

●症 例

治療抵抗性の神経症状にメボリズマブが奏効した 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例

児玉 秀治 吉田 正道 三木 寛登
後藤 広樹 寺島 俊和 藤原 篤司

要旨：75歳男性。両下肢の感覚障害と脱力，左下肢の疼痛，咳嗽を主訴に当院救急外来を受診した。気管支喘息既往があり末梢血好酸球数の著明な上昇と神経症状から好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA）の診断で入院した。ステロイドパルス療法，プレドニゾロン（prednisolone：PSL）維持療法，高用量ガンマグロブリン静注療法を行ったが神経症状は残存した。退院後，外来でメボリズマブ（mepolizumab）を開始し，神経症状は改善傾向となりPSL 2mgまで漸減できた。EGPAの神経症状はしばしば遷延しADL低下に直結するが，メボリズマブは治療抵抗性の神経症状に有効な治療選択肢になり得る。

キーワード：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，メボリズマブ，末梢神経障害

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), Mepolizumab, Peripheral neuropathy

緒 言

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA）の多発性単神経炎に伴う末梢神経障害は治療抵抗性でグルココルチコイド，免疫抑制剤，高用量ガンマグロブリン静注療法を行ってもしばしば遷延し，約2/3の症例で不可逆的障害を残すと言われており¹⁾，ADL低下に直結する。2018年，既存治療で効果不十分なEGPAに対しメボリズマブ（mepolizumab）が保険適用となった²⁾が神経症状への効果は不明である。今回，我々は治療抵抗性の神経症状にメボリズマブが奏効したEGPAの1例を経験したため報告する。

症 例

患者：75歳，男性。

主訴：両下肢の感覚障害と脱力，左下肢の疼痛，咳嗽。

既往歴：気管支喘息（20歳代から），副鼻腔炎（詳細不明），椎間板ヘルニア。

嗜好歴：喫煙 10本/日を50年以上（68歳に禁煙），飲酒 缶ビール1本/日。

現病歴：2019年5月上旬に両下肢の感覚障害と脱力，左下肢の疼痛，咳嗽を主訴に当院救急外来を受診した。気管支喘息の既往があり末梢血好酸球数の著明な上昇と神経症状からEGPAと診断され，同日精査加療目的に入院した。

現症：身長160cm，体重59kg，意識清明，体温36.0℃，呼吸数18回/分，脈拍98回/分，血圧127/84mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度98%（室内気吸入下）。心音に異常なく，呼吸音は呼気終末にwheezesを聴取した。対光反射・眼球運動・顔面知覚など脳神経系に異常なし。上肢は両側でバレー徴候はやや回内したが徒手筋力テスト（manual muscle testing：MMT）で明らかな筋力低下なし。下肢は右でMMT 3，左でMMT 2と筋力低下を認め，左膝より遠位で疼痛および温痛覚障害を伴った。また，左下肢で膝蓋腱反射とアキレス腱反射が低下していた。

検査所見（Table 1）：血液検査では軽度のCRP上昇と好酸球比率の著明な増加を伴う白血球数上昇があり，AST，ALT，LDHおよびCKの上昇あるいは軽度上昇，NT-proBNPの上昇も認めた。尿検査では尿潜血3+と尿蛋白1+を認めた。また，MPO-ANCAやIgEの上昇も認めた。

画像所見：胸部単純X線写真（Fig. 1a）で右下肺野の透過性低下があり，胸部CT（Fig. 1b）では右下葉胸膜側に非区域性のすりガラス影および斑状影や小粒状影，頭部単純CT（Fig. 1c）では篩骨洞炎を疑う所見を認めた。腰部単純MRI（Fig. 1d）ではL3/4レベルで脊柱管

連絡先：児玉 秀治

〒510-8561 三重県四日市市大字日永5450-132

三重県立総合医療センター呼吸器内科

(E-mail: shuuji-kodama@mie-gmc.jp)

