

# 琉球大学学術リポジトリ

## [原著]Allergic granulomatous angiitis の1例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大浦, 孝, 河上, 好秀, 山本, 誠, 奥田, 治爾, Oura, Takashi, Kawakami, Yoshihide, Yamamoto, Makoto, Okuda, Koji メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016267">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016267</a>

## Allergic granulomatous angiitis の 1 例

琉球大学保健学部付属病院第 2 内科

大浦 孝 河上好秀

富山県高岡市立病院内科

山本 誠 奥田治爾

## はじめに

1951年 Churg および Strauss は剖検例を主として13例の allergic granulomatous angiitis (以下AGA) を報告した<sup>1)</sup>。本症は、気管支喘息の経過中に肺を含む全身性の壊死性血管炎ならびに血管外の肉芽腫性病変(好酸球の浸潤を伴う)をきたし、これに由来する症状として、発熱、好酸球増多、リンパ節腫脹、皮疹、筋肉痛、関節痛、腹部症状、腎障害、心不全、末梢・中枢神経障害など多彩な臨床症状を呈することを特徴としている。彼らは classical Periarteritis nodosa (以下PN) (Kussmaul and Maier,<sup>2)</sup> 1866) ではこのような重症の喘息や高度の好酸球増多を伴うことがなく、剖検上もこのような肉芽腫性病変を認めることがない点より classical PN から独立させてAGAと命名した。

1963年 Churg<sup>3)</sup> は本疾患の症例数を約100例と推定したが、本疾患はPNと診断されることが多く、文献より報告例を算出することは困難である。本邦におけるAGAに関する報告は7例のみであるが、4)~8) われわれも気管支喘息発症後、突然多発性神経炎を初発症状として、著明な好酸球増多および経過中多彩な臨床症状を呈し、その診断に苦慮したが、臨床症状、検査成績、組織学所見よりAGAと思われる1例を経験したので報告する。また本症例の検討を通じて具体的にAGAと類縁疾患との関係について考察する。

## 症 例

患者: 37才, 女性, 主婦。

主 訴: 四肢のしびれ感

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 8才の時虫垂切除術。

現病歴: 昭和49年1月24日、突然両側の手指および右足底部のしびれ感を認め歩行困難となった。その後この症状は徐々に増悪し、上肢肘関節以下および下肢膝関節以下に著明なしびれ感を認め起立も不能となった。2月4日、精査のため外来受診し直ちに入院となった。なお33才の時より気管支喘息として近医で治療を続けていたが、今回の症状が出現して以来気管支喘息の発作は起こらなくなった。またこれまで常用薬はない。

入院時現症: 体格小、栄養中等、体温38℃、脈拍100/分、整、緊張良好、血圧110/60 mmHg、眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸なし、対光反射迅速、口内に異常を認めなかった。頸部リンパ節腫脹なし、胸部では心濁音界、心音異常なく、肺野でも異常認めなかった。腹部は平坦で、右下腹部に虫垂切除術痕を認めた。肝腎脾は触知しなかった。四肢で浮腫、関節の腫脹なく、筋萎縮もなかった。神経学的所見で上肢腱反射減弱、下肢腱反射消失していた。握力は左右ともほとんど測定不能であった。知覚鈍麻著明で上肢肘関節以下および下肢膝関節以下に痛覚、触覚および振動覚の減弱を認めた。

入院時検査成績: (Table 1) 尿蛋白は陽性で、沈渣には赤血球と硝子様円柱がみられた。末梢血では白血球の増加および分類で58%と著明な好酸球増多を認めた。血沈は亢進し、CRP は強陽性、RA は陰性であった。LE 細胞は陰性で抗核抗体は陽性であった。またAu 抗原は陰性であった。血清蛋白は正常で、 $\alpha_2$ -グロブリンの増加があった。肝機能検査、血清電解質に異常を認めなかった。腎機能検査ではPSPの低下がみられた。呼

