

●症 例

好酸球性肺浸潤に肺血栓塞栓症，下肢静脈血栓症を合併した
好酸球増多症候群の1例

東 盛志^{a, b} 鈴木 瑤子^b 西山 直樹^{b, c}
 恵島 将^b 山下理奈子^b 瀧 玲子^b

要旨：症例は55歳，男性。発熱，呼吸困難を主訴に武蔵野赤十字病院受診。末梢血好酸球増多，凝固異常，胸部X線で両側肺浸潤影を認め，気管支肺泡洗浄液中の好酸球が増多していたことから，好酸球性肺疾患と播種性血管内凝固症候群の合併を考慮し，副腎皮質ステロイド剤，抗凝固療法を開始した。好酸球増多と画像所見はすみやかに改善したが，凝固異常が遷延し血栓塞栓症を疑った。造影CT等施行し肺血栓塞栓症，下肢静脈血栓症の合併と診断した。他の好酸球増多症は否定され，好酸球増多症候群と診断，肺病変は好酸球性肺浸潤と肺梗塞の併存と考えた。

キーワード：好酸球増多症候群，肺血栓塞栓症，播種性血管内凝固症候群

Hyper eosinophilic syndrome, Pulmonary thromboembolism, DIC

緒 言

好酸球増多症候群 (hyper eosinophilic syndrome : HES) の診断基準として Chusid らの診断基準¹⁾と WHO 診断基準²⁾がある。WHO 診断基準では，HES は一種の除外診断と考えられ，末梢血中の好酸球数が $1.5 \times 10^9/L$ 以上に増加し，アレルギー，寄生虫，悪性腫瘍などの二次性好酸球増多をきたす疾患を除外し，末梢血や骨髄中に芽球の増加がなく，好酸球のクローン性が証明されない場合に，HES と診断される。今回我々は，好酸球性肺浸潤と肺血栓塞栓症，肺梗塞，下肢静脈血栓症を合併した55歳・男性のHES症例を経験した。当初，好酸球性肺疾患，播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) として治療を開始し血栓塞栓症の合併を疑わなかった。副腎皮質ステロイド剤投与にて好酸球増多と画像所見は改善したが，凝固異常が遷延し，造影CT等施行し肺血栓塞栓症，下肢静脈血栓症と診断した。好酸球性肺疾患を治療する際には，鑑別疾患としてHESを考えると同時に，診療初期より，HESに合併

することが多い血栓塞栓症を念頭に置く必要があることを再確認し教訓的であったため報告する。

症 例

患者：55歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難。

既往歴：副鼻腔炎。

アレルギー歴：なし。

家族歴：母が肺結核。

喫煙歴：なし。

職業歴：機械販売。

現病歴：2012年1月，37.7℃の発熱と，肩，胸部，下顎の疼痛あり。発症4日目に，他院で抗菌薬など処方されたが，その後も38℃台の発熱が続いた。発症13日目に，呼吸困難出現し，他院で好酸球増多，血小板減少，胸部X線異常を認め，武蔵野赤十字病院血液内科紹介受診。好酸球性肺疾患が疑われ，呼吸器科に緊急入院した。

入院時現症：身長180.0 cm，体重60.75 kg，体温38.9℃，血圧102/78 mmHg，脈拍108/min (整)，呼吸数20/min，SpO₂ 88% (室内気)。意識清明。表在リンパ節触知せず。頸静脈怒張なし。呼吸音異常なし。心音異常なし。腹部平坦・軟・圧痛なし。下腿浮腫・圧痛なし。皮疹なし。関節所見なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血好酸球 $15,276/\mu l$ と著明に増多していたが，芽球は認めなかった。血小板 $3.3 \times 10^4/\mu l$ ，PT-INR 1.29，FDP $81.7 \mu g/ml$ であり，DICの

連絡先：東 盛志

〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45

^a 東京医科歯科大学附属病院呼吸器内科

^b 武蔵野赤十字病院呼吸器科

^c 土浦協同病院呼吸器内科

(E-mail: seishi.yamagata513@parkcity.ne.jp)

