

多発性単神経炎を主徴とし筋病変を伴った hypereosinophilic syndrome (HES) の1例

矢沢 正信¹⁾ 牛山 雅夫¹⁾ 中野 武¹⁾
大和 真史¹⁾ 池田 修一¹⁾ 治田 精一¹⁾
塚田 直敬¹⁾ 柳沢 信夫¹⁾ 酒井 文和²⁾

1) 信州大学医学部第3内科学教室

2) 信州大学医学部放射線科学教室

A Case of Hypereosinophilic Syndrome Showing Mononeuritis Multiplex with Muscular Involvement

Masanobu YAZAWA¹⁾, Masao USHIYAMA¹⁾, Takeshi NAKANO¹⁾,
Mafumi OWA¹⁾, Shu-ichi IKEDA¹⁾, Seiichi HARUTA¹⁾,
Naoyuki TSUKADA¹⁾, Nobuo YANAGISAWA¹⁾ and Fumikazu SAKAI²⁾
1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
2) *Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine*

A 63 year-old man had been suffering from frequent attacks of paroxysmal tachycardia and asthma for the last 9 months. Numbness and weakness in the lower legs had rapidly progressed for two weeks before admission. On physical examination, there were slight fever, tachycardia (atrial flutter) and pedal edema. Neurological examination showed asymmetrical motor and sensory disturbances of the distal parts of the limbs with pain of muscles by grasping, especially in the lower limbs. Deep tendon reflexes were lost in both ankles, but were overactive in other parts. Laboratory studies revealed marked eosinophilia (15,000/cmm), increased ESR and elevated values of transaminase, CK and IgE. CRP reaction and RA test were positive and serum immune complex was moderately increased. There was severe axonal degeneration, but no findings of angitis or granuloma formations in the sural nerve biopsy. Muscle biopsy of the gastrocnemius revealed denervated atrophy with interstitial edema and eosinophilic infiltration around the small vessels. Administration of prednisolone improved the patient's neurological disabilities.

The hypereosinophilic syndrome frequently injures peripheral nerves, resulting in mononeuritis multiplex, but the involvement of muscles has been little known, which makes the present case a rare one. *Shinshu Med. J.*, 38: 249-257, 1985

(Received for publication December 18, 1984)

Key words : hypereosinophilic syndrome, mononeuritis multiplex, eosinophilic polymyositis, immune complex

好酸球增多症, 多発性単神経炎, 好酸球性筋炎, 免疫複合体

はじめに

好酸球は、通常、全白血球の2～3%を占め、おもにI型アレルギー反応で上昇してくることが知られているが、生体における詳細な機能は不明な点が多い。近年、原因不明の好酸球増多と、多臓器障害をきたす疾患が hypereosinophilic syndrome (HES) として注目されている^{1)~3)}。その病因としては、免疫学的異常が背景にあり、心原性の多発性塞栓や免疫複合体を介する多発性小血栓などによる虚血性病変、好酸球自体の組織障害などが論じられている^{3)~5)}。最近、我々は多発性単神経炎を主徴とし、経過中、種々の臓器病変を伴った HES の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：63歳、男性、無職。

主訴：歩行障害、両下肢しびれ感、動悸発作。

既往歴：特記すべき疾患はなく、海外での生活歴および獣肉の生食などの既往もない。

家族歴：アレルギー体質、免疫不全の者なし。

現病歴：昭和58年12月下旬、突然の頻脈発作があり、約1時間でおさまる。昭和59年1月上旬より咳嗽発作を頻回に繰り返し、近医にて気管支喘息として治療を受ける。同年7月には、再び頻脈発作が多発し某病院へ入院。同年8月下旬、右下腿の疼痛、しびれ感が出現した。同年9月上旬には、左下腿にも同様の症状が出現し、さらに左手のしびれ感と両下腿の皮疹も加わった。その後、両側腓腹筋の把握痛と、下肢脱力による歩行障害が急速に進行したため、同年9月17日精査目的で当科に転院となった。

入院時現症：一般身体所見では、身長157cm 体重50kg、体温は37.2°Cと微熱があり、脈拍は、220/分と頻脈の状態であったが、血圧は110/70mmHgと正常であった。皮膚では、皮疹、皮下出血はないが、両足背の浮腫と左手背の発赤腫脹を認めた。貧血、黄疸、リンパ節腫脹はなく、胸腹部の理学所見にも著変を認めなかった。

