

症 例

肺病変, 胸水, 心電図異常をきたした hypereosinophilic syndrome の 1 例

川井 治之¹⁾ 河原 伸¹⁾ 多田 敦彦¹⁾ 松本 寛¹⁾ 木村 五郎¹⁾
 岡田 千春¹⁾ 宗田 良¹⁾ 高橋 清¹⁾ 岡本 章一²⁾ 中島 正光³⁾

要旨: 症例は 47 歳男性。労作時の息切れ, 咳嗽にて発症し, 近医において胸水貯留, 肺浸潤影を指摘され, 当院に紹介となった。末梢血, 喀痰, 胸水中に好酸球の著明な増加が認められ, 肺浸潤影の経気管支肺生検では, 好酸球の浸潤と肺胞壁肥厚が認められた。また, 心不全症状, 心室性期外収縮, QT 延長, II, III, aVF, V₄ ~ V₆ での ST 低下が認められ, 心病変の合併も疑われた。プレドニゾン 60 mg/日 で治療を開始したところ, 末梢血好酸球数の正常化, 胸水, 肺浸潤影の消失, 心電図所見の正常化が認められた。以上の所見および臨床経過より, 肺病変, 心筋病変, 好酸球性胸水をきたした hypereosinophilic syndrome と診断した。
キーワード: 好酸球増多症候群, 肺病変, 好酸球性胸水, 心電図異常

Hypereosinophilic syndrome, Lung involvement, Eosinophilic pleural effusion, Abnormality of electrocardiogram

緒 言

Hypereosinophilic syndrome (HES) は 1968 年に Hardy によって提唱された¹⁾原因不明の好酸球増加に伴う心, 肺, 腎, 消化管, 皮膚病変, さらに中枢神経系障害などをまとめた症候群で, Chusid らによって以下の診断基準が提唱されている²⁾。

(1) 6 カ月以上持続する末梢血好酸球増加 (1,500/μl 以上)。(2) アレルギー疾患, 寄生虫疾患などを認めない。(3) 病理学的に好酸球浸潤による臓器障害がみられる。

今回, われわれは胸水貯留, 肺浸潤影をきたし, 末梢血, 喀痰, 胸水中及び肺組織に好酸球が著明に増加し, 心不全症状, 心電図異常をきたした 47 歳男性の HES 症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 47 歳, 男性。

主訴: 労作時息切れ, 咳嗽。

既往歴: 平成 10 年 近医で多発性関節炎 (現在軽快) 及び末梢血好酸球増多 (好酸球 22%) を認めた。

アレルギー歴: なし。

家族歴: 姉が肝炎。

喫煙歴: 35 本/日 × 30 年。

職業歴: 設計。

ペット飼育歴, 海外渡航歴: なし。

現病歴: 平成 11 年 10 月頃より食欲不振があり, 10 kg の体重減少があった。平成 12 年 1 月より階段昇降時の息切れが認められ, 2 月より咳嗽が出現した。2 月 16 日に近医を受診したところ胸部 X 線撮影において, 左胸水を指摘されたため, 翌日に当院紹介入院となった。なお, 前年より継続した薬剤投与は受けていなかった。

入院時現症: 身長 168 cm, 体重 62 kg, 体温 37.8, 血圧 92/56 mmHg, 脈拍 68/分 (不整), 呼吸数 18/分, 意識清明, 眼球結膜に黄疸なし, 眼瞼結膜に貧血なし, 甲状腺腫大なし, 表在リンパ節触知せず, 呼吸音異常なし, 左下肺野に打診上濁音あり。心音正常, 腹部平坦・軟・圧痛なし, 手術痕なし, 肝・脾触知せず, 下肢浮腫なし, チアノーゼ認めず, 神経学的異常所見認めず。

入院時検査成績 (Table): 心電図では心室性期外収縮が散発し (19 回/min), QT 延長, II, III, aVF, V₄ ~ V₆ に ST 低下を認めた。(Fig. 1) 腹部エコーでは軽度の脾腫を認めた (S.I. = 10.3 × 4.6)。喀痰好酸球染色では, 好酸球 56.7%, 好中球 43.3% と好酸球の著明な増加を認めた。胸水は, 滲出性で細胞分画にて好酸球 77.7%, 好中球 10.5%, リンパ球 10% と好酸球の著明な増加を認めた。喀痰細菌検査では, 一般細菌, 真菌, 抗酸菌は全て塗抹陰性, 培養陰性であった。また, 血清アスペルギルス抗体は陰性であった。骨髄穿刺では有核細胞数 240,000/μl で, 赤芽球系 14%, 顆粒球系 85.2% (うち好酸球系 9.4%) と好酸球系の増加を認めたが, 好酸球系

