

アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)の新展開

小林 茂人

要 旨：アレルギー性肉芽腫性血管炎は、先行する気管支喘息から発症する中小型血管の肉芽腫性壊死性血管炎である。抗好中球細胞質抗体は約38～50%で陽性である。発熱、体重減少、多発性単神経炎、消化管出血、関節痛、筋肉痛、紫斑などを認め、多発性単神経炎はほぼ必発である。ヒトIgEに対するモノクローナル抗体のomalizumabが本疾患に有効であり、海外では重症気管支喘息の治療適用が承認されている。(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 81-86)

Key words: allergic granulomatosis angiitis, Churg-Strauss syndrome, eosinophilia, asthma, antineutrophil cytoplasmic autoantibodies

はじめに

アレルギー性肉芽腫性血管炎(allergic granulomatosis angiitis: AGA)は、Churg-Strauss症候群(CSS)ともよばれ、先行する気管支喘息などアレルギー性疾患から中小血管の壊死性炎症を発症する血管炎症候群の一つである。また、抗好中球細胞質抗体(ANCA, 38～50%はMPO-ANCA)が陽性であることから、Wegener肉芽腫症(Wegener's granulomatosis: WG)や顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)などと並んで、ANCA関連血管炎の代表的な疾患である。病因・病態の研究が進められているが、いぜん不明な点が多い。近年、CSS発症と気管支喘息治療薬(ロイコトリエンレセプター拮抗薬)との関連が報告されている。本稿ではAGA(CSS)について、疫学・病因・病態・臨床症状・診断・分類・治療・予後などに、最新の知見を交えて概説する。

歴史・概念

Churg-Strauss症候群(CSS)は1951年にChurgとStraussによって結節性多発動脈炎から分離・提唱された疾患で、気管支喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギーを基礎疾患とし、末梢血の好酸球増多を伴う壊死性肉芽腫性血管炎として定義され¹⁾、以前はアレルギー性肉芽腫性血

管炎(AGA)とよばれていた。最近、抗好中球細胞質抗体(ANCA)の存在や病理学上の血管炎分類の再検討が行われ、CSSは顕微鏡的多発血管炎(MPA)やWegener肉芽腫症(WG)と同様に、中小動脈から毛細血管、細動脈までの血管が障害され、約40%の症例でANCA(約50%はMPO-ANCA)陽性であることが明らかになっており、ANCA関連血管炎の一疾患に挙げられる。わが国では概して、臨床的な診断の際には、CSSと組織学的所見が認められる場合には、AGAといわれる傾向がある。

疫 学

厚生労働省調査研究班による推計患者数は450名(1993年)であり、稀な疾患である。好発年齢は40歳代で、男女比は1:1である²⁾。最近、厚生労働省調査研究班によって再調査が行われている。

病因・病態

原因は不明であるが、気管支喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患が先行することより、I型アレルギーの関与が示唆される。すなわち、アレルギー体質を有する患者が気道より抗原刺激を受けると、種々のケモカイン、サイトカインにより好酸球の動員・活性化が起こり、組織障害性蛋白やサイトカインが分泌される。同

時に好中球の活性化が起こり、それに伴う脱顆粒や免疫複合体沈着による血管内皮細胞障害は壊死性血管炎につながる。サイトカインによって好中球と血管内皮細胞の接着が促進し、ANCAが好中球に結合し、好中球の脱顆粒を惹起して組織障害をもたらすという“ANCA-サイトカイン連鎖説”が提唱されている³⁾。

さらに活性化されたT細胞からはマクロファージ走化因子(MCF)などのマクロファージを活性化する因子が産生され、血管壁および血管外肉芽腫形成の要因となる。また、T細胞からはIL-5も分泌されて、好酸球の動員に関与する可能性も考えられている。

