臨床 末梢神経障害を伴ったeosinophilic fasciitisの1例

世古義規◇ 富谷智明 黒尾 誠 高野清豪
東京大学医学部第三内科 野島美久 寺井千尋 山田 明 高久史磨
東京大学医学部神経内科 清水輝夫 井上聖啓

概要 症例は17才、男性。13才時、運動後に両側前腕の発赤、疼痛を伴う腫脹が出現、その後両側膝関節周囲の炎症が出現し、以後症状の消長を繰り返す。15才時、四肢末端の知覚障害、四肢の運動後脱力症状が出現。16才時、当科入院となる。末梢血に軽度の好酸球増加および血清IgEの高値を認めるも、その他の検査所見は正常であった。左前腕の筋生検にて治癒過程にある筋膜の炎症性変化が認められ、eosinophilic fasciitisと診断された。また神経には組織学的に異常所見を認めなかった。ステロイドホルモンを投与するも著効なく、免疫抑制薬にも一時的に反応するのみであった。末梢神経障害を伴う点とも併せて、貴重な症例と考え報告した。

〔日内会誌 77: 370~374, 1988〕

緒 言

Eosinophilic fasciitis(以下EFと略す)は、1974年Shulmanが強皮症様皮膚病変と末梢血の好酸球増多を示す特異な症例を報告することによって初めて記載され¹⁾²⁾、1975年Rodnan³⁾によりこの疾患名が提唱されて以来、一般に用いられるようになった比較的新しい疾患概念である。現在までに約100例が報告されており、①急性に発症し、②過激な肉体的労作が先行することが多く、③四肢の腫脹、皮膚のこぼり、皮下硬結、④末梢血好酸球増多、⑤高 γ グロブリン血症、⑥組織所見にて筋膜の肥厚や細胞浸潤、⑦Raynaud現象や内臓病変を欠く、⑧ステロイドホルモンが著効を示す、などを特徴とする。進行性全身性硬化症(以下PSSと略す)とは異なる独立した疾患として認められてきている。^{4)~7)}我々は末梢神経障害を伴い、ステロイドホルモンに抵抗性を示したEFの1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： 17才、男性。

主訴： 左上下肢の腫脹、疼痛、知覚低下。

家族歴： 姉、アレルギー性鼻炎。

既往歴： 13才時、虫垂切除。

現病歴： 生来、きき腕は左であった。1980年5月、突然右膝関節痛出現し、近医にて関節液貯留を指摘された。その後、同部および左膝関節にも腫脹、疼痛が出発していた。1982年9月、突然右前腕に発赤、腫脹、疼痛が出現した(この時、特に激しい筋肉労作の先行はなかった)。同年12月、左肘関節に発赤、疼痛出現し、その後関節液も貯留した。1983年3月、某大学病院に入院し精査するも確定診断つかず退院となる。同年5月、左前腕に発赤、腫脹、疼痛が出現し、その後微熱も出現するようになったため、同年12月、同病院に再入院となる。この時、血沈の軽度亢進、末梢血の好酸球増加と血清IgE値の上昇を認めた。退院後も症状軽快せず1984年10月、再び入院しステロイドホルモンを投与するも症状の一時的改善を認めるのみであった。その後バレーボールの試合に出場したところ発熱と共に左大腿が腫脹した。1985年5月、精査治療のため当科に入院となった。入院時現症： 身長170cm、体重59kg、体温

〔昭和60年11月9日、第351回関東地方会推薦〕

A case of eosinophilic fasciitis with peripheral nerve disorder.

Yoshinori SEKO, Tomoaki TOMIYA, Makoto KURO-O, Kiyohide TAKANO, Yoshihisa NOJIMA, Chihiro TERAJ, Akira YAMADA, Teruo SHIMIZU*, Kiyoharu INOUE* and Fumimaro TAKAKU, The Third Department of Internal Medicine, and *The Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo,

37.1℃, 脈拍80/分整, 血圧138/64mmHg, 貧血, 黄疸を認めず, 表在リンパ節は触知しなかった. 左前腕が発赤を伴って腫脹し(図1), 圧痛および皮膚の硬化を認めた. 四肢には, 左優位の筋力の低下および皮膚の腫脹に伴って圧痛や知覚(温痛覚, 触覚)の低下を認めたが(図2), 筋萎縮や異常知覚は認めなかった. また左上下肢には神経の走行に一致して索状物を触知し, 叩打により指趾端に放散痛を認めた(Tinel's sign陽性). 腱反射は正常で, 顔面, 胸部, 腹部には特に異常を認め

図1. 左前腕が腫脹し, 右前腕に比べて太くなっている.

