特異な経過を示したangitisの1剖検例

東京大学医学部中尾内科

中 尾 喜 久 土 持 恒 人 高 橋 和 郎
紫 芝 良 昌 深 沢 俊 男 柴 田 整 一

CASE OF ANGITIS WITH A PECULIAR COURSE

Kiku NAKAO, Tsuneto TSUCHIMUCHI, Kazuro TAKAHASHI, Yoshimasa SHISHIBA,

Toshio FUKAZAWA and Seichi SHIBATA

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine University of Tokyo

概要 本症例は15才のときRaynaud症状をもつて発病し、肺性心により22才で死亡した未婚の女性である。この間、発熱・発疹・関節痛・筋痛・強皮症症状・肺高血圧症・精神症状等多彩な症状を呈し、LE細胞陽性・hypergammaglobulinemiaを認め、治療上抗生物質は無効、steroidが有効であった。病理解剖所見では、全層炎・fibrinoid変性・内腔の狭窄および閉塞等各段階の病変が混在する典型的な壊死性血管炎が広く全身の臓器に存在し、殊に肺に著明で心がこれに次ぎ、腎・筋には比較的軽度であったが、このほかの臓器にも広く同様の変化が認められた。すなわち本症例はその臨床像においてErythematodes, 全身性強皮症の両病像、病理解剖上多発性動脈炎（さらには皮膚筋炎を思わせる）病像を呈した症例である。すでにしばしば指摘されたごとく、いわゆる膠原病の範疇に属する疾患群が相互に非典型的な病像の移行型を共有し、その間に明確な境界を定め難いこと、ならびにその間の共通病変として血管炎の存在することを1例中に具現している点、本症例はきわめて興味深い示唆に富む症例と考えられる。

いわゆる膠原病の範疇に入る症例のうちには、その臨床ならびに病理所見の多様性のゆえに、明確な診断の困難なものがしばしば存在する。われわれは最近、強皮症症状・肺高血圧症・Raynaud症状・精神症状を含む多彩な臨床症状、ならびにLE細胞陽性を呈し、やく6年の経過ののち肺性心により死亡し、病理所見上全身、殊に肺において顕著な多発性動脈炎の像を認めた特異な1症例を経験した。以下この症例を報告し、かつ若干の考察を加えたい。

患者： T.N., 22才，女，未婚。

家族歴： 祖父母3人脳卒中により死亡した。

既往歴： 5才慢性化膿性中耳炎，7才 diphtheria に罹患した以外著患を知らない。薬物常用せず。

現病歴： 昭和32年（15才）慢性肥厚性鼻炎に罹患し、このころより冬期にRaynaud症状ならびに凍瘡が起こるようになった。翌33年には手指の屈曲困難・膝関節痛・手指に多発する米粒大の丘疹・痂皮・瘢痕形成、翌34年には全身の反復性関節痛・体動時の動悸 息切れが出現した。35年1月発熱（38℃）・背痛 咳・呼吸困難・嘔声・顔面の発疹・全身の筋痛などが出現したため、某病院に入院し、「胸膜炎兼心外膜炎」の診断を受けた。治療としては抗生物質は奏効せず、steroidにより諸症状の軽快をみた。しかし4月にsteroidを

昭和40年10月9日 第170回関東地方会推薦

減量したところ再び発熱・胸痛・「食道部のしめつけられるような感じ」が出現し、その再増量を必要としたため、6日精査の目的をもつて当科に入院した。

第1回入院時主訴： 動悸・息切れ 咳・全身の筋痛・手指の屈曲困難・顔面および指尖の発疹。

理学的所見： 体格中等大，食欲良好 皮膚は冷く，頸 背・腹部と腋窩を除く全身に硬化が存在した。顔面には痂皮形成を伴なう粟粒大丘疹 毛細血管拡張，指尖には圧痛を伴なう粟粒大丘疹・痂皮，ならびに癬痕形成を認めた。また全身の筋肉には圧痛が存在した。頭髮は正常，貧血，黄疸なく，眼底所見も正常であつた。脈拍88/分整，血圧118/70，心音音界拡大（右1横指 左2横指），肺動脈第2音の著明な亢進および分裂を認めたが心雑音は聴取しなかつた。呼吸はやや浅く，聴診上呼吸音の減弱を認めた。腹部においては肝・脾・腎を触知せず 下腿に浮腫を認めず，腱反射は一般に減弱し，左大腿伸側に「ピリピリする」異常感を訴えた。