CSSの誘因として近年、気管支喘息治療薬であるロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRAs)の関与が示唆されている⁴⁾。その機序に関してはいまだに確定されていないが、気管支喘息治療におけるLTRAs治療の効果のため、ステロイドの減量が可能になり、このため潜在性であったCSSが顕性化することが推定された。しかし、ステロイドを減量していない、またはステロイドを投与していない症例においてもCSSを発症した報告が認められ、必ずしもステロイド減量のみがCSS誘発の原因とは考えられない。また、当初からロイコトリエンのバランス異常が指摘され、cysteinyl leukotriene type I receptorのブロックによりロイコトリエンB₄の産生が原因と推定されたが、ロイコトリエンA₄産生に関与する5-lipoxygenaseを抑制する zileuton内服によって数症例のCSSが報告されている⁵⁾。

このため、この仮説の可能性も低いと考えられる。疫学的にはCSSの年間発症者数(人口10万人換算)は喘息患者群で64.4、LTRAs内服中の喘息患者群では~60であり、両群で大きな差異は認められなかったと報告されている。CSSの発症に関与したと考えられる因子をGuillevinらが報告している(Table 1)⁶⁾。筆者らの調査では、CSSは多くの症例が気管支喘息罹患後約3年以内に発症し、LTRAs治療者は1年以内の発症が多かった⁷⁾。

最近の報告では、IL-10の古典的遺伝子は4種類存在するが、ANCA陰性のCSSでは、そのうちIL-10.2と相関することが判明した⁸⁾。また、慢性の好酸球性肺炎(chronic eosinophilic pneumonia: CEP)からCSSを発症する際に、CSSではIL-10を産生するCD4+CD25+T細胞(Tr1細胞: regulatory T 1 cell)とIL-2を産生するCD4+CD25-細胞の数が、両者ともCEP群と比べ少ないことが秋山らによって報告された^{9, 10)}。筆者らのCSS末梢血のRNA解析

Table 1 Putative triggering factors of 80 patients with Churg-Strauss syndrome

Putative triggering factors	No. of patient
Desensitization	14
Rapid discontinuation of oral CS	8
Vaccination	4
Lumber infiltrations of novocaine	1
Exposure to fresh-cut hay	1
Human placental Vig administration	1
Ingestion of tryptophan	1

© 1999 Lippincott Williams & Wilkins, Inc. All rights reserved. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M et al: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*, 1999, **78**: 26-37.

でマイクロアレイにて、22の遺伝子の発現が強く認められた¹¹⁾。

臨床症状

病期は第3相からなり、①気管支喘息などのアレルギー性疾患が先行し(約8年から30年)、続いて、②著明な好酸球増加とともに、③全身の血管炎症候と肺浸潤が現れる。血管炎症候とは、発熱、体重減少、多発性単神経炎、消化管出血、関節痛、筋肉痛、紫斑などがみられるが、特に多発性単神経炎はほぼ必発であり、知覚障害、運動障害いずれもみられる。また腓骨神経が侵されやすい。麻痺は進行性であり、筋萎縮を来し、しばしば歩行困難となる。治療に抵抗性であり、特に知覚障害が後遺症として残ることが多い。神経症状は速やかに改善しないため、患者は不満を訴えることが多い。改善は数年間必要なこともあることを患者に理解させることが必要である。中枢神経障害も認められることがあり、意識障害、痙攣、髄膜炎、脳出血など重篤な合併症として注意が必要である。ANCA陽性の症例は陰性の症例に比較して多い(20% vs 5%)。消化管症状では、吐血、下血がみられるが、なかでも腸管穿孔がもっとも重篤なものであり、死因となる。肺には好酸球浸潤が認められ、胸部X線、結節影、網状影、間質の浸潤影、および肺水などの異常所見を高率にみる。肺浸潤は一過性、移動性であることが多くANCA関連血管炎としてMPAやWGに比べて肺出血は少ない。

