

抗リン脂質抗体症候群

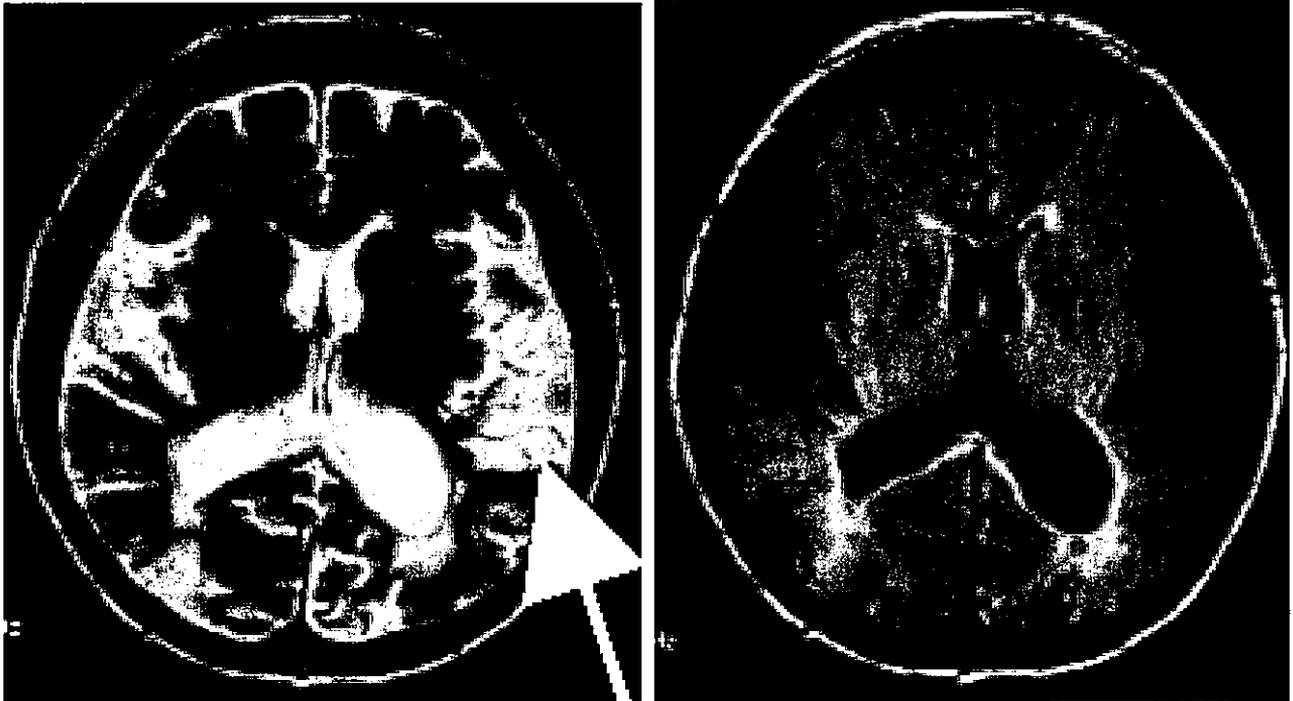


図1. 左頭頂葉に、T1強調像で低信号、T2強調像で高信号(矢印)を呈する不整形から斑状の異常信号領域を認める。

1. 疾患概念および定義

臨床的に動・静脈血栓症、血小板減少症、習慣性流産・死産・子宮内胎児死亡などを認め、同時に抗カルジオリピン抗体 (aCL)、ループス抗凝固因子 (LAC)、梅毒反応偽陽性 (BFP) などを含む抗リン脂質抗体 (aPL) が陽性である場合に抗リン脂質抗体症候群 (APS) と称せられる。病因はまだまだ不明であるが、全身性エリテマトーデス (SLE) などの膠原病や自己免疫疾患に合併する二次性APSと、基礎疾患を伴わない原発性APSとに分類される。多臓器梗塞を同時に合併する予後不良の病態は劇症型APSと一般に呼ばれる。1998年の厚生省研究班の調査結果では、全国病院推定受療患者数は約3,700名で、受療率は人口10万人に対して3.04人であった。平均年齢は40.8歳で男女比は1:1.64であった。二次性APSの基礎疾患として、SLE 78%、混合性結合組織病 (MCTD) 5%、シェーグレン症候群 (SjS) 4%などが認められた。

2. 主要徴候

表1にAPSにみられるおもな症状を示す。血栓症は動脈血栓症が45%、静脈血栓症が33%と動脈系にやや多い。動脈系では、脳梗塞(図1)・一過性脳虚血発作などの脳血管障害が圧倒的に多く、虚血性心疾患が比較的少ない。

現在ではAPSは動脈硬化性病変のリスクファクターのない若年性の閉塞性脳血管障害の原因としてもっとも重要な疾患と認識されている。その他重要な動脈血栓症としては、末梢動脈閉塞による皮膚潰瘍、腸間膜動脈血栓症による急性腹症や虚血性腸炎などがあげられるが頻度は高くない。静脈血栓症に伴う症状では、血栓性静脈炎・下肢深部静脈血栓症 (DVT) が多く、しばしば肺梗塞・塞栓症を合併する。その他、網状皮斑、視力喪失の可能性のある網膜中心静脈血栓症、アジソン病をきたす副腎静脈血栓症、肝静脈血栓症によるBudd-Chiari症候群などを合併することがある。習慣性流産・自然流産・子宮内胎児死亡も頻度が高く、とくに習慣性流産の既往をもつ7~20%に抗リン脂質抗体が陽性であるとされる。通常の流産が胎盤形成以前の妊娠初期に圧倒的に多いことに対して、APS患者の流産は妊娠中・後期にも起こることが特徴である。またAPS患者の20~40%程度に血小板減少症がみられるが、軽度ないし中等度のことが多く、紫斑を認めることは少ない。血小板数 $20,000/\mu\text{l}$ 以下の重症例の場合はAPSを修飾する他の病態、ことに特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 等を考慮すべきである。その他、APS患者に自己免疫性溶血性貧血・Evans症候群や、舞踏病・多発性硬化症様神経症状・偏頭痛などの神経徴候が認められることがある。

表1.抗リン脂質抗体症候群にみられる症状

1. 血栓症

<静脈系>

血栓性静脈炎、網状皮斑、下腿潰瘍、網膜静脈血栓症、肺梗塞・塞栓症、
血栓性肺高血圧症、Budd-Chiari症候群、肝腫大など。

<動脈系>

皮膚潰瘍、四肢壊疽、網膜動脈血栓症、一過性脳虚血発作、脳梗塞、狭心症、
心筋梗塞、疣贅性心内膜炎、弁膜機能不全、腎梗塞、腎微小血栓、肝梗塞、
腸梗塞、無菌性骨壊死など。

2. 習慣流産、自然流産、子宮内胎児死亡

3. 血小板減少症

4. その他

自己免疫性溶血性貧血、Evans症候群、頭痛、舞踏病、血管炎様皮疹、アジソン病、
虚血性視神経症など。

3. 抗リン脂質抗体(APA)

a. 梅毒血清反応の生物学的偽陽性 (BFP)

梅毒抗原に対する反応 (TPHA) が陰性であるにも関わらず、脂質抗原 (カルジオリピン抗原) と反応する抗体が陽性となる現象。BFPはAPAの検出法としては最も簡便であるが、感度・特異性・定量性に劣り、参考程度にとどめるのがよい。

b. 抗カルジオリピン抗体 (aCL)

APS患者血清中のaCLは、カルジオリピン (CL) と β_2 -グリコプロテインI (β_2 -GPI) の複合体に結合し、それぞれ単独には結合しないことが明らかにされた (1990年)。 β_2 -GPIは、CLをはじめ陰性荷電を有するリン脂質に広く結合性を有し、in vitroで内因性の凝固反応抑制、ADP依存的血小板凝集および活性化血小板のプロトロンビナーゼ活性の抑制等の作用をもつとされる。

aCLが陽性でかつ、 β_2 -GPI存在下で β_2 -GPI非存在下より高い抗体価を示した血清を、 β_2 -GPI依存性aCL陽性血清と判定する。

c. ループスアンチコアグラント (LAC)

LACとは、「特定の凝固因子を阻害することなしに、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) をはじめとするリン脂質依存性の凝固時間を延長させる免疫グロブリン」である。まずはじめに、スクリーニング検査としてリン脂質依存性の凝固時間 (APTT, KCTなど) が延長していた場合にLAC陽性を疑い、さらに確認試験 (クロスミキシングテストなど) を行い、LACの存在確認のために吸収試験を行う必要がある。

抗リン脂質抗体症候群



図1. 劇症型抗リン脂質抗体症候群による脳梗塞の肉眼像 多発性の梗塞巣(矢印)



図2. 図1と同症例のくも膜下腔の動脈内血栓と脳梗塞巣(エラスチカ・マッソン染色)



図3. 同部位のPTAH染色 内膜肥厚とフィブリン血栓の形成が明らか

APSの組織像は動脈・静脈内の血栓形成を基本とする。血栓症は全身の様々な臓器、組織に起こりうるが、中枢神経、胎盤など好発部位が存在する。他の血栓形成傾向を示す全身疾患では血栓形成が静脈内のみ起こるのに対し、APSは動脈内血栓をきたす唯一の疾患である。まれに急激に中枢神経症状と腎不全を来し、多臓器不全に陥り、ARDS、重篤な血小板減少症を合併して高率に死亡する劇症型抗リン脂質抗体症候群(catastrophic antiphospholipid syndrome)という病型もある。

APSの血管病変は単に血栓を形成するのみではなく、多彩な病像を呈する。すなわち、フィブリン血栓の形成、内膜の線維性肥厚や器質化血栓の形成、内腔の閉塞を示すこともあれば、fibrous webと呼ばれる血管内隔壁を認めることもある。また、動脈壁のフィブリノイド変性や動脈周囲の線維化を伴うことも多い。

