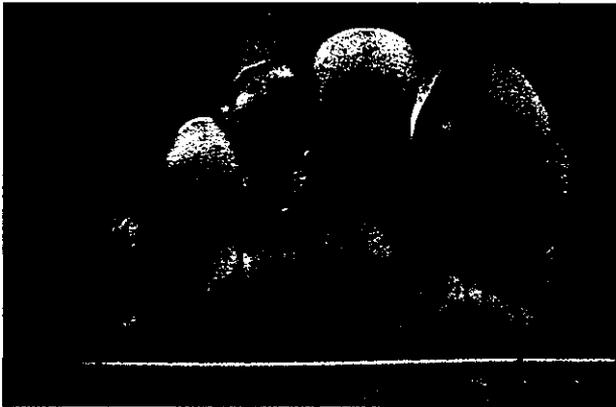


図1. バージャー病虚血趾
a. 第1趾、第5趾チアノーゼ、第3趾が壊死化しつつある
b. 趾先端潰瘍

1. 疾患概念

バージャー病は主に四肢の中・小動脈を分節的に侵す非特異的炎症性動脈閉塞疾患である。病理組織学的特徴から閉塞性血栓血管炎 (thromboangiitis obliterans (TAO)) とも呼ばれる。20~40歳代の男性でheavy smoker (20本以上/日) に好発し、指趾虚血性潰瘍や下肢間欠性跛行をきたす。初発年齢は30~40歳代が80%、20歳代15%である。厚生労働省特定疾患で、本邦の有病率は5/10万人であるが、初発例は年々減少している。病因は不明であるが、喫煙は明らかな誘因、増悪因子である。禁煙指導が徹底され、軽症化したか、喫煙再開による再発例は減少しない。非喫煙TAOが10%あり、女性TAOは5%を占める。日本を含めアジア、東ヨーロッパに多く、欧米にはまれである。

2. 主要徴候

急性期には、血管炎に続発する血栓症により強い虚血症状を呈する。寛解期は血栓閉塞した動脈が線溶亢進により再疎通し、虚血症状が寛解する。慢性期は側副血行が発達して特徴的な血管造影像を形成する。

初発症状は冷感、知覚異常、チアノーゼ (35%) と間歇性跛行 (30%) が多いが、安静時疼痛 (10%)、潰瘍 (20%) で初発することもある。虚血は指趾に強く、病変の進行とともに複数肢に及び複数の症状が重畳する (図1)。遊走性静脈炎 migrating phlebitis (30%) は特徴の一つで、四肢表在静脈に沿って皮膚色素沈着を残す。間歇性跛行は腓腹部のほか足部foot claudication (15%) が特徴的で、これらは通常、保存的治療では改善せず、5~10年の経過で下腿~足部筋肉の萎縮をきたす。潰瘍は保存的治療で治癒するが、喫煙の再開により再発を繰り返し、趾、指を失う例が多い。

3. 主要検査所見

30~40歳代の喫煙男性で下肢または上肢動脈閉塞があれば本症を疑う。本症に特徴的な検査所見はない。下肢動脈閉塞は動脈触診とABI、手動脈閉塞はAllen's testと指尖容積脈波で判断されるが、確定診断のためには動脈造影で特徴的所見を確認することが不可欠である (図2)。四肢末梢主幹動脈の多発性分節的閉塞が特徴で、二次血栓の延長により、慢性閉塞の像を示す。罹患動脈は上肢では主に手指の小動脈、下肢では、膝窩動脈から下腿動脈に分節病変を形成する。腹部大動脈~腸骨動脈病変は5%以内である。虫食い像、石灰沈着などの動脈硬化性変化は認めず、閉塞は途絶状、先細り状閉塞となる。側副血行路として、ブリッジ状あるいはコイル状側副路がみられる。

鑑別診断では閉塞性動脈硬化症 (ASO) が重要で、高血圧、高脂血症、糖尿病、心電図異常、眼底動脈硬化所見などはTAOを否定する因子である。LE細胞や抗核抗体陽性、CRP、赤沈、γグロブリン値などの異常は他の血管炎、膠原病などを疑わせる所見である。

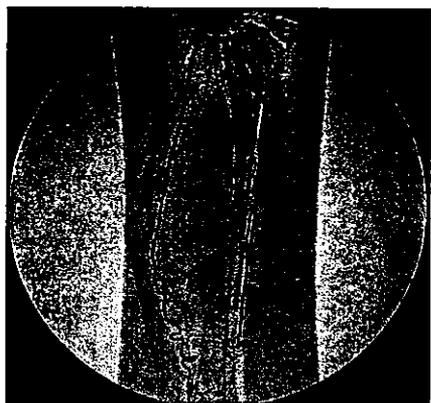


図2. バージャー病の血管造影像

- a. 後脛骨動脈は閉塞しており、膝窩動脈からの側副血行路が発達している。腓骨動脈、前脛骨動脈は先細り状閉塞をきたしている。
- b. 下脛3動脈は閉塞しcork screw状側副血行路がみられる。足部動脈は足背動脈弓、趾動脈とも閉塞している
- c. バージャー病症例に対する膝窩動脈—後脛骨動脈バイパス術

バージャー病、ビュルゲル病、閉塞性血栓性血管炎 thromboangiitis obliterans(TAO),Burger's disease



図1. 標本は閉塞血管の横断像であり、染色はElastica vanGieson 染色である。内弾性板で囲まれた内膜はほとんど閉塞されており、一部血栓形成が認められる。中膜の弾性線維は筋型血管であることから少ないが、内弾性板周辺には二重三重に弾力線維の形成がみられる。一方、外膜は線維性に肥厚しており、何らかの炎症が存在していたことが伺われる。

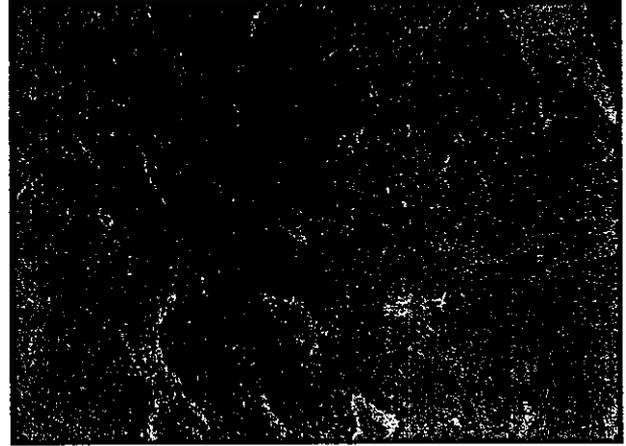


図2. 肥厚した内膜のHE像である。内腔面に近い部位では、主にリンパ球浸潤がまだみられ、深部に行くにしたがって血栓の器質化と思われる新生血管の増生が観察される。肥厚した内膜に血栓形成が見られる。写真の右上に血栓形成がみられ、フィブリンによりピンクに染色されている。内膜は全般にいわゆる肉芽形成であり、小円形細胞浸潤とともに新生血管も散見される。時に巨細胞もみられるが、本例にはみられなかった。

同義語：閉塞性血栓性血管炎
thromboangiitis obliterans

若い成人（男女比9:1）に主におこり、通常発症年齢は40歳以下である。早期に診断され、終生禁煙ができる場合にのみ可逆性である。通常四肢の中型動脈ないし小動脈を侵す非動脈硬化性分節性閉塞性の疾患である。内臓の血管をおかすことは非常にまれである。中枢神経系の障害は、疑問視されている。大動脈が侵されることは、現在まで証明されていない。成因は不明であるが、この病気はタバコ（喫煙）と強い因果関係がある。

