

症 例

末梢神経障害の残存する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に 対して免疫グロブリン大量療法が奏功した一例

奥村 尚稔、瑞慶覧聡太、横井 大祐、石野 秀岳

京都府立医科大学附属北部医療センター 総合診療科

A Case Report of Successful Use of Intravenous Immunoobulin for Residual Peripheral Neuropathy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

Hisatoshi Okumura, Sota Zukeran, Daisuke Yokoi, Hidetaka Ishino

Department of General internal medicine ,
North Medical Center , Kyoto Prefectural University of Medicine

要 旨

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) は 1951 年に Churg と Strauss によって報告された疾患で、以前は Churg-Strauss 症候群やアレルギー性肉芽腫性血管炎と呼ばれていた。EGPA は、好酸球の組織浸潤、小型から中型血管の壊死性血管炎によって特徴付けられる稀な全身性疾患である^[1]。EGPA の臨床症状としては、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球の組織浸潤(心臓、消化管、皮膚、腎臓)、末梢神経障害などの血管炎症状である。

EGPA の予後を改善させる上で、早期診断と早期治療は極めて重要であり、末梢神経障害による運動麻痺が出現すれば QOL は著しく低下する可能性がある^[2]。しかし、その一方で EGPA の診断には難渋することが多く、その理由としては慢性好酸球性肺炎、好酸球增多症候群、他の一次性全身性血管炎などと臨床的特徴が類似または重複するためと考えられる^[3]。

今回、我々は顔面浮腫と関節痛を初発症状とし、末梢血好酸球増多の鑑別をしている際に末梢神経障害を発症し、EGPA の診断に至った症例を経験した。Prednisolone(PSL)による寛解導入後も末梢神経障害は残存していたため、早期に免疫グロブリン大量療法(IVIg)を施行したところ、末梢神経障害の著明な改善を得た。EGPA の早期診断と末梢神経障害に対する IVIg の有効性に関して、文献を踏まえた考察を行い、報告する。

キーワード：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、末梢神経障害、IVIg

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare disease that is often difficult to diagnose. One of the primary symptoms of EGPA is peripheral neuropathy. Peripheral neuropathy

caused by EGPA itself does not significantly affect a patient's survival, but it significantly reduces a patient's quality of life because of weakness or pain in the extremities. Intravenous immunoglobulins have been reported to be effective in the treatment of residual peripheral neuropathy associated with EGPA. We report the case of a 66-year-old man who had asthma and chronic sinusitis. He presented with marked peripheral eosinophilia, facial edema, and multiple mononeuropathies, and MPO-ANCA was positive. He was diagnosed with EGPA and prednisolone was immediately administered but the peripheral neuropathy did not resolve. IVIg was commenced 7 day after he started receiving prednisolone, and the peripheral neuropathy improved significantly. This case suggests that IVIg can be effective in the treatment of residual peripheral neuropathy associated with EGPA.

Key Words: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis、Peripheral neuropathy、
Intravenous immunoglobulin

Case presentation

患者：66歳男性

主訴：顔面腫脹

既往歴：気管支喘息（数年前に発症した。最近1年間は治療抵抗性を示しており、咳嗽と喀痰増量を認めていた。）、慢性副鼻腔炎（数年前に発症した。）、慢性腎臓病

内服歴：カルボシステイン、アンブロキシソール、プラナルカスト、クラリスロマイシン

現病歴：4週間より左眼瞼腫脹が出現した。2週間前より顔面全体の腫脹を認め、近医を受診した。その際、血液検査で末梢血好酸球数増加(720/ μ L)を指摘され、当院総合診療科に紹介され、受診した。

陽性症状：関節痛（右足首）、嗅覚低下、体重減少(半年で10kg低下)、咳嗽、喀痰増量。

陰性症状：発熱、悪寒、皮疹、黒色便、しびれ、呼吸困難、喘鳴、筋力低下。

身体所見：体温 36.5℃、血圧 190/68 mmHg、脈拍 96/分、SpO2 99%(室内気)。顔面はびまん性に浮腫状である。心音・呼吸音に異常所見を認めず、腹部所見も正常範囲である。四肢に運動障害・感覚障害を認めず、

紫斑を認めない。

検査所見：白血球数 27.7 $\times 10^3/\mu$ Lで、末梢血好酸球数は 19.6 $\times 10^3/\mu$ Lと著しく増加していた。CRP 3.9 mg/dL、リウマトイド因子 87.0 IU/mL、IgE 274 IU/mLと上昇を認めた (Table1)。12誘導心電図、経胸壁心エコーでは明らかな異常を認めなかった。胸部単純CTでは、気管支壁肥厚と小葉中心性分布を認めた (Figure1)。

