下垂体機能不全を合併した Weber-Christian 病の 1 例

筑波大学臨床医学系内科

川井 紘一[◇] 久貝 信夫 木村 哲 花田 尚
中沢 正樹 山下亀次郎 尾形 悦郎

筑波大学臨床医学系皮膚科

上野 賢一

A CASE OF CHRONIC RELAPSING FEBRILE NODULAR PANNICULITIS (WEBER-CHRISTIAN DISEASE) ASSOCIATED WITH PITUITARY DYSFUNCTION

Koichi KAWAI, MD, Nobuo KUGAI, MD, Satoshi KIMURA, MD, Takashi HANADA, MD,
Masaki NAKAZAWA, MD, Kamejiro YAMASHITA, MD and Etsuro OGATA, MD
Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, The University of Tsukuba
Kenichi UENO, MD

Department of Dermatology, Institute of Clinical Medicine, The University of Tsukuba

概要 老人のWeber-Christian病は希である。我々は1年以上にわたり周期的に生ずる高熱、発疹、全身倦怠感、意識障害等の症状を呈した67才の男性を皮膚生検像、試験開腹を含む各種の検索の結果、Weber-Christian病と診断した。本患者は加えて、発熱時に120mEq//程度の低Na血症を呈した。この原因は間脳-下垂体の機能異常によるglucocorticoid分泌不全により、SIADH様状態を呈したためと診断した。その他の下垂体機能異常として、低血糖刺激に対するGH分泌低下、TRHによるPRLの過剰分泌、TSHの遅延分泌反応を認めた。ACTH分泌は低血糖刺激および発熱には反応しないが、メトピロンには反応した。これらの結果に併せ、CTスキャン等の検討では脳の萎縮しか見い出せなかつたことより、視床下部における機能的異常が最も考えられた。この視床下部異常や意識障害という脳の機能異常とWeber-Christian病との直接的因果関係は証明できなかつた。しかしながら文献的考察から、原因の一つとして脳の退行変性により生じた脂肪に脂肪織炎が生じた可能性が示唆された。

緒 言

“Relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis”としてその病像が表現されるWeber-Christian病¹⁾²⁾は比較的希な疾患であり、本邦では昭和52年5月までに207例³⁾の報告がなされている。本症の病因は明らかでなく、発熱・発疹の他、脾臓疾患、出血傾向、関節痛等多彩な全身症状を伴うものが報告されている⁴⁾。

我々は周期的におこる高熱・発疹・意識障害等を主訴に来院した67才の男性を、皮膚生検を含む種々の検索によりWeber-Christian病と診断するとともに、発熱時に生ずる低Na血症より下垂体機能不全を合併していることを知りえた。そこでこの低Na血症、下垂体機能不全の性質を報告するとともに、Weber-Christian病と下垂体機能不全との関係について考察を行なつた。

症 例

患者： 67才，男。

〔昭和54年10月26日受稿〕

主訴： 繰り返す高熱。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 27才時吐血（胃潰瘍と診断された）。

現病歴： 昭和51年10月、突然40℃程度の発熱があり、意識が混濁した。右側腹部痛の他、体のあちこちを痛がり、尿が赤いことにも気付いた。近医に入院、急性腎盂腎炎と診断され、血尿があるとも言われた。抗生物質等による治療が行なわれ、軽快退院した。52年に入ると1ヵ月に1回程度、血尿以外は同様な症状を伴う発熱が生ずるようになった。体の痛む部分に紅斑が生ずることに気付いた。最初のうちは下熱剤で発熱は軽快していたが、次第に発熱の頻度が増すことや下熱剤が無効になったため、昭和53年1月本院に精査のため入院した。

入院時現症： 身長160cm、体重52kg、体温35.7℃、脈拍68/分、整、血圧170/100mmHg、意識は清明であり、顔面・頸部・胸部に異常所見はなかつた。腹部では右側腹部に手拳大の抵抗を触れ、軽度の圧痛があつた。前立腺肥大はなかつた。神経学的にも特記すべき異常は見られなかつた。眼底； Scheie H₂S₂。

