

「早期発見のためのRPGN診断指針」(表3.6)および腎疾患専門医療機関向けの「RPGN確定診断指針」(表3.7)から成り立っている。

一般医家は、炎症所見を伴い血蛋白尿とわずかな腎機能低下がある場合、即座に腎疾患専門医療機関への紹介を行うことが重要であり、この点を特に注意喚起している。さらにごく早期のRPGNを発見するには、腎機能が正常範囲であっても、新たな腎炎性尿異常が出現し、明らかに感染症とは異なる炎症所見を伴う場合、あるいは炎症所見が陰性であっても慢性糸球体腎炎による腎機能低下に比べ、腎機能悪化速度が明らかに早い場合や腎機能の割に高度の貧血を伴う場合など、臨床経過によりRPGNが疑われる症例については、積極的に腎疾患専門医療機関への紹介を

行うべきである。近年このような、無症候で健診などでの検尿異常を契機に発見されるRPGN症例が増加傾向にある(「急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版」)。

腎臓専門医は「RPGN確定診断指針」を用いRPGNの確定診断を行う。RPGNの定義にもあるように、腎炎性尿所見と同時に、過去の検診その他による検査データの確認により、急速に腎機能の悪化をきたしたことを確認することが必要である。また、検診などの受診歴がなく、過去の腎機能データが存在しない場合には、腎の超音波検査やCT検査により腎のサイズ、皮髄境界、腎皮質の厚さなどから、総合的に慢性腎不全との鑑別をするが、可能な限り腎生検を施行し確定診断を行うことが望ましい。

病型分類は、腎組織所見およびANCA、抗GBM抗体、

表3.8 わが国のRPGN症候群の臨床病型

	症例数	%
一次性		
半月体形成性糸球体腎炎		
抗GBM抗体型半月体形成性腎炎	81	4.6
免疫複合体型半月体形成糸球体腎炎	35	2.0
pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎	745	42.0
混合型半月体形成糸球体腎炎	31	1.7
分類不能な一次性半月体形成性糸球体腎炎	28	1.6
半月体形成を伴う糸球体腎炎		
膜性増殖性糸球体腎炎	15	0.8
膜性腎症	5	0.3
IgA腎症	43	2.4
非IgA型メサンギウム増殖性糸球体腎炎	8	0.5
その他の一次性糸球体腎炎	3	0.2
全身性		
Goodpasture症候群	27	1.5
SLE	66	3.7
WG	46	2.6
MPA	344	19.4
その他の壊死性血管炎	15	0.8
紫斑病性腎炎	36	2.0
クリオグロブリン血症	12	0.7
関節リウマチ	24	1.4
悪性腫瘍	3	0.2
その他の全身性疾患	40	2.3
感染症		
溶連菌感染後糸球体腎炎	10	0.6
感染性心内膜炎、シャント腎炎	6	0.3
C型肝炎ウイルス	2	0.1
その他	20	1.1
薬剤性	10	0.6
その他	17	1.0
不明	100	5.6
全体	1,772	100.0

(文献6より一部改変)

抗DNA抗体、免疫複合体などの血清学的指標を加味して pauci-immune型RPGN、抗GBM抗体型RPGN (Goodpasture症候群を含む)、免疫複合体型RPGNの三つに大別され、さらに pauci-immune型はMPO-ANCA型

RPGN (MPAを含む)とPR3-ANCA型RPGN (WGを含む)、ANCA陰性型に病型分類される。『急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版』に記述されるわが国のRPGNの臨床病型を表3.8に示す⁶⁾。

3.3 グローバルな現状

3.3.1 ACR分類

ACRによって、48施設から1,020症例の血管炎の記録表が集計され、主要な原発性血管炎7疾患の分類基準が作成された⁷⁾。この分類基準には、MPAやANCAの記載はない(表3.9、表3.10)。

表3.9 ACRのWGの分類基準

基準項目	定義
1. 鼻あるいは口腔内炎症	有痛性あるいは無痛性口内潰瘍、または化膿性あるいは血性鼻汁の発現
2. 胸部X線における異常陰影	結節、固定性浸潤、あるいは空洞の存在を示す胸部X線像
3. 尿沈渣	尿沈渣において顕微鏡的血尿(>赤血球5個/高倍率1視野)あるいは赤血球円柱を認める
4. 生検における肉芽腫の証明	動脈壁内、血管周囲または血管外領域(動脈または小動脈)に肉芽腫を認める

分類上、上記4項目中少なくとも2項目以上が認められる場合、WGと判定する。項目の種類を問わず2項目以上認めれば、感度88.2%、特異度92.0%である

表3.10 ACRのCSSの分類基準

基準項目	定義
1. 喘息	喘鳴あるいは呼吸時にみられるびまん性の高音のラ音の既往
2. 好酸球増多症	白血球分画における好酸球増加>10%
3. 単神経障害あるいは多発神経炎	全身性血管炎に起因する単神経障害、多発性単神経障害あるいは多発神経障害(すなわちグローブ/ストッキング状分布)
4. 肺浸潤(非固定性)	全身性血管炎に起因する移動性あるいは一過性の肺浸潤影示すX線像(固定性浸潤は含まない)
5. 副鼻腔異常	急性あるいは慢性副鼻腔痛または圧痛の既往、あるいは副鼻腔のX線像にみられる混濁化所見
6. 血管外組織への好酸球浸潤	動脈、細動脈あるいは細静脈の生検において血管外組織への好酸球浸潤を認める

分類上、上記6項目中少なくとも4項目以上が認められる場合、CSSと判定する。項目の種類を問わず4項目以上認めれば、感度85.0%、特異度99.7%である

3.3.2 CHCC分類

1994年にCHCCにおいて血管炎の名称・定義に関する会議が行われ、罹患する血管の口径と病理組織の特徴に基づいた分類が提唱された¹⁾。またこの中でMPAが提唱された。ANCAに関しての記載はあるが、規定はされていない。解説を表3.11に示す。MPAの概念が提案され、これまでのPANの頻度が少なくなった。なお、血管炎の分類の変遷については、editorialとして記載されたLie⁸⁾の論文もぜひ読みたい。

表3.11 CHCC分類

疾患名	定義
WG	1. 気道における肉芽腫性炎症所見 2. 小・中型血管の壊死性血管炎(壊死性糸球体腎炎がよくみられる)
CSS	1. 気道における好酸球を多数認める肉芽腫性炎症所見 2. 小・中型血管の壊死性血管炎 3. 喘息と好酸球増多症
MPA	毛細血管、小動脈、小静脈の小・中型血管の壊死性血管炎で、免疫複合体沈着は少ない、あるいは認めない(小・中型血管の壊死性血管炎を認めることがある。壊死性糸球体腎炎がよくみられる。肺の毛細血管炎もしばしばみられる)

小血管と細静脈、毛細血管、細動脈、および細動脈につながる実質内梢動脈根幹である。すべての項目を満たすものを各疾患に分類する。

3.3.3 Wattsらの分類アルゴリズム

2007年にWattsらは、疫学研究への適用を目的として、ACR分類基準、CHCC分類、血管炎代用マーカー、さらにANCA所見を利用したAAV 3疾患と古典的PANの段階的 분류アルゴリズムを提唱した⁹⁾。AAVの疫学的特徴として、欧州では北部にWGが多く、南部にMPAが多いことが指摘されている。このような疫学的特徴を明確にするためには、高い研究者間一致率により単一の疾患に診断できる分類方法が不可欠である。Wattsらの分類アルゴリズムは、疫学研究への適用を目的として作成されたもので、ACR分類基準、CHCC分類、WGの肉芽腫性炎症および腎血管炎の代用マーカー、ANCA所見を用いて、AGA/CSSからWG、MPA、さらに古典的PANへと順次分類することにより単一疾患に分類できる方法である。

A. エントリー基準と代用マーカー

このアルゴリズムが適用されるのは、AAVあるいは古典的PANに合致する臨床症状・所見を有し、その原因として血管炎以外の疾患が否定される原発性全身性血管炎患者である(表3.12)。血管炎類似病態の鑑別のため、最終診断には少なくとも3カ月の観察期間が推奨されている。なお、ANCAの対応抗原はPR3およびMPOのいずれでもよい。生検組織あるいは確定的な組織所見が得られない場合には、肉芽腫性炎症代用マーカーと壊死性糸球体腎炎代用マーカーを用いる(表3.13)。

B. 分類方法

分類方法を図3.1に示す。第1段階はAGA/CSS分類で、

表3.12 原発性全身性血管炎：エントリー基準と病態定義

原発性全身性血管炎(AAVあるいはPAN)の臨床診断を行う。可能であれば少なくとも3カ月は観察を継続する。診断時年齢は16歳以上である。以下の三つの項目(A、B、C)をすべて満たすものを原発性全身性血管炎と定義する