(Received 25 Feb 2022/Accepted 16 May 2022)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Immunoserology	
WBC	15,800/ μ L	TP	5.6 g/dL	CRP	4.935 mg/dL
Neu	42.8%	Alb	2.5 g/dL	Procalcitonin	0.086 ng/mL
Lymph	6.1%	AST	39 U/L	β -D-glucan	7.3 pg/mL
Mono	4.2%	ALT	36 U/L	IgG	1,098 mg/dL
Eos	46.5%	LDH	337 U/L	IgG4	296 mg/dL
Baso	0.4%	CK	590 U/L	IgA	134 mg/dL
Hb	15 g/dL	Na	142 mmol/L	IgM	60 mg/dL
Plt	22.8×10^4 / μ L	K	3.7 mmol/L	IgE	1,046 IU/mL
		Cl	106 mmol/L	RF	43 IU/mL
		Ca	8.6 mg/dL	ANA	<40 \times
		Zn	53 μ g/dL	Anti-DNA ab	<2.0 IU/mL
		BUN	11.3 mg/dL	Anti-RNP ab	(-)
		Cre	0.69 mg/dL	Anti-Sm ab	(-)
		Glu	106 mg/dL	Anti-SS-A ab	(-)
		HbA1c	5.9%	Anti-SS-B ab	(-)
		NT-proBNP	1,503 pg/mL	Anti-Scl-70 ab	(-)
		KL-6	121 U/mL	Anti-centromere ab	(-)
		SP-D	111 ng/mL	Anti-ARS ab	(-)
		Vit B ₁	663 ng/mL	PR3-ANCA	<1.0 IU/mL
		Vit B ₁₂	>1,500 pg/mL	MPO-ANCA	34.1 IU/mL

