

図4 皮膚潰瘍



図6-1 間質性肺炎単純X線像



図5 上強膜炎



図6-2 間質性肺炎CT画像

3. 主要検査所見

全身症状と相関して血沈の亢進、CRP上昇、白血球増多、血小板増加、低アルブミン血症、慢性炎症に伴う貧血といった非特異的な炎症所見が認められる。さらに様々な自己抗体や低補体血症を伴う。自己抗体の中では、リウマトイド因子は血管炎のないRA患者に比べてRV患者ではしばしば高力価であり、IgG, IgA, IgMの各タイプとも高値でありうる。さらにリウマチ因子陰性のRA患者では血管炎を伴うことは稀である。抗核抗体は血管炎を伴う関節リウマチの患者で陽性になることが多く、約半数が疾患活動性の改善に伴い正常化する。ANCAはRVだけでなくRAの患者でも陽性になることがあり、RVにおける意義は不明である。抗内皮細胞抗体は、RVの75%に陽性で疾患の指標になるとの報告もあるが、RAでも15-20%陽性となる。血中のIgG免疫複合体はRVにおいて非常に感度が高く、ほぼ全員に陽性である。IgA免疫複合体はそれより感度が低い、特異度は高い。RAでは補体(C3, C4)は通常正常であるか急性炎症に伴って増加していることもある。一方、RVでは補体の低下が認められる。C3の低下やIgAクラスのリウマチ因子がRVを疑わせる所見であるとする報告もある。

尿所見で円柱を伴う多彩な所見を認めるときには一応血管炎を疑う。ただし、抗リウマチ剤による薬剤性の膜性腎症やアミロイド腎による尿の潜血や蛋白尿の方が多。胸部単純X線では両側性の間質陰影を認めることがあるが特異的なものではない。多発性の浸潤影がみられ、HRCTにて区域性にスリガラス影や気腔内充填像がみられる場合は、びまん性肺胞出血が疑われる。ただし、抗リウマチ薬による薬剤性の肺炎も鑑別にあがるので、気管支肺胞洗浄液などにより鑑別を要する。多発性単神経炎は血管炎の存在を示唆する所見であるが、神経伝導速度などで障害された神経を確認し、神経生検にて血管炎を確認することが望ましい。そのほか皮膚などが生検にて血管炎を確認しやすい臓器である。

- 1) Salvarani C, et al. J. Rheumatol. 1992; 19:242.
- 2) Voskuyl AE, et.al. Ann. Rheum. Dis. 1996; 55:190.
- 3) Scott DG, et al. Medicine 1981; 60:288.

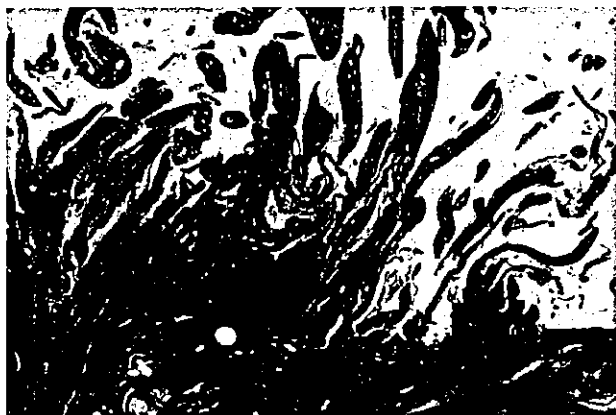


図1. RAの滑膜組織。絨毛状の滑膜増生が特徴的。



図3. 皮下組織内のフィブリノイド型の小動脈炎。

関節リウマチ (RA) に伴う血管炎という場合、一般には、我が国におけるいわゆる悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis; MRA) といわれる血管炎を伴った全身症状の強い関節リウマチと、単に関節炎に皮膚や四肢末梢の血管炎が合併した場合の2つのタイプが考えられる。ここではRAとしての疾患を特徴づける関節炎を説明し、さらに本疾患で見られる血管炎について述べる。

1. 関節病変

RAでは、炎症が滑膜や軟骨が骨膜に移行する bare area と呼ばれる部位から始まり、最終的に滑膜は高度の炎症によって絨毛状の変化を呈し(図1)、最終的には軟骨・骨の破壊による関節の変形に至る。本疾患の組織学的特徴は、1) 滑膜表層細胞の多層化、2) 滑膜における濾胞形成を伴うリンパ球の浸潤、3) 高度の血管新生、そして、4) パンヌス (pannus) といわれる炎症性肉芽組織や破骨細胞による軟骨・骨組織の吸収である。

2. RA に伴う血管炎病変

血管炎を伴うRAは、欧米では rheumatic vasculitis (RV) という呼称が用いられている。この概念には、1) 皮膚に微小血管炎を呈する場合と、2) 多臓器にわたる関節外症状を示す全身性の系統的動脈炎を示し生命予後の悪い場合 (Bevans型)、および3) 四肢末端、皮膚の末梢性動脈炎を示し多発性神経炎、皮膚潰瘍、指趾壊疽を示すものの生命予後は全体として良好な場合 (Bywater型) が包含されている。このなかで、後2者については、本邦では、悪性関節リウマチ (MRA) の呼称が一般化している。



図2. 皮下組織内の壊死性小静脈炎。壁の一部でのフィブリン析出とともに、好中球をまじえる炎症細胞浸潤が著明。



図4. 筋肉間質内のフィブリノイド型動脈炎 (PN型)。壁の一部へのフィブリンの滲入が明らか。Elastica-Goldner 染色。

1) 皮膚の血管炎

RA患者の1-5%の頻度で見られるが、報告者によって差がある。肉眼的には紫斑や紅斑として見出される。病理組織学的には、皮下組織内の小動脈、細動脈及び細静脈、小静脈の小血管レベルでの壊死性血管炎の像を示す。ここでは、leukocytoclastic vasculitis として壊死性静脈炎の像(図2)や、フィブリノイド型の凡動脈炎として皮膚の多発性結節性動脈炎 (polyarteritis nodosa; PN) と区別できない像 (図3)をとる。

2) 全身性動脈炎

京極らによれば、MRAにみられる血管炎の大部分は Kussmaul-Maier 型のPNとほとんど区別のできない壊死性動脈炎 (PN型) の型を示す。ここでは、PNと同様、中小の筋性動脈が標的となるが、PNよりは多少小型の動脈が侵される場合が多く、またPNと異なり、腎の動脈はそれほど障害されない。病理組織学的にはフィブリノイド壊死が顕著な血管炎 (図4) の像や、フィブリンの析出は少ないものの炎症細胞浸潤が著しく壁構造の破壊を伴う全層性の凡動脈炎 (図5) が観察される。また陳旧化した場合として、壁構造の破壊とそれに引き続く線維化を示す像 (図6) も見られる。また、変化が内弾性板の内側にとどまり、高度の内膜肥厚を呈し (EA型)、しばしば器質化した血栓による閉塞を示す血栓性動脈炎 (図7) の像を呈する場合もあるが、これらの多くはPN型の後遺症あるいは変化のもっとも高度なフィブリノイド変性の前後の病変として同時に観察されることが多い。なお、一部の症例ではリウマトイド皮下結節と同様の肉芽腫性動脈炎を呈する場合 (RA型) があるが、その頻度は稀である。

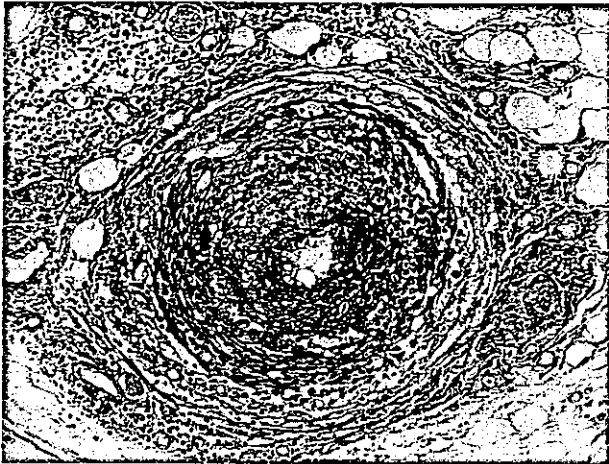


図5. 筋組織(関節周囲組織)内の凡動脈炎(PN型)。壁全層にわたる炎症細胞浸潤が見られる。

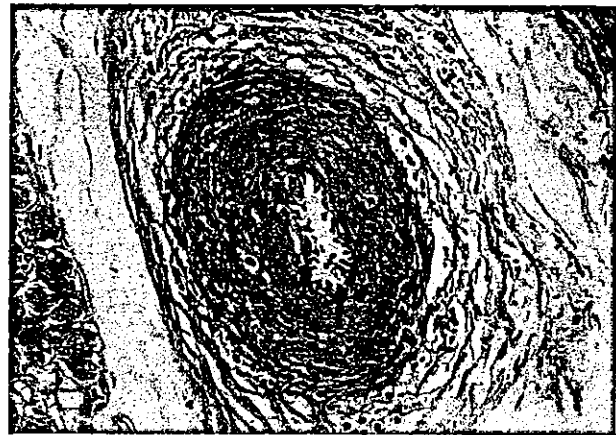


図6. 顎下線組織内の陳旧性の動脈炎。弾性板の一部断裂とともに線維細胞性の内膜肥厚が見られる。Elastica-Goldner 染色。

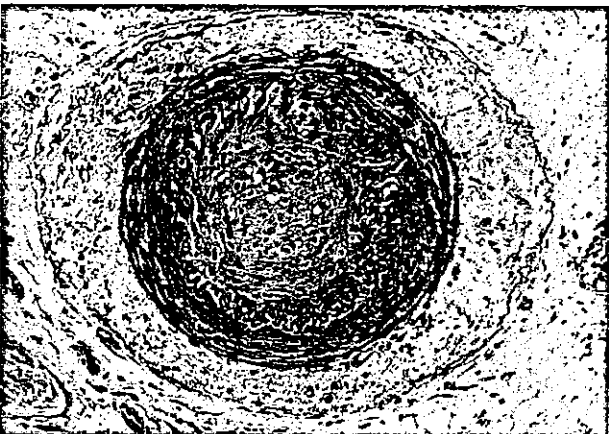


図7. 筋組織周囲の閉塞性動脈炎(EA型)。内弾性板は保たれており、中膜より外側に傷害は見られない。Elastica-Goldner 染色。

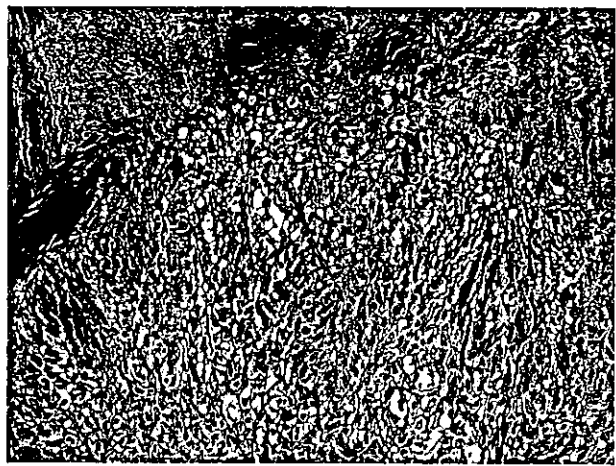


図8. リウマトイド皮下結節。典型的な palisading granuloma の像を示す。

3) 末梢性動脈炎

皮膚や筋の中にある小動脈の血栓性肉芽腫性動脈炎で始まり、次第に中またはより太い動脈の血栓形成へと移っていく。この型が全身性動脈炎に移行することは少ない。

3. 治療・経過に伴う修飾像

RA患者の死因の上位に動脈硬化性変化による心血管障害及び脳血管障害があげられるということは、病理組織学的な検索の際に血管炎の陳旧化した可能性を念頭に置く必要がある。また、最近の抗サイトカイン療法は血管炎の病態に影響を与えている可能性がある。特に抗TNF抗体を用いた治療では、悪性関節リウマチにみられる全身の系統的動脈炎にとっては有効であるものの、一方で皮膚の血管炎を誘発するという報告もあり、今後、抗サイトカイン療法に際しては、このような変化を念頭にいれながら経過を観察していく必要がある。

4. リウマトイド結節

最後に関節リウマチで特異的なリウマトイド結節について若干触れる。皮下にみられるリウマトイド結節(subcutaneous rheumatoid nodule) (RN) は、肘頭・膝蓋・指外側・伸側などの圧迫を受けやすい関節付近の皮下の

硬い結節として触知される。RNの発生頻度は患者の1-20%と報告者によってはかなりの幅がある。RNの典型的な組織像は、フィブリノイド壊死を中心に組織球・線維芽細胞が柵状に配列する肉芽腫の形成であり、その外側には、軽度のリンパ球浸潤を伴う(図8)。RNは中心が壊死に陥り、崩れたものから硝子化、瘢痕化して肉眼的には結節が消失するものまで多彩な像を示す。なお、結節の形成については、壊死が新しい場合、中心部には免疫複合体、免疫グロブリン、補体などの沈着が証明される一方、小血管を標的とした血管炎が病変の始まりであり、これに伴う循環障害によって病変が形成されるという説もある。

参考文献

- 1) 京極方久. 血管炎アトラス. 1版. 東北大学第一病理発行; 1988. p.33
- 2) Chen K-R, et al. Br J Dermatol 2002;147:905.
- 3) Jarrett SJ, et al. J Rheumatol 2003;30:2287.

