症例報告：

重症心不全をきたしステロイドパルス療法を施行した Churg-Strauss 症候群(アレルギー性肉芽腫性血管炎)の1例

武田 智*, 高橋 俊明*, 大森 芳*, 深堀 耕平*,
吉田 正行*, 齊藤 公基*, 伏見 悦子*, 関口 展代*,
高橋 徹*, 木村 啓二*, 林 雅人*, 斎藤 昌宏^{2*}

症例は19歳, 男性。2000年4月7日に重症心不全として当科に入院した。既往に1991年からの気管支喘息がある。1999年7月右下肢単神経炎が出現し, 東北大学神経内科にてChurg-Strauss 症候群(アレルギー性肉芽腫性血管炎, AGA)と診断されている。当院入院時の心臓超音波検査では左室拡張期径74mm, 左室駆出率20%と著明な心機能の低下が認められた。冠動脈造影では左右冠動脈の末梢の軽度壁不整あり, 右室心筋生検では好酸球の浸潤や線維化は認められなかった。入院時の諸検査ではAGAの活動性は低いものと考えられたが, 1か月間の利尿薬, ACE 阻害薬投与でも心機能の改善が見られないためステロイドパルス療法を施行した。その後心機能は徐々に改善し, 拡張期左室径60mm, 左室駆出率36%となり, 第71病日独歩退院した。AGAの活動性が低い状態で, 合併する心不全に対し, ステロイド治療を行った報告は少なく, その有効性についての考察を加えて報告する。

①アレルギー性肉芽腫性血管炎 ②心不全 ③ステロイドパルス療法

Churg-Strauss 症候群(アレルギー性肉芽腫性血管炎: AGA)は好酸球浸潤と血管外肉芽腫を伴う壊死性血管炎で, 全身性に臓器障害を生ずる疾患である。心合併症を生じた場合の予後は不良とされており, AGAの活動性が高い時期に併発することが多い。この合併症に対しては通常ステロイド治療が行われ, 効果的であったとする報告が多い。

今回我々は, AGAの活動性が高くないと思われる時期に心不全を合併し, ステロイドパルス療法が奏効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 19歳, 男性。

主訴: 息切れ, 咳嗽, 浮腫。

家族歴: 母方の祖母に気管支喘息。心疾患の家族歴なし。

既往歴: 1991年(10歳)より気管支喘息。1999年6月に単神経炎(右下肢の脱力, しびれ)で東北大学神経内科に入院。気管支喘息の既往, 末梢血中の著明な好酸球増多, 神経・筋生検での血管炎の所見から, AGAと診断され, ステロイド治療を施行されていた。当科入院時はプレドニゾロン5mgを内服中であった。

現病歴: 2000年3月上旬から上気道炎症状を契機に, 息切れ, 咳嗽, 下腿の浮腫が出現した。更に顔面の浮腫も出現し, 4月7日に近医

* 〒013-8610 秋田県横手市駅前町1-30

平鹿総合病院第二内科

^{2*} 同 病理診断科

(受付: 2002年6月12日)

表1. 入院時検査成績

血液検査		免疫学的検査	
WBC	$7.7 \times 10^3/\mu\text{l}$	CRP	0.1mg/dl
(Eo)	13.4%	赤沈	4/12mm
RBC	$498 \times 10^4/\mu\text{l}$	IgE	1,283IU/ml
Hb	13.2g/dl	RF	23IU/ml
Ht	41.0%	MPO-ANCA	<10EU
Plt	$27.3 \times 10^4/\mu\text{l}$		
血液生化学検査		内分泌検査	
Na	143mmol/l	アドレナリン	41pg/ml
K	3.9mmol/l	ノルアドレナリン	1,205pg/ml
Cl	105mmol/l	ドーパミン	18pg/ml
Ca	9.4mg/dl	HANP	400pg/ml
BUN	10.4mg/dl	BNP	1,250pg/ml
Cr	1.07mg/dl		
TP	5.30g/dl	動脈血液ガス分析 (room air)	
Alb	3.52g/dl	pH	7.396
$\gamma\text{-gl}$	0.60g/dl	PaCO ₂	41.1mmHg
GOT	27IU/l	PaO ₂	89.4mmHg
GPT	24IU/l		
T-Bil	1.1mg/dl	尿所見	
CPK	311IU/l	蛋白	(-)
Glu	127mg/dl	糖	(-)
UA	11.4mg/dl	潜血	(-)
		白血球	(-)

