

高度の心機能低下を呈した Churg-Strauss 症候群の 1 例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

濱野 一 將, 上村 史 朗, 中村 義 行, 坂口 泰 弘
藤本 眞 一, 橋本 俊 雄, 土肥 和 紘A CASE OF CHURG-STRAUSS SYNDROME WITH
SEVERE LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTIONKAZUMASA HAMANO, SHIRO UEMURA, YOSHIYUKI NAKAMURA, YASUHIRO SAKAGUCHI,
SHINICHI FUJIMOTO, TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received June 25, 1996

Abstract: A 46-year old male with Churg-Strauss syndrome (CSS) was admitted to our hospital because of congestive heart failure. Two years before admission, he developed nocturnal episodes of bronchial asthma for 2 weeks. One year before admission, purpura appeared on bilateral lower extremities. He noticed leg edema and exertional dyspnea one month before admission. Blood examination revealed increased eosinophil count (1,491/ μ l). Serological test disclosed a marked increase in serum IgE. A chest X ray film showed increase of the cardiac silhouette and bilateral pleural effusion. Echocardiogram revealed an enlargement of the left ventricular dimensions and reduced ejection fraction (EF 31%). The first myocardial biopsy revealed moderate hypertrophy of cardiomyocytes and lymphocyte infiltration. These findings were compatible with myocarditis. Bronchial asthma, eosinophilia, and symptom of angitis such as myocarditis and skin lesion confirmed a diagnosis of CSS. Then he was given prednisolone, 20 mg daily. The second myocardial biopsy findings 11 days after prednisolone therapy showed improvement of the inflammation. Three months after corticosteroid administration, echocardiogram showed improvement of the ejection fraction (EF 55%). We report a case of CSS complicated with severe impairment of LV function. During corticosteroid therapy, histological improvement preceded the improvement of left ventricular systolic function.

Index Terms

Churg-Strauss syndrome, corticosteroid, heart failure

はじめに

Churg-Strauss 症候群(CSS)は、1951年に結節性動脈周囲炎から新しく確立された壊死性血管炎症候群であり¹⁾、臨床的には気管支喘息、好酸球増多、および皮膚病変などの全身症状を特徴とする。本症候群は、副腎皮質ステロイドに対する反応性がよく、生命予後が他の壊死性血管炎に比して良好であると報告されている。しかし、

血管炎に起因する重篤な臓器障害を合併して死亡する症例も少なくない²⁾。特に、うっ血性心不全、心筋梗塞などの心病変が死因の約半分を占めると報告されており³⁾、心病変は本症候群の重要な予後規定因子と考えられている。

今回著者らは、高度の左室収縮能低下を呈したが、副腎皮質ステロイド療法によって心筋組織像と心機能に改善を示した CSS の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：46歳，男性

主 訴：下腿浮腫と労作時呼吸困難

家族歴：なし

既往歴：16歳 急性腎炎症候群

現病歴：平成6年(45歳時)4月頃に気管支喘息発作が2週連続して出現しており，同年の8月と11月にも出現していた。同年9月頃から掻痒を伴う紫斑が下腿を中心に出現し，12月には痂皮を形成した。平成7年3月頃から，下腿浮腫と労作時呼吸困難を自覚するようになった。近医で利尿薬の投与を受けたが，呼吸困難が安静時にも出現するようになったため，4月18日に当科を受診した。

入院時身体所見：身長165cm，体重47kg，脈拍122/分，不整。血圧122/62mmHg。結膜に貧血と黄染はない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正肺胞音であるが，両下肺野に水泡音を聴取する。腹部は平坦，軟であるが，右鎖骨中線上で肝を8横指触知する。下腿

