

## 30 遠位型ミオパチー

### ○ 概要

#### 1. 概要

遠位筋が好んで侵される遺伝性筋疾患の総称。世界的には少なくとも9つの異なる疾患が含まれるとされているが、これまでのところ、本邦では「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」(常染色体劣性)、「三好型ミオパチー」(常染色体劣性)、「眼咽頭遠位型ミオパチー」(遺伝形式不明)の3疾患しか見いだされていない。いずれも本邦において発見された疾患である。

#### 2. 原因

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、シアル酸合成経路の律速酵素をコードする *GNE* 遺伝子のミスセンス変異によりシアル酸合成能が低下することで発症する。「三好型ミオパチー」は、筋鞘膜修復に関係する蛋白質ジスフェルリンの欠損症である。「眼咽頭遠位型ミオパチー」の一部の患者は、実際には、臨床病理学的に類似する眼咽頭型筋ジストロフィーに罹患しているが、大半の患者では原因不明である。

#### 3. 症状

「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」は、10代後半～30代後半にかけて発症し、前脛骨筋を特に強く侵すが、進行すると近位筋も侵される。病理学的に縁取り空胞の出現を特徴とする。「三好型ミオパチー」は、10代後半～30代後半に発症し、主に下腿後面筋群が侵されるが進行すると近位筋も侵される。病理学的には筋線維の壊死・再生変化が特徴であり、血清 CK 値が高度に上昇する。「眼咽頭遠位型ミオパチー」は、通常成人期～老年期にかけて発症し、眼瞼下垂、眼球運動障害、嚥下障害に加えて、特に前脛骨筋を侵すミオパチーを呈する。筋病理学的には縁取り空胞を認める。

#### 4. 治療法

転倒による外傷(歩行障害のため)「眼咽頭遠位型ミオパチー」では、嚥下障害による誤嚥性肺炎などに対しては対症療法を行う。

#### 5. 予後

歩行障害、嚥下障害、嚥下性肺炎などが生じる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

400人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝子異常が示唆されている。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根本的治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(進行性である。)

5. 診断基準

あり(遠位型ミオパチー(MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles:DMRV)診断基準)

6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

情報提供元

「希少難治性筋疾患に関する調査研究」

研究代表者 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 教授 青木正志

<診断基準>

**「遠位型ミオパチー」診断基準**

Definite、Probable を対象とする。

遠位型ミオパチーとして下記の各疾患群を含める。

- (1)三好型ミオパチー
- (2)縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(DMRV/GNE myopathy)
- (3)眼咽頭遠位型ミオパチー
- (4)その他の遠位型ミオパチー

**(1)三好型ミオパチー(MIM# 254130, Miyoshi myopathy, Distal dysferlinopathy)診断基準**

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴(a～c は必須)

- a. 常染色体劣性遺伝又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮:下肢後面特に腓腹筋が侵される。
- c. 歩行可能な時期に血清 CK 値が異常高値(1,000IU/L 以上)を示す。

(以下は参考所見)

- ・発症年齢は 30 歳までに多い。
- ・進行すれば近位筋の筋力低下が出現する。
- ・針筋電図で筋原性変化

B. dysferlin の評価(a 又は b が必須)

- a. dysferlin 欠損(骨格筋免疫染色又はウェスタンブロット解析)
- b. *DYSF* (dysferlin) 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型変異

(以下は参考所見)

- ・CD14 陽性リンパ球のウェスタンブロット解析で dysferlin 欠損

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患(他の遠位型ミオパチーを含む。)
- ・神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・他の筋ジストロフィー
- ・多発性筋炎

●診断のカテゴリー

Definite: A+Bを満たす例

Probable: Aを満たすが、Bが実施されていない例

(2)縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー(MIM# 600737, Distal myopathy with rimmed vacuoles:DMRV, GNE myopathy\*)診断基準

●診断に有用な特徴

A. 臨床的特徴

- a. 常染色体劣性遺伝又は孤発性
- b. 進行性の筋力低下及び筋萎縮:前脛骨筋や大腿屈筋群、大内転筋が侵されるが、大腿四頭筋は多くは保たれる。

(以下は参考所見)

- ・発症年齢は 15 歳から 40 歳までが多い。
- ・5～20 年の経過で歩行不能となることが多い。
- ・血清 CK 値は正常から軽度高値(1,500IU/L 以下)
- ・針筋電図で筋原性変化 (fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)

B. 筋生検所見(a は必須)

- a. 縁取り空胞を伴う筋線維

(以下は参考所見)

- ・通常強い炎症反応を伴わない。
- ・筋線維内の  $\beta$ -アミロイド沈着
- ・筋線維内のユビキチン陽性封入体
- ・筋線維内の p62 陽性凝集体
- ・筋線維内のリン酸化タウ
- ・(電子顕微鏡にて)核又は細胞質内の 15～20nm のフィラメント状封入体 (tubulofilamentous inclusions) の存在

C. 遺伝学的検査

*GNE* 遺伝子のホモ接合型又は複合ヘテロ接合型変異

●除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患(他の遠位型ミオパチーを含む。)
- ・神経原性疾患

病理学的鑑別

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

●診断のカテゴリ

Definite: A又はBの少なくとも一方を満たし、かつ C を満たすもの。

Probable: A+Bを満たすもの。

\* DMRV 又は Nonaka Myopathy は国際的に GNE myopathy と統一呼称する動きがある(Huizing et al. Neuromuscul Disord 2014)が、本診断基準中には現在通用されている呼称と併記した。

### (3)眼咽頭遠位型ミオパチー(Oculopharyngodistal myopathy)診断基準

#### ●診断に有用な特徴

##### A. 臨床的特徴(a, b は必須)

- a. 眼瞼下垂を呈する。
- b. 前脛骨筋の筋力低下・筋萎縮を呈する。

(以下は参考所見)

- ・緩徐進行性である。
- ・外眼筋麻痺、嚥下・構音障害を呈する。
- ・常染色体遺伝の家族歴を認めることがある。

##### B. 一般的検査(a は必須)

- a. 血清 CK 値は正常から軽度高値(1,000 IU/L 以下)

(以下は参考所見)

- ・針筋電図で筋原性変化(fibrillation potential や高振幅 MUP が認められることがある。)

##### C. 筋生検所見

縁取り空胞を伴う筋線維の存在

#### ●除外すべき疾患

臨床的鑑別

- ・遠位筋を侵し得る他の筋疾患(他の遠位型ミオパチーを含む。)
- ・眼咽頭型筋ジストロフィー(OPMD)

病理学的鑑別

- ・縁取り空胞を来す他のミオパチー

#### ●診断のカテゴリー

Definite: A+B+Cを満たすもの。

Probable: A+Bであるが、Cを満たさないもの。

### (4)その他の遠位型ミオパチー診断基準

#### ●疾患概念

その他の遠位型ミオパチーは原因遺伝子の同定されていないものを含めて、各種の報告がある。ここでは、その他の遠位型ミオパチー一例を以下A+Bの全てを満たすものと定義する。

##### A. 臨床的特徴

- a. 遠位筋が優位に侵される。
- b. 両側性である。
- c. 日内変動を伴わず、固定性又は進行性である。

d. 2年以上の経過である。

## B. 筋生検所見

a. 筋原性変化の存在

b. 神経原性変化はないか、あっても筋力低下を全て説明できるものではない。

## ●原因遺伝子

原因遺伝子が明らかになった場合には、それを明記する(原因不明の場合は、「原因不明」と記載する)。以下は、比較的疾患概念が確立しつつ代表的遠位型ミオパチーであり、臨床的特徴、遺伝形式、原因遺伝子を列記する。今後、疾患概念や分類が変わり得ることに留意する。

- Distal anterior compartment myopathy (DACM) : dysferlin 欠損による。臨床経過は三好型に似るが、下腿前面の筋肉が好んで侵される。AR、*DYSF*
- Non-dysferlin distal muscular dystrophy : 三好型に似た臨床・病理所見を呈する。AR、*ANO5*
- Welander distal myopathy\* : 40代以降に発症し、手指伸筋の筋力低下を示す。AD、*TIA1*
- Early-onset distal myopathy\* : 小児発症で前脛骨筋・手指伸筋群及び頸部屈筋群の筋力低下を示す。AD、*MYH7*
- Distal myopathy with *CAV3* mutation : 若年発症で手内筋の筋力低下を示し、腓腹筋肥大を呈することがある。AD、*CAV3*
- Vocal cord and pharyngeal dysfunction with distal myopathy (VCPDM) : 声帯および咽頭筋力低下を示す。AD、*MATR3*
- Distal *VCP*(valosin containing protein)-mutated myopathy\* : 骨パジェット病と前頭側頭型認知症を伴う。しばしば神経原性変化を伴う。AD、*VCP*
- Distal nebulin (*NEB*) myopathy\* : 小児から若年成人発症で前脛骨筋の筋力低下を示す。AR、*NEB*
- Tibial muscular dystrophy (TMD)\* : 前脛骨筋の筋力低下を示す。AD、*TTN*
- 筋原線維性ミオパチー (myofibrillar myopathy) : 病理学的に筋線維内の様々な蛋白質蓄積を特徴とする。通常 AD、*TTID*, *LDB3*, *CRYAB*, *DES*, *FLNC*

AD: 常染色体優性遺伝、AR: 常染色体劣性遺伝、\*: 本邦で患者未同定

## ●除外診断

先天性ミオパチー: 遠位型ミオパチーの臨床型をとることもあるが、生下時より症状がみられる場合は先天性ミオパチーとして分類する。

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む。ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。



## 34 神経線維腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

神経線維腫症 I 型 (neurofibromatosis type 1: NF1、レックリングハウゼン病) は、カフェ・オ・レ斑と神経線維腫を主徴とし、その他骨、眼、神経系、(副腎、消化管)などに多彩な症候を呈する母斑症であり、常染色体性優性の遺伝性疾患である。

神経線維腫症 II 型 (neurofibromatosis type 2: NF2) は、両側性に発生する聴神経鞘腫(前庭神経鞘腫)を主徴とし、その他の神経系腫瘍(脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、脊髄上衣腫)や皮膚病変(皮下や皮内の末梢神経鞘腫、色素斑)、眼病変(若年性白内障)を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。

#### 2. 原因

神経線維腫症 I 型の原因遺伝子は 17 番染色体長腕(17q11.2)に位置し、その遺伝子産物はニューロフィブロミン (neurofibromin) と呼ばれ、Ras 蛋白の機能を制御して細胞増殖や細胞死を抑制することにより、腫瘍の発生と増殖を抑制すると考えられている。NF1 遺伝子に変異を来した神経線維腫症 I 型では、Ras の恒常的な活性化のため、Ras/MAPK 経路の活性化と PI3K/AKT 経路の活性化を生じ、神経線維腫をはじめと、多種の病変を生じると推測されている。しかし、詳しい機構については不明な点も多い。