臨床経過：顔面腫脹、関節痛、咳嗽および好酸球増多症の鑑別診断としては、EGPA、好酸球増多症候群（慢性好酸球性白血病を含む）、腫瘍（白血病・リンパ腫、肺癌など）、薬剤過敏症候群、IgG4関連疾患が上がった。初診1週間後から顎跛行と両下肢・右前腕の感覚異常（疼痛；NRS 10/10）が出現した。2週間後には両下肢の脱力（前脛骨筋 MMT 4/4）を認め、当院救急外来を受診した。その際、末梢血好酸球数増多の増悪を認め、FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陰性、MPO-ANCA 138 U/mlが判明した (Table2)。先行する気管支喘息、多発単神経炎症状、MPO-ANCA上昇、末梢好酸球増多から、「厚生労働省によるEGPAの診断基準」によりEGPA

WBC	$27.7 \times 10^3 / \mu\text{L}$	γ -GT	10 U/L
末梢血好中球数	$5.4 \times 10^3 / \mu\text{L}$	血糖	91 mg/dL
末梢血好酸球数	$19.6 \times 10^3 / \mu\text{L}$	Na	138 mmol/L
Hb	14.0 g/dL	K	4.3 mmol/L
血小板	$30.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$	CRP	0.7 mg/dL
TP	7.0 g/dL	CPK	517 IU/mL
ALB	3.9 g/dL	赤沈	12 mm/hr
尿素窒素	12.0 mg/dL	RF	87.0 IU/mL
Cre	1.11 mg/dL	ANA抗体価	<40
尿酸	6.3 mg/dL	IgG	1387 IU/mL
T-Bil	1.5 mg/dL	IgA	298 IU/mL
AST	17 U/L	IgE	274 IU/mL
ALT	17 U/L	尿蛋白	1+
LDH	314 U/L	尿潜血	1+
ALP	296 U/L	尿赤血球	1末満/H

Table1 来院時血液・尿検査

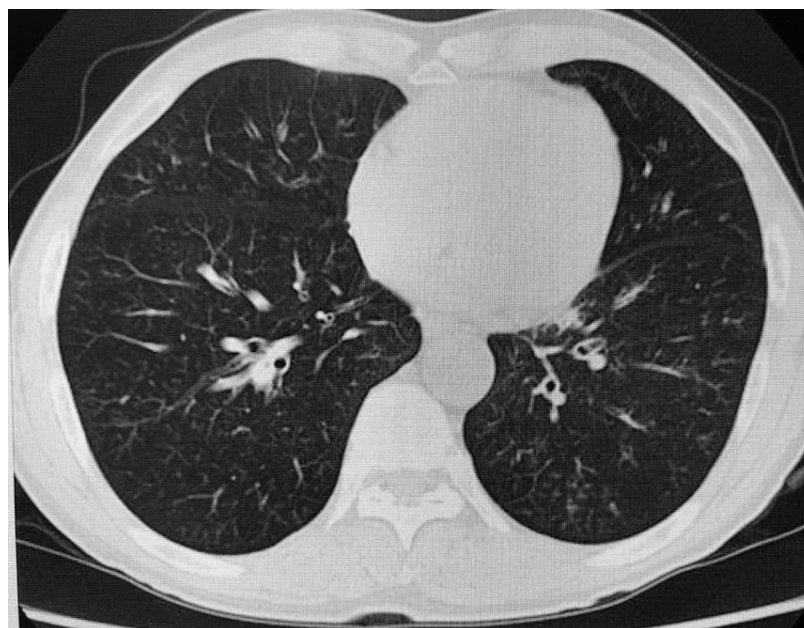


Figure1 胸部単純 CT
 気管支壁肥厚を認め、小葉中心分布の粒状影を認める。
 明らかな浸潤影を認めなかった。

WBC	36.8 × 10 ³ /μL	γ-GT	10 U/L	MPO-ANCA	138 U/mL
末梢血好中球数	6.0 × 10 ³ /μL	血糖	91 mg/dL	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
末梢血好酸球数	27.6 × 10 ³ /μL	Na	138 mmol/L	FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子	(-)
Hb	15.3 g/dL	K	4.3 mmol/L		
血小板	37.9 × 10 ⁴ /μL	CRP	3.9 mg/dL		
TP	8.0 g/dL	CPK	1483 IU/mL		
ALB	3.8 g/dL	PT-INR	1.04		
尿素窒素	18.9 mg/dL	APTT	30.5 sec		
Cre	1.10 mg/dL	C3	190 mg/dL		
尿酸	7.1 mg/dL	C4	36 mg/dL		
T-Bil	1.5 mg/dL	CH50	<12		
AST	29 U/L	フェリチン	384.4 ng/mL		
ALT	28 U/L	HBsAg	(-)		
LDH	384 U/L	HBsAb	(-)		
ALP	332 U/L	HCVAb	(-)		