腎障害もMPAやWGと比較して少ないが、半月体形成腎炎や巣状または分節状糸球体腎炎を認めることも

Table 2 Criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome

提唱者	基準	特徴	目的と問題点
Churg, Strauss	1) 中小型動静脈の壊死性血管炎 2) 血管周囲および組織の好酸球浸潤 3) 血管外の肉芽腫	病理学的診断基準	病理学的に他の血管炎と区別されて提唱されたが、末期の多くの臓器の剖検所見に基づく
Hammersmith	1) 気管支喘息の既往 2) 最多好酸球数 $>1,500/\text{mm}^3$ 3) 2 臓器以上の肺外臓器に及ぶ全身性血管炎	臨床・検査所見による診断基準	病理学的基準から気管支喘息などの臨床所見の基準に拡大された喘息のない症例は診断されないのか
American College of Rheumatology (ACR)	以下の 6 項目のうち 4 項目以上を満足すること 1) 気管支喘息 2) 10% 以上の好酸球増多症 3) 単神経炎(多発性単神経炎) または多発性神経炎 4) 胸部X線で非固定性の肺浸潤 5) 副鼻腔の異常 6) 血管外の好酸球浸潤	分類基準	血管炎の研究の目的のため、他の血管炎から鑑別・分類する目的のために作成された(分類基準)。個々の症例の診断を目的としていない
Chapel Hill Conference	好酸球に富む肉芽腫性の炎症が呼吸器に認められ、中・小型血管の壊死性血管炎を認め、気管支喘息、好酸球増多症を認める	疾患概念(分類)の提唱	診断基準ではない

Based on Reference 12.

あり、ときに急速進行性腎炎をみる。このような症例ではANCA陽性であることが多い。当然のことながら、ANCA陽性のCSSの組織所見は、ANCA陰性のCSSに比べ、血管炎が高率に認める。

わが国での厚生労働省の全国調査によると、初発症状として発熱以外に特徴的な症状は精神症状、多発性単神経炎が多く、特記すべき臨床症状として心外膜炎が18%認められた。心障害は好酸球浸潤による心筋炎(外国の報告では、約60%, ANCA陰性であることが多い)と、冠動脈とその分枝の栄養血管の血管炎による虚血性病変、さらに副交感神経の障害などにより起こるとされている。

検査所見

1 万/ μl 以上の白血球増加, 40万/ μl 以上の血小板増加やCRP高値, 赤沈亢進など, 急性炎症所見を呈するほか, AGAとしての特徴は好酸球増多とANCA陽性である。好酸球は2,000以上と著明な増加を認め, IgEの高値も認められるACNAはミエロペルオキシダーゼ(MPO)

-ANCA(P-ANCA)陽性であり(陽性率: 約50%: 38~85%)プロテアーゼ 3(PR3)-ANCA陽性となるWGと異にする。リウマトイド因子が50~70%に陽性である。

病理組織所見

AGAの病理組織学的特徴はChurgとStraussが提示した三つの特徴をもった病理組織像である。すなわち, ①中小動脈・静脈の壊死性血管炎, ②血管および組織周囲における好酸球浸潤, ③血管外の肉芽腫性変化である。壊死性血管炎は心, 肺, 消化管, 皮膚などにみられ, 肉芽腫性血管炎像は大動脈周囲や心筋, 肺間質に認められやすい。ただし, 生検で典型的なAGAの組織像を見出すのはなかなか難しく, これら“古典的”病理組織学的特徴をかならず揃って三つとも認めなくとも, 臨床的特徴から確定診断できるとされている。

分類および診断基準・鑑別診断

時代の変遷とともにさまざまな分類基準と診断基準が提唱されてきたが, 近年用いられているものをTable 2に

Table 3 Diagnostic criteria for allergic granulomatosis angiitis proposed by the Research Committee of Intractable Vasculitis, Ministry of Health and Welfare, Japan (1998)

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週以上), 体重減少(6カ月以内に6kg以上), 多発性単神経炎, 消化管出血, 紫斑, 多発筋痛(炎), 筋肉痛(筋力低下)
2. 臨床経過の特徴
主要所見(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, 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)確実(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(アレルギー性肉芽腫性血管炎)
(b)主要臨床項目3項目を満たし, 臨床経過の特徴を示した場合(Churg-Strauss症候群)
(2)疑い(probable)
(a)主要臨床項目1項目および主要組織所見の1項目を満たす場合(アレルギー性肉芽腫性血管炎)
(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(Churg-Strauss症候群)
5. 参考となる検査所見
(1)白血球増加(1万/ μ l)
(2)血小板増加(40万/ μ l)
(3)血清IgE増加(600U/ml)
(4)MPO-ANCA陽性
(5)リウマトイド因子陽性
(6)肺浸潤陰影

厚生科学研究特定疾患対策研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」(班長 橋本博史): 難治性血管炎の治療マニュアル, 1998.