神経線維腫症 II 型の責任遺伝子は第 22 染色体長腕 22q12 に存在し、この遺伝子が作り出す蛋白質は merlin (又は schwannomin) と名付けられている。merlin は腫瘍抑制因子として働くと考えられている。神経線維腫症 II 型では、merlin の遺伝子に異常が生じ、正常な merlin ができないために発症する。同様に、神経線維腫症 II 型以外の一般の神経鞘腫・髄膜腫・脊髄上衣腫などでも merlin の遺伝子に異常が見つまっている。

#### 3. 症状

①神経線維腫症 I 型は、以下の症状を特徴とする。

・カフェ・オ・レ斑—扁平で盛り上がりのない斑であり、色は淡いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈している。小児では径 0.5cm 以上、成人では径 1.5cm 以上を基準とする。

・神経線維腫—皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。この他末梢神経内の神経線維腫 (nodular plexiform neurofibroma)、び漫性の神経線維腫 (diffuse plexiform neurofibroma) がみられることもある。悪性末梢神経鞘腫瘍は末梢神経から発生する肉腫で患者の 2~4% に生じる。

・その他の症候:

皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。

骨病変—頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・病的骨折、脊柱・胸郭の変形など。

眼病変—虹彩小結節 (Lisch nodule)、視神経膠腫など。

脳脊髄腫瘍—視神経膠腫、毛様細胞性星細胞腫、脊髄腫瘍など。

そのほか unidentified bright object (UBO)、消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor: GIST)、褐

色細胞腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、学習障害・注意欠陥多動症などがみられる。

- ②神経線維腫症 II 型の発症年齢は様々であるが、10～20 代の発症が多い。両側聴神経鞘腫と多数の神経系腫瘍が生じる。最も多い症状は、聴神経鞘腫による難聴・ふらつきで、脊髄神経鞘腫による手足のしびれ・知覚低下・脱力もおこる。その他に、頭痛、顔面神経麻痺、顔面のしびれ、歩行障害や小脳失調、痙攣、半身麻痺、視力障害、嚥下障害や構音障害などを伴うこともある。

#### 4. 治療法

##### ①神経線維腫症 I 型

###### 1) 色素斑

約半数の患者が色素斑を整容上の問題と捉えて悩んでいる。しかし、現在のところ、色素斑を完全に消失させる確実な治療法はないため、希望に応じて対症療法を行う。

###### 2) 神経線維腫

治療を希望する患者に対して、整容的な観点ないし患者の精神的苦痛を改善させるため、外科的切除が第1選択となる。数が少なければ、局所麻酔下に切除する。数が多ければ全身麻酔下に出来る限り切除する。小型のものはトレパンによる切除、電気焼灼術、炭酸ガスレーザーによる切除も有効である。びまん性神経線維腫は内在する豊富な血管に対処しながら切除する。悪性末梢神経鞘腫瘍は早期の根治的切除術を原則とする。

###### 3) 多臓器病変

中枢神経病変、骨病変、褐色細胞腫、消化管間質腫瘍など、種々の多臓器の病変に対する専門的な治療を診療科横断的に行なう。

##### ②神経線維腫症 II 型

治療には手術による腫瘍の摘出と定位放射線治療が行われる。薬物療法、遺伝子治療はいまだ困難である。聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され、各病態に応じた治療方針が要求される。一般に、腫瘍が小さいうちに手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く、聴力が温存できる可能性もある。外科手術の他に、ガンマーナイフなどの定位放射線手術も小さな腫瘍には有効である。

#### 5. 予後

神経線維腫 I 型の生命の予後は比較的良く、悪性末梢神経鞘腫瘍の合併率は数パーセント以下である。

神経線維腫症 II 型は、腫瘍があっても何年も無症状で経過することもあるが、特に若年者では腫瘍が成長して、急速に難聴などの神経症状が進行することがある。両側聴神経鞘腫など頭蓋内腫瘍の成長を制御できない場合には、QOL が悪化し、生命の危険も高い。過去の調査では、5年・10年・20年生存率は各々85%・67%・38%であった。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
3,588 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子の異常などを指摘されているが詳細は不明)
3. 効果的な治療方法  
未確立(手術で取り切れないことも多い。)
4. 長期の療養  
必要(聴覚障害、顔面神経麻痺など合併症もある。)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準)
6. 重症度分類  
神経線維腫症Ⅰ型は DNB 分類を用いて、Stage3以上を対象とする。  
神経線維腫症Ⅱ型は研究班の重症度分類を用いて、Stage1以上を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立研究班」  
研究代表者 神戸大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野 教授 錦織千佳子

## <診断基準>

### ○神経線維腫症 I 型

#### 1. 主な症候

##### (1)カフェ・オ・レ斑

扁平で盛り上がりのない斑であり、色は薄いミルクコーヒー色から濃い褐色に至るまで様々で、色素斑内に色の濃淡はみられない。形は長円形のものが多く、丸みを帯びた滑らかな輪郭を呈している。

##### (2)神経線維腫

皮膚の神経線維腫は思春期頃より全身に多発する。この他末梢神経内の神経線維腫(nodular plexiform neurofibroma)、び漫性の神経線維腫(diffuse plexiform neurofibroma)がみられることもある。

#### 2. その他の症候

- ① 皮膚病変—雀卵斑様色素斑、大型の褐色斑、貧血母斑、若年性黄色肉芽腫、有毛性褐青色斑など。
- ② 骨病変—頭蓋骨・顔面骨の骨欠損、四肢骨の変形・骨折、脊柱・胸郭の変形など。
- ③ 眼病変—虹彩小結節(Lisch nodule)、視神経膠腫など。
- ④ 脳脊髄腫瘍—神経膠腫、脳神経及び脊髄神経の神経線維腫など。
- ⑤ Unidentified bright object (UBO)
- ⑥ 消化管間質腫瘍
- ⑦ 褐色細胞腫
- ⑧ 悪性末梢神経鞘腫瘍
- ⑨ 学習障害・注意欠陥多動症

#### 3. 診断のカテゴリー

カフェ・オ・レ斑と神経線維腫がみられれば診断は確実である。小児例(pretumorous stage)ではカフェ・オ・レ斑が6個以上あれば本症が疑われ、家族歴その他の症候を参考にして診断する。ただし、両親ともに正常のことも多い。成人例ではカフェ・オ・レ斑が分かりにくいことも多いので、神経線維腫を主体に診断する。

## ○神経線維腫症Ⅱ型

### 1. 診断のカテゴリー

MRI 又は CT で両側聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)が見つければ神経線維腫症Ⅱ型と診断する。また、親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが神経線維腫症Ⅱ型のときには、本人に①片側性の聴神経腫瘍(前庭神経鞘腫)、又は②神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか2種類が存在すれば診断が確定する。

### 2. 検査所見

造影 MRI、聴力検査、眼科的検査が必要で、特に造影 MRI と聴力検査は毎年1～2回定期的に行う必要がある。

頭部造影 MRI では、前庭神経鞘腫・三叉神経鞘腫を始めとする各脳神経鞘腫、髄膜腫、脳室内髄膜腫や眼窩内腫瘍もみられる。また、脊髄造影 MRI では、多発する脊髄神経鞘腫と髄内腫瘍(多くは上衣腫)がみられる。これらの腫瘍は、成長せずに長期間同じ大きさでとどまることもあるが、増大することもあり、成長の予測は困難である。

聴力検査としては、純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応検査を行う。聴力レベルと前庭神経鞘腫の大きさは必ずしも相関せず、聴力レベルが長期間不変のことや急に悪化することもある。眼科的には白内障検査と視力検査を行う。若年性白内障(posterior subcapsular lenticular cataract)は外国では80%と高率に報告されている。

<重症度分類>

○神経線維腫症I型

Stage3以上に該当するものを対象とする。

重症度分類

DNB分類	生活機能と社会的活動度
Stage1: D1であって、N0かつB0であるもの	日常・社会生活活動にほとんど問題ない
Stage2: D1又はD2であってN2及びB2を含まないもの	日常・社会生活活動に問題あるが軽度
Stage3: D3であってN0かつB0であるもの	日常生活に軽度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage4: D3であってN1又はB1のいずれかを含むもの	日常生活に中等度の問題があり、社会生活上の問題が大きい
Stage5: D4、N2、B2のいずれかを含むもの	身体的異常が高度で、日常生活の支障が大きい

皮膚病変

- D1 色素斑と少数の神経線維腫が存在する
- D2 色素斑と比較的多数の神経線維腫が存在する
- D3 顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する  
(1cm 程度以上のものがおおむね 1000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい)
- D4 び慢性神経線維腫などによる機能障害や著しい身体的苦痛  
又は悪性末梢神経鞘腫瘍の併発あり

神経症状

- N0 神経症状なし
- N1 麻痺、痛み等の神経症状や神経系に異常所見がある
- N2 高度あるいは進行性の神経症状や異常所見あり

骨病変

- B0 骨病変なし
- B1 軽度ないし中等度の骨病変(手術治療を必要としない脊柱又は四肢骨変形)
- B2 高度の骨病変あり[dystrophic type ないし手術治療を要する難治性の脊柱変形(側弯あるいは後弯)、四肢骨の高度の変形・偽関節・病的骨折、頭蓋骨欠損又は顔面骨欠損]

○神経線維腫症II型

Stage1 以上を対象とする。

神経症状

右聴力レベル( )dB

右聴力レベル 70dB 以上 100dB 未満 あり(1点)

右聴力レベル 100dB 以上 あり(2点)

左聴力レベル( )dB

右聴力レベル 70dB 以上 100dB 未満 あり(1点)

右聴力レベル 100dB 以上 あり(2点)

顔面神経麻痺

一側麻痺 あり(1点)

両側麻痺 あり(2点)

小脳失調

あり(1点)

一側又は両側顔面知覚低下

あり(1点)

嚥下障害又は構音障害

あり(2点)

複視

あり(1点)

視力障害

一側失明 あり(2点)

両側失明 あり(4点)

半身麻痺

あり(2点)

失語

あり(2点)

記銘力低下

あり(1点)

痙攣発作

あり(1点)

脊髄症状

軽度脊髄症状 あり(2点)

高度脊髄症状 あり(4点)

重症度分類

	Score 合計	日常生活	社会生活
Stage0	0	ほとんど問題ない	ほとんど問題ない
Stage1	1	軽度の問題あり	軽度の問題あり
Stage2	2	軽度の問題あり	問題あり
Stage3	3	問題あり	重度の問題あり
Stage4	4以上	支障が大きい	重度の問題あり

