

重篤副作用疾患別対応マニュアル

血管炎による腎障害（ANCA 関連含む）

平成30年6月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本腎臓学会マニュアル作成委員会

成田 一衛	新潟大学腎・膠原病内科教授
後藤 眞	新潟大学腎・膠原病内科准教授
酒井 行直	日本医科大学腎臓内科准教授
横尾 隆	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科教授
寺田 典生	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科教授
横井 秀基	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座講師
要 伸也	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科教授
軽部 美穂	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科講師
臼井 丈一	筑波大学医学医療系腎臓内科准教授
坂井 宣彦	金沢大学腎臓内科助教
大橋 隆治	日本医科大学病理診断部准教授

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
大野 能之	東京大学医学部附属病院薬剤部助教・副薬剤部長
笠原 英城	日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
富田 隆志	広島大学病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤管理部長
望月 眞弓	慶應義塾大学病院薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授
※五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事
今村 定臣	公益社団法人日本医師会常任理事
上野 茂樹	日本製薬工業協会医薬品評価委員会ファーマコビジランス部会
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠	国際医療福祉大学大学院教授
金澤 實	医療法人熊谷総合病院副理事長
木村 健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
黒岩 義之	財務省診療所所長
齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田 光明	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
滝川 一	帝京大学医学部内科学講座主任教授
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田 寛	お茶の水女子大学名誉教授

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。

制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

血管炎による腎障害（ANCA 関連血管炎）

英語名： Vasculitis (antineutrophil cytoplasmic antibody associated angiitis)

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

「血管炎」とは近年わかってきた病気で、全身に張りめぐらされている血管の壁に炎症を起こし、さまざまな臓器障害を引き起こす病気の総称です。抗甲状腺薬などの医薬品によって血管炎が引き起こされる場合があります。

腎臓は糸球体という毛細血管の塊で老廃物を濾過する働きをしますが、この糸球体に炎症を起こすと腎機能が低下します。初期症状で最も多いのは全身倦怠感ですが、さらに次のような症状がでましたら医師・薬剤師に相談し、放置せず受診してください。

「倦怠感」、「発熱」、「食思不振」、「体重減少」、「発疹」、「関節痛・筋肉痛」、「しびれ」、「血痰」など

医薬品による血管炎は一般的に薬の服用中止のみで改善することが多いと言われています。症状が出る前に、定期健診で早期発見できれば入院の必要がなくなります。

1. 血管炎とは？

血管炎は炎症を起こす血管の太さで病名が分けられています。毛細血管など小さいサイズの血管（小型）に炎症を起こすものは ANCA 関連血管炎と呼ばれています。これは、血液中に ANCA（アンカ＝抗好中球細胞質抗体）という抗体ができることによって白血球の一種の好中球が刺激を受け、血管や臓器に障害が起きるものです。

薬剤誘発性の ANCA 関連血管炎では、早期の徴候としての全身症状と、炎症を起こした部位の臓器に症状が現れます。全身症状としては、倦怠感、発熱、食思不振、上気道炎症状、関節痛・筋肉痛、悪心・嘔吐、体重減少などが現れます。腎臓に炎症がおよぶと検尿異常や浮腫がみられ、腎機能が悪化した場合、全身倦怠感が強くみられます。皮膚では下肢に紫斑（圧迫しても色が消退しない小紅斑、しこりを伴うこともある）や網目状の模様がみられますが、手、顔、耳の後ろにも皮疹がみられることがあります。ジンジンとした下肢のしびれや、筋肉痛、転びやすいなどの筋力低下を認めることがあります。

他にも、眼の痛み、充血、鼻閉、鼻血、鼻の痛みなど眼・鼻症状が血管炎の症状として現れる場合があります。また気管支・肺の症状として、咳や血痰、喀血などが出現することがあります。

