高度の好酸球増多とLöffler's endocarditisを
伴った好酸球性肺炎の1例
播種性好酸球性膠原病とLöffler症候群の
疾患概念の検討を含めて

東京大学医学部内科物理療法学教室（主任 堀内淑彦教授）

荻野 鉄人 今井 康雄 柿内 史堂

鈴木 修二 野田 茂寿 村中 正治

東京大学医学部病理学教室

浦野 順文

A CASE OF FATAL EOSINOPHILIC PNEUMONIA WITH
LÖFFLER'S ENDOCARDITIS

Tetsuhito OGINO, Yasuo IMAI, Terutaka KAKUCHI, Shuji SUZUKI,

Motoshi NODA and Masaharu MURANAKA

Department of Internal Medicine and Physical Therapy, Faculty of Medicine,

University of Tokyo (Director: Prof. Yoshihiko Horiuchi)

Yoshinori URANO

Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

概要 22才、女。既往歴にアトピー性皮膚炎（2～19才）がある。顔面、手足の腫脹、皮疹、歩行時の呼吸困難を主訴として来院した。両肺野のびまん性陰影、末梢血で80%の成熟型好酸球と17.5%の異型リンパ球を含む20万/mm³の白血球増多、著明な好酸球増多を示す過形成性の骨髓像、肝脾腫、血清中のLDHの高値、IgEの増量、および好酸球浸潤と異型リンパ球の混在を示す皮膚生検像を認めた。主な臨床症状は、肺症状で、しばしば重篤な呼吸困難をきたした。hydrocortisoneが効果を示し、症状と胸部X線所見を改善させたが、最後には感染を合併し死亡した。剖検で肺胞内と肺胞壁に好酸球浸潤を主とする新旧病変がびまん性にあり、aspergillus, pneumocystis cariniiの感染を伴っていた。左心には内膜下の好酸球浸潤を伴う小壊死巣、壁血栓を認めた。Löffler's endocarditis, 播種性好酸球性膠原病, Löffler's syndrome, 好酸球性白血病の疾患概念にかんして若干の考察を加えた。

緒 言

アレルギー疾患は、しばしば好酸球増多を合併する。しかし多くの研究者の努力にもかかわらず、いまなお好酸球の生物学的作用にかんしては

不明の点が少ない。ステロイドホルモンあるいはエピネフリンは末梢血の好酸球を減少させ、また好酸球増多をおこす機構にかんしては、好酸球のヒスタミン走化性や抗原抗体複合物に対するchemotactic activity²⁾、あるいはいわゆる好酸球性白血病で代表される、その腫瘍性増殖などが知

〔昭和47年2月9日受稿〕

られているが、何れについても判明しているところは多くはない。

著者らは最近20万/mm³に及ぶ好酸球増多を伴い、皮膚、肺、心などに多彩な症状を呈し、剖検所見よりLöffler's endocarditis parietalis fibroplasticaを指摘された症例を経験した。本症は好酸球の動態あるいは、その生物学的活性にかんじて示唆に富んだ症例と考えここに報告する。

症 例

患者： ████████, 22才, 女。職業は事務員。本籍, 東京。現住所, 東京。外国在住の経験なく、特別変わったものを食したこともない。

主訴： 顔および四肢末端の浮腫、癢痒感、歩行時の呼吸困難。

家族歴： 母は気管支喘息の既往があり、卵巣癌で死亡。同胞4人に血液学的異常を認めない。

既往歴： 2才頃より頭頂部、肘関節の屈曲部に絶えず湿疹がでて、皮膚科に通院していたが、19才頃から消えた（アトピー性皮膚炎と判断される）。

現病歴： 昭和45年夏、頭頂部に癢痒感と脱毛

があり、脂漏性湿疹の診断で、軟膏（レダコートザルベ）を塗布し、秋には治癒した。この当時の血算では、白血球数10,700～8,900/mm³、好酸球19～39%、異型単核細胞を数%認めた。

45年秋、家族から顔色がわるい、つやがない、むくんでいるといわれた。

46年1月、スキーによるねんごのためと思われる左足背部の腫脹に気付いたが、疼痛なく、また同時に右足背部も腫れた。左側をゼノールで直接湿布したところかぶれ、なかなか治らず、入院時一部潰瘍化していた。

46年2月、左腋下の有痛性リンパ節腫脹に気付いた。39°Cの熱が1日でただけですぐ下熱したが、リンパ節は次第に大きくなり、約1カ月で手拳大となり、3月26日切開し、大量の膿がでた。膿の培養でStaph. aureusを認めた。cephaloridinの投与をうけたが切開部の治りが悪く、4月下旬まで排膿があつた。この当時の検査所見の主なものを記すと、白血球数42,600/mm³、好酸球89.5%、血沈49mm/1h, LDH 665単位、胸部X線写真に異常を認めず、また、両側単徑部に小指頭大のリン

Table 1. Laboratory findings.

