

総 説

皮膚科的な視点からみた血管炎症候群
—皮膚症状から発症機序まで—

川 上 民 裕

Vasculitis from the dermatological point of view

Tamihiro KAWAKAMI M.D., Ph. D.

Department of Dermatology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, JAPAN

(Received March 27, 2007)

summary

In vasculitis, dermatologists generally examine two kinds of patient who present with small-vessel vasculitis as defined by the Chapel Hill Consensus Conference nomenclature, and idiopathic cutaneous polyarteritis nodosa (CPN). CPN is a vasculitis of small and medium-sized arteries within the skin that does not involve internal organs. When these patients visit my clinic, I characterize the cutaneous manifestations at initial presentation and assess the histopathological findings. In systemic antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis, the characteristic cutaneous clinical pattern of microscopic polyangiitis is livedo reticularis, whereas Churg-Strauss syndrome presents as purpura and petechiae with paresthesias on the lower extremities. When a patient presents with nodules on the elbows with histological palisading granuloma, diagnosis of three ANCA-associated vasculitis including Wegener's granulomatosis should be considered. In immune-complex-mediated vasculitis, Henoch-Schönlein purpura (HSP) is characterized by palpable non-thrombocytopenic purpura on initial clinical presentation. These clinical cutaneous investigations in vasculitis patients may allow us to refine our earlier diagnostic strategies. On the other hand, histological examination in a cryoglobulinaemic vasculitis patient revealed microvascular thrombus and leucocytoclastic vasculitis in the dermis. From these findings, I speculated that the presence of thrombosis may be somehow related to the pathogenesis of the vasculitis process and investigated the association between vasculitis, especially immune-complex-mediated vasculitis, and antiphospholipid antibodies (Abs). Serum levels of IgA anticardiolipin antibody (aCL) are elevated in the initial active stage of adult HSP, suggesting that the IgA aCL may play some role in the onset of adult HSP. We also suggest that CPN could be dependently associated with the presence of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex Abs.

Key words—vasculitis; antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis; cutaneous polyarteritis nodosa; Henoch-Schönlein purpura; antiphospholipid antibodies

抄 録

一般に血管炎症候群の分野で、皮膚科が関連するのは Chapel Hill Consensus Conference における小血管レベルの各疾患と中血管レベルの結節性多発動脈炎（特に皮膚型結節性多発動脈炎）である。過去に経験した血管炎症候群の症例を振り返り、その皮膚症状、特に病初期における、を検討した。まず、ANCA 関連血管炎では、顕微鏡的多発血管炎でリベド症状、Churg-Strauss 症候群で下肢のしびれを伴う紫斑が注意すべき病初期の皮膚症状といえる。Wegener 肉芽腫症を含めた 3 疾患では、頻度は少ないが肘の小結節をみ、組織像で palisading granuloma 像を呈する。免疫複合体の関与する血管炎症候群では、Henoch-Schönlein 紫斑病で“palpable purpura”（隆起する紫斑）が特徴的かつ診断価値が高い。こうした疾患特有の皮膚症状を意識しておくことは、早期発見への手がかりとなる。一方、クリオグロブリン血症性血管炎で血栓像と壊死性血管炎像が併存した症例を経験した。これをヒントとし、血管炎症候群、特に免疫複合体関連血管炎では、血栓形成が重要なキーワードと考え、リン脂質関連抗体との関係につき臨床研究を行った。Henoch-Schönlein 紫斑病では抗カルジオリピン抗体 IgA が上昇し、皮膚型結節性多発動脈炎では抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM が有意に上昇しており、それらの病因との関連を示唆した。

I. はじめに

腎臓は“血管のかたまり”ともいえる臓器であるため、血管炎症候群は腎症状が生じることが多い。

このため、血管炎症候群の歴史も腎生検から得た腎臓病理組織が主流となってきた。腎臓の動脈は、弓状動脈から小葉間動脈、輸入動脈-糸球体-輸出動脈へと移行し、静脈系へ到る。この流れは、皮膚の血管とよく似ている。弓状動脈が皮膚では皮下脂肪織の小動脈に相当し、中血管レベルといわれる。より末梢にいくと、小葉間動脈から輸入動脈-糸球体-輸出動脈が、皮膚では真皮の細動脈から毛細血管に相当し、小血管レベルといわれる。こうした腎臓と皮膚の血管類似性から、血管炎症候群の各疾患は皮膚科でもみかけられ、腎臓内科やリウマチ膠原病内科と症例、疾患で重なることも多い。そこで、血管炎症候群を皮膚科的側面からみると、一般に行われている皮膚生検が皮下脂肪織の小動脈（中血管レベル）の深さまでであるために、中血管レベル-小血管レベルに相当する疾患群が多くの場合、対象となってくる。いままで、血管炎症候群における皮膚症状は半数以下とも言われ、やや軽視されがちであった。しかし、難病といえる血管炎の諸疾患における早期発見を考える上で、その皮膚症状はもっと重要視され、かつ意識されるべきと考ええる。皮膚症状は気づきやすし、皮膚科医はその皮疹をよむことで、病変部の深さすなわち罹患血管レベルを把握できる。血管炎症候群を病初期の皮膚症状より発見し、皮膚生検を施行し、その病気の本態ともいえる病理組織学上の壊死性血管炎像を得ることで確定診断へと導く。皮膚生検は腎生検や肺生検より、患者への負担が少なく手技も簡単であるという利点がある。その手技を駆使し、病理組織で壊死性血管炎を検出することが、しかも病気の初期にできたなら、血管炎症候群の早期発見ひいては予後改善につながる。この点で皮膚科医の担う役割は、実は大きいのである¹⁾。そこで、まず、Chapel Hill 分類、小血管レベルの各疾患で特徴的な皮膚症状をあげ、臨床での早期発見への一助となるきっかけとしたい。また、後半では血管炎症候群の発症機序、特に免疫複合体が関連した血管炎症候群とされている Henoch-Schönlein 紫斑病や皮膚型結節性多発動脈炎についての新データを添えて、言及したい。

