

Case 32-2017:呼吸困難・喘鳴・頭痛・咳嗽・盗汗を主訴とする 64 歳男性の症例

Dr. Amulya Nagarur: 64 歳男性が呼吸困難・喘鳴・頭痛・咳嗽・盗汗を主訴に当院救急外来受診となった。

約 6 年前、他院にて線維筋痛症の診断を受けた。

約 2 年前突然、右下肢の感覚鈍麻・筋力低下を伴う右腰部・臀部の痛みを自覚。MRI にて L5-S1 の腰仙椎椎間板ヘルニア(突出型)と中等度~高度の右側椎間孔の狭窄を認めた。針筋電図の結果、右の L5 神経根障害あり、脳神経外科コンサルトの上、理学療法と 2 種のステロイド注射加療を行い、症状の改善が見られた。2 ヶ月後の筋電図検査は前回と変化なく、L5 神経根障害が変わらず認められた。

約 1.5 年前、下足垂と傍脊椎筋の圧痛を指摘されている。加えて、両手・手首の不快感と感覚異常が徐々に現れた為、手根管症候群の診断となった。

約 5 か月前に薄い黄色痰を伴う咳嗽が出現し、翌月には労作時呼吸困難、胸部圧迫感、喘鳴が出現した。その 6 週間後(受診 9 週前)にかかりつけの内科を受診し、診察にて rhonchi と wheeze を聴取した。その他の身体所見は正常で、血液検査の結果は Table 1 に示している通りである。胸部 Xp は正常所見で、気管支炎の診断となり、アルブテロール吸入器およびアジスロマイシンで加療開始された。アレルギー性気管支炎疑いで経皮テスト及び皮内テストされたが、花粉、カビ(アスペルギルス)、ダニへの感作反応はなかった。呼吸機能検査では 1 秒量(FEV1)は 2.51L(予測値 77%)、努力肺活量(FVC)は 3.08L(予測値 70%)、1 秒率は 83%であり、拘束性換気障害であった。気管支拡張薬では改善乏しく、メタコリン誘発試験は実施されなかった。呼気中の一酸化窒素の割合(Feno)は 112ppb(正常値:<25)と高値を示していた。吸入ステロイド薬(ブデソニドホルモテロール)が処方され、2 週間後再度呼吸機能検査となり 1 秒量(FEV1)は 3.05L(予測値 94%)、努力肺活量(FVC)は 3.55L(予測値 82%)、1 秒率は 86%と改善しており、Feno は 59ppb と減少していた。

10 日前より、無気力感・筋肉痛・悪寒・頭痛・食欲不振・盗汗が出現するようになり、その 9 日後、患者は再び出現した咳嗽・盗汗・筋肉痛・倦怠感を主訴にかかりつけ医受診した。

来院時 vital : BT:37.8℃, HR:105bpm, BP:100/70mmHg, SpO2:98%(room air)で、呼吸音粗雑であり、尿検査で潜血陽性であった。その他検査所見は Table1 に示した通りである。ライム病の可能性を考慮し、ドキシサイクリンを経験的に投与開始となった。

翌日、精査目的に当院救急外来受診となった。両側頭部の締め付けるような痛みを自覚しており、その頭痛ははじめ断続的に起きていたが、この 3 日間は持続痛となっている。頭痛と関連して肩こりと光過敏があることも訴えていた。発熱、咀嚼筋の痛み及び手や指、脊椎、腰部、膝の関節痛を含むびまん性の痛みがあった。ライム病血清学的検査が陰性の結果と判明し、ドキシサイクリン内服中止となった。体重減少や視力変化、その他心、呼

吸器症状、関節症状、眼症状、神経学的異常所見はなかった。

手術歴は、変形膝関節症に対する手術、肩腱板損傷に対するステロイド注射、19 歳の時に虫垂切除術の既往がある。他の既往歴は頸椎症、睡眠時無呼吸症候群、消化性潰瘍疾患である。過去に受けたツベルクリン反応は陰性であった。

内服薬はブデソニド・フォルモテロールがあった。アレルギーはアスピリン喘息がある。

患者は妻と二人暮らししており、医療施設で働いていた為、患者など様々な sick contact があった。飲酒は機会飲酒で、喫煙は大学時代に 2 箱のたばこ/週吸っており、以降は葉巻を吸っていた。旅行歴は約 1 ヶ月前にフロリダに、8 ヶ月前にヨーロッパとカリブにいった。動物や昆虫の接触歴はなし。家族歴は、父親が II 型糖尿病の合併症で 54 歳に死亡しており、母親は甲状腺機能低下症の既往があり、急性白血病で 83 歳の時に死亡した。妹は SLE、強皮症、橋本病の既往がある。

