

関節リウマチにおける血管炎

宮村 知也 国立病院機構 九州医療センター 膠原病内科

(2008年、第9回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は全身性の疾患であり、全身倦怠感や発熱、貧血、食欲不振、体重減少などの全身症状を呈することも多いが、その疾患の中心は関節炎である。しかし、一部の症例では関節外症状を合併する。この関節外症状の中に血管炎に起因するものがあり、海外ではリウマトイド血管炎 (rheumatoid vasculitis : RV) として取り扱われている¹⁾。日本では悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis : MRA) として分類されることが多いが、MRAの中にはRAの難治例、重症例も含まれており、海外でいうRVと必ずしも同一の病態を示してはいない。今回は、RAに合併する血管炎について述べる。

2. 疫学

1951年に最初のRVの報告がなされ、筋生検で9%に血管壁に炎症を認めた²⁾。剖検データでは、ハンガリーにおいて15%³⁾、米国において23%⁴⁾、日本において31%⁵⁾のRA患者で全身性血管炎を認めたと報告されている。しかしながらRA患者における臨床的に明らかな血管炎は、剖検報告によって認められるほど頻度が高くない。北部イタリアにおける141名のRA患者を2年間継続観察した報告では、血管炎は3名の患者(2.1%の頻度)だけに認められた⁶⁾。さらに、ベルギーにおいてMTX投与患者と非投与患者を18ヶ月間において比較したところ、皮膚血管炎の発症率において両群間に有意差はなく、5.4%であったと報告されている⁷⁾。

3. 病因、病態

侵襲血管は中、小動脈から細小動静脈が主体で、血管壁を破壊する炎症が起き、血管の壊死や梗塞をもたらす。血管に炎症を生じる原因として幾つかの説がある。一つが抗血管内皮細胞抗体の存在である⁸⁾。血管炎のないRA患者では15～20%に抗血管内皮細胞抗体が陽性であったのに対し、血管炎を伴うRA患者では75%が陽性であったという報告がある。抗体が直接細胞傷害する機序や補体を介して血管壁を破壊する機序が考えられている。また免疫複合体沈着による血管破壊も考えられている。血管炎を伴うRA患者の血管壁で免疫複合体の沈着が証明されることが多く、循環血液中のIgG型の免疫複合体の存在がRVのマーカーとして役立つとする報告もある⁹⁾。しかし血管炎の所見のない皮膚組織を用いても免疫複合体の沈着を認めたとする報告もあり、免疫複合体の沈着以外にも血管破壊を引き起こす因子があると考えられる。更に補体成分C1qに対する抗体がRV患者では高率に認められ、病態への関与が示唆されている。リウマトイド因子陰性や免疫複合体の検出されないRV患者では細胞傷害性免疫応答による血管壁の破壊が考えられている。更にRV患者では接着分子異常の報告もあり、血清中で可溶性ICAM-1やICAM-3が増加していると報告されている¹⁰⁾。遺伝学的解析では、危険因子としてDRB1*0401とRVの可能性が示唆されている¹¹⁾。RVにおいてはHLA-DRB1*0401のhomozygoteが約5%、heterozygoteが21%であったと報告されている。

病因としては明らかなものはなく、ウイルス感染の関連を示唆する報告もある。RAに対し、ステロイド、金剤、アザチオプリン、ペニシラミンを投与していた症例にRVの合併が多いとする報告¹²⁾もあり、薬剤に対する過敏反応が原因と考える見方もある。

4. 症状と検査所見

RVを合併する患者はその多くが長期に関節炎を患っている。RAの診断からRVの発症まで13.6年とする報告がある¹³⁾。RVを発症する危険因子としては、高力価のリウマトイド因子、骨びらん、リウマトイド結節の存在、発症から1年以上を経過があげられる¹²⁾。女性に比し男性であることもRVの発症リスクを2～4倍増加させる¹⁴⁾。

a. 症状^{1, 15)}

全身症状として全身倦怠感や発熱、貧血、食欲不振、1カ月に10%以上の体重減少などがある。更にRVに認められる臓器病変としては皮膚病変、神経病変、眼病変、心肺病変、腎病変、消化器病変がある。