Blood Chemistry			Electrophoresis		
TP	7.5	g/dl		May-24	June-30
BUN	8	mg/dl	TP	7.0 g/dl	6.3 g/dl
Creatinine	0.85	mg/dl	Alb	42.0 %	60 %
Na	145	mEq/dl	α_1	8	4.7
K	3.8	mEq/dl	α_2	16	16.1
Cl	107	mEq/dl	β	14	11.4
Ca	9.65	mg/dl	γ	20	7.4
Alk-P-ase	16.5	(K.A.)	Immunoglobulin		
T.Chol	190	mg/dl	IgG	1030	mg/dl
GOT	10		IgA	270	mg/dl
GPT	5		IgM	130	mg/dl
Urate	4.7	mg/dl	IgE	2250	ng/ml
LDH	2265	U.	Histamine		
LDH Isozyme	I	30.5%	Blood Cells	69.6 μ g/l	(nl.51.2 $\pm$ 31.2)
	II	58.5%	Plasma	7.5 μ g/l	(nl.7.6 $\pm$ 4.7)
	III	10.8%	Neutrophil leukocyte alkaline phosphatase scoring		
	IV	0.2%	(20/V)	186	(Control 79)
	V	0 %	(30/VI)	176	(Control 102)
Serological Test			Blood fibrinogen level		
CRP	(-)	Gold Hemagglutination Titre 1:4	24 mg/dl	(nl 200-400)	
RA	(-)	Direct Coombs (-)	prothrombine time	18.9	(13-15)
Rose	1:8	STS (-)	partial thromboplastine time	83.5	(48-120)
ASLO	100	ANF (-)			
Paul-Bunnet	1:10	CH ₅₀ 48.8			
Urinalysis					
Protein	(-)	Sugar (-)			
Sediment	N.P.				
Stool					
Guajac	(-)	Parasites (-)			
PHA Blastoid Formation	28%				

Table 2

Hematological value							Myelogram		
	45年 8月29日	9月26日	46年 3月26日	5月14日	6月16日	8月4日	Date	46年5月15日	46年6月30日
Hb g/dl	13.3	13.7		14.0	13.2	11.8	Site	sternum	Iliac crest
RBC $\times 10^4$	444	421		460	454	407	Nucleated cell	51 $\times 10^4$ /cm	35.55 $\times 10^4$
Hct %	39.5	40		41	40	37	Megakaryocyte	160/c m m	62.5
WBC	10,700	8,400	33,800	200,000	22,700	45,700	Mbl	1.6	0.4
Neut							Neutro.prom		0.6
Myelo						2	myel		2.6
Meta						2	meta	0.6	7.4
Stab	2.5		0.5		4	3	Stab	6.6	7.0
Seg	43.0	36	7.5	1.0	25	4	Seg	5.8	3.6
Eosino	18	25	83.5	80	57	43	Eosino.prom	7.8	2.4
Myelo				3.0			myel	15.4	7.0
Meta					2	3	meta	13.0	6.6
Stab					2	2	Stab	5.8	4.4
Seg				} 77		50	Seg	12.0	27.6
Baso	1.5	1	1			38	Pro.e.bl	0.0	0.2
Mono	2	1	0.5		4		Macro B	0.0	0.2
Lymph	29.5	37	7	1.5	5	10	P	2.4	2.2
Atypical	3.5			17.5	5	36	O	0.0	0.0
Lymph							Normobl B	0.0	0.2
							P	10.0	7.6
							O	0.8	0.0
Thrombo $\times 10^4$				26.6	27.2	5.9		5.2	6.7
							ME ratio		
							Mono		
							Lymph	17.6	9.4
							Plasma cell	0.2	0.4
							Mast cell	0.2	
							Mitosis	0.2	
							Naked		4.4
							Destroyed		2.4
							Lymphoid.C		3.4

