

アルコール摂取後に高度の高脂血症を呈した Churg-Strauss 症候群による心筋炎の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

中嶋民夫, 濱野一將, 上村史朗, 坂口泰弘
藤本眞一, 橋本俊雄, 土肥和紘

A CASE OF MYOCARDITIS DUE TO CHURG-STRAUSS SYNDROME WITH SEVERE HYPERLIPIDEMIA AFTER ALCOHOL ABUSE

TAMIO NAKAJIMA, KAZUMASA HAMANO, SHIRO UEMURA, YASUHIRO SAKAGUCHI
SHINICHI FUJIMOTO, TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received February 19, 1997

Abstract: We report a 46-year-old man with myocarditis due to Churg-Strauss syndrome, who was admitted to our hospital because of marked hyperlipidemia and liver dysfunction. He had been an outpatient because of the impaired cardiac function after myocarditis due to Churg-Strauss syndrome. He had drunk alcohol 200 mg/day for 3 months before admission. His serum at the outpatient clinic was markedly hemolytic and chylous. The serum bilirubin level was 2.2 mg/dl, of which direct bilirubin was 1.1 mg/dl. The serum cholesterol level was 801 mg/dl, and the triglyceride level was 3,564 mg/dl. Macrocytic hyperchromic anemia was revealed. These abnormalities improved rapidly after admission.

The cause of his severe hyperlipidemia was attributed to the complication of Zieve's syndrome, because the triad of the syndrome, jaundice, hyperlipidemia and hemolytic anemia, were present after the alcohol abuse. Furthermore, the hyperlipidemia was thought to be enhanced by the adrenocorticosteroid, which had been prescribed for myocarditis due to Churg-Strauss syndrome.

Index Terms

Alcohol, Churg-Strauss syndrome, Myocarditis, Zieve's syndrome

はじめに

非家族性高脂血症の原因としては、糖尿病が最も頻度が高いので重要であるが、アルコール摂取がそれに続くので、アルコールと脂質代謝の関連も重視されるようになった¹⁾。そのなかでも、アルコール過飲による特殊な高脂血症として Zieve 症候群が知られる。この Zieve 症候群は、アルコール性肝障害を基盤に、さらなる飲酒を契機に黄疸、高脂血症、および溶血性貧血の3徴候を呈す

る疾患である²⁾。今回著者らは、心筋炎の経過中にアルコール過飲による高度の高脂血症を呈したことから、Zieve 症候群の合併が疑われた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：46歳，男性。
主訴：食欲不振と全身倦怠感。
家族歴：母方の叔母 脳卒中。

既往歴：16歳 急性腎炎症候群，

44歳 本態性振戦。

飲酒歴：平成7年12月までは日本酒1合/2～3日，平成8年1月以後からウイスキーボトル1/3本/日。

現病歴：平成6年4月，8月および11月に喘息発作が出現した。同年9月頃から全身に紫斑が出現し，同年12月には痂皮を形成した。平成7年3月中旬から下腿浮腫と労作時呼吸困難を自覚したため，当科を受診した。臨床経過および検査成績(好酸球増多・IgEの高値・クレアチンキナーゼの上昇・右室内膜心筋生検所見など)から心筋炎を合併したChurg-Strauss症候群と診断された。20mg/日のprednisoloneの投与により左室収縮性の改善が認められたため，同年9月19日に退院した。しかし，退院5日後から動悸と手指の振戦，さらに9月30日からは発熱も加わったために再入院した。心エコー図所見に左室収縮性の低下が認められることと，好酸球増多が認められることから，Churg-Strauss症候群の再燃と診断された。左室収縮性はprednisoloneの増量(15mg/日から40mg/日)により改善し，平成8年1月9日に退院した。退院後は15mg/日のprednisoloneが投与されていた。下腿浮腫，労作時呼吸困難，動悸などの心不全症状は出現しなかったが，家庭内のストレスや病気に対する不安から飲酒量が徐々に増えた。なお，手指の振戦は飲酒で軽減していた。3月下旬から軽度の食欲不振と全身倦怠感を自覚するようになり，3月29日の血液検査で中等度の肝機能障害と高度の高脂血症を指摘されたために第3回目の入院をした。

