

表1 IVIG 不応例に対する追加治療

	用量	投与期間	備考
IVIG 再投与	2g/kg/dose or 1g/kg/dose	1日(12~24時間で点滴静注)	多くの施設では第一選択として投与されている
プレドニゾン	2 mg/kg/day	CRP 陰性化後15日かけて漸減中止	減量時再燃に注意
メチルプレドニゾンパルス	15~30mg/kg/dose	1~3日	プレドニゾンの後療法を追加する施設も多い, 再燃に注意
インフリキシマブ	5 mg/kg/dose	1日(2時間で点滴静注)	感染症・心不全の増悪に注意, 投与回数は1回のみ
免疫抑制剤(シクロスポリン)	4 mg/kg/day	1~3週間(経口もしくは持続静注)	トラフ値100ng/mLを目標, 用量用法はまだ確立されていない
好中球エラスターゼ阻害薬(ウリナスタチン)	5,000単位/kg/dose 1日 3~6回	数日	白血球減少・発疹に注意
血漿交換	循環血液量と同一	1~3日	循環動態の変動や血管損傷に注意

く、治療効果が不十分で不応例と判断される症例が15~20%程度存在する。このような症例は冠動脈病変発生の危険性が高いため、さらなる追加治療を行う。現在各施設で様々な治療法が試みられているが、前方視的な臨床試験の結果を基に有用性が確立された治療法は残念ながらない。そのため各施設で治療方針を決め、症例に合わせて治療法を選択しているのが現状である。

現在主に行われている治療法を表1に示す。IVIG 不応例に対してはこれらの治療法を組み合わせ、できる限り早期の血管炎鎮静化を目指す。筆者らの施設では第一選択としてIVIG 再投与 and/or ステロイド投与、さらに無効であればインフリキシマブや IVIG 再投与、もしくはシクロスポリン投与を症例に応じて行っている。

### III. 急性期治療後の抗血小板・抗凝固療法

遠隔期予後に関連するものは冠動脈病変を合併するか否か、そしてその重症度である。軽度の冠動脈拡大性病変であれば内膜肥厚に

よって形態上冠動脈内腔形態は正常化するが、8mm以上のいわゆる巨大冠動脈瘤においては正常化(または退縮)は稀である。死亡原因の多くは冠動脈瘤内で形成された血栓による血栓性閉塞と内膜肥厚による狭窄によって生じる急性虚血性心疾患である。この血栓形成は、急性期に存在する内皮細胞障害や、血小板凝集能の亢進と著明な血小板数増加、血液凝固能亢進、冠動脈瘤内の血流停滞等が要因と考えられている。そのため冠動脈病変の重症度に応じて抗血小板療法・抗凝固療法を選択する。

#### 1. 冠動脈病変なし

抗凝固療法は不要である。ただし罹患後数カ月間は血小板凝集能が亢進しているため、アスピリン投与を2カ月間は継続する。

#### 2. 冠動脈病変あり

冠動脈内腔形態が正常化するまではアスピリン投与を継続する。巨大冠動脈瘤を合併した症例ではアスピリン単独で血栓形成を防止できないことも知られており<sup>7)</sup>、チクロピジン、ジピリダモールなど他の抗血小板薬や抗凝固薬(ワーファリン)の併用が望ましい

表2 遠隔期の抗血小板・抗凝固療法

用量・用法		副作用と注意点
アスピリン	3～5 mg/kg/day 分1	肝逸脱酵素上昇, 消化管潰瘍, 水痘やインフルエンザに伴う Reye 症候群の発症に注意が必要
ジピリダモール	2～5 mg/kg/day 分2	高度冠動脈狭窄例での狭心症悪化, 出血傾向
チクロピジン	2～5 mg/kg/day 分2	汎血球減少, 出血傾向, 薬剤性の血栓性血小板減少性紫斑病の発症に注意が必要 (投与初期の2カ月間には2週間おきに血液検査)
ワーファリン	0.05～0.12mg/kg/day 分1	PTINR 2 前後に調節, 作用に個人差が大きく出血性副反応に注意が必要

表3 血栓溶解療法

用量・用法	
静脈内投与	
ヘパリン	10～20単位/kg/hrを持続静注
ウロキナーゼ	1～1.6万単位/kg (最大96万単位) を1時間で点滴静注
組織型プラスミノゲンアクチベーター	
アルテプラゼ	29～43.5万単位/kg, 総投与量の10%を1～2分で静注し, 残りを60分で点滴静注
モンテプラゼ	2.75万単位/kgを2～3分で静注
パミテプラゼ	6.5万単位を1分で静注
冠動脈内注入	
ウロキナーゼ	0.4万単位/kgを10分で冠動脈内注入, 最大4回まで

(表2)。筆者らは巨大冠動脈瘤症例に対してアスピリン, ジピリダモール, ワーファリンの併用療法を行っている。

#### IV. 冠動脈内血栓・急性心筋梗塞に対する初期治療

川崎病既往の小児例においてみられる急性心筋梗塞の大部分は冠動脈の血栓性閉塞に起因するため, 成人と同様にできるだけ早期に血栓溶解療法あるいは冠動脈インターベンションを開始することが急性期治療として重要となる。また, このような症例の大部分は巨大冠動脈瘤合併例である。そのため急性期対応が可能な循環器3次診療施設において管理することが望ましい。

##### 1. 血栓溶解療法

治療開始が早期であるほどその治療効果が

期待される。ちなみに急性心筋梗塞に対するACC/AHAのガイドラインでは血栓溶解療法の適応は発症12時間以内とされている。

血栓溶解療法に使用する薬剤の用法用量を表3に示す。残念ながら表3に記載したすべての薬剤において小児に対する投与量の基準値は定まっていない。そのため投与に際しては症例ごとに慎重に判断することが必要である。血栓溶解療法の合併症としてはカテーテル挿入部位の皮下出血, 脳内出血, 再灌流不整脈を起こすことがあるので注意が必要である。アナフィラキシーショックを起こす可能性もある。

##### 2. 冠動脈インターベンション

通常発症後12時間以内が適応となる。現在はステント留置とPTCRAが主体となっており, 血栓溶解療法との併用も行われ

る。

### 文 献

- 1) Newburger JW et al : Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease : a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 110 : 2747~2771, 2004
- 2) 佐地 勉他 : 川崎病急性期治療のガイドライン. *日児誌* 107 : 1713~1715, 2003
- 3) 小川俊一他 : 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン, 2008  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008\\_ogawasy\\_d.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_d.pdf)
- 4) 中村好一他 : 第20回川崎病全国調査成績, 2009  
<http://www.jichi.ac.jp/dph/kawasakibyou/20090902/kawasaki20reportv.pdf>
- 5) Muta H et al : Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease : the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 144 : 496~499, 2004
- 6) Kobayashi T et al : Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 113 : 2606~2612, 2006
- 7) Kato H et al : Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 94 : 1379~1385, 1996



## 広範囲の血疱・下腿皮膚潰瘍を生じた ANCA 陽性 Churg-Strauss 症候群の 1 例

Key words: Churg-Strauss syndrome,  
MPO-ANCA,  
bloody bullae,  
skin ulcer,  
leukocytoclastic vasculitis

杏林大学第一内科

小西文晴	有村義宏
渡邊沙也花	川嶋聡子
大塚貴子	福岡利仁
軽部美穂	吉原堅明
要伸也	山田明

杏林大学皮膚科

狩野葉子

### 要 旨

症例は57歳女性。45歳時から気管支喘息を認め内服加療していた。2008年8月中旬より37°C台の微熱と両側足関節痛が出現し、両下肢に蕁麻疹様皮疹の出現と消退を繰り返していた。同年8月下旬より39°C台の発熱、両手背と両下腿に紫斑、血疱の出現を認め、9月9日当院に入院。検査所見で末梢血好酸球増多（好酸球14%：1100/ $\mu$ l）、CRP上昇（10.7 mg/dl）、非特異的IgEの上昇（943 IU/ml）を認め、さらにMPO-ANCA高値（920 EU）、尿蛋白、顕微鏡的血尿を認めていた。入院後、両下腿を中心に四肢に紫斑を認め、又、広範囲の血疱を、皮膚潰瘍を形成した。皮膚紫斑の病理組織所見では真皮中層に好酸球浸潤を伴う白血球破碎性血管炎を認めた。Churg-Strauss 症候群と診断し、ステロイドパルス療法を含むステロイド治療を行い解熱、CRPも改善した。Churg-Strauss 症候群において広範囲の血疱・皮膚難治性潰瘍を認める症例は稀であり、貴重な1例と思われ報告する。

### はじめに

Churg-Strauss 症候群（Churg-Strauss syndrome : CSS）は1951年に Churg と Strauss<sup>2)</sup> によって提唱された疾患概念である。彼らは気管支喘息が先行し、経過中に末梢血好酸球増多、血管炎症状を呈し、病理組織学的には好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎と血管外肉芽腫を来とし

た症例をアレルギー性肉芽腫性血管炎として、結節性動脈周囲炎より分離独立させた。

CSSの臨床症状として最も多いものは多発単神経炎で、約85%の症例に認められ、次いで多いのが皮膚症状であり、約60%の症例に認められる<sup>12)</sup>。皮膚症状としては、紫斑、紅斑、丘疹が最も多く、時に結節、網状皮斑、潰瘍、四肢壊疽などを生じる<sup>7)17)</sup>。しかし、広範囲の血疱や

A case of ANCA positive Churg-Strauss syndrome with widespread bloody bullae and leg skin ulcer.  
Fumiharu Konishi, Yoshihiro Arimura, Sayaka Watanabe, Soko Kawashima, Takako Otsuka, Kazuhito Fukuoka, Miho Karube, Ken Yoshihara, Shinya Kaname, Akira Yamada, and Yoko Kano\*.

