

日本神経治療学会



標準的神経治療： 中枢神経の血管炎

編集：日本神経治療学会治療指針作成委員会



日本神経治療学会
治療指針作成委員会

緒 言

中枢神経の血管炎は末梢と異なって病理学的検索が極めて困難なため、確定診断に至らないこともあります。血管炎の結果生じた神経病巣はMRIなどの形態画像で観察できますが、血管そのものの観察は大～中サイズの血管でない限り不可能です。近年、画像診断技術は長足の進歩を遂げていますが、脳小血管そのものの描出や炎症所見の検出は高速ターボ撮像などの新規技術をもってしても難しい場合が多々あります。一方、治療面では、従来は中枢神経の血管炎は治療困難との位置づけに留まってきましたが、免疫抑制薬の併用などによって治療可能な疾患であるとの認識が広まりつつあります。

Alzheimer病では脳血管にアミロイド β が沈着する脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy；CAA）がほぼ必発ですが、アミロイド β に対する自己免疫性の血管周囲炎（CAA関連炎症）が自然発症する病態が目立っています。一方、Alzheimer病に対するアミロイドワクチン療法で問題となる自己免疫性脳炎やアミロイド関連画像異常（amyloid-related imaging abnormalities；ARIA）は、アミロイド β に対する自己抗体が存在する点で自然発症のCAA関連炎症と共通性があるため、Alzheimer病ワクチン療法の開発を考える上で極めて興味深い知見です。

血管炎は1994年の第一回Chapel Hill Consensus Conference（CHCC）において、血管サイズを基に疾患を分類する用語体系が提唱されました。この用語体系は2012年の第二回CHCCにおいて大幅な改称が行われており、従来のWegener肉芽腫症は多発血管炎性肉芽腫症、Churg Strauss症候群は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症へと変更されるなど、なじみのある病名が改称されています。中枢神経の血管炎は全身性血管炎の一部分症という場合と、中枢神経に限局性の血管炎の場合があり、特に後者に属する原発性中枢神経系血管炎は他疾患との鑑別を慎重に行う必要があります。

本稿では1) 中枢神経血管炎についての基本的理解、2) 原発性中枢神経系血管炎と続発性中枢神経血管炎、3) 感染症による中枢神経血管炎、さらに、4) それらの画像診断、5) 治療について網羅しています。エビデンスレベルと推奨度はMindsの2007年度版に準拠しており、その概要は下記の通りです。

エビデンス・レベルの分類

- I： システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
- II： 1つ以上のランダム化比較試験による
- III： 非ランダム化比較試験による
- IVa： 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb： 分析疫学的研究（症例対照研究，横断研究）
- V： 記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
- VI： 患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

推奨度の分類

- A： 強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる
- B： 科学的根拠があり，行うよう勧められる
- C1： 科学的根拠はないが，行うよう勧められる
- C2： 科学的根拠がなく，行うよう勧められない
- D： 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる

本疾患はその稀少性から十分なエビデンスが存在しないことも多いですが、執筆者には可能な限り文献に準拠して記載をお願いしました。また、その妥当性やCOIマネジメントについては日本神経治療学会の治療指針作成委員会、利益相反委員会で承認しています。本稿が少しでも読者の先生方の日常臨床業務の助けになれば幸いに存じます。

2017年9月

富本 秀和

執筆担当者一覧

緒言 富本 秀和（三重大学大学院医学系研究科神経内科）

I 中枢神経血管炎の基本的理解

坂井 健二（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学神経内科学）

山田 正仁（同 上）

II 中枢神経の自己免疫性血管炎

渡邊 充（九州大学大学院医学研究院神経内科学）

吉良 潤一（同 上）

III 感染症による中枢神経血管炎

森田 昭彦（日本大学医学部内科学系神経内科学分野）

亀井 聡（同 上）

IV 中枢神経血管炎の画像診断

伊井裕一郎（三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学）

富本 秀和（同 上）

V 中枢神経血管炎の治療

平野 照之（杏林大学医学部脳卒中医学）

標準的神経治療：中枢神経の血管炎

緒言

I 中枢神経限局血管炎の基本的理解

はじめに

1. 定義・分類
2. 臨床症候
3. 検査所見と鑑別診断
4. 治療と予後

おわりに

II 中枢神経の自己免疫性血管炎

はじめに

1. 原発性中枢神経系血管炎
 - 1) 概要と疫学
 - 2) 症状
 - 3) 診断
 - 4) 検査
 - 5) 治療と予後
2. 続発性中枢神経系血管炎
 - 1) Behçet病
 - 2) Cogan症候群
 - 3) ANCA関連血管炎
 - 4) その他の全身性血管炎
 - 5) 全身性疾患に関連した血管炎

III 感染症による中枢神経血管炎

はじめに

1. 水痘帯状疱疹ウイルス感染症に伴う脳血管障害
2. 頭蓋内感染性動脈瘤
3. 結核性髄膜炎
4. 真菌感染症に伴う脳血管障害
5. 感染性血管炎の治療

おわりに

IV 中枢神経血管炎の画像診断

はじめに

1. 直接所見（血管自体）の評価
2. 間接所見の評価

3. 各血管炎の画像所見

- 1) 大型血管炎
 - i) 高安動脈炎
 - ii) 巨細胞性動脈炎
- 2) 中型血管炎
 - i) 結節性多発動脈炎
- 3) 小型血管炎
 - i) ANCA関連血管炎
 - *多発血管炎肉芽腫症
 - *顕微鏡的多発血管炎
 - *好酸球性多発血管炎肉芽腫症
- 4) 多彩な血管を侵す血管炎
 - i) Behçet病
- 5) 単一臓器の血管炎
 - i) 原発性中枢神経系血管炎
- 6) 全身疾患に伴う血管炎
 - i) 全身性エリテマトーデス
 - ii) 関節リウマチ（リウマトイド血管炎）
 - iii) サルコイドーシス（サルコイド血管炎）

4. 中枢神経血管炎との鑑別を要する疾患

V 中枢神経血管炎の治療

はじめに

1. 治療薬とその合併症に関する注意点
 - 1) 腎皮質ステロイド剤（Corticosteroid）
 - 2) Cyclophosphamide（エンドキサン®）
 - 3) Azathioprine（イムラン®, アザニン®）
 - 4) Methotrexate（メソトレキセート®, リウマトレックス®, メトレート®）
 - 5) Mycophenolate mofetil（セルセプト®）
 - 6) Infliximab（レミケード®）
 - 7) Rituximab（リツキサン®）
2. 続発性血管炎
 - 1) 側頭動脈炎
 - 2) 高安病
 - 3) 結節性多発動脈炎
 - 4) 抗好中球細胞質抗体
 - 5) Behçet病
 - 6) 膠原病に伴う血管炎
3. 原発性中枢神経血管炎

I 中枢神経限局血管炎の基本的理解

はじめに

中枢神経血管炎は中枢神経系（central nervous system：CNS）に限局して生じる血管炎であり、原因、障害される血管のサイズおよび神経病理学的な所見によって分類されている。症状が極めて多彩であること、発症が稀であること、検査所見が非特異的なもののみであること、最終的な診断には脳生検が必要になることから、診断に難渋することが多い。しかし、適切な治療を行うことにより良好な転帰が得られる症例が少なくなく、速やかな診断と治療開始が必要な病態である。中枢神経血管炎のうち、自己免疫性のものや感染症にともなう血管炎、画像診断や治療については別項で述べられており、本稿では中枢神経血管炎の基本的な事項について概説する。

1. 定義・分類

中枢神経血管炎はCNSに限局して生じる血管炎である。原因不明のものはprimary CNS vasculitis（PCNSV）と呼ばれているが、これまでにisolated angitis of the CNSやprimary angitis of the CNSといった名称も使用されている。2012年のChapel Hill Consensus Conference 2012（CHCC2012）において血管炎の分類が定義し直され、全身性の血管炎とは関係せず、中枢神経系に限局して生じる血管炎については、単一臓器に限局する血管炎の一つに分類され、PCNSVの名称が用いられている¹⁾。一方、CNSの血管炎は全身性の炎症性疾患や血管炎症候群、感染症、悪性腫瘍や薬剤といったものに伴って二次性に生じる場合がある（Table 1）²⁾。

病理学的には、肉芽腫性血管炎とリンパ球性血管炎、壊死性血管炎に分類されている³⁾。肉芽腫性血管炎はPCNSVで最も多く、血管周囲の単核球浸潤と多核巨細胞を伴う肉芽腫の形成が認められる（Fig. 1）⁴⁾。リンパ球性は小児のPCNSVで多い。壊死性血管炎は最も少なく、血管壁のフィブリノイド壊死を認める。

病理学的に肉芽腫性血管炎を認めた症例で血管壁にアミロイドβ蛋白（amyloid β protein：Aβ）の沈着を認めることがある。Aβの沈着による脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy：CAA）では、沈着したAβに対する免疫反応によって炎症・血管炎が生じると考えられている（広義のCAA関連炎症）^{2,5)}。CAAでは明らかな炎症が無い場合でも血管周囲に単球やマクロファージの増加を認めることが報告されていること⁶⁾、CAA関連炎症の脳脊髄液中にAβに対する自己抗体が検出されていることから⁷⁾、血管壁に沈着したAβに対する過剰な免疫反応と考えられている。CAAの血管周囲に多核巨細胞を伴うリンパ球浸潤を認めるが血管炎を伴わない場合を狭義のCAA関連炎症²⁾、血管壁の破壊を伴う肉芽腫性血管炎を認める場合をAβ関連血管炎（amyloid β-related angitis：ABRA）と区別する場合があるが^{8,9)}、両者が別の病態かどうかは不明である。

2. 臨床症候

中枢神経血管炎に特異的な症状はない。急性に発症することもあれば、亜急性および慢性に経過することもある¹⁰⁾。頭痛や認知機能障害、失語や麻痺といった神経巣症候を呈する。異なる血管支配領域の脳梗塞を生じる事も多い。発熱や体重減少といった症状は全身性の炎症性疾患や血管炎症候群、感染症による二次性のものとの鑑別に重要である¹⁰⁾。

Table 1 中枢神経血管炎の分類²⁾

原発性中枢神経血管炎
中枢神経系を侵す全身性血管炎
大径血管
高安病
巨細胞性血管炎
中径血管
結節性多発動脈炎
川崎病
小径血管（細動脈，毛細血管，静脈を含む）
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
顕微鏡的血管炎
Henoch-Schönlein紫斑病
その他の血管炎
Behçet病
二次性血管炎
全身性エリテマトーデス
Sjögren症候群
感染症
ウイルス
スピロヘータ
細菌
真菌
その他
悪性腫瘍
薬剤性

