

●症 例

潰瘍性大腸炎治療中に診断された好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例

成田 茜衣^a 高田 宗武^a 松崎 豊^b
 藤元 瞳^b 小豆畑康児^c 中西 正教^a

要旨：51歳男性。喘息とアレルギー性鼻炎治療中、潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）を発症し、メサラジン（mesalazine）を投与されたが悪化し、プレドニゾロン（prednisolone：PSL）とアザチオプリン（azathioprine）投与で改善した。その治療終了後、喘息悪化、発熱、好酸球増多、肺多発斑状影、副鼻腔炎などを認め、経気管支肺生検では多数の好酸球とともに肉芽腫の一部や血管炎が疑われる所見も認め好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA）と診断した。PSLを40mgで投与開始し漸減、EGPAの症状や陰影は改善した。UCとEGPAの合併はきわめて稀であるが、文献報告もあり、注意が必要である。

キーワード：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、抗好中球細胞質抗体、抗好中球細胞質抗体関連血管炎、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患
 Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA),
 Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), ANCA-associated vasculitis (AAV),
 Ulcerative colitis (UC), Inflammatory bowel disease (IBD)

緒 言

炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）にはさまざまな肺病変合併が知られるが、抗好中球細胞質抗体関連血管炎 [antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis：AAV] の合併は稀であり、潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）と好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA）の合併はきわめて稀である^{1)~3)}。我々はUCとEGPAの合併例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳，男性。

主訴：咳，喘鳴，発熱。

既往歴：喘息（38歳），アレルギー性鼻炎（38歳），UC（49歳）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし。

内服歴：モンテルカスト（montelukast），フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物（fluticasone propionate/formoterol fumarate hydrate），メサラジン（mesalazine）。

現病歴：20XX-13年から喘息とアレルギー性鼻炎を他医で治療中，20XX-2年8月下痢と粘血便が出現し，別の他医でUCと診断されメサラジン4,800mgを投与されたが症状悪化し，20XX-1年9月当院消化器内科に紹介された。胸部CT上若干の陰影と軽度の好酸球数増多（840/ μ L）を認めたが，呼吸器症状の悪化はなく経過観察された。大腸内視鏡検査にて盲腸から直腸にかけて血管透見消失や膿性粘液付着を認め，縦走潰瘍は認めなかった。生検でリンパ濾胞を伴う非特異的炎症細胞浸潤や陰窩膿瘍を認め，肉芽腫は認めず，全大腸型UCと診断された。好酸球浸潤は認めず，好酸球性大腸炎は否定的であった。プレドニゾロン（prednisolone：PSL）30mgとアザチオプリン（azathioprine：AZP）50mgが開始され，UCの症状，喘息症状，異常陰影は消失し，PSLは漸減された。PSLは147日間，AZPは87日間投与され，それらの中止後，ベドリズマブ（vedolizumab）が追加された。その後，喘息再増悪，鼻閉，両側下肢の痺れ，筋肉痛，1ヶ月継続する発熱38 $^{\circ}$ Cを認め，胸部単純X線写

連絡先：中西 正教

〒390-8510 長野県松本市本庄2-5-1

^a 相澤病院呼吸器内科

^b 同 消化器内科

^c 同 病理診断科

(E-mail: mnakanishi@nifty.com)

(Received 31 Oct 2022/ Accepted 23 Mar 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

| Complete blood count | | Biochemistry | | Serology | |
|----------------------|------------------|--------------|------------|-----------------------|-------------|
| WBC | 12,910 / μ L | TP | 7.8 g/dL | CRP | 0.54 mg/dL |
| Neu | 45.5% | Alb | 3.5 g/dL | IgG | 1,669 mg/dL |
| Lym | 30.8% | T-bil | 1.0 mg/dL | IgA | 172 mg/dL |
| Mon | 7.1% | AST | 23 U/L | IgM | 86 mg/dL |
| Eos | 16.0% | ALT | 28 U/L | IgG4 | 62.5 mg/dL |
| Bas | 0.6% | LDH | 160 U/L | IgE | 276 U/mL |
| Hb | 14.8 g/dL | ALP | 98 U/L | KL-6 | 147 U/mL |
| Ht | 45.7% | Amy | 35 U/L | SP-D | 21.6 ng/mL |
| | | CK | 28 U/L | | |
| Urinalysis | | BUN | 8.2 mg/dL | Anti-nuclear antibody | Negative |
| Protein | (-) | Cre | 0.83 mg/dL | Anti-CCP antibody | Negative |
| Blood | (-) | Na | 138 mmol/L | Anti-ARS antibody | Negative |
| Glucose | (-) | K | 4.1 mmol/L | PR3-ANCA | 78.6 IU/mL |
| Ketone | (-) | Cl | 104 mmol/L | MPO-ANCA | <1.0 IU/mL |
| | | Glucose | 106 mg/dL | | |

