

症例報告

特発性好酸球増加症候群による非心原性多発穿通枝梗塞の1例

飯田紘太郎¹⁾ 薬師寺祐介¹⁾²⁾ 井手 俊宏^{1)*}
 鶴岡ななえ³⁾ 七條 千佳⁴⁾ 原 英夫¹⁾

要旨：症例は61歳の男性。橋右側、右被殻の脳梗塞のため当院へ紹介となった。血液検査で好酸球増加があり、造影CTで深部静脈に血栓あり抗凝固療法を開始した。心内血栓や右左シャントはなく、胃粘膜生検で好酸球浸潤をみとめた。特発性好酸球増加症候群（idiopathic hypereosinophilic syndrome, 以下 idiopathic HES と略記）による多発穿通枝梗塞と診断し、発症第10日目よりプレドニゾロンを開始した。発症第19日目に左被殻に新規梗塞を再発したが、プレドニゾロンで速やかに好酸球は減少し以降脳梗塞の再発はなかった。idiopathic HESでは穿通枝領域に限局した多発梗塞の報告は稀である。本例は脳梗塞巣が穿通枝領域にある場合でも idiopathic HESを鑑別疾患として念頭におく必要があることを示した。

（臨床神経 2021;61:319-324）

Key words：特発性好酸球増加症候群，穿通枝梗塞，MRI，ステロイド治療

はじめに

特発性好酸球増加症候群（idiopathic hypereosinophilic syndrome, 以下 idiopathic HES と略記）はその合併症として分水嶺領域に散在する脳梗塞を起こすことが知られている¹⁾。今回我々は穿通枝領域にのみ多発した好酸球増加症（hypereosinophilia, 以下 HE と略記）による脳梗塞を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳、男性
 主訴：頭痛、発熱
 既往歴：高血圧症、胆石症。
 家族歴：特記事項なし。

生活歴：過去に季節性アレルギー性鼻炎を疑う病歴はあるが、食物・薬物に対するアレルギー歴なし。飲酒なし。喫煙歴なし。海外渡航歴なし。薬剤暴露歴なし。ペットに犬を飼育。

現病歴：2019年9月某日より頭痛と発熱が出現した（発症第1日目）。発症第3日目に近医を受診した際に施行された頭部MRI拡散強調画像で橋右側、右基底核に高信号、血液検

査で好酸球増加をみとめ、同日に精査加療目的に当院へ入院となった。

入院時現症：身長174 cm。体重91.7 kg。血圧153/97 mmHg。脈拍96分・整。体温37.1℃。四肢の掻痒感の訴えはあったが体表に皮疹や粘膜疹はなく、リンパ節腫大もなし。その他の一般身体所見に異常をみとめなかった。神経学的には意識清明で、頭痛をみとめたが項部硬直やJolt accentuation of headache, Kernig 徴候, Brudzinski 徴候は陰性であった。その他の脳神経、運動系、感覚系、協調運動、自律神経系は正常所見であった。来院時のNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)は0であった。

検査所見：血液検査では、白血球は13,100/ μ l、好酸球3,734/ μ l（28.5%：正常0～5.6%）と好酸球増多をみとめた。血小板は 8.0×10^4 / μ lと低下していた。CRP 6.11 mg/dlと上昇をみとめたが、その他の一般生化学検査には異常がなかった。凝固系ではD-dimer 12.28 μ g/ml（正常0～1.00 μ g/ml）、plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex 1.54 μ g/ml（正常0～0.80 μ g/ml）、thrombin antithrombin III complex 12.5 μ g/ml（正常<0.3 ng/ml）と上昇を認めた。プロテインS、プロテインCには異常はなかった。可溶性インターロイキン2レセプターは3,294 U/ml（正常121～613 U/ml）と上昇しており、IgE 502 IU/ml（正常0～100 IU/ml）と上昇をみとめた。甲状腺機

