

◎原 著

Churg-Strauss症候群の再燃を来した 気管支喘息症例

原田 誠之, 柘野 浩史, 光延 文裕, 御船 尚志,
保崎 泰弘, 芦田 耕三, 岡本 誠, 高田 真吾,
山本 敏雄¹⁾, 谷崎 勝朗

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

¹⁾野島病院外科

要旨: 入院中にChurg-Strauss症候群の再燃を来した症例を報告した。症例は気管支喘息を有する73歳の女性で、持続する両下肢の知覚障害を主訴に当院に入院した。入院2週頃より微熱、下腹部不快感が続き右下肢のdrop foot、下血を呈した。末梢血では著明な好酸球増多を認め、内視鏡検査で直腸潰瘍を認めた。3年前の両下肢の知覚障害出現時にも同様の症状を経験しており、Churg-Strauss症候群の再燃と診断し、ステロイド治療を開始することにより新たな後遺症を残すことなく寛解に至った。Churg-Strauss症候群の発症・再燃の機序を考える上で貴重な症例と考え、文献的考察を加え報告する。

索引用語: Churg-Strauss症候群, アレルギー性肉芽腫性血管炎, 血管炎症候群, 気管支喘息, 好酸球増多

Key Words: Churg-Strauss syndrome, allergic granulomatous angiitis, vasculitis syndrome, bronchial asthma, eosinophilia

はじめに

Churg-Strauss症候群（以下CSS）は1951年に初めて報告された全身性壊死性血管炎で¹⁾、アレルギー性肉芽腫性血管炎とも呼ばれる。典型例では重症の気管支喘息が先行し、引き続き好酸球増多および種々の血管炎症状を来す。気管支喘息の5,000人に1人の発症と言われ、その発症にはアレルギー機序の関与が強く疑われるが未だ仮説の域を出ない。治療は、多くの場合ステロイド単剤で行われ寛解率は高い²⁻⁶⁾。しかし寛解後の再燃予防のための後療法の必要性に関しては一定の見解に至っていない。

今回我々は、安定期の気管支喘息患者で、入院中にCSSの再燃を来したと考えられる症例を経験した。CSSの病態・治療を検討する上で興味ある症例と考え報告する。

症 例

症 例: 73歳, 女性。
既往歴: 70歳時より慢性副鼻腔炎。
家族歴: 特記事項なし。
現病歴: 1993年(68歳時)に気管支喘息を発症し増悪寛解を繰り返していた。1995年(70歳時)両側下腿のしびれ感, 自発痛などの知覚異常が出現したため某病院に検査入院した。検査入院中, 軽

度の腹痛が出現したため内視鏡検査を受け大腸潰瘍を指摘された。短期間のステロイド治療を受け大腸潰瘍が軽快した時点でステロイド治療は中止された。確定診断には至らず、両側下腿の知覚障害は続いたため対症療法を受けていた。1998年9月、持続する両側下腿の知覚障害を主訴に理学療法目的にて当院に入院となった。入院約2週後より37°C代の発熱、食欲不振、下腹部不快感が数日続いた後、突然右側の垂れ足(drop foot)が出現し、さらに下腹部痛が増強し少量下血も出現した。末梢血の著明な好酸球増多を認めたため精査・治療を開始した。

発症時現症：身長151cm、体重37.5kg、体温37.2°C、血圧132/70mmHg、脈拍106/min。意識清明。皮疹なし。表在リンパ節触知せず。胸部聴診上異常なし。肝脾触知せず。左下腹部に軽度の圧痛を認めた。神経学的には両側下腿より末梢の温痛覚の低下と、右足の運動障害(不全麻痺)を認めた。