吸機能検査では肺活量がやや低下していた。髄液検査で異常なく、眼底所見も特記すべきことはな

かった。胸部レ線像に著変なく、心電図では洞性頻脈がみられた (Fig 1)。

Table 1. Laboratory data

Urinalysis :		CRP	(++)
S. G.	1020	LE Test	(-)
Protein	(+)	Au-Ag	(-)
Glucose	(-)		
Sediment		Blood chemistry :	
R. B. C. (/H. P. F.)	5 - 6	Na (mEq/l)	136
W. B. C. (/H. P. F.)	2 - 3	K (mEq/l)	42
Cast	(+)	Cl (mEq/l)	97
		BUN (mg/dl)	138
Stools :		Creat. (mg/dl)	0.84
Occult blood	(-)	Uric acid (mg/dl)	37
Parasite egg	(-)	T. P. (g/dl)	6.8
		A/G	0.89
Peripheral blood :		GOT (u)	12
R. B. C. ( $\times 10^4$ )	402	GPT (u)	16
HGB (g/dl)	12.2	LDH (u)	370
HCT (%)	37.4	Al - p. (u)	11.2
Platelet ( $\times 10^4$ )	35	T - chol. (mg/dl)	135
Reticulo. (% 0)	19		
W. B. C.	19700	Renal function :	
Band (%)	} 29	PSP $\left\{ \begin{array}{l} 15 \text{ min } (\%) \\ 120 \text{ min } (\%) \end{array} \right.$	18
Seg. (%)		60	
Lymph. (%)	13	Respiratory	
Mono. (%)	0	function :	
Baso. (%)	0		
Eosino. (%)	58	% VC	73
Bleed. time	4	FEV <sub>10</sub> / VC%	82
(min.)			
Coltt, time	7		
(min.)			
E. S. R.	18		
in 1 hour			
Serological test :			
ASLO (Todd. u)	50		
RA	(-)		

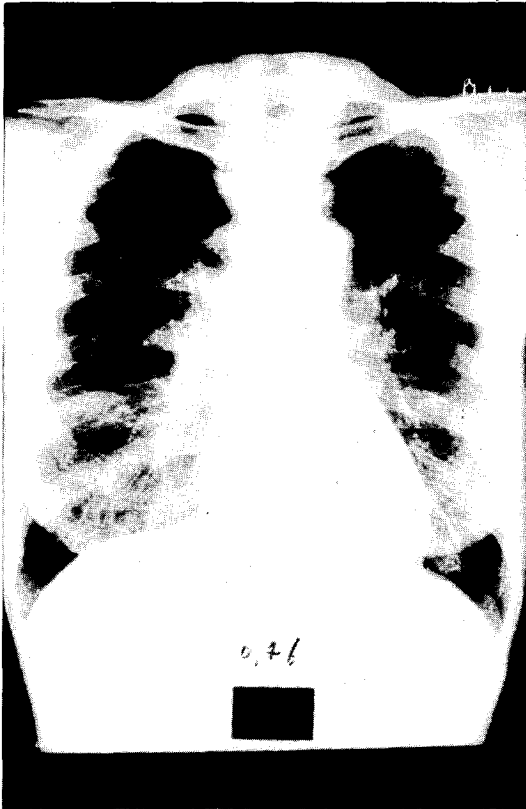


Fig. 1 X-P(chest) on admission.

筋生検標本の組織学所見は筋線維間質の血管を中心に、さまざまな程度の炎症性病変がみられた。程度の軽いものは血管周囲にリンパ球の浸潤がある程度であるが、ところどころ、血管壁の細胞の増殖と血管周囲のリンパ球、好酸球、プラズマ細胞の浸潤がみられた。しかしフィブリノイド壊死、肉芽腫は明らかでなかった (Fig. 2, 3)。

入院後経過 (Fig. 4) : 入院後もしびれ感、歩行障害が持続し、体重減少、四肢の筋萎縮、浮腫も認めるようになった。時に呼吸困難を訴えることがあったが喘息発作ではなかった。嘔吐、下痢また短期間ではあったが黄疸、肝腫大などの消化器症状を認めることもあった。皮下結節が出現したが一過性であった。また異常性器出血あり、以後無月経となった。検査成績でも白血球増加および著明な好酸球増多、血沈亢進、高 $\gamma$ -グロブリン血症そして蛋白尿が持続した。洞性頻脈があったのであるがその後、心胸比の増加および心室性期外収縮、ST低下がみられた (Fig. 5)。心膜腔穿刺を行ったが浸出液は認められなかった。一応心不全として対処し、強心剤、利尿剤を使用した。

