

マルホ皮膚科セミナー

2013年5月9日放送

「第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会② 教育講演1

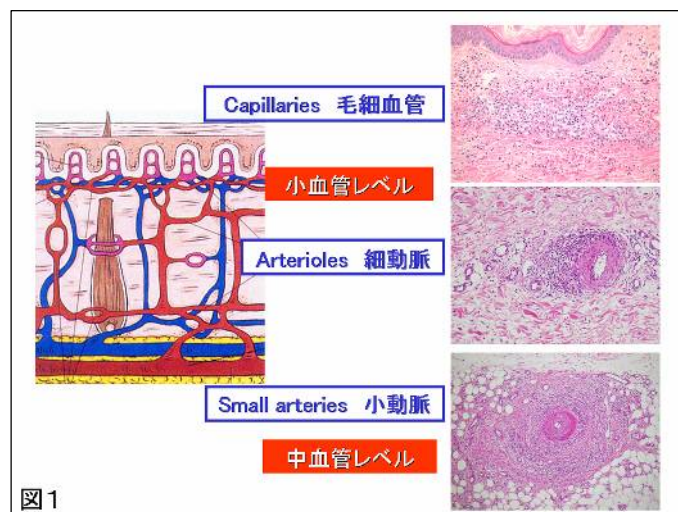
皮膚科における血管炎診療のパラダイムシフト」

聖マリアンナ医科大学 皮膚科

准教授 川上 民裕

血管炎を理解するための基礎知識

血管炎とは、病理組織において血管への好中球浸潤、血管壁のフィブリノイド壊死を特徴とした壊死性血管炎像が、病態の主座である疾患群をいいます。御存知のように、皮膚では、皮下脂肪織の小動脈から真皮中下層の細動脈、真皮上層の毛細血管へと動脈が走行しています(図1)。このうち毛細血管炎は、血管壁が薄くフィブリノイドの沈着に耐えられずフィブリノイド壊死を呈さないの



で、特に白血球破砕性血管炎と呼ばれ、壊死性血管炎と区別されることがあります。白血球破砕性血管炎に相当する皮疹は palpable purpura であることから、内科や病理の先生方には、皮膚の血管炎は白血球破砕性血管炎であるとみなす向きがあります。ここが特化され、Chapel Hill 分類 1994 では皮膚白血球破砕性血管炎なる疾患名が採用され、Chapel Hill 分類 2012 にも踏襲されました。ちなみに、Chapel Hill 分類 2012 では、皮膚型結節性多発動脈炎と同様の疾患概念である cutaneous arteritis なる疾患名も採用されました。

血管炎は動脈が中心ですが、炎症性疾患ですので当然、静脈にも病変が波及します。血管炎の病理組織を動脈と静脈で殊更に鑑別する意見がありますが、注意が必要です。適切な皮膚生検が施行されず、炎症の波及した静脈の血管炎をみていることがあるからです。

血管炎で最も知られている自己抗体が、ANCA（抗好中球細胞質抗体）です。Perinuclearパターンを示す ANCA 対応抗原はミエロペルオキシダーゼ（MPO）、Cytoplasmicパターンを示す ANCA 対応抗原はプロテイナーゼ 3（PR3）で、MPO-ANCA は Churg-Strauss 症候群、顕微鏡的多発血管炎に、PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症に、疾患特異的です。これら 3 疾患をあわせて ANCA 関連血管炎といいます。ANCA 関連血管炎の多くが血管壁に免疫複合体（immune complex）の沈着を欠くため、pauci-immune（pauci とは欠くとか乏しいの意）と命名され、ANCA 関連血管炎の発症機序の通説となっています。

皮膚生検の極意 血管炎を評価する時代から血管炎を見つけ出す時代へ

今まで、皮膚科では病理組織標本を十分に読み解くことから、血管炎の議論がスタートしてきました。しかし、その病理所見が、どの時期にどの皮疹をどの程度、採取するかで、大きく変わってしまう点には、あまり関心がなかったように思います。ここに大きな落とし穴があります。以下にお話しする皮膚生検の精度をあげることで、血管炎診断のパラダイムシフトが生じます。これを皆様に理解して頂き、血管炎を評価する時代から血管炎を見つけ出す時代へ、時代を動かしていきましょう。

