

臨床懇話会

第303回東京医科大学臨床懇話会

好酸球浸潤を伴う血管炎を合併した骨髄異形成症候群

Case Report of Myelodysplastic Syndrome with Eosinophilic Vasculitis

日時：平成12年7月28日（金）午後5時～
場所：東京医科大学八王子医療センター講堂
司会：若杉和倫免疫血液内科部長
担当：東京医科大学八王子医療センター免疫血液内科
関連教室：東京医科大学八王子医療センター皮膚科
東京医科大学八王子医療センター病理
発言者：岩間博士（免疫血液内科），吉田雅治（腎臓科部長），市川眞喜子（皮膚科部長），望月 眞（病院病理部部長）

若杉：303回の東京医科大学臨床懇話会を開催いたします。

本日は「好酸球浸潤を伴う血管炎を合併した骨髄異形成性症候群」です。骨髄異形成症候群は比較的多いものですが、血管炎を合併するというのは珍しいというかまれな例です。

きょうは血管炎自体にいろいろな意見があると思います。診断的なもの、それからいろいろな意見も合わせて討論をしていただければと思います。この患者さんの主治医である岩間先生をお願いします。

I. 症 例

岩間：骨髄異形成症候群（MDS）は、無効造血と血球の異形成を特徴とする血液疾患です。この疾患と血管炎の合併は、過去約50例報告されています。しかし、その多くは「leucocytoclastic」と呼ばれる組織像であり、好酸球浸潤を特徴とするものの報告は1例のみです。

われわれは発熱、皮膚の発赤と硬結を有するMDSの患者さんに皮膚生検を施行。組織にて好酸球浸潤を伴う血管炎を確認しました。このような症例は貴重と考え、報告させていただきます。

症例は72歳の男性。主訴は発熱です。既往に脂肪腫、顎関節症があります。家族歴は特記すべきことはありません。

現病歴として、平成10年頃より白血球減少、貧血を指摘され、鉄剤などを内服していました。平成11年10月、発熱があり近医を受診。このときの発熱は、38℃ぐらいまでで、数日に1回ぐらい出ていたそうです。症状が軽快しないために、当センター免疫血液内科を紹介受診されました。

外来にて経過観察されていましたが、平成12年1月■，精査、加療目的にて入院となりました。なお、体重は食事摂取量も減っており、入院時には2か月間で5kg減っていました。

若杉：入院までのところで、何かご質問はありませんか。では入院時のところからお願いします。

岩間：入院時現症は、身長157.5cm、体重48.2kg、血圧112/60mmHg、脈拍72/分です。体温は37.2℃、眼瞼結膜に貧血を認める。球結膜には黄疸を認めず、口腔内も異常所見はありませんでした。頸部、鎖骨上窩、腋窩、鼠径部に小リンパ腺腫を触知しました。心音は純、肺野は清、腹部は平坦かつ軟。下肢に浮腫を認めませんでした。

Table 1 入院時検査成績

WBC 2740/ μ l, RBC 178×10^4 / μ l, Hb 6.7 g/dl, Ht 21%, Plt 275000/ μ l, St 8%, Seg 31%, Eo 15%, Ba 4%, Ly 37%, Mo 5%, NAP score 273
 T-P 6.9 g/dl, Alb 3.2 g/dl, T-Bil 0.5 mg/dl, GOT 27 IU/l, GPT 37 IU/l, ALP 168 IU/l, LDH 366 IU/l, ChE 73 IU/l, γ -GTR 36 IU/l, BUN 8.4 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, Ca 7.8 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 105 mEq/l, Fe 66 μ g/dl, TIBC 177 μ g/dl, Ferritin 601 ng/ml, CRP 6.85 mg/dl, ESR 150 mm/hr
 RF 10 U/ml, ANA negative, P-ANCA < 10 EU, IgG 2721 mg/dl, IgA 507 mg/dl, IgM 151 mg/dl, IgE 9100 IU/ml, C3c 82.3 mg/dl, C4 34.7 mg/dl, CH 50 46.1 CH 50 U/ml, Immune Complex negative, FT3 1.10 pg/ml, FT4 1.04 ng/dl, TSH 1.25 μ U/ml
 Blood culture negative, HBs Ag (-), HCV Ab (-)
 便潜血 (-), 便寄生虫卵 (-)

