

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 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

被疑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 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), 6)}。

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) 6) より改変

	医薬品名
ANCA 陽性	ヒドララジン, プロピルチオウラシル (PTU), チアマゾール, アロプリノール, ミノサイクリン, D - ペニシラミン, フェニトイン, スルファサラジン(もしくはサラゾスルファピリジン), セフォタキシム, シプロフロキサシン, エタネルセプト, インフリキシマブ, アダリムマブ, トリクロルメチアジド, ソホスブビル, ニンテダニブ, ミラベグロン, ガレノキサシン, その他
ANCA 陰性	セファクロル, エリスロマイシン, アセチルサリチル酸, インドメタシン, G-CSF/GM-CSF, メトトレキサート, フェニルプロパノールアミン, メタンフェタミン, コカイン, エフェドリン, その他

(注：上記は代表的な報告をまとめたものであり、いずれの薬剤も ANCA 陽性、陰性両者の血管炎を呈する可能性があります)

(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、網状皮斑、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：尿素窒素（BUN）増加、クレアチニン（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。

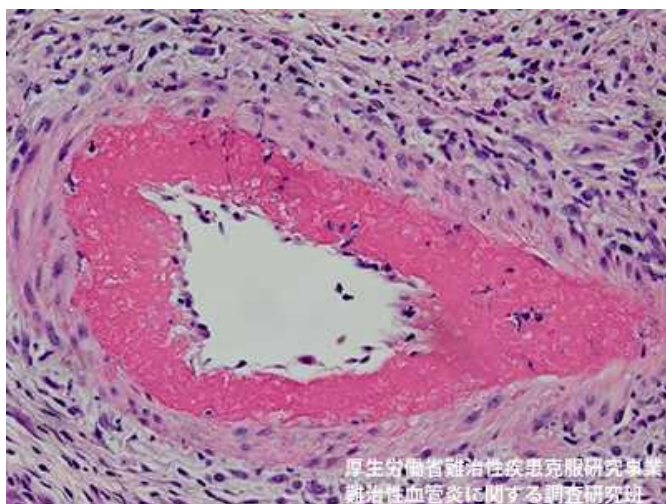


図1 PTUで誘導されたMPO-ANCA陽性の壊死性動脈炎の症例。内膜から中膜にかけてフィブリノイド壊死が見られる。

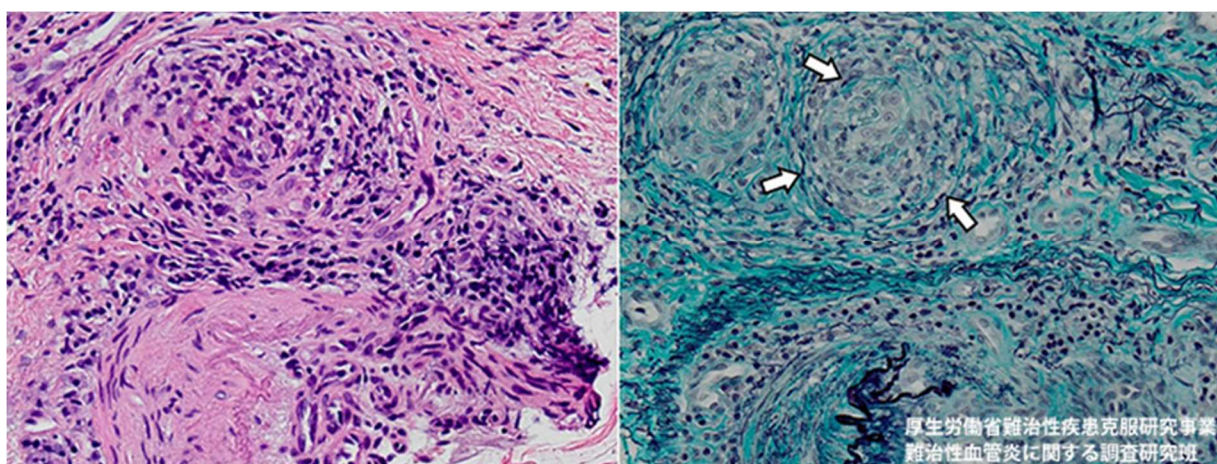


図2 ガレノキサシンで誘導されたMPO-ANCA、PR3-ANCA陽性の血管炎の症例。再疎通像の見られる癒痕期の動脈炎（両図の下側）と肉芽腫性血管炎（両図の上側）が認められる。再疎通像の見られる癒痕期の動脈炎病変（両図の下側）では内弾性板の破壊が見られる。肉芽腫性血管炎病変（両図の上側）でも弾性線維がちりぢりになっている（矢印）。（左図：Hematoxylin-Eosin 染色、右図：Elastica-Masson 染色）

（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 とヒストン、さらに MPO などを含む好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps : 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⁷⁾。

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 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⁸⁾。

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 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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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¹¹⁾、Toll-like receptor 9 と NALP inflammasome を介した自然免疫が関与する説¹²⁾、遺伝子背景の関与¹³⁾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 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 の高用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¹⁴⁾。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¹⁵⁾、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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

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), 19)}、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²⁰⁾。

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
- ・ ANCA 陽性（高力価が多い）
- ・ 薬剤中止による ANCA 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

- ・ ANCA 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症（旧ウェゲナー肉芽腫症）
- ・ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧チャーク・スト劳斯症候群）
- ・ IgA 血管炎（旧ヘノッホ・シェーライン紫斑病）
- ・ クリオグロブリン血症性血管炎
- ・ 低補体血症性蕁麻疹様血管炎

（２）二次性血管炎

- ・ 癌性血管炎
- ・ ループス血管炎
- ・ リウマチ性血管炎
- ・ サルコイドーシスに伴う血管炎
- ・ 感染症（B 型肝炎・C 型肝炎・梅毒）に続発する血管炎

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死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
- ・ 再投与を避ける
- ・ 同種薬の再投与を避けるよう考慮する
(例：PTU、チアマゾールもしくはメチマゾール)

(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：副腎皮質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＋副腎皮質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（主に副腎皮質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 PTU150 mg/日の投与を受けていた。PTU 内服を開始してから 2 年後より膝関節痛・足関節痛を自覚し、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℃、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 6.6g/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/日、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) Deshayes S, et al.: A worldwide pharmacoepidemiologic update on drug-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in the era of targeted therapies. *Arthritis Rheumatol*. 74:134-9, 2022
- 7) Kessenbrock K, et al.: Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 15:623-5, 2009
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Radić M, et al.: Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med*. 70:12-7, 2012
- 12) Imaeda AB, et al.: Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome. *J Clin Invest*. 119:305-14, 2009
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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

- 17) Merkel PA.: Drugs associated with vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 10:45-50, 1998
- 18) Cambridge G, et al.: Autoantibodies to myeloperoxidase in idiopathic and drug-induced systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Br J Rheumatol.* 33:109-14, 1994
- 19) 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
- 20) Ramos-Casals M, et al.: Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev.* 9:188-93, 2010