First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine, \*Dermatology, Kyorin University School, of Medicine.

(2009.12.18 受付, 2010.1.29 受理)



皮膚潰瘍を生ずることは稀である。

今回、我々は、皮膚の紫斑に加え広範囲の血疱及び下腿皮膚潰瘍を認め、その一部に不良肉芽を呈した稀な一例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：57歳，女性。

主訴：四肢の紫斑，血疱，関節痛，発熱。

家族歴：長女 関節リウマチで加療中。

既往歴：41歳から心身症，45歳から喘息，48歳から高脂血症を認め加療。

現病歴：1996年より喘息を認め，budesonide の吸入，pranlukast hydrate の内服で加療，喘息のコントロールは良好だった。

2008年8月中旬から37°C台の微熱と両足関節痛が出現。また，両下肢にじんま疹様皮疹を認めた。8月24日には39°C台の発熱，両手背に疼痛，掻痒を伴う紫斑が出現した。8月29日に近医を受診，感染症が疑われ抗生物質及び非ステロイド抗炎症薬を処方され解熱した。しかし，

9月2日より紫斑は両手掌と両下腿に拡大し，一部血疱も認めたため9月9日に当院を紹介され受診した。当院受診時，末梢血好酸球増多に加え，尿蛋白，尿潜血も認め全身性血管炎の疑いで同日緊急入院した。

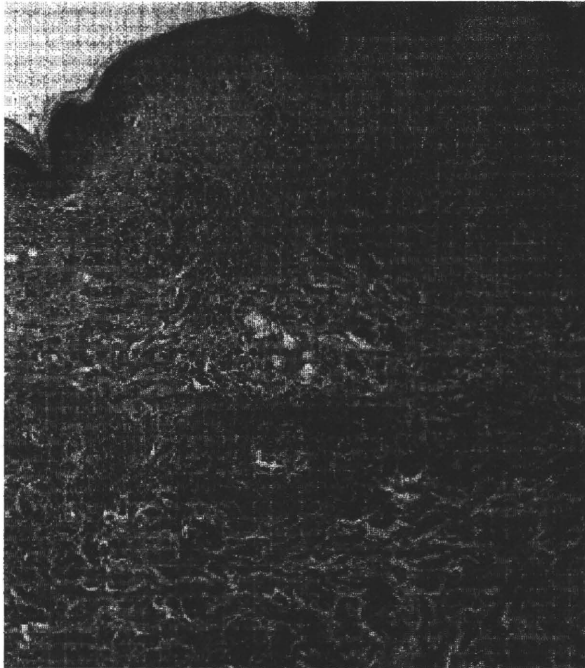
入院時現症：意識清明。身長162.0 cm，体重53.6 kg(体重増減なし)。体温35.6°C，血圧110/70 mmHg，脈拍70回/分で整，眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄疸なし。両下腿に浮腫を認め，両側手背，手掌，両下腿に紫斑，及び浸出液を伴う小豆大から鶏卵大の血疱を認めた。胸腹部に異常所見なく，末梢神経障害も認めなかった。入院時検査所見：表1に示すように，Hb 10.2 g/dl，Ht 30.8%，RBC  $328 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，PLT  $40.5 \times 10^4/\mu\text{l}$  と貧血及び血小板数の増加を認めた。白血球数は  $7900/\mu\text{l}$  と正常値だったが末梢血好酸球分画は14% ( $1100/\mu\text{l}$ ) と好酸球増加を認めた。電解質異常や腎機能障害は認めなかったが，CK 683 IU/l と上昇を認め，CRP 10.7 mg/dl と炎症反応高値を示した。また，非特異

表1 入院時検査所見

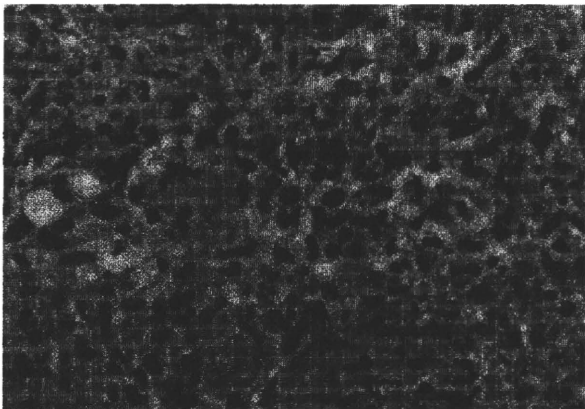
血液検査					
Hb	10.2 g/dl	CRP	10.7 mg/dl	RF	176 IU/ml
Ht	30.8%	IgG	1492 mg/dl	抗DNA抗体	(-)
RBC	$328 \times 10^4/\mu\text{l}$	IgA	284 mg/dl	抗RNP抗体	(-)
PLT	$40.5 \times 10^4/\mu\text{l}$	IgM	146 mg/dl	抗GBM抗体	(-)
WBC	$7900/\mu\text{l}$	非特異的IgE		抗SS-A抗体	(-)
(Eosino 14%, $1100/\mu\text{l}$ )			943 IU/ml	抗SS-B抗体	(-)
				クリオグロブリン	(-)
Na	139 mmol/l	CH50	53.8 U/ml	PR3-ANCA	(-)
K	3.9 mmol/l	C3	167 mg/dl	MPO-ANCA	920 EU
Cl	107 mmol/l	C4	43 mg/dl	尿一般	
BUN	11.5 mg/dl	Clq	2.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$	尿蛋白	(2+)
Cr	0.7 mg/dl			尿潜血	(3+)
TP	7.7 g/dl	24hrCCr	138 l/day		
Alb	2.9 g/dl			尿沈渣	
T-bil	0.6 mg/dl			赤血球	多数/HPF
AST	23 IU/l			顆粒円柱	1-4/WF
ALT	25 IU/l	抗核抗体	40倍	赤血球円柱	1-4/WF
LDH	331 IU/l	HOMO	40倍	白血球円柱	1-4/WF
CK	683 IU/l	SPECKLED	40倍	変形赤血球含む	

的 IgE は943 IU/ml と高値で, RF 176 IU/ml, MPO-ANCA 920 EU と高値を認めた。尿所見では, 尿蛋白 (2+ : 74 mg/dl), 尿潜血 (3+) で尿沈渣では糸球体性血尿を示す多数の変形赤血球, 赤血球円柱, 顆粒円柱を認めた。

入院時画像所見：胸部単純写真上は異常所見を認めなかったが, 胸部単純 CT では右肺 S6 に浸潤影を認めた。



a



b

図1 左大腿部紫斑の生検組織

a : HE 染色 弱拡大 (40倍)  
真皮浅層から中層を中心に全層性に炎症細胞浸潤を認める  
b : HE 染色 強拡大 (400倍)  
好酸球主体の炎症細胞浸潤, 血管構造の破壊, 白血球破碎性血管炎を認める

皮膚病理所見：2008年9月10日, 紫斑出現後, 半日以内の左大腿部紫斑を生検した。図1-aに示すように HE 染色の弱拡大 (40倍) では, 真皮浅層から中層の血管周囲に炎症細胞浸潤を認めた。さらに図1-bに示すように強拡大 (400倍) では, 真皮中層から深層に好酸球主体の炎症細胞浸潤, 血管構造の破壊, 白血球破碎性血管炎の所見を認めた。

入院後経過：先行する気管支喘息, 末梢血好酸球増多, 臨床症状 (発熱, 関節痛, 皮膚紫斑), 肺浸潤影及び好酸球浸潤を伴う白血球破碎性血管炎の所見などより CSS と診断した。図2に示すように methylprednisolone (mPSL) によるステロイドパルス療法 (500 mg/日, 3日間) を施行したところ, 発熱, 関節痛は消失し, 下腿浮腫, 肺浸潤影も軽快した。後療法を PSL 40 mg/日 (0.8 mg/kg/日) としたが, 微熱, CRP の再上昇を認め, PSL 50 mg/日 (1.0 mg/kg/日) に増量した。その後, 解熱し, 末梢血好酸球数, CRP, MPO-ANCA 値は改善し, 尿蛋白, 尿潜血も陰性化した。治療開始2ヶ月後には MPO-ANCA 値は陰性化した。

皮膚所見の経過に関しては, 入院後ステロイド治療を開始するまでの数日間に, 直径数 cm 大の紫斑が大腿部, 臀部, 頸部, 肘部にも出現し, 手背と両下腿の血疱も広範囲に拡大した (図3, 図4)。ステロイド治療開始後は手背, 下腿以外の紫斑は数日間で癒痕を残すことなく消失した。手背の紫斑, 血疱は治療開始から癒痕化するまでに約5週間を要した。また, 両下腿の

