

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2006.12) 16巻2号:77～81.

Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia(NEAE)の1例

井川哲子, 橋本喜夫, 山本明美, 飯塚一

## Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia (NEAE) の 1 例

井川 哲子<sup>1)</sup> 橋本 喜夫<sup>1)</sup> 山本 明美<sup>2)</sup>  
飯塚 一<sup>2)</sup>

### 要 旨

30歳女性。初診の1ヶ月前から手足の浮腫と蕁麻疹様紅斑が出現し、当科を受診した。両前腕と下肢の著明な浮腫と、末梢血好酸球増多(26%, 3146/ $\mu$ l), IL-5高値を認め、初診前の1週間で3kg体重が増加していた。臨床経過と病理組織検査結果からNonepisodic angioedema associated with eosinophilia (NEAE)と診断し、末梢血好酸球増多が続くためトシル酸スプラタスト内服を開始し、約1ヶ半月で手足の浮腫は消失、末梢血好酸球の減少、IL-5値の正常化が得られた。NEAEの本邦報告例について、その傾向をEpisodic angioedema associated with eosinophilia (EAE)と比較検討した。また、その病態についても若干の文献的考察を加え、ここに報告する。

**Key Words:** 血管浮腫, 好酸球増多, IL-5, トシル酸スプラタスト

### はじめに

1984年にGleichら<sup>1)</sup>は繰り返す血管浮腫、蕁麻疹、発熱、体重増加、末梢血好酸球の著明な増加をとともなうも、皮膚以外の臓器への好酸球浸潤を認めず予後良好な症例を、Episodic angioedema associated with eosinophilia (EAE)として報告した。以来、欧米、本邦において同様の症例が多数報告されているが、本邦では欧米に比べ軽症例が多く、1998年にChikamaら<sup>2)</sup>は四肢に限局した再発を認めない浮腫で、発熱やIgM増加をとともなわず、ステロイド治療の必要がないかあっても少量で軽快する、という本邦での特徴を纏めNonepisodic angioedema associated with eosinophilia (NEAE)として報告した。今回われわれは、トシル酸スプラタストが有効だったNEAEの1例を経験したのでここに報告する。

### 症 例

患者: 30歳, 女性

初診: 2006年5月16日

主訴: 両前腕, 下腿の限局性浮腫。出現消褪を繰り返す膨疹。

既往歴: 現在授乳中

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 初診の1ヶ月前から特に誘因無く、両側前腕, 下腿の浮腫が出現し、膨疹の出現も繰り返すため、5月8日当院内科を受診するも、内科的には異常所見なく、当科へ紹介され初診した。

現症: 両前腕から手(図1a), 両下腿(図1b)に著明な指圧痕を残さない浮腫を認める。内科初診後から当科初診までの1週間で体重が3kg増加していた。発熱, 関節痛は認めなかった。

臨床検査所見: WBC12000/ $\mu$ l (eos26.0%), RBC440  
 $\times$ 104/ $\mu$ l, Hb13.2g/dl, Plt295 $\times$ 103/ $\mu$ l, AST16IU  
/l, ALT10IU/l, LDH302IU/l, ALP228IU/l,  
 $\gamma$ GTP 8 IU/l, T-Bil0.7mg/dl, BUN9.3mg/l, Cr0.63  
mg/dl, TP6.8g/dl, Alb4.0g/dl, Na145mEq/l, K  
3.7mEq/l, Cl107mEq/l, Ca9.1mEq/l, CRP0.04mg  
/dl, IgG1243mg/dl, IgA147mg/dl, IgM112mg/dl,  
IgE244mg/dl, IL-5 19.4pg/ml, ANA<40 $\times$

