

軟部好酸球性肉芽腫の臨床

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）

森 敬一郎，熊 田 馨，松 田 晉

〔原稿受付：昭和53年9月11日〕

Clinical Management of Eosinophilic Granuloma of the Soft Tissue

KEIICHIRO MORI, KAORU KUMADA and SUSUMU MATSUDA

The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

Eosinophilic granuloma of the soft tissue, subcutaneous granuloma or lymphadenopathy with eosinophilia, is now regarded as an independent entity among eosinophilic granulomatous diseases. Clinical managements of this disease are discussed, reporting 4 cases.

Since the natural history, though probaby benign, is not yet clear and no radical treatment is found, too excessive treatment with massive administration of steroid, irradiation or aggressive reduction surgery is not advisable.

For this disease we need tenacious observations of long term. ^{67}Ga -scintigram is useful for the follow up study because ^{67}Ga is abnormally accumulated in the granuloma.

はじめに

症 例

好酸球浸潤をともなう肉芽腫病変のうち、皮下の軟部組織やリンパ節を主たる病変部位とする、いわゆる軟部好酸球性肉芽腫 (Eosinophilic granuloma of the soft tissue) は、その臨床所見や病理組織像よりみて、骨、肺、皮膚、胃腸管、膀胱・前立腺に発生する好酸球性肉芽腫とは異なる1つの独立した疾患とされている⁵⁾。近年その報告例は増加し、特に耳下腺部に好発するため耳鼻科領域での報告が多いが、一般外科を受診することもある。

著者らはこれまでに4例を経験したので、それらを供覧し若干の考察を加える。

〈症例1〉37才，男，会社員。

主訴：右側頭部および右耳介前部無痛性腫瘍。

家族歴：特記すべきことなし。

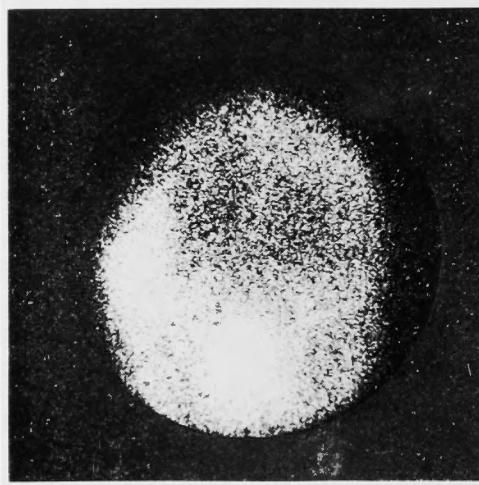
既往歴：14年前、右耳介前部に硬結をみとめ某大学病院にて生検を受け、「慢性炎症」として放置された。

現病歴：約8年前より右側頭部に腫瘍を触知し、5年前より徐々に増大する傾向を示す。疼痛、発赤、局所皮膚温上昇をみとめたことはない。全身状態は常に良好であった。

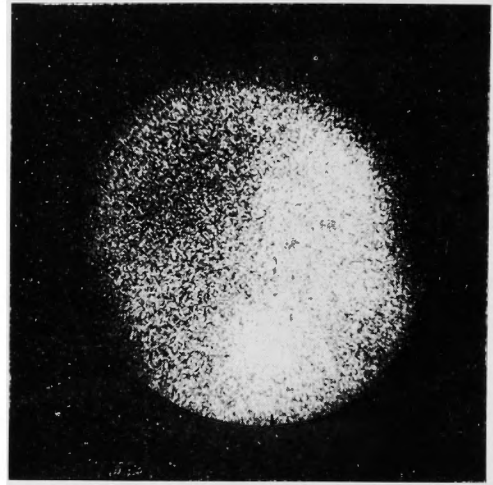
現症：体格中等。栄養良。心肺に異常なし。肝脾触知せず。両下腿皮膚に淡褐色の色素沈着あり。

局所所見：右側頭部腫瘍は、約14×10cm境界不明瞭

Key words: Granuloma, Eosinophilic granuloma, Soft tissue, Eosinophilia, ^{67}Ga -scintigram,
Present Address: The 2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku,
Kyoto, 606, Japan.



