

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

松本佳則

岡山大学学術研究院医歯薬学域 腎・免疫・内分泌代謝内科学

キーワード：ANCA 関連血管炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，EGPA

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Yoshinori Matsumoto

Department of Nephrology, Rheumatology, Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

はじめに

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) はチャージ・ストラウス症候群という名前で以前呼ばれていたが、喘息をはじめとするアレルギー疾患をバックグラウンドにして血中好酸球数が基準値を超えて増加し、細動脈や毛細血管などの小型血管に炎症を起こす疾患と考えられている。抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 出現を特徴とする ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis, AAV) の一つで、虚血による組織壊死や臓器障害を呈する。原因不明で、早期診断かつ迅速な臓器合併症把握により治療を決定し、寛解導入後も再燃を防ぎながら維持することが重要である。本稿では平成27年に指定難病となった EGPA について解説する。

AAV と EGPA

炎症が生じている血管のサイズに応じて、原発性血管炎は大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎に分けられる (図1)¹⁾。Chapel Hill Consensus Conference 2012 (CHCC2012) によると、EGPA は小型血管に炎症を生じる AAV の一つと分類され、AAV には他に顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis, GPA) が分類されている。

疫 学

2015年の本邦特定疾患医療受給者証の交付件数は EGPA が1,356人と記されているが、軽症例は申請されていない可能性もあり、実数は更に多いと推察される。疾患概念の広まりから登録者数は近年増加傾向にある。本邦においては、MPA が AAV の中で最も多く、GPA, EGPA と比べて3倍以上となっている。EGPA の発症年齢は40~70歳で、男女比は1:1.7でやや女性に多い^{2,3)}。

EGPA 発症と ANCA

EGPA は原因不明であるが、発症には遺伝因子と環境因子の両方が関与していると考えられている。

1. EGPA と ANCA の頻度

好中球細胞質顆粒を抗原する自己抗体 ANCA は、蛍光抗体法 (IF) で核周囲が染色される p-ANCA (perinuclear ANCA) と、細胞質が染色される c-ANCA (cytoplasmic ANCA) に分けられる。p-ANCA の対応抗原は主としてミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase, MPO)、また c-ANCA の対応抗原は主としてプロテイナーゼ 3 (proteinase 3, PR3) であり、ELISA 法で測定される。約70%で ANCA 陽性となる MPA や90%で陽性となる GPA に比べて EGPA は ANCA の陽性率が極めて低く (約40~50%程度)、ANCA 陰性という理由で EGPA を否定することは出来ない点が重要である²⁻⁴⁾。

2. 発症、病態形成と ANCA

AAV では毛細血管レベルの血管内皮細胞障害が見られるが、その原因として ANCA を介した好中球の活性化が想定されている。感染症など何らかの理由で好中球が活性化すると、細胞質にある MPO や PR3 が

細胞表面に露出し、そこに ANCA の Fab が結合することにより、Fc 受容体を介する好中球異常活性化が惹起される。異常活性化した好中球が好中球細胞外トラップ (neutrophil extra-cellular traps, NETs) を放出することにより、蛋白分解が促進され、血管内皮障害が引き起こされることが考えられている³⁾。

病態と診断

1. EGPA の病態

EGPA は、免疫複合体 (IC) が病態に関与しない pauci-immune 型壊死性血管炎として知られており、組織学的には肉芽腫性壊死性血管炎を認める点で MPA と異なる¹⁾。CHCC2012で「好酸球浸潤を伴う壊死性肉芽腫性炎症が呼吸器系を障害し、小～中型血管に主に壊死性血管炎を認め、喘息や末梢血好酸球増多をきたす疾患」と定義されており、①気管支喘息、②末梢血好酸球増多、③中～小型血管周囲好酸球浸潤と、壊死性肉芽腫性血管炎あるいは血管外肉芽腫を認める、という特徴を有する。喘息をはじめとするアレルギー疾患が EGPA の発症に先行する形で存在し、難治の経過で寛解再燃を繰り返す。そして数年後に末梢血好酸球の著明増加を伴う発熱、体重減少などの全身症状や、