腎臓においては、初期には自覚症状は少なく、検診やかかりつけ医の定期検査で偶然に血尿や腎機能低下を指摘され受診される場合がしばしばあります。

診断が遅れると、進行が速い特徴があるため数週間～数か月で重症化し、腎不全で透析が必要になることがあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品の服用後、数か月から数年経ってから発症することが特徴です。新たに「だるさ」、「発熱」、「吐き気、嘔吐、食欲低下などの消化器症状」、「発疹」、「体重減少」、「むくみ」、「下肢のしびれや筋肉痛・筋力低下」、「眼や耳・鼻の異常」「咳、血痰、喀血」などの症状がみられた場合は、放置せずに医師や薬剤師に相談し、すみやかに受診して下さい。また、初発症状としての自覚症状がほとんどなく進行する場合もあるので、医薬品を常用している方は定期的な血液検査、尿検査をお勧めします。

<代表的な血管炎を誘発する頻度が高い薬剤>

1. 抗甲状腺薬（プロピルチオウラシル、チアマゾール）
2. 抗菌薬（ミノサイクリン、イソニアジド、セフォタキシム）
3. 降圧薬（ヒドララジン、トリクロルメジアジド）
4. 抗リウマチ薬（スルファサラジン、D-ペニシラミン）
5. TNF α 阻害薬（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ）
6. 抗てんかん薬（フェニトイン）
7. その他；高尿酸血症治療薬（アロプリノール）、高脂血症治療薬（シンバスタチン）



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B. 医療関係者の皆様へ

薬剤誘発性血管炎の血管炎全体に占める割合は 3%程度とされ、一次性血管炎と比較して軽症であることが多い。多くは単一臓器（皮膚に好発）のみが罹患し、薬剤中止によって軽快するが、多臓器が罹患した場合や原因薬の中止が遅れた場合には重症化することがあり、臓器障害の程度に応じた免疫抑制療法が必要となる。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

薬剤誘発性抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の多くは、顕微鏡的多発血管炎に類似した血管炎症候を呈する^{1),2)}。初発症状は全身倦怠感、発熱、感冒様症状、関節痛、筋肉痛、体重減少などの非特異的な症状であるが、一部の症例は特徴的な皮疹、すなわち下肢に硬結を伴う紫斑や、盛り上がった紫斑（palpable purpura）、皮膚潰瘍、網状皮斑などを伴うことがあるので見逃さないようにする。食思不振などの消化器症状、神経症状なども同時にみられる。これらの症状がみられた場合には薬剤誘発性 ANCA 関連血管炎も念頭にいれ、早い段階で薬剤服用歴を聴取する。原因薬として抗甲状腺薬がよく知られているが、一部の抗菌薬や向精神薬、生物学的製剤使用中の場合にも留意すべきである。

一方、ANCA が関連しない薬剤誘発性血管炎は皮膚症状が中心で臓器病変が少なく、ANCA 関連より比較的早く症状が出現する傾向がある。

(2) 副作用の好発時期

被偽薬の投与開始から発症までに長期間経っていることが多く、数か月から数年に及ぶ場合もある。平均 3 年程度だが、数日で発症した例や十数年経た例もある³⁾。ANCA と関連のない薬剤性血管炎の場合は比較的早く出現し、おおむね 2 週間以内に発症する。

(3) 患者側のリスク因子

実際に血管炎が発症する割合は 4~6.5%と低いが、特定薬剤を長期投与することによって発症リスクがより高まる。抗甲状腺薬のプロピルチオウラシル（PTU）では、使用期間が 9 か月以上になると ANCA が誘導されやすい⁴⁾。遺伝的背景も影響する。

(4) 推定原因医薬品（表）

薬剤誘発性 ANCA 関連血管炎は 2012 年に提唱された新しい疾患カテゴリー

であり、ほぼ全ての薬剤系統に及ぶ。抗甲状腺薬、抗菌薬、降圧薬、免疫抑制薬、抗リウマチ薬、生物学的製剤（TNF α 阻害薬）、高尿酸血症治療薬、高脂血症治療、駆虫薬、抗てんかん薬などが報告されている。一方、ANCA が関連しない薬剤関連血管炎の原因薬としては解熱鎮痛薬、抗菌薬、メトトレキサートなどが報告されているが、ANCA 関連血管炎の原因薬にもなり得る^{3), 5)}。