*Corresponding author: 佐賀大学医学部内科学講座神経内科〔〒849-8501 佐賀市鍋島5丁目1-1〕

¹⁾ 佐賀大学医学部内科学講座脳神経内科

²⁾ 関西医科大学神経内科学講座

³⁾ 佐賀大学医学部内科学講座消化器内科

⁴⁾ 佐賀大学医学部病院病態科学講座診断病理学分野

（Received October 23, 2020; Accepted December 21, 2020; Published online in J-STAGE on April 17, 2021）

doi: 10.5692/clinicalneurology-001561

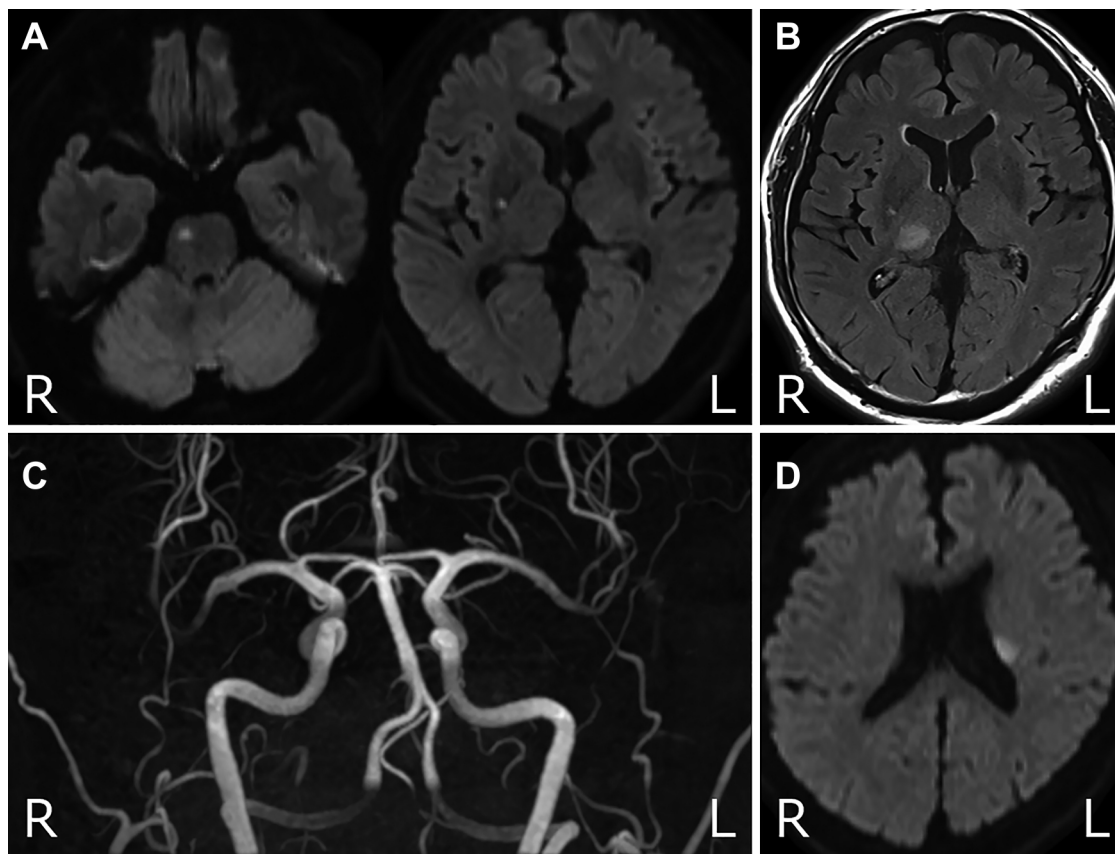


Fig. 1 Axial MRI and MR angiography of the brain.

Initial MRI and MR angiography obtained on admission (Day 1). A) Diffusion-weighted imaging (3 T; TR 7,930 msec; TE 57.0 msec) shows small infarctions in the right basal ganglia and right side of the pons. B) Fluid-attenuated inversion-recovery imaging shows an old infarction in the right thalamus. C) MR angiography reveals no stenosis or obstructed lesions. D) Diffusion-weighted imaging (3 T; TR 5,000 msec; TE 56 msec) on Day 15 reveals small infarctions in the left corona radiata.

