

# 好酸球增多症の 分類と診断アプローチ

藤田保健衛生大学病院 救急総合内科

作成 日比野 将也

監修 植西 憲達

# 症例 62歳 女性

- 高血圧でかかりつけの方。状態は安定しており今日もいつもの定期受診。先日行った採血の結果説明をするところで、採血結果に異常が見つかった。症状は特にないという。
- 内服薬：アムロジピンベシル酸塩 5mg
- 既往歴：特になし

白血球	8,000 / $\mu$ L	RBC	450万 / $\mu$ L
Neu	55%	Hb	12.3 g/dl
Lym	20%	Hct	43%
Mono	4%	PLT	25万 / $\mu$ L
Ba	1%		
Eo	20%		

# Clinical Question

- 好酸球増多症とは？
- まず何をすべきか？
- 鑑別疾患は？
- 実再はどのようにアプローチすべきか？

# 好酸球増多とは？

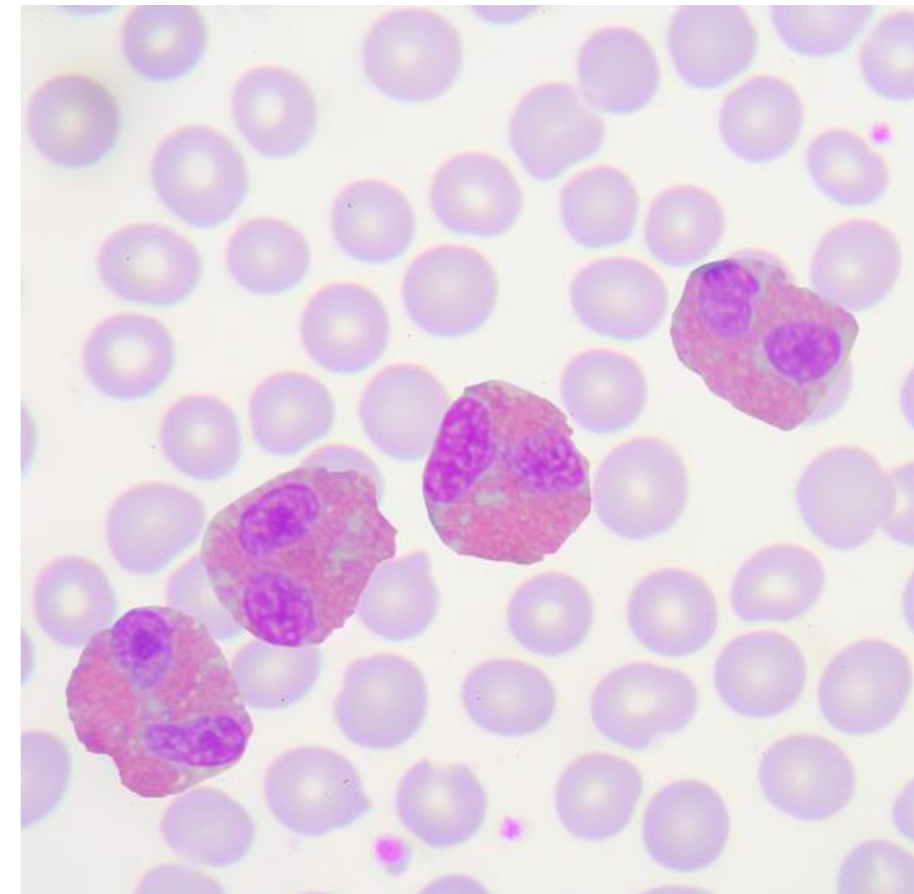
- Eosinophilia

Hypereosinophilia

Hypereosinophilic syndrome

# 好酸球 Eosinophil

- 直径13-20 $\mu\text{m}$  (好中球より大)
- 核は2葉に分葉
- 好酸性(赤橙色)の顆粒
- 末梢組織(脾臓, リンパ節, 消化管, 子宮, 胸腺, 乳腺)に多く存在: 末梢血の100倍



# Eosinophilia

～ 好酸球增多症 ～

## 定義

末梢血の好酸球絶対数  $> 500 / \mu\text{L}$

(好酸球正常値  $300\text{-}500 / \mu\text{L}$ )

