cytophagic histiocytic panniculitis の 1 例

古 川 雄 祐・畠 山 牧 男・溝 口 義 明
隅 谷 護 人・狩 野 庄 吾・青 柳 豊*・横 山 武**

Jpn. J Clin. Immun., 9 (1) : 58~64, 1986.

A case of cytophagic histiocytic panniculitis

Yusuke Furukawa, Makio Hatakeyama,
Yoshiaki Mizoguchi, Morito Sumiya, Shogo Kano,
Yutaka Aoyagi* and Takeshi Yokoyama**

Division of Clinical Immunology, Department of Medicine,

** Department of Gastrointestinal Surgery,*

*** Department of Pathology, Jichi Medical School, Tochigi*

【Summary】

A 30-year old woman was admitted to our hospital because of fever and subcutaneous nodules. Histological examination of skin biopsy specimen disclosed diffuse panniculitis with infiltration of phagocytizing histiocytes and lymphocytes. At this moment, the diagnosis of Weber-Christian disease was made, and treatment with prednisolone resulted in symptomatic relief. One month later, fever and subcutaneous nodules recurred. Laboratory examination revealed pancytopenia, coagulation abnormalities, liver dysfunction and hyperlipidemia. Despite the treatment with high dose corticosteroid, cyclophosphamide, colchicine and plasmapheresis, her condition gradually deteriorated, and finally, severe bleeding tendency such as gastrointestinal bleeding and hematuria occurred. After 11 months, she died of panperitonitis and meningitis, which complicated after the surgical treatment of colon perforation. We considered this case as cytophagic histiocytic panniculitis rather than Weber-Christian disease. Cytophagic histiocytic panniculitis is a variant of Weber-Christian disease, originally described by Winkelmann, R.K. and Bowie, W. in 1980. Main features of this disease include fever, panniculitis, hepatosplenomegaly, pancytopenia and bleeding tendency. Pathologically, infiltration of mature histiocytes to skin, liver, spleen, bone marrow or lymph nodes with hemophagocytosis is the characteristic finding. This entity might be included in reactive histiocytosis, because of its clinical similarity and pathological findings. Here, we report a case of cytophagic histiocytic panniculitis, and discuss the pathogenesis and treatment of this rare disease.

Key words : Weber-Christian disease,
cytophagic histiocytic panniculitis,
histioproliferative disorders

【概 要】

症例は30歳女性。昭和57年4月発熱・皮下結節のため入院。皮膚生検では血球を貪食した組織球およびリンパ球の浸潤を伴う広範な脂肪織炎の像がみられた。症状は prednisolone によって一時軽快したが9月に再発、再発時検査所見で高度の肝機能障害、高脂血症、汎血球減少、凝固障害をみとめた。prednisolone、免疫抑制剤、消炎剤等効果なく病勢は進行、血尿、消化管出血等の出血傾向が出現し、さらに上行結腸穿孔を合併、結腸切除術を施行したが、腹膜炎、髄膜炎を併発して死亡した。剖検時、腹膜、髄膜、心筋、骨髄等に貪食性組織球の浸潤がみられた。本例は Winkelmann らが1980年に報告した cytophagic histiocytic panniculitis の疾患概念に一致すると考えられる。

I. 緒 言

Weber-Christian 病（以下 WCD）に関して、これまでいくつかの集計報告がなされているが^{1,2)}、症例により臨床症状とくに内臓合併症の有無およびその種類、検査所見、予後等に差があり、治療方針の決定に困難を感じる場合がある。また、原因に関しても諸説あり、疾患概念としても不明の点が少ない。今回われわれは、当初発熱と皮下結節が主症状で内臓病変をみとめず、軽度の WCD と考えられていたが、経過中種々の重篤な全身症状が出現し、最終的に Winkelmann らが1980年に報告した cytophagic histiocytic panniculitis³⁾ と一致する臨床像を呈して死亡した症例を経験した。本疾患は組織球増殖性疾患の1つに位置づけられると思われるが、疾患概念としてはいまだ明確でなく、本邦でもこれまであまり注目されていないと思われ、若干の考察を加えここに報告する。