A-P



R-L

図1 ^{67}Ga シンチグラム：頭部シンチグラムにて、右側頭部、耳介前部、軟口蓋部の腫瘍に一致して ^{67}Ga の集積をみとめる。

であり、実質性軟で波動や圧縮性はない。頭蓋骨よりの可動性は比較的良好で、圧痛はみとめない。局所皮膚はやや浮腫状に肥厚している。

右耳介前部に小指頭大のリンパ節様腫瘍が2ヶ触知される。

軟口蓋右側に膨隆腫脹しているが、発赤、圧痛はない。

検査所見：検尿、異常なし。検便、虫卵(－)。赤沈 5mm/h. ツ反 $\frac{2 \times 1}{3 \times 6}$ 。梅毒血清反応(－)。CRP(－)。ASLO 166 Todd units. LE test(－)。トキソプラズマ反応(－)。末梢血所見、RBC 496×10^4 , Hb 14.1 g/dl, Ht 43%, Platelet 18×10^4 , WBC 9500 (St 3%, Seg 12%, Ly 20%, Eo 65%)。血清 GOT・GPT・LDH・ChE・Al-P・Acid-P・Amylase の各値はすべて正常。血清総蛋白量 7.8 g/dl (Alb 58.4%, Gliba₁ 3.1%, α_2 5.7%, β 10.3%, γ 22.5%)。免疫グロブリン IgG 2324mg/dl, IgA 245mg/dl, IgM 135 mg/dl, IgE 1867 IU/ml。尿中 17 KS 9.25mg/day・17 OHCS 2.60mg/day。

胸部X線写真、異常なし。全身骨X線写真、punched out lesion を認めず。

骨髓穿刺所見、成熟好酸球の著しい増加はあるが悪性所見はみとめない。

^{67}Ga シンチグラム、腫瘍部に一致して摂取増加をみとめる (図1)。

耳下腺造影、び慢性炎症像のみで特異所見はない。

外頰動脈造影、腫瘍部に血管増生をみとめず、浅側頭動脈は腫瘍により外側に圧排されている。

治療：腫瘍摘出および確定診断の目的で手術をおこなったが、側頭部腫瘍は境界不明瞭のため全摘出困難であり生検にとどめた。右耳介前部のリンパ節は摘出し、軟口蓋腫脹部、下腿皮疹部の生検もおこなった。側頭部腫瘍は淡黄色で被膜をみとめず、浮腫の強い皮下組織の外観を呈していた。

組織所見：皮下組織内にリンパ細胞が新生し、これを囲んで好酸球、リンパ球の著明な浸潤をみとめる (図2)。リンパ節ではリンパ細胞が増生腫大しており好酸球浸潤がみとめられるがその浸潤の程度は皮下組織ほど著しくはない (図3)。軟口蓋部組織にも粘膜下に好酸球が浸潤しているがリンパ細胞形成はない。下腿皮疹部皮膚生検でも血管周囲が浮腫状であり軽度好酸球浸潤をみとめる。

術後経過：軟部好酸球性肉芽腫の診断にてプレドニン計1000mg投与、側頭部X線照射計3000Rをおこない腫瘍は縮小し、白血球数 $6200/\text{mm}^3$ 、分画中好酸球2%に減少した。約半年後右耳下腺部腫脹をきたしたが同部のX線4000R照射にて腫脹は消失した。術後3年の現在、好酸球10%である。