全身性硬化症



図1 Raynaud現象

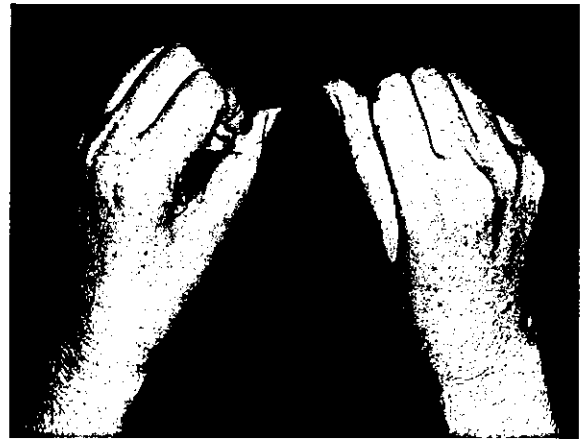


図2 手指硬化による拘縮

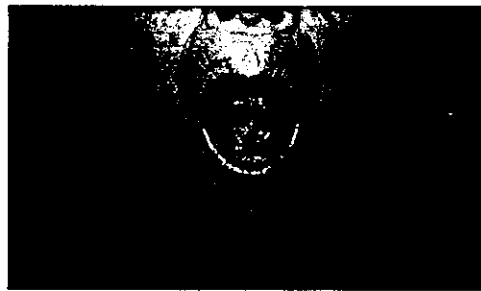


図3 開口制限と舌小帯の短縮

1. 疾患概念および定義

全身の臓器に線維化を生じる疾患であり、その原因は不明である。疫学的には男女比では3～5：1と女性の発症が多い。また、生命予後として10年生存率が70～90%という報告が多く、皮膚硬化の範囲や程度による分類や自己抗体の種類により差が認められている。Raynaud現象、手指、足趾の皮膚硬化に続いて、肺線維症、心筋障害、消化管障害、腎障害などの全身臓器病変が進行することがある。

2. 主要徴候

初発症状として患者の約95%以上に認められる症状が微小血管の狭小化と血管の異常な収縮によるRaynaud現象(図1)である。SScの血管病変は内膜の肥厚と線維化に伴う血管内腔の狭窄によるものである。皮膚症状の初期は浮腫期と呼ばれ外観上浮腫性腫脹あるいはソーセージ様手指(図2)ともいわれる。また、前腕や顔面、下腿にも浮腫を生じる事がある。

その後数カ月から数年を経て皮膚が弾性を失い硬化期を迎える。硬化が体幹部に及ぶタイプはびまん性全身性硬化症(diffuse cutaneous SSc)とLeRoyは分類した。一方、皮膚硬化が四肢末端と顔面に限られたタイプもありLeRoyの分類では限局型全身性硬化症(limited cutaneous SSc)と言われる。

この頃になると皮膚付属器の異常もあり、発汗の減少、皮膚の色素沈着も起こり、口唇硬化に伴う開口障害(図3)も認められる。この硬化期の後に皮膚の萎縮期を迎える。この皮膚硬化以外に血行障害により指尖潰瘍や壊疽を生じる事も本疾患の特徴である。

皮膚以外の臓器病変としては肺・腎・心臓・消化管が代表的なものである。

肺病変としては、約75%の症例で肺線維症があるが症状としては乾性咳嗽や呼吸困難であり特徴的ではない。また、肺高血圧も予後に関わる重要な合併症である。腎病変も10%以下の症例に起こるものではあるが重要な予後因子である。高レニン性悪性高血圧を呈する強皮症腎は、かつて主要な死因であったが、アンギオテンシン変換酵素阻害薬で著明な改善がみられるようになった。一方、正常血圧を維持しているにも関わらず腎障害を呈するもの(正常血圧強皮症腎)があり、これにはMPO-ANCA(ミエロペロキシダーゼ特異的抗好中球細胞質抗体)陽性の壊死性糸球体腎炎、および、TMA(血栓性微少血管症)の病態が含まれる。



図4 肺線維症と肺高血圧、慢性心膜炎

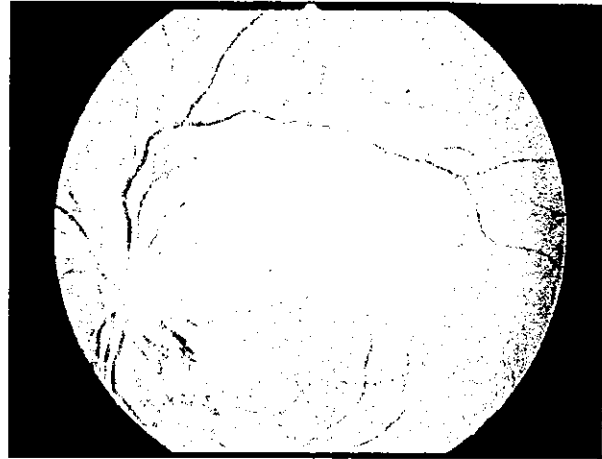


図6 強皮症腎の悪性高血圧症に伴う眼底所見

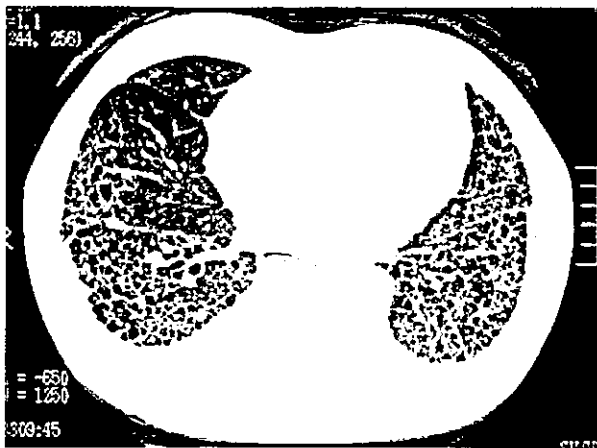


図5 蜂窩肺を伴う肺線維症

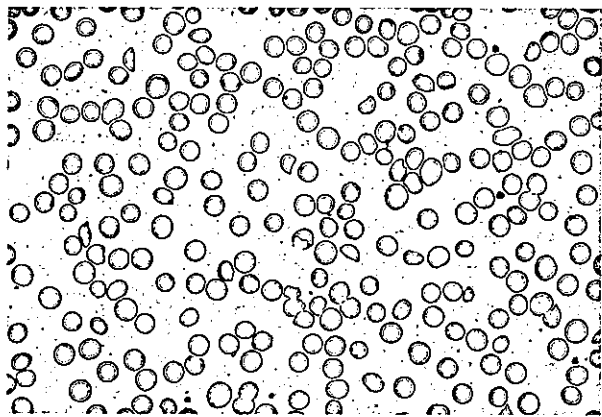


図7 TMAに伴う破碎赤血球

心病変は、動悸・息切れ・胸痛というような臨床症状なしに検査などで発見される事も多く、発現率は20-25%と報告されるが、剖検報告では30-80%に心筋の線維化が認められる。この心病変もまた予後増悪因子となりうる。消化器病変はSSc患者の90%以上が有していると考えられ、かつその大部分が食道部分である。食道平滑筋の線維化に伴って逆流性食道炎が惹起されて起こる。また、小腸や結腸においては蠕動運動低下により嘔気、腹部膨満感を訴えたり下痢あるいは便秘を呈し、吸収不良症候群をきたす症例も存在する。口腔内では舌小帯の短縮や肥厚が認められ、乾燥症状を呈することもある。

3. 主要検査所見

一般血液検査や生化学検査ではSScに特徴的なものはない。自己抗体では広範囲型では約30%に抗トポイソメラーゼI (Scl-70)抗体が検出され、限局型では約70%で抗セントロメア抗体が陽性であり、両者の鑑別にも有益である。

早期の間質性病変は高分解能CTで検出されるが、その活動性の評価には気管支肺胞洗浄液(BAL)の解析が有用であることもある。高血圧性強皮症腎は、拡張期血圧110mmHg以上の高度の高血圧と蛋白尿、尿潜血、腎機能障害により診断される。一方正常血圧強皮症腎では、ANCAの測定が有用である。TMA病態の場合には貧血・血小板低下・末梢血破碎赤血球の存在・血清ハプトグロビンの低下・LDH上昇が認められる。肺高血圧・胸部X線で肺動脈本幹の拡大・左2弓突出・心電図上右室肥大・右室負荷などがあげられるが、心エコーが最も敏感である。臨床症状および検査所見で肺高血圧が疑われた場合は右心カテーテルを行い、肺動脈平均圧が25mmHg以上であることも合併の証明となる。

全身性硬化症

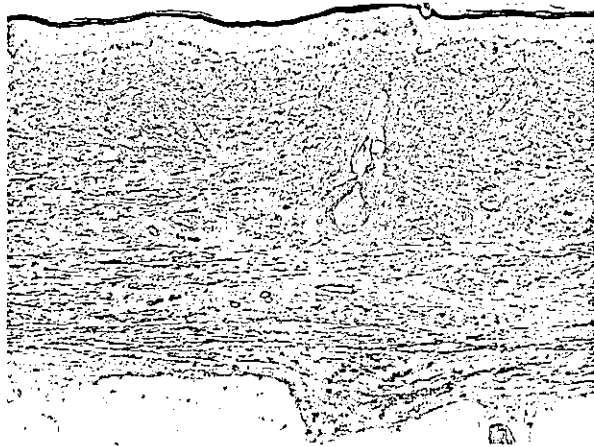


図1. 皮膚:真皮の著明な硬化、表皮および皮膚付属器の萎縮、毛細血管の消失。(エラスチカ・マッソン(EM)染色)。



図2. 食道:粘膜と粘膜下層の線維化、血管の内膜肥厚、EM染色。

全身性硬化症(SSc)では全身臓器が侵されるが、主な病変は皮膚・消化管・肺・腎等である。組織病変は線維化による硬化が主体であるがSSc自体による血管病変も重要である。

皮膚病変

皮膚の硬化性変化は、1) 浮腫やリンパ球浸潤がみられる浮腫期、2) 線維化が進行し表皮の菲薄化、付属器の萎縮、血管周囲膠原線維束の膨化や均質化のみられる硬化期、3) 付属器が殆ど萎縮消失した萎縮期(図1)、以上の三期に分けられる、近縁疾患の混合性結合組織病では浮腫期が長期間持続するといわれる。

血管病変は微小血管に生じやすく初期には内膜の腫脹や増生がみられる。血管周囲の細胞浸潤は早期に最も強くリンパ球とマクロファージよりなるがT細胞が優位である。次いで内膜の増生、プロテオグリカンやコラーゲンの沈着がみられる。内膜の肥厚は活性化した中膜平滑筋細胞からのマトリックス産生の亢進によるとされ、進行すると硝子様肥厚、線維化による腔狭窄がみられる。毛細血管数は正常の半分以下まで減少する。爪郭の毛細血管ループはmacrocapillaryと呼ばれる大型化や変形を示し、毛細血管自体も減少する。これらの変化はscleroderma patternと呼ばれSScに特異的である。電子顕微鏡的には基底膜は多層性を示して肥厚し、血管周囲の結合織増生、浮腫、線維芽細胞の活性化、肥満細胞の増加が認められる。また内皮細胞間隙の開大、胞体の空胞形成などの内皮細胞傷害や内腔の閉塞がみられる。最近では血管傷害に内皮細胞のアポトーシスが関与するとの報告もある。