地域的にはイスラエル、日本やインドに多く、遺伝的にはHLA-A9やHLA-B5との関連が報告されている。多くの患者で遊走性血栓性静脈炎を伴っている。血行障害のためにしばしば壊疽をきたすが、強い痛みを伴っている下肢や上肢の虚血の徴候が、遠位部に始まり、しばしば（40%）レイノー現象や遊走性血栓性静脈炎をともなっている。動脈閉塞、側副血行路、部分的な血栓性閉塞など典型的な血管造影所見を示す。

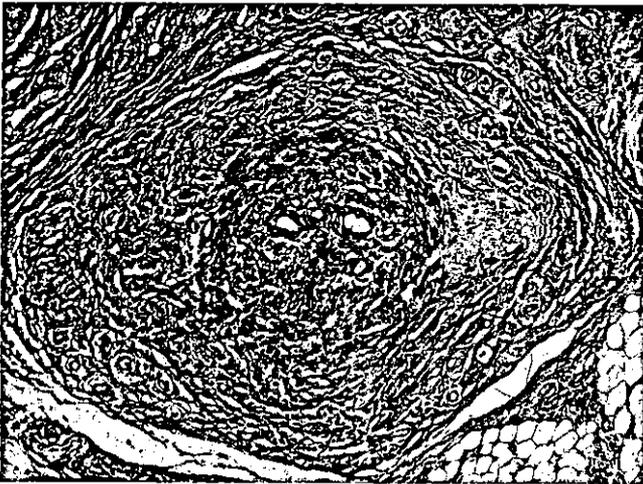


図3. 慢性期の器質化血栓による完全閉塞像。HE染色である。通常外科材料として提出される標本は慢性期が多く、すでに器質化血栓により完全閉塞されている。外膜の線維性肥厚も著しい。

この疾患は、臨床的に明らかな血栓性静脈炎をとまう早期あるいは急性期でのみ、組織学的に診断される。内部に壁在のいわゆる微小膿瘍や肉芽腫をとまう動静脈の炎症性の血栓で、一つや多数の多核巨細胞をふくむ血栓を認める。中間期や亜急性期は、少し診断的価値が低い。器質化した血栓は、通常非炎症性血栓症に比べて、新生血管が増殖し細胞成分の増加をみる傾向にある。慢性期や終末期は、線維性に閉塞した血管をみとめ診断的価値がない。内弾性板は、この病気の全経過を通じて本質的には正常であるかほんの少し傷害されているかである。

外科材料として提出される組織では陳旧性病変としての器質化血栓であり、内腔は閉塞され、膠原線維、再疎通血管の増生がみられる。また弾性線維も多重化し、ASOと違って泡沫細胞や粥腫形成はみられない。しかし経過は年余にわたり、再発を繰り返すためその部には粥状硬化症が加わり、両者の鑑別が困難なこともある。

血行不全に陥った場合は四肢の壊疽がしばしば起こってくる。

参考文献

- 1) Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) revisited. Pathology Annual 1988;23(part 2):257.
- 2) Shionoya S. Buerger's disease: Pathology, diagnosis and treatment. Nagoya, Japan, University Nagoya Press, 1990.
- 3) Stahbens WE, Lie JT, eds. Vascular pathology. London, Chapman & Hall; 1995:657.

炎症性腹部大動脈瘤



図2



図3

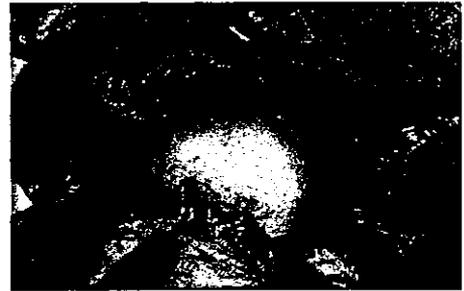


図1

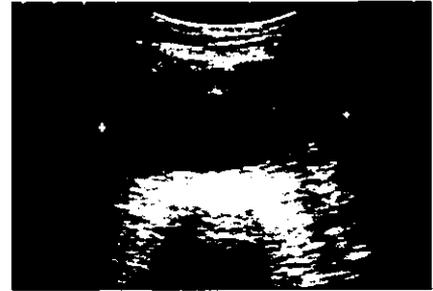


図4

- 図1 典型的炎症性腹部大動脈瘤の肉眼所見、大動脈瘤壁の前面は光沢のある白色陶器様に変色している
図2 炎症性腹部大動脈瘤による炎症の波及のため尿管の狭窄を来し水腎症を呈している
図3 大動脈瘤壁の前面から側面にかけて、造影により濃染する厚い線維性肥厚組織があり、典型的mantle signを示している
図4 図3の超音波画像、厚いmantle層はhypoechoicな層として描出されている

1. 疾患概念および定義

動脈硬化性の動脈瘤と同様の患者背景であるが、腹痛や腰痛があって血沈値やCRP値の亢進を伴い、瘤壁は白色に変色して線維性に著明に肥厚して隣接臓器と癒着し（図1）、組織学的にはリンパ球や形質細胞などの炎症性細胞浸潤が高度である、という一連の特徴をもった腹部大動脈瘤のことをいう。1972年にWalkerらが指摘した疾患概念であるが、瘤の存在部位に炎症が強いこと、瘤を人工血管で置換することにより炎症反応が消退してしまうこと、動脈硬化性瘤の経過観察中に炎症性変化が加わって炎症性動脈瘤となる例が観察されること、患者背景が同一であること、などから、現時点では原因は明らかではないが、炎症性変化が瘤形成の原因となっているのでは無く、瘤の存在に炎症性変化の修飾を受けた動脈硬化性瘤の亜型variantと考えられる。腹部大動脈瘤手術例の2～5%程度を占めており、男女差や平均年齢などに特徴的なものはない。

2. 主要徴候

腹部に拍動性腫瘍があり、腹痛や背部痛、体重減少、血沈値やCRP値の亢進などのトリアスがあれば本症が疑われ、超音波やCT、MRI検査に加えて術中肉眼所見により確定される。腹痛や背部痛などの自発痛は50～77%にみられ、腹部の拍動性瘤に圧痛を認めることが多く、破裂や切迫破裂との鑑別が重要となるが、画像診断により鑑別される。食思不振、発熱、体重減少などがみられ、尿管が炎症性瘤により牽引されたり、腸骨動脈との交差部近傍で炎症性変化に巻き込まれたりして、閉塞性変化を生じると水腎症を呈する（図2）。こうした炎症性変化の他臓器への波及により、十二指腸の通過障害や下大静脈の圧迫閉塞を起こす例もみられる。

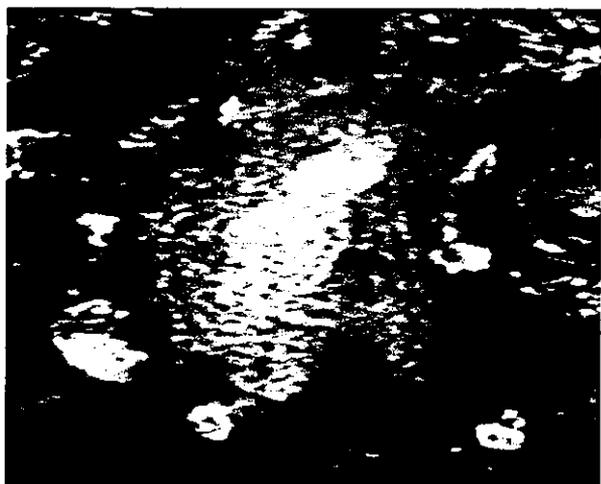


図5



図6

図5 激しい炎症性変化のため大動脈周囲には厚い線維性肥厚がMRIで認められる

図6 図5の術中肉眼所見では、後腹膜に及ぶ広汎な線維性肥厚と白色に変色した瘤壁が大動脈腸骨動脈領域にみられる

3. 主要検査所見

血液検査所見では、炎症反応の指標としてCRP値や血沈値、白血球数が用いられ、白血球数が $10,000/\text{mm}^3$ 以上の高値を示すものが22%、血沈値上昇が30%、CRPが0.5以上の高値を示すものは53%で、いずれかの検査値が高値を示すものは56%に上っており、治療効果や病態の推移をみる上で有用な検査である。活性化T-cellやエラスターゼ阻止活性、 $\alpha 1$ アンチトリプシンなどの増加も観察されている。