〈症例2〉43才、男、会社員。

主訴：右耳下腺部腫瘍。



弱 拡 大

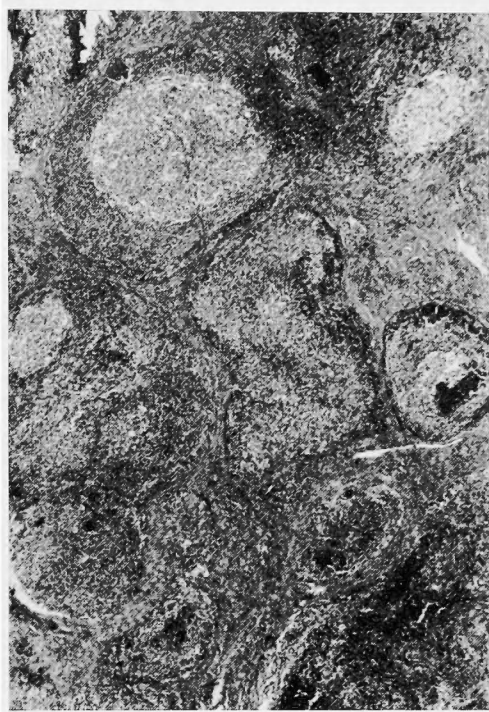
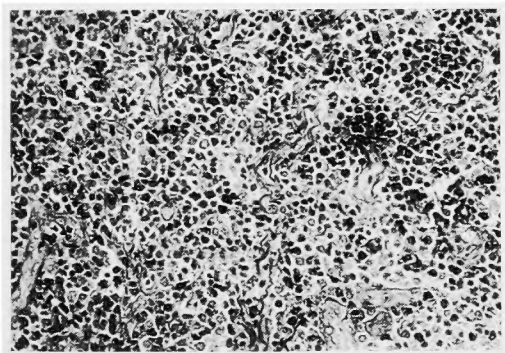


図 3 リンパ節組織像



強 拡 大

図 2 側頭部腫瘍組織像

家族歴：特記すべきことなし。

既応歴：5才頃より右耳下腺部に腫瘍をみとめていたが緩徐に増大してきたため15才の時某大学病院を受診し、摘出困難にて放射線治療を受け腫瘍は消失した。現在まで同部に異常をみとめない。

現病歴：約6年前より左耳下腺部に母指頭大の腫瘍をみとめていたが疼痛等自覚症状はなく放置していた。徐々に増大するため4年前同腫瘍の生検を受け、

「好酸球浸潤性慢性リンパ節炎」として経過観察されていた。なおも緩徐ではあるが同部腫瘍は増大し、時に掻痒感をともなうようになり来院した。

〈症例3〉29才，男，自営。

主訴：両耳介後部，右耳介前部無痛性腫瘍。

家族歴：特記すべきものなし。

既応歴：尋麻疹(+)，半年前左慢性中耳炎にて手術を受ける。

現病歴：3～4年前より両側耳介後部に無痛性小豆大腫瘍のあるのに気付いていたが放置していた。半年前の中耳炎の手術後腫瘍増大し、時に掻痒感も出現したので来院した。

〈症例4〉21才，男，学生。

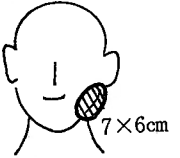
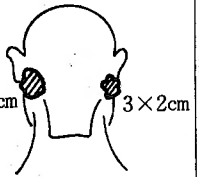
主訴：後頭部無痛性腫瘍。

家族歴：特記すべきものなし。

既応歴：特記すべきものなし。

現病歴：約3年前より後頭部右側に母指頭大の腫瘍を触知していたが疼痛なく放置していた。半年前より徐々に増大し、4ヶ月前より頸部右側のリンパ節腫脹にも気付いている。

表 1

症例	初年 発 年 齢	腫 瘤 (図4)	リンパ節 腫 脹	皮 疹	血 沈 mm/h CRP	白血球数 (mm^3) 好酸球分画	免疫グロブリン (mg/dl)	組 織 像	治 療	経 過
I 37才 ♂	23才	14×10cm 	(+) 右耳介 前 部	両下腿	10 (-)	9500 66%	IgG 2324 IgA 245 IgM 135 IgE 1867 (IU/ml)	皮下組織 リンパ細胞新生 好酸球浸潤著明 リンパ節 リンパ細胞増生腫大 好酸球浸潤軽度 軟口蓋 好酸球浸潤著明	X線照射 3000R+4000R (計7000R) プレドニン 計1000mg	3年経過 右耳介前部腫脹あり 白血球数 9000 好酸球 10%
II 43才 ♂	37才 (5才?)		(-)	(-)	32 (-)	10700 11%	IgG 1938 IgA 379 IgM 142 IgE 2345 (IU/ml)	リンパ細胞増生 好酸球浸潤中等度 (4年前のリンパ節生検)	^{60}Co 6000R照射 プレドニン 計940mg	1年6ヶ月経過 腫脹再発なし 白血球数 5900 好酸球 4%
III 29才 ♂	26才	4×2cm 	(+) 両側耳介 後部 右耳介 前部	全 身 特 に 体幹部	5 (-)	5400 17%	IgG 1648 IgA 158 IgM 128 IgE 559 (IU/ml)	リンパ細胞新生 好酸球浸潤中等度	摘 出 の み	1年経過 頸部に小豆大のリンパ 節腫脹数ヶ 白血球 8600 好酸球 13%
IV 21才 ♂	18才	8×4cm 	(+) 頸 部 小指頭大 4ヶ	(-)	? (-)	9900 21%	IgG 1144 IgA 265 IgM 136 IgE 1476 (IU/ml)	後頭部 リンパ細胞新生 好酸球浸潤著明 頸部リンパ節 リンパ細胞増加腫大 好酸球浸潤あり	摘 出 の み	1年経過 後頭部再発 (-) 頸部右側に くるみ大リンパ節1ヶ 母指頭大リンパ節数ヶ 白血球 10500 好酸球 26%

