Löffler 心内膜炎を主病像とした

好酸球性白血病の 1 剖検例

北里大学医学部内科

久藤 文雄[◇] 上嶋 十郎 矢端 幸夫 角張 雄二
村松 準 徳弘 英生 木川田隆一

北里大学医学部臨床病理

平沢 康

A CASE OF EOSINOPHILIC LEUKEMIA ASSOCIATED WITH LÖFFLER'S ENDOCARDITIS

Fumio KUTO, MD, Juro KAMIJIMA, MD, Yukio YABATA, MD, Yuji KAKUBARI, MD,
Jun MURAMATSU, MD, Hideo TOKUHIRO, MD and Ryuichi KIKAWADA, MD
Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara
Yasushi HIRASAWA, MD

Department of Clinical Pathology, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara

概要 生前に心生検、および血行力学的にLöffler心内膜炎を診断し、剖検にてその存在を確認し、さらに好酸球性白血病と思われる所見を認めた 1 例を報告する。症例は41才の男性自衛官。昭和46年7月頃より、労作時呼吸困難をきたし、他医にて貧血を指摘され、好酸球増多を伴う慢性骨髄性白血病としてbusulfanの投与を受けるも軽快せず、50年8月、当科に入院した。入院時、外頸静脈の怒脹、腹水、下腿浮腫あり。肝・脾・リンパ節腫を触知した。貧血、血小板減少を認め、末梢白血球数58,800/cmmで、78%の成熟好酸球増多と、2%程度の幼若好中球の出現あり、著明な好酸球増多を伴う過形成骨髄像を示したが、Ph¹染色体は陰性であった。心は拡大し、胸水を認め、心電図にて心内膜下障害、心音図にて、心尖部と三尖弁領域に逆流性雑音あり。陽性静脈波、両心室内のtumor echoを認め、心脈管造影で著明な右房拡大、左右室腔の狭小化、腔内の隆起物の存在がみられた。剖検にて、心内膜線維症、および両心室巨大壁在血栓を認め、Löffler心内膜炎の像に一致し、さらに骨髓に幼若球を含む好酸球の腫瘍性増殖、肝・脾を主とする全身諸臓器への白血病性浸潤像を認め、Bentleyら、Benvenistiらのいうeosinophilic leukemiaに該当するものと考えられた。本例の好酸球は、細胞化学的所見、および電子顕微鏡学的所見より、通常的好酸球とは異質であり、Löffler心内膜炎と好酸球性白血病との関連に関与するものと思われる。

緒 言

1936年Löffler¹⁾はFriedl Pick症候群に類似し

たうつ血性心不全を認め、経過中発熱がみられず、高度の血液好酸球増多を伴い、病理解剖学的に、両心室の著明な線維性心内膜炎を基徴とした2例を独立疾患像としてendocarditis parietalis fibroplastica mit bluteosinophilieと題し報告した。一方、好酸球性白血病は既に1912年Stillmanが初例を報告して以来、現在なおその本体、およ

〔昭和52年5月20日受稿〕

本論文の要旨は、第267回日本内科学会関東地方会(昭和51年7月10日)、第38回日本血液学会総会(昭和51年4月12日)、および第13回脈波研究会(昭和51年10月24日)において発表した。

び分類にかんし種々論議のある所である。最近われわれは生前、臨床症状ならびに心臓造影、心カテーテル法を含む諸検査にてLöfller心内膜炎を診断し、剖検にてその存在を確認し、同時に病理組織学的に白血病と思われる所見を呈した1例を経験した。さらに、細胞化学的、および電子顕微鏡学的所見より、本例の好酸球に通常の好酸球とは異なる点がみられたので併せて報告する。

症 例

患者： 〇〇〇〇〇〇，41才，男性，自衛官。

主訴： 労作時呼吸困難，下腿浮腫。

家族歴： 娘1人に小児喘息あり。

既往歴： 特記すべき事なし。

現病歴： 昭和46年夏頃より，全身倦怠感，労作時呼吸困難，咳嗽，動悸をきたすようになり，時々，前胸骨部に痛みを感じる事があつた。同年12月28日，某院を受診し，貧血を指摘，慢性骨髓性白血病を疑われ，輸血を計約1,500ml受けた。全身倦怠感は軽減したが，昭和47年1月末頃より下腿浮腫が出現しはじめた。同年2月，他院に転院，好酸球増多を伴う慢性骨髓性白血病と診断され，busulfanの投与を受けたが軽快せず，輸血をくり返していた（計約7,000ml）。昭和50年7月24日，発病来の症状が次第に増悪し，特に労作時呼吸困難，下腿浮腫，および腹部膨隆を呈するに至つたため当内科外来を受診，同年8月28日入院した。経過中，特に発熱，出血，皮疹を認めた事はない。