II. 症 例

症 例：30歳、女性。

主 訴：発熱・右上肢の疼痛性腫脹。

既往歴：25歳時に花粉アレルギーにて加療。

家族歴：両親にアレルギー性鼻炎。

現病歴：昭和56年10月妊娠5ヵ月時、右腰部に鶏卵大の疼痛性皮下結節が出現したが、約1週間で自然に消退した。昭和57年3月腰背部に皮下結節が再発、抗生剤に不応の発熱を伴って増加したため、4月本院第1回入院となった。入院時検査所見（表1）で、軽度の白血球減少・貧血・肝障害・高脂血症をみとめ、皮膚生検所見（図1-a）では、組織球・リンパ球の浸潤を伴う広範な脂肪織炎をみとめた。多核白血球・泡沫細胞の浸潤はなく、組織球による赤血球貪食像のみられる点が特異的

であった（図1-b）。以上より非定型的ではあるが WCD と診断し、prednisolone 30 mg/日を開始、解熱および皮下結節の消退をみたため退院となった。昭和57年7月ころより、prednisolone 30 mg/日持続投与中にもかかわらず、再度発熱と皮下結節の出没をみるようになった。

9月、40°Cの発熱と右前腕全体の腫脹をきたし第2回入院となった。

入院時現症：体温 39°C、脈拍 108 整、呼吸数 17、血圧 116/60 mmHg。顔面浮腫状、硬口蓋に白苔と潰瘍をみとめた。結膜に貧血、黄疸あり。表在リンパ節腫脹なし。心肺系異常なし。肝1横指触知、脾腫なし。側腹部・四肢に 0.5~2 cm 径の皮下結節を多数みとめた。右上腕は腫脹し、以前の生検部より滲出がみられた。両下腿に浮腫あり。神経系異常なし。

入院時検査所見（表1）：血液所見では中等度の貧血をみとめ、白血球・血小板は正常下限にあった。凝固系は APTT、PT が延長し、fibrinogen 低下、FDP 軽度上昇をみとめたが、ATIII は正常域にあった。肝酵素は著明に上昇、直接ビリルビンの増加もみられた。脂質分析では総コレステロール、中性脂肪とも増加し、リポ蛋白分画では LDL・VLDL の増加をみとめた。また、trypsin・medullasin の増加がみられた。入院時血液培養にて黄色ブドウ球菌が検出された。

臨床経過（図2）：入院後、prednisolone を 60 mg/日に増量したところ解熱、皮下結節の消退とそれにひきつづき肝機能の改善、白血球・血小板の増加も得られた。このため10月中旬 prednisolone を 50 mg/日に減量したところ、直後より発熱・皮下結節が再発、cyclophosphamide 100 mg/日の併用も効果なく症状は間欠的に出没、12月中旬 dexamethasone 18 mg/日を開始するまで続いた。一時改善の傾向にあった肝機能障害も進行性に悪化し、12月初旬には GOT は最高 578 mU/mL、LDH

表 1 入院時検査成績

1st admission (April 9, 1982)			
WBC	3,000/cmm	BUN	13mg/dl
RBC	384×10^4 /cmm	Creatinine	0.8mg/dl
Hb	9.8g/dl	Na	138mEq/l
Ht	29.9%	K	4.7mEq/l
PLT	32.2×10^4 /cmm	Cl	101mEq/l
APTT	36.0sec (37.1sec)	GOT	37mU/ml
PT	10.9sec (10.6sec)	GPT	31mU/ml
TT	100%	ALP	176mU/ml
Fibrinogen	195mg/dl	LDH	821mU/ml
ESR	58mm/hr	ChE	0.68 ΔpH
CRP	3+	Icterus index	4
		T. Cholesterol	295mg/dl
		Triglyceride	204mg/dl
2nd admission (September 2, 1983)			
WBC	5,300/cmm	BUN	28mg/dl
N-Band	38%	Creatinin	0.9mg/dl
N-Seg.	48%	Na	139mEq/l
Eosino.	1%	K	4.0mEq/l
Baso.	1%	Cl	104mEq/l
Lymph.	10%	Ca	7.4mg/dl
Mono.	2%	P	4.7mg/dl
RBC	392×10^4 /cmm	GOT	844mU/ml
Hb	9.8g/dl	GPT	884mU/ml
Ht	29.7%	ALP	2,431mU/ml
Reticulocyte	10.0percentile	LDH	3,340mU/ml
PLT	17.3×10^4 /cmm	ChE	0.51 ΔpH
APTT	52.2sec (37.3sec)	Total bilirubin	2.8mg/dl
PT	11.6sec (10.7sec)	Direct bilirubin	2.2mg/dl
TT	100%	T. Cholesterol	283mg/dl
Fibrinogen	140mg/dl	Triglyceride	462mg/dl
Antithrombin III	100%	LDL	671mg/dl
Plasminogen	14%	VLDL	461mg/dl
FDP	20μg/ml	Chyromicron	176mg/dl
ESR	14mm/hr		
CRP	3+		
Trypsin	440ng/ml (120~260)		
Medullasin	11,538U/ml (5,000~9,000)		
Lysozyme	6.6μg/ml (5.0~10.2)		
Alphal-antitrypsin	272mg/dl (169~326)		

