播種性好酸性膠原病の1例

東京大学医学部第三内科（主任 中尾喜久教授）

佐々 茂，板倉弘重，榎本 昭
千葉省三，古川哲雄，吉野佳一
衣笠恵士，柴田整一

A CASE OF "LA COLLAGÉNOSE DISSÉMINÉE ÉOSINOPHILIQUE"

Shigeru SASSA, Hiroshige ITAKURA, Akira ENOMOTO

Shōzō CHIBA, Tetsuo FURUKAWA, Keiichi YOSHINO

Keiji KINUGASA and Seiichi SHIBATA

The Third Department of Internal Medicine, School

of Medicine, University of Tokyo

(Director: Prof. Dr. Kiku Nakao)

概要 20才，女，約3年半前より，筋痛・関節の腫脹・疼痛をもって発症し，著明な白血球増多および好酸球増多を発見された．四肢・顔面の反復性浮腫，蕁麻疹，紅斑，出没する皮下結節，腹痛，嘔吐等多彩な症状を呈し，発症2年半後に，白血球80500，好酸球88%となり，当科へ入院した．末梢血・骨髓ともに好酸球系の著しい増加がみられたが，他には特に異常を認めなかった．末梢血の好酸球は，ほとんど成熟型のみである点が特異であった．皮下結節の生検により，皮下脂肪組織に集団的な好酸球浸潤を認め，また，経過中喀痰にも好酸球がみられるようになった．ステロイドにより自觉症状は消失し，白血球・好酸球数ともに正常化した．播種性好酸性膠原病 (la collagénose disséminée éosinophilique) の1例と考えられたのでここに報告し，あわせて本症を紹介した．

はじめに

白血球増多および好酸球増多をきたす原因として，古くから寄生虫疾患，皮膚疾患，アレルギー疾患等が知られているが，特に上記のような原因がなくて，著明な白血球および好酸球増多を示す場合がある．このような場合，しばしば，好酸球白血病として報告されていることが多い．しかし，これらの報告例を検討してみると，一般の白血病と異なり，必ずしも貧血，出血傾向，肝・脾・リンパ節腫大を伴わず，さらに出血や感染による死亡よりも悪液質，心不全により死亡する場合が多く，これらをすべて白血病の概念で呼

ぶことが妥当か否か，はなはだ疑問とせねばならない．

ところで，最近このような疾患を膠原病との関連において考える立場もあり，1957年Bousser¹⁾は，過去の文献から同様症例を集めて，la collagénose disséminée éosinophiliqueとして記載している．最近，われわれは著明な白血球増多および好酸球増多を呈し，反復性浮腫を伴った1症例を経験したが，本例が上述のBousserのいう概念にほぼ相当する症例と考えられるので，ここに詳細を報告する．

症 例

患者： 佐○有○子，20才，女，未婚．

主訴： 四肢，顔面に反復出没する浮腫．

昭和38年7月15日 第150回関東地方会推薦

家族歴： 弟がエリテマトーデスで死亡（14才）。

既往歴： 14才の時虫垂炎（切除）。新潟県生れで、ほとんど県外へ出たことはない。鯉を生食したことがある。

現病歴： 昭和35年2月（17才）、両側下腿に緊縛腫脹感が起こり、同時に左関節痛もあつたが、安静により4、5日で軽快した。同年4月、左側下腿、足趾に浮腫状の腫脹・疼痛を生じ、一時、歩行が困難となるほどであつた。当時、白血球数44,000といわれ、同年9月、某大学病院に入院した。当時、浮腫はなかつたが、肝が2横指半に触知され、白血球16,600、うち好酸球が61.5%であつた。便に東洋毛様線虫卵を認めたので、Worm-inで駆虫したが、白血球・好酸球数には変化なく、原因不明のまま退院した。同年10月、前腕に腫脹を生じたため、再び同院を受診し、前腕腫脹部の皮膚生検を行なつたところ、動脈に線維素血栓形式が認められた。

「その後、四肢、顔面に同様の浮腫状腫脹が約1カ月に1度の割合で起こるようになり、」浮腫の前に上腹部痛、嘔吐を伴うこともあつた。

昭和37年3月、某病院入院。浮腫時に体重が約6kg増加し、自然の経過、あるいはステロイド使用により利尿が起こり、浮腫の改善をみた。当時、白血球21,400、うち好酸球61%であつたが、ステロイド使用により白血球6800、好酸球0%に減少した。一時、血清蛋白分画中 γ -グロブリンが30.6%を占めた。同年6月、扁桃肥大にたいして両側扁桃摘出術をうけた。ステロイドを漸減したところ、再び、四肢、顔面の浮腫状腫脹、上腹部痛、嘔吐が出現したため、同年11月、当内科を受診、白血球80,500、好酸球88%を指摘された。同年12月、精査を目的として入院。

