

CPC

第8回埼玉医科大学臨床病理検討会(CPC)

平成16年9月21日 於 埼玉医科大学第四講堂

感冒様症状後に四肢筋痛, 好酸球増多症を呈した1例

出題 症例呈示担当: 久保井 光悦(心臓内科)

病 理 担 当: 石沢 圭介(病理学教室)

指 定 発 言 1: 陣内 逸郎(血液内科)

指 定 発 言 2: 阿達 大介(リウマチ膠原病科)

司会および総括: 加藤 律史(心臓内科)

症例呈示

症例: 29歳, 女性

主訴: 発熱・筋痛

現病歴: 生来健康. 発熱, 四肢筋痛を主訴に当院救急部受診. CRP10.36, CK1053と上昇を認め当番内科に入院. 心エコー上EF40%, 左室後方に心嚢水を認め, 急性心膜心筋炎, 流行性筋痛症と診断. その後安静にてEF60%, CRP2.66と改善し第12病日に退院. しかし, その後も感冒様症状, 発熱, 四肢筋痛の増強, 下腿浮腫を認め, 第23病日に当院膠原病内科受診. 精査目的に入院となった.

家族歴, 既往歴: 特記すべき事なし, 常用薬なし

入院時身体所見: 身長163 cm, 体重46.2 Kg, 血圧89/69 mmHg, 脈拍111回/分・整, 体温37.7°C, 心雑音なし, 呼吸音正常, 両下腿浮腫あり, 四肢近位筋優位の筋痛, 筋痛部位に一致した皮下硬結を触知, 神経学的異常なし

入院時血液検査所見: WBC9930 (Neut80.8%, Eosi 8.6%), RBC421万, Hb12.5, Plt52万, AST71, ALT88, LDH431, TP5.7, Alb2.7, BUN10, Cr0.44, CK1131, CRP6.42, CH5038.1, FANA40>, RF1.0>, MPO-ANCA>10, Hbs-Ag(-), HCV(-)

胸部X-P: CTR拡大なし, 肺うっ血なし

心電図: 心拍数110/分, 洞調律, ST-T変化なし

心エコー: 左室壁運動正常, EF67%, 心嚢水左室後方11 mm

筋電図: 四肢遠位筋有意にmyogenic pattern

Gaシンチ: 左上腕・前腕, 右前腕, 右大腿部に集積

四肢MRI: 両下腿・両前腕にて筋炎に合致する所見(T2にて高輝度)

筋生検: Eosinophilic (poly) myosis

入院後経過: ツ反や各種培養, 各種腫瘍マーカー, 各種自己抗体陰性. 入院後, 定期的なNSAIDの内服と安静でCRP, CKは改善傾向にあったが筋痛は依然存在. 筋電図, Gaシンチ, MRIの所見より第40病日に骨格筋生検施行. 第41病日目から一過性の前胸部痛, 呼吸苦を認め心電図上V2, 3にてST上昇, 心エコーにてEF40%と低下を認めた. その後も同様な症状を繰り返し, 臨床症状の増悪, CRP/CKの再上昇, 心エコー上EFの低下より病理結果は判明していなかったがステロイドの導入を検討していた. 第44病日に呼吸苦を訴えショック状態となり, 心肺蘇生後に循環器内科へ転科. 心原性ショックの状態にて補助循環(IABP, PCPS)導入し, ステロイドパルス療法(メチルプレドニン1000 mg/日×3日間)を施行. 第46病日目の心エコーでは, EF17%と全周性に壁運動低下. 後療法として水溶性プレドニン60 mgより開始し, PCPS, IABPより離脱. しかし心機能, 意識レベルの回復なく, 頭部CT上は低酸素脳症と診断. 脳波も全誘導で殆ど平坦な状態で, その後も全身管理を継続したが意識の回復なく, 第110病日に死亡確認となった.

病 理

<肉眼所見>身長163 cm, 体重38.6kg. 全体的にやせ型であったが, 特に四肢の筋萎縮が目立った. 皮膚の

発疹やリンパ節腫脹は認められなかった。心重量は320 gで、左室壁が軽度菲薄化していた。副腎は両側とも3 gに萎縮していた。

組織所見：発症後約1ヶ月半後の筋生検（前腕）の組織所見を図1に示す。著明な好酸球浸潤と変性・壊死した骨格筋線維が多数認められ、組織学的に好酸球性多発筋炎と診断された。次に剖検時の組織所見であるが、四肢の骨格筋では、ほぼびまん性の筋線維萎縮・脱落と間質の線維化を認め、少数のリンパ球浸潤を伴っていた。好酸球浸潤は目立たず、活動性の筋線維壊死はみられなかった。心でも、巣状の筋線維萎縮・脱落と間質の線維化が認められたが、好酸球浸潤は目立たず、活動性の筋線維壊死はみられなかった（図2）。横隔膜でも同様に、軽度の筋線維脱落と線維化が認められた。食道上部では、骨格筋領域に筋線維の脱落と線維化が認められたが、平滑筋領域は正常であった。胃と腸管には特記すべき所見は認められなかった。脾では間質の線維化とリンパ球浸潤を認めた。肺では軽度の気管支肺炎および血管周囲にリンパ球が集簇する傾向を認め、その中には好酸球が散在していた。骨髄は低形成性であり、好酸球の増加はみられ