〒701 0304 岡山県都窪郡早島町大字早島 4066

¹⁾ 国立療養所南岡山病院内科

²⁾ 玉野三井病院内科

³⁾ 川崎医科大学呼吸器内科

(受付日平成 13 年 2 月 13 日)

Table Laboratory data on admission

Urinalysis		γ -GTP	9 IU/l	MAST score	
Protein	(-)	CHE	137 IU/l	Aspergillus	0
Glucose	(-)	LDH	559 IU/l	Candida	0
Occult blood	(++)	ZTT	17.1 U	Mites	0
Fecal occult blood	(-)	T-bil	0.6 mg/dl	House dust	0
parasites	(-)	T-CHO	122 mg/dl	Dedar	0
Peripheral blood		Na	138 mEq/l	Aspergillus Ag	4 >
WBC	6,600 / μ l	K	4.1 mEq/l	Sputum	
Nt	34.8%	Cl	107 mEq/l	Bacteria	(-)
Ly	22.5%	Ca	7.2 mg/dl	Acid-fast bacteria	(-)
Eos	<u>37.7%</u>	BUN	7 mg/dl	Fungus	(-)
Bas	0.5%	CRTN	0.65 mg/dl	Cytology	class II
Mon	4.6%	UA	6.2 mg/dl	Pleural effusion	
RBC	383 \times 10 ⁴ / μ l	FBS	69 mg/dl	Eos	<u>77.7%</u>
Hb	12.1 g/dl	CRP	<u>2.4 mg/dl</u>	Ly	10.0%
Ht	34.9%	ESR	8 /hr	Nt	10.5%
PLT	26.2 \times 10 ⁴ / μ l	CEA	3.2 ng/ml	Gravity	<u>1.028</u>
Serum		IgG	1,727 mg/dl	pH	8
TP	<u>4.9 g/dl</u>	IgM	79 mg/dl	Ptotein	<u>4.2 g</u>
Alb	<u>47.4%</u>	IgA	99 mg/dl	LDH	<u>858 IU</u>
α -1-gI	6.6%	IgE	<u>624 mg/dl</u>	Glu	75.2 mg/dl
α -2-gI	10.0%	RF	(-)	ADA	15.8 IU/l
β -gI	8.2%	ANA	4 >	Hyaluronic acid	11,000 ng/ml
γ -gI	<u>27.8%</u>	Candida Ag	4 >	Bacteria	(-)
GOT	23 IU/l	Aspergillus Ab	4 >	Acid-fast bacteria	(-)
GPT	51 IU/l	IL-5	5.0 pg/ml	Fungus	(-)
ALP	70 IU/l	ECP	<u>150 μg/l</u>	Cytology	class II



Fig. 1 Electrocardiogram on admission showing ventricular extrasystoles, QT elongation, and ST-T depression in II, III, aVF, V₄ ~ V₆.



Fig. 2 Chest radiography on admission showing an infiltration shadow in the right middle lung field and left pleural effusion.

細胞に異型性は認められなかった。便虫卵は認めなかった。

入院時胸部 X 線所見 (Fig. 2): 左胸水と右中肺野に類円型の浸潤影を認めた。

入院時胸部 CT 所見 (Fig. 3): 右肺 S2 に類円型、辺縁やや不鮮明な濃度上昇を認めた。右下肺野には胸膜下及び気管支血管周囲に優位な非区域性的淡い濃度上昇を

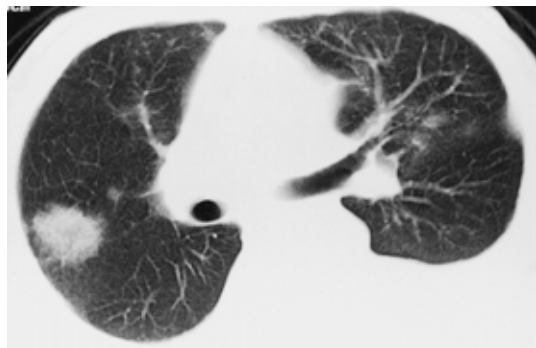


Fig. 3 Chest computed tomogram scan on admission showing dense opacity in S2 of the right lung.