Table2 入院時血液・尿検査

<診断基準>

Definite、Probable 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℃以上、2週間以上）、体重減少（6か月以内に6kg以上）、多発性単神経炎、消化管出血、多関節痛（炎）、筋肉痛（筋力低下）、紫斑のいずれか1つ以上

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又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. 診断のカテゴリー

(1)Definite

- (a) 1. 主要臨床所見3項目を満たし、3. 主要組織所見の1項目を満たす場合
- (b) 1. 主要臨床所見3項目を満たし、2. 臨床経過の特徴を示した場合

(2)Probable

- (a) 1. 主要臨床所見1項目及び3. 主要組織所見の1項目を満たす場合
- (b) 1. 主要臨床所見を3項目満たすが、2. 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（≥1万/μL）
- (2)血小板増加（≥40万/μL）
- (3)血清IgE増加（≥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

Table3 厚生労働省によるEGPAの診断基準

基準項目	定義
1. 喘息	喘鳴あるいは呼気時にみられるびまん性の高音のラ音の既往
2. 好酸球増多	白血球分画における好酸球増加 >10%
3. 単神経炎または多神経炎	全身性血管炎に起因する単神経炎、多発単神経炎あるいは多神経炎(すなわちグローブ / ストッキング状分布)
4. 肺浸潤影(非固定性)	全身性血管炎に起因する移動性あるいは一過性の肺浸潤示す X線像(固定性浸潤は含まない)
5. 副鼻腔異常	急性あるいは慢性副鼻腔痛または圧痛の既往、あるいは副鼻腔の X線像にみられる混濁化所見
6. 血管外組織への好酸球浸潤	動脈、細動脈あるいは細静脈の生検において血管外組織への好酸球浸潤を認める

上記6項目中少なくとも4項目以上が認められる場合、Churg-Strauss症候群と判定する。
4項目以上認められれば、感度 85.0%、特異度 99.7%である。

Table4 The American College of Rheumatology による Churg-Strauss 症候群(EGPA)の診断基準 1990 年

と診断した。Five Factor Score は 0 点であった。入院の上、PSL 60 mg/日を開始し、入院 1 週後(初診 3 週後)には気管支喘息症状、副鼻腔炎は軽快し、末梢血好酸球数は正常化した。しかし、末梢神経障害は残存していた。入院 1 週後(初診 3 週後)に、ステロイド治療抵抗性の末梢神経障害に対してIVIgを施行し、運動麻痺(MMT 4/4→5/5)・感覚障害(NRS 10/10→6/10)は軽快した。その後、リハビリを導入し、PSLを漸減し、入院 2 ヶ月後に退院した。退院後も順調な治療経過を得ている。

Discussion

EGPA は、ANCA 関連血管炎の一病型として認識されており、好酸球に富む肉芽腫性炎症、および気管支喘息と好酸球増多を伴う小型から中型血管の壊死性血管炎を特徴とする疾患である^[1]。EGPA の分類基準としては、厚生労働省の基準(Table3)や

American College of Rheumatology の基準(Table4)がよく使用される。

EGPA は ANCA 関連血管炎の中で最も稀とされており、日本の大規模な疫学調査では、頻度は 17.8 人/100 万人であり、発症時の平均年齢は 55 歳で、男女比は 1:2 であった^[4]。EGPA の寛解導入には Glucocorticoids 単剤または Glucocorticoids と免疫抑制剤(シクロホスファミドなど)の併用を使用されることが多い^[5]。EGPA は Glucocorticoids への反応は良好で、日本の報告では、5 年累積生存率は 89.6%と報告されている^[6]。

French Vasculitis Study Group で施行された後方視的研究で、EGPA の診断時の臨床症状が検証された^[7]。1957 年から 2009 年まで American College of Rheumatology 基準と Chappell Hill 基準を満たす EGPA (Churg-Strauss 症候群) の 383 例が対象とされた。348 例で ANCA が測定され、108 例(31.0%)が ANCA 陽性を示した。気管支喘息は 91.1% に認められ、主症状としては末梢神経