身体所見は BT:38.7℃, HR:118bpm, BP:133/74mmHg, SpO2:96%(room air)だった。瞳孔は正円で不同なし、対光反射あり。頭部に圧痛を認めなかった。項部硬直を認め、両肺に粗雑音を聴取し、手に軽度の滑膜肥厚認め慢性的な関節炎所見があった。脳神経学的所見に異常はなかった。その他所見に異常所見はなかった。

凝固能は正常であり、IgE 値は 5IU/ml(正常値 0-100)、その他血液検査所見は Table 1 に示している。

Dr. Florian J. Fintelmann: 胸部 Xp で特に異常所見はなく、頭部単純 CT では慢性副鼻腔炎の所見があった。

Dr. Nagarur: 腰椎穿刺を行った結果、髄液中の細胞数 1/mm³, 蛋白 30mg/dL(正常値 5-55)であった。(糖は測定されず、初圧も記録されていない。)髄液のグラム染色では多核球細胞は認めなかった。患者は入院の上精査することとなった。

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dr. Kerri Palamara:複雑な病歴、様々な症状のある患者の評価ではまずすでに知り得ていること、知る必要のあることの 2 つを評価しまとめておくことが重要。

WHAT I ALREADY KNOW

64 歳男性は、再発性咳嗽、息切れ、両側性頭痛、項部硬直、筋肉痛および関節痛を主訴とし、突然悪化している。既往に喘息と副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎がある。検査所見では、末梢血中好酸球増多、胸部 Xp 正常所見、頭部 CT の慢性副鼻腔炎所見および Feno 上昇、拘束性換気障害を認めた。

以前に線維筋痛症の診断を受けており、線維筋痛症はしばしば自己免疫性疾患や他の結合組織疾患に併発する。ある研究では、線維筋痛症の診断を受けた患者の 59%以上が他のリウマチ性疾患を併発していたと報告されており、診断時や今後、他のリウマチ学的障害が潜んでいないか考慮する必要がある。

この症例では鑑別診断を行うために、好酸球増多に注目すべきと考ええる。好酸球増多に伴う障害であり、肺症状や全身症状を引き起こすと考える。

両側頭痛、項部硬直、全身症状を伴う高齢男性において巨細胞性動脈炎(ex. 側頭動脈炎)は見逃してはならない疾患である。巨細胞性動脈炎患者では WBC 上昇、PLT 上昇、正球性貧血、赤沈亢進、CRP 上昇、ALP 上昇を認めるが、この患者ではわずかな赤沈亢進はあったが貧血も WBC 上昇もなかった。また、巨細胞性動脈炎は好酸球増多を認めることはほとんどない。ただ、巨細胞性動脈炎は未治療では失明やその他重症な合併症を引き起こす可能性があるため、好酸球増多にのみ注目するのではなく、鑑別診断にこの疾患にあげるべきである。5-10%の巨細胞性動脈炎患者では赤沈正常であり、乾性咳嗽、全身症状、多発性単神経炎を伴う症例もある。

Eosinophilia 好酸球増多症

末梢血中好酸球増多の原因を考察するにまず、絶対好酸球数をカウントする。この患者の好酸球数は972/mm³で軽度増加(軽度 500-1500, 中等度 1500-5000, 重度>5000)を認めた。次に原発性(クローン性増殖)か、二次性(反応性増多)か、特異性(6 ヶ月以上好酸球数 1500/mm³ 以上あり、臓器機能不全状態で他の原因がないもの)のいずれかを検討する。この患者の場合は、二次性が疑われる。末梢好酸球数は特異性好酸球増多症の基準を満たさないが、臓器機能不全の徴候があるため、鑑別疾患の1つに残しておく必要がある。

好酸球増多症の原因は感染症、薬物、血液腫瘍疾患、免疫調節障害、アレルギー性疾患、特異性好酸球増多症を含むその他の疾患、以上6つに分けて考察する(Table2)。このリストを基に患者の病歴、症状、各所見を考察すると、結核、血液腫瘍の非典型例、好酸球性多発血管炎肉芽腫症、IgG4 関連疾患、アレルギー性鼻炎、喘息、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、サルコイドーシス、結合組織疾患および特異性好酸球増多症が鑑別に挙げられる。気道感染症や全身症状があると、ANCA 関連血管炎の可能性も上がる。

喘息やアレルギー性鼻炎は呼吸器症状やステロイド吸入器への初期反応の説明はつくが、他の全身症状は説明することはできない。患者は医療関連施設で働いていたが、結核曝露の明らかなリスクはなく、以前のツベルクリン反応陰性だった。だが、他の鑑別疾患は高用量ステロイド等を治療として用いる疾患が多い為、結核を必ずルーールアウトしておくことは必要である。