若杉：次に入院時検査等お願いします。

岩間：入院時の検査成績です (Table 1)。白血球 2,740/ μ l, 赤血球は 178 万/ μ l, ヘモグロビン 6.7 mg/dl, ヘマトクリット 21% と低値で, 好中球も 39% と低値ですが, 一方好酸球が 15% と増加しています。

また, 一般生化学では GPT が 37 IU/l と軽度上昇, 血清フェリチン 601 ng/ml, CRP 6.85 mg/dl, 血沈 150 mm/hr と, 増加あるいは亢進していました。

若杉：入院時の検査値まで, ご質問はありませんか。

吉田：好酸球の 15% 増加は白血球数が 2740/ mm^3 であり, 好酸球数の絶対値の増加か, 分画上の相対的な増加かどちらでしょうか?

岩間：分画が高かったという意味での高値です。

吉田：有意な好酸球増多症があったということではないですか?

岩間：絶対数としては, それほど高くはないので。

若杉：好酸球数自体を測定していますね。

岩間：2740/ μ l の 15% で 411/ μ l です。

若杉：HES (Hyper Eosinophilic Syndrome) の判定基準には少し足りなかったというぐらいです。

岩間：次が免疫のデータです。IgG と IgA, IgE の高値を認めます。それから FT3 は低値なのですが, FT4 と TSH は正常。その他は, 便潜血, 便寄生虫卵なども陰性でした。

あと追加しまして, ここには示していませんが, IL-5 が 19.3 pg/ml と, 正常が 10 pg/ml に対して高値。その他, 胸部レントゲン写真は異常なし。副鼻腔レントゲン写真, 腹部から骨盤の CT 検査は特記すべきことなし。上部消化管ファイバースコープでは, 委縮性胃炎がありました。心電図は正常範囲内,

心エコーでも, 血栓などを認めませんでした。このように, 発熱の原因はここまでのところ明らかになっていません。

骨髓穿刺を施行しました。NCC (有核細胞数) が 244,500/ μ l, Meg (巨核球数) が 56.3/ μ l。過形成性の骨髓で, 芽球は 0%, M/E 比は 2.81 でした。

多核で大型の, 核・細胞質の成熟解離のある, 赤芽球系の細胞や, 写真 (Fig. 1) のように環状核を有する顆粒球系の細胞を認めました。また, 明らかな環状鉄芽球を認めず, 染色体は 46XY でした。なお, 骨髓中の好酸球は 3.5% で, 好酸球の異形成は認めませんでした。

以上より, MDS と診断しました。入院後も 38.4 °C までの発熱を認め, 発熱の原因は明らかになりませんでした。

1月 ■■■, 右腋窩よりリンパ節生検を施行しましたが, 反応性の所見のみでした。2月 ■■■ より発熱の原因は感染症を推定し抗生剤の点滴を使用しましたが効果は得られませんでした。

2月下旬, 左前腕に発赤が出現し, ■■■ 皮膚科にて生検を施行。3月上旬, 左上腕に硬結が出現して, 3月14日に再度生検を施行しました。

若杉：では皮膚科の生検のお話を, 市川先生お願いします。

市川：2月 ■■■ の左前腕の生検と, 3月上旬の左上腕の生検の臨床像についてこれからご説明します。

2月28日に皮膚科に受診されたときの臨床像です (Fig. 2)。このときは私は初診ではなかったので診察していませんが, カルテの記載によると, 左前腕に小豆大の皮下の硬結がありまして, 左の示指 (人指し指) の基部の所にも超米粒大の皮下の硬結があって, 圧痛があったということでした。いま

