

症例検討カンファレンス C 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

好酸球性肉芽腫性多発血管炎 (EGPA) について

1. 概要

Churg-Strauss 症候群 (CSS) から eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) に名称変更された。GPA (granulomatosis with polyangiitis) や MPA (microscopic polyangiitis) とともに ANCA 関連血管炎の 1 つであり細動脈から細静脈の細小血管の病変を主座とする。

特徴は アトピー素因の少ない喘息、末梢血・組織中での好酸球増加、血管外肉芽腫形成、多臓器障害である。

2. 疫学

年間罹患率 100 万にあたり 1~3 人

男女比 1:1

好発年齢 60~70 歳代

3. 原因 (ANCA 関連血管炎全体)

薬剤 (プロピルチオウラシル, TNF 阻害薬, マクロライドなど)、シリカ粉塵への曝露が ANCA を誘導させる可能性がある

4. 症状

- ・発症経過には 3 つの相があり以下の通り

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 (急性発症の発熱や急速な血管炎症状)

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

第 1 相と第 2 相がほぼ同時期に生じる例も多い

- ・非特異的症状: 発熱、倦怠感、食欲不振、体重減少、筋肉痛など

- ・神経障害 (多発単神経障害):

90% 以上の症例で認められ分布は四肢末梢, 特に下肢に多く感覚障害は, [腓骨神経, 脛骨神経, 腓腹神経], [尺骨神経, 正中神経] の順に見られる

- ・皮膚症状: 2/3 で認め血流障害に伴う四肢の浮腫, 紫斑が多い

- ・上気道病変

GPA のような鞍鼻を呈した報告はない。好酸球性副鼻腔炎を 70~80% に認め、これによる嗅覚障害を呈しやすい。

→ 成人喘息患者で嗅覚障害を伴う場合や、末梢血好酸球増多が目立つ好酸球性鼻

茸患者では、アスピリン喘息や EGPA を疑う

・心障害

びまん性虚血と好酸球性心筋炎症の混在により生じる。予後に最も関連するため積極的に検索する。

顕性の心臓障害は、心不全が 20%、心室性期外収縮の頻発が 15%、心嚢水が 20~30% に認める。軽度の心臓障害を含めると EGPA 全体の 70%が何らかの心病変を認める。

発症時の好酸球増多が多い例や ANCA 陰性例に心障害が多いという報告がある。

・消化管病変 (頻度 60%)

各種治療抵抗性の腹痛、血便や下痢、悪心も多いが無症状のことも時にある。上部消化管内視鏡検査では肉眼的には異常がなくても十二指腸から上部小腸の生検で好酸球浸潤を認める。

下部消化管内視鏡検査では典型例では虚血での結腸縦走潰瘍を認める。

強い腹痛やイレウス症状の場合は、虚血性腸炎と同様の病態で時に致死的であり発症早期の予後因子となりうるため、造影 CT や血管造影で迅速な診断と対応が必要

・腎障害・尿管病変

腎障害の程度は軽度で合併頻度も 10~15%

明らかな腎障害例では血管炎の証明と腎病変の組織分類確定のため生検の適応となる。腎障害は ANCA 陽性例に多いという報告がある。

5. 検査所見

① 血液検査

WBC, ESR, CRP の上昇、正球性正色素性貧血が一般的

全身の虚血の指標である乳酸脱水素酵素、CK が上昇する

80%以上の患者で好酸球増多(1000/u1 以上)となる

2/3 で血清総 IgE 値の著増、リウマチ因子陽性化、血小板数増加を来す

ANCA 陽性率は 50%

抗核抗体、血清補体価、クリオグロブリン、B/C 肝炎ウイルス抗原・抗体、結核特異的インターフェロン γ 遊離試験、血液培養は他疾患との鑑別に有用である

② 胸部 CT

・重症喘息病態を表す気管支と細気管支の強い好酸球炎症

気管支肥厚所見, 一部(20~30%)は細気管支影肥厚(好酸球性細気管支炎)

