

血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版

日本皮膚科学会血管炎・血管障害診療ガイドライン改訂版作成委員会

古川福実¹ 池田高治¹ 石黒直子² 宇月美和³ 尾崎承一⁴ 勝岡憲生⁵
幸野 健⁶ 川上民裕⁷ 川名誠司⁸ 小寺雅也⁹ 澤井高志³ 沢田泰之¹⁰
清島真理子¹¹ 谷川瑛子¹² 陳 科榮¹³ 長谷川稔¹⁴

1. ガイドライン作成の背景

いくつかの皮膚あるいは全身臓器を対象とする血管炎分類が提唱されていたが、全臓器的な1994年Chapel Hill分類¹⁾や2012年版分類²⁾は、皮膚血管炎の分類や考え方に大きな影響を与えた。それに対応して、日本皮膚科学会は1994年Chapel Hill分類と皮膚科学独自の視点から2008年にガイドラインを作成した³⁾。その結果、全身臓器のなかで、皮膚を場とする血管炎の意義が全科的な理解度と認知度が上がった。さらに、Chapel Hill分類2012年版が発表されたことから、改訂版の作成を開始した。

2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は日本皮膚科学会から委嘱された委員らにより構成され、2013年6月から委員会あるいは書面審議を行った。2008年に作成された血管炎・血管障害診療ガイドラインの改訂を行い、血管炎・血管障害診療ガイドライン2015年改訂版として今回の発表に至った。使用したデータベースはPubMed, 医学中央雑誌Web, Cochrane database systematic reviewsである。本ガイドラインは現時点に置ける我が国の基本的、標

準的診療の目安を示すものである。

3. 免責条項

本ガイドラインは、本邦や海外でエビデンスのある治療については、本邦で承認済だが保険適応外薬や未承認薬のものであっても記載した。未承認薬を使用する際には、各施設の倫理委員会などで承認を受け、患者に未承認薬であることを含めた十分なインフォームド・コンセントを得る必要がある。

本ガイドラインは、個々の症例でガイドラインに書かれていない診療が行われても、逆に書かれている内容が実施されなくても、そのことを以て診療に当たる医師の責任を追訴するものではなく、医師の裁量権を規制するものではない。このガイドラインは主として皮膚科医による診療を想定しており、皮膚科医以外の医師による診療には必ずしも当てはまらないことがある。

4. エビデンスレベルと推奨度決定基準

エビデンスレベルと推奨度決定基準については、日本皮膚科学会編皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン(第2版)にて採用された基準を原則として作成した。

エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)
- V 記述研究(症例報告や症例集積研究)
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

推奨度の分類

- A 行うよう強く勧められる(少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること)

- 1) 和歌山県立医科大学皮膚科
 - 2) 東京女子医科大学皮膚科
 - 3) 岩手医科大学病理学
 - 4) 聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
 - 5) 北里大学医学部皮膚科
 - 6) 日本医科大学皮膚科(千葉北総病院)
 - 7) 聖マリアンナ医科大学皮膚科
 - 8) 日本医科大学皮膚科
 - 9) 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院皮膚科
 - 10) 東京都立墨東病院皮膚科
 - 11) 岐阜大学医学部皮膚科
 - 12) 慶應大学医学部皮膚科
 - 13) 東京都済生会中央病院皮膚科
 - 14) 福井大学医学部皮膚科
- 所属名は各委員が就任当時のものであり、所属名は一般通念上、許容されるものとした。

表 1 Chapel Hill Consensus Conference 1994 (CHCC1994) の分類と疾患名

分類	血管炎
大型血管炎	高安動脈炎 Takayasu's arteritis
	巨細胞動脈炎 (側頭動脈炎) Giant cell arteritis (Temporal arteritis)
中型血管炎	結節性多発動脈炎 Polyarteritis nodosa ; PAN
	川崎病 Kawasaki disease
小型血管炎	ウェゲナー肉芽腫 Wegener's granulomatosis ; WG
	アレルギー性肉芽腫性血管炎 (チャージ・ストラウス症候群)
	Allergic granulomatous angiitis (Churg-Strauss syndrome ; CSS)
	顕微鏡的多発血管炎 Microscopic polyangiitis ; MPA
	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 Henoch-Schönlein purpura ; HSP
	本態性クリオグロブリン血症 Essential cryoglobulinemia
	皮膚白血球破砕性血管炎 Cutaneous leukocytoclastic vasculitis

文献 2) より改変引用

- B 行うよう勧められる (少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質の IV のエビデンスがあること)
- C1 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない (質の劣る III~IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI)
- C2 根拠がないので (現時点では) 勧められない (有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)
- D 行わないよう勧められる (無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

発性血管炎の名称と定義についての合意形成を目的とした会議が開催された。ここで、結節性多発動脈炎 (Polyarteritis nodosa ; PAN) と顕微鏡的多発血管炎 (Microscopic arteritis ; MPA) の罹患血管サイズの違いが定義され、MPA は PAN から正式に分離された。また、過敏性血管炎は MPA または皮膚白血球破砕性血管炎に分類される病態とされ、疾患名としては採用されなかった。その結果、原発性血管炎の 10 疾患が採択され、罹患血管サイズにより大型・中型・小型血管炎に分類されて、1994 年に公表された¹⁾(表 1)。

この CHCC1994 が 20 年近くも世界中で使用されてきた背景には、まず、罹患血管のサイズによる分類が簡便でわかりやすかったという点がある。臨床的には、罹患血管のサイズごとに症状の共通性がある。大型～中型血管炎では傷害血管の支配臓器の虚血症状が出る。一方、小型血管炎では全身多臓器に血管壁の炎症による症状が出る (例えば、下肢の触知可能な紫斑、多発単神経炎、上強膜炎、糸球体腎炎、肺出血など)。従って、症状から罹患血管のサイズや部位を評価し、それぞれのカテゴリーの鑑別診断をするという手順を取るため、診断の一助となってきた。

さらに CHCC1994 には、血管炎の発症機序とも多少の関連があった。血管の傷害機序には免疫系の異常が関与するものがあるが、さらに大別すると液性免疫の関与するものと細胞性免疫の関与するものがあり、液性免疫の異常としては自己抗体の関与、免疫複合体の関与が知られている。従って、大型血管炎は肉芽腫形成性の自己反応性 T 細胞の異常、小型血管炎は ANCA などの自己抗体の関与するものや免疫複合体の関与す

5. はじめに Chapel Hill 分類—1994 から 2012

皮膚血管炎の臨床像は、丘疹、結節、壊死、潰瘍、紫斑などであるが、その病態は、罹患血管の深さ、大きさによることが多い。その皮膚血管炎の特徴は、他臓器の血管病変や血液学的な特徴所見が、同時性あるいは経時性に現れる点にある。このような観点から、血管炎・血管障害診療にあたっては、従来の経緯・経過を知識として共有することが重要であると判断し、以下の数項目にわたってその概要を述べる。

1) Chapel Hill Consensus Conference 1994 (CHCC1994) の特徴

1993 年に米国 North Carolina 州 Chapel Hill で、原

るものが含まれており、分類と病因との間には一定の関連が窺えた。

2) CHCC1994 が抱えていた課題

一方、CHCC1994には改善を要する点も指摘されてきた。10疾患の原発性血管炎しか含まれていなかったため、臨床現場で遭遇する多くの血管炎がその対象外であった。

さらに、人名を冠した疾患名 (Eponym) の取り扱いも議論的となった。CHCC1994の10疾患のうち半数の5疾患 (高安動脈炎, 川崎病, Wegener肉芽腫症, Churg-Strauss症候群, Henoch-Schönlein紫斑病) がEponymであった。そのうちのWegener肉芽腫症については、2011年4月に欧米の3学会の学術誌に同じ論文が同時掲載され、その中でGranulomatosis with polyangiitis : GPAという病理学的所見に基づく疾患名への変更が提唱された。混乱を避けるために、当分は括弧付きでWegener'sを付記することが提案されたが、瞬く間にGPAという疾患名が世界中で定着した。わが国でも「多発血管炎性肉芽腫症」という邦名が関連学会で提唱され、それが定着した感がある。しかし、その他のEponymの取り扱いは重要な論点として残ったままであった。

3) CHCC1994 と皮膚白血球破砕性血管炎

また、「皮膚白血球破砕性血管炎」が小型血管炎の中の1疾患として位置づけられていたが、これはあくまで病理学的な呼称である。つまり、他の5つの小型血管炎のいずれでも下腿を中心に「触知できる紫斑」が出現するが、その本態は真皮の細動脈、毛細血管、細動脈にかけての血管炎であり、病理学的には白血球破砕性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis : LCV) である。LCVの病理所見の特徴は、後毛細血管細静脈の内皮細胞の傷害、赤血球の漏出、核塵を伴う白血球の破砕、血管の内外へのフィブリンの析出、血管周囲への好中球浸潤などである。従って、臨床的には「触知できる紫斑」を呈した症例では、まず、生検によりLCVの所見を確認する。その後、全身の検索を行い、他の小型血管炎の所見があればその診断をし、所見がなければ「皮膚白血球破砕性血管炎」の診断で経過を見るように薦められた¹⁾。

4) Chapel Hill Consensus Conference 2012 (CHCC2012) の特徴

2013年1月、新たな分類CHCC2012がArthritis & Rheumatism誌²⁾に掲載された。この会議は、先述したCHCC1994の問題点を、28名のメンバー (12カ国からリウマチ専門医、腎専門医、耳鼻科医、病理医、小児科医などが参加、皮膚科医は含まれていなかった) により検討されたものである。CHCC2012分類もCHCC1994分類と同様に、侵襲される血管のサイズを基盤とした分類である (図1, 表2)。

改訂された主な点は、

- 1) 人名が冠せられた疾患名 (Eponym) の一部を避けた点、
 - 2) 病因や病態に基づく客観的な疾患名称へ変更した点、
 - 3) 分類がより細分化された点 (3つのカテゴリーから7つのカテゴリー)、
 - 4) 疾患数が増加した点 (10疾患から26疾患に増加)、
 - 5) 血管炎は動脈が主体であるが静脈への波及もあることが強調された点 (著者注釈: 皮膚での障害血管は静脈が主体であることもある)
- 等が挙げられる²⁾。尚、一貫してCHCC分類は、血管炎各疾患の定義づけを目的としており、各疾患の診断基準や治療基準を目指してはいない。

疾患名称の変更では、米国腎臓病学会、米国リウマチ学会、欧州リウマチ学会の提案⁴⁾⁵⁾をうけ、CHCC1994に掲載されているWegener肉芽腫症は多発血管炎性

図1 Chapel Hill Consensus Conference 2012 (CHCC2012) の血管の太さを基にした分類

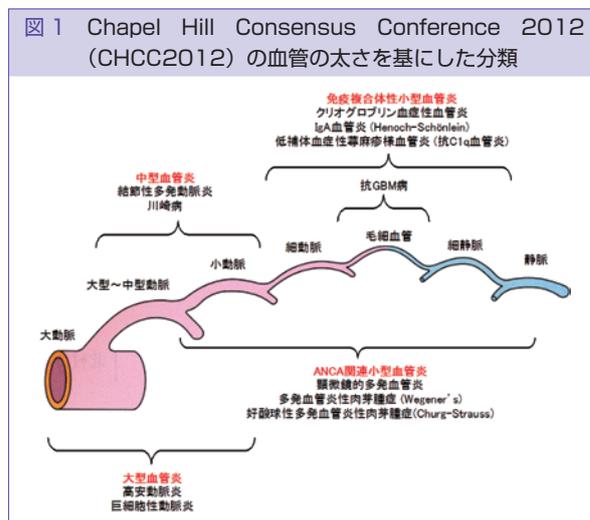


表2 Chapel Hill Consensus Conference 2012 (CHCC2012) の分類と疾患名

分類	疾患名
大型血管炎 (Large vessel vasculitis ; LVV)	高安動脈炎 Takayasu arteritis 巨細胞性動脈炎 Giant cell arteritis
中型血管炎 (Medium vessel vasculitis ; MVV)	結節性多発動脈炎 Polyarteritis nodosa ; PAN 川崎病 Kawasaki disease
小型血管炎 (Small vessel vasculitis ; SVV) ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis ; AAV) 免疫複合体性小型血管炎 (Immune complex small vessel vasculitis ; Immune complex SVV)	顕微鏡的多発血管炎 Microscopic polyangiitis ; MPA 多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener's) Granulomatosis with polyangiitis ; GPA (Wegener's) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ; EGPA (Churg-Strauss) 抗糸球体基底膜病, 抗 GBM 病 Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease クリオグロブリン血症性血管炎 Cryoglobulinemic vasculitis ; CV IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein) IgA vasculitis ; IgAV (Henoch-Schönlein) 低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗 C1q 血管炎) Hypocomplementemic urticarial vasculitis ; HUV (Anti-C1q vasculitis)
種々の血管を侵す血管炎 (Variable vessel vasculitis ; VVV)	Behçet 病 Behçet's disease Cogan 症候群 Cogan's syndrome
単一臓器の血管炎 (Single-organ vasculitis ; SOV)	皮膚白血球破砕性血管炎 Cutaneous leukocytoclastic angiitis ; CLA 皮膚動脈炎 Cutaneous arteritis 原発性中枢神経系血管炎 Primary central nervous system vasculitis 孤発性大動脈炎 Isolated aortitis その他
全身性疾患に続発する血管炎 (Vasculitis associated with systemic disease)	ループス血管炎 Lupus vasculitis リウマトイド血管炎 Rheumatoid vasculitis サルコイド血管炎 Sarcoid vasculitis その他
誘因の推定される続発性血管炎 (Vasculitis associated with possible etiology)	C 型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎 Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis B 型肝炎ウイルス関連血管炎 Hepatitis B virus-associated vasculitis 梅毒関連大動脈炎 Syphilis-associated aortitis 薬剤関連免疫複合体性血管炎 Drug-associated immune complex vasculitis 薬剤関連 ANCA 関連血管炎 Drug-associated ANCA-associated vasculitis 癌関連血管炎 Cancer-associated vasculitis その他

文献 3) と『皮膚症状からみた血管炎診療の手引き Chapel-Hill コンセンサス会議 2012 に沿って』(金原出版, 2014) をもとに引用作成

肉芽腫症 (Wegener's), Churg-Strauss 症候群は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss), Henoch-Schönlein 紫斑病は IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein) へと名称変更された。一方, 高安動脈炎と川崎病は, 現時点ではどの代替名称よりも現疾患名が適当であるという結論に至り, 残された。

5) CHCC2012 における皮膚を主な炎症の場とした血管炎

CHCC2012 には新たに 4 つのカテゴリーが加わり, その中の一つに単一臓器血管炎 (single-organ vasculitis ; SOV) がある (表 2)。このカテゴリーは, ある単一の臓器に限局した血管炎である。ここでは「皮膚白

白血球破砕性血管炎」のように, 臓器名と侵襲血管のサイズに関連した情報を付記することが推奨されている。ただし, ある時期に SOV と診断されたものが将来的に全身性血管炎疾患へと進展した場合には, 別のカテゴリーに再分類される。また, 単一臓器に血管炎がみられても, 臨床所見や検査所見などから全身性血管炎の臓器限局型が推測される場合には, このカテゴリーには入れない。他の SOV と同様に, この診断のためには他の系統的血管炎や自己免疫疾患, 感染によるものなどの可能性を除外しなければならない。この点では CHCC1994 で見られたような「皮膚白血球破砕性血管炎」の曖昧さが軽減しているように思われる。

SOV では, 皮膚を単一臓器とする血管炎として, 皮

表 3 日本医学会用語委員会に承認された CHCC2012 の日本語訳

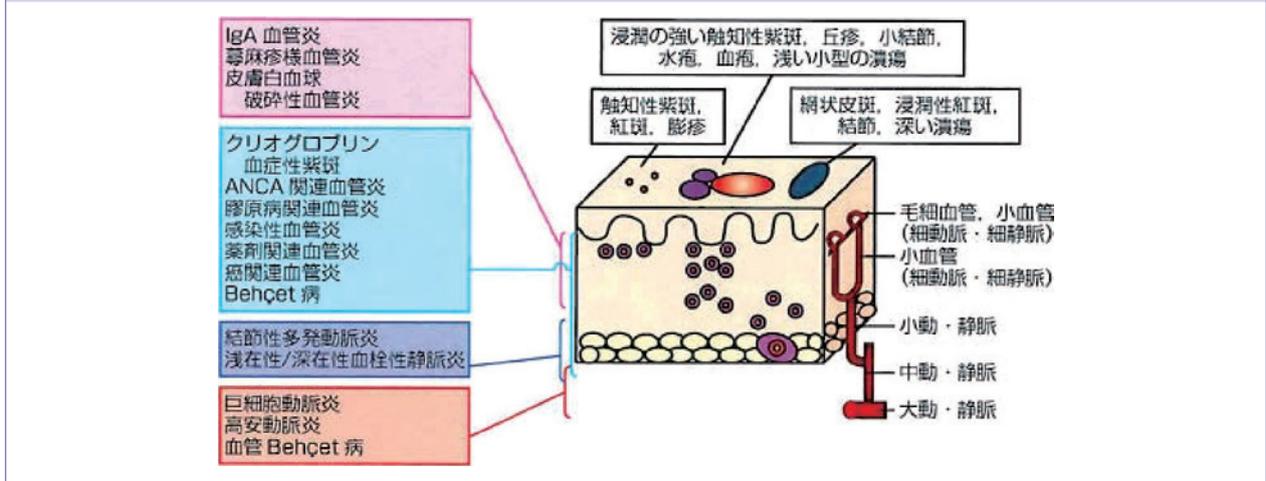
CHCC2012 原文	日本語訳
Large vessel vasculitis, LVV Takayasu arteritis, TAK Giant cell arteritis, GCA	大型血管炎 高安動脈炎 巨細胞性動脈炎
Medium vessel vasculitis, MVV Polyarteritis nodosa, PAN Kawasaki disease, KD	中型血管炎 結節性多発動脈炎 川崎病
Small vessel vasculitis, SVV Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, AAV Microscopic polyangiitis, MPA Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), GPA Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), EGPA	小型血管炎 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 顕微鏡的多発血管炎 多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss 症候群)
Immune complex SVV Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease Cryoglobulinemic vasculitis, CV IgA vasculitis (Henoch-Schönlein), IgAV Hypocomplementemic urticarial vasculitis, HUV (anti-C1q vasculitis)	免疫複合体性小型血管炎 抗糸球体基底膜抗体病 (抗 GBM 病) クリオグロブリン血症性血管炎 IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein 紫斑病) 低補体血症性蕁麻疹様血管炎 (抗 C1q 血管炎)
Variable vessel vasculitis, VVV Behçet's disease, BD Cogan's syndrome, CS	多様な血管を侵す血管炎 Behçet 病 Cogan 症候群
Single-organ vasculitis, SOV Cutaneous leukocytoclastic angiitis Cutaneous arteritis Primary central nervous system vasculitis Isolated aortitis	単一臓器血管炎 皮膚白血球破砕性血管炎 皮膚動脈炎 原発性中枢神経系血管炎 限局性大動脈炎
Vasculitis associated with systemic disease Lupus vasculitis Rheumatoid vasculitis Sarcoid vasculitis	全身性疾患関連血管炎 ループス血管炎 リウマトイド血管炎 サルコイド血管炎
Vasculitis associated with probable etiology Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis Hepatitis B virus-associated vasculitis Syphilis-associated aortitis Drug-associated immune complex vasculitis Drug-associated ANCA-associated vasculitis Cancer-associated vasculitis	推定病因を有する血管炎 C 型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎 B 型肝炎ウイルス関連血管炎 梅毒関連大動脈炎 薬剤関連免疫複合体性血管炎 薬剤関連 ANCA 関連血管炎 がん関連血管炎

皮膚白血球破砕性血管炎 (cutaneous leukocytoclastic angiitis ; CLA) と皮膚動脈炎 (cutaneous arteritis ; CA) の 2 疾患が取り上げられている。血管炎の多くは全身性で、臓器限局性の血管炎は少ない。皮膚においても全身性血管炎の部分症状としての血管炎は数多いが、経過を通じて際立った全身症状を伴わない、皮膚に限局した血管炎は極めて少ない。突き詰めれば、皮膚限局性血管炎といえるのは皮膚アレルギー性血管炎 (vasculitis allergica cutis Ruiters) と皮膚型結節性多発動脈炎 (cutaneous polyarteritis nodosa ; CPN) の 2 疾患に限定される。CHCC2012 分類に従えば、前者は、CLA に相当し、CPN は CA に相当する。それぞれの項目を参照していただきたい。

6) 日本語訳の修正と統一

CHCC2012 の日本語訳に関して、2016 年秋に厚労省難治性血管炎に関する調査研究班により、統一がはかられ、日本医学会用語委員会に承認された (<http://www.vas-mhlw.org>)。本ガイドラインの用語は、『皮膚症状からみた血管炎診療の手引き Chapel-Hill コンセンサス会議 2012 に沿って』(金原出版, 2014) をもとにしており、若干異なる用語があることを付記する。参考のために日本医学会用語委員会に承認された用語を表 3 として示す。次の血管炎・血管障害診療ガイドラインでは表 3 に従った用語に統一する予定である。

図2 血管炎の皮膚症状と罹患血管レベル (文献6より, 著者及び出版社の許諾を得て改変掲載)



6. 診療アルゴリズム

2008年日本皮膚科学会ガイドラインとCHCC2012分類を総合して, 本委員会は皮膚科学的な皮疹の評価に基づいた(図2)⁶⁾, 血管炎が疑われる場合のプロセスを提案する。

文献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 187-192. (レベルIV)
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11. (レベルIV)
- 3) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187. (レベルV)
- 4) Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 863-864. (レベルV)
- 5) Jennette JC: Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), *Clin Exp Immunol*, 2011; 164 (Suppl 1): 7-10. (レベルV)
- 6) 川名誠司, 陳 科榮: 第5章 皮膚血管炎へのアプローチ, 皮膚血管炎, 東京, 医学書院: 2013; 51-78. (レベルVI)

診療アルゴリズム

概説

1994年に発表され国際的に広く定着している Chapel Hill Consensus Conferenceにより採択された血管炎の病名とその定義(CHCC1994; 通称“Chapel Hill 分類1994”)⁷⁾が, 2012年大幅に改訂され, CHCC2012として発表された(通称“Chapel Hill 分類2012”)⁸⁾。

改訂された主な点は, 人名が冠せられた疾患名(Eponym)を避け, 病因や病態に基づく客観的な疾患名称へ変更した点, 分類がより細分化された点(3つのカテゴリーから7つのカテゴリーに増加), 疾患数が増加した点(10疾患から26疾患に増加), 血管炎は動脈が主体であるが静脈への波及もあることが強調された点等が挙げられる⁸⁾⁹⁾。尚, 一貫してCHCC分類は, 血管炎各疾患の定義づけを目的としており, 各疾患の診断基準や治療基準を目指してはいない。

疾患名称の変更では, 米国腎臓病学会(ASN), ACR, EULARの提案¹⁰⁾¹¹⁾をうけ, CHCC1994に掲載されているWegener肉芽腫症はGPA(Wegener's), Churg-Strauss症候群はEGPA(Churg-Strauss), Henoch-Schönlein紫斑病はIgAV(Henoch-Schönlein)へと名称変更された。一方, 高安動脈炎と川崎病は, 現時点ではどの代替名称よりも現疾患名が適当であるという結論に至り, 残された。

CHCC2012は, リウマチ内科や腎臓内科が中心となって作成されたのでやや偏りがある。皮膚科での血管炎が全く本分類で包括可能ではなく, 今後の議論が待たれる。

文献

- 7) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 187-192. (レベル IV)
- 8) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11. (レベル IV)
- 9) Jennette JC: Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides, *Clin Exp Nephrol*, 2013; 17: 603-606. (レベル V)
- 10) Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 863-864. (レベル V)
- 11) Jennette JC: Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), *Clin Exp Immunol*, 2011; 164 (Suppl 1): 7-10. (レベル V)

Algolism-CQ1 全身性血管炎分類で国際的に統一したものはあるのか?

推奨文: CHCC1994は、2012年改訂され、CHCC2012として広く認知され、使用を推奨する。

推奨度: B

解説: 最初に全身性血管炎の分類を試みたのは、1952年、Zeek PMといわれている。彼女は過敏性血管炎 (hypersensitivity vasculitis)、アレルギー性肉芽腫性血管炎、リウマチ性血管炎、PAN、側頭動脈炎の5疾患に分類した。以後、Wegener肉芽腫症やChurg-Strauss症候群、MPA等の疾患概念が一般に知れ渡った。1982年、Davies DJによるANCAの発見¹²⁾によりANCA関連血管炎の概念が確立されつつある頃、1990年ACRは、Lie JTを中心として、全身性血管炎をPAN、Churg-Strauss症候群、Wegener肉芽腫症、過敏性血管炎、Henoch-Schönlein紫斑病、GCA(側頭動脈炎)、高安動脈炎、川崎病の7疾患に定め、その診断基準を発表した¹³⁾。現在から振り返るとこの診断基準で決定的な問題点は、ANCAの記載がないことである。従って、MPAの記載がない。

そこで、ANCAを盛り込み、腎臓病理組織所見に基づいて血管炎を分類したのがChapel Hill分類である(会議は1993年行われ、発表は1994年、現在CHCC1994と略称)¹⁴⁾。血管炎を大型血管、中型血管、小型血管でまず分類した。そして、大型血管はGCAと高安動脈炎、中型血管はPANと川崎病、小型血管はANCA関

連血管炎のMPA、Churg-Strauss症候群、Wegener肉芽腫症の3疾患、ICの関与するHenoch-Schönlein紫斑病、本態性クリオグロブリン血症、CLAの3疾患、計6疾患で構成された。本分類は各疾患の定義を記載したもので、診断基準ではない。

さらに、2012年、Chapel Hill分類が改訂され、CHCC2012と略称され、広く認知され使用されている¹³⁾¹⁵⁾。CHCC2012は、まずCHCC1994を踏襲し、血管炎を大型血管、中型血管、小型血管で分類した。すなわち、大動脈とその主要分枝、そしてそれらに対応する静脈がしばしば侵襲される大型血管炎(Large vessel vasculitis, LVV)、主要臓器動脈とその第一分枝血管が優位に侵襲される中型血管炎(Medium vessel vasculitis, MVV)、臓器内動脈、細動脈、毛細血管、細静脈、静脈が優位に侵襲される小型血管炎(Small vessel vasculitis, SVV)である。この3つのカテゴリーに加え、以下の4つのカテゴリーが新たに設定され、計7つのカテゴリーで構成された。種々の血管を侵す血管炎(Variable vessel vasculitis, VVV)、単一臓器の血管炎(Single-organ vasculitis, SOV)、全身性疾患に続発する血管炎(Vasculitis associated with systemic disease)、誘因の推定される続発性血管炎(Vasculitis associated with possible etiology)が4つの新カテゴリーである。

これに伴い、記載された血管炎の対象疾患数は、CHCC1994の10疾患から、CHCC2012では26疾患に大幅、増加した。大型血管炎は高安動脈炎(Takayasu arteritis, TAK)とGCA、中型血管炎はPANと川崎病(Kawasaki disease, KD)は、従来のCHCC1994を踏襲した。これに対し、小型血管炎カテゴリーが大きな改訂となった。まず、小型血管炎は、さらにANCA関連小型血管炎と免疫複合体性小型血管炎の2つのサブカテゴリーに分けられた。

ANCA関連小型血管炎は、MPO-あるいはPR3-ANCAが血管炎の発症に関与し、罹患血管部位でICが直接、関与しない(pauci-immune)。MPA、GPA(Wegener's)、EGPA(Churg-Strauss)の3疾患が属する。

免疫複合体性小型血管炎は、罹患血管部位でICが直接、関与する。抗糸球体基底膜病(Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease; 抗GBM病)、CV、IgAV(Henoch-Schönlein)、HUV(Anti-C1q vasculitis)が属する。

種々の血管を侵す血管炎(Variable vessel vasculitis,

VVV)とは、侵襲血管に優位性がなく大型から小型までいずれのサイズの血管、そして動脈、毛細血管、静脈に至るすべてのタイプの血管が侵襲されうる血管炎である。BDとCogan症候群(Cogan's syndrome, CS)が、人名が冠せられた疾患名(Eponym)でありながら、VVVとして採用された。

単一臓器の血管炎(Single-organ vasculitis, SOV)とは、1臓器あるいは1臓器システムに限局した血管炎で、様々なサイズ・タイプの血管炎が単発あるいは多発して観察される。臨床所見から全身性血管炎の臓器限局型の可能性が考えられる場合には、本カテゴリーではなく全身性血管炎のカテゴリーに分類する。また、本カテゴリーに分類された疾患が経過中に全身性血管炎へと進展した場合には他の疾患カテゴリーに再分類される。CLA, CA, 原発性中枢神経系血管炎(Primary central nervous system vasculitis), 孤立性動脈炎(Isolated aortitis), その他(Others)で構成された。

全身性疾患に続発する血管炎(Vasculitis associated with systemic disease)は、全身性疾患に伴随する続発性血管炎であり、基礎疾患名を疾患名の前に明記している。ループス血管炎(Lupus vasculitis), リウマトイド血管炎(Rheumatoid vasculitis), サルコイド血管炎(Sarcoid vasculitis), その他(Others)で構成された。

誘因の推定される続発性血管炎(Vasculitis associated with possible etiology)は、薬剤やウイルスなど血管炎発症との因果関係が明らかな続発性血管炎であり、原因名を疾患名の前に明記している。C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎(Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis), B型肝炎ウイルス関連血管炎(Hepatitis B virus-associated vasculitis), 梅毒関連大動脈炎(Syphilis-associated aortitis), 薬剤関連免疫複合体血管炎(Drug-associated immune complex vasculitis), 薬剤関連ANCA関連血管炎(Drug-associated ANCA-associated vasculitis), 癌関連血管炎(Cancer-associated vasculitis), その他(Others)で構成された。

現在に至るまで、さまざまな専門家が全身性血管炎分類を発表している。しかし、Chapel Hill分類の影響を受けていないものは皆無で、最も権威ある血管炎分類として広く普及している。

文献

- 12) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J*, 1982; 285: 606. (レベルIV)
- 13) Lie JT: Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis, *Arthritis Rheum*, 1990; 33: 1074-1087. (レベルIV)
- 14) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 187-192. (レベルIV)
- 15) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11. (レベルIV)

Algolism-CQ2 全身性血管炎で一般に用いられる診療アルゴリズムはあるのか?

推奨文: 全身性血管炎で、特によく用いられる診療アルゴリズムはないとしてよい。

推奨度: C1

解説: 2007年、CHCC1994を中心的立場としてまとめたJennette JCは、Chapel Hill分類を基盤とした診療アルゴリズムを発表した¹⁶⁾¹⁷⁾。ここから、その後のCHCC2012へ発展した。

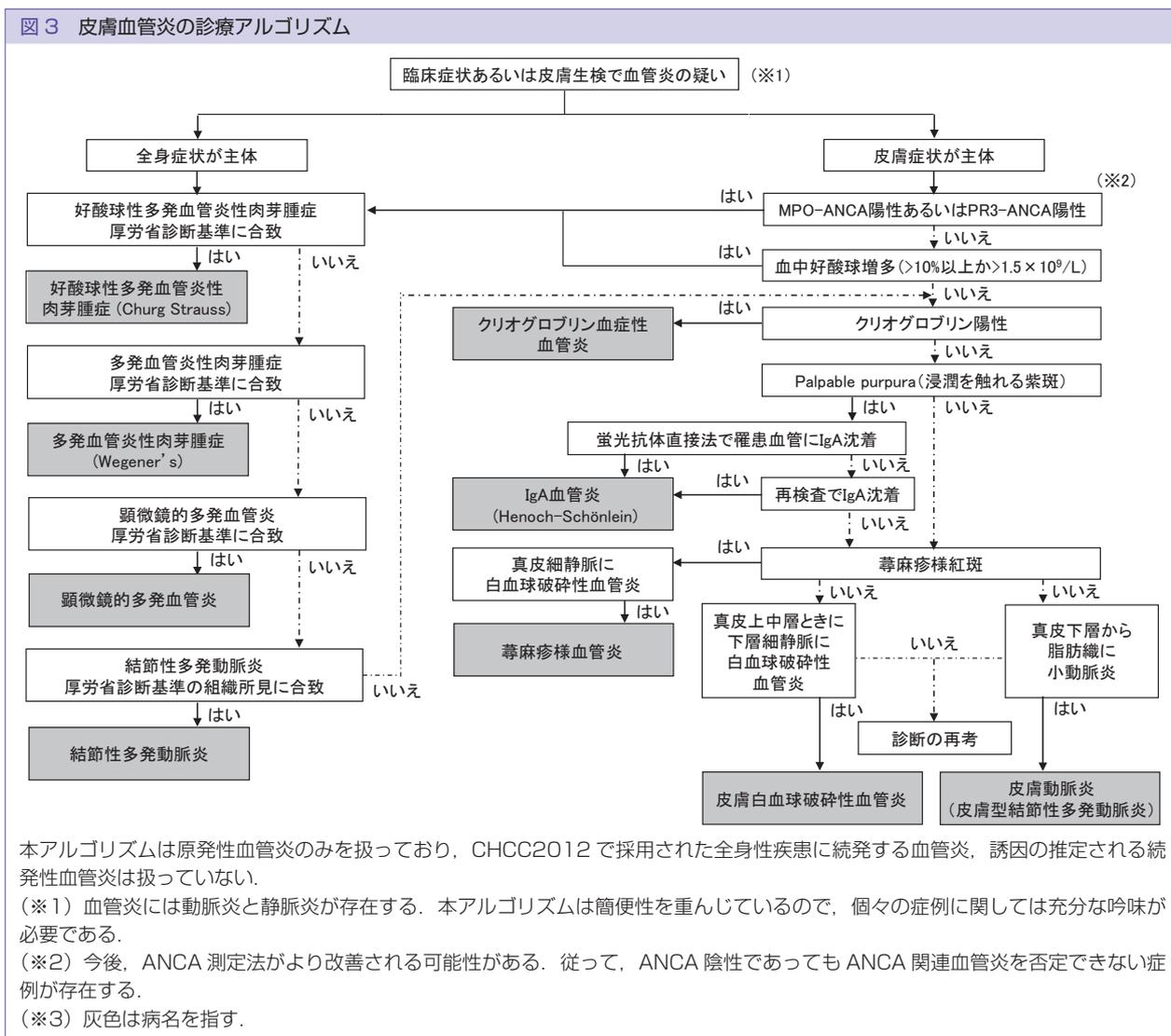
2007年、EULARのWatts Rらは、MPA, Wegener肉芽腫症, Churg-Strauss症候群のANCA関連3疾患とPANの計4疾患を対象とした診療アルゴリズムを発表した¹⁸⁾。まず、診療アルゴリズムを開始するにあたり、原発性全身性血管炎を充分、吟味する。すなわち、続発性血管炎を充分除外することからスタートする。その上で、アルゴリズムがChurg-Strauss症候群, Wegener肉芽腫症, MPA, PANの順に進んでいく。

今後、CHCC2012を基盤とした診療アルゴリズムを発表されることが予想される。

文献

- 16) Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis, *Curr Opin Rheumatol*, 2007; 19: 10-16. (レベルV)
- 17) Jennette JC, Falk RJ: The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis, *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25: S52-S56. (レベルV)
- 18) Watts R, Lane S, Hanslik T, 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*,

図3 皮膚血管炎の診療アルゴリズム



2007; 66: 222-227.(レベルV)

Algorithm-CQ3 皮膚血管炎分類で国際的に同意を得たものはあるのか？

推奨文：皮膚血管炎分類を国際的に統一したものはないとしてよい。

推奨度：C1

解説：『2008年日本皮膚科学会ガイドライン』では、腎臓と皮膚の血管類似性を考慮し、CHCC1994を活かした皮膚血管炎分類を提唱した¹⁹⁾。腎臓の動脈は、弓状動脈から小葉間動脈、輸入動脈-糸球体-輸出動脈へと移行し、静脈系へ到る。腎臓の弓状動脈が皮膚では皮下脂肪織の小動脈 (small artery) に相当、小葉間動脈から輸入動脈-糸球体-輸出動脈が皮膚では真皮の細動脈 (arteriole) から毛細血管 (capillary)、細静脈

(venule) に相当する。この真皮細動脈 (arteriole) から毛細血管 (capillary)、細静脈 (venule) は併せて small vessel といわれるが、これを真皮の小血管と命名した。

皮膚科医にとって、『2008年日本皮膚科学会ガイドライン』での内科とのすり合わせを示した姿勢は、使いにくいとの意見もあった。しかし、血管炎は時空(経時的に、かつ臓器別的に)をマーチする疾患であり、全臓器に等しい科学的な分類作成は極めて困難である。

文献

- 19) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118:

2095-2187.(レベル V)

Algolism-CQ4 皮膚血管炎の診療アルゴリズムとして一般に認められているものはあるのか？

推奨文：皮膚血管炎で共通に用いられる診療アルゴリズムはないとしてよい。

推奨度：C1

解説：国際的に統一された皮膚血管炎診療アルゴリズムは、残念ながらまだない。2008年日本皮膚科学会ガイドラインでは、CHCC1994を意識した診療アルゴリズムを暫定的に発表した²⁰⁾²¹⁾。しかし、その後、皮膚科専門家間でも、十分なコンセンサスを得るには至っていない。そこで、当ガイドラインでは新たな診療アルゴリズムを暫定的に提唱する(図3)。

まず、皮疹から血管炎の主病変レベルがどの深さであるかを判断する。膨疹であれば真皮直下に炎症がある。Palpable purpuraは、真皮上中層で壊死性血管炎(白血球破砕性血管炎)が起きている。リベドは皮下脂肪織小動脈分岐部付近の血流障害・血管障害を意味し、その末梢血管がうっ滞し“マスクメロン状”、“網目”になる。特に、網目の網が閉じていない livedo racemosaは、より血管炎を意識する皮膚症状である。他にも、下腿浮腫や難治性潰瘍など、血管炎が潜んでいる可能性のある皮疹は多彩である。

臨床像で前記した皮膚の血管炎を疑った際、主症状が皮膚症状か、全身症状か、でまずスタートする。主症状が全身症状なら、全身性血管炎の鑑別へとすすむ。主症状が皮膚症状であっても、血液検査でANCA陽性、好酸球増多であれば、全身性血管炎の鑑別へとすすむ。

全身性血管炎の鑑別では、CHCC2012とEULARのWatts分類を参考とし、EGPA(Churg-Strauss)→GPA(Wegener's)→MPA→PANの流れを採用した^{22)~24)}。これら4疾患の診断には、厚生労働省診断基準を盛り込んだ。厚生労働省診断基準は極めて完成度が高く、実臨床に沿っており、使い勝手がいい。

全身性血管炎を充分、鑑別した上で、2008年日本皮膚科学会ガイドラインの流れを踏襲し、ANCA→クリオグロブリン→IgA沈着とした。IgAV(Henoch-Schönlein)ではpalpable purpuraが、UVでは蕁麻疹様紅斑が、皮膚科として重要な所見であるので、組み入れた²⁵⁾。さらに、IgAV(Henoch-Schönlein)診断において、DIFは極めて重要な検査であるので、充分の吟味を意図し、2重の検討とした。

尚、本アルゴリズムは原発性血管炎のみを扱っており、CHCC2012で採用された全身性疾患に続発する血管炎、誘因の推定される続発性血管炎は扱っていない。

文献

- 20) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか; 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベル V)
- 21) Kawakami T: New algorithm (KAWAKAMI algorithm) to diagnose primary cutaneous vasculitis, *J Dermatol*, 2010; 37: 113-124.(レベル V)
- 22) Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis, *Curr Opin Rheumatol*, 2007; 19: 10-16.(レベル V)
- 23) Jennette JC, Falk RJ: The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis, *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25: S52-S56.(レベル V)
- 24) Watts R, Lane S, Hanslik T, 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: 222-227.(レベル V)
- 25) Kawakami T: A review of pediatric vasculitis with a focus on juvenile polyarteritis nodosa, *Am J Clin Dermatol*, 2012; 13: 389-398.(レベル V)

巨細胞性動脈炎 Giant cell arteritis (GCA)

【側頭動脈炎 Temporal arteritis (TA)】

概説

1890年HunchingtonらがTAの症例を報告した²⁶⁾。1932年にHortonらが頭痛、視力障害などの臨床像と側頭動脈の肉芽腫性の炎症という病理学的特徴を発表したことからTAとしての古い臨床概念が確立した²⁷⁾。1941年Gilmoreが組織所見で巨細胞を含む肉芽腫性炎症を認めることから、Giant cell chronic arteritisの名称を提唱した。この報告により、GCAの概念が確立された²⁸⁾。

GCAは大動脈とその主要分枝に生じる肉芽腫性血管炎である²⁹⁾。活動期には病理組織学的に巨細胞を認める場合が多い。側頭動脈を含めた頸動脈と椎骨動脈の枝が高頻度に障害を受ける。しかし、GCAの全ての症例で側頭動脈を障害するわけではなく、他の血管炎でも側頭動脈を障害する血管炎もあり、CHCC2012ではTAという疾患名は適切ではないとし、GCAに統一された。

GCAは希少疾患である。1998年の厚生省全国疫学調査では、患者数690人(人口10万対0.65人)、男女比は1:1.7だった。発症年齢は通常50歳以上で、60

～70代にピークがある。アジア人に少なく、欧米白人に多い（北欧や、米国では北欧系移民が多い地域に多い）。GCAと関連するHLA-DRB1*0401も欧米白人に多い。

近年、GCAは側頭動脈や頭蓋内動脈の血管を中心に障害する従来側頭動脈炎とされていたcranial GCA (C-GCA)と大動脈とその主な枝を障害するlarge vessel GCA (LV-GCA)に分類する検討が進んでいる。large vessel GCAは40歳代の女性、若年者に多く、側頭動脈の障害が少ないなどの違いがあり、異なる疾患群の混在している可能性があり、診断、分類、治療などの検討が現在も進行中であることを認識してほしい。巨細胞性動脈炎についてはガイドラインだけでなく、より新しい情報を常に求めていくことが重要である（図4参照）。

文献

- 26) Hutchinson J: Diseases of the arteries. On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene, *Arch Surg*, 1890; 1: 323-329. (レベル V)
- 27) Horton BT, Magath TB, Brown GE: An undescribed form of arteritis of the temporal vessels, *May Clin Proc*, 1932; 7: 700-701. (レベル V)
- 28) Gilmour JR: Giant cell chronic arteritis, *J Pathol Bacteriol*, 1941; 53: 263-277. (レベル V)
- 29) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11. (レベル VI)

GCA-CQ1 どのような症状からGCAを疑うか？

推奨文：50歳以上、特に70歳代の原因不明の発熱、体重減少、倦怠感、頭痛などの全身症状に加え、側頭部の頭痛、圧痛、側頭動脈部の結節、拍動減弱、顎跛行、舌痛、視力低下などからC-GCAを、難治性下腿潰瘍、足壊疽ではLV-GCAを鑑別に入れるよう推奨する。

推奨度：B

解説：1998年の側頭動脈炎の厚生省疫学調査（177名）では平均の発症年齢が71.5歳で男女比が1:1.7であった。発症時の全身症状としては発熱（24.3%）、体重減少（23.6%）が最も多かった。局所症状としては側頭動脈領域の頭痛（57.6%）、圧痛（40.0%）、側頭動脈領域の痛み（58.5%）、側頭動脈の拍動減弱（29.1%）と

多かった。リウマチ性多発筋痛症は27.7%に認められた。眼症状としては視力障害が31.8%、完全失明が3.2%であった³⁰⁾。

1999年Brackらは鎖骨下動脈、腋窩動脈などの大血管に障害を認めるlarge vessel GCA (LV-GCA)と大血管に障害を認めない従来のcranial GCA (C-GCA)にGCAを分類し、比較をおこなった³¹⁾。発症年齢ではC-GCA72歳に対して、C-GCAは66歳と有意に早期発症で、診断までの期間は有意に長かった。頭痛はC-GCA42%に対してLV-GCA10%と有意に少なかった。顎跛行・眼症状についてもC-GCA18%に対してLV-GCA1%と少ない傾向にあった。逆に、上肢跛行ではC-GCA0%に対してLV-GCA38%と有意に多い。リウマチ性多発筋痛症の合併は有意差を認めなかった。このことから、C-GCAとLV-GCAは異なる範疇の疾患ではないかと提言している。

2015年Murateらの報告でも、発症例はC-GCA75.7歳に対して、LV-GCA68.2歳と若く、診断までの期間も有意に長い、頭痛などの頭部の症状は有意に少ないと同様の報告を行っており、LV-GCAの存在について注意を払うことが重要である³²⁾。

文献

- 30) Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, et al: Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey, *Arthritis Rheum*, 2003; 49: 594-598. (レベル IV)
- 31) Brack A, Matinez-Taboa V, Stanson A: Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis, *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 311-317. (レベル III)
- 32) Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, et al: Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study, *Rheumatology (Oxford)*, 2015; 54: 463-470. (レベル IV)

GCA-CQ2 どのような皮膚症状からGCAを疑うか？

推奨文：側頭部の索状硬結、片側性または両側性の頭部潰瘍、舌の潰瘍・壊疽、下腿潰瘍、足壊疽などからGCAを疑うとしてよい。特に潰瘍例は重症が多い可能性があり、注意が必要である。

推奨度：C1

解説：GCAでは側頭動脈の索状硬結を除いて皮膚症状をきたすことは非常にまれである。1998年の側頭動脈炎の厚生省疫学調査（177名）では発症時10.9%、

全期間を通して15.6%に頭皮に硬結を認め、1例に紅斑を認めるのみであった。側頭動脈の拍動の減弱は発症時に29.1%、全期間を通して40%に認めており、側頭動脈の触診は重要である。現在では超音波検査により壁の変化をとらえることも行われている³³⁾。

1964年KinmontらによりGCAの皮膚症状のReviewが出されている。蝶形紅斑、足の壊疽、アナフィラクトイド紫斑病に似た紫斑、下腿潰瘍、舌の壊死、潰瘍、発赤などが記載されている³⁴⁾。最も多いのは頭皮の潰瘍である³⁵⁾。片側性で強い痛みを訴えることから、初診時が帯状疱疹と誤診されることがある。潰瘍例では失明する可能性や死亡率が高いとの報告もあり注意が必要である³⁶⁾。

文献

- 33) Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, et al: Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey, *Arthritis Rheum*, 2003; 49: 594-598.(レベルIV)
- 34) Kinmont PD, McCallum DI: Skin manifestation of giant-cell arteritis, *Br J Dermatol*, 1964; 76: 299-308.(レベルIV)
- 35) Baum EW, Sams WM Jr, Payne RR: Giant cell arteritis: a systemic disease with rare cutaneous manifestations, *J Am Acad Dermatol*, 1982; 6: 1081-1088.(レベルV)
- 36) Soderstrom GW, Seehafer JR: Bilateral scalp necrosis in temporal arteritis: A rare complication of Horton's disease, *Am J Med*, 1976; 61: 541-546.(レベルV)

GCA-CQ3 GCAの診断に有用な血液検査・画像検査はあるか？

推奨文：HLA-DRB1*04の保有率が高いことが知られているが、ANCAのような特異抗体やCPK、KL-6などの臓器特異的な検査はない。ESR、CRPなどは病勢を反映するが、再発時には陽性にならない場合があり、頭痛、顎跛行、視力障害などの臨床所見が重要であるとしてよい。

推奨度：C1

解説：HLA-DRB1*04 (0401, 0404など)の保有とGCA発症の関連がいわれている³⁷⁾。GCAには人種差があり、アジア人に少なく、欧米白人、特に北欧や米国の北欧系移民に多いこと報告されているが、これもHLA-DRB1*04に関連するものとされており、日本人では少ない³⁸⁾。

GCAは特定のHLAアレル保有が発症と関連するこ

と、病理学的に中型・大型動脈の肉芽腫性血管炎が特徴であること、ステロイド治療が有効であることから自己免疫性疾患とされているが、膠原病やANCA関連血管炎でみられるような特異抗体はなく、筋炎や間質性肺炎でみられるような臓器特異性のある検査もない。超音波検査、MRA、PET-CTなどの画像診断と側頭動脈を中心とした病理検査で診断する。ESRやCRPなどは病勢を反映するが、再燃時に21%で両者が陽性とならないとの報告もあり、病勢の把握には臨床症状が重要となる³⁹⁾。

文献

- 37) Weyand CM, Hunder NN, Hicok KC, et al: HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 514-520.(レベルIV)
- 38) Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, et al: Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey, *Arthritis Rheum*, 2003; 49: 594-598.(レベルIV)
- 39) Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D, et al: Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study, *J Rheumatol*, 2015; 42: 1-5.(レベルIV)

GCA-CQ4 側頭動脈部に結節、索状結節があれば、GCAとしてよいか？

推奨文：全身症状、局所症状、眼症状を伴っていればGCAを疑い、全身の血管の超音波検査、MRA、PETなどの後に側頭動脈生検で診断するよう推奨する。

推奨度：B

解説：GCAは全身性炎症性疾患であり、発熱、体重減少、易疲労感などの全身症状の合併が重要である。同時に、今まで経験したことのない局所性頭痛、顎跛行、視力障害、70歳以上の高齢者、リウマチ性多発筋痛症の合併、ESR・CRPの上昇などがあれば強く疑われる⁴⁰⁾。

GCAを疑わせる炎症を伴った側頭部の結節としては炎症性粉瘤、リンパ節炎、悪性リンパ腫などの腫瘍、サルコイドーシス、非結核性好酸菌感染症、深在性真菌症などの肉芽腫、全身性アミロイドーシス、皮膚石灰沈着症などの沈着症を鑑別する必要がある。索状硬結としては閉塞性動脈硬化症、若年性側頭動脈炎、血栓性静脈炎、モンドール病、結節性多発動脈炎、高安

病、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症なども鑑別となる。

超音波検査、MRA、PETなどの画像診断が重要である。カラーデュプレックス超音波造影法では病変が側頭動脈に由来するものか否かを確認するとともに、側頭動脈壁の肥厚、狭窄やGCAに特徴的とされる動脈壁の浮腫により生じるhalo effectなどを検出することができ重要である⁴¹⁾。

側頭動脈の生検はGCAの診断上もっとも有力な検査である^{42)~44)}。生検する血管の長さについては、生検量と診断に関連がないとする報告⁴³⁾から5cm以上が望ましいとする報告までさまざまである⁴⁴⁾。が、循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006~2007年度合同研究班報告)では2cm以上でステロイド投与前が望ましいとしている⁴⁵⁾。超音波検査、MRA、PETなどの画像検査を駆使し、より精度の高い生検を行うべきと考える。

側頭動脈の異常はC-GCAで優位に多いが、LV-GCAでも認められることが知られている⁴⁶⁾⁴⁷⁾。C-GCAでは視神経の虚血や脳虚血が問題となることが多く、LV-GCAでは全身の血管が対象となる。超音波検査、CTA、PETなどにより、全身の血管を精査し、LV-GCA病変の有無を確認することが重要である。

文献

- 40) Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, et al: Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey, *Arthritis Rheum*, 2003; 49: 594-598.(レベルIV)
- 41) Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, et al: Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis, *N Engl J Med*, 1997; 337: 1336-1342.(レベルIV)
- 42) Hall S, Persellin S, Lie JT, et al: The therapeutic impact of temporal artery biopsy, *Lancet*, 1983; 2: 1217-1220.(レベルIV)
- 43) Ikard RW: Clinical efficacy of temporal artery biopsy in Nashville, Tennessee, *South Med J*, 1988; 81: 1222-1224.(レベルIV)
- 44) Kent RB 3rd, Thomas L: Temporal artery biopsy, *Am Surg*, 1990; 56: 16-21.(レベルIV)
- 45) 尾崎承一, 安藤三三, 居石克夫: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告)【ダイジェスト版】。血管炎症候群の診療ガイドライン, *Circulation Journal*, 2008; 72 (Suppl. IV): 1319-1346.(レベルV)
- 46) Brack A, Matinez-Taboa V, Stanson A: Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis, *Arthritis*

Rheum, 1999; 42: 311-317.(レベルIV)

- 47) Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, et al: Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study, *Rheumatology (Oxford)*, 2015; 54: 463-470.(レベルIV)

GCA-CQ5 大動脈及びその主幹動脈に病変があれば、LV-GCAとしてよいか?

推奨文: 最も重要な鑑別診断は動脈硬化症である。

GPA、高安動脈炎以外にも、感染に関連する大動脈炎、ベーチェット病などの膠原病に関連する大動脈炎があり、鑑別診断の重要性を強く推奨する。

推奨度: A

解説: LV-GCAで最も重要な鑑別診断は動脈硬化症との鑑別である。高齢者に多いことから、合併例も多い。鑑別にはカラーデュプレックス超音波造影法、MRA、FDG-PET/CTなどを施行し、壁の状態や炎症について評価して鑑別する⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

CHCC2012をみると、大動脈炎は高安血管炎かGCAしかない印象を受けるが、実際には細菌性大動脈炎、結核性大動脈炎、真菌性大動脈炎、梅毒性大動脈炎など様々な感染性大動脈炎やベーチェット病、再発性多発軟骨炎などの膠原病及びその類縁疾患でも大動脈炎をきたすことが知られており、大動脈炎が疑われても、基礎疾患の十分な検索が重要である⁵⁰⁾⁵¹⁾。

LV-GCAでは頸部、上肢の血管以外にも、大動脈、冠動脈、腸間膜動脈、大腿動脈などの下肢の動脈が障害されることが知られている^{52)~54)}。大動脈瘤、狭心症・心筋梗塞、虚血性腸炎、間歇性跛行など疾患を認め、説明の困難なCRP、ESRの上昇を伴っていた場合にはLV-GCAを鑑別に入れることが重要である。特に、下肢の壊疽、下腿潰瘍などでは末梢動脈性疾患(PAD)との鑑別を考慮すべきである。

文献

- 48) Soussan M, Nicolas P, Schramm C, et al: Management of Large-Vessel Vasculitis With FDG-PET: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis, *Medicine (Baltimore)*, 2015; 94: e622.(レベルI)
- 49) Lensen KD, Comans EF, Voskuyl AE, et al: Large-vessel vasculitis: interobserver agreement and diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET/CT, *Biomed Res Int*, 2015; 2015: 914692.(レベルIV)
- 50) Lie JT: Nomenclature and classification of vasculitis: plus ça change, plus c'est la même chose, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 181-186.(レベルV)
- 51) Schäfer VS, Zwerina J: Biologic treatment of large-vessel

- vasculitides, *Curr Opin Rheumatol*, 2012; 24: 31-37. (レベル V)
- 52) Nueninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, et al: Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years, *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 3522-3531. (レベル IV)
- 53) Bachmeyer C, Buffo M, Soyes B: Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis, *Ann Intern Med*, 2014; 161: 230. (レベル IV)
- 54) Kermani TA, Warrington KJ: Lower extremity vasculitis in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis, *Curr Opin Rheumatol*, 2011; 23: 38-42. (レベル IV)

GCA-CQ6 GCAの治療はどのようにすべきか?

推奨文: 副腎皮質ステロイドによる治療を強く推奨する。減量時に再燃した場合は増量する。眼の症状がある場合は増量またはパルス療法を施行する。MTXの併用も有用である。

推奨度: A

解説: EULARが推奨する治療としては診断がついた後はできるだけ早期に行う⁵⁵⁾。PSL 1 mg/kg (最大量 60 mg) で開始する。治療開始後、1~2週間で10 mgを減量、その後は1~2週間ごとに10 mg減量する。30 mg以下では2週間ごとに、2.5 mgずつ減量していく。10 mgからは1カ月ごとに1 mgずつ減量し、最低限の効果的な量まで減量する。病勢は臨床症状、所見、ESR、CRPにてモニタリングし、再燃がある場合は増量する。30~50%で再燃をみる。2年間をめどに中止するようにするが、20~25%の患者ではより長期になり、一生続く場合もある。250 mg~1,000 mg/日のパルス療法については長期予後で差がないという報告⁵⁶⁾がある一方で、有効である、特に視力障害に有効という報告もあり⁵⁷⁾⁵⁸⁾、眼症状、中枢神経症状のある患者に行うとしている。

日本においては「循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006~2007年度合同研究班報告)【ダイジェスト版】。血管炎症候群の診療ガイドライン」では本邦においては特に体格が小さいこともあり、約半数の症例が40 mg/日以下のPSL量で治療されて有効率は82.9%で、60 mg/日以下の88.2%とほとんど同等であったとして、以下にあげた副腎皮質ステロイド初期投与が推奨している⁵⁹⁾。

眼症状、中枢神経症状、脳神経症状のない症例: PSL 30~40 mg/日

眼症状、中枢神経症状、脳神経症状のある症例: PSL 1 mg/kg/日

いずれも初期投与量を3~4週間継続後、臨床症状やESR、CRPを指標に減量する。20 mg/日までは2週ごとに10 mgずつ、10 mg/日までは2週ごとに2.5 mgずつ、それ以降は4週ごとに1 mgのペースで減量する。維持量は10 mg/日以下とするが、多くの症例では副腎皮質ステロイドの投与中止が可能であるとしている。

MTXの併用は有用な治療法と考える。合併症などにより、副腎皮質ステロイドの使用が制限される症例に使用すべきである⁶⁰⁾。

低用量アスピリンについては脳血管イベントを予防するとの報告⁶¹⁾がある一方で、有効性を認められなかったとの報告⁶²⁾もあり、血管の状態を確認した上で、出血とのリスクを考えて使用すべきと考える。

生物学的製剤については、抗TNF α 阻害療法 (インフリキシマブ、アダリムマブ)、抗IL-6受容体抗体療法 (トシリズマブ) について臨床研究が行われている。いずれも、有効例無効例の報告があり、現時点での推奨はできない。

文献

- 55) Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P: The diagnosis and treatment of giant cell arteritis, *Dtsch Arztebl Int*, 2013; 110: 376-385. (レベル V)
- 56) Chevalot P, Barrier JH, Pottier P, et al: A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients, *J Rheumatol*, 2000; 27: 1484-1491. (レベル II)
- 57) Hayreh SS, Zimmerman B: Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy, *Ophthalmology*, 2003; 110: 1204-1215. (レベル III)
- 58) Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, et al: Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial, *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 3310-3318. (レベル II)
- 59) 尾崎承一, 安藤太三, 居石克夫: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006~2007年度合同研究班報告)【ダイジェスト版】。血管炎症候群の診療ガイドライン, *Circulation Journal*, 2008; 72 (Suppl. IV): 1319-1346. (レベル V)
- 60) Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al: Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual

patient data meta-analysis, *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 2789-2797.(レベル I)

- 61) Neshet G, Berkun Y, Mates M, et al: Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis, *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 1332-1337.(レベル IV)
- 62) Mollan SP, Sharrack N, Burdon MA, et al: Aspirin as adjunctive treatment for giant cell arteritis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 3: 8.(レベル IV)

GCA-CQ7 GCAの予後で注意すべき点は何か?

推奨文: 生命予後は悪くなく、悪性腫瘍の合併も多くない。失明、脳梗塞など頭蓋病変だけでなく、大動脈瘤、虚血性心疾患、虚血性腸炎、下肢壊疽など全身の血管病変について注意するよう推奨する。

推奨度: B

解説: 1998年厚生省全国疫学調査では治癒軽快例は87.9%であり、予後は悪くないとされた⁶³⁾。海外においても、年齢と性別を考慮した比較検討でやや高い程度とされた⁶⁴⁾。死亡率を上げている原因としては大動脈瘤、虚血性疾患とされており、特に発症2年以内では大動脈瘤が死亡率を上げている⁶⁵⁾⁶⁶⁾。高齢者が多いこともあり、我が国では死因の第1が悪性腫瘍となっているが、年齢を加味すれば悪性腫瘍の発生率は高くない⁶⁷⁾。

文献

- 63) Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, et al: Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey, *Arthritis Rheum*, 2003; 49: 594-598.(レベル IV)
- 64) Crow RW, Katz BJ, Warner JE, et al: Giant cell arteritis and mortality, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009; 64: 365-369.(レベル IV)
- 65) Baslund B, Helleberg M, Faurschou M, et al: Mortality in patients with giant cell arteritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2015; 54: 139-143.(レベル IV)
- 66) Kermani TA, Warrington KJ, Crowson CS, et al: Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis, *Ann Rheum Dis*, 2013; 72: 1989-1994.(レベル IV)
- 67) Kermani TA, Schäfer VS, Crowson CS, et al: Cancer preceding giant cell arteritis: a case-control study, *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 1763-1769.(レベル IV)

結節性多発動脈炎 Polyarteritis nodosa(PAN)

概説

PANは1866年にKussmaul & Maierが、剖検例において諸臓器の動脈周囲に結節状の肥厚を認める壊死性血管炎の症例を結節性動脈周囲炎(periarteritis nodosa)として報告したのが最初である。その後、病変は動脈全層性に認めることがわかり、PANと改名された。その後、臨床的な相違より3つのサブタイプがPANから分離された。それらはMPA, GPA, EGPAで、GPAではPR3-ANCAが、MPAとEGPAではMPO-ANCAが高率に陽性であることから、これらをまとめてANCA関連血管炎と総称されるようになった。

1994年に病理組織学的に障害血管の大きさにより血管炎を分類したCHCC分類(CHCC1994)⁶⁸⁾で、PANは、小型血管炎(細動静脈、毛細血管を障害血管とする)に分類されるANCA関連血管炎とは完全に分けられ、川崎病とともに中型血管炎(中・小動脈を主たる障害血管とする)に分類された。以後、2012年の改定分類(CHCC2012)⁶⁹⁾でも、同様に分類された。よって、PANは中型血管を障害血管とする全身性血管炎である。以上のような明確な分類により、近年PANは比較的稀な疾患であるとされるようになった。臨床的には発熱、体重減少、筋痛、関節痛などの全身症状で発症し、心臓、腎臓、中枢・末梢神経、呼吸器、消化器などの種々の内臓に病変を生じ、時に皮膚症状を伴う。

今回、『2008年日本皮膚科学会ガイドライン』⁷⁰⁾以降に報告された、循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006~2007年度合同研究班報告)、血管炎症候群の診療ガイドライン(JCS 2008)(以下『血管炎症候群の診療ガイドライン』⁷¹⁾⁷²⁾を基にして内容の改定を行った。本ガイドラインでは2011年の『血管炎症候群の診療ガイドライン』⁷²⁾のフローチャートを提示する(図5参照)。

文献

- 68) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international Consensus Conference, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 187-192.(レベル VI)
- 69) Jennette JC, Falk RJ, Bacon P, et al: 2012 revised international Chape Hill consensus conference nomenclature

- of vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.(レベル VI)
- 70) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか; 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベル VI)
- 71) 尾崎承一, 安藤太三, 居石克夫ほか; 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007年合同研究班報告) 血管炎症候群の診療ガイドライン, *Circ J*, 2008; 72 (suppl): 1253-1318.(レベル VI)
- 72) JCS Joint Working Group: Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008), *Circ J*, 2011; 75: 474-503.(レベル VI)

PAN-CQ1 PANの診断はどのようにすべきか?

