A CASE REPORT OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS

By

TSUTOMU HANADA M.D. and YASUO WATANABE M.D.

*From the Department of Oto-Rhino-Laryngology Osaka
University Medical School (Prof: T. Hasegawa)*

A case of Wegener's granulomatosis in 37 year-old male was reported. The patient died due to respiratory failure after one year from the onset.

Remarkable clinical findings were exophthalmus, voluminous crust accumulation in nasal cavity, fever, shadow on chest X-ray suggesting pulmonary tumor, accelerated BSR and increase of serum γ -globulin. The findings suggesting nephrotic complication were unremarkable.

Presence of bronchial asthma and chronic sinusitis in past history, alluded to the possible relationship of these diseases to Wegener's granulomatosis.

The patient had tonsillectomy in the past. It seems that a further investigation should be made as to the relationship of tonsillectomy and thymo-

lymphatic system to the etiology of the rare disease, though it has been hardly referred to in the literature.

In regard to the treatment, Co⁶⁰ irradiation, long-term administration of steroids and carcinostatic agents more or less brought about symptomatic relief, while autovaccinization with staphylococcus aureus cultured from intranasal crusts was found to be ineffective.

The autopsy revealed necrotizing granulomatous lesions in nasal cavity, orbita, upper and lower respiratory tract, lung, and skin.

Microscopically, angitis and thrombus were found in the lesions of respiratory tract, lung and skin.

Wegener 氏肉芽腫症の1剖検例

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：長谷川高敏教授）

助 手 花 田 力・渡 部 泰 夫
はな だ つとむ わた なべ やす お

緒 言

Wegener 氏肉芽腫症は稀な疾患であるが、その予後の極めて不良な点において、また、その病因の不明な点において、近年注目されてきた。

我国において、従来“所謂壊疽性鼻炎”として報告されていたものの中には、鼻腔、口蓋等のみを犯す局所疾患と、上気道全体から腎その他、全身諸臓器に変化をきたす疾患迄包括されていたが、1937年のWegenerの報告以来、後者を1つの独立疾患として扱う傾向が世界的になり、本邦においても、近年Wegener氏肉芽腫症としての報告をみるようになった。（一以下“氏”を略す。）

Wegener 肉芽腫症は Wegener を始め、諸家の報告

するように、鼻および肺、腎その他の諸臓器に血管炎、肉芽形成を主とした変化をきたす。

疾患の因に関しては、アレルギー説、膠原病説、免疫機構障害説、腫瘍説、炎症説等が唱えられるが、現在の処、未だ解明されていない。今回、私共は比較的早期に受診し、生前、既に Wegener 肉芽腫症の診断の下に治療し、経過を観察し得た1症例を経験したので報告する。

〔症 例〕

患 者 S.F. 37才♂ 職業 会社員

初 診 昭和39年1月27日

主 訴 両視力障害、発熱、血性鼻漏、頭痛

家族歴 三代に亘り詳細に調べるも父親73才時、胃潰瘍にて死亡。妹1人、慢性副鼻腔炎の他特になし。

既往歴 4才時、急性腹膜炎の疑いで入院治療。

10才時、習慣性扁桃腺炎にて扁桃剔除術をうける。

12才時、乾性肋膜炎。

20才時迄、気管支喘息あり。

36才時（昭和38年4月より）肺結核の疑いにて12月迄三者併用療法をうけ治療。

約10年前より上顎洞蓄膿症あり昨年10月両鼻茸切除術をうけた。

嗜好品 煙草20本/日 性格・神経質 酒（少々）

性病 否定 出血傾向（－）、両親血縁（－）

〔現病歴〕

38年10月両鼻茸切除術をうけ、その後、両流涙と軽い視力減退、鼻出血の頻発があつた。

12月末より微熱が続き、某病院内科にて肺結核の再発ではないかとして1月18日より入院し、諸検査の結果、否定された。しかし1月21日、突然に両視力減退著明となり（R.V.=0, L.V.=0.2）頭痛を伴つてきた。弛張熱が続いた。

1月27日、当院耳鼻科に紹介され入院す。

〔入院時所見〕

体格 中等度 栄養 中等度

脈搏 72/分 整 緊張 良

血圧（右）146～88mmHg

呼吸 胸腹型 16/分 整

眼球結膜 軽度貧血

胸部 打聴診共に異常なし

表在リンパ腺

{ 頸部リンパ腺腫脹なし
 { 右頸下部リンパ腺、軽度腫脹、軟、腹部、肝2横指触知するも軟かく、脾腎触知せず。

〔局所々見〕

1. 耳鼻科的 両鼓膜、咽頭、喉頭に異常なし。両側鼻腔に多量の痂皮形成があり、中鼻道に膿汁をみる。悪臭（酸っぱいような、やや刺激性ある）あり。

中甲介、下甲介は痂皮に掩はれ、それを除去すると軽度の出血あり。

各々の軽度、萎縮と、その粘膜の潰瘍性、肉芽性変化をみる。

鼻中隔に穿孔はみられないが、やはり甲介と同様の変化をみる。

2. 眼科的（眼科初診日、1月29日）

R.V.=0 L.V.=0.1 (m, C)