障害(51.4%)、耳・鼻・咽頭症状(48.0%)、皮膚病変(39.7%)、肺浸潤影(38.6%)、そして心臓病変(16.4%)であった。また、同報告ではANCA陽性群とANCA陰性群では臨床症状が異なるとされた。ANCA陽性群では、耳・鼻・咽頭症状、末梢神経障害、腎障害がANCA陰性群と比して多く、一方で心病変はANCA陰性群の方が多かった。血管炎症候群による末梢神経障害(血管炎性ニューロパチー)は、走行の長い神経(特に総腓腹神経)が多いとされる^[8]。中国の単施設の後方視的研究では、EGPAの末梢神経障害の症状として、感覚障害(82%)が最も多く、次いで運動麻痺(33%)であった^[8]。

本症例は、顔面腫脹、関節痛、末梢血好酸球増加で当院総合診療科外来を受診とした。この時点では、好酸球増多症候群との鑑別が困難であり、末梢神経障害(運動麻痺と感覚障害)の出現とMPO-ANCA陽性の判明を契機にANCA陽性EGPAの診断に到った。

末梢神経障害自体が生命予後に寄与するものではないが、末梢神経障害は時間が経てば不可逆的なものになり、患者のQOLを著しく低下させる^[2]。そのため、末梢神経障害が出現すれば、早期治療を開始すべきである。本症例でも、EGPAに対してPSLによる寛解導入を図ったが、末梢神経障害は残存していた。

EGPAにおける寛解導入後に残存する末梢神経障害には、リツキシマブのような生物学的製剤、IVIg、血漿交換が試みられ、いくつかの患者には有効性が報告されている^[5]。IVIgがEGPAを改善させる機序は依然として不明である。神経障害へのIVIgの有効性は、Guillain-Barré症候群^[9]、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー^[10]、Sjögren症候群による有痛性神経障害^[11]などで示されてい

る。日本の多施設の二重盲検試験で、EGPA患者の末梢神経障害にIVIgが著効したと報告された^[12]。今後のより大規模な臨床試験の結果が待望される。本症例では寛解導入後、比較的早期にIVIgを施行し、残存する末梢神経障害の改善を得ることができた。

本症例は、気管支喘息・慢性副鼻腔炎の既往のある方が好酸球増多による症状を主訴として来院し、末梢神経障害の出現・MPO-ANCA陽性の判明を契機としてEGPAの診断に到った症例である。気管支喘息またはアレルギー性鼻炎の既往のある患者で好酸球増多を認め、2つ以上の臓器障害が出現すればEGPAを想起すべきである。さらに、好酸球増多症の鑑別では詳細な病歴聴取と身体診察により血管炎所見(感覚障害など)を発見することが、EGPAの想起に繋がると考える。また、本症例では、EGPAの治療抵抗性の末梢神経障害に対して比較的早期(寛解導入後1週間)にIVIgを導入し、末梢神経障害の改善を得ることができた。寛解導入後も残存する末梢神経障害に対して早期にIVIgを導入することで、末梢神経障害の改善を得ることが出来るかもしれない。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

参考文献

- 1) Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- 2) Koike H, Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associ-

- ted vasculitis. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:683–685.
- 3) Mahr A, Moosig F, Neumann T, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):16–23.
 - 4) Sada KE, et al : A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis(Churg-Strauss)in Japan. *Mod Rheum* 24 : 640-644, 2014.
 - 5) Shunsuke Furuta, Taro Iwamoto, Hiroshi Nakajima. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int.* 2019 Oct;68(4):430-436.
 - 6) Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami S, et al. Long-term outcomes of 188 Japanese patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Rheumatol* 2018;45:1159e66.
 - 7) Cloe´Comarmond, Christian Pagnoux, Mehdi Khellaf, Jean-Francois Cordier, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg - Strauss): Clinical characteristics and long - term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan; 65(1):270-81.
 - 8) Zhaocui Zhang, Suying Liu, Ling Guo, et al. Clinical Characteristics of Peripheral Neuropathy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective Single-Center Study in China. *J Immunol Res.* 2020; 2020: 3530768. Published online 2020 Jul 4.
 - 9) van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1123-1129.
 - 10) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, van Doorn PA, ICE Study Group Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7:136-144.
 - 11) Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, Katsuno M, Fujita A, Aiba I, Ogata A, Saito T, Asakura K, Yoshida M, Hirayama M, Sobue G. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren’s syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 2005;128:2518-2534.
 - 12) H. Koike, K. Akiyama, T. Saito, G. Sobue, Research Group for IVIg for EGPA/CSS in Japan. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol,* 262 (2015), pp. 752-759