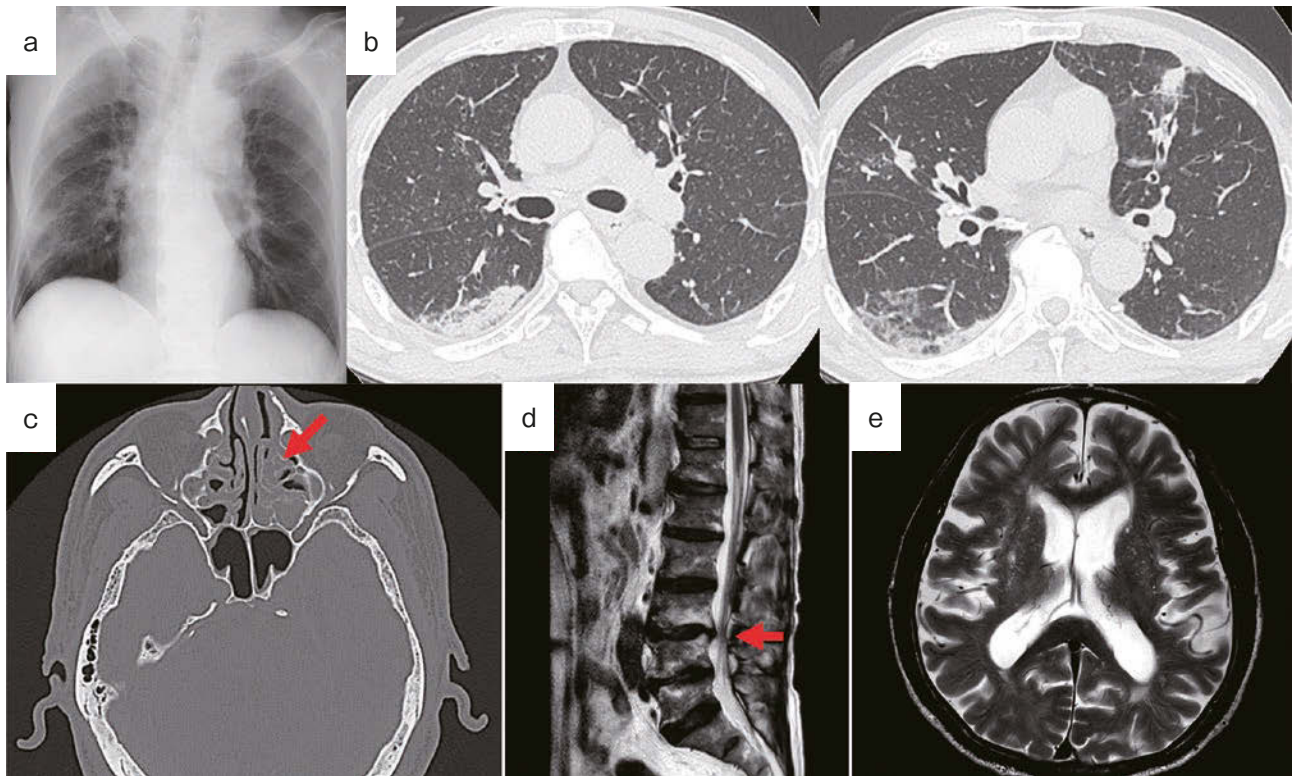


Fig. 1 Imaging findings. (a) Plain chest X-ray showed decreased radiolucency of the right lower lung field. (b) Chest computed tomography showed non-segmental ground-glass opacities, patchy shadows, and small nodular shadows on the pleural side of the right lower lobe. (c) Unenhanced head computed tomography showed findings suggestive of ethmoid sinusitis (arrow). (d) Plain lumbar magnetic resonance imaging showed spinal canal stenosis at the L3/4 level (arrow). (e) Plain head magnetic resonance imaging showed no apparent abnormalities on T2-weighted images.

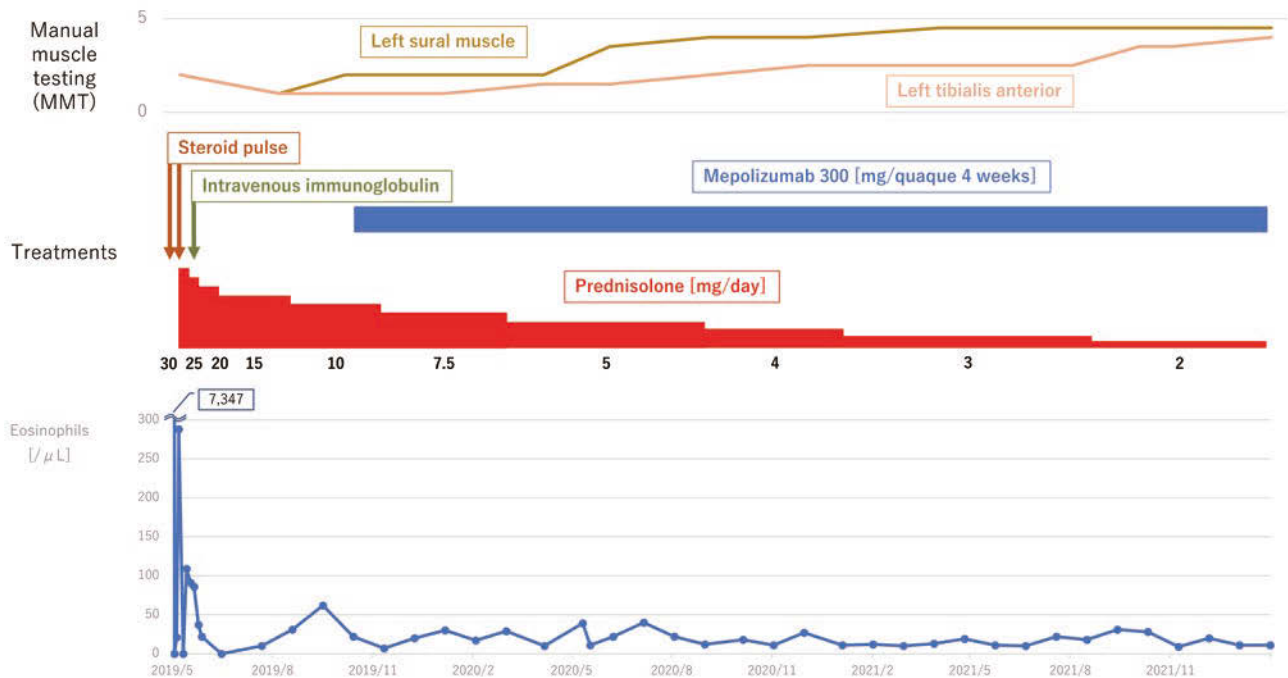


Fig. 2 Clinical course.