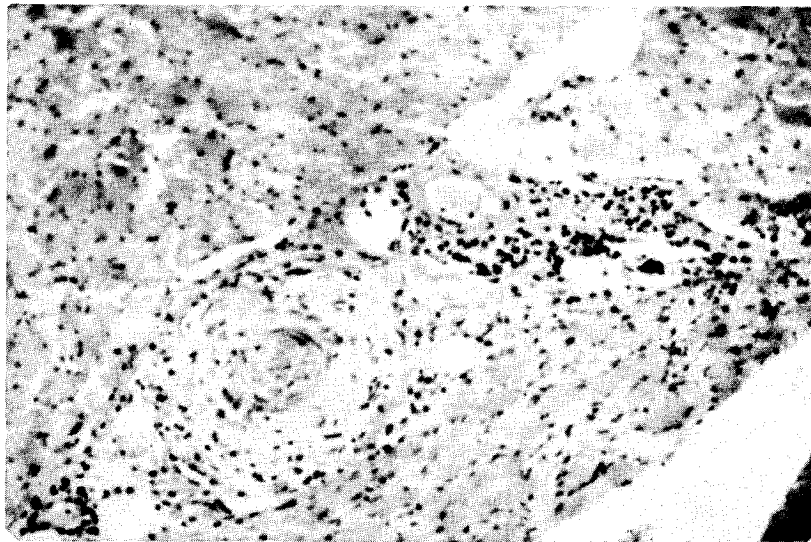


Fig. 2 Eosinophils infiltration around the small vessels.

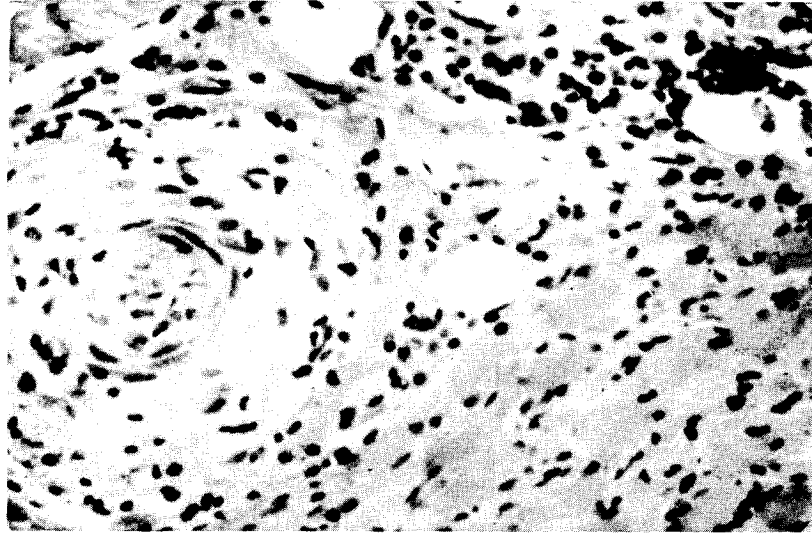


Fig. 3 Gross appearance.

