当科における軟部好酸球肉芽腫症（木村病）の検討

鎌田 利彦・高橋 廣臣・古川 浩三・古沢 慎一

Eosinophilic Granuloma in the Soft Tissue (Kimura's Disease)

Toshihiko Kamata, Hiroomi Takahashi, Kozo Furukawa and Shinichi Furusawa
(Kitasato University School of Medicine)

We report 11 patients with eosinophilic granuloma in the soft tissue or Kimura's disease.

The patients were 8 males and 3 females. The eosinophilic granuloma may occur not merely subcutaneously but also submucosally in Kimura's disease because the granuloma was detected at the epipharyngeal opening of the auditory tube in one case of the disease with parotid tumor. There was a tendency in the recurrence of the disease to be delayed when the number of eosinophilic leukocytes in the peripheral circulation had been reduced to the normal range after treatment. In radiation therapy, 20 Gy was enough to abolish or to reduce the size of granuloma and combination radiotherapy with steroids was more effective than simple irradiation to prevent recurrence.

Key words: Kimura's disease, eosinophilic leukocytes, radiotherapy

はじめに

軟部好酸球肉芽腫症（木村病）は主として顔面、頸部などの皮下軟部組織、リンパ節に無痛性の腫瘤を形成し、慢性の経過をたどる良性疾患であり、特徴的な病理組織像と、末梢血液中の高好酸球血症、高 IgE 血症等により診断される。しかしその原因はいまだ不明であり、確立された治療法がなく、再燃しやすい。我々は開院以来19年間に経験した同症につき臨床的立場より検討したので報告する。

症 例

当科が経験した同症例は11例（表1）であり、男性8例女性3例であった。

臨床所見：推定発症年齢は最低年齢4歳、最高年齢60歳で平均年齢は38.7歳（30歳以下5例）

であった。また平均罹病期間は11年であり症例4では30年間放置されていた。発症部位は耳下腺部7例、耳後部3例、顎下部3例であり、単発例は8例、多発例は3例であった。大きさは拇指頭大から手拳大で、罹病期間との関係は認められない。病変部に一致して局所搔痒感のある例は9例、カルテに色素沈着の記載を認めるものは2例、頸部リンパ節を触知できたのは2例であった。また耳下腺腫脹例で、患側に一致して耳管開口部腫瘤を認めた。即時型カンジダ皮内反応は施行3例とも陰性であった。合併症としては尿崩症、DLE (discoid lupus erythematosus)、ネフローゼ症候群を各1例認めた。

画像診断：CT スキャンでは腫瘤は被膜を有せず、境界不明瞭な均一性病変と内部に一部囊

表1 臨床所見および初診時血液学的所見

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
性 別	男性	男性	男性	男性	女性	男性	女性	女性	男性	男性	男性
推定発症年齢	11	48	4	40	60	59	45	30	38	45	25
初診年齢	14	59	34	55	65	67	59	37	39	51	38
主病変部位	左耳下腺部	両側耳下腺部 正中顎下部	左耳後部	左顎下腺部	左耳下腺部	左耳下腺部	左耳後部	右耳下腺部 左顎下腺部	右耳下腺部	左耳下腺部	両側耳後部
腫瘍の大きさ	鶏卵大	右 手拳大 左 鶏卵大 正中拇指頭大	鶏卵大	手拳大	鶏卵大	拇指頭大	鶏卵大	鶏卵大 拇指頭大	拇指頭大	拇指頭大	右 手拳大 左 拇指頭大
リンパ節腫脹	—	—	—	—	—	—	—	—	右側頸部	—	両側頸部
局所搔痒感	—	—	+	+	+	—	+	+	+	+	+
局所色素沈着	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—	—
合併症	尿崩症	—	—	DLE (discoid lupus erythematosus)	—	—	—	ネフローゼ 症候群	—	—	—
その他の臨床 症状	—	両側中耳腔粘膜 発赤	—	—	冬期に腫脹増大 する。	左耳管開口部腫 瘍	—	—	右中耳粘膜発赤	—	—
治 療 法	試験切除 他科にて ステロイド	試験切除 ステロイド療法	試験切除 放射線療法	試験切除 放射線療法	試験切除 放射線療法 ステロイド療法	試験切除 ステロイド療法	摘出術	試験切除 放射線療法	試験切除 放射線療法	摘出術	試験切除 放射線療法
転 機	不明	腫脹軽減	腫脹軽減	腫脹軽減	6年半再発なし	4年半後再発	1年半後再発	7年後再発	7ヶ月後に再発	1年3ヶ月後再発	腫脹軽減
白血球 (mm ³) (4000~9000)	8,100	10,300	9,900	8,200	5,900	15,000	85.00	6,300	9,000	5,700	12,700
好酸球 (%) (4~6)	14	57	44	33	25	41	38	22	45	4	25
IgE (U/ml) (正常値)	—	—	14,500 (<400)	—	3,500 (<1000)	13,400 (<1400)	3,635 (<1400)	—	14,300 (<400)	453 (<400)	2,550 (<400)

胞様変化を来す例が4例中2例に認められ, 同様の所見が超音波検査法からもうかがえた. (図1) Gaシンチでは施行5例全例に病変部に一致して集積像を認めた.

