

著明な好酸球増多と浮腫を認めた2例

豊田雅夫* 鈴木大輔 上原吾郎 梅園朋也
堀木照美** 谷亀光則* 遠藤正之 黒川 清
堺 秀人

Two cases of episodic angioedema associated with eosinophilia

Masao TOYODA*, Daisuke SUZUKI, Goroh UEHARA, Tomoya UMEZONO, Terumi HORIKI**, Mitsunori YAGAME*, Masayuki ENDOH, Kiyoshi KUROKAWA, and Hideto SAKAI

*Division of Nephrology and Metabolism, **Division of Haematology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokai University, Kanagawa, Japan

We experienced two cases of limb edema of unknown pathogenesis. No evidence was found concerning involvement of the kidneys, heart or other visceral organs. Case 1 was 22-year-old woman. Her white blood cell count increased to 13,100/ μ l with 65.0% eosinophils. Case 2 was a 27-year-old woman. Her white blood cell count increased to 23,300/ μ l with 67.0% eosinophils. In these cases, extensive diagnostic evaluations revealed no evidence of atopy, neoplasms, collagen-vascular disease, or parasitic infestation.

We diagnosed these cases as episodic angioedema with eosinophilia. In both cases, the angioedema improved gradually in parallel with a decrease in the white blood cell count. This disorder is very rare, but it is very important to consider it in differential diagnosis especially for nephrologists.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 44-48.

Key words : angioedema, eosinophilia

緒 言

日常診療の中で“むくみ”を主訴に受診する患者は稀ではなく、その鑑別は多岐に及ぶ。通常、全身性・限局性から始まり、病歴や理学所見さらに検査データなどから腎性、肝性、心原性、内分泌性、特発性などと鑑別し、比較的容易に治療方針が決定していく。しかしながら、今回われわれは“むくみ”を主訴に他の医療機関を受診し、鑑別に苦慮したため当院に紹介された2例を経験した。この2例は著明な好酸球増多を呈しており、いずれの症例も好酸球増多が決め手となり鑑別・治療に至ることができたので報告する。

症 例

【症例1】

患 者：22歳，女性

主 訴：両上下肢浮腫

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：1999年6月，皮膚搔痒感と両上下肢浮腫にて近医受診。尿蛋白陰性，腎機能，肝機能異常を示唆する所見なく，胸部X線所見でも異常は認めなかったため診断に苦慮し，浮腫の精査加療目的にて当科紹介となった。

来院時現症：身長163cm，体重68.6kg(普段は61.0～62.0kgで推移)，BMI 25.8，血圧120/70mmHg，体温36.5°C，貧血・黄疸認めず。肺野清，心音純。腹部平坦・

Table 1. Laboratory findings(case 1)

<Peripheral blood>		<LDH isosyme>	
WBC	13.1 × 10 ³ /μl	LDH 1	14.7%
Segment	21%	LDH 2	32%
Stab	0%	LDH 3	26%
Lympho	10%	LDH 4	15%
Mono	4%	LDH 5	12.6%
Eosino	65%	<Others>	
Baso	0%	IgG	1,650 mg/dl
RBC	4.64 × 10 ⁶ /μl	IgA	339 mg/dl
Hb	13.4 g/dl	IgM	195 mg/dl
Ht	40.5%	IgE	330 mg/dl
PLT	18.1 × 10 ⁴ /μl	C ₃	73 mg/dl
<Biochemical examination>		C ₄	32 mg/l
TP	7.1 g/dl	CH ₅₀	48.5 IU/l
Alb	4.1 g/dl	ANA	× 20
GOT	14 IU/l	<Ulinalysis>	
GPT	9 IU/l	Prot	(-)
LDH	652 IU/l	Glu	(-)
ALP	132 IU/l	OB	(-)
γ-GTP	13 IU/l		
UA	3.3 mg/dl		
BUN	16 mg/dl		
Cr	0.6 mg/dl		
Na	139 mEq/l		
K	4.3 mEq/l		
Cl	108 mEq/l		
CRP	<0.09 mg/dl		

Table 2. Laboratory findings(case 2)