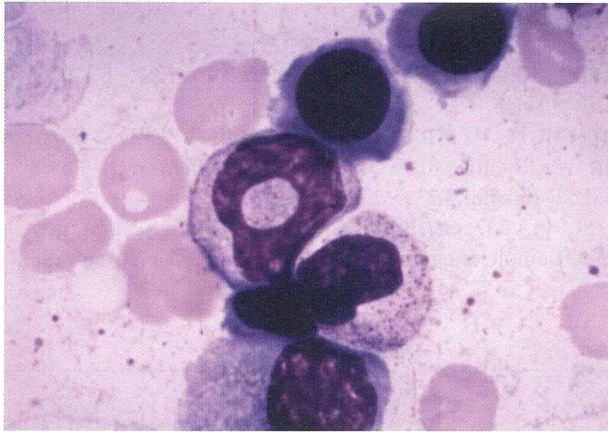


Fig. 1 環状核を有する顆粒球系細胞（骨髓像）



Fig. 2 左前腕生検部位（皮下硬結）

お示ししたちょっと紅斑のある浸潤のある部位を、2月の下旬には生検しています。

このときの結果については、後で望月先生が両方一緒にまとめてお話しくださいますが、組織学的には血管炎の所見だったのですが、確定診断が得られませんでしたので、3月に入ってからもう一度生検しています。

3月のときは左上腕の血管に沿って、皮膚の上から索状に触れる結節がいくつか認められまして、皮膚に一番浅いものを生検しました。このときも2月のときも、血管走行に一致した部位に潰瘍やびらんなどはなく、自発痛はなく、先ほど述べたように、2月下旬の左の第2指の基部の硬結のみ、圧痛があるというお話でした。ここから先の組織については、リンパ節の生検像の組織と一緒に、病理の望月先生からお話しさせていただきたいと思います。

若杉：ご質問ありますか。

吉田：2回の皮膚所見の分布は同一ですか。

市川：分布は、3月の時点では一応両上肢には同じような索状の硬結が認められましたが、下肢にはありませんでした。

吉田：まったく場所が違いますか。

市川：場所が違うというか、上肢がほぼ対称的という感じにはなります。患者さんのお話と主治医の話を総合すると、先ほどの2月のときのような感じで発赤があったということでしたので、そこから生検しました。

若杉：よろしいでしょうか。では、望月先生お願いします。

望月：1月 [] に採られたリンパ節生検では、皮

膚病性のリンパ節炎が疑われる反応性の病変という報告をしています。リンパ濾胞の周りの領域に細胞質の明るい細胞が増生していて、広がっています。

傍濾胞領域に組織球が増生しています。こういった細胞には特に異形がありません。

こういう組織球をよく見てみると、茶色のメラニン顆粒を持っているものがあります。いわゆる皮膚の炎症性の病気に伴って、反応性にリンパ節が腫れてくることがあるのですが、そのような反応性の病変と考えました。

次は2月 [] に採られた問題の皮下の病変です。小さな結節状の病変をしています。静脈が結節状に腫大していて炎症になっています。(Fig. 3)

同じ所の弾性線維染色です。静脈の内腔にはフィブリンの血栓が詰まっていて、壁に炎症性の細胞浸潤があり、血栓形成性の静脈炎の像を呈しています。(Fig. 4)

炎症部を拡大すると、小型のリンパ球あるいは組織球系の細胞とともに、好酸球の浸潤が非常に目立ちます。好中球や形質細胞はあまり目立ちません。(Fig. 5)

その次は2回目に採られた皮下の結節についてです。やはり中央にフィブリン血栓のある、周囲に線維化がある。静脈壁です。

2回目は炎症性の細胞浸潤が一部にあるだけで、線維化に陥っている部分が多い静脈でした。一部にやはり好酸球が非常に高度に浸潤している部分があって、前回と同じ病変と思われます。