異常値を下線で示す。初診時血液検査では、好酸球は

1) 旭川厚生病院 皮膚科 〒078-8211 旭川市1条通24丁目

2) 旭川医科大学皮膚科学講座



図1 a

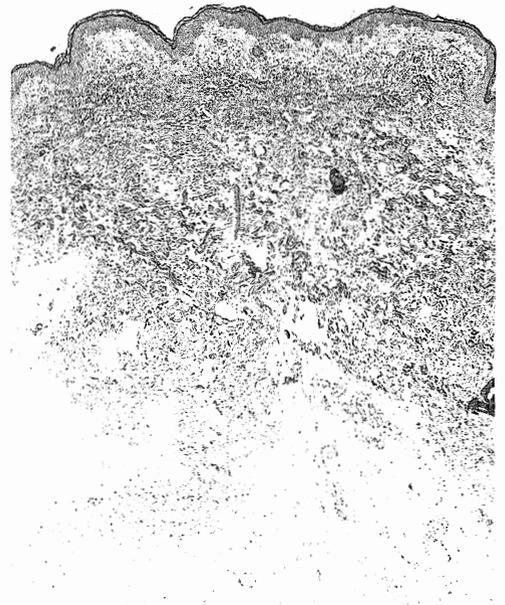


図2 a



図1 b

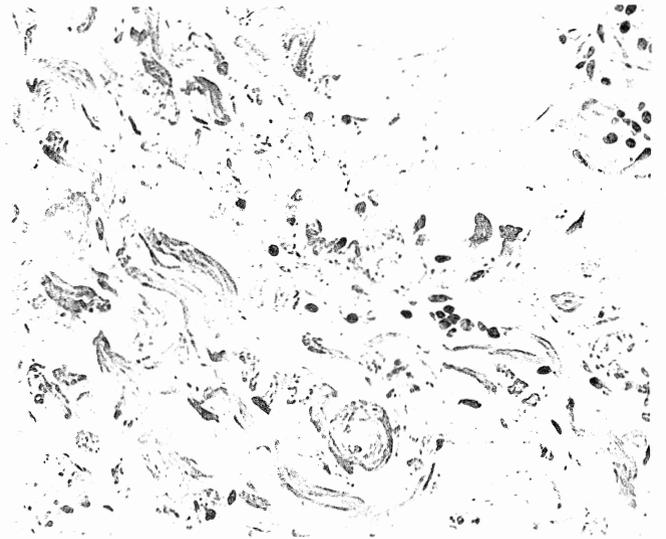


図2 b

図1 両前腕から手背 (b)、両下腿 (a) に著明な指圧痕を残さない浮腫を認める。

実数で $3146/\mu\ell$ まで上昇していた。また、IgEとIL-5も上昇していたが、IgMは正常だった。

皮膚病理組織所見：表皮には著変なく、真皮上層に浮腫を認めた (図2 a)。強拡大像では、真皮下層から皮下にかけて、好酸球が膠原線維間に軽度浸潤している像が見られた (図2 b)。Flame figureは認めなかった。Eosinophil cationic protein (ECP) 染色も行ったが陰性だった。

経過：鑑別疾患としてはhypereosinophilic syndrome (HES), eosinophilic cellulites, eosinophilic fasciitis, EAE, 血管性浮腫などが考えられる。好酸球増多の期

図2 表皮には著変なく、真皮上層に浮腫を認めた (a)。強拡大像では、真皮下層から皮下にかけて、好酸球が膠原線維間に軽度浸潤していた (b)。

間が短いこと、発熱などの全身症状を欠くこと、特記すべき家族歴もなく、経過と血液検査、病理組織検査結果からNEAEを第一に考えた。

蕁麻疹様皮疹に対して、初診時から塩酸エピナスチン内服を開始しており、内服後皮疹は消褪したものの、四肢の浮腫は著明で、本人も皮疹の消褪を早く望んでいたこともあり、5/23からトシル酸スプラスト300mg/日内服を開始した。内服後はすみやかに好酸球数が減少し、四肢の浮腫も初診から1ヶ月半で略消褪している (図3)。

