

症例報告

脳血管障害を伴い抗リン脂質抗体陽性を認めた  
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例

島山洋輔<sup>1)</sup> 松田康彦<sup>2)</sup> 伴真之佑<sup>2)</sup> 辻徹朗<sup>2)</sup> 山村健太<sup>2)</sup> 松岡寛樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>恵寿総合病院 2022 年度臨床研修医 <sup>2)</sup>恵寿総合病院 内科

【要旨】

症例は 43 歳女性。発熱、咳嗽、関節痛、下肢の痺れが出現し、検査にて好酸球増多、胸部 CT にて右中葉のすりガラス影を認めたため、精査目的で当院呼吸器内科に紹介となった。気管支喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球増多が先行し、発熱、多発性単神経炎が発症した。主要臨床所見 3 項目を満たし特徴的な臨床経過を認めたことから好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ; EGPA) と診断された。スクリーニング目的で行った頭部 MRI 検査にて、両側大脳半球に多数の急性期 ~ 亜急性期微小梗塞を認めた。また、血液検査にて抗リン脂質抗体陽性を認めた。脳血管障害を合併した EGPA の症例報告では、抗リン脂質抗体の陽性を認めた症例は検索しうる限りでは確認されず、EGPA と抗リン脂質抗体の関連については今後の症例の蓄積が必要であると考えられる。

Key Words : 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 抗リン脂質抗体陽性

【はじめに】

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ; EGPA) とは、好酸球が豊富に存在する壊死性肉芽腫性炎症がしばしば呼吸器系を障害し、壊死性血管炎が主として小 ~ 中血管にみられ、臨床的に喘息と末梢血好酸球増多を伴う疾患である。主要な所見として皮膚症状、関節痛、消化管症状等が挙げられるが脳血管障害も低頻度でみられる。今回、脳血管障害を伴いかつ抗リン脂質抗体陽性となった EGPA の一例を経験したので、その機序について考察し報告する。

本症例報告に関しては患者の同意を得ており、倫理的原則に沿って記述し、匿名性を配慮した。

【症例】

症例 : 43 歳女性

主訴 : 発熱, 皮疹

既往歴 : 副鼻腔炎 (29 歳時手術), 気管支喘息,

アトピー性皮膚炎

家族歴 : アレルギー性疾患, 喘息なし

処方歴 : フルチカゾン・ホルモテロール 1 日 2 回 1 回 4 吸入, ベタメタゾン軟膏, ヘパリン類似物質クリーム

嗜好歴 : 喫煙なし, 飲酒なし

生活歴 : 職業は製造業, アスベスト曝露歴なし, 住居は木造, 築 70 ~ 80 年程度, ペットは猫 2 匹  
アレルギー : 薬剤, 食物なし

現病歴 : 20XX 年 X 月 X 日の夜間に、38°C 台の発熱が出現した。A 病院を受診し、抗菌薬としてレボフロキサシンを処方され帰宅した。発熱が持続し、咳嗽、関節痛、頸部の紅斑、下肢の痺れが出現したため、X 月 X+5 日に再度 A 病院を受診した。診察上喘鳴を聴取し、好酸球実数 22000/μL、胸部 CT にて右中葉のすりガラス影を認めた。精査加療目的で同日入院し、X 月 X+6 日に当院転院した。

入院時現症 : 意識清明, 身長 160.7 cm, 体重 45.4

kg, BMI 17.6, 体温 38.7°C, 血圧 118/78 mmHg, 脈拍 121 回 / 分, SpO<sub>2</sub> 94% (室内気)。眼瞼結膜蒼白なし, 眼球結膜黄染なし。顔面 ~ 頸部にびまん性の紅斑あり, 鼻茸なし, 頸部リンパ節腫脹なし, 甲状腺腫大なし。胸部肺音は正常, 肺胞呼吸音, 左右差なし, 副雑音なし。胸部心音は I→II→III (-) → IV (-), 心雑音なし。腹部平坦, 軟, 圧痛なし。前腕に角化性丘疹 ~ 紅斑が散在。MP 関節部分中心に紅斑あり。下腿浮腫なし。