推奨文: PANは臨床症状, 一般検査所見, 画像所見を参考にしながら行い, 可能であれば病理組織学的検討により確定診断を行うよう考慮してよい。

推奨度: C1

解説: 1994年に病理組織学的に障害血管の大きさにより血管炎を分類したCHCC分類⁷³⁾で, PANは, 小型血管炎(細動静脈, 毛細血管を障害血管とする)に分類されるANCA関連血管炎とは完全に分けられ, 川崎病とともに中型血管炎(中・小動脈を主たる障害血管とする)に分類された。CHCC2012⁷⁴⁾でも, 同様に分類された。

PANに特異的な自己抗体や血清学的な異常はなく, 原則ANCAは陰性である。よって, PANの診断は臨床症状, 一般検査所見, 画像所見を参考にしながら行い, 可能であれば病理組織学的検討により確定診断を行う⁷⁵⁾⁷⁶⁾。障害血管の大きさの相違からくるPANとANCA関連血管炎の臨床所見の相違点としては, 皮膚症状ではANCA関連血管炎では, palpable purpuraが多く, 潰瘍形成はまれであるのに対して, PANでは径1cmほどまでの浸潤を触れる紅斑や結節(皮下結節), リベド症状が多く, 時に潰瘍化を認める。臓器病変では, 肺胞出血などの肺病変はPANでは少なく, 糸球体腎炎など小血管炎が確認されればPANは診断から除外される⁷⁵⁾⁷⁶⁾。

文献

- 73) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international Consensus Conference, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 187-192.(レベル VI)
- 74) Jennette JC, Falk RJ, Bacon P, et al: 2012 revised international Chape Hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.(レベル VI)

VI)

- 75) 尾崎承一, 安藤太三, 居石克夫ほか; 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007年合同研究班報告) 血管炎症候群の診療ガイドライン, *Circ J*, 2008; 72 (suppl): 1253-1318.(レベル VI)
- 76) JCS Joint Working Group: Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008), *Circ J*, 2011; 75: 474-503.(レベル VI)

PAN-CQ2 PANの誘因はわかっているか?

推奨文: PANでは特異的な自己抗体はない。本邦では, 誘因としてHBV感染症, HCV感染症の関与が考えられる症例は極めて少ない。

推奨度: C1

解説: PANに特異的な自己抗体はなく, 原則ANCAは陰性である。

『2008年日本皮膚科学会ガイドライン』⁷⁷⁾によると, PANにおけるHBV感染の関与は国外ではよく知られているが, 本邦ではその関与は低いと考えられている。HCV抗体の陽性率は国外報告例で5~12%とされているが, 本邦では, リウマチ様疾患における肝障害の原因に関連した臨床病理学的研究の中で, 13例のPANではHCV抗体陽性者はいなかったとする報告がある。『2008年日本皮膚科学会ガイドライン』⁷⁷⁾後も本邦報告例はわずかで, 本邦では誘因としてHBV感染症, HCV感染症の関与が考えられる症例は極めて少ないと考えられる⁷⁸⁾。

文献

- 77) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか; 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベル VI)
- 78) Naniwa T, Maeda T, Shimizu S, et al: Hepatitis B Virus-related polyarteritis nodosa presenting with multiple lung nodules and cavitory lesions, *Chest*, 2010; 138: 195-197.(レベル V)

PAN-CQ3 PANに対する治療ガイドラインはあるか?

推奨文: 本邦では『血管炎症候群の診療ガイドライン』があり, 大きく寛解導入療法と寛解維持療法に分けられる。前者, 後者ともに副腎皮質ステロイドの全身投与, 無効な場合に免疫抑制薬を併用することを考慮してよい。

推奨度: C1

解説: 本邦では, 『血管炎症候群の診療ガイドライン』がある⁷⁹⁾⁸⁰⁾。それに基づき以下に記載する。

PANの治療は寛解導入療法と寛解維持療法に分けられる。

前者、後者ともに副腎皮質ステロイドの全身投与が原則で、無効な場合に免疫抑制薬を併用する。活動性のHBV感染症合併例では、抗ウイルス療法、血漿交換療法を施行するとある。

寛解導入療法としては、PSL換算で0.5~1 mg/kg/日を重症度に応じて経口投与し、臓器病変を伴う重症例ではステロイドパルス療法（メチルPSL500~1,000 mg/回/日×3日間を連続点滴）を施行後、PSL 0.5~0.8 mg/日経口投与とする。2カ所以上の主要臓器を障害された場合には、ステロイドパルス療法に血漿交換療法を施行する。副腎皮質ステロイドが無効の場合には、IVCYまたはCYの経口投与を行う。IVCYとCYの有効性には差はないが、副作用はIVCYの方が少ないとされる⁸¹⁾。その他、AZP、MTXも使用される。

寛解維持療法としては、副腎皮質ステロイドを漸減し、維持量をPSLで5~10 mg/日とする。副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の治療期間は原則2年を超えない。CYは3カ月使用後、より副作用の少ないAZPに変更する。再燃率が約40%と高いこと、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、真菌感染症などの併発などに十分な留意が必要である。

文献

- 79) 尾崎承一, 安藤太三, 居石克夫ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007年合同研究班報告) 血管炎症候群の診療ガイドライン, *Circ J*, 2008; 72 (suppl): 1253-1318. (レベルVI)
- 80) JCS Joint Working Group: Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008), *Circ J*, 2011; 75: 474-503. (レベルVI)
- 81) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187. (レベルVI)

PAN-CQ4 PANの患者に対する副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法は、副腎皮質ステロイドの単独投与に比べて予後を改善するか?

推奨文: 特に重症例では予後を改善するため、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法を推奨する。予後不良因子をもたないPANの5年生存率はよいが40%は免疫抑制薬の併用療法を必要とし、AZP、IVCYはともに有効性は高い。

推奨度: B

解説: 『2008年日本皮膚科学会ガイドライン』⁸²⁾では、それまでのエビデンスレベルの高い報告の検討の結果、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法は再発率を低下させ、重症例では生存期間を延長させることから予後を改善すると判断し、「副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法は、特に重症例では予後を改善する」とした。

また、『2008年日本皮膚科学会ガイドライン』⁸²⁾後の多施設前向きランダム化比較試験の報告がある⁸³⁾。PANもしくはMPA124例における検討で、①予後不良因子をもたない (FFS* 0) 症例における第一選択薬としての副腎皮質ステロイド単独治療の有効性、②治療がうまくいかなかったか再発した症例における併用治療として、AZP vs IVCYの有効性、安全性の比較検討がされた。結果は平均62±33カ月の観察期間で98例が寛解し、内40% (50例) が寛解を持続し、37% (46例) が再発した。副腎皮質ステロイド単独治療では軽快しなかった症例は26例で、全体で49例 (40%) は免疫抑制薬の併用療法を必要とした。39例がランダム化され、19例中13例がIVCYで寛解し、20例中14例がAZPで寛解した。全症例で1年生存率は99%、5年生存率は92%で、死亡例はIVCYで5例、AZPで2例だった。以上の結果より、予後不良因子をもたないPAN、MPAの症例の5年生存率はよいが、第一選択薬としての副腎皮質ステロイド単独治療では40%が寛解を維持できるのみで、40%は免疫抑制薬の併用療法を必要としAZP、IVCYはともに有効性は高いと考えられた。2014年にもさらに長期間観察され、ほぼ同様の結果を得た報告がある⁸⁴⁾。

*Five-factors score (FFS): 重症度の指標の1つ

①血清クレアチニン値 (1.58 mg/dl 以上) ②蛋白尿 (1 g/日以上) ③重度の消化管病変④心筋障害⑤中枢神経病変の5項目

文献

- 82) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187. (レベルVI)
- 83) Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al: Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients, *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 1186-1197. (レベルII)
- 84) Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al: Long-term

follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors, *Autoimmun Rev*, 2014; 13: 197-205. (レベル II)

顕微鏡的多発血管炎 Microscopic polyangiitis (MPA)

概説

MPA は、ANCA 関連血管炎の一種で、主に小血管（すなわち毛細血管、細静脈、細動脈、および小動脈）に壊死性血管炎を生じる。通常罹患血管に IC の関与はみられない⁸⁵⁾。MPA は small vessel の systemic necrotizing vasculitis で、medium-sized arteriole 病変があっても良く、small vessel 病変があることで PAN とは鑑別されるようになった。これにより古典的 PAN は、small-vessel 病変を含むものを除外するので、診断頻度は減少した⁸⁶⁾。類義語として microscopic polyarteritis とも呼ばれる事があるが、arteritis のない患者もいるので microscopic polyangiitis の方がより適切である⁸⁷⁾。MPO-ANCA または PR3-ANCA と関連している。すべての患者で ANCA が認められるわけではない。MPO-ANCA、PR3-ANCA、ANCA-陰性など、ANCA 反応性を示す接頭語が追記される。10 万人に約 1 人の頻度で、やや男性に多く発症し、平均発症年齢は約 50~60 歳である。50 歳以上の高齢者の発症頻度がたかく、予後を規定し、侵される頻度が高い臓器は腎臓であり、壊死性糸球体腎炎を生じ、また治療中に再燃が見られることも多い。診断の遅れや治療不十分例では透析導入率、死亡率が高い疾患である。罹患臓器は肺、皮膚、眼、神経、消化管など全身に及ぶ(図 6 参照)。

文献

- 85) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11. (レベル IV)
- 86) Guillevin L, Durand-Gasselín B, Cevallos R, et al: Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients, *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 421-430. (レベル IV)
- 87) Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ: Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis), *Semin Diagn Pathol*, 2001; 18: 3-13. (レベル I)

MPA-CQ1 MPA の皮膚病変の特徴は何か?

推奨文: MPA で最も高頻度な皮膚症状は、(palpable) purpura であり、次いで、紅斑、丘疹、livedo、結節、膨疹、水疱、血疱、splinter hemorrhage、潰瘍などが報告されている。皮疹のみで MPA の診断は困難であるが、これらの皮疹と筋痛、関節痛、末梢の知覚異常などがあり、MPO-ANCA が陽性なら MPA の可能性は高いとしてよい。

推奨度: C1

解説: MPA は主に小血管（すなわち毛細血管、細静脈、細動脈、および小動脈）が侵される全身性壊死性血管炎であり⁸⁸⁾、血管炎がどのレベルの血管で起こっているかにより皮疹のタイプも決まると考えられている。皮疹出現頻度は、小血管病変である事を反映して、PAN より高頻度であり、19~62.4%とされるが^{89)~92)}、従来の報告は、内科などからの報告が多く、皮膚症状についての記載はあまり詳細でなかった。MPA で最も高頻度な皮膚症状は、(palpable) purpura であるといわれ^{92)~95)}、次いで、紅斑、丘疹、livedo、結節、膨疹、水疱、血疱、splinter hemorrhages、潰瘍などが報告されている⁸⁹⁾⁹²⁾⁹⁶⁾⁹⁷⁾。皮疹出現部位は、Kawakami ら⁹²⁾によると、下肢に多く (7/8 人, 88%)、上肢 (3/8 人, 38%)、体幹 (2/8 人, 25%) にもみられる。組織学的には、88% (7/8 人) には真皮乳頭層から皮下組織の small vessels に、38% (3/8 人) は muscular vessels に壊死性血管炎がみられたが、その他、蕁麻疹様の炎症細胞浸潤や環状肉芽腫などがみられた。MPA で皮疹が先行するのは 12% で、腎病変や肺病変と同時発症が 12%、腎病変や肺病変が先行するのは 76% であり⁹⁵⁾、皮疹のみで MPA と診断するのは困難であると考えられる。しかし、purpura は MPA に高頻度に起こる皮膚症状なので、purpura、筋痛、関節痛、末梢の知覚異常などがあり、MPO-ANCA が陽性なら MPA の可能性は高いと考えられる⁹²⁾⁹⁵⁾。

文献

- 88) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 187-192. (レベル VI)
- 89) Guillevin L, Durand-Gasselín B, Cevallos R, et al: Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients, *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 421-430.

(レベル IV)

- 90) Lane SE, Watts RA, Shepstone L, et al: Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality, *QJM*, 2005; 98: 97-111.(レベル IV)
- 91) Pavone L, Grasselli C, Chierici E, et al: Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides, *J Rheumatol*, 2006; 33: 1299-1306.(レベル IV)
- 92) Kawakami T, Kawanabe T, Saito C, et al: Clinical and histopathologic features of 8 patients with microscopic polyangiitis including two with a slowly progressive clinical course, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57: 840-848.(レベル V)
- 93) Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al: Microscopic Polyarteritis: presentation, pathology and prognosis, *QJM*, 1985; 56: 467-483.(レベル V)
- 94) Agard C, Mouthon L, Mahr A, et al: Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? *Arthritis Rheum*, 2003; 49: 709-715.(レベル V)
- 95) Niiyama S, Amoh Y, Tomita M, et al: Dermatological manifestations associated with microscopic polyangiitis, *Rheumatol Int*, 2008; 28: 593-595.(レベル V)
- 96) Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ: Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis), *Semin Diagn Pathol*, 2001; 18: 3-13.(レベル I)
- 97) Seishima M, Oyama Z, Oda M: Skin eruptions associated with microscopic polyangiitis, *Eur J Dermatol*, 2004; 14: 255-258.(レベル V)

MPA-CQ2 MPAの全身症状の特徴は何か？

推奨文：全身症状を伴い、壊死性半月体形成性腎炎による急速進行性糸球体腎炎と間質性肺炎・肺出血の2臓器症状(肺・腎症候群)を主要症状として推奨する。皮膚、神経、その他あらゆる臓器の小血管の壊死性血管炎による症状を起こす。

推奨度：B

解説：他のANCA関連血管炎と同様、あらゆる臓器のあらゆるタイプのsmall vesselsが侵されるので、多種多様な徴候がみられるが、壊死性半月体形成性腎炎による急速進行性糸球体腎炎と間質性肺炎・肺出血の2臓器症状(肺・腎症候群)が主要症状である⁹⁸⁾⁹⁹⁾。GPAやEGPAと比較して、MPAでは肉芽腫形成がない。初発症状としてMPAでは腎病変が最も頻度が高く(33%)、耳鼻咽喉頭症状17%、皮膚症状12.5%、全身症状33%、その他4%である¹⁰⁰⁾。経過中、高頻度なものは、腎炎、肺出血、紫斑、末梢神経症状、腹痛、筋肉痛、関節炎である⁹⁸⁾。

腎障害の特徴は、血清クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿、白血球尿であり¹⁰¹⁾、赤血球と円柱を含む沈渣は糸球体病変を示唆する¹⁰³⁾。血清クレアチニンはGPAや

EGPAに比べて高値となることが多い¹⁰²⁾。肺病変の特徴は、呼吸困難(90%)、咳(90%)、咯血(79%)、胸痛(17%)、捻発音(45%)、肺出血(38%)¹⁰²⁾で、MPAでは肺出血がGPAやEGPAに比べて多く、infiltrates/nodules or cavities(63%)はどの型にも起こり得、また、EGPAでは喘息(91%)が多いのがそれぞれの特徴であるといわれる¹⁰²⁾。びまん性肺出血の原因で最も高頻度なものはANCA関連血管炎である¹⁰⁴⁾。

文献

- 98) Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ: Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis), *Semin Diagn Pathol*, 2001; 18: 3-13.(レベル I)
- 99) 厚生労働省特定疾患対策研究事業, 難治性血管炎に関する調査研究班, 班長: 橋本博史: V. 顕微鏡的多発血管炎: 2002.(レベル VI)
- 100) Lane SE, Watts RA, Shepstone L, et al: Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality, *QJM*, 2005; 98: 97-111.(レベル IV)
- 101) Guillevin L, Durand-Gasselien B, Cevallos R, et al: Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients, *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 421-430.(レベル IV)
- 102) Pavone L, Grasselli C, Chierici E, et al: Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides, *J Rheumatol*, 2006; 33: 1299-1306.(レベル IV)
- 103) Watts RA, Scott DG: PRIMARY SYSTEMIC VASCULITIS, *RHEUMATIC DISEASE Topical Reviews*, 2003; 11: 1-8.(レベル I)
- 104) Jayne D: Evidence-based treatment of systemic vasculitis, *Rheumatology*, 2000; 39: 585-595.(レベル I)

MPA-CQ3 MPAなら必ずMPO-ANCAが陽性か?また、MPO-ANCA, PR3-ANCAともに陰性の場合、MPAを否定できるか?

推奨文：MPAではMPO-ANCAが陽性であることが多いが、疾患特異度は低く、PR3-ANCA陽性例もあるために慎重な判断を推奨する。

また、健常人ではANCA陽性になる可能性は低いが、ANCA関連血管炎であっても、軽症例や寛解時は陰性となることもあるため、ANCA陰性であるというだけでMPAを否定すべきでないことを推奨する。

推奨度：B(共に)

解説：MPAではEIAによるANCA陽性率は73.9~96%^{105)~107)}、MPO-ANCA陽性率は30.4~89%^{105)~109)}、PR3-ANCAの陽性率は3.0~26.1%^{105)~109)}である。MPO-ANCAはMPAとEGPAに陽性になるが特異度は低

く¹⁰⁹), SLE¹¹⁰), 薬剤関連 ANCA 関連血管炎 (特にプロピルチオウラシルやヒドララジン, ミノサイクリン, D-ペニシラミン)¹¹¹), 薬剤誘発性糸球体腎炎¹⁰⁹¹¹⁰), サルコイドーシス¹¹⁰), 感染¹¹⁰) などでも陽性となる。また, 健常人で ANCA 陽性になる可能性は極めて低い¹⁰⁹¹¹²)。ANCA 関連血管炎であっても, 軽症例や特定の臓器に限局した場合や¹¹³), 臨床的に寛解した場合は ANCA 陰性であることがある¹¹²)。

文献

- 105) Lane SE, Watts RA, Shepstone L, et al: Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM*, 2005; 98: 97-111.(レベル IV)
- 106) Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S, et al: ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 1403-1411.(レベル IV)
- 107) Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, et al: The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology*, 2006; 45: 624-628.(レベル IV)
- 108) Pavone L, Grasselli C, Chierici E, et al: Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. *J Rheumatol*, 2006; 33: 1299-1306.(レベル IV)
- 109) Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al: Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*, 1998; 53: 743-753.(レベル IV)
- 110) Scott DG, Watts RA: Vasculitis. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P et al. eds. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press, 2004.(レベル IV)
- 111) Belmont HM: Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2006; 64: 60-66.(レベル I)
- 112) Harris A, Chang G, Vadas M, et al: ELISA is the superior method for detecting antineutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of systemic necrotising vasculitis. *J Clin Pathol*, 1999; 52: 670-676.(レベル II)
- 113) Jayne D: Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology*, 2000; 39: 585-595.(レベル I)

MPA-CQ4 MPAの診断基準にはどのようなものがあるか?

推奨文: 厚生省特定疾患難治性血管炎分科会の診断基準を考慮してよい。主要な腎・肺病変, 組織の壊死性血管炎像, MPO-ANCA 陽性などで確定診断となるが, 皮膚病変に関連した基準ではなく, 他臓器病変に

乏しいか病初期である場合は診断が困難である。

推奨度: C1

解説: 厚生省特定疾患難治性血管炎分科会の診断基準¹¹⁴)では, 主要な腎・肺病変, 他臓器の虚血・梗塞・出血による徴候, 腎生検で壊死性糸球体腎炎あるいは他臓器生検で壊死性血管炎, MPO-ANCA 陽性などで確定診断となる (参考資料 1)。しかし, 腎・肺症状に乏しいか, 病初期である場合は, 皮疹のみからは診断が困難である。皮膚生検で壊死性血管炎を呈した場合, MPA であれば IC の沈着は無いかあってもわずかであり, クリオグロブリン血症性血管炎, IgA 血管炎など IC が関与する small vessel vasculitis とは明らかに異なる¹¹⁵)。また, MPA では, MPO-ANCA 陽性であることが多いが, 疾患特異度は低く¹¹⁶¹¹⁷), PR3-ANCA 陽性例もあるため¹¹⁷~¹²⁰), PR3-ANCA 陽性例も診断基準に入れる必要があると考えられる。また, 鑑別診断の ANCA 関連血管炎のうち, GPA ではほとんどが PR3-ANCA が陽性であるが¹²¹)EGPA と MPA では MPO-ANCA と PR3-ANCA のどちらの陽性例もあるため¹¹⁶¹¹⁷), ANCA のタイプによる鑑別はできない。MPA では肉芽腫性病変を欠くことが GPA や EGPA との相違点の一つである。

文献

- 114) 厚生労働省特定疾患対策研究事業, 難治性血管炎に関する調査研究班, 班長: 橋本博史: V. 顕微鏡的多発性血管炎: 2002.(レベル VI)
- 115) Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ: Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). *Semin Diagn Pathol*, 2001; 18: 3-13.(レベル I)
- 116) Barham KL, Jorizzo JL, Grattan B, et al: Vasculitis and neutrophilic vasculitis Vascular reactions. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. Malden: Blackwell Science, 2004.(レベル V)
- 117) Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al: Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*, 1998; 53: 743-753.(レベル IV)
- 118) Pavone L, Grasselli C, Chierici E, et al: Outcome and prognostic factors during the course of primary small-vessel vasculitides. *J Rheumatol*, 2006; 33: 1299-1306.(レベル IV)
- 119) Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, et al: The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology*, 2006; 45: 624-628.(レベル IV)

- 120) Lane SE, Watts RA, Shepstone L, et al: Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality, *QJM*, 2005; 98 : 97-111.(レベル IV)
- 121) Belmont HM: Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis, *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2006; 64: 60-66.(レベル I)

MPA-CQ5 MPAの治療はどのようにすべきか？

推奨文：ANCA 関連血管炎の寛解導入療法は、限局型や早期全身型では、副腎皮質ステロイドと MTX 内服併用療法を強く推奨する。腎やその他臓器機能に障害を来す可能性のある全身型では副腎皮質ステロイドと CY との併用療法を強く推奨する。CY は間歇静注投与で効果が同程度で副作用が少ないため強く推奨する。

推奨度：A

解説：1970 年代に NIH により CY と副腎皮質ステロイドの併用療法が導入されてから死亡率は劇的に改善された¹²²⁾。厚生労働省難治性血管炎研究班による MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコル (2004) (参考資料 2) でも、初期治療には副腎皮質ステロイドと CY 併用で 6 カ月以内に寛解導入するのが標準的な方法とされている¹²³⁾¹²⁴⁾。副腎皮質ステロイド単独よりも、副腎皮質ステロイドと CY の併用のほうが、腎不全になる確率を改善し再発率を下げ¹²⁵⁾、five-factor score (FFS) 2 以上の重症患者の長期間生存率を有意に改善したとされる¹²⁶⁾。しかし、副腎皮質ステロイドと CY の併用では特に 65 歳以上で感染症との関連が強く¹²⁶⁾、CY は用量依存性に膀胱癌の発症率を上昇させ¹²⁷⁾、また用量依存性に生殖機能不全を誘発するので¹²⁸⁾、投与期間と総投与量の少ない IVCY が多く試みられるようになった¹²⁶⁾。

重要な臓器疾患のない限局型や極早期例に対しては、CY の代わりに MTX が推奨されている¹²⁹⁾。寛解率は CY で 93.5%、MTX で 89.8% と差はないが¹³⁰⁾、再発率は CY で 46.5%、MTX で 69.5% と MTX で高くなる¹³⁰⁾。

他に効果が期待できる薬剤として AZP、ミコフェノール酸モフェチル¹³¹⁾、リツキシマブ¹³²⁾、血漿交換、IVIg などがある。

CY 抵抗性や再発性の中等症から軽症の ANCA 関連血管炎 12 人ミコフェノール酸モフェチルを副腎皮質ステロイドと併用したところ 10 人で BVAS が改善した¹³¹⁾。CY に代わる治療法として有効と考えられるが、長期的な観察やどの様な病型に有効かなどさらなる研

究が必要である。リツキシマブは CD20 の抗体であり、B cell を消耗し plasma cell の再構成を阻害して ANCA を減少させると考えられ、標準治療で効果がないか再発する患者に試みられ、寛解導入率は 44/53 (83%) と報告されている¹³²⁾。Double blind ランダム化試験で副腎皮質ステロイドと CY 併用群とリツキサン群では寛解導入率に差はなく、再発率がリツキサン群でやや少ない結果が報告¹³³⁾されており、本邦でも再発難治例に保険適用となっているが、いずれの試験でも感染症の増加が指摘されており、投与時には注意を要する。

文献

- 122) Molloy ES, Langford CA: Advances in the treatment of small vessel vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2006; 32: 157-172.(レベル I)
- 123) Jayne DR, Rasmussen N: Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group, *Mayo Clin Proc*, 1997; 72: 737-774.(レベル I)
- 124) Watts RA, Scott DG: PRIMARY SYSTEMIC VASCULITIS, *Rheum Dis Topic Rev*, 2003; 11: 1-8.(レベル I)
- 125) Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, et al: Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol*, 1996; 7:23-32.(レベル IV)
- 126) Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al: Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients, *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 666-675.(レベル IV)
- 127) Stillwell TJ, Benson RC Jr, DeRemee RA, et al: Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum*, 1988; 31: 465-470.(レベル IV)
- 128) Jayne D: Evidence-based treatment of systemic vasculitis, *Rheumatology*, 2000; 39: 585-595.(レベル I)
- 129) Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, et al: Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review, *JAMA*, 2007; 298: 655-669.(レベル I)
- 130) de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2005; 52 : 2461-2469.(レベル I)
- 131) Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, et al: A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis, *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20 : 2725-2732.(レベル V)
- 132) Flossmann O, Jones RB, Jayne DR, et al: Should

rituximab be used to treat antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis? *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 841-844.(レベル I)

- 133) Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al: Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 2441-2449.(レベル II)

MPA-CQ6 MPAでは寛解導入後は維持療法に移行すべきか？また、再発危険因子を持つ患者の治療期間はどうか？

推奨文：重篤な臓器障害のない症例では、寛解後にCYからAZPあるいはMTXに移行することを強く推奨する。AZPでは投与後の再発率の上昇に注意が必要であり、MTXでは腎機能障害など副作用に注意が必要である。

また再発危険因子がある場合でも、導入療法の延長が再発率を減少させるというエビデンスはないが、維持療法はANCA陽性の間は続けることを考慮してよい。

推奨度：A また、C1

解説：CY使用例では日和見感染症、卵巣機能異常、骨髄異形成、発癌などの副作用が多く¹³⁴⁾、膀胱癌が用量依存性に発症するなど副作用の懸念があるため、寛解導入後は副作用の少ない他剤への変更が望ましい。重篤な臓器障害のない場合の維持療法としてはAZP¹³⁵⁾¹³⁶⁾、MTX¹³⁷⁾が標準的な薬剤である¹³⁸⁾。4~5年の長期間ではAZPはCYに比べて再発率が高くなる¹³⁹⁾。MTXでの再発率は報告によりばらつきがあり、37%~69.5%といわれており¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾、副作用として腎機能低下例も見られるため注意を要する。AZPとMTXを比較すると再発率に差はなく、どちらも有効であるが、MTXの方が副作用は多い傾向があった¹⁴²⁾。再発の危険因子としては、ANCA高値¹⁴³⁾、PR3-ANCA陽性、肺や上気道病変¹⁴⁴⁾が挙げられるが、これらの危険因子がある場合でも、導入療法の延長が再発率を減少させるというエビデンスはないため、寛解後は維持療法へ移行すべきである。維持療法の期間は明らかなエビデンスはないが、ANCA陽性の間は続ける必要があるとされる。

文献

- 134) Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al: Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis,

and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients, *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 666-675.(レベル IV)

- 135) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, *N Engl J Med*, 2003; 349: 36-44.(レベル II)
- 136) Belmont HM: Treatment of ANCA-associated systemic vasculitis, *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2006; 64: 60-66.(レベル I)
- 137) Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, et al: Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review, *JAMA*, 2007; 298: 655-669.(レベル I)
- 138) Flossmann O, de Groot K: When should patients with ANCA-associated vasculitis be switched from induction to maintenance therapy? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007; 3:236-237.(レベル I)
- 139) Sanders J, Stassen P, Kallenberg C, Stegeman C: Azathioprine as compared to cyclophosphamide maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis is associated with increased long term relapse risk, *Kidney Blood Press Res*, 2005; 28 : 195.(レベル IV)
- 140) Stone JH, Tun W, Hellman DB: Treatment of non-life threatening Wegener's granulomatosis with methotrexate and daily prednisone as the initial therapy of choice, *J Rheumatol*, 1999; 26: 1134-1139.(レベル IV)
- 141) de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2005; 52 : 2461-2469.(レベル I)
- 142) Mahr A, Pagnoux C, Cohen C, et al: Treatment of ANCA-associated vasculitides: corticosteroids and pulse cyclophosphamide followed by maintenance therapy with methotrexate or azathioprine: a prospective multicenter randomized trial (WEGENT), *Kidney Blood Press Res*, 2005; 28 : 194.(レベル II)
- 143) Harris A, Chang G, Vadas M, et al: ELISA is the superior method for detecting antineutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of systemic necrotising vasculitis, *J Clin Pathol*, 1999; 52: 670-676.(レベル II)
- 144) Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al: Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis, *Ann Intern Med*, 2005; 143 : 621-631.(レベル IV)

MPA-CQ7 治療効果判定に対しANCAは有用か？

推奨文：臨床的に寛解した患者ではANCAは速やかに陰性化するとされ、ANCA高値では再発率が高いが、治療効果判定には単独ではなく他の炎症反応血清マーカーとの併用を考慮してよい。

推奨度：C1

解説：臨床的に寛解した患者では ANCA は速やかに陰性化するとされるが¹⁴⁵⁾、ANCA が持続的高値の症例では臨床的に寛解状態であっても再発率が高く¹⁴⁶⁾¹⁴⁷⁾、ANCA 抗体価は長期間の MPA の管理に有用である。しかし、ANCA 抗体価と臨床症状の相関は症例により異なるので、ANCA 単独では治療法の決定には用いない方がよい¹⁴⁷⁾。

感染症などの他因子の関与を考慮しなければならないが、CRP 値は血管炎の活動性、非活動性で有意差があり、血管炎の活動性評価の指標として有用である¹⁴⁷⁾¹⁴⁸⁾。他の ESR、ヘモグロビン、von Willebrand 因子は有意差はみられなかったとされる¹⁴⁸⁾。

文献

- 145) Harris A, Chang G, Vadas M, et al: ELISA is the superior method for detecting antineutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of systemic necrotizing vasculitis, *J Clin Pathol*, 1999; 52: 670-676.(レベル II)
- 146) Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, et al: Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis, *Am J Med*, 1999; 106: 527-533.(レベル IV)
- 147) De'Oliviera J, Gaskin G, Dash A, et al: Relationship between disease activity and anti-neutrophil cytoplasmic antibody concentration in long-term management of systemic vasculitis, *Am J Kidney Dis*, 1995; 25: 380-389.(レベル IV)
- 148) Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in system necrotizing vasculitis, *QJM*, 1994; 87: 671-678.(レベル IV)

参考資料 1 顕微鏡的多発血管炎の認定基準

(厚生省特定疾患難治性血管炎分科会 2006年修正)

主要症候 (1) 急速進行性糸球体腎炎 (2) 肺出血、もしくは間質性肺炎 (3) 腎・肺以外の臓器症状：紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性単神経炎など

1. 主要組織所見

細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死、血管周囲の炎症性細胞浸潤

2. 主要検査所見

(1) MPO-ANCA 陽性 (2) CRP 陽性 (3) 蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン値の上昇 (4) 胸部 X 線所見：浸潤陰影 (肺胞出血)、間質性肺炎

3. 判定

(1) 確実 (definite)

(a) 主要症候の 2 項目以上を満たし、組織所見が陽性の例

(b) 主要症候の (1) および (2) を含め 2 項目以上を満たし、MPO-ANCA が陽性の例

(2) 疑い (probable)

(a) 主要症候の 3 項目以上を満たす例

(b) 主要症候の 1 項目と MPO-ANCA 陽性の例

4. 鑑別診断

(1) 結節性多発動脈炎 (2) ウェゲナー肉芽腫性血管炎 (3) アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Straus 症候群) (4) 川崎病血管炎 (5) 膠原病 (SLE, RA など) (6) 紫斑病血管炎

5. 参考事項

(1) 主要症候の出現する 1~2 週間前に先行感染 (多くは上気道感染) を認める例が多い。(2) 主要症候 (1)、(2) は約半数例で同時に、その他の例ではいずれか一方が先行する。(3) 多くの症例で MPO-ANCA の力価は疾患活動性と平行して変動する。(4) 治療を早く中止すると、再発する例がある。(5) 除外項目も諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査データから鑑別できる。

参考資料 2 厚生省難治性血管炎研究班による MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療プロトコール

顕微鏡的多発血管炎 (MPO・ANCA 関連血管炎)
A. 寛解導入療法 (初期治療)：3~6 カ月を要して治療する。1) 重症例 (以下の 3 型があてはまる)

全身性血管炎型 (3 臓器以上の障害) 肺腎型 (限局性肺出血又は広範囲間質性肺炎と腎炎の合併) RPGN 型 (血清 Cr 値が 1 カ月以内に 2 倍以上に増加)

メチルプレドニゾロン (M-PSL) パルス (0.5~1.0 g/日) 療法×3 日間あるいは経口プレドニゾロン (PSL) 0.6~1.0 mg/kg/日 (40~60 mg/日) 4 週間以内に以下の併用療法を追加する。

シクロホスファミド大量静注療法 (IVCY) 0.5~0.75 g/m²

又は経口シクロホスファミド (CY) 0.5~2.0 mg/kg/日 (50~10 mg/日)

血清 Cr ≥ 1.8 ml/dl や 75 歳以上では、IVCY, CY の投与量を 75%~50% に減量する。

パルス後の PSL 投与量は PSL の経口投与量に準ずる。

PSL 40~60 mg/日の初期投与量を 1 カ月以上続け、以後病状に応じて漸減する。

IVCY の投与間隔は、3~4 週間とする。

IVCY の総投与回数は 3~6 回とする。症例により 12

回送可とする。

IVCY 投与 2 週間後の WBC 数が 3,500/ μ l 以上を保つように、投与量は調節する。

経口 CY 投与は 3~6 カ月間とする。

CY を服用できない症例：

アザチオプリン (AZP) を 1.0~2.5 mg/kg/日 (50~150 mg/日) 投与する。投与期間は 6 カ月以上とする。

上記治療期間は ST 合剤 (Bakter) 2T/日を週 2 日又は 1T/日を連日予防投与する。RPGN には血液透析や血漿交換を、消化管出血には内視鏡的及び外科的処置を施行する。RPGN にはヘパリン (10,000~5,000 単位/日) やジピリダモール (30 mg/日) などを使用する。2) 最重症例 (以下の場合が当てはまる)

び慢性肺出血型、腸管穿孔型、膵炎型、脳出血型

抗基底膜抗体併存陽性例、重症例の治療抵抗性症例重症例と同様に、IVCY/CY と PSL 治療を施行する。

それと共に血漿交換を行う。血漿交換は、2.0~3.0 L \times 3 日間を 1 クールとする。ST 合剤 (Bakter) 2T/日を週 2 日又は 1T/日を連日予防的に投与する。3) 軽症例

腎限局型 (RPGN 型は除外)、肺線維症型 (肺出血型は除外)

その他の型 (筋・関節型、軽症全身型、末梢神経炎型など) PSL0.3~0.6 mg/kg/日 (15~30 mg/日) 経口投与する。CY 又はアザチオプリン (AZP) 0.5~1.5 mg/kg/日 (25~10 mg/日) を適宜併用する。

B. 維持療法 寛解導入後は、PSL 10~5 mg/日で再燃に注意して経過観察する。

血管の内腔狭窄及び血栓形成に関し、抗凝固療法 (ワーファリン等)、血管拡張剤 (プロスタグランジン製剤)、抗血小板剤 (ジピリダモールなど) を投与する。

経口 CY 投与は投与開始後 6 カ月以内に中止するのが好ましいが、AZP に変更して投与継続するのも可である。

多発血管炎性肉芽腫症 Granulomatosis with polyangiitis (GPA)

[ウエゲナー肉芽腫症 Wegener's granulomatosis]

概念

GPA は以前 Wegener 肉芽腫症とされてきたもので、ACR、アメリカ腎臓学会、EULAR により、Wegener 肉芽腫症の呼称を多発血管炎性肉芽腫症に置き換える推奨に CHCC2012 が適応したものである。

Wegener 肉芽腫症は 1931 年にドイツの医学生

Klinger によって、上気道、肺および腎病変を伴う結節性多発動脈炎の境界例として報告された¹⁴⁹⁾。1939 年、ドイツの病理学者 Wegener が①上気道および肺の壊死性肉芽腫、②全身の中・小型血管の壊死性肉芽腫性血管炎、③腎の壊死性半月体形成性腎炎、の 3 つ病理形態学的特徴により、本症を PAN から分離し、独立した疾患として報告した¹⁵⁰⁾。

Wegener が報告した例は上気道 (E)、肺 (L)、腎 (K) の 3 つの病変がそろっている全身型であった。1966 年 Carrington と Liebow は E と L のみの病変を呈し、K を欠く WG を limited form of WG (限局型 WG) とし、generalized form of WG (全身型 WG) と区別した。

1975 年 DeRemee らは WG を E, L, EL, EK, LK, ELK の 6 型に分類しこれを ELK 分類と名付けた¹⁵¹⁾。ELK 分類は stage adapted treatment of WG の導入や Hoffman らの多数の WG の臨床所見の解析に利用され、临床上重要な病型分類である¹⁵²⁾¹⁵³⁾ (図 7 参照)。

文献

- 149) Wegener F: Uber eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arterien systems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat*, 1939; 102: 36-68. (レベル V)
- 150) Carrington CB, Liebow AA: Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med*, 1966; 41: 497-527. (レベル V)
- 151) Deremee RA, McDonald TJ, Harrison EG Jr, et al: Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc*, 1976; 51: 777-781. (レベル V)
- 152) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*, 1983; 98: 76-85. (レベル V)
- 153) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, 1992; 116: 488-498. (レベル V)

GPA-CQ1 どのような皮膚症状が GPA の症状と考えるか?

推奨文：Palpable purpura, pyoderma-like ulcer, skin nodule, bulla, gangrene など血管障害、血流障害、壊疽性肉芽腫性炎症を疑わせる所見を見たら、GPA の皮膚症状としてよい。

推奨度：C1

解説：皮膚病変の出現率は 13%~47% と報告によりバラツキがあるが、多くはない^{154)~159)}。

皮膚病変の種類としては、palpable purpura (34.7%), oral ulcer (20%), skin nodule (8%), skin ulcer (6.7%), necrotic papule (6.7%), palpebral xanthoma (2.7%), genital ulcer (1.3%), digital necrosis (1.3%), livedo reticularis (1.3%) と palpable purpura が最も多い¹⁵⁶⁾。また他の報告でも、palpable purpura (47%), pyoderma-like ulcer, papule (20%), petechiae (10%), nodules (13%), superficial ulcer (13%), bulla (10%), maculae and erythema (7%) であった¹⁵⁹⁾。日本においても、特定疾患新規患者のうち、17.9% に皮膚症状を認め、紫斑・出血斑 (30.8%), 皮下結節 (15.4%), 紅斑 (17.9%), 丘疹 (20.5%), 潰瘍 (12.8%), 壊疽 (2.6%), リベド (2.6%) であった¹⁶⁰⁾。

最も多い真皮細小血管の血管炎の所見である palpable purpura, 壊疽性肉芽腫性炎症を表す pyoderma-like ulcer, skin nodule, bulla, gangrene などの皮膚症状の合併を認めた時は強く GPA を疑い、上気道、肺、腎などの検索を行うべきである。

文献

- 154) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener Granulomatosis: An analysis of 158 patients, *Ann Intern Med*, 1992; 116: 488-498.(レベル V)
- 155) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic Experience with 85 patients for 21 years, *Ann Intern Med*, 1983; 98: 76-85.(レベル V)
- 156) Frances C, Du LT, Piette JC, et al: Wegener Granulomatosis. *Arch Dermatol*, 1994; 130: 861-867.(レベル V)
- 157) Patten SF, Tomecki KJ: Wegener Granulomatosis: Cutaneous and oral mucosal disease, *J Am Acad Dermatol*, 1993; 28: 710-718.(レベル V)
- 158) Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, et al: Travis. Cutaneous Pathology in Wegener's Granulomatosis, *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 161-172.(レベル V)
- 159) Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, et al: Cutaneous Wegener's granulomatosis: Clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: 605-612.(レベル V)
- 160) 黒沢美智子, 稲葉 裕: 難治性血管炎 (ウェゲナー肉芽腫症) の H16 年度臨床調査個人票電子化データの分析, 難治性血管炎に関する調査研究 平成 17 年度総括・分担調査報告書: 2005; 124-150.(レベル V)

GPA-CQ2 GPA の皮膚血管炎の病理所見の特徴は何か?

推奨文: ①真皮小血管レベルの血管炎 (LCV), ②肉芽腫性血管炎, ③血管外肉芽腫性病変が特徴である

としてよい。

推奨度: C1

解説: GPA は①鼻, 眼, 耳, 上気道および肺の壊死性肉芽腫性血管炎, ②全身の中小型血管の中・小型血管の壊死性血管炎, ③腎の壊死性半月体形成性腎炎の 3 つで特徴づけられる全身性血管炎である。GPA は臨床所見と同程度に病理組織学的特徴によって定義される疾患である¹⁶¹⁾。GPA の病理所見は血管外壊死性肉芽腫性病変と, 血管病変があり, 血管病変は①好中球による毛細血管, 小動・静脈の浸潤, 破壊を伴う真皮小血管および毛細血管に微小血管炎を生じる。(主に肺の毛細血管炎, 皮膚の LCV と免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成性腎炎)。②中小型血管の壊死性肉芽腫性血管炎で, 多核巨細胞をともなう炎症性細胞浸潤が血管壁内に認められる。この形は鼻および肺実質に高頻度に見出される。また, 肉芽腫性炎症は壊死性病変の周囲に柵状配列を呈し, 上気道, 下気道症状に高率に認められる。③上述の 2 つの血管炎が血管腔の狭窄, 閉塞を生じ, 種々の臓器・組織の壊死を生じる特性を示す¹⁶²⁾。皮膚の病理所見も, ①真皮小血管レベルの血管炎 (LCV), ②肉芽腫性血管炎, ③血管外肉芽腫性病変が認められる。皮膚の血管炎は真皮小血管を中心に血管壁のフィブリノイド変性と核破片を伴う好中球浸潤をみる LCV が圧倒的に多く, 臨床的には下腿の紫斑を呈することが多い^{163)~165)}。まれに, 真皮下層の小動脈壁およびその周囲に組織球, 類上皮細胞および多核巨細胞などの炎症性細胞浸潤をともなう肉芽腫性血管炎が見られ, 結節や壊死性の丘疹を呈する¹⁶⁴⁾¹⁶⁶⁾。血管外肉芽腫性病変は組織球, 類上皮細胞や多核巨細胞が核片と好中球浸潤を混じる膠原線維の壊死層を取り囲みながら, 柵状に配列する palisading granuloma を形成する所見が典型的とされているが, はっきりした肉芽腫の形成はなく, 真皮血管周囲や間質に好中球を混じてリンパ球, 組織球, 類上皮細胞および多核巨細胞の浸潤をともなう非特異的な肉芽腫性炎症や慢性炎症像を呈することも多い¹⁶⁵⁾。

文献

- 161) Wegener F: Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arterien systems und der Nieren, *Beitr Pathol Anat*, 1939; 102: 36-68.(レベル V)
- 162) Leavitt RA, Fauci AS, Bloch DA, et al: The American college of Rheumatology 1990 criteria for the

- classification of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum*, 1990; 33: 1101-1107.(レベル V)
- 163) Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, et al: Cutaneous Wegener's granulomatosis: Clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: 605-612.(レベル V)
- 164) Patten SF, Tomechi KJ: Wegener's Granulomatosis: Cutaneous and oral mucosal disease, *J Am Acad Dermatol*, 1993; 28: 710-718.(レベル V)
- 165) Barksdale SF, Hallahan CW, Kerr GS, et al: Cutaneous Pathology in Wegener's Granulomatosis, *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 161-172.(レベル V)
- 166) Frances C, Du LT, Piette JC, et al: Wegener's granulomatosis, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 861-867.(レベル V)

GPA-CQ3 GPAの皮膚血管炎の皮疹は疾患活動性と関連するか？

推奨文：GPAの皮膚症状は全身の疾患活動性，特に腎及び関節の障害に関連があるとしてよい。

推奨度：C1

解説：皮膚病変は全身の活動性の指標，特に腎と関節障害の指標になるとされている¹⁶⁷⁾。

組織型も重要で，LCVを呈する例は若年層に多く，疾患発症後早期に出現する。LCVの生検結果のた症例はすべて活動性の高い時期であった。LCVを呈する同一症例において，血管炎出現時のESRは消退時に比べて2倍となっている。肉芽腫性炎症を呈する例にくらべて，急速進行性で全身型に拡大する傾向があり，特に関節，骨格筋，腎に拡大する例が多い。肉芽腫性炎症を認める症例も若年層に多く，疾患発症後早期に出現する。肉芽腫性炎症の結果の出た患者の65%は活動性の高い時期の生検であった。これらの症例は腎及び肺の所見を呈さない例が多くみられる¹⁶⁸⁾。

文献

- 167) Frances C, Du LT, Piette JC, et al: Wegener's granulomatosis, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 861-867.(レベル V)
- 168) Barksdale SF, Hallahan CW, Kerr GS, et al: Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis, *Am J Surg Pathol*, 1995; 19: 161-172.(レベル V)

GPA-CQ4 GPAを疑った場合に何をすべきか？

推奨文：上気道および肺の詳細な検索を考慮してよい。

推奨度：C1

解説：GPAの初期段階での訴えとして最も多いのは上気道の症状である。90%の患者が初診時に気道症状

を有している¹⁶⁹⁾。94%の患者が何らかの上気道の症状を有している。鼻出血，膿性鼻漏，鼻中郭穿孔，鞍鼻変形などを示し，まれに声門下気管狭窄を呈する例もある。肺症状は診断の段階で71%に肺への浸潤を認め，全体を通しては94%に肺の疾患を有している。腎障害が初診時に見られることはまれで，11%に認めるのみであるが，全期間を通しては85%に異常を認める¹⁷⁰⁾。

日本においても上気道症状が最も多い。平成15年度GPAの特定疾患受給者数は1,040名であった。平成16年度の新規患者数は39例で，29例(74.4%)に上気道症状を認めた。肺症状は26名(66.7%)，腎症状は16名(41.0%)であった¹⁷¹⁾。

皮膚症状やPR3-ANCA陽性例でGPAを疑った場合，上気道(喉頭鏡・鼻鏡，頭部及び副鼻腔MRI・CT)および肺(レントゲン，CT)などの詳細な検査が重要である。特に，耳鼻科，眼科，呼吸器内科などを協力して精査が必要になる。

鑑別診断としては，感染症，結核，悪性リンパ腫などを含めた悪性腫瘍などを考える必要がある。血液，痰，胃液などを含めた一般細菌，好酸菌，真菌などの各種培養，β-Dグルカン，エンドトキシンの採血，喀痰細胞診を行う必要がある。以上を行っても鑑別が困難な場合は，鼻腔など上気道からの生検，気管支鏡下での肺胞洗浄液の採取，気管支鏡下または胸腔鏡下での肺生検が必要となる。

現在，GPAを明確に示す診断基準はなく，分類基準をもと総合的に診断する。本邦ではGPAは医療費助成制度の対象疾患であり，厚生労働省認定基準(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089937.pdf>)が作成されている。国際的には1990年ACR分類基準¹⁷²⁾が診療・研究に幅広く活用されているが，この分類項目にANCAはなく大きな欠点と指摘されている。2010年にはEULAR/リウマチ国際研究機関(PRINTO)/PRESが小児血管炎分類基準を発表した。GPA診断基準にはANCAの項目も含まれており，一致率κ値0.90，精度AUC96.3%であった¹⁷³⁾。成人にも適応可能であるが，今後成人についても同様の分類基準が作成される予定がある。

文献

- 169) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener Granulomatosis: An analysis of 158 patients, *Ann Intern Med*,

- 1992; 116: 488-498.(レベル V)
- 170) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years, *Ann Intern Med*, 1983; 98: 76-85.(レベル V)
- 171) 黒沢美智子, 稲葉 裕: 難治性血管炎(ウェゲナー肉芽腫症)のH16年度臨床調査個人票電子化データの分析, 難治性血管炎に関する調査研究 平成17年度総括・分担調査報告書: 2005; 124-150.(レベル V)
- 172) Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis, *Arthritis Rheum*, 1990; 33: 1101-1107.(レベル V)
- 173) Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria, *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 798-806.(レベル V)

GPA-CQ5 GPAにおいてPR3-ANCA陰性でも診断は可能か?

推奨文: MPO-ANCA 単独陽性例, ANCA 陰性例が存在するので, 診断を考慮してよい.

推奨度: C1

解説: 1985年 Woude らは cytoplasmic (C)-ANCA が GPA に特異的に陽性を呈することを発見した¹⁷⁴⁾. C-ANCA は好中球細胞質の一次顆粒に含まれる 29kD のセリンプロテアーゼである PR-3 に対する抗体 (PR-3ANCA) として ELISA で容易に定量できるようになった¹⁷⁴⁾¹⁷⁵⁾. Woude らの報告では, GPA 患者 59 名で検討を行い, 陽性率は 49.2% であったが, 活動性のある症例では 92.6% に C-ANCA が陽性で, 活動性のない症例では 12.5% に陽性で, 疾患活動性を示していると報告している¹⁷⁴⁾.

我が国における GPA における ANCA の陽性率は平成 16 年度の臨床調査個人票データによれば, 活動性が高いと考えられる新規登録患者で PR3-ANCA 61.5%, MPO-ANCA 7.7% であった¹⁷⁶⁾. 約 40% に PR-3ANCA 陰性例を認めた.

現在でも欧米においては GPA 患者の 80~90% が ANCA 陽性であり, その中で PR3-ANCA が 90% 前後と特異性が高い. しかし, 2009~2010 年の新規患者について厚生労働省難治性血管炎調査研究班が行った調査では PR3-ANCA 45.5% に対して, MPO-ANCA 54.6%, ANCA 陰性 9.1% と ANCA 陽性率は変わらないものの, MPO-ANCA と PR3-ANCA はほぼ同等となっている¹⁷⁷⁾. この MPO-ANCA 陽性 GPA において

は疾患特異性, 再発率, 予後において違いがある可能性がある¹⁷⁸⁾.

文献

- 174) Woude FJ, Ramuseen N, Lobatto S, et al: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis, *Lancet*, 1985; 1:425-429.(レベル V)
- 175) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of International Consensus Conference, *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 187-192.(レベル V)
- 176) 黒沢美智子, 稲葉 裕: 難治性血管炎(ウェゲナー肉芽腫症)のH16年度臨床調査個人票電子化データの分析, 難治性血管炎に関する調査研究 平成17年度総括・分担調査報告書: 2005; 124-150.(レベル V)
- 177) Sada K, Yamamura M, Harigai M, et al: Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study, *Arthritis Res Ther*, 2014; 16: R101.(レベル IV)
- 178) Ono N, Niino H, Ueda A, et al: Characteristics of MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis: a retrospective multi-center study in Japan, *Rheumatol Int*, 2015; 35: 555-559.(レベル IV)

GPA-CQ6 限局型と全身型で治療を変えるべきか?

推奨文: GPA の治療は限局型, 全身型など重症度に合わせて治療を行うよう強く推奨する.

推奨度: A

解説: 1987年厚生省調査研究班により, GPA の治療方針が提唱された¹⁷⁹⁾. GPA すべての病型に対して, PSL, CY の大量投与を寛解導入期に使用するプロトコールであった. 過剰免疫抑制による感染症, 造血抑制などの合併症, 副作用出現に課題があり, 死亡原因として感染症が指摘された¹⁸⁰⁾¹⁸¹⁾. 1997年厚生省研究班による治療方針が提唱された. 患者重症度にあわせた治療 (stage adapted treatment of WG) として, 限局型と全身型に分けて治療を行うこととした. GPA の治療上の基本理念は GPA の早期診断を下し, GPA の 3 主徴である上・下気道の肉芽腫性炎症, 壊死性血管炎, 腎の壊死性半月体形成性腎炎の病期の早い時期に診断し, PR-3ANCA および CRP の高い時期に病型別に強さを変えた免疫抑制療法を用いて寛解に導くことである.

欧米においては GPA を中心に AAV 患者を対象とした無作為化比較臨床試験が多く行われる. 2007年に

限局型, 全身型, 重症型に分類した英国リウマチ協会/英国リウマチ医療従事者協会 (BSR/BHPR) 治療ガイドラインが発表された¹⁸²⁾. 2009年に限局型, 早期全身型, 全身型, 重症型, 難治型に分類された EULAR 治療レコメンデーションが発表されており, 参考とすべきである¹⁸³⁾.

文献

- 179) 長沢俊彦, 小泉富美朝, 橋本博史ほか: Wegener 肉芽腫症治療指針の提唱, 系統的脈管障害調査研究 昭和 62 年度厚生省特定疾患報告書: 1987; 119-122.(レベル V)
- 180) 橋本博史, 矢野哲郎, 阿部 達ほか: 中・小型血管炎の全国疫学調査. 難治性血管炎に関する調査研究 平成 7 年度調査報告書: 1996; 9-21.(レベル V)
- 181) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years, *Ann Intern Med*, 1983; 98: 76-85.(レベル V)
- 182) Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al: BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis, *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46: 1615-1616.(レベル I)
- 183) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al: EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis, *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 310-317.(レベル I)

GPA-CQ7 GPA に対し, 副腎皮質ステロイドは有効か?

推奨文: 副腎皮質ステロイド治療は有効であると考慮してよい.

推奨度: C1

解説: 副腎皮質ステロイド使用の有効性を示す randomized trial の報告や副腎皮質ステロイド治療を比較した同様の報告を見ることはできない. しかし, 本症は副腎皮質ステロイドが標準治療となっていなかった 1950 年代には極めて予後の悪い, 進行の急速な疾患とされてきた. 1958 年 Wolton の 45 例の集計では平均生存期間は 5 カ月となっている¹⁸⁴⁾. 1963 年に 19 例全身性 GPA に対して副腎皮質ステロイド単独治療を行った報告では完全寛解 (complete response: CR) 6 例 (31.9%), 部分寛解 (partial response: PR) 5 例 (26.3%), 無効 8 例 (42.1%) であった¹⁸⁵⁾. 生存が望みがたい疾患であった GPA に対して, 副腎皮質ステロイド投与により完全寛解例が見られたことは副腎皮質ステロイドの有効性を示すものと考え.

文献

- 184) Walton EW: Giant-cell granuloma of respiratory tract (Wegener's granulomatosis), *Br Med J*, 1958; 2: 265-270.(レベル V)
- 185) Beidleman B: Wegener's granulomatosis; Prolonged therapy with large doses of steroids, *JAMA*, 1963; 186: 827-830.(レベル V)

GPA-CQ8 GPA に対し, CY 併用療法は副腎皮質ステロイド単独投与に比して有効か?

推奨文: CY の併用は副腎皮質ステロイド単独療法に比して有効であると考慮してよい.

推奨度: C1

解説: 19 例の全身性 GPA に対して副腎皮質ステロイド単独治療を行った報告では完全寛解 (CR) 6 例 (31.9%), 一時的寛解 (PR) 5 例 (26.3%), 無効 8 例 (42.1%) であった¹⁸⁶⁾.

CY の併用療法の完全寛解率は 93%¹⁸⁷⁾, CY 単独や他の免疫抑制薬を含めた報告では完全寛解率は完全寛解 75%, 著明改善 91% となっており¹⁸⁸⁾, 副腎皮質ステロイド単独治療に比べて改善している.

本邦においては, 1987 年に厚生省研究班により GPA の治療方針が提唱されているが, GPA すべての病型に対して PSL, CY の大量投与を寛解導入期に使用するプロトコルであり, 過剰免疫抑制による感染症, 造血抑制などの合併症, 副作用の出現に課題があった. 1998 年度の全国調査で GPA 176 例に対して免疫抑制薬の使用の有無と生命予後に関して χ^2 検討を行ったが, 予後を改善させる傾向があるものの統計学的有意差を認めていない¹⁸⁹⁾. 1997 年に厚生省研究班による GPA の治療指針が提唱された¹⁹⁰⁾. GPA の早期診断を下し, GPA の 3 主徴である上・下気道の肉芽腫性炎症, 壊死性血管炎, 腎の壊死性半月体形成性腎炎のなるべく早期 (PR-3 ANCA や CRP 高値の時期) に病型別に強さを変えた至適免疫抑制療法を施行することにより, 寛解に導くことが可能になった. 2001 年度 ANCA 関連血管炎の治療に関する小委員会による全国疫学調査では, ANCA 関連血管炎 237 例において免疫抑制薬使用例 148 例は未使用例 89 例に比較して有意に軽快例が多かった ($P < 0.02$)¹⁹¹⁾.

文献

- 186) Beidleman B: Wegener's granulomatosis; Prolonged

- therapy with large doses of steroids, *JAMA*, 1963; 186: 827-830.(レベル V)
- 187) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years, *Ann Intern Med*, 1983; 98: 76-85.(レベル V)
- 188) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients, *Ann Intern Med*, 1992; 116: 488-498.(レベル V)
- 189) 中林公正：中・小型血管炎の免疫抑制剤使用と生命予後及び予後に関する因子の全国調査成績の解析報告，難治性血管炎に関する調査研究 平成13年度調査報告書：2001; 26-34.(レベル V)
- 190) 橋本博史，矢野哲郎，阿部 達ほか：中・小型血管炎の全国疫学調査，難治性血管炎に関する調査研究 平成7年度調査報告書：1996; 9-21.(レベル V)
- 191) 吉田雅治，小林茂人，津坂憲政ほか：ANCA関連血管炎の治療に関する小委員会報告—3年間の成果のまとめ—，難治性血管炎に関する調査研究 平成13年度調査報告書，2002; 98-109.(レベル V)

GPA-CQ9 CY無効例や使用が困難な例ではどうするか？

推奨文：リツキシマブ，MTX，AZPを時期と重症度によって併用するよう推奨する。

推奨度：B

解説：CYの長期大量投与は感染症，骨髄抑制，膀胱出血，悪性腫瘍などの種々の副作用を招きやすい。このため，他の免疫抑制薬の効果について検討が行われている。

GPAを含む重症のANCA関連血管炎に対するリツキシマブの寛解導入の臨床試験ではリツキシマブ(375 mg/m²/week×4weeks)はCY(2 mg/kg 腎機能補正あり)と同等の効果を示し，副腎皮質ステロイドを大きく減量できる可能性があることが示された¹⁹²⁾。

ANCA関連血管炎の初期病変の患者100名に対してMTXとCYのrandomized control trialが行われ，急速進行性糸球体腎炎や急性肺出血など生命を脅かす病型以外の寛解導入にMTXが有効であることが報告された¹⁹³⁾。寛解症例に対しては維持療法としてCY同様アザチオプリンの投与有効であるとの報告がある¹⁹⁴⁾。

また，寛解維持にST合剤が有効であるとの報告もあり，厚生労働省の治療指針にも示された¹⁹⁵⁾。

文献

- 192) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis, *N*

Engl J Med, 2010; 363: 221-232.(レベル IV)

- 193) de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 2461-2469.(レベル II)
- 194) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, *N Engl J Med*, 2003; 349: 36-44.(レベル II)
- 195) Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group, *N Engl J Med*, 1996; 335: 16-20.(レベル V)

GPA-CQ10 GPAの治療において最も注意すべき点は何か？

推奨文：最も注意すべき点は腎障害，呼吸器障害，感染症である。

推奨度：C1

解説：1950年代Waltonの45例の報告によれば，GPAの死亡原因は尿毒症24例(53%)，呼吸不全10例(22%)，心不全9例(20%)，敗血症2例(4%)で，平均生存期間も5カ月と大変に予後不良の疾患で，原病による腎障害が死因の最も大きな部分を占めていた¹⁹⁶⁾。透析の技術が進歩してきた60年代では本邦剖検例47例の集計で，尿毒症9例(19%)，尿毒症+肺病変2例(4%)，呼吸不全15例(32%)，腸管出血・咽頭出血4例(9%)，下血+脳出血2例(4%)，その他3例(6%)，不明13例(28%)と呼吸不全が死因の主たる部分を占めるようになった¹⁹⁷⁾。1970年代以降，免疫抑制薬と副腎皮質ステロイドの併用療法の浸透とともに，死因は腎不全，呼吸不全，感染症がほぼ同数となっている¹⁹⁸⁾。

本邦においても，1994年に厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班との共同調査で，GPAは合併症として感染症が最も多く，死因としても呼吸不全とともに感染症が多いことが報告された¹⁹⁹⁾。

文献

- 196) Walton EW: Giant-cell granuloma of respiratory tract (Wegener's granulomatosis), *Br Med J*, 1958; 2: 265-270.(レベル V)
- 197) 野村益代，池田隆夫：Wegener肉芽腫症，内科，1970; 25: 872-875.(レベル V)
- 198) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener

- granulomatosis: An analysis of 158 patients, *Ann Intern Med*, 1992; 116: 488-498.(レベル V)
- 199) 橋本博史, 矢野哲郎, 阿部 達ほか: 中・小型血管炎の全国疫学調査, 難治性血管炎に関する調査研究 平成7年度調査報告書: 1996; 9-21.(レベル V)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) [Churg-Strauss 症候群 Churg-Strauss syndrome (CSS)]

概説

CHCC2012における血管炎の命名と定義 (Nomenclature and definition) の改訂版では従来の Churg-Strauss 症候群から EGPA と命名が変更された。

EGPA は喘息の前駆症状, 高好酸球血症に伴う好酸球組織浸潤, 更に全身性血管炎の合併を特徴とする血管炎症候群である。本疾患における臓器障害は好酸球の臓器浸潤と血管炎病変によるもので, 末梢神経症状に次ぎ, 皮膚病変は約 60% の症例に見られ, ANCA 関連疾患の中で最も多いとされる^{200)~203)}。

MPO-ANCA 陽性率は 30~40% で, 腎障害を伴う症例は殆どが MPO-ANCA 陽性例である^{202)~204)}。

その一方心病変を伴う症例は MPO-ANCA 陰性例が多い²⁰³⁾²⁰⁴⁾。血管炎の皮膚病変から血管炎を伴わない多彩な皮膚病変も見られる。予後は MPA や GPA に比べて副腎皮質ステロイドによく反応し, 重篤な腎障害は少ないので, 早期に診断され, 治療を開始すれば予後は良好であるが, 全身性血管炎症状が改善されても, 多発性単神経炎が残ることが極めて多い (図 8 参照)。

文献

- 200) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.(レベル V)
- 201) Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome, *Medicine (Baltimore)*, 1984; 63: 65-81.(レベル V)
- 202) Ishibashi M, Kawahara Y, Chen KR: Spectrum of cutaneous vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a case series, *Am J Dermatopathol*, 2015; 37: 214-221.(レベル IV)
- 203) Mouthon L, Dunogué B, Guillevin L: Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome), *J Autoimmun*, 2014; 48-49: 99-103.(レベル IV)

- 204) Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al: Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome, *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 2926-2935.(レベル IV)

EGPA-CQ1 EGPA の臨床所見の特徴は何か?

