

2015-2016 年度活動

血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版)

Guidelines for Management of Vasculitis Syndrome (JCS 2017)

合同研究班参加学会・研究班

日本循環器学会 日本医学放射線学会 日本眼科学会 日本胸部外科学会
日本血管外科学会 日本小児科学会 日本心臓血管外科学会 日本心臓病学会
日本腎臓学会 日本病理学会 日本脈管学会 日本リウマチ学会
厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班

班長

磯部 光章

神原記念病院
東京医科歯科大学大学院循環制御内科学

班員

天野 宏一

埼玉医科大学総合医療センター
リウマチ・膠原病内科

要 伸也

杏林大学医学部第一内科学
腎臓・リウマチ膠原病内科

古森 公浩

名古屋大学大学院
血管外科

針谷 正祥

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
リウマチ性疾患薬理学研究部門

山田 秀裕

聖隷横浜病院
リウマチ・膠原病センター

有村 義宏

吉祥寺あさひ病院 / 杏林大学医学部
第一内科学腎臓・リウマチ膠原病内科

小林 茂人

順天堂大学医学部附属
順天堂越谷病院内科

高橋 啓

東邦大学医療センター大橋病院
病理診断科

藤元 昭一

宮崎大学医学部
血液・血管先端医療学講座

吉田 晃敏

旭川医科大学
眼科

石津 明洋

北海道大学大学院保健科学研究院
病態解析学

駒形 嘉紀

杏林大学医学部第一内科学
腎臓・リウマチ膠原病内科

種本 和雄

川崎医科大学
心臓血管外科

宮崎 龍彦

岐阜大学医学部附属病院
臨床病理部

和田 隆志

金沢大学医薬保健学総合研究科
腎臓内科学

伊藤 秀一

横浜市立大学大学院医学研究科
発生・小児医療学

小室 一成

東京大学医学部
循環器内科

長谷川 均

愛媛大学大学院
血液・免疫・感染症内科学

宮田 哲郎

山王病院・山王メディカルセンター
血管病センター

協力員

井上 芳徳

てとあしの血管クリニック東京

内田 治仁

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
CKD・CVD 地域連携包括医療学

大田 英揮

東北大学大学院医学系研究科
放射線診断学

岡崎 貴裕

聖マリアンナ医科大学
リウマチ・膠原病・アレルギー内科

鬼丸 満穂

九州大学大学院医学研究院
病理病態学講座

川上 民裕

聖マリアンナ医科大学
皮膚科

木ノ内 玲子

旭川医科大学
医工連携総研講座・眼科

倉田 厚

東京医科大学
分子病理学分野

小菅 寿徳
つくば画像検査センター

末吉 英純
長崎大学大学院
医歯薬学総合研究科・放射線診断治療学

田村 直人
順天堂大学医学部
膠原病内科学講座

長坂 憲治
青梅市立総合病院
リウマチ膠原病科

佐田 憲映
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
腎・免疫・内分泌代謝内科学講座

杉原 毅彦
東京都健康長寿医療センター
膠原病・リウマチ科

堤野 みち
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内科

前嶋 康浩
東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科循環制御内科学

重松 邦広
国際医療福祉大学三田病院
心臓血管センター血管外科

杉山 斉
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
血液浄化療法人材育成システム開発学

土橋 浩章
香川大学医学部
血液・免疫・呼吸器内科

吉藤 元
京都大学大学院医学研究科
内科学講座臨床免疫学

末松 栄一
独立行政法人国立病院機構
九州医療センター膠原病内科

岳野 光洋
日本医科大学大学院医学研究科
アレルギー膠原病内科学分野

中岡 良和
国立循環器病研究センター研究所
血管生理学部

渡部 芳子
川崎医科大学生理学 1

外部評価委員

尾崎 承一
聖マリアンナ医科大学

木村 剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

重松 宏
国際医療福祉大学臨床医学研究センター

瀧原 圭子
大阪大学
キャンパスライフ健康支援センター

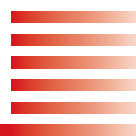
室原 豊明
名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科

百村 伸一
自治医科大学附属さいたま医療センター
循環器内科

(五十音順，構成員の所属は 2017 年 9 月現在)

目次

I. 改訂にあたって 6	6. 診断・診断基準 18
1. 血管炎の歴史とガイドライン作成の背景.....6	6.1 診断基準..... 18
2. 診療ガイドライン作成の方針.....8	6.2 鑑別診断..... 19
2.1 対象疾患.....8	7. 治療方針 20
2.2 診療ガイドラインの一般的な作成手法.....8	7.1 ステロイド・免疫抑制薬..... 20
2.3 本診療ガイドラインの作成方法.....8	7.2 生物学的製剤・抗血小板薬など..... 23
II. 高安動脈炎 9	7.3 観血的治療..... 24
1. 疾患概念・疫学・細分類.....9	8. 予後 26
1.1 疾患概念.....9	9. 小児の高安動脈炎 27
1.2 歴史的変遷..... 10	
1.3 疫学..... 10	III. 巨細胞性動脈炎 28
1.4 分類..... 11	1. 疾患概念・疫学・細分類..... 28
2. 発症機序 11	1.1 疾患概念..... 28
2.1 遺伝的要因..... 11	1.2 疫学..... 28
2.2 環境要因..... 12	1.3 細分類..... 28
2.3 血管障害機序..... 12	2. 発症機序 29
3. 病理所見 12	3. 病理所見 29
4. 症状 13	3.1 罹患動脈..... 29
5. 検査・画像所見 15	3.2 肉眼所見..... 29
5.1 検査所見..... 15	3.3 組織所見..... 29
5.2 画像所見..... 15	3.4 鑑別診断ならびに類似疾患..... 31
5.3 眼科検査..... 17	4. 症状 31
	5. 検査・画像所見 32



5.1 検査所見	32	5. 検査・画像所見	51
5.2 画像所見	32	6. 診断・診断基準	52
5.3 眼科検査	33	7. 治療方針	52
6. 診断・診断基準	34	7.1 寛解導入療法	52
6.1 診断基準	34	7.2 寛解維持療法	53
6.2 診断にあたり注意すべき点	35	8. 予後	53
6.3 大動脈病変の評価	35		
7. 治療方針	36	VI. 顕微鏡的多発血管炎	54
7.1 ステロイド・免疫抑制薬	36	1. 疾患概念・疫学	54
7.2 生物学的製剤・抗血小板薬など	37	1.1 概念	54
7.3 観血的治療	39	1.2 疫学	54
8. 予後	39	2. 発症機序	54
		2.1 遺伝因子	54
IV. バージャー病	40	2.2 環境因子	55
1. 疾患概念・疫学	40	2.3 病態	55
1.1 疾患概念	40	3. 病理所見	55
1.2 疫学	40	4. 症状	55
2. 発症機序	40	5. 検査・画像所見	56
3. 病理所見	41	6. 診断・診断基準	56
4. 症状	43	6.1 診断	56
4.1 上下肢の虚血症状	43	6.2 鑑別診断の手順	56
4.2 内臓動脈の罹患	44	7. 治療方針	57
4.3 表在静脈炎	44	7.1 寛解導入療法	59
4.4 各症状の頻度	44	CQ1：ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、 どのようなレジメンが有用か	59
5. 検査・画像所見	44	CQ2：重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の 寛解導入治療で血漿交換は有用か	59
5.1 身体診察	44	7.2 寛解維持療法	59
5.2 検査法	44	CQ3：ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、 どのようなレジメンが有用か	59
5.3 血管画像所見	45	8. 予後	60
5.4 血液学的検査	45		
6. 診断・診断基準	45	VII. 多発血管炎性肉芽腫症	60
6.1 診断	45	1. 疾患概念・定義・疫学	60
6.2 鑑別すべき疾患	47	2. 発症機序	60
7. 治療方針	47	3. 病理所見	61
7.1 保存的治療	47	4. 症状	61
7.2 外科治療	48	5. 検査・画像所見	61
8. 予後	48	6. 診断・診断基準	62
8.1 虚血肢の予後	48	7. 治療方針	62
8.2 増悪因子・改善に寄与する因子	49	7.1 寛解導入療法	62
8.3 非虚血肢の予後	49	CQ1：ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、 どのようなレジメンが有用か	64
8.4 併存疾患ならびに生命予後	49	CQ2：重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の 寛解導入治療で血漿交換は有用か	64
V. 結節性多発動脈炎	50	7.2 寛解維持療法	65
1. 疾患概念・疫学	50		
2. 発症機序	50		
3. 病理所見	50		
4. 症状	50		

CQ3：ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、 どのようなレジメンが有用か……………	65	3. 病理所見……………	79
8. 予後……………	65	4. 症状……………	79
VIII. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症……………	65	4.1 皮膚症状……………	79
1. 疾患概念・疫学……………	65	4.2 関節症状……………	80
2. 発症機序……………	66	4.3 消化器症状……………	80
3. 病理所見……………	67	4.4 腎症状……………	80
4. 症状……………	67	4.5 その他の症状……………	80
5. 検査・画像所見……………	68	5. 検査・画像所見……………	80
6. 診断・診断基準……………	68	6. 診断・診断基準……………	80
7. 治療方針……………	68	6.1 腎生検病理組織所見……………	81
7.1 急性期……………	70	6.2 腎組織分類……………	81
7.2 慢性期……………	70	7. 治療方針……………	81
7.3 寛解期……………	70	7.1 腎外症状に対する治療……………	81
7.4 増悪期（再燃時）……………	71	7.2 腎炎を合併した場合……………	82
8. 予後……………	71	8. 予後……………	83
IX. 抗糸球体基底膜抗体病……………	71	XII. クリオグロブリン血症性血管炎……………	83
1. 疾患概念・疫学……………	71	1. 疾患概念・疫学……………	83
2. 発症機序……………	71	2. 発症機序……………	83
3. 病理所見……………	72	3. 病理所見……………	84
4. 症状……………	72	4. 症状……………	84
5. 検査所見……………	72	5. 検査・画像所見……………	85
6. 診断・診断基準……………	73	6. 診断・診断基準……………	85
7. 治療方針……………	73	7. 治療方針……………	85
7.1 初期治療法……………	73	8. 予後……………	86
7.2 維持治療法……………	74	XIII. ベーチェット病……………	86
7.3 治療についての解説……………	74	1. 疾患概念・疫学……………	86
8. 予後……………	74	1.1 疾患概念……………	86
X. 蕁麻疹様血管炎……………	75	1.2 疫学……………	86
1. 疾患概念・疫学……………	75	2. 発症機序……………	87
2. 発症機序……………	75	2.1 遺伝素因……………	87
3. 病理所見……………	75	2.2 環境因子……………	87
4. 症状……………	76	3. 病理所見……………	87
5. 検査・画像所見……………	76	4. 症状……………	87
5.1 病理組織学的検査……………	76	4.1 深部静脈血栓症……………	87
5.2 血清免疫学的検査所見……………	77	4.2 動脈瘤・動脈閉塞……………	88
6. 診断・診断基準……………	77	4.3 肺動脈病変による症状……………	88
7. 治療方針……………	77	4.4 血管外症状……………	88
8. 予後……………	78	5. 検査・画像所見……………	88
XI. IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein 紫斑病)……………	78	5.1 検査所見……………	88
1. 疾患概念・疫学……………	78	5.2 画像所見……………	88
2. 発症機序……………	79	6. 診断・診断基準……………	89
		6.1 診断……………	89
		6.2 鑑別診断……………	89
		7. 治療方針……………	89

7.1 薬物療法	90
7.2 外科手術と血管内治療	90
8. 予後	91

XIV. 悪性関節リウマチ 91

1. 疾患概念・疫学	91
2. 発症機序	92
3. 病理所見	92
4. 症状	92
5. 検査・画像所見	92
6. 診断・診断基準	92

7. 治療方針	94
7.1 DMARDs	94
7.2 ステロイド	94
7.3 免疫抑制薬	94
7.4 bDMARDs	94
7.5 その他の治療	95
8. 予後	95

付表	96
----	----

文献	98
----	----

(無断転載を禁ずる)

略語一覧

3D-CT	three-dimensional computed tomography	三次元コンピュータ断層撮影
ABI	ankle brachial index	足関節上腕血圧比
AAV	ANCA-associated vasculitis	ANCA 関連血管炎
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	adalimumab	アダリムマブ
AKI	acute kidney injury	急性腎障害
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
AZA	azathioprine	アザチオプリン
bDMARDs	biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs	生物学的抗リウマチ薬
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score	バーミンガム血管炎活動性スコア
c-ANCA	cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody	細胞質型抗好中球細胞質抗体
CCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CG	cryoglobulin	クリオグロブリン
CHCC	Chapel Hill Consensus Conference	チャペルヒルコンセンサス会議
Cr	creatinine	クレアチニン
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CyA	cyclosporine	シクロスポリン
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
DMARDs	disease-modifying anti-rheumatic drugs	抗リウマチ薬
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

ETN	etanercept	エタネルセプト
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
EVG	Elastica van Gieson	エラスティカ・ファンギーソン
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
GC	glucocorticoid	糖質コルチコイド (副腎皮質ステロイド)
GCA	giant cell arteritis	巨細胞性動脈炎
GBM	glomerular basement membrane	糸球体基底膜
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
GPA	granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
GLM	golimumab	ゴリムマブ
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation	
GWAS	genome-wide association study	ゲノムワイド関連研究
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HE	hematoxylin and eosin	ヘマトキシリン・エオジン
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HUV	hypocomplementemic urticarial vasculitis	低補体血症性蕁麻疹様血管炎
HUVS	hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome	低補体血症性蕁麻疹様血管炎症候群
IFX	infliximab	インフリキシマブ
IL	interleukin	インターロイキン
IVCY	intravenous cyclophosphamide	シクロホスファミド間欠静注療法
IVIG	intravenous high-dose immunoglobulin	高用量ガンマグロブリン静注療法

略語一覧（続き）

LV-GCA	large-vessel giant cell arteritis	大血管型巨細胞性動脈炎
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
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
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾン
MRA	magnetic resonance angiography	核磁気共鳴血管造影
MRA	malignant rheumatoid arthritis	悪性関節リウマチ
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MZR	mizoribine	ミゾリビン
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PAN	polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎
p-ANCA	perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody	核周囲型抗好中球細胞質抗体
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PMR	polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛症

PR3	proteinase 3	プロテイナーゼ 3
PSL	prednisolone	プレドニゾン
PSV	primary systemic vasculitis	原発性全身性血管炎
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較対照試験
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
RLV	renal-limited vasculitis	腎限局型血管炎
RPGN	rapidly progressive glomerulonephritis	急速進行性糸球体腎炎
RTX	rituximab	リツキシマブ
RV	rheumatoid vasculitis	リウマトイド血管炎
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SNP	single nucleotide polymorphism	一塩基多型
ST	trimethoprim/sulfamethoxazole	トリメトプリム・スルファメトキサゾール
TCZ	tocilizumab	トシリズマブ
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

I. 改訂にあたって

1.

血管炎の歴史とガイドライン作成の背景

血管炎は、血管炎症候群、全身性血管炎とも呼称され、血管そのものに炎症を認める疾患の総称である。この血管炎の疾患概念は、1866年にKussmaulとMaierらが全身の筋痛、しびれ、蛋白尿を呈した27歳男性例を結節性動脈周囲炎として発表したことに始まる¹⁾。1908年、高安右人は、特異な眼底所見（花環状吻合）を呈した21歳女性例を報告し²⁾、のちにこの疾患は、大動脈とその主要分岐を主体とした血管炎であることがわかり、高安動脈炎と呼称さ

れるようになった。また、1967年に川崎らは冠動脈に血管炎を起こす疾患（川崎病）を初めて報告した³⁾。

近年の血管炎研究・診療に大きな影響を与えたのは、1982年のDaviesらによる抗好中球細胞質抗体（ANCA）の発見である⁴⁾。1985年、WoudeらはANCAがWegener肉芽腫症の診断や疾患活動性判定に有用であることを見出した⁵⁾。このANCAの発見は血管炎研究を飛躍的に進展させ、1994年に米国ノースカロライナ州チャペルヒルで開催されたチャペルヒルコンセンサス会議（CHCC）で、各血管炎の定義やおもな罹患部位による分類法（CHCC 1994）が提唱された⁶⁾。また、ANCA関連血管炎という新しい概念が提唱された。本分類法は、わかりやすく、わが国をはじめ世界各国の医師・研究者に広く普及した。

血管炎は多臓器を障害するため、血管炎診療には多くの診療科の専門医が関わる。2007年、日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班が中心になり合同研究班を立ち上げ（班長：尾崎承一）、2008年に「血管炎症候群の診療ガイドライン」を発刊した⁷⁾。2008年のガイドラインは、ダイジェスト版、英語版も発刊され、循環器専門医を中心に広く利用され血管炎診療の向上に貢献

した。一方、その後も血管炎研究の進歩は著しく、2013年には改訂版CHCC分類（CHCC2012）が発表され⁸⁾、血管炎分類の変更、病名変更、疾患定義の修正などが行われた。わが国でもこれに基づき、2017年にCHCC2012に記載されている英語疾患名すべての日本語名が正式に決定された（厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班より提唱され日本医学会で承認）（表1）⁸⁾。また、大型血管炎の診断や

表1 血管炎のカテゴリーと疾患

CHCC2012 原文 ⁸⁾	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 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)	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）* 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

*本ガイドラインで扱う疾患
(Jennette JC, et al. 2013⁸⁾ より)

活動性判定におけるFDG-PETの導入など画像診断の進歩、ANCA測定試薬の精度向上、リツキシマブをはじめとする生物製剤が診療に用いられるなど新規治療も導入された。2017年2月には血管炎診療に関連する厚生労働省研究班3班（難治性血管炎に関する調査研究班、難治性腎疾患に関する調査研究班、びまん性肺疾患に関する調査研究班）合同でANCA関連血管炎診療ガイドライン2017が発刊された⁹⁾。このように血管炎の研究・診療はめざましい進展を遂げている。これら医学の進歩をふまえ、このたび再び日本循環器学会と厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班を主体に合同研究班を立ち上げ（班長：磯部光章）、9年ぶりに「血管炎症候群のガイドライン」を全面的に改訂し発刊することとした。

今回作成されたガイドラインは、これまでの血管炎研究の歴史をふまえ、さらに最新の研究成果・診療の現況を取り入れて、大型血管炎を中心に血管炎全般についてわかりやすく記載されている。ぜひ、身近に置いて血管炎の診療や研究に役立てていただきたい。

2.

診療ガイドライン作成の方針

2.1

対象疾患

原発性血管炎は一般にCHCC2012（表1）⁸⁾を用いて表記され、罹患血管サイズに基づいて大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分類される。大型血管は大動脈とその主要分枝およびこれに対応する静脈と定義され、大型血管炎には高安動脈炎と巨細胞性動脈炎が含まれる⁸⁾。

バージャー病はCHCC2012には記載されていないが、血管炎症候群の診療ガイドライン（JCS 2008）に倣い、大型血管炎の2疾患に加えバージャー病を対象疾患とした。

また、CHCC2012では、中型血管炎に結節性多発動脈炎と川崎病、小型血管炎にANCA関連血管炎の顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）、免疫複合体性小型血管炎の抗GBM病、クリオグロブリン血症性血管炎、IgA血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎があげられている⁸⁾。今回のガイドラインではこれらの疾患を対象疾患としたが、ガイドライン利用者の診療領域を考慮し川崎病は対象外とした。

このほか、CHCC2012には多様な血管を侵す血管炎

（バーチェット病、コーガン症候群）、単一臓器血管炎（皮膚白血球破砕性血管炎など）、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など）、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など）が収載されているが⁸⁾、今回のガイドラインでは日常診療で遭遇する頻度と診療上の重要度を考慮し、バーチェット病およびリウマトイド血管炎を対象疾患とした。

2.2

診療ガイドラインの一般的な作成手法

診療ガイドラインの定義と作成方法は、時代とともに変化している。世界保健機関（WHO）では、診療ガイドラインを「診療と公衆衛生のための推奨を含む文書」と定義している¹⁰⁾。WHOは科学性およびエビデンスを重要視する組織であり、WHOの作成する診療ガイドラインはエビデンスの体系的な使用を厳格に守ることによって、正当性と専門的権威を獲得している。具体的には、診療ガイドラインが最高水準にあることを保証するため、その作成には国際的に認められた方法・基準であるGRADEシステムを採用している。GRADEシステムは診療ガイドラインを作成・利用するための系統的なシステムであり、系統的レビュー担当者がアウトカムごとにエビデンスとその質を評価し、さまざまな立場のパネリストが参加するパネル会議でエビデンスの質、益と害のバランス、患者の価値観、資源およびコストなどを協議し推奨を作成する¹¹⁾。

わが国においては、各領域の診療ガイドラインを紹介し、診療ガイドライン関連情報を提供する機関としてMindsガイドラインセンターがある。Mindsでは診療ガイドラインを「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と定義し、ガイドラインの作成法を公開している¹²⁾。

このように、診療ガイドラインの作成は標準化された手法にしたがって系統的に行い、一定の品質を保つことがきわめて重要である。

2.3

本診療ガイドラインの作成方法

診療ガイドラインはGRADEシステムあるいはMindsの推奨する方法による作成が提唱されているが、血管炎の各疾患に対してこれらの手法を完全に適用することはきわめて難しい。大型血管炎の対象疾患のうち、高安動脈炎、

バージャー病は以前より特定疾患に認定されており、希少性が高い疾患である。これらはわが国でまれであるだけでなく海外での頻度はさらに低いため、疫学的知見、治療法に関する情報はさわめて少なく、診療ガイドライン作成の資料となる二重盲検比較試験は皆無である。また、巨細胞性動脈炎に関して、海外ではTNF阻害薬、メトトレキサート（MTX）を用いた二重盲検比較試験が行われているが、わが国では2015年に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）によって指定難病となったばかりであり、わが国における疫学的知見、臨床像については情報が十分とはいえず、一般医の認知度が高いとはいえない。一方、小型血管炎の対象疾患であるMPA、GPAについては、難治性血管炎調査研究班がGRADEシステムに基づいて推奨を作成したが、その他の中・小型血管炎の対象疾患については希少性が高く治療法に関する情報は限られている。以上の点をふまえ、MPA、GPA以外の対象疾患に関しては、標準化された作成手法は用いず従来の解説・レビュー形式を採用し、各疾患の診断と治療に必要な多岐にわたる情報を提供することとした。治療法の推奨度とエビデンスレベルについては、表2、表3の基準を用いた。MPA、GPAに関しては、「治療方針」以外の項目（疫

学・病態・症状・検査・診断）は従来同様のレビュー形式を採用し、「治療方針」はGRADEシステムに基づく推奨をふまえて作成した。

表2 推奨クラス分類

クラスⅠ	実施すべきである
クラスⅡa	実施は妥当である
クラスⅡb	考慮してもよい
クラスⅢ	無効または有害のため実施すべきではない

表3 エビデンスレベル

レベルA	複数のランダム化比較試験またはメタ解析から得られたエビデンス
レベルB	単一のランダム化比較試験または非ランダム化研究から得られたエビデンス
レベルC	専門家の合意による意見

II. 高安動脈炎

1.

疾患概念・疫学・細分類

1.1

疾患概念

高安動脈炎は大動脈およびその基幹動脈、冠動脈、肺動脈に生じる大血管炎である。わが国では従来大動脈炎症候群とよばれてきたが、2014年の「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）の成立に伴い、指定難病とし

ての病名を高安動脈炎に変更した。病名変更の理由は、欧米での呼称がTakayasu arteritisであることに加え、本疾患が大血管炎だけではなく、小血管、消化管、心臓、皮膚、眼、耳など多様な臓器・組織に病変を生じる全身性の疾患であることと、発見者への畏敬の念に対する配慮である。

欧米には本症が少なく、逆に巨細胞性動脈炎が多いため、両者の異同が問題となっている。たしかに巨細胞などの病理学的に共通した部分はある。しかし、本症と巨細胞性動脈炎は発症年代と罹患血管の分布が異なる。たとえば、Yoshidaらの日本人症例の検討では、本症で巨細胞性動脈炎よりも総頸動脈および鎖骨下動脈病変の割合が有意に多いと報告している¹³⁾。欧米からの報告でも、総頸動脈病変は本症で多い傾向にある^{14,15)}。したがって、現状では本症

と巨細胞性動脈炎とは、共通した発症基盤をもつ、異なった疾患単位と考えるのが妥当である¹⁶⁾。今後さらなる研究が必要である。

人種や地域差があるが、わが国では若い女性に好発する。主徴は全身の炎症、血管炎による疼痛と血管狭窄・閉塞・拡張であり、そのため炎症が鎮静化した後も血流障害による各種臓器障害、動脈瘤が問題となる。一般に炎症は年余に及ぶが、免疫抑制薬に反応する。また、自然軽快する傾向が認められるが、ときに再燃する。症状は多彩で、非特異的であるが、早期診断が可能となっており、予後は改善している^{17,18)}。

1.2

歴史の変遷

本疾患の歴史の変遷は沼野が詳細に報告している¹⁹⁻²¹⁾。本疾患の記載は漢方医であった山本鹿洲による1824年の漢方医書「橘黄医談」の記載にさかのぼる²²⁾。このなかで左右上肢の脈拍の消失、微弱を示した45歳男性例が紹介されている。欧米では、1856年に両側上肢と左頸部の脈拍欠如をきたした22歳女性例が報告されている²³⁾。

高安右人は金沢大学眼科教授であり、1908年に日本眼科学会において「奇異なる網膜中心血管の変化の一例」として、花環状吻合の眼底所見を示した22歳女性例を報告した(図1)²⁴⁾。追加発言のなかで橈骨動脈の脈拍欠損が指摘されている。1951年、東京大学の脳外科医、清水健太郎、佐野圭司は自験例を含む25例をまとめ、花環状吻合を示す眼底所見、脈拍減弱ないし欠損、頸動脈洞反射の亢進を3徴として、脈なし病(pulseless disease)と名づけて報告した²⁵⁾。これが翌年American Heart Journalに紹介され、欧米でも本症が知られることになる²⁶⁾。

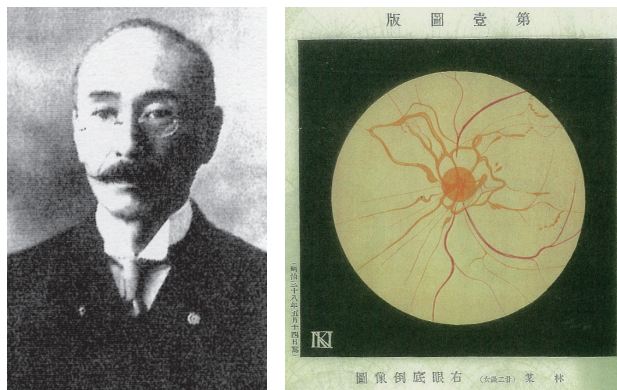


図1 高安右人博士と花環状吻合を示す眼底所見

(高安右人, 1908²⁴⁾より)

血管炎としての記載は1940年に東京大学病理学の太田邦夫が大動脈をはじめ、その基幹動脈の内・中・外膜全層にわたる血管炎(panarteritis)であることを報告したのが初めてである。東京大学医学部の上田英雄らは研究班を組織して広範な研究を行った^{27,28)}。Aortitis syndrome(大動脈炎症候群)という病名が定着したのも上田らの功績に基づくものである。信州大学病理学的那須毅は多数例での病理学的検討で本疾患が血管炎であることを明らかにした。また、東京医科歯科大学の沼野は1989年より11回にわたって国際高安動脈炎会議を主催し、特定のHLAとの関連を報告するなど研究発展に貢献した²⁹⁾。わが国では1975年に難病として指定され、以後調査研究が継続されている。2007年に尾崎承一らが診療ガイドラインをまとめ、日本循環器学会より公刊された⁷⁾。

1.3

疫学

1.3.1

年齢、性差、発生頻度

本疾患は厚生労働省の指定難病であり、調査研究班で疫学的な検討が行われている。現在の登録数は6,000人を超え、毎年の新規発症数は300人前後と推定される(図2)³⁰⁾。現在の年齢分布は50代が多い。これまでの報告では男女比は約1:9で、女性における初発年齢は20歳前後にピークがあるが、中高年で初発する例もまれではない。一方、男性例でははっきりとしたピークが認められない。最近の厚生労働省での登録データのまとめでは、女性が83.8%、平均発症年齢は女性で35歳、男性では43.5歳となっている³¹⁾。症候が多彩であるばかりか、非特異的な所見が多いこと、また無症候の症例も少なからずいることが想定されており、なお未診断例が多いものと考えられる。

1.3.2

地域差

世界的にはアジア、中近東での症例が多い。北米ではメキシコを除き報告は少ない。いずれの地域でも女性に多い傾向がみられるが、わが国における比率がもっとも高い¹⁹⁾。わが国および南米では頸動脈病変が特徴的であるが、イスラエルをはじめとするアジア諸国では腹部大動脈を主とした病変による高血圧が多い。

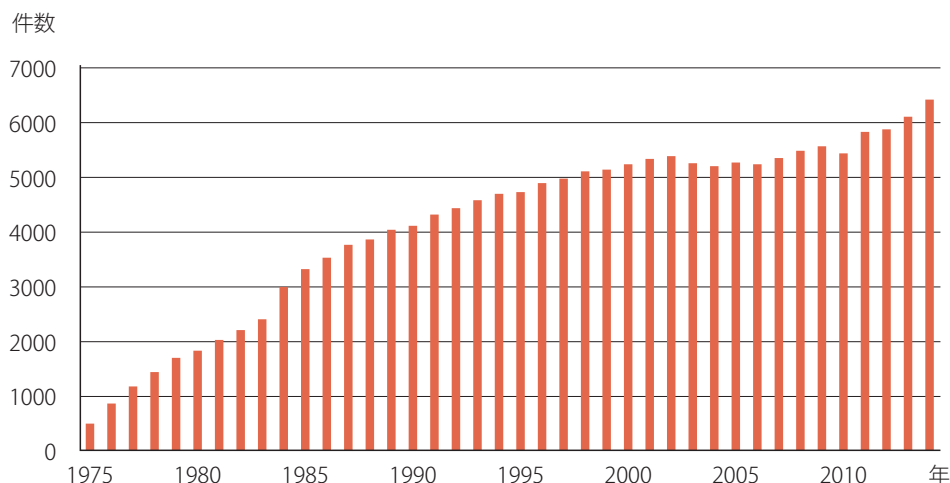


図2 高安動脈炎の特定疾患医療受給証交付件数の推移

(難病情報センター³⁰⁾より)

1.4

分類

沼野らによる血管病変の分布による分類が用いられている(図3)³¹⁻³³⁾。血管病変には狭窄、閉塞、拡張が含まれる。大きく弓部の三分枝に病変をもつ例と、横隔膜下にも病変をもつ例とに分けられる。この分類は血管造影の所見をもとに大動脈内腔の狭窄、閉塞、拡張の分布を区分したが、最近のMRIを用いた検討によれば、血管内腔に著変がみられない部位にも炎症性の肥厚が広範に認められることに留意すべきである³⁴⁾。

2.

発症機序

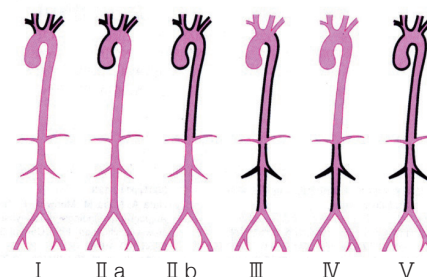
遺伝的要因を背景に、感染などの環境要因がきっかけとなり、大動脈を主体とした弾性動脈が自己免疫機序により破壊されると推定されている。

2.1

遺伝的要因

HLA-B*52が本疾患の発症に関連することが報告されている^{35,36)}。日本人のB*52保有率が10～20%であるのに対し、わが国の高安動脈炎患者のB*52保有率は約50%である。B*52を有する人は2倍以上の危険率で高安動脈炎になりやすい。HLA-B分子はHLA class I分子に属するた

病変部位による分類³²⁾



I型：大動脈弓分枝血管

II a型：上行大動脈、大動脈弓ならびにその分枝血管

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/または、腎動脈

V型：II b＋IV型（上行大動脈、大動脈弓ならびにその分枝血管、胸部下行大動脈に加え、腹部大動脈、かつ/または、腎動脈）

分類ごとの頻度

分類	頻度 (%)
Type I	28.0 ～ 35.9
Type II a	9.4 ～ 16.3
Type II b	8.5 ～ 16.6
Type III	0.9 ～ 7.3
Type IV	1.9 ～ 5.9
Type V	25.8 ～ 43.4

沼野らによる血管造影所見に基づく分類。上記のローマ数字およびアルファベット小文字（I, II a, II b, III, IV, V）に、冠動脈病変ありの場合はC(+)を、肺動脈病変ありの場合はP(+)を付する。

図3 血管病変の分布による高安動脈炎の分類と頻度

(Hata A, et al. 1996³²⁾, 磯部光章. 2014³³⁾, Watanabe Y, et al. 2015³¹⁾より)

め、高安動脈炎の病態にCD8陽性T細胞を介した免疫反応が関わりと考えられる。

加えて近年、ゲノムワイド関連研究 (genome wide association study; GWAS) により、高安動脈炎発症感受性因子として *IL12B* 遺伝子領域の遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) が同定された³⁷⁾。*IL12B* 遺伝子は IL-12/IL-23 の共通サブユニットである p40 蛋白をコードしているため、これらのサイトカインの高安動脈炎病態への関与が示唆される。

2.2

環境要因

免疫学的異常をきたす引き金として、ウイルス感染などのストレスが関与していることが推定されるが、誘因となるウイルスは同定されていない。

2.3

血管障害機序

高安動脈炎の病理学的特徴は、外膜側より始まる中膜弾性線維の浸食像である。浸潤細胞には、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、マクロファージ、NK細胞、 $\gamma\delta$ T細胞などが認められ、マクロファージの一部は断片化した弾性線維を貪食する多核巨細胞として観察される。これらの細胞が、サイトカイン異常を伴って血管壁を障害すると考えられるが、その詳細なメカニズムは未解明である。

3.

病理所見

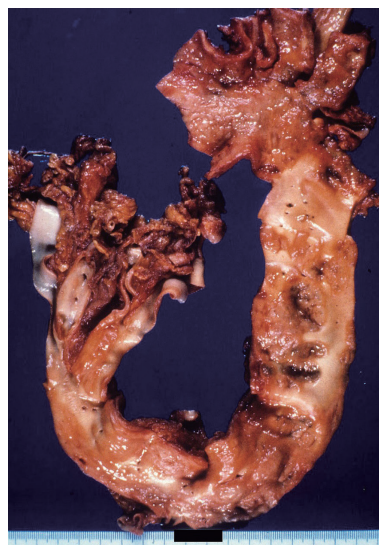
高安動脈炎は大型血管炎に分類される疾患であり、大動脈とその主要分枝動脈がしばしば侵襲される。病変の主座は中膜の外膜寄りにあり、中膜平滑筋細胞の壊死や弾性線維の破壊、線維化、外膜の炎症性肥厚を特徴とする。とくに、外膜から中膜にかけて分布する栄養血管 (vasa vasorum) の炎症が病変形成に重要と考えられている。

那須は100例を超える高安動脈炎剖検症例の病理組織学的検討から、(1) 腕頭動脈や総頸動脈、鎖骨下動脈など大動脈弓部からの分枝動脈のみに病変が限局する型、(2) 上行大動脈、大動脈弓部とともに同部からの主要分枝動脈が侵襲される型、(3) 腹部大動脈とその分枝動脈が侵襲される型、(4) 上行大動脈から腹部に至る大動脈およびその主要分枝動脈が広範に侵襲される型の4型に分類した³⁸⁾。一方、臨床

的には血管造影所見に基づく Numano らの分類が用いられている³²⁾。本分類は病変分布により I～V 型に分けられており、さらに冠動脈、肺動脈病変の有無が考慮されている (図3上)³²⁾。日本人は上行から弓部大動脈およびその分枝動脈が侵襲されることが多い。

肉眼的に罹患動脈は全層が肥厚を示し、病変部では凹凸不整、斑状あるいは顆粒状の内腔面を呈する。また、病変と病変の間にはしばしば健全な部分が介在する (図4)。外膜側には境界不明瞭な線維性肥厚が目立ち、ときに剥離困難である。癒痕期になると動脈壁は板状の石灰化を伴い鉛管状を呈する (図5)^{39,40)}。

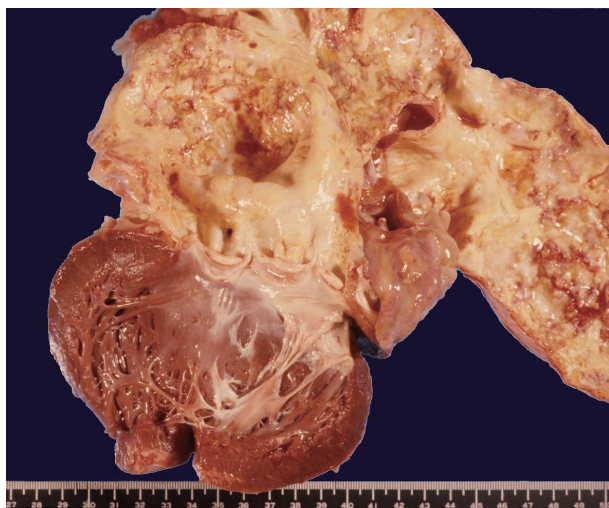
組織学的に、初期には vasa vasorum 周囲への炎症細胞浸潤を伴った外膜の単核細胞浸潤が観察され、中膜には梗塞性病変や断片化した弾性線維を貪食した多核巨細胞が混在する肉芽腫性動脈炎を呈する (図6)^{38,39-41)}。那須はこれらを総称して本動脈炎を閉塞性増殖性幹動脈炎と表現した³⁸⁾。しかし、実際にはリンパ球や形質細胞浸潤が主体で、多核巨細胞の出現に乏しい炎症や好中球浸潤の強い病変も存在し、多彩な組織像を示す。中膜の外膜寄りに生じた炎症の結果、中膜弾性線維は虫食い状に消失する。中膜、外膜には広範な線維化がもたらされる一方、内膜にも細胞線維性肥厚が高度に生じ内腔狭窄に至るが、この内膜肥厚は外膜側の炎症細胞浸潤の結果生じた反応性変化と考えられている (図7)^{39,40)}。一方、中膜平滑筋細胞の壊死や弾性線維の破壊・消失、さらには血流の乱れや高血圧が加わることによる拡張性動脈病変も生じて、大動脈



弓部や腹部大動脈に褐色調、粗造な内腔面を呈する病変が認められる。病変間には非病変部が介在し skip lesion を形成する。10代男性。

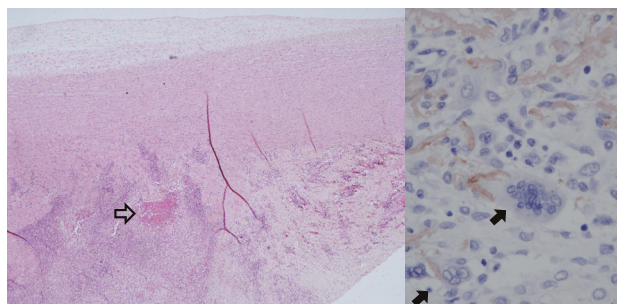
図4 高安動脈炎の大動脈肉眼像 1

弁閉鎖不全や大動脈瘤、大動脈解離がもたらされる³⁹⁻⁴¹⁾。また、高安動脈炎では大循環系に加えて肺動脈系も侵襲される^{39,40)}。



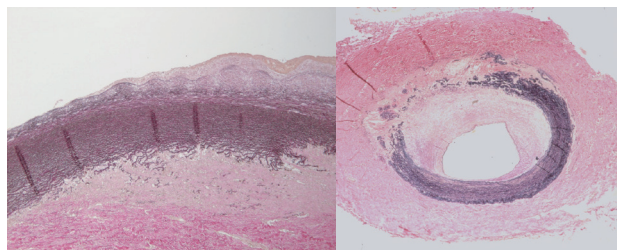
樹皮状の内腔面を呈する大動脈は石灰化を伴った著明な線維性肥厚を示す。50代女性。

図5 高安動脈炎の大動脈肉眼像2



外膜の広範な線維化とともに、外膜からの炎症により中膜外側が侵襲され、中膜の梗塞巣を混する(⇒)。病変には組織球、リンパ球とともに多核巨細胞が出現し肉芽腫性炎症の像を呈する。巨細胞は弾性線維を貪食する(➡)。(左：HE染色、右：抗エラスチン抗体染色)

図6 高安動脈炎の大動脈組織所見



大動脈(左)・腕頭動脈(右)の組織所見。外膜の広範な線維化とともに外膜からの炎症により、中膜外側を主とした弾性線維の虫食い状消失が観察される。内膜肥厚は中膜傷害部に一致しており、弾性線維の保たれた部位に内膜肥厚は生じていない。(EVG染色)

図7 高安動脈炎の組織所見

癒痕期には外膜は著しい線維化のために肥厚する。中膜弾性線維は外側から侵食され、虫食い像を呈する。線維性に肥厚した外膜には肥厚した壁を有する vasa vasorum がしばしばみられる。動脈内膜は進行性の線維性肥厚を示し、大動脈からの主要分枝ではしばしば内腔狭窄に陥る。また、高度の線維化、すなわち癒痕期病変が存在しても、病変のどこか、とくに病変辺縁部で多核巨細胞を伴った活動性炎症像が観察されることが多い³⁹⁾。

早期診断、治療の進歩による長期生存例の増加、つまり高安動脈炎患者の高齢化に伴い粥状動脈硬化症を伴う症例や大動脈瘤などの拡張性病変、大動脈弁閉鎖不全などの弁膜症を伴う症例が増加している。

高安動脈炎と巨細胞性動脈炎の異同については議論がなされている。病理組織学的な鑑別も必ずしも容易ではないが、1) 大動脈壁肥厚は高安動脈炎でより高度である、2) 高安動脈炎は動脈中膜外側の炎症が高度であるのに対し、巨細胞性動脈炎では中膜の内膜側に炎症が顕著である、3) 外膜の高度の線維化は高安動脈炎でより頻繁に観察される、という点に留意すべきとされる⁴²⁾。

4.

症状

初発時にみられる主訴は、原因不明の発熱、全身倦怠感、頸部痛やさまざまな部位での疼痛、めまいなどで上気道炎と類似した症状を認める(表4)³¹⁾。その後、血管病変に起因する症状を呈してくる。

他覚症状を含めると、左右上肢の血圧差や上肢の脈拍が触知しないといった上肢乏血所見を認める症例が約66%ともっとも多く、これが脈なし病といわれる所以である。ついでめまいや頭痛などの頭頸部症状が約48%の症例で認められる。視力障害をもつ患者は約14%であるが、最近失明例はほとんど認められない。約40%の症例で高血圧を認める(表5)³¹⁾。高安動脈炎では下腿、とくに脛骨前面に皮疹(結節性紅斑)が多発することが多い(図8)。

合併症として、大動脈弁閉鎖不全症、大動脈瘤、大動脈解離、脳虚血発作、肺梗塞、狭心症、鎖骨下動脈盗血症候群、異型大動脈縮窄症、腎血管性高血圧症などがあげられる(表6)³¹⁾。これらの合併症のうち、狭窄病変に起因する症状としては、大動脈弓部分枝病変による脳虚血症状や視力障害、難聴、歯痛、上肢の乏血による脈なしや血圧左右差、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、肺動脈狭窄による肺梗塞、ときに冠動脈入口部狭窄による狭心症や心筋梗塞がおもなものである。拡張病変に起因する

表 4 高安動脈炎の初発時にみられる主訴

	有症率 (%)
頭頸部症状	26.6
めまい	9.4
頭痛	8.2
失神発作	2.6
咬筋疲労	0.4
頸部痛	9.7
眼症状	3.3
失明	0.1
視力障害	2.7
上肢症状	17.3
脈なし	4.9
収縮期血圧左右差 (≥ 10 mmHg)	3.9
易疲労感	4.6
冷感	1.7
しびれ感	3.6
心症状	11.1
息切れ	4.4
動悸	2.1
胸部圧迫感	1.5
呼吸器症状	6.7
血痰	0.8
呼吸困難	4.4
高血圧	3.9
下肢症状 [#]	3.6
体幹部の疼痛 [*]	15.9
全身症状	41.0
発熱	34.7
全身倦怠感	12.1
易疲労感	1.7

1,372例での報告

[#] 間欠性跛行, 易疲労感, 冷感, しびれ感, 痛み^{*} 胸痛, 背部痛, 腹痛(Watanabe Y, et al. 2015³¹⁾より抜粋)

下腿、とくに脛骨前面に皮疹（結節性紅斑）が多発することが多い。

図 8 高安動脈炎でみられる皮疹（結節性紅斑）

表 5 高安動脈炎の臨床症状

	有症率 (%)
頭頸部症状	47.5
眼症状	14.3
上肢症状	66.4
心症状	37.8
呼吸器症状	10.8
高血圧	38.0
下肢間欠性跛行	9.5
全身症状	74.9

1,372例での報告

頭頸部症状……めまい, 頭痛, 失神発作, 片麻痺, 咬筋疲労

眼症状……失明, 視力障害, 眼前暗黒感

上肢症状……脈なし, 収縮期血圧左右差 (10 mmHg以上), 易疲労感, 冷感, しびれ感

心症状……息切れ, 動悸, 胸部圧迫感

呼吸器症状……血痰, 咳, 呼吸困難

全身症状……発熱, 全身倦怠感, 易疲労感
(Watanabe Y, et al. 2015³¹⁾より抜粋)

表 6 高安動脈炎の合併症

	有症率 (%)
大動脈弁閉鎖不全	33.2
Grade I [*]	14.1
Grade II [*]	8.6
Grade III [*]	9.8
Grade IV [*]	6.2
虚血性心疾患	10.6
眼症状	14.0
白内障	7.6
眼底所見	8.7
大動脈瘤	15.0
大動脈解離	1.9
腎障害	11.2
高血圧合併症	39.4
腎動脈狭窄	13.1
脳虚血発作	13.2
脳血栓	3.7
脳出血	0.9

1,372例での報告 * カラードップラー心エコーにより評価
(Watanabe Y, et al. 2015³¹⁾より抜粋)

症状としては、大動脈瘤と大動脈弁輪拡大や弁の変性に続発する大動脈弁閉鎖不全に基づく心不全がおもなものである。大動脈弁閉鎖不全症は約30%に認められる^{18,31,43)}。これらの血管病変は多発する傾向があり、無症状で経過する例から早期に種々の症状を合併する症例まで多彩である。さらには炎症性腸疾患や結節性紅斑、関節炎など自己免疫疾患に類する症状が合併する。

5.

検査・画像所見

5.1

検査所見

高安動脈炎の診断に有用な特異的な血液・生化学検査はないが、現時点では非特異的な炎症の指標であるC反応性蛋白(CRP)と赤血球沈降速度(ESR)が本症の診断にもっとも有用なバイオマーカーである。高安動脈炎は遺伝的素因を示す場合があり、免疫制御に関わるHLAクラスI分子-B*52やHLA-B*67との有意な関連があることが知られているため^{44,45)}、これらが診断の補助として用いられる場合がある。とくにHLA-B*52陽性例は、HLA-B*52陰性例に比べて活動性が高く、大動脈弁閉鎖不全症の合併率が高いという報告がある⁴⁶⁾。しかしながら、2018年の時点でHLA検査は保険が適用されていない。

高安動脈炎の活動性の評価に有用な検査所見としては、CRPとESRのほか、白血球数の上昇、貧血の進行、免疫グロブリンや補体など免疫学的検査値の異常などがあげられる。ことに、CRPは糖質コルチコイド(GC)治療を受けた本症の患者の経過観察に有用である^{47,48)}。ヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブ(TCZ)は、難治性の高安動脈炎の治療に有効であるが、IL-6が分子標的でありCRP産生を直接抑えてしまうため、TCZ投与下ではCRPを高安動脈炎の活動性評価に用いることができないことに留意しなければならない。2018年の時点で保険適用されていないものの、血清アミロイドAも高安動脈炎の活動性の評価に有用である⁴⁹⁾。

自然免疫系におけるパターン認識受容体として働く急性期反応蛋白であるペントラキシン(Pentraxin)スーパーファミリーは、古典的Short Pentraxin(CRPと血清アミロイドP)とLong Pentraxin(Pentraxin-3; PTX3)^{50,51)}に大別され、いずれも炎症性疾患のバイオマーカーとして有用である。ことに、PTX3はGCの投与量に影響を受けずに高安動脈

炎の活動性を鋭敏に反映することが知られている⁵²⁻⁵⁴⁾。高安動脈炎患者のなかには免疫抑制薬による治療を受けているにもかかわらず炎症が持続している例や再発を繰り返す例、さらにはGC治療後にCRP上昇を伴わずに再発する例が一定数存在することから⁵⁵⁾、PTX3は免疫抑制薬の投与下でも高安動脈炎の活動性をモニターできるバイオマーカーとして期待される。

これまでにIL-6⁵⁶⁾、IL-18⁵⁷⁾、sRAGE⁵⁸⁾、可溶性ICAM-1⁵⁹⁾、マトリックスメタロプロテアーゼ⁶⁰⁾なども高安動脈炎の活動性の評価に有用であると報告されているが、PTX3を含むこれらのバイオマーカーは実際の臨床の現場で高安動脈炎の診療に使用されるには至っておらず、2018年の時点で保険が適用されていない。

5.2

画像所見

画像診断には、胸部単純X線、CT、MRI、超音波、血管造影、¹⁸F-FDG PET/PET-CTなどが用いられる(図9)。近年のCT、MRIでは大動脈およびその主要分枝の形態評価が十分可能であり、高安動脈炎の初期評価法として推奨される⁶¹⁾。

本疾患は若年症例が多く、画像評価による長期フォローアップを必要とするため、検査による被曝を可能なかぎり抑えることが望ましい。

5.2.1

胸部単純X線

胸部単純X線では、下行大動脈辺縁の波状化を認める(図9a, 矢印)。動脈硬化性変化に乏しい若年症例における本所見は、高安動脈炎に特徴的である。また、上行大動脈の拡張や、肺動脈病変が強い症例で肺血管影の減少を認めることがある⁶²⁾。慢性期には、大動脈辺縁の線状石灰化、大動脈弁閉鎖不全に伴う心拡大を認める。大動脈狭窄が強い場合は、肋間動脈からの側副血行発達を反映したrib notchingを認める。

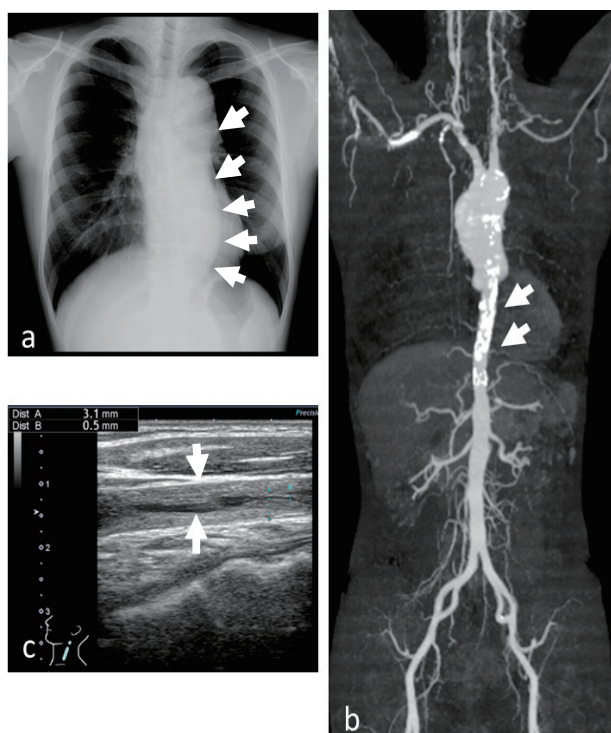
5.2.2

CT

CTでは、大血管全体の俯瞰(図9b)や、多断面からの血管評価、付随臓器の評価を行う⁶³⁾。また、心電図同期CTを用いて、冠動脈病変の評価も可能である⁶⁴⁾。高安動脈炎の初回評価には3相撮影が望ましいが、経過観察でCTを行う場合は被曝低減を考慮した撮影を検討する。単純CTでは、肥厚した動脈壁が内腔よりやや高吸収に描出され

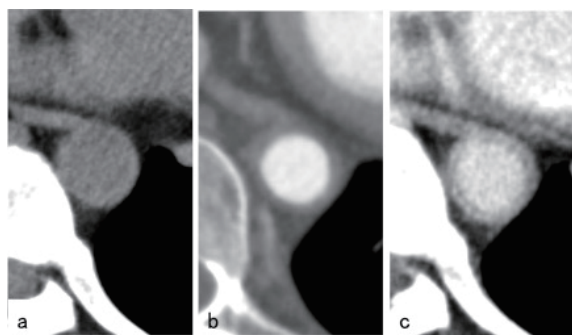
る(図10a)⁶⁵⁾。造影早期相CTでは、血管内腔と壁の良好なコントラストが得られる(図10b)。造影後期相CTでは、高安動脈炎早期に、肥厚した大動脈壁の“double ring-like pattern”を認める(図10c)。この所見は、中膜～外膜側が炎症により造影され、ムチン/ゼラチン様腫脹をきたした内膜側が造影不良で低吸収域として描出されるためと考えられている^{62, 65-67)}。

慢性期の血管所見は多彩であり、限局性～びまん性狭



a. 胸部単純X線における下行大動脈辺縁の波状化
b. CT angiography (最大値投影法) における大動脈壁の石灰化
c. 頰動脈超音波における内膜-中膜複合体のびまん性・全周性肥厚

図9 高安動脈炎の画像所見



a. 単純CT b. 造影早期相CT c. 造影後期相CT

図10 高安動脈炎の造影CT画像

窄、限局性～びまん性拡張、粗大な凹凸を示すびまん性拡張、拡張のなかに狭窄を伴う念珠状拡張などを認める。動脈壁の石灰化は、線状に連続した強い石灰化が特徴的である(図9b)。また、狭窄病変による側副血行路の発達を認める^{62, 68)}。

5.2.3

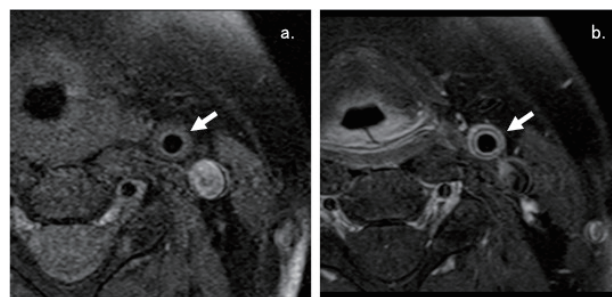
MRI

MRIでは被曝を伴わずに、広範囲の血管病変を評価可能である。造影MR angiographyでは比較的短時間でコントラストの良好な画像を取得でき、CTと同様に壁肥厚、壁の造影剤増強効果も評価可能である(図11, 12)^{34, 69, 70)}。非造影MR angiographyでは、大動脈とその主要分枝レベルにおける血管内腔、壁の形態評価が可能である。したがって腎機能低下や造影剤アレルギーの既往を有する症例における病変評価に有用である。CTと比較した欠点は、総検査時間が長い、石灰化の検出能に劣る、空間分解能が低い、MRI非対応デバイス埋込み症例に対する禁忌があげられる⁶³⁾。長期的な経過観察は、被曝を伴わないMRIで行うのが望ましい⁷¹⁾。



上行大動脈の軽度拡張と弓部3分枝近位部の閉塞を認める。

図11 ガドリニウム造影MRA



a. 単純T1強調像。b. ガドリニウム造影T1強調像。左総頸動脈に壁肥厚と造影剤増強効果を認める。

図12 高安動脈炎のMRI画像

5.2.4

血管造影

CT, MRIの普及によって, 高安動脈炎の初期診断に侵襲的血管造影が利用されることは少ない。現在, 侵襲的血管造影は, 術前精査, 狭窄部の血管内圧較差評価, CT, MRIでは描出不十分な小血管病変の評価, 冠動脈の評価などの目的で利用されている⁷²⁾。

5.2.5

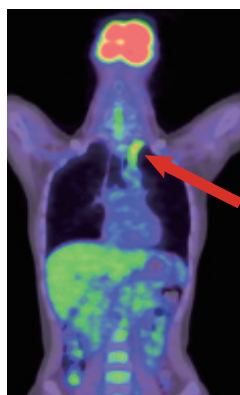
超音波

超音波で評価できる血管領域は限定されるが, 簡便, 無侵襲であり, 頸動脈病変などの検出に優れている。高安動脈炎では総頸動脈に内膜-中膜複合体のびまん性・全周性肥厚を認める。肥厚した壁は均一な高エコーを呈し, しばしば“マカロニサイン”とよばれる(図9c)^{16,73)}。また, 腹部超音波は腹部血管病変, 腎臓などの腹部実質臓器の評価に, 心臓超音波は弁機能・心機能の評価に用いられている。

5.2.6

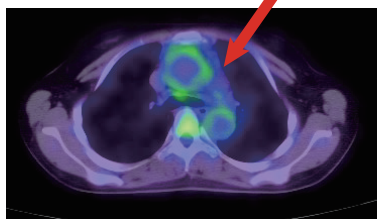
¹⁸F-FDG PET / PET-CT

¹⁸F-FDG PET / PET-CTは, 2018年4月より一部のPET施設では, 他の検査で病変の局在または活動性の判断がつかない大型血管炎患者を対象に, 保険適用のもとでの検査が可能となる。¹⁸F-FDGは活動性炎症の存在する部位に集積するため, 大血管への¹⁸F-FDG集積は, 高安動脈炎の診断に有用な所見である(図13)⁷⁴⁾。また, ¹⁸F-FDG集積の程度は, 高安動脈炎の臨床的活動度とも相関する⁷⁴⁾。



冠状断fusion画像

上行大動脈～弓部3分枝に集積を認める。



水平断fusion画像

5.3

眼科検査

5.3.1

眼虚血による病態

高安動脈炎患者の18～30%に霧視・視力低下, 一過性視力障害や眼痛など, 眼に関する自覚症状がみられ^{75,76)}, これらの自覚症状はおもに眼への循環不全により生じる。眼の循環不全で起こる病態は眼虚血症候群と称され, 高安網膜症(低灌流網膜症), 虚血性視神経症, 虹彩新生血管などがあり, 高安動脈炎I, II, V型(血管造影による沼野分類)³²⁾でみられる(図3)³¹⁻³³⁾。

高安網膜症は高安動脈炎の患者の約13～15%に認められ^{76,77)}, 網膜血管の屈曲・蛇行, 網膜静脈の拡張, 網膜毛細血管瘤, 網膜出血, 軟性白斑などが眼底で観察される(図14)。網膜広汎に散在する毛細血管瘤と, 眼虚血が進行して起こる視神経乳頭部の花環状血管吻合は特徴的な所見である(図1)²⁴⁾。眼底造影では腕-網膜循環時間の延長, 毛細血管の閉塞, 毛細血管瘤, 動静脈吻合などがみられ, 進行すると網膜や視神経乳頭に新生血管が認められる(図15)。宇山・浅山は高安網膜症に対し, 1期:網膜静脈の拡張, 2期:毛細血管瘤の形成, 3期:網膜細動静脈吻合の形成, 4期:合併症期(増殖網膜症や硝子体出血, 白内障など)と病期を分類している⁷⁸⁾。

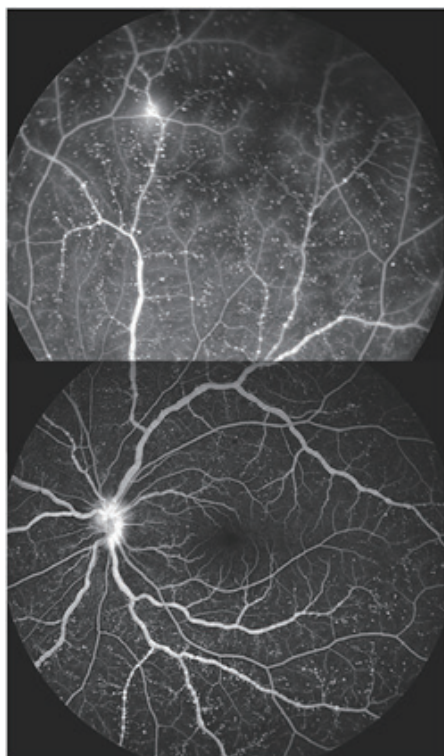
虚血性視神経症は3%程度の患者で発症し⁷⁶⁾, 視神経乳頭を栄養する血管の閉塞で急激な視力低下や視野欠損を生じる。蒼白な乳頭腫脹を示す前部虚血性視神経症と, 急性期には乳頭に変化を認めずに数ヵ月して乳頭の蒼白化を生じてくる後部虚血性視神経症がある。高安動脈炎での報

図13 高安動脈炎の¹⁸F-FDG PET-CT画像



網膜静脈の拡張が著明で、網膜出血、軟性白斑がみられる。

図 14 高安動脈炎の眼底所見



網膜静脈の拡張と口径不同、毛細血管瘤がみられる。上方周辺部には網膜新生血管が生じている。

図 15 高安動脈炎のフルオレセイン眼底造影所見

告の多くは、前部虚血性視神経症である。

5.3.2

高血圧による病態

腹部大動脈/腎動脈狭窄により高血圧を合併することがある III, IV, V 型では、高血圧網膜症がみられることがある。高血圧網膜症は高安動脈炎の 16～30% で発生し^{76, 77)}、

Keith-Wagener 分類で知られているとおり、眼底に網膜動脈の狭細、網膜浮腫、白斑、出血、視神経乳頭浮腫を生じてくる。高血圧網膜症では、進行した状態になるまで自覚症状は出現しづらい。

報告は少ないが、高度の血圧上昇により起こる高血圧脈絡膜症も、高安動脈炎で生じることがある⁷⁹⁾。眼底に白色斑と滲出性網膜剥離がみられ、眼底造影検査で脈絡膜に充盈遅延や充盈欠損がみられる。急激な血圧上昇により脈絡膜毛細血管板が閉塞して脈絡膜の限局性梗塞を起こすことで生じる。

5.3.3

その他

高安動脈炎に伴う眼病変としては、その他にぶどう膜炎などが報告されている⁷⁶⁾。

6.