図2. 斜線で示す部位に皮膚の腫脹に伴って圧痛および知覚の低下を認めた.

なかった. またRaynaud現象は認めなかった.

入院時検査成績(表1): 表1のように白血球数が2900/mm³と低下しており, このうち好酸球分画が17%と有意の増加を認めた. 血沈1時間値は4mmと正常範囲で, タンパク分画ではγグロブリンの増加を認めなかった. その他, 腎機能, 肝機能, 電解質等も正常範囲であった. 血清学的検査では, CRP, RAとも陰性で抗核抗体やその他の自己抗体も陰性であった. 補体価も正常範囲内であったが, γグロブリン分画中IgEの有意の上昇を認めた. 胸部X線像では異常を認めず, 心電図も高電位差を認めるのみであった.

Gaシンチグラム: 正常範囲

骨髓穿刺: 骨髓に中等度の好酸球増加を認めた.

筋電図: NMU(neuro-muscular unit)のpattern, 運動神経, 知覚神経の神経伝導速度には有意の異常を認めなかった.

以上の臨床所見等よりEFを疑い, 診断確定のため左前腕より腕橈骨筋の, 左下腿より腓腹神経の

表1. 入院時検査成績

血沈	4 mm 1h	BUN	8 mg/dl
血算		Creatinine	0.8 mg/dl
RBC	472 × 10 ⁴ /mm ³	Uric acid	6.2 mg/dl
Hb	13.4 g/dl	Na	145 mEq/l
Hct	40.1 %	K	4.1 mEq/l
WBC	2900 /mm ³	Cl	109 mEq/l
Seg	44 %	Ca	9.7 mg/dl
Eo	17 %	P	3.8 mg/dl
Lym	36 %	LDH	104 IU/l
Mo	3 %	GOT	6 KU
Plt	25.9 × 10 ⁴ /mm ³	GPT	2 KU
Ret	13 ‰	γGTP	21 U/l
血液生化学		ALP	11.6 KAU
TP	6.8 g/dl	T.Bil	1.0 mg/dl
Alb	70.9 %	T.Chol	187 mg/dl
α ₁	2.5 %	T.G	63 mg/dl
α ₂	7.2 %	ChE	560 U/l
β	9.2 %	Amy	153 U/l
γ	10.2 %	CPK	91 U/l
血清		抗thyroglobulin抗体	< × 100
CRP	(-)	抗microsome抗体	< × 100
RA	(-)	Immune complex	正常範囲
抗核抗体	(-)	IgE	860 U/l
抗血小板抗体	(-)	CH ₅₀	34.8 U/l
抗白血球抗体	(-)		

生検を施行した。

筋生検所見： 弱拡大（図3，4）では，筋組織には全く異常は認められなかったが，筋膜は著明に肥厚しており間質に強い浮腫を認めた，さらに膠原線維が断裂し配列の乱れが著明で，所々に新鮮な出血に加えて陳旧性の出血を認めた，強拡大（図5）では，血管周囲が線維化し軽度の細胞浸潤が認められた，全体として筋膜は，かつての強い炎症反応の治癒過程にあると思われる所見を呈していた。

神経生検所見（図6）： 全く異常を認めなかった。

図3. 左腕橈骨筋の生検組織像(×200, HE染色). 筋組織には異常を認めないが，筋膜は著明に肥厚している。

図4. 左腕橈骨筋の生検組織像(×200, HE染色). 肥厚した筋膜において間質の浮腫，膠原線維の断裂や配列の乱れ，所々に出血が認められる。

入院後経過（図7）： 四肢に特異な皮膚症状を呈し運動直後に症状が増強する傾向があったこと，末梢血に著明な好酸球増加を認め抗核抗体等の自己抗体が陰性であったこと，筋生検および神経生検にて筋膜に局限した高度の炎症所見が認められたことなどより，EFと診断した。プレドニゾン55mg/日の投与を開始したところ，末梢血の好酸球分画は著明に減少し症状の一時的改善を認めた，しかし非ステロイド系抗炎症薬の投与開始とともにプレドニゾンを減量したところ，再び症状の増悪傾向が出現した，メチルプレドニゾン1000mg/日によるパルス療法を施行したが反応せず，続いて免疫抑制薬としてアザチオプリンを

図5. 左腕橈骨筋の生検組織像(×400, HE染色). 筋膜の毛細血管周囲に線維化し，軽度の細胞浸潤が認められる。

図6. 左腓腹神経の生検組織像(×200, toluidine blue染色).