リンパ節を数コ触れた。

この頃より、全身に痒痒感のある発疹、顔面、両手背、足背の腫脹が出現し、またほどなく、鼻汁、軽度の咳、軽度の発熱などがあり、歩行時に呼吸困難が出現してきた。

5月6日、当科外来を受診し、 $168,000/\text{mm}^3$ に及ぶ著明な白血球増多、好酸球86%、胸部X線写真でび漫性の陰影を指摘され、5月13日入院した。

入院時所見：身長 158cm、体重 59kg、血圧 130/80、体温 36.8°C 。顔面、手足の背部は腫脹し、痒疹が顔面を除く全身に認められた。左足背部にゼノールによるかぶれ、一部潰瘍化を認めた。下顎に小指頭大のリンパ節1個を触れた。胸部は打聴診上異常なく、心音は純であつた。腹部で肝を触れず、やや硬い脾を2横指触れた。反射は正常で、自覚的、他覚的に神経学的異常はなかった。

臨床検査成績

糞便は全経過を通じて寄生虫卵を認めず、尿は

Photo. 1. 胸部X線像(46年5月31日)両肺野にびまん性陰影と心陰影の拡大を認める。prednisolone 75mg投与中。

入院時正常であつたが、経過中時々蛋白をみた。血液生化学検査上注目された点をあげると、入院

Photo. 2. 末梢血液像、著明な成熟型好酸球増多を認める。

Photo. 3. 末梢血中の異型単核細胞

時alk-P-aseが高値を示したが以後正常化した。
LDHは経過中常に高値で、最高 3,300単位まで上昇し、肺症状を中心とする臨床経過につれて増減した。尿酸値は正常であつた。蛋白分画で、ガンマグロブリンは20%で、免疫グロブリンは、IgG, IgA, IgMいずれも正常範囲、IgEは2,250ng/mlと増加している。血清反応でCRP陰性。血液像では、貧血、血小板減少はなく、白血球数は経過中最高 239,000/mm³まで増加し、好酸球が83

%を占め、その大多数が成熟型で、顆粒の分布および染色性も正常であつた。多くは2核で、過分葉しているものも認めた。さらに特徴的なのは、異型単核細胞を認めたことで、比較的大型、大多数は核にくびれがあり、分葉がさらに強くなり、クローバー状のものもあり、核小体を含むものも見られた。この細胞はperoxidase(—), phagocytosis(—)であつた。末梢血の白血球アルカリフォスファターゼ活性は高値を示した。

骨髓像では、有核細胞数51万と増加し、顆粒球系が増加しており、その約7割を各成熟過程の好酸球が占めるほか、赤芽球系、巨核系には異常なく、末梢血中に認められた異型単核細胞は増加していなかった。

胸部X線像では、両肺野に散布性の陰影を認め、経過とともに、心陰影の拡大をみた。末期には右下肺野に、さらに濃い肺炎様陰影を認めた。

心電図では、sinus tachycardia、右軸偏位、その後、Ⅲ、aVF、V₅、V₆でTの逆転を認め、肢誘導でlow voltageを認めた。

消化管X線検査で異常を認めなかった。

Fig. 1. Clinical course.

呼吸機能は、mild restrictionを思わせる所見で、DLco=16.9ml/min×mmHgと低下しているが、restrictionのためと思われた。

^{99m}Tc, ⁶⁷Gaによるシンチグラムでは、軽度のpericardial effusion, hepatomegalyが疑われた。

各種アレルギーおよび寄生虫抽出液による皮内テストはすべて陰性であった。

皮膚生検所見： 大腿部皮膚生検組織は、皮下に著明な好酸球のびまん性浸潤があつて、大型のリンパ球様単核細胞が混在しており、同様の変化は、程度は軽いが、真皮にも認められた。表皮は、棘細胞層の細胞内浮腫があり、小水胞形成部は、水胞内におびただしい好酸球を認めた。

入院後の経過： 入院後約1週間で、白血球数 239,000まで増加し、入院時聴かれなかつた湿性ラ音が聴取されるようになった。

prednisoloneを30mgから60mgに増量したが、胸部異常陰影は著明に増加し、頻脈、呼吸困難も強くなったので、5月25日より、hydrocortisone 1,000mgを投与したところ、数日で呼吸困難は消失し、胸部陰影も改善し、白血球数は11万に減少し、皮膚症状も著明に改善した。5月28日より、prednisolone 75mgに変更し、6月1日より60mg、さらにcyclophosphamideを併用したところ、白血球数は、6月2日には、187,200と増加し、その後減少傾向を示し、6月14日には、10万となつ

