

## ●症 例

## 好酸球増多症と末梢神経障害を伴ったびまん性肺動静脈奇形の1例

吉田 秀一<sup>a,b</sup> 佐山 宏一<sup>a</sup> 滝原 崇久<sup>a</sup> 橋本 統<sup>c</sup>  
 杉浦 弘明<sup>c</sup> 小崎健次郎<sup>d</sup> 林 雄一郎<sup>e</sup> 浅野浩一郎<sup>a</sup>

要旨：40歳男性。脳膿瘍を発症し、その際に低酸素血症を認めたため呼吸器内科を受診した。胸腹部CTで両肺野に多発性の肺動静脈奇形を認め、肝臓にも肝動脈門脈シャントの存在が疑われた。また皮膚には多発する類上皮血管腫を認めた。endoglin (ENG) 遺伝子およびactivin A receptor type II-like kinase 1 (ACVRL1 別名 ALK1) 遺伝子には変異を認めず、遺伝性出血性毛細血管拡張症の診断には至らなかった。右心カテーテル下で右肺6ヶ所、左肺5ヶ所にコイル塞栓術を行ったが、シャント率の改善は認めなかった。また同時期より両下肢のしびれと、末梢血好酸球や血清IgE値の増加、血清MPO-ANCA値異常高値が出現したが、ステロイドの投与により改善した。本例のように全身の血管奇形に好酸球増多症と末梢神経障害を伴った症例はこれまで報告されておらず、きわめてまれな症例であり報告した。

キーワード：動静脈奇形，好酸球増多，類上皮血管腫，MPO-ANCA

Arteriovenous malformation, Eosinophilia, Epithelioid hemangioma, MPO-ANCA

## 緒 言

肺の動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM) は肺内の動脈と静脈との間の異常シャントをきたす血管奇形で、低酸素血症、脳膿瘍、咯血などの症状を伴うことがある疾患である。遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は肺 AVM をきたす代表的な疾患であり、全身の臓器に血管奇形を伴うことが知られている。今回我々は低酸素血症および脳膿瘍を契機に発見されたびまん性肺 AVM 患者を経験した。HHT の診断には至らなかったが、肝内シャント、類上皮血管腫、好酸球増多症、末梢神経障害などを伴いきわめてまれな症例であり報告する。

## 症 例

患者：40歳，男性。

主訴：頭痛，構語障害。

既往歴：30歳頃に喘息様の呼吸困難を1回だけ認め

たことがあり，友人の吸入薬で軽快した。鼻出血のエピソード，アレルギー性鼻炎の既往なし。その他特記事項なし。

家族歴：父 喘息，母 糖尿病・高血圧，叔父 胃癌・静脈瘤。

生活歴：喫煙歴 30本/日，25年。飲酒歴ビール大瓶2本/日。

職歴：営業職。

現病歴：20代までは自覚症状を特に認めず健康であった。25歳頃より左下腿腫瘍を自覚。32歳時に同病変に対し他院にて外科的切除術を施行され，病理所見上，類上皮血管腫と診断された。このとき同時にSpO<sub>2</sub> 90%程度の低酸素血症を指摘されたが，自覚症状も軽微 (MRC Grade 1) であったことから特に精査されなかった。その後も頭部や左下腿・足底に同様の腫瘍が多発した。今回，頭痛に引き続き構語障害が出現し，頭部MRI上脳膿瘍を認めたため当院脳神経外科を紹介受診した。緊急ドレナージ術施行 (培養にて *Fusobacterium* 属陽性) され，抗菌薬の投与で症状は改善を認めたが，この際にも低酸素血症を認めたことから呼吸器内科に紹介された。造影CT上，肺野にAVMと思われる陰影が多発しており，低酸素血症および脳膿瘍の原因と考えられたため，血管造影および塞栓術実施目的に当科入院となった。また，入院の前後より四肢 (特に左下肢) 末端のしびれ・痛み・感覚鈍麻，および味覚障害が出現した。