SScの皮膚症状として重要なレイノー現象は小動脈が一過性に収縮するため乏血により蒼白となり、次いで静脈弛緩が優先して還元ヘモグロビン増加によるチアノーゼのため紫色となり、その後低酸素下で血管拡張物質が

産生されるために紅潮を来す。血管作動性因子のアンバランスが主原因であり一部には血管内皮細胞によるエンドセリンの産生過剰等内皮細胞の機能障害が関与している。レイノー現象は皮膚のほか内臓にも生じ、心臓や腎臓病変への関与も指摘されている。

消化管病変

SScの90%程度に消化管障害がみられる。病変は全消化管にみられうるが食道に最も顕著で蠕動運動の低下や嚥下障害を生じる。組織学的には粘膜は菲薄化し粘膜固有層、粘膜下層および固有筋層に線維化を生じる。原因として消化管平滑筋に対する自己抗体や支配神経の障害があげられる。血管にも線維性の内膜肥厚(図2)、中膜筋線維の変性をみることがある。また血管に滲出型のフィブリノイド壊死をみることもある(図3)。

肺病変

SScの70%程度に肺線維症がみられ生命予後を左右する。肺線維症の進行過程はusual interstitial pneumoniaと類似しその原因に自己抗体の関与が指摘されながらも確定的ではない。SScでは肺線維症に伴う二次的な肺高血圧症(PH)がみられるが、肺線維症を伴わない一次性的PHを発症することもありisolated PHと呼ぶ。この病変は主として中、細動脈に認められ内皮細胞の増生や内膜の線維化により同心円状の内膜肥厚を生じ(図4)、内腔閉塞や血栓形成を伴うこともある。内腔狭窄の高度な例では末端の肺胞壁の循環不全が生じ間接的にガス交換の低下を来すが、肺線維症の高度な例では肺動脈圧上昇や右室肥大などの影響が明らかになる前に肺線維症による呼吸不全で死亡することが多い。PHの高度な症例ではplexiform lesionがみられることがある。これは単独でもみられるが同心円状の内膜肥厚や閉塞はplexiform lesionの中核側にみられることが多くplexiform lesionは血管病変の初期像である可能性もある。

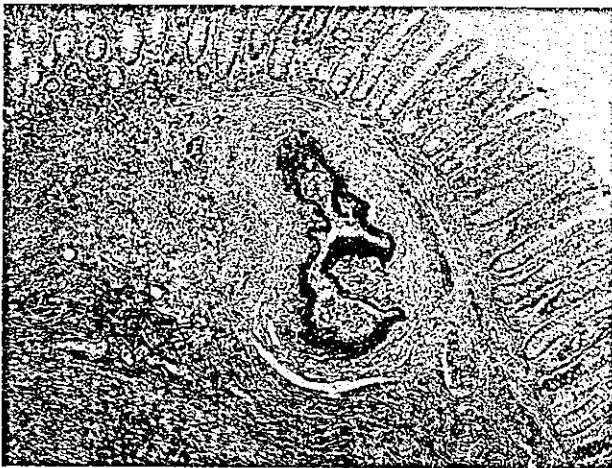


図3. 大腸: 粘膜下層の線維化と血管のフィブリノイド壊死。



図4. 肺: 細、小動脈の内膜肥厚 (isolated PH症例)。EM染色。

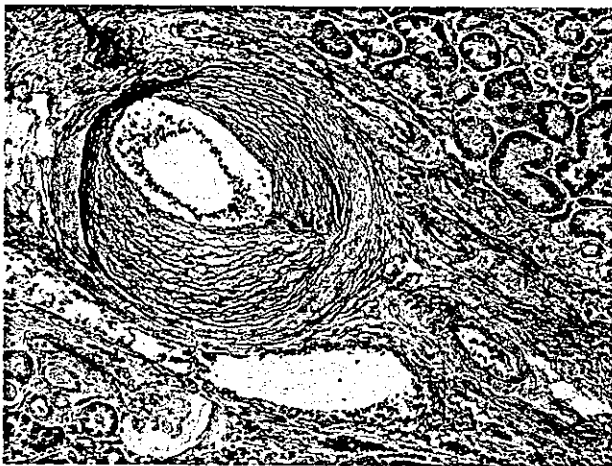


図5. 腎: 弾性線維の同心円状の発達による動脈内膜肥厚。EM染色。



図6. 腎: 細動脈のフィブリノイド壊死。

腎病変

SScでは60~80%に腎病変がみられる。SScの腎病変には慢性型と急性型がある。緩徐に進行する慢性病変は血管内膜の肥厚を示すが傷害は弓状動脈と小葉間動脈に限られる傾向がある。慢性病変は動脈硬化に類似するが年齢に比して内膜の線維性肥厚が目立ち、同心円状の弾性線維の発達が見られ(図5)、レイノー現象との関連も示唆されている。強皮症腎クリーゼとして知られる強皮症腎による悪性高血圧を伴う急性病変は、病理学的には小葉間動脈内膜が酸性ムコ多糖類に富み細胞成分に乏しい内膜肥厚を示し、高度の内腔狭窄を来す。また小葉間動脈に細胞増生により同心円状の内膜肥厚が生じることもある。細動脈はフィブリノイド壊死を来し(図6)、時にこれは糸球体係蹄に及んで半月体を形成する。糸球体係蹄毛細血管は基底膜が皺状になり壁が肥厚してみえメサンギウムの軽度の増殖を来すが、SLEに比較し糸球体病変の程度は軽い。近年、正常血圧でありながら強皮症腎クリーゼを起こす強皮症患者にMPO-ANCAを認める症例が集積されている。これらは強皮症腎クリーゼとは異なり、悪性高血圧や高レニン

血症を伴わない急速進行性腎不全および肺出血を合併する。MPO-ANCA陽性の場合、SScと顕微鏡的多発動脈炎の合併の可能性も考えられている。

その他

石灰沈着・レイノー現象・食道運動低下・手指硬化・毛細血管拡張を特徴とするSScをCREST症候群と言い、抗セントロメア抗体が高率に陽性となる。そのほかSScに合併する病変として唾液腺炎・肝臓での原発性胆汁性肝硬変症あるいはsclerosing cholangitis様病変などがあげられる。

参考文献

- 1) Herrick AL. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:527.
- 2) Kahaleh MB, et al. *Autoimmunity* 1999;31:195.
- 3) von Bierbrauer A, et al. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1272.

混合性結合組織病

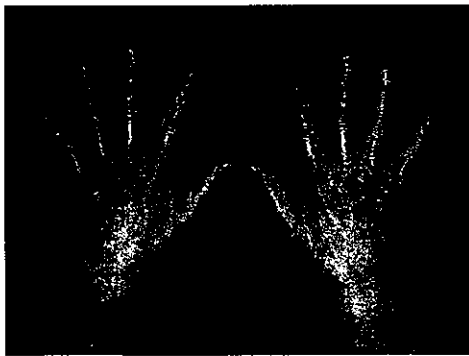


図1

図1. 両手指の腫脹 (swollen hand)

図2. サーモグラフィー検査

4°C10秒間の冷水負荷にて手指皮膚温の遅延を認める

a 冷水負荷前 o 負荷10分後

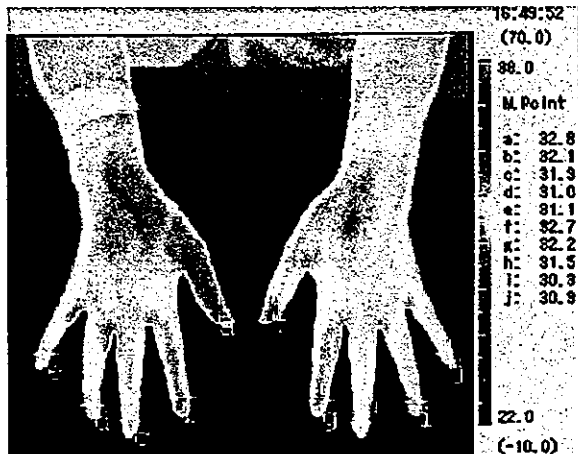


図2-a

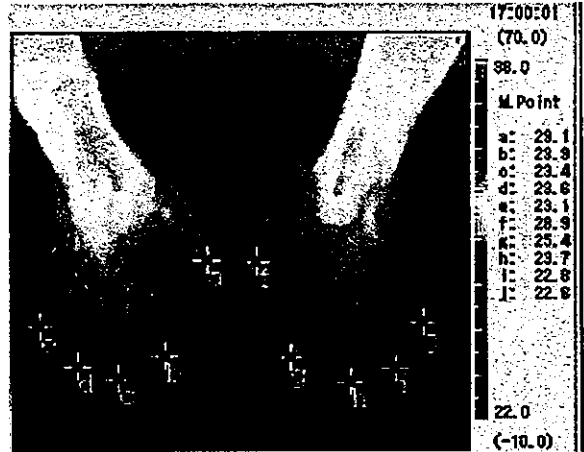


図2-c

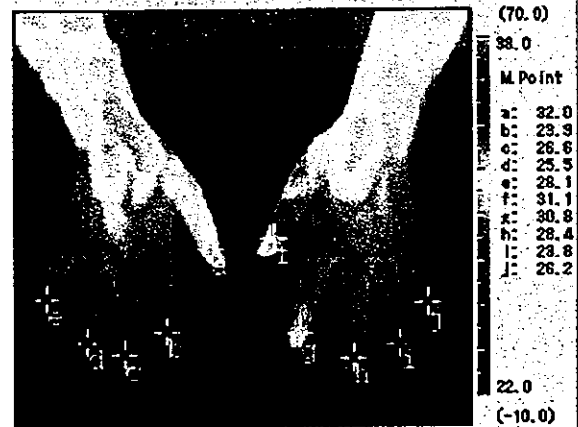


図2-b

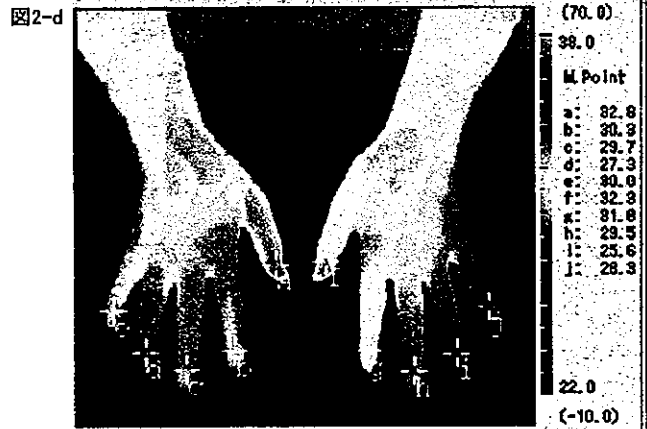


図2-d

1. 疾患概念および定義

1972年にSharpらが提唱した疾患概念であり、全身性エリテマトーデス(SLE)、強皮症(SSc)、多発性筋炎(PM)にみられる症状や所見が混在し、しかも血清中に抗U1-RNP(U1-ribonucleoprotein)抗体がみられる疾患である。30歳代の発症が多く、男女比は約1:15とされる。5年生存率93.7%と比較的生命予後良好の疾患である¹⁾。他の膠原病に比べ、肺高血圧症を高率(7.0%)に併発する。死因は、肺感染症(26.7%)、肺高血圧症(16.7%)、悪性腫瘍(11.7%)、間質性肺炎(10.0%)であり、肺高血圧症は予後規定要因の一つである¹⁾。