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。



## 40 高安動脈炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

高安動脈炎は大動脈及びその主要分枝や肺動脈、冠動脈に炎症性壁肥厚をきたし、またその結果として狭窄、閉塞または拡張病変を来す原因不明の非特異的大型血管炎である。狭窄または閉塞を来した動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。全身の諸臓器に多彩な病変を合併する。若い女性に好発する。これまで高安動脈炎(大動脈炎症候群)とされていたが国際分類に沿って、高安動脈炎と統一した。また、橈骨動脈脈拍の消失がよく見られるため、脈無し病とも呼ばれている。病名は、1908年に本疾患を発見した金沢大学眼科の高安右人博士の名に由来する。

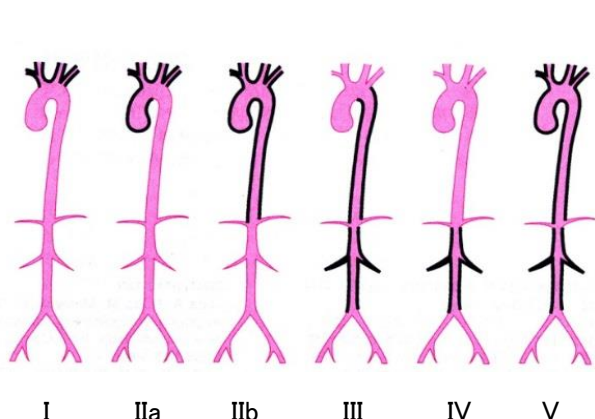
#### 2. 原因

高安動脈炎の発症の機序は依然として不明であるが、何らかのウイルスなどの感染が本症の引き金になっている可能性がある。それに引き続いて、自己免疫的な機序により血管炎が進展すると考えられている。また、特定のHLAとの関連や疾患感受性遺伝子(SNP)も見つかっており、発症には体質的な因子が関係していると考えられる。

#### 3. 症状

男女比は1:8と女性に多い。発症のピークは女性では20歳前後であるが、中高年での発症例も稀でない。本邦では、大動脈弓及びその分枝血管に障害を引き起こすことが多い。狭窄ないし閉塞を来した動脈の支配臓器に特有の虚血障害、あるいは逆に拡張病変による動脈瘤がその臨床病態の中心をなす。病変の生じた血管の支配領域により臨床症状が異なるため多彩な臨床症状を呈する。本症には特異的な診断マーカーがなく、病初期より微熱又は高熱や全身倦怠感が数週間や数か月続く。そのため不明熱の鑑別のなかで本症が診断されることが多い。臨床症状のうち、最も高頻度に認められるのは、上肢乏血症状である。特に左上肢の脈なし、冷感、血圧低値を認めることが多い。上肢の挙上(洗髪、洗濯物干し)に困難を訴える女性が多い。頸部痛、上方視での脳虚血症状は本症に特有である。下顎痛から抜歯を受けることがある。本症の一部に認められる大動脈弁閉鎖不全症は本症の予後に大きな影響を与える。また、頻度は少ないが、冠動脈に狭窄病変を生じることがあり、狭心症更には急性心筋梗塞を生じる場合もある。頸動脈病変による脳梗塞も生じうる。本邦の高安動脈炎は大動脈弓周囲に血管病変を生じることが多い。下肢血管病変は腹部大動脈や総腸骨動脈などの狭窄により生じる。腹部血管病変も稀ならず認められ、間欠性跛行などの下肢乏血症状を呈する。また10%程度に炎症性腸疾患を合併する。下血や腹痛を主訴とする。

## 病型分類(沼野らによる分類)



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: IIa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)

## 4. 治療法

内科療法は炎症の抑制を目的として副腎皮質ステロイドが使われる。症状や検査所見の安定が続けば漸減を開始する。漸減中に、約7割が再燃するとの報告がある。この場合は、免疫抑制薬またはトシリズマブ皮下注の併用を検討する。また、血栓性合併症を生じるため、抗血小板剤、抗凝固剤が併用される。外科療法は特定の血管病変に起因する虚血症状が明らかで、内科的治療が困難と考えられる症例に適用される。炎症が沈静化してからの手術が望ましい。外科的治療の対象になる症例は全体の約 20%である。脳乏血症状に対する頸動脈再建が行われる。急性期におけるステントを用いる血管内治療は高率に再狭窄を発症し成績は不良である。

また、大動脈縮窄症、腎血管性高血圧に対する血行再建術は、1)薬剤により有効な降圧が得られなくなった場合、2)降圧療法によって腎機能低下が生じる場合、3)うっ血性心不全を来した場合、4)両側腎動脈狭窄の場合である。いずれも緊急の場合を除いて、十分に炎症が消失してから外科手術又は血管内治療を行うことが望まれる。

## 5. 予後

MRIやCT、PETによる検査の普及は本症の早期発見を可能とし、治療も早期に行われるため予後が著しく改善しており、多くの症例で長期の生存が可能になりQOLも向上してきている。血管狭窄を来す以前に診断されることも多くなった。予後を決定するもっとも重要な病変は、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁閉鎖不全によるうっ血性心不全、心筋梗塞、解離性動脈瘤、動脈瘤破裂、脳梗塞である。したがって、早期からの適切な内科治療と重症例に対する適切な外科治療、血管内治療によって長期予後の改善が期待できる。比較的短時間で炎症が沈静化して免疫抑制薬から離脱できる症例もあるが、長期に持続することが多い。高安動脈炎は若い女性に好発するため、妊娠、出産が問題となるケースが多い。炎症所見がなく、重篤な臓器障害を認めず、心機能に異常がなければ基本的には出産は可能である。しかし、一部の症例では出産を契機として炎症所見が再燃し、血管炎が再燃することがある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 7,000 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(重篤な合併症や再燃がある。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

高安動脈炎の重症度分類を用いて、Ⅲ度以上を対象とする。

情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 特任教授 針谷正祥

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### A. 症状

1. 全身症状:発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹(頸部)、若年者の高血圧(140/90mmHg以上)
2. 疼痛:頸動脈痛(carotidynia)、胸痛、背部痛、腰痛、肩痛、上肢痛、下肢痛
3. 眼症状:一過性又は持続性の視力障害、眼前明暗感、失明、眼底変化(低血圧眼底、高血圧眼底)
4. 頭頸部症状:頭痛、歯痛、顎跛行<sup>※a</sup>、めまい、難聴、耳鳴、失神発作、頸部血管雑音、片麻痺
5. 上肢症状:しびれ感、冷感、拳上困難、上肢跛行<sup>※b</sup>、上肢の脈拍及び血圧異常(橈骨動脈の脈拍減弱、消失、10mmHg以上の血圧左右差)、脈圧の亢進(大動脈弁閉鎖不全症と関連する)
6. 下肢症状:しびれ感、冷感、脱力、下肢跛行、下肢の脈拍及び血圧異常(下肢動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差<sup>※c</sup>)
7. 胸部症状:息切れ、動悸、呼吸困難、血痰、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈、心雑音、背部血管雑音
8. 腹部症状:腹部血管雑音、潰瘍性大腸炎の合併
9. 皮膚症状:結節性紅斑

※a 咀嚼により痛みが生じるため間欠的に咀嚼すること

※b 上肢労作により痛みや脱力感が生じるため間欠的に労作すること

※c「下肢が上肢より10~30mmHg高い」から外れる場合

### B. 検査所見

画像検査所見:大動脈とその第一次分枝<sup>※a</sup>の両方あるいはどちらかに検出される、多発性<sup>※b</sup>またはびまん性の肥厚性病変<sup>※c</sup>、狭窄性病変(閉塞を含む)<sup>※d</sup>あるいは拡張性病変(瘤を含む)<sup>※d</sup>の所見

※a 大動脈とその一次分枝とは、大動脈(上行、弓行、胸部下行、腹部下行)、大動脈の一次分枝(冠動脈を含む)、肺動脈、心とする。

※b 多発性とは、上記の2つ以上の動脈または部位、大動脈の2区域以上のいずれかである。

※c 肥厚性病変は、超音波(総頸動脈のマカロニサイン)、造影CT、造影MRI(動脈壁全周性の造影効果)、PET-CT(動脈壁全周性のFDG取り組み)で描出される。

※d 狭窄性病変、拡張性病変は、胸部X線(下行大動脈の波状化)、CT angiography、MR angiography、心臓超音波検査(大動脈弁閉鎖不全)、血管造影で描出される。上行大動脈は拡張し、大動脈弁閉鎖不全を伴いやすい。慢性期には、CTにて動脈壁の全周性石灰化、CT angiography、MR angiographyにて側副血行路の発達を描出される。

画像診断上の注意点:造影CTは造影後期相で撮影。CT angiographyは造影早期相で撮影、三次元画像処理を実施。血管造影は通常、血管内治療、冠動脈・左室造影などを同時目的とする際に行う。

### C. 鑑別診断

動脈硬化症、先天性血管異常、炎症性腹部大動脈瘤、感染性動脈瘤、梅毒性中膜炎、巨細胞性動脈炎

(側頭動脈炎)、血管型ベーチェット病、IgG4 関連疾患

<診断のカテゴリ>

Definite: A のうち 1 項目以上 + B のいずれかを認め、C を除外したもの。

(参考所見)

1. 血液・生化学所見: 赤沈亢進、CRP 高値、白血球増加、貧血
2. 遺伝学的検査: HLA-B\*52 または HLA-B\*67 保有

## <重症度分類>

### 高安動脈炎の重症度分類

Ⅲ度以上を対象とする。

Ⅰ度 高安動脈炎と診断しうる自覚的(脈なし、頸部痛、発熱、めまい、失神発作など)、他覚的(炎症反応陽性、上肢血圧左右差、血管雑音、高血圧など)所見が認められ、かつ血管造影(CT、MRI、MRA、FDG-PETを含む)にても病変の存在が認められる。

ただし、特に治療を加える必要もなく経過観察するかあるいはステロイド剤を除く治療を短期間加える程度。

Ⅱ度 上記症状、所見が確認され、ステロイド剤を含む内科療法にて軽快あるいは経過観察が可能

Ⅲ度 ステロイド剤を含む内科療法、あるいはインターベンション(PTA)、外科的療法にもかかわらず、しばしば再発を繰り返し、病変の進行、あるいは遷延が認められる。

Ⅳ度 患者の予後を決定する重大な合併症(大動脈弁閉鎖不全症、動脈瘤形成、腎動脈狭窄症、虚血性心疾患、肺梗塞)が認められ、強力な内科的、外科的治療を必要とする。

Ⅴ度 重篤な臓器機能不全(うっ血性心不全、心筋梗塞、呼吸機能不全を伴う肺梗塞、脳血管障害(脳出血、脳梗塞)、虚血性視神経症、腎不全、精神障害)を伴う合併症を有し、厳重な治療、観察を必要とする。