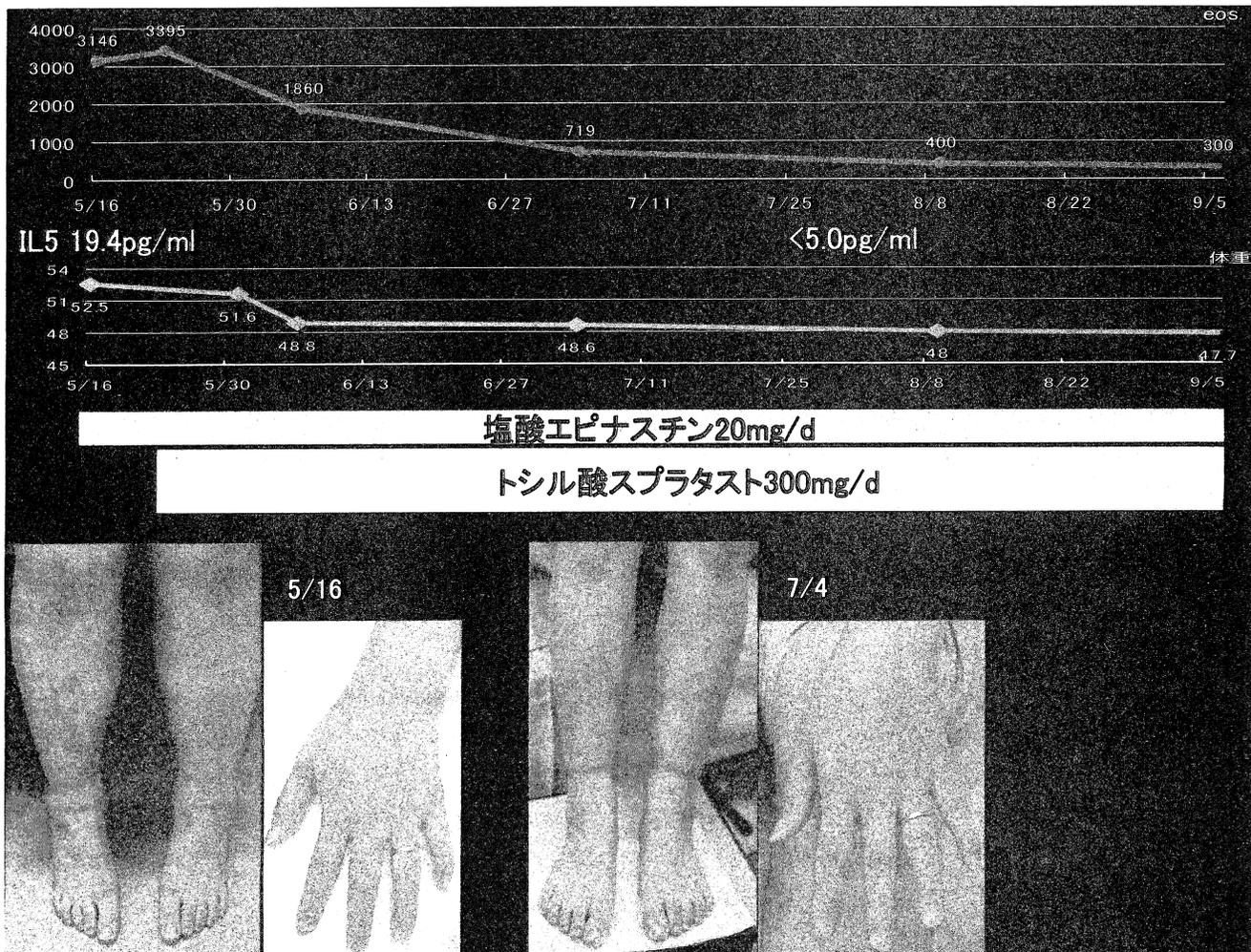


図3 トシル酸スプラタスト内服開始後から好酸球数と体重の減少がみられ始め、7月4日の時点で下腿と手背の浮腫はほぼ消褪している。IL-5値も内服開始2ヶ月程で正常範囲内に戻っている。

