

症例検討カンファレンス B プリント

Case 32-2017:

A 64-Year-Old Man with Dyspnea, Wheezing, Headache, Cough, and Night Sweats

呼吸困難・喘鳴・頭痛・咳嗽・盗汗をきたした 64 歳男性

経過

2 年前：腰仙椎椎間板ヘルニア，右 L5 神経根障害(右下肢感覚・筋力低下)

1.5 年前：右下垂足(L5 神経根障害増悪 or 総腓骨神経麻痺)，両側手根管症候群

5 ヶ月前：咳嗽，労作時呼吸困難，喘鳴→拘束性換気障害，Feno112ppb→ステロイド吸入で改善

10 日前：無気力感，筋肉痛，悪寒，頭痛(両側頸部の締め付けるような痛み，肩こり，光過敏[→羞明のこと?])，食欲不振，盗汗→1 日前 咳嗽，倦怠感追加

入院時にあるがいつからかは不明：発熱，咀嚼筋の痛み，関節痛

プロブレムリスト

発熱，悪寒，盗汗，両側頸部痛，咀嚼筋の痛み，項部硬直(髄液異常なし)

咳嗽，両側吸気時雑音，胸部 X 線異常所見なし

多関節痛(手・指・脊椎・腰部・膝)→手は軽度滑膜肥厚，慢性的な関節炎所見

尿潜血 1+，

好酸球增多(972/mm³)，WBC 上昇，赤沈亢進

光過敏(羞明?)

線維筋痛症の既往，膠原病家族歴

血液腫瘍家族歴

拘束性換気障害

→気管支喘息の呼吸苦により十分な検査が行えなかった?

(吸入ステロイドで改善，気管支拡張薬改善乏しい，アレルギー検査陰性，アスピリン喘息)

慢性副鼻腔炎

以前に線維筋痛症の診断を受けており，線維筋痛症はしばしば誤診のことや，自己免疫疾患や他の結合組織疾患に併発する．ある研究では，線維筋痛症の診断を受けた患者の 59% 以上が他のリウマチ性疾患に併発していたと報告されており，診断時や今後，他のリウマチ学的障害が潜んでいないか考慮する必要がある．

また，髄液圧は不明であるが細胞数上昇無く，蛋白も正常であり項部硬直はあるが髄膜炎は否定的である．頸部の痛みと顎跛行があり筋痛から来る項部硬直と考える．

今回の症例では線維筋痛症既往，膠原病家族歴，多関節痛，血液検査での炎症所見もあることからリウマチ系疾患を含めた炎症性多関節痛の鑑別を行う。

代表的な炎症性多関節炎

リウマチ性疾患	RA, SLE, シェーグレン症候群, 全身性硬化症, 混合性結合組織病, ベーチェット病, 脊椎関節炎, 血管炎, リウマチ性多発筋痛症, 成人発症 Still 病
感染症	パルボウイルス B19, HBV, HCV, HIV, 感染性心内膜炎, 淋菌, リウマチ熱
結晶性関節炎	痛風, 偽痛風,
薬剤性	薬剤誘発性ループス
その他	サルコイドーシス, whipple 病, 甲状腺疾患

薬剤歴，下痢の症状を認めない点から薬剤性と whipple 病は否定的である。

特徴的症状に乏しい SLE, シェーグレン症候群, 全身性硬化症, 混合性結合組織病, 脊椎関節炎, ベーチェット病も否定的である。

また，上記の疾患の中で全身症状(全身倦怠感, 関節痛, 筋肉痛など)を起こすものとしてはリウマチ性疾患, 感染症, サルコイドーシスである。特に今回の症状の出現は10日前からと急性の印象でありウイルス性関節炎, 感染性心内膜炎, リウマチ熱が疑われる。

ウイルス性関節炎

・パルボウイルス：

小児では伝染性紅斑が有名であるが成人発症では紅斑は起こさず，関節痛が見られる。関節症状は成人の50%で生じ男性より女性に多い。左右対称で手の小関節が多いが足，膝，手関節にも生じる。通常は2~3週で警戒するが数カ月に渡って繰り返すことがある。ただし，免疫不全などの指摘のない当患者において38度を超える高熱，盗汗などは非特異的だろう。小児との接触歴の確認し診断はパルボウイルス IgM 抗体の検出。