入院時現症： 体温37.0℃，脈拍66/分，整，血圧106/62mmHg，顔面，および両側下腿に浮腫を認め，皮膚は浅黒く，眼瞼結膜に貧血あり，眼球結膜に軽度黄疸を認める。両側外頸静脈は著明に怒張し，両側頸部，および両側すけい部に大豆大～小指頭大のリンパ節を数個触知した。右下肺野に呼吸音減弱を認め，肺肝境界は第5肋骨で，心濁音界は左方へ拡大し，Levine I～II度の心収縮期雑音をL_{3,4}，心尖部に聴取した。腹部では，肝を季肋下4横指触れ，辺縁は鈍，表面は平滑，弾性硬であり，同時に腹水を認めた。さらに脾を季

肋下3横指触知した。神経学的に特記すべき異常所見は認めなかつた。

臨床検査成績： 一般検査所見では，表1に示すごとく，便に虫卵を認めず，cholinesteraseの低下，bilirubin，尿酸，BUNの上昇を認め，血沈は中等度亢進，CRP，RA共陽性で，γ-globulinの増加を認め，血清 vitamin B₁₂は4,500pg/mlと増加していた。

血液学的検査所見（表2）では，中等度の大球性貧血，白血球増多，血小板減少を認め，末梢血にて成熟好酸球が著明に増多していた。この好酸

表1. 一般検査成績

1) Urinalysis normal	Albumin	44.6 %
2) Stool	α ₁ -glob.	3.2
Occult blood (-)	α ₂ -glob.	5.3
Ova/Parasites (-)	β-glob.	9.2
3) Blood chemistries	γ-glob.	37.4
G O T 14 units	4) E S R	45 mm/hr
G P T 15	5) Serological tests	
A L-P 13	C R P	(2+)
L D H 365	R A	(+)
Cholinesterase 0.3 ΔPH	A S O	40 units
Total bilirubin 1.6 mg/dl	A S K	160
Direct bilirubin 0.7	A H A/L F	(-)
F B S 93	A N A/F A	(-)
B U N 28	IgG	2000 mg/dl
Uric acid 13.6	IgA	660
Creatinine 1.3	IgM	190
Na 135 mEq/l	IgE	200 u/ml
K 3.6	B ₁ -C-glob.	82 mg/dl
Cl 99	B ₁ -E-glob.	17
Total protein 7.8 g/dl	Coombs' test (direct & indirect) (-)	
A/G 0.8	S T S	(-)

表2. 血液学的検査成績

W B C 35,000 /cmm	Bone Marrow Findings (Sternum) Aug. 28
R B C 278 x 10 ⁶	Cellularity 274,000 /cmm
Hb 9.6 g	Megakaryocytes 12.5
V P R C 34.0 %	M:E ratio 7:1
M C V 120 μ ³	Differential count
M C H 35.7 μug	Myeloblast 2.6 %
M C H C 28.5 %	Neutrophilic Promyelocyte 3.8
Reticulocytes 5.2	Myelocyte 9.0
Platelets 4.2 x 10 ⁴ /cmm	Metamyelocyte 8.8
Diff. leukocytes count	Stab 23.0
Neutrophilic	Segmented 7.4
Myelocyte 2 %	Eosinophilic Promyelocyte 0.8
Metamyelocyte 1	Myelocyte 2.8
Stab 4	Metamyelocyte 3.2
Segmented 14	Stab 5.6
Eosinophilic	Segmented 12.0
Stab 14	Basophilic Myelocyte 0.6
Segmented 60	Metamyelocyte 0.6
Basophilic	Stab 1.0
Segmented 3	Segmented 0.8
Lymphocyte 1	Proerythroblast 0.6
Monocyte 1	Erythroblast 10.8
	Other cells 6.6
Aug. 5 Oct. 7	
Prothrombin time 17.7 14.7 sec	Chromosome studies
act.-P T T 39.0 30.5	Karyotype 46, XY
Thrombotest 55 100 %	Ph ¹ -chromosome (-)