(Received 14 Jun 2014/ Accepted 20 Oct 2014)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		AST	75 IU/L	KL-6	112 U/ml
WBC	22,800/ μ l	ALT	71 IU/L	SP-D	22.4 ng/ml
Neut.	29.00%	LDH	520 IU/L	IgE	32 IU/ml
Lym.	3.00%	T-Bill	0.6 mg/dl	β -D glucan	<5.0 pg/ml
Eos.	67.00%	γ GTP	72 IU/L	<i>Aspergillus</i> Ag	(-)
Hb	13.1 g/dl	CK	397 IU/L	<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)
Plt	3.3×10^4 / μ l	CK-MB	0.2 IU/L	<i>Mycoplasma</i> (PA)	<40 \times
PT-INR	1.29			<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
APTT	34.6 s (31.7 s)	Serology		IgA-Ab	1.96
Fbg	290 mg/dl	CRP	8.97 mg/dl	IgG-Ab	1.96
FDP	81.7 μ g/ml	ANA	<40 \times	BALF	
		MPO-ANCA	(-)	Total cell count	86×10^5 /ml
Biochemistry		PR3-ANCA	(-)	Mac.	0%
TP	6.3 g/dl	Anti-DNA Ab	(-)	Lym.	2%
Alb	3.2 g/dl	Anti-Jo-1 Ab	(-)	Neut.	2%
BUN	12.1 mg/dl	Anti-RNP Ab	(-)	Eos.	96%
Cr	1.03 mg/dl	Anti-Scl-70 Ab	(-)		
Na	137 mEq/L	Anti-SS-A/Ro Ab	(-)	T-lymphocytes subset	
K	4.4 mEq/L	Anti-SS-B/La Ab	(-)	CD4/CD8 ratio	6.53
Cl	100 mEq/L	Anti-CCP Ab	(-)		

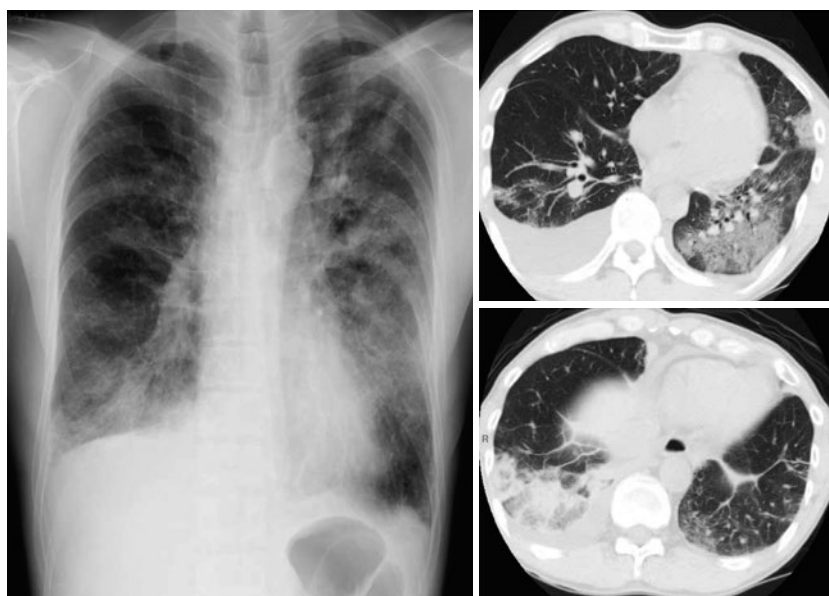


Fig. 1 Chest X-ray film and CT scans on admission show diffuse infiltrative changes in both lungs and pleural effusion.

状態であった。入院当日施行した気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) 所見は、総細胞数： 86×10^5 /ml, 好酸球 96% と増多し、異型細胞は認めなかった。心電図、心エコーでは肺血栓塞栓症を疑う所見はなかった。

入院時画像所見 (Fig. 1)：胸部 X 線では、全肺野に浸潤影を認め、両側肋骨横隔膜角が鈍であった。胸部単純 CT では、全肺葉にすりガラス影と、右下葉、左舌区に

consolidation を認め、右側優位に胸水を認めた。

入院後経過：好酸球性肺疾患と DIC の合併を疑い、低酸素血症を認めていたため、メチルプレドニゾン (methylprednisolone : mPSL) 1 g/日の 3 日間の大量療法と、ダナパロイド (danaparoid) による抗凝固療法を開始した。また、血液疾患を念頭に、またアレルギー疾患、寄生虫疾患の除外のため、さらに精査を進めた。骨髓検査では、好酸球は著増していたが、腫瘍細胞の増殖像は明