診断・診断基準

6.1

診断基準

今回のガイドライン改訂にあたり、厚労省難治性血管炎研究班・大型血管炎分科会において、2008 年版ガイドライン⁷⁾の高安動脈炎診断基準の骨子は変更せず、医学の進歩を反映させて一部修正した新たな診断基準を作成した(表 7)。診断は、画像診断(CT, MRI, 超音波, PET-CT, 胸部 X 線, 血管造影)を中心に行う。表 7 のうち、A) 1 項目以上の症状と、B) 大動脈とその第一次分枝の両方あるいはどちらかに、多発性またはびまん性の肥厚性病変、狭窄性病変(閉塞を含む)あるいは拡張性病変(瘤を含む)のいずれかを認め、C) 鑑別疾患を除外できるものを高安動脈炎と診断する。

活動性がある大多数の症例で血液検査上の炎症所見の上昇が認められ、診断の参考所見となるが、初診時に炎症所見が正常である症例も存在し、また非活動性の症例は通常炎症所見は認められないことに留意する。疫学的特徴(若年女性に好発し、通常症状の発現が 40 歳以下)や、HLA-B*52 または HLA-B*67 の保有は、診断の参考所見とする。

なお¹⁸F-FDG PET は、2018 年 4 月より一部の PET 施設では、他の検査で病変の局在または活動性の判断がつかない大型血管炎患者を対象に、保険適用のもとでの検査が

可能となる。

6.2

鑑別診断

鑑別すべき疾患として①動脈硬化症、②先天性血管異常、③炎症性腹部大動脈瘤、④感染性動脈瘤、⑤梅毒性中膜炎、⑥巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、⑦血管型ベーチェット病、⑧IgG4関連大動脈周囲炎があげられる。動脈硬化症とは、発症年齢や罹患血管の分布である程度鑑別可能である。先天性血管異常としてはmid-aortic syndromeがあるが、大動脈の縮窄を認めるも壁は平滑である点から鑑別可能である。炎症性腹部大動脈瘤は炎症を認

め、水腎症を伴うことが多く、CTでmantle signが特徴である。感染性動脈瘤は囊状の動脈瘤を呈することが多く多発性のこともあるが、瘤以外に病変がなく、その他の所見を参考にすれば鑑別可能である。梅毒性中膜炎は、最近では経験することは少ないが、血清学的・細菌学的に鑑別する。巨細胞性動脈炎は高齢者に好発し、筋痛（リウマチ性多発筋痛症）をしばしば合併する。血管型ベーチェット病は、囊状の動脈瘤をきたすことがあるが、その他の所見を参考にすれば鑑別は可能である。IgG4関連大動脈周囲炎は、血清IgG4濃度や他臓器におけるIgG4関連疾患病変から鑑別可能である。

表 7 高安動脈炎の診断基準

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（140/90 mmHg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 ^{*a} 、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 ^{*b} 、上肢の脈拍及び血圧異常（橈骨動脈の脈拍減弱、消失、10 mmHg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 ^{*c} ）	
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10～30 mmHg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 ^{*a} の両方あるいはどちらかに検出される、多発性 ^{*b} またはびまん性の肥厚性病変 ^{*c} 、狭窄性病変（閉塞を含む） ^{*d} あるいは拡張性病変（瘤を含む） ^{*d} 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	

7. 治療方針

表8に高安動脈炎の治療に関する推奨を、図16に高安動脈炎の治療フローチャートを示す。

7.1 ステロイド・免疫抑制薬

7.1.1 ステロイド (glucocorticoids; GC)

a. 適応

過去の高安動脈炎のコホート解析では、症例の79～94%^{18, 80-82)}に、諸外国ではプレドニゾン、日本ではプレドニゾン (PSL) が疾患活動性を根拠に投与されていた。疾患活動性はKerrの基準 (以下4項目の2つ以上が新出または増悪：①全身炎症症状、②ESR亢進、③血管虚血症状、④血管画像所見)⁸³⁾などで判断する。

b. 初期量とその維持期間

過去の報告では PSL 1 mg/kg/日 × 1ヵ月^{55, 80, 82, 84)}、1 mg/kg/日 × 6週⁸⁵⁾、0.5～1 mg/kg/日 × 1ヵ月⁸¹⁾などの用法で使われており、PSL単独の有効率は約50%であった^{80, 83)}。2008年版ガイドラインではPSL 20～30 mg/日 × 2週と用量が少ないが「症例に応じて60 mg/日まで引き上げる」と付記されており、その用法でPSL単独の有効率は約50%であった⁸⁶⁾。日本の106例の後ろ向きコホート¹⁸⁾では、初期PSL量は過去の症例 (1999年以前発症、22.4 ± 14.4 mg/日) にくらべ近年の症例 (2000年以降発症、38.9 ± 14.6 mg/日) で増加傾向にあり、およそ0.5～1 mg/kg/日に相当する。わが国の症例報告の初期量は、30 mg/日⁸⁷⁻⁸⁹⁾、9歳の症例で55 mg/日 (2 mg/kg/日)⁹⁰⁾などさまざまであり、およそ0.5～1 mg/kg/日に相当する。

c. ステロイドパルス療法 (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)

緊急度の高い場合や難治例の再燃時に、GC開始または増量に先立ってステロイドパルス療法 (mPSL 1 gまたは15 mg/kg × 3日) が行われる^{84, 90, 91)}。

d. 減量速度

高安動脈炎は再燃しやすいため、PSLの減量は、寛解状態にあることを①症状、②血液炎症マーカー、③画像所見で確認しつつ慎重に行う。日本の106例の後ろ向きコホート¹⁸⁾における重回帰分析によると、再燃・非再燃に寄

表8 高安動脈炎の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ステロイド	I	B
ステロイドパルス療法	IIb	C
メトトレキサート (MTX) *	IIa	B
アザチオプリン (AZA)	IIa	B
シクロホスファミド (CY)	IIb	B
ミコフェノール酸モフェチル (MMF) *	IIb	B
タクロリムス (TAC) *	IIb	C
シクロスポリン (CyA) *	IIb	C
トシリズマブ (TCZ)	I	B
TNF阻害薬 *	IIa	B
抗血小板薬	IIa	B
血管バイパス手術	IIa	C
血管内治療	IIb	C

*保険適用外

与する最も重要な因子はPSL減量速度 ($P=0.01$) であり、減量速度が1ヵ月あたり1.2 mgより速いか遅いかで再燃率が有意に異なっていた。①トルコの248例の前向きコホート⁸¹⁾では6～12ヵ月かけて5～10 mg/日まで減量、②2008年版ガイドライン⁹³⁾は、2週ごとに5 mgずつ10 mg/日まで、以降は2週ごとに2.5 mgずつ維持量まで減量と比較的ゆっくりだが、その他のプロトコルでは、③12週かけて5～10 mg/日まで減量^{84, 85)}、④毎週5 mgずつPSL 20 mgまで、以降は毎週2.5 mgずつPSL 10 mgまで、さらに毎週1 mgずつ中止まで減量⁵⁵⁾と速く、これらのプロトコルにおいて再燃が多かったともいえる。日本の106例のコホート¹⁸⁾における再燃時PSL量が13.3 ± 7.5 mg/日であったことを考慮すると、PSL 20 mg/日未満に達したら前述の1ヵ月あたり1.2 mgを超えない減量速度を検討すべきである。以上を

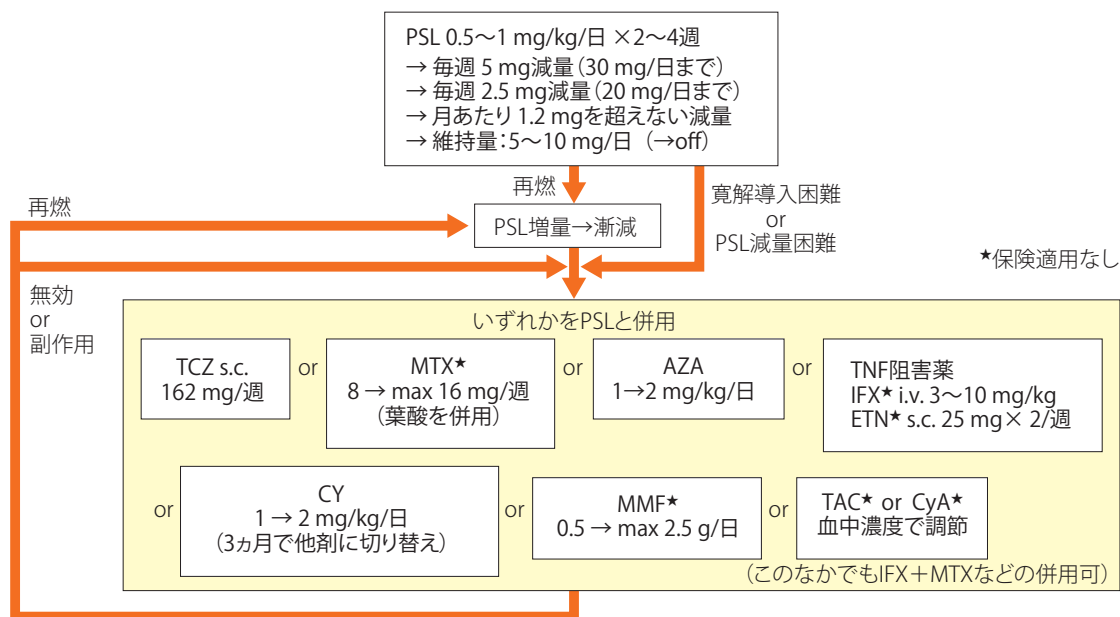


図 16 高安動脈炎の治療フローチャート

ふまえて図16に漸減ペースの目安を示したが、活動性を認める場合は図16よりも遅くなりうる。

e. 維持量

再燃を防ぐ必要最小限のPSL量を5～10 mg/日と定めるプロトコルが多い^{81, 84, 85)}。PSL中止を目指すプロトコル^{55, 83)}もあるが、それらの報告でも症例により必要最小限の維持量を続けている⁸³⁾。

f. GCフリー寛解

米国のPSL中止を目指すプロトコル⁵⁵⁾で詳細な治療経過が追跡できた30例中5例(17%)がGCフリー寛解を維持した。米国のメトトレキサート(MTX)のシングルアーム試験⁹²⁾では16例中4例(25%)がGCフリーかつMTXフリー寛解を維持した。1975年の日本の150例の統計ではGC離脱例は37.4%であった⁹³⁾。

g. 再燃時の増量

寛解導入治療を行い直すか、小幅な増量を行うかは、重症度から判断する。米国のMTXのシングルアーム試験⁹²⁾や、生物学的製剤を要した難治例の報告⁹⁴⁾では、再燃時に寛解導入治療(PSL 1 mg/kg/日)を施行し直している。一方、米国の75例のコホート⁵⁵⁾では、再燃時にPSLを10 mg増量するとともに免疫抑制薬を開始するプロトコルとしている。

h. 副作用対策

GCの副作用に慎重な対策を要するが、他稿に譲る。

7.1.2

免疫抑制薬

免疫抑制薬は、GCとの相乗効果か、GCの減量効果を期待してGCと併用する。免疫抑制薬2剤の併用や、生物学的製剤と免疫抑制薬の併用を行うこともある⁹⁵⁾。

a. MTX (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB) (保険適用なし)

米国のシングルアーム試験では、PSL単独治療の効果が不十分または再燃した18例に、MTX (0.3 mg/kg/週→最大25 mg/週まで漸増)とPSL (1 mg/kg/日×1ヵ月→漸減)を併用投与し、1例が個人的理由で、1例がニューモシスチス肺炎で脱落したが、それ以外の16例中13例(81%)が寛解し、寛解後に7例で再燃がみられたものの同プロトコルを反復し、7～18ヵ月後に8例(50%)が寛解を維持した⁹²⁾。MTXは高安動脈炎にもっともよく使われている免疫抑制薬といえる。トルコの248例の前向きコホートでは63%にMTXが使用されていた⁸¹⁾。ブラジルの52例の後ろ向きコホートでは77%にPSLとMTXの併用による初回治療が行われていた⁸²⁾。しかし、そのうち42%で無効または副作用のためにMTXが中止されており、75%でのちに新しい血管病変が出現していた。米国の75例の後ろ向きコホートでは、初回治療としてPSL 1 mg/kg/日から漸減し、再燃した場合はPSLを10 mg増量するとともにMTX (15 mg/週→最大25 mg/週まで漸増)を併用するプロトコルを用いており、詳細な治療経過が追跡できた30例中13例(43%)に

MTXが投与されていた⁵⁵⁾。日本の106例の後ろ向きコホートでは、10例(9%)にMTXが投与されていたが、MTXを含む免疫抑制薬が投与されていた20例中12例(60%)は無効または副作用で中止されていた¹⁸⁾。MTXについては、血管病変の進展を阻止できない可能性があることと、再燃が多いことが問題といえる⁹⁵⁾。

b. アザチオプリン(AZA) (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB) (2011年2月23日保険適用)

インドのシングルアーム試験では、初発・未治療・活動性の15例にAZA (2 mg/kg/日×12ヵ月)とPSL (1 mg/kg/日×6週→漸減)を併用投与し、全例で3ヵ月後に症状が寛解し、全例でAZAによる副作用はなく12ヵ月継続することができ、全例で12ヵ月後でも症状寛解を維持したとしている⁸⁵⁾。全例でCRPとESRが低下したが、12ヵ月後に6例でCRPとESRのいずれかが高値となっていた。のべ25の血管狭窄病変があり、12ヵ月後に17ヵ所は改善していたが、8ヵ所が悪化していた。AZA併用の優れた効果が示唆されるが、炎症マーカーの再上昇例や血管病変の進展例があったことが問題といえる。各国のプロトコルにおけるAZAの位置づけは高い。トルコの248例の前向きコホートでは55例(22%)にAZAが投与されていた⁸¹⁾。ブラジルの52例の後ろ向きコホートでは、MTXが無効であった13例(25%)にAZA 1～3 mg/kg/日が投与されていた⁸²⁾。米国の詳細な30例の調査では、MTXが無効であった2例(7%)にAZA 2 mg/kg/日が投与されていた⁵⁵⁾。

c. シクロホスファミド(CY) (推奨クラスIIb, エビデンスレベルB) (2011年2月23日保険適用)

米国の1985年の20例の前向きコホートでは、PSL単独投与(1 mg/kg/日×1ヵ月→漸減)16例のうち7例(10～41歳女性)で、血管病変進行または活動性を認めたため、CY 2 mg/kg/日(WBC>3000/ μ Lとなるように用量を調節)を追加し、全例でPSL減量効果を認め、血管病変進行があった6例中4例で血管病変進行が阻止された(2例は進行した)⁸⁰⁾。月経過少・膀胱炎・帯状疱疹がみられた。CYはもっとも古くから高安動脈炎に使われてきた免疫抑制薬であり、重症例に適用されることが多い。トルコからの小児高安動脈炎6例の報告では、広範な病変を有する4例にCY(約1.6 mg/kg/日)とPSL(1 mg/kg/日×4週→漸減)を併用投与したところ、1例は肺血管病変で死亡したが、3例は寛解し、それぞれ1, 2, 7年後に寛解を維持していた(3ヵ月後にCY→MTX)⁸⁴⁾。トルコの248例の前向きコホートでは32例(13%)にCYが投与されていた⁸¹⁾。ブラジルの52例の後ろ向きコホートでは、重症の14例(27%)にCY 2 mg/kg/日が投与されていた(3ヵ月後にCY→MTXまたはAZA)⁸²⁾。米国の75例の後ろ向きコホートでは、緊

急度の高い場合にCY (2 mg/kg/日×3ヵ月)をPSLと併用投与するプロトコルを用いており、詳細な治療経過が追跡できた30例のうち4例(13%)にCYが投与されていた(3ヵ月後にCY→MTX)⁵⁵⁾。

d. ミコフェノール酸モフェチル(MMF) (推奨クラスIIb, エビデンスレベルB) (保険適用なし)

インドからの21例の報告では、11例に初回治療として、ほかの10例にはAZAからの切り替えでMMFを9.6±6.4ヵ月投与したところ(全例でPSL 36±16 mg/日と併用)、中止したのは皮疹による1例のみで、それ以外の20例でITAS(活動性スコア)低下、CRP・ESR低下、PSL減量効果を認めた⁹¹⁾。ブラジルの10例の報告では、5例に初回治療として、ほかの5例には別の免疫抑制薬からの切り替えでMMF (2 g/日)を平均23.3ヵ月投与したところ(全例でPSL平均24.5 mg/日と併用)、中止したのは頭痛による1例のみで、それ以外の9例で疾患活動性低下、CRP・ESR低下、PSL減量効果を認めた⁹⁶⁾。トルコの248例の前向きコホートでは9例(4%)にMMFが投与されていた⁸¹⁾。ブラジルの52例の後ろ向きコホートでは2例(4%)にミコフェノール酸Na 720～2160 mg/日がMTXの無効例に投与されていた⁸²⁾。米国の詳細な30例の調査では、MTXとAZAが無効であった2例(7%)にMMF 3 g/日が投与されていた⁵⁵⁾。日本では、MMFは2015年7月31日にループス腎炎に保険適用となっているが、高安動脈炎への適用はない。少量から漸増投与することが多い。

e. タクロリムス(TAC) (推奨クラスIIb, エビデンスレベルC) (保険適用なし)

症例報告のみである。TAC 1.5 mg/日(GC併用なし)で頰動脈のMR angiography所見が改善した関節リウマチ合併高安動脈炎の1例⁸⁷⁾や、MTXおよびインフリキシマブ(IFX)に反応しなかったがTAC 4 mg/日(トラフ値5 ng/mL, PSL 12.5 mg/日併用)開始後にCRPが正常化した1例⁸⁸⁾が報告されている。

f. シクロスポリン(CyA) (推奨クラスIIb, エビデンスレベルC) (保険適用なし)

日本の106例の後ろ向きコホート¹⁸⁾では7例(7%)に投与されていた。症例報告が中心である。PSL 1 mg/kg/日から減量中に再燃し、MTX 30 mg/週の追加では無効であったがCyA 4.3 mg/kg/日の追加(トラフ値70～100 ng/mLで用量を調節)により寛解しPSLも中止でき、CyA単独治療で4年間寛解維持することができた小児高安動脈炎の1例⁹⁷⁾や、PSL 60 mg/日により寛解後、20 mg/日まで減量したところで再燃したが、CyA 150 mg/日の追加のみで改善したCrohn病合併高安動脈炎の1例⁸⁹⁾が報告されている。

7.2

生物学的製剤・抗血小板薬など

7.2.1

生物学的製剤

高安動脈炎に対する生物学的製剤の有効性に関する検討は、おもに腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬と抗IL-6受容体抗体の2系統の生物学的製剤で報告がなされている。

a. トシリズマブ (TCZ) (推奨クラスI, エビデンスレベルB) (2017年8月25日保険適用)

高安動脈炎の患者血清でIL-6濃度は疾患活動性と相関して上昇することが報告されており^{56,57)}, 高安動脈炎病態でのIL-6の重要性は示唆されていた。TCZは国産初のヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体である。

Nishimotoらは21歳の潰瘍性大腸炎を合併する難治性高安動脈炎患者にTCZ治療を行い、TCZが有効である可能性を最初に報告した⁹⁸⁾。CyA, CY, MMF, AZA, MTXなどを併用してもPSL減量が進まず、また白血球吸着療法やmPSLパルス療法でも活動性をコントロールできなかった症例で、TCZを投与することで炎症反応と貧血は開始後速やかに改善して、寛解導入された⁹⁸⁾。その後、欧米から高安動脈炎と側頭動脈炎を合わせた大型血管炎患者を治療対象として、TCZの有効性に関する同様の報告がなされた⁹⁹⁻¹⁰²⁾。また、わが国では、中岡らがGC治療抵抗性を示す高安動脈炎患者4例に対してTCZ (8 mg/kg/月) 治療の2年以上の長期投与を行い、TCZのGC減量効果と一部の症例での画像上の血管肥厚病変の退縮を報告している¹⁰³⁾。この報告でのTCZの有効性が観察された1例でTCZを中止する際に、著明な高サイトカイン血症を伴う再発が観察されており、免疫抑制薬併用などの慎重な対応を要することが示唆されている¹⁰⁴⁾。

フランスでの生物学的製剤 (TNF阻害薬とTCZ) 治療の後ろ向き登録研究では、高安動脈炎患者49例 (35例をTNF阻害薬, 14例をTCZで治療) で生物学的製剤治療による寛解率は6ヵ月目, 12ヵ月目でそれぞれ75%, 83%で、PSL投与量はベースラインの15 mg/日から12ヵ月目に7.5 mg/日へ減少していた。3年間の無再発率は生物学的製剤治療で90.9%, 従来型の合成DMARDs治療では58.7%で有意差がみられた ($P=0.0025$)。一方、TNF阻害薬治療群とTCZ治療群の間で有意な有効性の差異はみられなかった¹⁰⁵⁾。

また、わが国で難治性高安動脈炎を対象にTCZの有効性, 安全性を検討する治験 (TAKT study) が施行され

た¹⁰⁶⁾。GCにて症状の寛解を達成した高安動脈炎患者を対象に、TCZ (皮下注製剤) を毎週皮下投与する群とプラセボ群にランダムに割り付けて二重盲検下でGCを毎週10%ずつ減量した。主要評価項目は高安動脈炎の再発までの期間として、再発例が19例観察された時点で全例が非盲検期間に移行した。再発の定義としてKerrの基準を改変して、この治験では (1) 全身症状 (客観的評価), (2) 全身症状 (主観的評価), (3) 炎症マーカーの上昇, (4) 血管病変, (5) 臓器病変を伴う虚血症状) の大項目5つのうち2項目以上陽性と判定された場合を再発とした。割り付けた36例 (ベースラインGC量の中央値: 30 mg/日) において再発までの期間を評価した結果、プラセボ群に対するTCZ群のハザード比は0.41 (相対リスク減少率59%) であり、95.41%信頼区間は0.15~1.10であった ($P=0.0596$)。主要評価項目では有意差を示さなかったものの、再発の定義の5項目のいずれもプラセボ群に比べてTCZに優位な傾向が観察された¹⁰⁶⁾。

b. TNF阻害薬 (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB) (保険適用なし)

TNF阻害薬には抗TNF抗体のIFX, アダリムマブ (ADA) とゴリムマブ (GLM), TNF受容体融合蛋白のエタネルセプト (ETN) などがある。

HoffmanらはGC治療抵抗性高安動脈炎に対してTNF阻害薬が有効であることを報告した⁹⁴⁾。15症例を対象として21.7ヵ月 (3~51ヵ月の中央値) のフォローアップ期間で、10例 (66.7%) が寛解導入されてGC中止となり、1~3.3年にわたって寛解が維持された⁹⁴⁾。同グループは難治性高安動脈炎に対するTNF阻害薬の長期成績も25例を対象として2~84ヵ月の観察で報告しているが、15例 (60%) で寛解導入からGC中止に至り、7例で10 mg/日以下までのGC減量, 免疫抑制薬併用症例の18例中9例 (50%) で減量または中止に至っている¹⁰⁷⁾。フランスの多施設臨床試験でも、IFXの難治性高安動脈炎患者でのGC減量効果と寛解誘導率について、上記と同様の結果が報告されている¹⁰⁸⁾。一方、難治性高安動脈炎の20例を対象にしたSchmidtらの報告では、寛解誘導率は同様に良好であったが、TNF阻害薬の継続中に再燃が33%, 副作用による投与中止も20%でみられた¹⁰⁹⁾。よって、高安動脈炎でのTNF阻害薬の有効性についていまだ明確な結論は出ていない。

7.2.2

抗血小板薬 (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)

高安動脈炎患者で抗血小板薬 (アスピリン) を内服すると急性心筋梗塞, 不安定狭心症, 一過性脳虚血発作, 脳

卒中、急性下肢虚血、急性腸管虚血などの急性虚血イベントの発症は有意に抑制されると報告されている¹¹⁰⁾。有意な狭窄性病変がある患者では、禁忌がないかぎり抗血小板薬の内服が望ましい。

7.3

観血的治療

7.3.1

観血的治療の原則

高安動脈炎の直達手術も血管内治療 (endovascular treatment; EVT) も、原則として、薬物治療等で疾患活動性をコントロールしたうえで実施することで治療成績が向上する。EVTを含む観血的治療の適応決定、実施、術後管理は、膠原病 (リウマチ) 内科医、心臓血管外科医、インターベンショナルリスト、神経内科医らを含む学際的チームで対応することが望ましい。閉塞性病変に対するEVTは、バイパス術に比較して再狭窄率が高いため、第一選択とする場合は慎重な判断を要する。観血的治療を施行した後も、長期にわたり患者を追跡する必要がある。

7.3.2

疾患の活動性と手術成績

高安動脈炎では、大動脈主要分枝の閉塞性病変や、大動脈弁閉鎖不全、大動脈瘤などの拡張性病変を生じる¹¹¹⁻¹¹⁹⁾。薬物治療が原則であるが、病変が進行した患者には、臓器血流障害の改善や動脈瘤の破裂予防を目的とした観血的治療を考慮する。

観血的治療は、長期成績の向上のためにも、GCや免疫抑制薬を使用しなくても炎症がない時期 (非活動期) に実施するのが最良であるが、GCや免疫抑制薬を使用しながらも炎症をコントロールしたうえで実施することを原則とする。炎症がある状態で実施された観血的治療は、炎症がコントロールされた状態での実施に比較し、術後5年間の合併症の発生率を7倍増加させたという報告がある¹²⁰⁾。また、炎症がある状態で行われたバイパス手術は5年開存率が53%で、炎症がコントロールされた状態で行われた手術の88%とくらべて低かったとの報告¹²¹⁾に加え、炎症がある状態での手術は、炎症をコントロールしたうえで行った手術に比べて再手術率および手術部位や他部位に病変が現れる率が有意に高かった¹²²⁾。したがって、破裂のリスクが高い動脈瘤、不可逆的变化が切迫した虚血など急ぐ必要がある場合でも、可能なかぎりGCや免疫抑制薬の投与で炎症の制御を図りながら行う¹²²⁻¹²⁵⁾。術後も、炎症反応

を認める患者ではGCや免疫抑制薬の投与で炎症の鎮静化と再燃防止を図ることによって、良好な遠隔成績が得られる^{120, 122, 125)}。このため、治療の適応決定、実施、術後管理には、膠原病 (リウマチ) 内科医、心臓血管外科医、インターベンショナルリスト、神経内科医らを含む学際的チームで対応することが望ましい。

高安動脈炎はその希少性からRCTが行われていないため、直達手術とEVTの選択は、専門家の経験をもとに決められている。また手術成績についても、すべて後ろ向き観察研究の結果にとどまる。高安動脈炎は一部の患者を除き生命予後がよく、若年者に多い疾患であるため、20年以上の超長期予後を踏まえて治療方針を決める必要がある。

7.3.3

術後の管理

術前にGCを投与されていた患者では、術直後からGCを投与する。GCは原疾患に対する治療薬であるため、中断できないことが多い。とくに若年者では、炎症所見を鎮静化させた後も少量を維持投与したほうがよい¹²²⁾。治療に際しての炎症の活動性の評価にはCRPやESRなどの全身炎症マーカーを用いるが、臨床症状を参考にした推測が必要な場合もある。

術後には吻合部動脈瘤が20年間に13.8%に認められたとの報告がある¹²⁶⁾。比較的若年で血行再建を受けることと、縫合糸を中心として古い時代の材料が使われていたこともその要因と考えられるが、治療部位と残存病変については、年1回程度の画像診断を行うなど、長期にわたる経過観察が必要である。

7.3.4

血管病変に対する治療

a. 外科的血行再建術

沼野らによる病型分類 (図3)³²⁾は国別の病型比較など、疫学的にみた症例プロファイルを表すのに適する。手術適応や術式を考慮するうえではUenoらによる臨床分類¹²⁷⁾が有用であるため、ここでは後者を用いる。I型 弓分枝閉塞型、II型 胸腹部閉塞型、III型 広範囲閉塞型、IV型 動脈瘤型に分類される。

i. I型病変 (弓分枝閉塞型) に対する治療

大動脈弓分枝においては、閉塞性病変の程度と臨床症状とは必ずしもパラレルではなく、造影上の閉塞所見だけでは血行再建の適応は決まらない。めまい発作を主訴とする患者では、日常生活が維持されていれば保存的に経過を観察する。一方で視力障害を認める場合には、障害が非可逆になる前の宇山分類⁷⁸⁾第2期 (網膜小血管瘤期) から

第3期(網膜血管吻合期)初期, また眼底血圧では50 mmHg前後が血行再建術の適応といわれる¹²⁸⁾。本疾患では動脈硬化性の頸動脈狭窄病変とは異なり, 障害の原因は塞栓症ではなく狭窄に伴う血流低下が本態であるため, 手術成績も内膜摘除術よりバイパス術のほうが良好である。また, 病変もしばしば長区間に及ぶことからバイパス術が選択される^{55, 121)}。上行大動脈¹²⁹⁾, 下行大動脈, 鎖骨下動脈などに中枢吻合を置くことが多く, なかでも上行大動脈から内頸動脈への自家静脈を用いたバイパスを推奨する意見がある^{129, 130)}。ただし, これら宿主動脈自体に病変を認めることも多く, ときに大腿動脈もしくは腸骨動脈からの逆行性非解剖学的バイパスも考慮される。両側頸動脈の病変が重度の場合, 同時に血行再建を行うと過灌流症候群を生じ意識障害や脳出血などを呈することもあるため, まずは片側のみにとどめることが必要である^{121, 128, 131)}。

ii. II型病変(胸腹部閉塞型)に対する治療

一般的には異型大動脈縮窄症を呈し, 上腹部大動脈に狭窄性病変を有することが多く, 腹部主要分枝の虚血症状とともに腎血管性高血圧を呈する。主要分枝に病変が関与していない場合には, 大動脈-大動脈バイパス術およびその他の非解剖学的バイパス術や, 大動脈置換術が行われる。成績や侵襲度から考慮して上行大動脈-腹部大動脈バイパス術を勧める意見がある^{132, 133)}。腹腔内主要分枝に病変を呈し各臓器の虚血症状などを伴う場合には, 腎動脈・上腸間膜動脈・腹腔動脈の各動脈に対する血行再建を要する。とくに腎血管性高血圧で内服薬によるコントロールができない場合には血行再建の適応となる。弓部分枝と同様に血栓内膜摘除術の成績は不良で, バイパス術もしくは自家腎移植を選択する¹³⁴⁾。大動脈-腎動脈バイパスが主として行われる。自家静脈もしくは内腸骨動脈を用いて行い, そのほか肝動脈や脾動脈に中枢吻合を求めることもある。開存率は比較的良好で5年一次開存率79%, 二次開存率89%と報告される¹³⁵⁾。また, EVT, 腎臓摘出や自家腎移植なども考慮される。高血圧がコントロールされることは, 予後の改善にもつながりうる¹³³⁾。腹痛や体重減少などの腹部アンギーナを呈する患者に対しては, 腸間膜動脈病変に対する血行再建の適応を考慮する。大動脈病変の程度と部位によって, バイパス術を中心としてさまざまな術式がある。

iii. III型(広範囲閉塞型)病変に対する治療

脳血行障害と高血圧が合併した病型であり, その両者を考慮して治療順序を決める必要がある。弓分枝への血行再建を先行すると, 低血圧状態に置かれていた脳が急激に異常高血圧に暴露され過灌流症候群に至り, 脳出血などの重篤な合併症をきたすこともある。一方, 高血圧に対する治

療を先行した場合には, 高血圧によって維持されていた脳血流が急激に減少して脳血行障害が増悪することが危惧される。脳血行障害が重度の場合には, 弓分枝の病変に対し高血圧治療と同時手術を行い, 脳が異常高血圧に暴露されることのないように配慮する。脳血行障害が重度でない場合には, 先に高血圧の治療を行い, 障害が出現すれば定期的に脳への血行再建を行う¹²⁸⁾。

iv. IV型(動脈瘤型)病変に対する治療

拡張性病変は真性瘤が大多数を占め, 解離性瘤の頻度は低い^{136, 137)}。手術適応は, 変性疾患である通常の胸部大動脈瘤, 胸腹部大動脈瘤, 腹部大動脈瘤, 末梢動脈瘤に準じる。上記の狭窄性病変が併存することも多く, その場合には補助手段や手術術式を含めて総合的に工夫を要する。

高安動脈炎に対する外科的血行再建術は, 初期成績は良好であるが, 遠隔期に閉塞や再狭窄が高率に起こる。米国からの報告でも, 米国国立衛生研究所ではバイパスの30%で再狭窄・閉塞を主とする術後合併症を認め⁸³⁾, 米国クリーブランドクリニックでも36%の閉塞・再狭窄を認めている⁵⁵⁾。一方, 日本の106例の報告では, 10年開存率は頸動脈88%, 鎖骨下動脈64%, 大動脈-大動脈100%, 腎動脈68%, 腸間膜動脈67%で, 20年生存率は74%と比較的良好であった¹²⁶⁾。

b. EVT

i. 閉塞性病変に対するEVT

適応となる病態・病変は, ①症候性脳虚血, ②症候性上肢虚血, ③異型大動脈縮窄症, ④腎血管性高血圧, ⑤腹部アンギーナ, ⑥間欠性跛行, ⑦虚血性心疾患などで, 直達手術と同様である。

免疫抑制薬を使用中の患者が多いこともあり, 低侵襲な血行再建手段として, 腎動脈, 鎖骨下動脈, 頸動脈, 大動脈などの限局性病変に限定してEVTを選択することが多い^{120, 138, 139)}。しかし, EVTはバイパス術に比較して再狭窄率が高く^{55, 120, 125, 138-140)}, 高安動脈炎では動脈硬化と異なり動脈壁全層が瘢痕線維化となっている場合もあり, EVTを第一選択の治療とする場合は慎重に判断する。

薬剤溶出性ステントを含め¹⁴¹⁾, ステント使用が開存率に及ぼす影響は未解決の問題であり, とくに活動期に免疫抑制薬なしにステントを使用すると再狭窄を助長したとの報告がある^{124, 142, 143)}。一方, 非活動期であれば成績が向上したとの報告もある¹⁴⁴⁾。

ii. 拡張性病変に対するステントグラフト内挿術

近年ではステントグラフト内挿術の報告もみられるが¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾, 遠隔成績はまだ明らかになっていない。

7.3.5

心臓病変に対する治療

a. 大動脈弁閉鎖不全

大動脈弁尖が肥厚、短縮して逆流が生じる。心エコー図検査で逆流が重度な患者では、自覚症状の有無や左室機能などを考慮して弁置換術の適応を決定する^{148, 149)}。人工弁の種類の選択については、十分な情報提供をしたうえで患者の希望により決定するが、高齢者や妊娠を希望する若い女性に対しては生体弁を用いる。炎症がコントロールされていないと術後に人工弁縫合部の離解などの縫合不全を合併するので、術前・術後ともに十分に炎症をコントロールする。大動脈弁置換術 (aortic valve replacement; AVR) だけを行うか、基部置換術 (Bentall型手術) を行うかについては、大動脈基部置換術の良好な長期成績、また大動脈基部置換術を行っても手術リスクが大きくは上がらないこと、長期的には上行大動脈の拡大が問題となりうること、などから積極的に大動脈基部置換術を行うことを勧める報告が近年増えている^{150, 151)}。また、長年炎症がコントロールできない場合も、大動脈基部拡大がなくても大動脈基部置換術を行うことが勧められる¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾。

b. 大動脈基部拡大

重度の大動脈弁閉鎖不全を伴う患者では人工弁付き人工血管置換 (Bentall型手術) を行う。炎症がコントロールされていても遠隔期に大動脈弁が変性する患者が多く、高安動脈炎では自己弁温存術式は施行しないほうがよいといわれる¹⁵²⁾。本疾患の手術に際しては、さまざまな補強縫合を追加した術式が行われている¹⁵¹⁾。

c. 冠動脈狭窄

狭心痛を伴い、冠動脈に有意狭窄を有すれば、冠血行再建術を行う¹⁵³⁻¹⁵⁷⁾。冠動脈バイパス術を施行する場合には、グラフトの選択に熟考を要する。内胸動脈は、弓部分枝に狭窄や閉塞が存在し使用できないことがある。また、将来鎖骨下動脈の狭窄が進行する危惧がある。大伏在静脈や橈骨動脈でも中枢側吻合を上行大動脈に置くことになり、長期開存性に不安がある。上行大動脈に石灰化や高度の肥厚などの病変を認めれば中枢側吻合部としては選択できず、腕頭動脈などの分枝動脈を用いる。上行大動脈置換術などが同時に施行される場合には、人工血管を中枢側吻合部に用いる。本疾患の冠動脈病変は入口部に多いのが特徴的であり、入口部内膜摘除や入口部パッチ拡大術が有効な症例もある¹⁵⁷⁾。

7.3.6

肺動脈病変に対する治療

肺動脈狭窄による肺高血圧が原因で右室負荷の病態を呈すれば手術適応となり、心膜を用いたパッチ拡大術か人工血管置換が施行される。肺動脈が瘤状に拡大することもあり、まれに肺動脈を部分切除して縫縮することもある。近年では狭窄性病変に対する古典的バルーン血管形成術 (plain old balloon angioplasty; POBA) による EVT の良好な成績も報告されている¹⁵⁸⁾。

8.

予後

高安動脈炎の予後に関しては100例規模の報告がいくつかある。1994年に石川らは15年生存率は82.9%と報告しているが、罹患状況や合併症などの状況が異なる諸外国でもこれと同等の報告がなされている^{114, 159)}。この生存率はいくつかの予後不良因子によって修飾される。予後不良因子としては、網膜症、高血圧、大動脈弁閉鎖不全、大動脈瘤、進行性の経過、若年発症、ESRの亢進などがあげられ¹¹⁴⁾、たとえば大動脈関連の合併症が存在する場合には15年生存率は66%まで低下する。疾患の活動性としては一期的に終息するものもあるが割合としてはわずかであり、高い再発率 (80%以上など) の報告が多く、見解は一定していない⁵⁵⁾。

経過中に外科的治療が必要となる割合は12~50%とばらつきがあるが、最近では経皮的手術も含め、早期の外科的介入の割合が増加してきている¹⁵²⁾。Miyataらが外科的介入106例を追跡した調査では、20年で13.6%に吻合部瘤などの合併症が生じるなど、手術関連の合併症の発生頻度も高い。しかしながら、経過中の死因は吻合部の合併症以上に心不全の占める割合が上回っており、その原因は大動脈弁膜症や虚血性心疾患によるものが多い¹²⁶⁾。代表的な合併症である大動脈弁閉鎖不全に関しては、外科手術が必要になった場合の15年生存率は76.1%である。しかしながら、これらのうち手術施行後10%前後で大動脈弁の離開やグラフト不全が認められる¹⁵¹⁾。以上のように、外科的治療では通常の動脈硬化性疾患に対する同種の外科的治療よりも成績が全般的に悪く、合併症率が高い。高安動脈炎の患者ではGCなどの免疫抑制治療をうけていることが多く、また肥満をしばしば合併することに一因がある。これらの術後の合併症のリスクはESRやCRP、フィブリノーゲン上昇の値で予測でき、これらの値より手術関連のリスク

を評価する¹²⁰⁾。

近年PETやMRIなどの画像を中心とした診断技術の進歩により、早期に診断し内科的および外科的治療を行うことが可能になってきている。症状の発現から診断までに時間を要した症例ほど重症度が高いと報告され³¹⁾、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によって長期予後の改善が期待できる。診断された時代によっても生命予後が大きく変わり、近年の症例は以前のものに比較し予後も改善傾向にあることが示されている¹⁸⁾。また、生物学的製剤の使用も始まり、今後も治療率の向上が期待されている¹²⁴⁾。

9.

小児の高安動脈炎

小児の高安動脈炎はまれな疾患ではあるが、小児血管炎のなかでは川崎病、IgA血管炎に次いで多い。2015年の本症の20歳未満の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は97人であるが、0～9歳の患者の登録はわずか3人であった。年少児患者は自治体ごとの小児医療助成制度を用いて加療されていて、特定医療費を申請していない可能性が高い。一方、2016年の厚生労働科学研究の実数調査では、成人移行例を含む小児期発症の高安動脈炎患者は140例であり、半数の70例が16歳未満であった。わが国における小児高安動脈炎の正確な有病率、罹患率は不詳であるが、100例程度の小児患者の存在が見込まれる。過去2回の調査の合計では男女比1：7で女児に多く、初発時年齢中央値は10～11歳であった。また、初期症状には発熱、倦怠感、腹痛、胸痛、関節痛、リンパ節腫脹などがあるが、発熱がもっとも多く約80%の患者に認められ、小児の不明熱の精査の過程で診断されることも少なくない^{160,161)}。近年、診断技術の進歩と疾患啓発が進み、重篤な血管病変が形成される前に診断される小児患者が増加している。一方、成人では初発時にみられる主訴としての発熱は1/3程度にしか認めず、さらに頭頸部・上肢症状が診断契機になることが多い。しかし、若年成人患者のなかには、小児期に発症したが全身症状が軽微なため診断が遅れ、血管症状を契機に診断される患者の存在も推定される。過去2回の調査では、小児高安動脈炎は半数以上の患者で腹部大動脈およびその分枝に病変を生じることが多く、頭頸部、上行大動脈、大動脈弓に病変が好発する成人と異なる^{160,161)}。また、HLAについての記載は限られるが、この2報告の合計では17例中9例がHLA-B*52陽性であった。小児高安動脈炎に特化した診断基準はなく、成人のそれに準じるが、

小児慢性特定疾患の医療費助成のための診断基準が作成されている¹⁶²⁾。

小児高安動脈炎の急性期の検査所見は、非特異的な急性炎症マーカーの上昇、すなわちCRP、ESRなどの増加をほとんどの患者で認める。しかし、慢性期ではこれらの検査値は正常化することもあり、診断のための検査としては成人同様に超音波、CT血管造影を含む造影CT、MRI、PET-CTなどが用いられる。小児では腹部大動脈とその分枝病変が成人より多く、超音波は簡便かつ非侵襲的検査であるために診断・経過観察に有用である。また、PET-CTは早期診断、病変の分布、活動性の評価に有用である（2018年4月より一部のPET施設では、他の検査で病変の局在または活動性の判断がつかない大型血管炎患者を対象に、保険適用のもとでの検査が可能となる）。

小児高安動脈炎の治療には、希少疾患であるために小児に特化したエビデンスはなく、基本的には成人の治療に倣う。急性期の抗炎症を目的としたGCを治療の中心に据え、再発防止やGC減量を目的とした維持療法としての免疫抑制薬を併用する治療が一般的である。初期治療には2～3コースのmPSLパルス療法で開始し、後療法はPSL 0.8～1 mg/kg/日で開始し、同時にMTX（保険適用外）あるいはAZAを併用する⁹²⁾。緊急性を要する臓器病変の合併例、初期治療への抵抗例、GCの減量困難例、再発を反復する例には、IVCYやTCZの使用を検討する¹⁶³⁾。とりわけ、小児は成人に比較しCYによる性腺障害が出にくいいため、早期からのIVCYの導入を積極的に考慮してよい。治療上の注意点としては、腎動脈病変に起因する腎血管性高血圧下でのパルス療法を含むGCの使用は、可逆性後頭葉白質脳症による痙攣、高血圧性脳出血などを誘発する危険性があるため、小児の血圧の正常値を参考に降圧を確実にを行うことが重要である。本症は思春期前後から発症が増加するため、GCによる成長障害が問題となる。思春期において成長に影響しないPSL量は5 mg/日以下であり、CRPやESRなどの炎症マーカーの上昇がなければ、半年～1年程度を目途に成長障害が生じない量まで投与量を減量する。CYの晩期合併症には、先述の性腺毒性に加え発がん性もあり、漫然とした使用は慎むべきである。一方、TCZは静注製剤では小児においても有効性の報告があるが、小児にも保険適用となった皮下注製剤の有効性についてはさらなる症例集積と評価が必要である。また、TCZ開始後は、IL-6により誘導されるCRP、ESR、補体、IgG、フィブリノーゲンなどの炎症マーカーは陰性化あるいは正常化するため、疾患活動性の把握は困難になる。これらの炎症マーカーの異常を認めなくても、血管炎が潜在的に遷延し病変が進行する患者もいるため、定期的かつ丁寧な画像評価が

不可欠である。これらの治療にも抵抗性の場合は、IFX、カルシニューリン阻害薬、MMFが試みられるが、いずれも保険適用外使用である。小児患者でも半数以上が再発をきたすため、長期間にわたる治療を必要とするが、最終的には治療を中止できる患者も存在する。

血管の狭窄や高度の拡張を伴い血栓症の危険がある患

者には少量アスピリン、塩酸クロピジン、シロスタゾール、ワルファリンなどの抗血小板薬や抗凝固薬を投与する。狭窄・拡張病変や大動脈弁閉鎖不全を合併し内科的治療が困難な患者には、成人患者と同様に炎症の沈静化後に外科的治療を検討する。

III. 巨細胞性動脈炎

1.

