

## 症例報告

# 好酸球性心膜心筋炎を合併した 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の 1 症例

柳田 拓也<sup>1)</sup> 尾本 篤志<sup>1)</sup> 山本 泉<sup>2)</sup>  
大村 知史<sup>1)</sup> 角谷 昌俊<sup>1)</sup> 西村 哲朗<sup>3)</sup>  
木下 英吾<sup>3)</sup> 浦田 洋二<sup>4)</sup> 福田 互<sup>1)</sup>

1) 京都第一赤十字病院 リウマチ膠原病センター

2) 同 初期臨床研修医師

3) 同 循環器内科

4) 同 病理診断科

## A case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, with eosinophilic endomyocarditis

Takuya Yanagida<sup>1)</sup> Atsushi Omoto<sup>1)</sup> Izumi Yamamoto<sup>2)</sup> Satoshi Omura<sup>1)</sup>  
Masatoshi Kadoya<sup>1)</sup> Tetsuro Nishimura<sup>3)</sup> Eigo Kishita<sup>3)</sup>  
Yoji Urata<sup>4)</sup> Wataru Fukuda<sup>1)</sup>

1) *Center for Rheumatic Disease and Department of Rheumatology,  
Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*

2) *Junior Resident, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*

3) *Department of Cardiology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*

4) *Department of Clinical Pathology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*

## 要 旨

喘息既往のある 30 歳女性が発熱, 皮疹, 呼吸苦を主訴に受診した。足底に紫斑があり, 好酸球増多, 炎症反応高値, 心臓超音波検査で左室壁運動低下と左室心尖部壁在血栓を認めた。抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は陰性であったが, 心筋生検・皮膚生検ともに好酸球主体の血管炎所見を認めたため, 好酸球性心膜心筋炎を合併した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) と診断した。ステロイドパルス療法, 抗凝固療法を実施し自覚症状・左室壁運動は著明に改善し, 左室心尖部壁在血栓も消失した。好酸球性心膜心筋炎は EGPA の予後を悪化させる重要な合併症であるが, 本症例では迅速な心筋生検による確定診断と早期の治療介入により良好なコントロールが得られた。

**Key words** : 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 好酸球性心膜心筋炎, 左室心尖部壁在血栓

## 諸 言

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) は血管炎症候群の一つで、気管支喘息やアレルギー性鼻炎症状が先行する、好酸球増多を伴った壊死性肉芽腫性血管炎である<sup>1)</sup>。EGPA は一般に予後良好な疾患であるが、心筋炎や消化管穿孔合併例など急性期予後が不良な症例も存在する。今回我々は好酸球性心膜心筋炎を合併して著明な心機能低下と左室心尖部壁在血栓形成を呈したが、迅速な診断と早期治療介入により良好な転帰をとった 1 例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：30 歳 女性

主訴：発熱，皮疹，呼吸苦

既往歴：25 歳 左肺気胸

アレルギー歴：29 歳頃から花粉によるアレルギー性鼻炎がある

家族歴：両親にアレルギー性鼻炎，弟に小児喘息がある

現病歴：当院受診の 2 年前に発熱，咳嗽，胸部 CT での異常陰影があり，A 病院で好酸球性肺炎と診断されてプレドニゾロン (PSL) 25mg/日 から投与開始し加療されていたが，PSL を 11-12mg/日 まで減量すると好酸球増多，気管支喘息及び鼻炎症状の悪化を来たすため，PSL の減量が困難であった。当院受診の 3 か月前に PSL 12mg/日 を自己中断したところしばらくは問題なく経過していたが，当院受診の 1 か月前頃から呼吸苦，皮疹，38℃ 前後の発熱を認めて次第に増悪したため，B 病院を受診し精査加療を目的に当科へ紹介され入院となった。

一般身体所見

身長 152cm 体重 40kg

体温 38.2℃ 脈拍 102 回/分，  
整 血 圧 107/41mmHg SpO<sub>2</sub>

98% (room air)

意識清明，消耗様

眼瞼結膜：貧血なし

眼球結膜：黄染なし

頸部：リンパ節腫脹なし，頸静脈怒張なし

胸部：心音整，心雑音なし，呼吸音清

腹部：平坦，軟，圧痛なし，腸蠕動音亢進減弱なし

四肢：浮腫なし，冷感なし

皮膚：両側足底部に米粒大の淡い livedo 状の紫斑あり，手掌・指間に痂皮形成を伴う紫斑あり (図 1 カラーページ参照)

