臨 床

Sipple症候群の術後に発症したアレルギー性肉芽腫性血管炎と思われる1例

大阪大学医学部第四内科 齊藤裕之 萩原俊男◇ 田淵義勝 三上 洋
森本茂人 真杉文紀 熊原雄一

概要 症例は65才、女性。家族歴にアトピー性素因、Sipple症候群あり。既往歴にアトピー性素因あり。昭和55年(60才時)Sipple症候群に対し甲状腺全摘、右副腎摘除術施行。術後約1年頃より喘息発作出現。昭和60年4月頃よりプレドニゾロン減量中止後、37℃台の発熱、体重減少とともに好酸球増加・血沈亢進・CRP陽性化。その後腹痛、下痢、四肢の筋肉痛、筋脱力、筋萎縮および知覚障害出現。入院時著明な好酸球増加(18000/mm³)と血清IgE高値(2400mg/dl)を認めた。臨床経過、検査所見よりアレルギー性肉芽腫性血管炎と診断。プレドニゾロン40mgにて神経学的所見以外の自他覚的所見の速やかな改善を認めた。本症例はSipple症候群にアレルギー性肉芽腫性血管炎と思われる疾患を合併した最初の報告例である。

[日内会誌 76:133~137, 1987]

緒 言

アレルギー性肉芽腫性血管炎(allergic granulomatous angiitis 以下AGA)は1951年Churg & Strauss¹⁾が古典的結節性動脈周囲炎の中から特異な臨床像、組織所見を呈する全身性血管炎の一病型13例をアレルギーを背景にした一つの疾患単位として報告した。本症に特異な臨床像として我が国の厚生省ガイドラインでは、①気管支喘息発作が先行、②その後多くの例で3年以内に血管炎による全身症状と諸臓器症状が急速に出現、③多発性単神経炎はほぼ必発、その他消化器症状、皮膚症状の頻度大、④末梢血好酸球増加必発、血清IgE上昇、リウマチ因子陽性化、⑤比較的少量のステロイドに反応すること、などがあげられている²⁾。本症は好酸球増加症(hypereosinophilic syndrome: HES)の一疾患として、また肺病変を伴う壊死性血管炎の中でも特異な疾患として注目されているが報告例も少なくその成因に関してはいまだ一定の見解が得られていない^{3)~6)}。最近、我々はSipple症候群手術約1年後よりAGAを発症した症例を経験したので両者の因

果関係ならびにAGAの成因につき若干の考察を加え報告する。

症 例

患者: MO, 65才, 女性。

主訴: 四肢遠位部の筋力低下、筋萎縮、知覚障害および腹痛、下痢。

家族歴: 家系28人中Sipple症候群を含め甲状腺髄様癌計10人(図1)。長女(アレルギー性鼻炎)、長男(皮膚描記症)などアトピー性素因濃厚。血族結婚なし。

図1. 家系図

[昭和60年11月25日受稿]

A case of suspected allergic granulomatous angiitis following the operation of sipple's syndrome.

Hiroshi SAITO, Toshio OGIHARA, Yoshikatsu TABUCHI, Hiroshi MIKAMI, Shigeto MORIMOTO, Fuminori MASUGI and Yuichi KUMAHARA, The Department of Medicine and Geriatrics, Osaka University Medical School

既往歴： 幼少時より難聴、アトピー性素因(皮膚描記症、寒冷蕁麻疹)あり、外国生活の経験なし。生肉を食する習慣なし。ペットの飼育なし。

現病歴： 昭和52年(57才時)左甲状腺腫に気付くも自覚症状なく放置。昭和55年4月、CEA高値指摘。昭和55年7月当科入院。血清カルシトニン9000pg/ml、尿中VMA19.1mg/日、尿中ノルアドレナリン140 μ g/日、尿中アドレナリン129 μ g/日と異常高値を指摘され、またヒスタミン負荷により血圧上昇反応陽性であったことなどより、甲状腺髄様癌と副腎褐色細胞腫を伴ったSipple症候群(MEN type II)と診断され8月12日甲状腺全摘術(左副甲状腺1個確認保存)、頸部リンパ節郭清術、右副腎摘出術施行。組織学的にも甲状腺髄様癌、右副腎褐色細胞腫を確認した。術後尿中VMA、ノルアドレナリン、アドレナリンはほぼ正常域へ低下するも血清カルシトニンは1000pg/mlとなお高値を示していた。昭和56年頃より時々気管支喘息発作出現。昭和58年12月より昭和60年1月まで喘息発作の程度頻度とも増悪のため当科に入退院をくり返しプレドニゾロンの投与を受けた。昭和59年9月頭頂部の髄膜腫が発見され、当院脳外科にて手術を受けた。昭和60年2月退院後喘息発作消失のためプレドニゾロン漸減。4月2日より中止。4月中頃より次第に37 $^{\circ}$ C台の発熱、食欲不振、体重減少とともに好酸球増加、血沈亢進、CRP陽性化を認める。さらに5月中旬より上記症状に加え、腹痛、下痢、四肢遠位部を中心にした筋力低下、筋萎縮・知覚障害、手および足関節痛が出現、徐々に悪化。昭和60年7月8日精査目的のため再入院(図2)。