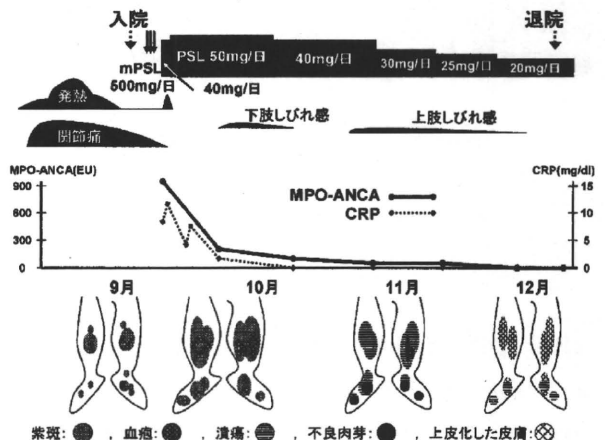


図2 臨床経過



図3 両手の紫斑, 血疱



a



b

図4 両下腿の紫斑, 血疱の経過

a : 手指同様に広範囲に紫斑, 血疱を認める  
b : 広範囲に下腿皮膚潰瘍 (↑) を認め, 一部に黒色, 白色の不良肉芽 (▲) を形成

紫斑, 血疱は図4に示すように広範囲の皮膚潰瘍を形成し, 一部は不良肉芽となったため壊死組織の除去を必要とした。その後, 両下腿の皮膚潰瘍は徐々に上皮化し, 入院101日目には一部

潰瘍を残すのみに改善し, PSL 20 mg/日の内服で退院した。その後, 経過順調のため, 近医にて外来治療中である。

## 考 察

CSSはアレルギー性肉芽腫性血管炎とも言われ, 我が国においては厚労省難治性血管炎調査研究班より診断基準<sup>4)</sup>が作成されている。本例は主要臨床所見として, 気管支喘息, 好酸球増加, 発熱, 紫斑, 多関節痛を認めていた。又, 皮膚組織所見では明らかな肉芽腫性病変やフィブリノイド壊死性病変は認めなかったものの, 皮膚真皮中層から深層にかけて血管周囲性に著明な好酸球浸潤を伴った白血球破砕性血管炎を呈していた。よって, 臨床経過で気管支喘息, 末梢血好酸球増加に引き続く発熱, 紫斑, 多関節痛などの血管炎症状を認めており前記の診断基準によりCSSと診断した。

本例は広範囲の血疱と皮膚潰瘍が特徴的なMPO-ANCA陽性CSSであった。横山らの報告<sup>24)</sup>によるとCSSの一般的な皮膚所見は, 紫斑, 紅斑, 丘疹や皮下結節を含む結節性病変など多彩で, かつこれらは重複している。その他にも浸潤を触れるものや潰瘍を形成するものなど様々な所見が認められ, さらに皮膚病変26例中の9例に血疱が認められたと報告している。しかし, CSSに伴った広範囲の血疱としての報告は, 本邦ではなされておらず海外ではWatsonら<sup>23)</sup>が2004年に初発例を報告以後, これまでに2例の報告<sup>6)21)</sup>があるのみである。本例においては皮膚紫斑に加え, 両手, 両下腿と広範囲に小豆大から鶏卵大の血疱を合併し, その後, 両下腿に広範囲の難治性潰瘍形成を認めた。

CSSで血疱を認めた症例は表2に示すように, 医学中央雑誌1983年~2008年では16例報告されていた。このうち2例(12%)は血疱に加え皮膚潰瘍を認めており, いずれもMPO-ANCA陽性であった。皮膚病理所見で白血球破砕性血管炎または, 壊死性血管炎を合併していた症例は14例(88%)であった。皮膚以外の臓器病変としては, 腎病変合併例を10例(63%), 肺病変合併例を5例(31%), 神経病変合併を13

表2 血疱を認めたCSS 16例 (医中誌1983年~2008年)

報告年	年齢(歳)	性別	MPO-ANCA	皮膚潰瘍	臓器病変の有無			皮膚組織所見			治療	予後
					腎病変	肺病変	末梢神経障害	白血球破碎性血管炎	壊死性血管炎	肉芽腫性病変		
1992 <sup>11)</sup>	35歳	男	陽性	無	有	無	有	不明	有	無	PSL 内服のみ	軽快
1997 <sup>16)</sup>	53歳	女	不明	無	無	有	有	有	不明	無	PSL 内服+免疫抑制剤	軽快
1999 <sup>13)</sup>	71歳	女	陽性	有	有	不明	不明	不明	有	無	PSL 内服のみ	軽快
2000 <sup>24)</sup>	57歳	男	陽性	無	有	無	有	不明	有	無	PSL(パルス+内服)	軽快
2000 <sup>9)</sup>	61歳	女	陰性	無	無	有	有	有	有	無	PSL 内服+免疫抑制剤	軽快
2001 <sup>14)</sup>	58歳	女	陽性	無	有	有	有	不明	有	無	PSL(パルス+内服)	死亡 (原因不明)
2001 <sup>19)</sup>	61歳	女	陽性	無	不明	無	有	有	不明	有	PSL 内服のみ	軽快
2002 <sup>8)</sup>	70歳	女	陽性	有	有	無	有	有	有	無	PSL 内服のみ	軽快
2004 <sup>22)</sup>	49歳	男	陰性	無	不明	無	有	不明	有	有	PSL(パルス+内服)	軽快
2005 <sup>10)</sup>	61歳	男	陰性	無	有	無	有	有	無	無	PSL(パルス+内服)	軽快
2006 <sup>5)</sup>	64歳	女	陽性	無	有	無	無	有	無	無	PSL(パルス+内服)	軽快
2006 <sup>20)</sup>	18歳	女	陽性	無	有	無	有	有	有	有	PSL 内服+免疫抑制剤	軽快
2006 <sup>1)</sup>	51歳	男	陰性	無	無	有	無	無	無	無	PSL(パルス+内服)	軽快
2008 <sup>18)</sup>	78歳	女	陰性	無	有	無	有	無	無	無	PSL 内服のみ	軽快
2008 <sup>15)</sup>	49歳	男	陽性	無	有	有	有	有	不明	無	PSL(パルス+内服)+免疫抑制剤	軽快
2008 <sup>15)</sup>	66歳	女	陽性	無	無	無	有	有	不明	無	PSL(パルス+内服)	軽快
	平均年齢 58.1歳	男:女= 6:10	10例	2例	10例	5例	13例	9例	8例	3例		15例軽快

例(81%)認めていた。治療法としてPSLパルス療法+PSL内服例は8例(さらに1例は免疫抑制剤を追加)、残りの8例の内、経口PSL内服のみの症例は5例、経口PSL内服と免疫抑制剤の併用例は3例であった。本例は、皮膚病変以外の臓器病変として腎病変、肺病変、神経病変を認めていた。皮膚生検標本では白血球破碎性血管炎や血管周囲性に好酸球浸潤を伴う所見を呈したものの明らかな壊死性血管炎や肉芽腫性病変は認められなかった。

一般に皮膚血管炎が難治性潰瘍・不良肉芽を形成するのは、血管炎による局所循環不全が広範囲にわたる場合に生じやすい。これまで、難治性・不良肉芽を形成しなかったCSSにおける紫斑の皮膚組織所見の報告<sup>7)17)</sup>では、真皮浅層から中層部までの炎症細胞浸潤に留まってい

る。一方、本例の紫斑部の皮膚生検では、真皮全層にわたり炎症細胞浸潤を伴う白血球破碎性血管炎を認めていた。このことが広範囲の循環障害を生じ、本例での皮膚上皮化を困難とし難治性潰瘍・不良肉芽を形成したと推測される。また、血疱に関しては、表皮下に水疱を認め、水疱底に炎症細胞浸潤、血管構造の破壊を認めたことが原因ではないかと考えられる<sup>19)24)</sup>。

CSSでMPO-ANCAが陽性となる機序として、ANCAが好中球ペルオキシダーゼだけでなく、好酸球ペルオキシダーゼにも結合し好酸球の活性化を生ずる可能性が推測されている<sup>3)24)</sup>。

本症例は喘息加療中に発熱、関節痛、紫斑発症後、3週間という経過で紫斑、血疱が出現し広範囲に拡大した。CSSの中にはこのように急

速に皮膚症状が進行し、治療開始後も難治性で広範囲の皮膚潰瘍を生ずることがある。又、CSSの診断・加療開始に3週間を要したことも難治性潰瘍の要因の一つと思われる。このため喘息で加療中に発熱、関節痛、皮疹が出現した時にはCSSの可能性も考え、末梢血好酸球数やIgE, MPO-ANCAなどを測定しできるだけ早期にCSSを診断しステロイド治療や免疫抑制療法をすることが重要と思われる。

### 結 語

広範囲の血疱、皮膚潰瘍を来したCSSの症例を経験した。本例は多関節痛、発熱出現から診断・治療開始までに3週間を要し、血疱、皮膚潰瘍は広範囲に拡大増悪した。喘息治療中に紫斑、血疱が出現した場合にはCSSの可能性を念頭におき、発熱、関節痛、尿異常、肺病変の有無など皮膚以外の臓器症状を検討・診断し、早急に治療を開始することが重要である。