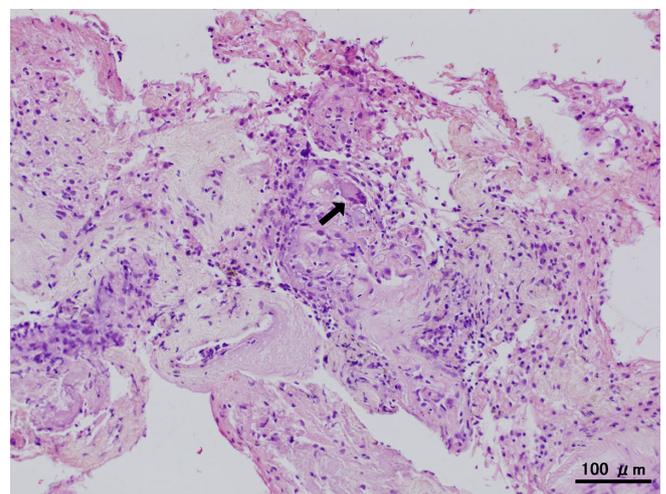


Fig. 1 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症での髄膜および脳生検所見。

多核巨細胞（矢印）の出現と髄膜血管の炎症が認められ、肉芽腫性血管炎の所見である。HE染色。Bar = 100μm。

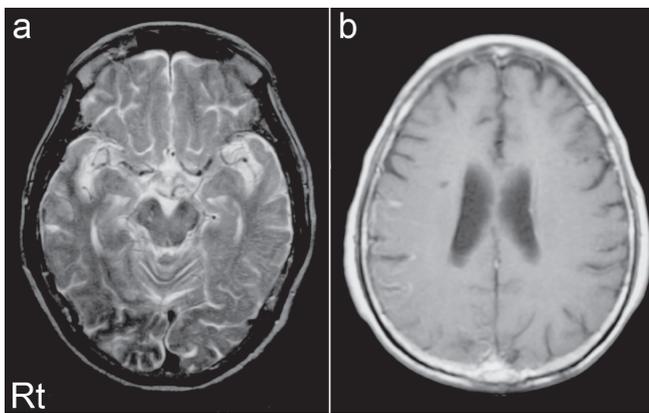


Fig. 2 アミロイドアンギオパチー関連炎症の症例 (Fig. 1 と同一症例) における頭部造影MRI.

(a) T2強調画像の水平断では右側頭後頭部に高信号と低信号のモザイク状の信号変化を認める。(b) ガドリニウム造影を行ったT1強調画像では右前頭葉の髄膜に造影効果を認める。

3. 検査所見と鑑別診断

中枢神経血管炎の確定診断は依然として病理学的になされておらず、脳生検が必要である。脳生検では軟膜と皮質、白質を含めて組織を採取する。血管炎は通常分節性に生じるため、組織所見で血管炎が認められなくても、中枢神経血管炎を否定することはできない。生検の感度を上げるために、画像所見で異常を認めた部位から生検を行う事が重要である¹¹⁾。

二次性の中枢神経血管炎との鑑別に、血沈やCRPといった炎症マーカーや抗核抗体などの自己抗体の検索が有用である。脳脊髄液検査では細胞数の増多や蛋白の上昇を認めることが多いが、非特異的な所見であり、中枢神経血管炎に特異的なものはない。Aβ型CAAによるCAA関連炎症の場合には急性期に脳脊髄液中の抗Aβ抗体の上昇が診断に有用である可能性がある⁷⁾。

脳血管撮影やmagnetic resonance angiography (MRA) によって非連続性の狭窄所見が認められることがあるが、血管炎病変が脳血管撮影の解像度を越えた径500μm以下の小血管に局限していた場合、脳血管撮影やMRAでは異常がみられない。また、非連続性の狭窄所見も中枢神経血管炎に特異的な検査所見ではない。大血管に炎症を生じた場合は、血管壁の造影効果といった所見が見られることがある。

MRIのT2強調画像やfluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で白質の高信号や腫瘍様病巣の形成、髄膜や大脳皮質に造影効果を認めることがある (Fig. 2)⁴⁾。多発性の急性期梗塞の所見を認めることもある。

鑑別診断として最も重要なのはreversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) である。RCVSでは雷鳴様の激しい頭痛で発症し、痙攣や神経脱落症状を呈することが多い。脳血管撮影では求心性の狭窄所見が認められ、1-3ヶ月の経過で自然に軽快する。

4. 治療と予後

中枢神経血管炎の治療については原因によって異なる。詳細については別項に譲るが、PCNSVでは副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬といった薬剤の投与が行われる。確立された治療法はないが、上記

の治療により良好な転帰が得られる場合がある。

おわりに

中枢神経血管炎の確定診断は依然として脳生検による病理学的な診断が必要である。PCNSVでは画像や生化学マーカーによる低侵襲で精度の高い診断法や最適な治療方針の確立が必要である。

【COI情報】

坂井健二 なし
山田正仁 なし

文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al : 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 : 1-11, 2013
- 2) Giannini C, Salvarani C, Hunder G et al : Primary central nervous system vasculitis : pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 123 : 759-772, 2012
- 3) Salvarani C, Brown RD, Hunder GG : Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet* 380 : 767-777, 2012
- 4) Sakai K, Hayashi S, Sanpei K et al : Multiple cerebral infarcts with a few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neuropathology* 32 : 551-556, 2012
- 5) Charidimou A, Gang Q, Werring DJ : Sporadic cerebral amyloid angiopathy revised : recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83 : 124-137, 2012
- 6) Yamada M, Itoh Y, Shintaku M et al : Immune reactions associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 27 : 1155-1162, 1996
- 7) Piazza F, Greenberg SM, Savioardo M et al : Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation : implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol* 73 : 449-458, 2013
- 8) Salvarani C, Hunder GG, Morris JM et al : Aβ-related angitis. Comparisons with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology* 81 : 1596-1603, 2013
- 9) Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA et al : Aβ-related angitis : primary angitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 128 : 500-515, 2005
- 10) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT et al : Primary central nervous system vasculitis : analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 62 : 442-451, 2007
- 11) Miller DV, Salvarani C, Hunder GG et al : Biopsy findings in primary angitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 33 : 35-43, 2009

II 中枢神経の自己免疫性血管炎

はじめに

血管炎はさまざまな原因で発症し、全身のさまざまな部位の血管壁に炎症を来す疾患群であり、多くの疾患が含まれている。現在は2012年に発表されたThe Second International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides (CHCC 2012)に基づいて定義・分類されている¹⁾。そのなかで中枢神経系に病変を来すものとして、中枢神経に局限した血管炎であり、「単一臓器の血管炎」の一つとして分類された原発性中枢神経系血管炎 (primary central nervous system vasculitis: PCNSV, かつての primary angitis of the CNS) と、全身性疾患や全身性血管炎の一部として出現する場合 (続発性中枢神経系血管炎) がある。本稿では、PCNSVおよび自己免疫性機序を有する続発性中枢神経系血管炎について述べる。

1. 原発性中枢神経系血管炎

1) 概要と疫学

PCNSVは中枢神経系に局限して中型・小型血管が侵される原因不明の稀な血管炎であり、その歴史は1959年にCraviotoとFeiginが中枢神経系に発生した非感染性肉芽腫性血管炎を報告したことにさかのぼる²⁾。1988年にはCalabreseとMallekによって診断基準が提唱され、現在でも用いられている (Table 1)³⁾。重要なことはPCNSVに特異的な検査所見はなく、他疾患の除外によって診断がなされる点である。大規模な疫学調査は行われていないが、Mayo Clinicの研究から年間発症率は人口100万人あたり約2.4人と見積もられている⁴⁾。性差はほぼなく、発症年齢は50歳前後と中年に多い

Table 1 原発性中枢神経系血管炎の診断基準

1. 他疾患によらない神経・精神症状の存在
2. 中枢神経系に血管造影検査や病理学的検査で血管炎所見を認める
3. 全身性血管炎や、類似の血管造影所見や病理学的所見を呈する他疾患を示唆する所見がない

(Calabrese LH et al. Medicine (Baltimore) 67: 20-39, 1988より引用、一部改変)

Table 3 原発性中枢神経系血管炎と鑑別を要する疾患

- 全身性血管炎: Behçet病, 結節性多発動脈炎, 多発血管炎性肉芽腫症, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 低補体血症性蕁麻疹様血管炎, Cogan症候群など
- 全身性炎症性疾患: 全身性ループスエリテマトーデス, Sjögren症候群, Crohn病, サルコイド肉芽腫・血管炎など
- 感染症: ウイルス (水痘・帯状疱疹ウイルス, ヒト免疫不全ウイルスなど), 細菌 (結核, 梅毒, ボレリアなど), 真菌 (アスペルギルス, ノカルジア, クリプトコッカス, ヒストプラズマなど) など
- 血管造影で異常をきたす疾患: 可逆性血管攣縮症候群, 若年性頭蓋内動脈硬化性病変, 線維筋形成不全, もやもや病, 小動脈解離, 血管内リンパ増殖性疾患など
- MRIで原発性中枢神経系血管炎類似の脳病変を呈する疾患: 脳腫瘍 (血管内リンパ腫, gliomatosis cerebriなど), 遺伝性脳血管障害 (CADASILなど), posterior reversible encephalopathy syndrome, Susac症候群, 脱髄性疾患 (多発性硬化症, 急性散在性脳脊髄炎, 進行性多巣性白質脳症) など
- 多発性脳血栓塞栓症: 心房細動, コレステロール塞栓, 心内膜炎, 左房粘液腫やその他の心臓腫瘍など
- その他: 高ホモシステイン血症, 血栓性紫斑病, ポルフィリン症, 抗リン脂質抗体症候群, Degos病など

(Hajj-Ali RA, Calabrese LH. J Autoimmun 48-49: 149-152, 2014より引用、一部改変)

が、どの年齢層でも発症しうる⁴⁾。

2) 症状

症状は、亜急性に出現する頭痛が最も多く、約6割の患者で認められる。次いで脳症に伴う緩徐進行性の認知機能障害が多く、その他、病変の出現部位に伴い、失語、片麻痺、視覚障害といったさまざまな巣症状を呈する (Table 2)⁴⁾。一方、他の全身性血管炎で見られるような発熱や体重減少の頻度は少ない。

3) 診断

診断は先にも述べた基準 (Table 1) が用いられているが、診断マーカーは存在せず、病理学的に特異的な所見もないため、診断は生検や血管造影により血管炎所見を確認するとともに、類似の所見を呈する他疾患を除外することが必要である (Table 3)⁵⁾。重要な鑑別疾患として続発性中枢神経系血管炎とともに、可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS) が挙げられる。同疾患は突然の頭痛や痙攣、巣症状を来し、血管造影検査で血管の収縮所見を認めるが、3か月以内に寛解し、PCNSVで使用される免疫抑制治療を要さない点で重要である。

Table 2 原発性中枢神経系血管炎の主な臨床症状

症状	N = 101 (%)
頭痛	64 (63%)
認知機能障害	50 (50%)
片麻痺	44 (44%)
失語	28 (28%)
嘔気・嘔吐	25 (25%)
視野欠損	21 (21%)
運動失調	19 (19%)
けいれん	16 (16%)
複視	16 (16%)
構音障害	15 (15%)

(Salvarani C et al. Ann Neurol 62: 442-451, 2007より引用、一部改変)

