

「血管炎症候群について

～わかってきたこと、まだわからないこと、新しい治療について～」

難病医療講演会 ◆血管炎症候群◆

令和元年6月2日(日) 市民交流プラザふくちやま

令和元年7月7日(日) 京都平安ホテル

京都府立医科大学大学院医学研究科

和田 誠

本日の話の内容

- ① 血管炎は膠原病？
- ② 血管炎症候群にはどんな病気があるの？
- ③ どうして発症してくるの？
- ④ 治療はどんなものがあるの？
- ⑤ 生活する上での注意点は？

血管炎は膠原病なの？

自己免疫性疾患？

膠原病？

リウマチ性疾患？

自己免疫性疾患ってなに？



膠原病ってなんのこと？

- 骨・筋肉・皮膚・血管など**全身の臓器に慢性的な炎症**をおこすことがおおく、炎症が続いた臓器の一部をとって顕微鏡で観察すると**膠原線維(コラーゲン)**が多く存在していた
- 膠原線維の沈着が病態の中心と考えられて「**膠原病**」とも呼ばれた。

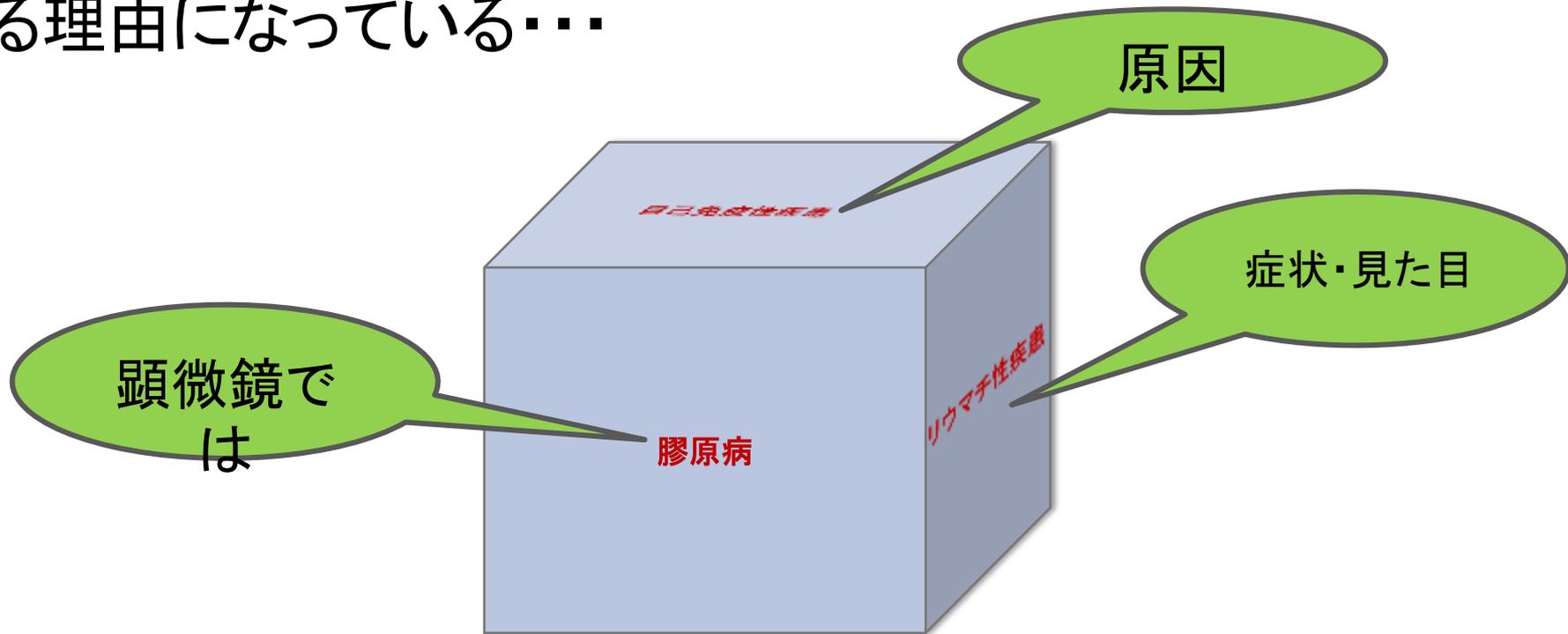


リウマチ性疾患ってなんのこと？

- 全身の関節などを中心に痛みが生じる疾患である
- 古代ギリシャではこの現象を「脳からの悪い液体が体の至る所にたまり、これが痛みの症状を引き起こす」と考えた。
- この悪い液体の流れを「ロイマ rheuma」(流れ)



ある病気が色んな呼ばれ方をすることもややこしい感じがする理由になっている...



血管炎はどんな症状が出るの？

血管炎症候群



血管に炎症を起こしている病態・疾患



血管はどの臓器にも存在する



局所症状 + 全身症状が出る

血管炎の局所症状にはこんなものがある

①

■ 血管が破れる

- ✓ 皮膚……………紫斑、皮膚潰瘍
- ✓ 肺……………間質性肺炎、胸膜炎、喀血
- ✓ 血管自体……………動脈瘤
- ✓ 腎……………糸球体腎炎(血尿・タンパク尿)
- ✓ 消化管……………腹痛、消化管出血

血管炎の局所症状にはこんなものがある

② ■ 血管がつぶれる・詰まる

- ✓ 皮膚・・・・・・・・網状皮斑、皮膚潰瘍
- ✓ 消化管・・・・・・・・腹痛
- ✓ 筋・・・・・・・・筋肉痛
- ✓ 関節・・・・・・・・関節痛
- ✓ 眼周囲の血管・・・・複視、視野狭窄、失明
- ✓ 頭蓋内の血管・・・・頭痛、脳梗塞
- ✓ 神経周囲の血管・・・・多発単神経炎

血管炎の全身症状にはこんなものがある

- ✓ 発熱、炎症反応
- ✓ 体重減少
- ✓ 倦怠感

局所症状

血管が破れる

- 紫斑
- 喀血
- 動脈瘤
- 下血
- 糸球体腎炎
(血尿)

血管がつぶれる

- 腹痛
- 網状皮斑
- 多発性単神経炎
- 筋肉痛
- 関節痛
- 睾丸痛
- 皮膚壊死
- 失明
- 頭痛
- 脈無し

全身症状

全身に炎症がある

- 発熱
- 倦怠感
- 体重減少
- 炎症所見

網状皮斑



網目様の皮疹



紫斑



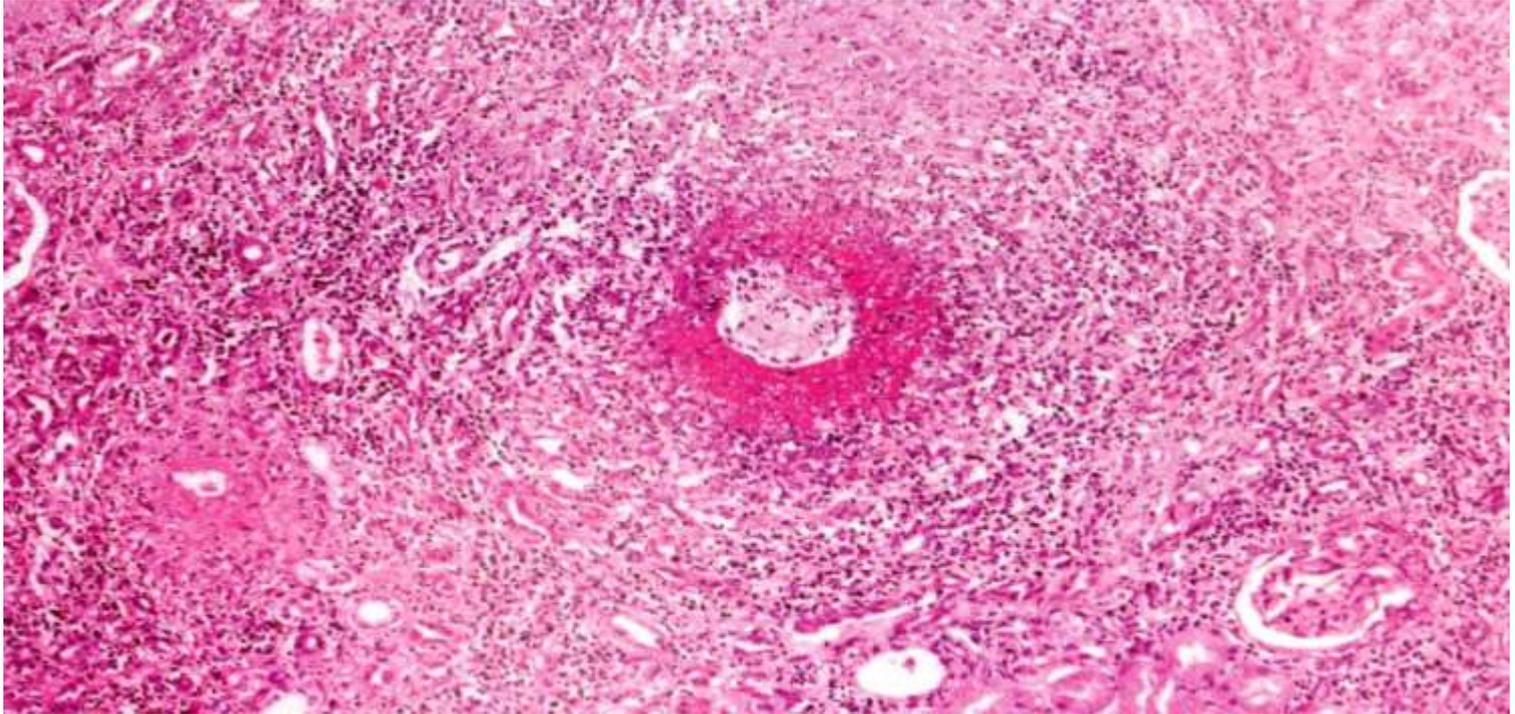
紫斑



壞死



血管炎所見(腎)



動脈壁のフィブリノイド壊死と著明な白血球浸潤

CHCC2012による血管炎の分類

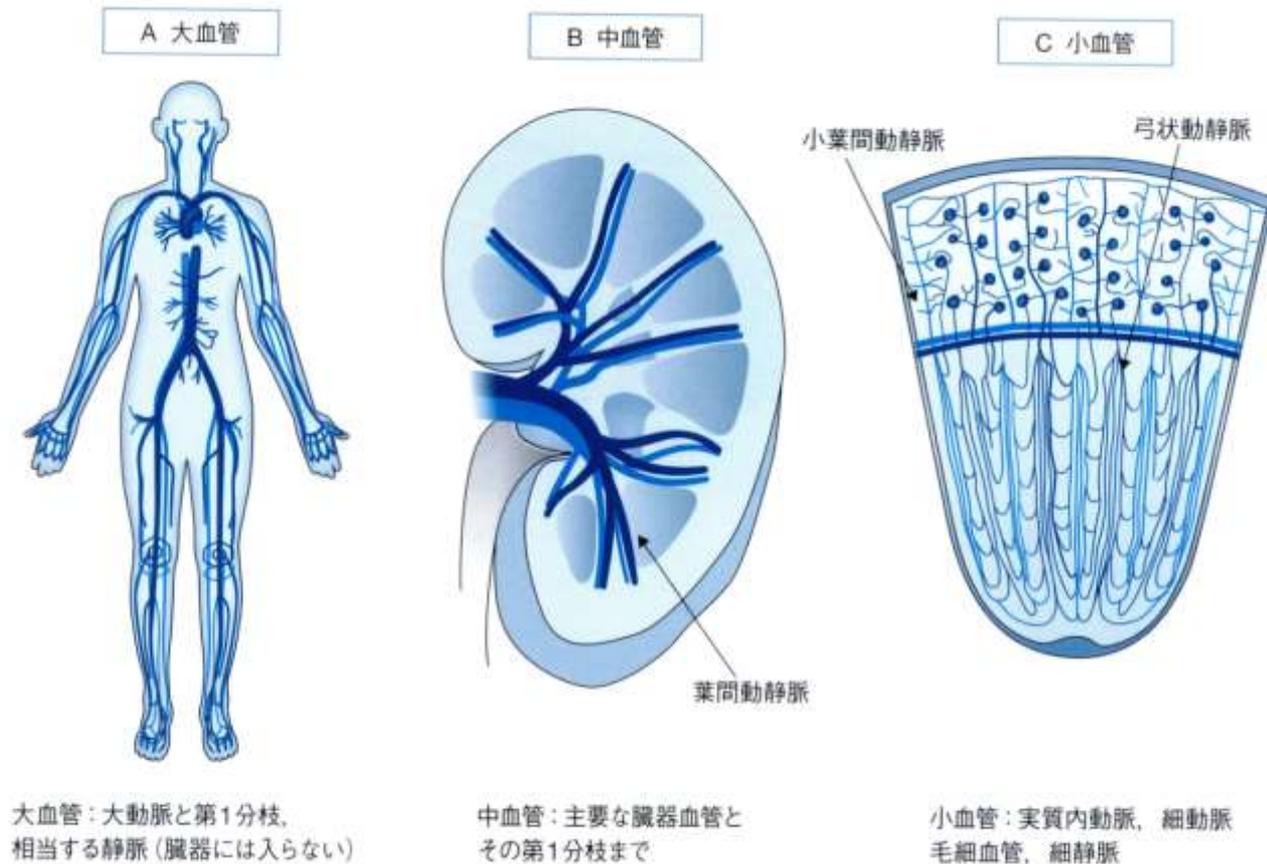


図3 CHCCによる血管の分類

(文献27より引用改変)

血管炎の分類(CHCC2012)

I. 大型血管炎

高安動脈炎

巨細胞性血管炎

II. 中型血管炎

結節性多発動脈炎

川崎病

III. 小型血管炎

ANCA関連血管炎

・顕微鏡的多発血管炎(MPA)

・多発血管炎性肉芽腫症(GPA)

(旧ウェゲナー肉芽腫症)

・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)

(旧Churg-Strauss症候群)

免疫複合体性小型血管炎

・抗基底膜抗体病(anti-GBM disease)

・クリオグロブリン血症性血管炎

・IgA血管炎(旧ヘノッホシェーンライン紫斑病)

・低補体蕁麻疹様血管炎(抗C1q血管炎)