血液検査所見: WBC 332.5 x10<sup>2</sup>/μL, Neut 20.0%, Eos 72.0%, Bas 0%, Mon 2.0%, RBC 428 x10<sup>4</sup>/μL, Hb 13.2 g/dL, Ht 39.0%, Plt 29.2 x10<sup>4</sup>/μL, TP 6.3 g/dL, Alb 3.2 g/dL, T-Bil 0.53 mg/dL, AST 87 U/L, ALT 329 U/L, ALP 357 U/L, γ-GTP 133 U/L, LDH 368 U/L, CK 97 U/L, ChE 195 U/L, Na 136 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 101 mEq/L, Ca 8.5 mEq/L, P 3.2 mEq/L, BUN 7.8 mg/dL, Cr 0.58 mg/dL, eGFR 88, CRP 2.93 mg/dL, PT-INR 1.23, APTT 40.4 秒, FDP 11.3 μg/mL, RF 148 IU/mL, IgE 907 IU/mL, 抗 CCP 抗体 0.8 U/mL, 抗核抗体 80 倍, 抗 Jo-1 抗体 (-), 抗 Scl 抗体 (-), 抗 U1RNP 抗体 (-), 抗 SS-A 抗体 (-), 抗 SS-B 抗体 (-), 抗 ARS 抗体 (-), PR3-ANCA (-), MPO-ANCA 198.0 IU/mL, 抗カルジオリピン IgG 29.8 U/mL, 抗カルジオリピン IgM 7.4 U/mL, 抗 β2GP1-IgG 22.6 U/mL, 抗 β2GP1-IgM 6.8 U/mL

尿検査所見: 尿色調 麦藁色, 混濁 (-), 尿比重 1.011, 尿 pH 6.0, 尿蛋白 (定性) (-), 尿糖 (定性) (-), 尿中ケトン体 (-), 尿中ビリルビン (-), 尿潜血 (±), ウロビリノーゲン (定性) (±), 赤血球 5-9/H, 赤血球形態 Dysmorphic, 白血球 1-4/H, 扁平上皮 <1/H, 細菌 (-), 硝子円柱 2-3/L

胸部単純 CT 所見: 両肺末梢優位に軽微なすりガラス陰影散在, 右中葉にすりガラス影, びまん性の気管支壁肥厚を認めた (図 1a)。

呼吸機能検査: FVC 2.53 L (90.4%), FEV<sub>1</sub> 1.0170 L (65.6%), FEV<sub>1</sub>% 67.19%, TLC 4.25 L (101.7%), DLCO 18.62 mL/min/mmHg (104.2%)