主な入院時現症：身長 159.5 cm，体重 53.7 kg，体温 36.5°C，血圧 112/48 mmHg，脈拍 88/min・整，SpO<sub>2</sub>

連絡先：吉田 秀一

〒152-8902 東京都目黒区東が丘 2-5-1

<sup>a</sup> 慶應義塾大学医学部呼吸器内科

<sup>b</sup> 独立行政法人国立病院機構東京医療センター呼吸器科

<sup>c</sup> 慶應義塾大学医学部放射線診断科

<sup>d</sup> 同 小児科

<sup>e</sup> 同 病理学教室

(E-mail: s-yoshi@mx7.ttcn.ne.jp)

(Received 31 Mar 2011/Accepted 16 Dec 2011)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Blood gas analysis	
WBC	9,800/ $\mu$ l	CRP	0.09 mg/dl	(room air)	
Neutro.	33.6%	IgG	1,098 mg/dl	pH	7.464
Lympho.	22.8%	IgA	256 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	59.2 Torr
Mono.	5.2%	IgM	105 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	34.1 Torr
Eosino.	37.7%	IgE	4,744 IU/ml	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.2 mmol/L
Baso.	0.7%	C3	60 mg/dl	(100% oxygen)	
RBC	494 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	C4	16 mg/dl	pH	7.404
Hb	16.9 g/dl	NH <sub>3</sub>	17 $\mu$ mol/L	PaO <sub>2</sub>	65.8 Torr
Ht	48.9%	KL-6	266 U/ml	PaCO <sub>2</sub>	40.5 Torr
Plt	33.3 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	SP-D	54 ng/ml	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.9 mmol/L
Biochemistry		$\beta$ -D glucan	<4.6 pg/ml	Urinalysis	
TP	6.8 g/dl	PR3-ANCA	<10 EU	Protein	(-)
T-Bil	0.6 mg/dl	MPO-ANCA	56 EU	Glucose	(-)
BUN	12.1 mg/dl	IgG-RF	0.8 IU/ml	Occult blood	(-)
Cr	0.9 mg/dl	Anti-CCP Ab	1.2 U/ml	Pulmonary function test	
Na	139.9 mEq/L	ANA	<40 $\times$	VC	3.50 L
K	4.3 mEq/L	Anti-SSA Ab	0.2 U/ml	%VC	88%
AST	25 IU/L	Anti-SSB Ab	2.8 U/ml	FEV <sub>1.0</sub>	2.91 L
ALT	39 IU/L	Anti-Scl70 Ab	1.8 U/ml	FEV <sub>1.0</sub> %	83%
LDH	186 IU/L	Anti-Jo-1 Ab	(-)	%FEV <sub>1.0</sub>	83%
ALP	255 IU/L			NO	48.6 ppb
$\gamma$ -GTP	104 IU/L				

90% (室内気吸入下), 意識清明, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 表在リンパ節触知せず, 甲状腺腫触知せず, 心音純, 心雑音なし, 肺野清, 腹部平坦かつ軟, 圧痛なし, 肝脾触知せず, ばち指あり, 下腿浮腫なし, 左下肢を中心に長径1~2cmの隆起性結節が多発. 両下肢 (両足関節より末端) に圧痛覚障害を認める以外に神経学的な異常所見を認めず.

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血好酸球比率が37.7%と著増していた. また, 血清IgE値も4,744 IU/mlと高値であり, 血清MPO-ANCA 56 EUと陽性であった. その他免疫学的所見を含め, 異常所見は認めなかった. また, 動脈血液ガス所見は, 室内気下でPaO<sub>2</sub> 59.2 Torrと低酸素血症を認めた. 100%酸素吸入下でもPaO<sub>2</sub> 65.8 Torrとほとんど上昇せず, 動静脈酸素含量較差を5.0vol%として算出したシャント率は26.4%であった.

心臓超音波検査: 正常範囲内, 心臓内にシャントは認めず.

胸部X線 (Fig. 1a): 両肺野末梢に小結節影を散見する.

胸部CT (Fig. 2): 両肺野に拡張・蛇行した血管を伴う結節を散見する.

