
□ 症 例 報 告

病態に応じて血清 Th 1, Th 2 サイトカインレベルの 変動を認めた好酸球性筋膜炎の 1 例

三 角 緑・出口 治子
辻 隆・上田 敦久・大野 滋
萩原 恵里・青木 昭子・石ヶ坪 良明

Jpn. J. Clin. Immun., 25 (3) : 263~269, 2002.

A case of eosinophilic fasciitis with change of serum Th 1/Th 2 cytokine level which correlated with disease activity

Midori Misumi, Haruko Ideguchi
Takashi Tuji, Atuhisa Ueda, Shigeru Ohno,
Eri Hagiwara, Akiko Aoki and Yoshiaki Ishigatsubo

First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

【Summary】

A 25-year-old female who had right knee and ankle joint swelling with arthralgia in July 1999, was diagnosed as having eosinophilic fasciitis (EF) based on typical skin sign and the result of muscle biopsy. Treatment was started with 20 mg of oral prednisolone per day. Her symptoms had subsided but they later recurred as the prednisolone dose was gradually tapered. We measured her serum cytokine levels during the course. Her serum IFN- γ increased and IL-4 decreased after the treatment compared with those levels prior to treatment. And the cytokine levels reverted to pre-treatment status when she had a relapse. The cytokine balance seems to play some role in the etiology of EF.

Key words : eosinophilic fasciitis,
interferon-gamma,
interleukin-4,
Th 2 cell

【概 要】

症例は25歳女性。1999年7月右膝関節・足関節の腫脹・疼痛が出現し、筋生検と典型的な皮膚所見より好酸球性筋膜炎と診断された。プレドニゾロン20 mgより開始し漸減したが、2.5 mgの時点で症状再発を認めた。経過中、経時的に血清サイトカインレベルを測定した。治療前に比して治療反応後では血清IL-4レベルの低下とIFN- γ レベルの上昇を認めたが、再燃時には治療前のレベルに戻っていた。好酸球性筋膜炎の病態にサイトカインバランスが関与している可能性が示唆された。

I. はじめに

好酸球性筋膜炎(EF)は末梢血好酸球増多を伴うび慢性筋膜炎で、本邦での報告例は100例程度と比較的稀な疾患である¹⁾。当疾患は末梢血好酸球増多、高 γ -グロブリン血症より免疫系の病態への関与が推定されるが、症例数が少ないこともあり血清サイトカインについての検討は殆どされていない。今回我々は治療前後で血清サイトカインを測定し病態との関連を検討したので、文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：25歳女性，幼稚園保母。

主 訴：四肢の関節腫脹・疼痛。

既往歴：甲状腺機能亢進症にて12歳より3年間内服加療（詳細不明）。

現病歴：1999年7月，長時間正座後に右膝関節の腫脹・疼痛が出現したが5日程で自然軽快した。同8月，ボディーボードに出かけた後右足関節の腫脹・疼痛が出現し近医整形外科を受診，理学療法と内服薬処方を受けた。同9月，一過性に両膝・足関節に青い斑状皮疹が出現し，10月には両手関節から前腕の腫脹・疼痛も認められたため近医総合病院を受診した。原因不明のため12月6日，当院を紹介され受診，以下に記述するような典型的な皮膚所見より好酸球性筋膜炎が疑われ翌日精査加療目的にて入院となった。L-トリプトファンの摂取歴はなかった。

入院時身体所見：身長160 cm，体重49 kg，体温37.2°C，血圧108/60 mmHg，脈拍84回/分整，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，表在リンパ節腫大なし，甲状腺触知せず，呼吸音心音正常，肝脾腫なし，四肢は両側前腕1/2より以遠と右下肢股関節以遠・左下肢膝関節以遠の腫脹あり，軽度の関節可動域制限・および皮膚と皮下組織の硬化を認め，オレンジ皮様皮膚（orange peel sign）を呈していた（図1）。