球は特に顆粒に特徴があり、Wright染色では好酸球は胞体内に空胞を有するものが多く、核に過分葉傾向を認め、好酸性顆粒は通常的好酸球顆粒に比し小さく、疎で、好中球との区別に迷う事もあり、時に顆粒は局部に限局性に認められる事もあった。peroxydase染色はほぼ通常的好酸球と同程度に陽性であり、alkaline phosphatase染色では好酸球、好中球とも陽性度は低下していた。PAS染色は中等度に陽性で、非特異的esterase染色もびまん性に微弱陽性を示した。骨髓像は顆粒球系の過形成を示し、特に好酸球系は計24.4%を占め、大部分は成熟型であつた。異型性のある芽球は認められなかつた。入院時、prothrombin時間、活性化部分thromboplastin時間、thrombotestの延長を認めたが、その後好酸球が減少した時点では正常化していた。骨髓穿刺液直接法による染色体分析は正常で、Ph¹染色体は陰性であつた。

入院時胸部X線像(図1)では、心陰影の拡大と、右下肺野に胸水貯留を認めた。

入院時心電図所見(図2)は、洞調律で、V₁、V₂にて二相性の左心性P波を認め、さらに全胸部誘導にわたりST部分の低下、もしくはT波の平低化ないし陰性化を認めた。

心音図所見では、明らかな3音と4音を認め、主として心尖部において強盛な幅広い1音に続き、click音を伴う逆流性雑音を認めた。また三尖弁領域においても右心性3・4音、およびclick音

図1. 入院時胸部X線像： 心拡大と右肺に胸水を認める。

図2. 入院時心電図

と共に軽度の逆流性雑音を認めた。これらは左右心のcomplianceの低下、および僧帽弁ならびに三尖弁逆流の存在を示唆した。

心尖拍動図ではearly systolic buldgeとrapid filling waveの消失を認め、頸静脈波ではa波に続き、逆流波が見られ、x谷は高位かつ早期に形成され、その位置は動揺性であつた。x谷に続きわずかなd波を形成した後、急速な深いy谷にいたり、いわゆるpositiver Venenpulsを成し、肝静脈波も同様に三尖弁閉鎖不全症のpatternを示していた。

Echocardiogram(図3)では、僧帽弁前尖の振幅が小さく、それに比しA波は増高し、DDRは

図3. Echocardiogram： 点状および線状のtumor-echoを認める。

47mmsecと遅れていた。outflow tractはむしろ拡大し、その中央、および右室壁に腫瘍性echoを認めた。左室echoでは左室後壁表面、およびoutflow近傍、さらに右室内に不規則な多条のecho、または点状echoを認め、心室の壁在性、および内腔に突出したtumor echoと考えられた。

患者は入院時、末梢静脈圧31.0cmH₂O腕肺時間(Alinamin) 6.7秒、腕舌時間(Decholin) 23.1秒と著明な右心不全の状態にあつた。digoxin 0.375 mg/日、furosemide 160mg/日の投与を行なつたところ腹水は消失し、下腿浮腫も軽減し、入院時58kgの体重も第37病日には52kgとなつたが、好酸球数は次第に増加の傾向にあつた。第40病日よりprednisone 60mgより投与を開始し、好酸球は比較的急速に減少し、尿量の増加と共に下腿浮腫は消滅し、リンパ節・肝・脾腫も縮小した。しかしながら、prednisone投与と同時に尿糖出現し、1日200~300gに達したためprednisoneを漸減、insulin投与にてcontrolを行なつた。

その後比較的順調に経過していたが、死亡約1カ月前よりfainting attackが頻発するようになり、心電図上で、洞房block、洞停止、および発作性上室性頻拍症が認められ、洞結節の機能異常が考えられたため、体外式pacemakerによる右房

図4. 右房よりの心臓造影： 右房は著明に拡大し、右室は小さく、点線で示した部に造影欠損がみられる。

pacingを行なつた。その際施行した右房からの心臓造影(図4)では、右心室は著しく小さくなつているとともに、その内腔に造影剤の濃淡が凹凸不規則にみられ、右心室腔内に隆起物の存在が想定された。また、遅延性にみた左心室も右心室と同様にその腔は小さく、腔内に異常隆起物の存在を示唆する造影剤の濃淡がみられた。さらに右室よりの心筋生検では、線維組織のみ採取され、心内膜が線維化している事が想定され、Löffler心内膜炎による変化と考えられた。右心カテーテル所見(図5)では、右房圧波ではa波が高く、x

