

●症 例

クモ膜下出血を初発症状として発症した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例

梶崎 唯^a 高山 裕介^b 小林英里佳^c
 中村 貴志^d 益田 健^b 庄田 浩康^b

要旨：症例は57歳男性。気管支喘息の既往あり。3年前に慢性好酸球性肺炎と診断されステロイド治療が開始されたが、突然クモ膜下出血 (subarachnoid hemorrhage : SAH) を発症した。SAH発症3ヶ月後から末梢血好酸球数増加、四肢のしびれを認め、発症6ヶ月後に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA) と診断された。EGPAの初発症状として、SAHを発症することがあり注意を要する。

キーワード：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、クモ膜下出血、脳動脈瘤、末梢血好酸球増多

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), Subarachnoid hemorrhage (SAH), Cerebral aneurysm, Peripheral blood eosinophilia

緒 言

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA) は気管支喘息またはアレルギー性疾患を背景に出現する、末梢血好酸球増多を伴う原因不明の全身性壊死性血管炎である。抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies : ANCA) 関連血管炎の一つで、小～中型血管を病変の主座とし、多発性単神経炎が最も高率に起こり、そのほか皮膚、肺、心臓など全身に病変を生じ得る。中枢神経系合併症は約5%にみられるが、クモ膜下出血 (subarachnoid hemorrhage : SAH) を合併した報告はわずかである¹⁾。またその多くはEGPAの経過中に発症している。今回我々はSAHを初発症状として発症したEGPAの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：57歳、男性。

主訴：下腿紫斑、四肢の異常感覚。

既往歴：花粉症 (25歳)、気管支喘息 (40歳)。

生活歴：喫煙なし、飲酒なし。

職業：警察官。

内服歴：プレドニゾロン (prednisolone : PSL)、ランソプラゾール (lansoprazole)、スルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim : ST) 合剤。

現病歴：20XX-2年7月に抗菌薬不応の肺炎を発症し、血液検査で末梢血好酸球数増加、胸部CTで胸膜下優位のすりガラス影を呈した。低酸素血症のため気管支鏡検査は施行困難だったが、血管炎を示唆する所見がなく、ANCA陰性であることから慢性好酸球性肺炎 (chronic eosinophilic pneumonia : CEP) と診断され、PSL 45 mg/日の内服が開始された。PSL 5 mg/日まで漸減されたが、末梢血好酸球数が微増したため、20XX-1年4月からPSL 7.5 mg/日に増量された。維持治療を行いCEPの再燃なく経過したが、20XX年12月に突然の頭痛と意識障害のため救急搬送された。頭部CTで迂回槽、脚間槽、第3・4脳室にかけて高吸収域を認め、緊急入院した (Fig. 1A, B)。3D-digital subtraction angiographyでは右椎骨動脈のうち、前脊髄動脈から後下小脳動脈間に位置する部位に解離性動脈瘤破裂を認めた (Fig. 1C)。右椎骨動脈解離性動脈瘤破裂によるSAHと診断され、コイル塞栓術が施行された。意識レベルはJapan Coma Scale I-3まで回復し、入院第101病日にリハビリ目的で転院した。しかし20XX+1年3月より徐々に末梢血好酸球数が上昇し、同年4月には下腿紫斑や四肢の異常感覚を自覚した。前医でIgA血管炎が疑われPSL 12.5 mg/日に増量されるも効果が得られず、同年5月に当院に入院した。

連絡先：梶崎 唯

〒736-0088 広島県広島市安芸区畑賀2-14-1

^a 広島市医師会運営・安芸市民病院内科

^b 広島市立広島市民病院呼吸器内科

^c 市立三次中央病院呼吸器内科

^d JA 広島総合病院呼吸器内科

(E-mail: narasaki@hosp.city.hiroshima.med.or.jp)

(Received 28 Feb 2020/Accepted 23 Apr 2020)