画像所見が診断に重要で、CT検査により描出されるいわゆる“mantle sign”は37%にみられ、本症に特徴的で診断根拠となることが多い(図3)。大動脈瘤壁の腹側から外側にかけてみられる造影により濃染される厚い層で、後壁にはみられない。手術時肉眼所見で炎症性瘤が明らかである例でも必ずしもmantle signが明らかでない場合もあり、炎症の経時的な変化の一時期を観察しているとも考えられる。

超音波検査ではCT検査で得られる像に応じた画像が描出され、sonolucentな内腔血流部分、hypoechoicな壁在血栓、echogenicな瘤壁、hypoechoicな肥厚した炎症性変化の部分という特徴的な像が得られる(図4)。

その他、周囲臓器への炎症性変化の波及により生じる尿管や下大静脈の偏位や閉塞、水腎症、なども観察され診断の一助となる。水腎症は78%に認められ炎症性腹部大動脈瘤 (IAAA) に特徴的な合併症である。

4. 手術時肉眼所見

本症が一疾患単位と考えられるようになったのは、その特徴的な開腹時の肉眼所見からであり、瘤壁は光沢のある白色に変色したり、浮腫性、易出血性で線維性に肥厚したりしている。壁の白色変化が77%に認められ最も多く、瘤壁の光沢を示したものが65%、瘤壁の浮腫が44%、壁の易出血性を示したものが39%であった。周囲臓器への癒着は64%で認められ(図5・6)、十二指腸・尿管・小腸・腸間膜・結腸・後腹膜・腎静脈・下大静脈などの順で多かった。後腹膜の炎症性変化のため下大静脈や腸骨静脈、腎静脈などとの境界が不明瞭となっているが、炎症性変化は左腎静脈が大動脈前面を横走する部位よりも中枢側に波及していることは少ない。後腹膜への炎症が広範である場合には尿管走行の確認に難渋する。

炎症性腹部大動脈瘤



図1. 内膜には粥腫形成があり、中膜は菲薄化し、外膜は著明に肥厚している。HE染色。bar=500 μ m



図2. 内膜の粥腫は軟化、崩壊をきたし、コレステリン裂隙を認める。中膜は弾性線維が断裂し、ほとんど消失している。EVG染色。bar=200 μ m

疾患概念

炎症性腹部大動脈瘤（以下IAAA）は、1972年にWalkerらが初めて記載した臨床病理学的疾患概念であり、著しい瘤壁の肥厚と周囲構造への炎症反応の波及を特徴としている¹⁾。腹部大動脈瘤の10~20%に認められ、臨床的に腹痛、腰痛を主訴として発見されることが多く、また、高頻度に尿管の巻き込みによる水腎症を発症する。血清学的に血沈値の亢進、CRPの上昇などの炎症所見を呈する症例が多く認められ、造影CT上mantle signという特異的な所見をしばしば認める。周囲組織や臓器との癒着が高度で、手術操作は概して困難な場合が多い。肥厚した瘤壁のため、破裂の頻度は通常の動脈硬化性腹部動脈瘤に比べ一般に低いとされる。Pennellらは、IAAAの臨床的診断基準に、1)瘤壁の著明な肥厚、2)瘤周囲の線維化、3)瘤と隣接臓器の癒着の3項目をあげている²⁾。

肉眼所見の特徴

通常の動脈硬化性動脈瘤と比べ、周囲組織（後腹膜、十二指腸、下大動脈など）との癒着が強く、後腹膜線維症としばしば同様の所見を呈する。動脈壁はきわめて厚く（10~15mm）、定型的な場合は光沢のある灰白色を呈し、一見して炎症の存在が明らかである³⁾。また、尿管も肥厚した後腹膜組織に埋没され、その剥離はきわめて困難である。まれに総腸骨動脈に同様の変化が波及することもある。

病理組織学的特徴

組織学的には、内膜は著明な潰瘍を伴う粥腫性変化を呈し（図1・2）、多数のコレステリン裂隙、また高い頻度に血栓形成が見られる。内・外弾性板、中膜弾性線維および平滑筋細胞層はほとんど失われ、中膜は菲薄化あるいは不明瞭化する。図2は、Elastica van Gieson (EVG)染色であるが、中膜弾性線維の消失と赤染する膠原線維の新生が認められる。外膜は、層状に配列する膠原線維束より構成される線維化巣によって著明に肥厚し、壁の厚さの80%近くを占めるに至る（図1）。外膜には、リンパ球・形質細胞の小集簇が形成され、本疾患に特徴的なリンパ濾胞形成も多数認められる（図3）。外膜側の線維化巣では神経線維および神経節が巻き込まれており（図4）、時に外膜栄養血管の閉塞性内膜炎なども認められる。IAAAの病因は未だ解明されていないが、組織学的にリンパ球、形質細胞の浸潤、リンパ濾胞の形成があることから、何らかの免疫学的機序が関与している可能性が検討されている。免疫組織化学染色では、浸潤しているリンパ球はT細胞が優位で、リンパ濾胞の中心部はHLA-DR陽性細胞（主としてB細胞）で占められ、T細胞はその周辺部に認められるとされている³⁾。また、IAAAにおいて、cytomegalovirusの感染細胞は高頻度に認められ、HLA-DR抗原発現細胞の分布はcytomegalovirusの感染の分布と相関があることなどから、cytomegalovirusが本症の発症に関与している可能性も示唆されている⁴⁾。

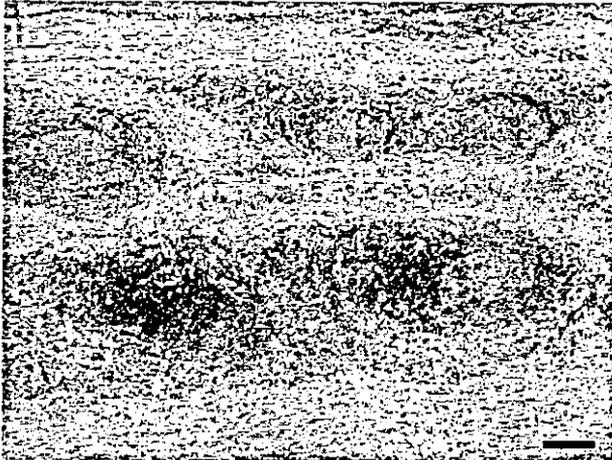


図3. 外膜には、層状に増生した膠原線維の中に、リンパ球浸潤およびリンパ濾胞の形成が認められる。HE染色。
bar=200 μm

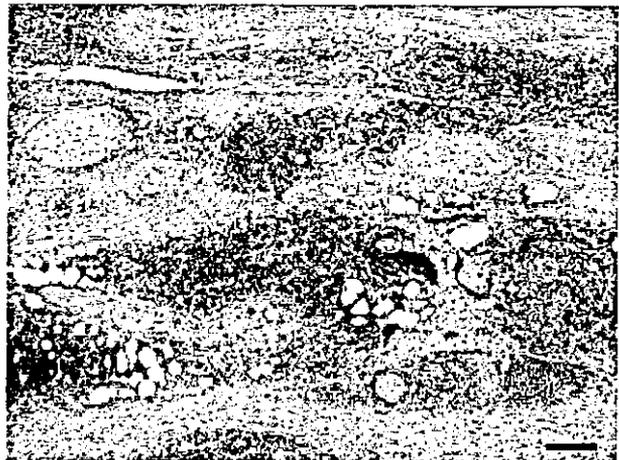


図4. 外膜の細胞浸潤に神経および脂肪組織が巻き込まれている。HE染色。bar=200 μm

本症の鑑別診断としては、大動脈炎症候群（高安病）や、梅毒、結核、真菌、細菌などによる感染性動脈瘤、また、慢性関節リウマチ、ベーチェット病、SLEなどの膠原病があげられる。時に大動脈炎症候群との鑑別が困難とされるが、大動脈炎症候群は、一般的に若年女性に好発し、病変が胸部大動脈およびその分岐部動脈に分布し、組織学的にはしばしば巨細胞を伴う中膜弾性線維の虫食い状断裂が認められるが、外膜側は本症のように線維化と炎症細胞浸潤により著しい壁の肥厚をきたすことは比較的多い⁹⁾。

