原因不明の好酸球増多と血清 IgE 値上昇を伴った木村病の 1 例

田中 彰・川尻 秀一・野口 夏代
加藤 広禄・中川 清昌・山本 悦秀

A case of Kimura's disease with eosinophilia and serum IgE elevation of unknown cause

TANAKA Akira · KAWASHIRI Shuichi
NOGUCHI Natsuyo · KATO Koroku
NAKAGAWA Kiyomasa · YAMAMOTO Etsuhide

Abstract: Kimura's disease is a rare chronic granulomatous disease characterized by subcutaneous masses of the head and neck. We describe a case of Kimura's disease spreading from the cheek to the temporal region in a 46-year-old man. He complained of a growing but painless swelling in the right cheek and temporal region. Laboratory examination of a peripheral blood specimen showed no signs of inflammation, except for eosinophilia. Radiographic examinations, including ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging, showed a well-defined, contiguous radiopaque solid mass. Surgical enucleation was performed for a clinical diagnosis of a benign tumor of the cheek. Histopathological examination showed lymphoid follicles and chronic inflammation accompanied by eosinophil infiltration and a mature fibrous stroma. IgE-positive cells were intensively seen in the center of the lymphoid follicles and in the surrounding area. The final diagnosis was Kimura's disease. Postoperative blood tests for oral causes found no specific markers. Because laboratory data showed persistence of marked eosinophilia and a high serum IgE level, it was speculated that systemic factors that can induce eosinophil infiltration and serum IgE secretion, such as immunologic abnormalities, may have been involved in the pathogenesis of this case.

Key words: Kimura's disease (木村病), lymphoid follicles (リンパ濾胞), eosinophilia (好酸球増多), serum IgE (血清免疫グロブリン E)

緒 言

木村病は主に頭頸部皮下組織に単発性または多発性の無痛性腫瘍を形成し、組織学的に好酸球浸潤と多数のリンパ濾胞形成を特徴とするまれな慢性肉芽腫性疾患である。今回、われわれは頬部から側頭部にかけて発生し、原因不明の好酸球増多と血清 IgE 値上昇を伴う木村病の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 46 歳, 男性.

初 診: 平成 12 年 3 月 ■■■.

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻がん細胞学講座細胞浸潤学分野 (歯科口腔外科)
(主任: 山本悦秀教授)

Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Cell and Tissue Biology Division of Cancer Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medicine (Chief: Prof. YAMAMOTO Etsuhide)

受付日: 2003 年 4 月 8 日

採択日: 2003 年 11 月 18 日

主 訴: 右頬部の腫脹.

既往歴: 14 歳頃に気管支喘息. 平成 6 年 5 月より当院循環器内科にてバッド・キアリー症候群 (肝静脈閉塞症) と食道静脈瘤の治療 (年 2 回の肝静脈拡張術) を施行されている. また, 平成 10 年に左腎癌手術が施行され, 現在経過観察中である. 高血圧, 慢性湿疹にて平成 10 年当院にて加療されている.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 平成 11 年より右頬部に軽度の無痛性腫脹を自覚するも放置していた. その後, 同部の腫脹が増大し, 平成 12 年 3 月 ■■■ に当科初診となった. 来院時, 右頬部に直径約 5cm 大で弾性硬の腫瘍を触知した. 頬部良性腫瘍の疑いにて精査・加療を勧められるも, 患者は拒否し, 放置していたが, 右頬部から側頭部にかけて腫脹が強くなってきたため, 平成 14 年 8 月 ■■■ に当科を再受診した.

現 症: 体格中等度, 栄養状態も良く, 血圧は正常範囲内でコントロールされており, 下痢, 腹痛, 発疹など, 全身所見に異常は認めなかった. 局所所見としては右側頭部に

写真 1

- A: 初診時顔貌写真
右頬部から側頭部にかけての腫脹 (矢印) を認める。
B: 初診時口腔内写真
右頬粘膜部の膨隆 (矢印) を認める。

写真 3 術中写真

- 頬脂肪体 (矢印) 外側に腫瘤性病変 (*印) を確認し、周囲組織と剥離し、摘出した。

直径 2 cm, 厚さ 0.5 cm, 右側頬部に直径 8 cm, 厚さ 1 cm の半球形の腫脹を認め (写真 1A), 口腔内には右頬粘膜に膨隆を認めた (写真 1B)。内部に弾性硬の腫瘤を触知したが、発赤、圧痛等の炎症所見は認められなかった。