閉塞性換気障害を認めた。

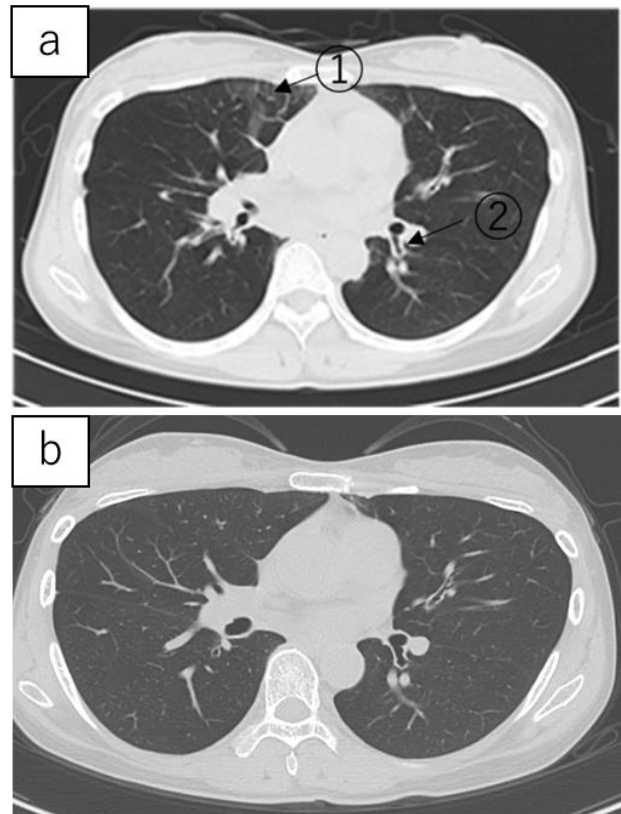


図 1 胸部単純 CT

- a 入院時。両肺末梢優位に軽微なすりガラス陰影散在, 右中葉にすりガラス影 (①), びまん性の気管支壁肥厚 (②) を認める。
- b 入院後 53 日目。両側肺野の陰影, 気管支壁肥厚所見の全体的な軽減を認める。

呼気 NO 濃度: 224 PPb

気管支鏡検査:

Fr1 Neut 10%, Eosin 33%, Lymph 27%, Mφ 30%  
Fr2 Neut 12%, Eosin 36%, Lymph 28%, Mφ 24%  
Fr3 Neut 6%, Eosin 47%, Lymph 20%, Mφ 27%  
培養検査陰性, CD4/CD8: 25.7% / 26.2%, 細胞診は陰性であったが, 好酸球数の増多を認めた。

MRI 所見: 頭部 MRI 拡散強調像で, 両側大脳半球の分水嶺領域に散在・多発する急性期 ~ 亜急性期の微小梗塞を認めた (図 2a, 2b)。

上部消化管内視鏡: 十二指腸生検で好酸球浸潤を認めた (図 3)。

左前腕皮膚生検: 有意な所見なし。

誘発筋電図: 左右脛骨神経と右腓骨神経にて振幅低下を認めた。

心臓超音波検査所見: 明らかな壁運動低下, 心内血栓は認めなかった。

下肢静脈超音波検査所見：両側ともに深部血栓を認めなかった。

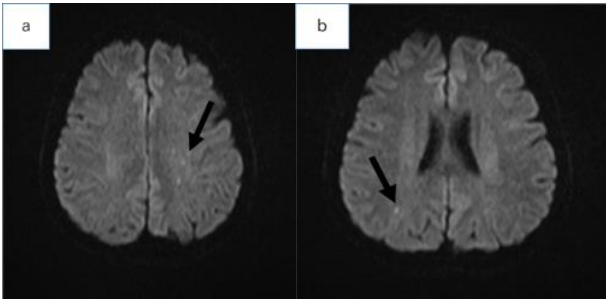


図 2a, b 頭部 MRI 拡散強調像  
両側大脳半球の分水嶺領域に散在・多発する急性期～亜急性期の微小梗塞を認める。

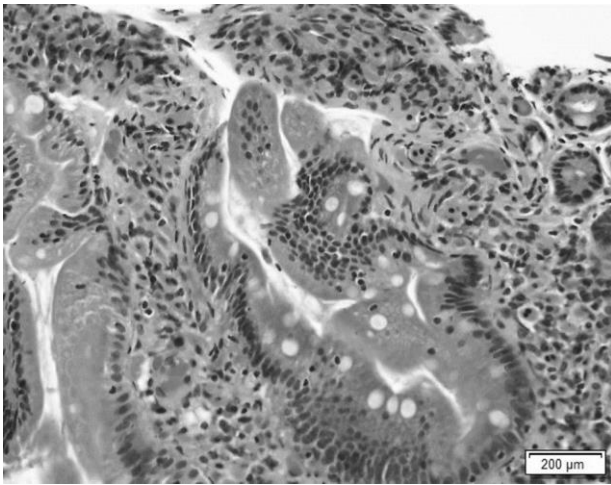


図 3 十二指腸生検(H.E 染色, スケールバー = 200 μm)  
好酸球浸潤を認めた。

診断：EGPA の診断基準<sup>1)</sup>は、以下のように定められる。

(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 6 kg 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確定 (definite)。

(a) 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一つ以上を示し、同時に主要組織所見の 1 項目を満たす場合。