図5. 右心カテーテル所見： 三尖弁閉鎖不全と、右室の収縮拡張不全が著しい。

谷が浅く、c波からx谷までが陽性化し、v波が高く、a波とはほぼ同じlevelにあり、y谷は深く、三尖弁閉鎖不全の所見を示した。この時a波は19.6mmHg、右房平均圧は16.4mmHgであつた。また、右室圧は21.2/10.6mmHg、肺動脈圧は21.2/13.6mmHg、平均16.2mmHgであつた。すなわち、右室圧の脈圧が小さく、拡張期圧の著しい上昇は、右室心内膜の線維化による収縮、および拡張不全を示唆した。右室、および肺動脈の最大圧はa波よりなる右房最大圧よりわずかに1.6mmHg高値を示したにすぎず、肺動脈平均圧は右房平均圧とほぼ同じであつたことから、右室収縮の程度は減弱し、肺循環に右房収縮が強く関与していると推定された。

Pacemaker植え込みによりfainting attackは消失し、小康状態を保っていたが、第93病日、突然腰部から腹部にかけて強い疼痛を訴え、血圧が低下し、数時間の経過にて死亡した。

剖検所見： 主として下半身に暗褐色の色素沈着が見られ、顔面に浮腫を認めた。

心臓は重量390gで、心外膜、冠状動脈には著変は認められなかつた。右心室、および左心室内には鶏卵大に至る一見腫瘍形成を思わせる巨大血栓形成を認め、このため両心室腔の高度の狭小化、および特に右房の著明な拡張を招来していた

図6. 剖検心右室内面：心内膜全面に線維性肥厚が著明で巨大壁血栓を認める。

(図6)。血栓は特に右室前壁より心尖部にかけて著明で、一部乳頭筋、腱索に及び、三尖弁閉鎖不全をきたしていた。組織学的には両心室のほぼ全面にわたり心内膜直下から筋層にかけて厚い線維増生像を認め、一部器質化した巨大壁血栓に移行していた。特に右室前壁および心尖部の心筋線維間にはびまん性に好酸球の浸潤がみられた(図7)。洞結節周囲心筋には浸潤性変化は著明ではなかつたが、心内膜よりの線維化の波及が認められた。

肉眼的に脊椎骨、大腿骨、胸骨、肋骨、腸骨・骨髄はそれぞれ全搬に赤色調で、粟粒大、結節性、散在性に灰白色腫瘍塊を混在していた(図8)。組織学的には結節形成の部に一致して、骨髄芽球、前骨髄球、好酸性骨髄球、および好酸性後骨髄球を主体とした著しい腫瘍性増生をみ、同時に巨核

図7. 右室前壁(Elastica-van Gieson染色, $\times 40$): 器質化した壁血栓、心内膜下から筋層にかけての線維増生、および心筋線維間に好酸球浸潤を認める。

図8. 剖検骨髄(左大腿骨): 灰白色腫瘍形成が散在している。

図9. 剖検骨髓組織標本(HE染色, $\times 800$): 好酸球を主とした幼若顆粒球の増殖が著しい.

球, 赤芽球系の著明な減少を認めた(図9). 局部的に大腿骨髓にて間質の増加がみられた.

両側鎖骨上窩, 傍気管, 脾, および腹部大動脈周辺部に最大径 $1.5 \times 1.0 \times 1.0$ cm大のリンパ節腫大あり, 骨髓にみられたと同様な米粒大の灰白色結節を散見した. 組織像にても結節部には骨髓と同様の所見を認めた.

肝は重量1,850g, 脾は365gと腫大し, 好酸球の浸潤を認め, 他に脳硬膜, 腎臓にも浸潤が見られた. 組織学的に脳下垂体被膜に骨髓の結節部と同様の所見を認めた.

血栓は心内にのみ認められ, 全身動静脈には認められず, 血管炎を示唆する所見も認められなかった. また病理解剖学的には死亡直前の腰痛を説

図10. 骨髓好酸球電顕像($\times 4500$)

明し得る明瞭な変化は認められなかった.