瞳孔経 正常

対孔反射 右 直接（－） 間接（＋）

左 直接（＋） 間接（－）

検影法

中間透光体 異常なし

眼底 右側、乳頭が軽度に充血。

左側、正常

視野 右：測定不能

左：ほぼ正常

眼球突出 ヘルテル眼球突出計にて

右：14mm 左：14mm

眼圧 異常なし

眼球運動 軽度障害（下記）

3. 神経科的

両眼球突出著明。両眼瞼浮腫著明。両眼瞼下垂。兩三叉神経枝、圧痛あり。

眼球運動は右側にて外旋障害あり。

両側共上下方向の軽い運動障害あり、また、両側共、内側への軽度の運動障害あり。

対孔反射 直接反応が右側消失、左側正常。

瞳孔形、左右同じ円型

口蓋帆は左側軽度麻痺様、口蓋垂はやや左偏奇、絞約反射消失。舌運動異常なし。

咬筋反射正常、顔面感覚正常、顔面神経麻痺なし、前腕反射やや弱。

膝蓋腱反射正、アキレス腱反射正

バビンスキー反射（－）

嗅神経、両視神経、右外旋神経の障害が著明であり、それも末梢性の変化のみである。中枢性の神経障害はみられない。

〔諸検査成績〕

1) 血液一般検査（27/1）

赤血球 $411 \times 10^4 / \text{mm}^3$. Hb: 80%. Ht: 36%

血小板 $25.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$

出血時間 1/30". 凝固時間 16/00"

血液型 O 型。

白血球 $12800 / \text{mm}^3$

St. 7%
Seg 78%
Eosino. 1%
Baso. 0%
Lympho 12%
Mono. 1%

赤血球沈降速度

1時間値 74mm 2時間 105mm

プラスミン活性 (—)

2) 血液化学 (18/Ⅱ)

Ca. 5.2mEq/l Na. 137mEq/l

Cl 99.0mEq/l K. 5.0mEq/l

3) 骨髓像 (22/Ⅰ)

有核細胞数 $25 \times 10^4/\text{mm}^3$

白血球系/赤血球系 4.5

第1表 Wegener 肉芽腫症の臨床症状 (Walton)

部 位	例数	%	本症例
上 気 道	50	89.3	◎
鼻 汁 過 多	34	60.7	○
鼻汁過多を認めぬ鼻閉塞	4	7.1	○
鼻 出 血	18	32.1	○
耳 漏 又 は 難 聴	18	32.1	
嘎 声	8	15.3	
口蓋部疼痛又は潰瘍	7	12.5	○
鞍 鼻	5	8.9	○
嚥 下 困 難	3	5.4	○
眼	23	41.1	◎
結 膜 炎	17	30.4	○
鞏 膜 炎	6	10.7	○
眼 球 突 出	5	8.9	○
視 力 低 下	3	5.4	○
肺	27	48.2	◎
咳	22	39.3	○
肋 膜 痛	11	19.6	○
咯 血	6	10.7	
尿 路	14	25.0	◎
乏 尿	10	17.9	
血 尿	4	7.1	○
紫斑, 紅斑等の皮疹	26	46.4	◎
多発性関節炎	19	33.9	◎
末梢神経炎	16	28.6	◎

4) 尿検査 (11/V)

色調 橙黄色, pH: 5.5 比重: 1.025

蛋白 (—) 糖 (—) ウロビリノーゲン: 正常

赤血球 (—) 白血球 3~1~2~6

上皮細胞 (—) 円柱 (—) 尿酸塩結晶 (+)

5) 検 便

ビリルビン (—), ウロビリノーゲン (+)

潜血反応 ベンジジン (—), 寄生虫 (—)

6) 肝機能検査 (11/V)

I.I. 5. B.S.P. 5% Cobalt. Ro

Kunkel 12μ. G.P.T. 20μ

Alkaline Phosphatase 1.9μ

第2表 Wegener 肉芽腫症の検査所見 (Walton)

検 査		被検査 例 数	異常 例数	異常 %	本症 例	
レントゲン 所 見	頭蓋・副鼻腔陰影	21	18	85.7	○	
	肺 陰 影	40	38	95.0	○	
血 液 像	小赤血球性貧血	33	32	97.0		
	白血球增多	56	38	67.9		
	好酸球增多	37	17	45.9		
血液生化学 的 所 見	残余窒素増加	27	23	83.2		
	高グロブリン血症	10	8	80.0	○	
尿	蛋 白 尿	42	37	88.0	○	
	沈 渣 {	赤血球	42	34	81.0	○
		白血球	42	21	50.0	
		円 柱	42	28	66.5	
高 血 圧		33	8	24.0		
赤 沈 促 進		10	9	90.0	○	

第3表 血清蛋白電気泳動

	28/Ⅱ	14/V	23/Ⅵ
T.P.	6.3gr/dl	6.6gr/dl	6.8gr/dl
Al.	54.9%	49.2%	20.7%
α ₁ -Globulin	3.3	4.1	8.9
α ₂ -Globulin	9.8	12.7	19.1
β-Globulin	14.1	13.7	15.6
γ-Globulin	17.9	20.3	35.7

7) 血清学的検査

	28/Ⅱ	14/Ⅲ	23/Ⅳ
Total Protein	6.3gr/dl	6.8gr/dl	6.6gr/dl
Al.	53.9%	49.2%	20.7%
α_1 -Gl.	3.3%	4.1%	8.9%
α_2 -Gl.	9.8%	12.7%	19.1%
β -Gl.	14.1%	13.7%	15.6%
γ -Gl.	17.9%	20.3%	35.7%

細胞数 7/3

総蛋白 0.19mg%

W.R.(—), Tryptophan 反応(—), 糖 70mg/dl

クロール 129mEq/l

11) 腎機能検査

濃縮試験 1030 P.S.P. 46%

12) レントゲン検査 (29/Ⅰ)