II. Chapel Hill 分類、小血管レベルの各疾患における特徴的な皮膚症状

1. 顕微鏡的多発血管炎

ANCA 関連血管炎の代表ともいえる疾患である。一般に重篤で尋常ならざる全身症状をもつこと

が多い。対照的に皮膚症状は軽微で、治療ですぐ消失する。顕微鏡的多発血管炎の病初期に皮膚症状から皮膚生検で壊死性血管炎像をみいだした症例を、われわれは最近 4 年間で 9 例、経験した^{2~4)}。9 例のうち、皮疹の内訳は、紅斑 8 例/9 例、リベド 5 例/9 例、紫斑 4 例/9 例、皮膚潰瘍 2 例/9 例であった。このうち、リベド症状は網目状の紅斑で、他科の医師にも分かり易く、注目していい皮膚症状であろう（図 1AB）。一般にリベドはほとんど女性にみられる。今回の集計では 5 例中、2 例が男性例であった。この頻度を考えると、例えば、腎所見の異常や間質性肺炎を発症している男性患者にリベド症状をみた際は、本疾患に対する注意が必要といえる。

皮膚症状として、厚生省（今の厚生労働省）難治性血管炎分科会の顕微鏡的多発血管炎診断基準に記載されているのは紫斑、皮下出血のみである。一般には血管炎というと出血のイメージがあり、“紫斑”という印象が強いようである。紫斑とは真皮上層での出血を意味し、ガラス板で圧迫してきえない色素斑である。今回の集計では、この紫斑が主体というよりむしろ、紅斑やリベドの方が目立つ。このように、今までの報告より実際の顕微鏡的多発血管炎の皮膚症状はもっと多彩であると思われた。しかも、ここで注目したいのは、全例、病初期にみられた皮膚症状だということである。顕微鏡的多発血管炎は難病であり、急速に進行し予後不良なこともけっしてめずらしくない。従って、早期症状としての皮膚症状をより注意深く観察し見極め、皮膚生検を試行し、壊死性血管炎の所見を引き出すことは、本症の早期発見において重要といえる。

2. 顕微鏡的多発血管炎“くすぶり型” (Slowly progressive タイプ)

本来、顕微鏡的多発血管炎は急速進行性と考えられてきた。しかし、MPO-ANCA は陽性であるが、臨床経過が比較的ゆっくり進行する症例の存在が明らかとなり、注目されつつある。顕微鏡的多発血管炎の疾患概念が確立し、日常臨床の場で ANCA 測定が普及するに従って、このような臨床経過をとる亜型ともいえる症例を新しい疾患概念として、Slowly progressive タイプの顕微鏡的多発血管炎とする向きがある。その特徴は、MPO-ANCA は必ずしも高値を示さず低値のときも多く、CRP や赤沈などの炎症反応もさほど高値にならない。いわば“くすぶり型”“smouldering”ともいえる臨床



図 1A 顕微鏡的多発血管炎のリベド（網目状の紅斑）. 74 歳, 男性.



図 2A 顕微鏡的多発血管炎“くすぶり型” (Slowly progressive タイプ) の臨床像. 61 歳, 男性.

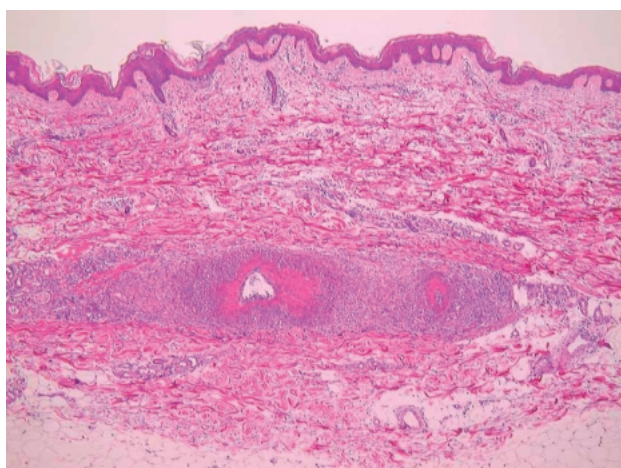


図 1B 病理組織像 真皮中下層に壊死性血管炎像をみる.

