

チャージ・ストラウス症候群:イタリアの単一センターにいる 19 人の罹患者の臨床学および血清学的特徴

デッラ・ロッサ、バルディーニ、タヴォーニ、トグネッティ、ネリア、サンブチェティ、プッチーニ、コランジェロ、ボンバルディエリ

概要

目的。チャージ・ストラウス症候群は、原因不明の稀な多発血管炎である。この疾患の希少性ゆえに、単一センターでの症例シリーズは殆ど記述されてこなかった。本研究の目的は、イタリアの単一センターでの小規模なシリーズを評価し、この疾患の臨床的特徴、治療法、長期の経過観察を記述することである。

方法。1989～2000 年の 10 年間にピサ大学内科免疫学病棟に入院したすべての血管炎罹患者の医療記録から、19 人のチャージ・ストラウス症候群罹患者を選んだ。データは遡及的に取得した。

結果。すべての罹患者は喘息と超好酸球増多を患っていた。他の症例シリーズと同様に、肺、皮膚、末梢神経系が最も一般的に影響を受けた臓器だった。私たちの罹患者の大多数は、メチルプレドニゾロンをパルス静注し、その後シクロホスファミドをパルス静注した。その結果と、長期の経過観察とは良好だった。経過観察中、このシリーズで死亡者は観察されなかった。

結論。チャージ・ストラウス症候群は、喘息やアレルギー性鼻炎の既往歴がある罹患者に発症する全身性血管炎である。本予備研究で用いられた治療プロトコルのポジティブな結果は、対照、多施設研究で検証されるべきである。

チャージ・ストラウス症候群(CSS)は壊死性全身性血管炎であり、小血管および(より稀に)中血管に影響を与え、喘息、超好酸球増多、血管外の好酸球性肉芽腫により区別される。この症候群は、1951 年に結節性多発動脈炎(PAN)と関連しつつも、それとは異なる実在として、この疾患を初めて記述した 2 人の病理学者チャージとストラウスにちなんで名づけられた。この疾患は稀で、PAN 群における全身性血管炎のわずか 20%しかない。その外観や経過は非常に多様である。その症状は、軽度の症状(喘息、鼻ポリープ、皮膚病変)から生命を脅かす状態(重度の消化管[GI]病変、心疾患、障害性多発単神経炎)まで様々かもしれない。診断を更に複雑にしているのは、CSS が連続したフェーズで現れるため、病理学的所見が疾患のステージごとに変化しているかもしれない、という事実である。前駆期はアレルギー症状から成り、第 2 フェーズは血中好酸球増多および好酸球の組織浸潤から成り、第 3 フェーズは(しばしば生命を脅かす)血管炎の全身症状から成る。これらの理由から、専門でない医師がこの疾患を認識するのは困難であるかもしれないし、CSS の疫学に関するデータは殆ど利用できない。この疾患はすべての年齢層で発生するが、最も一般的には 30～50 代で報告されている。この疾患の平均推定発症率は一般人口の 2.4/1,000,000 である。有病率

は、PAN の 3.3/100,000、ヴェゲナー肉芽腫症の 5.3/100,000 と比べて、一般人口の 1.3/100,000 程度である。

この疾患の希少性ゆえに、CSS 罹患者を対象とした大規模かつ単一センターでの研究は殆ど発表されてこなかった。本論文で、私たちは、1989~2000 年の間に私たちのクリニックでフォローされた 19 人の罹患者を対象としたシリーズの臨床的特徴、治療法、長期の経過観察を記述する。

罹患者と方法

罹患者

1989~2000 年の 10 年間にピサ大学内科免疫学病棟に入院したすべての血管炎罹患者の症例記録をレビューした。

全身性血管炎の罹患者の全 104 の症例記録から 19 の CSS 症例を選んだ。診断は、喘息、超好酸球増多($>1500/\text{mm}^3$ または $>10\%$)、および全身性血管炎と一致する臨床症状、の有無に基づく。12/19(63%)の罹患者は、影響を受けた臓器または組織(筋肉： $n=1$ 、腓腹神経： $n=1$ 、肝臓： $n=1$ 、腹膜の襞： $n=1$ 、皮膚： $n=4$ 、肺： $n=1$ 、心臓： $n=2$ 、腎臓： $n=1$)の生検によって診断を確定した。好酸球浸潤があってもなくても、小血管から中血管の壊死性血管炎、および血管外の好酸球性肉芽腫が検出された場合、生検所見は、CSS の診断と一致しているとみなした。