考 案

1984年Gleichら<sup>1)</sup>の報告以来本邦でもEAEの報告が多数見られている。本邦の症例は欧米に比べ軽症で、再発の少ないものが多く、1998年にChikamaら<sup>2)</sup>は、①四肢に限局し再発を認めない浮腫、②20代から30代の女性に好発する、③発熱などの全身症状をとまなわない、④血清IgM値の上昇を認めない、⑤基本的には自然寛解が見込まれ、ステロイド治療の必要がないかあっても少量で軽快する、という本邦での症例の特徴を纏めNEAEとして報告した。

EAEとNEAEの異同については、諸説あり定説は未だにない。本邦でEAE、及びNEAEとして報告された93例に自験例を加えた94例について比較検討した(表1)。本邦では85/94例がNEAEであり、NEAEは全例女性の報告である。EAEの場合、浮腫は顔面や体幹にまで及び、体重増加、好酸球増多の度合いはいずれも

表1 EAE及びNEAEの本邦報告例の比較

	EAE	NEAE
症例数		9 85
男女比	男：女 = 5 : 4	男：女 = 0 : 85
年齢	12~71歳 平均34.5歳	20~46歳 平均28.3歳
浮腫の局在	四肢限局 6例 全身性 3例	四肢限局 85例 全身性 0例
体重増加*	4~15kg 平均7.04kg	0~8kg 平均2.95kg
蕁麻疹**	9/9例	27/80例
好酸球数*	6,128~48,732/μl 平均15,788.8 μl	882~66,234 μl 平均6864.3 μl
IgM上昇(≥250mg dl)*	1/9例	7/76
ステロイド使用	9/9例	29/85例
再燃	9/9例	0/85例
罹病期間	4ヶ月~5年	半月~3ヶ月

\*記載のあった76例について集計

\*\*記載のあった80例について集計

表2 NEAEと鑑別を必要とする諸疾患

	NEAE	EAE	HES	eosinophilic fasciitis	eosinophilic cellulitis	血管神経浮腫
性差	概ね女性	男<女	概ね男性	男>女	なし	男<女
好発年齢	20~30歳代	10~40歳代	20~50歳代	20~60歳代	20~50歳代	30~40歳代
皮疹	四肢限局の浮腫 蕁麻疹様紅斑	体幹へも拡大する浮腫 蕁麻疹様紅斑	蕁麻疹、血管浮腫、 不整形紅斑、紫斑、 など、多彩な皮疹	四肢の有痛性腫脹、 板状硬化 “オレンジの皮様”皮膚	顔面、四肢>体幹の 境界明瞭な紅斑	限局性、非陥凹性浮腫
発熱	-	+	+	時に+	時に+	-
体重増加	+	++	多少+	-	-	-
他臓器病変	-	-	心臓、肺、神経病変が主	-	-	気道、消化管の浮腫
白血球増多	+	+	+	時に+	-	-
好酸球増多	+	++	+	+	+	-
経過	数ヶ月で再燃なく消褪	数ヶ月~年余に渡り再燃	数ヶ月~数年 難治	数週間~数ヶ月	1~2ヶ月	数時間~数日
治療	自然寛解もあり 抗ヒスタミン剤 少量ステロイド内服	ステロイド内服	ステロイド内服 免疫抑制剤	ステロイド内服が著効	ステロイド内服	抗ヒスタミン剤内服 アンドロゲン予防内服 トラネキサム酸予防内服

NEAEよりも大きい。さらに、症状のコントロールに全例でステロイド使用が必要な点がNEAEと大きく異なる。尚、ChikamaらがのべていたNEAEでは血清IgM値の上昇が見られないと言う特徴は、必ずしも当てはまらず、血清IgM値の上昇の有無はEAEとNEAEの重要な鑑別点とはならないと思われる。