考 察

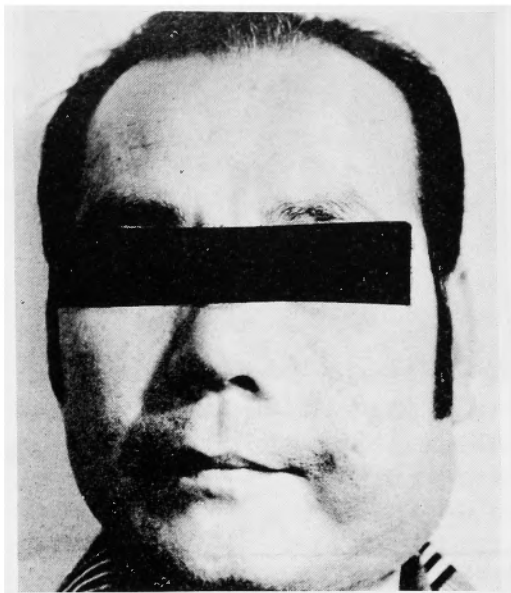
概 念

好酸球性肉芽腫を生ずる疾患はいくつか知られているが、現在それぞれ独立した疾患として考えられている(表2⁵⁾). そのうち本報告例にみられるような、皮下軟部組織に好酸球浸潤をともなう肉芽腫を形成する疾患は、1909年に片山³⁾が「涙腺及唾液腺ノ対称性腫脹即チミクリッツ氏病ノ1例」として発表したのが本邦第1例とされている¹⁴⁾. ちなみに、これまで Mikulicz 病として報告、記載されているものの中には、現在独立した疾患と考えられている Sjögren 症候群、Uveo-parotid fever や本症の皮下軟部組織に好酸球性肉芽腫を形成する疾患などが含まれていると考えられ、今後 Mikulicz 病と診断される疾患は少なくなるとであろう¹⁶⁾. 1948年木村⁴⁾が本症の2例を詳細に検討し Mikulicz 病とは異なり、リンパ組織増生と好酸球浸潤をともなう異常肉芽腫であることを指摘したが、飯塚¹⁾(1959)は独立した疾患として本症を「木村氏病」と呼ぶことを提唱した. その後病理組織学的立場から多くの名称が主張されるようになり、現在は軟部(組織)好酸球(性)肉芽腫(Eosinophilic granuloma of the soft tissue)が最も一般的である.