入院時身体所見：身長165cm。体重45kg。脈拍は，80/分で，不整。血圧118/60mmHg。眼結膜に軽度の貧血を認めるが，黄染はない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦，軟で，肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫を認めない。黄色腫やアキレス腱肥厚を認めない。両手指に企図振戦を認める。

検査成績：3月29日の外来での検査成績をTable 1に示す。血液は，外観上，中等度の溶血と強度の乳びを呈していた。血液学的検査では，大球性高色素性貧血，網状球増多，および血小板減少が認められたが，好酸球数は正常範囲にあった。血液生化学検査所見では，総ビリルビン値が2.2mg/dlであるが，直接ビリルビン値と間接ビリルビン値はともに1.1mg/dlであった。胆道系酵素は高値を示し，特にγ-GTP値は1,944IU/lまで著増，GOT値，GPT値，およびLDH値も中等度に上昇していた。また総コレステロール値は801mg/dl，トリグリセリド値は3,564mg/dlであり，高度のIIb型高脂血症

の存在がうかがわれた。さらに血清ナトリウム値が125mEq/lに低下しており，この低下は高脂血症による偽性低ナトリウム血症によるものと判断された。

約2週間前から禁酒をしていたため，入院時にはトリグリセリド値はほぼ正常値に復していたが，総コレステロール値は依然として455mg/dlまで上昇しており，特にLDLコレステロールの増加が顕著であった(Table 2)。アポリポ蛋白では，APO BとAPO Eが増加していた。血清ビタミンB₁₂値は，473pg/mlであり，正常範囲にあ

Table 1. Laboratory data at out-patient clinic

Urinalysis		Biochemistry	
protein	(-)	T-bil	2.2 mg/dl
sugar	(-)	D-bil	1.1 mg/dl
occult blood	(-)	ALP	577 IU/l
		GOT	76 IU/l
Appearance of serum		GPT	75 IU/l
Hemolysis	(3+)	γ-GTP	1,944 IU/l
Chyle	(4+)	AMY	154 IU/l
		LDH	917 IU/l
Hematology		CK	94 IU/l
RBC	285×10 ⁴ /μl	TP	6.8 g/dl
Ht	31.1 %	Alb	3.5 g/dl
Hb	10.6 g/dl	T-Chol	801 mg/dl
Reticulo	50 ‰	TG	3,564 mg/dl
Plt	12.4×10 ⁴ /μl	HDL-C	38 mg/dl
WBC	7,600 /μl	Scr	0.9 mg/dl
Eosino	3 %	BUN	16 mg/dl
		BS	235 mg/dl
		Na	125 mEq/l
		K	3.7 mEq/l
		Cl	92 mEq/l

Table 2. Laboratory data on admission

Lipids	
T-Chol	455 mg/dl
TG	156 mg/dl
HDL-Cholesterol	44 mg/dl
LDL-Cholesterol	380 mg/dl
Phospholipid	415 mg/dl
Nonesterified fatty acid	0.72 mEq/l
Apolipoproteins	
APO A-1	131 mg/dl
APO B	198 mg/dl
APO E	16.5 mg/dl
Fraction of lipoprotein	
α	21.3 %
pre β	10.5 %
β	68.2 %

った。肝炎ウイルス検査では、HBs 抗原が陽性であったが、HBe 抗原は陰性であり、また、今回の入院までは肝機能に異常がなかったことから、B型肝炎ウイルスの活動性はないと考えられた。