能, 副腎機能には異常をみとめず, ACE には上昇をみとめなかった. 抗核抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA, リウマチ因子, SS-A・SS-B 抗体, ループスアンチコアグラント, 抗 CL- β 2GPI 抗体, クリオグロブリンは正常範囲内であった. HBV, HCV, HTLV-1, HIV, EBV, CMV, 梅毒, 結核, カンジダ, クリプトコッカス, アスペルギルスなど, 感染に対する抗体や抗原は陰性であり, β -D グルカンも陰性であった. 寄生虫血清免疫学的検査を施行したが, イヌ糸状虫, イヌ回虫, ブタ回虫, アニサキス, 顎口虫, 糞線虫, ウエステルマン肺吸虫, 宮崎肺吸虫, 肝蛭, 肝吸虫, マンソン弧虫, 有鉤囊虫に対する抗体は全て陰性であった. 骨髓生検では好酸球系が 34% であったが, 腫瘍性病変はなく染色体・遺伝子異常もみとめなかった. 頭部 MRI 拡散強調画像 (発症第 3 日目) では前医で指摘されていた橋右側, 右基底核に急性期脳梗塞をみとめたほか, fluid-attenuated inversion-recovery 画像では右視床に陳旧性梗塞巣をみとめた (Fig. 1A, B). MRA では明らかな閉塞血管はみとめなかった (Fig. 1C). 明らかな造影効果はなかった. 胸腹部造影 CT では右肺動脈, 左総腸骨静脈内, 門脈内に血栓をみとめた (Fig. 2). 経胸壁心エコーでは左室壁の運

動障害や壁内血栓は見られず, 経食道心エコーにおいても心腔内血栓や右左シャントはみとめなかった. 上部消化管内視鏡では胃体部中心に斑状の発赤とびらんをみとめ, 発赤した胃粘膜生検では粘膜固有層に好酸球の浸潤をみとめた (Fig. 3).

臨床経過 (Fig. 4): 脳梗塞に対して入院後からヘパリンとアスピリン 200 mg/日を開始した. 発症第 7 日目に好酸球 $6,270/\mu\text{l}$ に増加し, D-dimer も $77.37 \mu\text{g/ml}$ に上昇した. 同日に胸腹部造影 CT で多発静脈血栓があったことから凝固亢進が考えられ, ヘパリン, アスピリンの併用からアピキサパン 20 mg/日に変更した. 発症第 10 日目に好酸球 $8,856/\mu\text{l}$ とさらに上昇した. 各種感染症が否定的であったため HE にとまなう凝固異常症, 脳血管障害の可能性を想定し同日から経口プレドニゾン 45 mg/日 (0.5 mg/kg/日) を開始し, 漸減した. 発症第 16 日目には好酸球 $4,336/\mu\text{l}$, D-dimer $7.66 \mu\text{g/ml}$ まで改善した. 発症第 19 日目に右上下肢の軽度の麻痺が出現し (NIHSS 1), 同日撮像された頭部 MRI 拡散強調画像では左被殻の新規脳梗塞をみとめた (Fig. 1D). プレドニゾン, アピキサパン併用下で穿通枝梗塞が再発したことから血管内皮障害も想定されアスピリン 200 mg/日を内服開始とした. そ

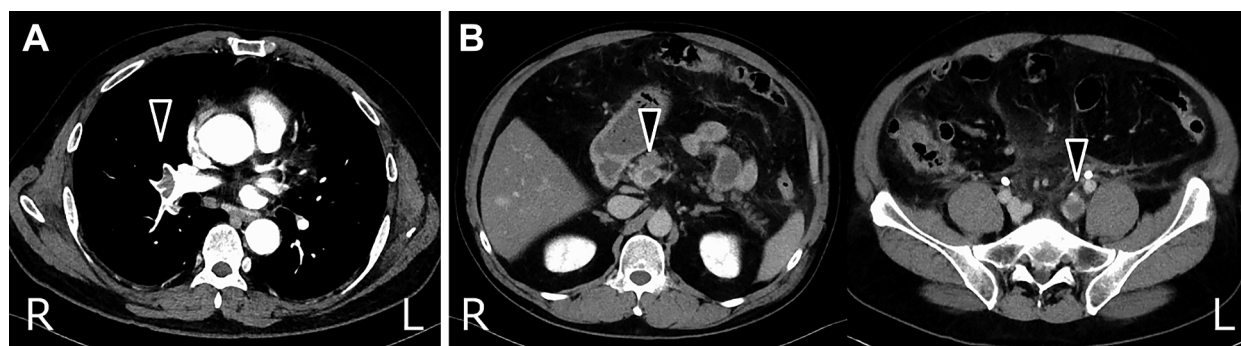


Fig. 2 Chest and abdominal contrast-enhanced CT scan.

