臨床 アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg & Strauss)

と側頭動脈炎が合併したと思われる 1 症例

順天堂大学医学部内科 (膠原病)

谷口 修◇ 菅谷 直樹 若林 芳久
橋本 博史 塩川 優一

A CASE OF ALLERGIC GRANULOMATOUS ANGITIS (CHURG & STRAUSS) COMPLICATED WITH TEMPORAL ARTERITIS

Osamu TANIGUCHI, MD, Naoki SUGAYA, MD, Yoshihisa WAKABAYASHI, MD,
Hiroshi HASHIMOTO, MD and Yuichi SHIOKAWA, MD
Department of Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

概要 アレルギー性肉芽腫性血管炎と側頭動脈炎が合併したと思われる 1 例を報告し、両者の異同、他の血管炎との関連性につき考察を加えた。症例は55才、男性、化学薬品工場勤務。主訴は咳嗽、呼吸困難、視力障害、四肢遠位部の筋力低下、知覚異常である。現病歴は昭和54年2月下旬、39℃台の発熱とともに咳嗽、呼吸困難が出現、近医で気管支喘息の診断を受け、入院をくり返していた。同年8月下旬に左眼、9月上旬に右眼と、あいついで視力低下をきたし、網膜中心動脈閉塞の診断で当院眼科へ入院したが、9月下旬より四肢のしびれ感が出現、歩行困難となり、胸部X線写真上の異常陰影、高度の好酸球増加(11,000/mm³)を指摘され、当科転科となった。入院後、臨床症状、検査所見、および生検などから、アレルギー性肉芽腫性血管炎と診断した。ステロイドを中心とする治療を開始したところ、検査所見、呼吸器症状の改善は認められたが、神経学的所見の改善は認められなかった。以後経過を観察していたが、55年9月18日、脳硬塞にて死亡した。剖検では、心、肝、腎などの臓器の小～中血管に肉芽腫性の変化を強く認めた。本症例は、アレルギー性肉芽腫性血管炎、多発性動脈炎、側頭動脈炎などの疾患独立性に関して、あるいは血管炎の病態を考える上で、示唆に富むものと考えられた。

I. 緒 言

アレルギー性肉芽腫性血管炎 (allergic granulomatous angitis以下AGA)は、Churg & Strauss (1951)¹⁾により初めて記載された、壊死性血管炎の1型で、臨床的にはアレルギー性鼻炎、喘息発作に始まる発熱、反復する肺炎を初発症状とし、これらの症状の寛解とともに、好酸球増加を伴って結節性動脈炎様の多臓器症状を呈し、組織像では細小動脈から毛細血管、静脈におよぶ壊死性血管炎に加え、さらに血管型、血管外組織の肉芽腫形成、好酸球浸潤を認める点が特徴とされている。肺病変を伴う壊死性血管炎のなかでも、特異的な

位置付けをし得る疾患として最近注目されているが、我が国での報告例はいまだ10数例に^{2)~6)}にすぎない

我々はAGAと考えられる症例で、側頭動脈炎(temporal arteritis以下TA)、網膜中心動脈閉塞による両側盲を呈し、脳硬塞で死亡した1症例を経験したので若干の考察を加え、報告する。

II. 症 例

症例： 55才、男性、薬品工場勤務。

主訴： 咳嗽、呼吸困難、視力障害、四肢遠位部の筋力低下、知覚異常。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 10年間塩酸、硫酸を扱う仕事をしていた。

〔昭和58年7月8日受稿〕

現病歴： 昭和54年2月下旬，39℃台の発熱とともに咳嗽，呼吸困難が出現し，近医で気管支喘息の診断を受け，同年3月初旬，近医に入院となった。喘息様発作出現以前には，特に薬物の投与は受けていない。その後，呼吸器症状は，軽快，増悪をくり返し，そのつど入退院をくり返していた。同年8月下旬に左眼，9月上旬に右眼と，あいついで視力低下をきたし，両側網膜中心動脈閉塞症の診断で，9月14日当院眼科に入院となったが，9月下旬より，四肢のしびれ感，歩行困難などが出現し，胸部X線写真上の異常陰影，高度の好酸球増加(11,000/mm³)を指摘され，10月3日当科転科となった。

