

症例

非典型的な皮膚症状を呈した Churg-Strauss 症候群の1 女児例

おおおき さよこ*1,2

やまもと やすと*1

よしかわ てつし*1

いぬお ちさと*1

やがみ あきこ*3

まつもと ゆうじ*1

まつなが かよこ*4

なかじま ようこ*1

いとう てつや*1

はじめに

Churg-Strauss 症候群 (CSS) は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangitis: EGPA) とよばれる全身性多発血管炎の一つである。先行症状として気管支喘息、アレルギー性鼻炎があり、末梢血および組織中での好酸球増加を伴って血管炎を生じ、末梢神経炎、紫斑、消化性潰瘍、脳梗塞、脳出血、心筋梗塞、心外膜炎などさまざまな臨床症状を呈する。一般に CSS は 20 歳以上の成人発症が多く、15 歳以下の小児での発症は非常にまれとされている。今回われわれは、口腔内潰瘍という皮疹としては非典型的な症状だったため、確定診断までに時間を要した CSS の 1 例を経験したので報告する。

1 症例

症例：11 歳，女児

主訴：発熱，口腔内潰瘍

家族歴：特記すべき事項なし

既往歴：気管支喘息（8 歳発症，中等症持続型）

内服歴：プラシカスト水和物，サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル，オロパタジン塩酸塩，クロモグリク酸ナトリウム吸入液 1%

現病歴：10 歳 5 カ月時から，四肢に緊満性水疱・滲出性紅斑が出現した。近医皮膚科で副腎皮質ステロイド内服薬・外用剤，抗菌薬などが投与されたが，皮膚症状の増悪と寛解を繰り返していた。11 歳 3 カ月時から口腔内潰瘍を呈するようになり，再度副腎皮質ステロイド内服薬・外用剤，抗菌薬投与を行ったが潰瘍は残存していた。11 歳 5 カ月時，39.0℃の発熱，下腿・手掌・足背に血疱が出現したため精査加療目的で入院となった。腹痛と関節痛の訴えはあったが，下痢や血便はなかった。

入院時現症：身長 145 cm，体重 35 kg，血圧 108/62 mmHg，脈拍 75 回/分，体温 38.0℃

意識清明，口腔内は硬口蓋に潰瘍があり（図 1-a），下顎の歯肉腫脹を軽度認めた。

呼吸音清，心音正常，上腹部に軽度圧痛を認めた。温痛覚障害，麻痺なし。手掌から手背，肘頭，足背，膝に血疱が混在，一部に痂皮化を認め，両側手関節周囲に腫脹と圧痛を認めた。（図 1-b）

*1 藤田保健衛生大学医学部小児科学
〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ケ窪 1-98

*2 刈谷豊田総合病院小児科

*3 藤田保健衛生大学医学部総合アレルギー科

*4 同 医学部アレルギー疾患対策医療学



図1 入院時の皮膚所見

- a : 硬口蓋に潰瘍を認める。
b : 下腿に紫斑、一部血疱を認める。

表1 入院時検査所見

血算		血液生化学		免疫血清	
WBC	10,200/ μ L	TP	7.5 g/dL	IgG	1780 mg/dL
Neu	57%	Alb	3.67 g/dL	IgA	166 mg/dL
Lym	18%	BUN	11.8 mg/dL	IgM	152 mg/dL
Eo	24%	Cre	0.51 mg/dL	CH50	53.8 mg/dL
Mono	1%	BS	114 mg/dL	C3	131 mg/dL
Baso	0%	GOT	15 IU/L	ASK	80倍
RBC	445万/ μ L	GPT	14 IU/L	ASLO	18 U/mL
Hb	12.6 g/dL	CPK	45 IU/L	RF	194 U/mL
Ht	37.3%	T-Bil	0.5 mg/dL	MPO-ANCA	(-)
PLT	33.1万/ μ L	ALP	316 IU/L	抗核抗体	(-)
	凝固機能検査	AMY	60 IU/L		尿検査
PT	76%	T-cho	136 mg/dL	蛋白定性	(-)
PT (INR)	1.17	Na	136 mEq/L	糖定性	(-)
APTT	33.8秒	K	4.7 mEq/L	潜血反応	(-)
Fibrinogen	392 mg/dL	Cl	110 mEq/L	尿沈渣	
FDP	4.4 μ g/mL	CRP	5.8 mg/dL	赤血球	0~2/視野
D-dimer	1.4 μ g/mL			白血球	0~2/視野
Ⅹa因子	63%				

入院時検査所見 (表1): 好酸球数の著明な増加, CRPの上昇を認め, 第ⅩⅢ因子活性は軽度低下していた. 口腔内潰瘍と皮疹部の拭い液から herpes simplex virus (HSV)-1, HSV-2DNAは検出されなかった. 胸部CTでは, 陳旧性炎症性変化と考えられる索状影を認めた以外は特記すべき所見はなかった.

