木村病の3症例

最上 由美・坂口 正範・勝野 哲
佐藤 圭司・田口喜一郎

Three Cases of Kimura's Disease

Yumi Mogami, Masanori Sakaguchi, Satoshi Katsuno,
Keiji Sato and Kiichiro Taguchi

(Shinshu University School of Medicine)

We report 3 cases of Kimura's disease. All patients were male and ranged in age from 15 to 62 years. All cases showed eosinophilic granuloma in the salivary glands and regional lymphadenopathy. Case 1 was initially diagnosed with a malignant tumor by imaging findings (MRI, CT). This patient was treated with steroids only, showing a remarkable improvement. Case 2 with relapsing nephrotic syndrome has been kept free of granuloma by surgery and steroid hormone therapy. Case 3, who underwent surgical excision, experienced recurrence in spite of the continuous application of NSAID (nonsteroid anti-inflammatory drugs).

Key words : Kimura's disease, eosinophilic granuloma, salivary glands, steroid

はじめに

木村病(軟部好酸球肉芽腫症)は全身の皮下軟部組織、リンパ節に無痛性腫瘤を形成する良性疾患であり血中好酸球、IgEの増多を特徴とし、その特異な病理組織像によって診断される。その多くは唾液腺部腫脹、頸部腫瘤を主訴とするため、初診時頸部腫瘍との鑑別は必ずしも容易ではない。今回我々は経過の異なる木村病3症例を経験したので若干の考察を交えて報告する。

症 例

症例1 : 62歳, 男性.

主訴 : 右顎下部腫瘤.

家族歴 : 特記すべきことなし.

既往歴 : 狭心症にて内服中.

56歳時, 右顎下部リンパ節生検の既往あり(詳細不明).

現病歴 : 平成6年1月上旬, 右顎下部の無痛性腫瘤に気づいた。一時縮小が認められたので放置していたところ8月に入り再び増大傾向が認められたため同年9月3

日長野赤十字病院耳鼻咽喉科を受診した。

局所所見 : 右顎下部に4×4 cm大の可動性良好な弾性硬の腫瘤を触知した。周囲組織との境界は不明瞭であり, 一部皮膚との癒着を認めた(図1)。その下方に10数

図1 症例1, 初診時
右顎下部に鶏卵大の腫瘤(➤)を認める。

mm 大のリンパ節腫大を数個触知した。さらに右口蓋扁桃の軽度腫大を認めた。

検査所見：頸部エコー上、不均一なエコーレベルをもつ腫瘍を認め、その辺縁は一部境界不明瞭となっていた。両側上内深頸リンパ節領域に10数 mm 大のリンパ節を多数認めた。また軟部組織は肥厚し、エコーレベルは上昇していた。Ga シンチ上、右頸下部の異常集積を認めた。頸部 CT では右頸下部から副咽頭間隙にかけて境界不明瞭な大きな腫瘍を認め、内部には壊死を思わせる造影効果の弱い部分が存在した。顎舌骨筋への浸潤と周囲組織との癒着が疑われた(図 2 a)。MRI にて右頸下部の腫瘍は上咽頭右側壁にまで連続しているように思われ、T₂ 強調像で不均一な高信号を呈し造影 T₁ 強調像では不均一に強く造影された(図 2 b)。さらに両頸部リンパ節腫大を多数認めた。以上の所見より画像診断上からは悪性腫瘍が強く疑われた。

病理所見：右口蓋扁桃生検、続いて頸部リンパ節生検を施行したが病理結果はいずれも非特異的慢性炎症所見であり悪性像は認められなかった。そこでやむを得ず経皮的に腫瘍本体より組織生検を施行したところ、図 3 (a, b) の如く著明な線維組織の増生が広範に存在し、不整形に軽度腫大した胚中心を伴って密なリンパ球浸潤が認められた。その周辺部から好酸球浸潤が目立ったがいずれも異型性は乏しく悪性像を認めなかった。またリン

図 2 b Gd-DTPA 造影 MRI 像

腫瘍(▶)は造影 T₁ 強調画像で不均一に強く造影されており、上咽頭側壁にまで及んでいる。

パ球浸潤部には高内皮細静脈が増生しており、胚中心内には好酸性物質の沈着が認められた。以上の組織学的所見から木村病と診断された。

末梢血検査所見：そこで早急に白血球分画・IgE を測定したところ好酸球43.5% (白血球数 10800/mm³, IgE 8539 IU/ml (正常値 517 IU/ml 以下)と著明な高値を呈