表 薬剤関連血管炎の原因として報告されている代表的な薬剤
文献 5) より改変

ANCA 陽性の薬剤関連血管炎	ANCA 陰性の薬剤関連血管炎
ヒドララジン	セファクロル
プロピルチオウラシル (PTU)	エリスロマイシン
チアマゾール	アセチルサリチル酸
アロプリノール	インドメタシン
ミノサイクリン	G-CSF/GM-CSF
D - ペニシラミン	メトトレキサート
フェニトイン	フェニルプロパノールアミン
スルファサラジン	メタンフェタミン
セフォタキシム	コカイン
シプロフロキサシン	エフェドリン
エタネルセプト	その他
インフリキシマブ	
アダリムマブ	
トリクロルメチアジド	
その他	

(注：どちらの血管炎にも原因薬となり得る)

(5) 医療関係者の対応のポイント

発熱、全身倦怠感、関節痛、筋痛などの全身症状のほかに、しこりを伴う紫斑 (palpable purpura) や網状皮斑、皮下結節などの皮膚症状、眼の充血、血痰や喀血、末梢神経症状などの顕微鏡的多発血管炎と似た全身血管炎症状を認める場合は本症が疑われる。診断に際しては早い段階から薬剤服用歴を聴取し、早急に尿検査、血液検査を行う。本症が疑われる場合は速やかに入院し腎臓内科や関連する内科とのチーム医療を行う。

[早期発見に必要な検査]

- ・ 検尿 (尿蛋白、尿潜血、尿沈渣、赤血球形態)

- ・血液検査（血算、BUN、Cr、電解質、TP、Alb、CRP）
- ・ANCA 測定：myeloperoxidase (MPO) -ANCA、proteinase 3 (PR-3) -ANCA
- ・胸部レントゲン写真：肺泡出血や間質性肺炎合併の早期発見

2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

一般的に、医薬品による血管炎においてもっとも多くみられるのは皮膚症状（紅斑、紫斑）である。特に ANCA に関連のない薬剤性血管炎は、皮膚症状が中心で腎、肺、消化器などの内臓症状が少なく、症状出現は薬剤投与 2 週間以内と比較的短期である。一方、薬剤誘発性 ANCA 関連血管炎は、症状出現まで平均 2~3 年と比較的長期間使用後に発症するのが特徴で、初期は発熱、倦怠感、関節痛、筋痛などの全身症状を呈し、多彩な皮疹（紅斑、紫斑、結節、血疱、じんましん、リベド、潰瘍）、しびれ、神経痛などを認める。

(2) 他覚症状

薬剤誘発性 ANCA 関連血管炎では、臓器症状として、腎症状（顕微鏡的血尿、蛋白尿）、末梢神経症状（しびれ、神経痛）、眼症状（充血、強膜炎）、鼻症状（鼻出血、鼻痛）、肺・胸膜症状（咳嗽、血痰、喀血、胸痛）、消化器症状（下血、腹痛）などがみられる。

(3) 臨床検査値

尿検査：尿蛋白陽性、尿潜血陽性、尿沈渣にて赤血球多数、赤血球円柱、顆粒円柱

血液検査：BUN 増加、Cr 増加、白血球数増加、好酸球数増加、血小板数増加、赤沈亢進、CRP 増加

特殊検査：ANCA は MPO -ANCA 陽性例が PR-3 -ANCA 陽性例に比べて圧倒的に多い。ほかに抗ヒストン抗体、抗リン脂質抗体などを同時に認めることがある。