Enhanced CT scan images show an embolism of right pulmonary artery in arterial phase (A), and thrombosis of the portal vein, left common iliac vein and left internal vein in equilibrium phase (B).

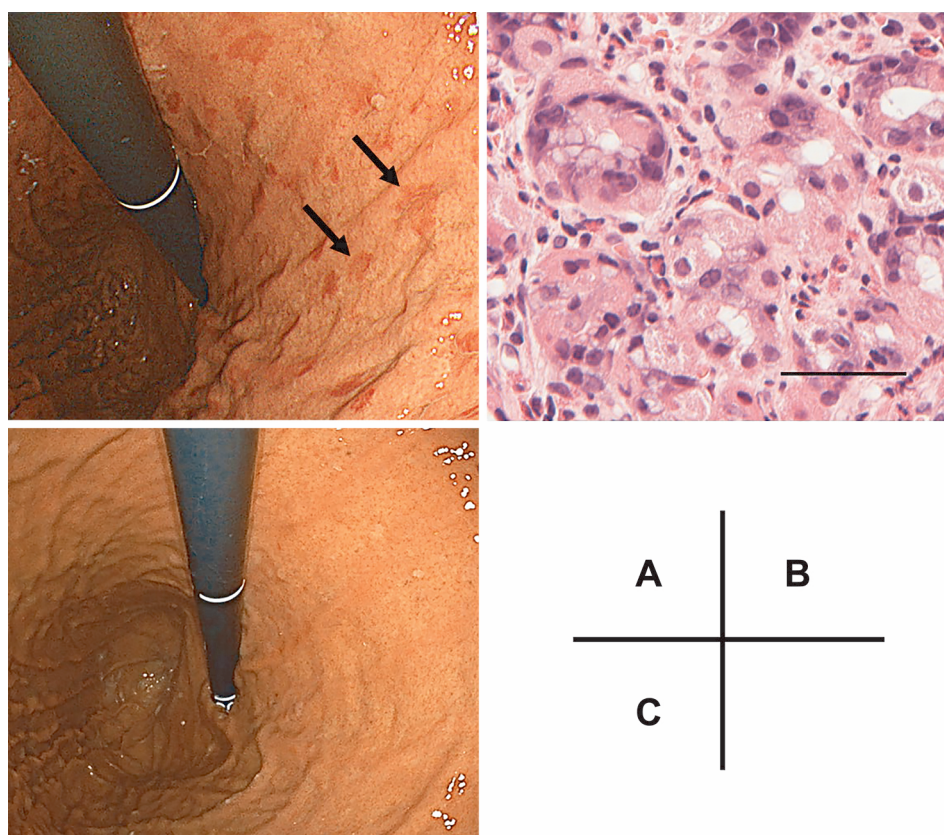


Fig. 3 Gastroscopic and pathological findings.

A) Patchy erosions are evident on the initial gastroscopy performed on Day 10 (arrows). B) A specimen obtained from the area of erosion shows eosinophilic infiltration (≥ 20 eosinophils per high-power field; hematoxylin and eosin staining, bar = 50 μm). C) No erosions are seen on follow-up gastroscopy performed on Day 167.

の後プレドニゾロン、アピキサバン、アスピリンの併用で症状の増悪なく経過したが好酸球、IgEの上昇は持続していた。四肢の掻痒感の訴えもあったことからアレルギー性皮膚炎の関与も考え、発症第34日目に抗アレルギー薬であるトリル酸スプラタスト 300 mg/日を内服開始したところ、好酸球数、IgEは徐々に減少し正常化した。プレドニゾロンは30 mg/日

まで漸減し、発症第46日目に退院した。退院後にプレドニゾロン 5 mg/日まで漸減を行ったが好酸球、IgEともに上昇なく経過し、肺動脈内の血栓の消失と胃粘膜病変の消失を確認した (Fig. 3)。以上の各所見、経過、治療反応性、及び後述する診断基準に基づき本症例は idiopathic HES による穿通枝脳梗塞と診断した。