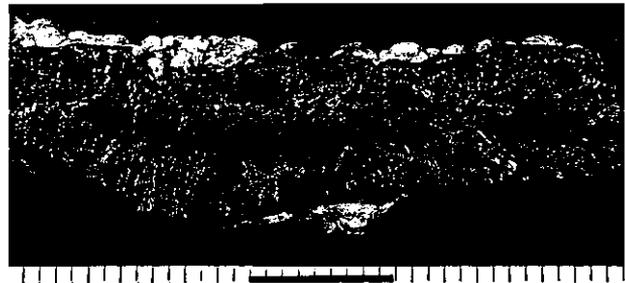


図4. APSによる虚血性腸炎の肉眼像

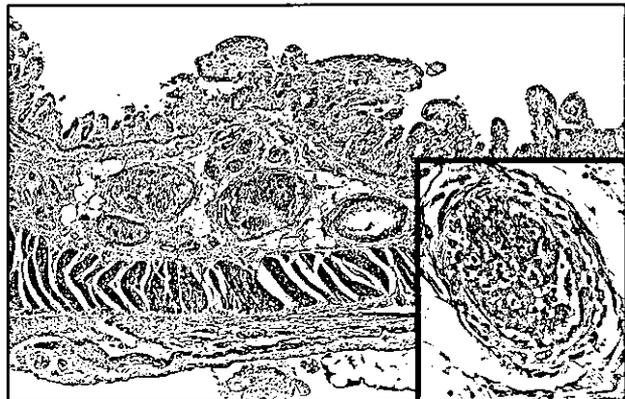


図5. 図4と同部位の組織像 インセットは腸間膜の小動脈に見られたフィブリン血栓

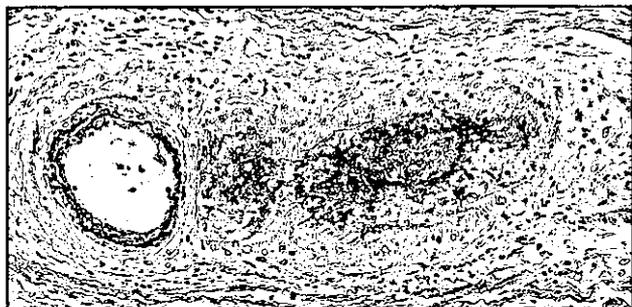


図6. 筋層内の小動静脈 静脈壁のフィブリノイド壊死(左)と動脈に血栓の形成(右)を認める。(エラスチカ・マッソン染色)

脳血管障害はAPSにおける動脈血栓症の90%以上を占める最も重要な病態である。図1は劇症型APSによる多発性脳梗塞の肉眼像である。矢印で示すごとく多発性の梗塞巣を認める。このような病変のくも膜下腔の動脈には、動脈壁筋層の変性ととも、内膜肥厚、器質化血栓の形成(図2)、さらには著明なフィブリン血栓の形成を認める(図3)。

消化管においても、血栓による虚血性腸炎をきたすことが多い。図4に示すごとく、広汎な虚血性変化が認められる。組織学的には立ち枯れ状の粘膜上皮の剥脱、粘膜下層の血管の拡張・うっ血、血栓形成が認められる。このような病変では、腸間膜動脈の枝にインセットに示すような血栓の形成を認める(図5)。これらの動脈血栓の特徴は、壁のフィブリノイド壊死や内膜肥厚を伴うが、血管炎を示唆するような強い炎症細胞浸潤を認めないことである(図6)。



図7. 肺の静脈内に見られたフィブリン血栓(PTAH染色)

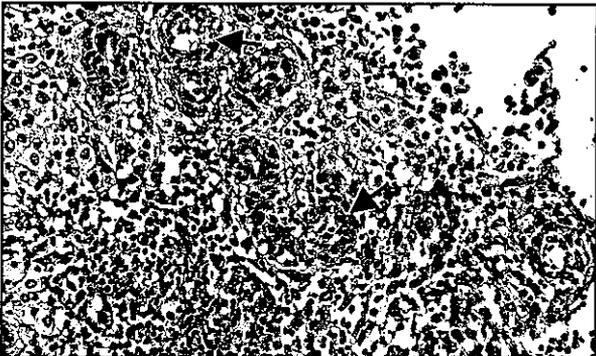


図8. 脱落膜らせん動脈に見られたacute atherosclerosis 内膜肥厚(矢印)、壁のフィブリノイド変性および炎症細胞浸潤を認める。



図9. 筋層・脱落膜接合部付近の動脈変化。著明な内膜肥厚(矢印)による内腔の狭窄と、上部動脈では完全閉塞を認める。

静脈血栓症は下肢深部および表層静脈の血栓症が多く、その結果しばしば肺梗塞を合併する。このような症例では肺動脈のみならず肺静脈内にもフィブリン血栓の形成を認める(図7)。

妊娠合併症は、APSにおいて多く認められる。これには妊娠中毒症と不育症・流産がある。流産の発生機序は脱落膜-胎盤の血栓形成亢進による循環不全により物質交換の障害、胎児への栄養供給や酸素供給の低下が起こることによるとされる。APSによる習慣性流産の内層は組織を観察すると、脱落膜のらせん動脈にacute atherosclerosisと呼ばれる特徴的な所見が認められる。即ち、壁のフィブリノイド変性、単核球を主体とした炎症細胞浸潤、および内膜の肥厚・内腔の狭小化が認められる。(図8)。また、筋層・脱落膜接合部のらせん動脈基部においては図9に示すごとく、壁の菲薄化とともに著明な内膜肥厚、フィブリン様物質による内腔の完全閉塞が認められる。



図10. 冠動脈内の器質化血栓と、その支配領域の心筋梗塞

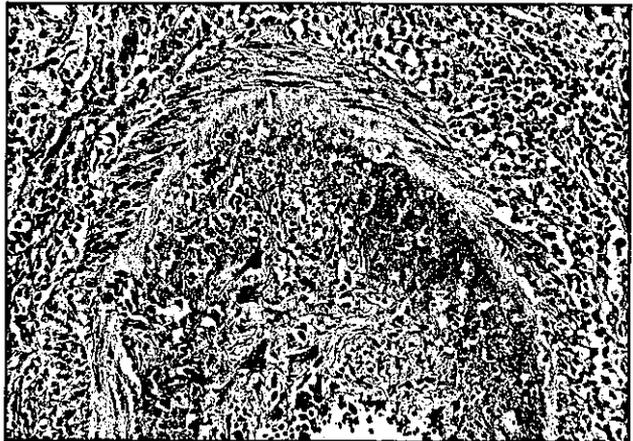


図11. APSに合併したPN様血管炎 強い炎症細胞浸潤と壁の破壊、器質化血栓の形成

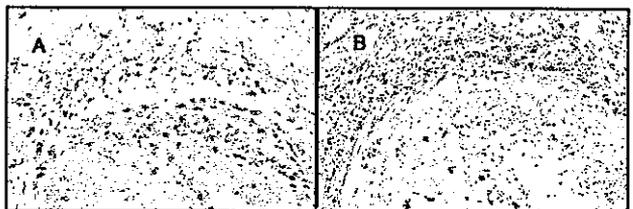


図12. 図11と同部位の免疫組織化学
A: 抗CD8染色、B: 抗CD68染色

冠動脈はAPSでは比較的侵されにくい部位の一つであるが、進行した症例では、血栓の形成により心筋梗塞をきたす。図10では器質化血栓に一部新鮮な混合血栓が合併して心筋梗塞をきたした部位を示しているが、新鮮なフィブリン血栓による急性心筋梗塞も見られることがある。

APSはSLEに合併することの多い疾患であるが、まれに結節性多発動脈炎(PN)様の血管炎を合併することがある。図11に示すごとく、外膜側から壁内に強い炎症細胞浸潤を伴い、外弾性板の破壊を伴う動脈壁の傷害、器質化血栓の形成および内腔の著明な狭小化を認めることがある。このような病変を免疫組織化学的に解析すると、浸潤細胞はCD8陽性T細胞(図12A)とCD68陽性マクロファージ(図12B)であることがわかる。また、ここでは示さないがIgMやC3などの血漿成分のexudationによる沈着物も認められる。



1. 疾患概念および定義

Segmental Arterial Mediolytic (SAM)は1976年に Slavinらによって初めて報告され、以後も文献上20例程度しか報告されていない稀な疾患である。動脈硬化、血管炎の基礎疾患がなく、主に腹腔内の筋性の小・中動脈に動脈瘤を形成し、かつ病理学的所見で病変領域に中膜の分節状の融解欠損を認めることを特徴とする疾患である。このように本疾患は元来病理学的診断名であるが、特徴的な形態の動脈瘤を認め、動脈硬化・血管炎が除外された場合に臨床的に診断されることもある。本疾患の原因の詳細はいまだ不明であるが、線維筋異形成の前駆病変または亜型と考える説が一般的である。また血管攣縮が発生機序に関与するという説もある。病理組織によってはじめて診断されることが多く、画像診断にて発見される動脈瘤の中には本疾患が潜在していることが予想される。

2. 主要徴候

中高年に発症し(平均年齢68歳)、性差はない。動脈瘤破裂に続く腹腔内または後腹膜の大量出血に伴う急性腹症、ショックで発見されることがほとんどである(80%)。また動脈解離や閉塞による急性虚血性腸炎、腸閉塞で発症するケースも見られる。このように劇的な症状で発症するため、急性期の死亡率は50%程度と高い。腸管栄養動脈の病変の場合、腸管灌流低下による便秘や間欠性腹痛等の軽度の腸管虚血症状が1-3週間程度前から先行していることもある(10-20%)。腹部大動脈瘤手術時に同時に摘除した腸骨動脈瘤標本の組織所見が本疾患の特徴に偶然一致し、診断に至った例もある。手術あるいはカテーテルインターベンションにて治療された症例では、その後の症状再発の報告はされていないが、症例数が少ないことから、再発の可能性については不明である。

3. 主要検査所見

本疾患に特異的な血液所見はなく、急性期において腹腔内または後腹膜出血の場合急激な貧血および腹腔内等への血液貯留を、腸管虚血の場合二次性の炎症反応やCK・LDH上昇など組織崩壊所見を認める。本疾患は血管炎と異なるので疾患特異的な炎症反応はみられない。本疾患の診断には病変局所の動脈硬化および血管炎が除外されることが必要であるが、しかし他部位に膠原病による病変を合併する症例も報告されている(全身性エリテマトーデス1例、顕微鏡的結節性多発性動脈炎1例)。

画像所見では、血管造影において中小動脈に分節状の動脈瘤を1箇所ないしは複数箇所に認める。動脈瘤の形態は嚢状、紡錘状のものなどがある。分節状の形態を呈している部位では狭窄と拡張を繰り返しており、病理組織での分節状の中膜欠損の所見に対応するものと考えられる。動脈瘤はその大きさも様々であり数mmから3cmのものまで報告されている。形態的に結節性多発性動脈炎に発生する動脈瘤と類似するので、炎症反応・自己免疫等に関する検討を行い、他疾患を除外する必要がある。病変は腹部の動脈全てに起こりうるが、腹腔動脈の分枝が最も多く(60-70%)、肝内肝動脈にも発生する。上腸間膜動脈、下腸間膜動脈の分枝はそれぞれ10-20%程度の発生率である。腎動脈や腸骨動脈での報告例もある。

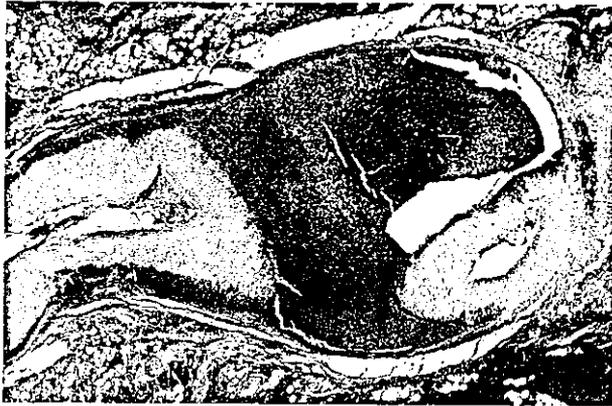


図1. 腹部大出血により死亡した症例。剖検の結果、上腸間膜動脈に解離がみられ、そこから出血していることが判明した。出血部の動脈の組織像。解離腔と思われる部には出血がみられ、周囲組織にも出血が及んでいる。