2. 主要徴候

レイノー現象(97.4%)²⁾、指ないし手背の腫脹(91.8%) (図1)が多い症状であり、レイノー現象は初発症状としても一番多い。その他、SLE様症状として、手指や手関節、肘、膝に多発関節炎(81.2%)を認めるが骨破壊や変形はまれである。その他、顔面紅斑やリンパ節腫脹(30.0%)がみられる。SSc様症状は、手指の皮膚硬化(58.4%)や肺線維症(32.1%)に伴う乾性咳嗽、食道蠕動低下(22.0%)または拡張に伴う胸焼けを認める。PM様症状は、四肢近位筋の筋力低下(41.7%)がみられる。肺高血圧症を併発すると、労作時の息切れや疲れ易さ、胸骨後部痛、労作時失神、動悸を認める。神経症状では、無菌性髄膜炎を12%に認め、発熱や頭痛を伴う。また、三叉神経障害を20%に認め、三叉神経2・3枝領域にしびれを認める。



図3. 肺高血圧症、心不全を認めた49歳女性の胸部単純X線

左 入院時：左第2弓の突および心陰影の拡大と両側胸水を認める
右 退院時：心不全は改善したが左第2弓の突出を認める

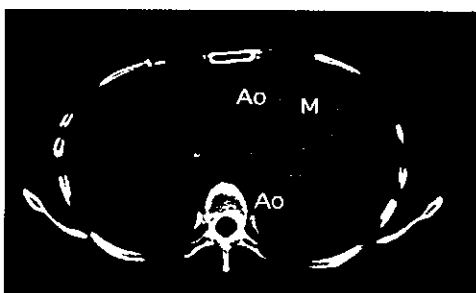


図4. 肺高血圧症の胸部CT
主肺動脈の拡張(38mmを認める)
Ao:大動脈 M:主肺動脈

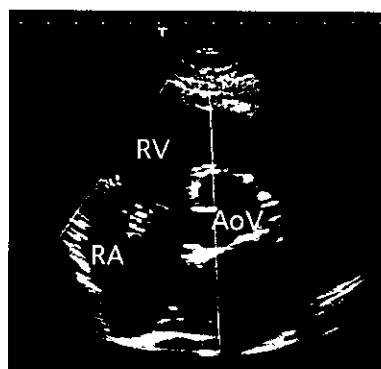
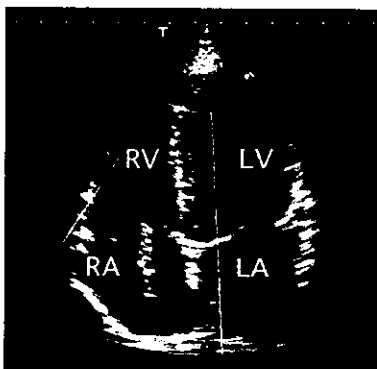


図5. 肺高血圧症におけるドップラー心エコー図(推定肺動脈圧41.7mmHg)
左: 四腔断層像 三尖弁閉鎖不全による逆流(青)
右: 大動脈弁レベルの短軸断層像 三尖弁閉鎖不全による逆流(青)

主要検査所見

冷水負荷サーモグラフィーでは、正常では3分から10分には皮膚温の回復を認めるが、レイノー現象を認める患者では、15分後でも皮膚温の回復遅延がみられる(図2)。MCTDで必須の抗U1-RNP抗体は、抗核抗体の染色パターンでは斑紋型(speckled)を示す³⁾。また、抗U1-RNP抗体を認める疾患には、MCTD・重複症候群(41%)の他に、SLE(28%)、SSc(8%)もあり³⁾診断に注意する。白血球減少(4,000/ μ l以下)(44.4%)や血小板減少(100,000/ μ l以下)(14.9%)や筋原性酵素(CK)上昇(34.8%)がみられる。CKは通常1,000未満が多い。肺線維症(32.1%)は、下肺野に線状網状陰影がみられ、呼吸機能検査では、拘束性換気障害(%VC<80%)(30.1%)や肺拡散能低下(37.2%)を認める。肺高血圧症では、胸部単純X線で肺動脈本幹部の拡大や左第2弓突出(図3)を認め、胸部CTでは主肺動脈の直径が29mm以上を認める(図4)。心電図や心臓超音波検査では右室肥大や右室負荷の所見を認める。ドップラー心エコー法による三尖弁閉鎖不全からの推定肺動脈平均圧あるいは右心カテーテルによる肺動脈平均圧は25mmHg以上である(図5)。

心膜炎(13.9%)や胸膜炎(13.5%)がみられる。消化管では、食道造影にて食道下部の蠕動低下(22.0%)や拡張を認める。蛋白尿や細胞性円柱を軽度認めるが腎不全やネフローゼ症候群は少ない。PM様所見では、筋電図における筋原性異常所見(30.7%)を認める。無菌性髄膜炎における髄液検査では、単核球優位の細胞数の増加がみられる。MCTDは薬剤による無菌性髄膜炎を起こし易く、イブプロフェンやスリダックなどの非ステロイド性消炎剤(NSAIDs)に注意する。薬剤誘発性髄膜炎の髄液検査では、急性期に好中球優位の細胞増加を認め、その後単核球優位になる。

文献:

- 1) 東條 毅 ほか. 混合性結合組織病(MCTD)の生命予後調査. 厚生省特定疾患混合性結合性組織病分科会 平成10年度研究報告書. 1999; 7-10.
- 2) 東條 毅 ほか. 混合性結合組織病第 二 回全国疫学調査第二次調査最終集計報告. 厚生省特定疾患混合性結合性組織病調査研究班平成5年度研究報告書. 1994; 9-14.
- 3) 東條 毅 ほか. 抗U1-RNP抗体. 日本臨床53 増刊号: 広範囲血液・尿化学検査・免疫学的検査(下巻)]. 1995; 516-8.

混合性結合組織病

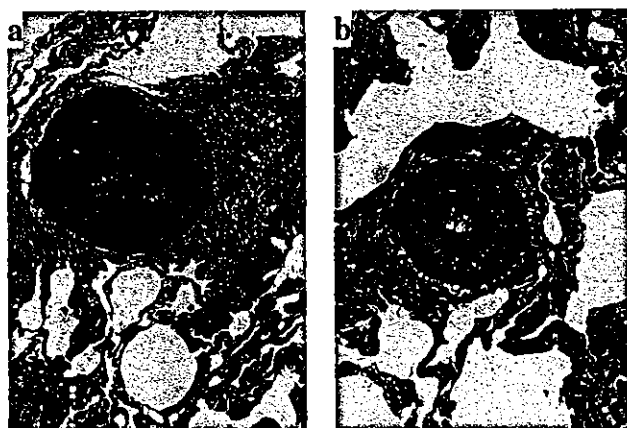


図1. 小動脈にみられた線維性の内膜肥厚(a, b)。(elastica-masson (EM) 染色, X10)

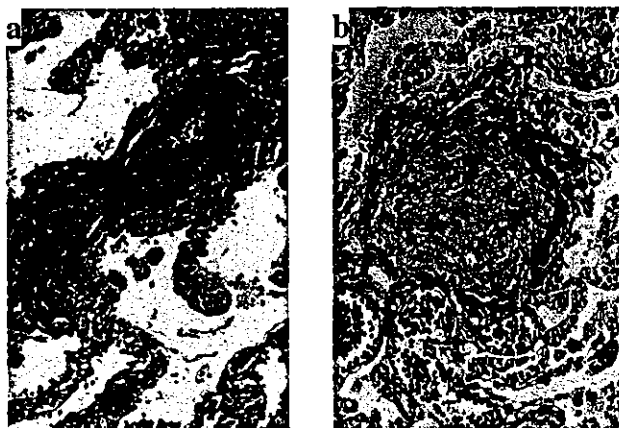


図2. 小動脈にみられたplexiform lesion (a)と浮腫性変化(b)。(EM染色, X10)

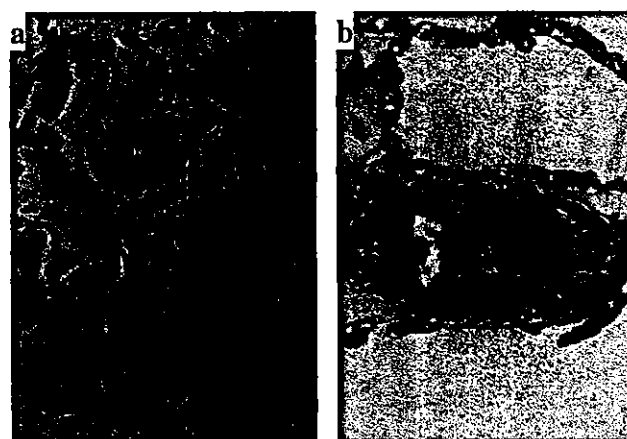


図3. 非肺高血圧症例の100ミクロン以下の血管にみられた閉塞性病変。左(a)は血栓の器質化、右(b)は線維性の閉塞(EM染色, X20)

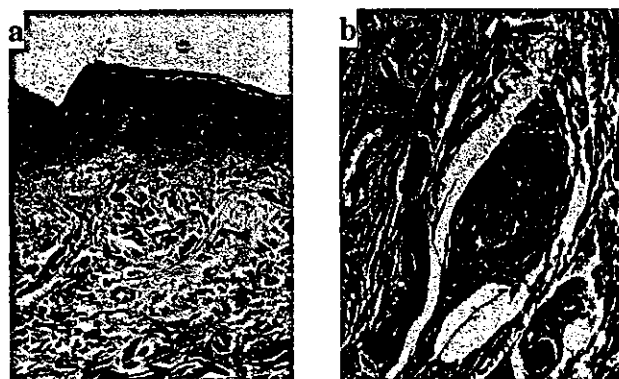


図4. 皮膚にみられる浮腫性硬化(a)と小血管の内膜肥厚(b)。(HE染色, X2, EM染色, X20)

混合性結合組織病(MCTD)は組織学的にもSLE、SSc、PMDDMの所見を部分的に呈しているのが特徴である。肺高血圧症を除けば本疾患を強力に特徴づけるような所見は乏しく、それがまた本疾患の特徴といえれば特徴である。

MCTDにみられる肺高血圧症を呈する血管病変

肺高血圧症(PH)はMCTDの重篤な死亡原因の一つとみなされている。SLEなど他の膠原病でもPHは見られるが、MCTDでの発生率は高い。組織学的には血管型、間質型、混合型がある。血管型は中、小動脈を中心とした血管が病変の主体であり、肺線維症はなく、原発性肺高血圧症(PPH)に類似した所見である。肉眼的にはそれほど目立った所見はないものの、肺動脈の断面が拡張して、内膜のアテローム性変化をみる。また、心臓も全身性高血圧症のように全体が大きくはならないが、右室肥大をみる。間質型は肺の線維症による毛細血管の閉塞で圧の上昇が起こるが、相当広い範囲が巻き込まれないと右室肥大のようなPHの所見は表れないし、間質型によるPHが高度になる前に呼吸不全が原因で死亡してしまう。混合型は、血管型と間質型を合併したものであるが、稀である。

血管型の場合、直径100-200 μ の小動脈に多彩な像が見られるが、主な変化は線維性の内膜肥厚であり(図1)、PPHでみられるPlexiform Lesion様の病変(図2a)や内膜の浮腫性変化もみられるが(図2b)、壊死性血管炎をみることは少ない。この小動脈の変化が一次性か二次性を判断することは難しいが、肺高血圧症を示さずに死亡したMCTD症例の肺組織の直径100 μ 以下の小血管(小動脈よ

り小さく毛細血管より大きい)にも小さな血栓や内膜肥厚など内皮細胞の傷害を示す像が認められ(図3a・3b)、なんらかの機序で内皮細胞の傷害が起こって、内膜の肥厚や血栓の器質化が生じ、内腔狭窄が進展して肺高血圧症のサイクルに入るものと思われる。なお、血管病変の像として多くは内膜の浮腫性あるいは線維性肥厚の像でSScにみられるタイプの血管病変と類似している。

血管 フィブリノイド型の激しい血管炎をみることはないが、下肢の筋型動脈に高度の線維性の内膜肥厚が起こり、循環不全のために指尖部に壊死をみることがある。また、皮膚の小血管の周囲に浮腫と単核球細胞の軽度の浸潤がみられる。

肺線維症 MCTDでは、前述ごとく血管型の肺高血圧症が特徴とされるが、線維症も決して稀ではなく、発生頻度としては高い。MCTDにみられる間質性肺炎/肺線維症はSScの場合と類似しており、usual interstitial pneumonia(UIP)的な特徴をもつ。