疾患概念・疫学・細分類

1.1

疾患概念

巨細胞性動脈炎 (GCA) の概念は、「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の分枝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」とチャペルヒルコンセンサス会議 (CHCC) 2012 にて定義された⁸⁾。大型から中型の動脈を侵襲する原発性血管炎である¹⁶⁴⁾。解剖学的には側頭動脈の正式名称は浅側頭動脈であるが、CHCC2012の記載に準じて本ガイドラインでは側頭動脈と記載を統一する。

1890年、Hunchingtonらが側頭動脈炎 (temporal arteritis) の症例を報告し、1932年にHortonらが側頭動脈炎の臨床像や病理学的特徴を発表したことから側頭動脈炎としての古い臨床概念が確立し、また側頭動脈炎は“Horton's disease”ともよばれてきた。その後1941年、Gilmoreが病理学上、肉芽組織に巨細胞をしばしば認めることから“giant cell chronic arteritis”の名称が提唱された¹⁶⁵⁾。この報告により「巨細胞性動脈炎」の概念が確立された。巨細胞性動脈炎は側頭動脈にも病変を認めるが、巨細胞性動

脈炎のすべての症例で側頭動脈が傷害されるものではない。また、ほかの血管炎であっても側頭動脈が傷害されることがある⁸⁾。このために側頭動脈炎よりも巨細胞性動脈炎の名称が公的に使用されている。

1.2

疫学

発症年齢は通常50歳以上で、60～70代にピークがあり、女性がやや多い。側頭動脈炎の診断基準に基づいて行われた1998年の厚生省 (当時) の全国疫学調査では、受療推定患者数は約690人 (0.65人/10万人)、男女比は1:1.7で女性に多かった。発症年齢は平均71.5歳で、男女ともに60代後半から70代にピークがあった¹⁶⁶⁾。日本での50歳以上の発症率は1.48人/10万人 (95% CI: 0.86～2.10) であり、米国の200人、スペインの60人とくらべて、わが国では巨細胞性動脈炎は比較的少ない。海外ではスウェーデンやノルウェーの北欧出身の家系に多いことが知られている。アジア系、アラブ民族、ラテンアメリカ系民族やアフリカ系米国人での巨細胞性動脈炎の発症率は高くない¹⁶⁴⁾。巨細胞性動脈炎と関連するHLA-DRB1*0401、HLA-DRB1*0404は欧米白人に多いが、日本人には少ない¹⁶⁶⁾。

1.3

細分類

最近、頭蓋領域外、すなわち大型血管病変が海外で注目されている。古くは病理解剖で大動脈の病変が報告され、

後ろ向きの研究で巨細胞性動脈炎の診断後、数年を経て大動脈瘤を認めると報告された^{164,167)}。そのため巨細胞性動脈炎では大動脈病変が高い頻度で認められることが理解された。このことから、側頭動脈など頭蓋領域内の動脈に局限する従来型は頭蓋型巨細胞性動脈炎 (cranial GCA; C-GCA) と表現され、頭蓋領域内に局限せず頭蓋領域外に動脈炎が存在するものは大血管型巨細胞性動脈炎 (large-vessel GCA; LV-GCA) とよばれる¹⁶⁸⁻¹⁷⁰⁾。しかし、LV-GCAの定義および臨床的意義は十分に確立していない。

2. 発症機序

巨細胞性動脈炎の原因は明らかではないが、遺伝的素因として、HLA-DRB1*04、とくにHLA-DRB1*0401とHLA-DRB1*0404が発症と関連することが知られている¹⁷¹⁾。最近、欧州6カ国が参加した巨細胞性動脈炎大規模ゲノム解析が行われ、この領域に加えてHLA-DQA1*0301, HLA-DQB1*0302も関連があることが報告された¹⁷²⁾。この解析で、Th1細胞、Th17細胞や制御性T細胞の機能に関与するPTPN22, LRRC32, RELが疾患感受性遺伝子候補として見出され、病態を考える意味でも興味深い。また、*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *parvovirus 19*など微生物感染、さらに喫煙などの環境因子が発症に関与することも報告されている¹⁷³⁾。

巨細胞性動脈炎は高安動脈炎と同様に全層性の炎症性細胞浸潤があり、とくに中膜および内膜に巨細胞が出現し、内膜の肥厚に伴う内腔の閉塞を認める。巨細胞性動脈炎の病変形成には外膜局所のCD83陽性樹状細胞とCD4陽性T細胞が重要である。このことは、巨細胞性動脈炎患者の病変動脈の生検片を移植した重症複合免疫不全 (severe combined immunodeficiency; SCID) マウスを抗CD83抗体または抗CD4抗体で処理すると移植片の動脈炎が消失することから推測される^{174,175)}。

巨細胞性動脈炎の病態としては、誘因は不明だが、外膜に存在する未熟樹状細胞が、Toll-like receptor (TLR) の刺激を介して成熟し、CD4陽性T細胞を活性化させる。活性化されたCD4陽性T細胞は中膜に浸潤し、これらの細胞から分泌されるIFN- α やIL-17などのサイトカインを介して、マクロファージを活性化し、巨細胞を形成させる。活性化したマクロファージや巨細胞はマトロプロテアーゼ (metalloproteinase; MMP) 2やMMP9を産生し、内弾性板を破壊し、内膜に浸潤する。浸潤したマクロファージや巨細胞は血管内皮増殖因子や血小板由来増殖因子などを

分泌し、血管平滑筋細胞の増殖や血管壁のリモデリングを起こす。さらに、浸潤したマクロファージから分泌されたIL-6など炎症性サイトカインはこれらの傷害を促進させる¹⁷⁶⁾。また、巨細胞性動脈炎の病変部位から同一クローンのCD4陽性T細胞が同定されているが、対応抗原は不明である¹⁷⁷⁾。

最近、CD4陽性CD161陽性T細胞が注目されている¹⁷⁸⁾。この細胞はTh17細胞の前駆細胞として位置づけられ、巨細胞性動脈炎の動脈壁中に浸潤しているCD4陽性T細胞の大部分はCD161が陽性である。さらに、この細胞はIL-17やIFN- α を分泌する。加えて、巨細胞性動脈炎では動脈壁中への制御性T細胞の浸潤が極端に減少している。これらの細胞もまた巨細胞性動脈炎の病態に関連していることが示唆されている。

3. 病理所見

3.1 罹患動脈

巨細胞性動脈炎では中等大の筋型動脈、とくに頸動脈の分枝 (浅側頭動脈、後頭動脈、眼動脈、後毛様体動脈など) や、椎骨動脈が侵されやすい。また、大動脈、鎖骨下動脈、総腸骨動脈などの大型弾性型動脈が侵される場合も少なくない。さらに、まれであるが、冠動脈や肺動脈にも病変が生じることが報告されている。

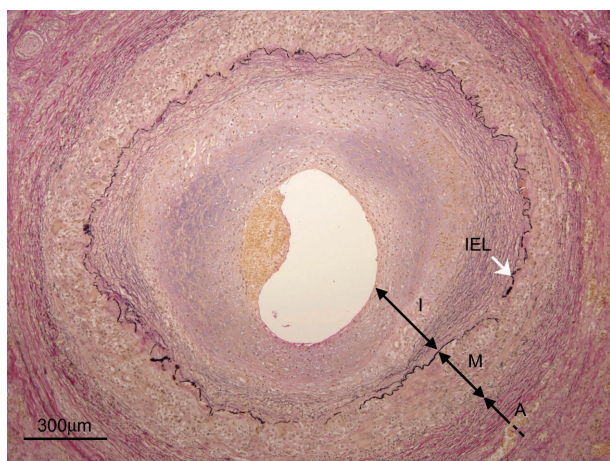
3.2 肉眼所見

病変は限局的であり、また分節的に存在する場合がある。そのため、少なくとも2 cm以上採取して詳細に検討すべきであり、肉眼的に病変の存在が明らかでない場合には4 cm以上採取することもある。肉眼的には病変部の動脈壁は肥厚し、内腔の狭窄を伴っていることが多い。

3.3 組織所見

側頭動脈などの筋型動脈では、病変は内弾性板ならびに内膜寄りの中膜を中心に形成される (図17)¹⁷⁹⁾。炎症は肉芽腫性炎であり、組織球の増殖ならびにリンパ球、形質細

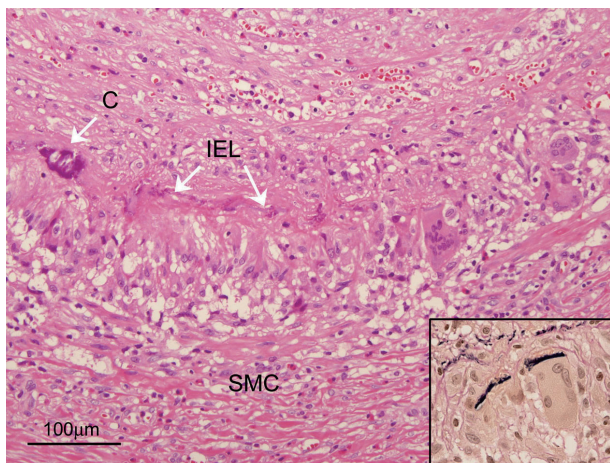
胞，マクロファージの浸潤がみられる。また，特徴的な所見としてLanghans型および異物型巨細胞が認められる（図18）¹⁷⁹⁾。内弾性板は断裂消失し，その近傍に多核巨細胞が出現する傾向がある。弾性板の貪食像を認めることもある。フィブリノイド壊死や好中球の浸潤はほとんど認められない。内膜は非特異的な線維性肥厚を示し狭窄の原因となるが，これは中膜の炎症に伴う二次的な変化と考えられる。



内弾性板の断裂，中膜における巨細胞を含む肉芽腫性炎，内膜の著明な線維性肥厚，内腔の狭窄，外膜の線維化がみられる。（EVG染色）
I: 内膜，M: 中膜，A: 外膜，IEL: 内弾性板

図17 側頭動脈の病理像1

（ウェブ版血管炎病理アトラス¹⁷⁹⁾より）



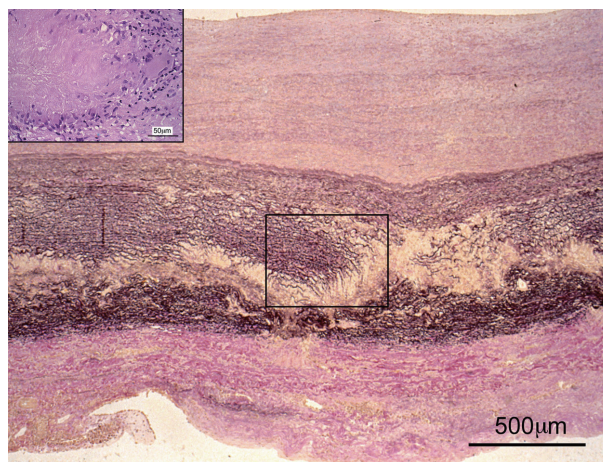
内弾性板の石灰化ならびに断裂と，その周囲，とくに中膜の内側に，組織球の増殖による肉芽腫性炎が認められる。また，多数のLanghans型ならびに異物型巨細胞がみられ，一部内弾性板を貪食している（挿入図）。さらに，リンパ球やマクロファージの浸潤も認められる。この症例では中膜の外側に平滑筋細胞が残存している。（HE染色）（挿入図：EVG染色）
IEL: 内弾性板，C: 石灰化，SMC: 中膜外側の平滑筋細胞

図18 側頭動脈の病理像2

（ウェブ版血管炎病理アトラス¹⁷⁹⁾より）

内膜深部には新生した不連続な細い弾性線維が内層状にみられる場合がある。外膜には炎症を認めないか，または軽度の非特異的な炎症や線維化を認めるのみである。

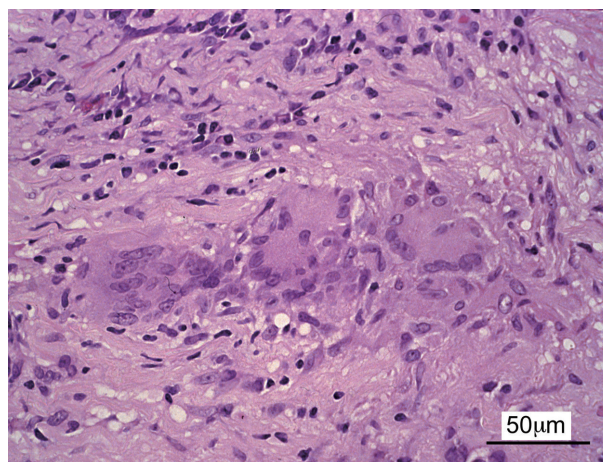
大動脈（弾性型動脈）では，病変は中膜の中層を中心に存在し，筋型動脈の場合と同様に肉芽腫性の炎症が形成される。弾性線維は局所的に虫食い様に消失し（図19）¹⁷⁹⁾，その部位に一致して組織球やリンパ球の浸潤，さらに多核巨細胞が認められる（図20）¹⁷⁹⁾。外膜から進入する栄養血



中膜中層に虫食い様に広範に弾性線維の消失が認められる。左上の挿入図は四角で囲った部位のHE像であるが，弾性線維が消失した部位には多核巨細胞を含む単核球の浸潤が認められ，弾性線維が残存している部位では平滑筋細胞が消失している。（EVG染色）（挿入図：HE染色）

図19 大動脈の病理像1

（ウェブ版血管炎病理アトラス¹⁷⁹⁾より）



炎症の強い部位では組織球と多核巨細胞を主体とした肉芽腫性炎が認められる。また，リンパ球やマクロファージの浸潤もみられる。（HE染色）

図20 大動脈の病理像2

（ウェブ版血管炎病理アトラス¹⁷⁹⁾より）

管 (vasa vasorum) に沿っても炎症がみられる。また、中膜中層の炎症が及んでいない部位に虚血性変化と考えられる平滑筋細胞の脱落が発生することがある。しかし、弾性線維は虚血に対して抵抗性があるため、このような部位でも弾性線維は残存する。つまり、炎症がある部位では浸潤細胞が多数みられ弾性線維が消失し、炎症がない部位では弾性線維が残り細胞が消失するという、対照的な像が交錯することになる(図19, 挿入図)。どれが真の病態であるかを見極めることが重要である。外膜にも非特異的炎症がみられるが、中膜ほど強いものではない。

3.4

鑑別診断ならびに類似疾患

3.4.1

高安動脈炎

侵される動脈の大きさ、ならびに組織所見が類似しており、最も鑑別が必要な疾患である。好発年齢や性差が両者で大きく異なるため年齢や性別は重要な情報となる。現実には病理所見のみでは鑑別できないとされるが、動脈壁における病変の発生部位が重要な相違点である。巨細胞性動脈炎では中膜内層から中層を中心に炎症が発生するのに対し、高安動脈炎では中膜外側から外膜が侵される。炎症の特徴としては、高安動脈炎のほうがより多彩であり、巨細胞を含む肉芽腫性炎症も引き起こされることがある。しかし、巨細胞性動脈炎のほうが巨細胞や肉芽腫性変化がより顕著にみられる。

3.4.2

バージャー病様動脈炎

側頭動脈において内膜の著明な肥厚を示すが内弾性板や中膜の破壊を伴わない症例があり、バージャー病として報告されている。しかし、このような場合には、付近に巨細胞性動脈炎があり、それに伴って生じた血栓である可能性を否定する必要がある。

3.4.3

限局性巨細胞性動脈炎

子宮、卵巣、尿管などの泌尿生殖器や乳腺の小動脈に巨細胞を含む肉芽腫性の動脈炎が限局性に発生することがあるが、発生部位や侵される動脈の大きさなどが本症とは異なる。

3.4.4

その他

内臓器の小動脈を侵す内臓播種性 GCA (disseminated visceral GCA) や若年者の側頭動脈を侵す若年性側頭動脈炎 (juvenile temporal arteritis) があるが、いずれもきわめてまれである。

4.

症状

巨細胞性動脈炎の全身症状としては、炎症に伴う発熱(多くの場合は微熱、ときに弛張熱)、倦怠感、易疲労感、体重減少、多発筋痛、多関節痛などを認める。局所症状として罹患血管の部位によりさまざまな症状を呈する。わが国における巨細胞性動脈炎66例の全国集計では、側頭部の頭痛(80.3%)、頭皮痛(63.3%)、側頭動脈の圧痛(52.6%)、側頭動脈の拍動低下(40.0%)、視力障害(43.9%)、虚血性視神経症(21.2%)などが報告されている¹⁶⁶⁾。

外頰動脈病変による症状として側頭部の頭痛、側頭動脈の腫脹・圧痛、顎跛行、舌跛行、下顎痛を生じる。側頭部痛、側頭動脈の症状は側頭動脈が侵されるため、両側性、片側性いずれも生じる。頭皮痛は髪を櫛やブラシでとかすときに訴えることが多く、顎跛行は咀嚼時の顎の疼痛が特徴である。そのため食事摂取が少なくなり、炎症とも合わさり体重減少、倦怠感、脱力を感じるようになる。

眼動脈は内頰動脈より分岐し、視神経管を通して眼窩に入り、後毛様体動脈、網膜中心動脈、涙腺動脈、眼窩上動脈などに分岐する。眼動脈が侵されると視力低下、視力消失、霧視、複視などが生じる。発症初期に視力・視野異常を呈し、約23～44%が視力低下、4.4～6.5%が視力完全消失をきたす^{166, 180)}ので注意が必要である。突然の視力消失は朝の起床時に気づくことが多い。また、網膜中心動脈の閉塞による視力低下、視力消失に至ることもある。50歳以上の網膜中心動脈閉塞症の5%は巨細胞性動脈炎が原因であるといわれている。さらに頻度は少ないが、虹彩、毛様体を栄養する長後毛様体動脈が閉塞すると眼痛、虹彩炎、低眼圧症を生じる。一方、眼瞼、外眼筋は眼動脈の分枝のほかに、外頰動脈の分枝である顎動脈、浅側頭動脈、顔面動脈などの分枝によっても栄養されている。複視はこれらの動脈の閉塞や眼球運動を司る脳幹部の虚血に基づく外眼筋麻痺によっても生じると考えられている。

視力消失の割合はLV-GCA 4%、C-GCA 11%とC-GCAに多い¹⁸¹⁾。顎跛行との関連も指摘されており、視力障害の

ある患者の顎跛行合併率は55%であり、視力障害のない患者の38%よりも有意に高い。顎跛行は視力障害をきたす危険因子と考えられる。また、年代別に視力障害の頻度を検討すると、1950～1969年の46%にくらべて、1970～1990年18%、1991～2005年21%と最近のほうが頻度は低くなってきている¹⁸⁰⁾。臨床検査や画像診断などの進歩により視力障害を合併しない巨細胞性動脈炎の診断症例が増えている可能性や早期診断、早期治療により視力障害に至らない症例が増えていることが原因と考えられる。

脳動脈病変では一過性脳虚血発作、脳梗塞、片麻痺などをきたし、聴力・前庭障害など耳鼻咽喉科領域の症状が認められることもあるが、脳血管障害を合併することは比較的まれである。

CHCC2012の定義に記載されているように、巨細胞性動脈炎は大動脈かつ/またはその主要分枝にも病変が出現する。鎖骨下動脈病変の存在はLV-GCAの特徴とされている¹⁸¹⁾。総頸動脈病変では頭痛、めまい、失神発作、片麻痺などを呈する。鎖骨下動脈病変では、上肢痛、上肢冷感、上肢易疲労性をきたし、運動後の脱力、疲労感が増強する。また、橈骨動脈拍動の減弱ないし消失、血圧左右差(10 mmHg以上)を呈する。大動脈病変では胸痛、背部痛、大動脈瘤・解離性大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全を生じる。冠動脈に病変が及ぶと狭心症、心筋梗塞をきたす。さらに、総腸骨動脈病変では間欠性跛行、脱力、下肢冷感をきたす。

巨細胞性動脈炎患者の30～60%にリウマチ性多発性筋痛症(PMR)を認め、PMRの16～21%に巨細胞性動脈炎を合併する^{166, 182)}。PMRは高齢者に多く、突然発症する頸部から両肩、上肢の疼痛、腰部から大腿部の疼痛、とくに起床時の疼痛とこわばりが特徴である。PMRの既往はLV-GCA 26%、C-GCA 15%とLV-GCAに多いが、PMR症状の合併はLV-GCA 21%、C-GCA 30%で両者に有意差はない¹⁸¹⁾。PMRでは¹⁸F-FDG PET-CT(保険適用なし)にて肩関節、股関節のほかには坐骨結節、大腿骨転子部および椎骨棘突起への集積が報告されている¹⁸³⁾。さらに、FDG-PETでは大動脈や鎖骨下動脈へも集積が認められ¹⁸³⁻¹⁸⁵⁾、PMRと巨細胞性動脈炎は本質的には同一な疾患であり、臨床像の少し異なった2つの病態と捉える考えもある¹⁸²⁾。一方、血管炎を合併するPMRは滑膜炎や滑液包炎の所見が少ないとの見方もあり、病態は多様と考えられる。

5.

検査・画像所見

5.1

検査所見

巨細胞性動脈炎に特異的な検査所見はない。自己抗体は巨細胞性動脈炎では一般に陰性となる。血液検査所見では赤血球沈降速度(ESR)の亢進やC反応性蛋白(CRP)の増加、慢性炎症性の貧血、低アルブミン血症が認められる。ESR 50 mm/時以上は、巨細胞性動脈炎の分類基準に含まれており、ほかの血管炎症候群をコントロールとすると感度は86.5%、特異度は47.7%である¹⁸⁶⁾。CRPとESRが正常の巨細胞性動脈炎はまれで、米国メイヨークリニックのコホート研究では、巨細胞性動脈炎の分類基準を満たす167例中9例(5.4%)がESR 40 mm/時未満、6例(3.6%)が30 mm/時以下であった¹⁸⁷⁾。これらの9例は側頭動脈生検で全例巨細胞性動脈炎と確定診断された。側頭動脈生検が行われた764例を対象としたコホートでは、177例が巨細胞性動脈炎と確定され、CRPとESRの感度はそれぞれ86.9%と84.1%で、CRPとESRともに正常の症例は4%であった¹⁸⁸⁾。CRPやESRは巨細胞性動脈炎の再発のマーカーとしても使用されており、ほとんどの巨細胞性動脈炎の臨床試験で再発の定義に含まれる。ランダム化比較試験(RCT)での再発例の臨床像の報告によると、再発例の40～50%程度は巨細胞性動脈炎に関連する臨床症状を伴わずにCRPやESRが上昇するのみである¹⁸⁹⁻¹⁹¹⁾。炎症性サイトカインでは、末梢血のIL-6濃度(保険適用なし)が疾患活動性と並行して変動することが報告されている^{192, 193)}。

5.2

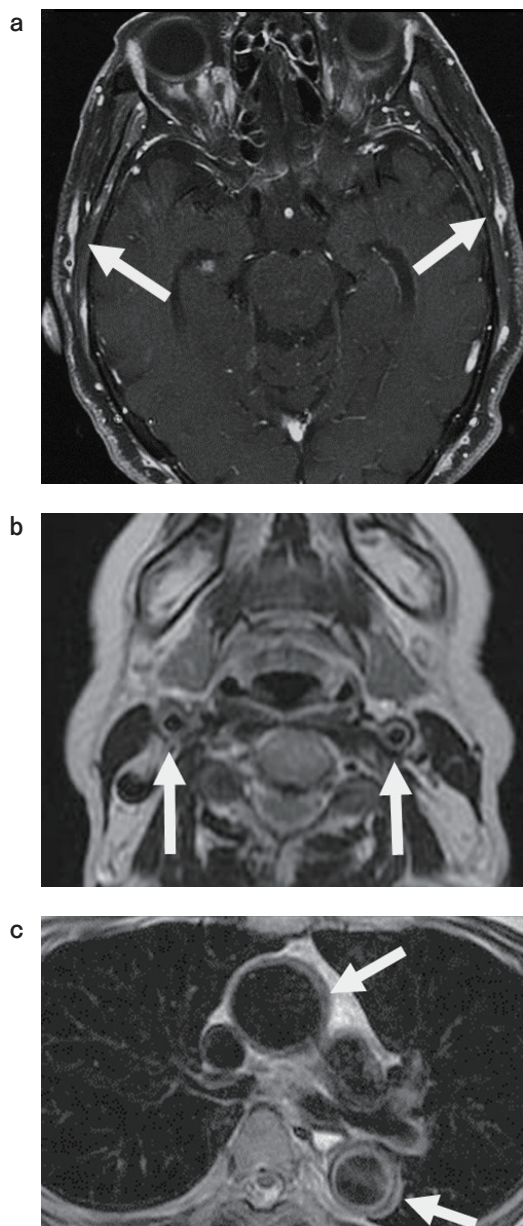
画像所見

巨細胞性動脈炎の画像診断には、CT、MRI、超音波、FDG-PETなどがある。

CTおよびMRIはともに大血管やその分枝の評価に有用であり、炎症が存在する場合、大動脈や動脈壁の肥厚がみられる。また、MRIで造影を行うと動脈壁の造影効果がみられる(図21)。撮影した画像を三次元画像に再構築したCT血管造影やMR血管造影は大血管やその分枝の全体像の評価に有用である。

MRIでは81%の患者に血管壁肥厚や造影剤による造影

効果が認められ、診断能は高い^{194, 195)}。また、MRIは浅側頭動脈や浅後頭部動脈などの頭蓋外動脈や頭蓋内動脈の評価にも有用である(図21)¹⁹⁶⁾。しかし、検査に時間がかかる点や、ペースメーカーなどの金属を有する患者では行えないことがある。さらに、胸部や腹部では呼吸や心臓の動きによるアーチファクトや、動きがある患者や息止め困難な患者などでは画質が不良となることがある。



MRI所見。造影後の頭部MRI所見(脂肪抑制T1画像)(a)では浅側頭動脈壁の肥厚および造影効果がみられ(矢印)、活動性の巨細胞性動脈炎に特徴的な所見である。頸部(b)および胸部(c)では、両側の内頸動脈および大動脈に肥厚を認め活動性の所見である(矢印)。

図21 巨細胞性動脈炎のMRI所見

CTでは、巨細胞性動脈炎患者の45%に壁肥厚や造影効果が認められたとされている¹⁹⁷⁾。簡便で早く広範囲に撮影が可能な点や金属を有する患者や動きがある患者でも比較的画質が良好に撮影可能な点でMRIより優れている。

超音波では、浅側頭動脈壁の浮腫によって、動脈周囲に“dark halo”が検出される(図22)¹⁹⁸⁾。発症初期には認められないこともあり、感度は約40%とされる¹⁹⁹⁾。比較的簡便に施行可能であり、浅側頭動脈生検が行えない患者では有用であるが、検査者の技量に依存する。また、大血管の広範囲の評価は困難なことがあり、全身の炎症の範囲の評価にはやや不向きである。

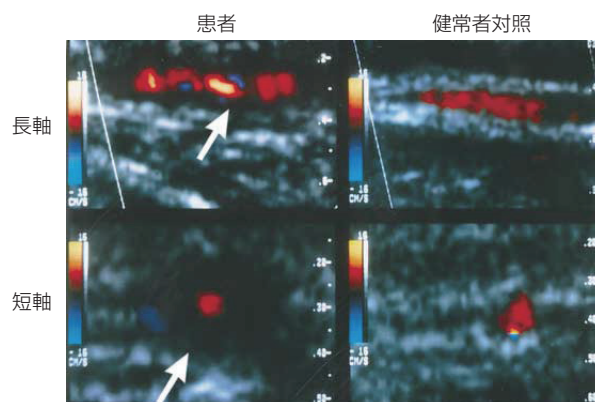
FDG-PETでは巨細胞性動脈炎患者の80%に血管に異常集積が存在すると報告されており、診断能は高い^{196, 200)}。とくに側頭動脈以外の大血管から中血管の広範囲な炎症の評価に有用である。最近ではCTと組み合わせたPET-CTも広く普及しており、病変の評価がより容易になっている。2018年4月より一部のPET施設では、他の検査で病変の局在または活動性の判断がつかない大型血管炎患者を対象に、保険適用のもとでの検査が可能となる。しかし、費用が高いことや比較的限られた施設でしか行えないことが難点である。

このように検査法にはそれぞれ長所や短所が存在するため、それを理解し個々の患者に適切な画像診断法を選択することが重要である。

5.3

眼科検査

巨細胞動脈炎患者の20～30%に霧視・視力低下がみら



動脈周囲にdark halo(矢印)を認める。

図22 巨細胞性動脈炎における浅側頭動脈エコー所見 (Schmidt WA, et al. 1997¹⁹⁸⁾より)

れ^{180, 201, 202)}、その他に複視や一過性視力障害、視野欠損などがみられることがある。霧視、視力低下や視野欠損を起こしている病態として前部/後部虚血性視神経症、網膜中心動脈閉塞症、毛様網膜動脈閉塞症がある^{180, 203)}。複視は虚血性外眼筋麻痺に伴う眼球運動制限で生じる。まれながら脳神経虚血が関与している場合もある。

本疾患で視力障害のもっとも多い原因である前部虚血性視神経症は、後毛様体動脈の閉塞により起こるとされている^{180, 203)}。急激な視力障害、視野障害で発症し、眼底検査では視神経乳頭の蒼白浮腫がみられる(図23)²⁰⁴⁾。前駆症状として一過性黒内障や複視を生じることがある²⁰⁵⁾。虚血性視神経症には、本疾患による動脈炎性と、非動脈炎性があり、治療をするうえで鑑別は重要である。動脈炎性による片眼発症の前部虚血性視神経症の場合、治療をしないと1週間以内に5割以上の症例で反対側の眼に視力低下を起こすと報告されている²⁰¹⁾。虚血性視神経症の患者が受診した場合、頭痛や側頭動脈に沿った圧痛や硬結、拍動低下の確認に加え血液所見が重要で、CRPとESRのチェックは必須であり、CRPの高値あるいはESRの亢進を示した場合、本疾患を含めた動脈炎性である感度は97～99%と報告されている²⁰⁵⁻²⁰⁷⁾。また、動脈炎性では、非動脈炎性前部虚血性視神経症でみられる“disc at risk”といわれる直径も陥凹も小さい視神経乳頭である必要はなく、反対側の眼の所見も参考となる²⁰⁵⁾。動脈炎性が疑われた場合、側頭動脈生検や造影CT、造影MRIやPET-CT(2018年4月より一部のPET施設では、他の検査で病変の局在または活動性の判断がつかない大型血管炎患者を対象に、保険適用のもとでの検査が可能となる)といった画像検査を



視神経乳頭の蒼白浮腫がみられる。

図23 巨細胞動脈炎でみられた前部虚血性視神経症
(棚野一郎ほか, 2011²⁰⁴⁾より)

積極的に考える必要がある。網膜中心動脈閉塞症と毛様網膜動脈閉塞症は、急激な視力低下や視野欠損で発症し、急性期の眼底検査で網膜の白濁が認められる。

従来から知られる症状(頭痛、側頭動脈の圧痛、拍動低下、失明)で発症する古典的巨細胞動脈炎(classical giant cell arteritis)と異なり、発熱、易疲労性、体重減少などの全身症状をおもに呈し、不明熱として発症することの多い無症候性巨細胞動脈炎(silent giant cell arteritis)では視力障害は少ないが、軟性白斑などの眼底病変を伴うことがある^{202, 208, 209)}。全身エリテマトーデスをはじめとする膠原病と同様に眼底所見が診断の参考となる。

6.

診断・診断基準

6.1

診断基準

1990年の米国リウマチ学会(ACR)分類基準(表9)¹⁸⁶⁾が巨細胞性動脈炎の診断に汎用され、厚生労働省の巨細胞性動脈炎認定基準にも採用されている。発症年齢と側頭動脈領域の血管炎に関連する症状を重視した分類基準で、側頭動脈に沿った圧痛あるいは拍動低下を触診で評価することが重要である。側頭動脈の肥厚も視診、触診で確認する^{182, 210, 211)}。この分類基準は病理診断で証明しなくても巨細胞性動脈炎と分類することが可能な基準であるが、診断の際は側頭動脈の生検を行うことが推奨される。側頭動脈病変は連続していないことが多く、十分な長さの標本を採取し連続切片で評価する必要がある。欧米のガイドラインからは少なくとも1 cm、できれば2 cm側頭動脈を採取

表9 巨細胞性動脈炎の分類基準(1990年, 米国リウマチ学会)

- 50歳以上で初発症状あるいは所見が出現。
 - 初めて経験する、あるいはいままで経験したことがないタイプの局所の頭痛。
 - 頸動脈の動脈硬化と因果関係のない側頭動脈に沿った圧痛あるいは拍動低下。
 - ESR 50 mm/時以上。
 - 動脈への著明な単核細胞浸潤あるいは肉芽腫像と、通常、多核性巨細胞を伴う血管炎所見を認める。
- 上記5項目中少なくとも3項目以上が認められる場合、巨細胞性動脈炎と判定する(感度93.5%、特異度91.2%)。

(Hunder GG, et al. 1990¹⁸⁶⁾より)

することが推奨されている²¹²⁾。側頭動脈生検は通常片側で行われ、両側を行うことで診断率が多少増加することが示されているが、推奨はされていない²¹³⁾。血管エコーによる側頭動脈の壁肥厚の評価は補助診断として有用であり^{214, 215)}、側頭動脈エコーを生検前に行うことで生検の陽性率が高くなることが期待されるが、証明はされていない²¹⁶⁾。

顎動脈領域の血管炎に関連する臨床症状は、38.5%と感度が低く巨細胞性動脈炎の分類基準に含まれていないが、ほかの血管炎症候群をコントロールとした際の特異度は97.9%と高く¹⁸⁶⁾、側頭動脈生検で血管炎と診断できる予測能が高い臨床像でもあり²¹⁷⁾、巨細胞性動脈炎の診断時に評価が必要である。顎跛行などの顎動脈領域の症状は画像所見や病理所見で同定することは難しく、咀嚼や嚥下に関連する筋肉の疲労や不快感が食事摂取時に認められるかを問診から判断することとなる。眼動脈領域の血管炎に関連する臨床症状に関しては、虚血性神経症の感度は7.5%、特異度は98.4%と報告されており¹⁸⁶⁾、視力低下を自覚している場合は、眼科専門医と連携して速やかに虚血性神経症の有無について診断する。

6.2

診断にあたり注意すべき点

1990年のACR分類基準は巨細胞性動脈炎をほかの血管炎症候群と分類する目的で作成されているため、診断基準としては不十分で、高齢者に発症する不明熱や慢性炎症性疾患の基礎疾患、頭痛の基礎疾患に関する除外診断が必要となる。病理診断で巨細胞性動脈炎を証明できない症例はまれではないため、鑑別診断に注意を要する^{218, 219)}。また、側頭動脈病変は抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎^{186, 220)}、結節性多発動脈炎^{186, 221)}、全身性アミロイドーシス²²²⁾で認められることがあり、これらの疾患についても鑑別を必要とする。1990年ACR分類基準ではESRが正常でも巨細胞性動脈炎への分類が可能であるが、CRPとESRがともに正常の症例はまれである^{187, 223)}。

側頭動脈生検は巨細胞性動脈炎の診断に必須であるが、臨床的に巨細胞性動脈炎と診断される症例では生検を行うまで治療開始を遅らせる必要はない。とくに眼病変を発症し視力低下が認められるケースでは、治療の遅れで視力低下が不可逆となり失明のリスクがあるため、生検を待たないで治療を開始する必要がある。糖質コルチコイド (GC) 開始後は1～2週以内に側頭動脈生検を行うことが望ましい^{212, 224)}。

6.3

大動脈病変の評価

欧米では巨細胞性動脈炎に大動脈病変を合併することが1940年代から記述され、1970年代にメイヨークリニックから鎖骨下動脈領域の狭窄を認める巨細胞性動脈炎のサブセットが存在することが報告されている。わが国でも、1997年に厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班が主導で行った巨細胞性動脈炎の全国調査で、大動脈病変合併巨細胞性動脈炎が存在することが報告されている¹⁶⁶⁾。

巨細胞性動脈炎に合併する大動脈病変の頻度は、欧米の報告では20～30%程度と考えられている。1950年から2004年にメイヨークリニックで生検あるいは分類基準で巨細胞性動脈炎の診断を受けた患者を対象とした後ろ向きコホートの研究結果では、診断当初に大動脈分枝の狭窄病変や大動脈瘤などの大動脈病変を合併しているケースがあること、診断後5年以上経過してから大動脈病変の頻度が増えてくることが報告され、2013年の報告までの観察期間中に204例中33例に大動脈瘤、27例に大動脈分枝の狭窄病変が確認された^{169, 170, 225)}。病初期から巨細胞性動脈炎に大動脈炎が存在することは、造影CTによる壁肥厚を評価した研究やPET-CTでの検討から明らかとなっている。しかし、これらの病初期に認められた早期の大動脈病変の治療後の経過を検討した報告はなく、診断後5年以上経過してから出現してくる大動脈病変が、潜在的にくすぶっている大動脈炎のためか、GC療法などに伴う合併症、動脈硬化に関連して出現してくる病変かは不明である。生検で確定された巨細胞性動脈炎で、身体所見と胸部X線所見から大動脈病変を合併していないと判断した症例で、どの程度大動脈病変が出現するのかを検討した前向き研究の報告では、54例が4年以上、大動脈病変のスクリーニング方法として胸部X線と身体所見を用いて経過観察され、22%に大動脈病変が確認されたが、大動脈病変の出現と疾患活動性との関連は認められなかった^{170, 226)}。わが国の巨細胞性動脈炎に合併する大動脈病変については、難治性血管炎の調査研究班で前向き研究、後ろ向き研究を施行中であり、今後の結果が待たれる。

わが国における非巨細胞性動脈炎患者に対する巨細胞性動脈炎患者の大動脈瘤発生リスクは不明である。欧米では1990年代の後ろ向きの観察研究で、胸部大動脈瘤のリスクは17倍とする報告があるが、非巨細胞性動脈炎と巨細胞性動脈炎患者での大動脈病変の同定方法が異なり、実際よりリスクが高く報告されている可能性が指摘されている。英国の保険データベースを使用したメガコホートでは、動

脈硬化に関連する因子で調整を行い、非巨細胞性動脈炎患者より巨細胞性動脈炎患者で大動脈瘤合併のリスクがハザード比で約2倍高いことを報告している²²⁷⁾。

大動脈病変は巨細胞性動脈炎の予後にも関連することから²²⁸⁾、診断時あるいは再発時は大動脈病変を評価することが必要である。高安動脈炎の評価方法同様、血圧の左右差、四肢動脈の拍動低下、頸部、胸部の血管雑音の有無などを確認するとともに、CT、MRI、頸動脈エコーなどによる画像診断で、動脈壁の肥厚、狭窄、瘤、解離の評価を行う^{182, 210)}。高安動脈炎と同様、巨細胞性動脈炎に合併した大動脈炎の診断にFDG-PETが有用である^{167, 229)} (2018年4月より一部のPET施設では、他の検査で病変の局在または活動性の判断がつかない大型血管炎患者を対象に、保険適用のもとでの検査が可能となる)。治療開始時に大動脈病変を有さない巨細胞性動脈炎患者で、治療後の疾患活動性が安定している症例でも、定期的な大動脈病変の出現について検査すべきかは不明である。現在のところ欧米のガイドラインでもこの点については触れられていない。

7. 治療方針

表10に巨細胞性動脈炎の治療に関する推奨を、図24に巨細胞性動脈炎の治療フローチャートを示す。

7.1 ステロイド・免疫抑制薬

7.1.1 ステロイド

巨細胞性動脈炎にはGCが奏功し、第一選択薬である(推奨クラスI, エビデンスレベルB)。治療が遅れると、失明や不可逆的な神経障害の危険性が高まるので、疑った場合、早期に高用量のGCで治療を開始する。

a. 初期投与

以下にあげたGCの初期投与が推奨される^{7, 212, 230-232)}。

- 1) 眼症状、神経症状がない症例では、プレドニゾロン(PSL) 0.5～1 mg/kg/日(最大60 mg/日)が推奨される(推奨クラスI, エビデンスレベルB)。
- 2) 急激に眼症状、神経症状が出現した症例では、ステロイドパルス療法(mPSL 0.5～1 g/日, 3日間)を先行させ、その後PSL 1 mg/kg/日(最大60 mg/日)の投与が推奨される(推奨クラスI, エビデンスレベルB)。

初期投与量を2～4週間継続後、臨床症状が軽快し、巨細胞性動脈炎によるESRやCRPの上昇が正常化すれば、PSLを減量できる。PSL投与量20 mg/日までは2週ごとに10 mgずつ、10 mg/日までは2～4週ごとに2.5 mgずつ、それ以降は1ヵ月ごとに1 mgのペースで減量できる。状況に応じては減量のペースを増減してもよい。1～2年間で多くの症例でGC投与の中止が可能になる。

b. 再発時

しかしながら、巨細胞性動脈炎は約半数が再燃する^{233, 234)}。再発時期は、治療開始1年以内でPSL漸減期間中もしくは治療終了後1年以内が多く、再発症状としては、頭痛とリウマチ性多発筋痛症が8割を占める²²³⁻²³⁸⁾。

- 1) 再発を疑わせる症状が出現し、この症状が眼症状や神経症状ではない場合には、PSLを5～10 mg/日程度増量するだけでよい。
- 2) 眼症状や神経症状で再発した場合は、初期投与量に戻し、治療を再開する。

表10 巨細胞性動脈炎の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ステロイド	I	B
ステロイドパルス療法	I	B
メトトレキサート (MTX) *	IIa	A
シクロホスファミド (CY)	IIb	B
アザチオプリン (AZA)	IIb	B
シクロスポリン (CyA) *	III	B
トシリズマブ (TCZ)	I	A
インフリキシマブ (IFX) *	III	B
アダリムマブ (ADA) *	III	B
エタネルセプト (ETN) *	IIb	B
抗血小板薬	IIa	B

*保険適用外

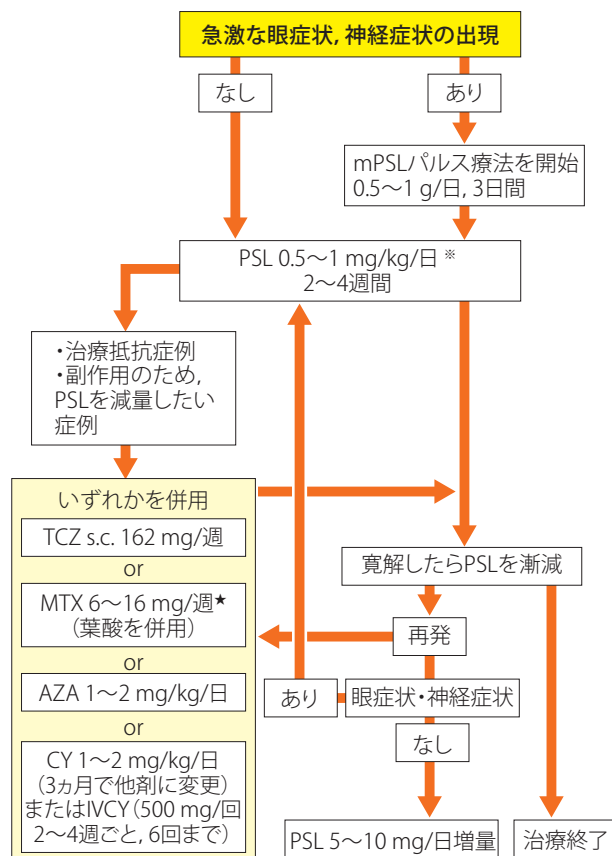
3)ただし、ESRやCRPなどの炎症反応の変化だけでは再発とみなさず、注意深く観察し、他の原因も探索する。

高齢者に高用量のGCを投与するので、8割以上の患者に副作用が出現する²³³⁾。ビスホスホネート製剤などの骨粗鬆症治療薬やプロトンポンプ阻害薬などの抗潰瘍薬は、GCに併用（予防投与）すべきである（推奨クラスI，エビデンスレベルA）。また、ニューモシスチス肺炎が、巨細胞性動脈炎患者において、高用量（30 mg/日以上）のPSL投与例、メトトレキサート（MTX）併用例、末梢リンパ球数400/ μ L以下の症例に出現したという報告があるため、このような状況下では、ST合剤0.5～1 g/日（連日）もしくは2 g/日（週2回）の予防投与を考慮したほうがよい^{239, 240)}。そのほか、糖尿病や高血圧などの副作用が出現したら対応する。

7.1.2

免疫抑制薬

免疫抑制薬は、GC治療抵抗症例、GC漸減に伴い再発する症例、副作用のためGCを早期に減量したい症例など



*保険適用外

*急激な眼症状、神経症状の出現の場合は1 mg/kg/日

図 24 巨細胞性動脈炎の治療フローチャート

に、GCと併用投与される。免疫抑制薬単独で巨細胞性動脈炎の治療は行わない。しかしながら、免疫抑制薬併用群は、GC単独投与群と比較して、有効性や安全性に関して有意差はなかったという報告があり、免疫抑制薬の巨細胞性動脈炎に対する治療効果は限定的と考えられる²⁴¹⁾。

MTX併用の有効性と安全性を比較した3つのRCTがある²⁴²⁻²⁴⁴⁾。これら3つの試験をメタ解析した結果、MTX（10～15 mg/週）併用群では、非併用群と比較して、程度は大きくないが、巨細胞性動脈炎の再発の低下とGC薬総投与量の抑制効果が認められた¹⁹¹⁾。このことから、GC治療抵抗例、副作用などのために十分量のGCが投与しにくい、あるいは早期の減量が必要な症例には、MTX（保険適用外）の併用は試みるべき治療法と考えられる（推奨クラスIIa，エビデンスレベルA）。

シクロホスファミド（CY）については、GC治療抵抗例、GCの減量がしにくい症例、MTXなど他の免疫抑制薬併用で効果不十分例などにGCと併用投与され、一定の効果があつたという報告がある²⁴⁵⁻²⁴⁸⁾。しかしながら、感染症など副作用の頻度が高く、注意を要し、高齢者が多い巨細胞性動脈炎に対する第一選択薬ではない（推奨クラスIIb，エビデンスレベルB）。

アザチオプリン（AZA）の併用については、1つの小規模コホート研究で巨細胞性動脈炎に対してGC単独投与群より有効であり、1年後のGC量を有意に減量できたと報告されている²⁴⁹⁾。また、最近の小規模後ろ向き観察研究でも、同様の効果が報告されている²⁵⁰⁾（推奨クラスIIb，エビデンスレベルB）。

シクロスポリン（CyA）は巨細胞性動脈炎に対して効果がないと報告されている^{251, 252)}（推奨クラスIII，エビデンスレベルB）。

7.2

生物学的製剤・抗血小板薬など

7.2.1

生物学的製剤

巨細胞性動脈炎はGCに対する治療反応性は良好であるが、GC減量中の再発の頻度が高い。再発のリスクを減らすためにGCの減量速度を遅くすると高率にGC関連の副作用を合併する。GCの副作用を軽減するためには早期にGCを減量する必要がある。生物学的製剤を治療初期から併用することでGCの早期減量が可能となるかを検討する目的で、欧米でトシリズマブ（TCZ）、アダリムマブ（ADA）あるいはインフリキシマブ（IFX）併用の有効性に関する

RCTが行われている^{190, 253, 254)}。

7.2.2

TCZ

IL-6受容体阻害薬であるTCZの有効性に関しては、巨細胞性動脈炎のGC治療の初期からTCZを開始する治療プロトコルの有効性が2つのRCTで評価された。1つめのRCTは単施設での第2相試験として2016年にスイスから報告された。TCZ+GC (TCZ群, 20例) とプラセボ+GC (プラセボ群, 10例) について、PSLを12週までに0.1 mg/kgに減量するというプロトコルで、主要評価項目として12週での寛解率(症状なし+炎症反応正常化+PSL 0.1 mg/kgの達成率)、副次評価項目として52週での再発率、GCの投与量が比較された。TCZは関節リウマチの保険適用量である8 mg/kg/月が点滴静注で投与され、寛解率はTCZ群85%、プラセボ群40%とTCZ群で有意に高いことが示された。52週までの再発率はTCZ群で有意に低く、GCの累積投与量はTCZ群で少なく、GCを中止できる頻度がTCZ群で有意に高いことが示された²⁵⁴⁾。

2つめのGiACTA試験は多施設RCTで、4つのアーム(1群: TCZ 162 mg週1回皮下注射+26週GC, 2群: TCZ 162 mg 2週に1回皮下注射+26週GC, 3群: プラセボ+26週GC, 4群: プラセボ+52週GC) からなり、主要評価項目は12~52週の寛解継続率(12週以降症状なし、炎症反応正常化の達成率)であった²⁵⁵⁾。本ガイドライン作成の時点では2016年のACRでその成績が発表されており、1群、2群の寛解継続率はそれぞれ56%、53.1%であり、3群の14%、4群の17.6%と比較して有意に高かった。GCの累積投与量に関してもTCZの皮下注射を併用したほうがプラセボ+52週GC群と比較して半分以下であった。以上の2つのRCTからTCZを治療初期から使用することで、寛解率が有意に高くなり、GCの使用を6ヵ月程度に抑えることが可能となることが期待される。

GC投与中の再発例あるいは免疫抑制薬とGCの併用療法中の再発例に対するTCZの有効性を評価したRCTはないが、症例報告や小規模ケースシリーズで、GCと免疫抑制剤の併用やTNF阻害薬の投与歴がある難治例に対して、TCZ投与後にPSLを低用量に減量あるいは中止できたことが報告されている^{100, 102, 256, 257)}。TCZは、免疫抑制薬やTNF阻害薬と比較してエビデンスレベルは高く、図24に示すように、GC抵抗例やGCの早期減量を必要とする症例において、安全性に留意しながらリスクベネフィットを勘案したうえでTCZを投与する(推奨クラスI, エビデンスレベルA, 保険適用あり)。

7.2.3

TNF阻害薬

TNF阻害薬(保険適用なし)に関してもGCと併用することで寛解率を高めてGCを早期に減量できるかが、RCTによりADAとIFXで検討されているが、有効性は証明されていない。ADAの有効性を評価した試験では、治療開始2週以内の患者を無作為にADA群(34例)とプラセボ群(36例)に割付けし、両群ともPSLは0.7 mg/時で開始され、4週後から0.5 mg/kg、12週後から0.2 mg/kg、24週から0.1 mg/kgに減量された。主要評価項目は26週で寛解(PSL 0.1 mg/kg以下かつ巨細胞性動脈炎の活動性に関連する症状の消失かつCRP 1.5 mg/dL以下)を達成した患者の頻度で、両群とも50~60%の寛解達成率で差を認めなかった。再発率は両群ともに70%程度で、再発例の半数は再発時の所見がCRP増加のみで巨細胞性動脈炎の活動性に関連する症状の悪化を認めなかった。ADA群で感染症を含めた有害事象の増加は認められなかった¹⁹⁰⁾。

IFXに関する試験では、40~60 mgのPSLで症状が消失し血液検査でESR 40 mm/時未満の患者を対象に、IFX群(28例)とプラセボ群(16例)に2対1でランダムに割付けし、PSLは12週で10 mg前後に減量され22週で中止された。主要評価項目は22週までの再発(ESR 40 mm/時以上かつ巨細胞性動脈炎の活動性に関連する症状1つ以上)の頻度で、プラセボ群50%、IFX群43%で両群に有意差を認めなかった。感染症の頻度はIFX群で多い傾向を示した²⁵³⁾。

以上のADAとIFXの2つの臨床試験の結果からは、TNF阻害薬を治療開始初期からGCに併用することは推奨されない(推奨クラスIII, エビデンスレベルB)。ただし、このTNF阻害薬に関しての2つのRCTは、エントリーされた症例数が少なく、また巨細胞性動脈炎の疾患活動性の評価方法はANCA関連血管炎のように確立されていないという問題点もある²⁵⁸⁾。GC投与中の再発例あるいは免疫抑制薬とGCの併用療法中の再発例に対するTNF阻害薬の有効性を評価したRCTはない。長期のGCで病状は安定したがGC関連の副作用が出現しGCの減量を必要とする患者を対象にエタネルセプト(ETN)のGC減量効果を検討したRCTでは、症例数が少なく統計学的な有意差は得られなかったが、試験開始12ヵ月後に疾患活動性がコントロールされかつPSLを中止できた症例の頻度は、ETN群50%、プラセボ群22%であった²⁵⁹⁾。現時点では、長期にGC投与が行われている患者に対するETNのGC減量効果は期待されるもののエビデンスレベルは低く、今後の再評価が待たれる(推奨クラスIIb, エビデンスレベルB)。

7.2.4

抗血小板薬（推奨クラスIIa, エビデンスレベルB）

巨細胞性動脈炎では外頸動脈や眼動脈に起因する臨床症状のみでなく、脳血管障害、心血管イベントを合併することがある。一般の高齢者と比較して脳血管障害、心筋梗塞の合併リスクが高いことが知られているが^{260, 261)}、眼動脈領域を除いて頭蓋内動脈領域に血管炎を発症することはまれである²⁶²⁾。低用量アスピリン（81～100 mg/日）の併用の有効性については後ろ向きの観察研究で報告されており、低用量アスピリンの併用は、眼動脈領域の虚血性視神経症を含めた脳血管障害の頻度を減少させたことが示されている²⁶³⁻²⁶⁵⁾。前向き観察研究やランダム化比較試験による有効性の評価は現時点では行われていないが、欧州リウマチ学会では、禁忌がなければ少量アスピリンを併用することを推奨している²¹²⁾。

7.3

観血的治療

巨細胞性動脈炎に伴う大型血管病変への外科的治療・血管内治療に関するエビデンスは乏しい。II章7-3（高安動脈炎の観血的治療）を参考にされたい。

8.

予後

予後に影響するものとして以下の3項をあげる。

- ①各血管の虚血による後遺症：失明、脳梗塞、心筋梗塞など
- ②大動脈瘤、その他の動脈瘤：解離・破裂
- ③治療関連合併症：長期GCなどの免疫抑制療法による感染症、病的骨折など

1998年の厚生省全国疫学調査では、短期予後として、治療・軽快例81.8%、脳梗塞12.1%、失明6.5%、死亡4.5%と報告された¹⁶⁶⁾。長期予後に関する疫学調査はまだない。

従来、2年以内に治療を終了できる一過性の疾患と考えられていたが、PMRとともに再燃を繰り返す疾患であることが報告された。スウェーデンの報告では、GC治療期間は平均5.8年（範囲：0～12.8年）で、治療後5年に43%、9年に25%の症例がGC治療を継続していた²⁰⁰⁾。

米国ミネソタ州オルムステッド郡の一般人口を対象としたコホート研究では、巨細胞性動脈炎患者では一般人口に比べ、胸部大動脈瘤の発症リスクが17.3倍、腹部大動脈瘤の発症が2.4倍と多かった²⁶⁶⁾。対象を同じくして拡大したコホート研究では、過去50年間に巨細胞性動脈炎168例が長期フォローされ、胸部大動脈瘤18例（11%）、腹部大動脈瘤16例（10%）がみられた。胸部大動脈瘤18例中9例に解離がみられ、巨細胞性動脈炎の診断から胸部大動脈解離の発症までの中央値が1.1年、そのうち7例が死亡し、きわめて予後不良であった²²⁵⁾。さらに拡大した同研究における死因の解析から、巨細胞性動脈炎患者では虚血性腸炎による死亡率のみ一般人口の4.9倍と有意に多いことが示された。さらに、大動脈瘤や解離を合併した巨細胞性動脈炎では、一般人口と比較し死亡率が5.1倍と有意に高く、なかでも心血管障害（8.7倍）と呼吸器疾患（10.7倍）による死亡が多いことが示された¹⁷⁰⁾。

スペイン北西部の単施設で1981年から2001年までに生検診断された巨細胞性動脈炎210例中20例（9.5%）に大動脈瘤（胸部16例、腹部6例）が続発した。巨細胞性動脈炎診断時の高血圧と高度の急性炎症反応が大動脈瘤続発の危険因子であった²⁶⁷⁾。

よりバイアスの少ない前向き観察研究によると、大動脈瘤や解離の続発は診断から4年目以降に増え、5年目には22.2%にみられ、その後も頻度が増え、動脈瘤の径も増大することが示された²²⁶⁾。

IV. バージャー病

1.

疾患概念・疫学

1.1

疾患概念

バージャー病は20～40代の男性に多くみられる四肢動脈・静脈の分節的病変である。喫煙との関連が深い。病理学的には動脈・静脈ともに病変を認め、病期にかかわらず内弾性板の構造は維持されていること、炎症性細胞浸潤はおもに内腔の血栓と内膜に認められることを特徴とする。

若年男性に四肢末端部の虚血症状が突然発症する。血管疾患の危険因子は喫煙歴のみで、基本的にはほかの危険因子を有さない。虚血症状としては冷感・しびれ感などのレイノー症状や、間欠性跛行または安静時痛、潰瘍・壊疽とさまざまであるが、足部から足趾とともに手部から手指にも症状・所見を有することが多く、ときに逍遙性静脈炎を併発する。病変部位は、上肢は前腕動脈から手部動脈領域、下肢は膝窩動脈から足部動脈領域であり、まれに腹部内臓動脈や上腕動脈、大腿動脈病変を伴うことがある。

生命予後は良好であるが、四肢の小切断を要することがあり、quality of life (QOL) が著しく低下することも少なくない。禁煙できない場合には、病状が進行し大切断率が高くなる。

1.2

疫学

わが国では、人口10万人に4～5人の発生頻度とされてきたが、1970年代後半より発生頻度は急速に減少しており、2014年の特定疾患受給者数は約7,000人である(図25)³⁰⁾。喫煙歴のある20～40代の青壮年に好発し、男女比は9対1と男性がほとんどを占めている。以前は男性に多く、女性も1%以下とされていたが、最近では11%から23%で、

女性での喫煙者が増加したことによるとされている²⁶⁸⁻²⁷¹⁾。推定発症年齢は男女ともに20代から40代が多いが、現在の有病者の中心年齢は45～55歳で高齢化がみられる。

職業との関連は認められず、遺伝的素因も認められていない。本疾患は中央ヨーロッパ、北米、南米、アフリカで少なく、南アジア、東アジア、トルコに多く、これらの地域では閉塞性動脈疾患の入院症例に占める割合は0.5～5%である^{268, 272-274)}。わが国でも以前では16%を占めると報告されていたが²⁷⁵⁾、現在では本疾患の減少と動脈硬化性疾患の増加により1%以下にまで減少していると推定される。

2.