入院時現症： 体格は中等大、体重65kg、体温37°C、脈拍72 整、緊張良好、血圧は110/62、眼瞼結膜充血、眼球結膜に黄疸を認めず、瞳孔正円同大、対光・輻輳反射とも正常。頸部・胸部に

は特記すべきことなし、心濁音界正常。心音清純。腹部は平坦柔軟で、軟かい肝縁をふれるが、腎・脾はふれない。病的リンパ節腫脹はない。肘・膝関節より末梢部の四肢皮膚が硬く緊満しており、下腿脛骨稜で皮膚が指圧にたいして硬い粘土状の抵抗を示しながら圧痕を作り、かつ、なかなか消失しにくい点が注目された。さらに、左大腿内側部に径7×8cm位の紅斑様発赤を認めた。

検査成績

A. 一般検査

- 1) 末梢血液所見： 貧血はない。白血球28,400、うち好酸球81.0%。
- 2) 尿： 蛋白（－）、糖（－）、沈渣正常。
- 3) 便： 潜血（－）、寄生虫卵（－）。
- 4) 心電図： 正常。
- 5) 胸部X線所見： 正常。
- 6) 血清： TP 7.0g/dl, A/G 1.0, 尿素窒素9mg/dl, Na 142mEq/l, K 4.3mEq/l, Cl 107mEq/l, Ca 9.4mg/dl, P 3.0mg/dl, クレアチニン0.5mg/dl, クレアチン1.4mg/dl, アルカリ性フォスファターゼ2.0 Bessy単位, 酸性フォスファターゼ0.63 Bessy単位, 総コレステロール270mg/dl, BSP（45分）5%, TTT 7.4, ZnTT 15.0, GOT 11, GPT 19, プロトロンビン時間100%, CRP（－）～（±）、Latex反応（±）、ASLO 100倍以下、寒冷凝集反応（－）、直接Coombs試験（－）。
- 7) 血清蛋白分画： 第1表参照。
- 8) 胃、消化管検査： 移動盲腸。
- 9) 甲状腺機能： 基礎代謝率+3%, ^{131}I 摂取率7.6%, 蛋白結合ヨード4.5 γ /dl。
- 10) 副腎皮質機能： 浮腫のない時、尿中17-OHCS 3.1mg/日、尿中17-KS 7.1～9.9mg/日。

第1表. 血清蛋白分画像

年月	35.9	37.3	37.11	38.1	38.3
T. P. (g/dl)	6.7	6.7	7.1	7.0	8.1
Alb (%)	55.4	42.4	48.7	52.4	49.4
α -gl (%)	8.5	16.7	9.4	11.0	9.1
β -gl (%)	15.4	10.4	15.4	18.2	19.5
γ -gl (%)	20.7	30.6	26.5	18.4	22.0

浮腫のある時、ACTH試験 (ACTH-Z 20単位筋注2日)を行なつたが、尿中17-OHCSは、試験前著しく低値で測定不能、第1日 2.6mg/日、第2日 6.2mg/日、尿中17-KSは試験前 3.8mg/日、第1日 5.1mg/日、第2日 8.3mg/日といずれも低値を示した。また好酸球数は試験前に比べて第1日-37.6%、第2日+15.2%と、むしろ増加を示した。Oleesky試験正常。

11) 基礎体温： 単相性。

12) 糖同化機能： 坂口食、静注法糖同化機能、インスリン感性試験はいずれも正常。

13) 脳波： 正常。

14) 髄液： 正常。

15) 自律神経機能： アドレナリン試験(++)、ピロカルピン試験 (++)、アトロピン試験 (-)。なお、分時呼吸数 130に達する過呼吸発作があり、これがAschner氏眼球圧迫法、Czermak氏頸動脈圧迫法で消失することが特異であつた。

B. 浮腫にかんする検査

1) 腎機能： Fishberg濃縮試験、最高比重 1031、浮腫のない時、PSP試験は (15分) 45%、(2時間) 計74%と正常であるが、浮腫時には、それぞれ15%、計43%に減少した。浮腫時のクリアランス試験で、GFP 76.8cc/分、RPF 207.0cc/分、RBF 376.0cc/分、FF 0.37であつた。

