Kveim 反応陽性を呈した大動脈炎症候群の1例

東京大学医学部第二内科（主任 村尾 覚教授）

毛利 昌史 鈴木 侑信 野中 泰延 武田 忠直

東京大学医学部皮膚科

北 郷 修

A CASE OF AORTITIS SYNDROME WITH POSITIVE KVEIM TEST

Masashi MORI, Yukinobu SUZUKI, Yasunobu NONAKA

and Tadanao TAKEDA

The Second Department of Internal Medicine, University of Tokyo

(Director: Prof. Satoru Murao)

Osamu HONGO

The Department of Dermatology, University of Tokyo

概要 大動脈炎症候群は、わが国に比較的多く、欧米では希な疾患であるが、その成因は、現在まだあきらかとされていない。しかし、本症の発生機序に、なんらかの免疫機構が関与している可能性は十分考えられるとされている。本症の経過は、急性期と慢性期に分けられるが、実際は発病時期がはっきりしない場合が多く、また、初期に発熱などの全身症状がたとえあつても、本症に特有な臨床所見が出現するまでは、本症を診断することはきわめて困難である。われわれの報告例は21才女子で、比較的早期に本症と診断された症例である。本例の診断は、最終的には、手術時に得た腹部大動脈および腎動脈の病理組織像によつて確認された。本例にみられた興味ある所見は、1) Kveim反応が陽性であつたこと、2) 入院時のツ反 (PPDs 0.5/γ 0.1ml) が陰性で、ステロイド投与後、あきらかに陽性となつたこと、の2点である。このような現象は、元来、サルコイドーシスに特有とされて来たものであるが、本例にもみとめられたことは、まことに興味深い。しかしながら、本症と、サルコイドーシスとの関連性、などにかんしては、今後の検討を必要とする。

緒 言

大動脈炎症候群は高安病¹⁾、脈なし病²⁾、異型大動脈縮窄症³⁾、などの名称で呼ばれる疾患群をすべて包括するものである⁴⁾。本症は大動脈およびその主幹枝、時には肺動脈をもおかす非特異的な汎動脈炎を特徴とし、その発生頻度は若い女性に高く、地理的には欧米に比し、日本、印度などに

多くみられる。病理所見としては外膜の結合組織増殖、内膜肥厚とそれによる内腔狭窄または閉塞、中膜の破壊、弾性線維の断裂などを主体とするが、急性期にはvasa nasorum周囲の細胞浸潤、結核結節様の肉芽腫形成などもみられる⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

われわれは最近、Kveim反応陽性、ツ反陰性を呈した発症後間もない本症の一典型例を経験したので、手術時に得た病理所見とともに、本症とサルコイドーシス、Crohn病とを比較し、文献的考察を加えて報告する。

【昭和48年2月12日受稿】

本症例の要旨は1971年6月12日 第221回内科学会
関東地方会において発表した。

症 例

患者： 21才，未婚女子（会社事務員）

主訴： 高血圧症の精査

家族歴： 両親，兄，いずれも健在

既往歴： 特記すべきことはない。ツ反は4～5才頃は強陽性，小学校入学後は陰性で，4年の頃BCG陽転，その後は陽性であった（径10mm程度）。

現病歴： 生来健康。昭和45年7月，37℃～38℃の原因不明の発熱が約1週間ほど続いたが，自然に下熱した。この頃から肩甲骨間あたりに背部鈍痛が出現した。咽頭痛・咳・関節痛・胸膜痛・頻尿などの症状はなかった。同年8月再度発熱し，抗生物質を服用，その後下熱はしたが，背部痛は持続した。頭重感・頭痛は時々あったが，立ちくらみ・視力障害などはまったくなかった。9月20日東芝中央病院を受診，入院後腹部に血管性雑音があることを始めて指摘された。当時，上肢血圧は142/82mmHgで，検査所見でも血沈の亢進と軽度の貧血以外特に異常所見はなかった。しかし入院中血圧が徐々に上昇し，腹部に血管性雑音を聴取することから大動脈炎症候群が疑われ，翌年2月東大第二内科へ精査のため入院した。