### 文 献

- 1) 浅野幸恵, 古市 恵, 乗杉 理, 他: 腸管の生検により診断をし得たアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例. 皮膚の科学, 5 : 121-124, 2006.
- 2) Churg, J., Strauss, L.: Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.*, 27 : 277-294, 1951.
- 3) Dolman, K.M., Damsma, I., Tool, A.T., et al.: A novel specificity of anticytoplasmic autoantibodies directed against eosinophil peroxidase. *Clin. Exp. Immunol.*, 92 : 58-64, 1993.
- 4) 橋本博史: 難治性血管炎の診断マニュアル: VI. アレルギー性肉芽腫性血管炎: 27-29, 2003.
- 5) 岩下宣彦, 渡辺大輔, 伊藤真理子, 他: 血管炎を考える Churg-Strauss 症候群の1例. 皮膚科の臨床, 48 : 337-341, 2006.
- 6) Kawakami, T., Soma, Y., Kawasaki, K., et al.: Initial Cutaneous Manifestations Consistent With Mononeuropathy Multiplex in Churg-Strauss Syndrome. *Arch. Dermatol.*, 141 : 873-878, 2005.
- 7) 川名誠司: 好酸球と血管炎. 皮膚科アレルギーフロンティア, 4 : 29-33, 2006.
- 8) 木下恭子, 簗持 淳, 新海 滋: 炎症性紫斑臨床例 Churg-Strauss 症候群. 皮膚病診療, 24 : 1227-1230, 2002.
- 9) 北島進司, 安本昌紀, 富田博司: 皮疹の治療中, 突然重篤な呼吸障害を呈した Churg-Strauss 症候群の1例. 臨床皮膚科, 54 : 1067-1070, 2000.
- 10) 小林麻衣子, 升田貴子, 木下祐介, 他: Pramlukast (オノン) 内服中に発症した Churg-Strauss 症候群の1例. 西日皮膚, 67 : 319-322, 2005.
- 11) 松岡芳隆, 西川律子, 斎藤隆三: 小腸穿孔をきたしたアレルギー性肉芽腫性血管炎症例報告と本邦での消化管穿孔例の集計. 日皮会誌, 102 : 1427-1433, 1992.
- 12) 長澤俊彦, 吉田雅治: アレルギー性肉芽腫性血管炎の本邦症例の臨床像と臨床診断基準の提唱. 日内会誌, 78 : 353-356, 1989.
- 13) 中島武之, 小阪 博, 田中まり, 他: Churg-Strauss 症候群の1例. 皮膚, 41 : 666-669, 1999.
- 14) 中谷直美, 奥谷 龍, 太城力良: 救命しえなかったアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例. ICUとCCU, 25 : 47-51, 2001.
- 15) 奥田容子, 新田悠紀子, 小池文美香, 他: Churg-Strauss 症候群の2例. 臨床皮膚科, 62 : 614-617, 2008.
- 16) 折原 緑, 福田知雄, 塩原哲夫, 他: Churg-Strauss 症候群の1例 病勢の評価における血清レベルのECP及びサイトカイン測定の意義. 臨床皮膚科, 51 : 440-443, 1997.
- 17) 折原俊夫, 岩堀泰隆, 柳瀬信一, 他: アレルギー性肉芽腫症 (Churg-Strauss) の1例一症例報告ならびに本邦症例の統計的観察一. 日皮会誌, 94 : 707-716, 1984.
- 18) 志賀建夫, 中島喜美子, 横川真紀, 他: ロイコトリエン拮抗薬内服患者に発症した Churg-Strauss 症候群. 臨床皮膚科, 62 : 894-897, 2008.



- 19) 鈴木やよい, 森田明理, 新谷洋一, 他: 腹部に血疱が多発した Churg-Strauss 症候群の 1 例. 西日皮膚, 63 : 514-516, 2001.
- 20) 鈴木由貴, 渡辺秀晃, 北見 周, 他: 末梢血 Eosinophilia がステロイド治療に抵抗性であったアレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss Syndrome) の 1 例. 西日皮膚, 68 : 19-23, 2006.
- 21) Uehara, M., Hashimoto, T., Sasahara, E., et al.: Churg-Strauss syndrome presenting as myositis following unaccustomed exercise. J. Clin. Neuro., 16 : 1232-1233, 2009.
- 22) 渡辺正一, 磯村 巖, 難波大夫, 他: ロイコトリエン拮抗薬内服中に発症した Churg-Strauss 症候群の 1 例. 日皮会誌, 114 : 991-995, 2004.
- 23) Watson, K.M.T., Salisbury, J.R., Creamer, D.: Purpura fulminans—a novel presentation of Churg Strauss syndrome. Clin. Exp. Dermatol., 29 : 390-392, 2004.
- 24) 横山眞爲子, 萱場光治, 三砂範幸, 他: Churg-Strauss 症候群—治療と予後について—. 西日皮膚, 62 : 448-453, 2000.
- 25) 吉原 堅, 有村義宏, 小林 治, 他: ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 陽性 Churg-Strauss 症候群 5 例の臨床的検討. リウマチ, 38 : 696-704, 1998.

## ABSTRACT

A case of ANCA positive Churg-Strauss syndrome with widespread bloody bullae and leg skin ulcer

Fumiharu Konishi, Yoshihiro Arimura, Sayaka Watanabe, Soko Kawashima, Takako Otsuka, Kazuhito Fukuoka, Miho Karube, Ken Yoshihara, Shinya Kaname, Akira Yamada, Yoko Kano\*

First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine,  
\*Dermatology, Kyorin University School, of Medicine

A 57-year-old woman was admitted to our hospital because of CSS (Churg-Strauss syndrome) with widespread bloody bullae and leg skin ulcer. She had been treated for asthma since she was 45. From the middle of August, she had repeated low grade fever (37°C) podarthralgia and urticaria-like eruption on both lower limbs. From the end of August, she presented with high fever (39°C), purpura and bloody bullae on her hands and legs. Then, she was admitted to our hospital on September 9th. Laboratory findings revealed eosinophilia ( $1100/\text{mm}^3$ ), high levels of serum CRP (10.7 mg/dl) and nonspecific IgE elevation (943 IU/ml). MPO-ANCA titer increased to 920 EU (normal range  $<10$  EU), and ulinalysis showed proteinuria and microhematuria. Skin biopsy of the leg purpura demonstrated leukocytoclastic vasculitis with increased eosinophil infiltration in dermis middle class. She was diagnosis as having Churg-Strauss syndrome and was treated with prednisolone including steroid-pulse therapy, Although the therapy improved fever and CRP level. Purpura and bloody bullae changed to widespread skin ulcers. We report as a rare case of MPO-ANCA positive Churg-Strauss syndrome with widespread bloody bullae and leg skin ulcer.



# 血管炎による腎障害の臨床up date

Up Data on Clinical Study of Renal Injury Due to Vasculitis

有村 義宏

Yoshihiro ARIMURA

杏林大学医学部第一内科 (教授)

## ◆ KEY WORDS

- ◆ 腎血管炎
- ◆ 巣状・分節性壊死性糸球体腎炎
- ◆ 壊死性半月体形成腎炎
- ◆ Pauci-immune 型
- ◆ 抗好中球細胞質抗体 (ANCA)

## ◆ SUMMARY

腎臓は豊富な血管系で構築され、全身性血管炎による障害を受けやすい臓器である。腎血管に炎症をきたす疾患は多彩だが、最も頻度の高いのは、糸球体などの小血管を主に傷害するANCA関連血管炎である。ANCA関連血管炎による壊死性糸球体腎炎の病態についての新知見として、好中球活性化による糸球体内皮傷害機序とANCA標的抗原と細菌の分子相同性がある。臨床面では、ANCAは診断だけでなく、疾患活動性や再燃予知の有用な指標になり得ることが注目される。

## ◆ 著者プロフィール

### ◆私の専門分野

血管炎, 膠原病, 腎臓病

### ◆私の趣味

旅行, 絵画鑑賞

### ◆座右の銘

未来を信じて一歩ずつ

### ◆日常診療で心がけているポイント

ていねいな診療

## I はじめに

腎臓は豊富な血管系で構築され、全身性血管炎による傷害を受けやすい臓器である。腎動脈は分岐を繰り返して、小葉間動脈、輸入細動脈、糸球体毛細血管となる。さらに、輸出細動脈、傍尿細管周囲毛細血管を経て、静脈系に移行する。

これらの腎血管に炎症をきたす疾患は、図1<sup>1)</sup>に示すように、大型動脈には巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、中型動脈には結節性多発動脈炎がある。また、小血管には、クリオグロブリン血症性血管炎やHenoch-Schönlein紫斑病性血管炎、全身性エリテマトーデス/関節リウマチに伴う血管炎、および顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) などの抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody: ANCA) 関連血管炎がある。これらの血管炎のなかで腎血管を傷害する頻度が最も高いのはANCA関連血管炎である。

本稿では、ANCA関連血管炎について、まずANCAのサブタイプと血管炎の関連、次にANCA関連血管炎

の腎障害の病理組織学的特徴と病態を述べ、最後にANCAの測定意義について概説する。

## II ANCAサブタイプと ANCA関連血管炎の種類

代表的なANCAサブタイプには、プロテイナーゼ (proteinase: PR) 3 に対する抗体 (PR3-ANCA)、とミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase: MPO) に対する抗体 (MPO-ANCA) がある。その他、ANCAには好中球細胞質に存在する様々な物質 (ランプ2; human lysosomal-associated membrane protein 2: H-lamp-2, アズロシジン; azurocidin: AZ, ラクトフェリン, エラスターゼなど) に対する抗体が同定されている。

ANCA関連血管炎には、Wegener肉芽腫症、Churg-Strauss症候群 (Churg-Strauss syndrome: CSS), MPAの3つがある。Wegener肉芽腫症ではPR3-ANCAが多く認められ、CSS, MPAではMPO-ANCA陽性例が多い。なお欧米では、MPAやCSS症候群に比べて圧倒的にWegener肉