2) 血漿ADH： 正常。

3) 腎生検： 小血管周囲にごく軽度の好酸球浸潤を認めるが、糸球体、尿細管には、ほとんど異常がない (第1図)。

4) 皮膚・筋生検： 左大腿内側の皮下結節について行なつた生検では、皮下脂肪組織に集団的な好酸球浸潤を認め、これが血管周囲に著明であり、かつ、壁自身にも明らかに硝子様変性を認めた (第2、3図)。この変化は、より太めの血管周囲にも及んでいた (第4図)。これに比して、皮膚には極く軽度の好酸球浸潤以外、著変を認めない (第5図)。

5) 水代謝： 細胞外液量 (^{24}Na による) 237cc/kg体重 (正常 224~262cc/kg体重)、循環血漿

量 (Evans blueによる) 40.2cc/kg体重 (正常40~50cc/kg体重)。

C. 白血球、好酸球増多にかんする検査

末梢血液像では血色素、赤血球数、血小板数には異常ないが、白血球28,400と増加を示し、百分率では好酸球が81%を占めた (第2表)。

骨髓像では、各成熟段階の好酸球の著しい増加がみられるが、他には特に異常がない (第3表)。

末梢血の好酸球は、稀に骨髓球、後骨髓球と思われるものもみられたが、ほとんど2~3分葉の分葉球が主で、ときには4~5分葉の過分葉球すら認められたのが特徴的であつた。また、通常的好酸球に比べ好酸性顆粒の大きさが不揃いであり、細胞質内に顆粒が乏しいもの、空胞形成を示すもの、やゝ好塩基性の細胞質を有するものがあることが注目された (第6図)。骨髓像においても、好酸球はほぼ同様の所見を示した (第7図)。

約20種のアレルゲンにつき皮内反応を行なつたが陰性であつた。白血球・好酸球数は抗ヒスタミン薬により影響をうけなかつた。

入院後経過： 第4表にみるごとく、浮腫は約1カ月に1回の割合で起こっているが、月経との関係は明らかでない。浮腫時に赤沈値が改善し、PSPが減少、体重が増加することが特異であつた。ステロイドホルモン (パラメサゾン 3~4mg) を使用したところ、たゞちに体重減少、浮腫の改善をみたが、白血球・好酸球数には、ほとんど変化がなかつた。ステロイド薬を減量したところ、浮腫が再発する傾向が認められた。

昭和38年5月13日、白血球15,000、好酸球59%、四肢に浮腫を認める状態であつたが、一時退院し、1カ月に1回、外来で経過を観察することにした。退院後1カ月間、ステロイドを中止したところ、白血球56,800、好酸球77%、四肢、顔面に著明な浮腫状腫脹を認めるようになったので、ベーターメサゾン 2mg/日内服を開始した。その後、1カ月目には、白血球7,010、好酸球3%となり、浮腫、皮下硬結を認めず、全身状態良好となり、そのまゝの状態が目下経過観察中である。

第1図. 腎生検像

糸球体・尿細管には、ほとんど異常を認めない。

第4図. 皮下脂肪組織 (3)

やゝ太目の血管周囲の著しい好酸球浸潤と血管壁の硝子様変性像を示す。

第2図. 皮下脂肪組織 (1)

集団的な好酸球浸潤を認める。ことに、血管周囲に著明である。

第5図. 皮膚

ごく軽度の好酸球浸潤を認めるのみ。他には、ほとんど異常がない。

第3図. 皮下脂肪組織 (2)

脂肪組織中の血管周囲にみられる細胞浸潤はほとんど全て成熟好酸球である。血管内腔にみられるものも同じく好酸球である。

第6図. 末梢血液像

通常的好酸球に比べ、顆粒が不揃いであり、かつ、細胞質内に粗に分布している。

第7図. 胸骨骨髓像

著しい好酸球系の増加を認める. 図に見られる過半数は好酸球である.

第2表. 末梢血液像

年 月 日		1962年 12.21	1963年 1.3	2.11	4.28	7.16		
血 色 素 %		94	85	86	85	95		
赤 血 球 万		444	433	420	450	447		
色 素 指 数		1.06	0.98	1.02	0.94	1.06		
血 小 板 万		35.5	24.7	21.0	28.4			
白 血 球		28400	32050	10700	25400	7010		
白 血 球 百 分 比	好 中 球	行 球	1.5	2.5	2	2.0	2	
	好 中 球	分 節 球	5.0	5.5	9	6.5	41	
	好 中 球	後 骨 髓 球	0	1.0	0	0	0	
	好 酸 球	行 球	11.5	12.5	10	12.0	1	
	好 酸 球	分 節 球	Ⅱ	48.0	40	50.0	2	
		分 節 球	Ⅲ	69.5	11.5	1	10.5	0
		分 節 球	Ⅳ		0.5	1	2.0	0
	好 塩 基 球		0.5	0	0	0	0	
	單 球		0.5	0	2	0	4	
	リンパ球		11.5	18.5	35	17.0	50	