骨髓好酸球系細胞の電顕像(図10)では, 細胞の顆粒は, 電子密度の高いものと, 低いものの両者が混在し, 顆粒の大きさは最大 0.8μ に達し, 一般の好中球顆粒よりは大きめであった. fibrillar structureは認められなかった. これらの細胞の顆粒のうち, 電子密度の高い顆粒には明瞭なcrystalは認められず, 無構造不整形の内部構造を有していたり, 好中球顆粒のcrystalloidに類似したのも認め, 電子密度の低い顆粒は好中球のprimary granuleに類似していた. また顆粒の周囲に細隙を生じたり, 胞体内に空胞を認めるものや, 特に成熟型好酸球に中等度の電子密度の大型顆粒を持つものが多くみられた.

考 案

好酸球性白血病は, Stillmanが初例を報告して以来, 既に65年が経過しているが, 未だなおその疾病分類学上の位置づけにかんし論議のある所である. EngfeldtとZetterström²⁾は著明な好酸球増多と, 骨格筋, 皮膚を含む諸臓器への好酸球浸潤を呈した2症例を報告し, 血管炎, 高 γ -globulin血症等, 膠原病様変化の見られる事より, 病因として免疫異常を想定し, disseminated eosinophilic collagen disease (DECD) なる疾患概念を提称し, 好酸球性白血病の实在を疑った. Bousserは1944年より1956年までに好酸球性白血病として報告された29例を検討し, そのうち23例はDECDであり, 4例は慢性骨髓性白血病であり, 2例は不明の点が多く, そのいずれも好酸球性白血病とは認め難いとしている. このように好酸球性白血病の診断が困難であり, 渾沌としている主因は, 一つに大部分の報告例においては増加した好酸球がいずれも成熟型であり, 慢性骨髓性白血病のごとく幼若球の増加を欠く点であり, 好酸球増多を白血病性変化とみず, leukemoid reactionと考え, eosinophilia leukaemoidesなる名称を用いた報告もある. さらには著明な好酸球増多は良性, 悪性を含めた種々の疾患において認められ, 各疾患にoverlapした部分が多い点にあり, Hardyと

Anderson³⁾は、原因不明の好酸球増多を呈する良性から悪性に至る疾患群の一連の共通性を重視し、広くhypereosinophilic syndromesなる疾患概念に一括し、Chusidら⁴⁾はその考えに従い1975年までに報告された57例に14例の自験例を加え詳細に総説を述べている。本邦でも福田ら⁵⁾はこの概念に基づき報告を行なっている。しかしながらこの考え方は、たとえば良性のleukemoid reactionと急性骨髄性白血病をmyeloproliferative diseaseとして一括してしまうごとく、各疾患のdisease entityをさらに不明確なものにしてしまうきらいがある。Zucker-Franklin⁶⁾は好酸球にかんする総説の中でこの点を指摘し、良性のchronic eosinophiliaと予後不良のprogressive eosinophilic syndromesとに分けて記載している。

このように好酸球性白血病をより広範な概念でとらえようとする傾向がある一方、その白血病性変化を重視し、entityを確立しようとする報告がある。Bentleyら⁷⁾は1959年までの自験例1例を加えた21の報告例を検討し、好酸球性白血病を、(1)末梢血あるいは骨髄中の芽球の増加をもつて始まるacute blastic eosinophilic leukemiaと、(2)急性、もしくは慢性に経過する成熟型のmature cell eosinophilic leukemiaに分類し、好酸球性白血病の診断基準として、「経過中に骨髄、もしくは末梢血、あるいはその両方において芽球が異常に増加する事」を挙げている。BenvenistiとUllmann⁸⁾は診断基準として「肝・脾腫、リンパ節腫、著明な持続性の好酸球増多があり、通常、貧血と血小板減少を伴うもの」とし、アレルギー、寄生虫、膠原病、あるいは悪性腫瘍にともなう類似の好酸球増多症は剖検所見により除外できるとした。また形態学的にblastic (acute), immature, matureの3型に分類している。

これらの診断基準に従えば、好酸球性白血病の概念をその立場においてより明確にする事はできる。しかしながら、他の好酸球増多をともなう類似疾患との関連については依然不明な点が多い。特にLöffler心内膜炎との関連については、従来よ