初診時末梢血所見(表1, 図2): 白血球数は正常値上限から軽度増加を示し, 好酸球百分率は症例10を除いて著明に増加していた. 同症

図1 両側耳後部に造影されない境界不明瞭な腫瘤を認め右側は一部陰影像を呈する。(症例11)

例は病理組織学的に診断されていた. また, 免疫グロブリンのうち血清 IgE 抗体測定例は全例高値を示した.

病理組織学的所見: 全例に試験切除を施行し, ほぼ同様の所見を呈した. H-E 染色では, 膠原線維と思われる結合組織に囲まれて, 大小の汙胞様構造をとり, 層状に配列する成熟リンパ球と胚中心部に樹脂状細胞, リンパ芽球様細胞, 成熟リンパ球を認めた. 汙胞様構造間には好酸球, 形質細胞, リンパ球, 肥満細胞の浸潤を呈していた. (図3)

治療方法: 2例に摘出術を行い, 症例7では摘出創に大腿部より植皮を行っている. ステロイド単独療法は3例, 放射線単独療法は5例, ステロイド, 放射線併用療法は1例であった.

治療経過: 手術療法では術後経過は順調であったがいずれも1年半以内に再燃した. ステロイド単独療法では, 症例2でPrednisolone 20 mgより開始し, 腫瘍部の軽減をみたが漸減すると増大しコントロール不能であった. また症例6

図2 末梢血液中の白血球数, 好酸球百分率, 血清 IgE 値

では Predonisolone 60 mg より漸減し 5 mg を維持量として良好であったが 4 年半後に再燃している。放射線単独療法は、頸部リンパ節触知例では large field とし、一門または二門照射、総量 20 Gy とした。腫瘤は 10 Gy 前後より縮小しはじめ放射線終了後 2 週間前後で消失または著明縮小した。ステロイド、放射線併用療法の症例は Predonisolone 30 mg より漸減し 5 mg を維持量として他院にて 35 Gy の照射を受けた例で、6 年半の経過観察では再燃を見ていない。しかし長期的に経過を追えた症例では、ほとんどが再燃しており同症の治療の困難さと定期的な経過観察の必要性をうかがわせた。

治療後の末梢血液学的検索：(図 2) 白血球数は治療直後では正常範囲に納まっているが、

図 3 上段：膠原線維と思われる結合織中に、大小さまざまなリンパ濾胞様構造の増生を認める。(H-E ×20)

下段：濾胞様構造間に、リンパ球、形質細胞に混じって好酸球(矢印)の浸潤を認める。(H-E ×100)

1 ヶ月後には腫瘤の増減に関わらず増加する例を認めた。好酸球百分率において、治療直後に正常範囲近くまで低下した症例 5, 6, 8 は他の症例と比べ再燃期間が 4 年以上と延長していた。血清 IgE 値は臨床症状と一致せず、腫瘤縮小後も高値を示し、長期的に経過を追う必要があるように思われた。

考 察

軟部好酸球肉芽腫は、1948 年木村、石川¹⁾らが耳下腺および顎下腺に発生した無痛性腫脹の症例にたいして Mikulicz 病、Uveo-parotid Tuberculosis などとは異なった病理組織像を認め eosinophilic lymphoid granuloma と記したことに始まる。飯塚³⁾は自検例 11 例を検討し、臨床および組織像より骨、皮膚、肺等に発症する好酸球肉芽腫とは異なった独立疾患であると、木村病と命名することを提案した。さらに腫脹リンパ節の濾胞構造の破壊像を指摘し、増生リンパ組織との組織学的相違を指摘したが、免疫組織化学的に検索した石川⁴⁾らは IgE の局在ではほぼ同様であると報告している。

病理組織像⁴⁾では、①膠原線維からなる結合組織中に大小さまざまなリンパ濾胞様構造の増大がみられる。②濾胞周囲に好酸球、形質細胞、リンパ球、肥満細胞の浸潤をみる。③濾胞様構造の中心は二次小節の胚中心に一致する構造を認め、周囲に成熟したリンパ球が層状に配列する。④濾胞中心部には小血管のほか樹枝状細胞が存在しエオジン好性の物質が認められる。