第3表. 胸骨骨髓像 (1962年12月12日)

有核細胞数		213,000
巨核球数		72/mm ³
骨髓芽球		0.6%
前骨髓球		1.2
好中球	骨髓球	5.0
	後骨髓球	6.6
	杆球・分節球	11.2
計		24.6%
好酸球	骨髓球	14.2
	後骨髓球	12.0
	杆 球	4.6
	分節球	21.4
計		52.2%
リンパ球		8.8
赤 芽 球		14.0
そ の 他		0.4

第4表. 入院後経過

考 案

以上のごとく, 本例は著明な白血球および成熟好酸球増多とともに反復性浮腫を伴ない, さらに, 皮下脂肪組織に著しい好酸球浸潤を認めた例である. このような症例につき鑑別すべき疾患として, つぎのようなものが考えられよう.

まず, 寄生虫疾患であるが, 頻回に行なつた便検査でも虫卵を発見できず, 消化管系の寄生虫は除外し得ると考えられる. 日本住血吸虫にも罹患した既往歴なく, 同皮内反応も陰性であつた. 高度の好酸球増多, 出沒する皮下硬結, 魚の生食歴から皮膚顎口虫症も考えられるが, 本例は, 新潟県以外に, ほとんど出たことがなく, 新潟県では皮膚顎口虫症が知られていないこと, 皮膚組織所見, 皮膚顎口虫皮内反応陰性等の点から, 本症は否定された. その他高度の好酸球増多を伴なう寄生虫疾患として旋毛虫症があるが, 本邦で未だ報告がないこと, 硬結部の筋生検所見等から否定された.

つぎに問題となる Löffler 症候群は, 喀痰中に著明な好酸球増多を認めたため, 数回にわたり胸部X線撮影を行なつたが, 異常所見を発見できなかった. 血液疾患として, 慢性骨髓性白血病は, 臨床症状, 末梢血液像, 骨髓所見から否定され, Hodgkin病を支持すべき所見もなかった. 本例では, 皮膚症状として蕁麻疹・紅斑を認めるのみで, 皮膚疾患に原因する好酸球増多症は問題とならない. 家族について血液像を調べたが, 白血球, 好酸球ともに正常であつた, 食餌アレルギーによる好酸球増多症も, 絶食により好酸球に変動

を認めなかつたので、除外できると考えられる。

これら以外のもので考慮すべき疾患は、まず、好酸球白血病であろう。好酸球白血病は、1912年Stillman²⁾の報告以来40例余を数えるが、詳細に検討すると、そのなかには、確かに本例のごとく、比較的慢性の経過をとり、ほとんど成熟好酸球のみの増加しか示さず、また肝・脾・リンパ節腫大もなく、貧血、出血傾向の出現をみない例がある^{3) 4) 5)}。これらの症例では死因についても、一般の白血病と異なり、出血、感染による死亡より、悪液質、心不全による死亡が多い。なかには、白血球47,000、好酸球76%であつたため、好酸球白血病として発表されたが⁵⁾、その後、9年間観察するうちに、白血球12,000、好酸球1%に減少し、完全治癒したと考えられる例⁶⁾もある。われわれの例は、このような型の好酸球白血病に極めてよく似てはいるが、しかし、このような疾患をすべて好酸球白血病の概念で呼び得るや否や、大いに疑問といわざるを得ない。

つぎに鑑別すべき重要な疾患は、多発性結節性動脈炎である。現在、本例では、高血圧、蛋白尿を認めず、腎生検、皮膚生検でも血管炎の典型像は認め得ず、したがって、本症と診断すべき積極的所見はない。多発性結節性動脈炎との異同が問題となる好酸性肉芽腫についても、やはり現在のところ、これを積極的に支持すべき所見はない。骨の好酸性肉芽腫は、骨X線撮影でも認められなかつた。しかし、多発性結節性動脈炎、好酸性肉芽腫のなかには、末期まで、ほとんど症状を呈さぬ例も少なからず報告されており、したがって、本例が今後このような疾患のはつきりした特徴をそなえてくる可能性も充分考えておかねばならない。

最近、このような例を膠原病との関連において論じた報告がある。すなわち、1956年EngfeldtおよびZetterström⁷⁾は、本例と酷似せる2例を報告し、一過性肺浸潤、全身小血管にみられた血管炎の所見から、Löfller症候群および多発性結節性動脈炎と極めて近い関係にあるものと考え、これ