発症機序

成因としては、喫煙、感染、栄養障害、自己免疫、血管内皮細胞の活性化などがあげられており^{273, 276-278)}、微小循環障害が発生していることが血管撮影や病理学的検討などから指摘されている^{279, 280)}。また、本疾患は全世界で認められるが、とくに南アジア、東アジア、トルコに多いことから人種差が示唆されている²⁸⁰⁾。

喫煙との関連性が本疾患の特徴の一つであり、患者の93%が喫煙歴を有しており、多くはヘビースモーカーである^{269, 281)}。禁煙が病気の進行抑制に有効で、再び喫煙すると病状が進行することが多く、発生要因として重要視されている^{269, 282, 283)}。喫煙によって血管攣縮や凝固能亢進をきたし、下肢虚血が進行し切断に至ると推定される。ただし喫煙歴のない患者もあり、寒冷暴露や外傷、交感神経亢進薬の多用による誘発も報告されているが²⁸⁴⁾、受動喫煙を含めると患者は何らかの喫煙歴を有するとされている。1928年、Allenはバージャー病の75%に歯根炎がみられたと報告しており²⁸⁵⁾、近年では歯周病菌の一種である *Treponema denticola* が高頻度で検出され、14例中13例(93%)の動脈壁で口腔内と同じ種類の歯周病菌検出が報告されている²⁸⁶⁾。

バージャー病患者では筋肉や皮膚への交感神経の電気信号は減弱しているとともに²⁸⁷⁾、喫煙に対する末梢交感神

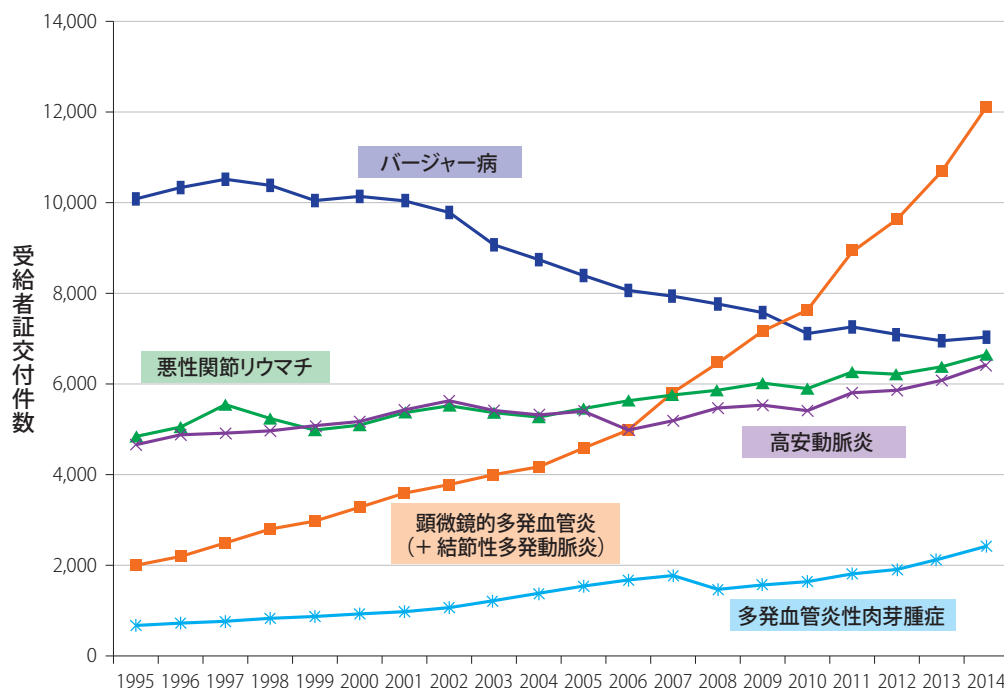


図25 特定疾患医療受給証交付件数からみた難治性血管炎患者の年次推移

(難病情報センター³⁰⁾より)

経反応の変化によって血中カテコールアミン濃度が低下している。交感神経遮断により是正されるが、喫煙によって再び低下する²⁸⁸⁾。加えて、末梢血管で内皮依存性弛緩反応が障害されており、アセチルコリンの動脈内注入による血流増加率は低下している。また、内皮依存性血管弛緩反応は血行障害のない上肢でも低下しており²⁸⁹⁾、ICAM-1、VCAM-1やE-selectinは内皮細胞や炎症細胞で発現が亢進している²⁹⁰⁾。また、全血中のセロトニンは低下しているが、血漿中の遊離セロトニンは上昇している。このことから、血小板でのセロトニン取込みの低下と、血小板近傍でのセロトニン濃度の上昇によって、セロトニン受容体を介して血小板が活性化されていると推測されている²⁹¹⁾。

3. 病理所見

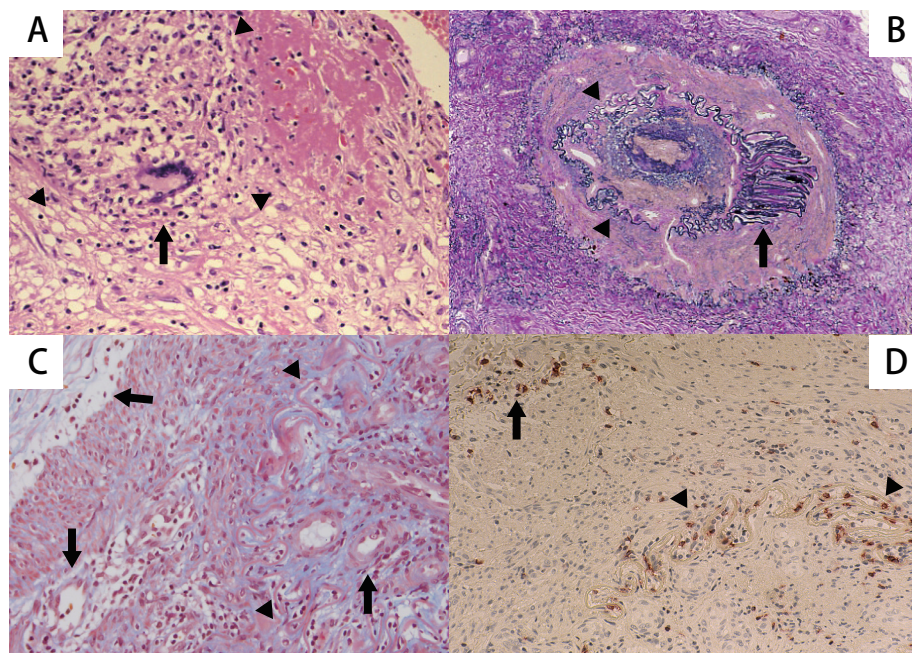
バージャー病では、下肢あるいは上肢の中型血管が侵され、血栓が区域性的動脈閉塞をもたらし、その末梢の壊疽が認められる^{282, 292)}。1908年にBuergerが詳細な臨床病理学的記述を行ったためにバージャー病と呼ばれるようになった²⁷⁶⁾。しかし、バージャー病にみられる閉塞血管の変化は、血栓塞栓症あるいは若年発症の動脈硬化と区別がつかないとして、独立した疾患概念としてのバージャー病

について20世紀中葉に疑問が提出された²⁹³⁾。近年では、バージャー病に特徴的な組織像について動脈硬化や血栓症と比較した再検討から、表11に示すような知見が報告されている^{276, 294-297)}。

図26にバージャー病の病理像を、図27に特徴像の模式図を示す。バージャー病の急性期では、好中球の集合した微小膿瘍と多核巨細胞が血管壁、とくに内膜に見出されることがあるが^{276, 292)}、これら急性期の所見はまれにしか観察されないため、亜急性期あるいは慢性期でも残存している像がより意義がある。以前から指摘されていたように、バージャー病では内弾性板が圧排されずに保たれており、逆に、閉塞性動脈硬化症や血栓症では、粥腫や血栓によって肥厚した内膜が内弾性板を圧排する所見が目立って認められる。さらには、バージャー病では内弾性板の二重化、過屈曲、亀裂などの所見も伴うことがある²⁹⁶⁾。バージャー病に特徴的な病理組織の一つに、動脈外膜の線維化があげられるが²⁷⁶⁾、この所見はWesslerらによって、閉塞性動脈硬化症でも認められるものとして、非特異的所見とされた²⁹³⁾。しかしながら、この所見はバージャー病に特異的といえないまでも特徴的で、閉塞性動脈硬化症で外膜に線維化が認められる場合には内膜や中膜にも線維化がみられる一方、バージャー病では中膜の線維化を欠く外膜の線維化が認められ、加えて外弾性板直下の浮腫が特徴的との見解もある²⁹⁴⁾。また、再疎通血管の内皮細胞の玉ねぎ様の

表 11 バージャー病の病理組織学的特徴

組織学的部位	所見	特記事項	文献
主に内膜	微小膿瘍 & 多核巨細胞	急性期の所見	276, 294
再疎通血管	内皮細胞の肥厚と玉ねぎ様の重層化		294
内弾性板	内弾性板の屈曲の保持	過屈曲・二重化なども	276, 294, 296
内弾性板	マクロファージ・リンパ球の密着	免疫グロブリンや補体の沈着も	295, 297
vasa vasorum	内皮細胞の肥厚		294
中膜	外弾性板直下の浮腫		294
中膜・外膜	中膜線維化を欠く外膜の線維化		276, 294
外膜	CD4 陽性Tリンパ球主体の浸潤	vasa vasorum 周囲	295



- A: 血管内膜に認められる，急性期のバージャー病に特徴的とされる多核巨細胞（矢印）を含む微小膿瘍（矢頭）。（HE 染色）
- B: 内弾性板の屈曲は保たれ（矢頭），一部では過屈曲も認める（矢印）．外膜の線維化が著明である．（EVG 染色）
- C: 内膜再疎通血管は，内皮細胞および周皮細胞が玉ねぎ様に重層化する（上向き矢印）．外膜および中膜の vasa vasorum 内皮細胞の肥厚がみられる（下向き矢印）．外弾性板直下に浮腫が認められる（左向き矢印）．矢頭は内弾性板を示す．（Azan 染色）
- D: CD4 陽性Tリンパ球が，vasa vasorum 周囲に浸潤し（矢印），内弾性板に密着して配列する（矢頭）．抗CD4抗体による免疫組織化学的検索．

図 26 バージャー病の病理像

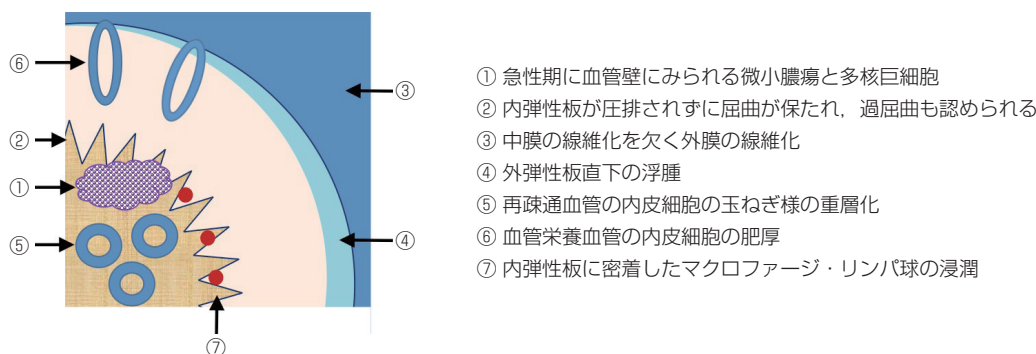


図 27 バージェー病の閉塞動脈に特徴的な病理組織像

重層化と、血管栄養血管 (vasa vasorum) の内皮細胞の肥厚も特徴的とされる²⁹⁴⁾。免疫組織化学的検索において、内弾性板に密着したマクロファージ・リンパ球の浸潤は、他の疾患には認められないバージェー病に特異的所見といわれるが、バージェー病のすべての患者で認められるわけではない²⁹⁵⁾。

病理組織学的所見から考えられる経過としては、原因となる因子が、血液の過凝固状態と相まってあるいは単独で、血管の内膜、とくに内皮細胞を障害するという説が提示されている^{297, 298)}。一方では、血管壁内のおもに vasa vasorum の障害が最初起きて、血管内膜の障害は二次的との意見もある^{279, 294, 295)}。どちらの説においても、内膜の障害に引き続いて内腔の血栓性閉塞が起こると考えられている。また、バージェー病では抗エラスチン抗体や抗血管内皮抗体が上昇し^{280, 299)}、また動脈内弾性板にリンパ球、補体、免疫グロブリン等の集積が認められることが報告されたが²⁹⁷⁾、これらは病変が進行した際に認められる二次的な所見の可能性もある²⁹⁵⁾。

4. 症状

4.1 上下肢の虚血症状

4.1.1 下肢における虚血症状

はじめに固有趾動脈、中足骨動脈、弓状動脈などが罹患し、ついで下腿三動脈に病変が波及する。そのため、初期症状としては足趾冷感、しびれ、皮膚の色調変化、疼痛、

足底筋跛行などを自覚し、その後いわゆる間欠性跛行症状を脚部に呈することが多く、この事実が閉塞性動脈硬化症と異なる。以下、具体的に解説する。

a. 冷感

とくに足趾、つま先に生じることが多い。患者は実際の足趾の温度よりもさらに冷たく感じる人が多いようである。

b. 知覚異常

さまざまな知覚異常があるが、とくに手指、足趾、足部、手部のしびれを感じる人が多い。しびれは運動や歩行などの後に起こることが多い。

c. 皮膚の色調変化

皮膚の色調変化は本疾患の特徴である。罹患した指趾は赤みを帯び rubor 様になる。Rubor はバージェー病に特異的な所見ではないが、四肢を下垂することなく体幹と水平な状態でもみられるのが特徴である。また、虚血期間が長くなればチアノーゼがみられるようになる。このチアノーゼは虚血症状が危機的であることを意味する。

d. 間欠性跛行

ある程度の運動をした後に下肢のだるさ、痛み、筋肉の“つり”を生じ、最終的には運動続行ができなくなることをいう。バージェー病の初期では膝窩動脈以下に閉塞病変が生じるため跛行症状が“土踏まず”に生じる、いわゆる足底筋跛行を呈する。また、病変が膝上膝窩動脈まで伸展すると腓腹部跛行を生じるようになる。さらに、腸骨動脈領域まで伸展すれば大腿・臀部に跛行症状を生じる。

e. 安静時痛

本疾患の安静時痛の特徴として、刺すような痛み、耐えがたく安眠を妨害するような痛み、という表現があてはまる。皮膚は赤紫色、ときに蒼白になる。疼痛はつま先、中足骨付近まで生じる。しかし、手指に覚えることは少ない。

f. 潰瘍・壊疽

手指、足趾、とくに爪の周囲に生じることが多い。また、誘因として機械的な刺激、火傷もしくは医原性が多い。些

細なことがきっかけで潰瘍・壊疽を生じ急速に進展することがある。

4.1.2

上肢における虚血症状

下肢と同様に上肢もバージャー病に罹患する。しかしながら手指や上腕の病状は下肢に比して軽度であるといわれている。上肢症状を主訴として医療機関を訪れる割合は5%程度との報告もあるが、名古屋大学血管外科の検討では上肢症状を呈した患者の割合は13.9%であった^{300, 301)}。また、臨床的に無症状の場合も含め、血管造影上は約90～100%に病変を認めた。

4.2

内臓動脈の罹患

おもに四肢の中小動脈および静脈が罹患し、それが内臓動脈に波及することはまれである。しかし、これまでに四肢の血管以外、すなわち脳動脈³⁰²⁾、冠動脈^{303, 304)}、腎動脈³⁰⁵⁾、腸間膜動脈^{306, 307)}、内胸動脈³⁰⁴⁾の病変が報告されている。病理組織学的には四肢の血管病変と基本的にはまったく同じであると考えられている。つまり四肢の血管以外に発症するバージャー病の診断は、病理組織学的にバージャー病の急性期もしくは亜急性期を呈していなければならない。また、患者の臨床像はバージャー病に合致していなければならない。

4.3

表在静脈炎

四肢の表在静脈に、再発性かつ移動性に血栓性静脈炎を生じる(遊走性静脈炎/逍遙性静脈炎)。局所に索状の発赤・硬結と疼痛が出現し、しばしば皮膚に色素沈着を残す。

4.4

各症状の頻度

1993年に日本全国でバージャー病患者825例(男性749例、女性76例)を対象に行われた疫学調査によると、症状が上肢のみが5.1%、下肢に限局が74.7%、上下肢とも同時は20.2%存在した。また、罹患動脈で多かったのは、下肢では前脛骨動脈が41.4%、後脛骨動脈が40.4%、上肢では尺骨動脈が11.5%であった³⁰⁸⁾。

1977年から1988年に名古屋大学血管外科で治療した255例の解析では、初発症状としては、知覚異常、冷感、

チアノーゼなどが37%、足底筋跛行15%、腓腹部跛行16%、安静時痛10%、潰瘍・壊疽19%、遊走性静脈炎3%であった。すなわち知覚異常、冷感、チアノーゼなどが37%であるのに対して、跛行はあわせて30%程度、安静時痛、潰瘍・壊疽などの重症虚血症状を呈したのも30%程度であった。また、発症から全経過を通してみれば潰瘍・壊疽は72%、遊走性静脈炎は43%、上肢病変は90%に認められた³⁰⁰⁾。

5.

検査・画像所見

5.1

身体診察(表12)

視診では表在静脈に沿う色素沈着も見逃さない。聴診では狭窄性雑音の有無を調べる。触診では肢端の皮膚温低下や末梢動脈拍動の減弱や消失を確認する。また、アレンテストや下肢挙上下垂テストなどの負荷テストによって、動脈病変の存在や側副血行路の発達程度を知ることができる。

5.2

検査法(表13)

各種の診断法によって機能的、形態学的に病態を明らかにする。機能的診断法からは動脈病変の存在、側副血行路発達程度がわかるだけでなく、治療法の選択や治療効果の判定にも役立つ。機能的診断法のうち、もっとも基本的な検査は血圧測定である。手指、足関節、足趾血圧をドブラ法または脈波法によって測定する。これらの値は体血圧に影響されるので、それぞれの値と上腕血圧の比を計測する。バージャー病の病変の首座は前腕および下腿の動脈よりも末梢にあるので、虚血徴候は肢端でもっとも強い。したがって手指、足趾における血圧測定は重要である。しかしながら、潰瘍病変のため足趾血圧が測定できないことも少なくない。このような場合、皮膚灌流圧(skin perfusion pressure; SPP)の測定値は足趾血圧とよく相関するので有用である。経皮酸素分圧(transcutaneous oxygen tension; tcPO₂)は皮膚酸素動態から皮膚血流量が推測できる。サーモグラムによる皮膚温測定は皮膚温低下の確認、冷水負荷によるレイノー症状の診断に役立つ。また、サーモグラムやレーザードブラは治療効果の確認に役立つ。間欠性

表 12 バージャー病の身体診察

① 視診 指趾の萎縮、爪の発育不良、発毛の左右差、遊走性静脈炎
② 聴診 腸骨・大腿・膝窩動脈
③ 触診 四肢、指趾の皮膚温低下、末梢動脈拍動の減弱・消失
④ 負荷テスト アレネテスト陰性（異常）、下肢挙上下垂テスト陽性

表 13 バージャー病の検査法

A. 機能的診断法
① 血圧（上腕、手指、足関節、足趾）：ドブラ法、脈波法
② 皮膚灌流圧：レーザードブラ法
③ 皮膚酸素動態：経皮酸素分圧
④ 皮膚温：サーモグラム
⑤ 皮膚血流量：レーザードブラ法
⑥ 筋酸素動態：近赤外分光法（保険適用外）
⑦ 血流量：空気容積脈波法
B. 形態学的診断法
① MRA
② 造影3D-CT
③ 血管造影

跛行肢では、最大歩行距離測定のほか、一定歩行負荷後に低下した足関節上腕血圧比（ABI）が安静時のレベルに回復するまでの時間を測定することによって、側副血行路による血液供給の予備力を評価することができ、重症度の評価、治療法の選択、治療効果の確認が可能となる。動脈病変の閉塞部位の確認には低侵襲な核磁気共鳴血管造影（MRA）や造影3D-CTを選択しうるが、とくに下腿へのバイパス術の適応のある患者には血管造影が不可欠となる。

5.3

血管画像所見（表14³⁰⁹⁾、図28～30³⁰⁹⁻³¹¹⁾）

血管画像診断では、次のような所見がみられる。1) 下肢では膝関節より末梢に、上肢では肘関節より末梢に病変がある。2) 四肢末梢動脈病変の動脈壁は平滑で、虫喰い像、灰沈着などの動脈硬化性の壁不整がない（図28^{310, 311)}。3) 動脈の閉塞様式は途絶（abrupt occlusion）型、先細り（tapering）型が多い（図29³¹¹⁾、図30³⁰⁹⁾。4) コルクの栓抜き状（cork screw）、樹根状（tree root）、橋状（bridge）の側副血行路の発達が見られる（図29、図30）。蛇腹様所見（accordion-like appearance）を呈することもあり、動脈が柔らかく攣縮を起こしやすいことを意味する^{309, 311)}。

血管造影所見上、もっとも鑑別を要するのは全身性エリテマトーデス（SLE）、強皮症、血管パーチェット病などの

表 14 バージャー病の血管造影所見

- ① 下肢では膝関節より末梢に、上肢では肘関節より末梢に病変がある。
- ② 二次血栓の延長による慢性閉塞像を示す。
- ③ 四肢末梢動脈病変の動脈壁は平滑で、虫喰い像、石灰沈着などの動脈硬化性の壁不整がない。
- ④ 閉塞は途絶状、先細り状閉塞が多い。
- ⑤ コルクの栓抜き状、樹根状、橋状の側副血行路の発達が見られる。

（1976年度厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班分科会報告書、1977³⁰⁹⁾より作表）

膠原病である。膠原病での特徴としては、1) 病変の大半が末梢動脈に局限しているが、まれに外腸骨、大腿動脈にみられる、2) 病変は先細り型、途絶型がほとんどで、特異な狭窄（narrowing, fine threadなど）や壁不整がみられる、3) 側副血行路の発達が一般には不良である、4) 骨変化を伴う充血などがあげられるが、画像所見だけから両者を鑑別することは難しい^{312, 313)}。

5.4

血液学的検査

血清学的診断は膠原病による血管病変の除外・鑑別診断には有用であるが、バージャー病に特異的な血液検査異常は知られていない。

通常、ESRやCRP値は正常範囲である。最近の罹患動脈壁の病理学的・免疫組織化学的検索からは血管内膜の炎症性機序が報告されているが^{301, 314)}、血清補体価、免疫複合体、クリオグロブリン値といった免疫マーカーの値や抗核抗体・リウマチ因子は正常範囲もしくは陰性である²⁸²⁾。

6.

診断・診断基準

6.1

診断

諸家によりさまざまな診断基準が提唱されているが³¹⁵⁻³¹⁷⁾、塩野谷恵彦の臨床診断基準³¹⁸⁾は明解で実用的である（表15）。5項目をすべて満たせば、本疾患の臨床像としては典型的である。しかしながら、「50歳未満の発症」であっても、ほかの4項目をすべて満たす患者は30%程度との報告もある³¹⁹⁾。また、下腿病変のみで上肢動脈閉塞や遊走性静脈炎の既往がない場合や、上肢のみの罹患もある。少数ではあるが、喫煙歴が明確でない患者や50歳代以上での



(Shionoya S, et al. 1982³¹⁰⁾より)



(塩野谷恵彦. 1990³¹¹⁾より)

バージャー病の下肢 (a) および上肢 (b) の動脈造影所見。膝関節および肘関節より末梢に病変があり、病変付近の動脈壁は平滑で虫喰い像、石灰沈着などの動脈硬化性の壁不整を認めない。

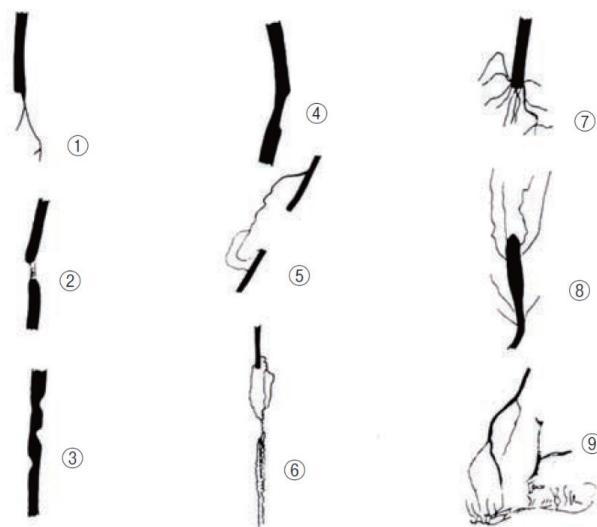
図 28 バージャー病の動脈造影所見



途絶 (abrupt occlusion) 型、先細り (tapering) 型の動脈閉塞、コルクの栓抜き状 (cork screw), 橋状 (bridge) の側副血行路発達を認める。

図 29 バージャー病の動脈閉塞像と側副血行路 (下肢動脈造影)

(塩野谷恵彦. 1990³¹¹⁾より)



① 途絶 (abrupt occlusion), ② 限局性狭窄 (localized stenosis), ③ 虫喰い (moth-eaten), ④ 不整 (irregularity), ⑤ 橋状の側副血行路 (bridging collaterals), ⑥ コルクの栓抜き状の側副血行路 (cork screw collaterals), ⑦ 樹根状の側副血行路 (tree root collaterals), ⑧ 拡張 (dilatation), ⑨ 早期静脈出現 (early venous filling)

図 30 バージャー病の動脈閉塞と側副血行路の様式

(1976年度厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班分科会報告書. 1977³⁰⁹⁾より)

表 15 塩野谷のバージャー病臨床診断基準

- (1) 50歳未満の発症
- (2) 喫煙歴を有する（受動喫煙を含む）
- (3) 膝窩動脈以下の閉塞がある
- (4) 上肢の動脈閉塞がある、または游走性静脈炎の既往がある
- (5) 喫煙以外に動脈硬化の危険因子を有さない

全項目を満たさずとも、血管画像や病理組織の所見が一致し、他疾患が除外されればバージャー病の診断が可能である。本文を参照のこと。

(Shionoya S. 1993³¹⁸⁾より作表)

発症もみられ、この場合はとくに他疾患との厳密な鑑別が求められる。

すなわち、塩野谷の臨床診断基準の全項目を満たさずとも、血管画像や病理組織などの所見が合致し、鑑別すべき疾患が否定されれば、バージャー病の診断が可能である。近年では高血圧や脂質異常症などを有する若年者が増加しており、閉塞性動脈硬化症をはじめとする他疾患との鑑別を含め、画像診断や組織診断を含めた診断が必要である。

6.2

鑑別すべき疾患

バージャー病の診断には、ほかの慢性動脈閉塞症の除外が必要である。閉塞性動脈硬化症、外傷性動脈血栓症、膝窩動脈捕捉症候群、膝窩動脈外膜嚢腫との鑑別は比較的容易であるが、SLE、強皮症、血管ベーチェット病などの膠原病および類縁疾患との鑑別は血管画像所見だけでは困難なことが多く、ほかの臨床症状や検査所見を必要とする。また、バージャー病では上腕にまで病変が及ぶことは少なく、上腕の罹患がある場合には胸郭出口症候群や心房細動などに起因する塞栓症を疑ってみる必要がある。

7.

治療方針

表16にバージャー病の治療に関する推奨を示す。

7.1

保存的治療

7.1.1

禁煙・生活指導

禁煙を厳守し、受動喫煙も極力避け、患肢の保温や清潔

表 16 バージャー病の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
禁煙	I	C
抗血小板薬	I	C
PGE ₁ -CD, lipoPGE ₁	IIa	C
運動療法	IIa	C
疼痛管理	I	C
交感神経ブロック	IIb	C
交感神経節切除	IIb	C
血管バイパス手術	IIa	C
血管内治療	III	C

保持に努め、外傷（靴ずれ）を避ける³²⁰⁾。長期経過観察において、初診後の喫煙は肢切断との相関を認めている³²¹⁾。禁煙すれば患者の大多数が切断を免れているが、喫煙を続けた約半数が切断に至っている。潰瘍症例でも禁煙を中心とした保存的療法のみで多くの患者で症状は軽減し、潰瘍の治癒が得られることもまれではない。

7.1.2

薬物療法

症状が、冷感、しびれ感であれば、まずは薬物療法を試みる。経口抗血小板薬としては、シロスタゾール、ペラプロスト、サルボグレラート、リマプロストアルファデクス、チクロピジン、クロピドグレルが使用されている。

注射薬としてはアルプロスタジル（プロスタグランジン E₁ [PGE₁] - α -シクロデキストリン複合体 [CD]）、リポ PGE₁ が用いられる。経静脈投与でも改善しないような場合には動注が施行されるが、入院が必要なことに加え、感染やカテーテル挿入に関連するトラブルのリスクがあり、適用は短期に限られる。

7.1.3

運動療法

間欠性跛行に対しては、薬物療法に加えて運動療法が推奨される。運動療法は、監督下運動療法が有用である³²²⁾。運動療法の方法はさまざまであるが、通常、トレッドミル運動として、傾斜12%、速度2.4 km/hで行い、歩行による痛みが中等度になった時点で中止し、約5分休息し、再び歩行運動を行う。運動と休息を含めて1日30分から1時間を週3回行う。自宅では速足で、最大歩行距離の約80%を歩行し、3～5分休息後に、再び同じ距離を歩行する。3～6ヵ月施行して効果を見る。

7.1.4

疼痛管理

安静時疼痛が強い場合、まず鎮痛薬の投与を行う。経口薬に加え、フェンタニルのテープ剤も使用可能である。入院管理が必要となるが、硬膜外にカテーテルを挿入し持続硬膜外麻酔を行う。切断範囲が小範囲で済むならば、疼痛管理目的の足趾切断も選択肢にあげられる。

7.2

外科治療

7.2.1

血行再建

とくに安静時疼痛や潰瘍例に対して、薬物療法など保存的療法で症状が改善しない場合や悪化する場合には血行再建を行う。しかしながら、閉塞性動脈硬化症と比較して、血行再建可能な症例は少ない。血行再建としてバイパス術が施行されるが、末梢側吻合が下腿動脈となる例が多いため、グラフトとしては自家静脈が望ましい。しかし、遊走性静脈炎の既往などのために、グラフトとして使用可能な静脈が存在しない症例も多々ある。

末梢側吻合が膝下の場合の開存率は、閉塞性動脈硬化症と比較しても低いと報告されている。しかし、閉塞性動脈硬化症の重症虚血肢とは異なり、グラフトが閉塞した場合でも大切断に至るものは少ない。

7.2.2

交感神経節切除

血行再建が不可能な疼痛を伴う足趾、手指に局限した虚血性潰瘍に用いられる。上肢では、星状神経節の下3分の1と第2、3胸部交感神経節を切除し、下肢では第2、3

腰部交感神経節を切除する。改善率は、冷感、安静時疼痛、潰瘍において52～64%であった^{323, 324)}。最近では薬物による交感神経節ブロックがよく用いられている。

7.2.3

その他

血管新生療法が最近注目されている³²⁵⁾。遺伝子治療、自己骨髄細胞(単核球)移植^{326, 327)}、末梢血単核球細胞移植³²⁸⁾などがあるが、いずれも現時点では実験的医療の域にとどまる。

8.

予後

バージャー病は多くは若年発症であるが、生命予後は非罹患者と同様、良好とされてきた。しかしながら罹患後の患者の高齢化が進むにつれ、高血圧症、脂質異常症、糖尿病など年齢相応の動脈硬化の危険因子を合併する症例や、虚血性心疾患や脳血管障害を合併する例も多く認められるようになってきた。下肢についても、バージャー病による虚血肢に閉塞性動脈硬化症を合併し、急性増悪によって重症虚血化する患者も認められる。このため、正確な予後に言及するためには、患者が高齢に至るまでのさらなる長期間にわたる成績を追跡する必要がある。しかし、バージャー病患者の15年以上の長期にわたる経過観察は、若年発症という特徴による複数回の住居移転などの社会的事情からあまり施行されておらず、肢の予後や生命予後について大規模の報告はごく少数である^{271, 283, 311, 321, 329, 330)}。

8.1

虚血肢の予後

バージャー病の症状は従来、閉塞性動脈硬化症と同様にFontaine分類を利用して表されてきた。Shionoyaは、初診時症状の割合はI度36.9%、II度31.4%、III度10.2%、IV度18.4%であり、経過中に潰瘍壊死を認めた(IV度)患者は72.2%であったと報告している³¹¹⁾。平成15年度厚生労働省による難治性血管炎に関する調査研究班が行った全国アンケート調査では、血管外科初診時の症状は、全体の63%がFontaine III, IV度であり、Fontaine I, II度症例は37%のみであった³²¹⁾。Olinらによる北米のシリーズにおいても安静時痛を81%に、虚血性潰瘍を76%に認めたと報告されている²⁷¹⁾。これらの報告からバージャー病患者の70%は経過中に一度は虚血性潰瘍や壊死を呈すると推

定できる。ただし、バージャー病では閉塞性動脈硬化症と異なり、病状の寛解・増悪を周期的に繰り返すことが多く、必ずしもIII・IV度の患者が肢趾切断になるわけではない。

Shionoyaは12年間の経過観察で下肢大切断は255例中7例(2.7%)であったと報告している³¹¹⁾。またShigematsuらの平均19年間の観察では下肢大切断は10.5%に行われており³²⁹⁾、厚生労働省班会議の全国アンケートでも8.8%の症例で大切断に至ったと報告されている³²¹⁾。一方、趾切断は、Shigematsuらの報告では16.7%³³⁰⁾、厚生労働省の報告でも20.5%の症例で施行されている。

上肢は一般的に下肢に比較して虚血に対して受容性があるとされる。バージャー病でも同様であり、Fontaine III・IV度症例でも、上肢の血行再建術が必要な症例はごく少数である。ほとんどの患者は保存的治療によって、重症例では胸部交感神経節切除によって軽快をみる。指切断を要する例はあるが、上肢の大切断に至ることは極めてまれである。

8.2

増悪因子・改善に寄与する因子

バージャー病では、喫煙が寛解期間を短縮させて増悪を招く因子とされてきた。症状発現後の喫煙継続者は各治療に抵抗性を示し、禁煙者と比較して大切断が有意に多いと厚生労働省班会議で報告されている³²¹⁾。Olinらも、喫煙継続者の40%以上が大切断に至り、禁煙者では5%に過ぎなかったと報告している²⁷¹⁾。このため、初診後は、まず禁煙が治療の第一歩であり、そのうえに抗血小板薬や血管拡張薬による保存的治療法、交感神経節切除や血行再建術が成り立つ。外来での経過観察中に、禁煙したと申告する患者のなかにも喫煙継続者が少なからずいることを念頭におくべきである。

バージャー病は、虚血性潰瘍治療のために入院した場合でも、局所の安静と保護が守られることにより外科的治療を行わずとも急激に改善する症例も数多くみられることから、外部からの機械的な刺激や外傷機転の排除で改善する可能性がある。入院監視は厳格な禁煙の励行にもつながる。

8.3

非虚血肢の予後

バージャー病では患肢は1肢にとどまらず上肢も含めて多肢にわたるとされ、Shionoyaらは2肢が侵される症例は16%、3肢が41%、4肢が43%と報告しており³¹¹⁾、ほぼ全例で2肢以上が罹患する。このため非虚血肢は少ないが、禁煙さえ継続して守ることができれば、虚血が高度ではない、いわゆるFontaine I度の肢が重症化することは少ない。しかし、喫煙継続者ではFontaine I度や非虚血の肢が重症化し、外科的治療や切断を要する状態に陥ることは臨床によく遭遇する。非虚血肢の予後はバージャー病の寛解状態が得られるか否かに左右され、最終的には喫煙の継続の有無に影響される。

8.4

併存疾患ならびに生命予後

バージャー病は主として四肢の末梢動脈から主幹動脈に炎症を伴う疾患であり、主要臓器を栄養する内臓動脈に変化をもたらすことはまれであるため、生命予後は良好とされてきた。Ohtaらは、初診後の生存率は5年で97%、10年で94.4%、20年で92.4%、25年で83.3%と報告しており²⁸³⁾、若年発症であることを考慮すると、きわめて良好とはいえないが、比較的良好な生存率であった。

また、Shigematsuらのさらに長期にわたる経過観察による報告では、平均19年(12～27年)間で、287例中33例の死亡を認めた。その死因は14例が悪性新生物であり、その他は心不全が5例、脳梗塞3例、肝硬変2例、くも膜下出血、多発性硬化症、腎不全、腹膜炎、膠原病、不明が各1例であった³²⁹⁾。

厚生労働省研究班における全国調査の結果では、糖尿病を13.7%、高血圧を29.6%、脂質異常症を15.2%、脳血管障害を8%、虚血性心疾患を6%、閉塞性動脈硬化症を5%に認めたことから³²¹⁾、高齢者に対しては、日本人の年齢相応の併存疾患を有していることを念頭におき、集学的な管理が必要である。

V. 結節性多発動脈炎

1.

疾患概念・疫学

1866年にKussmaulとMaierは、多臓器に分布する動脈の周囲に結節状に炎症がみられた症例を解析し、結節性動脈周囲炎という疾患概念を提唱した³³¹⁾。その後、動脈そのものに炎症があることから結節性多発動脈炎とよばれるようになった。血管炎の病態解明と分類の進歩とともに、従来、結節性多発動脈炎と診断されていた疾患群から、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA) を中心とする、ほかの血管炎が独立し、現在の結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa; PAN) の疾患概念が確立した。チャペルヒルコンセンサス会議 (CHCC) 2012では、PANは「中・小動脈の壊死性血管炎で、糸球体腎炎あるいは細小動脈・毛細血管・細小静脈の血管炎を伴わず、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) と関連のない疾患」と定義された⁸⁾。したがって、MPAの疾患概念が確立された1994年以前の研究で対象としたPANと現在のPANは同一ではないことに注意しなければならない。

PAN + MPAの登録人数は、1994年には1,851人であったが、2014年には12,057人に増加している。この大半はMPAであり、PANの有病率には大きな変化はないと推定されている。わが国におけるPANとMPAの比率は1:20程度との報告があり、現在の患者数は約600例と推定される。しかし、PANの平成27年度特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数は3,442人と推定数よりも多かった。これらの数値の乖離については今後の検討が必要である。PANの男女比は1:1から1:2、発症平均年齢は55歳である³³²⁾。諸外国の有病率は100万人あたり2~33人と推定されているので、ほぼ同じ程度と考えられる。

2.

発症機序

PANの病因は不明であるが、B型肝炎ウイルス (HBV) 感染、HBVワクチン接種、C型肝炎ウイルス (HCV) 感染、有毛細胞白血病に続発する二次的PANなどが知られているが、わが国ではHBV関連PANは少ない。

3.

病理所見

PANはその病期によって異なる病理学的所見を示す³³³⁾。急性炎症期の典型的な病理所見では、筋性動脈の血管壁に強い炎症と壊死が認められ、病変部位が健常部位に挟まれるように分節的に存在する。浸潤細胞は好中球および単核球であり、破碎白血球も出現する。壊死部の血管には均質な好酸性に染色されるフィブリノイド壊死、内・外弾性板断裂が認められ、しばしば動脈瘤が形成されるが、肉芽腫は認めない (図31)。PANは通常静脈系には炎症を起こさない。

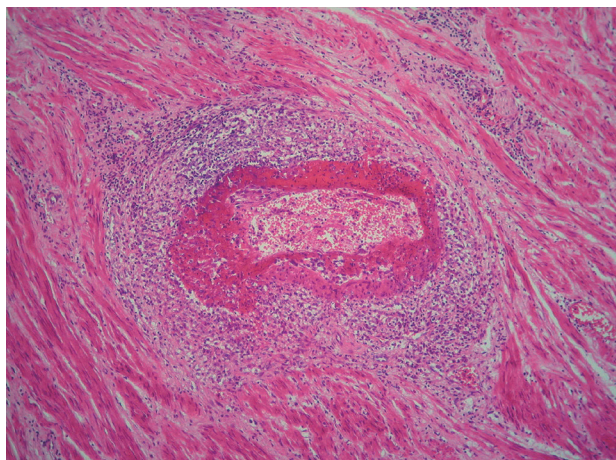
4.

症状

PANでは倦怠感・体重減少・発熱・関節痛などの全身症状と虚血による臓器症状が出現する³³⁴⁾。発熱は38~39度が持続することが多い。おもな罹患臓器は、皮膚・神経・腎臓・腸管・筋肉などである (表17)³³⁴⁾。代表的な皮膚症状は触知可能な紫斑 (palpable purpura)、網様皮斑、皮下結節で、ときに潰瘍・壊疽、梗塞を呈する。紫斑は手指、足関節の外果周囲、前脛部に出現しやすい。爪下出血もしばしば認められる。PANの病変が皮膚に限局し、PANと同一の病理所見を示し、臓器病変を認めない場合を皮膚

型 PAN³³⁵⁾あるいは皮膚動脈炎⁸⁾と呼ぶ、皮膚型 PAN の一部は内臓病変を伴う PAN に移行する。

多発単神経炎は PAN で頻度の高い症状で、神経の栄養血管の虚血が原因と考えられている。感覚・運動神経の両者の障害が混在し、発症は突発的である。神経機能が完全に消失する以前に感覚異常や筋力低下を訴えることもある。罹患頻度が高い神経は腓腹・正中・尺骨・腓骨神経である。ときに、手袋・靴下型の多発性神経炎を示す場合も



動脈壁のフィブリノイド壊死と、動脈壁および周囲への炎症細胞浸潤を認める。(HE 染色)(北海道大学 石津明洋先生提供)

図 31 膀胱筋層内の壊死性動脈炎

表 17 結節性多発動脈炎の臨床症状

臨床症状・徴候		有症率 (%)
全身症状	発熱、倦怠感、体重減少	80
神経病変	多発単神経炎、多発性神経障害	75
関節痛、筋肉痛	関節あるいは広範囲の四肢痛	60
皮膚症状・徴候	網様皮斑、紫斑、潰瘍	50
腎病変	クレアチニン上昇、血尿、糸球体腎炎	50
消化器症状	腹痛、直腸出血	40
高血圧	新規発症	35
呼吸器病変	浸潤影、結節影、空洞	25
中枢神経病変	脳卒中、錯乱	20
精巣炎	精巣痛、精巣腫脹	20
心病変	心筋炎、心膜炎	10
末梢血管病変	跛行、虚血、壊死	10

(Pagnoux C, et al. 2010³³⁴⁾より改変)

ある。一方、PAN の 20～30% に中枢神経症状を認め、典型的には脳梗塞による片麻痺、意識障害を呈する。精神症状はまれである。

腎動脈から小葉間動脈までの動脈炎により、高レニン血症を伴う腎血管性高血圧が出現する。細動脈、毛細血管を侵さないため、典型的な糸球体腎炎像は示さない。重症例では急性腎不全を呈する場合もある。

腸管の支配血管が罹患すると、持続的で鈍い腹痛が持続するが、食事に伴う腹痛 (intestinal angina) を認めることがある。それ以外の消化器症状として、吐気、嘔吐、下血、下痢 (血性または非血性) が出現する。腸管梗塞・穿孔をきたすと、強い腹痛あるいは急性腹症を呈する。肝臓・脾臓・胆嚢・虫垂の血管も罹患し、急性胆嚢炎あるいは虫垂炎で発症した症例も報告されている。

そのほかの症状として、精巣痛 (無菌性精巣炎)、前立腺肥大、前立腺炎などの泌尿器症状、筋痛・筋力低下などの筋症状、心筋虚血、心外膜炎、眼症状 (ぶどう膜炎、虹彩炎、上強膜炎、眼底出血など)、乳房あるいは子宮の血管炎が知られている。

5.

検査・画像所見

PAN に特異的な臨床検査は存在しない。尿一般では潜血陽性、軽度の蛋白尿、沈渣で赤血球が認められるが、円柱は出現しない。白血球増多・貧血・赤血球沈降速度 (ESR) 亢進を認めるが、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は陰性である。全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA) などほかの膠原病に PAN 様の壊死性血管炎を認める場合があるので、身体所見からそれらの疾患が疑われる場合には抗核抗体、各種疾患標識抗体を測定し、鑑別する。HBs 抗原を測定し、HBV の関与の有無を確認する。

分節的な病変の分布のため、生検時には多めの検体量を得るように努力する。紫斑を認める場合には皮膚生検を行う。皮膚生検はなるべく真皮深層まで採取することが望ましい。腹痛・下血・便潜血陽性など、腸管の動脈病変が疑われる場合には血管造影を行い、多発する動脈瘤の存在を確認する。上・下部内視鏡による腸管粘膜生検は陽性所見が得られる確率は低い。末梢神経障害を認め、神経伝導速度検査で多発単神経炎の所見が得られた場合には、腓腹筋あるいは腓腹神経生検を行い壊死性血管炎の有無を確認する。腎生検で中動脈の壊死性血管炎を証明できる場合があるが、動脈瘤からの出血のリスクがあるため、血管造影を優先するほうがよい。

6.

診断・診断基準

厚生労働省PAN診断基準を表18³³⁶⁾に示す。主要症候2項目以上と組織所見のある例は確実例、主要症候2項目

表18 結節性多発動脈炎の厚生労働省診断基準

Definite, Probable を対象とする。	
【主要項目】	
1) 主要症候	①発熱(38℃以上, 2週以上)と体重減少(6ヵ月以内に6 kg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/ μ L以上) ②血小板増加(400,000/ μ 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: ウェゲナー肉芽腫症) 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。	

(厚生省特定疾患難治性血管炎班2005年改訂。³³⁶⁾より)

以上と血管造影所見の存在する例, または主要症候のうち①を含む6項目以上存在する例は疑い例と診断する。鑑別診断にはほかの中・小型血管炎, 二次性血管炎, 薬剤誘発性血管炎, ウイルス感染(HBV, HCV, HIV)関連血管炎, 感染性心内膜炎, 真菌性動脈瘤, 動脈硬化, 血栓・塞栓症, 線維筋形成などが含まれる。CHCC2012の定義では, 「糸球体腎炎あるいは細小動脈・毛細血管・細小静脈の血管炎を伴わず」とされているが, 中・小動脈の壊死性血管炎所見に加えて, 細・小動脈に炎症が及ぶ症例が存在し, 分類が困難な場合もある。

7.

治療方針

7.1

寛解導入療法

PANの治療は臓器病変の種類と重症度を考慮して決定する。表19にPANの治療に関する推奨を示す。

7.1.1

重要臓器の病変を認める中等症から重症のPAN

通常1 mg/kg/日のPSLで4週間の初期治療を行い, 治療開始時からIVCYまたは連日経口シクロホスファミド(CY)投与を併用する³³⁷⁾(推奨クラスI, エビデンスレベルB)。

表19 結節性多発動脈炎の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ステロイド	I	B
ステロイドパルス療法	IIa	C
シクロホスファミド(CY)	IIa	A
メトトレキサート(MTX) *	IIb	B
アザチオプリン(AZA)	IIb	B
血漿交換療法*	IIb	C

*保険適用外

IVCYは10～15 mg/kg/回を3～4週間に1度、3～6回投与する。年齢および血清クレアチニン値で投与量を調整する³³⁸⁾。経口CYは1～2 mg/kg/日を用いるが、日本人では2 mg/kg/日を長期に継続できる患者は多くない。症状が非常に激しいPANの場合には、ステロイドパルス療法 (mPSL 0.5～1 g/日、3日間連日) を併用する (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。重症の腎障害を認める場合には薬剤の用法・用量、血漿交換 (保険適用外)³³⁹⁾ (推奨クラスIIb, エビデンスレベルC) などについて腎臓専門医に相談しつつ治療にあたるのが望ましい。

7.1.2

重要臓器病変を伴わない軽症の PAN

PSL単独 (0.5～1.0 mg/kg/日) で治療を開始する³⁴⁰⁾ (推奨レベルI, エビデンスレベルB)。症状の改善が得られない場合には、CY、メトトレキサート (MTX) (7.5～15 mg/週) などを併用する。

7.1.3

対症療法・副作用対策

対症療法として降圧薬、虚血に対する循環改善薬、末梢神経障害に対する治療などを併用する。糖質コルチコイド (GC)、免疫抑制薬使用に伴う易感染性に対する治療開始前のスクリーニング、予防投与、モニタリングを確実に実施する。GC長期投与に伴う副作用防止に努める。

7.2

寛解維持療法

寛解導入治療の有効性を確認し、治療開始3～4週間投与後からPSLを5～10 mg/1～2週間の速度で漸減し、20 mg/日以降は2～2.5 mg/2～4週の速度で減量する。減量速度は活動性、合併症、副作用の程度を勘案して調節する。5～10 mg/日を維持量として継続する。IVCYは3～6回、経口CYは4～6ヵ月を目途にアザチオプリン (AZA) 1～2 mg/kg/日あるいはMTX 7.5～15 mg/週に変更する (推奨クラスIIb, エビデンスレベルB)。

8.

予後

PANの5年生存率は75～93%である^{341, 342)}。GuillevinらはPAN、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の予後決定因子として、(1)1日1 g以上の蛋白尿、(2)尿毒、(3)心筋症、(4)腸管病変、(5)中枢神経系病変の5つを抽出し、これらがまったくない場合の5年死亡率は12%、2つ以上ある場合の5年死亡率は46%であることを報告した³⁴³⁾。

2011年には多発血管炎性肉芽腫症も加えて再検討し、65歳以上、心病変、腎不全、消化管病変が5年死亡率と関連することを報告した³⁴⁴⁾。

VI. 顕微鏡的多発血管炎

1.

疾患概念・疫学

1.1

概念

顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA) は、結節性動脈周囲炎より分離独立した疾患で、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性例が多いことより、チャペルヒルコンセンサス会議 (CHCC) 2012 では、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) とともに ANCA 関連小型血管炎に分類されている⁸⁾。「主に小血管 (毛細血管, 細静脈, 細動脈など) を障害し、免疫沈着をわずかに認めるか、または全く認めない壊死性血管炎で、壊死性の動脈炎は小血管だけではなく中型動脈をも障害しうる。ほとんどで壊死性糸球体腎炎を認め、肺毛細血管炎をしばしば認める。肉芽腫性炎症は認められない」と定義されている⁸⁾。

1.2

疫学

わが国における MPA 患者数の正確な統計調査はない。わが国の特定疾患医療受給者証交付件数の報告 (図 25)³⁰⁾ では、MPA は長年、結節性多発動脈炎 (PAN) に含めてまとめられてきたが、2015 年に新たに制定された「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法) では、MPA は PAN と別の疾患として指定難病に認定されており、2015 年度末の特定疾患医療受給者証交付件数のまとめでは、MPA が 8,511 人、PAN が 3,442 人であった³⁰⁾。ただし、軽症例は申請されていない可能性が高く、実際の患者数はこれよりも多いと考えられる。男女差は、1:1.1 とやや女性に多く、平均年齢は 70.5 歳であった³⁴⁵⁾。今後 MPA に関する、より正確な統計調査が期待される。MPA の 100 万人

あたりの年間発症率は、わが国で 18 人³⁴⁶⁾、英国 7 人、スペイン 8 人、ドイツ 3 人と報告されている³⁴⁷⁾。MPA における ANCA サブタイプの報告では、わが国ではミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase; MPO) に対する ANCA (MPO-ANCA) が 97.4% と圧倒的に多く、プロテイナーゼ 3 (proteinase 3; PR3) に対する ANCA (PR3-ANCA) は 2.6% であった³⁴⁵⁾。一方、欧米の MPA では MPO-ANCA が 40~58%、PR3-ANCA が 26~50% であり、わが国にくらべ PR3-ANCA 陽性比率が高い。また、わが国では間質性肺炎が 45% と多く認められた³⁴⁵⁾。

2.

発症機序

原因は不明であるが、遺伝的因子と環境因子の双方が互いに影響しあい、自己抗体である ANCA が産生され、血管内皮障害を引き起こすという自己免疫機序の関与が推測されている。

2.1

遺伝因子

HLA ハプロタイプ解析: 日本人の MPA では、HLA-DRB1*0901 陽性例が 50% にみられ、健康対照群にくらべて有意に多いことが報告されている³⁴⁸⁾。この HLA-DRB1*0901 は日本人の 29% に認められるなどアジア系集団で高頻度に認められるが、欧州系集団やアフリカ系集団にはほとんど存在しない³⁴⁸⁾。このことが、わが国に MPA や MPO-ANCA 陽性例が多い遺伝的背景の一つと考えられる。また、欧州の多施設共同研究による ANCA 関連血管炎に関する GWAS (全遺伝子の遺伝子多型を包括的に解析する網羅的遺伝子解析) の結果は、MPA および MPO-ANCA 陽性 ANCA 関連血管炎と HLA-DQ 領域の SNP との有意な関連性を示唆している³⁴⁹⁾。また、ANCA 関連血管炎の遺伝的多型は、MPA、GPA という臨床分類よりも MPO-ANCA、PR3-ANCA という ANCA の特異性に、よ

り強く関連すると推測される³⁴⁹⁾。

2.2

環境因子

MPAにはシリカ、薬剤、感染症（ウイルス、グラム陰性桿菌）などの関与が推測されている。薬剤で最も多いのはプロピルチオウラシル（抗甲状腺薬）であり、その他にミノサイクリン（抗生剤）、ヒドララジン（降圧薬）などが報告されている。

2.3

病態

MPAにおける血管内皮細胞障害の病態には、TNF- α などの炎症性サイトカイン、ANCA、MPO、好中球活性化の関与が考えられている（ANCA-cytokine sequence theory）。自己免疫機序により産生されたANCAは、炎症性サイトカインとともに好中球を過剰に活性化し、好中球内にある蛋白分解酵素を含む好中球細胞外トラップ（neutrophil extra-cellular traps; NETs）という細線維網（クロマチンファイバー）を放出し血管内皮を障害すると推測されている³⁵⁰⁻³⁵²⁾。NETsのなかには、DNAなどの核内物質および細胞質内に存在するMPOなどの酵素や蛋白分解酵素が含まれている。本来NETsは、敗血症などの重症感染症における殺菌作用を果たし、生体防御機構に重要な役割を担っている。ところが、MPAでは、細菌感染症の存在なしに好中球からのNETs放出が亢進しており、血管内皮障害を惹起すると考えられる。

3.

病理所見

MPAは、腎や肺、皮膚、神経系などの各臓器内に分布する、おもに小型血管（毛細血管、細静脈、細動脈など）に壊死性血管炎を認める（図32）³⁵³⁾。蛍光抗体法による免疫グロブリン染色では、免疫沈着をわずかに認めるか、またはまったく認めない病型（微量免疫型; pauci-immune）である。MPAでは、同じANCA関連血管炎に属するGPAやEGPAと異なり、肉芽腫性炎症を認めない疾患として定義されている⁸⁾。なお、MPAの壊死性動脈炎は小型血管だけでなく中型動脈にも認められることがある。

MPAによる代表的な小型血管炎として、腎臓では巣状・分節性壊死性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎があ

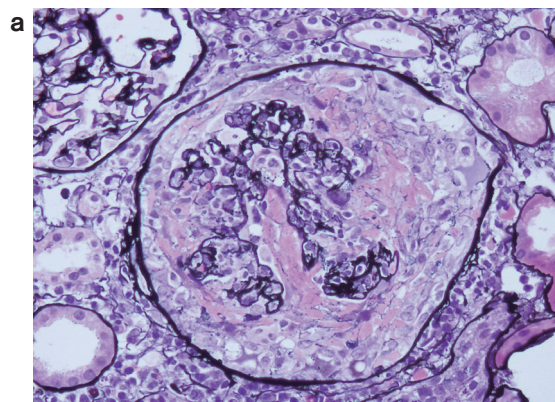
り、肺では肺毛細血管炎による肺泡出血がある。

4.

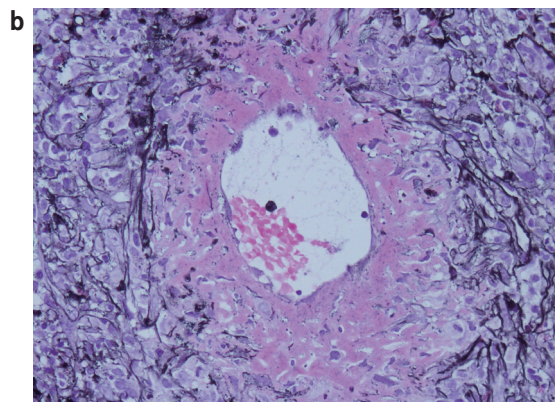
症状

MPAは多臓器障害性疾患であり、各臓器に分布する血管炎による症状が出現する。基本的には、血管の破綻・梗塞による出血・梗塞症状と炎症による症状・臨床所見である。

全身症状としては、発熱、全身倦怠感、食欲低下、体重減少などである。代表的な局所症状としては、下記に示す多彩な臓器障害症状がある。これらの症状は、いくつかが同時に出現することもあれば、連続性に出現する場合、一過性、反復性の場合がある。



a. 壊死性半月体形成性糸球体腎炎（PASM-HE染色）
基底膜の断裂、ボウマン腔にフィブリン、細胞性管外増殖を認める。
（有村義宏. RPGNの腎組織所見の特徴や分類について教えてください。急速進行性腎炎症候群診療ガイドQ&A改訂第2版. p. 7. 診断と治療社. 2015³⁵³⁾より）



b. 小葉間動脈のフォブリノイド型壊死性血管炎（PASM-HE染色）

図32 MPAの病理組織所見

腎症状：壊死性糸球体腎炎による諸症状（浮腫，糸球体性血尿，急速進行性腎炎症候群 [rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN，腎炎の尿所見を伴い数週から数ヶ月の経過で急速に腎機能低下が進行する症候群]）。

肺病変：肺泡出血による血痰，喀血，黒色痰，咳嗽，呼吸困難，間質性肺炎による乾性咳嗽，呼吸困難

皮膚症状：紫斑，網状皮斑，皮下結節

眼病変：結膜充血，複視，視力低下，眼痛

耳鼻咽喉症状：中耳炎による難聴

末梢神経病変：四肢の感覚障害，運動障害

中枢神経障害：脳梗塞や脳出血による片麻痺，頭痛，意識障害，顔面神経麻痺など脳神経系病変による症状，肥厚性硬膜炎による頭痛，意識低下

消化器病変：腹痛，下血

5.