臨床検査成績(表1)：白血球数は37,100/ μ l、

表1. ステロイド治療開始時検査成績

WBC	37,100/ μ l	T-cho	190 mg/dl
Stab	4.0%	FBS	94 mg/dl
Seg	10.0%	CRP	2.1 mg/dl
Lymph	6.0%	ESP	42 mm/h
Eo	78.0%	IgG	1650 mg/dl
	(28,900/ μ l)	IgA	249 mg/dl
RBC	380 x 10 ⁴ / μ l	IgM	462 mg/dl
Hb	11.5 g/dl	IgE	920 mg/dl
Ht	33.8%	C3	59 mg/dl
Plt	19.0 x 10 ⁴ / μ l	C4	28 mg/dl
TP	6.1 g/dl	CH ₅₀	37.5 U/ml
Alb	61.3%	HBs Ag	negative
α_1 -gl	3.0%	HCV Ab	negative
α_2 -gl	9.8%	RF	534 IU/ml
β -gl	8.6%	ANA	negative
γ -gl	16.9%	p-ANCA	<10 EU
BUN	6.5 mg/dl	c-ANCA	<10 EU
Cr	0.6 mg/dl	CIC (C1q)	<1.5 μ g/ml
Na	137 mmol/l	DLST	
K	3.0 mmol/l	Clarithromycin	negative
Cl	97.4 mmol/l	Sarpogrelate	negative
Ca	8.9 mg/ml		
T-bil	0.49 mg/dl	Urinalysis	
AST	23 IU/l	OB	(-)
ALT	18 IU/l	Protein	(-)
LDH	324 IU/l	Sugar	(-)
γ -GTP	17 IU/l	Sediment	n.p.
ALP	111 IU/l	Stool	
CPK	182 IU/l	OB	(+++)

好酸球は78.0%で28,900/ μ lと著明な増加を示した。CRPは2.1mg/dl、血沈は1時間値42mmと共に軽度の増加・亢進を示した。IgEは920U/mlで、リウマトイド因子は534IU/mlと高値を示した。p-ANCA、c-ANCAは共に陰性であった。経過(図1)：発熱、腹部症状およびdrop footが出現すると同時に、好酸球数の増加が急速に進むため、米国リウマチ学会(ACR)の分類基準⁷⁾及び厚生省の診断基準⁸⁾と照らし合わせ、臨床症状・所見よりCSSとの診断のもとに、プレドニゾン(PSL)40mg/日より投与を開始した。PSL開始翌日にはWBC 13,400/ μ l、好酸球3,350/ μ l(25%)と改善傾向を認め、2日後には発熱、消化器症状も消失した。PSL開始時に、右下肢の動脈・神経生検を行ったが、壊死性血管炎を証明する明らかな所見は得られなかった。PSL開始数日後に行った下部消化管内視鏡検査にて直腸に潰瘍を認め(図2)、同部の生検によりCSSに一致する病理組織所見が得られた(図3)。CSSとの診断に病理学的裏付けも得られPSLを継続投与した。主に好酸球数、CRP、ESR等を指標にPSLを漸減し、右下肢の運動障害は徐々に改善傾向を示した。入院当初からの両下肢末梢優位の知覚障害の改善は認められなかった。PSL 17.5mg/日の時点で転院となった。この間、喘息発作など呼吸器症状の増悪傾向は認めなかった。

考 察

CSSは臨床的に、喘息発作、好酸球増加および血管炎症候群の三主徴を示す。臨床経過は気管支喘息、好酸球増加を示すpeodrome、血管炎症候群を呈するvasculitic phase、寛解期にあたるpostvasculitic phaseの3期に分けられる⁹⁾。prodrome発症よりvasculitic phaseに至るまでには3年以内のことが多く、vasculitic phaseには多発性単神経炎はほぼ必発であり、紫斑、心筋炎、冠動脈疾患、脳血管障害、消化管出血などが認められる。先行する気管支喘息の多くは成人発症で重症とされる。