た。6月15日頃より、皮膚に結節性の紅斑が出現し、肺陰影が再び増強した。ふたたびhydrocortisoneにきりかえ、600mgを投与したところ、2日後には、白血球数は、22,700(好酸球57%)と著明に減少し、呼吸器症状も改善した。しかし心陰影は、心肺比で、3月26日に比べて、10%程度の増加が認められた。以後7月10日まで、hydrocortisoneを300mgまで漸減したが、それにつれて、白血球数も増加しはじめ、好酸球も85%前後に、およんでいた。

7月10日より、cyclophosphamideをbusulfanに変更し、7月19日、白血球数60,200まで増加したが、患者の一般状態はきわめて良く、歩行も可能であった。

しかし、7月20日頃から下肢に浮腫が出現した。血清Kの低下が著明なため、7月26日、hydrocortisone 280mgを、dexamethasone 9mgにきりかえたところ、2日後には、38.5℃の発熱とともに、呼吸困難が急激に出現し、胸部X線像でも、入院時と同様の散布性陰影の増強を認めた。大量の抗生薬とともに、ふたたびhydrocortisoneを使用したところ、呼吸困難は、いつたんわずかに軽減し、下熱もしたが、8月3日には、39.5℃に及ぶ発熱とともに、呼吸困難が急激に増悪し、8月4日死亡した。このとき白血球数は、45,700(好酸球43%)まで減少し、異型単核細胞は36%に増加していた。

Photo. 4. 左心の壁在性血栓と心内膜炎と内膜下層の心筋炎。(HE 4×10)

Photo. 5. 心筋炎の病巣には、好酸球、リンパ球、形質細胞の浸潤をみとめる。小動脈のendoarteritisを随伴している。(H E 10×10)

Photo. 8. 骨髄は過形成性を示し好酸球の増加が著しいが剖検時には生検時より減少している。(H E 10×10)

Photo. 6. 肺胞内および肺胞壁には好酸球の著しい浸潤と組織球、巨細胞の出現をみる。

Photo. 9. その強拡大、各種成熟段階の好酸球をみとめる。(H E 40×10)

Photo. 7. 皮下に好酸球とリンパ球様細胞の浸潤をみとめる。(H E 10×10)

病理所見： 肺は、左 530 g、右 1,100 g で、重量が増し、左 200ml、右 100ml の胸水を認めた。左葉には母指頭大までの出血巣を認め、両下葉には小膿瘍を認めた。組織学的には、肺病変は多彩で、肺胞内には、好酸球の浸潤の著しい部分、組織球、巨細胞の浸潤のある部分、また、線維芽細胞の増生を伴う肉芽腫様の部分と、新旧の病変が混在している。病変は肺胞内に強いが、肺胞中隔にも同様の変化を認める。出血を伴う部分には、血管内に *aspergillus* の感染性血栓を認め、肺胞内にも、*aspergillus* の集塊をみい出す。また肺胞内には、蜂巣状の浸出を示す部分があり、*pneumocystis carinii* をみい出す。後二者の変化

は、末期の感染症と考えられる。

心は 310 g で、肥大拡張はなく、300mlの心のう液を認めた。左心室には、心内膜に近い部分に、小壊死巣を散在性に認め、また小さな壁血栓もみとめた。心筋には、肉眼所見に一致して、肉芽腫性線維病巣を認め、この部分には、古い血管炎の像をみ出し、リンパ球、形質細胞、好酸球の浸潤を伴っていた。また心外膜炎を認め、この部分ではリンパ球の浸潤が著しい。

骨髄はhyperplasiaを示し、経過中には好酸球の増加が著しかったが、剖検時には、好酸球の増生は目立たなかった。

剖検時には、皮膚に、進行性の湿疹の病変はなく、癬痕を認めた。腋窩、外陰部には、脱毛と色素脱出がみられた。一方、皮下に結節性病変をみ出し、リンパ球の浸潤を主体とする一種の脂肪織炎であつたが、血管性病変を欠いていた。