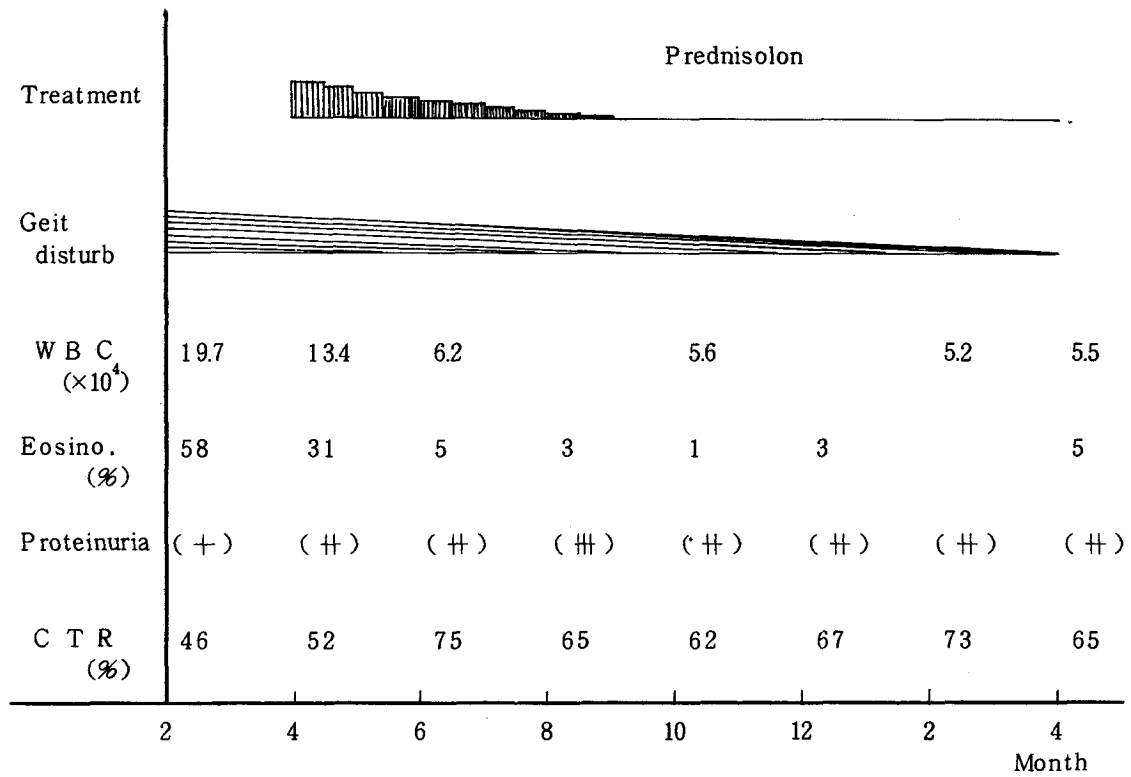


Fig. 4 Clinical course

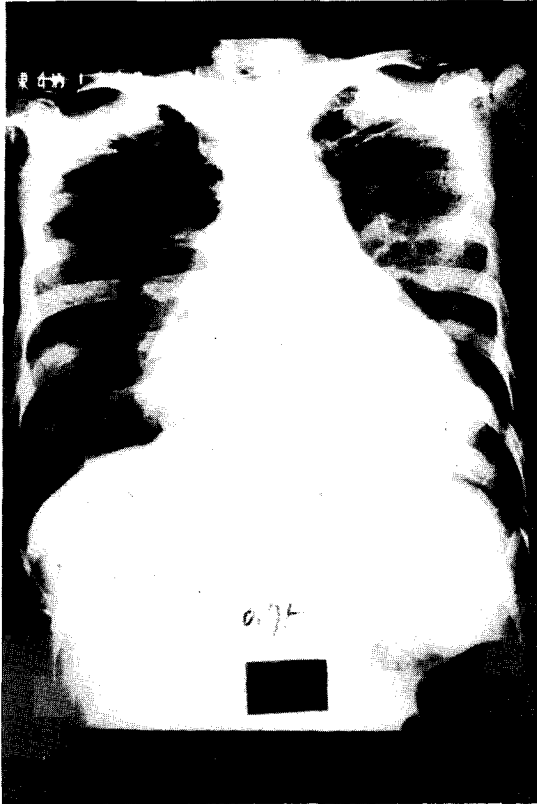


Fig. 5 X-P (chest) after admission cardiomegaly.

