

アレルギー性肉芽腫症、アレルギー性血管炎、結節性多発動脈炎 ジェイコブ・チャーチ、ロッテ・ストラウス

過去 25 年間で、アレルギー状態と、結節性多発動脈炎に見られるタイプの血管病変との関係は、ヒト疾患の研究と実験的証拠によってしっかりと確立されてきた。グルーバーは、結節性多発動脈炎は感染に対する過敏性血管反応であることを示唆した。コーベン、クライン、ヤングは、重度の喘息に例示されるアレルギーと、その経過中に発症する結節性多発動脈炎との間に因果関係があると仮定した。ウィルソンとアレクサンダーは、文献を検討したところ、300 もの結節性多発動脈炎の症例の 18% で、これら 2 つの疾患の関連性を発見した。このタイプの症例は、臨床的症候群をある程度詳細に説明したラケマンとグリーン、およびこの症候群を血管性アレルギーが発現したものとして解釈したハーカヴィによっても研究された。リッチと他の著者らは、国外の血清または薬物(スルホンアミド、ヨード、ディランティン)に対する反応を発症した罹患者に血管病変を発見し、リッチはこれが結節性多発動脈炎の病変と同一であると考えた。リッチとグレゴリーは、これらの病変を動物で実験的に再現することができた。

著者らの殆どは血管系の病理学的变化に关心を持っていたが、加えて、文献の中には、広く拡散した血管外病変が結合組織に発生するかもしれないことを示す報告も多数ある(レスラー、バーグストランド、リッチ、スマス)。このような病変は、好酸球性白血球リッチな炎症性滲出液、滲出液のネクローシス、肉芽腫性(類上皮細胞と巨細胞)反応を伴う重度のコラーゲン変性が特徴である。

本報告は、ラケマンとグリーン、およびハーカヴィによって説明された臨床的症候群を呈し、病理学的検査において、上記の肉芽腫性血管外病変、ならびに壊死性血管、炎症性血管、肉芽腫性血管の変化を呈した重度の喘息の症例を扱う。

私たちの資料の殆どは、ニューヨーク市のマウント・サイナイ病院の病理学部門で剖検された症例から得ている。重度の喘息(喘息発作重積状態)により死亡した、または直後に死亡した 23 人の罹患者のうち、9 人は驚くほどそっくりな臨床像を示した。喘息の他に、発熱や過好酸球増加症、様々な臓器系の血管障害に起因する心不全、腎障害、末梢神経障害の症状があった。類似の症候群を伴う 1 人の罹患者はロング・アイランド大学病院で剖検され、もう 1 人はバーナート記念病院で剖検された。更に、この症候群を伴う 2 人の罹患者はまだ生存しており、マウント・サイナイ病院で経過観察中である。後に自宅で亡くなった 1 人の罹患者は、1941 年にマウント・サイナイ病院で治療を受けた。その時、皮膚結節の標本を採取した。この罹患者については剖検が行われなかった。臨床的症候群を呈した 14 の症例のうち 13 の症例で特定の解剖学的病変が見つかった。これら 13 の症例が本報告の基礎となっている。

表 I
アレルギー性肉芽腫症の 13 の症例の臨床学的データ

症例	性別	死亡時の年齢	喘息の発症年齢	感作の証拠	アレルギーの家族歴	副鼻腔炎と他の感染	末期症状期間	好酸球增多の範囲	最高血圧値	臓器の症状									死亡理由	所見	
										肺	心臓	消化管	腎臓	皮膚・紫斑	皮膚・結節	リンパ節腫脹	末梢神経障害	中枢神経系	関節		
S.W.	男	歳 38	歳 35	+	0	+	ヶ月 3	細胞/cmm 90~8,100	mm/Hg 120/90	+P	+Fl	+	0	+	0	0	+	0	0	胃・十二指腸 潰瘍穿孔	
C.D.	女	45	44	0	0	0	6	60~21,500	150/110	+P	+Fl	+	±	0	+	+	+	+	0	心不全	BUN、75
S.S.	女	9	7	+	+	+	16	1,200~19,600	168/120	+P	+Fl	+	+	+	+	+	0	+	0	心不全	
B.Z.	女	28	18	+	0	+	8	200~6,500	150/11	+PL	+	+	+	0	+	0	+	+	0	尿毒症	BUN、106
F.H.	女	24	18	0	0	+	60	0~29,000	136/90	+PL	+Fl	+	±	+	+	+	0	0	+	悪液質	
H.C.	女	55	47	0	0	+	10	0~5,000	150/90	+PL	0	+	+	0	0	0	0	+	0	喘息発作 重積状態	
M.M.	女	23	18	+	+	+	24	5,000~15,700	182/128	+PL	0	+	±	0	0	0	+	+	0	くも膜下出血	Tr.pr.、1:1、280
F.W.	女	34	32	+	0	0	15	150~28,500	170/130	+P	+	+	+	+	0	+	+	+	0	脳内出血	BUN、62 Tr.pr.、1:1、280
A.K.	男	44	40	0	0	0	3	5,600	125/85	+P	+	+	0	0	0	0	0	+	0	?(脳部検査 なし)	
H.P.	男	63	58	0	0	+	6	2,500~13,000	130/90	0	+	0	+	+	0	+	+	+	+	脳内出血	
E.G.	女	21	17	+	0	+	20	2,100~11,000	150/110	+PL	+Fl	+	±	+	0	+	0	+	+	心不全	
R.L.	女	*	45	+	0	+	*	0~8,400	120/80	0	+	+	±	+	+	+	+	0	+		Tr.pr.、1:1、280
R.E.	男	†	9	0	0	+	†	130~28,400	170/120	+P	+	+	+	+	+	+	+	0	0	陽性血液培養 Tr.pr.、1:1、280	