り最も議論の多かつたところである。

Endocarditis parietalis fibroplastica mit BluteosinophilieとしてLöffler¹⁾が報告した2例は45才の女性例と37才の男性例であり、それぞれ約12カ月と約21カ月の経過にて心不全にて死亡している。経過中発熱はみられないが、1例は最高18,600、他例では11,900までの白血球増多があり、70%までの著明な好酸球増多をみる。剖検にて両例とも特に右室に著明な壁在性線維性心内膜炎、および心筋炎の像があり、1例においては右室の大部分を閉塞する線維化した血栓形成を認め、そのために、弁には炎症性変化は認めないが僧帽弁閉鎖不全を呈し、心房の著明な拡大をみる。慢性の臓器うつ血像が見られ、肺のうつ血性浸潤像、にくずく肝、うつ血脾、胸水、腹水、下腿浮腫等がみられたとしている。

Löfflerの報告以来、1962年にはBrinkとWeber⁹⁾が自験例を含め40例をまとめている。1973年にはBrockingtonとOlsen¹⁰⁾が90例をまとめ、それによれば、好酸球増多の原因として、白血病によるものは22例で、そのうち末期にstem cell crisisをきたしたものの4例、慢性骨髄性白血病あるいはDi Guglielmo症候群5例、残りは骨髄芽球の非造血臓器への浸潤がみられた例であつた。好酸球増多が反応性と思われるものは25例で、基礎疾患として、polyarteritis 8例、Hodgkin病2例、他の網内系腫瘍2例、癌2例、抗結核剤によるもの2例、寄生虫疾患3例、喘息6例を認めている。残りの43例については好酸球増多の原因は不明であつたとしている。

本邦におけるLöffler心内膜炎については、岡田¹¹⁾が1957年から1973年の17年間に、剖検例13例、臨床例4例の計20例を発見し、詳細に統計をとつている。それによると、本症に特異な地域差はなく、年齢は4才より71才まで広く分布し、平均33.3才で、男女比は3:1と男性優位傾向がある。約半数例に既往または現症に湿疹、じんま疹、喘息その他のアレルギー性疾患がみられ、白血球増多は9,000から200,000までまちまちである

が全例にみられ、うち好酸球は8%から90%までを占め、時に幼若型の出現もある。その基礎の異常としては、好酸球の過形成13、慢性炎症3、好酸球性白血病3、Hodgkin肉芽腫症1が診断されたと報告している。

今回のわれわれの症例は、高度の白血球増多と、著明な好酸球増多を認め、胸水・腹水・浮腫を呈し、約4年3カ月に至る心不全の経過にて死亡した。剖検にて、両心室に著明な壁在性線維性心内膜炎、および心筋炎を認め、両心室腔内に巨大血栓形成があり、そのために右室においては三尖弁閉鎖不全を呈し、右房の著明な拡張、および洞調律異常をきたしていた。肝・脾は著明に腫大し、臓器うつ血像を認めた。これらの所見はLöffler心内膜炎としてよく一致する。一方、本症例には軽度の貧血、血小板減少、リンパ節腫を認め、剖検骨髓は肉眼的に粟粒大の灰白腫瘤塊の散在をみ、組織学的には前骨髓球、好酸性骨髓球、および好酸性後骨髓球を主とした著しい腫瘍性増生を認めた。また、肝・脾・腎・リンパ節等に好酸球の浸潤を認めた。これらの所見は本症例に白血病性変化のあつた事を示し、前述のBentleyら⁷⁾、BenvenistiとUllmann⁸⁾らの診断基準に従い好酸球性白血病と診断する事ができる。またPh¹染色体は陰性であつた。好酸球性白血病の染色体分析にかんし、Flanneryらは1例にshort Y chromosomeを認めたとし、他にも異常染色体を認めた報告がある。またKauerら、Gruenwaldら¹²⁾はPh¹染色体を認めたと報告し、それにより好酸球性白血病は慢性骨髓性白血病の亜型ではないかと考えた。しかしながら他の多くの報告例では染色体異常はみられず、Ph¹陽性例はむしろ慢性骨髓性白血病に好酸球増多を伴つたものと考えられる。したがつて本例においてもPh¹が陰性であつた事は慢性骨髓性白血病を除外し、好酸球性白血病がmyeloproliferative disordersの中で別個の位置を占めるものであると考えさせる。