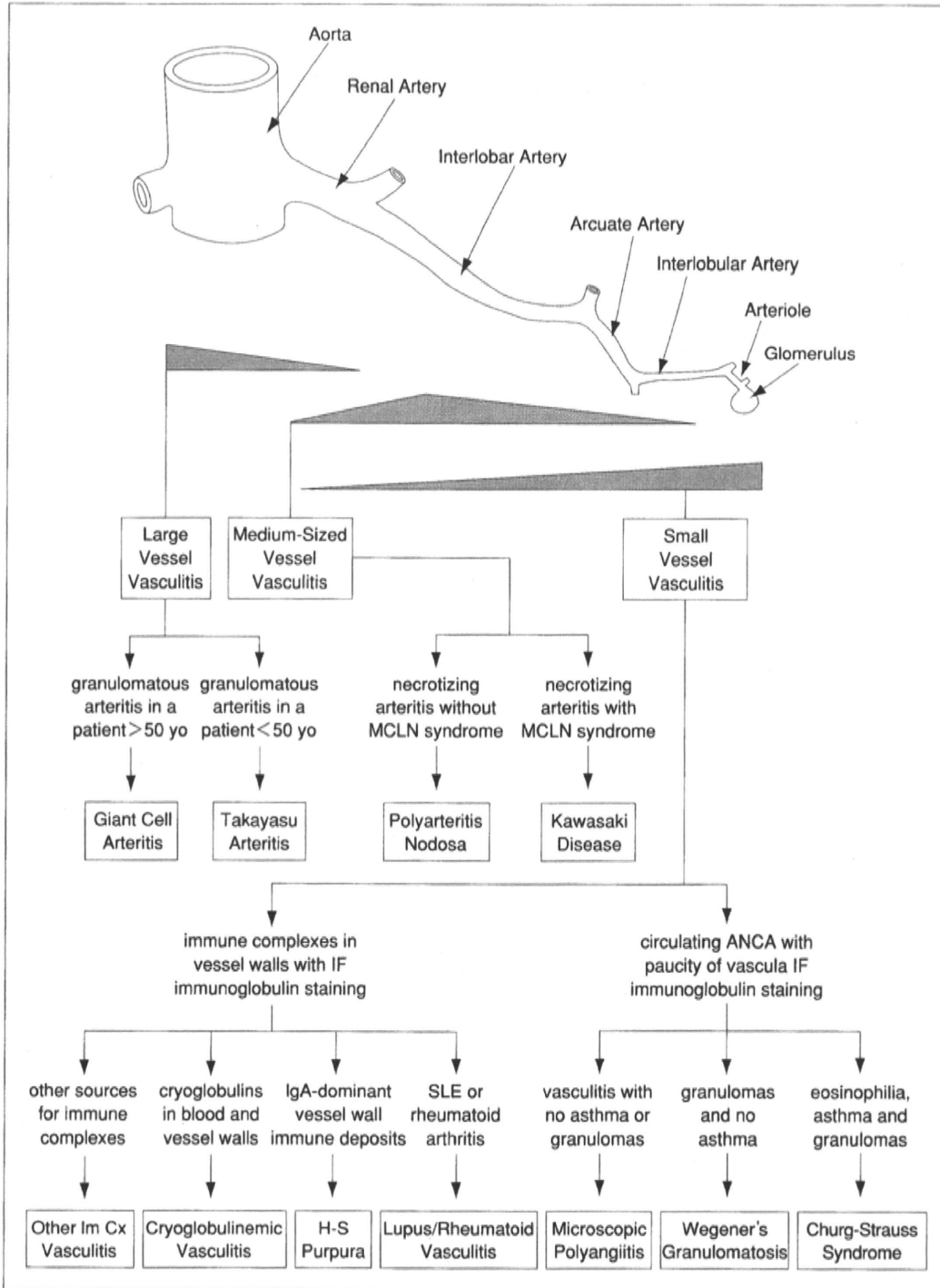


図1 全身性血管炎の罹患血管部位, 診断アルゴリズム  
 MCNS : mucocutaneous lymph node syndrome, H-S : Henoch-Schönlein  
 (文献1より引用改変)

芽腫症が多く、またWegener肉芽腫症のほとんどはPR3-ANCA陽性である。一方、我が国では、欧米に比べてWegener肉芽腫症の頻度は少ないが、(Wegener肉芽腫症：MPAの比は1：10～12)、その20～40%はMPO-ANCA陽性のWegener肉芽腫

症であることがわかってきた。

従来、上記のように、血管炎と関連の深いANCAはPR3-ANCAとMPO-ANCAの2つと考えられてきたが、最近H-lamp-2-ANCAやAZ-ANCAと血管炎の関連も報告されている<sup>2)-5)</sup>。

### III ANCA関連血管炎の腎障害の病理組織学的特徴

#### 1. ANCA関連血管炎による腎血管炎の病理組織学的特徴

ANCA関連血管炎は図1に示すよ

うに、種々の太さの腎血管を傷害するが、特に糸球体毛細血管炎をきたしやすいことが特徴である。糸球体毛細血管炎は図2に示すように、軽症例では巣状・分節性壊死性糸球体腎炎を、重症例ではボウマン腔に細胞や線維成分の増加を生ずる壊死性半月体形成性腎炎 (necrotizing crescentic glomerulonephritis: NCGN) を示す。

## 2. 壊死性半月体形成性腎炎の分類

NCGNは、ANCA関連血管炎だけではなく、Henoch-Shönlein紫斑病や原発性クリオグロブリン血症などの免疫複合体型の血管炎、Goodpasture症候群などの抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane: GBM) 抗体型血管炎でも認められる。蛍光抗体法による糸球体染色では、抗GBM抗体型では、糸球体糸球壁が線状に染色される (図3A)。免疫複合体型血管炎では、IgGや補体が糸球体糸球壁に顆粒状に染色される (図3B)。一方、ANCA関連腎炎では、糸球体に免疫グロブリンや補体はごくわずかに染色されるのみ (図3C) で、微量

免疫 (pauci-immune) 型NCGNと呼ばれている。

## 3. Pauci-immune型NCGNとANCA関連腎炎の関連

一方、ANCA関連血管炎はpauci-immune型NCGNであるが、pauci-immune型NCGNのすべてがANCA陽性ではない。自験pauci-immune NCGN (42例) で、蛍光抗体法およびELISA (AZ, bactericidal permeability-increasing protein, cathepsin G, elastase, lactoferrin,

lysozymeを固相抗原) でANCAを検討したところ、ANCA陽性例は93% (39/42例) で、ANCA陰性例は7% (3/42例) であった。また、ANCA陽性例の92% (36/39例) がMPO-ANCA陽性で、5% (2/39例) がPR3-ANCA陽性であった。また、AZ-ANCAは5% (2/39例) に認められ、1例は単独で、1例はMPO-ANCAと共存していた<sup>5)</sup>。AZは、PR3と同じセリンプロテアーゼファミリーに属し、炎症性サイトカイン刺激による好中球活性化で細胞外に放出され、単核球に対

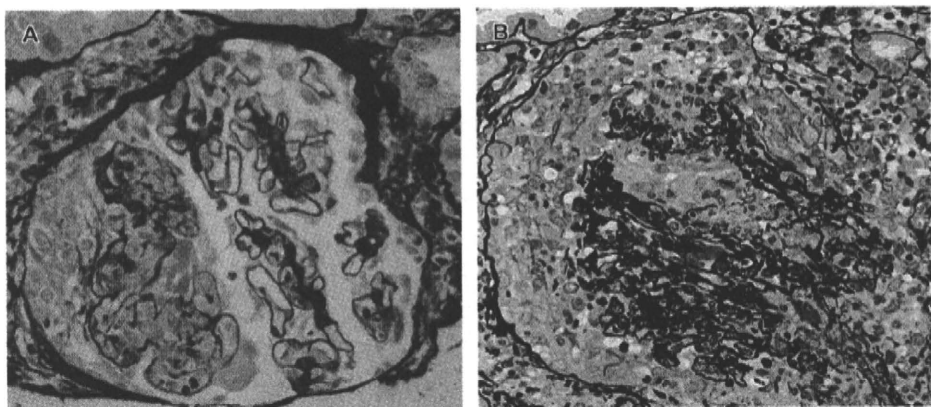


図2 ANCA関連血管炎による糸球体病変

A: 巣状・分節性壊死性糸球体腎炎。糸球体毛細血管壁の一部が断裂し、軽度の半月体を認める。  
B: 壊死性半月体形成性腎炎。糸球体毛細血管壁があちこちで断裂し、全周性に半月体が形成されている。

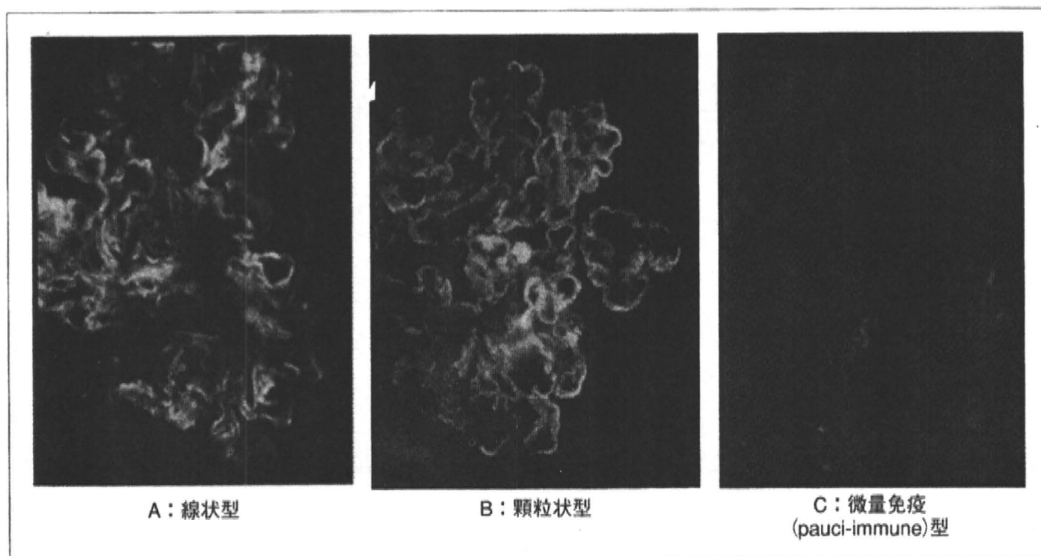


図3 蛍光抗体法による小血管炎の分類 (糸球体毛細血管のIgG染色パターン)