しかし四肢の末端に硬化はなく，レイノー現象は認めなかった。

初診時検査成績（表1）：末梢血では白血球5800/ μ l，分画は好酸球が8.1%と増加し，CRP・赤沈は正常で炎症反応は認めなかった。免疫学的検査では免疫グロブリンが上昇しており，抗核抗体・リウマトイド因子（RF）・抗DNA抗体・抗ss-DNA抗体が陽性であった。甲状腺機能は正常だが，抗サイログロブリン抗体・抗マイクロゾーム抗体が陽性であった。

病理組織学的検査（図2）：右腓腹筋から皮膚筋生検を行った。表皮・真皮には軽度の細胞浸潤のみであるが，筋膜は著明に肥厚し周囲の脂肪組織も含めて炎症細胞浸潤が見られた。浸潤している細胞は形質細胞・リンパ球が主であるが，一部には好酸球も散見された。筋肉組織は著変なく，以上の所見より好酸球性筋膜炎と診断された。

経 過（図3）：筋生検の4日後よりプレドニゾロン（PSL）20 mg経口投与を開始したところ，皮膚・皮下組織の硬化は改善傾向を示した。関節可動域も徐々に拡大し，12月28日退院となった。外来にてPSLを2.5 mgまで減量した頃より両側手背が再び腫脹，徐々に増悪したため，現在はPSLを5 mgに増量し継続中である。この間，血液検査上は増悪所見を認めなかった。

血清サイトカイン測定：治療前後で血清サイトカインをELISAにて測定した（図4）。入院時インターフェロン（IFN）- γ 0.1 IU/ml未満が治療1カ月後0.2 IU/mlと上昇，インターロイキン（IL）-4は5.3 pg/mlから2.0 pg/ml未満に低下した。IL-5とgranulocyte-macrophage colony-stimulating factor（GM-CSF）は治療前後とも測定感度以下であった。ステロイド剤減量中の症状再燃時にはIFN- γ は再度0.1 IU/ml未満に低下，IL-4は6.0 pg/mlと上昇し，治療前と近似した値に戻っていた（参考正常値はIFN- γ < 0.1 IU/ml，IL-4 < 6.0 pg/ml）。

