

マルホ皮膚科セミナー

2010年10月28日放送

第109回日本皮膚科学会総会④

教育講演11「皮膚血管炎の診断をどう進めるか」より

「皮膚血管炎の診断の進め方」

日本医科大学 皮膚科教授
川名 誠司

はじめに

全身性血管炎の概念は、1994年に開催されたChapel-Hill会議によって決定づけられました。とくにANCA関連血管炎についてより明確になったことは、高く評価されます。しかし皮膚血管炎を診断する上では、むしろ混乱を生じた点があることも否めません。本日はこうした点を踏まえ、次の3つの事項につき皮膚科の立場に立った改善案を提示します。すなわち、①Henoch-Schönlein紫斑(HSP)と特発性皮膚白血球破碎性血管炎(CLA)の診断について、②ANCA陰性ANCA関連血管炎の診断について、③血管炎類似疾患の鑑別についてです。

HSPとCLAの診断

HSPとCLAの概念の理解は皮膚血管炎診断の第一歩です。というのは、皮膚血管炎のうち出現頻度が最も高いのは免疫複合体性血管炎であり、中でもHSPとCLAは皮膚血管炎全体の60%以上を占めるからです(表1)。

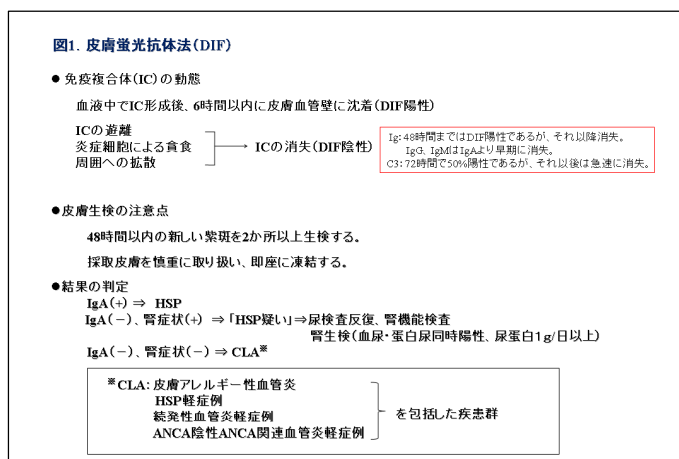
HSPは、1970年代からIgAが関与する免疫複合体性血管炎と考えられてきました。当時、皮膚蛍光抗体法でIgAの陽性率は50~70

表1. 皮膚血管炎の分類と発症頻度

血管炎惹起因子	血管炎	皮膚病変の出現頻度	皮膚血管炎に占める割合
免疫複合体(IC)	ICが病態に主体的に関与		
	Henoch-Schönlein紫斑(HSP)	100%	多
	蕁麻疹様血管炎(UV)	100%	
	皮膚白血球破碎性血管炎(CLA)	100%	
	ICが病態の一部に関与		
	クオアグロリン血症性血管炎(CGV)	90%	
	膠原病関連血管炎(RA, SLE, SjSなど)	75-90%	
感染性血管炎	100%		
薬剤性IC血管炎	80-90%		
抗好中球細胞質抗体(ANCA)	顕微鏡的多発血管炎(MPA): 薬剤性ANCA関連血管炎含む	50-70%	少
	Wegener肉芽腫症(WG)	10-45%	
	Churg-Strauss症候群(CSS)	50-70%	
その他	古典的節節性多発動脈炎(PAN)	10-20%	少
	皮膚型節節性多発動脈炎(CFAN)	100%	
	ペーチェット病		

%程度と報告され、現在でも同様と考えられます。しかし、1994年のChapel-Hill会議以降、HSPの診断にIgA沈着の証明を必須とする考えが定着したことから、従来HSPと診断していた患者のうち30~50%は診断出来ない事態になりました。このことは、皮膚科診療の現場で混乱をもたらすことになりました。そもそも皮膚の蛍光抗体法はそれほど信頼度の高い検査法ではないにもかかわらず、HSPの診断に過度に重視したために生じたことです。