神経学的所見：特記すべき異常なし

## 臨床経過

入院時の血液検査所見 (表 1) では好酸球増多，炎症反応上昇，トロポニン T 高値，貧血，LDH 値上昇，BNP 値上昇を認め，抗核抗体 40 倍 (speckled type) 以外の自己抗体は陰性であった。胸部レントゲン写真では心胸郭比 54% の心拡大があったが肺うっ血像はなく，胸水貯留もなかった。心電図 (図 2) では I，II，III，aVf，V3-6 誘導で ST 低下，V4-6 で陰性 T 波を認めた。頭部 CT では副鼻腔に少量の液体貯留を認めたが，胸腹部 CT では異常所見はなかった。気管支喘息の既往，発熱と紫斑を認めること，好酸球増多と強い炎症所見から EGPA を疑った。心電図所見から EGPA の心合併症を考慮し心臓超音波検査を実施したところ，びまん性の左室壁運動低下と左室心尖部壁在血栓を認めた (図 3 A)。EGPA と好酸球性心膜心筋炎の合併を疑い入院第 2 病日に心臓カテーテル検査を実施したところ，左右の冠動脈に有意狭窄は認めず，右室中隔より心筋生検を実施した。入院時に実施した

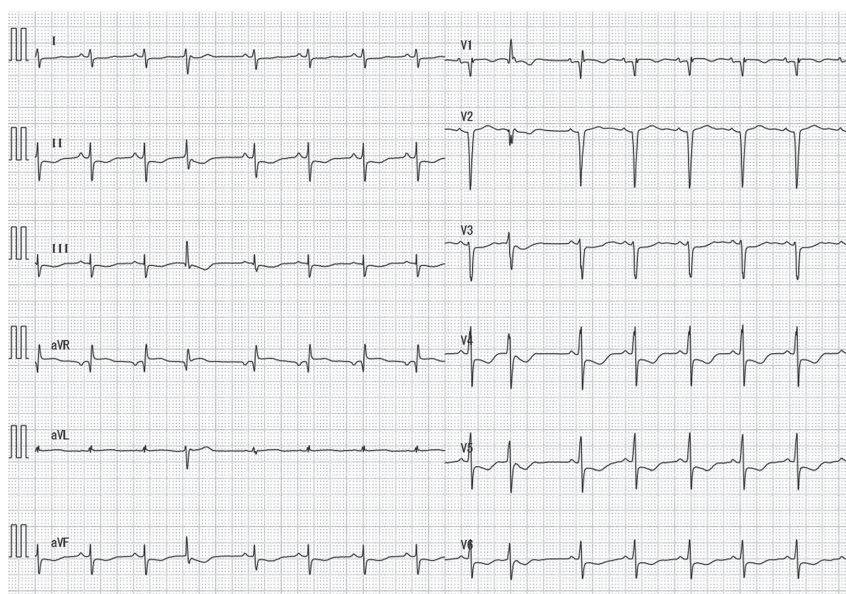


図 2 入院時心電図

上室性期外収縮を認める。I，II，III，aVf，V3-6 誘導で ST 低下，V4-6 誘導で陰性 T 波を認める。

表 1 入院時検査所見

| 【生化学】          | 【血清】                    | 【尿定性】         | C3                       | 177mg/dL   |
|----------------|-------------------------|---------------|--------------------------|------------|
| TP 8.0g/dL     | WBC 15700/ $\mu$ L      | 比重 1.007      | C4                       | 35mg/dL    |
| Alb 3.4g/dL    | 分葉核球 30.0%              | 潜血 (-)        | 血清補体価                    | 60U/mL     |
| AST 47U/L      | 好酸球 60.0%               | 蛋白 (-)        | BNP                      | 853.8pg/mL |
| ALT 24U/L      | リンパ球 7.0%               | 糖 (-)         |                          |            |
| LDH 573U/L     | 単球 2.0%                 | pH 7.5        | 抗核抗体 40 倍, speckled type |            |
| ALP 234IU/L    | 好塩基球 1.0%               | ウロビリノゲン (+)   | 抗 ss-DNA IgG 抗体          | 陰性         |
| CPK 244IU/L    | RBC 434 万/ $\mu$ L      | ピリルビン (-)     | 抗 ds-DNA IgG 抗体          | 陰性         |
| CK-MB 6.0IU/L  | Hb 9.4g/dL              | アセトン (-)      | 抗 SS-A/Ro 抗体             | 陰性         |
