胃腸管出血を来たした 弾力線維性仮性黄色腫の 1 例

金沢大学医学部第二内科

小 林 信 也 小 原 修

金沢大学医学部皮膚科

福 井 米 正

金沢大学医学部附属病院中央検査室

松 原 藤 継

A CASE OF PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM WITH GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE

Shinya KOBAYASHI and Osamu OHARA

The Second Department of Internal Medicine, Kanazawa University School of Medicine

Yonemasa FUKUI

The Department of Dermatology, Kanazawa University School of Medicine

Fujitsugu MATSUBARA

The Department of Central Clinical Laboratory, Kanazawa University School of Medicine

概要 弾力線維性仮性黄色腫は、系統的な弾力線維の変性により皮膚、眼底、心臓血管系が障害される遺伝性疾患である。反復する胃腸管出血は本症で最も危険な合併症である。出血の原因として胃潰瘍が認められた例もあるが、本症の出血は胃粘膜にび漫性に発生した表在性のびらん、壊死、小裂傷によることが普通であるため、X線で造影できず、皮膚の特異的な弾力線維性仮性黄色腫と眼底の angioid streaks が診断の根拠となる。患者は22才の男で、18才のとき吐血を来とし、胃切除術を受けたが潰瘍はなく、胃粘膜からび漫性の出血が認められた。その後原因不明の胃腸管出血を2回来たし、20才ごろから発生した本症に特異的な皮疹と眼底の angioid streaksにより初めて診断が確定した。皮膚の生検で主に真皮中層の弾力線維に変性が認められ、脈拍減弱を認めた右尺骨動脈の血管造影で著明な狭窄と側副血行が認められ、生検で動脈は内弾性板の肥厚、膨化、断裂と中膜の線維性肥厚による内腔の圧平が認められた。若年者が消化性潰瘍の症状を伴わずに持続性、反復性出血を来した場合、本症を考慮すべきである。

緒 言

弾力線維性仮性黄色腫は弾力線維の系統的な変性を来す遺伝性疾患で、主に皮膚、眼底、心臓血

管系が障害される。1896年、Darierは本症の皮疹を真性黄色腫より分離し、弾力線維性仮性黄色腫と名づけた。1929年、GrönbladとStrandbergは本症患者の眼底にangioid streaksの合併した3例を報告し、本症が弾力線維の系統的な疾患であるこ

昭和40年6月26日 第47回北陸地方会推薦

とを提唱してから、本症はGrönblad-Strandberg症候群とも呼ばれている。心臓血管系の障害によって種々の合併症が報告されているが、胃腸管出血は本症で最も危険な合併症である。欧米では本症の1.5%から2.8%に胃腸管出血の合併が報告されているが、本邦ではこれまで報告された約150例中、胃腸管出血を来した例は非常に少なく、調べた範囲では皆見、飯島により2例報告されているに過ぎない。著者らは原因不明の胃腸管出血を反復し、後に発生した皮疹と眼底のangioid streaksによって初めて診断が確定した弾力線維性仮性黄色腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者： ████████，22才，男，会社員。

主訴： 反復する胃腸管出血と皮疹。

家族歴： 家系図に示すごとく、母（52才）に本症に特異な皮疹を認め、母の弟が27才のとき、吐血し死亡している。両親はいとこ同志の血族結婚である。

既往歴： 特記事項なし。

現病歴： 昭和31年1月（13才）、午後2時にめまいを覚えてから、食物残渣を含んだコーヒー様の嘔吐を頻回に來した。腹痛はほとんど伴わなかった。午後10時より大量の吐血を來し、翌日午前3時にショック状態に陥り、██████で胃切除術を受けた。手術所見では胃壁がび漫性に充血して血液が滲出し、空腸以下の腸管は血液が充満していたが、胃潰瘍は認められなかった。術後出血はなく順調に経過したが、このころからバドミントンをすると右上肢に冷感を覚えるようになった。昭和34年10月（16才）、全身倦怠感が著明となり、他人から顔面蒼白を指摘されるようになったが、1週間後テール便に気づき、再び██████へ入院、出血性胃炎の診断で2カ月間輸血、治療を受けた。昭和36年（18才）、洗顔中鼻出血を來したことがある。このころから上腹部に色素沈着を認めるようになった。昭和38年（20才）、下腹部と臍径部に黄褐色、米粒大から小豆大の丘疹が発生した。昭和39年12月（21才）、飲酒中にめ