免疫複合体の動態を考えたとき、血中で形成後6時間以内に皮膚血管壁に沈着します。その後浸潤する炎症細胞によって貪食され、また周囲への拡散によっても減少し、48時間後には免疫グロブリンはほぼ消失します。C3は免疫グロブリンより減少速度が遅いのですが、それでも72時間後には検出率は50%以下となり、それ以降急速に



消失してしまいます(図1)。したがって、臨床的にHSPが十分考えられてもIgAが証明できず、C3のみ陽性であることが多々あります。この場合、HSPと診断できないという不都合が生じます。このような症例が無視できない割合が多いことが皮膚科医にとって大きな問題であり、これを解決するには今後さらなる議論が必要と考えます。

現時点での対策として、蛍光抗体法の陽性率を向上させることが肝要です。皮膚生検においては24時間以内、遅くとも48時間以内の紫斑を2箇所以上採取し、すぐさま凍結保存することが望まれます。そして、蛍光抗体法の結果から、IgA(+)の場合にはHSPと診断します。一方、IgA(-)の場合、尿検査異常を認めない症例はCLAと診断しますが、HSPを完全には否定できないことも考慮し、その後の経過で生じた新たな紫斑について再度皮膚生検し、IgA証明を試みることを推奨します。このように、CLAは最終診断ではなく、しばしば暫定的な診断であることを強調したいと思います。

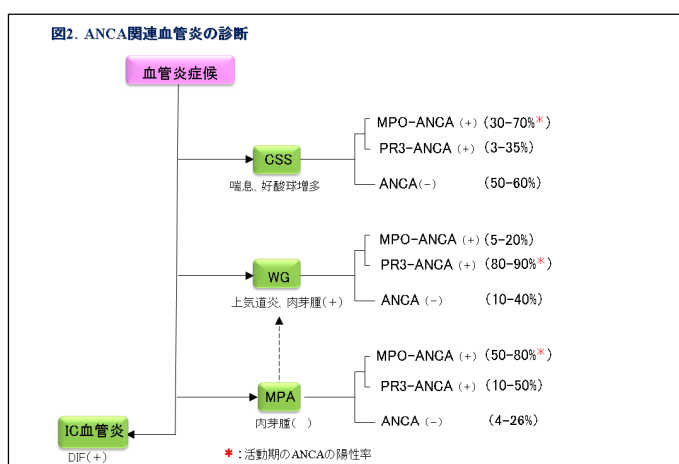
次にIgA(-)、C3(+)で尿検査異常がある症例では「HSP疑い」と診断し、腎症を精査をします。その結果、中等度以上の腎機能異常を認める例では腎生検を計画します。具体的には、血尿・蛋白尿同時陽性、あるいは尿蛋白1g/日以上陽性を目安とします。腎生検の結果、IgAが陽性であればHSPと確定診断します。

Chapel-Hill会議で定義されたCLAの概念は、「全身性血管炎でない、あるいは腎炎のない、皮膚に限局した血管炎」です。この概念は皮膚科医にとって曖昧で理解しにくいものです。そこで、皮膚科医に理解しやすく定義し直すと、「HSP、クリオグロブリン血症性血管炎、蕁麻疹様血管炎、続発性血管炎、ANCA関連血管炎などの真皮小血管レベルの血管炎を全て除外した後、残った皮膚限局性の小血管炎」となります。この概念は、従来の皮

膚アレルギー性血管炎にはほぼ一致します。しかし、現実には上記の疾患を完全に除外することは不可能であり、皮膚アレルギー性血管炎以外に HSP、ANCA 関連血管炎、あるいは続発性血管炎のうち確定診断に至らない軽症例が CLA に含まれる可能性があります。つまり、CLA は多数の疾患を含む包括的症候名と位置付けられ、多くは最終診断ではなく、その後の注意深い経過観察が必要であることを認識すべきです。