病理組織学的所見: 入院初日に生検した右足背の浸潤性紫斑の病理所見では, 真皮表層から深部にわたり, 血管周囲から周囲間質にかけて広範囲に高度のリンパ球・好中球浸潤を認め, 多数の核破砕物が認められた.

入院後経過 (図2): 多形紅斑, アナフィラクトイド紫斑病, 血管炎などを考慮し, 初期治療

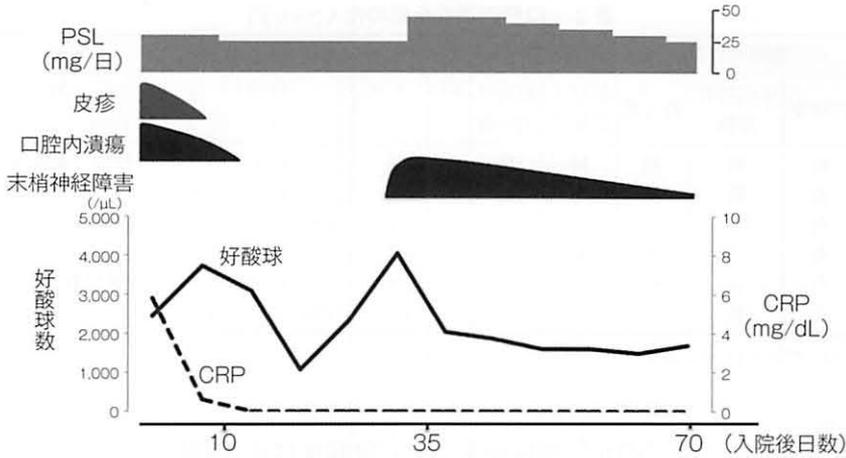


図2 入院後経過

としてプレドニゾロン (30 mg/日 : 0.8 mg/kg/日) の静脈内投与を開始した。その翌日には解熱し、皮疹も徐々に改善した。その後、口腔内潰瘍を血管炎の一症状ととらえ、先行する著明な好酸球増加と気管支喘息症状の既往からCSSと診断した。入院10日目にプレドニゾロンを25 mg/日に減量後、入院33日目に左1~3指の知覚異常が出現した。誘発筋電図にて左正中神経の運動神経伝導速度の振幅低下を認めたため、CSSによる神経症状(末梢神経障害)と判断。いったんプレドニゾロンを45 mg/日に増量した。増量後徐々に神経症状は改善したが、知覚異常は残存した。その後は、1週間ごとにプレドニゾロンを5 mgずつ漸減、症状の増悪や新たな症状の出現がないことを確認し、入院73日目に退院した。退院後もステロイドを漸減し、0.25 mg/kg/日で転居のため転院となった。経過中、皮疹は徐々に減少、消失したが、末梢神経症状は改善したものの、完全に消失しなかった。

2 考察

CSSは、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症ともよばれ、1951年にChurgとStraussによって報

告された全身性多発血管炎の一つで、気管支喘息、好酸球増多症が血管炎症状に先行するのが特徴である。好発年齢は40歳代で、15歳以下の小児での発症は非常にまれとされている¹⁾²⁾³⁾。CSSは小型血管炎に分類され、病理組織学的特徴として肉芽腫形成がある。病変は全身のあらゆる臓器で形成され、とくに肺病変が最も多く、重篤な喘息発作や肺浸潤を呈する。さらに多彩な肺外病変のなかでも末梢神経障害の頻度は比較的高く、ほとんどが多発単神経炎の症状で出現する²⁾。いずれにせよ、小児において本疾患の発症頻度が低いこと、さらに多彩な臨床症状を呈するため、小児のCSSは診断に難渋することが多い。

わが国では、診断には厚生労働省の診断基準が用いられている。本症例では、気管支喘息と好酸球増加の主要所見が先行し、当院受診時には発熱、炎症反応上昇、好酸球増加を伴う白血球数の上昇を認めていた。しかしながら、皮疹は典型例にみられる紫斑と異なり血疱を呈しており、口腔内に難治性の潰瘍を認めていた。横山らの報告によると、皮膚病変26例中の9例に血疱が認められ、そのような症例では病理学的に一般的な肉芽腫像より壊死性血管炎を呈することが多いとされている⁴⁾。さらに、主要臨床

表2 口腔内潰瘍を認めたCSS 6例

年齢(歳)	性別	臓器合併症			皮膚組織所見		MPO-ANCA	治療	予後	報告年
		肺病変	末梢神経障害	腎病変	壊死性血管炎	血管外肉芽腫				
2	男	有	無	無	無	無	陰性	PSL	軽快(頻回再発)	2003 ¹⁾
41	女	有	無	無	有	無	陰性	PSL	軽快	2005 ⁵⁾
14	女	有	NR	無	NR	NR	陰性	PSL, oral CYC	軽快	2006 ¹⁾
15	女	有	無	無	有	無	陰性	PSL	軽快(12カ月で再発)	2007 ⁶⁾
79	女	有	有	無	無	有	陰性	PSL	軽快(末梢神経障害は残存)	2011 ⁷⁾
26	女	有	無	無	有	無	NR	PSL, oral CYC	NR	2013 ⁸⁾