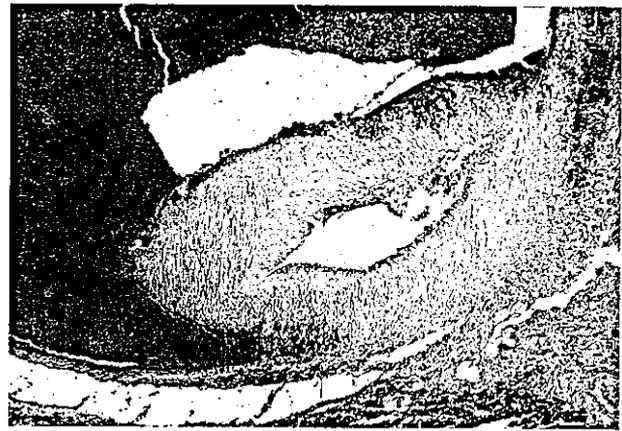


図2. 図1の解離動脈の拡大像。動脈の中膜は外側部で解離が進行している。内膜面には動脈硬化症や血管炎の所見はみられない。



図3. 図1のelastica van Gieson染色である。中膜の外側から解離が進行していることが分かる。内膜や外膜に著変はみられない。



図4. 中膜の拡大像。中膜平滑筋細胞には顕著な空胞変性がみられ、平滑筋細胞の融解像も観察される。

ショックを呈した成人の臓器動脈や低酸素血症のある新生児の冠状動脈で認められる稀な非炎症性動脈疾患であり、1976年にSlavinとGonzalez-Vitaleによって初めて報告された。

定義上、内臓の動脈、まれに冠状動脈の特有の非炎症性病変とされ、動脈壁の局所の融解性病変（空胞形成、粘液様変性）を特徴とし、動脈壁の出血や解離と血栓をみる。動脈の病変は動脈の平滑筋細胞の細胞質内空胞変性からはじまり、これらの空胞が癒合し、細胞質膜を破壊して、中膜の融解をきたす。動脈壁内への出血や外膜周囲へのフィブリン沈着も認められる。病変が貫壁性になると、動脈壁にgapが形成され、解離をきたしたり、動脈壁の破壊による大出血をきたしたりする。線維筋性異形成との異同が議論されているが、まだ症例が少なく、病因に関しても不明である。

この動脈病変の病因は不明である。二つの対立する考え方がある。(a)ショックや重度の低酸素血症に対する不適当な血管攣縮反応とするもの。(b)動脈性線維筋性異形成の変異型とするもの。



図1: 左; 50才女性, 左頸動脈造影で認められた連珠様狭窄像(string-of-beads sign)。右; 28歳女性, 右腎動脈遠位部に指摘された限局性狭窄。

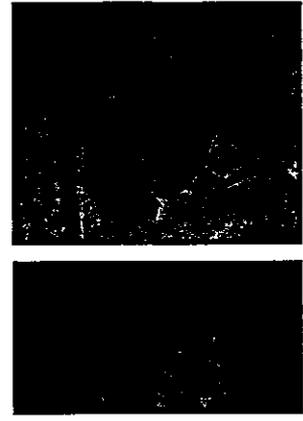
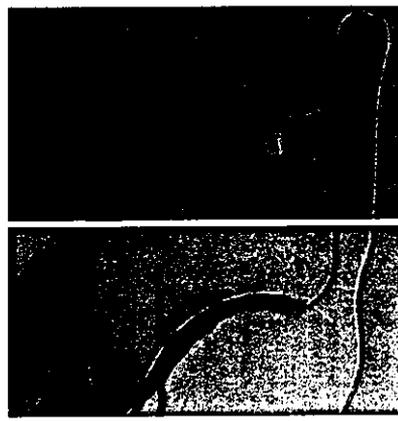


図2: 左; 28才女性, 高血圧。右腎動脈遠位部の限局性狭窄、perimedial fibroplasiaが疑われた症例。右; 56才男性粥状硬化によるLeriche症候群。右腎動脈は完全閉塞、左も近位部に狭窄を認める。下段はそれぞれステント留置術後。

1. 疾患概念および定義

Fibromuscular dysplasia (FMD: 線維筋性異形成) は中血管～大血管に狭窄性病変を生じる原因不明の疾患で女性に好発する(男女比1:3)。若年～中年層(15-50才)に多く、血管造影にて連珠様狭窄像(string-of-beads sign)を認めるのが特徴である。組織学的には、fibroplasiaまたはhyperplasiaが内膜・中膜・外膜のいずれにも認められるが、中膜主体のものが最も多い(medial fibroplasia: 85%)。60～75%は腎動脈、25～30%は頸動脈・椎骨動脈に発生し、まれに腸間膜動脈・腹腔動脈・腸骨動脈・冠動脈などにも発生する。病因として、遺伝的素因・性ホルモンの影響、血管の伸展(下垂腎を合併しやすい)が何らかの役割を果たしているとの説がある。また、喫煙、vasa vasorumの循環不全、 α -アンチトリプシン欠損やアンジオテンシン変換酵素多型Iアレルとの関連も指摘されている。本症は腎血管性高血圧の約10%を占めるとされる。米国では血管造影の0.6%、剖検症例の1.1%に認めるという報告がある。

2. 主要徴候

症状は罹患血管や狭窄の程度により異なり、無症候性のものから、多臓器をおかし壊死性血管炎と鑑別を要するものまで多彩である。頻度では、腎血管性高血圧、脳血管イベントが多く、下肢・腸管の虚血症状を呈する場合もある。また、虚血性心疾患の原因になったという報告もある。

(i) 腎動脈狭窄: 半年あるいは1年前に正常だった血圧が急に上昇した場合はまず腎血管性高血圧を疑う。高血圧の程度はしばしば重く、悪性高血圧を呈することもまれではない。眼底所見で出血・白斑・乳頭浮腫など認めることもある。腹部の血管雑音は腎血管性高血圧の40-50%に聴取され重要な診断の手がかりである。連続性または収縮期のみの高調な弱い雑音であることが多い。臍の上方部、患側寄り数cmに最強点を持ち、限局性である。鑑別すべき原因として粥状硬化・大動脈炎症候群がある。

(ii) 頸動脈・椎骨動脈狭窄: 頭痛・耳鳴・めまい・失神・一過性黒内障・ホルネル症候群・脳神経麻痺などの原因となり、一過性脳虚血発作の様式をとることが多い。約3分の1の症例には腎動脈病変を合併し、約30%に頭蓋内動脈瘤を合併するとされる。発生頻度は、頸動脈約90%、椎骨動脈約10%である。無症状で頸部血管雑音の精査中に発見されることも少なくない。

3. 主要検査所見

診断は、血管造影により本症に特徴的な所見を得ることによりなされる。スクリーニングや経過観察には、より非侵襲的なGd造影MRアンジオ・MDCT・duplexエコーなども有用とされる。最も多いとされるmedial fibroplasiaは1個の限局性の狭窄としてもみられるが、多数の狭窄とその間の動脈瘤様の突出としてみられることの方が多く、これが連珠様狭窄を呈する(図1左)。壁は菲薄化して真性の壁内動脈瘤を形成し、狭窄部はウェーブとして内腔に突出する。病理組織学的にperipheral formとdiffuse formの2型があることが知られている。peripheral formでは、内膜の外層に限局した線維性組織がみられる。diffuse formでは、内膜平滑筋の高度の組織崩壊と過剰な線維組織が内膜に出現して内膜肥厚をきたすのが特徴である。やがて部分的に内膜が欠損して動脈瘤性の拡張を示すようになる。ビーズの様にみえる部分の血管径は正常の動脈径よりも太くなる。perimedial fibroplasiaやintimal fibroplasiaでは限局性の狭窄、多発性縮窄(図1右)などの形態をとり、連珠様狭窄像を呈することは少ない。腎動脈では腎動脈本管の末梢側1/3にもっともよくみられる(図2左上段)。粥状硬化による腎動脈狭窄は中枢側1/3に好発し(図2右上段)、大動脈を含めた他の血管の粥状硬化巣を認めることから鑑別は容易である。FMDの予後は比較的良好であるが、腎血管性高血圧、脳虚血発作など症状がある場合は治療の対象となる。最近では、ステント留置を含めた経皮的血管形成術が普及し好成績を挙げている(図2下段)。

参考文献:

Slovut PD and Olin JW. Current concepts: fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 2004; 350: 1862-71.

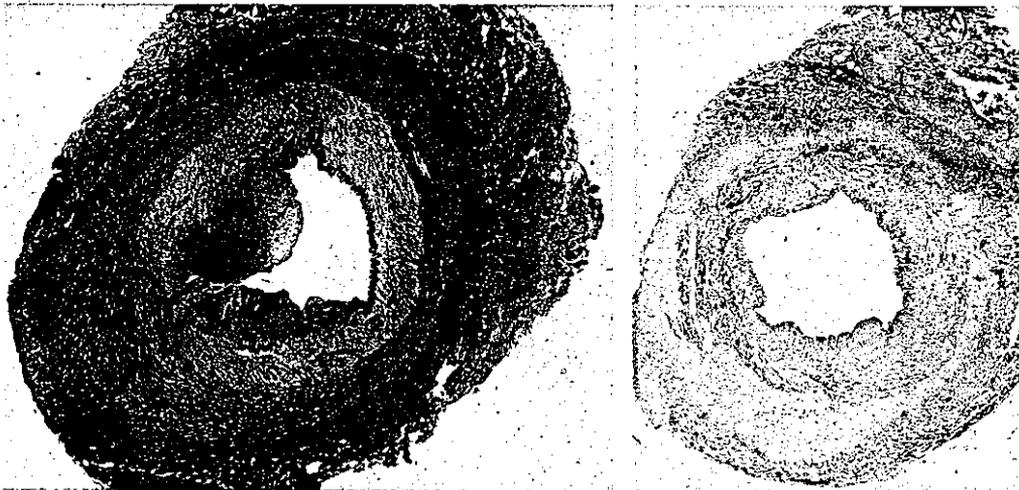


図3.
図1の Masson trichrome 染色。本来の内膜、中膜はやや赤く染色されているが、その外周をなす部分が線維性に青く染色されている。外膜は著しい線維性肥厚がみられる。

図1.10歳代の女性で、腎血管性高血圧の診断を受け、外科的に腎動脈を再建したときに採取した標本であり、Elastica van Gieson染色である。内弾性板の破綻部位に一致して内膜の肥厚がみられ、ほぼ60%の狭窄を示している。中膜の外膜より赤く染まった部位がみられ、大部分が線維性であるが、筋性でもある。



