

20歳女性が、持続的な咳と息切れで医師の診察を受けた。彼女は、6週間前より鼻詰まり、鼻漏、鼻炎、鼻炎、咳などがみられた。彼女の鼻の充血は、フルチカゾン鼻スプレーおよびロラタジンによる治療で軽減されたが、咳は持続した。夜間に咳が増悪し、咳が長引くと喘鳴を感じるがあった。彼女はこれらのエピソードの間に祖母のアルブテロール吸入器を使い、十分な睡眠を得ることができた。喘鳴出現時に、バス停まで歩いている際に息苦しさも感じた。症状出現は自宅・仕事場ともにあった。発熱・悪寒・痰・頭痛・関節痛・筋肉痛・胸焼け・嘔気・嘔吐・頻回な咽頭の痛みなどはなかったと彼女は述べている。検査で、SpO₂は96% (RA) だった。肺の聴診ではびまん性に頻呼吸で呼気性喘鳴が聞かれ、吸気時間に対して呼気時間の割合の増加が見られた。鼻咽頭粘膜の見た目は正常だった。

咳や息切れに対する鑑別診断として、上気道炎・肺炎・容量負荷・喘息がある。貧血は努力呼吸にて息切れを引き起こし得るが、咳とは関係が無い。季節性のアレルギーは咳を起こし得るが、喘息なしでは息切れを起こすはずがない。彼女の症状は家でも仕事場でも起こっているため、場所によってみられるアレルギーが原因であるとは考えにくい。後鼻漏は慢性咳嗽を起こし得る。この状態の患者では、鼻咽腔粘膜は検査では敷石像に見えるようだ。喘鳴の病歴・短時間作用型気管支拡張薬の使用で症状緩和があったこと・検査結果から、可逆的な気道狭窄や気道過敏性、気道炎症を伴った喘息が強く示唆される。

この患者は片頭痛と副鼻腔炎の既往があり、肥満であった。結核感染の既往はない。薬剤歴は、フルチカゾン鼻腔スプレーを毎日、ロラタジン 10mg を必要に応じて一日一回、ベンゾナテート 100 mg を必要に応じて一日3回まで、というものだった。彼女は今までアレルギー知らずだった。彼女はドミニカ共和国で生まれ、母と共にボストンで育った。彼女はデイケアでフルタイムで働いており、犬を飼っていた。彼女は麴や煙、ゴキブリやネズミへの曝露はなかったと述べた。家族歴として注目すべきは、母には鼻炎があり、姉妹に小児喘息があること、母方の叔父、いどこにリンパ腫があることだ。

この患者自身と家族歴からアトピーであることが示唆される。彼女の出生地には、熱帯や亜熱帯の風土病である糞線虫症がよくある。慢性の糞線虫症は、糖質コルチコイドでは通常悪化する喘息様の症状を呈することがある。彼女の職場では、再発性の上気道炎のリスクがある。彼女は一般的なアレルゲンへの

曝露はないと述べたが、犬を飼っている。彼女が最近犬を飼いだしたか・症状の出現に犬の存在が関係しているか知る事は重要なように思われる。

喘息の予備的診断がなされた。アルブテロール吸入を必要に応じて吸入するよう処方され、確定診断のために肺機能検査が行われた。

喘息は気道の慢性炎症の疾患で、多様な刺激の種類で気道過敏性が亢進することに特徴付けられ、エピソードからなる喘鳴・呼吸困難・まれに咳がみられる場合もあることが分かっている。喘息持ちの約75%の患者が7歳までに診断を受けるが、何歳でも起こりうる。喫煙歴（この患者には当てはまらないが）や鼻炎（この患者には当てはまらないが）のような過敏症は、後になって発症する喘息の潜在的な危険因子となる。気管支拡張薬への反応を弱める気道の障害を記録するような呼吸機能検査は、診断の一助となる客観的なエビデンスを示すだろう。症状緩和のために糖質コルチコイドを投与する前に糞線虫属による感染を除外することも重要である。

患者のスパイロメトリーの結果は1秒量 1.37L（全肺活量の35%）だった。1秒率は0.58（全肺活量の67%）だった。気管支拡張薬による治療の結果、1秒量は300ml増加し1.67Lとなった。呼気中の窒素酸化物は測定されなかった。フローボリューム曲線はFig1に示されている。