吸入ステロイドで適切に加療したにも関わらず、Feno が高値だったのは好酸球性気道炎症

の存在を示唆している。原因としてアレルゲンに対する高濃度曝露、吸入ステロイドの使用方法の問題(アドヒアランス悪いや手技が未熟、投与量が十分でないなど)、ステロイド耐性喘息、好酸球性多発血管炎肉芽腫症、または他の原因による好酸球性障害が挙げられる。

Pulmonary Eosinophilic Disorders 肺好酸球性疾患

骨髄増殖性障害(ex. 全身性肥満細胞症、急性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性好酸球性白血病など)や肺癌、T 細胞性リンパ腫などの血液学的疾患や血液腫瘍は呼吸器症状を引き起こすことがある。患者の WBC 数上昇と亜急性の全身症状悪化はがんの可能性を考える。しかし、明らかな固形腫瘍や他のデータ異常がないこと、副鼻腔炎を伴う成人発症気道疾患の存在を考えると、これらの疾患は考えにくい。稀なケースではあるが、AL アミロイドーシスが巨細胞性動脈炎様の症状を呈することがあるが、末梢好酸球増多は引き起こさない。IgG4 関連疾患は肺好酸球性疾患ではないが、喘息や慢性副鼻腔炎、末梢血中好酸球増多を起こす可能性があるため、鑑別にあげる。

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis 好酸球性多発血管炎肉芽腫症

好酸球性多発血管炎肉芽腫症(EGPA)に特徴的な症状は成人発症喘息、アレルギー症状(鼻炎、慢性副鼻腔炎等)、神経障害、呼吸器症状で、中年男性に発症することが多い。腎障害や皮膚疾患を伴う場合もあり、顕微鏡的多発血管炎や多発血管炎性肉芽腫症との鑑別に有用である。胸部症状や所見は上記のいずれの3疾患すべてで起こり得るが、好酸球性多発血管炎肉芽腫症の30%以上で起こりうる。また約40%の患者はMPO-ANCA陽性であり、IgG4上昇を認めることもあり、IgG4関連疾患患者での合併例も見られた。鑑別するには、肺などの臓器生検を行うことが必要とされる。

EGPAは発症に三段階あり、アレルギー期(数か月前～数年前)・好酸球期・血管炎期である。この患者は筋肉痛・関節痛・悪寒・盗汗・倦怠感を主訴として受診しており、血管炎期に達している可能性がある。この患者では末梢血好酸球数がさほど高くなく、その理由として吸入ステロイドによる治療歴があること、骨髄異形成が背景にあり免疫応答が乏しい可能性、好酸球数がピークに達していない段階などが挙げられる。

米国リウマチ学会の診断基準は6項目あり(table3)、4項目以上満たす場合好酸球性多発血管炎の診断で感度85%、特異度99.7%となる。この患者の場合、副鼻腔炎、喘息所見、腰椎椎間板狭窄症のようなしびれを認めている。好酸球増多は認めているが、ACR基準(白血球の10%以上)は満たしていない。画像検査や生検の結果、血管外への好酸球浸潤があるかどうかは現段階ではわからない。

WHAT I NEED TO KNOW

この患者の胸部 Xp は正常所見だったが、胸部 CT 施行すると、肺浸潤影や EGPA に典型的な像が見られると推測される。また、現段階では IgG4 関連疾患は完全に否定できていない。

結核・IgG4 関連疾患、巨細胞性動脈炎をルールアウトする為に胸部 CT、側頭動脈生検、気管支肺胞洗浄液中マイコバクテリア塗抹標本及び培養、肺生検を考慮する必要があり、血中 ANCA 値測定もおこなった。

CLINICAL DAISGNOSIS

好酸球性多発血管炎肉芽腫(EGPA)

ADDITIONAL IMAGING STUDIES

Dr. Fintelmann: 胸部 CT の結果、気管支壁肥厚・気管支周囲のスリガラス影・肺底部胸膜下斑状影が見られた(Fig.1)。胸水はなかった。気管支周囲のスリガラス影やコンソリデーションは EGPA の CT 所見で最も一般的であり、約 90% の症例で見られる。

PATHOLOGICAL DISCUSSION

Dr. Frank B. Cortazar: MPO-ANCA の結果が診断の鍵となる。間接蛍光抗体法と ELISA 法で測定した結果、間接蛍光抗体法では核周囲明庭を示し(Fig.2)、ANCA 関連血管炎においては典型的にミエロペルオキシダーゼに対する自己抗体の存在を示す。しかしこれのみでは ANCA 陽性とは言い難い。抗核抗体の染色パターンと ANCA の染色パターンの区別が難しく、またラクトフェリン、ヒト白血球エラスターゼおよびカテプシン G を含む好中球アズール顆粒のタンパクに対する抗体は同様のパターンを示す。ミエロペルオキシダーゼまたは proteinase3 に特異的な ANCA のみが血管炎に関与する。ELISA 法の結果、ミエロペルオキシダーゼ ANCA 値 666U (基準範囲、<2.8) であった