臨床検査所見：同日の血液検査で白血球数 $4800/\mu\text{l}$, CRP 0.1 mg/dl と正常値であったが、好酸球 17 % と高値を示した。

画像所見：超音波検査では咬筋直下に腫瘤性病変を認め、内部エコーは不均一であった (写真 2A)。MR 撮像

写真 2

- A: 超音波検査
咬筋 (*印) 直下に不均一な内部エコー (矢印) を示す。
B: MR 像 (脂肪抑制造影像)
右頬部から側頭部にかけて咬筋を圧排して広範囲に造影される不整な充実性腫瘤を認める。
C: MR 像 (脂肪抑制造影像)
腫瘤は右側頭筋外側にまで及んでいる。

(脂肪抑制造影像) では、腫瘤相当部に内部不均一に造影される高信号領域を認めた。腫瘤は咬筋を外側に圧排しつつ連続性に上下方向に拡大しており (写真 2B), 特に上方は側頭筋外側にまで及んでいた (写真 2C)。

臨床診断：右頬部良性腫瘍の疑い。

処置および経過：以上の臨床経過および所見から、本症例は軟組織原発の良性腫瘍が疑われたため、治療方針は全摘出とし、確定診断は術後病理検査に委ねることとした。平成 14 年 11 月 [redacted], 全身麻酔下に腫瘤摘出術を施行した。耳下腺乳頭を避けて頬粘膜とその深層にある頬筋を切開し、剥離を進めたところ、頬脂肪体外側に境界明瞭な腫瘤を認めた (写真 3)。上

方の頬骨弓内側まで剥離するも側頭筋外側に及ぶ腫瘤の全摘出が困難であったため、頬骨弓上縁より約 2 横指上方から下顎窩相当部までの皮膚を長さ約 5 cm 弧状切開し、顔面神経の分枝に注意しつつ皮下組織を鈍的に剥離したところ、側頭筋膜上に同様の腫瘤性病変を認めた。これを筋膜より鈍的剥離したのちに、頬骨弓内側へ送り込み、腫瘤性病変を口腔側より一塊とし引き抜くことにより、全摘出を行った。摘出標本は $85 \times 30 \times 35 \text{ mm}$ 大の弾性硬の腫瘤であり、分葉状で薄い被膜様構造物に包まれ、内部は充実性で灰白色を呈していた (写真 4A, B)。術後の創部治癒状態は良好であり、術後 9 日目に退院となった。また、術後 3 週後の血液検査にて白血球数 $4400/\mu\text{l}$ と正常値であったが、好酸球 13.0 %, 血清 IgE 値 1496 IU/ml と高値を示していたため、口腔内由来の原因としてカンジダ抗原、HSV 抗体を検索したが、結果はいずれも陰性であった。現在、創部の癒着拘縮による軽度の開口障害を認めるも、再発はない。

病理組織学的所見：結合組織性の偽被膜に包まれ、内部

写真4 摘出標本写真

A: 分葉状の腫瘍であり、表面は被膜に包まれていた(左端:側頭部端, 右端:頬部端)。
B: 断面は灰白色で充実性であった。

写真5 病理組織像

(H-E 染色, A: $\times 10$, B: $\times 100$)

A: リンパ濾胞と著明な線維化を認める。
B: リンパ濾胞周囲に多数の好酸球浸潤(矢印)を認める。

写真6 免疫組織化学染色像(抗ヒトポリクローナルIgE抗体, DAKO, 250倍希釈)

A: リンパ濾胞中心とその周囲に多数のIgE陽性細胞を認める($\times 25$)。
B: 細胞膜に強いIgE陽性反応を認める($\times 200$)。

には多数のリンパ濾胞が形成され、周囲には線維化が著明であった(写真5A)。また、好酸球の浸潤は脈管増生を伴うリンパ濾胞周囲に認められ、好酸球は1~2核の成熟したものが主体をなしていた(写真5B)。また、免疫組織化学的検索により、リンパ濾胞の中心と周囲に多数のIgE陽性細胞が確認された(写真6A, B)が、S-100蛋白陽性細胞は認めなかった。口腔由来抗原の検索として真菌類の有無をPAS染色で検討したが、真菌類は認められなかった。