- (A) 症候がAAVまたはPANに特徴的であるか、あるいは矛盾しないこと
組織学的に血管炎が証明されていれば症状や徴候は矛盾しないものであればよい。組織学的証明がない場合は症状や徴候は特徴的なものでなければならない。
- (B) 以下の項目のうち少なくとも一つを満足すること
1. 組織学的に診断された血管炎または肉芽腫性病変
血管炎には壊死性糸球体腎炎が含まれる。肉芽腫性病変はACRのWG分類基準で定義されているものとする：血管壁あるいは動脈・細動脈の血管周囲と血管外領域での肉芽腫性炎症所見
 2. ANCA陽性
MPO-ANCAまたはPR3-ANCAが陽性である(ELISA測定ができない施設ではIIFによるANCA陽性でもよい)
 3. 血管炎および肉芽腫症が強く示唆される以下の特異的な検査所見
 - ・神経生理学的検査による多発性単神経炎
 - ・血管造影(MR血管画像または腹腔内血管造影)によるPAN所見
 - ・頭頸部と胸部のCTまたはMRIによる眼窩後部と気管病変
 4. 好酸球増多(>10%または $>1.5 \times 10^9/L$)
- (C) 症候を説明する他の疾患のないこと、特に以下の疾患を除外できる
1. 悪性腫瘍
 2. 感染症(B型・C型肝炎感染、ヒト免疫不全ウイルス、結核、亜急性心内膜炎)
 3. 薬剤性血管炎(hydralazine, PTU, allopurinolを含む)
 4. 二次性血管炎(関節リウマチ、SLE、Sjögren症候群、結合組織病)
 5. Behçet病、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、川崎病、本態性クリオグロブリン血症、Henoch-Schönlein紫斑病、抗GBM抗体関連疾患
 6. 血管炎類似疾患(コレステロール塞栓症、calciophylaxis、劇症型リリン脂質抗体症候群、心房粘液腫)
 7. サルコイドーシス

(補足)腎あるいは皮膚生検組織のIgA沈着はHenoch-Schönlein紫斑病を、また抗GBM抗体の検出はGoodpasture症候群を疑う所見である。しかし、IgA組織沈着と抗GBM抗体はAAVでも認めることがあり、Henoch-Schönlein紫斑病とGoodpasture症候群の除外は個々の医師が判断する。

(文献9より)

表3.13 血管炎の代用マーカー

血管炎	代用マーカー
WG (上・下気道の肉芽腫性炎症)	1. 胸部X線検査で1カ月を越えて存在する固定性肺浸潤、結節あるいは空洞(感染症や悪性腫瘍が除外されること) 2. 気管支狭窄 3. 1カ月を越える血清鼻汁と鼻垢、あるいは鼻の潰瘍 4. 3カ月を越える慢性副鼻腔炎、中耳炎あるいは乳様突起炎 5. 眼窩後部の腫瘍あるいは炎症(偽腫瘍) 6. 声門下狭窄 7. 鞍鼻または破壊性副鼻腔疾患
腎血管炎(糸球体腎炎)	1. 10%を超える変形赤血球または赤血球円柱を伴う血尿 2. 検尿検査で2+以上の血尿と蛋白尿

1項目が認められた場合、血管炎による臓器障害と判定する

(文献9より引用)

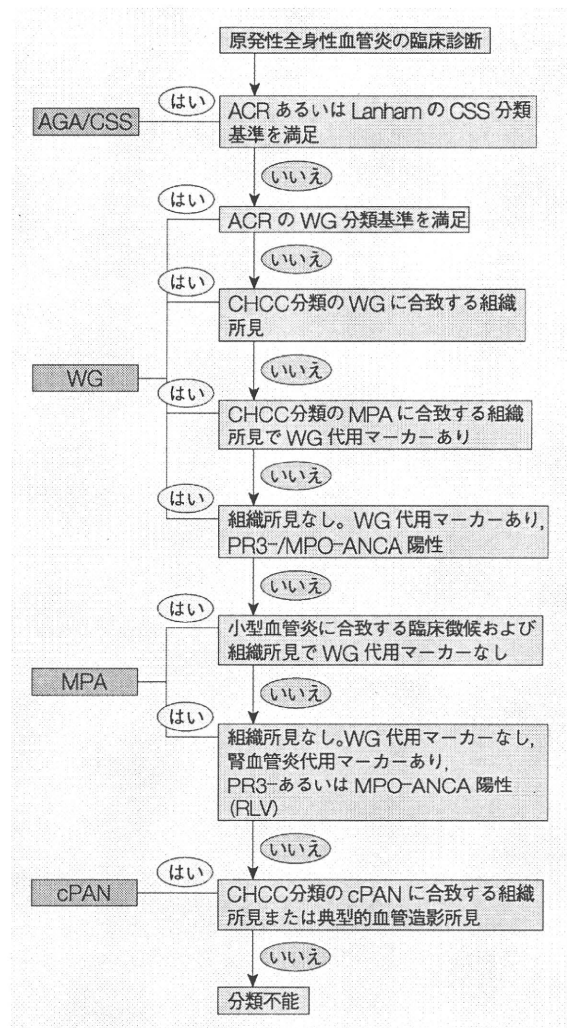
特異度の高いACR分類基準、さらに感度の高いLanhamの分類基準により診断する。

第2段階はWG分類で、① ACR分類基準を満足するもの、② 生検によりCHCC分類のWG肉芽腫性炎症の組織所見が得られたもの、③ AAVに共通する壊死性小型血管炎の生検組織所見が得られ、WG代用マーカーを有するもの、④ 組織所見はないが、WG代用マーカーがありPR3-/MPO-ANCA陽性のものを診断する。

第3段階はMPA分類で、① 壊死性小型血管炎の生検組織所見および臨床症状・所見があり、WG代用マーカーのないもの、② 組織所見はないが、WG代用マーカーがなく、腎血管炎代用マーカーがありANCA陽性のものを診断する。

なお、最終段階の古典的PAN(cPAN)分類は、CHCC

図3.1 原発性全身性血管炎(AAVおよびPAN)分類アルゴリズム



(文献9より改変)

分類の壊死性中型血管炎あるいは典型的血管造影所見(小動脈瘤など)があれば診断する。上記のすべての条件に該当しない場合は「分類不能」とする。

3.3.4 新分類基準策定の動向

2003年以降、Wattsらにより分類アルゴリズムが検討され、作成された⁹⁾。その後、2008年からEULARとACRを中心に、国際的に統一された基準が必要であるとの考えの下、「新しい血管炎の概念・定義、分類基準、診断基準の作成」が進んでいる[主任研究者(Watts RA、Luqmani R)および日本からの参画も含めた33人の

steering group members]¹⁰⁾。

新分類基準策定は、目の前の患者が血管炎か否か、続いて血管炎であれば原発性か続発性かと、段階的に鑑別し分類(階層的分類)していこうという意図で行われた。さらに、障害される血管のサイズが特異的である群(大・中・小血管)、特異性のない群、および分類不能の項目を設け、

すべての状態が「classification tree」に個別に分類されるかたちで検討された。ACR、CHCCの基準では取り上げられていなかったANCAの重要性が確認され、初めて定義・分類の中に含まれ、ANCA-associatedの項目も検討された。現在はまだ試案の段階であるが、新たな分類に則った症例の鑑別(分類)の確認研究(Diagnostic and

Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis: DCVAS)が日本も含め国際的に行なわれ、最終的には診断基準も策定される予定である。Wegener肉芽腫症は、国際的会議においてgranulomatosis with polyangiitis(GPA)に変更されることが内定しているが、本診療ガイドラインでは従来のWegener肉芽腫症の名称を使用する。

3.4 鑑別診断

3.4.1 AAV以外の小型血管炎

MPAは半月体形成性糸球体腎炎と肺胞出血・間質性肺炎の肺腎症候群を呈することが多く、WGとは肉芽腫性病変の有無により、AGA/CSSとは気管支喘息先行と好酸球増多症により鑑別される¹⁾。しかし、肺・腎以外にも臓器障害が起こり、類似する病態を示す炎症性疾患や血管疾患は多い⁹⁾。MPA診断には表3.14にあげた疾患を除外することが重要である。

Goodpasture症候群は腎糸球体や肺胞に対する抗GBM抗体を原因とし、RPGNと肺胞出血をきたす自己免疫疾患

である。Henoch-Schönlein紫斑病はIgA免疫複合体による小型血管炎で、紫斑・皮下出血、腹痛・消化器出血、関節痛、メサンギウム増殖性糸球体腎炎が起こる。本態性クリオグロブリン血症は冷却沈降性IgG/IgM複合体による血管炎で、紫斑・網状皮斑、膜性増殖性糸球体腎炎が特徴的で、補体活性化による血清補体低下を認める。いずれの疾患も、AAVでは認めない糸球体など微小血管のIg沈着を認める。