組織学的には血栓性の静脈炎で、好酸球の浸潤が

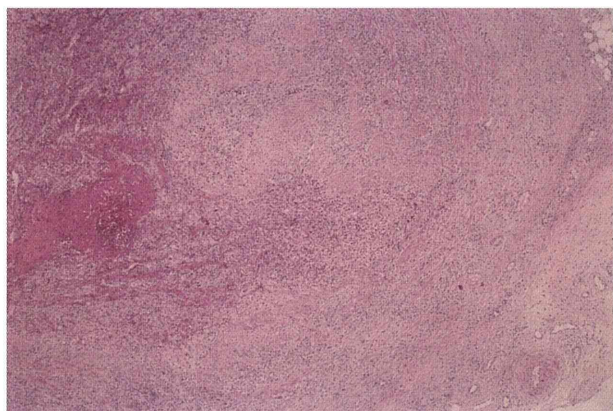


Fig. 3 血栓性静脈炎 (HE 染色)



Fig. 4 血栓性静脈炎 (EVG 染色)

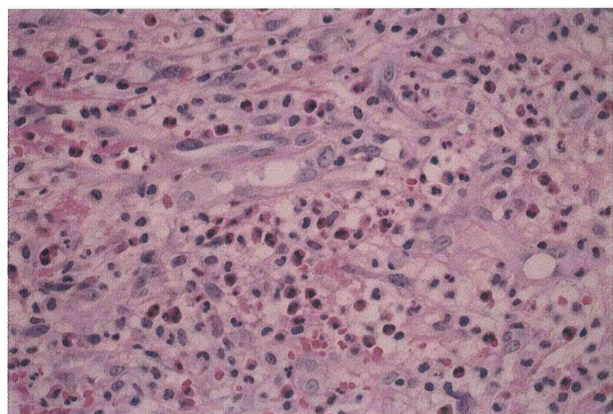


Fig. 5 静脈壁の高度な好酸球浸潤 (HE 染色)

非常に目立つ点の特徴です。通常の血栓性静脈炎は後で説明しますが、好中球浸潤や形質細胞浸潤が主体なのですが、今症例は好酸球が多い点が問題です。以上です。

若杉：病理学的にはこれは vasculitis と言ってかまわないというところですね。

望月：言い忘れましたが、近くに採取されている

動脈には特に動脈炎の所見はなくて、静脈の炎症だけでした。

若杉：この後で血管炎の鑑別診断をしてくださるわけですね。いまのところで何かご質問はありませんか。一応血管炎であるということと、好酸球が浸潤しているということです。岩間先生、次をお願いします。

岩間：経過を続けます。

以上より、3月■■■より prednisolone 30 mg/day の投与を開始しました。4月■■■より 39.5°C の発熱を認めた為に、prednisolone を 60 mg/day に増量しました。その後は発熱を認めず、prednisolone を暫減し、5月■■■退院としました。

退院時には左肺の所見は消失、末血データの悪化もありませんでした。現在 prednisolone を暫減して外来通院中です。

若杉：現在の患者さんの状態としては、7月上旬頃に気管支肺炎のような像を示して、熱が 39°C ぐらいになり、食欲がまったくなくなったということで来られました。検査上、貧血も非常に強くなっていましたが、感染の治療をして、比較的よくなってきています。肺炎像自体はよくなったのですが、食欲はまだ増していないという状況で、外来通院中です。prednisolone 自体は、その後現在のところ増量はしていません。7.5 mg/day のところで一応経過をみています。

Ⅱ. 考 察

岩間：検討事項としては、本例での末梢血好酸球 100 分率の増加、吉田先生が言われたように、パーセンテージはたしかに上がっているのですが、絶対数としてはそれほどでもないのです。好酸球百分率の増加の原因は何かということ、2番目、本例の血管炎は病理学的、また臨床的にどんなものに分類すべきかということ。3番目として、MDS と血管炎が合併する機序は何か。この3点について検討していきたいと思います。