## 重症度

- 軽度 mild :  $500 \sim 1,500 / \mu\text{L}$
- 中等度 moderate :  $1,500 \sim 5,000 / \mu\text{L}$
- 高度 severe :  $> 5,000 / \mu\text{L}$

# Hyper eosinophilia

## ～ 過好酸球增多症 ～

### 定義

1. 4週間以上間隔をおいた2度の採血にて抹消血の好酸球絶対数  $> 1500 /\mu\text{L}$  かつ/または
2. 組織中の好酸球增多所見(以下のうち一つ)
  - 好酸球が骨髄中の全有核細胞数の20%以上
  - 組織の病理所見において通常よりも好酸球の浸潤が強いと病理医が判断
  - 特殊染色にて好酸球顆粒蛋白の沈着が広範囲に見られる

J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep; 130(3): 607–612.

1500  $/\mu\text{L}$ 以上の患者に臓器障害を伴うことが多い傾向にあるが1500という数字にエビデンスはなく、臓器障害を予測するのに有用な絶対値はない

J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul; 126(1): 39–44.

# まず何をすべきか？

1. 感染症,腫瘍,薬剤など介入が比較的容易な疾患による好酸球増多か？
2. 好酸球増多に伴う臓器障害はあるか？
3. あるとしたら,それは急いで治療をする必要があるか？



# Hypereosinophilia(HE)のvariant

原因により4つのカテゴリーに分けられる

variant	略語	病態/定義
Hereditary (familial)HE	HE <sub>FA</sub>	病態が不明:家族歴あり,遺伝性免疫不全なし HE <sub>N</sub> やHE <sub>R</sub> の根拠なし
HE of undetermined significance	HE <sub>US</sub>	HEの原因不明,家族歴なし,HE <sub>N</sub> やHE <sub>R</sub> の根拠なし HEによる臓器障害もなし
Primary(clonal/neo plastic)HE	HE <sub>N</sub>	WHOカテゴリーにより分類される 幹細胞,骨髄,好酸球腫瘍
Secondary (reactive)HE	HE <sub>R</sub>	好酸球増多がnonclonalに起こる基礎疾患

これらは最終診断ではなく,原因特定のone step.  
真の原因の検索は引き続き行う

# 好酸球増多をきたす疾患

## 感染症

- 寄生虫：主に蠕虫(後述)
- 一部の真菌  
(*Coccidiomycosis, Allergic bronchopulmonary aspergillosis*)
- 皮膚への侵入(疥癬, 蠅蛆病)

## 血液または腫瘍性疾患

- 好酸球増多症候群(慢性好酸球性白血病含む)
- 白血病(急性骨髄性白血病, B細胞性ALL)
- リンパ腫(Hodgkin, T/B細胞性)
- 全身性肥満細胞症
- 固形癌

## アレルギーまたはアトピー疾患

- 薬剤への過敏症 or 薬剤関連好酸球増多
- アトピー関連疾患

- 腺癌
- 扁平上皮癌
- 肺癌(大細胞癌)
- 移行上皮癌

# 好酸球増多をきたす疾患

## 免疫

- GVHD
- 原発性免疫不全疾患(高IgE症候群, Omenn's症候群, Dock8欠損症, IPEX症候群, Zap70欠損症)

## その他

- 放射線治療
- アテローム血栓症
- サルコイドーシス

## 内分泌

- 副腎機能低下症

# 薬剤性好酸球增多

- 皮疹,発熱が有名だが無症状のことも多い.
- 服用開始から数ヶ月～数年後に発症するものもあり特定はできないことも多い.実際はtrial-and-errorで.
- 急性発症のケースでは分かりやすいことが多い (抗けいれん薬や抗菌薬).
- 処方薬,OTC,ハーブなどの健康食品すらも原因になりうる.いつから服用しいつから発症したか?病歴聴取が最も重要.