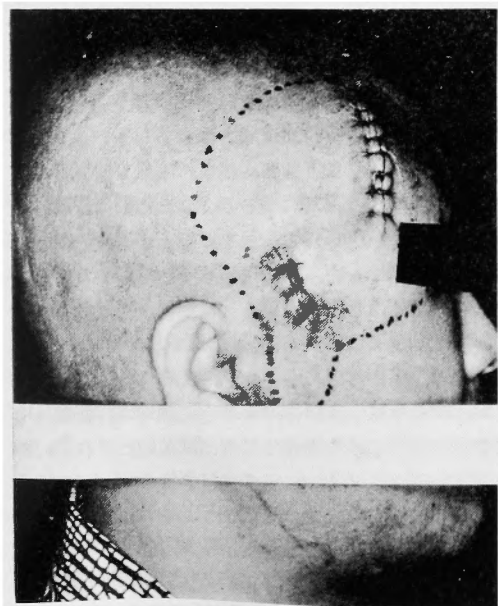
頻度および地域特异性

本症はこれまで比較的稀れた疾患とされていたが、

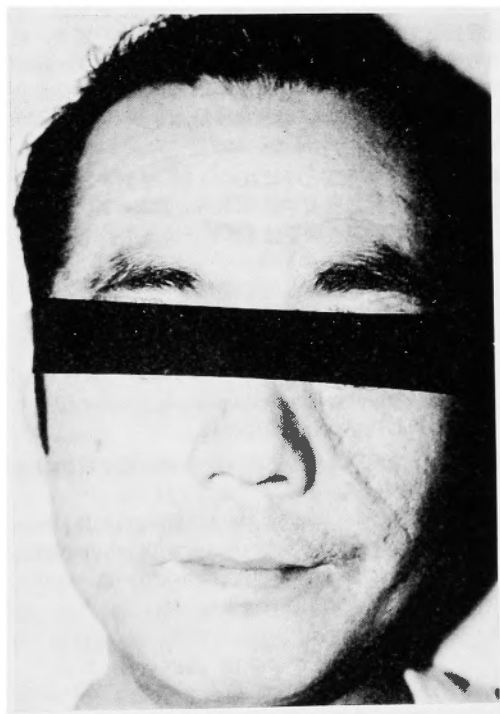
本症の存在が知られるにしたがいその報告例は増加し、富樫ら¹²⁾は1976年までに本邦文献上116例を集計している.



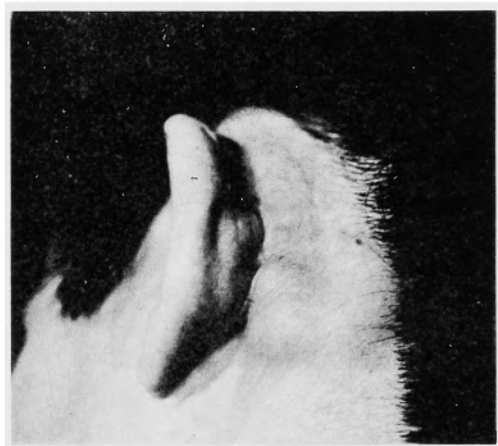
症例2 治療前



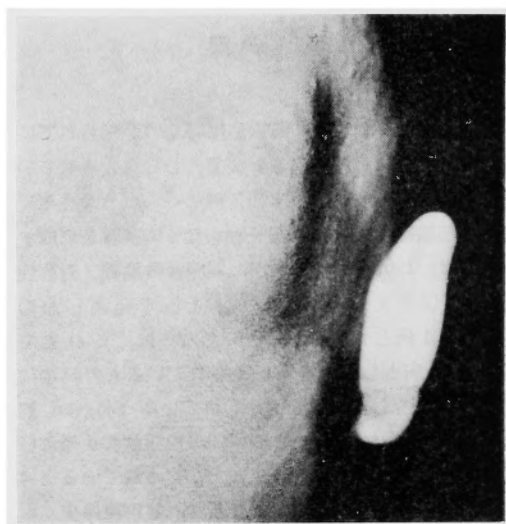
症例1



症例2 治療後



症 例 3



症 例 4

図 4 腫 瘤

表 2 (小守⁵⁾ の記載を要約した。)

軟部好酸球性肉芽腫と鑑別を要する疾患

I] 本症とは異質の疾患とされているが診断上鑑別を必要とするもの

Küttner 腫瘍, Mikulicz 病, Sjögren 症候群, 唾液腺嚢胞や腫瘍, 猫かき病, 皮膚病性リンパ節炎, 昆虫刺咬, Kala-Azar, 腺熱, 局所性回腸炎, Tropical eosinophilia, Allergic lymphadenopathy, 好酸球性白血病, Hodgkin 病, Löffler 症候群, Hypereosinophile 症候群, Brill-Symmers 病, etc.