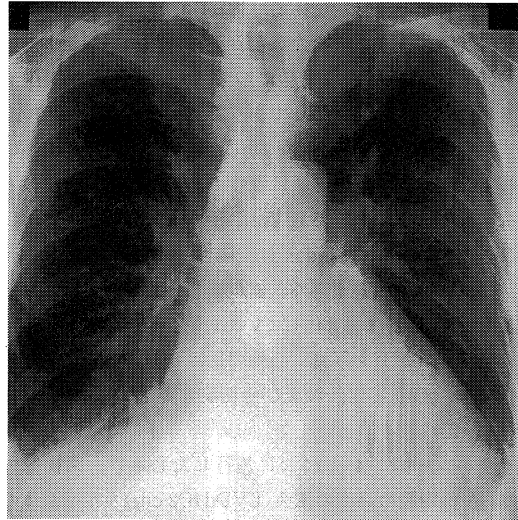


Fig. 2. Chest X-P on admission shows dilatation of cardiac silhouette (CTR 65%), mild pulmonary congestion, and bilateral pleural effusion.

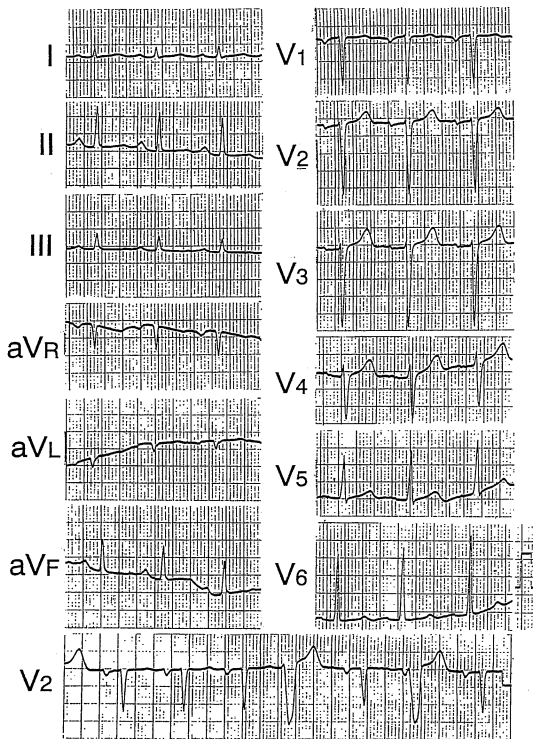


Fig. 1. Electrocardiogram on admission shows frequent ventricular premature beats and flat T wave in lead V6.

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis	ZTT	5.4	KU
protein (-)	GOT	34	IU/l
suger (-)	GPT	22	IU/l
occult blood (-)	AMY	175	IU/l
urobilinogen (±)	LDH	408	IU/l
Hematology	CK	1,840	IU/l
RBC 381×10 ⁴ /μl	T-Chol	172	mg/dl
Ht 35.0 %	TG	152	mg/dl
Hb 12.1 g/dl	TP	6.3	g/dl
WBC 7,100 /μl	Alb	4.1	g/dl
stab 3.0 %	Scr	0.9	mg/dl
seg 44 %	BUN	18	mg/dl
eosino 21 %	FBS	86	mg/dl
baso 0.0 %	Na	138	mEq/l
lymph 27 %	K	3.7	mEq/l
mono 5.0 %	Cl	101	mEq/l
Plt 15.7×10 ⁴ /μl	Serology		
ESR 12 mm/h	CRP	0.0	mg/dl
Biochemistry	HBs-Ag	(+)	
T-bil 0.9 mg/dl	RA	19	IU/ml
ALP 182 IU/l	IgE	9,870	mU/ml

Table 2. Echocardiographic measurements before and during corticosteroid therapy

Parameter	4/24	7/18	9/19
LVDd (cm)	6.2	5.7	5.9
LVDs (cm)	5.6	5.2	4.5
LAD (cm)	4.0	3.9	3.8
LVEF (%)	18	23	55
LVFS (%)	8	10	31

