

●症 例

コハク酸メチルプレドニゾロンアレルギー合併 Churg-Strauss 症候群の 1 例

米田 太郎 片山 伸幸 木村 英晴 藤村 政樹

要旨：気管支喘息にて治療中の 63 歳の男性が、下腿の水疱、疼痛、浮腫と発熱を認め近医に入院となった。好酸球が増加し、MPO-ANCA 陽性などの所見から Churg-Strauss 症候群と診断され、メチルプレドニゾロンの点滴投与による治療が開始された。しかし、発熱、好酸球増多、下肢痛が増悪し、ステロイド治療抵抗性と判断され、当院へ転院となった。プレドニゾロンの内服に治療を変更したところ、下肢痛、発熱、好酸球増多、炎症反応の改善を認めた。メチルプレドニゾロン点滴によるチャレンジテストを行ったところ、発熱、下肢痛、好酸球増多を認め、Churg-Strauss 症候群に薬剤アレルギーの症状が合併していたことが証明された。

キーワード：Churg-Strauss 症候群、コハク酸、ステロイド、薬剤アレルギー

Churg-Strauss syndrome, Succinic acid, Steroid, Drug allergy

緒 言

Churg-Strauss 症候群は、一般にステロイド治療への反応性はよいとされる。しかし、一部の症例はステロイド治療抵抗性であり、免疫抑制剤などによる治療が必要となる。今回、我々は薬物アレルギーの症状のため、当初ステロイド治療抵抗性と考えられた Churg-Strauss 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：63 歳，男性。

主訴：発熱，両下肢痛・皮疹。

家族歴：父 膵癌，母 胃癌，姉 関節リウマチ，兄弟 気管支喘息。

嗜好歴：タバコ 20 本×27 年（47 歳で禁煙）。

現病歴：46 歳時に気管支喘息と慢性副鼻腔炎を発症したが、治療にて症状は落ち着いていた。解熱鎮痛薬喘息（アスピリン喘息）を示唆するエピソードはなかった。平成 19 年 8 月に登山後に両足背部に緊満性水疱が多数生じた。その後、下肢の浮腫と 38℃ 以上の発熱を認めたため近医に入院となった。リケッチア感染が疑われ、塩酸ミノサイクリンが投与されたが解熱傾向がなく、喘息発作がみられた。喘息発作の治療のため、デキサメタゾンの点滴投与が行われ、発熱、咳嗽、喘鳴、下肢痛の全てが軽快した。入院時の検査にて MPO-ANCA が陽

性であったため、Churg-Strauss 症候群が疑われ、好酸球と炎症反応の上昇が認められたことより、9 月 1 日からメチルプレドニゾロンの点滴投与が開始された。しかし、9 月 6 日から発熱を認め、好酸球増多が継続し、下肢痛も増悪傾向となり、ステロイド治療抵抗性と判断され、精査・加療目的に 9 月 13 日当科に紹介され、転院となった。

転院時身体所見：身長 167cm，体重 51kg，体温 38.4℃，血圧 108/60mmHg。表在リンパ節は触知せず，心音に異常は認めなかった。肺音は正常肺胞呼吸音で，副雑音は聴取しなかった。下腿から足背に鱗屑を認め，水疱癬痕も多数認めた。神経学的には両下肢でアキレス腱反射が減弱し，触覚，痛覚，振動覚の鈍麻がみられた。

検査所見（Table 1）：血液検査では白血球数が増加し，好酸球分画が 27.4% を占めていた。赤沈の促進，CRP の増加などの炎症所見があり，MPO-ANCA は 226IU と高値を示した。

入院後経過：入院時の胸部単純 X 線写真では異常を認めなかった。前医の入院時の胸部 CT では，末梢優位のすりガラス陰影，不整形の結節陰影を認め（Fig. 1），Churg-Strauss 症候群の肺病変に合致する好酸球性肺炎¹⁾であったと考えられた。皮膚生検では，血管や付属器周囲に多数の好酸球の浸潤が認められた。肉芽腫は認められなかった。神経伝導速度検査では，下肢で軸索障害型多発性単神経炎のパターンを示した。Churg-Strauss 症候群の主要臨床所見 3 項目を満たすことから Churg-Strauss 症候群確実例と診断した。前医での経過より，転院当初はステロイド治療抵抗性と考えていたが，転院後プレドニゾロンの経口投与を開始したところ，発熱と