図 7. 入院後経過. PSL: Prednisolone, AZP: Azathioprine, NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

投与したところ、症状の一時的改善を認めたのみでその後再び増悪傾向が出現した。

そこで、最近いくつかの有効例が報告されているcimetidineを800mg/日投与開始するとともに、1985年12月に退院とし、外来観察となったがcimetidineの明らかな効果は認められなかった。以後、左前腕腫脹の発作に対してはhydrocortisone (100mg)の点滴静注により一時的改善が見られるため、これにて対処している。プレドニゾロンは徐々に減量し、5~7.5mg/日で維持していたが1987年1月以後中止した。現在(1987年4月)も退院時に比べて全身状態は改善したが、局所の炎症反応は続いている。

考 案

本疾患においては、皮膚病変以外にも滑膜炎や腱鞘炎を起こすことが知られており、関節周囲が硬化することによって屈曲拘縮を起こしたり、肥厚した腱鞘滑膜が神経を圧迫することによって手根管症候群を起こしたりすることが報告されている⁸⁾⁹⁾。本症例に見られた末梢神経障害はmononeuritis multiplexの様式をとっていると考えられるが、その原因として血管炎は否定的である。おそらく筋膜の炎症反応に伴って生じた、その部位での末梢神経知覚枝末端付近における障害と考えられる。膝関節痛は関節周囲組織の炎症によるものと考えられる。

EFの鑑別診断上最も重要な疾患はPSSである

が、一般に前者では内臓病変やRaynaud現象が見られないこと、自己抗体が出現することがまれであること、ステロイドホルモンが著効を示すことなどによって区別できるとされている。また最近capillary microscopyを用いた爪皺襞の毛細血管の所見からEFとPSSを区別できるとする報告もある¹⁰⁾。すなわち前者ではほぼ正常の所見を示すのに対し、後者では毛細血管の拡張や消失が認められるとしている。Abelesら¹¹⁾は、本疾患の剖検例を用いた病理組織学的検索から、筋膜において血管周囲の炎症細胞浸潤や血管内皮細胞の増殖による内腔閉塞が認められること、また消化管には異常所見を認めないことを報告し、本疾患において筋膜の血管炎が何らかの役割を果たしていることを指摘した。

本疾患の発症機序は明らかではないが、高 γ グロブリン血症やまれではあるが自己抗体が出現すること、病変部に免疫グロブリンや補体の沈着が認められることがあること、ステロイドホルモンが著効を示すことなどから自己免疫的機序を考える説が有力である。Kentら¹²⁾は、抗核抗体が弱陽性を示し、血清IgAがそれぞれ低値および欠損を示した2例を報告している。Nawataら¹³⁾は、CRP, RA, 抗マイクロスーム抗体、抗甲状腺抗体、抗核抗体がすべて陽性を示した1例を報告し、自己免疫的機序の関与が強く疑われるとしている。Yamaneら¹⁴⁾は、RAが陽性でCoombsテストが直接、間接とも強陽性を示した本疾患患者の単球とリンパ球の相互作用について調べたところ、リンパ球のphytohemagglutininに対する反応を抑制する作用が患者の単球において障害されていたと報告した。そしてこのことが、この症例で見られた自己抗体等の免疫反応の亢進をある程度説明するのではないかとしている。血液疾患の合併例の報告も散見される。Michetら⁹⁾は、それぞれ骨髓単球性白血病、汎血球減少症を合併した症例を報告している。またSibrackら⁶⁾によると約100例の本疾患患者において、再生不良性貧血、骨髓性白血病、血小板減少症等の血液疾患を合併したものが10例あり、このような高頻度の合併は単なる偶然

ではなく、血液前駆細胞に影響をおよぼす免疫学的異常が起きている可能性を示唆するとしている。さらにRaynaud現象を呈した症例¹⁵⁾やfocal hepatitisと反応性の脾腫およびリンパ節腫大を合併した症例¹⁶⁾などの報告もあり、病因との関連性を考える上で興味深い。