| Amy 55IU/L     | Hct 31.0%               | 白血球 (+)       | 抗 SS-B/La 抗体             | 陰性         |
| BUN 10mg/dL    | MCV 71.4fl              |               | PR3-ANCA                 | 陰性         |
| Cre 0.65mg/dL  | Plt 38.6 万/ $\mu$ L     | 【免疫・血清学】      | MPO-ANCA                 | 陰性         |
| Na 137mmol/L   |                         | RF 34/mL      |                          |            |
| K 3.9mmol/L    | 【凝固】                    | IgE 1442mg/dL |                          |            |
| Cl 98mmol/L    | PT 13.2sec              | IgG 1798mg/dL |                          |            |
| CRP 10.98mg/dL | INR 1.1                 | IgA 184mg/dL  |                          |            |
| TnT 1.8ng/mL   | APTT 39.0sec            | IgM 199mg/dL  |                          |            |
|                | Fib 534mg/dL            |               |                          |            |
|                | D-dimer 2.09 $\mu$ g/mL |               |                          |            |

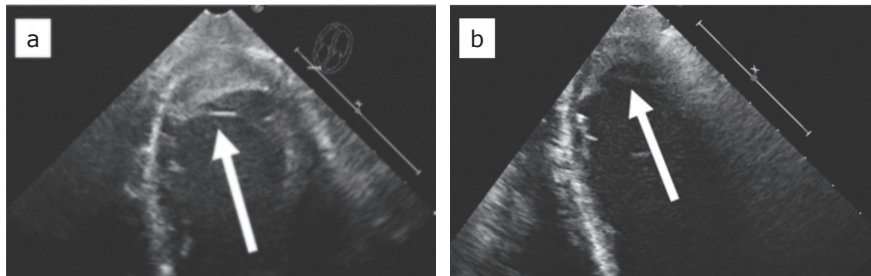


図 3 経胸壁心臓超音波検査

a (第 2 病日, 左室心尖部四腔断面像): 左室心尖部に壁在血栓を認める (矢印). 左室駆出率 (LVEF) は約 40%. b (第 22 病日, 左室心尖部二腔断面像): 左室心尖部の壁在血栓は縮小 (矢印). LVEF は 50% 台まで改善.

右足底の紫斑からの皮膚生検と, この心筋生検で採取した組織から, 皮膚深層の血管や心内膜・心筋におけるフィブリノイド壊死や肉芽腫形成, 高度の好酸球浸潤を伴う血管炎所見を認めた (図 4 カラーページ参照). この時点で EGPA の厚生労働省診断基準 (2011 年) における主要臨床 3 項目と組織所見を両方満たし, EGPA の確定診断となった. 治療としてメチルプレドニゾン 500mg/日によるステロイドパルス療法を 3 日間実施したところ好酸球数は著明に減少し発熱や呼吸苦も改善した. 後療法として PSL 40mg/日 (1.0mg/kg/日) を投与し, 最初の約 4 週間で 30mg/日まで漸減したが臨床症状や検査所見の悪化は認めなかった. 免疫抑制剤に関しては心筋炎の合併を考慮してアザチオプリンの追加を入院中に試みたが消化器症状があり導入は断念し

ており, シクロホスファミドパルス療法に関しても心機能の点から実施しなかった. 左室心尖部壁在血栓に対しては第 2 病日より抗凝固療法として正常対照との APTT 比の 1.5-2.5 倍を目標としてヘパリン 10000 単位/日から持続静注を開始し適宜調整した.