(4) 画像検査所見

特徴的な画像所見はないが、慢性腎・肺疾患の鑑別に腹部超音波や全身 CT を行う。

(5) 病理組織所見（腎臓）

顕微鏡的多発血管炎と同様に、半月体形成性糸球体腎炎がみられる。血管病変では内膜から中膜にかけてフィブリノイド壊死を伴う壊死性動脈炎や、

壊死性糸球体腎炎が認められる。蛍光抗体法も陰性であることが多い。

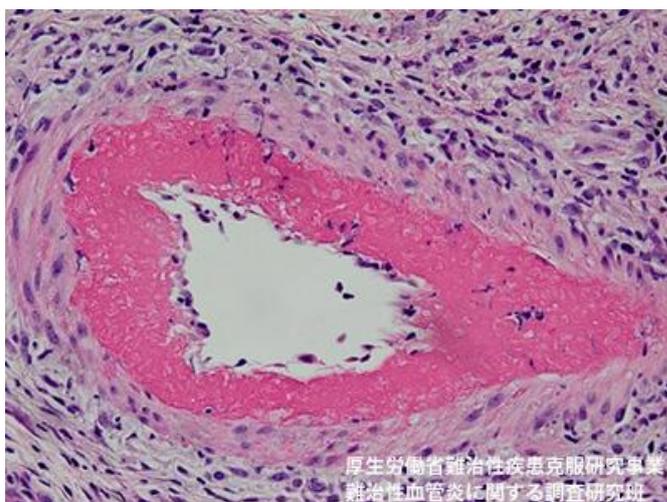


図1 PTUで誘導されたMPO-ANCA陽性の壊死性動脈炎の症例。内膜から中膜にかけてフィブリノイド壊死がみられる。

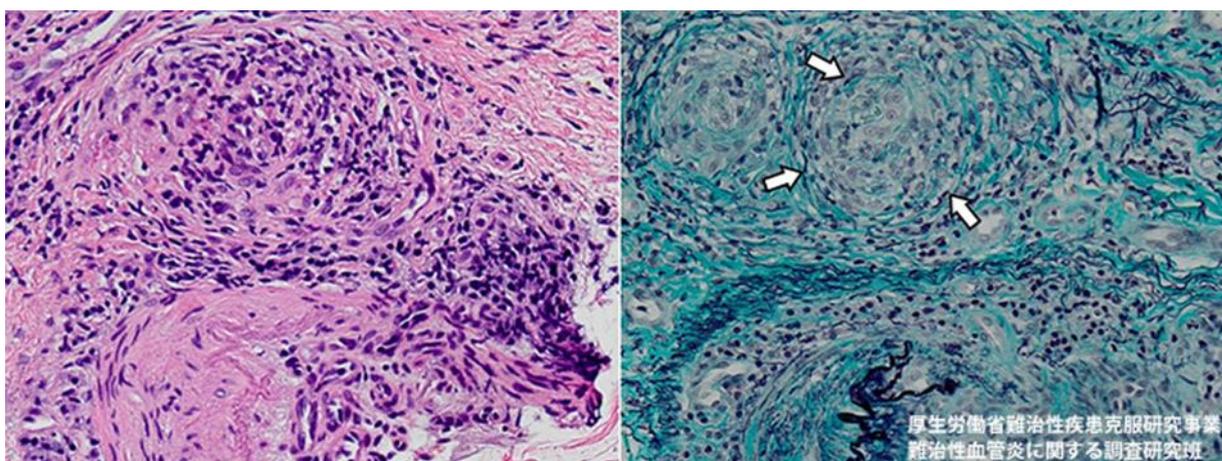


図2 メシル酸ガレノキサシン水和物で誘導されたMPO-ANCA、PR3-ANCA陽性の血管炎の症例。再疎通像の見られる癒痕期の動脈炎（下）と肉芽腫性血管炎（上）が認められる。再疎通像の見られる癒痕期の動脈炎病変（下）では内弾性板の破壊がみられる。肉芽腫性血管炎病変（上）でも弾性線維がちりぢりになっている（矢印）。（右図：Elastica-Masson染色）