腹部dynamic CT: 動脈相で門脈の造影効果を認め, 肝動脈門脈シャントが疑われる. 明らかな腫瘍は認めず. (腹部超音波検査上ではシャント血流は確認できず)

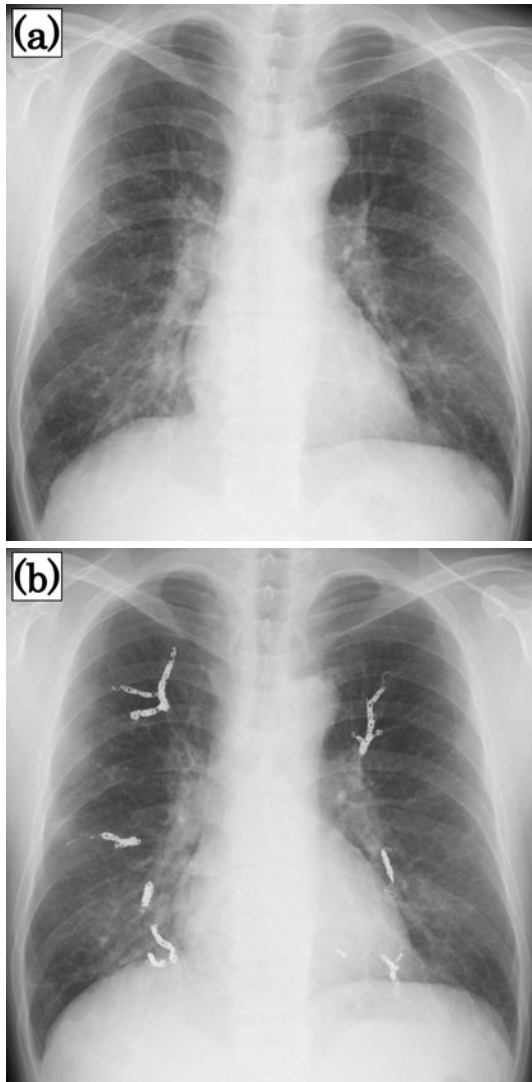
上部消化管内視鏡検査: 毛細血管拡張所見は認めず.

慢性胃炎と幽門部から十二指腸球部にかけての変形と潰瘍あり, 同部の病理所見では軽度の炎症細胞浸潤, 好酸球を散見した.

神経伝導検査: 両腓腹神経の感覚神経活動電位の振幅低下あり. 上肢および運動神経は正常.

遺伝子検査: 全血よりゲノムDNAを抽出後, *endoglin* (*ENG*) 遺伝子の全14エクソンと *activin A receptor type II-like kinase 1* (*ACVRL1* 別名 *ALK1*) 遺伝子の全10エクソン, 翻訳領域をPCR法で増幅し, ダイレクトシーケンス法により分析した. *ENG* 遺伝子や *ACVRL1* 遺伝子と比較して頻度の低い原因遺伝子 *SMAD4* については解析していない. 既知の多型のほか, HHTを引き起こしうる変異を認めなかった. 遺伝子検査にあたっては, 慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認した研究計画に基づき文書を用いて説明を行い, 患者本人から書面での同意を得た.