以上の多彩な臨床症状，検査成績，および組織学所見より，PNあるいはその類縁疾患と考え副腎皮質ステロイド剤を使用したところ，上記諸臨床症状，検査成績の改善がみられ，軽度のしびれ感と蛋白尿のみ持続した。

### 考 察

膠原病の中でもPNは，今だその Clinical entity が確立しておらず，臨床的にも病理学的にも様々な議論のあるところである。これはPNが血管の系統的疾患であるために臓器単位の疾患として取扱うことが困難なためもあるが，更にPNに類似した血管病変を呈する疾患が次々に見出され，かつ増加してきているためでもある。

1866年 Kussmaul および Maier<sup>2)</sup> が初めてPNを報告した。彼らの定義によると，PNは細小動脈の壊死性，炎症性，そして閉塞性の疾患であり，肉眼的に小動脈に沿って粟粒大から豌豆大の小結節が多発するのが特徴である。筋型の小動脈とくに動脈分岐部が好発部位であるが，ただ，肺においては通常気管支動脈に病変を認めても肺動脈は侵されることがまれとされている。臓器別の発生頻度では，腎，心，消化管，筋などに多く，中枢および末梢神経系の小動脈もまれならず侵される。従ってその臨床症状はきわめて多彩であり，他の膠原病諸疾患にみられるような疾患に固有な臨床症状は認められない。しかし筋痛，筋萎縮など多発性筋炎を思わせるような症状は腎症状とともに，かなり本症に特徴的な所見とされている。また本症ではSLEのLE細胞，リウマチ性疾患のリウマチ反応のような，それぞれの疾患に特有な検査方法が確立されていないので，確定診断は結局生検による組織診断に頼らざるをえないのが実情といえる。

さてAGAはChurg および Straus<sup>1)</sup> がPNより分離して記載した疾患であるが病理学的に，各種臓器の壊死性血管炎と同時に血管外の類上皮細胞，巨細胞などを主とする肉芽腫性病変，好酸球を主とする多核白血球の結合織内への浸潤などが認められることが特徴とされる。また臨床症状は多彩ではあるが，その中でも気管支喘息，著明な好酸球増多が疾患固有な症状として強調されている。その他の呼吸器症状としては，繰り返す肺炎，Loeffler 症候群が記載されている。さらに心症状としては心不全，消化器症状としては腹痛，下痢，血便，腎障害としては軽度な血尿と蛋白尿が認められるが，進行した腎不全は少ない。皮膚症状としては結節，出血斑，紅斑を認めている。末梢神経障害としては mononeuritis multiplex の所見を呈する場合は多いとされ，中枢神経障害では失見当識から，けいれん，昏睡まで多彩な症状が記載されている。

ひるがえって我々の症例も上記典型的な臨床経過をとったが，その初発症状としては Polyneuritis であったことが特記される。組織学的所見としては炎症性病変は明らかであったが，肉芽腫は観察されなかった。しかし急性期には炎症の主

体は好酸球の浸潤であり、慢性の経過をとるにつれて、マクロファージおよび巨細胞が出現してくる。このマクロファージが類上皮細胞の形態をとり、中心のフィブリノイド壊死を取り囲み、次第に肉芽腫の完成をみるようになると記載されているので、本症例の場合は今だ急性期であったと解釈される。

以上古典的PNを紹介し、PNより分離されたAGAについてもその特徴を述べ我々の症例を解説した。その項当然、古典的PNのみならず全身的な動脈の炎症性血管病変すべてについて整理し、一定の見解を持つとする機運が生じてきた。すなわち、Zeek<sup>9)</sup>は1952年に動脈および静脈の全層にフィブリノイド壊死と炎症をみとめる症患者群をnecrotizing angiitisと総称し、hypersensitivity angiitis, rheumatic arteritis, periarteritis nodosa, temporal arteritisとともにallergic granulomatous angiitisをならび加えた、この疾患概念は、Churg およびStraussのそれとほぼ等しいが、彼女は、肉芽腫性病変をhypersensitivity angiitisとくらべて、より慢性期の過敏反応としてとらえている。

翌年にはこのPNをPrimary or idiopathic PNとSecondary PNの2つに分類している。前者は従来通り古典的PNであるが、後者は慢性の腎疾患末期に生ずるPNである。