その他の臓器では、腎糸球体毛細管係蹄にwire-loop様の病変をわずかにみとめたが、血管炎は認めなかった。

病変の主体は肺にあり、新旧の肺炎巣が存在していた。心の変化はendomyocarditis fibroplasticaに相当する病変であつたが、程度は強くなく、致命的とは考えられない。肺および心の変化はほぼ同じ古さと考えられるが、肺病変が、臨床的にも病理学的にも、本疾患で主役を演じ、死因となつたと解された。好酸球の浸潤は、末期の血液像に一致して減少している部分が多い。骨髄病変は、hyperplasiaを示すが、白血病と考えられる病像は、経過中の生検および剖検でも認められず、反応性の変化と解された。

考 案

本症例は末梢血の20万/mm³に及ぶ成熟型好酸球増多と異型単核細胞の出現、臨床上の主役を演じ死因となつた肺病変、特異な皮膚症状、さらに剖検で認められた心内膜炎と他臓器への好酸球浸潤を特色としている。

本症例を診断する上で足がかりとなる主な点は、1) 著明な好酸球増多、2) 肺病変、3) 心

内膜炎で、それぞれ病変の主体をどこにおくかにより、好酸球性白血球病、好酸球性肺炎、Löfller's endocarditisがあげられ、さらにこれらを一つの系統だつた疾患と考え、播種性好酸球性膠原病と、hypereosinophilic syndromeがあげられる。

1) 好酸球性白血球病： Stillman (1912) の症例以来、好酸球性白血球病として報告されたほとんどすべての症例で、好酸球が成熟型である点、死因が心不全である点など、白血球らしからぬさまざまな点から、disease entityとなし得るかどうか、種々論議⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾のあるところであるが、末梢血と骨髄血に成熟型および幼若型好酸球の著明な増加があり、骨髄芽球の増殖をきたし、しかも類白血球反応をきたす感染症、寄生虫疾患、悪性腫瘍、あるいは膠原病などを否定できた場合は、好酸球性白血球病も考えられ得る。さらに最近、白血球アルカリフォスファターゼ値の測定、フィラデルフィア染色体の存在を確認した症例の出現¹⁰⁾などにより、好酸球性白血球病もdisease entityとなりつつある。しかし本症例では、末梢血、骨髄に白血球にみられる腫瘍性性格にあたる変化をみだしえず、白血球アルカリフォスファターゼ値も高く、好酸球性白血球病は否定された。

2) 好酸球性肺炎： Löfller (1932)²¹⁾がほとんど無症状で、末梢血中に好酸球増多があり、胸部X線で一過性の肺浸潤が認められた症例をLöfller's syndromeとして報告して以来、さらに重症で、数カ月から数年に及ぶ症例が重ねられ、好酸球性肺炎の概念が変化してきている。Reeder (1951)¹⁵⁾らはPulmonary Infiltration with Eosinophilia (PIE syndrome) の名を提案し、Löfller's syndromeとtropical eosinophiliaとPIE syndrome (寄生虫性、感染性、腫瘍性、膠原病性、アレルギー性など) に分類した。

またCrofton (1951)⁷⁾らはpulmonary eosinophiliaの名を提案し、simple pulmonary eosinophilia (Löfller's syndrome), prolonged pulmonary eosinophilia, pulmonary eosinophilia with asthma,

tropical pulmonary eosinophilia, pulmonary eosinophilia with polyarteritis nodosaと分類した。両者ともpolyarteritis(periarthritis)nodosaの合併が重症である点で意見が一致している。

さらにCarrington(1969)⁵⁾らは、彼等が流血中の好酸球増多に主点をおいたのに対し、流血中に好酸球増多がないのにもかかわらず重症で慢性の経過をとつた症例で、胸部X線と肺生検により好酸球の浸潤を確認したものを加えてchronic eosinophilic pneumoniaとして報告している。

多くの症例では、ACTHあるいはhydrocortisone 100mg程度が使用され、ほとんど24時間以内に劇的な効果を示しており胸部異常陰影も完全に消失しているのに対し、われわれの症例のように、prednisolone 60mgでも効果を示さず、hydrocortisone 1,000mgを使用した症例は見あたらないし、大量のステロイドにもかかわらず、胸部異常陰影が完全には消失しなかつた症例もない。血中の好酸球数と、肺症状および胸部陰影とは相関しないことが知られている以上、われわれの症例で、たとえば好酸球が20万/mm³と他の症例と比較にならない数であつたとはいえ、なにか別の要因が(感染など)加わつているようにも思われる。3月26日に白血球数33,800で好酸球は83.5%を占めているのに胸部X線検査で、何ら異常が認められないことも興味深い。