CSSの診断は、ACRの分類基準では、気管支喘息の既往、末梢血で10%以上の好酸球の増加、末

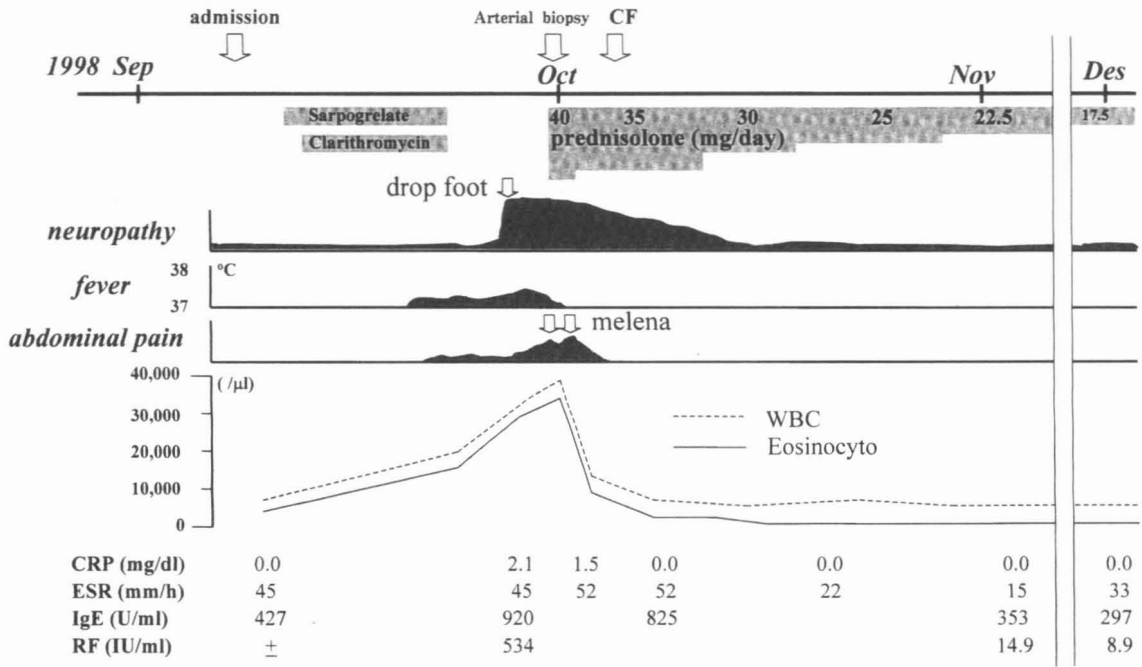


図1. 臨床経過



図2. 下部消化管内視鏡検査所見：ステロイド治療開始後に行った内視鏡検査では、直腸に複数の潰瘍を認めた。すでに治癒傾向を認める。

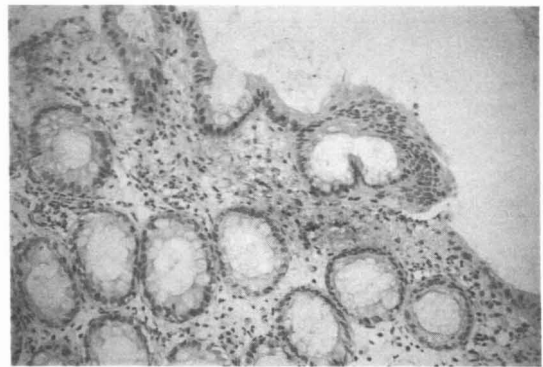


図3. 直腸潰瘍病変の組織像 (HE染色, ×100)：血管内および血管周囲に好酸球の浸潤を認める。被蓋上皮の脱落と間質の浮腫，炎症細胞浸潤を認め虚血性病変の特徴を有している。

梢神経炎，肺浸潤影の存在，副鼻腔疾患及び血管外への好酸球浸潤の6項目のうち4項目以上を満たすことでなされる。本症例はPSL治療開始前に，肺浸潤影の存在と病理所見を除く4項目を満たし

臨床症状・所見に基づきCSSと診断した。そして速やかにPSL治療を開始することにより、新たに出現した多発性単神経炎による右下肢運動障害の改善をみた。CSSは一部の難治例を除き基本的にはステロイド剤単独で寛解に至る²⁰⁾ため、血管炎症候群の中では予後良好な疾患とされるが、一方で血管炎に基づく症状が完成するまでの期間が短かく治療の遅れにより後遺症を残す場合が多い。特に寛解例でみられる後遺症として多発性単神経炎による知覚・運動障害が問題となる。本症状の発症から完成までの期間は約2週間と言われ、治療が遅れ一度症状が完成してしまうと有効な治療法はない。一般に血管炎症候群の診断には病変部の組織学的診断が重要であるが、本疾患では生検による血管炎の証明率は剖検例と比較し著しく低いと報告されており⁹⁾、またACRの分類基準、厚生省の診断基準ともに病理診断を必須項目としていない。本症例においてもステロイド治療開始時に施行した神経・動脈生検で所見が得られなかった。従って本疾患では比較的特異的な臨床症状・所見を重視した診断が要求される。