に圧痕を伴う浮腫を認める。神経学的検査に異常はない。

入院時検査成績：白血球数は正常範囲にあったが、好酸球数は $1,491/\mu\text{l}$ (21%)に増多していた。心筋逸脱酵素は、CKが $1,840\text{ IU/l}$ であり、上昇していた。免疫血清検査では、IgEは、 $9,870\text{ mU/ml}$ であり、高度に上昇していた。リウマチ因子は陽性であったが、抗核抗体と抗DNA抗体は陰性であった。ハウスダスト、ダニ、および杉花粉のRAST indexは、陽性を示した(Table 1)。

心電図所見：心室期外収縮が頻発しており、左側胸部誘導ではT波は平低化していた(Fig. 1)。

胸部レントゲン写真：心胸郭比は65%であり、高度の心拡大、肺うっ血、および両側胸水貯留が認められた(Fig. 2)。

心エコー図：4月24日に施行した心エコー図検査では、左室内腔の高度の拡大(LVDd 6.2 cm)と左室全体の収縮能低下(EF 18%)が認められたが、心外膜炎を示唆する心嚢液貯留などの所見はなかった(Table 2)。

入院後経過：心不全症状は安静と利尿薬投与によってNYHA II度に改善し、下腿浮腫と肝腫大も速やかに消失した。血行動態が安定した第44病日に右室心内膜心筋生検を施行した。心筋細胞は中等度に肥大しており、心

筋細胞周囲に巣状の線維症、心筋細胞の一部に融解・脱落像、および小円形細胞浸潤が認められた。そこで本例は、活動性炎症を伴う慢性期の心筋炎と診断された。しかし、CSSを支持する壊死性血管炎、血管外肉芽腫、および心筋組織への好酸球浸潤像などは認められなかった(Fig. 3, Fig. 4 a)。

皮膚生検所見と筋生検所見にも、血管周囲への好酸球浸潤は認められなかった。外泊から帰院後の第71病日に、心不全症状の増悪、好酸球数($1,491/\mu\text{l}$)の増多、およびCK値($1,840\text{ IU/l}$)の再上昇が認められた。CSSの再燃と考えてプレドニゾン 20 mg の投与を開始した。好酸球数とCK値は第80病日には正常域に復した。

第82病日に施行された第2回的心筋生検所見は、線維症およびリンパ球の浸潤が前回に比して軽度であり、心筋炎の治癒期に一致したが、CSSを裏付ける特徴を欠いていた(Fig. 4 b)。一方、同時期に施行された心エコー図所見はEF 23%であり、心機能は改善していなかった。

第136病日に施行された第3回的心筋生検所見は、軽度のリンパ球の浸潤と線維症が認められており、第2回の組織像と差がなかった。一方、同時期の心エコー図所見では、軽度の左室内径拡大は残存しているが、LVEF