Zeekの分類は、全身性の血管炎という形態学の立場から分析されたものであるが、より臨床的に肺の血管炎という観点に立つと、hypersensitivity angiitis, Wegener肉芽腫, PN with lung involvement (AGAを含む), Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE)症候群 (Loeffler症候群を含む)などがあげられる。その中でも鑑別上問題となるものにWegener肉芽腫がある。しかし原則として、Wegener肉芽腫では壊疽性鼻炎など気道病変がより重症で、アレルギー反応(著明な好酸球増多, 喘息)を欠く。Loeffler症候群については、その肺病理組織像はPIE症候群のそれにはほぼ一致するといわれており<sup>10)</sup>、臨床症状をほとんど欠如していることから、PIE症候群の最も軽症の病型と推察される。西戸<sup>4)</sup>はPN, Wegener肉芽腫, AGA, PIE症候群, Loeffler症候群の各病態の関係を簡単に図式化して解説している (Fig. 6)。

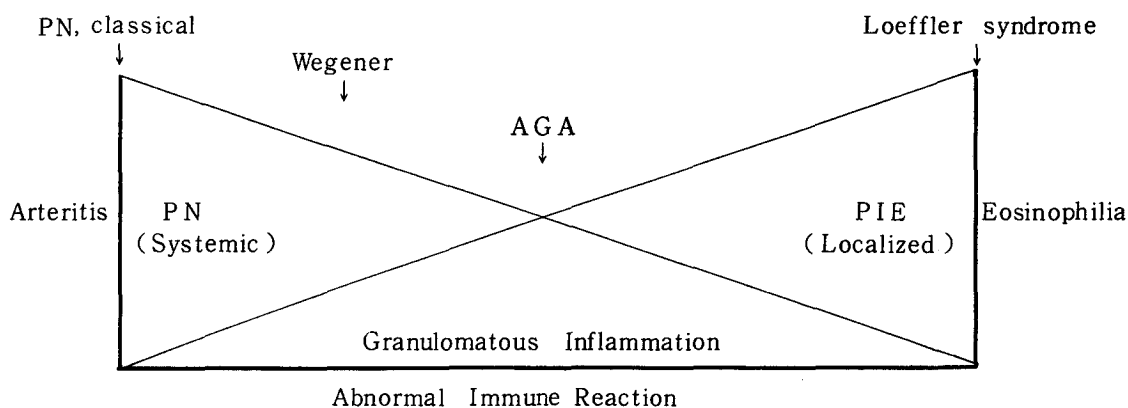


Fig. 6 PN and related diseases.

すなわち、好酸球増多症と壊死性動脈炎とを両軸とすれば、Loeffler症候群は好酸球の増多および浸潤のみに終始する一過性の病態として、他方、classical PNは全身性壊死性動脈炎を主病変とする重篤な病態として、互に相対する極端に位置づけられ、AGAは両者の接点をなす病態として

その中間に位置づけられるのではなからうか。そしてさらにAGAとLoeffler症候群との中間には、好酸球増多症と肉芽腫性炎症とを特徴とする限局性の病態としてPIE症候群が存在し、Classical PNとAGAとの中間には全身性の壊死性動脈炎と肉芽腫性炎症とを特徴とする病態として、

Wegener 肉芽腫を始めとする一連のPNが存在するであろうと考察している。

次にAGAの治療および予後については、副腎皮質ステロイド剤によく反応する予後良好な疾患であるとされる。この点が副腎皮質ステロイド剤ではなかなか寛解の得にくい、PN、Wegener 肉芽腫と異なっており、AGAと上記2疾患を区別して診断する意味も存在すると考えられる。

最後に病因については、著者はニューヨークのマウントサイナイ病院で、直接 Churg および Strauss と面談する機会を得た。その時、Churg はたぶんアレルギーだろうと答えた。しかしその抗原についての明確な返答はなかった。

### ま と め

我々は allergic granulomatous angiitis (AGA) の1例を報告した。

37才の女性が歩行障害の精査のため入院した。彼女はこの4年間気管支喘息を罹っていたがこの症状が出現してからは発作はなくなった。身体学的検査では、上肢で腱反射が減弱し、下肢では消失していた。握力は両側とも測定不能であった。知覚障害が肘関節以下、膝関節以下で明らかであった。検査成績では、蛋白尿陽性で尿沈渣では数個の赤血球と硝子円柱を認めた。白血球増多症があり、好酸球増多が著明であった。赤沈は亢進していた。そしてCRPは陽性であった。筋生検の病理組織学的所見としては、小血管周囲に炎症を認め、好酸球の浸潤が著明であった。副腎皮質ステロイド剤による治療を開始したところ、臨床症状、検査成績とも改善した。