推奨文: 喘息の既往, 倦怠感, 関節痛などの非特異的な症状と末梢神経炎を伴うことが多く, 皮疹は下腿の触知性紫斑が多いが, 血疱, 蕁麻疹, 浮腫性紅斑, 及び皮下結節と網状皮斑など多彩な皮疹が見られることが特徴であると推奨する。

推奨度: B

解説: 殆どの症例は成人発症性喘息²⁰⁵⁾²⁰⁶⁾またはアレルギー性鼻炎や好酸球性肺炎か好酸球性腸炎などの既往歴がある²⁰⁶⁾。皮疹の出現と共に多発性単神経炎が最も高頻度 (65%~85%) で現れ, 発熱, 倦怠感, 易疲労感, 関節痛などの非特異的な症状を伴うことが多いが, 肺浸潤, 腹痛, 心病変, 腎症などの全身性血管炎症状や好酸球臓器浸潤症状を伴うこともある²⁰⁶⁾。

皮疹は下腿の palpable purpura が最も多いが, 血疱, 水疱, 潰瘍, 蕁麻疹, 浮腫性や結節性紅斑, 丘疹や結節 (時に中央に痂皮や潰瘍を形成する) 及び皮下結節と網状皮斑などの血管炎を伴う皮疹から血管炎を伴わない皮疹を含むものまで見られる^{207)~209)}。異なる皮疹が同一の患者に認められることも多い²⁰⁸⁾²⁰⁹⁾。

文献

- 205) Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome, *Medicine*, 1984; 63: 65-81.(レベル V)
- 206) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al: Churg Strauss syndrome: Clinical study and long-term follow-up of 96 patients, *Medicine (Baltimore)*, 1999; 78: 26-37.(レベル V)
- 207) Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, et al: Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37: 199-203.(レベル IV)
- 208) Ishibashi M, Kawahara Y, Chen KR: Spectrum of cutaneous vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a case series, *Am J Dermatopathol*, 2015; 37: 214-221.(レベル IV)
- 209) Chen KR: Skin involvement in ANCA-associated vasculitis, *Clin Exp Nephrol*, 2013; 17: 676-682.(レベル IV)

EGPA-CQ2 EGPA の検査所見の特徴は何か?

推奨文: 末梢血好酸球増多, ESR 亢進, CRP 高値,

IgE 増加, RF 陽性, MPO-ANCA 陽性率 (30~40%), 活動期に IL-5, IL-13, 及び可溶性 IL-2 receptor の高値などの所見が特徴であると推奨する。

推奨度: B

解説: 殆どの症例で好酸球は白血球分画の 10% 以上又は絶対数は 1,500/ μ l 以上に増加し, 多くの症例の好酸球数の平均は 7,000/ μ l 以上²¹⁰⁾²¹¹⁾, これに伴って白血球増多が見られる。稀に先行する喘息の治療としてすでに副腎皮質ステロイドが投与された症例に末梢血好酸球増多を伴わないことがある。末梢血好酸球増多は治療に素早く反応し, 消失するが, 血管炎の再発に伴って好酸球増多が認められる。

ESR は亢進し, CRP は高値を示す。多くの症例に IgE の増加と RF 陽性が認められる。MPO-ANCA 陽性率は 30~40% を認める²¹²⁾。

腎炎を伴う例では MPO-ANCA 陽性を認めることが多い²¹¹⁾。一方心病変と伴う症例は MPO-ANCA 陰性例が多い²¹²⁾²¹³⁾。活動期に末梢血 Th2 サイトカイン IL-5, IL-13, 好酸球顆粒蛋白 (ECP, EDN), T リンパ球活性の指標である可溶性 IL-2 receptor²¹¹⁾ および Eotaxin-3 の高値が見られる²¹⁴⁾。

文献

- 210) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al: Churg Strauss syndrome: Clinical study and long-term follow-up of 96 patients, *Medicine (Baltimore)*, 1999; 78: 26-37. (レベル V)
- 211) Ishibashi M, Kawahara Y, Chen KR: Spectrum of cutaneous vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a case series, *Am J Dermatopathol*, 2015; 37: 214-221. (レベル IV)
- 212) Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L: Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome), *J Autoimmun*, 2014; 48-49: 99-103. (レベル IV)
- 213) Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al: Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome, *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 2926-2935. (レベル IV)
- 214) Polzer K, karonitsch T, Neumann T, et al: Eotaxin-3 is involved in Churg-Strauss syndrome-a serum marker closely correlating with disease activity, *Rheumatology*, 2008; 47: 804-808. (レベル IV)

EGPA-CQ3 EGPA の皮膚の組織学的特徴は何か?

推奨文: ①血管炎は真皮細静脈を中心とした小血管

炎が多いが, 稀に皮下組織の筋性動静脈炎も見られる。

②真皮から皮下組織の血管外肉芽腫や肉芽腫性炎症の所見は血管炎と共に見られることもあれば, 血管炎を伴わないこともある。

推奨度: B

解説: EGPA における皮膚血管炎は真皮の細静脈を中心とした小血管の血管炎が多く²¹⁵⁾²¹⁶⁾, 稀に細動脈も侵される。真皮小血管炎は血管周囲の様々な程度の好酸球浸潤を混じり, 核破片を伴う好中球浸潤を中心とした LCV が多いが, 時に好酸球が乏しく, 著明な好中球浸潤を見る好中球性血管炎の症例には ANCA 陽性が多い。一方著明な好酸球浸潤しか見られない好酸球性血管炎 (eosinophilic vasculitis) の症例には ANCA 陰性を示すことが多い²¹⁵⁾²¹⁶⁾。稀に CA と同レベルの動脈が侵され, その臨床像は結節性病変や網状皮斑を呈する^{215)~217)}。

時に, はっきりした血管炎の所見はなく, 真皮血管周囲の好酸球浸潤や好酸球浸潤を伴う血管外肉芽腫 (extravascular granuloma) や肉芽腫性炎症の所見のみを呈することもある²¹⁵⁾。EGPA に見られる血管外肉芽腫は好中球性から好酸球性までの血管炎があるように, 真皮内に好中球が浸潤, 脱顆粒した結果生じた膠原線維の好塩基性変性を呈する肉芽腫 (blue granuloma) から, 好酸球が脱顆粒した結果生じた膠原線維の好酸性変性を呈する肉芽腫 (red granuloma) まである。しかし多くの症例は好酸球と好中球を混じた肉芽腫または肉芽腫性炎症を呈する所見が多い²¹⁵⁾²¹⁶⁾。

文献

- 215) Ishibashi M, Kawahara Y, Chen KR: Spectrum of cutaneous vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a case series, *Am J Dermatopathol*, 2015; 37: 214-221. (レベル IV)
- 216) Chen KR: Skin involvement in ANCA-associated vasculitis, *Clin Exp Nephrol*, 2013; 17: 676-682. (レベル IV)
- 217) Chen KR, Sakamoto M, Ikemoto K, et al: Granulomatous arteritis in cutaneous lesions of Churg-Strauss syndrome, *J Cutan Pathol*, 2007; 34: 330-337. (レベル IV)

EGPA-CQ4 EGPA の診断はどのようにすべきか?

推奨文: ①厚生労働省難治性血管炎分科会の診断基準により診断するよう推奨する。

また, ② CHCC2012 の定義は 1) 血管外好酸球浸潤又は好酸球浸潤を伴う肉芽腫性炎症所見 2) 小血管

から中型血管までの壊死性血管炎 3)好酸球増加 4)喘息の4項目を満たすことを、EGPAとして定義した。

推奨度：B

解説：EGPAの診断は1998年厚労省難治性血管炎研究班の診断基準を満たせば診断できる。つまり、主要臨床症状：1)喘息又はアレルギー性鼻炎の既往・2)末梢血好酸球増多・3)血管炎臨床症状(紫斑、末梢神経炎、消化管出血などのいずれか症状)、主要組織所見：病理学的に好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎又は好酸球浸潤を伴う血管外肉芽腫の存在、として、①2主要臨床症状と組織所見、②喘息、好酸球増多及びその後の血管炎症状の臨床経過が揃えば組織所見がなくとも、確実とし、①1主要臨床所見と組織所見、②3主要臨床所見を満たすが、喘息、好酸球増多、その後の血管炎所見などの臨床経過の特徴を示さない場合、疑いとする²¹⁸⁾。

一方、CHCC2012のEGPAに関する定義は1)血管外好酸球浸潤か好酸球浸潤を伴う肉芽腫性炎症所見 2)小血管から中型血管までの壊死性血管炎 3)末梢血好酸球増加 4)喘息の4項目を満たす必要がある。その4項目の所見は正しくEGPAと新たに命名された疾患を表す所見である。しかし病理組織学的に必ずしも血管炎の所見や肉芽腫か肉芽腫性炎症を確認できなくても、末梢血好酸球症と組織の著明な好酸球浸潤は必要である²¹⁹⁾。CHCC2012のEGPAに関する記載は診断基準とせず、一般的な定義とした。そういう意味で、1)喘息又はアレルギー性鼻炎の既往 2)末梢血好酸球増多 3)血管炎臨床症状(紫斑、末梢神経炎、消化管出血などのいずれか症状) 病理所見がなくても臨床症状とその経過を中心とした厚労省の診断基準はより使い易いかもしれない。

文献

- 218) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業：共編研究班：多施設共同前向き臨床研究班、難治性血管炎に関する調査研究班、進行性腎障害に関する調査研究班：ANCA関連血管炎の診療ガイドライン：2011;17.(レベルIV)
- 219) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.(レベルV)

EGPA-CQ5 EGPAの治療はどのようにすべきか？

推奨文：全身性血管症状を伴わない限局性皮疹と軽

度の末梢神経炎を認める軽症例はPSL(15~30 mg/日)経口投与を行う。重症例はメチルプレドニゾロン0.5~1.0 g/日のステロイドパルス療法を3日間施行し、あるいはPSL 40~60 mg/日経口投与4週間、その後経口的にPSL 30~40 mg/日を初期量として4~8週間投与する。消化管、腎、肺および心臓などの多臓器障害を認める重症例は4週間以内にIVCY 0.5~0.75 g/m²、または経口CY(50~100 mg/日)の併用療法を行う²²⁰⁾。

推奨度：B

解説：本症は一般に副腎皮質ステロイドによく反応して、自覚症状や検査値の改善も速やかである²²¹⁾。

治療方針は基本的治療(免疫抑制療法)として、全身性血管症状を伴わない限局性の皮疹と軽度の末梢神経炎を認める軽症例はPSL(15~30 mg/日)経口投与、症状によりCYかAZP(25~100 mg/日)の併用療法を行う。広範囲の皮疹と著明な末梢神経炎を伴う症例または3臓器障害以上などの全身性血管炎症状を伴う重症例はメチルプレドニゾロン0.5~1.0 g/日のステロイドパルス療法を3日間施行し、あるいはPSL 40~60 mg/日経口投与4週間、その後経口的にPSL 30~40 mg/日を初期量として4~8週間投与する。その後臨床症状、検査所見、CRPと好酸球数を参考にし、2週間ごと10%ずつ投与量を減量する。急速に副腎皮質ステロイド投与を減量すると再発することがある²²⁰⁾。副腎皮質ステロイド治療の抵抗例にはCY、もしくはAZP 50~100 mg/日を併用する。喘息発作をコントロールするために、長期間にわたって低用量の副腎皮質ステロイドの維持療法が必要とされる²²⁰⁾²²¹⁾。消化管、腎、肺、心臓および中枢神経などの主要な臓器障害をきたす重症例は早期に(4週間以内)にIVCY 0.5~0.75 g/m²または経口CY(50~100 mg/日)の併用療法を行う²²⁰⁾。

稀に最重症血管炎であるび慢性肺胞出血型、脳出血型、腸管穿孔型、心不全などのいずれかのタイプが生ずる場合、死亡率は高く、早期に副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬(IVCY 0.5~0.75 g/m²)の併用療法、それとともに血漿交換法を行う。血漿交換は2.0~3.0 L/日、3日間を1クールとして施行する²²⁰⁾。腸管穿孔型は場合によって開腹手術が必要である。

近年保険適応になったヒト免疫グロブリンであるIVIG(乾燥スルホ化人免疫グロブリン)1日400 mg/kg、5日間の併用療法は今までの副腎皮質ステロイド療法やCYの併用による効果が得られない末梢神経

障害に対し、有意な効果が得られる²²¹⁾。

文献

- 220) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業：共編研究班：多施設共同前向き臨床研究班，難治性血管炎に関する調査研究班，進行性腎障害に関する調査研究班：ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン：2011；40-44。(レベル IV)
- 221) 谷口正実：Churg-Strauss syndrome (アレルギー性肉芽腫性血管炎) の最近の治療—免疫グロブリン大量療法を含めて—，アレルギー，2010；59：923-931。(レベル IV)

クリオグロブリン血症性血管炎 Cryoglobulinemic vasculitis (CV)

概説

クリオグロブリンは低温で白濁沈殿し，37℃で再融解する免疫グロブリン，ICである。クリオグロブリン血症は血清中にクリオグロブリンが異常に増加した状態で，構成する免疫グロブリンにより3型に分かれる。I型（単一型）は1種類の単クローン性免疫グロブリンのみ（IgGまたはIgM）から成る。II型，III型（混合型）は2種類の免疫グロブリンの混合から成る。多クローン性IgGに加えて，II型は単クローン性，III型は多クローン性IgM RFが複合体を形成する。それぞれ特発性（本態性）（全体の10～30%）と基礎疾患による続発性がある²²²⁾。I型は多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症などのリンパ増殖性疾患を，II型，III型はHCVなどの感染症，SLEやRAなどの膠原病，リンパ増殖性疾患などを基礎疾患とする²²³⁾。

皮膚症状はクリオグロブリンの小血管内での凝集やICによる反応として生じる。四肢末端，下腿，耳介，鼻など寒冷曝露部位に紫斑，水疱，血疱，潰瘍，網状皮斑を生じる。病理所見はI型では真皮上層に好酸性無構造物質による微小血管の閉塞を特徴とし炎症所見に乏しい。II型，III型では真皮上一中層の壊死性血管炎を呈する。DIFを行うとII型，III型の半数でIgG，IgM，C3の血管壁への沈着がみられる。全身症状はI型では血栓による心筋梗塞，脳梗塞，II型，III型では膜性増殖性糸球体腎炎，関節痛，筋肉痛，末梢・中枢神経障害などを生じる。続発性では基礎疾患の治療により軽快することが多い。特発性において，軽症例では寒冷曝露を避け保温に努めることにより軽快する。重症例では副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬，血漿交換療法などを行う²²⁴⁾。

クリオフィブリノーゲン血症も寒冷曝露により皮膚

症状，全身症状を生じる。低温で沈殿するクリオフィブリノーゲンが血漿中に増加する。但し，本検査は検査会社に委託できるものではなく，各施設で個別に施行している。寒冷によりトロンビン結合性が亢進して小血管内で凝集がおこるため症状が出現する。原発性と癌，多発性骨髄腫や悪性リンパ腫，感染症，膠原病などに伴う続発性がある（図9参照）。

文献

- 222) Ferri C, Zignego AL, Pileri SA: Cryoglobulins, *J Clin Pathol*, 2002; 55: 4-13。(レベル V)
- 223) Tedeschi A, Baratè C, Minola E, et al: Cryoglobulinemia, *Blood Rev*, 2007; 21: 183-200。(レベル V)
- 224) Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al: The cryoglobulinaemias, *Lancet*, 2012; 379: 348-360。(レベル V)

CV-CQ1 クリオグロブリン血症に特異的な臨床所見があるか？

推奨文：クリオグロブリン血症に特異的な臨床所見はないとしてよい。寒冷曝露部位に生じる紫斑，水疱，血疱，潰瘍，網状皮斑から疑い，スクリーニング検査を行い診断する。

推奨度：C1

解説：クリオグロブリン血症は，四肢末端，下腿，耳介，鼻など寒冷曝露部位に紫斑，水疱，血疱，潰瘍，網状皮斑を生じる。全身症状として心筋梗塞や脳梗塞，膜性増殖性糸球体腎炎や末梢神経障害など，種々の臓器において血栓，血管炎による症状を生じる。これらは他の血管炎や血管障害でもみられるため特異性は低い²²⁵⁾。血液検査で，血清C4低値，RF陽性，免疫グロブリン高値，CRPおよびESR上昇がみられるが，特異的ではない。臨床所見のみから診断することはできないが，クリオグロブリン血症を含め種々の疾患を疑い，検査して診断に至る²²⁶⁾²²⁷⁾。紫斑，皮膚壊死，関節症状のある症例では，治療後の再発が有意に多い点からこれらの症状には注意が必要である²²⁸⁾。

文献

- 225) De Vita S, Soldano F, Isola M, et al: Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis, *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1183-1190。(レベル V)
- 226) Ferri C, Zignego AL, Pileri SA: Cryoglobulins, *J Clin Pathol*, 2002; 55: 4-13。(レベル V)
- 227) Tedeschi A, Baratè C, Minola E, et al: Cryoglobulinemia,

Blood Rev, 2007; 21: 183-200.(レベル V)

- 228) Terrier B, Marie I, Launay D, et al: Predictors of early relapse in patients with non-infectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: results from the French nationwide CryoVas survey, *Autoimmun Rev*, 2014; 13: 630-634.(レベル V)

CV-CQ2 クリオグロブリン血症の型の決定は治療選択のために推奨されるか？

推奨文：治療選択のために、クリオグロブリン血症の型の決定を行ってよい。型を決定することにより、基礎疾患を検索しその治療を行うことができる。

推奨度：C1

解説：クリオグロブリン血症は構成する免疫グロブリンにより3型に分かれる。I型は単クローン性免疫グロブリンのみ、II型は単クローン性IgMと多クローン性IgG、III型は多クローン性IgMと多クローン性IgGの混合から成る。それぞれ、特発性（本態性）と基礎疾患のある続発性があり、I型では多発性骨髄腫や原発性マクログロブリン血症などの血液疾患、II型、III型では、HCVや梅毒などの感染症、SLEやRAなどの膠原病、リンパ増殖性疾患などを、基礎疾患とする。特にII型ではHCV感染に伴う例が多い²²⁹⁾。

続発性クリオグロブリン血症では、基礎疾患の治療を優先する²³⁰⁾。特発性（本態性）クリオグロブリン血症では対症療法を行う。したがって、クリオグロブリン血症の型を決定することにより、基礎疾患検索の参考となり、治療方針の決定が容易になる²³¹⁾。

文献

- 229) Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al: The cryoglobulinaemias, *Lancet*, 2012; 379, 348-360.(レベル V)
- 230) Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al: Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis, *Rheumatology*, 2012; 53: 2209-2213.(レベル V)
- 231) Braun GS, Horster S, Wagner KS, et al: Cryoglobulinemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects, *Postgrad Med J*, 2007; 83: 87-94.(レベル V)

CV-CQ3 特発性（本態性）クリオグロブリン血症に対し、標準的治療法は存在するか？

推奨文：特発性（本態性）クリオグロブリン血症に対する標準的な治療法はないとしてよい。副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、リツキシマブなどの有効性が報告されている。

推奨度：C1

解説：特発性（本態性）クリオグロブリン血症に対して、ランダム化比較試験を施行された治療法はない。記述研究によるが、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、血漿交換療法、リツキシマブなどの有効性が報告されている。リツキシマブ（抗CD20抗原モノクローナル抗体製剤）の有効性は多施設での比較試験で報告されている²³²⁾²³³⁾。リツキシマブは重症例あるいは他治療の無効例という位置付けであり、一般的治療がまず行われる²³⁴⁾。副腎皮質ステロイドが最も多く使用されており、ステロイドパルス療法後に経口副腎皮質ステロイド療法を行うこともある。免疫抑制薬はしばしば副腎皮質ステロイドと併用される。CYが多く用いられるが、AZP、ミコフェノール酸モフェチル、CsAなどの有効例の報告もある²³⁵⁾。血漿交換療法やコルヒチン²³⁶⁾の有効性も報告されている。以上の治療は続発性クリオグロブリン血症に対しても、基礎疾患の治療で効果不十分の症例では用いられる。

日常の指導として寒冷を避け、保温を勧める。局所療法として、皮膚潰瘍、壊死では、通常の皮膚潰瘍に対する外用療法に準じて治療する。

文献

- 232) Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, et al: Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature, *Autoimmun Rev*, 2011; 11: 48-55.(レベル III)
- 233) Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al: Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey, *Blood*, 2012; 119: 5996-6004.(レベル V)
- 234) Perez-Alamino R, Espinoza LR: Non-infectious cryoglobulinemia vasculitis (CryoVas): update on clinical and therapeutic approach, *Curr Rheumatol Rep*, 2014; 16: 420.(レベル V)
- 235) Fiorentino DF: Cutaneous vasculitis, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48: 311-340.(レベル V)
- 236) Monti G, Saccardo F, Rinaldi G, et al: Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia, *Clin Exp Rheumatol*, 1995; 13 (Suppl 13): S197-199.(レベル IV)

IgA 血管炎 IgA vasculitis (IgAV)

【ヘノッホ-シェーンライン紫斑病 Henoch-Schönlein purpura】

概説

IgAVはIgA抗体が関与する小型血管炎であり、血小板減少および血液凝固異常を伴わない紫斑性皮疹

(100%)、関節痛/関節炎 (60~75%)、消化管症状 (50~65%)、尿検査異常・腎症 (20~55%) の4症状が順不同に、様々の程度で出現する。皮膚症状は下肢を中心に出現するが、時に体幹、上肢にも分布する palpable purpura、丘疹、紅斑、膨疹、血管性浮腫であり、成人では血疱、潰瘍形成も多く見られる²³⁷⁾。IgAVは小児 (4~7歳がピーク) に多く、男女比は1.2~1.8で、秋、冬に多く、夏に少ない。成人 IgAV の頻度は小児 IgAV の1/5~1/10と低いが、再発率が高く、重症の腎障害が多い。なお、IgAVの消化器症状は紫斑の出現以前に出現することが稀ではなく (14~36%)、本症の診断がなされないまま不要な外科手術が施行されることもある。

IgAVの病因として、感染微生物 (細菌、ウイルス、リケッチアなど)、薬剤、悪性腫瘍、食物、その他の環境因子が推測されている。特に小児 IgAV では、従来溶血性レンサ球菌による上気道感染の先行が30~50%と高頻度で、主要な病因として重視されてきたが、近年その頻度は低下している。IgAVは、上記の抗原分子とIgA1抗体で構成されたICによる血管炎とされているが、その他に感染などを契機にIgA1のhinge部分に異常なグリコシル化が生じ、補体活性化能が高まることも発症要因の1つと考えられている。

治療として軽症例には安静と飲水量の保持に留意し、軽度の関節痛と腹痛に対して非ステロイド性抗炎症薬が投与される。入院適応要件は、水分の経口摂取困難、強い腹痛、多量の消化管出血、強い関節痛による歩行困難、腎機能障害、血圧上昇、ネフローゼ症候、精神の不穏状態などである。中等症~重症の消化管症状、関節痛には副腎皮質ステロイド療法が有効であり、腎症の治療には長期大量副腎皮質ステロイド療法を含む各種免疫抑制療法、血漿交換療法などが併用される。腎症に関しては、寛解導入後も長期間の経過観察が必要である。

当ガイドラインでは図10に示すIgAVの診療アル

ゴリズムを提唱した。なお、発症年齢によって症状、臓器障害の程度、予後が異なるため、各CQでは小児IgAVと成人IgAVに分けて記述した。

文献

237) 川名誠司, 陳 科榮: Henoch-Schönlein 紫斑, 皮膚血管炎. 東京, 医学書院: 2013; 107-121. (レベル VI)

IgAV-CQ1 IgAVの診断にIgAの組織沈着を証明する必要があるか?

推奨文: 小児 IgAV の診断は、IgA 沈着の証明がなくても可能である。一方、成人 IgAV の診断には、真皮小血管壁あるいは腎糸球体に IgA 沈着を証明することを推奨する。

推奨度: B

解説: CHCC2012²³⁸⁾によれば、「IgAVはIgA抗体優位のICの沈着が小血管に証明される血管炎で、皮膚、消化管、腎糸球体を障害し、関節痛あるいは関節炎を合併する」と定義されている。

IgAVの診断にIgA沈着を証明する必要性に関しては、小児IgAVと成人IgAVとで異なる。EULAR/PreSによる小児血管炎分類基準²³⁹⁾(表4)によると、小児IgAVはDIF所見がなくても診断できる。小児血管炎の中でIgAVは90%以上を占め、他の小型血管炎の可能性がほとんどないためである。それに対して成人IgAVでは、ANCA関連血管炎、続発性血管炎 (感染性血管炎、膠原病関連血管炎、薬剤関連血管炎、癌関連血管炎)、CV、CLAなどの鑑別が必要であり、IgA沈着の証明が重要な鑑別点になる。Helandarの分類基準²⁴⁰⁾(表5)によると、初発年齢が21歳以上の成人IgAVの診断には、皮膚あるいは腎のIgA沈着陽性はほぼ必須の項目である。そして、腎生検は必ずしも全例に施行されるものではないことを考慮すると、皮膚小血管壁にIgA沈着を証明する意義は高い。しか

表4 小児 Henoch-Schönlein 紫斑 (IgAV) の分類基準 (EULAR/PreS コンセンサス会議 2006)

palpable purpura (必須基準) 以外に下記の特徴のうち1つ以上を認めること

- ・慢性腹痛
- ・生検組織にIgA優位の沈着
- ・関節痛*ないし関節炎
- ・腎障害 (血尿 and/or 蛋白尿)

*急性、いずれかの関節

表5 Henoch-Schönlein 紫斑 (IgAV) の分類基準 (Helander 1995)

血管炎性皮膚病変と leukocytoclastic vasculitis の組織像のどちらか、あるいは両方を認める患者において、 ・ DIF で IgA 沈着を伴う血管炎所見 ・ 初発年齢 ≤ 20 歳 ・ 消化管障害 (疝痛 and/or 血尿) ・ 上気道感染の前駆 ・ 腎生検にてメサンギウム増殖性糸球体腎炎 (IgA 沈着 + or -)
3 つ以上の基準を満たすとき、感度と特異度は 90% 以上

し、皮膚 DIF は腎 DIF より偽陽性、偽陰性ともに多いことから、その結果判定は慎重になされなければならない。

文献

238) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.(レベル VI)

239) Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al: EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides, *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 936-941.(レベル VI)

240) Helander SD, De Castro FR, Gibson LE: Henoch-Schönlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis, *Acta Derm Venereol*, 1995; 75: 125-129.(レベル III)

IgAV-CQ2 成人 IgAV に対し、とくに注意すべき点は何か？

推奨文：成人 IgAV は小児 IgAV と比較して腎障害を来しやすく、しかも重症化する傾向があるので、積極的な治療とともに慎重な経過観察を行うよう強く推奨する。

推奨度：A

解説：小児 IgAV では、腎症を除く全ての症状は 1 カ月以内に寛解することが多い。複数の分析疫学研究によると、寛解後 2/3 の症例は再発せず、1/3 は 4 カ月以内に少なくとも 1 回再発するが、最初の症状より軽症である²⁴¹⁾²⁴²⁾。1,133 例のシステマティック・レビューでは、長期経過観察中に 34.2% に異常尿所見が認められたが、腎炎あるいはネフローゼに罹患したのは 7% であり、永続的な腎機能障害は 1.8% のみであった²⁴³⁾。また、141 例のコホート研究²⁴⁴⁾では、ネフロー

ゼ症候群の罹患率は 5% であり、長期観察で活動性腎機能障害が明らかになったのは 1.4%、重症の腎機能不全は 0.7% のみであった。このように小児 IgAV では永続的な腎機能不全に至る例は少ない。

一方、成人 IgAV 250 例のコホート研究²⁴⁵⁾では、32% が 4 カ月以内に腎機能不全を呈し、平均 14.8 年で持続性の腎機能異常が 32% に見出され、そのうち 11% が末期の腎不全、27% が中等度ないし重症腎不全に至った。また、成人 IgAV と小児/思春期 IgAV を比較した非ランダム化比較試験²⁴⁶⁾でも、成人 IgAV は腎障害がより高頻度でしかも重症であり、積極的な強い治療を必要とし、結果的に長期間の入院期間を要することが示されている。

文献

241) Chang WL, Yang YH, Wang LC, et al: Renal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a 10-year clinical study, *Pediatr Nephrol*, 2005; 20: 1269-1272.(レベル IV)

242) Trapani S, Micheli A, Grisolia F, et al: Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin, Arthritis Rheum*, 2005; 35: 143-153.(レベル IV)

243) Narchi H: Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systemic review, *Arch Dis Child*, 2005; 90: 916-920.(レベル I)

244) Koskimes O, Sevgi M, Rapola J, et al: Henoch Schönlein nephritis: long-term prognosis of unselected patients, *Arch Dis Child*, 1981; 56: 482-484.(レベル IV)

245) Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al: Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors, *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: 1271-1278.(レベル IV)

246) Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, et al: Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: Two different expressions of the same syndrome,

Arthritis Rheum, 1997; 40: 859-864.(レベル III)

IgAV-CQ3 IgAV における腎障害の危険因子は何か？

推奨文：発症年齢が4歳以上、初発時のネフローゼ症候や腎機能不全、高血圧、腎病理組織所見（糸球体の半月体形成、マクロファージ浸潤、尿細管間質の変化）、腎機能の急激な悪化、強い消化管症状、血漿 FXIII 活性低下、遷延する紫斑、FXIII 補充療法あるいはステロイド治療の既往歴は、腎障害の危険因子とするよう推奨する。

推奨度：B

解説：小児 IgAV において複数の分析疫学研究により、発症年齢（4歳以上）、強い消化管症状、1カ月以上持続する紫斑、血漿 FXIII 活性の低下、FXIII 補充療法あるいはステロイド治療を受けた既往歴は、いずれも腎障害の危険因子であることが明らかにされている²⁴⁷⁾²⁴⁸⁾。また、それに加えて初発時から見出されるネフローゼ症候、高血圧、初発時の腎機能不全、腎病理組織所見（糸球体の半月体形成、マクロファージ浸潤、尿細管間質の変化）、腎機能障害の急激な悪化も腎障害の危険因子であるとされている²⁴⁹⁾。一方、成人 IgAV に関する分析疫学研究では、ウエストを越えて広く分布する紫斑、最近の感染歴、発熱、検査上の炎症所見が腎症の予測因子として挙げられている²⁵⁰⁾。

以上の項目は、小児 IgAV と成人 IgAV に共通した危険因子と考える。ただし、腰部を越えて広範囲に分布する紫斑については、腎障害と関連しないとする研究結果も複数存在する²⁵¹⁾。

文献

- 247) Kaku Y, Nohara K, Honda S: Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors, *Kidney Int*, 1998; 53: 1755-1759.(レベル IV)
- 248) Sano H, Izumida M, Shimizu H, et al: Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura, *Eur J Pediatr*, 2002; 161: 196-201.(レベル IV)
- 249) Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, et al: Clinical and pathological features of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis, *Clin Nephrol*, 2003; 60: 153-160.(レベル IV)
- 250) Trancrede-Bohin E, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, et al: Schönlein-Henoch purpura in adult patients, *Arch Dermatol*, 1997; 133: 438-442.(レベル IV)

- 251) Matayoshi T, Omi T, Sakai N, et al: Clinical significance of blood coagulation factor XIII activity in adult Henoch-Schönlein purpura, *J Nippon Med Sch*, 2013; 80: 268-278.(レベル IV)

IgAV-CQ4 IgAV 腎症を予防する目的で副腎皮質ステロイドを早期に投与すべきか？

推奨文：副腎皮質ステロイドの早期投与は腎症を予防する効果が明らかでないため、勧められない。

推奨度：C2

解説：副腎皮質ステロイドによる腎症の予防効果については賛否両論ある。すなわち、小児 IgAV に対し PSL 1 mg/kg/日を2週間、その後漸減2週間経口投与し、6カ月間の腎症発症率を観察したランダム化比較試験では、プラセボ群に比較して有意差を認めなかった²⁵²⁾。また、PSL 2 mg/kg/日1週間、その後漸減しながら1週間投与し、1年後の腎症の有無を調査したランダム化比較試験でも有意な低下を認めなかった²⁵³⁾。同様に複数の非ランダム化比較試験においても、副腎皮質ステロイド早期投与は腎症の予防効果なしという結果であった²⁵⁴⁾。

しかし一方で、尿所見正常の小児 IgAV を PSL 1 mg/kg/日2週間経口投与した後24~34カ月間観察したランダム化比較試験²⁵⁵⁾では、その後の腎症の発症を有意に抑制したという結果であった。ただし、この研究のランダム化に不適切な部分があり、信頼性に欠けるとの指摘もある。

その後、これらの研究結果について検証した2つのシステマティックレビュー²⁵⁶⁾²⁵⁷⁾では、副腎皮質ステロイドの早期投与による腎症予防効果は期待できないとの結論に至っている。ただし、2週間程度の短期投与では十分な免疫抑制が得られなかった可能性があり、より長期の投与による腎症予防効果についてはこの限りでない追記している。

文献

- 252) Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr*, 2006; 149: 241-247.(レベル II)
- 253) Huber AM, King J, McLaine P, et al: A randomised, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein purpura, *BMC Med*, 2004; 2: 7.(レベル II)
- 254) Saulsbury FT: Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch-Schönlein purpura, *Pediatr Nephrol*, 1993; 7: 69-71.(レベル III)

- 255) Mollica F, Volti SL, Garazzo R, et al: Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura, *Eur J Pediatr*, 1992; 151: 140-144.(レベル II)
- 256) Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M: Therapy for children with Henoch-Schonlein purpura nephritis: A systematic review, *The Scientific World JOURNAL*, 2007; 7: 20-30.(レベル I)
- 257) Wyatt RJ, Hogg RJ: Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies, *Pediatr Nephrol*, 2001; 16: 156-167.(レベル I)

IgAV-CQ5 IgAVの消化管症状に対し、副腎皮質ステロイドを投与すべきか？

推奨文：強い消化管症状には副腎皮質ステロイドの経口ないし経静脈投与を強く推奨する。

推奨度：A

解説：IgAVの消化管症状の多くは軽度の嘔気、嘔吐、腹痛であり、安静、輸液、非ステロイド性抗炎症薬などで改善する。しかし、強い腹痛、下血などが生じた場合にはそれでは改善せず、副腎皮質ステロイド投与が考慮される。また、小児IgAVの場合、5%は最重症(腸重積>>腸管梗塞・壊死、腸管穿孔・瘻孔、回腸狭窄、急性中垂炎、大量の消化管出血)であり、時に開腹手術が必要である。

小児IgAVの強い腹痛、下血に対して、経口PSLをそれぞれ1 mg/kg/日、2 mg/kg/日投与したランダム化比較試験²⁵⁸⁾、非ランダム化比較試験²⁵⁹⁾によると、早期(多くは24時間以内)から顕著な改善が得られることが明らかにされている。その他複数の記述研究でも1~2週間の投与で上記の消化管症状は寛解することが報告されている。また、経口摂取ができない症例にメチルプレドニゾロンあるいはヒドロコルチゾンの経静脈投与が有用で、多くは投与10分以内に即効性の効果が現れる²⁶⁰⁾。さらに、大規模なコホート研究²⁶¹⁾によって、副腎皮質ステロイド治療は入院期間の短縮と外科手術の回避という大きな利点を有することが指摘されている。ただし、腸重積の予防効果に関しては、複数の比較試験によって否定されている²⁶²⁾²⁶³⁾。

一方、成人IgAVでは小児IgAVと異なり腸重積症は極めて少なく、内視鏡検査で十二指腸=小腸>結腸>胃の順に発赤、出血斑、浮腫、びらん、潰瘍、血腫様の隆起病変が見出される²⁶⁴⁾。成人IgAVにおける副腎皮質ステロイドの効果に関する比較試験はないが、複数の記述研究では小児IgAVに準じた副腎皮質ステロイド投与(通常PSL 1 mg/kg/日)が有効であった

と報告されている²⁶⁵⁾²⁶⁶⁾。

文献

- 258) Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr*, 2006; 149: 241-247.(レベル II)
- 259) Reinehr T, Burk G, Andler W: Does steroid treatment of abdominal pain prevent renal involvement in Henoch-Schönlein purpura? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000; 31: 323-324.(レベル III)
- 260) Leung SP: Use of intravenous hydrocortisone in Henoch-Schonlein purpura, *J Paediatr Child Health*, 2001; 37: 309-310.(レベル V)
- 261) Weiss PF, Klink AJ, Localio R, et al: Corticosteroids may improve clinical outcomes during hospitalization for Henoch-Schönlein purpura, *Pediatrics*, 2010; 126: 674-681.(レベル V)
- 262) Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr*, 2006; 149: 241-247.(レベル II)
- 263) Huber AM, King J, McLaine P, et al: A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch Schönlein purpura, *BMC Med*, 2004; 2: 7.(レベル II)
- 264) Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S, et al: GI involvement in Henoch-Schönlein purpura, *Gastrointest Endosc*, 2002; 56: 920-923.(レベル V)
- 265) Matayoshi T, Omi T, Sakai N, et al: Clinical significance of blood coagulation factor XIII activity in adult Henoch-Schönlein purpura, *J Nippon Med Sch*, 2013; 80: 268-278.(レベル V)
- 266) Choong CK, Beasley SW: Intra-abdominal manifestations of Henoch-Schönlein purpura, *J paediatr Child Health*, 1998; 34: 405-409.(レベル IV)

IgAV-CQ6 IgAV腎症に対し、副腎皮質ステロイドをどのように用いるか？

推奨文：IgAV腎症に経口PSLが有効であり、短期投与に比較して長期投与がより有効であるので強く推奨する。重症の腎症にはメチルプレドニゾロン静注(パルスを含む)と経口PSLの併用を強く推奨する。

推奨度：A

解説：IgAV腎症に対して副腎皮質ステロイドの全身投与を早期に開始することが広く行われ、その有用性を示すシステマティックレビューが2つある²⁶⁷⁾²⁶⁸⁾。この中で提示されたランダム化比較試験²⁶⁹⁾では、小児IgAVの急性糸球体腎炎に対して早期から経口PSL(1 mg/kg/日)を短期投与(2週間、漸減2週間)し、6カ月後の腎機能が有意に改善していた。しかし、経

口PSL短期投与(2 mg/kg/日, 2週間)を施行したランダム化比較試験²⁷⁰⁾では, 10週経過した時点で腎機能の有意な改善はみられなかった。一方, PSL(初期量60 mg/m²)を比較的長期(24カ月)に経口投与したコホート研究²⁷¹⁾では, 末期腎炎への進展が有意に抑制されているのが観察された。それ以外にも経口PSL長期投与の有効性を示す複数の症例集積研究²⁷²⁾がある。したがって, IgAV腎症に対し副腎皮質ステロイドは有効であるが, 2~4週の短期投与では効果が不十分な場合もあり, より長期の投与が望ましいと考える。今後, 投与期間と効果の関係を検証する比較研究が必要であろう。

重症のIgAV腎症に対するメチルプレドニゾン点滴静注(パルスを含む)の有効性に関して, 現在まで比較試験は行われていない。しかし, ネフローゼ症候群あるいは50%以上の半月体形成性腎炎を伴う小児IgAVに, メチルプレドニゾンパルス療法後と経口PSLを3.5カ月併用し腎機能を観察したコホート研究²⁷³⁾が行われ, 1~16年後に著明な改善が確認された。

成人IgAV腎症に関しても, 小児IgAVとほぼ同様の有効性が確認されている。すなわち, 経口PSL(40~60 mg/日)を4カ月間投与したところ, 腎機能異常が有意に改善したとするランダム化比較試験²⁷⁴⁾がある。ただし, この効果は腎組織所見の異常が軽度の症例に限ってみられたものであった。重症腎障害については, ランダム化比較試験²⁷⁵⁾によってメチルプレドニゾンパルスと経口PSLの併用投与が6カ月後の腎機能を有意に改善したことが明らかにされている。

文献

- 267) Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M: Therapy for children with Henoch-Schönlein purpura nephritis: A systematic review, *The Scientific World JOURNAL*, 2007; 7: 20-30.(レベル I)
- 268) Wyatt RJ, Hogg RJ: Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies, *Pediatr Nephrol*, 2001; 16: 156-167.(レベル I)
- 269) Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr*, 2006; 149: 241-247.(レベル II)
- 270) Welch TR, Fryer C, Shely E, et al: Double-blind, controlled trial of short-term prednisone therapy in immunoglobulin A glomerulonephritis, *J Pediatr*, 1992; 121: 474-477.(レベル II)
- 271) Waldo FB, Wyatt RJ, Kelly DR, et al: Treatment of IgA

nephropathy in children: efficacy of alternate-day oral prednisone, *Pediatr Nephrol*, 1993; 7: 529-532.(レベル IV)

- 272) Tanaka H, Waga S, Yokoyama M: Age-related histologic alterations after prednisolone therapy in children with IgA nephropathy, *Tohoku J Exp Med*, 1998; 185: 247-252.(レベル V)
- 273) Niaudet P, Habib R: Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis, *Pediatr Nephrol*, 1998; 12: 238-243.(レベル IV)
- 274) Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial, *Clin Nephrol*, 1986; 26: 174-180.(レベル II)
- 275) Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al: Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial, *Lancet*, 1999; 353: 883-887.(レベル II)

IgAV-CQ7 IgAV腎症に対し, CYなどの免疫抑制薬は有効か?

推奨文: 重症のIgAV腎症(急速進行性腎炎, 高度半月体形成性腎炎)に対し, 副腎皮質ステロイドとCY, AZPあるいはミコフェノール酸モフェチルの併用, さらにジピリダモール, ヘパリン/ワルファリンを加えた多剤併用を行うよう推奨する。

推奨度: B

解説: 重症のIgAV腎症(急速進行性腎炎, 高度半月体形成性腎炎)には, 副腎皮質ステロイド療法だけでは十分な治療効果が得られないとする複数の症例集積研究²⁷⁶⁾²⁷⁷⁾があり, その場合副腎皮質ステロイド以外の薬剤(免疫抑制薬, 抗血小板薬, 抗凝固薬など)や血漿交換療法などとの併用が試みられる。

CYは単独投与では重症腎症に有効でないが²⁷⁸⁾, 副腎皮質ステロイドと併用した場合, あるいはこれにウロキナーゼパルスを追加した場合, 重症腎症が有意に改善することを明らかにした非ランダム化比較試験²⁷⁹⁾や症例集積研究²⁸⁰⁾がある。また, メチルプレドニゾンパルス, 経口PSL, CY, ジピリダモールによる4剤併用²⁸¹⁾, あるいはこれにヘパリン/ワルファリンを加えた多剤併用投与²⁸²⁾が有効との症例集積研究もある。なお, CYの経静脈投与は副作用がより少ないことから, 特に小児では推奨されている²⁸³⁾。

AZPもCYと同様に副腎皮質ステロイド, ヘパリン/ワルファリン, ジピリダモールなどと併用して, 重症のIgAV腎症に有効であったとするランダム化比較試験²⁸⁴⁾や, 慢性腎炎への移行を阻止したとする記述研究もある²⁸⁵⁾。

最近、ミコフェノール酸モフェチルは比較的安
 全な薬剤としてIgAV腎症に用いられ、副腎皮質ステロ
 イド、AZPとの併用、あるいはアンジオテンシン変換酵
 素阻害薬との併用によって、有効性が確認されたラン
 ダム化比較試験²⁸⁶⁾や記述研究²⁸⁷⁾²⁸⁸⁾がある。

CsAはステロイド抵抗性IgAV腎症に有効とする複
 数の記述研究²⁸⁹⁾があるが、いずれも被験者数が少ない。
 また、CsA依存性腎炎の発症も稀ではないことから、
 システマティックレビュー²⁹⁰⁾では、CsAを推奨してい
 ない。

文献

- 276) Welch TR, McAdams AJ, Berry A: Rapidly progressive IgA nephropathy, *Am J Dis Child*, 1988; 142: 789-793.(レベル V)
- 277) Itami N, Akutsu Y, Kusunoki Y, et al: Does methylprednisolone pulse therapy deteriorate the course of rapidly progressive IgA nephropathy? *Am J Dis Child*, 1989; 143: 441-442.(レベル V)
- 278) Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM Jr: Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide, *Pediatr Nephrol*, 2004; 19: 51-56.(レベル II)
- 279) Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H: Efficacy of methylprednisone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schönlein nephritis: a clinical and histopathological study, *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 858-864.(レベル III)
- 280) Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE, et al: Treatment of Henoch-Schönlein Purpura glomerulonephritis in children with high-dose corticosteroids plus oral cyclophosphamide, *Am J Nephrol*, 2001; 21: 128-133.(レベル V)
- 281) Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O: The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis, *Pediatr Nephrol*, 1995; 9: 6-10.(レベル V)
- 282) Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, et al: Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children, *Pediatr Nephrol*, 1998; 12: 244-248.(レベル V)
- 283) Prasad N, Gulati S, Sharma RK, et al: Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol*, 2004; 19: 494-498.(レベル II)
- 284) Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, et al: A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group, *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10: 101-109.(レベル II)
- 285) Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, et al: Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study, *J Pediatr*, 2000; 136: 370-375.(レベル V)
- 286) Dal Canton A, Amore A, Barbano G, et al: One-year angiotensin-converting enzyme inhibition plus mycophenolate mofetil immunosuppression in the course of early IgA nephropathy: a multicenter, randomised, controlled study, *J Nephrol*, 2005; 18: 136-140.(レベル II)
- 287) Filler G, Hansen M, LeBlanc C, et al: Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children, *Pediatr Nephrol*, 2003; 18: 445-449.(レベル V)
- 288) Shin JI, Park JM, Shin YH, et al: Cyclosporin A therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol*, 2005; 20: 1093-1097.(レベル V)
- 289) Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Nuutinen M: Cyclosporin A for the treatment of severe Henoch-Schönlein glomerulonephritis, *Pediatr Nephrol*, 2003; 18: 1138-1142.(レベル V)
- 290) Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M: Therapy for children with henoch-schönlein purpura nephritis: a systematic review, *Scientific World Journal*, 2007; 10: 20-30.(レベル I)

IgAV-CQ8 重症のIgAV腎症に対し、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用以外にどのような治療があるか？

推奨文：重症のIgAV腎症に血漿交換療法あるいはIVIGを併用を考慮してよい。また副腎皮質ステロイド抵抗例に対して、扁桃摘出も選択肢の1つであると考慮してよい。

推奨度：C1

解説：急速進行性腎炎、高度蛋白尿（ネフローゼ症候）に対する血漿交換療法の有効性は、多施設共同研究²⁹¹⁾、および複数の症例集積研究²⁹²⁾によって明らかにされている。特に高度半月体形成性腎炎と急激な腎機能低下を伴う症例に、血漿交換療法を短期集中して行うことが効果的と考えられている²⁹³⁾。

IVIGは血中のTNF α とIL-6を減少させ²⁹⁴⁾、成人IgAV腎症の重症例において尿蛋白の著明な減少と腎組織所見の改善をもたらすとする複数の記述研究がある²⁹⁵⁾。しかし、小児IgAVでは施行症例数が少なく、有効性の評価は今後の研究に委ねられている。

扁桃摘出は、ステロイド抵抗性の小児IgAV腎症に有効とする非ランダム化比較試験²⁹⁶⁾や複数の記述研究²⁹⁷⁾があるが、一方で無効とする記述研究²⁹⁸⁾もあり、評価が分かっている。

文献

- 291) Schärer K, Krmar R, Querfeld U, et al: Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children, *Pedi-*

- atr *Nephrol*, 1999; 13: 816-823.(レベル IV)
- 292) Hattori M, Ito K, Konomoto T, et al: Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children, *Am J Kidney Dis*, 1999; 33: 427-433.(レベル V)
- 293) Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, et al: Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein nephritis, *Pediatr Nephrol*, 2004; 19: 920-923.(レベル V)
- 294) Rostoker G, Desvieux-Belghiti D, Pilatte Y, et al: Immunomodulation with low-dose immunoglobulins for moderate IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. Preliminary results of a prospective uncontrolled trial, *Nephron*, 1995; 69: 327-334.(レベル V)
- 295) Rostoker G, Desvieux-Belghiti D, Pilatte Y, et al: High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura, *Ann Intern Med*, 1994; 120: 476-484.(レベル V)
- 296) Hotta O, Tagume Y, Yoshizawa N, et al: Long-term effects of intensive therapy combined with tonsillectomy in patients with IgA nephropathy, *Acta Otolaryngol Suppl*, 1996; 523: 165-168.(レベル III)
- 297) Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T, et al: Tonsillectomy in the treatment of pediatric Henoch-Schönlein nephritis, *Clin Nephrol*, 2007; 67: 298-305.(レベル V)
- 298) Rasche FM, Schwarz A, Keller F: Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy, *Clin Nephrol*, 1999; 51: 147-152.(レベル V)

IgAV-CQ9 FXIII 補充療法は IgAV のどのような症状に用いることができるか？

推奨文：FXIII 補充療法は、血漿 FXIII 活性が低下している IgAV の消化管症状、関節症状に考慮してよい。

推奨度：C1

解説：血漿 FXIII 活性低下は IgAV における腎症発症の危険因子であり (CQ3 参照)、消化管病変の重症度を反映する²⁹⁹⁾³⁰⁰⁾。FXIII 補充療法の有用性は臓器病変によって異なる。血漿 FXIII 活性が低下している小児 IgAV に対して、副腎皮質ステロイドや抗生剤を維持しながら FXIII 濃縮製剤 (30~50 単位/kg) を投与したところ、1~3 日後に血漿 FXIII 活性の上昇と同時に消化管症状、関節症状が有意に改善したことを明らかにした非ランダム化比較試験³⁰¹⁾がある。また、複数の記述研究では、副腎皮質ステロイド投与下で施行された FXIII 補充療法が小児 IgAV³⁰²⁾ および成人 IgAV³⁰⁰⁾ の強い消化管症状と関節症状を改善したと報告されている。ただし、これらの研究において紫斑の改善を確認できたものはない。

一方、腎症に対する改善効果に関しては、前記の非ランダム化比較試験³⁰¹⁾において尿所見の改善を認めた

が、複数の記述研究³⁰⁰⁾ではいずれもこれを否定する結果であった。したがって、現時点では腎症に対する効果を評価するエビデンスは、十分とはいえない。

文献

- 299) Henriksson P, Hedner U, Nilsson IM: Factor XIII (fibrin stabilizing factor) in Henoch-Schönlein's purpura, *Acta Paediatr Scand*, 1977; 66: 273-277.(レベル V)
- 300) Matayoshi T, Omi T, Sakai N, et al: Clinical significance of blood coagulation factor XIII activity in adult Henoch-Schönlein purpura, *J Nippon Med Sch*, 2013; 80: 268-278.(レベル IV)
- 301) Fukui H, Kamitsuji H, Nagao T, et al: Clinical evaluation of a pasteurized factor XIII concentrate administration in Henoch-Schönlein purpura, *Thrombs Res*, 1989; 56: 667-675.(レベル III)
- 302) Kamitsuji H, Tani K, Yasui M, et al: Activity of blood coagulation factor XIII as a prognostic indicator in patients with Henoch-Schönlein purpura, *Eur J Pediatr*, 1987; 146: 519-523.(レベル IV)

IgAV-CQ10 IgAV の皮膚病変に対し、治療はどのようにすべきか？ (副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬以外)

推奨文：軽症の紫斑は経過観察し、比較的重症 of 紫斑 (血疱/潰瘍を伴う紫斑、遷延する紫斑、広範囲に分布する紫斑) に対しては、DDS、コルヒチンを考慮してよい。

推奨度：C1

解説：IgAV において、軽症の紫斑は自覚症状がなく下肢に限局して出現し、およそ 1 カ月以内に消褪するため、経過観察のみでよい。しかし、血疱、潰瘍が多数混在する比較的重症の紫斑、あるいは広範囲に分布する紫斑や遷延する紫斑に対しては副腎皮質ステロイド軟膏、潰瘍治療剤などの外用療法を行いながら、DDS、コルヒチンを投与してもよい。DDS は、抗酸化・スカベンジャー効果、好中球におけるフリーラジカル産生抑制、あるいは IgG、IgA、プロスタグランジン D2 などの合成阻害作用³⁰³⁾を有し、小児では 0.5~1.5 mg/kg/日、成人では 1~2 mg/kg/日投与後、数日~1 週で紫斑と関節症状を改善させると報告されている^{304)~306)}。投与に際しては、貧血、重症薬疹などの副作用に注意する³⁰⁷⁾。コルヒチンは多核白血球の形状変化とライソゾームの産生・放出に対する阻害作用を有し、比較的重症の皮膚症状に有効である³⁰⁸⁾。ただし、いずれの報告も小規模の記述研究に留まっており、十

分なエビデンスはない。

なお、副腎皮質ステロイドに関しては、CQ11に記載する。

文献

- 303) Sarma PS: Dapsone in Henoch-Schönlein purpura, *Postgrad Med J*, 1994; 70: 464-465.(レベル V)
- 304) Bech AP, Reichert LJ, Cohen Tervaert JW: Dapsone for the treatment of chronic IgA vasculitis (Henoch-Schönlein), *Neth J Med*, 2013; 71: 220-221.(レベル V)
- 305) Iqbal H, Evans A: Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura: a case series, *Arch Dis Child*, 2005; 90: 985-986.(レベル V)
- 306) Hoffbrand BI: Dapsone in Henoch-Schönlein purpura—worth a trial, *Postgrad Med J*, 1991; 67: 961-962.(レベル V)
- 307) Sheen YS, Chu CY, Wang SH, et al: Dapsone hypersensitivity syndrome in non-leprosy patients: a retrospective study of its incidence in a tertiary referral center in Taiwan, *J Dermatolog Treat*, 2009; 20: 340-343.(レベル V)
- 308) Pyne D, Mootoo R, Bhanji A: Colchicine for the treatment of recurrent Henoch-Schönlein purpura in an adult, *Rheumatology (Oxford)*, 2001; 40: 1430-1431.(レベル V)

IgAV-CQ11 IgAVの紫斑に対し、副腎皮質ステロイドの全身投与をどのように行うか？

推奨文：重症紫斑の出現を早期に抑制するために、副腎皮質ステロイドの短期間投与を推奨する。しかし、永続的な抑制や腎症の予防を目的とした投与は勧められない。

推奨度：B

解説：小児IgAVでは、PSL 1 mg/kg/日を短期間投与（2週間投与、その後漸減2週間）することによって、7～10日後の紫斑の出現は有意に抑制された（ $P=0.021$ ）とのランダム化比較試験がある³⁰⁹⁾。同様に、PSL 2 mg/kg/日投与によっても紫斑の出現期間が短縮する傾向がみられた（ $P=0.1$ ）³¹⁰⁾。しかし、1カ月後の紫斑出現率ならびにその後の再発率を低下させる効果はなかった³⁰⁹⁾。このことから、比較的重症の紫斑に対し副腎皮質ステロイドを短期間投与（2～4週間）することは考慮してよいが、その効果の持続は限定的であり、再発・再燃防止は期待できない。

遷延する紫斑や広範囲に分布する紫斑は腎障害の危険因子とされ（CQ3参照）、時にはこれらの皮疹に対し副腎皮質ステロイドを投与することが試みられている。しかし、副腎皮質ステロイドの早期投与はIgA腎

症の発症に対して予防効果はないことが明らかにされている（CQ4参照）ことから、腎症を予防する目的のみで副腎皮質ステロイドを投与することは勧められない。

文献

- 309) Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Pediatr*, 2006; 149: 241-247.(レベル II)
- 310) Huber AM, King J, McLaine P, et al: A randomized, placebo-controlled trial of prednisone in early Henoch-Schönlein Purpura, *BMC Med*, 2004; 2: 7.(レベル II)

低補体血症性蕁麻疹様血管炎 Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (抗C1q血管炎)

概説

CHCC2012分類では、UVのうちHUVが独立して取り上げられている。NUV（normocomplementemic urticarial vasculitis）との相違を比較することは、HUVの理解に必要であるため、本ガイドラインではNUVも同時に論じている。

UVは、蕁麻疹より長時間持続する蕁麻疹様紅斑を呈し、紫斑・灼熱感・色素沈着を伴うことがあり、真皮浅層にLCVを認める血管炎の一型である。

UVは、発症要因を認めない特発性と発症要因のある続発性に、またHUVとNUVに分類される。発症要因は、SLEやシェーグレン症候群などの膠原病、HBVやHCVなどの感染症、様々な薬剤、リンパ腫などの悪性腫瘍、紫外線や寒冷刺激、運動など多岐にわたる。特発性は大半がNUVであるのに対し、続発性はその発症要因によりHUV、NUVともにおこりうる。

DIFにて真皮血管壁に免疫グロブリンや補体の沈着がみられ、基底膜にgranular patternで沈着を認める³¹¹⁾。特にHUVは陽性率が高く、沈着したICが古典経路での補体活性化をおこすIII型アレルギーの関与が考慮される。

UVは、発熱、関節痛・関節炎、血管性浮腫、閉塞性肺疾患など全身症状を伴う。HUVを示し、関節炎・腎障害・消化器症状・眼障害など特徴的な全身症状を伴うものはhypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome (HUVS)と定義され、抗C1q抗体が発症に関与する³¹²⁾。SLEと類似し、経過中SLEと診

断されうるが、予後・治療法が異なることがあり、SLEと鑑別を要する。HUVSの小児例は稀だが、成人例より腎障害が重症化しやすい³¹³⁾。

抗ヒスタミン薬は対症的に痒痒に対して使用してもよい。DDSはLEに生じる症例などに有効性が示唆されている。臓器障害を伴うHUVでは副腎皮質ステロイドが通常選択され、用量は障害臓器・重症度による。重症な全身症状やステロイド抵抗性の症例では、CsA、AZP、CYなどの免疫抑制薬の併用が必要となる³¹⁴⁾。

HUVの予後は、基礎疾患や随伴する全身症状の有無・程度、特にCOPDや喉頭浮腫の出現に左右される(図11参照)。

文献

- 311) Davis MD, Brewer JD: Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, *Immunol Allergy Clin North Am*, 2004; 24: 183-213.(レベルIV)
- 312) Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al: Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease, *Mayo Clin Proc*, 1982; 57: 231-238.(レベルV)
- 313) Pasini A, Bracaglia C, Aceti A, et al: Renal involvement in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a report of three paediatric cases, *Rheumatology*, 2014; 53: 1409-1413.(レベルV)
- 314) Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al: The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients, *Arthritis Rheum*, 2015; 67: 527-534.(レベルIV)

HUV-CQ1 UVと蕁麻疹の鑑別点は何か？

推奨文：灼熱感・疼痛・紫斑・色素沈着を伴うか、24時間以上持続するか、真皮細小静脈 (postcapillary venule) にLCVが証明されるか、が鑑別点であるとしてよい。

推奨度：C1

解説：慢性蕁麻疹の症例中2~20%の有病率でUVであったとの報告があり³¹⁵⁾、皮膚所見のみで蕁麻疹を鑑別することは容易でない。

蕁麻疹は数時間程度の持続で痕跡を残さず消失するのに対し、UVは蕁麻疹様紅斑が24時間以上持続するのが特徴であり³¹⁶⁾、疼痛や灼熱感を伴い、紫斑や色素沈着を残しうる³¹⁷⁾。蕁麻疹でみられがたいこれらの所見がある場合、病理学的検討を行うべきである。

UVの病理学的特徴は、真皮細小静脈 (postcapillary

venule) の血管内皮細胞の膨化・好中球優位の血管周囲細胞浸潤・赤血球血管外漏出・leukocytoclasia・血管内及び周囲のフィブリノイド沈着とされる³¹⁸⁾。

UVの30~75%の症例に循環血中免疫複合体が認められる³¹⁹⁾。また特にHUVで陽性率が高いが、DIFで真皮血管壁に免疫グロブリン(主としてIgM)や補体の沈着がみられ、基底膜にもgranular patternで沈着を認めることは³¹⁵⁾³¹⁶⁾³¹⁹⁾、蕁麻疹との鑑別点とできる。

慢性蕁麻疹100例中12例にLCVを認めたとの報告³²⁰⁾、UVの同様の臨床的特徴を有する皮疹を呈した22例中19例の浸潤細胞がリンパ球優位で、その場合NUVであったとする報告³²¹⁾があり、鑑別が困難な場合もあるが、臨床的・病理学的特徴をともに充足するものをUVと診断する。

文献

- 315) Davis MD, Brewer JD: Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, *Immunol Allergy Clin North Am*, 2004; 24: 183-213.(レベルIV)
- 316) Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, et al: The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases, *J Am Acad Dermatol*, 1982; 7: 599-605.(レベルV)
- 317) Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE, et al: Urticarial vasculitis: A histopathological and clinical review of 72 cases, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 441-448.(レベルIV)
- 318) Monroe EW: Urticarial vasculitis: an updated review, *J Am Acad Dermatol*, 1981; 5: 88-95.(レベルV)
- 319) Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF: Urticarial vasculitis, *Int J Dermatol*, 1988; 27: 468-472.(レベルV)
- 320) Peteiro C, Toribio J: Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases, *Am J Dermatopathol*, 1989; 11: 528-553.(レベルV)
- 321) Lee JS, Loh TH, Seow SC, et al: Prolonged urticaria with purpura: the spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 994-1005.(レベルV)

HUV-CQ2 HUVとNUVで臨床像や皮膚病理組織像が異なるか？

推奨文：HUVは、消退時に紫斑を残しやすく、より真皮の好中球浸潤がみられやすく、DIFでの陽性率も高く、他臓器障害の頻度も高いとしてよい。

推奨度：C1

解説：UV症例の18~40%は低補体血症を認めると

報告されている^{322)~324)}。NUVと比較してHUVでは紫斑を残しやすい³²³⁾。

病理組織学的には、HUVで真皮の好中球浸潤がみられやすい^{322)~324)}。Mehregan DRらは、HUVではDIFで免疫グロブリン・補体の沈着が皮膚基底膜に69.6%・真皮血管壁に86.9%にみられるのに対し、NUVでは各々17.8%・28.9%と報告し³²³⁾、Davis MDらはlupus band testとしてHUVで96%、NUVで1%にみられたと報告した³²⁴⁾。Sanchez NPらは、NUVでも全身症状を伴う場合は陽性率が上昇することを示した³²²⁾。このことは30~75%のUV症例で循環血中免疫複合体が認められることと合わせ³²⁵⁾、ICの血管壁への沈着にはじまる古典経路の活性化による補体の消費がみられるHUVは、III型アレルギーでの免疫複合体病であることを示唆している。特に抗C1q抗体の抗原であるC1qのcollagen-like regionや肝炎ウイルス、原因となる薬剤はIC形成を誘導する抗原の代表と言える³²⁴⁾。

NUVは全身症状がないか軽度であるのに対し、HUVは全身症状が強く、より他臓器障害を伴いやすい。HUVSの定義にある関節痛、腹痛、閉塞性肺疾患、上強膜炎・ぶどう膜炎などの頻度がより高いことが示されている³²³⁾³²⁴⁾。