参考文献

1. Walker DI, et al. Br J Surg 1972;59:609.
2. Pennell RC, et al. J Vasc Surg 1985;2:859.
3. 稲田 潔ほか 岐阜県医師会雑誌 2001;14:119.
4. Yonemitsu Y, et al. Lab Invest 1996;74:723.
5. 三上芳喜 日本臨床別冊免疫症候群下巻 2000;544.

Goodpasture症候群

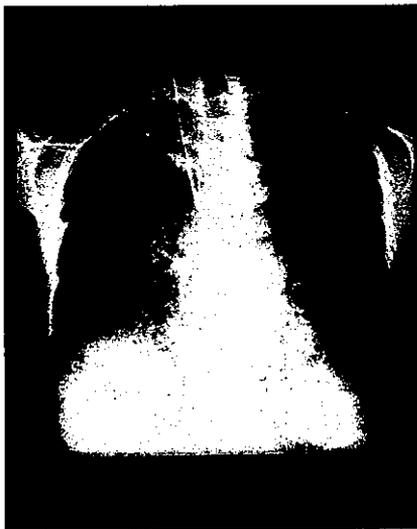


図1



図2

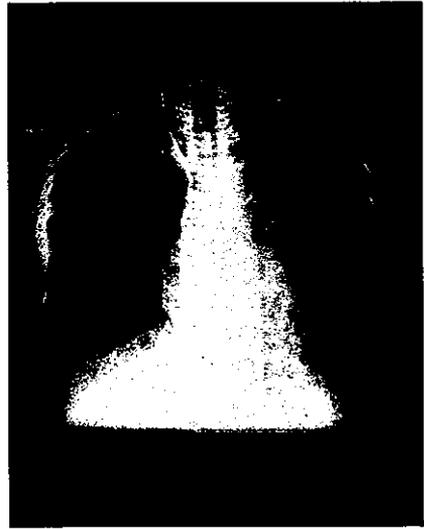


図3

1. 概念及び定義

Goodpasture Eが1919年に急性腎不全を呈し、喀血例の剖検を報告したことに由来する。Goodpasture症候群では、抗基底膜抗体(GBM抗体)が原因となる。①抗基底膜抗体：GBM抗体(ELISA法)が陽性であり、②肺出血と③急速進行性腎炎を呈する場合を一般的にはGoodpasture症候群と定義する。ヨーロッパでは臨床的に肺出血を認め基底膜に沿った線状の沈着を認める半月体形成性腎炎を呈する場合をGoodpasture's diseaseと呼んでいる。以前は抗基底膜抗体陽性よりも全身性血管炎を伴うことが多かったようである。

抗基底膜抗体(抗GBM抗体)は、IV型コラーゲンに対する自己抗体である。IV型は3つの α 鎖がtriple helixを形成したものが構成単位となっている。 α 鎖は $\alpha 1$ ~ $\alpha 6$ の6種類がある。腎糸球体や肺胞の基底膜に存在する $\alpha 3$ 鎖のC末端のnon collagenous domain(NC1 domain)に存在する198番目から233番目の36個のアミノ酸残基と抗基底膜抗体(抗GBM抗体)が反応するといわれているが、単一の抗原決定基のみを認識するのではないとも言われている。また、抗原は正常ではNC hexamerのサブユニット間に埋没している(hidden antigen)が、感染やtoxic agentによる基底膜の傷害が引き金になり、抗原が露出して自己抗体が産生される。

2. 主要徴候

発症頻度は、年あたり100万に1人といわれ、黒人には発症が低く、遺伝的素因はHLA-DRw2、DRw15やDR4を持つ場合に高頻度(90%)である。これらの遺伝子に共通する6アミノ酸配列の関与が言われており、DR1にはこの配列がないことがわかっている。男女で発症に関して差はなくやや男性に多い。

30歳代と50~70歳代の2つのピークがある。抗基底膜抗体(抗GBM抗体)陽性者のうち、喫煙者は100%、非喫煙者では20%にとどまる。また、半月体形成性腎炎のうち、3~10%が本症候群である。肺と腎臓の障害があり20~30%に腎炎を認め、70~80%に肺出血を伴う肺病変を認める。

Goodpasture症候群では、咳・血痰・喀血、呼吸困難・胸痛などの呼吸器症状で発症することが多い。呼吸器症状出現後、数日から数ヶ月で血尿・蛋白尿などの尿所見異常や腎機能障害が見られる。最も高頻度に認める所見は鉄欠乏性貧血93%で、慢性肺出血にも関係する。血痰も70~86%に認められる。腎障害に関係した所見では血尿83%、蛋白尿76%、膿尿69%、高尿素血症64%、赤血球円柱59%で他の症状は胸痛40%、発熱25%、体重減少14%といわれている。これらの全身倦怠感・体重減少・発熱・関節痛などは他の血管炎と比較して頻度の高い兆候ではない。腎不全状態でなければ、高血圧は認めない。

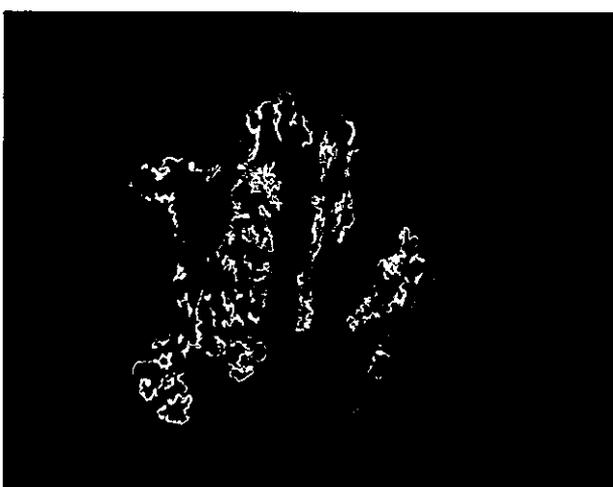
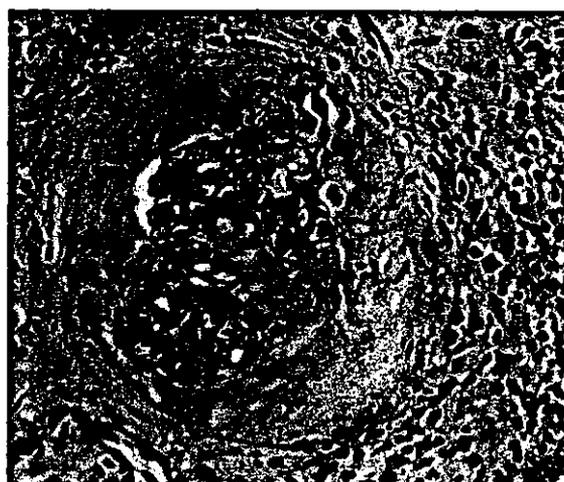
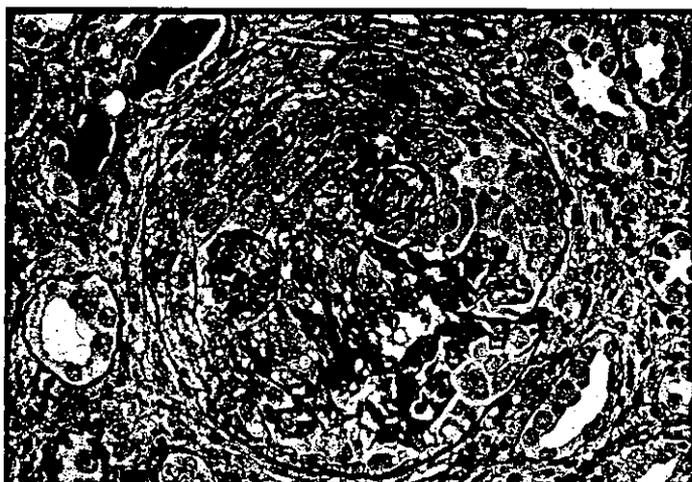