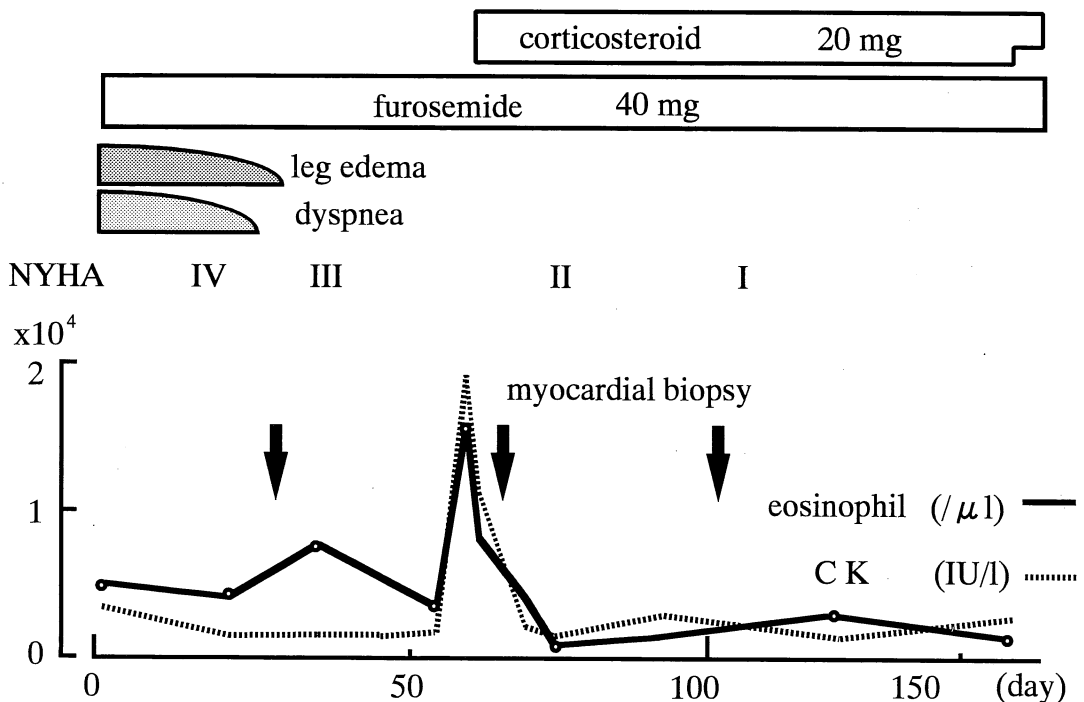


Fig. 3. This Figure shows the changes of cardiac symptom, creatine kinase (CK), and eosinophil.

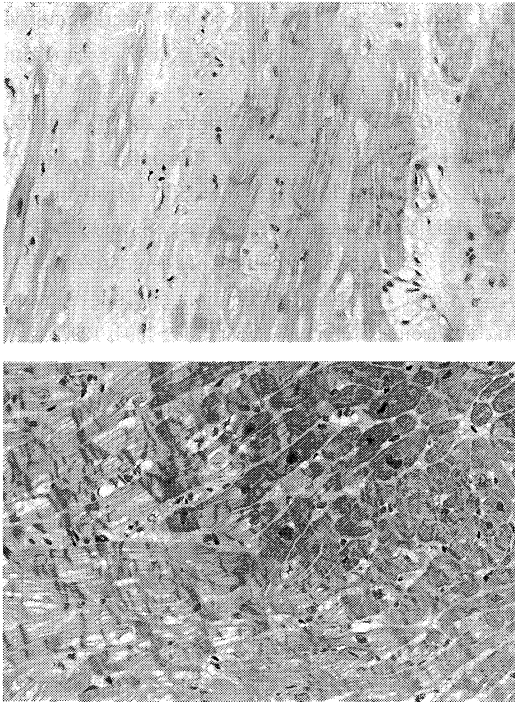


Fig. 4. Right ventricular myocardial biopsy
 a) upper panel: First biopsy (Day 44) shows severe myocardial fibrosis, small round cell infiltration, and myocytolysis.
 b) lower panel: Second biopsy (Day 82) shows mild cardiac fibrosis, disarrangement of myocyte, and less number of small round cell infiltration than previous biopsy.

が55%であり、左室収縮性は改善していた。さらに、胸部レントゲン所見でも、心胸郭比が50%に縮小していた。好酸球数の減少とIgE値の低下からCSSは寛解したと診断してプレドニゾロンを15mgに減量し、第156病日に退院した。

考 察

1. Churg-Strauss症候群の発症機序と診断

Churg-Strauss症候群(CSS)は、好酸球とIgG型免疫複合体が組織障害に関与していると推察されているにすぎず、発症機序に不明な点が多い。加えて心筋障害の発症についても一定した見解がみられない。ただし、in vitroでの検討では、好酸球顆粒中に含まれるmajor basic protein(MBP), eosinophil cationic protein(ECP)などのサイトカインが心筋細胞を障害することが知られている⁴⁾。また、好酸球が心筋細胞周囲に直接浸潤している像が観察されることから、好酸球がサイトカ