入院時現症： 血圧130/100mmHg，脈拍108/min，整，呼吸数24/min，整，体温38.5℃，意識清明，眼瞼結膜に貧血はなく，眼球結膜に黄染は認めなかった。頸部は正常，胸部理学所見では心雑音はなかったが，両下肺野に，小水泡音および笛声音を聴取した。腹部は平坦，軟で肝，脾ともに触知しなかった。下肢に浮腫はなく，表在リンパ節は触知しなかった。前額部に連珠状の5×5mm大，無痛性で，硬い皮下結節を数個触知した(図3)。視力は右側はなし。左側は光覚弁であった。眼底所見は網膜中心動脈閉塞によるcherry red spotの所見を認めた(図4)。神経学的所見で

図1. 知覚障害の程度と分布
知覚鈍麻領域： 障害の程度は正常を1として分数で表示

は，第II神経を除く脳神経系には異常なく，運動系に関しては，四肢遠位部の中等度から高度の筋力低下(Grade 2~3)を認め，知覚系に関しては，自覚的には，四肢遠位部のしびれ感を認めたが，図1に示すようにglove & stocking typeの左右差のある。触覚，痛覚，温度覚の低下が認められ，mononeuritis multiplexに一致する症状と考えられた。

図2. 臨床経過

図3. 前額部にみられた連珠状の皮下結節

入院時検査成績：表1に示したように、血液学的検査所見では、Hb 11.6g/dl、赤血球数382万/mm³と軽度の貧血を認め、白血球数、20,000/mm³、ヘモグラムでは好酸球数61%と著明な好酸球増加を伴った白血球増加を認めたが、幼若細胞

図4. 網膜中心動脈閉塞による眼底のcherry-red-spot

の出現は認められなかつた(表1)。

その他、一般検査では、血沈値の亢進(70mm/h)、筋肉由来と思われる酵素活性の軽度上昇、 α_2 グロブリン、 γ -グロブリンの増加を認めた。好中球アルカリフォスファターゼ値は正常であつた。筋電図では神経原性の筋萎縮を示唆する所見を示した。胸部X線写真上、両側下肺野に小粒状の淡い浸潤陰影を認めた(図5)。

胸骨骨髓穿刺所見では、各成熟段階の好酸球の増加を認める以外、形態学的に著変なく、骨髓細

表1. 入院時検査成績

	10/14/79		10/14/79	
RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	382	GOT (U)	21	(feces)
Hb (g/dl)	11.6	GPT (U)	12	occultblood (—)
Ht (%)	35.3	Al-p (U)	8.5	parasites (—)
PLT ($\times 10^4$ /mm ³)	29.9	LDH (U)	620	(Urinalysis)
Reticulo (%)	22.8	CPK (IU)	50	Suger (—)
WBC (/mm ³)	20,000	ALD (mU)	2.1	protein (—)
band (%)	3.0	T-Bilirubin (mg/dl)	0.4	Sediment
seg	22.0	D-Bilirubin (mg/dl)	0.1	WBC 1—5/hpf
eosino	61.0	BUN (mg/dl)	16	RBC 1—5/hpf
baso	1.0	Urate (mg/dl)	2.1	Cast (—)
mon	0.5	Creatinine (mg/dl)	1.0	(Culture)
lymph	12.5	Creatine (mg/dl)	1.3	feces (—)
NAP-Score	222	Na (mEq/L)	140	urine (—)
ESR (mm/h)	60	K (mEq/L)	3.6	sputum (—)
CRP	4+	Cl (mEq/L)	100	blood (—)
T-P (g/dl)	7.0	Fe (μ g/dl)	50	
Alb (%)	41.8	Cu (μ g/dl)	137	
Glob α_1	6.4	Chole-T (mg/dl)	169	
α_2	14.2	E	108	
β	9.0			
γ	28.3