IV. 様々な血管を侵す血管炎

ベーチェット病

Cogan症候群

V. 単一臓器を冒す血管炎

皮膚白血球破碎性血管炎

皮膚動脈炎

中枢神経限局性血管炎

孤発性大動脈炎 他

VI. 全身疾患に関連した血管炎

ループス血管炎

リウマトイド血管炎

サルコイド血管炎 他

VII. 原因がわかっている血管炎

HCV関連クリオグロブリン血症性血管炎

HBV関連血管炎

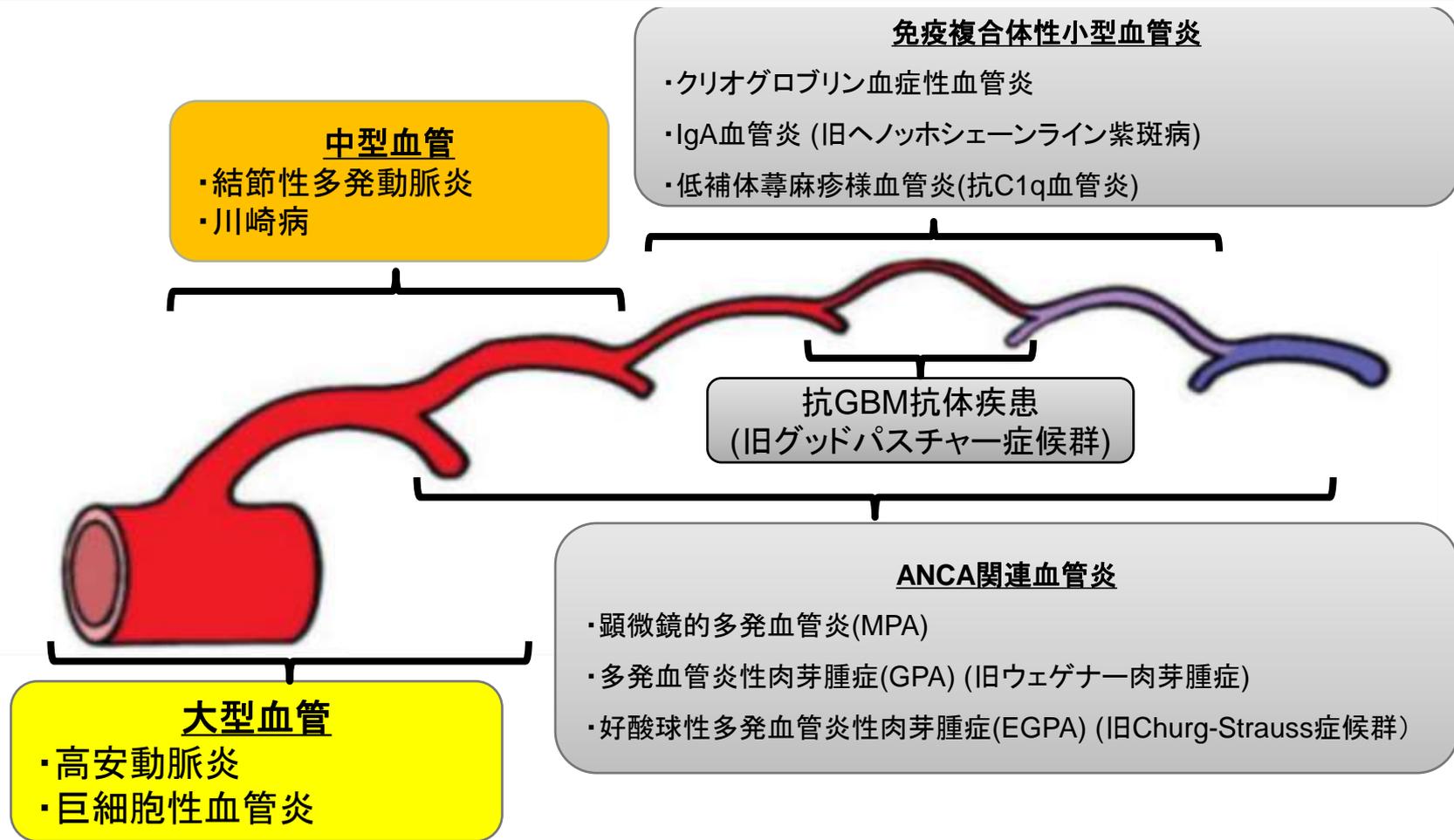
梅毒関連大動脈炎

薬剤関連免疫複合体性血管炎

薬剤関連ANCA関連血管炎 他

小型血管

2012年 Chapel Hill分類 侵襲血管サイズ別血管炎カテゴリー



ANCA関連血管炎

◆顕微鏡的多発血管炎

(Microscopic polyangiitis; MPA)

◆多発血管炎性肉芽腫症(旧ウェゲナー肉芽腫症)

(Granulomatosis with polyangiitis; GPA)

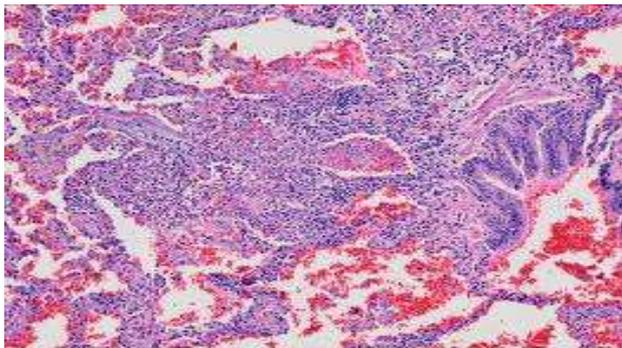
◆好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss症候群)

(Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis; EGPA)

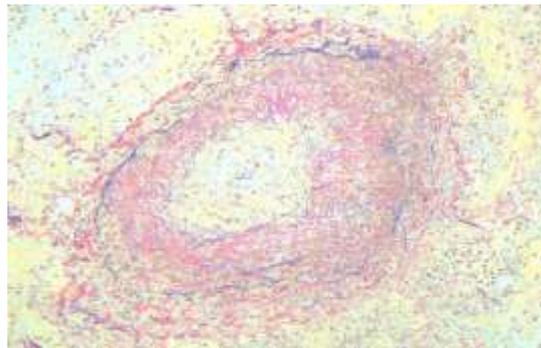
顕微鏡的多発血管炎(MPA)

特徴

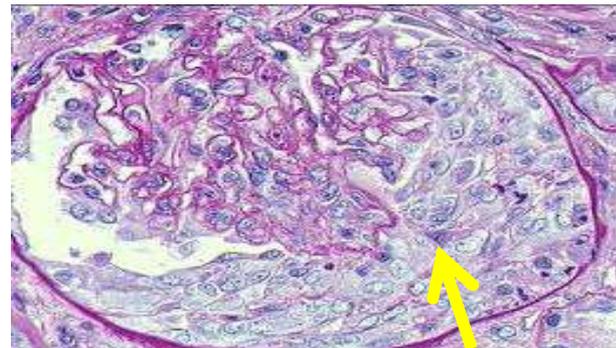
- 小血管を主体とした壊死性血管炎
- 肺と腎が好発部位
→肺胞出血、半月体形成を伴う壊死性糸球体腎炎
- 肉芽腫性病変がない



肺胞出血



壊死性血管炎



半月体

顕微鏡的多発血管炎(MPA)

診断

➤ 主な症候

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、発熱・体重減少、易疲労感

➤ 検査：MPO-ANCA、CRP、蛋白尿・血尿・腎機能障害

➤ 胸部Xp：浸潤陰影（肺胞出血）、間質性肺炎、胸水貯留

顕微鏡的多発血管炎(MPA)

治療

- ・ステロイド治療 0.3-1mg/kg/日
- ・免疫抑制剤（シクロフォスファミド、アザチオプリンなど）
- ・ γ -グロブリン大量療法
- ・重症例には血漿交換療法、**抗CD20抗体リツキシマブ**（2013年6月から認可）

予後

- ・高齡(≥ 65 才)、血清クレアチニン上昇、心筋障害、消化管障害、病態の進行速度などが予後不良因子

ANCA関連血管炎

◆顕微鏡的多発血管炎

(Microscopic polyangiitis; MPA)

◆多発血管炎性肉芽腫症(旧ウェゲナー肉芽腫症)

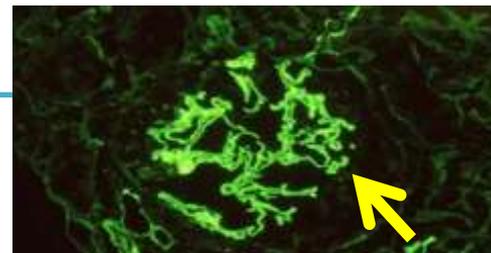
(Granulomatosis with polyangiitis; GPA)

◆好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss症候群)

(Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis; EGPA)

多発血管炎性肉芽腫症(GPA)

特徴

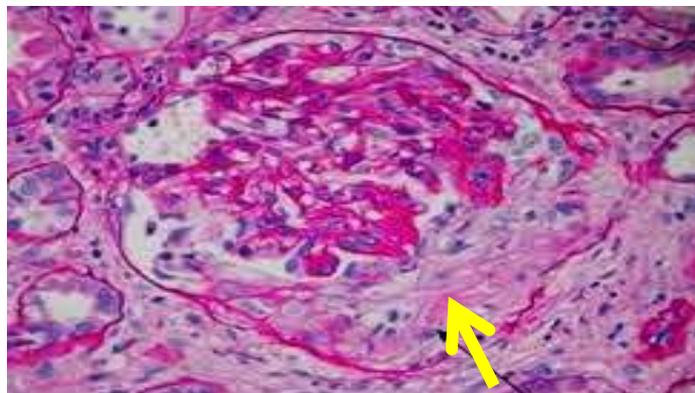


PR3-ANCA

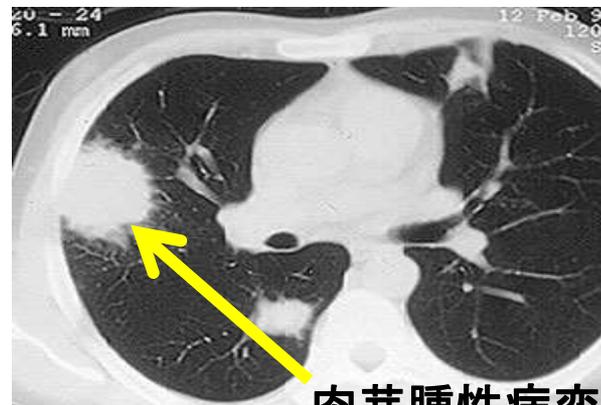
1. 眼、耳、鼻および肺に炎症
上気道病変で初発することが80%以上
 2. 腎の巣状分節性壊死性糸球体腎炎
 3. 全身の小・中動脈の壊死性血管炎
紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性単神経炎、発熱・体重減少、易疲労感
 4. 病理：壊死性肉芽腫性病変
- ★ANCA:PR3-ANCAの陽性率が約45%、MPO-ANCAの陽性率が約55%。



鞍鼻

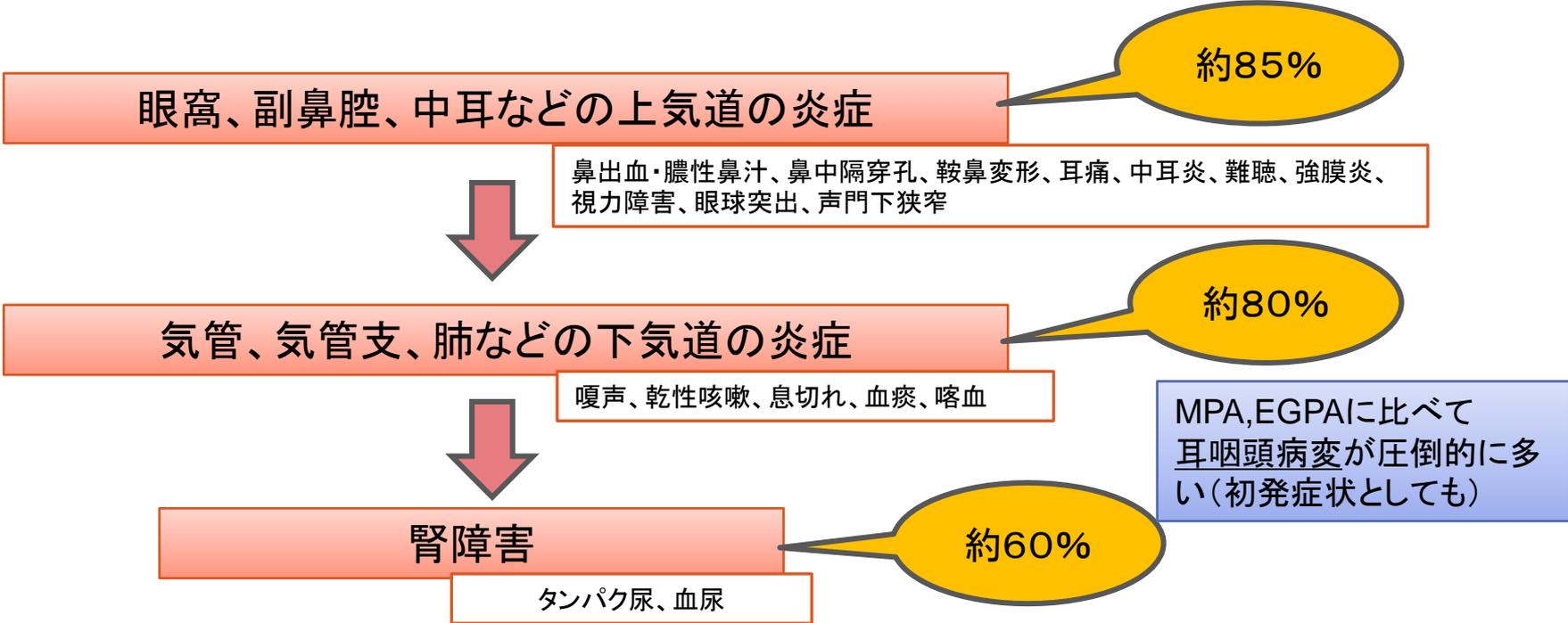


半月体形成性糸球体腎炎



肉芽腫性病変

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) の臓器障害の進み方



全身の小・中動脈の壊死性血管炎
紫斑、皮下出血、筋痛、消化管出血、多発性単神経炎、発熱・体重減少、易疲労感

多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)

治療

- ステロイド治療
- 免疫抑制剤（シクロフォスファミド、アザチオプリン、MTX、ミゾリビンなど）
- 神経障害には γ -グロブリン大量療法を行うことがある。重症例には血漿交換療法
- **抗CD20抗体リツキシマブ**（2013年6月から認可されている）

ANCA関連血管炎

◆顕微鏡的多発血管炎

(Microscopic polyangiitis; MPA)

◆多発血管炎性肉芽腫症(旧ウェゲナー肉芽腫症)

(Granulomatosis with polyangiitis; GPA)

◆好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss症候群)

(Eosinophilic Granulomatosis with polyangiitis; EGPA)

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)

診断のポイント

★主な症候

MPO-ANCA上昇は

40～50%

1. 気管支喘息またはアレルギー性鼻炎
2. 末梢血の好酸球増多、IgE値上昇
3. 全身血管炎症状：発熱(38℃以上、2週間以上)、体重減少(6kg以上/6ヶ月以内)、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛、筋肉痛、筋力低下

組織所見で、好酸球浸潤を伴う肉芽腫性またはフィブリノイド壊死性血管炎



好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)

病因の推測

- ①アトピー素因のある人に気道への抗原刺激が加わる
- ②好酸球の活性化、炎症性サイトカインの産生、気管支喘息や末梢神経障害を来す
- ③抗原刺激によるANCA産生に伴い血管炎が生じる
- ④T細胞、マクロファージの活性化により肉芽腫形成



好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の臓器障害の進み方

気管支炎・アレルギー性鼻炎



末梢血の好酸球増多



血管炎発症

- 呼吸器障害
- アレルギー素因
- 末梢血の好酸球増多
- 多発単神経炎を80%以上の症例で認める

全身の小・中動脈の壊死性血管炎

紫斑、皮下出血、筋痛、消化管出血、多発性単神経炎、発熱・体重減少、易疲労感

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)

治療

- ステロイド治療 初期量40-60mg/日 (1mg/kg/日)
- シクロフォスファミド静脈内投与
- 神経障害には γ -グロブリン大量療法を行うことがある
- 重症例には血漿交換療法