その後第 7 病日からワルファリン 2mg 内服を併用し PT-INR1.6-2.6 を目標に調整し, 第 11 病日にヘパリン持続静注を終了した. 第 22 病日の心臓超音波検査 (図 3 B) では血栓はほぼ消失しており左室壁運動も改善を認め, BNP 値も第 6 病日には 1437pg/mL まで上昇するも第 16 病日には 621pg/mL まで減少し, 呼吸苦増悪や塞栓症を示唆する症状なく経過し第 26 病日に退院とした. その後は PSL をさらに漸減しつつ, 心筋炎合併症例であるため補助療法として退院 40 日後に免疫グロブリン大量療法を 1 コース追加し, 退院 10 か月後の時点で PSL は 6mg まで減量しているが明らかな再燃は起こさず経過しており, 職場復帰も果たしている. 治療経過の概略は図 5 に示す通りである.



## 考 察

EGPA は 1951 年にアメリカの病理医 Churg と Strauss が古典的結節性動脈周囲炎から喘息・好酸球増多を伴った一群を独立させたことに始まる<sup>2)</sup>。チャペルヒルコンセンサス会議 (CHCC) 2012 において、Churg-Strauss 症候群 (CSS) から現在のように名称変更された<sup>3)</sup>。好発年齢は 30-50 歳代で男女差はなく、発症頻度は年間 100 万人当たり 2.4-3.3 人とされている<sup>4)</sup>。生命予後は比較的良好であり 5 年生存率は 88.9% (抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性で 94.9%, 陰性で 87.7%) とするデータがある<sup>5)</sup>。予後不良因子として Guillevin ら<sup>6)</sup> は高齢 (65 歳以上), 心筋障害, 重度の消化管虚血徴候, 腎障害 (血清クレアチニン 1.58mg/dL 以上) を挙げている。本症例では心筋障害が該当しており, 予後不良群に入るものと考えられる。

発症経過としては 3 つの時相があるとされ, 第 1 相が喘息や鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎の時期, 第 2 相が好酸球増多, 好酸球性肺炎, 喘息悪化の時期, そして第 3 相が血管炎発症である。第 3 相に至るまでの期間は 3 年以内のことが多いが, 数年にわたり軽度の血管炎症状を来す「くすぶり型」<sup>7)</sup> や, 逆に血管炎発症の 1-3 週間以内に致死的な消化管虚血 (穿孔や閉塞) あるいは心臓合併症 (不整脈や心不全) 等を来す「劇症型」も数%存在する<sup>8)9)</sup>。血管炎発症時の症状としては発熱や筋肉痛, 体重減少のほか多発単神経

炎による症状, 紫斑などの皮膚症状, 消化管虚血症状 (腹痛, 嘔吐など) 等があり, また検査所見では貧血, 好酸球増多, CRP 上昇, 血清 IgE 著増, リウマトイド因子陽性などを認める場合が多い。MPO-ANCA が疾患標識抗体となるが, その陽性率は 30-40% 程度であり, PR3-ANCA はほとんど陽性化しない<sup>10)12)</sup>。本症例は 2 年間の経過のち増悪を来たしており, 比較的典型的な経過ではあるが, 第 2 相の経過中に PSL を自己中断したことが第 3 相への移行の契機となった可能性がある。また当科受診前数週間の経過で症状の増悪を来たしており, 当科初診時は劇症型に近い病態であった。

EGPA の臓器合併症は末梢神経 (51.4%), 鼻・耳・喉 (48.0%), 皮膚 (39.7%), 肺 (38.6%), 心筋 (16.4%), 消化器 (23.2%) など<sup>5)</sup> 全身の諸臓器に起こりうるが, 中でも生命予後を左右する重篤な合併症は心臓合併症及び腸管合併症 (穿孔, イレウスなど) である<sup>13)</sup>。Qiao らの報告<sup>14)</sup> によると心筋炎合併患者では ANCA 陰性例が多く, 20-30 歳代では他の年齢層と比較し心筋炎の合併が多くみられる。これは前述の予後不良因子に高齢の項目があることとは対照的である。また心筋炎を有する EGPA 患者は重度の喘息を有する割合が多く, 好酸球数も心筋炎を有さない患者と比べて高い傾向にあるといわれている<sup>15)</sup>。また心筋炎を伴うと 5 年生存率は 78.2%, 伴わないと 91.6% で明らかに予後不良となると報告されている<sup>5)</sup>。心臓合併症を有する患者は予後が悪く劇症化のリスクが高い。そのため

