

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	牛山 哲
論文審査担当者	主 査 菅野 祐幸 副 査 藤永 康成 ・ 高橋 淳
論文題目	
Clinical characteristics of patients with myalgia as the initial manifestation of small and medium-sized vasculitis: aretrospective study (筋痛を初発症状とした小型・中型血管炎の臨床的特徴)	
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景】 原発性全身性血管炎 (PSV) は血管壁に炎症を呈する炎症性自己免疫疾患であり、障害血管の種類や血管径で疾患が分類されている。血管内腔狭窄にともなう虚血性変化、血管壁破綻による出血性変化および炎症波及により、障害血管が栄養する領域の器官障害を呈する。結節性多発動脈炎 (PAN) は中型血管炎、抗好中球細胞質抗体関連血管炎 (AAV) である顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) および好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) は小型血管炎として分類される。免疫複合体沈着をとまわらない壊死性血管炎が AAV および PAN の病理学的特徴であり、いずれも重篤な臓器障害を起こす可能性があるため、早期に診断し迅速な治療導入をおこなうことが求められる。一方で、筋痛は PSV に認める一般的症状であるが、筋痛を初期症状として発症することがあり、早期診断において重要な症候であると考えられる。</p> <p>【目的】 本研究では初期症状として筋痛を呈する AAV および PAN 患者の臨床的特徴と診断過程について明らかにする。</p> <p>【方法】 2006 年 9 月から 2019 年 10 月の期間に当科を受診し、AAV もしくは PAN と診断された患者 102 名の診療録を後方視的に調査。疾患分類は 2012 年 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) の血管炎分類および European Medical Agency (EMA) のアルゴリズムに基づいて行い、診断および臨床背景解析のための臨床情報が不十分な場合と、悪性腫瘍および感染症の合併患者を除外した。93 名 (平均年齢 62 歳、男性 35 名 / 女性 58 名) を本研究の対象とした。疾患分類の内訳は、MPA 40 名、GPA 19 名、EGPA 13 名、PAN 21 名。初発症状で筋痛を呈する患者を筋痛群、その他を非筋痛群に分け、筋痛の部位、臨床所見を比較した。筋痛の部位は診察記録より、頸部、上肢近位・遠位、下肢近位・遠位に区分。血液検査データと Birmingham vasculitis activity score version 3 (BVAS) の項目に基づいた臨床所見を評価した。筋痛群では、筋 MRI および筋病理所見について評価を行い、STIR 画像の高信号変化および CHCC 基準に合致する壊死性血管炎を陽性と判断した。</p> <p>【結果】 93 名中 21 名で筋痛を認め、12 名が MPA、2 名が GPA、2 名が EGPA、5 名が PAN に分類された。BVAS は非筋痛群 (17.2±7.7) と比較し筋痛群 (11.8±7.0) で有意に低く ($p = 0.0034$)、関節痛の合併頻度は非筋痛群 (15 名) よりも筋痛群 (10 名) において高かった ($p = 0.0178$)。神経障害の合併頻度は非筋痛群 (48 名) よりも筋痛群 (8 名) において低く ($p = 0.0185$)、特に多発単神経炎は非筋痛群 (31 名) と比較して筋痛群 (3 名) で有意に少なかった ($p = 0.0129$)。抗好中球細胞質抗体の陽性率と CRP などの検査値は筋痛群、非筋痛群間で有意差はなく、CK 値は筋痛群の MPA、EGPA、PAN の患者 1 名ずつ (580 U/L、307 U/L、926 U/L)、非筋痛群の PAN 1 名 (410 U/L) で上昇を認め、CK 値の上昇頻度は筋痛群で高かった ($p = 0.0348$)。一方、CK の上昇を認めなかった筋痛群患者ではアルドラーゼ値も基準値範囲内であった。筋痛部位は 21 名全例で下肢筋痛を呈し、18 名で下腿筋痛を認めた。頸部痛 (3 名)、上肢筋痛 (11 名) と比較し、下肢筋痛の頻度は有意に高かった ($p < 0.0001$, $p = 0.0011$)。筋生検が施行された MPA 7 名および PAN 3 名では筋痛が主体であり、生検対象となり得る他の関連臓器の合併に乏しい傾向が見られた。</p>	

筋生検を施行した全例で筋 MRI が施行され、罹患筋の T2 強調像高信号が確認された。MRI で信号変化を示した腓腹筋もしくは大腿四頭筋から生検を施行し、MPA 患者 5 名、PAN 患者 3 名で壊死性血管炎の所見が確認された。MPA 患者 2 名は血管壁にフィブリノイド変性のない炎症細胞の浸潤を示したが、診断のための病理学的所見としては不十分であり、EMA のアルゴリズムの代用マーカーで診断に至った。10 名とも筋破壊・壊死所見は認めなかった。

【結論】 小型・中型血管炎において、下肢の筋痛は初期症状となる可能性がある。下肢の筋痛を主症状として発症する患者では、筋生検による病理学的検索で壊死性血管炎を証明することにより、早期診断が可能となり得る。筋 MRI は、筋障害部位の検出および筋生検部位の決定にその有用性が期待される。