II] 好酸球性肉芽腫と呼ばれている疾患群

- 1) 骨の好酸球性肉芽腫 (Histiocytosis X)
- 2) 皮膚好酸球性肉芽腫: 本症と共通したものが存在する可能性あり。
- 3) 胃腸管の好酸球性肉芽腫
- 4) 肺の好酸球性肉芽腫
- 5) 泌尿器系の好酸球性肉芽腫: 本症との異同は今後の問題。
- 6) Eosinophilic lymphadenitis: 本症を含め種々の疾患の随伴症状として現われる。

III] 本症との異同については今後検討を要する類似疾患

Lymphadenosis benigna cutis, Eosinophile Retikuloze, Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, Subcutaneous lymphoid hyperplasia with eosinophilia.

発症には地域特異性がみられるとされ、東および東南アジアに報告例が多いとされていたが、欧米で

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia として報告されている^{15) 7)}疾患との異同については今後の検討を要する。

症状と診断

性別: 本報告例の4例がすべて男性であるように男性に好発し、富樫ら¹²⁾によると116例中女性は10例(男女比11:1)であるという。

発病年齢: 本症の70%以上が30才以前であるが、主症状が無痛性の発育緩慢な腫瘤形成であるためか、受診までの期間は数年から10年以上もの例が多い^{2) 12)}。

腫瘤の特徴: 発育が緩徐で境界はやや不明瞭であり、硬さは弾性軟で表面皮膚とは癒着していることがあるが、筋肉、骨など基底組織とは癒着しておらず可動性は比較的よく保たれている。また表面の皮膚は浮腫状、オレンジ皮様外観を呈することがあり、色素沈着や本報告例でもみられる搔痒感をともなうことも多い。好発部位は耳下腺部で、他に頬部、顎下腺部、側頭部など頭頸部に多いが、肘窩内側、兎径部、腋窩部、鎖骨上窩部などにも発生する^{2) 12)}。

臨床検査所見: 末梢血で軽度白血球増多、好酸球増多を示す以外には特異的な異常はないとされていたが近年免疫グロブリンの定量がなされるようになりIgE値の上昇が指摘されており^{16) 11)}、この事実は後に述べるごとく、本症の病因とも関係して興味深い。

好酸球増多は白血球分画中平均30%位であるが、治療前経過中にも10%前後の消長がみられる。また症例

1にみられるように骨髓での好酸球増多もみられるのが通常であるが、好酸球性白血病を疑わせる病的細胞の出現はみとめられない。

^{67}Ga シンチグラムをおこなった症例14では腫瘤部に一致して ^{67}Ga が摂取されており、全身の同肉芽腫の検索および治療経過観察に ^{67}Ga シンチグラムが有効とおもわれる。血管造影はさして診断的価値はない。

病理組織学的所見²⁾⁵⁾

本症の皮下軟部組織像はきわめて特異的とされている。皮下軟部組織すなわち脂肪組織、結合組織あるいは筋組織内に胚芽中心をともなうリンパ濾胞様構造が高度に新生しておりこの濾胞様構造を囲んで好酸球の浸潤が著しく、時に小リンパ球、形質細胞、組織球をみ、毛細血管の増生、結合組織の増殖あるいは線維化もみられる。

リンパ節では固有の構造は維持され大きく明瞭な胚中心を有する肥大したリンパ濾胞が多数みられ、髄質には高度の好酸球浸潤がみとめられるが通常軟部組織ほどの浸潤は強くない。

原因

炎症説、寄生虫説、アレルギー説等多くの仮説がなされているがなお不明である。しかし近年IgEの測定がなされるようになり、本症ではIgE値上昇(症例1, 2, 4)をみる事が多く本症10例の平均値は7100 IU/mlであったという⁹⁾。宇佐神¹³⁾はこの事実と電顕上、atopic allergyにしばしばみられるのと類似の特異顆粒が本症の浸潤好酸球にもみとめられることなどから、atopic allergyの関与を疑い抗原の検索をすすめる、本症の病因をカンジダマンナンによるatopic allergyと考えている。