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	18,900/ μ l	TP	4.8 g/dl	IgA	194 mg/dl
Neu.	61.0%	Alb	46.5%	IgM	46 mg/dl
Eo.	27.4%	α 1	7.6%	IgG	1,030 mg/dl
Lym.	8.2%	α 2	15.6%	IgE	696 IU/l
Mo.	3.2%	β	10.3%	Jo-1 Ab	
Ba.	0.2%	γ	20.0%	PR3-ANCA	< 10 EU
RBC	$\times 10^4$ / μ l	BUN	20 mg/dl	MPO-ANCA	226 EU
Hb	10.8 g/dl	Cr	0.63 mg/dl	C3c	116 mg/dl
Ht	32.8%	UA	1.9 Mg/dl	C4	14 mg/dl
Plt.	28.9×10^4 / μ l	Na	137 mEq/l	CH50	37 U/ml
Fbg.	497 mg/dl	K	3.8 mEq/l	KL-6	53 U/ml
ESR	75.0 mm/h	Cl	98 mEq/l	SP-D	< 17.3 ng/ml
CRP	10.8 mg/dl	CPK	16 IU/l	SP-A	17.1 ng/ml
AST	31 IU/l	Aldolase	6 IU/l	sIL-2R	1,870 U/ml
ALT	63 IU/l	Myoglobin	33.7 Ng/ml	CEA	< 2 ng/ml
γ -GTP	80 IU/l	ANA	< 20 \times	CA19-9	4.0 U/ml
LDH	203 IU/l	RF	(-)		

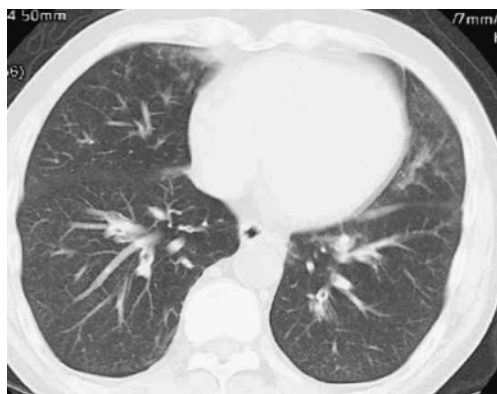


Fig. 1 Chest CT showing peripheral ground-glass appearance and irregular nodular shadows.

考 察

Churg-Strauss 症候は 1951 年に、臨床的に気管支喘息、好酸球増加、血管炎の徴候を示す症候群として提唱され、古典的な結節性動脈周囲炎から独立した疾患である³⁾。Churg-Strauss 症候群では、70 から 75% の患者で MPO-ANCA が陽性となるが、一般にはステロイドホルモンによる治療への反応性が良好で、他の ANCA 関連血管炎と比較して予後は良好である⁴⁾。ステロイドホルモン治療に抵抗するステロイド不応例においては、サイクロホスファミドなどの免疫抑制剤や、免疫グロブリン大量投与、血漿交換などの治療が行われる⁵⁾⁶⁾。

本例は、メチルプレドニゾロン点滴投与にて症状が改善しなかったため、当初はステロイド不応性の Churg-Strauss 症候群と考えられ、免疫抑制剤などによる治療を目的に転院となったが、内服ステロイドに変更したところ、解熱、好酸球数低下、下肢痛の改善が認められ、チャレンジテストにて症状の再燃がみられたことより薬剤アレルギーであることが確認できた。一方再燃症状が Churg-Strauss 症候群の症状と一致することから、ステロイド力価不足による Churg-Strauss 症候群再燃の可能性も考えられた。しかし、チャレンジテスト後変更した内服ステロイド薬の力価がほぼ同等であったにも関わらず、内服変更後に症状改善を認めたことから、薬剤アレルギーであると考えられた。メチルプレドニゾロン注射薬はコハク酸エステルであり、リン酸エステルであるデカドロン注射薬ではアレルギー反応を認めなかったことより、コハク酸による薬剤アレルギーが疑われた。他のコハク酸を含んだステロイド薬のチャレンジテストは、本人の同意が得られず施行できなかった。コハク酸エステル型ステロイド薬は、アスピリン喘息患者の多くで、