表3.14 MPAの鑑別診断

AAV以外の小型血管炎
1. Goodpasture症候群 2. Henoch-Schönlein紫斑病 3. 本態性クリオグロブリン血症 4. 皮膚白血球破砕性血管炎
膠原病関連血管炎
1. SLE 2. MRA 3. 皮膚筋炎 4. 強皮症 5. Sjögren症候群 6. 混合性結合組織病 7. Behçet病
血管炎類似病態を呈する疾患
1. 塞栓性疾患(アテローム塞栓性、抗リン脂質抗体症候群、溶血性尿毒症症候群/血栓性血小板減少性紫斑病、心疾患、過粘稠症候群、褐色細胞腫、 α 1-アンチトリプシン欠損症、caliciphylaxisなど) 2. 悪性腫瘍(心臓粘液腫、悪性リンパ腫など) 3. 細菌性・ウイルス性・真菌性感染症(亜急性細菌性心内膜炎、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、サイトメガロウイルス、バルボウイルスB19、結核など) 4. 薬剤性血管炎(PTU、hydralazine、D-penicillamine、allopurinol、TNF阻害薬など) 5. その他(サルコイドーシスなど)

3.4.2 膠原病関連血管炎

SLEの臓器病変には血管炎や血栓・血管障害を認め、ループス腎炎、神経障害など重症病態に関与する。病期の進行したリウマトイド因子強陽性の関節リウマチでは血管炎など関節外臓器病変を認めることが多く、PAN型血管炎の合併もある。皮膚筋炎では血管炎による皮膚潰瘍、消化器障害、神経障害を合併する。強皮症では血管障害は基本病態であり、びまん性皮膚硬化やステロイド治療歴のある

患者に小葉間動脈の内膜肥厚・狭窄による高血圧性腎クリーゼが発生する。一方、MPO-ANCA陽性の半月体形成性糸球体腎炎を合併し、腎不全に進行することもある。Behçet病の皮膚・粘膜・眼病変の基本病態は閉塞性血管炎であり、中・大型血管炎により血栓性静脈炎や動脈閉塞・動脈瘤が起こる。血管炎による臓器障害を認めた場合、膠原病の存在を精査する必要がある。

3.4.3 血管炎類似病態を呈する疾患

A. 塞栓性疾患

アテローム塞栓症では動脈粥状硬化巣からコレステロール結晶が剥離・散布された結果、小動脈を閉塞し、炎症反応とともにblue toe syndrome、腎不全、脳梗塞など多臓器障害が起こる。抗リン脂質抗体症候群は動・静脈の血栓症を繰り返し、習慣性流産と臓器障害を認める。抗カルジオリピン/ β 2-GP1抗体やループスアンチコアグラントが陽性である。溶血性尿毒症症候群と血栓性血小板減少性紫斑病は小血管内皮細胞の障害または血漿von Willebrand因子切断酵素ADAMTS13の活性低下を原因とし、血小板減少症と溶血貧血に、腎不全や精神障害が出現する。

B. 悪性腫瘍

悪性腫瘍は、免疫学的機序による炎症、腫瘍自体の血栓、凝固活性の亢進、パラプロテイン血症など異常タンパク質の産生、血管壁への直接浸潤など多様な機序により血管障害をきたす。心臓粘液腫はおもに左房内に発生し、全身性炎症症状とともに、脳、腎、四肢などに全身性の腫瘍血栓が起こる。悪性リンパ腫の血管内大細胞型B細胞リンパ腫は高齢者に多く、免疫異常と血管親和性リンパ腫細胞による全身臓器の小血管閉塞症状が起こる。リンパ腫様肉芽腫症ではWG様の多発性結節影を認める。

C. 感染症

感染症は、直接的(感染・毒性)あるいは免疫学的機序(抗体依存性・細胞性免疫異常)により血管障害を誘発し、炎症症状とともに皮膚などに臓器障害を起こす。緑色連鎖球菌を原因とする亜急性細菌性心内膜炎では、免疫異常(関節炎、糸球体腎炎など)、微小塞栓による皮膚・粘膜症状や臓器塞栓が起こる。ウイルス関連の小・中型血管炎をきたすものとして、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、サイトメガロウイルス、パルボウイルスB19がよく知られている。

D. 薬剤性血管炎

血管収縮、血栓形成、血管内皮細胞障害を起こす可能性のある薬剤は、多彩な血管障害を誘発しうる。一方、抗甲状腺薬(PTU)、D-penicillamine(D-ペニシラミン)、hydralazine(ヒドララジン)などの薬剤では自己抗体MPO-ANCAが出現し、血管炎を誘発することがある。近年関節リウマチなどに治療適応された腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)阻害薬が、ループス腎炎、PAN型血管炎、AAVを発生させる可能性が指摘されている。

3.5 腎病変の評価

3.5.1 重症度分類

『急速進行性腎炎症候群の診療指針（初版）』では臨床重症度に基づいたMPO-ANCA型RPGNの診療アルゴリズムが提唱されている¹¹⁾。臨床所見をスコア化した重症度分類を示す(表3.15)。臨床重症度分類は、最近の症例を使

用しての検討(図3.2)でも、予後予想は可能であり⁶⁾【推奨度B】、引き続き生命予後予測や治療法選択の有力な分類法であることが明らかである。

表3.15 臨床所見のスコアによる重症度分類

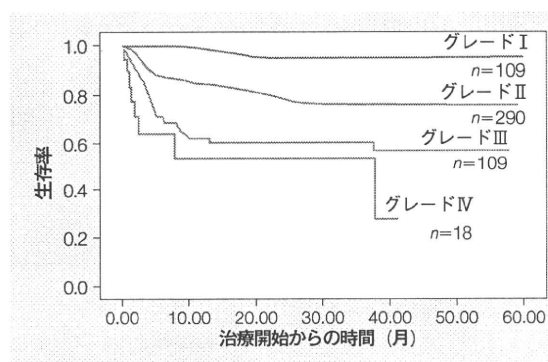
スコア	血清Cr値 (mg/dL) ^{a)}	年齢(歳)	肺病変の 有無	血清CRP値 (mg/dL) ^{b)}
0	[] <3	<60	無	<2.6
1	3 ≤ [] <6	60-69		2.6-10
2	6 ≤ []	≥70	有	>10
3	透析療法			

臨床所見学的重症度	総スコア
グレードI	0~2
グレードII	3~5
グレードIII	6~7
グレードIV	8~9

a) 初期治療時の測定値

(文献11より改変)

図3.2 急速進行性腎炎症候群における臨床学的重症度別の生存曲線



2002年以降の526例が解析対象である。

(文献6より一部改変)

3.5.2 組織所見

RPGNは病理学的には多数の糸球体に細胞性から線維細胞性の半月体の形成を認める壊死性半月体形成性糸球体腎炎が典型像である。『急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版』では、腎予後の推定を目的とした腎病理組織学的病期分類(表3.16)が掲載される。この病期分類は、半月体形成率、半月体病期、腎間質病変の程度をそれぞれスコア化し、末期腎不全への移行率をその組織重症度別に判定するものである。しかし、近年の症例に関して、早期発見、治療法の進歩により、この病期分類では腎機能予後の層別化は困難となっている。さらに腎病理専門医にその使用を推奨しているgrading & staging分類(『急速進行性腎炎症候群の診療指針（初版）』¹¹⁾に掲載)は非常に詳細な反面、観察者間の一致性に乏しいことが判明している。また世界的評価法の一つとしてEUVASが作成した腎組織評価法が提唱されている¹²⁾。このEUVAS分類の要素を取り入れ世界的基準との隔たりをなくすとともに、わが国の

RPGNの特徴を反映させることを念頭に置き、治療前評価を主目的としたMPO-ANCA型の腎病変評価分類を新たに作成した¹³⁾。

表3.16 病理組織所見のスコア化と病期分類

病理組織所見スコア			
スコア	半月体形成率 ^{a)}	半月体病期	尿細管・間質病変
0			なし
1	<30%	細胞性	軽度
2	30-50%	線維細胞性	中等度
3	50-80%	線維性	高度
4	>80%		

病理組織学的病期分類			
病理組織学的病期	トータルスコア	症例数	
ステージI	2~6	207	
ステージII	7~8	214	
ステージIII	9~10	73	

a) 係蹄壊死・フィブリノイド壊死を含む

(文献11より一部改変)

この評価分類を用いてわが国のRPGNの特徴的腎生検所見を明らかにすると同時に、よりの確な腎予後類推の評価法の作成に向けた検討がJMAAVの一環として行われている。JMAAV登録症例のうち20例の腎病理組織所見を解析した。5名の腎病理医が腎病理組織所見を観察し、観察者間で評価の一致する組織指標の抽出作業を行った。

5名の腎病理医の評価の一致性を表3.17に示す。病理組織評価の統一基準の作成は、全国の病理診断医が共通の判定をできることを第1目標としており、これらの組織指標の抽出には大きな意義がある。同時に抽出された組織指標と治療開始前腎機能との関連性が明らかとなった。