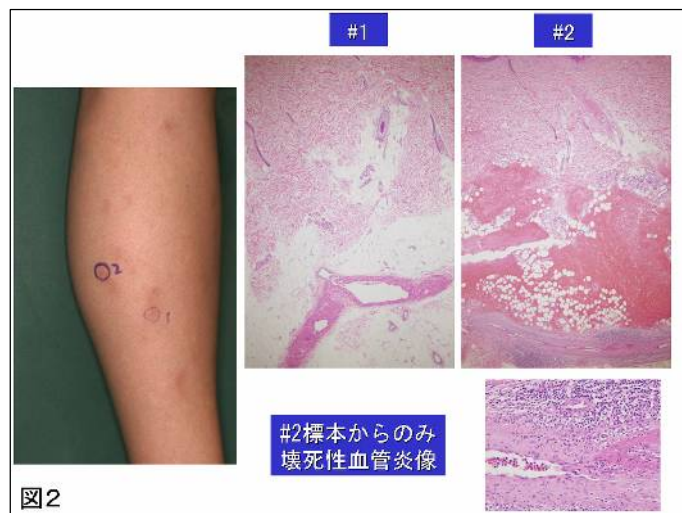


図2

まず、皮膚生検に適切な皮膚症状を吟味します。真皮下層から皮下脂肪織の血管炎が疑われる場合は、皮膚から皮下に軽く浸潤をふれる結節が適しています。皮膚潰瘍は、その激しい炎症からきれいな血管炎像がでないので不向きです。

今まで、皮膚生検は 1 箇所のみであったと思います。しかし、より確実性を高めるために、2 箇所を皮膚生検することを推奨します。その必要性を示した症例を提示します（図 2）。37 歳女性の皮膚型結節性多発動脈炎です。右下腿結節から #1、#2 の 2 箇所を皮膚生検しました。#1 からは、壊死性血管炎像を検出できませんでしたが、#2 からは、皮下脂肪織に壊死性血管炎像を検出できました。#1

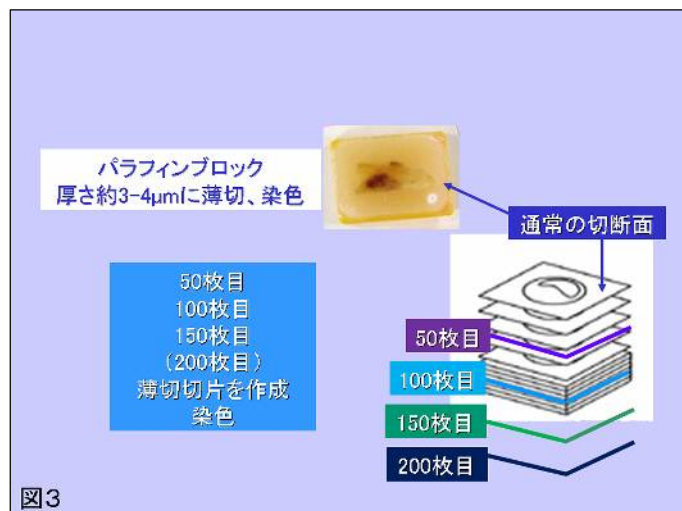
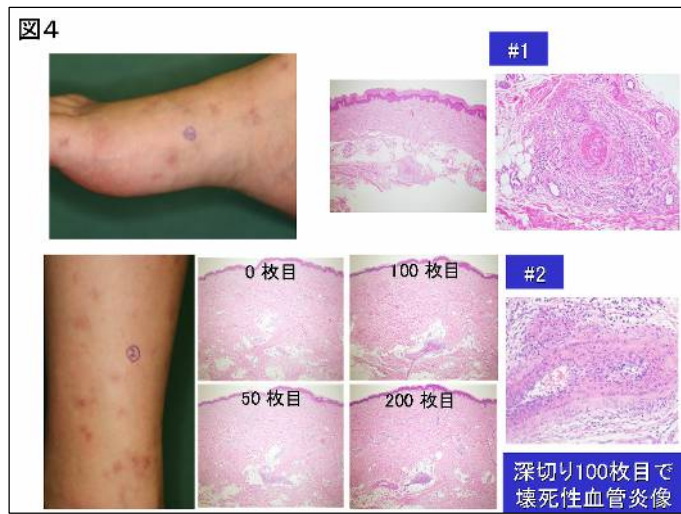