検査・画像所見

血管炎による炎症所見と各臓器障害所見を認める。炎症反応を示す所見としては，C反応性蛋白（CRP）・ガンマグロブリンの増加，赤血球沈降速度（ESR）亢進，末梢白血球数・血小板数の増加がある。

腎病変では，腎炎を示す尿異常所見（蛋白尿，糸球体性血尿，赤血球円柱，顆粒円柱），および腎機能低下を示すeGFRの低下，BUN・血清クレアチニンの上昇を認めることがある。MPAでは急速進行性腎炎症候群を呈することが多く，経過を追ったeGFRの測定が重要である。

肺病変では，肺泡出血を示す非区域性の浸潤影が代表的所見である。肺泡出血は，気管支鏡検査の気管支肺泡洗浄で，1回目の回収洗浄液よりも，2～3回目の回収洗浄液のほうが肺泡の病態をより反映するため，洗浄液採取を繰り返すごとに血液濃度は増加する。MPAでみられる間質性肺炎は胸部X線写真で，両側下肺野優位に網状影や輪状影を，CTで胸膜直下に網状陰影，蜂巢肺，浸潤影などを認め，通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia; UIP）パターンを示すことが多い。

眼病変では上強膜炎が，耳鼻咽喉病変では聴力検査で感音性難聴所見が認められる。末梢神経病変では，神経電動速度検査で多発性単神経炎所見を認め，中枢神経障害では脳梗塞や脳出血，肥厚性硬膜炎による頭痛，意識低下がある。消化器病変では，腹痛，下血がある。

6.

診断・診断基準

6.1

診断

表20に厚労省難治性血管炎調査研究班によるMPAの診断基準を示す³⁵⁴⁾。本診断基準の特徴は，①組織所見が得られなくても，臨床症状・検査所見のみでMPAと診断できること，②MPAの臓器障害病変として高頻度に認められるRPGNと肺病変（肺泡出血と間質性肺炎）の2つを主要症候として取り入れてあること，③わが国に多いMPO-ANCAを主要検査所見のなかに組み入れてあること，④判定基準を確実（definite）と疑い（probable）の2つにして，早期発見例の見逃しを少なくする配慮がなされていることである³⁵⁵⁾。

6.2

鑑別診断の手順

まず，感染症や悪性腫瘍，薬剤，ほかの膠原病による血管炎を除外する。ANCA（とくにPR3-ANCA）は，血管炎以外にも感染性心内膜炎や全身性エリテマトーデスなどの膠原病でも陽性を示すことがある。感染性心内膜炎との鑑別には，歯科治療の既往，血液培養，心エコー所見が重要である。

上記が除外され，原発性の中・小型血管炎が考えられたときには，図33に示すように3つのステップをふんでANCA関連血管炎を分類する³⁵⁶⁾。最初に，喘息の有無，末梢血好酸球の増多の有無などでEGPAを除外する。次に，眼，耳，鼻などの上気道，および肺などに肉芽腫を示す所見（結節）の有無によりGPAを除外する。これら2疾患が除外され糸球体腎炎の尿所見，紫斑など小型血管炎の所見を認め，ANCA陽性のときにはMPAの可能性が高い。MPAは定義（CHCC2012）に示されているようにGPAやEGPAと異なり，肉芽腫形成による臨床所見や病理組織所見を認めないことが特徴である。したがって，初期診断でMPAと診断されても，経過中に肺結節など肉芽性炎症による病変が確認され，GPAまたはEGPAの診断基準を満たせば診断は変更となる。

MPAは，初診施設では単臓器障害のみで，その後に各臓器障害が経過中に次々に出現することがある。ANCA

陽性の壊死性糸球体腎炎で他臓器の血管炎所見を認めないときは、上記厚労省の診断基準では、MPAとして疑い (probable) の判定となる。一方で、このような場合、腎限局型 MPA ともみなされている。とくに高齢で初発の血尿 (多くは顕微鏡的血尿)、蛋白尿は MPA による腎病変を疑う。ただし、腎限局型 MPA と診断された症例でも、詳細な病歴や身体所見の診察 (皮疹、末梢神経障害、眼症など) により、腎外の血管炎所見を認めることも多く、腎限局型

MPA の診断には慎重を要する。また、同様に MPO-ANCA 陽性間質性肺炎など病変が単臓器に局限している場合にも、肺以外の血管炎所見の有無を十分に調べることが重要である。

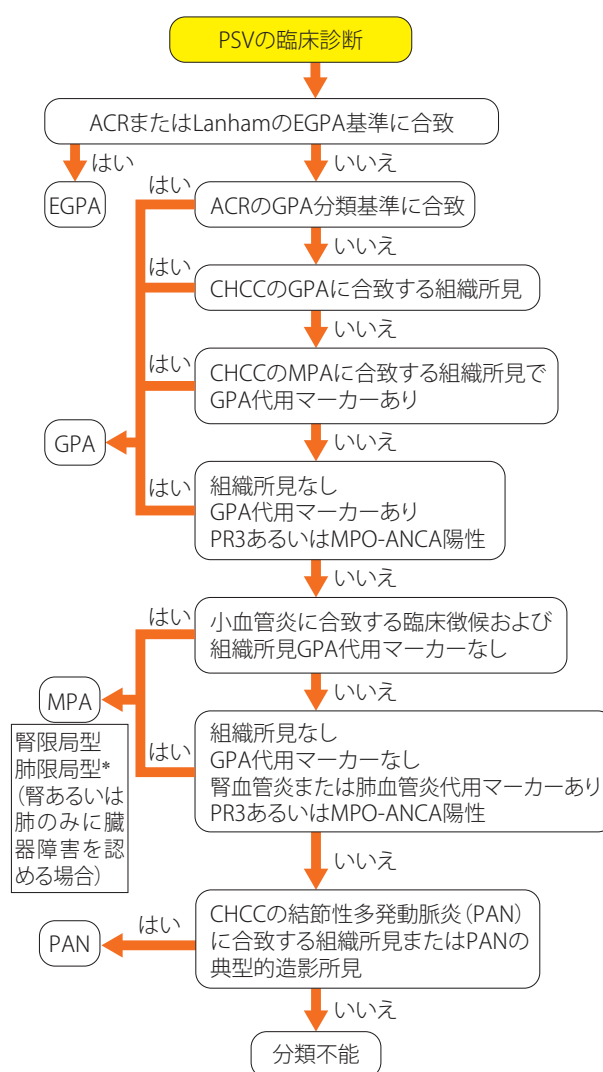
7. 治療方針

MPA の基本的な治療方針は、糖質コルチコイド (GC) と免疫抑制薬 (リツキシマブ [RTX] を含む) である

表 20 顕微鏡的多発血管炎の診断基準

〈診断基準〉 確実、疑い例を対象とする	
【主要項目】	
(1) 主要症候	①急速進行性糸球体腎炎 ②肺出血、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
(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 (肺泡出血)、間質性肺炎
(4) 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及び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
(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：ウェゲナー肉芽腫症) 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/チャーク・ストラウス症候群) ④川崎動脈炎 ⑤膠原病 (SLE, 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。

(厚生省特定疾患難治性血管炎分科会。³⁵⁴⁾ より)



*肺限局型 MPA については、Watts R, et al. 2007³⁵⁶⁾ では記載されておらず、Sada KE, et al. 2011³⁴⁵⁾ で定義された。

PSV; primary systemic vasculitis

図 33 Watts の分類

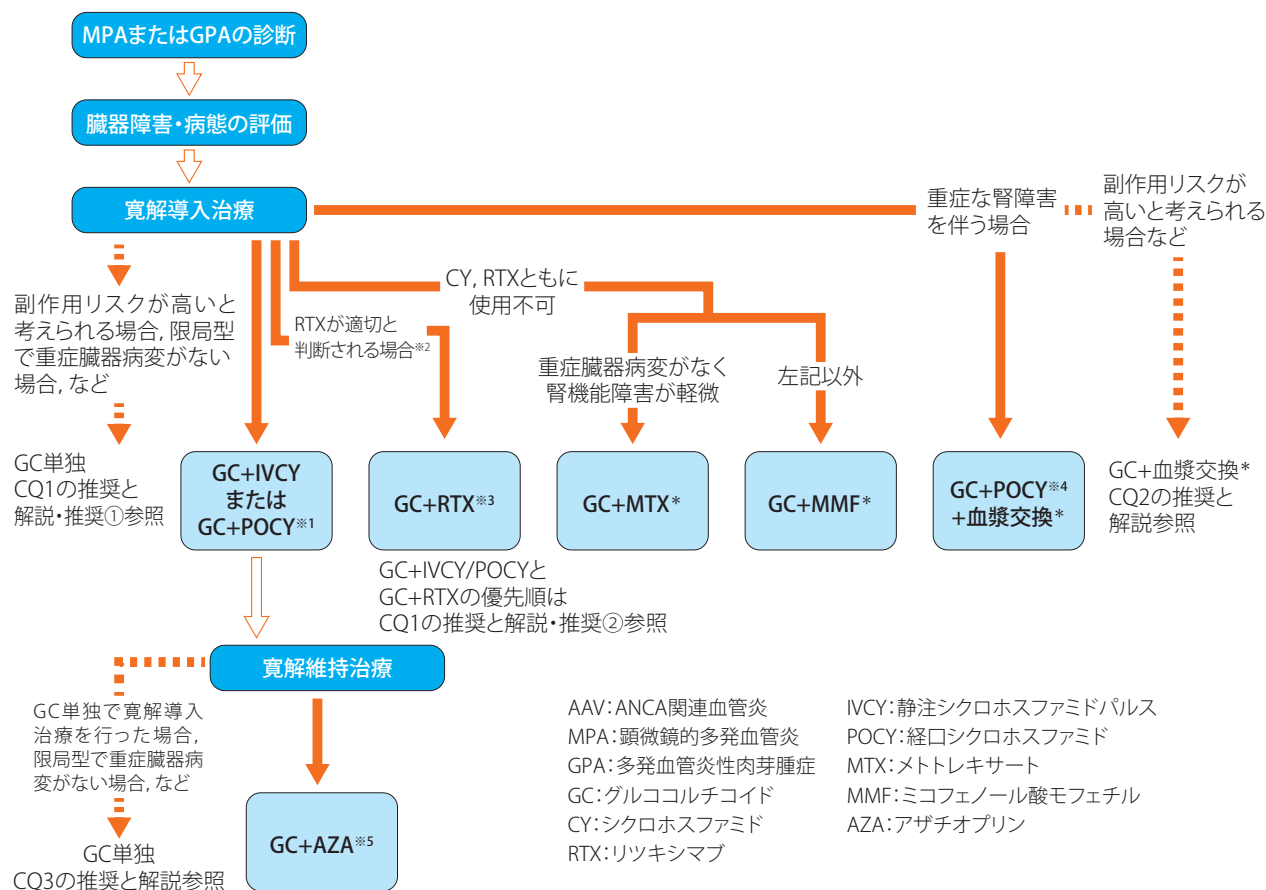
(Watts R, et al. 2007³⁵⁶⁾ より改変)

(図34)^{9,357)}。さらに血漿交換療法を加えることもある(保険適用外)。

ANCA 関連血管炎は不十分な免疫抑制療法では寛解導入が難しく、いったん寛解しても再燃率が高い。一方で過剰な免疫抑制療法は重症感染症のリスクを高め、GC 依存性の治療は骨粗鬆症、糖尿病などの合併症を誘発しやすく患者の QOL に影響を及ぼす。MPA は高齢者が多く、これらの副作用がとくに問題となる疾患である。

ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 (厚労省難治

性血管炎に関する調査研究班、厚労省難治性腎疾患に関する調査研究班、厚労省びまん性肺疾患に関する調査研究班による合成作成)より抜粋した治療レジメンの選択、および寛解導入治療 (CQ 1, 2)、寛解維持療法 (CQ 3) を示す (推奨の強さ、エビデンスの確実性は GRADE システムに基づいて記載)⁹⁾。詳細は同ガイドライン Part 1 の推奨と解説を参照していただきたい。各薬剤の用法・用量については、同ガイドライン Part 2 の VIII 治療の項を参照していただきたい。



※1: GC+IVCYがGC+POCYよりも優先される。

※2: AAVの治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、RTXの使用が適切と判断される症例においては、GC+CYの代替として、GC+RTXを用いてもよい。

※3: GC+IVCY/POCYがGC+RTXよりも優先される。

※4: POCYではなくIVCYが用いられる場合がある。

※5: AZA以外の薬剤として、RTX, MTX*, MMF*が選択肢となりうる。

*: 保険適用外 (血漿交換は2018年4月に保険収載)。クイックリファレンス「2. 診療ガイドラインの使い方」(p viii)およびPart 1「4. 使用上の注意」参照

・図には一般的な治療法を示してあり、個々の患者さんの状況には必ずしもあてはまるとは限らない。

・白矢印(↓)は、MPAまたはGPAの診断、臓器障害・病態の評価が確定した場合、および寛解導入治療が有効であった場合を示す。

・実線矢印(↓)・実線の四角(□)は、ガイドラインの推奨文で提案した治療またはその代替治療を表す。

・点線矢印(⇓)はそれ以外の治療を表す。

図 34 ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 における治療レジメンの選択

(ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017⁹⁾)

7.1

寛解導入療法

以下のCQとその回答はMPAとGPAに共通である。

CQ 1

ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か

- ① -(i) ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC 単独よりも GC + IVCY または経口 CY を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

- ① -(ii) ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC + 経口 CY よりも、GC + IVCY を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

IVCY の代替として経口 CY を用いてもよい。

- ② ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC + RTX よりも、GC + CY を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低い* / 低**

ANCA 関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、RTX の使用が適切と判断される症例においては、GC + CY の代替として、GC + RTX を用いてもよい。

*IVCY との比較、**経口 CY との比較

- ③ CY、RTX とともに使用できない場合で、重症臓器病変がなく腎機能障害の軽微な ANCA 関連血管炎患者の寛解導入治療では、GC + MTX* を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

*保険適用外

- ④ CY、RTX とともに使用できない場合で上記推奨③に該当しない場合には、GC + MMF* を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

*保険適用外

CQ 2

重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療で血漿交換は有用か

- ① -(i) 重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC + 経口 CY + ステロイドパルスよりも、GC + 経口 CY + 血漿交換* を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

- ① -(ii) 重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC + 経口 CY よりも、GC + 経口 CY + 血漿交換* を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

*保険適用外（2018年4月に保険収載）

なお、CQ1 および CQ2 の推奨に関する注意点は次のとおりである。*は保険適用外の薬剤・治療であるため、一般には奨励できない。RPGN を含む重症な腎障害例は腎臓専門医に相談することが望ましい。血漿交換に際しては十分な経験がある医師のもとで治療する。

このように、治療の基本は前述のとおり GC と免疫抑制薬の併用であるが、推奨の解説では、高齢者、透析を要する腎障害、易感染など、副作用リスクが高いと考えられる場合、あるいは限局型で重症臓器合併症がない場合など、GC 単独で治療するケースがあることが紹介されている。

7.2

寛解維持療法

CQ 3

ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か

ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、GC に加え、アザチオプリン (AZA) を併用することを提案する

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

寛解維持治療に用いる他の薬剤として、RTX、MTX*、MMF* が選択肢となりうる。

*は保険適用外の薬剤・治療であるため、一般には奨励できない。

8.

予後

MPAの予後は、ANCA測定的一般化や疾患概念の普及による早期発見、免疫抑制療法の工夫、感染症対策の進歩などにより著しく改善している。

2008年、欧州リウマチ学会 (EULAR) は、44論文のシステマティックレビューによるANCA関連血管炎を解析し、腎限局型を除くMPAの寛解率は81%から91%、5年生存率は45～76%と報告している³⁵⁸⁾。一方、2011年に欧州血管炎グループがMPAを含む535例のANCA関連血管炎患者の長期生存率 (平均5.2年の観察期間) を検討したところ、死亡率は25% (133/535例) で、治療開始1年間の死因は感染症が48%、血管炎が19%であったと報告し³⁵⁹⁾、感染症克服の重要性を示している。また、死亡率を上昇させる有意な因子としてeGFR<15 mL/分/1.73m²以下、高齢、高い疾患活動性 (BVAS) をあげ、MPAが依然として予後不良な疾患であると報告している。

わが国のMPO-ANCA関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床試験であるJMAAV (Prospective study of the severity-based treatment protocol for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis) 試験では、2004年7月1日～2006年9月30日に登録された48例を解析している。最重症例は2例、重症例23例、軽症例23例 (平均観察期間18ヵ月) であり、寛解導入率は89.4%、死亡率10.6%、末期腎不全移行率2.1%、再燃率19.0%であった³⁶⁰⁾。重症度別死亡率は最重症例50% (1/2例)、重症例13% (3/23例)、軽症例4% (1/23例) であり、死因は寛解導入期間内は血管炎によるものが多く、寛解維持療法中は治療関連の感染症 (敗血症とニューモシスチス肺炎) であった。

厚労省難治性血管炎に関する調査研究班 (研究代表者：横野博史) と厚労省進行性腎障害に関する調査研究班 (研究代表者：松尾清一) によるANCA関連血管炎321例の前向き調査 (RemiT-JAV-RPGN) では、197例のMPAが含まれ、寛解導入治療施行半年後の生存率は92.5% (183/197例)、寛解導入率は76% (150/197例) であった³⁴⁵⁾。また、観察期間中に12.7% (25/197例) が末期腎不全に進展した。

VII. 多発血管炎性肉芽腫症

1.

疾患概念・定義・疫学

多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis; GPA) は1939年にドイツの病理学者Wegenerにより初めて報告された疾患である³⁶¹⁾。以前はウェゲナー肉芽腫症という名称であったが、チャペルヒルコンセンサス会議 (CHCC) 2012により疾患名がGPAに変更された⁸⁾。GPAは、①上気道 (眼、耳、鼻、咽頭、副鼻腔) (E; ear and nose) および肺 (L; lung) における壊死性肉芽腫性炎、②腎 (K; kidney) における巣状分節性壊死性糸球体腎炎、③全身の中・小型動脈の壊死性血管炎の3つを臨床病理学

的な特徴とする難治性血管炎である。疫学的には、旧厚生省研究班の疫学調査では、男女差はほとんどなかったが、近年の前向き臨床研究では女性にやや多かった。好発年齢は40～60歳であるが、小児や高齢者でも発症しうる³⁶²⁾。

2.

発症機序

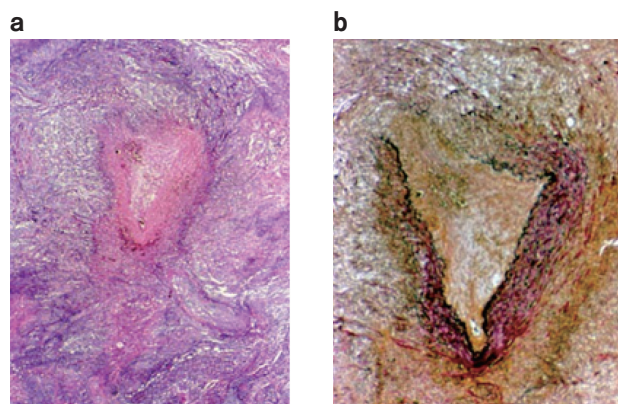
1985年、van der Woudeらは細胞質型抗好中球細胞質抗体 (C-ANCA) がGPAで高率に陽性となることを発見した⁵⁾。C-ANCAの主要対応抗原は好中球細胞質の一次顆粒に含まれる29 kDaのプロテイナーゼ3 (PR3) である。

GPAにおけるANCAの作用機序として、ANCAと炎症

性サイトカイン (TNF など) が同時に好中球に作用して PR3 などのプロテアーゼを放出させ、PR3 のもつ蛋白分解機能、白血球分化・増殖促進作用により GPA に特徴的な壊死性血管炎、肉芽腫、壊死性半月体形成性腎炎を呈するという ANCA-cytokine sequence 説が提唱されている⁶⁾。さらに、近年では好中球が細胞死の際に放出する好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps; NETs) が病態形成に関与することが示唆されている³⁶³⁾。また、近年のゲノムワイド関連解析では、欧州系集団における GPA/PR3-ANCA 陽性患者のリスクアレルである DPB1*04:01 の頻度がきわめて高いことが示された³⁶⁴⁾。

3. 病理所見

E や L では、実質の壊死像や肉芽腫性炎症所見が認められる。また、GPA を含めた ANCA 関連血管炎に特徴的な組織像である壊死性血管炎は中型から小型の動静脈および毛細血管に認められ (図 35a)、EVG 染色では炎症の強い部位で部分的に弾性線維が消失する (図 35b)。K の特徴的な組織所見は、巣状分節状または半月体形成性腎炎の所見であり、免疫グロブリンや補体の有意な沈着は認めない pauci-immune 型の腎炎である⁶⁾。腎では 50% 以下の症例でフィブリノイド型血管炎の所見を認める。フィブリノイド型血管炎は、腎以外の全身の諸臓器にも広範に分布する。脾臓ではフィブリノイド型血管炎とともに不規則な地図状の梗塞像を認める。消化管では肉眼的にびらんや潰瘍を認め、組織学的には小動脈の壁にフィブリノイド壊死を認める。皮膚では肉眼的に紫斑を呈し、組織学的に白血



肺の小型血管における H.E 染色 (a) で壊死性血管炎を認め、同血管の EVG 染色 (b) は弾性線維の断裂をきたしており、血管炎に伴う血管壁の破綻が示唆される。

図 35 多発血管炎性肉芽腫症の病理像

球破砕性血管炎の所見を呈する。

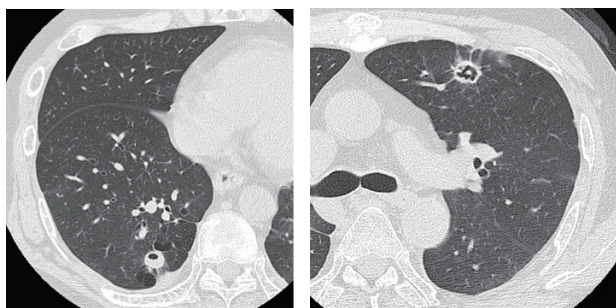
4. 症状

Wegener が報告した症例は、E、L、K の 3 病変がすべて揃っている全身型であった³⁶¹⁾。これに対し、E または L のみの病変を呈し K の病変を欠く症例もあり、限局型として区別される。GPA の初発症状は E の出現が約 90% と多く、鼻出血、膿性鼻汁、鼻中隔穿孔、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。L は GPA の約 80% に出現し、咳、息切れ、血痰・咯血などが認められる。初発時 48%、全経過では 85% に何らかの呼吸器症状が認められる。全身症状としての発熱や体重減少とともに肺炎、肺悪性腫瘍との鑑別を要することも多い。症状は一般的に亜急性かつ進行性である。GPA の約 20% に初発症状として蛋白尿・血尿の K を認め、全経過を通じて 70~80% の例で pauci-immune 型巣状壊死性半月体形成性腎炎を示す。しばしば急速進行性糸球体腎炎の経過をとり、早期に強力な免疫抑制療法を施行しないと不可逆性腎不全に至る。

38℃ 以上の発熱、体重減少などの全身症状とともに、①E の症状 (膿性鼻漏、鼻出血、鞍鼻、中耳炎、視力低下、咽喉頭潰瘍、嗄声など)、②L の症状 (血痰、呼吸困難、肺浸潤など)、③K の症状 (血尿、乏尿、急速進行性腎炎など)、④その他の血管炎を思わせる症状 (紫斑、多発関節痛、多発神経炎など) が起こる。通常は、①→②→③の順で起こることが多く、①、②、③のすべての症状が揃う場合を全身型、1 つのみもしくは 2 つのみの症状を呈する場合を限局型とよぶ。全身症状では、抗生物質に抵抗性の高熱、疲労感、遊走性関節炎、筋肉痛、眼球突出、視神経炎、強膜炎などの眼症状、多発単神経炎、まれに中枢神経症候を示す³⁶⁵⁻³⁶⁸⁾。

5. 検査・画像所見

胸部画像所見では多発性あるいは単発性の空洞を伴う結節性病変を認めるのが典型的である (図 36)。大きさは数 cm 大が多く、CT では約 50% に空洞を認める。空洞壁の厚さはさまざま、画像所見のみから悪性腫瘍や結核などとの鑑別は困難である。また、浸潤影 (infiltration) も認められ、区域性の分布を示すことから感染性肺炎との鑑別



多発性の空洞を伴う結節性病変を認める。

図 36 多発血管炎性肉芽腫症の胸部 CT 所見

を要する。びまん性肺泡出血ではスリガラス陰影 (ground glass opacity; GGO) を示す。さらに、胸水を約 10%、肺門・縦隔リンパ節腫大を数%に認める。欧米では GPA の未治療活動期で 80～96% に C-ANCA (PR3-ANCA) が陽性を示すが、わが国では P-ANCA (MPO-ANCA) と C-ANCA (PR3-ANCA) 陽性患者がほぼ 1:1 の割合で認められる³⁴⁵⁾。免疫抑制療法の導入により ANCA の値は低下し、疾患活動性と ANCA の値が相関する傾向を示す。一方で、再燃の予測に ANCA は有用ではないとの報告もあり³⁶⁹⁾、英国のガイドラインでも ANCA の値のみによって免疫抑制療法を調整するべきではないとされている。寛解維持療法中に ANCA の値が上昇する場合や ANCA 陽性が持続する場合には、そのみで治療強化を行う適用はないが、再燃を想定して注意深く観察する必要がある。

6.

診断・診断基準

本症の診断には、1998年に厚生省研究班より提唱された診断基準が改定され用いられている (表 21)³⁷⁰⁾。この診断基準における主要症状は、1) E の症状、2) L の症状、3) K の症状、4) 血管炎による症状があげられている。また、主要組織所見としては、1) E, 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の存在があげられている。

判定については、a) E, L, K のそれぞれ一臓器症状を含め主要症状の 3 項目以上を示す例、b) E, L, K, 血管炎による主要症状の 2 項目以上および組織所見 1～3 の 1 項目以上を示す例、c) E, L, K, 血管炎による主要症状の 1 項目以上と組織所見 1～3 の 1 項目以上および C-ANCA (PR3-ANCA) 陽性の例を確実例とする。

また、a) E, L, 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) E, L, K, 血管炎による主要症状のいずれか 1 項目および組織所見 1～3 の 1 項目を示す例、c) E, L, K, 血管炎による主要症状のいずれか 1 項目と C-ANCA (PR3-ANCA) 陽性を示す例を疑い例とするが、他の原因による肉芽腫性疾患 (サルコイドーシスなど) や顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) などの他の血管炎症候群との鑑別が必要である^{367, 368)}。

さらに、近年では欧州リウマチ学会 (EULAR) の recommendation での ANCA 関連血管炎の定義や Watts らのアルゴリズム (図 33)³⁵⁶⁾ など ANCA を取り入れた分類基準が提唱されている^{356, 371)}。

7.

治療方針

GPA の治療は疾患活動性や重症度に応じて治療を行う。治療は、寛解導入療法と寛解導入後の維持療法に分けられる。

ANCA 関連血管炎は不十分な免疫抑制療法では寛解導入が難しく、いったん寛解しても再燃率が高い。一方で過剰な免疫抑制療法は重症感染症のリスクを高め、糖質コルチコイド (GC) 依存性の治療は骨粗鬆症、糖尿病などの合併症を誘発しやすく患者の QOL に影響を及ぼす。

7.1

寛解導入療法

標準的なプロトコルとして GC に加えてシクロホスファミド (CY) を用いる。とくに肺や腎臓など重要臓器障害を伴う全身型・重症型ではステロイドパルス療法が有効であるが、GC 単独では再燃率が高いため、限局型を除き CY の併用が望ましい。欧米を中心としたプロトコルでは、全身型の症例には経口 GC (プレドニゾロン換算 1 mg/kg/日) に加え経口 CY (2 mg/kg/日) もしくは IVCY (15 mg/kg を 2～3 週間隔) が推奨されている (推奨クラス I, エビデンスレベル C)³³⁸⁾。IVCY の場合、年齢および腎機能に応じて CY の投与量を調整し、1 回投与量が 1,500 mg を超えないように注意する。また、IVCY は POCY と同等の寛解導入率を保ちつつ感染症死や白血球減少の発生が少なくと報告されている³³⁸⁾。

近年、GPA を含めた ANCA 関連血管炎の寛解導入に対して B 細胞を枯渇させるリツキシマブ (RTX) の有効性と安全性が 2 つの大規模 RCT (RAVE 試験³⁷²⁾, RITUXVAS

試験³⁷³⁾で示された。EULAR/欧州腎臓学会・欧州透析移植学会 (ERA-EDTA) が2016年に発表した治療ガイドライン³⁷⁴⁾では、臓器予後、生命予後を脅かす新規発症 ANCA 関連血管炎に対する寛解導入療法として GC + CY、または GC+RTX の使用が推奨されている。わが国でも2013年から GPA、MPA に対する RTX 療法が保険適用となり、寛解導入療法として使用可能となった。しかしながら、わが国では GPA と MPA の罹患率比が欧米と異なり、高齢患者の割合が高く、免疫抑制薬および GC の使用方法にも欧米とは大きな差異があることや、わが国で行われた RiCRAV 試験³⁷⁵⁾でも重症感染症に注意を要すべき結果が報告されたことから、RTX の使用に関して現時点ではより慎重な対応が望ましい。表22にそれぞれの臨床試験の組

入れ症例およびアウトカムを示す。

ANCA 関連血管炎診療ガイドライン2017 (厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班、厚生労働省難治性腎疾患に関する調査研究班、厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班) による GPA を含む ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインでは、寛解導入療法として以下の治療法が推奨されている (推奨の強さ、エビデンスの確実性は GRADE システムに基づいて記載)⁹⁾。同ガイドライン Part 1 の推奨と解説も必ず参照していただきたい。各薬剤の用法・用量については、同ガイドライン Part 2 の VIII 治療の項を参照していただきたい。

以下の CQ とその推奨文は MPA (第 VI 章) と GPA に共通である。第 VI 章の図34を参照のこと)

表 21 多発血管炎性肉芽腫症 (旧 Wegener 肉芽腫症) の診断基準

主要症状	1 上気道 (E) の症状 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、嚥声、気道閉塞) 2 肺 (L) の症状 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 a 全身症状：発熱 (38℃以上、2週間以上)、体重減少 (6ヵ月以内に6 kg 以上) b 臓器症状：紫斑、多関節炎 (痛)、上強膜炎、多発性神経炎、虚血性心疾患 (狭心症・心筋梗塞)、消化管出血 (吐血・下血)、胸膜炎など
主要組織所見	1 E、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
主要検査所見	Proteinase 3 (PR3)-ANCA (蛍光抗体法で cytoplasmic pattern C-ANCA) が高率に陽性を示す
判定	1 確実 (definite) a E、L、K のそれぞれ臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例 b E、L、K、血管炎による主要症状の2項目以上および主要組織所見1～3の1項目以上を示す例 c E、L、K、血管炎による主要症状の1項目以上と主要組織所見1～3の1項目以上および C (PR3)-ANCA 陽性の例 2 疑い (probable) a E、L、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 E、L、K、血管炎による主要症状のいずれか1項目および主要組織所見1～3の1項目を示す例 c E、L、K、血管炎による主要症状のいずれか1項目と C (PR3)-ANCA 陽性を示す例
参考となる検査所見	1 白血球、CRP の上昇 2 BUN、血清クレアチニンの上昇
識別診断	1 E、L、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 (Churg-Strauss 症候群) 結節性多発動脈炎など)
参考事項	1 E、L、K のすべてが揃っている例は全身型、E、L のうち単数もしくは2つの臓器にとどまる例を限局型とよぶ 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 の病変に黄色ブドウ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

(厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班、1998³⁷⁰⁾より改変)

表 22 各臨床試験におけるアウトカム（CR 率および感染症合併率）

疾患別 例数	RAVE ³⁷²⁾ GPA 151 例 MPA 48 例 分類不能 1 例	RITUXVAS ³⁷³⁾ GPA 22 例 MPA 16 例 腎限局型 6 例	RiCRAV ³⁷⁵⁾ GPA 5 例 MPA 1 例 EGPA 1 例
CR 率	64% (53%) —再燃例— 67% (42%)	76% (82%)	57% (—)
重篤な 感染症 合併率	7% (7%)	18% (18%)	—
すべての 感染症 合併率	62% (47%)	36% (27%)	57%

() 内は対照群

RAVE : Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis, RITUXVAS : Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis, RiCRAV : Rituximab treatment of cyclophosphamide-resistant patients with ANCA-associated vasculitis

CQ 1

ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か

- ① -(i) ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC 単独よりも GC + IVCY または経口 CY を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

- ① -(ii) ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC + 経口 CY よりも、GC + IVCY を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

IVCY の代替として経口 CY を用いてもよい。

- ② ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC + RTX よりも、GC + CY を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低い* / 低**

ANCA 関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、RTX の使用が適切と判断される症例においては、GC + CY の代替として、GC + RTX を用いてもよい。

* IVCY との比較、** 経口 CY との比較

- ③ CY, RTX とともに使用できない場合で、重症臓器病変がなく腎機能障害の軽微な ANCA 関連血管炎患者の寛解導入治療では、GC + MTX* を提案する

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

* 保険適用外

- ④ CY, RTX とともに使用できない場合で上記推奨③に該当しない場合には、GC + MMF* を提案する

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

* 保険適用外

CQ 2

重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療で血漿交換は有用か

- ① -(i) 重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC + 経口 CY + ステロイドパルスよりも、GC + 経口 CY + 血漿交換* を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

- ① -(ii) 重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、GC + 経口 CY よりも、GC + 経口 CY + 血漿交換* を提案する。

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

* 保険適用外 (2018 年 4 月に保険収載)

なお、CQ1 および CQ2 の推奨に関する注意点は次のとおりである。* は保険適用外の薬剤・治療であるため、一般には奨励できない。急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) を含む重症な腎障害例は腎臓専門医に相談することが望ましい。血漿交換に際しては十分な経験がある医師のもとで治療する。

このように、治療の基本は前述のとおり GC と免疫抑制薬の併用であるが、推奨の解説では、高齢者、透析を要する腎障害、易感染など、副作用リスクが高いと考えられる場合、あるいは限局型で重症臓器合併症がない場合など、GC 単独で治療するケースがあることが紹介されている。

また、推奨文③ (GC + MTX*) では、検討された研究の対象症例は GPA のみであり、同様に推奨④ (GC + MMF*) では対象症例の 76 例中 75 例が腎障害を有する MPA であった。推奨③、④の治療を検討する際には、これらの情報も参考に検討する必要がある。

7.2

寛解維持療法

CYやRTXなどの新たな治療薬が登場し、多くのANCA関連血管炎症例で寛解導入が可能となり、寛解維持療法が重要となってきた。長期の漫然としたGC投与による感染症や動脈硬化性疾患リスクや寛解導入療法で用いたCYの尿路系を中心とする悪性腫瘍リスクの増加などを十分に考慮した維持療法が望まれる。限局型の一部ではGC単剤で寛解を維持できる症例もあるが、多くの症例は免疫抑制薬の併用が必要となる。標準療法として用いられている薬剤は低用量のGCとアザチオプリン(AZA)ないしはメトトレキサート(MTX)である。AZAは維持療法におけるCYとの比較試験であるCYCAZAREM試験³⁷⁶⁾で同等の有効性が証明されており、維持療法にGC + AZAを推奨するエビデンスとなっている。またPagnouxらは2008年に、オープンラベル試験ではあるが、維持療法におけるMTXの望ましい効果は大きくなく、重症合併症、重症感染症のリスクは高い傾向を示した³⁷⁷⁾。わが国ではMTXは保険適用外であることとあわせて、維持療法ではAZAがMTXに優先される。RTXについては医療コストや安全性の問題が存在し、現在オープンラベルによるRTXとAZAの維持療法の比較試験(RITAZAREM試験)が行われているが、維持療法では十分なエビデンスがないため、AZAに優先されない。そのほかにMMFなども十分な推奨をできるエビデンスは少なく医療費コストも増大す

るため推奨度は低い。前述のANCA関連血管炎診療ガイドライン2017⁹⁾は、寛解導入後の維持療法について以下の推奨となっている。

CQ 3

ANCA関連血管炎の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か

ANCA関連血管炎の寛解維持治療では、GCに加え、AZAを併用することを提案する

推奨の強さ：弱い

エビデンスの確実性：非常に低

寛解維持治療に用いる他の薬剤として、RTX、MTX^{*}、MMF^{*}が選択肢となりうる。

^{*}は保険適用外の薬剤・治療であるため、一般には奨励できない。

8.
予後

GPAはGC + CY療法により多くの症例が寛解に導入できるようになった。しかしながら維持療法中の再燃も多い。加えて、主たる死因は敗血症や呼吸器などの重症感染症である。感染症を含めた合併症対策を十分に行うことと寛解導入後の新たな維持療法の開発がGPAの予後を改善すると思われる。

VIII. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

1.

疾患概念・疫学

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA)は、従来Churg-Strauss

症候群(Churg-Strauss Syndrome; CSS)またはアレルギー性肉芽腫性血管炎(allergic granulomatous angiitis; AGA)とよばれていたが、チャペルヒルコンセンサス会議(CHCC)2012で名称が変更され、わが国でもそれに伴い日本語病名が定められた⁸⁾。

本疾患は1951年にJakob ChurgとLotte Straussの2人の病理学者によって、①気管支喘息、②末梢血の好酸球

増加, ③組織学的に中・小血管(おもに細動脈)の血管周囲への好酸球浸潤と, 壊死性および壊死性肉芽腫性血管炎または血管外肉芽腫の存在, という3つの特徴によって, 結節性多発動脈炎(従来の結節性動脈周囲炎)から分離独立した原発性全身性血管炎(primary systemic vasculitis)の1つである³⁷⁸⁾。

CHCC2012でEGPAの定義として「好酸球が豊富に存在する壊死性肉芽腫性炎症がしばしば呼吸器系を障害し, 壊死性血管炎が主として小～中型血管にみられ, 臨床的に喘息と末梢血好酸球増多を伴う疾患である。抗好中球細胞質抗体(ANCA)は糸球体腎炎を合併する場合にしばしば認められる」と記載されており⁸⁾, 顕微鏡的多発血管炎や多発血管炎性肉芽腫症とともにANCA関連血管炎の1つである。EGPAで出現するANCAは, プロテイナーゼ3(PR3)ではなく, ミエロペルオキシダーゼ(MPO)に対するANCAであり, その頻度は2009年に厚生労働省の疫学班と難治性血管炎研究班が共同で行った全国疫学調査によると約50%であった³⁷⁹⁾。

疫学的には, 前述の全国疫学調査で受療者数は約1,900人と推定され, 発症年齢は40～69歳で66%を占め(図37), 平均年齢55歳, 男女比は1:1.7とやや女性に多いことがわかっている。欧州では, 人口100万人あたり1年に0.5～6.8人の新規患者発生があり, 有病率は100万人あたり10.7～13人といわれている³⁸⁰⁾。

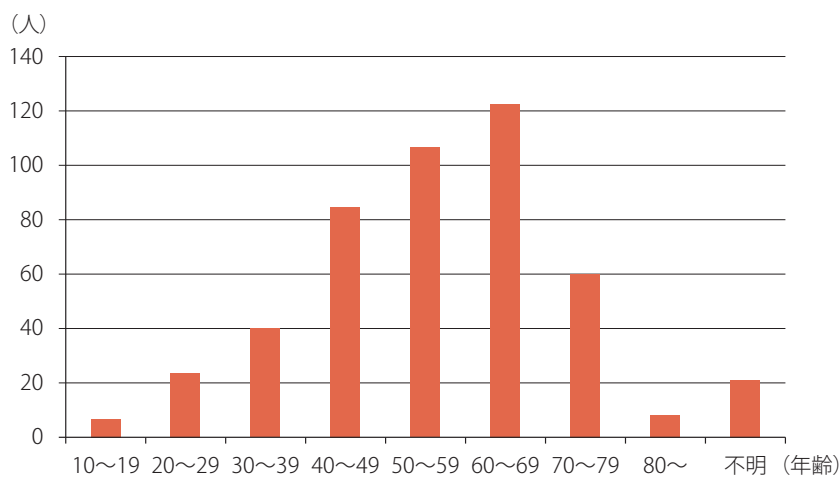
2.

発症機序

病因は不明であるが, 何らかの抗原に対するアレルギー反応が関わっていることは間違いなく, 抗原の候補としてスーパー抗原(B型肝炎ワクチンなど), アスペルギルスなどが報告されているが不明である。以前関連が指摘されてきたロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)との関連は懐疑的であり³⁸¹⁾, 前述の全国疫学調査でもLTRAの使用は約35%にすぎなかった³⁷⁹⁾。現時点では, LTRA併用で喘息症状が改善したことにより, 併用していた糖質コルチコイド(GC)を減量したことがきっかけでEGPAが発症した可能性が考えられている³⁸²⁾。

遺伝的背景として, HLA-DRB1*04と*07, HLA-DRB4がEGPA発症リスクと関連するという報告があり³⁸²⁾, このような背景の患者に, 前述のなんらかの抗原刺激が加わって発症する可能性が示唆されている。

病態としては好酸球の各組織への直接浸潤による組織障害がもっとも重要であるが, それ以外にも多くの免疫学的機序が関わっている(図38)³⁸²⁾。好酸球の増殖や活性化においてTh2細胞からのIL-4, IL-5やIL-13などのサイトカインが病態の形成, 進行に関わっている³⁸²⁾。一方, Th1, Th17細胞由来のIL-2, インターフェロン γ (IFN γ), IL-17の関与を示す成績や, 制御性T細胞の低下なども報告されている。さらに, 活動期のEGPA患者では血清中の



平均±SD: 54.9±25.5歳, 中央値: 56歳

図 37 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者の発症年齢の分布

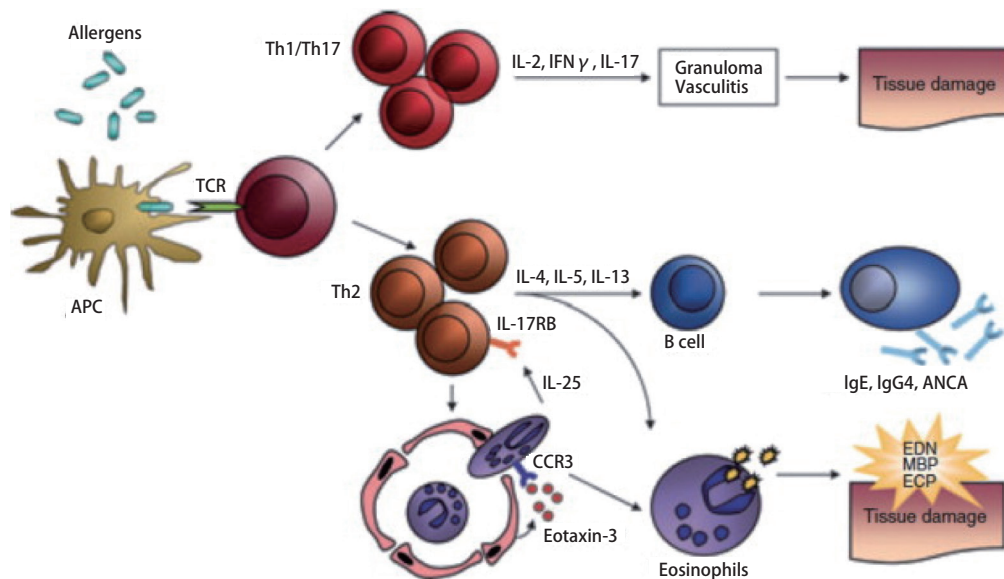


図 38 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の病態

(Greco A, et al. 2015³⁸²⁾ より)

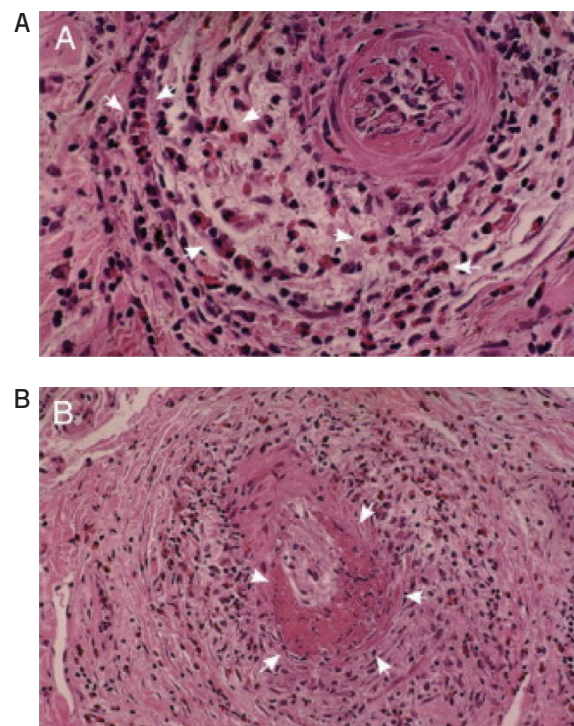
IgG4の増加が指摘され、近年注目されているIgG4関連疾患との関係も示唆される³⁸³⁾。

3. 病理所見

EGPAの主要な病理組織学的所見は、中・小血管の周囲の好酸球を主体とした細胞浸潤 (図39A) とフィブリノイド壊死 (図39B)、血管外肉芽腫の存在である^{378, 382)}。肉芽腫の周囲は、好酸球の著明な浸潤と、しばしば巨細胞を伴う単核球の浸潤がみられる。

4. 症状

気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患が先行し (prodromic phase)、これらの治療薬であるGCの減量による再燃を繰り返すうちに、末梢血の著明な好酸球増加を伴って (eosinophilic phase)、発熱、体重減少などの全身症状、多発性単神経炎による手袋・靴下型の知覚障害、運動障害、虚血性腸炎による腹痛や下血、皮膚血管炎による紫斑などの血管炎症状が出現する (vasculitic phase) というのが典型的経過である (図40)^{382, 384, 385)}。気管支喘息から血管炎発症までは3年以内が多い。血管炎症状のなかでは、前述の全国疫学調査³⁷⁹⁾でも、多発性単

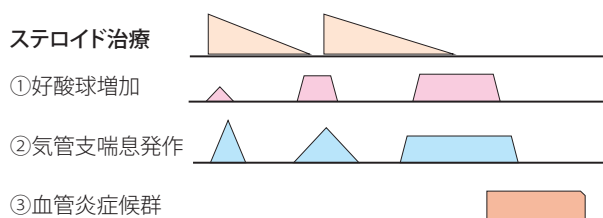


A：細胞浸潤，B：フィブリノイド壊死

図 39 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の病理組織所見

(Greco A, et al. 2015³⁸²⁾ より)

神経炎が最も高率で90%以上の症例にみられる。そのほかに皮膚症状 (紫斑、紅斑、潰瘍など) が約60%にみられ、呼吸器症状 (肺出血、間質性肺炎、胸膜炎など)、巣状壊死性腎炎、循環器症状 (虚血性心疾患、心外膜炎、心筋炎



1987年の厚生省脈管障害調査研究班による74例の解析に基づく。

図 40 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の典型的臨床経過

(厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班, 1988³⁸⁵⁾より作図)

など), 消化器症状(消化管出血, 腹膜炎など), 脳血管障害, 関節痛や筋痛など多彩な症状・所見がみられる。

5.

検査・画像所見

検査所見では, 末梢血好酸球増加は末梢血白血球の10%以上(通常 $1,500/\mu\text{L}$ 以上)と著明である。また, IgE, リウマトイド因子の陽性率が約70%と高い。ANCA陽性はANCA関連血管炎の診断において感度, 特異度も高く, その診断には必須である。しかし, EGPAにおけるMPO-ANCAの陽性率は文献的に40%前後, 前述の全国疫学調査でも50%程度であった³⁷⁹⁾。したがって, ANCA陰性であってもEGPAの診断は十分にありうることも認識すべきである。また, EGPAでもPR3-ANCA(c-ANCA)が陽性となることはありうるが, まれで非典型的であるので, この場合はEGPAの診断を慎重に判断する必要がある³⁸⁶⁾。

EGPAに特異的な画像所見はないが, 肺は高頻度に侵される臓器であり, 胸部X線またはCT画像の評価は重要である。一般に多くみられる所見は, 両側性の浸潤陰影で, 一過性(transient), 移動性(migrant), かつ非区域性(non-segmental)の分布を示す。CTではすりガラス様陰影を呈することも多い。好酸球の浸潤によると思われる気管支壁や小葉間隔壁の肥厚もしばしばみられる³⁸⁷⁾。

6.

診断・診断基準

最近, Wattsらにより提唱された全身性血管炎の分類アルゴリズム³⁵⁶⁾では, Lanhamの基準(表23)³⁸⁸⁾または米国リウマチ学会の基準(表24)³⁸⁹⁾を満たす場合にEGPAと分

表 23 Lanham の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の分類基準

1. 気管支喘息
2. 好酸球増加 ($> 1,500/\mu\text{L}$)
3. 血管炎に起因する2臓器以上の臓器障害

(Lanham JG, et al. 1984³⁸⁸⁾より)

表 24 米国リウマチ学会の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の分類基準

1. 気管支喘息: 喘鳴または, 呼気時にみられるびまん性の高音のラ音
2. 好酸球増加: 白血球分画の10%超
3. 単神経障害あるいは多発神経炎: 全身性血管炎に起因する単神経障害, 多発性単神経障害, あるいは多発神経障害(手袋・靴下型の分布)
4. 肺浸潤: 全身性血管炎に起因する移動性あるいは一過性の肺浸潤陰影を示すX線像(固定性浸潤は含まない)
5. 副鼻腔異常: 急性あるいは慢性的副鼻腔痛または圧痛の既往, あるいは副鼻腔のX線像にみられる混濁化所見
6. 血管外組織への好酸球浸潤: 動脈, 細動脈あるいは細静脈の生検において血管外組織への好酸球浸潤

判定: 上記6項目中4項目以上を満たす場合 Churg-Strauss 症候群(現EGPA)とする

(Masi AT, et al. 1990³⁸⁹⁾より)

類される。

わが国では1998年の厚生省(現, 厚生労働省)の診断基準を用い, 臨床経過で診断したものをCSS, 病理所見を用いて診断したものをAGAとしてきた(表25)³⁹⁰⁾。

鑑別診断として, 他のANCA関連血管炎である顕微鏡的多発血管炎(MPA), 多発血管炎性肉芽腫症(GPA)は臨床的には共通点が多いが, EGPAでは気管支喘息などアレルギー性疾患の既往と著明な好酸球増加によって比較的容易に鑑別可能である。むしろ, とくにANCAが陰性の場合には, 特発性好酸球増多症との鑑別に苦慮する場合がある。

2015年1月に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)において, 指定各疾患それぞれに重症度分類を記載することが求められる。EGPAでも表26のような重症度分類が設定されている。

7.

治療方針

表27にEGPAの治療に関する推奨を示す。ANCA関連血管炎の治療は個々の症例の重症度や病型により異なる。

表 25 1998 年厚生省（現、厚生労働省）によるアレルギー性肉芽腫性血管炎（現 EGPA）の分類基準

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℃以上、2週間以上） 体重減少（6ヵ月以内に6 kg 以上） 多発性単神経炎 消化管出血 紫斑 多関節痛（炎） 筋肉痛（筋力低下）
2. 臨床経過の特徴
主要臨床所見の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また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. 判定
1) 確実 (definite) (a) 1.の主要臨床所見のうち、1)、2) および3) のそれぞれ1つ以上を示し、3.の主要組織所見の1項目を満たす場合 (b) 1.の主要臨床所見の3項目を満たし、2.の臨床経過の特徴を示した場合 2) 疑い (probable) (a) 1.の主要臨床所見の1項目および3.の主要組織所見の1項目を満たす場合 (b) 1.の主要臨床所見の3項目を満たすが、2.の臨床経過の特徴を示さない場合 1. 参考となる所見 1) 白血球増加（ $\geq 10,000/\mu\text{L}$ ） 2) 血小板増加（ $\geq 400,000/\mu\text{L}$ ） 3) 血清IgE増加（ $\geq 600 \text{ U/mL}$ ） 4) MPO-ANCA陽性 5) リウマトイド因子陽性 6) 肺浸潤陰影

（厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会、1999³⁹⁰⁾より）

欧州リウマチ学会のrecommendationに記載された病型分類³⁹¹⁾により、限局型 (localized)、早期全身型 (early systemic)、全身型 (generalized)、重症型 (severe) および難治型 (refractory) の5型に分けられている。わが国のANCA関連血管炎の診療ガイドライン（2014年改訂版）でも、軽症例、重症例、最重症例の3つに分類し、治療方針が記載されている³³⁸⁾。ただし、これはおもにMPAとGPAを念頭においた治療ガイドラインで、EGPAの治療はやや異なるが、本稿ではこのガイドラインに準じて記載する。

表 26 「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）に基づく好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類

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 ^{*1} 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）および合併症は軽微であり、介助なしで日常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 ^{*2} ないし合併症を有し、しばしば再燃により入院または入院に準じた免疫抑制療法を必要とし、日常生活に支障をきたす患者
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 ^{*2} 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ヵ月以上の入院治療を必要とし、日常生活に大きな支障をきたし、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不可逆的な臓器障害 ^{*3} と重篤な合併症（重症感染症、播種性血管内凝固症候群 [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. 発熱（38℃以上、2週間以上） b. 体重減少（6ヵ月に6 kg 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性陰影を伴う喘鳴、咳嗽などの呼吸器症状 h. NYHA 2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} 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_2 60 Torr未満） b. 血清クレアチニン値が5.0～7.9 mg/dL程度の腎不全 c. NYHA 3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 a. 在宅酸素療法が必要な場合 b. 血清クレアチニン値が8.0 mg/dL以上の腎不全 c. NYHA 4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

表 27 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
ステロイド	I	B
ステロイドパルス療法	IIa	C
シクロホスファミド (CY)	IIa	B
アザチオプリン (AZA)	IIa	C
メトトレキサート (MTX) *	IIa	C
免疫グロブリン大量療法	IIa	B
リツキシマブ (RTX) *	IIb	B
抗IL-5療法	IIb	B
抗IgE療法*	IIb	B
血漿交換療法*	III	B

*保険適用外

7.1 急性期

GCが主体で、多くはPSL換算0.5～1.0 mg/kg/日または30～60 mg/日で治療される。軽症例では、PSL 0.3～0.6 mg/kg/日 (15～30 mg/日) を経口投与する。Five Factor Score³⁴³⁾が0の症例ではPSLのみで93%の症例が寛解するとされている^{380, 386)} (推奨クラスI, エビデンスレベルB)。しかし、PSLの有害事象が懸念される場合などでは、PSLの減量効果を期待して、経口シクロホスファミド (CY) を1～2 mg/kg/日で3～6ヵ月併用するか、経口アザチオプリン (AZA) を0.5～1.5 mg/kg/日 (25～100 mg/日) を適宜併用する (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。重症例では、PSL 0.6～1.0 mg/kg/日 (40～60 mg/日) の経口あるいはステロイドパルス療法 (mPSL 0.5～1.0 g/日, 3日間) を行い、さらにGC開始から4週以内にCYを併用する³⁸⁶⁾ (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)。CYは連日経口投与 (2 mg/kg/日) またはIVCY (0.5～0.75 g/m²) を行

う。IVCY療法の投与間隔は3～4週とし、総投与回数は3～6回とする。IVCY療法は、経口CYと効果は同等で、総投与量が少なく済むため有害事象は少ないといわれている。

血漿交換療法はEGPAに対し、一般には有用でないとされているが (推奨クラスIII, エビデンスレベルB)、びまん性肺出血や急速進行性の重症腎機能障害などの最重症例では、重症例に準じた治療に加え、血漿交換療法 (2.0～3.0 Lを3日間) (保険適用外) を併用する^{384, 386)}。

抗CD20抗体のリツキシマブ (RTX) は、MPAとGPAに対して日本でも保険適用となったが、EGPAでは適用外である。しかし、海外ではRTXがEGPAにも有効かつ安全であるという症例報告が集積され、GCやCYによる治療で不十分なANCA陽性の症例などでは“easonable”な治療であるとされている³⁸⁶⁾ (推奨クラスIIb, エビデンスレベルB)。

7.2 慢性期

寛解導入し症状が安定した後はPSLを漸減するが、減量速度、方法については一定の見解はない。欧州リウマチ学会のrecommendationでは、治療反応性に応じて「6～18ヵ月でPSLを10 mg/日以下にする」とされている³⁹¹⁾。最近発表された欧州からのrecommendationでは、1 mg/kgのPSLで治療された場合、3ヵ月後に0.3 mg/kg、6ヵ月後には0.15 mg/kgまで減量するのが理想であるとされている³⁸⁶⁾。

残存する治療抵抗性の末梢神経障害に対して、高用量ガンマグロブリン静注療法 (IVIG) が有効であるという成績があり³⁹²⁾、2010年1月からIVIGが保険適用となり使用されている (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)。

7.3 寛解期

PSLは5～10 mg/日で維持するのが一般的である。重症例でCY併用により寛解となった症例では、CYの長期投与は好ましくないで6ヵ月程度をめどに中止し、MTXまたはAZAに変更し継続する (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)³⁸⁶⁾。

長期GC療法に伴う動脈硬化、耐糖能異常、脂質異常症、骨粗鬆症などに対する対応が必要となる。また、ニューモシスチス肺炎の予防に適宜ST合剤を併用する。

7.4

増悪期（再燃時）

治療は原則として急性期の治療と同様に行う。CYについては過去の使用量を調べ、膀胱癌などの悪性腫瘍のリスクを上昇させないため、総投与量が10～15 g程度までにとどめることが推奨される³⁸⁰⁾。

近年、本疾患でも抗IL-5抗体のメボリズマブ、抗IgE抗体のオマリズマブなどの生物学的製剤が試みられ期待される（オマリズマブは保険適用外）³⁸²⁾。

8.