図5. 胸部X線写真(昭和54年10月3日)両側下肺野に、びまん性浸潤陰影を認める。

胞の染色体検査では46XYで、Ph¹染色体も陰性であった(表2)。

免疫血清学的検査では、表3に示すように特に異常を認めず(表3)、ツベルクリン反応(10×10 mm)陽性であった。その他、便の虫卵検査、種々

表2. 胸骨骨髓所見および凝固機能検査

N. C. C. 5.3×10^4 /mm³ MGK: 0 M/E=7.3

Mbl.	0.5	Bleeding-T (min.)	2
Prom.	1.4	PTT (sec.)	46.8(51.1)
Myel.	1.9	PT (sec.)	11.9(11.1)
N	Metamyel.	Thrombo-test (%)	100
	Stab.	EDP (μ g/ml)	10
	Seg.	Fibrinogen (mg/dl)	345
E	Myel.		
	Metamyel.		
	Stab.		
	Seg.		
Baso.	1.4		
Mono.	0		
Monocytoid.	0		
Lymph.	9.4		
Plasmacell	0		
Mast cell	0		
Reticulum cell	0		
Megakaryocyte	0		
Proerythrobl.			
B	0		
P	2.4		
O	8.5		

Ph¹-chromosome (—)

表3. 免疫学的検査成績

A. N. F.	(—)	RA test	(—)
anti-DNA-Ab	(—)	Waller-Rose	(2)
anti-RNP-Ab	(—)	Coombs test	
anti-Sm-Ab	(—)	direct	(—)
C ₃ , C ₄ , CH ₅₀	normal	indirect	(—)
T-Cell (%)	66	STS	(—)
B-Cell (%)	5	HB	
PPD	(+)	antigen	(—)
SK-SD	(+)	antibody	(—)
Viral-Ab-titer	n.p	(Immunoglobulin)	
allergen-skin-test	(—)	IgG (mg/dl)	2520
		IgA (mg/dl)	145
		IgM (mg/dl)	93
		IgE (IU/ml)	2150

の細菌培養は陰性、ウイルス抗体価でも、検索した範囲では、特に抗体価の上昇しているものはなかった。

入院後経過(図2): 入院後、喘息様症状、原因不明の発熱、胸部X線写真上の異常陰影、著明な好酸球増加を伴った白血球増加、末梢神経炎などから、AGAが疑われたため、前額部の皮下結節の生検を施行したところ図6(a, b, c)に示したように、壊死性血管炎と血管壁の肉芽腫性病変が認められ、本例をAGAと診断した。しかしながら、この時点で、両側の盲を認めるなどの臨床症状、生検部位が側頭動脈の分枝であったこと、および組織学的にAGAとTAは共に巨細胞浸潤、肉芽腫形成を認めるなどの点から、TAの合併も考慮された。昭和54年10月25日より副腎皮質ステロイドホルモン(prednisolone 30mg/d)投与を開始したところ、直後に下熱し、prednisolone投与開始7日後には、呼吸器症状も消失、胸部X線写真上認められた異常陰影も次第に改善(図7)すると同時に、血沈、白血球数、好酸球数、IgE値なども徐々に改善した。しかしながら神経学的所見に関しては全く改善傾向は認められず、経過中、四肢末端とくに母指球の萎縮、両側下垂足を認めるようになり、神経栄養血管の強い障害が示唆された(図8, 9)。そこで12月13日よりprednisolone 50mg/dに増量したところ、昭和55年1月16日になって白血球数8,100/mm³、好酸球数0%、IgE値140IU/ml、血沈1時間値10mmと末梢血液検査所見は、完全に正常化した。しかしながら神経学的所見に関しては、依然として改善傾向は認められなかった。昭和55年1月

a : 血管全層にわたる好酸球, 形質細胞巨細胞を主体とする細胞浸潤を認め内膜の肥厚, 血栓形成により内腔は閉塞している (H・E染色)

b : 内弾性板の破壊, 断裂を認め, 一部では完全に消失している (エラスチカ ワンギーソン染色)

c : 巨細胞浸潤を伴う血管壁肉芽腫 (H・E染色)