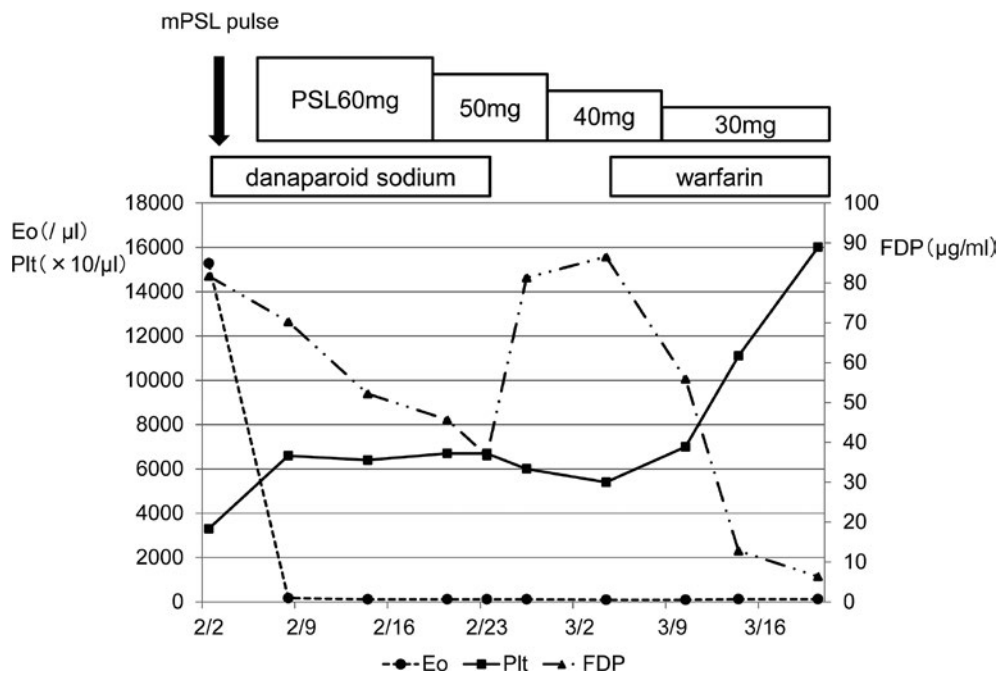


Fig. 2 Clinical course.

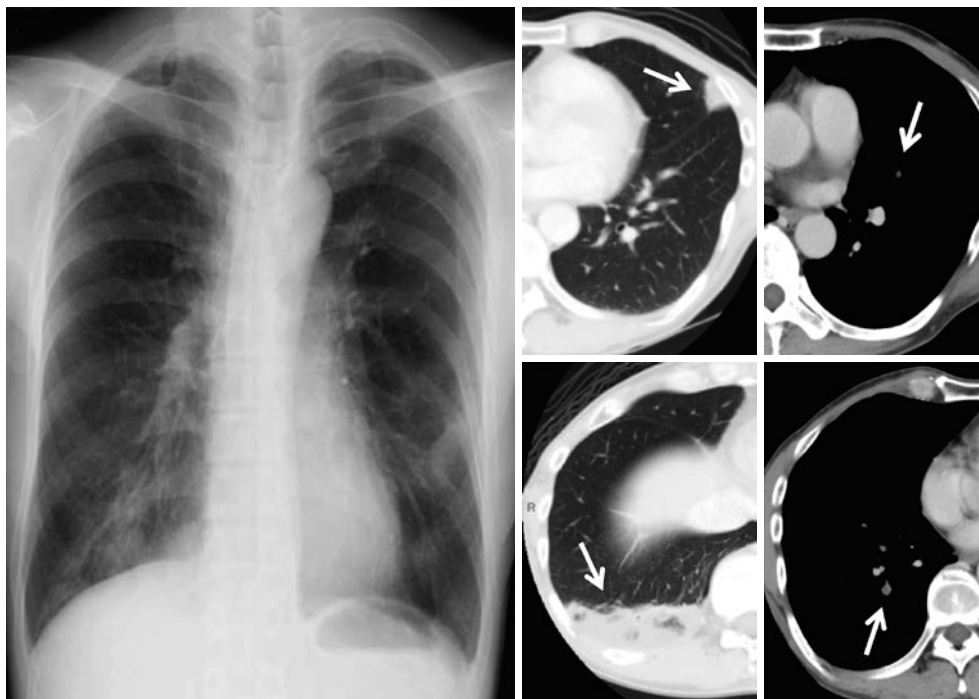


Fig. 3 Chest X-ray film and CT scans on the 32nd day after admission show marked improvement in ground-glass shadows and pleural effusion, but remaining consolidation in the right lower lobe and in the left upper lobe (arrows). Contrast CT scan on the 32nd day after admission shows a filling defect in the right lower pulmonary artery and in the left upper pulmonary artery (arrows).