心電図所見：心室期外収縮，および胸部誘導のQRSの高電位差を認める(Fig. 1)。

胸部レントゲン所見：心胸郭比は52%であり，中等度の心拡大を認める。しかし，肺うっ血像はない(Fig. 2)。

心エコー図所見：4月20日に施行した心エコー図検

査では，左室内腔の中等度の拡大(LVDd 6.3 cm)と左室全体の収縮能の軽度の低下(EF 46%)が認められたが，前回退院時と比較しても変化していない。

腹部エコー図所見：肝は，輝度が軽度亢進していた。

入院後経過：高脂血症と肝機能異常は禁酒により速やかに軽快しており，高脂血症に対する薬物の投与を必要としなかった。好酸球増多のないこと，および血管炎による臓器症状を認めないことから，Churg-Strauss 症候群は寛解しているものと判断され，prednisolone を10

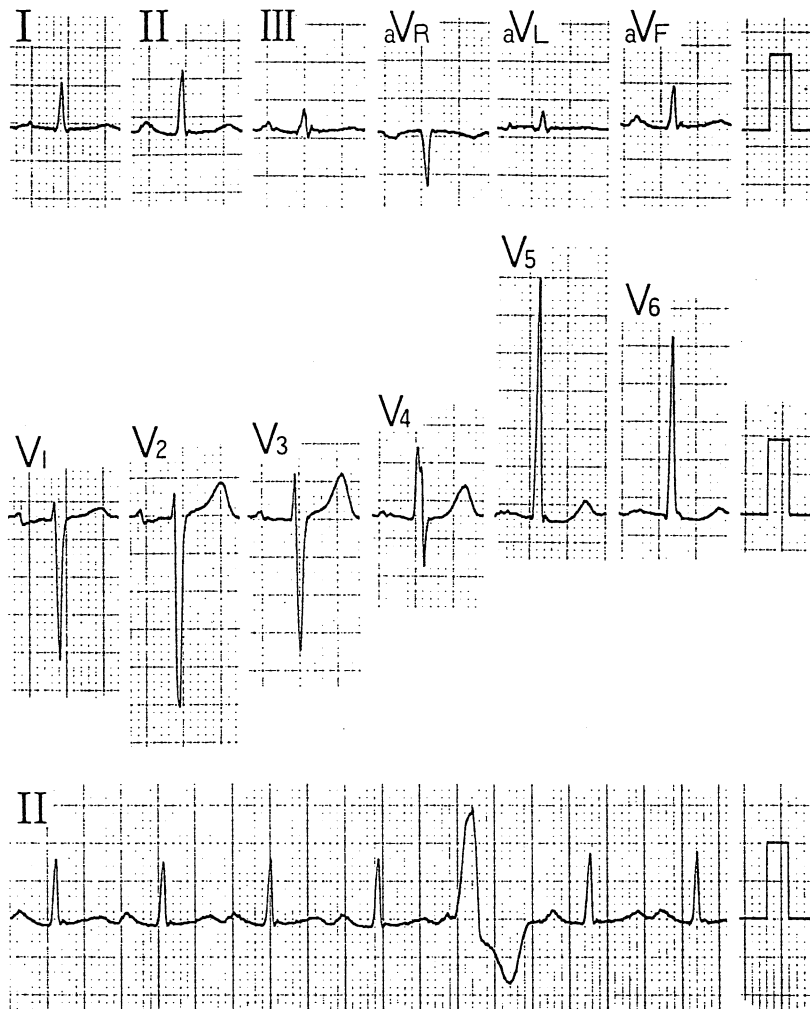


Fig. 1. Electrocardiogram.

Electrocardiogram on admission revealed a premature ventricular contraction and high voltages of the QRS in the chest leads.