検査所見

1. 尿； 蛋白（±），糖（—），Urobilinogen（卅），沈渣正常

2. 便； 正常

3. 血液； 血色素14.7 g/dl，赤血球 $472 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，網赤血球1%，血小板 $9.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球 $7400/\text{mm}^3$ ，白血球百分率：Neutro 55.0（Band 3.0，Seg. 52.0），Eosino. 0.5，Baso. 0，Mono 3.5，Lymph. 41.0%

4. 梅毒血清反応（—），CRP試験（—），Rose試験（—）

5. Tuberculin反応（±）

6. 赤沈1時間66mm

7. 胸部X線像（図1）； 肺野に異常所見を認めなかつたが，胸膜癒着像が存在した。心左第2 4弓および右第2弓突出。透視上hilardanceを認めた。

8. 心電図（図2）； 右室肥大の像を呈した。

9. 消化管透視； 食道下部拡張し蠕動消失，胃底部緊張低下，幽門部緊張亢進，十二指腸球部にSpornbil-ding（+），Duodenalstase（+）。

図1. 第1回入院時胸部X線写真 心左第2 4弓および右第2弓突出，胸膜癒着像（+）。

表1. 呼吸機能

	測定値	予想値
肺活量	1530 ml	3110
予備吸気量	1010 ml	2300
予備呼気量	610 ml	800
残気量	1080 ml	1280
全肺容量	2670 ml	4500
残気率	40.5 %	<30
機能的残気量	1130 ml	2080
1回換気量	530 ml	390
呼吸数	16/min	
分時呼吸気量	8.5 lit/min	5~8
最大呼吸気量	63.5 lit	90
最大呼気中間流量	1.8 lit/sec	3.7
動脈血炭酸ガス含量	53 Vol. %	48~52
酸素容量	15.16 Vol. %	
酸素含量	15.9 Vol. %	
酸素飽和度	105 %	94~96

10. 呼吸機能（表1）； 著明な予備吸気量の低下による肺容量の減少が認められ，胸部の筋痛による機能低下と解釈された。

11. 自律神経機能； Adrenalin試験（—），Pilocarpine試験（—），Atropine試験（—），Mecholyl試験N型。

12. 腎機能； Fischberg試験 最高比重1.032，PSP試験 15分35% 2時間75%，creatinine clearance97.1

ベクトル + 170, 洞調律, PQ 0.20'', QRS 0.08'', RR 0.74'', QT 0.35'', ST_{V1V2}低下, T_{II,III,aVF}, V_{1-V6}陰性, V₁ qRs V₆rS

図2. 第1回入院時心電図

右大腿四頭筋, 筋線維はほぼ正常であるが, 間質の小血管に内膜肥厚および血管壁細胞の増加 (mildな血管炎) が認められる。

図3. 第1回入院時筋生検

ml/min.

13. 静脈性腎盂造影; 排泄・形態ともに正常。

14. 血液生化学; 残余窒素 26.5mg/dl, 尿素窒素 14mg/ml. Na 143mEq/l, K 4.2mEq/l, Cl 111mEq/l. 黄疸指数10, alk-P-ase 2.1Bessy単位, 硫酸亜鉛試験

20.8単位, Total cholesterol 280mg/dl.

15. 血漿電気泳動; 総蛋白10.0g/dl, Albumin49.0, α 9.6, β 7.4, φ11.0, γ23.0%.