予後

上記の治療により90%以上の症例が6ヵ月以内に寛解に至る。生命予後は5年生存率が97%と報告されており³⁸²⁾、良好である。まれであるが、腸管穿孔、心タンポナーデや心筋障害による心不全、腎機能障害、脳血管障害などの重症合併症をきたすことがある。多発性単神経炎による知覚異常はしばしば遷延し、約2/3の症例で不可逆的障害を残す。

IX. 抗糸球体基底膜抗体病

1.

疾患概念・疫学

抗糸球体基底膜抗体病（抗GBM病, anti-GBM disease）とは、抗糸球体基底膜（glomerular basement membrane; GBM）抗体によって引き起こされる予後不良の腎・肺病変を指す。2012年のチャペルヒルコンセンサス会議（CHCC）では、免疫複合体型小血管炎に分類され、①腎限局型の抗GBM抗体型腎炎、②肺限局型抗GBM抗体型肺出血、③腎と肺の双方を障害する病型、の3つに分けられている⁸⁾。

このうち抗GBM抗体型糸球体腎炎は、臨床的に急速進行性糸球体腎炎（rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN）、ときに急性腎障害（acute kidney injury; AKI）の経過をとり、組織学的には壊死性半月体形成性糸球体腎炎、蛍光抗体法で糸球体壁にIgGの線状沈着（linear pattern）を認める予後不良の疾患である。肺出血を合併する場合、Goodpasture症候群とよばれる。歴史的には、1919年にGoodpastureがインフルエンザを契機に肺出血を生じた症例を報告したことに始まる³⁹³⁾。腎炎については1973年にWilsonがまとめた報告をしている³⁹⁴⁾。

抗GBM抗体型RPGNの予後はRPGNのなかでもっと

も悪く、1964年のBenoitらの報告では、無治療の場合の腎予後は2%、生命予後は4%であった³⁹⁵⁾。それ以後、糖質コルチコイド（GC）、免疫抑制薬、および血漿交換の併用療法が行われるようになり、腎予後は13～31%、生命予後も42～84%と大幅な改善がみられるが、現在でも予後不良であることに変わりはない³⁹⁶⁾。

頻度は比較的まれであり、発症率は人口100万人あたり0.5～1.0人/年とされる。厚生労働科学研究費補助金難治性腎疾患（旧：進行性腎障害）に関する調査研究班が行った全国アンケート調査によると、平成18年度までに集積された1,772例のRPGN症例のうち抗GBM抗体型腎炎は81例（4.6%）、肺出血を伴うGoodpasture症候群は27例（1.5%）、合計して抗GBM病は6.1%であった³⁹⁷⁾。以前は中年層に多くみられた抗GBM抗体型腎炎の平均年齢は61.6歳（11～77歳）、Goodpasture症候群の平均年齢は70.9歳（57～93歳）といずれも高齢化が進んでいる。

2.

発症機序

抗GBM抗体の対応抗原は、糸球体基底膜や肺毛細

血管基底膜に分布するIV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖のC末端にあるnoncollagenous domain 1 (NC1 ドメイン) に存在し、N末端側17-31位のアミノ酸残基(エピトープA; EA)とC末端側127-141位のアミノ酸残基(エピトープB; EB)が同定されている^{398, 399)}。このうち、EBエピトープを認識する抗GBM抗体が腎障害の重症化とより関連するとされる⁴⁰⁰⁾。 $\alpha 5$ 鎖のNC1ドメインEA領域も抗原エピトープになりうるとの報告もある³⁹⁹⁾。通常は、これらのエピトープはIV型コラーゲン $\alpha 345$ 鎖からなる6量体の内側に存在し、基底膜内に埋没しているが(hidden antigen)、感染症(インフルエンザなど)、喫煙、吸入毒性物質(有機溶媒、四塩化炭素など)の影響で肺・腎の基底膜に障害が生じると、 α 鎖6量体が解離して $\alpha 3, 5$ 鎖のエピトープが露出し、これに対して抗GBM抗体が産生されると考えられている³⁹⁹⁾。血中の抗GBM抗体が腎糸球体や肺の毛細血管の基底膜抗原へ直接結合すると、Tリンパ球介在型の免疫反応が生じ、好中球、リンパ球、単球・マクロファージなどの炎症細胞が局所に浸潤する。さらにそれらが産生するサイトカイン、活性酸素、蛋白融解酵素、補体、凝固系亢進などにより糸球体基底膜の破綻と血管炎が生じ、急速に病態が進行すると考えられる。

抗GBM抗体は、腎機能正常の軽度の慢性腎炎患者にもみられることがある⁴⁰¹⁾。また、きわめて低力価ながら健常者でも検出されることが報告されている^{402, 403)}。この場合、おもにIgGサブクラスのIgG2、IgG4に限定しているのに対し、抗GBM病患者では高力価のIgG4、IgG2のほかにIgG1、IgG3もみられ、抗原エピトープとの親和性などが腎病原性の違いに関連すると推測されている⁴⁰³⁾。

後述のように、抗GBM病患者の20～30%に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA)が陽性となることが知られている⁴⁰⁴⁾。抗GBM抗体型糸球体腎炎の患者では、発症の1年以上も前からANCAが弱陽性になっているとの報告もある⁴⁰⁵⁾。ANCAと抗GBM抗体出現との関連はいまだ不明であるが、ANCAによって糸球体基底膜障害が生じ、抗原エピトープが露出することにより、抗GBM抗体が産生されるという仮説がある。最近、抗GBM病患者の62.7%で、通常のMPO-ANCAに加えてMPOのN末端にある1H領域(279-409ペプチド)に対する抗体が検出されると報告された⁴⁰⁶⁾。これらのエピトープの違いが腎障害の程度に関連する可能性もあり、今後の展開が期待される。

3.

病理所見

腎糸球体では、断裂した毛細管係蹄壁から血液中のフィブリンや炎症性細胞などがボウマン嚢腔へ漏出するとともに、放出された液性因子によってボウマン嚢上皮細胞の増殖が生じ、半月体形成性腎炎が形成される。このように、腎生検の光顕所見では、高度の半月体形成性壊死性糸球体腎炎の病理像がみられる。半月体は、活動性の高い細胞性半月体が主体であり、細胞浸潤はボウマン嚢を超えて周囲の間質に及ぶことが多い。蛍光抗体法では、係蹄壁に沿ったIgGの線状沈着(linear pattern)を認める。銀染色では、破綻した基底膜が観察される。

4.

症状

腎炎、肺出血による症状のほか、倦怠感や発熱、体重減少、関節痛などの全身症状が高頻度でみられる³⁹⁷⁾。初発症状では、全身倦怠感、発熱などの非特異的症状がもっとも多い。肉眼的血尿も比較的高頻度でみられる。したがって、早期発見・早期治療のためには、これら非特異的な症状と腎炎性尿所見および軽度の腎機能障害がみられる段階で抗GBM病を疑うことが重要である。腎炎・急性腎障害が進行すると浮腫、乏尿・無尿、高血圧などが、肺出血を合併すれば血痰・咯血・呼吸困難が現れる。前述のように、腎炎性尿所見のみで抗GBM抗体陽性のケースも報告されている⁴⁰¹⁾。喫煙歴や、直近の感染の罹患歴を調べることも重要である。

5.

検査所見

ほぼ全例で、血尿と腎炎性尿所見、血清Cr値の上昇、強い炎症所見(CRPの上昇)を認める。尿蛋白もさまざまな程度でみられ、ときにネフローゼレベルに達する。強い炎症や出血を反映して、貧血も高度のことが多い。抗GBM抗体が陽性となり、確定診断に必須である。市販のキットは $\alpha 3$ 鎖のC末端に存在するNC1ドメインを検出しており、ほとんどの抗GBM病で陽性になるが、まれに検出できないエピトープが存在することに注意する。抗

GBM抗体価は病勢とほぼ一致し、治療とともに陰性化することが多い。すなわち、高力価の抗GBM抗体価は高い活動性を示唆し、病勢あるいは治療効果のマーカーとしても有用と考えられる。

前述のように、抗GBM抗体とANCAの両者を検出する症例の存在が知られており(double positive)、抗GBM抗体型糸球体腎炎の約20～30%でANCAが陽性(とくにMPO-ANCA)となる⁴⁰⁴⁾。逆にANCA陽性患者の約5～10%では抗GBM抗体が陽性になると報告されている^{407,408)}。抗GBM抗体とANCAのdouble positive症例は、抗GBM抗体型腎炎とほぼ同等の腎予後、生命予後を示す。

予後規定因子としては、治療開始時の腎機能、糸球体の半月体形成率があげられる。Levyらは、過去25年間に治療が行われた抗GBM抗体腎炎患者85例のうち血漿交換療法と免疫抑制薬を併用した71例を、血清Cr 5.7 mg/dL未満(19例)、血清Cr 5.7 mg/dL以上で透析未導入(13例)、72時間以内に透析が必要となった群(39例)、の3群に分け、後ろ向き解析を行った。その結果、1年後の生存率は各群でそれぞれ100%、95%、83%、腎生存率は28%、65%、8%となり、急性期に透析を要する症例の長期腎予後はきわめて不良であった⁴⁰⁹⁾。また、腎生検で半月体が全糸球体にみられる場合や無尿の場合は、腎機能回復は期待できない⁴¹⁰⁾。以上のように、治療開始の時点で血清Cr値が5.7 mg/dL以上、透析導入、半月体が全糸球体に及ぶ場合などが腎予後不良因子となる。

一般に高力価の抗GBM抗体検出は腎予後不良因子と考えられている。Herodyらは、診断時の腎機能、無尿、腎生検所見とともに抗GBM抗体価が有意に腎予後を規定したと報告している⁴¹¹⁾。2011年のCuiらの報告でも、抗GBM抗体価が患者死亡の独立した予知因子であることが示されている⁴¹²⁾。

6.

診断・診断基準

RPGN早期診断の基準を参考に、腎炎性尿所見と急速に進行する腎機能障害、CRP陽性所見があれば、まず疑うことが大切である。とくに原因不明の発熱・倦怠感、肉眼的血尿などを認める場合には、抗GBM病も考慮して鑑別を行い、血清抗GBM抗体を測定する。

表28にわが国の指定難病における抗GBM抗体型糸球体腎炎の診断基準を示す。

7.

治療方針

表29に抗糸球体基底膜抗体病の治療に関する推奨を示す。

7.1

初期治療法

抗GBM病の治療は臓器病変(腎、肺病変)の有無と重症度を考慮して決定する。

7.1.1

透析依存性でない急速進行性糸球体腎炎、または肺出血を認める場合

通常1 mg/kg/日のPSL(mPSLによるステロイドパルス療法で開始)、静注シクロホスファミド(IVCY)(500～750 mg/m²/月)または経口CY(1～2 mg/kg/日)、および血漿交換療法の3者併用療法を行う(推奨クラスI、エビデ

表 28 抗 GBM 抗体型糸球体腎炎の診断基準

1. 血尿(多くは顕微鏡的血尿、まれに肉眼的血尿)、蛋白尿、円柱尿などの腎炎性尿所見を認める。
 2. 血清抗糸球体基底膜抗体が陽性である。
 3. 腎生検で糸球体係蹄壁に沿った線状の免疫グロブリンの沈着と壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。
- 上記の1および2または1および3を認める場合には「抗糸球体基底膜腎炎」と確定診断する。

表 29 抗糸球体基底膜抗体病の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
ステロイド	I	B
ステロイドパルス療法	IIa	B
シクロホスファミド(CY)	I	B
血漿交換療法	I	B
リツキシマブ(RTX) *	III	C

*保険適用外

ンスレベルB)。IVCYは年齢および血清Cr値で投与量を調整する。

7.1.2

透析を要する重篤な腎障害を有し、腎不全の回復が見込めない場合

肺病変の有無を含めた全身状態を考慮して治療内容を決定する。

7.2

維持治療法

初期治療後は徐々にGCとCYを減量し、通常GCは6～9ヵ月間、CYは2～3ヵ月間治療を継続する。抗GBM抗体が陰性化し、再燃がなければ通常長期維持治療は必要ない。

7.3

治療についての解説

治療の目標は、可及的速やかに病因である抗GBM抗体を取り除き、進行する腎炎および合併する肺出血を改善することである。抗GBM病は活動性が非常に高いため、病勢を抑えるには、強い抗炎症治療（ステロイドパルス療法を含むGC）、抗GBM抗体の除去（血漿交換）、および抗GBM抗体の産生抑制（GCおよび免疫抑制療法）を同時かつ速やかに行う必要がある⁴¹²⁾。血漿交換療法は、以前より有用性が報告されてきたが、最近、わが国でも保険適用となり、1クール2週間で7回、2クールまでの実施が可能になった。腎不全が進行した場合には透析療法、経過中に肺出血を併発し呼吸不全を呈した場合には酸素投与や人工呼吸管理がそれぞれ必要となる。

抗GBM病の治療に関するランダム化比較試験（RCT）は数少ない。Cuiらは中国の1施設における抗GBM抗体型糸球体腎炎およびGoodpasture症候群の221例を対象に、GC単独投与群、CY併用群、CYおよび血漿交換併用群の腎予後および生命予後を比較した⁴¹²⁾。結果は、腎予後はGC単独群よりもCY/血漿交換併用群で、生命予後はCY併用群、CY/血漿交換併用群で有意に良好であり、1年後の腎予後、生命予後はGC単独群でそれぞれ約5%、約40%、CY/血漿交換併用群で29%、76%であり、3者併用群における腎予後（ハザード比[HR]0.60）および生命予後（HR0.31）が有意に改善していた。

しかしながら、前述のように、透析を必要とする場合やすべての糸球体に半月体がみられる重症例では腎機能回復は期待できない⁴¹⁰⁾。したがって、肺出血を伴わない腎症

単独型の症例では、腎炎の程度を慎重に見極め、治療の適応を判断する。一方、肺出血を合併するGoodpasture症候群では、生命予後改善のためステロイドパルス療法を含む強力な免疫抑制療法が必須となる。この際、できれば免疫抑制薬（CY）の併用が望ましいが、感染症がコントロールできない場合や白血球減少、肝障害などの禁忌事項がある場合は、まずステロイドパルス療法で開始し、血漿交換を併用することが推奨される。

治療ガイドラインとしては、KDIGOから抗GBM抗体型糸球体腎炎のガイドライン⁴¹³⁾、わが国ではエビデンスに基づくRPGN診療ガイドライン2014のなかで抗GBM抗体型糸球体腎炎について記されている⁴¹⁴⁾。要約すると、RPGNを呈する抗GBM抗体型糸球体腎炎および肺出血を伴うGoodpasture症候群では、初期治療として、ステロイドパルス療法を含むGC、免疫抑制薬（CY）、血漿交換の可及的早期からの併用治療が推奨されるが、すでに透析導入している場合など、腎機能の回復が見込めない腎限局型では、強い免疫抑制療法は控えたほうがよい、とされている。

抗GBM抗体価は、活動性や治療の指標として有意義と考えられている。Lockwoodらは1976年、Goodpasture症候群の7例に対し免疫抑制治療と血漿交換を施行し、腎機能が改善した3例では速やかに抗GBM抗体が減少したのに対し、4例では抗GBM抗体はあまり低下せず、維持透析に至ったと報告した⁴¹⁵⁾。1978年、JohnsonらがRPGNと肺出血を呈したGoodpasture症候群の4例に免疫抑制治療と血漿交換療法を施行したところ、治療開始後に症状改善とともに抗GBM抗体価も全例で低下した⁴¹⁶⁾。このように、抗GBM抗体価は臨床的寛解とともに陰性化することが多い⁴¹⁷⁾。抗GBM抗体が陰性化し臨床的寛解に至れば再燃することは少なく、長期維持治療は通常必要ない。

なお、抗GBM病にリツキシマブ（RTX）を使用した症例報告が散見されるが、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはない。

8.

予後

治療の進歩により予後は改善しているが、いまだに腎予後、生命予後とも不良である。抗GBM抗体型糸球体腎炎の長期予後に関する報告は少ないが、前述のように、抗GBM抗体が陰性となり、臨床的に寛解に至れば、その後の再燃はまれであることが知られている。ただし、初発時より長年経過して再発した例も報告されているため、経過観察は必要である⁴¹³⁾。これらの再燃例では抗GBM抗体価

の陽性化がみられ、抗GBM抗体価は再燃の指標としても有用と考えられる⁴¹⁸⁾。ANCA同時陽性例では抗GBM抗体単独陽性例よりも再燃が多い傾向にある。

Alport症候群の患者では、IV型コラーゲンの $\alpha 3 \sim 5$ 鎖欠損のために、腎移植施行後に抗GBM抗体が産生され、抗GBM抗体型腎炎やGoodpasture症候群を発症すること

がある⁴¹⁹⁾。このアロ抗体は、通常の抗GBM抗体と異なり、 $\alpha 3 \text{NC1}$ 単量体のEA、EB領域にある特定のエピトープではなく6量体中の $\alpha 5 \text{NC1}$ サブユニットEA領域に結合したという³⁹⁹⁾。したがって、Alport症候群の腎移植後には、腎炎発症とともに抗GBM抗体をモニターすることが望まれる。

X. 蕁麻疹様血管炎

1.

疾患概念・疫学

一般に、蕁麻疹は数時間で跡形もなく消える膨疹の存在のみで診断される。ここから膨疹そのものを蕁麻疹とも呼称する。しかし、蕁麻疹様血管炎は、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、真皮浅層に白血球破碎性血管炎を認める血管炎の一型である。すなわち、蕁麻疹様血管炎は臨床的には蕁麻疹(膨疹)の形状をしながらもその本質は血管炎であり、肥満細胞からヒスタミンの遊離によって生じる蕁麻疹とはまったく異なる。通常、蕁麻疹では皮膚生検を行わないことから、実臨床の場では、蕁麻疹と軽症の蕁麻疹様血管炎の鑑別は困難とされている。実際、慢性蕁麻疹症例中の約20%が蕁麻疹様血管炎であったとの報告すらある⁴²⁰⁾。

蕁麻疹様血管炎は、背景となる原疾患のない一次性(原発性)と原疾患の一症状として現れる二次性(続発性)に分類される。また、低補体血症を伴うものを低補体血症性蕁麻疹様血管炎とよび、それ以外を正補体血症性蕁麻疹様血管炎として区別する。チャペルヒルコンセンサス会議(CHCC)1994では記載のなかった低補体血症性蕁麻疹様血管炎が、CHCC2012で抗C1q血管炎の別称とともに新たに採用された⁸⁾。

2.

発症機序

蕁麻疹様血管炎は、免疫蛍光直接法で罹患血管壁に免疫グロブリンや補体の沈着を認めることから、免疫複合体関連血管炎に属するといわれる。実際、蕁麻疹様血管炎症例の30～75%に、循環血液中の免疫複合体が認められたとの報告がある⁴²⁰⁾。血管壁への免疫複合体の沈着、および古典経路の活性化による補体の消費がみられることから、Ⅲ型アレルギーによる免疫複合体病であることが示唆されている。

二次性(続発性)の原疾患には、ウイルス感染症、とくに肝炎ウイルス(B型肝炎、C型肝炎)、膠原病、とくに全身性エリテマトーデス(SLE)・シェーグレン症候群・関節リウマチ(RA)、その他の血管炎、クリオグロブリン血症などが知られ、これらの疾患により誘導された免疫複合体により、蕁麻疹という形状をもった血管炎として発症すると推測されている。免疫複合体形成を誘導する抗原としては、抗C1q抗体の抗原であるC1qのcollagen-like regionや肝炎ウイルス、原因薬剤などが指摘されている⁴²¹⁾。

3.

病理所見

皮膚生検にて、真皮浅層に白血球破碎性血管炎を認め

る。すなわち、真皮上・中層の細動静脈において、血管内皮細胞の膨化・好中球（核塵を含む）優位の血管周囲細胞浸潤・赤血球血管外漏出・血管内および周囲のフィブリノイド沈着を認める。直接免疫蛍光法で真皮血管壁に免疫グロブリンや補体の沈着がみられ、とくに基底膜に granular pattern の沈着を認める⁴²⁰⁾。

Mehreganらは、低補体血症性蕁麻疹様血管炎では免疫蛍光直接法による免疫グロブリン・補体の沈着が皮膚基底膜で69.6%、真皮血管壁で86.9%にみられるのに対し、正補体血症性蕁麻疹様血管炎では基底膜に17.8%、真皮血管壁に28.9%であったと報告した⁴²²⁾。Davisらの報告では、lupus band testが低補体血症性蕁麻疹様血管炎で96%、正補体血症性蕁麻疹様血管炎で1%が陽性であった⁴²¹⁾。Sanchezらは、正補体血症性蕁麻疹様血管炎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ている⁴²³⁾。

4. 症状

通常の蕁麻疹より長時間（多くは24時間以上）持続する膨疹の存在を確認する。通常の蕁麻疹の症状である掻痒に加えて、灼熱感、疼痛を伴うことが多い。跡形もなく消える通常の蕁麻疹と異なり、色素沈着を残すことも多い。さらに、膨疹のほかに、血管炎であるため、紫斑の混在や網状皮斑、紅斑、水疱、血疱などの皮膚症状が混在する。その結果として皮膚変化が環状や木目様を形成する症例もある（図41）。また、口唇や脛に生じる蕁麻疹様皮疹は血管浮腫とよばれる。

蕁麻疹様血管炎でみられる蕁麻疹や血管浮腫は、通常の蕁麻疹で効果を示す抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬に



図 41 蕁麻疹様血管炎患者でみられた膨疹と紫斑そして環状や木目様の配列

抵抗性である。こうした難治性のある蕁麻疹や血管浮腫が長時間持続し、全身に多発し、ときに喉頭浮腫などを併発する。

低補体血症性蕁麻疹様血管炎では、低補体血症というデータから、SLEの初期症状として起こりうるといわれている。実際、低補体血症性蕁麻疹様血管炎症例の54%が経過中SLEと診断された⁴²⁴⁾のに対し、正補体血症性蕁麻疹様血管炎症例からのSLE移行は3%との報告がある⁴²¹⁾。すなわち、低補体血症性蕁麻疹様血管炎はSLEと関連しうるが、正補体血症性蕁麻疹様血管炎はほとんどSLEと関係しない。

低補体血症性蕁麻疹様血管炎を示し、関節炎・腎症状・消化器症状・眼症状などの特徴的な全身症状を伴うものは低補体血症性蕁麻疹様血管炎症候群(hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome; HUVS)といわれる。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から、SLEとの鑑別を要する。HUVSの小児例はまれだが、成人例より腎障害が重症化しやすい⁴²⁵⁾。

SLEとHUVSは類似するといわれている一方で、次のような相違が指摘されている。血管浮腫はSLE症例の数%程度にしかみられないが、蕁麻疹様血管炎では42%に認め⁴²²⁾、とくに低補体血症性蕁麻疹様血管炎ではその72%にみられたとの報告がある⁴²⁴⁾。眼症状はSLEの15%に対し、HUVSでは上強膜炎やぶどう膜炎などを61%に認める⁴²⁴⁾。低補体血症性蕁麻疹様血管炎で予後不良因子となる慢性閉塞性肺疾患は、HUVSの65%にみられる⁴²⁴⁾。検査については5.2 血清免疫学的検査所見を参照。

5. 検査・画像所見

5.1 病理組織学的検査

“血管炎”と名がつくように、壊死性血管炎像（核塵を伴う好中球浸潤、血管壁のフィブリノイド変性、血管内皮細胞の膨化など）を証明する。ただ、真皮上層毛細血管付近では血管腔が狭小化するためフィブリノイド変性が生じにくいので注意する（白血球破砕性血管炎とよばれる）。また、膨疹（蕁麻疹）は真皮上層の浮腫を意味する皮膚病変であり、血管炎周囲が浮腫状である。このため、血管炎周囲の好中球浸潤がはっきりしないことが多い。これらのことから、皮膚生検で典型的な壊死性血管炎像（白血球破砕性血

管炎像)を検出しにくい可能性がある。免疫蛍光直接法では、罹患血管壁に免疫グロブリンや補体の沈着を認める。

5.2

血清免疫学的検査所見

壊死性血管炎の存在から、全身性血管炎の皮膚症状として発症している可能性がある。小血管レベルの血管炎症候群が対象となる。抗好中球細胞質抗体 (ANCA) やクリオプロブリンなど全身性血管炎の検査を実施する。また、膠原病、とくにSLE、シェーグレン症候群が基礎疾患として想定される場合には、抗核抗体 (ANA)、抗dsDNA抗体、抗SSA抗体、抗SSB抗体などの検査を行う。とくに低補体血症性蕁麻疹様血管炎は、SLEとの関連が深い。したがって、補体値低下を検出した際は、SLEの皮膚症状の可能性を意識する。ANA陽性がSLEの95%、HUVSの61～71%でみられるのに対し⁴²⁴⁾、ANA陰性がSLEの5%、HUVSの66%でみられる⁴²⁶⁾。また、抗dsDNA抗体陽性はSLEの70%以上、HUVSの17%でみられるのに対し⁴²⁴⁾、抗dsDNA抗体陰性はSLEの5～30%、HUVSの83%でみられる⁴²⁶⁾。また、抗C1q抗体は、SLEで38～61%^{427, 428)}、HUVSで100%⁴²⁹⁾の陽性率であることが報告されている。しかし、C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者やリウマトイド血管炎など、ほかの膠原病でも陽性になるため⁴²⁸⁾、疾患特異性は高くないとの意見もある。

6.

診断・診断基準

国際的に広く知られた共通の診断基準は存在しない。長時間持続する膨疹 (蕁麻疹) を認め、皮膚生検にて壊死性血管炎像の存在が証明されれば確定診断となる (エビデンスレベルC)。二次性蕁麻疹様血管炎の原疾患は多岐にわたる。臨床像はもちろん、検査データなどをふまえた総合的判断が求められる。

Schwartzらは、蕁麻疹様皮疹と低補体血症があり、皮膚血管炎・関節炎・糸球体腎炎・上強膜炎あるいはぶどう膜炎・反復する腹痛・血中C1q precipitin (抗C1q抗体) の存在のうち、いずれかの2項目を満たすことを確定診断の条件とし、HUVSの診断基準とした⁴³⁰⁾。ここでは、SLE、混合性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、B型肝炎ウイルス (HBV) 抗原陽性例を除外する必要がある。

7.

治療方針

表30に蕁麻疹様血管炎の治療に関する推奨を示す。

蕁麻疹様血管炎の治療に関して、比較試験が施行された治療法は現状ではなく、記述研究に依拠している。

蕁麻疹という臨床像から、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬による治療が開始されることが多い (推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。Mehreganら⁴²²⁾は蕁麻疹様血管炎37例に使用し20例で有効と評価しているが、Davisら⁴²¹⁾は低補体血症性蕁麻疹様血管炎に対しては無効としている。以降の複数のレビューや症例報告でも抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の効果は無効または不十分とされて

表30 蕁麻疹様血管炎の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬	IIb	C
ステロイド	IIa	C
シクロスポリン*	IIb	C
アザチオプリン*	IIb	C
シクロホスファミド*	IIb	C
血漿交換*	IIb	C
免疫グロブリン大量静注療法*	IIb	C
リツキシマブ*	IIb	C
NSAIDs*	IIb	C
コルヒチン*	IIb	C
ヒドロキシクロロキン*	IIb	C
レクチゾール*	IIb	C

*保険適用外

いる^{431,432)}。抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬には免疫複合体による炎症を抑制する作用はなく、疾患の自然経過を変えるものではない。ただ、掻痒や血管性浮腫などの皮膚症状に対して、血管炎に対する他薬剤とともに使用する対症療法薬として使用してもよい。

膨疹や血管浮腫などの皮膚症状が重い症例や臓器障害を伴う症例では、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(推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)。多くの症例で20～30 mg/日が必要となり^{423,433)}、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^{434,435)}。重篤な全身症状やステロイド抵抗性を示す症例では、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬の併用も選択肢の1つとなる⁴³⁶⁻⁴³⁸⁾(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。また、血漿交換⁴³⁹⁾、免疫グロブリン大量静注療法⁴⁴⁰⁾、抗CD20抗体製剤であるリツキシマブ⁴³⁸⁾などの治療が報告されている(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、とくにインドメタシンは、Millnsらの報告⁴⁴¹⁾では蕁麻疹様血管炎10例中9例に、Mehreganの報告⁴²²⁾では25例中15例に有効であったとしている。Davis⁴²¹⁾は正補体血症性蕁麻疹様血管炎でも有効と報告している(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。

コルヒチン⁴⁴²⁾やヒドロキシシクロロキン⁴⁴³⁾は、最近の海

外の後向き研究において第一選択肢とされている⁴³⁸⁾(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。いずれもわが国では蕁麻疹様血管炎に対する保険適用はない。レクチゾール(dapsone, 4,4-diaminodiphenylsulphone; DDS)は、好中球のchemotaxisを抑制するなどの炎症抑制作用があり、皮膚症状に対してだけでなく、とくにSLEに移行する症例への有効性が示唆されている^{444,445)}(推奨クラスIIb, エビデンスレベルC)。これらの薬剤は副腎皮質ステロイドのもつ多彩な副作用はないものの、おのおの固有の副作用があり、継続使用には注意が必要である。たとえば、ヒドロキシシクロロキンで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的スクリーニングが必須である。DDSは、その副作用がDDS症候群として知られている。

8. 予後

予後は、基礎疾患や随伴する全身症状の有無・程度、とくにCOPDや喉頭浮腫の出現に影響される。一般に、正補体血症性蕁麻疹様血管炎は全身症状がないか軽度であるのに対し、低補体血症性蕁麻疹様血管炎は全身症状が強く、より他臓器障害を伴いやすい。

XI. IgA血管炎(Henoch-Schönlein 紫斑病)

1. 疾患概念・疫学

血管炎に関するチャペルヒルコンセンサス会議(CHCC)2012において、人名が冠せられた血管炎疾患を病因、病態生理に基づき、より記述的な疾患名へと変更することの是非が討論された結果、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(Henoch-Schönlein purpura; HSP)は、IgA vasculitis (IgA

血管炎)へと名称変更された^{8,446)}。侵襲血管のサイズに基づいて小型血管炎(small vessel vasculitis)のカテゴリーのなかで免疫複合体性血管炎(immune complex small vessel vasculitis)の1つに分類されている。合併する糸球体腎炎はIgA腎症と鑑別は困難であることが多く、質的な異常、すなわち糖鎖異常を有するIgAの血管壁沈着が本疾患の病態の本質であるという点からこの疾患名に変更された。症状は皮膚症状(出血斑、丘疹、局在性浮腫)、関節症状(腫脹、疼痛)、腹部症状(腹痛、下血)、腎症を特徴とする。非血小板減少性の紫斑病であり、細小動脈～毛

細血管を病変の主座とする全身性の小型血管炎がその本態である。同義語として、アナフィラクトイド紫斑病、アレルギー性紫斑病などがある。腎症は、無症候性血尿・蛋白尿症候群を呈することが多いが、ネフローゼ症候群、急性腎炎症候群の病型をとることもある。

全年齢層で発症するが、3～10歳にもっとも多く、男児がやや多い傾向にある(男女比1.5～2.0:1)。小児では頻度の高い血管炎であり⁴⁴⁷⁾、年間10万人あたり10～20人の罹患率とされる。成人で1.3人(年間10万人あたり)の罹患率であり、男性に多く発症する。季節的には、冬季に多い傾向がある。溶血性連鎖球菌、マイコプラズマ、サルモネラ菌による感染症、麻疹、風疹、水痘、伝染性紅斑などが先行することも少なくない。糸球体腎炎を合併する頻度は、成人で約50～80%、小児で20～50%とされている⁴⁴⁸⁾。

2. 発症機序

明確な病因はいまだ明らかではない。病初期の血清IgA高値やIgA型免疫複合体の存在、およびIgA型自己抗体(抗血管内皮細胞抗体など)の存在から、IgAの関与する免疫複合体病と考えられる。また、本症ではIgAサブクラスのIgA1分子ヒンジ部の糖鎖異常が指摘されている。食物・薬剤アレルギーが関与した例も報告されている。通常、抗好中球細胞質抗体(ANCA)は陰性である。

IgA1優位の免疫複合体沈着を伴った小型血管炎として発症する。皮膚や、小腸をはじめとする消化管がしばしば侵されるほか、関節炎や糸球体腎炎を引き起こす。全身性血管炎としてのIgA血管炎でも、腎に限局するIgA腎症でも、血清中あるいは組織中のIgA1ヒンジ部のO型糖鎖のガラクトース減少が報告されている。両疾患ともに糖鎖不全IgA1とこれに対する抗IgA1-IgG抗体が免疫複合体を形成し、血管壁に沈着し炎症を惹起すると考えられている。

3. 病理所見

組織学的には小血管周囲の多核白血球を中心とした炎症性細胞浸潤と血管壁のIgA沈着によって特徴づけられる。皮膚では、真皮の出血を伴った白血球破砕性壊死性小血管炎の組織像がみられる。腎糸球体では、蛍光抗体法でメサングウム領域を主体にIgA、C3の沈着を認めるが、IgA血管炎では糸球体糸球壁へのIgA沈着を認めることが

ある。光学顕微鏡(光顕)所見では、メサングウム増殖性糸球体腎炎の組織型が中心でありIgA腎症に類似するが、内皮細胞増殖や炎症細胞浸潤を伴う管内増殖性病変、膜性増殖性病変、巣状壊死性病変、半月体形成を伴う場合がある。半月体形成の頻度はIgA腎症よりも高いことが報告されている⁴⁴⁹⁾。とくに小児の国際小児腎臓病研究班(ISKDC)分類⁴⁵⁰⁾では半月体形成の割合によりクラス分類が行われている。電子顕微鏡(電顕)所見では、IgA腎症と同様にメサングウム領域に高電子密度沈着物が観察される。

4. 症状

小児では50%の症例で先行感染として上気道炎の既往がある(先行感染から発症までの期間は1～2週間)が、成人発症例では先行感染が明らかでないことが多い。症状として、紫斑(100%)、関節炎(80%)、腹痛(60%)、腎炎(50%)を呈する。出現順位に一定の傾向はなく、約40%で関節炎や腹痛が紫斑に先行する⁴⁴⁸⁾。

4.1 皮膚症状

ほぼ全例に左右対称性の触知可能な紫斑が点状に下肢や背部にみられる(図42)。そのほかに血管神経性浮腫(Quinckeの浮腫)が顔面、足背・手背や陰嚢に出現する



両下腿に点状、暗赤色の触知可能な紫斑を認める。
川上民裕氏(聖マリアンナ医科大学皮膚科)提供

図42 IgA血管炎患者の皮膚所見

こともある。

4.2

関節症状

関節の疼痛と腫脹が70～80%にみられる。下肢の大関節（足関節や膝関節）が侵されることが多いが、約1/3の例では手関節、肘関節も侵される。

4.3

消化器症状

腹痛、嘔吐、血便、下血などが50～70%にみられる。血管炎による消化管壁の浮腫と出血による。その他に腸重積症、腸閉塞、腸管穿孔、壊死性腸炎、腸管内大量出血、蛋白漏出性胃腸症などもみられることがある。

4.4

腎症状

血管炎発症後の数日から1ヵ月以内に尿所見異常が出現することが多い。尿検査で顕微鏡的血尿や蛋白尿で発見される。15%が血尿のみで、38%が血尿+蛋白尿、15%が急性腎炎症候群、23%が腎炎+ネフローゼ症候群、8%がネフローゼ症候群で発症する。軽微な場合、腎炎を合併しても自覚症状はないが、全身倦怠感、微熱などの不特定な症状を認める場合もある。ネフローゼ症候群や急性腎炎症候群を呈する例では浮腫や高血圧、頭痛がみられる。

4.5

その他の症状

神経症状（けいれん、頭痛）や睾丸・陰嚢症状（腫脹、疼痛）もみられる（＜40%）。その他に虹彩炎、ブドウ膜炎、心筋障害、心電図異常、尿管狭窄・閉塞などが報告されている。

5.

検査・画像所見

血算では、消化管出血の合併例や急速進行性糸球体腎炎を呈する例では貧血を認めることがある。通常、血小板数は正常であり、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間などの凝固系も正常である。血漿第XIII因子

活性は約3/4の例で低下しており、臨床的に重症なほど低値になる。病初期には血清IgAが約40～60%の症例で上昇する。血清補体価は正常であり、ANCAは陰性である。毛細血管抵抗減弱を示すRumpel-Leede試験は約30%の症例で陽性を示す。

消化器症状を呈する例では腹部X線、CT、関節症状例では関節X線検査が行われるが、いずれも特徴的な所見はない。糸球体腎炎の合併例では血尿（顕微鏡的、肉眼的）や尿沈渣で赤血球の変形、顆粒円柱や赤血球円柱の出現を認める。腎炎の重症度に応じて種々の程度の蛋白尿がみられる。ネフローゼ症候群を呈すれば低アルブミン血症、急速進行性糸球体腎炎の場合は血清Crや尿素窒素の上昇を認める。

6.

診断・診断基準

小児の場合は、米国リウマチ学会の分類基準⁴⁵¹⁾で4項目（①隆起性の紫斑、②急性の腹部疼痛、③生検組織での小動脈壁の顆粒球の存在、④年齢が20歳以下）のうち2つ以上を満たせば診断可能である。同時に関節痛、腹痛、糸球体腎炎を示唆する検尿所見などを伴えば、診断を支持する所見となる。皮膚生検により、病理組織学的には白血球破壊性血管炎（leukocytoclastic vasculitis）の像を呈し、小血管周囲の多核白血球や単核球浸潤と血管壁のIgA、C3、IgGの沈着を認める。一方で、皮膚症状が遅れて出現した場合は診断に難渋することがある。消化器症状が先行し、急性腹症として開腹手術が行われることもある。腸重積症や感染性胃腸炎などとの鑑別も必要である。関節症状の鑑別としては発症年齢に応じて若年性特発性関節炎や関節リウマチ、また出血斑に対する鑑別診断として白血病、特発性血小板減少性紫斑病、クリオグロブリン血症、結節性多発動脈炎などがあげられる⁴⁵²⁾。睾丸・陰嚢症状を呈する例では、睾丸捻転と鑑別を要する⁴⁴⁸⁾。

成人の紫斑病性腎炎は2015年7月に指定難病となり、米国リウマチ学会の分類基準⁴⁵¹⁾が用いられている⁴⁵³⁾。IgA血管炎発症後に血尿や蛋白尿など尿検査異常を認めれば紫斑病性腎炎の臨床診断は可能である。腎炎所見から判断するが、確定診断は腎生検病理組織診断で行う。腎病変だけではIgA腎症と鑑別困難であるが、腎外病変が認められる点で臨床症状から鑑別することができる。

6.1

腎生検病理組織所見

6.1.1

光顕所見

巣状分節性からびまん性全節性（球状）までのメサンギウム増殖性変化が主体であるが、半月体（図43）、分節性～全節性硬化など多彩な病変がみられる。

6.1.2

蛍光抗体法または酵素抗体法所見

びまん性にメサンギウム領域を主体とするIgA優位の顆粒状沈着。IgA腎症とくらべて係蹄壁へのIgA沈着が高頻度にみられることも報告されている。

6.1.3

電顕所見

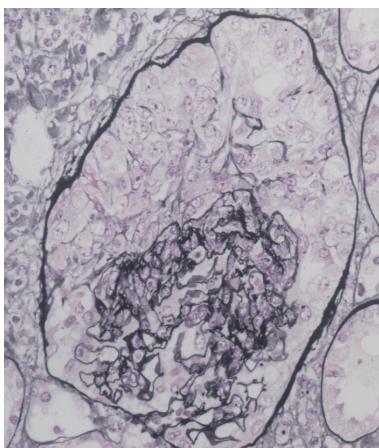
メサンギウム基質内、とくにパラメサンギウム領域を中心とする高電子密度物質の沈着を認める。内皮下の高電子密度物質沈着を認めることもある。

6.2

腎組織分類

ISKDCによる紫斑病性腎炎の組織分類⁴⁵⁰⁾と予後は次のとおりである。

Grade I 微小変化



腎糸球体に細胞性半月体の形成を認める。（PAM染色，400倍）

木野村賢氏（岡山大学病院血液浄化療法部）提供

図 43 IgA 血管炎患者の腎生検組織所見

Grade II メサンギウム増殖のみ

Grade III a) 巣状，b) びまん性メサンギウム増殖，半月体形成<50%

Grade IV a) 巣状，b) びまん性メサンギウム増殖，半月体形成50～75%

Grade V a) 巣状，b) びまん性メサンギウム増殖，半月体形成>75%

Grade VI 膜性増殖性腎炎様病変

腎の病理組織像は、光顕では糸球体のメサンギウム細胞の増殖性変化で、ときに半月体や分節性の硬化、癒着、血栓、あるいは壊死像を伴う。IgA腎症が鑑別対象疾患となるが、腎生検組織所見だけでは鑑別は不可能であり、皮膚症状、関節症状、消化器症状の有無が決め手となる。

7.

治療方針

表31にIgA血管炎の治療に関する推奨を示す。

7.1

腎外症状に対する治療

IgA血管炎に対する特別な治療はない。安静を保ち症状に応じて対症療法を行う。食物、薬剤などの原因が明らか場合はその原因物質を避ける。紫斑病性腎炎が出現したときにはその臨床的重症度、腎生検組織所見重症度に応じて治療方針を決定する。

- 1) 皮膚の痛性浮腫や掻痒感には、抗ヒスタミン剤を投与する（推奨クラスIIb，エビデンスレベルC）
- 2) 関節症状には非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を投与する（推奨クラスIIa，エビデンスレベルC）。
- 3) 腹部症状が強い例で、鎮痛剤の投与を行っても鎮まらない場合は糖質コルチコイド（GC）（PSL 1 mg/kg/日）を投与し、1～2週間で漸減中止する^{454,455)}（推奨クラスIIa，エビデンスレベルC）。
- 4) 血漿第XIII因子が90%以下に低下し腹部症状、関節症状を伴う場合、乾燥濃縮ヒト血液凝固第XIII因子製剤の投与を考慮する（推奨クラスIIa，エビデンスレベルB）。
- 5) 小児例で発症時のGC投与は、その後の腎炎や腹部症状の発症率の低下には寄与しない⁴⁵⁶⁻⁴⁵⁸⁾。KDIGO診療ガイドラインでは腎炎の発症予防のためにGCを使用しないことが推奨されている⁴⁵⁹⁾（推奨クラスIII，エビデンスレベルB）。

表 31 IgA 血管炎の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
腎外症状（皮膚症状，関節痛，腹痛）		
抗ヒスタミン薬	IIb	C
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	IIa	C
ステロイド	IIa	C
乾燥濃縮ヒト血液凝固第XIII因子製剤	IIa	B
腎症状		
抗血小板薬	IIb	C
ステロイド	IIa	C
ステロイドパルス＋ウロキナーゼ★＋シクロホスファミド（CY）	IIa	C
ステロイド＋アザチオプリン（AZA）	IIa	C
ステロイド＋ミコフェノール酸モフェチル（MMF）★	IIb	C
ステロイド＋シクロスポリン（CyA）★	IIb	C
血漿交換療法★	IIb	C
シクロホスファミド（CY）	III	B
扁桃摘出術★＋ステロイドパルス療法	IIa	C

★保険適用外

7.2

腎炎を合併した場合

a. 血尿のみか，血尿に軽度蛋白尿（尿蛋白量 $0.5 \text{ g}/1.73\text{m}^2/\text{日}$ 未満または早朝尿の蛋白/クレアチニン（Cr）比 0.5 未満）を伴う場合

腎生検は行わず，抗血小板薬の投与を考慮する⁴⁵⁷⁾（推奨クラス IIb，エビデンスレベル C）。

b. 血尿と中等度蛋白尿（尿蛋白量 $0.5 \sim 1.0 \text{ g}/1.73\text{m}^2/\text{日}$ または早朝尿の蛋白/Cr 比 $0.5 \sim 1.0$ ）を認める場合

蛋白尿が6ヵ月以上続く場合には腎生検を行って治療方針を決める。

c. ネフローゼ症候群，高血圧，腎機能低下を認める症例や持続的蛋白尿（①高度蛋白尿（ $1.0 \text{ g}/1.73\text{m}^2/\text{日}$ 以上，または早朝尿の蛋白/Cr 比 > 1.0 ）が3ヵ月以上，②中等度蛋白尿（前述）が6ヵ月以上，③軽度蛋白尿（前述）が12ヵ月以上）を認める場合

腎生検を施行し，組織学的重症度に応じて治療方針を決める。

i. ISKDC 分類 I ～ II

抗血小板薬が投与されることが多い。しかし，紫斑病性腎炎では，自然寛解例もあり，臨床的に改善傾向で，家族や本人の希望があれば無治療で経過観察も可能である。

ii. ISKDC 分類 III ～ VI

半月体の割合が高い場合は，以下の積極的な治療を考慮する。

- 1) GC（PSL $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）⁴⁵⁴⁾（推奨クラス IIa，エビデンスレベル C）
- 2) ステロイドパルス（mPSL $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ または最大 $1,000 \text{ mg}/\text{日}$ ，3日間）＋ウロキナーゼ静注（ $5,000$ 単位/kg/日または最大 $180,000$ 単位/kg/日，7日間）★＋経口 CY（ $2.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ，12週間）併用（重症腎炎）⁴⁶⁰⁾（推奨クラス IIa，エビデンスレベル C）
- 3) アザチオプリン（AZA）（ $1 \sim 2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ，5～12週間）＋GC（ $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ，最大 60 mg ，5～12週間）併用療法^{461, 462)}（推奨クラス IIa，エビデンスレベル C）
- 4) ミコフェノール酸モフェチル（MMF）単独（ $20 \sim 25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ，10～12ヵ月）★⁴⁶³⁾ または MMF（ $1 \text{ g}/\text{日}$ ，6ヵ月間）★＋GC（ $0.4 \sim 0.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ，6ヵ月間）併用療法⁴⁶⁴⁾（成人）（推奨クラス IIb，エビデンスレベル C）
- 5) シクロスポリン（CyA）（ $5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ，12ヵ月間）★単独⁴⁶⁵⁾ または CyA（ $5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ ，12ヵ月間）★＋GC（PSL 経口， $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ より漸減）併用療法⁴⁶⁶⁾（推奨クラス IIb，エビデンスレベル C）
- 6) 血漿交換療法★（RPGN）（推奨クラス IIb，エビデンスレベル C）：小児例で有効な報告がある^{467, 468)}。
- 7) シクロホスファミド（CY）単独（ $90 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ，42日間）⁴⁶⁹⁾ または IVCY（ $0.6 \text{ g}/\text{m}^2/\text{日}$ ，間隔をあけて6回）＋GC（ $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ より漸減）併用療法⁴⁷⁰⁾ は有効でない（推奨クラス III，エビデンスレベル B）。
- 8) IgA 腎症に対しては，扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法の有用性が明らかとなっている。近年，紫斑病性腎炎でも扁桃摘出術★＋ステロイドパルス療法（mPSL $30 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$ または最大 $1,000 \text{ mg}/\text{日}$ ，3日間）の有用性を示唆する報告がある⁴⁷¹⁾（推奨クラス IIa，エビデ

ンスレベルC)。

★ 保険適用外

以上は、主として小児に関する報告をもとにしているが、KDIGO診療ガイドラインでは、成人のIgA血管炎に伴う腎炎も小児と同様に治療することが望ましいとされている⁴⁵⁹⁾。

8.

予後

IgA血管炎の予後は基本的に良好で、多くの場合(約80%)、単相性の経過をたどり数週間で自然寛解する。死亡率は1%未満(腸穿孔や大量消化管出血)である。10～20%に再発がみられ、年余の経過で持続する症例もときに

(5%未満)認められる。

小児では腎炎を約半数に認めるが、末期腎不全に至ることは少ない。成人では85%が腎炎をきたし、末期腎不全への移行も多く予後不良である。また、成人では再発例、あるいは組織学的な腎炎持続例も少なくないことが示されている。腎不全移行率は、血尿単独あるいは血尿と軽度蛋白尿のみの場合は5%未満である。高度蛋白尿持続例やネフローゼ症候群を呈する場合には予後不良となる。組織学的に半月体形成率が長期予後と関連することも報告されている。ISKDCの重症度分類でGrade III以上の場合には約20%が末期腎不全に進行する。ネフローゼ症候群、高血圧、腎機能低下を認める症例や腎組織所見がISKDCの重症度分類Grade IIIb以上の場合には重症紫斑病性腎炎と考えると積極的治療を行う。

XII. クリオグロブリン血症性血管炎

1.

疾患概念・疫学

クリオグロブリン(cryoglobulin; CG)とは、血清あるいは血漿において低温にて沈降し、37℃に加温すると溶解する蛋白質である。沈降物のおもな構成蛋白は免疫グロブリンと補体成分である⁴⁷²⁾。この現象は、1933年に過粘稠度症候群を呈する多発性骨髄腫の患者にみられる現象としての報告にはじまり⁴⁷³⁾、1947年にはcold precipitable serum globulinという意味でCGという用語が使用され、現在に至っている⁴⁷⁴⁾。定義上、CG血症とは、患者血清中にCGの存在を示す用語であり、無症候の患者も含まれる。これら無症候の患者と区別するために、CGを含有する免疫複合体性血管炎症候を示す患者群をクリオグロブリン血症性血管炎(cryoglobulinemic vasculitis; CV)あるいはクリオグロブリン血症症候群と命名している^{6, 475)}。

CG血症は、基礎疾患のない本態性と、血液疾患や膠原

病、肝疾患などを基礎疾患として生じる続発性のものがある。臨床的に有意とみなされるCG血症の頻度は、10万人あたり約1人と推定されている。C型肝炎ウイルス(HCV)感染症では40～65%、膠原病では15～25%がCG血症を有すると推定されている⁴⁷⁶⁻⁴⁷⁹⁾。わが国ではC型肝炎の37～42.5%にCGを認める^{480, 481)}。自己免疫疾患ではシェーグレン症候群における腺外病変と関連して高頻度(約17%)にCG血症を認める⁴⁸²⁾。

2.

発症機序

CGは構成成分に基づき3型に分類される(表32)^{483, 484)}。単一性(I型)CGは単クローン性免疫グロブリン(多くはIgMあるいはIgG)で構成され、リンパ増殖性疾患である多発性骨髄腫やマクログロブリン血症などでみられる。一方、混合性(II型, III型)CGは、IgMリウマトイド因子(まれにIgGあるいはIgA)と多クローン性IgGが複合体を

表 32 クリオグロブリン血症の分類

	I 型	II 型	III 型
構成	単一性 モノクローナル免疫グロブリン (IgG, IgM, IgA) または Bence Jones 蛋白/遊離軽鎖	混合性 モノクローナル免疫グロブリン (おもに IgM, まれに IgG, IgA) とポリクローナル免疫グロブリン (おもに IgG) との混成	混合性 ポリクローナル免疫グロブリン (すべてのアイソタイプ) の混成
病態	微小血栓	免疫複合体性血管炎	免疫複合体性血管炎
関連疾患	・ Waldenstrom マクログロブリン血症 ・ 多発性骨髄腫 ・ リンパ増殖性疾患に関連したモノクローナル免疫グロブリン異常症 ・ 軽鎖病	・ C 型肝炎 ・ 本態性クリオグロブリン血症 ・ Sjögren 症候群 ・ 関節リウマチ ・ 慢性リンパ性白血病	・ 本態性クリオグロブリン血症 ・ Sjögren 症候群 ・ 全身性エリテマトーデス ・ ウイルス感染症 (B 型・C 型肝炎, サイトメガロウイルス, EB ウイルス, HIV) ・ 心内膜炎, 他の細菌感染症 ・ 原発性胆汁性肝硬変

(Brouet JC, et al. 1974⁴⁸³⁾, Motyckova G, et al. 2011⁴⁸⁴⁾ より改変)

形成したものである。このうち II 型のリウマトイド因子は単クローン性, III 型では多クローン性である。II 型, III 型における免疫複合体による血管炎が CV 発症の原因となっている。種々の感染症, 膠原病, その他の炎症性疾患, まれにリンパ増殖性疾患でみられる。近年, 抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性例が多く集積されるにつれ, 本態性 (idiopathic) は約 10% あるいはそれ以下まで低下している^{485, 486)}。HCV 感染に伴う CV の発症機序としては, SR-BI や CD81 を通して HCV に感染した B 細胞がクローナルに増殖し, IgM 型リウマトイド因子を産生して免疫複合体を形成することが原因であると推測されている^{487, 488)}。

3.

病理所見

皮膚や腎臓の病理組織所見では, I 型では非炎症性の好酸性無構造物質による微小血栓を示す。II, III 型では真皮上層～中層の細小血管に壊死性血管炎を認め, 腎では膜性増殖性糸球体腎炎の組織像が特徴的である。

4.

症状

I 型では血液粘度亢進による血栓形成が主体であり, レイノー現象, 四肢のチアノーゼ, 網状皮斑, 潰瘍, 壊疽が出現し, 心筋梗塞, 脳梗塞, 眼底出血などを伴う (表 33)⁴⁸⁴⁾。

表 33 クリオグロブリン血症における臨床および検査所見の特徴

臨床症候および所見	I 型	II 型	III 型
関節痛>関節炎	+	++	+++
紫斑	+	+++	+++
壊疽/先端チアノーゼ	+++	+	±
過粘稠度症候群	+++	±	—
血液学的症候	++	±	±
腎症候	+	++	+
神経症候	+	++	++
肝症候	±	++	+++
呼吸器症候	—	+	+
C3	正常	低下	低下
C4	正常	低下	低下
CH50	正常	低下	低下
RF	+	++	++
自己抗体 (抗核抗体など)	—	++	++
B型肝炎	—	+	+
C型肝炎	—	+++	+++

RF; リウマトイド因子, 血液学的症候には血栓症・出血・偽血小板増多症を含む。

(Motyckova G, et al. 2011⁴⁸⁴⁾ より改変)

II型、III型では免疫複合体による血管炎が病態形成に関与し、多彩な臨床症状を呈する。発熱、全身倦怠感、筋・関節症状を生じ、皮膚症状はほぼ全例に出現する。下肢を中心とする斑状ないし丘疹状の紫斑、褐色色素沈着、血疱、網状皮斑、潰瘍、寒冷蕁麻疹がみられる。腎病変では、血尿、蛋白尿をしばしば認め、ときにネフローゼ症候群、急性腎不全をきたし、本症の予後に影響する。末梢神経障害（知覚・運動神経）も高頻度にみられ、知覚神経がより侵されやすい。肺症状（呼吸困難、咳嗽、胸部痛）も約半数にみられる。

5.