家系図

まい、悪心を覚え意識不明となり、約1500mlの下血を來して██████へ入院し、輸血、治療を受けたが、入院中に前頸部、腋窩、胸部に灰黄色、粟粒大から半米粒大の丘疹がび漫性に発生していたことに気づいている。昭和40年2月に入り潜血反応が陰性となり、同院を退院し、昭和40年4月28日、精査を目的として██████へ入院した。

入院時所見： 体格やゝ小、栄養は中等度、皮膚では、前頸部に灰黄色、扁平僅かに隆起した粟粒大の丘疹が網状に融合している。鎖骨に近い部分ではtelangiectasisが混じり、丘疹と重なって紅色を呈している。腋窩では灰黄色ないし淡黄褐色、粟粒大から半米粒大の丘疹が皮膚線に沿って配列している。胸部では胸骨部に灰黄色、半米粒大の丘疹が散在している。上腹部ではび漫性に暗褐色、網状の色素沈着を認める。下腹部では赤味をおびた黄褐色、小豆大の丘疹が散在し、臍径部では褐黄色、半米粒大の丘疹が皮膚線に沿って存在している。右殿部に楕円形、小鶏卵大の淡褐色斑がある。脈拍は84で整、緊張は左橈骨動脈と左

図1. 右尺骨動脈の血管造影

尺骨動脈では良好であるが、右橈骨動脈と右尺骨動脈では減弱し、左右差が認められる。他覚的に右前腕の局所温度は左前腕より低い。下肢動脈では脈拍減弱は認められない。血圧 126/72 mmHg、結膜に貧血、黄疸はない。左扁桃上窩に淡黄色、米粒大の丘疹を1個認める。胸部では心濁音界は正常で、心基部に第1度の収縮期雑音を聴取する。肺野は打聴診上異常なく、肺肝境界は第5肋間、腹部では正中切開の手術痕がある。肝、脾、腎は触知しない。知覚、運動麻痺はなく、腱反射は正常で、病的反射はない。

検査所見：赤血球 431×10^4 、血色素77%、白血球8000で、白血球分類は好中球42.5%、好酸球2.5%、好塩基球(－)、単球5%、リンパ球50%であった。尿は蛋白(－)、糖(－)、ウロビリノーゲン正常で、沈渣は異常なし。糞便には虫卵なく、潜血反応は陰性。腎機能は濃縮試験1030, P S P 26% (15分), 59% (2時間), R B F 634 ml/min, RPF 428ml/min, GFR 108ml/min, FF 0.252. 血清電解質はNa 140mEq/L, K 4.1mEq/L, Cl 111mEq/L, Ca 4.5mEq/L, P 3.4mg/dl, NPN 20mg/dlであった。肝機能は血清蛋白 6.5 g/dlで、アルブミン57.0%, α_1 -グロブリン 4.0%, α_2 -グ

ロブリン 6.0%, β -グロブリン13.5%, γ -グロブリン 19.5%, 黄疸指数 4, CoR 2 (4), T T T 6.2単位, Z T T 3.3単位, B S P 3.0% (45分), ChE 0.95-4pH, GPT 36単位, G O T 19単位であった。赤沈1時間値 3 mm, 2時間値 11 mm. 血清脂質はコレステロール 139mg/dl, β リポ蛋白 192mg/dl, 中性脂肪 89mg/dl, 磷脂質 193mg/dlであった。凝血学的検査は出血時間 3分30秒, Rumpel-Leede反応 (+), 血小板 20.5×10^4 , 凝固時間 7分, 接触因子活性 110%, トロンボプラスチン生成スクリーニング試験 100%, プロトロンビン時間 15.3秒, フィブリノーゲン 310mg/dl, オイグロブリン溶解時間 36時間, serial thrombin time 20秒, 29秒, セライト加部分トロンボプラスチン時間 107秒 (正常対照 85秒) で, Rumpel-Leede反応 (+), セライト加部分トロンボプラスチン時間軽度延長の他は正常であった。梅毒反応陰性で、心電図に異常所見は認められない。