神経学的所見では、日中は、意識、知能、見当識は正常であったが、不眠と夜間せん妄を認めた。脳神経症状や髄膜刺激症状はなし。四肢では、筋力は左下腿筋で著明に、右下腿筋で中等度低下し、左手の骨間筋、拇指対立筋でも軽度の低下がみられた。両側の腓腹筋に軽度の萎縮と、同部の把握痛を認めた。深部反射は

両側アキレス腱反射が消失していたほかは全体に亢進し、バビンスキー徴候は陰性であった。感覚検査では表在感覚の低下を両手尺骨側に軽度、右下腿中央部以下に中等度、左膝関節以下に高度認めた。また、両下肢遠位部では、深部感覚も低下していた。協調運動障害、自律神経症状、膀胱直腸障害は認めなかった。

入院時検査所見：おもな検査結果を表1に示す。末梢血液所見では、白血球14,400/cmmと増多を認め72% (10,368/cmm) が好酸球であった。骨髓像では、有核細胞数の減少と、G/E比が5.7と顆粒球系細胞の軽度増加を認め、好酸球系細胞が21.4%と著明な増加を示した。末梢血ならびに骨髓の塗抹標本には異型細胞や白血球細胞は見られなかった。末梢血好中球アルカリフォスファターゼ活性、血清ビタミンB₁₂はともに正常範囲内にあり、フィラデルフィア (Ph₁) 染色体も陰性であった。血液化学では、トランスアミラーゼ、胆道系酵素、CK・MM型の軽度上昇があり、血沈は著しく亢進し、CRPも陽性を示していた。免疫学的検査では、免疫グロブリンでIgG 2,646mg/dl、IgE 1,243U/mlと増加していたが、免疫電気泳動ではM蛋白を認めなかった。血清補体価ではCH₅₀が低下し、血中免疫複合体は上昇していた。リンパ球実数は1,150/cmmとやや低値を示していたが、T細胞、B細胞の分画は正常範囲内にあった。T細胞のOKT4とOKT8の比は1.05であったが、T細胞幼若化試験ではPHAで216cpm、ConAで591cpmと低下し、ツベルクリン反応も陰性であった。リウマチ反応は陽性であったが、各種自己抗体の検索では抗平滑筋抗体を除いて陰性であり、LE細胞現象は見られず、抗核抗体も陰性であった。

便虫卵検査は陰性で、Meltzer Lyon法による胆汁中にも虫卵、細菌は認められず、酵素抗体法を用いた各種寄生虫検査もすべて陰性であった。杉花粉、カンジダなど17種類のアレルゲンを使用した皮内反応も陰性であった。

心電図は2対1伝導を示す心房粗動で、ドップラーを使用した心超音波検査では、右房拡大を伴う三尖弁閉鎖不全症を認め、心臓カテーテル検査では軽度の三尖弁閉鎖不全と左室機能の低下を認めた。

腹部超音波検査、腹部CTスキャンで胆嚢壁のびまん性肥厚が見られたが(図1—A)、経口胆嚢造影法での胆嚢像の描出は良好であり、上部消化管内視鏡検査でも異常はなかった。