Fig. 4 Chest radiography on heart failure showing bronchial cuffing, cardiomegaly, and left pleural effusion.

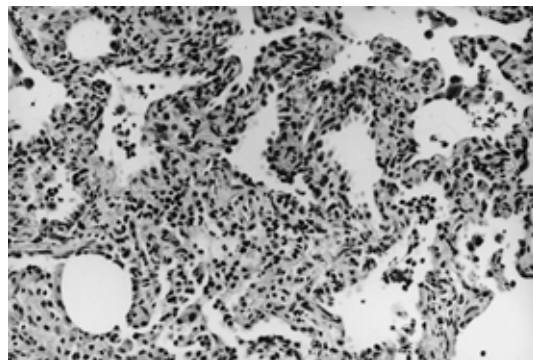


Fig. 5 A transbronchial lung biopsy specimen revealing a thickened alveolar wall with infiltration of eosinophils, and lymphocytes, and proliferation and swelling of type II pneumocytes. In the alveolar lumina, a few macrophages and eosinophils are seen. (Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$)



Fig. 6 Chest radiography on discharge.

認めた。

入院後経過：入院時には、末梢血，胸水，喀痰における好酸球の増加より慢性好酸球性肺炎を考えた。2月28日より下痢症状，3月2日より39の発熱があったため，補液1,000 mlを行ったところ，急速に呼吸困難が出現し，酸素2 l/分吸入下にててもSpO₂は89%まで低下した。聴診上，両側肺にcoarse cracklesを聴取し，胸部X線撮影では心陰影拡大，胸水増加，右中肺野に斑状影出現，CVP上昇，HANP値高値という所見を認め，心不全と診断した(Fig. 4)。なお，心エコーは施行されたが，著しい呼吸困難もあり十分な観察が困難であった。心不全時の検査所見として，CPK 68 IU(24~195)，CPK-MB 1 IU(6)，トロポニンT(-)，HANP 62 pg/ml(40 pg/ml以下)であった。3月3日のrB²bよりの経気管支肺生検(TBLB)の組織所見としては，肺胞壁には好酸球，リンパ球の浸潤が見られ，肺胞壁の肥厚，またII型肺胞上皮の腫大，増生を伴っていた(Fig. 5)。

その後，プレドニゾン 60 mg/日の内服を開始し，利尿剤を併用したところ，心不全は速やかに改善し，3月21日までには胸水及び浸潤影も消失した(Fig. 6)。また心電図所見も正常化した。改善後の心エコーは異常所見を認めなかった。

プレドニゾン 20 mg/日を服用していた平成12年4月の退院時ではWBC 8,300(Eos 1.3%)と好酸球は著明に減少していた(Fig. 7)。その後プレドニゾンを7.5 mgまで減量した。平成13年1月現在，胸部X線写真上，異常陰影はなく，末梢血の好酸球増加もなく，無再発である。