組織学的検査をしてない場合、以下の基準を診断の基礎として考慮した。

心臓病変。 高血圧、高脂血症、糖尿病、弁膜症、または毒性因子や感染性因子による病変、といった既存リスク因子が存在しない状態で現れる心臓症状。

消化器系病変。 その他の発病では説明が付けられない血管炎の再燃で現れる、原因不明の腹痛、急性の腹部またはその他の GI の愁訴(肝炎、胆嚢炎)。

腎臓病変。 原因不明の血清クレアチニン増加やクレアチニン・クリアランスの低下、タンパク尿 $>1\text{g}/24\text{h}$ 、または異常な尿沈渣。

臨床症状が少なくとも 6 ヶ月の期間消失した場合、その罹患者は寛解とみなした。少なくとも 1 年間 CSS 関連の症状がないとき、長期の寛解と定義した。喘息以外の CSS 関連の症状が再び現れたとき、再燃と定義した。

方法

抗好中球細胞質抗体(ANCA)は、以前に報告されたように、プロテインアーゼ 3 およびミエロペルオキシダーゼ(MPO)に対する酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)を用いて検出した。

治療法は以下のとおりである。重度で生命を脅かす多臓器病変(例えば、心不全、重度の GI 病変、重度の末梢神経障害)の症例では、6-メチルプレドニゾロン(6-MP)($750\text{mg}/\text{m}^2$)のパルス投与に続けて、シクロホスファミド($750\text{mg}/\text{m}^2$)をパルス投与する、過去のプロトコルをわずかに修正した治療を選択した。すべての罹患者は、3 日間連続でメチルプレドニゾロンの

パルス静注(IV)を受けた後、第1週の終わりまでに平均用量 20mg/日、治療の3ヶ月の終わりまでに平均用量 4~8mg/日へとメチルプレドニゾロンを急速に減薬した。最後のメチルプレドニゾロンのパルス療法の7日後、(臓器病変の重症度に応じて)15~30日間隔で2回のパルス投与の後、1ヶ月間隔で4回のパルス投与、つまり合計6回のパルス投与を行うというスケジュールで、IVシクロホスファミド(750mg/m²体表面積)を開始した。罹患者の臨床状態によって、更に3ヶ月に1回のパルス投与を可能とした。

治療後、罹患者は維持療法を受けた。アザチオプリン(2mg/kg)またはメトトレキサート(7.5~15mgを1週間に1回)という薬を選択した。代わりに、シクロスポリンを投与した罹患者は1人だけだった。経口シクロホスファミド(0.7~2mg/kg/日)は、深刻な再燃や、寛解に至らなかった症例のためにとっておいた。

中等度から軽度の臓器病変(例えば、末梢神経障害、皮膚病変)の罹患者では、中~低用量(0.1~0.7mg/kg)のステロイド投与の治療が選択され、時にはアザチオプリンやメトトレキサートを併用した。

疾患活動性は、疾患発症時および治療後にバーミンガム血管炎活動性スコア(BVAS)として評価した。

結果の統計分析は、 χ^2 検定、マン・ホイットニー検定、スピアマン相関係数を用いて行い、臨床学的パラメータと血清学的パラメータの相関を判定した。質的変数は、分割表分析とフィッシャーの正確確率検定を用いて比較した。

結果

人口統計データおよび既往歴データ

CSS罹患者19人(女性10人、男性9人)の症例記録を、本研究に含めた。これらの罹患者は1989~2000年の期間に私たちの免疫学病棟に入院していた。診断時の平均年齢は46.3歳(範囲25~67歳)だった。19人のうち9人(47.3%)の罹患者が、血管炎に対するACR分類基準のうち少なくとも4つを満たしていた。罹患者の経過観察期間の中央値は44ヶ月(範囲5~132ヶ月)だった。

11/19(57.8%)の罹患者で、以下の症状 — アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、薬物誘発性アレルギー(特に抗生物質)、食物アレルギー性蕁麻疹、吸入性アレルギー(ダニ、花粉) — の少なくとも1つが見られるとして定義されるアトピーの既往歴が記録されていた。

臨床的特徴

全身性愁訴。血管炎の初期ステージで、倦怠感、微熱、体重減少、関節痛、筋肉痛から成る非特異的症状が17/19(89.4%)の罹患者で見られた。

肺。定義上、すべての罹患者は喘息に罹っていた。この症状は、発症時に最も頻繁に現れる症状だった。喘息の発症から血管炎の発症までの平均時間経過は79ヶ月(範囲0~30年)だった。13人の罹患者は、罹患者が成人(発症時の平均年齢33歳、範囲20~70歳)になった