+=存在するか陽性、±=疑わしい、0=存在しないか陰性、P=肺炎、PL=レフラー肺炎、Fl=不全、BUN=血清尿素窒素、Tr.pr.=ヒトリナ抗原を使った血清沈降検査

* 最後の情報は 1950 年 4 月、56 歳のときのもの。この時点での疾患の期間は 66 ヶ月。

† 最後の情報は 1950 年 4 月、12 歳のときのもの。この時点での疾患の期間は 20 ヶ月。

臨床学的データ

私たちの 13 の症例(女性 9 例、男性 4 例)のデータを確認したところ、かなりそっくりな臨床像が得られた。

喘息の発症年齢は 7 歳から 58 歳まで様々である。これは末期症状より平均で 3 年先行しており、数ヶ月から 10 年までの変動があった。喘息は、発熱と過好酸球増加症が現れるまで、急速に重症度が増加する経過をたどった。1 人の罹患者は実際に喘息発作重積状態で死亡したが、喘息の症状の大部分は末期症状の経過中で軽減され、時には完全に消失した。

何人かの罹患者は、様々なアレルゲンに対する、時には副鼻腔から培養された細菌に対する感度を呈した。アレルギーの家族歴が報告されたのはごくわずかしかなかった。大多数の症例で副鼻腔の感染が見られた。これらの症状のいくつかで、**黄色ブドウ球菌、白色ブドウ球菌**、肺炎球菌が、副鼻腔洗浄から分離された。1 つの事例(M.M.)では、肺炎球菌が、遊走性肺炎の発作中、痰からも発見された。別の事例(R.E.)では、血液培養により、発熱の初期段階でグラム陰性桿菌が発生し、**ヘモフィルス属パラインフルエンザ菌**と特定された。

死亡例の末期症状期間は 3 ヶ月から 5 年まで様々だった。1 人の罹患者は、発熱と好酸球増加症の発症から 5 年半経った現在でも生存しており、もう 1 人の罹患者は 1 年半経った現在でも生存している。

すべての症例で発熱が見られた。それは非常に不規則だった。一部の罹患者では体温が 40°C にまで達したが、大多数は 39°C を超えることはなく、38°C さえ超えない罹患者もいた。通常、発熱は死亡する少し前に下がった。顕著な、時には 60,000/cmm にも達する白血球增多があり、総白血球数の 84% に達する激しい好酸球増加症もあった。表 I は、% の数値ではなく、絶対好酸球数を示している。個々の症例で、好酸球数は疾患の経過中に著しく変動した(図 1)。稀に、その振る舞いは、死亡の直前に急激な減少を伴うピーク曲線に従った。高い値を維持する症例もあれば、非常に高い値と正常値の間で変動する症例もあった。このよう

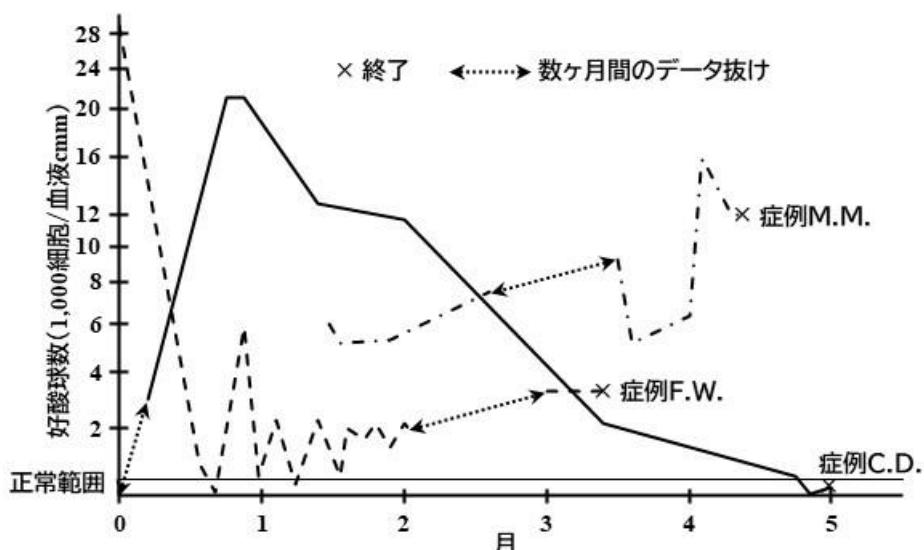


図 1. アレルギー性肉芽腫症の 3 の症例における好酸球数の振る舞い

な所見は、白血球の分類を繰り返すことの重要性を強調する。他の消耗性疾患と同様に、貧血と体重減少は一般的な伴隨症状であり、後者はしばしば非常に顕著であり、発熱の程度に比例するものではなかった。

肺炎の再発エピソードは、ほぼすべての症例で見られた。5の症例では、レフラー肺浸潤の典型的な臨床学的所見とレントゲン学的所見が見られた。レフラー肺炎と、喘息および結節性多発動脈炎との関連性が報告されている(ヘネルとサスマン)。

