

## 症 例

## 気管支喘息が顕在化しなかったアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例

森松 嘉孝 木下 正治 古賀 丈晴 相澤 久道

**要旨：**症例はアレルギー性鼻炎を有する68歳女性。感冒様症状を契機に末梢血好酸球増多を指摘された。その後、左頸部腫瘍を認め、抗菌薬投与にて改善するも咳嗽は残存し、下腿浮腫が出現した。心電図異常、心拡大を指摘され、ステロイドを投与されたが両足底の違和感が残存するため入院となった。胸部画像所見はスリガラス様陰影を呈し、経気管支肺生検にて、間質に好酸球の浸潤を伴う肉芽を認めた。腓腹神経生検は肉芽腫性血管炎像を呈し、アレルギー性肉芽腫性血管炎と診断された。本症例は、肺機能が正常で、気管支喘息の既往を認めず、気管支喘息が顕在化しなかった稀なアレルギー性肉芽腫性血管炎であり、貴重と考え報告する。

**キーワード：**アレルギー性肉芽腫性血管炎、抗好中球細胞質抗体、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、多発単神経炎

Allergic granulomatosis and angiitis, Anti-neutrophil cytoplasmic antibody, Bronchial asthma, Allergic rhinitis, Multiple mononeuritis

## 緒 言

アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Allergic granulomatosis and angiitis 以下 AGA と略す) は、気管支喘息と好酸球増多が先行し、その後に皮疹や多発単神経炎といった臨床症状が顕在化してくることにより初めて診断される臨床経過をとることが多く、先行する気管支喘息が必発と考えられている。しかし、アメリカリウマチ学会や厚生省難治性血管炎調査研究班の診断基準<sup>1)2)</sup>では、気管支喘息は主要項目の一つではあるが必須項目ではない。今回、気管支喘息の既往が全くなく、肺機能検査も正常であった比較的稀な AGA の1例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者：68歳、女性。

主訴：両足底部しびれ。

既往歴：数年前より肺の間質陰影指摘。

家族歴：長男にアレルギー性鼻炎 (スギ花粉、ハウスダスト)。

生活歴：寝具店経営、木造一戸建て住居、ペット飼育歴なし、喫煙歴なし。

現病歴：これまでに気管支喘息と言われたことはない。60歳過ぎより季節を問わずくしゃみや鼻水を認め

るようになり、耳鼻科にてアレルギー性鼻炎と診断を受けた。1998年11月上旬より咳嗽、及び黄色痰出現。近医より ofloxacin と PL 顆粒を処方された。1999年4月13日左頸部に違和感を感じ15日、当院外来受診。弾性軟、無痛性で熱感を有する腫瘍であり、末梢血白血球 9,500/ $\mu$ l、好酸球分画 33% と異常を認めたため、cefazolin と faropenem を投与。次第に腫瘍は消退し、CRP も低下したが、白血球数、及び好酸球数は変わらなかった。その後、夕刻に下腿浮腫を認めるようになり、5月18日の心電図にて V<sub>1</sub>、V<sub>2</sub> の QS pattern を指摘され、furosemide 20 mg/day 内服を開始された。その後、労作時動悸、及び両下腿に径 5~10 mm 大の薄赤色皮疹が出現し、6月1日循環器内科紹介。心電図上 V<sub>1</sub>~V<sub>3</sub> の QS pattern、心臓超音波にて僧帽弁、三尖弁閉鎖不全 I 度を認め、AGA による心臓病変が疑われ、同日より prednisolone 25 mg/day 開始。白血球数は変わらなかったが、咳嗽は軽減し、末梢血好酸球分画も 0.9% と低下した。そこでステロイドの漸減を行ったところ、再び末梢血好酸球分画が上昇し、両足底にしびれが出現したため、精査目的にて入院となる。経過中、発熱なし。

搬入時現症：意識清明、血圧 128/70 mmHg、体温 36.8℃、呼吸回数 18 回/分、脈拍数 86/分整、身長 147 cm、体重 44.2 kg、睑結膜に貧血を認める、左下肺背側に fine crackle をを聴取、両下腿全面に痂皮化した皮疹を認める。神経学的所見は、両足底の痛覚低下。入院時検査所見では、末梢血白血球数、好酸球数、CRP、及び LDH の上昇を認めた。また、IgE、並びに MPO-ANCA の上