入院時現症： 体格，栄養は正常，脈拍90/分で整，血圧は左上肢190/78mmHg，右上肢195/85mmHg，下肢では左右差なく140/100mmHgであった。眼瞼結膜はやや貧血性，眼底には異常所見はなかつた。

図1. 腹部および第4肋間（左前胸部）で記録された血管性雑音。

つた。頸動脈拍動は両側よく触れ，表在リンパ節の腫脹もなかつた。胸部では心濁音界の拡大はなく，肺野にも異常所見を認めなかつたが，心尖部・腹部および背部に著明な収縮期性雑音を聴

表1-1. 検査成績

血液所見	
赤血球数	424×10 ⁴
血色素	11.4g/dl
ヘマトクリット	33.5%
白血球数	7,600
桿状核	4%
分葉核	57%
好塩基球	0%
好酸球	1%
単球	2%
リンパ球	36%
血小板数	36.3×10 ⁴
尿所見	
蛋白（-），糖（-），ウロビリノーゲン（±）	
沈渣 赤血球	2-3/視野
白血球	3-4/視野
扁平上皮	50-60/視野

表1-2. 検査成績

血沈値	125mm（1時間値）
CRP	+2
ASLO	<100
RAテスト	（-）
梅毒反応	（-）
肝機能検査	
総蛋白	8.4g/dl
黄疸指数	5
TTT	—
ZTT	9
alk-P-ase	9.4u（K.A.）
GOT	9u
GPT	<5u
総コレステロール	146mg/dl
尿素窒素	10mg/dl
クレアチニン	0.6mg/dl

表1-3. 検査成績

蛋白分画	
A/G	1.08
Albumin	52.1%
α ₁ -gl	5.1%
α ₂ -gl	13.2%
β-gl	8.4%
γ-gl	21.2%
血清電解質	
Na	142mEq/l
K	4.5mEq/l
Cl	100mEq/l
腎機能検査	
RBF	884ml/分
RPF	611ml/分
GFR	98.4ml/分
FF	0.161

取した(図1). 肝・脾の腫大はなく, 他に異常所見はなかった.

検査成績および入院後経過

入院時検査所見は表1に示すように, 軽度の低色素性貧血と著明な血沈値亢進以外はとくに異常を認めなかった. しかし抗大動脈抗体価⁹⁾は40倍の高値をしめした. 胸部X線像では肺野に異常はなく, 心電図も正常であった. 末梢血および両側腎静脈のレニン活性は, Hydralazine静脈内投与後著明に上昇した⁹⁾(表2). 大動脈撮影では胸部下行大動脈から腹部大動脈にかけて狭窄がみられ, その程度は腎動脈の近傍でもつとも著しく, 両側腎動脈起始部にも著明な狭窄をみとめた(図2).

ツベルクリン反応は, Prednisolone (1日量30mg) 投与前の2月25日と, 投与後14日目の4月22日の2回, 確認診断用精製 ツベルクリン (PPDs

表2. レニン活性 (金子法)

	Hydralazine 負荷前	Hydralazine 負荷後
末梢血	16ng/ml	112ng/ml
右腎静脈血	20ng/ml	171ng/ml
左腎静脈血	20ng/ml	144ng/ml

腹部大動脈の軽度の狭窄, および 両側腎動脈の著明な狭窄を認める.

図2. 腹部大動脈撮影

図3. Kveim反応, 中央に類上皮細胞性肉芽腫を認める.

0.5γ/0.1ml) を使用し, 部位を変えてそれぞれ行なったが, 初回は陰性であったのに対し, 2回目は15mm×20mmの硬結を伴った紅斑を生じ, 反応は陽性と判定された.