本症例のように心臓カテーテル検査実施時には心筋生検を実施し組織診断を得て, 積極的な治療を迅速に行っていくことが重要である。また本症例では左室壁在血栓症を合併したが, これまでの報告では心筋炎合併 EGPA で心内膜に血栓を形成する頻度は 57% 程度とされている<sup>16)</sup>。この機序としては, 好酸球顆粒のもたらす易血栓性が心内膜の局所炎症や心機能低下との相乗効果で心内膜面における血栓形成を惹起することが考えられる。本症例のように左室壁

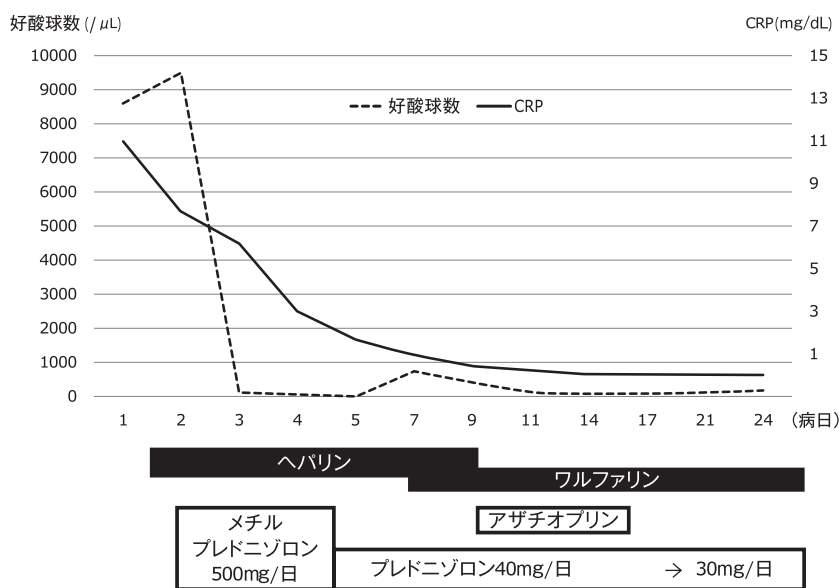


図 5 臨床経過

在血栓を形成した場合は全身への塞栓源となる可能性があり、治療介入に際しては綿密な精査の実施が求められる。

EGPA の治療はグルココルチコイドが第一選択薬であり、重症例ではステロイドパルス療法を行い、後療法として 1.0mg/kg/日 で経口プレドニゾロンの投与を実施し、漸減する。さらに予後不良因子を含む症例や重症例、ステロイドに反応不良な症例ではシクロホスファミド静注療法、アザチオプリンなどの免疫抑制剤併用が実施される。これに加えて治療抵抗例や心筋炎合併症例、末梢神経症状の改善に乏しい症例などではガンマグロブリン大量療法の有効性が高いとする報告がある<sup>17)</sup>。本症例は予後不良因子がみられるためステロイドパルス療法を実施した。免疫抑制剤は心負荷を考慮しシクロホスファミド静注療法は避けアザチオプリンを投与したが消化器症状のため継続困難でありステロイド単剤で加療のうえ、免疫グロブリン大量療法を追加した。心臓合併症を有する症例では複数回の免疫グロブリン大量療法を勧める報告<sup>18)</sup>もあり、今後 2 回目の免疫グロブリン大量療法追加も検討する。

## 結 語

本症例は呼吸苦症状と心電図変化より心筋障害の存在を疑い、速やかな心筋生検により、好酸球性心膜心筋炎及び左室心尖部壁に血栓を伴う EGPA と診断し、直ちに抗凝固療法と免疫抑制療法を開始し、脳塞栓症や致死性不整脈等の急性期合併症を回避することができた。好酸球性心膜心筋炎を合併する EGPA では迅速な診断と早期治療介入が重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