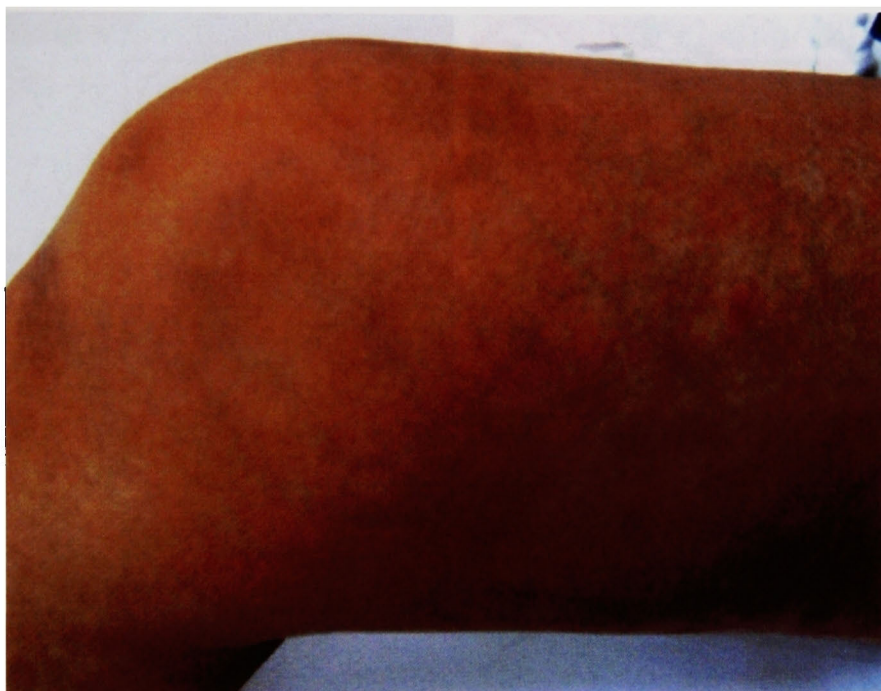


図 1 入院時の右下肢皮膚所見
典型的な「オレンジ皮様皮膚」を示していた。

表 1 初診時検査成績

Cell blood count		Immunological exam.	
RBC	$368 \times 10^4/\mu\text{l}$	IgG	2,730 mg/dl (870-1700)
Hb	11.7 g/dl	IgA	566 mg/dl (110-410)
Plt	$32.6 \times 10^4/\mu\text{l}$	IgM	280 mg/dl (46-260)
WBC	5,800/ μl	IgE	214 IU/ml (<300)
Neut	38.9%	CH ₅₀	43.1 U/ml (30-45)
Mo	9.0%	RF	27 U/ml (<14 IU/ml)
Lym	43.9%	ANA	16× [Homo, Spec]
Eo	8.1%	Anti-DNA Ab	9.2 IU/ml (<7)
Ba	0.1%	Anti-ssDNA Ab	25 AU/ml (<12)
ESR	15 mm (1 hr)	Anti-dsDNA Ab	<5 IU/ml
Biochemical exam.		Anti-Sci-70 Ab	(-)
TP	8.5 g/dl	Anti-Jo-1 Ab	(-)
Alb	3.7 g/dl	Thyroid function	
AST	26 IU/l	free-T 4	1.29 ng/dl
ALT	21 IU/l	TSH	0.948 $\mu\text{U/ml}$
Myopglobin	60 ng/ml	thyroid test	1,600× (<100×)
CRP	0.2 mg/dl	microsome test	1,600×

RF : rheumatoid factor, ANA : anti-nuclear antibody, Normal range in our facility is indicated in parenthesis.