図2. 図1の壁の一部を拡大したHE像。細胞線維性に肥厚した内膜下に平滑筋細胞と弾力線維を伴う中膜組織があり、その下に疎な細胞成分をもち線維筋性の層が観察される。この部分が中膜型のFMDとされる病変部に相当する。

図4. 図2のMasson trichrome染色。図2にもみられるように線維筋性の異形性部位には軽度ながら空胞変性が観察される。

形態学的に、中膜の過形成（約95%）、内膜の線維性過形成（約2%）、外膜の線維性過形成（約2%）の3つのタイプが認められる。線維筋性異形成は、たいていは若い女性の腎動脈におこり、頻度順に内頸動脈、内臓の動脈、非常にまれに冠動脈をおかす。ときにFMDとペリー動脈瘤の関連が報告されている。腎動脈に最も多いが、頸、頭部をはじめ肝、脾、腸管それに下肢動脈にもみられる。家族内発生も知られている。どの動脈の場合でも女性に多い。新生児にもみられるが大半は25～50歳の範囲にみられる。動脈の3層構造のいずれの層にも発生しうる。肉眼所見として、通常は分節的で不規則な連珠状あるいはコルクスクリー状の形態を示す。

組織学的には内膜に増殖した細胞線維性組織が内腔を閉塞し、内弾性板を断裂させる。血管壁は不規則で、交互に凹凸のある波状の変形をみとめる。この変形は、罹患血管の縦断面で最もよく、あるいは縦断面でのみ確認される。著明な内膜や外膜の線維性過形成を認めることは、一般的ではない。

内膜型は通常若年者に多いが、しばしば中膜型もみられる。中膜型は線維増殖により中膜が破壊され、平滑筋細胞がある部分で固まったり、不規則に配列し、時に長軸に並んだりする。中膜の破壊された部分に瘤形成も起こりうるし、解離も伴いうる。中膜周囲型は高度の線維増殖が中膜の外1/2に起こり外膜の方向に広がる。

本症の最初の報告は、小児の高血圧症例であり、腎血管性高血圧の原因として重要である。中等度や細小動脈まれに静脈の発達過程での血管奇形であり、血管壁は通常中膜の、まれに（5%未満）内膜や外膜の線維筋成分の異形成、低形成、過形成で置き換わっており、狭窄、動脈瘤の形成、中膜の解離をおこす。

参考文献
Lüscher TF, et al. Mayo Clin Proc 1987;62:931.

モヤモヤ病

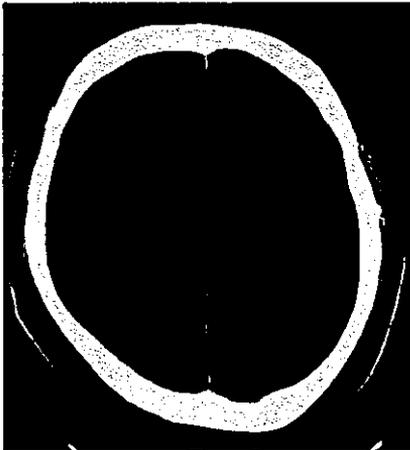


図1-a

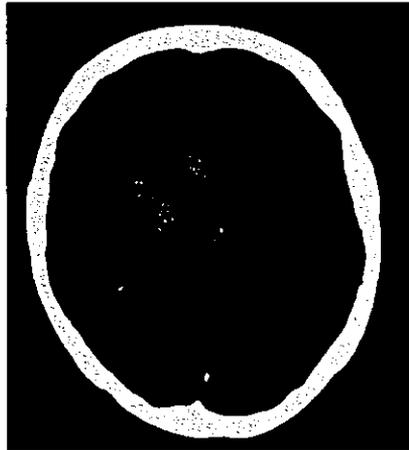


図1-b

図1: 単純CT—
a. 虚血発症例で脳梗塞巣、
脳萎縮の所見を認める
b. 出血発症例

図2: MRI—内頸動脈終末部の
flow-voidの消失を認める

図3: MRA—内頸動脈終末部の
狭窄ともやもや血管を認める



図2

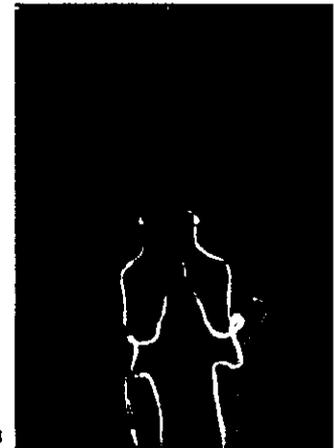


図3

1. 疾患概念および定義

両側の頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈が狭窄・閉塞し、二次的に異常な側副血行路を生じる原因不明の疾患である。このため脳血管撮影を行うと、この側副血行路の放射線学的表現からモヤモヤ病と鈴木二郎らによって命名された。モヤモヤ病は、別名ウイルス動脈輪閉塞症とも呼ばれる。なお本症は、放射線障害、ダウン症や自己免疫疾患などの特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外される。小児例の場合には、その後に両側性に移行する例の存在から、一側性でも確実例にしている。もやもや病の年間発生率は0.35人/10万人と報告されており、他国に比べて本邦で多い。男女比は1:1.7~1.8と女性に多く、約10%に家族内発症が認められている。発症年齢は、5~10歳以下の小児発症と40歳前後の成人発症の二峰性の発症分布をとることが知られている。

2. 主要徴候

神経脱落症状（運動麻痺・感覚障害・言語障害など）、頭痛・痙攣発作などのさまざまな症状を呈す。

モヤモヤ病の発症様式は、虚血発症と出血発症に大別される(図a・b)。小児発症のほとんどが虚血発症(約80%)であり、出血発症(5%以下)はまれとされている。虚血発症の典型的な症状は、泣いたり・熱いものを食べるとき・運動や笛の演奏などの過呼吸によって、動脈血二酸化炭素分圧が低下し脳血管が収縮することで脳血流が低下をきたし一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)をみる。脳梗塞完成に至った場合は症状が回復せず持続し、一部は永続的後遺症となる。小児では低年齢ほど脳の発達を支える高い脳血流が必要とされ、血流供給量の不足により重症化しやすい。成人発症の半数から2/3は出血発症であり脳内出血、脳室内出血やくも膜下出血などがみられる。残りは虚血発症の形で発症する。出血発症は、出血の部位や程度によりさまざまな神経脱落症状を呈してくるが、再出血もまれではなく、出血を繰り返し高度の神経脱落症状をきたし、ときに致命的となりうる。



図4



図5

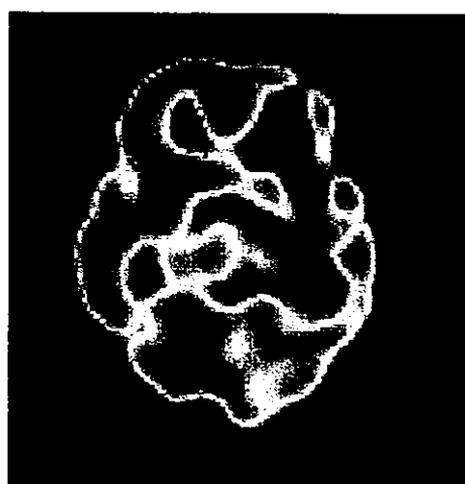


図6

図4:

図5: SPECT—左前頭葉を中心にCBFの低下を認める

図6: SPECT(アセタゾラミド負荷試験)—左前頭葉を中心に脳循環予備能の低下を認める

3. 主要検査所見

モヤモヤ病に特異的な一般検査はないが、髄液検査ではモヤモヤ病患者の basic fibroblast growth factor (bFGF) の濃度が高いことが指摘されている。診断・治療には画像検査が有用である。

CT: 虚血発症してすでに脳梗塞を起こしているときは、単純CTにて脳梗塞巣、脳萎縮の所見を認める(図1-a)。増強CTでは、側副血行路に一致して脳実質内、硬膜や軟膜に増強像を認める。

MRI & MRA: モヤモヤ病を疑うには、最適のスクリーニング検査である。MRIでは、単純CTと同様であるが、他に多くの場合は閉塞血管部位に一致して流体無信号(flow-void)が細いか、みられない(図2)。また、基底核部のもやもや血管に一致してflow-voidがみられる。増強MRIでは、軟膜側副血行路に一致して脳溝に沿った鷹のような線状高信号をみる(ivy sign)。MRAは、内頸動脈狭窄または閉塞の検出は可能であろうが、もやもや血管の描出は磁場強度に応じて限界が生じる(図3)。

脳血管撮影: 両側の内頸動脈終末部、前および中大脳動脈が狭窄ないし閉塞およびもやもや血管の発達を認められる(図4)。脳血管撮影所見より病期が6期に分けられている。小児発症例では、ほとんどの症例で病期の進行がみられるが、成人発症例では一般に病期の経時的変化は少ないといわれている。

また、脳動脈瘤の合併も知られている(小児発症例ではまれ、成人発症例では約14%)。これは、側副血行路として血行力学的に負荷のかかる椎骨脳底動脈系に多い。

脳血流検査: 脳血流は、positron emission tomography (PET)、single photon emission computed tomography (SPECT) や xenon-CT など で評価できるが、PETはどこの施設でも可能な検査ではない。脳循環の測定は、モヤモヤ病の治療にあたり重要な情報を与えてくれる。一般にもやもや病の脳循環は低下しており、脳血流量(cerebral blood flow: CBF)の低下と脳酸素摂取率(oxygen extraction fraction: OEF)および脳血液量(cerebral blood volume: CBV)の増加が示される頻度が高い(図5)。アセタゾラミド負荷試験から脳血管反応性低下を認め脳循環予備能低下がとらえられる(図6)。

脳波検査: 過呼吸による著明な徐波化(build up)と過呼吸終了後の20~50秒後に再度著明な徐波化をみる。この現象を再徐波化(re-build up)といい特徴的である。しかし、虚血発症例では注意してやらないと、それだけで虚血発作をきたしてくる可能性がある。