考 察

この症例は，末梢血，胸水，喀痰及び肺組織に好酸球増加が認められ，さらに心電図異常と心不全症状を認めた。心電図異常はプレドニゾン内服治療により消失し

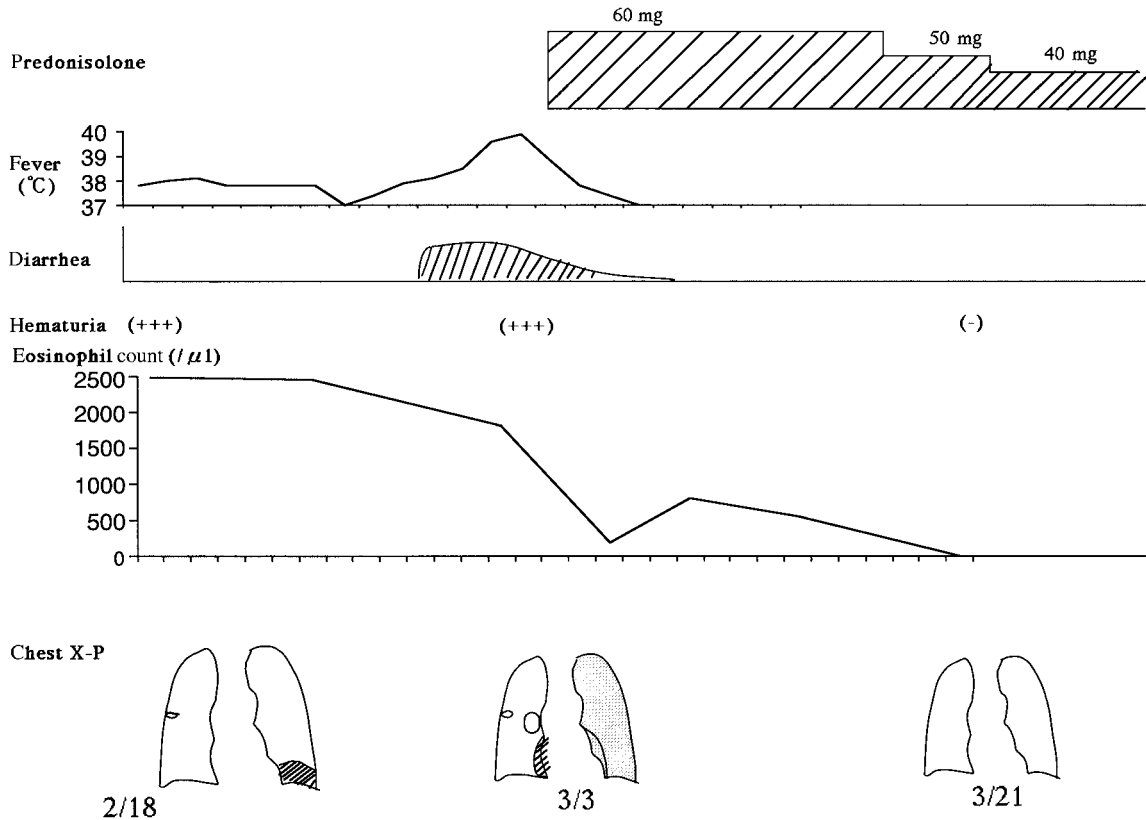


Fig. 7 Clinical course.

たことにより、心筋生検は行えなかったが心筋障害の合併が疑われた。心エコー及び生化学検査により弁疾患、心筋梗塞等は否定され、心不全の原因は心筋への好酸球の浸潤と考えられた。HESでは心病変は50～60%の頻度で合併することが報告されている⁴⁾⁵⁾。心病変があることより、慢性好酸球性肺炎という肺に限局した疾患概念では説明できないと考えられた。また、真菌培養、アスペルギルス抗体も陰性で、喘息の既往も無く、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症は否定的であり、薬剤の服用歴もないことより、薬剤性の肺好酸球増加症も否定的であった。また、血管炎の兆候も見られずアレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)も否定的であった。海外渡航歴も無く、便の寄生虫卵も陰性であった。さらに多発性関節炎で平成10年に通院していた近医では、末梢血好酸球増加(末梢血好酸球22%)を認めていたとのことより、6カ月以上持続する好酸球増加が疑われた。以上のことよりChusidのHESの診断基準に合致すると考えられた。また、骨髄検査では、好酸球の腫瘍性増殖を証明できず、特発性のHESと考えた。なお、 γ -グロブリン高値であるが、慢性関節リウマチに合致する臨床症状はなく、RF陰性、抗核抗体陰性、胸水中の糖低下もなく、膠原病随伴性の胸水は否定的であると考えた。

HESにおいて肺病変は40～60%に認められ³⁾⁶⁾、最も頻度の高い呼吸器症状は慢性・持続性の乾性咳(特に夜間 \times 25～60%)⁷⁾である。肺の浸潤影は本症の14～28%に認められるが²⁾⁸⁾、その成因は感染症、肺梗塞、心不全、HESそのものによる肺病変など様々であり、治療の際に鑑別がしばしば問題となる⁴⁾⁹⁾。気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加はHESそのものによる肺病変を示唆する所見とされている⁹⁾。本例の肺浸潤影はTBLBにて好酸球の浸潤が証明されたことよりHESそのものによる肺病変であった。

また、胸水はHESの画像所見にて最も頻度の高い異常であるが²⁾⁹⁾、随伴する心不全や肺塞栓によるものであることが多く、漏出性であることが多い⁶⁾が、まれに滲出性で好酸球優位の胸水が認められることがある¹⁰⁾。本例は、心不全が加わっていた可能性も否定はできないが、HESそのものの好酸球性胸水と考えられた。