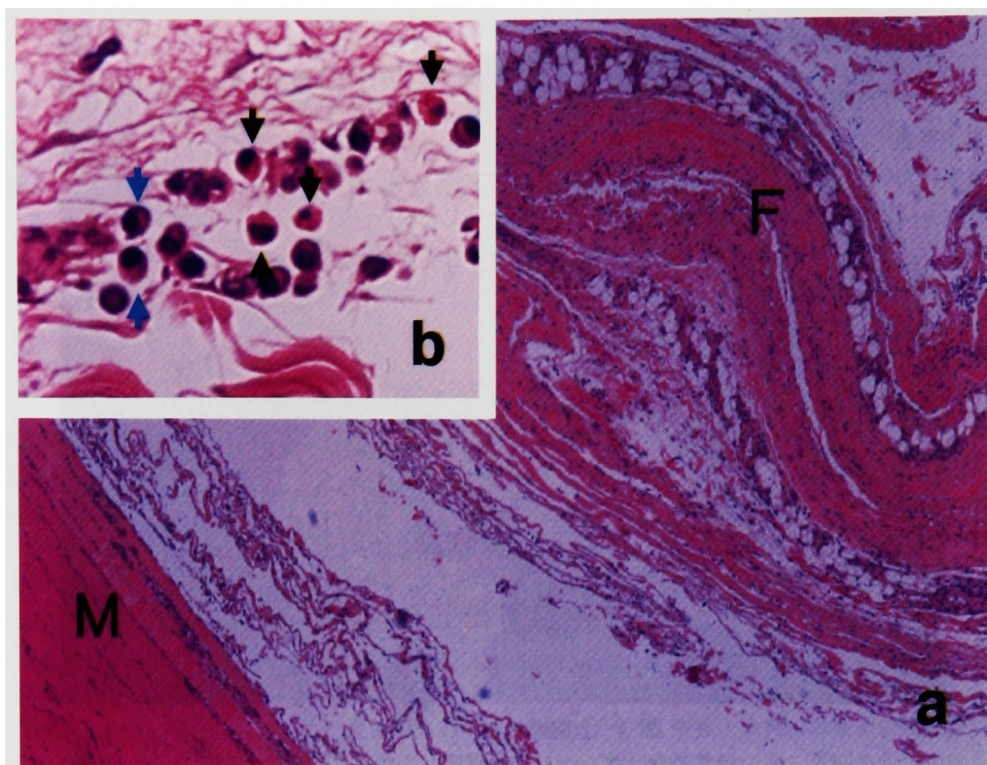


図 2 病理組織学的検査

a : 右腓腹筋生検の病理組織所見。

著明な筋膜肥厚と細胞浸潤を認めたが、筋肉組織は保たれていた (HE 染色×200)。

b : 筋膜深層に好酸球、形質細胞の浸潤が見られた (HE 染色×400)。

f : 筋膜, M : 筋肉, 黒矢印 : 好酸球, 青矢印 : 形質細胞。

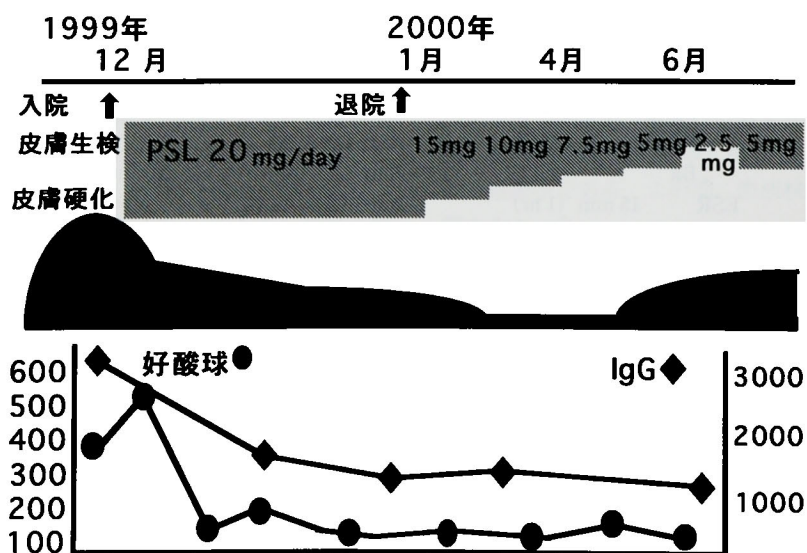


図 3 臨床経過

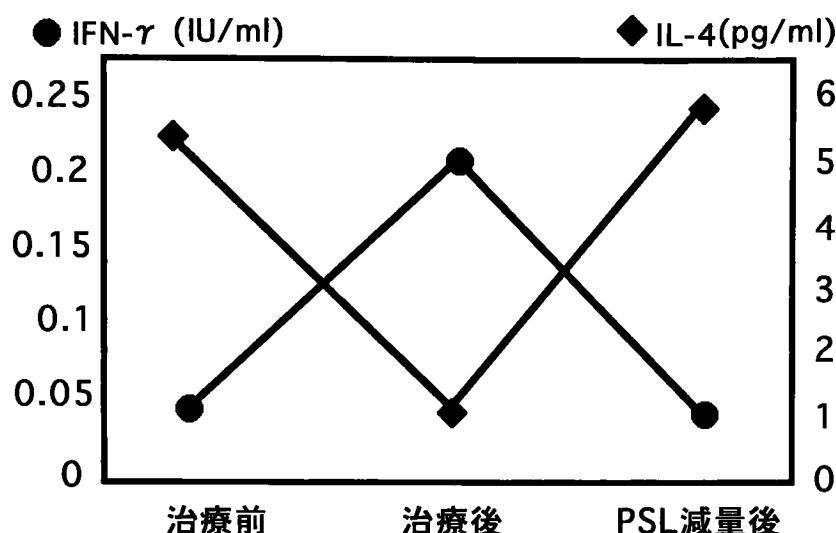


図4 治療前後の血清サイトカインレベル
血清 IFN- γ と IL-4 を ELISA にて測定した。

III. 考 察

好酸球性筋膜炎は1974年にShulmanにより報告された高 γ グロブリン血症と好酸球増多を伴う慢性の筋膜炎で²⁾、好発年齢は30-60歳、男女比は1.5:1である。初発症状は四肢の痛みとこわばりで発赤を伴い、発熱・全身倦怠感も伴うことがある。88%が四肢の筋膜炎を侵し時に体幹に及ぶが、通常顔面と指は免れる。半数以上の症例で発症数日前に運動や労作の既往がある。

検査所見では約90%に末梢血好酸球増加、60%に高 γ グロブリン血症を認め、本症例もそれに合致していた。EFの病因は不明で何らかの自己免疫現象と考えられているにとどまり、EFに特異的に見られる自己抗体は判明していない。しかし抗核抗体やRFは各々約10%に認められ、自己免疫性甲状腺疾患やシェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、限局性強皮症の合併がしばしば見られるという報告があり³⁾、他の膠原病の合併や移行に注意する必要があると思われる。

鑑別診断として全身性強皮症、限局性強皮症、皮膚筋炎、慢性関節リウマチ、eosinophilia-myalgia syndrome (EMS) があげられるが、本症例は四肢に限局した病変、発症前の運動歴、高 γ グロブリン血症や好酸球増多等の検査所見よりほぼ典型的なEFであった。EMSはEFと同様の皮膚硬化、四肢の疼痛、

好酸球増加を呈し、1989年に米国で大量発生した疾患であるが、L-トリプトファン、特に某社が生産した特定品の摂取量との相関性が見出されている⁴⁾。現在、発症と関連した特定のL-トリプトファンは回収されており、本症例における因果関係は考えがたい。