図6. 前額部皮下結節より得られた側頭動脈分枝の組織像

図7. 胸部X線写真(昭和54年11月1日)両下肺野の浸潤陰影は消失した

図8. 多発性単神経炎 (mononeuritis multiplex) によると思われる母指球の萎縮

22日, 左大腿部を中心にHerpes Zosterを併発したが, ヘルペスウイルスに対する抗体価の上昇は認められなかった。2月に入り, 全身状態, 検査成績を参考に, prednisoloneを漸減しつつ3月1日よりcyclophosphamide 50mg/dを併用した。神経学的異常所見, とくに運動障害に対し, リハビリテーションを並行して施行していったところ, 3月13日, 腰痛を訴え, X線写真上, L₄₋₅の腰椎圧迫骨折が認められた。そこで臥床安静としたが, このころより食事摂取にもかかわらず, 血漿総蛋

図9. 多発性単神経炎 (mononeuritis multiplex) によるとと思われる両側下垂足と著明な筋萎縮

白量が減少, 入院時7.0g/dlであつたものが, 5月27日には4.0g/dlとなるなど, 全身状態の悪化がみられた。この間, 新鮮凍結血漿を輸注するなどの対症療法を行なつていたが, 6月24日, 突然, 腹部の激痛を訴え, 鼓腸および, 腹部X線写真上, 腸管の著明なガス像を認めるなどの所見から, 腸間膜動脈血栓症によると思われる麻痺性イレウスが疑われたが, 保存的療法のみで改善した。以後血液検査所見, 臨床症状とも全く落ちついていたが, 9月18日午前2時突然全身けいれんを伴う意識障害が出現, 血圧も低下したため昇圧剤などを使用したが無効で同日死亡した。

剖検所見: 死亡後ただちに解剖を行なつた結果, 肉眼的所見では左後頭葉に硬塞像と母指頭大の小脳扁桃ヘルニアが認められ, 組織所見では全身性に広範な陳旧化した肉芽腫性血管炎が認められた。肝, 心, 脾, 腎, 胃腸管など, ほとんどすべての臓器で, 中小動脈の著明な内膜の肥厚とこれによるほぼ完全な内腔の閉塞, 血管周囲の線維の増生, 内および外弾性板の断裂や破壊が, その支配領域の癥痕化した硬塞像とともに認められた。中膜のフィブリノイド壊死は著明ではなかつ

図10. 剖検時の肝の血管, 内膜の肥厚とそれによる内腔の閉塞内および外弾性板の断裂や破壊が著明

た。また好酸球を主体とした細胞浸潤は著明ではないが, このような組織所見から既往の血管炎の存在を推定することができた。図10は代表例として肝の細動脈を示したが, 側頭動脈をはじめ, 他の臓器においても同様の所見が認められた。

III. 考 案

1951年, ChurgとStraussは13例のAGAを報告している。本症は, 気管支喘息が先行し, 肺炎と末梢血の好酸球増加がみられ, 多くは心不全, 胃腸症状を有し, リンパ節, 末梢神経, 中枢神経を, 半数は腎をおかす。そして病理学的には, 血管の変化は結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa, 以下PN)と同様であるが, 血管には高度のフィブリノイド変性, 血管内と結合織内にアレルギー性肉芽腫を認め, 通常のPNとは異なると述べており, これが後にChurg-Strauss症候群⁷⁾と称されるようになった。