多くの症状は、様々な臓器系で病変を示した。血圧の上昇は7の症例で認められ、特に長期にわたる症例の場合、通常は疾患の後半に現れている。心筋障害による心不全は頻繁に発生した。腹痛と下痢は、ほぼすべての症例で見られ、しばしば血が混じることもあった。原則として、軽度の血尿とアルブミン尿があった。窒素保持が発生したのは3の症例のみだった。罹患者の大多数は、紅斑性、斑丘疹性、膿疱性など、様々な皮膚症状を呈した。重要なのは、紫斑(血小板減少を伴わない)の頻度である。特別な注意に値する他の病変は、頭部、体幹、四肢に発生した深部皮膚結節または皮下結節である。このような結節は7の症例で遭遇した。これらのうち5の症例で、このような結節は、アレルギー性肉芽腫の診断のための解剖学的根拠を(生検によって)提供した。軽度ではあるが全身性リンパ節腫脹が症例の半分以上で観察された。中枢神経系と末梢神経系の病変症状は非常に一般的だった。前者は失見当識から痙攣、昏睡まで様々だった。罹患者のうち3人は脳血管発作で死亡した。四肢と脳神経の可変運動障害、感覚障害、栄養障害を伴う末梢神経障害は、13の症例のうち8の症例で観察された。

関節病変に起因する症状は一般的ではなく、3の事例では軽度だった。別の事例では、その症状は重症で、関節リウマチの診断を下すのに充分なほどであった。

興味深いのは、検査が実施された4人の罹患者すべてで、ヒトリナ抗原を使った沈降検査が陽性を示したことである。沈降抗体値は非常に高かったが(1:1、280)、ヒトリナ抗原を使った皮膚検査は陰性だった。結節性多発動脈炎でも同様の所見が報告されている。

臨床学的データの概要を表Iに示す。

解剖学的所見

所見はそっくりであるため、肉眼的観察結果の簡単な要約のみを示す。殆どの症例で、肉眼的所見は結節性多発動脈炎のことである。心臓、肝臓、脾臓、腎臓、消化管、胆嚢、脾臓、その他を含む多くの臓器の小動脈の経路に沿って結節性腫脹があった。これらの血管変化は、影響を受けた臓器の梗塞、出血、瘢痕を伴った。多くの症例で、肺動脈分枝の肥厚と管腔狭窄、そして頻度は少ないが血栓による閉塞、からなる肺の血管病変が肉眼で認識できた。いくつかの事例で、下葉に殆ど限定されるが斑状の肺硬化があった。4の症例で、気管支が、粘稠な粘液で満たされていた。

すべての臓器の中で、心臓が最も顕著に影響を受けていた。5の症例で心膜炎が見られ、そのうち2の症例は急性線維化ステージだった。通常、心臓は肥大し、どちらの心室も侵され

ていた。前述の血管変化に加えて、様々な程度の斑状の心筋瘢痕があり、いくつかの症例では、付着性壁在血栓を伴う心内膜線維症が認められ、それが4つの部屋すべてに見られることもあった。弁膜変化がリウマチ性疾患を示唆する事例は1つもなかった。

2つの事例では、様々な臓器で、より詳細な説明に値する追加の変化に遭遇した。

症例 A.K.は、外観が粟粒結核に見られるものと類似している広汎な結節の存在が特徴である。それらは境界が明瞭で、硬く、白色または黄色の光沢を持ち、直径は2mmに及んでいた。肺にはこれらの結節が密集して散在しており、体積と重量が著しく増加していた(約3,000gm)。脾臓はかなり肥大し、重さは460gmで、直径1cmに及ぶ無数の結節が見られた(写真1)。同じ結節が肝臓と両方の腎臓にも見られ、しばしばそれらは癒着し、より大きな塊を形成していた。

粟粒結節とより大きな凝集体は、症例 H.P.の脾臓にも見られた。この脾臓はわずかに肥大し(190gm)、平均で直径1~2mmの無数の灰色がかかった結節で覆われ、時には融合性結節となっていた(写真2)。この症例の場合、主幹動脈の動脈硬化を除いて、動脈に肉眼的な変化はなかった。しかし、分岐部のすぐ向こうにある門脈には、直径約2cmの茶色がかかった隆起状のプラークが現れ、血管壁のすべての層を侵しているように見えた。心臓では、心筋を通る灰色の縞に加えて、特に左心室尖部であるが、滑らかな血管内皮の下に灰色の半透明組織が沈着することによって引き起こされた心内膜の顕著な肥厚があった。腎臓は、おそらく動脈硬化に基づく多くの囊胞で覆われていた。実質のマーキングはやや不明瞭だった。骨盤と尿管は、異常な厚さの硬い壁を持ち、粘膜は茶色がかかった灰色で結節状だった。尿管はわずかに拡張していた。

微視的変化

13の症例すべての組織学的变化は、わずかな違いを除いて本質的に類似していた。従って、繰り返しを避けるために、それらを一緒に説明する。

結合組織

ほぼすべての症例(12例のうち13例)に見られる重要な特徴は、様々な臓器の間質を含む血管外結合組織の病変である。このような病変は、時に極めて広汎に及ぶものであるが、多くの場合、それらはほんの数ヶ所でしか見られないし、1ヶ所しかないことさえあった(表II)。炎症性変化は常に見られ、滲出液の瀰漫性被膜(写真3)から、炎症性細胞の小さな局所的集積まで、重症度は様々だった。滲出液の組成ならびに範囲は、急性、準急性、慢性のいずれかの炎症フェーズに依存するように見えた。急性期では、主要細胞は、滲出液の70~80%を占める好酸球性白血球だった。好酸球数は急性炎症が治まるにつれて減少したが、完全に消失することは滅多になかった。更に特徴的な成分は、異物の、またはラングハンス型のマクロファージと巨細胞だった。これらは、このプロセスが準急性期と慢性期に向かうにつれて、より顕著になってきた。更に、形質細胞、リンパ球、好中球の数も様々だった。