# 好酸球増多を起こしやすい薬剤

病態・兆候	よくある薬剤
皮疹＋発熱あり/なし	あらゆる薬剤（抗菌薬に多い）
間質性腎炎＋好酸球尿症	抗菌薬, 金化合物, アロプリノール
肺実質浸潤	ミノサイクリン, ペニシリン, NSAIDs, スルホンアミド,
肺胸膜	ダントロレン, ブレオマイシン, メトトレキサート
心筋炎	ラニチジン
胃小腸大腸炎	NSAIDs
肝炎	フェノチアジン, ペニシリン, トルブタミド, アロプ リノール, メトトレキサート, フルオロキノロン
白血球破砕性血管炎	アロプリノール, フェニトイン
慢性副鼻腔炎, 鼻ポリープ, 喘息	アスピリン
好酸球増加筋痛症候群	L-トリプトファン
DRESS症候群	カルバマゼピン, アロプリノール, 抗てんかん薬

# 好酸球增多症をきたす蠕虫感染症

Parasitic Disease <i>Organism(s)</i>	Development and duration of Eosinophilia		<u>Main anatomical site(s)</u>	Diagnosis
	<u>Acute</u>	<u>Persistent</u>		
Angiostrongyloidiasis				
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	+		CNS	Larvae in CSF
<i>Angiostrongylus costaricensis</i>	+		GI	Biopsy
Ascariasis	+		GI	Eggs in stool
Clonorchiasis	+	+	Hepatobiliary	Eggs in stool, serology
Fascioliasis	+	+	Hepatobiliary	Eggs in stool, serology
Fasciolopsiasis	+		GI	Eggs in stool
Filarial infections				
Lymphatic Filariasis				
Brugia, Wuchereria	+	+	Blood, lymphatics	Mf in blood, serology, CFA
<i>Loa loa</i> *	+	+	Subcutaneous, eye	Mf in blood, worm extracted
<i>Mansonella ozzardi</i> *	+	+	Blood	Mf in blood
<i>Mansonella perstans</i> *	+	+	Blood, body cavities	Mf in blood, adult in tissue
<i>Mansonella streptocerca</i> *	+	+	Skin, subcutaneous tissue	Mf in skin snips
<i>Onchocerca volvulus</i> *	+	+	Skin, eye, subcutaneous tissue	Mf in skin snips, adults in nodules

Parasitic Disease <i>Organism(s)</i>	Development and duration of Eosinophilia		<u>Main anatomical site(s)</u>	Diagnosis
	<u>Acute</u>	<u>Persistent</u>		
Tropical pulmonary eosinophilia*	+	+	Lung	Serology
Gnathostomiasis	+	+	Soft tissue	Serology, worm in specimen
Hookworm*	+	+	GI, lung (acutely)	Eggs in stool
Opisthorchiasis	+	+	Hepatobiliary	Eggs in stool
Paragonimiasis	+	+	Lung, CNS, subcutaneous	Eggs in sputum, BAL, stool
Schistosomiasis				Serology
<i>Schistosoma haematobium</i>	+		Urinary tract	Eggs in urine
<i>Schistosoma intercalatum</i>	+		Hepatic, GI	Eggs in stool
<i>Schistosoma japonicum</i>	+		Hepatic, GI	Eggs in stool
<i>Schistosoma mansoni</i>	+		Hepatic, GI	Eggs in stool
<i>Schistosoma mekongi</i>	+		Hepatic, GI	Eggs in stool
Strongyloidiasis	+	+	GI, lung, skin	Larvae in stool, serology
Trichinosis	+	+	GI, muscle	Serology, muscle biopsy
Visceral larva migrans*				
<i>Toxocara canis; T cati</i>	+	+	Liver, eye, lung	Serology, larvae in tissue
<i>Baylisascaris procyonis</i>	+	+	CNS, eye	Larvae in specimen

Parasitic Disease <i>Organism(s)</i>	Development and duration of Eosinophilia		<u>Main anatomical site(s)</u>	Diagnosis
	<u>Acute</u>	<u>Persistent</u>		
Tropical pulmonary eosinophilia*	+	+	Lung	Serology
Gnathostomiasis	+	+	Soft tissue	Serology, worm in specimen
Hookworm*	+	+	GI, lung (acutely)	Eggs in stool
Opisthorchiasis	+	+	Hepatobiliary	Eggs in stool
Paragonimiasis				Sputum, BAL, stool
Schistosomiasis				
<i>Schistosoma haematobium</i>				Urine
<i>Schistosoma intercalatum</i>				Stool
<i>Schistosoma japonicum</i>	+		Hepatic, GI	Eggs in stool
<i>Schistosoma mansoni</i>	+		Hepatic, GI	Eggs in stool
<i>Schistosoma mekongi</i>	+		Hepatic, GI	Eggs in stool
Strongyloidiasis	+	+	GI, lung, skin	Larvae in stool, serology
Trichinosis	+	+	GI, muscle	Serology, muscle biopsy
Visceral larva migrans*				
<i>Toxocara canis; T. cati</i>	+	+	Liver, eye, lung	Serology, larvae in tissue
<i>Baylisascaris procyonis</i>	+	+	CNS, eye	Larvae in specimen