下肢痛は軽快し、炎症反応の改善が認められた。メチルプレドニゾロン点滴製剤に対するアレルギー反応が起きていた可能性を考え、本人の同意を得た上でチャレンジテストとしてメチルプレドニゾロン点滴の再投与を行った (62.5mg/日、合計 5 日間)。その結果、下肢痛の増悪、発熱、CRP などの炎症反応の増悪、末梢血好酸球数の増加を認めたことより、チャレンジテスト陽性と判断した (Fig. 2)。再度、プレドニゾロン内服による治療を行ったところ、解熱、好酸球数の減少、炎症反応と下肢痛の改善を認めた。治療から約 1 カ月後、MPO-ANCA も 10IU 以下へ改善を認めた。また、前医入院時には両側上顎洞などに粘膜肥厚を認めたが、ステロイド投与により鼻症状、画像所見の著明な改善がみられたことより、Churg-Strauss 症候群に関連した²⁾好酸球性副鼻腔炎を合併していたと診断した (Fig. 3)。

現在は外来にて治療継続中であり、再燃を認めていない。

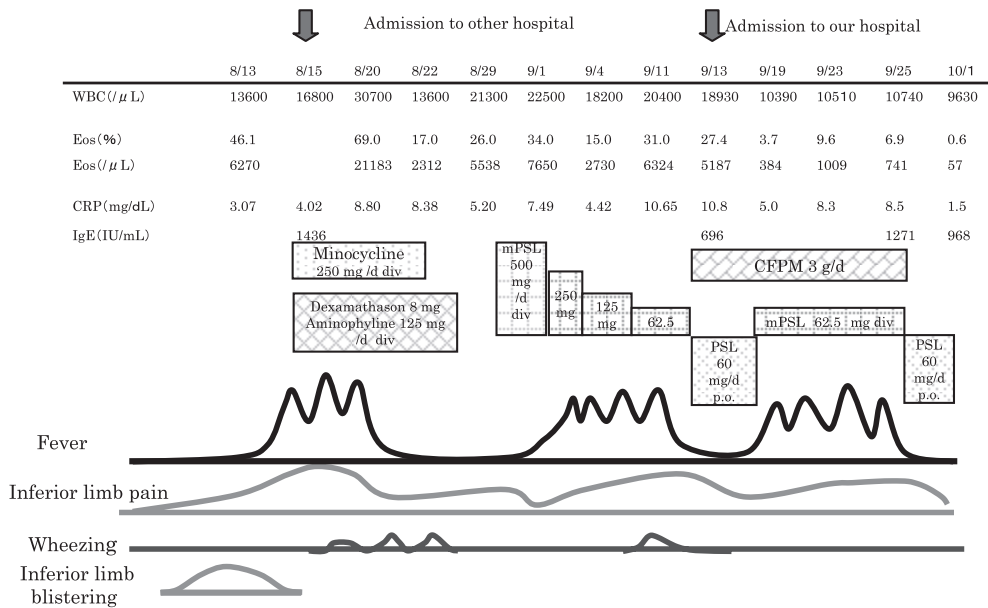


Fig. 2 Clinical course

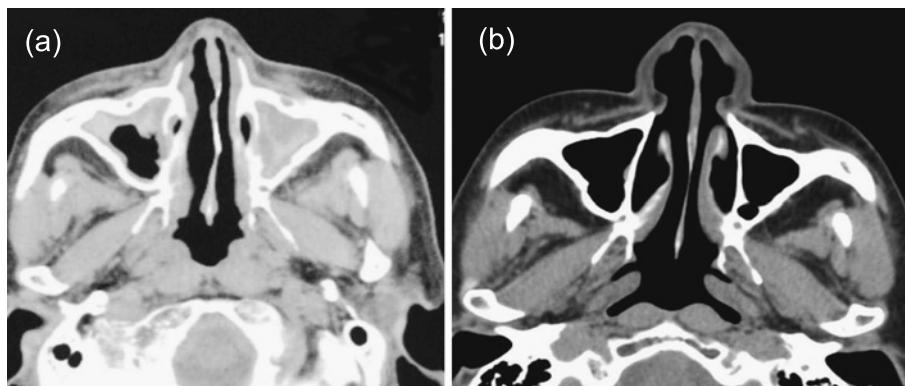


Fig. 3 Head CT showing eosinophilic sinusitis. Before treatment (a) and after treatment (b).

喘息症状の悪化や発作の誘発を起こすことはよく知られている⁷⁾。また、一部ではI型アレルギー反応によると考えられる症例報告もある⁸⁾。一方、発熱を主体とする薬物過敏反応を薬剤熱と称し、機序としては薬剤と自己蛋白の複合体によるIII型アレルギー反応や、T細胞を介したIV型アレルギー反応が考えられている⁹⁾。コハク酸エステル製剤による薬剤熱の頻度は0.1%未満とされ稀である。下肢痛についても薬剤過敏の症状と考えられたが、コハク酸エステル製剤の副作用としての報告は確認することが出来ず、機序として薬剤による血管炎などの可能性もあると考えられたが、本症例では証明が困難であった。

結 語

Churg-Strauss 症候群を治療するために使用したコハク酸メチルプレドニゾロンにより薬剤アレルギーを起こ

した1例を経験した。薬剤アレルギーの症状が、Churg-Strauss 症候群の症状と同じであったため、当初はステロイド治療抵抗例と判断されていた。本来は、アレルギー性疾患などを治療するために使用されるステロイド製剤によっても薬剤熱を含むアレルギー反応を起こすことがあり、示唆に富む症例と考えられたので報告した。

引用文献

- 1) Choi YH, Im JG, Ham BK, et al. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. Chest 2000; 117: 117—124.
- 2) Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. Mayo Clin Proc 1977; 52: 477—484.
- 3) Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic

- angitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277—301.
- 4) Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. Clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115: 284—290.