表 II
アレルギー性肉芽腫症の 13 の症例の解剖学的所見
主な血管外病変と血管病変の位置

症例	血管外病変	動脈病変			静脈病変
		活動性	治癒	肉芽腫性	
S.W.	心外膜	肺、心臓、腎臓、消化管	肺、肝臓、消化管	腎臓、消化管	
C.D.	心外膜	心臓、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、子宮、胆嚢、消化管	肺、肝臓、膵臓、腎臓、消化管	心臓、膵臓、腎臓、胆嚢、消化管	
S.S.	心外膜、大動脈周辺の組織、皮膚(生検)	肺、消化管	心臓、肝臓、脾臓、胆嚢、消化管	肺、消化管	消化管
B.Z.	皮膚(生検)	心臓、脾臓、腎臓、(治癒)	心臓、肝臓、消化管		
F.H.	皮膚(生検)	子宮(治癒)	肺、肝臓、腎臓、子宮、消化管		
H.C.	心外膜				
M.M.	心外膜、心筋、肺	心臓、肝臓、腎臓、膵臓、隔膜、胆嚢、消化管	心臓、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、消化管	心臓、肝臓、腎臓、消化管	心臓(心筋の静脈)
F.W.		肝臓、腎臓、胆嚢、神経、消化管、副腎、筋肉	肺、心臓、肝臓、副腎、神経、消化管、筋肉	消化管	心臓(大心臓静脈)
A.K.	肺、脾臓、肝臓、腎臓	肺、脾臓、肝臓、腎臓、胆嚢		肺、肝臓、胆嚢、腎臓	肺(肺静脈)、脾臓(脾柱静脈)
H.P.	心外膜、心筋、心内膜、脾臓、腎臓、腎孟周囲の脂肪、尿管	脾臓(脾柱動脈と濾胞動脈)、子宮	子宮、副腎	脾臓(脾柱動脈)、子宮	肝臓(門脈)、脾臓(脾柱静脈)
E.G.	皮膚(生検)		不明		不明
R.L.	皮膚(生検)	胆嚢(生検)	不明		不明
R.E.	皮膚(生検)		不明		不明

炎症が最も頻繁に見られる部位は心臓、特に心外膜である。しかし、その症状は、肺、胆管、脾臓、腎臓、尿管、腎孟周囲の脂肪、リンパ節、筋肉、つまり身体のどの部分でも観察された。

最も特徴的な血管外病変は、炎症性滲出液に関連する、或いは置き換えられる肉芽腫性結節(写真4、5)であり、多くの場合、小静脈の近くに見られた。これらの結節のサイズは約50μmから1mm以上の範囲で、後者は肉眼で見ることができた。これらの結節は、放射状に並んだマクロファージと巨細胞が周辺を囲む中心性の好酸球性コアを示した。好酸球性コアは、壊死細胞と、著しく変性したコラーゲン線維の2つの成分から構成されていた。これら2つの成分は、いつでも同時にはっきりと識別できるわけでもないし、必ずしもすべての事例で見られるわけでもなかった。ネクローシスのプロセスで侵される細胞は、主に好酸球性白血球であり、程度は低いが、マクロファージと局所組織細胞であった。好酸球の小さくて密な凝集体は、急性期の滲出液内に発生した。最初は損傷のなかった白血球も、その後、好酸球性顆粒の散乱、核濃縮、核の断片化を伴って分解した(写真6)。そのような病巣の周りを囲むマクロファージは、類上皮細胞の外観と放射状の配置を示したが、多くの場合、これらの細胞質は眞の類上皮細胞ほど多くはなく、核はより萎縮し歪んでいた。マイヤーのヘマトキシリソ染色を行うと、断片化した核は、しばしば、壊死した結節中心に青みがかった色合いを与えた。しかし、稀に、これはカルシウム塩の沈着によるものだった。結節の大部分で、既存の細胞成分の痕跡がなく、断片化した顆粒状の好酸球性物質しか見ることができなかつたため、細胞の残骸が取り除かれたのは明らかである。一部の病巣では、類上皮細胞がネクローシス領域の内部と周辺の細胞成分を凌駕しており、巨細胞は影を潜めているか、まったく存在しなかった。そのような症例では、壊死病巣が類上皮細胞の結節中心を占め、病変が末梢に広がるにつれて、細胞の付加層が壊死した。そのような構造は、類上皮結節に類似していることもあった。

肉芽腫性結節の第2の構成成分は、ひどく変性したコラーゲン線維から構成されていた。急性期では、結合組織染色で詳しく調べない限り、コラーゲン変化はしばしば壊死性炎症性細胞によって影を潜めた。これらの染色で、細い線維の好酸性が増加し、それに続いて、可染性が完全に失われ、最終的には完全に消失することが観察可能になった。線維変化は、細胞性滲出液が無視できる病変、特により慢性的な症例で最もよく見られた。コラーゲン変化は、いわゆるフィブリノイド腫脹の性質を帶びていた。線維は非常に太く、真っ直ぐになり、酸性染料との親和性が高まった。そのような線維の縁に沿って、短くて細い断片の分化が観察された。これらはやや波状、「スピロヘータ」状、桿体状で、高好酸性の顆粒塊に分解する傾向があった。修正されたマロリー染色といった特殊な染色を使うと、変性した線維が青緑色から黄色へ変色するのが観察された。偏光した光を使うと、線維は通常の複屈折を完全に消失した。