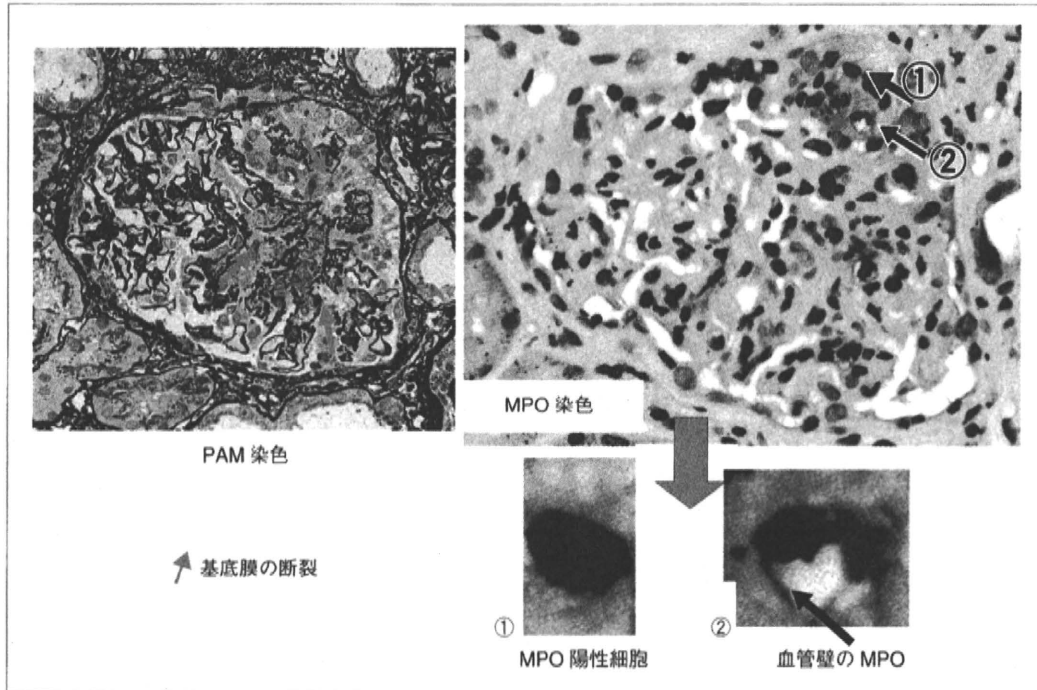


図 4 MPO-ANCA関連腎炎の糸球体におけるMPOの局在

する走化因子として作用し、血管炎の病態に関連していることが推測されている。

IV  
ANCA関連血管炎による腎障害の病態

以下に、最近注目されている2つの仮説について述べる。

1. 好中球過剰活性化説

MPO-ANCAの標的抗原であるMPOは強力な組織障害作用を持ち、かつ陽性に荷電しており、陰性荷電の内皮細胞に結合しやすい。図4<sup>5)</sup>に示すように、ANCA関連腎炎では、糸球体にMPO陽性細胞が浸潤するとともに係蹄壁にMPOの局在を認めている<sup>6)</sup>。さらに、MPO陽性部位では内皮の表面マーカーであるCD34の染色性の低下がある(図5)。また最近、Kessenbrockら<sup>7)</sup>は、好中球はMPO

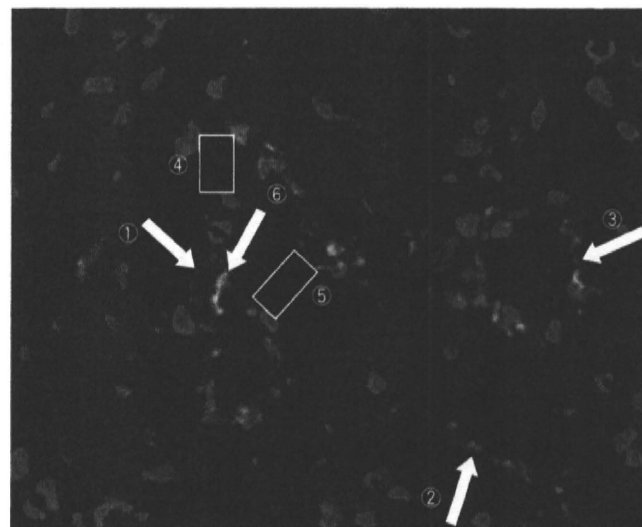


図 5 MPO-ANCA関連腎炎におけるMPOとCD34の二重染色所見  
①②③: 緑は MPO 染色陽性. MPO は CD34 陰性の係蹄壁で陽性 (緑色) に染色されている.  
④⑤: 赤は CD34 染色陽性. CD34 は MPO 陰性の係蹄壁に沿って染色されている.  
⑥: 黄色は MPO と CD34 ともに陽性.  
青色は核染色陽性.

や蛋白分解酵素などを含むクロマチンファイバーの網(好中球細胞外捕捉, neutrophil extracellular traps: NETs)を発射して殺菌や組織を傷害すること, またANCA陽性血清は好中球からのこのNETsの発射を促進すると報告した。したがって, ANCA関連腎炎では, ANCAにより活性化された好中球が, 糸球体毛細血管局所

でMPOをはじめとした様々な物質を放出し, 内皮細胞を傷害し, 毛細血管壊死を引き起こすと推測される。

2. H-lamp-2-ANCA関与説

最近, ANCA陽性NCGNの病態にH-lamp-2-ANCAの関与も報告されている<sup>2)-4)</sup>。Kainら<sup>2)</sup>は, NCGNの90%にH-lamp-2-ANCAが陽性であっ

たと報告している。我々の検討<sup>3)</sup>では、活動期ANCA陽性NCGNの56% (10/18) でH-lamp-2-ANCAが陽性で、免疫抑制治療による寛解時期には抗体価で陰性化していた。

また、Kainら<sup>2) 4)</sup>は、①H-lamp-2のepitope (P41-49) がグラム陰性桿菌である大腸菌 (*E. coli*) や緑膿菌 (*K. pneumoniae*) のタイプ1線毛の吸着素 (bacterial FimH) と分子相同性があること、②ラットにH-lamp-2-ANCAを静注して壊死性半月体形成性腎炎が生じたこと、③ラットをFimHで免疫 (immunize) したところ抗Lamp-2抗体が産生され、その後Pauci-immune型巣状壊死性糸球体腎炎、肺胞出血が生じたこと、さらに④Pauci-immune型巣状壊死性糸球体腎炎の69%に上記のグラム陰性桿菌の先行感染症があったことなどより、グラム陰性細菌感染で産生された線毛吸着素に対する抗体 (抗FimH抗体) が交差反応性に好中球や糸球体毛細血管の内皮細胞に存在するH-lamp-2に結合し、好中球活性化や内皮細胞障害をきたし、壊死性腎炎を生ずると推測している。

したがって、寛解導入時期に抗体価の推移を見ることは、血管炎の疾患活動性を知る上で重要である。

## 2. 寛解時期の再燃の指標としてのANCA

ANCA関連血管炎の短期予後は着実に改善傾向にある<sup>9)</sup>。しかし、ANCA関連血管炎では再燃が20~40%に認められ、長期予後改善のためには再燃の予防と早期発見が重要である。

寛解時期のANCAの再陽性化が再燃の予知因子となるかについては、いまだ賛否両論ある<sup>10) - 13)</sup>。Wonら<sup>10)</sup>は、マサチューセッツ総合病院で寛解期にANCA抗体価 (MPO-ANCAまたはPR3-ANCA) が4倍以上の上昇21回のうち、免疫抑制療法を強化した11回では再燃が18% (2/11) であったのに対し、非強化10回はすべて1年以内に再燃したと報告している。自験MPO-ANCA関連血管炎 (1981年3月~2006年5月の25年間) で、免疫抑制療法施行で1年以上寛解し、MPO-ANCA陰性化後も定期的 (2週~

3ヵ月) にMPO-ANCAを測定し、経過中にMPO-ANCAの陽性化を認めたのは25回 [16例, 男女比1:1.3, 初回受診時年齢62±14歳, MPA 13例, CSS 3例, 観察期間1.7~14年; 平均6.9±3.9年] であった。そのうち、MPO-ANCA再陽性化時に既に血管炎の再燃所見を認めたのは7回 (7/25:28%), 再燃所見を認めなかったのは18回 (18/25:72%) であった。図6に示すように、再燃所見を認めなかった18回のうち、免疫抑制療法を強化したのは4回あり、いずれも再びANCAは陰性化し、その後再燃は認めなかった。一方、免疫抑制療法の強化を行わなかった14回のうち、4回はANCAが1~3ヵ月以内に陰性化した。陰性化4回は全例再燃しなかった。しかし、ANCAが持続陽性であった10回のうち8回 (8/10:80%) は、ANCA再陽性化から30ヵ月まで (6ヵ月以内の再燃: 4例, 6ヵ月~1年以内の再燃: 3例, 2年6ヵ月: 1例) に再燃した。また図7に示すように、再燃した症例では、再燃までにANCA抗体価の上昇傾向を認めてい