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 41 巨細胞性動脈炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

大型・中型の動脈に巨細胞を伴う肉芽腫を形成する動脈炎である。大動脈とその主要分枝、特に外頸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。このため、以前は「側頭動脈炎」と呼ばれていたが、現在は「巨細胞性動脈炎」とその名称が変更された。50 歳以上の高齢者に発症し、若年者に発症する高安動脈炎と対照的である。男女比はほぼ1:2~3である。

しばしばリウマチ性多発筋痛症を伴い、後述するように両者は極めて近似した疾患と考えられている。地理的な偏り及び遺伝素因が認められ、欧米白人に多く、日本を含めアジア人には少ない。

#### 2. 原因

原因は不明だが、ウイルスなど微生物感染などの環境因子の存在が疑われ、遺伝要因として *HLA-DR\*04* 遺伝子との相関が報告されている。

#### 3. 症状

約3分の2の症例で側頭部の頭痛を認める。下顎跛行は約半数の症例で認める特徴的な自覚症状である。血管炎による血流低下・消失による虚血性視神経症のため、発症初期に視力・視野異常を呈し、約20%が視力の完全又は部分性の消失を来す。患者の40%にリウマチ性多発性筋痛症を認め、リウマチ性多発性筋痛症の約15%は巨細胞性動脈炎を合併する。全身症状として発熱(多くの場合は微熱、ときに弛張熱)、倦怠感を約40%の患者で認める。咳嗽、咽頭痛、嘔声などの呼吸器・耳鼻科領域の症状、末梢神経障害を認める。一過性虚血発作、脳梗塞などの神経症状は約15%に出現する。まれに舌梗塞や聴力・前庭障害など耳鼻咽喉科領域の症状も認められる。

大動脈とその分枝部の病変は20%に認められる。大動脈瘤は胸部・腹部に起こる。発症初期に15%認めるが、ゆっくりと増大し、3~5年以上経てから発見される。巨細胞性動脈炎における胸部及び腹部動脈瘤は健常者のそれぞれ17倍、2.5倍多いと報告されている。

画像診断上、約42%の患者に鎖骨下動脈や腋窩動脈の狭窄を認めるが、多くは無症状である。また、下肢では、約37%に浅大腿動脈、腸骨動脈、膝窩動脈に病変を認める。多く両側性であり、女性に多く(84%)、側頭動脈炎の症状は42%と少ない。また、側頭部症状を有する症例と比べより平均6歳若い。巨細胞性動脈炎を疑う場合には、四肢・頸動脈の拍動を触診すること、血管雑音を聴取することが重要である。

#### 4. 治療法

プレドニゾン治療を開始する。失明の恐れがある場合には、ステロイドパルス療法を含むステロイド大量療法を行う。経口ステロイドは4週間の初期治療の後に漸減する。副腎皮質ステロイド維持量を必要とする症例が多く、漸減は更に慎重に行う。ステロイド抵抗性の症例、ステロイドの漸減に伴い再燃する症例においては、メトレキサート(MTX)を中心とした免疫抑制薬の併用を検討する。失明や脳梗塞を予防するた

めに低用量アスピリンによる抗凝固療法を併用する必要がある。

## 5. 予後

最も留意すべき点は失明に対する配慮であるが、早期からのステロイド治療により防止が可能である。巨細胞性動脈炎患者では胸部大動脈瘤の頻度が高く、平均7年後に認められる。定期的画像診断(単純 X 線、CT angiography、MRA、超音波、FDG-PET CT scan など)によって、大動脈径の変化を追跡する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 700 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(遺伝要因として *HLA-DR\*04* 遺伝子との相関が示唆される。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

#### 4. 長期の療養

必要(寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる。)

#### 5. 診断基準

あり(日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準等)

#### 6. 重症度分類

研究班で作成された巨細胞性動脈炎の重症度分類を用いて、III 度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村義宏



<診断基準>

巨細胞性動脈炎の分類基準(1990年、アメリカリウマチ学会による。)

1. 発症年齢が 50 歳以上	臨床症状や検査所見の発現が 50 歳以上
2. 新たに起こった頭痛	新たに出現した又は新たな様相の頭部に限局した頭痛
3. 側頭動脈の異常	側頭動脈の圧痛又は動脈硬化に起因しない側頭動脈の拍動の低下
4. 赤沈の亢進	赤沈が 50mm/時間以上(Westergren 法による。)
5. 動脈生検組織の異常	単核球細胞の浸潤又は肉芽腫を伴う炎症があり、多核巨細胞を伴う。
分類目的には、5項目中少なくとも3項目を満たす必要がある。(感度 93%、特異度 91%)	

### <重症度分類>

Ⅲ度以上を対象とする。

#### 巨細胞性動脈炎の重症度分類

---

I 度	・巨細胞性動脈炎と診断されるが視力障害がなく、特に治療を加える必要もなく経過観察あるいはステロイド剤を除く治療で経過観察が可能。
II 度	・巨細胞性動脈炎と診断されるが視力障害がなく、ステロイドを含む内科療法にて軽快あるいは経過観察が可能である。
<hr style="border-top: 1px dashed red;"/>	
III 度	・視力障害が存在する(V 度には当てはまらない)、又は大動脈瘤あるいは大動脈弁閉鎖不全症が存在するがステロイドを含む内科治療で経過観察が可能である。 ・下肢又は上肢の虚血性病変が存在するが内科治療で経過観察が可能である。
IV 度	・ステロイドを含む内科治療を行うも、視力障害(V 度には当てはまらない)、大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全症、下肢・上肢の虚血性病変など巨細胞性動脈炎に起因する症状の再燃を繰り返し、薬剤の増量又は変更や追加が必要であるもの。
V 度	・視野障害・失明(両眼の視力の和が 0.12 以下又は両眼の視野がそれぞれ 10 度以内のものをいう)に至ったもの。 ・下肢又は上肢の虚血性病変のため壊疽になり、血行再建術若しくは切断が必要なもの、又は行ったもの。 ・本疾患による胸部・腹部大動脈瘤、大動脈閉鎖不全症が存在し、外科的手術が必要なもの又は外科治療を行ったもの。

---

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 42 結節性多発動脈炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

動脈は血管径により、大型、中型、小型、毛細血管に分類される。結節性多発動脈炎 (periarteritis nodosa: PAN) は、中型血管を主体として、血管壁に炎症を生じる疾患である。以前は一つの疾患群として捉えられていた顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) は、毛細血管を主体とする疾患であり、現在は、異なる疾患概念とされている。また、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) も血清中には検出されず、現時点では、この疾患に対する特異性の高い診断マーカーは存在しない。フランスなどでは、B 型肝炎ウイルス感染に伴って発症する症例が相当数報告されているが、本邦ではまれにしか認められない。

PAN は MPA に比較して若干若い年齢層に多く、平均発症年齢は 55 歳で、男女比は 3:1 でやや男性に多い傾向がある。

#### 2. 原因

肝炎ウイルスや他のウイルス感染を契機に発症するという報告もあるが、多くの症例では原因は不明である。

#### 3. 症状

PAN は全身諸臓器に分布する中型血管の血管炎であるため、症状は多彩である。その症状は、炎症による全身症状と罹患臓器の炎症及び虚血、梗塞による臓器障害の症状の両者からなる。

##### A. 全身症状

全症例の中で、発熱 (38~39°C) が 80% に、体重減少が 60% に、高血圧が 20% の症例に認められる。発熱に悪寒・戦慄を伴うことはまれである。体重減少は数か月以内に 6kg 以上の減少を来すことが多い。高血圧は、糸球体虚血によるレニン・アンジオテンシン系の活性化により発症し、悪性高血圧の所見を呈する。

##### B. 臓器症状

筋肉・関節症状を 80% に、皮膚症状 (紫斑、潰瘍、結節性紅斑) を 60% に、腎障害 (急性腎不全、腎炎)・高血圧を 50% に、末梢神経炎を 50% に中枢神経症状 (脳梗塞、脳出血) を 25% に、消化器症状 (消化管出血、穿孔、梗塞) を 20% に、それぞれ認める。また、心症状 (心筋梗塞、心外膜症) や肺・胸膜症状、眼症状などを呈することもあるがまれである。

#### 4. 治療法

重篤な症例では、初めにステロイドパルス療法を施行し、その後は経口副腎皮質ステロイド治療となる。また、1か月後にはシクロホスファミド (cyclophosphamide: CY) の投与を行い、4~6回繰り返すのが一般的である。経口副腎皮質ステロイドは病状改善と共に漸減するが、再燃防止の為に少量を継続投与することが多い。軽症例では、経口副腎皮質ステロイドのみで治療する。なお、腎不全には血液透析を、腸管穿孔

では腸切除を要する。

## 5. 予後

早期に診断し、血管病変が重篤化しない時期に治療を開始することが重要である。早期に治療を行なうことで、完全寛解に至る症例もある。逆に治療開始が遅延すると、脳出血、消化管出血・穿孔、脾臓出血、心筋梗塞、腎不全で死亡する頻度が高くなる。

大半の症例は、多少の臓器障害を残し寛解に至る。特に知覚神経障害、運動神経障害、維持透析で QOL (quality of life) の低下を来す症例が多い。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
9,610 人(顕微鏡的多発血管炎との合計)
2. 発病の機構  
不明(何らかの感染の関与が示唆されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(副腎皮質ステロイド治療などが必要だが、寛解、増悪を繰り返す。)
4. 長期の療養  
必要(合併症を含め長期療養が必要。)
5. 診断基準  
あり
6. 重症度分類  
結節性多発動脈炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」  
研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 【主要項目】

#### (1)主要症候

- ①発熱(38°C以上、2週以上)と体重減少(6か月以内に6kg以上)
- ②高血圧
- ③急速に進行する腎不全、腎梗塞
- ④脳出血、脳梗塞
- ⑤心筋梗塞、虚血性心疾患、心膜炎、心不全
- ⑥胸膜炎
- ⑦消化管出血、腸閉塞
- ⑧多発性単神経炎
- ⑨皮下結節、皮膚潰瘍、壊疽、紫斑
- ⑩多関節痛(炎)、筋痛(炎)、筋力低下