皮膚病変は多くの症例で認められ、点状出血や紫斑、皮膚梗塞、指趾壊疽、皮膚潰瘍などを来し、リウマトイド結節が多発する。末梢神経障害は多くの症例で認められ、RV患者の40%近くに感覚障害があり、その1/3から約半数に運動障害を伴う¹⁶⁾。多発性単神経炎の形をとり、神経栄養血管の血管炎によると考えられている。中枢神経が侵されることは非常にまれである。RA患者の18%に網膜血管炎を認めたとする報告もあるが、臨床的に眼病変が問題となる症例は少ない。上強膜炎や潰瘍性角膜炎が認められることがある。心膜炎や不整脈、心筋梗塞などの心病変を合併することがある。肺病変としては、間質性肺炎の合併、胸膜炎が比較的好く認められ、ほかに肺高血圧や肺胞出血の報告がある。RA患者で腎病変を合併する場合には薬剤による膜性腎症やアミロイドーシスによる腎不全が多く、血管炎による腎病変はまれである。壊死性糸球体腎炎の合併の報告があるが、これらの症例の大部分が抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性であり、その病理像は Wegener 肉芽腫症や顕微鏡的多発血管炎に類似している。消化器病変はまれであるが、腹部の動脈瘤破裂による失神や出血、S状結腸や回腸の梗塞、小腸の閉塞を伴う狭窄、偽性動脈瘤形成に伴う肝内出血などがある。

Most Common Clinical Manifestations of Rheumatoid Vasculitis

Site	Manifestation	Approximate Frequency
Skin	Ischemic focal digital lesions	90%
	Petechiae, purpura, ulcers	Very common
	Pyoderma gangrenosum, erythema elevatum diutinum	Common
Peripheral nerves		Rare
	Mononeuritis multiplex, Sensory peripheral neuropathy	40%
Central nervous system		Rare
	Seizures, confusional state, hemiparesis	
Eyes		15%
Heart	Peripheral ulcerative keratitis	Rare
	Pericarditis, coronary arteritis, arrhythmias	30%
Kidneys		Common, difficult to prove relationship with RV
	Amyloidosis, glomerulonephritis	Uncommon
Lungs		Uncommon
	Diffuse alveolar hemorrhage, pleuritis	
Gastrointestinal		Rare
	Ischemic bowel	
Systemic manifestations	Weight loss, fever	80%

RVの合併が疑われた81例のRA患者を対象としたコホート研究で、関節外症状の中でも点状出血/紫斑と末梢神経障害がRVと関連があり、点状出血/紫斑と末梢神経障害が認められると、組織学的に血管炎が証明される可能性が38%から82%に増加するとの報告もある¹⁷⁾。更に関節外症状が増えるほどRVの可能性が増加するとの記載もある。

b. 検査^{1, 15)}

検査所見はCRP陽性、血沈亢進、血小板数増加、低アルブミン血症、慢性炎症に伴う貧血といった非特異的炎症所見が認められる。更に様々な自己抗体が検出され、補体は低下している。

自己抗体の中では、しばしば高力価のリウマトイド因子を認める。リウマトイド因子にはIgM、IgA、IgGクラスのいずれも含み、血管炎のないRA患者に比べ、血管炎を伴うRA患者では高値となる。更にリウマトイド因子陰性のRA患者では血管炎を伴うことはまれである。IgGクラスのリウマトイド因子は血管炎を伴うRAの疾患活動性に一致する。IgMクラスのリウマトイド因子は血管炎を伴うRA患者でしばしば高値となるが、疾患活動性とは無関係である。抗核抗体は血管炎を伴うRA患者で陽性となることが多く、約半数が疾患活動性の改善に伴い、正常化する。ANCAが陽性となることがあるが、血管炎のないRA患者でも陽性になることがあるため、RVにおける意義は不明である。このほか、抗血管内皮細胞抗体がRVで陽性となり、疾患の指標になるという報告もある。RAでは補体は通常は正常であり、急性炎症に伴い、増加していることもある。一方、RVでは補体(C3, C4)の低下が認められる。C3の低下やIgAクラスのリウマトイド因子がRVを疑わせる所見であるとする報告もある¹⁷⁾。