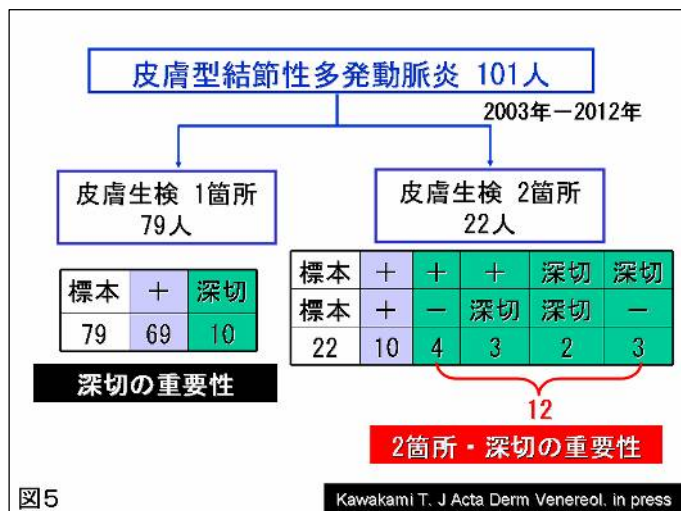
図3

のみの皮膚生検では、血管炎と診断できません。

通常、皮膚生検標本はパラフィン固定され、病理医と技師が判断し、適当と思われる1断面のみを切り出し、病理標本が完成します。この切り出し面で壊死性血管炎像が検出できない場合でも、あきらめてはいけません。深切り切片 (Deep cut) の検討を行います。切り出し面から50枚目、100枚目、150枚目、ときには200枚目を検討していきます (図3)。その必要性を示した症例を提示します (図4)。23歳女性の皮膚型結節性多発動脈炎です。#1は右足内側結節、#2は右大腿結節から皮膚生検しました。#1は、皮下脂肪織に壊死性血管炎像を検出できました。対して、#2は壊死性血管炎像が検出できません。そこで、深切り (Deep cut) したところ、100枚目で壊死性血管炎像が検出できました。#2のみの通常の生検では、血管炎と診断できません。



以上の作業がいかに重要であるか、統計的に検証しました。対象は、聖マリアンナ医科大学皮膚科を来院した2003年から2012年まで (過去10年間) の皮膚型結節性多発動脈炎101例です (図5)。皮膚生検1箇所施行が79例、2箇所施行が22例でした。1箇所施行79例中、10例は深切りしなければ血管炎が検出できなかった症例でした。すなわち13%の血管炎像検出率アップです。2箇所施行22例中、12例は1箇所施行の通常のやり方では血管炎を見落としていた可能性のある症例でした。すなわち2倍以上の血管炎像検出率アップです。



われわれは、真皮下層から皮下脂肪織の血管炎が疑われる場合は、結節2か所を皮膚生検 (パンチバイオプシーは避けて、紡錘形に皮膚を切開、皮下脂肪織レベルまで接取) し、いじらずに病理部へ提出しています。病理部には、長軸方向からの面出し、深切り (Deep cut)、そしてHE染色、マッソン染色 (フィブリノイド壊死の確認)、エラスチカ染色 (内弾性板の破壊や動脈の確認) を依頼しています。一方、真皮上中層の血管炎が疑われる場合は、

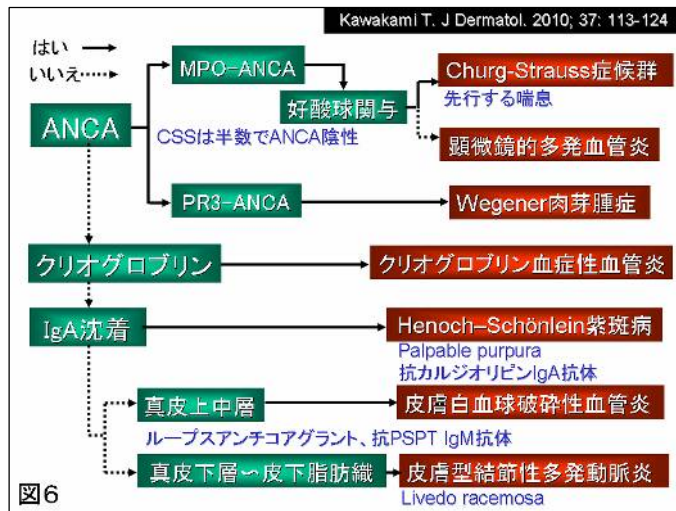
palpable purpura が皮膚生検に適しています。5mmパンチバイオプシーで2箇所皮膚生検し、そのうち1箇所は、蛍光抗体直接法のために標本を凍結します。