インを介して心筋を直接障害するものと考えられている。

本例では、先行する気管支喘息、好酸球増多、紫斑や心筋細胞における小円形細胞浸潤などの血管炎症状、およびIgE値の高値から、厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班の診断基準²⁾に基づいてCSSと診断した。厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班²⁾とアメリカリウマチ学会(ACR)⁵⁾からそれぞれCSSの診断基準が提示されているが、本邦では厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班の診断基準が汎用されている。ACRの診断基準は、基準項目に副鼻腔炎と胸部異常陰影が含まれているため、非典型のWegener肉芽腫症例をCSSと誤診する可能性があるため、CSS診断に対する特異度の低下することが示唆されている⁶⁾。一方、厚生省研究班の診断基準は、診断項目に組織所見が含まれていないので、早期診断が可能になる。

本例の心筋生検像からは、フィブリノイド血管炎、肉芽腫性血管炎、および癍痕期血管炎などの中・小筋型血管に出現するCSSに特徴的な組織所見は得られなかった。しかし、小泉ら⁷⁾は、CSS症例の33%に生検所見で血管炎病変が証明されなかったと報告している。血管炎の証明が困難な理由として、生検材料は検体が小さいので血管炎病変部が採取されない可能性のあること、病変が分節状に存在するために検体に病変部が含まれない可能性のあることに起因していると考えられる⁸⁾。以上のように、CSSは組織学的診断が困難であることから、小泉ら⁹⁾は血管炎が組織所見で証明された症例をアレルギー性肉芽腫性血管炎、証明されなかった症例をChurg-Strauss症候群とすることを提案している。

2. Churg-Strauss症候群の死因と治療

一般にCSSは、発症早期に副腎皮質ステロイド投与を開始した場合、治療に良好な反応を示し、予後も結節性多発性動脈炎およびWegener肉芽腫などの他の壊死性血管炎に比して良好とされてきた¹⁰⁾。しかし、最近のGuillevinらの報告¹¹⁾によると、CSSの死亡率は16%に達している。さらに本邦の長沢らの調査¹²⁾でも、71症例中27例(19%)で死亡が確認されている。つまり、CSSの生命予後は、過去の報告よりも不良である可能性が高い。

CSSの死因を調査したLanhamら³⁾は、138例の心不全および心筋梗塞などの心病変が死因の約半数を占めたと報告している。本邦では、長沢ら¹³⁾は、72症例中に14例の死亡例を報告しているが、死因として心病変3例、脳血管障害3例、消化管出血3例、および呼吸不全3例を挙げている。つまり、心などの重要臓器に血管炎が及んだCSS症例は、急激に病勢が進行するものと考えられる¹⁴⁾。したがって、重要臓器に急性の機能障害を呈する

CSS 症例には発症早期からの副腎皮質ステロイド療法が必須であり、さらに副腎皮質ステロイド療法無効例には免疫抑制薬の併用が奨励される¹⁵⁾。

本例では気管支喘息が出現し始めた時期が CSS の発症時期と考えられ、心不全を呈するまでに約 2 年が経過している。来院時の心機能低下の程度、左室壁厚、および組織学的所見は、本例の心筋障害が慢性的に進展したことを支持している。さらに、本例の心筋組織像は、副腎皮質ステロイド投与約 6 週後に改善傾向を示した。Renaldini ら¹⁶⁾ は、心拡大および心機能低下を合併した CSS の 3 例を報告しているが、いずれの症例も心機能改善には副腎皮質ステロイド投与後から 3 か月の期間を要したという。一方、本例の心機能は、組織像の改善に遅れて改善した。これらの所見は、慢性 CSS 例での副腎皮質ステロイド投与による心筋障害の治癒過程として、好酸球などの炎症細胞が組織から消失してから¹³⁾、心筋機能が回復することを示唆している。つまり、心不全を呈する CSS 症候群では、急性期例だけでなく、本例のような慢性期例も副腎皮質ステロイド療法が有効であると思われる。したがって、慢性例においても経過を慎重かつ長期に観察する必要がある。