主要文献

Jiro Suzuki, et al. Arch Neurol 1969;20:288
大田富雄 ほか、脳神経外科。改訂8版。金芳堂; 2000.
p.1014

モヤモヤ病

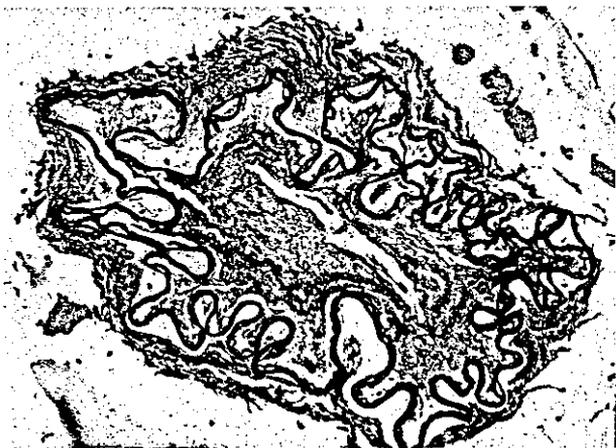


図1. 内頸動脈終末部。内弾性板の著明な屈曲蛇行と、弾性線維の層状構造を伴う偏心性肥厚内膜。41歳女性、EVG染色。



図2. 中大脳動脈。図1に類似の偏心性内膜肥厚。36歳男性、EVG染色。

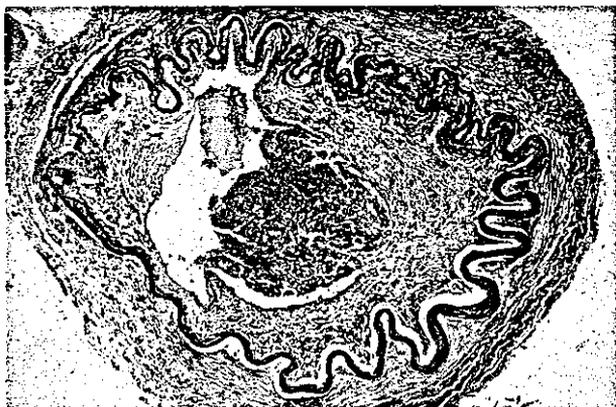


図3. 偏心性に肥厚した前大脳動脈内膜にみられた壁在血栓。32歳男性、PTAH染色。

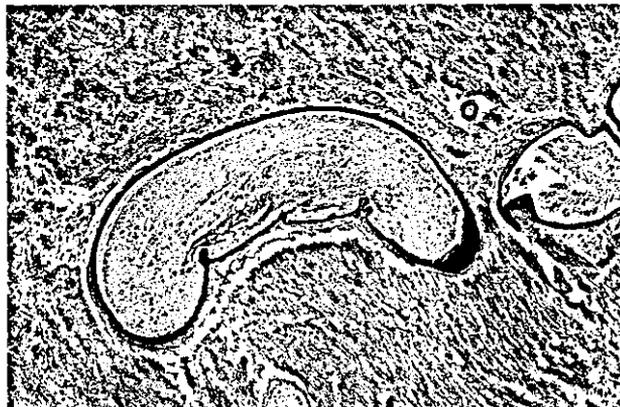


図4. 基底核にみられた、菲薄化した壁を有する拡張血管。36歳男性、EVG染色。

本疾患の病理学的検討の多くは、数年から数十年にわたる長い経過の後、主に頭蓋内出血で死亡した成人例についてなされたものであり、進行性の虚血性徴候を主体とする小児では予後良好であるため剖検例が少ない。従って以下に述べる所見は終末病変と考えられるもので、初期病変の検討が十分できないことは、動物モデルがないこととあわせて発生機序の解明に大きな障害となっている。

ウイルス動脈輪

本疾患の主病変部位と考えられているウイルス動脈輪では、内頸動脈終末部からその前半部を中心に、内膜の細胞線維性肥厚による内腔の高度狭窄と内弾性板の著明な屈曲蛇行がみられる(図1)。内膜の肥厚は偏心性で、薄い弾性線維の層が不規則な年輪様に増生している。このような変化は内頸動脈の頭蓋外領域から基底核穿通枝にまで観察され、椎骨脳底動脈系にも及ぶことがある。内膜の紡錘形細胞は平滑筋マーカーに陽性で、筋線維芽細胞と考えられる(図2)。病変の発生機序として、先天性形成不

全、動脈分岐部丘の異常増殖、血管炎、頭頸部血管の炎症によるスパズム、動脈硬化等の説が唱えられてきたが、未だ解明されていない。多くの症例でフィブリン、血小板からなる壁在血栓が狭窄部の肥厚内膜に付着していることから血栓の関与が示唆されている(図3)。また von Recklinghausen 病でも血管造影上本症に類似した狭窄が内頸動脈終末部を中心に観察されるが、その組織像は内弾性板の断裂、軽度から中等度のマクロファージ、リンパ球の内膜浸潤を特徴とし、本症とは区別される。

基底核部

基底核部では、内腔が拡張し、菲薄化した壁を有する血管が多数観察され(図4)、小児例でも認められる。死因となる脳出血は基底核、視床、脳幹上部の穿通枝領域に集中し、脳室穿破からクモ膜下出血に至ることが多い。出血の原因と考えられる破綻血管は直径50から530 μm 、平均250 μm で、内膜に中等度以上の線維化を伴っている。高血圧性脳出血の破綻血管が50-200 μm であるのに比して大きい傾向にあり、さらにフィブリノイド壊死はみられず、

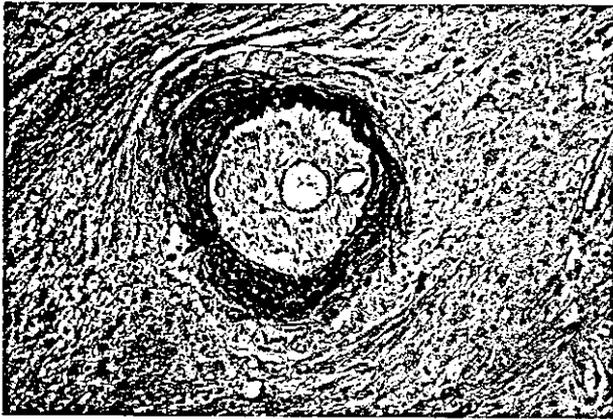


図5. 基底核にみられた、同心性内膜肥厚による狭窄血管。43歳男性、EVG染色。

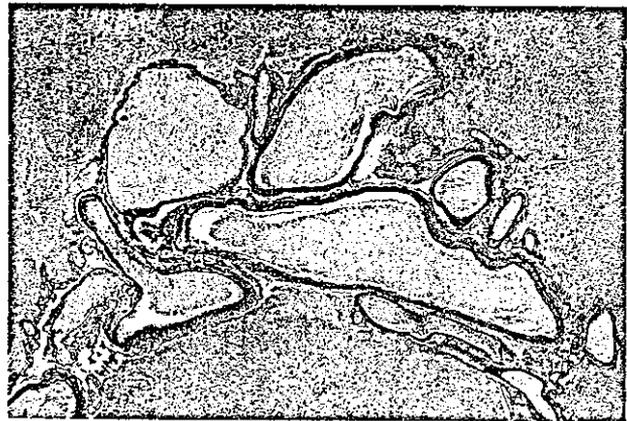


図6. 大脳穹窿部のクモ膜下腔の薄い壁を有する拡張血管の集簇。17歳男性、EVG染色。

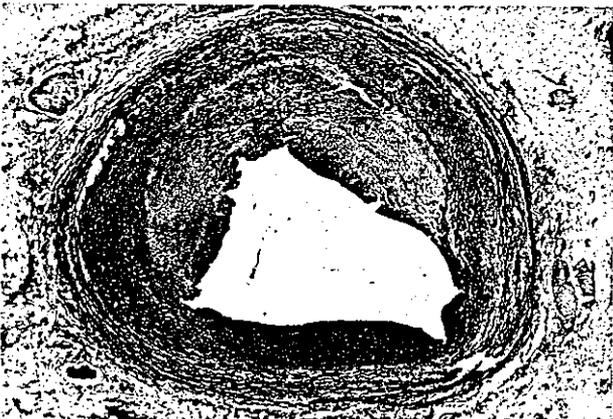


図7. 冠状動脈の偏心性内膜肥厚。45歳男性、EVG染色。

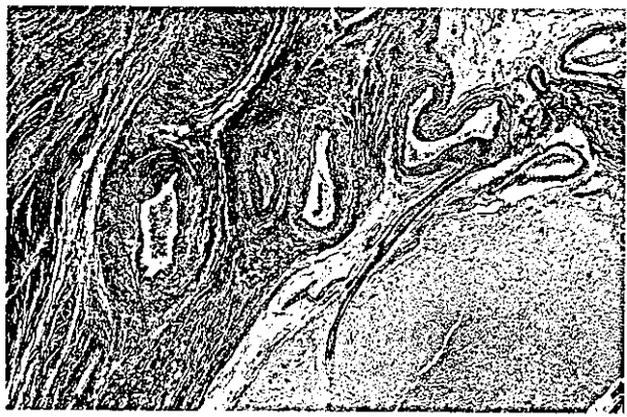


図8. Encephalo-myosynangiosis局所で観察された、クモ膜下腔血管と連続性が追える外頸動脈の枝。67歳男性、EVG染色。

微小動脈瘤は稀である点が異なる。これらから、脳出血の機序としてウイルス動脈輪の狭窄に伴って基底核穿通枝が側副血行路として拡張し (basal moyamoya)、さらに血行ストレスの増加により破綻に至ることが想定されるが、少数例ではウイルス動脈輪後半部 (後大脳動脈、上小脳動脈、後脈絡膜動脈、後交通動脈) に、おそらく血行動態の変化によって生じたと思われる囊状動脈瘤が観察され、その破綻からクモ膜下出血に至る例もある。

拡張性変化の他に、基底核部では内膜の線維性肥厚、中膜の fibroelastosis により内腔が狭窄した小動脈も多く例でみられるが、主幹動脈の偏心性狭窄と異なり、内膜の肥厚は同心円状で、主幹動脈とは異なる狭窄性機序の関与が示唆される (図5)。

大脳穹窿部

血管造影上のモヤモヤ血管は基底核部の他に、前頭極部、後頭部等の大脳穹窿部にも外頸動脈系の中硬膜動脈等から中大脳動脈等をはじめとする内頸動脈系への側副血行路として観察されるが (vault moyamoya)、これらの拡張血管は新生したものでは

なく、既存のクモ膜下血管が拡張したものであることが、単位脳表あたりの血管数と動静脈比の検討から間接的に証明されている (図6)。

頭蓋外病変

脳底部主幹動脈と類似の狭窄性病変は中硬膜動脈、浅側頭動脈など外頸動脈系の枝にもみられ、さらに冠状動脈、腎動脈、肺動脈等にも観察され、本疾患が頭蓋内に限局しない全身性疾患である可能性を示唆している (図7)。

外科的吻合手術例

外科的に間接的血管吻合 (encephalo-myosynangiosis) が行われた症例では、術後1ヶ月で血管造影上吻合の形成が観察され、10年後の剖検にて筋弁内から伸びる中等大の動脈がクモ膜下腔の少数の小動脈との間に、直接吻合を形成するのが認められている (図8)。