5. リウマトイド血管炎と悪性関節リウマチ

MRAは、本邦に特有な概念であり、RAにおいて多臓器にわたる関節外症状を認め、難治性もしくは重篤な臨床病態を伴う場合をいう。MRAの主たる病因は小型～中型の大きさの血管に起こる血管炎による。内臓障害がなく、関節病変の進行により関節の機能障害が高度に進行して身体障害をきたした場合にはMRAとはいわない。MRAの血管炎は結節性多発動脈炎と同様な全身性動脈炎型（Bevans型）と四肢末梢皮膚などに限局した末梢性動脈炎型（Bywaters型）に大別される。血管炎に基づかない臓器症状としては、間質性肺炎が重要である。1973年に厚生省調査研究班で提唱された基準では、「血管病変を基盤とする生命予後の不良な臨床病態を伴うRA」と定義された。しかしながら、実際の臨床の現場においては、必ずしも血管病変に起因しない臨床病態も含まれて診断されていることから、1987年度厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班の改訂基準では、「既存のRAに、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伴う場合」と定められている¹⁸⁾。

6. 悪性関節リウマチの臨床病型、臨床症状、診断基準

RAとして罹病期間の長い例（約10年以上）に多く、したがって関節症状としてはstageⅢ、Ⅳの関節破壊の進んだ例が多い。臨床的には、爪周囲の小血管の微小梗塞などの軽症例から、壊死性血管炎によって臓器障害を伴い致命的に至るまでの幅広い病像をもつ。臨床病型としては、①全身性動脈炎型、②末梢性動脈炎型、③肺臓炎型の3型に分類される¹⁹⁾。

MRAの予後と組織所見、臨床像との関連

血管炎の有無	病型	病理学的特長	臨床的特長	生命に対する予後
血管炎型	A: 全身性動脈炎型 (systemic arteritis 型, Bevans 型)	内臓を系統的に侵す	胸膜炎、心嚢炎、肺臓炎、心筋炎	不良
	B: 末梢動脈炎型 (peripheral arteritis 型, Bywaters 型)	四肢末端および皮膚を侵す	多発性単神経炎、皮膚潰瘍、指趾潰瘍、上強膜炎、皮下結節、皮膚出血	良好
非血管炎型	C: 肺臓炎型 (pneumonitis 型)	肺を主として侵す (血管炎はない)	肺臓炎、肺線維症	不良
	D: 全身性感染症型	化膿性炎		不良

全身性動脈炎型（Bevans型）では、発熱（38℃以上）、体重減少、浮腫などの全身症状を伴って、皮下結節、紫斑、筋痛、筋力低下、胸膜炎、心腹炎、多発性単神経炎、消化管出血、上強膜炎などの全身の血管炎に基づく症状がかなり急速に出現し、内臓を系統的に障害する。大動脈のs血管炎はまれである。血管炎は冠動脈にも生じるが、長期のステロイド治療による動脈硬化性病変も多い。経過の長い症例に発症することが多く、関節炎・滑膜炎の活動性とは一致しないことが多い。

末梢性動脈炎型（Bywaters型）では、皮膚の梗塞、潰瘍、指趾の壊疽など皮膚症状を主症状とする。末梢神経障害を伴うことも多い。皮下結節、下腿の潰瘍、爪の周囲の小血管病変、上強膜炎の存在には注意する必要がある。手指末端や爪床の微小梗塞は一過性で予後良好である。下腿の潰瘍はよくみられる。紫斑は白血球破壊性血管炎による。血管炎の初発症状としては疼痛を伴う末梢神経炎が多い。多発性単神経炎は神経栄養動脈の血管炎による。

肺臓炎型は、緩徐に進行する間質性肺炎、肺線維症を特徴とし、Hamman-Rich型のような急速進行型はまれである。メトレキサート、ブシラミン、金製剤などの抗リウマチ薬による間質性肺炎を鑑別する必要がある。