まず検討事項1ですが、報告では、MDS 114 例中 8 例 (7%) に、骨髄の好酸球増多 (5% 以上) を認めて、染色体分析を施行しています。7 例中 6 例に染色体異常を認めたという報告があります。かなり高い確率だと思います。

本例は、たしかに末梢血の好酸球の 100 分率としては高いのですが、骨髄像上では 3.5% のみで、染

色体も46XYと正常でした。そのため、本例の末梢血の好酸球100分率の増加の原因としては、MDSだけでは説明がしにくいのではないかと考えました。しかし、本例では寄生虫や感染、あるいは薬剤や気管支喘息等々、好酸球増加の原因は認めませんでした。

本例はMDSが基礎にあります。造血器腫瘍における好酸球産生亢進の機序として、腫瘍抗原または腫瘍細胞の産生する何らかのメディエーター刺激などで、残存する正常細胞（これはおそらくT細胞といわれているのですが）から好酸球産生刺激因子（IL-5など）が誘導的に産生される可能性も指摘されています。事実、本例はIL-5高値であり、この機序の可能性は残ると思いました。

若杉：ここに出させていただいた3つの点について、まず第1の末梢の好酸球の100分率が少し増加していると、いわゆる好酸球増多の疾患群には入っていない。それから、もとの病気のMDSで好酸球が増えることはありますが、ここまで増えることはない。その原因をどのように考えたらよいのだろうかというところで、望月先生、御願います。

岩間：これは病理とからむところなので、望月先生から願います。

望月：2番目の、血管炎をどのように分類するか、ということで、岩間先生が臨床的なアプローチをされていますが、病理形態からどのようにアプローチしていくかということをお話しします。2番目の項目に入っていきたいと思えます。

この方の場合観られたのは、静脈炎ということになります。静脈炎をどのような形で整理して考えているかと言うと、急性、慢性と分かれますが、この方の場合急性の静脈炎ということになります。急性の静脈炎の場合には、非化膿性のものと化膿性のものと大きく分けます。非化膿性のものとはどういうものかと言うと、皮下の結合織炎が好中球の出ないような炎症を起こして、それに巻き込まれた周囲の静脈の炎症が1つ。

それからもう1つは、動脈炎の一部分症状として起こってくるものがあります。アレルギー性血管炎は、主に動脈炎ですが、静脈炎も起こしてくるということが知られています。

それから、その他に静脈が外傷性に傷をつけられて、それによって炎症が起こってくるという外傷性のものなどが知られているそうです。

次に化膿性の静脈炎はどのようなときに起こるかと言うと、これは化膿性炎症がどこかに起こって、その近傍の静脈が炎症の波及を受けて、静脈炎に陥るといものが主です。

ということで、静脈炎というのは原発性に静脈が炎症に陥るといよりも、周囲の炎症が静脈に波及して、それによって静脈の炎症、それから血栓の形成と進行するケースが多いといわれています。そういうことで、臨床的にも静脈炎がプライマリーで問題になることは少ないようです。

次に、動脈炎の一部分症状として起こってくるという話がありますので、動脈炎について少し触れたいと思います。

静脈炎と違って動脈炎にはいろいろな病態あるいは病名があります。それぞれ大動脈に起こるものとか、部位など、あるいは炎症性の細胞浸潤の種類によって特徴がいろいろあるわけですが、この中で好酸球の浸潤を主体とする動脈の炎症が知られています。それがアレルギー性肉芽性血管炎でチャーグーストラウス（Churg-Strauss）症候群といわれているもので、全身の血管に好酸球を中心とする炎症が起こって病気を起こすことを特徴にしています。このチャーグーストラウスのときに、動脈炎が主体なのですが、一部静脈炎を伴ってくることもあるという記載があります。