入院時一般検査成績： 入院時は下熱後5日目であつた。主要検査成績は表1にまとめたごとくであつた。血液学的検査では貧血、白血球減少と軽度の血小板数の減少が見られたが、骨髓像には特記すべき異常はみられなかつた。好酸球増加は認められなかつた。血清鉄、UIBCはともに低値であつた。凝固系の異常や出血傾向は見られなかつた。血沈の亢進・CRP陽性所見は無熱期にも認められた。入院時尿所見に異常は認められなかつた。生化学・血清学的検査、胸部・腹部X線像、心電図に特記すべき所見は認められなかつた。

入院後の経過： 図1に示すように臨床像の特徴として、本患者の発熱が、①約10日周期の間歇熱である。②抗生物質が無効である。発熱時には、③倦怠感、悪感が非常につよい。④顔面、指間、上下肢、体幹部を含む全身の10ヵ所以上に皮下硬結、圧痛を伴う紅斑が生ずる。⑤右肩、項部、右側腹部の痛みを訴える。⑥傾眠程度に意識レベルが低下し、失禁が見られ、精神的には不気嫌、興奮気味となる。⑦四肢が強直痙攣性になり、Kernig様徴候を示す。⑧CRP・血沈が増加を示す。以上の諸点が明らかとなつた。

表1. 入院時一般検査所見

Urinalysis		bone marrow; n.p.		Na	139 mEq/l
pH	6.1	PT	11.6 sec (Cont. 11.5)	K	3.5 mEq/l
Protein	(-)	PTT	28.4 sec (Cont. 26.4)	Cl	97.5 mEq/l
Sugar	(-)	ESR	78 mm	Ca	4.0 mEq/l
Occult blood	(-)	Blood chemistry		P	3.3 mg/dl
Sediment; n.p.		TP	6.8 g/dl	FBS	85 mg/dl
Feces		Alb	49.3%	Amylase	282 dyeU/dl
Occult blood	(-)	α_1 -gl	4.5	(正常値, 100—350 dyeU/dl)	
Parasites	(-)	α_2 -gl	11.0	Serological studies	
Hematological studies		β -gl	12.7	CRP	4(+)
RBC	268×10^4	γ -gl	22.3	RA	(-)
Hb	8.0 g/dl	BUN	16.9 mg/dl	ASO	(-)
Ht	25.1%	Creatinine	1.3 mg/dl	HBs-Ag	(-)
WBC	2300	UA	3.9 mg/dl	STS	(-)
St	18%	T-cho	164 mg/dl	TPHA	(-)
Sg	60	GOT	29 U	Ig-G	2200 mg/dl
L	19	GPT	13 U	Ig-A	270 mg/dl
M	3	LDH	351 U	Ig-M	88 mg/dl
E	0	Alk-P-ase	7.9 KA-U	ANF	10倍以下
B	0	Ch-E	0.42 pH	C ₃	85 mg/dl
Platelet	10.2×10^4	TTT	4.0 U	C ₄	100 mg/dl
Reticulo	10‰	ZTT	11.8 U	CH ₅₀	43.9 mg/dl
Serum Fe	46 μ g/dl			Direct Coombs	(-)
UIBC	164 μ g/dl			Indirect Coombs	(-)

図1. 入院後の経過

発熱の原因の検索： 腎・尿路系の精査を尿の細菌学的検査、IVPを含め行なつたが異常を見出し得なかつた。結核・ブルセラ・レプトスピラ・マラリアを含む各種感染症および悪性腫瘍に対する検査、さらにはエチオコラノロン熱に対する検査を行なつたが、特別な陽性所見は得られなかつた。3月24日試験開腹が行なわれた。肉眼的には肝・胆道・脾・後腹膜・リンパ節を含め異常は認められなかつたが、脾臓は正常の約2倍の大きさを示していた。摘脾・肝およびリンパ節の生検を行なつたが、組織学的には脾臓・リンパ節に非特異的炎症所見が見られたのみであつた。