文献

- 322) Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, et al: The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases, *J Am Acad Dermatol*, 1982; 7: 599-605.(レベル V)
- 323) Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE, et al: Urticarial vasculitis: A histopathological and clinical review of 72 cases, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 441-448.(レベル V)
- 324) Davis MD, Daoud MS, Kirby B, et al: Clinicopathological correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 899-905.(レベル IV)
- 325) Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF: Urticarial vasculitis, *Int J Dermatol*, 1988; 27: 468-472.(レベル V)

HUV-CQ3 HUVとSLEの鑑別点は何か？

推奨文：血管性浮腫、COPDなどSLEではあまり認めない臓器障害の合併、抗dsDNA抗体の有無などが鑑別点であるとしてよい。

推奨度：C1

解説：UVはSLEの非特異的皮膚症状として、HUV

はSLEの初期症状としてありえるが、SLEでのHUVは7~8%にすぎない。HUV症例の54%が経過中SLEと診断された³²⁶⁾のに対し、NUV症例では3%との報告³²⁷⁾があり、HUVはSLEと関連しうるがNUVは殆ど関係しない。

HUVSはより重症な臓器障害を呈しうる稀なHUVであり、抗C1q抗体が発症に関与する。Schwartz HRらの診断基準³²⁸⁾では、蕁麻疹皮疹と低補体血症があり、皮膚細静脈炎・関節炎・糸球体腎炎・上強膜炎かぶどう膜炎・反復する腹痛・血中C1q precipitin (抗C1q抗体)の存在のうち2項目の充足でHUVSと診断する。SLE・混合型クリオグロブリン血症・ANA高力価例・遺伝性補体欠損症やC1エラスターゼインヒビター欠損症・抗DNA抗体陽性例・HBV抗原陽性例は除外する。

HUVSとSLEは類似するが、治療法や予後が異なるので鑑別が重要である。血管性浮腫はSLE症例の数%程度にしかみられないがUVでは42%に認め、HUVとNUVで差がないとの報告³²⁹⁾や、HUVの72%にみられたとの報告がある³³⁰⁾。眼障害はSLEの15%に対し、HUVSでは上強膜炎やぶどう膜炎など61%に認める³³⁰⁾。HUVの予後不良をもたらすCOPDはHUVSの65%にみられる³³⁰⁾。SLEの5%・HUVSの66%でANA陰性、SLEの5~30%・HUVSの83%で抗dsDNA抗体陰性³³¹⁾、SLEの95%・HUVSの61~71%でANA陽性、SLEの70%以上・HUVSの17%で抗dsDNA抗体陽性³³⁰⁾、とされ、抗dsDNA抗体が高力価であれば鑑別になりうる。

抗C1q抗体は、HUVSで100%³³²⁾、SLEで38~61%³³³⁾³³⁴⁾の陽性率が報告され、抗C1q抗体は活動性ループス腎炎と相関する³³⁵⁾。HCV感染者やリウマトイド血管炎など他膠原病でも陽性になるため³³⁴⁾、疾患特異性は高くない。

文献

- 326) Aydogan K, Karadogan SK, Adim SB, et al: Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus, *Int J Dermatol*, 2006; 45: 1057-1061.(レベル V)
- 327) Davis MD, Daoud MS, Kirby B, et al: Clinicopathological correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 899-905.(レベル IV)
- 328) Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al: Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with

- chronic obstructive pulmonary disease, *Mayo Clin Proc*, 1982; 57: 231-238.(レベル V)
- 329) Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE, et al: Urticarial vasculitis: A histopathological and clinical review of 72 cases, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 441-448.(レベル V)
- 330) Aydogan K, Karadogan SK, Adim SB, et al: Hypocomplementemic urticarial vasculitis: a rare presentation of systemic lupus erythematosus, *Int J Dermatol*, 2006; 45: 1057-1061.(レベル V)
- 331) Werder M, Truniger B: Hypocomplementemic urticarial vasculitis, *Nephrol Dial Transplant*, 1997; 12: 1278-1279.(レベル V)
- 332) Wisniewski JJ, Jones SM: IgG autoantibody to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases, *J Rheumatol*, 1992; 19: 884-888.(レベル V)
- 333) Saadoun D, Sadallah S, Trendelenburg M, et al: Anti-C1q antibodies in hepatitis C virus infection, *Clin Exp Immunol*, 2006; 145: 308-312.(レベル V)
- 334) Lienesch DW, Sherman KE, Metzger A, et al: Anti-C1q antibodies in patients with chronic hepatitis C infection, *Clin Exp Rheum*, 2006; 24: 183-185.(レベル V)
- 335) Marto N, Bertolaccini ML, Calabuig E, et al: Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titers and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 444-448.(レベル IV)

HUV-CQ4 HUVに対し、抗ヒスタミン薬は有用か？

推奨文：抗ヒスタミン薬は、痒痒や血管性浮腫などに対症的に考慮してよい。

推奨度：C1

解説：抗ヒスタミン薬は従来より広くUVに対して使用されている。Mehregan DRら³³⁶⁾は37例中20例に使用し有効と評価しているが、Davis MDら³³⁷⁾はHUVに対しては無効とした。以降の複数のレビュー、症例報告でも抗ヒスタミン薬の効果は無効または不十分とされている³³⁸⁾³³⁹⁾。

抗ヒスタミン薬はICによる炎症を抑制できず、疾患の推移を変えるものではない³⁴⁰⁾。血管炎に対する他薬剤とともに使用する対症療法として、痒痒や血管性浮腫など、軽度の皮膚症状に対して使用してもよい。

文献

- 336) Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE, et al: Urticarial vasculitis: A histopathological and clinical review of 72

cases, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 441-448.(レベル IV)

- 337) Davis MD, Daoud MS, Kirby B, et al: Clinicopathological correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 899-905.(レベル IV)
- 338) Black AK, Greaves MW: Antihistamines in urticaria and angioedema, *Clin Allergy Immunol*, 2002; 17: 249-286.(レベル V)
- 339) Black AK: Unusual urticarias, *J Dermatol*, 2001; 28: 632-634.(レベル V)
- 340) Venzor J, Lee WL, Huston DP: Urticarial vasculitis, *Clin Rev Allergy Immunol*, 2002; 23: 201-216.(レベル V)

HUV-CQ5 HUVの皮膚症状に対し、特異的な治療法は存在するか？

推奨文：比較試験を施行された治療法はなく、記述研究に依拠している。インドメタシンやコルヒチン、DDS等で十分抑制できない場合副腎皮質ステロイドを考慮してよい。

推奨度：C1

解説：報告されている治療法は比較試験を施行されておらず、記述研究に依拠している。

NSAID、特にインドメタシンは、Millns JLら³⁴¹⁾が10例中9例に、Mehregan DRら³⁴²⁾が25例中15例に有効であったと報告し、Davis MDら³⁴³⁾はNUVで有効としている。コルヒチン³⁴⁴⁾やヒドロキシクロロキン³⁴⁵⁾は、最近の海外のretrospective studyでfirst lineとされている³⁴⁶⁾。DDSは、好中球のchemotaxisを抑制するなど炎症を抑制する作用があり、皮膚症状に対してだけでなく、特にLEに生じる症例への有効性が示唆されている³⁴⁷⁾³⁴⁸⁾。これらの薬剤は副腎皮質ステロイドの多彩な副作用はないものの各々固有の副作用があり、継続使用には注意が必要である。特にヒドロキシクロロキンは網膜病変を生じる可能性があり、投与前・投与中は定期的な眼科でのスクリーニングが必須である。

これらの薬剤で十分抑制できない場合、副腎皮質ステロイドを使用する。また上記薬剤は、副腎皮質ステロイドと併用しsteroid-sparing therapyとしても使用される。

文献

- 341) Millns JL, Randle HW, Solley GO, et al: The therapeutic response of urticarial vasculitis to indomethacin, *J Am Acad Dermatol*, 1980; 3: 349-355.(レベル V)

- 342) Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE, et al: Urticarial vasculitis: A histopathological and clinical review of 72 cases, *J Am Acad Dermatol*, 1992; 26: 441-448.(レベル IV)
- 343) Davis MD, Daoud MS, Kirby B, et al: Clinicopathological correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 899-905.(レベル IV)
- 344) Asherson RA, Buchanan N, Kenwright S, et al: The normocomplementemic urticarial vasculitis syndrome-report of a case and response to colchicines, *Clin Exp Dermatol*, 1991; 16: 424-427.(レベル V)
- 345) Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, et al: The hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: therapeutic response to hydroxychloroquine, *J Allergy Clin Immunol*, 1984; 73: 600-603.(レベル V)
- 346) Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al: The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients, *Arth Rheum*, 2015; 67: 527-534.(レベル IV)
- 347) Ruzicka T, Goerz G: Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticaria. Effect of dapson and complement levels, *Dermatologica*, 1981; 162: 203-205.(レベル V)
- 348) Holtman JH, Neustadt DH, Klein J, et al: Dapson is an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus and urticarial vasculitis in a patient with C2 deficiency, *J Rheum*, 1990; 17: 1222-1225.(レベル V)

UV-CQ6 HUVの臓器障害に対し、標準的治療法は存在するか？

推奨文：比較試験を施行された治療法はなく，記述研究に依拠している．使用用量を検討した報告はないが，副腎皮質ステロイドを考慮してよい．副腎皮質ステロイド無効例や再燃例では免疫抑制薬などを考慮してよい．

推奨度：C1

解説：報告されている治療法は比較試験を施行されおらず，記述研究に依拠している．

続発性の場合，原因となる基礎疾患の治療を並行または優先する．

DDSは，COPDを伴う症例³⁴⁹⁾やLEに生じる症例³⁵⁰⁾³⁵¹⁾で有効性が報告されている．

臓器障害を伴うHUVでは通常，副腎皮質ステロイドが通常選択される³⁵²⁾．使用用量の検討を行った報告はなく，障害臓器・重症度により設定される．多くの症例で中等量以上が必要となり³⁵²⁾³⁵³⁾，SLEなどリウマチ性疾患の合併例には，初期治療にステロイドパルス療法を必要とした報告がみられる³⁵⁴⁾³⁵⁵⁾．重症な臓器障害

やステロイド抵抗性の症例では免疫抑制剤の併用が必要となる．特に，肺障害・腎障害へのCsA³⁵⁶⁾³⁵⁷⁾の他，AZPやCY³⁵⁸⁾，血漿交換³⁵⁹⁾，IVIG³⁶⁰⁾やリツキシマブ³⁵⁸⁾などが報告されている．

障害臓器別の薬剤選択や薬剤間の治療効果の優劣を論じた報告はない．

文献

- 349) Eiser AR, Singh P, Shannies HM: Sustained dapson-induced remission of hypocomplementemic urticarial vasculitis—a case report, *Angiology*, 1997; 11: 1019-1022.(レベル V)
- 350) Ruzicka T, Goerz G: Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticarial. Effect of dapson and complement levels, *Dermatologica*, 1981; 162: 203-205.(レベル V)
- 351) Nishijima C, Hatta N, Inaoka M, et al: Urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus: fair response to prednidolone/dapson and persistent hypocomplementemia, *Eur J Dermatol*, 1999; 9: 54-56.(レベル V)
- 352) Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, et al: The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases, *J Am Acad Dermatol*, 1982; 7: 599-605.(レベル V)
- 353) Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF: Urticarial vasculitis, *Int J Dermatol*, 1988; 27: 468-472.(レベル V)
- 354) Her MY, Song JY, Kim DY: Hypocomplementemic urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus, *J Korean med Sci*, 2009; 24: 184-186.(レベル V)
- 355) Macêdo PA, Garcia CB, Schmitz MK, et al: Juvenile systemic lupus erythematosus and dermatomyositis associated with urticarial vasculitis syndrome: a unique presentation, *Rheumatol Int*, 2012; 32: 3643-3646.(レベル V)
- 356) Wisniewski JJ: Urticarial vasculitis, *Curr Opin Rheumatol*, 2000; 12: 24-31.(レベル V)
- 357) Soma J, Sato H, Ito S, Saito T: Nephrotic syndrome associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: successful treatment with cyclosporine A, *Nephrol Dial Transplant*, 1999; 14: 1753-1757.(レベル V)
- 358) Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al: The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients, *Arth Rheum*, 2015; 67: 527-534.(レベル IV)
- 359) Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, et al: Plasmapheresis in a patient with “refractory” urticarial vasculitis, *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012; 4: 245-247.(レベル V)
- 360) Tamazaki-Nakashimada MA, Duran-McKinster C, Ramirez-Vargas N, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for hypocomplementemic urticarial vasculitis associated with systemic lupus erythematosus, *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 445-447.(レベル V)

ベーチェット病 Behçet's disease (BD)

概説

BD は口腔粘膜の再発性アフター性潰瘍、皮膚症状（結節性紅斑様皮疹、血栓性静脈炎、毛囊炎様皮疹など）、眼症状（虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎など）、外陰部潰瘍を 4 大主症状とする原因不明の全身性非特異的炎症性疾患である。急性炎症を繰り返しながら、慢性的経過をたどるのが特徴である。BD の発症頻度は、好発地域では人口 10 万人あたり 10~420 人、欧米では 1 人未満の頻度で発症する。

BD は HLA と遺伝的素因に外的因子が加わり発症する。現在獲得免疫とそれに依存しない自然免疫系の異常活性化の両方の要素より病態が成り立っていると考えられている。

臨床像は多岐にわたり、上記 4 大主症状を示す「完全型」に加え、副症状として関節炎、精巣上体炎、特殊病型（回盲部中心の潰瘍性病変を示す腸管型、大小の動静脈の血栓性病変・動脈瘤形成を伴う血管型、脳幹・小脳・大脳白質病変を主体とする神経 BD）がある。異なる病型により経過も多様である。BD の 4 大主症状は報告により大きい差はみられないが、副症状は国により出現頻度が異なる。

血管 BD は CHCC2012 の新分類では VVV (Variable Vessel Vasculitis) に分類された。BD は近年軽症化している傾向が見られるが、血管病変は重篤な眼症状、慢性進行型神経 BD と同様生命予後を左右する重要な因子のひとつとなっている（図 12 参照）。

BD-CQ1 血管 BD の罹患血管の特徴は何か？

推奨文：BD の血管病変は、男性に多く、病理組織学的に非肉芽腫性な非特異的の炎症像を呈し、病変は大小動静脈全て侵すことならびに血栓形成傾向が特徴であるとしてよい。

推奨度：C1

解説：特殊型の中でも遅発例が多く、症例数も少ない。海外の報告を合わせると BD における血管 BD の割合は 6.7~51.6%、動脈病変に比較して静脈病変が圧倒的に多い（動脈 11~77%、静脈 23~96%）。本邦では 7~9% である³⁶¹⁾。

平成 21 年度本邦大規模調査で血管 BD 数は 3,537 例中 176 例 (5%) であり、そのうち、二次調査後の 98 例が解析された。男性に多く (70%)、血管病変の発症年齢 45 歳、HLA-B51 37% 陽性、BD 完全型 22% に対

し、不全型 60% で約 3 倍多い特徴を示した。動脈病変分布では動脈病変 64 例 (65%)、静脈病変 51 例 (52%)、両病変が 17 例 (17%) であった。動脈病変では動脈瘤が 42%、次いで動脈血栓症が 20% にみられ、動脈系で肺動脈塞栓 11%、静脈系では四肢の深部静脈血栓症 78% が最も多く、その他大静脈血栓症 6%、上大静脈血栓症 4% などである。

診断に CT、超音波検査、血管造影、MRI/MRA、肺拡散シンチ、PET が有用であることが明らかにされた。血管 BD の血栓症リスク因子に MEFV の遺伝子変異が挙げられている (MEFV 変異遺伝子のキャリアとノンキャリアでの血栓症発症率は 54% : 17%)^{361)~363)}。

文献

- 361) Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al: Behçet disease: evolution of clinical manifestations, *Medicine (Baltimore)*, 2011; 90: 125-132. (レベル IV)
- 362) 石ヶ坪良明：血管ベーチェットの臨床像—全国疫学調査と自験例、ベーチェット病に関する調査研究、平成 22 年度総括・分担報告書：2011; 61-64. (レベル IV)
- 363) 石ヶ坪良明：血管ベーチェットの臨床像—全国疫学調査と自験例との比較、ベーチェット病に関する調査研究、平成 23 年度総括・分担報告書：2012; 76-82. (レベル IV)

BD-CQ2 BD の皮膚病変と BD 皮膚血管炎の臨床像の特徴は何か？

推奨文：BD の皮膚病変は、結節性紅斑様皮疹、血栓性静脈炎（表在性）、毛囊炎様皮疹が特徴であるとしてよい。その他 Sweet 病様皮疹、壊疽性膿皮症様皮疹、多形紅斑様皮疹、palpable purpura、血疱、浸潤性紅斑などがある。血管炎の頻度は報告者により異なる。

推奨度：C1

解説：BD の皮疹は血管を中心とする炎症性病変と毛囊を中心とする好中球性炎症性病変である。更に血管の炎症は真皮のみでなく、皮下組織にも波及するため、多彩な臨床像を呈する。その出現頻度は 42~90% である。BD の皮膚病変は、毛囊炎様皮疹 17.5~59%、結節性紅斑様皮疹 23~59% が共通して多く、その他の病変については報告者により異なり、浸潤性紅斑 19%、Sweet 様皮疹 19%、血栓性静脈炎 3~19.8%、多形紅斑様 10.3%、壊疽性膿皮症様皮疹 3%、palpable purpura 2%、血疱 2% などがある^{364)~369)}。

169 例の BD 患者を用いた検討では、108 例 (63%) が皮疹を有し（粘膜潰瘍病変は除外）、血管病変は 20

例 (19%, 血栓性静脈炎 5 例を含む) に見られた。皮膚生検を施行した 18 例では 1 例のみ血管炎疑いであった³⁶⁴。42 例の BD 患者についての検討では, 42 例中 20 例に血管炎を認め (47.6%), そのうちリンパ球性血管炎が 13 例 (31%), LCV が 7 例 (17%) にみとめた³⁶⁵。25 例の BD 患者について検討した報告では 22 例 (88%) に皮膚症状を認め, うち 14 例生検した結果, 9 例に好中球性血管反応 (neutrophilic vascular reaction) を認めたと記載している³⁶⁶。結節性紅斑様皮疹 30 例の検討ではリンパ球性血管炎が 12 例 (40%), 皮下脂肪組織の小葉間結合組織の炎症性細胞浸潤と線維化 (septal panniculitis) 12 例 (40%), 皮下脂肪小葉内の炎症性細胞浸潤 (lobular panniculitis) と中程度の細胞浸潤, 脂肪壊死を伴った症例が 10 例 (33%), 8 例 (27%) が非特異的变化であった³⁶⁷。本邦 26 例の報告では 19 例 (73%) 血管炎, うち 42% が静脈炎 (phlebitis), 31% が白血球破砕性とリンパ管性血管炎両者の所見を併せ持つこと (both leukocytoclastic and lymphocytic vasculitis) を認めている³⁶⁸。

文献

- 364) Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, et al: A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41: 540-545.(レベル V)
- 365) Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, et al: Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: A clinical and histopathological study of 20 patients, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 689-696.(レベル V)
- 366) Mangelsdorf HC, White WL, Jorizzo JL, et al: Behçet's disease. Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 34: 745-750.(レベル V)
- 367) Chun SI, Su WP, Lee S, et al: Erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease: a histopathologic study of 30 cases, *J Cutan Pathol*, 1989; 16: 259-265.(レベル V)
- 368) Misago N, Yoshifumi T, Shuichi K et al: Erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease: A clinicopathological study of 26 cases, *Acta Derm Venereol*, 2012; 92: 681-686.(レベル V)
- 369) Tursen U, Gurler A, Boyvat A: Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease, *Int J Dermatol*, 2003; 42: 346-351.(レベル V)

BD-CQ3 BD 皮膚血管炎の病理所見の特徴は何か?

推奨文: BD 皮膚血管炎は, 真皮の細静脈と皮下組

織の筋性静脈や細静脈の血管炎であり, 血栓形成傾向が強く, 小葉性好中球性脂肪織炎を伴うことが特徴であるとしてよい。

推奨度: C1

解説: BD 皮疹の病理組織所見は一般的に非特異的とされる一方, 病変早期に真皮と皮下脂肪の血管周囲に単核球, 多核球の浸潤を認め, 経時変化で血管壁に膨化は認めるが, necrotizing vasculitis, LCV は少ないとされ, 好中球性血管反応 (neutrophilic vascular reactions) という考えもある³⁷⁰。一方血管炎が見られた報告も見られる^{371)~373)}。

BD の皮膚血管炎病変は palpable purpura, 浸潤性紅斑, 毛嚢炎様皮疹などでは真皮小血管の血管炎を認める。結節性紅斑様皮疹, 一部の浸潤性紅斑では真皮中下層から皮下組織に静脈炎を認める。細静脈では血管壁への好中球またはリンパ球を主体とした細胞浸潤, 血管壁のフィブリノイド変性を認め, 所謂 LCV, lymphocytic vasculitis の像を呈する。また静脈炎 (phlebitis) や血栓を有する血栓性静脈炎が見られるが, 動脈炎はみられない^{370)~372)}。上記に加え, 皮下組織の脂肪織炎が見られる。通常小葉性であるが, 時に小葉一葉間混合型の脂肪組織炎も見られる³⁷³⁾³⁷⁴⁾。

最も重要な鑑別診断は CPN である。臨床的には BD に類似した結節性紅斑様皮疹を呈することもあるが, 血管の変化は真皮と皮下組織境界部の動脈炎であり, 当該動脈病変周囲に限局した脂肪織炎以外の小葉性の脂肪織炎, 真皮下層の細静脈炎所見を認めない³⁷⁵⁾。

文献

- 370) Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al: Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 32: 968-976.(レベル VI)
- 371) Chun SI, Su WP, Lee S, et al: Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases, *J Cutan Pathol*, 1989; 16: 259-265.(レベル V)
- 372) Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, et al: Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 689-696.(レベル V)
- 373) Kim B, LeBoit PE: Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis, *Am J Dermatopathol*, 2000; 22: 379-390.(レベル V)
- 374) 宮本樹里亜, 石橋正史, 長坂 武ほか: Behet 病一皮膚血管炎を伴った症例, *皮膚病診療*, 2008; 30: 429-432.(レベル V)

ル V)

375) 川名誠司, 陳 科栄: 膠原病に伴う血管炎, 皮膚血管炎: 2013; 180-193. (レベル VI)

BD-CQ4 BD 皮膚血管炎の皮膚病変は疾患重症度と関連するか?

推奨文: 少数の報告ながら皮疹が疾患の重症度と関連するとしてよい。

推奨度: C1

解説: 26例の結節性紅斑様皮疹の臨床と病理組織像を検討した報告では BD 皮膚血管炎を有する BD の臨床像は多彩である。血管炎を有しない結節性紅斑様皮疹は比較的軽症例と関連するが、組織学的に激しい血管炎を呈する場合、特に血栓性静脈炎を有する症例では腸管病変の合併を示唆する所見であると結論している³⁷⁶⁾。

大血管病変との関連について 137例の BD 患者を調査した論文では、38例 (28%) に血管病変を認め、そのうち 22% で下肢の血栓性静脈炎から下肢静脈と下大静脈の閉塞を来した。一方動脈病変の頻度は 12% であった。BD に見られる他の症状の比較では、男女比が 4.4:1 で男性に多く、針反応陽性が 76%、眼症状は 58%、また血管病変を有する患者群では血管病変を有しない患者群より男性が有意に高いことが示された³⁷⁷⁾。

文献

- 376) Misago N, Tada Y, Koarada S, et al: Erythema nososum-like lesions in Behçet's disease: a clinicopathological study of 26 cases, *Acta Derm Venereol*, 2012; 92: 681-686. (レベル V)
- 377) Koc Y, Güllü I, Akpek G, et al: Vascular involvement in Behçet's disease, *J Rheumatol*, 1992; 19: 402-410. (レベル IV)

BD-CQ5 BD の皮膚粘膜病変に対し、有効な治療法は存在するか?

推奨文: 単発の口腔と外陰部潰瘍早期病変には、副腎皮質ステロイド軟膏の短期外用を推奨する。結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍予防には、コルヒチンを推奨する。その他テトラサイクリン、インドメタシン、DDS、重症な場合は、AZP、サリドマイド (本邦未承認薬)、MTX、IFN α 、TNF α 阻害剤併用を推奨する。

推奨度: B

解説: 早期病変への副腎皮質ステロイド外用は口腔内と外陰部潰瘍に対し疼痛の軽減、炎症進展の抑制、

早期治癒に役立つ³⁷⁸⁾³⁷⁹⁾。粘膜症状は疼痛と患者の QOL へ配慮し、口腔内の清潔を保つように指導し、リドカイン・ゲル (2~5%) は疼痛を軽減させ³⁷⁸⁾³⁷⁹⁾、スルファジジン銀クリームは銀イオンの除菌作用によって患部の状態を改善に役立つ。外用無効な症状にはコルヒチンが有効であり、ミノサイクリンは毛嚢炎様皮疹に有効である^{378)~380)}。発熱、関節痛、多発する結節性紅斑様皮疹などの急性期症状に対し、少量の副腎皮質ステロイド内服を併用し、2~3週で漸減中止する。ヨウ化カリウムは本邦で使用され、発熱、多発する結節性紅斑様皮疹に有効である³⁸¹⁾。難治な場合には更に難治例には AZP³⁸²⁾、サリドマイド (本邦未承認薬)、IFN α 、TNF α 阻害剤などが有効である³⁷⁹⁾。また血栓性静脈炎にはアスピリンなどの併用が行われている。

血管 BD、静脈炎による閉塞性病変に対する抗血小板療法、抗凝固療法は、本邦では血栓が BD の病態形成に関与することを考慮して、ワルファリン、低用量アスピリン、チクロピジンなどが 59~79% の症例で使用され、重篤な出血による合併症は認めない。一方ヨーロッパでは再発性血栓性静脈炎のリスク軽減には効果が乏しい、かつ肺塞栓による出血などのリスクから比較的禁忌とされている³⁷⁹⁾。

文献

- 378) Erkan A: New evidence-based treatment approach in Behçet disease, *Pathology Reserch International*, 2011; 2012: Article ID 871019. (レベル IV)
- 379) Hatemi G, Silman A, Bang D, et al: EULAR recommendations for the management of Behçet disease, *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 1656-1662. (レベル I)
- 380) Kaneko F, Oyama N, Nishibu A: Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms, *Yonsei Med J*, 1997; 38: 444-454. (レベル V)
- 381) Horio T, Imamura S, Danno K, et al: Potassium iodide in the treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis, *Arch Dermatol*, 1981; 117: 29-31. (レベル V)
- 382) Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al: A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome, *N Engl J Med*, 1990; 322: 281-285. (レベル II)

BD-CQ6 BD の皮膚粘膜病変に対し、コルヒチン、DDS は有効か?

推奨文: 皮膚粘膜病変には、コルヒチンが第一選択であると推奨する。海外では次に DDS、ヒドロキシクロロキン、サリドマイド (本邦未承認薬) の有効性が示されている。

推奨度：B

解説：169例の臓器病変がないBD患者を対象としたコルヒチンの無作為化二重盲検クロスオーバー試験において、コルヒチンは口腔内・外陰部アフター性潰瘍、毛囊炎様皮疹、結節性紅斑様皮疹に対し、プラセボ群に比し、いずれの症状も高い有意差を持ってその有効性が示された³⁸³⁾。20例のBD患者を対象に行ったDDSの二重盲検、プラセボコントロール・クロスオーバー試験において、DDSはコントロール群に比し、口腔内・外陰部潰瘍が改善し、検査ではヘモグロビン値、白血球数、ESR、CRPでも有意差をもってその有効性が示された³⁸⁴⁾。同様の有効例も報告されている³⁸⁵⁾。

コルヒチンは好中球機能を抑制する作用があり、ほとんどの症例にある程度有効である。重篤な副作用がないことから、使用しやすい薬剤であるが、催奇形性があるため、生殖年齢患者への投与は慎重を要する。DDSは骨髄抑制、肝機能障害の他、近年重篤な薬疹であるDrug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)の原因薬剤であるため、注意が必要である。

文献

- 383) Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al: Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial, *Mod Rheumatol*, 2009; 19: 542-549. (レベルII)
- 384) Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghib AR: Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study, *J Dermatol*, 2002; 29: 267-279. (レベルII)
- 385) Reynolds N: Vasculitis in Behçet's syndrome: evidence-based review, *Curr Opin in Rheumatol*, 2008; 20: 347-352. (レベルIV)

BD-CQ7 BDの皮膚症状に対し、ヨウ化カリウムは有効か？

推奨文：ヨウ化カリウムは、BDの結節性紅斑様皮疹、結節性動脈炎など好中球が関与する病態に考慮してよい。

推奨度：C1

解説：ヨウ化カリウムは19世紀より主に結節性紅斑、皮下の遊走性脂肪織炎、結節性血管炎、多形紅斑、Sweet病などの炎症性皮膚疾患、スポロトリコーシスなどにも使用され有効性が示されていた。その作用機序はまだ不明な点が多いが、現在免疫調節作用、多核白血球が産生する活性酸素の抑制、白血球の遊走能を

抑制する作用により、抗炎症作用を発揮すると考えられている^{386)~388)}。

29例の結節性紅斑、結節性血管炎、結節性紅斑様皮疹を有するBD患者に対しヨウ化カリウムを用いた治療を行った結果66%の患者に有効性が示された。特に発熱、関節痛、痛みは内服24時間以内に消失し、皮疹は数日で消退し始め、14病日に完全消退した。CRP陽性、発症から早期に投与された症例で効果が顕著であり、重篤な副作用もなかった³⁸⁹⁾。本剤投与時にはヨードアレルギー、腎不全患者には禁忌とされ、甲状腺疾患の発症に注意する。

文献

- 386) Horio T, Imamura S, Danno K, et al: Potassium iodide in the treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis, *Arch Dermatol*, 1981; 117: 29-31. (レベルV)
- 387) Costa RO, Macedo PM, Carvalhal A, et al: Use of potassium iodide in dermatology: updates on an old drug, *An Bras Dermatol*, 2013; 88: 396-402. (レベルVI)
- 388) Miyachi Y, Niwa Y: Effects of potassium iodide, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen intermediates, *Br J Dermatol*, 1982; 107: 209-214. (レベルV)
- 389) Honma K, Saga K, Onodera H, et al: Potassium iodide inhibits neutrophil chemotaxis, *Acta Derm Venereol*, 1990; 70: 247-249. (レベルV)

BD-CQ8 BDの皮膚症状に対し、副腎皮質ステロイド内服は有効か？

推奨文：副腎皮質ステロイド内服は、BDのあらゆる皮膚粘膜症状に有効で、外用療法、コルヒチンなど他の治療が無効の場合に考慮してよい。長期予後の改善には寄与しないため短期間に留める。

推奨度：C1

解説：副腎皮質ステロイド内服の有効性に関する大規模の検証試験はないが、発熱、関節痛を有する多発する結節性紅斑様皮疹などの急性期症状に少量の副腎皮質ステロイド内服は有効であり、2~3週で漸減中止する³⁹⁰⁾³⁹¹⁾。BDの関節症状はNSAIDまたはコルヒチンでコントロールできることが多い。無効例ではPSL換算10mg/日の内服は有効であるが、短期間に留めるべきである。一方86例の活動性皮膚粘膜疹のみを有するBD患者で行われた無作為化二重盲検プラセボコントロール試験では、低用量副腎皮質ステロイドの筋肉注射は女性の結節性紅斑のみに有効で、他の症状には効果が乏しい結果となった³⁹²⁾。一般的にステロイドの全

身投与はBDの急性炎症症状を短期的に軽快させる効果はあるが、持続的長期投与にはBDの各症状の発作を抑制する効果は認めないとされている³⁹³⁾。

文献

- 390) Erkan A: New evidence-based treatment approach in Behcet disease, *Pathology Reserch International*, 2011; 2012: Article ID 871019.(レベルIV)
- 391) Barnes CG: Treatment of Behçet's syndrome, *Rheumatology (Oxford)*, 2006; 45: 245-247.(レベルV)
- 392) Mat C, Yurdakul S, Uysal S, et al: A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome, *Rheumatology (Oxford)*, 2006; 45: 348-352.(レベルII)
- 393) Hirohata S: Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behçet's syndrome? *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006; 2: 358-359.(レベルIV)

BD-CQ9 BD重症例の治療で注意すべき点はあるか?

推奨文: 消化管、神経症状、血管型などの重篤な合併症がある場合、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の併用を、難治例では抗TNF α 抗体を推奨する。副腎皮質ステロイドはあらゆる重篤な病型の急性期に有効であるが、眼病変を有する患者への副腎皮質ステロイド全身投与は、急激な減量で新たな眼病変を誘発するリスクがある。眼病変を考慮した慎重な対応が求められる。

推奨度: B

解説: 特殊病型に対し、中等量以上の副腎皮質ステロイドの全身投与を行い、個別病態に応じた治療法を選択する。重篤な臓器症状がある場合、大量副腎皮質ステロイドにステロイドパルス療法、症状によりCY、AZPの併用が必要である³⁹⁴⁾³⁹⁵⁾。治療抵抗性なら抗TNF α 抗体(インフリキシマブ)が有効とである。インフリキシマブは腸管病変³⁹⁶⁾、慢性進行性神経病変に有効であり、眼病変での導入は失明例の減少につながっている。腸管病変は他に全身療法に副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬に加えサラゾスルファピリジンなど投与されている。血管病変の治療は外科的手術が約20~30%必要とされ、他に副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬などが使用されるが、最近免疫抑制薬が血管BDの再発予防に有用であることが示された³⁹⁷⁾。

副腎皮質ステロイドの全身投与は何れの病型においても急性炎症症状を短期的に軽快させる効果はあるが、持続的投与によるBDの症状の発作を抑制する効

果は認められていない³⁹⁸⁾。眼病変を有する患者では急激な減量は新たな眼発作を誘発する可能性が多いため、投与を控える傾向にある。

免疫抑制薬はヨーロッパの治療レコメンデーションでは、AZPを推薦している。CsAは多くの病態に有効な薬剤であるが、神経ペーチェットでは急性型の神経病変を誘発する可能性があり、原則禁忌とされている³⁹⁴⁾。

文献

- 394) Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H: Behçet's disease, *Curr Rheumatol Rep*, 2010; 12: 429-435.(レベルV)
- 395) Hatemi G, Silman A, Bang D, et al: EULAR recommendations for the management of Behçet disease, *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 1656-1662.(レベルI)
- 396) Iwata S, Saito K, Yamamoto K, et al: Effect of anti-TNF-alpha infliximab in refractory entero-Behçet's disease, *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 1012-1013.(レベルV)
- 397) Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al: Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease, *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2753-2760.(レベルV)
- 398) Hirohata S: Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behçet's syndrome? *Nat Clin Pract Rhumatol*, 2006; 2: 358-359.(レベルVI)

BD-CQ10 BDのその他の治療に何があるか?

推奨文: 単剤または多剤と併用したランダム化臨床試験結果により、AZP (B)、CY (B)、CsA (B)を推奨する。IFN α (C1)、エタネルセプト (C1)、ペントキシフィリン (本邦未承認薬) (C1)、サリドマイド (本邦未承認薬) (C1)を考慮してよい。

推奨度: B~C1

解説: ペントキシフィリン(トレンタール[®]) (本邦未承認薬)は細胞膜の流動性、細胞膜受容体の機能を調整する。その結果白血球により産生された superoxideを減少させることで免疫調整作用を示す。BD患者男性3例(HLA-B51陽性)にペントキシフィリン(本邦未承認薬)600mg/日を二週間投与後に300mg/日へ減量し、投与を継続した結果、2例で眼症状の改善、1例で発熱、CRP、口腔内アフター、毛囊炎様症状、軽度の虹彩炎症状は二週間以内に消退した³⁹⁹⁾。皮膚症状、眼病変、関節痛を有する24例BD患者に対しCsA5mg/kg/日を投与した結果、口腔内アフターは18例/24例(75%)の患者に見られ、全例で縮小し、6例(25%)で治療中消失した。再発性外陰部潰瘍は17

例/21例(80%)は全例治療中に皮疹を認めなかった。毛囊炎様皮疹は18例/24例(75%)、全例皮疹は消退した。血栓性静脈炎6例/24例(25%)いずれも皮疹がなく、有効性が見られた。結節性紅斑様皮疹は17/20例(85%)に見られ、治療中に新生病変認めなかったが、うち2例は治療4カ月後に新生病変を認めた。他の眼症状、関節症状のいずれも治療中改善がみられた⁴⁰⁰⁾。

サリドマイド(本邦未承認薬)、AZP、CYは全身症状を対象としたランダム試験が行われ有効性が示されている^{401)~403)}。

文献

- 399) Yasui K, Ohta K, Kobayashi M, et al: Successful treatment of Behçet disease with pentoxifylline, *Ann Intern Med*, 1996; 124: 891-893.(レベル V)
- 400) Avci O, Gürler N, Güneş AT: Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 796-797.(レベル V)
- 401) Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al: Thalidomide in the treatment of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med*, 1998; 128: 443-450.(レベル II)
- 402) Erkan A: New evidence-based treatment approach in Behçet disease, *Pathology Reserch International*, 2011; 2012: Article ID 871019.(レベル VI)
- 403) Saenz A, Ausejo M, Shea B, et al: Pharmacotherapy for Behçet's syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; 2: CD001084.(レベル I)

BD-CQ11 BDの予後に影響を与える因子は何か?

推奨文: 眼症状、神経症状は難治で生命予後を左右する。多臓器の合併症がなければ、通常予後が良い。しかし、口腔内アフター、結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍を年余にわたり繰り返すことも多い。

推奨度: B

解説: 眼底病変を有する網膜ぶどう炎型では発作を繰り返すことで失明に至る。発症後1年で40%、8年以上で80%以上の患者で視力が0.1以下になり、10年以上で失明する症例が40%に上る。眼病変は本邦で69.1%にみられ、30代男性、HAL-B51陽性患者で重症化する傾向がある。血管型BDでは下肢静脈血栓に続発して肺塞栓を来しやすい。中～大型動脈に血栓性閉塞と動脈瘤を形成し、動脈瘤の破裂により致命的になることもあるが、本邦では稀である。神経BDは本邦では11.0%にみられ、急性型では神経症状は多彩であ

るのに対し、慢性進行型は急性型の発作後に認知症様症状が現れ、治療抵抗性で、人格の完全荒廃を来す。慢性進行性病型に移行する症例はHLA-51の陽性率、男性、喫煙率のいずれにおいても90%以上であり、禁煙指導が重要である^{404)~406)}。

文献

- 404) Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, et al: Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece, *Clin Exp Rheumatol*, 2003; 21 (Suppl 30): S19-26.(レベル IV)
- 405) 水木信久: ベーチェット眼病変診療ガイドライン, 厚生労働省研究費補助金難治性疾患克服事業 平成20~22年度総括・分担研究報告書: 2011; 195-226.(レベル VI)
- 406) Aramaki K, Kikuchi H, Hirohata S: HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease, *Mod Rheumatol*, 2007; 17: 81-82.(レベル V)

皮膚白血球破碎性血管炎 Cutaneous leukocytoclastic angiitis (vasculitis) (CLA)

概説

CHCC2012における血管炎の命名と定義(Nomenclature and definition)の改訂版ではCLAは1994年初版のものと同じ定義であるが、更に単一臓器の血管炎(single-organ vasculitis; SOV)グループに分類される。即ち、皮膚以外の臓器の病変はなく、その他の小血管炎の可能性を除外した上で、皮膚という単一臓器の小血管に限局する小血管炎(small vessel vasculitis)である。侵される血管は真皮全層の細静脈を中心とした小血管であるが、稀に皮下組織の小血管炎(細静脈炎)もみられる。真皮小血管壁にIgG/MやC3の沈着が多いので、免疫複合体性血管炎に分類されている。発症増悪因子がはっきりしないのが特徴ある。しかし、感染症(溶連菌, B, C型ウイルス性肝炎, パルボウイルスなど)、薬剤、および癌との関連性があれば、明確な治療方針を決定する意味で、感染性血管炎、薬剤関連血管炎、及び癌関連血管炎などと病因関連する疾患として改めて分類すべきである。従来使われてきた原因不明皮膚小血管炎である特発性皮膚小血管炎(idiopathic cutaneous small vessel vasculitis)や皮膚アレルギー性血管炎(vasculitis allergica cutis)の疾患とほぼ同義である。本疾患と診断するには同様の紫斑を呈する一次性血管であるIgAV, MPA, EGPA

などの ANCA 関連血管炎、及び、膠原病関連血管炎、薬剤関連、感染性、癌関連などの二次的な血管炎の可能性を除去してから、はじめて本疾患の診断をすべきである。

軽症例の治療は下肢の安静を保ち、弾性包帯の使用及び非ステロイド性抗炎症薬の投与、中等度から重症は DDS や、コルヒチンまたは PSL 10~30 mg/日の投与が有効である (図 13 参照)。

CLA-CQ1 CLA の臨床所見の特徴は何か?

推奨文: CLA の皮疹は、紫斑が多いが浸潤性紅斑、血疱、潰瘍、壊疽性丘疹 (papulonecrotic lesion)、小結節などの多彩な皮疹が見られ、非特異的な皮膚外炎症症状を伴うことはあるが、腎、消化管、肺、心臓などの内臓病変がないのが特徴であると推奨する。

推奨度: B

解説: CLA は他の小血管炎を除外できる原因不明な皮膚に限局する皮膚小血管炎である^{407)~409)}。発熱、全身の倦怠感、関節痛などの非特異的な皮膚外炎症症状を伴うこともあるが、腎、消化管、肺、心臓などの内臓病変はないのが特徴である⁴⁰⁸⁾⁴⁰⁹⁾。

皮疹は紫斑が多いが、浸潤性紅斑、血疱、潰瘍、壊疽性丘疹 (papulonecrotic lesion)、小結節などの多彩な皮疹が見られるが、動脈炎による網状皮斑や穿掘性潰瘍 (punch-out)、指趾の壊疽の所見は見られない^{408)~410)}。

文献

- 407) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11. (レベル V)
- 408) Chen KR, Carlson JA: Clinical approach to cutaneous vasculitis, *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9: 71-92. (レベル IV)
- 409) Carlson JA, Chen KR: Cutaneous vasculitis update: Small vessel neutrophilic vasculitis syndromes, *Am J Dermatopathol*, 2006; 28: 486-506. (レベル IV)
- 410) Ruiters M: Allergic cutaneous vasculitis, *Acta Derm Venereol*, 1952; 32: 274-288. (レベル IV)

CLA-CQ2 CLA でみられる検査所見は何か?

推奨文: 軽度の CRP 上昇、ESR 亢進、白血球増多以外、特異的な血液、生化学所見及び尿検査の異常所見はない。

推奨度: B

解説: CLA の検査所見は軽度の CRP 上昇、ESR 亢進、白血球増多以外、特異的な血液、生化学所見及び尿検査の異常所見はない。各種の自己抗体 (ANA, RF, ANCA など)、補体 (C3, C4, CH50) の低下、クリオグロブリンなどの膠原病や ANCA 関連疾患、クリオグロブリン血症、及び血尿や、タンパク尿、尿沈渣 (赤血球の形態異常) などの腎炎を示す所見も見られない⁴¹¹⁾⁴¹²⁾。

文献

- 411) Chen KR, Carlson JA: Clinical approach to cutaneous vasculitis, *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9: 71-92. (レベル IV)
- 412) Carlson JA, Eng BT, Chen KR: Cutaneous vasculitis update: Diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis, *Am J Dermatopathol*, 2005; 27: 504-528. (レベル IV)

CLA-CQ3 CLA の病理所見の特徴は何か?

推奨文: CLA の病理所見は、真皮の動脈炎所見はなく、細静脈の血管壁にフィブリノイド変性を伴う壊死性細静脈炎を示す所見が特徴であると推奨する。

推奨度: B

解説: 病理組織所見は真皮細静脈を中心とした小血管の血管壁にフィブリノイド変性と血管周囲の核塵を伴う好中球浸潤を主体とした皮膚小血管炎、いわゆる LCV の病理組織像を呈する⁴¹³⁾⁴¹⁴⁾。

紫斑の症例は真皮浅層中層の核塵を伴う好中球浸潤を主体とした細静脈炎であるが、浸潤性紅斑、血疱、潰瘍、壊疽性丘疹 (papulonecrotic lesion)、小結節の症例は真皮全層の好中球浸潤を主体とした細静脈炎である。時に真皮皮下境界部までの細静脈に血管炎が及ぶこともある⁴¹³⁾⁴¹⁴⁾。

文献

- 413) Chen KR, Carlson JA: Clinical approach to cutaneous vasculitis, *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9: 71-92. (レベル IV)
- 414) Carlson JA, Chen KR: Cutaneous vasculitis update: Small vessel neutrophilic vasculitis syndromes, *Am J Dermatopathol*, 2006; 28: 486-506. (レベル IV)

CLA-CQ4 CLA 病変部の直接蛍光抗体法所見の特徴は何か?

推奨文: CLA の直接蛍光抗体法所見は、真皮浅層の

血管壁のIgG/MまたはC3の沈着像が特徴であると推奨する。

推奨度：B

解説：IgAVの真皮浅層の血管壁のIgAの沈着像と異なり、CLAは真皮浅層の血管壁にIgG/MまたはC3の沈着像が多い^{415)~418)}。また一般的にANCA関連血管炎には血管壁に免疫グロブリンの沈着像はない⁴¹⁵⁾⁴¹⁶⁾。

文献

- 415) Chen KR, Carlson JA: Clinical approach to cutaneous vasculitis, *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9: 71-92.(レベルIV)
- 416) Carlson JA, Chen KR: Cutaneous vasculitis update: Small vessel neutrophilic vasculitis syndromes, *Am J Dermatopathol*, 2006; 28: 486-506.(レベルIV)
- 417) Alalwani M, Billings SD, Gota CE: Clinical significance of immunoglobulin deposition in leukocytoclastic vasculitis: a 5-year retrospective study of 88 patients at Cleveland clinic, *Am J Dermatopathol*, 2014; 36: 723-729.(レベルIV)
- 418) Sunderkötter C, Sindrilaru A: Clinical classification of vasculitis, *Eur J Dermatol*, 2006; 16: 114-124.(レベルIV)

CLA-CQ5 CLAの診断はどのようにすべきか？

推奨文：CLAは、同様な皮疹と病理所見を示す他の皮膚小血管炎を除外した皮膚限局する原因不明な皮膚小血管炎（細静脈炎）であると推奨する。

推奨度：B

解説：CLAは特に紫斑を呈するIgAV、ANCA関連血管炎（MPA、EGPA、GPA）などの一次性血管炎疾患と膠原病関連（RA、SLE、シェーグレン症候群）、薬剤関連、感染性（HBV、HCV、溶連菌（特に感染性心内膜炎）、ヒトパルボウイルス17など）、癌関連（MDSなどの血液腫瘍疾患、直腸癌、肺癌などの固形癌）などの二次性血管炎が除外された皮膚に限局する皮膚細静脈炎である⁴¹⁹⁾⁴²⁰⁾。病理組織所見は真皮浅層から皮下組織までの細静脈を中心としたLCVである⁴¹⁹⁾⁴²⁰⁾。基本的にCLAは原因不明な皮膚に限局する血管炎である。しかし最初CLAと診断された症例が経過中に薬剤関連、感染性及び癌関連血管炎であると判明することもあるので、特に再発する症例は常にその可能性を考える必要がある^{419)~421)}。

一部の症例は経過中に皮膚病変以外に腎病変を合併し、皮膚血管壁にIgG/MかC3の沈着を見ることもある⁴²¹⁾。

これらの症例についての分類や位置付けは今後も検

討する必要がある⁴²¹⁾。

文献

- 419) Chen KR, Carlson JA: Clinical approach to cutaneous vasculitis, *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9: 71-92.(レベルIV)
- 420) Carlson JA, Eng BT, Chen KR: Cutaneous vasculitis update: Diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis, *Am J Dermatopathol*, 2005; 27: 504-528.(レベルIV)
- 421) Sunderkötter C, Sindrilaru A: Clinical classification of vasculitis, *Eur J Dermatol*, 2006; 16: 114-124.(レベルIV)

CLA-CQ6 CLAの治療はどのようにすべきか？

推奨文：軽症には、下肢の安静、弾性包帯、非ステロイド性抗炎症薬を、中等度から重症には、DDS 50 mg~75 mg/日か、コルヒチン 1.0 mg~1.5 mg/日またはPSL 10~30 mg/日を推奨する。

推奨度：B

解説：重症度に関係なく、下肢の安静が必要である。軽症例は下肢の安静、弾性包帯、非ステロイド性抗炎症薬の投与を行う。中等度から重症は軽症例の下肢の安静と弾性包帯の対応に加え、DDS 50 mg~75 mg/日か、コルヒチン 1.0 mg~1.5 mg/日またはPSL 10~30 mg/日の投与が必要である^{422)~424)}。

文献

- 422) Chen KR, Carlson JA: Clinical approach to cutaneous vasculitis, *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9: 71-92.(レベルIV)
- 423) Carlson JA, Chen KR: Cutaneous vasculitis update: Small vessel neutrophilic vasculitis syndromes, *Am J Dermatopathol*, 2006; 28: 486-506.(レベルIV)
- 424) Goeser MR, Laniosz V, Wetter DA: A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis, *Am J Clin Dermatol*, 2014; 15: 299-306.(レベルIV)

皮膚動脈炎 Cutaneous arteritis (CA)

【皮膚型結節性多発動脈炎 Cutaneous polyarteritis nodosa (CPN)】

概説

CHCC2012分類⁴²⁵⁾によると、CPNは、CAに該当すると考えられる。この分類ではCLAとともに単一臓器の血管炎に分類される。

CPN (CA) はLindberg⁴²⁶⁾により、「皮膚に局限した血管炎で、皮膚生検にてPANと同様の病理組織所見を認めるも臓器病変を認めない疾患」として提唱された。その後現在に至るまでCAがPANの部分症状なのかそれとも独立疾患なのかについての議論は続けられており、現時点でも結論はでていない。ほとんどのCAの症例が、皮膚症状を繰り返し生じて長期に経過するもののPANへの移行を認めず生命予後は良好であるが、少数例で経過中にCAからPANへ移行する症例もあることから、当初CAと考えた症例においても慎重な経過観察が必要とされる。

『2008年日本皮膚科学会ガイドライン』⁴²⁷⁾では、CAについては少数の症例集積研究、コホート研究があるのみであり、ほとんどが症例報告であったことから、推奨度C1に留まる見解を述べたにすぎない暫定的な内容となっていた。『2008年日本皮膚科学会ガイドライン』⁴²⁷⁾以降の検索でも、若干の症例対照研究、症例集積研究などがあるのみであるが、それらを踏まえ内容の改定を行った。本ガイドラインでは、前回のものを一部改定した診療アルゴリズムを提唱する(図14参照)。

文献

- 425) Jennette JC, Falk RJ, Bacon P, et al: 2012 revised international Chape Hill consensus conference nomenclature of vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.(レベルVI)
- 426) Lindberg K: Ein Beitrag zur Kenntnis der periarteriitis nodosa, *Acta Med Scand*, 1931; 76: 183-225.(レベルV)
- 427) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベルVI)

CA-CQ1 皮膚症状を主体として経過する症例が, CAであるのかPANの皮膚症状であるのかを鑑別することができるか?

推奨文: 現時点では厳密に鑑別できる方法はなく、十分に経過を追うことが重要である。

推奨度: C1

解説: PANでは25%, 58.5%に皮膚症状を伴い、結節(皮下結節), リベド症状, 潰瘍, 壊疽, 紅斑, 出血性丘疹, 紫斑の記載を認める⁴²⁸⁾。

CPN (CA) はLindberg⁴²⁹⁾により提唱され、①皮膚に局限した血管炎の症状を認める、②皮膚生検でPANと同様の病理組織所見(真皮・皮下組織境界部の小動

脈に壊死性血管炎の存在)を認める、③臓器病変を認めないことを特徴とする。CAは皮膚症状を繰り返し生じて長期に経過するものの、生命予後のよい点でPANと分けて考えられている。CAの皮膚症状は、PANと同様に結節(皮下結節), リベド症状, 潰瘍, 壊疽, 紫斑, 丘疹, 白色萎縮, 浮腫などの記載がある⁴²⁸⁾。また、CAにおいても皮膚外症状として発熱, 関節痛, 末梢神経障害, 筋炎などを伴い、末梢神経障害, 筋炎は22~66%にみられる⁴²⁸⁾。皮膚外症状を認める場合、厚生労働省調査研究班やACRのPANの診断基準では確実例となることから、CAの存在を認めた場合の独自の診断基準が提案され、本邦の多くの皮膚科医が現時点で本診断基準は妥当であるとした⁴³⁰⁾⁴³¹⁾。

一方で、長期間観察後にCAからPANへの移行した症例の報告があり、特徴としては潰瘍形成, 壊疽を繰り返えし、顕著な末梢神経障害を認め、抗核抗体やRF陽性, 免疫グロブリンの著しい上昇などの免疫異常やESRの亢進, 白血球の上昇などの強い炎症反応を伴う症例であることが報告されている⁴³²⁾。今後、前述のCAの診断基準を考慮に入れた予後に関する大規模な検討がなされることが期待される。

以上より、CAの多くは皮膚症状を主体として経過し予後良好であるが、時に認めるPANへの移行例を現時点では厳密に鑑別する方法はないため、十分に経過を追うことが重要である。

文献

- 428) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベルVI)
- 429) Lindberg K: Ein Beitrag zur Kenntnis der periarteriitis nodosa, *Acta Med Scand*, 1931; 76: 183-225.(レベルV)
- 430) Furukawa F: Cutaneous polyarteritis nodosa: An update, *Ann Vasc Dis*, 2012; 5: 282-288.(レベルV)
- 431) Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, et al: Cutaneous periarteritis nodosa: revising its definition and diagnostic criteria, *Arch Dermatol Res*, 2009; 301: 117-121.(レベルV)
- 432) Chen K-R: Cutaneous polyarteritis nodosa. A clinical and histopathological study of 20 cases, *J Dermatol*, 1989; 16: 429-442. (レベルV)

CA-CQ2 CAとPANを鑑別するマーカーはあるか?

推奨文: CAで一部のaPLや抗LAMP-2抗体が高率に検出され、発症への関与が指摘されている。

推奨度：C1

解説：1989年にCAの症例でaCLが高いことが示され、その発症機転における関与が考慮された⁴³³⁾。2007年にはCAでは抗PS/PT抗体、LACのいずれが全例で陽性になり、MPAでは検出しなかったことが報告され、これらのaPLがCAの発症になんらかの関与をしている可能性が推察された⁴³⁴⁾。2013年にも、抗PS/PT IgM抗体が健常人と比較してCA患者で有意に高値であることが報告され、リベド血管症 (livedo vasculopathy) の一部の症例でも同抗体が上昇していることから、CAにおいて、リベド血管症でみられるような血栓形成が先行し、血管内皮障害をきたした結果、血管炎に発展する可能性が推察された⁴³⁵⁾、⁴³⁶⁾。

また、ライソソーム膜の主要な膜蛋白質の1つであり、殺細菌作用を有するLAMP-2に対する抗体 (抗LAMP-2抗体) が、CAとIgAVで健常人と比較して有意に高いこと、CAとIgAVの病変部の血管内皮細胞と好中球にLAMP-2蛋白の過剰発現がみられることが報告されている⁴³⁷⁾。

LAMP-2は細菌の線毛成分の一部にあるFimH抗原と相同性が高いとされており、細菌感染などを契機に好中球の活性化が生じ、細菌のFimH抗原との相同性や細胞膜表面に発現したLAMP-2に対して、抗LAMP-2抗体の過剰な発現が推測される⁴³⁷⁾。同時に、膜の活性化により細胞膜表面に発現したPS/PTに対しても抗PS/PT抗体の産生が促され、これらによる抗原抗体反応の結果、形成されたICの血管壁への沈着により、血管炎の病像が引き起こされることが推測されている⁴³⁷⁾。

一方PANにはANCA関連血管炎のような標識抗体はなく、aPLの直接的な関与は示されていない。

今後、CA、PANを含む血管炎全般での大規模な検討により、疾患の位置づけ、マーカーとしての意義について検討を行う必要がある。

文献

- 433) Katayama I, Masuzawa M, Nishioka K, et al: Anticardiolipin antibody in Henoch-Schönlein purpura and related vascular disorders, *Arch Dermatol Res*, 1989; 281: 296-298. (レベル IV)
- 434) Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, et al: High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa, *Arch Rheum*, 2007; 57: 1507-1513. (レベル IV)
- 435) Wakabayashi N, Ishiguro N, Hayama M, et al:

Antiphospholipid antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa and livedo vasculopathy: An initial report, *J Tokyo Wom Med Univ*, 2013; 83: 86-94. (レベル IV)

436) Wakabayashi N, Ishiguro N, Hayama M, et al: Antiphospholipid antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa and livedo vasculopathy: An additional report, *J Tokyo Wom Med Univ*, 2013; 83: 417-418. (レベル IV)

437) 川上民裕：血管炎と抗リン脂質抗体そして抗LAMP-2抗体, *日皮会誌*, 2013; 123: 2227-2237. (レベル IV)

CA-CQ3 本邦では、CAの誘因としてHBV感染症、HCV感染症、溶連菌感染症の関与はどのくらい認められるか？

推奨文：本邦では、誘因としてHBV感染症、HCV感染症の関与が考えられるCAの症例は少ない。溶連菌感染症の関与を強く疑う症例の報告は最近も散見する。

推奨度：C1

解説：本邦では誘因としてHBV感染症、HCV感染症の関与が考えられるCAの症例は少ない⁴³⁸⁾。最近の検索でも、本邦では、慢性B型肝炎に合併し、抗ウイルス薬のみでHBV-DNA量の低下とともにリベド症状も軽快した報告が1例あるのみである⁴³⁹⁾。

溶連菌感染症の関与するCAについては国内外で小児例の報告が多い⁴³⁸⁾。治療として、抗菌薬 (主にペニシリン系抗菌薬) の単独での有効例の報告はほとんどなく、予防的投与を試みた症例で再発が抑制された報告は比較的多く認める。また、扁桃摘出術についてはそれに伴うPAN発症例の報告も認めたとされる。最近の本邦報告例としては、4歳女児で、イブプロフェンとMTXの内服、抗菌薬の予防的投与で一旦は軽快したが、溶連菌性扁桃炎の罹患により再燃し、扁桃摘出術により軽快した症例⁴⁴⁰⁾とIgA腎症併発の54歳女性例で扁桃摘出術にて軽快した症例⁴⁴¹⁾の報告が散見される。

以上より、誘因として溶連菌感染症の関与が強く疑われるCAの患者は最近も認められ、その場合にはペニシリン系抗菌薬の予防的投与などを考慮してもよいが、比較試験による十分なエビデンスはなく、その有効性については確立されていない。また、同様の症例において扁桃摘出術は考慮してもよいが、施行する場合には症状の悪化を認める可能性を十分に留意して施行すべきと考える。

文献

- 438) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベル VI)
- 439) 伊藤瞳子, 落合豊子, 白岩秀隆ほか: エンテカピンが奏功した皮膚型結節性多発動脈炎, 皮膚臨床, 2013; 55: 22-26.(レベル V)
- 440) 山本 健, 富坂美奈子, 中野泰至ほか: 皮膚型多発動脈炎に対して扁桃摘出術を施行した1例, 日見誌, 2011; 25: 489. (レベル V)
- 441) 小松成綱, 橋本 任, 佐藤克彦ほか: 病巣感染症としての皮膚型結節性多発動脈炎—IgA 腎症を合併し皮下の血管にも IgA が沈着した1例, 皮膚臨床, 2009; 51: 1723-1726.(レベル V)

CA-CQ4 CA に対し, 確立された治療法は存在するか?

推奨文: CA の治療については十分な検討は行われておらず, 確立された治療法はない. 軽症例には, 非ステロイド系抗炎症薬, 循環改善薬, 治療抵抗例には, DDS, コルヒチンを考慮してよい. 循環障害の症状が強い症例, aPL の関与が考えられる症例では, 積極的な循環改善薬や APS に準じた治療を考慮してよい.

推奨度: C1

解説: CA に対するランダム化・非ランダム化比較試験による十分な検討が行われた治療法はなく, 後向きの症例集積研究やコホート研究の結果から, 軽症例に対して非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) の投与, 潰瘍形成, 壊疽などの循環障害の症状が強い症例に対して循環改善薬の投与を積極的に考慮してよいとした⁴⁴²⁾. 少数例ではあるが循環改善薬単独での軽快例もあり, 今後の検討事項と考えた⁴⁴²⁾. また, DDS, コルヒチンでは単剤での有効性が明らかでなく, 前者では副作用も考慮し, 治療抵抗例に対して考慮してもよいとした⁴⁴²⁾.

最近の報告では, CA で aPL が高率に検出され, 発症への関与が指摘されていることを基に, 副腎皮質ステロイド薬, 免疫抑制薬, 循環改善薬を含む多剤に抵抗性で, 抗 PS/PT 抗体が上昇していた3症例でワルファリンを INR3.0 を目標に投与した結果, 軽快したとする報告がみられる⁴⁴³⁾. また, LAC が陽性であった CA の症例でワルファリン (INR: 2.5) にて一旦は軽快したが, 減量中 (INR: 2.0) に末梢循環障害による皮膚症状と無症候性の心筋梗塞を併発したため, 硫酸クロピドグレルとワルファリンの増量 (INR: 3.0~3.5) でコントロールをした報告がある⁴⁴⁴⁾. その他にも LAC

陽性例で副腎皮質ステロイド減量中の再燃例にワルファリンとサルボグラレートを併用し軽快した報告⁴⁴⁵⁾がある. また, 局所療法として, 難治であった潰瘍部の周囲に顆粒白血球—マクロファージ・コロニー刺激因子を皮下注射することで軽快を認めたとする報告がある⁴⁴⁶⁾.

以上より, 症例報告のみであり十分な検討は行われておらないことから, 軽症例には NSAID, 循環改善薬の投与, 治療抵抗例には DDS, コルヒチンの投与を考慮してもよいとした. 循環障害の症状が強い症例や aPL の関与が考えられる症例では積極的な循環改善薬の投与や APS に準じた治療を考慮してもよいとした.

文献

- 442) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベル VI)
- 443) Kawakami T, Soma Y: Use of warfarin therapy at a target international normalized ratio (INR) of 3.0 for cutaneous polyarteritis nodosa, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 602-606.(レベル V)
- 444) Kawakami T, Akashi YJ, Soma Y: Silent myocardial infarction subsequent to cutaneous polyarteritis nodosa in a patient with positive lupus anticoagulant, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 442-443.(レベル V)
- 445) 稲沖 真, 西島千博, 河畑知穂ほか: ループスアンチコアグラントが検出された皮膚型結節性多発動脈炎の1例, 皮膚臨床, 2010; 52: 1121-1124.(レベル V)
- 446) Tursen U, Api H, Kaya TI, et al: Rapid healing of chronic leg ulcers during perilesional injections of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in a patient with cutaneous polyarteritis nodosa, *Eur Acad Dermatol Venereolgy*, 2006; 20: 1341-1343.(レベル V)

CA-CQ5 CA に対し, 副腎皮質ステロイドの全身投与は有効か?