X線検査では、胸部、食道は異常なく、残胃のレリーフ像は粗であるが潰瘍は認められず、小腸と大腸にも異常所見は認められない。大脳鎌、四肢動脈、皮膚に石灰沈着は認められない。血管造影で右尺骨動脈は内腔の狭細が著明で、側副血行が認められる。

静脈性腎盂撮影と腎シンチグラムで右腎は左腎より長軸で約 1.5cm小さい。

胃カメラでも残胃に潰瘍は認められない。

眼底検査では、不規則な細い線条が右眼では視神経乳頭をかこむように走り、左眼では視神経乳頭から網膜周辺へ走っているのが認められる。

生検による皮膚の組織学的所見では、変性した弾力線維は真皮中層と上層にhematoxylin-eosin染色で紅紫色、濃淡不同の不規則に断裂、膨化した紐状、塊状物として認められる(図2)。これはVan Gieson染色では黄色に染色される。Weigert染色では真皮中層の変性した弾力線維はほとんど染色されない(図3)。Kossa染色で石灰沈着は認められない。

生検による右尺骨動脈の組織学的所見(図4)

図2. 皮膚組織像 HE染色

図3. 皮膚組織像 Weigert 染色

では、中膜は半側に著変を認めないが、他の半側は内中層がかなり緻密な結合織の増生により正常側の約2倍の厚さに肥厚して内腔を圧平している。線維化は中膜内層では軽度であるが、中層では高度に認められる。Weigert染色でみると、同部内弾性板は肥厚、膨化して2層から数層となり、intimal elastosisの像を示している（図5）。中膜内中層の線維化による肥厚部では、とくに内層

図4. 尺骨動脈組織像

図5. 尺骨動脈内弾性板

に強く弾力線維が増生し、弾力線維の軽度肥厚、屈曲、断裂を認める。正常側との境界部で内弾性板の断裂は著明である。患側から正常側境界部に、上記病変によつて著明に肥厚した中膜内中層と、著変を認めない中膜外層との間に、極めて腔の広いvasa vasorumが1個あり、dissecting aneurysmの初期のごとき像を呈している。外膜は弾力線維の肥厚、断裂が著明であるが、本症に特異な病理学的変化か否か不明である。内膜はほとんど附着せず病変をつかめなかつた。

考 案

弾力線維性仮性黄色腫は、その名が示すごとく、弾力線維の変性によるものとされていた。1952年Tunbridgeら、1956年McKusickは膠原線維の変性によるものと考えたが、1957年Loriaら、

1958年Fisherらは組織化学的研究, 蛍光法, 電子顕微鏡などにより, 本症は弾力線維の変性によるものであると結論している。

長堀¹⁾らの統計によれば, 本邦では皮疹は10代に最も多く発生し, 以下幼児期, 20代の順である。Goodman²⁾らは出生時, すでに皮疹の発生を認めた例を報告している。皮疹は一般に左右対称性に発生する。罹患部位は頸部に最も多く, 以下腋窩, 肩胛部, 腹部, 胸部の順に発生し¹⁾, 伸側には発生しない。初期には皮膚線が明瞭となり, その後皮膚線に沿って淡黄色, 半米粒大から豌豆大の扁平な丘疹がび漫性に発生し, レモンの皮のような外観を呈する。後に皮膚は弛緩して皺を形成し, 丘疹は不明瞭となる。組織学的には真皮中層と下層の弾力線維は断裂, 膨化し, 変性した弾力線維にしばしば石灰沈着を認める。本例で特異と考えられることは, 前頸部, 腋窩で定型的な皮疹を認めたが, 鎖骨上窩ではtelangiectasisが合併して紅色を呈し, 下腹部, 肩胛部では黄褐色, 暗褐色などを呈したこと, 上腹部にび漫性の色素沈着を合併したことである。皮膚以外に口腔, 胃, 直腸, 膣などの粘膜に淡黄色の丘疹の発生をみることがあり, 本例では左扁桃上窩に丘疹の発生を認めた。