表3.17 JMAAV腎病理組織病変評価において一致性のある組織指標

系球体病変
全病変のいずれか ^{a)}
急性期病変(血管内細胞増殖、係蹄壊死または血栓、細胞性半月体、細胞線維性半月体のいずれか)
係蹄壊死または血栓
細胞性半月体または細胞線維性半月体 ^{a)}
慢性期病変(全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体、癒着) ^{a)}
全節性硬化
分節性硬化、線維性半月体、癒着のいずれか ^{a)}
ボウマン嚢病変
尿細管間質病変
尿細管萎縮 ^{a)}
間質線維化 ^{a)}
血管病変
小葉間動脈もしくは細動脈の血管炎もしくは壊死

系球体病変は観察可能な系球体に占める割合(病理医5人の平均値)から計算した一致性は級内相関係数、Fleissのκ係数、KendallのW係数から総合的に評価し、一致性がgood以上である指標を抽出した
 初期値治療開始時腎機能(eGFR)との関連性は、Pearsonの相関係数rを計算した
 a) 初期治療開始時腎機能(eGFR)との相関あり(p<0.05)

3.5.3 評価法

『急速進行性腎炎症候群の診療指針(初版)』の発刊を機に、RPGNの病型診断は全国的に標準化されてきている。ANCAや抗GBM抗体の測定の保険収載から一定の年月が経過し、血清学的病型診断が一般化し、RPGNの診断精度は向上している。RPGNの原因の内訳には大きな変化はみられず、わが国のRPGNの多くは近年においてもMPO-ANCA型RPGN、すなわちAAVによる腎障害である。その点から、「不明熱、炎症反応を伴うRPGNの高齢者」、「間質性肺炎を伴うRPGNの高齢者」という臨床的特徴の周知・徹底はわが国のRPGN診断の精度をさらに確実にす

るうえで重要である。そのほか、半月体形成を伴う一次性糸球体腎炎の診断には腎生検による組織診断が重要であり、可能な限り腎生検を実施することが望ましい。全身性疾患、感染症に伴うRPGN、薬剤性RPGNの診断の際には、病歴・薬剤服用歴を含む臨床情報の聴取、他臓器病変の確認・組織診断、血清学的特異的マーカー測定などが重要であり、必要時には腎生検を含む精査が必要となる。再度の腎生検による病理組織評価での活動性病変の確認が治療内容を決定する可能性もあり、RPGN再燃の際には無理のない範囲での腎生検の実施を考慮してもよい。

3.6 肺病変の評価

3.6.1 病型

AAVに合併する肺病変は、基礎疾患により異なる。MPAでは肺胞毛細管炎による肺胞出血がよく知られているが、間質性肺炎の合併がわが国では高頻度にみられ^{14,15)}、この点で欧米と異なる¹⁶⁾。これに対して、CSSでは気管支喘息と肺好酸球増多症候群、WGでは壊死性肉芽腫性気管支肺病変（画像では結節、浸潤、空洞）および肺胞出血を呈する。

4年間にわたりAAVの新規発症例を調査したわが国初の前向き研究¹⁷⁾において、56例のMPO-ANCA関連腎炎患者の中に間質性肺炎が16例(29%)、肺胞出血が6例(11%)合併していた¹⁸⁾。これに対してフランスにおける後ろ向き研究では、MPA 85例中で肺胞出血が10例(12%)、肺臓炎が9例(11%)であった¹⁹⁾。

A. 間質性肺炎

厚生労働省研究班によるJMAAVにおいて、MPO-AAV 48例のうち、間質性肺炎は22例(46%)に認められた。このうち1例は治療の経過中に肺胞出血を併発した。また、肺病変以外の臓器障害を伴わない肺限局型が4例(8%)にみられた。治療開始前のCT画像が得られた21例の画像所見は、通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia: UIP)パターン10例(48%)、気腔内充填像/結節影ならびに淡いすりガラス陰影が各5例(24%)、線状陰影のみが3例(14%)にみられた。興味深いことに、10例(48%)に肺気腫の合併がみられ、最近提唱されたcombined pulmonary fibrosis and emphysema(CPFE)症候群²⁰⁾に近似していた。

後ろ向き研究において、間質性肺炎は血管炎発症から数年先行して認められる例が多く、経過中に血管炎を発症してくる^{16,21)}。

一方、わが国での疫学調査では、特発性間質性肺炎の約9%にMPO-ANCA陽性例がみられる²²⁾。また、治療反

応性に関しJMAAVの成績では、シクロホスファミド間歇静注療法(intravenous cyclophosphamide: IVCY)を受けた症例に改善例が多くみられ、特発性肺線維症との大きな相違と考えられた。したがって、特発性間質性肺炎が疑われる患者では、MPO-ANCAまたはp-ANCAの測定を行い、間質性肺炎の増悪徴候を認めた場合、あるいは持続性の尿潜血を認めた場合、肺以外の血管炎病変の検索を行うとともに、早期の治療介入を検討することが推奨される。

今後の課題として、腎限局型AAVと対比的に、肺限局型として一つの亜分類に加えた疫学調査、ならびにMPO-AAVの広い疾患スペクトラムを考慮した新しい疾患分類基準の作成が必要と考えられる。

B. びまん性肺胞出血

腎不全とともに、AAVの生命予後に影響する重大な合併症である。その頻度は、RPGN症例では17%²¹⁾、わが国の前向き調査では11%にみられた¹⁸⁾。血痰・咯血、新たな肺浸潤陰影、貧血を三徴とされるが、血痰や咯血を認めない例が少なくない。

間質性肺炎と異なり、血管炎の発症(多くは腎病変)と同時に、あるいは遅れて発症することが多い。まれに他臓器の血管炎症状に先行する例があるので、Goodpasture症候群、特発性ヘモジデロシスなどとの鑑別のため、肺生検を必要とする場合がある。

C. 肺高血圧症

最近、AAVに合併した肺動脈性肺高血圧症4例が報告され、うち1例は血管炎の治療のみで肺動脈性肺高血圧症が改善した²³⁾。わが国の前向き臨床試験JMAAVにおい

て、CPFE症候群に合致する症例が多いことが明らかとなった。最近、フランスでの検討で、CPFE症候群には高率に肺動脈性肺高血圧症の合併がみられ、重大な予後因子であることが報告された^{20,24,25}。一方、AAVには深部静脈血栓塞栓症が高頻度にみられ、血管炎の活動期に特に多い

ことが明らかとなった²⁶。肺動脈血栓塞栓症による肺高血圧症を合併するリスクが高い。

今後、わが国におけるMPO-AAVにおいても肺動脈性肺高血圧症の合併に注目した臨床研究が必要である。

3.6.2 重症度

血管炎症候群において肺病変の病型は前項であげられたように多岐にわたり知られている。しかしながら肺病変における重症度はいままで定義されていない。また、生存率との相関を示したRCTもない。本診療ガイドラインでは下記に各病型における重症度分類を暫定的な案として示した。

A. 間質性肺炎

日本呼吸器学会の特発性間質性肺炎の重症度分類(表3.18)²⁷に準じてUIPパターンを呈することの多いMPAが主となる間質性肺炎の重症度を定める。

重症度Ⅱ度以上で6分間歩行時動脈血酸素飽和度(SpO₂)が90%未満となる場合は、重症度を1段階高くする。ただし、安静時動脈血ガスが59 Torr以下のときには、6分間歩行時SpO₂は測定する必要はない。

B. びまん性肺胞出血

MPAの25～55%、WGの5%においてびまん性肺胞出血の合併が認められる²⁸。肺病変合併例の中で集中治療室

への入室が必要となる最多の病態がびまん性肺胞出血であるという報告²⁹もある。びまん性肺胞出血の存在を認めれば重症度はsevereとなり、間質性肺炎合併例も少なからず存在する事実より、重症度分類は必要ないと考えられる。

C. 肺高血圧症

肺高血圧症の臨床症状に基づく重症度分類として、WHO肺高血圧症機能分類(表3.19)³⁰とNYHA(New York Heart Association)心機能分類の両者が用いられている。それぞれの分類で各重症度レベルの内容はほぼ同一であることより、本診療ガイドラインではWHO機能分類を用いることとした。

D. 気管支喘息

気管支喘息はAGA/CSSにおいて診断基準に含まれる病態である。日本アレルギー学会の気管支喘息重症度分類(表3.20)³¹に準じて重症度を定めるが、必ずしもAGA/CSSの活動性との相関は明らかでない。重症度は喘息症状の強度、頻度、および日常のPEF(peak expiratory flow)値、1秒量とその日内変動、日常の喘息症状をコントロールするのに要した薬剤の種類と量により判断され、軽症間欠型、軽症持続型、中等症持続型、重症持続型に分類される。各重症度を症状の頻度で簡略化すると、症状が毎週ではないのが軽症間欠型、毎週だが毎日ではないのが軽症持続型、毎日ではあるが日常生活に支障をきたさないのが中等症持続型、毎日で日常生活に支障をきたしている

