尿崩症を伴ったhistiocytosis Xの1例

長崎大学医学部第二内科

大塚 健作 岩永 敦 横内 章 籠手田恒敏
中村 憲章 中口 規彦 原 耕平

HISTIOCYTOSIS X ASSOCIATED WITH DIABETES INSIPIDUS

Kensaku OTSUKA, Atsushi IWANAGA, Akira YOKOUCHI, Tsunetoshi KOTEDA,

Noriaki NAKAMURA, Norihiko NAKAGUCHI and Kohei HARA

The second Department of Internal Medicine, Nagasaki

University School of Medicine, Nagasaki

概要 自然気胸、口渇、多尿等を主訴としたhistiocytosis Xと尿崩症の合併例につき報告した。症例は25才の男性で、24才の時左側気胸、その約1年後に口渇、多尿等に気づき、胸部X線像ではいわゆるhoney comb lungの像を呈し、頭蓋骨に小さなpunched out lesionを認め、肺生検によりhistiocytosis Xが最も考えられた。また多尿は1日尿量10lを越え、Pitressin test陽性、水制限、高張食塩水投与には無反応で、Vasopressin感受性尿崩症と診断された。肺病変に対してはsteroidを投与したがほとんど無効、尿崩症に対してはchlorpropamideとthiazide系利尿薬の併用にて良好なコントロールを得た。

はじめに

Letterer Siwe病、Hand-Schüller-Christian病、eosinophilic granulomaは従来独立した疾患と考えられていたが、Lichtenstein¹⁾によりこれら三者は本質的には網内系の障害に基づく同一疾患であり、その病像は発病年齢、好発部位、重症度、経過等により分類されるという考えから、三者を総括的にhistiocytosis Xと呼ぶことが提唱された。

Histiocytosis Xの病変は、骨、皮膚、肺等に好発するが、また下垂体への組織球の浸潤、あるいは硬膜の黄色肉芽腫性結節の圧迫等により尿崩症の合併を見ることが比較的多いとされている。症候性尿崩症の中で本症はその6～20%を占めると

いわれているが²⁾³⁾、本邦における症例報告は欧米に比し比較的少ない。

われわれは最近、自然気胸、口渇、多尿等を主訴とし、尿崩症の原因として肺生検により得られた肺組織像と、臨床像よりhistiocytosis Xが最も考えられた症例を経験したので、その概要を報告する。

症 例

患者： 25才、男子

主訴： 口渇、多尿。

家族歴： 祖父、父は脳卒中にて死亡。長兄は6才の時原因不明の疾患にて死亡した他は健康である。

既往歴： 11才の時左腕骨折(外傷)。19才の時虫垂炎にて虫垂切除。20才の頃梅毒に罹患。22才の時急性肝炎に罹っている。

〔昭和45年10月30日受稿〕

本論文の要旨は第18回日本内分泌学会西部部会総会並びに第5回日本胸部疾患学会九州地方会に発表した。

職業歴： 20才頃から鋳物工場に3～4年間、次いで鉄工業に初診時まで工員として勤務。

現病歴： 昭和43年8月歩行中に突然左胸部痛が起こり、某医にて左側気胸を指摘され、約2週間の安静にて軽快した。翌44年3月頃より全身倦怠感があり、労作時に軽度の呼吸困難を感じるものがあつたが放置していた。次いで同年8月頃より比較的急速に口渇、多尿、多飲に気づき、2カ月ほどで約5kgの体重減少があつた。しかし胸痛、頭痛、視力障害等の自覚症状は全くなく、某医より胸部X線像上両側肺野に異常陰影を指摘され、精査の目的で昭和44年10月3日当科に入院した。なお当科に入院するまで頭部外傷等の既往はない。