胸部: 現在進行性病変を認めず。

頭部: 慢性副鼻腔炎の陰影を両上顎洞, 両篩骨洞に認め, 粘膜の肥厚を疑わす。鼻腔側壁の欠損像を認め, 鋤骨と翼状突起の間に欠損を疑わしめる。

頭部断層撮影, 著変なし。

13) 腰椎穿刺所見

液圧 230~120mmH₂O ノンネ・アペルト(—)

総蛋白 0.19mg%

細胞数 7/3, 糖 70mg/dl, Cl 129mEq/l

〔入院後経過〕

1月27日入院。その主訴, および眼科の所見, 耳鼻科の所見より, 一応, 鼻性の視神経炎の疑いで1月31日, 上顎洞開放, 上顎および篩骨洞の根治手術を行う。

右側根治手術所見: 上顎洞, 篩骨洞共に, その粘膜は浮腫状, 繊維状に肥厚し, その剝離はやや困難であり, 洞の内容は漿液様で, 痂皮の粘膜への附着がみられ, やや強い臭気があった。術中の出血は通常の蓄膿手術より少かつた。鼻腔骨側壁は欠損し, 恰かも対孔が大きく, 既にあげられているかの如きであつた。蝶形骨洞粘膜も同様の病変で病的粘膜を除去した。洞内の骨壁は全体として, 凹凸が強かつた。2月11日に更に左上顎洞, 篩骨洞根治手術を行つた。

右側に比して, 洞前壁は厚く, 洞内病変もやや軽度であつた。病的粘膜を剝離除去し, 蝶形骨洞にも同様の手術を行つた。左側も出血は少かつた。両手術によつてもなお, 各症状の改善を認めぬため, 3月2日, 右視束管開放術を行つた。右上顎洞, 篩骨洞を再開放し, 眼窩後部に達し, 拡大鏡下に篩骨洞外側の Lamina papiracea を広範囲に除去すると眼窩側壁骨膜は肉芽腫

に肥厚しているのを認め, これより試験切片を採取して術を終つた。

視束管は解剖学的関係から開放するに到らなかつた。上記手術時採取組織の所見(写真6, 7)は, 全体として肉芽腫を形成する。そこには各種の炎症性細胞の浸潤が認められる。即ち, 好中球, リンパ球, 形質細胞等を認める。

唯, これらの中には形質細胞より大型で核の大きい原形質の好塩基性の細胞を認める。

また肉芽細胞の一部は細網細胞様で増殖を示し, 巨細胞および異型性を示す。

壊死巣, 線維化等を認めるが, 血管の類繊維素性変性, 壊死性の変化は認められない。

以上の結果および, その鼻腔所見, 発熱, および血沈値の促進より Wegener 肉芽腫が考えられたが, 尿所見および γ -Gl 値の異常も認めず, 胸部所見も特記すべきものなく一応, malignant granuloma (lethal midline granuloma) との移行型, または Wegener 肉芽腫の初期かと考え, プレドニン 30mg 内服, 抗生物質(アイロゾン, テラマイ等)アリナミン F 150mg チトクローム C, レチゾール, 7% 重曹水, プレドニン球後注射, コーデルゾール球後注射等を行い, 経過観察するに, 鼻腔内所見, 血沈値等, 一進一退, 発熱も 38.0~39.0°C の弛張熱あり, 眼球突出著明(24mm)となり眼球運動にも障害をきたし, 更に乳頭にも変化をきたしたので, 3月30日, 両側より球後部, 上顎洞にコバルト照射を行う(総回数30回, 病巣線量 7100r)(写真1, 2)。5月8日, 終了。照射により眼球突出減じ, 左視力(L.V.=0.6)改善され, 視野も改善される。

眼底所見, 右側萎縮, 左側, 異常なし。

6月, 胸部レ線像(写真4, 5)にて右肺門部に腫瘤陰影を認め Wegener 肉芽腫症の肉芽性腫瘤と考え, 該部にコバルト照射を開始す。

6月16日, 両上腕部の注射部位に当る硬結部が壊死潰瘍となる(両側共約 6×10cm 卵円形)。

6月18日より, 制癌剤エンドキサン投与

6月27日より自家ワクチン(鼻腔内痂皮より検出せる Staphylococcus aureus の菌液より作成)を14回, 皮注を行う。

8月に入り, 口唇部および顔面に皮疹, 肛門周囲膿瘍をきたし, SM. 注を使用する。弛張熱の回数頻回となり血沈値も高く, 全身倦怠感, 著るしくなる。

8月中旬, 数回, 排尿時に血塊様凝固物を排出, 9月

写真 1

写真 2

写真 3 上顎洞断層写真

写真 4 胸部写真

写真 5 胸部断層写真

写真 6 鼻腔内肉芽様組織

写真 7 篩骨洞附近肉芽様組織

に入り、なお、症状増悪。9月7日朝、意識明瞭なるも呼吸困難を訴え、各種治療するも急速に状態悪化。午後9時半死亡す。

〔剖検時所見〕（第4表）

第4表 剖検所見（大阪大学第1病理）

病理診断	Wegener 肉芽腫症
病変部位	上気道 下気道 肺（左 780gr 右 750gr）眼窩皮膚
1) 壊死性肉芽性病変	右肺門部 4×5×3cm 右肺上葉 4×4×3cm
2) 動静脈血管炎および血栓形成	
副病変 1) 両側肺慢性間質性線維症	肺胞内出血
2) リンパ節細網内皮細胞組織増生	（左右肺門部、気管分岐部）
3) 全身諸臓器うつ血	肺, 肝 1600gr 脾 165gr 腎, 左 190gr 右 200gr)
4) 両側肺胸膜肥厚および線維性癒着	
5) 右心の拡大 375gr	
6) 急性気管支肺炎	