・HBV, HCV

主に血液感染，体液感染で感染する。肝酵素など肝障害の確認。HBs 抗原, HBs 抗体, HCV 抗体確認。今回の症例では少なくとも黄疸，肝腫大の指摘はない。

・HIV

0.4~1.2%に関節炎が発症する。半数以上はAIDS発症後に関節症状を示すが，1/3程度の体ではHIV感染後の非顕性期に肘，膝，肩など大関節中心に疼痛を出現する。検査ではCD4+Tcellの減少が重要

#感染性心内膜炎

心疾患の既往(弁逆流, 人工弁など)はないが, 38°C以上の発熱, 関節痛, 筋肉痛, 盗汗, WBC 上昇をきたしており緊急性から考えても重要であると考え。末梢症状(Osler 結節, 爪下出血, Janeway 病変, Roth 斑)の頻度は 2~15%, 心雑音の頻度は 80~85%。

歯科処置の有無の確認, 経胸壁心エコー, 血液培養検査を行う。

現状では否定的な所見としては心雑音の記載が無いことである。

#リウマチ熱

疫学的に 4~17 歳に多い。溶連菌感染後 1~5 週頃に発症する。当疾患では先行する咽頭痛などが認められず可能性は低い。頸部痛も少ない。

~慢性の関節炎~

#関節リウマチ (RA)

滑膜肥厚を伴う関節痛, 咳嗽, 赤沈亢進があてはまる。また, 関節リウマチによる骨病変があれば両側性の手根管症候群の説明も出来なくはない。

無い所見: 朝のこわばり, 指関節痛の具体的な位置(MP? PIP?), レントゲンでの関節破壊追加で確認: 発熱時期, 関節痛が出現した順番, 頸椎 X 線, リウマチ因子, 抗 CCP 抗体
今回の症例では, 症状持続期間がはっきりしていない事, もし両側手根管症候群・頸部痛が関節リウマチによるものであれば骨変形をきたしていることが予想されること, こわばりが無いこと, 何より関節痛の主訴が余り全面に出ていないことから否定的である。

#リウマチ性多発筋痛症

高齢者に好発し四肢近位部の対称性の疼痛・こわばりを主徴とする。症状としては頸部, 肩甲部, 上腕部, 大腿などの疼痛・こわばり, 微熱, 全身倦怠感, 2 週間以内に症状が完成するのが特徴である。血液検査では CK, 自己抗体, 骨破壊像が陰性となる。

EULAR/ACR の必須条件は 50 歳以上, 両肩の痛み, CRP or 赤沈上昇である。当患者では両肩の痛みがなく, 発熱も高熱である

#サルコイドーシス

眼症状が差明であるならば鑑別に上げる意味はある。ただし, 胸部 X 線にて BHL は認められず, 末梢リンパ球数の低下はない。また好発年齢は若年成人, 中年女性。その他の病変・症状としては末梢神経障害(顔面神経麻痺), 中枢性尿崩症, 心室中隔の菲薄化である。Ca, ACE 検査, 気管支肺胞洗浄検査(リンパ球数増加, CD4/CD8 の増加)。

#血管炎

血管炎を疑う症状は原因不明の全身症状(発熱, 体重減少, 倦怠感, 関節痛, 筋肉痛)と病変が多臓器に及ぶ(皮膚, 眼, 耳, 鼻, 肺, 腎臓, 神経など)場合である。

今回の症例では全身症状と肺(吸気時雑音)・眼(差明)?・鼻(慢性副鼻腔炎)が認められる。

血管炎を考慮すれば, 右下垂足は血管炎から来たものとして考えることも出来る。

血管炎は炎症の主座で大血管, 中血管, 小血管の炎症にわけられる。主な特徴を次の表に

記した。

今回の症例で当てはまるものは顎跛行(大血管), 副鼻腔炎(小血管), 眼症状(小血管), 間質性肺炎?(小血管), 末梢神経障害?である。

よって小血管炎(ANCA 関連血管炎, 免疫複合体性血管炎) 大血管炎(高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎)で鑑別する。

