

チャーグ・ストラウス症候群の治療:寛解誘導と免疫グロブリン静注療法の有効性

谷口正美、釣木澤尚実、東典孝、斎藤博、三田晴久、森晶夫、榎原博樹、秋山一男

概要

チャーグ・ストラウス症候群(CSS)は、喘息、好酸球增多、肉芽腫を伴う小血管炎、の存在を特徴とする。CSS は、全身性血管炎のすべての分類から判断されるように、独立した存在である。CSS の予後不良因子は、腎不全、心筋症、重度の消化(GI)管病変、中枢神経系(CNS)病変である。CSS の初期管理には、高用量の副腎皮質ステロイド —1mg/kg/日のプレドニゾン、または 6 ヶ月かけて減薬する、それと等価なメチルプレドニゾロン — を含めるべきである。重度または進行が急性な CSS 罹患者には、1g/人/日のメチルプレドニゾロンを 3 日間パルス投与することが推奨される。副腎皮質ステロイド療法が寛解を誘導しない場合、または罹患者が予後不良因子を保有している場合、免疫抑制的細胞毒性療法が推奨される。しかし、重度の CSS 罹患者は、従来の治療に抵抗性を示すことがよくある。私たちは、特に神経障害および/または心筋症の症例において、従来の治療に抵抗性のある CSS 罹患者に対して、免疫グロブリン静注(IVIG)療法が二次治療の有望な候補であると考えている。しかし、CSS における IVIG の有効性を支持する証拠はあまりなく、IVIG の作用の根底にあるメカニズムは依然として不明である。現在、私たちは、日本で全国規模の二重盲検プラセボ対照研究を通じて、従来の治療に抵抗性のある CSS 罹患者を対象に IVIG 療法の臨床試験を実施中である。

導入

チャーグ・ストラウス症候群(CSS)は、喘息、好酸球增多、肉芽腫を伴う小血管炎、の存在を特徴とする。CSS は、全身性血管炎の分類で別個にリスト化された、独立した存在である。この症候群は、1951 年に結節性多発動脈炎(PAN)と類似しているが、明確に異なる疾患として、初めて CSS を記述した病理学者チャーグとストラウスにちなんで名づけられた。血管炎による好酸球浸潤および/または虚血性損傷は、肺、皮膚、GI 管、心臓、末梢ニューロンでしばしば検出される。

1990 年、米国リウマチ学会(ACR)は CSS に対して 6 つの分類基準を提案した(表 1)。CSS は、抗好中球細胞質抗体(ANCA)に関連した血管炎の典型的な一例であり、ウェゲナー肉芽腫症(WG)や顕微鏡的多発血管炎(MPA)も含み、中型動脈に関与しつつも、通常 ANCA とは関連しない古典的な PAN とは明確に異なる。CSS における ANCA のタイプは主に、MPA にもよく見られる、抗ミエロペルオペルオキシダーゼ(MPO)抗体である。

CSS の自然経過は、まず、好酸球性鼻副鼻腔炎の発症、それに続いて数年後に、著しい末梢血中好酸球增多を伴う重度の喘息の発症、そして最後に全身性血管炎の発症をたどる。ギルヴァンらが調査した罹患者のシリーズ研究では、97.9%の罹患者に喘息、37.5%の罹患者に、胸部レントゲンにより肺浸潤を確認した。

表1 チャーグ・ストラウス症候群に対する米国リウマチ学会の1990年版分類基準

基準	定義
1.喘息	呼気時の瀰漫性高調性連続性ラ音の既往歴
2.好酸球增多	好酸球增多>白血球分画の10%
3.単神経障害または多発性神経炎	血管炎に起因する単神経障害、多発性単神経障害、多発性神経炎(手袋・靴下型分布)の発症
4.肺浸潤、非固定	X線写真で確認される、全身性血管炎に起因する移動性または一過性の肺浸潤(固定型浸潤を除く)
5.副鼻腔異常	急性または慢性の副鼻腔の痛みや圧痛の既往歴、または副鼻腔のX線不透過
6.血管外好酸球	血管外領域に好酸球の集積が認められる、動脈・細動脈・細静脈を含む生検