髄液は軽度の蛋白増加を認めるのみで、細胞診でも

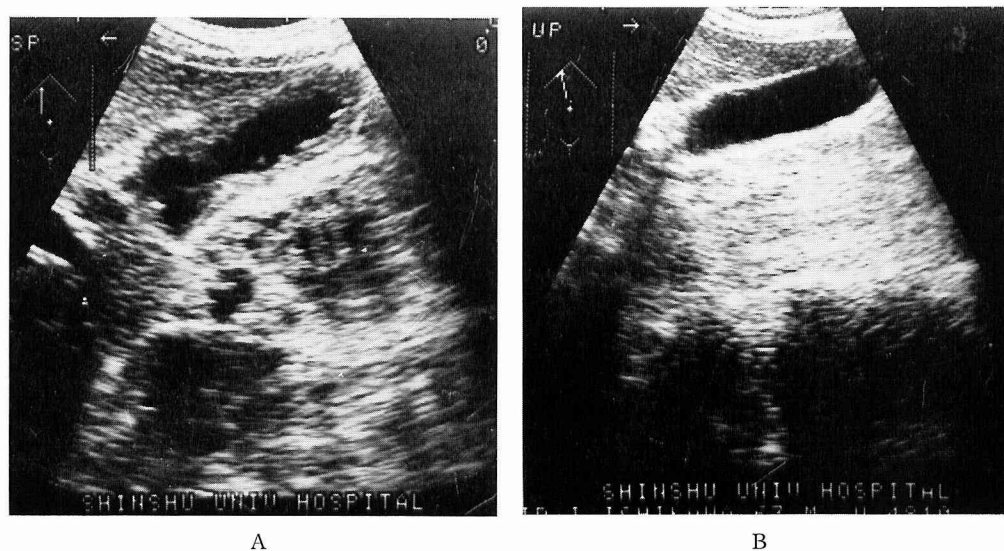


図1 腹部超音波所見
説明は本文を参照のこと。

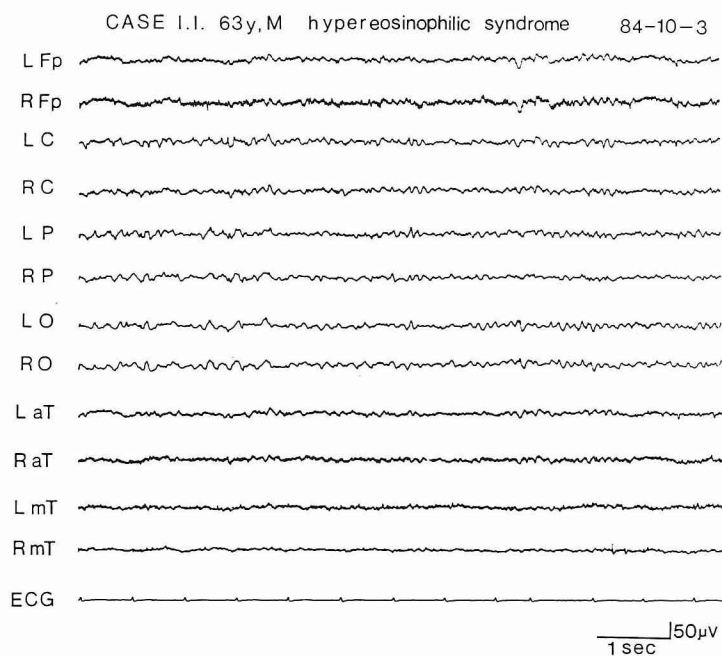


図2 Prednisolone 投与2日目の脳波
8~11Hz の α 波に加えて4~5 Hz の θ 波が頭頂, 後頭部を中心に目立つ。

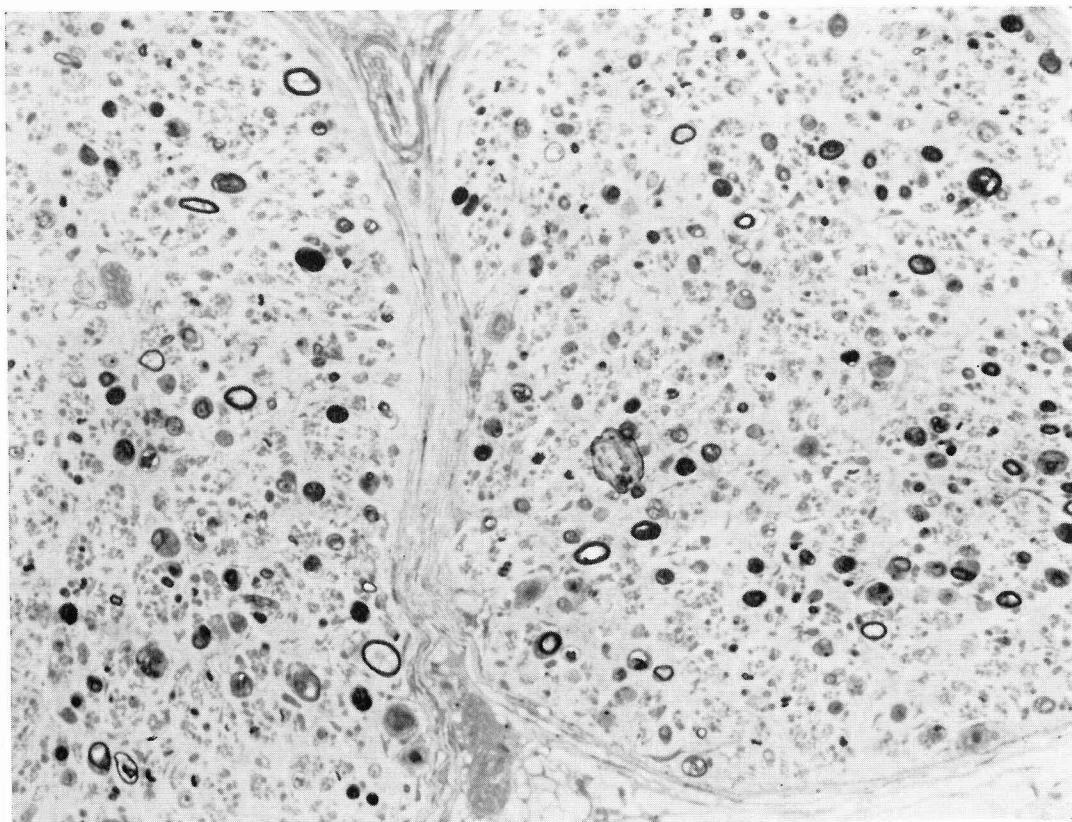


図3 腓腹神経生検所見
(エポン包埋トルイジンブルー染色 ×220)
有髄神経線維はほとんど消失し、わずかに残存する有髄神経線維にも変性像が見られる。

好酸球を含む異常細胞は認められず、頭部 CT にも異常なかったが、脳波では全体に徐波化傾向が目立ち(図2)、光刺激による棘波様活動電位が見られた。四肢の針筋電図では、多相性電位を全被検筋に認め、運動神経最大伝導速度は上下肢ともに正常であったが、順行性感覚神経伝導速度は上肢で正常、下肢では活動電位が誘発できなかった。

組織学的所見：右室心筋生検では軽度の間質の線維化は見られたが、好酸球を含む炎症性細胞浸潤の像は見られず、心内膜の肥厚や壁内血栓も認められなかった。