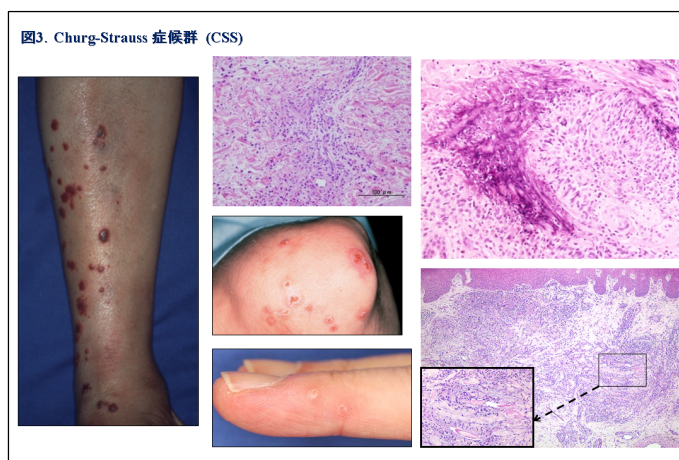
ANCA 関連血管炎の診断

第 2 の話題として、皮膚科医が ANCA 関連血管炎をどのように診断できるかについて述べます。血管炎のスクリーニング検査で ANCA 陽性の場合、当然 ANCA 関連血管炎を考え、確定診断のための検査を進めていきます (図 2)。すなわち、MPO-ANCA 陽性で、喘息の先行、好酸球増多が見出されれば、Churg-Strauss 症候群を



考えます。PR3-ANCA 陽性で、上気道炎、肉芽腫形成を認めるときには Wegener 肉芽腫症を考えます。また、MPO - ANCA 陽性で肉芽腫を認めないときには、顕微鏡的多発血管炎を考えます。以上が ANCA 関連血管炎の基本的診断フローチャートです。しかし、いずれの ANCA 関連血管炎も全例が ANCA 陽性とは限らず、その陽性率せいぜい 40%程度です。それでは ANCA 陰性の場合、如何にして ANCA 関連血管炎と診断するのでしょうか？それは、皮膚症状に着目することです。

すなわち、Churg-Strauss 症候群では、喘息、好酸球増多に加えて、下肢を中心とした触知性紫斑が出現し、ときに肘・膝・手指の関節部に小結節をみます。これらの皮疹は組織学的に血管周囲性の好酸球浸潤、変性膠原線維を囲む柵状肉芽腫、あるいは血管外肉芽腫を認めることが特徴的です (図 3)。



Wegener 肉芽腫症では、上気道、肺、腎のいずれかの主要症状以外に、

紫斑と小結節が出現し、確定診断に有用です (図4)。

また、顕微鏡的多発血管炎では、紫斑、リベド、潰瘍が出現し、組織学的に小血管ないし小動脈の壊死性血管炎を認め、急速進行性糸球体腎炎か肺出血もしくは間質性肺炎を見出せば確定診断できます (図5)。

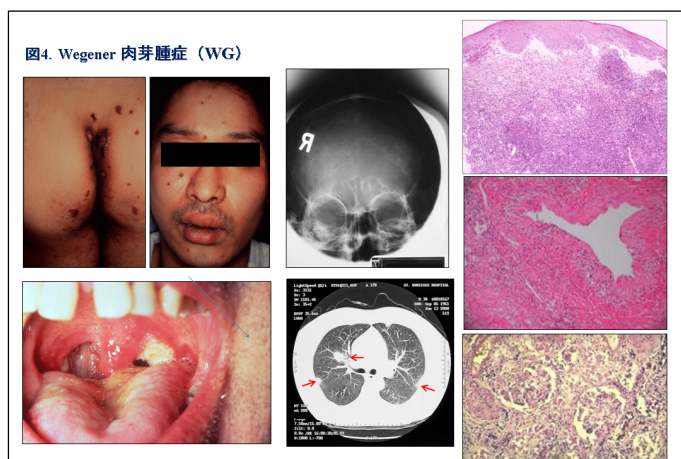


図4. Wegener 肉芽腫症 (WG)