	大血管	中血管	小血管
頭頸部	顎跛行, 複視, 虚血性視神経炎	網膜出血	ぶどう膜炎, 強膜炎, 上強膜炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 難聴, 耳鳴り, 鞍鼻, 鼻中隔穿孔
心血管	血管雑音, 血圧左右差, 脈欠損, 動脈瘤/解離	心筋梗塞, 小動脈瘤	心膜炎
肺	肺動脈瘤		胸膜炎, 間質性肺炎, 肺線維症, 肺胞出血
腎臓	高血圧, 腎梗塞	高血圧, 腎微小動脈瘤	糸球体腎炎
消化管	血管雑音, 腹部アンギーナ	消化管潰瘍, 出血, 穿孔, 腹部アンギーナ	消化管出血
四肢	間欠性跛行	肢尖部壊死	筋痛
皮膚	皮膚潰瘍	皮下結節, 潰瘍, 網状皮斑, 分枝状皮斑	紫斑, 爪下出血, 水疱, 蕁麻疹
神経	めまい, 失神, 脳梗塞, 一過性脳虚血発作	多発単神経炎, 脳出血, 脳梗塞	多発ニューロパチー, 肥厚性硬膜炎, 脳出血, 脳梗塞

・**免疫複合体性血管炎**(抗 GBM 抗体疾患, クリオグロブリン血管炎, IgA 血管炎, 低補体性蕁麻疹様血管炎)

抗 GBM 抗体: 肺胞出血, 腎障害

クリオグロブリン血管炎: クリオグロブリン血症は触知可能な紫斑, 関節痛, 脱力感, ニューロパチー, 糸球体腎炎を特徴とする全身性血管炎を伴うことがある。腎疾患の合併は10~30%。まれに生命を脅かす急速進行性糸球体腎炎, 中枢神経系・消化管・心臓などに血管炎が起こることもある。

クリオグロブリンの検出, リウマチ因子陽性, 低補体血症(90%), HCV 検査が診断に重要

IgA 血管炎: 臀部と下肢に分布する触知可能な紫斑, 関節痛, 消化管症状, 糸球体腎炎。小児に多い。成人例では皮膚症状と関節痛が初発症状のことが多く, 消化管症状を訴える患者は少ない

低補体性蕁麻疹様血管炎: 長時間持続する蕁麻疹

・**ANCA 関連血管炎** [多発血管炎性肉芽腫症(GPA), 顕微鏡的多発血管炎(MPA), 好酸球性多発血管炎肉芽腫症(EGPA)]

ANCA 関連血管炎それぞれの特徴を下記に記す

GPA: 腎病変, 上気道病変, 肺病変

EGPA: 喘息, 好酸球増多, 糸球体腎炎

MPA：肉芽腫性炎症がない点で GPA と鑑別される

ANCA 関連血管炎・結節性多発動脈炎の分類のためのアルゴリズムが存在し図の様になっている。3 疾患ともに症状は似ているため鑑別は難しい。ANCA での頻度を記す(国によって異なるが日本での研究結果を記載する)

	GPA	EGPA	MPA/RLV
N(男/女)	86(32/54)	42(14/28)	276(128/148)
MPO-ANCA	59.3%(51)	45.2%(19)	98.2%(271)
PR3-ANCA	39.5%(34)	2.4%(1)	3.3%(9)
ANCA陰性	8.1%(7)	54.8%(23)	1.1%(3)

Sada KE, et al. Mod Rheumatol 2016;26:730-737. Sada KE, et al. Arthritis Res Ther 2014;16:R101

成人後の気管支喘息，副鼻腔炎からは EGPA が考えられる。

#好酸球性多発血管炎肉芽腫症

好酸球性多発血管炎肉芽腫症に特徴的な症状は成人発症喘息，アレルギー症状(鼻炎，慢性副鼻腔炎等)，神経障害，呼吸器症状で 60~70 歳台で発症することが多い。

EGPA の発症には 3 つの相があり，第 1 相(喘息及び鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎)，第 2 相(好酸球増多，好酸球性肺炎そして喘息悪化)，第 3 相(血管炎発症)である。