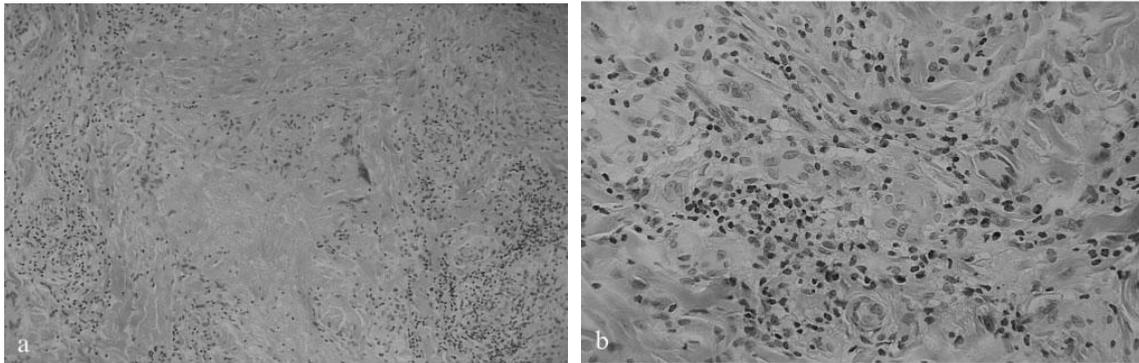


図 1. 疾患の急性期に罹患者 MG から採取された皮膚生検標本。(a)放射状に配列した組織球と、変性したコラーゲン線維を中心に取り囲む多核巨細胞とを伴う肉芽腫性反応が、真皮に認められる(×10)。(b)血管周囲に、顕著な好酸球と巣状の血管損傷とを伴う組織球性肉芽腫性浸潤が認められる(×25)。

とき、喘息が始まった。12人(63.1%)の罹患者は、最近(<6ヶ月)になって喘息を発症した。11/19(57.8%)の症例で、上気道が影響を受けていた。その症状には、アレルギー性鼻炎、鼻甲介充血、再発性副鼻腔炎など、様々な組み合わせが含まれた。3人の罹患者は鼻ポリープのために上気道手術が必要だった。再発性咯血を訴えていた1人の罹患者で、肺胞出血が検出された。1人の罹患者は内視鏡的経気管支肺生検で好酸球性肺炎と診断された。7/19(36.8%)の罹患者で、一過性肺浸潤が胸部X線により検出された。これらの浸潤の放射線学的側面は、肺葉や肺節に分布を示さない斑点状または瀰漫性の間質性浸潤だった。2人の罹患者は胸水を呈していた。

皮膚。19人のうち13人(68.4%)の罹患者に皮膚病変が認められた。観察された皮膚症状は非常に多様だったが、半数の症例で触知可能な紫斑が見られた。この症状は通常、四肢遠位部、特に脚に影響を及ぼし、「ふくらはぎストッキング」分布を示す。

蕁麻疹病変、網状皮斑、丘疹、皮膚梗塞、水疱/小水疱、皮下結節も観察された。図1は、疾患の急性期(罹患者MG)に採取された皮膚生検標本で、下肢の1/3に影響を及ぼした複数の丘疹性病変の1つである。この罹患者は、手のひらにも同様の病変があった。組織学的検査では、真皮に、顕著な好酸球を伴う血管周囲の組織球性肉芽腫性浸潤が認められた。

筋骨格系。2人の罹患者は、大関節に影響を及ぼす非糜爛性関節炎を呈していた。1人の罹患者は、生検により確定診断された筋炎を患っていた。10人の罹患者が筋肉痛を、7人が多発性関節痛を訴えた。

末梢神経系。19人のうち11人(57.8%)の罹患者が末梢神経病変の兆候を示した(表1)。これらの症例の大多数(7/11)は、感覚・運動系の多発単神経炎に罹っていた。罹患者のうち2人(AA, FA)は、重度の機能障害と脳神経病変(顔面麻痺)を示した。これらの罹患者の1人(FA)は、虚血性視神経症も患っていた。1つの症例(AA)では、末梢病変が極めて重篤で、四肢麻

表 1. 末梢神経病変を伴う私たちの CSS 罹患者の病変部位と病変タイプ

患者	感覚神経	運動神経	単神経炎	多発神経炎
1(AA)	+	+	-	+
2(MA)	+	+	-	+
3(SE)	-	+	+	-
4(RF)	+	+	-	+
5(MG)	+	-	-	+
11(GS)	+	+	-	+
13(IB)	+	+	-	+
15(IN)	+	+	-	+
16(SR)	-	+	+	-
18(SM)	-	+	-	+
19(FA)	+	+	-	+

痺と完全な筋力喪失(この罹患者は、重力がなくても動けなかった)を伴っていた。電気神経伝導検査により、完全な脱神経パターンが明らかになった。感覚障害および筋肉病変は四肢遠位部に限定されていた。私たちのシリーズで最も頻繁に影響を受けた神経は、深腓骨神経($n=8$)、続いて後脛骨神経($n=4$)、腓腹神経($n=3$)、尺骨神経($n=2$)、正中神経($n=1$)だった。