神経生検は左腓腹神経で施行した。H・E 染色では神経周膜および神経内膜に軽度の好酸球浸潤があり、エポン包埋トルイジン・ブルー染色では、有髄神経線維が高度に脱落し、残存有髄神経にも変性像を認めた

(図3)。ときほぐし線維法の検索では、軸索変性によるE群神経線維が98%を占めた。

筋生検は左腓腹筋で施行し、凍結切片によるH・E染色では、筋束の基本構築が比較的よく保たれており、個々の筋束内には、angulated atrophied fiberが多数存在し、一部でgroupを形成していた。また一部の筋束では、軽度の間質の浮腫と結合組織の増加があり、血管内には好酸球が充満し、血管周囲の結合組織には好酸球の浸潤が見られたが、筋線維の内部構造の変化を示す所見はなかった(図4,5)。

なお、以上の生検組織には、明らかな血管炎や肉芽腫形成の所見は認められなかった。

入院後経過：入院後、大量の抗不整脈薬投与にもかかわらず、心房粗動の1対1伝導による頻脈発作を繰り返し、下肢筋力低下と異常感覚が悪化した。検査所

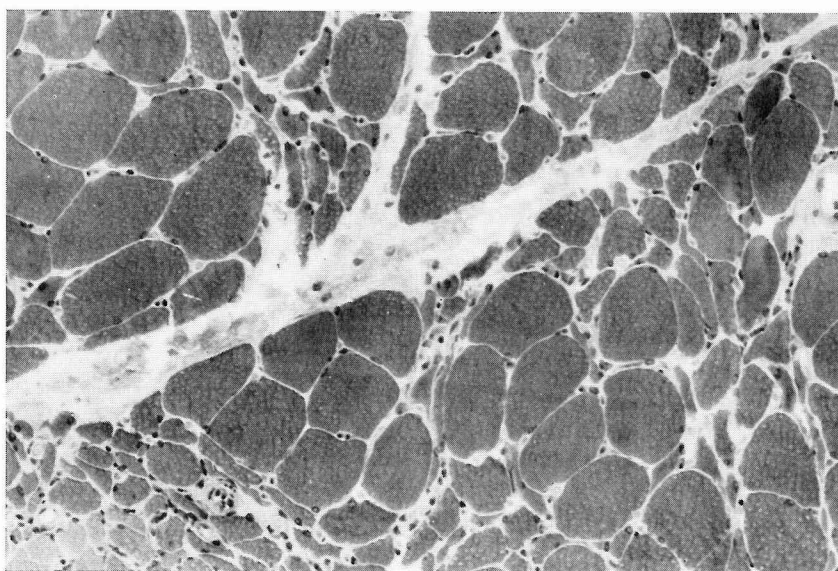


図4 筋生検所見
(凍結切片 H・E ×150)

筋線維の内部構造異常は認めないが, angulated atrophied fiber が group を形成し, 神経原性筋萎縮の像である。また endomysium に軽度の浮腫性変化も見られる。