 - 5) Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, et al. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 1991; 18: 567—574.
 - 6) Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int* 2007; 56: 97—103.
 - 7) 榎原博樹, 星野多美, 茂谷真一. 喘息の特殊な状況への対応—アスピリン喘息. *現代医療*.
 - 8) 真鍋 渉, 横山武志, 山下幸一, 他. コハク酸ヒドロコルチゾンが原因と考えられるアレルギー症状を生じた1症例. *臨床麻酔* 2004; 28: 1577—1578.
 - 9) 瀧澤泰伸, 猪熊茂子. 薬剤過敏症による臓器障害の病態と治療. *アレルギー* 2007; 56: 1240—1247.

Abstract

A case of Churg-Strauss syndrome with methylprednisolone sodium succinate allergy

Taro Yoneda, Nobuyuki Katayama, Hideharu Kimura and Masaki Fujimura
Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

A 63-year-old man with a history of therapy for asthma was admitted to a neighborhood hospital for treatment of a lower limb blister, accompanied by edema, pain and systemic fever. Churg-Strauss syndrome was diagnosed based on an increase in peripheral blood eosinophils, positive MPO-ANCA and other findings. He was given an injection of methylprednisolone sodium succinate; however his lower limb pain, fever and peripheral blood eosinophilia worsened. Therefore, steroid-resistant Churg-Strauss syndrome was diagnosed, for which he was referred to our hospital for more intensive treatment. His lower limb pain, fever, peripheral blood eosinophilia and inflammatory reactions improved immediately after switching treatment to oral prednisolone. Since a challenge test using an intravenous infusion of methylprednisolone sodium succinate worsened the lower limb pain, fever and peripheral blood eosinophilia, a drug allergy was diagnosed together with Churg-Strauss syndrome.