消化器系。 19 人のうち 9 人(47.3%)の罹患者が、再発性の腹痛、急性腹痛、吐き気/嘔吐および/または下痢を含む消化管症状を呈していた。1 人の罹患者は、内視鏡検査の結果、クローン病と診断された。

重度の急性腹痛を抱える 3 人の罹患者(AA、CMR、FA)は、緊急開腹術が必要だった。1 つ目の症例では、壊死性胆嚢炎、肝好酸球浸潤、瀰漫性腸穿孔が認められた。2 つ目の症例では、大網切除したところ、腔内血栓と小規模な腸間膜血管壁の慢性炎症性浸潤が認められた。3 つ目の症例では、開腹手術により、腸穿孔と化膿性腹膜炎が認められた。

心臓。 19 人のうち 6 人(31.5%)の罹患者は、軽度の心膜炎から、心筋炎による重度の心不全までの心病変が認められた。すべての罹患者は、入院時に標準的な ECG と心エコー検査を受けた(表 2)。2 人は軽度の心嚢液貯留のみで、他に異常は認められなかった。

4 人の罹患者は、鬱血性心病変を起こした。1 人の罹患者では、心不全は、慢性喘息性気管支炎の状況における肺性心が原因だった。3 人の罹患者では、広範な調査を行っても感染性病原体、毒性病原体、既往リスク因子が見つからなかったため、心病変は CSS に起因する可能性があった。3 人うち 2 人(CF、SE)の罹患者は、心臓生検を伴う血管造影検査を受けた。組織学的検査では、間質性好酸球およびリンパ球、筋細胞の壊死、軽度から中等度の線維化が認められた。3 人目の罹患者は、血管造影検査だけを受けた。いずれの罹患者も、冠動脈疾患の証拠は認められなかった。

経過観察の間、CSS による鬱血性心病変を患う罹患者 2 人は、2 回目の心エコー検査および NH_3 陽電子放射断層撮影(PET)を受け、微小循環の局所的小および全体的な流れを調べた。3

表 2. 心病変を伴う私たちの 3 人の CSS 罹患者の ECG と心エコー検査

患者	標準的な ECG	心エコー検査
1(AA)	瀰漫性異常再分極 ホルター ECG により確定した多源性 PVC	重度の瀰漫性運動低下、心室拡大、LVEF:15% 心嚢液貯留なし
3(SE)	正常	重度の瀰漫性運動低下、心室拡大、LVEF:10% 軽度の心嚢液貯留
14(CF)	正常	軽度の瀰漫性運動低下、LVEF:42% 心嚢液貯留

PVC：心室性期外収縮

人目の罹患者は、経過観察できなかつた。罹患者 1(AA)の場合、2 回目の心エコー検査で、前壁および側壁の運動低下を残しつつ、左心室機能(LVEF)が著しく(44%)改善していることが分かった。PET では、側壁の局所流量の減少が示され、心エコー所見および正常な平均流量(1.04ml/min/g、正常値>0.8)と一致した。罹患者 14(CF)の場合、心電図の再検査で変化はなかつた。PET では、心尖を含む前壁および側壁の局所流量の減少、つまり平均流量(0.6ml/min/g)の著しい減少が示された。経過観察の間、AA は引き続き改善を示した(経過観察終了時の心電図では、前壁および側壁の軽度な運動低下を残しつつ、正常な LVEF が示された)。罹患者 CF は、疾患の部分的な寛解を達成したものの、心機能の進行性増悪と再発性肺水腫が認められ、心臓移植の待機リストに登録された。経過観察終了時に行われた心電図では、LVEF が 42%であることが示され、PET では、同じ部位における運動性低下領域が影響を受けていたことが示された。

腎臓。 19 人のうち 3 人(15%)の罹患者は、慢性腎不全(クレアチニン>1.5mg/dL)を呈していたが、透析療法を必要とする罹患者はいなかつた。これら 3 つの症例では、超音波検査で、硬化症の明確な兆候と、不明瞭な皮髄境界とが認められたため、腎生検は必要なかつた。1 人の罹患者は、シクロホスファミド・パルス療法による治療にも拘らず、顕微血尿と円柱を伴うタンパク尿の増加を示した。彼は入院し、腎生検が行われた。組織学的検査では、基質とメサンギウムの増殖を伴う糸球体腎炎、混合型半月体の形成、並びに小さい領域でのヒアリン変性、間質リンパ球、小さなフィブリン凝集体(WHO クラス III~IV)が認められた(図 2a、b)。免疫蛍光検査で、散らばった免疫グロブリン A(IgA)のメサンギウム沈着が認められた。