本症例で特に注目される事は、好酸球の形態学的変化、特にその顆粒に通常的好酸球とは異なる

所見が得られた事である。本症もしくはその類似疾患の好酸球に、光顕的に通常と異なる所見がある事は以前より多くの例において指摘されてきている^{3) 5) 13)}。それらの共通の所見としては、顆粒の分布が疎で、大小不ぞろいであり、胞体は染色性がやや淡で、胞体内に空胞を有するものが多く、核に過分葉傾向がみられる。本症例においても同様の所見であつた。組織化学的に本症の好酸球を検索した報告は少ないが、Ackerman¹³⁾はPAS染色陽性を示す事より、胞体内にglycogenの貯留が多い事を述べ、その際、顆粒についてはsaliva-resistantであり、glycogenの量に平行して胞体内のphosphorylase活性も上昇していたと報告している。本症例においても、好酸球は胞体、顆粒ともに中等度陽性を示した。Miale¹⁴⁾によれば通常的好酸球はPAS陰性である事と比べれば興味深い。

電子顕微鏡学的に本症もしくはその類似疾患の好酸球を検索した報告は現在までに少数をみるにすぎない^{6) 13) 15) ~ 18)}。Ackerman¹³⁾は好酸球性白血病細胞内にfibrillar formationを認め、胞体内のglycogenの貯留が豊富で、滑面小胞体が多いとし、好酸球顆粒に特徴的なcrystalを認めたと述べている。しかしながら本症例においては、fibrillar formationは認められず、好酸球顆粒には、電子密度の低い大型の、好中球のprimary granuleに類似したものと、電子密度の高い顆粒とが混在しており、明瞭なcrystalは認められなかつた。また顆粒の周囲に細隙を生じたり、胞体内に空胞を認めるものや巨大顆粒を持つものもあつた。類似の所見は近年、好酸球性白血病例^{6) 16) 17)}、好酸球増多を伴う急性骨髓性白血病例¹⁵⁾、播種性好酸性膠原病例、さらにLöffler心内膜炎例¹⁸⁾等において観察されてきている。特にYamら¹⁵⁾は、好酸球と思われた細胞が組織化学的に好中球の性質を有し、本態は好中球であるとし、これらを“pseudoeosinophil”と呼んでいる。われわれの例においても、好酸球は光顕的に好中球との区別が困難な事があり、電顕的に好中球顆粒と類似の顆粒を認め、組織化学的にも通常と異なる所見を呈した点興味深い。

これら異型好酸球が好酸球性白血病に特徴的な所見であるかどうかはさらに検討を要する。しかしながら、好酸球性白血病、Löffler心内膜炎、播種性好酸性膠原病等の原因不明の好酸球増多症と密接に関係している事が推測される。

従来より好酸球性白血病として報告された中に、Löffler心内膜炎類似の病態を認めた例は多く、Bentleyら⁷⁾によると約20%に心室内血栓を認めるという。さらに好酸球性白血病以外にも、他の種々の好酸球増多症において認められており、SpryとTai¹⁸⁾によれば、原因が何であれ、長期間 $1 \times 10^8/\text{dl}$ 以上の好酸球増多があれば、心筋症を呈する頻度が高いといわれる。その成因としてZucker-Franklin⁶⁾は、好酸球に心内膜で壊死を起こさせる物質が含まれているためと推測し、Yamら¹⁵⁾は、その機序として、好酸球増多が長期間続くと、心の機械的収縮により心室内において多数の好酸球が破壊され、心室内に好酸球由来の化学物質、水解酵素の貯留をきたし、やがて心内膜を障害するに至ると説明している。また、いわゆるhypereosinophilic syndromeでは好酸球の血中内寿命が延長しているとの報告があり、この事も心内膜障害をきたす一因となる事が推定される。

一般に好酸球は好中球と類似の機能を有し、chemotaxis, phagocytosis, degranulation等をきたす事が知られており、最近では特に免疫反応との関連が追求されてきている⁶⁾。SpryとTai¹⁸⁾は、Löffler心内膜炎の好酸球は、IgGおよびC3bをcoatした赤血球を貪食し、空胞、および変性顆粒を持つ事を観察し、好酸球が変性したIgG、もしくはIgEと接触するとそれらを空胞内に貪食し、中毒物質を血中に放出すると推測している。この中毒物質については好酸球顆粒内の蛋白、顆粒基質内のmyeloperoxidase等の可能性を挙げており、さらに好酸球性白血病の好酸球内に組織thromboplastin様物質が見いだされたとの報告もある¹⁹⁾。

一方、chronische parietale Endocarditis (Fossel), diffuse parietal endocardial sclerosis (Cormeau), endomyocardial fibrosis (Davies) 等の好