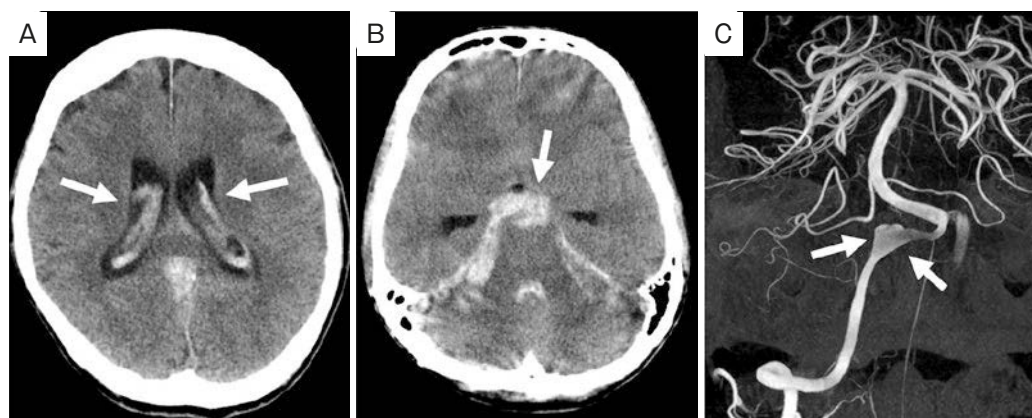


Fig. 1 Imaging findings. (A, B) Head computed tomography scan shows subarachnoid hemorrhage (arrows). (C) 3D-digital subtraction angiography image shows right vertebral artery dissecting aneurysm, located between anterior spinal artery and posterior inferior cerebellar artery (arrows).

Table 1 Laboratory findings on admission

Complete blood count	Biochemistry	IgE	736 IU/mL
WBC 27,600/ μ L	T-bil 0.4 mg/dL	β -D-glucan	<6.0 pg/mL
Neu 28.5 %	AST 61 U/L	Anti nuclear antibody	Negative
Lym 2.5 %	ALT 55 U/L	Anti-CCP antibody	Negative
Mon 1.0 %	LDH 385 U/L	Anti-ARS antibody	Negative
Eos 68.0 %	ALP 351 U/L	RF	18.6 U/mL
RBC 491×10^4 / μ L	γ -GTP 25 U/L	<i>Aspergillus fumigatus</i> antigen	Negative
Hb 12.9 g/dL	CK 744 U/L	PR3-ANCA	<1.0 IU/mL
Plt 22.9×10^4 / μ L	TP 6.5 g/dL	MPO-ANCA	<1.0 IU/mL
	Alb 2.5 g/dL		
Blood coagulation	BUN 11 mg/dL	Urinalysis	
PT 13.4 seconds	Cre 0.42 mg/dL	Protein	(1+)
APTT 32.4 seconds	Na 130 mmol/L	Blood	(3+)
	K 4.5 mmol/L	Glucose	(-)
	Cl 95.4 mmol/L	Ketone	(-)
	Glucose 77 mg/dL		
	HbA1c 5.4 %		
	CRP 5.3 mg/dL		
	Procalcitonin 0.09 ng/mL		

入院時現症：身長176cm，体重60.0kg，BMI 19.4kg/m²，血圧124/81mmHg，脈拍数73回/分・整，呼吸数24回/分，体温36.8℃，経皮的動脈血酸素飽和度97%（室内気）。意識Japan Coma Scale 0。胸部聴診上ラ音なし，心音整。両側前腕に色素沈着あり。左前腕，両側大腿以遠，末梢優位の異常感覚あり。両側下肢筋力低下あり。

入院時検査所見（Table 1）：好酸球優位の白血球数増加，CRPの上昇，肝機能障害，LDH，CKの上昇を認めた。IgE増加，リウマトイド因子陽性だったが，自己抗体やANCAは陰性だった。

入院時画像所見：頭部CT，胸部単純CT，全脊椎単純MRIで異常を認めなかった。副鼻腔CTで篩骨洞粘膜が軽度肥厚していた。

入院後経過：気管支喘息の既往，末梢血好酸球増多，紫斑や神経症状からEGPAを疑った。頭部CTや全脊椎単純MRIでは異常所見はなく，末梢神経伝導検査では左正中・尺骨神経で遅延を認め，多発性単神経炎として矛盾しなかった。気管支喘息やCEPの既往を踏まえると米国リウマチ学会の分類基準²⁾の4項目を満たすため，EGPAと診断しステロイド治療を開始した。すでに分類基準を満たし，高用量のPSLが導入され，病勢進行が急速であったため生検は施行しなかった。ステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾロン（methylprednisolone）1,000mg/日×3日間〕を2回施行したが治療抵抗性であったため，静注シクロフォスファミド（cyclophosphamide）パルス療法（600mg/m²）を計4回施行し，また