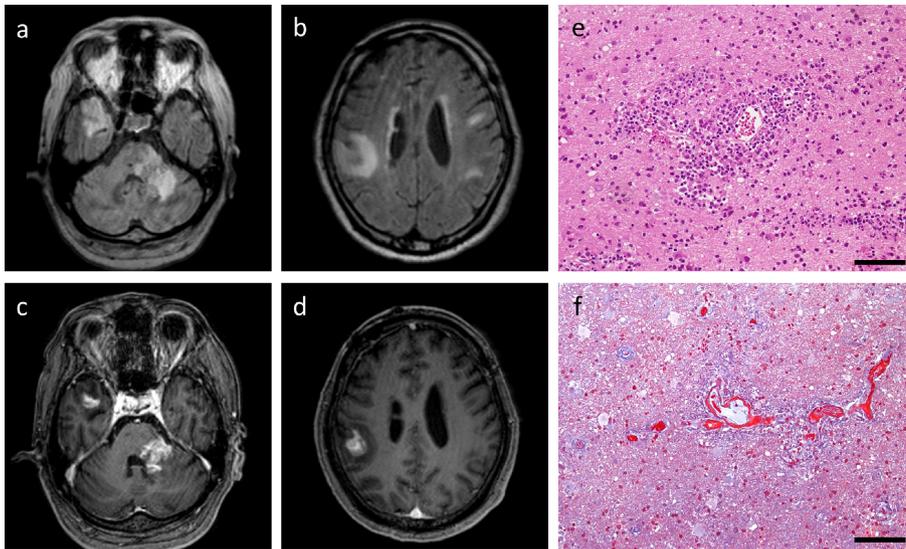


Fig. 1 原発性中枢神経系血管炎の自験例 53歳男性、1年前から易怒性、複視、ふらつきが出現し、次第に認知機能低下、歩行障害を来した。頭部MRIで右側頭葉、左海馬傍回、両側前頭葉、頭頂葉、左基底核、左中小脳脚に増強効果を伴うT2高信号域を認めた (a, b: FLAIR画像 (axial, 3.0T; TR/TE, 6,000/262.38ms); c, d: T1強調ガドリニウム造影画像 (axial, 3.0T; TR/TE 8.56/3.99ms))。右側頭葉病変から生検を行い、病理学的に血管壁の破壊と周囲への炎症細胞浸潤 (e: hematoxylin and eosin staining, bar = 100µm)、フィブリノイド壊死を伴う血管炎の所見を認めた (f: Masson trichrome staining, bar = 100µm)。他疾患を除外し、PCNSVと診断した。

なお、以下にも述べる通り血管造影検査の特異度が低いことから、病理学的に診断されたものを“definite”とし、病理学的な確認がなされていなくても、血管造影検査で疑われ、MRI所見や髄液所見が矛盾しない例を“probable”として区別することも提案されている⁶⁾。

4) 検査

一般的な血液検査では炎症マーカーを含め通常異常は認められず、自己抗体も検出されない。髄液検査では急性期に軽度の細胞数増多、蛋白上昇といった異常が80-90%で見られる⁴⁾が特異的な変化は見られない。むしろ感染症などの他疾患を除外するために重要な検査であり、培養検査や細胞診検査も行うことが推奨される [エビデンスレベルVI]。

詳細な画像所見についての記載は他稿に譲るが、造影脳・脊髄MRIではPCNSV患者の90-100%で異常所見を認める (Fig. 1)^{4,7)}。典型例では皮質や皮質下白質の多発梗塞巣を認め、T2強調画像やFLAIR像で非特異的な高信号病変を伴う。約1/3の例で髄軟膜の造影効果を認め、脳出血や、腫瘍性病変を来すこともある^{4,8)}。これらはいずれも非特異的な所見であるが、血管壁の肥厚や大血管内膜の造影効果は脳の血管炎に比較的特異的な所見とされる⁹⁾。MRAは非侵襲的でMRIとともに撮像されることが多いが、血管造影検査より感度が低い点に留意する必要がある。脳血管造影検査は、PCNSVの画像診断のgold standardであり、ビーズ細工様と形容される血管の狭窄と拡張を呈するのが典型的所見である。しかし診断基準に含まれる検査であるにも関わらず、診断の感度は40-90%、特異度は30%と報告され、いずれも低いのが実状である⁸⁾。この理由として、血管炎が小血管にのみ限局する場合には血管造影で検出できず偽陰性となること、血管炎以外の血管攣縮、中枢神経系の感染症、脳動脈塞栓症、動脈粥状硬化などによっても血管炎類似の所見を呈し偽陽性となることが考えられる。そのため血管造影検査の結果は、臨床症状、検体検査、MRI所見などと併せて解釈することが重要である。

診断のgold standardは脳生検による病理所見の確認である。診断に有用な所見は、軟髄膜や脳実質の血管における貫壁性の炎症である。しかしながら、血管炎は節性に見られることから、血管炎所見

がないからと言ってPCNSVを否定することはできない。そのため脳生検の感度も低く、53-63%と報告されている^{10,11)}。診断率を高めるため、生検はMRIで異常所見を認める部位から行い、皮質と軟髄膜を含めることが推奨される^{8,11,12)} [エビデンスレベルV]。病理学的所見の特徴は、肉芽腫性血管炎が58%と最も頻度が高く、リンパ球性血管炎が28%、壊死性血管炎が14%である (Fig. 1)¹¹⁾。肉芽腫性血管炎を呈する例の中に、アミロイドβの沈着を認める例が報告され¹¹⁾、脳アミロイド血管症との関連が指摘されている。血管壁に沈着したアミロイドβに対する炎症が病態に関与していると考えられ、アミロイドβ関連血管炎と呼ばれている¹³⁾。

5) 治療と予後

もともとは予後不良な疾患と考えられてきたが、以下に述べる治療により生存率は改善してきている。ただし巣症状、認知機能障害、脳梗塞、大血管障害は予後不良因子とされている⁴⁾。

PCNSVの治療法を検討したランダム化比較試験は行われておらず、他の血管炎に対する治療法や過去のコホート研究などを参考に、専門家のコンセンサスに基づいて行われる [エビデンスレベルVI]。現状、まずprednisolone 1mg/kg/日で治療を開始し、反応性に乏しい場合にはcyclophosphamideの併用を開始する⁸⁾。他の血管炎では、cyclophosphamideは2mg/kg/日を3-6か月経口投与、もしくは6か月月間0.75g/m²/月を経静脈投与するが、いずれがより効果的かについても明らかでない。病状が安定したら、azathioprine (1-2mg/kg/日)、methotrexate (20-25mg/週)、mycophenolate mofetil (1-2g/日)を維持療法として使用する (ただしこれらの薬剤の効果を示すエビデンスはない)。治療は寛解を得るまで12-18か月を目安に継続する⁴⁾。

病状が重症で進行性の場合、診断後すぐにステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1,000mg/日、3日間) と cyclophosphamide投与を考慮してもよいが、ステロイドパルス療法の方が経口prednisoloneより効果的とのエビデンスはない。他の免疫抑制薬や分子標的薬の効果についてもPCNSVに対するデータはなく、他の血管炎への効果や症例報告などを参考に適宜検討する。

2. 続発性中枢神経系血管炎

続発性中枢神経系血管炎を来す疾患として、様々な感染症、薬剤、腫瘍などに加え、多くの全身性血管炎や自己免疫性全身性疾患が挙げられる。以下に自己免疫学的機序による続発性中枢神経系血管炎の各論について記すが、血管炎に伴う障害と他の機序による中枢神経障害を明確に区別することは困難である。

1) Behçet病

Behçet病はCHCC 2012で多彩な血管を侵す血管炎に分類される疾患¹⁾で、再発性の口内炎、陰部潰瘍、皮膚症状、眼症状が特徴とされる。Behçet病における中枢神経障害は5-15%で見られる¹⁴⁾。この中枢神経障害は、静脈洞血栓症や脳動脈瘤を来す非実質型と、脳幹脳炎や脳神経麻痺、てんかん、脊髄炎を来す実質型（狭義の神経Behçet病）に分けられ、実質型はさらに急性ないし亜急性に発症した頭痛・発熱・局所神経症状を呈する急性型と、潜在性に認知機能障害、精神障害、体幹失調、構音障害などが出現する慢性進行型に分類される^{14, 15)}。神経Behçet病（実質型）の病理学的特徴は、毛細血管や細静脈周囲を中心とした脳実質へのT細胞や単球の浸潤であり、厳密には血管炎によるものではない^{14, 16)}。治療は、ステロイドに加え、必要に応じて免疫抑制薬を併用する。難治性の場合には抗ヒトTNF α モノクローナル抗体（infliximabなど）や抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体などの分子標的療法も考慮される^{17, 18)}。静脈洞血栓症ではステロイドや免疫抑制薬に加え抗凝固薬が用いられるが、どのレジメンが良いかについてのエビデンスはない。

2) Cogan症候群

Cogan症候群は、両側性感音性難聴、前庭神経症状、非梅毒性実質性角膜炎を三徴とする稀な炎症性疾患である。その病態は自己免疫性の壊死性血管炎であり、様々なサイズの血管が障害される。神経系合併症は13%で見られ、頭痛が最も多く、脳神経炎、髄膜炎、脳炎、脳血管障害、多発神経炎などが報告されている^{19, 20)}。

3) ANCA関連血管炎

ANCA関連血管炎のなかには顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis：MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis：GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA）が含まれる¹⁾。

神経合併症としてはいずれも末梢神経障害が多いが、中枢神経病変もMPAの4-11%、GPAの0-11%、EGPAの0-39%でみられる²¹⁻²⁵⁾。小血管炎により脳出血や脳梗塞、くも膜下出血、静脈血栓症などを起こし、そのほかGPAを中心として硬膜の肉芽腫と血管炎を伴う肥厚性硬膜炎の合併も報告されている^{24, 26)}。

4) その他の全身性血管炎

頻度は低いが、その他の全身性血管炎でも中枢神経障害を来すことがあり、大～中血管炎では脳梗塞・脳出血などの脳血管障害が主体となり、小血管炎では末梢神経障害が主体となるが、脳血管障害の他、無菌性髄膜炎や脳炎・脳症などによる中枢神経障害も報告されている。

5) 全身性疾患に関連した血管炎

全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）に伴う血管炎はlupus vasculitisと呼ばれる。SLEにおける中枢神経病変は13-92%で認められ²⁷⁾、種々の精神症状や痙攣などの神経症状を呈するが、剖検例で血管炎を証明される例は少なく、10%未満と報告されている^{28, 29)}。関節リウマチに伴う血管炎はrheumatoid

vasculitisと呼ばれ、活動性の高い状態が持続した長期罹患患者に脳血管炎や髄膜血管炎を来すことがある³⁰⁾。サルコイドーシスに伴う血管炎（sarcoid vasculitis）も稀に中枢神経に起こることがある。またその他の膠原病（Sjögren症候群、皮膚筋炎や混合性結合組織病など）でも中枢神経系の血管炎の報告がみられる。

【COI情報】

渡邊 充：なし

吉良潤一：ノバルティスファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、パイエル薬品株式会社、一般財団法人日本血液製剤機構

