◆ 症例報告 ◆

木村氏病に対するステロイド長期投与中に
頭蓋内血栓化動脈瘤による脳幹部梗塞を発症した1例下岡 直¹⁾ 川井 正統¹⁾ 千田 賢作¹⁾ 馬場 貴仁²⁾ 西田 武生³⁾ 貴島 晴彦³⁾

要旨：木村氏病は軟部好酸球性肉芽腫で、全身の軟部組織、特に頭頸部に好発する好酸球浸潤を伴う炎症性肉芽腫である。比較的稀な良性疾患であるが、再発率が非常に高い難治性疾患で、原因の特定や病態の解明はなされておらず、また治療法も確立されていない。木村氏病で長期間ステロイド投与中に頭蓋内血栓化動脈瘤による脳幹部梗塞を発症した稀な症例を経験したので報告する。症例は58歳男性、構音障害を主症状とし当院に紹介。MRI/Aで脳幹部梗塞と脳底動脈左椎骨動脈血栓化紡錘状動脈瘤を認め入院となった。脳血管撮影、胸腹部造影CTでさらに頭蓋外右椎骨動脈の紡錘状動脈瘤と右総腸骨動脈の血栓化動脈瘤が認められた。これまでに木村氏病での脳を含めた血管病変合併例の報告は少数であり、その病態は解明されていない。本症例は木村氏病においてステロイド長期投与とされて良好に経過している場合も血管病変を合併する可能性を示唆しているものである。

Key words: Kimura's disease, artery disease, cerebral infarction

はじめに

木村氏病は、1948年にKimuraらが系統的に報告し知られるようになった軟部好酸球性肉芽腫で、全身の軟部組織、特に頭頸部に腫瘤を形成する炎症性肉芽腫である¹⁾。アジア地域の若年男性に好発する比較的稀な良性疾患であるが、再発率は非常に高く、難治に経過すると報告されている²⁾。末梢血好酸球および血中IgEの増加が大部分の症例でみられ、病理組織的には結合組織中の好酸球浸潤を伴うリンパ濾胞構造の増大を特徴とする^{3,4)}。原因は特定されておらず、また根治的な治療法も確立していない⁴⁾。外科的切除、ステロイド剤投与、放射線治療などが選択され、特にステロイド剤はアレルギー性炎症を抑制し、好酸球にアポトーシスを誘導するため有効と考えられており、長期に投与されることが多い⁴⁾。

今回我々は、木村氏病で長期間ステロイド投与中に頭蓋内血栓化動脈瘤により脳幹部梗塞を発症し、経過中に

頭蓋外にも多発性に動脈病変が指摘された稀な症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：58歳男性

主訴：構音障害、歩行時の右への傾き

既往歴：38歳時に左頸部の腫瘤に気づき、覚知から3カ月後に他院耳鼻咽喉科で摘出術を施行、術後の病理診断で木村氏病と診断された。診断後すぐに再発予防として経口ステロイド(プレドニゾロン)を開始され、20年間長期投与されていた。プレドニゾロンの用量は最大で10mg/日であったが、ここ数年間は4mg/日で維持されていた。また、55歳時に高脂血症を指摘され、内服加療(ロスバスタチンカルシウム2.5mg/日)が開始されていた。

気管支喘息、扁桃腺炎、梅毒感染の既往はない。

家族歴：特記すべきことなし

喫煙歴：20本/日 数十年

現病歴：前日夜から続く構音障害と歩行時の右への傾きを主訴に近医を受診後、当院へ搬送となった。

入院時現症：血圧 163/115 mmHg、脈拍 63 回/分・整、体温 36.2℃

神経放射線学的所見：MRI 拡散強調画像(diffusion

¹⁾若草第一病院脳神経外科

²⁾八尾市立病院救急診療科

³⁾大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科
(2018年5月29日受付、2018年7月29日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10651