炎症性滲出液の多くが吸収されてしまうと予想されるかもしれない。しかし、組織のより深刻な変性、特にネクローシスに繋がる変性は、明らかに線維組織の増殖を伴う瘢痕をもたら

した。最終的な瘢痕は、特定の炎症または壞死病巣の残骸がある場合を除いて、一般的に瘢痕組織と違わなかった。瘢痕は血管の周辺と心臓で最も顕著であり、3つの層すべてで瘢痕が発生した。心外膜では、脂肪と細網線維が太いコラーゲン線維束に置き換わっていた。心筋では、少なくとも部分的には、間質性炎症に先行して、間質線維症が中隔から広がることが示された。心内膜瘢痕は、しばしば壁在血栓症を伴った。稀に、瘢痕組織に二次コラーゲン変化が起こり、通常は典型的な肉芽腫の増殖を伴った。

血管

血管病変は、剖検された 10 の症例のうち 9 の症例で見られたが、症例 H.P. のように、血管病変が殆どなく、影を潜めていることもあった。10 番目の症例(H.C.)では、上述した炎症やネクローシスではなく、動脈硬化を示唆する瘢痕化した動脈病変はわずかしかなかった。動脈変性は、病変の特徴と臓器分布が確認される限り、結節性多発動脈炎で通常見られるものと本質的に類似していた(表 II)。同時に、それらは前の段落で説明した血管外結合組織の変化に関連していた。壞死性動脈炎のすべてのステージが、ほぼすべての症例で見られたが、通常、治癒した線維化病変が凌駕していた。殆どの症例で、臨床経過が長いことを考えると、これは驚くべきことではない。急性期では、顕著な腫脹、筋肉と弾性組織の破壊、そしてしばしば動脈瘤の形成を伴う、血管壁の典型的な分節性「フィブリノイド」ネクローシスが観察できた。これは、好酸球性白血球が優勢な、血管の内部と周辺の炎症性反応を伴った。バーグストランドが強調したように、内腔はしばしば血栓、または著しく増殖した内皮細胞によって塞がっていた。内腔の狭窄は、影響を受けた血管壁の修復性線維症と瘢痕からもしばしば生じた。治癒した病変の最終的な外観は、あらゆるタイプの動脈炎の末期と区別が付かなかった。

多くの動脈病変における重要な特徴は、壞死領域の周辺にマクロファージと巨細胞が存在することで、マクロファージはしばしば類上皮細胞の放射状の配置と外観を示した(写真 7、8、9)。この肉芽腫性反応は、活動中または治癒中の病変を示す、9 の症例のうち 7 の症例の動脈の少なくとも一部で見つかった(表 II)。2 つの事例(C.D.、S.S.)では、動脈中膜内のマクロファージの多くが、脂質で満たされているかのように、空胞化した泡沫細胞質を持っていた。

静脈変性は、動脈変性よりも頻度が低く、顕著ではなかった。静脈変性は 5 つの症例で遭遇した(表 II)。静脈変性は、動脈内の病変ではなく、血管外結合組織の病変とかなり似ており、血管壁内の急性炎症性病巣からなり、通常は典型的な肉芽腫を伴った(写真 3、10)。それらのいくつかでは、治癒後に瘢痕が形成された。

説明された病変の組織学的外観は全身でかなりそっくりだったが、個々の臓器にいくつかの特殊性が認められ、特別な考慮に値する。これらの中には、心臓、肺、腎臓、ならびに肝臓、脾臓、リンパ節、皮膚が含まれる。

心臓

身体のすべての臓器の中で、心外膜は肉芽腫性結節の最も一般的な部位だった(写真 5、剖検された 10 の症例のうち 6 の症例、表 II)。結節は、原則として、前述のように炎症と線維症を伴った。心筋の最も一定な病変は、間質内好酸球性炎症だった。これは 7 の症例で見られ、稀な病巣から瀰漫性心筋炎まで程度は様々だった。肉芽腫性結節は、発生したとき、通常、結合組織中隔に位置し、リウマチ熱の心筋アショフ体を厳密に模倣することもあった。前述のように、心筋線維症は一般的だった。それはおそらく、血管病変に続いて発する無酸素症、ならびに炎症性病巣の瘢痕に起因する。弁膜病変は通常見られなかったが、おそらく心筋からの拡張によって、壁在心内膜が侵されていることがよくあった。これにより、斑状の瀰漫性心内膜下炎症が、続いて線維症が発生した。1 の症例(H.P.)では、僧帽弁の腱索に小さな肉芽腫が見られた。

肺

肺動脈分枝の病変は一般的だった(9 の症例のうち 6 の症例、写真 9)。静脈は 1 の症例で侵されていた(写真 10、表 II)。症例の約半数で、中隔ならびに肺胞を侵す、多かれ少なかれ広汎な肺炎プロセスの形態の実質病変が見られた(写真 11、12)。急性期では、滲出液は好酸球性白血球が優勢で、巨細胞が混在していることが特徴であった。後者は、症例 M.M. で、非常に多かった。多くの場合、治癒は巣状線維症を以て終結した(症例 H.P.)。2 の症例(M.M.、A.K.)では、中隔に典型的な肉芽腫性結節があった。これらの所見は、すでに何人かの著者らが指摘しているように、レフラー肺炎で報告されたものと非常によく類似している。気管支喘息の組織学的証拠(基底膜のヒアリン化、粘液分泌の増加、気管支壁の好酸球浸潤)は、殆どの症例で存在したが、それほど顕著ではなかった。