喘息発症から血管炎発症(EGPA 発症)まで数年以内が典型的である

今回の症例では喘息発症後，約半年で血管炎症状が出現しており経過としては合致している。また当患者はアスピリン喘息を指摘されており鼻茸も伴っているかもしれない。

EGPA は他の ANCA 関連血管炎よりも神経障害をきたしやすく 90%以上の症例で認められる。欲に総腓骨神経麻痺は起こりやすい。ただし同部位は L5 神経根障害と一致しているためどちらに寄るものかをはっきりさせることは難しい。

米国リウマチ学会 2012 の診断基準は 6 項目あり，4 項目以上満たす場合 EGPA の診断で感度 85%，特異度 99.7%となる。この患者は，副鼻腔炎，喘息所見，腰椎椎間板狭窄症のようなしびれを認めている。好酸球増多は認めているが，白血球の 10%以上を満たしていない。

また他疾患(特に感染性心内膜炎)の否定も出来ておらず，画像検査や生検の結果，血管外への好酸球浸潤があるかどうかは現段階では不明である。

診断のためには 2/3 で認められる皮膚症状の有無，ANCA 検査，CT 撮影，肺病変・末梢神経からの組織検査などが必要となる。

#巨細胞性動脈炎

両側頭痛，顎跛行，全身症状を伴う高齢男性において巨細胞性動脈炎は見逃してはならない疾患である。巨細胞性動脈炎患者では WBC 上昇，PLT 上昇，正球性貧血，赤沈亢進，CRP

上昇, ALP 上昇を認める. 小血管の症状があることや頭皮の痛みがないことが否定材料とはなる. しかし, 巨細胞性動脈炎は未治療では失明やその他重症な合併症を引き起こすため鑑別診断に挙げるべきである. 5~10%の巨細胞性動脈炎患者では赤沈正常であり, 乾性咳嗽, 全身症状, 多発性単神経炎を伴う症例もある.

臨床診断

好酸球性多発血管炎肉芽腫症 (EGPA)

診断のために必要な追加検査

胸部 CT (入院後すぐ): 胸部 X 線は正常所見であったが聴診では異常が有り, 肺浸潤影や EGPA に典型的な像が見られるのではないかと推測される. また, 現段階では IgG4 関連疾患を完全には否定できない. 結核, IgG4 関連疾患を除外するためにも必要.

気管支肺胞洗浄液中マイコバクテリア塗抹標本及び培養, T-SPOT

側頭動脈生検: 巨細胞性動脈炎診断

心エコー, 血液培養

肺生検, 血中 ANCA 測定

抗核抗体, リウマチ因子, 抗 CCP 抗体, クリオグロブリン, 補体, HBV, HCV

眼科 (強膜炎などの有無), 耳鼻科 (鼻茸) のコンサルト

追加検査の結果

胸部 CT: 気管支壁肥厚, 気管支周囲のすりガラス影, 肺底部胸膜下斑状影 (Fig1). 胸水なし. 気管支周囲のすりガラス影や浸潤影は EGPA の CT 所見で最も一般的であり約 90% の症例で見られる.

ANCA: 間接蛍光抗体法, ELISA 法で測定し, 間接蛍光抗体法で核周囲明庭を示し (Fig2), ELISA 法で MPO-ANCA66U (基準範囲 < 2.8).

*核周囲明庭について: ANCA 関連血管炎においてはミエロペルオキシダーゼに対する自己抗体の存在を示す. しかしこれのみでは ANCA 陽性とは言いつらい. 抗核抗体の染色パターンと ANCA の染色パターンの区別が難しく, またラクトフェリン, 人白血球エラスターゼおよびカテプシン G を含む好中球アズール顆粒に対する抗体は同様のパターンを呈する.