われわれの症例で、胸部X線写真で心肺比の増加をみとめたり、シンチグラムで心のう液の存在が疑われたり、また剖検で、心のう液があり心外膜炎が存在したが、好酸球性肺炎、Löffler's syndrome, PIE syndromeの症例でも、右心不全の徴候なく、肺性心を否定し得たもので、心陰影の拡大を認めた症例⁵⁾¹⁵⁾や、心のう穿刺でEosinophilic pericarditisを確認し得た症例¹¹⁾¹⁸⁾、さらに心筋層に好酸球の浸潤を認めた症例⁶⁾など、剖検例が少ないため数は多くないが、心の変化を伴うものもみられる。

3) Löffler's endocarditis: 1936年Löffler²²⁾が、特異な心内膜壁在性線維化血栓および好酸球増多

を示した2症例を、Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilieとして報告して以来Löffler's endocarditisと呼ばれる症例の報告数は現在までに約50例程度と思われるが、その臨床症状は、関節痛、筋肉痛などで始まり、うつ血性心不全、心肥大、心雑音、肝脾腫大、白血球増多(好酸球)などで、剖検所見は、心重量増加、心内膜線維化、心筋層の線維性瘢痕、各臓器のさまざまな血管病変(フィブリノイド壊死、血管炎、動脈内膜の線維性肥厚)などである¹⁷⁾。

好酸球性白血病の症例や、播種性好酸球性膠原病の症例でも剖検で、Löffler's endocarditisと同様の变化を認めた症例は非常に多く、これらは類似の疾患と云えるが、注目すべき異なつた点は、Löffler's endocarditisでは血中の白血球数が減少しているものがあつたり、好酸球増多のないものもあることである。初期には好酸球増多は、組織中にあり、血中になく、末期には、血中にも組織中にもない。この事実は次のように説明されている。すなわち「組織がeosinophilotactic stimulusに曝露されると、好酸球は血中を離れ、その組織に遊走し、血中の好酸球減少を一定の期間おこさせる。このあと骨髓で好酸球増多がおり、血中および組織中に好酸球増多が起こる。eosinophilotactic irritantが活動を停止すると血中および組織中の好酸球増多がなくなる⁴⁾」。このように考えると、Davies(1948)が、心内膜の肥厚、心筋層の瘢痕を有する36例を、endocardial fibrosisと呼んだ疾患、またBecker(1953)の40例のvascular collagenosis with parietal endocardial thrombosisは、同一の疾患の異なつた時期にあるものと理解される。Roberts(1969)¹⁷⁾は事故により死亡したLöffler's pneumoniaの患者の心内膜に著明な好酸球浸潤が見られた報告を参考にして、一端にLöffler's pneumoniaをおき、他端に流血中に好酸球増多がなく、高度の心筋層の線維症と血栓を有する症例をおき、この中間に好酸球増多があり、心筋層の瘢痕と血栓があまりない例を考えている。

4) 播種性好酸球性膠原病: Engfeldt, Zetter-

ström(1956)⁸⁾は、自験例で、好酸球の浸潤を伴う間質組織の退行変性と壊死、および血管病変、すなわち、脾の細小動脈をかこむヒアリン結合組織の増加、Zeek(1952)のperiarteritis nodosaの分類のallergic granulomatous angiitisに酷似する病変、文献で得たLöfller's syndromeの剖検例にみられるnecrotizing angiitis associated with eosinophilic granulomata and fibrinoid collagen swelling(Harkavy, 1943; Alwall, 1943; Baley, Lindberg and Baggenstoss, 1945; Bergstrand, 1946; Pagel, 1951)さらに、高ガンマグロブリン血症、ステロイドの効果などから、Disseminated Eosinophilic Collagen Disease(DECD)という概念を提唱した。彼等の症例の一つは、8才の少年で、著明な好酸球増多(最高79,000/mm³)、肝脾腫大、高ガンマグロブリン血症(3.5 g/dl, 44%)があり、Löfller's syndromeと同様の胸部X線像を呈する呼吸困難をくり返し、6カ月で幼若好酸球が出現し、急性心不全で死亡している。剖検で、肺はLöfller's syndromeの像を呈し、心は、Löfller's endocarditisに相当する変化を来たしている。