weighted image: DWI)で脳幹部、橋左腹側に高信号領域を認めた(Fig. 1A). またT2-weighted imageで内部信号が不均一な、拡張した左椎骨動脈を認めた(Fig. 1B). MRA(Fig. 1C)およびBPAS(Basi-Parallel Anatomical Scanning)MRI(Fig. 1D)では左椎骨動脈から脳底動脈近位部にかけての紡錘状拡張を認めた. 脳血管撮影では、左椎骨動脈撮影で左椎骨動脈から椎骨動脈合流部を超え脳底動脈近位部までの広範囲な血栓化紡錘状動脈瘤を認めた(Fig. 2A, B). さらに右椎骨動脈撮影で頭蓋外椎骨動脈に近位側に血管狭窄を伴う紡錘状拡張を認めた(Fig. 2C). 全身検索として胸腹部CT-angiographyを施行したところ、右総腸骨動脈にも血栓化動脈瘤(Fig. 3A, B)および右鼠径リンパ節の腫大(Fig. 3C)が指摘された.

入院時血液検査所見：白血球 9980/ μ l, 総コレステロール 195 mg/dl, HDL コレステロール 54 mg/dl, HDL コレステロール 118 mg/dl, トリグリセリド 98 mg/dl, 血糖 107 mg/dl, HbA1c(NGSP) 5.3 % (基準 4.5~6.2), D-dimer 2.31 μ g/ml(基準 0.72 以下), 尿素窒素 12 mg/dl, クレアチニン 0.7 mg/dl, 血清アルブミン値 3.8 mg/dl, 血清総蛋白量 6.1 mg/dl, CRP 0.2 mg/dl, RPR 陰性, BNP 143.7 pg/ml, TSH 0.347 uIU/ml, FT4 1.16 ng/dl と白血球およびD-dimerの軽度上昇を認めるほか正常範囲内であった.

神経学的所見：意識清明、軽度の構音障害あり、右上肢巧緻運動障害および軽度の右下肢の麻痺を認めた. NIH Stroke Scaleでの評価は1点であった.

入院後経過：梗塞巣が脳底動脈を起始とする穿通枝領域であるため、左椎骨-脳底動脈の部分血栓化動脈瘤の瘤内に生じた血栓により穿通枝閉塞を来し脳幹部梗塞に至ったと診断し、エダラボンおよびオザグレルナトリウムの点滴投与、および経口抗血小板剤(アスピリン 100 mg/日)を開始した. 入院後、神経症状は改善傾向を示し、右上下肢の運動障害はほぼ消失し、軽度の構音障害が残存する状態で第9病日に独歩自宅退院となった.

頭蓋内血栓化動脈瘤に対しては脳底動脈まで病変が至っており、現時点では動脈瘤による脳幹圧迫症状は出現していない点を考慮し、外科的治療は行わず、抗血小板剤(アスピリン 100 mg/日)および経口ステロイドは同量を継続投与し保存的治療を行うこととした. また右総腸骨動脈血栓化動脈瘤については他院心臓血管外科へ紹介となり治療検討中である. さらに右鼠径部のリンパ節腫大については他院で生検が行われ、木村氏病に矛盾しない所見であると診断された. また退院後に外来で施行した血液検査では、白血球 11130/ μ l(好中球：44.3%, 好リンパ球：17.9%, 単球：4.7%, 好酸球：32.8%, 好

塩基球：0.3%)であり、抗核抗体40倍未満(基準値39以下)、抗DNA抗体(RIA)2.0 IU/ml以下(基準値6.0以下)、P-ANCA 1.0 U/ml以下(基準値3.4以下)、C-ANCA 3.5 U/ml未満(基準値3.4以下)、抗カルジオリピン抗体8 UI/ml以下(基準値9以下)、ループスコアアンチグラント1.14(RATIO)(基準値1.29以下)といずれも陰性であった. 現在3カ月経過しているが神経症状に変化なく、新規血管病変の出現は認めていない.