両側側頭動脈生検: 陰性

喀痰検査, T-SPOT 陰性

入院中の好酸球数のピーク: 4490/mm³

検査結果について

PR3-ANCA, MPO-ANCA の強陽性は GPA, MPA, EGPA, 腎限局血管炎を含めた ANCA 関連血管炎

の推測にとても有効である。ANCA 関連血管炎は小血管の pauci-immune 型の炎症が特徴である。好酸球増多，喘息は EGPA とその他の ANCA 関連血管炎を区別できる身体徴候である。当患者の MPO-ANCA 強陽性をともなう気道症状，好酸球絶対数，関節炎，全身症状は EGPA を強く疑わせる。

ANCA 陽性と陰性の場合で EGPA の臨床症状は異なる。例としては ANCA 陽性患者のほうが腎障害や肺出血や多発単神経炎が多い。

その後の経過

EGPA と診断し経口ステロイド 60mg/day 投与で治療開始され顎跛行以外の全ての症状が消失し，好酸球数も 270/mm³ に減少した。投与後 3 日で新たな下肢近位筋の筋力低下が生じた。発症が早すぎるがステロイド関連筋障害が疑われた。一度ステロイドを 40mg/day に漸減したところ再度症状が出現し，好酸球数も 7030/mm³ まで上昇した。

重度もしくは多臓器症状の EGPA の免疫抑制治療にはシクロホスファミドやリツキシマブが使用される。B 細胞に対する抗ヒト CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは GPA および MPA の治療薬としてアメリカ食品医薬品局より承認されている。いくつかの症例報告では難治性や再発性 EGPA に対しても効果があることを示されている。専門家の間では ANCA 陽性患者のほうが非陽性患者よりも治療反応性が良いのではないかという意見もある。この患者にリツキシマブを投与したところ，症状改善がみられ好酸球数も 20/mm³ に減少した。

不幸なことにリツキシマブで治療した後も全身倦怠感や手足の感覚異常，好酸球数増多 (1150~2070/mm³) を再発し 6 週間で 3 度も入院を繰り返した。

mPSL (500mg/day 3 日間) 及びリツキシマブで加療され，改善を得られていた。神経内科医に多発性単神経炎を診察してもらったところ筋力は対照的で，足裏の感覚が低下していた。筋電図検査及び神経伝導検査では尺骨神経障害(既往の手根管症候群によるもの)と両側腓骨神経障害が明らかになった。神経障害があることとステロイドによる高血糖が出現したため，ステロイドは減量し，シクロホスファミド投与を開始した。心機能評価のため心エコーおよび心臓 MRI を施行されたが異常所見はなかった。

患者の好酸球増多のさらなる原因検索のため，末梢血分子学的評価をしたところ，DNMT3A および CUX1 変異が明らかになった。FISH 法では FIP1L1-PDGFR α 変異は陰性であった。末梢血塗抹標本にて異形成好酸球や芽球などの所見はなくフローサイトメトリーも陰性だった。

以上の所見より骨髄穿刺は行われなかった。患者は今も引き続き血管炎専門医にフォローされている。初診時から 11 ヶ月後の ANCA 値は 23U だった。

EGPA の維持療法及びステロイド減量には喘息の治療にそって，アザチオプリン，メトトレキサート，レフルノミド，ミコフェノール酸モフェチルといった薬剤が使用される。抗

IL-5 モノクローナル抗体(メポリズマブ)は将来治療選択肢の一つとなるかもしれない。

*DNMT3A, CUX1 変異や偶発的なもので、その発生率は年齢とともに増加する。突然変異のみが癌の診断ではないが、正常な血球数を有する患者においてはCHIP と最も一致する所見であり、血液腫瘍のリスクと関連している。