Angioid streaksは本症の眼底変化の初期の段階にみられる所見である。angioid streaksは視神経乳頭から放射状に網膜周辺へ走る褐色, 赤褐色, 灰色, 赤色, 白色などの網膜血管に類似した線条であるが, 視神経乳頭と同心円性にも存在する。走行は不規則で辺縁は鋸歯状であり, 網膜血管の下に位置している。厚径は細い線条から, ときに網膜血管の数倍の太さのものまである。angioid streaksは弾力線維の変性によってBruch膜が断裂して生じたもので, 次第に分枝, 吻合して眼底は網目状となるが, angioid streaksによる視力障害は一般に重篤でなく, 黄斑変性, 黄斑部出血が続発すると視力は著しく障害される。長堀¹⁾らの統計によれば, 本邦で報告された弾力線維性仮性黄色腫96例中63例に, 網膜色素線条, 網膜黄色斑,

脈絡膜萎縮などの眼底変化の合併が記載されている。angioid streaksは本症に特異なものではなく, Paget病, 特発性血小板減少性紫斑病, 鉛中毒, 頭部および眼球外傷, 網膜出血, 脈絡網膜炎, 全身性血管疾患, 蛋白尿性網膜炎, 近視にも認められている。

血管系の変化としてFarreras-Valenti³⁾らは, (1)末梢動脈の脈拍の変化, (2)冠不全, (3)動脈の石灰沈着, (4)動脈性高血圧, (5)消化管出血をあげている。以上のうち, 本例では右前腕の脈拍減弱と胃腸管出血が認められた。なお本例の右側腎は左側腎に比し小さく, 腎動脈撮影は行なっていないが, 血管性病変による可能性も考えられる。本症の合併症としてその他に間歇性跛行, 狭心症, 神経衰弱, 精神分裂症, 糖尿病, Ehlers-Danlos症候群などが報告されている。

動脈の組織学的所見を述べた文献はあまり多くなく, その所見も多様であるがFarreras-Valenti³⁾らは, (1)内弾性板の弾力線維の断裂と変性した弾力組織の石灰沈着, (2)血管各層, とくに内膜の増殖と, 増殖による血管の閉塞をあげているが, Scheie⁴⁾ら, Carlborg⁵⁾ら, Goodman²⁾らの例では病変は主に中膜にあり, 内膜に変化が認められる例はむしろ少ない。本例の右尺骨動脈生検では, 内膜はほとんど附着せず病変をつかめなかつたが, 血管の約半側に内弾性板の断裂とelastosisを認め, 中膜内中層の弾力線維の増殖と変性を伴う線維性肥厚による動脈内腔の圧平化を認めた。なお, 本症ではときに動脈瘤の合併が報告されているが, 本例では肥厚した中膜内中層と著変を認めない中膜外層との間にdissecting aneurysmの初期の像のごとき著明に拡張したvasa vasorumを認めた。本症には早期に動脈硬化症が合併することが多いとされ, 前記合併症の一因をなしていると考えられている。本例では血管造影で右尺骨動脈の狭窄と側副血行が認められた。Goodman²⁾らは本症の上肢動脈の閉塞の進行は緩慢であるため側副血行が発達し, 閉塞による症状は認められないと述べているが, 本例では右上肢に冷感を覚