図4 細胞性半月体形成
 図5 線維性半月体形成
 図6 蛍光抗体法: IgGが糸球体基底膜に線上に沈着している

3. 主要検査所見

①胸部レントゲン (X線) 写真での浸潤陰影

(図1): 両中、下肺野にび慢性の斑状陰影、末梢にはスリガラス影が認められる。肺胞出血後には、線状の網状影となる(図2・3)

②carbon monoxide拡散能の増加(肺胞内にヘモグロビンが存在することによる)、つまりDLcoは肺胞出血により30%増加する。この結果、ヘモグロビン濃度で2 g/dL/24hours減少する。

③急速に進行する腎障害で急性腎不全の所見を認める。腎炎としての尿異常を来す。顕微鏡的血尿が100%に、1 g以上の蛋白尿が80%、クレアチンクリアランスの減少は64%、肉眼的血尿は40%に認められる。

進行性の腎障害の腎生検像は半月体形成性腎炎であり、半月体形成の時期は、さまざまな時期が混在するのではなく、各症例においては均一な時期の半月体である。図4は細胞性半月体を示す。進んだ時期の線維性半月体を示す(図5)。蛍光抗体法での所見で糸球体には線状にIgGの沈着を認める。患者血清と正常腎糸球体基底膜への線状沈着を間接免疫蛍光法で証明することが出来る(図6)。

④抗GBM抗体は90%に認められる。寛解時にも認められる。疾患感度は93.3%で特異性は97%である。本症候群を疑ったら、ELISA法での抗GBM抗体の検出が感度が高い。間接免疫蛍光法での証明することもある。また、抗好中球細胞質抗体が約30%に陽性のことがある。

参考文献

Turner AN: Nephrol Dial Transplant 16:52-4, 2001
 Gallagher H, et al: Am J Kidney Dis 39:42-7, 2002
 Jaskowski TD, et al: J Clin Analysis 16:143-5, 2002

Goodpasture症候群



図1. 抗基底膜抗体性糸球体腎炎(Goodpasture病)のH.E.染色像。

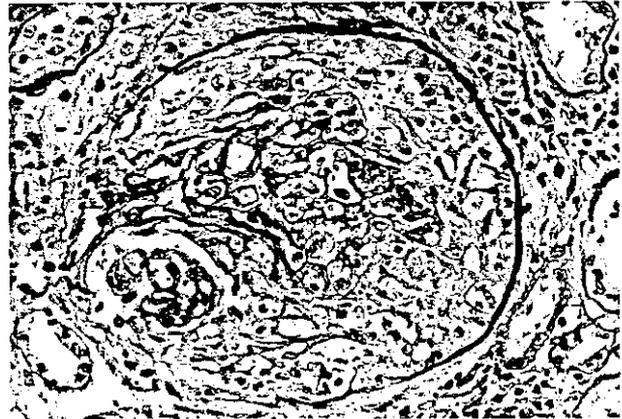


図2. 全節性の細胞性半月体形成と糸球体係蹄(PAS染色)。

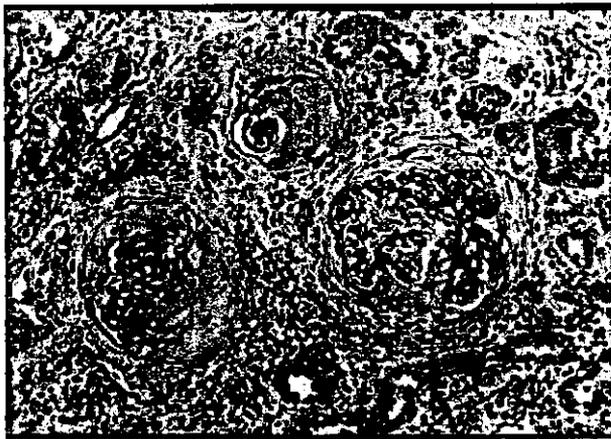


図3. びまん性、全節性の半月体形成(HE染色)。

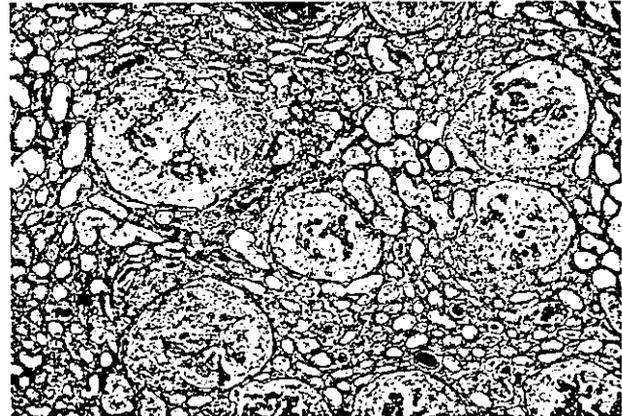


図4. びまん性、全節性の半月体形成(PAM染色)。

Goodpasture症候群は広義には原因に関係なく糸球体腎炎に肺出血を合併した状態を指し、狭義には抗基底膜抗体性糸球体腎炎に肺出血を合併した状態を指す。この定義上の混乱を避けるために後者をGoodpasture病と呼び、肺出血の合併がない抗基底膜抗体性糸球体腎炎は抗基底膜抗体病ということもある。紛らわしい言葉であるが、Santonが1958年にGoodpasture症候群という言葉で最初に使用した時にはまだ抗基底膜抗体は発見されていなかった。今日では肺出血の原因が問われるようになった。因みに1919年にGoodpastureが最初に報告した肺腎症候群の症例は血管炎があり、今日的には抗GBM抗体病というよりANCA関連血管炎と理解されている。したがって、Goodpasture症候群は基本的には抗基底膜抗体性腎炎に肺出血を合併した状態であるが、大切なのは抗基底膜抗体の単独陽性例と抗基底膜抗体+ANCA同時陽性例を明確に区別することである。更には肺出血の病理学的根拠、特に肺胞毛細血管炎(alveolar capillaritis)の有無を明確にすることが大切である。抗基底膜抗体性糸球体腎炎は日本では頻度が低く、経験的には2,000例の腎生検で1例程度の頻度である。糸球体腎炎としてはびまん性半月体形成性糸球体腎炎に属し、糸球体は分節状の壊死とフィブリン滲出を示し、びまん性に半月体を形成する。ほぼすべての糸球体に同時性の病変を形成し、急速進行性腎炎の臨床経過を示す。

H.E.染色では糸球体係蹄内外へのフィブリン滲出や炎症細胞の浸潤、さらにはBowman嚢内(尿腔)を埋める単核球や管外性上皮細胞の増殖により糸球体構造と間質の境界が不鮮明となる(図1)。生検時には半月体は全周性の細胞性あるいは線維細胞性の活動性半月体であることが多い。ANCA関連腎炎と鑑別が難しいが、ANCA関連腎炎に比較すると病変がびまん性で、同時性、全周性の半月体を形成する傾向が強い(図2,4)。また、二次性のBowman嚢基底膜の破壊、分節状の消失が強い。