(): 正常値ないし対照値

は最高 5094 mU/ml に達した。これにややおくれて黄疸も出現、ビリルビンは直接型が優位であった。肝腫大は軽度で、超音波エコーグラムでは脂肪肝の所見が得られたのみであった。高脂血症もほぼ同時に悪化、総コレステロールは最高 425 mg/ml、中性脂肪は 822 mg/ml を記

録した。肝障害、黄疸、高脂血症に対して 12 月中旬より血漿交換を開始、1 月下旬まで施行したが、黄疸・高脂血症は一時的に改善したものの、臨床症状の改善は得られなかった。また、非ステロイド性消炎剤や colchicine 等も併用したが効果はなかった。一方、白血球・血

a	b
c	d

図 1 経過中および剖検時に観察された食食性組織球

- a 第1回入院時皮膚生検所見 (HE 染色, 100 倍)
リンパ球, 組織球の浸潤を伴う広範な脂肪織炎
- b 同上 (HE 染色, 500 倍)
多数の食食性組織球をみとめる。
- c 第2回入院中骨髓穿刺標本 (WG 染色, 500 倍)
血小板, 核片を食食する組織球。細胞の異型性はない。
- d 剖検時腹膜組織像 (HE 染色, 500 倍)
好中球の浸潤に加え, 多数の食食性組織球もみられる。

小板, fibrinogen も病勢とともに低下し, おおの 11 月末に最低値 $1,200/\text{mm}^3$, $3.7 \times 10^4/\text{mm}^3$, 15 mg/dl を記録した。その際施行した骨髓穿刺標本では, 赤芽球過形成を伴う骨髓低形成がみられ, 血球を食食した組織球が散見されたが, それらの組織球は異型性に乏しく分裂像はみられなかった (図 1-c)。Fibrinogen は発熱・皮下結節出現にややおくれて低下, FDP の上昇はなく, 典型的な DIC とは異なる凝固障害と考えられた。これに伴い, 12 月中旬より出血傾向が現れ, 皮下出血・血尿等がみとめられた。これらの症状は dexamethasone 18 mg/日 投与によりいったん改善の傾向をみせたが, 1 月初旬 16 mg/日 に減量するとともに再度悪化し, 消化管出血さらには上行結腸穿孔も併発, 結腸切除術を施行した

ものの, 術後汎発性腹膜炎および髄膜炎を合併し 3 月 19 日死亡した。

剖検所見: 剖検時皮下結節なし。肉眼的には化膿性髄膜炎, 腹膜炎および腹腔内出血が主要所見で, 腹膜脂肪織には脂肪壊死がみられ, 好中球の浸潤に加えて多数の食食性組織球がみられた (図 1-d)。組織学的には, 腹膜以外に脳実質・髄膜・喉頭・心筋・骨髓等にも多数の食食性組織球の浸潤がみられた。肝には中心性脂肪変性がみとめられた。

III. 考 察

Weber-Christian 病はその別名 relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis が示すように再

図2 臨床経過

発性の発熱と皮下結節を主徴とし、種々の臓器症状を伴う原因不明の疾患である。本邦でもすでに200例以上が報告されているが、軽度の皮下脂肪織炎のみで軽快する例から、重篤な合併症を併発して死に至るものまで病像は多様である。病態の中心は皮下脂肪織炎であるが、その本態は不明で、悪性組織球症様の経過をとる例もあることが知られている¹⁾。