入院時現症： 身長159cm、体重48kg、栄養体格は中等。意識は明瞭、呼吸整、脈拍60/分、整、緊張良好。血圧は118/78mmHg、左右差はない。瞳孔左右不同なく、対光反射、輻輳反射も正常。眼球突出なく、眼底、視野、視力に異常ない。色神検査で中等度の第2色覚異常があつた。皮膚に発疹、黄疸などなく、またチアノーゼも認められなかつた。甲状腺、表在リンパ節は触れず。胸郭は対称性で心音は純、呼吸音は右前胸部に小水泡性ラ音を聴取。腹部では肝、腎、脾等触知しない。四肢の運動障害、知覚障害もなく、腱反射は正常、病的反射はない。頭蓋骨、その他の骨に圧痛、叩打痛等はなかつた。

入院時検査成績： 入院時の一般検査、生化学的検査は表1に示してある。尿では低比重の多尿が認められ、糖、蛋白は陰性であつた。血液には貧血なく、白血球数、分類にも異常はない。骨髓像も正常であつた。生化学検査では、血清albuminの軽度低下、 α_2 -globulinの増加があつた。肝機能は正常、血清総コレステロールも正常であつた。血清電解質にも異常はない。CRPは陽性、ASLO値は250倍で、血清梅毒反応が陽性であつた。免疫globulinはG,A,M、ともに増加していた。

内分泌学的検査は表2に示してある。50gブドウ

表1. 検査成績(1)

1. 尿		8. 血清蛋白	
尿量	11 l/日	TP.	7.9 g/dl
比重	1000~1004	alb.	57.8 %
蛋白	(-)	α_1 -gl.	2.8 %
糖	(-)	α_2 -gl.	11.9 %
ウロビリノーゲン	正常	β -gl.	10.5 %
沈査	異常なし	γ -gl.	21.0 %
2. 尿	異常なし	9. 免疫グロブリン	
3. 赤沈	35mm (1h)	Ig-G	2000 mg/dl
4. 血清梅毒反応	陽性	Ig-A	460 mg/dl
5. 血液		Ig-M	250 mg/dl
RBC	520×10^4	10. 肝機能	
Hb.	14.2 g/dl	I I	5.5
Ht.	42%	Kunkel	8.0
WBC	7000	TTT	3.7
分類		GOT	19
Eo.	2	GPT	15
St.	7	alk-P-ase	0-3 Bod.
Seg.	64	11. 血清脂質	
Ly.	24	総コレステロール	199 mg%
Mo.	3	磷脂質	6.2 mg%
6. 骨髓	異常なし	12. 髄液	
7. 血清電解質		圧	90 mmH ₂ O
Na	138 mEq/l	細胞数	正常
K	4.3 mEq/l	乳香反応	正常
Cl	95 mEq/l		

表2. 検査成績(2)

1. 50g OGTT (H-J法 mg%)

	前	30分	60分	90分	120分	180分
血糖	83	145	149	129	95	79
尿糖	-	-	-	-	-	-

2. 甲状腺機能

基礎代謝 +3%
¹³¹I摂取量 6.4%

3. 尿中ステロイド排泄値

	第1日	第2日	第3日
17-OHCS (mg/日)	31.7	24.9	28.8
17-KS (mg/日)	23.0	28.4	17.9

4. 腎機能

Fishberg濃縮試験	最高尿比重	1007
PSP試験	15分	35%
	Total	70%
Creatinin Clearance		112.8 l/日

5. 肺機能

肺活量	3080cc	1秒量	1410cc
%肺活量	78.5%	1秒率	58.0%
残気量	1340cc		
残気率	55.0%		

ウ糖負荷試験で耐糖能は正常。甲状腺機能は¹³¹I摂取率が24時間値 6.4%とやや低値を示しているが、特に甲状腺機能低下を思わせる臨床所見はない。尿中17-OHCS、17-KS排泄値は全般的に高値を示しているが、検査時の尿量が1日10 lを越えているため多尿の影響と考えられた。下垂体後葉機能検査は図1に見られる如く、pitressin testにて尿量の減少、尿浸透圧(Uosm)の上昇があり、血漿浸透圧(Posm)との比は2.14となつた。一方水制限試験では制限4時間目に体重は3.6%減少