1 人の罹患者は、NaCl の継続的な不足を伴う腎症を呈した。罹患者が非常に重度の多臓器疾患を患っていたため、この状態の更なる調査は不可能だった。免疫抑制療法の後、間質性腎疾患を含む、この罹患者の症状は寛解した。

その他の臨床的特徴。 1 人の罹患者は顎跛行を経験し、1 人は下肢の再発性血栓性静脈炎を呈した。

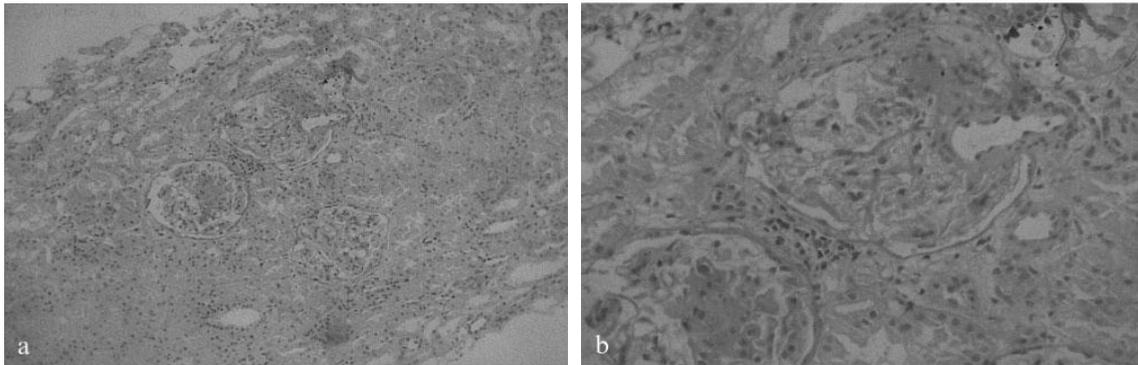


図 2. CSS 罹患者の腎臓標本の光学顕微鏡からは、管外性増殖と半月体形成を伴うメサンギウム性糸球体腎炎が認められる。倍率は(a)×10、(b)×25。

ラボ・パラメータ。すべての罹患者は、この疾患の血管炎フェーズの間、血中好酸球増多(好酸球数 $>1,500/\text{mm}^3$ 、範囲 $1,600\sim 23,000/\text{mm}^3$)を呈していた。更に、罹患者の大多数(18/19、94.7%)は、この疾患の急性期に、赤血球沈降速度(ESR)および/または C 反応性タンパク質(CRP)濃度が上昇した。しかし、ESR 値と CRP 値、および好酸球の絶対数は、相互に相関せず、BVAS で算出されるように、疾患活動性とも相関していなかった(P 値は有意ではない)。

3 人の罹患者は肝酵素が上昇していた。B 型および C 型肝炎ウイルスのマーカーが陰性だったため、肝炎感染を除外することはできた。2 人の罹患者に認められた酵素レベルの上昇は、血管炎性肝病変に起因する可能性があった(1 人の生検で示された、上記参照)。3 人目の罹患者の場合、この変化は、シクロホスファミド治療中(12 ヶ月にわたる累積用量 8g)に現れた。肝生検は 3 人とも異常がなかった。シクロホスファミドを中止した後、酵素レベルは 4 週間以内に正常に戻った。

ANCA は 18/19 の罹患者で調査され、7/18(35%)で存在した。これらすべての罹患者は MPO に対する抗体を持っていた。1 人の罹患者は、プロテインナーゼ 3 の結果がボーダーラインだったが、その後の検査では確認されなかった。