上: 中膜弾性線維の断裂 (アザン染色, ×100)

下: 内膜の著明な浮腫性肥厚 (HE染色, ×100)

図4. 腹部大動脈組織所見

3月17日、Kveim抗原（サルコイドーシス研究協議会提供、予研製、Lot. No.27）、0.13mlを左前腕屈側に皮内注射したところ、数日後同部位に約2mm×3mmの茶褐色小丘疹を生じた。4月9日試験切除を行ない、組織検査の結果、類上皮細胞を伴う肉芽腫の形成をみとめ（図3）、Kveim反応は陽性と判定された。

4月9日からprednisolone 30mgを1日量とし連日投与を開始したが、血沈値は著明に改善されたにもかかわらず、血圧の低下はみられなかった。内科的に高血圧をコントロールすることは困難で、放置しておけば高血圧性血管障害がさらに進行するおそれもあり、5月6日東大第二外科へ転科、同月24日手術施行、両側腎動脈にWoven Teflonの人工副側血行路を置いた。術中所見では腹部大動脈壁の肥厚と周囲組織との癒着が著しく、両側腎動脈にも同様の変化と著明な狭窄をみとめた。大動脈傍リンパ節の腫脹はみられなかった。大動脈、腎動脈、および大動脈傍リンパ節の一部を試験切除したが、その組織所見は、図4に示すように、内膜の著明な浮腫性肥厚・中膜弾性線維の断裂、vasa vasorumの内膜肥厚とその周囲の細胞浸潤を認めたが、Langhans型巨細胞や肉芽腫はなく、リンパ節組織にもgerminal centerの萎縮性変化以外には特記すべき所見はみられなかった。

考 案

大動脈炎症候群はそのおかされる部位によって、1) 大動脈弓型、2) 胸部下行大動脈型、3) 腹部大動脈型、4) 広範型、に分類される⁴⁾。本例は胸部下行大動脈にも軽度の病変がみられたが、主病変は腹部大動脈に限局しているので、この分類では3)の型に属すると思われる。本例の診断は、臨床所見検査結果、および大動脈撮影の所見などからあきらかであつたが、最終的には腹部大動脈と腎動脈の病理組織所見によつて確認された。本例にみられた興味ある所見は、1) 入院時ツ反が陰性で、ステロイド投与中に陽性化したこと、2) Kveim反応が陽性であつたこと、の2点

である。

本症では、一般にツベルクリン反応は陽性のことが多いとされている⁵⁾¹¹⁾。本例は18才の時、横浜へ移住するまで四日市に住み、既に幼児期に陽転し、小学校へ入学後一時陰性化したか、10才の頃、再びBCG陽転し、その後のツ反は弱陽性であつた。したがって、今回入院時、確認診断用精製ツベルクリン（予研）に対してもまったく反応をしめさなかつたということは、単にツ反が陰性であるというよりは、たとえばサルコイドーシスやホジキン氏病にみられるような、なんらかの細胞免疫抑制機構の存在を強く疑がわせるものである。われわれは以前にも本例と同様、入院時ツ反が陰性で、ステロイド投与後陽性化した発症後間もない本症の1例（16才、男、当内科病歴番号385）を経験したことがあるので、今回はさらにKveim反応をも試してみた。

大動脈炎症候群の自然経過は長く、発病時点はしばしば不明のことが多い⁵⁾¹⁰⁾。症状としては原因不明の発熱、易疲労感、頸部または背部の疼痛など、非特異的な症状が先行し¹⁰⁾¹¹⁾、大動脈や頸動脈などの狭窄または閉塞による本症に特有な症状はむしろ遅れて出現する。本症の診断は、しかしながら、この特異的な症状の出現を待つてからなされるのが通常であるから、発病の時期と、確定診断がつく時点との間にはかなりの時間的ずれが生じることが多い。換言すれば、動脈内腔狭窄などによる特徴的な症状を呈するまでにいたつていない急性期または進行期の本症を診断することは困難であり、今日のような診断技術の発達していなかつた過去においては、事実上不可能に近かつたと思われる。その上、本症の多くは、いわゆる急性期といえるような時期を経験しない場合もあるので、本症の新鮮例を発見し、ツ反、その他の検査を行なうことは、今月においても困難であることに変わりはない。故に、これまでに提唱されてきた本症のツ反陽性率が、そのまま、本症の急性期の症例に対してもあてはまるとは、必ずしもいえない。何故ならば、動脈炎が進行しつつあ