予後

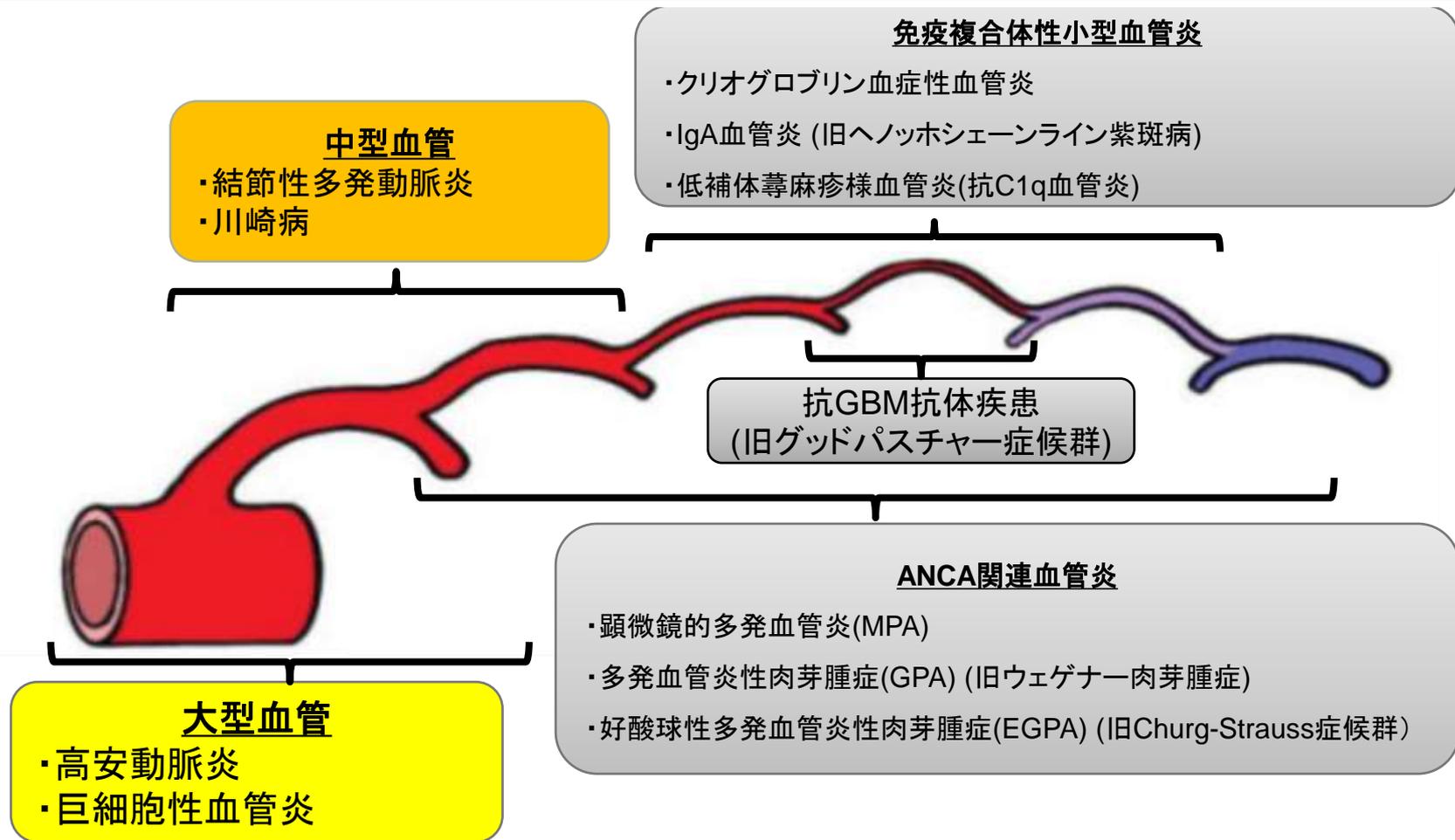
ステロイドへの治療反応性は良く、予後は比較的よい。
約20%が治療抵抗性例。

メポリズマブ（抗IL-5抗体）・・・好酸球の活性化を抑える

ANCA関連血管炎の疫学

	罹患率 (1/10万)	好発年齢	性別 男:女	地理的関連
MPA	2.5	50~60才以上	1:1	日本>欧米
GPA	0.56~2.4	30~60代	1:1	日本<欧米
EGPA	0.4~1.0	30~40代	1:1~1.5	—

2012年 Chapel Hill分類 侵襲血管サイズ別血管炎カテゴリー



クリオグロブリン血症性血管炎

- クリオグロブリン(CG)は寒冷で乳白色に沈殿し、
37°Cに加温すると再溶解する性質をもつ異常蛋白
- 構成成分は大部分が免疫グロブリン
- 皮膚が寒冷などに暴露されるとCGが凝固し血栓を
形成し、血管炎が引き起こされる
- 原因は様々
- 好発年齢は50～60才代、やや女性に多い



クリオグロブリン血症性血管炎の分類

	I 型	II 型	III 型
割合	10-15%	50-60%	30-40%
CG	多くがモノクローナルIgM。IgG,IgAもまれにあり	ポリクローナルIgGとモノクローナルIgGの混合型	ポリクローナルIgGとポリクローナルIgMの混合型
背景疾患	マクログロブリン血症や多発性骨髄腫などの血液疾患	HCV、HBV、EBV、HIVなど慢性ウイルス感染症が大半を占める	シェーグレン症候群、SLE、関節リウマチなどの膠原病

- 多くは無症状
- Raynaud現象、網状皮斑、壊死
- 視力障害、頭痛、認知障害

- Meltzerの3主徴(紫斑、関節痛、脱力)・・・25～30%
- 皮膚症状、腎障害、末梢神経障害
- 膜性増殖性糸球体腎炎(→3～5年でネフローゼ症候群、腎不全に至ることが多い)
- 約40～50%に末梢気道異常、ガス交換異常(呼吸苦、咳嗽など)

クリオグロブリン血症性血管炎

診断基準

- 血清中クリオグロブリンの検出、補体価C4の低下
 - 下肢に紫斑などのクリオグロブリン血管炎あるいは血栓症がある
 - 血管炎あるいは血栓症の病理検体におけるクリオグロブリンの証明

治療

原疾患の治療＋合併する血管炎に対しての治療

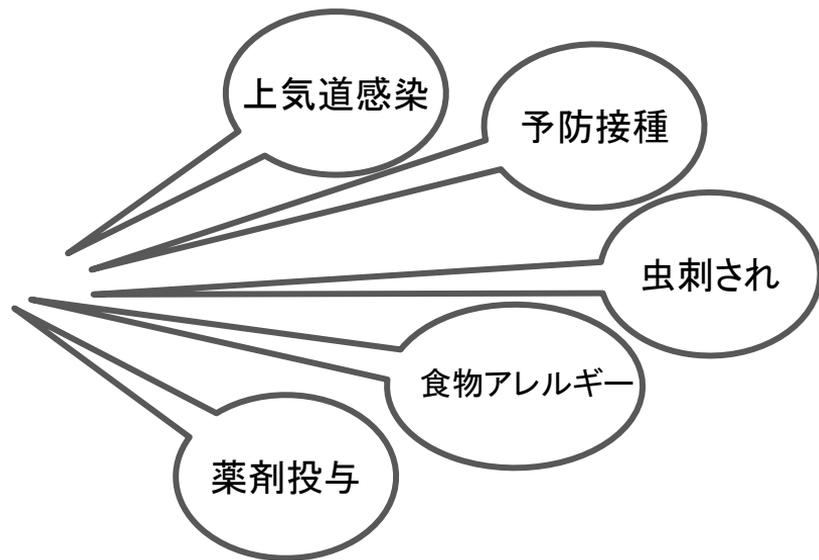
- ステロイド、免疫抑制剤（シクロフォスファミド）
- 血漿交換

IgA血管炎



旧名：ヘノッホ・シェーンライン紫斑病

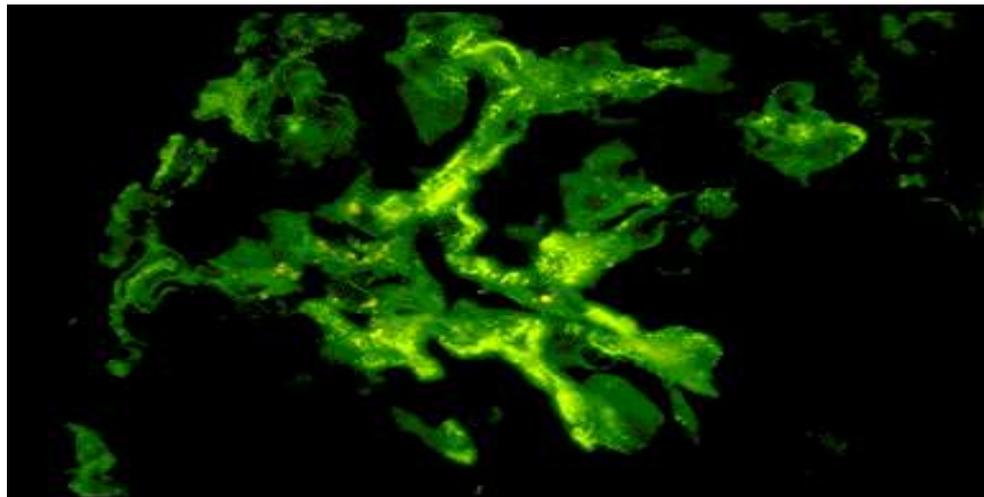
- IgA抗体が関与する免疫複合体性血管炎
- 紫斑、関節痛、腹痛、腎炎
- 好発年齢は10才以下、やや女性に多い
- 10%は成人発症例



IgA血管炎—紫斑病性腎炎

20-60%で見られ、合併症としては最も重要

皮膚症状出現後、約1ヶ月以内に尿潜血、尿蛋白を指摘され、気付くことが多い時に、急性進行性腎炎、ネフローゼ症候群に至る。

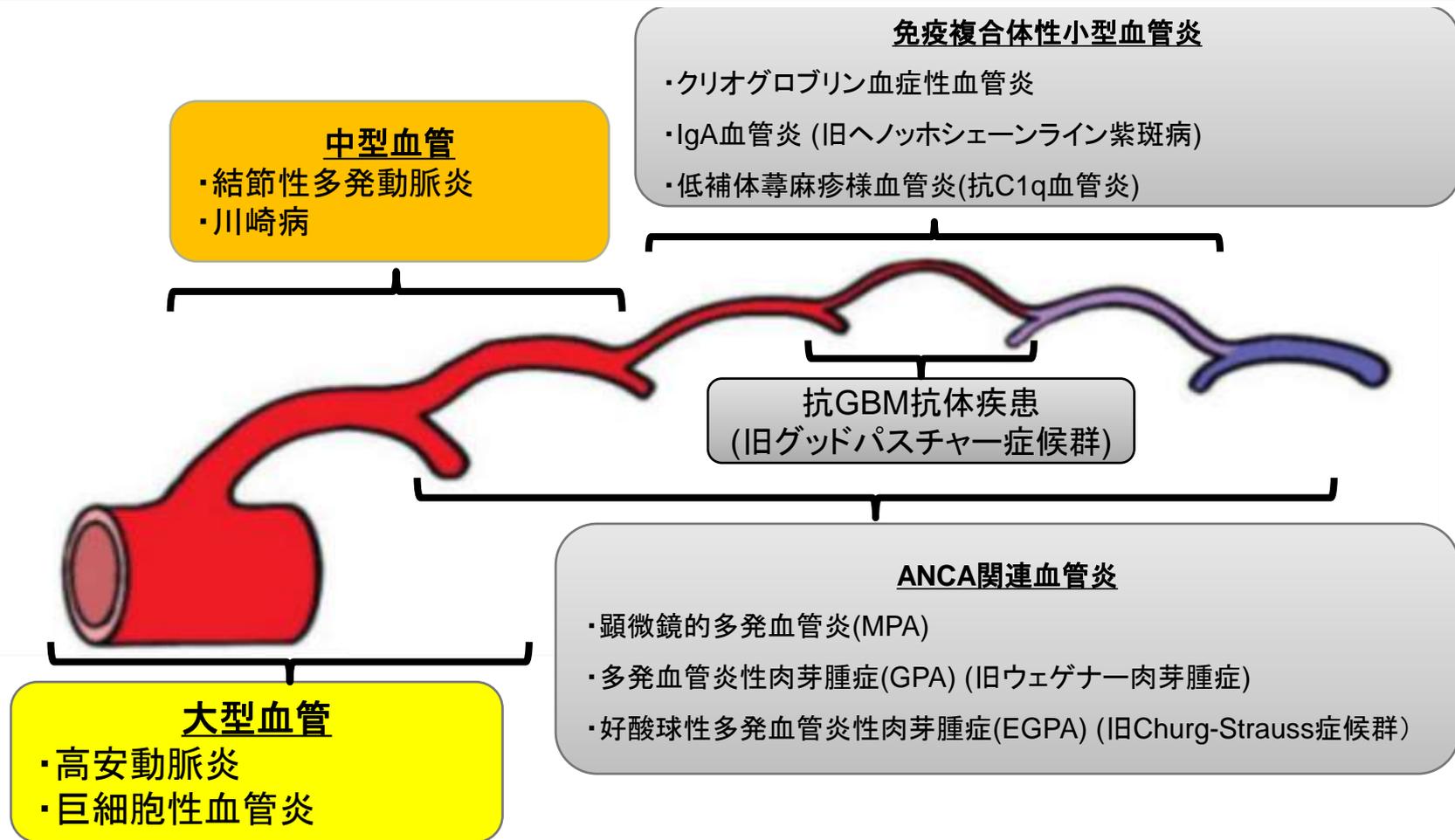


腎メサンギウム領域にIgAの沈着

IgA血管炎—治療

- 関節痛: NSAIDs, アセトアミノフェン→ステロイド投与を行うこともある
- 消化器病変: ステロイド
- 腎病変:
 - ステロイド+抗血小板薬(ジピリダモール+ワルファリン)など
 - 腎障害が重症なら免疫抑制剤(シクロフォスファミド、シクロスポリンなど)