ということで、本症例の場合には、体のどこかに好酸球が主体となるような炎症があって、それが腕の静脈に波及しているという考え方が1つ。それから、全身の動脈炎があって、それが静脈に波及しているのではないかというのが1つ。それからもう1つは、これはまれなことだと思いますが、原発性の静脈炎があって、それによって全身の eosinophilia とか、そういうものが出てきているのではないかという3つの可能性が、考えられるということになります。

若杉：岩間先生、続けてください。

岩間：2番の可能性について病理学的なところはお話いただいたのですが、臨床的なことをお話ししたいと思えます。

臨床的には多発性血管炎なのですが、これは病理が違うということです。チャーグーストラウス症候群は、たしかに本例でも末梢血の好酸球増加というところと、血管外の好酸球の蓄積、この2項目を満たすわけです。しかし、他の症状、すなわち喘息、

神経障害、肺の非固定性の浸潤影、副鼻腔異常といった4項目を満たすことはありませんでした。

診断基準では、一応6項目中4項目を満たすことが必要となっていますので、本例ではチャージーストラウスの診断基準は満たさないと考えました。しかし、望月先生が言われたように、本例は組織学的にはこれに近いような形をとっていました。

若杉：いまのところで異論はありませんか。

岩間：次にMDSと血管炎が合併する機序は何かというところですが、最初にお話ししましたが、MDSと血管炎の合併というのは、現在までたしかに50例ほど報告されているのですが、その多くはleucocytoclasticと呼ばれる組織像であり、好酸球浸潤を特徴とするものの報告は1例のみです。多発性血管炎(PN)とMDSの合併は3例報告されているのですが、チャージーストラウス症候群の報告はないようです。

leucocytoclasticの像を示すものの原因としては、MDSに関連する好中球の機能異常などといったもので説明をつけているものもあります。

本例ですが、本例は好酸球浸潤が主体になっていますが、これはあえて言うとするれば、先に述べたようなMDSに関連してT細胞の刺激されているような状況、そういった状況が好酸球増加とともに、好酸球浸潤を伴うような血管炎にかかわっている可能性は残ると思います。これは内皮細胞と好酸球の相互作用を介してということになるかもしれませんが、そのような機序で本例が起こったという可能性はあるのではないかと思います。

いずれにしても、本例は病理学的にはチャージーストラウス症候群に近い像を示しながら、臨床的には診断基準を満たさなかったということになるのですが、本例ではMDSという基礎疾患があるため、今後チャージーストラウス症候群のような他の症状の出現には注意していく必要があるのではないかと考えています。

若杉：確認事項として、チャージーストラウスとなっていくとしたら、診断基準として除外したものはびまん性の間質性肺炎ですね。

岩間：非固定性の浸潤影という形です。

若杉：そういうものが出現すれば、臨床的にはチャージーストラウスを考えたもよいのではないかと考えています。

岩間：はい。

若杉：いまの意見に反対の方はおられますか。吉田先生、ウェジナーの意見として言ってください。

吉田：MDSで好酸球を特異的に増やすT細胞クローンの存在のような何か異常があることは考えられないでしょうか？

又、IgEが同時にきわめて高値を示しており、臨床病理組織学的な診断を含めて、MDSだけでは全体の臨床所見の説明が難しく血管炎症候群の中で岩間先生が言われた多発性神経炎の存在、肺浸潤結節性病変の存在などがあればチャージーストラウス症候群の合併も100%否定はできないかなと思います。

1つだけ、質問ですがIgEの増加は本例ではIgGとIgAも同時にかなり高いのですが、ポリクローナルな増加と考えて、MDSの側から説明できるでしょうか？

岩間：本来のIgEの増加ということですが、たしかにMDSだけがあった場合にこういうことはなかなか起こってはこないと思うのですが、先ほど申し上げたようなT細胞の異常というか、刺激されたような状況があれば、そういったものも介して各免疫グロブリンなども影響を受けるということはあると思います。