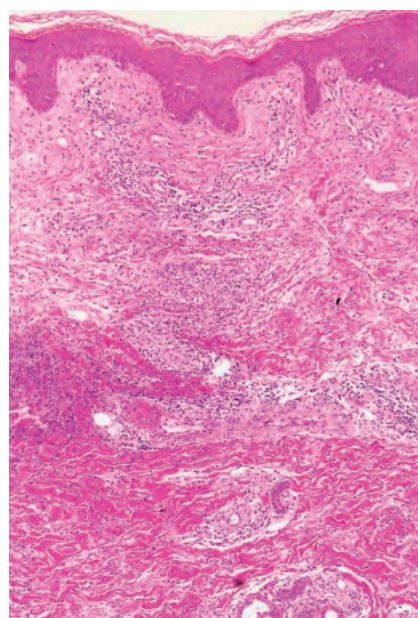


図 2B 病理組織像 真皮上層に壊死性血管炎像をみる.

経過を示す. その緩徐な経過から病初期で顕微鏡的多発血管炎と診断されることが困難なため, はっきりとした診断がつかないままプレドニゾロンの長期投与などを受けていることも多く, ますます“くすぶり”を助長している⁵⁾. こうした臨床経過を示す症例を経験したので, 皮膚科的に検証した⁶⁾. すると, その皮膚所見の病理像は, 血管炎のレベルが通常顕微鏡的多発血管炎よりやや浅層にあり, 炎症反応も軽微であった (図 2AB). こうした組織像は Slowly progressive タイプ顕微鏡的多発血管炎における CRP や赤沈, MPO-ANCA 数値が必ずしも高値でない, ことと相関しており興味深い. 今後の動向が注目される疾患である.

3. Churg-Strauss 症候群

アレルギー疾患, 気管支喘息やアレルギー性鼻炎, と関連した血管炎で, 日本人に多く, 最近増加傾向にある. 厚生省 (今の厚生労働省) 難治性血管

炎分科会診断基準の確実例の条件を満たし, 初発症状として皮膚症状を認め, かつ皮膚生検で好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎像を呈した症例を 9 例, 経験したので集計した⁷⁾. 平均年齢は 46 歳, 喘息罹患期間は平均 43 か月, ロイコトリエンレセプター拮抗薬内服歴をもつ症例は 9 例中 4 例 (44%) でうち 3 例は発症 3 か月以内に内服開始していた. 血中好酸球数は全例高値で 1269–24021/ μ L, 血中 IgE 値は全例高値で 600–3400 IU/mL, MPO-ANCA は 5 例/9 例 (56%) で陽性であった. 9 例全例で下肢の皮疹と共にしびれや疼痛があり, 後に神経内科にて多発性単神経炎と診断されている (図 3A). 他に, 環状紅斑 3 例/9 例, リベド 2 例/9 例であった. 皮疹の病理標本を詳細に観察したところ, 9 症例の皮



図 3A Churg-Strauss 症候群の下肢のしびれを伴う紫斑. 44 歳, 女性.

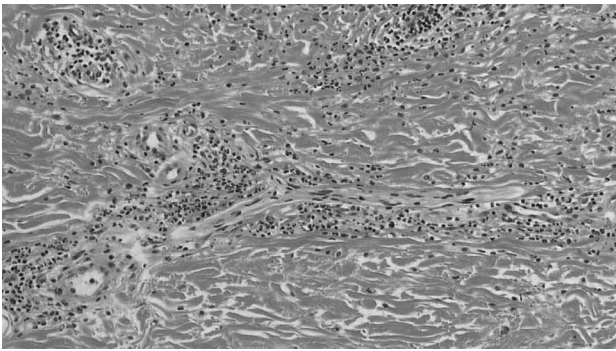


図 3B 病理組織像 真皮壊死性血管炎像と神経線維周囲の好酸球浸潤像

膚生検 11 標本中 8 標本で, 好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎像と同時に真皮神経線維周囲に好酸球の顕著な浸潤像を確認した (図 3B). この所見より, Churg-Strauss 症候群では好酸球が, 皮膚と神経を同時に攻撃し, 紫斑としびれというそれぞれの臓器の臨床像をおこしていることが推測された. すなわち, 下肢のしびれを伴う紫斑が全例でみられた結果を裏づける証拠になると思われた. 下肢の多発性単神経炎によるしびれを伴う紫斑が, Churg-Strauss 症候群病初期の皮膚症状として重要な診断的価値があると判断する. 早期診断に有効な所見である.

4. 肘の palisading granuloma

ANCA 関連血管炎である顕微鏡的多発血管炎, Churg-Strauss 症候群, Wegener 肉芽腫症の 3 疾患とも肘頭部の小結節をみる症例が散見された^{7,8)}. その皮膚生検から, palisading granuloma といわれる組織球の柵状配列像を認めた (図 4AB). これらの症例はすべて経過が急性ではなく, やや長期化,



図 4A Wegener 肉芽腫症の肘頭部小結節. 27 歳, 男性.