蛍光抗体法ではIgGが糸球体基底膜にそって全節性、線状に染まる(図3)。Bowman嚢基底膜や尿細管基底膜は染まらない。また、約2/3の症例ではC3がIgG同様に線状に染まる。昔は腎臓から基底膜に結合した抗基底膜抗体を酸で抽出し、正常糸球体基底膜を染めることを確認していたが、最近抗基底膜抗体の臨床検査が正確で迅速になり、診断が容易になった。鑑別はANCA関連腎炎であるが、急速進行性腎炎の臨床経過、特に超急性の進行を示す症例ではANCAと抗GBM抗体を同時にオーダーする習慣が大切である。鑑別上の問題のみでなく、抗基底膜抗体とANCAの同時陽性例を見逃さないためにも大切である。特にGoodpasture症候群ではANCAの検査は欠かせない。

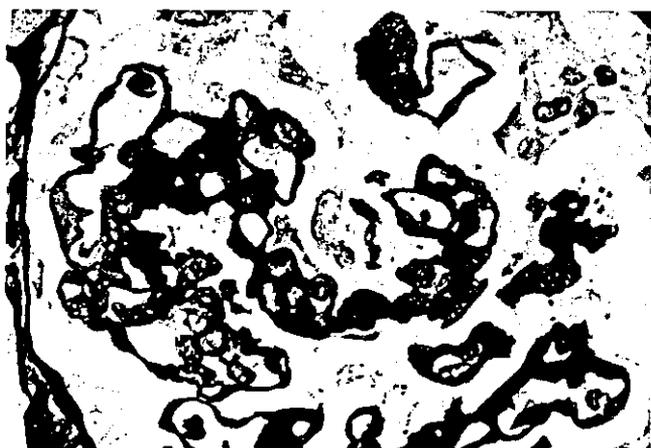


図5. 抗基底膜抗体病と膜性腎症の合併例(PAM染色)。基底膜は分節状のスライク形成と孔あき(bubbling)を示す。

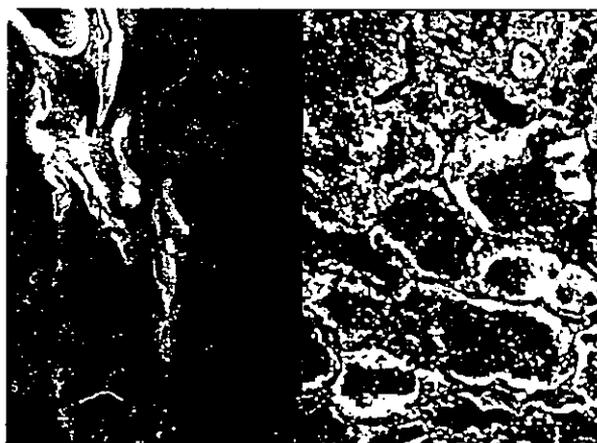


図6. 抗基底膜抗体病とANCA関連血管炎の合併例の肺出血。



図7. 上図(図5)膜性腎症合併例の蛍光所見。IgGが顆粒状沈着。

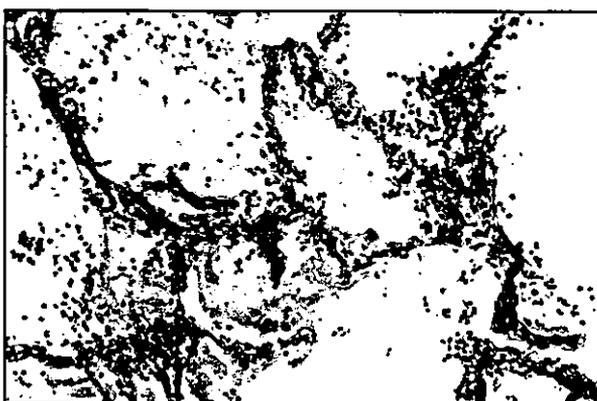


図8. 上図(図6)の肺出血の組織所見。肺泡毛細血管炎(PAM染色)。

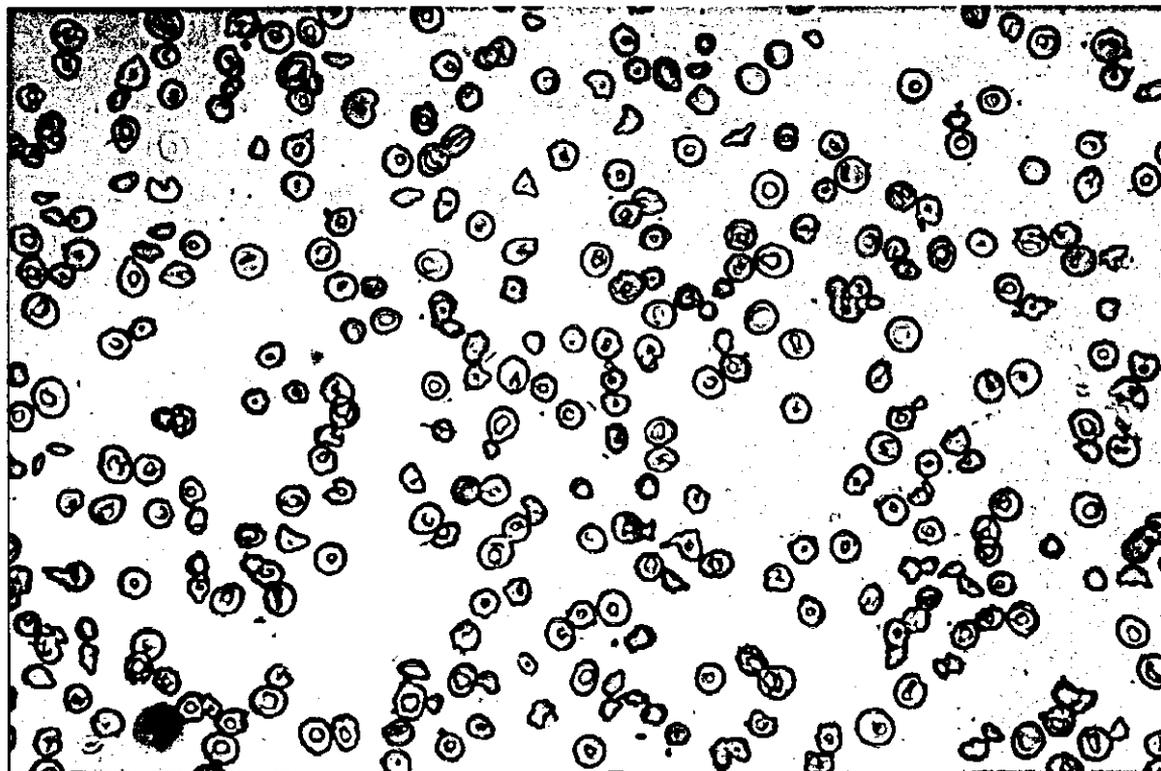
抗基底膜抗体病で注意すべき合併症が二つある。一つは膜性腎症の合併である。図5・6の症例は抗基底膜抗体300単位で典型的な抗基底膜抗体病であったが、PAM染色で基底膜に分節状のスライク形成や細かい穴あき(bubbling)を示し(図5)、蛍光抗体法では半月体に圧排された糸球体基底膜にIgGが顆粒状に染まった(図6)。この所見は膜性腎症の所見であり、抗基底膜抗体病と膜性腎症の合併例であった。