（図1，2ともに厚労省「難治性血管炎に関する調査研究班」石津明洋先生よりご提供）

（6）発症機序

一次性ANCA関連血管炎の発症は、ANCAによる好中球過剰活性化説が有力

である。すなわち遺伝的背景を基盤に、感染症などで産生された TNF- α や IL-8 などのサイトカインにより好中球が過剰に活性化され、ANCA の対応抗原が細胞表面に表出される。この表出された抗原に ANCA が結合し、さらに好中球が活性化される。活性化された好中球は糸球体局所に浸潤し、好中球から DNA と histone、さらに MPO などを含む好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellulartraps : NETs) というクロマチンファイバーを放出し、糸球体内皮細胞障害と壊死性糸球体腎炎を生じる機序が注目されている⁶⁾。

薬剤誘発性 ANCA 関連血管炎の機序は未だ不明な点が多い。ほとんどの薬剤性血管炎における ANCA の対応抗原は myeloperoxidase (MPO) であり、血管炎の疾患活動性は、ANCA 抗体価ではなく ANCA に対する親和性と相関する⁷⁾。

① 薬剤による NETs 分解阻害説

通常 NETs は DNase で分解され直ちに血中から消失する。抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシル (PTU) の添加で誘導される NETs は形態異常を呈し、DNase I 抵抗性であることが示されている⁸⁾。この分解されにくい NETs に含まれる MPO が自己抗原となり MPO-ANCA が産生され、さらなる好中球活性化を誘導し、血管炎を発症させると推測されている。

② アポトーシス説

スルファサラジンなどのいくつかの薬剤は、好中球のアポトーシスを誘導し、細胞表面に細胞質内の標的抗原 (MPO など) を表出させ ANCA と結合し、好中球を活性化させ血管炎を惹起させる⁹⁾。

③ その他

薬剤による免疫寛容と誘導とそれに続く抗体産生促進説¹⁰⁾、Toll-like receptor 9 と NALP inflammasome を介した自然免疫が関与する説¹¹⁾、遺伝子背景の関与¹²⁾なども注目されている。

(7) 医薬品ごとの特徴 (代表的な薬剤)

① プロピルチオウラシル (PTU)

抗甲状腺薬のなかでも PTU の報告が最も多い。検出される MPO-ANCA は高力価の場合が多いが、親和性は低い。投与期間が長期になるとともに MPO-ANCA の陽性率が上昇する理由としては、PTU 誘導性 ANCA の炎症惹起性が弱く、病原性が低いことからただちに血管炎発症につながることは少ないが、繰り返す PTU 刺激が ANCA 力価とその親和性を増強させること、抗血管

内皮細胞抗体を誘導することが明らかにされている。また、本邦からの報告例が約半数をしめるという特徴があり、アイソトープ治療や手術より PTU の長期高容量投与を選択する傾向があることとの関連性も推察されている¹³⁾。臨床症状は一般的に軽症だが、MPO-ANCA 陽性の半月体形成性腎炎を発症した例や¹⁴⁾、PTU 中止後も寛解せず末期腎不全に至った例も報告されている¹⁵⁾。

② ヒドララジン

薬剤性ループスの原因として知られている薬剤であるが、特徴的なのは MPO-ANCA 陽性の腎病変も発症し得ることである¹⁶⁾。4 例中 3 例で透析療法が行われ、2 例の腎生検では pauci-immune 型の巣状分節性増殖性腎炎がみられたとの報告がある¹⁷⁾。

③ TNF α 阻害薬

関節リウマチで使用される TNF α 阻害薬は、薬剤奇異反応 (paradoxical reaction) として多彩な自己免疫疾患を誘発することが明らかにされている。病態には薬剤自体の薬理作用、ANCA などの自己抗体産生促進、炎症性サイトカインの産生亢進などの関与が推測されているが^{1), 18)}、不明な点も多い。