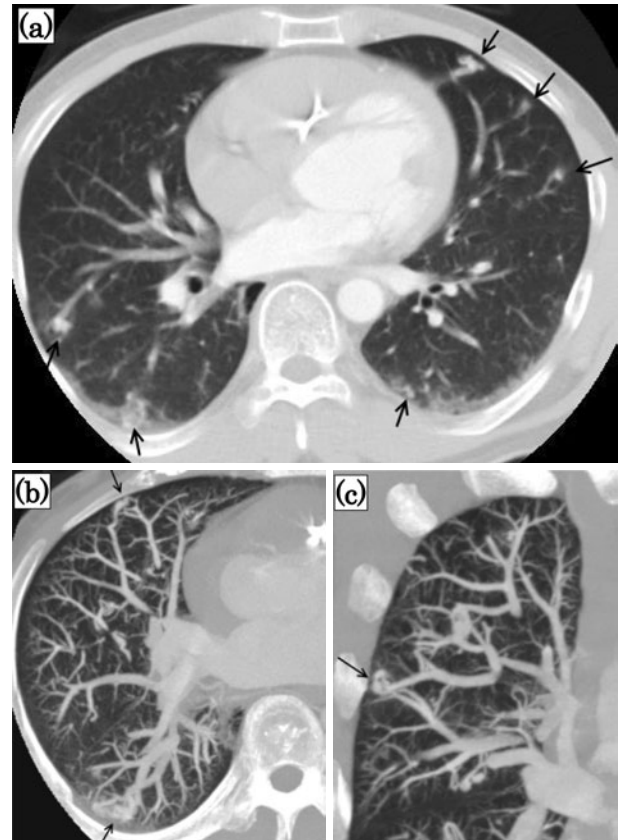
入院後経過: 脳膿瘍の再発予防を目的として血管造影上処置が可能な右肺6ヶ所, 左肺5ヶ所のAVMに対しコイル塞栓術を行った (Fig. 1b, Fig. 3). しかし, 術後に再度行った100%酸素吸入によるシャント率測定では, 明らかな改善を認めることはできなかった. CT上肝内にもシャントのあることが疑われたが, 肝機能異常やアンモニアの上昇は認めず, 経過観察とした. また, 末梢血好酸球増多・末梢神経障害・MPO-ANCA陽性からChurg-Strauss症候群を念頭に置いた検査も進めた. 肺



**Fig. 1** (a) A chest radiograph on admission shows diffuse multiple nodules in bilateral lung fields. (b) A chest radiograph after the embolization of AVMs shows several coils in both lung fields.

機能検査では呼気 NO が 48.6 ppb とやや上昇を認めたものの、病歴や聴診所見から喘息の診断は得られなかった。低酸素血症のため肺の組織学所見を確認することは困難であったが、皮膚や胃粘膜の生検からは好酸球の浸潤は認めたものの血管炎の所見は認めなかった。Churg-Strauss 症候群の診断には至らなかったが、末梢血好酸球増多および神経障害に対しプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30 mg を内服開始した。しびれや味覚障害は 1 週間前後で改善を認めるようになり、退院となった。

その後好酸球数は改善を認め、MPO-ANCA は陰性化し、PSL を現在 8 mg まで減量しているがしびれや味覚障害の再発は認められない。

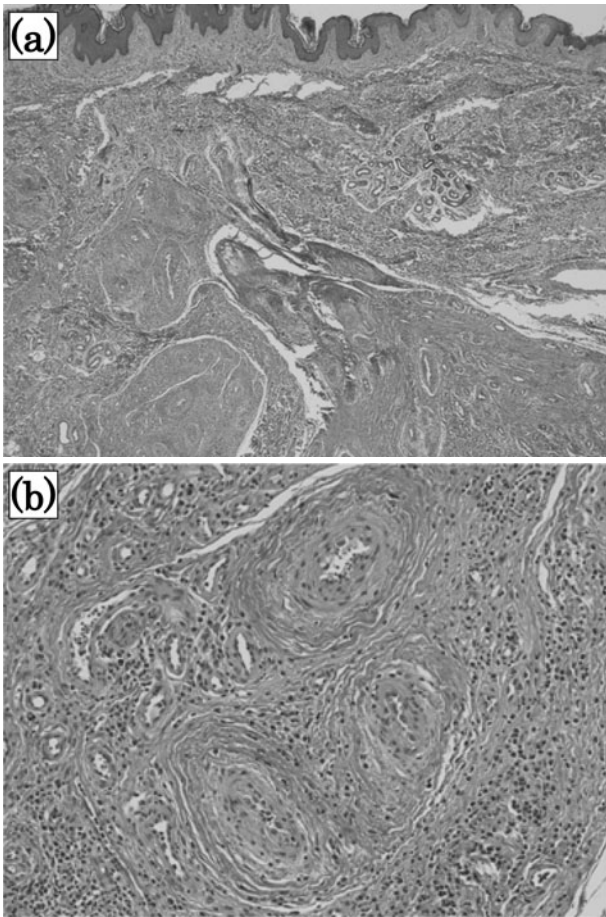


**Fig. 2** (a) A chest CT scan shows multiple nodules in bilateral lung fields (arrows). (b, c) Maximum-intensity projection images of CT scans (b, axial image; c, coronal image) show multiple AVMs (arrows) with feeding arteries and draining veins.