分類の目的上、血管炎を有する罹患者は、これらの6つの基準のうち少なくとも4つを満たす場合にチャーグ・ストラウス症候群と診断されるものとする。

4つ以上の基準を満たす場合、感度は85%、特異度は99.7%を示す(マジィらの報告から改変)。

様々なCSS療法により、CSSの経過が著しく変わる可能性がある。治療を受けていない罹患者の50%以下が診断から3ヶ月以内に死亡するのに対し、治療を受けた罹患者の10年生存率は70%以上である。多くのCSS罹患者は、副腎皮質ステロイドに迅速に奏効する。治療により、CSS罹患者の80%以上で寛解が認められる。しかし、中等度から重度のCSS罹患者は副腎皮質ステロイドにあまり奏効しない。心臓病変は、従来の治療に充分には奏効しないCSS罹患者の主要な死因である。更に、ほぼすべてのCSS罹患者は、末梢神経障害による長期的かつステロイド耐性の神経痛および筋力低下を示す。本論文で私たちは、CSSの管理、および静注用免疫グロブリン療法の誘導寛解と有効性、に関する最近の報告をレビューする。

予後因子

CSSのアウトカムは、疾患の広がりの程度や内臓病変の重症度に依存する。CSSまたはPANに罹った342人の罹患者を対象とした前向き研究において、ギルヴァンらは、複数の臨床学的因子、生物学的因子、免疫学的因子、治療学的因子を評価し、予後不良因子、すなわちタノパク尿、腎不全、心筋症、重度のGI管病変を特定した。更に、過去の報告で、加齢やCNS病変も予後不良因子であることが示されている。これらの因子を持たないCSS罹患者の大多数は、副腎皮質ステロイドに対して良好な奏効を示し、長期にわたり生存する。

CSSの従来の治療

副腎皮質ステロイド

CSS罹患者は副腎皮質ステロイドに迅速に奏効するが、重度のCSS罹患者に有用な細胞毒

性剤と併用して投与しなければならないこともある。CSS の初期管理には、高用量の副腎皮質ステロイド —1mg/kg/日のプレドニゾン、または 6 ヶ月かけて減薬する、それと等価なメチルプレドニゾロン — を含めるべきである。重度または進行が急性な CSS 罹患者には、1g/人/日のメチルプレドニゾロンを 3 日間パルス投与することが推奨される。副腎皮質ステロイドは、しばしば非常に効果的で、臨床症状や好酸球增多を劇的に改善する。血管炎寛解は、副腎皮質ステロイド単独でも、軽度から中等度の CSS 罹患者の殆どで認められる(表 2)。臨床症状の改善と血液パラメータ(ESR、CRP、LDH、CK、ANCA 抗体価、好酸球数)の正常化の後、プレドニゾン用量の減薬を開始することができる。プレドニゾンの減薬は以下のとおり — 末梢好酸球增多と臨床症状をモニタしつつ、1~2 週間おきに 10~15% ずつ減薬する — である。集中治療後の安定した状態および寛解期において、大多数の罹患者の CSS は、吸入副腎皮質ステロイドと併せて、低用量のプレドニゾン(平均用量:8.85±6.8 mg/日)で管理することができる。

細胞毒性剤

喘息症状、肺浸潤、皮膚病変は通常、副腎皮質ステロイド療法後に解消される。殆どの CSS 罹患者は副腎皮質ステロイド療法に良好に奏効するが、一部の臓器機能障害は容易に解消されない。心臓病変、GI 病変、神経学的病変は、副腎皮質ステロイド単独治療では良好に奏効しない。更に、私たちの経験から、中等度から重度の CSS 罹患者、または歩行障害といった顕著な末梢神経障害を持つ CSS 罹患者は、副腎皮質ステロイド単独治療に抵抗性を示すことが多い。