腹痛、下血、四肢の知覚・運動障害、紫斑などの血管炎症状が現れる。先行する喘息、鼻茸、肉芽腫性壊死性血管炎、ANCA 陽性などで好酸球増多症と区別する。一般論として ANCA 出現の有無で病態が異なると考えられており、ANCA 陽性では MPA 様の糸球体腎炎や血管炎に伴う多発単神経炎などの臓器合併症が多い。一方、ANCA 陰性では心筋炎、肺好酸球浸潤が見られることが報告されている⁵⁾。

2. EGPA 診断の実際

本邦では EGPA の診断に厚生省診断基準 (表 1)⁶⁾を用いているが、EGPA は全て除外診断であり、感染症、悪性腫瘍などを除外した後に AAV から分類される。ANCA は感染性心内膜炎や間質性肺炎などで陽性となることがあり、ANCA 陽性 = AAV ではないので、慎重な判断が必要である。

EGPA の治療

EGPA の治療方針として最近、「抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き2020(図2)⁷⁾」が発刊された。1996 five factor score (FFS) として血清クレアチニン濃度>1.58mg/dL, 1日尿蛋白量>1g,

表1 1998年厚生省(現、厚生労働省)によるアレルギー性肉芽腫性血管炎(現EGPA)の分類基準

-
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

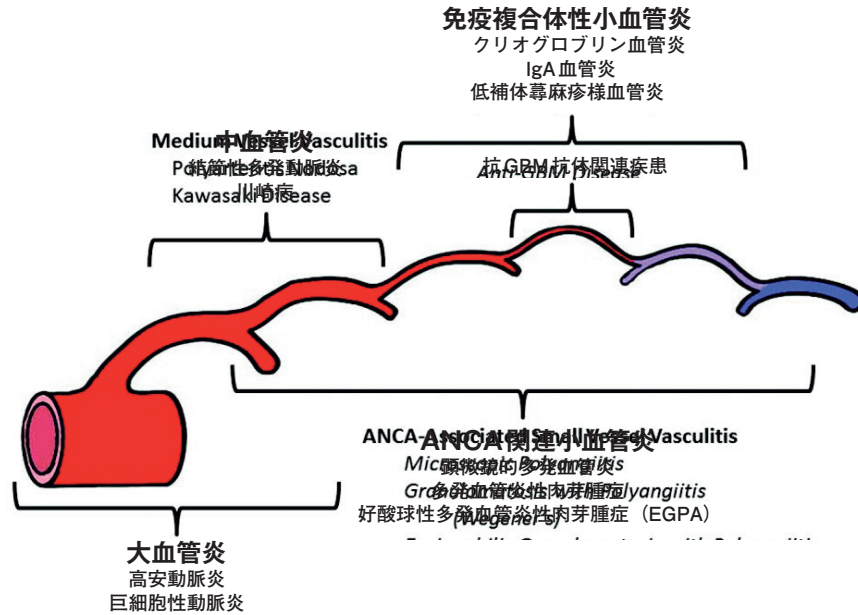
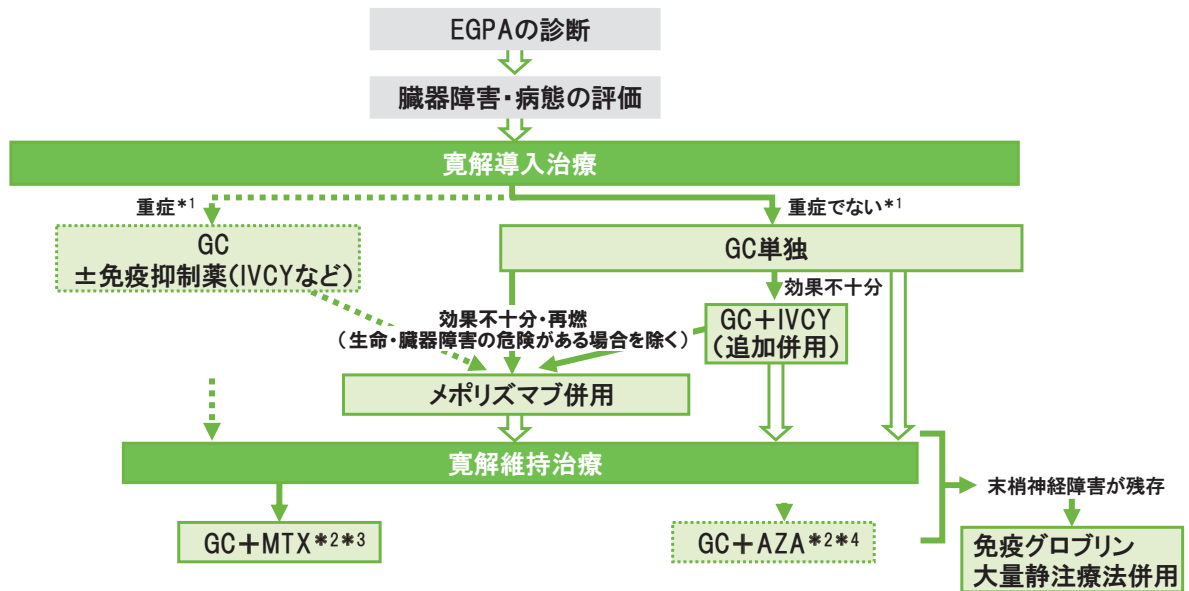