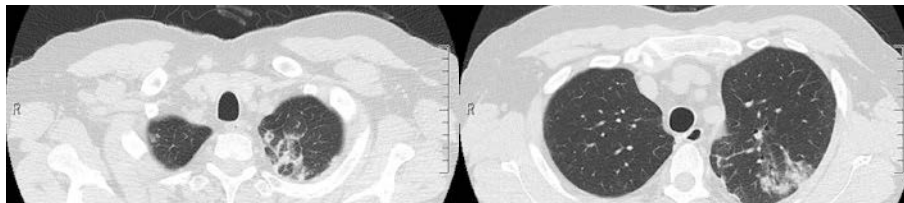


Fig. 1 Chest CT findings on admission showed multiple patchy opacities in the upper lobe of the left lung.

真上陰影が再出現し当科に紹介，20XX年6月9日入院となった。なお，本例は消化器内科に紹介される5ヶ月前，喘息症状で当院救命救急センター受診歴が1回あり，そのときは胸部単純X線写真上の異常は認めていない。

入院時現症：身長179cm，体重82.9kg，BMI 25.9kg/m²，体温37.8℃，血圧113/84mmHg，脈拍95回/分，呼吸数16回/分，SpO₂（室内気）95%。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。表在リンパ節は触知せず。両側肺野にwheezingを聴取，心音整。腹部弾性軟。肝脾腫認めず。下腿浮腫認めず。皮膚・関節に異常は認めず，神経学的に異常は認めず。

入院時検査所見：末梢血好酸球数増加，IgE増加，PR3-ANCA陽性を認めた（Table 1）。

入院時胸部単純X線写真所見：左上肺に多発斑状影を認めた。

入院時胸部CT所見（Fig. 1）：左上葉優位に多発斑状影を認めた。

入院時副鼻腔CT所見：右上顎洞炎，篩骨洞炎を認めた。

気管支鏡検査所見：気管支肺胞洗浄液から好酸球増多や出血を示唆する所見や真菌の検出は認めなかった。左上葉からの経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）で，肺胞腔にフィブリン析出とマクロファージ

集簇に加え，多数の好酸球出現を認めた（Fig. 2A）。また肺胞腔に多核巨細胞を含むマクロファージの集簇を認め，血管外肉芽腫の一部をみている可能性が示唆された（Fig. 2B）。エラスチカ・ワンギーソン染色では末梢肺動脈に内腔線維化による閉塞と弾性線維断裂像を認め，血管炎の所見と考えられた（Fig. 2C）。

神経伝導速度：上下肢すべて正常。

入院後経過：本例は喘息，好酸球増多，肺多発斑状影に加え，血管炎症状が出現していると考えられ，入院時からEGPAを疑い精査した。喘息症状は比較的軽度で，吸入ステロイド/長時間作用型 β_2 刺激剤（inhaled corticosteroid/long-acting β_2 agonist：ICS/LABA）の継続と短時間作用型 β_2 刺激剤頓用で気管支鏡などでの精査が可能であり，気管支鏡検査においてはEGPAに矛盾しない所見が得られた。多発性単神経炎を疑ったが，客観的な神経学的異常は認めなかった。しかし，多発性単神経炎がないと仮定しても，1990年のAmerican College of Rheumatology（ACR）criteria⁴⁾の6項目中5項目を満たし，また，わが国の厚生労働省の診断基準においても，主要臨床所見3項目と臨床経過の特徴を満たす確実例となりEGPAと診断した。メサラジンの影響も疑われ消化器内科と協議したが，UC治療においてメサラジンは基本的