2012年 Chapel Hill分類 侵襲血管サイズ別血管炎カテゴリー



低補体血症性蕁麻疹様血管炎

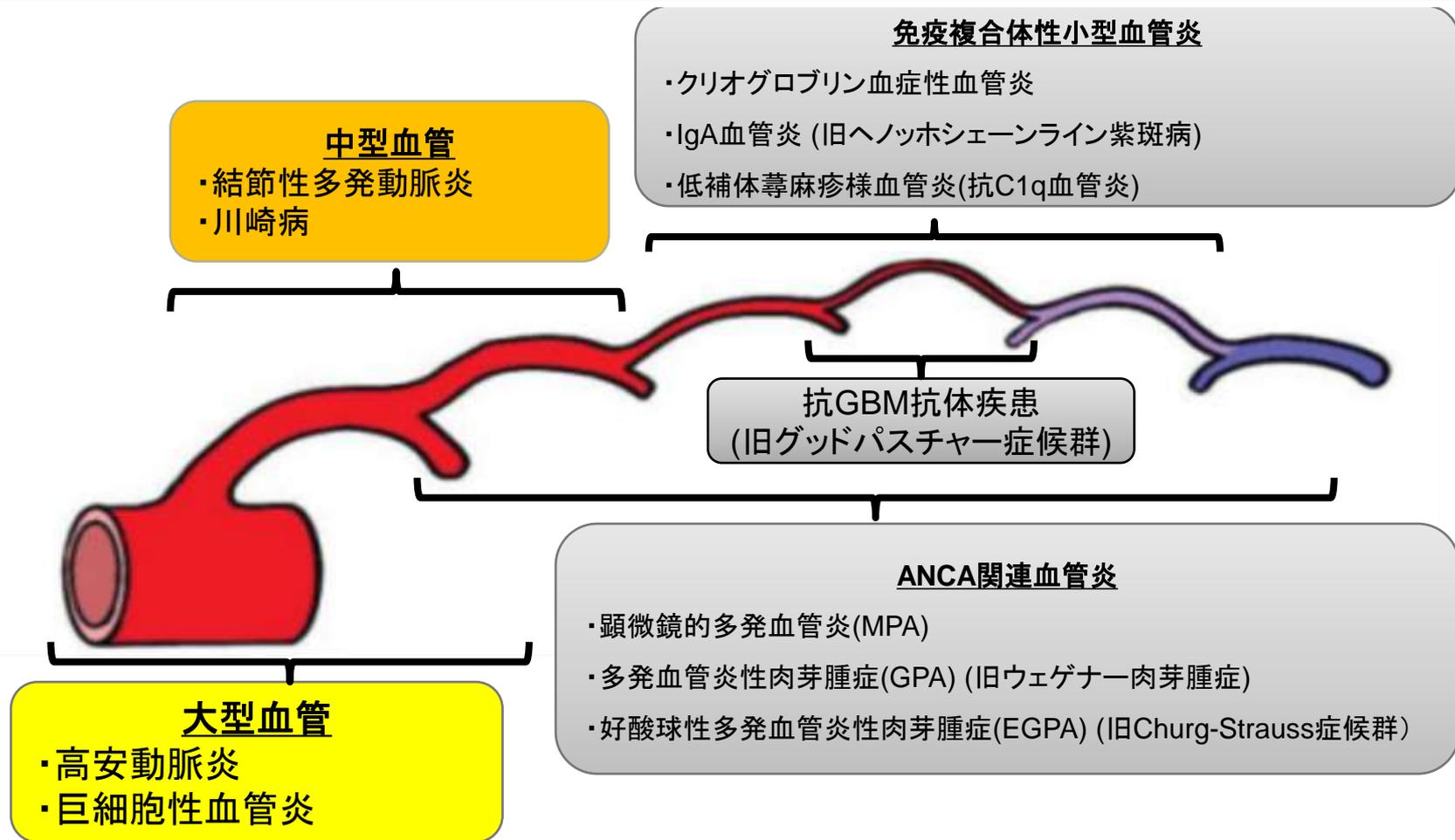
蕁麻疹様血管炎(Urticarial Vasculitis:UV)は、1-3日間持続する蕁麻疹様皮疹が慢性・反復性の経過をたどり、組織学的に真皮小血管に白血球破砕性血管炎が証明される疾患

- 正補体性(normocomplemental UV:NUV)
- 低補体性(hypocomplemental UV:HUV)

UVの多くは、発症要因となる基礎疾患を有する続発性UVである。基礎疾患としては膠原病、クリオグロブリン血症、ウイルス肝炎などが挙げられる。中でもSLEが最も高頻度であり、HUVの70%を占める。



2012年 Chapel Hill分類 侵襲血管サイズ別血管炎カテゴリー

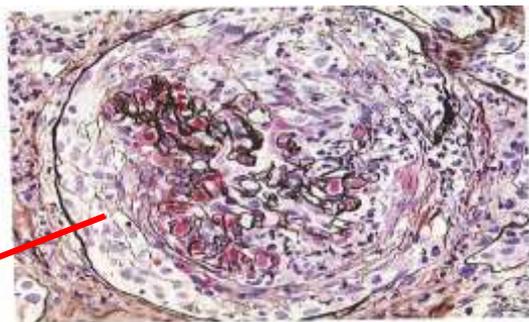


抗GBM抗体疾患

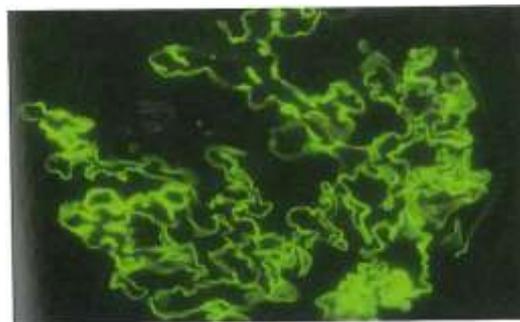
血清中に抗GBM(糸球体基底膜:glomerular basement membrane)抗体が陽性で、急性進行性腎炎症候群とびまん性肺胞出血を来す疾患

- 腎・肺のいずれかの臓器症状のみなら抗基底膜病と呼ばれ、それぞれ抗GBM抗体型半月体形成性糸球体腎炎、抗基底膜抗体型肺胞出血に該当する。
- 特に、肺胞出血のみの場合はグッドパスチャー症候群と呼称されることが一般的である。

本邦では非常にまれな疾患で、急性進行性腎炎症候群のうち1.5%に過ぎない。



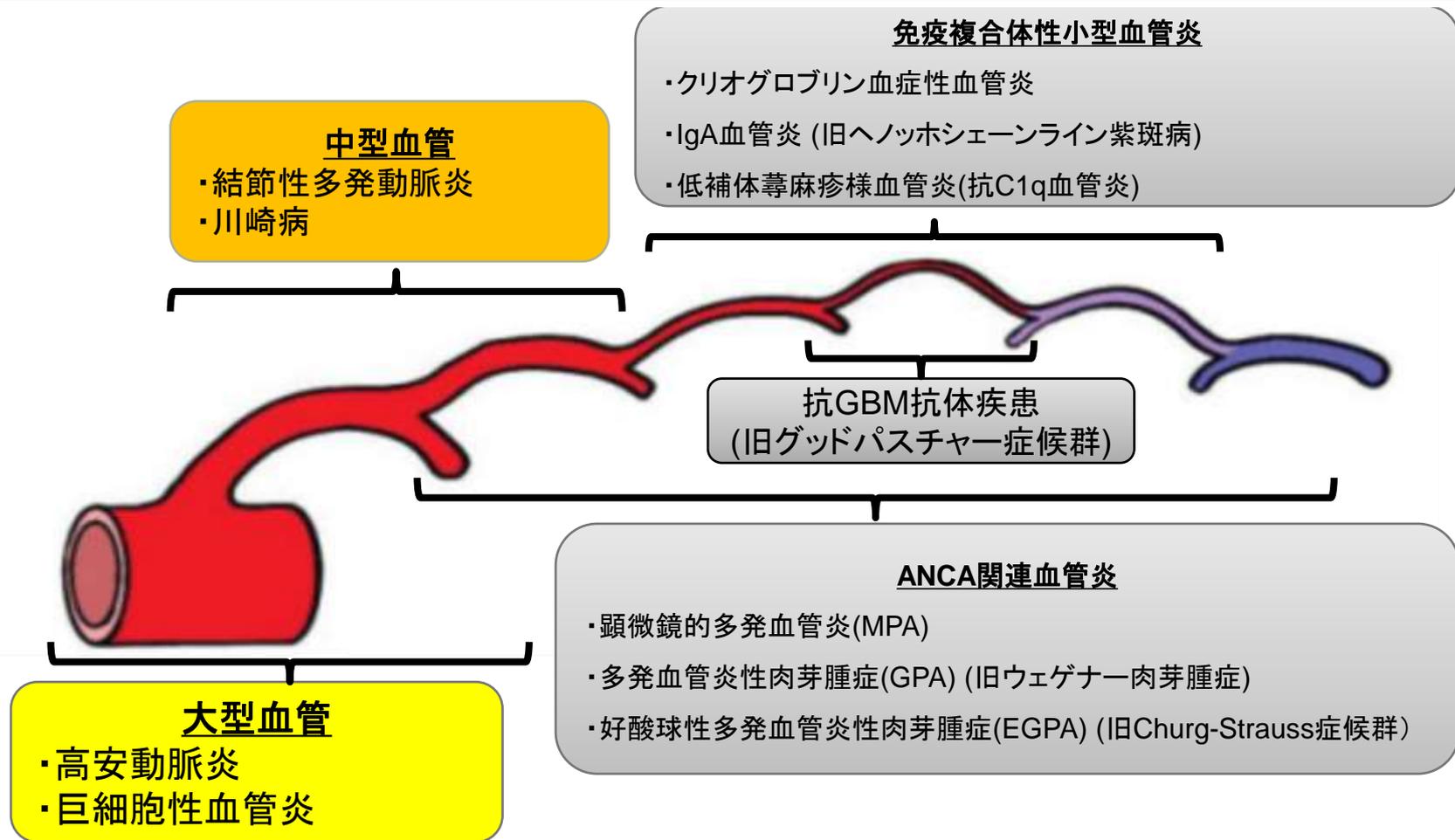
細胞性半月体形成



IgG沈着

中型血管炎

2012年 Chapel Hill分類 侵襲血管サイズ別血管炎カテゴリー



結節性多発動脈炎

疫学

- ★好発年齢：中年以降。男女比 1.5 : 1
- ★罹患率：10万人に1~3人
- ★ほとんどが特発性

症状

- ★全身症状：38-39℃の発熱、体重減少、倦怠感、関節痛
- ★血管狭窄症状：腎梗塞、心筋梗塞、皮膚潰瘍
- ★血管破裂症状：紫斑、消化管出血、脳出血
- ★血管壁炎症症状：心膜炎、胸膜炎、筋炎、多発性単神経炎

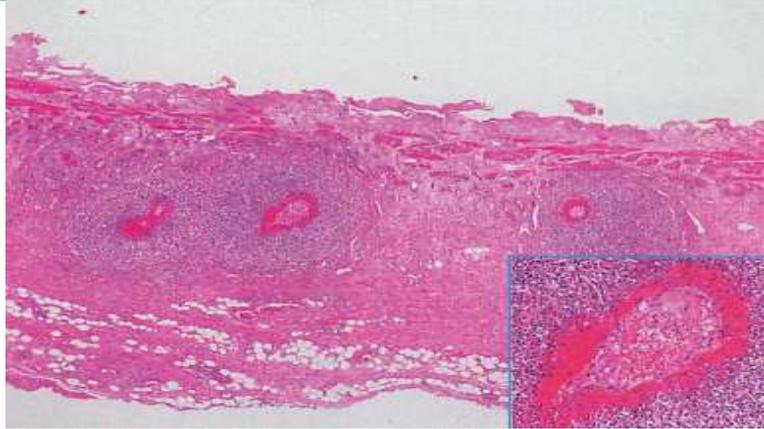


Figure 1 Features of livedo racemosa and retiform purpura were evident on the patient's legs.

結節性多発動脈炎

診断のポイント

- ★ 特異的な検査はなく、自己抗体は認めない
- ★ 小・中型の筋型動脈の壊死性血管炎
- ★ 診断には生検と画像所見(CT, MRアンギオ)が重要



- ・血管外膜に好中球やリンパ球などの浸潤
- ・血管壁のフィブリノイド変性



腎動脈瘤

結節性多発動脈炎

治療

- ★ステロイド治療が基本
- ★免疫抑制剤（シクロフォスファミド、アザチオプリン、メトトレキサートなどの併用）

予後

- ★無治療では予後は著しく不良（5年生存率は10～20%）
 - ★短期的には消化管合併症と心血管障害
- 後期では難治性高血圧→腎、心、中枢神経系機能障害

川崎病

1967年、川崎富作によって小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群として報告された。

遺伝因子＋環境因子が関与しているのではないか？



最近の川崎病の病因説

2009年、順天堂大学が、川崎病は腸内の複数の細菌によるhsp60(heat shock protein 60)産生、およびそれに伴うIL-10などのサイトカイン産生が原因ではないかと発表。

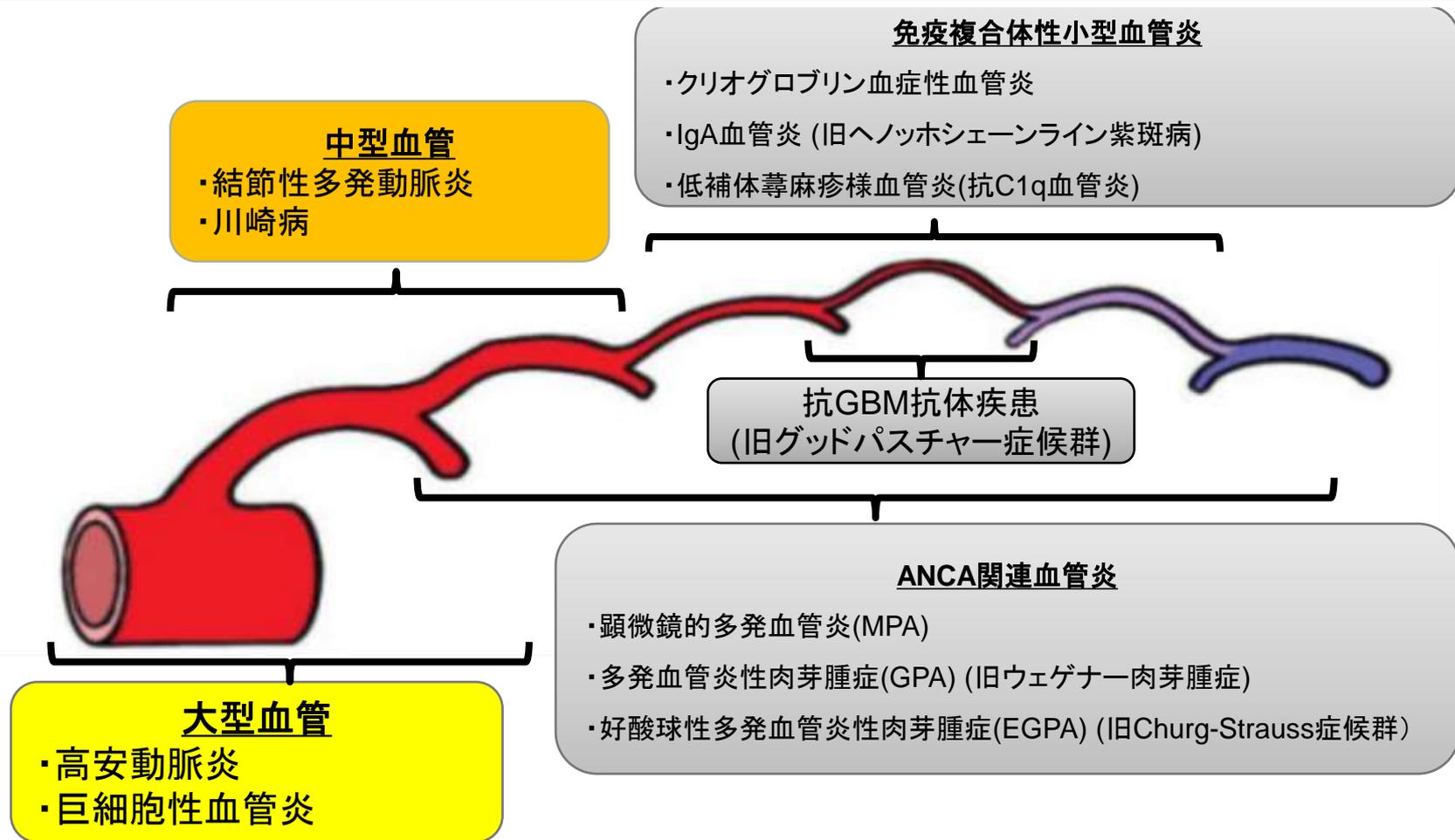
→連鎖球菌などの細菌がT細胞を活性化し、自己抗原のある冠動脈で免疫反応がおこるのではないか。