### 経過観察におけるANCAの測定意義

#### 1. 寛解導入時期の疾患活動性の指標としてのANCA

ANCAは診断だけでなく、疾患活動性の指標として用いられている。自験例 (52例) ではMPO-ANCA抗体価は、ほとんどの症例で免疫抑制療法開始後に疾患活動性と相関して低下し、治療開始1年以内 (平均4.4ヵ月) で86.5% (45例) で抗体は陰性化した<sup>8)</sup>。

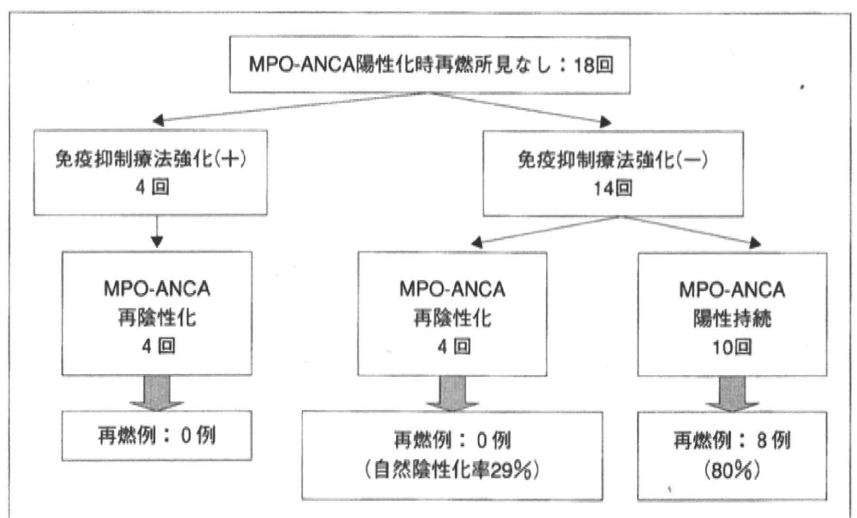


図6 MPO-ANCA再陽性化時に再燃所見を認めなかった症例の予後



た (MPO-ANCA 抗体価:再陽性化時  $70 \pm 48.5\text{EU}$ , 再燃時  $150 \pm 168.2\text{EU}$ , ニプロ社製 MPO-ANCA 測定試薬)<sup>13)</sup>。したがって, 寛解時期の ANCA 再陽性化に加え, 持続的な ANCA 値上昇傾向のある時は, 腎炎や血管炎の再燃のリスクが高いと考えられる。なお, 再燃した 8 回に対しては再燃後免疫抑制療法の強化が行われ, 全例寛解した。腎症再燃の典型例では, ANCA 陽性化後に顕微鏡的血尿, 蛋白尿の順に陽性化し, その後血清クレアチニン値が上昇する。再燃の早期発見には, ANCA 抗体価の再上昇とともに特に顕微鏡的血尿の出現や悪化に注意が必要である。

VI

おわりに

血管炎のなかで, 特に ANCA 関連血管炎について概説した。ANCA 関連腎炎の病態解明は, 好中球による内皮傷害機序, ANCA 標的抗原と細菌の分子相同性, など進歩している。また, 臨床面では ANCA の意義について述べた。ANCA は診断だけでなく, 疾患活動性や再燃予知の有用な指標になると考えられる。

REFERENCES

1) Jennette JC: Renal involvement in systemic vasculitis. *In* Heptinstall's Pathol-

ogy of the kidney (5th ed.), ed by Jennette JC. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1059-1095, 1988

2) Kain R, Matsui K, Exner M, et al: Anovel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* **181**: 585-597, 1995

3) 有村義宏, 丸茂朋史, 藤井亜砂美, 他: 壊死性半月体形成性腎炎における h-lamp2-AWCA の検討, 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成 10 年度研究業績, 42-44, 1999

4) Kain R, Exner M, Brandes R, et al: Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* **14**: 1088-1096, 2008

5) Kimura R, Matsuzawa N, Arimura Y, et al: Azurocidin-specific-ANCA-related idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* **4**: e7-e10, 2004

6) 川嶋聡子, 有村義宏, 中林公正, 他: MPO-ANCA 関連腎炎における糸球体内 MPO 陽性細胞及び細胞外 MPO についての

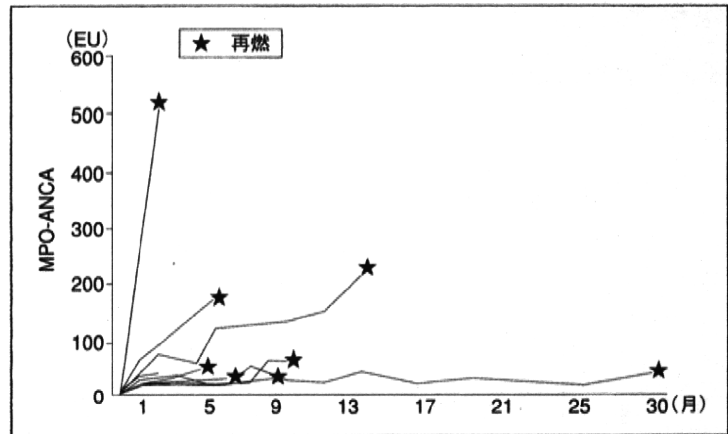


図7 ANCA再陽性化から再燃までの抗体値の推移

腎病理組織学的検討. *日腎会誌* **51**: 56-67, 2009

7) Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al: Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* **15**: 623-625, 2009

8) 吉原 堅, 有村義宏: ANCA の力価と病態腎と透析 **68**: 95-99, 2010

9) 有村義宏, 吉原 堅, 小宮郁子, 他: ANCA 関連血管炎—顕微鏡的多発血管炎の臨床像・予後の変遷および MPO-ANCA 関連血管炎におけるミゾリピン治療についての検討. *臨床リウマチ* **17**: 290-298, 2005

10) Han WK, Choi HK, Roth RM, et al: Serial ANCA titers: useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* **63**: 1079-85, 2003

11) Lurati-Ruiz F, Spertini F: Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis. *J Rheumatol* **32**: 2167-2172, 2005

12) Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, et al: Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* **36**: 365-371, 1993

13) 有村義宏, 川嶋聡子, 吉原 堅: ANCA 関連腎炎と RPGN. *日腎会誌* **51**: 88-93, 2009



血管炎における $\gamma$ グロブリン大量静注療法

武曾惠理\*

肺、粘膜、皮膚や、腎糸球体毛細血管を含んで時として壊死を伴う炎症が起こり、急速進行性糸球体腎炎による腎死や、肺出血による呼吸不全など重篤な症状を呈する細小血管炎は、老年者に多く発症することを特徴とし、安全で有効な治療の確立の必要性がますます増してきている疾患群である。初期の寛解導入のための大量免疫抑制薬使用が困難な症例、重篤な症例には、免疫能を補助、修飾する治療である $\gamma$ グロブリン大量静注療法 (Intravenous immunoglobulin : IVIG) が注目されている。単独でも有意な治療効果を得ているが、ステロイド上乗せ効果については、さらにエビデンスが必要である。一方、維持期の再発療法としては、期待されるエビデンスも出てきており、さらに最近、Churg-Strauss 症候群 (CSS) の難治性神経症状への治療が終了して、保険医療に収載された。作用機序についても $\gamma$ グロブリンの多様な Fc 受容体を介する知見が出てきており、新たな展開の可能性が出てきている。

## はじめに

さまざまなサイズの血管壁の炎症により発熱、全身倦怠感からはじまり、多彩な症状をきたす全身性血管炎は、1994年にChapell Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis (Chapell Hill Conference) で侵される血管の大きさにより分類がなされた(表1)<sup>1)</sup>。このうち、Wegener 肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis : WG)、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎 Churg-Strauss 症候群 (CSS) が代表的な疾患

群であるが、これらには1982年にDaviesら<sup>2)</sup>によって見出された抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antigen : ANCA) が血中に高頻度に陽性になることが確かめられており、とくにWGには好中球細胞質内酵素のなかでもペルオキシダーゼ3 (PR3) に対する抗体、MPA、CSSにはミエロペルオキシダーゼ (MPO) に対する抗体が認められることが広く知られている。肺、粘膜、皮膚や、腎糸球体毛細血管を含んで時として壊死を伴う炎症が起こり、急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) による腎死や、肺出血による呼吸不全など重篤な症状を呈する。老年者に多く発症することを特徴とし、安全で有効な治療の確立の必要性がますます増してきている疾患群である。治療法には、さまざまな免疫療法が実施されており、そのエビデンスも報告されているが、欧米からの報告が中心で、わが国ではMPAの頻度が非常に高く、欧米のWGを中心とするエビデンスによる治療をそ

## 〔キーワード〕

全身性血管

ANCA

MPA

 $\gamma$ グロブリン大量静注療法 (IVIG)

FcRn

\* Muso Eri/財団法人田附興風会医学研究所北野病院 腎臓内科

表 1. 血管炎の分類(Jennette JC *et al.* 1994<sup>1)</sup>より改変引用)