皮疹に関する検索： 全身の皮疹は陥凹を残して治癒する部分も見られた。また皮膚生検を行なつた部位から多量の浸出物が生じ、治癒し難い傾向が見られた。

皮疹の組織学的所見 (図2)： 3回にわたつて行なつた生検所見は原則的にはほぼ共通していた。表皮は菲薄化している以外著変はない。表皮直下乳頭層から乳頭下層にかけて軽度浮腫性で、結合組織の変性がみられる。血管周囲性にリンパ組織球性浸潤が軽度ないし中等度にあり、一部の血管内皮は肥厚、また血管の拡張と充血のみられるところもある。上記血管周囲性浸潤には、ところによつて好中球と核破片とが混在している。汗腺周囲にはリンパ球浸潤をみる。

主病変は皮下脂肪組織 (panniculum) にある。隔壁および分葉間は淡紅色を呈し壊死性で、ここに好中球・リンパ球および核破片が混在し、いわゆるnecrobioticな像を示す。少数の赤血球・好酸球および組織球 (lipophagic histiocyte) もみられるが、脂肪肉芽腫 (lipogranuloma) を形成するに至つておらず、また巨細胞も出現していない。壊死性血管炎の像はない。ここでは弾力線維は消失

図2. 上腕硬結部皮膚生検組織像

- a. 全体像 (HE), 脂肪組織の好中球を主体とする細胞浸潤。一部necrobiotic, 一部組織球による脂肪貪食がみられる。

図2-b. 拡大像-I (HE). 脂肪組織におけるlipophagicな組織中への浸潤。

図 2-c. 拡大像—II (HE). 脂肪組織におけるnecrobiosis, 好中球, 核破片 (leukocytoclasia) の存在。

し、嗜銀線維の発達は悪い。

以上のようにneutrophilic necrotic panniculitisの像を示した。

表 2. 発熱の原因検査

尿・血液・胆汁培養：一般細菌陰性
喀痰培養：一般細菌・結核菌とも陰性
髄液検査：圧・150—5ml→110mmH ₂ O, 総タンパク・30 mg/dl, グルコース・47 mg/dl, 細胞・ $\frac{1}{2}$
CT スキャン：大脳皮質の萎縮像
IVP・DIC・リンパ管造影・腹部血管撮影：異常なし
肝シンチグラム (^{99m} Tc-phytate)・全身シンチグラム (⁶⁷ Ga-Citrate)：異常なし
各種ウイルス抗体価：異常なし
Leptospira 血清反応・Brucella 凝集反応 (予研)：陰性
マラリア血液所見：陰性
尿中エチオコロン値：14.2—785 μ g/d (発熱時に増加せず)
試験開腹時生検組織像：肝・正常, リンパ節および脾臓・非特異的炎症像

表 3. 低Na血症に関する検査

	発熱時	非発熱時
血清 Na (mEq/l)	121	139
K (mEq/l)	4.4	3.6
Cl (mEq/l)	89.2	105
血漿浸透圧 (mOsm/l)	249	278
尿・浸透圧 (mOsm/l)	494	515
尿量 (ml)	1500	1900
尿中排泄量 Na (mEq/d)	127	105
尿中排泄量 K (mEq/d)	70	32
17OHCS (mg/d)	2.0	3.0
17KS (mg/d)	6.2	2.7
血漿レニン活性 (ng/ml/h)	0.5	1.7
血漿アルドステロン値 (pg/ml)	20	35

神経学的検索：表 2 に示すように髄液・脳波・頭部X線撮影・CTスキャン等の検査を行ったが、脳室の拡大を伴う大脳皮質の萎縮が異常としてとらえられたに過ぎなかった。

低Na血症について：発熱時に120mEq/l程度の低Na血症が生じた。表 3 に示すように低Na血症時には血漿浸透圧は確かに減少しているにもかかわらず、尿浸透圧はそれを上廻っており、尿中にはNaが低Na血症を示さない時と同程度排泄されていた。早朝、臥位の血漿レニン活性が低値で

表 4. 内分泌検査結果

ACTH 負荷試験 (¹⁻²⁴ACTH-Z 0.5mg im, 3 日連続投与)

	前	前	投与第1日	投与第2日	投与第3日	後	後
尿中17OHCS (mg/g・クレアチニン)	1.7	1.5	9.0	24.8	30.1	27.5	9.9
尿中17KS (mg/g・クレアチニン)	5.2	8.9	15.1	17.9	25.4	20.3	9.5