をdisseminated eosinophilic collagen diseaseと提唱した。翌1957年Bousser¹⁾は、好酸球白血病として報告された多数文献例を検討し、そのなかに、確かに上記のような比較的良性的経過をとる一群の疾患があることを指摘し、la collagénose disséminée éosinophiliqueとしてまとめた。剖検例が少ないため、病理組織学的所見が未だ充分得られていないが、Bousserによれば、この疾患の特徴はつぎのごとくである。

1) 剖検所見： 全身結合織に著明な好酸球浸潤を伴った滲出性変化、あるいは壊死性変化をきたし、ときとして肉芽腫を形成し、Langhans型巨細胞の出現、膠原線維の変性をみるにいたることもある。

良性的の型⁸⁾では、この間質性変化は血管と孤立しているが、重症型⁹⁾では、小動脈病変と密接な関係にあり、組織学的には多発性結節性動脈炎の像を示す。すなわち、病変は動脈の3層を侵し、好酸球浸潤が著明である。その他の場合⁷⁾の血管変化はこれよりやや軽く、血栓を伴った内膜の変化としてみられる。

心の病変が著明で、心膜出血、心拡大、血栓等がみられる。

他の諸臓器では特記すべき臓器特有の変化はほとんどなく、主として上述の播種状小結節病変が種々の程度にみだされる。

2) 症状： すべての臓器を侵す著しい病変の拡がり、症状の多様性、および高度の好酸球増多症が特徴である。たとえば、喘息、一過性肺炎、心膜炎、うつ血性心不全、肝・脾・リンパ節腫大、蛋白尿、血尿、高血圧、癩痒症、蕁麻疹、紅斑、Quincke浮腫、皮下結節、筋痛、関節の腫脹・疼痛、脳神経障害、不定の発熱、やせ等がみられる。貧血・出血傾向は全くないか、あるいは末期になつてはじめて出現する。

3) 発病年齢・経過： ほとんどすべての年齢にみられる。僅か数週のうちに死亡するものもあるが、多くは緩解、増悪を示しながら、数年以上の経過をとる。

以上がBousserのいうla collagénose disséminée éosinophiliqueの概要であるが、われわれの報告例も、著明な白血球および好酸球増多の他に反復性浮腫、あるいは筋痛、関節痛、不定の胃腸症状を伴ない、皮下硬結部の生検により皮下脂肪組織に著明な好酸球浸潤および小血管壁の硝子様変性を認め、また、既往歴に高 γ -グロブリン血症、家族歴にエリテマトーデスを認め、さらに、ステロイドにより緩解を示した点などよく一致している。

以上より、われわれの報告例は、la collagénose disséminée éosinophiliqueと考えられるが、既述のごとく、本症のなかには、比較的良性の経過をとるものが多いため、充分な剖検所見が得られず、疾患単位としての意義、あるいは多発性結節性動脈炎、好酸球白血病等との鑑別は、なお将来の問題点として残されるであろう。したがって、本症の確実な診断は、さらに、経過観察と多数同様症例の集積によりはじめて可能であり、なお今後の検討にまたねばならないが、興味ある

1例と考えられたので、ここに報告した。

総 括

著明な白血球増多および好酸球増多とともに反復性浮腫、筋痛・関節痛・不定の胃腸症状を伴ない、皮膚生検により、皮下脂肪組織に著しい好酸球浸潤を認め、かつ、ステロイドホルモンが奏効したla collagénose disséminée eosinophiliqueと考えられる1例（経過3年半にいたり、なお観察中）を報告し、あわせて本症を紹介した。

文 献

- 1) Bousser, J.: Le Sang, 28: 553, 1957. —2) Stillman, R.G.: M. Rec., 81: 594, 1912. —3) Friedman, M., Wollman, I.J. & Tyner, H.H.: Amer. J. Med. Sci., 208: 333, 1944. —4) Schulz, W.: Dtsch. Med. Wschr., 74: 777, 1949. —5) Bass, M.H.: Amer. J. Dis. Child., 41: 1394, 1931. —6) Bass, M.H.: Amer. J. Dis. Child., 62: 68, 1941. —7) Engfeldt, B. & Zetterström, R.: Acta Med. Scand., 153: 337, 1956. —8) Zuelzer, W.W. & Apt, L.: Amer. J. Dis. Child., 78: 153, 1949. —9) Churg, J. & Strauss, L.: Amer. J. Path., 27: 277, 1951.