副腎皮質ステロイド療法が寛解を誘導しない場合、または心臓病変、GI 病変、腎臓病変、CNS 病変といった予後不良因子を罹患者が保有している場合、免疫抑制的細胞毒性療法が推奨される。WG 罹患者と MPA 罹患者を含む、全身性血管炎症候群の罹患者は、標準レジメンに含まれる細胞毒性療法に良好に奏効する。重度の CSS に向けた標準治療には、寛解期に 6 ヶ月~1 年間継続する様々な用量のシクロホスファミドが含まれる(表 2)。シクロホスファミドの経口投与(2 mg/kg/日)は過去に報告されている。しかし、最近では、CSS 治療に 1 ヶ月のシクロホスファミド静注点滴パルス療法(400~800 mg/人/日)が使用されてきており、その方が、耐容性が高いことが分かってきた。シクロホスファミド投与の最も効果的な方法は確認されていない。しかし、私たちの経験から、シクロホスファミド静注点滴パルス療法は CSS 罹患者に劇的な効果を示すことが多い。ギルヴァンらもレビュー論文でシクロホスファミド静注点滴パルス療法を推奨した。メトトレキサートやアザチオプリンを含む他の細胞毒性剤も使用されるかもしれない。しかし、それらは、寛解誘導においてシクロホスファミドほど効率的でないかもしれない。1 年以内の寛解率は約 90%~95% である。罹患者のうちごく一部(5%~6%)は、従来の治療(副腎皮質ステロイドとシクロホスファミド)に奏効を示さず、CSS 罹患者の全死亡率は 5 年~10 年で 20%~25% である。

表2 チャーグ・ストラウス血管炎に対する治療選択肢のまとめ

診断	治療	兆候	用量	コメント
チャーグ・ストラウス 血管炎	副腎皮質ステロイド	一次治療	3~6 ヶ月で減薬しつつ 1mg/kg	副腎皮質ステロイドの単一療法は、殆どの罹患者の症状を急速に抑制するが、生涯にわたる寛解を誘導することは稀である。
	シクロホスファミド	難治性疾患、再燃、または ≥ 2 の肺外臓器に病変を伴う急性疾患の治療に対して副腎皮質ステロイドに追加	1 ヶ月おきに静注、または毎日経口	1 ヶ月おきの静注投与は耐容性が良好であり、生存率に差はないが、シクロホスファミドを追加することで再燃率が低下する。
	他の細胞毒性剤(アザチオプリン、メトトレキサートを含む)	維持療法、再燃治療、またはその両方のための代替副腎皮質ステロイド減薬剤として検討	副作用に基づき、許容範囲で用量を漸増	メトトレキサートは、公表されたデータが少なく、再燃率が高い。
	免疫調整薬(IFN- α 、ミコフェノール酸モフェチル、TNF ブロッカー、IVIG を含む)	維持療法、再燃治療、またはその両方のための代替副腎皮質ステロイド減薬剤として検討	NA	CSS での使用を支持するデータが乏しく、長期にわたり IFN- α で治療された 2/12 人の罹患者に白質脳症が報告されている。
	mAb(抗 IL-5、抗 IgE[オマリズマブ]を含む)	不明	NA	CSS での公表データがなく、基礎疾患である血管炎に対する有効性は不明だが、抗 IgE 療法は重度の喘息における悪化と症状を軽減する。
定められた手順の喘息管理	喘息症状の罹患者に、補助治療として活用すべき		可変	ロイコトリエン修飾薬の CSS における使用は議論的となっているが、これまでのデータでは、これらの薬剤が CSS の発症の原因となる役割を果たすことは支持されていない。

IVIG：免疫グロブリン静注、NA：該当なし(キロンらの報告から改変)

表 3 免疫調整活動性

-
1. 循環内およびリンパ組織内のリンパ球集団における変化
 2. 以下によって媒介される増殖、サイトカイン産生、活性化マーカー(例えば、接着分子)の発現によって判定されるリンパ球(および、その他の白血球)活性化の阻害
 - a. IVIG と細胞表面タンパク質との相互作用
 - b. IVIG とサイトカインまたはその他の可溶性メディエーターとの結合
 3. Fc γ R ブロッカー
 4. 抑制性 Fc γ R の誘導
 5. 補体経路との相互作用
 6. イディオタイプ・ネットワークとの相互作用
-

(ビンスタッドらの報告から改変)

その他の治療選択肢

免疫調節薬

CSS 罹患者が副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドに抵抗性がある場合、または罹患者が副腎皮質ステロイド用量を効果的に減薬できない場合、いくつかの免疫調節薬が効果的であるかもしれない。