<Peripheral blood>		<LDH isosyme>	
WBC	23.3 × 10 ³ /μl	LDH 1	13.8%
Segment	18%	LDH 2	29.6%
Stab	0%	LDH 3	28.9%
Lympho	10%	LDH 4	15.5%
Mono	4%	LDH 5	12.1%
Eosino	67%	<Others>	
Baso	1%	IgG	1,620 mg/dl
RBC	4.22 × 10 ⁶ /μl	IgA	81 mg/dl
Hb	12.5 g/dl	IgM	250 mg/dl
Ht	36.8%	IgE	564 mg/dl
PLT	24.3 × 10 ⁴ /μl	ANA	× 40
<Biochemical examination>		<Ulinalysis>	
TP	6.8 g/dl	Prot	(-)
Alb	4.3 g/dl	Glu	(-)
GOT	17 IU/l	OB	(-)
GPT	23 IU/l		
LDH	596 IU/l		
ALP	107 IU/l		
γ-GTP	16 IU/l		
UA	3.4 mg/dl		
BUN	8 mg/dl		
Cr	0.6 mg/dl		
Na	139 mEq/l		
K	4.2 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		
CRP	0.13 mg/dl		

軟。両上下肢に浮腫を認めた。

来院時検査所見：当院での初診時検査でも同様に尿蛋白陰性、腎機能や肝機能異常を示唆する所見は認めなかったが、Table 1 に示すように、WBC 13,100/μl、好酸球 65.0%と著明な好酸球増多を認めた。また、血清 IgM 値の上昇、血清 LDH 値の上昇を認めた。胸腹部の X 線写真には明らかな異常所見は認められなかった。

臨床経過：浮腫発生以前に薬剤や健康食品などの使用は認められず、蕁麻疹による痒痒感、著明な好酸球増加、血清 IgM 値高値などから好酸球性血管性浮腫と診断し、副腎皮質ステロイドの内服治療(プレドニゾン 30 mg/day)にて浮腫は約 1 週間で軽快傾向を認めた。しかし、プレドニゾンを急速に減量したところ浮腫の再燃が認められたため、増量後徐々に減量した。56 日目には WBC 7,200/μl、好酸球 1.9%、血清 IgM 値 63 mg/dl まで改善し痒痒感や浮腫の再発も認めなくなった。

【症例 2】

患者：27 歳、女性

主 訴：下肢浮腫

既往歴：感染経路；時期不明であるが B 型肝炎ウイルス感染あり

家族歴：特記事項なし

現病歴：1999 年 11 月、家人に下肢の浮腫を指摘され近医受診。利尿剤の投与を受けるも改善なく、皮疹も出現したため当科紹介となった。

来院時現症：身長 154 cm、体重 71.2 kg(普段は 64.0 ~ 65.0 kg で推移)、BMI 30.0、血圧 128/70 mmHg、体温 36.2°C、貧血・黄疸認めず。肺野清、心音純。腹部平坦・軟。下肢に浮腫を認めた。

来院時検査所見：尿蛋白陰性、腎機能、肝機能異常を示唆する所見なし、胸部 X 線上異常所見は認めなかった。しかしながら、Table 2 に示すように WBC 23,300/μl、好酸球 67.0%と著明な好酸球増多を認めた。また、血清 IgM 値、血清 LDH 値は高値であった。

臨床経過：著明な好酸球増加を認めるも原因となるような薬剤などの使用はなく、さらに蕁麻疹出現、血清 IgM 値高値などから好酸球性血管性浮腫と診断した。治療とし

て副腎皮質ステロイド投与を考えたが、HBs Ag 陽性であるため自然経過で経過観察したところ、徐々に皮疹、浮腫とも軽快し、43日目にはWBC 7,300/ μ l、好酸球9.6%、体重も68.5 kgとなった。

考 察

われわれは、著明な好酸球増多と浮腫を認めた2例を経験し、これらを好酸球性血管性浮腫(episodic angioedema associated with eosinophilia)と診断した。好酸球性血管性浮腫は1984年に Gleich ら¹⁾によって初めて報告された疾患で、著明な好酸球増多と四肢の血管性浮腫を特徴とする疾患である。寄生虫疾患やアレルギー性疾患、免疫疾患などの基礎疾患は認められない。他の所見としては本症例に認められたように強い痒痒感を伴う蕁麻疹などいくつか本疾患に特徴的所見が存在する(Table 3)。同じように著明な好酸球増多を認める好酸球増多症候群(hypereosinophilic syndrome)では好酸球が肺浸潤した場合はPIE症候群、肝臓に浸潤した場合は肝腫大や肝機能障害といった好酸球の臓器浸潤に伴う症状があることが特徴であるのに対し、好酸球性血管性浮腫は皮膚以外の臓器浸潤は認めないことが鑑別点となる。われわれの経験した2症例では皮膚科受診や皮膚生検は施行されず、発熱は認めなかったが、四肢に局限した浮腫、浮腫に比較的一致した蕁麻疹、体重増加という特徴的臨床症状を認め、また、著明な末梢血好酸球増加はあるものの、皮膚以外の臓器浸潤を示唆するような臨床所見は認めなかったことから診断に至った。