表 3 はこの症例シリーズの臨床症状をまとめたものである。

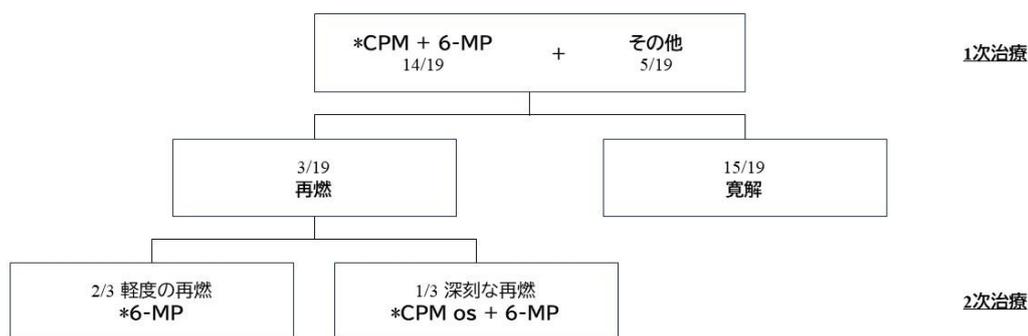
疾患経過と長期の経過観察

私たちの罹患者の大多数は、いくつかの症例で、迅速に治療されなければ生命を脅かす広範な血管炎に発展する可能性のある重度の多臓器病変を伴う、単一の急性発作を呈した。

このような、いくつかの極端な症例を除き、私たちの殆どの罹患者は、免疫抑制治療後に長期の寛解を経験した。平均で 42.4 ヶ月(範囲 5~132 ヶ月)の経過観察の間、疾患の再燃 — 糸球体腎炎 1 例、皮膚症状 1 例、肺病変 1 例 — を経験した罹患者は 3 人(15%)しかいなかった。すべての罹患者において、この疾患の再燃は、呼吸器症状と好酸球数の悪化を伴った。

表 3. CSS 罹患者の私たちのシリーズにおける臓器病変

患者	ACR 基準	疾患発症の 年齢(歳)	アレルギーの 既往歴	全身性 愁訴	心臓 血管系	上気道	下気道	喘息	X線の 肺浸潤	皮膚	末梢 神経	腎臓	GI	肝炎
1(AA)	2	33	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
2(MA)	4	63	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
3(SE)	2	78	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
4(RF)	4	24	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-
5(MG)	4	29	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-
6(SG)	2	47	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-
7(LI)	4	63	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-
8(BMR)	3	36	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
9(CMR)	4	29	-	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+
10(BM)	3	42	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
11(GS)	5	27	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
12(MA)	3	33	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
13(IB)	3	59	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-
14(CF)	4	44	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
15(IN)	4	63	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
16(SR)	3	58	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
17(DM)	2	35	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-
18(SM)	3	73	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-
19(FA)	4	43	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-



* 6-MP:6-メチルプレドニゾン
 CPM:シクロホスファミド
 CPM os:経口シクロホスファミド

図 3. 治療法と疾患の経過

軽度の症状(上記参照)を治療するには、副腎皮質ステロイド投与で充分だったが、糸球体腎炎の罹患者は 6 ヶ月間のシクロホスファミド(100mg/日)の継続投与と、その後のメトトレキサートの維持療法が必要だった。

私たちの残りの罹患者は、この疾患の寛解を経験した。6 人の罹患者で寛解が維持された(>12 ヶ月)。9 人の罹患者で、残存症状が続いた。これには、神経症状(感覚異常や知覚異常、筋力低下)、全身性愁訴(障害を引き起こす筋力低下、倦怠感)、心臓症状(再発性肺水腫)、呼吸器症状(喘息、アレルギー性鼻炎)、筋肉/関節の愁訴(関節痛/筋肉痛)など、様々な組み合わせが含まれる。図 3 は、19 人の罹患者の治療手法と疾患の経過をまとめたものである。ANCA と臨床症状との間、または、いかなる臨床学的パラメータと血清学的パラメータとの間にも相関は認められなかった。経過観察終了時に、疾患活動性の顕著な低下($P<0.0001$)が認められた。経過観察期間中、このシリーズで死亡者は観察されなかった。

考察

これは、10 年間にわたって単一センターでフォローされた CSS 罹患者を対象としたイタリアで最初の研究である。このシリーズで見られる臨床症状のスペクトルは、文献のデータと部分的にしか一致していないため、私たちは、いくつかの点についてコメントすることが有益だと考える。

表 4. 本シリーズと他のシリーズに対する人口統計学的データ、臨床学的データ、血清学的データの比較

	ソランズら (1977~1999)	チャンプリーら (1950~1974)	ランハムら (1976~1982)	ガスキンら (1991)	ギルヴィンら (1973~1995)	アブシャクラら (1979~1993)	本シリーズ (1989~2000)
研究タイプ	単一センター 後ろ向き/前向き	単一センター 後ろ向き	単一センター 後ろ向き	単一センター 後ろ向き	単一センター 前向き	単一センター 後ろ向き	単一センター 後ろ向き
罹患者数	32	30	16	21	96	12	19
男性/女性比	0.3	2.3	3	2	0.88	1	0.9
平均年齢(歳)	42.5	47	38	46.5	48.2	48	46
年齢範囲(歳)	17~85	15~69	—	17~74	—	28~70	24~78
臨床症状(%)							
喘息	100	100	100	100	100	100	100
全身性愁訴	68.8	—	72	100	—	70	89.4
肺浸潤	53.1	26.6	72	43	38	58	37
アレルギー性鼻炎	62.5	70	70	—	47	93	47
末梢神経系病変	68	63.3	66	70	78	92	57.8
消化管病変	37.5	16.6	59	58	33	8	47.3
心臓	28.1	—	47	15	30	42	31
関節炎/関節痛	—	20	51	43	41	42	53
筋肉痛	—	—	68	—	54	—	53
皮膚	68.8	66.6	78	—	51	33	63
腎臓	12.5	—	49	50	40	67	21
胸膜炎	18.8	—	29	80	16	8	0
ESR ^a	+	+	—	—	+	—	+
好酸球増多	+	+	+	—	+	—	+
ANCA	77	—	—	+	38	—	35