免疫グロブリン静注(IVIG)

過去 20 年にわたり、外部で混合されたヒト免疫グロブリンの静注は臨床医学において重要な治療法となっている。高用量のヒト免疫グロブリンの静注(IVIG)は、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病、ギラン・バレー症候群を含む、いくつかの自己免疫疾患や炎症性疾患において有益な結果を示している。IVIG 療法の作用の根底にあるメカニズムは依然として不明である。IVIG 療法の治療効果に関する確立された、或いは提案されたいいくつかのメカニズムを表 3 にまとめた。

ジェインらは 1991 年に、WG と MPA を含む ANCA 陽性の全身性血管炎に罹った 7 人の罹患者に IVIG が有効である、と報告した。ハミロスとクリステンセンは 1991 年に、従来のステロイド治療に抵抗性のある CSS に罹患した 33 歳の男性が、IVIG 治療後に血管炎症状の著しい改善と、好酸球数の正常化を示した、と初めて報告した。しかし、CSS に対する IVIG 療法の使用に関する報告はごくわずかしかない。1994 年、私たちは、CSS に罹患した 53 歳の日本人男性に出会った。この男性は、藤田医科大学病院に入院し、副腎皮質ステロイドとシクロホスファミド療法にも拘らず、重度の歩行障害を訴えていたが、IVIG 投与直後に神経学的病変の著しい改善を示した。この経験以降、私たちは、CSS における IVIG 療法の有効性の評価を試みてきた。私たちの予備研究では、従来の治療に良好に奏効しなかった CSS 罹患者の大多数において、特に神経学的病変と心臓病変に対して IVIG 療法が有効であることを確認することができた。2004 年に、私たちは、シクロホスファミドの有無に

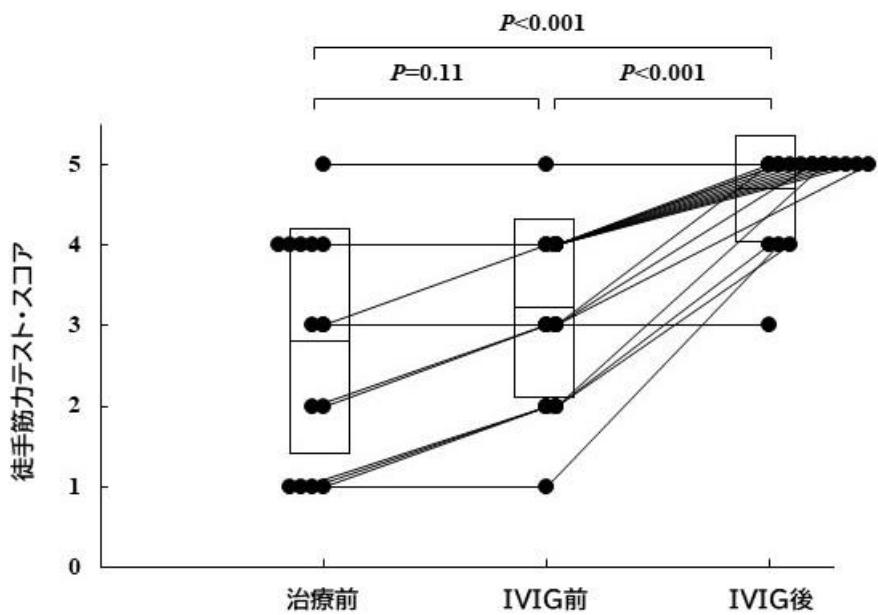


図1 徒手筋力テスト。治療前とは、シクロホスファミドの有無に拘らず副腎皮質ステロイド治療よりも前のこと、IVIG前とは、高用量の静注免疫グロブリン療法よりも前のことと指す。棒と箱は平均値±SDを示す(釣木澤らの報告から改変)。