図 4B palisading granuloma といわれる組織球の柵状配列像

慢性化した症例ばかりであった. この肘頭部の小結節に関する同様の報告はすでに散見され, リウマチ結節と類似する臨床像と位置づけられ発表者により, palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis や Winkelmann granuloma, interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis といった様々な疾患名がついている^{9,10)}. 外的刺激が加わりやすい肘, 膝などの四肢に散発することから, 発症メカニズムとして, 繰り返し起こる血管炎が長期化し, 外力も相まって肉芽腫性変化を遂げた, と推測されている. 頻度は決して高くないが, 血管炎症候群での注意すべき皮膚症状といえる.

5. Henoch-Schönlein 紫斑病

皮膚科で一番, 日常臨床の場で遭遇する血管炎である. 両下肢に多発する “palpable purpura” (隆起する紫斑) がその特徴的で, 診断価値が高い. し

かも“ケブネル現象”といわれる掻破などの外的刺激で生じる線状に“palpable purpura”が並ぶ皮膚症状が伴う。加えて、個々の“palpable purpura”が均一で独立した感じで散在する(図5A)。ただ、高齢者では加齢により皮膚の弾力性が低下してしまうことで、palpable purpuraがあまり隆起しない。さらに真皮の膠原線維や弾力線維が加齢で疎になることから、壊死性血管炎からの出血が拡大してしまうため、紫斑が周囲に拡がり斑状出血となりやすい。Henoch-Schönlein 紫斑病の皮膚病理所見は真皮上層を中心とした壊死性血管炎に蛍光抗体直接法でIgAの沈着を確認することで確定診断される(図5B)。この組織所見と、個々の紫斑が均一で独立し散在する皮膚像から推測すると、真皮上層のある一箇所の血管周辺にピンポイントで免疫複合体の沈着

が生じ、そこで血管炎が起こり、Henoch-Schönlein 紫斑病は発症することが想像される。

6. クリオグロブリン血症性血管炎

クリオグロブリンは、血清を4度に冷却すると凝固する免疫グロブリンの一つである。そのためクリオグロブリン血症の患者は、外気に接している皮膚が寒冷などに暴露されると、血管内でクリオグロブリンが凝固し血栓を形成しやすいと思われる。対して、クリオグロブリン血症性血管炎は、血管壁にクリオグロブリンによる免疫複合体の沈着を認める血管炎で、皮膚と腎糸球体にしばしば病変を認める。クリオグロブリン血症性血管炎の皮膚症状は、Henoch-Schönlein 紫斑病でみられる palpable purpura 様の紫斑やリベド(網目状の紅斑)、皮膚潰瘍

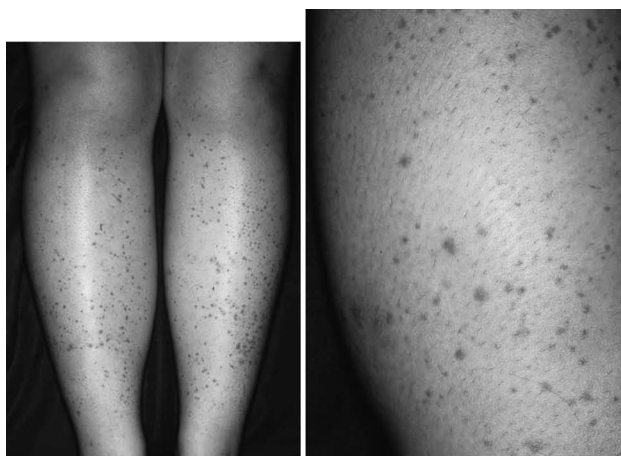


図5A Henoch-Schönlein 紫斑病の“palpable purpura”(隆起する紫斑)。16歳，女性。

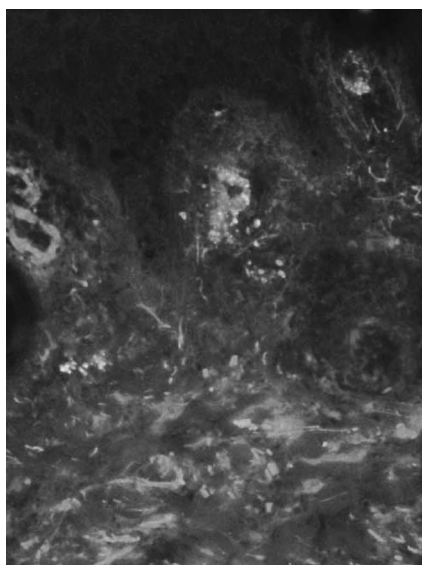


図5B 蛍光抗体直接法で罹患血管にIgA沈着

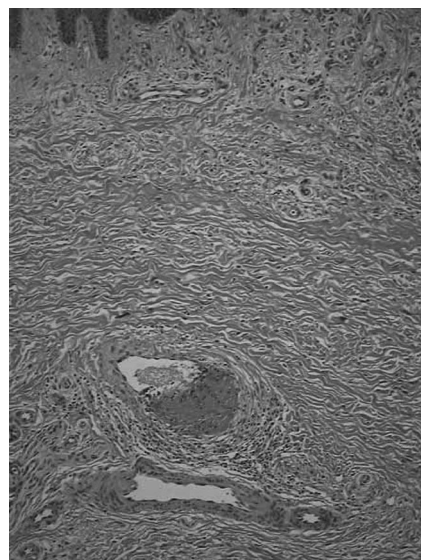


図6A クリオグロブリン血症性血管炎での真皮血栓像(クリオグロブリン塞栓)