らかでなく、染色体異常や白血病キメラ遺伝子スクリーニングは陰性だった。FIP1L1-PDGFRA 融合遺伝子は FISH 法で陰性だった。アレルギー疾患の既往はなく、

抗寄生虫抗体、便虫卵検査は陰性だった。mPSL 大量療法により、すみやかに呼吸不全、X線所見の改善を認め、また好酸球数、CRPも低下したため、後療法としてプレ

ドニゾロン (prednisolone : PSL) 60 mg/日 (1 mg/kg/日) 内服とした。基礎疾患が改善したため、DIC に対するダナパロイドは中止した。しかし、その後も約 2 週間、血小板 $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 程度、FDP 50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度と、血小板減少、FDP 高値が遷延、むしろ増悪傾向を呈した (Fig. 2)。血栓症の存在や、悪性腫瘍に伴う DIC の遷延を疑い、頸部~骨盤の造影 CT、下肢静脈エコー、上部・下部消化管内視鏡検査を施行し、骨髄検査も再度施行した。胸部 X 線、CT (Fig. 3) では入院時に認めていた肺野すりガラス影や胸水はほぼ消失していたが、右下葉と左舌区の consolidation は残存し、また同部位の肺動脈に血栓を認め、肺野の consolidation は肺血栓塞栓症に伴う肺梗塞像と判断した。下肢静脈エコーでは、右ヒラメ静脈、左膝窩静脈に血栓を認めた。消化管内視鏡検査、骨髄検査では悪性腫瘍を疑う所見は認めなかった。以上より、好酸球増多症を認める他疾患が除外され、好酸球性肺浸潤、肺血栓塞栓症、肺梗塞、下肢静脈血栓症を合併した HES と診断した。ワルファリン (warfarin) を開始したところ、血小板減少、FDP 高値はすみやかに改善した。その後、約 10 ヶ月間をかけて PSL は漸減終了し、ワルファリンは継続としているが、現在に至るまで再発を認めていない。

考 察

本症例は、末梢血好酸球が高度に増加し、末梢血や骨髄で芽球を認めず、またアレルギー、寄生虫などの二次性好酸球増多症が除外され、さらにクローナルな染色体異常がないことから、HES と診断した。HES の呼吸器症状としては、呼吸困難 (45%)、咳嗽 (39%)、喘鳴 (24%) が多い³⁾。また、43% の患者に胸部異常影を認め、肺実質陰影 (37%)、胸水 (14%)、リンパ節腫脹 (12%) などが多く、肺塞栓 (4%) は比較的まれである。肺生検された例では、肺胞や間質に好酸球の浸潤を認める。本症例で認めた BAL での好酸球の著明な増多は、好酸球の肺浸潤を反映しているものと考えた。

HES に血栓塞栓症が合併する例は多くみられ、心室内血栓、冠動脈血栓、大腿動脈、脳静脈洞、肺動脈などの血栓、さらに手指壊疽など、全身のさまざまな部位の動脈や静脈内に血栓症を起こす^{4)~7)}。血栓症を起こす機序として、活性化された好酸球から分泌される蛋白である eosinophil peroxidase (EPO)、eosinophil cationic protein (ECP) などが関与しており、これらによる血管内皮障害や、thrombomodulin 活性の抑制、また血小板の活性化、さらには EPO により生じる酸化物である hypothiocyanous acid (HOSCN) が血管内皮からの組織因子の産生を増大させることによる凝固促進などがあげられるが、まだ詳細は明らかではない⁸⁾⁹⁾。

本症例のように肺血栓塞栓症と、BAL で証明された好酸球性肺浸潤の合併例の報告は見当たらないが、好酸球増多症に肺血栓塞栓症、血小板減少、DIC を合併する例は散見され^{10)~12)}、いずれも HES と診断され、副腎皮質ステロイド剤と抗凝固療法による治療で改善している。本症例では、当初、好酸球性肺疾患、DIC として治療を開始し血栓塞栓症の合併を疑わなかった。副腎皮質ステロイド剤投与にて好酸球増多と画像所見はすみやかに改善したため、原疾患のコントロールがついたと判断し、DIC に対する抗凝固療法をいったん中止した。しかし、その後も凝固異常が遷延したため、血栓症を疑い、造影 CT 等で肺血栓塞栓症、下肢静脈血栓症の合併と診断することができた。本症例の教訓として、好酸球性肺疾患の診断・治療にあたっては、HES を鑑別疾患として考えると同時に、診療初期より血栓塞栓症の合併を念頭に置き、凝固異常を認める場合には積極的に画像検査などの検索を進めることが必要であると痛感した。