予後は良好で自然寛解例⁹⁾の報告もある。治療は一般にステロイドホルモンが有効とされており、しばしば著効を示すといわれているが、ステロイドホルモンが無効で他の免疫抑制薬の併用により改善をみた例¹⁷⁾の報告も散見される。Solomonら¹⁸⁾は、ステロイドホルモンに依存性となった症例において抗潰瘍薬としてcimetidineを投与したところ皮膚症状の劇的な改善を認め、その後ステロイドホルモンの減量によっても症状の再発を認めなかったと報告した。彼らは、末梢リンパ球の中にはH₂受容体を持つ一群があり、これがhistamineにより刺激されるとある種の免疫応答を抑制すること、またsuppressor T-cellの機能はcimetidineのようなH₂受容体拮抗薬により阻害されることなどのin vitroのデータを引用しながら、その作用機序としてリンパ球の機能の抑制が考えられるのではないかとしている。その後もcimetidineが著効を示した症例が報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。本症例においては、ステロイドホルモンや免疫抑制薬によっても症状のコントロールが困難であったためcimetidineを試みたが、有意の効果は認められなかった。

結 語

ステロイドホルモンに抵抗性を示し、末梢神経障害と関節症状を伴ったEFの1例を報告した。筋および神経生検により筋膜に限局した炎症性変化が認められた。またこの知覚障害については、筋膜の炎症反応に起因する末梢神経知覚枝末端付近の障害として説明してみた。本症例のように比較的広範囲に末梢神経障害を伴った例はまれであり、ステロイドホルモンに抵抗性を示した点とも併せて興味深い1例と思われるので報告した。

文 献

- 1) Shulman LE: Diffuse fasciitis with hypergam-

- maglobulinemia and eosinophilia: A new syndrome? J Rheumatol 1(Suppl 1): 82, 1974.
- 2) Shulman LE: Diffuse fasciitis with eosinophilia: A new syndrome? Trans Assoc Amer Physicians 88: 70, 1975.
- 3) Rodnan GP, et al: Eosinophilic fasciitis: Report of 7 cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome. Arthritis Rheum 18: 422, 1975.
- 4) Fu TS, et al: Eosinophilic fasciitis. JAMA 240: 451, 1978.
- 5) Moutsopoulos HM, et al: Diffuse fasciitis with eosinophilia. A clinicopathologic study. Amer J Med 68: 701, 1980.
- 6) Sibrack LA, et al: Eosinophilic fasciitis. Clinics in rheumatic diseases. WB Saunders Co Ltd 8: 443, 1982.
- 7) 野島美久, 他: Eosinophilic fasciitis. 内科 58: 940, 1986.
- 8) Barnes L, et al: Eosinophilic fasciitis: A pathologic study of twenty cases. Amer J Pathol 96: 493, 1979.
- 9) Michet CJ, et al: Eosinophilic fasciitis: Report of 15 cases. Mayo Clin Proc 56: 27, 1981.
- 10) Michael B, et al: Capillary microscopy in eosinophilic fasciitis. A comparison with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 26: 617, 1983.
- 11) Abeles M, et al: Eosinophilic fasciitis: A clinicopathologic study. Arch Intern Med 139: 586, 1979.
- 12) Kent LT, et al: Eosinophilic fasciitis: Clinical, laboratory, and microscopic considerations. Arthritis Rheum 24: 677, 1981.
- 13) Nawata Y, et al: Eosinophilic fasciitis with autoimmune features. Arthritis Rheum 26: 688, 1983.
- 14) Yamane K, et al: Eosinophilic fasciitis with prominent immunologic abnormalities. Jpn J Med 22: 134, 1983.
- 15) Bennett RM, et al: Eosinophilic fasciitis: Case report and review of the literature. Ann Rheum Dis 36: 354, 1977.
- 16) Chan MKL, Lagas W: Eosinophilic fasciitis, visceral involvement. Arch Intern Med 142: 2201, 1982.
- 17) Nasonova VA, et al: Eosinophilic fasciitis. Review and report of six cases. Scand J Rheumatol 8: 225, 1979.
- 18) Solomon G, et al: Eosinophilic fasciitis responsive to cimetidine. Ann Intern Med 97: 547, 1982.
- 19) Laso FJ, et al: Cimetidine and eosinophilic fasciitis. Ann Intern Med 98: 1026, 1983.
- 20) Garcia-Morteo O, et al: Cimetidine and eosinophilic fasciitis. Ann Intern Med 100: 318, 1984.