文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al : 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 : 1-11, 2013
- 2) Cravioto H, Feigin I : Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 9 : 599-609, 1959
- 3) Calabrese LH, Mallek JA : Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 67 : 20-39, 1988
- 4) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT et al : Primary central nervous system vasculitis : analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 62 : 442-451, 2007
- 5) Hajj-Ali RA, Calabrese LH : Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun* 48-49 : 149-152, 2014
- 6) Birnbaum J, Hellmann DB : Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 66 : 704-709, 2009
- 7) Pomper MG, Miller TJ, Stone JH et al : CNS vasculitis in autoimmune disease : MR imaging findings and correlation with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 20 : 75-85, 1999
- 8) Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG : Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet* 380 : 767-777, 2012
- 9) Küker W, Gaertner S, Nagele T et al : Vessel wall contrast enhancement : a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 26 : 23-29, 2008
- 10) Duna GF, Calabrese LH : Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 22 : 662-667, 1995
- 11) Miller DV, Salvarani C, Hunder GG et al : Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 33 : 35-43, 2009
- 12) Calabrese LH, Duna GF, Lie JT : Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 40 : 1189-1201, 1997
- 13) Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA et al : Abeta-related angiitis : primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 128 : 500-515, 2005
- 14) Al-Araji A, Kidd DP : Neuro-Behçet's disease : epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 8 : 192-204, 2009
- 15) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T et al : Clinical characteris-

- tics of neuro-Behçet's disease in Japan : a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol* 22 : 405-413, 2012
- 16) Hirohata S : Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 267 : 41-47, 2008
- 17) Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S : Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 272 : 99-105, 2008
- 18) Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A et al : Efficacy of Anti-TNF α in Severe and Refractory Neuro-Behçet Disease : An Observational Study. *Medicine (Baltimore)* 95 : e3550, 2016
- 19) Grasland A, Pouchot J, Hachulla E et al : Typical and atypical Cogan's syndrome : 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 43 : 1007-1015, 2004
- 20) Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL et al : Cogan syndrome : a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc* 81 : 483-488, 2006
- 21) Guillemin L, Durand-Gasselino B, Cevallos R et al : Microscopic polyangiitis : clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 42 : 421-430, 1999
- 22) 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* 62 : 616-626, 2010
- 23) Ghinoi A, Zuccoli G, Pipitone N et al : Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis involving the central nervous system : case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 28 : 759-766, 2010
- 24) De Luna G, Terrier B, Kaminsky P et al : Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis : clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 54 : 424-432, 2015
- 25) Wolf J, Bergner R, Mutallib S et al : Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome—a prospective monocentric study. *Eur J Neurol* 17 : 582-588, 2010
- 26) Yonekawa T, Murai H, Utsuki S et al : A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85 : 732-739, 2014
- 27) Bougea A, Anagnostou E, Konstantinos G et al : A Systematic Review of Peripheral and Central Nervous System Involvement of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Sjögren's Syndrome, and Associated Immunological Profiles. *Int J Chronic Dis* 2015 : 910352, 2015
- 28) Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V : Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 19 : 732-741, 1992
- 29) Devinsky O, Petito CK, Alonso DR : Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus : the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 23 : 380-384, 1988
- 30) Guadalupe Loya-de la Cerda D, Avilés-Solís JC, Delgado-Montemayor MJ et al : Isolated rheumatoid arthritis-associated cerebral vasculitis : a diagnostic challenge. *Joint Bone Spine* 80 : 88-90, 2013

III 感染症による中枢神経血管炎

はじめに

多くの病原微生物が血管に浸潤し血管に炎症を引き起こす。水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV) やヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV), C型肝炎ウイルス, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr virus, パルボウイルス B19などのウイルスや, 肺炎球菌やインフルエンザ菌, 結核菌, 梅毒などの細菌, アスペルギルスや接合菌などの真菌, リケッチア, 原虫などが原因として挙げられる¹⁾。これらが急性あるいは慢性髄膜炎や脳炎を引き起こし, 二次性の中枢神経系血管炎の原因となる。

以下, VZV感染症に伴う脳血管障害, 頭蓋内感染性動脈瘤, 結核性髄膜炎 (tuberculous meningitis : TBM), 真菌感染症に伴う脳血管障害について概説し, これらに対する治療について述べる。

1. 水痘帯状疱疹ウイルス感染症に伴う脳血管障害

VZVは加齢などに伴う免疫能低下とともに再活性化し帯状疱疹を呈する。帯状疱疹罹患後の虚血性脳卒中の発症リスクは高く²⁾, 特に眼部帯状疱疹罹患後の発症リスクは3倍をこえる³⁾。VZV血管炎では虚血性脳血管障害のほか, 出血性脳血管障害や微小血管障害による脳神経麻痺, 静脈洞血栓症, 頭蓋外では, 頸動脈狭窄・閉塞, 脊髄梗塞などを呈する。頭部MRIでは皮髄境界に及ぶ虚血性病変を, 造影MRIでは血管壁の炎症を, 脳血管造影では70%以上に小血管や大血管に異常を認める⁴⁾。

2. 頭蓋内感染性動脈瘤

感染性動脈瘤は炎症血管に生じ, 破裂するとクモ膜下出血や脳内出血を引き起こす⁵⁾。レンサ球菌や黄色ブドウ球菌によるものが最も多く, 感染性心内膜炎 (infective endocarditis : IE) に合併した頭蓋内感染性動脈瘤破綻例の死亡率は40%~80%と高い。頭蓋内感染性動脈瘤はIEや中枢神経系感染症の合併症としておこり, 栄養血管や小血管腔内の感染性塞栓により生じる。感染性動脈瘤の多くは無症候性のため真の感染性動脈瘤の発生率はより高いと考えられている⁶⁾。感染性動脈瘤は紡錘状で不規則な形をしており, 典型的には中大脳動脈の遠位枝にみられ約1/4で多発する。感染性動脈瘤の多くは遠位部にみられ径5mm未満であることから診断には4動脈造影検査がより有用である。

3. 結核性髄膜炎

抗結核薬による治療が行われる現在も, 先進国のTBMの死亡率は高い⁷⁾。TBMでは脳実質の結核腫や脊髄クモ膜炎を合併する。頭蓋内の血管障害に伴う神経脱落症候を約20%に認めるが, 画像検査で指摘される脳梗塞はより多く, 頭部MRIでは57%に認める⁸⁾。TBMでは, 浸潤性, 増殖性, 壊死性の変化が頭蓋内の小~中血管にみられ⁹⁾, 病理では, クモ膜下腔にリンパ球や形質細胞の浸潤, 滲出液の貯留, 線維芽細胞の増殖を認め, 滲出性壊死性結核性病巣内を走る血管に閉塞性血管炎を認める。さらに, 炎症性病変の遷延に伴い線維性肉芽腫性病巣内を走る血管壁にも内膜の線維性肥厚や血管壁の線維性破壊を認め, 同部位での血栓形成がその灌流領域の梗塞を形成する¹⁰⁾。梗塞は中大脳動脈領域にみられることが多い。特に, 内側線条体動脈と視床穿通動脈の支配する領域は“Tubercular zone”と呼ばれる¹¹⁾。TBMでは頭部CTやMRIで水頭症や造影剤による脳底部髄膜の増強効果, 脳梗塞, 結核腫, CTでの脳底槽部分の高吸収域がしばしば観察される。

4. 真菌感染症に伴う脳血管障害

担がん患者や後天性免疫不全症候群、糖尿病などを有する、あるいは臓器移植を受けている、ステロイドや抗腫瘍薬などを使用している免疫能が低下した患者は、*Aspergillus*属や*Candida*属、接合菌などの日和見感染を起こす真菌症に罹患しやすい。*Cryptococcus neoformans*や*Coccidioides immitis*などの一部の真菌は免疫正常者に対しても中枢神経系感染症を起こしうる。多くの真菌は肺などから血行性に中枢神経系に播種し、血管壁に隣接した部位に生じた脳の炎症性病変は脳膿瘍に進展する。血管への浸潤や閉塞、大血管の血管炎、塞栓、感染性動脈瘤の破綻によるくも膜下出血が合併症として挙げられる。真菌血症による血管炎を介した虚血性脳病変は主に皮髄境界部や穿通動脈領域にみられる¹²⁾。

5. 感染性血管炎の治療

感染症による中枢神経系血管炎に対する治療は、起炎病原微生物に対する薬剤による治療と血管炎に対する治療からなり、これらを直ちに開始することが重要である。VZVや単純ヘルペスウイルス感染症では、aciclovir (ACV) が、細菌性髄膜炎 (bacterial meningitis: BM) では起炎菌に対する抗菌薬が、TBMではisoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutolの4剤併用が、アスペルギルス症ではvoriconazoleあるいはamphotericin Bが、クリプトコカス症やカンジダ症ではamphotericin Bとflucytosineの併用が直ちに開始されるべきである^{VI-C1}。

中枢神経系の感染性血管炎に対して用いられる副腎皮質ステロイド薬 (ST) の種類や量、期間については確立していない。

VZV脳血管炎に対するSTの有効性を検討した無作為化試験はない。英国急性脳炎診療ガイドラインにおいても、「VZV脳炎に対してACVを10~15mg/kg/8時間静脈内投与し短期間のST併用を考慮する」、「血管炎の要素がみられる場合には強力にSTを使用する」との記載にとどまる¹³⁾ ^{VI-C1}。

BMによる脳血管炎に対する抗菌薬と抗炎症薬の併用の有用性は明らかでない。オランダのBM成人例の無作為化二重盲検はdexamethasone 10mg/6時間・4日間 (初回抗菌薬投与以前に開始) が転帰不良割合と死亡率を有意に減少させること¹⁴⁾ ^{II}。ベトナムのBM成人例の検討も確定診断例でのdexamethasone併用群の転帰不良割合が有意に低かったことを報告している¹⁵⁾ ^{III}。BMを対象とした25の無作為化比較試験のメタ解析は、STの併用による死亡率の減少はBM全体では有意でないが、肺炎球菌性髄膜炎では有意であることを明らかにし、先進工業国でのBMに対するST併用の有用性を支持している¹⁶⁾ ^I。肺炎球菌性髄膜炎に対するSTの併用を^{推奨度A}、その他の起炎菌に対して^{推奨度C1}とする。頭部外傷や外科的侵襲に併発したBMに対する併用は推奨されない¹⁷⁾。

TBMにおいても、血管炎の合併が明らかでない例におけるSTの併用や脳梗塞の予防を目的としたSTの併用について、一定の見解はない。TBMを対象とした9の無作為化比較試験のメタ解析は抗結核薬とSTとの併用が死亡率を1/4まで減少させることを明らかにした¹⁸⁾ ^{I-A}。しかしベトナムの成人TBMの検討ではST併用による虚血性脳血管障害の減少は明らかでなく¹⁹⁾、HIV陽性例でのST併用の効果も明らかでない¹⁸⁾。成人では抗結核薬4剤併用の上dexamethasoneを0.4mg/kg/日で開始し6週~8週間かけて漸減することが推奨される²⁰⁾ ^{II-A}。TBMを対象としたaspirin 150mg/日併用のオープンラベル無作為化試験では、aspirin併用群での脳卒中がより少な