腎臓

急性または慢性の腎血管病変と、その後遺症が一般的だった。好酸球性白血球が優勢な瀰漫性腎炎または巣状間質性腎炎が頻繁に見られた。いくつかの症例では、これは肉芽腫性結節を伴った。1 の症例(H.P.)では、炎症は腎孟周囲の脂肪にまで広がり、両方の尿管の全長を侵した。殆どの症例で、通常は 1 つ、またはいくつかの毛細血管ループのみを侵し、糸球体の大部分に滅多に影響を与えることのない、巣状糸球体病変が示された(写真 13)。通常、末期症状、つまり侵されたループと関節包癒着との完全な閉塞を伴う線維症のみが見られた。これらの変化は、治癒したレーライン病変とかなり類似していた。しかし、2 の症例(M.M.、H.P.)では、毛細血管壁の顕著な腫脹と激しい好酸球増加症、細胞のネクローシス、核の断片化からなる急性病変も観察できた。多くの場合、輸入細動脈と前細動脈が同じプロセスで侵されていたため、フィブリノイド変化は弓状動脈から糸球体毛細血管まで突き止めることができた。

尿細管病変は一定ではなく、殆どが非特異的だった。いくつかの症例で、多くの尿細管は、

尿細管の好酸球性白血球と休止期骨芽細胞の分解から生じる顆粒状物質を含んでいた。

肝臓

肝臓の病変は通常、血管に限定され、実質に損傷を生じた。血管外肉芽腫性結節が見られる稀な症例(A.K.)もあった。1の症例(S.S.)で特に興味深いのは、大型胆管の影響だった。これは、胆管壁のネクローシス、胆汁色素による浸潤、好酸球と形質細胞の滲出を伴う顕著な炎症、そして最後に線維芽細胞の増殖から構成されていた。

脾臓

殆どの場合、脾臓には、脾門動脈または脾柱動脈以外で特定の病変はなかった。1の症例(H.P.)で、濾胞動脈に顕著なフィブリノイド変化とヒアリン変化が見られ、2の症例で、脾柱静脈の炎症があった(H.P.、A.K.)。同じ2の症例では、脾臓は、広汎で顕著な実質変化を示した部位であった。前述のように、肉眼的な外観は粟粒結核を示唆していた。それは、発症の様々なステージで、飛び飛びの集塊状肉芽腫性結節によって引き起こされた(写真4)。これらの結節の多くは、赤い脾臓全体に無作為に散乱していた。別の結節は脾柱と密接な関係にあり、後者を侵食していた。コラーゲン線維は浸潤性細胞によってバラバラに広がり、時に腫脹して好酸球性に見えることもあるが、時に細く淡く見えることもあった。線維の多くは、脾柱の著しい衰退を伴って消失した。結節の治癒は、線維症の通常のプロセスによって起こった(症例H.P.)。

リンパ節

全身性リンパ節腫脹がたびたび起こるため、組織学的検査のために剖検時に多くのリンパ節が切除された。通常、それらは非特異的に見えるが、時にかなり広範囲にわたる炎症性変化を示した。1の症例(H.P.)では、死亡の5ヶ月前、急性疾患の最も激しいときに、生検のためにリンパ節を切除したところ、構造の閉塞、細網細胞の増殖、好酸球浸潤、そして頻度は少ないがランハンス型の巨細胞、を伴う瀰漫性肉芽腫性炎症が明らかになった。この臨床象は初期のホジキン病を示唆していた。しかし、剖検では、多数のリンパ節が、形質細胞の優勢な慢性炎症のみを示した。

皮膚

6の症例で皮膚結節の切片が利用できた。これらの結節は真皮の直下または内部に位置し、コラーゲンのネクローシスを伴う集塊状の融合性肉芽腫性病変、そして類上皮細胞、巨細胞、好酸球性反応を示した(写真14)。結節の位置は血管周囲のことわざがあった。しかし、血管壁に病変が観察された事例はなかった。

3の症例では、肉芽腫は皮下組織に位置し、内臓に見られる結節と同一だった(S.S.、F.H.、R.E.)。他の2の症例(E.G.、B.Z.)では、結節は真皮に位置し、境界はあまりはっきりとして

いなかった(写真 15、16)。それらは、主にコラーゲンの重度のフィブリノイド変性が特徴であった。6 番目の症例(R.L.)では、関節リウマチの結節に見られるものと類似した、病変内のコラーゲンの均質化があった。この症例では、重度の関節症状があった。

神経

末梢神経の切片は 1 の症例でのみ利用できた(F.W.)。これらは、栄養動脈の血管壁の急性炎症とネクローシスを示した。

所感

前述のように、喘息、発熱、好酸球増加症を呈した 14 の症例のうち、13 の症例で特徴的な病変が見られた。これらは、好酸球性白血球を伴う結合組織の浸潤、および結合組織と血管壁における肉芽腫性(類上皮細胞と T 細胞)反応を伴うコラーゲンのフィブリノイド変化、から構成されていた。残りの症例では、剖検時に、多くの動脈壁に見られる完全に線維化した瘢痕と、後腹膜結合組織と心膜に見られる瘢痕のみを示した。症例 B.Z. と F.H. では、多数の血管瘢痕に加えて、死亡時に治った病変はわずかしかなく、アレルギー性肉芽腫症の診断は皮膚結節の生検に基づいている。このことは、これらの結節の診断的重要性を強調する。