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Immunology	
WBC	10,800/ $\mu$ l	TP	6.3 g/dl	IgG	1,570 mg/dl
Mo.	6.0%	Alb	3.1 g/dl	IgA	164 mg/dl
Ly.	30.0%	TB	0.38 mg/dl	IgM	79 mg/dl
Baso.	3.0%	GOT	15 U/l	C3	99 mg/dl
Eo.	16.0%	GPT	11 U/l	C4	26 mg/dl
Neut.	45.0%	LDH	542 U/l	RA	53 IU/ml
RBC	$372 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	216 U/l	ANA	$\times 320$
Hb	11.3 g/dl	$\gamma$ -GTP	40 U/l	Anti DNA Ab	negative
Ht	35.8%	Ch-E	86 U/l	MPO-ANCA	549 EU
Plt	$17.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	T-chol	217 g/dl	IgE	480 mg/dl
CRP	5.16 g/dl	FBS	82 g/dl	RAST	
KL-6	178 U/ml	BUN	17.6 g/dl	Dermatophagoides	
ECP	27.9 $\mu$ g/l	Cr	0.8 g/dl	pteryonyssinus	7.19 UA/ml
MBP	542 ng/ml	Na	142 mEq/l	Acarid	17.40 UA/ml
IL-5	< 7.8 pg/ml	K	4.3 mEq/l	Cryptomeria	
		Cl	104 mEq/l	japonica	< 0.34 UA/ml
				Candida	< 0.34 UA/ml
				Cat (dandruff)	< 0.34 UA/ml
				Brattaria	< 0.34 UA/ml

EC: eosinophilic cationic protein, MBP: major basic protein

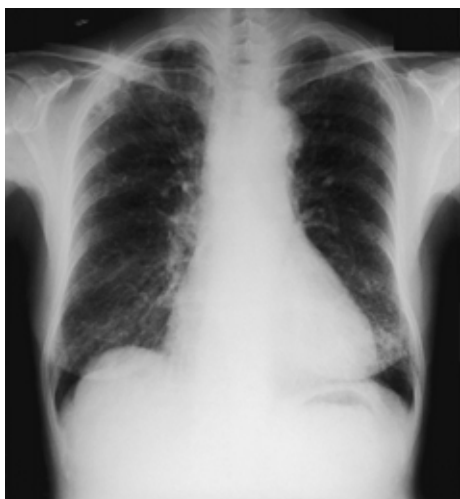


Fig. 1 Chest radiograph on admission showing interstitial shadows in the right upper, right lower, and left lower lung fields.

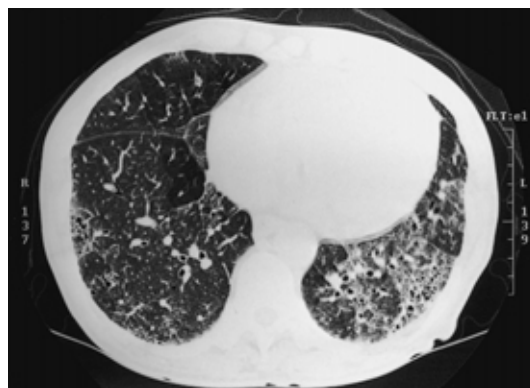


Fig. 2 Chest CT on admission revealing traction bronchiolectasis in the left lower lung field, panlobular ground-glass opacities in the right middle and lower lung fields, and thickening of the bronchovascular bundle.

昇を認め、RAST ではダニに対し陽性であった (Table 1). 胸部レントゲン (Fig. 1) では右上肺野、及び両下肺野に間質影を認め、HRCT では両中下肺の汎小葉性スリガラス陰影、及び胸膜側に traction bronchiolectasis を認めた (Fig. 2). 心電図では III, aVf, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> にて ST の低下、心臓超音波では僧帽弁、三尖弁閉鎖不全が I 度。運動神経伝導検査、ならびに感覚神経伝導検査にて振幅の低下を認めた (Table 2).

入院後経過：痂皮化した皮疹を生検するも特異的所見は得られなかったため、腓腹神経生検を施行。肉芽腫形成を伴う血管炎像と神経周膜炎、及び髄鞘数の著明な減少と退縮を認めた (Fig. 3). 肺機能検査は正常で、気管支鏡検査を行ったところ、気管支肺胞洗浄液 (BAL) の好酸球分画が 6% と上昇 (Table 2)、経気管支肺生検 (TBLB) では細気管支周囲間質に好酸球の浸潤を伴う肉芽を認めた (Fig. 4). 一方、心臓病変は、各種検査にて明らかな虚血性変化を認めなかった (Table 2). 以上よりアレルギー性鼻炎、好酸球増加、及び多発単神経炎