(b) 主要臨床項目 3 項目を満たし、臨床経過の特徴を示す場合。

②疑い (probable)。

(a) 主要臨床所見 1 項目および主要組織所見の 1 項目を満たす場合。

(b) 主要臨床項目 3 項目を満たすが、臨床経過の特徴を示さない場合。

(5) 参考となる所見

白血球増加 (1 万 / μL 以上)、②血小板増加 (40 万 / μL 以上)、③血清 IgE 増加 (600 IU/mL 以上)、④MPO-ANCA 陽性、⑤リウマトイド因子陽性、⑥胸部 X 線所見にて肺浸潤影。

本例では、主要臨床所見 3 項目である気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増多、血管炎による症状の出現を満たし、特徴的な臨床経過である気管支喘息、アレルギー性鼻炎、好酸球増多が先行し、発熱、多発性単神経炎が発症した。また参考となる所見として、白血球増多、血清 IgE 増加、MPO-ANCA 陽性、リウマトイド因子陽性、肺浸潤陰影を認めた。以上より、確定 (definite) (b) と判定された。また、ACR / EUCAR の EGPA 分類基準<sup>2)</sup>でも 6 点以上のため EGPA と分類された。

入院後経過：入院後 3 日目から経口プレドニゾン (PSL) 45 mg / 日 (1 mg / kg / 日) 投与を開始した。また脳梗塞再発予防目的で入院 6 日目よりアスピリン 100 mg / 日投与を開始した。好酸球が順調に低下したため、12 日目に PSL を 40 mg に漸減したところ、好酸球の再増多を認めたため 20 日目に 45 mg に戻した。その後 29 日目にシクロホスファミド間欠大量静注療法を行い、好酸球、MPO-ANCA の低下を認めたため PSL を再度減量した。しかし下肢

の痺れ症状は持続していたため、入院 39 日目より 4 日間免疫グロブリン療法を行った。その後好酸球再増多することなく、画像上も肺の浸潤影の改善を認め (図 1b)、PSL を 25 mg まで漸減したところで退院とし、外来にて PSL 管理継続を行った。その経過においては PSL の減量に伴い、好酸球の増多や神経障害の再燃の懸念もあり、メボリズマブ導入を行った。その後 PSL は 5 mg まで減量され、退院後 1 年半以上にわたり好酸球の再増多、症状の増悪は認めない。

### 【考察】

EGPA は稀な血管炎であり、2009 年の全国疫学調査で受療者数は約 1,900 人と推定されている。発症年齢は 40 ～ 69 歳が 66% を占め、平均年齢 55 歳、男女比は 1:1.7 とやや女性に多いことがわかっている<sup>1)</sup>。本疾患の主要な症状として、喘息 (97.9%)、多発性単神経炎 (77.1%)、皮膚症状 (紫斑、皮膚結節、蕁麻疹など) (49%)、関節痛 (40.6%) などが挙げられるが脳血管障害 (6.3%) も稀に見られる<sup>3)</sup>。

EGPA の治療方針として、軽症例では、PSL 0.3 ～ 0.6 mg/kg/日 (15 ～ 30 mg/日) を経口投与する。Five Factor Score が 0 の症例では PSL のみで 93% の症例が寛解するとされている<sup>4)</sup>。PSL の有害事象が懸念される場合などでは、PSL の減量効果を期待して、経口シクロホスファミド (CY) を 1 ～ 2 mg/kg/日 で 3 ～ 6 か月併用するか、経口アザチオプリン (AZA) を 0.5 ～ 1.5 mg/kg/日 (25 ～ 100 mg/日) を適宜併用する。重症例では、PSL 0.6 ～ 1.0 mg/kg/日 (40 ～ 60 mg/日) の経口あるいはステロイドパルス療法 (mPSL 0.5 ～ 1.0 g/日, 3 日間) を行い、さらにステロイド開始から 4 週以内に CY を併用する。CY は連日経口投与 (2 mg/kg/日) または IVCY (0.5 ～ 0.75 g/m<sup>2</sup>) を行う。残存する治療抵抗性の末梢神経障害に対して、高用量ガンマグロブリン静注療法 (IVIG) が有効であるという成績があり、2010 年 1 月から IVIG が保険適用となり使用されている。寛解期には、PSL は 5 ～ 10 mg/日 で維持するのが一般的で、増悪期には近年メボリズマブやオマリズマブなどの生物学的製剤が試みられ