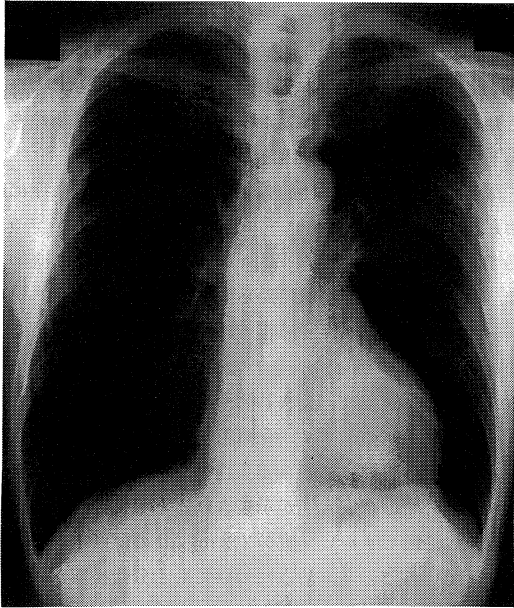


Fig. 2. Chest roentgenogram.
Chest roentgenogram on admission showed mild cardiomegaly. Pulmonary edema was not present.

mg/日に減量した(Fig. 3).

考 察

1. 高度の高脂血症の原因

アルコール性高脂血症では通常 WHO 分類のIV型を示すことが多い¹⁾とされるが、本例はVLDLに相当するpre β が正常範囲にあった。しかし、禁酒によって血清脂質が正常化していた時期にリポ蛋白分画を測定したので、本例の高脂血症はアルコールが原因でないとはいえない。むしろ、本例の血清脂質値が禁酒後に速やかに正常化したことから、高脂血症の主因はアルコールと考えてよいように思われる。ただし、アルコール摂取量がせいぜい200 mg/日の比較的少量であることと、血清コレステロール値が801 mg/dl まで上昇したことを考慮すると、本例の高脂血症はアルコールだけが原因ではないと推察される。

本例の高脂血症の機序として、以下に挙げたものが考えられる。1) Lieber, et al.³⁾ および Belfrage, et al.⁴⁾ は、健常者に200~300 g、あるいは75 gのアルコールを毎日飲用させて血清脂質の変化を検討しており、血中トリグリセリド値が2~3週で最高に達してから次第に低下し

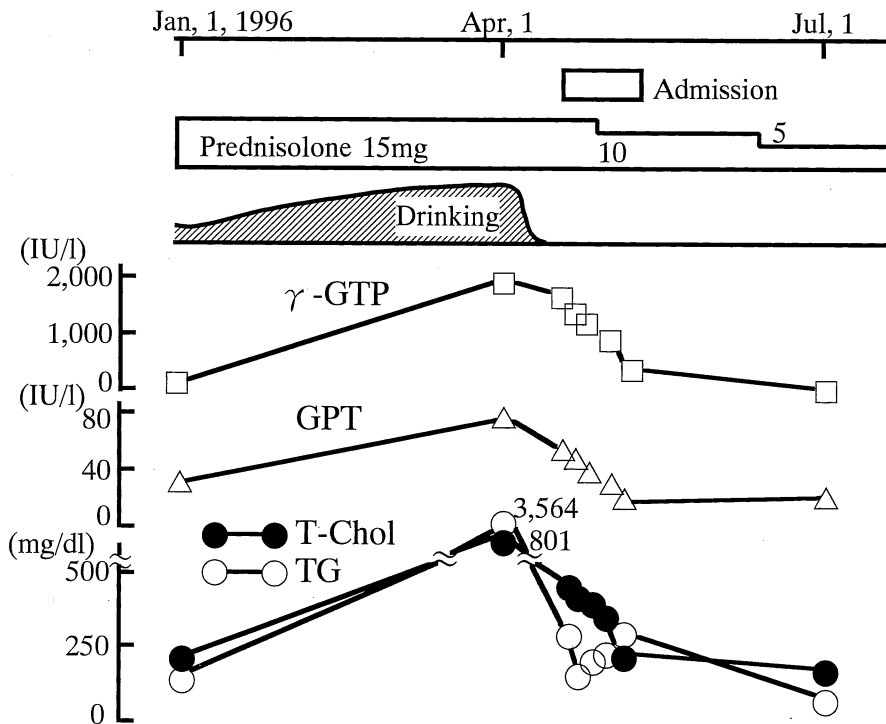


Fig. 3. Clinical course.