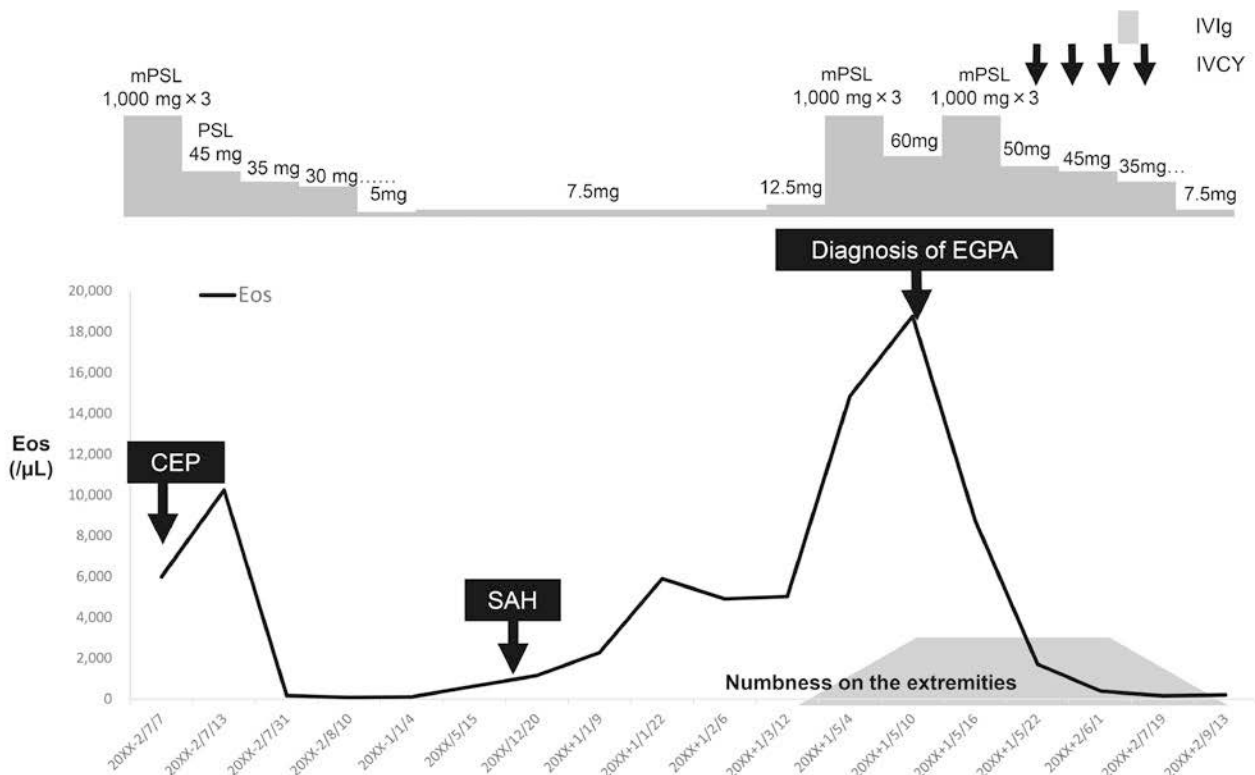


Fig. 2 Clinical course. The patient had been treated with PSL for CEP for 3 years, but suddenly developed SAH. Three months after SAH onset, he noticed numbness on the extremities and peripheral blood eosinophilia progressed gradually. Six months after SAH onset, he was diagnosed with EGPA. The immunosuppressive therapy with PSL and IVCY started, and eosinophil count was immediately normalized. IVIg were added for peripheral neuropathy, and neurological conditions gradually improved.

mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, Eos: eosinophils, CEP: chronic eosinophilic pneumonia, SAH: subarachnoid hemorrhage, EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, IVIg: intravenous immunoglobulin, IVCY: intermittent pulse intravenous cyclophosphamide therapy.

