

## 45 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

### ○ 概要

#### 1. 概要

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) は、従来アレルギー性肉芽腫性血管炎 (allergic granulomatous angitis: AGA) あるいはチャーク・ストラウス症候群 (Churg Strauss syndrome: CSS) と呼ばれてきた血管炎症候群で、2012 年の国際会議で名称変更がなされた。日本語名も、これに呼応して検討され、表記のように定められた。

臨床的特徴は、先行症状として気管支喘息やアレルギー性鼻炎がみられ、末梢血好酸球増多を伴って血管炎を生じ、末梢神経炎、紫斑、消化管潰瘍、脳梗塞・脳出血・心筋梗塞・心外膜炎などの臨床症状を呈する疾患である。30～60 歳の女性に好発し、男:女 =4:6 でやや女性に多い。

我国における年間新規患者数は、約 100 例と推定されている。年間の医療施設受診者は、約 1,800 例と推定されている。

血中の好酸球増加以外に、好酸球性組織障害因子 (ECP など) の上昇、IgE 高値なども認められる。抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) のサブタイプであるミエロペルオキシダーゼに対する抗体 (MPO-ANCA) が約 50% の症例で血清中に検出される。

病理組織学的特徴は、真皮小血管を中心に核塵を伴い、血管周囲の好中球と著明な好酸球浸潤を認める細小血管の肉芽腫性あるいはフィブリノイド変性を伴う壊死性血管炎や白血球破碎性血管炎 (leukocytoclastic vasculitis) が認められ、時に、血管外に肉芽腫形成が観察される。

診断は後述の診断基準によってなされ、(1)先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、(2)血中の好酸球の増加、(3)前項にある血管炎症状を認めることによる。さらに病理組織所見が存在すると確実になる。参考所見として、血沈亢進、血小板増加、IgE 高値、血清 MPO-ANCA (p-ANCA) 陽性などが重要である。

#### 2. 原因

気管支喘息、アレルギー性鼻炎が先行し、著明な好酸球増多症を呈することから、何らかのアレルギー性機序により発症すると考えられる。ロイコトリエン受容体拮抗薬を使用後に本症が発症することがあるが、明らかな因果関係は証明されていない。

#### 3. 症状

主要臨床症状は、先行する気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎と、血管炎によるものである。発熱、体重減少、末梢神経炎 (多発性単神経炎)、筋痛・関節痛、紫斑、胃・腸の消化管出血、肺の網状陰影や小結節状陰影、心筋梗塞や心外膜炎、脳梗塞・脳出血などである。多発性単神経炎は、急性症状が改善してからも、知覚や運動障害が遷延することがある。

#### 4. 治療法

軽・中等度症例は、プレドニゾロンで治療する。重症例では、ステロイドパルス療法あるいは、免疫抑制薬

(シクロホスファミドパルス療法など)を併用する場合もある。副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の神経障害に対してガンマグロブリン大量静注療法が用いられる。

## 5. 予後

上記の治療により、約 90%の症例は6ヵ月以内に寛解に至るが、継続加療を要する。残りの約 10%は治療抵抗性であり、副腎皮質ステロイド単独による完全寛解は難しく、寛解・増悪を繰り返す。この内の 10%は重篤症例で、重症後遺症を残すか死に至る。寛解例でも、多発性単神経炎による末梢神経症状が遷延する場合や、時に血管炎が再発を来す症例があるので、注意を要する。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 1,800 人(研究班による)

#### 2. 発病の機構

不明(アレルギー機序が示唆される)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要(寛解、再燃を繰り返し慢性の経過をとる。)

#### 5. 診断基準

あり(日本循環器学会、日本リウマチ学会を含む 11 学会関与の診断基準)

#### 6. 重症度分類

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて、3度以上を対象とする。

### ○ 情報提供元

「難治性血管炎に関する調査研究班」

研究代表者 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授 有村義宏

## <診断基準>

確実、疑いを対象とする。

### 1. 主要臨床所見

- (1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
- (2) 好酸球増加
- (3) 血管炎による症状;発熱(38°C以上、2週間以上)、体重減少(6カ月以内に6kg 以上)、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、多関節痛(炎)、筋肉痛(筋力低下)