16. 指骨X線写真; 正常

17. Creatine phosphokinase 4単位 (正常値0~10)

18. 筋電図； Biceps brachii, Triceps brachii, Brachio radialis, Adductor pollicis, Quadriceps femoris, Tibialis anteriorいずれにおいても正常。

19. 筋生検（図3）； 右大腿四頭筋。筋線維はほぼ正常であるが、間質の小血管に内膜肥厚および血管壁細胞の増加（mildな血管炎）が認められる。

20. 皮膚生検（右大腿伸側）上皮正常。真皮膠原線維蛇行し血管壁細胞浸潤あり、一部に基底膜断裂し、その直下の真皮に Karyorrhexis の存在する場所あり。

21. 腎生検； 特記すべき異常所見を認め得なかつた。

22. LE細胞； 陽性

経過： 上記の所見より Erythematodes を疑い、steroid 投与を開始した。当初 dexamethasone 4 mg により効果を認めず methylprednisolone 16 mg に変更することにより、どうき 息切れ・咳 筋痛等の症状が軽快した。同年9月に退院して以後やく3年間当科専門外来において経過を観察した。この間、強皮症症状・Raynaud 症状・赤沈亢進は常に持続し、これに加えて発熱（38°C前後）・関節痛・筋痛・顔面毛細血管拡張・指趾の潰瘍化膿・cyanosis・眼底出血・毛髪脱落・無月経 両側上腕皮膚小結節・末梢血管拍動消失等の諸症状が時折出沒し、これらは自然にあるいは steroid の増量ないし薬種の変更により軽快した。

なお昭和36年6月から12月まで軽度の意識障害 人格変化等一過性の精神症状を呈し東大神経科に入院している（1）。

昭和38年9月初め（22才）発熱（38.5°C）。咳 痰・動悸・呼吸困難・食欲不振・全身の関節痛および筋痛・口内炎を起こし、抗生薬の使用および steroid の増量により軽快しないので、10月中旬当科に再入院した。

第2回入院時の主訴： 動悸・呼吸困難・咳・痰・全身の関節痛・筋痛 手指の屈曲困難・顔面指趾の発疹 口内の疼痛。

理学的所見： 満月様顔貌・食欲不振・悪心あり便秘に傾く。皮膚の硬化が著しく顔面は仮面様、開口は不良で歯列間に1.5横指を挿入し得るのみであつた。顔面・指趾 胸部殊に指趾には粟粒大

丘疹を多発しその一部は痂皮を形成していた。

また顔面には vascular spider 様の毛細血管拡張を認めた。指趾には数個の小潰瘍も存在した。大腿伸側に striae cutis あり、全身の筋肉に圧痛あり、頭髮は正常、貧血・黄疸なく、眼底も正常・口腔粘膜は観察しうる範囲内においては発赤腫脹を認めるのみで潰瘍は存在せず 口角には亀裂および痂皮形成を認めた。脈拍88/分 整、緊張不良、血圧は聴診による測定が困難で、触診により80/-呼吸は安静時20/分、体動時30~35/分、心濁音界は右に1横指、左に中腋窩線まで拡大し、第3、4肋間胸骨左縁に猫喘を触知し、肺動脈弁口に Levine 2 度、rollend の収縮期雑音を聴取し、肺動脈第2音は著明に亢進、かつ分裂し、頸部静脈の拡張を認めた。呼吸音は粗、腹部では肝、脾腎を触知せず、下腿に浮腫を認めず、腱反射は減弱するも知覚異常は存在しなかつた。睡眠は不良、態度は小児的で気分の動揺著しく、夜間床を離れ室外へ出ようとすることもあつた。

検査所見

1. 尿； 蛋白（+）、糖（-）、urobilinogen（±）、沈渣； 赤血球10~15/1視野、白血球1/1視野、上皮（+）、円柱（-）、細菌（+）、尿酸（+）。