示した¹²⁾。アメリカリウマチ学会(ACR)の基準は疾患の分類基準であり, 診断基準ではない。1998年に厚生労働省特定疾患調査研究班から新しい“診断基準”が提唱されている(**Table 3**)。この基準では生検による組織学的所見が得られない場合にも診断が可能である。この場合, 組織所見が認められればAGAと診断され, 臨床症候と検査所見のみの場合はChurg-Strauss症候群と診断される。主要臨床所見として, 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, 臨床経過の特徴, 主要組織所見として, ①好酸球浸潤を伴う細小血管炎の肉芽腫性, またはフィブリノイド壊死性血管炎, ②血管外肉芽腫が記載されている。主要臨床項目1項目以上および主要組織所見の1項目を満たす場合は, AGA, 主要臨床項目3項目を満たし, かつ臨床経過の特徴を示

した場合にはChurg-Strauss症候群と診断される。このように, 実際の臨床の現場に即した診断基準・治療のガイドラインが提唱されている。詳しくは『難病の診断と治療指針(六法出版社)』¹³⁾や厚生労働省のインターネットホームページ(<http://www.nanbyou.or.jp>)を参照されたい。

鑑別疾患はほかの血管炎症状を示す結節性多発動脈炎(PN), MPA, WGなどの血管炎症候群, 好酸球性肺炎, 好酸球性腸炎, 好酸球増加症候群, 寄生虫, サルコイドーシスなどである。

治療・予後

おもな治療法は, ステロイド薬と免疫抑制薬による抗炎症・免疫抑制療法である。同時に基礎にある気管支喘息などのアレルギー疾患の管理・治療も継続して行う¹⁴⁾。

重篤な臓器障害など、生命予後を左右する病態に対してはステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン0.5~1.0gを3日間)を含むステロイド大量投与(プレドニゾロン0.6~1.0mg/kg)を行う。多くはステロイドに対する反応はよく、症状の改善をみるが、ステロイドに抵抗性を示す場合は、免疫抑制剤を併用する。ステロイドの減量は急ぐと再燃することがあるので慎重に行う。また、免疫抑制剤はステロイドに抵抗性の場合以外にも、減量に際し再燃を繰り返し減量が困難な場合や、ステロイドの副作用が問題になる場合に用いられる。シクロホスファミド(経口では0.5~2.0mg/kg/日、大量静脈注射療法(IVCY)では、0.5~0.75g/4週)を中心としてアザチオプリン、メトトレキサートなどが用いられる。CRP、赤沈など一般的検査所見とともに、末梢血好酸球数の動きを指標とする。

血管炎による閉塞性・血栓性血管病変に対して抗凝固療法(ワルファリンなど)、血小板凝集抑制薬(チクロピジンなど)、血管拡張薬(プロスタグランジン製剤など)が用いられるが、壊死性血管炎による出血や虚血性病変は生命予後に影響する。さらに血漿交換、 γ グロブリン大量療法、シクロスポリン、インターフェロン α などが難治性病態に対して試みられている。多発性単神経炎による筋力低下、筋萎縮に対してADLの改善のため理学療法が必要である。症状改善には数カ月~数年を必要とすることも多い。このことを患者に説明・納得してもらうことが重要である。

最近では、多剤不応のCSSに対してリツキシマブ治療が有効である報告が散見する¹⁵⁾。IL-5に対する抗体が開発され、治験が行われたが、喘息患者には有効性が少なく、リバウンド現象は認められ、有用性には疑問が残る。ヒトIgEに対するリコンビナント・モノクローナル抗体のomalizumabは、IgEがIgEのFc ϵ RI受容体に結合することを阻止する。このomalizumabにて、多剤不応のCSSの治療効果や“steroid sparing effect”の報告がある。好酸球の減少も認められ、海外では2003年に重症気管支喘息の治療適用が承認されているとのことである¹⁴⁾。