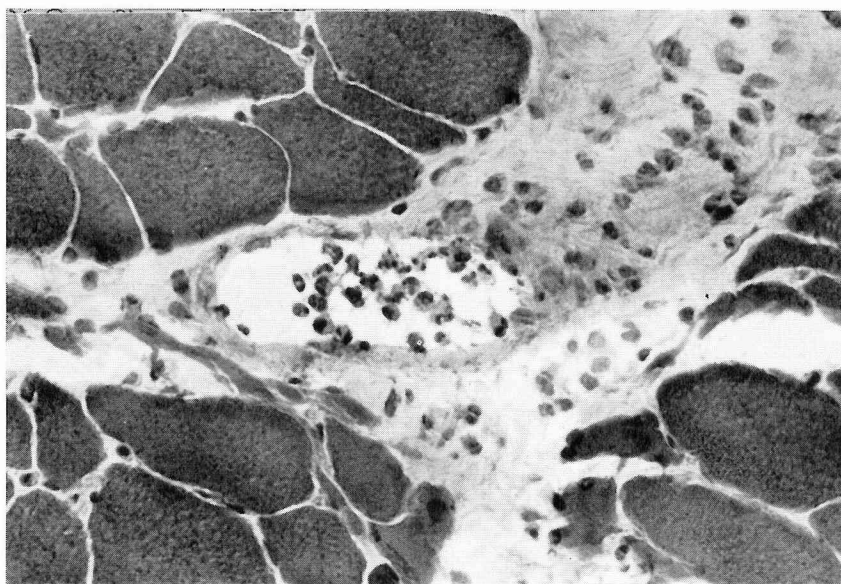


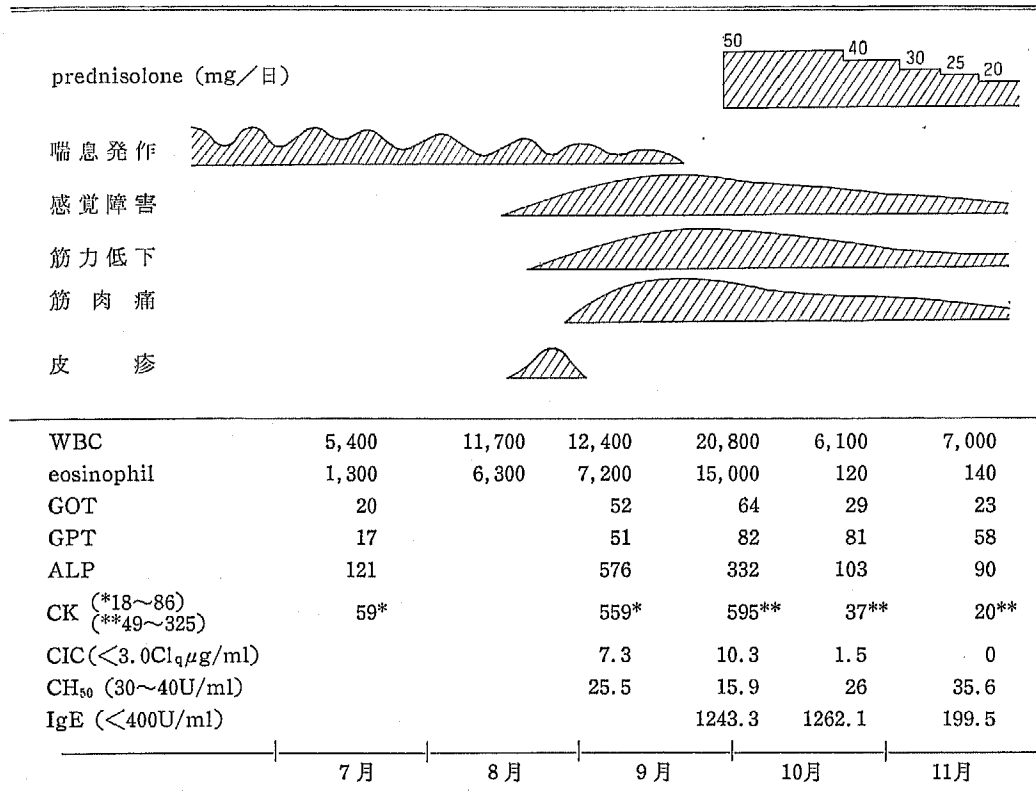
図5 筋生検所見
(凍結切片 H・E ×300)