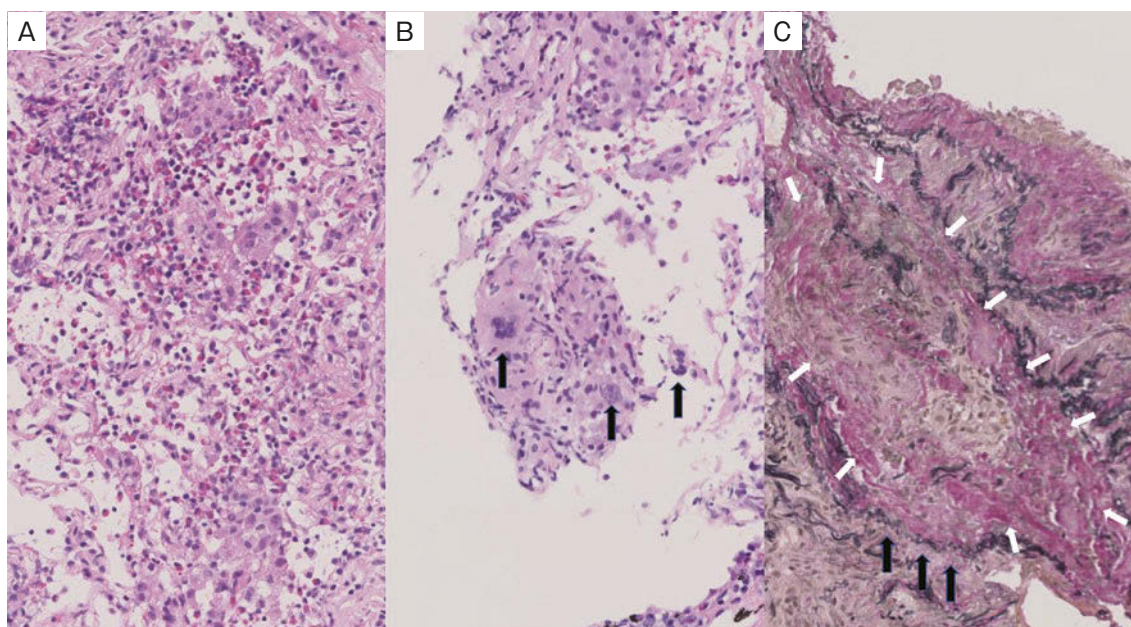


Fig. 2 Histopathological findings from transbronchial lung biopsy specimens. (A) Hematoxylin-eosin staining, $\times 20$. A large number of eosinophils were observed in the alveolar spaces. (B) Hematoxylin-eosin staining, $\times 20$. The collections of macrophages including multinucleated giant cells in the alveolar spaces (black arrows) showed the possibility of the presence of extravascular granulomas. (C) Elastica-van Gieson staining, $\times 20$. The occlusion of the vascular lumen (white arrows) and the rupture of the elastic fiber (black arrows) in the peripheral pulmonary artery indicated vasculitis.

薬剤であるとして継続された。PSLを40mgで開始し漸減、症状も陰影も改善した。メサラジン、ベドリズマブ300mg/8週、ICS/LABAは継続され、PSL維持量10mgとなった後、1年間以上UCもEGPAも悪化は認めない。

考 察

EGPAは多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎とともにAAVの一つである⁵⁾⁶⁾。EGPAの診断にはACR1990の診断基準やChapel Hill Consensus Conference (CHCC) 1994の定義が用いられてきたが、ACR1990の診断基準ではやや過剰診断になりやすい等の問題点が示され、新たな定義や診断基準の検討が繰り返され、名称もCHCC2012でChurg-Strauss syndromeからEGPAと変更された⁷⁾。本例は多発性単神経炎がないと仮定してACR/European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) criteria 2022年改訂版に照合しても7点となり、EGPAの診断基準を満たす⁸⁾。

EGPAの経過には、喘息や好酸球性鼻炎の第1相、好酸球増多、好酸球性肺炎の第2相、血管炎発症の第3相があるとされる⁵⁾。重症例や死亡例もあり早期診断は重要だが、第2相での診断は通常困難と思われる。第3相に入れば血管炎症状が顕在化するが、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球増多症候群、IgG4関連疾患など類似疾患は多い⁵⁾⁶⁾。第3相では急速な増悪もあるため、

より早期に疑い精査を進めることが重要であるが、本例はPSLとAZP中止後の第3相と考えられる症状が出現した時点で、速やかに精査し診断できたと考えている。

豊富な好酸球浸潤、血管外肉芽腫、血管炎はEGPAの重要な病理所見である⁵⁾⁶⁾。TBLBでの病理診断は通常難しいが、慢性好酸球性肺炎の所見は比較的多く認められ、TBLBのある程度の有効性は示されている⁹⁾。本例のTBLB所見も血管外肉芽腫についてはその一部をみている可能性が示唆されるのみで、病理学的に確定できる所見とは考えていないが、TBLBでも、EGPAの肺病変として矛盾のない病理所見が示された。

IBDには気道病変、肺実質病変、間質性肺疾患などさまざまな肺病変合併が知られている¹⁾。AAV 1,697例からIBD合併を検討した報告では、4例のEGPAとUC合併を含む、11例のAAVとIBD合併を認めた²⁾。IBDと血管炎合併の32例を検討した報告からは、1例のEGPAとUC合併を含む、8例のAAVとIBD合併を認めている³⁾。これらの報告はEGPAとUCの合併は非常に稀ながらも存在することを示している。

IBDに伴う肺病変は薬剤性の検討も重要であるが、その判定はきわめて難しいと述べられている¹⁾。先に引用した文献のEGPAとUC合併4例中2例はEGPAが先に診断されており、UC治療歴のないEGPAとUCの合併が示されている²⁾。一方、メサラジンは閉塞性換気障害、好酸球