確定診断には病理組織学的検査が不可欠で、筋膜炎の著明な肥厚、筋膜炎内の炎症細胞浸潤を認める。文献的には好酸球の浸潤は約40%に見られるが⁴⁾、本症例では筋膜炎中の好酸球はわずかに認められるのみであった。当症例で認められたIL-4の上昇により、B細胞から形質細胞への分化が促進され、筋膜炎中の形質細胞が多く見られた可能性がある。蛍光抗体直接法では筋膜炎にIgGや補体の沈着を伴う場合もある。筋層まで炎症が及ぶことは少ないが、時に炎症細胞浸潤を認めることもある。

治療は副腎皮質ステロイドが第一選択薬で、著効を示す例が大部分である。通常PSL 30-40 mgより開始し漸減する。文献的には経過観察のみで自然軽快することもあるが、当症例のようにPSL減量又は中止により再発した症例もある⁵⁾。再発例の中にはPSL単独では効果不十分のことがあり、アザチオプリンやメソトレキサート (5.0~7.5 mg/週) の併用で寛解に導くことができた報告がある⁶⁻⁸⁾。

当症例においてTh1サイトカインの代表であるIFN- γ 、およびTh2サイトカインの代表であるIL-4を治療前後で測定した。Th1/Th2比は治療により

相対的に Th1 サイトカイン優位に傾いたが PSL 減量後の再発時には再び元の比に戻っていた。このことより、相対的な Th2 サイトカイン優位の状態が疾患活動性に相関していると考えられる。我々が EF の血清サイトカインについて文献を検索した限りでは EF の血清中の IL-8 および IL-8 抗体の増加や⁹⁾、血清中の eosinophil cationic protein (ECP) の上昇¹⁾、その他 TGF- β 1 (transforming growth factor β 1), IL-4, connective tissue growth factor (CTGF) が筋膜で強く発現、組織の線維化に関与しているという報告はあるものの¹⁰⁻¹²⁾、サイトカインを経時的に定量し病態との関連を検討した例はなかった。Nishiya らの報告では EF の滑膜液中 IL-5 は治療前が 32 pg/ml と上昇していたが治療後は測定しておらず、血清中の IL-5 は治療前後とも測定感度以下であったとされ (<8 pg/ml)、全身レベルでのサイトカインの病態への関与は検討されていない¹³⁾。本症例でも血清 IL-5 は感度以下であったが、IL-5 レベルが局所で高