1. Pitressin試験(油性ピトレスシン5単位)

2. 水制限試験

3. 高張食塩水負荷試験

図 1. 下垂体後葉機能検査

図 2. 胸部X線写真 正面像

し、軽度の口渴を訴えたがUosmは最高50mOsm/lにしか達せず、高張食塩水負荷にてもUosmは最高98mOsm/lで、いずれもPosmを越えるには至ら

図 3. 胸部断層写真 8 cm

図 4. 胸部断層写真 9 cm

なかつた。

レントゲン検査で、胸部は両側肺野にびまん性網状索状陰影が認められ(図2)、断層写真では(図3, 4, 5)比較的壁の薄い囊胞性陰影と、所々に小さな塊状陰影が混在していた。気管支造影では特別異常所見なく、肺血管造影では両側とも上葉への肺動脈はほとんど末梢まで造影されず、また両側肺門部に造影された気管支動脈は太くなつていて慢性炎症による変化があると考えられた(図6)。

肺機能検査は表2に示されるように、%肺活量の極く軽度の低下と1秒率の明らかな低下があり、閉塞性障害を主とした障害と判定された。

腎機能は濃縮力の低下がある他は、内因性cre-

図5. 胸部断層写真 10cm

図6. 肺血管造影

atinin clearance, PSP排泄等に異常は認められなかった。

肺生検； 昭和44年12月4日、開胸的に左上葉の肺生検を施行。術中左側肺上葉表面には肉眼的に黒灰色の小腫瘍が散在し、触診では肉芽腫様結節と思われた。組織学的には、所々に小さな肉芽腫を形成し、その周辺にcollagen fiberの増生があり、また好酸球の浸潤を認めるが、この肉芽腫はかなり古いものが多くcysticな変化を呈しているところがある。また細気管支の近くに肉芽腫の初期像と思われるものがある。生検標本の範囲では

図7 肺生検組織。細気管支周囲および肺胞壁における広範な組織球細胞浸潤。少数のリンパ球、好酸球を伴っている。H.E染色。

図8. 肺生検組織。肺胞壁にみられた比較的限局性の組織球性細胞浸潤。肺胞内にも同様の細胞を認める。H.E染色。

図9. 肺生検組織。空洞形成を伴った肉芽組織。空洞壁の一部を示している。組織球性細胞いわゆるfoam cell, リンパ球および好酸球等を認める。H.E. 染色。

late stageと考えられるものがほとんどであるが、histiocytosis Xが最も考えられた(図7~9)。

治療並びに経過： 肺生検後再び左側下肺野に気胸を起し安静にても軽快する傾向が見られなかったため脱気を行なったが、その後も同側の気胸をくり返した。また胸部X線像上、索状網状の異常陰影はわずかながら増悪の傾向が見られたのでprednisolone 30mg/日より漸減法にて治療を行なった。prednisolone投与開始後2週間目に胸部X線像上陰影の軽度改善が見られたが、その後はほとんど不変であった。ツ反応は9×8mm、数回にわたって行なった喀痰の細菌学的検査でも結核菌は陰性であった。

頭蓋骨のpunched out lesionは初診時より入院、外来観察を通じ形、大きさ等は全く不変であり、自発痛、圧痛等もなく、また他の部に新たな陰影欠損像は出現しなかった。

多尿については、未治療時尿量は1日平均11.1l/日、tolbutamide 1.0g/日投与で尿量10.0l/日とほとんど効果なく、trichlormethiazide (TCM) 4mg/日では8.2l/日と軽度の抗利尿効果が認められた。次いでchlorpropamide (chlorp) 250mg投与を行なったところ尿量は平均7.2l/日と減少したがなお充分ではなく、chlorp 500mgに増量したところ1日平均3.3l/日と著効を得た。しかしながらchlorp 500mg投与中に空腹時血糖は徐々に低

下の傾向を示し、投与開始後59日目に46mg%となった。しかし経過中空腹感の訴えはあつたが、冷汗、意識障害等の低血糖発作は一度も起こしていない。低血糖防止の観点からchlorp 250mgに減量し、さらにTCM 4mgを併用したところ尿量の増加はみられず1日平均3.7l/日とchlorp 500mg単独投与時とほぼ同様の効果が得られた(図10)。