また、入院時の BAL で好酸球の著明増多を認め、肺陰影をすべて好酸球浸潤によるものと当初は考えたが、副腎皮質ステロイド剤治療によりすりガラス影が改善した後も、右下葉と左舌区の consolidation が残存し、造影 CT で同部位の肺血栓塞栓を認めたことから、consolidation は肺梗塞に起因しているものと考えた。入院後に新たに肺血栓塞栓症を発症した可能性も考えたが、肺梗塞の陰影が入院当初の CT からすでに認められており、2 回目の造影 CT では、その部位以外の肺梗塞や肺動脈血栓を認めていないことから、否定的であると考えている。

治療について、HES のうち、FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子陽性例ではイマチニブ (imatinib) が第一選択となる¹³⁾。本症例のような陰性例ではまずステロイドが使用され、ステロイド不応であればヒドロキシウレア (hydroxyurea) やインターフェロン α (interferon α) が使用される。本症例では、ステロイドによりすみやかに好酸球数が改善し、約 10 ヶ月をかけて漸減終了することができた。現在無再発であるが、今後の慎重なフォローアップが重要と思われる。

本論文の要旨は第 204 回日本呼吸器学会関東地方会 (2013 年 5 月、東京) において発表した。

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

引用文献

- 1) Chusid MJ, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the litera-

- ture. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1-27.
- 2) Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2008; 51-73.
 - 3) Dulohery MM, et al. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respir Med* 2011; 105: 114-21.
 - 4) Takahashi N, et al. Acute myocardial infarction associated with hypereosinophilic syndrome in a young man. *Jpn Circ J* 1997; 61: 803-6.
 - 5) Kawata E, et al. Hypereosinophilic syndrome accompanied by Buerger's disease-like femoral arterial occlusions. *Intern Med* 2007; 46: 1919-22.
 - 6) Sakuta R, et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome complicated by central sinovenous thrombosis. *Brain Dev* 2007; 29: 182-4.
 - 7) Liapis H, et al. Thrombotic microangiopathy associated with the hypereosinophilic syndrome. *Kidney Int* 2005; 67: 1806-11.
 - 8) Slungaard A, et al. Eosinophil cationic granule proteins impair thrombomodulin function. *J Clin Invest* 1993; 91: 1721-30.
 - 9) Wang JG, et al. The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states. *Blood* 2006; 107: 558-65.
 - 10) 松島孝充, 他. 肺動脈塞栓および血小板減少で発症した特発性好酸球増多症の1例. *臨と研* 2007; 84: 1557-60.
 - 11) 金森範夫, 他. 著明な好酸球増多と血小板減少を伴った深部静脈血栓症, 肺塞栓症の1例. *Ther Res* 2006; 27: 1045-7.
 - 12) Park SM, et al. A case of hypereosinophilic syndrome presenting with multiorgan infarctions associated with disseminated intravascular coagulation. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 161-4.
 - 13) Sheikh J, et al. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 333-55.

Abstract

A case of hypereosinophilic syndrome with eosinophilic infiltration, pulmonary thromboembolism, and deep venous thrombosis

Seishi Higashi^{a,b}, Youko Suzuki^b, Naoki Nishiyama^{b,c}, Wataru Ejima^b,
Rinako Yamashita^b and Reiko Taki^b

^aDivision of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

^bDivision of Respiratory Medicine, Musashino Red Cross Hospital

^cDivision of Respiratory Medicine, Tsuchiura Kyodo General Hospital

A 55-year-old man presented with high fever and dyspnea. A chest X-ray and a chest CT scan showed diffuse infiltration in both lungs, and laboratory findings revealed severe eosinophilia in both peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF). Further examinations led to a diagnosis of hypereosinophilic syndrome (HES) with disseminated intravascular coagulation (DIC). Corticosteroid therapy rapidly reduced eosinophilia and pulmonary infiltration, but the DIC stage remained, suggesting that thromboembolism was complicated. The postcontrast CT scan showed pulmonary thromboembolism and deep venous thrombosis, which were successfully treated with warfarin. Interestingly, on CT scans we could distinguish consolidations of pulmonary infarction from diffuse eosinophilic infiltration.