1951年、Churg および Strauss は新しい臨床疾患概念—AGAを Periarteritis nodosa (PN) から分離した。この疾患は気管支喘息とそれに続く全身性の症状そして好酸球増多症、また病理組織学的には壊死性血管炎と肉芽腫形成が特徴とされる。

われわれの症例もAGAと診断された。この疾患は比較的稀とされ、日本では数例報告されているのみである。またわれわれはPN周辺の類似疾患についても考察した。

### 文 献

- 1) Churg, J. Strauss, L.: Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. Amer. J. Pathol., 27, 277-302, 1951.
- 2) Kussmaul, A. Maier, R.: Über eine bisher nicht beschriebene eigenartige Arterienerkrankung (periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht. Deutsche Arch. klin. Med., 1, 484-517, 1866.
- 3) Churg, J.: Allergic granulomatosis and granulomatous vascular syndromes. Ann. Allergy 21, 619-628, 1963.
- 4) 西戸孝昭, 佐藤信英, 小松文夫, 奥田正治: 好酸球増多と肺野の浸潤陰影を主徴とする結節性多発動脈炎 (Churg & Strauss 型PN) について, 臨床免疫 5, 515-523, 1973.
- 5) 横山芳正, 河野保, 青木幹雄: Allergic granulomatous angiitis の1例, 日内会誌 64, 565-573, 1975.
- 6) 加納正, 大野陽一郎, 右京成夫, 内野治人, 村田安雄: Allergic granulomatous angiitis の典型的な1症例, 日内会誌 66, 1461-1469, 1977.
- 7) 石飛和幸, 宮城茂, 斉藤裕, 原田義道: アレルギー性肉芽腫性血管炎. 総合臨床 28, 1026-1027, 1979.
- 8) 小野要, 浅野太郎, 佐藤昌史, 山名征三, 大藤頁, 大久保理夫, 山田定: Allergic granulomatous angiitis (Churg & Strauss) の2例. 最新医学 35, 592-599, 1980.
- 9) Zeek, P. M.: Periarteritis nodosa: a critical review. Amer. J. clin. pathol. 22, 777-790, 1952.
- 10) Meyenburg, J.: Das Eosinophile Lungeninfiltrat: Pathologische Anatomie und Pathogenese, Schweiz. med.



Wchnschr. 23, 809 - 811, 1942。

## Abstract

**A case of allergic granulomatous angiitis**

Takashi OURA, Yoshihide KAWAKAMI

The Second Department of Internal Medicine College of Health Sciences University of the Ryukyus

Makoto YAMAMOTO, Koji OKUDA

Department of Internal Medicine, Takaoka City Hospital, Toyama prefecture

We reported a case of allergic granulomatous angiitis (AGA). A 37-year-old female patient was admitted to our clinic for closer examination of gait disturbance. She suffered from bronchial asthma for the past four years, but the attacks had ceased since the appearance of this symptom.

In physical examination, her tendon reflex was depressed in the upper extremities and was absent in the lower extremities. Her grasping power was undetectable bilaterally. Sensory disturbance was apparent below the elbow and knee joints.

Laboratory data indicated positive proteinuria as well as the presence of some RBC and hyaline cast in the urinary sediments. Leukocytosis was found while eosinophilia was prominent. ESR accelerated and CRP was positive.

The histopathological observation of muscle biopsy revealed the presence of an inflammation around the small vessels and the prominent infiltration of eosinophils.

After therapy began with the administering of adrenal corticosteroid, both clinical symptoms and laboratory data showed improvement.

Our case was diagnosed as AGA which was differentiated from Periarthritis nodosa (PN) as a new clinical entity by Churg and Strauss in 1951. AGA is characterized by bronchial asthma followed by general symptoms and eosinophilia as well as, histopathologically, necrotizing angiitis and granuloma formation. This disease is so rare that only a few cases have been reported in Japan.

Finally, we discussed about similar diseases related to PN.