a + : ESR 上昇、— : ESR 正常

表 4 は、文献の最も規模の大きいシリーズと比較した、私たちの罹患者における主な臨床症状を示している。私たちの罹患者の疾患発症時の年齢(46.3 歳)は、過去に記述されたシリーズと類似していた。喘息の期間は 0~30 年の範囲で、これも過去の報告と一致する。末梢神経病変が最も頻繁に見られ(57%)、その頻度は他のシリーズと同等だった。神経病変は、私たちの罹患者の大多数で、免疫抑制療法に対し良好に奏効した。いくつかの症例で見られる、影響を受けた四肢の感覚異常や知覚異常といった残存症状は、時に軽度の運動障害と関連しつつ続いたが、これらの症状が深刻な症例はなかった。完全な脱神経の罹患者の場合、2mm/日を超えることのない線維再生速度を反映し、改善は非常に遅かった。

私たちのシリーズで 2 番目に頻繁な症状は、CSS の罹患者率と死亡率の主な原因の一つである GI 病変だった。3 人の罹患者に対して組織学的検査が行われた。1 つ目の症例では、壊死性胆嚢炎、肝好酸球浸潤、瀰漫性腸穿孔が認められた。2 つ目の症例では、大網切除したところ、腔内血栓と小規模な腸間膜血管壁の慢性炎症性浸潤が認められた。3 つ目の症例では、開腹手術により、腸穿孔と化膿性腹膜炎が認められた。他の罹患者の場合、消化管症状は常に急性期に現れ、ひとたび疾患がコントロールされると消失してしまうため、組織学的検査は行われなかったものの、消化管症状はこの疾患に起因するものだった。GI 症状は免疫抑制療法に対し良好に奏効した。改善は、治療開始から数日後に始まり、概ね急速に進んだ。これら 3 人の罹患者は、急性腹部痙攣を起こし、手術を必要とする急性進行腸病変を示した。

CSS のもう一つの一般的な症状は心病変である。罹患者の約 1/3 で心病変が認められたが、この疾患によるものと立証されたのはわずか 3 人だった。2/3 の罹患者は、心臓生検のカテーテル挿入を受け、好酸球性心筋炎が認められた。2 人の罹患者で、一連の経過観察で行った心エコー検査と、¹³N アンモニアを用いた微小循環内の血流分析を含む広範な検査が行われた。免疫抑制療法に奏効した心臓症状の罹患者は全身の血流が正常であり、奏効しなかった罹患者は全身の血流が減少した点は注目に値する。この差が、治療前の心病変の期間に起因するのか、罹患者間の心病変の真の差に起因するのか、は不明である。どちらの罹患者も正常な血管造影だったため、この検査では、心臓損傷の兆候のある罹患者の微小循環内に異常な血流が存在する可能性を排除するには不十分である。このことは、全身性血管炎に影響を受けた罹患者に対して、より洗練された検査が緊急に必要であることを示している。PET はこれまで、川崎病罹患者の心筋の生存可能性を評価するためだけに用いられてきたが、CSS や他の全身性血管炎の罹患者の経過観察でも有用である可能性がある。

心病変は、CSS の主要な死亡原因であり、常に予後不良と関連するが、場合によっては、私たちの罹患者の一人で起きたように、完全に可逆的である。

腎病変は CSS 罹患者の 16~49%で報告されており、ガスキンらのシリーズでのみ有病率が高く、その罹患者はすべて腎疾患病棟に入院していた。一般的に、腎病変は半月体を伴う巣状分節性糸球体腎炎の形をとり、その経過は軽度だが、時に透析を必要とする腎不全に関連するかもしれない。私たちの罹患者の約 22%が(一般的に軽度の)腎病変の兆候を示した。組

組織学的検査が利用可能だったのは 1 症例しかなかった。それは、糸球体腎炎と IgA のメサンギウム沈着を示した(図 2)。この所見は稀にしか報告されておらず、ANCA 血管炎と IgA 腎症との重複を示すものなのか、CSS で現れるかもしれない新しいタイプの糸球体腎炎を示すものなのかは不明である。IgA 腎症は ANCA IgA と関連しているが、この抗体のサブタイプは、私たちの罹患者では検出されなかった。彼は、シクロホスファミドのパルス投与中に再燃し、経口シクロホスファミドを処方されたが、タンパク尿の著しい減少とともに良好に奏効した。更に、腎機能も正常に維持した。