入院時現症： 意識清明。身長147cm、体重35kg。体格小、栄養不良。脊椎に後側弯あり。血圧120/80mmHg(左右差なし)。脈拍102/分、整。呼吸数16/分。体温37.4 $^{\circ}$ C。皮膚湿潤。上半身に過度の発汗を認める。皮下結節なく表在リンパ節触知せず。外陰部から仙骨部に至る広範囲に皮膚カンジダ症あり。また仙骨部に径数cmの褥瘡あり。結膜に貧血、黄疸認めず。瞳孔正常。軽度白内障あり。頸部は手術瘢痕を認めるも腫瘤触知せず。頸静脈の怒張もなし。胸部心雑音聴取せず。呼吸音異常なし。腹部陥凹軟。手術瘢痕あり。臍下部を

図2. 臨床経過

図3. Glove and stocking typeの左右差のある知覚障害(温痛触覚の低下)。

中心に圧痛を認める。肝1.5横指触知、辺縁やや鈍。脾触知せず。腹部血管雑音聴取せず。グル音やや亢進。神経学的所見では脳神経系には異常なく、運動系に関しては四肢遠位部の高度の筋力低下(Grade 3)、筋萎縮を認め、知覚系に関しては図3に示すようなglove & stocking typeの左右差のある温痛触覚の低下が認められ、深部腱反射も消失していた。

入院時検査成績： (表1, 2) 末梢血で白血球数35100/mm³と著明に増加。特に好酸球が58%、約18000/mm³と著増していたが幼若細胞の出現は認められず、また骨髓像でも好酸球系が38.6%と増加していたが異型性は認められなかつた。血沈1時間値は21mmと亢進。その他 γ -グロブリンの増加、CRP、RF高値を認めた。検便では寄生虫

表 1. 入院時検査成績 (I)

[検尿] 蛋白(+), 糖(-), ウロビリノーゲン(正), 潜血(-), ケトン体(-), PH7.0, 沈渣異常なし.	
[検便] 寄生虫卵(-), 潜血(++) , スタンIII(-)	
[末血] RBC $396 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hct 39.8%, Hb 12.9g/dl, WBC $35100/\text{mm}^3 \uparrow$, (N 39, Eo 58 $\uparrow$, Ba 1, Ly 0 $\downarrow$, Mo 2%), Plt $30 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血沈 21mm(1h)	
[血液生化学]	
Na 140, K 4.3, Cl 99, Ca 4.0mEq/l, Pi 3.7mg/dl, BUN 13, Crn 0.5, 尿酸 2.3mg/dl, 血糖 90mg/dl, 総蛋白 6.6, Alb 3.3, Glb 3.3g/dl, A/G 1.0 蛋白分画 (Alb 50.7 $\uparrow$, Glib α_1 6.1 $\uparrow$, α_2 10.7, β 4.3 $\downarrow$, γ 28.2%) T.Bil 0.9mg/dl, GOT 12, GPT 14, r-GTP 45, AL-P 257 $\uparrow$, LDH 394 $\uparrow$, Ch-E 1462 $\downarrow$, CPK 29, ALD 2, Amy 10, Lipa 8U/l,	
[血清脂質]	
T-cho 149 $\downarrow$, E-cho 95 $\downarrow$, HDL 72 $\uparrow$, LDL 318, VLDL 42, TG 75mg/dl	
[腎機能]	
PSP 15% (15分値), Ccrn 51ml/min	
[血清学]	
CEA 4.6ng/ml, α -Fetoprotein 7ng/ml, CRP 8.8mg/dl $\uparrow$, RF 190IU/ml $\uparrow$, ASLO(-), HBsAg(-), HbsAb(+)	
[止血] 出血時間 2分, A-PTT 31秒, プロトロンビン時間 56% $\downarrow$, ヘパラスチンテスト 58%	
[骨髓像] 好酸球系 38.6%, 異型性なし	