全肺活量に対する患者の1秒量と1秒率は低く、閉塞性障害として矛盾ない。フローボリューム曲線の呼気中のくぼみもまた胸腔内の障害として矛盾ない。気管支拡張薬による反応（少なくとも12%、200mlのFEV1の増加）は可逆性の障害であり、喘息の主要な3つの特徴である。この患者は以下の2つの特徴に関連する症状を示している。それはアレルギー性鼻炎が気道の炎症と思われることと、喘息様の症状のエピソードが気道過敏性によるものであると思われることである。

彼女の肺機能検査の結果から、糖質コルチコイドの吸入と長時間作用型 β 刺激薬の吸入が開始された。短時間作用型の β 刺激薬もまたと突発的な発作の際に使用するよう処方された。彼女の症状は悪化し、後にロイコトリエン受容体拮抗薬や長時間作用型抗コリン薬でも改善しなかった。最初の症状から6ヶ月後、咳・息切れ・wheezeが再び発症した。

喘息に対して段階的な適切な治療を行った後に不十分な症状のコントロールしか得られなかった際に、服薬アドヒアランスをどうにかするべきだった。外来で直接監視することは、患者が吸入薬の適切な使用の指示を必要としているかどうかを決定するのに役立つ。もしアドヒアランスを順守できているなら、主治医は糞線虫症やアレルギー性気管支肺アスペルギルス症のような他の診断を考慮すべきである。咳・息切れ・wheezeに加えて、糞線虫症の患者は下痢・悪心・嘔吐や蕁麻疹・掻痒感があるだろう。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者は典型的には再発性の喘息の増悪を呈するが、発熱・湿性咳嗽・喀血でさえもまた呈することがある。

身体所見：BT:37.0°C HR:69bpm BP:108/57mmHg RR:18/分 SpO2:97%(RA)
患者は心配げで不快なように見えたが、急性の呼吸器障害ではなかった。
眼球結膜は正常。鼻咽頭粘膜正常。咽頭に発赤・腫脹なし。副鼻腔圧痛なし、膿汁なし。膨疹や眼下の黒み？といったアレルギー様症状なし。リンパ節腫脹なし。

呼吸機能検査;呼気延長なし。両側肺にわずかな wheeze 聴取。吸気時捻髪音なし。ヤギ音なし。声音振盪正常。Dullness to percussion なし。胸腹部異常所見なし。頸静脈怒張なし。ばち指なし。チアノーゼなし。上下肢に浮腫なし。脳神経・運動・感覚・歩行は正常。発疹・紅斑なし。

検査所見から、気道の障害はまだ続いていることが分かった。アレルギーの徴候はなく、アレルギーが原因であるということは除外された。2型炎症（例えば湿疹、アレルギー性結膜炎とアレルギー性鼻炎）によって特徴づけられる気道障害や他のアレルギー性障害をスクリーニングするのに末梢の好酸球数をはかることは、役に立つ場合がある。

電解質;正常範囲内。BUN 8mg/dl (3mmol/l) 。Cr 0.79mg/dl (69.8 μ mol/l) 。WBC 20730 。Eos 53% (正常 0-5%) 。Hg・Hct・Plt は正常範囲内。抗核抗体・ANCA は陰性。赤沈 31mm/時 (正常 0-18) 。CRP 41.7mg/l (正常 0-3) 。

患者に関しての目立った新たな情報は末梢血好酸球の著明な上昇だ。好酸球上昇に関連する疾患にはいくつかの分類がある。感染（特に寄生虫）・呼吸器（喘息や好酸球性肺炎）・消化器（好酸球性胃腸炎）・アレルギー（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、湿疹、喘息）・血管炎（EGPA、以前は Churg

Strauss 症候群として知られていた)悪性疾患(白血病やリンパ腫)などである。他の可能性としては副腎不全や特発性過好酸球症などがある。患者が呈する症状、治療抵抗性の喘息の診断、そして現在の好酸球異常高値から糞線虫症・アレルギー性気管支肺アスペルギルス症・慢性好酸球性肺炎・EGPA が考えられる。