このhspと日本人に多い対立遺伝子HLA-DRB1に類似性があることから、川崎病が日本人に多いことと一致する。



大型血管炎

2012年 Chapel Hill分類 侵襲血管サイズ別血管炎カテゴリー



○大型血管炎 **LARGE VESSEL VASCULITIS**

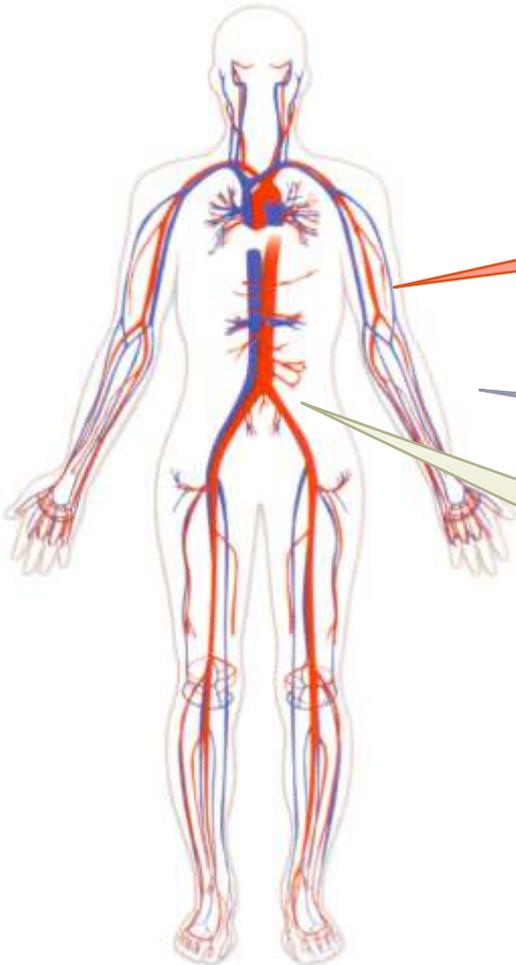
- 高安動脈炎(Takayasu's arteritis : TKA)
- 巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis : GCA)
 - 側頭動脈炎(temporal arteritis)

大型血管炎の概念

大動脈より末梢の動脈の血管炎についても大型血管炎の範疇として考える必要あり

大型血管炎は中型・小型血管も傷害することがある

側頭動脈炎ではない巨細胞性動脈炎と高安動脈炎は組織学的には鑑別は難しい

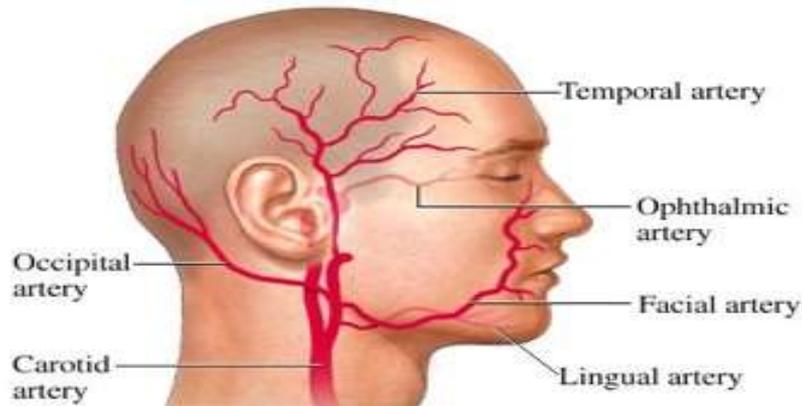


巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）

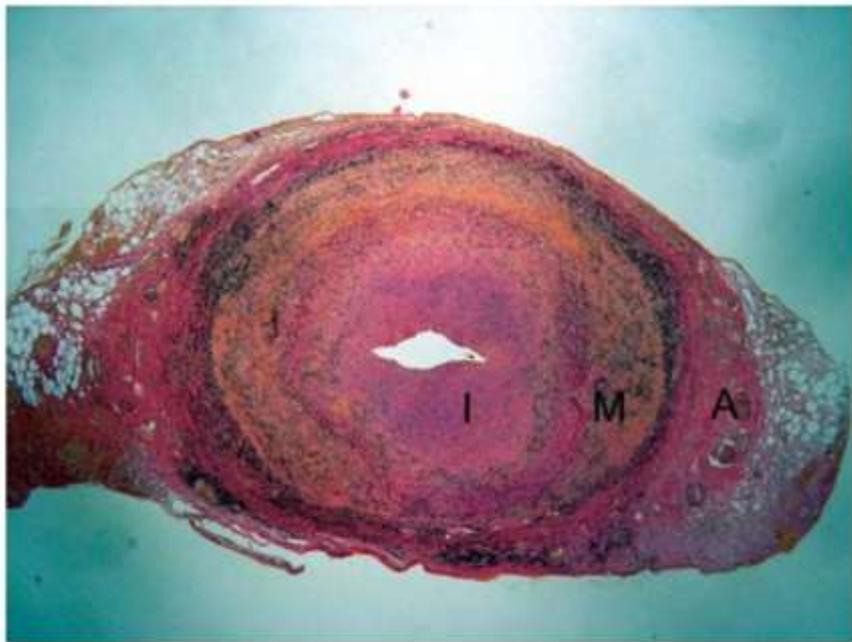
「多くは肉芽腫を有する動脈炎であり、多くは大動脈かつ/またはその主要分枝、とくに頸動脈や椎骨動脈を高い頻度で傷害する。しばしば側頭動脈を傷害する。発症年齢は多くは50歳より高齢であり、しばしばリウマチ性多発筋痛症を合併する」

本邦の受療率は人口10万人あたり0.65。

（北欧に多い。年間発症率はスペインでは人口10万人あたり20.7人）

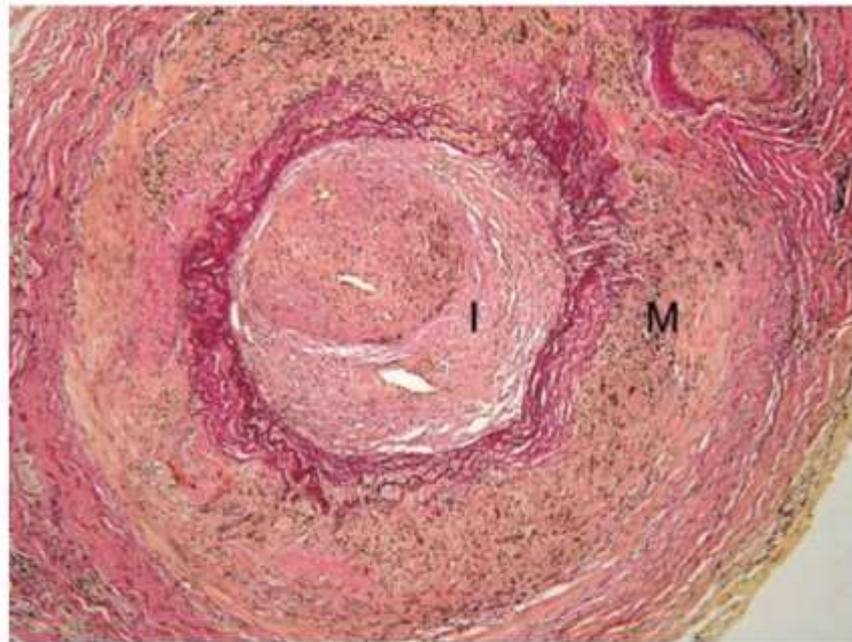


巨細胞性動脈炎の組織像、側頭動脈



生検組織所見(EVG染色)

内膜(I)は著明な線維性肥厚および内腔の狭小化、中膜(M)には広範な弾性繊維(紫黒色)の断裂・消失。外膜(A)には線維性肥厚をみとめる



生検組織所見(EVG染色)

内膜(I)の著明な線維性肥厚により内腔はほぼ閉塞状態

VASCULITIS

GCA



Figure 22-14 In an ultrasound examination of the temporal arteries, the sonographer starts with a longitudinal scan in front of the ear (A). He then follows the parietal branch longitudinally (B) and across the probe back transversely (C) to find the frontal branch, which is followed longitudinally (D) and transversely (E).

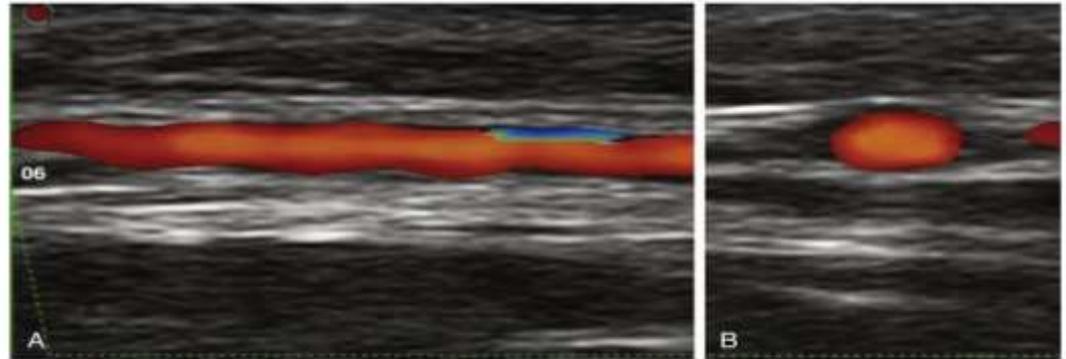


Figure 22-10 The normal frontal branch of the superficial temporal artery is seen in longitudinal (A) and transverse (B) views. The perfused lumen is depicted in red. The vessel wall, including the temporal fascia above and below the perfused lumen, is hyperechoic.

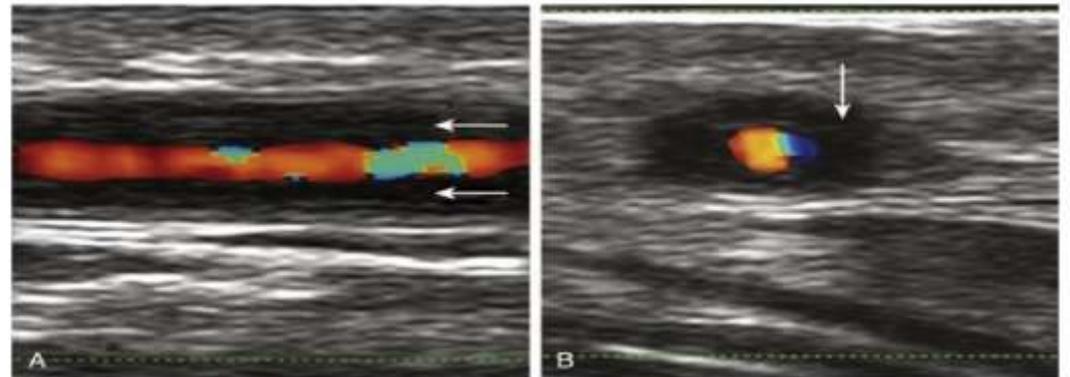


Figure 22-11 Acute temporal arteritis with hypoechoic wall swelling (arrows) of the parietal branch is shown in longitudinal (A) and transverse (halo sign) (B) views.

高安動脈炎(大動脈炎症候群)

大動脈とその主要な分岐動脈および弾性肺動脈の慢性肉芽腫性炎症をきたし、血管の狭窄や閉塞、動脈瘤形成などにより臓器の虚血梗塞症状を起こす疾患

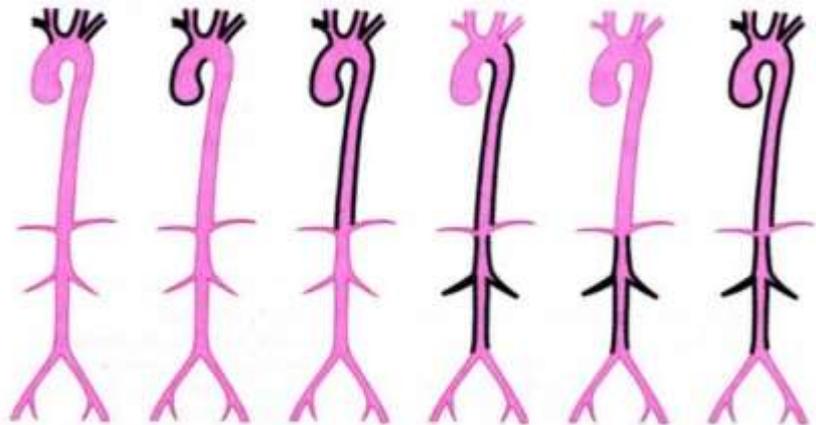
* 1908年に本邦眼科医、高安右人が「奇異なる網膜中心血管の変化の一例」として報告したことからこの名がついた。

若年女性(15-35才)に好発し、男女比は1:8~1:9

- ✓ 日本では若い女性の発症するが、東南アジアでは中年男性に多く、腹部大動脈が多く罹患する
- ✓ 大動脈瘤や大動脈弁閉鎖不全が症例の約15~30%にみられる
- ✓ 15年生存率は80%以上という報告あり。日本では5年生存率は88%、10年生存率は84%。

高安動脈炎の病型分類

病型分類(沼野らによる分類)



I

IIa

IIb

III

IV

V

I型：大動脈弓分岐血管

II a型：上行大動脈、大動脈弓及びその分岐

II b型：II a病変+胸部下行大動脈

III型：胸部下行大動脈、腹部大動脈、腎動脈

IV型：腹部大動脈、かつ/又は、腎動脈

V型：IIb + IV型（上行大動脈、大動脈弓及びその分岐血管、胸部下行大動脈に加え、腹部大動脈、かつ/又は、腎動脈）

・日本の症例はほとんどが上行大動脈に病変が存在するのに対して腹部大動脈に病変が限局するIV型は約20%と少ない。
イスラエルなど日本以外の他のアジア各国での症例は腹部大動脈病変の方が多いとされている

高安動脈炎に特徴的な症状

- (1) 頭部虚血症状: めまい、頭痛、失神発作、片麻痺など
- (2) 上肢虚血症状: 脈拍欠損、上肢易疲労感、指のしびれ感、靈感、上肢痛
- (3) 身障状: 息切れ、動悸、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈
- (4) 呼吸器症状: 呼吸困難、血痰
- (5) 高血圧
- (6) 眼症状: 一過性又は持続性の視力障害、失明
- (7) 下肢症状: 間欠的跛行、脱力、下肢易疲労感
- (8) 疼痛: 頸部痛、背部痛、腰痛
- (9) 全身症状: 発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹(頸部)
- (10) 皮膚症状: 結節性紅斑
- (11) 消化器合併症: 非特異的炎症性腸疾患