検査・画像所見

寒冷曝露との関連性のある血管性病変をみたとき、血清CGの検査、原因疾患（リンパ増殖性疾患、肝炎ウイルス感染、膠原病など）の検索を行う。CGの証明には、温めた注射シリンジで採血、37℃下で血清を分離し、4℃に冷却し5～7日間放置した後、遠沈して沈殿物の存在を確認し、クリオスタットや分光光度計によって定量する。さらに、その組成を免疫学的に分析する⁴⁸⁴⁾。I型では単クローン性蛋白血症、骨X線所見など、II型ではリウマトイド因子、低補体血症、自己抗体、HCV抗体価やRNA量が診断の参考になる。

6.

診断・診断基準

近年、欧州での多施設共同研究により、CVの暫定的分類基準が提唱された。12週間以上の間隔で2回以上CG陽性の患者において、問診、臨床症状、検査所見の3つの項目のうち2項目以上が該当する場合、感度88.5%、特異度95.4%でCVと分類できるというものであり（表34）⁴⁸⁹⁾、現在、この暫定分類基準の検証が行われている⁴⁹⁰⁾。

7.

治療方針

表35にクリオグロブリン血症性血管炎の治療に関する推奨を示す。

寒冷曝露を避け、保温を第一とする。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、全身倦怠感、関節痛に用いられる。急速進行性の臓器障害および臓器不全へ向かう徴候が認

表 34 クリオグロブリン血症性血管炎の暫定分類基準

12週間以上の間隔をあけて2回以上CG陽性の患者において、問診、臨床、検査の3つの項目のうち2項目以上が陽性的場合、CVと分類する。	
(i) 問診項目：少なくとも2つ以上を満たす。	
・皮膚（とくに下肢）に小さな赤い斑点を認めたことが1回以上ありますか？	
・下肢に出現した赤い斑点が自然に消失し茶色になったことがありますか？	
・医師からウイルス性肝炎だと言われたことがありますか？	
(ii) 臨床項目：少なくとも3つ以上を満たす。（現在あるいは過去に）	
・全身症状	倦怠感 微熱（37 - 37.9℃、10日以上、原因不明） 発熱（> 38℃、原因不明） 線維筋痛症
・関節症候	関節痛 関節炎
・血管症候	紫斑 皮膚潰瘍 壊死性血管炎 過粘稠度症候群 レイノー現象
・神経症候	末梢性ニューロパチー 脳神経症候 血管炎症性中枢神経症候
(iii) 検査項目：少なくとも2つ以上を満たす。（現在）	
・血清C4低下	
・血清リウマトイド因子陽性	
・血清M成分陽性	

CG; クリオグロブリン, CV; クリオグロブリン血症性血管炎
(De Vita S, et al. 2011⁴⁸⁹⁾ より)

表 35 クリオグロブリン血症性血管炎の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
ステロイド	IIa	B
シクロホスファミド (CY)	IIa	B
リツキシマブ (RTX) *	IIa	B
血漿交換療法*	IIb	C

*保険適用外

められる場合には、原因疾患にかかわらず糖質コルチコイド (GC) (パルス療法を含む) にリツキシマブ (RTX) (多くは $375 \text{ mg/m}^2/\text{週} \times 4$ 回) あるいはシクロホスファミド (CY) (2 mg/kg/日) を加えた併用療法が推奨される (推奨クラス IIa, エビデンスレベル B)。RTX が使用できない場合には、CY による加療が望ましい^{488, 491, 492)}。

続発性 CG 血症では、症例数の豊富な HCV 感染並存の CG 血症に対する治療報告の結果から、免疫抑制薬による単独治療よりも、それに加えて原疾患に対する治療を行うことが勧められる (推奨クラス IIa, エビデンスレベル B)⁴⁹²⁻⁴⁹⁴⁾。242 例の非 HCV 感染症例 (約半数が本態性) を集積したフランスの多施設共同研究では、ステロイド単独療法よりも RTX の併用療法を行ったほうが約 4 倍の寛解率を達成していることから⁴⁹⁵⁾、続発性のみならず本態性においてもステロイドと RTX の併用療法が勧められる (推奨クラス IIa, エビデンスレベル B)。血漿交換療法 (+ GC, 免疫抑制薬による後療法) は、①症候性の過粘稠度症候群を呈した場

合、②生命を脅かす急性呼吸不全、肺胞出血および急性腸間膜血管炎を呈した場合⁴⁹⁶⁾、③透析を必要とするような急速進行性糸球体腎炎を呈した場合に考慮する必要がある⁴⁹¹⁾ (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)。しかしながら、わが国では CV に対する RTX の使用および血漿交換療法は保険適用がないため、これらによる治療の際には十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。

8. 予後

HCV 感染の関与しない混合性 CG 血症の予後は、5 年生存率、10 年生存率がそれぞれ 79%、65% であり、年齢 (65 歳以上)、性別 (男性)、呼吸器および消化器病変の合併、および腎不全が、それぞれ独立した予後決定因子として重要であることが報告されている⁴⁸⁶⁾。

XIII. ベーチェット病

1.

疾患概念・疫学

1.1

疾患概念

ベーチェット病は口腔内アフタ、皮膚症状、眼病変、外陰部潰瘍を主症状とし、増悪と寛解を繰り返す原因不明の炎症性疾患である⁴⁹⁷⁾。厚生労働省ベーチェット病診断基準 (表 36) において血管型は特殊型の一つにあげられ^{498, 499)}、その病変はサイズを問わず動静脈および肺循環系に分布し、チャペルヒルコンセンサス会議 (CHCC) 2012 では variable vessel vasculitis (VVV) に分類される⁸⁾。致命的喀血をきたす肺動脈瘤を含めた動脈病変はベーチェット病

の重要な予後因子であり⁵⁰⁰⁾、静脈にも上大静脈症候群、Budd-Chiari 症候群など重症病態が生じうる⁴⁹⁸⁾。

1.2

疫学

わが国のベーチェット病患者は約 2 万人、発症ピークは 30 代、男女比はほぼ 1:1 である。世界的には日本から中国、中央アジア、中東、地中海沿岸にかけて集積するためシクロロード病とも呼ばれ、HLA-B*51, HLA-A*26 と関連する⁵⁰¹⁾。わが国の患者の血管病変の出現頻度は 6.3~15.3% で、諸外国より低い⁴⁹⁸⁾。肺動脈瘤など重症型は若年男性に多い^{498, 499, 502, 503)}。剖検報告以外⁵⁰⁴⁾、臨床的には静脈病変優位である^{498, 499, 503)}。厚生労働省ベーチェット病に関する研究班 (厚労省ベーチェット病班) の解析 (105 例) では血管病変の出現時期はベーチェット病診断確定前 2 例 (1.9%)、確定時に 27 例 (25.7%)、平均は確定後 7.1 ± 7.9

表 36 厚生労働省ベーチェット病診断基準

主要項目
(1) 主症状
① 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 ② 皮膚症状：結節性紅斑様皮疹、皮下の血栓性静脈炎、毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹 （参考所見：皮膚の被刺激性亢進） ③ 眼症状：虹彩毛様体、網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）、またはこれらを経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆 ④ 外陰部潰瘍
(2) 副症状
① 変形や硬直を伴わない関節炎 ② 副睾丸炎 ③ 回盲部潰瘍で代表される消化器病変 ④ 血管病変 ⑤ 中等度以上の中樞神経病変
(3) 病型診断の基準
① 完全型：経過中に4主症状が出現したもの ② 不全型：3主症状、2主症状+2副症状、定型的眼症状+その他の1主症状or 2副症状 ③ 疑い：主症状の一部が出現する、定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの ④ 特殊病変：完全型または不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合 (a) 腸管（型）ベーチェット病—内視鏡で病変確認 (b) 血管（型）ベーチェット病—動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓 (c) 神経（型）ベーチェット病—髄膜炎、脳幹脳炎などの急性型、体幹失調精神症状が緩徐に進行する慢性進行型

（難病情報センター ベーチェット病（指定難病56）^{499）}より）

年であった⁴⁹⁹⁾。腸管病変、針反応陽性、眼病変なしとの関連が示唆される⁵⁰³⁾。

2. 発症機序

2.1 遺伝素因

ベーチェット病発症には遺伝素因と環境因子が関与すると考えられる。近年の遺伝子解析でHLA外に*IL10*、*IL23R/IL12RB2*、*ERAP1*、*CCR1*、*STAT4*、*KLRC4*、*TLR4*、*NOD2*、*MEFV*などの疾患感受性遺伝子が同定され^{501, 505, 506)}、自己免疫と自己炎症の双方の機序が病態に

寄与することを示唆している。病的には抗原ペプチドをトリミングするendoreticulum aminopeptidase 1 (ERAP1) とHLA-B*51とのエピスタシスが注目されている⁵⁰⁵⁾。

2.2 環境因子

病原微生物の関与として60 kD熱ショック蛋白(heat shock protein 60; HSP60)の交差反応を介した自己免疫の誘導が注目されてきた⁵⁰⁷⁾。近年の解析でPAMPs (pathogen-associated molecular patterns)の認識にかかわるTLR4、NOD2の異常も報告され^{506, 508)}、病原微生物による自然免疫系の活性化の重要性も指摘されている。

3. 病理所見

静脈病変の基本は閉塞性炎症性血栓形成である⁴⁹⁸⁾。動脈病変は動脈壁中膜から外膜、とくに栄養血管(vasa vasorum)の好中球、リンパ球浸潤に始まり、その脆弱化で嚢状の仮性動脈瘤の形成に至る⁴⁹⁸⁾。これに対し、肺動脈瘤は壁在血栓を伴う真性動脈瘤である^{498, 509)}。

4. 症状

厚生労働省ベーチェット病班の検討では、血管病変は静脈系71.4%、動脈病変29.5%（動脈瘤19.0%、閉塞12.4%）、肺病変24.8%（肺血栓19.0%、動脈瘤7.6%）、心病変6.7%に分布し⁴⁹⁹⁾、複数病変の併存も少なくない^{498, 510)}。表在性血栓性静脈炎は皮膚症状とされるが、深部血管病変との併存頻度が高い⁴⁹⁸⁾。

4.1 深部静脈血栓症

深部静脈血栓症は膝窩静脈、大腿静脈など下肢に好発し、その遠位部の腫脹、側副血行路による表在性怒張、うっ滞性皮膚炎、皮膚潰瘍などをきたす^{498, 499)}。上大静脈症候群やBudd-Chiari症候群など重症病態も生じうる^{498, 511)}。脳静脈洞血栓症は神経型に分類されるが、肺動脈病変との合併も多く、病態上は血管型と類似する⁵¹⁰⁾。

4.2

動脈瘤・動脈閉塞

急性期には発熱、倦怠感などの全身症状が出現する。動脈瘤は腹部大動脈など比較的大型の動脈、肺動脈に好発し、肺動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全を伴う例は予後不良である^{498, 499, 512)}。腹腔内病変は画像で偶発的に検出されることもある^{498, 513)}。末梢動脈瘤は大腿、膝窩、頸動脈に多く、破裂、出血のリスクがあり、1/3の症例で多発する^{498, 513)}。動脈穿刺後の仮性動脈瘤、術後の吻合部動脈瘤再発の報告もある^{514, 515)}。また、動脈閉塞では罹患血管支配領域の虚血症状を呈する。

4.3

肺動脈病変による症状

わが国での発症頻度は低い。肺動脈瘤が破裂すると致命的咯血をきたす^{498, 509)}。剖検、肺換気血流シンチグラムの所見は肺局所の血栓形成を示唆するが⁵⁰⁹⁾、深部静脈血栓先行が多く、肺塞栓との鑑別が問題となる。

4.4

血管外症状

重要なものは厚生労働省診断基準の主症状および副症状に要約される(表37)^{499, 515, 516)}。

5.

検査・画像所見

5.1

検査所見

診断基準で参考となる所見である針反応、HLA-B*51, A*26、血液炎症所見のほか、D-ダイマーなどの血栓マーカーが補助的指標として用いられるが、特異性はない。

5.2

画像所見

5.2.1

静脈病変

超音波、造影CTで閉塞部位あるいは血栓の存在を確認する^{498, 499)}。

5.2.2

動脈病変

動脈瘤あるいは閉塞性病変は造影CTなどの画像検査により描出される^{498, 499)}。最近、形態と炎症局在を同時に評価できるPET-CTも有望視されている(保険適用外)⁴⁹⁸⁾。直接穿刺動脈造影は動脈瘤誘発のリスクもあり、治療目的などほかに代替法がない場合にとどめる。

表 37 ベーチェット病診断基準の比較

	厚生省 ⁴⁹⁹⁾	ISG ⁵¹⁵⁾	ITR-ICBD ⁵¹⁶⁾
口腔内アフタ	主症状	必須	2
皮膚症状	主症状	○	1
眼病変	主症状	○	2
陰部潰瘍	主症状	○	2
関節炎	副症状		
副睾丸炎	副症状		
腸管病変	副症状		
血管病変	副症状		1
神経病変	副症状		1
針反応	参考所見	○	(1)
HLA-B51 A26	参考所見		

厚生労働省基準の判定は表36参照。ISGは口腔内アフタを必須とし、○の2症状以上、ITR-ICBDはスコア4点以上でベーチェット病と診断または分類できる。

ISG: International Study Group for Behçet's Disease, ITR-ICBD: International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease

(難病情報センター。ベーチェット病⁴⁹⁹⁾, International Study Group for Behçet's Disease. 1990⁵¹⁵⁾, International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). 2014⁵¹⁶⁾より)

5.2.3

肺病変

肺動脈瘤は胸部X線で肺門部腫瘤影，末梢肺野結節影を呈する。典型像は壁血栓を伴う動脈拡張である⁵¹²⁾。器質化肺炎様の浸潤影，空洞形成，胸水を随伴することがある⁵⁰⁹⁾。肺血管閉塞病変の検出には肺血流シンチも有用である^{498, 509)}。

6.

診断・診断基準

6.1

診断

ペーチェット病の診断未確定例，とくに若年男性の血管病変出現時には局所的評価とともに眼科を含めた全身的评价により診断基準の充足度を検討する。指定難病の認定には厚生労働省基準での不全型以上の項目を満たすことが必須である。表37に代表的な2つの国際基準との比較を示す^{515, 516)}。

6.2

鑑別診断

6.2.1

静脈病変

特発性静脈血栓症，凝固異常（Protein C欠損症，Protein S欠損症，アンチトロンビンIII欠損症など），抗リン脂質抗体症候群，手術侵襲，悪性腫瘍，局所圧迫など他の原因による血栓症などを鑑別する。

6.2.2

動脈病変

中型から大型動脈に炎症性の動脈瘤を形成しうる高安動脈炎，巨細胞動脈炎，結節性多発動脈炎，感染性動脈瘤および閉塞性病変をきたすバージャー病，閉塞性動脈硬化症を鑑別する。高安動脈炎は若年女性に多く，HLA-B*52が鑑別上の参考となる³⁷⁾。

6.2.3

肺病変

肺動脈瘤および関連病変の画像は多彩な像をとり，肺癌，炎症性肉芽腫，肺結核症，真菌症との鑑別を要する。免疫抑制療法中はとくに感染症に留意する。

Hughes-Stovin症候群は肺動脈瘤と静脈血栓症を主徴とし，皮膚粘膜眼症状を欠くが，血管病変先行のペーチェット病との鑑別は困難で経過を追う必要がある⁵¹⁷⁾。

7.

治療方針

表38にペーチェット病の治療に関する推奨を示す。本稿執筆時，厚生労働省ペーチェット病班で血管型診療ガイドライン作成中であり，以下は推奨を含め暫定的記載である。また，血管外病変の治療については厚労省ペーチェット病班の各ガイドラインを参照いただきたい。

表38 ペーチェット病の治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ステロイド	IIa	B
アザチオプリン (AZA)	IIa	B
シクロホスファミド (CY)	IIa	B
シクロスポリン (CyA)	IIb	C
メトトレキサート (MTX) *	IIb	C
TNF阻害薬	IIb	B
抗凝固薬	IIa	C
血管再建術	IIb	B
血管内治療	IIb	B
周術期免疫抑制療法	IIa	B

*保険適用外

7.1

薬物療法

7.1.1

ステロイド・免疫抑制薬・生物学的製剤

欧州リウマチ学会 (EULAR) の推奨では「大血管病変の管理に関して確固たるエビデンスはない。急性の深部静脈血栓症に対しては糖質コルチコイド (GC), アザチオプリン (AZA), シクロホスファミド (CY) あるいはシクロスポリン (CyA), 肺および末梢の動脈瘤に対してはCYとGCが推奨される」(推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)と記載されている^{518, 519)}。既報では、薬剤をまとめて免疫抑制薬使用群とした後ろ向き研究も多く、個別の薬剤、治療法のエビデンスはさらに乏しい。

a. GCとAZAの併用 (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)

PSL 0.5～1 mg/kg と AZA (1～2 mg/kg) を併用し、PSLを漸減するなどのプロトコルで、深部静脈血栓症の再発予防効果が示されている⁵²⁰⁻⁵²²⁾。

b. GCとCYの併用 (推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)

肺動脈を含めた動脈病変にはおおむねANCA関連血管炎などに準じた治療法がとられる。Yaziciらは肺動脈瘤に対し、パルス療法 (メチルプレドニゾロン1,000 mg/日を3日間) 後、PSL 1 mg/kg/日より漸減しつつ、並行してIVCY (1,000 mg/月) を6回施行後、3ヵ月間隔で2年間継続し、さらにAZAで維持療法した。この治療導入後、肺動脈瘤の死亡率は1994年の50%から2004年23%、2012年26%に低下した^{509, 523, 524)}。そのほか、IVCYあるいは経口CYは末梢動脈病変^{518, 525)}、心内血栓症⁵²⁶⁾、Budd-Chiari症候群⁵¹¹⁾などの重症静脈病変にも使用される。

c. TNF阻害薬 (推奨クラスIIb, エビデンスレベルB)

従来の治療に抵抗性の血管型ベーチェット病症例に対する抗TNF抗体 (インフリキシマブ [IFX], アダリムマブ [ADA]) 治療の有効性が報告され^{527, 528)}、日本では2015年にIFXの保険適用が承認されたが、治験時の症例も少なく、トルコからは治療抵抗例の報告もある⁵²⁹⁾。

7.1.2

抗凝固療法 (推奨クラスIIa, エビデンスレベルC)

一般的に深部静脈血栓症治療の中心は抗凝固療法であるが、ベーチェット病の場合、抗凝固療法単独の再発予防効果はなく、免疫抑制療法との併用でも付加的効果が示されていないことから^{520, 521)}、EULARの推奨は「深部静脈血栓症に対する抗凝固薬、抗血小板薬、線溶療法、あるいは

動脈病変に対する抗凝固薬の使用に関する対照試験の成績はなく、それ以外の検討でも有益性を示す根拠はない」としている。また、深部静脈血栓と肺血栓の併存頻度は高いが、炎症による強固に血管壁に固着した血栓は塞栓源とはならず、剖検や画像所見からも肺病変は塞栓より局所形成の血栓の性状に合致することが根拠とされている^{509, 518)}。しかし、各国の後ろ向き解析ではワルファリンの使用率が高く、静脈病変に対しては英国89%⁵³⁰⁾、フランス98.6%⁵²¹⁾、血管型全体でも日本 (58.1%) を含め50%を超えているが^{499, 522)}、肺出血を含め大きな出血イベントはみられていない。厚生労働省ベーチェット病班ガイドラインでは、この使用実態を鑑み、抗凝固薬や抗血小板薬の使用を制限しない方針であるが、出血リスクが高い肺病変には留意する必要がある⁴⁹⁹⁾。

7.2

外科手術と血管内治療

7.2.1

手術適応 (推奨クラスIIb, エビデンスレベルB)

動脈瘤の破裂、切迫破裂および動脈閉塞は救命的、あるいは不可逆の後遺症回避のため手術適応である。縫合不全、グラフト閉塞などの術後合併症や吻合部動脈瘤など局所再発が高頻度にみられる^{498, 531)}。可能なかぎり保存的治療を試みるべきとの意見も強い。

7.2.2

周術期よりの免疫抑制療法

(推奨クラスIIa, エビデンスレベルB)

手術侵襲やグラフト刺激が炎症を惹起し、術後合併症や再発に関与すると考えられ、周術期からの免疫抑制療法の併用がこれらを予防し、手術成績向上に寄与するとされる^{498, 525)}。ステロイドや免疫抑制薬の術創部治癒、術後感染合併への影響も考慮する必要があるが、現時点では定型的レジメンを示すには至っていない。

7.2.3

カテーテル血管内治療

(推奨クラスIIb, エビデンスレベルB)

安全性、再発率、ステロイドや免疫抑制薬併用の影響などを考慮すると、症例によっては血管内治療を選択すべきと思われるが⁵³²⁻⁵³⁴⁾、ステント断端部動脈瘤形成や閉塞の問題も指摘され、否定的な考えもある⁵²⁵⁾。

8.

予後

血管病変，とくに動脈病変は男性，若年発症，頻回の再燃とともにベーチェット病の重要な生命予後因子である⁵⁰⁰⁾。

フランスのコホートではベーチェット病患者817例中41例(5%)が 34.8 ± 11.9 歳で死亡しており，肺動脈瘤，胸部大動脈瘤，心筋梗塞などの動脈病変(26.8%)とBudd-Chiari症候群，肺血栓症などの静脈病変(17.1%)を合せ43.9%が血管病変に起因していた。日本での頻度は低い，若年死亡のリスクが高い，この病型の克服はベーチェット病全体からみても重要な課題である。

XIV. 悪性関節リウマチ

1.

疾患概念・疫学

関節リウマチ(RA)は関節滑膜炎と骨・軟骨破壊を特徴とする全身性自己免疫疾患であるが，関節以外にもさまざまな臨床症状を伴う。関節外症状のなかで，RAに伴う中小血管炎はリウマトイド血管炎(rheumatoid vasculitis; RV)とよばれており，罹病期間が長く関節破壊が進行したRAにみられることが多く，さまざまな病変を呈する。1951年，SokoloffらによりRA患者の筋生検で約1割に動脈周囲炎がみられたことが報告され⁵³⁵⁾，1954年にはBevansらが急性の関節外症状により死亡したRAの2剖検例を悪性関節リウマチ(malignant RA; MRA)の名称で報告した⁵³⁶⁾。その後，欧米では血管炎を伴ったRAはRVと呼ばれるようになり，MRAという呼称は使用されていない。国内で用いられているMRAという病名は日本独自の概念であり，厚生労働省研究班により「血管炎をはじめとする関節外症状を認め，難治性もしくは重篤な臨床病態を示すRA」がMRAと定義され⁵³⁷⁾，1973年から特定疾患(現指定難病)として公費負担の対象となっている。MRAの臨床像を図44に示す。MRAの診断基準項目には，血管炎との関連が明らかでない肺線維症，間質性肺炎，胸膜炎などが含まれており，RVと同一の病態を示すものではない。

MRAはRA患者の0.6～1.0%にみられ，平成25年度の医療費助成受給者証保持者は6,697人で，前年度より264

人，10年間で約1,500人の増加がみられる(図25)³⁰⁾。診断時の年齢のピークは60代，男女比は1:2で女性のほうが多いが，RAとくらべれば男性にも多い傾向にある。一方，近年では，RAの早期診断およびメトトレキサート(MTX)を中心とした早期治療により，RVの発症頻度は低下していることが海外で報告されている⁵³⁸⁾。

RVの遺伝的因子として，HLA-C*03が独立した危険因子であり⁵³⁹⁾，KIR2DS2を介してナチュラルキラーT細胞活性化に関与している可能性があることが示されている⁵⁴⁰⁾。

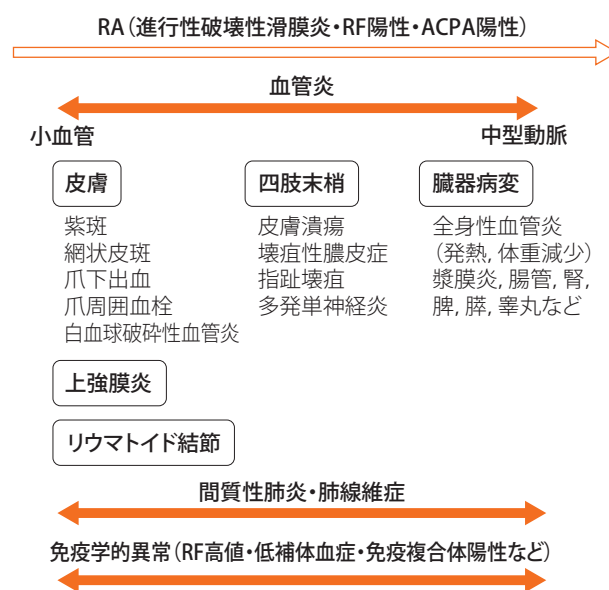


図44 悪性関節リウマチの臨床像

また、RVではRAよりもHLA-DRB1*0401との関連がより強いことが報告されている⁵⁴¹⁾。環境因子としてRVとの関連性が示されているのは喫煙である⁵³⁹⁾。そのほかのRV発症のリスク因子として、男性、長期罹患、RAの重症度、末梢・脳血管病変の存在があり、抗マラリア薬であるヒドロキシクロロキン、低用量アスピリンの投与はRVの発症を低下させるとの報告がある⁵⁴²⁾。

2. 発症機序

発症機序は不明であるが、血管炎の発症には、血管を標的とする自己抗体の関与、免疫複合体沈着による炎症の惹起、局所における細胞性免疫の活性化などが機序として考えられている。血管炎の炎症局所において免疫グロブリン、C3、C4の沈着があり、RVでは血清中のリウマトイド因子(rheumatoid factor; RF)高値、免疫複合体陽性、低補体価などがみられることから、RAよりも強い免疫学的異常が存在すると考えられる。

3. 病理所見

MRAのスペクトラムは広く、症状、重症度とも多様である。病理学的には、単核球や好中球の血管壁への浸潤がみられ、壊死、白血球破碎、弾性板断裂など血管壁の破壊像を伴う。筋型動脈の壊死性血管炎を呈し、PANに類似する全身性血管炎型(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伴い閉塞性動脈内膜炎を呈する末梢動脈炎型(四肢末梢および皮膚を侵し、生命予後は良好)に分けられる。そのほかに血管壁にリウマトイド結節様の肉芽腫を形成する関節リウマチ型血管炎がみられることがある。また、MRAには血管炎に関連しない間質性肺炎や肺線維症が主体の肺臓炎型がある。一般的に血管炎は、小動脈、毛細血管、小静脈病変では免疫複合体沈着を伴う白血球破碎性血管炎が主体で、中動脈病変や腎糸球体ではpauci-immune型である。

4. 症状

血管炎は通常、長期罹患の関節破壊が進行したRAにみ

られる⁵⁴³⁾。全身性血管炎型では38℃以上の発熱、体重減少などの全身症状、紫斑、上強膜炎、筋痛、間質性肺炎、胸膜炎、多発単神経炎、消化管出血などの血管炎症状が急速に出現、悪化する。心臓・腸管・脾臓・睾丸などの動脈炎による虚血症状はPANと類似した病変を呈するが、RVでは小動脈瘤はほとんど認められない⁵⁴⁴⁾。多発単神経炎では、手指や足趾の痺れや疼痛など知覚障害と運動障害がみられ、橈骨神経障害では下垂手(drop hand)、腓骨神経障害では下垂足(drop foot)となる。末梢動脈炎型では皮膚潰瘍、梗塞、指趾先端の壊疽などを呈するが、進行は通常、緩徐である。肺の間質性病変は慢性に進行することが多いが、ときに急性・亜急性の経過を示す。リウマトイド結節が存在する頻度も高く、通常は肘などの関節近傍や後頭部などにみられるが、まれに肺内にみられることがある⁵⁴⁵⁾。重症度もさまざまであるが、表39⁵⁴⁶⁾に厚生労働省研究班によるMRAの重症度基準を示す。

5. 検査・画像所見

白血球および血小板増多、CRP上昇、ESR亢進など炎症反応、高ガンマグロブリン血症がみられる。抗シトルリン化ペプチド抗体(anti-citrullinated peptide antibody; ACPA)は陽性、高値のことが多い。RAHA(rheumatoid arthritis hemagglutination)ないしはRAPA(rheumatoid arthritis particle agglutination)テストが2,560倍以上、もしくはRF 960 IU/mL以上が診断基準の1項目となっている。IgGクラスRFも高率にみられ、免疫複合体陽性や補体低下がみられることがある。

6. 診断・診断基準

長期罹患の関節破壊が進行したRFまたはACPA陽性RAで血管炎症状や肺病変がみられた場合にMRAを疑う。MRAの診断には、表40⁵⁴⁶⁾に示す診断基準が用いられる。感染症や続発性アミロイドーシス、薬剤性の血管炎や肺・腎障害、Felty症候群や他の膠原病の合併などを除外する。多発単神経炎は関節・脊椎病変による神経症状との鑑別が必要である。顕微鏡的多発血管炎(MPA)のような毛細血管炎による糸球体腎炎や肺胞出血を認めることは少ない。確定診断のため、強膜炎などを例外として可能な限り生検(とくに皮膚、神経・筋など)を施行することが勧められる。

表 39 悪性関節リウマチの重症度分類（3 度以上が認定の対象となる）

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、もしく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）が出発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、もしく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、 PaO_2 が 60～70 Torr ② NYHA 2 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（0.2 mV 以上）の 1 つ以上を認める。 ③ 血清クレアチニン値が 2.5～4.9 mg/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 ヶ月以上の入院を強いられている患者、もしく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、 PaO_2 が 50～59 Torr ② NYHA 3 度の心不全徴候を認め、X 線上 CTR 60% 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 5.0～7.9 mg/dL の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.02～0.08 の視力障害 ⑤ 1 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、 PaO_2 が 50 Torr 未満 ② NYHA 4 度の心不全徴候を認め、X 線上 CTR 60% 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 8.0 mg/dL の腎不全 ④ 両眼の視力の和が 0.01 以下の視力障害 ⑤ 2 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）、もしくは 1 肢以上の筋力全廃（筋力 2 以下）

(厚生労働省、悪性関節リウマチ⁵⁴⁶⁾より)

表 40 悪性関節リウマチの診断基準

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、伸側表面もしく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、病変の広がりには問わない
- (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 2,560 倍以上（RF 960 IU/mL 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又は CH50 による補体活性化の低下をみることに、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）をみることに

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. 判定基準

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

- (1) 臨床症状 (1)～(10) のうち 3 項目以上満たすもの、又は
- (2) 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

RAHA：rheumatoid arthritis hemagglutination, RAPA：rheumatoid arthritis particle agglutination, RF：rheumatoid factor, ACR：米国リウマチ学会, EULAR：欧州リウマチ学会
(厚生労働省、悪性関節リウマチ⁵⁴⁶⁾より)

7. 治療方針

表41にMRAの治療に関する推奨を示す。

MRAやRVは病態や重症度が多彩であり、基本的にRAに対して何らかの治療薬が投与されているため、その治療は個々の症例において検討される。治療指針が1987年厚生省研究班から提唱されているが⁵⁴⁷⁾、MRAの治療目標は、RAの関節炎による関節の構造的変化と身体機能低下の進行を抑制すること、MRAに伴う関節外病変を制御することである。実際にはメトトレキサート (MTX) をはじめとする抗リウマチ薬 (disease-modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs)、生物学的抗リウマチ薬 (biological DMARDs; bDMARDs)、糖質コルチコイド (GC)、各種の免疫抑制薬などが病変の部位・種類や重症度によって選択される。

表 41 悪性関節リウマチの治療に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
ステロイド	IIa	C
ステロイドパルス療法	IIb	C
メトトレキサート (MTX)	IIa	C
アザチオプリン (AZA)	IIa	C
シクロホスファミド (CY)	IIa	B
TNF阻害薬	IIa	B
トシリズマブ (TCZ)	IIa	C
リツキシマブ (RTX) *	IIb	B
アバタセプト	IIb	C

*保険適用外

注：MTXおよび生物学的製剤は関節リウマチの保険適用を有する。

7.1 DMARDs

活動性のRAがあり、未治療あるいはMTX未投与の場合で禁忌がなければMTXを投与する (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。皮膚症状などの軽症の血管炎に対してMTXが有効であることが報告されている^{548, 549)}。用法・用量は通常のRAに対して使用する場合と同様である。

7.2 ステロイド

皮膚病変や漿膜炎のみの場合は主に中等量 (PSL換算 0.5 mg/kg/日) 以下でGCを開始する (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。全身性血管炎で多発単神経炎、多臓器障害などを伴う場合、急性、亜急性の間質性肺炎などでは、おもにステロイドパルス療法 (mPSL 1000 mg 点滴静注, 3日間) を含む高用量GC (PSL換算 1 mg/kg/日) で治療を開始する (推奨クラス IIb, エビデンスレベル C)。

7.3 免疫抑制薬

重症の全身性血管炎に対して古くから静注シクロホスファミド (IVCY) (500～750 mg/m²/月) または経口CY (1～2 mg/kg/日) が用いられている (推奨クラス IIa, エビデンスレベル B) が、重篤な感染症や総投与量増加に伴う膀胱癌、血液系悪性腫瘍などの副作用による死亡例も少なくないことが報告されている^{550, 551)}。CYは重症の多臓器障害や皮膚潰瘍などで用いられることが多いが、高用量ステロイド単独で血管炎の活動性を抑えられることも少なくないこと、bDMARDsもRAで頻用されるようになったことから、その使用は限定的になってきていると考えられる。軽症例に対してや重症例の初期治療後の維持療法としてアザチオプリン (AZA) (1～2 mg/kg/日) が用いられることがある⁵⁵²⁾ (推奨クラス IIa, エビデンスレベル C)。

7.4 bDMARDs

bDMARDsは、MTX投与下で発症したRVに対して一般的に用いられるようになってきている⁵⁵³⁾。TNF阻害薬は、CYおよび高用量GC併用療法で効果不十分であったRV 9例中6例で有効であった (1例で無効, 2例で副作用により

中止)⁵⁵⁴⁾。ANCA関連血管炎で有効であるリツキシマブ (RTX) がRVにも有効であったと報告されているが⁵⁵⁵⁾、国内ではRAに保険適用はない。さらに、トシリズマブ (TCZ) やT細胞選択的共刺激調節薬アバタセプトが有効であったとの症例報告が散見される⁵⁵⁶⁻⁵⁵⁸⁾。bDMARDsの用法、用量は通常のRAに対して使用する場合と同様である。その一方で、TNF阻害薬をはじめとするbDMARDs投与を契機とした、おもに皮膚の血管炎の発症も知られており⁵⁵⁹⁻⁵⁶³⁾、使用時には念頭に置く必要がある。

7.5

その他の治療

治療抵抗例や重症例では血漿交換療法や白血球除去療法が行われることがある。高用量ガンマグロブリン静注療

法 (IVIG) がRVに有効との報告がある⁵⁶⁴⁾ (保険適用外)。

8.

予後

海外の観察研究において、全身性RVの発症頻度は近年低下傾向であるが、その生存率に変化はないことが示されており、1年、5年、10年生存率はそれぞれ89.6%、47.7%、26%であった⁵³⁸⁾。国内の疫学調査におけるMRAの予後については、軽快21%、不変26%、悪化31%、死亡14%、不明・その他8%との成績があり、死因は呼吸不全が最も多く、次いで感染症の合併、心不全、腎不全などであった⁵⁶⁵⁾。血管炎による臓器障害や間質性肺炎を有すると生命予後は不良であるとされている。

付表 血管炎症候群の診療ガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等 内の親族、または 収入・財産を 共有する者につ いての申告
班長： 磯部 光章				第一三共		中外製薬 小野薬品工業	帝人ファーマ 大塚製薬 第一三共 小野薬品工業 田辺三菱製薬		
班員： 天野 宏一				ファイザー 中外製薬 田辺三菱製薬 アッヴィ合同会社 アステラス製薬 イーライリリー 第一三共 ヤンセンファーマ			中外製薬		
班員： 伊藤 秀一				サノフィ			アステラス製薬 ファイザー		
班員： 要 伸也							中外製薬 アステラス製薬		
班員： 小室 一成				アクテリオン ファーマ シュートカルズジャ パン MSD 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 小野薬品工業 トーアエイヨー アステラス・アムジェ ン・バイオファーマ		小野薬品工業	アステラス製薬 エドワーズライフサイ エンス 大塚製薬 興和創薬 第一三共 大日本住友製薬 武田薬品工業 田辺三菱製薬 帝人ファーマ ニプロ テルモ		
班員： 古森 公浩				第一三共			大塚製薬 サノフィ アベンティス 第一三共		
班員： 針谷 正祥				中外製薬 帝人ファーマ		エーザイ 帝人ファーマ	田辺三菱製薬 あゆみ製薬 日本化薬 武田薬品工業 中外製薬 大正富山医薬品 アッヴィ合同会社		
班員： 宮田 哲郎				第一三共 バイエル薬品			第一三共		
班員： 吉田 晃敏						トプコン バイエル薬品	エイエムオー・ジャパ ン 大塚製薬 HOYA 日本アルコン 参天製薬 千寿製薬 北海道厚生農業協同組 合連合会・HOYA		
班員： 和田 隆志				協和発酵キリン		資生堂	協和発酵キリン 中外製薬		
協力員： 内田 治仁							カワニシホールディン グス MSD 中外製薬 ベーリンガーインゲル ハイム		

著者	雇用または 指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励)寄附金/ 寄附講座	その他 の報酬	配偶者・一親等 内の親族、または 収入・財産を 共有する者につ いての申告
協力員： 岡崎 貴裕							アクテリオン ファーマ シューティカルズジャ パン		
協力員： 木ノ内 玲子							アインファーマシーズ		
協力員： 佐田 憲映				中外製薬					
協力員： 末松 栄一							アストラゼネカ		
協力員： 杉原 毅彦				田辺三菱製薬 中外製薬					
協力員： 岳野 光洋				Celgene					
協力員： 田村 直人				アッヴィ合同会社 田辺三菱製薬 ヤンセンファーマ プリストル・マイヤー ズ スクイブ			中外製薬 旭化成ファーマ バイエル薬品 MSD アステラス製薬 田辺三菱製薬 武田薬品工業 アクテリオン ファーマ シューティカルズジャ パン エーザイ		
協力員： 中岡 良和				中外製薬			バイエル薬品		

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については特になし。

班員：有村 義宏 なし
 班員：石津 明洋 なし
 班員：小林 茂人 なし
 班員：駒形 嘉紀 なし
 班員：高橋 啓 なし
 班員：種本 和雄 なし
 班員：長谷川 均 なし
 班員：藤元 昭一 なし
 班員：宮崎 龍彦 なし
 班員：山田 秀裕 なし
 協力員：井上 芳徳 なし
 協力員：大田 英揮 なし
 協力員：鬼丸 満穂 なし
 協力員：川上 民裕 なし
 協力員：倉田 厚 なし
 協力員：小菅 寿徳 なし
 協力員：重松 邦広 なし
 協力員：末吉 英純 なし
 協力員：杉山 斉 なし
 協力員：提野 みち なし
 協力員：土橋 浩章 なし
 協力員：長坂 憲治 なし
 協力員：前嶋 康浩 なし
 協力員：吉藤 元 なし
 協力員：渡部 芳子 なし

文献

- Kussmaul A, Maier R. Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender, allgemeiner Muskellähmung einhergeht. *Dtsch Arch Klin Med* 1866; 1: 484-518.
- 高安石人. 奇異ナル網膜中心血管ノ変化ノ一例. 日眼会誌 1908; 12: 554-555.
- 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群—自験例50例の臨床的観察. アレルギー 1967; 16: 178-222.
- Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 606. PMID: [6297657](#)
- van der Woude FJ, Rasmussen 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. PMID: [2857806](#)
- Jennette JC, Falk RJ, Andrasik K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-192. PMID: [8129773](#)
- 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circ J* 2008; 72 Suppl IV: 1253-1318. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ozaki_h.pdf
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11. PMID: [23045170](#)
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性血管炎に関する調査研究班 有村義宏, 難治性腎疾患に関する調査研究班 丸山彰一, びまん性肺疾患に関する調査研究班 本間栄. ANCA関連血管炎診療ガイドライン 2017. 診断と治療社 2017.
- World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development – 2nd Edition. 2014. <http://apps.who.int/medicinedocs/docu-ments/s22083en/s22083en.pdf>
- Holger Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. editors. GRADE Handbook. <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>
- 福井次矢, 山口直人監修. Minds診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院2014. <http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/handbook2014.html>
- Yoshida M, Watanabe R, Ishii T, et al. Retrospective analysis of 95 patients with large vessel vasculitis: a single center experience. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 87-94. PMID: [26443306](#)
- Kermani TA, Crowson CS, Muratore F, et al. Extra-cranial giant cell arteritis and Takayasu arteritis: How similar are they? *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: 724-728. PMID: [25712813](#)
- Grayson PC, Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, et al. Vasculitis Clinical Research Consortium. Distribution of arterial lesions in Takayasu's arteritis and giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1329-1334. PMID: [22328740](#)
- Isobe M. The Asia Pacific meeting on vasculitis and ANCA 2012 workshop on Takayasu arteritis: advances in diagnosis and medical treatment. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 686-689. PMID: [24068578](#)
- Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3-10. PMID: [23415176](#)
- Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade—comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J* 2012; 76: 1004-1011. PMID: [22301847](#)
- Numano F, Kakuta T. Takayasu arteritis—five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl: S1-10. PMID: [9119508](#)
- Numano F, Okawara M, Inomata H, et al. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000; 356: 1023-1025. PMID: [11041416](#)
- 沼野藤夫. 高安動脈炎 (大動脈炎症候群, 脈なし病). 日内会誌 2002; 91: 76-80.
- 矢数道明. 脈無し病記載の漢方医書とその著者山本鹿洲翁. 日本医新報 1966; 57: 27-30.
- Savory WS. Royal Medical and Chirurgical Society: case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of the neck were throughout completely obliterated. *Lancet* 1856; 67: 373.
- 高安石人. 奇異ナル網膜血管之變状ニ就テ. 十全會雜誌 1908; 50: 1-4.
- Shimizu K, Sano K. Pulseless disease. *J Neuropathol Clin Neurol* 1951; 1: 37-47. PMID: [24538949](#)
- Caccamise WC, Whitman JF. Pulseless disease: A preliminary case report. *Am Heart J* 1952; 44: 629-633.
- Ueda H, Saito Y, Ito I, et al. Immunological studies of aortitis syndrome. *Jpn Heart J* 1967; 8: 4-18.
- Ito I, Saito Y, Nonaka Y. Immunological aspects of aortitis syndrome. *Jpn Circ J* 1975; 39: 459-462. PMID: [1121058](#)
- Numano F, et al. Takayasu Arteritis and Buerger Disease IV. *Int J Cardiol* 2000; 75 Suppl: S1-S192. <https://www.sciencedirect.com/journal/international-journal-of-cardiology/vol/75/suppl/S1>
- 難病情報センター. 特定疾患医療受給者証所持者数. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>
- Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current Clinical Features of New Patients With Takayasu Arteritis Observed From Cross-Country Research in Japan: Age and Sex Specificity. *Circulation* 2015; 132: 1701-1709. PMID: [26354799](#)
- Hata A, Noda M, Moriaki R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl: S155-S163. PMID: [9119518](#)
- 磯部光章. 高安動脈炎の新しい診断法と治療法. 日内会誌 2014; 103: 2131-2136.
- Kato Y, Terashima M, Ohigashi H, et al. Vessel Wall Inflammation of Takayasu Arteritis Detected by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Association with Disease Distribution and Activity. *PLoS One* 2015; 10: e0145855. PMID: [26720837](#)
- Isobisa I, Numano F, Maezawa H, et al. HLA-B*52 in Takayasu disease. *Tissue Antigens* 1978; 12: 246-248. PMID: [31708](#)
- Kimura A, Kitamura H, Date Y, et al. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl: S61-S69. PMID: [9119528](#)
- Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 289-297. PMID: [23830516](#)
- Nasu T. Takayasu's truncoarthritis. Pulseless disease or aortitis syndrome. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32 Suppl: 117-131. PMID: [6139930](#)
- Hotchi M. Pathological studies on Takayasu arteritis. *Heart Vessels* 1992; 7: 11-17. PMID: [1360954](#)
- 由谷親夫. 高安動脈炎 (大動脈炎症候群). 病理編. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班. 血管炎アトラス. 2005: 7-8.
- Jain D, Dietz HC, Oswald GL, et al. Causes and histopathology of ascending aortic disease in children and young adults. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20: 15-25. PMID: [19926309](#)
- Stone JR, Bruneval P, Angelini A, et al. Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24: 267-278. PMID: [26051917](#)
- 磯部光章. 高安動脈炎. 日内会誌 2013; 102: 986-993.
- Takamura C, Ohigashi H, Ebana Y, et al. New human leukocyte antigen risk allele in Japanese patients with Takayasu arteritis. *Circ J* 2012; 76: 1697-1702. PMID: [22664757](#)
- Terao C, Yoshifuji H, Ohmura K, et al. Association of Takayasu arteritis with HLA-B*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1769-1774. PMID: [23873822](#)
- Numano F, Ohta N, Sasazuki T. HLA and clinical manifestations in Takayasu disease. *Jpn Circ J* 1982; 46: 184-189. PMID: [6120251](#)
- Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol* 1998; 66 Suppl: S191-194; discussion S195. PMID: [9951819](#)
- Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21: 1041-1058. PMID: [8592736](#)
- Koga T, Nishino Y, Makiyama J, et al. Serum amyloid A is a useful marker to evaluate the disease activity of Takayasu's arteritis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 561-563. PMID: [20020137](#)
- Alles VV, Bottazzi B, Peri G, et al. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84: 3483-3493. PMID: [7949102](#)
- Lee GW, Goodman AR, Lee TH, et al. Relationship of TSG-14 protein to the pentraxin family of major acute phase proteins. *J Immunol* 1994; 153: 3700-3707. PMID: [7523502](#)
- Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, et al. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. *J Am*

- Coll Cardiol* 2011; 57: 1712-1713. PMID: [21492771](#)
53. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 425-433. PMID: [21969341](#)
 54. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 479. PMID: [25394473](#)
 55. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1000-1009. PMID: [17328078](#)
 56. Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999; 100: 55-60. PMID: [10393681](#)
 57. Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 545-548. PMID: [16352633](#)
 58. Mahajan N, Dhawan V, Malik S, et al. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 2010; 145: 589-591. PMID: [20579752](#)
 59. Noguchi S, Numano F, Gravanis MB, et al. Increased levels of soluble forms of adhesion molecules in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1998; 66 Suppl: S23-33; discussion S35-36. PMID: [9951800](#)
 60. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, et al. Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu arteritis. *Circulation* 2003; 108: 1469-1473. PMID: [12952836](#)
 61. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1509-1544.
 62. Matsunaga N, Hayashi K, Sakamoto I, et al. Takayasu arteritis: protean radiologic manifestations and diagnosis. *Radiographics* 1997; 17: 579-594. PMID: [9153698](#)
 63. Hartlage GR, Palios J, Barron BJ, et al. Multimodality imaging of aortitis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 605-619. PMID: [24925329](#)
 64. Soto ME, Meléndez-Ramírez G, Kimura-Hayama E, et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 958-966. PMID: [21920333](#)
 65. Zhu FP, Luo S, Wang ZJ, et al. Takayasu arteritis: imaging spectrum at multidetector CT angiography. *Br J Radiol* 2012; 85: e1282-e1292. PMID: [23175494](#)
 66. Hayashi H, Katayama N, Takagi R, et al. CT analysis of vascular wall during the active phase of Takayasu's aortitis. *Eur Radiol* 1991; 1 Suppl: S239.
 67. Restrepo CS, Ocazone D, Suri R, et al. Aortitis: imaging spectrum of the infectious and inflammatory conditions of the aorta. *Radiographics* 2011; 31: 435-451. PMID: [21415189](#)
 68. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, et al. Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology* 1998; 209: 103-109. PMID: [9769819](#)
 69. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, et al. Takayasu arteritis: diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 481-487. PMID: [10813857](#)
 70. Li D, Lin J, Yan F. Detecting disease extent and activity of Takayasu arteritis using whole-body magnetic resonance angiography and vessel wall imaging as a 1-stop solution. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 468-474. PMID: [21765303](#)
 71. 日本医学放射線学会. 日本放射線科専門医会・医会. 画像診断ガイドライン 2013年版. 金原出版 2013.
 72. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 406-415. PMID: [20596053](#)
 73. Maeda H, Handa N, Matsumoto M, et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "macaroni sign" as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17: 695-701. PMID: [1685816](#)
 74. 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. PMID: [25860208](#)
 75. Cong XL, Dai SM, Feng X, et al. Takayasu's arteritis: clinical features and outcomes of 125 patients in China. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 973-981. PMID: [20589520](#)
 76. Peter J, David S, Danda D, et al. Ocular manifestations of Takayasu arteritis: a cross-sectional study. *Retina* 2011; 31: 1170-1178. PMID: [21317836](#)
 77. Chun YS, Park SJ, Park IK, et al. The clinical and ocular manifestations of Takayasu arteritis. *Retina* 2001; 21: 132-140. PMID: [11321139](#)
 78. Uyama M, Asayama K. Retinal Vascular Changes in Takayasu's Disease (Pulseless Disease), Occurrence and Evolution of the Lesion. In: Doc Ophthalmol Proc Ser 9. 1976: 549-554.
 79. Rohart C, Abad S, Badelon I, et al. Takayasu disease revealed by bilateral loss of vision. *Retin Cases Brief Rep* 2009; 3: 174-176. PMID: [25391067](#)
 80. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103: 121-126. PMID: [2860834](#)
 81. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey: clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: S59-S64. PMID: [19646348](#)
 82. Freitas DS, Camargo CZ, Mariz HA, et al. Takayasu arteritis: assessment of response to medical therapy based on clinical activity criteria and imaging techniques. *Rheumatol Int* 2012; 32: 703-709. PMID: [21152919](#)
 83. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-929. PMID: [7909656](#)
 84. Ozen S, Duzova A, Bakkaloglu A, et al. Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. *J Pediatr* 2007; 150: 72-76. PMID: [17188618](#)
 85. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1793-1798. PMID: [12913937](#)
 86. Ito I. Medical treatment of Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl* 1992; 7: 133-137. PMID: [1360959](#)
 87. Yokoe I, Haraoka H, Harashima H. A patient with Takayasu's arteritis and rheumatoid arthritis who responded to tacrolimus hydrate. *Intern Med* 2007; 46: 1873-1877. PMID: [18025771](#)
 88. Yamazaki H, Nanki T, Harigai M, et al. Successful treatment of refractory Takayasu arteritis with tacrolimus. *J Rheumatol* 2012; 39: 1487-1488. PMID: [22753804](#)
 89. Kusunoki R, Ishihara S, Sato M, et al. Rare case of Takayasu's arteritis associated with Crohn's disease. *Intern Med* 2011; 50: 1581-1585. PMID: [21804285](#)
 90. Shimizu M, Ueno K, Ishikawa S, et al. Successful multitarget therapy using mizoribine and tacrolimus for refractory Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1530-1532. PMID: [24609060](#)
 91. Goel R, Danda D, Mathew J, et al. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 329-332. PMID: [20054700](#)
 92. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 578-582. PMID: [7908520](#)
 93. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circ J* 2008; 72 Suppl IV: 1260-1275. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ozaki_h.pdf
 94. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2296-2304. PMID: [15248230](#)
 95. Ohigashi H, Tamura N, Ebana Y, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol* 2017; 69: 774-778. PMID: [27567177](#)
 96. Shinjo SK, Pereira RM, Tizziani VA, et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1871-1875. PMID: [17332971](#)
 97. Horigome H, Kamoda T, Matsui A. Treatment of glucocorticoid-dependent Takayasu's arteritis with cyclosporin. *Med J Aust* 1999; 170: 566. PMID: [10397054](#)
 98. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, et al. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1197-1200. PMID: [18383395](#)
 99. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, et al. Club Rhumatismes et Inflammation, and SNFMI. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1143-1149. PMID: [23820042](#)
 100. Salvarani C, Magnani L, Catano M, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 151-156. PMID: [22075063](#)
 101. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13156. PMID: [21243547](#)
 102. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1720-1729. PMID: [22674883](#)
 103. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J* 2013; 54: 405-411. PMID: [24309452](#)
 104. Arita Y, Nakaoka Y, Otsuki M, et al. Cytokine storm after cessation