推奨文: CA に対し, 副腎皮質ステロイドの全身投与は症例によっては考慮してよい.

推奨度: C1

解説: CA の患者に対する副腎皮質ステロイド全身投与の有効性については, ランダム化・非ランダム化比較試験による検討は行われていないが, 後向きの症例集積研究やコホート研究で多くの有効例の記載がなされていたことから, 症例によっては考慮してもよいとしている⁴⁴⁷⁾. Mild cutaneous form でも 6/16 例で PSL (主に 20 mg/日以下) を要し, 潰瘍形成を伴う皮膚症状, 神経・筋症状を繰り返した severe form 2

例では活動期はPSL 40 mg/日で投与され、潰瘍形成、壊疽を繰り返さし、ANAやRF陽性などの免疫異常やESRの亢進などの炎症反応を伴い、経過中に内臓病変が出現した progressive form 2例では各々最高30 mgと60 mg/日のPSLを要している症例集積研究がある⁴⁴⁸⁾。Progressive formの所見を認める症例では経過中PANへの移行に十分に留意し、移行が判明した場合はPANとしての対応が不可欠である。

最近の検討では、CAの45例の検討でIL-6が高値例では正常の症例より関節痛、皮膚潰瘍の頻度が有意に高く、高値例は重症例が多いことが推測され、実際に高値例でPSLの使用頻度が高かったと報告されている⁴⁴⁹⁾。一施設での101例のCAの検討⁴⁵⁰⁾で、皮下結節を伴う紅斑局面と下腿浮腫をもつ頻度および多発単神経炎と関節炎の併発の頻度はCRPの上昇をもつCAの症例で有意に高く、CRPと血清クレアチニン値は正の相関を認め、PSLの投与例の割合はCRP上昇例に有意に高いとしている。よって、皮下結節を伴う紅斑局面と下腿浮腫とCRPの上昇を認める症例をより重症のCAとしてPSLでの治療を行い、良好な結果を得たとしている。

尚、副腎皮質ステロイド全身投与時の適切な投与期間についての検討はないため、個々の症例により判断し、漫然と長期にわたり副腎皮質ステロイド投与を施行することによる易血栓形成性、骨粗鬆症、感染症の併発などの副作用には十分留意する必要がある。難治例においては他剤の併用(CQ4)を積極的に試み、場合により免疫抑制薬(CQ6)の併用も考慮して副腎皮質ステロイドの減量を図る必要がある。

文献

- 447) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか; 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベルVI)
- 448) Chen K-R: Cutaneous polyarteritis nodosa. A clinical and histopathological study of 20 cases, *J Dermatol*, 1989; 16: 429-442.(レベルV)
- 449) Kawakami T, Takeuchi S, Soma Y: Serum levels of interleukin-6 in patients with cutaneous polyarteritis nodosa, *Acta Derm Venereol*, 2012; 92: 322-333.(レベルIV)
- 450) Kawakami T, Okudaira A, Okano T, et al: Treatment for cutaneous arteritis patients with mononeuritis multiplex and elevated C-reactive protein, *J Dermatol*, 2013; 40: 955-961.(レベルIV)

CA-CQ6 CAに対し、免疫抑制薬はどのような時に使用するか？

推奨文: CAに対し、免疫抑制薬全身投与は、副腎皮質ステロイドを含め他剤治療に抵抗性の難治例においては考慮してよい。副作用に対する十分な留意が必要である。

推奨度: C1

解説: CAの患者に対する免疫抑制薬全身投与の有効性については、ランダム化・非ランダム化比較試験による検討はない⁴⁵¹⁾。後向き症例集積研究やコホート研究はあるが、単独投与による有効例の明らかな記載はなく、副腎皮質ステロイド薬全身投与との併用にて使用されていた。その内訳としてはAZP, MTX, CY, IVCYなどがあつた。

最近報告されている他の免疫抑制薬では、皮膚潰瘍とCRPの上昇を伴い、副腎皮質ステロイド薬全身投与、ワルファリンでも難治性であった2症例にミゾリビン(投与2時間後の血中濃度3.0 µg/ml)を併用することで、副作用もなく寛解を認めた症例の報告がある⁴⁵²⁾。また、潰瘍形成を認め、各種免疫抑制薬に抵抗性であったがミコフェノール酸モフェチルとペントキシフィリン(本邦未承認薬)で軽快した報告がある⁴⁵³⁾。一施設での101例のCAの検討⁴⁵⁴⁾で、多発単神経炎もしくは関節炎の併発とCRPの上昇を認める重症例では、PANへの進行を予防する意味でも、早期のPSLとIVCYの併用治療が適応になるとする報告があり、今後のさらなる検討が待たれる。以上より、CAの中でも副腎皮質ステロイドの全身投与を含め、各種治療に抵抗性の症例や副腎皮質ステロイドの減量が困難な症例に対して、免疫抑制薬の併用を考慮してもよいが、悪性腫瘍の発生を含め副作用について十分に留意する必要がある。

文献

- 451) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか; 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベルVI)
- 452) Kawakami T, Soma Y, et al: Use of mizoribine in two patients with recalcitrant cutaneous polyarteritis nodosa, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 64: 1213-1214.(レベルV)
- 453) Kluger N, Guillot B, Bessis D: Ulcerative cutaneous polyarteritis nodosa treated with mycophenolate mofetil and pentoxifylline, *J Dermatol Treat*, 2011; 22: 175-177.(レベルV)

- 454) Kawakami T, Okudaira A, Okano T, et al: Treatment for cutaneous arteritis patients with mononeuritis multiplex and elevated C-reactive protein, *J Dermatol*, 2013; 40: 955-961.(レベル IV)

CA-CQ7 CA に対し、生物学的製剤は有効か？

推奨文：CA に対し、生物学的製剤の効果については、難治例で有効であったとする症例報告はみられるがエビデンスの高い報告はない。副腎皮質ステロイド、各種免疫抑制薬を含め他剤治療に抵抗性の難治例においては考慮してよい。副作用に対する十分な留意が必要である。

推奨度：C1

解説：CA の患者に対する生物学的製剤については、難治例における症例報告や後向きの症例集積研究が散見される。

副腎皮質ステロイド・各種免疫抑制薬 (IVCY を含む) の全身投与、コルヒチン、血漿交換療法でも難治性な HBV キャリアの 60 歳女性の CA で、エタネルセプトにより HBV の活性化を含め副作用なく 8 カ月間寛解を認め、PSL の減量ができた報告がある⁴⁵⁵⁾。PSL とペニシリンの投与で増悪を繰り返した 14 歳の男児例では IL-1 α 、IL-6、TNF α が上昇していたが、インフリキシマブの投与により症状がコントロールされ、サイトカインも正常化したことが報告されている⁴⁵⁶⁾。また、高容量の副腎皮質ステロイド、CY に抵抗性であった 7 歳男児例でエタネルセプトが単独で有効であったとする報告がある⁴⁵⁷⁾。難治性皮膚潰瘍 (1 例)、MTX 抵抗性の関節炎 (3 例) を伴う CA で TNF α 阻害薬 (インフリキシマブ 3 例、エタネルセプト 1 例) を投与し、全例で寛解を認めた報告⁴⁵⁸⁾がある。生物学製剤による寛解期間についての以下のような結果を認めた後向きの症例集積研究がある⁴⁵⁹⁾。免疫抑制薬で難治性であった血管炎 15 例 (1 例 CA) でリツキシマブ治療後 34 カ月の経過観察にて、全例一旦寛解し、13 例が再治療を要し、計 5 回の追加治療により軽快した。副作用としては 3 例で好中球の低下を認め、再投与後の長期的経過は今後の課題としている。

以上より、現時点で生物学的製剤については比較試験による検討はないこと、長期的な結果についてはまだ今後の課題であることから、CA の中でも副腎皮質ステロイド、各種免疫抑制薬の全身投与を含む多剤治療に抵抗性の症例に対して考慮してもよいが、副作用について十分に留意する必要がある。

文献

- 455) Zoshima T, Matsumura M, Suzuki Y, et al: A case of refractory cutaneous polyarteritis nodosa in a patient with hepatitis B carrier status successfully treated with tumor necrosis factor alpha blockade, *Med Rheumatol*, 2013; 23: 1029-1033.(レベル V)
- 456) Vega Gutierrez J, Rodriguez Prieto MA, Garcia Ruiz JM: Successful treatment of childhood cutaneous polyarteritis nodosa with infliximab, *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2007; 21: 570-571.(レベル V)
- 457) Valor L, Monteagudo I, de la Torre I, et al: Young male patient diagnosed with cutaneous polyarteritis nodosa successfully treated with etanercept, *Mod Rheumatol*, 2014; 24: 688-690.(レベル V)
- 458) 高橋裕樹, 一色裕之, 田邊谷徹也ほか: 皮膚型結節性多発動脈炎に対する TNF 阻害薬の有用性, 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 54 回・19 回: 2010; 676.(レベル IV)
- 459) Ree F, Yazdani R, Lanyon P: Long-term follow-up different refractory systemic vasculitides treated with rituximab, *Clin Rheumatol*, 2011; 30: 1241-1245.(レベル IV)

ループス血管炎 Lupus vasculitis

概説

SLE は様々な血管病変を来とし、病態のなかで重要な位置を占めている。SLE に伴う血管障害は 1) 動脈硬化性、2) 血栓性、3) 炎症性に分けられており⁴⁶⁰⁾、血管炎は炎症性に分類されている。しかしこれらの血管病変は互いに影響し合いながら複雑に混在し、厳密に区別することは難しい⁴⁶¹⁾⁴⁶²⁾。

CHCC2012 分類では全身性疾患に関連した血管炎として vasculitis associated with systemic disease の項目が新設され、lupus vasculitis は rheumatoid vasculitis, sarcoid vasculitis と並んで疾患名と共に記載されるようになった。

血管炎の発症機序に複雑な免疫学的機構が関与している⁴⁶³⁾。自己抗体と IC のほか、血管内皮、炎症性細胞、補体、接着分子、ANCA も重要な役割を果たしている。一方血管内皮細胞自体に対する自己抗体 antiendothelial cell antibodies (AECA) によって炎症が引き起こされている可能性も論じられている。更に aPL、クリオグロブリン血症も血管病変の進展に大きく関与している。また SLE 患者に高率にみられる動脈硬化は近年、血管内皮細胞傷害を発端に炎症性細胞とメデイエーターが関与した血管の慢性炎症として認識されて、血管炎で果たす役割も注目されている⁴⁶⁴⁾。

ループス血管炎は単一な疾患概念ではなく、SLE 患

者に見られる血管病変の総称であり、皮膚病変としての血管炎と臓器の血管炎に分けられているが、炎症の主座が皮膚であることが圧倒的に多い。一方病変の主体が中型動脈の臓器血管炎は遥かに頻度が低いが、生命予後に関係する。

一般的にループス血管炎は疾患活動性と相関するとされているため、皮膚の血管炎を見たときには常に全身性血管炎の可能性を念頭におく必要がある（図 15 参照）。

文献

- 460) 能勢真人, 松本俊治: 全身性エリテマトーデス, 血管炎アトラス. 厚生労働省難治性疾患克服事業難治性血管炎に関する調査研究班(尾崎承一, 吉敷 敬)2005; 73-74.(レベル VI)
- 461) Gomes C, Carvalho JF, Borba EF, et al: Digital vasculitis in systemic lupus erythematosus: a minor manifestation of disease activity? *Lupus*, 2009; 18: 990-993.(レベル V)
- 462) Athina P, Sofia C, Spyros A: Vascular disease in systemic lupus erythematosus, *Autoimmune disease*, 2012; ID87645.(レベル V)
- 463) Sneller MC, Fauci AS: Pathogenesis of vasculitis syndromes, *Med Clin North Am*, 1997; 81: 221-242.(レベル VI)
- 464) Frieri M: Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches, *Curr Allergy Asthma Rep*, 2012; 12: 25-32.(レベル VI)

Lupus-CQ1 ループス血管炎の皮膚病変の臨床的特徴は何か?

推奨文: ループス血管炎の皮膚病変は、多彩な臨床像を呈し下肢に生じることが多いことが特徴であるとしてよい。皮膚病変のみから他疾患による血管炎との鑑別は困難であるが、病歴及び検査結果と合わせて診断は可能である。

推奨度: C1

解説: ループス血管炎では異なるレベルの血管が同じ病変または個々に病変を生じるため、臨床像は多彩であることが特徴である。真皮の壊死性静脈炎が最も多く、病理組織学的には真皮小血管の LCV を呈し、これを反映し皮膚症状は紫斑、水疱、浅い潰瘍、蕁麻疹様紅斑などを呈する。また真皮中層から皮下組織の筋性小動脈が侵された場合、臨床的には網状皮斑、浸潤性紅斑や小結節を呈する。一方病変は時に臓器病変を中心に真皮深層または皮下組織のより大きな血管(中型筋性動脈)を侵し、その結果臨床的に CPN に類

似する皮下硬結または深い潰瘍を認めることもある。網状皮斑は aPL 陽性患者で有意に多く見られる症状であり、この場合は病理組織学的に血管の閉塞像(血栓)を呈する。血栓が長らく存在することで、炎症を惹起することで血管炎様の変化を来す。Ramos-Casals らが解析した皮膚血管炎 68 例の皮疹は erythematous punctate lesions 36%, palpable purpura 25%, ischemic/ulcerated lesions 14%, urticarial lesions 11%, nodular lesions 5%, mixed type 20% であった。皮疹の分布は下肢に最も多く 42%, 手/指尖が 40%, 上肢 20%, 軀幹 5%, 顔面 3%, 略全身 3% と続く⁴⁶⁵⁾。

SLE に伴う他の血管病変は他に Degos'-disease like lesions, 網状皮斑 3~4%⁴⁶⁷⁾⁴⁶⁸⁾, 白色萎縮症, digital vasculitis 16%⁴⁶⁶⁾, 血栓性静脈炎, レイノー現象 10~45% などがある。また血小板減少に伴う紫斑, 静脈血栓, APS, UV は SLE 患者の 5% にみられると報告されている⁴⁶⁹⁾。

文献

- 465) Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, et al: Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients, *Medicine (Baltimore)*, 2006; 85: 95-104.(レベル V)
- 466) Gomes C, Carvalho JF, Borba EF, et al: Digital vasculitis in systemic lupus erythematosus: a minor manifestation of disease activity? *Lupus*, 2009; 18: 990-993.(レベル V)
- 467) Rothfield N, Sontheimer MD, Bernstein M: Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations, *Clin Dermatol*, 2006; 24: 348-362. (レベル VI)
- 468) Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM: Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 355-362.(レベル VI)
- 469) Richter JG, Sander O, Schneider M, et al: Diagnostic algorithm for Raynaud's phenomenon and vascular lesions in systemic lupus erythematosus, *Lupus*, 2010; 19: 1087-1095.(レベル V)

Lupus-CQ2 ループス血管炎の皮膚病変の病理所見の特徴は何か?

推奨文: ループス血管炎の皮膚血管炎は、小動脈, 小静脈の変化が中心であり、病理組織学的に LCV であることが多く、時に中型筋性動脈を侵し, necrotizing vasculitis の像を呈するのが特徴であるとしてよい。

推奨度: C1

解説: ループス血管炎では一般的に 60% 以上が LCV, 30% が CV, 6% が PAN 類似の全身性血管炎とされている⁴⁷⁰⁾。病理組織学的に通常真皮では静脈を中

心とした血管周囲に著明な好中球浸潤を認め、核塵を伴う。時に閉塞像を認め、皮膚の梗塞性病変として観察される⁴⁷¹⁾。血管壁のフィブリノイド変性を認め、直接蛍光抗体法では血管壁にIgMとC3の沈着を認める⁴⁷²⁾。多くの症例では稀とされている真皮小血管リンパ球浸潤を主体とするリンパ球性血管炎は深在性エリテマトーデス(Lupus profundus)、凍瘡様エリテマトーデス(chilblain LE)に見られる⁴⁷³⁾。一方真皮下層から皮下組織の小動脈炎はCPNと同様の病理組織を呈し、臨床的に網状皮斑と浸潤を有する紅斑、深い潰瘍を呈することが特徴である。

罹患血管の大きさから79例のループス血管炎を罹患血管のサイズ中心に解析した論文では小血管の血管炎は65例(82%)、中型血管の血管炎が11例(14%)であった。生検し得た45例(59%)の病理組織の解析結果では:LCV 29例(64%)、necrotizing vasculitis 10例(22%)、lymphocytic vasculitis 4例(9%)であった⁴⁷⁴⁾。更に原疾患と罹患血管との関連を中心に解析すると、血管炎39例(51%)、CV21例(28%)、UV5例(7%)、バージャー病1例、SLEによるPAN型血管炎5例(7%)であった。

文献

- 470) Cieřlik P, Hrycek A, Kluciński P: Vasculopathy and vasculitis in systemic erythematosus, *Pol Arch Med Wewn*, 2008; 118: 57-63.(レベル VI)
- 471) Crowson N, Magro C: Cutaneous histopathology of lupus erythematosus, *Diagnostic histopathol*, 2009; 15: 157-185.(レベル VI)
- 472) Calamia KT, Balabanova M: Vasculitis in systemic lupus erythematosus, *Clin Dermatol*, 2004; 22: 148-156.(レベル VI)
- 473) 川名誠司, 陳 科栄: 膠原病に伴う血管炎, 皮膚血管炎: 2013; 274-275.(レベル VI)
- 474) Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, et al: Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients, *Medicine (Baltimore)*, 2006; 85: 95-104.(レベル IV)

Lupus-CQ3 ループス血管炎の皮膚血管炎はSLEの疾患活動性に関連するか?

推奨文: ループス血管炎の皮膚血管炎は、SLEの病勢増悪または再燃時に出現しうるとしてよい。

推奨度: C1

解説: ループス血管炎の皮膚症状はしばしばSLEの病勢増悪または再燃時と同時にまたは先行して出現す

るため、病勢の指標となる^{475)~477)}。また臨床症状と病理所見から治療法の選択にも役立つ。79例の皮膚血管炎の診断された時期とSLEの診断時期について検討した報告では、SLEの診断に先行して血管炎と診断された症例が16例(21%)、60例(79%)はSLEと診断された後であった。SLEの診断時期と血管炎の主要な症状には特異的な差は見られていない。更に血管炎症状を有する60例と有さない症例を年齢と性別でマッチングした上で比較した結果、血管炎を有するグループでは網状皮斑、発熱、European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM) scoreの他、検査所見では貧血、リンパ球減少、ESR亢進(>50 mm/h)、低補体血症、抗SS-B抗体、aPL抗体保持者で有意差が認められた。一方血管炎を有するSLE患者は血管炎のない患者に比し、APS関連症状を高率に呈し、aPL抗体保持者が多いことが示された。著者はAPSにみられる網状皮斑、下腿潰瘍などの症状は同時にSLE血管炎でも見られることから、aPL、APSはSLE患者の血管炎発症機序に寄与していることを示唆したとしている⁴⁷⁸⁾。また66例のSLEに見られる全ての皮膚症状とSLEの疾患活動性について、Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)⁴⁷⁸⁾を用いて評価した研究では、両者に明らかな関連性を証明できなかったとしながらも、著者は同時に複数タイプの皮疹を呈し、SLEの非特異的の症状を有し、特に血管障害は予後に関連することが多いため、初期治療に注意すべきであるとコメントをしている⁴⁷⁹⁾。

文献

- 475) Calamia KT, Balabanova M: Vasculitis in systemic lupus erythematosus, *Clin Dermatol*, 2004; 22: 148-156.(レベル IV)
- 476) Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, et al: Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients, *Medicine (Baltimore)*, 2006; 85: 95-104.(レベル IV)
- 477) Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al: Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients, *Medicine (Baltimore)*, 1998; 77: 403-418.(レベル IV)
- 478) Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al: Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE, *Arthritis Rheum*, 1992; 35: 630-640.(レベル IV)
- 479) Zecević RD, Vojvodić D, Ristić B, et al: Skin lesions-an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 2001; 10: 364-367.(レベル V)

Lupus-CQ4 ループス血管炎の皮膚血管炎を疑った時に行うべき検査は何か？

推奨文：ループス血管炎の皮膚症状は侵されている血管のレベルを反映するため、診断確定のため皮膚生検を行い、ループス血管炎の皮膚血管炎は病勢が増悪と再燃時に出現するため、内臓病変を含めた疾患活動性の評価を行うよう考慮してよい。

推奨度：C1

解説：①皮疹から重症度を推測する。皮膚症状の中紫斑、紅斑、UVなどはLCVであり、比較的浅い病変を形成する。真皮深層から皮下組織の筋性小動脈が侵されるとCPNに類似した皮疹を呈し、一方中型動脈が侵された場合は皮下硬結や深い潰瘍となる。これらの皮疹から生検を行い、直接蛍光抗体法で免疫グロブリンの沈着を確認する。②網状皮斑、発熱、ECLAM score、検査所見では貧血、リンパ球減少、ESR亢進(>50 mm/h)、低補体血症、抗SS-B抗体、aPLがループス血管炎を有するSLE患者で有意に見られたため、これらを含めた検査を行う。③病勢の評価にはECLAM scoreを使用する⁴⁸¹⁾。④活動性のある皮疹・関節症状と腎症状を持つSLE患者がAPS(aPL陽性、弁膜症、血小板減少症)、クリオグロブリン血症を合併する場合、ループス血管炎発症の頻度が高くなる⁴⁸²⁾。レイノー現象は血管炎の素地になりうるとされている⁴⁸³⁾。全身症状では多発性単神経炎による感覚低下はnecrotizing vasculitisの存在を示唆する症状であり、急激な腹痛と下痢などはループス腸炎など臓器の血管炎の精査が必要となる。以上の検査を迅速に行い、ループス血管炎の早期発見、早期の適切な治療に務める。

文献

- 480) Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, et al: The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus, *Lupus*, 2000; 9: 445-450.(レベルIV)
- 481) Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al., Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE, *Clin Exp Rheumatol*, 1992; 10: 541-547.(レベルVI)
- 482) Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, et al: Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients, *Medicine (Baltimore)*, 2006; 85: 95-104.(レベルV)
- 483) Zecević RD, Vojvodić D, Ristić B, et al: Skin lesions—an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 2001; 10: 364-367.(レベルV)
- 484) Gomes C, Carvalho JF, Borba EF, et al: Digital vasculitis in systemic lupus erythematosus: a minor manifestation of disease activity? *Lupus*, 2009; 18: 990-993.(レベルV)

Lupus-CQ5 ループス血管炎の内臓の血管炎の特徴は何か？

推奨文：ループス血管炎の内臓の血管炎は、発症頻度が10%前後に過ぎないが、生命予後を左右するため、免疫抑制薬の併用によるより強力な治療が必要である。

推奨度：C1

解説：皮膚の小血管病変と比較して、内臓血管炎病変の主座は中型の筋性動脈である。臓器病変を中心にnecrotizing vasculitisを認めるが、病理組織で証明されることは少ない。網膜の血管炎は視力障害を来とし、消化管、心臓、肺、中枢神経病変と脳病変はしばしば予後に関係し患者のQOLを著しく低下させる⁴⁸⁵⁾⁴⁸⁶⁾。

多発性単神経炎による感覚障害は多く、約20%の患者にみられる。SLE自体の末梢神経病変は稀であるため、これはnecrotizing vasculitisによる血行障害により生じる症状であり、慎重な経過観察と適切な治療が必要である。中枢神経病変を伴うSLE(CNS lupus)は14~17%に見られ、精神症状、痙攣などの症状を呈し、予後の悪い病態である。病理組織学的に血管内膜の肥厚と内腔の閉塞が多く、剖検例でも血管炎を証明される症例は少ない⁴⁸⁷⁾。CNS lupus 11例を検討した報告では、11例中10例に病理でlivedoid vasculitisの所見を呈している事を見出し、livedoid vasculitis(現在はlivedoid vasculopathyで統一されている)がCNS lupusの予測因子になりうるとしている⁴⁸⁷⁾。腸管の血管炎は回腸と大腸に多く、適切な処置がなされない場合、腸管の壊死による穿孔は致死的な病態をもたらす、死亡率は50%に上る⁴⁸⁵⁾。ループス肺炎は肺泡領域の毛細血管炎に起因する肺泡出血を来す⁴⁸⁸⁾。他のSLEで稀に報告されている臓器の血管炎には大血管(冠動脈)の血管炎、高安動脈炎、脳の血管炎、腹部臓器では腸管以外に膵臓、膀胱、尿道、肝臓、胆嚢、子宮などが稀にある⁴⁸⁹⁾⁴⁹⁰⁾。

その他腎動脈では動脈のフィブroid変性や壊死を認め、ループス膀胱炎の膀胱の線維化は尿管のnecrotizing vasculitisと関連することが示唆されている。網

膜の血管病変は局所の梗塞、網膜内出血、綿花状白斑、乳頭浮腫、視神経萎縮などがあり、視力に低下に繋がる。診断と治療の評価に蛍光血管造影が有用である。

文献

- 485) Medina F, Ayala A, Lara LJ, et al: Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. *Am J Med*, 1997; 103: 100-105.(レベル V)
- 486) Drenkard C, Villa AR, Reyes E, et al: Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1997; 6: 235-242.(レベル IV)
- 487) Yasue T: Livedoid vasculitis and central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 1986; 122: 66-70.(レベル V)
- 488) Zamora MR, Warner ML, Tuder R, et al: Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*, 1997; 76: 192-202.(レベル VI)
- 489) Karrar A, Sequeira W, Block JA, et al: Coronary artery disease in systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2001; 30: 436-443.(レベル V)
- 490) Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, et al: Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2006; 85: 95-104.(レベル IV)

Lupus-CQ6 ループス血管炎に対し、確立された治療法は存在するか？

推奨文：ループス血管炎に対する特異的な治療はない。血管炎症状がある時は血管炎の病勢を評価すると共に SLE の活動性の評価結果と合わせて総合的に判断して早期治療介入のための治療プランを立てる。

推奨度：C1

推奨文：治療に先立ち他の血管炎同様、血管炎と原病の活動性を SLEDAI, ECLAM などで評価する。患者状態、病勢と総合的に判断した後に治療を始めるが、副腎皮質ステロイド内服が治療の中心となる（増量または新規追加）。副腎皮質ステロイド単剤内服でコントロールされない、特に内臓血管病変を伴った場合は高用量副腎皮質ステロイド内服、ステロイドパルス療法、IVCY も考慮する。CsA, ミコフェノール酸モフェチル, タクロリムス, ミゾリピン, AZP との併用療法が行われる。重症な血管炎を合併する場合、ステロイドパルス療法, IVCY も考慮に入れる。大量 IVIG 療法の有効性も報告されている⁴⁹²⁾。ヒドロキシクロロキンは UV に有効であり⁴⁹³⁾、最近では抗 CD20 療法、他の生物学的製剤ベリムマブ、B 細胞をターゲットとした新

薬による治療も試みられている⁴⁹⁴⁾が、これらの治療では感染症、自己抗体の産生誘導などに注意が必要である。

皮膚の血管炎にはヒドロキシクロロキン内服が有効とされている。無効または使用できない場合は海外ではサリドマイド（本邦未承認）と DDS で良い治療効果が得られている⁴⁹⁵⁾。

皮膚潰瘍、指先梗塞に対し、副腎皮質ステロイド内服は有効であるが、抗血小板薬、抗凝固療法アルプロスタジル、アルガトロバンなどの点滴が有効性を示す。また aPL 陽性など他に血栓形成傾向の強い患者にはアスピリンの内服を行い、不十分な場合はワルファリンを投与する。

2013 年、抗凝固活性のモニタリングによる調節が不要な新しい抗凝固薬 non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, new oral anticoagulant (NOAC) : 抗トロンビン薬、抗 X a 薬が相次いで発売された。これらは APS 患者では静脈血栓既往患者への効果は期待されるが、その他の病変には現在進行中の治験結果待ちの状態である⁴⁹⁶⁾。皮膚科領域では本邦で難治性リベド血管症への有効例が 1 例報告されている⁴⁹⁷⁾。今後皮膚潰瘍、梗塞病変への適応についてはなお検討が必要な段階にある。既存治療で効果が得られない難治性病変では、薬剤使用による利点と副作用、各薬剤の特性、ならびに併用・禁忌に注意した使用が望まれる。

文献

- 491) Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al: Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: result from 136 patients from the French autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 2458-2466.(レベル II)
- 492) Narvaez J, Rois-Rodriguez V, de la Fuente D, et al: Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. *Semin Arthritis Rheum*, 2011; 41: 364-372.(レベル IV)
- 493) Bouaziz JD, Barete S, Le Pelletier F, et al: Cutaneous lesions of the digits in systemic lupus erythematosus: 50 cases. *Lupus*, 2007; 16: 163-167.(レベル V)
- 494) Barile-Fabris L, Hemández-Cabrera MF, Barragan-Garfias JA: Vasculitis in systemic lupus vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*, 2014; 16: 440.(レベル VI)
- 495) Uthman I: Pharmacological therapy of vasculitis: an update. *Curr Opin Pharmacol*, 2004; 4: 177-182.(レベル V)
- 496) Sciascia S, Lopez-Pedrerera C, Cecchi I, et al: Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiphospholipid

- syndrome, *Rheumatology (Oxford)*, 2016; 55: 1726-1735. (レベル V)
- 497) 松立吉弘, 仁木真理子, 村尾和俊ほか: ダビガトランが奏効したリベド血管症の1例, *臨床皮*, 2013; 67: 759-763. (レベル V)

リウマトイド血管炎 Rheumatoid vasculitis

概説

リウマトイド血管炎は, 全身性疾患である RA の関節外症状の原因になる。

リウマトイド血管炎は RA の 0.7~5.4% に出現し, 75~89% に皮膚症状がみられる。全身性のリウマトイド血管炎の発生率は減少しているが, いまだ予後不良である⁴⁹⁸⁾。

皮膚のリウマトイド血管炎は RA 発症後 10 年以上の長期罹患症例に多く, RA の高活動性を示す RF 高値・骨びらん・皮下結節, 男性, などが相関因子である⁴⁹⁹⁾。喫煙は RA・リウマトイド血管炎ともに危険因子である⁵⁰⁰⁾⁵⁰¹⁾。

リウマトイド血管炎は真皮浅層の細静脈から皮下組織の筋性中型血管まで幅広いレベルを障害するため, 様々な皮膚症状がみられる。軽症として指趾微小潰瘍・点状出血・網状皮斑, 中等症で palpable purpura, 重症で指趾壊疽, 皮膚潰瘍がみられ, ほかに浸潤性紅斑, 血疱, 持久性隆起性紅斑様皮疹, 白色萎縮がみられる⁵⁰²⁾⁵⁰³⁾。

リウマトイド血管炎の診断には, 病理組織学的に血管炎を証明し, 薬剤や感染症など他原因を除外し, 血栓症や他自己免疫疾患を鑑別する必要がある。血液検査では, 炎症反応上昇・貧血・血小板増多など慢性炎症所見, RF 高値, 免疫複合体病であることを示唆する低補体血症を認めることが多い。

既存の関節リウマチに血管炎をはじめとする関節外症状を認め, 難治性又は重篤な症状を伴うものを, 特に本邦では悪性関節リウマチといい, 特定疾患の一つである。その血管炎は全身性動脈炎型と末梢動脈炎型に大別され, 間質性肺炎など非血管炎性の関節外臓器障害を伴いうる。

軽症の皮膚症状には, 抗リウマチ薬の見直しや少量~中等量の副腎皮質ステロイド使用で対応しうが, 重症の皮膚症状は予後不良である。プレドニゾン 0.5~1.0 mg/kg/day と IVCY の併用は, 下腿潰瘍の早期改善と再燃予防に有効であり⁵⁰⁴⁾, 現在一般的な治療法として使用されている⁴⁹⁸⁾⁵⁰⁵⁾。治療抵抗性の場合, 重

症感染症や薬剤関連血管炎などに注意しつつ抗 TNF α 製剤⁵⁰⁶⁾, 抗 CD20 抗体リツキシマブ⁵⁰⁷⁾を考慮してもよい (図 16 参照)。

文献

- 498) Ntatsaki E, Mooney J, Scott DG, et al: Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy, *Rheumatology*, 2014; 53: 145-152. (レベル IV)
- 499) Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt MI, et al: Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study, *Ann Rheum Dis*, 1996; 55: 190-192. (レベル IV)
- 500) Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ: Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins, *Arthritis Rheum*, 1996; 39: 732-735. (レベル IV)
- 501) Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, et al: Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in the patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 2776-2783. (レベル IV)
- 502) Jorizzo JL, Daniels JC: Dermatological conditions reported in patients with rheumatoid arthritis, *J Am Acad Dermatol*, 1983; 8: 439-457. (レベル V)
- 503) Carlson JA, Chen KR: Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndrome, *Am J Dermatopathol*, 2006; 28: 486-506. (レベル V)
- 504) Scott DG, Bacon PA: Intravenous cyclophosphamide pulse methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis, *Am J Med*, 1984; 76: 377-384. (レベル III)
- 505) Makol A, Crowson CS, Wetter DA, et al: Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study, *Rheumatology*, 2014; 53: 890-899. (レベル IV)
- 506) Puéchal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al: Anti-tumor necrosis factor in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 880-884. (レベル V)
- 507) Puéchal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, et al: Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the autoimmunity and rituximab registry, *Arthritis Care Res*, 2012; 64: 331-339. (レベル IV)

Rheumatoid-CQ1 リウマトイド血管炎の皮膚病変の臨床的特徴は何か?

推奨文: リウマトイド血管炎の皮膚血管炎は, 細静脈から筋性中型血管まで幅広いレベルで障害され, 様々な皮膚症状が同一症例にみられうることが特徴であるとしてよい。

推奨度: C1

解説: RA の皮膚症状には, リウマトイド血管炎に

よる皮膚症状のほかに、リウマチ結節など RA 特異的皮膚症状、皮膚菲薄化など皮膚脆弱性や爪甲異常など RA 非特異的变化、関節可動域制限や血管変性などによる静脈うっ滞の変化、壊疽性膿皮症などの合併疾患、などがあり、鑑別する必要がある。

皮膚はリウマトイド血管炎の最も出現しやすい臓器であり、リウマトイド血管炎の 75~89% に皮膚症状がみられ⁵⁰⁸⁾、RA の 0.7~5.4% に皮膚血管炎としてのリウマトイド血管炎が出現する⁵⁰⁹⁾⁵¹⁰⁾。

リウマトイド血管炎は様々なサイズの血管を障害する。皮膚血管では真皮浅層の細静脈から皮下組織の筋性中型血管まで幅広いレベルで障害されるため、様々な皮膚症状が同一症例にみられうる⁵¹¹⁾。

全身性血管炎を伴わない軽症リウマトイド血管炎で指趾微小潰瘍・指趾点状出血・網状皮斑、中等症リウマトイド血管炎で palpable purpura、重症型リウマトイド血管炎で末梢神経障害などとともに指趾壊疽、皮膚潰瘍がみられ、ほかに浸潤性紅斑、血疱、持久性隆起性紅斑様皮疹、白色萎縮がみられる⁵¹²⁾⁵¹³⁾。

出現時に他の全身性リウマトイド血管炎の特徴を示さない指趾や爪郭の虚血梗塞像 isolated digital infarct は予後良好として知られ、全身性リウマトイド血管炎への進行がなく、RA そのものへの治療以上の治療を要さない⁵¹⁴⁾⁵¹⁵⁾。

文献

- 508) Sayah A, English JC: Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53: 191-209.(レベル V)
- 509) Cohen MG, Li EK, Ng PY, et al: Extra-articular manifestations are uncommon in southern Chinese with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1993; 32: 209-211.(レベル V)
- 510) Kaye O, Beckers CC, Paquet P, et al: The frequency of cutaneous vasculitis is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol*, 1996; 23: 253-257.(レベル IV)
- 511) Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, et al: Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*, 2002; 147: 905-913.(レベル V)
- 512) Jorizzo JL, Daniels JC: Dermatological conditions reported in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 1983; 8: 439-457.(レベル V)
- 513) Carlson JA, Chen KR: Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndrome. *Am J Dermatopathol*, 2006; 28: 486-506.(レベル V)
- 514) Watts RA, Carruthers DM, Scott DG: Isolated nail fold

vasculitis in rheumatoid arthritis. *An Rheum Dis*, 1995; 54: 927-929.(レベル V)

- 515) Genta MS, Genta RM, Gabay C: Systemic rheumatoid vasculitis: A review. *Semin Arth Rheum*, 2006; 36: 88-98.(レベル V)

Rheumatoid-CQ2 リウマトイド血管炎の皮膚病変の病理所見の特徴は何か?

推奨文: リウマトイド血管炎の皮膚血管炎は、真皮浅層の細静脈から皮下組織の筋性中型血管の幅広いレベルで白血球破砕性血管炎がみられ、蛍光抗体法で血管壁に免疫グロブリンや補体沈着がみられることが特徴であるとしてよい。

推奨度: C1

解説: リウマトイド血管炎の診断には病理組織学的に血管炎を証明する必要がある。

リウマトイド血管炎の病理組織学的特徴は、真皮浅層の細静脈から皮下組織の筋性中型血管が幅広いレベルで障害されることにある⁵¹⁶⁾。皮膚症状のタイプは障害血管のサイズを反映するので、リウマトイド血管炎の皮膚症状は多様性をみせる。出現する血管炎は、真皮小血管の LCV、真皮皮下組織境界から皮下組織の筋性血管炎、両者の共存、に分類できる⁵¹⁶⁾。

リウマトイド血管炎では、蛍光抗体法で皮膚小血管壁に主に IgM、C3 の沈着がみられる⁵¹⁶⁾。

皮膚症状のない皮膚の血管壁でも免疫グロブリンや補体沈着がみられ⁵¹⁷⁾、そのような症例では CIC、皮膚血管炎、RF 高値の出現率が高いとの報告もある⁵¹⁸⁾。リウマトイド血管炎症例では血管炎のない RA 症例より CIC や低補体血症がみられるとされることから⁵¹⁹⁾、リウマトイド血管炎が免疫複合体性血管炎であることを示唆している。

文献

- 516) Chen KR, Toyohara A, Suzuki A, et al: Clinical and histopathological spectrum of cutaneous vasculitis in rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*, 2002; 147: 905-913.(レベル V)
- 517) Conn DL, Schroeter AL, McDuffie FC: Cutaneous vessel immune deposits in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1976; 19: 15-20.(レベル IV)
- 518) Rapoport RJ, Kozin F, Mackel SE, et al: Cutaneous vascular immunofluorescence in rheumatoid arthritis. Correlation with circulating immune complex and vasculitis. *Am J Med*, 1980; 68: 325-331.(レベル V)
- 519) Geirsson AJ, Sturfert G, Truedsson L: Clinical and

serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications, *Ann Rheum Dis*, 1987; 46: 727-733.(レベル IV)

Rheumatoid-CQ3 リウマトイド血管炎の診断はどのようにすべきか？

推奨文：病理組織学的に血管炎を証明し、薬剤、感染症など他原因による血管炎を除外した上で、血液検査とともに血栓症や他自己免疫疾患などを鑑別するとしてよい。

推奨度：C1

解説：Scott DGらは、全身性リウマトイド血管炎の診断基準を、RAに多発性単神経炎・末梢壊疽・全身症状（発熱・体重減少）を伴う生検で証明された急性壊死性動脈炎・digital infarctや生検で証明された血管炎を伴う深い皮膚潰瘍または急性関節外症状（胸膜炎・心膜炎・強膜炎）、のうち一つ以上あることと提案している⁵²⁰。

診断のためには、病理組織学的に血管炎を証明し、MTXや生物学的製剤など薬剤、感染症など他原因を除外する必要がある。リウマトイド血管炎の皮膚の障害血管が細静脈から中型動脈まで幅広いために、多彩な表現型を呈することから、血栓症や他自己免疫疾患を否定するためにも、皮膚生検は必須である。

血液検査でも、血栓症や他自己免疫疾患などを否定する。リウマトイド血管炎に特異的なものはないが、ESR上昇・CRP上昇・貧血・血小板増多・低アルブミン血症など慢性炎症を示唆する所見に加え、リウマトイド血管炎出現と強く相関するRF高値⁵²¹、リウマトイド血管炎がICの沈着で惹起されることを示唆する低補体血症、を認めることが多く、他に白血球増多・白血球減少・高γグロブリン血症をみることがあるため、リウマトイド血管炎診断の参考になる⁵²²。

文献

- 520) Scott DG, Bacon PA: Intravenous cyclophosphamide pulse methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis, *Am J Med*, 1984; 76: 377-384.(レベル IV)
- 521) Vollertsen RS, Conn DL: Vasculitis associated with rheumatoid arthritis, *Rheum Dis North Am*, 1990; 16: 445-461.(レベル V)
- 522) Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt MI, et al: Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study, *Ann*

Rheum Dis, 1996; 55: 190-192.(レベル V)

Rheumatoid-CQ4 RAの下腿潰瘍の原因にはどのようなものがあるか？

推奨文：RAの下腿潰瘍の原因は、リウマトイド血管炎以外にも多岐にわたるとしてよい。

推奨度：C1

解説：RAの4~9%に下腿潰瘍が生じる⁵²³⁾⁵²⁴⁾。関節破壊での足関節運動障害・廃用などで生じる腓腹筋筋力低下でのポンプ機能低下・静脈血栓などによる静脈還流不全(45.5%)、末梢動脈閉塞症(36.4%)、皮膚脆弱性・関節破壊・褥瘡などからの外傷のほかに、RAに関連したリウマトイド血管炎(18.2%)や壊疽性膿皮症が含まれる⁵²⁵⁾⁵²⁶⁾。RAによるリンパ浮腫に由来するinactive ulcer⁵²⁷⁾、リウマチ結節の自壊、合併した壊疽性膿皮症などもあり、疾患原因は多岐にわたる。

静脈還流不全による下腿潰瘍はRAの下腿潰瘍の主たる原因であり、下腿内側や内踝に色素沈着などを残し浅い不整形の潰瘍を形成する。RAや副腎皮質ステロイド投与による動脈硬化⁵²⁸⁾も関与する末梢動脈閉塞症も原因の多くを占め、踝に潰瘍を形成しやすい。リウマトイド血管炎による足部背側や脛骨前部に深達するpunched-outな形状の有病性潰瘍はそれらに次ぐものであり⁵²⁷⁾、RAの下腿潰瘍の治療のためにその原因を精査する必要がある。

文献

- 523) Thurtle OA, Cawley MI: The frequency of leg ulceration in rheumatoid arthritis: a survey, *J Rheumatol*, 1983; 10: 507-509.(レベル V)
- 524) Shanmugam VK, DeMaria DM, Attinger CE: Lower extremity ulcers in rheumatoid arthritis: features and response to immunosuppression, *Clin Rheumatol*, 2011; 30: 849-853.(レベル V)
- 525) McRorie ER, Jobanputra P, Ruckley CV: Leg ulceration in rheumatoid arthritis, *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 1078-1084.(レベル VI)
- 526) Pun YL, Barraclough DR, Muirden KD: Leg ulcers in rheumatoid arthritis, *Med J Aust*, 1990; 153: 585-587.(レベル IV)
- 527) Seitz CS, Berens N, Bröcker EB: Leg ulceration in rheumatoid arthritis—an underreported multicausal complication with considerable morbidity: analysis of thirty-six patients and review of the literature, *Dermatology*, 2010; 220: 268-273.(レベル V)
- 528) Hasegawa M, Nagai Y, Sogabe Y, et al: Clinical analysis of leg ulcers and gangrene in rheumatoid arthritis, *J*

Dermatol, 2013; 40: 949-954.(レベル V)

Rheumatoid-CQ5 RAの足部潰瘍の原因にはどのようなものがあるか？

推奨文：RAの足部潰瘍の原因は、リウマトイド血管炎は稀で、血管炎以外の原因精査が必要であるとしてよい。

推奨度：C1

解説：RAの9.73%に足部潰瘍が生じると報告されている⁵²⁹⁾。好発部位は中足指節間 (metatarsophalangeal; MTP) 関節、趾節間 (interphalangeal; IP) 関節、次いで第1趾MTP内側である^{529)~531)}。多くは表層性の潰瘍で、多発し再発しやすい⁵²⁹⁾⁵³¹⁾。足変形・感覚脱失・ankle brachial pressure index (ABPI)の低下は足部潰瘍のリスクを上昇させ、末梢血管障害・RAの疾患活動性・副腎皮質ステロイド内服は予測因子となる⁵³²⁾。

リウマトイド血管炎による足部潰瘍の報告は少なく⁵³³⁾、Heidi Jらのcase seriesでは臨床検査上血管炎を示すものはなかったとされている⁵³¹⁾。足部潰瘍は通常、血管炎以外の要因で発生するため、治療のためにその原因を精査が必要である。

文献

- 529) Firth J, Hale C, Helliwell P, et al: The prevalence of foot ulceration in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 2008; 59: 200-205.(レベル IV)
- 530) Firth J, Waxman R, Law G, et al: The predictors of foot ulceration in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol*, 2014; 33: 615-621.(レベル IV)
- 531) Heidi J, Firth J, Waxman R, et al: A case series to describe the clinical characteristics of foot ulceration in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol*, 2012; 31: 541-545.(レベル V)
- 532) Firth J, Helliwell P, Hale C, et al: The predictors of foot ulceration in patients with rheumatoid arthritis: a preliminary investigation, *Clin Rheum*, 2008; 27: 1423-1428.(レベル IV)
- 533) Murosaki T, Nagashima T, Aoki Y, et al: Foot ulcers caused by rheumatoid vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis undergoing etanercept treatment, *Intern Med*, 2012; 51: 3181-3183.(レベル V)

Rheumatoid-CQ6 リウマトイド血管炎に対し、標準的治療法は何か？

推奨文：重症には副腎皮質ステロイド大量療法とIVCYの併用を推奨する。

推奨度：B

解説：リウマトイド血管炎に対する治療法は小規模な研究や症例報告に依拠し、大規模な研究は報告されていないため、その治療法の選択や至適用量は検討されていない。また治療法の効果の優劣を比較する試験は報告されていない。

点状出血や紫斑など軽症の皮膚症状には、disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)の見直しや少量から中等量の副腎皮質ステロイドの使用で対応でき、予後は良い。

壊疽や皮膚潰瘍、多発性単神経炎を伴うような重症の皮膚症状は予後が悪く、プレドニゾロン換算0.5~1.0 mg/kg/dayに免疫抑制薬を併用するのが一般的である。Scott DGらは、IVCY併用(維持療法でCY 1.5 mg/kg/dayまたはAZP 2 mg/kg/dayを併用)21例と、AZPなど他剤併用24例を比較し、下腿潰瘍や末梢神経障害の早期改善と再燃予防に有効と報告し⁵³⁴⁾、現在一般的な治療法として使用されている⁵³⁵⁾⁵³⁶⁾。Heurkens AHらは、皮膚のリウマトイド血管炎8例のAZP 2 mg/kg/day併用群(全身性リウマトイド血管炎も施行)と他剤使用の皮膚のリウマトイド血管炎11例を比較し、有効性と再発頻度低下を報告している⁵³⁷⁾。Nicholls Aらは、7例の副腎皮質ステロイド少量とAZP 2.5 mg/kg/day併用群を設定し有効性は示せなかった⁵³⁸⁾。

これらの薬剤では関節リウマチ自体の活動を抑制することは難しいため、関節リウマチへの治療も並行して考慮する必要がある。

白血球除去療法は、関節症状のみならず、リウマトイド血管炎に起因する多神経炎・皮膚潰瘍・指趾壊疽の改善が報告されている⁵³⁹⁾、改善を維持する後治療が必要になる。

文献

- 534) Scott DG, Bacon PA: Intravenous cyclophosphamide pulse methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis, *Am J Med*, 1984; 76: 377-384.(レベル III)
- 535) Ntatsaki E, Mooney J, Scott DG, et al: Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy, *Rheumatology*, 2014; 53: 145-152.(レベル IV)
- 536) Makol A, Crowson CS, Wetter DA, et al: Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study, *Rheumatology*, 2014; 53: 890-899.(レベル IV)
- 537) Heurkens AH, Westedt ML, Breedveld FC: Prednisone

- plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis, *Arch Intern Med*, 1991; 15: 2249-2254. (レベル IV)
- 538) Nicholls A, Snaith ML, Maini RN, et al: Proceeding: Controlled trial of azathioprine in rheumatoid vasculitis, *Ann Rheum Dis*, 1973; 32: 589-591. (レベル II)
- 539) Hidaka T, Suzuki K: Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis, *Ther Apher*, 1997; 1: 212-214. (レベル V)

Rheumatoid-CQ7 リウマトイド血管炎に対し、生物学的製剤は有効か？

推奨文：大規模な試験は報告されていないが，生物学的製剤は副腎皮質ステロイドとIVCYの併用などが無効時に考慮してよい。

推奨度：C1

解説：TNF α はリウマトイド血管炎の発症とも関連していると考えられ，副腎皮質ステロイドとIVCYの併用療法に抵抗性の全身性リウマトイド血管炎に，抗TNF α 製剤を使用し9例中6例の改善⁵⁴⁰⁾の報告などがあることから，後述する抗体製剤の問題点を鑑み，副腎皮質ステロイドとIVCYの併用などに抵抗性のある場合などに使用を考慮してよい。また，抗CD20抗体リツキシマブを使用し17例中16例の改善⁵⁴¹⁾が報告されており，皮膚潰瘍を対象にした報告もある⁵⁴²⁾⁵⁴³⁾。抗IL-6レセプター抗体トシリズマブ⁵⁴⁴⁾やCTLA-4Igアバタセプト⁵⁴⁵⁾を全身性リウマトイド血管炎に使用した症例も報告されている。

リウマトイド血管炎に基づかないリウマチ肺への抗TNF α 製剤の使用はコンセンサスがなく，少なくとも進行性の間質性肺炎を伴う場合選択しないほうがよい⁵⁴⁶⁾。

生物学的製剤を使用する場合，重症感染症の罹患再燃，リウマトイド血管炎の増悪，リウマトイド血管炎と鑑別困難な薬剤関連血管炎の出現に注意する必要がある。抗TNF α 製剤による血管炎は0.5%未満に生じる⁵⁴⁷⁾。投与後平均34.5⁵⁴⁸⁾～38週⁵⁴⁹⁾で生じ，主に小型血管のLCV，次いで中型血管の壊死性血管炎がpalpable purpura，潰瘍などとして出現する⁵⁴⁸⁾⁵⁴⁹⁾。中止で多くは改善するが免疫抑制治療が必要となることがあり，再開で再発しうる。リツキシマブでも少数ながら血管炎惹起の報告がある⁵⁵⁰⁾。

文献

- 540) Puéchal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al: Anti-tumor

necrosis factor in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 880-884. (レベル V)

- 541) Puéchal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, et al: Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the autoimmunity and rituximab registry, *Arthritis Care Res*, 2012; 64: 331-339. (レベル IV)
- 542) Ashida A, Murata H, Mikoshiba Y, et al: Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated skin ulcer with a TNF- α antagonist, *Int J Dermatol*, 2014; 53: e154-e156. (レベル V)
- 543) Assman G, Pfreundschuh M, Voswinkel J: Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers, *Clin Exp Rheumatol*, 2010; 28: 81-83. (レベル IV)
- 544) Iijima T, Suwabe T, Sumida, et al: Kocilizumab improves systemic rheumatoid vasculitis with necrotizing crescentic glomerulonephritis, *Mod Rheumatol*, 2015; 25: 138-142. (レベル V)
- 545) Fujii W, Kohno M, Ishino H, et al: The rapid efficacy of abatacept in a patient with rheumatoid vasculitis, *Mod Rheumatol*, 2012; 22: 630-634. (レベル V)
- 546) Turesson C: Extra-articular rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol*, 2013; 25: 360-366. (レベル VI)
- 547) Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, et al: Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biological therapy: A clinical review, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 486-504. (レベル V)
- 548) Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, et al: Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors, *Mayo Clin Proc*, 2012; 87: 739-745. (レベル V)
- 549) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al: Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: Analysis of 233 cases, *Medicine*, 2007; 86: 242-251. (レベル V)
- 550) Kim MJ, Kim HO, Kim HY, et al: Rituximab-induced vasculitis: A case report and review of the medical published work, *J Dermatol*, 2009; 36: 284-287. (レベル V)

サルコイド血管炎 Sarcoid vasculitis

概説

サルコイドーシスは，多臓器に原因不明の非乾酪壊死性肉芽腫を生じる全身性疾患である⁵⁵¹⁾⁵⁵²⁾。サルコイドーシスの症例では，稀ではあるが，あらゆるレベルの血管に血管炎(sarcoid vasculitis)を生じうる⁵⁵³⁾⁵⁵⁴⁾。罹患臓器は，圧倒的に肺が多いが，皮膚を含めた他の臓器には少ない。皮膚症状は下肢に好発し，網状皮斑，紫斑，結節，潰瘍など^{555)～559)}他の血管炎でみられる皮疹と明らかな違いはみられないが，環状紅斑を呈する症例⁵⁶⁰⁾⁵⁶¹⁾もある。皮膚病変における組織学的所見は，小動静脈や細動静脈の血管壁および血管周囲にサルコイド肉芽腫を伴う肉芽腫性血管炎を呈することが多

い⁵⁵⁸⁾⁵⁵⁹⁾。しかし、急性期のサルコイドーシスに生じた真皮浅層小血管の血管炎は、血管壁に免疫グロブリンや補体の沈着を伴うLCVのことがある⁵⁵⁵⁾⁵⁵⁶⁾⁵⁶⁰⁾⁵⁶¹⁾。サルコイドーシスの有無がいずれかの臓器で病理学的に確認され、他の原因による血管炎が否定できる場合に、サルコイド血管炎と診断する。副腎皮質ステロイド、ときにはこれに加えて免疫抑制薬の全身投与が有効^{555)557)~559)561)}で、これにより、あるいは自然経過の中で皮膚にみられる血管炎は通常軽快する。しかし、全身性の血管炎では、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の投与にも関わらず、予後不良な症例が存在する⁵⁵⁴⁾(図17参照)。

文献

- 551) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会：サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006, 日サルコイドーシス会誌, 2007; 27: 89-101.(レベル V)
- 552) Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders, Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases: official journal of WASOG, 1999; 16: 149-173.(レベル V)
- 553) 陳 科榮: Sarcoid vasculitis, 最新医学, 2013; 68: 246-251.(レベル V)
- 554) Fernandes SR, Singesen BH, Hoffman GS: Sarcoidosis and systemic vasculitis, *Semin Arthritis Rheum*, 2000; 30: 33-46.(レベル V)
- 555) Johnston C, Kennedy C: Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with acute sarcoidosis, *Postgrad Med J*, 1984; 60: 549-550.(レベル V)
- 556) Aractingi S, Cadranet J, Milleron B, et al: Sarcoidosis associated with leucocytoclastic vasculitis. A case report and review of the literature, *Dermatology*, 1993; 187: 50-53.(レベル V)
- 557) Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Pais MJ, et al: Cutaneous vasculitis: an unusual presentation of sarcoidosis in adulthood, *Scand J Rheumatol*, 1998; 27: 80-82.(レベル V)
- 558) Poonawalla T, Colome-Grimmer MI, Kelly B: Ulcerative sarcoidosis in the legs with granulomatous vasculitis, *Clin Exp Dermatol*, 2008; 33: 282-286.(レベル V)
- 559) Wei CH, Huang YH, Shih YC, et al: Sarcoidosis with cutaneous granulomatous vasculitis, *Australas J Dermatol*, 2010; 51: 198-201.(レベル V)
- 560) Branford WA, Farr PM, Porter DI: Annular vasculitis of the head and neck in a patient with sarcoidosis, *Br J Dermatol*, 1982; 106: 713-716.(レベル V)
- 561) Cecchi R, Giomi A: Annular vasculitis in association with sarcoidosis, *J Dermatol*, 1999; 26: 334-336.(レベル V)

Sarcoid-CQ1 サルコイド血管炎の皮膚病変の臨床的特徴は何か?

推奨文: サルコイド血管炎の皮膚病変は、他の血管炎と同様に下肢などに網状皮斑、紫斑、結節、潰瘍などを呈することが特徴であるとしてよいが、環状紅斑もみられる。

推奨度: C1

解説: 皮膚に肉芽腫性血管炎が生じた場合には、下肢に網状皮斑、浸潤性紅斑、結節性紅斑様皮疹、および潰瘍などの臨床像を呈する⁵⁶²⁾⁵⁶³⁾。一方、LCVを呈する場合には、下肢に palpable purpura、紫斑性局面、結節^{564)~566)}あるいは環状紅斑⁵⁶⁷⁾⁵⁶⁸⁾などを呈する。血管炎をきたすあらゆる疾患、中でもEGPA、GPAなどの全身性肉芽腫性血管炎を呈する疾患との鑑別が必要となる。

文献

- 562) Poonawalla T, Colome-Grimmer MI, Kelly B: Ulcerative sarcoidosis in the legs with granulomatous vasculitis, *Clin Exp Dermatol*, 2008; 33: 282-286.(レベル V)
- 563) Wei CH, Huang YH, Shih YC, et al: Sarcoidosis with cutaneous granulomatous vasculitis, *Australas J Dermatol*, 2010; 51: 198-201.(レベル V)
- 564) Aractingi S, Cadranet J, Milleron B, et al: Sarcoidosis associated with leucocytoclastic vasculitis. A case report and review of the literature, *Dermatology*, 1993; 187: 50-53.(レベル V)
- 565) Johnston C, Kennedy C: Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with acute sarcoidosis, *Postgrad Med J*, 1984; 60: 549-550.(レベル V)
- 566) Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Pais MJ, et al: Cutaneous vasculitis: an unusual presentation of sarcoidosis in adulthood, *Scand J Rheumatol*, 1998; 27: 80-82.(レベル V)
- 567) Branford WA, Farr PM, Porter DI: Annular vasculitis of the head and neck in a patient with sarcoidosis, *Br J Dermatol*, 1982; 106: 713-716.(レベル V)
- 568) Cecchi R, Giomi A: Annular vasculitis in association with sarcoidosis, *J Dermatol*, 1999; 26: 334-336.(レベル V)

Sarcoid-CQ2 サルコイド血管炎の皮膚病変の病理所見の特徴は何か?