Zeek⁸⁾は壊死性動脈炎を, ① 過敏性血管炎, ② AGA, ③ リウマチ性血管炎, ④ PN, ⑤ TAの5型に分け, PNとAGAを区別した。これらの疾患はいずれも組織学的には壊死性血管炎が主体であり, 肉芽腫性病変が, 種々の程度で, 加わっている。Alárcon-Segovia⁹⁾は, 壊死性血管炎における肉芽腫形成と血管炎との関係について考察を加え, 肉芽腫を伴わない純粹の壊死性血管炎 (古典的PNなど)と, 血管炎を伴わない純粹の壊死性肉芽腫 (軟部好酸球形肉芽腫など)とを両極とし,

AGA, TAなどは、その間の移行型であろうと考えた。従つて組織の反応態度は、ある程度限られていて、疾患特異性がないので、組織学的所見のみから、壊死性血管炎を、明確に区別するのは困難であるため、この分類には臨床像が十分に加味されねばならないと思われる。

AGAの臨床症状¹⁰⁾としては、喘息、肺炎などの呼吸器症状で発症することが多く、初発症状から確診までに3カ月～4年を要している。皮下に結節を形成したり、リンパ節、血管をおかすまでは、末梢血に好酸球増加をみるので気管支喘息として治療の重点がおかれていることが多い。しかしAGAの診断時には、好酸球増加が著明になり、20～70%におよんでおり、また多くの症例で多臓器障害を示している点でいわゆる気管支喘息の病態とは異なっている。AGAは一般的にはステロイドによく反応し、4カ月～3年間の経過が追跡されている。

一方、TA¹¹⁾は、頭痛、発熱、貧血、体重減少、血沈値の亢進などが主症状¹²⁾¹³⁾で、病変を認める動脈は主として外頰、内頰動脈の分枝であり、そのための症状が主体であるとされている。TAで盲は40～60%に認められ、網膜中心動脈閉塞、球後神経の虚血による神経炎が主な原因であると考えられている。

我々の症例では臨床症状、検査所見から、これまで報告されているAGA¹⁴⁾に一致すると思われるが、両側の網膜中心動脈閉塞による盲を呈したことなどを考えあわせると、いわゆるTAの臨床症状を合併していることになる。

PN, AGA, TAなどの壊死性血管炎の病態には、古くから、アレルギー、薬物、微生物の関与が考えられてきたが、現在その発症機序として、とくに免疫学的機序が重視されている。PN類似疾患に好酸球増加がみられることは、よく知られており、このことは同疾患のアレルギー性病因論の一つの根拠とされてきた。Zeekの分類した血管炎の中でも、とくにhyper sensitivity angitis, AGA, TAなどは著明な好酸球増加を呈することからも、アレルギーの関与が強く示唆されている。

好酸球のchemotactic factorとしては、種々のものが知られているが、とくにeosinophil chemotactic factor anaphylaxisの放出を起こすのはIgE抗体であることが明らかとなつている¹⁵⁾。我々の症例でも、好酸球増加とともに、IgEの高値が認められている。また既往歴に、塩酸などの化学薬品を長年、取り扱い仕事に従事していたという事実を考慮すれば、本例の発症に、化学薬品によるアレルギーが関与しているであろうことは、十分に想定できる。

加納は¹⁶⁾、15才、男子のAGAが、喘息の減感作中に発症した事を報告し、減感作の過程で抗原、抗体複合体が形成され、III型反応による血管炎を招来したと考察している。田中¹⁷⁾は22才、男子例でも、ペーシリン過敏性がみられたため、血管炎の発症にIII型反応を推定している。