を受診した。胸部単純レントゲン写真で心拡大、心臓超音波検査で著しい心機能低下が認められたため、同日当科に紹介され、入院となった。

入院時現症：身長170cm、体重54.0kg。血圧106/80mmHg、脈拍116/分・整。体温36.9℃。意識清明。眼結膜に貧血・黄疸を認めず。頸静脈怒張を認めず。体表にリンパ節を触知せず。胸部聴診上、心雑音・ラ音聴取されず。腹部は平坦・軟で、肝臓・脾臓を触知せず。顔面・下腿に中等度の浮腫が認められた。

入院時検査成績（表1）：白血球数は7,700/ μl で、分画では好酸球が13.4%と軽度上昇していた。CPKが311IU/lと増加していた。CRPは0.1mg/dl、赤沈は4/12mmと炎症所見は陰性であったものの、IgEとリウマチ因子は軽度高値であった。MPO-ANCAは基準範囲内であった。心臓内分泌検査ではノルアドレナリン1,205pg/ml、HANP 400pg/ml、BNP 1,250pg/mlと、それぞれ著明高値であった。動脈血液

図1. 入院時胸部X線写真（2000.4.7）

ガス分析は正常であった。

入院時胸部X線写真（図1）：心胸郭比は62%、両側肺野に軽度のうっ血像と少量の胸水が認められた。

入院時心電図 (図2) : 心拍数は110/分で、上室性期外収縮が散発していた。V3~V6で陰性T波が認められた。

入院時心臓超音波検査 (図3) : 左室拡張期径が74mmと著明な心拡大が認められた。壁運動もびまん性に低下し、左室駆出率は20%であった。各弁に器質的な異常は認められなかつ

図2. 入院時12誘導心電図 (2000. 4. 7)

た。

心臓カテテル検査：冠動脈造影像 (CAG) (図4 a, b) では、左右ともに本幹には有意狭窄は認められなかったものの、末梢では一部に壁不整がみられた。第1対角枝のごく末梢が途絶していた。左室造影 (図5 a, b) では、著明な左室拡大とびまん性の収縮低下が見られた。左心系・右心系の圧は正常であった。熱希釈法による心拍出量測定では、心拍出量3.37l/分、心係数2.15l/分/m²であった。右室壁3箇所から施行した心筋生検病理所見では、観察される中小の血管には、炎症細胞の浸潤など血管炎の所見は見られなかった。心筋自体にも炎症細胞の浸潤などは見られず心筋炎も否定的であった。

図3. 入院時心臓超音波検査 (2000. 4. 11)
左室拡張期径74mm, 左室収縮期径67mm,
左室内径短縮率9%, 左室駆出率20%。

a : 左冠動脈 RAO30° cau30°

b : 右冠動脈 RAO30°

図4. 左右冠動脈造影像 (2000. 4. 27)
冠動脈末梢に壁不整 (矢印) が認められる。

a：拡張期

b：収縮期

図5. 左室造影像 RAO30°

左心室の著明拡大とびまん性の収縮低下が見られる。

図6. 退院時胸部X線写真 (2000.6.12)

CTR 49%。肺うっ血，胸水は完全に消失している。

心臓核医学検査： ^{99m}Tc -tetrofosmin では局所的な血流低下は認められなかった。 ^{123}I -MIBG では著明な取り込みの低下と洗い出しの亢進が見られた。

入院後経過：安静，水分・塩分の制限，ACE 阻害薬，利尿薬の投与を行ったが，超音波検査上，左室の壁運動の改善は見られなかった。入院時の検査所見から AGA の活動性はプレドニゾロン 5 mg 内服で十分にコントロールされていると考えられたが，後に述べる理由によりス