④ ミノサイクリン塩酸塩

皮膚型結節性多発動脈炎様の皮疹 (下肢の網状皮斑、皮下結節) が特徴で、発熱、筋肉痛を伴う。

(8) 副作用発現頻度

PTU による ANCA 関連血管炎の発生率は、1 万人あたり 0.47-0.71 人で、PTU 使用の 30%程度に ANCA 陽性となるが、無症状の患者も多い。MPO-ANCA 陽性を来しても実際に血管炎が発症する割合は 4~6.5%とまれである⁴⁾。TNF α 阻害薬関連血管炎においては 10%未満にとどまり、最も多い症状が皮膚血管炎で、続いて腎障害、末梢性神経障害、中枢神経障害、肺血管炎と報告されている¹⁹⁾。

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

(1) 主要所見

- ・ 中・長期内服 (数か月から数年) 後に現れた血管炎の全身症状 (倦怠感、発熱、関節痛・筋痛、体重減少など) と臓器症状 (皮膚、神経、眼・鼻、肺)

- ・ 検査にて尿蛋白、尿潜血、尿沈渣で赤血球多数、腎機能障害
- ・ 抗好中球細胞質抗体陽性（高力価が多い）
- ・ 薬剤中止による抗好中球細胞質抗体価の低下
- ・ 腎生検にて壊死性糸球体腎炎や壊死性血管炎の存在を確認

（２）参考所見

- ・ 抗好中球細胞質抗体陽性と同時に抗ヒストン抗体、抗リン脂質抗体などの他の自己抗体が陽性になることも鑑別点のひとつ。
- ・ リンパ球刺激試験、パッチテスト、皮内テストは、薬剤関連性血管炎では陽性率が低く有用な検査とはいえない。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

（１）一次性血管炎

- ・ 顕微鏡的多発血管炎
- ・ 多発血管炎性肉芽腫（旧ウェゲナー肉芽腫）
- ・ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫（旧チャーグストラウス症候群）
- ・ IgA 血管炎

（２）二次性血管炎

- ・ 癌性血管炎
- ・ 紫斑病性腎炎
- ・ クリオグロブリン性血管炎
- ・ ループス血管炎
- ・ 感染症に続発する血管炎

（３）ANCA が関連しない薬剤性血管炎

- ・ 免疫複合体性血管炎
- ・ 薬剤性ループス

5. 治療法

最も重要な点は原因薬剤を速やかに中止することである。薬剤中止後、臨床症状は1～4週間以内に改善することが多いが、血管炎の症状が強い場合には副腎皮質ステロイドを考慮する。一般に臓器障害は一次性血管炎に比べ軽症で予後良好であるが、中等度以上の場合、薬剤中止後も遷延し血管炎症状が重篤化することがある。特に壊死性糸球体腎炎や肺出血を認めた場合にはステロイドパルス療法と免疫抑制薬を開始し、大量肺出血による致命的な状態では血漿交換を考慮する^{1), 10)}。

1. 原因薬剤の管理

- ・投与中止
- ・再投与をさける
- ・同種薬の再投与を避けるよう考慮する
(例：プロピオチオウラシル、ベンジルチオウラシル、メチマゾール)

2. 治療

- ・軽度の皮膚症状：原因薬の中止のみ
- ・中等度以上の皮膚病変/全身症状：ステロイド治療を考慮
- ・重篤な臓器障害（壊死性糸球体腎炎、びまん性肺出血など）：
メチルプレドニゾンパルス療法＋ステロイド薬と免疫抑制薬による後療法
- ・大量の肺胞出血：血漿交換

3. 薬剤誘発性血管炎の注意点

- ・免疫抑制療法は短期間（通常：月単位）でよい
- ・年単位の長期の維持療法（主にステロイド薬を用いる）は多くの場合は不要である。
- ・血清 ANCA を経時的にモニターする
- ・元々内在していた可能性のある血管炎の定期的な検査