く (オッズ比0.42, 95%信頼区間0.12~1.39)、多変量解析で生存との関連が有意 (オッズ比3.17, 95%信頼区間1.21~8.31) であった²¹⁾ ^{III-B}。

頭蓋内感染性動脈瘤では未破綻例での破綻リスクが低いいため、抗菌薬による保存的な治療が推奨される^{VI-C1}。IE合併例では心臓手術前のMRAなどによる脳血管炎や感染性動脈瘤の評価を行うことが重要である。未破綻感染性動脈瘤の存在は心臓手術を妨げない。径10mm以内の感染性動脈瘤に対しては少なくとも4~6週間の抗菌薬による治療が推奨される^{VI-C1}。瘤が破綻した場合はクリッピングや血管内コイル塞栓術が行われるが、炎症による動脈瘤や親動脈壁の脆弱化のために手術は困難を極め、しばしば親動脈の閉塞術を行わざるをえない²²⁾。

おわりに

血管炎により生じる脳虚血は出血性脳卒中よりも多く、若年者や脳血管障害の危険因子に乏しい患者で複数の血管支配領域に多発梗塞を呈したときに積極的に考慮される。感染症に合併した中枢神経系血管炎の予後はより不良であるため、中枢神経系感染症診療において血管炎の合併を念頭におくことが重要である。免疫学的機序により生じていると考えられるVZVや市中感染BM、TBMに合併した血管炎に対してSTを用いた治療を併用することが推奨される。

【COI情報】

森田昭彦：なし

亀井 聡：なし

文 献

- 1) Siva A : Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 248 : 451-468, 2001
- 2) Breuer J, Pacou M, Gauthier A et al : Herpes zoster as a risk factor for stroke and TIA : a retrospective cohort study in the UK. *Neurology* 82 : 206-212, 2014
- 3) Langan SM, Minassian C, Smeeth L et al : Risk of stroke following herpes zoster : a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 58 : 1497-1503, 2014
- 4) Nagel MA, Traktinskiy I, Azarkh Y et al : Varicella zoster virus vasculopathy : analysis of virus-infected arteries. *Neurology* 77 : 364-370, 2011
- 5) Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE et al : Intracranial infectious aneurysms : a comprehensive review. *Neurosurg Rev* 33 : 37-46, 2010
- 6) Ferro JM, Fonseca AC : Infective endocarditis. *Handb Clin Neurol* 119 : 75-91, 2014
- 7) Berenguer J, Moreno S, Laguna F et al : Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 326 : 668-672, 1992
- 8) Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF et al : Tuberculous cerebrovascular disease : a review. *J Infect* 59 : 156-166, 2009
- 9) Misra UK, Kalita J, Maurya PK : Stroke in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 303 : 22-30, 2011
- 10) 福田芳郎 : 血管炎をめぐる。炎症 9 : 277-278, 1989
- 11) Hsieh FY, Chia LG, Shen WC : Locations of cerebral infarctions in tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 34 : 197-199,

1992

- 12) Starkey J, Moritani T, Kirby P : MRI of CNS fungal infections : review of aspergillosis to histoplasmosis and everything in between. Clin Neuroradiol 24 : 217-230, 2014
- 13) Solomon T, Michael BD, Smith PE et al : Management of suspected viral encephalitis in adults—Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect 64 : 347-373, 2012
- 14) de Gans J, van de Beek D : Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 347 : 1549-1556, 2002
- 15) Nguyen TM, Tran TC, Thwaites G et al : Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 357 : 2431-2440, 2007
- 16) Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K et al : Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev (9) : CD004405, 2015
- 17) 日本神経学会 日本神経治療学会 日本神経感染症学会 (監修), 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014, 東京, 南江堂, p112-114
- 18) Prasad K, Singh MB, Ryan H : Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 4 : CD002244, 2016
- 19) Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD et al : Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 351 : 1741-1751, 2004
- 20) Thwaites G, Fisher M, Hemingway C et al : British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect 59 : 167-187, 2009
- 21) Misra UK, Kalita J, Nair PP : Role of aspirin in tuberculous meningitis : a randomized open label placebo controlled trial. J Neurol Sci 293 : 12-17, 2010
- 22) Gross BA, Puri AS : Endovascular treatment of infectious intracranial aneurysms. Neurosurg Rev 36 : 11-19; discussion 19, 2013

IV 中枢神経血管炎の画像診断

はじめに

中枢神経血管炎は脳や脊髄の血管に炎症の主座がある血管炎であるが、多彩な臨床病型や組織病型が存在し、しばしば診断に難渋する。確定診断には可能な限り生検による組織診断が望ましいが、生検が施行できず臨床経過と各種検査結果を合せて総合的に判断せざるを得ない症例も多い。

血管炎における画像検査の目的は、血管そのものの評価（直接所見）と血管炎に伴う病変の評価（間接所見）に大別される。CT, MRI, 超音波検査, 血管造影, FDG-PETなどの様々なモダリティを活用し、総合的に診断することになる。

1. 直接所見（血管自体）の評価

造影MRIによる血管壁の造影効果は血管炎そのものを疑わせる所見であるが¹⁾、小型血管の評価は難しい。頭蓋内の細い血管の評価には3Dシークエンスが有効であり、高速スピンエコー系のシークエンスでT1強調画像による血流信号抑制での撮影が望ましい。これらのシークエンスには機種メーカーによって volume isotropic turbo spin echo acquisition (VISTA), sampling perfection with application optimized contrasts using different flip angle evolution (SPACE), (CUBE) などが知られ、頭蓋内血管の異常を再現性良く描出することが可能である。

高分解能の3T-MRIでT2強調画像およびT1強調画像と造影T1強調画像の血管壁画像 (vessel wall magnetic resonance imaging : VWI) を用いることで、血管炎と動脈硬化性病変および可逆的脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome : RCVS) とを鑑別できる可能性がある²⁾ [IVb-C]。また、血管炎との鑑別が重要であるRCVSでは、MRAでの血管攣縮像が時間経過とともに末梢から中枢に向かって拡がっていく所見が診断に有用である³⁾。血管造影検査はより細い血管までの内腔の変化を観察できるが、血管炎の患者では血管造影に関連して虚血性病変をきたしやすいとの報告がある⁴⁾。造影剤自体が血管炎による狭窄を悪化させる可能性もあり、注入回数を極力制限するなどの配慮が必要である。

2. 間接所見の評価

血管炎による梗塞・出血や周囲組織への炎症波及による所見の有無を評価する。中枢神経血管炎ではくも膜下出血や脳内出血（微小出血含む）を生じることもあり、MRIのT2*強調画像や磁化率強調画像 (susceptibility-weighted imaging : SWI) も有用である。脳表に炎症が波及した場合は、造影T1強調画像で軟膜、髄膜や硬膜の造影効果がみられることがある⁵⁾。

3. 各血管炎の画像所見

次に、改訂Chapel Hill国際分類⁶⁾に基づいて、各血管炎の画像所見について述べる。

1) 大型血管炎

i) 高安動脈炎

高安動脈炎は20～30代の若年成人に発症する大型血管炎で、男女比は1：9と女性に多い。大動脈とその分枝が主におかれ、特に大動脈弓部周囲に病変を形成しやすく、進行すると狭窄や瘤形成をきたす。瘤形成は4.9～31.9%で起こすとされ、大動脈、鎖骨下動脈、腕頭動脈、総頸動脈の順で頻度が高いとされる。

造影剤を投与して約30分後に撮像する遅延造影MRI (late

gadolinium enhancement：LGE）は血管壁の炎症を反映するが、非活動期における線維化や新血管形成でも造影されることから、活動期と非活動期の区別は困難である。疾患活動性を評価するには、LGE-MRIとともにPET-CT、CT angiography（CTA）、血管エコーを併用することが望ましい⁷⁾ **V-C**。特にFDG-PETは急性期に集積亢進を示し、活動性の指標となる。

頸動脈エコーでは、総頸動脈にびまん性の円周方向の動脈壁肥厚を呈する特徴的な所見がみられ、マカロニサイン（macaroni sign）と呼ばれる⁸⁾。

ii) 巨細胞性動脈炎

巨細胞性動脈炎（giant cell arteritis：GCA）は50歳以上に好発し、大動脈とその分枝、頸動脈や椎骨動脈の分枝が主におかされる肉芽腫性血管炎である。側頸動脈や眼動脈などの頭蓋領域の動脈にとどまる頭蓋型（cranial GCA）と、大動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈などの頭蓋領域外の動脈を侵す大血管型（large-vessel GCA：LV-GCA）に分けられる。LV-GCAは高安動脈炎との異同が問題となるが、鎖骨下動脈と頸動脈の狭窄部位はLV-GCAの方が有意に長い⁹⁾。

MRIでは外頸動脈分枝、側頸動脈や後頸動脈の壁肥厚、増強効果が認められる。外頸動脈系の壁肥厚や造影効果について、Klinkら¹⁰⁾は感度78.4%、特異度90.4%と報告している。頭蓋内血管がおかされるのは稀であるが、GCA症例20例中10例で内頸動脈に、1例で中大脳動脈近位部に、4例で椎骨動脈に造影効果を認めたとの報告があり、内頸動脈や椎骨動脈の硬膜を貫いた直後に造影効果があるのが特徴的である¹¹⁾。

カラードプラー超音波検査では、血管狭窄や血流の評価だけでなく、短軸方向で浅側頸動脈の血管腔周囲に見られる血管内・中膜の浮腫性変化を反映した同心性の低エコー像（dark halo sign）に注意する。FDG-PETでは活動性炎症部位の検出が可能であるが、頭部血管の評価には不向きである¹²⁾。

2) 中型血管炎

i) 結節性多発動脈炎

結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa：PAN）で中枢神経病変を呈する頻度は2～28%と報告されている¹³⁾。CTやMRIで基底核、視床、皮質枝領域の多発小梗塞や出血が検出される。脳血管造影では複数の血管領域に非連続的に多発する求心性の狭窄所見が特徴であるが、PANに特異的なものではない。

3) 小型血管炎

i) ANCA関連血管炎

多発血管炎肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis：GPA、旧名称 Wegener 肉芽腫症）、顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis：MPA）、好酸球性多発血管炎肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA、旧名称アレルギー性肉芽腫性血管炎やChurg-Strauss症候群）はANCA関連血管炎に分類される。中枢神経病変として、①血管炎による脳梗塞あるいは脳出血、②肥厚性硬膜炎が挙げられる。血管自体の病的変化は画像的には捉えられない。

*多発血管炎肉芽腫症

多発血管炎肉芽腫症GPAの中枢神経障害は報告によってばらつきがあり、約2～50%に認められる。病型としては、①鼻腔や副鼻腔の肉芽腫が前頭脳底部の大脳皮質への直接浸潤、②血管炎による脳

血管障害、③頭蓋内および脊椎内の肥厚性硬膜炎、④下垂体機能障害の4つに分類される¹⁴⁾。肥厚性硬膜炎の診断には、脂肪抑制造影T1強調画像が有用である。

*顕微鏡的多発血管炎

MPA症例の4.3～11.8%に中枢神経障害が存在するとされる。小血管の壊死性血管炎を機序とした脳出血や脳梗塞の症例が報告されているが、病理学的に証明された報告は極めて稀である。他の臓器病変と同様にMPAによる小血管炎が頭蓋内に生じたと推測されている例が多い。MPAにおける肥厚性硬膜炎は、肺や腎など他臓器病変は伴わず中枢神経系に限局するタイプが多い¹⁵⁾。