いとしてもかなりの高値でないと血清には反映されない可能性があり、また本症例では比較的軽症で限局性の病変であったことも一因と考えられる。

Th2 細胞は IL-4 や IL-5, IL-10 等を産生し、B 細胞の抗体産生を刺激して液性免疫を誘導する。好酸球性筋膜炎の病因は不明であるが、高 γ グロブリン血症や筋膜を中心とするリンパ球・形質細胞・好酸球の浸潤、筋膜に見られる免疫グロブリンと補体の沈着等から、相対的 Th2 優位の病態と推定しうる。また激しい運動が誘因となることから、運動により筋膜から抗原が流出することが発症の引き金となる可能性や、傷害された筋膜を中心に惹起された炎症の Th2 サイトカインによる過修復による過程も想定される。今回の症例より IL-4 と IFN- γ が疾患活動性と相関し治療の指標となりうることが示唆されたが、今後の症例集積により EF の病態におけるサイトカインおよび好酸球の役割の解明が待たれる。

文 献

- 1) 原まさ子：好酸球性筋膜炎。日本内科学会雑誌 88：1961～1964, 1999.
- 2) Shulman, L.E. : Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia : A new syndrome? J. Rheumatol. 1 [Suppl] : 46, 1974.
- 3) 原田和俊, 中澤佳代子, 古橋正男, ほか：好酸球性筋膜炎。の 2 例。臨床皮膚科 52 : 427～430, 1998.
- 4) Kilbourne, E.M. : Tryptophan produced by Showa Denko and epidemic eosinophilia-myalgia syndrome. J. Rheumatol. 23 [Suppl] : 81～88, 1996.
- 5) Martinez-Osuna, P., Wallach, P.M., Seleznick, M.J., et al. : Treatment of the eosinophilia-myalgia syndrome. Semin Arthritis Rheum. 21 : 110～121, 1991.
- 6) Caspi, D., Fishel, R., Varon, M., et al. : Multisystem presentation of eosinophilic fasciitis. Rheumatol Rehabil. 21 : 218～221, 1982.
- 7) Michet, C.J., Doyle, J.A., Ginsburg, W.W. : Eosinophilic fasciitis : report of 15 cases. Mayo Clin. Proc. 56 : 27～34, 1981.
- 8) Lakhanpal, S., Ginsburg, W.W., Michet, C.J., et al. : Eosinophilic Fasciitis : Clinical Spectrum and Therapeutic Response in 52 Cases. Semin Arthritis Rheum. 17 : 221～231, 1988.
- 9) Reitamo, S., Remitz, A., Varga, J., et al. : Demonstration of interleukin-8 and autoantibodies to interleukin-8 in the serum of patients with systemic sclerosis and related disorders. Arch Dermatol. 129 : 189～193, 1993.
- 10) Varga, J., Kahari, V.M. : Eosinophilia-myalgia syndrome, eosinophilic fasciitis, and related fibrosing disorders. Curr. Opin. Rheumatol. 9 : 562～570, 1997.
- 11) Moriguchi, M., Terai, C., Kuroki, S., et al. : Eosinophilic fasciitis complicated with peripheral polyneuropathy. Intern. Med. 37 : 417～420, 1998.
- 12) Igarashi, A., Nashiro, K., Kikuchi, K., et al. : Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin dis-

- orders. J. Invest. Dermatol. 106 : 729~733, 1996.
- 13) Nishiya, K., Tanimoto, N., Hashimoto, K., et al. : Serum and synovial fluid levels of interleukin-5 in a patient with eosinophilic fasciitis. Ann. Rheum. Dis. 55 : 935~936, 1996.
-