Table 2 Laboratory data on admission

MMR: intact	Urine
DTR: intact	Blood negative
Motor nerve stimulation test	Protein negative
Ulnar L    MCV       64.0 m/s	Sputum       Eo 6%
amplitude   3.97 mV	Lung function tests
Peroneal R MCV       24.0 m/s	FEV1.0       1.61 L
amplitude   0.17 mV	FEV1.0%     79.7%
Sensory nerve stimulation test	VC           2.01 L
Sural R    SCV       32.8 m/s	%VC          91.8%
amplitude   0.11 $\mu$ V	DLco         12.32
Exercise test	BALF
Protocol: Bruce	Recovery rate 53.3% ( 80/150 ml )
Exercise duration: 5 minutes	T.C.C.       3.00 $\times 10^5 / \mu$ l
Stop code: max heart rate, leg fatigue	AM           68%
ECG change: atypical ST change	Neut.        26%
Horizontal decrease: , aVf, V5, V6	Eo           6%
Interpretation.: no ischemia	Culture      negative
Myocardial scintigraphy	Gaffky      negative
Ischemic change negative	TB-PCR      negative
	MAC-PCR     negative

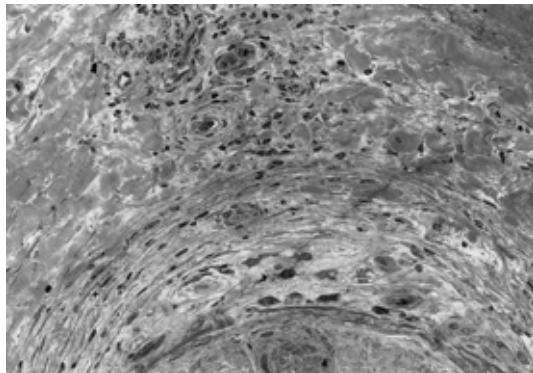


Fig. 3 Sural nerve biopsy specimen showing mild collection of mononuclear cells which have infiltrated around the epineurial vessels ( toluidine blue and safranin stain )

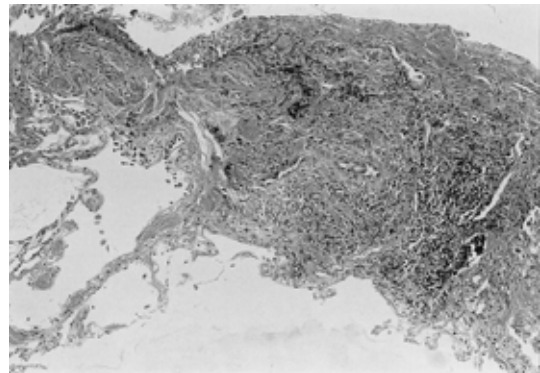


Fig. 4 Specimen obtained with transbronchial lung biopsy showing fibrosis and infiltration of lymphocytes into the interstitium, and concentrations of alveolar macrophages in the alveolar duct. Eosinophils were found here and there in the interstitium.( HE stain,  $\times 50$  )

を認め、AGA と診断。その後、末梢血好酸球 18% と上昇し、眉間及び右足首内側に径 10 mm 大の皮下硬結が出現し AGA の再燃と判断。prednisolone 40 mg へ増量するも白血球数、MPO-ANCA のの低下がみられなかったため、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1,000 mg/day) を 3 日間施行したところ、末梢血白血球数、好酸球数の低下をみたが、レントゲン上の異常影、及び心拡大に変化はなかった。その後、外来にてプレドニンを漸減中、徐々に下肢のしびれ、脱力感が増強したため、プレドニンを増量し、再度減量した。その後より MPO-ANCA が軽度上昇したが、平成 13 年 5 月よりプ

レドニン 10 mg を投与中である。

### 考 察

1951 年 Churg と Strauss が報告<sup>3)</sup>した血管炎、好酸球浸潤、及び肉芽腫の 3 項目を満たす疾患群は、報告者にちなみ Churg-Strauss syndrome と命名されたが、これらの項目は多臓器の病理組織学的所見に基づくものであることから、1984 年、Lanham ら<sup>4)</sup>によって気管支喘息、好酸球増多、及び全身性血管炎といった臨床的項目を加