以後患者は外来通院に切り換えprednisoloneは約3カ月で中止し、chlorp 250mgにTCM 4mgの併用を現在まで続けているが、胸部X線像、頭蓋骨病変はほとんど不変で、尿量のコントロールも良好、低血糖発作は全く発現していない。

考 案

本例は自然気胸に始まり次いで口渴、多尿が出現し、頭部にpunched out lesionと肺のびまん性陰影並びに尿崩症の存在からhistiocytosis Xが考えられた症例である。

Histiocytosis Xは1953年Lichtenstein⁴⁾により提唱された名称で、その病巣分布、好発年齢、経過等から三つの疾患が分類されている。すなわちLetterer Siwe病 (LS) は主として3才以下の幼児に見られ、急性の経過をたどり、病変も全身性におよび予後も3者のうちで最も重篤である。Hand-Schüller-Christian病 (HSC) は最も慢性な経過をたどり、病変も全身性に及ぶ。症状としては古くから頭蓋骨欠損、尿崩症、眼球突出の3主徴がいわれているが、この3主徴を同一人に全て認める例は比較的少なく、30%前後にしか見られないと報告されている⁴⁾。症状の出現頻度は頭蓋骨欠損が最も高く、次いで尿崩症、眼球突出の順で、中にはこの3主徴を全く欠如する例も報告されている⁵⁾⁶⁾。小児、青年に好発する。eosinophilic granuloma (EG) は主として骨に局限した病変で幼児から青少年層までに好発し、予後は3者のうち最も良好である。EGは骨のほか肺にも見られFarinacci等⁷⁾は肺のみに病変があつたEGを報告しているが、肺EGについてはまだ問題点がいくつか残されている。さらにこれ等3者の間にも病理所見の類似性が指摘され、なお懐

図10. 尿崩症に対する各種薬物の効果 (M ± S D)

疑的な意見もあるが、次第にhistiocytosis Xと総称する趨勢にある。

Histiocytosis Xの病変部位としては骨が最も多く、次いで皮膚、肺がおかされる事が多い。骨病変は骨髓に始まり骨破壊性で、X線像では境界鮮明な陰影欠損として認められ、部位としては頭蓋骨、骨盤に最もしばしば見られる。本症例でも骨病変は頭蓋骨のみに境界鮮明な小円形の陰影欠損が認められ、他の骨にはX線像上異常は発見出来なかつた。またわれわれが観察した約10カ月間ではその骨変化はほとんど進展しておらず、新しい病巣も見出されなかつた。肺の病変は文献上約14%に見られるといわれ⁴⁾、その変化は種々で線維性、嚢胞性等で、いわゆるhoney comb lungを呈し、また時には肉芽腫を作り壊死、空洞等を形成し自然気胸を起こす事もある。本症例の胸部X線所見は気胸並びに図2に見られる如くびまん性網状索状陰影を呈し、所々に塊状陰影を混じ、いわゆるhoney comb lungといつてよい所見である。

その他の臓器ではリンパ節、肝、脾、中枢神経系等にも病変が見られ、また約50%に尿崩症を合併するといわれている⁴⁾。本症における尿崩症の発生には下垂体後葉への組織球の浸潤、あるいは硬膜等の黄色肉芽腫性結節による圧迫等によりADH分泌不全を来す。欧米ではhistiocytosis Xと尿崩症の合併例の報告はかなりあるが、本邦での症例報告数は比較的少ない。尿崩症の原因として本症による頻度は吉田²⁾によれば2.4%、尾前³⁾等は6.7%、竹内⁸⁾等、五十嵐⁹⁾は約15%と述べており、それほどまれなものではない。しかし中には尿量が4~5 l/日とやや少ない例⁸⁾¹⁰⁾や、潜在性尿崩症の例¹¹⁾もあり、尿崩症の存在を見逃されている例も少なくないと思われる。