さらに、好酸球性血管性浮腫では様々なタイプの免疫異常を伴うことが多く、血清IgM値や血清IgE値が高値を示すことが多いとされる²⁻⁵⁾。本症例でも血清IgM値はやはり高値であった。ほかに血清学的特徴としては血清LDH値の上昇があげられる^{6,7)}。われわれが経験した2例においても血清LDH値の上昇は認められ、その分画ではいずれもリンパ球由来と考えられるLDH3、LDH4が高い傾向が認められたが、このLDH3、LDH4パターンが本疾患の病態とどの程度関連しているか、また特異的現象なのかについては症例蓄積による検討が待たれる。

過去の報告から好酸球性血管性浮腫の臨床症状を本邦例と海外例で比較してみると、発症年齢・性別は海外例では片寄りはないが、本邦例は本2症例同様に若年女性に報告が多い。また、発熱は海外例で多く認められる傾向がある。浮腫の存在部位も海外例では全身や顔面にまで拡がる例が多いが、本邦例では四肢に局限する例が多く、手背、

Table 3. Clinical characteristics of episodic angioedema associated with eosinophilia

Recurrent attacks of angioedema
Weight gain
Urticaria
Fever
Marked eosinophilia
Increased serum IgM levels
Eosinophilic infiltration is limited only skin.
Benign course
Idiopathic

足背の腫脹が比較的特徴的との報告も少なくない。今回の症例1でも上下肢に局限した浮腫であり、手背・足背で強く、症例2では下肢に局限した浮腫でやはり足背の腫脹を伴っていた。また、海外例では再発頻度が高いのに対し本邦例では再発は比較的少ない傾向が認められるようである(Table 4)。このように臨床像に多少の相違が存在するが、これらが環境因子によるものか遺伝因子によるものかは議論の余地があるところである。

好酸球性血管性浮腫の発症機序としては、好酸球の皮膚浸潤と好酸球からのleukotriene C4(LTC4)やmajor basic protein(MBP)放出によって刺激された活性化肥満細胞からのヒスタミンが血管透過性を亢進させ、血管性浮腫を引き起こすのではないかと考えられている¹⁾。また、HLA-DR陽性T細胞が本疾患患者末梢血で増加しているとの報告や、病変部皮膚組織内にCD4陽性T細胞が多く浸潤しているとの報告から、以前より活性化されたCD4陽性T細胞が本疾患の病態に深く関わっていると考えられてきた^{2,3)}。最近、Enokiharaらが本疾患患者2例を用い血中好酸球コロニーの活性化が抗IL-5抗体によって中和されることを報告し⁸⁾、それに引き続き本疾患においてはIL-5の血中濃度上昇が好酸球増多のピークよりも先に認められ、さらに好酸球増多のピーク以前にHLA-DR陽性T細胞の割合が上昇していることが明らかにされた。このことから、何らかの機序によりT細胞が活性化され、これから放出されるIL-5が好酸球増多を引き起こしていると考えられる⁹⁾。しかしながら、現在までのところT細胞がいかなるメカニズムで活性化されるのか、また、なぜ好酸球浸潤が皮膚のみにとどまるのかといったことは不明である。

治療に関しては自然寛解するものも少なくなく^{10,11)}、プレドニゾロン投与にて改善するものが多いとされているが、プレドニゾロンの減量により症状の再発をみることも

Table 4. Difference of clinical characteristics between foreign and Japanese cases

Authors	Age	Sex	Fever	Angio edema	Recurrence
Foreign cases					
Gleich et al.	4	F	(+)	Systemic	(+)
	7	F	(+)	Systemic	(+)
	16	M	DNG	Face, Limbs	(+)
	28	M	DNG	Limbs	(+)
Katzen et al.	2.5	F	(+)	Systemic	(+)
Hill et al.	3	M	(-)	Face, Limbs	(+)
Wolf et al.	30	F	(+)	Systemic	(+)
Lassalle et al.	7	M	DNG	Face, Limbs	(+)
	10	M	DNG	Face, Limbs	(+)
	25	F	(-)	Limbs	(+)
Schiavino et al.	24	F	(-)	Systemic	(+)
Butterfield et al.	19	F	(+)	Face, Limbs, Hands	(+)
Putterman et al.	18	F	(+)	Face, Limbs	(+)
Japanese cases					
Tsurumachi et al.	22	F	(-)	Legs	(-)
	37	F	(-)	Legs	(-)
Tsuda et al.	21	F	(-)	Limbs	(-)
	27	F	(-)	Feet	(-)
Tabe et al.	24	F	(-)	Limbs	(-)
Yamashita et al.	28	F	DNG	Limbs	DNG
Take et al.	25	F	DNG	Feet	(-)
	25	F	DNG	Legs	(-)
	28	F	(+)	Systemic	(-)
	33	F	DNG	Legs	(-)
Ohashi et al.	24	F	(-)	Limbs	(-)
	24	F	(-)	Legs	(-)
	24	F	(-)	Limbs	(-)
Nishii et al.	23	F	(-)	Limbs	(-)
Nishimoto et al.	27	F	(-)	Feet, Hands	(-)
Murakami et al.	18	M	(+)	Limbs	(+)
Hara et al.	21	F	(-)	Legs, Feet	(-)
	29	F	(-)	Limbs	(-)
Okahara et al.	26	F	(-)	Legs	(-)
	28	F	(+)	Legs, Feet	(-)
Kawano et al.	45	F	(-)	Limbs	(+)