Odeberg(1965)¹⁴⁾は、はつきりとLöfller's endocarditisはDECDであるとして、好酸球性白血病として報告された症例中にDECDでおこされた好酸球性類白血病反応の頂点で死んだ症例のある可能性をあげ、注意深い心臓の顕微鏡的診断でparietal fibroplastic endocarditisすなわちDECDを除外しなければならないといっている。

われわれの症例においては、他の膠原病諸疾患にみられる膠原線維の膨化、壊死や、系統的な血管炎と呼び得る病変がなかつた。膠原病では、第一義的な病変の主座が膠原組織であるとする、本症例がDECDすなわち膠原病の亜型であるという考えには否定的立場に立つものである。もし1つの言葉で本症を表わすならば、播種性好酸球性結合組織炎(disseminated eosinophilic inflammatory connective tissue disease)とでも呼ぶべきであり、DECDといわれるものの評価も再考されるべきではなかろうか。

5) Hypereosinophilic syndrome: Hardy

(1968)¹²⁾らはLichtenstein(1964)がeosinophilic granuloma, Schuller-Christian diseaseその他多く疾患を“histiocytosis X”と総括した如く、“hyper-eosinophilic syndrome”の症候名で、限局した良性型としてLöfller's syndrome, eosinophilic granulomaから、播種性、悪性型としてDECD, Letterer-Siwe diseaseまでを包含させている。

われわれの症例は背景にアトピー性皮膚炎をもち、IgEが高値を示しており、hypersensitivityの状態にあることが示唆される。多くの著者も病的に、hypersensitivityをとりあげ、アレルギー、あるいは自己免疫で説明しようとしている。例えばLöfller²⁸⁾は、好酸球増多はアレルギー反応の表現であり、アレルギー状態が存続する間は好酸球増多も存在し、この期間が長いと、心臓に非可逆的、致命的癥痕を残すと考えている。

さて本症における著明な増加を呈した好酸球の意義であるが、形態学的に好酸球の顆粒の分布の異常などがみられた報告¹⁾もあるが、本症例では全く正常であつた。

患者白血球とSLE患者の血清を使い、LE現象をみたところ、患者好酸球がLE現象を示していることが観察された。患者の好酸球はある程度正常な機能をもっていると思われる。しかし1 mm³中に、20万におよぶ形態学的に成熟した好酸球を含有しながら、その血球ヒスタミン値は正常であつた。これは、Graham⁹⁾の提示した血液ヒスタミン値と好酸球値との相関式 [μg , histamine per liter blood = $1076 \times 10^{-9} \times \text{no. basophils per cu. mm.} \times 10^6 + (162 \times 10^{-9} \times \text{no. eosinophils per cu. mm.} \times 10^6) + 43$]

にあてはまらない。この式が正しいとすれば、この症例の好酸球は形態的に正常であつても、そのヒスタミン代謝に異常があることになる。このことは骨髓性白血病患者の場合、そのヒスタミン値は、好酸球数と全く相関しないこと¹⁸⁾と考え合わせて興味深い。

好酸球の機能にかんして、好酸球の抽出液はセ

ロトニン、ブラディキニン、ヒスタミンの生物学的効果と拮抗する物質を含んでいることが知られている²⁾。

多くの症例で、血栓をみとめたり、生検後の傷の治りが悪かつた症例、さらに本症例で血中フィブリノーゲンが著明な低値を示したが、Riddle¹⁶⁾が、好酸球の顆粒は線維素溶解素の源泉であることを示し、好酸球は、フィブリンまたはフィブリノーゲンによつて炎症の場に牽引され、創傷治癒機転において重要な役割を果たすと推論していることを考えると非常に興味深い。

次にわれわれの症例で見られた異型単核細胞は、比較的大型で細胞質は淡い塩基性、核は不正円形から、クローバー状までの種々の形態をとり、ときには核小体を有するものも認められ、peroxidase (—)、墨粒吞食能 (—) で、atypical lymphocyte と思われる。この細胞は、患者の諸症状出現前の45年夏にも認められ、好酸球の消退との関連は明確ではなかつた。そして本疾患と病因的あるいは症候的にどのようなつながりをもっていたか、現在のところ全く不明である。文献的には、かかる atypical lymphocyte の出現をみた症例はみあたらないので、今後症例を重ねることによつて検討をすすめてゆきたいと考える。