2. 血液； 血色素15.4 g/dl、赤血球 $543 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血小板 $14.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球 $17000/\text{mm}^3$ 、白血球百分率； Neutro 84.5 (Band 38.0, Seg 46.5, Eosino. 0.5, Baso. 0.5, Mono 3.5, Lymph 11.0%)。

3. Tuberculin 反応（±）

4. 赤沈1時間44mm

5. 心電図； ベクトル -170°, 洞調律, P Q 0.17'', Q R S 0.06'', R R 0.51'', Q T 0.30'', T_I m, aV_F, V₁ 陰性, V₁ qRs V₆ rS, P-cardiale (+), III aV_F に notching P (+), 右室肥大および right atrial strain と解釈された。

6. 血液生化学； 尿素窒素 69 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 97 mEq/l, total cholesterol 190 mg/dl。

7. 血清電気泳動； 総蛋白 8.9 g/dl, albumin 37.0, α 11.5, β 18.5, γ 33.0%。

入院2日後、浣腸による排便の直後に cyanosis を起こして急死したため、その他の検査を行ない得なかつた。

壊死性血管全層炎—全層にわたる細胞浸潤・著明なfibrinoid壊死像を伴っている。

図4. 肺小動脈 (H-E染色)

壊死性血管全層炎—fibrinoid変性が顕著に認められる。

図5. 肺小動脈 (A Z A N染色)

病理解剖所見： まず肉眼的に目につく所見としては、肺高血圧症によると思われる右室の肥大肺動脈幹の中等度硬化、および腎の硬塞である。

組織学的には、広く全身に見出される壊死性血管炎が最も注目される。これは肺・心・腎・筋・食道など全身諸臓器に及んでいるが、殊に肺において最も顕著である。すなわち血管全層にわたる細胞浸潤、fibrinoid変性を伴う典型的な全層炎である (図4, 5)。しかもこのような像とともに、血管の太さによつては、著明な内膜肥厚と弾力線維の断裂などを主とする像も見出されており、部分的には血管内腔の著明な狭窄が見られる (図6)。一方、血管病変のごく軽度の部分もまた

壊死性血管全層炎—著明な内膜肥厚による血管内腔の狭窄と弾力線維の断裂がみられる。

図6. 肺小動脈 (E-W染色)

軽度の血管炎像—軽度のfibrinoid変性および細胞浸潤が認められる。

図7. 肺小動脈 (H・E染色)

混在している (図7)。このように肺には各段階の多彩な血管病変が混在してみ出されているが、心でも肺と同様に壊死性血管炎が存在しfibrinoid変

壊死性血管全層炎—内膜の肥厚及び軽度のfibrinoid変性が認められる。

図8. 心筋間質動脈 (A Z A N染色)

軽度のmesangium肥厚を示す

図9. 腎 (H E染色)

軽度の壊死性血管炎および筋層の断裂消失(殊に右上方)が認められる。

図10. 食道筋層 (H・E染色)

表2. 病理解剖所見

診断: 全身の壊死性血管炎	
1. 肺	壊死性血管炎(卅) 各段階の多彩な病変混在 全層炎 血管壁 fibrinoid 変性 内腔の狭窄および閉塞 肺動脈幹中等度硬化 胸膜索状癒着あり
2. 心	壊死性血管炎(卅) fibrinoid 変性あり 線維素性心外膜炎 右室肥大拡張
3. 腎	壊死性血管炎(+) fibrinoid 変性あり 硬塞あり
4. 筋	
骨格筋	壊死性血管炎(+)
食道筋層	壊死性血管炎(+) 筋線維断裂および消失あり

性および内膜の肥厚を伴なっている(図8)。腎にも軽度ながら壊死性血管炎が存在する。糸球体では軽度のmesangium肥厚を示すのみで著変はない(図9)。筋では壊死性血管炎が骨格筋にも食道筋層にも軽度に存在し、また食道においては筋線維の断裂・消失が認められる(図10)。