推奨文: サルコイド血管炎は、肉芽腫性血管炎が特徴であるとしてよいが、まれにLCVもみられる。

推奨度: C1

解説: サルコイド血管炎は、病理学的に肉芽腫性血管炎を認めることが多いが、LCVも稀ながら認められ

る⁵⁶⁹⁾⁵⁷⁰⁾。サルコイドーシスによる肉芽腫性血管炎は、大動脈から真皮中下層の小動静脈や細動静脈にまで侵しうが、各臓器での筋性小動静脈に生じやすい⁵⁷¹⁾⁵⁷²⁾。この血管炎の定義は、肉芽腫が血管壁に存在し、血管壁成分である弾性線維や平滑筋の破壊を伴うものとされる。ただし、血管壁に弾性線維と平滑筋層の乏しい小動静脈や細動静脈の場合は、はっきりとした血管筋層内への肉芽腫浸潤は認められず、周囲の肉芽腫による血管圧迫に伴う血管壁の破壊が主たる所見である。血管破壊が認められず、血管周囲の類上皮細胞浸潤のみの所見は、血管周囲性細胞浸潤を伴うサルコイドーシス病変と考え、サルコイド血管炎とは診断しない。また、サルコイドーシスの急性期に真皮浅層の細静脈を中心とするLCVがみられることがある^{573)~576)}。この場合、診断には皮膚以外の臓器にサルコイドーシスの所見を伴う必要がある。また、血管壁に免疫グロブリンや補体の沈着を認める症例が多い。

文献

- 569) Fernandes SR, Singesen BH, Hoffman GS: Sarcoidosis and systemic vasculitis, *Semin Arthritis Rheum*, 2000; 30: 33-46.(レベル V)
- 570) 陳 科榮: Sarcoid vasculitis, 最新医学, 2013; 68: 246-251.(レベル V)
- 571) Poonawalla T, Colome-Grimmer MI, Kelly B: Ulcerative sarcoidosis in the legs with granulomatous vasculitis, *Clin Exp Dermatol*, 2008; 33: 282-286.(レベル V)
- 572) Wei CH, Huang YH, Shih YC, et al: Sarcoidosis with cutaneous granulomatous vasculitis, *Australas J Dermatol*, 2010; 51: 198-201.(レベル V)
- 573) Branford WA, Farr PM, Porter DI: Annular vasculitis of the head and neck in a patient with sarcoidosis, *Br J Dermatol*, 1982; 106: 713-716.(レベル V)
- 574) Johnston C, Kennedy C: Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with acute sarcoidosis, *Postgrad M J*, 1984; 60: 549-550.(レベル V)
- 575) Aractingi S, Cadranet J, Milleron B, et al: Sarcoidosis associated with leucocytoclastic vasculitis. A case report and review of the literature, *Dermatology*, 1993; 187: 50-53.(レベル V)
- 576) Cecchi R, Giomi A: Annular vasculitis in association with sarcoidosis, *J Dermatol*, 1999; 26: 334-336.(レベル V)

Sarcoid-CQ3 サルコイド血管炎に対し、有用な治療法は何か？

推奨文：サルコイド血管炎に対し副腎皮質ステロイドの早期導入を考慮してよい。

推奨度：C1

解説：組織学的に肉芽腫性血管炎を呈する場合には、肉芽腫による血管破壊や癒痕期の内膜線維化による血管閉塞を防ぐためにも、早期診断と副腎皮質ステロイドの早期導入の必要性が指摘されている⁵⁷⁷⁾⁵⁷⁸⁾。中等量までの副腎皮質ステロイドの内服が概してよく反応する⁵⁷⁹⁾。また、皮膚以外の臓器にも血管炎や重篤なサルコイドーシスの症状を伴う症例では、症状に応じて少量⁵⁸⁰⁾から大量⁵⁸¹⁾⁵⁸²⁾の副腎皮質ステロイド内服が行われ、いずれも皮膚症状の改善がみられている。下腿に難治性潰瘍を呈する症例では、少量⁵⁸³⁾から大量⁵⁸⁴⁾の副腎皮質ステロイド内服開始後、その減量とともに免疫抑制薬 AZP を併用している。

皮膚のLCVにみられる紫斑などの症状は、軽症で自然軽快したり⁵⁸⁵⁾、非ステロイド性抗炎症薬で軽快する症例もある⁵⁸⁶⁾。しかし、症状の強い症例では、少量⁵⁸⁷⁾から大量⁵⁸⁸⁾の副腎皮質ステロイド内服が有用であったと報告されている。また、Kawakamiら⁵⁸⁹⁾は、副腎皮質ステロイドの使用できない症例で、免疫抑制薬のミゾリピンが奏効したと報告している。

文献

- 577) Fernandes SR, Singesen BH, Hoffman GS: Sarcoidosis and systemic vasculitis, *Semin Arthritis Rheum*, 2000; 30: 33-46.(レベル V)
- 578) 陳 科榮: Sarcoid vasculitis, 最新医学, 2013; 68: 246-251.(レベル V)
- 579) Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Pais MJ, et al: Cutaneous vasculitis: an unusual presentation of sarcoidosis in adulthood, *Scand J Rheumatol*, 1998; 27: 80-82.(レベル V)
- 580) Petri M, Barr E, Cho K, et al: Overlap of granulomatous vasculitis and sarcoidosis: presentation with uveitis, eosinophilia, leg ulcers, sinusitis, and past foot drop, *J Rheumatol*, 1988; 15: 1171-1173.(レベル V)
- 581) Kennedy C: Sarcoidosis with cutaneous vasculitis, *Br J Dermatol*, 1979; 101 (Suppl 17): 47-49.(レベル V)
- 582) Gran JT: Multiorgan sarcoidosis presenting with symmetric polyarthralgia, cutaneous vasculitis, and sicca symptoms, *Scand J Rheumatol*, 1997; 26: 225-226.(レベル V)
- 583) Wei CH, Huang YH, Shih YC, et al: Sarcoidosis with cutaneous granulomatous vasculitis, *Australas J Dermatol*, 2010; 51: 198-201.(レベル V)
- 584) Poonawalla T, Colome-Grimmer MI, Kelly B: Ulcerative sarcoidosis in the legs with granulomatous vasculitis, *Clin Exp Dermatol*, 2008; 33: 282-286.(レベル V)
- 585) Branford WA, Farr PM, Porter DI: Annular vasculitis of the head and neck in a patient with sarcoidosis, *Br J Dermatol*, 1982; 106: 713-716.(レベル V)

- 586) Aractingi S, Cadranet J, Milleron B, et al: Sarcoidosis associated with leucocytoclastic vasculitis. A case report and review of the literature, *Dermatology*, 1993; 187: 50-53.(レベル V)
- 587) Johnston C, Kennedy C: Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with acute sarcoidosis, *Postgrad Med J*, 1984; 60: 549-550.(レベル V)
- 588) Cecchi R, Giomi A: Annular vasculitis in association with sarcoidosis, *J Dermatol*, 1999; 26: 334-336.(レベル V)
- 589) Kawakami T, Soma Y: Successful use of mizoribine in a patient with sarcoidosis and cutaneous vasculitis, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 582-583.(レベル V)

C 型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎 Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis

概説

クリオグロブリン血症性血管炎では高率に HCV 感染症を合併する⁵⁹⁰⁾。CHCC2012 では、「誘因が推定される続発性血管炎」の中に「C 型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎」として独立させている。C 型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎の皮膚症状は下腿や四肢末端に生じる紫斑、水疱、血疱、網状皮斑、潰瘍で、レイノー症状を伴うこともある。症状は長期間にわたり繰り返すことが多く、しばしば色素沈着を伴う。紫斑の病理所見は真皮上—中層の血管壁のフィブリノイド変性、核塵を伴う好中球浸潤、赤血球の血管外漏出で壊死性血管炎の像を呈する。全身症状は膜性増殖性糸球体腎炎、関節痛、末梢神経障害などである。

クリオグロブリンは低温で白濁沈殿し、37°C で再融解する免疫グロブリンおよび IC であり、クリオグロブリン血症は血清中にクリオグロブリンが増加した状態である。構成する免疫グロブリンにより 3 型に分かれ、その中で単クローン性 IgM RF と多クローン性 IgG の複合体から成る II 型では、特に高率に HCV 感染症を合併する。多クローン性 IgM RF と多クローン性 IgG の複合体から成る III 型でも合併する⁵⁹¹⁾。HCV が持続的に B リンパ球を刺激することによりクリオグロブリンが産生され、血管炎を生じると考えられる。HCV 感染は HCV 抗体、HCV-RNA の測定により診断する。治療として、一般的に寒冷曝露を避け、安静を保つよう指導する。また、内科医と連携して以下の治療を行う。軽症から中等症では抗 HCV 療法を主とし、症例により副腎皮質ステロイドを加える。この点は、重症例でのみ副腎皮質ステロイドを使用する B 型肝炎

ウイルス関連血管炎とは異なる。重症例ではリツキシマブと副腎皮質ステロイドの併用、重篤な症例では血漿交換にステロイドパルス療法、さらに CY またはリツキシマブを開始する、治療アルゴリズムが提案されている⁵⁹²⁾。いずれも維持期には抗 HCV 療法を行う。ペグ IFN とリバビリン併用、最近ではこれらにプロテアーゼ阻害薬を加えた 3 剤により、ウイルス RNA の持続陰性化率が向上している⁵⁹³⁾(図 18 参照)。

文献

- 590) Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, et al: Hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation, *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46: 1234-1242.(レベル I)
- 591) Minopetrou M, Hadziyannis E, Deutsch M, et al: Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile, *Clin Vaccine Immunol*, 2013; 20: 698-703.(レベル V)
- 592) Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al: The cryoglobulinemias, *Lancet*, 2012; 379: 348-360.(レベル V)
- 593) Humphries K, Darling JM, Barritt AS 4th: Membranoproliferative glomerulonephritis, type II cryoglobulinemia and triple therapy for hepatitis C: a case series and review of the literature, *Dig Dis Sci*, 2014; 59: 2007-2012.(レベル V)

HCV-CQ1 C 型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎の診断において HCV-RNA 量の測定は推奨されるか?

推奨文: C 型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎の診断において HCV-RNA 量の測定は考慮してよい。

推奨度: C1

解説: 混合型クリオグロブリン血症性血管炎において HCV 陽性率は高い。HCV 感染の診断は、スクリーニングとして HCV 抗体を測定し、陽性であれば HCV-RNA の測定が推奨される。HCV-RNA 量により、ウイルス持続感染者 (HCV キャリア) と HCV の感染既往者とに分け、診断の確定と治療の必要性を検討することができる。また、HCV のゲノタイプおよび HCV-RNA 量により治療方針が異なるため、いずれも重要な検査である。また、HCV-RNA 量のモニターは病勢の指標としても用いられる^{594)~596)}。

文献

- 594) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：C型肝炎治療ガイドライン（第3.2版）：2014；1.（レベルV）
- 595) Humphries K, Darling JM, Barritt AS 4th: Membranoproliferative glomerulonephritis, type II cryoglobulinemia and triple therapy for hepatitis C: a case series and review of the literature, *Dig Dis Sci*, 2014; 59: 2007-2012.（レベルV）
- 596) Tedeschi A, Baratè C, Minola E, et al: Cryoglobulinemia, *Blood Rev*, 2007; 21: 183-200.（レベルV）

HCV-CQ2 C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎に対し、抗HCV療法は有効か？

推奨文：C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎ではHCVに対する治療は有効で、急速進行性や重症例では維持期に抗HCV治療を行うよう推奨する。

推奨度：B

解説：HCVによるクリオグロブリン血症性血管炎ではHCVに対する治療は有効である⁵⁹⁷⁾。従来のペグIFNとリバビリン併用療法では、CV症状の改善率は50%~80%であり、症状の改善に先だってHCV-RNA量が減少する。症状の中で皮膚症状は神経症状や腎症状よりも早期に改善する⁵⁹⁸⁾。ウイルスの陰性化を伴わずに症状が軽快する例もある⁵⁹⁹⁾。最近ではこれらにプロテアーゼ阻害薬を加えた3剤での治療により、さらにウイルスRNAの持続陰性化率が向上している。しかし、急速進行性の症例や重症例では血管炎症状のコントロールのための副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬、クリオグロブリンの速やかな除去のための血漿交換を先行して行う⁶⁰⁰⁾。また持続的なウイルス感染に伴うBリンパ球のクローン性増殖の抑制のためにリツキシマブの有用性も報告されている⁶⁰¹⁾。しかし、これらの治療はHCV感染を悪化させる可能性もあるため、長期間の使用を避け、速やかな減量、中止を目標とする。重症例では寛解後の維持期に抗HCV治療を行う。

文献

- 597) Fabrizi F, Dixit V, Messa P: Antiviral therapy of symptomatic HCV-associated mixed cryoglobulinemia: meta-analysis of clinical studies, *J Med Virol*, 2013; 85: 1019-1027.（レベルI）
- 598) Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al: Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term followup study,

Arthritis Rheum, 2006; 54: 3696-3706.（レベルII）

- 599) Joshi S, Kuczynski M, Heathcote EJ: Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complications of cryoglobulinemia, *Dig Dis Sci*, 2007; 52: 2410-2417.（レベルIII）
- 600) Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al: The cryoglobulinemias, *Lancet*, 2012; 379: 348-360.（レベルV）
- 601) Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al: Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia, *Blood*, 2010; 116: 326-334.（レベルII）

HCV-CQ3 C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎に対し、標準的治療法は存在するか？

推奨文：C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎に広く認知される標準的治療法は存在しない。しかし治療アルゴリズム案は発表されている。

推奨度：C1

解説：C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎に広く認知される標準的治療法は存在しない。しかし、治療アルゴリズム案は発表されている。Ramos-Casals Mらは紫斑、関節症状、全身倦怠感、軽症の神経障害、腎不全を伴わない糸球体腎炎の症状のみられる、軽症から中等症では抗HCV療法を主とし、症状により副腎皮質ステロイドを加える。皮膚潰瘍、虚血、重症の神経障害、腎不全を伴う糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、消化管症状を呈する重症例ではリツキシマブと副腎皮質ステロイドの併用を行う。急速進行性糸球体腎炎、中枢神経症状、腸管虚血、肺胞出血を呈する重篤な症例では血漿交換にステロイドパルス療法、さらにCYまたはリツキシマブを開始する、治療アルゴリズムを提案している⁶⁰²⁾。

Saadoun Dらの案では、紫斑、関節痛、多神経障害の症状をとる軽症から中等症では抗HCV療法（ペグIFNとリバビリン併用）、進行性腎障害、多発単神経炎、皮膚潰瘍を呈する重症例ではリツキシマブと抗HCV療法を行う。急速進行性腎炎、中枢神経症状、消化管あるいは呼吸器症状を呈する重篤な症例では副腎皮質ステロイド、血漿交換、CY治療に、症状によってはリツキシマブを加える⁶⁰³⁾。最近では抗HCV療法としてプロテアーゼ阻害薬を加えた3剤による治療を推奨している⁶⁰⁴⁾。

文献

- 602) Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al: The cryoglobulinaemias, *Lancet*, 2012; 379: 348-360.(レベル V)
- 603) Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, et al: Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation, *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46: 1234-1242.(レベル I)
- 604) Saadoun D, Rigon MR, Thibault V, et al: Peg-IFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24, *Ann Rheum Dis*, 2014; 73: 831-837.(レベル III)

B型肝炎ウイルス関連血管炎 Hepatitis B virus-associated vasculitis

概説

HBV 感染症に関連した血管炎として、PAN⁶⁰⁵⁾、CV⁷⁶⁰⁶⁾、LCV⁶⁰⁷⁾がある。1970年代にはPANの1/3がHBV関連と報告されたが、HBVに対するワクチン接種や治療の進歩により頻度は著明に減少している。CHCC2012では「誘因の推定される続発性血管炎」の中に「B型肝炎ウイルス関連血管炎」と独立させており⁶⁰⁸⁾、種々の症例報告もある⁶⁰⁹⁾。しかし、我が国ではPANにおけるHBVの陽性率は低く、2006年の厚生労働省結節性多発動脈炎診断基準・分類基準でもHBVの項目はない。HBV感染後6カ月以内に血管炎を生じる例が多く、肝炎発症前に血管炎の症状が現れることもある。症状は一般的なPANと同様であり、皮膚症状は下腿などに生じる有痛性皮下結節、浸潤性紅斑、紫斑、水疱、血疱、網状皮斑、潰瘍、全身症状として発熱、体重減少、高血圧、急速進行性腎不全、腎梗塞、脳出血、脳梗塞、心筋梗塞、虚血性心疾患、心膜炎、心不全、消化管出血、腸梗塞、多発性単神経炎、多関節痛、筋痛、筋力低下を生じる。HBV感染症でCVやLCVを合併する頻度はHCVより低い。

内科医と連携してHBVに対するIFNや核酸アナログによる抗ウイルス療法が行われる。重症例では副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬投与、血漿交換療法が併用される。副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬投与時にはウイルスの増殖と肝炎の重症化の可能性があるため十分な注意が必要である。生命予後は主として腎障害により影響される(図19参照)。

文献

- 605) Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al: Hepatitis B

virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients, *Medicine (Baltimore)*, 2005; 84: 313-322.(レベル IV)

- 606) Enomoto M, Nakanishi T, Ishii M, et al: Entecavir to treat hepatitis B-associated cryoglobulinemic vasculitis, *Ann Intern Med*, 2008; 149: 912-913.(レベル V)
- 607) Surali Onay O, Baskin E, Ozçay F, et al: Successful treatment of hepatitis B-associated leukocytoclastic vasculitis with lamivudine treatment in a child patient, *Rheumatol Int*, 2007; 27: 869-872.(レベル V)
- 608) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.(レベル V)
- 609) Nakamura H, Shimizu T, Ohshiro S, et al: An adult patient with acute hepatitis type B which was protracted and complicated by polyarteritis nodosa: a case report, *Hepatol Res*, 2002; 24: 439-444.(レベル V)

HBV-CQ1 B型肝炎ウイルス関連血管炎に特異的な臨床所見があるか?

推奨文: B型肝炎ウイルス関連血管炎の皮膚症状は通常のPANと臨床的に鑑別できない。

推奨度: C1

解説: B型肝炎ウイルス関連血管炎の皮膚症状は、下腿などに生じる有痛性皮下結節、浸潤性紅斑、紫斑、水疱、血疱、網状皮斑、潰瘍であり、通常のPANと差異はない。全身症状として発熱、体重減少、高血圧、急速進行性腎不全、腎梗塞、脳出血、脳梗塞、心筋梗塞、虚血性心疾患、心膜炎、心不全、消化管出血、腸梗塞、多発性単神経炎、多関節痛、筋痛、筋力低下を生じる。HBVと関連しないPANと比較して、消化器症状、悪性高血圧、腎梗塞、精巣炎、精巣上体炎の頻度が高い傾向にある。肝炎は軽症で、トランスアミナーゼの上昇は少なく、黄疸は稀である^{610)~612)}。

文献

- 610) Trepo C, Guillevin L: polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis, *J Autoimmun*, 2001; 16: 269-274.(レベル V)
- 611) Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, et al: Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A retrospective study of 66 patients, *Ann Med Interne (Paris)*, 1992; 143 (Suppl 1): 63-74.(レベル IV)
- 612) Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al: Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients, *Medicine (Baltimore)*, 1995; 74: 238-253.(レベル IV)

HBV-CQ2 B型肝炎ウイルス関連血管炎の診断においてHB抗原、抗体およびDNA量の測定は推奨されるか？

推奨文：B型肝炎ウイルス関連血管炎の診断においてHB抗原、抗体およびDNA量の測定は考慮してよい。

推奨度：C1

解説：HBV感染症に関連した血管炎のスクリーニングとしてHBs抗原を測定する。陽性の場合にはHBc抗体、HBe抗原、HBe抗体、HBV-DNA、トランスアミナーゼ値を測定し、抗HBV療法を検討する。B型肝炎ウイルス関連血管炎の症状はウイルス学的改善、すなわちHBe抗原の陰性化とHBe抗体の陽性化、HBs抗原の陰性化、HBウイルスDNA量の減少に伴って軽快する⁶¹³⁾⁶¹⁴⁾。したがって診断、治療選択、経過観察時においてHBe抗原、HBe抗体、HBV-DNA、ALT値は治療の指標となる⁶¹⁵⁾。

文献

- 613) Henegar C, Pagnoux C, Puéchal X, et al: A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 1528-1538.(レベルIV)
- 614) Guillevin L, Mahr A, Callard P, et al: Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients, *Medicine (Baltimore)*, 2005; 84: 313-322.(レベルIV)
- 615) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：C型肝炎治療ガイドライン第2版：2014; 4-5.(レベルIV)

HBV-CQ3 B型肝炎ウイルス関連血管炎に対し、HBVに対する治療は有効か？

推奨文：B型肝炎ウイルス関連血管炎に対し、抗HBV療法は考慮してよい。

推奨度：C1

解説：B型肝炎ウイルス関連血管炎の治療に標準的治療はない。大規模臨床試験の報告がないため推奨度は低いが、ラミブジンやエンテカビル、テノホビルなどの抗HBV療法は有効である⁶¹⁶⁾。抗HBV療法単独で軽快することもある。重症例では治療初期に副腎皮質ステロイド全身投与と血漿交換療法を行い、抗HBV治療を併用する^{617)~619)}。難治例ではリツキシマブ⁶²⁰⁾が用いられ有効性が報告されている。感染症に伴う血管炎では副腎皮質ステロイドは感染を悪化させる可能性も

あるため、慎重に適応を考慮し、短期間に減量、中止が望ましい。

文献

- 616) Filer A, Hughes A, Kane K, et al: Successful treatment of hepatitis B-associated vasculitis using lamivudine as the sole therapeutic agent, *Rheumatology (Oxford)*, 2001; 40: 1064-1065.(レベルV)
- 617) Guillevin L, Mahr A, Cohen P, et al: Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa, *Arthritis Rheum*, 2004; 51: 482-487.(レベルIV)
- 618) Deeren DH, De Backer AI, Malbrain ML, et al: Treatment of hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa: two case reports and a review of the literature, *Clin Rheumatol*, 2004; 23: 172-176.(レベルV)
- 619) Takeshita S, Nakamura H, Kawakami A, et al: Hepatitis B-related polyarteritis nodosa presenting necrotizing vasculitis in the hepatobiliary system successfully treated with lamivudine, plasmapheresis and glucocorticoid, *Intern Med*, 2006; 45: 145-149.(レベルV)
- 620) Pasquet F, Combarrous F, Macgregor B, et al: Safety and efficacy of rituximab treatment for vasculitis in hepatitis B virus-associated type II cryoglobulinemia: a case report, *J Med Case Rep*, 2012; 6: 39.(レベルV)

薬剤関連血管炎 Drug-induced vasculitis

概説

薬剤関連血管炎は薬剤による有害事象として生じた血管炎であり、続発性（二次性）血管炎（薬剤関連血管炎、感染性血管炎、膠原病関連血管炎、癌関連血管炎）の一型である⁶²¹⁾。薬剤関連血管炎の血管炎全体に占める割合は3%程度とされ、皮膚血管炎では20~30%が薬剤投与と関連して発症するとの意見もあるが⁶²²⁾、薬剤の関与は往々にして見落とされやすいことを考慮すると、それ以上に多い可能性がある。また、後述するように薬剤関連血管炎を的確に診断することによって過度の免疫抑制療法を避けることができるので、本症について理解を深める意義は大きい。

薬剤関連血管炎は、ANCAが関与する薬剤関連ANCA関連血管炎と、ICが関与する薬剤関連免疫複合体性血管炎に分けられる。その他に薬剤による血管内皮細胞傷害や薬剤特異的T細胞の活性化などが関与するとされる。また、近年使用が急速に増加している生物学的製剤による薬剤関連血管炎の場合、薬剤自体のリンパ球活性化作用や種々の炎症誘発作用が複雑に絡んでいると推測されているが、不明の点も多い。

今まで原因として報告されている薬剤は、ほぼ全ての薬理学的系統に及ぶ。表6に報告が比較的多い原因薬剤⁶²³⁾⁶²⁴⁾を列記した。

薬剤関連血管炎は特発性血管炎と比較して軽症であり、多くは単一臓器（皮膚に好発）のみが罹患し、薬剤を中止することによって軽快する。しかし、多臓器

が罹患した場合には、臓器障害の程度に応じた免疫抑制療法が施行される。特に原因薬の中止が遅れた場合には、重症化と予後の悪化を来すおそれがある。したがって、血管炎の診断に際しては早い段階から薬剤服用歴を検討することを怠ってはならない。当ガイドラインでは、図20のような薬剤関連血管炎の診療アルゴリズムを提唱する。また、治療と管理の概要⁶²⁵⁾を表7に示す。

表6 薬剤関連血管炎の原因として報告されている代表的薬剤 (ten Holder SM, et al. Ann Pharmacother 2002;36:130-147., Doyle MK, Cuellar ML. Expert Opin Drug Saf 2003;2:401-409. を改変)

ANCAの関連する薬剤関連血管炎	ANCAの関連しない薬剤関連血管炎
ヒドララジン	セファクロル
プロピルチオウラシル	エリスロマイシン
アロプリノール	アセチルサリチル酸
d-ペニシラミン	インドメタシン
ミノサイクリン塩酸塩	G-CSF/GM-CSF
フェニトイン	メトトレキサート
スルファサラジン	フェニルプロパノラミン
セフォタキシム	メタンフェタミン
シプロフロキサシン	コカイン
エタネルセプト	エフェドリン
インターフェロンα	サイトシンアラビノシド
レチノイド	その他
チアジド	
クロザピン	
その他	

注：上記薬剤の一部には、薬剤関連ANCA関連血管炎とANCAの関連しない薬剤関連血管炎のどちらの原因薬ともなるものが含まれている。

文献

621) 川名誠司, 陳 科榮: 二次性血管炎, 川名誠司, 陳 科榮編: 皮膚血管炎, 東京, 医学書院: 2013; 246-290.(レベル VI)

622) Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sánchez JL: Pattern analysis of drug-induced skin disease, *Am J Dermatopathol*, 2008; 30: 352-369.(レベル VI)

623) ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ: Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis, *Ann Pharmacother*, 2002; 36: 130-147.(レベル VI)

624) Doyle MK, Cuellar ML: Drug-induced vasculitis, *Expert Opin Drug Saf*, 2003; 2: 401-409.(レベル VI)

625) Gao Y, Zhao MH: Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Nephrology (Carlton)*, 2009; 14: 33-41.(レベル VI)

Drug-CQ1 薬剤関連血管炎の発症における危険因子は何か？

推奨文：原因として報告されている薬剤を長期投与

表7 薬剤関連血管炎の治療・管理計画 (Gao Y. et al. Nephrol. 2009;14:33-41. を改変)

- 原因薬剤の取扱い
 - ・投薬中止：原因薬剤が特定できない場合にも、複数の被疑薬を可能な限り中止する
 - ・再投与試験の回避
 - ・同種薬剤の使用回避
- 治療
 - ・軽度の皮膚病変/全身症状：原因薬の中止とその後の経過観察
 - ・中等度以上の皮膚病変/全身症状：ステロイド投与を考慮
 - ・臓器病変：ステロイド単独 or ステロイド+免疫抑制薬
 - ・重症の多臓器病変：メチルプレドニゾンパルス療法+ステロイドと免疫抑制薬による後療法
血漿交換療法（特に大量肺出血）
- 特記事項
 - ・免疫抑制療法：比較的短期
 - ・長期維持療法：不要
 - ・比較的若年者が多く、重症感染症が少ない：予後良好
 - ・経時的な血清 ANCA 測定
 - ・もともと内在していた血管炎の顕在化に関する定期的な検査

することは、薬剤関連血管炎の危険因子の1つであるとしてよい。

推奨度：C1

解説：薬剤関連血管炎を誘発する薬剤はほぼ全ての薬理学的系統に及ぶが、原因となる可能性の高い薬剤は表6に示されるように限定的である。このうち薬剤関連 ANCA 関連血管炎の多くは、数カ月～数年、場合によって10数年の長期投与によって発症する。しかし、稀に数時間以内という極めて短時間に発症する場合もある。*in vitro*の研究によると、T細胞の感作に必要な反応性中間生成物の産生は薬剤曝露時間に依存するとのことである⁶²⁶⁾。また、ミノサイクリンとヒドララジンは、累積投与量に比例して薬剤性ループスの発症リスクを高めることが確認されている⁶²⁷⁾⁶²⁸⁾。

一方、薬剤関連免疫複合体性血管炎は比較的早期(2週間以内)から発症する。ただし、数年の長期投与後に発症する報告も少なくない。

以上のように、表6に示すような特定の薬剤を投与することは薬剤関連血管炎のリスクファクターの1つと考えられ⁶²⁹⁾、特に薬剤関連 ANCA 関連血管炎では長期投与によって発症リスクがより高まる。

なお、発症に至る最小投与量(閾値)は、患者の遺伝的感受性、健康状態などの要因が関与するため、予測することは困難である⁶³⁰⁾。

文献

- 626) von Schmiedeberg S, Goebel C, Gleichmann E, et al: Neutrophils and drug metabolism, *Science*, 1995; 268: 585-586. (レベル VI)
- 627) Sturkenboom MC, Meier CR, Jick H, et al: Minocycline and lupus-like syndrome in acne patients, *Arch Intern Med*, 1999; 159: 493-497. (レベル V)
- 628) Cameron HA, Ramsay LE: The lupus syndrome induced by hydralazine: A common complication with low dose treatment, *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984; 289: 410-412. (レベル V)
- 629) Gao Y, Zhao MH: Review article. Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Nephrol*, 2009; 14: 33-41. (レベル VI)
- 630) Xiao X, Chang C: Diagnosis and classification of drug-induced autoimmunity (DIA), *J Autoimmun*, 2014; 48-49: 66-72. (レベル VI)

Drug-CQ2 薬剤関連 ANCA 関連血管炎で証明される ANCA の特徴は何か?

推奨文：薬剤によって産生・誘導される ANCA は主に P-ANCA であり、抗原親和性が低く、一部のみが

血管炎の発症に関わり、その対応抗原として MPO の他に多種類の抗原が見出されていることが特徴であると推奨する。

推奨度：B

解説：薬剤関連 ANCA 関連血管炎の原因薬として、抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシルと抗高血圧薬であるヒドララジンが最も多く報告されているが、その他にも多種類の薬剤の関与が知られている(表6)。しかし、ANCA 誘導の機序は未だ不明な点が多い。現在までの知見を3つのレビュー^{631)~633)}から考察すると、薬剤は下記の作用機序を介して免疫寛容の誘導とそれに続く抗体産生を促進することが一義的反応といえる。すなわち、プロピルチオウラシルとその代謝産物は好中球細胞質の MPO に共有結合し、構造変化と抗原性の増強をもたらす。それが T 細胞に対する免疫原性に影響し、B 細胞の活性化と MPO-ANCA の産生が誘導される⁶³⁴⁾⁶³⁵⁾。また、スルファサラジンなどいくつかの薬剤は好中球のアポトーシスを起こしながら細胞表面に ANCA の標的抗原を表出させて抗体産生を誘導する⁶³⁶⁾。さらに、最近では薬剤によって誘導される免疫応答に Toll-like receptor 9 と NALP3 inflammasome を介した自然免疫が関与することが注目されている⁶³⁷⁾。

薬剤関連 ANCA 関連血管炎において産生される ANCA は 80~90% が P-ANCA であり、主として MPO-ANCA である。また、その他の対応抗原としてエラストラーゼ、カテプシン G、ラクトフェリン、アズロシディンが証明され⁶³⁸⁾⁶³⁹⁾、稀に PR3-ANCA も陽性となり、多様性が顕著である。一般にこれらの ANCA は高頻度に出現し、かつ高値であるが、臨床的には血管炎の発症頻度は低い。例えば、プロピルチオウラシル投与患者の 20~64% に ANCA が陽性となるが、血管炎はごく一部の症例にのみみられる⁶³¹⁾。その理由として、薬剤によって誘導される ANCA は、抗原親和性が極めて低いためと推測されている。

文献

- 631) Csernok E, Lamprecht P, Gross WL: Clinical and immunological features of drug-induced and infection-induced proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis, *Curr Opin Rheumatol*, 2010; 22: 43-48. (レベル VI)
- 632) Gao Y, Zhao MH: Review article: Drug-induced

- anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Nephrology (Carlton)*, 2009; 14: 33-41.(レベル VI)
- 633) Radić M, Kaliterna DM, Radić J: Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review, *Neth J Med*, 2012; 70: 12-17.(レベル VI)
- 634) D' Cruz D, Chesser AM, Lightowler C, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with anti-thyroid drug treatment, *Br J Rheumatol*, 1995; 34: 1090-1091.(レベル V)
- 635) Otsuka S, Kinebuchi A, Tabata H, et al: Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis following propylthiouracil therapy, *Br J Dermatol*, 2000; 142: 828-830.(レベル V)
- 636) Gilligan HM, Bredy B, Brady HR, et al: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming, *J Exp Med*, 1996; 184: 2231-2241.(レベル VI)
- 637) Imaeda AB, Watanabe A, Sohail MA, et al: Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome, *J Clin Invest*, 2009; 119: 305-314.(レベル VI)
- 638) Aloush V, Litinsky I, Caspi D, et al: Propylthiouracil-induced autoimmune syndromes: two distinct clinical presentations with different course and management, *Semin Arthritis Rheum*, 2006; 36: 4-9 (レベル IV)
- 639) Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides, *Arthritis Res Ther*, 2005; 7: R1072-R1081.(レベル IV)

Drug-CQ3 薬剤関連 ANCA 関連血管炎の臨床的特徴は何か？

推奨文：薬剤関連 ANCA 関連血管炎の多くは MPA 類似の血管炎症候を示すが、特発性 MPA に比較して皮膚病変がより高頻度に出現し、臓器障害は比較的軽症で、重症腎炎の発症は少ないことが特徴であると推奨する。

推奨度：B

解説：薬剤関連 ANCA 関連血管炎の多くは、MPA に類似した血管炎症候を呈する⁶⁴⁰⁾。個々の患者において薬剤関連血管炎 (DIV) と特発性血管炎 (IV) を臨床症状から比較すると、DIV においては皮膚血管炎の頻度が高く (DIV 63% vs. IV 25%)、腎血管炎の発症が少ない (DIV 19% vs. IV 75%)⁶⁴²⁾。

皮膚病変は紫斑、紅斑、蕁麻疹、水疱、血疱、網状皮斑、結節、潰瘍などであり、非特異的な全身症状 (発熱、全身倦怠感、関節・筋肉痛、体重減少) とともに出現する。腎症状は、軽度の尿検査異常 (血尿、蛋白尿) が主体であるが、時に重症腎炎もみられる。肺症

状としては肺出血が最も多く、間質性肺炎、肺線維症の報告もある。また、神経症状 (多発性単神経炎、中枢神経症状)、消化管 (出血、壊死)、肝症状、眼症状 (眼痛、強膜炎、視力低下)、耳症状 (耳痛、難聴) も報告されている。しかし、これらの臓器障害は特発性 ANCA 関連血管炎に比較して軽症であり、特に急速進行性腎炎への進展は少ない⁶⁴³⁾。ただし、原因薬の中止が遅れた場合には臓器病変は重症化するおそれがある⁶⁴⁴⁾。

その他、ミノサイクリンによる薬剤関連血管炎は、結節性多発動脈炎に類似する小動脈炎と中型動脈炎を来すことが知られている⁶⁴⁵⁾。病態として、薬剤性ループス、自己免疫性肝炎との近縁性が指摘され⁶⁴⁶⁾、P-ANCA と ANA が同時に陽性になるのが特徴的である⁶⁴⁷⁾。全例が若い女性で、瘡瘍に対して長期 (2 年以上) にミノサイクリンが投与されており、皮膚科医は注意が必要である。

文献

- 640) Gao Y, Zhao MH: Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Nephrol*, 2009; 14: 33-41.(レベル VI)
- 641) Merkel PA: Drug-induced vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27: 849-862.(レベル VI)
- 642) Bonachi-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides, *Arthritis Res Ther*, 2005; 7: R1072-R1081.(レベル IV)
- 643) Gross WL, Trabandt A, Reinhold-Keller E: Diagnosis and evaluation of vasculitis, *Rheumatology*, 2000; 39: 245-252.(レベル VI)
- 644) Morita S, Ueda Y, Eguchi K: Anti-thyroid drug-induced ANCA-associated vasculitis: a case report and review of the literature, *Endocr J*, 2000; 47: 467-470.(レベル VI)
- 645) Lenert P, Icardi M, Dahmouch L: ANA (+) ANCA (+) systemic vasculitis associated with the use of minocycline: case-based review, *Clin Rheumatol*, 2013; 32: 1099-1106.(レベル V)
- 646) Doyle MK, Cuellar ML: Drug-induced vasculitis, *Expert Opin Drug Saf*, 2003; 2: 401-109.(レベル VI)
- 647) Elkayam O, Yaron M, Caspi D: Minocycline-induced autoimmune syndrome: an overview, *Semin Arthritis Rheum*, 1999; 28: 392-397.(レベル V)

Drug-CQ4 ロイコトリエン受容体拮抗薬は薬剤性 EGPA の原因薬か？

推奨文：ロイコトリエン受容体拮抗薬は薬剤性 EGPA の原因薬ではないと推奨する。

推奨度：B

解説：喘息治療薬であるロイコトリエン受容体拮抗薬（ザフィルルカスト，モンテルカスト，プラナルカスト）の使用頻度が高くなって以来，EGPAの発症が増加したとの複数の症例集積研究が報告されるようになった。そして，それまでの報告例62例に関するシステマティックレビュー⁶⁴⁸⁾によって，ロイコトリエン受容体拮抗薬は薬剤性EGPAの原因薬の1つであると判断された。また，78例の症例対照比較研究によっても，モンテルカストがEGPAの発症リスクを4.5倍に上昇させることが指摘された⁶⁴⁹⁾。しかし同じ頃，ロイコトリエン受容体拮抗薬を投与中にステロイドを減量あるいは中止したことがきっかけとなって，内在していたEGPAが顕在化した可能性が高いとの反論もみられた⁶⁵⁰⁾。これを受けて米国国立衛生研究所と食品医薬品局は大規模データを詳細に検討した結果，ロイコトリエン受容体拮抗薬はEGPAの発症の原因薬ではないと結論した⁶⁵¹⁾。

以上の経緯から，現時点ではロイコトリエン受容体拮抗薬は薬剤関連ANCA関連血管炎の原因薬ではないとの考えが一般的になっている。

文献

- 648) Nathani N, Little MA, Kunst H, et al: Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective, *Thorax*, 2008; 63: 883-888.(レベル I)
- 649) Hauser T, Mahr A, Metzler C. et al: The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study, *Thorax*, 2008; 63: 677-682.(レベル IV)
- 650) Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al: Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast, *JAMA*, 1998; 279: 455-457.(レベル V)
- 651) Mor A, Pillinger MH, Wortmann RL, et al: Drug-induced arthritic and connective tissue disorders, *Semin Arthritis Rheum*, 2008; 38: 249-264.(レベル I)

Drug-CQ5 薬剤関連血管炎はANCAの関与以外にどのような機序で発症するか？

推奨文：薬剤抗原とそれに対応する抗体がICを形成し補体を活性化する機序，薬剤がcytotoxic T cellを活性化する機序，あるいは薬剤が血管内皮細胞を直接傷害する機序などがあるとしてよい。

推奨度：C1

解説：薬剤関連血管炎の中で薬剤関連免疫複合体性血管炎が最も頻度が高く，原因薬として抗生剤，非ステロイド性抗炎症薬が多いとされる。大半の薬剤は低分子であるため，ハプテンとして血漿蛋白あるいは組織蛋白と結合して抗原性を獲得し，対応するIgG抗体，IgM抗体あるいはIgA抗体とICを形成し，補体を活性化してIC血管炎が誘起される。また，一部の薬剤（ヒドララジジンなど）ないしその代謝物質は補体活性経路を遮断し，細網内皮系を介したICの処理が滞る結果，免疫複合体病の発症を助長する可能性もある⁶⁵²⁾。

GM/CSFなどの薬剤は，cytotoxic T cellの活性化とILの放出，T cellの動員を促し，血管炎を誘起すると考えられている⁶⁵³⁾⁶⁵⁴⁾。

従来，コカインはMPO-ANCA，PR3-ANCA，エラストラーゼ-AMCAの産生を促進することが知られていたが，最近，コカインの他にもアンフェタミンなどの覚せい剤，あるいはメチレンジオキシメタンフェタミン（エクスタシー）などの違法な新規向精神薬などが，血管内皮細胞を直接傷害し，血管炎や血栓症を誘導することが推測されている⁶⁵⁵⁾。しかし，薬剤常用者は多種類の薬剤を同時に服用する傾向があるので，その発症には複合的な機序が介在している可能性があり，原因薬剤の同定も容易ではない。

文献

- 652) Sim E: Drug-induced immune complex disease, *Biochem Soc Trans*, 1991; 19: 164-170.(レベル VI)
- 653) ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ: Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis, *Ann Pharmacother*, 2002; 36: 130-147.(レベル VI)
- 654) Jain KK: Cutaneous vasculitis associated with granulocyte colony-stimulating factor, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: 213-215.(レベル V)
- 655) Merkel PA: Drug-induced vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27: 849-862.(レベル VI)

Drug-CQ6 薬剤関連免疫複合体性血管炎の臨床的特徴は何か？

推奨文：薬剤関連免疫複合体性血管炎の多くは原因薬投与後2週間以内に発症し，原因薬剤中止後2週間以内に軽快する。皮膚病変が主体であるが，時に消化管，腎，肺，肝などに臓器病変を認めることが特徴であるとしてよい。

推奨度：C1

解説：薬剤関連免疫複合体性血管炎はほとんどが小血管の血管炎であり，一般に薬剤投与から 2 週間以内に発症する．原因薬は抗生剤と非ステロイド性抗炎症薬⁶⁵⁶⁾⁶⁵⁷⁾が代表的であるが，他の系統の薬剤でも起こり得る(表 6)．患者の大半は成人で，小児には少ない⁶⁵⁸⁾．男女比はほぼ 1:1 である．

皮膚に最も好発し，下肢の紫斑，膨疹，紅斑，血管性浮腫などを伴い，IgAV，UV，あるいは CLA に類似した血管炎症候である．一部の症例では発熱，倦怠感，関節痛・筋肉痛などの全身症状を伴って，消化管症状(腹痛，下痢，下血)，腎症状(潜血/蛋白尿，急性腎炎，ネフローゼ症候群，腎不全)，肺症状(咳嗽，血痰)，肝・脾症状(肝炎，脾腫)，神経系症状(知覚異常など)が発症する．

皮膚症状は原因薬剤中止後，およそ 2 週間以内に軽快するが⁶⁵⁹⁾，臓器障害が重症の場合には副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬による免疫抑制療法⁶⁶⁰⁾，あるいは血漿交換，IVIG が必要となる．

文献

- 656) ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ: Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis, *Ann Pharmacother*, 2002; 36: 130-147.(レベル VI)
- 657) Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Lazaro L: Drug associated cutaneous vasculitis in adults in north-western Spain, *J Rheumatol*, 1999; 26: 1942-1944.(レベル V)
- 658) Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al: Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients, *Medicine (Baltimore)*, 1998; 77: 403-418.(レベル IV)
- 659) Daripally VK, Shah NS: Henoch-Schonlein purpura: a rare vasculitis in older adults, *J R Coll Physicians Edinb*, 2012; 42: 124-127.(レベル V)
- 660) Dubost JJ, Souteyrand P, Sauvezie B: Drug-induced vasculitides, *Baillieres Clin Rheumatol*, 1991; 5: 119-138.(レベル V)

Drug-CQ7 生物学的製剤による薬剤関連血管炎はどのような機序で発症するか？

推奨文：薬剤自体の免疫活性能，炎症誘発作用によって，末梢好中球増多，ANCA やその他の自己抗体の産生，炎症性サイトカイン産生などが亢進し，血管に炎症が起きるとしてよい．

推奨度：C1

解説：近年，TNF α 阻害薬や造血系細胞成長因子製剤などの生物学的製剤による膠原病様病態が注目され

ており，血管炎症候もこれに含まれる⁶⁶¹⁾⁶⁶²⁾．例えば，G-CSF⁶⁶³⁾⁶⁶⁴⁾ や IFN α ⁶⁶⁵⁾⁶⁶⁶⁾ 投与後の皮膚小血管炎や半月体形成性糸球体腎炎，肺病変などが多数報告されている．また，TNF α 阻害薬による皮膚小血管炎や，全身性血管炎(中枢・末梢神経，腎，肺，強膜などの多臓器障害の合併)の報告もある⁶⁶⁷⁾⁶⁶⁸⁾．原因薬剤はエタネルセプトが最も多く，次いでインフリキシマブが多い．病態には薬剤自体の薬理作用，免疫活性能によって，末梢血の好中球増加，ANCA やその他の自己抗体産生促進⁶⁶⁹⁾，あるいは炎症性サイトカインの産生亢進などの関与が推測されている⁶⁷⁰⁾．

文献

- 661) Piga M, Chessa E, Ibba V, et al: Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and analysis of a monocentric cohort, *Autoimmun Rev*, 2014; 13: 873-879.(レベル VI)
- 662) Perez-Alvarez R, Pérez-de-Lis M, Ramos-Casals M, et al: Biologics-induced autoimmune diseases, *Curr Opin Rheumatol*, 2013; 25: 56-64.(レベル VI)
- 663) Jain KK: Cutaneous vasculitis associated with granulocyte colony-stimulating factor, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: 213-215.(レベル V)
- 664) Farhey YD, Herman JH: Vasculitis complicating granulocyte colony stimulating factor treatment of leukopenia and infection in Felty's syndrome, *J Rheumatol*, 1995; 22: 1179-1182.(レベル V)
- 665) Wilson LE, Widman D, Dikman SH, et al: Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection, *Semin Arthritis Rheum*, 2002; 32: 163-173.(レベル V)
- 666) Christian MM, Diven DG, Sanchez RL, et al: Injection site vasculitis in a patient receiving interferon alfa for chronic hepatitis C, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37: 118-120.(レベル V)
- 667) Saint Marcoux B, De Bandt M; CRI(Club Rheumatismes et Inflammation): Vasculitides induced by TNF α antagonists: a study in 39 patients in France, *Joint Bone Spine*, 2006; 73: 710-713.(レベル IV)
- 668) Haraoui B, Keystone E: Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents, *Curr Opin Rheumatol*, 2006; 18: 96-100.(レベル VI)
- 669) Becher B, Blain M, Giacomini PS, et al: Inhibition of Th1 polarization by soluble TNF receptor is dependent on antigen-presenting cell-derived IL-12, *J Immunol*, 1999; 162: 684-688.(レベル VI)
- 670) Gao Y, Zhao MH: Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Nephrology (Carlton)*, 2009; 14: 33-41.(レベル VI)

Drug-CQ8 薬剤関連血管炎の診断に用いられる検査法は何か？

推奨文：薬剤関連血管炎の診断には、末梢血中ならびに組織中好酸球増多、血清 ANCA 値の推移、抗ヒストン抗体、aCL 陽性所見などが参考になると考慮してよい。しかし、原因薬同定に有用な検査法はない。

推奨度：C1

解説：薬剤関連血管炎において、末梢血中好酸球増多は薬剤と関連しない血管炎と比較してより顕著であり、薬剤の関与を強く疑う所見と考えられている⁶⁷¹。それと同様に、薬剤関連血管炎の病変皮膚には好酸球浸潤が有意に強く観察され、本症の診断根拠となり得ると指摘されている⁶⁷²。しかし、いずれの所見も全例に認められるものではなく、また薬剤が関連しない血管炎でも少なからずみられる。したがって、単独での診断的特異度は診断基準に設定されるほど高くなく、あくまで診断上の参考所見と認識すべきであろう。

薬剤関連血管炎を疑った時には血清 ANCA を測定し、ANCA 関連か否かを判断し、さらに ANCA 症例においては被疑薬中止後の ANCA 値の推移を観察する。薬剤関連血管炎で産生される ANCA は多様な抗原を認識し (CQ2 参照)、測定には IIF と ELISA を組み合わせることが推奨されている⁶⁷³。ただし、血清 ANCA 値は疾患活動性を示さない場合もあり、原因薬剤を中止後に臨床症状が軽快しても ANCA 値が低下しない症例や、逆に増加する症例もある⁶⁷⁴。この現象は、薬剤中止後に ANCA は量的に低下しないが、抗原親和性 (結合度) が低下した結果、症状が寛解するという機序によって説明されている⁶⁷⁵。

その他、薬剤関連 ANCA 関連血管炎では抗ヒストン抗体や aCL などの自己抗体が同時に陽性となることが、特発性 ANCA 関連血管炎との鑑別点の一つとされている⁶⁷⁶。

リンパ球刺激試験、パッチテスト、皮内テストは、薬剤関連血管炎の原因薬に対して陽性率が低く、有用な抗原同定法とはいえない。また、再投与試験はリスクが高いため推奨されない⁶⁷⁷。

文献

- 671) Ramdial PK, Naidoo DK: Drug-induced cutaneous pathology, *J Clin Pathol*, 2009; 62: 493-504. (レベル VI)
672) Bahrami S, Malone JC, Webb KG, et al: Tissue

eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 155-161. (レベル IV)

- 673) Gao Y, Zhao MH: Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Nephrol*, 2009; 14: 33-41. (レベル VI)
674) Fujieda M, Hattori M, Kurayama H, et al: Clinical features and outcomes in children with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment, *J Am Soc Nephrol*, 2002; 13: 437-445. (レベル IV)
675) Gao Y, Chen M, Ye H, et al: Follow-up of avidity and titre of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with propylthiouracil-induced vasculitis, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007; 66: 543-547. (レベル IV)
676) Bonachi-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides, *Arthritis Res Ther*, 2005; 7: R1072-1081. (レベル IV)
677) Merkel PA: Drug-induced vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27: 849-862. (レベル VI)

Drug-CQ9 薬剤関連血管炎の診断はどのようにすべきか？

推奨文：血管炎を疑う患者に対して、早い段階で包括的な薬剤歴の聴取を行い、被疑薬があれば速やかに中止し、その後の臨床症状と検査所見の明らかな改善を確認し、診断の確定に多岐に渡る鑑別診断を行うよう考慮してよい。

推奨度：C1

解説：薬剤関連血管炎は多種類の薬剤が原因となり、多彩な病態を示すため、標準化された診断基準の作成は困難である。また、特異的な検査方法がないため除外診断に頼らざるを得ない。

診断の重要なポイントは、血管炎を疑う患者に対し早い段階で包括的な薬剤摂取歴を問診することである⁶⁷⁸。検討すべき薬剤には、少なくとも発症前 6 カ月間に服用した処方薬、予防注射、OTC 医薬品、サプリメント、その他の代替薬品、いわゆる違法ドラッグなどが含まれる⁶⁷⁹。これらの薬剤の開始時期と症状の発現時期との時間的関連性を検討し、相互関係が認められる場合には被疑薬と考え、可能な限り全ての投与を中止し、皮膚症状と全身症状、臓器症状の経過を観察する。また、血液検査結果 (ESR, CRP, 好酸球数, ANCA など) の経時的変化も参考にする。以上の所見について明らかな改善が薬剤中止後短期間 (通常 1~4 週以内) に認められた時、薬剤関連血管炎の可能性が高い。ただし、重症の腎・肺症状は原因薬剤中止だけ

では改善しない。また、生物学的製剤による薬剤関連血管炎では、薬剤中止によって既存の自己免疫疾患が顕在化し、ANCA, ANA, 抗DNA抗体などの自己抗体がむしろ増加することがある点は念頭に置く必要がある⁶⁸⁰⁾。

確定診断には、厳密な鑑別診断が必要である。鑑別すべき疾患は、種々の特発性血管炎、続発性血管炎(感染、膠原病、腫瘍)の他に、本症と類似の病態を呈する薬剤性ループス⁶⁸¹⁾など多岐に渡る。

文献

- 678) ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ: Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis, *Ann Pharmacother*, 2002; 36: 130-147.(レベル VI)
- 679) Merkel PA: Drug-induced vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27: 849-862.(レベル VI)
- 680) Xiao X, Chang C: Diagnosis and classification of drug-induced autoimmunity (DIA), *J Autoimmun*, 2014; 48-49: 66-72.(レベル VI)
- 681) Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME, et al: Drug-induced lupus, *Ann N Y Acad Sci*, 2007; 1108: 166-182.(レベル VI)

Drug-CQ10 薬剤関連血管炎の治療はどのようにすべきか?

推奨文: 原因薬剤を速やかに中止し、臓器障害の程度に応じて副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬による免疫抑制療法を施行し、重症例では血漿交換療法なども併用するよう考慮してよい。

推奨度: C1

解説: 薬剤関連血管炎の治療で最も重要な点は、原因と考えられる薬剤を速やかに中止することである。原因薬中止後、皮膚症状と全身症状(発熱、関節痛など)は、1~4週間以内に改善するが⁶⁸²⁾、症状が比較的強い場合には副腎皮質ステロイド投与を考慮する。一般に薬剤関連血管炎の臓器障害は特発性血管炎と比べ軽症で、免疫抑制療法は短期で済み、予後は良好である。しかし、以下の注意点を理解すべきである(表7)。

軽症の腎、肺の血管炎症候は薬剤中止のみで改善することも稀ではないが⁶⁸³⁾、中等症以上の場合、薬剤中止後も遷延ないし悪化し⁶⁸⁴⁾、末期腎炎や慢性腎不全、重症肺障害へ進展する例もある^{685)~687)}。その場合には、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬(CY, ミコフェノール酸モフェチルなど)による免疫抑制療法を施行する。特に半月体形成性腎炎や広範囲肺胞内出血を伴う重症

例にはステロイドパルス療法+免疫抑制薬投与を行い、大量肺胞出血など致死的な障害には血漿交換療法も推奨されている⁶⁸⁸⁾⁶⁸⁹⁾。

文献

- 682) Wilk A: Drug-induced vasculitis, *Curr Opin Rheumatol*, 2008; 20: 35-39.(レベル VI)
- 683) Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, et al: Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody, *Eur Respir J*, 1997; 10: 1405-1407.(レベル V)
- 684) Helfgott SM, Smith RN: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 21-2002. A 21-year-old man with arthritis during treatment for hyperthyroidism, *N Engl J Med*, 2002; 347: 122-130.(レベル V)
- 685) Chen XY, Yu HJ, Ni LY, et al: Propylthiouracil-associated antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis: retrospective study of 19 cases, *J Rheumatol*, 2007; 34: 2451-2456.(レベル V)
- 686) Seligman VA, Bolton PB, Sanchez HC, et al: Propylthiouracil-induced microscopic polyangiitis, *J Clin Rheumatol*, 2001; 7: 170-174.(レベル V)
- 687) Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, et al: Clinical case seminar: Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature, *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 13-16.(レベル V)
- 688) Gao Y, Zhao MH: Review article: Drug-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Nephrology (Carlton)*, 2009; 14: 33-41.(レベル VI)
- 689) Merkel PA: Drug-induced vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27: 849-862.(レベル VI)

癌関連血管炎 Cancer-associated vasculitis

概説

2012年に改訂されたCHCC2012分類において、血管炎発症との因果関係が明らかな原因をもつ続発性血管炎は、誘因の推定される続発性血管炎(Vasculitis associated with probable etiology)として、新たに分類された⁶⁹⁰⁾。そして、血管炎発症原因を疾患名に付けることが推奨された。この姿勢から、かつて腫瘍随伴性血管炎と呼ばれた疾患群が、癌関連血管炎(Cancer-associated vasculitis)として新たに採用された。

血管炎全体での悪性腫瘍合併は1%以下とされている⁶⁹¹⁾。対して、皮膚血管炎での癌合併は、血管炎全体と比較して多く、集計によって、3.8%, 4.95%, 8%である^{692)~694)}。皮膚血管炎での癌合併は極めて稀なので、皮膚血管炎に遭遇しても癌スクリーニングの必要はな

い、との考え⁶⁹⁵⁾と、皮膚血管炎と癌合併には、全体の血管炎より、高い頻度で認められるので、検査を行うべきとの考え⁶⁹²⁾⁶⁹⁶⁾がある。

癌関連血管炎の共通した疾患概念としては、下記のことから挙げられる。血管炎発症と癌発症が1年以内で起こっている。血管炎と癌の病勢に同調性がある。薬剤関連血管炎や感染性血管炎を確実に除外する。癌患者は、ほとんどの症例で薬剤加療がなされ、感染症の合併も多いので、注意を払う。

一般に、病因は不明と考えられているが、癌細胞からのサイトカイン産生で血管内皮細胞を障害、癌細胞からのIC産生で血管に沈着、障害などの説がある⁶⁹⁴⁾⁶⁹⁷⁾。また、癌関連血管炎の背景に血液凝固亢進状態があり、血管炎と発癌のリスクを高める、といった意見もある⁶⁹⁸⁾(図21参照)。

文献

- 690) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 1-11.(レベルIV)
- 691) Callen JP: Dermatologic manifestations in patients with systemic diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*, 2nd ed, Mosby Elsevier, 2008; 675-692.(レベルV)
- 692) Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, et al: The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features, *Medicine (Baltimore)*, 2013; 92: 331-343.(レベルIV)
- 693) Sanchez-Guerrero J, Gutierrez-Urena S, Vidaller A, et al: Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of the literature, *J Rheumatol*, 1990; 17: 1458-1462.(レベルIV)
- 694) Gibson LE, Su D: Cutaneous vasculitis, *Rheum Dis Clin North Am*, 1998; 21: 1097-1113.(レベルV)
- 695) Soter A, Diaz-Perez JL: Cutaneous necrotizing venulitis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed, USA: McGraw-Hill Medical, 2008; 1599-1606.(レベルV)
- 696) Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Salvarani C, et al: Cutaneous vasculitis and cancer: a clinical approach, *Clin Exp Rheumatol*, 2000; 18: 305-307.(レベルV)
- 697) Fortin PR: Vasculitides associated with malignancies, *Curr Opin Rheumatol*, 1996; 8: 30-33.(レベルV)
- 698) Park HJ, Ranganathan P: Neoplastic and paraneoplastic vasculitis, vasculopathy, and hypercoagulability, *Rheum Dis Clin North Am*, 2011; 37: 593-606.(レベルV)

Cancer-CQ1 癌関連血管炎の皮膚症状の特徴は何か？

推奨文：palpable purpuraが多く、皮疹の発症期間が長引くことが特徴であるとしてよい。

推奨度：C1

解説：Loriceraの222例の血管炎集計⁶⁹⁹⁾では、16例の癌関連皮膚血管炎のうち1例を除いて全例(93.75%)でpalpable purpuraを認めた。また、癌非関連血管炎に比較して癌関連血管炎の方が、皮疹が長引く傾向があることが示された。Palpable purpuraは他の報告でも指摘されている⁷⁰⁰⁾。

文献

- 699) Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, et al: The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features, *Medicine (Baltimore)*, 2013; 92: 331-343.(レベルIV)
- 700) Kurzrock R, Cohen PR: Vasculitis and cancer, *Clin Dermatol*, 1993; 11: 175-187.(レベルV)

Cancer-CQ2 癌関連血管炎で合併する癌の種類は何か？

推奨文：癌関連血管炎では血液腫瘍が多く固形癌が少なく、癌関連皮膚血管炎でも同様であるとしてよい。

推奨度：C1

解説：癌関連血管炎で多い癌は、血液腫瘍であり、反対に固形癌は少ない。Sanchez-Guerrero Jらの報告では、222例の血管炎を集計したところ、11例で癌合併があり、その7例が血液腫瘍、4例が固形癌であった⁷⁰¹⁾。この傾向は皮膚血管炎でも同じであり、癌関連皮膚血管炎における血液腫瘍の報告が多く、対照的に、癌関連皮膚血管炎では固形癌が少ないとの指摘がされている⁷⁰²⁾。

文献

- 701) Sanchez-Guerrero J, Gutierrez-Urena S, Vidaller A, et al: Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of the literature, *J Rheumatol*, 1990; 17: 1458-1462.(レベルIV)
- 702) Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, et al: The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features, *Medicine (Baltimore)*, 2013; 92: 331-343.(レベルIV)

Cancer-CQ3 癌関連血管炎に対し、血管炎の治療法は何か？

推奨文：癌治療を優先することを考慮してよい。

推奨度：C1

解説：まず原因となる癌の治療が優先される。この段階で、血管炎が改善することが想定される。しかし、血管炎が難治な症例では、血管炎に対する治療が施行される。副腎皮質ステロイドか免疫抑制薬（CY, MTX, AZP, CsA等）が投与される^{703)~705)}。その他、コルヒチン、DDS、NSAIDs、抗血栓薬などの投与がある。外用として、補助的に副腎皮質ステロイドや抗生物質の外用があげられる⁷⁰⁴⁾。

文献

- 703) Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, et al: The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features, *Medicine (Baltimore)*, 2013; 92: 331-343.(レベル IV)
- 704) Buggiani G, Krysenka A, Grazzini M, et al: Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes, *Dermatol Ther*, 2010; 23: 597-605.(レベル V)
- 705) Kurzrock R, Cohen PR, Markowitz A: Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors, *Arch Intern Med*, 1994; 154: 334-340.(レベル V)

リベド様血管症 Livedoid vasculopathy

概説

本疾患の病名や定義は、歴史的に変遷してきているが、必ずしも世界的に統一されていない⁷⁰⁶⁾。最近11名のエキスパート（皮膚科医、血管外科医、脈管学医）らが、livedoid vasculopathyの文献検索を行い、modified Delphi approachによる詳細な分析結果を報告している⁷⁰⁷⁾。これによれば、livedoid vasculopathyは、下肢に再発性の網状の紫色の皮斑を呈し、有痛性で、時に潰瘍を伴い、辺縁に毛細血管拡張や色素沈着を伴う萎縮性、白色調の星状の癬痕、すなわち atrophie blancheを残すことのある慢性疾患と定義している。病理組織学的には、真皮血管の血栓症であり、明らかな血管炎はみられない。特発性または二次性に皮膚の小血管に血栓傾向を示す病態と考えられ、臨床症状、組織学的所見、血液・画像・生理機能などの検査所見などから総合的に診断する必要がある。治療は確立されていないが、禁煙、抗血小板療法、抗凝固療法が主体となる（図22参照）。

文献

- 706) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会: 血管炎・血管障害ガイドライン, 日皮会誌, 2008; 118: 2095-2187.(レベル V)
- 707) Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al: Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 1033-1042.(レベル V)

Livedoid-CQ1 Livedoid vasculopathy にはどのような歴史的背景があるのか？

推奨文：1944年の最初の報告以来、疾患概念や病名の変更などが繰り返されて混乱がある。

推奨度：C1

解説：1944年に、O'Learyらは、下肢に皮斑があり、夏に足関節に反復する潰瘍を呈する女性例を報告した。1955年に、Mayo ClinicのFeldakerら⁷⁰⁸⁾は、O'Learyらの症例を含めた12例の女性例を、livedo reticularis with summer ulcerationsとして報告している。しかし、男性例の報告もあり、夏期に限らず潰瘍を生じる症例もあることから、Feldakerら⁷⁰⁹⁾は翌年にlivedo reticularis with ulcerationsと病名を変更して男女例を報告した。1967年には、同じMayo ClinicのBardら⁷¹⁰⁾がlivedo vasculitisという病名を提唱した。しかし、その病理組織像は血管内皮の増殖、内膜下のヒアリン化、および血栓であり、血管炎の像はみられなかった。1972年に、同じMayo ClinicのWinkelmann⁷¹¹⁾は、本疾患のlivedoはpseudolivedoだという理由でlivedoid vasculitis: segmental hyalinizing vasculitisの病名に変更している。以上は、米国における病名であるが、1998年にイタリアのPapiら⁷¹²⁾は、小血管の血管炎とは異なる病態だという観点から、livedo vasculitis, atrophie blanche, painful purpuric ulcers with reticular pattern of the lower extremitiesを包括し、livedo vasculopathyという疾患名を提唱した。同年に、Papiらの論文を論評した米国のJorizzolaら⁷¹³⁾は説明なくlivedoid vasculopathyに病名を変更している。また、最近11名の専門家らにより、modified Delphi approachによるlivedoid vasculopathyの検討結果が報告された⁷¹⁴⁾。これによれば、livedoid vasculopathyは特発性または二次性に皮膚の小血管に血栓傾向を示す病態であるのに対し、atrophie blancheはある種の癬痕の臨床形態を示すものであると区別している。そのうえで、livedoid vasculopathyに関連して生じるatrophie blanche (livedoid vasculopathyに包

括される atrophie blanche) と慢性の静脈不全にみられる atrophie blanche に分類することを提唱している。

文献

- 708) Feldaker M, Hines EA Jr, Kierland RR: Livedo reticularis with summer ulcerations, *AMA Arch Derm*, 1955; 72: 31-42.(レベル V)
- 709) Feldaker M, Hines EA Jr, Kierland RR: Livedo reticularis with ulcerations, *Circulation*, 1956; 13: 196-216.(レベル V)
- 710) Bard JW, Winkelmann RK: Livedo vasculitis. Segmental hyalinizing vasculitis of the dermis, *Arch Dermatol*, 1967; 96: 489-499.(レベル V)
- 711) Winkelmann RK: Livedoid vasculitis (segmental hyalinizing vasculitis), *Jpn J Dermatol B*, 1972; 82: 84-89.(レベル V)
- 712) Papi M, Didona B, De Pita O, et al: Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 447-452.(レベル IV)
- 713) Jorizzo JL: Livedoid vasculopathy: what is it?, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 491-493.(レベル V)
- 714) Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al: Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 1033-1042.(レベル V)

Livedoid-CQ2 Livedoid vasculopathy の臨床的特徴は何か?

推奨文: 若い女性に頻発し、主として両下肢に生じる網状の皮斑であり、しばしば紫斑や潰瘍が多発して、白色星状の萎縮性癬痕 (atrophie blanche) を残すことが特徴であるとしてよい。

推奨度: C1

解説: Livedoid vasculopathy の推定発症率は 1 人/10 万人で、若年から中年に多く、女性と男性の比率は 3:1 と報告されている⁷¹⁵⁾。Papi ら⁷¹⁶⁾の報告では、livedoid vasculopathy の臨床的特徴は、有痛性で網状の下肢の潰瘍病変であり、象牙色の萎縮性の病変を残すものとされている。しかし、エキスパートらの modified Delphi approach による最近の見解では、潰瘍や atrophie blanche (辺縁に毛細血管拡張や色素沈着を伴う萎縮性、白色調の星状の癬痕) は必須ではなく、下肢の再発性の網状の紫色の皮斑を呈し、有痛性で時に潰瘍を伴い、atrophie blanche を残すことのある慢性疾患と定義されている⁷¹⁷⁾。潰瘍は治癒が遅く、しばしば再発する。Hairston らによる 45 症例の報告では、livedoid vasculopathy の全症例で下肢にその皮膚病変がみられ、下腿に 80%、足関節部に 66.7%、足に 62.2%

の症例で病変を認めている⁷¹⁸⁾。潰瘍の好発部位は足関節部で、次が足背部である⁷¹⁹⁾。また、明らかな潰瘍を形成せずに萎縮性癬痕がみられることもある⁷¹⁸⁾。

鑑別疾患としては、網状の皮斑や下腿潰瘍を生じうる PAN などの血管炎、SLE などの膠原病、うっ滞性皮膚炎 (潰瘍)、クリオグロブリン血症、原発性 APS、プロテイン C やプロテイン S の欠乏症、コレステロール結晶塞栓症、ホモシステイン血症、薬剤 (ヒドロキシカルバミドなど)、ワルファリン誘発性皮膚壊死、壞疽性膿皮症、サルコイドーシス、感染に伴う皮膚潰瘍、自傷皮膚炎などが挙げられる。

文献

- 715) Gonzalez-Santiago TM, Davis MD: Update of management of connective tissue diseases: livedoid vasculopathy, *Dermatol Ther*, 2012; 25: 183-194.(レベル V)
- 716) Papi M, Didona B, De Pita O, et al: Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 447-452.(レベル V)
- 717) Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al: Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 1033-1042.(レベル V)
- 718) Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, et al: Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1413-1418.(レベル V)
- 719) Amato L, Chiarini C, Berti S, et al: Idiopathic atrophie blanche, *Skinmed*, 2006; 5: 151-154.(レベル V)

Livedoid-CQ3 Livedoid vasculopathy で必要な検査は何か?