文献の考察および考按

鼻腔の壊疽性病変に関する記載は Mc. Bride (1896) が行つて以来、種々の報告があるが、1937年 Wegener が報告して以来、鼻腔、肺等上気道、腎および、その他の臓器に肉芽腫形成と血管病変を惹起する Wegener 肉芽腫は、一疾患として考えられるようになった。しかしながら該疾患は、今日迄、その本態は明らかにされず、病理学的所見も疾患の発症に関して、今一步の処で、その明確な解明を与えて呉れない。

従来、耳鼻咽喉科領域では、所謂、壊疽性鼻炎という診断名の中に、この疾患の包括されていた場合が少なくなく、従つて、本疾患の報告の数は、その発生率に比して少なかったと考えられる。

近年 Walton (1958, 1959, 1960) は鼻腔に壊死および肉芽性病変をきたし、治癒し難い疾患群（本邦で従来、所謂、壊疽性鼻炎に包括されていたと思われる）を病理学的に分類し、

1) malignant granuloma および 2) Wegener 肉芽腫症および 3) reticulum-cell sarcoma と3つに区分した（第5表）。

第5表

鼻の壊死、肉芽性変化をきたす疾患の分類 (Walton による)	{ Malignant granuloma (英仏)
	{ Lethal midline granuloma (米)
	{ Granuloma gangrenescens (独)
	- Wegener 肉芽腫症
	- Reticulo-sarcoma

第6表

鼻の壊死、肉芽性変化をきたす。従来“所謂壊疽性鼻炎”と考えられていた疾患の本態に対する考え方。	— 炎症説
	— Wegener 肉芽腫症説 （アレルギー説、膠原病説）局在性、全身性
	— 腫瘍説

Walton によれば、これ等3者は外国においても、しばしば混同され、従つて、その正確な剖検の統計的報告が行われていなかったと述べている。切替教授も、その綜説の中で、従来の疾患の報告における治療中の経過および剖検時の充分正確な全身の検索の不足を指摘され、北村教授も、これら疾患群の病理標本の診断が病理学者により種々異なる事を報告されているが、ここにも Wegener 肉芽腫症を含め一連の肉芽腫疾患の診断が、他の悪性腫瘍のように一枚の病理標本で片付けられない難しさがあると思われる。しかしながら、近年 Wegener 肉芽腫症の報告例は本邦においても、外国においても、その数を増している事は学会誌により明らかであるが、これは疾患の増加というより、Wegener 肉芽腫症の診断が臨床上、可能になつてきた点にも一因があると思われる。

Wegener 肉芽腫症の診断について：

Wegener 肉芽腫症は、前述の如く、その病理組織像による分類もなお、種々の異つた見解があるため、その診断は難しい。

臨床的にも、その初発症状は、鼻閉、鼻漏等、鼻症状を主訴とする場合の他、下気道に主な病変を有する場合、また、気道以外の腎、脾等諸臓器の病変が主である場合さらに眼球突出視力障害を伴う場合等、種々なる様相を呈する。その上、その好発年齢、性別も、特異的なものでなく、従つて、その鑑別診断は極めて難しい。従来、本邦で用いられていた“所謂壊疽性鼻炎”という病名は、上記、各疾患（悪性肉芽腫、細網肉腫）を包括しており、極めて便利であつたが、これは Walton の

分類するように、前述3者に（第5表）に分類する方が疾患の解明への上によましいと思はる。この事は従来、耳科の報告が、全身の検索に欠ける処があつたという事だけでなく、病理所見の正当な解釈のためにも必要であると考えらる。

鼻の細網肉腫症は一回の病理組織像の検索において疾患の診断が決定される事が少く、また北村等の報告するように同一の標本も病理学者により判断が異なるを稀としない。

しかしながら組織標本において、肉腫所見を認める上は、これを病理学的に一つの単一疾患であると考えられるが正しいと考える。

私共は最近、本症例とは別に、4年有余に互り経過した悪性肉芽腫1例を経験したが、その剖検所見において

も、悪性肉芽腫（Walton による）は Wegener 肉芽腫と較べて、（臨床像に比して）病理的所見に乏しい。私共はこの両者が同一疾患であるという考えに反対すべき豊かな経験を持たないが Walton が説える如く、病因の解明される時迄、この両者を区別して考えたい。Walton による両疾患の鑑別点の記載を引用して第7表に示す。

これら両疾患はその予後の不良なる点において著るしく私共の関心をひきつけるのであるが、その既往歴、家族歴に特記すべきものは認められない。Schmalix は Wegener 肉芽腫症に結核性病変が先行するとし、Stewart は鼻疾患が先行するというが、これらは全ての症例に当てはまらない。