確定診断: 木村病。

考 察

木村病は、1909年片山¹⁾が「涙腺および唾液腺の対称性腫脹すなわちミクリッツ氏病の1例」として報告したのが最初とされ、その後、1948年に木村ら²⁾が「リンパ組織増生を伴う異常肉芽」として報告した。飯塚³⁾はこの病変は他に記載がなく、1つの独立した疾患として「木村病」との呼称を提唱した。しかし、本疾患の病態が明らかでないことから、好酸球性リンパ節症⁴⁾、好エオジン球性リンパ肉芽腫症⁵⁾、好酸球性濾胞増殖症候群⁶⁾、好酸球性リンパ濾胞増殖症⁷⁾など多くの呼称による報告がなされている。本症は病理組織像と臨床所見から骨、消化器、肺、尿路などの好酸球肉芽腫とは別の独立した疾患であり、予後は良好である。かつて組織球症X(histiocytosis X)と呼ばれ、現在ではランゲルハンス細胞組織球症(Langerhans cell his-

tiocytosis)に含まれる骨の好酸球肉芽腫との混同を避けるため、本疾患は軟部好酸球肉芽腫として扱われたが、ランゲルハンス細胞の異常増殖性疾患である好酸球肉芽腫とは病理学的に異なるものであることから病名として適当ではない。さらに、本疾患は脈管増生を伴う病理学的見地から「angiolympoid hyperplasia with eosinophilia」と題する文献も多く、本来のリンパ節の病変に命名された木村病とは区別し、両疾患の病態像の比較を行った報告⁸⁾もあるが、両者の臨床的・病理組織学的特徴はいずれも酷似しており、同一疾患として扱う論文⁹⁾も見受けられ、現在、この異同については未だ結論が出ていない。今後、本疾患の病因の解明とともに病名は再検討され、統一されるべきである。

本疾患は20~50歳の日本、中国などアジア地域の男性に多く発生し、発生部位としては耳下腺部、顎下部、頬部皮下に多くみられ、まれに口腔内の歯肉や舌、口蓋などに単発ないし多発性に腫瘤を形成する¹⁰⁾。臨床症状としては掻痒感や皮疹を伴い、白血球数、好酸球値の上昇を伴う¹¹⁾が、自験例においては臨床症状および検査において炎症所見に乏しく、緩慢な発育と境界明瞭な画像所見から、頬部良性腫瘍を疑った。頬部原発のものでは、まれに眼窩周囲や側頭部にまで及ぶが、本症例では緩慢な発育と自覚症状に乏しかったことから、来院までの期間が延長し、病変部の拡大に関与していたものと推測される。

現在のところ、病因としては気管支喘息などのアレルギー

—^{12, 13)} や、カンジダなどの真菌¹⁴⁾、ウイルス¹⁵⁾、寄生虫¹⁶⁾による感染が挙げられる。自験例において病理組織学的に真菌や寄生虫の存在は認めず、血液検査からも過去に報告のあるカンジダ抗体やHSV抗体はいずれも陰性であったことから可能性は低いと思われる。したがって、発症の背景として好酸球増多の誘因となるアレルギーの存在が疑われる。石川ら¹⁷⁾は非特異的IgEの存在と脱顆粒性に乏しい肥満細胞があることから、即時型のI型アレルギーとは異なる機序で発生する可能性を指摘している。自験例においても、組織中にIgE陽性細胞が多数確認されたことで、何らかの免疫異常が発症に関わっていると推測されるが、その機序は不明である。慢性的な臨床症状から推測すると、即時型アレルギーの病態とは明らかに異なる臨床経過を示しており、本疾患の病態とI型アレルギーの関連性は低いと思われる。さらに、近年の免疫学的研究においてはヘルパーTリンパ球の産生するIL-5が好酸球を分化、遊走、活性化することが明らかとなり¹⁸⁾、好酸球増加と遅延型であるIV型アレルギーとの関与も注目されてきている¹⁹⁾。自験例において口腔内の原因は特定し得なかったが、他に何らかの細胞性免疫によるIV型アレルギーが誘因となって発症した可能性も否定できないと思われる。