Ⅲ 続発性血管炎症候群



図1 上大静脈症候群



図2 Valsalva洞動脈瘤による
大動脈弁閉鎖不全



図3 前脛骨動脈瘤



図4 鎖骨下動脈狭窄

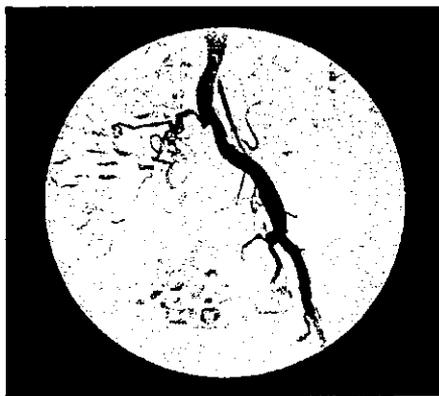


図5 右総腸骨動脈閉塞

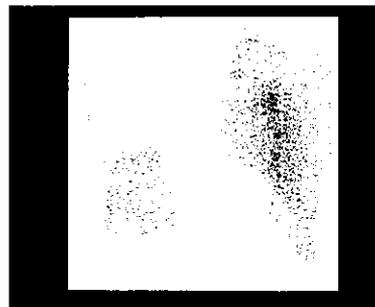


図6 肺梗塞

1. 疾患概念および定義

ベーチェット病は、口腔内アフタ性潰瘍・皮膚症状・ブドウ膜炎・外陰部潰瘍を主症状とし、炎症発作を繰り返す難治性疾患である。そのうち、神経型・血管型・腸管型のいわゆる特殊3病型は、生命予後にかかわる重大な臨床症状である。血管型ベーチェット病は、中型・大型の血管が侵される。ベーチェット病患者の約10%¹⁾にみられ、男性に多い。血管病変の部位としては、動脈、静脈のどちらも起こりえるのが特徴である。

2. 主要徴候

臨床症状は、炎症に基づくものと、血管の狭窄、閉塞による虚血に基づく症状に大きく2つに分けられる。炎症に基づく症状としては発熱・全身倦怠感・体重減少などがある。虚血の症状は、血管病変の部位により、様々な臨床症状を呈する。鎖骨下動脈閉塞に基づくめまい、失神などのsubclavian steal syndromeや、上大静脈の閉塞による上大静脈症候群(上肢、顔面などの上半身のむくみ)・深部静脈血栓症による下肢の浮腫・疼痛・肺梗塞などの症状がみられる。動脈瘤形成に伴う解離性大動脈瘤、動脈弁輪拡大に続発する大動脈弁閉鎖不全症、心不全などがあげられる。

3. 主要検査所見

ベーチェット病の検査所見として比較的特異度の高いものは、針反応であり、ベーチェット病の皮膚の被刺激性の亢進を反映している。これは注射針に一致して無菌性膿胞を認めるもので、ベーチェット病患者の約半数で陽性となる。HLA-B51陽性も参考となる検査所見で、眼症状のある完全型の男性例で陽性率が高い。疾患の活動期にはCRP陽性・血沈促進・白血球増多・血清IgD高値などの所見が認められることが多い²⁾。

文献

- 1 松田 隆秀 ほか。ベーチェット病ガイドブック。PART 6：血管型ベーチェット病。第1版、日本医学館。2002。p42。
- 2 Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Eng J Med 1999;341:1284-1291



図1. 本例は臨床的には典型的なベーチェット病と診断され、胸部大動脈瘤形成があり、人工血管により置換された症例である。大動脈の内膜には新鮮血栓から器質化血栓形成に至るまでの血栓により肥厚している。内膜から中膜にかけて炎症細胞浸潤が認められる。

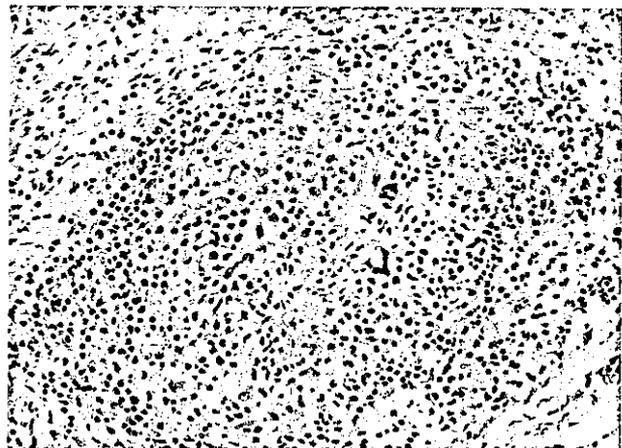


図2. 細胞浸潤の部位を強拡大で観察すると、リンパ球や形質細胞浸潤の中に多核巨細胞がみられる。



図3. 同じ症例の他の部位には、大動脈の全層性の細胞浸潤と壊死組織の混在がみられる。浸潤細胞は単核球に混じって、好中球浸潤もみられる。

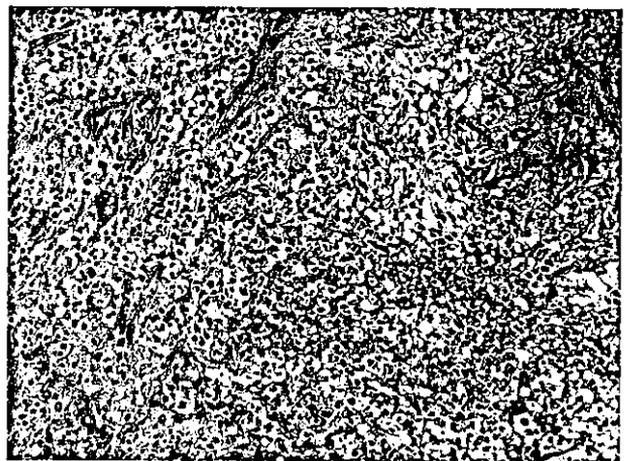


図4. 外膜の一部に好中球浸潤の著しいところもみられ、壊死も伴っている。おそらく小血管の壊死性血管炎の像と思われる。

定義：本来は1937年に、反復する口腔潰瘍と陰部潰瘍・再発性の虹彩毛様体炎の3主徴を呈する疾患として報告されたが、現在では一般的に身体の中の臓器をも単一にあるいは多発性におかし、その多彩な症状の病理学的根拠が血管障害にある全身性疾患として認められている。血管炎としての頻度は3.4～8.7%とされ、その病変は静脈閉塞、動脈閉塞、動脈瘤がある。血管病変として血栓性静脈炎が比較的高頻度に発生するが全身のあらゆる動静脈に発生する。その中でも特に細い静脈に炎症性変化を有する。その中で、系統的血管障害を主体とする病型を特に血管ベーチェット症候群と呼んでいる。

肉眼所見：ベーチェット病の血管病変は、すべての大きさの動脈静脈（大動脈から細小動脈、細小静脈、毛細血管）をおかす。特に、病変は大動脈と主要分枝、上腕動脈、尺骨動脈、冠状動脈、肺動脈などに分布し、内膜の肥厚、内腔の狭窄や動脈瘤の形成がみられる。動脈がやられると動脈瘤、血栓症、全身性および肺動脈など大小の血管の血管炎をおこす。静脈がやられると、肺血栓塞栓症や肺高血圧だけでなく、反復性の血栓症、血栓性静脈炎、静脈閉塞性疾患などをおこす。

光顕所見：組織学的には、中膜の弾性線維の断裂・消失・栄養血管の増生とその周囲のリンパ球浸潤や好中球を伴う線維化を認め、内膜の肥厚もみられる。小血管の病変は、壊死性の血管炎である。肺がおかされると典型的には、血管瘤の形成をとまなう血栓性血管炎をみとめる。大きな血管がやられると通常は血栓症や動脈瘤をみとめ、しばしばリンパ球形質細胞性の全身性および肺の血管炎の像を呈する。

参考文献

- 1) Lakhanal S, et al. Hum Pathol 1985;16:790.
- 2) Lakhanal S, O'Duffy JD, Lie JT. In: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD, eds Beçhet's disease. Mount Kisco, NY, Futura; 1988:101.
- 3) Lie JT. J Rheumatol 1992;19:341.

全身性エリテマトーデス



図1 皮膚血管炎による手指紅斑



図3 間質性肺炎の胸部単純X線



図2 CNSループス。側頭葉から後頭葉にかけての病変。 a T1強調画像, b T2強調画像, c FLAIR画像, d 拡散強調画像, e ADC map

1. 疾患概念および定義

全身性エリテマトーデスは全身性、進行性の慢性炎症性自己免疫性疾患である。発熱、全身倦怠感のような全身症状とともに、皮膚症状、関節症状、腎症状、神経症状など多彩な症状を呈する。男女比は1:10であり、男女ともに20歳代に発症のピークがある。検査所見は、白血球、リンパ球減少、溶血性貧血、血小板減少、蛋白尿、抗核抗体陽性、梅毒反応生物学的偽陽性、抗リン脂質抗体陽性などがある。抗核抗体の中でも抗dsDNA抗体、抗Sm抗体等はSLEの標識抗体とされる。

2. 主要徴候

発熱、体重減少、易疲労性などの全身症状が先行する事が多い。38℃以上の発熱が50~80%に認められ、約50%の症例に顕性の腎炎がみられる。腎組織所見はWHO分類でI~VI型に分類されるが、病型が移行する事もある。約30%が腎不全に移行する。腎組織病変は多彩で糸球体腎炎が主体であるが、血管炎や抗リン脂質抗体による血栓病変なども見られる(約30%)。皮膚病変はSLEの約85%に認められるが、そのうち皮膚血管炎は20-30%と報告されている。頬部に出現する蝶形紅斑(50-70%)や、ディスクロイド疹、口腔・鼻咽頭潰瘍が特徴的であるが、皮膚潰瘍、網状皮斑、手指紅斑等も認められる(図1)。

中枢神経症状(14-75%)は精神症状、脳血管障害、痙攣等が多い。関節痛、関節炎は初発時に約半数に認められ、全経過では95%に出現する。骨破壊のない関節炎であるが、時にジャコウ型変形をきたすことがある。呼吸器症状としては胸膜炎(30-40%)、間質性肺炎(約10%)があるが、急激な貧血の進行とともに乾性咳、血痰、PaO₂の低下が見られた場合は肺出血の可能性がある。発症機序は不明であるが、肺胞毛細血管基底膜の障害による毛細血管炎像を呈す。心血管病変は少ないが、心膜炎は30-40%に認める。消化器症状は10-18%に認められ、死亡率が8-58%と言われている。時に腸間膜動脈に結節性多発動脈炎類似の血管障害を引き起こす。腹膜炎、膵炎の報告もあり、血管炎の関与が示唆されている。また、頻尿、排尿痛、残尿感を主訴とする間質性膀胱炎(ループス膀胱炎)合併例は高頻度に消化器病変を認める。