6. 典型的症例

症例

36歳 女性、主婦

主訴

血痰、全身倦怠感

現病歴

30歳時にバセドウ病と診断され、33歳時よりプロピルチオウラシル (PTU) 150 mg/日の投与を受けていた。PTU内服を開始してから2年後より膝関節・足関節を自覚し、全身倦怠感、発熱、咳嗽、鼻水などの感冒症状、上強膜炎を繰り返すようになった。その半年後、少量の血痰と労作時息切れを自覚するようになり入院した。

入院時現症

体重は平常時より1 kg減少、体温 35.2°C、血圧 120/70mmHg、脈拍 84/分整。両眼瞼結膜は貧血様で両眼瞼結膜は上強膜炎による充血を認めていた。両眼の突出なし。頸部には圧痛のない弾性軟の腫大した甲状腺を触知した。両下腿には結節性紅斑様皮疹を認めた。胸部では両下肺野に湿性ラ音を聴取。心聴診は異常なく、腹部は平坦軟で脾は触知しなかった。

入院時検査所見

白血球数、血小板数は基準値内であったが、Hb 6.6mg/dl, Ht 24.2%と著明な貧血を認め、CRPは3.7mg/dlと増加していた。クレアチニン 1.3mg/dl, 尿蛋白 0.8g/dl, 尿潜血 3+, 沈査 RBC 多数、顆粒円柱+と腎炎様尿を伴う腎障害を認めた。血清免疫検査では、蛍光抗体法で perinuclear pattern ANCA (P-ANCA) が陽性で、酵素抗体法で MPO-ANCA が 239 EU/ml と高値を示していた。PR3-ANCA, 抗核抗体は陰性で、補体も正常であった。喀痰は血性で、喀痰培養では結核菌を含む菌検出はみられなかった。胸部レントゲン写真、胸部 CT 写真にて両下肺野に著明な浸潤影がみられ、気管支鏡検査を施行したところ肺末梢より著明な出血を認めた。

入院後経過

薬剤誘発 ANCA 関連血管炎と診断し PTU を中止。しかし中止 10 日後も血管炎症状が改善せず、ステロイドパルス療法と後療法 PSL30 mg/日を施行した。2週間後には MPO-ANCA 128 EU/ml と低下し、血痰、胸部レントゲン写真の浸潤影は一旦消失したが、その1か月後、再び血痰を繰り返し、MPO-ANCA 163 EU/ml と再上昇したため、シクロフォスファミド 50 mg/日を追加した。これにより1か月後に MPO-ANCA は正常化し血痰消失。腎機能も正常化し血尿蛋白尿も消失した。シクロフォスファミドは10か月使用し中止したが、血管炎の寛解を維持した。また甲状腺機能も正常で順調に経過した。

7. 引用文献・参考資料

- 1) Gao Y, Zhao MH. : Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*. 14:33-41, 2009
- 2) Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 27:849-62, 2001
- 3) ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. : Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother*. 36:130-147.2002.
- 4) Chen M, et al. : Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol*. 8:476-83, 2012
- 5) 古川福美, 池田高治 他 : 日本皮膚科学会ガイドライン. 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016年改訂版. *日本皮膚科学会雑誌*. 127: 299-415, 2017
- 6) Kessenbrock K, et al. : Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 15:623-5, 2009
- 7) Gao Y, et al. : Follow-up of avidity and titre of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with propylthiouracil-induced vasculitis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 66:543-7, 2007
- 8) Nakazawa D, et al. : Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps: implications of disordered neutrophil extracellular traps in a rat model of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 64:3779-87, 2012
- 9) Gilligan HM, et al. : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J Exp Med*. 184:2231-41, 1996
- 10) Radić M, et al. : Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med*. 70:12-7, 2012
- 11) Imaeda AB, et al. : Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome. *J Clin Invest*. 119:305-14, 2009
- 12) Dunphy J, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and HLA class II alleles in minocycline-induced lupus-like syndrome. *Br J Dermatol*.142:461-7, 2000
- 13) Morita S, et al. : Anti-thyroid drug-induced ANCA-associated vasculitis: a case report and review of the literature. *Endocr J*. 47:467-70, 2000
- 14) Vogt BA et al. : Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive crescentic glomerulonephritis as a complication of treatment with propylthiouracil in children. *J Pediatr*. 124:986-8, 1994
- 15) Chen Y, et al. : Clinico-pathological features and outcomes of patients with propylthiouracil-associated ANCA vasculitis with renal involvement. *J Nephrol*. 27:159-64, 2014
- 16) Merkel PA. : Drugs associated with vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 10:45-50, 1998
- 17) Cambridge G, et al. : Autoantibodies to myeloperoxidase in idiopathic and drug-induced systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br J Rheumatol*. 33:109-14, 1994