このように皮膚科医はANCA陰性であっても皮膚所見を確実に観察することによって確定診断をすることが可能です。

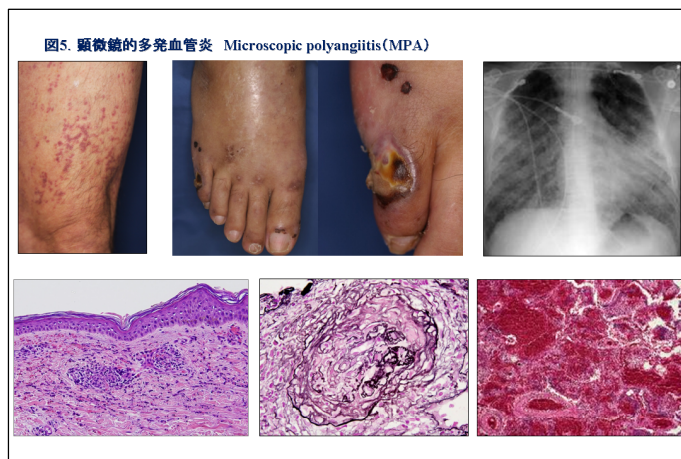


図5. 顕微鏡的多発血管炎 Microscopic polyangiitis (MPA)

血管炎類似疾患の鑑別

第3の話題として、血管炎類似疾患について述べます。血管炎類似疾患とは、紫斑、網状皮斑、皮下結節、潰瘍、壊死など血管炎症候を発症しますが、本態は血管炎でない疾患群です。病態として出血が主体のものと、血管閉塞が主体のものがあります (表2)。血管炎類似疾患は生命予後にかかわる重症例が多いこと、また多くは

病態	疾患
出血性血管病変	
血管機能異常	特発性色素性紫斑、老人性紫斑、単純性紫斑、アミロイド沈着症、薬剤・感染病原体(ウイルス、細菌)・刺虫・毒物の血管傷害
血小板・血液凝固・線溶系異常	特発性血小板減少性紫斑、先天性・後天性凝固因子異常など
感染	敗血症性血管炎、感染性心内膜炎
閉塞性血管病変	
血栓症	播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、Livedoid vasculopathy、抗リン脂質抗体症候群、Sneddon 症候群、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、好酸球増多症候群
塞栓症	コレステロール結晶塞栓症、細菌・真菌・腫瘍塞栓
異常血漿蛋白の血管内凝集	単一型クリオグロブリンなど
血管壁の石灰化	calciophylaxis
血管内膜の細胞繊維性増殖による血管腔の閉塞	関節リウマチ、全身性進行性強皮症、SLE、皮膚筋炎、閉塞性動脈硬化症、Berger病

ステロイドが無効であり、かえって増悪させる恐れがあることから、厳密な鑑別が必要です。鑑別には血液凝固系検査と病理組織検査、あるいは血管造影検査が決め手となります。中でも、敗血症性血管炎はHSPとの臨床的類似性から誤診の可能性があり、注意が必要です。本症は高熱、腹痛、関節痛などの全身症状とともに紫斑が出現し、末梢血白血球増多、

CRP 上昇が高度にみられ、重症の HSP に類似します。しかし、皮膚症状は紫斑のほかに壊死・潰瘍が多発し、それが手足の末梢部に多数分布する特徴がみられ、組織学的に微小血栓が主体であり、血管炎像はほとんどみられません (図6)。病態として、敗血症や菌血症に伴って増殖した細菌が内皮細胞を直接傷害する、あるいはエンドトキ



シンや炎症性メディエーターによる内皮細胞、白血球、血液凝固因子の活性化、血栓形成をもたらすことが考えられます。原因菌として髄膜炎菌が多いが他の細菌でも発症します。一般に septic vasculitis と呼称されるが真の血管炎ではなく、病態を考えると septic vasculopathy とした方が適切です。いずれにしても、本症にはステロイドは禁忌であり、緊急の抗生物質投与が生命予後を左右します。

以上、皮膚科の立場からどのように血管炎を診断すべきかについて、私見を交えながら解説しました。そもそも Chapel-Hill 会議は本態性の全身性血管炎を定義・命名したものであり、その目的は、多施設に統一した分類基準を提供することによってより正確な疫学調査を可能にすることであり、臨床で用いる診断基準の作成を目指しているものではありません。したがって、Chapel-Hill 会議を尊重しつつも皮膚科医の立場に立脚した診断アプローチ法が必要と考え、今回一つの提案をしました。