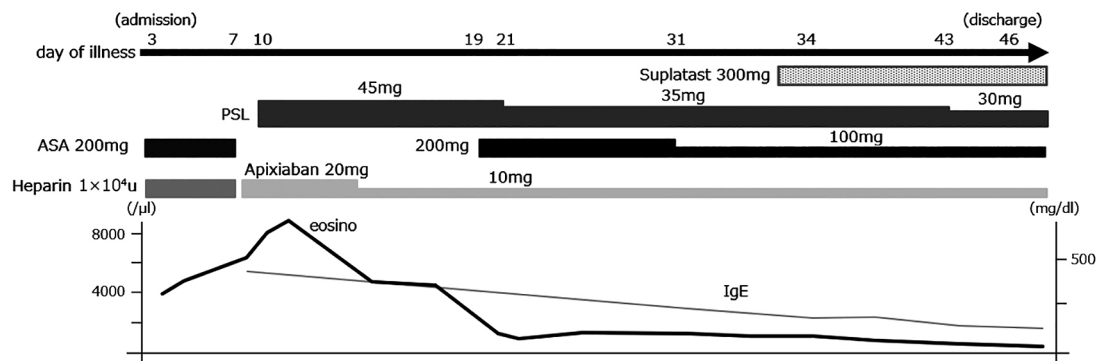


Fig. 4 Clinical course.

Abbreviations: PSL, prednisolone; ASA, acetylsalicylic acid. After admission, number of eosinophils gradually increased. From day 10, oral prednisolone was started at 45 mg daily and gradually decreased. The number of eosinophils and serum IgE rapidly decreased after treatment with steroids.

考 察

HES は 1975 年に Chusid らにより①6 か月以上好酸球増加 $1,500/\mu\text{l}$ が続く, ②寄生虫感染やアレルギー, 悪性腫瘍などの好酸球増加を来す他の原因が除外できる, ③臓器障害がみられる, の三項目を満たすものと定義された²⁾. HES では皮膚障害, 肺障害, 消化管障害, 心機能障害, 神経障害など多岐にわたる臓器障害を引き起こす³⁾. 実臨床ではその臓器障害の治療のためプレドニゾロン投与などを発症 6 か月未満の段階で必要とすることが多く, 「6 か月以上の好酸球増加」という基準は実用的ではなかった. そういった状況をふまえ, 2012 年に新たな定義が提唱され⁴⁾. その基準では, 少なくとも 1 か月以上の期間をかけて好酸球数が $1,500/\mu\text{l}$ をこえている, あるいは組織での好酸球増加をみとめるものについて HE と定義された. 組織での好酸球増加とは骨髓での好酸球が有核細胞中 20% を上回る, 病理学的に広範囲な好酸球浸潤がある, または好酸球による組織浸潤の有無にかかわらず好酸球顆粒蛋白の著明な沈着があることのうち 1 項目を満たすこととされている. またこの新定義では HE の基準を満たしたもののうち, 好酸球の組織浸潤による臓器障害や機能不全があり, その臓器障害が他の疾患や病態で説明できないものを HES としている. HES はさらに骨髓増殖性疾患やクローン性の異常リンパ球による好酸球増加を来す Primary (neoplastic) HES, 好酸球が他疾患により反応性に増加する Secondary (reactive) HES, 原因が不明な idiopathic HES に分類される. 好酸球増加を合併する血液腫瘍性疾患には急性骨髄性白血病などを含め様々なものがあるが⁵⁾, 本症例では染色体異常や遺伝子異常を含めて血液腫瘍性疾患の可能性は除外された. またアレルギーや薬剤, 感染症, 悪性腫瘍, 自己免疫疾患などの反応性に好酸球が増加する疾患⁶⁾についても, 基礎疾患や寄生虫感染を疑う所見もみとめなかった. さらに骨髓での好酸球増加や胃粘膜への好酸球浸潤にもみとめていることから, 本症例は最新診断基準上の idiopathic HES と診断することができた.