- 18) Becher B, et al.: Inhibition of Th1 polarization by soluble TNF receptor is dependent on antigen-presenting cell-derived IL-12. *J Immunol.* 16:684-8, 1999
- 19) Ramos-Casals M, et al.: Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev.* 9:188-93, 2010

参考 1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第 68 条の 10 の規定に基づき報告があったもののうち、PMDA の医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位 10 位）を列記したもの。
注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害 1 件・肺障害 1 件として集計。
- 2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 27 年度	血管炎	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)	2
		トファシチニブクエン酸塩	1
		アムロジピンベシル酸塩	1
		イグラチモド	1
		インフルエンザ HA ワクチン	1
		ゲムシタビン塩酸塩	1
		セフメタゾールナトリウム	1
		アセトアミノフェン	1
		ドセタキセル水和物	1
		組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）	1
		バゼドキシフェン酢酸塩	1
		ビルダグリプチン	1
		プレドニゾン	1
		ミノサイクリン塩酸塩	1
		レナリドミド水和物	1
		ワルファリンカリウム	1
		乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）	1
		デクスメドミジン塩酸塩	1
			合計

平成 28 年度	血管炎	ビノレルピン酒石酸塩	5
		カルボプラチン	3
		沈降 13 価肺炎球菌結合型ワクチン（無 毒性変異ジフテリア毒素結合体）	2
		メトトレキサート	2
		ミノサイクリン塩酸塩	2
		ニカルジピン塩酸塩	2
		肺炎球菌ワクチン	2
		トラスツズマブ（遺伝子組換え）	1
		アバタセプト（遺伝子組換え）	1
		ゲムシタピン塩酸塩	1
		ゴリムマブ（遺伝子組換え）	1
		シクロスポリン	1
		アザシチジン	1
		チアマゾール	1
		ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）	1
		セファゾリンナトリウム	1
合計		27	

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 21.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「血管炎」を包含するMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「血管炎」に相当するSMQが提供されており、これを用いるとMedDRAでコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

OPT : 基本語 (Preferred Term) 血管炎	Vasculitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 指血管炎 局所血管炎 多発性血管炎 血管炎増悪 下肢血管炎 血管炎NOS 血管炎NOS増悪 肉芽腫性血管炎	Digital vasculitis Focal vasculitis Polyangiitis Vasculitis aggravated Vasculitis legs Vasculitis NOS Vasculitis NOS aggravated Granulomatous vasculitis

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成24年度～平成28年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 20.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成24～28年度 (平成29年5月集計)	血管炎	ワクチン類(631)	1
		合計	1
	抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	甲状腺、副甲状腺ホルモン剤(243)	18
		精神神経用剤(117)	2
		カルファ剤(621)	1
		合計	21
	過敏性血管炎	痛風治療剤(394)	1
		合計	1
	壊死性血管炎	解毒剤(392)	1
		代謝拮抗剤(422)	1
		合計	2
腎盂腎炎	抗ウイルス剤(625)	2	
	その他の生物学的製剤(639)	2	
	他に分類されない代謝性医薬品(399)	1	
	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	1	
合計	6		
急性腎盂腎炎		0	

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)