本症例は、当院入院の約3年前に両下肢の知覚障害が出現し、その精査段階で血管炎による症状と考えられる大腸潰瘍を呈している。CSSでは多くは気管支喘息が先行するため、呼吸器症状が重視されがちであるが、消化器症状の出現率は50%と報告され⁹⁾比較的那の頻度は高い。従って当時がCSSの初発であり、大腸潰瘍に対して短期間ステロイド剤を使用したことにより寛解に至ったと推測される。CSSでは、本症例のごとく短期間のステロイド剤投与によく反応し寛解にいたる場合が多い。本邦での調査成績ではCSSの寛解率は81%と報告されている²⁾。しかしながら、寛解後の後療法すなわち少量ステロイド投与の必要性に関しては一定の見解を得ておらず、発症1ヶ月以内にステロイド治療を打ち切り再燃をみない例もあることから、むしろ長期にわたるステロイド投与による弊害を懸念しその必要性に疑問を投げかける立場もある⁹⁾。しかし本症例のように、喘息症状の増悪など明らかな前兆なく再燃を来す症例があることから、後療法の必要性は個々の症例で

慎重に検討されなければならない。

本症例の場合、上述のごとく約3年の間ステロイド剤の継続的投与(後療法)はなされていなかった。今回のCSS再燃は、偶然に当院入院時期と一致したのか、それとも他に何らかの誘因があったのであろうか。CSS発症に関しての有力な説として、ウイルスなど気道への吸入抗原刺激が局所への好酸球の動員と活性化が起り、組織障害性の好酸球サイトカインが分泌されることにより引き起こされると推測されている^{18,19)}。本症例においてもCSS再燃の数日前より感冒様症状がみられた。感冒の原因ウイルスが引き金になった可能性が考えられる。一方で、最近内服薬剤に関連したCSS発症の報告¹²⁻¹⁷⁾が相次いで成されている(表2)。この中には、使用薬剤自体がCSS発症を

表2. 薬剤関連Churg-Strauss症候群の報告

Drug	Report
Zafirlukast	Green RL et al. <i>Lancet</i> 1999
Pranlukast	Kinoshita M et al. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1999
Zafirlukast	Churg J et al. <i>JAMA</i> 1998
Macrolide	Dietz A et al. <i>Laryngorhinootologie</i> 1998
Zafirlukast	Wechsler ME et al. <i>JAMA</i> 1998
Macrolide	Kranke B et al. <i>Lancet</i> 1997

誘発したとするもの他に、喘息治療薬使用によりステロイド剤を減量したことで逆にCSSが誘発されたと考えられる症例も含まれている。本症例では、入院前よりステロイド剤は用いておらず喘息治療薬の変更もない。また、入院前より喘息症状は極めて安定しており、ステロイド剤の静注も使用していない。したがって少なくともステロイド作用の減弱により引き起こされたことは否定される。入院後新たに投与した薬剤として、副鼻腔炎に対して用いたマクロライド系抗生剤(Clarithromycin)と、軽度の下肢血流低下に対して用いた5-HT₂ blockerであるSarpogrelateがあった。この中でマクロライド系抗生剤に関しては、薬剤誘発CSSの報告がある^{15,17)}。これら薬剤のリンパ球刺激試験ではいずれも陰性領域ではあったが、Clarithromycinでは陰性領域ながらも比較的高いstimulation indexを認めた。しかも検査時に