### 2. 臨床経過の特徴

主要臨床所見(1)、(2)が先行し、(3)が発症する。

### 3. 主要組織所見

- (1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
- (2) 血管外肉芽腫の存在

### 4. 判定

- (1) 確実(definite)
  - (a) 1.の主要臨床所見のうち、気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ1つ以上を示し、3.の主要組織所見の1項目を満たす場合
  - (b) 1.の主要臨床項目3項目を満たし、2.の臨床経過の特徴を示した場合
- (2) 疑い(probable)
  - (a) 1.の主要臨床所見1項目および3.の主要組織所見の1項目を満たす場合
  - (b) 1.の主要臨床所見を3項目満たすが、2.の臨床経過の特徴を示さない場合

### 5. 参考となる所見

- (1) 白血球増加( $\geq 1$ 万/ $\mu$ l)
- (2) 血小板増加( $\geq 40$ 万/ $\mu$ l)
- (3) 血清IgE増加( $\geq 600$  U/ml)
- (4) MPO-ANCA陽性
- (5) リウマトイド因子陽性
- (6) 肺浸潤陰影

## <重症度分類>

### ○ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の重症度分類を用いて3度以上を対象とする。

1度	免疫抑制療法（ステロイド，免疫抑制薬）の維持量あるいは投薬なしに1年以上血管炎症状 <sup>※1</sup> を認めず，寛解状態にあり，血管炎による不可逆的な臓器障害を伴わず，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障のない患者。
2度	免疫抑制療法を必要とし定期的外来通院を必要とするが血管炎による軽度の不可逆的な臓器障害（鞍鼻，副鼻腔炎，末梢神経障害など）及び合併症は軽微であり，介助なしで日常生活（家庭生活や社会生活）を過ごせる患者。
3度	血管炎により，不可逆的な臓器障害 <sup>※2</sup> ないし合併症を有し，しばしば再燃により入院又は入院に準じた免疫抑制療法を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に支障をきたす患者。
4度	血管炎により，生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害 <sup>※3</sup> ないし重篤な合併症（重症感染症など）を有し，強力な免疫抑制療法と臓器障害，合併症に対して，1ヵ月以上の入院治療を必要とし，日常生活（家庭生活や社会生活）に大きな支障をきたし，しばしば介助を必要とする患者。
5度	血管炎症状による生命維持に重要な臓器の非可逆的な臓器障害 <sup>※3</sup> と重篤な合併症（重症感染症，DICなど）を伴い，原則として常時入院治療による厳重な治療管理と日常生活に絶えざる介助を必要とする患者。これには，人工透析，在宅酸素療法，経管栄養などの治療を必要とする患者も含まれる。

#### ※1：血管炎症状

以下のいずれかを認めること

- 発熱（38℃以上、2週間以上）
- 体重減少（6ヵ月以内に6kg以上）
- 関節痛・筋痛
- 多発性単神経炎
- 副鼻腔炎
- 紫斑、手指・足趾潰瘍
- 肺浸潤影または間質陰影を伴う喘鳴、咳嗽などの呼吸器症状
- NYHA 2度の心不全徴候。
- 虚血による腹痛
- 蛋白尿、血尿、腎機能異常

#### ※2：不可逆的な臓器障害

以下のいずれかを認めること

- 下気道の障害による呼吸不全（PaO<sub>2</sub> 60Torr未満）。
- 血清クレアチニン値が5.0～7.9mg/dl程度の腎不全。
- NYHA 3度の心不全徴候。
- 脳血管障害
- 末梢神経障害による知覚異常および運動障害
- 消化管出血
- 手指・足趾の壊疽

#### ※3：生命予後に深く関与する不可逆的な臓器障害

以下のいずれかを認めること

- 在宅酸素療法が必要な場合。
- 血清クレアチニン値が8.0mg/dl以上の腎不全。
- NYHA 4度の心不全徴候。
- 脳血管障害による完全片麻痺（筋力2以下）。
- 末梢神経障害による筋力全廃（筋力2以下）。
- 腸管穿孔
- 切断が必要な手指・足趾の壊疽

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
- 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。