#### (2)組織所見

中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在

#### (3)血管造影所見

腹部大動脈分枝(特に腎内小動脈)の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞

#### (4)診断のカテゴリー

##### ①Definite

主要症候2項目以上と組織所見のある例

##### ②Probable

(a)主要症候2項目以上と血管造影所見の存在する例

(b)主要症候のうち①を含む6項目以上存在する例

#### (5)参考となる検査所見

- ①白血球増加(10,000/ $\mu$ L以上)
- ②血小板増加(400,000/ $\mu$ L以上)
- ③赤沈亢進
- ④CRP 強陽性

#### (6)鑑別診断

- ①顕微鏡的多発血管炎
- ②多発血管炎性肉芽腫症(旧称:ウエゲナー肉芽腫症)
- ③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称:アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ④川崎病動脈炎
- ⑤膠原病(全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)など)
- ⑥IgA 血管炎(旧称:紫斑病性血管炎)

**【参考事項】**

- (1)組織学的にⅠ期変性期、Ⅱ期急性炎症期、Ⅲ期肉芽期、Ⅳ期瘢痕期の4つの病期に分類される。
- (2)臨床的にⅠ、Ⅱ病期は全身の血管の高度の炎症を反映する症候、Ⅲ、Ⅳ期病変は侵された臓器の虚血を反映する症候を呈する。
- (3)除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

<重症度分類>

結節性多発動脈炎の重症度分類において、3度以上を対象とする。

- 
- 1度 ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで1年以上病状が安定し、臓器病変及び合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者(血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい)。
- 2度 ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とするも、臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。
- 
- 3度 機能不全に至る臓器病変(腎、肺、心、精神・神経、消化管など)ないし合併症(感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など)を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障を来している患者。臓器病変の程度は注1の a～h のいずれかを認める。
- 4度 臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変(腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など)ないしは合併症(重症感染症など)が認められ、免疫抑制療法を含む嚴重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注2の a～h のいずれかを認める。
- 5度 重篤な不可逆性臓器機能不全(腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など)と重篤な合併症(重症感染症、DICなど)を伴い、入院を含む嚴重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障を来している患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注3の a～h のいずれかを認める。
- 

注1:以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、 $PaO_2$ が60～70Torr。
- b. NYHA2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮あるいはST低下(0.2mV以上)の1つ以上認める。
- c. 血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dLの腎不全。
- d. 両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害。
- e. 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
- f. 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。
- h. 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2:以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、 $PaO_2$ が50～59Torr。
- b. NYHA 3度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着、のいずれかを認める。
- c. 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dLの腎不全。
- d. 両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害。
- e. 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。

- f. 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)。
- h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3:以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、PaO<sub>2</sub>が50Torr 未満。
- b. NYHA4度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める。
- c. 血清クレアチニン値が8.0mg/dLの腎不全。
- d. 眼の視力の和が0.01以下の視力障害。
- e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
- f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、又は1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)。
- g. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。
- h. 血管炎による消化管切除術を施行。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。



## 43 顕微鏡的多発血管炎

### ○ 概要

#### 1. 概要

1994年にChapel Hillで開かれた国際会議において、これまで結節性多発動脈炎(periarteritis nodosa: PAN)と診断されていた症例のうち、中型の筋性動脈に局限した壊死性血管炎のみが結節性多発動脈炎と定義され、小血管(毛細血管、細小動・静脈)を主体とした壊死性血管炎は別の疾患群として区別された。後者は、血管壁への免疫複合体沈着がほとんどみられないことと抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)陽性率が高いことを特徴とし、ANCA関連血管炎症候群と定義された。このうち、肉芽腫性病変のみられないものが顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)と定義され、多発血管炎性肉芽腫症や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と区別される。男女比はほぼ1:1で、好発年齢は55~74歳と高齢者に多い。年間発症率はドイツにおける3人/百万人から英国における8.4人/百万人と報告されている。

#### 2. 原因

原因はいまだに不明である。しかし、好中球の細胞質に含まれる酵素タンパク質であるミエロペルオキシダーゼ(MPO)に対する自己抗体(MPO-ANCA)が高率に検出されることから、他の膠原病と同様に自己免疫異常が背景に存在すると考えられており、このANCAが小型血管の炎症に関わることが分かってきた。

#### 3. 症状

発熱、体重減少、易疲労などの全身症状(約70%)とともに、組織の出血や虚血・梗塞による徴候が出現する。壊死性糸球体腎炎が最も高頻度であり、尿潜血、赤血球円柱と尿蛋白が出現し、血清クレアチンが上昇する。数週間から数か月で急速に腎不全に移行することが多いので、早期診断が極めて重要である。結節性多発動脈炎に比べると高血圧は少ない(約30%)。その他高頻度に見られるのは、皮疹(約60%:紫斑、皮膚潰瘍、網状皮斑、皮下結節)、多発性単神経炎(約60%)、関節痛(約50%)、筋痛(約50%)などである。肺毛細血管炎によると考えられている間質性肺炎(約25%)や肺胞出血(約10%)を併発すると咳、労作時息切れ、頻呼吸、血痰、喀血、低酸素血症を来す。心筋病変による心不全は約18%にみられるが、消化管病変は約20%と他のANCA関連血管炎に比べて少ない。

#### 4. 治療法

- (1)可能であれば組織生検により血管炎を証明し、可及的早期に確定診断し、迅速に寛解導入療法を開始することが長期的予後を改善する上で重要である。
- (2)一旦寛解導入されたら(治療開始から3~6か月以内が多い)、副腎皮質ステロイドを維持量まで漸減する。寛解導入療法でシクロホスファミドを使用している場合には、他の免疫抑制薬(アザチオプリン、MTX)に変更する。
- (3)生命の危険を伴う最重症例には、シクロホスファミドに加えて血漿交換療法を併用する。
- (4)難治例に対する治療薬として、抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。

(5)再燃時には寛解導入療法に準じて治療を行う。

(6)細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

## 5. 予後

治療が行われないと生命に危険が及ぶ。できる限り早期に診断し、適切な寛解導入療法を行えば、大部分は寛解する。治療開始の遅れ、あるいは初期治療への反応性不良により、臓器の機能障害が残存する可能性がある。腎不全を呈する患者では血液透析が必要となる。また、再燃することがあるので、定期的に専門医の診察を受ける必要がある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

9,610 人(結節性多発動脈炎との合計)

2. 発病の機構

不明(自己免疫異常の関与が示唆される。)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし。)

4. 長期の療養

必要(再燃、寛解を繰り返し慢性の経過となる。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

結節性多発動脈炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

難治性疾患等政策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 【主要項目】

#### (1)主要症候

- ①急速進行性糸球体腎炎
- ②肺出血又は間質性肺炎
- 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

#### (2)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

#### (3)主要検査所見

- ①MPO-ANCA 陽性
- ②CRP 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

#### (4)診断のカテゴリー

- ①Definite
  - (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及び②を含め2項目以上を満たし、MPO-ANCA が陽性の例
- ②Probable
  - (a)主要症候の3項目を満たす例
  - (b)主要症候の1項目と MPO-ANCA 陽性の例

#### (5)鑑別診断

- ①結節性多発動脈炎
- ②多発血管炎性肉芽腫症(旧称：ウエゲナー肉芽腫症)
- ③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(旧称：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)
- ④川崎動脈炎
- ⑤膠原病(全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)など)
- ⑥IgA 血管炎(旧称：紫斑病血管炎)

### 【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)治療を早期に中止すると、再発する例がある。
- (5)除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが、特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。

## <重症度分類>

顕微鏡的多発血管炎の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

- 
- 1度 ステロイドを含む免疫抑制薬の維持量ないしは投薬なしで1年以上病状が安定し、臓器病変及び合併症を認めず日常生活に支障なく寛解状態にある患者(血管拡張剤、降圧剤、抗凝固剤などによる治療は行ってもよい)。
- 2度 ステロイドを含む免疫抑制療法の治療と定期的外来通院を必要とし、臓器病変と合併症は併存しても軽微であり、介助なしで日常生活に支障のない患者。
- 
- 3度 機能不全に至る臓器病変(腎、肺、心、精神・神経、消化管など)ないし合併症(感染症、圧迫骨折、消化管潰瘍、糖尿病など)を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法ないし合併症に対する治療を必要とし、日常生活に支障を来している患者。臓器病変の程度は注1の a～h のいずれかを認める。
- 4度 臓器の機能と生命予後に深く関わる臓器病変(腎不全、呼吸不全、消化管出血、中枢神経障害、運動障害を伴う末梢神経障害、四肢壊死など)ないし合併症(重症感染症など)が認められ、免疫抑制療法を含む嚴重な治療管理ないし合併症に対する治療を必要とし、少なからず入院治療、時に一部介助を要し、日常生活に支障のある患者。臓器病変の程度は注2の a～h のいずれかを認める。
- 5度 重篤な不可逆性臓器機能不全(腎不全、心不全、呼吸不全、意識障害・認知障害、消化管手術、消化・吸収障害、肝不全など)と重篤な合併症(重症感染症、DICなど)を伴い、入院を含む嚴重な治療管理と少なからず介助を必要とし、日常生活が著しく支障をきたしている患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を要する患者も含まれる。臓器病変の程度は注3の a～h のいずれかを認める。
- 

注1: 以下のいずれかを認めること

- 肺線維症により軽度の呼吸不全を認め、 $PaO_2$ が60～70Torr。
- NYHA2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮あるいはST低下(0.2mV以上)の1つ以上認める。
- 血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dLの腎不全。
- 両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害。
- 拇指を含む2関節以上の指・趾切断。
- 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。
- 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。
- 血管炎による便潜血反応中等度以上陽性、コーヒー残渣物の嘔吐。

注2: 以下のいずれかを認めること

- 肺線維症により中等度の呼吸不全を認め、 $PaO_2$ が50～59Torr。
- NYHA3度の心不全徴候を認め、胸部X線上CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着のいずれかを認める。
- 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dLの腎不全。
- 両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害。
- 1肢以上の手・足関節より中枢側における切断。

- f. 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)。
- g. 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)。
- h. 血管炎による両眼的下血、嘔吐を認める。

注3: 以下のいずれかを認めること

- a. 肺線維症により高度の呼吸不全を認め、 $\text{PaO}_2$ が $\leq 50\text{Torr}$  未満。
- b. NYHA4度の心不全徴候を認め、胸部X線上 CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人口ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める。
- c. 血清クレアチニン値が $\geq 8.0\text{mg/dL}$ の腎不全。
- d. 両眼の視力の和が $\leq 0.01$ 以下の視力障害。
- e. 2肢以上の手・足関節より中枢側の切断。
- f. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、もしくは1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)。
- g. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。
- h. 血管炎による消化管切除術を施行。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 44 多発血管炎性肉芽腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