皮膚の硬化性浮腫 SScが浮腫期、硬化期、萎縮期と移行するのに対し、MCTDでは、浮腫期の状態が長期に渡って持続する。組織学的には、真皮層が浮腫性で膠原線維の膨化が認められ、線維組織の皮下組織への伸展をみる(図4a)。しかし、前述のごとく、本例では疾患が長期化しても線維成分の増加や付属器の萎縮はそれほど目立たない。真皮層にある小血管に内膜の肥厚、その周囲に軽度の炎症性細胞浸潤がみられる(図4b)。

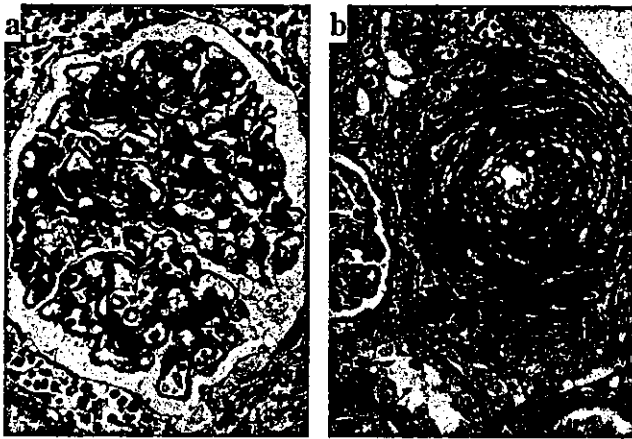


図5. 腎にみられた膜性腎症の像(a)と小葉間動脈の閉塞性の内膜肥厚(b)。(Azan-Mallory 染色, X10(a), EM染色, X10(b))

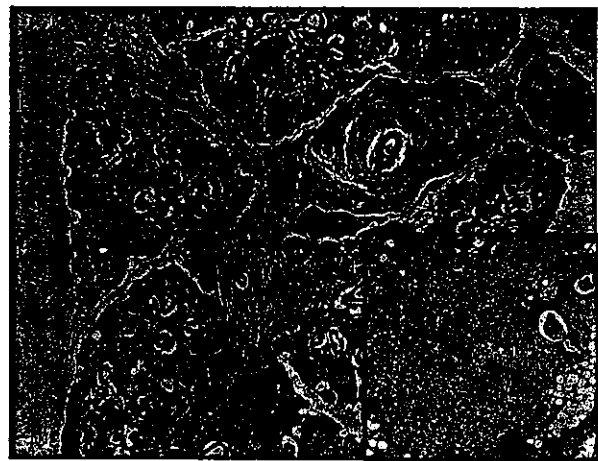


図6. 唾液腺炎。高度の炎症による唾液腺の破壊がみられる。(HE染色, X2, X20)

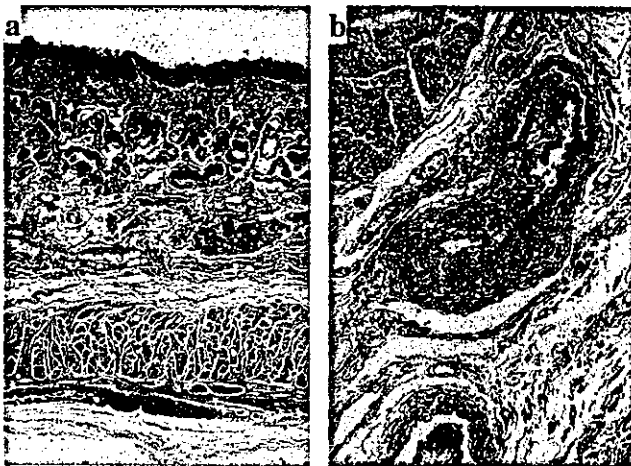


図7. 食道の硬化性病変。平滑筋層の変性と線維化がみられるが(a)この変化は血管の平滑筋を巻き込むこともある(b)。(EM染色, X2, X20)

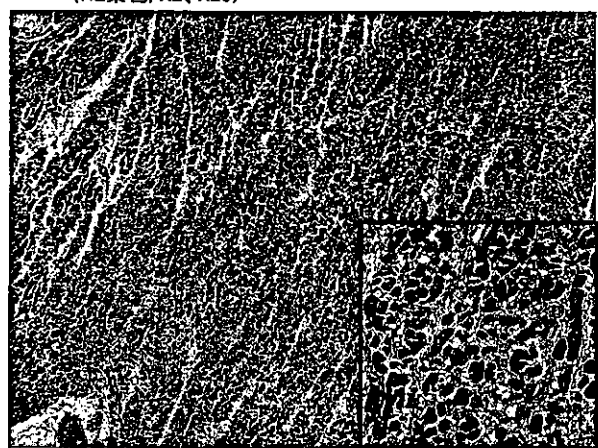


図8. 心筋の変性。間質に軽度の炎症性細胞浸潤と浮腫がみられる。(EM染色, X2, HE染色, X20)

腎症と血管病変 腎疾患については、数多くの報告があるが、高度な糸球体病変を呈する症例は少なく、膜性腎症のタイプが多い(図5a)。腎の血管では、SScと同じようにレイノー症状と関連するといわれる小葉間動脈内膜の肥厚、elastosisがみられるが、稀にrenal crisisのような形で高度の浮腫性の内膜肥厚を発生し、急激な血圧上昇を伴って死に至ることもある(図5b)。

唾液腺炎 唾液腺炎の発生頻度は非常に高く、殆どの症例で機能障害と実質域の高度の萎縮を呈し、症例によっては唾液腺を見つけるのが困難である。組織学的にはリンパ球の浸潤と腺房、導管の破壊、消失がみられる(図6)。

食道の硬化性病変 嚥下傷害を伴う食道の蠕動運動の低下が起こり、壁は厚ぼったく“ごわごわ”した感じである。組織学的には食道中部から下部にかけて、粘膜筋板や固有筋層を形成する平滑筋の変性や線維化がみられ(図7a)、その変化は血管平滑筋を巻き込むこともある(図7b)。このような変化は胃や大腸などでもみられるが、食道での変化が目立つ。

心外膜炎、心筋炎 殆どの症例で、ある時期に心嚢液を伴う心外膜炎を発生する。剖検例では、心外膜にフィブリンの沈着から線維化まで新旧の変化が観察される。また、心筋にも局所性あるいは瀰漫性の間質型的心筋炎あるいはその名残である線維化が認められる(図8)。これらはいずれも治療によく反応し、死因となることはない。

筋炎 横紋筋には、多発筋炎あるいは皮膚筋炎の時にみられるような病像と類似した筋炎が見られるが、程度は一般に軽度であり、血中の筋原酵素の上昇もそれほど高値にはならない。

関節炎 関節リウマチ(RA)のような、高度の関節破壊を示すことは稀である。しかし、全然ないわけでもなく、滑膜炎は他の膠原病と同様に発生する。滑膜では、瀰漫性の炎症性細胞浸潤というよりは、浮腫性の滑膜にリンパ球の局所的な集簇をみる。

肝炎 肝臓では、ルポイド肝炎のように激しくはないが、グリソン鞘を中心としてリンパ球の浸潤がみられ、piecemeal necrosisなども散見される。ウイルス性のか免疫疾患によるものを組織学的に鑑別することは難しい。症例によっては肝硬変に移行した例もある。

以上、厚労省のMCTDの診断基準を充たした32の剖検症例からの解析であるが、MCTD患者の組織学像は究めて多彩で、肺血管が目立った所見を呈しているほか、唾液腺、食道に高度の変化が認められた。しかし、剖検例であることを差し引いてもSLEなど他の膠原病に比べて活動性の炎症性変化が少なく、これがMCTDの大きな特徴ともいえる。

参考文献

- 1) Sawai T, et al. Jap J Rheumatol 1997;7:279.
- 2) Sawai T et al. Tohoku J Exp Med 1994;174:141.
- 3) Hosoda Y, et al. J Rheumatol 1987;14:826.

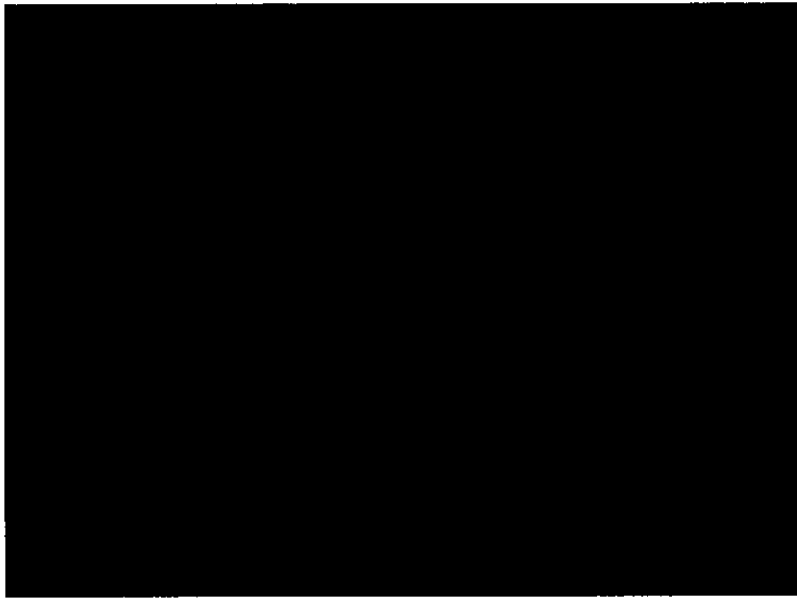


図1

1. 疾患概念および定義

サルコイドーシス（サ症）は原因不明の肉芽腫性疾患で、若年と中年に好発し、眼・呼吸器・循環器・皮膚・神経等、あらゆる臓器を侵す全身性疾患である。病理像が結核をはじめとする感染性肉芽腫に似ており、感染症抗原をはじめとする抗原の検索が精力的にされてきたものの、未だに原因抗原の同定はされていない。診断は、臨床的及び放射線学的所見に加えて、組織学的に壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が証明されれば確実となる¹⁾。

2. 主要徴候

自覚症状がなく、検診で胸部X線異常などを指摘されて来院する症例が30-40%あるものの、最近では自覚症状で来院する症例が増加している。1991年の第8回全国サルコイドーシス実態調査成績²⁾から、自覚症状としては、霧視・羞明・飛蚊症・充血・視力低下などの眼症状(38.9%)が多く(図1)、次に皮膚病変(16.0%)が続く。皮膚サ症は、結節性紅斑、癬痕浸潤、皮膚サルコイドの3つに分類される。肺は肺門リンパ節・縦隔リンパ節・肺実質を含め90%以上の患者で病変が認められるものの、多くは無症状であり、咳嗽・喀痰・労作時呼吸困難等の自覚症状を訴えるのは12.5%である。非特異的身体症状として発熱・関節痛・全身倦怠・体重減少等が10%以下の例で見られる。心臓病変は、諸外国に比べて日本での発現率は多く、自覚症状としては倦怠感・めまいなどの徐脈性不整脈によるものと動悸・失神などの心室性不整脈によるものがある。神経病変は5-6%にみられ、中枢神経・末梢神経のあらゆる部位が侵される。髄膜脳炎型が最も多く、この場合頭痛・嘔気・嘔吐や髄膜刺激症状がみられる。耳下腺病変は、6%にみられ、多くは両側性、ときに一側性の軽度の痛みを伴うびまん性の腫脹としてみられる。腎病変は高カルシウム血症をとともなうカルシウム代謝異常を伴う腎障害だけでなく、間質性腎炎をとともなうものも存在する。