それから、IgGとIgAについてもそういう形で説明がつけられるのではないかと考えています。免疫電気泳動を施行しましたが、この方のパターンとして、はっきりしないのですが、明らかなM蛋白という形ではなかったと記憶しています。

若杉：追加しますと、M蛋白はない。IgEがどこから出てきたのかよくわかりません。ただ、好酸球とともに考えれば同じような機序が考えられます。

それからもう1つはっきりしないのは、この人は古い結核があるのです。その像が残っているのは、はっきりしたことがなかなか言えないというところがあります。

吉田：途中で抗生物質をお使いになっていますが、ある薬剤に反応して病態が増悪したということは考えられませんか？

岩間：この方は来られたときから熱があったということと、来られるまでの経過を考えると、他の薬剤を使って熱が出たという経緯ではなかったと思います。たしかに抗生物質を投与していますので、修飾される事があってもおかしくはないと思うのですが、全体の流れから考えれば、薬剤ということでは

はなかなか一元的に説明できなかつたのではないかと考えています。

吉田：何系の薬剤が使われていますか。

岩間：主にセフェム系の薬剤です。

若杉：ご質問はありませんか。では、まとめに入ってよいでしょうか。お願いします。

岩間：MDSでは、感染症をはじめとする原因により、発熱を伴うことがあると思います。われわれの経験から、まれながら血管炎が原因のこともあるということがわかりまして、そのようなことを疑う所見があれば、積極的な皮膚生検を施行していくということも必要になってくると思います。以上です。

若杉：ご苦労様でした。これはとてもまれな症例で、何の血管炎かという話になるとなかなか難しいところなのですが、病理学的にみてチャージーストラウスを積極的に進めるのは、今後どのような検索をしていったらよいでしょうか。

望月：あえて似ているものをさがすと、チャージーストラウスだということですが、チャージーストラウスの場合は、基本的に動脈炎があります。

若杉：どこかの動脈をとれということですね。もしとれるとしたら、どの辺の動脈の生検をしたらよいでしょうか。

望月：チャージーストラウスの場合は、中小の動脈です。

若杉：小動脈あたりでも可能性あると言えますか。

望月：動脈に炎症があればチャージーストラウスで……。

若杉：それで否定ができるかどうかということですね。

望月：もっとたくさん場所をバイオプシーしてもらって、動脈炎が確認できればチャージーストラ

ウスなのですが、この方の場合には動脈炎の症状がないようなので、やはり確定は困難かと思います。

若杉：皮膚科のサイドからはどうですか。

市川：皮膚科の方では、望月先生が出して下さった組織像から考え、たとえば患者さんのほうに血液の粘調度が高まるとか、あるいは詰まったりしやすいような要因が何かあって血栓を形成したと考えられなくはないとは思いますが。

岩間：実際貧血が強いですから、粘調度が高くなっていくのはなかなか難しいのかもしれない。

市川：ちょっと病理と違っているのは、好酸球が浸潤していくことは、病気の本態とは考えにくいのではないかと考えていました。

若杉：それでは合併という考えですね。

吉田：望月先生に質問ですが、病理の所見で好酸球浸潤を伴う典型的な静脈炎を認めますが、血管外を見ると少し肉芽腫様病変があると思うのですが如何でしょうか？

特徴的な所見ですので中小の動脈に同じ様な病変があり、岩間先生がおっしゃった種々の臨床症状が伴っていればチャージーストラウス症候群で100%間違いないと思います。

若杉：いろいろな意見があるのも、チャージーストラウス自体がそれほど多い病気ではない。また症候群の1つなので、現在診断基準のすべてを満たしているわけではないが経過中に確定する場合があります。

現在病因として、合併とみるのかどうなのかということとは依然として問題を残しているわけですが、現段階では合併とみようではないかというところですね。

あと意見がなければこれで終了にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

どうもご苦労様でした。