考 察

木村氏病と頭蓋内血管病変の合併例として、2010年にTamakiら⁵⁾により、ステロイドを未投与の若年男性の木村氏病患者が頭蓋内右内頸動脈閉塞(C1 segment)による脳梗塞を発症したことが報告されている. その報告例では、脳血管撮影での右内頸動脈撮影の所見はもはや病のものと類似していた. もはや病の病因は不明だが、RNF213遺伝子などの先天的素因、また慢性自己免疫性血管炎のような後天的疾患が関係していると推測されており、さらに高安病などの自己免疫疾患で同様の血管閉塞症例が少ないが報告されているため、木村氏病が内頸動脈閉塞に関与した可能性を指摘している. 本論文は、木村氏病に対する20年に渡る長期ステロイド投与中に脳血管病変を合併した症例報告である. これまでに未治療の木村氏病に脳血管病変を合併した報告は認められるものの⁵⁾、木村氏病に対する長期治療経過中に頭蓋内血管病変を合併した初めての報告である.

2006年にNagashimaら⁶⁾が未治療の木村氏病に合併した両側上肢の血栓性血管炎の症例を、また2009年にDanisら⁷⁾が未治療の木村氏病に合併した両側側頭動脈および腎静脈に血栓形成を伴うネフローゼ症候群の症例を報告している. また、2014年にLeeら⁸⁾は、四肢に多発性動脈血栓を合併した木村氏病症例が診断から1カ月後に腸梗塞を発症し緊急手術を要した症例を報告している. 2017年にHeoら⁹⁾が、木村氏病の診断から1年、ステロイド中止後から6カ月で、若年男性の冠動脈疾患を合併した両側膝窩動脈閉塞による急性虚血症例を報告している. 木村氏病に血栓症を併発する原因や病態は解明されていないが、好酸球増加症が凝固亢進や血管炎を誘発するとの報告もみられており^{10,11)}、木村氏病に伴う好酸球増加が血管病変に関与している可能性が考えられる.

一方、ステロイドの長期投与によって高血圧や高脂血症が引き起こされて動脈硬化が促進し、動脈壁が脆弱化することはよく知られており^{12,13)}、これにより中小血管だけでなく大血管にも影響をおよぼすとの報告がある^{14,15)}. 本症例では木村氏病に対してステロイドが20

Fig. 1 入院時の MRI 拡散強調画像(A), T2 強調画像(B), MRA(C) および BPAS MRI 画像(D)

A : 橋左側に高信号, B : 左椎骨動脈に内部不均一な紡錘状拡張,
C および D : 左椎骨から脳底動脈に至る拡張を認めた.

Fig. 2 入院時の脳血管撮影(3D-DSA), 左椎骨動脈正面像(A)と背面像(B), 右椎骨動脈右斜位(C)

A, B : 左椎骨から脳底動脈に造影部分欠損を伴う紡錘状拡張,
C : 頭蓋外右椎骨動脈にも紡錘状拡張を認めた.

Fig. 3 入院時の腹部 CT-angiography の volume rendering 像(A)と axial 像(B, C)

A, B : 右総腸骨動脈に部分血栓化動脈瘤を認めた.
C : 右鼠径部(白矢)にリンパ節腫大を認めた.

年間投与されており、前述の木村氏病と血管病変の合併リスクに加え、ステロイド長期投与による血管病変の合併リスクが考えられた。本症例に合併した頭蓋内椎骨動脈部分血栓化動脈瘤とそれに伴う脳梗塞、総腸骨動脈血栓化動脈瘤はいずれも、未治療の木村氏病に合併する血管病変とは異なり、ステロイド長期投与の関与の可能性が示唆される。しかし、本症例は保存的治療にて軽快したため、病変部血管の病理学的検索は施行できておらず、発症の機序は特定できていない。

木村氏病自体が比較的稀な疾患で病態が解明されていない。木村氏病での頭蓋内動脈病変合併例の報告も限られているが、未治療の状態に限って血管病変を合併するわけではなく、ステロイド長期投与されて良好に経過している場合も血管病変を合併する可能性があることを本症例は示唆している。

結 語

木村氏病に対するステロイド長期投与中に頭蓋内動脈を含む多発動脈病変を発症した症例を経験した。木村氏病に対してステロイド治療で良好に経過している場合でも、長期経過で動脈病変を合併する可能性があり、注意が必要である。