図2

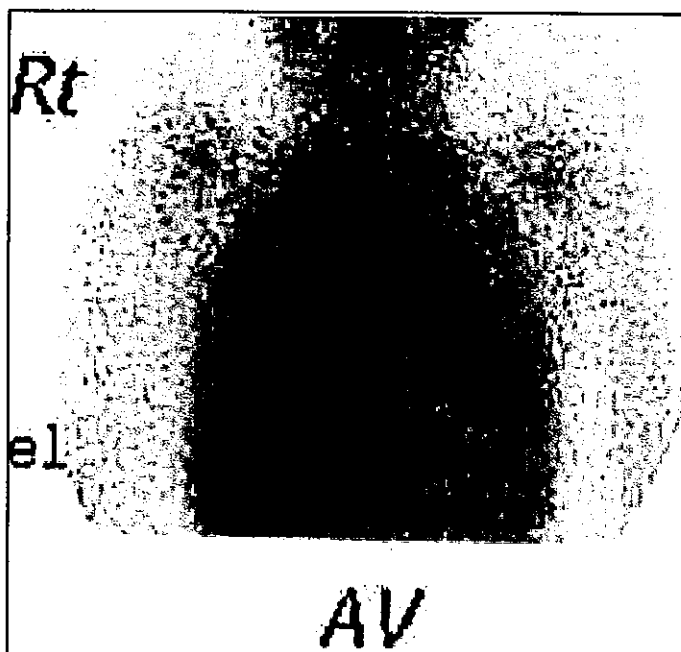


図3

1989年に厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班が「サルコイドーシスの診断基準」を発表している。この診断基準の中で取り上げられている代表的な検査所見は、a)ツベルクリン反応陰性、b)ガンマグロブリン上昇、c)血清ACE上昇、d)血清リゾチム上昇、e)67Ga集積像：陽性(図2)、f)気管支肺胞洗浄液所見(総細胞数・リンパ球増加、CD4/CD8比上昇)である。また胸郭内病変においては、胸部X線・CT所見(両側肺門リンパ節腫脹-BHL(図3)、びまん性陰影・血管・胸膜の変化など)が重要な所見となる。検診で発見されるサ症の大部分はBHLである。他にも、サ症は冒頭の定義にも示すように全身性疾患であるがために、ルーチンの眼科検査・心電図・尿検査など、全身のスクリーニングが必要となる。上記の生化学的マーカーでサ症に比較的特異性が高いとされるものは、唯一 ACEのみ(感度57%、特異度90%)である。近年、ACE活性レベルが遺伝子多型性に左右されることが報告され、活動性サ症であっても血清ACEが正常範囲内にある症例がある為、ACEの低値は必ずしもサ症を否定する根拠にはならない。サ症は、何らかの抗原刺激により

リンパ球・マクロファージが活性化されたことによる最終像としての肉芽腫形成と考えられており、これら免疫担当細胞の活性化の反映として可溶性IL-2受容体(sIL-2R)が活動性サ症でより上昇し、治療に伴い正常化する事が報告されている。sIL-2Rはサ症に特異的な指標ではないが疾患活動性の指標の1つとなり得る。その他、臨床検査で測定出来るものとして、KL-6がある。KL-6は、II型肺胞上皮・呼吸細気管支上皮細胞などに発現する糖蛋白抗原であり、主に間質性肺炎の活動性の指標として考えられているが、サ症でも胞隔炎や、肉芽腫形成・線維化などの種々の肺野病変をとともなうことからサ症における間質性病変の活動性の指標になりうると思われる³⁾。

参考文献

1. Hamminghake GW, et al: ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16:149-173, 1999.
2. 平賀洋明: 第8回全国サルコイドーシス実態調査成績. 日本サルコイドーシス学会誌 13: 762-766, 1995.
3. 片岡幹男: 症候論と診断学概論. 日本臨床 60: 1734-1746, 2002.

サルコイドーシス



図1. 肺にみられたサルコイド肉芽腫の像。類上皮細胞よりなる中心部の周囲にリンパ球浸潤がみられる。

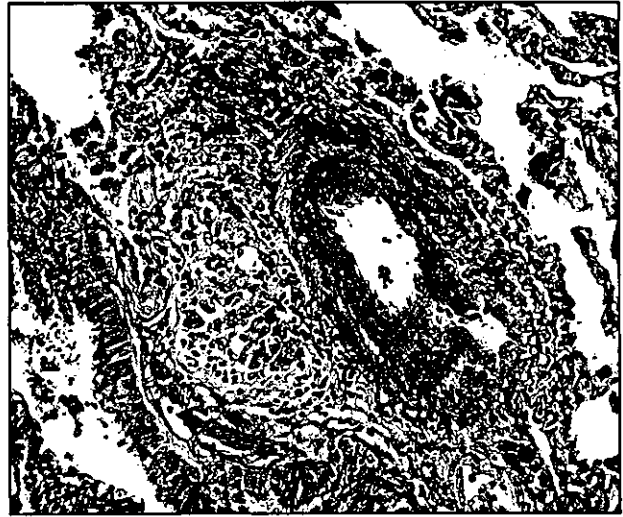


図2. 肺動脈の外膜側に形成されたサルコイド肉芽腫。動脈外膜側からの動脈壁の破壊と内膜の肥厚を伴っている。(Elastica-Masson染色)

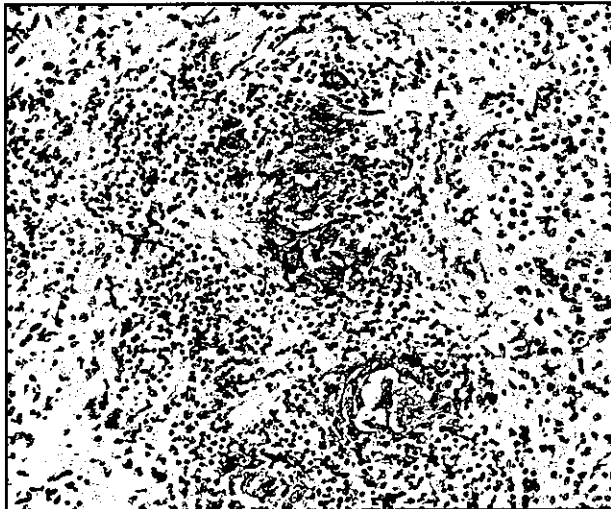


図3. 肉芽腫中心部の類上皮細胞は、CD68陽性で、単球/マクロファージ由来であることがわかる。(抗CD68抗体による酵素抗体法)



図4. CD4陽性T細胞は、中心部の類上皮細胞の集積巣およびその周囲にみられる。(抗CD4抗体による酵素抗体法)

サルコイドーシスは、原因不明の全身性、慢性の肉芽腫性疾患である。サルコイド肉芽腫は、中心部は類上皮細胞と多核巨細胞よりなり、その周囲をリンパ球・マクロファージ・線維芽細胞が取り囲む、非乾酪性肉芽腫の像をとる(図1・2)。一般的に肉芽腫においては、中心部の類上皮細胞はCD68陽性で、単球/マクロファージ由来であり、また浸潤リンパ球は、中心部ではCD4陽性細胞が優位であり、一方周辺部ではCD4陽性およびCD8陽性T細胞が混在しており(図3・4・5)、B細胞はほとんどみられない。巨細胞内には、貪食された変性膠原線維が星芒状にみえる星状小体(asteroid body)や蛋白-カルシウム複合体であるSchaumann小体が見られることがあるが、必ずしもサルコイドーシスに特異的な所見ではないとされている。

サルコイドーシスは全身性疾患であるが、自覚症状では呼吸器症状であり、無症状では胸部X線撮影で発見される両側肺門リンパ節腫脹(bilateral hilar lymphadenopathy, BHL)が最も多く、肺は、約9割の症例で侵襲を受けるとされている。サルコイド肉芽腫が肺血管周囲にみられることは多いが(図1・2)、特に、肉芽腫が血管壁内にあり、弾性板や血管平滑筋などの壁成分の破壊を伴うものを“肉芽腫性血管炎”とよび、サルコイドーシスに特徴的な病理所見とされている(図6)。このような血管炎は、サルコイドーシスの肺生検例で約50%の頻度で発見されるという報告されている。一般的に小静脈侵襲の頻度が高いが、あらゆるサイズの血管に認めうる(図7)。また、肉芽腫は消退するが、これが陳旧瘢痕化した場合は、弾性板の断裂を伴う血管壁および周囲の



図5. CD8陽性T細胞は、肉芽腫の周辺部には認めるが、中心部にはほとんどみられない。(抗CD8抗体による酵素抗体法)

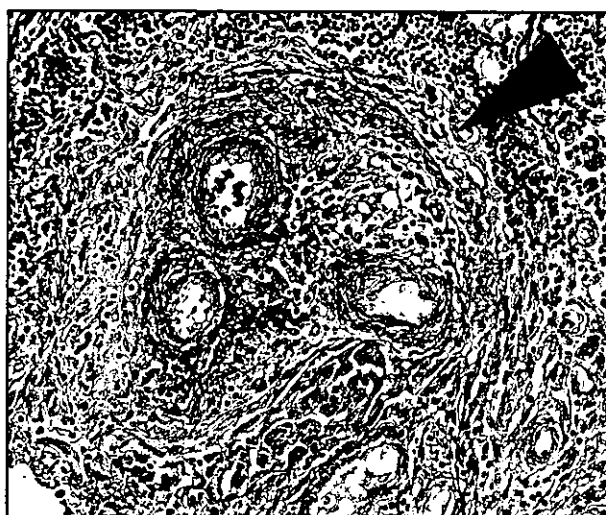


図6. 肉芽腫による肺動脈壁の破壊と、それに伴う血管腔閉塞と再疎通像。内外弾性板の一部を残しほぼ破壊され、内腔閉塞部位に肉芽腫がみられる(矢印)。(Elastica-Masson染色)



図7. 肺静脈壁にみられた肉芽腫。肉芽腫が、血管壁を貫いて外膜側から血管内腔に突出している。

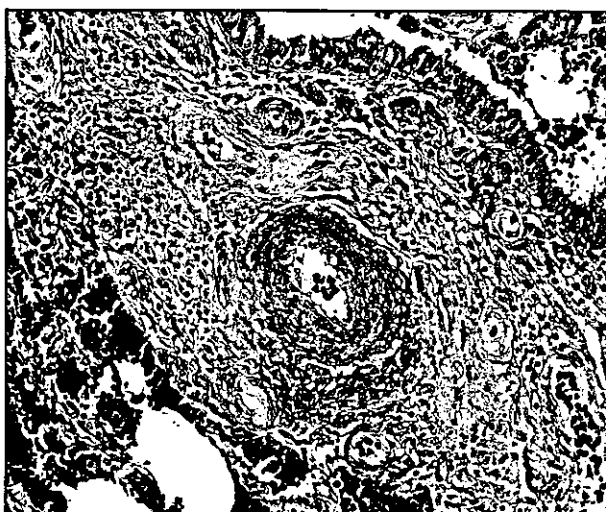


図8. 陳旧化した肺動脈の肉芽腫性血管炎。動脈周囲の線維化と内外弾性板ならびに中膜の破壊を伴っている。(Elastica-Masson染色)

線維化として残る(図8)。

サルコイドーシスの病理発生は不明だが、何らかの未知の抗原に対して免疫担当細胞が集積し、局所での抗原提示細胞により刺激された抗原特異的Th1細胞が増殖、IFN- γ 、IL-2などのサイトカインを放出し、マクロファージが遊走、活性化し、肉芽腫の形成に至る、と考えられている。活動期のサルコイドーシス患者の肺胞洗浄液(BAL液)で、CD4/CD8比が高いことはよく知られているが、同様に組織においても、活動期サルコイドーシス肺では、肉芽腫の浸潤細胞がCD4陽性T細胞の比率が高いとされている。

病理組織学的鑑別疾患カテゴリーとしては、サルコイドーシスでの肉芽腫性血管炎に類似する肺血管病変を呈するところのnecrotizing sarcoid granulomatosis(NSG)が挙げられる。

この疾患の特徴は(1)肺病変として、サルコイド様肉芽腫を背景に著しい肉芽腫性血管炎と種々の程度の非乾酪性壊死がみられ、(2)胸部X線では、通常、肺野に結節性陰影がみられるものの、サルコイドーシスでよく認められる肺門リンパ節腫脹がみられない、(3)治療によく反応し、予後良好なこと、とされている。最近では、NSGをサルコイドーシスの一亜型としてとらえる考え方が多い。また、肉芽腫性病変という点で結核も挙げられるが、結核では血管侵襲をきたすことは非常にまれであり、発熱、炎症反応、ツベルクリン反応といった臨床所見や組織学的には乾酪壊死の有無などで鑑別可能である。