悪性関節リウマチの改定診断基準

A. 臨床症状, 検査所見

1. 多発性単神経炎
知覚障害、運動障害いずれを伴ってもよい。
2. 皮膚潰瘍または梗塞または指趾壊疽
感染や外傷によるものを含まない。
3. 皮下結節
骨突起部、伸側表面もしくは関節近傍に見られる皮下結節。
4. 上強膜炎または虹彩炎
眼科的に確認され、他の原因によるものは含まない。
5. 滲出性胸膜炎または心嚢炎
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. 間質性肺炎または肺線維症
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 テストまたは RAPA テスト 2,560 倍以上 (RF 定量テストにて 960IU/ml 以上) の高値を示すこと
10. 血清補体価また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または CH50 による補体活性化の低下をみること。
または、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) を見ること

B. 組織所見

皮膚、筋、神経、その他の臓器の生検により、小ないし中動脈に壊死性血管炎、肉芽腫性血管炎ないし閉塞性内膜炎を認めること
判定：1987 年のアメリカ・リウマチ学会 (ARA) の関節リウマチの診断基準を満たし、上記に掲げる項目の中で、(1) A の 3 項目以上を満たすもの、または、(2) A の 1 項目以上と B の項目があるものを MRA とする。

鑑別疾患：感染症、アミロイドーシス、フェルティ症候群、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、MCTD など

7. リウマトイド血管炎の診断、鑑別診断

典型的患者は、リウマトイド因子高値を示し、リウマトイド結節や骨びらん、関節変形をきたし、長期の罹病期間を持つ中年の活動性の高い RA 患者である。このような RA 患者においては、たとえ血管炎を示唆するような臨床症状がなくとも、常に RV の診断を念頭におく必要がある²⁰⁾。RV に対する診断基準は、1984 年に提唱され、2004 年に改定された²¹⁾。

Scott and Bacon's Criteria for the Diagnosis of Systemic Rheumatoid Vasculitis

1. Mononeuritis multiplex
2. Peripheral gangrene
3. Acute necrotizing arteritis documented by biopsy in a patient with systemic illness (fever, weight loss)
4. Deep cutaneous ulcers or active extra-articular disease (eg, pleurisy, pericarditis, scleritis) accompanied by vasculitis (as evidenced by either digital infarcts or histopathological demonstration)

Adapted from Turesson and Jacobsson²¹⁾. One or more of the above manifestations in a patient with RA is suggestive of RV.

他の臨床症状は、動脈硬化症、静脈血流不全症、感染症などにおける症状と同じため、罹患臓器の血管炎を組織学的に証明することが重要であり、積極的に検討する必要がある。しかしながら、組織学的検査は常に可能ではないため、RA患者において他の疾患による説明が不可能な皮膚の虚血性病変や多発性単神経炎を認めたときには、臨床的にRVの診断が十分に可能であると考えられる。

組織学的な検査としては、皮膚または腓腹神経からの生検が診断率が高い。血管炎の組織学的証明が可能である他の組織としては、直腸、骨格筋、口唇唾液腺が報告されている。生検標本における血管周囲の細胞浸潤と白血球破碎性血管炎の所見は、全身性RVの診断に重要である。また、中小動脈の壊死性血管炎の存在も、診断においては重要である¹⁾。

RAで関節外症状を呈する原因として、RV以外に、手根管症候群に伴う神経障害やアミロイドーシスに伴う多発神経障害、薬剤の副作用のほかに、糖尿病やビタミンB欠乏症などの全く他の合併症によるものなどがある。