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症はアスペルギルスに対する過敏性が原因である。慢性好酸球性肺炎は咳・高度呼吸困難・好酸球高値・胸部画像で両肺に末梢性の透過性低下に特徴的である。EGPA は中・小血管の血管炎で慢性副鼻腔炎・好酸球高値・喘息発作に特徴づけられる。患者は発熱・膿性痰・喀血はなく、気管支肺アスペルギルス症が起こっているかもしれない。スパイロメトリーでの気道の障害は EGPA や気管支肺アスペルギルス症とかなり一致する。しかし、慢性好酸球性肺炎の患者には閉塞性障害というよりむしろ拘束性障害を呈する患者もいる。単神経障害や多発神経障害・副鼻腔の異常といった症状や徴候は EGPA ではありうることだが、この患者には現れていない。ANCA に対する陰性所見として EGPA は除外できない。というのもこの検査では約 60%の患者に陰性として現れてしまうからだ。

患者にとって診断価値がある症状や血液検査所見があり、肺の異常所見を検索するために胸部 CT が施行された。CT では両肺に散在性に胸膜直下に浸潤影がみられる。(fig2)

画像所見は EGPA に矛盾しないが、好酸球性肺炎・器質化肺炎・肺実質の梗塞による肺塞栓の患者にも見られる。臨床症状や血液検査所見を踏まえて、most likely な診断である。アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者にもそのような所見が見られることもあるが、よくある CT 所見は気管支拡張・GGO・またはその両方であり、ここではそれらの所見はなかった。臨床症状・CT 所見をあわせて、慢性好酸球性肺炎も考えられるが、この病気は典型的には 30-40 代に発生する。

胸部 CT ののち、血液検査で IgE の上昇 (1600IU/ml 正常 : 0-100) が見られた。アスペルギルス特異的な IgE は 0.35KU/l (正常 : 0-0.35) であった。アスペルギルスに対する皮膚の検査は陰性だった。寄生虫や卵は便試料からは発見されず、糞線虫抗体の結果も陰性だった。確定診断を下すために、肺生検を行う決定がなされた。右肺の生検標本からは、喘息・EGPA に関連する気道の変化がみられた。(fig 3) 潜在性結核による IFN- γ が放出されているかの分析は陰性だった。

IgE 上昇に関連する病態には、寄生虫感染・気管支肺アスペルギルス症・気管支喘息・遺伝性の免疫異常・EGPA・ホジキンリンパ腫がある。この患者はアスペルギルス特異 IgE やアスペルギルス皮膚検査が正常だったのでアレルギー性気管支肺アスペルギルス症のは除外できる。便試料では糞線虫症にたして感受性がなかった。しかし糞線虫抗体に対する陰性結がは診断とは一致しない。患者の臨床症状と生検結果から EGPA の診断が最も一致するが、患者は現在肺外病変があるように思われる。ステロイド治療を指示され、潜在性結核感染の検査が治療開始前に勧められるだろう。

患者は EGPA の診断をうけ、プレドニゾン 60mg/日での治療が開始された。purified protein derivative skin test の結果は陰性だった。患者は 3 日間外泊し、3 日後に帰院し、そこで呼吸困難と wheeze が解決したと報告した。来院時末梢血好酸球数は 1630/ml で（症状出現時は 10990/ml）、2 週間後には正常範囲内まで一時的に減少した。しかし数週後に、再び好酸球数が上昇した。アザチオプリンが開始され、はじめ 100mg/日で始まった。翌月、プレドニゾン減量のために、アザチオプリン 150mg に増量となった。プレドニゾンによる治療は 13 ヶ月後に中止された。診断から 18 ヶ月後、150mg/日のアザチオプリンを投与されている間、改善し続けた。

総評

患者はアトピー歴と喘息の症状や徴候を呈したが、適切な治療にも関わらず症状が悪化した。末梢血増加と肺の病態はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症が鑑別診断にあげられる。人類動物菌類学の国際学会ではアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の診断のためにアスペルギルス皮膚試験が陽性であるかアスペルギルスに対する IgE 抗体のどちらかがなければならぬという診断基準を発表している。この患者は両方とも陰性であった。