狭窄を認めた。また、頭部単純MRI (Fig. 1e) ではT2強調画像で明確な異常は指摘できなかった。

臨床経過 (Fig. 2)：筋原性酵素が上昇あるいは軽度上昇していたが、心電図上は明らかな波形異常は指摘できなかった。NT-proBNPの上昇を認めたため心不全の併発を考えた。65歳以上の高齢者で心不全併発があることからfive factor score 2点と判断し、入院当日よりステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾン (methylprednisolone) 1g/日を3日間] を開始した。入院4日目に四肢の症状はやや改善傾向でステロイドへの反応性が確認された。当院脳神経内科にコンサルテーションし神経伝導速度検査 (Table 2a) を実施した。両側脛骨神経および右腓骨神経で運動神経の伝導速度・振幅の低下、左腓骨神経で運動神経の伝導速度・振幅の消失、左腓腹神経で感覚神経の伝導速度・振幅の消失を認めており、MRI画像から想定される脊柱管狭窄症の症状 (大腿外側から下腿前面にかけての疼痛) と一致せず、EGPAによる多発性単神経炎の所見と考えられた。入院8日目よりステロイドパルス療法の2コース目を行い、疼痛はやや軽減したが他の神経症状の改善は乏しく、神経伝導速度検査 (Table 2b) の改善も認められなかった。心臓超音波検査を実施し明らかな壁運動の低下がないことや左室駆出率も保たれていることを確認した。その後経口プレドニゾン (prednisolone: PSL) 30mg/日から漸減しつつ、5月下旬 (入院21日目) からは5日間の高用量ガンマグロブリン静注療法を行ったが、この効果も限定的で左下肢

の疼痛や運動障害は残存した。両上肢および右下肢の症状は軽快したため、リハビリテーションを行い6月上旬に退院とした。しかし左下肢の症状は遷延しており車椅子での通院となった。発症から約5ヶ月後の10月中旬、PSL 10mg/日に加えメボリズマブ300mg/回を開始した。メボリズマブ開始後3ヶ月の2020年1月の外来診察では、「周りの人から最近動きが良くなったと言われる」と話し、メボリズマブ開始時と比較し左腸腰筋・大腿四頭筋のMMTは3から4に改善していた。左下肢の疼痛や温痛覚障害も同時に改善を認めた。2020年4月 (メボリズマブ開始後6ヶ月) には診察室に独步入室可能となり、また5月 (メボリズマブ開始後7ヶ月) には杖歩行で通院できる程度まで回復した。2020年10月 (メボリズマブ開始後1年) に神経伝導速度検査を再検すると、メボリズマブ導入時点 (Table 2c) と比較し伝導速度や振幅が改善しており、特に左脛骨神経では振幅が7.3mVまで上昇していた (Table 2d)。PSLを漸減しつつ外来治療を継続し、2021年10月 (メボリズマブ開始後2年) では左大腿屈筋・腓腹筋でMMT 4+、左前脛骨筋でMMT 3+まで回復しており、診察室では足踏みしてみせる動作もみられた。同時期の神経伝導速度検査では左前脛骨筋導出 (伝導速度44.0m/s, 振幅4.8mV) も確認できるようになった (Table 2e)。2022年2月現在、PSL 2mgとメボリズマブ投与で症状の悪化はなく、左前脛骨筋のMMTは4-まで回復し、神経症状は左足先に温痛覚障害が残存する程度である。