私共の症例においては発病1年前に某病院にて肺結核

第 7 表

	Wegener 肉芽腫症	Malignant Granulomata
年 令	17 ~ 75 平均 44	11 ~ 69 平均 39
性	男 : 女 9 : 6	男 : 女 9 : 4
既 往 歴	副鼻腔炎、気管支炎が7%に	副鼻腔炎が16%に認められる
発 病	鼻および肺症状 全身状態不良	鼻症状のみ 全身状態良好
局 所 病 変	骨破壊少く表層に拡がる 顔面は犯されない 舌、喉頭、気管が屢々犯される	広汎な骨破壊 顔面を犯す場合が70% 舌、中耳、喉頭、気管は犯されぬ
経 過	6 カ月又はそれ以内 急激に増悪 広汎な炎症症候	1 年又はそれ以上 潰瘍がゆつくり悪化
転 帰	腎、呼吸、心疾にて死亡	肺炎、脳膜炎、出血による
肺のレントゲン像	多数の円形陰影	時に肺炎
血 液 像	好酸球増多、屢々あり 小細胞性貧血	好酸球増多なし 貧血も稀
血 液 化 学	血清グロブリン値上昇 血清尿素上昇	血清グロブリン正常 血清尿素正常
尿	アルブミン (+)、細胞 (+)、円柱 (+)	正 常
生 検	巨細胞性肉芽腫 泡状組織球、好酸球増多	非特異的肉芽 広汎な壊死、巨細胞、好酸球は余り認めない
剖 検	広汎な肉芽性病変、血管病変	肺炎、脳膜炎 他に敗血症病変をみるのみ

として治療をうけているが、これは3者併用で改善された。

来院時には胸部 X 線像で進行性の病変を認めず入院後4カ月に肺門部に腫瘤状陰影をきたした。従つて、その時間的な関係より結核が先行するという考えは否定できないが、Wegener 肉芽腫症、そのものが結核と直接関係があつたと断定する根拠を持たない。

家族歴は特に結核患者の多い家系ではなく、他にも変化は認めない。

Wegener 肉芽腫症の臨床所見、検査所見の統計的報告に関しても Walton の記載が最も詳細であり、これを、私共の症例の所見と比較のため、引用すると、第1表、第2表の如くなる。

この場合、注意を要することは、その発現率の見方である。疾患の全経過に亘つて忠実に症状の経過を記録したか、また検索を行つたかどうかが関係する。

例えば本症における血清 r-GI 値の増加は、極めて重要であるが私共の症例では疾患の初期にはその増加は余り著しくなく、その後、漸次 r-Globulin 値の上昇をきたした。

同様の事は腎機能、尿所見に就いても考えられ、即ち、本症例で末期に数度血尿のような訴えがあつたが尿検索時には異常所見を認めなかつた。経過が長くなれば蛋白尿、残余窒素の増加をきたしたのではないかとされる。

このような意味においても Wegener 肉芽腫症の初期は現在の如く、その診断は難しいと云わねばならない。従つて進行性の壊死をきたす鼻腔疾患症例では、その経過を充分観察すると同時に、各種、全身検査（血沈、血圧、尿、胸部、腎機能、血清蛋白分層）を頻回に繰返す必要があると思われる。

試験切片の病理的所見について：

診断の最も有力な因子となる病理学的所見に関して Wegener の原著によれば、上気道殊に鼻腔、副鼻腔、喉頭等に肉芽腫形成が著しく他の臓器にも、同様の肉芽腫および血管病変があり、殊に腎、肺、脾に著明であるとしている。鼻腔の壊疽性炎症性病変は壊死層下の Fibroblasten に富んだ肉芽組織よりなり肉芽は類上皮細胞、組織球、および、白血球よりなり、各種の異物型若しくは Langhans 型巨細胞が存在する。また病変の本態的役割をなす血管病変は全身諸臓器にみられ、それは結節性動脈周囲炎と同様の小動脈の壊死であり、それは環状に内層時に中層にもあり（写真9、10）弾力膜の

破壊、動脈瘤、血栓形成があり、一部外膜に炎症性細胞浸潤を認め、時には肉芽形成や癰疽形成が血管外膜にも及んでいる。血管内膜の増殖性肥厚も特異で、血管内腔が狹隘となつている（写真9、10）。

このような血管病変は上気道の他、全身諸臓器にもみられるが、一般に新鮮なものが多い。

腎にも、特異的な病変を認める。即ち、糸球体の大部分に炎症性変性がある、軽症の時は、本症の如く殆んど変化を認めない場合もあるが（写真15）。内被細胞の核の変化を認める程度から、高度のものは毛細血管の均質性結合組織性壊死をきたす。糸球体の中心部に屢々、類上皮細胞やリンパ球、fibroblastin よりなる肉芽腫があり、斯様な所見は従来の腎炎には全く認められず、この意味からして肉芽腫性毛球体腎炎と云うべき変化を呈す。この他、脾にも変化を認めているが、大約すれば以上3つの変化を認める場合、これを Wegener 肉芽腫症と考へて差支えないと考へられている（Wegener, 石倉, 他）。

しかしながら普通は鼻腔内組織所見が最も採取され易い点より第1の鼻腔の組織所見の特異性より判断を要求されることが少くない。

この組織学所見の判断は記載の如く、特異的なようであるが、一枚の Haematoxylin-Eosin 染色では、前述3つの疾患の分類は病理学者においても見解を異にする場合がある。

いづれにしても病理組織像は肉芽腫および血管炎であるが、鼻腔組織の標本では、壊死組織および肉芽腫であることが多く、従つて悪性肉芽腫（Walton）との鑑別は肉芽腫に認められる浸潤細胞によらねばならない。Wegener 肉芽腫では Langhans 氏型および異物型巨細胞、プラズマ細胞、好中球、リンパ球、好酸球、および類上皮細胞等の細胞浸潤があり、これ以上の変化を鼻腔よりの組織切片では求め難い。従つて Walton の分類するように3者に分類するには鼻腔よりの組織切片だけでは不十分である。しかし血管炎は本疾患に特異的でありこれは肉芽腫とは無関係に主に小動脈、細動脈、および小静脈にみられ、急性期には壁全層の類線維素変性、筋層および弾力繊維の破壊、壁内の血栓、および細胞浸潤を示す。