各種検査も診断能にはばらつきあり。  
過去に流行地域の渡航歴があるなど  
病歴から疑う場合は治療を



# その他HEと関連する疾患

## ～特定の症候群と皮膚以外の臓器疾患～

病態	特徴	疾患・症候群
HEに付随する特定の症候群	好酸球による影響は不明であるが,HEに付随する臨床兆候が明かである症候群	<p>好酸球性血管浮腫(Gleich症候群)                      好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)                      好酸球性筋膜炎                      Omenn症候群                      高IgE症候群</p>
HEに付随する他の疾患 ～皮膚以外～	好酸球による影響が不明な単一臓器を侵す疾患	<p>好酸球性食道炎/胃腸炎/膵炎/肝炎/腹水/腎炎/膀胱炎/子宮内膜炎/子宮筋層炎/乳腺炎/眼炎/心筋炎/脂肪織炎/滑膜炎/筋膜炎/                      好酸球性肺症候群(喘息,気管支炎,肺炎,胸膜炎)</p>

# その他HEと関連する皮膚疾患

## ～皮膚疾患～

病態	疾患・症候群
HEに付随する特定の疾患 ～皮膚編～	接触性皮膚炎,血管リンパ過形成,環状紅斑,アトピー性皮膚炎,コクシジオイデス症,水疱性類天疱瘡,薬疹,好酸球性筋膜炎,多形性掻痒性発疹,嚢胞性毛嚢炎,新生児中毒性紅斑,好酸球性口腔潰瘍,好酸球性血管炎,顔面肉芽腫,疥癬/シラミ/幼虫移行症など,色素失調症,軟部好酸球肉芽腫,ランゲルハンス細胞肉芽腫症,菌状息肉腫/Sezary症候群,肥厚性皮膚炎,類天疱瘡,天疱瘡,妊娠関連皮膚炎,偽リンパ腫,蕁麻疹,血管炎,Well's症候群

# Hyper eosinophilic syndrome (HES)

# Hyper eosinophilic syndrome

～ 好酸球増多症候群 ～

定義

- Hyper eosinophilia (HE) の基準を満たし
- 末梢組織の好酸球増多による臓器障害があり ※
- 臓器障害を引き起こす他の病態が除外されている

3つ全てを満たすことが必要

※好酸球増多による臓器障害とは：

好酸球浸潤による組織の障害

and/or

好酸球由来の顆粒の組織への沈着

- 1.～4.のいずれか
1. 繊維化
  2. 血栓/血栓塞栓症
  3. 皮膚粘膜の紅斑/浮腫/掻痒/湿疹
  4. 中枢・末梢神経ニューロパチー

# Hypereosinophilic syndrome(HES)のvariant

基礎疾患により3つのカテゴリーに分けられる

variant	略語	病態/定義
Idiopathic HES	-	HEの基礎疾患なし,HEによる臓器障害はあるがreactiveまたはneoplasticによるものではない
Secondary (reactive)HES	HES <sub>R</sub>	好酸球増多が非腫瘍性(nonclonal)に起こる基礎疾患がある.HEはサイトカインにより増殖しHEによる臓器障害あり.固形癌やT細胞リンパ腫によるものもこれに含まれる.
Primary (neoplastic) HES	HES <sub>N</sub>	好酸球は腫瘍性(clonal)に増殖.WHOガイドラインで規定される幹細胞,骨髄または好酸球の腫瘍で,HEによる臓器障害あり.

上記は遺伝子検査などによりさらに細分類される.