酸球増多を伴わない原因不明の心内膜炎が報告されており、特にDavies' endomyocardial fibrosisとLöffler心内膜炎とで相違を発見できないとする報告もあり¹⁰⁾、好酸球と心内膜炎との関連はさらに検討を要すると思われる。

本症例でさらに注目される事は、循環障害にかんするdataである。Löffler心内膜炎は最初Friedl Pick症候群に類似したうつ血性心不全を呈する事により注目されたが、その循環動態を生前に検討し得た報告は少ない²⁰⁾。本症例においては生前に、心カテーテル、心脈管造影、echocardiogram等によりその特異な循環動態を解析し得た点、貴重な例であつたと思われる。

結 語

著明な好酸球増多と心不全症状を有し、生前に心生検、および血行力学的にLöffler心内膜炎を診断しえ、剖検にて確認し、さらに好酸球性白血病と思われる所見を認めた1例を報告した。本例の好酸球には、細胞化学的、および電子顕微鏡学的に、特にその顆粒に通常とは異なる所見があり、好酸球性白血病とLöffler心内膜炎との関連に一役を担うものと考えられた。

文 献

- 1) Löffler W: Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie. Ein eigenartiges Krankheitsbild. Schweiz med Wschr 66: 817, 1936.
- 2) Engfeldt B and Zetterström R: Disseminated eosinophilic "collagen disease". A clinical and pathological study of a clinical entity related to Löffler's syndromes. Acta Med Scand 153: 337, 1956.
- 3) Hardy W and Anderson E: The hypereosinophilic syndromes. Ann Intern Med 68: 1220, 1968.
- 4) Chusid MJ, et al: The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine 54: 1, 1975.
- 5) 福田信二, 他: Hypereosinophilic syndromeの1症例. 日内会誌 64: 809, 1975.
- 6) Zucker-Franklin D: Eosinophil function and disorders. Advance Intern Med 19: 1, 1974.
- 7) Bentley HP, et al: Eosinophilic leukemia. Report of a case, with review and classification. Amer J Med 30: 310, 1961.
- 8) Benvenisti DS and Uhlmann JE: Eosinophilic

- leukemia. Report of five cases and review of literature. *Ann Intern Med* 71: 731, 1969.
- 9) Brink AJ and Weber HW: Fibroplastic parietal endocarditis with eosinophilia. Löffler's endocarditis. *Amer J Med* 34: 52, 1963.
 - 10) Brockington IF and Olsen EGJ: Löffler's endocarditis and Davies' endomyocardial fibrosis. *Amer Heart J* 85: 308, 1973.
 - 11) 岡田了三: 特発性心筋症—本邦におけるLöffler心内膜炎について—。循環器科 1: 135, 1977.
 - 12) Gruenwald H, et al: Philadelphia chromosome in eosinophilic leukemia. *Amer J Med* 39: 1003, 1965.
 - 13) Ackerman A: Eosinophilic leukemia. A morphologic and histochemical study. *Blood* 24: 372, 1964.
 - 14) Miale JB: Laboratory medicine: Hematology. 4th ed CV Mosby Co, Saint Louis, 1972, p 296.
 - 15) Yam LT, et al: Pseudoeosinophilia, eosinophilic endocarditis and eosinophilic leukemia. *Amer J Med* 53: 193, 1972.
 - 16) Schaefer HE, et al: Eosinophilenleukämie, eine unreifzellige Myelose mit Chloroacetatesterase-positiver Eosinophilie. Eine morphologische und zytochemische Untersuchung zur Problematik monophyler Myelosen. *Blut* 26: 7, 1973.
 - 17) Ruzicka F, et al: Drei Fälle von Eosinophilenleukämie mit atypischer Granulation in Eosinophilen und Neutrophilen. *Blut* 32: 337, 1976.
 - 18) Spry CJF and Tai PC: Studies on blood eosinophils. II. Patients with Löffler's cardiomyopathy. *Clin exp Immunol* 24: 423, 1976.
 - 19) Maliewicz B, et al: Recherches sur l'activité thromboplastique des éosinophiles d'un malade souffrant de la leucémie éosinophilique. *Haematologia* 5: 439, 1971.
 - 20) Blair HT, et al: Unusual hemodynamics in Löffler's endomyocarditis. *Amer J Cardiol* 34: 606, 1974.