## 文 献

- 1) Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis : a ten year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 414-419.
- 2) Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951 ; 27(2) : 277-301.
- 3) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65(1) : 1-11.
- 4) Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, et al. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998 ; 91(3) : 219-229.
- 5) Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65(1) : 270-281.
- 6) Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011 ; 90(1) : 19-27.
- 7) Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995 ; 108(2) : 320-323.
- 8) Hervier B, Masseur A, Bossard C, et al. Vasculitis of the aorta and fatal myocarditis in fulminant Churg-Strauss syndrome. *Rheumatology(Oxford)* 2008 ; 47(11) : 1728-1729.
- 9) Setoguchi M, Okishige K, Sugiyama K, et al. Sudden cardiac death associated with Churg-Strauss syndrome. *Circ J* 2009 ; 73(12) : 2355-2359.
- 10) 天野宏一ほか. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. 有村義宏, 丸山彰一, 本間 栄編. ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017. 東京: 診断と治療社, 2017 ; 84-88.
- 11) Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy* 2013 ; 68(3) : 261-273.
- 12) Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005 ; 143(9) : 632-638.
- 13) Guillevin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2004 ; 25(5) : 535-545.
- 14) Qiao L, Gao D. A case report and literature review of Churg-Strauss syndrome presenting with myocarditis. *Medicine(Baltimore)* 2016 ; 95(51) : e5080.
- 15) Neumann T, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)*

- 2009 ; 88(4) : 236-43.
- 16) Parrillo JE, Borer JS, Henry WL, et al. The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients, with review of the literature. *Am J Med* 1979 ; 67(4) : 572-582.
- 17) Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 ; 92(1) : 80-87.
- 18) Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clinical and Translational Allergy* 2014 ; 4 : 38.

### **Abstract**

A 30-year-old woman with a history of asthma was admitted to our hospital due to fever, purpura in the foot, and dyspnea. Based on the findings; eosinophilia, impaired left ventricular wall motion, left ventricular apical thrombus, and presence of eosinophilic vasculitis in the skin and myocardial tissue, she was diagnosed as having eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) with eosinophilic endomyocarditis. After the treatment of steroid pulse therapy and anticoagulant therapy, her symptoms and cardiac dysfunction markedly improved and the left ventricular apical thrombus also disappeared. Eosinophilic endomyocarditis is an important complication that affects the prognosis of EGPA. In this case, a prompt diagnosis based on the myocardial biopsy followed by the early steroid-treatment contributed to a good clinical outcome.