たという。本例では、外来での採血時が最高値を呈する時期に接近していた可能性が強く、血清脂質値が高値を示したものと考えられる。2) 脂肪肝患者がアルコールを飲用した場合は、血中トリグリセリドが著増することが多い³⁾。本例の腹部エコー図所見は、脂肪肝を示唆するものであった。3) 極度に多量のアルコール摂取は、血中トリグリセリドを抑制する⁵⁾とされる。本例のアルコール摂取量は、トリグリセリドを上昇させやすい程度の量であった。4) 心筋炎に対して投与されていた副腎皮質ステロイドが高脂血症を促進させた⁶⁾可能性がある。

以上の高脂血症を高度にさせる機序を考慮しても、本例の血清脂質高値は異常といえる。そこで、本例は、軽度の黄疸と溶血を認めたことから、他の疾患を合併していたか、あるいは特殊な病態を呈していた可能性がある。

2. Zieve 症候群の診断

1958年、Zieve²⁾は、慢性アルコール中毒患者がさらなる飲酒を契機として黄疸、高脂血症、および溶血性貧血の3徴候を示したことを報告し、この臨床徴候を示す症例を新しい症候群として発表した。

Zieve 症候群にみられる黄疸は、当初には溶血によるものと考えられていた。しかし、本邦例43例をまとめた Mizuiri, et al.⁷⁾によると、黄疸は通常、直接ビリルビン優位であり、肝細胞障害に胆汁うっ滞が加重された病態に基づいて出現するとされている。

溶血の機序としては、赤血球外因子説と赤血球内因子説があるが、初期に想定された機序は前者である。すなわち、Zieve²⁾あるいは Kessel⁸⁾は、合併するアルコール性肝炎によって逸脱した腓リパーゼにより、lecithin から産生された lysolecithin が赤血球膜を障害するとした。しかし、現在この説には否定的な見解が多い⁷⁾。Balcerzak, et al.⁹⁾は、健常者の赤血球を急性期および寛解期患者に輸血したところ急性期の患者のみ赤血球寿命が短縮していたとし、赤血球外因子が溶血の原因であるとした。赤血球内因子説としては赤血球膜の脂質異常が想定されている。肝障害時には、肝で合成され、血漿中でコレステロールをエステル化する lecithin - cholesterol acyltransferase (LCAT) 活性が低下している¹⁰⁾。脂質の合成系を欠く成熟赤血球では、血漿中のコレステロールヤリン脂質が膜成分として取り込まれるので、肝障害による LCAT 活性の低下は血球膜のコレステロール含有量を増加させる。さらに、肝障害に伴う脂質異常も加わって、赤血球膜の外表面脂質が増加、内表面脂質が減少するため、赤血球の形態異常と変形能の低下を介して、target cell, spur cell を伴った溶血性貧血が発症すると考えられている¹¹⁾。また、Goebel, et al.¹²⁾ および Levan-

der, et al.¹³⁾ は、アルコール依存症患者にしばしばみられるビタミンE欠乏が赤血球膜脂質構成の変化、膜脂質の過酸化、膜蛋白変性による赤血球変形能の低下、および還元型 glutathione 低下による pyruvate kinase 活性の低下を惹起し、溶血の原因となるとしている¹¹⁾。

Zieve 症候群の高脂血症は、高トリグリセリド血症に加え、高度の高コレステロール血症を呈することが特徴的であるとされている¹²⁾。高コレステロール血症の原因は、溶血によって赤血球膜から血中に遊離したコレステロールがアルコール性肝障害では代謝酵素活性が低下しているため血中から除去されないためと考えられている⁹⁾。その要因として、LCAT 活性の低下による血中でのコレステロールのエステル化障害が目玉されている¹³⁾。一方、黒田ら¹⁴⁾は、アポリポ蛋白の分析から、コレステロールの肝での合成亢進が示唆されるとしている。