治療法としては発生機序が不明なため、確立した治療法はない。従来、薬物療法（ステロイド、消炎鎮痛剤、抗アレルギー剤）、放射線療法、外科的摘出が行われてきているが、薬剤療法単独の場合は一時的に縮小もしくは消失しても、再発する場合が多く、外科療法または放射線療法の追加が必要であると考えられている。耳下腺など発生部位的に全摘出が困難である場合や、筋肉との癒着や多発傾向を認める症例においては再発もあることを指摘している。しかし、辻本ら²⁰⁾は完全摘出が望める場合には外科的摘出が最も有効と述べており、本症例においては病変部が頬脂肪体と咬筋との間にあり、境界が明瞭であったことから、比較的全摘出が容易であり、追加治療の必要性は少ないと判断した。本疾患は若年者に多い良性病変であり、ステロイドや放射線治療はその副作用も考慮すると、必ずしも好ましいとは考えられない。

術後経過観察中もおお、好酸球値および血清IgE値が依然高値を示していることから、本疾患の原因が局所に限局していない可能性も否定できず、今後も他科的精査を含めて経過を慎重に観察する必要があると思われる。

引用文献

- 1) 片山久寿頼：涙腺および唾液腺の対称性腫脹，すなわちミクリッツ氏病の1例。日外会誌 9: 411-423 1909.
- 2) 木村哲二，吉村三郎，他：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.
- 3) 飯塚 栄：好エオジン球形リンパ節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) 森永武志，吉崎 正：好酸球性リンパ節症。日本臨床 23: 2001 1965.
- 5) 野原 望，月野木清徳：好エオジン球形リンパ肉芽腫症の1例。皮膚と臨床 25: 32 1963.
- 6) 藤田恵一：好酸球性濾胞増殖症候群の1例。日皮会誌 74: 535 1964.
- 7) 川田陽弘，高橋 久：皮膚における好酸球性リンパ濾胞増殖症；従来木村氏病，好エオジン球形リンパ肉芽腫症，軟部（組織の）好酸球（性）肉芽腫と称された疾患について。日皮会誌 76: 117 1966.
- 8) Iguchi, Y., Inoue, Y., et al.: Kimura's disease and its relation to angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: report of three cases and review of literature. J Oral Pathol 15: 132 1986.
- 9) Buchner, A., Silverman, S., et al.: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (Kimura's disease). Oral Surg 49: 309-313 1980.
- 10) Terakado, N., Sasaki, T., et al.: A case of Kimura's disease of the hard palate. Int J Oral Maxillofac Surg 31: 222-224 2002.
- 11) 河野信彦：いわゆる軟部好酸球肉芽腫の1例—類似疾患である angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia との比較検討。日口外誌 27: 445-453 1981.
- 12) Tsukagoshi, H., Nagashima, M., et al.: Kimura disease associated with bronchial asthma presenting eosinophilia and hyperimmunoglobulinemia E which were attenuated by suplastat tosilate (IPD-1151T). Intern Med 37: 1064-1067 1998.
- 13) 伊藤 理，久米裕昭，他：気管支喘息を合併した木村氏病の2例。日呼学誌 37: 1008-1012 1999.
- 14) Takenaka, T., Okuda, M., et al.: Histological and immunological studies on eosinophilic granuloma of soft tissue, so called Kimura's disease. Clin Allergy 6: 27-39 1976.
- 15) 宮 恒男，山木 誠，他：口蓋に発生した軟部好酸球肉芽腫（木村氏病）の1例。日口外誌 45: 527-529 1999.
- 16) 上垣恵二：好酸球肉芽腫。医学のあゆみ 49: 236-237 1964.
- 17) 石川栄世，田中寿子，他：木村病—好酸性リンパ濾胞様構造増生性肉芽腫。病理と臨床 1: 1549-1556 1983.
- 18) Chihara, J., Capron, M., et al.: IL-5 and IL-5 receptor expression on human eosinophils in relation to eosinophil activation. Biotechnol Ther 4: 271 1993.
- 19) Aoki, T., Shiiki, K., et al.: Cytokine levels and the effect of prednisolone on Kimura's disease: report of case. J Oral Maxillofac Surg 59: 1238-1241 2001.
- 20) 辻本仁志，伊賀弘起，他：左側頬部に発症し，慢性じん麻疹を併発した軟部好酸球肉芽腫の1例。日口外誌 42: 708-710 1996.