表3.18 間質性肺炎重症度分類

重症度	安静時動脈血ガス (PaO ₂ : room air)	6分間歩行時最SpO ₂
I	80Torr以上	
II	79-70Torr	90%未満の場合はⅢにする
III	69-60Torr	90%未満の場合はⅣにする
IV	59Torr以下	測定不要

(文献29より)

表3.19 WHO肺高血圧症機能分類

I度：身体活動に制限のない肺高血圧症患者 通常の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などの症状を生じない
II度：身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がないが、通常の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる
III度：身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時に自覚症状がないが、通常以下の軽度の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる
IV度：どのような身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している 安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる どのような身体活動でも自覚症状の増悪がみられる

(文献30より)

表3.20 喘息の重症度分類

	重症度	軽症間欠型	軽症持続型	中等症持続型	重症持続型
喘息症状の特徴	頻度	週1回未満	週1回以上だが毎日ではない	毎日	毎日
	強度	症状は軽度で短い	月1回以上日常生活や睡眠が妨げられる	週1回以上日常生活や睡眠が妨げられる 短時間作用型吸入β2刺激薬頓用がほとんど毎日必要	日常生活に制限 治療下でもしばしば増悪
	夜間症状	月に2回未満	月に2回以上	週1回以上	しばしば
PEF FEV1.0 変動	% FEV1, % PEF 変動	80%以上 20%未満	80%以上 20-30%	60%以上80%未満 30%を超える	60%未満 30%を超える

(文献31より)

のが重症持続型となる。

血管炎における肺病変の重症度分類は存在していないのが現状である。今後症例を積み重ね、血管炎自体ならびに

生存率との相関を重視した重症度分類を作成する必要があると考える。

3.6.3 評価法

肺病変の評価は、まず第1に他の病因の鑑別、第2に病変の進行度および治療効果の判定を目的に行う。

A. 画像診断

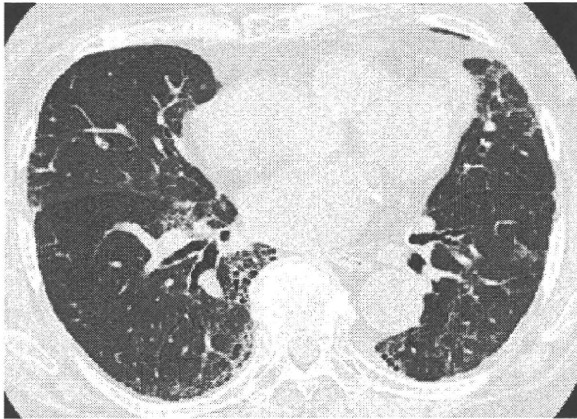
特発性肺線維症と同様に、AAVの肺病変も、臨床、病理、画像を統合して診断に導くことが期待されるが、実際には病理が容易に得られない症例も多く、高分解能CT (high-resolution computed tomography; HRCT) を含めた画像所見は重要な評価法である^{27,32)}。

(1) MPA

間質性肺炎の所見としては蜂窩肺、肺の含気量低下(60%以上)¹⁵⁾が認められ、蜂窩肺の分布は下肺に多く、両側性、非対称性といわれている³³⁾(図3.3)。

CTでは、すりガラス陰影が90%以上の症例で、肺実質陰影(コンソリデーション)は78%の症例で認められ、胸膜直下や気管支血管束に沿って内層に分布しやすい。すりガラス陰影(図3.4)は、肺泡出血、肺胞壁の慢性炎症、小血管の血管炎あるいは軽度線維化巣に対応し、肺実質陰影の部分はびまん性肺泡出血や好酸球浸潤を伴う血管炎に相当するとされる³³⁾。CTにて肺野の3分の2以上の浸潤を認める症例では予後不良であり¹⁵⁾、CTによる評価において、すりガラス陰影や肺実質陰影の広がりも注目すべき

図3.3 MPA



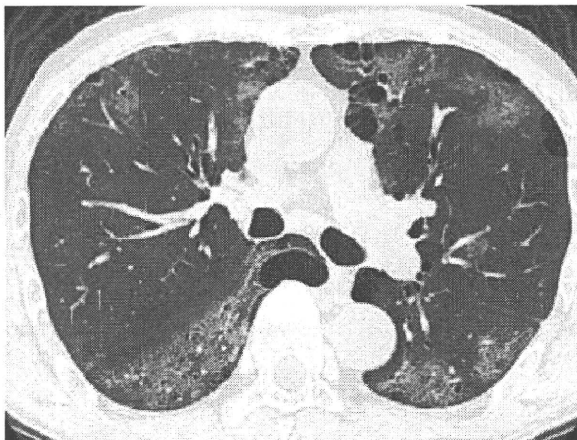
HRCT。両肺野や末梢優位に網状影、線状影、すりガラス陰影がみられる。牽引性気管支拡張症もみられ間質性肺炎が生じている。

である。実際の診療では、すりガラス陰影を観察した場合、ニューモシスチス肺炎 (pneumocystis pneumonia: PCP) やサイトメガロウイルス肺炎などを鑑別する必要がある。β-D-グルカンやMPO-ANCA 値あるいは細菌検査を参考にすることとなるが、MRIの信号パターンも肺胞出血の診断に有効なことがある^{34,35)}。

(2) WG

WGでは、胸部単純X線所見において約70%の症例で多発性結節影や腫瘤影が認められ、その半数に空洞形成を認める。一方、20～25%の症例では孤発結節影あるいは塊状影を呈し、悪性腫瘍との鑑別が問題となる。約50%

図3.4 MPA



HRCT。両肺に多発性に末梢優位にすりガラス陰影が分布している。肺胞出血を示している。

の症例で多発浸潤影を認め、その17%に空洞形成を認める。

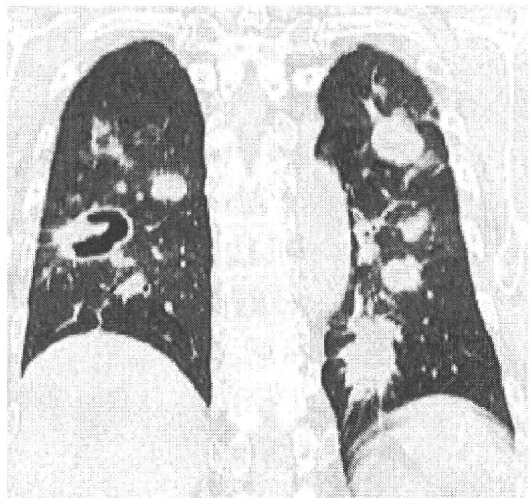
HRCTにおいて結節病変は90%で認められ、辺縁が不整で、周囲に出血によるすりガラス陰影を有することがあり、85%は多発性、67%は両側性、89%は胸膜下、41%が気管支血管束周囲に分布している(図3.5)。区域あるいは亜区域気管支壁肥厚は73%の症例でみられる³⁶⁾。コンソリデーションやすりガラス陰影も25～50%の症例で認められ、血管炎による肺胞出血を示している。末梢の楔状影は肺梗塞を示唆している可能性がある。胸水は10%でみられるが、縦隔リンパ節腫大はまれである。また中枢気道浸潤も30%の症例でみられ、気管支壁肥厚や結節性病変として描出され、内腔の狭窄や石灰化を招く³⁷⁾。

(3) AGA/CSS

AGA/CSSの画像所見はまだ十分に特徴づけられておらず、胸部単純X線像の25%、CT像の10%³⁸⁾の症例で無所見である。単純X線像で最も多い所見は移動性の非区域性限局性陰影で、その他非空洞性結節や網状影が報告されている。

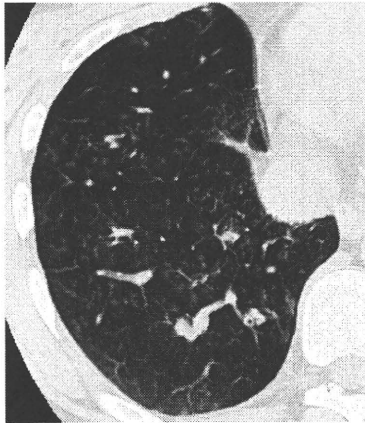
HRCTにおいても、肺実質陰影は頻繁に認められる所見(42%)で、好酸球性あるいは肉芽腫性炎症性病変を示し^{39,40)}、好酸球性肺炎の画像所見である。小葉中心性結節(63%)、気管支壁肥厚(53%)、気管支拡張(53%)は気道病変⁴¹⁾(図3.6)、すなわち細気管支の好酸球あるいはリン