え、他覚的にも局所温度の低下を認めており、側副血行の発達が不十分なため軽度の循環不全が起こったものと考えられる。

本症に合併して鼻出血、血尿、くも膜下出血、月経過多、胃腸管出血などが報告されているが、胃腸管出血は本例のように、しばしば反復し重篤な状態を来たすので、本症で最も危険な合併症とされている。本邦例では約150例中胃腸管出血は2例に過ぎず極めて稀であるが、これらの報告が主として皮膚科方面からのものであること、本症に特異な皮疹が存在する場合にも胃腸管出血時この皮疹を看過する可能性のあること、また本例のごとく、皮疹あるいは眼症状の出現が胃腸管出血より数年おくれる場合があることなどのため、実際の頻度より遙かに低率となつている可能性もある。出血の原因としてLoriaの例では胃鏡で胃潰瘍を認めているが、多くの場合、胃潰瘍は認められていない。Kaplanら⁷⁾、Wooら⁸⁾、Whitcombら⁹⁾、Flatleyら¹⁰⁾は胃粘膜に表在性のびらん面、壊死、小裂傷がび慢性に存在し、こゝから出血を認めたと述べている。Flatleyら¹⁰⁾の例では上記の所見の他に細動脈から拍動性出血を認めている。組織学的には粘膜と粘膜下層に毛細管の拡張と浮腫が認められ、小動脈と中動脈の中膜と内弾性板に弾力線維の退行性変性を認め、中膜に石灰沈着が認められたと報告している。Kaplanら⁷⁾、Wooら⁸⁾は胃粘膜にび慢性にmicroaneurysmが存在する2例を報告し、これが出血源と考えられているが、Goodmanら²⁾、Flatleyら¹⁰⁾の例ではmicroaneurysmは認められておらず、本症の出血の機転は明確にされていない。Goodmanら²⁾は本症の出血には胃の血管の複雑な構造と血液循環機転が重要であるとし、血管の弾力線維の変性が胃の正常な血液循環を障害して血管の収縮を来した結果、異常なshuntを形成して持続性の血管拡張を来とし、粘膜からび慢性出血を来たすのではないかと推論している。

McCaughayら、Wooら⁸⁾は妊娠中に胃腸管出血を来した4例を報告し、内分泌学的要素も本症

の出血と関連を持つていると考えられている。

本症の胃腸管出血に対する処置として、Berlyneらは出血がび慢性なことから、外科的侵襲は重篤な結果を招くとして内科的処置を勧めているが、Flatleyら¹⁰⁾は細動脈から拍動性出血を認めており、このような出血は動脈硬化を来した中動脈から起こることも考えられるとし、また本症に早期に発生する動脈硬化症のため、正常の血管収縮、止血、凝固は妨げられるとして、持続性出血を来した場合には、動脈結紮、胃切除術などの外科的処置を行なうべきであると述べている。

本症患者にX線検査で大脳鎌、動脈、皮膚に石灰沈着を認め、高カルシウム血症を示すことがあるが、カルシウム代謝異常よりは、弾力線維の変性によるカルシウム沈着が考えられている。本例では石灰沈着と高カルシウム血症は認められなかった。

本症は遺伝関係が濃厚とされ、遺伝形式として伴性劣性遺伝、不規則性優性遺伝などが推論されている。本例では患者の母に本症に定型的な皮疹が認められ、優性遺伝を示した。また家族発生を示した例がしばしば報告されているが、患者の母の弟は27才で吐血し死亡している。長堀ら¹⁾によれば、両親の血族結婚は115例中14例報告されているが、本例も両親は血族結婚であつた。

結 論

原因不明の胃腸管出血を反復し、後に発生した本症に特異な皮疹と眼底に認められたangioid streaksにより初めて診断が確定した弾力線維性仮性黄色腫の1例を報告した。

文 献

- 1) 長堀篤二、福本寅雄：臨牀皮膚泌尿器科，11：1103，1932。 — 2) Goodman, R.M. et al.: Medicine, 42: 297, 1963。 — 3) Farreras-Valentin, P. et al.: Amer. J. Med., 39: 355, 1965。 — 4) Scheie, H.G. & Freeman, N.E.: Arch. Ophth., 35: 241, 1946。 — 5) Carlborg, U. et al.: Acta med. scand., 350: 1, 1959。 — 6) Loria, P.R. et al.: Arch. Derm., 76: 609, 1957。 — 7) Kaplan, L. & Hartman, S.W.: Arch. intern. Med., 94: 489, 1954。 — 8) Woo, J.C. & Chandler, F.W.: Ann. intern. Med., 49: 215, 1958。 — 9) Whitcomb, F.F. Jr. & Brown, C.H.: Ann. intern. Med., 56: 834, 1962。 — 10) Flatley, F.J. et al.: Arch. intern. Med., 112: 352, 1963。