る急性期と、炎症像が消退し、瘢痕性増殖像と内莫肥厚による動脈内腔狭窄ないしは閉塞を主体とする慢性期とでは、病理組織像の相異のみならず、患者の免疫反応にも変化が生ずる可能性が十分考え得るからである。本症の急性期におけるツ反陽性率については、これまでに報告がなく不明であるが、同時期に行なつたツ反が陰性であつたという症例報告は、われわれの調べた範囲では3例¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾あり、またStrachan¹²⁾の報告した2例中1例では、ステロイド投与後、ツ反が弱陽性からあきらかに陽性となつたという記載もみられる。なお、上述のような、病状の時期によつてツ反の反応性が異なるという現象はサルコイドーシスにもみられると報告されている¹⁵⁾。

ステロイドは一般に免疫反応を抑制し、ツ反をもおさえるのが通例である。しかし、サルコイドーシスでは例外的に、ツ反はステロイドによつて、逆に促進されることがあり、サルコイドーシスに特有な現象とされている¹⁶⁾。本例においても、ステロイド投与開始後、再度試みたツ反は硬結を伴い、あきらかに陽性と判定された。前述の、ツ反陰性の問題と同様、このステロイドによるツ反の反応性変化も本症をサルコイドーシスと比較、対比する上で興味ある現象である。

大動脈炎症候群におけるKveim反応については報告がなく、系統的観察はなされていない。従来Kveim反応はサルコイドーシスに特異的とされて来たが、最近Israelら¹⁷⁾によれば必ずしもそうではなく、リンパ節腫大を伴う他の疾患でも陽性となることがあるとのことである。本例では臨床的にも、手術所見でも、リンパ節腫大は発見されていないので、本例のKveim反応陽性所見をリンパ節腫大の有無によつては説明出来ない。しかし、ステロイドホルモン投与前、腹部大動脈傍リンパ節などが腫大していた可能性はあり得るので、Israelらの説を完全には否定し得ない。

大動脈炎症候群の成因は今日なおあきらかではないが、なんらかの免疫機構が関与している可能性が強いとされている¹⁸⁾。本例にみられたようなツ反の反応性低下は、細胞免疫反応抑制のひとつのあらわれと解されるが、このような細胞免疫反応の低下と、自己免疫疾患との間には、なんらかの因果関係が存在する可能性が、動物実験¹⁹⁾のみならず、臨床面においても最近認められつつある²⁰⁾。われわれが本例から得た結果が、本症の成立機序と本質的なかわりがあるかどうかについては今後の検索を必要とするが、本症をサルコイドーシスやクローン病などと比較、対比する上においても興味ある所見と考えられる。

総 括

入院時のツ反が陰性、Kveim反応陽性を呈した、発病後間もない大動脈炎症候群の1例を報告した。なお、本例の診断は、手術時に得た腹大動脈、および腎動脈の病理組織所見により、最終的に確認された。

文 献

- 1) 高安右人：日眼会誌，12：554，1908。—2) 清水健太郎，佐野圭司：臨床外科，3：377，1948。—3) 稲田潔ほか：呼吸と循環，9：15，1961。—4) 上田英雄ほか：内科，15：239，1965。—5) 文部省総合研究班：最新医学，23：181，1965。—6) 太田邦夫：日病会誌，30：680，1940。—7) 那須 毅：日新医学，50：435，1963。—8) 斉藤嘉美：日内会誌，56：21，1967。—9) 上田英雄ほか：Arch. Intern. Med. 122：387，1968。—10) 上田英雄ほか：Jap. Heart J. 10：277，1969。—11) 中尾喜久ほか：Circulation 35：1141，1967。—12) Strachan R.W.：Quart. J. Med. 33：57，1964。—13) Misra S.S. et al.：Amer. Heart J. 57：177，1959。—14) Takeda F. et al.：Gumma J. of Medical Sci. 10：27，1961。—15) 細田 裕：日本胸部臨床，26：724，1964。—16) Pyke D.A. et al.：Brit. Med. J. 2：1126，1952。—17) Israel H. L. et al.：N. Engl. J. Med. 284：345，1971。—18) 伊藤 巖：Jap. Circ. J. 30：75，1966。—19) Teague P.D.：Lab. Invest. 22：121，1970。—20) Bitter T.H.：Schweiz. med. Wschr 101：181，1971。