**Fig. 3** Selective angiography of the right upper lobe pulmonary artery shows a small nodule with feeding artery and draining vein.





**Fig. 4** The histology of skin specimen. (a) A low power view revealed lobular pattern proliferations of small vessels in the deep dermis. (b) A high power view revealed plump epithelioid endothelial cells associated with perivascular lymphocytic and eosinophilic infiltrates (hematoxylin-eosin stain).

## 考 察

脳膿瘍を契機に見つかった肺 AVM の 1 例である。肺 AVM は肺内の動脈と静脈との間の異常シャントをきたす血管奇形で、外傷や感染などに続発することもあるが多くは先天性である。無症状で健康診断にて胸部異常影として発見される例もあれば、静脈血が肺の毛細血管を経ずに体循環へ流れ込むため、低酸素血症、奇異性塞栓症に起因する脳梗塞や脳膿瘍、咯血などの症状を伴うこともある<sup>1)2)</sup>。肺 AVM の多く (40~70%) は HHT に合併したものと考えられており、特に多発例ではその頻度は高く、その場合全身他臓器の AVM の検索が必要である。本症例では、肺 AVM は両肺野にはっきりとした結節状に認められないものを含めびまん性に多数散在しており、また肝内に肝動脈門脈シャントも示唆され HHT が強く疑われた。HHT の臨床的診断基準としては、①

繰り返す鼻出血、②皮膚および粘膜の毛細血管拡張、③肺や肝臓、消化管などの AVM、④家族歴、の 4 項目のうち 3 項目以上を満たせば確定診断とされているが、本症例は明らかな家族歴や鼻出血の既往はなく HHT の診断基準は満たさなかった。また HHT は常染色体優性遺伝する疾患で、主な原因遺伝子として HHT 1 については *ENG* 遺伝子が、HHT 2 については *ACVRL1* 遺伝子が同定されている<sup>3)</sup>。一般に HHT 1 では肺 AVM を合併しやすく、HHT 2 では発症年齢が遅く肝 AVM の頻度が高いなど臨床像の違いも報告されている。本症例では両遺伝子に関して検索をして HHT を起こしうる変異を認めなかったが、臨床的に典型的な HHT と考えられる症例で変異が検出されたのは 65% 程度との報告<sup>4)</sup>もあり、さらなる検討を要する。

本症例は 20 代の頃より全身に類上皮血管腫と診断された皮疹を認めていた (Fig. 4)。類上皮血管腫は別名 *angiolympoid hyperplasia with eosinophilia* と称され、頭頸部の皮下に好発し、組織学的には分葉状に増殖した毛細血管の内皮細胞の腫大と、周囲にリンパ球・好酸球浸潤を伴う原因不明の比較的まれな疾患である<sup>5)</sup>。肺内に類上皮血管腫が発生した報告は我が国からはなく、本症例の肺 AVM との関連は不明である。しかしながら、類上皮血管腫は皮疹部位における AVM との合併がしばしば指摘されており<sup>6)</sup>、AVM は類上皮血管腫の病因の一つとも考えられている<sup>7)</sup>。したがって、類上皮血管腫は肺 AVM あるいは HHT との合併の報告例もないが、本症例において何らかの関連がある可能性が推察される。