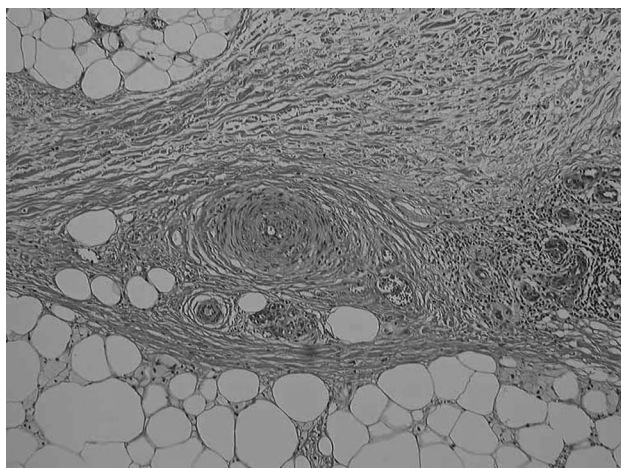


図6B クリオグロブリン血症性血管炎の壊死性血管炎像

など多彩である。一般に、血栓と血管炎は別々の発症メカニズムで捉えられることが多い。ところが、クリオグロブリン血症性血管炎の患者で、皮膚生検で真皮小血管レベルに血栓像（よくクリオグロブリン塞栓といわれる）と壊死性血管炎像を同時に観察した症例を経験した（図 6AB）。その後、数例で血栓と血管炎の関連を推測させる症例に遭遇した¹¹⁾。こうした皮膚科的見地から、私は一部の血管炎、特に免疫複合体の関与した、は実は、血栓形成が重要なキーワードなのではないか、と考えるに到った。すなわち、まず血栓が起き、そこに好中球の浸潤が生じ、壊死性血管炎が発生しているのではないだろうか。もし、血栓が皮下脂肪組織といった深いところで発生すれば、リベドや皮膚潰瘍となるし、より末梢近くの真皮上層で血栓が発生し血管炎となれば、**palpable purpura** 様にみえる。だから、クリオグロブリン血症性血管炎は皮膚症状が多彩なのではないか、と推測した。こう考えると、当然、反対に壊死性血管炎から血栓が起きた場合でも同様の臨床像がみられるはずである。実際、ANCA 関連血管炎でも Churg-Strauss 症候群でしばしば、Henoch-Schönlein 紫斑病様（多発する **palpable purpura**）をみかけるし、顕微鏡的多発血管炎でリベド症状がみられるのは冒頭で指摘した。

抗リン脂質抗体症候群は、ループスアンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体などの抗リン脂質抗体の出現が認められ、動静脈血栓症、習慣流産・胎児死亡などの特徴的な臨床症状を呈する自己免疫疾患である。様々なリン脂質結合性蛋白を対応抗原とする抗リン脂質抗体の存在で、血栓症や妊娠合併症（胎盤での血栓形成が誘因とされる）が発症する。対応抗原では、 β_2 グリコプロテイン I が知られているが、最近新しい対応抗原の存在も指摘され、またループスアンチコアグラントなどの測定方法もより鋭敏となり、検査方法の進歩も目覚ましい疾患群である。抗リン脂質抗体症候群の血栓形成という臨床像に注目し、これらの抗体の存在を詳細に検討したところ、どうやら、一部の血管炎症候群との間に関連が深いことがわかってきた。次にその結果の一部を示す。