血管壁の壊死性コラーゲン周辺に巨細胞が存在することは、初期の観察者の一部によって、喘息に関連する結節性多発動脈炎の症例を報告する際に指摘されてきた(大谷)。同様に、巨細胞反応と血管外コラーゲンのフィブリノイド変性は、薬物アレルギー(ヨード、ディランティン)に起因する結節性多発動脈炎の症例で報告されている。アレルギー歴がない状態で巨細胞反応と類上皮細胞反応が見られた症例が記録されているが、少なくともそれらのいくつかで、著者(オフェルス)は、その病歴が不完全であり、肺の解剖学的变化が喘息を強く示唆していたことを認めている。明らかに、臨床学的履歴、特に顕微鏡的記述は短縮された形で提示される機会が多いため、アレルギーの背景を持つ症例と、そのような背景のない症例における肉芽腫性反応とコラーゲンの血管外病変との相対頻度を決定するにあたって、文献のレビューに頼ることはできない。少なくとも部分的な答えは、利用可能な症例の比較によってのみ得ることができる。

予想どおり、本シリーズ研究で報告された症例の殆どは、マウント・サイナイ病院の病理学研究所で結節性多発動脈炎の見出しの下、索引づけされていた。同じ見出しの下で、アレルギー歴がなく、特に喘息の病歴のない 20 の奇妙な症例があった。私たちは、組織学的スライドが利用可能であった 15 を数えるすべての症例の臨床記録と病理学的材料を検討した。これらのうち、細胞の数が 1,300/ccm(9,400 個の白血球の 14%)に及ぶ一時的な好酸球増加症を示したのは 1 の症例しかなかった。稀に 400 から 1,000 の好酸球数を有する症例がいくつもあり、他のすべての症例では、好酸球は 400 未満か、或いは存在しなかった。これらの所見は、発表された結節性多発動脈炎の 300 もの症例のレビューで、高好酸球増加症が、喘息

に関連する症例の 94%で見られ、喘息の病歴のない症例のわずか 6%でしか見られなかつたことを発見したウィルソンとアレクサンダーの所見と一致する。

これら 15 の症例の組織学的スライドは、血管外のコラーゲン変性の証拠、および血管外または血管壁内を問わず、変性コラーゲン周辺の類上皮細胞反応と巨細胞反応のために検索された。血管外の変化は 2 の事例で観察された。1 の事例では、僧帽弁後尖にフィブリノイド変性の明確な病巣があり、弁の耳上面に隆起状突起の形成を伴つた。あまり進行していないコラーゲン変化は、通常は小さな血管の近くにある、心筋の線維性中隔に見られた。これらの病変は筋細胞とアショフ細胞に囲まれており、リウマチ性結節を彷彿とさせた。2 番目の症例では、明らかに血管とは関係のない重度のコラーゲン変性の小さな病巣が脾柱に見られた。このグループの残りの症例では血管外病変ではなく、15 の症例のいずれも、変性コラーゲンの周辺に類上皮細胞または T 細胞を見つけることはできなかつた。

最近、ジーク、スミス、ウィーターは、彼らが「過敏性血管炎」と呼ぶものの形態学的病変について説明した。このグループには、様々な薬物、特にスルホンアミドへの反応を発症した罹患者と、重度の喘息の 1 の症例が含まれていた。剖検した結果、彼らは多くの臓器に壊死性動脈病変を呈しており、更に、静脈、肺血管、脾柱、濾胞動脈の度重なる病変、および腎糸球体の壊死性病変が見られた。更に、内臓の間質組織の浮腫とネクローシスの小さな病巣が発生し、稀に、間質組織には好酸球を含む様々なタイプの炎症性細胞が浸潤していた。ご覧のとおり、これらの病変は私たちのシリーズ研究で観察されたものと非常によく類似しているが、ジークは、実験的な「真の」結節性多発動脈炎では異物の巨細胞が発生しなかつたと述べる以外、類上皮細胞反応と巨細胞反応については言及しなかつた。

結節性多発動脈炎と呼ばれるものは单一の実体ではなく、壊死性動脈病変を共通の特徴とする不均一な症例のグループである、というのが多くの著者ら(大谷、ジークら、マロリー)の主張であった。ジークは、少なくとも 2 つの異なるタイプ—上記の過敏性血管炎と「真の」結節性多発動脈炎—があると考えた。ここで提示されたグループを、アレルギー性血管炎とアレルギー性肉芽腫症(チャーグとストラウス)の名前で定義するにあたり、臨床学的および解剖学的の観点で正当な理由があるよう私たちは思える。このグループと、ジークの過敏性血管炎との関係はまだ確立されていない。そのアレルギー性病因は、少なくとも喘息がアレルギー疾患と見なされている限り、明確に証明されているよう思える。このことは、結節性多発動脈炎として分類された他の症例にもアレルギー性病因がないかもしれない、ということを意味しない。しかし、喘息に関連する症例、および薬物と血清病による症例を除外すると、その症状はすべて、おそらく結節性多発動脈炎のグループ全体の 1/3 未満しか占めておらず、残りの 2/3 の症例では感作の臨床学的証拠は殆どない。結節性多発動脈炎の病変と極めて類似した動脈病変が、動物に国外の血清を注射することによって発症したことは事実である。私たちは、これらの病変について個人的な経験を持っていない。しかし、これらの血管変性が本当に結節性多発動脈炎を再現するのか、それとも種の違いと感作様式を充分に考慮したうえで、アレルギー性血管炎または過敏性血管炎を再現するのか