最終診断

好酸球性多発血管炎肉芽腫症(EGPA)

~~~~~  
この症例は鑑別診断を行うために好酸球増多を注目すべきと考える。

## 好酸球増多症

末梢血中好酸球増多の原因を考察するにはまず、絶対好酸球数をカウントする。この患者の好酸球数は972/mm<sup>3</sup>で軽度増加(軽度500-1500, 中等後1500-5000, 高度>5000)を認めた。次に原発性(クローン性増殖)か、二次性(反応性増多)か、特発性(6ヶ月以上好酸球数1500/mm<sup>3</sup>以上あり、臓器機能不全状態で他の原因がないもの)のいずれかを検討する。

この患者の場合は、二次性が疑われる。末梢好酸球数は特発性好酸球増多症の基準を満たさないが、臓器機能不全の兆候があるため鑑別疾患の1つには残しておく必要がある。

好酸球増多症の原因は感染症、薬物、血液腫瘍疾患、免疫調節障害、アレルギー疾患、特発性好酸球増多性を含むその他の疾患、以上6つに分けて考察する(Table2)。このリストを基に患者の病歴、症状、各所見を考察すると、結核、血液腫瘍の非典型例、好酸球性多発血管炎肉芽腫症、IgG4関連疾患、アレルギー性鼻炎、喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、サルコイドーシス、結合組織疾患および特発性好酸球増多性が鑑別に挙げられる。気道感染症や全身症状があるとANCA関連血管炎の可能性も上がる。

喘息やアレルギー性鼻炎は呼吸器症状やステロイド吸入器への初期反応の説明はつくが、他の全身症状は説明することが出来ない。患者は医療関連施設で働いていたが、結核暴露の明らかなリスクはなく、以前のツベルクリン反応も陰性だった。だが他の鑑別疾患は高用量ステロイドなどを治療として用いる疾患が多いため、結核を除外しておくことは重要である。

吸入ステロイドで適切に加療したにも関わらず、Fenoが高値だったのは好酸球性気道炎症の存在を示唆している。原因としてアレルゲンに対する高濃度暴露、吸入ステロイドの使用方法の問題、ステロイド耐性喘息、好酸球性多発血管炎肉芽腫症、または他の原因による肺好酸球性障害があげられる。



### 肺好酸球性疾患

骨髄増殖性障害(全身性肥満細胞症, 急性白血病, 慢性骨髄性白血病, 慢性好酸球性白血病など)や肺癌, T 細胞性リンパ腫などの血液学的疾患や悪性腫瘍は呼吸器症状を引き起こすことがある。患者の WBC 数上昇と亜急性の全身症状悪化は癌の可能性を考える。しかし, 明らかな固形腫瘍や他のデータ異常がないこと, 副鼻腔炎を伴う成人発症性気道疾患の存在を考えると, これらの疾患は考えにくい。稀ではあるが AL アミロイドーシスが巨細胞性動脈炎様の症状を呈することがあるが, 末梢好酸球増多は呈しにくい。

気管支炎を起こすものとして好酸球像多少症, 慢性好酸球性肺炎, EGPA, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症も考慮されるべきである。しかしながら胸部 X 線・主要臓器障害に関連するのは EGPA だけである。IgG4 関連疾患は肺好酸球性疾患ではないが, 喘息や慢性副鼻腔炎, 末梢血中好酸球増多を起こす可能性があるため鑑別に挙がる。

### 好酸球性多発血管炎肉芽腫症

好酸球性多発血管炎肉芽腫症に特徴的な症状は成人発症喘息, アレルギー症状(鼻炎, 慢性副鼻腔炎等), 神経障害, 呼吸器症状で 60~70 歳台で発症することが多い。腎障害や皮膚疾患を来す患者もおり, 顕微鏡的多発血管炎や多発血管炎性肉芽腫症との鑑別に有用である。胸部症状や所見は上記の 3 疾患全てで起こりうるが, 好酸球性多発血管炎肉芽腫症は 30%以上で起こりうる。また約 40%の患者は MPO-ANCA 陽性であり, IgG4 上昇を認めることも有り, IgG4 関連疾患での合併例もみられた。鑑別するには肺などの臓器生検を行うことが必要とされる。

EGPAは発症に3段階あり, アレルギー期(数ヶ月前~数年前)・好酸球期・血管炎期である。この患者は筋肉痛・関節痛・悪寒・盗汗・倦怠感を主訴として受診しており, 血管炎期に達している可能性がある。この患者では末梢好酸球数がさほど高くなく(一般的>1500/mm<sup>3</sup>), その理由として吸入ステロイドによる治療歴があること, 骨髄異形成が背景に有り免疫応答が乏しい可能性, 好酸球数がピークに達していない段階などが挙げられる。

米国リウマチ学会 2012 の診断基準は 6 項目あり (Table3), 4 項目以上満たす場合好酸球性多発血管炎の診断で感度 85%, 特異度 99.7%となる。この患者は, 副鼻腔炎, 喘息所見, 腰椎椎間板狭窄症のようなしびれを認めている。好酸球増多は認めているが, 白血球の 10%以上を満たしていない。画像検査や生検の結果, 血管外への好酸球浸潤があるかどうかは現段階ではわからない。