図1 罹患血管のサイズによる血管炎の分類（文献1より改変引用）



AZA:アザチオプリン GC:グルココルチコイド IVCY:静注シクロホスファミドパルス MTX:メトトレキサート

*1:重症とは、1996 FFS $\geq$ 1、すなわち血清クレアチニン濃度 $>1.58\text{mg/dL}$ 、1日尿蛋白量 $>1\text{g}$ 、重症の消化管病変(出血、穿孔、梗塞、脾炎)、心筋病変、中枢神経病変、のいずれかを満たす症例を指す。重症でないとは、これらのいずれも満たさない症例を指す。ただし、他にも重症と判断される臓器病変もある。

*2:グルココルチコイド単独で寛解導入された場合はグルココルチコイド単独、寛解導入治療でメボリズマブを使用した場合は、メボリズマブを継続することもある。

*3:保険適用外。使用上の注意(pii, p3)参照。

*4:アザチオプリンの開始前にNUDT15遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること。

・白矢印(↗)は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の診断・臓器障害・病態評価が確定した場合、および寛解導入治療が有効であった場合を示す。

・実線矢印(↓)、実線の四角(■)は、本治療の手引きの推奨文で提案した治療法またはその代替治療を示す。

・点線の四角(□)、点線矢印(↘)はその他の治療を示す。

図2 EGPAの治療レジメンの選択（文献7より引用）

重症の消化管病変（出血，穿孔，梗塞，脾炎），心筋病変，中枢神経病変が挙げられ，そのいずれかを満たす症例が重症と定義され，非重症例に対してはグルココルチコイド単独治療が推奨されている．重症例ではグルココルチコイド＋シクロフォスファミド間欠大量静注療法などの免疫抑制薬使用が考慮される．それらの治療でも寛解導入に至らないケースやグルココルチコイド漸減途中で再燃するケースでは，抗 IL-5 モノクロナール抗体メボリズマブの併用を考慮する．寛解維持療法としてはメボリズマブの継続使用やメトトレキサート，アザチオプリンの併用が考慮される．

おわりに

EGPA は，疾患概念や ANCA 測定の広まり，免疫抑制療法の発展や感染症への対策強化などで予後が改善しているが，依然として治療関連死の主な原因である感染症（特に敗血症とニューモシスチス肺炎）には注意が必要である．予後を更に改善させるには，早期診断，迅速な臓器合併症の把握により治療方針を適切に決定し，寛解導入後もグルココルチコイドを漸減しながら寛解維持に努めることが重要である⁸⁾．

文 献

1) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, et al.: 2012

revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* (2013) 65, 1-11.

- 2) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究：ANCA 関連血管炎診療ガイドライン（2014年改訂版）．
<https://www.vas-mhlw.org/pdf/results/aav-guideline.pdf>（2022年4月閲覧）
- 3) 日本循環器学会：血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）．https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_isobe_h.pdf（2022年4月閲覧）
- 4) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, et al.: Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* (2014) 16, R101.
- 5) Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR, et al.: Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun* (2019) 10, 5120.
- 6) 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会平成10年度研究報告書（1999）．
- 7) 抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020, 針谷正祥編，診断と治療社，東京（2021）．
- 8) 松本佳則：ANCA 関連血管炎診療の新展開．*日内会誌* (2021) 110, 1-11.