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

参考文献

- 1) Kimura T, Yoshimura S, Ishikawa E: On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissue. *Trans Soc Pathol Jpn* 37: 179–80, 1948
- 2) Kung IT, Gibson JB, Bannatyne PM: Kimura's disease: a clinico-pathological study of 21 cases and its distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Pathology* 16: 39–44,

1984

- 3) Kuo TT, Shih LY, Chan HL: Kimura's disease. Involvement of regional lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Am J Surg Pathol* 12: 843–854, 1988
- 4) 白崎英明：木村氏病の病因と治療法について。耳鼻免疫アレルギー 34: 199–201, 2016
- 5) Tamaki T, Yoji N: Occlusion of Internal Carotid Artery in Kimura's Disease. *Case Rep Med* 2010, Article ID 407538
- 6) Nagashima T, Kamimura T, Nara H, et al: Images in cardiovascular medicine. Kimura's disease presenting as steroid-responsive thromboangiitis obliterans. *Circulation* 114: e10–11, 2006
- 7) Danis R, Ozmen S, Akin D, et al: Thrombosis of temporal artery and renal vein in Kimura-disease-related nephrotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* Jan 27: 115–118, 2009
- 8) Lee J, Hong YS: Kimura disease complicated with bowel infarction and multiple arterial thromboses in the extremities. *J Clin Rheumatol* Jan 20: 38–41, 2014
- 9) Heo W, Jun HJ, Kang DK, et al: Acute Limb Ischemia and Coronary Artery Disease in a Case of Kimura's Disease. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 50: 114–118, 2017
- 10) Cugno M, Marzano AV, Lorini M, et al: Enhanced tissue factor expression by blood eosinophils from patients with hypereosinophilia: a possible link with thrombosis. *PLoS One* Nov 6; 9: e111862, 2014
- 11) Davoine F, Lacy P: Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front Immunol* 5: 570, 2014
- 12) Bulkley BH, Roberts WC: The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 58: 243–264, 1975
- 13) Stern MP, Kolterman OG, Fries JF, et al: Adrenocortical steroid treatment of rheumatic diseases. Effects on lipid metabolism. *Arch Intern Med* 132: 97–101, 1973
- 14) 林 載鳳, 金広啓一, 末田泰二郎ら：ステロイド長期内服中のSLE患者に発生した急性解離性大動脈瘤の1例。心臓 21: 1259–1262, 1989
- 15) 坂井 修, 村山祐一郎, 合志桂太郎ら：自己免疫疾患に対するステロイド長期投与中に大血管手術を要した症例。日血外会誌 14: 713–716, 2005

Abstract**A case of brain stem infarction caused by an intracranial thrombosed aneurysm
in Kimura's disease with long-term steroid therapy**

Nao Shimooka, M.D.,¹⁾ Masato Kawai, M.D.,¹⁾ Kensaku Senda, M.D.,¹⁾ Takahito Baba, M.D.,²⁾
Takeo Nishida, M.D., Ph.D.,³⁾ and Haruhiko Kishima, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Wakakusa Daiichi Hospital

²⁾Department of Emergency, Yao Municipal Hospital

³⁾Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

We report a rare case of brain stem infarction caused by an intracranial thrombosed aneurysm in Kimura's disease (KD) treated with long-term steroid therapy. A 58-year-old man was admitted to our hospital with dysarthria. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography revealed brain stem infarction and a thrombosed fusiform aneurysm from the basilar artery to the left vertebral artery. Digital subtraction angiography revealed another fusiform aneurysm in the extracranial portion of the right vertebral artery. Abdominal computed tomography angiography revealed a thrombosed aneurysm of the right common iliac artery. KD is an immune-mediated chronic inflammatory disease of unknown etiology and its treatment is unclear. Several reports have described arterial diseases associated with KD, and this report suggests that KD with long-term steroid therapy can potentially cause complications, such as thromboembolism and vasculitis.

Key words: Kimura's disease, artery disease, cerebral infarction

(Jpn J Stroke 41: 316–320, 2019)