HES による神経障害には脳梗塞, 脳症, 末梢神経障害, てんかんなどが報告されている⁷⁾. その背景には炎症部位に浸潤した好酸球の細胞内顆粒中の major basic protein (MBP) や eosinophil peroxidase (EPO) などの塩基性蛋白の放出が関与していると考えられている. 脳梗塞発症の機序については完全に解明されていない. その原因の一つとして凝固亢進があげられる. 凝固亢進については好酸球からの組織因子による凝固カスケードの開始⁸⁾, MBP による血管内皮トロンボジュリンの阻害⁹⁾, および MBP と EPO による血小板機能の亢進の関与が考えられている¹⁰⁾. また HES に起因した心筋障害 (Löfller 心内膜心筋炎) による左室壁在血栓からの塞栓症の関与¹¹⁾を示唆する報告もあり, 心原性脳塞栓症を発症することも知られている^{11)~12)}. 特に HES に特徴的な両側の分水嶺領域に散在・多発する微小梗塞^{13)~14)}を来す機序としては, 分水嶺領域における解剖学的な要因による還流圧低下に加え, 好酸球増多により粘稠度が上がり微小塞栓のクリアランス低下の要因が考えられている¹³⁾. 好酸球浸潤による直接的あるいは細胞内顆粒蛋白を介した内皮障害における血栓形成の関与も考えられている^{15)~16)}. このように HES では多様な原因による脳梗塞が発症すると考えられるが, 穿通枝領域にのみに発症した脳梗塞の報告は非常に少なく, これまでに 2 例の報告にとどまる (Table 1)^{16)~17)}. いずれの症例も脳梗塞を起こしうる好酸球数の上昇以外の明らかな原因はなく, 脳梗塞のために早期にプレドニゾロン内服を開始され好酸球数の減少, 再発の抑制効果をえられている. 本症例では既往に高血圧があることから, 細動脈硬化によるラクナ梗塞が鑑別に上がる. しかし再発性の穿通枝梗塞が, 治療に伴う好酸球数減少により鎮静化された経過, 同時に胃粘膜所見も改善していた点からは idiopathic HES による脳梗塞が示唆された.

塞栓性機序による梗塞も否定できない. しかしながら, 本症例で使用したトシル酸スプラタストは Th2 細胞からの IL-5 を含んだサイトカインの放出を抑える効果があり, プレドニゾロンの追加や本剤投与後に脳梗塞再発がない経過からは, 細動脈閉塞の機序に炎症が関与していた可能性が示唆された.

Table 1 Clinical characteristic of reported cases of perforator infarcts associated with hypereosinophilic syndrome (HES).

Reference	Age/Sex	MRI lesion (1st infarction)	MRI lesion (2nd infarction)	Eosinophilis (/ μ l)	Interval to recurrence
Chang WL, et al. 2008 ¹⁶⁾	43/M	left thalamus and centrum semiovale	right midbrain right occipital cortex right thalamus bilateral subcortical white matter	1,134	3 weeks
Noureen N, et al. 2008 ¹⁷⁾	6/F	left internal capsule left basal ganglia	none	27,468	none
Current case	61/M	right basal ganglia left side of the pons	left corona radiata	8,856	17 days

過去にはシクロスポリン、トシル酸スプラタスト、プレドニゾロンの併用が HES の治療に効果的であった報告もある¹⁸⁾。IL-5 は好酸球の増殖・分化・活性化に関与しており、本症例でも病態の形成に寄与したと考えられた。近年 idiopathic HES に対しては抗 IL-5 モノクローナル抗体であるメボリズマブの有効性も示唆されている⁷⁾。本症例ではアレルギー性皮膚炎を考える症状があったためトシル酸スプラタストの使用を行ったが、本邦では idiopathic HES に対してのトシル酸スプラタストやメボリズマブは保険適応外使用でありその投与は慎重に判断が必要である。本症例では前者の効果が示唆されたが、idiopathic HES 自体への効果、および本例で示されたような脳梗塞の再発予防効果については知見の蓄積が必要である。

穿通枝梗塞の治療においては通常抗血小板薬の使用が想定されるが、血液疾患に関連する細動脈障害は、炎症性に惹起されて立て続けに引き起こされる例がある¹⁹⁾。本症例のように好酸球増加を伴い脳梗塞が再発するような状況では抗凝固薬や抗血小板薬の使用に加えて、プレドニゾロンの内服や好酸球の機能抑制を狙った治療が必要となる。