末梢神経障害への反応が乏しかったため免疫グロブリン静注療法も追加したところ、いずれの血管炎症状も改善し、末梢血好酸球数も正常化した。その後PSLを7.5mg/日まで漸減し、歩行可能な状態に回復した (Fig. 2)。

考 察

今回我々はSAH発症6ヶ月後にEGPAの診断に至った1例を経験した。当初SAHをEGPAの症状と捉えていなかったが、SAHの危険因子である喫煙歴や生活習慣病を有さず、SAH発症後に末梢血好酸球数が増加して血管炎症状が顕著になったことからEGPAに伴う中枢神経系合併症と診断した。

EGPAでは約5%で中枢神経系合併症を認めるが、そのうち出血性疾患は10%と頻度は低い¹⁾。特にSAH合併例は少なく、検索し得た報告は19例であった (Table 2)。また中枢神経系合併症はEGPA経過中での発症が多いと報告され³⁾、本症例のようにSAHが初発症状の症例はTable 2の5⁴⁾、6⁵⁾、14⁶⁾、19⁷⁾の4例のみであった。症例5、

14、19はSAHと同時期に血管炎症状も出現したが、症例6はSAH発症8ヶ月後に血管炎症状が出現しEGPAと診断されており、本症例と同様の発症様式であった。

EGPA発症の経過には気管支喘息相、好酸球增多相、血管炎相の3相があり、末梢血好酸球增多 (白血球分画で10%以上もしくは1,500/ μ L以上、活動期にはしばしば5,000/ μ L以上) が先行した後に血管炎症状が出現することが多い⁸⁾。本症例もPSL内服で修飾された可能性はあるが、SAH発症前から徐々に末梢血好酸球数が増加しSAH発症時には1,152/ μ Lと微増していた。初診時からCEP先行型EGPAの可能性は念頭においていたが、SAH発症時点でEGPAの確定診断に至る所見は得られず、PSL維持治療で経過観察せざるを得なかった。

EGPAでANCA陽性となる頻度は国内で50%と報告され⁹⁾、MPO-ANCA陽性例では腎病変、紫斑、末梢神経障害の頻度が高く、頭蓋内出血にも関連があるとされている¹⁰⁾¹¹⁾。Table 2に示す19例においてANCAの結果が判明している12例のうち陽性は8例であった。本症例のよ

Table 2 Review of reported cases of EGPA with SAH

Case*	Age/ sex	Asthma/ rhinitis	The period from antecedent allergic disease to onset of SAH	Immunosuppressive therapy before SAH onset	ANCA	Cerebral aneurysm on angiography	Treatment for SAH	Outcome
1	23/F	Asthma	5 years	ND	ND	ND	Conservative (ND)	Died
2	29/F	Asthma	7 years	ND	ND	+	Resection of aneurysm	ND
3	66/M	Asthma	4 years	ND	+	+	Conservative (ND)	ND
4	36/F	Asthma	8 years	Betamethasone	-	+	Coil embolization, PSL	Improvement
5 ⁴⁾	47/F	Asthma	6 years	None	+	-	Conservative (PSL, oral CY)	Improvement
6 ⁵⁾	37/F	Rhinitis	-	None	+	-	Conservative (mPSL)	Improvement
7	60/F	Rhinitis	9 years	PSL	ND	-	Conservative (ND)	Improvement
8	47/F	Asthma	20 years	PSL, CY	ND	-	Ventricular drainage	Died
9 ³⁾	39/M	Asthma	3 years	ND	ND	ND	Conservative (ND)	ND
10	53/F	Asthma	1 year	CS	-	-	Conservative (ND)	ND
11	39/M	Asthma & rhinitis	7 months	mPSL, IVCY	+	-	Coil embolization	Died
12 ¹²⁾	68/M	Asthma	6 years	PSL	-	-	Conservative (PSL)	Improvement
13	64/F	Asthma & rhinitis	6 years	PSL	+	+	Coil embolization, PSL, CY	Improvement & recurrence
14 ⁶⁾	58/M	Asthma & rhinitis	7 years	PSL	+	-	Conservative (PSL)	Improvement
15	31/F	Asthma	Long	mPSL	ND	-	Conservative (PSL, RTX)	Improvement
16	47/F	Rhinitis	ND	ND	+	-	Conservative (PSL, IVCY)	ND
17	48/F	Asthma	8 months	PSL	+	-	Conservative (Betamethasone, IVCY, RTX, AZP)	Improvement
18	48/F	None	-	PSL, HDC, IVCY	ND	-	Ventricular drainage, HDC	Died
19 ⁷⁾	78/F	Asthma	8 years	None	-	-	Conservative (PSL)	Improvement
Our case	57/M	Asthma	17 years	PSL	-	+	Coil embolization, PSL, IVCY	Improvement

*References. EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, SAH: subarachnoid hemorrhage, F: female, M: male, ND: no data, PSL: prednisolone, CY: cyclophosphamide, CS: corticosteroid, mPSL: methylprednisolone, IVCY: intravenous cyclophosphamide, HDC: hydrocortisone, RTX: rituximab, AZP: azathioprine.