推奨文: 皮膚生検と血液・画像・生理などの検査などが必要になると考慮してよい。

推奨度: C1

解説: Hairston ら⁷²⁰⁾は、45 例の livedoid vasculopathy の半数の症例では、第 V 因子 Leiden 変異 (heterozygous)、プロテイン C やプロテイン S の活性低下、プロトロンビン G20210A gene の変異、LAC、aCL、ホモシステイン値の上昇など何らかの凝固異常がみられたと報告している。また、測定した 27 例中 20 例では経皮血中酸素濃度の低下が認められた。そして、45 例中 44 例 (97.8%) で、真皮の血管に血栓が認められている。蛍光抗体直接法では、36 検体のうち 31 検体 (86.1%) に fibrin > C3 > IgM > 他の免疫グロブリンの血管壁への沈着がみられている。また、Giacomo ら⁷²¹⁾は、34 例中 18 例 (52%) で、第 V 因子 Leiden 変異、

aPL, プロテインC欠損症, ホモシステイン値の上昇などの凝固亢進状態がみられたと報告している。

このため, 以下のような診療が必要になる⁷²²⁾⁷²³⁾。凝固異常, 線溶異常, 炎症性疾患などの既往や家族歴を聴取する。皮膚生検と蛍光抗体直接法は, 可能な限り施行する。その際に, 潰瘍部位のみならず, 周囲に2~3mmの皮膚を含めて, 皮下脂肪組織を含めて組織を採取する。膠原病, APS, 凝固亢進状態, 線溶異常, 感染症, 異常蛋白血症などを除外するために, 可能な範囲で血液検査などを施行する。すなわち, ANA, aPL, プロテインCやSの欠乏, 抗トロンビンIIIの欠乏, クリオグロブリン陽性, クリオフィブリノーゲン陽性, ホモシステイン上昇などがみられないか検索する。異常蛋白血症の除外には, 免疫グロブリンのκ, λ鎖の検査や, 蛋白の免疫電気泳動が必要である。また, 凝固亢進に伴う血栓症の除外のために, 脳については頭部MRIなどの画像検査, 深部静脈については造影CT, ドップラーエコー, 核医学的検査などの検査が望ましい。

文献

- 720) Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, et al: Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1413-1418.(レベルV)
- 721) Di Giacomo TB, Hussein TP, Souza DG, et al: Frequency of thrombophilia determinant factors in patients with livedoid vasculopathy and treatment with anticoagulant drugs-a prospective study, *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2010; 24: 1340-1346.(レベルV)
- 722) Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al: Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 1033-1042.(レベルV)
- 723) 清島真理子: Livedo vasculopathyの診断と皮膚症状, 古江増隆, 勝岡憲生編: 皮膚科臨床アセット, 5. 東京, 中山書店: 2012; 184-188.(レベルV)

Livedoid-CQ4 Livedoid vasculopathyの組織学的な特徴は何か?

推奨文: 真皮の小血管に血栓がみられ, 明らかな血管炎を伴わないことが特徴であるとしてよい。

推奨度: C1

解説:

Livedoid vasculopathyの組織学的所見は, 生検部位の皮膚病変の時期によって異なる⁷²⁴⁾。早期の病変を生検した場合には, 真皮の乳頭層から中層の小血管の管腔内に血栓の形成が明らかである。また, 潰瘍形成に

伴い, 真皮乳頭層の虚血病変がしばしば認められ⁷²⁵⁾, 小血管の非特異的な増生もしばしばみられる。疎らな血管周囲性のリンパ球浸潤がみられることがあるが, 明らかな血管炎の所見は認められない。赤血球の血管外漏出が真皮乳頭層にみられることがある⁷²⁵⁾。やや進行した病変では, 血管壁の肥厚とヒアリン化が認められ, 血管内皮の浮腫や増殖が非特異的に認められ, これらは潰瘍部位だけでなく, 潰瘍から離れた部位にも検出される。血管壁へのフィブリンの沈着が, 他の潰瘍の非特異的な沈着に比べて顕著なもの特徴である⁷²⁵⁾。古い病変では, 真皮の線維化, 拡張したリンパ管を伴う瘢痕形成, および表皮の萎縮が認められる。直接蛍光抗体法では, 血管壁に早期にはフィブリンの沈着, 後期には免疫グロブリンや補体の沈着がみられることがある⁷²⁶⁾が, これらは二次的なものであり, 病態には直接関与しないと考えられている。なお, 血管病変のために, 1カ所での生検では典型的な所見が認められないことがある。

文献

- 724) Alavi A, Hafner J, Dutz JP, et al: Livedoid vasculopathy: an in-depth analysis using a modified Delphi approach, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 1033-1042.(レベルV)
- 725) Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, et al: Livedoid vasculopathy: an intriguing cutaneous disease, *An Bras Dermatol*, 2011; 86: 961-977.(レベルV)
- 726) Shornick JK, Nicholes BK, Bergstresser PR, et al: Idiopathic atrophie blanche, *J Am Acad Dermatol*, 1983; 8: 792-798.(レベルV)

Livedoid-CQ5 Livedoid vasculopathyに対し, 有用な治療法は何か?

推奨文: 確立された治療はないが, 血行障害の改善を目的とした治療を行うよう考慮してよい。

推奨度: C1

解説: 大規模な信頼性の高い比較試験の報告はみられず, 確立された治療法はない。livedoid vasculopathyの病態の基本は血行障害であるため, 血行の改善が治療の基本となる。まず, 抗血小板療法がある程度有用だったとする報告がみられる。この中には, 少量のアスピリン⁷²⁷⁾⁷²⁸⁾, ジピリダモール⁷²⁹⁾, ペントキシフェリン(本邦未承認薬)⁷³⁰⁾などがある。また, 抗凝固療法が有用との報告もみられ, 低分子量ヘパリン⁷³¹⁾⁷³²⁾, ワルファリン(INR 2~3)⁷³¹⁾⁷³³⁾, リバーロキサバン⁷³⁴⁾などの報告がある。血栓溶解薬としては, 組織プラスミノー

ゲン活性化因子の静脈内投与⁷³⁵⁾が、血管拡張薬としてはニフェジピン⁷³⁶⁾が有用であったと報告されている。蛋白同化ステロイドのダナゾール⁷³⁷⁾やスタノゾロール(本邦未承認薬)⁷³⁸⁾、あるいはIVIG⁷³⁹⁾の有用性を示す報告もある。他には、PUVA療法⁷⁴⁰⁾、スルファサラジン⁷⁴¹⁾、ドキシサイクリン⁷⁴²⁾などの内服薬や、圧迫療法⁷²⁷⁾、高圧酸素療法⁷⁴³⁾の報告がある。生活上の注意として、禁煙は当然重要である⁷³⁹⁾⁷⁴⁴⁾。Callen⁷³¹⁾は、禁煙と抗血小板薬(少量アスピリン、ペントキシフェリン(本邦未承認薬)、またはジピリダモール)の内服を推奨している。長期予後を示した報告は少ないが、治療効果は一時的であったり、再発を繰り返すことも少なくない。

文献

- 727) Maessen-Visch MB, Koedam MI, Hamulyak K, et al: Atrophie blanche, *Intern J Dermatol*, 1999; 38: 161-172. (レベル V)
- 728) El Khoury J, Taher A, Kurban M, et al: Livedoid vasculopathy associated with sickle cell trait: significant improvement on aspirin treatment, *Int Wound J*, 2012; 9: 344-347. (レベル V)
- 729) Yang LJ, Chan HL, Chen SY, et al: Atrophie blanche. A clinicopathological study of 27 patients, *Changcheng yi xue za zhi*, 1991; 14: 237-245. (レベル V)
- 730) Sams WM Jr: Livedo vasculitis. Therapy with pentoxifylline, *Arch Dermatol*, 1988; 124: 684-687. (レベル V)
- 731) Browning CE, Callen JP: Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 75-78. (レベル V)
- 732) Frances C, Barete S: Difficult management of livedoid vasculopathy, *Arch Dermatol*, 2004; 140: 1011. (レベル V)
- 733) Davis MD, Wysokinski WE: Ulcerations caused by livedoid vasculopathy associated with a prothrombotic state: Response to warfarin, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 512-515. (レベル V)
- 734) Kerk N, Drabik A, Luger TA, et al: Rivaroxaban prevents painful cutaneous infarctions in livedoid vasculopathy, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 898-899. (レベル V)
- 735) Klein KL, Pittelkow MR: Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis, *Mayo Clin Proc*, 1992; 67: 923-933. (レベル V)
- 736) Purcell SM, Hayes TJ: Nifedipine treatment of idiopathic atrophie blanche, *J Am Acad Dermatol*, 1986; 14: 851-854. (レベル V)
- 737) Wakelin SH, Ellis JP, Black MM: Livedoid vasculitis with anticardiolipin antibodies: improvement with danazol, *Br J Dermatol*, 1998; 139: 935-937. (レベル V)
- 738) Kirsner RS, Eaglstein WH, Katz MH, et al: Stanazolol

causes rapid pain relief and healing of cutaneous ulcers caused by cryofibrinogenemia, *J Am Acad Dermatol*, 1993; 28: 71-74. (レベル V)

- 739) Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al: Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculitis: an open trial evaluating 9 consecutive patients, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 574-579. (レベル III)
- 740) Choi HJ, Hann SK: Livedo reticularis and livedoid vasculitis responding to PUVA therapy, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 204-207. (レベル V)
- 741) Gupta AK, Goldfarb MT, Voorhees JJ: The use of sulfasalazine in atrophie blanche, *Intern J Dermatol*, 1990; 29: 663-665. (レベル V)
- 742) Keller MS, Lee J, Webster GF: Livedoid thrombotic vasculopathy responding to doxycycline therapy, *J Clin Aesthet Dermatol*, 2008; 1: 22-24. (レベル V)
- 743) Juan WH, Chan YS, Lee JC, et al: Livedoid vasculopathy: long-term follow-up results following hyperbaric oxygen therapy, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 251-255. (レベル IV)
- 744) Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, et al: Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1413-1418. (レベル V)

抗リン脂質抗体症候群 Antiphospholipid syndrome (APS)

概説

aPLを有し、動静脈血栓症もしくは不育症を生じた場合にAPSと診断される。皮膚および皮下組織にも動静脈血栓症は生じるため、様々な皮膚症状を呈する。頻度の高い症状として、脳・心臓・肺・四肢の動静脈血栓症、習慣性流産、血小板減少、精神神経症状、皮膚症状、眼症状、肝・腎障害などが挙げられる。中でもAPSの初発症状として皮膚病変は極めて重要である。Cerveraらは1,000例のAPSの検討で、初発症状としての皮膚病変が29%、全経過で皮膚病変が40%にみられており、網状皮斑が24%、皮膚梗塞による壊死は5.5%に認められたと報告している⁷⁴⁵⁾。皮膚病変が初発症状であるAPSの症例は多く、網状皮斑や皮膚潰瘍を認める場合、他臓器の血栓症がなくてもAPSの有無について積極的に検査するべきである。

血栓や血管炎の併存、障害血管の深さや太さを捉えるために、潰瘍面を拡大させてしまうリスクはあるが、皮膚生検は必須の検査である。上記の考え方に基づいて作成した治療アルゴリズムを示す。APSの治療の主体は抗凝固薬である。副腎皮質ステロイド投与については、過凝固状態を引き起こす可能性がある一方、皮膚潰瘍形成に伴う二次的な炎症を制御することにより、潰瘍治療に有用な症例もあり、一定のコンセンサスは得られておらず、議論の余地があるところである

(図 23 参照).

文献

- 745) Cervera R, Piette JC, Font J, et al: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients, *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 1019-1027.(レベル IV)

APS-CQ1 一過性あるいは、低力価の aPL に臨床的意義はあるか?

推奨文: 一過性あるいは、低力価の aPL の臨床的意義は不明であるが、持続性あるいは高力価の aPL と比べて臨床的に重要ではないという明らかな証拠もないとしてよい。

推奨度: C1

解説: 臨床の現場において一過性または低力価の aPL が偶然見いだされることをしばしば経験する。現在の APS 分類基準⁷⁴⁶⁾では、aPL は少なくとも 12 週間の間隔において 2 回以上検出されることが診断に必要とされている。静脈血栓症を呈した 412 例の前向き研究では、静脈血栓症の 6 カ月後に 1 回しか aPL が測定されていないにも拘わらず、aPL の存在は血栓症の再発のリスクを増加させることが示されている⁷⁴⁷⁾。また、血栓症再発のリスクは抗体価が中程度以上の場合 (38%) の方が、低力価よりも高率であったが、低力価でもそのリスクは 28% であった。従って、一過性あるいは低力価の aPL の臨床的意義は、持続性あるいは高力価の aPL のそれと比較した研究はないので現時点では不明であるが、一過性あるいは、低力価の aPL であっても血栓症を誘発するリスクを否定することはできない。

文献

- 746) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), *J Thromb Haemost*, 2006; 4: 295-306.(レベル VI)
- 747) Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S: Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group, *Am J Med*, 1998; 104: 332-338.(レベル III)

APS-CQ2 APS で、皮膚病変は重要な初発症状となるか?

推奨文: APS で、皮膚病変は重要な初発症状となるとしてよい。

推奨度: C1

解説: 200 例の Sapporo criteria を満たす APS において、皮膚病変は 49% に認められ、31% で初発症状であったことが報告されている⁷⁴⁸⁾。同様に、Sapporo criteria に合致する 1,000 人の APS 患者においても、皮膚病変は 40% に認められ、29% で初発症状となることも報告されている⁷⁴⁹⁾。APS の皮膚症状として、網状皮斑、皮膚潰瘍、壊疽、爪下出血、壊疽性膿皮症様皮疹、電撃性紫斑、肢端部チアノーゼ、レイノー症状、デゴス病様皮疹、斑状萎縮症などが現在まで報告されている。皮膚症状のうち最も高頻度であるのは、網状皮斑であり、24~26% に認められ、同時に 18~20% の症例で初発症状となることから診断上最も重要な皮膚所見と考えられる⁷⁴⁸⁾⁷⁴⁹⁾。APS の治療は、他の自己免疫性疾患と異なり、血栓の予防に重点が置かれるため、早期に診断し、早期に抗凝固療法を行って血栓の予防に努めることが肝要である。この観点から、APS を早期に診断するために、網状皮斑をはじめとする皮膚病変を正しく評価することの重要性が強調されるべきである。

文献

- 748) Frances C, Niang S, Laffitte E, et al: Dermatologic manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases, *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1785-1793.(レベル V)
- 749) Cervera R, Piette JC, Font J, et al: Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients, *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 1019-1027.(レベル V)

APS-CQ3 血栓症の既往のない APS の患者において、少量アスピリンは血栓の予防に有効か?

推奨文: 偶然に発見され、血栓症の既往のない APS の患者において、血栓の予防に少量アスピリンの投与は有効ではなく勧められない。

推奨度: C2

解説: 過去に血栓症の既往のない aPL 陽性の症例に対して、少量のアスピリン内服が血栓の予防に有効であるとするエキスパートオピニオンがこれまで推奨さ

れてきた⁷⁵⁰⁾。しかし2007年、血栓塞栓症や妊娠合併症のない無症候性、かつ持続的にaPLが陽性である98例において、アスピリン81mgとプラセボとの多施設無作為二重盲検試験が行われた⁷⁵¹⁾。98例中48例がアスピリン内服群で、残り50例がプラセボ群であり、観察期間は 2.3 ± 0.95 年であった。急性の血栓塞栓症（動脈性あるいは静脈性）の発生率は、アスピリン内服群では2.75%に対して、プラセボ群では0%であり有意差は認められなかった。この試験において10例が経過中に血栓塞栓症を生じたが、血栓塞栓症を生じた例では、全身性自己免疫疾患の合併、血栓塞栓症のリスクファクター、高力価のaCLやLACが陽性といった別のリスクファクターを有していた。このように、無症候性で持続的にaPLが陽性である患者に対して、少量アスピリン内服は血栓塞栓症を予防する上で有益ではなく、実際このような患者が血栓塞栓症を生じる頻度も低いことが示された。この臨床研究からは、無症候性でaPL陽性患者において、アスピリンの予防効果は否定的ではあるものの、前述したような他の血栓塞栓症のリスクファクターを評価した上で、その投与を考慮すべきであることが示唆された。さらに血栓症の一次予防に対して、少量アスピリンに低容量のワルファリンを加えることの有効性を検討する前向き、多施設、ランダム化比較試験が行われた⁷⁵²⁾。その試験では血栓症を有していないaPLを有するSLEもしくは不育症の患者166例を対象に無作為割り付けし、5年間の観察期間で少量アスピリンのみ82例と少量アスピリンにワルファリン（INR1.5程度）84例で検討し、血栓症の発生頻度に有意差は認められず、出血のリスクはワルファリン併用群で高い結果であった。したがってワルファリン併用は安全性も低く、血栓の一次予防効果も認めない結果であった。

文献

- 750) Alarcon-Segovia D, Boffa MC, Branch W, et al: Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report, *Lupus*, 2003; 12: 499-503.(レベルVI)
- 751) Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al: Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 2382-2391.(レベルII)
- 752) Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, et al: Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS), *Rheumatol-*

ogy (Oxford), 2014; 53: 275-284.(レベルII)

APS-CQ4 APSに対し、有用な治療法は何か？

推奨文：

広汎な皮膚壊死や指端壊死を伴い、急速かつ多臓器に血栓症を生じる劇症型APSでは、副腎皮質ステロイド、血漿交換、ヘパリンなどの集学的な治療を行うことを選択肢の1つと考慮してよい。劇症型以外では、ワルファリンを中心とする抗凝固療法や抗血小板薬による治療を行うことを選択肢の1つと考慮してよい。

推奨度：C1

解説：多臓器の血栓症や広汎な皮膚壊死、指端壊死などがみられる劇症型APSでは、副腎皮質ステロイド、血漿交換、ヘパリンを併用した集中的な治療が必要であり、APSの広汎な皮膚壊死や指端壊死に対する動脈血栓症に準じた治療に関しては、症例集積研究が1編⁷⁵³⁾あり、エビデンスレベルVである。難治性の皮膚潰瘍や広範囲の皮膚壊死がみられる例では、多臓器の血栓症も生じている可能性が高く、眼・脳・肺・心臓・腎臓・下肢血管等の血栓症の評価が必須である。また、難治性皮膚潰瘍・皮膚壊死に対して、ヘパリン、低分子ヘパリンを含む強力な抗凝固療法が有効であったとする報告⁷⁵³⁾がある。劇症型でないAPSの皮膚潰瘍に対しては、ワルファリンを中心とした抗凝固薬と症例によっては抗血小板薬を併用する。劇症型APSの急性期以降では、ワルファリンを中心とした抗凝固薬と症例によっては抗血小板薬併用による継続的な二次血栓予防が必要である。

ワルファリンや抗血小板薬の併用においても過凝固状態が改善されない例では、病因と考えられているaPL自体を減少させる目的で、IVIg⁷⁵⁴⁾やリツキシマブ投与⁷⁵⁵⁾が試みられている。リツキシマブに関しては、非コントロール、オープンラベルのパイロット試験が報告された⁷⁵⁶⁾。19例1年間の観察期間でリツキシマブの安全性と有効性が検討された。安全性に関して、特別憂慮すべき結果ではなかった。血小板減少、心臓弁膜症、皮膚潰瘍、腎障害、神経障害の改善度を評価し、APSすべての症状を改善させるわけではないが、皮膚潰瘍などの一部の症状は改善させる可能性があることが示された。

文献

- 753) Frances C, Niang S, Laffitte E, et al: *Dermatologic*

manifestations of the antiphospholipid syndrome: two hundred consecutive cases, *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1785-1793. (レベル V)

- 754) Konova E: Intravenous immunoglobulin therapy in antiphospholipid syndrome, *Clin Rev Allergy Immunol*, 2005; 29: 229-236. (レベル V)
- 755) Kumar D, Roubey RA: Use of rituximab in the antiphospholipid syndrome, *Curr Rheumatol Rep*, 2010; 12: 40-44. (レベル V)
- 756) Erkan D, Vega J, Ramón G, et al: A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome, *Arthritis Rheum*, 2013; 65: 464-471. (レベル III)

APS-CQ5 血栓症, 特に静脈血栓症の予防に対し, ワルファリンは有効か?

推奨文: 血栓症, 特に静脈血栓症の予防に対し, ワルファリン (INR 2.0~3.0) は有効であり強く推奨する。(ただし, 日本人では INR を少し低めに設定しても良い。)

推奨度: A (両カッコ以外の記載について)

解説: 2つのランダム化比較試験において中等度の INR (2.0~3.0) は, より高い INR (3.0 以上) と血栓再発予防において同等の有効性があることが明らかにされた。すなわち, 血栓症 (76% が静脈血栓症) の既往を有する aPL 陽性 114 例で, 高い INR (3.1~4.0) の治療を受けた患者の血栓再発率は 10.7% であったのに対し, 中程度の INR (2.0~3.0) の治療を受けた患者では 3.4% であった⁷⁵⁷⁾。また, 血栓症 (69% が静脈血栓症, 40% が動脈血栓症) の既往を有する aPL 陽性 109 例でも, 中等度の INR (2.0~3.0) の治療を受けた患者の血栓再発率は 5.5% と, 高い INR (3.0~4.5) の治療を受けた患者のそれ (11.1%) と差は認められなかった⁷⁵⁸⁾。この2つの臨床研究からのメタアナリシスでは, 高い INR と中等度の INR の間では血栓再発率に差はなく, 同様に重大な出血の頻度にも差はなかった⁷⁵⁹⁾。さらに重大な出血以外のマイナーな出血の頻度は, 高い INR で有意に増加することが明らかとなり, 静脈血栓症に対しては中等度の INR (2.0~3.0) が推奨される。

動脈血栓症に対しては, 上記の両ランダム化比較試験とも大部分が静脈血栓症の既往を有する患者が対象であったことから, INR の至適強度については明らかではない⁷⁶⁰⁾。脳梗塞の既往を有する患者において, ワルファリン (INR 1.4~2.8) あるいはアスピリン (325 mg/日) を無作為に割り当てられた2群の間で血栓症発生率に有意な差はなかったことから, 動脈血栓

症を有する患者の血栓予防にはワルファリンとアスピリンは同等の効果があることが報告された⁷⁶¹⁾。しかし, この論文はプラセボとの比較でアスピリンの有効性を検証したのではなく, APS に対して推奨される治療法に関する最近の論文でも, アスピリンの使用については見解の一致をみておらず, 有効性を示している論文に共通する薬剤はワルファリンである。以上の結果は欧米人を対象としたものであり, 日本人についてのエビデンスはない。また日本人での至適 INR を検討した研究もない。日本人の APS に対するワルファリンの強度も, 欧米の 2.0~3.0 ではなく, 2.0 前後の治療域を考慮すべきかも知れない。また, エビデンスはないものの, 再発のリスクが高いと考えられる場合やワルファリンのみでも血栓症が再発する場合などでは, ワルファリンに加えて, 他の抗血小板薬 (少量アスピリン, ペラプロストナトリウム, 塩酸サルボグレラート, シロスタゾールなど) の併用を考慮しても良い。

文献

- 757) Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome, *N Engl J Med*, 2003; 349: 1133-1138. (レベル II)
- 758) Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al: A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS), *J Thromb Haemost*, 2005; 3: 848-853. (レベル II)
- 759) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW: Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review, *JAMA*, 2006; 295: 1050-1057. (レベル I)
- 760) Erkan D, Lockshin MD: New treatments for antiphospholipid syndrome, *Rheum Dis Clin North Am*, 2006; 32: 129-148. (レベル II)
- 761) Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al: Antiphospholipid antibodies and subsequent thromboocclusive events in patients with ischemic stroke, *JAMA*, 2004; 291: 576-584. (レベル II)

APS-CQ6 血栓症の予防に対し, 抗凝固療法はどの程度の期間続けるべきか?

推奨文: 血栓症の予防に, 抗凝固療法は長期間行うよう考慮してよい。

推奨度: C1

解説: 血栓症の予防のため, 抗凝固療法を続ける期間については充分検討されていない。34 例の aCL 陽

性患者を用いた前向き研究でワルファリンを中止した群では、4年間のフォローアップで、15例中3例(20%)が血栓の再発をきたし、一方抗凝固療法を継続した群では、19例中1例(5%)のみが血栓を再発した(有意差はなし)⁷⁶²⁾。また、血栓症の既往を有するaPL陽性147例の後ろ向き研究では、ワルファリンを中止後6カ月以内に血栓の出現リスクが最も高くなることが報告されている⁷⁶³⁾。十分なエビデンスはないものの、抗凝固療法による治療期間は長期間とするのが現在のコンセンサスとされる⁷⁶⁴⁾。

文献

- 762) Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S: Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med*, 1998; 104: 332-338. (レベル III)
- 763) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al: The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*, 1995; 332: 993-997. (レベル IV)
- 764) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW: Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA*, 2006; 295: 1050-1057. (レベル I)

【診療アルゴリズム】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	全身性血管炎分類で国際的に統一したものはあるのか？	B	CHCC1994は、2012年改訂され、CHCC2012として広く認知され、使用を推奨する。
CQ2	全身性血管炎で一般に用いられる診療アルゴリズムはあるのか？	C1	全身性血管炎で、特によく用いられる診療アルゴリズムはないとしてよい。
CQ3	皮膚血管炎分類で国際的に同意を得たものはあるのか？	C1	皮膚血管炎分類を国際的に統一したものはないとしてよい。
CQ4	皮膚血管炎の診療アルゴリズムとして一般に認められているものはあるのか？	C1	皮膚血管炎で共通に用いられる診療アルゴリズムはないとしてよい。

【巨細胞性動脈炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	どのような症状からGCAを疑うか？	B	50歳以上、特に70歳代の原因不明の発熱、体重減少、倦怠感、頭痛などの全身症状に加え、側頭部の頭痛、圧痛、側頭動脈部の結節、拍動減弱、顎跛行、舌痛、視力低下などからC-GCAを、難治性下腿潰瘍、足壊疽ではLV-GCAを鑑別に入れるよう推奨する。
CQ2	どのような皮膚症状からGCAを疑うか？	C1	側頭部の索状硬結、片側性または両側性の頭部潰瘍、舌の潰瘍・壊疽、下腿潰瘍、足壊疽などからGCAを疑うとしてよい。特に潰瘍例は重症が多い可能性があり、注意が必要である。
CQ3	GCAの診断に有用な血液検査・画像検査はあるか？	C1	HLA-DRB1*04の保有率が高いことが知られているが、ANCAのような特異抗体やCPK、KL-6などの臓器特異的な検査はない。ESR、CRPなどは病勢を反映するが、再発時には陽性にならない場合があり、頭痛、顎跛行、視力障害などの臨床所見が重要であるとしてよい。
CQ4	側頭動脈部に結節、索状結節があれば、GCAとしてよいか？	B	全身症状、局所症状、眼症状を伴っていればGCAを疑い、全身の血管の超音波検査、MRA、PETなどの後に側頭動脈生検で診断するよう推奨する。
CQ5	大動脈及びその主幹動脈に病変があれば、LV-GCAとしてよいか？	A	最も重要な鑑別診断は動脈硬化症である。GPA、高安動脈炎以外にも、感染に関連する大動脈炎、ベーチェット病などの膠原病に関連する大動脈炎があり、鑑別診断の重要性を強く推奨する。
CQ6	GCAの治療はどのようにすべきか？	A	副腎皮質ステロイドによる治療を強く推奨する。減量時に再燃した場合は増量する。眼の症状がある場合は増量またはパルス療法を施行する。MTXの併用も有用である。
CQ7	GCAの予後で注意すべき点は何か？	B	生命予後は悪くなく、悪性腫瘍の合併も多くない。失明、脳梗塞など頭蓋病変だけでなく、大動脈瘤、虚血性心疾患、虚血性腸炎、下腿壊疽など全身の血管病変について注意するよう推奨する。

【結節性多発動脈炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	PANの診断はどのようにすべきか？	C1	PANは臨床症状、一般検査所見、画像所見を参考にしながら行い、可能であれば病理組織学的検討により確定診断を行うよう考慮してよい。
CQ2	PANの誘因はわかっているか？	C1	PANでは特異的な自己抗体はない。本邦では、誘因としてHBV感染症、HCV感染症の関与が考えられる症例は極めて少ない。
CQ3	PANに対する治療ガイドラインはあるか？	C1	本邦では『血管炎症候群の診療ガイドライン』があり、大きく寛解導入療法と寛解維持療法に分けられる。前者、後者ともに副腎皮質ステロイドの全身投与、無効な場合に免疫抑制薬を併用することを考慮してよい。

CQ4	PANの患者に対する副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法は、副腎皮質ステロイドの単独投与に比べて予後を改善するか？	B	特に重症例では予後を改善するため、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法を推奨する。予後不良因子をもたないPANの5年生存率はよいが40%は免疫抑制薬の併用療法を必要とし、AZP、IVCYはともに有効性は高い。
-----	---	---	--

【顕微鏡的多発血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	MPAの皮膚病変の特徴は何か？	C1	MPAで最も高頻度な皮膚症状は、(palpable) purpuraであり、次いで、紅斑、丘疹、livedo、結節、膨疹、水疱、血疱、splinter hemorrhage、潰瘍などが報告されている。皮疹のみでMPAの診断は困難であるが、これらの皮疹と筋痛、関節痛、末梢の知覚異常などがあり、MPO-ANCAが陽性ならMPAの可能性は高いとしてよい。
CQ2	MPAの全身症状の特徴は何か？	B	全身症状を伴い、壊死性半月体形成性腎炎による急速進行性糸球体腎炎と間質性肺炎・肺出血の2臓器症状(肺・腎症候群)を主要症状として推奨する。皮膚、神経、その他あらゆる臓器の小血管の壊死性血管炎による症状を起こす。
CQ3	MPAなら必ずMPO-ANCAが陽性か？ ANCA(MPO-ANCA, PR3-ANCAともに)陰性の場合、MPAを否定できるか？	B B	MPAではMPO-ANCAが陽性であることが多いが、疾患特異度は低く、PR3-ANCA陽性例もあるために慎重な判断を推奨する。また、健常人ではANCA陽性になる可能性は低いが、ANCA関連血管炎であっても、軽症例や寛解時は陰性となることもあるため、ANCA陰性であるというだけでMPAを否定すべきでないことを推奨する。
CQ4	MPAの診断基準にはどのようなものがあるか？	C1	厚生省特定疾患難治性血管炎分科会の診断基準を考慮してよい。主要な腎・肺病変、組織の壊死性血管炎像、MPO-ANCA陽性などで確定診断となるが、皮膚病変に関連した基準ではなく、他臓器病変に乏しいか病初期である場合は診断が困難である。
CQ5	MPAの治療はどのようにすべきか？	A	ANCA関連血管炎の寛解導入療法は、限局型や早期全身型では、副腎皮質ステロイドとMTX内服併用療法を強く推奨する。腎やその他臓器機能に障害を来す可能性のある全身型では副腎皮質ステロイドとCYとの併用療法を強く推奨する。CYは間歇静注投与で効果が同程度で副作用が少ないため強く推奨する。
CQ6	MPAでは寛解導入後は維持療法に移行すべきか？ 再発危険因子を持つ患者の治療期間はどうか？	A C1	重篤な臓器障害のない症例では、寛解後にCYからAZPあるいはMTXに移行することを強く推奨する。AZPでは投与後の再発率の上昇に注意が必要であり、MTXでは腎機能障害など副作用に注意が必要である。 また再発危険因子がある場合でも、導入療法の延長が再発率を減少させるというエビデンスはないが、維持療法はANCA陽性の間は続けることを考慮してよい。
CQ7	治療効果判定に対しANCAは有用か？	C1	臨床的に寛解した患者ではANCAは速やかに陰性化するとされ、ANCA高値では再発率が高いが、治療効果判定には単独ではなく他の炎症反応血清マーカーとの併用を考慮してよい。

【多発血管炎性肉芽腫症】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	どのような皮膚症状がGPAの症状と考えるか？	C1	Palpable purpura, pyoderma-like ulcer, skin nodule, bulla, gangreneなど血管障害、血流障害、壊疽性肉芽腫性炎症を疑わせる所見を見たら、GPAの皮膚症状としてよい。
CQ2	GPAの皮膚血管炎の病理所見の特徴は何か？	C1	①真皮小血管レベルの血管炎(LCV)、②肉芽腫性血管炎、③血管外肉芽腫性病変が特徴であるとしてよい。
CQ3	GPAの皮膚血管炎の皮疹は疾患活動性と関連するか？	C1	GPAの皮膚症状は全身の疾患活動性、特に腎及び関節の障害に関連があるとしてよい。
CQ4	GPAを疑った場合に何をすべきか？	C1	上気道および肺の詳細な検索を考慮してよい。

CQ5	GPAにおいてPR3-ANCA陰性でも診断は可能か？	C1	MPO-ANCA単独陽性例、ANCA陰性例が存在するので、診断を考慮してよい。
CQ6	限局型と全身型で治療を変えるべきか？	A	GPAの治療は限局型、全身型など重症度に合わせて治療を行うよう強く推奨する。
CQ7	GPAに対し、副腎皮質ステロイドは有効か？	C1	副腎皮質ステロイド治療は有効であると考慮してよい。
CQ8	GPAに対し、CY併用療法は副腎皮質ステロイド単独投与に比して有効か？	C1	CYの併用は副腎皮質ステロイド単独療法に比して有効であると考慮してよい。
CQ9	CY無効例や使用が困難な場合はどうするか？	B	リツキシマブ、MTX、AZPを時期と重症度によって併用するよう推奨する。
CQ10	GPAの治療において最も注意すべき点は何か？	C1	最も注意すべき点は腎障害、呼吸器障害、感染症である。

【好酸球性多発血管炎性肉芽腫症】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	EGPAの臨床所見の特徴は何か？	B	喘息の既往、倦怠感、関節痛などの非特異的な症状と末梢神経炎を伴うことが多く、皮疹は下腿の触知性紫斑が多いが、血疱、蕁麻疹、浮腫性紅斑、及び皮下結節と網状皮斑など多彩な皮疹が見られることが特徴であると推奨する。
CQ2	EGPAの検査所見の特徴は何か？	B	末梢血好酸球増多、ESR亢進、CRP高値、IgE増加、RF陽性、MPO-ANCA陽性率（30～40%）、活動期にIL-5、IL-13、及び可溶性IL-2 receptorの高値などの所見が特徴であると推奨する。
CQ3	EGPAの皮膚の病理所見の特徴は何か？	B	①血管炎は真皮細静脈を中心とした小血管炎が多いが、稀に皮下組織の筋性動静脈炎も見られる。 ②真皮から皮下組織の血管外肉芽腫や肉芽腫性炎症の所見は血管炎と共に見られることもあれば、血管炎を伴わないこともある。
CQ4	EGPAの診断はどのようにすべきか？	B	①厚生労働省難治性血管炎分科会の診断基準により診断するよう推奨する。 また、②CHCC2012の定義は 1) 血管外好酸球浸潤又は好酸球浸潤を伴う肉芽腫性炎症所見 2) 小血管から中型血管までの壊死性血管炎 3) 好酸球増加 4) 喘息の4項目を満たすことを、EGPAとして定義した。
CQ5	EGPAの治療はどのようにすべきか？	B	全身性血管症状を伴わない限局性皮疹と軽度の末梢神経炎を認める軽症例はPSL（15～30 mg/日）経口投与を行う。重症例はメチルプレドニゾン0.5～1.0 g/日のステロイドパルス療法を3日間施行し、あるいはPSL 40～60 mg/日経口投与4週間、その後経口的にPSL 30～40 mg/日を初期量として4～8週間投与する。消化管、腎、肺および心臓などの多臓器障害を認める重症例は4週間以内にIVCY 0.5～0.75 g/m ² 、または経口CY（50～100 mg/日）の併用療法を行う。

【クリオグロブリン血症性血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	クリオグロブリン血症に特異的な臨床所見はあるか？	C1	クリオグロブリン血症に特異的な臨床所見はないとしてよい。寒冷曝露部位に生じる紫斑、水疱、血疱、潰瘍、網状皮斑から疑い、スクリーニング検査を行い診断する。
CQ2	クリオグロブリン血症の型の決定は治療選択のために推奨されるか？	C1	治療選択のために、クリオグロブリン血症の型の決定を行ってよい。型を決定することにより、基礎疾患を検索しその治療を行うことができる。
CQ3	特発性（本態性）クリオグロブリン血症に対し、標準的治療法は存在するか？	C1	特発性（本態性）クリオグロブリン血症に対する標準的な治療法はないとしてよい。副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、リツキシマブなどの有効性が報告されている。

【IgA 血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	IgAV の診断に IgA の組織沈着を証明する必要があるか？	B	小児 IgAV の診断は、IgA 沈着の証明がなくても可能である。一方、成人 IgAV の診断には、真皮小血管壁あるいは腎糸球体に IgA 沈着を証明することを推奨する。
CQ2	成人 IgAV に対し、とくに注意すべき点は何か？	A	成人 IgAV は小児 IgAV と比較して腎障害を来しやすく、しかも重症化する傾向があるので、積極的な治療とともに慎重な経過観察を行うよう強く推奨する。
CQ3	IgAV における腎障害の危険因子は何か？	B	発症年齢が 4 歳以上、初発時のネフローゼ症候や腎機能不全、高血圧、腎病理組織所見（糸球体の半月体形成、マクロファージ浸潤、尿管間質の変化）、腎機能の急激な悪化、強い消化管症状、血漿 FXIII 活性低下、遷延する紫斑、FXIII 補充療法あるいはステロイド治療の既往歴は、腎障害の危険因子とするよう推奨する。
CQ4	IgAV 腎症を予防する目的で副腎皮質ステロイドを早期に投与すべきか？	C2	副腎皮質ステロイドの早期投与は腎症を予防する効果が明らかでないため、勧められない。
CQ5	IgAV の消化管症状に対し、副腎皮質ステロイドを投与すべきか？	A	強い消化管症状には副腎皮質ステロイドの経口ないし経静脈投与を強く推奨する。
CQ6	IgAV 腎症に対し、副腎皮質ステロイドをどのように用いるか？	A	IgAV 腎症に経口 PSL が有効であり、短期投与に比較して長期投与がより有効であるので強く推奨する。重症の腎症にはメチルプレドニゾロン静注（パルスを含む）と経口 PSL の併用を強く推奨する。
CQ7	IgAV 腎症に対し、CY などの免疫抑制薬は有効か？	B	重症の IgAV 腎症（急速進行性腎炎、高度半月体形成性腎炎）に対し、副腎皮質ステロイドと CY、AZP あるいはミコフェノール酸モフェチルの併用、さらにジピリダモール、ヘパリン/ワルファリンを加えた多剤併用を行うよう推奨する。
CQ8	重症の IgAV 腎症に対し、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用以外にどのような治療があるか？	C1	重症の IgAV 腎症に血漿交換療法あるいは IVIG の併用を考慮してよい。また副腎皮質ステロイド抵抗例に対して、扁桃摘出も選択肢の 1 つであると考慮してよい。
CQ9	FXIII 補充療法は IgAV のどのような症状に用いることができるか？	C1	FXIII 補充療法は、血漿 FXIII 活性が低下している IgAV の消化管症状、関節症状に考慮してよい。
CQ10	IgAV の皮膚病変に対し、治療はどのようにすべきか？（副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬以外）	C1	軽症の紫斑は経過観察し、比較的重症の紫斑（血疱/潰瘍を伴う紫斑、遷延する紫斑、広範囲に分布する紫斑）に対しては、DDS、コルヒチンを考慮してよい。
CQ11	IgAV の紫斑に対し、副腎皮質ステロイドの全身投与をどのように行うか？	B	重症紫斑の出現を早期に抑制するために、副腎皮質ステロイドの短期間投与を推奨する。しかし、永続的な抑制や腎症の予防を目的とした投与は勧められない。

【低補体血症性蕁麻疹様血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	UV と蕁麻疹の鑑別点は何か？	C1	灼熱感・疼痛・紫斑・色素沈着を伴うか、24 時間以上持続するか、真皮細小静脈（postcapillary venule）に LCV が証明されるか、が鑑別点であるとしてよい。
CQ2	HUV と NUV で臨床像や皮膚病理組織像が異なるか？	C1	HUV は、消退時に紫斑を残しやすく、より真皮の好中球浸潤がみられやすく、DIF での陽性率も高く、他臓器障害の頻度も高いとしてよい。
CQ3	HUV と SLE の鑑別点は何か？	C1	血管性浮腫、COPD など SLE ではあまり認めない臓器障害の合併、抗 dsDNA 抗体の有無などが鑑別点であるとしてよい。
CQ4	HUV に対し、抗ヒスタミン薬は有用か？	C1	抗ヒスタミン薬は、痒痒や血管性浮腫などに対症的に考慮してよい。

CQ5	HUVの皮膚症状に対し、特異的な治療法は存在するか？	C1	比較試験を施行された治療法はなく、記述研究に依拠している。インドメタシンやコルヒチン、DDS等で十分抑制できない場合副腎皮質ステロイドを考慮してよい。
CQ6	HUVの臓器障害に対し、標準的治療法は存在するか？	C1	比較試験を施行された治療法はなく、記述研究に依拠している。使用用量を検討した報告はないが、副腎皮質ステロイドを考慮してよい。副腎皮質ステロイド無効例や再燃例では免疫抑制薬などを考慮してよい。

【ベーチェット病】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	血管BDの罹患血管の特徴は何か？	C1	BDの血管病変は、男性に多く、病理組織学的に非肉芽腫性な非特異的の炎症像を呈し、病変は大小動静脈全て侵すことならびに血栓形成傾向が特徴であるとしてよい。
CQ2	BDの皮膚病変とBD皮膚血管炎の臨床像の特徴は何か？	C1	BDの皮膚病変は、結節性紅斑様皮疹、血栓性静脈炎（表在性）、毛囊炎様皮疹が特徴であるとしてよい。その他Sweet病様皮疹、壊疽性膿皮症様皮疹、多形紅斑様皮疹、palpable purpura、血疱、浸潤性紅斑などがある。血管炎の頻度は報告者により異なる。
CQ3	BD皮膚血管炎の病理所見の特徴は何か？	C1	BD皮膚血管炎は、真皮の細静脈と皮下組織の筋性静脈や細静脈の血管炎であり、血栓形成傾向が強く、小葉性好中球性脂肪織炎を伴うことが特徴であるとしてよい。
CQ4	BD皮膚血管炎の皮膚病変は疾患重症度と関連するか？	C1	少数の報告ながら皮疹が疾患の重症度と関連するとしてよい。
CQ5	BDの皮膚粘膜病変に対し、有効な治療法は存在するか？	B	単発の口腔と外陰部潰瘍早期病変には、副腎皮質ステロイド軟膏の短期外用を推奨する。結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍予防には、コルヒチンを推奨する。その他テトラサイクリン、インドメタシン、DDS、重症な場合は、AZP、サリドマイド（本邦未承認薬）、MTX、IFN α 、TNF α 阻害剤併用を推奨する。
CQ6	BDの皮膚粘膜病変に対し、コルヒチン、DDSは有効か？	B	皮膚粘膜病変には、コルヒチンが第一選択であると推奨する。海外では次にDDS、ヒドロキシクロロキン、サリドマイド（本邦未承認薬）の有効性が示されている。
CQ7	BDの皮膚病変に対し、ヨウ化カリウムは有効か？	C1	ヨウ化カリウムは、BDの結節性紅斑様皮疹、結節性動脈炎など好中球が関与する病態に考慮してよい。
CQ8	BDの皮膚病変に対し、副腎皮質ステロイド内服は有効か？	C1	副腎皮質ステロイド内服は、BDのあらゆる皮膚粘膜症状に有効で、外用療法、コルヒチンなど他の治療が無効の場合に考慮してよい。長期予後の改善には寄与しないため短期間に留める。
CQ9	BD重症例の治療で注意すべき点はあるか？	B	消化管、神経症状、血管型などの重篤な合併症がある場合、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の併用を、難治例では抗TNF α 抗体を推奨する。副腎皮質ステロイドはあらゆる重篤な病型の急性期に有効であるが、眼病変を有する患者への副腎皮質ステロイド全身投与は、急激な減量で新たな眼病変を誘発するリスクがある。眼病変を考慮した慎重な対応が求められる。
CQ10	BDのその他の治療に何があるか？	B~C1	単剤または多剤と併用したランダム化臨床試験結果により、AZP (B)、CY (B)、CsA (B) を推奨する。IFN α (C1)、エタネルセプト (C1)、ペントキシフィリン（本邦未承認薬）(C1)、サリドマイド（本邦未承認薬）(C1) を考慮してよい。
CQ11	BDの予後に影響を与えうる因子は何か？	B	眼症状、神経症状は難治で生命予後を左右する。多臓器の合併症がなければ、通常予後が良い。しかし、口腔内アフター、結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍を年余にわたり繰り返すことも多い。

【皮膚白血球破砕性血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	CLAの臨床所見の特徴は何か？	B	CLAの皮疹は、紫斑が多いが浸潤性紅斑、血疱、潰瘍、壊疽性丘疹（papulonecrotic lesion）、小結節などの多彩な皮疹が見られ、非特異的な皮膚外炎症症状を伴うことはあるが、腎、消化管、肺、心臓などの内臓病変がないのが特徴であると推奨する。

CQ2	CLA でみられる検査所見は何か？	B	軽度のCRP上昇, ESR亢進, 白血球増多以外, 特異的な血液, 生化学所見及び尿検査の異常所見はない.
CQ3	CLAの病理所見の特徴は何か？	B	CLAの病理所見は, 真皮の動脈炎所見はなく, 細静脈の血管壁にフィブリノイド変性を伴う壊死性細静脈炎を示す所見が特徴であると推奨する.
CQ4	CLA病変部の直接蛍光抗体法所見の特徴は何か？	B	CLAの直接蛍光抗体法所見は, 真皮浅層の血管壁のIgG/MまたはC3の沈着像が特徴であると推奨する.
CQ5	CLAの診断はどのようにすべきか？	B	CLAは, 同様な皮疹と病理所見を示す他の皮膚小血管炎を除外した皮膚限局する原因不明な皮膚小血管炎(細静脈炎)であると推奨する.
CQ6	CLAの治療はどのようにすべきか？	B	軽症には, 下肢の安静, 弾性包帯, 非ステロイド性抗炎症薬を, 中等度から重症には, DDS 50mg~75mg/日か, コルヒチン1.0mg~1.5mg/日またはPSL 10~30mg/日を推奨する.

【皮膚動脈炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	皮膚症状を主体として経過する症例が, CAであるのかPANの皮膚症状であるのかを鑑別することができるか？	C1	現時点では厳密に鑑別できる方法はなく, 十分に経過を追うことが重要である.
CQ2	CAとPANを鑑別するマーカーはあるか？	C1	CAで一部のaPLや抗LAMP-2抗体が高率に検出され, 発症への関与が指摘されている.
CQ3	本邦では, CAの誘因としてHBV感染症, HCV感染症, 溶連菌感染症の関与はどのくらい認められるか？	C1	本邦では, 誘因としてHBV感染症, HCV感染症の関与が考えられるCAの症例は少ない. 溶連菌感染症の関与を強く疑う症例の報告は最近も散見する.
CQ4	CAに対し, 確立された治療法は存在するか？	C1	CAの治療については十分な検討は行われておらず, 確立された治療法はない. 軽症例には, 非ステロイド系抗炎症薬, 循環改善薬, 治療抵抗例には, DDS, コルヒチンを考慮してよい. 循環障害の症状が強い症例, aPLの関与が考えられる症例では, 積極的な循環改善薬やAPSに準じた治療を考慮してよい.
CQ5	CAに対し, 副腎皮質ステロイドの全身投与は有効か？	C1	CAに対し, 副腎皮質ステロイドの全身投与は症例によっては考慮してよい.
CQ6	CAに対し, 免疫抑制薬はどのような時に使用するか？	C1	CAに対し, 免疫抑制薬全身投与は, 副腎皮質ステロイドを含め他剤治療に抵抗性の難治例においては考慮してよい. 副作用に対する十分な留意が必要である.
CQ7	CAに対し, 生物学的製剤は有効か？	C1	CAに対し, 生物学的製剤の効果については, 難治例で有効であったとする症例報告はみられるがエビデンスの高い報告はない. 副腎皮質ステロイド, 各種免疫抑制薬を含め他剤治療に抵抗性の難治例においては考慮してよい. 副作用に対する十分な留意が必要である.

【ループス血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	ループス血管炎の皮膚病変の臨床的特徴は何か？	C1	ループス血管炎の皮膚病変は, 多彩な臨床像を呈し下肢に生じることが多いことが特徴であるとしてよい. 皮膚病変のみから他疾患による血管炎との鑑別は困難であるが, 病歴及び検査結果と合わせて診断は可能である.
CQ2	ループス血管炎の皮膚病変の病理所見の特徴は何か？	C1	ループス血管炎の皮膚血管炎は, 小動脈, 小静脈の変化が中心であり, 病理組織学的にLCVであることが多く, 時に中型筋性動脈を侵し, necrotizing vasculitisの像を呈するのが特徴であるとしてよい.
CQ3	ループス血管炎の皮膚血管炎はSLEの疾患活動性に関連するか？	C1	ループス血管炎の皮膚血管炎は, SLEの病勢増悪または再燃時に出現しうるとしてよい.

CQ4	ループス血管炎の皮膚病変を疑った時に行うべき検査は何か？	C1	ループス血管炎の皮膚症状は侵されている血管のレベルを反映するため、診断確定のため皮膚生検を行い、ループス血管炎の皮膚血管炎は病勢が増悪と再燃時に出現するため、内臓病変を含めた疾患活動性の評価を行うよう考慮してよい。
CQ5	ループス血管炎の内臓の血管炎の特徴は何か？	C1	ループス血管炎の内臓の血管炎は、発症頻度が10%前後に過ぎないが、生命予後を左右するため、免疫抑制薬の併用によるより強力な治療が必要である。
CQ6	ループス血管炎に対し、確立された治療法は存在するか？	C1	ループス血管炎に対する特異的な治療はない。血管炎症状がある時は血管炎の病勢を評価すると共にSLEの活動性の評価結果と合わせて総合的に判断して早期治療介入のための治療プランを立てる。

【リウマトイド血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	リウマトイド血管炎の皮膚病変の臨床的特徴は何か？	C1	リウマトイド血管炎の皮膚血管炎は、細静脈から筋性中型血管まで幅広いレベルで障害され、様々な皮膚症状が同一症例にみられることが特徴であるとしてよい。
CQ2	リウマトイド血管炎の皮膚病変の病理所見の特徴は何か？	C1	リウマトイド血管炎の皮膚血管炎は、真皮浅層の細静脈から皮下組織の筋性中型血管の幅広いレベルで白血球破砕性血管炎がみられ、蛍光抗体法で血管壁に免疫グロブリンや補体沈着がみられることが特徴であるとしてよい。
CQ3	リウマトイド血管炎の診断はどのようにすべきか？	C1	病理組織学的に血管炎を証明し、薬剤、感染症など他原因による血管炎を除外した上で、血液検査とともに血栓症や他自己免疫疾患などを鑑別するとしてよい。
CQ4	RAの下腿潰瘍の原因にはどのようなものがあるか？	C1	RAの下腿潰瘍の原因は、リウマトイド血管炎以外にも多岐にわたるとしてよい。
CQ5	RAの足部潰瘍の原因にはどのようなものがあるか？	C1	RAの足部潰瘍の原因は、リウマトイド血管炎は稀で、血管炎以外の原因精査が必要であるとしてよい。
CQ6	リウマトイド血管炎に対し、標準的治療法は何か？	B	重症には副腎皮質ステロイド大量療法とIVCYの併用を推奨する。
CQ7	リウマトイド血管炎に対し、生物学的製剤は有効か？	C1	大規模な試験は報告されていないが、生物学的製剤は副腎皮質ステロイドとIVCYの併用などが無効時に考慮してよい。

【サルコイド血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	サルコイド血管炎の皮膚病変の臨床的特徴は何か？	C1	サルコイド血管炎の皮膚病変は、他の血管炎と同様に下肢などに網状皮斑、紫斑、結節、潰瘍などを呈することが特徴であるとしてよいが、環状紅斑もみられる。
CQ2	サルコイド血管炎の皮膚病変の病理所見の特徴は何か？	C1	サルコイド血管炎は、肉芽腫性血管炎が特徴であるとしてよいが、まれにLCVもみられる。
CQ3	サルコイド血管炎に対し、有用な治療法は何か？	C1	サルコイド血管炎に対し、副腎皮質ステロイドの早期導入を考慮してよい。

【C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎の診断においてHCV-RNA量の測定は推奨されるか？	C1	C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎の診断においてHCV-RNA量の測定は考慮してよい。
CQ2	C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎に対し、抗HCV療法は有効か？	B	C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎ではHCVに対する治療は有効で、急速進行性や重症例では維持期に抗HCV治療を行うよう推奨する。

CQ3	C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎に対し、標準的治療法は存在するか？	C1	C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎に広く認知される標準的治療法は存在しない。しかし治療アルゴリズム案は発表されている。
-----	---	----	--

【B型肝炎ウイルス関連血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	B型肝炎ウイルス関連血管炎に特異的な臨床所見があるか？	C1	B型肝炎ウイルス関連血管炎の皮膚症状は通常のPANと臨床的に鑑別できない。
CQ2	B型肝炎ウイルス関連血管炎の診断においてHB抗原、抗体およびDNA量の測定は推奨されるか？	C1	B型肝炎ウイルス関連血管炎の診断においてHB抗原、抗体およびDNA量の測定は考慮してよい。
CQ3	B型肝炎ウイルス関連血管炎に対し、HBVに対する治療は有効か？	C1	B型肝炎ウイルス関連血管炎に対し、抗HBV療法は考慮してよい。

【薬剤関連血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	薬剤関連血管炎の発症における危険因子は何か？	C1	原因として報告されている薬剤を長期投与することは、薬剤関連血管炎の危険因子の1つであるとしてよい。
CQ2	薬剤関連ANCA関連血管炎で証明されるANCAの特徴は何か？	B	薬剤によって産生・誘導されるANCAは主にP-ANCAであり、抗原親和性が低く、一部のみが血管炎の発症に関わり、その対応抗原としてMPOの他に多種類の抗原が見出されていることが特徴であると推奨する。
CQ3	薬剤関連ANCA関連血管炎の臨床的特徴は何か？	B	薬剤関連ANCA関連血管炎の多くはMPA類似の血管炎症候を示すが、特発性MPAに比較して皮膚病変がより高頻度に出現し、臓器障害は比較的軽症で、重症腎炎の発症は少ないことが特徴であると推奨する。
CQ4	ロイコトリエン受容体拮抗薬は薬剤性EGPAの原因薬か？	B	ロイコトリエン受容体拮抗薬は薬剤性EGPAの原因薬ではないと推奨する。
CQ5	薬剤関連血管炎はANCAの関与以外にどのような機序で発症するか？	C1	薬剤抗原とそれに対応する抗体がICを形成し補体を活性化する機序、薬剤がcxytotoxic T cellを活性化する機序、あるいは薬剤が血管内皮細胞を直接傷害する機序などがあるとしてよい。
CQ6	薬剤関連免疫複合体性血管炎の臨床的特徴は何か？	C1	薬剤関連免疫複合体性血管炎の多くは原因薬投与後2週間以内に発症し、原因薬剤中止後2週間以内に軽快する。皮膚病変が主体であるが、時に消化管、腎、肺、肝などに臓器病変を認めることが特徴であるとしてよい。
CQ7	生物学的製剤による薬剤関連血管炎はどのような機序で発症するか？	C1	薬剤自体の免疫活性能、炎症誘発作用によって、末梢好中球増多、ANCAやその他の自己抗体の産生、炎症性サイトカイン産生などが亢進し、血管に炎症が起きるとしてよい。
CQ8	薬剤関連血管炎の診断に用いられる検査法は何か？	C1	薬剤関連血管炎の診断には、末梢血中ならびに組織中好酸球増多、血清ANCA値の推移、抗ヒストン抗体、aCL陽性所見などが参考になると考慮してよい。しかし、原因薬同定に有用な検査法はない。
CQ9	薬剤関連血管炎の診断はどのようにすべきか？	C1	血管炎を疑う患者に対して、早い段階で包括的な薬剤歴の聴取を行い、被疑薬があれば速やかに中止し、その後の臨床症状と検査所見の明らかな改善を確認し、診断の確定に多岐に渡る鑑別診断を行うよう考慮してよい。
CQ10	薬剤関連血管炎の治療はどのようにすべきか？	C1	原因薬剤を速やかに中止し、臓器障害の程度に応じて副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬による免疫抑制療法を施行し、重症例では血漿交換療法なども併用するよう考慮してよい。

【癌関連血管炎】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	癌関連血管炎の皮膚症状の特徴は何か？	C1	palpable purpuraが多く、皮疹の発症期間が長引くことが特徴であるとしてよい。
CQ2	癌関連血管炎で合併する癌の種類は何か？	C1	癌関連血管炎では血液腫瘍が多く固形癌が少なく、癌関連皮膚血管炎でも同様であるとしてよい。
CQ3	癌関連血管炎に対し、血管炎の治療法は何か？	C1	癌治療を優先することを考慮してよい。

【リベド様血管症】

	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	Livedoid vasculopathy の概念にはどのような歴史的背景があるのか？	C1	1944 年の最初の報告以来、疾患概念や病名の変更などが繰り返されて混乱がある。
CQ2	Livedoid vasculopathy の臨床的特徴は何か？	C1	若い女性に頻発し、主として両下肢に生じる網状の皮斑であり、しばしば紫斑や潰瘍が多発して、白色星状の萎縮性瘢痕 (atrophy blanche) を残すことが特徴であるとしてよい。
CQ3	Livedoid vasculopathy で必要な検査は何か？	C1	皮膚生検と血液・画像・生理などの検査などが必要になると考慮してよい。
CQ4	Livedoid vasculopathy の病理所見の特徴は何か？	C1	真皮の小血管に血栓がみられ、明らかな血管炎を伴わないことが特徴であるとしてよい。
CQ5	Livedoid vasculopathy に対し、有用な治療法は何か？	C1	確立された治療はないが、血行障害の改善を目的とした治療を行うよう考慮してよい。

【抗リン脂質抗体症候群】

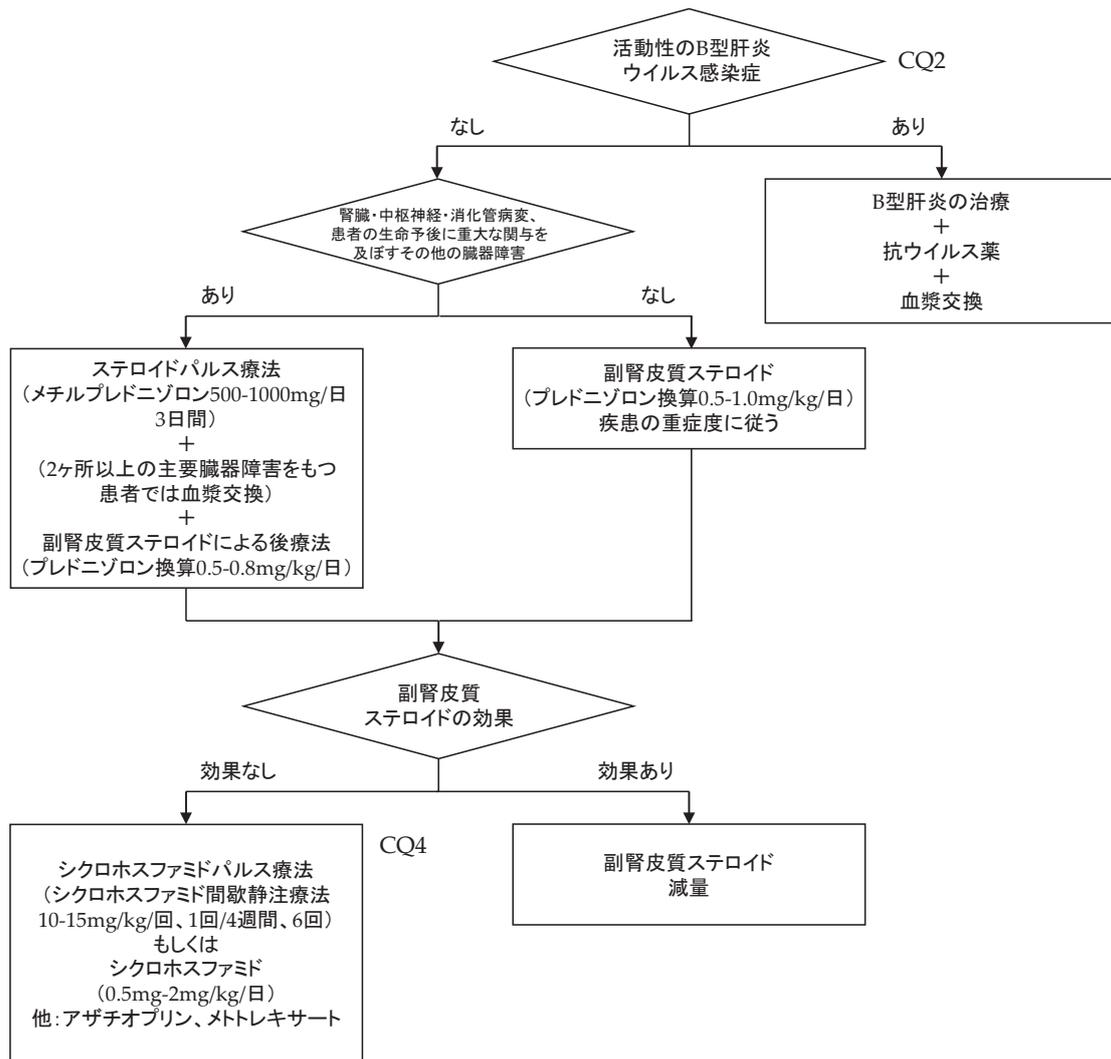
	CQ	推奨度	推奨文
CQ1	一過性あるいは、低力価の aPL に臨床的意義はあるか？	C1	一過性あるいは、低力価の aPL の臨床的意義は不明であるが、持続性あるいは高力価の aPL と比べて臨床的に重要ではないという明らかな証拠もないとしてよい。
CQ2	APS で、皮膚病変は重要な初発症状となるか？	C1	APS で、皮膚病変は重要な初発症状となるとしてよい。
CQ3	血栓症の既往のない APS に対し、少量アスピリンは血栓の予防に有効か？	C2	偶然に発見され、血栓症の既往のない APS の患者において、血栓の予防に少量アスピリンの投与は有効ではなく勧められない。
CQ4	APS に対し、有用な治療法は何か？	C1	広汎な皮膚壊死や指端壊死を伴い、急速かつ多臓器に血栓症を生じる劇症型 APS では、副腎皮質ステロイド、血漿交換、ヘパリンなどの集学的な治療を行うことを選択肢の 1 つと考慮してよい。劇症型以外では、ワルファリンを中心とする抗凝固療法や抗血小板薬による治療を行うことを選択肢の 1 つと考慮してよい。
CQ5	血栓症、特に静脈血栓症の予防に対し、ワルファリンは有効か？	A (カッコ以外の記載について)	血栓症、特に静脈血栓症の予防に対し、ワルファリン (INR 2.0~3.0) は有効であり強く推奨する。(ただし、日本人では INR を少し低めに設定してもよい。)
CQ6	血栓症の予防に対し、抗凝固療法はどの程度の期間続けるべきか？	C1	血栓症の予防に、抗凝固療法は長期間行うよう考慮してよい。