ウイルス関連血管炎

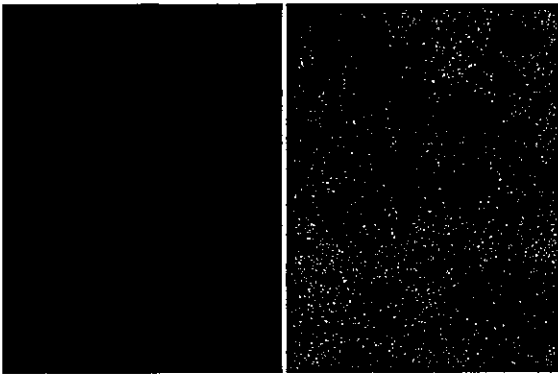


図1 HCV抗体陽性のクリオグロブリン血症性紫斑。
64歳女性下腹部から足背にかけての米粒～大豆
大の境界明瞭な紫斑。一部に浸潤あり。



図2 図1の症例の組織像。HE染色。真皮血管周囲に多核
白血球を主体とする細胞浸潤と核破壊像が見られる。

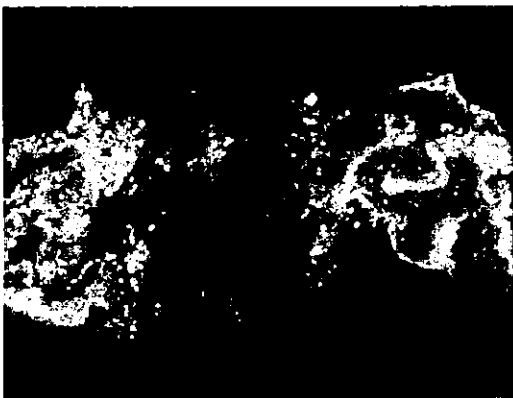


図3 慢性活動性EBV感染症関連血管炎。大動脈や分枝
の拡張や内腔の凹凸、また血栓付着が認められる。



図4 図3症例の大動脈HE染色。外膜栄養血管周囲にリンパ
球浸潤が観察される。(Tリンパ球で、一部にEBV感染
が確認された。)

1. 疾患概念および定義

ウイルス関連血管炎はウイルス感染に伴い発症する血管炎である。傷害される血管の部位や大きさにより様々な臨床症状を呈する。近年のモノクローナル抗体やPCR法などウイルスの検出感度の向上により、その病因論的意義が一層クローズアップされている。しかしながら、血管炎の発症はウイルス感染者の一部におこるのみであり、詳細な因果関係と発症機序は不明である。血管炎誘起性ウイルスとして、C型肝炎ウイルス(HCV)・EBウイルス(EBV)・サイトメガロウイルス(CMV)・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)などが報告されている。

2. CMV関連クリオグロブリン血症

クリオグロブリンは低温で沈殿し加温にて可逆的に再溶解する免疫グロブリンである。単一免疫グロブリンよりなる単一型(I型)とポリクローナル免疫グロブリンの含まれる混合型(II・III型)がある。混合型クリオグロブリン血症に血管炎が合併することが以前より知られている。

近年、この混合型クリオグロブリン血症患者ではC型肝炎ウイルスが高率に検出されること、逆に、慢性C型肝炎患者は高率に混合型クリオグロブリン血症を伴うことから、C型肝炎ウイルス感染に伴う血管炎と理解されるようになった。臨床的には血管炎はびまん性に起こりうるが、皮膚紫斑が高率に見られ、さらに膜性増殖性糸球体腎炎・皮膚潰瘍などが認められる。(図1・2)

3. EBV関連血管炎

慢性的活動性のEBウイルス感染症は10歳以下の小児例が多い。数ヶ月以上にわたって発熱・肝脾腫・貧血・リンパ節腫脹を呈し、非常に高いEBウイルス抗体価を示し、末梢リンパ球あるいは病変組織にEBウイルスの異常増幅が確認できる。

汎血球減少・悪性リンパ腫あるいは血球貪食症候群を合併することもある。予後は一般に不良である。高安動脈炎とは病理学的には明確に区別しがたい点があるが、慢性活動性EBウイルス感染症と高安病というまれな疾患同士の合併と捉えるよりは慢性活動性EBウイルス感染症に起因する血管炎と理解すべきとされる。(図3・4)

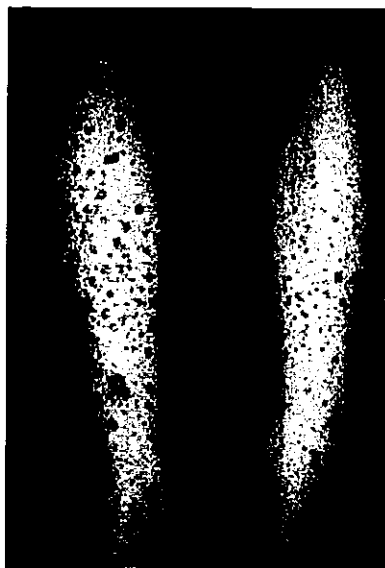


図5 CMV関連血管炎。11歳男児。
感冒様症状の二日後、下腿に紫斑・点状出血・
紅斑出現(上図)。浮腫と軽度の圧痛を伴う。
抗CMV抗体高値陽性。

紫斑部位皮膚生検(下図)。
HE染色。真皮上層の血管内皮
の腫大・血管周囲の好中球浸潤・
核塵・赤血球漏出を認める。組織PC
RにてCMV-DNAを検出した。

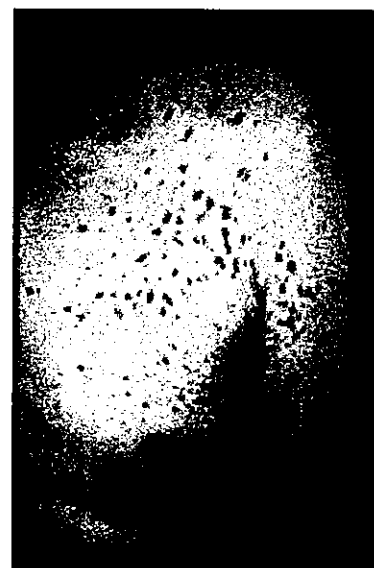
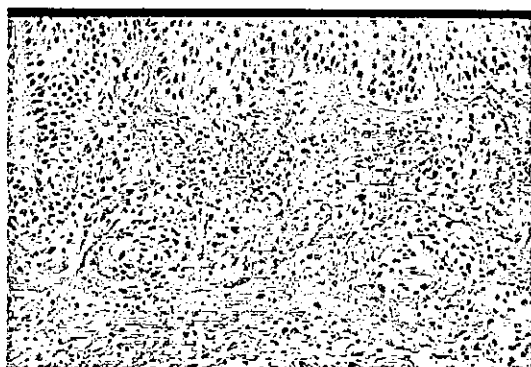


図6 CMV感染関連血管炎。65歳男
性。脳腫瘍に対する放射線療法と
化学療法施行中に紫斑が出現。抗
CMV抗体(IgM)高値陽性。

3) CMV関連血管炎

CMVなどのヘルペス属ウイルスは宿主細胞に感染後速やかに潜伏し、不顕性感染として経過するが、臓器移植や抗腫瘍薬あるいは感染などにより免疫不全状態に陥ると再活性化され臓器障害をもたらす。そのひとつとして血管炎が挙げられる。消化管の中小的血管や皮膚の毛細血管などを侵し、前者では血管炎による出血性腸炎などが問題になり、後者では点状出血、紫斑、さらには皮膚潰瘍などを起こす。また最近、腹部炎症性大動脈瘤との関連も示唆されている。(図5・6)

4) HIV関連血管炎

HIV感染の比較的頻度の少ない合併症として血管炎の起こることが報告されている。小中大血管のいずれにも起こるとされ、結節性多発動脈炎様、過敏性血管炎様、あるいは中枢神経系の血管炎など様々な型の血管炎の報告がある。HIV感染によりもたらされる免疫不全状態ではサイトメガロウイルスやヘルペスウイルスなどをはじめとして病原体の感染や再活性化が考えられ、

そうした2次的感染による感染性血管炎の場合もあると考えられる。現時点では血管炎との関連がわかっている病原体の感染が証明されなければ、HIVそのものに起因する血管炎と考えるのが妥当とされる。

付記：図1-2、図3-4、および図5-6はそれぞれ、聖マリアンナ医科大学皮膚科 田辺裕子博士、東北厚生年金病院病理部 村上一宏博士、および大垣市民病院皮膚科 清島真理子博士のご提供によるもので、ここに厚く感謝申し上げます。

文献：
清島 真理子 ウイルス感染に伴う血管炎。
Dderma 2003;73: 13-18。
R Chetty. Vasculitis associated with HIV infection.
J. Clin. Pathol. 2001;54:275-278。
Ferri C, Zignego AL, Giuggioli D, et al. HCV and cryoglobulinemic vasculitis. *Cleve Clin J Med.* 2002;69 Suppl 2:SII20-3
Murakami K, Ohsawa M, Hu SX, et al. Large-vessel arteritis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Arthritis Rheum.* 1998 Feb;41(2):369-73.

ウイルス関連血管炎

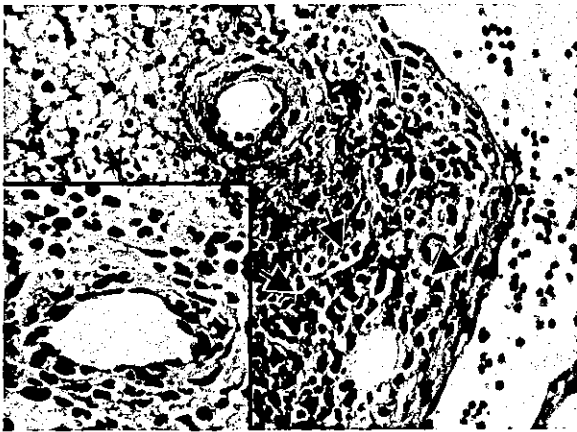


図1. Rubella 感染に伴う白血球破碎性血管炎。細静脈周囲の多核白血球の浸潤、出血が認められる(矢印)。また、細動脈にもわずかながら同様の所見を認める(矢頭)。Inset: 細静脈周囲には、多くの核破片が散在し、ヘモジデリン貪食細胞も散見される。

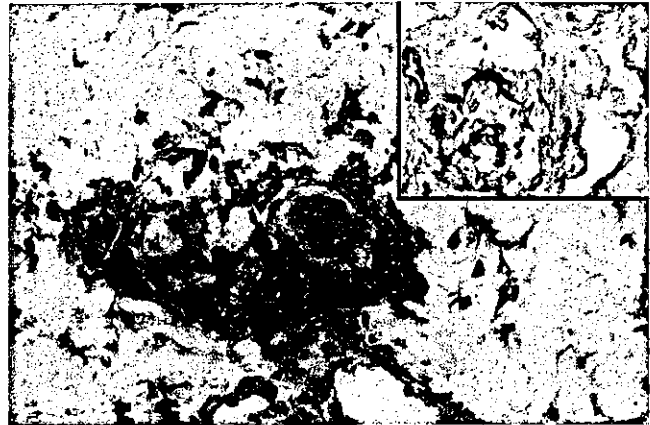


図2. 図1と同一症例。細動静脈周囲の浸潤細胞の大部分は、顆粒球系細胞マーカーであるCD15が陽性であり、細動脈中央内腔にはCD15陽性細胞の壁着が認められる。Inset: 細静脈壁にはC3の沈着が顕著である。