本例は、総ビリルビン値が2.2 mg/dl の軽度上昇にとどまっていることと、溶血についても十分な検索がなされていないため、Zieve 症候群とは診断されない。しかし、Zieve 症候群では、血清トリグリセリド値、 γ -GTP 値の著高に加え、コレステロール値も数100から1,500 mg/dl まで著増するので、本例の高度の高コレステロール血症の機序として、Zieve 症候群が考えられる。ただし、本例は、飲酒量の増量から発症までが約3ヵ月の短期間であることと、黄疸および貧血も軽度であることから、Zieve 症候群の発症早期像を呈していた可能性がある。

また、本例は心筋炎の経過中に高度の高脂血症を呈したが、著者らが検索し得た範囲では心筋炎と高脂血症の間に直接の関係を示した報告はなかった。心筋炎と高脂血症の関係について、本例では、心筋炎に対して投与されていた副腎皮質ステロイドが高脂血症をより顕著にした一因であったと考えられる。

ま と め

Churg-Strauss 症候群による心筋炎の経過中、アルコール多飲後に高度の高脂血症を呈し、その原因として Zieve 症候群の合併が示唆された1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第82回日本循環器学会近畿地方会(1996年12月、大阪)において発表した。

文 献

- 1) 石井裕正, 海老原洋子: アルコールと高脂血症. 臨床と研究. 69: 413, 1992.

- 2) **Zieve, L.** : Jaundice, hyperlipidemia and hemolytic anemia: A heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. *Ann. Int. Med.* **48** : 471, 1958.
- 3) **Lieber, C. S., Jones, D. P., Mendelson, J., and DeCarli, L. M.** : Fatty liver, hyperlipemia and hyperuricemia produced by prolonged alcohol consumption despite adequate dietary intake. *Trans. Ass. Amer. Physicians.* **76** : 289, 1963.
- 4) **Belfrage, P., Berg, B., Hagerstrand, I., Nilsson-Ehle, P., Tornqvist, H. and Wiebe, T.** : Alterations of lipid metabolism in healthy volunteers during long-term ethanol intake. *Eur. J. Clin. Invest.* **7** : 127, 1977.
- 5) **Wallerstedt, S., Gustafson, A. and Olsson, R.** : Serum lipids and lipoproteins during abstinence after heavy alcohol consumption in chronic alcoholics. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **37** : 599, 1977.
- 6) 白井厚治 : ステロイド治療と血清脂質. *医学のあゆみ.* **168** : 960, 1994.
- 7) **Mizuri, K., Obata, A., Ishii, M., Miyagawa, K., Furube, M., Ito, T., Nakagawa, K. and Abei, T.** : ZIEVE's syndrome: Report of 4 cases, including a review of 39 patients reported in the Japanese literature. *J. Med. Soc. Toho, Japan.* **29** : 138, 1982.
- 8) **Kessel, L.** : Acute transient hyperlipemia due to hepatopancreatic damage in chronic alcoholics (Zieve's syndrome). *Am. J. Med.* **32** : 747, 1962.
- 9) **Balcerzak, S. P., Westerman, M. P. and Heinle, E. W.** : Mechanism of anemia in Zieve's syndrome. *Am. J. Med. Sci.* **255** : 277, 1968.
- 10) **Simon, J. B. and Scheig, R.** : Serum cholesterol esterification in liver disease: Importance of lecithin-cholesterol acyltransferase. *N. Engl. J. Med.* **283** : 841, 1970.
- 11) 石井裕正, 伊藤大輔, 加藤真三 : Zieve syndrome. *臨床消化器内科.* **4** : 1343, 1989.
- 12) 高橋善弥太 : Zieve 症候群. *Medicina.* **13** : 1384, 1976.
- 13) **Sabesin, S. M., Hawkins, H. L., Kuiken, L. and Ragland, J. B.** : Abnormal plasma lipoproteins and lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* **72** : 510, 1977.
- 14) 黒田博之, 田島純子, 榊原裕司, 大道寺英幸, 南塚只雄, 美谷島季彦, 中沢真人, 田村直人 : ジーベ症候群の一例. *順天堂医学.* **36** : 556, 1991.