多発血管炎性肉芽腫症は、以前はウェゲナー肉芽腫症と称されていた疾患で、病理組織学的に(1)全身の壊死性肉芽腫性血管炎、(2)上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫性炎、(3)半月体形成腎炎を呈し、その発症機序に抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)が関与する血管炎症候群である。元来生命予後の極めて悪い疾患であるが、発症早期に免疫抑制療法を開始すると、高率に寛解を導入できる。早期確定診断に ANCA の測定は極めて有用である。多発血管炎性肉芽腫症で認められる ANCA のサブタイプは、欧米では、ほとんどがプロテインース3に対する抗体(PR3-ANCA)であるが、わが国ではミエロペルオキシダーゼに対する抗体(MPO-ANCA)が約半数を占める。

#### 2. 原因

上気道の細菌感染をきっかけに発症することや、細菌感染により再発がみられることが多いので、スーパー抗原の関与も推定されるが、真の原因は不明である。

欧米では特定の HLA 抗原をもつ人に発症しやすいとの知見もあるが、我が国では特定の HLA 抗原との関連は見出されていない。最近、PR3-ANCA が、発症要因のひとつとして注目されている。PR3-ANCA と炎症性サイトカインの存在下に好中球が活性化され、血管壁に固着した好中球より活性酸素や蛋白分解酵素が放出されて血管炎や肉芽腫性炎症を起こすと考えられている。

#### 3. 症状

発熱、体重減少などの全身症状とともに、(1)上気道の症状:膿性鼻漏、鼻出血、鞍鼻、中耳炎、視力低下、咽喉頭潰瘍など、(2)肺症状:血痰、呼吸困難など、(3)急速進行性腎炎、(4)その他:紫斑、多発関節痛、多発性単神経炎など。

症状は通常(1)→(2)→(3)の順序で起こるとされており、(1)、(2)、(3)の全ての症状が揃っているとき全身型、いずれか二つの症状のみのとき限局型という。

#### 4. 治療法

ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン(厚生労働省難治性疾患克服研究事業、2013年)を参考に副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用で寛解導入治療を開始する。上気道症状の強い例には、スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤を併用することもある。寛解達成後には寛解維持療法として、シクロホスファミドをアザチオプリンかメトトレキサートに変更し、低用量の副腎皮質ステロイドとの併用を行うことが望ましい。再燃した場合は、疾患活動性に応じた再寛解導入治療を行う。難治例に対する治療薬として、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが用いられる。

また、上気道、肺に二次感染症を起こしやすいので、細菌感染症・日和見感染症対策を十分に行う。

## 5. 予後

我が国のコホート研究に登録された新規患者 33 名の6か月後の寛解導入率は 97%であった。一般に、副腎皮質ステロイドの副作用軽減のためには速やかな減量が必要である一方、減量速度が速すぎると再燃の頻度が高くなる。疾患活動性の指標として臨床症状、尿所見、PR3-ANCA 及び CRP などが参考となる。

進行例では免疫抑制療法の効果が乏しく、腎不全により血液透析導入となったり、慢性呼吸不全に陥る場合がある。死因は敗血症や肺感染症が多い。また、全身症状の寛解後に著明な鞍鼻や視力障害を後遺症として残す例もある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

1,942 人

#### 2. 発病の機構

不明

#### 3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

#### 4. 長期の療養

必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過をとる。)

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

多発血管炎性肉芽腫の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門  
針谷正祥

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 1. 主要症状

#### (1)上気道(E)の症状

E:鼻(膿性鼻漏、出血、鞍鼻)、眼(眼痛、視力低下、眼球突出)、耳(中耳炎)、口腔・咽頭痛(潰瘍、嚙声、気道閉塞)

#### (2)肺(L)の症状

L:血痰、咳嗽、呼吸困難

#### (3)腎(K)の症状

血尿、蛋白尿、急速に進行する腎不全、浮腫、高血圧

#### (4)血管炎による症状

①全身症状:発熱(38°C以上、2週間以上)、体重減少(6か月以内に6kg以上)

②臓器症状:紫斑、多関節炎(痛)、上強膜炎、多発性単神経炎、虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)、消化管出血(吐血・下血)、胸膜炎

### 2. 主要組織所見

①E、L、Kの巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎

②免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎

③小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

### 3. 主要検査所見

Proteinase 3-ANCA(PR3-ANCA)(蛍光抗体法でcytoplasmic pattern, C-ANCA)が高率に陽性を示す。

### 4. 診断のカテゴリー

#### (1) Definite

(a)上気道(E)、肺(L)、腎(K)のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例

(b)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の2項目以上及び、組織所見①、②、③の1項目以上を示す例

(c)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①、②、③の1項目以上及びC(PR-3) ANCA 陽性の例

#### (2) Probable

(a)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例

(b)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目及び、組織所見①、②、③の1項目を示す例

(c)上気道(E)、肺(L)、腎(K)、血管炎による主要症状のいずれか1項目とC(PR-3) ANCA 陽性を示す例

### 5. 参考となる検査所見



- ①白血球、CRPの上昇
- ②BUN、血清クレアチニンの上昇

## 6. 識別診断

- ①E、Lの他の原因による肉芽腫性疾患（サルコイドーシスなど）
- ②他の血管炎症候群（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（チャージ・ストラウス（Churg-Strauss）症候群）、結節性多発動脈炎など）

## 7. 参考事項

- ① 上気道(E)、肺(L)、腎(K)の全てが揃っている例は全身型、上気道(E)、下気道(L)のうち単数又は2つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ。
- ② 全身型はE、L、Kの順に症状が発現することが多い。
- ③ 発症後しばらくすると、E、Lの病変に黄色ぶどう球菌を主とする感染症を合併しやすい。
- ④ E、Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT、MRI、シンチ検査が有用である。
- ⑤ PR3-ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。MPO-ANCA陽性を認める例もある。

<重症度分類>

○ 多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

1度	上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)および下気道(肺)のいずれか1臓器以上の症状を示すが、免疫抑制療法(ステロイド、免疫抑制薬)の維持量あるいは投薬なしに1年以上活動性の血管炎症状を認めず、寛解状態にあり、血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わず、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障のない患者。
2度	上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)及び下気道(肺)のいずれか2臓器以上の症状を示し、免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害(鞍鼻、副鼻腔炎など)及び合併症は軽微であり、介助なしで日常生活(家庭生活や社会生活)を過ごせる患者。
3度	上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)及び下気道(肺)、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症状候により、非可逆的な臓器障害 <sup>※1</sup> ないし合併症を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障を来す患者。
4度	上気道(鼻、耳、眼、咽喉頭など)及び下気道(肺)、腎臓障害あるいはその他の臓器の血管炎症状候により、生命予後に深く関与する非可逆的な臓器障害 <sup>※2</sup> ないし重篤な合併症(重症感染症など)を有し、強力な免疫抑制療法と臓器障害、合併症に対して、3か月以上の入院治療を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に一部介助を必要とする患者。
5度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害 <sup>※3</sup> と重篤な合併症(重症感染症、DIC など)を伴い、原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

※1:以下のいずれかを認めること

- a. 下気道の障害により軽度の呼吸不全(PaO<sub>2</sub> 60~70Torr)を認める。
- b. 血清クレアチニン値が 2.5~4.9mg/dL 程度の腎不全。
- c. NYHA2度の心不全徴候を認める。
- d. 脳血管障害による軽度の片麻痺(筋力4)。
- e. 末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)。
- f. 両眼の視力の和が0.09~0.2の視力障害。

※2:以下のいずれかを認めること

- a. 下気道の障害により中濃度の呼吸不全(PaO<sub>2</sub> 50~59Torr)を認める。
- b. 血清クレアチニン値が 5.0~7.9mg/dL 程度の腎不全。
- c. NYHA3度の心不全徴候を認める。
- d. 脳血管障害による著しい片麻痺(筋力3)。
- e. 末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)。
- f. 両眼の視力の和が 0.02~0.08 の視力障害。

※3:以下のいずれかを認めること

- a. 下気道の障害により高度の呼吸不全(PaO<sub>2</sub> 50Torr 未満)を認める。
- b. 血清クレアチニン値が 8.0mg/dL 以上の腎不全。
- c. NYHA4度の心不全徴候を認める。
- d. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。
- e. 末梢神経障害による3肢以上の機能障害(筋力3)、又は1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)。
- f. 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 45 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) は、従来アレルギー性肉芽腫性血管炎 (allergic granulomatous angiitis: AGA) あるいはチャージ・ストラウス症候群 (Churg Strauss syndrome: CSS) と呼ばれてきた血管炎症候群で、2012 年の国際会議で名称変更がなされた。日本語名も、これに呼応して検討され、表記のように定められた。

臨床的特徴は、先行症状として気管支炎喘息やアレルギー性鼻炎がみられ、末梢血好酸球増多を伴って血管炎を生じ、末梢神経炎、紫斑、消化管潰瘍、脳梗塞・脳出血・心筋梗塞・心外膜炎などの臨床症状を呈する疾患である。30～60 歳の女性に好発し、男:女=4:6 でやや女性に多い。

我が国における年間新規患者数は、約 100 例と推定されている。年間の医療施設受診者は、約 1,800 例と推定されている。

血中の好酸球増加以外に、好酸球性組織障害因子 (ECP など) の上昇、IgE 高値なども認められる。抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) のサブタイプであるミエロペルオキシダーゼに対する抗体 (MPO-ANCA) が約 50% の症例で血清中に検出される。

病理組織学的特徴は、真皮小血管を中心に核塵を伴い、血管周囲の好中球と著明な好酸球浸潤を認める細小血管の肉芽腫性あるいはフィブリノイド変性を伴う壊死性血管炎や白血球破碎性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) が認められ、ときに、血管外に肉芽腫形成が観察される。

診断は後述の診断基準によってなされ、(1) 先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、(2) 血中の好酸球の増加、(3) 前項にある血管炎症状を認めることによる。さらに病理組織所見が存在すると確実になる。参考所見として、血沈亢進、血小板増加、IgE 高値、血清 MPO-ANCA (p-ANCA) 陽性などが重要である。

#### 2. 原因

気管支喘息、アレルギー性鼻炎が先行し、著明な好酸球増多症を呈することから、何らかのアレルギー性機序により発症すると考えられる。ロイコトリエン受容体拮抗薬を使用後に本症が発症することがあるが、明らかな因果関係は証明されていない。

#### 3. 症状

主要臨床症状は、先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎と、血管炎によるものである。発熱、体重減少、末梢神経炎 (多発性単神経炎)、筋痛・関節痛、紫斑、胃・腸の消化管出血、肺の網状陰影や小結節状陰影、心筋梗塞や心外膜炎、脳梗塞・脳出血などである。多発性単神経炎は、急性症状が改善してからも、知覚や運動障害が遷延することがある。

#### 4. 治療法

軽・中等度症例は、プレドニゾロンで治療する。重症例では、ステロイドパルス療法あるいは、免疫抑制薬

(シクロホスファミドパルス療法など)を併用する場合もある。副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の神経障害に対してガンマグロブリン大量静注療法が用いられる。