メトピロン試験 (1 日・3g (0.5g×6) po 2 日間)

	前	前	投与第1日	投与第2日	後	後
尿中17OHCS (mg/g・クレアチニン)	3.3	3.8	8.9	17.8	17.6	4.0
尿中17KS (mg/g・クレアチニン)	7.6	8.0	6.1	10.5	8.2	8.3

* 第2日目1g投与したところで発熱がつよく、デキサメサゾン1mgを筋注した。

インスリン低血糖負荷試験 (レギュラーインスリン 0.075 U/kg, iv)

	前	30分	60分	90分	120分
血糖 (mg/dl)	70	16	31	45	53
血漿成長ホルモン (ng/ml)	1	2	4	4	3
血漿 cortisol (μg/dl)	5.7		10.9	11.9	

LH-RH, TRH 同時負荷試験 (LH-RH 100 μ g+TRH 500 μ g, iv)

	前	15分	30分	60分	90分
血漿 LH (mIU/ml)	31	84	97	78	64
FSH (mIU/ml)	47	56	62	66	61
TSH (μU/ml)	5.2	12	13	11	11
PRL (ng/ml)	26	195	193	145	115

* 血清 T₄；10.0 μ g/dl, 血清 T₃；109 ng/dl, T₃ RU；33.4% 血清テストステロン；3.8 ng/ml, 血清エストラジオール 104 pg/ml.

あつた。

下垂体機能検査(表4): 尿中17OHCSの基礎値は低く、ACTH負荷試験でその階段状の増加が見られた。メトピロン試験でもやや反応の遅延があり、血中コルチゾールの基礎値は低く、insulin低血糖に対する増加も低値であつた。

さらに低血糖刺激に対するGHの分泌が低下していた。TRHに対するTSHの反応にも遅延傾向がみられ、またプロラクチン過剰分泌がみられた。一方血漿テストステロン値は正常下限にあり、LHRHに対してLH・FSHは過大反応を示した。

診断後の経過: 二次性の副腎不全による低Na血症およびWeber-Christian病に対しglucocorticoidを投与した。発熱の前兆である微熱・倦怠感・筋肉痛が出現した時点でdexamethazone 1mgを投与することで発熱・発疹を抑えることができた。しかし長期(3カ月)にわたるうち、その服用回数が増してきた。そこで現在、間歇期の副腎不全を予防する意味で発熱の前駆時にACTH (1^{24} ACTH・Z, 0.5mg)を筋注している。このような処置により患者は平常の生活を送ることが可能となり、その状態で1年間経過観察中である。

考 察

本例は入院中の経過でも示したように周期的に生ずる発疹、腹痛を含む身体各所の痛みを示し、皮膚生検でWeber-Christian病の所見が得られた。真皮中浅層の変化は一見Sweet病 (acute febrile neutrophilic dermatosis)を思わせるが、Sweet病ではかかる深在性病変はなく、かつ臨床的に膿疱を認めないので否定し得る。組織学的診断としてはWeber-Christian病に相当し、Stageでいえば第1期(急性炎症期)から第2期(食食期)に移行する時点のものと考えられる。しかしKernig様徴候、意識障害を伴うため、さらに種々の検討が加えられ、視床下部の機能異常が見い出された。試験開腹所見・アミラーゼ値の変動等から脾疾患の合併は否定され、また発症初期に認められた血尿も本症に見られる出血傾向によるものとして説明した⁷⁾。

本患者が典型的なWeber-Christian病と異なる点をまとめると高令男子であること、肝腫大、高脂血症が見られないこと、意識障害が高度であつたことなどである。年令、性については67才、男性という報告⁹⁾もあり、また肝腫大も50%の頻度と報告されている⁹⁾。本疾患に意識障害・精神異常を伴つたという報告もいくつかあるが¹⁰⁾¹¹⁾、この症例はこれに加え項部強直様に見える強度の項部痛、除脳強直様姿勢をとつたことから髄膜炎が疑われた。これは既述の如き理由で否定されるとともに、発熱時に低Na血症が生ずることが発見された。こうして、項部強直、上下肢の強直とも発疹近傍の筋肉痛、関節痛に対する防御反応と考えられ、意識低下の原因として、Weber-Christian病そのものの過程¹⁰⁾のほか低Na血症が関与しているものと思われた。