Histiocytosis Xの原因としては結核、副腎機能不全、アレルギー説、新陳代謝障害説等諸説があるが、現在確実なところは不明である。本症は組織学的には4期に分けられ¹²⁾、組織球の増生、好酸球の浸潤を伴う時期、血管肉芽腫期、線維化治癒期等があるが、本症例の肺生検組織像では一般

的にいつてやゝ古い時期のものが多く、生検標本のみでは典型的な像とはいいい難いが、HSC、EGのいずれかであろうと思われる。

また尿崩症の原因として、血清梅毒反応陽性であることから梅毒による可能性も完全には否定できないが、年令、梅毒の罹病期間、血清梅毒反応の定量で緒方法にて40倍、ガラス板法にて4倍と抗体価が低い点等から脳神経系に梅毒病変があるとは考えにくい。病歴からも気胸の発現すなわち肺病変が尿崩症の発症に先行しており、胸部X線像、頭蓋骨の陰影欠損、尿崩症等の臨床像からも、これ等一連の症候はhistiocytosis Xによると考えるのが最も妥当であろう。

本症の治療については、副腎皮質ステロイド⁵⁾、X線照射¹³⁾、外科的療法¹⁾等があるが、骨に限局した病変に対する外科的療法以外にはあまり有効な治療法はないようである。われわれも副腎皮質ステロイドを約3カ月間投与したが、明らかな改善は得られず中止した。

尿崩症に対する治療は従来からpitressinの投与が最も合理的で適確な方法であると考えられているが、最近Arduino等¹⁴⁾により報告されたchlorp.の抗利尿効果が注目されている。われわれも最近その有効性を確かめており¹⁵⁾、本症例にもchlorp.の投与を試みた。chlorp.の抗利尿作用は自由水クリアランスの陰性化、負荷水の排泄遅延等からpitressin類似の作用機序を有すると考えられており、本症例でもchlorp投与中自由水クリアランスの陰性化に伴って尿量の著明な減少が得られた。しかしchlorp 500mg投与中には空腹時血糖の低下が徐々に起こり、chlorp.の減量が望まれた。一方chlorpとthiazide系利尿薬の併用療法について平賀¹⁶⁾、川上等¹⁷⁾やわれわれ¹⁵⁾は各薬物単独投与時よりも効果の増強が得られることを報告しており、本症例でもchlorp 250mgとTCM 4mgの併用にてchlorp 500mg単独投与時とほぼ同等の効果が得られた。現在両者併用にて観察中であるが低血糖発作もなく尿量のコントロールはほぼ良好である。

文 献

- 1) Lichtenstein, L.: Arch. path. 56: 84, 1953.
—2) 吉田尚: 内科, 13: 256, 1964. —3) 尾前照雄
他・日内分泌誌, 32: 874, 1957. —4) Avioli, L.V.
et al.: Medicine. 42: 119, 1963. —5) Avery,
M.E. et al.: Amer. J. Med. 12: 636, 1957. —
6) 久野一郎: 臨内小, 13: 473, 1958. —7) Fa-
rinacci, C.J. et al.: U.S. Armed Forces M.J. 2:
1085, 1951. 8) 竹内孝彦他: 日本臨床, 28: 2165,
1970. —9) 五十嵐良雄: 日内分泌誌, 42: 982,
1966. —10) 竹内藤吉他: 三重医学, 9: 347, 1966.
—11) Lindeman, R.D. et al.: Arch. Int. Med.
116: 131, 1965. —12) Holm, J.E. et al.: Acta
Med. Scand. 118: 292, 1944. —13) Töppner,
R.: Strahlen Therapie, 88: 362, 1952. —14)
Arduino, F. et al.: J. clin. Endocr. 26: 1325,
1966. —15) 大塚健作他: 第43回日本内分泌学会
総会発表, 1970. —16) 平賀志佳, 山岡義文: 診療
と新薬, 6: 109, 1968. —17) 川村友信他: 内科,
25: 753, 1970.