Table 2 Nerve conduction study

		(Right/left)	(a) At the start of treatment	(b) After steroid pulse therapy	(c) At the start of mepolizumab	(d) one year after starting mepolizumab	(e) two years after starting mepolizumab
Motor nerves	Tibial nerve	Latency	5.1/4.8ms	5.9/5.1ms	5.9/6.1ms	5.9/6.1ms	5.3/5.1ms
		Velocity	40.8/40.4m/s	36.7/38.4m/s	40.7/38.3m/s	43.7/38.7m/s	43.4/40.3m/s
		Amplitude	3.6/4.6mV	1.7/1.5mV	4.9/3.6mV	8.3/7.3mV	10.2/6.6mV
	Peroneal nerve	Latency	4.4/(-)ms	6.0/(-)ms	4.4/(-)ms	5.0/(-)ms	4.1/(-)ms
		Velocity	41.1/(-)m/s	37.0/(-)m/s	41.2/(-)m/s	46.1/(-)m/s	46.3/(-)m/s
		Amplitude	1.1/(-)mV	1.0/(-)mV	2.7/(-)mV	4.1/(-)mV	3.8/(-)mV
	Left tibialis anterior	Latency	(-)	(-)	(-)	(-)	3.8ms
		Velocity	(-)	(-)	(-)	(-)	44.0m/s
		Amplitude	(-)	(-)	(-)	(-)	4.8mV
Sensory nerves	Sural nerve	Distal velocity	46.5/(-)m/s	41.6/(-)m/s	40.9/(-)m/s	41.5/(-)m/s	43.7/(-)m/s
		Amplitude	23/(-) μ V	11/(-) μ V	12/(-) μ V	16/(-) μ V	16/(-) μ V

また、入院中に前立腺癌の疑いが指摘され、尿潜血はこれによるものと考えられた。EGPA治療が進み病状が安定した2020年5月（メボリズマブ開始後7ヶ月）に当院泌尿器科で精査され、現在はホルモン療法で前立腺癌も治療中である。

考 察

EGPAは1951年にJakob ChurgとLotte Straussの2人の病理学者によって結節性多発動脈炎から分離独立した原発性全身性血管炎の一つである。従来Churg-Strauss症候群またはアレルギー性肉芽腫性血管炎と呼ばれていたが、チャペルヒルコンセンサス会議2012で名称が変更され、わが国でも好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の病名が定められた¹⁾。病因は不明だが何らかの抗原に対するアレルギー反応が関わっていると考えられている。病態としては好酸球の各臓器への直接浸潤による組織障害が最も重要で、それ以外にも多くの免疫学的機序が関わっている¹⁾。わが国において診断にあたっては、1998年の厚生省（現・厚生労働省）の診断基準を用い、重症度分類も設定されている。本例は病理所見が得られていないが、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：多発性単神経炎、筋肉痛もしくは筋力低下）、臨床経過の特徴（主要臨床所見の①②が先行し③が発症する）を満たしたことから、主要臨床所見のうち3項目を満たし臨床経過の特徴を示した確実（definite）群と診断した¹⁾。また重症度としては、初期治療に不応性の不可逆的な多発性単神経炎を有し、これにより日常生活に支障をきたしていたことから3度とした¹⁾。

EGPAの治療はグルココルチコイドが主体であり、重症例では高用量のPSL投与（40～60mg/日）やステロイドパルス療法が行われる。免疫抑制剤の併用も考慮さ

れ、残存する治療抵抗性の末梢神経障害に対しては高用量ガンマグロブリン静注療法も有効とされ保険適用となっている¹⁾。本例ではステロイドパルス療法を2コース、PSL 30mg/日から開始のステロイド維持療法、神経症状に対し高用量ガンマグロブリン静注療法を行ったが効果は限定的で、メボリズマブ治療を導入した。

EGPAにおいて末梢神経障害は51～98%に合併し多発性単神経炎が主体である³⁾。上記のとおり神経症状にはグルココルチコイド以外に高用量ガンマグロブリン静注療法が有効とされている⁴⁾が、知覚異常はしばしば遷延し約2/3の症例で不可逆的障害を残すと言われており¹⁾、ADL低下に直結する。メボリズマブは抗IL-5モノクローナル抗体で、EGPAにおいては全身性ステロイド治療を行っても効果不十分な場合に用いることができる²⁾。メボリズマブのEGPAに伴う神経症状への効果は不明であるが、同薬剤が奏効した報告は近年散見されている。2022年にNakamuraらは、寛解導入療法後に残存した多発性単神経炎を有するEGPAの13例を対象として、メボリズマブの治療効果について報告している。この報告ではメボリズマブ投与12ヶ月後の評価で、痛みやしびれ症状のvisual analog scale (VAS) が有意に改善した⁵⁾。また、2021年にKitamuraらは、再発性EGPAと診断された6例を対象として、メボリズマブの末梢神経障害への効果について皮膚灌流圧を測定し報告している。Kitamuraらの報告では、再発後にメボリズマブを導入し12週間後の時点で、皮膚灌流圧の改善とともに腓腹神経の潜時・振幅、Birmingham vasculitis activity scoreおよび神経症状のグローバルスケールが改善した⁶⁾。EGPA再発時におけるメボリズマブの有用性に関しては2022年にKaiらも報告している。グルココルチコイド漸減中の再発に対してメボリズマブを投与したことで、残存した末梢神経障害が改善したと報告している⁷⁾。また、2021年にIkedaらは、