本症の原因は現在でも不明である。竹中⁵⁾らは末梢血中の IgE の増加、病巣部の肥満細胞や IgE の局在性より atopic allergy を示唆し、佐々木^{6,7)}らは患者血清中にカンジダに対する抗体を証明し、組織中の IgG と C₄ の存在を明らかにし、Arthus 型反応を示唆している。

臨床的特徴については、アジア地域、特に本邦での報告例が多く、欧米での報告⁸⁾は少なく、人種、地域差がある。男性に多く、青少年期から壮年期にかけて発生しやすく、腫瘤の経過が比較的緩慢なことや自覚症状に乏しいことなど

より受診が遅れることである。石井⁹⁾によると男女比は、6.3対1の割合で、平均発症年齢は24.8歳であった。我々の症例も11例中8例と男性に多く、4歳～60歳に発症しており、壮年期以下(45歳以下)が11例中8例であったが、平均発症年齢は37.8歳であった。

好発部位については、73.9%が頭頸部に発生し、耳下腺部、頸部、顎下腺部の順になっている⁹⁾。当科においても7例は耳下腺部発症であり、うち1例は、患側同一側の耳管開口部に腫瘤を認めた。富樫¹⁰⁾は上咽頭に発生した症例を報告しており、口腔粘膜下に腫瘤を認める報告例¹¹⁾もあり、粘膜下組織にも同様の組織性変化をうかがわせる。

臨床的特徴として、腫瘤は拇指頭大から小児頭大までさまざまに可動性はよいが皮膚と癒着する例がみられ、自発痛、圧痛はなく、局所搔痒感、局所色素沈着を伴うことが多い。また腫瘤の消退と腫脹を繰り返す例もある。症例5では季節性の増大を認めた。

臨床検査上の特徴である末梢血中の軽度～高度の白血球増加、高好酸球血症に加え、Bennich¹²⁾らが好酸球肉芽腫(分野不明)の患者で、IgEの著名な増加を報告して以来、高IgE血症が臨床症状、病理組織像と合わせて同症の診断の一つの要素となっている。好酸球とIgE抗体の関係については、T cell, B cellの関与により産生されたIgE抗体¹³⁾が肥満細胞と結合し、末梢血中好酸球の組織への遊走を促す化学物質(ECF-A)を誘発させ¹⁴⁾¹⁵⁾、逆に好酸球はIgE免疫複合体を選択的に貪食する作用を有することが知られている¹⁶⁾。また血中好酸球が低下しても血中IgE値は高値を保つことが多く、IgE産生は比較的安定であることが示唆されている。

自検例では治療直後には白血球、好酸球の低下する例がほとんどであったが、IgEは逆に増加する例もみられ、治療後も高値を示した。また好酸球が治療法に関係なく治療直後に正常範囲近くまで低下した症例に関しては、再燃し

くい印象を得、予後の判定に役立つと思われた。

治療法は発生機序が不明なため、現在でも確立されたものはないが、手術療法、放射線療法、ステロイド療法、抗アレルギー療法が主体となっている。しかし、いずれの場合も再燃しやすい。手術療法は腫瘤が浸潤性であり耳下腺部などでは顔面神経損傷の危険性もあるため en bloc に摘出できない難点がある。綿貫¹¹⁾らは、手術例11例につき9例が再燃したと報告している。我々は2例において摘出術を施行したが、いずれも1年半以内に再燃した。放射線治療は、本症が良性の疾患であり、発症、治療年齢が青少年期にあたる例が多いこと、Radiation cancer の原因となる問題を残すが、腫瘤が治療に反応しやすいことなどより first choice とする文献¹¹⁾もある。黒川¹⁷⁾らはリニアックとコバルト照射を行い、照射に反応して効果が現れてくるのは20 Gyであり40 Gy～45 Gyが腫瘤の消失には必要であるとしている。我々は5例につき放射線単独でリニアック20 Gyを患部に照射した。腫瘤は10 Gy照射前後から縮小しはじめ、照射終了後も2週間程度まで縮小し、消失または軽減した。経過を追えた3例のうち、症例9は7ヶ月後に再燃したが、症例3は2年3ヶ月後も再燃なく、症例7は7年半後に再燃している。放射線単独または併用療法で治癒せしめた報告例では、長期にわたって経過を追えた例は少なく、生体に対する浸襲を最少限に同症の再燃を抑えるには、線量的には20 Gyで十分と考える。

ステロイド療法は北村¹⁸⁾の使用報告以来、多数の報告例があるが、コントロールが困難で再燃しやすい¹⁹⁾、患者にとっても長期間服用の苦痛を強いられる。我々が経験した2症例のうち症例6はプレドニン60 mgより漸減し、治療開始1ヶ月で腫瘤の消失をみた比較的順調な例と思われる。また放射線とステロイドの併用した症例5では線量が35 Gyと他の症例に比べて多いが、6年半再燃を見ておらず、放射線少量とステロイドの併用療法が有効と思われた。