えた新しい診断基準が示された。その後、1990年に小泉ら<sup>5)</sup>が提唱した診断基準では、気管支喘息、及び好酸球増多が先行するとしているが、これでは本症例のような気管支喘息が顕在化しないAGAを見逃すこととなるため、現在では感度、特異度が優れている厚生省診断基準<sup>2)</sup>が用いられている。本例に対する詳細な病歴聴取では明らかな喘鳴の既往はなく、肺機能検査でも閉塞性障害は認めなかった。しかし、気道感染後に咳嗽が残存し、ステロイド投与にて症状が改善したことから咳喘息の可能性は残る。このため、気管支喘息が顕在化しなかった極めて稀なAGAと考えられた。

AGAは比較的ステロイドへの反応が良く、予後は他の血管炎に比べ良好と言われてきたが、実際は死亡例、再燃例が多数認められると杉山らは報告<sup>6)</sup>している。また、喘息の発症からAGAと診断されるまでの期間が短いほど<sup>7)</sup>、また治療開始の遅れたものほど予後は悪く、多発単神経炎は非可逆性となり、血管炎が寛解した後も運動感覚障害が残ることが報告<sup>8)</sup>されている。本症例の神経伝導検査結果は髄鞘の障害を示し、腓腹神経生検の病理所見では、神経の髄鞘数が著明に減少し、退縮していた。これは神経外膜を栄養する血管の障害が長期にわたったことを示しており、極めて典型的な神経周膜炎は、以前よりAGAが存在していたことを示す。このため、先行すると言われている気管支喘息が顕在化しなかったことが診断の遅れ、更にステロイド投与が遅れた原因ともなり、その後のステロイド漸減に難渋した可能性もある。AGAには免疫抑制剤の併用が効果的であること、及びANCAの持続高値は腎障害を引き起こしてくることを考えれば、ANCA高値のAGAでは、免疫抑制剤の早期併用も考慮すべきと考える。

## 結 論

気管支喘息が顕在化しなかった、比較的高齢者に発症したアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例を報告した。気

管支喘息症状が先行しないAGAの存在に注意が必要である。

謝辞：本症例の神経生検組織所見に関し、貴重なご意見をいただいた本学第1内科綾部光芳先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome (allergic granulomatosis and angitis) *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-1100.
- 2) 橋本博史, 矢野哲郎, 吉田雅治, 他: 全国疫学調査による抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の臨床的検討. 厚生省難治性血管炎に関する調査報告書, 平成10年度研究報告書 1998; 213-229.
- 3) Churg J, Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-330.
- 4) Lanham JG, Elkou KB, Pusey CD, et al: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65-81.
- 5) 小泉富美朝, 長澤俊彦, 吉澤久嘉, 他: アレルギー性肉芽腫性血管炎の診断基準の提案. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班, 1987年度研究報告書 1988; 102-103.
- 6) 杉山 明, 河野 宏, 村山正毅, 他: アレルギー性肉芽腫性血管炎の2症例と本邦54症例の検討. *臨床と研究* 1985; 62: 838-844.
- 7) Chumbley LC, Harrison EG, De Remeé RA: Allergic granulomatosis and angiitis (Churg Strauss syndrome). *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 477-484.
- 8) 長澤俊彦, 高梨朝子, 養島 忍: 血管炎症候群と多発単神経炎. 1996; 85: 1822-1827.

## Abstract

## A case of allergic granulomatosis and angiitis without symptoms of asthma

Yoshitaka Morimatsu<sup>1)</sup>, Masaharu Kinoshita<sup>1)</sup>, Takeharu Koga<sup>1)</sup> and Hisamichi Aizawa<sup>1)</sup><sup>1)</sup>First Department of Internal Medicine Kurume University School of Medicine  
67, Asahi-machi, Kurume-city, Fukuoka, Japan

We present a case of allergic rhinitis in a 68-year-old woman in whom eosinophilia was found when she complained of common cold-like symptoms. The patient noticed a mass lesion on her left neck, which improved with antibiotic treatment, but her coughing continued and edema of both lower extremities appeared. She was admitted to our hospital, because of abnormalities in her electrocardiogram and cardiomegaly seen in a chest radiograph. The discomfort due to the edema in the soles of both feet remained even after steroid therapy. Her chest radiograph revealed ground-glass opacity, and a transbronchial lung biopsy revealed granulation tissue with the infiltration of eosinophils into the interstitium. Allergic granulomatosis angiitis was diagnosed because of granulomatosis vasculitis resulting from sural nerve biopsy. This was a rare case of allergic granulomatosis angiitis because her lung function was normal, she had no history of bronchial asthma, and there were no clear symptoms of bronchial asthma.