予後は比較的良好であり、1988~1997年の予後に関する調査によると、死亡率は血管炎症候群のうちで14%と最も低いものであった。おもな死因は呼吸不全、腎不全、心不全(心筋炎は予後不良の因子である)である。また、そのほか予後を決定する因子としてステロイド剤やシクロホスファミドを中心として強力な免疫抑制療法に伴う感染症のリスクにも十分な注意が必要である。

Table 4 Mortality associated with manifestations included in the five-factors score

1. 蛋白尿>1g/日
2. クレアチニン>1.58mg/dl(140 μ mol/L)
3. 心筋炎
4. 消化管障害
5. 中枢神経障害

FFS $\geq$ 1 以上の場合：重症例としてステロイド剤とともに、免疫抑制剤の投与を考慮する。

Based on Reference 6.

Guillevinらの予後不良因子を**Table 4**に示す。海外の報告では、5年生存率は90%である。今後、さらに合併する感染症対策を含め、新たな特異的治療法の開発が期待される。

文 献

- 1) Churg J, Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*, 1951, **27**: 277-301.
- 2) 玉腰暁子 他: 全国疫学調査による難病受療患者数の推計日本医事新報, 1997, **3843**: 25-28.
- 3) Gross WL, Schmitt WH, Csernok E: ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol*, 1993, **91**: 1-12.
- 4) Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D et al: Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest*, 2000, **117**: 708-713.
- 5) Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM: Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 197-206.
- 6) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M et al: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1999, **78**: 26-37.
- 7) 小林茂人: ロイコトルエン・レセプター拮抗剤とチャージ・ストラウス症候群. リウマチ科, 2003, **30**: 154-157.
- 8) Wiczorek S, Hellmich B, Arning L et al: Functionally relevant variations of the interleukin-10 gene associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative Churg-Strauss syndrome, but not with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 2008, **58**: 1839-1848.
- 9) Tsurikisawa N, Saito H, Tsuburai T et al: Differences in regulatory T cells between Churg-Strauss syndrome and chronic eosinophilic pneumonia with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, **122**: 610-616.
- 10) Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T et al: Involvement of

- regulatory T cells in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008, **146** (Suppl 1): 73–76.
- 11) Tougan T, Onda H, Okuzaki D et al: Focused microarray analysis of peripheral mononuclear blood cells from Churg-Strauss syndrome patients. *DNA Res*, 2008, **15**: 103–114.
 - 12) Weller PF, Plaut M, Taggart V et al: The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **108**: 175–183.
 - 13) 厚生省保健医療局疾病対策課監, 難治性血管炎調査研究班, 難病医学研究財団企画委員会編: 難病の診断と治療方針. 六法出版, 東京, 1989.
 - 14) Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L: Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 2007, **19**: 25–32.
 - 15) Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR: Rituximab in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**: 557–559.

Recent Advances in Allergic Granulomatosis Angiitis (Churg-Strauss Syndrome)

Shigeto Kobayashi

Department of Internal Medicine (Rheumatology), Juntendo Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

Key words: allergic granulomatosis angiitis, Churg-Strauss syndrome, eosinophilia, asthma, antineutrophil cytoplasmic autoantibodies

Allergic granulomatosis angiitis (AGA), although “Churg-Strauss syndrome (CSS)” is widely used in the literature, is described as the combination of eosinophilic inflammation, extravascular granulomas, and necrotizing vasculitis occurring in patients with severe asthma. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (MPO-ANCA) are detected in up to 50% of patients. Fever, body weight loss, mononeuritis multiplex, GI bleeding, arthralgia, myalgia, purpura are the common symptoms and eosinophilia ($> 1,000/\text{mm}^3$) is demonstrated. Treatment is based on corticosteroid therapy and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide and azathioprine) and is determined according to validated prognostic criteria (Five Factors Score). Omalizumab, anti-human IgE monoclonal antibody, which already has been approved for treatment with severe asthma patients, will be a potent treatment for patients with AGA. (*J Jpn Coll Angiol*, 2009, **49**: 81–86)