図 2 a 造影 CT 像

内部に壊死を伴った境界不明瞭な腫瘍(▶)を認めた。

図 3 a 病理組織学的所見(HE 染色弱拡大像)

胚中心を伴うリンパ濾胞構造の形成と密なリンパ球、好酸球浸潤を認める。

図3b 病理組織学的所見(HE染色強拡大像)

周辺部には広範に線維組織が増生し好酸球浸潤が目立つ。

した。

治療および経過：病変部が広範囲であるため外科的全摘出は困難と考え、まずステロイド療法を開始して様子をみることにした。プレドニゾロン40 mg/日より開始し、1週間で5~10 mgずつ漸減していったところ著明な縮小傾向が認められたが、5 mg/日で維持するようになると再び増大し、コントロール不良となった。7.5

mg/日を維持量として頸部腫瘍は見かけ上安定となった。

経過中の好酸球、IgE値を図4に示す。ステロイド減量中においては腫瘍の縮小程度に対応して血中好酸球数の低下が認められたが維持量に達してある一定の期間を経過すると再び増加傾向を示した。血中IgE値は治療開始によりかなり低下したが2000 IU/ml以下に下がることはなかった。

症例2：15歳、男性。

主訴：右耳前部腫瘍。

家族歴：兄がホジキン病。

既往歴：4歳時よりネフローゼ症候群のためプレドニゾロン5 mg 隔日内服中。

現病歴：平成6年1月より右耳前部の無痛性腫瘍に気づいた。明らかな増大傾向はなかったが小児科にて末梢血好酸球増多を指摘され同年3月16日信州大学医学部耳鼻咽喉科に紹介となった。

局所所見：右耳前部に3.5×4.0 cm大の可動性良好な弾性硬の腫瘍を触知した。さらに右顎下部、側頸部に示指頭大のリンパ節腫大を3個触知した。

検査所見：末梢血白血球数9360/mm³(好酸球32%)、頸部エコー上、耳下腺浅葉内に1.7×1.4×1.2 cm大の

図4 ステロイド投与に伴う腫瘍の大きさ、末梢血白血球数、好酸球数、IgE値の推移
ステロイド投与開始により好酸球数・IgE値ともに減少が認められたがプレドニゾロン7.5 mgで維持するようになると再び好酸球数の増加が認められた。

図5 症例2, CT像

右耳下腺浅葉内に均一に造影される充実性腫瘍(▶)を認めた。

辺縁やや不鮮明なエコー源性の腫瘍と多数の周囲リンパ節腫大を認めた。CT上、右耳前部耳下腺浅葉内に均一に造影される辺縁一部不整な2.5×2.2 cm大の充実性腫瘍を認めた(図5)。右上～中内深頸領域に1 cm未満のリンパ節腫大を多数認めた。初診時の吸引細胞診ではclass IIであった。木村病を疑い同年5月13日組織生検を施行した。腫瘍は耳下腺内に存在し断面は灰白色、弾性硬であり周囲組織との境界は不明瞭であった。組織学的に好酸球・リンパ球浸潤とともにリンパ濾胞形成・胚中心を多数認められ木村病と診断された。

治療経過：審美上問題がなかったため外科的切除は生検時の可及的切除にとどめステロイド投与(小児科よりプレドニゾロン隔日5 mg)により経過を追うことにした。同年7月ネフローゼ症候群が再発したため同薬を60 mgまで増量し連日1カ月投与、以後漸減していったところ35 mg隔日投与までの間は腫瘍はほぼ消失していたが30 mg隔日投与となったところで一時増大傾向が出現した。その後ネフローゼは25 mg隔日投与にて安定となり現在もステロイドを欠かせない状態であるが平成8年5月28日の再診時には耳前部、頸部ともに腫瘍を触知しなくなっていた。

症例3：40歳、男性。

主訴：両側耳下腺部腫瘍、左頸部リンパ節腫大。

家族歴：母が胃癌にて死亡。

既往歴：アトピー性皮膚炎。

現病歴：35歳頃より右頬部の腫瘍に気づいていたが無症状のため放置していた。昭和63年11月検診にて両側耳下腺部腫瘍、左頸部リンパ節腫大を指摘され同年11月14日信州大学医学部耳鼻咽喉科を紹介され受診した。