## 5. 予後

上記の治療により、約90%の症例は6か月以内に寛解に至るが、継続加療を要する。残りの約10%は治療抵抗性であり、副腎皮質ステロイド単独による完全寛解は難しく、寛解・増悪を繰り返す。この内の10%は重篤症例で、重症後遺症を残すか死に至る。寛解例でも、多発性単神経炎による末梢神経症状が遷延する場合や、時に血管炎が再発を来す症例があるので、注意を要する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約1,800人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(アレルギー機序が示唆される。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要(寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる。)

#### 5. 診断基準

あり(日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む11学会関与の診断基準)

#### 6. 重症度分類

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村義宏

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### 1. 主要臨床所見

- (1)気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
- (2)好酸球増加
- (3)血管炎による症状:発熱(38°C以上、2週間以上)、体重減少(6か月以内に6kg 以上)、多発性単神経炎、消化管出血、多関節痛(炎)、筋肉痛(筋力低下)、紫斑のいずれか1つ以上

### 2. 臨床経過の特徴

主要臨床所見(1)、(2)が先行し、(3)が発症する。

### 3. 主要組織所見

- (1)周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性又はフィブリノイド壊死性血管炎の存在
- (2)血管外肉芽腫の存在

### 4. 診断のカテゴリー

#### (1)Definite

- (a) 1. 主要臨床所見3項目を満たし、3. 主要組織所見の1項目を満たす場合
- (b) 1. 主要臨床所見3項目を満たし、2. 臨床経過の特徴を示した場合

#### (2)Probable

- (a) 1. 主要臨床所見1項目及び3. 主要組織所見の1項目を満たす場合
- (b) 1. 主要臨床所見を3項目満たすが、2. 臨床経過の特徴を示さない場合

### 5. 参考となる所見

- (1)白血球増加( $\geq 1$ 万/ $\mu$ L)
- (2)血小板増加( $\geq 40$ 万/ $\mu$ L)
- (3)血清 IgE 増加( $\geq 600$  U/mL)
- (4)MPO-ANCA 陽性
- (5)リウマトイド因子陽性
- (6)肺浸潤陰影

<重症度分類>

○好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

1度	免疫抑制療法(ステロイド、免疫抑制薬)の維持量あるいは投薬なしに1年以上血管炎症状 <sup>※1</sup> を認めず、寛解状態にあり、血管炎による不可逆的な臓器障害を伴わず、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障のない患者。
2度	免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎による軽度の不可逆的な臓器障害(鞍鼻、副鼻腔炎、末梢神経障害など)及び合併症は軽微であり、介助なしで日常生活(家庭生活や社会生活)を過ごせる患者。
3度	血管炎により、不可逆的な臓器障害 <sup>※2</sup> ないし合併症を有し、しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に支障を来す患者。
4度	血管炎により、生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害 <sup>※3</sup> ないし重篤な合併症(重症感染症など)を有し、強力な免疫抑制療法と臓器障害、合併症に対して、1か月以上の入院治療を必要とし、日常生活(家庭生活や社会生活)に大きな支障を来し、しばしば介助を必要とする患者。
5度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害 <sup>※3</sup> と重篤な合併症(重症感染症、DIC など)を伴い、原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには、人工透析、在宅酸素療法、経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

※1: 血管炎症状

以下のいずれかを認めること。

- a. 発熱((38℃以上、2週間以上)
- b. 体重減少(6か月以内に6kg以上)
- c. 関節痛・筋痛
- d. 多発性単神経炎
- e. 副鼻腔炎
- f. 紫斑、手指・足趾潰瘍
- g. 肺浸潤影または間質陰影を伴う喘鳴、咳嗽などの呼吸器症状
- h. NYHA2度の心不全徴候。
- i. 虚血による腹痛
- j. 蛋白尿、血尿、腎機能異常

※2: 不可逆的な臓器障害

以下のいずれかを認めること。

- a. 下気道の障害による呼吸不全(PaO<sub>2</sub> 60Torr未滿)。
- b. 血清クレアチニン値が 5.0 ~ 7.9mg/dL 程度の腎不全。
- c. NYHA3度の心不全徴候。
- d. 脳血管障害
- e. 末梢神経障害による知覚異常および運動障害
- f. 消化管出血
- g. 手指・足趾の壊疽

※3: 生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害

以下のいずれかを認めること。

- a. 在宅酸素療法が必要な場合。
- b. 血清クレアチニン値が 8.0mg/dL以上の腎不全。
- c. NYHA4度の心不全徴候。
- d. 脳血管障害による完全片麻痺(筋力2以下)。
- e. 末梢神経障害による筋力全廃(筋力2以下)。
- f. 腸管穿孔
- g. 切断が必要な手指・足趾の壊疽

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 46 悪性関節リウマチ

### ○ 概要

#### 1. 概要

既存の関節リウマチ(rheumatic arthritis:RA)に、血管炎をはじめとする関節外症状を認め、難治性又は重症な臨床病態を伴う場合に、悪性関節リウマチという。内臓障害がなく、関節リウマチの関節病変が進行して関節の機能が高度に低下して身体障害がもたらされる場合には悪性関節リウマチとはいわない。悪性関節リウマチと診断される年齢のピークは60歳代で、男女比は1:2である。悪性関節リウマチの血管炎は結節性多発動脈炎と同様な全身性動脈炎型(内臓を系統的に侵し、生命予後不良)と内膜の線維性増殖を呈する末梢動脈炎型(四肢末梢及び皮膚を侵し、生命予後は良好)の2つの型に分けられる。血管炎以外の臓器症状としては、間質性肺炎を生じると生命予後不良である。

#### 2. 原因

関節リウマチと同様に病因は不明である。悪性関節リウマチ患者の関節リウマチの家族内発症は12%にみられ、体質・遺伝性が示唆されるが、遺伝性疾患といえるほどの強い遺伝性はない。HLA抗原との関係では、関節リウマチはDR4との相関が指摘されているが、悪性関節リウマチではその相関がより強い。

悪性関節リウマチではIgGクラスのリウマトイド因子が高率に認められ、このIgGクラスのリウマトイド因子は自己凝集する。その免疫複合体は補体消費量が高く、血管炎の起因に関与しているとみなされる。

#### 3. 症状

全身血管炎型では既存の関節リウマチによる多発関節痛(炎)のあるところに、発熱(38°C以上)、体重減少を伴って皮下結節、紫斑、筋痛、筋力低下、間質性肺炎、胸膜炎、多発単神経炎、消化管出血、上強膜炎などの全身の血管炎に基づく症状がかなり急速に出現する。

末梢動脈炎型では皮膚の潰瘍、梗塞、又は四肢先端の壊死や壊疽を主症状とする。

全身血管炎型ではリウマトイド因子高値、血清補体価低値、免疫複合体高値を示す。

#### 4. 治療法

悪性関節リウマチに伴う関節外病変の制御、及び関節の構造的変化と身体機能低下の進行抑制を目標に治療する。悪性関節リウマチの薬物治療には、ステロイド、メトトレキサートをはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬、抗凝固剤などがあり、その他血漿交換療法も行われる。治療法の選択は臨床病態により異なる。

#### 5. 予後

悪性関節リウマチの転帰は、軽快21%、不変26%、悪化31%、死亡14%、不明・その他8%との最近の疫学調査成績がある。死因は呼吸不全が最も多く、次いで感染症の合併、心不全、腎不全などが挙げられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

6255 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(身体機能低下の進行抑制を目標に治療が必要である。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

悪性関節リウマチの重症度分類を用いて、3度以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏



## <診断基準>

### 1. 臨床症状

- (1)多発性神経炎:知覚障害、運動障害いずれを伴ってもよい。
- (2)皮膚潰瘍又は梗塞又は指趾壊疽:感染や外傷によるものは含まない。
- (3)皮下結節:骨突起部、伸側表面又は関節近傍にみられる皮下結節。
- (4)上強膜炎又は虹彩炎:眼科的に確認され、他の原因によるものは含まない。
- (5)滲出性胸膜炎又は心嚢炎:感染症など、他の原因によるものは含まない。癒着のみの所見は陽性にとらない。
- (6)心筋炎:臨床所見、炎症反応、筋原性酵素、心電図、心エコーなどにより診断されたものを陽性とする。
- (7)間質性肺炎又は肺線維症:理学的所見、胸部X線、肺機能検査により確認されたものとし、病変の広がりは問わない。
- (8)臓器梗塞:血管炎による虚血、壊死に起因した腸管、心筋、肺などの臓器梗塞。
- (9)リウマトイド因子高値:2回以上の検査で、RAHAないしRAPAテスト2560倍以上(RF960IU/m以上)の高値を示すこと。
- (10)血清低補体価又は血中免疫複合体陽性:2回以上の検査で、C3、C4などの血清補体成分の低下若しくはCH50による補体活性化の低下をみること、又は2回以上の検査で血中免疫複合体陽性(C1q結合能を基準とする。)をみること。

### 2. 組織所見

皮膚、筋、神経、その他の臓器の生検により小ないし中動脈壊死性血管炎、肉芽腫性血管炎ないしは閉塞性内膜炎を認めること。

### 3. 診断のカテゴリー

ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準 2010年(表1)を満たし、上記に掲げる項目の中で、

- (1) 1. 臨床症状(1)～(10)のうち3項目以上満たすもの、又は
  - (2) 1. 臨床症状(1)～(10)の項目の1項目以上と2. 組織所見の項目があるもの、
- を悪性関節リウマチ(MRA)と診断する。

### 4. 鑑別診断

鑑別すべき疾患、病態として、感染症、続発性アミロイドーシス、治療薬剤(薬剤誘発性間質性肺炎、薬剤誘発性血管炎など)の副作用があげられる。アミロイドーシスでは、胃、直腸、皮膚、腎、肝などの生検によりアミロイドの沈着をみる。関節リウマチ(RA)以外の膠原病(全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎など)との重複症候群にも留意する。シェーグレン症候群は、関節リウマチに最も合併しやすく、悪性関節リウマチにおいても約10%の合併をみる。フェルティー症候群も鑑別すべき疾患であるが、この場合、白血球数減少、脾腫、易感染性をみる。

表1: ACR/EULARによる関節リウマチの分類基準(2010年)

ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準(2010年)