したがって、RAで関節外症状を認めた場合には注意深い鑑別診断が必要である。

8. 治療と予後

紫斑や点状出血、浅い皮膚潰瘍などの重篤でない皮膚病変のみのRV患者では、DMARDsの治療薬を変更するだけで、十分に治療でき、予後も良好であることが多い。また爪床病変や上強膜炎、心膜炎、胸膜炎のように小範囲の臓器病変に限局した場合にも、予後は良く、DMARDsや少量のステロイドで改善する。一方、深い皮膚潰瘍や重篤な神経病変、全身の血管炎を伴う症例では予後は悪く、ステロイド大量療法にcyclophosphamideやazathioprineなどの免疫抑制剤を併用することが多い²²⁾。

cyclophosphamideやステロイド療法に抵抗性を示すRVで抗TNF α 抗体療法が有効であったとする報告がある²³⁾。また、rituximabがANCA関連血管炎やクリオグロブリン血症を含む他の血管炎に有効である報告が見られる²⁴⁾。しかしながら、全身性自己免疫疾患に対するrituximabの有効性の研究で1名のRV患者は、rituximab治療開始後6週間で、急性呼吸窮迫症候群で死亡しており²⁵⁾、免疫抑制療法施行時における注意が喚起されている。

RVに対する白血球除去療法(LCAP)の有効性も報告されている。9名の血管炎を有するRA患者に対しLCAP療法を施行し、関節炎症状の改善に加え、多発性単神経炎、皮膚潰瘍、指趾壊疽、リウマトイド結節などのRVに伴う関節外症状の改善も得られたとされる²⁶⁾。しかしながら、間質性肺炎の改善は認められなかった。

RVの死因は、感染症の合併が最も多い²⁷⁾。免疫抑制療法がRVの治療の主体となることから、感染症の合併には十分な注意が必要である。

【文献】

- 1) Genta MS, et al. Systemic rheumatoid vasculitis : a review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 ; 36 : 88-98.
- 2) Sokoloff L, et al. Arteritis of striated muscle in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 1951 ; 27 : 157-173.
- 3) Bély M, et al. Cardiac changes in rheumatoid arthritis. *Acta Morphol Hung.* 1992 ; 40 : 149-186.
- 4) Kemper JW, et al. The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1957 ; 46 : 831-851.
- 5) Suzuki A, et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994; 21 : 33-36.
- 6) Salvarani C, et al. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy. *J Rheumatol.* 1992 ; 19 : 242-246.
- 7) Kaye O, et al. The frequency of cutaneous vasculitis is not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol.* 1996 ; 23 : 253-257.
- 8) Heurkens AH, et al. Anti-endothelial cell antibodies in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 1989 ; 78 : 7-12.
- 9) Conn DL, et al. Immunopathologic study of sural nerves in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1972 ; 15 : 135-143.
- 10) Voskuyl AE, et al. Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 and -3 but not circulating endothelial leucocyte adhesion molecule are increased in patients with rheumatoid vasculitis. *Br J Rheumatol.* 1995 ; 34 : 311-315.
- 11) Perdriger A, 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.
- 12) Voskuyl AE, et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis : results of a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 1996 ; 55 : 190-192.
- 13) Scott DG, et al. Systemic rheumatoid vasculitis : a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine.* 1981; 60 : 288-297.
- 14) Watts RA, et al. The incidence of rheumatoid vasculitis in the Norwich Health Authority. *Br J Rheumatol.* 1994 ; 33 : 832-833.
- 15) Young A, et al. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 ; 21 : 907-927.
- 16) Puéchal X, 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.
- 17) Voskuyl AE, et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 ; 62 : 407-413.
- 18) 橋本 博史ほか. 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(班長 三島 好雄), 1987年度研究報告書 : 23-25.
- 19) 京極 方久. 慢性関節リウマチ(悪性関節リウマチ). *病理と臨床.* 1983 ; 1 : 1185-1198.
- 20) Vollertsen RS, et al. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990 ; 16 : 445-461.
- 21) Turesson C, et al. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2004 ; 33 : 65-72.
- 22) Scott DG, et al. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med.* 1984 ; 76 : 377-384.
- 23) Unger L, et al. Successful treatment of severe rheumatoid vasculitis by infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2003 ; 62 : 587-588.
- 24) Keogh KA, et al. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis : report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 173 : 180-187.
- 25) Gottenberg JE, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005 ; 64 : 913-920.
- 26) Hidaka T, et al. Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis. *Ther Apher.* 1997 ; 1 : 212-214.
- 27) Voskuyl AE, et al. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996 ; 39 : 266-271.