筋束間の小血管内には好酸球が充満し, 血管周囲の結合織にも好酸球, 単核球の浸潤が認められる。

表 1 検 査 所 見

1) 血液所見		BUN	11 mg/dl
ESR	96 mm/hr	Cr	0.9 mg/dl
RBC	417万/cmm	Na	138 mEq/L
Hb	12.7g/dl	K	4.2 mEq/L
WBC	14,400/cmm	Fe	105 µg/dl
band	1 %	4) 血清・免疫所見	
seg	17 %	CRP	+
eosinophil	72 %	RA	2+
basophil	0 %	RAHA	320倍
monocyte	2 %	免疫グロブリン	
lymphocyte	8 %	IgG	2,646 mg/dl
Plt	36.8万/cmm	IgA	247 mg/dl
Fibrinogen	291 mg/dl	IgM	197 mg/dl
P T	11.1 mg/dl	IgE	1,243 U/ml
APTT	30.1 mg/dl	CH ₅₀	15.9 U/ml
2) 骨髓像		免疫複合体 (C1q assay)	7.3 µg/ml
有核細胞数	4.7万/cmm	T細胞	60 %
巨核球数	25/cmm	B細胞	3 %
myeloblast	7.2 %	芽球形成反応	
neutrophil	47.3 %	PHA	216 cpm
promyel	7.2 %	Con-A	591 cpm
myel	8.1 %	OKT4/OKT 8	1.05
meta	9.2 %	ツベルクリン反応	陰性
band	12.4 %	5) 髄液所見	
seg	8.4 %	初 圧	120 mmH ₂ O
eosinophil	21.4 %	細胞数	13/3 (N7, L6)
basophil	0.6 %	蛋 白	50 mg/dl
lymphoblast	4.5 %	糖	44 mg/dl
monocyte	1.7 %	細胞診	class I
plasma cell	0.6 %	6) その他	
erythroblast	14.6 %	NAP score	215
G/E ratio	5.7 : 1	rate	81 %
3) 生化学所見		Vit. B ₁₂	1,028 (pg/ml)
TP	7.1g/dl	Ph ₁ 染色体	陰性
alb	43.7 %	AFP	3.45 ng/ml
glb α ₁	4.2 %	CEA	2.50 ng/ml
α ₂	10.7 %	CA19-9	7 U/ml
β	11.3 %	prostate ACP	0.6 KAU
γ	29.8 %	7) 筋電図所見	
GOT	66 IU/L	EMG : 全被検筋に多相性電位	
GPT	77 IU/L	MCV : lt ulner	57.7 m/sec
γ-GTP	255 IU/L	lt tibial	42.9 m/sec
ALP	353 IU/L	SCV : lt ulner	近位 50.0 m/sec
LDH	418 IU/L		遠位 66.2 m/sec
CK (MM型 94%)	595 IU/L	lt tibial	no response

表2 臨床経過表



*前医検査CK値, **当院検査CK値, ()は正常値

見も徐々に悪化し、第9病日には白血球数 20,800/cmm, 好酸球数 15,000/cmm に達した。心房粗動には第15病日に電氣的除細動を行い、また第16病日より prednisolone 50mg/日 の経口投与を開始した。投与後1週間で上肢の感覚障害は消失し、両下腿の感覚障害と筋の把握痛も軽減し、末梢血の白血球数、好酸球数を含む異常検査値も徐々に正常化した(表2)。Prednisolone 25mg/日に漸減した第45病日には、脳波では徐波傾向が消失し、心電図上では抗不整脈薬を減量中止したにもかかわらず心房粗動は再発せず、腹部超音波検査上、胆嚢壁肥厚も著明に改善した(図1-B)。

考 察

本例は末梢血で著明な好酸球増多があり、検索した範囲内で続発性の好酸球増多をきたす寄生虫疾患やアレルギー疾患、悪性腫瘍は否定された。またフィラデルフィア染色体が陰性、好中球アルカリフォスファタ

ーゼ活性と血清ビタミン B₁₂ の値も正常で、末梢血ならびに骨髓の塗抹標本ともに白血病細胞を見なかったことより好酸球増多を伴う慢性骨髄性白血病も否定された。さらに、本例は、各種臓器障害を伴い、また生検組織に結節性動脈周囲炎やアレルギー性肉芽腫性血管炎を疑わせる所見もみられないことから、1968年 Hardy と Anderson¹⁾ が提唱した HES の範ちゅうに入るものと考えられた。