結 語

末梢血の20万/mm³に及ぶ成熟型好酸球増多、異型リンパ球の出現、特異な肺および皮膚症状を呈し、剖検により心にLöffler's endocarditis、の初期像、肺および皮膚などに著しい好酸球浸潤を認めた症例を報告し、Löffler's endocarditis, disseminated eosinophilic collagen disease, eosinophilic leukemiaなどはdisease entityとして定まらないところがあることに言及し、若干の考察を加えた。

(当科入院前の昭和45年夏と、46年3月のdataは、それぞれ東京女子医大附属病院皮膚科、順天堂大学附属病院外科の御厚意によることを附記す)。

文 献

1) Ackerman A.: Eosinophilic Leukemia

A Morphologic and Histochemical Study. Blood, 24: 372, 1964. —2) Archer, R.K.: Regulatory Mechanisms in Eosinophil Leukocyte Production, Release, and Distribution—Regulation of Hematopoiesis. Appleton-century crofts edited by Albert S. Gordon, vol. II: 917, 1970. New York. —3) Bousser, J.: Eosinophilie et Leucémie. Sang, 28: 553, 1957. —4) Brink, A.J. and Weber, H.W.: Fibroplastic parietal endocarditis with eosinophilia. Amer. J. Med., 34: 52, 1963. —5) Carrington, C.B., Addington, W.W., Goff, A.M., Madoff, I. M., Marks, A., Schwaber, J.R. and Gaensler, E. A.: Chronic eosinophilic pneumonia. New Eng. J. Med., 280: 787, 1969. —6) Chafee, F.H., Ross, J.R. and Gunn, E.M.: Eosinophilia in fatal asthma; studies of bone marrow and myocardium. Ann. Intern. Med., 17: 45, 1942. —7) Crofton, J.W., Livingstone, J.L., Oswald, N.C. and Roberts, A.T.M.: Pulmonary eosinophilia. Thorax, 7: 1, 1952. —8) Engfeldt, B. and Zetterström, R.: Disseminated eosinophilic "collagen disease". Acta Med. Scand., 153: 337, 1956. —9) Graham, H.T., Lowry, O.H., Wheelwright, F., Lenz, M.A. and Parish, H.H.: Distribution of histamine among leukocytes and Platelets. Blood, 10: 467, 1955. —10) Gruenwald, H., Kiosoglou, K.A., Mitus, W.J. and Dameshek, W.: Philadelphia chromosome in eosinophilic leukemia. Amer. J. Med., 39: 1003, 1965. —11) Hall, J.W., Kozak, M. and Spink, W.W.: Pulmonary infiltrates, pericarditis and eosinophilia. Amer. J. Med., 36: 135, 1964. —12) Hardy, W.R. and Anderson, R.E.: The hypereosinophilic syndromes. Ann. Intern. Med., 68: 1220, 1968. —13) Leckert, J.T.: Löffler's syndrome with cardiac involvement. Arch. Int. Med., 98: 510, 1956. —14) Odeberg, B.: Eosinophilic leukemia and disseminated eosinophilic collagen disease—a disease entity? Acta Med. Scand., 177: 129, 1965. —15) Reeder, W.H. and Goodrich, B.E.: Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). Ann. Int. Med., 36: 1217, 1952. —16) Riddle, J.M. and Barnhart, M.I.: The eosinophil as a source for profibrinolysin in acute inflammation. Blood, 25: 776, 1965. —17) Roberts, W.C., Liegler, D.G. and Carbone, P.P.: Endomyocardial disease and eosinophilia. Amer. J. Med., 46: 28, 1969. —18) Suzuki, S., Ishida, F., Kono, T. and Muranaka, M.: Histamine contents of blood plasma and cells in patients with myelogenous leukemia. Cancer, 28: 384, 1971. —19) 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: 播種性好酸性膠原病の1例, 日内会誌, 52: 1507, 1964. —20) 福田守道, 井林淳, 漆崎一朗, 野間昭夫, 伊藤直彦, 秋川恵二: 周期性波状熱を伴った播種性好酸球性膠原病の1例, 日内会誌, 54: 229, 1965. —21) cited by 7) —22) cited by 4) —23) cited by 17).