EAE以外にも好酸球増多や、局所の浮腫を示す疾患が、鑑別対象となる(表2)。局所の浮腫を示す疾患としては、血管神経浮腫(Quincke浮腫)があるが、浮腫がより小規模な範囲であり、好酸球の増加も著明ではない。遺伝性、後天性のC1 inhibitorの欠損や、薬剤性、自己免疫性に生じる場合もあるが、特発例も多い。好酸球が増多する疾患としては、第一にHESが上げられる。HESでは末梢血、骨髓に好酸球が増多、組織中に好酸球が浸潤し内臓諸臓器の障害が生じるのが特徴である。6ヶ月という長期間に渡って1500/ $\mu$ l以上の好酸球増多が続く点でNEAEとは異なる。他に、eosinophilic cellulitesでは、顔面、四肢の境界明瞭な浸潤を伴う紅斑が特徴的であること、eosinophilic fasciitisでは、運動、労作後などの外傷後に四肢のびまん性腫脹、板状硬化が見られ疼痛を伴うことなど、臨床像から比較的鑑別可能である。

EAE<sup>3),4)</sup>及びNEAE<sup>5),6)</sup>では、末梢血好酸球の増多に先立って血清IL-5の上昇が見られ、症状軽快と共に低下することが知られており、自験例でもこの傾向が

見られた。このことから、何らかの刺激で活性化したTh2細胞から産生されたIL-4、IL-5によって、好酸球が活性化、脱顆粒蛋白であるMajor basic protein (MBP)、Eosinophil cationic protein (ECP)などが放出され、組織中に浸潤、肥満細胞を刺激しヒスタミンを遊離することで浮腫や蕁麻疹様皮疹が出現するという説が有力ではあるが、本症の病態は未だ明らかではない。自験例でも組織中のECP染色を試みたが、好酸球の組織浸潤量が少なく陰性だった。NEAEの場合、一過性である理由を虫刺症<sup>7),8)</sup>、ウイルス感染<sup>9)</sup>等の外的刺激に求めた報告もあるものの確証は得られていない。

トシル酸プラタストはTh2細胞のIL-4、IL-5産生を抑制し、好酸球やIgEの増多をおさえるもので、そのメカニズムからNEAEへの使用報告がみられ、いずれも良好な結果が得られている。本疾患は自然寛解も見られるため、トシル酸プラタストの有効性は一概には言えないが、副作用も少なく試す価値のある治療法と考えた。

## 文 献

- 1) Gleich GJ et al : Episodic Angioedema Associated with Eosinophilia. N Engl J Med 310 : 1621-1626, 1984
- 2) Chikama R et al : Nonepisodic Angioedema Associated with Eosinophilia : Report of 4 Cases and Review of 33 Young Fe-

- male Patients Reported in Japan. *Dermatology* 197:321-325, 1998
- 3) 杉原昭ら：血清ECP値が病勢に相関して変化したepisodic angioedema associated with eosinophiliaの1例. *皮膚* 42:571-575, 2000
- 4) Butterfield JH et al: Elevated Serum Levels of Interleukin-5 in Patients with the Syndrome of Episodic Angioedema and Eosinophilia. *Blood* 79:688-692, 1992
- 5) 加藤洋子ら：Nonepisodic Angioedema Associated with Eosinophilia. *皮膚病診療* 22:951-954, 2000
- 6) 松下祥子ら：Nonepisodic Angioedema Associated with Eosinophiliaの2例. *日皮会誌* 115:1645, 2005
- 7) 田中了ら：Nonepisodic Angioedema Associated with Eosinophiliaの5例. *日皮会誌* 115:471, 2005
- 8) 菊田暁子ら：Nonepisodic Angioedema Associated with Eosinophilia-寄生虫感染症との鑑別を要した症例-. *皮膚病診療* 27:377-380, 2005

## A case of nonepisodic angioedema associated with eosinophilia

Satomi IGAWA<sup>1)</sup>, Yoshio HASHIMOTO<sup>1)</sup>, Akemi YAMAMOTO<sup>2)</sup>  
Hajime IIZUKA<sup>2)</sup>

**Key Words** : Angioedema, Eosinophilia, IL-5, suplatast tosilate

1) Dept. of Dermatology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

2) Dept. of Dermatology, Asahikawa medical college