抗基底膜抗体病に合併する第二の合併症はANCA関連腎炎・血管炎である。抗基底膜抗体病の頻度が日本よりはるかに高い欧米では、抗GBM抗体陽性者の約1/3の症例でANCAも陽性であると報告されている。この合併はGoodpasture症候群、もっと正確には抗基底膜抗体病における肺出血の原因を考える上で大切である。図7・8の致死的な肺出血は抗基底膜抗体陽性例で典型的なGoodpasture症候群と思われたが、全身性壊死血管炎と肉芽腫性炎症を伴う点で異常な症例と報告した。この18年後、肺出血の原因解明のために組織学的に再検討し、肺泡に広範な毛細血管炎を認めた(図8)。また、凍結保存血清の再検査で抗GBM抗体とPR3-ANCAが共に高力価で陽性であった。日本ではGoodpasture症候群が少ないので、このような症例は極めて稀ではあるが、Goodpasture症候群ではANCAの検索が必須である。

抗基底膜抗体病における肺出血(Goodpasture症候群)の頻度と抗基底膜抗体病におけるANCA同時陽性の頻度を考えると、肺出血の原因はANCA関連肺泡毛細血管炎である可能性が高い。尚、肺泡毛細血管炎では肺泡にそって好中球が浸潤し、毛細血管基底膜が破綻してフィブリン滲出し、肺泡内に出血する(図7・8)。

参考文献

- Martinez JS, et al. Ann Intern Med 1971;76:67.
 Jayne DRW, et al. Kidney Int. 1990;37:965.
 Niles JL, et al. Arch Intern Med 1996;156:440.



1. 疾患概念および定義

微小血管に血小板血栓が多発し、赤血球の機械的破砕が起こり、全身の臓器に虚血障害がおきる結果、中枢神経系・腎などに臓器に障害をもたらす疾患群を血栓性微小血管障害（thrombotic microangiopathy, TMA）として Symmersらが1952年によって発表した。これまで、破砕赤血球を伴った溶血性貧血・血小板減少・急性腎不全といった類似の病態は一括してとらえられ、TTP/HUSと表現されることもあった。そして、実際の臨床では神経症状が優位なものはTTP、そして腎症状が優位なものがHUSと分類されていた。しかし、1998年以降、血漿 von Willebrand 因子特異的切断酵素（von Willebrand factor cleaving protease: vWFase）の存在が確認され、その酵素活性と酵素活性に対するIgG型インヒビターが測定可能となり、TTPとHUSの両疾患の病態は異なることが示され、鑑別可能となってきた。TMAの発症には先天性と後天性のものがあり、後者には発症の大部分をしめる特発性（原因不明）のもの、膠原病・悪性腫瘍・薬剤・骨髄移植後・感染症・HIVなどを原因とする2次性のものに大別されている。

また、先天性と2次性の病態は、それぞれ遺伝子変異と、阻害抗体によるADAMTS13活性が低下によるものと考えられている⁽¹⁾。

2. 主要徴候

TTPは1924年にMoschowitzらにより、発熱・腎障害・精神症状・血小板減少症・微小血管障害性溶血性貧血を古典的5徴候とする疾患と定義される。一方、HUSは、1955年にGasserらにより、腎不全・血小板減少・微小血管障害性溶血性貧血を3徴候とする重篤疾患と定義されている（表1）。その頻度は、これまで、100万人に1人程度、あるいは年間約5万人の入院患者に1人とする報告もある。これまでは、極めて稀な疾患とされていたが、最近では報告も散見するようになってきている。TMAは、新生児から高齢者まで幅広い年齢で罹患するが、10歳代から40歳代、ことに30歳代の比較的若年齢層にピークがある。男女比は2:3でやや女性に多いとされているが、妊娠が本症の発症誘因の一つにあげられていることも一因であろう⁽²⁾。

3. 主要検査所見

TMAの末梢血では、中程度の正球性正色素性貧血・血小板減少・網赤血球増加を認め、末梢血塗抹標本においては破碎赤血球の増加が確認される(図1)。血小板の減少は必発の所見であり、病態の進行と共に、3万/ μ l以下に減少する。血清、生化学検査では、直接・間接型Coombs試験陰性の溶血性貧血を認める。初期の溶血性貧血を診断するためには、ハプトグロビンの測定が鋭敏で有効とされている。さらに、総・間接型ビリルビンの増加、LDH/GOTの上昇そして腎障害の進行と共にBUN/Crの上昇がみられる。尿所見では、顕微鏡的血尿や蛋白尿は高頻度に認められる。凝固・線溶系のスクリーニング検査では、フィブリノーゲン、PT、そしてPTTなどの検査所見はほぼ正常であることはTMAと播種性血管内凝固症候群(DIC)を鑑別する上から重要である。

血管内皮の障害を反映する指標にはトロンボモジュリンがあるが、これは活動期に上昇し、軽快とともに正常化することが知られている。さらに、確定診断には、血漿中のvWF-Cpase活性の測定、IgG型の阻害抗体の検索が有用であることは確立されている。vWF-Cpase活性は正常の数%にまで低下していることが多い³⁾。尚、TTPでは、急性期には酵素活性の低下を認め、これらの多くの症例ではインヒビターが検出されることが多いが、これに対して、HUSではvWF-Cpase活性はほぼ正常範囲内で、インヒビターも陰性である。これらのことから、TTPとHUSは明らかに一線を画す疾患と考えられるようになってきている。

	TTP	HUS
症状	血小板減少 溶血性貧血 腎機能障害 発熱 精神神経症状	血小板減少 溶血性貧血 腎不全
vWF-Cpase活性	低下	正常
vWF-Cpase活性阻害抗体	無～有	無
その他	成人に多い	小児に多い

表1 TTPとHUSの鑑別

1. Fujimura Y, et al. Int J Hematol 2002;75:25-34
2. 末廣 謙 ほか. 日本内科学会雑誌. 1997. 86:923-928
3. Bianchi V, et al. Blood 2002;100:710