HES は臨床的に多臓器障害を特徴とし、従来 Löf-
fler 病、好酸球性白血病、Löf-
fler 線維性心内膜炎、
播種性好酸球性膠原病⁶⁾ などと呼ばれてきた疾患群を
包括する概念である。1975年 Chusid ら²⁾ は文献例と
自験例14例の詳細な検討より、HES の診断基準として①末梢血で 1,500/cmm 以上の好酸球増加が6ヵ月
以上持続すること(6ヵ月以内の本症による死亡も含
む)、②寄生虫、アレルギー疾患などの既知の好酸球
増加をきたす疾患が否定されること、③各種の臓器障
害を伴っていること、を掲げている。

本症の臓器病変としては、心臓、肺、皮膚の病変が最もよく知られている³⁾。一方、本例では主症状である神経系の病変のほかに、皮疹、肺病変としての気管支喘息症状、心房粗動を伴う心病変、腹部超音波上見られた胆嚢病変が存在した。このうち心病変に関しては、従来 HES で心房粗動を呈した例の報告はなく⁷⁾、また本例の心筋生検でも HES に特異的な所見は得られなかった。しかし、臨床経過からみて、本症の悪化とともに頻拍発作の頻度が増し、当科入院後は抗不整脈治療に抵抗性であったが、除細動ならびに prednisolone 内服の後、抗不整脈薬を中止しても発作の再発をみないことより、本例の心房粗動発現は HES の 1 症状と考えられた。また本症ではしばしば軽度の肝機能障害を伴いやすく、組織学的にも好酸球がグリソン鞘および肝実質へ浸潤している像が確認されている²⁾。しかし、胆嚢病変に言及した報告は見当たらない。入院時、本例で認められた肝胆道系酵素異常と腹部超音波上観察されたびまん性の胆嚢壁の肥厚に関しては、当初、胆嚢痛、無石性胆嚢炎などが鑑別の対象となったが、治療第 45 病日後には肝胆道系酵素の改善とともに腹部超音波での胆嚢壁肥厚も消失していた。したがって、本例の胆嚢病変に関しても胆嚢痛や無石性胆嚢炎は考えがたく、HES の 1 臓器病変であると推測された。

HES で見られる神経症状の頻度に関しては、23～64%と報告者により差があり^{2)・4)}、その病変部位は中枢神経病変と末梢神経病変に大別される。従来の報告の多くは前者であり、びまん性の脳病変による意識・精神機能障害から、軽度の脳波異常や脳血管病変に基づくと推測される局所的神経脱落症状まで様々である^{2)・4)}。一方、末梢神経病変に関しては、近年、Dorfman ら⁵⁾、小鹿ら⁸⁾、中野ら⁹⁾により 5 例の詳細な報告がなされている。その 5 例とも臨床的には、本例と同様に四肢の各部位で末梢神経症状の発現時期、分布、程度に明らかな違いがあり、多発性単神経炎の像を呈していた。多発性単神経炎は一般に全身的な血管病変により出現することが多いため、本症の末梢神経病変の発現機序に神経の栄養血管における血管炎が推測されたが、前述の 5 例の神経生検では明らかな血管炎の所見は得られていない^{5)・8)・9)}。また本例の神経生検所見でも、有髄神経線維がほとんど消失するほどの強い変化があるにもかかわらず、血管炎の所見は認められなかった。さらに、本例で注目すべき点は、末梢神経障害に加えて、同時に筋の把握痛、血清 CK の上昇、筋生検上の血管周囲を中心とする部位への好酸球

の浸潤などの明らかな筋病変が認められたことである。末梢神経障害と筋病変の合併の報告は Dorfman ら⁵⁾の 2 例以外見当たらないが、この筋病変は eosinophilic polymyositis と呼ばれてきた疾患^{10)・12)}との異同が問題となる。従来 eosinophilic polymyositis として報告されている多くの例が、HES で出現する全身症状を伴っていることより、現在はこの疾患の独立性に疑問が持たれ、HES の一臓器病変として理解されている¹³⁾。

最後に、HES における臓器障害の機序に関してふれる。本症では、先に述べた血管炎を中心とする血管病変のほかに、好酸球自身の組織障害性が最近問題となっている。すなわち、好酸球の顆粒中に含まれる組織障害性を示す物質として、basic major protein (BMP), eosinophil cationic protein (ECP) などが注目され、これらは実際に抽出され動物実験などでもその組織障害性が確認されている^{14)・15)}。本例でも、生検組織像に血管炎の所見は認められず、血液凝固系にも異常がなく、骨格筋と末梢神経の生検組織には小血管周囲や間質結合織に好酸球の浸潤があったことより、血管性病変よりむしろ好酸球による直接の組織障害が考えられた。