しかし大藤¹⁸⁾はAGAではPN類似疾患にしては血中抗核抗体、リウマトイド因子、免疫複合体などによる障害の像に乏しく、I型アレルギーの背景を疑うと述べている。

このようにAGAの発症機序としてアレルギー反応が強く示唆されているものの、I型か、III型かの議論が分かれ、まだ定説はみられない。

AGAとTAとは、組織学的に巨細胞の浸潤、肉芽腫形成を認める点で共通しているが、AGAの方が慢性増殖性変化が、より強く血管外にも肉芽腫形成が認められる点で異なるとされているが、前述したごとく、絶対なものとはいえない。TAと診断されていたPNの報告など、TAが全身性血管炎の部分症として存在する可能性を示唆する考えもみられる¹⁹⁾²⁰⁾ことから、本例の盲を、AGAとTAの合併であると解釈するか、或いは、AGAの非常にまれな症状とみなすかは、問題の残るところであるが、AGA, TAなどの血管炎の成立機序に不明な点が多いことから、今後、同様の症例の集積がまわれるところである。

IV. 結 語

55才、男性で、AGAとTAが合併したと思われる1症例を報告した。これまで、PN, AGA, TAなどの壊死性血管炎は、それぞれ独立した疾患単位

として考えられてきたが、今日、周辺疾患を含め、相互の関連性、疾患独立性が問題となつてきている。我々は本例を参考に、そうした問題に考察を加えた。

文 献

- 1) Churg J and Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Amer J Pathol* 27: 277, 1951.
- 2) 西戸孝昭, 他: 好酸球増多と肺野の浸潤陰影を主徴とする結核性多発動脈炎 (Churg & Strauss型 PN) について. *臨床免疫* 5: 515, 1973.
- 3) 横山芳正, 他: Allergic granulomatous angitisの1例. *日内会誌* 64: 565, 1975.
- 4) 柏木秀雄, 他: 喘息で発症し、4年後にイレウスで死亡したアレルギー性肉芽腫性血管炎の1例. *臨床と研究* 59: 145, 1982.
- 5) 小野 要, 他: Allergic granulomatous angitis (Churg & Strauss) の2例. *最新医学* 35: 592, 1980.
- 6) 福井俊夫, 他: 肺病変を主徴とした結節性動脈炎の一例. *日胸疾会誌* 19: 57, 1981.
- 7) Rosenberg TF, et al: Allergic granulomatous angitis (Churg-Strauss syndrome). *J Allergy Clin* 55: 56, 1975.
- 8) Zeek PM: Periarteritis nodosa, acritical review. *Amer L Clin Pathol* 22: 777, 1952.
- 9) Alárcon-Segovia D, et al: Classification and etiologic aspects of necrotizing angitides: An analytic approach to a confused subject with a critical review of the evidence for hypersensitivity in polyarteritis nodosa. *Mayo Clin Proc* 39: 205, 1964.
- 10) Churg J: Allergic granulomatosis and granulomatous-vascular syndromes. *Ann Allergy* 21: 619, 1963.
- 11) Horton BT, et al: An unscribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 7: 700, 1932.
- 12) Wilske KR, et al: Polymyalgia rheumatica: A manifestation of systemic giant-cell arteritis. *Ann Inter Med* 66: 77, 1967.
- 13) Goodman BW: Temporal arteritis. *Amer J Med* 67: 839, 1979.
- 14) Chumbley LC, et al: Allergic granulomatosis and angitis (Churg-Strauss syndrome): Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 52: 477, 1977.
- 15) Kay AB, et al: An eosinophyl leucocyte chemotactic factor of anaphylaxis. *J Exp Med* 133: 603, 1971.
- 16) 加納 正, 他: Allergic granulomatous angitisの典型的な1症例; とくに周辺疾患との関係ならびに成因に関する検討. *日内会誌* 66: 1461, 1977.
- 17) 田中昌輝, 他: アレルギー性血管炎の1例. *日内会誌* 65: 1421, 1976.
- 18) 大藤 真: 膠原病と好酸球増多. *内科* 40: 223, 1977.
- 19) Klein RG, et al: Large artery involvement in giant cell (temporal arteritis. *Ann Inter Med* 83: 806, 1975.
- 20) Frayha RA, et al: Polyarteritis nodosa masquerading as temporal arteritis. *J Rheumatol* 6: 76, 1979.