抗アレルギー療法に関して、本症の病態がⅠ型、Ⅲ型アレルギーに起因すると考えられ、カンジダ陽性患者に皮内および腫瘍内の減感作療法を行い、有効であった症例⁷⁾が報告されて以来、アレルギー性鼻炎を合併した症例に DSCG 点鼻液を使用し改善した症例²⁰⁾、chemical mediators の遊離抑制剤である tranilast を使用した報告²¹⁾がある。我々は3例に即時型皮内反応を施行したがカンジダを含めて陰性であった。しかし治療後にカンジダ皮内反応陽性になった例²⁰⁾や放射線と併用して軽快せしめた報告²²⁾もあり、今後検討する必要があると思われる。

結 語

我々は開院以来20年間に経験した好酸球性肉芽腫症（木村病）11例を臨床的立場より報告した。

1. 臨床所見において耳下腺部発症の症例で、耳管開口部腫瘍を伴った例を認め、同疾患が粘膜にも影響をおよぼすと思われた。
2. 治療直後の末梢血好酸球百分率が正常範囲に近いほど再燃しにくいと思われ、今後の今後の判定に有効と考える。
3. 放射線終了後も腫瘍は縮小傾向を示し消失した例もあり、生体におよぼす浸襲度を考慮すれば、総量は 20 Gy で十分と思われた。
4. 同症は再燃しやすく、今後の経過を追わねばならないが放射線とステロイドの併用が有効であるように思われた。

本論文の要旨は第52回日本耳鼻咽喉科学会神奈川地方部会学術講演会にて発表した。

稿を終えるに臨み御指導、御校閲いただきました、北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室設楽哲也教授に感謝いたします。

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いて. 日病会誌 **37**: 179~180, 1948.
- 2) 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ついて. 第11回東京病理集団

会記事. 10~14, 1948.

- 3) 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—. 日大医誌 **18**: 900~908, 1959.
- 4) 石川栄世, 田中寿子, 柿本慎一, 他: 好酸球性リンパ母細胞様構造増生性肉芽腫（木村氏病）の病理学的研究. 日網内誌 **20**: 137~148, 1980.
- 5) 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.
- 6) 佐々木好久, 山田 登, 久松健一: 軟部好酸球肉芽腫とアレルギー. 耳喉 **43**: 195~200, 1971.
- 7) 佐々木好久, 中原 皓, 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.
- 8) Tseng-tong Kou, Lee-Yung Shih and Heng-Leong Chan: kimura's disease involvement of regional lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperlasia with Eosinophilia. The American of Surgical Pathology **12**: 843~854, 1988.
- 9) 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.
- 10) 富樫紀彦, 宮崎大介, 落合洋一郎, 他: 軟部好酸球肉芽腫の2例, —附: 本邦116例の統計的観察—. 耳鼻臨床 **69**: 927~933, 1976.
- 11) 綿貫 詰, 栗根康行: 軟部組織の好酸球肉芽腫について—12例の経験と文献的考察—. 臨外 **17**: 5~17, 1962.
- 12) Bennich H, Gunnar S and Johansson O: Structure and Function of Human Immunoglobulin E. Advances in Immunol **13**: 1~55, 1971.
- 13) 永井朝子, 安達光宣, 淀井淳司: IgE 産生の制御—木村氏病における FcεR 発現と IgE 産生と IgE 産生異常について—. 臨床科学 **21**: 731~737, 1984.
- 14) Isizuka K, Tomiyama H and Isizuka T: Mechanisms of passive sensitization, I. Presence of IgE and IgG molecule on human leukocytes. J Immunol **105**: 1459~1467, 1970.
- 15) Tomioka H and Isizuka K: Mechanisms of passive sensitization II. Presence of receptors

- for IgE on monkey mast cell. J Immunol 107 : 971~978, 1971.
- 16) 竹中 徹, 前田次郎, 奥田 稔: 免疫・アレルギーと好酸球. 臨床病理 29 : 1185~1193, 1981.
- 17) 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.
- 18) 北村 武: 唾液腺疾患のいろいろ—Mikulicz 氏病について—. 耳喉 29 : 844~850, 1957.
- 19) 石川浩一, 上垣恵二, 菱本久美郎: 軟部好酸球肉芽腫. 日本臨床 22 : 126~136, 1964.
- 20) 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.
- 21) 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. 昭医師会誌 46 : 575~579, 1986.
- 22) 本田哲朗, 由井宏道, 内田 清, 他: 軟部好酸球肉芽腫の治療経験. 耳鼻臨床 77 : 47~51, 1984.
- (別刷請求先: 鎌田利彦
〒228 相模原市北里1-15-1
北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室)