**Key words** : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), endomyocarditis, endocardial thrombosis



## カラー図

陶山 遥介 ほか pp.25-29 エベロリムスが有効であった膵 NEC の 1 例

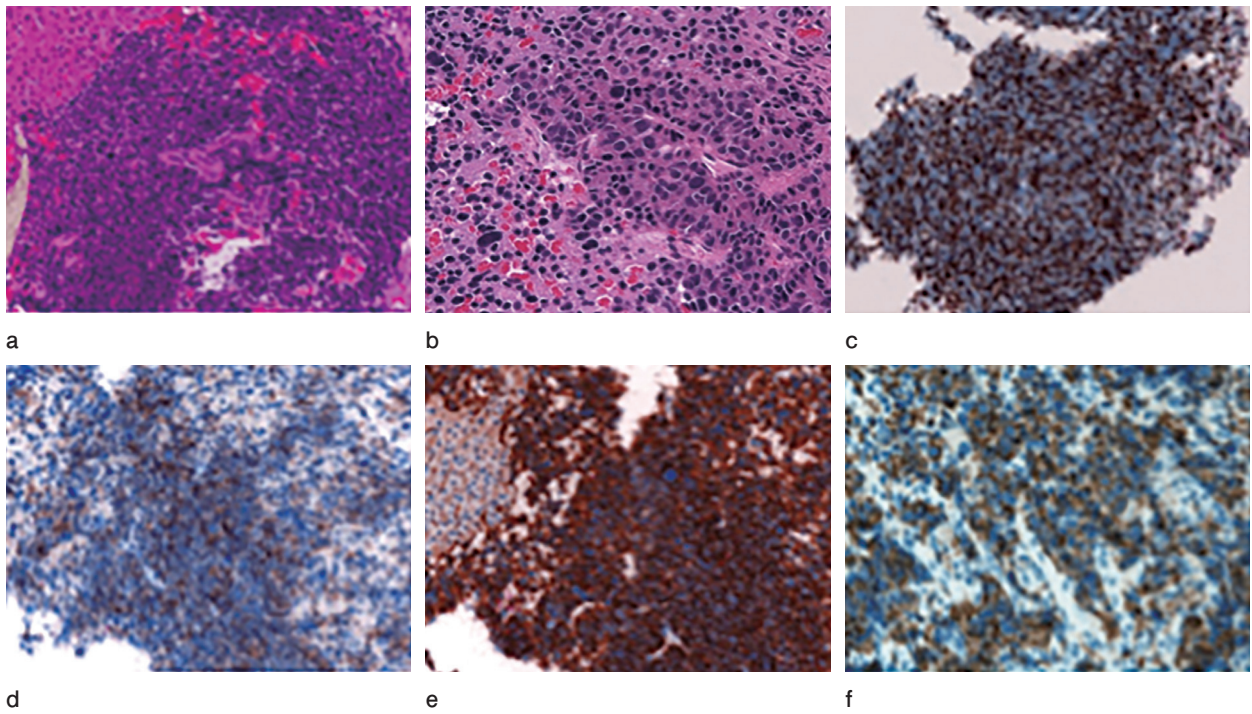


図 3 肝腫瘍生検の病理組織所見および免疫組織化学染色所見

HE 染色では細胞境界の不明瞭な異型細胞がシート状に増殖しており、一部ではロゼット構造を形成していた。細胞は好酸性の狭い細胞質と大小不同を示す濃染核を有していた。CD56、クロモグラニン A、シナプトフィジンはいずれも陽性所見を示した。MIB1 染色による Ki-67 標識率は 60% であった。a: HE 染色 (弱拡大), b: HE 染色 (強拡大), c: MIB1 染色, d: CD56 染色, e: クロモグラニン A 染色, f: シナプトフィジン染色。