# WHO 好酸球增多疾患の分類(2008年)

**Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1***  
**Diagnostic criteria of an MPN<sup>a</sup> with eosinophilia associated with *FIP1L1-PDGFRB***

A myeloproliferative neoplasm with prominent eosinophilia  
AND

Presence of a *FIP1L1-PDGFRB* fusion gene<sup>b</sup>

**Diagnostic criteria of MPN associated with *ETV6-PDGFRB* fusion gene or other rearrangement of *PDGFRB***

A myeloproliferative neoplasm, often with prominent eosinophilia and sometimes with neutrophilia or monocytosis  
AND

Presence of t(5;12)(q31~q33;p12) or a variant translocation<sup>c</sup> or, demonstration of an *ETV6-PDGFRB* fusion gene or rearrangement of *PDGFRB*

**Diagnostic criteria of MPN or acute leukemia associated with *FGFR1* rearrangement**

A myeloproliferative neoplasm with prominent eosinophilia and sometimes with neutrophilia or monocytosis  
OR

Acute myeloid leukemia or precursor T-cell or precursor B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma (usually associated with peripheral blood or bone marrow eosinophilia)

AND

Presence of t(8;13)(p11;q12) or a variant translocation leading to *FGFR1* rearrangement demonstrated in myeloid cells, lymphoblasts, or both

**Chronic Eosinophilic Leukemia, Not Otherwise Specified (NOS)**

1. There is eosinophilia (eosinophil count  $>1.5 \times 10^9/L$ )
2. There is no Ph chromosome or *BCR-ABL* fusion gene or other myeloproliferative neoplasms (PV, ET, PMF, systemic mastocytosis) or MDS/MPN (CMML or atypical CML)
3. There is no t(5;12)(q31~q35;p13) or other rearrangement of *PDGFRB*
4. There is no *FIP1L1-PDGFRB* fusion gene or other rearrangement of *PDGFRA*
5. There is no rearrangement of *FGFR1*
6. The blast cell count in the peripheral blood and bone marrow is less than 20% and there is no inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22) or other feature diagnostic of AML
7. There is a clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality, or blast cells are more than 2% in the peripheral blood or more than 5% in the bone marrow.

**Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome (HES)**

Exclusion of the following:

1. Reactive eosinophilia
2. Lymphocyte-variant hypereosinophilia (cytokine-producing, immunophenotypically aberrant T-cell population)
3. Chronic eosinophilic leukemia, NOS
4. WHO-defined myeloid malignancies associated eosinophilia (e.g., MDS, MPNs, MDS/MPNs, or AML)
5. Eosinophilia-associated MPNs or AML/ALL with rearrangements of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*.
6. The absolute eosinophil count of  $>1,500/mm^3$  must persist for at least 6 months and tissue damage must be present. If there is no tissue damage, idiopathic hypereosinophilia is the preferred diagnosis.

# WHO 好酸球增多疾患の分類(2008年)

**Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1***  
**Diagnostic criteria of an MPN<sup>a</sup> with eosinophilia associated with *FIP1L1-PDGFRB***

A myeloproliferative neoplasm with prominent eosinophilia  
AND

Presence of a *FIP1L1-PDGFRB* fusion gene<sup>b</sup>

**Diagnostic criteria of MPN associated with *ETV6-PDGFRB* fusion gene or other rearrangement of *PDGFRB***

A myeloproliferative neoplasm, often with prominent eosinophilia and sometimes with neutrophilia or monocytosis  
AND

Presence of t(5;12)(q31~q33;p12) or a variant translocation<sup>c</sup> or, demonstration of an *ETV6-PDGFRB* fusion gene or rearrangement of *PDGFRB*

**Diagnostic criteria of MPN or acute leukemia associated with *FGFR1* rearrangement**

A myeloproliferative neoplasm with prominent eosinophilia and sometimes with neutrophilia or monocytosis  
OR

Acute myeloid leukemia or precursor T-cell or precursor B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma (usually associated with peripheral blood or bone marrow eosinophilia)

AND

Presence of t(8;13)(p11;q12) or a variant translocation leading to *FGFR1* rearrangement demonstrated in myeloid cells, lymphoblasts, or both

**Chronic Eosinophilic Leukemia, Not Otherwise Specified (NOS)**

1. There is eosinophilia (eosinophil count  $>1.5 \times 10^9/L$ )
2. There is no Ph chromosome or *BCR-ABL* fusion gene (atypical CML)
3. There is no t(5;12)(q31~q35;p13) or other rearrangement
4. There is no *FIP1L1-PDGFRB* fusion gene or other rearrangement
5. There is no rearrangement of *FGFR1*
6. The blast cell count in the peripheral blood and bone marrow is not diagnostic of AML
7. There is a clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality in the bone marrow.

**Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome (HES)**

Exclusion of the following:

1. Reactive eosinophilia
2. Lymphocyte-variant hypereosinophilia (cytokine-producing, immunophenotypically aberrant T-cell population)
3. Chronic eosinophilic leukemia, NOS
4. WHO-defined myeloid malignancies associated eosinophilia (e.g., MDS, MPNs, MDS/MPNs, or AML)
5. Eosinophilia-associated MPNs or AML/ALL with rearrangements of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*.
6. The absolute eosinophil count of  $>1,500/mm^3$  must persist for at least 6 months and tissue damage must be present. If there is no tissue damage, idiopathic hypereosinophilia is the preferred diagnosis.

骨髓/染色体/遺伝子検索にて分類。  
いずれにも当てはまらないものを  
idiopathic HESとする

実際はどうすればよいか？

～How to approach～



# 病歴

## 既往歴

- アトピー性疾患等,好酸球増多に関連する既往に特に留意して聴取
- 以前の好酸球の値

## 服薬

- 最近および現在の服薬内容
- サプリメント,ビタミン剤,ハーブなども含めた薬歴リスト
- 薬剤アレルギーの聴取

# 病歴

## 職業/余暇

- ・ 職業歴及び余暇における暴露歴

## 旅行

- ・ 海外(特に好酸球増多と関連のある感染症が流行している地域)への旅行や居住

## 食事歴

- ・ 毎日の食事の好みや分別,栄養補助食品

## 家族歴

- ・ 家族内に同じ暴露歴による好酸球増多の方はいないか,家族性の疾患はないか

# スクリーニング検査

検査	意義・補足
CBC	血球数の異常→血液疾患の有無
末梢血スミア	血球の形態,未熟・異形細胞→血液疾患
生化学・尿	得意的臓器の異常（肝臓・腎臓・心臓等）
VitB12	骨髄増殖性疾患の可能性
心電図	心筋障害（必要に応じてトロポニンも追加）
胸部レントゲン	肺病変の確認
寄生虫検査	便および血清学的検査

病歴,スクリーニング検査によってさらなる検査を追加

# 追加検査

検査	意義・補足
骨髄	血液腫瘍, 遺伝子異常
免疫グロブリン	IgG, IgA, IgM, IgE → 免疫不全, アレルギー疾患の存在
自己免疫関係	喘息, 副鼻腔炎 → ANCA,
コルチゾール	倦怠感, 体重減少, 起立性低血圧, 色素沈着 → 副腎疾患
便	虫卵, 成虫 → 寄生虫感染症
感染症的検査	HIV, HTLV1, フィラリア, トリパノソーマ, 旋毛虫, 住血吸虫, 結核 etc
CT	リンパ腫, 生検適応の有無