- of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2015; 187: 319-321. PMID: [25839635](#)
105. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. French Takayasu Arteritis: Multicenter, Retrospective Study of 49 Patients. *Circulation* 2015; 132: 1693-1700. PMID: [26354797](#)
106. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 348-354. PMID: [29191819](#)
107. Molloy ES, Langford CA, Clark TM, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1567-1569. PMID: [18677012](#)
108. Mekinian A, Néel A, Sibilia J, et al. Club Rhumatismes et Inflammation, French Vasculitis Study Group and Société Nationale Française de Médecine Interne. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 882-886. PMID: [22223706](#)
109. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1079-1083. PMID: [22328491](#)
110. de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. *Circ J* 2010; 74: 1236-1241. PMID: [20467149](#)
111. Weaver FA, Yellin AE, Campen DH, et al. Surgical procedures in the management of Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg* 1990; 12: 429-37; discussion 438-9. PMID: [1976828](#)
112. Takagi A, Tada Y, Sato O, et al. Surgical treatment for Takayasu's arteritis. A long-term follow-up study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989; 30: 553-558. PMID: [2570782](#)
113. Kimoto S. The history and present status of aortic surgery in Japan, particularly for aortitis syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1979; 20: 107-126. PMID: [35547](#)
114. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation* 1994; 90: 1855-1860. PMID: [7923672](#)
115. 榎本栄, 宮本忠臣, 島田一郎, 他. 大動脈炎症候群に合併した大動脈弁閉鎖不全症(AR)に対する外科治療の検討—Bentall手術の適応拡大に関して. *日胸外会誌* 1992; 40: 500-505.
116. Ando M, Kosakai Y, Okita Y, et al. Surgical treatment for aortic regurgitation caused by Takayasu's arteritis. *J Card Surg* 1998; 13: 202-207. PMID: [10193991](#)
117. Ando M, Okita Y, Sasako Y, et al. Evaluation of the results of surgical treatment for dilative lesions associated with Takayasu's arteritis. *Int J Angiol* 2000; 9: 194-197.
118. Isomura T, Hisatomi K, Yanagi I, et al. The surgical treatment of aortic regurgitation secondary to aortitis. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 181-185. PMID: [3277555](#)
119. Suzuki A, Amano J, Tanaka H, et al. Surgical consideration of aortitis involving the aortic root. *Circulation* 1989; 80: 1222-1232. PMID: [2569948](#)
120. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012; 125: 813-819. PMID: [22230484](#)
121. Pajari R, Hekali P, Harjola PT. Treatment of Takayasu's arteritis: an analysis of 29 operated patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 34: 176-181. PMID: [2426832](#)
122. Fields CE, Bower TC, Cooper LT, et al. Takayasu's arteritis: operative results and influence of disease activity. *J Vasc Surg* 2006; 43: 64-71. PMID: [16414389](#)
123. Min PK, Park S, Jung JH, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J Endovasc Ther* 2005; 12: 28-34. PMID: [15683269](#)
124. Park MC, Lee SW, Park YB, et al. Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 600-605. PMID: [16352637](#)
125. Perera AH, Youngstein T, Gibbs RG, et al. Optimizing the outcome of vascular intervention for Takayasu arteritis. *Br J Surg* 2014; 101: 43-50. PMID: [24375298](#)
126. Miyata T, Sato O, Koyama H, et al. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 2003; 108: 1474-1480. PMID: [12952846](#)
127. Ueno A, Awane Y, Wakabayashi A, et al. Successfully operated obliterative brachiocephalic arteritis (Takayasu) associated with the elongated coarctation. *Jpn Heart J* 1967; 8: 538-544. PMID: [5299711](#)
128. Tada Y, Sato O, Ohshima A, et al. Surgical treatment of Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl* 1992; 7: 159-167. PMID: [1360963](#)
129. Tada Y, Kamiya K, Shindo S, et al. Carotid artery reconstruction for Takayasu's arteritis the necessity of all-autogenous-vein graft policy and development of a new operation. *Int Angiol* 2000; 19: 242-249. PMID: [11201593](#)
130. Giordano JM. Surgical treatment of Takayasu's disease. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl: S1146-S1148. PMID: [12086255](#)
131. Wu X, Duan HY, Gu YQ, et al. Surgical treatment of brachiocephalic vessel involvement in Takayasu's arteritis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1122-1126. PMID: [20529549](#)
132. Heinemann MK, Ziemer G, Wahlers T, et al. Extraanatomic thoracic aortic bypass grafts: indications, techniques, and results. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 169-175. PMID: [9030807](#)
133. Taketani T, Miyata T, Morota T, et al. Surgical treatment of atypical aortic coarctation complicating Takayasu's arteritis—experience with 33 cases over 44 years. *J Vasc Surg* 2005; 41: 597-601. PMID: [15874922](#)
134. Kumar A, Dubey D, Bansal P, et al. Surgical and radiological management of renovascular hypertension in a developing country. *J Urol* 2003; 170: 727-730. PMID: [12913683](#)
135. Weaver FA, Kumar SR, Yellin AE, et al. Renal revascularization in Takayasu arteritis-induced renal artery stenosis. *J Vasc Surg* 2004; 39: 749-757. PMID: [15071436](#)
136. Ando M, Okita Y, Tagusari O, et al. A surgically treated case of Takayasu's arteritis complicated by aortic dissections localized in the ascending and abdominal aortae. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1042-1045. PMID: [10805898](#)
137. Khalife T, Alsac JM, Lambert M, et al. Diagnosis and surgical treatment of a Takayasu disease on an abdominal aortic dissection. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 556.e1-556.e5. PMID: [21439771](#)
138. Kim YW, Kim DI, Park YJ, et al. Surgical bypass vs endovascular treatment for patients with supra-aortic arterial occlusive disease due to Takayasu arteritis. *J Vasc Surg* 2012; 55: 693-700. PMID: [22119246](#)
139. Mason JC. Takayasu arteritis: surgical interventions. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 45-52. PMID: [25405823](#)
140. Lee GY, Jeon P, Do YS, et al. Comparison of outcomes between endovascular treatment and bypass surgery in Takayasu arteritis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 153-161. PMID: [24134435](#)
141. Lee K, Kang WC, Ahn T, et al. Long-term outcome of drug-eluting stent for coronary artery stenosis in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 2010; 145: 532-535. PMID: [20466445](#)
142. Park HS, Do YS, Park KB, et al. Long term results of endovascular treatment in renal arterial stenosis from Takayasu arteritis: angioplasty versus stent placement. *Eur J Radiol* 2013; 82: 1913-1918. PMID: [23910995](#)
143. Liang P, Tan-Ong M, Hoffman GS. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J Rheumatol* 2004; 31: 102-106. PMID: [14705227](#)
144. Lee BB, Laredo J, Neville R, et al. Endovascular management of takayasu arteritis: is it a durable option? *Vascular* 2009; 17: 138-146. PMID: [19476746](#)
145. Baril DT, Carroccio A, Palchik E, et al. Endovascular treatment of complicated aortic aneurysms in patients with underlying arteriopathies. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 464-471. PMID: [16779505](#)
146. McGoldrick RB, Munneke GJ, Thompson MM. Endovascular treatment of Takayasu's arteritis of the thoracic descending aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 81-83. PMID: [16893665](#)
147. Obitsu Y, Koizumi N, Saiki N, et al. Long-term result of hybrid procedure for an extensive thoracic aortic aneurysm in Takayasu arteritis: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5: 28. PMID: [20406457](#)
148. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-2496. PMID: [22922415](#)
149. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: e1-e132. PMID: [24939033](#)
150. Adachi O, Saiki Y, Akasaka J, et al. Surgical management of aortic regurgitation associated with takayasu arteritis and other forms of aortitis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1950-1953. PMID: [18036914](#)
151. Matsuura K, Ogino H, Kobayashi J, et al. Surgical treatment of aortic regurgitation due to Takayasu arteritis: long-term morbidity and mortality. *Circulation* 2005; 112: 3707-3712. PMID: [16330687](#)
152. Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, et al. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. *Circulation* 2008; 118: 2738-2747. PMID: [19106398](#)
153. Young JA, Sengupta A, Khaja FU. Coronary arterial stenosis, angina pectoris and atypical coarctation of the aorta due to nonspecific arteritis. Treatment with aortocoronary bypass graft. *Am J Cardiol* 1973; 32: 356-360. PMID: [4542026](#)

154. Cipriano PR, Silverman JF, Perlroth MG, et al. Coronary arterial narrowing in Takayasu's aortitis. *Am J Cardiol* 1977; 39: 744-750. PMID: [16478](#)
155. Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93: 94-103. PMID: [12655](#)
156. Makino N, Orita Y, Takeshita A, et al. Coronary arterial involvement in Takayasu's disease. *Jpn Heart J* 1982; 23: 1007-1013. PMID: [6131151](#)
157. Fujiwara T, Masaki H, Yamane H, et al. Coronary ostial endarterectomy in Takayasu's aortitis—confirmation of patency nine years postsurgically. *Jpn Circ J* 1992; 56: 556-559. PMID: [1352558](#)
158. Dong H, Jiang X, Peng M, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for symptomatic pulmonary stenosis in Takayasu arteritis. *J Rheumatol* 2014; 41: 1856-1862. PMID: [25128508](#)
159. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 822-830. PMID: [23849994](#)
160. Maeda M, Kobayashi M, Okamoto S, et al. Aortitis syndrome in children: clinical observation of 35 cases in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 280-284. PMID: [9141273](#)
161. 中野直子. 小児期の血管炎症候群 (高動脈炎) の難治性病態と治療に関する研究. 厚生労働科学研究補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業) 小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究 平成22年度報告書.
162. 小児慢性特定疾病情報センター. <https://www.shouman.jp/>
163. Batu ED, Sönmez HE, Hazirolan T, et al. Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: Case series of four patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 529-535. PMID: [27515155](#)
164. González-Gay MA, Pina T. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 6. PMID: [25618572](#)
165. Jennette JC, Falk RJ. Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 10-16. PMID: [17143090](#)
166. 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. PMID: [12910568](#)
167. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 131-137. PMID: [16463425](#)
168. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 422-431. PMID: [7667646](#)
169. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, et al. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 311-317. PMID: [10025926](#)
170. 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. PMID: [23253927](#)
171. Carmona FD, González-Gay MA, Martín J. Genetic component of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 6-18. PMID: [23843109](#)
172. Carmona FD, Mackie SL, Martín JE, et al. Spanish GCA Group. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet* 2015; 96: 565-580. PMID: [25817017](#)
173. Elling P, Olsson AT, Elling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of Mycoplasma pneumoniae infection. *J Rheumatol* 1996; 23: 112-119. PMID: [8838518](#)
174. Brack A, Geisler A, Martinez-Taboada VM, et al. Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease. *Mol Med* 1997; 3: 530-543. PMID: [9307981](#)
175. Ma-Krupa W, Jeon MS, Spoerl S, et al. Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. *J Exp Med* 2004; 199: 173-183. PMID: [14734523](#)
176. Ly KH, Régent A, Tamby MC, et al. Pathogenesis of giant cell arteritis: More than just an inflammatory condition? *Autoimmun Rev* 2010; 9: 635-645. PMID: [20457278](#)
177. Schaufelberger C, Andersson R, Nordborg E, et al. An uneven expression of T cell receptor V genes in the arterial wall and peripheral blood in giant cell arteritis. *Inflammation* 2008; 31: 372-383. PMID: [18975064](#)
178. Samson M, Audia S, Martin L, et al. Pathogenesis of giant cell arteritis: new insight into the implication of CD161+ T cells. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 Suppl. S65-S73. PMID: [23663684](#)
179. 厚生労働科学研究費補助金・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. ウェブ版血管炎病理アトラス. <http://www.vas-mhlw.org/html/pathology/index.html>
180. Singh AG, Kermani TA, Crowson CS, et al. Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. *J Rheumatol* 2015; 42: 309-315. PMID: [25512481](#)
181. Muratore F, Kermani TA, Crowson CS, et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 463-470. PMID: [25193809](#)
182. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234-245. PMID: [18640460](#)
183. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, et al. Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 705-711. PMID: [22205118](#)
184. Moosig F, Czech N, Mehl C, et al. Correlation between 18-fluorodeoxyglucose accumulation in large vessels and serological markers of inflammation in polymyalgia rheumatica: a quantitative PET study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 870-873. PMID: [15194587](#)
185. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 672-677. PMID: [17114803](#)
186. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-1128. PMID: [2202311](#)
187. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 140-145. PMID: [11324777](#)
188. Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, et al. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 866-871. PMID: [22119103](#)
189. 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. PMID: [17009270](#)
190. Seror R, Baron G, Hachulla E, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2074-2081. PMID: [23897775](#)
191. 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. PMID: [17665429](#)
192. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, et al. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1041-1048. PMID: [10817557](#)
193. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD, et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1286-1294. PMID: [8216422](#)
194. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1764-1772. PMID: [21559981](#)
195. Blockmans D, Bley T, Schmidt W. Imaging for large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 19-28. PMID: [19077714](#)
196. Blockmans D. Diagnosis and extension of giant cell arteritis. Contribution of imaging techniques. *Presse Med* 2012; 41: 948-954. PMID: [22795837](#)
197. Agard C, Barrier JH, Dupas B, et al. Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: a case-control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 670-676. PMID: [18438900](#)
198. 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. PMID: [9358127](#)
199. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A, et al. Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Ann Intern Med* 2002; 137: 232-238. PMID: [12186513](#)
200. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 25-30. PMID: [14673385](#)
201. Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ, et al. Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. *Ophthalmology* 1994; 101: 1779-1785. PMID: [7800356](#)
202. Liozon E, Boutros-Toni F, Ly K, et al. Silent, or masked, giant cell arteritis is associated with a strong inflammatory response and a benign short term course. *J Rheumatol* 2003; 30: 1272-1276. PMID: [12784402](#)

203. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 509-520. PMID: [9559737](#)
204. 棚野一郎, 木ノ内玲子, 大谷真一, 他. ステロイドパルス療法が奏効した後に長期経過で視力が低下した巨細胞動脈炎による前部虚血性視神経症. *眼科* 2011; 53: 1769-1773.
205. Bioussé V, Newman NJ. Ischemic Optic Neuropathies. *N Engl J Med* 2015; 372: 2428-2436. PMID: [26083207](#)
206. Parikh M, Miller NR, Lee AG, et al. Prevalence of a normal C-reactive protein with an elevated erythrocyte sedimentation rate in biopsy-proven giant cell arteritis. *Ophthalmology* 2006; 113: 1842-1845. PMID: [16884778](#)
207. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, et al. Giant cell arteritis: validity and reliability of various diagnostic criteria. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 285-296. PMID: [9063237](#)
208. Hamidou MA, Bataud E, Treweek D, et al. Silent versus cranial giant cell arteritis. Initial presentation and outcome of 50 biopsy-proven cases. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 183-186. PMID: [15967333](#)
209. Cid MC, Font C, Oristrell J, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 26-32. PMID: [9433866](#)
210. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, et al. Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 509-521. PMID: [22825731](#)
211. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-271. PMID: [12140303](#)
212. Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318-323. PMID: [18413441](#)
213. Breuer GS, Neshet G, Neshet R. Rate of discordant findings in bilateral temporal artery biopsy to diagnose giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 794-796. PMID: [19228656](#)
214. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, et al. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 359-369. PMID: [15738455](#)
215. Neshet G, Shemesh D, Mates M, et al. The predictive value of the halo sign in color Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1224-1226. PMID: [12064840](#)
216. Germanò G, Muratore F, Cimino L, et al. Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell arteritis? A randomized study. *Rheumatology* (Oxford) 2015; 54: 400-404. PMID: [24939678](#)
217. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002; 287: 92-101. PMID: [11754714](#)
218. Muratore F, Cavazza A, Boiardi L, et al. Histopathologic Findings of Patients With Biopsy-Negative Giant Cell Arteritis Compared to Those Without Arteritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 865-870. PMID: [26415044](#)
219. Breuer GS, Neshet R, Neshet G. Negative temporal artery biopsies: eventual diagnoses and features of patients with biopsy-negative giant cell arteritis compared to patients without arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 1103-1106. PMID: [19210879](#)
220. Esteban MJ, Font C, Hernández-Rodríguez J, et al. Small-vessel vasculitis surrounding a spared temporal artery: clinical and pathological findings in a series of twenty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1387-1395. PMID: [11407699](#)
221. Gènéreau T, Lortholary O, Pottier MA, et al. French Vasculitis Study Group. Temporal artery biopsy: a diagnostic tool for systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2674-2681. PMID: [10616017](#)
222. Salvarani C, Gabriel SE, Gertz MA, et al. Primary systemic amyloidosis presenting as giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1621-1626. PMID: [7980674](#)
223. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, et al. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 Suppl: S23-S28. PMID: [14740424](#)
224. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, et al. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med* 1994; 120: 987-992. PMID: [8185147](#)
225. Nuenninghoff 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. PMID: [14674004](#)
226. García-Martínez A, Argüis P, Prieto-González S, et al. Prospective long term follow-up of a cohort of patients with giant cell arteritis screened for aortic structural damage (aneurysm or dilatation). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1826-1832. PMID: [23873881](#)
227. Robson JC, Kiran A, Maskell J, et al. The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 129-135. PMID: [24095936](#)
228. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, et al. Mortality 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: 3532-3537. PMID: [14674005](#)
229. Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology* (Oxford) 2008; 47: 403-408. PMID: [18292120](#)
230. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology* (Oxford) 2010; 49: 1594-1597. PMID: [20371504](#)
231. Ponte C, Rodrigues AF, O'Neill L, et al. Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World J Clin Cases* 2015; 3: 484-494. PMID: [26090367](#)
232. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M, et al. Groupe d'Étude Française des Artérites des gros Vaisseaux, under the Aegis of the Filière des Maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne* 2016; 37: 154-165. PMID: [26833145](#)
233. Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA. Long-term corticosteroid treatment in giant cell arteritis. *Acta Med Scand* 1986; 220: 465-469. PMID: [3812030](#)
234. Proven A, Gabriel SE, Orces C, et al. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 703-708. PMID: [14558057](#)
235. Martínez-Lado L, Calviño-Díaz C, Piñero A, et al. Relapses and recurrences in giant cell arteritis: a population-based study of patients with biopsy-proven disease from northwestern Spain. *Medicine* (Baltimore) 2011; 90: 186-193. PMID: [21512412](#)
236. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, et al. Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: 194-201. PMID: [25181312](#)
237. Kermani TA, Warrington KJ, Cuthbertson D, et al. Vasculitis Clinical Research Consortium. Disease Relapses among Patients with Giant Cell Arteritis: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. *J Rheumatol* 2015; 42: 1213-1217. PMID: [25877501](#)
238. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, et al. Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatology* (Oxford) 2016; 55: 347-356. PMID: [26385368](#)
239. Kermani TA, Ytterberg SR, Warrington KJ. Pneumocystis jirovecii pneumonia in giant cell arteritis: A case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 761-765. PMID: [21240966](#)
240. Berger CT, Greiff V, John S, et al. Risk factors for pneumocystis pneumonia in giant cell arteritis: a single-centre cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 Suppl: S122-S125. PMID: [26016762](#)
241. Yates M, Loke YK, Watts RA, et al. Prednisolone combined with adjunctive immunosuppression is not superior to prednisolone alone in terms of efficacy and safety in giant cell arteritis: meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 227-236. PMID: [24026674](#)
242. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 495-501. PMID: [11579707](#)
243. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 106-114. PMID: [11177313](#)
244. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1309-1318. PMID: [12115238](#)
245. Henes JC, Mueller M, Pfannenberger C, et al. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 Suppl: S43-S48. PMID: [21385544](#)
246. Looek J, Henes J, Köter I, et al. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 Suppl: S70-S76. PMID: [22640650](#)
247. de Boysson H, Boutemy J, Creveuil C, et al. Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and

- systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 105-112. PMID: [23453684](#)
248. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G, et al. Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology* (Oxford) 2012; 51: 1677-1686. PMID: [22627726](#)
 249. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/poly-myalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 136-138. PMID: [3511861](#)
 250. Boureau AS, de Faucal P, Espitia O, et al. Place of azathioprine in the treatment of giant cell arteritis. [Article in French] *Rev Med Interne* 2016; 37: 723-729. PMID: [27260788](#)
 251. Schaufelberger C, Andersson R, Nordborg E. No additive effect of cyclosporin A compared with glucocorticoid treatment alone in giant cell arteritis: results of an open, controlled, randomized study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 464-465. PMID: [9619904](#)
 252. Schaufelberger C, Möllby H, Uddhammar A, et al. No additional steroid-sparing effect of cyclosporine A in giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 327-329. PMID: [16882602](#)
 253. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al. Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 621-630. PMID: [17470830](#)
 254. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1921-1927. PMID: [26952547](#)
 255. Unizony SH, Dasgupta B, Fishelova E, et al. Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 912562. PMID: [23653652](#)
 256. Pazzola G, Padovano I, Boiardi L, et al. Tocilizumab in glucocorticoid-naïve large-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 Suppl: S59-S61. PMID: [23306184](#)
 257. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis: Multicenter open-label study of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: 717-723. PMID: [25697557](#)
 258. Direskeneli H, Aydin SZ, Kermani TA, et al. Development of outcome measures for large-vessel vasculitis for use in clinical trials: opportunities, challenges, and research agenda. *J Rheumatol* 2011; 38: 1471-1479. PMID: [21724719](#)
 259. Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 625-630. PMID: [18086726](#)
 260. Amiri N, De Vera M, Choi HK, et al. Increased risk of cardiovascular disease in giant cell arteritis: a general population-based study. *Rheumatology* (Oxford) 2016; 55: 33-40. PMID: [26248811](#)
 261. Tomasson G, Pelloquin C, Mohammad A, et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014; 160: 73-80. PMID: [24592492](#)
 262. Salvarani C, Giannini C, Miller DV, et al. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 985-989. PMID: [17139651](#)
 263. Lee MS, Smith SD, Galor A, et al. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3306-3309. PMID: [17009265](#)
 264. 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. PMID: [15077317](#)
 265. Neshet G, Berkun Y, Mates M, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine* (Baltimore) 2004; 83: 114-122. PMID: [15028965](#)
 266. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995; 122: 502-507. PMID: [7872584](#)
 267. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Piñeiro A, et al. Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy-proven giant cell arteritis from northwestern Spain: a population-based study. *Medicine* (Baltimore) 2004; 83: 335-341. PMID: [15525845](#)
 268. Dehaine-Bamberger N, Amar R, Touboul C, et al. Buerger disease, clinical and prognostic aspects. 83 cases. [Article in French] *Presse Med* 1993; 22: 945-948. PMID: [8367418](#)
 269. Mills JL, Taylor LM, Porter JM. Buerger's disease in the modern era. *Am J Surg* 1987; 154: 123-129. PMID: [3605510](#)
 270. Lie JT. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women. *Medicine* (Baltimore) 1987; 66: 65-72. PMID: [3492659](#)
 271. Olin JW, Young JR, Graor RA, et al. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1990; 82 Suppl: IV3-IV8. PMID: [2225420](#)
 272. Nielubowicz J, Rosnowski A, Pruszyński B, et al. Natural history of Buerger's disease. *J Cardiovasc Surg* (Torino) 1980; 21: 529-540. PMID: [7451558](#)
 273. Adar R, Papa MZ, Halpern Z, et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 1983; 308: 1113-1116. PMID: [6835334](#)
 274. Hagen B, Lohse S. Clinical and radiologic aspects of Buerger's disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1984; 7: 283-293. PMID: [6529731](#)
 275. Shionoya S, Ban I, Nakata Y, et al. Diagnosis, pathology, and treatment of Buerger's disease. *Surgery* 1974; 75: 695-700. PMID: [4824428](#)
 276. Buerger L. Thromboangiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. *Am J Med Sci* 1908; 136: 567-580.
 277. Gulati SM, Madhra K, Thusoo TK, et al. Autoantibodies in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Angiology* 1982; 33: 642-651. PMID: [6751163](#)
 278. Roncon de Albuquerque R, Delgado L, Correia P, et al. Circulating immune complexes in Buerger's disease. Endarteritis obliterans in young men. *J Cardiovasc Surg* (Torino) 1989; 30: 821-825. PMID: [2808505](#)
 279. Majewski W, Marszałek A, Staniszewski R, et al. Clinical and morphological aspects of Buerger's disease. *Int Angiol* 1997; 16: 239-244. PMID: [9543220](#)
 280. Eichhorn J, Sima D, Lindschau C, et al. Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am J Med Sci* 1998; 315: 17-23. PMID: [9427570](#)
 281. Shionoya S, Leu HJ, Lie JT. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). In: Stehens WE, Lie JT, editors. Vascular pathology. Chapman & Hall Medical, 1995: 657-678.
 282. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 2000; 343: 864-869. PMID: [10995867](#)
 283. Ohta T, Ishioashi H, Hosaka M, et al. Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg* 2004; 39: 176-180. PMID: [14718836](#)
 284. Juergens JL. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease, TAO). In: Juergens JL, Spittell JA, Fairbairn JF, editors. Peripheral vascular diseases. WB Saunders, 1980: 469-491.
 285. Allen EV, Brown GE. Thromboangiitis obliterans. A clinical study of 200 cases. *Ann Intern Med* 1928; 1: 535-549.
 286. Iwai T, Inoue Y, Umeda M, et al. Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg* 2005; 42: 107-115. PMID: [16012459](#)
 287. Iwase S, Okamoto T, Mano T, et al. Skin sympathetic outflow in Buerger's disease. *Auton Neurosci* 2001; 87: 286-292. PMID: [11476291](#)
 288. Roncon-Albuquerque R, Serrão P, Vale-Pereira R, et al. Plasma catecholamines in Buerger's disease: effects of cigarette smoking and surgical sympathectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 338-343. PMID: [12323177](#)
 289. Makita S, Nakamura M, Murakami H, et al. Impaired endothelium-dependent vasorelaxation in peripheral vasculature of patients with thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1996; 94 Suppl: II211-II215. PMID: [8901748](#)
 290. Halacheva K, Gulubova MV, Manolova I, et al. Expression of ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and TNF-alpha on the endothelium of femoral and iliac arteries in thromboangiitis obliterans. *Acta Histochem* 2002; 104: 177-184. PMID: [12086338](#)
 291. Pietraszek MH, Choudhury NA, Baba S, et al. Serotonin as a factor involved in pathophysiology of thromboangiitis obliterans. *Int Angiol* 1993; 12: 9-12. PMID: [8376917](#)
 292. Shionoya S. What is Buerger's disease? *World J Surg* 1983; 7: 544-551. PMID: [6624130](#)
 293. Wessler S, Ming SC, Gurewicz V, et al. A critical evaluation of thromboangiitis obliterans. The case against Buerger's disease. *N Engl J Med* 1960; 262: 1149-1160. PMID: [13844117](#)
 294. Kurata A, Franke FE, Machinami R, et al. Thromboangiitis obliterans: classic and new morphological features. *Virchows Arch* 2000; 436: 59-67. PMID: [10664163](#)
 295. Kurata A, Machinami R, Schulz A, et al. Different immunophenotypes in Buerger's disease. *Pathol Int* 2003; 53: 608-615. PMID: [14507318](#)
 296. Kim EJ, Cho BS, Lee TS, et al. Morphologic change of the internal elastic lamina in Buerger's disease. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 44-48. PMID: [10719807](#)
 297. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, et al. Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans). *J Vasc Surg* 1999; 29: 451-458. PMID: [10069909](#)
 298. Lie JT. Visceral intestinal Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998; 66 Suppl: S249-S256. PMID: [9951827](#)
 299. Horsch AK, Brechemier D, Robert L, et al. Anti-elastic antibodies in thromboangiitis obliterans (Winiwarter-Buerger disease). [Article in German] *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1977; 83: 1758-1761. PMID: [611925](#)

300. 塩野谷恵彦. Clinical manifestation in Buerger's disease. 塩野谷恵彦. Buerger's disease - Pathology, Diagnosis and Treatment. 名古屋大学出版会 1990; 101-117.
301. Kobayashi M, Nishikimi N, Komori K. Current pathological and clinical aspects of Buerger's disease in Japan. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 148-156. PMID: [16378138](#)
302. No YJ, Lee EM, Lee DH, et al. Cerebral angiographic findings in thromboangiitis obliterans. *Neuroradiology* 2005; 47: 912-915. PMID: [16133479](#)
303. Becit N, Unlü Y, Koçak H, et al. Involvement of the coronary artery in a patient with thromboangiitis obliterans. A case report. *Heart Vessels* 2002; 16: 201-203. PMID: [12181595](#)
304. Donatelli F, Triggiani M, Nascimbene S, et al. Thromboangiitis obliterans of coronary and internal thoracic arteries in a young woman. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 800-802. PMID: [9104994](#)
305. Goktas S, Bedir S, Bozlar U, et al. Intrarenal arterial stenosis in a patient with thromboangiitis obliterans. *Int J Urol* 2006; 13: 1243-1244. PMID: [16984562](#)
306. Kurata A, Nonaka T, Arimura Y, et al. Multiple ulcers with perforation of the small intestine in buerger's disease: a case report. *Gastroenterology* 2003; 125: 911-916. PMID: [12949735](#)
307. Lee KS, Paik CN, Chung WC, et al. Colon Ischemia Associated with Buerger's Disease: Case Report and Review of the Literature. *Gut Liver* 2010; 4: 287-291. PMID: [20559539](#)
308. Sasaki S, Sakuma M, Kuniyama T, et al. Distribution of arterial involvement in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): results of a study conducted by the Intractable Vasculitis Syndromes Research Group in Japan. *Surg Today* 2000; 30: 600-605. PMID: [10930225](#)
309. 阪口周吉, 三島好雄. 血管造影所見報告. Buerger病について. 1976年度厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班分科会報告書. 1977: 1-38.
310. Shionoya S, Hirai M, Kawai S, et al. Pattern of arterial occlusion in Buerger's disease. *Angiology* 1982; 33: 375-384. PMID: [7091768](#)
311. 塩野谷恵彦. Buerger's disease - Pathology, Diagnosis and Treatment. 名古屋大学出版会 1990: 118-150.
312. 阪口周吉, 馬場正三, 亀田正, 他. 膠原病における末梢循環障害 - その動脈造影所見について. 1976年度厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班分科会報告書. 1977: 295-302.
313. 三島好雄, 小林宏, 大橋重信, 他. 膠原病に伴う四肢主幹動脈障害 - その動脈造影所見について. 1976年度厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班分科会報告書. 1977: 133-136.
314. Kobayashi M, Sugimoto M, Komori K. Enderteritis obliterans in the pathogenesis of Buerger's disease from the pathological and immunohistochemical points of view. *Circ J* 2014; 78: 2819-2826. PMID: [25298073](#)
315. Olin JW, Shih A. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 18-24. PMID: [16344615](#)
316. Mills JL Sr. Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. *Semin Vasc Surg* 2003; 16: 179-189. PMID: [12975757](#)
317. Papa MZ, Rabi I, Adar R. A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 335-339. PMID: [8601245](#)
318. Shionoya S. Buerger's disease: diagnosis and management. *Cardiovasc Surg* 1993; 1: 207-214. PMID: [8076031](#)
319. 塩野谷恵彦. Pathology. 塩野谷恵彦. Buerger's disease - Pathology, Diagnosis and Treatment. 名古屋大学出版会 1990: 57-59.
320. 中島伸之. バージャー病. 厚生科学研究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. 難治性血管炎の診療マニュアル. 2002: 9-12.
321. 重松邦広, 重松宏, 安田慶秀. Buerger病の長期予後について (全国アンケート調査結果) に関する研究. 難治性血管炎に関する調査研究. 平成15年度総括・分担研究報告書. 2004: 115-119.
322. 日本脈管学会編. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II. メディカルトピビューン 2007: 44-45.
323. Nakata Y, Suzuki S, Kawai S, et al. Effects of lumbar sympathectomy on thromboangiitis obliterans. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1975; 16: 415-425. PMID: [1184672](#)
324. Shionoya S, Ban I, Nakata Y, et al. Surgical treatment of Buerger's disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1980; 21: 77-84. PMID: [7358786](#)
325. 服部圭祐, 古森公浩. 血管新生療法の有効性はどこまで証明されたか. *Heart View* 2007; 11: 1288-1295.
326. Saito Y, Sasaki K, Katsuda Y, et al. Effect of autologous bone-marrow cell transplantation on ischemic ulcer in patients with Buerger's disease. *Circ J* 2007; 71: 1187-1192. PMID: [17652879](#)
327. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, et al. TACT Follow-up Study Investigators. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J* 2008; 156: 1010-1018. PMID: [19061721](#)
328. Inaba S, Egashira K, Komori K. Peripheral-blood or bone-marrow mononuclear cells for therapeutic angiogenesis? *Lancet* 2002; 360: 2083. PMID: [12504445](#)
329. Shigematsu H, Shigematsu K. Factors affecting the long-term outcome of Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). *Int Angiol* 1999; 18: 58-64. PMID: [10392482](#)
330. Sugimoto M, Miyachi H, Morimae H, et al. Fate of ischemic limbs in patients with Buerger's disease based on our 30-year experience: does smoking have a definitive impact on the late loss of limbs? *Surg Today* 2015; 45: 466-470. PMID: [24845736](#)
331. Kussmaul A, Maier R. Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. [Article in German] *Dtsch Arch Klin Med* 1866; 1: 484-517.
332. 中林公正, 中・小型血管炎の疫学, 予後, QOL に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会. 平成10年度研究報告書. 1999: 38-48.
333. Arkin A. A Clinical and Pathological Study of Periarteritis Nodosa: A Report of Five Cases, One Histologically Healed. *Am J Pathol* 1930; 6: 401-426.5. PMID: [19969916](#)
334. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 616-626. PMID: [20112401](#)
335. Lindberg K. Ein Beitrag zur Kenntnis der periarteritis nodosa. *Acta Med Scand* 1931; 76: 183-225.
336. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究. 平成17年度総括・分担研究報告書.
337. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 93-100. PMID: [12579599](#)
338. 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 横野博史, 進行性腎障害に関する調査研究班 松尾清一. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン (2014年改訂版). 2014. <http://www.vas-mhlw.org/pdf/results/aav-guideline.pdf>
339. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1638-1645. PMID: [7488285](#)
340. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. French Vasculitis Study Group. 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. PMID: [20131268](#)
341. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 Suppl: S94-S104. PMID: [19026150](#)
342. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). 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. PMID: [24161361](#)
343. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 17-28. PMID: [8569467](#)
344. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 19-27. PMID: [21200183](#)
345. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al. Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. 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. PMID: [24758294](#)
346. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1916-1920. PMID: [21798892](#)
347. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 93-99. PMID: [15696553](#)
348. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, et al. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated

- ed vasculitis: association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1534-1540. PMID: [12858454](#)
349. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214-223. PMID: [22808956](#)
 350. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009; 15: 623-625. PMID: [19448636](#)
 351. Kawashima S, Arimura Y, Sano K, et al. Immunopathologic co-localization of MPO, IgG, and C3 in glomeruli in human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2013; 79: 292-301. PMID: [23537682](#)
 352. Nakazawa D, Tomaru U, Suzuki A, et al. Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps: implications of disordered neutrophil extracellular traps in a rat model of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3779-3787. PMID: [22777766](#)
 353. 松尾清一 監修, 有村義宏 編集. 急速進行性腎炎症候群診療ガイド Q&A 改訂第2版. 診断と治療社 2015: 7.
 354. 吉田雅治, 小林茂人, 居石克夫, 他. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会. 平成10年度研究報告書. 1999: 239-246.
 355. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性血管炎に関する調査研究班 有村義宏, 難治性腎疾患に関する調査研究班 丸山彰一, びまん性肺疾患に関する調査研究班 本間栄. 診断と分類基準. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン (2014年改訂版). 2014: 19-24.
 356. 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. PMID: [16901958](#)
 357. 松尾清一, 木村 健二郎, 有村 義宏, 他. 厚生労働科研「進行性腎障害に関する調査研究」エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン作成分科会. エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2014. 日腎会誌 2015; 57: 139-232.
 358. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1004-1010. PMID: [17911225](#)
 359. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM-O'P). *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 222-233. PMID: [10941351](#)
 360. Ozaki S, Atsumi T, Hayashi T, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 394-404. PMID: [21928092](#)
 361. Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene granulomatoze mit besonderer Beteiligung des arteriensystems und der nieren. *Beitr Pathol Anat* 1939; 102: 36-68.
 362. 日本リウマチ財団教育研修委員会, 日本リウマチ学会生涯教育委員会. リウマチ病学テキスト 改訂第2版. 診断と治療社 2016.
 363. Csernok E. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and pathogenesis of small vessel vasculitides. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 158-164. PMID: [12848957](#)
 364. Heckmann M, Holle JU, Arning L, et al. The Wegener's granulomatosis quantitative trait locus on chromosome 6p21.3 as characterised by tagSNP genotyping. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 972-979. PMID: [17967832](#)
 365. 橋本博史. 厚生省特定疾患免疫疾患研究班難治性血管炎分科会. 平成10年度研究報告書. 1996: 9-12.
 366. 橋本博史. 全国疫学調査による抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の臨床的検討. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会. 平成10年度研究報告書. 1999: 213.
 367. 吉田雅治. Wegener肉芽腫症. 日本臨床 2006; 64 Suppl: 460-466.
 368. 橋本博史, 吉田雅治. 厚生省厚生科学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. 難治性血管炎の診療マニュアル. 2002: 30.
 369. Finkielman JD, Merkel PA, Schroeder D, et al. WGET Research Group. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 611-619. PMID: [17975183](#)
 370. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班. 1998年報告書. (厚生省特定疾患調査研究費補助金 臨床調査研究グループ 免疫疾患調査研究班. 平成10年度難治性血管炎総括.)
 371. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 605-617. PMID: [17170053](#)
 372. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221-232. PMID: [20647199](#)
 373. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 211-220. PMID: [20647198](#)
 374. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1583-1594. PMID: [27338776](#)
 375. 尾崎承一. RiCRAV報告. 厚生労働省 AAV のわが国における治療法の確立のための他施設共同前向き臨床研究. 第21年度総括・分担研究報告書. 2010: 99-102.
 376. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44. PMID: [12840090](#)
 377. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2790-2803. PMID: [19109574](#)
 378. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarthritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301. PMID: [14819261](#)
 379. Sada KE, Amano K, Uehara R, et al. Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 640-644. PMID: [24289197](#)
 380. Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol* 2014; 5: 549. PMID: [25404930](#)
 381. Keogh KA. Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? *Drug Saf* 2007; 30: 837-843. PMID: [17867722](#)
 382. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 341-348. PMID: [25500434](#)
 383. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 390-393. PMID: [22121132](#)
 384. 長澤俊彦, 吉田雅治. アレルギー性肉芽腫性血管炎の本邦症例の臨床像と臨床診断基準の提唱. 日内会誌 1989; 78: 352-356.
 385. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班. 1987年度研究報告書. 1988.
 386. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015; 26: 545-553. PMID: [25971154](#)
 387. Feragalli B, Mantini C, Sperandio M, et al. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. *Br J Radiol* 2016; 89: 20150992. PMID: [26876879](#)
 388. 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. PMID: [6366453](#)
 389. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-1100. PMID: [2202307](#)
 390. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会. 平成10年度研究報告書. 1999.
 391. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317. PMID: [18413444](#)
 392. Koike H, Akiyama K, Saito T, et al. Research Group for IVIg for EGPA/CSS in Japan. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol* 2015; 262: 752-759. PMID: [25577176](#)
 393. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863-870.
 394. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 1973; 3: 74-89. PMID: [4571918](#)
 395. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, et al. Goodpasture's syndrome: a clinicopathologic entity. *Am J Med* 1964; 37: 424-444. PMID: [14209289](#)
 396. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 339-347. PMID: [18392773](#)

397. Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al. Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 633-650. PMID: [19533266](#)
398. Netzer KO, Leinonen A, Boutaud A, et al. The goodpasture autoantigen. Mapping the major conformational epitope(s) of alpha3(IV) collagen to residues 17-31 and 127-141 of the NC1 domain. *J Biol Chem* 1999; 274: 11267-11274. PMID: [10196215](#)
399. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010; 363: 343-354. PMID: [20660402](#)
400. Chen JL, Hu SY, Jia XY, et al. Association of epitope spreading of antiglomerular basement membrane antibodies and kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 51-58. PMID: [23085731](#)
401. Cui Z, Zhao MH, Singh AK, et al. Antiglomerular basement membrane disease with normal renal function. *Kidney Int* 2007; 72: 1403-1408. PMID: [17851468](#)
402. Yang R, Cui Z, Hellmark T, et al. Natural anti-GBM antibodies from normal human sera recognize alpha3(IV)NC1 restrictively and recognize the same epitopes as anti-GBM antibodies from patients with anti-GBM disease. *Clin Immunol* 2007; 124: 207-212. PMID: [17556023](#)
403. Zhao J, Yan Y, Cui Z, et al. The immunoglobulin G subclass distribution of anti-GBM autoantibodies against rHalpha3(IV)NC1 is associated with disease severity. *Hum Immunol* 2009; 70: 425-429. PMID: [19364515](#)
404. Hellmark T, Burkhardt H, Wieslander J. Goodpasture disease. Characterization of a single conformational epitope as the target of pathogenic autoantibodies. *J Biol Chem* 1999; 274: 25862-25868. PMID: [10464328](#)
405. Olson SW, Arbogast CB, Baker TP, et al. Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1946-1952. PMID: [21868497](#)
406. Li JN, Cui Z, Wang J, et al. Autoantibodies against Linear Epitopes of Myeloperoxidase in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 568-575. PMID: [26813562](#)
407. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66: 1535-1540. PMID: [15458448](#)
408. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, et al. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37: 965-970. PMID: [2179617](#)
409. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-1042. PMID: [11388816](#)
410. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, et al. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 814-821. PMID: [25609740](#)
411. Herody M, Bobrie G, Gouarin C, et al. Anti-GBM disease: predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Nephrol* 1993; 40: 249-255. PMID: [8281713](#)
412. Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 303-311. PMID: [21862934](#)
413. Coombes JS, Fassett RG. Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review. *Kidney Int* 2012; 81: 233-246. PMID: [21975860](#)
414. 松尾清一 監修, 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班(難治性腎疾患に関する調査研究)編. エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014. 東京医学社 2014.
415. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, et al. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976; 1: 711-715. PMID: [56532](#)
416. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 219-227. PMID: [3892220](#)
417. Johnson JP, Whitman W, Briggs WA, et al. Plasmapheresis and immunosuppressive agents in ant basement membrane antibody-induced Goodpasture's syndrome. *Am J Med* 1978; 64: 354-359. PMID: [629280](#)
418. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 573-578. PMID: [8678069](#)
419. Kalluri R, Torre A, Shield CF 3rd, et al. Identification of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen as alloantigens for Alport posttransplant anti-glomerular basement membrane antibodies. *Transplantation* 2000; 69: 679-683. PMID: [10708133](#)
420. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 183-213, vi. PMID: [15120147](#)
421. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 899-905. PMID: [9631995](#)
422. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 441-448. PMID: [1564151](#)
423. 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. PMID: [6754776](#)
424. 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. PMID: [16961508](#)
425. Pasini A, Bracaglia C, Aceti A, et al. Renal involvement in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: a report of three paediatric cases. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1409-1413. PMID: [24625505](#)
426. Werder M, Truniger B. Hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1278-1279. PMID: [9198071](#)
427. Saadoun D, Sadallah S, Trendelenburg M, et al. Anti-C1q antibodies in hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 308-312. PMID: [16879251](#)
428. Lienesch DW, Sherman KE, Metzger A, et al. Anti-C1q antibodies in patients with chronic hepatitis C infection. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 183-185. PMID: [16762156](#)
429. Wisnieski 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. PMID: [1404125](#)
430. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 231-238. PMID: [7040825](#)
431. Black AK, Greaves MW. Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 249-286. PMID: [12113219](#)
432. Black AK. Unusual urticarias. *J Dermatol* 2001; 28: 632-634. PMID: [11770721](#)
433. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol* 1988; 27: 468-472. PMID: [3065257](#)
434. Her MY, Song JY, Kim DY. Hypocomplementemic urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 184-186. PMID: [19270838](#)
435. 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. PMID: [20429007](#)
436. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 24-31. PMID: [10647951](#)
437. Soma J, Sato H, Ito S, et al. Nephrotic syndrome associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: successful treatment with cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1753-1757. PMID: [10435889](#)
438. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al. French Vasculitis Study Group. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 527-534. PMID: [25385679](#)
439. Kartal O, Gulec M, Caliskaner Z, et al. Plasmapheresis in a patient with "refractory" urticarial vasculitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 245-247. PMID: [22754719](#)
440. Yamazaki-Nakashimada MA, Duran-McKinster C, Ramirez-Vargas N, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for hypocomplementemic urticarial vasculitis associated with systemic lupus erythematosus in a child. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 445-447. PMID: [19689522](#)
441. Mills JL, Randle HW, Solley GO, et al. The therapeutic response of urticarial vasculitis to indomethacin. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 349-355. PMID: [7430455](#)
442. Asherson RA, Buchanan N, Kenwright S, et al. The normocomplementemic urticarial vasculitis syndrome--report of a case and response to colchicine. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 424-427. PMID: [1806316](#)
443. 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. PMID: [6371104](#)
444. Ruzicka T, Goerz G. Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticaria. Effect of dapsone and complement levels. *Dermatologica* 1981; 162: 203-205. PMID: [7250465](#)
445. Holtman JH, Neustadt DH, Klein J, et al. Dapsone is an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous lupus erythemato-

- sus and urticarial vasculitis in a patient with C2 deficiency. *J Rheumatol* 1990; 17: 1222-1225. PMID: [2290166](#)
446. 高橋啓, 大原関利, 横内幸, 他. 血管炎の新しい分類: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (CHCC2012). 日腎会誌 2014; 56: 70-79.
 447. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 1999; 78: 395-409. PMID: [10575422](#)
 448. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circ J* 2008; 72 Suppl IV: 1303-1305. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ozaki_h.pdf
 449. Komatsu H, Fujimoto S, Yoshikawa N, et al. Clinical manifestations of Henoch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy: comparative analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 552-560. PMID: [26456327](#)
 450. Counahan R, Winterborn MH, White RH, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J* 1977; 2: 11-14. PMID: [871734](#)
 451. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1114-1121. PMID: [2202310](#)
 452. 金子一成. 小児の全身性血管炎: 診断と治療. 小児科 2004; 45: 1141-1150.
 453. 難病情報センター. 紫斑病性腎炎 (指定難病224). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4658>
 454. 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. PMID: [16887443](#)
 455. Shin JJ, Park JM, Shin YH, et al. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 56-60. PMID: [16467044](#)
 456. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Arch Dis Child* 2013; 98: 756-763. PMID: [23845696](#)
 457. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD005128. PMID: [26258874](#)
 458. Hong S, Ahn SM, Lim DH, et al. Late-onset IgA vasculitis in adult patients exhibits distinct clinical characteristics and outcomes. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 Suppl: S77-S83. PMID: [26842218](#)
 459. Chapter 11: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 218-220. PMID: [25018936](#)
 460. Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 858-864. PMID: [15031341](#)
 461. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol* 1998; 49: 9-14. PMID: [9491279](#)
 462. Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, et al. Effective therapy for severe Henoch-Schoenlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr* 2000; 136: 370-375. PMID: [10700695](#)
 463. Du Y, Hou L, Zhao C, et al. Treatment of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 765-771. PMID: [22081165](#)
 464. Ren P, Han F, Chen L, et al. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Nephrol* 2012; 36: 271-277. PMID: [22965140](#)
 465. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2159-2166. PMID: [21626222](#)
 466. Park JM, Won SC, Shin JJ, et al. Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 411-417. PMID: [21184240](#)
 467. 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. PMID: [10070905](#)
 468. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, et al. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 920-923. PMID: [15197640](#)
 469. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 51-56. PMID: [14634864](#)
 470. Pillebout E, Alberti C, Guillemin L, et al. CESAR study group. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int* 2010; 78: 495-502. PMID: [20505654](#)
 471. Kanai H, Sawanobori E, Kobayashi A, et al. Early treatment with methylprednisolone pulse therapy combined with tonsillectomy for heavy proteinuric henoch-schönlein purpura nephritis in children. *Nephron Extra* 2011; 1: 101-111. PMID: [22470384](#)
 472. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. The cryoglobulinaemias. *Lancet* 2012; 379: 348-360. PMID: [21868085](#)
 473. Wintrobe MM, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma: With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933; 52: 156-165.
 474. Lerner AB, Watson CJ. Studies of cryoglobulins; unusual purpura associated with the presence of a high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci* 1947; 214: 410-415. PMID: [20266939](#)
 475. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2507-2516. PMID: [10615995](#)
 476. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 366-373. PMID: [11303309](#)
 477. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 200-205. PMID: [9872481](#)
 478. Cicardi M, Cesana B, Del Ninno E, et al. Prevalence and risk factors for the presence of serum cryoglobulins in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000; 7: 138-143. PMID: [10760044](#)
 479. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al. HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol* 2009; 36: 1442-1448. PMID: [19369460](#)
 480. Tanaka K, Aiyama T, Imai J, et al. Serum cryoglobulin and chronic hepatitis C virus disease among Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1847-1852. PMID: [7572907](#)
 481. Nagasaka A, Takahashi T, Sasaki T, et al. Cryoglobulinemia in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection: host genetic and virological study. *J Med Virol* 2001; 65: 52-57. PMID: [11505443](#)
 482. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, et al. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 767-772. PMID: [8639173](#)
 483. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788. PMID: [4216269](#)
 484. Motyckova G, Murali M. Laboratory testing for cryoglobulins. *Am J Hematol* 2011; 86: 500-502. PMID: [21594887](#)
 485. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine* (Baltimore) 2001; 80: 252-262. PMID: [11470986](#)
 486. Terrier B, Carrat F, Krastinova E, et al. Prognostic factors of survival in patients with non-infectious mixed cryoglobulinaemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 374-380. PMID: [22586172](#)
 487. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282: 938-941. PMID: [9794763](#)
 488. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 1035-1045. PMID: [24024840](#)
 489. De Vita S, Soldano F, Isola M, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1183-1190. PMID: [21571735](#)
 490. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, et al. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology* (Oxford) 2014; 53: 2209-2213. PMID: [24994905](#)
 491. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 444-454. PMID: [21303705](#)
 492. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 843-853. PMID: [22147661](#)
 493. Saadoun D, Resche Rignon 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. PMID: [20439619](#)
 494. 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. PMID: [21821153](#)
495. 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. PMID: [22474249](#)
496. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 189-196. PMID: [16996578](#)
497. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-1291. PMID: [10528040](#)
498. Takeno M, Ideguchi H, Suda A, et al. Vascular involvement of Behçet's disease. In: Ishigatsubo Y, editor. Behçet's disease. Springer, 2015: 79-100.
499. 難病情報センター. パーチェット病 (指定難病56). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/330>
500. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2806-2812. PMID: [20496419](#)
501. Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 703-706. PMID: [20622879](#)
502. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine* (Baltimore) 2011; 90: 125-132. PMID: [21358436](#)
503. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 Suppl: S47-S53. PMID: [21968236](#)
504. Lakhampal S, Tani K, Lie JT, et al. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985; 16: 790-795. PMID: [4018777](#)
505. Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013; 45: 202-207. PMID: [23291587](#)
506. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 8134-8139. PMID: [23633568](#)
507. Nagafuchi H, Takeno M, Yoshikawa H, et al. Excessive expression of Txk, a member of the Tec family of tyrosine kinases, contributes to excessive Th1 cytokine production by T lymphocytes in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 363-370. PMID: [15654836](#)
508. Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, et al. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R16. PMID: [18234118](#)
509. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine* (Baltimore) 2012; 91: 35-48. PMID: [22210555](#)
510. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology* (Oxford) 2014; 53: 2018-2022. PMID: [24907156](#)
511. Seyahi E, Caglar E, Ugurlu S, et al. An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: 602-609. PMID: [25476470](#)
512. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine* (Baltimore) 2012; 91: 18-24. PMID: [22198498](#)
513. Tüzün H, Beşirli K, Sayin A, et al. Management of aneurysms in Behçet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery* 1997; 121: 150-156. PMID: [9037226](#)
514. Kingston M, Ratcliffe JR, Alltree M, et al. Aneurysm after arterial puncture in Behçet's disease. *Br Med J* 1979; 1: 1766-1767. PMID: [466217](#)
515. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080. PMID: [1970380](#)
516. Davatchi F. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014; 28: 338-347. PMID: [23441863](#)
517. Erkan D, Yazici Y, Sanders A, et al. Is Hughes-Stovin syndrome Behçet's disease? *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 Suppl: S64-S68. PMID: [15515789](#)
518. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-1662. PMID: [18245110](#)
519. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1528-1534. PMID: [18420940](#)
520. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 201-205. PMID: [17636362](#)
521. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2753-2760. PMID: [22354392](#)
522. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e494. PMID: [25674739](#)
523. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 48-51. PMID: [8162457](#)
524. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med* 2004; 117: 867-870. PMID: [15589493](#)
525. Tuzun H, Seyahi E, Arslan C, et al. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg* 2012; 55: 157-163. PMID: [21944910](#)
526. Emmungil H, Yaşar Bilge NŞ, Küçükşahin O, et al. A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 Suppl: S87-S92. PMID: [25068833](#)
527. Adler S, Baumgartner I, Villiger PM. Behçet's disease: successful treatment with infliximab in 7 patients with severe vascular manifestations. A retrospective analysis. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012; 64: 607-611. PMID: [22162223](#)
528. Aamar S, Peleg H, Leibowitz D, et al. Efficacy of adalimumab therapy for life-threatening pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2014; 34: 857-860. PMID: [23412691](#)
529. Seyahi E, Hamuryudan V, Hatemi G, et al. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behçet's syndrome. *Rheumatology* (Oxford) 2007; 46: 1213-1214. PMID: [17478465](#)
530. Mehta P, Laffan M, Haskard DO. Thrombosis and Behçet's syndrome in non-endemic regions. *Rheumatology* (Oxford) 2010; 49: 2003-2004. PMID: [20421214](#)
531. Ha YJ, Jung SY, Lee KH, et al. Long-term clinical outcomes and risk factors for the occurrence of post-operative complications after cardiovascular surgery in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 Suppl: S18-S26. PMID: [22776346](#)
532. Kim WH, Choi D, Kim JS, et al. Effectiveness and safety of endovascular aneurysm treatment in patients with vasculo-Behçet disease. *J Endovasc Ther* 2009; 16: 631-636. PMID: [19842735](#)
533. Yang SS, Park KM, Park YJ, et al. Peripheral arterial involvement in Behçet's disease: an analysis of the results from a Korean referral center. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2101-2108. PMID: [23417141](#)
534. Liu Q, Ye W, Liu C, et al. Outcomes of vascular intervention and use of perioperative medications for nonpulmonary aneurysms in Behçet disease. *Surgery* 2016; 159: 1422-1429. PMID: [26765098](#)
535. Sokoloff L, Wilens SL, Bunim JJ. Arteritis of striated muscle in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 1951; 27: 157-173. PMID: [14799620](#)
536. Bevens M, Nadell J, Demartini F, et al. The systemic lesions of malignant rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1954; 16: 197-211. PMID: [13124351](#)
537. 橋本博史, 他. 悪性関節リウマチの改訂診断基準と治療指針 (案). MRA 小委員会報告. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班. 1987年度研究報告書. 1988: 23-25.
538. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DG, et al. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatology* (Oxford) 2014; 53: 145-152. PMID: [24108586](#)
539. Tureson C, Schaid DJ, Weyand CM, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2776-2783. PMID: [16947780](#)
540. Yen JH, Moore BE, Nakajima T, et al. Major histocompatibility complex class I-recognizing receptors are disease risk genes in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 2001; 193: 1159-1167. PMID: [11369787](#)
541. Perdriger A, Chalès G, Semana G, et al. Role of HLA-DR-DR and DR-DQ associations in the expression of extraarticular manifestations and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1272-1276. PMID: [9228123](#)
542. Makol A, Crowson CS, Wetter DA, et al. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatology* (Oxford) 2014; 53: 890-899. PMID: [24441152](#)
543. Scott DG, Bacon PA, Tribe CR. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine* (Baltimore) 1981; 60: 288-297. PMID: [7242322](#)
544. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, et al. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analy-

- sis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine* (Baltimore) 2005; 84: 115-128. PMID: [15758841](#)
545. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 770-777. PMID: [3873887](#)
546. 厚生労働省. 悪性関節リウマチ. 概要, 診断基準等. 平成27年1月1日施行の指定難病 (新規・更新). <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>
547. 橋本博史, 安倍達, 延永正. MRA小委員会報告. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班. 1987年度研究報告書. 1988: 27.
548. Espinoza LR, Espinoza CG, Vasey FB, et al. Oral methotrexate therapy for chronic rheumatoid arthritis ulcerations. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 508-512. PMID: [3760277](#)
549. Upchurch KS, Heller K, Bress NM. Low-dose methotrexate therapy for cutaneous vasculitis of rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 355-359. PMID: [3624579](#)
550. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984; 76: 377-384. PMID: [6142648](#)
551. Puéchal X, Said G, Hilliquin P, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1618-1629. PMID: [7488283](#)
552. Heurkens AH, Westedt ML, Breedveld FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2249-2254. PMID: [1953230](#)
553. Bartels CM, Bridges AJ. Rheumatoid vasculitis: vanishing menace or target for new treatments? *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 414-419. PMID: [20842467](#)
554. Puéchal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al. Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 880-884. PMID: [18037625](#)
555. Puéchal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, et al. Investigators of the AutoImmunity Rituximab Registry. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the Auto-Immunity and Rituximab Registry. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012; 64: 331-339. PMID: [22076726](#)
556. Iijima T, Suwabe T, Sumida K, et al. Tocilizumab improves systemic rheumatoid vasculitis with necrotizing crescentic glomerulonephritis. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 138-142. PMID: [24533557](#)
557. Yoshida S, Takeuchi T, Sawaki H, et al. Successful treatment with tocilizumab of pericarditis associated with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 677-680. PMID: [24517555](#)
558. 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. PMID: [22124545](#)
559. Saint Marcoux B, De Bandt M. CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 710-713. PMID: [17127088](#)
560. Sokumbi O, Wetter DA, Makol A, et al. Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 739-745. PMID: [22795634](#)
561. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor- α blocking agents. *J Rheumatol* 2004; 31: 1955-1958. PMID: [15468359](#)
562. 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. PMID: [19382999](#)
563. Carvajal Alegria G, Uguen A, Genestet S, et al. New onset of rheumatoid vasculitis during abatacept therapy and subsequent improvement after rituximab. *Joint Bone Spine* 2016; 83: 605-606. PMID: [27052429](#)
564. Katz-Agranov N, Khattri S, Zandman-Goddard G. The role of intravenous immunoglobulins in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 651-658. PMID: [25870941](#)
565. 厚生労働省健康局, 難病対策研究会. 難病対策提要 平成19年度版. 太陽美術 2007: 318.