高安動脈炎(大動脈炎症候群)の血液検査

CRP、血清アミロイド蛋白A、赤沈、白血球数増多

貧血、 γ グロブリン上昇

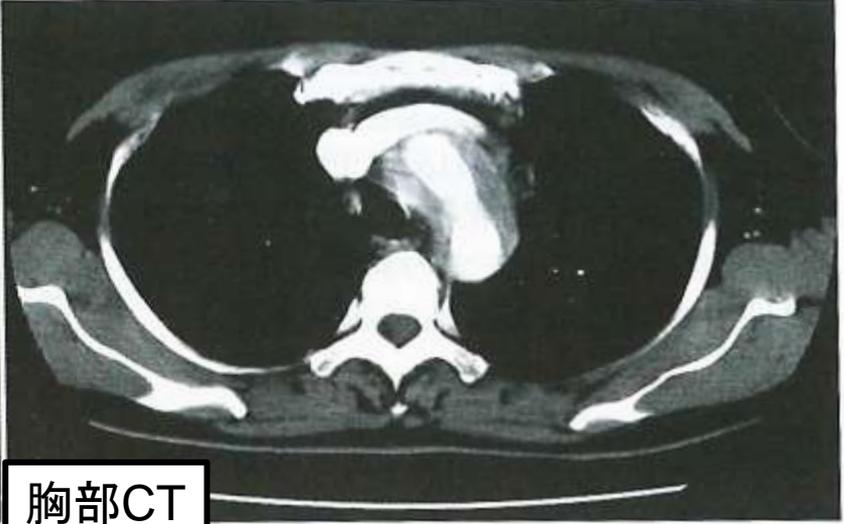
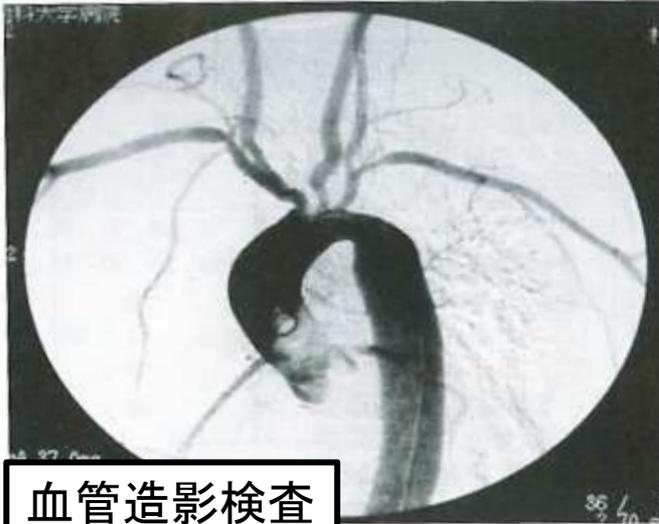
➤HLA-B52, B39

高安動脈炎(大動脈炎症候群)の画像検査

MRA・MRI、超音波検査、CT、PET

高安動脈炎(大動脈炎症候群)

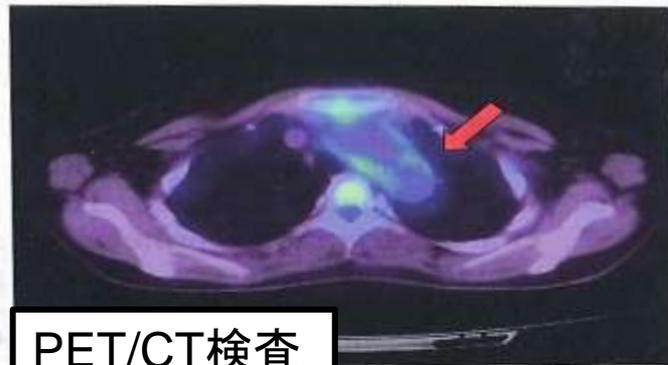
画



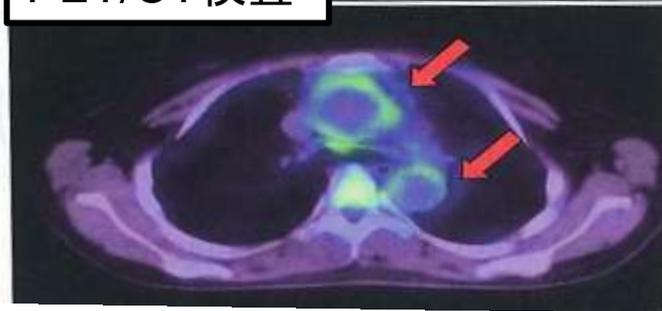
高安動脈炎(大動脈炎症候群)



MRアンギオ検査



PET/CT検査



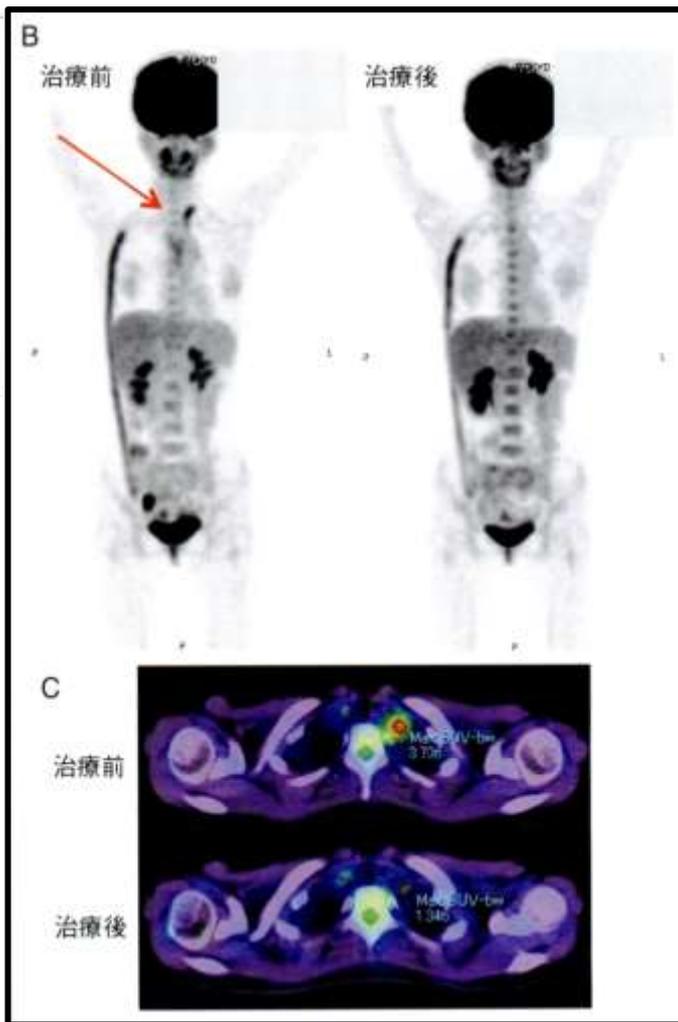
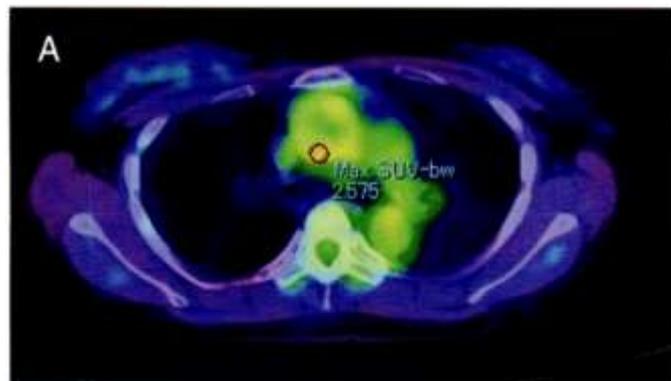


図6 FDG-PET/CT画像

- A: 22歳女性. FDGの集積が典型的な「ring sign」を呈している。
- B: 25歳ステロイド治療前後での比較. PET像 whole image. 左頸部に高い集積がみられる(左, 矢印部). 治療後で消失していることがわかる(右). 体右側のバイパス血管は生理的集積で治療後も変わらない(矢印部).
- C: 25歳ステロイド治療前後での比較. PET/CT像. 左頸部のFDGのuptakeは左鎖骨下動脈であることがわかる. 治療後にはFDG集積が消失している。

高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の治療(薬物治療)

□ ステロイド

初期投与量0.5-1.0mg/kgBW/日

4-12週継続しその後漸減

* 2/3の症例が寛解を得られるが、そのうち半数以上が再燃

(多くがPSL20mg/日以下で再燃する)

□ 免疫抑制剤

メソトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、レフルノミド

□ 生物学的製剤

トシリズマブ(®アクテムラ) * 2017年9月保険収載

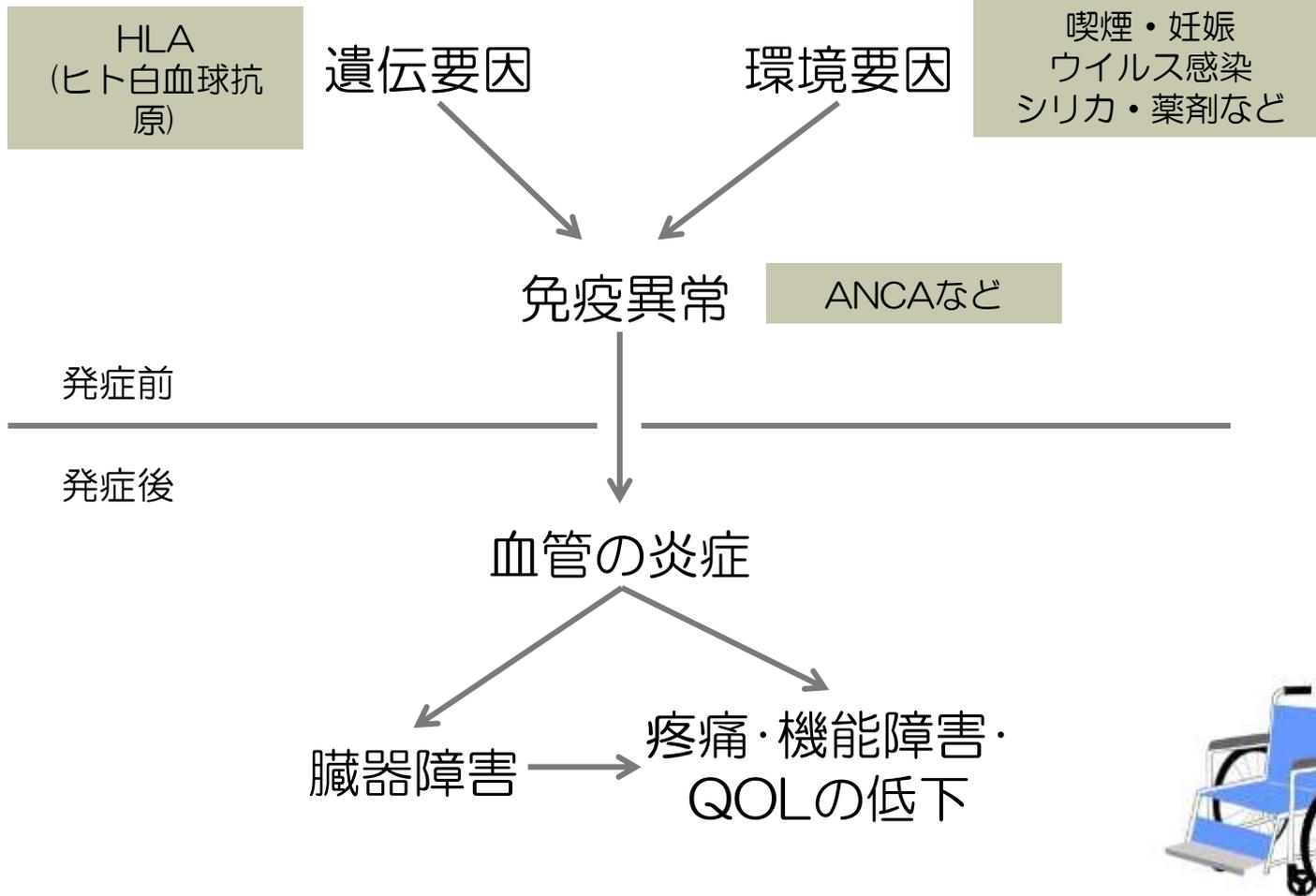
TNF α 阻害剤も少数例報告あり

□ 抗血小板薬

低用量アスピリン、チクロピジ、シロスタゾール

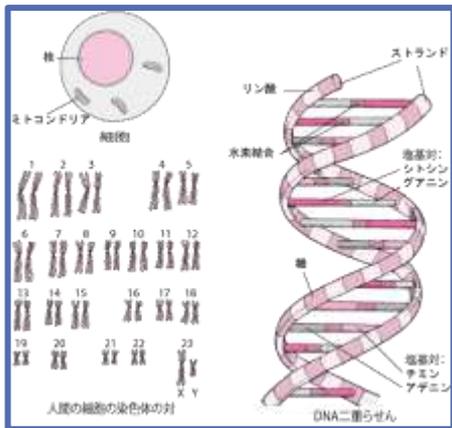
□ 高血圧、心不全、狭心症の治療

血管炎症候群の発症機序について

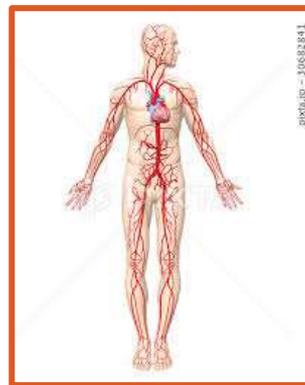


遺伝的要因

- ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study; GWAS)
 - 遺伝情報と形質情報を照らし合わせて、病気と関連する遺伝情報を調べる方法



+



- 病気になりやすい？
- どの臓器に症状が出やすい？
- 治療に反応しやすい？
- 治療法の選択？

血管炎症候群と遺伝的要因

□ ANCA関連血管炎

- 欧州、北米において6番染色体が疾患の罹患しやすさに関連している可能性
(N Eng J Med 2012;367(3):214-23)
- GPAにおいて、HLA-DPとPR3-ANCA、HLA-DQとMPO-ANCAが関係している可能性
(N Eng J Med 2012;367(3):214-23)

血管炎症候群と薬剤

プロピオオウラシル・ヒドララジン・・・障害臓器や病理組織所見などが原発性AAVと同様、ANCAの数値は高値に出るものの炎症はよわく、対応抗原がエラストラーゼ、カテプシン、ラクトフェリンなど多岐にわたっている

MINO・・・薬剤性ループス、自己免疫性肝炎、など他の自己免疫性疾患を誘導することがあり、血管炎症例では抗核抗体がほぼ100%陽性となる。血管炎は典型的なANCA関連血管炎よりも中型血管炎である結節性多発動脈炎が多い

抗菌薬	ミノサイクリン、セフトキシム
抗甲状腺薬	プロピオチオウラシル、チアマゾール
降圧薬	ヒドララジン、トリクロルメチアジド
抗リウマチ薬	サラゾスルファピリジン、D-ペニシラミン
TNF阻害剤	インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ
抗精神病薬	クロザピン、フェニトイン
レチノイド	ビタミンA、エトレチナート、トレチノイン、タミバロテン
その他	アロプリノール