*好酸球性多発血管炎肉芽腫症

EGPAにおける中枢神経障害の頻度は6～39%とされ、血管炎による脳症、脳梗塞、TIA、脳出血をきたす¹⁶⁾。

4) 多彩な血管を侵す血管炎

i) Behçet病

Behçet病は大動脈・大静脈から小血管まで様々なサイズの血管をおかす。中枢神経病変は、動脈血栓や動脈瘤、静脈洞血栓症などの血管病変に起因するものと、脳実質病変に起因して脳幹、大脳、脊髄、視神経および髄膜に病変が形成されるものに大別され、後者は狭義の神経Behçet病と呼ばれる。神経Behçet病はBehçet病の5～30%にみられる。臨床的には、髄膜炎や脳幹脳炎を呈する急性型と、中枢性運動麻痺、脳幹・小脳障害、精神症状などの症状を呈する慢性進行型に大別されるが、急性型から慢性型へ移行する症例もある。

脳実質病変は大脳基底核から脳幹部が好発部位で、斑状のT2強調画像・FLAIR画像高信号がみられる。静脈梗塞からの出血を伴いやすく、SWIが出血の検出に有用である¹⁷⁾ **V-C**。International Neuro Behçet's Advisory Groupは、神経Behçetが疑われる症例に対しては静脈洞血栓症も念頭に造影MRIとMR venography（MRV）も含めたMRI検査を推奨している¹⁸⁾ **I-A**。

5) 単一臓器の血管炎

i) 原発性中枢神経系血管炎

原発性中枢神経系血管炎（primary central nervous system vasculitis：PCNSV）は50歳前後に発症し、髄軟膜と脳実質（稀に脊髄）の主に小型および中型動脈をおかす稀な血管炎である。病理組織所見としては肉芽腫性血管炎の頻度が最も高く（58%）、次いでリンパ球性血管炎（28%）、壊死性血管炎（14%）の順であり、しばしば肉芽腫性血管炎と壊死性血管炎は共存する¹⁹⁾。PCNSVを疑うべき症例として、①複数の血管支配に及ぶ、もしくは複数回の再発をきたす脳梗塞で髄液の炎症性変化を伴う、②亜急性から慢性経過の頭痛に、認知機能低下や慢性無菌性髄膜炎を伴う、③感染症や悪性腫瘍を伴わない慢性髄膜炎、が挙げられる²⁰⁾。PCNSVにおいて、ほぼ100%の患者でMRIが異常であるという報告がある一方で、MRIが正常のPCNSVも存在するという報告もある。画像所見として最も頻度が高いのは、多発性、両側性の皮質および皮質下梗塞であり、FLAIRやT2強調画像で白質が多発性、両側性に高信号を呈する場合もある。脳血管造影検査では、非連続性に多発する血管の閉塞、狭小化の所見を呈し、両側性に病変が生じることが多い。脳血管造影検査の感度は40～90%と報告により幅広いが、特異度が30%以下と低いのが問題点としてあげられる²¹⁾。Mayo Clinicにおける163例の解析²²⁾では、脳梗塞が81例（54%）と最も頻度が高かった。脳梗塞の81例中72例（89%）が多発脳梗塞であり、そのうちの60例

(83%)が両側性であった。頭蓋内出血は12例(8%)で、くも膜下出血は4例(3%)であった。脳実質内のガドリニウム造影病変は23%にみられ、髄膜の造影所見は19.5%に認められた。脳血管造影検査を施行された129例のうち113例(88%)に異常所見を認め、小血管の異常所見が大血管の異常所見よりも頻度が高かった(91.2% vs 66.4%)。French Vasculitis Groupによる60例の解析²³⁾では、最もよく認められたのは内頸動脈系の小～中動脈領域の多発性・両側性・遠位優位の急性期梗塞(42%)であった。脳実質内出血や出血性梗塞は55%にみられ、急性期もくも膜下出血は26%に認められた。髄膜造影効果は42%にみられ、特に脳生検確定例で有意に認められた(60% vs 28%)。腫瘍様の病変は7例(11.7%)に認められた。MRA異常は77%(近位部狭窄57%, 遠位部狭窄61%)であった。

生検陽性PCNSV患者の約1/4の割合でアミロイド沈着血管(脳アミロイド血管症, cerebral amyloid angiopathy: CAA)に肉芽腫性血管炎を伴う像が認められ、アミロイドβ関連血管炎(Aβ-related angiitis: ABRA)という臨床サブタイプとして捉えられている²⁴⁾。ABRAはCAAを伴わないPCNSVと比べて発症年齢が高く、画像所見では有意に髄膜造影所見と脳内出血の頻度が高く、脳梗塞の頻度が少ない²⁵⁾。他のPCNSV臨床サブタイプとしては、脳血管撮影陰性-生検陽性(angiography-negative, biopsy-positive PCNSV)、高度に髄膜の造影効果を認める群、急速進行性のPCNSV、脊髄病変、頭蓋内出血、腫瘍様病変を呈する群などが挙げられている²⁰⁾。

6) 全身疾患に伴う血管炎

i) 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)の神経病変はneuropsychiatric systemic lupus erythematosus(NPSLE)と呼ばれ、中枢神経病変(CNSループス)の頻度は15~75%とされる。頭部MRIではT2強調画像で白質に小さく非特異的な高信号が多く報告されているが、基底核や皮質および皮質下に広範な病変を認める症例もある²⁶⁾。新たにNPSLEと診断された患者の約60%で頭部MRI異常を認め、白質病変や微小出血などの小血管病の頻度が最も高く、次いで大血管病、炎症性病変の順であったとの報告もある²⁷⁾。また、静脈洞血栓症や免疫不全を背景とする進行性多巣性白質脳症などの感染症の合併にも注意が必要である。

ii) 関節リウマチ(リウマトイド血管炎)

悪性関節リウマチ(malignant rheumatoid arthritis: MRA)としての脳血管炎は、血管壁のフィブリノイド壊死と単核球の細胞浸潤からなる小血管の壊死性血管炎であるが、クリオグロブリン血症性血管炎や白血球破砕性血管炎などもみられる²⁸⁾。血管炎が持続すると臨床的に虚血症状などがみられるようになり、画像的にも血管狭窄、壁肥厚や動脈瘤などが検出される。髄膜炎や肥厚性硬膜炎もみられ、MRIで軟膜に沿った異常信号および造影効果の特徴とするが、所見自体は非特異的である。

iii) サルコイドーシス(サルコイド血管炎)

サルコイドーシスでは脳実質内の血管周囲腔に沿って肉芽腫が波及するが、しばしば血管壁に浸潤して中膜や内弾性板の破壊を伴う肉芽腫性血管炎を生じる。脳血管障害は稀であるが、血管炎によって小梗塞や出血を生じることがある。T2*強調画像やSWIで無症候性の出血が検出される場合がある。血管周囲腔に沿う肉芽腫性炎症の波及は造影MRIでperivascular enhancementとして検出されることがある²⁹⁾。

4. 中枢神経血管炎との鑑別を要する疾患

血管炎を疑わせる所見として、梗塞と出血の合併、髄膜の造影効果、大脳白質病変の併存などが挙げられるが、特異的所見ではない。画像上の鑑別疾患としては、RCVS、血管内悪性リンパ腫、進行性多巣性白質脳症などが重要である³⁰⁾。

【COI情報】

伊井裕一郎：なし

富本 秀和：第一三共株式会社, 大塚製薬株式会社, エーザイ株式会社

文 献

- 1) Küker W, Gaertner S, Nageke T et al : Vessel wall contrast enhancement : a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 26 : 23-29, 2008
- 2) Mossa-Basha M, Hwang WD, De Havenon A et al : Multicontrast high-resolution vessel wall magnetic resonance imaging and its value in differentiating intracranial vasculopathic processes. *Stroke* 46 : 1567-1573, 2015
- 3) Shimoda M, Oda S, Hirayama A et al : Centripetal Propagation of Vasoconstriction at the Time of Headache Resolution in Patients with Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 37 : 1594-1598, 2016
- 4) Krings T, Willmes K, Becker R et al : Silent microemboli related to diagnostic cerebral angiography : a matter of operator's experience and patient's disease. *Neuroradiology* 48 : 387-393, 2006
- 5) Abdel Razek AA, Alvarez H, Bagg S et al : Imaging spectrum of CNS vasculitis. *Radiographics* 34 : 873-894, 2014
- 6) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al : 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 : 1-11, 2013
- 7) 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* 10 : e0145855, 2015
- 8) 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* 17 : 695-701, 1991
- 9) Furuta S, Cousins C, Chaudhry A et al : Clinical features and radiological findings in large vessel vasculitis : are Takayasu arteritis and giant cell arteritis 2 different disease or a single entity? *J Rheumatol* 42 : 300-308, 2015
- 10) Klink T, Geiger J, Both M et al : Giant cell arteritis : diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis-results from a multicenter trial. *Radiology* 273 : 844-852, 2014
- 11) Siemonsen S, Brekenfeld C, Holst B et al : 3T MRI reveals extra and intracranial involvement in giant cell arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol* 36 : 91-97, 2015
- 12) Khan A, Dasgupta B : Imaging in giant cell arteritis. *Curr Rheumatol Rep* 17 : 52, 2015
- 13) Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S et al : Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Auto-*

- immun 48-49 : 84-89, 2014
- 14) De Luna G, Terrier B, Kaminsky P et al : Central nervous system involvement of granulomatosis with polyangiitis : clinical-radiological presentation distinguishes different outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 54 : 424-432, 2015
 - 15) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M et al : Hypertrophic pachymeningitis : significance of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 137 : 520-536, 2014
 - 16) Wolf J, Bergner R, Mutallib S et al : Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome - a prospective monocentric study. *Eur J Neurol* 17 : 582-588, 2010
 - 17) Albayram S, Saip S, Hasiloglu ZI et al : Evaluation of parenchymal neuro-Behçet disease by using susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 32 : 1050-1055, 2011
 - 18) Kalra S, Silman A, Akman-Demir G et al : Diagnosis and management of neuro-Behçet's disease : international consensus recommendations. *J Neurol* 261 : 1662-1676, 2014
 - 19) Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG : Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet* 380 : 767-777, 2012
 - 20) Haji-Ali RA, Calabrese LH : Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev* 12 : 463-466, 2013
 - 21) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT et al : Primary central nervous system vasculitis : analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 62 : 442-451, 2007
 - 22) Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T et al : An update of the Mayo Clinic cohort patients with adult primary central nervous system vasculitis : description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)* 94 : e738, 2015
 - 23) Boulouis G, de Boysson H, Zuber M et al : Primary angiitis of the central nervous system : Magnetic Resonance Imaging Spectrum of Parenchymal, Meningeal, and Vascular Lesions at Baseline. *Stroke* 48 : 1248-1255, 2017
 - 24) Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA et al : A β -related angiitis : primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 128 : 500-515, 2005
 - 25) Salvarani C, Hunder GG, Morris JM et al : A β -related angiitis : comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology* 81 : 1596-1603, 2013
 - 26) Bertsias GK, Boumpas DT : Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol* 6 : 358-367, 2010
 - 27) Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P et al : Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus : systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmun Rev* 14 : 153-159, 2015
 - 28) Mrabet D, Meddeb N, Ajlani H et al : Cerebral vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 74 : 201-204, 2007
 - 29) Bathla G, Singh AK, Policeni B et al : Imaging of neurosarcoïdosis : common, uncommon, and rare. *Clin Radiol* 71 : 96-106, 2016
 - 30) Molloy ES, Langford CA : Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol* 20 : 29-34, 2008