DNG : data not given

ある。われわれの2例についても1例はプレドニゾロン投与により速やかに改善を認め、プレドニゾロン減量中の再発も緩徐減量にて寛解を得た。もう1例に関しては肝炎ウイルス感染があったためプレドニゾロン投与を見合わせた。結果的に自然寛解し再発は認めていない。また、本疾患の病態の一つにヒスタミン放出があり、皮膚の掻痒を伴う症例が多いため、特に皮膚科領域で抗ヒスタミン剤の投与が試みられてきたが¹²⁻¹⁴⁾、治療としては無効であるとの意見もある。

日常診療の中で浮腫、いわゆる“むくみ”を主訴に訪れ

る患者は多いが、本2症例はいずれも初診時に鑑別不能の浮腫として紹介された。好酸球性血管性浮腫自体は腎機能、心機能、肝機能などに影響はないため、本疾患に特異的な臨床的特徴や検査値異常を知らない場合は的確な診断ができずに誤った治療にもつながる可能性もある。好酸球性血管性浮腫は現在までに本邦では二十数例が報告されるのみの稀な疾患ではあるが、特に浮腫性疾患を数多く診療する腎臓内科では鑑別疾患の一つとして常に念頭におくことが正確な診断・治療に重要であると考え報告した。

文 献

1. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 1621-6.
2. Katzen DR, Leiferman KM, Weller PF, Leung DYM. Hypereosinophilia and recurrent angioneurotic edema in a 2½-year-old girl. *Am J Dis Child* 1986 ; 140 : 62-4.
3. Wolf C, Pehamberger H, Breyer S, Leiferman KM, Wolff K. Episodic angioedema with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 21-7.
4. Schiavino D, Gentiloni N, Murzilli F, Gebreselassie M, Rocca LML, Patriarca G. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome). *Allergol ET Immunopathol* 1990 ; 18 : 233-6.
5. Putterman C, Barak V, Caraco Y, Neuman T, Shalit M. Episodic angioedema with eosinophilia : a case associate with T cell activation and cytokine production. *Ann Allergy* 1993 ; 70 : 243-8.
6. 田部陽子, 今山修平, 堀 嘉昭. 皮膚症状を伴った Hypereosinophilic Syndrome の2例. *西日皮膚* 1990 ; 52 : 896-9.
7. 岡原佳代, 堀内賢二, 岩本俊之, 矢村宗久. Episodic Angioedema Associated with Eosinophilia の2例. *西日皮膚* 1996 ; 58 : 764-6.
8. Enokihara H, Kajitani H, Nagashima S, Tsunogake S, Takano N, Saito K, Furusawa S, Shishido H, Hitoshi Y, Takatsu K. Interleukin 5 activity in sera from patients with eosinophilia. *Br J Haemat* 1990 ; 75 : 458-62.
9. Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N, Gleich GJ. Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood* 1992 ; 79 : 688-92.
10. 津田道夫, 三村みどり : Episodic angioedema の2例. *日皮会誌* 1990 ; 100 : 408.
11. 山下典子, 山口令子, 川島 真, 肥田野信. 好酸球増多を伴った四肢の血管性浮腫の1例. *日皮会誌* 1991 ; 101 : 663
12. 大橋明子, 石田としこ, 山本真由美, 玉置昭治. Episodic Angioedema Associated with Eosinophilia の3例. *皮膚臨床* 1992 ; 34 : 1751-4.
13. 西本正賢, 中島邦之, 佐々木和江, 佐々木道生, 高岩堯 : Angioedema with eosinophilia. *日皮会誌* 1993 ; 103 : 533-8.
14. 西井芳夫, 川津友子 : 一過性好酸球性血管性浮腫の1例. *臨皮* 1993 ; 47 : 991-5.