1980年 Winkelmann らは、WCD と診断されていた症例のなかで、著明な出血傾向を呈し、病理学的には組織球の非腫瘍性増殖を特徴とする症例を、cytophagic histiocytic panniculitis として独立させた³⁾。臨床症状としては、発熱・反復性の脂肪織炎以外に肝脾腫、粘膜潰瘍、出血傾向等がみとめられ、検査所見では汎血球減少、凝固障害、肝酵素の上昇と黄疸、高脂血症等が特徴とされている。WCD との鑑別点としては、皮膚、網内系を中心に血球貪食を伴う組織球の浸潤をみるのが挙げられ、また、悪性組織球症との鑑別点としては、細胞に異型性のないことが挙げられる⁴⁾。とくに死因としても重要なのが出血傾向であり、Winkelmann らの5例では全例に消化管・尿路・呼吸系に出血がみられ、そのうちの2例で直接死因となっている。また、本例と同様に黄色ブドウ球菌による敗血症が1例に合併している。

われわれの症例はほぼ上記の臨床所見をそなえてお

り、病理学的にも皮膚・骨髄その他に貪食性組織球がみとめられているが、従来 WCD として報告されているなかにも同様の例はあり、Winkelmann らの挙げている例⁵⁻⁸⁾以外に本邦報告例でも、62年の鳥海例⁹⁾、63年の高橋例¹⁰⁾、67年の富田例¹¹⁾、74年の斎藤例¹²⁾、75年の福田例¹³⁾、などが該当するに思われる。

出血傾向は WCD の 10.4%、血小板減少は 6.3% にみられるといわれ、さほど多い合併症ではないが、死亡例の 35.4% で直接死因となっており、臨床的に重要な症状である¹⁾。われわれの症例でも病勢に一致して血小板減少、fibrinogen 低下がみられたが、FDP 上昇、ATⅢ低下はなく、DIC、肝障害による出血傾向とは考えにくい所見がえられた。Winkelmann らの症例でも血小板減少、FDP 上昇はみられたが fibrin monomer complex の増加がなく、典型的 DIC とは異なる点があるのではないかと推測されている⁴⁾。Henriksson は、WCD で破壊細胞由来の proteolytic enzyme が fibrinogen、第 XIII 因子を分解し出血傾向をおこした例を報告しており⁶⁾、われわれの例でも trypsin、medullasin などの protease が高値をとっており、凝固異常に関与している可能性があるだろう。

病態の本質に関しては、病理学的所見より組織球の増殖性疾患とする考えが有力である。1981年 Groopman ら

表 2 組織球増殖性疾患における主要症状の頻度

	VAHS	FHL	Malignant histiocytosis	
			Warnke 75	Duchatman 83
発熱	19/19 (100.0)	98/108 (90.7)	26/29 (89.7)	18/20 (90.0)
皮膚病変	4/19 (21.1)	7/108 (6.5)	4/29 (13.8)	10/20 (50.0)
肝腫	10/19 (52.6)	94/100 (94.0)	22/29 (75.9)	13/20 (65.0)
脾腫	5/5 (100.0)	98/100 (98.0)	21/29 (72.4)	
胸腹水			4/29 (13.8)	8/20 (40.0)
白血球減少	19/19 (100.0)	38/98 (38.8)	12/29 (41.4)	16/20 (80.0)
血小板減少	14/19 (73.7)	77/94 (81.9)	11/29 (37.9)	
凝固障害	13/19 (68.4)	25/30 (83.3)		
D I C	6/19 (31.6)			9/20 (45.0)
肝障害	14/16 (87.5)	About-one third		16/20 (80.0)
黄疸	6/16 (37.5)	13/108 (12.0)	8/29 (27.6)	10/20 (50.0)
高脂血症		25/30 (83.3)		

VAHS: Virus-associated hemophagocytic syndrome

FHL: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis

文献 15), 16), 18), 19) より改変

は、組織球増殖性疾患を ① reactive, inciting agent known, ② reactive, inciting agent unknown, ③ lipid storage diseases, ④ neoplasm の4つに分類しているが¹⁴⁾, cytophagic histiocytic panniculitis はこのうち reactive histiocytosis に含まれる virus-associated hemophagocytic syndrome¹⁵⁾, familial hemophagocytic lymphohistiocytosis¹⁶⁾ などとの類似点が多い。表2に cytophagic histiocytic panniculitis の中心症状と組織球増殖疾患におけるそれらの頻度を示したが、おのおのに共通して発熱・肝脾腫・血球減少・凝固障害・肝障害等の頻度が高いことがわかる。

reactive histiocytosis は細胞の異型性の乏しい点が組織球の腫瘍性増殖である悪性組織球症との鑑別点であるが、予後は必ずしも良好でなく治療も困難な例が多い。本疾患の治療に関しても定説はなく、予後も不良で、これまでの報告ではほぼ全例が数カ月の経過で死亡