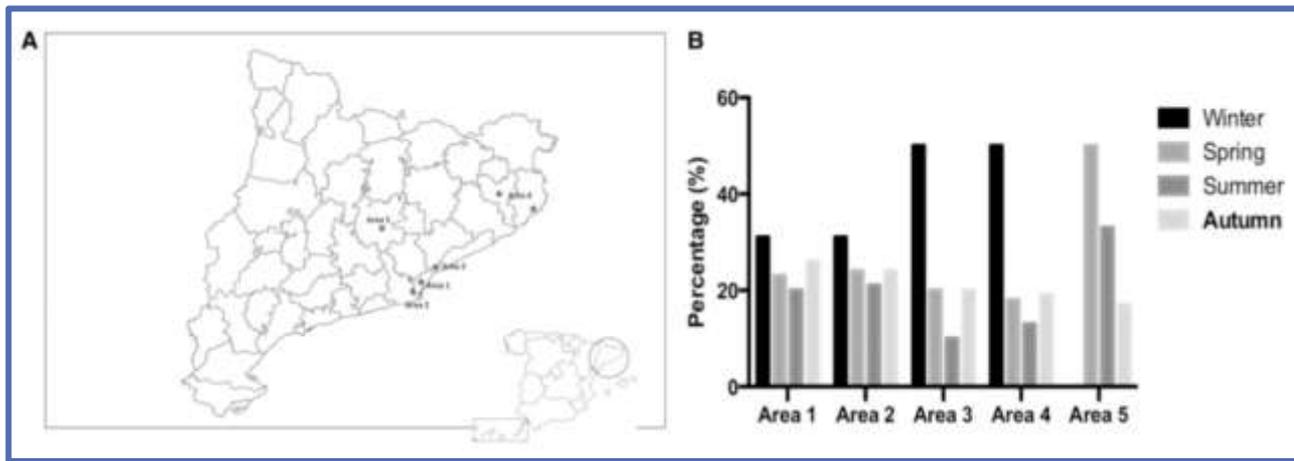
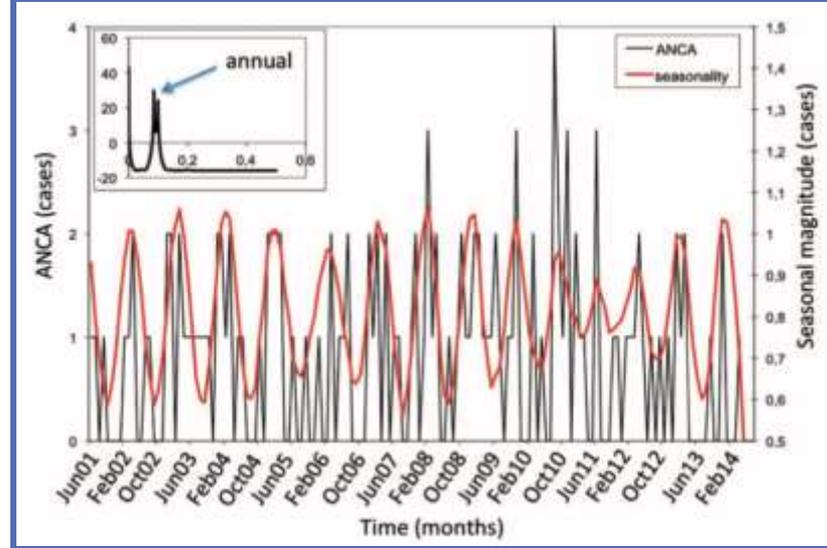
TNF阻害剤・・・140例以上の報告。基礎疾患の90%以上がRA。ANCA陽性となるのは一部。病理像は多彩でACRの原発性血管炎分類基準を満たすのは10%未満

血管炎症候群と感染

- ANCA関連血管炎において発症に季節性・地域差がある

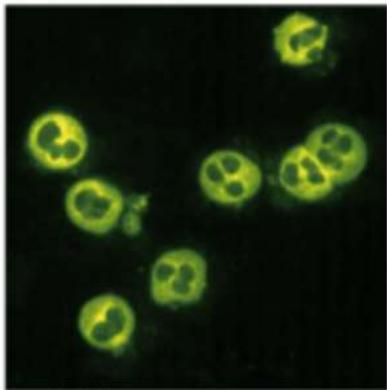


発症に感染症が関与している可能性あり



★ ANCA = AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody

抗好中球 細胞質 抗体
間接蛍光抗体法染色像

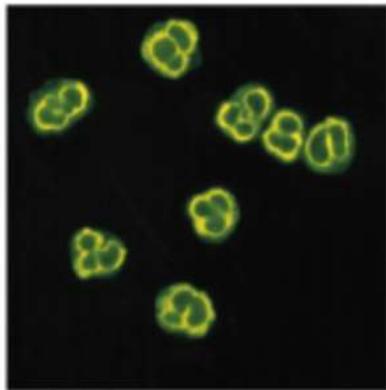


cytoplasmic-ANCA

好中球細胞質が顆粒状に染色される

proteinase3が主な対応抗原


PR3-ANCA



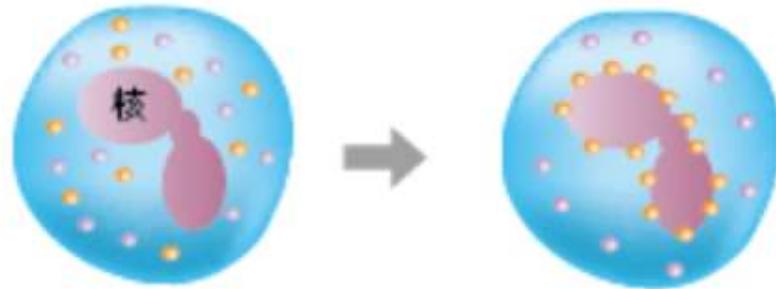
perinuclear-ANCA

好中球核周囲部が顆粒状に染色される

Myeloperoxidaseが主な対応抗原


MPO-ANCA

アルコール固定



 c-ANCA対応抗原  p-ANCA対応抗原

アルコール固定により、p-ANCA対応抗原は核周囲に移動・集積する
(核膜の陰性家電が関与していると考えられている)

ANCA関連血管炎

★ANCA = AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibody

抗好中球

細胞質

抗体

ANCAの血管炎に関わる発症機序、病態が明らかにされている。

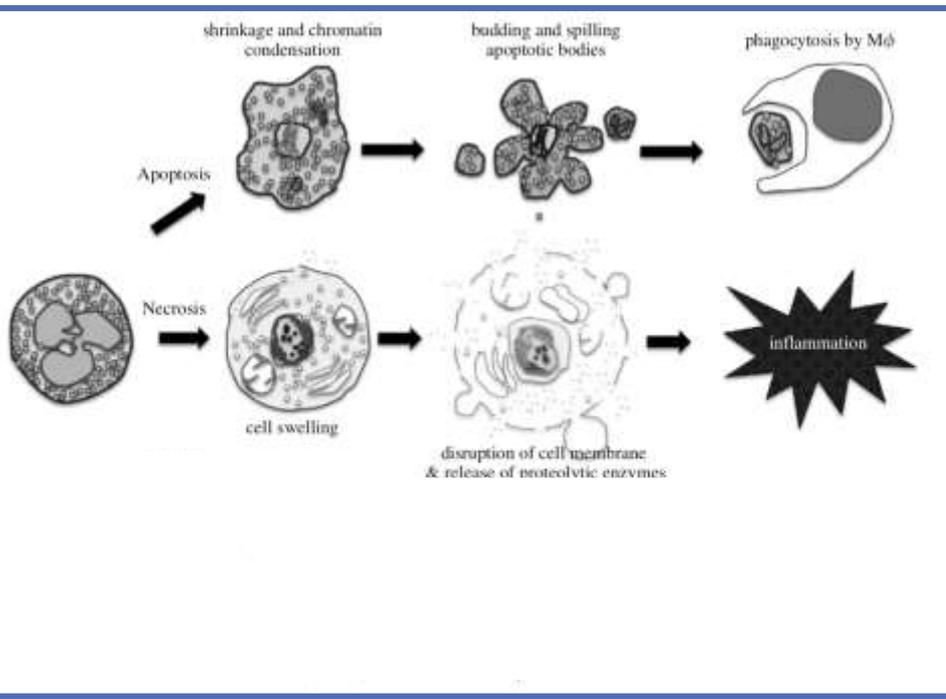


感染症、薬剤、環境因子(シリカ暴露、大気汚染)などを契機として、炎症性サイトカインが誘導される。

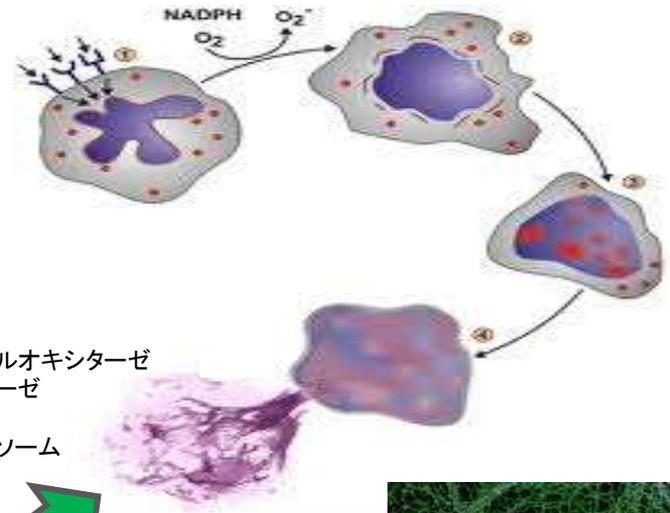


好中球および血管内皮に露出したANCA対応抗原(MPO、PR3)と結合し、細胞を傷害する。

好中球細胞外トラップ neutrophil extracellular traps; NETs

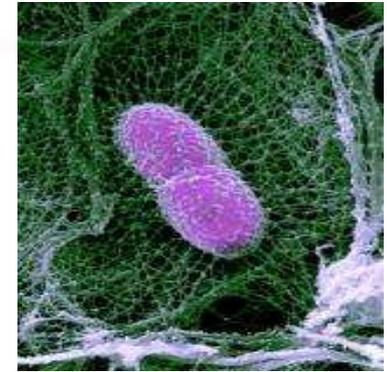


日救急医学会誌. 2013; 24: 827-36



DNase I

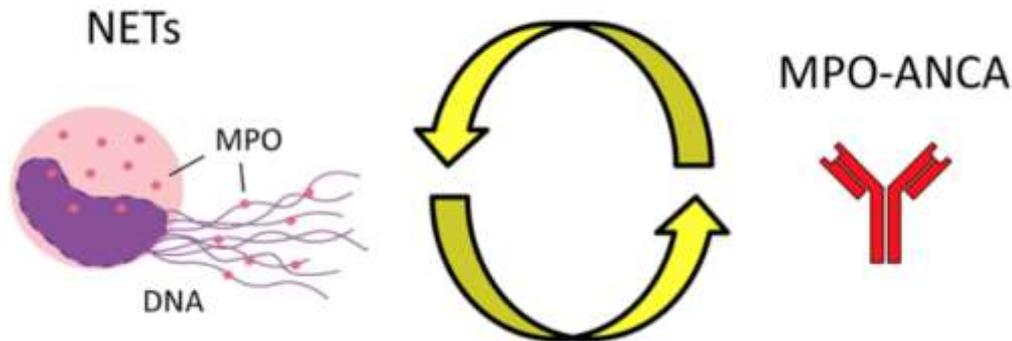
血管内皮細胞
肺胞上皮細胞



J.Cell Biol. 2010

NETs—ANCA悪循環

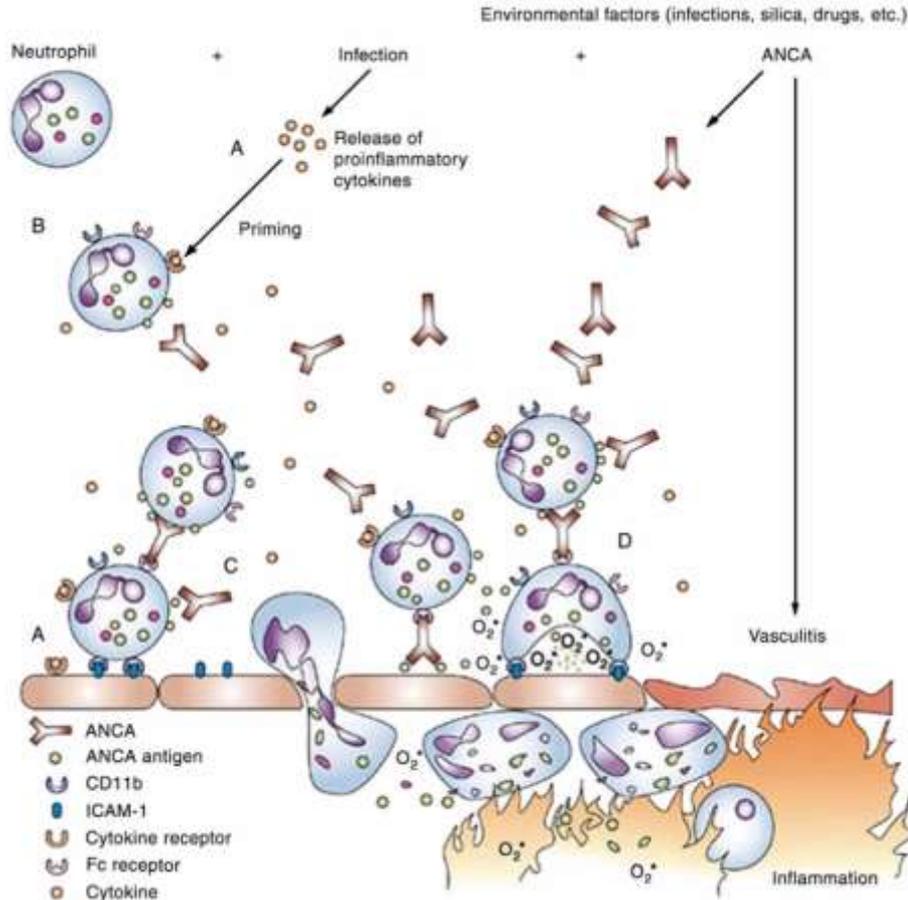
- ③ 産生されたMPO-ANCAはさらなる
NETsを誘導



- ① Dnase I 活性が低くNETsを分解し
にくく、細胞外にNETsが残存

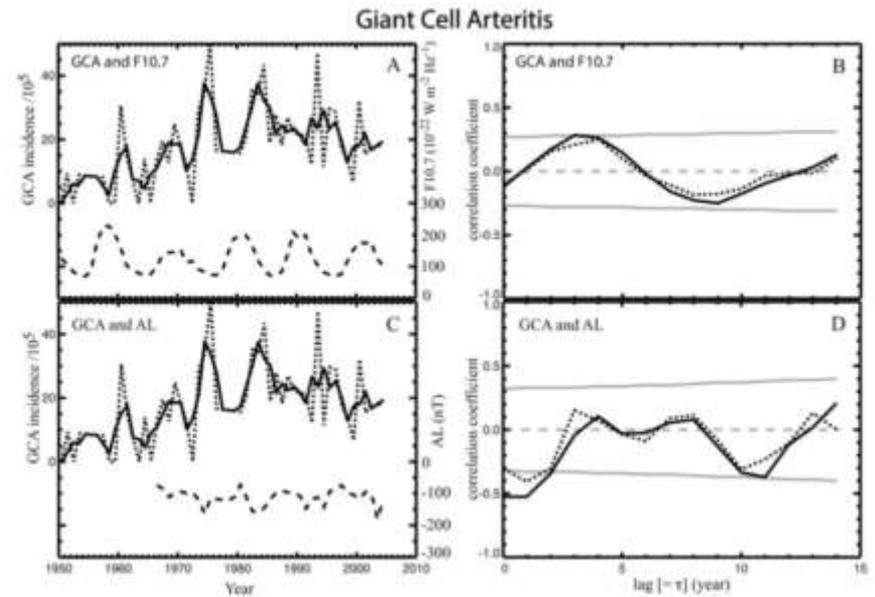
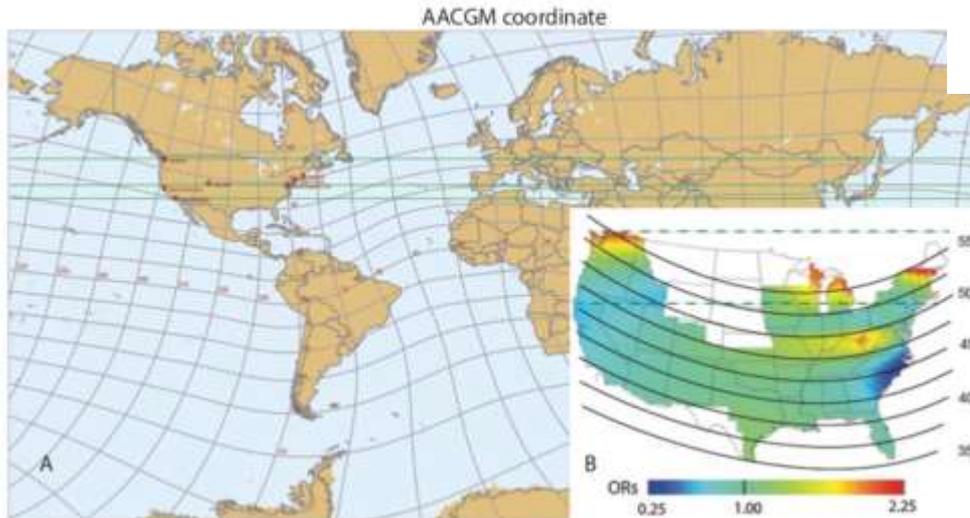
- ② MPOに対するトレランスが破綻し、
MPO-ANCAが産生される