図7. 退院時心臓超音波検査所見

(2000.6.12)

左室拡張期径60mm，左室収縮期径49mm，
左室内径短縮率18%，左室駆出率36%。

テロイドパルス療法を施行した。投与量はメチルプレドニゾロン500mg を3連日静注し，その後，プレドニゾロン40mg 内服に変更して2週間ごとに漸減していった。自覚症状，他覚所見ともに徐々に改善が見られたため，プレドニゾロン25mg 内服の段階で2000年6月16日に独歩退院。その後は心不全の再増悪なく経過している。

退院時検査所見：末梢血の白血球分画では，好酸球は1.9%と入院時よりも低下した。ANP，BNP はそれぞれ25pg/ml，150pg/ml と著明に低下した。

退院時胸部X線写真 (図6)：心胸郭比は

49%で、胸水、肺うっ血は完全に消失している。

退院時心臓超音波検査（図7）：左室拡張期径60mm、左室駆出率36%と入院時より改善した。

考 察

Churg-Strauss 症候群（アレルギー性肉芽腫性血管炎：AGA）は1951年、Churg と Strauss が気管支喘息、好酸球増多、全身の壊死性血管炎を三主徴とする症候群として、結節性多発動脈炎（PN）から分離独立させ報告したものである¹⁾。何らかの抗原刺激により好酸球が活性化され組織障害性蛋白が放出されることが発症機序として推測されている²⁾。近年は抗好中球細胞質抗体（ANCA）との関係が注目されており、顕微鏡的多発血管炎（microscopic PN）、Wegener 肉芽腫症とともに ANCA 関連血管炎と呼ばれる^{3,4)}。AGA では特にミエルペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体（MPO-ANCA）が半数以上の例で陽性になるといわれている⁵⁾。その病因的な意義はまだ明らかにされていないが、組織障害性に作用する可能性がある好酸球の化学伝達物質 eosinophil peroxidase（EPO）と MPO の化学構造の類似性が注目されている⁶⁾。

AGA の多くは気管支喘息、好酸球増多、血管炎の順で病態が出現し進行していく。症状としては多発性単神経炎がほぼ必発で、その他に呼吸器、心、皮膚、消化管など全身多岐にわたる。最近では、気管支喘息の治療中にロイコトリエン拮抗薬の投与が開始され、ステロイド内服量が減量されるとともに AGA が顕在化した症例が報告されている⁷⁾。診断にはアメリカリウマチ学会や厚生省特定疾患研究班の診断基準が有用である⁸⁾。

治療はステロイド投与が基本で、免疫抑制剤の併用が必要な症例もある。免疫グロブリン大量点滴静注療法や血漿交換療法なども行われている⁹⁾。

予後は一般に PN に比較して良好とされているが、心不全、心筋梗塞、脳血管障害、消化管出血、呼吸不全、感染症などにより死亡する例

も少なくない¹⁰⁾。

AGA に合併する心病変は、心不全、心筋梗塞、心筋炎、心膜炎など多彩である。心合併症は AGA の予後不良因子として知られ、致死率48%という報告もみられる¹¹⁾。しかし心病変の機序は明らかではなく、実際に心筋生検などにより報告されている病態も複数ある¹²⁾。

ひとつは、いわゆる「好酸球性心疾患（eosinophilic heart disease）」¹³⁾の概念で説明され得るものである。心筋生検で心筋内や心内膜に好酸球の浸潤や、ECP（eosinophilic cationic protein）などの好酸球顆粒物質の放出が認められる例では、好酸球自体または放出された組織障害蛋白による直接的な障害が心病変を惹起すると考えられている。

もうひとつは、冠動脈の血管炎により引き起こされた心筋の虚血によるものである。報告によって責任血管のレベルは異なる。主幹冠動脈の閉塞による急性心筋梗塞を発症した例¹⁴⁾や、冠動脈造影では明らかな閉塞・狭窄を認めず、心筋内細動脈での閉塞が見られた例¹⁵⁾まで多彩である。