している。われわれの症例においても、副腎皮質ステロイド、cyclophosphamide の効果は一過性で、消炎剤、colchicine、血漿交換等も無効であった。最近、Barron らは本疾患は悪性組織球症の亜型であるとの考えに立ち、cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, bleomycin による併用化学療法を行い効果を挙げている¹⁷⁾。他の組織球増殖性疾患も vincristine, etoposide 等有効例の多いことを考えあわせると¹⁶⁾、今後検討に値する治療法であると思われる。

IV. 結 語

Weber-Christian 病の亜型である cytophagic histiocytic panniculitis の1例を報告、その組織球増殖性疾患としての位置づけおよび出血傾向を中心とする症状に関し若干の考察を加えた。

文 献

- 1) 飯島正文・滝沢清宏・溝口昌子・他: Weber-Christian 病について。日皮会誌, 89: 599, 1979.
- 2) Panush, R.S., Yonker, R.A., Dlesk, A., et al.: Weber-Christian disease, analysis of 15 cases and review of the literature. Medicine, 64: 181, 1985.
- 3) Winkelmann, R.K., Bowie, E.J.W.: Hemorrhagic diathesis associated with benign histiocytic, cytophagic panniculitis and systemic histiocytosis. Arch. Intern. Med., 140: 1460, 1980.
- 4) Crotty, C.P., Winkelmann, R.K.: Cytophagic histiocytic panniculitis with fever, cytopenia, liver failure and terminal hemorrhagic diathesis.

- sis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 4 : 181, 1981.
- 5) Friedman, N.B. : Fatal panniculitis. *Am. J. Path.*, 20 : 783, 1944.
- 6) Henriksson, P., Hedner, U., Nilsson, I.M., et al. : Generalized proteolysis in a young woman with Weber-Christian disease. *Scand. J. Haematol.*, 14 : 355, 1975.
- 7) Miyasaki, K., Oiso, Y., Nakamura, I., et al. : An unusual case which began with subcutaneous panniculitis followed by fever, severe hepatic involvement and hyperlipidemia. *Acta. Path. Jap.*, 27 : 213, 1977.
- 8) 森 和夫・平塚 巖・酒井秀章・他 : Weber-Christian 病の出血性素因に関する検討. *臨床血液*, 14 : 1375, 1973.
- 9) 鳥海 純・上野晃司・柳田 公之 : Weber-Christian 病を思わせる 1 剖検例. *医学のあゆみ*, 42 : 437, 1962.
- 10) 高橋 浩・和嶋 毅 : Weber-Christian 病様患者の骨髓穿刺標本に出現した赤血球貪食細胞 (会), *臨床病理*, 11 : 369, 1963.
- 11) 富田 進 : Weber-Christian 症候群を伴った細網症の一例 (会). *千葉医学会雑誌*, 43 : 666, 1967.
- 12) 斎藤保子・柴田 昭・三浦 亮・他 : 壊死性リンパ節炎を伴った Weber-Christian 病の一例 (会). *日内会誌*, 63 : 490, 1974.
- 13) 福田典子 : Weber-Christian 病の 1 剖検例. *臨皮*, 29 : 221, 1975.
- 14) Groopman, J.E., Golde, D.W. : The histiocytic disorders, a pathophysiologic analysis. *Ann. Int. Med.*, 94 : 95, 1981.
- 15) Risdall, R.J., McKenna, R.W., Nesbit, M. E., et al. : Virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer*, 44 : 993, 1979.
- 16) Janka, G.E. : Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur. J. Pediatr.*, 140 : 221, 1983.
- 17) Barron, D.R., Davis, B.R., Pomeranz, J.R., et al. : Cytophagic histiocytic panniculitis, a variant of malignant histiocytosis. *Cancer*, 55 : 2538, 1985.
- 18) Warnke, R.A., Kim, H., Dorfman, R.F. : Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis) I. Clinicopathologic study of 29 cases. *Cancer*, 35 : 215, 1975.
- 19) Duchatman, B.S., Wick, M.R., Morgan, T.W., et al. : Malignant histiocytosis. *Hum. Pathol.*, 15 : 368, 1984.