は中等量のステロイド剤をすでに投与していた。よってClarithromycin投与によりCSS再発が誘発された可能性は否定出来ない。

当院入院中に特に前兆なく、CSSの再燃を来した症例を報告した。CSSは、特徴的な臨床症状を呈する疾患であるが、ステロイド剤使用で末梢血好酸球増多がマスクされてしまうことなどから必ずしもその診断は容易とはいえない。またその発症・再燃の機序に関しては、多くの臨床家・研究者の興味を引いてきたにも関わらず未だに解明が成されていない。元来稀な疾患とされてきた本疾患であるが、最近症例の報告も多くみられるようになったことから、潜在するケースも少なからずあるのではないかと考えられる。本症例のごとく、成人発症の気管支喘息に多発性単神経炎を疑わせる神経症状、あるいは末梢血好酸球の増加例においては、CSSの発症、不顕性のCSSの存在を念頭に置き投与薬剤をはじめ慎重な対応が必要と考えられる。

文 献

- Churg A, Strauss L : Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 27 : 277-301, 1951.
- 橋本博史 : アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) の治療指針に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班1989年度調査報告書 : 25-26, 1990.
- 網谷良一, 長澤俊彦, 吉澤久嘉, 青木重久, 直江史郎 : アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群) の治療. *Current Therapy* 9 : 678-680, 1988.
- 長澤俊彦 : Churg-Strauss症候群 : 別冊日本臨牀, 呼吸器症候群 (下), 日本臨牀社, 1994, 529-532.
- 長澤俊彦 : アレルギー性肉芽腫性血管炎. *アレルギー* 40 : 1-7, 1991.
- 早川啓史, 佐藤篤彦 : アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) (Churg-Strauss症候群), *日本臨牀* 51 : 233-238, 1993.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 33 : 1094-1100, 1990.
- 小泉富美朝, 網谷良一, 久世文幸, 岩田猛邦 : 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年度調査報告書 : 102-103, 1988.
- Crofton JW : Pulmonary eosinophilia. *Thorax* 7 : 1-35, 1952.
- Spry CJ : Eosinophil activation, cytotoxicity, and interaction in eosinophils. *Oxford Univ Press* : 101, 1988.
- Tai PC, Holt ME, Denny P, Gibbs AR, Williams BD, Spry CJ : Deposition of eosinophilic cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis: Churg-Strauss syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 289 : 400-402, 1984.
- Green RL, Vayonis AG : Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 27 : 725-726, 1999.
- Kinoshita M, Shiraiishi T, Koga T, Ayabe M, Rikimaru T, Oizumi K : Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 103 : 534-535, 1999.
- Churg J, Churg A : Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 279 : 1949-1950, 1998.
- Dietz A, Hubner C, Andrassy K : Macrolide antibiotic-induced vasculitis (Churg-Strauss syndrome). *Laryngorhinootologie* 77 : 111-114, 1998.
- Wechsler ME, Garpestad E, Flider SR, et al. : Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticoster-

oid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. JAMA 279 : 455-457, 1998.

A Case of Recurrent Churg-Strauss Syndrome Associated with Bronchial Asthma

Seishi Harada, Hirofumi Tsugeno,
Fumihito Mitsunobu, Takashi Mifune,
Yasuhiro Hosaki, Kouzou Ashida,
Makoto Okamoto, Shingo Takata,
Toshio Yamamoto¹⁾, Yoshiro Tanizaki

Division of Medicine, Misasa Medical Branch,
Okayama University Medical School

¹⁾ Department of Surgery, Nojima Hospital

A recurrent case of Churg-Strauss syndrome (CSS) associated with bronchial asthma is reported. A 73-year-old woman with bronchial asthma was admitted to our hospital because

17. Kranke B, Averer W : Macrolide-induced Churg-Strauss syndrome in patient with atopy. Lancet 350 : 1551-1552, 1998.

of persistent sensory disturbance of the bilateral lower limbs. About 2 weeks or more after admission, slight fever and an unpleasant sensation in the lower abdomen appeared and continued. Several days later, drop foot and melena developed. The eosinophil count was markedly increased and the endoscopic examination revealed rectal ulcers. Since the patient had a same experience of these symptoms three years ago, the recurrence of CSS was strongly suggested. Immediately after steroid treatment was started, these newly developed symptoms were relieved with no sequelae. We reported the present case, which may be useful for clarifying the onset of CSS, with a review of the literature.