肺生検の切片では喘息・EGPA・EGPA として矛盾ない梗塞を伴う好酸球性血管炎に関連する気道変化を呈した。アメリカリウマチ学会は以下の 6 つの基準うち 4 つを呈するとき、EGPA であるということを確認した。喘息・WBC に対して 10%以上の好酸球増多・単神経症状（多発単神経炎を含む）や多神経症状・可動性や経時的な肺陰影・副鼻腔の症状・生検での血管外への好酸球浸潤のうち 4 つ以上である。EGPA の 20 人の患者と 787 人の他の血管炎のコントロールの患者を含む研究では、6 つのうち 4 つ以上の症状がある場合、感度 85%・特異度 99.7%だった。EGPA の初発症状は気管支喘息・アレルギー性鼻炎・アト

ピーと類似する症状がある。次の段階として、末梢血好酸球増多・臓器への好酸球浸潤に特徴づけられ、肉芽腫形成を伴う壊死性の小中血管炎へと続く。

肺病変に加えて、EGPAの主要症候は末梢神経障害・皮膚病変・心筋障害・耳鼻咽喉領域の疾患も含んでいる。他の症候として、好酸球性胃腸炎・腹膜炎・大腸炎・壊死性の糸球体腎炎・高血圧・静脈血栓症がある。

EGPAの患者101人をおった長期のコホート研究では、80%の患者は最初は症状が軽減したが、中央値6年のフォローの間に81%が症状が再燃した。同様のフォロー期間で、OSは93%だった。5つの要素（65歳以上・心臓の症状・消化器症状・腎不全・耳鼻咽喉領域の症状（5つのうち各々1つでもあれば））が診断の予測に用いられている。1108人の患者の臨床試験では、前述のスコアが0点・1点・2点・それ以上の人の5年生存率は9%、21%、40%だった。EGPAの患者の約40%でANCA陽性となり、症状やその予測と相関しているだろう。ある研究では、ANCA陽性の患者は陰性の患者と比べ、耳鼻咽喉領域・末梢神経障害・腎不全を起こしやすいが、心疾患はおこしにくい。その研究では、ANCA陽性患者は血管病変の再発もおこしやすい。別の研究では、ANCA陽性患者は、再発率は高くないが、より重篤な単神経障害や腎不全といった病変を起こしやすいとされている。

ステロイドはEGPAに対する第一選択と考えられている。シクロホスファミドは再発時や末梢器官に充実性の血管炎があるときにレジメンに加えられることがある。アザチオプリンは典型的に、シクロホスファミドの減量時やステロイド15mg以上使用している長期管理の人のステロイド代替として用いられる。症例報告では血漿交換・リツキシマブ（GPAの治療適応がある抗CD20モノクローナル抗体製剤）・免疫グロブリン静注療法による介入後に改善がみられたと記されている。オマリズマブ（肥満細胞と好塩基球の上でIgE受容体と結合しているIgEを妨げるモノクローナル抗体）の使用もEGPA患者や中-高度気管支喘息の患者の喘息症状の緩和・好酸球減少・ステロイド必要量の減少と関連している。メポリズマブ（IL-5阻害薬（IL-5は好酸球性炎症の原因である））は、ランダム比較化試験でプラセボと比べて重度の好酸球性喘息の頻度を優位に低下させた。最近では、EGPA患者に対する第3相試験において、メポリズマブはプラセボに比して再燃までの期間を延長し、メポリズマブを服薬している患者の多くが症状緩和がみられた。

EGPAは臨床的には重篤な気管支喘息と区別がつかないことがある。ステロイド依存性の喘息があり、ザフィルルカスト（ロイコトリエンタイプ1受容体拮抗薬-システイニル）を服薬している患者のケースシリーズにおいて、このことが立証された。ステロイド減量すると、EGPAは悪化した。喘息症状はザフ

イルルカストの服薬中止とステロイド再開とシクロホスファミドの追加で改善した。

今回の症例では、最初に下された診断に対して適切な治療を行ったにもかかわらず改善が見られない場合、別の診断を考える重要性を強調している。喘息に対する段階的な治療に抵抗性があり、薬物治療を行っている気管支喘息の患者において、「喘息以上の（EGPA・アレルギー性気管支肺アスペルギルス症・糞線虫症）」症状、（特に好酸球増多の患者であれば）は考えられるべきである。