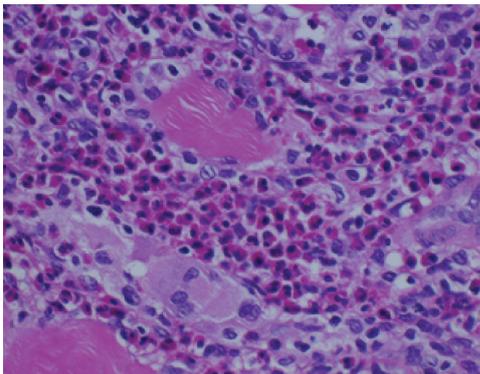


図1. 前腕筋生検。著明な好酸球浸潤と変性・壊死を来した筋線維を認める。

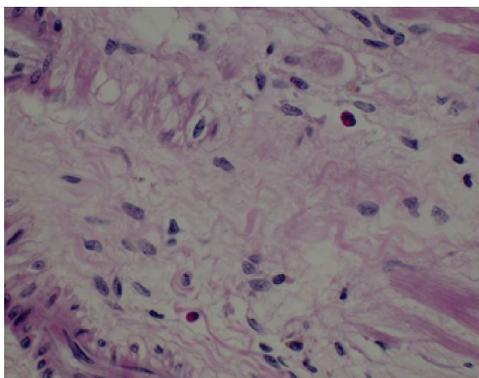


図2. 剖検時の心組織所見。筋線維の脱落と間質の線維化を認める。浸潤している炎症細胞はほとんどがリンパ球であり、好酸球浸潤はごくわずかであった。

なかった。全臓器にわたり明らかな血管炎の所見はみられなかった。なお、腰部脊髄では、灰白質に選択的な壊死を認め、経過中の低血圧によると考えられた。

本例は、好酸球性多発筋炎 (eosinophilic polymyositis : EP) として矛盾しない病理所見を示している。本症は極めて稀な疾患であるが、特に好酸球増多症候群 (hypereosinophilic syndrome : HES) に合併する例が知られている。原著 (Layzerら: Ann Neurol 1977,1: 65-71) でも HES に合併した症例が報告されている。本例で特徴的なことは、経過中、末梢血の eosinophilia が認められず、HES の診断基準を満たしていないことである。過去にも、eosinophilia を欠く EP の報告があるが (Stark: Arch Neurol 1979,36:721-2)、これら、いわば EP without eosinophilia ともいふべき病態の存在が注目される。また、EP では、骨格筋および心筋障害を来たしうることは比較的よく知られているが、本例では、骨格筋・心筋病変で認められた慢性炎症と同様の病変が、横隔膜、肺、脾など多臓器で認められた。この所見は、EP がより広範囲の臓器障害を来たしうることを示している。

病理診断

主病変：好酸球性多発筋炎および心筋炎治療後状態

副病変：1. 気管支肺炎 (左 237 : 253 g), 2. 諸臓器うっ血 (脾 130 g, 肝 1520 g, 腎 110 : 110 g), 3. 脊髄梗塞, 4. 副腎萎縮 (両側 3 g), 5. 腔水症 (胸水 : 左 100 : 200 ml, 軽度混濁, 腹水 : 少量), 6. 心嚢液貯留 (100 ml, 黄色透明), 7. 右房血栓 (2.5 × 1 cm), 7. 副脾 (2個)

直接死因：EP に合併した心筋炎による心不全

指定発言1

好酸球は種々の臓器に浸潤し臓器障害をもたらすが、その場合の好酸球の増加・浸潤の機序、そしてそれが一次性か二次性かという点については不明な症例が多い。本症例は好酸球性多発性筋炎というまれな疾患であったが、この疾患の好酸球の浸潤機序も不明である。好酸球浸潤で心症状を起こすものに好酸球増多症候群 hypereosinophilic syndrome (HES) が挙げられる。本症例は持続性の好酸球増加は認めていないので HES の診断基準は満たさないが、最近、HES の病態・診断に大きな進展がみられたのでそれを概説したい。

従来から HES の臨床診断基準に用いられてきたのは Chusid らが 1975 年に発表したもので、①好酸球 1,500/μL 以上の持続 (6ヶ月以上)、②寄生虫、アレルギー、その他の好酸球増加をきたす原因がない、③組織浸潤の兆候、症状の3項目である。実際には HES は除外診断であり、好酸球増加の原因を証明できない症例の寄せ集めの感があった。