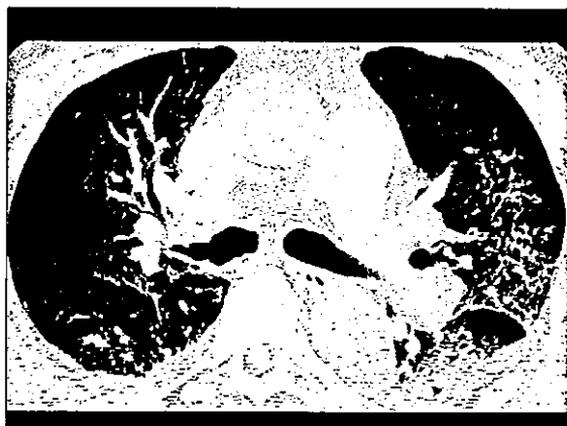


図4 間質性肺炎の胸部CT



図5 脾梗塞の腹部CT



図6 イレウス状態(腸管浮腫)と腹水を認める腹部CT像



3. 主要検査所見

全身症状と相関して赤沈亢進、白血球減少、リンパ球減少、溶血性貧血、血小板減少などの血液障害がみられる。赤沈は活動性と相関するが、CRP等の急性期反応物質の上昇は臓器病変がない限り認めないことが多い。免疫血清学的には抗核抗体が陽性であり、特に抗dsDNA抗体(陽性率70%)、抗Sm抗体(陽性率25%)はSLEに特異的である。補体のCH50、C3、C4の低下は活動性と一致する。抗リン脂質抗体では抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子の陽性率が高い。また、交差反応から、梅毒血清反応偽陽性が認められる。尿所見では尿潜血、尿蛋白とともに赤血球円柱、顆粒円柱、硝子円柱等多彩な所見をみせ、テレスコープ沈渣と呼ばれる。ループス腎炎では組織型により予後が異なるため、適切な治療選択をするためにも腎生検が必要である。更に多少の差はあるが間質性腎炎を伴うのが普通である。神経、精神症状を呈するCNSループスを併発した場合、髄液検査にて細胞数、蛋白の増加を見ることが多い。さらにIgG IndexやIL-6の上昇が診断の助けになる。画像上ではPETが病変抽出に最も鋭敏とされるが、MRI(図2)、SPECTの方が一般的である。しかし、MRIは撮影時期により病変が抽出できないことがあり、SPECTは特異性が低いという問題点もある。

CNSループスの約10%程度は血管炎由来とされているが、実際血管造影で証明されたり病理組織的に証明された例は極めて少ない。剖検結果からは小動脈炎による多発性の微小梗塞と報告されている。肺病変では胸水貯留像を認めることが多いが、間質性肺炎合併時は多くの場合X線上両側性の網状浸潤影を示す(図3)。SLEの肺胞出血は有名ではあるが、頻度は高くない。CTではびまん性スリガラス状陰影や浸潤影を認めるが(図4)、病変の軽い部分では小葉中心性分布を示す。気管支鏡による気管支肺胞洗浄(BAL)が有用である。ループス膀胱炎併発時は両側性の水腎症が超音波、CTでみられる。水腎症は特に膀胱三角部の浮腫を起こすことにより尿管開口部が狭窄を起こした結果とされる。経静脈性腎盂造影、膀胱内視鏡、膀胱生検により診断が確定される。同時期に腹水貯留の認められることもある。中小血管炎が腹腔内に生じた場合は急性で重篤な症状を呈す。臨床症状としては非特異的で、腹部全体の痛みや悪心、嘔吐を訴え、イレウス、潰瘍、消化管穿孔、臓器梗塞(図5)などを呈す。腹部CTや超音波検査にて腸管壁の浮腫性肥厚や腹水が観察される(図6)。

SLEの症状は全身にわたって現れるため鑑別疾患も多く、病理診断に頼らねばならないことも多い。重症化する症例もあり、予後を明るくするためには迅速な診断、治療が必要とされる。

全身性エリテマトーデス

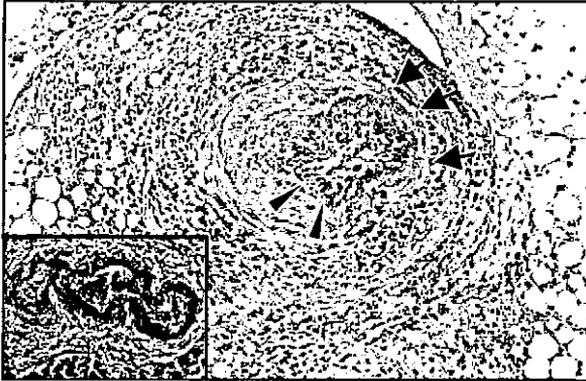


図1. SLEでの冠状動脈の壊死性血管炎。中膜のフィブリノイド壊死が特徴的であるが(矢印)、ここには動脈内膜肥厚も合併して認められる(矢頭)。Inset: 骨格筋の小動脈の典型的な壊死性血管炎。中膜全層におよぶフィブリノイド壊死。

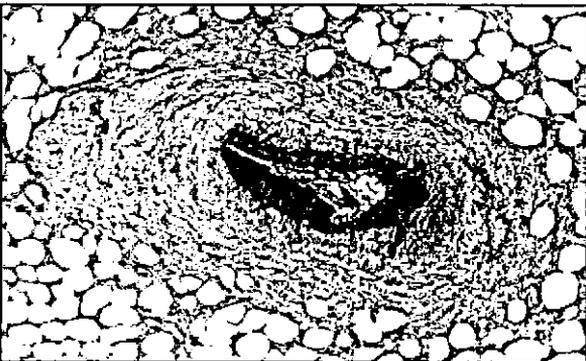


図2. SLEでの皮下組織小動脈内膜下への硝子様物質の沈着と動脈周囲の炎症性細胞浸潤。中膜のフィブリノイド壊死は顕著でない。

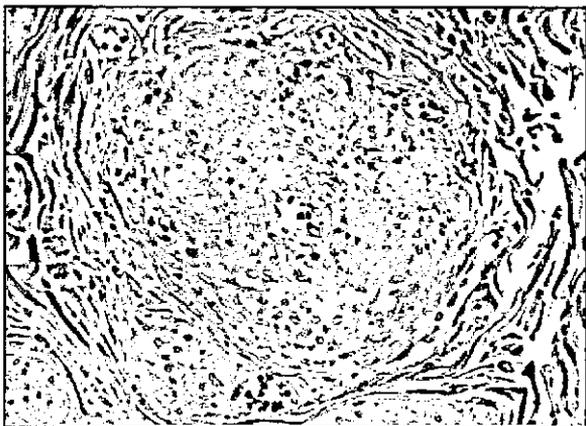


図3. SLEで認められた瀰漫性小動脈内膜肥厚と中膜の変性を来した動脈病変。

SLEでの血管病変は、大きくは、1) 動脈硬化性、2) 血栓性、3) 炎症性の3つのカテゴリーに分けられる。多くはこれらを混在している。動脈硬化性は、非定型的な粥状硬化であり、ステロイド治療の影響を反映している。血栓性は、抗リン脂質抗体症候群や血栓性血小板減少性紫斑病様症候群に伴うものである。炎症性は、主に血管炎であるが、あらゆるサイズの動脈が罹患し、皮膚では細小動脈や細小静脈が炎症の主座となる。毛細血管炎である糸球体腎炎や瀰漫性肺胞出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)などもこれに含まれる。また、補体や好中球、リンパ球、血管内皮細胞の活性化によって血管障害が起こるとされる「全身性血管症」といったカテゴリーもあり、これらは臨床的にはCNS ループスや

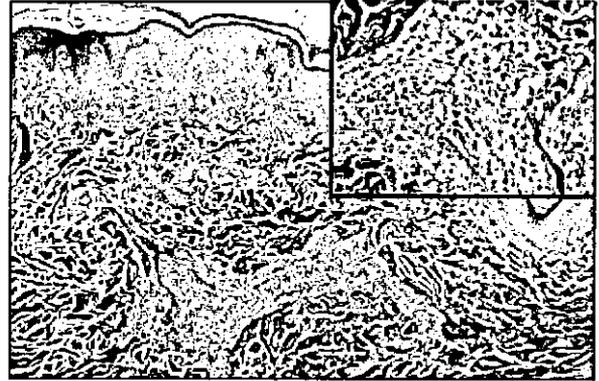


図4. SLEにおける白血球破砕性皮膚血管炎。皮膚浅層部の細動静脈周囲に多数の炎症細胞浸潤を認める。Inset: 浸潤細胞は主に多核白血球からなり、核碎片を伴う。

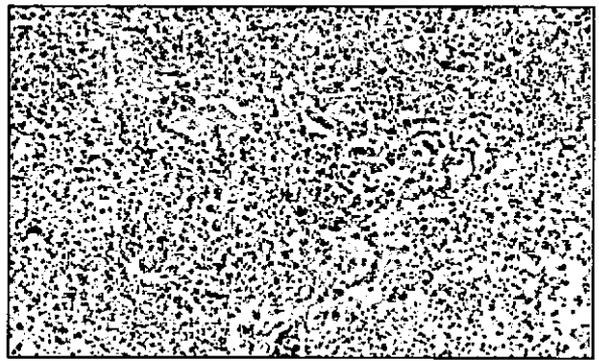


図5. SLEにおける瀰漫性肺胞出血。肺胞壁の膨化、断裂と白血球の壁着を認める。

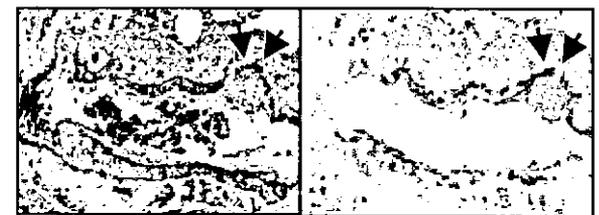


図6. SLEに合併した肺動脈炎。フィブリノイド壊死病巣(矢印)のみならず、中膜へのIgG沈着を認める。(Elastica-Masson 染色(左)ならびにIgG免疫染色(右))

虚血性病変、腹部症状などの原因とされている。血管炎の発症率は、Drekardら(1997)によるSLE 540症例のコホートスタディーの結果によると、36%に及ぶ。大部分は皮膚血管炎で、その発症率は160症例(30%)と高く、その残り29症例(6%)のうち19症例が多発性単神経炎、1例が手指の壊死、3例が下肢の大型動脈の血管炎、腸間膜動脈、冠状動脈の血管炎が1例ずつであった。540例中10例(5%)のみが内臓の血管炎を皮膚血管炎と共に発症したとされている。日本病理学会剖検輯報(1987-1996)によるSLE 907症例中に血管炎が合併していたとする症例の集計では、わずか2例(0.2%)に過ぎなかった。しかし、これらが血管炎の真の合併率を示すものではない。皮膚血管炎は臨床的に検出しやすく、逆に内臓の血管炎は画像解析による確定は困難で、一方、剖検例では治療後状態にあり、致死性血管炎を合併した症例でない限り、剖検で血管炎を見つけ出すことはまれであることを考慮する必要がある。