大血管の血管炎	巨細胞動脈炎 (側頭動脈炎)  高安動脈炎	大動脈とその主要な分枝の肉芽腫性血管炎で、頸動脈の頭蓋外分枝に高頻度である。しばしば側頭動脈に病変を認める。通常、発症年齢は50歳以上でリウマチ性多発筋痛症と関連がある。  大動脈とその主要な分枝の肉芽腫性炎症。通常50歳以下に発症。
中血管の血管炎	結節性多発動脈炎 (古典的PN) 川崎病	小動脈の壊死性炎症で、糸球体腎炎や細動脈、毛細血管、細静脈に炎症を認めない。 粘膜皮膚リンパ節の病変を伴う大、中、小動脈の炎症。冠動脈がしばしば侵される。大動脈や静脈にも病変を伴うことがある。 通常、小児の疾患である。
小血管の血管炎	Wegner 肉芽腫症  アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) 顕微鏡的多発血管炎  Henoch-Schonlein 紫斑病  特発性クリオグロブリン血症  皮膚白血球破砕性血管炎	気道の肉芽腫性炎症と小～中血管の壊死性炎症を認めるもの(細動脈、毛細血管、細静脈を含む)。通常、壊死性糸球体腎炎を伴う。 気道の肉芽腫性炎症で好酸球を多く含む。また、中小血管に壊死性炎症を認める。気管支喘息や好酸球増多症を伴う。 壊死性血管炎で免疫複合体の沈着を認めない。細動脈、毛細血管、細静脈などの小血管に変化を認める。中動脈の炎症を伴っても、伴わなくてもよい。壊死性糸球体炎の頻度が高く、肺毛細血管炎もしばしば伴う。 IgA を主体とする免疫複合体の沈着を認める小血管の血管炎。通常は皮膚、腸管、腎糸球体が障害され、関節炎を伴う。 血清中にクリオグロブリンを認め、血管壁に免疫複合体の沈着を認める血管炎。小血管が主に障害を受け、皮膚と腎糸球体がしばしば侵される。 全身性血管炎や糸球体腎炎を伴わない、皮膚に局限した白血球破砕性血管炎。

のままわが国に持ち込むことには慎重を期する必要がある。

一方、初期の寛解導入のために大量使用されるステロイドを中心とした免疫抑制薬は感染症を起こしやすく、しばしば使用に支障をきたすことがある。もともと感染症を併発している患者で免疫抑制薬の大量使用が困難な場合や、大量使用されても不応性の症例などに、その弊害を補い、さらに免疫能を補助、修飾する治療である経静脈的 $\gamma$ グロブリン大量静注療法(intravenous immunoglobulin: IVIG)が注目されている。これは、おもに中サイズの動脈を侵す川崎病でその単独効果が確かめられ、アスピリンとの併用療法は第一選択

とされてきた。上記の細小動脈炎群では、IVIG療法は欧米を中心に一部試みられていたのみであったが、最近、本療法の単独の効果の知見や、再燃抑制のエビデンスが発表されており、本稿では、おもに細小動脈炎症候群に対する本治療の使用状況とその推測される効果発現機序、今後の展望についても解説する。

## 1. 細小動脈炎に対する IVIG 療法の臨床

### 1) 初期寛解導入における効果

上述したように、IVIG療法は免疫抑制ではなく、異常免疫の修飾作用があり、感染防御の意味も

表 2. 世界における血管炎への IVIG 療法の施行状況

報告者(年)	患者数 (n)	診断 (no. of patients)	IVIG courses	奏効率 %
Jayne <i>et al</i> (1991)	7	WG (4), MPA (2), RV (1)	1	100
Richter <i>et al</i> (1993)	9	WG (8), systemic P-ANCA-associated vasculitis (1)	1	55
Jayne and Lockwood (1993)	26	WG (14), MPA (11), RV (1)	1	100
Finkel <i>et al</i> (1994)	3	Parvovirus B19-associated PAN (2), WG (1)	1-multiple	100
Richter <i>et al</i> (1995)	15	WG (14), systemic P-ANCA-associated vasculitis (1)	1-3	40
Jayne and Lockwood (1996)	6	WG (3), MPA (3)	1	100
Levy <i>et al</i> (1999)	10	WG (2), CSV (11), livedo vasculitis (1), other (4)	1-6	60
Jayne (2000) ; プラセボ対照試験	34	WG (24) MPA (10)	Single course of 17 IVIG 17 プラセボ	82% IVIG 35% プラセボ
Muso <i>et al</i> (2004)	32	MPA (32) (Ihara の 12 例を含む)	1-2 (単独療法 20 ステロイド併用 12)	93
Ihara <i>et al</i> (2006)	12	MPA (12)	1 (単独療法)	100
Martinez V <i>et al</i> (2008)	22	WG (19), MPA (3) (再燃)	6	63

MPA : Microscopic polyangiitis, WG : Wegener's granulomatosis, GN : glomerulonephritis, RV : Rheumatoid vasculitis, PAN : Polyarteritis nodosa, CSV : Churg-Strauss vasculitis, AASV : ANCA associated systemic vasculitis

あって施行が試みられ一定の成果をあげているが、現在までに多くのエビデンスが確立されているとはいえない(表 2)。Jayne ら<sup>3)</sup>が 2000 年に発表した多施設前向きプラセボ対照の試験では、WG 24 名、MPA 10 名が対象となりプラセボ(35%)にくらべ、有意な寛解導入が得られた(82%)。しかし、この試験は RPGN を除外したもので、MPA 症例数も少なく、わが国の患者群に応用できる結果とはいえなかった。一方、われわれは MPA の

RPGN 症例を対象とし、通常治療前に単独で IVIG のみを使用する期間を設け、その後少量のステロイド後療法を 12 例に施行し、その経過を報告した<sup>4)</sup>。

図 1 のプロトコルで、血管炎活動性は ANCA 関連血管炎の臓器多発性を考慮した Birmingham vasculitis activity score (BVAS)<sup>5)</sup>を用いて評価した。5 日間の IVIG 治療後約 1 週間の時点で、BVAS, C-reactive protein (CRP), 白血球数の有

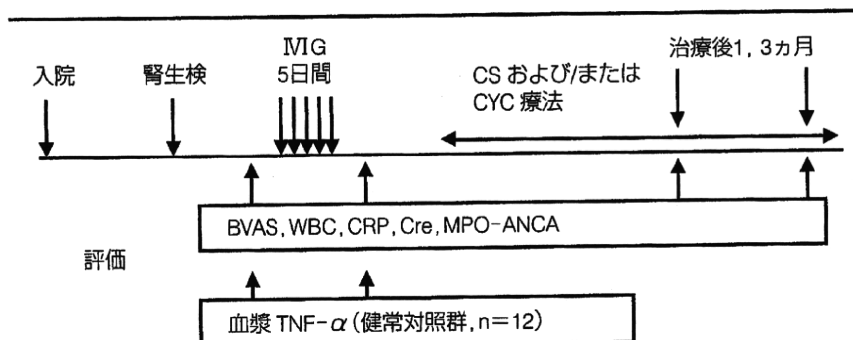


図 1. IVIG 治療プロトコル

IVIG : intravenous immunoglobulin (400 mg/kg/day)

CS : corticosteroids, CYC : cyclophosphamide

BVAS : Birmingham vasculitis activity score<sup>5)</sup>

意な低下を認め、クレアチニン値もつづいていた上昇が停止した(p<0.05)。さらに、各種炎症性サイトカインのうち腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)- $\alpha$ は有意に低下した。後療法のもの3ヵ月の時点で、再発は1例、腎死が1例あったが死亡例はなく、また重篤な感染症の発症もみえていない(図2)。

さらに、この症例を含む全国でのIVIG治療例30例の集計をおこなったが、上記症例を含む20例が標準治療前に単独IVIG療法を施行しており、炎症所見が軽減し、後療法を経て6ヵ月時点で、腎死が全国平均にくらべ有意に少なく、重篤感染症発症が皆無であることが確認された<sup>6)</sup>。以上の所見は、MPAに対するIVIG治療の初期治療への補助療法としての有効性と安全性および予後改善性を示唆するものであった。その後、わが国でRPGNを呈する比較的軽症のMPAへの前向きは無作為化プラセボコントロール試験(RCT)が計画されたが、腎機能低下抑制作用としては、ステロイド治療への上乗せ効果は確認に至らなかった。一方、BVASについては、有意に1ヵ月時点でIVIGが抑制力を示しており、今後全身臓器病変を呈するMPAへのRCTが計画されている。

CSSの神経症状の発現頻度の高さは知られているが、近年これらに対する治療のオプションとしてIVIGが取り上げられ、症例報告ながら効果

が示されている<sup>7)</sup>。現在、これに対してRCTが進行中とのことであり結果が待たれるが、IVIGの神経炎への効果については、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIDP)への適応が認められており、血管炎に伴う神経炎についても有効性が予測される。

付記：その後、このRCTは終了し、治療抵抗性の神経症状を有するCSSに対し、IVIG投与の保険診療認定がなされた(1月20日付)

## 2) 再燃時治療としてのIVIG療法

近年、初期治療の成績向上の影響もあり、これらの血管炎の長期治療経過中の再燃率が上昇してきている。これらに対して、その炎症再燃度に応じて免疫抑制療法の追加が進められているが、感染症などとの区別がはっきりつかない例では、IVIGの感染症に対応できる範囲での使用が推奨される。一方、最近フランスの血管炎治療グループにより、WG 19例、MPA 3例の再燃時に、6ヵ月間、IVIG(0.5 g/kg/日×4日間)を月ごとにおこない、合計2年間の経過をみる、前向きオープン試験が実施された<sup>8)</sup>。ステロイドの限定的な追加は認めるものの、免疫抑制薬の追加は認めず、IVIGで再燃が抑制できるかをみたものであるが、13例(59%)で初期～9ヵ月目の時点で寛解に入っ