局所所見：右頬部に境界不明瞭な母指頭大の腫瘍を触知し、さらに両耳下腺部に約3×4 cm大の比較的表面平滑で可動性良好な腫瘍を触知した。両側後深頸リンパ節領域に小指頭大のリンパ節腫大を多数認めた。

検査所見：CT上、両側耳下腺周囲の皮下軟部組織の肥厚を認めるとともに右耳下腺後部に1.5 cm大のリンパ節腫大を認めた(図6)。

頸部エコー上、両耳下腺下極に低エコー性の4.5×3.0×2.0 cm大の腫瘍を認めた。両側内頸静脈周囲および上内深頸リンパ節領域に1～2 cm大の扁平なリンパ節腫大を多数認めた。末梢血液像では白血球数6700/mm³(好酸球22%)、IgE 9765 IU/mlであり、カンジダ抗体価は2.2 PRU/ml(正常値0.34以下)と高値を示した。同年11月18日生検を兼ねて右耳下腺腫瘍摘出術を施行したところ、組織学的には症例1と同様、リンパ濾胞の過形成と著明な好酸球浸潤および著しい間質の線維化を認め、木村病と診断された。

治療経過：摘出後非ステロイド系抗炎症剤(ジクロフェナクナトリウム)投与にて経過を見ていたが、右耳下腺部は切除後間もなくより増大傾向を認め、翌年3月下旬、

図6 症例3, CT像

両側耳下腺周囲の皮下軟部組織の肥厚と右耳下腺後方にリンパ節腫大(▶)を認める。

膿瘍形成を認めたため切開排膿・抗生剤投与を行った。その後通院中止となってしまったが、現在腫瘍は増大しつつある。

考 察

本症の由来は1948年木村ら¹⁾が「淋巴組織増生を伴う異常肉芽に就て」の中で組織像、血液像、発現部位等から考えて従来のミクリツ病の報告とは若干異なる症例を報告したことに始まる。1959年飯塚²⁾は自験例をもとにこれを独立疾患として新たに「木村病」と命名することを提唱した。

本症の病因は今だ不明である。Ⅰ型・Ⅳ型アレルギーの関与を指摘する報告³⁾⁴⁾に加え、近年では好酸球浸潤、高IgE血症の観点から免疫組織化学的なアプローチが進んでおり、本症における好酸球遊走の機序について種種の検討^{5)~8)}が行われている。また腫瘍の大きさと血中好酸球・血清IgE値の相関については様々な報告がある³⁾⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾。症例1ではステロイド投与開始時から維持量に至るまで腫瘍の縮小に伴い血中好酸球値の低下がみられたがその後残存腫瘍の大きさは安定しているにもかかわらず血中好酸球値は再び増加してきている。一方IgE値は相変わらず高値ではあるが低下傾向にある。

本疾患の報告例は圧倒的に東洋人の男性に多く青少年から壮年期に多発する¹¹⁾。全身の軟部組織、リンパ節に無痛性腫瘍を形成するのが特徴であり唾液腺領域に好発する¹²⁾。一般に好酸球浸潤を伴う肉芽腫形成にもかかわらず全身状態は良好である。既往症としては喘息、蕁麻疹、鼻アレルギー、アトピー性皮膚炎等があるが、合併症として腎障害(そのうち12%がネフローゼ症候群)が報告されている⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾。木村病の確定診断はその特異な病理所見¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾による。線維性結合組織内の胚中心を伴った大小さまざまなリンパ濾胞の増生と好酸球浸潤を伴った炎症性肉芽で特徴づけられ、濾胞周囲には肥満細胞、形質細胞の混在が認められる。胚中心には内皮細胞の腫大した小血管の増生と好酸性物質の沈着を含む樹枝状細胞網細胞が認められる。

木村病患者の大半は腫瘍形成を主訴として受診するので初診時腫瘍性病変を疑って精査が進められることは少なくない¹⁷⁾。しかし画像診断上その鑑別は難しく、悪性腫瘍の所見を呈することもある¹⁸⁾。症例1では画像診断上悪性腫瘍との鑑別が極めて困難であったことから生検は慎重にならざるを得ず確定診断がつくまでに多くの時