III. 血管炎症候群における抗リン脂質関連抗体の関与

1. Henoch-Schönlein 紫斑病

上記したように、成人 Henoch-Schönlein 紫斑病

は初診時の皮膚症状から比較的容易に診断がつく。そこで、まず、初診時、Henoch-Schönlein 紫斑病を疑わせる症例に対して、血液を採取し凍結保存した。同日中に、皮膚生検を施行。その後に皮膚病理標本を観察し真皮上層を中心とした壊死性血管炎をみ、蛍光抗体直接法で同部位に IgA の沈着を確認した Henoch-Schönlein 紫斑病確実例を集計し、検討した¹²⁾。最終的に、確定診断し得た 20 症例をエントリーし、初診時の血清抗カルジオリピン抗体 IgG、抗カルジオリピン抗体 IgM、抗カルジオリピン抗体 IgA、 β_2 グリコプロテイン I 依存性抗カルジオリピン抗体を ELISA 法で測定した。抗カルジオリピン抗体 IgA は 20 例中 15 例（75%）に陽性で、その平均値は 9.6 U/ml（正常値 4 以下 U/ml）であった。対して、抗カルジオリピン抗体 IgG、抗カルジオリピン抗体 IgM、 β_2 グリコプロテイン I 依存性抗カルジオリピン抗体は、検出されなかった。さらに病勢を反映するといわれる血清 CRP 初診時の値と抗カルジオリピン抗体 IgA 陽性 15 例との相関を調べた。抗カルジオリピン抗体 IgA 値は、CRP 値と有意に相関していた（ $rs=0.80$, $p=0.0026$ ）（表 1A）。これは、抗カルジオリピン抗体 IgA 値が病勢を反映していることを示す。次いで、初診時、血清 IgA 値との関係を検索した。IgA 値は平均 361 mg/dl（正常値 95–360 mg/dl）で、抗カルジオリピン抗体 IgA 値と有意に相関した（ $rs=0.91$, $p=0.0007$ ）（表 1B）。この結果は、Henoch-Schönlein 紫斑病の病因メカニズムの中心ともいえるべき IgA と抗カルジオリピン抗体 IgA 値の関連を思わせた。そこで、臨床症状との関連も検討した。関節痛、蛋白尿、腹痛、先行する感冒症状の有無に分けて、抗カルジオリピン抗体 IgA 値を比較したところ、関節痛を訴えた症例の抗カルジオリピン抗体 IgA 値は、訴えなかった症例より有意に高かった（ $p=0.022$ ）（表 2）。同様に、蛋白尿を認めた症例の抗カルジオリピン抗体 IgA 値は、認めなかった症例より有意に高かった（ $p=0.013$ ）。尚、腹痛や先行する感冒症状では、有意差はなかった。以上から、成人 Henoch-Schönlein 紫斑病は抗カルジオリピン抗体 IgA が上昇し、抗カルジオリピン抗体 IgA が高値である症例ほど、関節痛や腎障害を起こしやすいことがわかってきた。

2. 皮膚型結節性多発動脈炎

結節性多発動脈炎は中血管すなわち小動脈の壊死

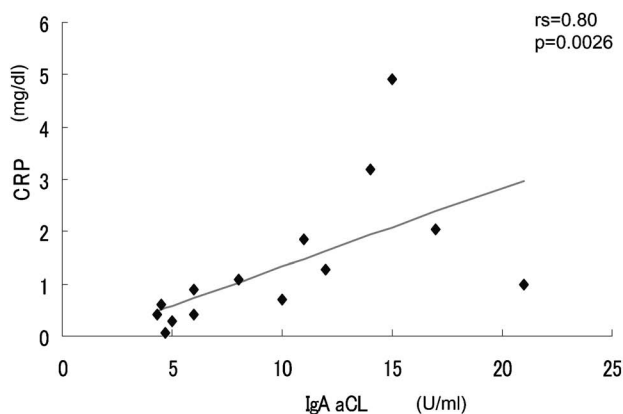


表 1A Henoch-Schönlein 紫斑病での抗カルジオリピン抗体 IgA と血清 CRP ($rs=0.80$, $p=0.0026$)

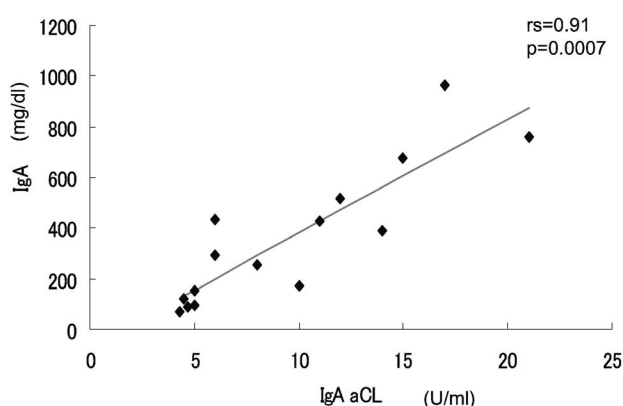


表 1B Henoch-Schönlein 紫斑病での抗カルジオリピン抗体 IgA 値と血清 IgA ($rs=0.91$, $p=0.0007$)

臨床像	有	無
関節痛	12.0 ± 1.76 U/ml* (n=9)	5.9 ± 1.05 U/ml (n=6)
蛋白尿	13.0 ± 2.09 U/ml** (n=7)	6.6 ± 1.00 U/ml (n=8)
腹痛	7.5 ± 1.99 U/ml (n=5)	10.6 ± 1.76 U/ml (n=10)
先行する感冒症状	8.2 ± 2.28 U/ml (n=7)	10.8 ± 1.62 U/ml (n=8)

* $p=0.022$
** $p=0.013$

表 2 Henoch-Schönlein 紫斑病の臨床像と抗カルジオリピン抗体 IgA 値. n は症例数.