性肺炎, 器質化肺炎などをきたすことが報告されている^{1) 10) 11)}. さらにメサラジンは好酸球の活性化や過敏性反応を促しEGPA発症を促進するという報告もなされている^{12) 13)}. 本例はPSL 10mg維持量で安定しており, 現状においてEGPA発症がメサラジンによるかどうかを結論づけるのは困難と考えている. 薬剤性肺障害が疑われた際, 被疑薬中止のみで改善すれば, 薬剤性と確定される. ステロイド等他の薬剤により改善した場合でも, 薬剤性の懸念があれば中止を検討すべきであろう. EGPAの疾患性質上, 本例の症状が悪化する時期はいずれ来ると考えられ, そのときはメサラジン中止を検討し, メサラジン中止にて改善しない場合は, 一時PSL増量, メポリズマブ (mepolizumab) 投与などの検討, その後の経過を観察しながらPSL減量を検討していく方針である.

EGPAに消化器症状を合併する頻度は報告によりさまざまであるが, IBD合併は稀と思われる^{2) 5) 6)}. しかし, 仮にIBD合併であれば, 異なる治療が必要であり, 消化器症状を伴う際はIBDかどうかの検討は重要と思われる. また, ANCAはEGPAにおいて感度は0.4未満と低く, PR3-ANCA陽性例は稀である¹⁴⁾. UCにおいてPR3-ANCAの感度はカットオフ値を3.5U/mLとすると39.2%と報告され, 陽性率はEGPAと比較すればかなり高い¹⁵⁾. したがって, 本例のPR3-ANCA陽性はUCによる可能性が高く, また, PR3-ANCA陽性のEGPAにおいてはUC合併を注意すべきではないかと考えられた.

UC治療中に診断されたEGPAを報告した. この合併は稀ではあるが, あり得る合併症として注意が必要である.

謝辞: 本症例報告の作成にあたり, 貴重なご助言をいただいた当院消化器病センター 清澤研道先生と新倉則和先生に感謝いたします.

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) Massart A, et al. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2020; 133: 39-43.
- 2) Humbert S, et al. Inflammatory bowel diseases in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: 11 retrospective cases from the French Vasculitis Study Group. *Rheumatology* 2015; 54:

- 1970-5.
- 3) Sy A, et al. Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: a study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45: 475-82.
- 4) Masi AT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-100.
- 5) Vaglio A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy* 2013; 68: 261-73.
- 6) Furuta S, et al. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int* 2019; 68: 430-6.
- 7) Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- 8) Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 309-14.
- 9) Schnabel A, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* 1997; 10: 2738-43.
- 10) Hirakawa H, et al. Mesalazine-induced airway obstruction: utility of pulmonary function testing in drug-induced lung diseases. *Respir Investig* 2019; 57: 611-4.
- 11) Tanigawa K, et al. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Respiration* 1999; 66: 69-72.
- 12) Sinico RA, et al. Mesalazine-induced Churg-Strauss syndrome in a patient with Crohn's disease and sclerosing cholangitis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: S104.
- 13) Morice AH, et al. Mesalazine activation of eosinophil. *Lancet* 1997; 350: 1105.
- 14) Sinico RA, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
- 15) Takedatsu H, et al. Diagnostic and clinical role of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1603-7.

Abstract**A case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis diagnosed during the treatment of ulcerative colitis**

Akane Narita^a, Munetake Takada^a, Yutaka Matsuzaki^b,
Hitomi Fujimoto^b, Kouji Azuhata^c and Masanori Nakanishi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Aizawa Hospital

^bDepartment of Gastroenterology, Aizawa Hospital

^cDepartment of Pathology, Aizawa Hospital

The case is a 51-year-old man whose bronchial asthma and allergic rhinitis had been treated for more than ten years and whose ulcerative colitis (UC) had been treated with mesalazine for one year. His UC deteriorated and his symptoms were improved by the administration of prednisolone (PSL) and azathioprine (AZP). After the cessation of PSL and AZP, he presented with wheezing, fever, eosinophilia, sinusitis, and multiple infiltrates on his chest computed tomography. Histopathological findings from the transbronchial lung biopsy specimens showed a large number of eosinophils in the alveolar spaces. The collections of macrophages included multinucleated giant cells indicating the presence of granulomas, and occlusion of the vascular lumen and rupture of the elastic fiber in the peripheral pulmonary artery demonstrated vasculitis. He was diagnosed with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). PSL 40 mg was administered and resulted in prompt improvement, and his symptoms and the infiltrates on computed tomography disappeared in one month. After that PSL was tapered to 10 mg and, up until the time of writing, there has been no deterioration in EGPA or UC symptoms. Although reports of EGPA associated with UC are rare, it is important to be alert for complications while these diseases are treated.