間を費やしてしまった。末梢血好酸球増多を早期に確認できていれば診断はもっと容易であったはずである。従って頸部腫瘍を主訴とする場合、他の腫瘍性・炎症性病変から本症を早期に鑑別するために初診時に必ず末梢血白血球分画を検査することが望ましい。

本症においては治療法として確立されたものがなく、一般に単独療法では再発の可能性が高い⁹⁾¹²⁾¹⁹⁾と報告されておりいくつかの治療法が併用されている^{9)10)19)~23)}。具体的には外科的切除、ステロイド療法、放射線治療、抗アレルギー療法、非ステロイド性消炎剤投与等があり、これらの単独あるいは併用療法が試みられている。木村病は明らかな被膜がないため完全摘出が困難であり外科的切除単独では数年後の再発が少なくない。ステロイド投与は速効性があり、かなりの縮小傾向が期待できるが、症例1のように巨大なケースにおいては単独療法では完全消失は難しい。また投薬中止により再燃しやすいことや長期投与による副作用が懸念される^{9)~11)19)}。放射線治療に関しては有効とする報告もある⁹⁾²⁴⁾が、本症が良性の慢性炎症であり若年者に好発することを考慮すると照射後の晩発性障害の可能性が問題として新たに加わることになるのでその適応は慎重にすべきである。一方Ⅰ型アレルギー⁸⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁹⁾²⁵⁾、Ⅳ型アレルギー³⁾⁵⁾¹⁴⁾の関与を考慮し、抗アレルギー療法にて良好な結果を得られたという報告¹⁰⁾²⁶⁾²⁷⁾もあり、我々も症例1でトラニラストの投与を試みたが、残念ながら効果を認めるに至らなかった。適当量のステロイド投与にて腫瘍の縮小化が大いに期待できると考えるが、巨大すぎてその効果が十分でない場合や審美上問題となるような場合に対してはある程度縮小したところで減量手術を追加し、さらに維持量のステロイド投与を行うのが効果的かと考える。症例1では外科的切除に対して患者の了解が得られなかったためステロイドの少量連日投与を行っているが、現在残存腫瘍の増大は認めていない。また抗アレルギー剤の投与によりステロイドからの離脱が可能であるとの報告もあるので²⁷⁾引き続き抗アレルギー剤の併用を試みる予定である。今後、治療を進めていくにあたり再燃・増悪の可能性、長期ステロイド投与による副作用などの問題があるため長期の経過観察が必要となると思われる。