拘らず副腎皮質ステロイドに奏効しなかった15人のCSS罹患者において、神経学的症状と心症状が、IVIG療法後に著しく改善した、と報告した。IVIGは、15人のうち13人の罹患者で1週間以内に運動神経障害を改善した。徒手筋力テストでは、IVIG療法が筋肉のパフォーマンスを向上させたのに対し、IVIG療法を導入する前の従来の治療では改善しなかったことが示された(図1)。心不全の5人すべての罹患者でIVIG療法により心機能が改善された。左心室の駆出率は著しく増加した(図2)。末梢血中の好酸球は、シクロホスファミドの有無に拘らず、副腎皮質ステロイド療法の後で、白血球数の10%未満を占めた。IVIG治療により、CD-69を発現する活性化好酸球の数は27.5/ μ Lから5.9/ μ Lに減少したが($p<0.01$)、末梢好酸球数は変化しなかった(図3)。最近、ダニエリらは、18人のCSS罹患者が、血漿交換療法を伴うIVIGによって、臨床的および機能的に完全に回復し、長期の寛解を維持したことを報告した。瀧川らは、従来の治療を伴うIVIGが、重度のCSSを患う1人の肺胞出血の罹患者において、著しい改善をもたらした、と発表した。これらの結果は、特に従来の治療に抵抗性のある神経障害および/または心筋症の症例において、IVIG療法がCSS罹患者にとって有望な二次治療となるかもしれないことを示唆する。しかし、CSSにおけるIVIG療法の有効性を支持する証拠はあまりなく、IVIGの作用の根底にあるメカニズムも依然として不明である。現在、私たちは、この作用の根底にあるメカニズムを評価し、従来の治療に抵抗性のあるCSS罹患者を対象としたIVIG療法の臨床試験を、日本での全

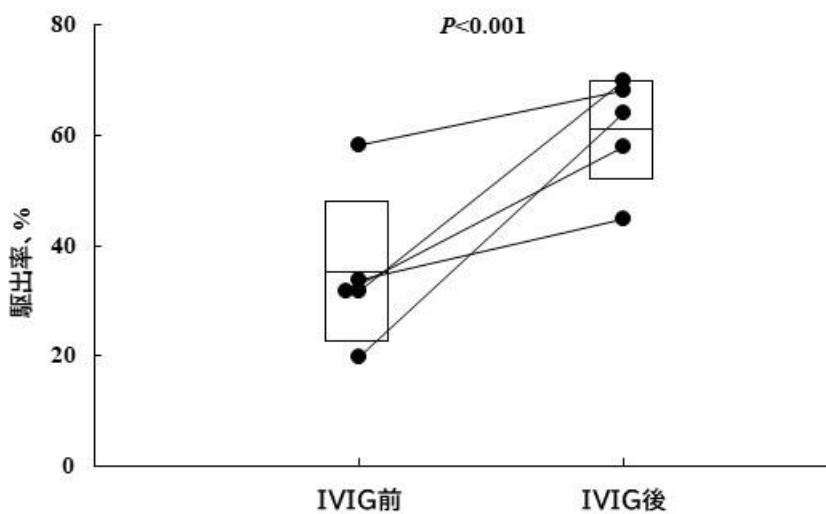


図 2 心エコー検査の駆出率。IVIG は高用量の静注免疫グロブリン療法。棒と箱は平均値±SD を示す(釣木澤らの報告から改変)。

国的な二重盲検プラセボ対照研究を通じて実施しているところである。

インターフェロン- α

INF- α は特発性過好酸球增多症候群(HES)罹患者に有益な効果をもたらす。INF- α は、好酸球の産生と、好酸球塩基性タンパク質および好酸球由来神経毒の放出と、を抑制することが示されてきた。CSS の場合、IFN- α に反応して好酸球数と疾患活動性が減少した、という報告がいくつかある。4人のCSS 罹患者で、高用量の INF- α に対する良好な臨床反応が観察されたが、その多くは治療終了時に再燃を示した。皮膚病変も INF- α の治療が上手くいっている。残念ながら、INF- α は寛解誘導に対して効果的かつ耐容性があったものの、1年以上経過観察した罹患者が再燃を示し続けた。これらの結果と、4年間 INF- α を投与した12人のCSS 罹患者のうち2人の罹患者で確認された白質脳症に関する最近の報告と、から、CSS に対する INF- α の維持療法は、依然として議論的となっている。