表 2. 入院時検査成績 (II)

[内分泌学的検査]		(normal range)	
TSH 4.8 $\mu\text{U/ml}$	PTH	0.29 ng/ml	(0.4以下)
T ₄ 7.1 $\mu\text{g/dl}$	カルシトニン	784 pg/ml $\uparrow$	(150以下)
T ₃ 59 ng/dl $\downarrow$	血漿アドレナリン	97.0 pg/ml	(60以下)
T ₃ U 34.5 %	血漿ノルアドレナリン	486.0 pg/ml	(400以下)
FT ₄ 8.2	尿中アドレナリン	28 $\mu\text{g/d}$	(20以下)
TBG 16.7 $\mu\text{g/dl}$	尿中ノルアドレナリン	106 $\mu\text{g/d}$	(90以下)
TGHA (-)	尿中HVA	3.6 mg/d	(1~11)
MCHA (-)	尿中VMA	4.7 mg/d	(2~12)
[免疫学的検査]			
ANF(-), LE cell(-), Anti DNA 10 μml (10以下)			
Anti-Sm(-), Anti-RNP(-),			
クームステスト直接(-)間接(-), ガラス板(-), TPHA(-),			
寒冷凝集素(-), 免疫複合体 2.8 $\mu\text{g/dl}$ (5以下)			
CH ₅₀ 20.9U/ml(30~40) C ₃ 102mg/dl, C ₄ 26mg/dl			
免疫電気泳動: IgG 1813, IgA 109, IgM 180, IgE 2400mg/dl			
各種ウイルス抗体 (-), ツベルクリン反応(-)			
皮膚アレルギーテスト: ハウスダスト, ソバガラのみ速時型強陽性			
RAST: ハウスダスト, ダニに陽性			
血中ヒスタミン 0.9ng/ml(0.3~0.9),			
血中セロトニン 0.13 $\mu\text{g/ml}$ (0.25以下)			
[細胞学的検査]			
核型: 46XX, フィラデルフィア染色体なし,			
HLA: A-2, AW-24, BW-22, BW-52, CW-1, DR-2, DRW-8			

卵は検出されなかつたが潜血は強陽性であつた。また血清アルブミン値の低下, 総コレステロール・エステル型コレステロール値の低下, コリンエステラーゼ値の低下より低栄養状態にあつたと考えられる。内分泌学的検査ではカテコラミンは正常上限であつたが, カルシトニンは786pg/mlとなお高値を持続していた。甲状腺機能はレボチロキシンナトリウム薬(チラージンS)150 μg /日の投与で正常下限に保たれていた。心電図ではV₄₋₆でT波の平坦化を認めたがCTRは48%と正常。胸部X線像では軽度肺気腫様変化を認め、また肺機能検査では%VC 68%, FEV_{1.0} 47%と軽度混合性肺機能障害を認めるも、動脈血ガス分析では正常であつた。心エコー、腹部エコー、腹部CT、頭部CT、Gaシンチグラムは異常なし。骨X線像にて第10腰椎に圧迫骨折を認めた。筋電図では神経原性変化が主であるが、一部筋原性変化も認められた。免疫学的検査では各種自己抗体陰性。補体もCH₅₀のみ軽度低下。C₃, C₄は正常であつた。免疫電気泳動ではIgEが2400mg/dlと異常高値を示した。皮膚アレルギーテストではハウスダスト、ソバガラのみ速時型強陽性を示し、またRASTでもハウスダスト、ダニに陽性を示した。細胞学的検査では核型に異常なく、フィラデルフィア染色体も認めなかつた。大腿四頭筋での筋生検では間質への好酸球の浸潤、神経線維の空泡変性、筋肉の多巣状水泡変性を認めた。

入院後経過: 入院時栄養状態不良で消化器症状が強かつたため、鎖骨下静脈より高カロリー輸液を開始した。主要検査終了後第7病日よりプレドニゾロン40mgの投与を開始したところ表1に示すように投与後4日目には好酸球6%と著明に低下するとともに血沈、CRPの速やかな改善と下熱、消化器症状の消失をみた。しかし神経学的所見の改善は軽度であつた。その後、プレドニゾロンを漸減、5mgを維持量として投与していたところ再び発熱、好酸球の増加とともに血沈、CRP、IgEの上昇を認め再度プレドニゾロンを40mgに増量した。現在維持量10mgでは再燃をみていない。