ま と め

1. 治療経過の異なる木村病3症例について報告した。
2. 頸部腫瘍を主訴とする場合、初診時に末梢血好酸

球を検査することは他疾患との早期鑑別に有効と思われた。

3. 外科的切除とステロイドの併用により良好な経過が得られた。同症は再燃しやすくステロイドからの離脱が難しいため長期の経過観察が必要と思われた。

本論文の要旨は日本耳鼻咽喉科学会中部地方部会連合会第44回例会(平成8年7月20日, 三重県津市)にて発表した。

参考文献

- 1) 木村哲二, 吉村三郎, 石川栄世: 淋巴組織増生を伴う異常肉芽に就て. 日病会誌 **37**: 179~180, 1948.
- 2) 飯塚 栄: 好エオジン球性リンパ腺炎およびリンパ肉芽腫症 —木村氏病の提唱—. 日大会誌 **18**: 900~908, 1959.
- 3) 佐々木好久, 山田 登, 久松建一: 軟部好酸球肉芽腫とアレルギー. 耳喉 **43**: 195~200, 1971.
- 4) 竹中 徹, 奥田 稔, 宇多弘次, 他: 軟部好酸球肉芽腫症の組織学的, 免疫学的研究. 臨床免疫 **7**: 911~918, 1975.
- 5) 平島光臣: 好酸球遊走因子と好酸球反応 IV型アレルギー反応(遅延型). 日本臨床 **51**: 669~674, 1993.
- 6) Saita N, Ueno M, Yoshida M, et al: Chemotactic heterogeneity of eosinophils in Kimura's disease. Int Arch Allergy Appl Immunol **104** Suppl 1: 21~23, 1994.
- 7) Enokihara H, Kajitani H, Nagashima S, et al: Interleukin-5 activity in sera from patients with eosinophilia. Br J Haematol **75**: 458, 1990.
- 8) Terada N, Konno A, Shirotori K, et al: Mechanism of eosinophil infiltration in the patient with subcutaneous angioblastic lymphoid hyperplasia with eosinophilia (Kimura's disease); mechanism of eosinophil chemotaxis mediated by candida antigen and IL-5. Int Arch Allergy Appl Immunol **104** Suppl 1: 18~20, 1994.
- 9) 鎌田利彦, 高橋廣臣, 古川浩三, 他: 当科における軟部好酸球肉芽腫症(木村病)の検討. 耳鼻臨床 補42: 112~118, 1991.
- 10) 西村将人, 折田 浩, 津田 守, 他: 木村病(軟部好酸球性肉芽腫症)の2例. 耳展 **37**: 663~670, 1994.
- 11) 富樫紀彦, 宮崎代介, 落合洋一郎, 他: 軟部好酸球肉芽腫の2症例. 耳鼻臨床 **69**: 927~933, 1976.
- 12) 石井正則: 木村氏病について —4例の経験と本邦429例の統計的観察—. 耳展 **25**: 407~416, 1982.
- 13) 高木敬三, 原田 徹, 石川栄世: 木村病(好酸球性リンパ濾胞様構造増生性肉芽腫). 日本臨床 **51**: 785~788, 1993.
- 14) Atar S, Oberman AS, Ben-Izhak O, et al: Recurrent nephrotic syndrome associated with Kimura's disease in a young non-Oriental male. Nephron **68**: 259~261, 1994.
- 15) 石川栄世, 田中寿子, 柿本慎一, 他: 好酸球性リンパ濾胞様構造増生性肉芽腫(木村病)の病理期的研究. 日網内誌 **20**: 137~148, 1980.
- 16) Helander SD, Peters MS, Kuo TT, et al: Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia; new observations from immunohistochemical studies of lymphocyte markers, endothelial antigens, and granulocyte proteins. J Cutan Pathol **22**: 319~326, 1995.
- 17) Nyrop M: Kimura's disease. Laryngol Otol **108**: 1005~1007, 1994.
- 18) Ahuja AT, Loke TK, Mok CO, et al: Ultrasound of Kimura's disease. Clin Radiol **50**: 170~173, 1995.
- 19) 佐藤幸弘, 山本英一, 宮本永祥, 他: 軟部好酸球肉芽腫の治療経験. 耳鼻臨床 **79**: 1463~1468, 1976.
- 20) 原 浩貴, 兼定啓子, 今手祐二, 他: 軟部好酸球性肉芽腫症の1症例. 耳展 **36**: 469~476, 1993.
- 21) 石川雅洋, 大西かよ子, 金丸眞一, 他: 頬部軟部好酸球肉芽腫例. 耳喉頭頸 **64**: 453~457, 1992.
- 22) 渡辺克益, 伊藤寿男, 神保好夫, 他: 耳下腺部好酸球性リンパ濾胞増殖症(いわゆる木村氏病)の6症例. 日形会誌 **2**: 73~81, 1982.
- 23) 白幡雄一, 関 博之, 小林直樹, 他: 木村病の2症例 —治療に対する考察—. 耳展 **39**: 262~266, 1996.
- 24) 黒川久枝, 北畠 隆, 黒川茂樹, 他: 軟部好酸球肉芽腫(いわゆる木村病)の放射線療法. 癌の臨床 **18**: 712~716, 1972.
- 25) 内藤健晴, 妹尾淑郎, 桜井一生, 他: 軟部好酸球肉芽腫症の2症例. 耳鼻臨床 **76**: 1174~1181, 1983.
- 26) 高野信也, 黒田 一, 相馬 恵: 治療に抵抗した軟部好酸球肉芽腫症の一例. 昭医会誌 **46**: 575~579, 1986.
- 27) 佐々木好久, 中原 浩, 村上 泰, 他: 軟部好酸球肉芽腫症(アレルギー学的側面)と Sjögren 病(鼻粘膜の組織学的変化). 耳鼻 **24**: 910~916, 1978.

(原稿受付: 平成8年9月4日

原稿採択: 平成8年10月23日

別刷請求先: 最上由美

〒390 松本市旭3-1-1

信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室)