期待されている。予後としては、上記治療により 90% 以上の症例が 6 か月以内に寛解に至る。生命予後は 5 年生存率が 97% と報告されており良好である<sup>1)</sup>。

本症例で認められた EGPA による脳梗塞の機序は不明であるが、EGPA の剖検例では、好酸球浸潤を伴う脳血管炎と心内血栓からの塞栓による脳梗塞が報告されている<sup>5)</sup>。組織障害の機序は、IL-5 などのサイトカインが活性化されると好酸球から特殊顆粒が分泌され、特殊顆粒中に含まれる major basic protein (MBP), eosinophil peroxidase (EPO) などの塩基性蛋白の放出が関与して神経組織の障害をおこすと考えられている。また、特殊顆粒中に貯留された組織因子が血管内皮に作用して、局所で血栓ができやすくなる<sup>6)</sup>。このことは小梗塞がおこる機序の一つと考えられる。その他、好酸球増多は、血液凝固関連因子の機能を変化させて、プロコアグulant 活性を高めると報告され<sup>7,8)</sup>、血球増多により粘性が上がることで微小血栓を作るとも報告されている<sup>9)</sup>。しかしながら、局所血栓の機序や好酸球の特殊顆粒の直接の神経毒性による炎症も機序として考えられ、EGPA において脳梗塞が引き起こされる機序は未だに明らかになっていない。

本症例では、両下肢の痺れを自覚したため、スクリーニング目的で行った頭部 MRI 検査にて両側大脳半球に多発する微小梗塞を認めた。しかし微小梗塞による神経学的欠損症状は認めなかった。入院後、原疾患への治療としてのステロイド投与、血栓予防としてのアスピリン内服によって、脳梗塞再発はなく、良好な経過を辿った。今回の脳梗塞が上記のどのような機序が関連していたかは不明である。本症例においては、抗リン脂質抗体陽性を認めた。抗体の再検がなされなかったため確定診断には至っていないが、抗リン脂質抗体症候群を併発していた可能性は否定できない。抗リン脂質抗体症候群は様々な部位の動静脈血栓症を来す疾患であり、本症例における脳梗塞は、抗リン脂質抗体の関与した血栓症が原因となった可能性も考えられる。EGPA と抗リン脂質抗体症候群の関連を示唆する報告は、今回検索しうる限りでは確認できなかった。両者の病因・

病態には差異があるため、その関連性を言及することは現時点では困難であるが、EGPAにおける脳血管障害の原因究明や予防のために、今後の症例蓄積が必要である。

#### 【結語】

脳血管障害を伴い抗リン脂質抗体陽性を認めたEGPAの一例を経験した。EGPAでは脳血管障害の合併に留意する必要がある。

#### 【文献】

- 1) 血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）[Internet]. 東京：日本循環器学会，日本医学放射線学会，日本眼科学会他；[cited 2023 Dec 19]. Available from: [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017\\_isobe\\_h.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_isobe_h.pdf)
- 2) Peter C Grayson, Cristina Ponte, Ravi Suppiah, et al.: 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 81: 309-314, 2022.
- 3) Loic Guillevin, M.D., Pascal Cohen, M.D., Martine Gayraud, M.D., et al: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 78: 26-37, 1999.
- 4) Gioffredi A, Maritati F, Oliva E, et al: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol* 5: 549, 2014.
- 5) Hira K, Shimura H, Kamata R, et al.: Multiple cerebral infarction diagnosed as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis by autopsy. *BMC Neurol* 19: 288, 2019.
- 6) Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A: Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 133: 468-492, 2006.
- 7) Kwon SU, Kim JC, Kim JS: Sequential magnetic resonance imaging findings in hypereosinophilia-induced encephalopathy. *J Neurol* 248: 279-284, 2001.

8) Weller PF, Bubley GJ: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 83: 2759-2779, 1994.

9) McMillan HJ, Johnston DL, Doja A: Watershed infarction due to acute hypereosinophilia. *Neurology* 70: 80-82, 2008.