V 中枢神経血管炎の治療

はじめに

中枢神経系 (central nervous system ; CNS) に生じる血管炎は、続発性と原発性に分けられる (Table 1)。前者には、側頭動脈炎、Behçet病、高安病といった全身性血管炎の部分症状として生じたものの、梅毒などの感染症、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE) やサルコイドーシスといった全身疾患に伴うものがある。一方、このような基礎疾患をともなわない一群は、原発性中枢神経系血管炎 (primary central nervous system vasculitis ; PCNSV) と呼称され、2012年のChapel Hill Consensus Conferenceでは単一臓器に限局する血管炎 (single organ vasculitis) の一つに分類されている¹⁾。

中枢神経血管炎の治療は、免疫抑制療法が主体である。続発性の場合、基礎疾患の治療を並行して行う。さらに、副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制薬によって生じる合併症についても事前に対策を講じる。診断と治療が遅れると致死転帰をとることもありえるので注意が必要である。

1. 治療薬とその合併症に関する注意点

1) 副腎皮質ステロイド剤 (corticosteroid)

血管炎治療における第一選択薬である。副作用として、糖尿病、感染症、消化性潰瘍、精神症状、骨粗鬆症・脊椎圧迫骨折、高血圧、緑内障・白内障、脂質異常症などが起こる。対策として、消化性潰

Table 1 続発性 CNS vasculitis をきたす原因

ウイルス感染	Varicella zoster virus, HIV, hepatitis C virus, cytomegalovirus, parvovirus B19
細菌感染	Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumonia, Bartonella henselae, Rickettsia spp
真菌感染	Aspergilloïsis, mucormycosis, coccidioidomycosis, candidosis
寄生虫感染	Cysticercosis
全身性血管炎	Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, Behçet's disease, polyarteritis nodosa, Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki's disease, giant-cell arteritis, Takayasu's arteritis
結合組織病	Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, dermatomyositis, mixed connective tissue disease
その他	Antiphospholipid antibodies syndrome, Hodgkin's and non-Hodgkin lymphomas, Neurosarcoïdosis, inflammatory bowel disease, graft-versus-host disease, bacterial endocarditis, acute bacterial meningitis, drug-induced CNS vasculitis (cocaine, amphetamine, ephedrine, phenylpropanolamine)

瘍治療薬、ビスホスホネート製剤などの予防投与は積極的に考慮する。感染症を合併した場合、血管炎の再燃であるか判断に苦慮することがある。肺の日和見感染が多いため、治療経過中に起こる結核、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロ肺炎などに注意する。ステロイド剤の減量目的に免疫抑制薬の併用投与が勧められる。

2) Cyclophosphamide (エンドキサン®)

難治性血管炎には欠かせない薬剤である。DNAをアルキル化してDNAの複製を阻害し、細胞死をもたらす。血球減少、肝障害、感染症などに注意する。また、本薬剤の代謝産物が膀胱粘膜を刺激して出血性膀胱炎を誘発するため、投与中は水分摂取を多くし、尿排泄を頻回にするとともに、間歇静注療法に際しては、予防薬としてmesna（ウロミテキサン注®）を投与する。総投与量が5~10gを超えると発癌性が増加する。また、精巣・卵巣障害にも注意する。血管炎に対する保険適応はないため、十分なインフォームド・コンセントを得ることが勧められる。

3) Azathioprine (イムラン®, アザニン®)

プリン代謝拮抗薬である。投与開始初期に血球減少、肝障害などの副作用に注意する。

Allopurinol（ザイロリック®）との併用で骨髄抑制がおこるため、併用時には本剤を1/4~1/2量に減量する。保険適応症は、①腎移植、②移植時拒絶反応抑制である。1日量として1~2mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3mg/kgを超えないようにする。

4) Methotrexate (メソトレキセート®, リウマトレックス®, メトレート®)

葉酸拮抗薬である。一般に毎日内服ではなく、週に1~2回（朝夕）の内服で投与されることが多い。本剤は催奇形性があるため、妊娠希望者には6ヵ月以上の休業期間が必要である。肝障害は用量を増すと出現し、減量すると改善することが多い。血球減少症は、腎障害、高齢者の脱水症に際し出現することが多い。腎排泄性のため、本剤の血中濃度が増加するためである。このため、腎不全患者には禁忌である。間質性肺炎の副作用の頻度は少ないが、基礎疾患に間質性肺炎がある例では注意する。高齢者、呼吸器疾患のある症例では、ニューモシスチス肺炎が合併することがあり、投与中にβ-Dグルカンの測定を行い、必要時Sulfamethoxazole-Trimethoprim (ST)（バクタ® 2錠を週3回）の予防投与を行う。この場合、methotrexateとtrimethoprimの相乗効果があるため、methotrexateの量を減じる必要がある。

5) Mycophenolate mofetil (セルセプト®)

プリン代謝拮抗薬で*de novo*経路を阻害し、リンパ球の増殖を選択的に抑制する。臓器移植後の拒絶反応の予防とループス腎炎が保険適応であり、血管炎に用いる場合は、十分なインフォームド・コンセントが必要である。先天性奇形や自然流産の副作用が報告されており、妊娠する可能性のある女性では催奇形性に十分留意する。副作用として、下痢、食欲不振、吐き気、嘔吐の頻度が高く、脱毛、口内炎、発疹も報告されている。

6) Infliximab (レミケード®)

腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 阻害薬である。関節リウマチに高い治療効果が示されており、2010年のリウマチ学会治療勧告では早期からの使用が推奨されている²⁾。

中枢神経血管炎への生物学的製剤の応用は、ステロイド、免疫抑

制薬で効果が乏しい難治例での使用経験にとどまる。使用にあたっては、保険適応外であることを踏まえ十分にインフォームド・コンセントを行う。重篤な有害事象には感染症が最も多く、特に結核や日和見感染症のスクリーニングは欠かさず行い、対策を講じる。

Infliximabの投与法は以下の通りである。まず生理食塩水に溶解し、体重1kgあたり3mgを緩徐に（2時間以上かけて）点滴静注する。初回投与後、2週後、6週後に投与し、以後8週間隔で投与を継続する。6週の投与以後、効果不十分、または効果が減弱した場合には、段階的に10mg/kgまでの増量と最短4週間まで投与間隔を短縮することができる。ただし、投与間隔を短縮する場合は6mg/kgを上限とする。

7) Rituximab (リツキサン®)

抗ヒトCD20モノクローナル抗体、すなわち分子標的治療薬として、抗がん剤・免疫抑制剤と位置づけられる。多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に適応を有する。B型肝炎ウイルス感染者に用いると免疫抑制によってウイルスが活性化し劇症肝炎や肝炎増悪を生じることがあり注意が必要である。

1回量375mg/m²を1週間間隔で点滴静注する。生理食塩水または5%ブドウ糖注射液にて10倍に希釈調整して使用する。血管炎に用いる場合の最大投与回数は4回である。Rituximabによるニューモシスチス肺炎の発症が報告されており、原則としてST合剤を予防投与する。重篤な投与時反応が起きる可能性があるため、点滴中のベッドサイドで、気道確保、酸素、エピネフリン、副腎皮質ステロイドの準備を整えた上で、投与する。

2. 続発性血管炎

1) 側頭動脈炎

診断がつき次第、できるだけ早期に副腎皮質ステロイド剤の投与を開始する[V-C1]³⁾。減量時に再燃した場合は増量する。また、目の症状がある場合、失明を防ぐために増量、あるいはパルス療法を施行する。長期にわたって副腎皮質ステロイド剤の投与が必要となるため、早期からmethotrexateを併用し、ステロイドの減量をはかる。

Prednisolone (PSL) 1.0mg/kg（最大量60mg）で開始する。初期投与量を3~4週間継続後、臨床症状や炎症マーカーを指標に減量する。20mg/日までは2週ごとに10mgずつ、10mg/日までは2週ごとに2.5mgずつ、それ以降は4週ごとに1mgのペースで減量する。維持量は10mg/日以下とするが、多くの症例は副腎皮質ステロイドの中止を達成できる⁴⁾。

Methotrexateの併用は有用であり、合併症などで副腎皮質ステロイド使用が制限される症例に用いる[IVb-B]⁵⁾。

低用量アスピリンについては、脳血管イベントを予防するという報告⁶⁾と、有効性を認めないという報告⁷⁾がある。血管の状態を確認した上で、出血リスクとの兼ね合いを考えて使用する。

生物学的製剤の有効性は認められていない。Infliximabによる寛解維持療法を44例で検討した報告⁸⁾で効果が認められなかったためである[IVb-D]。

2) 高安病

頸動脈やその分枝の狭窄・閉塞による虚血をきたすことが多い。中枢神経に近接する頭蓋内血管まで直接の炎症機転を生じるか否かは不明である。脳卒中の合併頻度についても明らかにされていない。

治療には、副腎皮質ステロイド単独療法、cyclophosphamideとステロイドの併用、低用量methotrexateとステロイドの併用、のい

Table 2 European Vasculitis Study (EUVS) でのステロイド減量プロトコール

	0週	1週	2週	3週	4週	6週	8週	12週	16週	6ヵ月	12-15ヵ月	15-18ヵ月
PSL mg/kg/日	1	0.75	0.5	0.4	0.4	0.33	0.33					
体重60kg 換算 (mg/日)	60	45	30	25	25	20	15					
PSL mg/日								15	12.5	10	7.5	5

れかが選択される。

初期治療として、PSL 0.8-1.0mg/kgを投与するが、症状、炎症の程度、年齢、体格を考慮して調整する[IVa-B]。初期量を3~4週間投与し、臨床症状と炎症所見の改善が確認されれば漸減する。PSL 20mg/日以下になった後はゆっくり減量する。ステロイド中止のエビデンスはなく、PSL 5~7.5mg/日を維持量とする。初期のステロイド療法は炎症鎮静化に有効だが、維持量へ減量する際に半数以上で再燃が見られるため、免疫抑制薬の併用が勧められる。

免疫抑制薬として保険適応があるのは、cyclophosphamideとazathioprineである。最近、生物学的製剤が有効であったという報告⁹⁾もあるが、こちらも保険適用外である。

臓器を灌流する動脈に閉塞性病変を合併すると、虚血性心疾患や脳梗塞を発症するため、その予防を目的としてaspirin, clopidogrel, cilostazolなどの抗血小板薬を投与してもよい[VI-C]。