すなわち、病理組織学的には程度の差こそあれ全身にひろがる壊死性血管炎の所見(殊に肺に顕著な)である(表2)。

考察ならびに結論

本症例の臨床的特徴は、発熱・発疹・関節痛・筋痛・強皮症症状・肺高血圧症・Raynaud症状・精神症状など多彩な症状を呈し、LE細胞陽性・hypergammaglobulinemiaを認め、また治療上抗生物質は無効でsteroidが有効という諸点である。一方、病理組織上の特徴は、血管全層炎・fibrinoid変性・内膜肥厚 血管内腔の狭窄閉塞など各段階の血管病変が混在する壊死性血管炎が広く全身、殊に肺に著明に認められた点にある。すなわち本症例はその臨床像においてErythematodes・全身性強皮症の両疾患の特徴、病理解剖所見において多発性動脈炎(さらには、また皮膚筋炎を思

わせる)病像を兼備しており、このうちの一疾患名をもつてその全病態を把握することは困難な症例であった。

われわれの日常臨床における経験からも、また文献上(2~5)からも、いわゆる膠原病の範疇に入る疾患群は、相互に非典型的な病像の移行型を共有し、その間に明確な境界を規定することが極めて困難な場合が少なくない。著者ら(6~8)はつとにこれを指摘し、かつその間に共通に認められる病変として血管炎の存在を重視し、これらならびにその類縁疾患を“血管炎”の概念のもとに広く包括して観察して行くべきことを繰り返して提唱してきた。本症例はわれわれの主張を1例に具現しているという意味において、膠原病そのものを再検討するうえに示唆に富む興味深い症例と考えられる。そして本例のごとき症例は実際には決して少なくないはずであり、症例積み重ねの必要が痛感される。この意味においてわれわれは本症例を「特異な経過を示した血管炎の1剖検例」として報告する次第である。

(付)本症例は第2回入院後わずか2日で死亡したため、LE細胞の再確認を行なうことができなかった。それゆえ本例を「特異な経過を示したSLE症例」として扱うこと(8, 9)はさしひかえざるを得なかったのである。しかし最近では(10)、われわれは膠原病各疾患典型例での蛍光抗

体間接法を用いての検索から、SLEと強皮症の2疾患では血清中の抗核因子の陽性率がきわめて高く、かつそのstaining titerも高値を示すことを見出した。そして、少なくとも臨床的に膠原病の強く疑われる症例においては、この抗核因子検索の臨床診断上の意義が甚だ大であることを痛感している。

すなわち現在では、まずscreeningの意味で抗核因子を検索してこれが陽性の場合には、繰り返してLE細胞や生検材料でのhematoxylin体の検索などを行なうことによつて、SLEであるか否かを判別してゆくという方式を、われわれは用いて好成績をあげている。

文 献

- 1) 吉田哲雄, 原田憲一: 精神医学, 6: 265, 1964.
- 2) Mallory, T.B. and Weiss, S.: New Engl. J. Med., 218: 838, 1938.
- 3) Mallory, T.B. and Stillman, J.S.: New Engl. J. Med., 245: 147, 1951.
- 4) Lincoln, M. and Ricker, W.A.: Ann. intern. Med., 41: 639, 1954.
- 5) Tuffanelli, D.L. and Winkelmann, R.K.: Amer. J. med. Sci., 243: 133, 1962.
- 6) 沖中重雄, 柴田整一ほか: 最新医学, 12: 1485, 1769, 2312, 2713, 3005, 1957.
- 7) 沖中重雄, 柴田整一, 三村信英, 長沢俊彦: 内科, 4: 629, 1959.
- 8) 柴田整一: 日内会誌, 50: 700, 1961.
- 9) 柴田整一: アレルギー, 13: 335, 1964.
- 10) 柴田整一ほか: 最新医学, 21: 691, 1966.