うに、ANCA陰性でも中枢神経系合併症を含む多彩な血管炎症状をきたす可能性がある。

本症例は椎骨動脈解離性動脈瘤の破裂によりSAHを発症した。SAHの原因の多くは脳動脈瘤破裂であるが、Table 2に示す19例のうち脳動脈瘤合併例は4例と少なかった。一般に脳動脈瘤は血管分岐部に形成されるが、末梢・穿通枝領域に形成された瘤に関しては血管炎の関与を考慮する必要がある¹²⁾。血管炎活動期に血管壁への炎症細胞浸潤が起り、急速な血管壁破綻の進行による内腔の拡張をきたし脳動脈瘤が形成されると考えられている¹³⁾。活性化された好酸球から、細胞障害性を持つ eosinophil cationic protein や major basic protein などの好酸球顆粒物質が放出され、血管を含めた組織障害を引き起こすことが報告されている¹⁴⁾。

EGPAに合併した脳動脈瘤の治療方法は確立されていない。血管炎が炎症期の場合はステロイドなどの保存的加療を推奨する報告がある⁴⁾。一方で血管炎関連の動脈

瘤は血管壁が脆弱なため、積極的な外科治療を考慮すべきとの意見もあるが、手術の侵襲により原疾患が増悪する懸念もあり、非炎症期の外科治療を推奨する報告もある¹³⁾。現時点でEGPAの中枢神経系合併症を予測することは困難だが、SAHの危険因子である生活習慣病合併例やANCA陽性例では頭部MRI検査を考慮すべきである。

今回初発症状としてSAHという非常に稀な発症様式をとったEGPAの1例を経験した。喘息やCEPなどのアレルギー性疾患を有する場合には、SAHのような中枢神経系障害を含むさまざまな発症様式でEGPAを発症する可能性があることに注意すべきである。

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) Comarmond C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 270-81.
- 2) 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.
- 3) Maloon A, et al. Neurological complications of systemic vasculitis. A report of 2 cases. *S Afr Med J* 1985; 68: 603-5.
- 4) Calvo-Romero JM, et al. Churg-Strauss syndrome presenting as spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 261-3.
- 5) Sheerin UM, et al. Subarachnoid haemorrhage as the first clinical manifestation of Churg-Strauss syndrome. *J Neurol* 2008; 255: 607-8.
- 6) Taormina G, et al. An uncommon presentation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 190.
- 7) 北崎佑樹, 他. 髄液中に好酸球が認められた, くも膜下出血を合併した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の1例. *日内会誌* 2019; 108: 1591-5.
- 8) Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001; 14: 1284-93.
- 9) Sada KE, et al. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 640-4.
- 10) Sablé-Fourtassou R, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-8.
- 11) Sinico RA, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
- 12) 伊藤美以子, 他. くも膜下出血を合併したチャージ・シュトラウス症候群の1例. *Brain Nerve* 2014; 66: 283-8.
- 13) 嶽北葉子, 他. Churg-Strauss症候群に合併した末梢性中大脳動脈瘤の1例. *脳卒中* 2010; 32: 80-5.
- 14) Chen KR, et al. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis. A novel eosinophil-mediated syndrome. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1159-66.

Abstract

A case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with subarachnoid hemorrhage as the first manifestation

Yui Narasaki^a, Yusuke Takayama^b, Erika Kobayashi^c, Takashi Nakamura^d, Ken Masuda^b and Hiroyasu Shoda^b

^aDepartment of Internal Medicine, Hiroshima City Medical Association-administered Hiroshima City Aki Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

^cDepartment of Respiratory Medicine, Miyoshi Central Hospital

^dDepartment of Respiratory Medicine, JA Hiroshima General Hospital

A 57-year-old man, who had a long history of asthma, and had been treated with prednisolone (PSL) for chronic eosinophilic pneumonia for 3 years, was admitted to our hospital because of severe headache and disturbance of consciousness. He was diagnosed with subarachnoid hemorrhage (SAH), and then treated with coil embolization. However, 3 months after SAH onset, he noticed purpura on the lower legs and numbness in the extremities. At the same time, peripheral blood eosinophilia progressed gradually. Six months after SAH onset, he was diagnosed with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). It is necessary to pay careful attention to SAH as a first clinical manifestation of EGPA.