本症例のもう一つの臨床的特徴は、好酸球増多・末梢神経障害・MPO-ANCA 高値を伴っていたことである。多発する肺 AVM に好酸球増多症が合併した報告はこれまでないが、顕微鏡的多発血管炎 (MPO-ANCA 陽性) と HHT を合併した例が 1 例、我が国より報告されている<sup>8)</sup>。HHT の発症機序は不明ではあるが、その原因遺伝子の産物である *endoglin*・*ALK1* といった蛋白は *transforming growth factor β* (*TGF-β*) シグナル伝達に関わっていることがわかっており<sup>9)</sup>、*TGF-β* は細胞増殖や分化、ホメオスタシスなど多面的に働くサイトカインで、好酸球に対しても抑制的に働くことが知られている<sup>10)</sup>。これまでに本症例に類似する報告はなされておらず、現時点ではびまん性肺 AVM、類上皮血管腫、MPO-ANCA 陽性を伴う好酸球増多症と末梢神経障害が同一個体に偶発的に出現した、まれな例と判断されるが、今後さらなる症例の蓄積が望まれる。

本報告の要旨は第 187 回日本呼吸器学会関東地方会で報告した。

## 引用文献

- 1) 巽浩一郎. 肺動静脈瘻. 呼吸 2008; 27: 169-72.
- 2) Gossage JR, Kanji G. Pulmonary arteriovenous malformations. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 643-61.
- 3) 森崎裕子, 森崎隆幸. 肺動静脈奇形の遺伝子異常解析: HHT 合併例を中心に. 分子呼吸器病 2006; 10: 388-91.
- 4) Bossler AD, Richards J, George C, et al. Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. Hum Mutat 2006; 27: 667-75.
- 5) 大田泰徳, 竹内賢吾. Follicular pattern を呈する疾患: ②木村病. 病理と臨 2007; 25: 147-50.
- 6) 木村育子, 宍倉めぐみ, 樹神元博, 他. 動静脈奇形に合併した angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia の 1 例. 臨床 2003; 57: 616-8.
- 7) Onishi Y, Ohara K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with arteriovenous malformation: a clinicopathological correlation with angiography and serial estimation of serum levels of renin, eosinophil cationic protein and interleukin 5. Br J Dermatol 1999; 140: 1153-6.
- 8) Inoue T, Nakamura T, Katagiri D, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in a patient with microscopic polyangiitis. Clin Nephrol 2009; 72: 151-5.
- 9) Goumans MJ, Liu Z, ten Dijke P. TGF- $\beta$  signaling in vascular biology and dysfunction. Cell Res 2009; 19: 116-27.
- 10) Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. T regulatory cells and their counterparts: masters of immune regulation. Clin Exp Allergy 2009; 39: 626-39.

## Abstract

### A case of diffuse pulmonary arteriovenous malformations associated with eosinophilia and peripheral neuropathy

Shuichi Yoshida<sup>a,b</sup>, Koichi Sayama<sup>a</sup>, Takahisa Takihara<sup>a</sup>, Subaru Hashimoto<sup>c</sup>, Hiroaki Sugiura<sup>c</sup>, Kenjiro Kosaki<sup>d</sup>, Yuichiro Hayashi<sup>e</sup> and Koichirou Asano<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

<sup>b</sup> Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

<sup>c</sup> Department of Radiology, Keio University School of Medicine

<sup>d</sup> Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

<sup>e</sup> Department of Pathology, Keio University School of Medicine

A 40-year-old man admitted to our hospital of brain abscess exhibited moderate arterial hypoxemia. Chest CT scan showed diffuse multiple arteriovenous malformations (AVMs) in the bilateral lungs and arterioportal shunts in the liver. He had also been treated for multiple epithelioid hemangiomas in the skin. There was no mutation detected in *endoglin* (*ENG*) or *activin A receptor type II-like kinase 1* (*ACVRL1*) gene, and the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia could not be confirmed. A coil embolization of major AVMs (6 AVMs in the right lung and 5 AVMs in the left) was performed without significant decrease in the shunt fraction. He felt numbness on his lower legs, and peripheral blood eosinophilia, elevated serum IgE levels, and positive MPO-ANCA were observed. Systemic treatment with corticosteroid improved the numbness, eosinophilia, and MPO-ANCA. This is the first report of a case with multiple vascular anomaly including pulmonary AVMs, accompanied by peripheral blood eosinophilia and ANCA-positive peripheral neuropathy.