環境要因(感染・シリカ・薬剤など)が血管炎発症・再燃の引き金となる



太陽の活動周期が血管炎発症 に影響している可能性

- 特定の波長の太陽光線の強さの変化、地磁気の強さの変化の周期に GCAの発症症例数の推移が比例している



オルムステッド郡
(ミネソタ州・米国)でのデータ

血管炎症候群の治療について

治療の基本はステロイド＋免疫抑制剤

- ステロイド
- 免疫抑制剤
- ガンマグロブリン大量療法
- 血漿交換療法
- 生物学的製剤

ステロイドには「抗炎症作用」、「免疫抑制作用」がある

□ 抗炎症作用: anti-inflammatory effect

「いま起きている異常な炎症反応を抑える」

例: 気管支喘息発作

↑ 短期・大量のステロイドが必要

□ 免疫抑制作用: immunosuppressive effect

「免疫反応そのものを起こりにくくする」

例: 多くの自己免疫性疾患、気管支喘息のコントロール

↑ 長期の維持療法が必要



Edward Calvin Kendall
(1886-1972)



Tadeus Reichstein
(1897-1996)



Philip Showalter
Hench
(1896-1965)

合成グルココルチコイドの種類と特徴

	ステロイド薬	平均血中半減期(h)	1錠当りの量(mg)	抗炎症作用	電解質作用	特徴
短時間作用性 (8時間)	ヒドロコルチゾン (コートリル、 ハイドロコートン 、 ソルコーテフ)	1.2	20	1	1	副腎から分泌されるものと同じ。抗炎症よりショックに用いられる
	プレドニゾン (プレドニン、 水溶性プレドニン)	2.5	5	4	0.8	ステロイド剤のスタンダード
中間型 (1日)	メチルプレドニゾン (ソルメドロール 、メドロール)	2.8	4	5	0.5	ミネラルコルチコイド作用が弱く、半減期が適度であり、パルス療法に向く
	トリアムシノロン (ケナコルト)	—	4	5	0	水性懸濁液で局所注射に用いる事が多い
長時間作用性 (2日)	デキサメタゾン (デカドロン)	3.5	0.75	25	0	作用時間が長く、中枢作用も強い。欧米で多く用いられている
	ベタメタゾン (リンデロン)	3.5	0.75	25	0	作用時間が長く、中枢作用も強い。わが国で多く用いられている

副腎不全
ホルモン補充

間質性肺炎
ステロイドパルス

制吐剤
緩和治療

パルス療法

ミネラルコルチコイド作用の少ないメチルプレドニゾンを使用する。

パルス時には、高血糖、不整脈に注意が必要である。

赤字:コハク酸エステル。アスピリン喘息(鼻茸、副鼻腔炎を有する喘息)には注意

青字:リン酸エステル

ステロイドの作用機序

感受性の高さ

好酸球 > リンパ球 > 単球、マクロファージ > 好中球

- 好中球
 - ✓ 遊走↓, 貪食能↓ (好中球機能そのものに対する影響は少ない)
- 単球・マクロファージ
 - ✓ 遊走↓, 貪食能↓, 殺菌作用↓, 抗原提示能↓, サイトカイン分泌能↓, エイコサノイド分泌能↓
- リンパ球
 - ✓ Bリンパ球: 増殖↓, 活性化↓, 免疫グロブリンの産生能↓ (免疫グロブリン分泌に対する影響は少ない)
 - ✓ Tリンパ球: 増殖↓, リンパ組織からのTリンパ球の遊出↓, IL-2の産生↓, アポトーシス↑, 末梢単核球からのIL-12の産生↓
- 好酸球
 - ✓ アポトーシス↑
- 好塩基球
 - ✓ 炎症性メディエーター分泌↓

細菌・ウイルス・真菌などによる
感染症発症リスクの上昇

副作用:出現時期からみて

➤開始当日～

- 不眠・精神症状(抑鬱・高揚感)・食欲亢進

➤数日後～

- 血圧上昇・浮腫・Na↑/K↓

➤数週間後～

- 副腎機能抑制・耐糖能異常・創傷治癒遅延・コレステロール上昇

➤1ヶ月後～

- 易感染性・中心性肥満・多毛・ざ瘡・無月経

➤数ヶ月後～

- 紫斑・皮膚線条・皮膚萎縮・ステロイドミオパチー

➤長期的で

- 無菌性骨壊死・骨粗鬆症・白内障・緑内障

副作用:予防の観点からみて

➤ある程度の予防が可能

- 骨粗鬆症、ある種の感染症

➤高リスク群に対する早期発見・治療が重要

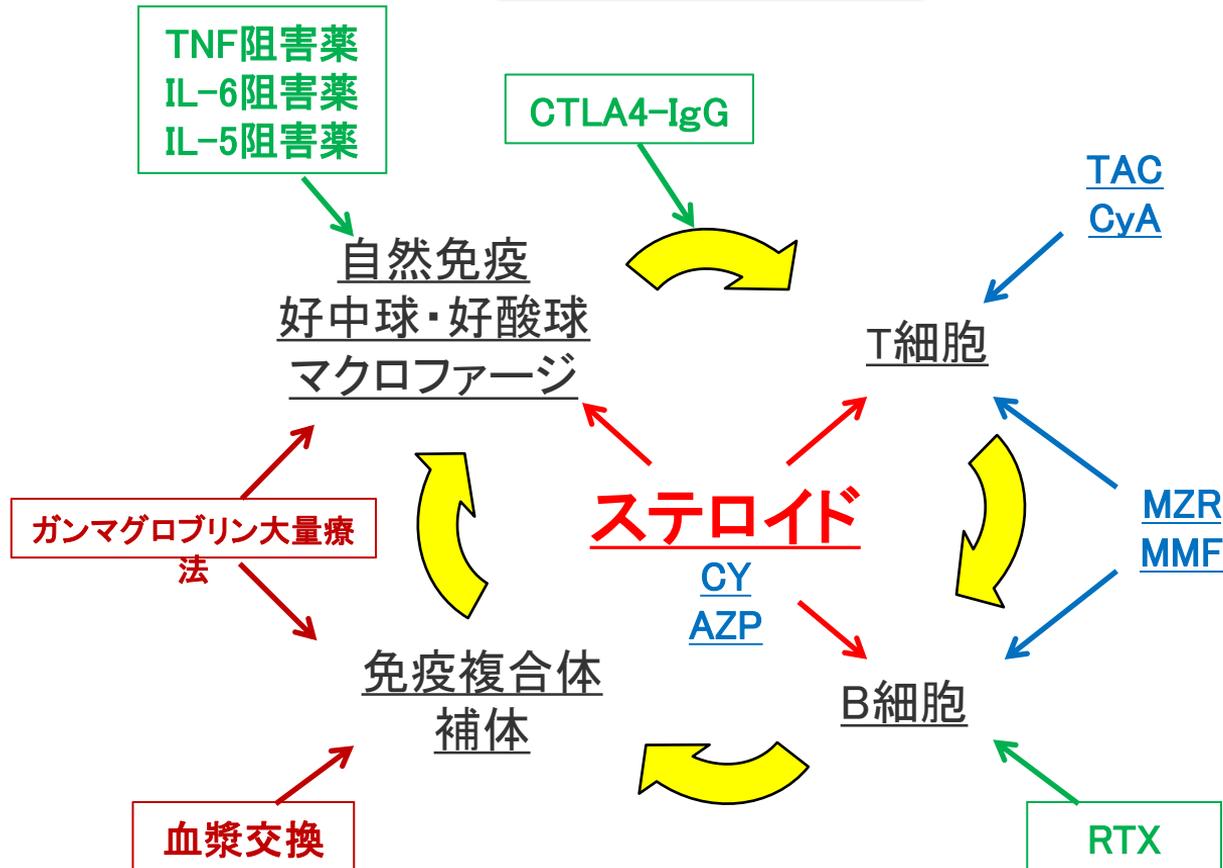
- 耐糖能異常、眼合併症、胃腸障害

➤減量に伴って改善が期待できる

- 浮腫、精神症状、ステロイドミオパチー etc...

免疫抑制剤・生物学的製剤など

血管炎の治療



血管炎・膠原病と付き合いながら生活する知恵

～元気に生活するために～

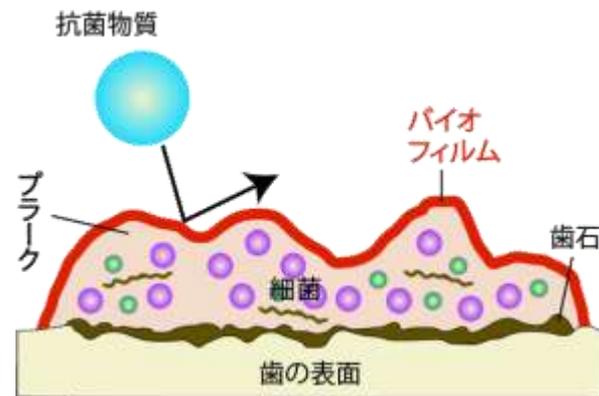
生活の話：歯周病のこと



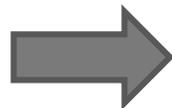
□ 歯周病：歯根膜が壊され、歯が抜けてしまう病気

□ 歯周病の原因

- 口腔ケアの不足
- 喫煙
- ストレス

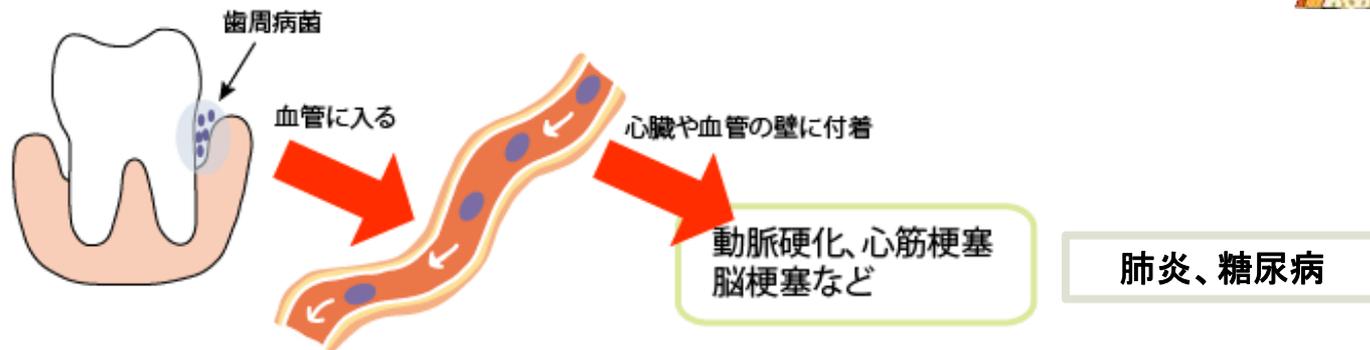


口腔内衛生状態 ↓

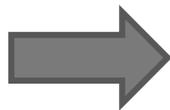


血管炎の状態悪化

生活の話: 歯周病のこと



口腔内衛生状態 ↓



全身状態の悪化

生活の話: 歯周病のこと



口腔ケア



禁煙

口腔内環境の改善

ストレスをた
めない



血管炎の改善

動脈硬化リスク↓
(心筋梗塞、脳梗塞)

肺炎リスク↓

退院後の生活について

- 退院直後は十分な休息が必要。

(退院してから本来の体調に戻るまで、数か月以上はかかる)

- 普段より多めに睡眠を十分にとる。(1日8～10時間)
- 運動は軽い散歩(10～20分程度)から始める。

日常の運動について

- 骨粗鬆症対策のためにも運動は必要！
- 運動は散歩(20～30分程度)から始める
(万歩計を上手く利用しましょう)
- 足が不自由で長時間歩くのが難しければプールなどを使用しても良い(水中を歩く→安全・心肺機能の訓練になる)

仕事の工夫

- 仕事量は翌日に疲れが残らない程度を目安とする
- 疲労がたまると病気が再燃しやすくなる。
- ステロイドの減量時期は仕事の忙しさも考慮して

感染予防の工夫①

- 身のまわりの衣食住環境を清潔に保つように心がける。
- 掃除機は排気の埃には真菌などが多く含まれています。(窓を開けながらするなど部屋の換気をしながらするようにしましょう)
- 外出後はうがい・手洗いを

感染予防の工夫②

- 普段から水分を十分にとるように
- 副鼻腔炎などの治療を欠かさない。
- 本人・家族ともにタバコは吸わない
- ペットを寝室に入れない

冷え・レイノー症状の工夫

- 体を冷やさないように(夏場も油断しない)
- たばこは末梢の血流を悪化させるので、禁煙する
- 手袋を積極的に使用する

食事の工夫①～ステロイド内服中の患者さん～

- さまざまな食品をバランス良く食べる。カロリーオーバーに気をつける
- 骨粗鬆症対策としてカルシウムとビタミンDを取る
- ステロイドは体内に塩分をためる傾向にあるので、味付けは薄味に

食事の工夫②～ステロイド内服中の患者さん～

- カルシウムを豊富に含む食品

- 乳製品（牛乳、ヨーグルト、チーズ、スキムミルク）、海産品（ひじき、わかめ、小魚）、野菜（小松菜、しゅんぎく、かぶの葉、しその葉、パセリ）、大豆製品（とうふ、厚揚げ）

- ビタミンDを多く含む食品

- レバー、卵黄、魚（いわし、まぐろ、かつお）、キノコ類（干しシイタケ：天日乾燥）

予防接種について

- ステロイド・免疫抑制剤で肺炎発症のリスクが高い状態です
- 肺炎球菌ワクチン・インフルエンザワクチンは積極的に受ける
- ステロイドの服用量が多い場合は予防接種の効果が出にくいこともあります

民間療法・漢方について

- 「民間療法・漢方・サプリメント＝安全」は間違い！
- 副作用のリスクがあるので開始前に主治医に相談を

鍼、灸について

- 除痛効果も得られるなど有用な面あり
- ステロイドの長期服用による皮膚の脆弱性から熱傷・傷などがきっかけに皮膚潰瘍に進展するリスクもあり注意して
受ける

本日の話の内容

- ① 血管炎は膠原病？
- ② 血管炎症候群にはどんな病気があるの？
- ③ どうして発症してくるの？
- ④ 治療はどんなものがあるの？
- ⑤ 生活する上での注意点は？



Fin