ま と め

高度の心筋障害を合併した Churg-Strauss 症候群の 1 例を経験し、副腎皮質ステロイド療法に伴う心筋組織像と心機能の変化を経時的に観察した。右室心内膜心筋生検像は副腎皮質ステロイド治療約 2 週後に改善傾向を示したが、左室収縮性の改善は心筋組織像の改善に比して緩徐であった。

本論文の要旨は、第 80 回日本循環器学会近畿地方会 (1995 年 11 月、大阪) で発表した。

文 献

- 1) Churg, J. and Strauss, L.: Allergic granulomatosis angitis, and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.* **27**: 277, 1951.
- 2) 長沢俊彦, 吉田雅治: アレルギー性肉芽腫性血管炎の本邦症例の臨床像と臨床診断基準の提唱. *日内会誌.* **78**: 352, 1989.
- 3) Lanham, J. G., Elkou, K. B., Pusey, C. D. and Hughes, G. R.: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* **63**: 65, 1984.
- 4) Tai, P. C., Hayes, D., Clark, J. and Spry, J. J.: Toxic effect of human eosinophil secretion products on isolated rat heart cells in vitro. *Biochem. J.* **204**: 75, 1982.
- 5) Masi, A. T., Lie, H., Michel, B., Bloch, D., Arend, W., Calabrese, L., Edworthy, S., Fauci, A., Leavitt, R., Lightfoot, R., Mcshane, D., Mills, J., Stevens, M., Wallace, S. and Zvaifler, N.: The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* **33**: 1094, 1990.
- 6) 橋本博史, 磯部幸雄, 竹内 健, 樺沢一之, 長沢俊彦, 小泉富美朝: アレルギー性肉芽腫性血管炎の診断基準に関する検討. *リウマチ* **32**: 292, 1992.
- 7) 小泉富美朝, 長沢俊彦, 吉沢久嘉, 青木重久, 直江史郎: アレルギー性肉芽腫性血管炎小委員会.
- 8) 大久保光夫, 猪狩 俊, 安田千尋, 鈴木秀幸, 船橋祐司, 西間木友衛, 森藤隆夫, 粕川禮司, 長尾貞紀: アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Allergic granulomatosis and angitis, Churg and Strauss syndrome) の 2 例. *リウマチ* **30**: 409, 1990.
- 9) 小泉富美朝: アレルギー性肉芽腫性血管炎の診断手引き. *病理と臨床* **8**: 1357, 1990.
- 10) 安倍 達: アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群). *現代医療* **22**: 1995, 1990.
- 11) Gullevin, L. Fain, O., Lhote, F., Jarrousse, B., Huang, D., Bussel, A. and Leon, A.: Lack of superiority of steroids alone in treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum.* **35**: 208, 1991.
- 12) 長沢俊彦: 本邦のアレルギー性肉芽腫性血管炎の実体調査. 厚生省特定疾患, 系統的血管病変に関する研究班, 1982 年度研究報告書. p281, 1983.
- 13) 長沢俊彦: アレルギー性肉芽腫性血管炎. *アレルギー* **40**: 1, 1991.
- 14) 高藤 繁, 猪熊茂子, 清野精彦, 揚 振典, 工藤翔二, 田中 亮: 急激な経過で死亡したアレルギー性肉芽腫性血管炎の 1 例. *アレルギー* **36**: 879, 1987.
- 15) 網谷良一, 久世文幸: Churg-Strauss 症候群. *日本臨床* **52**: 2072, 1994.
- 16) Renaldini, E., Spandrio, S., Cerudelli, B., Affatato, A. and Balestrieri, G. P.: Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: A follow-up of three cases. *Eur. Heart J.* **14**: 1712, 1993.