ところが 2002 年、HES 患者に慢性骨髄性白血病の治

療薬であるABLチロシンキナーゼ阻害薬のイマチニブが有効ということが報告された。イマチニブはABL以外にも血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) と C-KIT のチロシンキナーゼも阻害することから、それらの分子異常が存在すると考えられ、実際にそれが証明された。すなわち4番染色体q12上の *FIP1LI* と *PDGFR α* の間が欠失を起こしたことにより両遺伝子が融合し、その融合蛋白がつくられ、その蛋白が恒常的にチロシンキナーゼ活性を持ち、それが好酸球増加に関係し、またイマチニブの分子標的となることが分かった (図3)。つまりHESの多くの例は腫瘍性であったわけである。これまで腫瘍に関連する融合遺伝子は染色体転座や逆位によるものであったが、このような微小な染色体欠失によるものは初めてである。ただしHES症例における *FIP1LI-PDGFR α* の頻度は50-60% (この値は今後さらに多数例で検討される必要がある) であり、全例がこの異常をもっているわけではない。一方この遺伝子異常を認めない症例でもイマチニブが奏効しており、イマチニブが有効な *FIP1LI-PDGFR α* 以外のシグナル異常があるものと考えられている。

HESの心障害に対するイマチニブ治療の効果については、血液学的には寛解したが、心症状は改善しなかったという報告と、心症状も改善したという報告があり、まだ評価は定まっていない。治療時の心障害の病理学的な違いやその程度の差異によるのかもしれない。

好酸球浸潤による臓器障害をきたす疾患の種類は数多くあるが、それぞれの症例数は少なく、その疾患の原因・病態生理を解明するには困難があるが、治療法の開発のためにはやはりそれは重要であろうと考える。

指定発言2

今回の症例である好酸球性多発性筋炎 (Eosinophilic polymyositis, EP) は極めて稀な疾患である。本疾患は1977年にLayzerらによって初めて報告された、全身の筋組織に好酸球を主体とする細胞の著しい浸潤を認める疾患である。発熱、倦怠、食欲不振、体重減少など一般的な全身症状に加え、筋症状として主に近位筋の筋力低下、腫脹、硬化、自発痛、圧痛がみられる。筋力低下は時に遠位までびまん性に及び進行すると筋萎縮も出現する。筋症状以外に、本例のように心合併症が高頻度にみられ、心筋炎、心膜炎、心不全、伝導障害を呈する場合がある。心合併症を有する例では予後が悪い。さらに血管障害に基づくRaynaud現象、爪下出血、網状皮斑、皮疹や浮腫などの皮膚症状、肺炎など肺合併症、末梢神経障害が認められる場合もある。眼瞼下垂や眼球運動障害、嚥下障害、呼吸困難などの重症筋無力症様症状を伴い発症した報告例もある。検査所見では末梢血の好酸球増加、CRP

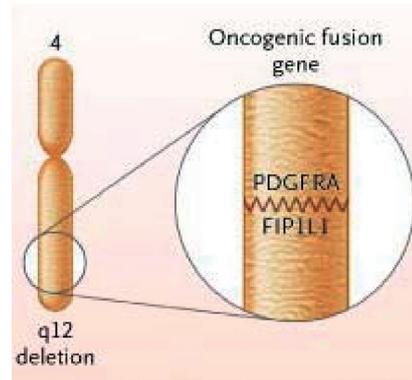


図3. 4番染色体q12上の *FIP1LI* と *PDGFR α* の間が欠失を起こしたことにより両遺伝子が融合し、チロシンキナーゼ活性をもつ *FIP1LI-PDGFR α* 融合蛋白がつくられる。(Schwartz RS: New Engl J Med 2003, 348:1199より)

上昇、血沈亢進、CKやアルドラーゼなどの筋原性酵素の上昇、貧血、高 γ グロブリン血症が認められる。しかし、本例のように筋組織に著しい好酸球浸潤を認めながら末梢血の好酸球増加を認めない例も約30%にみられる。診断には筋生検が不可欠である。MRI (T2強調画像で障害筋の高信号域)、Gaシンチグラム (筋炎部位への取込) も有用であり、症状と併せて生検部位同定にも役立つ。

EPは臨床的に、好酸球増多症候群 (Hypereosinophilic syndrome, HES) と類似するが、EPでは筋症状が主体、必発である点と、HESの診断基準である末梢血での持続的な好酸球増加が認められない場合がある点が、HESとの異同である。HESの多臓器症状が緩徐に発症するのに対し、EPは比較的急速に進行するのも鑑別の一因である。但し、症例報告が極めて少ないEPは、現在HESの一亜型と位置付けられている。HESでは eosinophilopoietic growth cytokines である IL-5 や、それにより活性化された好酸球より放出される中毒性顆粒 (eosinophilic cationic protein, ECP) が高いことが知られているが、EPもHES同様にサイトカイン・ケモカインバランスの崩壊が病態の中心と考えられている。しかし、なぜそれが惹起されるのか、なぜ選択的に筋組織に好酸球が浸潤するのかは解明されていない。治療はHESに準じて行われ、中等量から大量のステロイド (プレドニゾン換算60 mg/日以上) が奏効する場合が多い。治療に抵抗する場合は、免疫抑制剤の併用、大量 γ グロブリン投与、INF- α 投与、leukapheresis、化学療法 (hydroxyurea/vincristine/chlorambucil)、骨髄移植などを検討する。EPは臨床的にほとんど遭遇することのない疾患であるが、筋病変に好酸球増加を認めた場合、薬剤や寄生虫感染に加えて疑ってみるべき疾患のひとつである。