HESにおいては、腎病変・消化器病変を認めることがあるとされている。本例では、入院時に尿潜血(+++)であり、心不全時に下痢も認められた。ステロイド治療に伴って胸水・肺浸潤影の消失した3/21には尿潜血(-)となり、下痢も消失した。腎生検・下部消化器内視鏡もおこなっておらず、推測ではあるが治療に反応したことより、それぞれ腎病変・消化器病変であった可能性はある。

と考えられた。

好酸球の活動性を示す指標として、ECP (eosinophil cationic protein) が高値であった。これは好酸球増加を反映していると考えられるが、好酸球産生刺激因子の一つである IL-5 は低値であった。その理由は明らかでないが、本例では好酸球増加が IL-5 に negative feedback をかけているとも考えられた。また、GM-CSF 等の他の産生刺激因子による好酸球増加の可能性も考えられた。

一方、HES の予後に関しては、心病変を合併した HES 症例は心病変を合併しない症例に比べて予後不良とされている¹¹⁾が、この症例は心電図異常が消失し、心エコー上の異常所見が認められなかったことより、可逆的障害に留まっていたと考えられた。また、Parrillo らは、進行性の臓器障害を認めた症例にステロイド剤を使用し、good response だった症例では 6 症例全てが 3.5 年の平均観察期間で、ステロイド剤による奏効を維持していたと述べており¹¹⁾、ステロイドに非常に良く反応している本症例は、比較的良好な予後が期待できるものと思われた。現在無再発ではあるが、ステロイドの減量途中であり、今後の慎重なフォローアップが重要と思われた。

おわりに

本論文の要旨は第 35 回日本呼吸器学会中国四国地方会で報告した。

文 献

- 1) Hardy WR, Anderson RE: The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968; 68: 1220-1229.
- 2) Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al: The hy-

per eosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1-27.

- 3) Tai PC, Spry CJ: Studies on blood eosinophils. I. Patients with a transient eosinophilia. *Clin Exp Immunol* 1976; 24: 415-422.
- 4) Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al: NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982; 97: 78-92.
- 5) Spry CJ, Davies J, Tai PC, et al: Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q J Med* 1983; 52: 1-22.
- 6) Weller PF, Buble GJ: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759-2779.
- 7) Spry CJ: The hypereosinophilic syndrome: clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy* 1982; 37: 539-551.
- 8) Slabbynck H, Impens N, Naegels S, et al: Idiopathic hypereosinophilic syndrome-related pulmonary involvement diagnosed by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1992; 101: 1178-1180.
- 9) Epstein DM, Taormina V, Geffer WB, et al: The hypereosinophilic syndrome. *Radiology* 1981; 140: 59-62.
- 10) Cordier JF, Faure M, Hermier C, et al: Pleural effusions in an overlap syndrome of idiopathic hypereosinophilic syndrome and erythema elevatum diutinum. *Eur Respir J* 1990; 3: 115-118.
- 11) Parrillo JE, Fauci AS, Wolff SM: Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 167-172.

Abstract

Pulmonary Involvement, Pleural Effusion, and Electrocardiographic Abnormality in Hypereosinophilic Syndrome

Haruyuki Kawai¹⁾, Shin Kawahara¹⁾, Atsuhiko Tada¹⁾, Ayako Kuyama¹⁾, Hiroshi Matsumoto¹⁾, Goro Kimura¹⁾, Chiharu Okada¹⁾, Ryo Soda¹⁾, Kiyoshi Takahashi¹⁾, Shouichi Okamoto²⁾ and Masamichi Nakajima³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Tamano Mitsui Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, Division of Respiratory Disease, Kawasaki Medical School

A 47-year-old man was admitted to our hospital with complaints of cough and shortness of breath. Chest radiography showed infiltration of the right lung and left pleural effusion. The eosinophil count increased notably in the peripheral blood, sputum, and pleural effusion. Transbronchial lung biopsy revealed the invasion of eosinophils like eosinophilic pneumonia. Heart failure easily developed in this patient after the intravenous infusion. Myocardial involvement was suspected, and hypereosinophilic syndrome was diagnosed. After prednisolone was administered, the peripheral blood eosinophil count normalized rapidly, and subsequently, the pleural effusion and infiltration shadows in the lung disappeared.