# 「すぐ治療」の対象は？

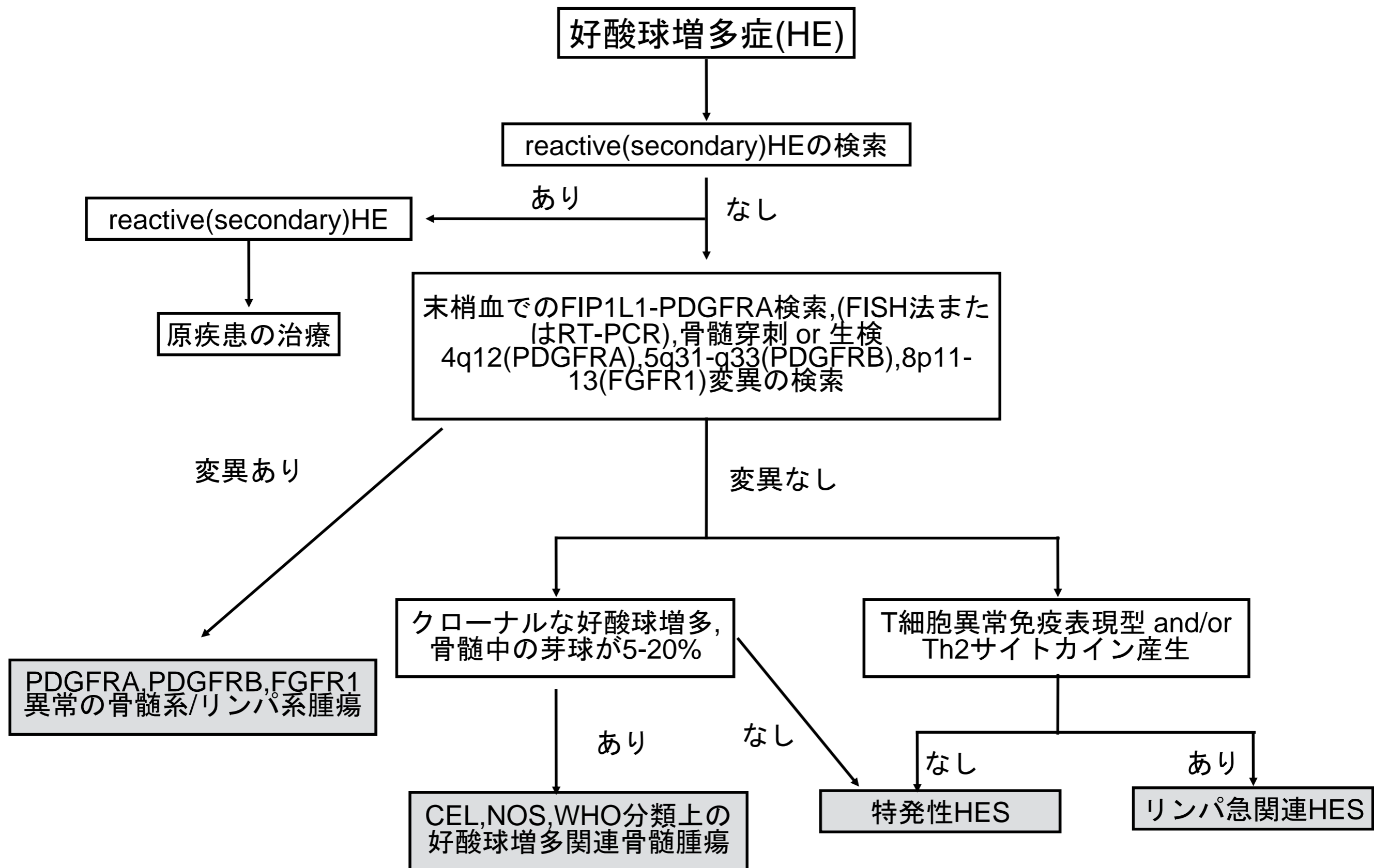
臓器障害が著しく精査まで待てない場合は原因はともかくとりあえず好酸球数を下げる治療(ステロイド全身投与)が必要

ex)

- 心筋障害やトロポニンの上昇
- 肺病変や低酸素血症
- 神経障害
- Splinter hemorrhage

寄生虫感染症を疑う病歴(流行地域への渡航歴)がある場合は、検査が陰性でもイベルメクチンの投与が推奨

# 好酸球増多症(HE)診断アルゴリズム



CEL:Chronic Eosinophilic Leukemia  
NOS:not otherwise specifued

Mayo Clin Proc. 2010 Feb;85(2):158-64.  
Am J Hematol. 2014 Mar;89(3):325-37.

# まとめ

- 好酸球増多症を見た時は,詳細な病歴聴取による原因の推測と臓器障害の有無をチェックすることが重要.
- 好酸球増多症(eosinophilia)はhypereosinophiliaと Hypereosinophilic syndromeに分けられ,基礎疾患により細分類される.
- HESは臓器障害を伴った好酸球増多疾患であり,好酸球増多がclonalに起こるものをprimary HES, nonclonalに起こるものをsecondary HES, それ以外をidiopathic HESと分類する.