低Na血症に関する検討(表4)から部分的と思われるACTH分泌不全が考えられた。また発熱時に17OHCS分泌の増加が見られず、低Na血症は発熱と平行しており可逆的であり、glucocorticoid投与により低Na血症が軽快したこと、以上の諸点から、二次性の副腎不全に伴う低Na血症⁵⁾⁶⁾と診断した。また本患者のACTH分泌はメトピロンの刺激に対しては反応するが、発熱や低血糖では分泌が充分刺激されず、かつ非刺激時の分泌も低いと考えられた。さらにGH分泌能、TSH、PRLのTRHに対する反応性にも異常があり、間脳-下垂体系の異常、特に視床下部異常が示唆された。老化や発熱に伴いこのような下垂体機能異常が生ずることは報告されていない¹²⁾。一方、本疾患で尿中17OHCS・17KS値の低下、副腎の萎縮が見られたとの報告もあり⁷⁾、Weber-Christian病で一元的に説明しうるものか興味のあるところである。すなわち、Weber-Christian病の原因は明らかでないが、本疾患では全身の固有脂肪織のみならず、脂肪化した肝細胞、骨髓等にも炎症が生じ、全身の中性脂肪を中心に展開される系統的疾患とも考えられている¹³⁾¹⁴⁾。本患者では脳の萎縮があることから、頭蓋内組織のどこかに脂肪織炎が生じ、そ

のために意識障害や間脳下垂体系の機能異常が生じたとも考えられる。

結 語

周期性の高熱、発疹の他に意識障害を呈する67才の男性をWeber-Christian病と診断しえたが、同時に発熱時低Na血症を呈することより下垂体の機能異常を合併していることが明らかとなった。そこで本患者にみられた意識障害と下垂体機能不全・Weber-Christian病との関係について考察を加えた。

文 献

- 1) Weber FP: A case of relapsing non-suppurative nodular panniculitis showing phagocytosis of subcutaneous fat-cells by macrophages. *Brit J Dermat* 37: 301, 1925.
- 2) Christian HA: Relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis. *Arch Inter Med* 42: 338, 1928.
- 3) 飯島正文, 他: Weber-Christian 病について. *日皮会誌* 89: 599, 1979.
- 4) 西山茂夫: Weber-Christian 病, とくにその概念と組織病因について. *内科* 25: 858, 1970.
- 5) 宮崎達男, 荒木嘉隆: 副腎機能低下症と低ナトリウム血症. *日本臨床* 33: 2055, 1975.
- 6) Ahmed ABJ, et al: Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucosteroids. *J Clin Invest* 46: 111, 1967.
- 7) 吉岡慶一郎, 他: 全血球減少症並びに各種凝固因子異常を伴った Webre-Christian 病の一部検例. *最近医学* 14: 3325, 1959.
- 8) 内村 功, 他: 高令糖尿病患者に合併した Weber-Christian 病の1例. *Geriat Med* 14: 33, 1976.
- 9) 飯野四郎, 鈴木秀郎: 症例解説, Weber-Christian 病. *最新医学* 24: 1767, 1969.
- 10) 長畑正道, 森松義雄: 精神症状を呈した systemic nodular panniculitis (Weber-Christian 病) の一例. *精神神経学雑誌* 65: 368, 1963.
- 11) 佐藤良夫, 赤井 昭: Weber-Christian 病の臨床と病理. *皮膚科の臨床* 7: 230, 1965.
- 12) 松倉 茂, 吉本祥正: 老年者の内分泌機能, 下垂体ホルモン. *ホルモンと臨床* 21: 1, 1973.
- 13) Steinberg B: Systemic nodular panniculitis. *Amer J Path* 29: 1059, 1953.
- 14) 永原貞郎, 他: Weber-Christian 病の病理. *総合臨床* 14: 666, 1965.