血栓性血小板減少性紫斑病

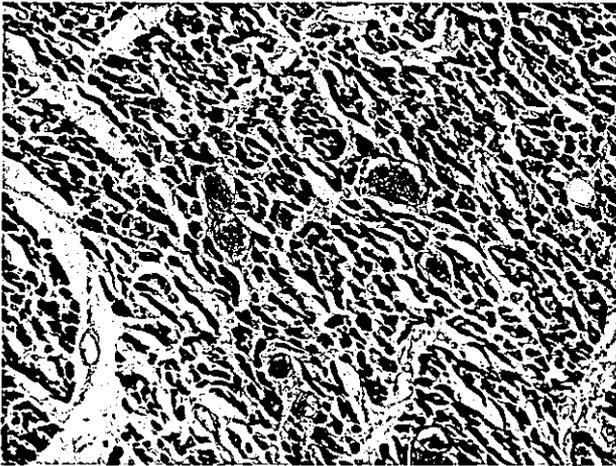


図1. 心臓の弱拡大。細動脈内に好酸性物質を多数認める。

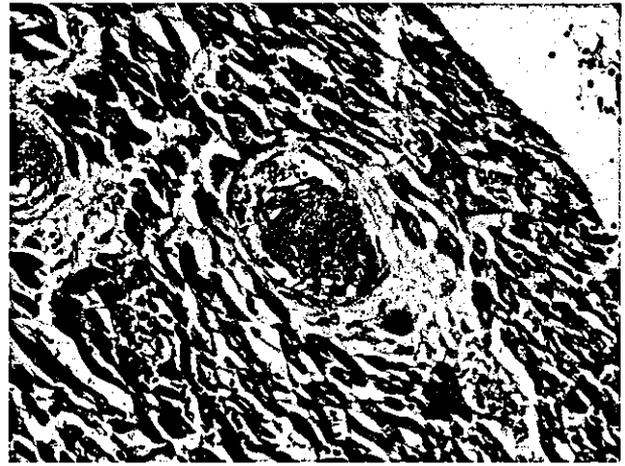


図2. 心細動脈の強拡大。細動脈は血管内皮細胞の増生を伴い、内腔に均一な沈着物を認める。

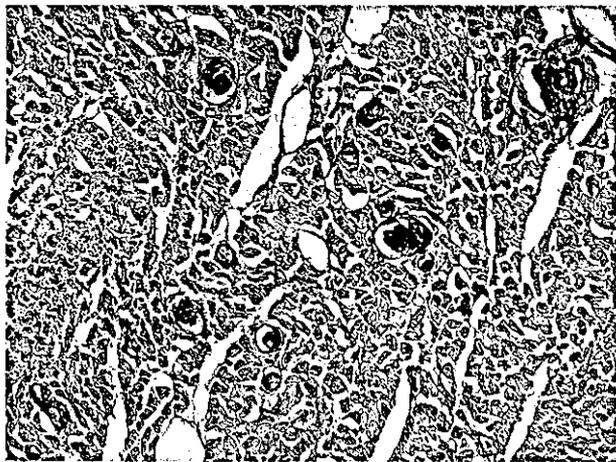


図3. 心臓の弱拡大(PAS染色)。細動脈内の物質はPAS陽性である。

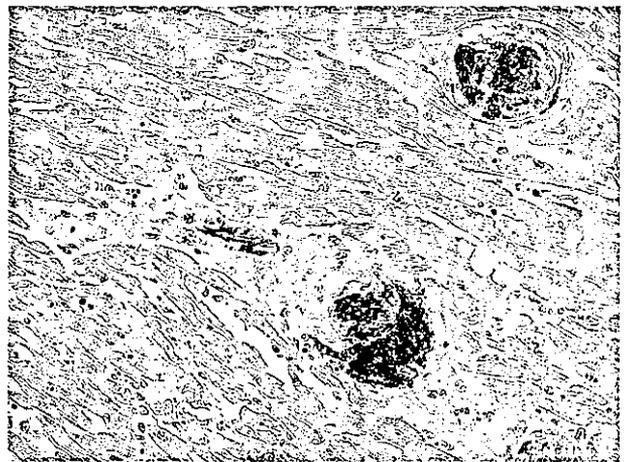


図4. 細動脈沈着物の免疫組織染色(Factor VIII)。沈着物は免疫組織染色ではFactor VIII陽性である。

血栓性血小板減少性紫斑病(以下TTP)の病理組織学的特徴は、心臓、中枢神経、腎臓をはじめ全身の諸臓器の細小動脈に血栓を認めることである。

TTPは溶血性尿毒症症候群(HUS)に類似した臨床症状および組織学的所見を呈し、TTP/HUSあるいは血栓性細小血管障害症(以下TMA)と呼ばれるが、両者の病態は本質的には異なる。HUSとTTPの病理組織学的所見の違いは、TTPが全身性の臓器の細動脈を主体に血栓を認めるのに対して、HUSは腎臓を主体とした病変の分布をみることである。また血栓の性状という点では、TTPにおける血管内塞栓物はPTAH染色が陰性で、免疫組織染色ではFactor VIIIが陽性という血小板由来の血栓の特徴を示す一方で、HUSの血管内塞栓物はPTAH染色が陽性で、フィブリン血栓の形態を示す。

次にTTPの心臓の病理組織学的特徴をのべる。心臓は、瀰漫性に細動脈内に好酸性微細顆粒状の血栓を認める。

周囲の心筋組織には炎症細胞浸潤は目立たない。血栓は血管壁から結節状に隆起しているものや、ほぼ内腔を占有するものまで認められる(図1、2)。血栓の表面には血管内皮細胞が付着し、一部では血管内皮細胞の腫大や増生も認められる。血栓は蛍光抗体法ではフィブリンノーゲンが陽性のこともあるが、PTAH染色は陰性である。PAS染色は陽性所見を示す(図3)。免疫組織染色ではFactor VIII染色が陽性である(図4)。以上のことからTTPに認められる血栓は、血小板由来の血栓であることが示唆される。電子顕微鏡下の観察では、血管内皮細胞下領域に隆起する中等度の電子密度物質を認める。これらはフィブリン細線維構造に乏しく、均一無構造な物質と凝集した血小板を認め、TTPの血栓が血小板由来であることを支持する所見である。他の全身諸臓器の細小動脈内に認められる血栓も同様の形態と染色性を示す。



図5. 中枢神経の弱拡大。中枢神経(延髄)では細動脈内に同様の好酸性沈着物を認める。



図6. 図5の強拡大。



図7. 腎組織所見(PAS染色)。糸球体の係蹄内にはPAS陽性の血栓が認められる。

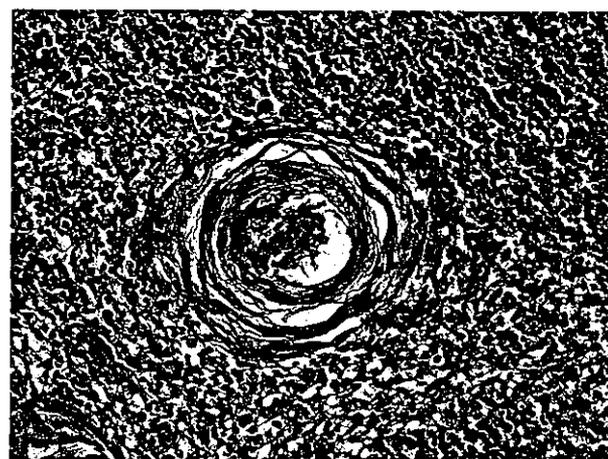


図8. 脾臓の血栓と血管周囲の線維化。小動脈内に血栓を認め、周囲は同心円状の線維化を認める。

TTPは臨床的に神経症状を呈することを特徴とし、解剖例では中枢神経の病変がおよそ75%に確認される。病理組織学的には細小動脈に好酸性の微細顆粒状の血栓の形成が広範囲に認められる(図5・6)。実質性の小梗塞もしくは点状出血を伴う場合もある。

次に腎臓の所見についてのべる。腎臓は肉眼的に鬱血腫大し、皮膜下にしばしば点状出血を認める。特徴的な組織学的所見は、細動脈を主体とした、その他の臓器と同様の好酸性微細顆粒状の血栓である。小葉間動脈内に血栓を認めることはまれである。糸球体では、輸入細動脈内に血栓を認め、内腔が拡張している(図7)。血栓は糸球体係蹄の毛細血管内腔にも認められ、毛細血管内腔が拡大し、好酸性の血栓が認められる。糸球体の変化はHUSに比べると軽度であるが、輸入細動脈に血栓を認める糸球体では、基底膜の軽度の肥厚や虚血性変化などを認めることもある。

TTPは、心臓、中枢神経、および腎臓の代表的な標的臓器以外にも、脾臓、副腎、膵臓などをはじめ全身性臓器の細小動脈内に血栓を認める。

TTPでは、およそ30%の症例で脾腫を認める。脾臓に認められる特徴的な病理組織学的所見は、細動脈および脾中心動脈に血栓を認めることである。その他にみられる所見として、胚中心の反応を伴うB細胞領域の過形成や、脾中心動脈周囲性の層状の線維化などがあげられる。脾中心動脈の血管周囲には同心円状の線維の増生を認め、SLEなどに認められるonion-skin様の所見を認める(図8)。またこれらの脾中心動脈においても一部で内腔に好酸性の血栓を認め、血栓の周囲には腫大した血管内皮細胞の付着を認める。

膵臓では、間質やランゲルハンス島の細小動脈内に、副腎においては皮膜下の細小動脈内に同様の好酸性の微細顆粒状の血栓を認め、血小板主体の染色性を示す。