性血管炎で, ANCA 関連血管炎でなく免疫複合体の関与した血管炎症候群の古典的かつ代表的な疾患である. その中で全身性の血管炎病変を伴わない皮膚症状のみの疾患が皮膚型結節性多発動脈炎と呼ばれる. 全身性血管炎の症状がなく, 皮膚生検で真皮下層から皮下脂肪層にかけて壊死性血管炎を確認した 16 症例を集積し, その抗リン脂質抗体を測定し

てみた¹³⁾. 抗リン脂質抗体は, 抗カルジオリピン抗体 IgG, 抗カルジオリピン抗体 IgM や β_2 グリコプロテイン I 依存性抗カルジオリピン抗体のほかに, ループスアンチコアグラントや抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体を計測した. ループスアンチコアグラントは International Society on Thrombosis and Hemostasis のガイドラインに従って検出した. その測定には, 採血後すみやかに冷却下で遠心分離した後, フィルターを通して残留血小板の影響を取り除いた血漿を用いた. 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体は最近, みつかった抗リン脂質抗体の一つである. ループスアンチコアグラントの責任抗体と言われ, SLE で特異性が高い, とされてきた. 採血後すみやかに冷却下で遠心分離した血清を用い, 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgG と IgM を ELISA 法で測定した. 年齢, 性別がほぼ一致した SLE 33 人, 顕微鏡的多発血管炎 8 人, 正常人 23 人をコントロールとして同時に測定した. 結果は 16 人全例でループスアンチコアグラントか抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体が陽性であった. 特に, 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM は 16 人中 13 人 (82%) で陽性, その平均値は 19.9 U/ml (正常値 10 以下 U/ml) となり, SLE の平均値 5.7 U/ml より有意差をもって上昇していた (表 3A). 尚, 皮膚型結節性多発動脈炎で抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM が陰性であった残り 3 例のうち, 2 例は男性でループスアンチコアグラント陽性, 1 例は女性で抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgG が陽性であった. 一方, 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgG は皮膚型結節性多発動脈炎で 16 人中 5 人 (31%) が陽性で平均値は 12.3 U/ml であった. 対して, SLE では平均値 13.8 U/ml で皮膚型結節性多発動脈炎との間に有意差は生じなかった. また, 正常人, 顕微鏡的多発血管炎は抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM, IgG とともに全例, 陰性であった (表 3AB). そこで, 病勢を反映するといわれる CRP 値との関係を統計的に検証した. ループスアンチコアグラント陽性 7 例の抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM 値は CRP 値と有意に相関した ($rs=0.83$, $p=0.021$) (表 4). これは, 皮膚型結節性多発動脈炎の病勢に抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン

Anti-PS/PT IgM (U/ml)

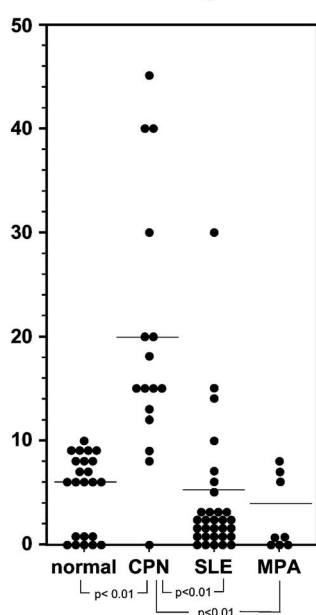


表 3A 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM (正常人, 皮膚型結節性多発動脈炎, SLE, 顕微鏡的多発血管炎)

aCL IgG (U/ml)

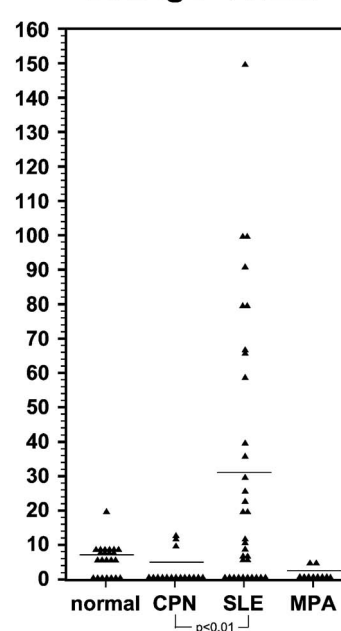


表 3C 抗カルジオリピン抗体 IgG (正常人, 皮膚型結節性多発動脈炎, SLE, 顕微鏡的多発血管炎)

Anti-PS/PT IgG (U/ml)

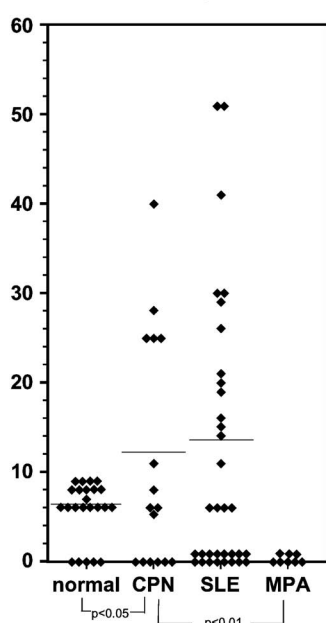


表 3B 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgG (正常人, 皮膚型結節性多発動脈炎, SLE, 顕微鏡的多発血管炎)

aCL IgM (U/ml)

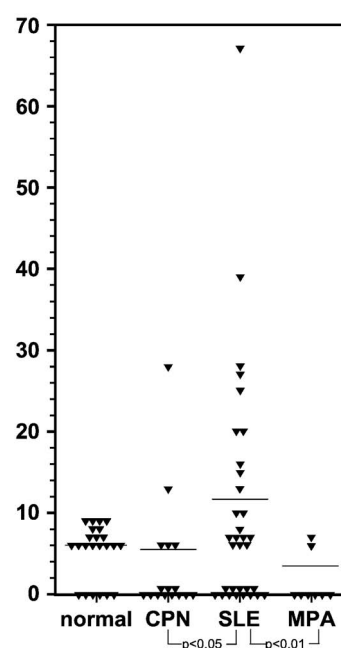


表 3D 抗カルジオリピン抗体 IgM (正常人, 皮膚型結節性多発動脈炎, SLE, 顕微鏡的多発血管炎)