細網肉腫症との鑑別の意味においても、H-E 染色だけでなく、銀染色を行うべきと考へる。初期における診断は1枚の病理標本だけでなく臨床症状、検査成績と共に経過に留意して行う必要を感じる。

真写 8 肺の壊死，肉芽性病変およびその周辺の血管炎

肺の壊死組織（左）とその周辺の血管炎
細胞浸潤，ヘモジデリン沈着

真写 10 肺の血管炎

真写 12 眼窩肉芽中の巨細胞

真写 14 篩骨組織の necrotizing angitis
及び giant cell

真写 9 肺の血管炎

真写 11 肺の肉芽組織中の巨細胞

真写 13 潰瘍性皮膚にみられた壊死組織
周辺の血栓形成および巨細胞

真写 15 腎組織

Wegener 肉芽腫症の本態および誘因に関して：

Wegener 肉芽腫症の本態に関しては種々異つた見解があるがなお不明である。

その病理組織像が Periarthritis nodosa に類似した血管炎を呈することより Periarthritis nodosa の範疇に入るとも、また膠原病とも考えられている。そして、その発現は γ -G1 値増加等より hyperimmunity とも説明されている。

しかしながら Zeek u. Smith (1948) は剖検および動物実験で、この両者、即ち Periarthritis nodosa の血管病変と hyperimmunity のそれとは差異があるとしている。

膠原病の統一観念は Klemperer (1950) がリウマチ熱、リウマチ様関節炎、結節性動脈周囲炎、エリテマトーデス、鞏皮症、皮膚筋炎における病変が全身性結合組織の fibrinoid 変性をきたすものであることを重視して唱えたが Rössle (1937) は結合組織の fibrinoid 変性はアレルギー性疾患に特徴的な形態的变化であると述べている。

Ehrlich (1952) は膠原病の病因に関連して異常な γ -G1 値の産生 (Dysglobulinemia) が全身間葉病変をおこすと唱へ Klemperer はかかる異常蛋白が無定型な結合組織の基礎物質中に漏出し、沈降して発症すると想定し、岡林 (1961) は実験的に卵白による遷延感作により Dysgamma G1 と共に結合組織の系統的な変性および代謝障害性病変を作成することに成功したと述べている。これらは病理学的所見の解釈には極めて都合がよいが、本症例の如く γ -G1 値の産生が疾患の経過と共に増加してきた事や、何故、初期に鼻腔、眼窩上気道を好んで犯すか、説明されない処も少くない。

後者に関しては Williams & Hochfilzer (1950) は壞疽の成因には顔面中央部の皮膚粘膜が神経および血管と特に密接な関係を有することが関連するという考えから説明しているが全てがこれで解決されないと思われる。

Moore, Bread (1950), Blatt et al (1959) もその成因として Hypersensitivity reaction を重視した。彼等はこれは一種の抗原、抗体反応であり結局抗原として花粉、食餌、感染性起炎菌等各種あるがその中で tissue autoantigen を最も重視すべきであるとしている。即ち上気道における始めの化学的、理学的乃至は感染的影響によつておこる組織の変化が抗原的に作用して抗体産生を招き、それ等の相互作用が悪循環的に連鎖反応となつて拡大され病変を惹起すると推論した。今日、多くの

学者が免疫機構の異常がこのような症状をきたすと考えている。

北村、石川等は Wegener 肉芽腫症の血清蛋白等の変化について検討、RA-test 陽性。

fast moving γ -G1 値の増加が診断上の重要な所見であると述べ、これより rheumatoid factor の産生を認め、岡林の遷延感作後期におこる抗体産生能の変化に非常に類似した状態 (dysimmune) にあると思われると報告しているが、その抗体に関しては不明であるとしている。

細菌、ウイルス学的にも未だ根拠となる所見の報告はない。

結核との関連については前述の如く替否両論がある。本症例も発病1年前肺結核の治療をうけているがその真偽および Wegener 肉芽腫と関連あつたか否か不明である。

Walton の説く如く Wegener 肉芽腫症の初発病変は polyarteritis nodosa でなくて不明の因子による気道の潰瘍であり、その後、経過と共にあたかも hypersensitivity reaction の如く全身的病変をおこすように考えられる。

予後および治療について

Wegener 肉芽腫は malignant granuloma に比してその経過は短く、死亡率は共に極めて高い。

転帰は一般に激烈な過程をとる場合が多いが Evans の報告するように4年半も経過する場合もあり、一方 malignant granuloma と考えられる症例でも、その経過が早い場合がある。

これは疾患の特異性と患者の防禦力と治療法とによるためと考えられる。

Stewart が壞疽性鼻炎を3期に分け、その前駆期(鼻閉、鼻漏等を主症状とする)、活動期(鼻症状悪化、血性膿汁)、末期(全身衰弱、高熱、出血が続き、顔面、鼻、口蓋の組織欠損がひどくなる)としているが、この事は或程度 Wegener Granulomatosis にも当て嵌ると思われる。ただ、Stewart によれば、前駆期は4年位の事もあるという事であるが Walton の報告にもみられるように Wegener 肉芽腫症の場合は、この前駆期に当る期間がかなり短かいようである。

本症例は約10年来、慢性副鼻腔炎は認められていた。が発症は恐らく、死亡前10ヵ月～1年6ヵ月と考えられる。

以上 Stewart の分類は便利であるがそのまま Wege-

ner を含む壊死性鼻疾患全てに適用はできないと考える。

文献上 Wegener 肉芽腫に対する治療は、ステロイド療法、purine antagonists の使用、および放射線療法であるが、その中でステロイド療法、および放射線療法が比較的有効である事が知られている。Walton は少量の深部療法が最もよいと述べている。