3) 結節性多発動脈炎

結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa : PAN) の壊死性血管炎は、虚血症状、動脈瘤、出血を生じ、高率に中枢神経症状をきたす。予後不良の疾患であり、診断後は速やかに強力な免疫抑制療法が必要である。Cyclophosphamideに感受性が高いため、中枢神経症状を伴う場合は原則としてcyclophosphamideを中心に治療計画を立てる。急性期や再燃時には寛解導入療法を、寛解が得られたら寛解維持療法によって再燃を防ぐ。原則として副腎皮質ステロイド剤の全身投与を併用する。活動性のB型肝炎ウイルス合併例では、抗ウイルス薬を必ず投与し、免疫抑制療法に先んじて血漿交換療法を行う。

寛解導入療法：第一選択はcyclophosphamideであり、間欠静注療法(エンドキサン注1回300~1,000mg, 4週間ごとに6回)を試みる[IVb-C1]。効果不十分の場合は、エンドキサン錠(50mg)1回1錠を1日1回より開始し、1日2回を連日投与するが、副作用が強いので注意を要する。同時にステロイドの大量投与(PSL 0.5~1.0mg/kg/日)を行い、効果不十分の場合はためらわずステロイドパルス療法(メチルPSL 500~1,000mg/回/日 ×3日間を連続点滴)を行う。Cyclophosphamide治療に抵抗性の場合、rituximab(リツキサン注1回500mg 週1回を計4回実施)を併用する。

寛解維持療法：Cyclophosphamideの長期投与は副作用が多いため、その投与期間は6ヵ月以内とする[VI-C2]。寛解導入後はazathioprine(イムラン®) 50-100mg, 分1, またはmethotrexate(メソトレキセート®) 7.5-15mg, 分1-3, 週1-2回の内服へ切り替える。ステロイドはPSL 10mg/日以下とし、維持療法は12-18ヵ月継続する。

4) ANCA関連血管炎

血清学的に抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)の出現を特徴とし、細動脈~細静脈レベルの炎症をきたす。ANCA関連血管炎(ANCA-associated vasculitis, AAV)と総称され、顕微鏡的多発動脈炎(microscopic polyarteritis, MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis, GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)が含まれる。AAVは中枢神経にも末梢神経にも神経病変を生じる。中枢神経病変の頻度は少ないが、脳血管障害、けいれん発作、脳症、意識障害などを発症する。治療は、病勢を抑える強力な寛解導入療法と、再発防止と副作用のバランスを考えた寛解維持療法の2つに分けて考える。

寛解導入療法：全身型AAVには、経口ステロイド(1mg/kg/日)に加えてcyclophosphamide(経口2mg/kg/日または間欠静注15mg/kgを2-3週ごと)の併用が推奨される[III-B]。Cyclophosphamideを経口で用いる場合、2mg/kg/日(最高で200mg/日)を3ヵ月間投与する。3ヵ月で寛解に達しない場合は寛解に達するまで同量で継続する。寛解後は1.5mg/kg/日に減量する。Cyclophosphamideの総投与期間は6ヵ月を超えないようにする。3ヵ月の寛解導入療法後(寛解が遅れた場合は3-6ヵ月以内)は寛解維持療法へ移行する。間欠静注で用いる場合、15mg/kgが標準投与量である。年齢・腎機能に応じて調整するが、1回投与量が1,500mgを超えないようにする。投与前後に十分な補液または十分な飲水を指示する。最初の3回は2週ごとに行い、その後は3週おきに行う。十分な寛解療法を目的とすれば6ヵ月間の治療が行われる。この間、経口ステロイドは漸減するが、その減量プロトコールには複数の考え方がある。参考までにEuropean Vasculitis Study (EVUS)での減量プロトコールを示す(Table 2)¹⁰⁾。実際には、これよりもゆっくりと漸減することが多い。

寛解維持療法：寛解導入後はazathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetilなどの免疫抑制剤を併用しつつ、PSL 5~10mg/日を投与する。いつまでステロイドを継続すべきかを検討した研究によると、12ヵ月以内にステロイドを中止した群の再燃率48%に比較し、12ヵ月後にPSL 5~7.5mgまたは22ヵ月後に5mgまで漸減された群の再燃率は14%と有意に低かった¹¹⁾。したがって、寛解期にもステロイド内服は長期間継続するの必要があり、注意深い経過観察が求められる[III-C1]。

5) Behçet病

血管型Behçetは、すべてのサイズの動静脈に炎症を生じ、血栓性

病変や動脈瘤を形成する。中枢神経症状を呈する神経型 Behçet は、髄膜脳炎、頭蓋内圧亢進症状、静脈洞血栓などで急性発症するタイプと、慢性進行性の経過をとるものがある。後者は認知症、失調、構音障害など非特異的症候が緩徐進行性の経過で出現し、ステロイド、cyclophosphamide、azathioprine に抵抗性とされ、低用量 methotrexate が有効とされる¹²⁾。

初期治療として、PSL 1mg/kg/日を1日1~2回に分けて投与し、寛解後に漸減する。効果不十分な場合には、静注ステロイドパルス療法 (methyl-prednisolone 1,000mg/日を3連日) へ切り替え、あるいは infliximab (レミケード注) を併用する。

慢性進行型には methotrexate (リウマトレックス) 2mg 1日3~8カプセルを2回に分けて投与する。髄液中の IL-6 を週1回モニタリングし 17pg/dL 以下になるまで最大 16mg まで増量する。効果不十分な場合には infliximab (レミケード注) を併用する。

6) 膠原病に伴う血管炎

免疫複合体による惹起される血管炎の基礎疾患として、SLE、RA、Sjögren 症候群がある。臨床症状として乾燥性角結膜炎や口内乾燥を伴う。中枢神経系の血管に炎症を惹起することもあるが、多くは血栓塞栓性に脳血管障害を引き起こす。SLE では lupus anticoagulant や抗リン脂質抗体による塞栓性梗塞に加え、Libman-Sacks 型心内膜炎による心原性脳塞栓症を合併することもある。また膠原病では、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) を合併することもある。

凝固亢進状態への対策として、一般に warfarin による抗凝固療法が行われる [V-C]。

3. 原発性中枢神経血管炎

中枢神経血管炎の治療にターゲットを絞った研究は行われていない。一般的に、全身性血管炎を行う治療のなかで「重篤な臓器障害を合併した場合」のプロトコールに準じて治療される。基本は副腎皮質ステロイドと cyclophosphamide のパルス療法である。強力に免疫を抑制するため、事前に感染症はしっかりと除外する。特にスピロヘータ (神経梅毒、神経ボレリア)、リケッチア (チフス、ロッキーマウンテン熱)、ウイルス感染 (帯状疱疹、サイトメガロ、HIV) は原発性中枢神経系血管炎 (primary central nervous system vasculitis : PCNSV) 類似の所見を呈するので注意が必要である。Septic vasculitis を生じる感染性心内膜炎は PCNSV と鑑別困難なことがある¹³⁾。多くの症例は副腎皮質ステロイド剤が単独で奏功する¹⁴⁾。再燃した場合には、診断を再度見直す必要がある。その再発率は 25% におよび、再発例の生命予後は不良であるため、PCNSV 疑い例には注意深い経過観察が求められる¹⁵⁾。

初期治療として、一般的に PSL 1mg/kg/日が用いられる。効果に乏しい場合、cyclophosphamide 2mg/kg/日を併用する [VI-C]。Cyclophosphamide のパルス療法 (0.75g/m²/日を6クール) を選択することもあるが、内服療法と効果に違いがあるかは不明である。

免疫抑制療法による副作用の危険性が高い症例では、azathioprine 1-2mg/kg/日、methotrexate 20-25mg/週、mycophenolate mofetil 1-2g/日のいずれかが選択される。薬剤毎の効果の差異は不明である。緩解維持まで 12~18カ月の継続治療を必要とする例が多い¹⁴⁾。

急速進行性に重症の経過をとるタイプの予後は不良である。診断がつき次第、静注ステロイドパルス療法 (methyl-prednisolone 1,000mg/日を3連日) と cyclophosphamide を開始する。ステロイ

ドパルスは、病勢が落ち着くまで数クール試みる。治療抵抗例に対し infliximab¹⁶⁾ や mycophenolate mofetil (2g/日)¹⁷⁾ が有効であったとの報告がある。

治療反応性は CNS vasculitis の組織型によって異なる。脳主幹動脈を傷害するタイプは、急速進行性の経過をとり、脳梗塞を繰り返し致命的な転帰をとることが多い。ステロイドと免疫抑制薬を用いた併用療法を直ちに開始する。一方、小血管を主に傷害するタイプ (MRI で著明な髄膜増強効果が特徴) や、cerebral amyloid angiopathy (CAA) 関連性血管炎のタイプは、治療によく反応し転帰も良い。通常、ステロイド単独療法で効果が期待できる。

【COI情報】

平野照之：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ファイザー株式会社、ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社

文 献

- Jennette J, Falk RJ, Bacon PA et al : 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 : 1-11, 2013
- Singh JA, Furst DE, Bharat A et al : 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 64 : 625-639, 2012
- Ness T, Bley TA, Schmidt WA et al : The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Dtsch Arztebl Int* 110 : 376-385, 2013
- 尾崎承一, 安藤太三, 居石克夫ほか : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2006-2007年度合同研究班報告) 【ダイジェスト版】。血管炎症候群の診療ガイドライン, *Circ J* 72(Suppl. IV) : 1319-1346, 2008
- Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al : Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis : an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 56 : 2789-2797, 2007
- Nesher G, Berkun Y, Mates M et al : Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 50 : 1332-1337, 2004
- Mollan SP, Sharrack N, Burdon MA et al : Aspirin as adjunctive treatment for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev* 3 : 8, 2014
- Pfadenhauser K, Roesler A, Golling A : The involvement of the peripheral nervous system in biopsy proven active giant cell arteritis. *J Neurol* 254 : 751-755, 2007
- Vishwanath S, Relan M, Shen L et al : Update on the use of biologics in vasculitides. *Curr Pharm Biotechnol* 15 : 558-562, 2014
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al : A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349 : 35-44, 2003
- Walsh M, Merkel PA, Mahr A et al : Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : A meta-analysis. *Ar*

- thritis Care Res 62 : 1166-1173, 2010
- 12) Kikuchi H, Aramaki K, Hirooka S : Low dose MTX for progressive neuro-Behçet' s disease. A follow-up study for 4 years. *Adv Exp Med Biol* 528 : 575-578, 2003
 - 13) Berlit P : The differential diagnosis of isolated angiitis of the CNS and bacterial endocarditis - similarities and differences. *J Neurol* 256 : 792-795, 2009
 - 14) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT et al : Primary central nervous system vasculitis : analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 62 : 442-451, 2007
 - 15) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT et al : Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology* 70 : 2394-2400, 2008
 - 16) Salvarani C et al : Efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in primary central nervous system vasculitis resistant to immunosuppressive treatment. *Arthritis Rheum* 59 : 291-296, 2008
 - 17) Sen ES, Leone V, Abinun M et al : Treatment of primary angiitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 49 : 806-811, 2010