・chronic eosinophilic pneumonia “CEP” (3割で先行)

非区域性の濃い浸潤影(=好酸球性肺炎 60%程度)

GG0(間質の細胞浸潤やうっ血, 90%)

特発性 CEP との区別は不能で陰影は時に移動する

・合併する心障害によるうっ血肺や胸水

*MPA に多い純粋な IP や肺胞出血、GPA の空洞病変・結節病変は稀である

③ 頭部 CT：副鼻腔炎。骨軟骨破壊は呈さない(GPA との違い)

④ 生検

腎臓、皮膚、鼻粘膜、口腔粘膜、末梢神経、肺などがあげられる。

EGPA では皮膚、末梢神経、肺において肉芽腫性病変と好酸球浸潤が認められる

6. 予後予測

Guillevin らは、EGPA の予後不良因子 (Five-Factor Score : FFS2009) として、①重症の心病変、②重症の消化管病変、③Cr>150 μ mol/L の腎不全、④高齢発症 (65 歳以上)、⑤副鼻腔炎がない、の 5 項目を挙げており、FFS \geq 2 の症例では特に予後不良。

かつて EGPA は MPA や GPA と比較して、予後良好と考えられてきた。しかし FFS2009 の生命予後で EGPA は MPA や GPA と同様に予後は悪く、特に FFS \geq 2 の症例では予後不良であるということがわかった。

Guillevin, et al: Medicine 1996; 75(1): 17-28.

Guillevin, et al: Medicine 2011; 90(1): 19-27.

7. 治療法

第一に寛解に導入(4 週間以上の BVAS=0)することであり、第二に寛解を維持すること

① 寛解導入治療

ANCA 関連血管炎の標準治療はグルココルチコイド(GC)+シクロホスファミド(CY)である。ただし下記の場合は GC 単独治療を行う場合もある。

・高齢者、透析を要する腎障害、易感染、など副作用のリスクが高いと考えられる場合

・限局型で重要臓器病変がない場合

・単一臓器血管炎の治療

ただし血管炎症の強い症例では CY の併用を行い、FFS \geq 2 以上の重症例では CY を併用する。また FFS \leq 1 でも免疫抑制剤を併用することで再燃率が低下するという報告もある。

ステロイド投与方法

ステロイドパルス (mPSL1g を 3 日間) を重症度や反応性をみて 1-2 クール施行し、PSL0.6 \sim 1mg/kg を最低 1 ヶ月間投与する。

免疫抑制剤の併用方法

・シクロホスファミド(CY)

経口 CY : 0.5 \sim 2mg/kg/day

点滴 CY : 500 \sim 750mg/m² (体表面積) を 2 \sim 4w 間隔で 3 \sim 6 ヶ月投与

- ・アザチオプリン(CY が使用できない場合の代替薬として)

軽症例：0.5~1.5mg/kg/day

重症例：1.0~2.5mg/kg/day

- ・治療評価

治療の期間中(3~6 ヶ月)に新たな活動性血管炎に伴うと考えられる症状の出現を認める場合や寛解導入後に再燃を繰り返す場合には治療抵抗例として寛解導入治療を再検討する

現在の治療で90%以上の寛解導入率を達成している

② 寛解維持療法

長期の漫然としたGC投与による感染症、心血管イベントの増加、CYによる尿路系を中心とする催腫瘍性などを考慮した安全かつ有効な維持治療が重要である。標準治療として用いる薬剤は低用量のGCとアザチオプリン(or MTX)である。

- ・アザチオプリン投与方法

1~2mg/kgを経口投与し症状により上限は3mg/kgとする

- ・再燃について

再燃とはmajor relapse(BVASの重要臓器機能に影響を及ぼす病態が活動性血管炎により1つ以上出現または再出現する)、minor relapse(BVASの上記以外の病態が活動性血管炎により少なくとも3つ以上出現または増悪)のことである。