結 語

idiopathic HES による再発性穿通枝脳梗塞の1例を報告した。穿通枝梗塞であっても本症候群の可能性やその病態に IgE の上昇などの免疫学的な機序が考えられた場合には、好酸球の機能抑制を想定し、プレドニゾロン併用などを踏まえた適切な再発予防が必要であることが示唆された。

本報告の要旨は、第228回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Sethi HS, Schmidley JW. Cerebral infarcts in the setting of eosinophilia: three cases and a discussion. *Arch Neurol* 2010; 67:1275-1277.
- Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Med* 1975;54:1-27.
- Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* [online serial] 2009;124:1319-1325.e3.
- Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* [online serial] 2012;130:607-612.e9.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1243-1259.
- Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2015;126:1069-1077.
- Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* [online serial] 2016;50:240-251.
- Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, et al. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. *Blood* 2007;109:995-1002.
- Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:474-483.
- Rohrbach MS, Wheatley CL, Slifman NR, et al. Activation of platelets by eosinophil granule proteins. *J Exp Med* 1990;172:1271-1274.
- 石井淳子. 特発性好酸球増加症候群に Löffler 心内膜心筋炎を合併し多発脳梗塞を発症した1例. *臨床神経* 2015;55: 165-170.
- Sarazin M, Caumes E, Cohen A, et al. Multiple microembolic borderzone brain infarctions and endomyocardial fibrosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome and in *Schistosoma mansoni* infestation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 305-307.
- Aida L, Parkhutik V, Tembl JI, et al. Embolism and impaired washout: a possible explanation of border zone strokes in hypereosinophilic syndrome. *J Neurol Sci* [online serial] 2013; 325:162-164.
- Kono Y, Itoh Y. Diffusion-weighted imaging of encephalopathy related to idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:551-553.
- Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic

- syndrome. *Blood* 1994;83:2759-2779.
- 16) Chang WL, Lin HJ, Cheng HH. Hypereosinophilic syndrome with recurrent strokes: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2008;17:184-188.
 - 17) Noreen N, Rana MT. Hypereosinophilic syndrome causing acute hemiplegia in childhood. *J Coll Physicians Surg Pakistan* 2008;18:384-385.
 - 18) Imashuku S, Ueda I, Inaba T. Effectiveness of a combination of cyclosporine A, suplatast tosilate and prednisolone on periodic oscillating hypereosinophilia. *Int Med Case Rep J* 2011;4:79-82.
 - 19) Kitamura H, Shindo T, Yakushiji Y, et al. Domino-Style cerebral bleeding in a patient with immune thrombocytopenic purpura. *JAMA Neurol* 2016;73:474-475.

Abstract

Multiple cerebral infarctions in the deep perforator regions in a case of idiopathic hypereosinophilic syndrome

Kotaro Iida, M.D.¹⁾, Yusuke Yakushiji, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Toshihiro Ide, M.D.¹⁾,
Nanae Tsuruoka, M.D., Ph.D.³⁾, Chika Shichijo, M.D.⁴⁾ and Hideo Hara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine

²⁾ Department of Neurology, Kansai Medical University

³⁾ Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine

⁴⁾ Department of Pathology and Microbiology, Saga University Faculty of Medicine

A 61-year-old man was admitted to our hospital due to cerebral infarction in the pons and the right putamen. On admission (day 3 from symptom onset), laboratory testing showed a white blood cell count of 13,100/ μ l with hypereosinophilia of 3,734/ μ l. As deep vein thrombosis was detected on contrast-enhanced CT, we started anticoagulation therapy. There were no cardio-embolic sources, including right-to-left shunt, but eosinophil infiltration was found in biopsy specimens of the gastric mucosa. These findings allowed us to diagnose multiple perforator infarction due to idiopathic hypereosinophilic syndrome (idiopathic HES). After the administration of oral prednisolone was started on day 10, his hypereosinophilia rapidly improved, and no recurrence of deep perforator infarction occurred other than a symptomatic infarction in the left putamen at day 19. There are a few reports of idiopathic HES with multiple infarctions developing in deep perforator regions. The current case suggests that idiopathic HES could cause multiple cerebral infarction restricted to deep perforator areas.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:319-324)

Key words: idiopathic hypereosinophilic syndrome, perforator infarction, MRI, steroid therapy