モノクローナル抗体

TNF- α に対するモノクローナル抗体は、リウマチ疾患やその他の免疫疾患に有用である。しかし、CSS に対する TNF- α 抗体に関する報告は殆どない。抗 TNF- α の効果は、不明のままである。

IL-5 に対する抗体は、HES 罹患者の血中および組織中の好酸球数を減少させることができてきた。理論的には、抗 IL-5 抗体は CSS 罹患者にとって有用な追加療法となるかもしれない。急性期の CSS 罹患者では、血清 IgE の総合レベルも上昇する。しかし、CSS に対する

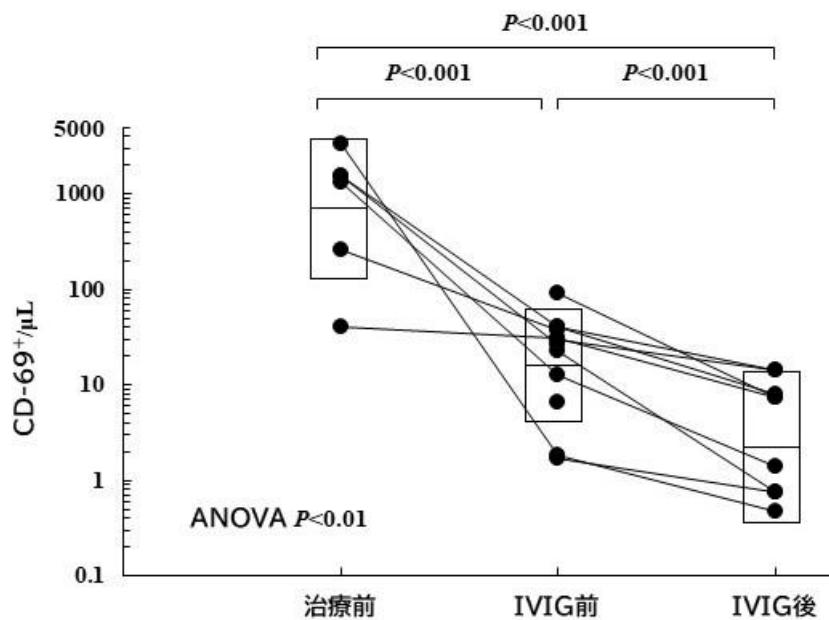


図 3 高用量の静注免疫グロブリン療法(IVIG)が CD-69⁺好酸球に及ぼす効果。CD-69 細胞数は対数スケールで表示されている。ANOVA は分散分析を示す。棒と箱は平均値 \pm SD を示す(釣木澤らの報告から改変)。

る IL-5 および IgE に対するモノクローナル抗体の報告はない。

最近、コウコラキラは、リツキシマブ(抗 CD-20)による B 細胞の減少が 2 人の難治性 CSS 罹患者に効果的だった、と報告した。近い将来、これらの抗体が CSS 血管炎に与える効果を評価すべきである。

血漿交換療法

いくつかの研究で、血漿交換療法が CSS を含む全身性血管炎に与える効果を確認することが試みられた。しかし、この治療が CSS 罹患者に効果的であるという強い証拠はない。

疾患活動性のバイオマーカー

活動期または再燃フェーズの間、一般的な炎症マーカー、すなわち CRP、ESR、WBC、いくつかの急性期反応物質、のレベルが上昇する。しかし、これらの指標は疾患活動性に対応しておらず、CSS 罹患者に特有のものではない。末梢好酸球数は疾患活動性のよい指標の一つだが、症状が持続してもこの数値は容易に正常化する。最近、私たちは、尿中ロイコトリエン(U-LT)E4 濃度が CSS の急性期においてよいマーカーであることを見出した。U-LTE4 濃度は、CSS を含む好酸球性血管炎だけでなく、好酸球非関連性血管炎においても著しく増加する(図 4)。U-LTE4 濃度は、血管炎に関与する生理学的イベントをモニタするた