池村 高明 ほか pp.30-35 EHEC 関連溶血性尿毒症症候群の 2 症例

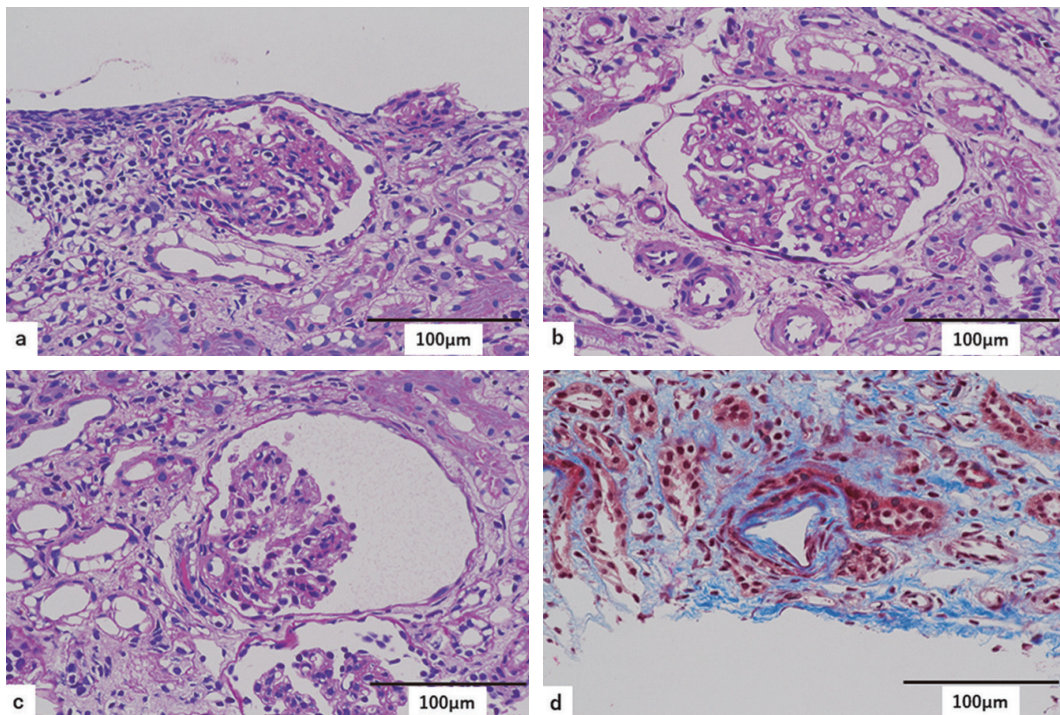


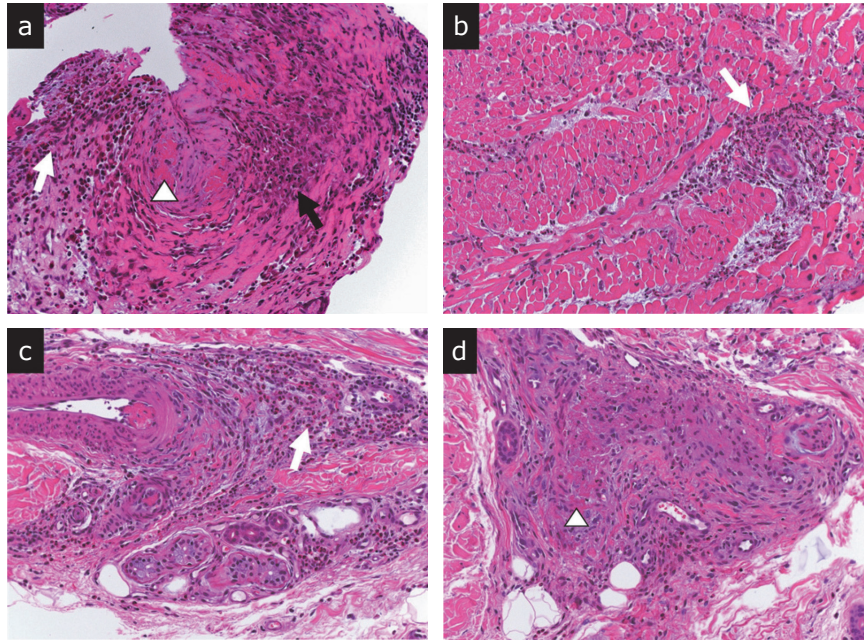
図 4 腎生検組織像

a) 糸球体の分節性硬化像。糸球体外の炎症細胞の浸潤を認める。(PAS 染色) b) 糸球体にメサンギウム融解を認める。(PAS 染色) c) 糸球体の退縮を認める。(PAS 染色) d) 血管内膜の線維性肥厚を認める。(Masson 染色)



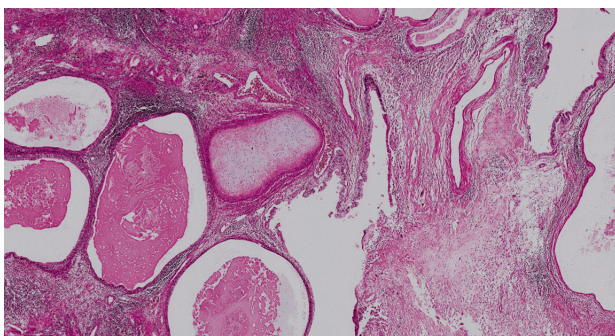


**図 1 入院時皮膚所見**  
右足底部に米粒大までの淡い livedo 状の紫斑をびまん性に認める。



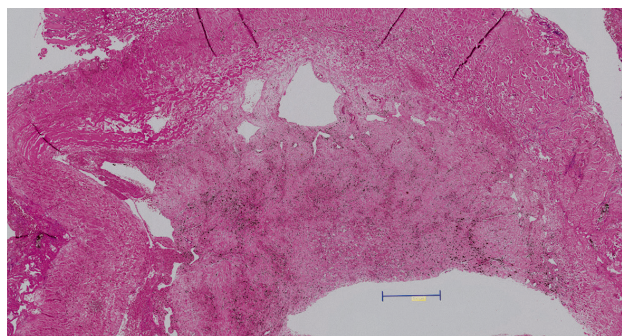
**図 4 心筋、皮膚病理所見 (第 2 病日)**

a, b: 心筋生検 (心内膜, 心筋 H.E.染色×100) 心内膜に好酸球浸潤 (白矢印), フィブリノイド壊死 (△), 肉芽腫性反応 (黒矢印) を伴う血管炎を認める. 心筋内にも好酸球の浸潤を認め (白矢印), 一部で血管炎を認める. c, d: 皮膚生検 (右足底 H.E.染色×100) 好酸球浸潤 (白矢印) を認め, 真皮深層の 80 μm 前後の血管にフィブリノイド壊死 (△) を一部伴う血管炎を認める.



成熟奇形腫

**図 3a H. E 染色**



下大静脈は器質化した血栓で満たされており, viable な腫瘍は認めなかった.

**図 3b H. E 染色**