考 案

末梢血で好酸球が1万/mm³以上に増加した症

例はhypereosinophilic syndrome (HES) と一括して基礎疾患を追求することが重要である。その中でもAGAは緒言に述べたごとく特徴的な臨床像を呈し、組織学的には全身性の壊死性血管炎および血管外の好酸球浸潤を伴う肉芽腫性病変の認められることが特徴とされる。本症例は大腿四頭筋の生検において典型的な壊死性血管炎の像は認められないものの、特徴的な臨床像に加え家族歴、既往歴にアトピー性素因があること、皮膚アレルギーテストおよびRASTにてハウスダスト、ダニが陽性であること、骨髓像、末血像において好酸球の著明な増加は認められるもののその異型性は認められないこと、血液免疫学的検査にて膠原病を疑わせる所見のないこと、少量のステロイドが奏効したこと、寄生虫感染の確証のないことより、HESの中でも特にAGAと診断される。

AGAの臨床症状についてはLanhanら⁷⁾の報告によると初発症状はアレルギー性鼻炎または気管支喘息で、発症平均年齢はそれぞれ28才、35才と通常の鼻炎、喘息より遅延しさらに喘息発症の約3～5年後に全身の血管炎を発症するとされている。本症例では61才で気管支喘息、その約4年後の65才で全身血管炎発症と極端に発症が遅延しており、臨床経過から考えSipple症候群の手術を契機に発症した可能性もある。その原因として手術後のカテコラミンの正常化、さらに甲状腺髄様癌ではプロスタグランジンE₂、F₂α⁸⁾ヒスタミンゼ⁹⁾上昇の報告があり、手術後それらの正常化とともにアレルギー体質が前面に出てきた可能性が考えられる。

AGAの臨床症状の中でも気管支喘息は中心的症状で、類縁疾患のWegener肉芽腫症¹⁰⁾や結節性動脈周囲炎¹¹⁾ではまれである。喘息は初期は軽く血管炎発症に至るまで程度頻度とも増悪し、全体の58%の症例で血管炎発症とともに喘息の寛解が得られるとされており⁷⁾、喘息と血管炎の病期が異なる可能性が示唆される。本症例においても喘息の完全寛解後に血管炎による諸症状が出現しており、このことはAGAの成因を考える上でも興味深い。

消化器系ではeosinophilic gastroenteritisとischemic gastroenteritisの両者の形態をとる。前者

は腸管壁への好酸球の浸潤がその本態である¹²⁾。腸穿孔、腸閉塞、胆嚢炎、腹膜炎も含めAGAの59%に腹痛がみられ、下痢(33%)、出血(18%)、も認められる⁷⁾。本症例においても腹痛、下痢が主訴にあり、便潜血も強陽性で、それに伴い体重減少、低栄養状態に陥っていた。低栄養に伴い入院時既に皮膚カンジダ症があり、ツベルクリン反応・リンパ球増殖反応よりみた免疫能も低下していた。ステロイド治療開始後一過性に単純ヘルペスを認め、また検尿にて多数の真菌塊を認めたことなどより本症における栄養管理による免疫能改善の重要性が示唆された。

神経系では本症の66～95%と高頻度に結節性動脈周囲炎と同様の多発性単神経炎を認める¹⁷⁾¹³⁾。脳神経の障害は比較的まれで全体の27%に認められる。神経系症状に関してはステロイド治療後も改善の認められなかつた例⁵⁾や、リハビリによる長期の治療を要した例³⁾の報告があるが、本例においても速やかな改善は認められていない。神経炎の原因は不明であるが、神経栄養血管の閉塞による虚血が考えられている⁴⁾。

その他AGAでは肺(Löffler症候群、胸水)、腎、心血管系(高血圧・心不全・心外膜炎)、皮膚(皮下結節・紫斑)の侵される頻度が高い⁷⁾が、本例では認められなかつた。

AGAの成因についてはなお不明な点が多い。アレルギー性疾患の家族歴、皮内反応陽性例がみられること、脱感作療法後に血管炎の進行をみたとの報告³⁾¹⁶⁾や、ペニシリン過敏性陽性の人に発症した例の報告¹⁷⁾があることより、何らかのアトピー性素因を持つた人に抗原の刺激がくり返されることにより、全身レベルのⅢ型アレルギー反応が血管炎を引き起こすと考えられる。IgEは血管炎発症時すべての人で増加しており、2/3の人が血管炎が治癒するとともに正常化している。一方残る1/3の人はIgEが600IU/l以上を持続しており、かかる症例では本症例も含め後に血管炎が再燃している。このことはIgEが血管炎の重要な病因であることを示唆している。また補体の低下はあつても軽度であり⁷⁾、このことも補体結合性を欠くIgE免疫複合体が病因であることを支持する。以上より、まず肺胞や気管支という局所でⅠ型抗原抗体反応