その他 AGA で活性化され得る、例えば(1)免疫複合体や補体の活性化を介しての壊死性血管炎、(2)T リンパ球の活性化に引き続くマクロファージの活性化から類上皮細胞への変化や肉芽腫形成といった AGA に比較的特異的な病態も心病変に関わってくる可能性は考えられる²⁾。

本例は CAG で一部壁不整や末梢冠動脈の途絶はあったものの、心筋血流シンチグラフィーでは明らかな血流低下部位を認めなかった。従って本例の心不全の機序としては心筋虚血より好酸球による心筋への直接の障害と考えるほうが妥当であろう。

本症例の今回入院時の好酸球増多は白血球数が7,700/ μ l、好酸球分画が13.4%と軽度であった。1999年6月の AGA 発症時には白血球数が26,900/ μ l、好酸球分画が76%と著明な好酸球増多が認められており、当科入院時に AGA の活動性は、少なくとも末梢血液検査上は十分にコントロールされていたと考えられる。

一般的に AGA に合併する心病変は急性期に多く、慢性期でも好酸球が著増しているときが多い。AGA の急性期に心不全や心筋梗塞を合併し、ステロイドが使用された症例は数多く報告されている¹⁶⁻¹⁹⁾。しかし本症例のように末梢好酸球がそれほど多くなく、慢性期と考えられた後も心病変が進行した例²⁰⁻²³⁾の報告もある。Hasley ら²²⁾は心筋生検で急性炎症性変化を認めなかったが、結果的にステロイドが奏効した例を報告している。また久保ら²³⁾は、生前好酸球増多は確認されず拡張型心筋症と診断されていた症例の剖検で「両心室の一横断面において、明らかな好酸球の浸潤が8箇所を確認された」と記載しているが、このような例では心筋生検でその病変をとらえることは困難であったと推察される。本症の慢性期心機能障害は remodeling が主な原因と考えられるが、心筋虚血と異なり、一見慢性期と考えられても部分的に心筋への傷害が進行中である可能性は否定できない²⁴⁾。

従って、本症例のようにすでに AGA と診断されているのであれば、末梢好酸球が著増しておらず心筋生検で好酸球浸潤が確認されなくても心病変にステロイドが奏効する可能性はあると考えられる。本症例では入院後30日間、利尿や減負荷治療を行っても心機能の改善が見られなかったのに、ステロイドパルスをきっかけに徐々に改善したことから、臨床的にはステロイドが有効であった印象は強い。

一見活動性が低いと考えられる AGA の症例に弁膜症や感染症などの明らかな原因が確定できない心病変が出現してきた場合にも、ステロイド治療が考慮されても良いと考えられた。