図3.5 WG



CT冠状断再構成像。両肺に辺縁不整な大小の結節影を認める。一部空洞性結節も認められる。

図3.6 AGA



HRCT。右肺の比較的広範囲に小葉中心性結節影や分岐状影を認め、気管支壁肥厚も存在し、広範囲に気道病変が認められる。小葉間隔壁肥厚もみられる。

パ球浸潤を示し、しばしば合併する喘息との関連が示唆される。さらに小葉間隔壁の肥厚や半数以上に胸水も報告されている。すなわち心病変に伴う心不全の要素も加わることがある。

B. 血清マーカー

血清KL-6濃度はANCA関連間質性肺炎の活動性を反映するとの報告があり⁴²⁾、治療により低下する。肺病変の重症度や予後との関連性については、今後の検討が必要で

ある。

C. 気管支肺胞洗浄液検査

血痰を伴わない肺胞出血の診断に必要である。洗浄を行うごとに出血が増強した場合、または洗浄液のプルシアンブルー染色でヘモジデリン貪食マクロファージを確認した場合、肺胞出血と診断できる。間質性肺炎の診断には必要ないが、細菌学的検査や細胞診により感染症特に日和見肺感染症などの鑑別に有用である。

D. 肺生検

侵襲性と肺病変増悪の危険性を考慮すると、肺胞出血や間質性肺炎の診断目的にルーティンに施行することは推奨されない。しかし、他の臓器病変を伴わない、肺限局型のANCA関連肺胞出血や間質性肺炎では、経気管支鏡的ないし胸腔鏡下肺生検が有用である。肺胞毛細管炎の検索、免疫組織染色による免疫複合体や補体の沈着の有無を確認したり、基底膜に沿った線状のIgG沈着(Goodpasture症候群)、ヘモジデロシスなどを鑑別するうえで有用である。

文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(2): 187-192.
- 2) 吉田雅治, 小林茂人, 居石克夫, 津坂憲政, 中林公正, 尾崎承一, 松岡康夫, 鈴木 登. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成10年度報告書. 1999; 239-246.
- 3) 尾崎承一. MPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 難治性血管炎に関する調査研究 平成14~16年度総合研究報告書. 2005; 361-372.
- 4) Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ (eds.). Classification of glomerular disease, in Renal disease. New York, Tokyo.: Igaku-Shoin; 1995.
- 5) 有村義宏, 長澤俊彦. 急速進行性腎炎症候群. 酒井 紀(編). 腎臓病学のアプローチ. 日本腎臓学会, 1995; 7-8.
- 6) Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, *et al.* A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13(6): 633-650. (レベル2B)
- 7) Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8): 1122-1128.
- 8) Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis: plus ca change, plus c'est la meme chose. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(2): 181-186.
- 9) Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, *et al.* Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(2): 222-227.

- 10) Basu N, Watts R, Bajema I, Baslund B, Bley T, Boers M, *et al.* EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010; **69** (10): 1744-1750.
- 11) 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌. 2002; **44** (2): 55-82.
- 12) Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, Hermans J, Noel LH, Waldherr R, *et al.* The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; **11** (10): 1989-1995.
- 13) Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, *et al.* Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2008; **12** (4): 277-291.
- 14) 有村義宏, 箕島 忍, 田中宇一郎. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. リウマチ. 1995; **35**: 46-55.
- 15) Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology.* 2004; **9** (2): 190-196.
- 16) Eschun GM, Mink SN, Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. *Chest.* 2003; **123** (1): 297-301.
- 17) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, *et al.* Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; **1** (5): 1016-1022.
- 18) Uezono S, Sato Y, Hara S, Hisanaga S, Fukudome K, Fujimoto S, *et al.* Outcome of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture. *Intern Med.* 2007; **46** (12): 815-822.
- 19) Guillemin L, Durand-Gasselien B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, *et al.* Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999; **42** (3): 421-430.
- 20) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, *et al.* Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005; **26** (4): 586-593.
- 21) 小浦方啓代, 齋藤 功, 五十嵐謙一, 鈴木栄一, 荒川正昭, 下条文武. 急性進行性糸球体腎炎の肺病変の検討. 日本呼吸器学会雑誌. 2001; **39**: 104-109.
- 22) Shiraki A, Ando M, Shindoh J, Abe T, Wakahara K, Makino Y, *et al.* Prevalence of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in patients with interstitial pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2007; **45** (12): 921-926.
- 23) Launay D, Souza R, Guillemin L, Hachulla E, Pouchot J, Simonneau G, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in ANCA-associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006; **23** (3): 223-228.
- 24) Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009; **136** (1): 10-15.
- 25) Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, *et al.* Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010; **35** (1): 105-111.
- 26) Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, Jr, *et al.* Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med.* 2005; **142** (8): 620-626.
- 27) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎—診断と治療の手引き. 南江堂, 2004.
- 28) Gomez-Puerta JA, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest.* 2009; **136** (4): 1101-1111.
- 29) Khan SA, Subla MR, Behl D, Specks U, Afessa B. Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest.* 2007; **131** (4): 972-976.
- 30) Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. Evian, France: World Health Organization; 1998.
- 31) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修. 喘息予防・管理ガイドライン 2009. 協和企画, 2009.
- 32) Chung MP, Yi CA, Lee HY, Han J, Lee KS. Imaging of pulmonary vasculitis. *Radiology.* 2010; **255** (2): 322-341.
- 33) Ando Y, Okada F, Matsumoto S, Mori H. Thoracic manifestation of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) -related disease. CT findings in 51 patients. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; **28** (5): 710-716.
- 34) Hsu BY, Edwards DK, 3rd, Trambert MA. Pulmonary hemorrhage complicating systemic lupus erythematosus: role of MR imaging in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; **158** (3): 519-520.
- 35) Kaira K, Ishizuka T, Yanagitani N, Sunaga N, Hisada T, Mori M. Pulmonary traumatic pneumatocele and hematoma. *Jpn J Radiol.* 2009; **27** (2): 100-102.
- 36) Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, Moriya H, Watanabe H, Tateishi U, *et al.* Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol.* 2003; **13** (1): 43-51.
- 37) Mayberry JP, Primack SL, Muller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics.* 2000; **20** (6): 1623-1635.
- 38) Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, Flower CD. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; **170** (2): 297-300.

- 39) Silva CI, Muller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A. Churg-Strauss syndrome: high resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2005; **20**(2):74-80.
- 40) Kim YK, Lee KS, Chung MP, Han J, Chong S, Chung MJ, *et al.* Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. *Eur Radiol*. 2007; **17**(12):3157-3165.
- 41) Frazier AA, Rosado-de-Christenson ML, Galvin JR, Fleming MV. Pulmonary angiitis and granulomatosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1998; **18**(3):687-710; quiz 727.
- 42) Iwata Y, Wada T, Furuichi K, Kitagawa K, Kokubo S, Kobayashi M, *et al.* Serum levels of KL-6 reflect disease activity of interstitial pneumonia associated with ANCA-related vasculitis. *Intern Med*. 2001; **40**(11):1093-1097.

第4章

治療法

Chapter 4

4.1 治療と関連した用語の定義と評価法

4.1.1 BVAS

バーミンガム血管炎活動性スコア (Birmingham vasculitis activity score; BVAS) は、1994年に Luqmaniらによって発表され、今日最も使用される頻度の高い活動性指標である¹⁾。BVASは血管炎の主要症候に基づいて評価9項目が設定されており、簡便かつ実用的な指標であるが、北欧に多くみられるWGについて多数の項目があげられている。1997年および2007年にEUVASによって改訂され^{2,3)}、JMAAVで使用された(表4.1)。このようなBVASが普及することで、早期診断が可能となる。このときから加わった「持続 (persistent)」では4週間以前より認められている項目である。「新規/増悪 (new/worse)」は4週間以内に新たに出現した項目を記載する。診断時、臨床経過の時間軸で認められる臨床徴候をすべてチェックできる点において血管炎の病態把握にも適している。

血管炎に起因する非特異的徴候は「全身症状」であげられている。「持続」と「新規/増悪」の点数がもともと低く、点数があまり変わらないことは、治療に反応がよいことと関連しているかもしれない。BVAS点数は低いが、むしろ血管炎の診断のきっかけになることも多いので、熟知するこ

とが重要である。わが国では腎限局型や腎肺型の頻度が高く、いわゆるRPGNが多い。腎病変の項目は総点数が12点と他の項目に比して高く、血清Cr濃度の上昇が著しいだけでも8点になる。一方、血尿も赤血球1視野10個を超えて認め、尿蛋白が1日0.2gを超えて認める場合でも10点となる。BVASで胸部の項目は最大総数6点である。浸潤影は4点であるが、その読影が難しい。ANCA陽性の間質性肺炎などの病変との関連性が明確でない。