SLEの血管炎の組織病理学的所見は、概して、白血球破砕性血管炎、壊死性動脈炎、動脈内膜肥厚で、

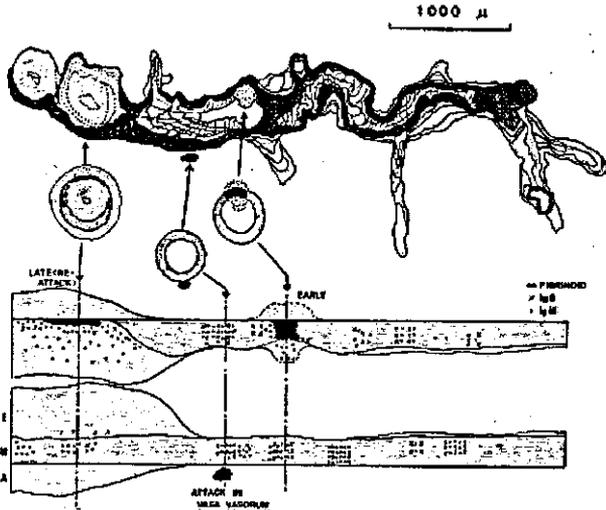


図7. 図6と同一症例。連続切片による血管病変の再構成像。IgG、IgM沈着との関連を示す。中膜あるいは外膜細小血管のフィブリノイド壊死病巣を起点とし、血管全周性の内膜肥厚に伸展する様子がうかがわれる。



図9. SLEの腎組織のIgG免疫蛍光所見。糸球体係蹄にIgGの沈着を認めると同時に、小葉間細動脈壁への沈着を認める。

シェーグレン症候群に合併する血管炎に類似する。関節リウマチや全身性硬化症とは、壊死性動脈炎、動脈内膜肥厚の点で類似しており、形態学的に区別がたい。発症機序は、血管壁への免疫複合体の沈着、CD40を介したリンパ球の結合や自己抗体、サイトカインによる血管内皮細胞の活性化と接着分子発現の促進による炎症細胞の接着などが報告されている。

SLEで全身性の血管炎を合併することはまれであるが、図1に示す症例は、抗リン脂質抗体症候群と全身性血管炎で死亡した52歳、女性の剖検症例である。血栓形成を認める一方で、これとは独立して全身性の壊死性血管炎を認めた症例である。

また、SLEでは、こういった壊死性血管炎とは別に、細小動脈の内皮下に血漿成分が沈着する病変(図2)や、小動脈の内膜肥厚が認められることもある(図3)。

SLE血管炎の大部分を占める皮膚血管炎では、その大部分が皮膚表在性血管の細小血管の白血球破砕性血管炎であり(図4)、紅斑、紫斑として認められる。深在性血管の細動脈や皮下脂肪組織の小動脈では壊死性血管炎を呈することが多く、臨床的に硬結を伴う紫斑や膨疹、リベド、潰瘍形成を呈する。

SLEで合併する肺疾患は、漿膜炎、肺臓炎、間質性肺炎、肺塞栓症、細気管支炎と多彩で、血管病変で比較的頻度の高いものは、瀰漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)で(図5)、頻度はSLE全体の約2%と低い、その死亡率は50%以上と高い。

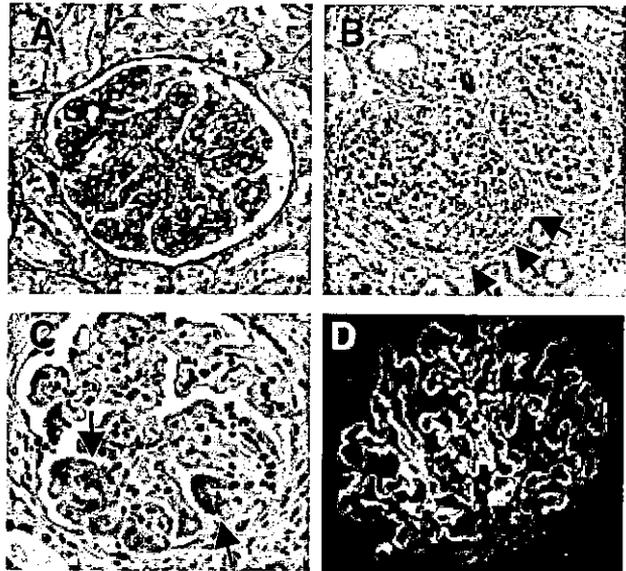


図8. ループス腎炎における糸球体病変。(A-C) WHO分類lupus nephritis IVで(A)はendocapillary proliferationが顕著で(PAS染色)、(B)では典型的なcrescent formationを認め(矢印)、(C)ではwire loop病変(矢印)とhyaline thrombiを認める。これらはいずれも全身の血管病変の病理発生の一部を質的に共有するものと考えられる。一方、(D)はWHO分類lupus nephritis Vに相当し、上皮下へのIgGの細顆粒状の沈着を認めるにとどまる。(IgG免疫蛍光抗体法)

このDAHは毛細血管炎で肺の毛細血管壁への免疫複合体の沈着によるものとされている。まれに、肺動脈に壊死性動脈炎を合併することもある。図6-7は、28歳女性で、SLEに肺高血圧症を合併し、死亡した症例である。血管病変は肺動脈が主で、細動脈のplexiform lesionと小一中動脈壁へのIgG、IgM、C1qの沈着を伴う壊死性血管炎ならびに動脈内膜肥厚であった。その他の血管病変は、脾動脈のonion skin lesion、膜性糸球体腎炎にとどまるものであった。

心、体循環系での合併症は、心外膜炎の頻度が高く、剖検症例の約60%に認められ、原因として免疫複合体の心外膜血管壁への沈着が挙げられている。冠状動脈病変の大部分は粥状硬化症で、そのリスクファクターとして高血圧、高脂血症、腎不全、ステロイド投与が挙げられる。心筋炎も剖検症例の50-70%に認められる。Libman-Sachs心内膜炎はSLEに特異的な病理所見とされ、主に僧帽弁の弁膜附着部に小結節性の疣贅として認められ、組織学的には弁組織の膠原線維のフィブリノイド変性である。この発症頻度の報告には、ばらつきが目立ち、18-74%とされる。大型の動脈炎との合併もまれながら報告があるが、その病理所見は、高動脈炎との重複である可能性も否定できない。

腎での血管病変には、二つのタイプがあり、その一つは毛細血管炎であるところの糸球体腎炎で、ループス腎炎のWHO分類IIIおよびIVに相当する(図8)。上述のDAHを合併することもあり、共通した病理発生が示唆されている。他のタイプは、頻度は低いが中型動脈への免疫複合体の沈着に伴う壊死性血管炎である(図9)。

CNSループスの多くは非炎症性の血管閉塞による二次的な臨床症状とされ、CNS血管炎が見出された例は10%以下にとどまる。その病理所見は小動脈の壊死性血管炎である。

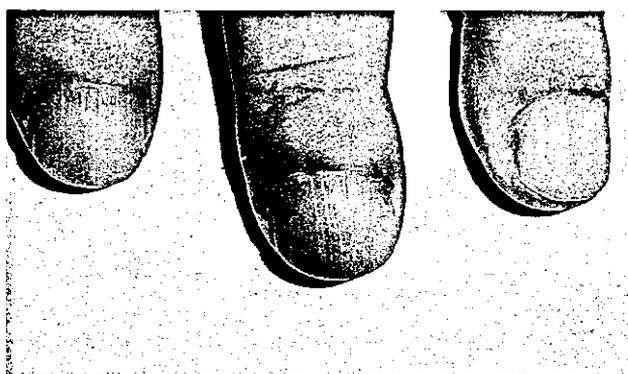
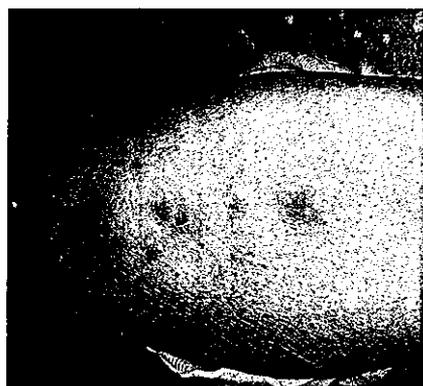


図1-1 皮膚のリウマトイド結節
 図1-2 肺のリウマトイド結節
 図2 網状皮斑
 図3 爪周囲血栓

1. 疾患概念および定義

関節リウマチの病変の中心は関節症状ではあるが、一部の症例では関節外症状を合併する。関節外症状の一部には血管炎に起因するものがあり、海外では血管炎を伴う関節リウマチ (rheumatoid arthritis with vasculitis) またはリウマトイド血管炎 (rheumatoid vasculitis: RV) と呼ぶ。診断には1989年アメリカリウマチ学会の関節リウマチ (RA) 分類基準を満たし、かつ血管炎の所見 (組織学的所見が望ましい) を要する。日本の悪性関節リウマチ (malignant RA: MRA) の概念と重なる部分も多いが、MRAには間質性肺炎など予後不良だが血管炎の関与が不明な状態が含まれている点が異なり、必ずしも同一の病態を示していない。日本では主にMRAとして研究されているのでRV単独の研究が少なく、以下の頻度はおもに海外のデータを参照にしている。

RVの発生頻度はRA全体の2~5%¹⁾といわれるが、剖検では関節リウマチの25~31%に血管炎を認める。関節リウマチの診断からRVの発症まで平均13.6年という報告もある。リスクファクターは、男性 (女性の2~4倍) ・リウマトイド因子高値・リウマトイド結節 (図1) ・骨びらんおよび発症後1年以上の経過である²⁾。

2. 主要徴候

いままでのRAの症状に加えて、発熱、体重減少、倦怠感などの全身症状と共に、新たに皮膚障害、神経障害、眼障害、心肺障害、腎障害、消化器障害が出現したときには、RVを疑う必要がある。皮膚病変は多くの症例で認められ (約90%)、触診できる紫斑、皮膚網状皮斑 (図2)、digital塞栓 (図3)、皮膚潰瘍 (図4) や壊疽性膿皮症などをきたし、リウマトイド結節が多発することもある。末梢神経障害 (約40%) は多くは感覚障害であるが、3分の1には運動神経障害を伴う。多発性単神経炎は特徴的な神経症状である。中枢神経障害の頻度は高くないが、痙攣・痴呆・片麻痺・失明・小脳性運動失調・嚥下障害などの報告がある。眼痛または壊死性上強膜炎・上強膜炎 (図5) ・潰瘍性角膜炎・視力障害などの眼症状もみられることがある。心血管系障害は、心膜炎・不整脈・心筋梗塞などで、RV患者の約3分の1に認められる (3)。肺病変では間質性肺炎 (図6)、胸膜炎がよくみられ、肺高血圧や肺胞出血の報告もある。RVにおいて血管炎による腎病変はまれであるが、多彩な尿沈査を伴う壊死性糸球体腎炎をおこし、大部分がANCA陽性の顕微鏡的多発血管炎類似の病態である。消化器病変も稀であるが、腹部の動脈瘤破裂、S状結腸や回腸の梗塞、偽性動脈瘤形成などがある。点状出血/紫斑と末梢神経障害が認められると組織学的に血管炎が証明される可能性が非常に増大するとの報告もある。RAに皮膚潰瘍や多発性単神経炎を伴う場合にはRVを伴う可能性が高いので、精査することが望ましい。