めの感度の高いバイオマーカーとして利用されるかもしれない。

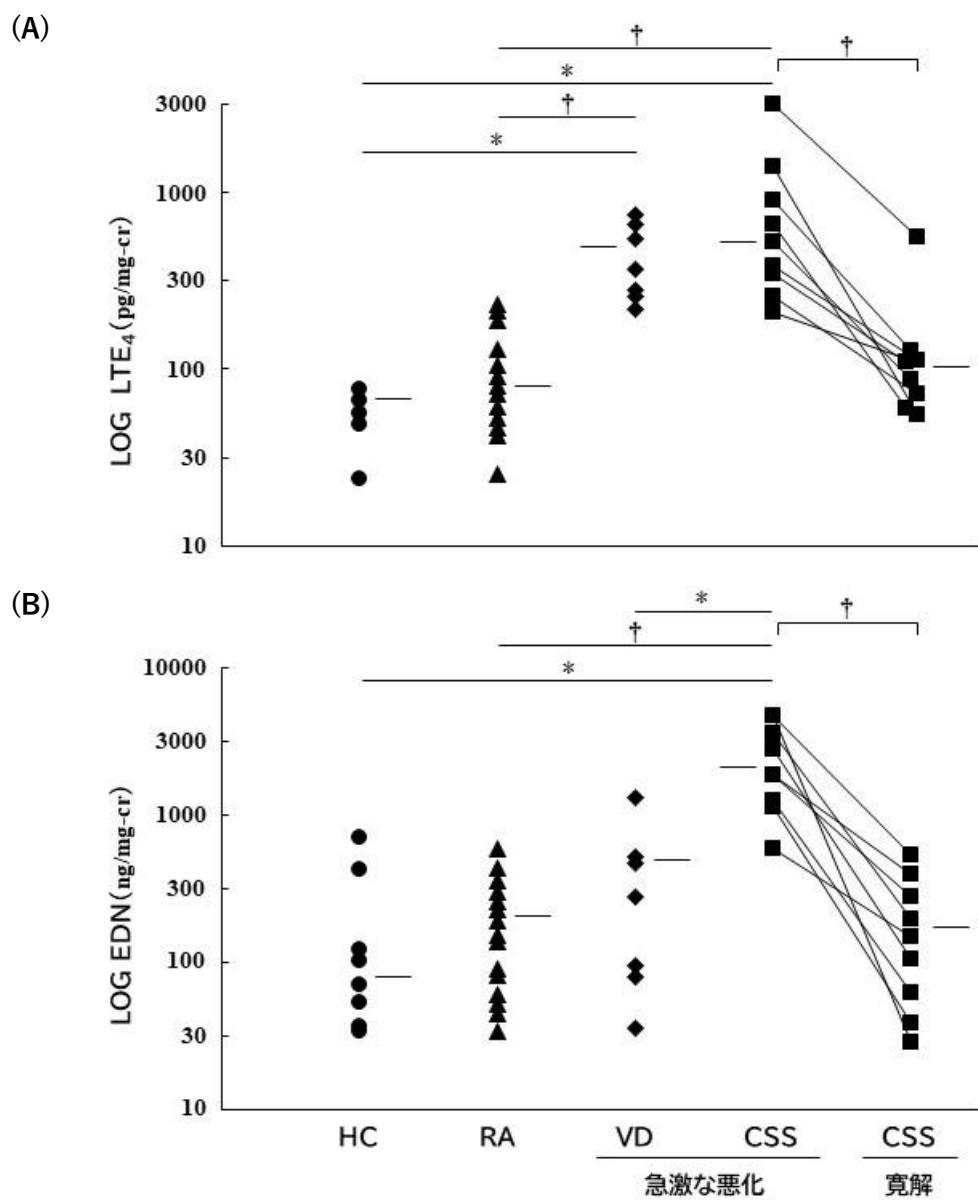


図 4 各群における尿中 LTE_4 濃度(A)と EDN 濃度(B)。尿中濃度は対数スケールで表示されている。CSS 罹患者、VD 罹患者、RA 罹患者、HC は、それぞれ黒四角、黒菱、黒三角、黒丸で示されている。横棒は中央値を示す。* $P < 0.05$ 、† $P < 0.01$ 。HC: 健常对照群、RA: 関節リウマチ、VD: 非好酸球性血管炎(東らの報告より改変)。