北村は、ステロイドホルモン有効症例のあることを認め手術、抗生剤は無効としている。広戸は自家ワクチンの併用をすすめている。

私共は本症例において、ステロイド投与、コバルト照射、抗生剤投与、制癌剤の投与、自家ワクチン（鼻腔内痂皮の staphylococcus aureus より作成）の投与等を行つたが、その中では、ステロイドホルモン、コバルト照射、エンドキサンの投与が比較的有効であつた。

ステロイドホルモンは、眼球突出、発熱、全身状態悪化に対して、かなり症状を改善した。コバルト照射は眼球突出に対して極めて有効であり、左側の視力の回復を見た。

ただ肺野の陰影に対しては、その拡大を防ぐ程度で陰影減少の効果は得られなかつた。

Virus は検出し得ず、自家ワクチンは、殆んど効果を認めなかつた。

抗生剤に関しては疾患の本態に対しての効果は不明であるが、該疾患は、その免疫機構の障害か、副腎ホルモンの長期投与の結果か、極めて二次感染を来し易い故、使用せざるを得ないと思う。

私共の症例でも、肛門周囲膿瘍他顔面に膿疱疹を認めた。

手術療法に関しては典型的肉芽腫症の場合は考えられない事であるが、鼻腔所見だけの際、即ち、悪性肉芽腫と似た臨床所見の頃に、これを行えばという望みを抱くが実際上は不可能と思われるし、文献上の治療せしめた報告を認めていない。

結 語

1. 37 才の男子の Wegener 肉芽腫症例を報告した。
2. 患者は発症後約1年で呼吸困難をきたし死亡した。
3. 臨床所見として眼球突出、鼻腔内の痂皮形成、発熱、肺の腫瘤様陰影、血沈値促進、血清蛋白分層で r-Gl. の著しい上昇を認めた。
4. 剖検により上気道を主とする肉芽形成、血管炎病変を認めた。
5. 腎病変および蛋白尿所見は著しくなかつた。

6. 既往歴に喘息、および副鼻腔炎あり、従来いわれていた。これらとの関連につき考慮すべき必要のあることを感じた。

7. 扁桃術をうけているが、これとの関係および、年齢、胸腺リンパ腺との関連については文献にも、余り記載なく、今後の検討の問題と思われる。

8. 治療は放射線治療（コバルト照射）およびステロイドの長期使用、制癌剤投与等を行つたが、いづれも、対症的には、かなり有効であつた。

鼻腔内痂皮より検出せる Staphylococcus の自家ワクチンは殆んど無効であつた。

参 考 文 献

- 1) 宮田栄：結節性動脈周囲炎症例，日病会誌，30；690，1940（昭15）。
- 2) 今井一雄：諸臓器のアレルギー性変化を伴える慢性副鼻腔炎の1剖検例，北越医学会誌，57；1155，1942（昭17）。
- 3) 飯塚稔（他）：内臓の多発性肉芽腫症と汎動脈炎を伴つた肉芽腫性鼻炎，日病会誌，41；108，1953（昭28）。
- 4) 橋原昌二：諸臓器のアレルギー性組織変化を伴える上顎壊疽，耳鼻臨，46；564，1953（昭28）。
- 5) 竹尾和彦：鼻因性の悪敗血症，山口医学，6；3，332，1957（昭32）。
- 6) 野村益世（他）：Wegener 肉芽腫症，最新医学，14，2249，1959（昭34）。
- 7) 野田茂寿（他）：Wegener 肉芽腫症と考えられた一部検例，医学のあゆみ，38；3，119，1961（昭36）。
- 8) 小形岳三郎：Wegener 肉芽腫症の2剖検例，日病会誌，50；3，413，1961（昭36）。
- 9) 滝野賢一（他）：嗄声を主訴とした Wegener 肉芽腫症の1例，日耳鼻，64；345，1961（昭36）。
- 10) 小崎秀夫（他）：ウエゲネル氏症候群の一部検例，日耳鼻，64；1040，1961（昭36）。
- 11) 茂木五郎：Wegener 肉芽腫症例，日耳鼻，65；1373，1962（昭37）。
- 12) 石倉武雄（他）：Wegener 氏肉芽腫症について，日耳鼻，65；1382，1962（昭37）。
- 13) 福永昇（他）：Fulminating Granulomatosis と思われる1剖検例，医学のあゆみ，40；409，1962（昭37）。
- 14) Case reports of the Massachusetts General Hospital，医学のあゆみ，47；297，1963（昭38）。
- 15) 松永喬：いわゆる進行性壊疽性鼻炎症例，日耳鼻，66；3，463，1963（昭38）。
- 16) 小川常二（他）：Wegener 氏病の1剖検例，日耳鼻，66；8，1094，1963（昭38）。
- 17) 石倉武雄（他）：Wegener 氏肉芽腫症例，日耳鼻，66；8，1094，1963（昭38）。
- 18) 野村和（他）：Wegener 氏肉芽腫症の1例，日耳鼻，