治療開始時の活動性評価のみならず治療効果の評価にも、BVASが使用されている。治療の前後の総合点数、あるいは特定臓器項目の点数を算出し、統計的に解析をする。治療開始後の活動性をBVASの総合点数で評価した場合、各項目の最高点数が異なること、障害の回復度は各臓器によって異なる可能性があることから、一概に総合点数での比較で、治療の優劣を決めることはできないと考えられる。そのため治療法の比較を目的とした報告の多くは、初診時の血管炎活動性の評価と観察期間終了時の寛解率を比較する程度にとどめられていることが多い^{3,4)}。さらに2008年にはBVAS version 3が発表されている⁵⁾。

第4章 治療法

表4.1 BVAS2003

患者名:

患者ID:

生年月日: T S H 年 月 日

- ・それぞれの所見が血管炎によると考えられている場合にのみ所見ありとして○をつけてください。
- ・所見がある場合、「4週間以前から持続」あるいは「4週間以内に新規または増悪」のどちらか一方に○をしてください。
- ・(1)から(9)のセクションで、すべての所見がみられないときには「なし」に○をつけてください。
- ・どうしても不明の場合にはその項目には「？」をつけてください(なるべく「？」は避けてください)。

評価年月日: 年 月 日

	4週間以前から持続	4週間以内に新規/増悪		4週間以前から持続	4週間以内に新規/増悪
(1) 全身症状 (maximum scores)	2	3	喘鳴	1	2
なし			結節または空洞(胸部X線)		3
疲労感			胸水/胸膜炎	2	4
筋痛	1	1	浸潤影(胸部X線またはCT)	2	4
関節痛/関節炎	1	1	大量咳血/肺泡出血	4	6
発熱(38.0度以上)	2	2	気管内の偽腫瘍/潰瘍	2	4
体重減少(>2 kg)	2	2	呼吸不全(人工呼吸を必要とする)	4	6
(2) 皮膚病変 (maximum scores)	3	6	(6) 心血管系病変 (maximum scores)	4	6
なし			なし		
梗塞	1	2	血管雑音		
紫斑	1	2	脈拍消失	1	4
他の皮膚血管炎	1	2	心外膜炎	1	3
潰瘍	1	4	心筋症	3	6
壊疽	2	6	心弁膜症	2	4
(3) 粘膜/眼病変 (maximum scores)	3	6	狭心痛	2	4
なし			うっ血性心不全	3	6
口腔潰瘍、口腔内肉芽腫	1	2	(7) 腹部 (maximum scores)	4	9
陰部潰瘍	1	1	なし		
唾液腺炎あるいは涙腺炎	2	4	胆嚢穿孔、腸管梗塞、膵炎による腹膜炎	3	9
結膜炎	1	1	血性下痢	3	9
上/強膜炎	1	2	虚血による腹痛	2	6
眼球突出(炎症による)	2	4	(8) 腎病変 (maximum scores)	6	12
眼瞼炎	1	1	なし		
角膜炎	1	3	高血圧(拡張期圧96以上)	1	4
視力低下	2	3	蛋白尿(>1+または>0.2g/1日)	2	4
突発性視野欠損		6	血尿(>1+または>10RBC/hpf)	3	6
ブドウ膜炎	2	6	Cr 1.4-2.79 mg/dL	2	4
網膜血管炎	2	6	Cr 2.8-5.69 mg/dL	3	6
網膜血栓症	2	6	Cr 5.7 mg/dL-	4	8
網膜滲出物	2	6	Cr増加>30%またはCCr低下>25%		6
網膜出血	2	6	(9) 神経系病変 (maximum scores)	6	9
(4) 耳鼻咽喉部病変 (maximum scores)	3	6	なし		
なし			頭痛	1	1
副鼻腔炎	1	2	髄膜炎	1	3
鼻腔内の潰瘍あるいは肉芽腫			器質性錯乱/痴呆	1	3
鼻出血、痂皮形成	3	6	痙攣(高血圧性ではない)	3	9
中耳炎			卒中発作	3	9
伝音性難聴	1	3	脳神経麻痺	3	9
感音性難聴	2	6	脊髄病変	3	6
声門下病変/狭窄	3	6	末梢神経障害(知覚)	3	6
(5) 胸部 (maximum scores)	3	6	運動性多発単神経炎	3	9
なし					

CCr: creatinine clearance, クレアチニンクリアランス

4.1.2 VDI

中小型血管炎の予後を考えると、生命予後(生存率)や臓器予後(透析移行など)が考えられる。臓器予後は、①血管炎自体による臓器障害、および、②血管炎に対す

る治療に起因する合併症(感染症、圧迫骨折など)による臓器障害に関して、非可逆的病変として、症状や状態が3カ月以上持続する際に、11臓器について点数化する。

BVASは血管炎の活動性を示すが、血管炎障害指標(vasculitis damage index; VDI) (表4.2) は非可逆的なダメージを示し、VDI点数は変化がないか増加するかどちらかであり、減少することはない^{3,6,7)}。関節リウマチの治療を例にあげれば、関節リウマチの活動性を示すDAS28がBVASであり、VDIは関節リウマチのX線変化のsharp scoreのような意味がある。BVASと異なって臓器別の点数化の比重

の差異はない。実際の記載上の問題点として、① ある症状が血管炎の発病以前からあったのか、そうでないのかわからないことが多い。② 慣れない記載者では多くの点数をつけやすい。③ BVASと混同して、VDI点数が最終観察時に減少することが多いが、これは誤りである。発症初期の6カ月に多くはVDI点数2～4である。約5%はVDI点数0である。一般的にVDI>5は予後不良と考えられる。

表4.2 VDI

VDIは、臓器の障害を血管炎の発症時から記載する。血管炎発症前の障害は記載しない。血管炎の活動性(BVAS)と異なり、臓器の非可逆的な障害を記載するため、点数は改善しない。初発の症例のVDIは0である。(a) 3カ月以上継続する障害を点数化する。(b) VDIの点数は不変または増加し、改善することはない。

患者名: ID番号: 評価医師:
疾患名: 評価年月日:

項目	なし	あり
I. 筋骨格症状		
1. 明らかな筋萎縮、筋力低下		
2. 変形または骨ビランを伴った関節炎		
3. 脊椎圧迫骨折		
4. 無腐性骨壊死		
5. 感染性骨髄炎		
II. 皮膚症状		
1. 脱毛		
2. 皮膚潰瘍		
3. 口腔潰瘍		
III. 耳・鼻・咽喉頭症状		
1. 難聴		
2. 鼻閉・慢性鼻汁分泌・痂皮形成		
3. 鞍鼻・鼻中隔穿孔		
4. 慢性副鼻腔炎・X線による骨破壊所見		
5. 声門狭窄(未手術)		
6. 声門狭窄(手術後)		
IV. 呼吸器症状		
1. 肺高血圧		
2. 肺線維症/空洞所見		
3. 胸膜の線維化		
4. 肺梗塞		
5. 慢性気管支喘息		
6. 慢性呼吸不全		
7. 呼吸機能検査異常		
V. 循環器機能		
1. 狭心症・冠動脈バイパス		
2. 心筋梗塞		
3. 2回目の心筋梗塞		
4. 心筋症		
5. 心弁膜障害		
6. 心外膜炎		
7. 高血圧		
VI. 腎症状		
1. 予測または実測の糸球体濾過率(GFR)が50%未満		
2. 蛋白尿0.5g/日以上		
3. 腎不全末期		
VII. 消化管症状		
1. 腸管の梗塞		

項目	なし	あり
2. 腸間膜動脈循環不全・痔炎		
3. 慢性腹膜炎		
4. 食堂狭窄・上部消化管の手術		
VIII. 末梢循環症状		
1. 一肢における脈の欠損		
2. 一肢における2回目の脈の欠損		
3. 二肢以上の脈の欠損		
4. 大血管の狭窄		
5. 間欠性跛行・上肢運動に伴う虚血症状		
6. 静脈血栓症		
7. 小さな部位の組織欠損		
8. 大きな部位の組織欠損		
9. 2回目の大きな部位の組織欠損		
IX. 眼症状		
1. 白内障		
2. 網脈病変		
3. 視神経萎縮		
4. 視力低下・複視		
5. 1眼の失明		
6. もう1眼の失明		
7. 眼窩の破壊		
X. 精神神経症状		
1. 認知障害		
2. 精神障害		
3. 痙攣		
4. 脳血管障害		
5. 2回目の脳血管障害		
6. 脳神経障害		
7. 末梢神経障害		
8. 横断性脊髄障害		
XI. その他の障害		
1. 早期閉経		
2. 骨髄障害		
3. 糖尿病		
4. 薬剤性による慢性的な血尿		
5. 悪性腫瘍		
6. その他の所見		
合計		

(www.vasculitis.org/より)

VDIの定義

I 筋骨格症状

1. 明らかな筋萎縮、筋力低下：臨床所見による（脳血管障害に起因しない）
2. 変形または骨ビランを伴った関節炎：変形は臨床所見により、X線所見によって確認される（無菌性骨壊死を除外する）。骨ビランはX線所見によって確認される
3. 脊椎圧迫骨折：既往歴やX線所見で確認（無菌性骨壊死を除外する）
4. 無菌性骨壊死：血管炎発症後に適切なX線撮影方法にて証明される
5. 感染性骨髄炎：臨床所見で証明され、X線所見かつ/または細菌培養にて確認される