また IgE は好酸球遊走因子 (ECF-A) の分泌を促し、流血中に好酸球を動員することが知られており¹⁶⁾、さらに、血中の免疫複合体は好酸球の顆粒の放出を促進することが知られている¹⁷⁾。したがって、本例に見られた、高 IgE 血症、血中免疫複合体高値は上記の機序で好酸球による組織障害を増強した可能性がある。またリウマチ反応が陽性であり、高 IgG 血症、細胞性免疫能の低下などがあることより、本症の背景に自己免疫異常の関与が疑われたが、本例で検出し得た自己抗体としては抗平滑筋抗体のみで、その他の自己抗体は抗核抗体、抗サイログロブリン抗体を含め陰性であったため、本症の病因としての自己免疫異常に関しては今後の検討を要すると思われる。

ま と め

多発性単神経炎を主徴とし、骨格筋への好酸球の浸潤、血中の免疫複合体と IgE の高値を伴った hypereosinophilic syndrome (HES) の 1 例を報告した。本例では軸索変性を中心とする末梢神経障害と、軽度の好酸球の浸潤を伴う筋病変が合併しており、血管炎の所見は認められず、本症による臓器障害の機序として好酸球自身による組織障害が考えられた。

文 献

- 1) Hardy, W.R. and Anderson, R.F. : The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med*, 68 : 1220-1229, 1968
- 2) Chusid, M.J., Dale, D.C., West, B.C. and Wolff, S.M. : The hypereosinophilic syndrome. Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 54 : 1-27, 1975
- 3) Fauci, A.S., Harley, J.B., Roberts, W.C., Ferrans, V.J., Gralnick, H.R. and Bjorson, B.H. : The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med*, 97 : 78-92, 1982
- 4) Spry, C.J.F. : Eosinophilia and hypereosinophilic syndromes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 74 (suppl) : 3-6, 1980
- 5) Dorfman, L.J., Ransom, B.R., Forno, L.S. and Kelts, A. : Neuropathy in the hypereosinophilic syndrome. *Muscle Nerve*, 6 : 291-298, 1983
- 6) Engfelt, B. and Zetterström, R. : Disseminated eosinophilic collagen disease. *Act Med Scand*, 1 : 337-353, 1956
- 7) Parrillo, J.E., Borer, J.S., Henry, W.L., Wolff, S.M. and Fauci, A.S. : The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients with review of the literature. *Am J Med*, 67 : 572-582, 1979
- 8) 小鹿幸生, 高野浩一, 山県 香, 溝上雅史, 中村隆昭 : 末梢神経障害を呈した播種性好酸球性膠原病の1例. *神経内科*, 8 : 80-83, 1978
- 9) 中野 武, 羽生憲直, 小口喜三夫, 柳沢信夫, 進藤泰子 : 末梢神経障害を伴い血中免疫複合体が上昇を示した播種性好酸性膠原病の1例. *臨床神経*, 23 : 991-997, 1983
- 10) Stark, R.J. : Eosinophilic polymyositis. *Arch Neurol*, 36 : 721-722, 1979
- 11) Agrawal, B.L. and Giesen, P.C. : Eosinophilic myositis. An unusual cause of pseudotumor and eosinophilia. *JAMA*, 246 : 70-71, 1981
- 12) Sladek, G.D., Vasey, F.B., Sieger, B., Behnke, D.A., Germain, B.F. and Espinoza, L.R. : Relapsing eosinophilic myositis. *J Rheumatol*, 10 : 467-470, 1983
- 13) Hudgson, P. and Walton, J.N. : Polymyositis and other inflammatory myopathies. In : Vinken, P.J. and Bruyn, G.W. (ed.), *Diseases of Muscle, Part II : Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 41, pp.51-93, North-Holland Pub. Co., Amsterdam, New York, Oxford, 1979
- 14) Gleich, G.J., Frigas, E., Loegering, D.A., Wasson, D.L. and Steinmüller, D. : Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol*, 123 : 2925-2927, 1979
- 15) Butterworth, A.E. and David, J.R. : Eosinophil function. *N Engl J Med*, 304 : 154-156, 1981
- 16) Kay, A.B. and Austen, K.F. : The IgE-mediated release of an eosinophil leukocyte chemotactic factor from human lung. *J Immunol*, 107 : 889-902, 1971
- 17) Tai, P.C. : Interaction of eosinophils, immunoglobulin and complement. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 74 (suppl) : 19-22, 1980

(59. 12. 18 受稿)