66; 10, 1309, 1963 (昭38). 19) 広戸幾一郎 (他): Wegener 氏病について, 日耳鼻, 66; 11, 1454, 1963 (昭38). 20) 後藤修二: 壊疽性鼻炎—組織像について一, 日耳鼻, 67; 4, 664, 1964 (昭34). 21) 伏見直哉: Wegener 氏肉芽腫症の一例, 日耳鼻, 67; 6, 940, 1964 (昭39). 22) 野中康弘 (他): Wegener 氏肉芽腫症, 耳鼻咽喉科, 36; 11, 1019, 1964 (昭39). 23) 小山三郎 (他): いわゆる進行性壊疽性鼻炎の1剖検例, 耳鼻臨, 57; 11, 631, 1964 (昭39). 24) 坂倉光蔵 (他): Wegener 氏肉芽腫症の一例, 日耳鼻, 68; 2, 204, 1965 (昭40). 25) 石川喈: Wegener 氏肉芽腫症およびその類似疾患の血清学的研究, 日耳鼻, 68; 4, 513, 1965 (昭40). 26) F. Wegener: Über generalisierte, septische Gefässerkrankungen Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 29; 202, 1936. 27) R. Rössle: Über die Veränderungen der Schleimhäute der Nebenhöhlen des Kopfes durch rheumatische Gefässentzündungen, Archiv. für Ohren-Nasen- u. Kehlkopf. 142; 193, 1937. 28) F. Wegener: Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose, Beitr. Path. Anat. 102; 36, 1939. 29) J. Schmalix: Heilung eines Granuloma gangrenescens, Archiv. Ohren-Nasen- u. Kehlkopfheil 153; 297, 1943. 30) H.L. Williams: lethal granulomatous ulceration involving the midline facial tissues, Ann. Otol. 58; 1013, 1949. 31) G.C. Goldman and J. Churg: Wegener's granulomatosis, Archiv. of Path. 58; 533, 1954. 32) J.L. Fahey and J. Churg: Wegener's granulomatosis, The Amer. J. of Med. 17; 168, 1954. 33) E.W. Walton: Giant-cell granuloma of the respiratory tract, Brit. Med. Journal. 2; 265; 5087, 1954. 34) I.M. Blatt: Fatal granulomatosis of the respiratory tract, Archiv. of Oto. 70; 707, 1959. 35) E.W. Walton: Non-healing granulomata of the nose, J. Laryng. and Oto. 73; 242, 1959. 36) E.W. Walton: Reticulo-endothelial sarcoma arising in the nose and palate, J. Clin. Path. 13; 279, 1960. 37) C.P. Mills: Malignant granulomas of the nose and paranasal sinuses, J. Laryngo. and Oto. 72; 849, 1958. 38) Amer. J. Med. Wegener's granulomatosis, 35; 384, 1963. 39) Berman, D.A. et al: Wegener's granulomatosis, Ann. Inter. Med. 59; 521, 1963. 40) Mills. C.P.: The clinical diagnosis of malignant granulomata and Wegener's granulomatosis, Proc. Roy. Soc. Med. 57; 297, 1964. 41) Kochsiek et al: Observation on the

course of Wegener's granulomatosis, Med. Welt. 15; 842, 1964. 42) Duperrat B. et al: Cutaneous form of Wegener's granulomatosis, Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 71; 345, 1964. 43) Schwartz A. et al: Wegener's granulomatosis, Acta Univ. Carol (Med.) (Praha). 9; 27, 1963. 44) Mc Gregor M.B. et al: Wegener's granulomatosis, Brit. J. Radiol. 37; 430, 1964. 45) Aston K.E., Lidholm S.O.: Extensive intracranial lesions in a case of orbital non-specific granuloma combined with polyarthritis nodosa, J. Clin. Path. 16; 137, 1963. 46) Dracham D.A.: Neurological complications of Wegener's granulomatosis, Archiv. Neurol. 8; 145, 1963. 47) Evans D.W., Hally J.B.: Wegener's granulomatosis, report of a patient surviving four and half years, J. Clin. Path. 16; 215, 1963. 48) Friend D.S.: Wegener's granulomatosis, a case report, Archiv. Inter. Med. (Chicago) 3; 703, 1963. 49) Hunstein W., et al: On a case of Wegener's granulomatosis diagnosed during life, Deutch. Med. Wschr. 88; 52, 1963. 50) Iri H., Kameya S.: 2 autopsy cases of Wegener's granulomatosis, Jap. Clin. Path. 11; 160, 1963. 51) Mc Crea P.C. et al: Two unusual cases of giant cell myocarditis associated with mitral stenosis and with Wegener's syndrome, Brit. Heart J. 26; 490, 1964. 52) Lynch E.C. et al: Pulmonary cavitation in Wegener's granulomatosis, Amer. J. Rontzen. 92; 521, 1964. 53) C.Y. Yarrington et al: Wegener's granulomatosis, Laryngoscope. 2; 259, 1965.

(膠原病, 結合織アレルギー等に関する文献)

54) 岡林篤: 実験的遷延感作における組織病変, 最新医学, 16; 1816, 1961 (昭36). 55) 堂野前維摩郎 (他): 結合織アレルギー, 最新医学, 16; 7, 1824, 1961 (昭36). 56) 切替一郎: 所謂壊疽性鼻炎に関する諸問題, 総合医学, 16. 619, 1959 (昭34). 57) 長谷川高敏: 病気の実態, 永井書店, 1963 (昭38). 58) 北村武: 壊疽性鼻炎の診断, 日耳鼻総会号, 1964 (昭39). 59) 梶川欽一郎: 膠原病の概念, 金原出版, 1964 (昭39). 60) P. Klemperer: The concept of collagen disease, Am. J. Path. 26; 502, 1950. 61) Ehrlich W.E.: Nature of collagen diseases, Am. Heart Journal. 43; 121, 1952.

稿を終るにあたり, 恩師長谷川高敏教授の御指導と御校閲を深謝致します。

(原稿到着 = 昭和40. 9. 7日)