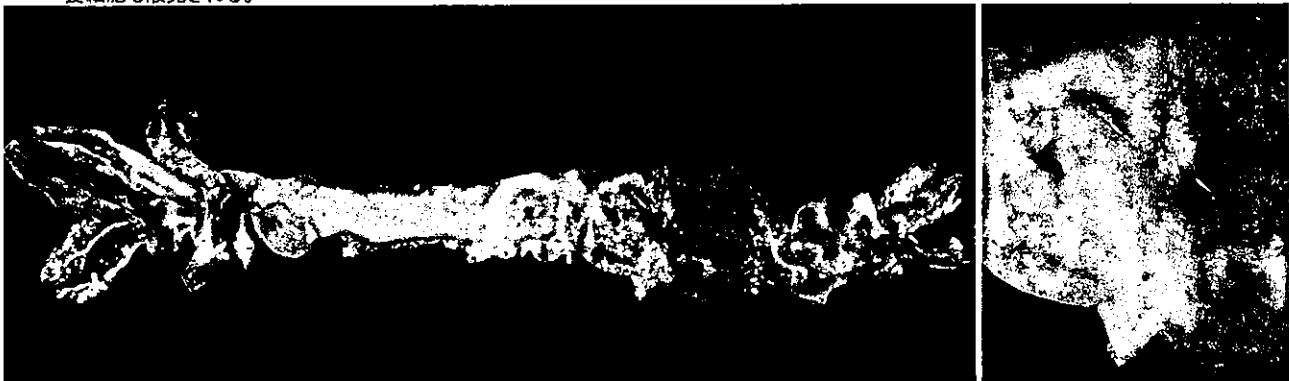


図3. 慢性活動性EBV感染症関連血管炎の大動脈とその主分枝。多発性に動脈瘤状の血管壁の凹凸不正を伴った拡張像が認められる。Inset: 腹部大動脈の強拡大像。

従来原発性血管炎の病因にウイルスが関与するとされているものに、巨細胞性動脈炎でヒト免疫不全ウイルス(HIV)、パルボウイルスB19、川崎病でEpstein-Barrウイルス(EBV)、パルボウイルスB19、結節性多発動脈炎でB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、HIV、サイトメガロウイルス(CMV)、パルボウイルスB19、白血球破碎性血管炎でHBV、HIV、パルボウイルスB19、インフルエンザウイルス、風疹ウイルスなどが報告されている。クリオグロブリン血症に伴う血管炎では、HBV、HCV、HIV、CMVなどが挙げられている。また、慢性活動性EBV感染症で大動脈炎を発症した症例も報告されている。

これらの病理発生として、ひとつは、ウイルス抗原に由来する免疫複合体の血管壁沈着が主たる原因となる場合がある。例えばHBV感染による中型筋性動脈の壊死性血管炎、細小血管の白血球破碎性血管炎である。図1・2は風疹ウイルス感染によって発症したと考えられる白血球破碎性皮膚血管炎の一例である。33歳男性で、初発症状は全身性の紫斑で、その後、頸部リンパ節腫脹、多発関節痛を発症した。風疹ウイルスに対するIgM抗体が高値を示し、他の主なウイルスに対する抗体価はいずれも低値であった。

皮膚生検では白血球破碎性血管炎を示し、浸潤細胞

の大部分がCD15陽性であった。また、血管壁にはIgM、C3の沈着を認め、発症機序としてアルサス型免疫複合体病変が示唆された。

他方、ウイルスは、感染個体に何らかの自己抗原の発現を誘導したり、免疫担当細胞に感染しその機能を修飾するなどして血管炎の発症に関与する可能性も示唆されている。例えば、ANCA関連血管炎は顕微鏡的多発血管炎やウェゲナー肉芽腫症などを含む疾患概念であるが、そのANCA誘導にウイルス感染が関与しているという報告がある。また、川崎病では、全身性の免疫系の活性化状態があり、疾患の季節流行がみられることなどと併せ、その発症に感染性病原体とくにウイルスの関与が従来重要視されているが、EBVも原因となる可能性を考慮されてきたウイルスの一つである。

EBVはBリンパ球に感染しこれをポリクローナルに活性化することで様々な自己抗体産生に向かわせることができ、EBV感染Bリンパ球と血管内皮細胞を混合培養すると抗血管内皮細胞抗体産生が誘導されるという報告や、EBV陽性Tリンパ球が種々のサイトカインを産生しているという報告がある。それ故、EBVが免疫担当細胞に感染しその機能を修飾することで血管炎発症に関わっている可能性がある。



図4. 図3と同一症例の腹部大動脈組織像。内膜の著しい線維性肥厚と中膜弾性線維の破壊、断裂を伴う虫食い像が認められる(矢印)。(Elastica-Masson染色)



図5. 図3と同一症例の腹部大動脈組織像。中膜内栄養血管の反応性増殖像。(Elastica-Masson染色)



図6. 図3と同一症例の腹部大動脈組織像。外膜栄養血管周囲にリンパ球の密な浸潤を認める。

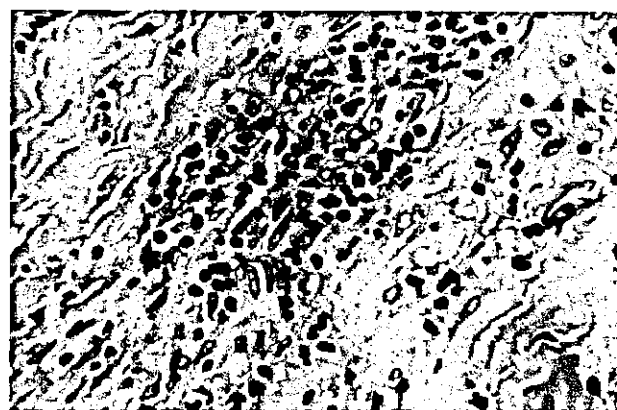


図7. 図3と同一症例の腹部大動脈組織像。中膜にはリンパ球主体の炎症細胞浸潤とそれに伴う栄養血管の破壊像を認める。

従来、小児の慢性活動性EBV感染症において、しばしば心血管病変の合併が報告されている。図3-8は、その一例である。10歳女児、発熱、肝脾腫で発症、血球食症候群を合併し、抗EBV抗体価高値およびEBVゲノム陽性所見から慢性活動性EBV感染症と診断された症例である。剖検時に大動脈およびその主分枝の動脈瘤状病変、動脈内膜の線維性肥厚、中膜弾性線維の虫食い状病変が観察された(図3・4・5)。この病理発生は、外膜栄養血管周囲へのリンパ球浸潤、中膜での栄養血管の反応性の増殖所見から、動脈栄養血管炎によるものと考えられた(図6・7)。また、栄養血管への浸潤リンパ球は大部分がT細胞であり、しかもこれらの細胞にEBV-encoded (small) RNA1 (EBER-1)が認められたことから、栄養血管炎の発症がEBV感染T細胞により誘導されていると考えられた(図8)。このような大型血管炎の発症、臨床症状を示すのはEBV感染児のごく一部であるし、gHV68感染によるマウス大動脈炎がIFN-gの反応障害などを介し発症することを考え合わせると、患児には何らかの免疫機能不全状態があったのかもしれない。ウイルスが関与する血管炎の発症は、一元論的ではなく、概して、遺伝要因が絡む多因子疾患として捉えるべきである。

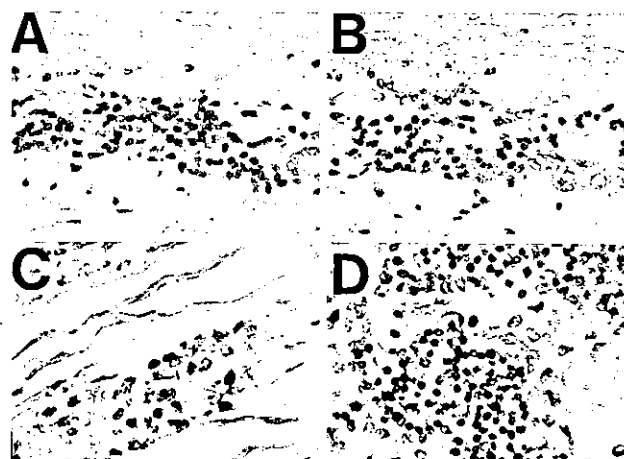


図8. 図3と同一症例の腹部大動脈組織像。中膜栄養血管への浸潤リンパ球の大部分はCD3陽性T細胞で(A)、CD20陽性B細胞はほとんど認められない(B)。同部位のリンパ球核内にはEBER-1がin situ hybridizationにて検出された(C)。また、腹部大動脈の局所リンパ節のT領域のリンパ球にもEBER-1が検出された(D)。

感染性大動脈炎



図1



図2-a



図2-b

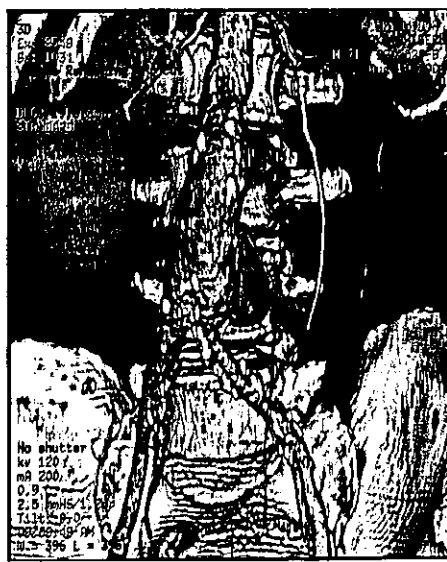


図2-c

1. 疾患概念および定義

細菌、真菌、スピロヘータなどによる大動脈壁への感染波及により、壁破壊による動脈瘤形成と病巣からの病原体播種による敗血症が起る。大動脈感染の病因として内膜損傷部への病原体のinvasion、vasa vasorumへの病原体のseeding、細菌性心内膜炎に起因する感染塞栓子の動脈分枝へのlodging、感染弁や結核性大動脈周囲リンパ節などの隣接組織からの感染波及が挙げられている。細菌性心内膜炎に起因するものをmycotic aneurysm、敗血症に起因するものをmicrobial aneurysm、既存の動脈硬化性動脈瘤に感染が及ぶものをinfection of existing aneurysmと呼び区別することもあるが、これら総てを感染性動脈瘤infected aneurysmと呼んでも差し支えない。大動脈感染は悪性疾患、糖尿病、ステロイド使用、手術後患者、高齢者などの免疫力の低下した患者に発症しやすい。

2. 主要徴候

感染に起因する発熱はほとんどの患者にみられるが、発症初期には発熱の原因の特定は難しい。長期間の発熱と診断の遅れは、患者を著しく消耗させる。胸部、腹部の大動脈瘤の存在を認識していても、これらが感染源と考えられることは稀である。発熱、疼痛、拍動性腫瘤があれば本疾患を疑うべきである。壁破壊から contained、leaking、openなどの破裂形態をとると、胸痛、背部痛、腰痛、腹痛のほか、消化管や気管支への穿破による吐血、咯血、下血、ショックなどがみられる。Salmonella では下痢を伴うこともある。最近、梅毒性大動脈炎の発症は劇的に減少しているが、胸部大動脈瘤があり大動脈弁閉鎖不全や冠動脈口狭窄による狭心痛がみられる患者では本疾患を念頭におく必要がある。

3. 主要検査所見

白血球増多、CRP高値、赤沈亢進が総ての患者にみられるが、抗菌剤の長期間使用後やステロイド使用患者では正常値を示すこともある。感染源が不明な場合には、 ^{67}Ga -citrate、 ^{111}In indium-tagged leukocyteによるアイソトープ検査が部位診断に役立つ(図1)。血液、喀痰、便、尿培養は重要であり、病原体としてStaphylococcus、Streptococcus、Clostridium、Listeria、Mycobacteriumなどのグラム陽性菌、Salmonella、Campylobacter、Klebsiella、Pseudomonasなどのグラム陰性菌Aspergillus、Candida、Histoplasmaなどの真菌の報告がみられる。Staphylococcus aureus、Salmonellaを起炎菌とするものの頻度が高い。動脈瘤化したものではCTと血管造影により100%診断可能であるが、MRI、MRAも有用である。特徴的なCT所見として、非定型的な瘤の発生部位、仮性動脈瘤形成、多房性あるいは多発性の瘤、嚢状瘤(図2a・2b・2c)などが挙げられるが、発症初期にはこれらがみられないこともあり、不明熱患者で動脈瘤の存在が分かっている患者には、繰り返しCT検査による動脈瘤形態の変化を経過観察する必要がある(図3a・3b・3c)。術中所見としては、大動脈周囲後腹膜腔の感染所見(図4a・4b)、大動脈内膜のpunched-out欠損(図4c)による仮性動脈瘤形成、椎体前方組織の融解と膿汁貯留(図4d)などを特徴とする。