がくり返され、感作された個体に何らかの原因で気道局所でのバリアーが破壊されるか、または減感作により多量の抗原が血中に流入、好酸球走化因子の放出をおこすIgE抗体が作られIgE免疫複合体によるIII型反応が、全身の血管炎を引き起こすと考えられる。しかし一方ではIgM免疫複合体が組織障害のある役割を担っている可能性も示唆されている⁷⁾。AGAにおいて好酸球増加の意義は不明であるが、抗原抗体複合体(特にIgE)を貪食する一方で好酸球自体が直接組織に障害を与える可能性も考えられる。遺伝的背景ではHLA-DR2と関係があるという報告¹⁴⁾があり、本例もDR-2抗原陽性であった。最近HLA-DRと抗原提示細胞におけるクラスII抗原の異常との関係が報告されており、このことがある種の抗原に対するTリンパ球の活性化を阻害し、IgMよりIgG産生への移行を抑制し、流血中の抗原の排除がうまく行なわれないことが遠因となつている可能性もある。

治療については少量の副腎皮質ホルモン(プレドニゾン40~60mg/d)が奏効するといわれ、本症例においても神経学的所見を除き自他覚的所見の速やかな改善を認めた。その他、免疫抑制剤(アザチオプリン¹⁵⁾、サイクロファマイド、クロラムブシル¹³⁾・血漿交換療法併用例の報告がある。予後については、ステロイド導入前は生存例はまれで多くは心不全、脳出血、腎不全で死亡していたが、ステロイド導入後は5年生存率62%、平均余命9年と改善している¹³⁾。

結 語

1) Sipple症候群の手術後約1年頃より気管支喘息発作が出現。初回喘息発作より約4年後喘息の完全寛解、ステロイド療法中止を契機に著明な好酸球増加、IgE異常高値、各種炎症反応陽性化を認め、それとともに全身の系統的血管炎にもとづく多彩な臨床症状を呈したアレルギー性肉芽腫性血管炎と思われる1症例を報告した。

2) 本症例はSipple症候群にAGAを合併した最初の報告例であり、両者の因果関係ならびにAGAの成因につき若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Churg J and Strauss L: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis

- nodosa. Amer J Pathol 27: 277, 1951.
- 2) 長沢俊彦: アレルギー性肉芽腫性血管炎の臨床像の考察—その診断のガイドラインの提唱。厚生省特定疾患、系統的血管病変に関する調査研究(班長 福田芳郎), 1981年度研究報告書, 1982, p290.
- 3) 加納 正, 他: Allergic granulomatous angiitis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.
- 4) 土井正博, 他: 喘息様発作, 腹部症状, 末梢神経障害を呈し, 著名な好酸球増多を示した2例。内科 45: 696, 1980.
- 5) 谷口 修, 他: 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。日内会誌 73: 632, 1984.
- 6) 関根富佐夫, 他: 多発性単神経炎を伴ったアレルギー性肉芽腫性血管炎の1症例。一生検筋組織における血管病変の検索を主として。日内会誌 74: 571, 1985.
- 7) Lanham JG, et al: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia, A clinical approach to the churg-strauss syndrome. Medicine 63: 65, 1984.
- 8) Williams ED, et al: Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid. Lancet 1: 22, 1968.
- 9) Baylin SB, et al: Elevated histaminase activity in medullary carcinoma of the thyroid gland. New Engl J Med 283: 1239, 1970.
- 10) Fauci AS, et al: Wegener's granulomatosis, studies in eighteen patients and a review of the literature. Medicine 52: 535, 1973.
- 11) Vertzman L: Polyarteritis nodosa. Clin Rheum Dis 6: 297, 1980.
- 12) Abell MR, et al: Allergic granulomatosis with massive gastric involvement. New Engl J Med 282: 665, 1970.
- 13) Chumbley LC, et al: Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-strauss syndrome), Report and analysis of 30 cases. Mayo Clin Proc 52: 477, 1977.
- 14) Marsh DG, et al: HLA DW2, a genetic marker for human immune response to short ragweed pollen allergen Ra5, Response resulting primarily from natural antigenic exposure. J Exp Med 155: 1439, 1982.
- 15) Cooper BJ, et al: Allergic angiitis and granulomatosis. Arch Intern Med 138: 367, 1978.
- 16) Phanuphak P, et al: Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. Amer J Med 68: 479, 1980.
- 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.