NR=not reported, PSL=prednisolone, CYC=cyclophosphamide

所見のなかの血管炎所見として消化管出血が挙げられているように、小腸を含む消化管潰瘍はよく認められるが、本症にみられたような口腔内の難治性潰瘍合併例はきわめてまれと思われる。

表2に示すように口腔内潰瘍を合併したCSS症例は、過去に国内3例と国外3例のみで、全6例中3例が小児期発症であった。MPO-ANCAは測定された5例全例で陰性で、皮膚以外の臓器病変としては、肺病変合併例が6例(100%)、末梢神経障害合併例が1例(16%)だが、腎病変合併例はなかった。今後症例を蓄積し、口腔内潰瘍病変を合併したCSS症例の臨床的特徴を明らかにすることで、鑑別診断に有用な情報が得られると思われる。

CSSの治療は、Five Factor Score (FFS)をもとに予後を予測し決定する²⁾。FFSは、①血清クレアチニン値(>1.58 mg/dL)、②蛋白尿(>1 g/日)、③重症の消化管病変、④心臓病変、⑤中枢神経系病変の5つの評価項目を基にスコア化し、値が高いほど重症、予後不良であり、これら5項目のうち1つでも満たせば免疫抑制薬の併用が推奨されている²⁾。本症例では、FFSは0点であり、ステロイド単独で治療を開始した。その後、口腔内潰瘍、紫斑などの皮膚症状は速やかに改善したが、神経症状についてはステロイドを増量しても完全に消失しなかった。前述のようにCSSにおける多発単神経炎の

合併頻度は比較的高いが、ステロイドや免疫抑制薬に抵抗性で後遺症を残す症例が多く、QOLの低下を招く原因となる⁹⁾。近年、大量γグロブリン療法の有効性が報告されており⁹⁾、重症の神経炎合併例には治療選択肢の一つになり得る。

典型的な血管炎や血管外好酸球浸潤、肉芽腫形成は、成人例より小児例で多いとされているが¹⁾、本症例では、好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫組織病変は確認できなかった。Reidらは、23人のCSS患者を検討し、病理組織学的に好酸球浸潤を認めた症例は23人中8人のみで、病理診断よりも臨床症状に基づいた診断基準のほうが有用と指摘している¹⁰⁾。しかしながら、病理組織学的解析の有用性を正確に評価するには、生検病変部位、時期などの条件を統一した前方視的解析が必要と考えられ、希少疾患として全国統一の診断・治療プロトコールでの臨床研究が望まれる。

CSSの予後は、若年発症例が成人発症例にくらべやや不良と考えられている。Jochenら¹⁾の小児CSSの報告では、改善例が27例(81%)で、死亡例が6例(18%)だったのに対し、Guilleminら³⁾の成人発症例を中心とした検討では、原疾患による死亡例は約10%と報告されている。死亡の原因は、循環器系の障害(心不全)による死亡が3例(50%)、呼吸機能不全が1例、消化管穿孔が2例で、心筋障害や重症消化

管出血が存在する場合は予後が不良となる可能性が高い。またこれら死亡例の FFS は 0 から 4 までさまざまで、必ずしも病初期の重症度スコアが患児の予後を反映し得ないことがうかがわれる。本症例は、心病変、消化管病変ともに存在せず、ステロイド治療にも速やかに反応した。しかし、末梢神経障害はステロイドの増量にもかかわらず、残存しており、今後も循環器、呼吸器合併症を中心に長期的にフォローアップしていく必要がある。



- 1) Zwerina J et al : Churg-Stauss Syndrome in childhood : A Systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum* 2009 ; 39 : 108-115
- 2) Dunogue B et al : Churg-Strauss Syndrome : Clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2011 ; 32 : 298-309
- 3) Guillevin L et al : Churg-Strauss syndrome.

Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999 ; 78 : 26-37

- 4) 横山真為子ほか : Churg-Strauss 症候群—治療と予後について—。 *西日本皮膚科* 2000 ; 62 : 448-453
- 5) 三浦龍司ほか : Churg-Strauss 症候群の 1 例。 *臨床皮膚科* 2005 ; 59 : 1284-1287
- 6) Delplace D et al : Oral ulceration : an unusual manifestation of Churg-Strauss syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 ; 21 : 969-972
- 7) 新井俊弘ほか : 頬粘膜潰瘍を契機に診断された Churg-Strauss 症候群の 1 例。 *日本口腔外科学会雑誌* 2012 ; 58 : 665-669
- 8) Oiwa H, Sugiyama E : Refractory oral ulcers in 26 year old japanese woman. *Intern Med* 2013 ; 52 : 1437
- 9) Matsuda T et al : Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy for peripheral neuropathy in the remission stage of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss syndrome). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2013 ; 36 : 217-225
- 10) Reid AJ et al : Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *Q J* 1998 ; 91 : 219-229

○ ○ ○