・少なくとも1つ以上の明らかな腫脹関節(滑膜炎)があり、他の疾患では説明できない患者<sup>2</sup>がこの分類基準の使用対象となる

・明らかな関節リウマチと診断するためには下表の合計点で6点以上が必要<sup>3</sup>

A. 腫脹または圧痛のある関節数 <sup>4</sup>		C. 炎症反応 <sup>9</sup>	
大関節が1ヶ所 <sup>5</sup>	0	CRP、血沈が共に正常	0
大関節が2から10ヶ所	1	CRP、血沈のいずれかが異常高値	1
小関節が1から3ヶ所 <sup>6</sup>	2	D. 罹病期間 <sup>10</sup>	
小関節が4から10ヶ所	3	6週未満	0
1つの小関節を含む11ヶ所以上 <sup>7</sup>	5	6週以上	1
B. 自己抗体 <sup>8</sup>			
RF、抗CCP抗体が共に陰性	0		
RF、抗CCP抗体のいずれかが弱陽性	2		
RF、抗CCP抗体のいずれかが強陽性	3		

- この基準は関節炎を新たに発症した患者の分類を目的としている。関節リウマチに伴う典型的な骨びらんを有し、かつて上記分類を満たしたことがあれば関節リウマチと分類する。罹病期間が長い患者(治療の有無を問わず疾患活動性が消失している患者を含む。)で、以前のデータで上記分類を満たしたことがあれば関節リウマチと分類する。
- 鑑別診断は患者の症状により多岐にわたるが、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、痛風などを含む。鑑別診断が困難な場合は専門医に意見を求めるべきである。
- 合計点が5点以下の場合は関節リウマチと分類できないが、将来的に分類可能となる場合もあるため、必要に応じ後日改めて評価する。
- DIP 関節、第1CM 関節、第1MTP 関節は評価対象外
- 大関節: 肩、肘、股、膝、足関節
- 小関節: MCP、PIP(IP)、MTP(2~5)、手関節
- 上に挙げていない関節(顎関節、肩鎖関節、胸鎖関節など)を含んでも良い。
- RF: リウマトイド因子。陰性: 正常上限値以下、弱陽性: 正常上限3倍未満、強陽性: 正常上限の3倍以上。リウマトイド因子の定性検査の場合、陽性は弱陽性としてスコア化する。
- 陽性、陰性の判定には各施設の基準を用いる。
- 罹病期間の判定は、評価時点で症状(疼痛、腫脹)を有している関節(治療の有無を問わない。)について行い、患者申告による。

## <重症度分類>

3度以上を対象とする。

### ●悪性関節リウマチの重症度分類

- 
- 1度 免疫抑制療法(副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬の投与)なしに1年以上活動性血管炎症状(皮下結節や皮下出血などは除く。)を認めない寛解状態にあり、血管炎症状による非可逆的な臓器障害を伴わない患者
- 2度 血管炎症状(皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、間質性肺炎など)に対し免疫抑制療法を必要とし、定期的な外来通院を要する患者、又は血管炎症状による軽度の非可逆的な臓器障害(末梢神経炎による知覚障害、症状を伴わない肺線維症など)を伴っているが、社会での日常生活に支障のない患者
- 
- 3度 活動性の血管炎症状(皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など)が出没するために免疫抑制療法を必要とし、しばしば入院を要する患者、又は血管炎症状による非可逆的な臓器障害(下記①～⑥のいずれか)を伴い社会での日常生活に支障のある患者
- ①下気道の障害により軽度の呼吸不全を認め、 $\text{PaO}_2$ が60～70Torr
  - ②NYHA2度の心不全徴候を認め、心電図上陳旧性心筋梗塞、心房細動(粗動)、期外収縮又はST低下(0.2mV以上)の1つ以上を認める。
  - ③血清クレアチニン値が2.5～4.9mg/dLの腎不全
  - ④両眼の視力の和が0.09～0.2の視力障害
  - ⑤拇指を含む2関節以上の指・趾切断
  - ⑥末梢神経障害による1肢の機能障害(筋力3)
- 4度 活動性の血管炎症状(発熱、皮膚梗塞・潰瘍、上強膜炎、胸膜炎、心外膜炎、間質性肺炎、末梢神経炎など)のために、3か月以上の入院を強いられている患者、又は血管炎症状によって以下に示す非可逆的な関節外症状(下記①～⑥のいずれか)を伴い家庭での日常生活に支障のある患者
- ①下気道の障害により中等度の呼吸不全を認め、 $\text{PaO}_2$ が50～59Torr
  - ②NYHA3度の心不全徴候を認め、X線上CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人工ペースメーカーの装着のいずれかを認める。
  - ③血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dLの腎不全
  - ④両眼の視力の和が0.02～0.08の視力障害
  - ⑤1肢以上の手・足関節より中枢側における切断
  - ⑥末梢神経障害による2肢の機能障害(筋力3)
- 5度 血管炎症状による重要臓器の非可逆的な障害(下記①～⑥のいずれか)を伴い、家庭内の日常生活に著しい支障があり、常時入院治療、あるいは絶えざる介護を要する患者
- ①下気道の障害により高度の呼吸不全を認め、 $\text{PaO}_2$ が50Torr未滿
  - ②NYHA4度の心不全徴候を認め、X線上CTR60%以上、心電図上陳旧性心筋梗塞、脚ブロック、2度以上の房室ブロック、心房細動(粗動)、人工ペースメーカーの装着のいずれか2以上を認める。
  - ③血清クレアチニン値が8.0mg/dLの腎不全
  - ④両眼の視力の和が0.01以下の視力障害
  - ⑤2肢以上の手・足関節より中枢側における切断
  - ⑥末梢神経障害による3肢の機能障害(筋力3)、又は1肢以上の筋力全廃(筋力2以下)
-

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

## 47 バージャー病

### ○ 概要

#### 1. 概要

閉塞性血栓血管炎とも呼ばれ、四肢の主幹動脈に閉塞性の血管全層炎を来す疾患である。特に下肢動脈に好発して、虚血症状として間欠性跛行や安静時疼痛、虚血性皮膚潰瘍、壊疽(特発性脱疽とも呼ばれる)を来す。また、しばしば表在静脈にも炎症を来し(遊走性静脈炎)、まれに大動脈や内臓動静脈にも病変を来す。従前「ビュルガー病」と呼ばれていた。

#### 2. 原因

特定のHLA(human leukocyte antigen)と本症発症の関連性が強く疑われており、ある遺伝性素因に何らかの刺激が加わると発症するとの説が有力であるが、原因はいまだ不明である。発症には喫煙が強く関与しており、喫煙による血管攣縮が誘因になると考えられている。最近の疫学調査では患者の93%に明らかな喫煙歴を認め、受動喫煙を含めるとほぼ全例が喫煙と関係があると考えられるが、発症の機序は不明である。歯周病との関連が疑われ、検討が行われている。

#### 3. 症状

四肢主幹動脈に多発性の分節的閉塞を来すため、動脈閉塞によって末梢の虚血の程度に応じた症状を認める。虚血が軽度の時は、冷感やしびれ感、寒冷暴露時のレイノー現象を認め、高度となるに従い間欠性跛行や安静時疼痛が出現し、虚血が最も高度となると、四肢に潰瘍や壊死を形成して特発性脱疽と呼ばれる状態となる。

また、爪の発育不全や皮膚の硬化、胼胝を伴い、わずかな刺激で難治性の潰瘍を形成する。最近増加している閉塞性動脈硬化症と同様な症状であるため、鑑別診断に注意を要する。

#### 4. 治療法

受動喫煙を含め、禁煙を厳守させることが最も大切であり、このために適切な禁煙指導を行う必要がある。また患肢の保温、保護に努めて靴ずれなどの外傷を避け、歩行訓練や運動療法を基本的な治療として行う。

薬物療法としては抗血小板薬や抗凝固薬、プロスタグランジンE1製剤の静注などが行われる。重症例に対しては末梢血管床が良好であれば、バイパス術などの血行再建を行う。

血行再建が適応外とされる症例では、交感神経節切除術やブロックが行われている。肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor、HGF)を用いた治療について検討が進んでいる。

#### 5. 予後

生命予後に関しては閉塞性動脈硬化症と異なり、心、脳、大血管病変を合併することはないために良好であるが、四肢の切断を必要とすることもあり、就労年代の成年男性のQOL(quality of life)を著しく脅かすことも少なくない。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

7,109 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法なし。)

4. 長期の療養

必要(就労年代の成年男性の QOL(quality of life)を著しく脅かすことも少ない。)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

バージャー病の重症度分類を用いて、3度以上を医療費助成の対象とする。

○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村義宏

<診断基準>

Definite 1: 本症発症時、以下の(1)～(5)を満たし、鑑別診断で他疾患が全て除外できる

Definite 2: 本症発症時、以下の(1)・(5)と、(3)と(4)のいずれかの計3項目以上を満たし、鑑別診断で他疾患が全て除外できる。

- (1) 50歳未満の発症
- (2) 喫煙歴を有する(間接喫煙を含む。)
- (3) 膝窩動脈以下の閉塞がある。
- (4) 上肢の動脈閉塞がある、又は遊走性静脈炎の既往がある。
- (5) 高血圧症、高脂血症、糖尿病を合併しない。

注釈：女性及び喫煙歴が明らかでない患者では、他疾患との鑑別をより厳密に行う

(鑑別診断)

- 1. 閉塞性動脈硬化症
- 2. 外傷性動脈血栓症
- 3. 膝窩動脈捕捉症候群
- 4. 膝窩動脈外膜嚢腫
- 5. 膠原病
- 6. 血管ベーチェット病
- 7. 胸郭出口症候群
- 8. 心房細動

## <重症度分類>

### バージャー病の重症度分類

#### 3度以上を対象とする。

- 
- |    |   |
|----|---|
| 1度 | 患肢皮膚温の低下、しびれ、冷感、皮膚色調変化(蒼白、虚血性紅潮など)を呈する患者であるが、禁煙も含む日常のケア、又は薬物療法などで社会生活・日常生活に支障のないもの。 |
| 2度 | 上記の症状と同時に間欠性跛行(主として足底筋群、足部、下腿筋)を有する患者で、薬物療法などにより、社会生活・日常生活上の障害が許容範囲内にあるもの。          |
- 
- |    |  |
|----|--|
| 3度 | 指趾の色調変化(蒼白、チアノーゼ)と限局性の小潰瘍や壊死又は重度の間欠性跛行を伴う患者。通常の保存的療法のみでは、社会生活に許容範囲を超える支障があり、外科療法の相対的適応となる。 |
| 4度 | 指趾の潰瘍形成により疼痛(安静時疼痛)が強く、社会生活・日常生活に著しく支障を来す。薬物療法は相対的適応となる。したがって、入院加療を要することもある。               |
| 5度 | 激しい安静時疼痛とともに、壊死、潰瘍が増悪し、入院加療にて強力な内科的、外科的治療を必要とするもの。(入院加療:点滴、鎮痛、包帯交換、外科的処置など)                |
- 

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。