グルココルチコイドでの初期治療で神経症状の改善が乏しかった2例に対して、早期から高用量ガンマグロブリン静注療法とメポリズマブを導入し症状が改善したと報告しており⁸⁾、Nishiharaらもステロイドパルス療法および高用量ガンマグロブリン静注療法後にメポリズマブを投与し神経症状が改善した例を報告している⁹⁾。これらの報告からEGPAによる神経症状に対して、再発時や発症早期のメポリズマブ投与が有効な可能性が示唆される。本例で神経症状のVASは評価できていないが、神経伝導速度検査やMMTの改善とともに、自覚症状およびADLが著明に改善しており、再発時や発症早期ではないものの既報と同様にEGPAに伴う神経症状にメポリズマブが奏効した。

治療抵抗性のEGPAに伴う神経症状に対してメポリズマブが有効だった。神経症状はしばしば遷延しADL低下に直結するため、治療抵抗性の場合にはメポリズマブが治療の選択肢になり得る。

謝辞：稿を終えるにあたり、神経学的評価にご尽力賜りました三重県立総合医療センター脳神経内科スタッフ一同に感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班. 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018; 65-71.
- 2) グラクソ・スミスクライン株式会社. ノーカラ皮下注用100mg添付文書. 2020年3月改訂 (第1版).
- 3) Furuta S, et al. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int* 2019; 68: 430-6.
- 4) Koike H, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol* 2015; 262: 752-9.
- 5) Nakamura Y, et al. Low-dose mepolizumab is effective as an add-on therapy for treating long-lasting peripheral neuropathy in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol* 2022; 32: 387-95.
- 6) Kitamura N, et al. The effects of mepolizumab on peripheral circulation and neurological symptoms in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) patients. *Allergol Int* 2021; 70: 148-9.
- 7) Kai Y, et al. Improvement of peripheral neuropathy in a patient with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis by additional mepolizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2022; 18: 14.
- 8) Ikeda T, et al. Early add-on administration of mepolizumab and intravenous immunoglobulin effective in treating eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol* 2021; 48: 529-32.
- 9) Nishihara M, et al. Successful early introduction of mepolizumab for peripheral neuropathy with a peripheral circulatory disorder in a patient with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Mod Rheumatol Case Rep* 2021; 5: 354-9.

Abstract**A case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis successfully treated with mepolizumab for treatment-refractory neurological symptoms**

Shuji Kodama, Masamichi Yoshida, Hiroto Miki, Hiroki Goto,
Toshikazu Terashima and Atsushi Fujiwara

Department of Respiratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center

The patient was a 75-year-old man with a history of bronchial asthma. He visited our emergency outpatient department with chief complaints of sensory disturbance and weakness in both lower extremities, pain in the left lower extremity, and cough. Because the patient presented with neurological symptoms and a marked increase in peripheral eosinophil count, he was admitted to the hospital with a diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Although the patient was treated with steroid pulse therapy, maintenance therapy with prednisolone (PSL), and high-dose intravenous immunoglobulin therapy for EGPA, neurological symptoms persisted at the time of hospital discharge. Mepolizumab was initiated on an outpatient basis; since then, the neurological symptoms have tended to improve, allowing the tapering of PSL to 2 mg. Neurological symptoms related to EGPA often persisted and directly led to a decline in activities of daily living. However, mepolizumab can be an effective treatment option for treatment-resistant neurological symptoms.