複合体抗体が何らかの関与をしていることを示唆しており興味深い。抗カルジオリピン抗体は、IgG が皮膚型結節性多発動脈炎 16 人中 3 人 (19%), IgM が 2 人 (13%) しか陽性でなかった (表 CD)。対照的に、SLE は抗カルジオリピン抗体 IgG の平均値は 32.7 U/ml, 抗カルジオリピン抗体 IgM の平

均値は 11.8 U/ml で、皮膚型結節性多発動脈炎との間で有意差が認められた。今まで、その疾患概念すら揺らいでいた皮膚型結節性多発動脈炎であったが、今回の結果から抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM を中心とした抗リン脂質関連抗体の関与が示唆された。

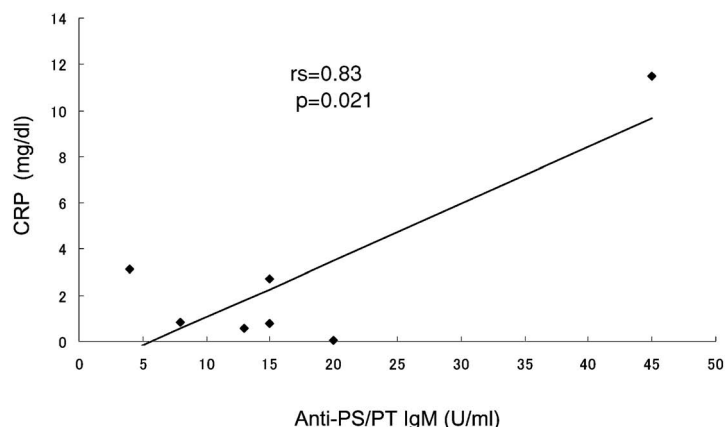


表4 ループスアンチコアグラント陽性皮膚型結節性多発動脈炎での抗カルジオリピン抗体 IgM と血清 CRP ($rs=0.83$, $p=0.021$)

IV. おわりに

皮膚科は皮疹という臨床像とその病理組織像の二本柱から成り立つ。私は皮膚科的な視点から、ANCA 関連血管炎や免疫複合体の関与した血管炎を詳細に観察したところ、上述した様々な新知見を得ることができた。ANCA の発見そしてこのファクターの確立は、それまでの難解でやや停滞していた血管炎症候群という膠原病の一分野の研究に多大なる功績をもたらした。今後は、抗リン脂質関連抗体を軸とした更なる発展が期待される。そして、皮膚科からいくばかりかの貢献をしたい、と考えている。

文 献

- 1) 川上民裕：血管炎を考える。皮膚科医からみた最近の考え方。皮膚臨床 **48**(3)：281-292, 2006.
- 2) Kawakami T, et al. : Cutaneous manifestations in patient with microscopic polyangiitis. Minireview. *Acta Dermatol Venereol* **86**(2) : 144-147, 2006.
- 3) 齋藤千尋, ほか：病初期に皮膚症状を呈した顕微鏡的多発血管炎の2例。皮膚臨床。皮膚臨床 **48**(3)：219-323, 2006.
- 4) 川那部岳志, ほか：皮膚症状を伴った slowly progressive microscopic polyangiitis の1例。皮膚臨床 **48**(3)：324-328, 2006.
- 5) Nakabayashi K : Slowly progressive, not rapidly progressive, MPO-ANCA positive glomerulonephritis and its characteristics. *Intern Med* **41**(6) : 418-419, 2002.
- 6) Kawakami T, et al. : Clinical and histopathological features of 8 patients with microscopic polyangiitis including 2 cases with a slowly progressive clinical course. *Journal of the American Academy of Dermatology* In press.
- 7) Kawakami T, et al. : Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg-Strauss syndrome. *Arch Dermatol* **141**(7) : 873-878, 2005.
- 8) Kawakami T, et al. : Palisading neutrophilic granulomatous dermatitis in a Japanese patient with Wegener's granulomatosis. *J Dermatol* **32**(6) : 487-492, 2005.
- 9) Sanguenza OP, et al. : Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* **47**(2) : 251-257, 2002.
- 10) Finan MC, et al. : The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg-Strauss granuloma) and systemic disease : A review of 27 cases. *Medicine (Baltimore)* **62**(3) : 142-158, 1983.
- 11) Kawakami T, et al. : Initial cutaneous manifestations associated with histopathological leukocytoclastic vasculitis in two patients with antiphospholipid antibody syndrome. *J Dermatol* **32**(12) : 1032-1037, 2005.
- 12) Kawakami T, et al. : Elevated serum IgA anticardiolipin antibody levels in adult Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol* **155**(5) : 983-987, 2006.
- 13) Kawakami T, et al. : High titer of antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* In press.