皮膚血管炎の診療アルゴリズム

皮膚生検から血管炎を発見し、基礎疾患がなく原発性皮膚血管炎となると、以下の診療アルゴリズムを使って診断していきます（図6）。

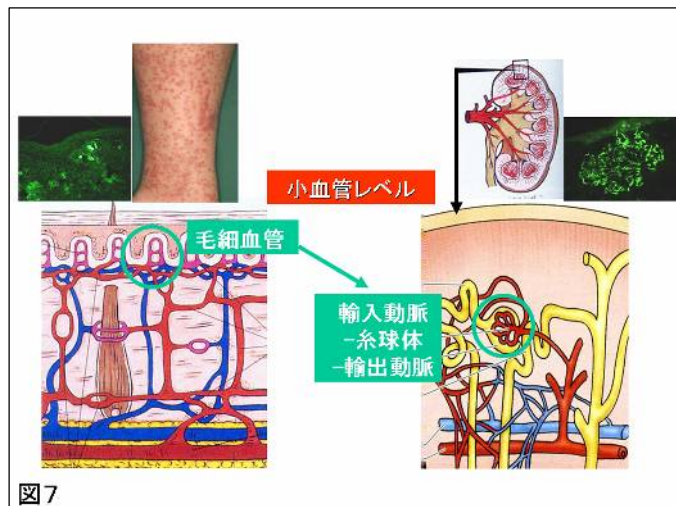
まず、ANCA 関連血管炎を意識し、ELISA 法での ANCA 測定を行います。MPO-ANCA 陽性なら、Churg-Strauss 症候群か顕微鏡的多発血管炎が、PR3-ANCA 陽性なら Wegener 肉芽腫症が疑われます。さらに、Churg-Strauss 症候群は半分が MPO-ANCA 陰性となるので、気管支喘息の既往、血中好酸球増多そして病理像での好酸球混在などを参考に診断します。

次いでクリオグロブリン測定からクリオグロブリン血症性血管炎を診断し、3番目に蛍光抗体直接法を行い、罹患血管に IgA 沈着があれば Henoch-Schönlein 紫斑病を診断します。ただし、Henoch-Schönlein 紫斑病診断には、palpable purpura の存在が必要です。最後に抗リン脂質抗体（ループスアンチコアグulantや抗カルジオリピン抗体、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体）を測定しつつ、血管炎が真皮上中層であれば、皮膚白血球破碎性血管炎、真皮下層から皮下脂肪織内であれば、皮膚型結節性多発動脈炎となります。



皮膚血管炎における“皮膚は全身の鏡”の実践

Palpable purpura は、触診 (palpation) できる (able) 軽く隆起した紫斑で、真皮毛細血管の壊死性血管炎（白血球破碎性血管炎）を意味する皮疹です。腎臓は皮膚と血管の走行が似ていて、皮膚毛細血管は腎臓の糸球体に相当します（図7）。Palpable purpura で白血球破碎性血管炎を認め IgA 沈着を確認したら、診断は Henoch-Schönlein 紫斑病と



なります。と同時に、この類似性から腎糸球体に IgA 沈着の可能性があります。Palpable purpura では“皮膚は全身の鏡”を実践し、腎糸球体に血管炎（紫斑病性腎炎）が発症していることを皮膚科医は、意識するべきです。

網状皮斑には、大理石様皮膚と livedo reticularis、livedo racemosa があります。このうち livedo racemosa は、環状の環が閉じていないことで区別され、血管炎が真皮下層から皮下脂肪織にある場合によく起こります。網状皮斑を呈した 143 人の日本人患者で、皮膚生検で壊死性血管炎像を検出できた群と検出できない群を比較検討したところ、虚血性脳血管障害の既往が有意差をもって、血管炎検出群に多いことが、われわれの臨床研究から明らかとなりました。網状皮斑での壊死性血管炎像の検出は、皮膚型結節性多発動脈炎が相当します。Livedo racemosa では“皮膚は全身の鏡”を実践し、脳梗塞が発症している可能性を意識しましょう。

おわりに

皮膚科医は、血管炎の分野で必要とされる存在です。皮膚症状は、血管炎の病初期に出現しやすく、難治である血管炎の早期診断に皮膚科的アプローチは欠かせません。さらに、その確定診断に必要な病理組織検査を、皮膚生検として皮膚科医は施行でき、かつその評価もできます。今回、お話しした血管炎診療のパラダイムシフトをすすめ、皮膚科医の存在価値を、より高めていきましょう。

図 1 皮膚の血管炎

図 2 皮膚生検 2 箇所採取の重要性を示した症例

37 歳 女性の皮膚型結節性多発動脈炎

図 3 深切り (Deep Cut)

図 4 皮膚生検深切り (Deep cut) の重要性を示した症例

23 歳 女性の皮膚型結節性多発動脈炎

図 5 皮膚型結節性多発動脈炎 101 例の検証

＋；通常面で壊死性血管炎像あり

－；壊死性血管炎像なし

深切；深切り (Deep cut) で壊死性血管炎像あり

図 6 皮膚血管炎の診療アルゴリズム

図 7 “皮膚は全身の鏡”

Palpable purpura (Henoch-Schönlein 紫斑病) は、腎糸球体 (紫斑病性腎炎) を反映