略語一覧表

略語	名称	日本語訳
aCL	anticardiolipin antibody	抗カルジオリピン抗体
ACR	American College of Rheumatology	アメリカリウマチ学会
ANA	antinuclear antibody	抗核抗体
ANCA	antineutrophilic cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
aPL	antiphospholipid antibody	抗リン脂質抗体
APS	antiphospholipid antibody syndrome	抗リン脂質抗体症候群
AZP	azathioprine	アザチオプリン
BD	Behçet's disease	ベーチェット病
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score	バーミンガム血管炎活動性スコア
CA	cutaneous arteritis	皮膚動脈炎
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference	チャペルヒルコンセンサス会議
CIC	circulating immune complex	循環血中免疫複合体
CLA	cutaneous leukocytoclastic angiitis	皮膚白血球破砕性血管炎
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPN	cutaneous polyarteritis nodosa	皮膚結節性多発動脈炎
CRP	C-related protein	C反応性タンパク質
CsA	cyclosporin A	シクロスポリン A
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTLA	cytotoxic T-lymphocyte antigen	細胞傷害性 T リンパ球抗原
CV	cryoglobulinemic vasculitis	クリオグロブリン血症性血管炎
CY	cyclophosphamide	シクロホスファミド
DDS	diaminodiphenyl sulfone	ジアミノジフェニルスルホン (ダブソン)
DIF	direct immunofluorescence	直接蛍光抗体法
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug	病態修飾性抗リウマチ薬
dsDNA	double-stranded deoxyribonucleic acid	二重鎖デオキシリボ核酸
ECP	eosinophilic cationic protein	好酸球カチオン性タンパク質
EDN	eosinophilic-derived neurotoxin	好酸球由来ニューロトキシン
EIA	enzyme immunoassay	酵素免疫法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着法
EGPA	eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	ヨーロッパリウマチ学会
FXIII	Factor XIII	第 XIII 因子
GCA	giant cell arteritis	巨細胞性動脈炎
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HUV	hypocomplementemic urticarial vasculitis	低補体血症性蕁麻疹様血管炎
IC	immune complex	免疫複合体
IF	immunofluorescence	蛍光抗体法
IFN	interferon	インターフェロン
IgAV	IgA vasculitis	IgA 血管炎
IIF	indirect immunofluorescence	間接蛍光抗体法

略語	名称	日本語訳
IL	interleukin	インターロイキン
INR	international normalized ratio	国際標準化比
IVCY	intravenous cyclophosphamide	シクロホスファミド間歇静注療法
IVIG	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
LAC	lupus anticoagulant	ループスアンチコアグラント
LAMP	lysosomal-associated membrane protein	リソソーム膜蛋白質
LCV	leukocytoclastic vasculitis	白血球破砕性血管炎
LE	lupus erythematosus	ループスエリテマトーデス
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MPA	microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
MPO	myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NIH	National Institute of Health	アメリカ国立衛生研究所
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
NUV	normocomplementemic urticarial vasculitis	正補体血症性蕁麻疹様血管炎
OTC	over the counter drug	一般用医薬品
PAN	polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PReS	Pediatric Rheumatology European Society	小児リウマチヨーロッパ協会
PR3	proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PS/PT	phosphatidylserine-prothrombin complex	ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体
QOL	quality of life	生活の質
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
TA	temporal arteritis	側頭動脈炎
Th	helper T cell	ヘルパー T 細胞
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
UV	urticarial vasculitis	蕁麻疹様血管炎

図5 結節性多発動脈炎の診療アルゴリズム



(JCS Joint Working Group. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). Circ J 2011 ; 75 (2) : p493. Figure 10. を翻訳引用・改変)

図6 顕微鏡的多発血管炎の診療アルゴリズム

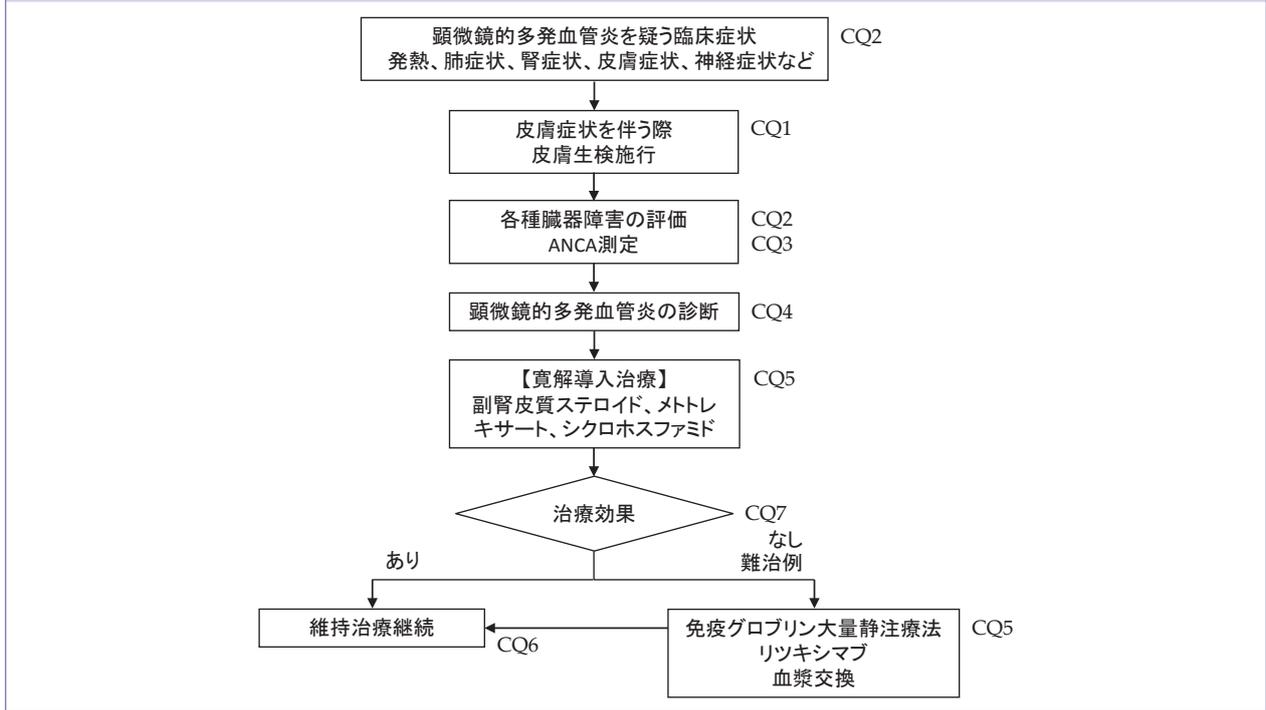


図7 多発血管炎性肉芽腫症の診療アルゴリズム

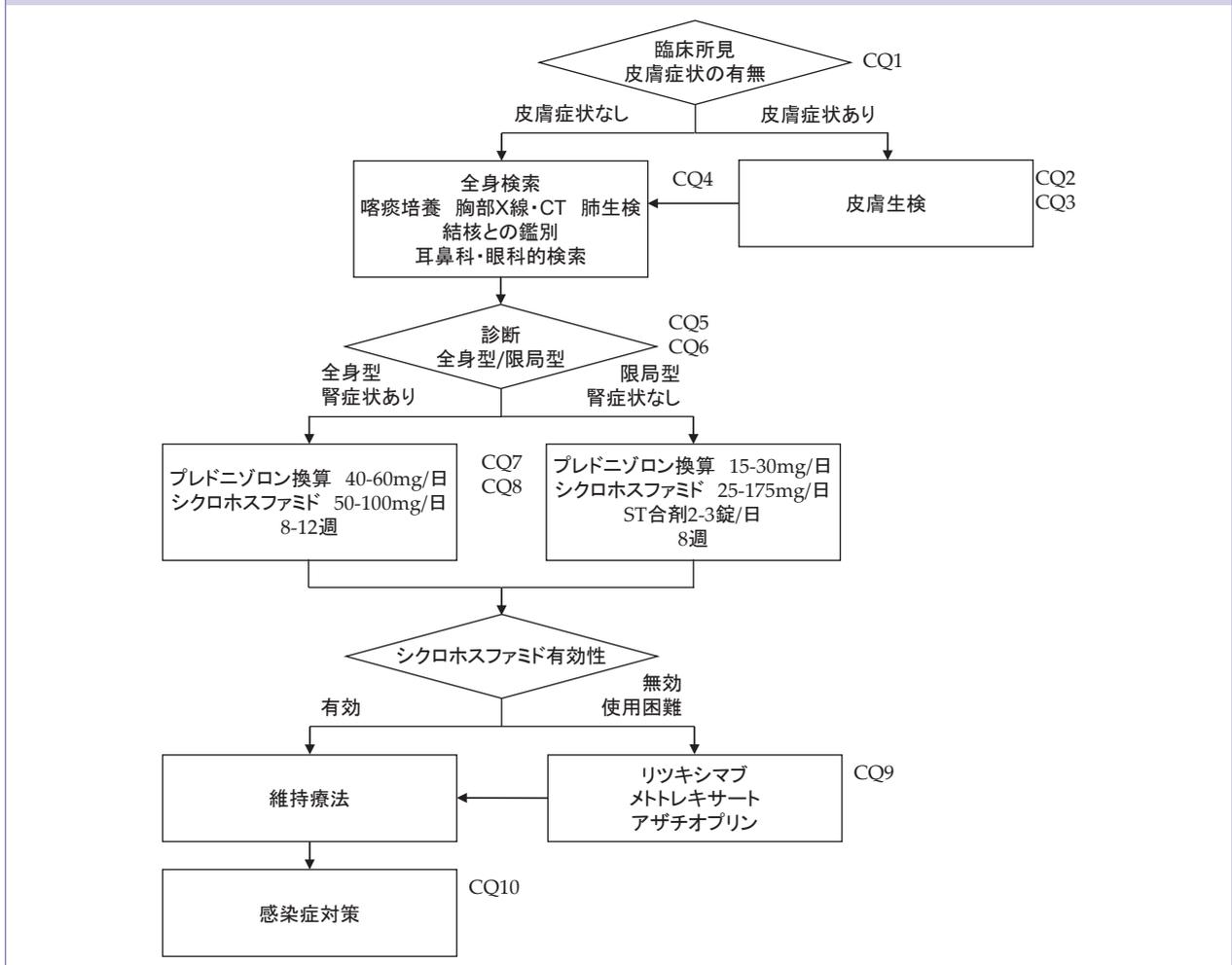


図 8 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の診療アルゴリズム

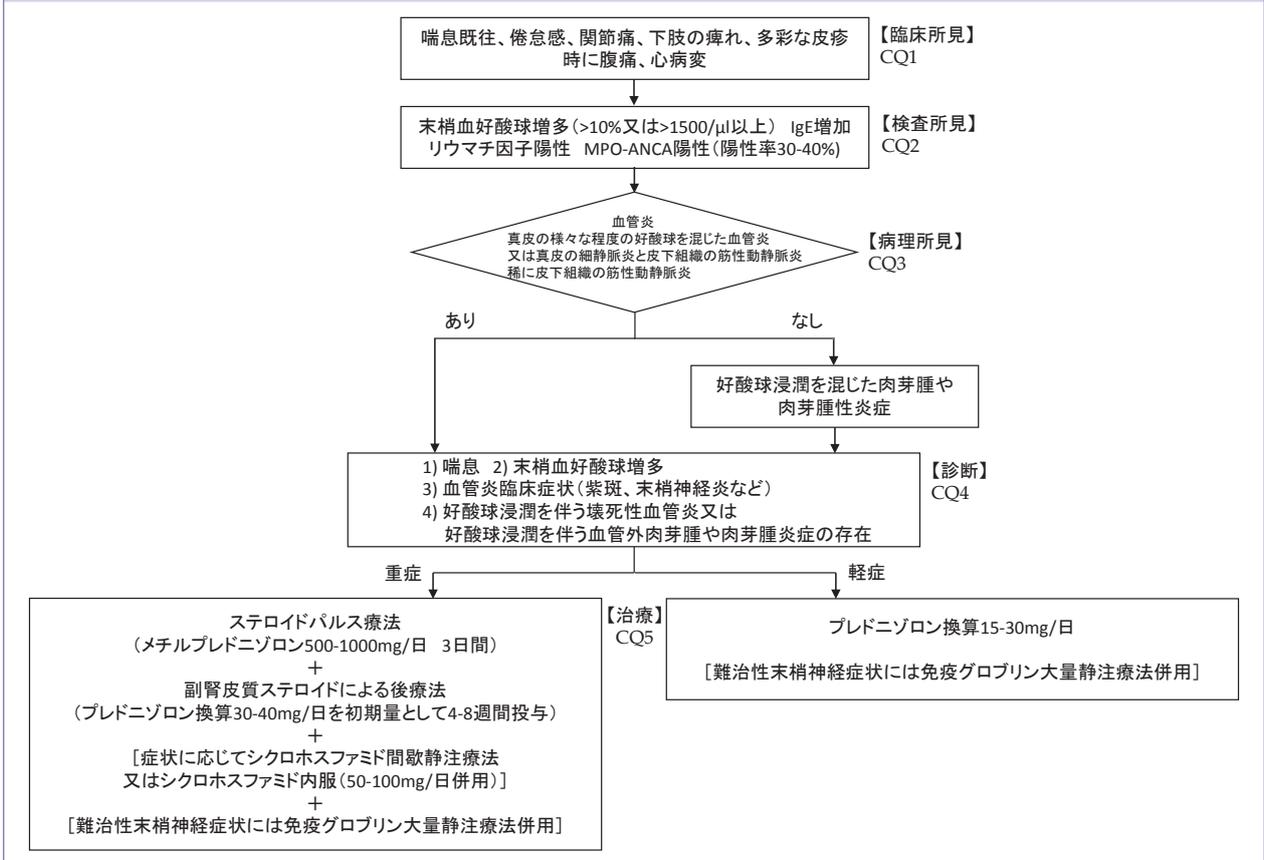


図9 クリオグロブリン血症性血管炎の診療アルゴリズム

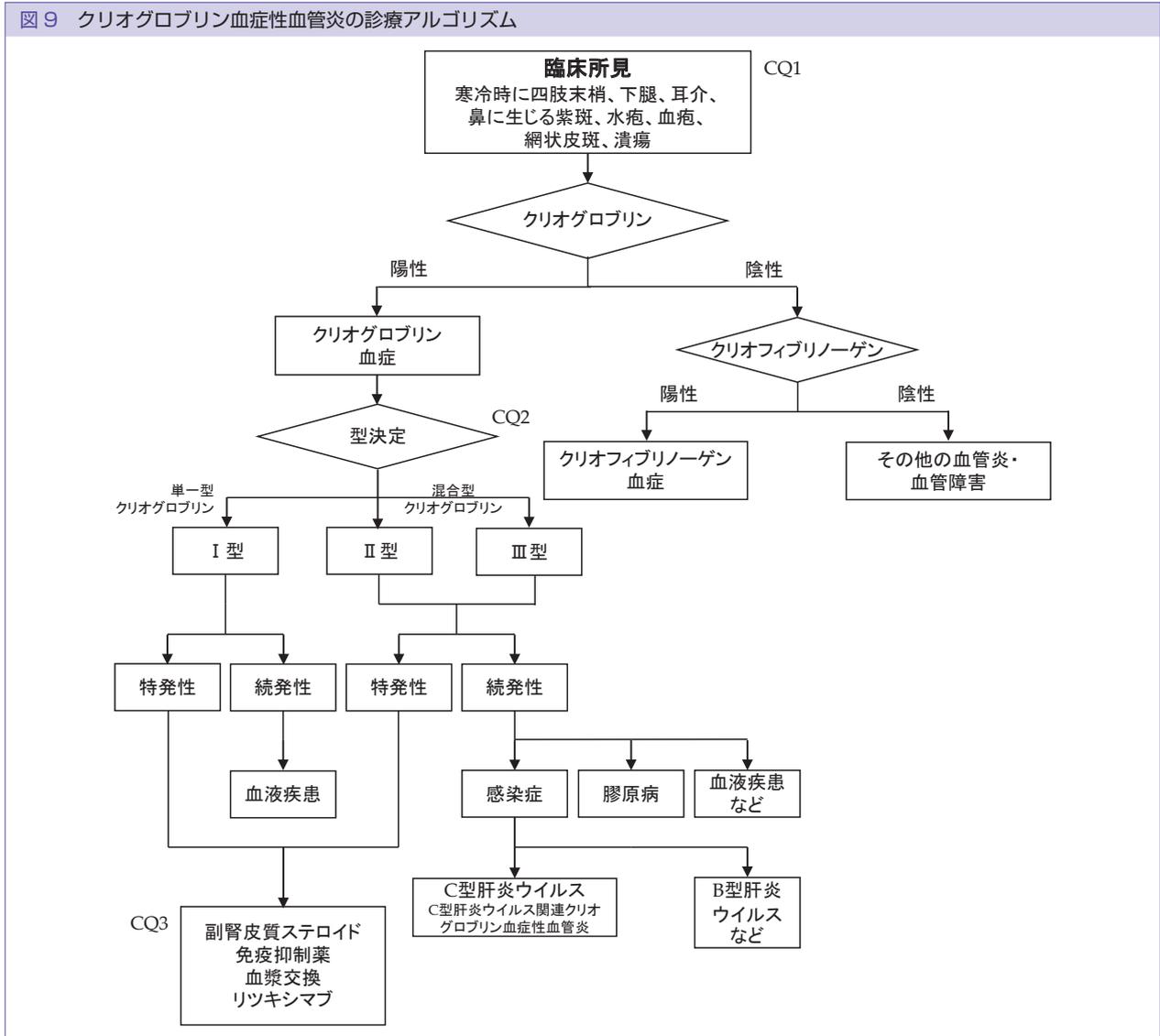


図 10 IgA 血管炎の治療アルゴリズム

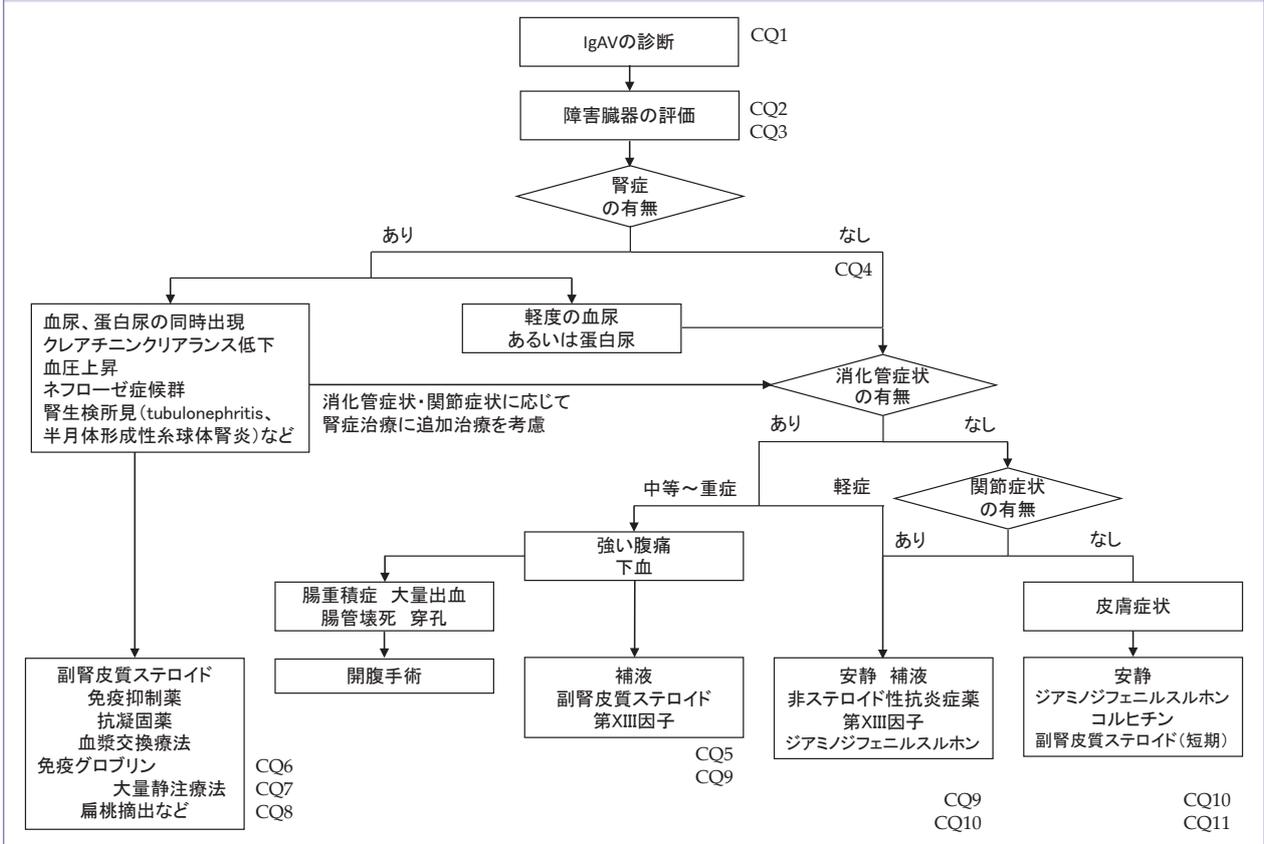


図 11 蕁麻疹様血管炎の診療アルゴリズム

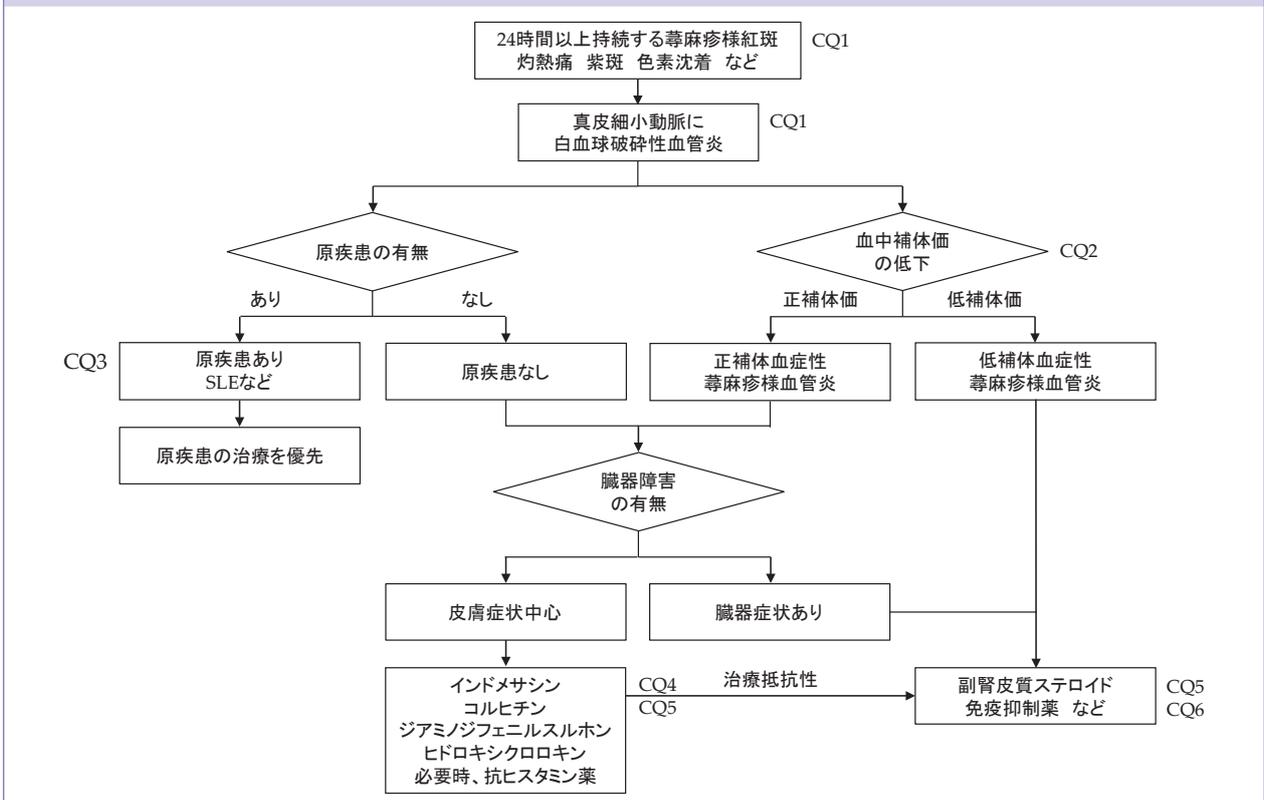


図 12 ベーチェット病の診療アルゴリズム

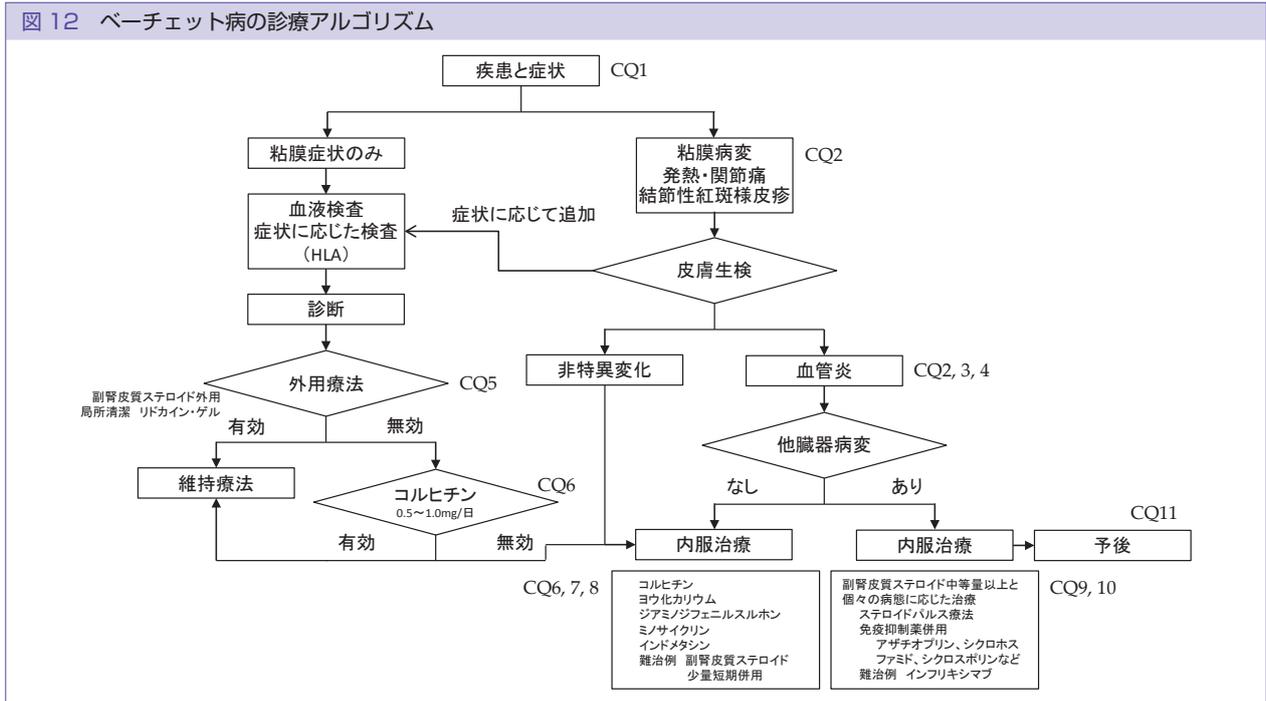


図 13 皮膚白血球破砕性血管炎の診療アルゴリズム

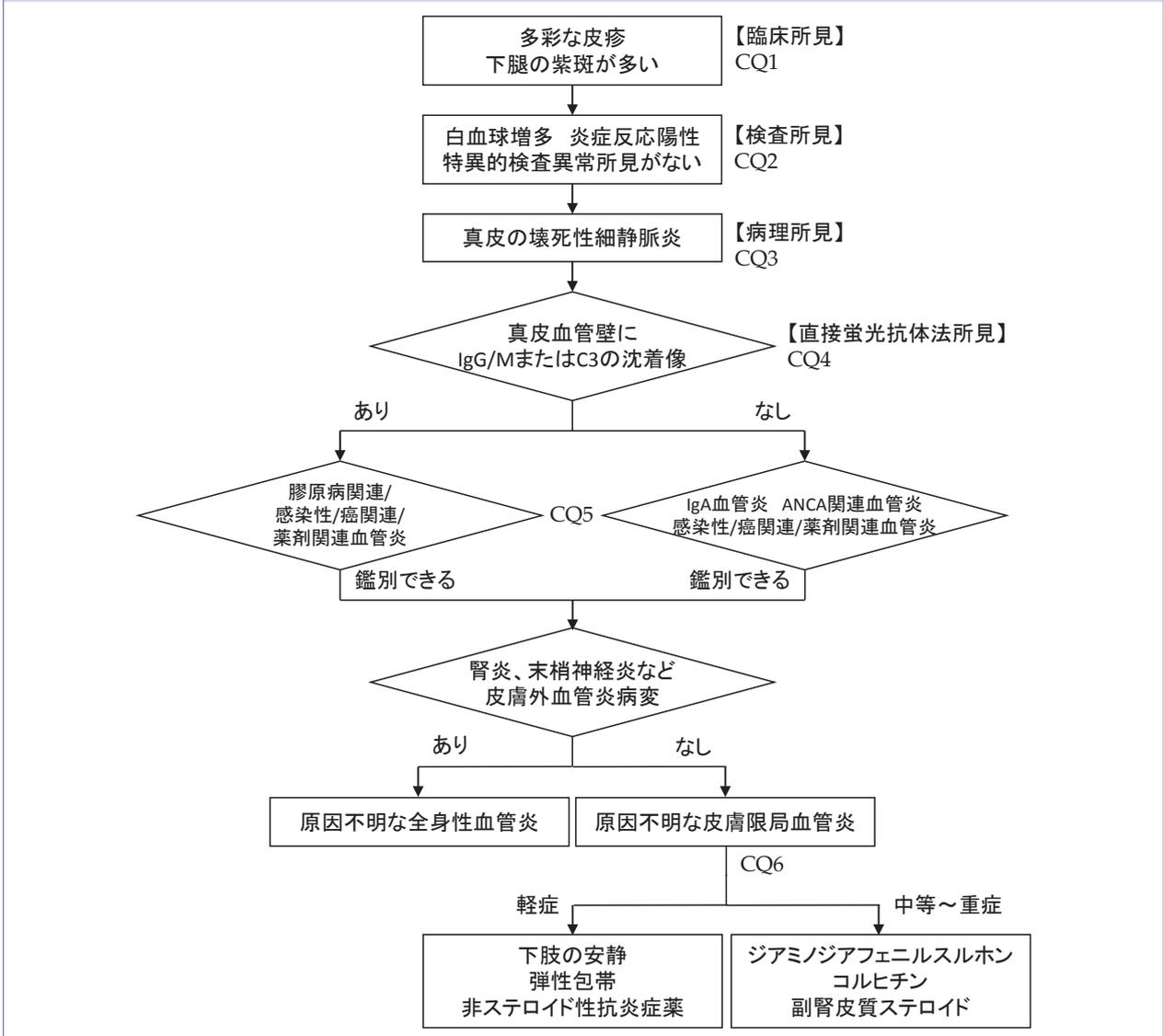


図 14 皮膚動脈炎の診療アルゴリズム

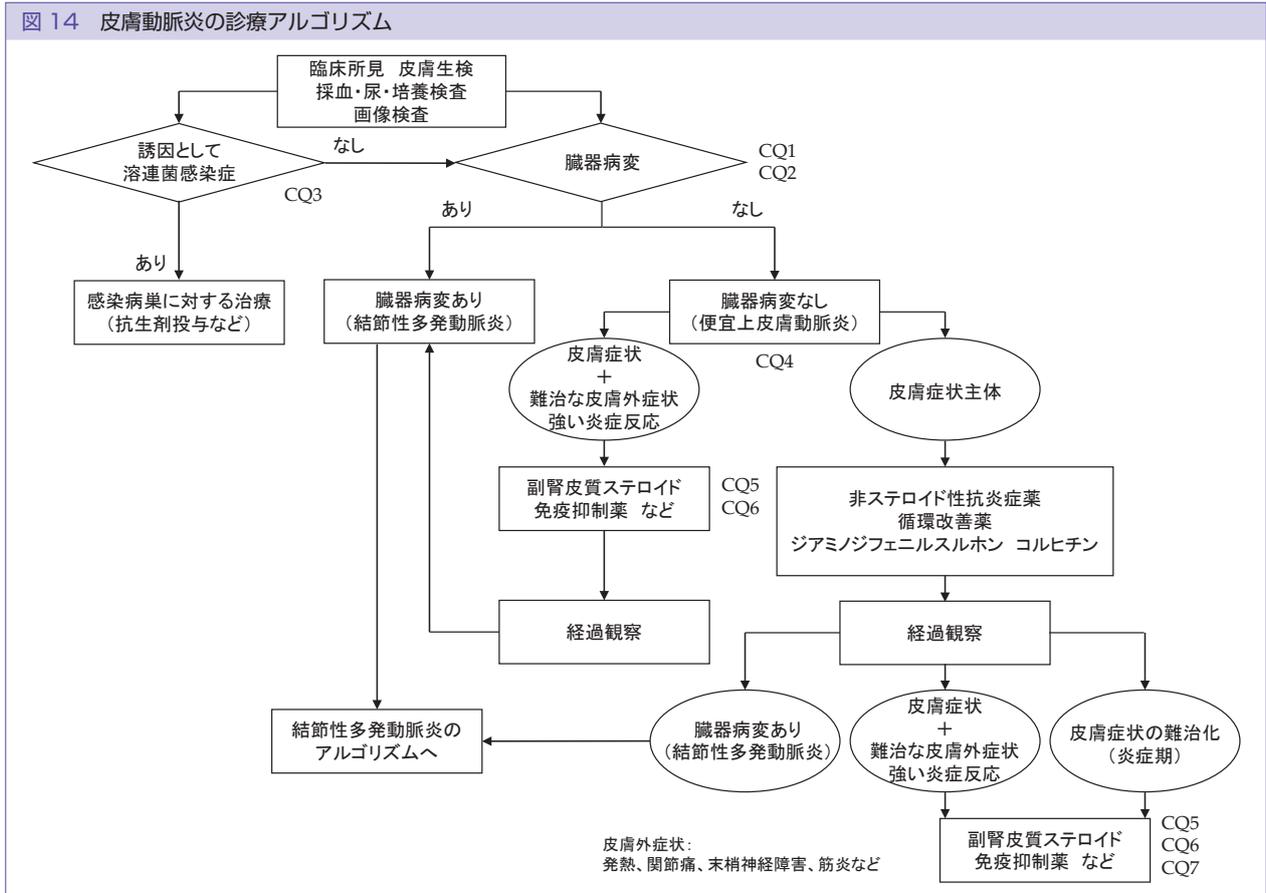


図 15 ループス血管炎の診療アルゴリズム

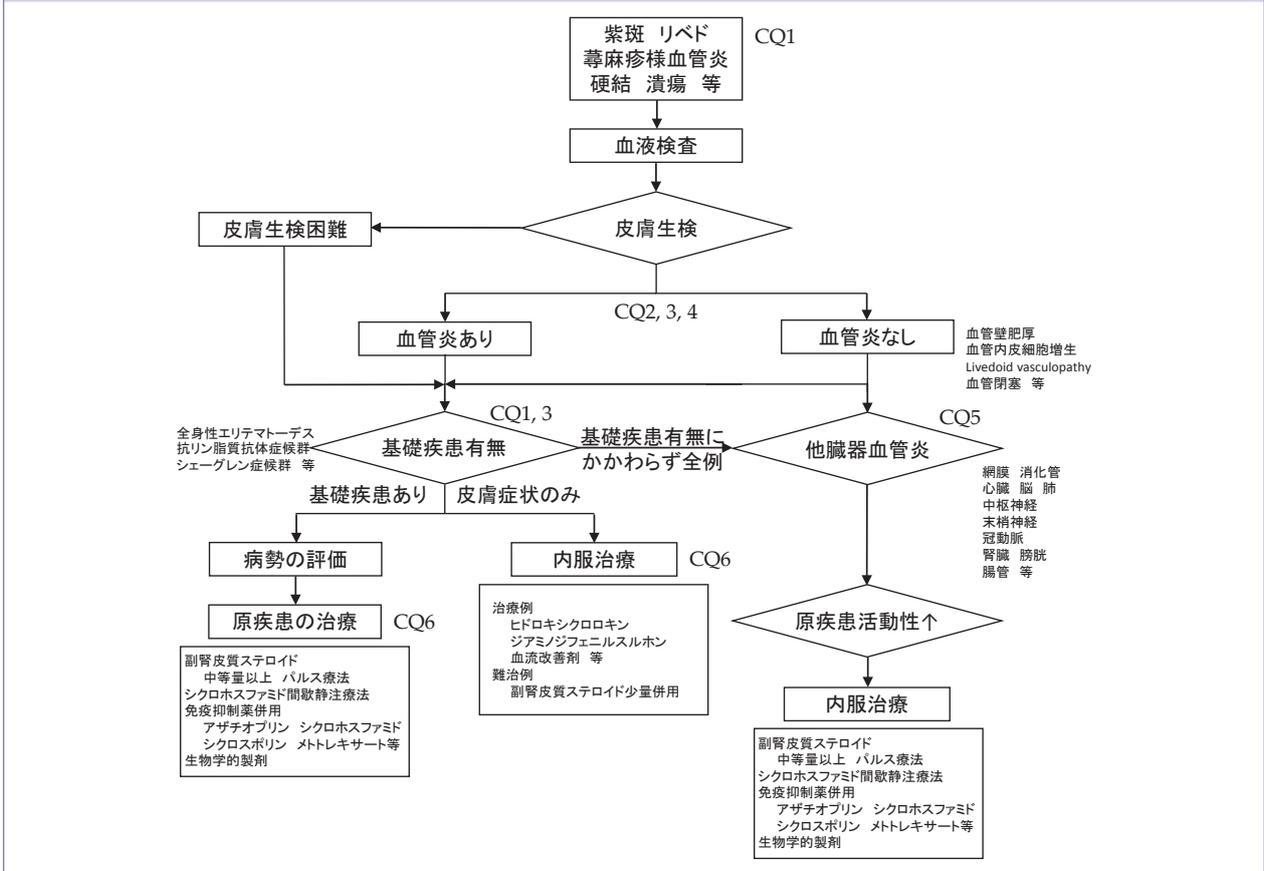


図 16 リウマトイド血管炎の診療アルゴリズム

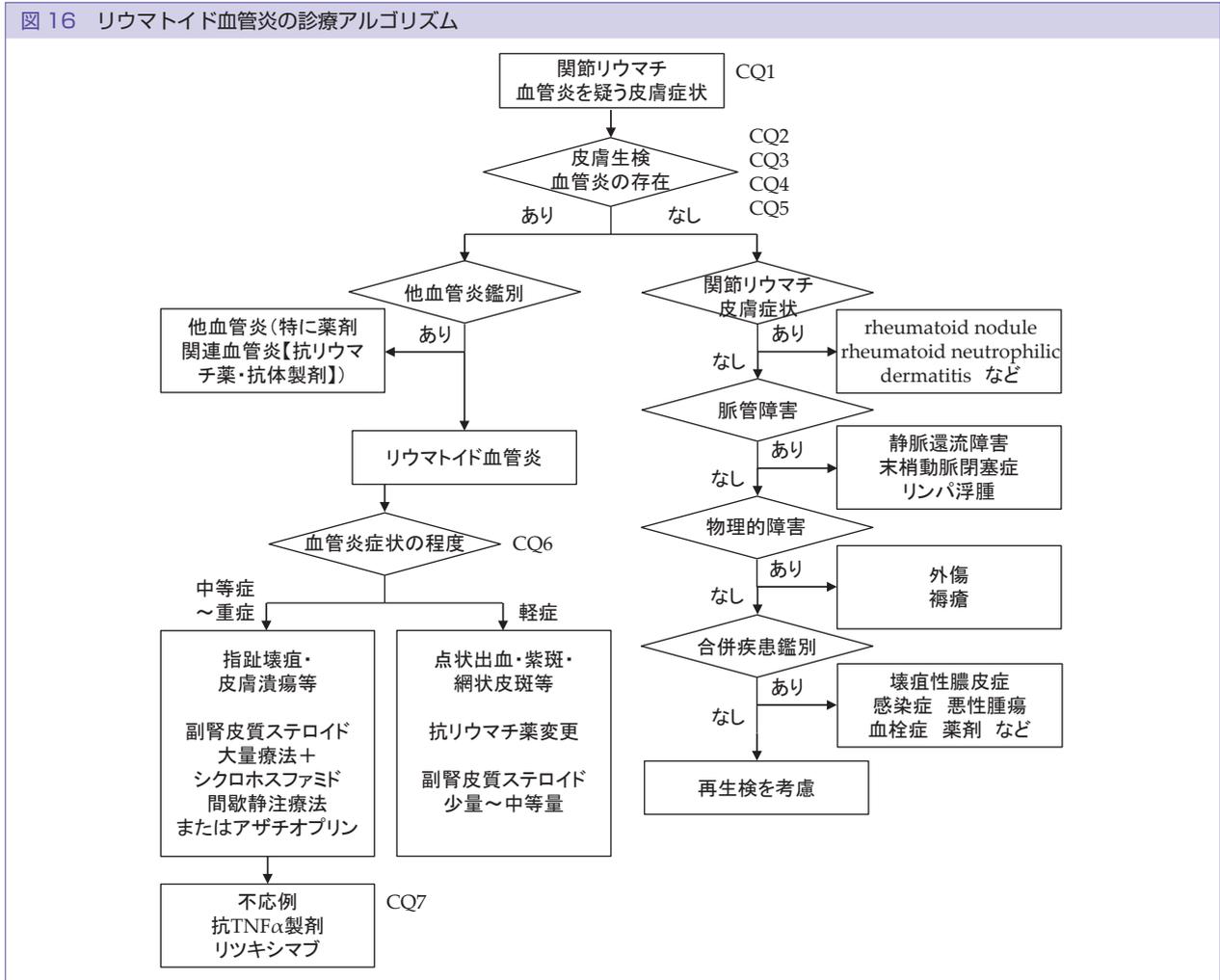


図 17 サルコイド血管炎の診療アルゴリズム

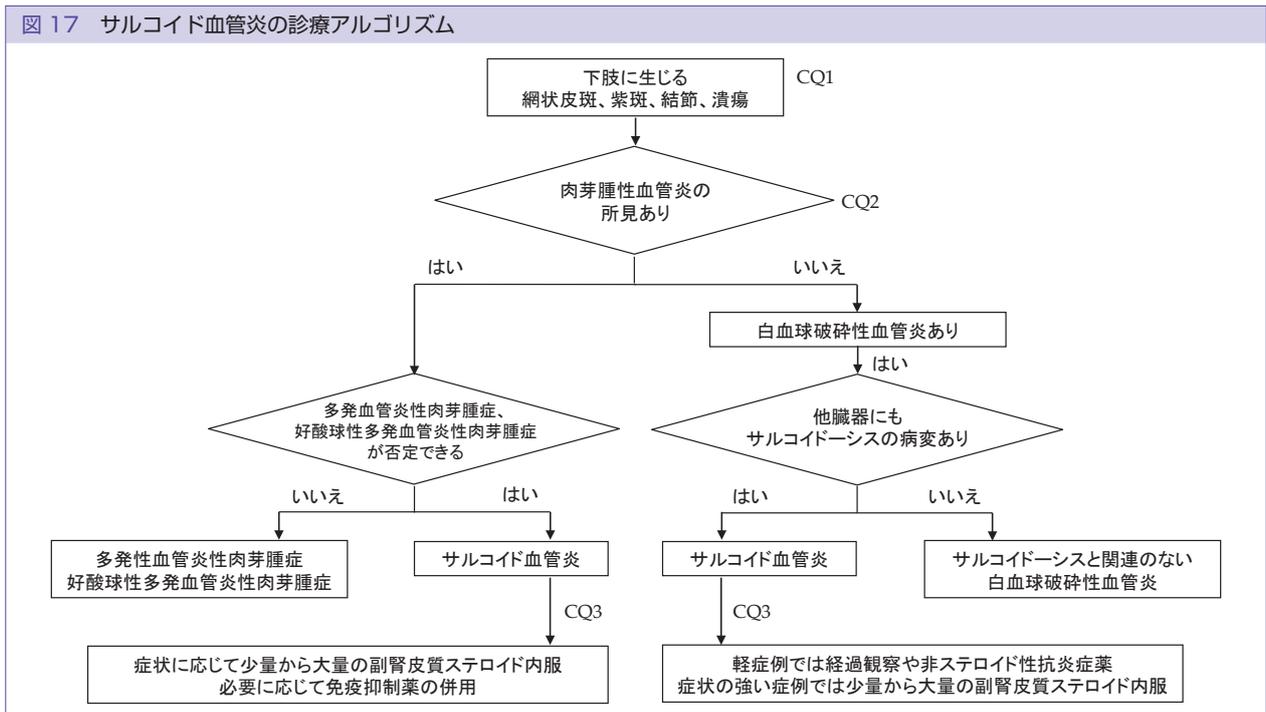


図 18 C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎の診療アルゴリズム

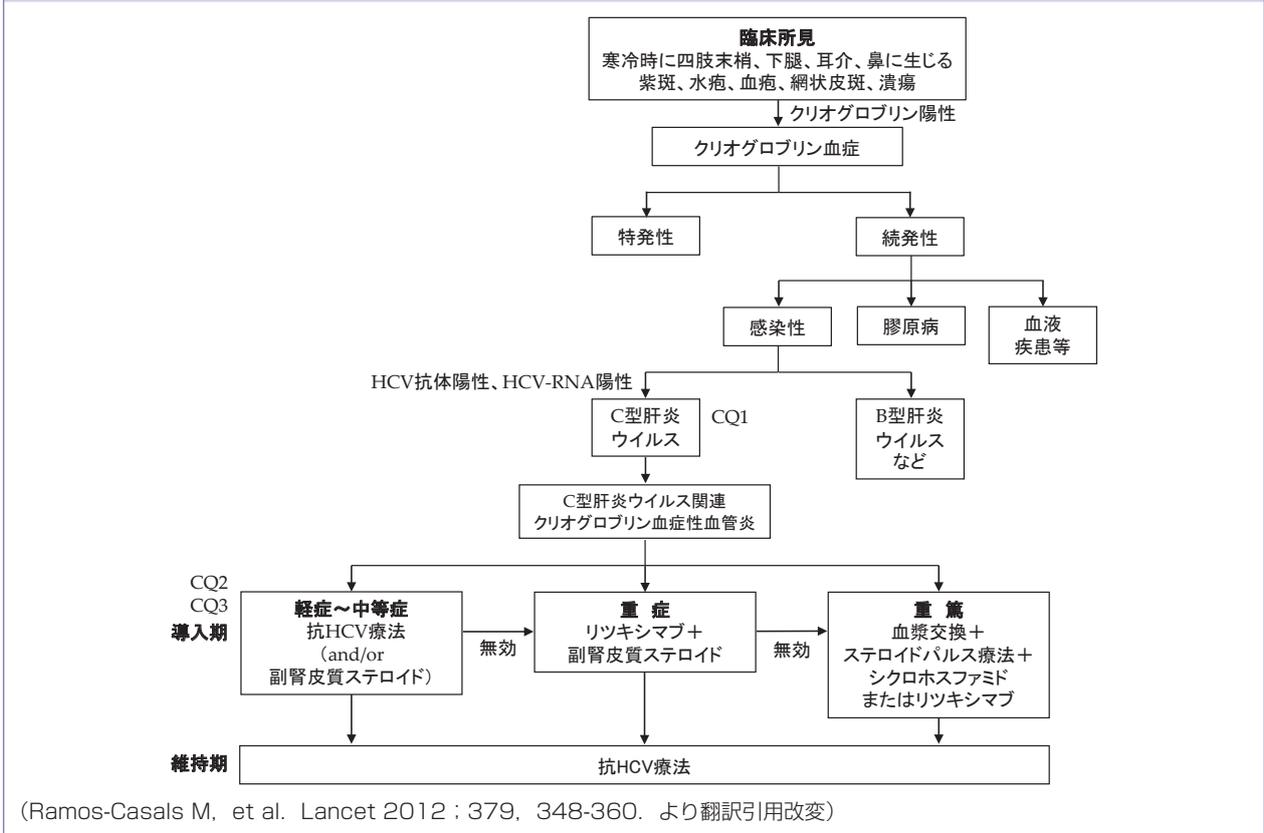


図 19 B型肝炎ウイルス関連血管炎の診療アルゴリズム

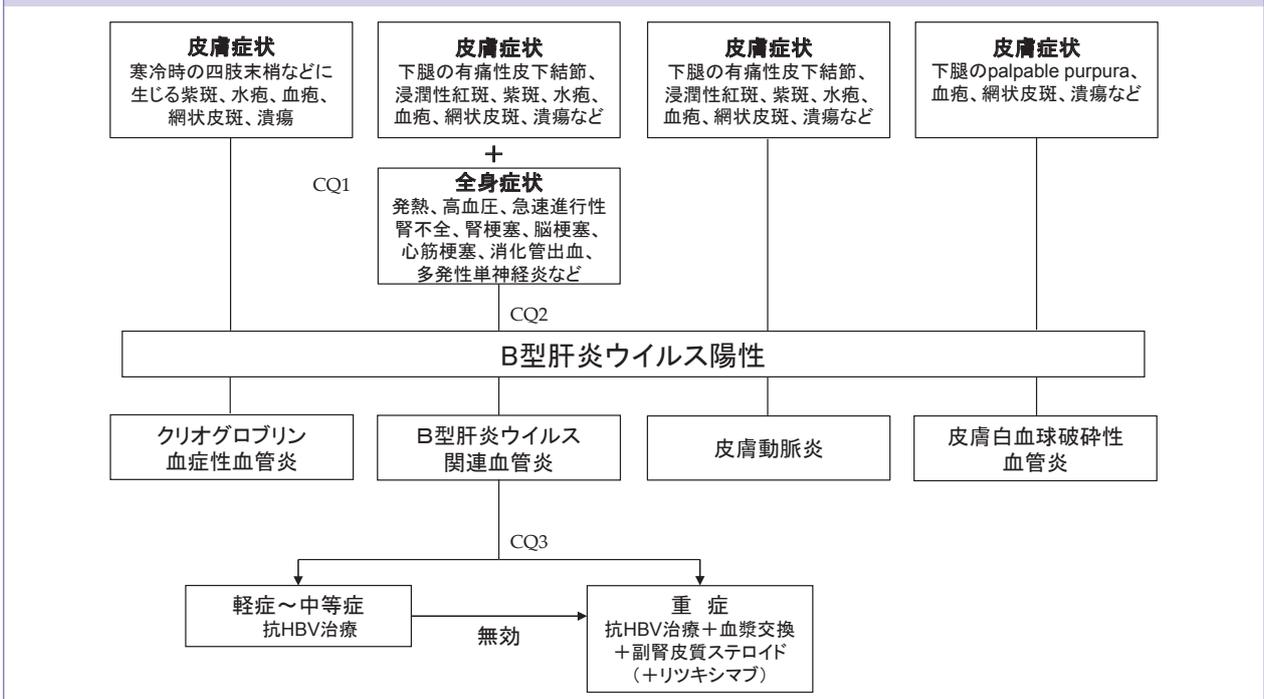


図 20 薬剤関連血管炎の診療アルゴリズム

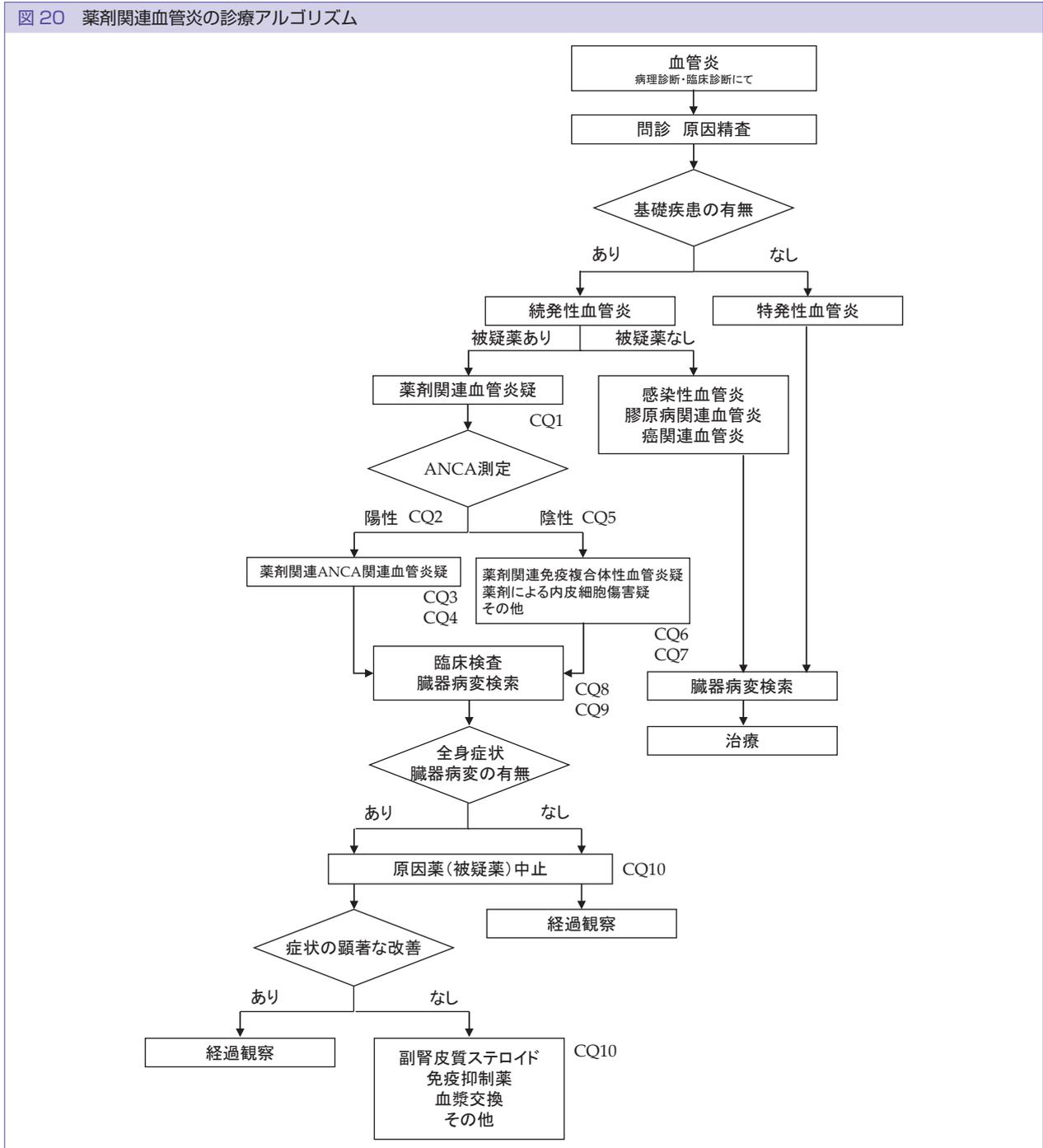


図 21 癌関連血管炎の診療アルゴリズム

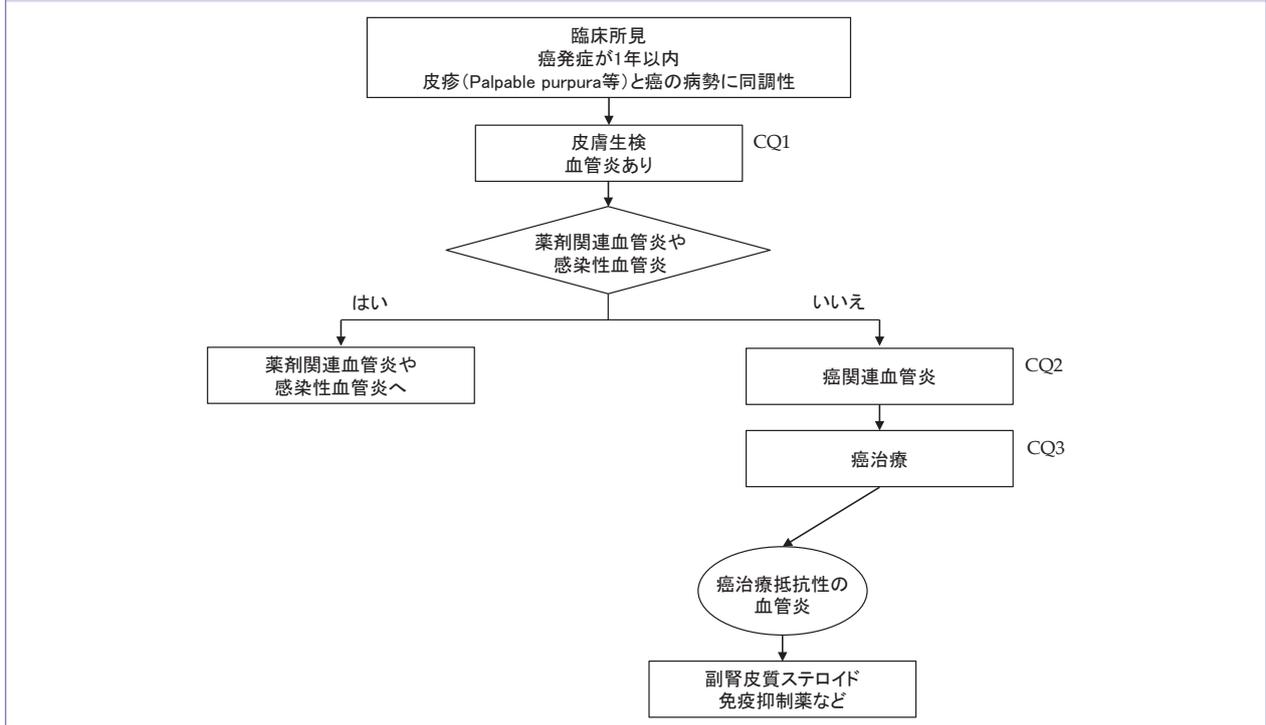


図 22 リベド様血管症の診療ガイドライン

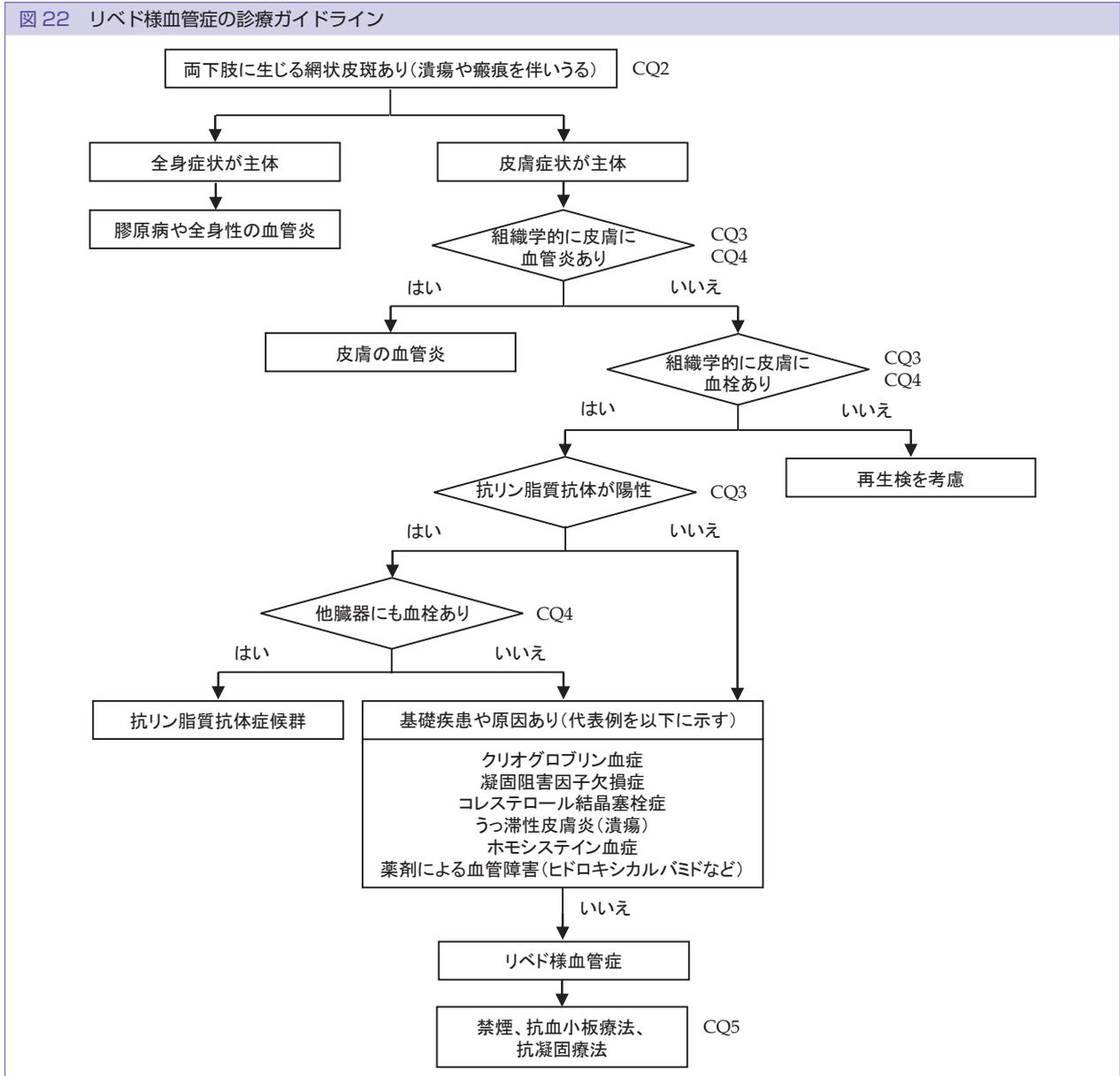


図 23 抗リン脂質抗体症候群の診療アルゴリズム