II 皮膚症状

1. 脱毛：臨床に記載され慢性の脱毛（かつらをとる）、不可逆性の癬痕病変はあってもなくてもよい
2. 皮膚潰瘍：有痛性皮膚潰瘍。静脈血栓症に起因するものを除外すること
3. 口腔潰瘍：治療を必要とした再発性潰瘍または口腔潰瘍

III 耳・鼻・咽喉頭症状

1. 難聴：中耳の病変や聴神経/蝸牛の障害に起因する難聴、オージオメトリによって確認することが望ましい
2. 鼻閉・慢性鼻汁分泌・痂皮形成：鼻からの呼吸障害、かつ/または膿汁分泌、かつ/または殻皮形成。多くは鼻洗浄を必要とする
3. 鞍鼻・鼻中隔穿孔：鞍鼻、かつ/または、鼻中隔の穿孔
4. 慢性副鼻腔炎：X線による骨破壊所見：副鼻腔の疼痛を伴った慢性鼻膿汁分泌、かつ/または骨の破壊を伴った、または伴わないX線により確認される副鼻腔炎
5. 声門狭窄（未手術）：持続する嚔声、かつ/または嚔咳、内視鏡かつ/またはX線にて確認することが望ましい
6. 声門狭窄（手術後）：耳鼻科医の確認による

IV 呼吸器症状

1. 肺高血圧：右室の拡大または、肺性2音の亢進（正しくは心機能検査によって確認される）
2. 肺線維症/空洞所見：症状とX線所見による（適切な検査で確認する）。肺切除が必要な患者も含める
3. 胸膜の線維化：胸部X線による
4. 肺梗塞：胸部X線または呼吸機能/肺血流シンチによる
5. 慢性気管支喘息：著明な可逆的気道狭窄
6. 慢性呼吸不全：著明な呼吸困難症状、かつ/またはX線上または呼吸機能上重篤な所見のない呼吸促迫
7. 呼吸機能検査異常：1秒量または肺活量が70%以下、または、拡散能は70%以下

V 循環器機能

1. 狭心性・冠動脈バイパス：病歴による、少なくとも心電図の変化によって確認する
2. 心筋梗塞：血管炎発症後からの病歴による、少なくとも心電図の変化によって確認する、または心由来酵素の上昇
3. 2回目の心筋梗塞：1回目の心筋梗塞から少なくとも3カ月後
4. 心筋症：慢性心機能不全、臨床症状の記載または適切な検査による
5. 心弁膜障害：明らかな拡張期または収縮期雑音、正しくは心機能検査によって確認される
6. 心外膜炎：少なくとも3カ月以上続く心外膜炎または収縮性心外膜炎による症状、または心外膜石開術
7. 高血圧：拡張期血圧>95 mmHgまたは降圧剤使用を必要とする

VI 腎症状

1. 予測または実測GFRが50%未満：それぞれの施設の計測法による
2. 蛋白尿0.5g/日以上：それぞれの施設の計測法による
3. 腎不全末期：透析にもかかわらず3カ月以上続く腎不全、または腎移植

VII 消化管症状

1. 腸管の梗塞：血管炎発症後に起こった十二指腸・胆嚢・脾または肝の梗塞または切除
2. 腸間膜動脈循環不全・脾炎：血管造影や酵素上昇にて確認される典型的な腹痛
3. 慢性腹膜炎：臨床所見から確認される典型的な腹痛と腹膜刺激症状
4. 食道狭窄：上部消化管の手術：食道狭窄は内視鏡またはX線によって確認され、上部消化管手術は血管炎発症後による

VIII 末梢循環症状

1. 一肢における脈の欠損：臨床症状から確認される
2. 一肢における2回目の脈の欠損：一肢による。第1回目から3カ月以上経ている
3. 二肢以上の脈の欠損：臨床検出される。少なくとも二肢以上に及ぶ
4. 大血管の狭窄：ドプラー心超音波や血管造影によって確認された頸動脈や腎血管の狭窄
5. 間欠性跛行・上肢運動に伴う虚血症状：3カ月以上続く運動に伴う末梢大血管による虚血性疼痛
6. 静脈血栓症：持続する腫脹、潰瘍、または、臨床上の静脈うっ滞
7. 小さな部位の組織欠損：血管炎発症後の指尖欠損
8. 大きな部位の組織欠損：血管炎発症後の指趾や四肢の欠損、外科切除を含む
9. 2回目の大きな部位の組織欠損：第1回目から3カ月以上経ること

IX 眼症状

1. 白内障：どちらかの瞳孔の混濁（白内障）、検眼鏡で確認される
2. 網膜病変：検眼鏡検査で確認される明らかな変化、視野欠損や失明

(つづく)

VDIの定義

3. 視神経萎縮：検眼鏡検査で確認される
4. 視力低下・複視：神経麻痺によらない眼球運動障害、視力低下、複視または視野狭窄
5. 1眼の失明：1眼の完全な失明
6. もう1眼の失明：第1眼の失明から3カ月経ること
7. 眼窩の破壊：単純X線またはCTにて確認する

X 精神神経症状

1. 認知障害：記憶障害・計算障害・集中障害・会話、書字障害・行動障害。簡単な精神テスト、正式な精神認知試験による
2. 精神障害：精神障害のため日常生活における機能障害を起こす。妄想・聴覚や視覚の幻覚・錯乱・関連性の欠如・思考内容の貧困化・非倫理的思考。奇行・まとまりのない行動・緊張病性の行動
3. 痙攣：脳からの発作性放電のため、特徴的な間代性や強直性痙攣、または特定の行動異常が起こる。痙攣は治療が必要であり、3カ月以上経てダメージとして記載される
4. 脳血管障害：血管炎発症後、不全麻痺、力が入らないなどの病巣症状、悪性腫瘍以外の原因による外科切除
5. 2回目の脳血管障害：1回目より3カ月以上経る
6. 脳神経病変：視神経と感音性難聴を除いた脳神経障害
7. 末梢神経障害：運動または感覚障害を起こす
8. 横断性脊髄障害：膀胱・直腸の括約筋障害を伴う下肢の運動機能・感覚機能障害

XI その他の障害

1. 早期閉経：40歳未満に閉経が起こる
2. 骨髄障害：白血球減少（白血球 $<4,000/\mu\text{L}$ ）または血小板減少（血小板 <14 万 $/\mu\text{L}$ ）または貧血（ヘモグロビン <10 g/dL）。骨髄穿刺にて確かめることが望ましい
3. 糖尿病：治療を必要とする
4. 薬剤性による慢性的な血尿：持続性血尿、萎縮性膀胱。急性出血性膀胱炎は含まない。薬剤による副作用として評価される
5. 悪性腫瘍：病理学的検査による。異形成は含まれない
6. その他の所見：血管炎の発症後起こった患者または医師が重要と考えた障害や併発症

4.1.3 寛解の定義

寛解 (remission) は、血管炎の活動性が消失したことで定義される。「活動性」とは、血管炎だけではなく、WGの肉芽腫やAGA/CSSの好酸球の組織浸潤などの他の炎症性所見も含まれた意味である⁸⁾。JMAAVでの「完全寛解」とは、血管炎による新しい臨床症状を認めず、かつ、BVASが0～1点の状態をいう。なお、腎炎に関しては、

腎炎所見、腎機能の悪化を認めず、かつ赤血球円柱が消失している状態をいう。CRPは正常範囲内、かつBVASが0～1点とは、4週間以内に血管炎による臨床症状が新しく出現したり、または悪化したりする所見がない状態を意味する⁹⁾。また、「不完全寛解」とは、疾患の活動性や悪化を示唆する臨床症状や検査成績を認めない状態をいう。

4.1.4 再燃の定義

再燃 (relapse) は、活動性のある炎症に基づく、再発や新たな血管炎症状の出現と定義される。重症 (major) 再燃と軽症 (minor) 再燃とがある。前者は、疾患の再燃を示唆する臨床症状や検査所見が出現し、その所見が、臓器

障害や生命の維持に関わる活動性を示し、ステロイド単剤の増加では対処できず、次の段階の治療 (CYなどの免疫抑制薬の追加) を必要とする状態をいう。後者は、上述以外の状態をいう⁸⁾。

4.1.5 難治性の定義

難治性 (refractory) とは、① 急性期のAAVにおいて、急性期AAVに対する4週間の標準的な治療法にて治療しても疾患活動性が変化しない、または悪化する状態、② 6

週間の治療に対しても、治療に反応しない状態、すなわち、疾患活動性指数の減少が50%未満であること、③ 慢性・持続性の疾患であること。つまり、12週間を超えた治