ラボの特徴は主に非特異的で、他の研究で既に観察されているように、ESR、CRP、好酸球レベルの上昇を含んでいた。再燃したすべての罹患者で、好酸球数は発作直前に上昇した。ANCA は、私たちの罹患者の 35%にしか認められず、MPO 特異性は、すべての罹患者で認められた。このことは、文献で記述されている他のシリーズと一致する。私たちは、ラボ・パラメータと疾患活動性との間に相関を見出していない。特に、BVAS は好酸球数や炎症指数と相関しておらず、他の因子がこの疾患の機序に、より重要な役割を果たしているかもしれないことを示唆する。CSS における ANCA の役割が何であれ、本研究は、それらがこの疾患の経過をモニタするのに利用できないことを示している。

CSS の治療は未解決の問題のままである。この疾患の希少性を考慮すると、ランダム化比較研究で有効性が証明された、確立されたプロトコルは存在しない。一般的に、他の全身性血管炎と同様に、治療的アプローチは、副腎皮質ステロイドを単独、またはシクロホスファミド、メトトレキサート、アザチオプリン、(稀に)シクロスポリン A といった、1 以上の免疫抑制薬と併用して使用することに依存する。しかし、スケジュール、治療法、治療期間は、報告書によって異なる。

CSS は突然発症し、しばしば生命を脅かす症状が特徴である。後者は、25~50%に及ぶかもしれない死亡率に反映されている。疾患に関連した死亡は 53~55%の範囲で、主に重度の心病変および GI 病変が原因である。一方、医原性死亡は 28~47%に及ぶかもしれず、通常は長期の免疫抑制の副作用(すなわち日和見感染)に結び付いている。私たちのシリーズの予後は良好のように思われ、経過観察中に死亡は観察されず(平均 44 ヶ月、範囲 5~132 ヶ月)、免疫抑制療法後は、ほぼすべての罹患者が良好に回復した。私たちの罹患者の 3 人は、経過観察中に 1 度の再燃を経験し、複数回の再燃に見舞われた罹患者は 1 人もいなかった。すべての再燃は、経過観察の 1 年以内に発生した。

残りの症例では、神経症状(感覚異常や感覚障害、筋力低下)、全身性症状(無力症、倦怠感)、呼吸器症状(喘息、アレルギー性鼻炎)、筋肉/関節の愁訴(関節痛/筋肉痛)など、様々な組み合わせを含む、軽度な症状だけが続いた。これは、臨床学的に寛解してから非常に短期間に、またはかなり長い期間を経て、治療開始から 1 年以内に 45%が再燃すると報告したギルヴァンらによる知見を、部分的に確認するものである。

私たちは、私たちの罹患者と他の罹患者との間の、結果に見られる顕著な違いについて、明確な説明を持っていない。臨床的特徴が、報告されている他のシリーズの臨床的特徴と顕著

に異なっておらず、私たちの罹患者の同程度の割合が、生命を脅かす可能性のある症状を伴う重度の多臓器病変を呈していたことから、私たちは、症状の軽い罹患者が私たちのシリーズにのみ含まれているという仮説を合理的に棄却できる。従って、私たちの罹患者における好ましい結果は、少なくとも部分的に、使用された免疫抑制治療による可能性がある、と考えたい。急性発症を特徴とする状態において、早期に副腎皮質ステロイドをパルス投与する治療が、同じ薬を中用量または高用量で長期にわたり投与するよりも安全で、この疾患の制御に効果的であり、再燃率も低いことは驚くに値しない。このポジティブな知見は、ウェゲナー肉芽腫症といった他の全身性免疫介在性血管炎で達成した、好ましくない結果とは対照的である。私たちのプロトコルが、6-メチルプレドニゾロンのパルス投与に続くシクロホスファミドのパルス投与から構成されていたという事実は、重篤な感染性合併症(極端な免疫抑制の、頻度の高い副作用)があまり多く見られなかったことを説明できる。私たちは、腎病変を伴う全身性エリテマトーデス罹患者のシリーズを治療するにあたり、併用療法の同様の形式をすでに活用し、成功を収めてきた。

私たちの知見は、6.5年の保険数理上の生存率が72%で、91%の罹患者で初期臨床寛解が達成されたと報告しているフランス血管炎グループによる多施設研究の結果と一致する。96人のうち22人(22.9%)の罹患者が、合計28回の再燃に見舞われた。複数回の再燃を認めた罹患者はわずか3人だった。

イタリアでの本予備研究で用いられた治療プロトコルのポジティブな結果は、対照、多施設研究で検証されるべきものである。