血管炎の臨床的特徴を有する患者において、ミエロペルオキシダーゼまたは proteinase3 に特異的な ANCA 陽性であることは ANCA 関連血管炎の診断に非常に有意である。

ANCA 関連血管炎は、主に小血管を伴う pauci-immune 型壊死性炎症がおこる。EGPA と他の ANCA 関連血管炎と鑑別する臨床像は、好酸球増多症と喘息である。この患者では MPO-ANCA に関連する呼吸器症状、絶対好酸球増多、関節炎、および全身症状があり、好酸球性多発血管炎肉芽腫症の診断が強く考えられる。

多発性血管炎肉芽腫症(GPA)や顕微鏡的多発血管炎患者(MPA)のほとんどは ANCA 陽性となるのに対して、EGPA 患者は約 40%しか ANCA 陽性にはならない。ANCA 陽性患者と非陽性患者の臨床症状を比べると、ANCA 陽性患者は非陽性患者よりも糸球体腎炎や肺胞出血、多発単神経炎を有している可能性が高い。

Dr. Nagarur: 患者が入院している間、好酸球数は 4490/mm³ まで上昇した。両側側頭動脈生検は陰性だった。喀痰検査およびマイコバクテリア IFN- γ が陰性であったことから結核は否定的となった為、抗炎症療法を開始した。

DISCUSSION OF MANAGEMENT

Dr. Minna J. Kohler: EGPA の治療はステロイド全身投与である。重度の症状や多臓器症状の場合はステロイドパルス治療を 3 日間行うことが検討される。多くの患者はステロイド治療のみで寛解する。本症例ではまず経口ステロイドを 60mg/day 投与で治療開始され、顎跛行以外の全ての症状が消失し、好酸球数も 270/mm³ に減少した。投与後 3 日で新たな下肢近位筋の筋力低下が生じた。発症が早すぎるが、ステロイド関連筋障害が疑われた。一度ステロイドを 40mg/day に漸減したところ、再度症状が現れ、好酸球数も 7030/mm³ まで上昇した。

重度もしくは多臓器症状の EGPA の免疫抑制治療にはシクロホスファミドやリツキシマブが使用される。B細胞に対する抗ヒト CD20モノクロナール抗体であるリツキシマブは GPA および MPA の治療薬としてアメリカ食品医薬品局より承認されている。いくつかの症例報告では難治性や再発性 EGPA に対しても効果があることを示されている。専門家の間では ANCA 陽性患者のほうが非陽性患者よりも治療反応性が高いのではないかという意見もある。この患者にリツキシマブを投与したところ、症状改善見られ、好酸球数も 20/mm³ に減少した。

EGPA の維持療法およびステロイド減量には喘息の治療に沿って、アザチオプリン、メトトレキサート、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチルといった薬剤が使用される。メボリズマブ(抗 IL-5モノクロナール抗体)は将来、治療選択肢の一つとなるかもしれない。

Dr. Nagarur: 残念ながら、リツキシマブで治療した後も、全身倦怠感や手足の感覚異常、好酸球数増多(1150-2070/mm³)と再発し三度も入院をくりかえした。mPSL(500mg/day・3日間)及びリツキシマブで加療され、改善を得られていた。神経内科医に多発単神経炎を診察してもらったところ、筋力是对照的で、足裏の感覚が低下していた。筋電図検査及び神経伝導検査では尺骨神経障害(既往の手根管症候群によるもの)と両側腓骨神経障害が明らかになった。神経障害があることとステロイドによる高血糖が出現したため、ステロイドは減量し、シクロホスファミド投与を開始した。心機能評価のため心エコーおよび心臓 MRI 施行されたが、異常所見はなかった。

患者の好酸球増多のさらなる原因検索のため、末梢血分子学的評価をしたところ、DNMT3A および CUX1 変異が明らかになった。FISH 法では FIP1L1-PDGFR α 変異陰性だった。末梢血塗抹標本において異形成好酸球や芽球等の所見はなく、フローサイトメトリーも陰性だった。

以上の所見より骨髄穿刺は行われなかった。患者はいまも引き続き血管炎専門医にフォローされている。初診時から 11 ヶ月後の ANCA 値は 23U だった。

Dr. Dudzinski: 明らかになった 2 つの遺伝子変異の意義は何か？血液腫瘍の可能性を示唆するものなのか？

Dr. Andrew Brunner(血液腫瘍内科): この 2 つの遺伝子変異は偶発的なもので、その発生

率は年齢とともに増加する。突然変異のみががんの診断ではないが、正常な血球数を有する患者においては CHIP のクローン造血と最も一致する所見であり、血液腫瘍のリスクと関連している。

FINAL DIAGNOSIS

好酸球性多発血管炎肉芽腫症