文 献

- 1) Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Path* 1951; 27: 277—301.
- 2) 赤間秀人. アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群). 診断と治療 1999; 87: 807—811.
- 3) Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephro* 1997; 18: 314—322.
- 4) 尾崎承一. 血管炎と ANCA. 診断と治療 1999; 87: 774—778.
- 5) 中村公正. ANCA 関連疾患の臨床. 日本内科学会雑誌 2000; 89: 102—105.
- 6) 有村義宏, 箕島 忍, 渡辺秀裕, 他. MPO-ANCA を認めたアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例. アレルギーの領域 1997; 4: 1589—1592.
- 7) Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest* 2000; 117: 708—713.
- 8) 小泉富美朝, 長沢俊彦, 吉澤久嘉, 他. アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) 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 1997: 102—103.
- 9) 巖本靖道, 奥田文悟, 立花久大, 他. 血漿交換療法により著明な改善を認めたアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例. 臨床神経 1997; 37: 115—118.
- 10) Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65—81.
- 11) 会澤 治, 川上牧夫, 望月正武. 全身性壊死性血管炎, 過敏性血管炎. 別冊日本臨床領域別症候群 1999; 15: 179—184.
- 12) 町田陽二, 川口竹男, 佐藤 周, 他. 心膜心筋炎を合併した Churg-Strauss 症候群の1例. 呼吸と循環 1994; 44: 1211—1215.
- 13) 関口守衛, 岳マチ子, 広江道昭, 他. 好酸球増多症を伴う心疾患の臨床像と心生検による病理組織学的, 電顕的所見との対比. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班1982年度研究報告集 1983: 408—419.
- 14) 名村正伸, 金谷法忍, 池田正寿, 他. 冠動脈病変を認めた Churg-Strauss 症候群の1例. *Jpn Circ J* 1999; 62 Suppl III: 953.
- 15) 横矢隆宏. 心外膜冠動脈の変化を伴わず広範な心筋壊死を呈した Churg-Strauss 症候群の1例. *J Cardiol* 1999; 34 Suppl I: 241.
- 16) 伊藤一貴, 首藤達哉, 細見泰生, 他. 高度な心機能障害を呈したアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例. 心臓 1994; 26: 84—89.
- 17) 関口守衛. 肺野に多発性浸潤影を呈した Churg-Strauss 症候群. 診断と治療 1999; 87: 1445—1451.
- 18) 神田亨勉, 永井良三. 呼吸困難と発熱で来院した好酸球性心筋炎. 診断と治療 1999; 87: 1791—1793.
- 19) Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 30-2000). *N Engl J Med* 2000; 343: 953—961.
- 20) 山本昭博, 中島 勉, 甲田 隆, 他. Loeffler 心内膜炎を主病像とし, 好酸球性肺炎を併発した hypereosinophilic syndrome の1剖検例. 心臓

- 1995 ; 27 : 1000—1005.
- 21) Libanoff AJ, McMahon NJ. Eosinophilia and Endomyocardial Fibrosis. *Am J Cardiol* 1976 ; 37 : 438—441.
 - 22) Hasley PB, Follansbee WP, Coulehan JL. Cardiac manifestations of Churg-Strauss Syndrome. Report of a case and review of the literature. *Am Heart J* 1990 ; 120 : 996—999.
 - 23) 久保奈津子, 森本紳一郎, 平光伸也, 他. 好酸球増多性心疾患の臨床病理学的研究. 特に拡張型心筋症との関わりについて. *心臓* 1994 ; 26 : 939—947.
 - 24) 山田奈美恵, 森田啓行, 永井良三, 他. Churg-Strauss 症候群の心筋障害. *呼と循* 2001 ; 49 : 465—470.

A Case of Churg-Strauss Syndrome (Allergic Granulomatous Angiitis) with Severe Heart Failure Treated by Steroid Pulse Therapy

Satoru TAKEDA*, Toshiaki TAKAHASHI*, Kaori OHMORI*, Kohei FUKAHORI*,
Masayuki YOSHIDA*, Koki SAITO*, Etsuko FUSHIMI*, Nobuyo SEKIGUCHI*,
Toru TAKAHASHI*, Keiji KIMURA*, Masato HAYASHI* and Masahiro SAITO^{2*}

A 19-year-old man was admitted to the hospital because of severe congestive heart failure on 7 April 2000. In the previous year his case had been diagnosed as Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis, AGA) with bronchial asthma and mononeuritis multiplex. Echocardiography revealed the dilatation of the left ventricle (LVDd 74 mm) and impaired left ventricular systolic function (LVEF 20%). On the 21st hospital day, the irregularity of peripheral branches of left and right coronary arteries was detected by coronary arteriography. Right ventricular endomyocardial biopsy yielded little fibrosis and no infiltration of eosinophil. Although all the laboratory tests showed lower activity of AGA, steroid pulse therapy was tried and the use of steroids was tapered at intervals of two weeks. Left ventricular function was slowly improved (LVDd 60 mm, LVEF 36%). He was discharged on foot on the 71st hospital day.

*Second Dept. of Internal Medicine, ²*Dept. of Pathology, Hiraka General Hospital, Akita, Japan