治療と予後

外科療法、副腎皮質ホルモンを主体とする内科療法、放射線療法の3つが一般的である。外科的切除は本症の皮下軟部組織の腫瘤が、び慢性境界不明瞭でありまた多発性であることが多く全摘出が困難であることから、組織診断と腫瘤容積縮小以上の意義は少ない。副腎皮質ホルモン剤投与は容易に末梢血中の好酸球減少と腫瘤縮小をもたらすが、減量や投与中止で再発しやすい。他の非ステロイド系消炎剤や抗腫瘍剤等の投与の効果はほとんど期待されない。放射線治療は比較的有効な治療法とされ⁶⁾⁸⁾、本報告第2例の小児期の右耳下腺部腫瘤もこれを本症と判断するなら放射線照射の効果は明らかであろう。しかし本症が若年者に多く発症し、しかも良性疾患と考えられていること

から放射線大量照射の適応には慎重を要する。またカンジダ抗原使用による減感作療法の有効性も報告されているが¹⁰⁾、宇佐神ら¹³⁾の報告では8例中2例に有効であったにすぎず、その効用については今後の課題であろう。

予後については、本症が腫瘤形成およびその増大による美容上の問題以外には自覚症状に乏しいため長期観察例は少ない。しかし少くとも文献上では、再発が多いにもかかわらず悪性化したり本症により死亡した例はない。したがって長期にわたる経過が判明するまでは、いたずらに副作用の多い治療法は避けるべきであるとおもわれる。

おわりに

軟部好酸球性肉芽腫の4例を供覧し、その概念、症状と診断、原因、治療と予後等につき考察した。なお本症は良性疾患とかがえられてはいるものの長期観察例がない現在、本症をより解明するには治療後経過を長期にわたり追求する必要がある。その点 ^{67}Ga シンチグラムによる本肉芽腫の検索は有用な手段となりうるものとおもわれる。またこの長期観察結果が判明するまでは、単なる腫瘤縮小、除去のためのみに過大な治療を安易におこなうべきでないことを強調した。

参考文献

- 1) 飯塚栄：好エオジン球性リンパ腺炎およびリンパ肉芽腫症 —木村氏病の提唱—。日大医誌 18：900—908, 1959.
- 2) 石川浩一，他：軟部好酸球性肉芽腫。日本臨床 22：2400—2410, 1964.
- 3) 片山久寿頼：涙腺及唾液腺の対称性腫脹即チミクリッツ氏病の1例。日外会誌 9：411—423, 1909.
- 4) 木村哲二，他：淋巴組織増生を伴う異常肉芽腫に就て。日病会誌 37：179—180, 1948.
- 5) 小守昭：いわゆる軟部組織好酸球(性)肉芽腫。炎症学叢書3慢性炎症と免疫 84—100, 1977. 医学書院.
- 6) 松山四郎，他：木村病に対する放射線治療について。小児外科・内科 7：398—399, 1975.
- 7) Mehregan AH and Shapiro L: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Arch Derm 103: 50—57, 1971.
- 8) 西山千秋，他：放射線治療を行った木村氏病(好酸球性リンパ濾胞増殖症)の1例。小児外科・内科 7：396—397, 1975.
- 9) 奥田 稔，宇佐神篤，他：軟部好酸球肉芽腫症の研究。日耳鼻会誌 78：891—892, 1975.

- 10) 佐々木好久, 他: 軟部好酸球肉芽腫とアレルギー. 耳喉 43: 195—200, 1971.
- 11) 竹中 徹, 他: 軟部組織に生じた好酸球性肉芽腫症の2例—特に IgE, mast cell, eosinophil との関係についての考察—. 臨床免疫 4: 929—934, 1972.
- 12) 富樫紀彦, 他: 軟部好酸球肉芽腫の2症例—附: 本邦 116 例の統計的観察—. 耳鼻臨床 69: 927—933, 1976.
- 13) 宇佐神篤: 軟部好酸球肉芽腫症の臨床. SCOPE 16. No. 6: 6—9, 1977.
- 14) 綿貫喆, 他: 軟部組織の好酸球肉芽腫について—12 例の経験と文献的考察—. 臨外17: 5—17, 1962.
- 15) Wells GC and Whimster IW: Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Brit J Derm 81: 1—15, 1969.
- 16) 山口宗彦, 他: 軟部好酸球肉芽腫症の臨床. 耳喉 45: 639—645, 1973.