を判断することが重要だろう、と私たちには思われる。

ここで提示された症例では、血管病変を実証できなかった 1 の事例を除いて、アレルギー性肉芽腫は血管炎と相俟って発生した。好酸球性炎症と肉芽腫性炎症が血管病変とはまったく無関係に存在し得ることは疑いの余地がない。これらの病変は、レフラーの「好酸球増加症を伴う肺浸潤」に侵された罹患者の肺、顕著な好酸球増加症を示す子供の肝臓(ズエルツァーとアパト)、アルスフェンアミドに対するアレルギー反応を発症した罹患者の心臓(ジクル)で観察されてきた。レフラー症候群のアレルギーの性質は一般的に受け入れられている。ズエルツァーとアパトによって説明された症例では、肝臓に肉芽腫を引き起こすアレルギー・メカニズムに対するかなりの証拠もある。回虫やストロンギロイデスといった寄生虫が侵入した虫垂壁に類似の病変が発生することは、この概念を支持する(ウェンガー)。解剖学的病変が血管系に損傷を与えない場合、臨床経過ははるかに軽度で、多くの場合、自己限定期になりやすく、一方で広範囲にわたる血管病変を伴う症例の大部分は致命的な最後を迎えるように思える。

アレルギー性肉芽腫症の形態形成について言及することは殆どできない。おそらく、吸入剤、細菌、または薬物に対する感作の結果として、抗原抗体反応が、コラーゲン線維を損傷する化学物質、或いは好酸球性白血球を引き付ける化学物質を生成または遊離するのだろう。コラーゲンの損傷が常に炎症性滲出に先行するかどうかは、先行することが多く見えるとは言え、確実性を以て述べることはできない。残念ながら、好酸球を引き付ける物質について、私たちは何も知らない。変性コラーゲンは他のタイプの結節性多発動脈炎と同様に現れるが、これは類上皮細胞反応、特に巨細胞反応を興奮させるため、その化学組成には違いがあるはずである。この違いは、コラーゲンへの元の損傷の原因となる物質、またはおそらく好酸球性白血球が寄与する何らかの因子によるものかもしれない。後者の概念を支持するのは、好酸菌性肺炎に関連した巨細胞の発生だが、明らかなコラーゲンの変化はない。また、ホジキン病の特定の症例では、好酸球リッチなリンパ節において、やや類似した壊死性病変と肉芽腫性病変が観察された。

要約と結論

重度の喘息、発熱、過好酸球増加症の臨床的症候群の発生は、様々な臓器系における血管障害の症状と併せて確立されてきた。この症候群の 13 の観察症例が、本研究の基礎を形成した。

これら 13 の症例の基本的な解剖学的变化は、結節性多発動脈炎に見られるタイプの広汎な血管病変、および血管壁と血管外コラーゲン系の特徴的な組織変性から構成されていた。この組織変性は、ここで報告されたすべての症例に共通しており、好酸球性滲出液のネクロシス、重度の「フィブリノイド」コラーゲン変化、類上皮細胞と巨細胞の肉芽腫性増殖からなる。これは、「アレルギー性肉芽腫」と呼ばれる組織病理学的実体と考えられる。

血管壁内と全身の結合組織内における肉芽腫性病変の所見は、この症候群が古典的な結節

性多発動脈炎とは別の実体からなることを示唆する。この仮定は、喘息を伴わない結節性多発動脈炎の 15 の症例のレビューによって裏づけられたが、いずれも血管外肉芽腫または肉芽腫性血管の変化を明らかにするものではなかった。

この症候群で頻繁に発生するのは、典型的な結合組織変性を示す皮膚結節と皮下結節である。これらは生検による診断にとって重要な価値がある。更に診断的意義が考えられるのは肉芽腫性リンパ節炎である。

他のアレルギー症候群(レフラー、ズエルツァー、ジクル)は、より良性のアレルギー性肉芽腫症の形態を表すかもしれないが、血管炎はその最も悪性の現れであることが示唆される。

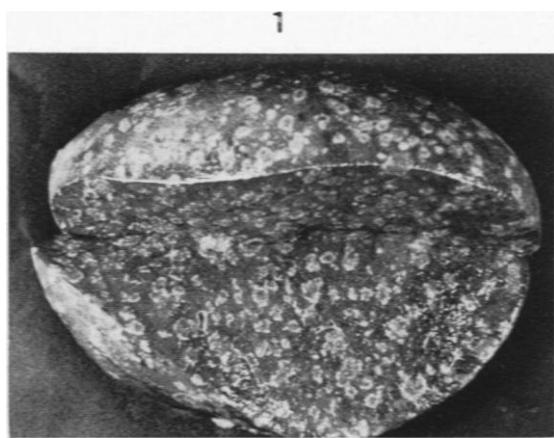


写真 1. 症例 A.K. 脾臓の肉眼的な外観
被膜下結節と実質性結節

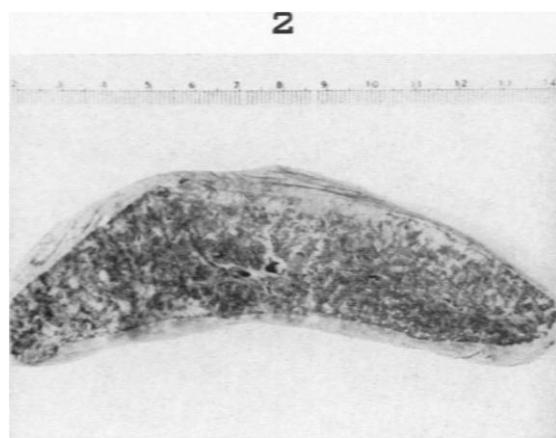


写真 2. 症例 H.P. 脾臓の断面
脾臓の飛散性結節と融合性結節

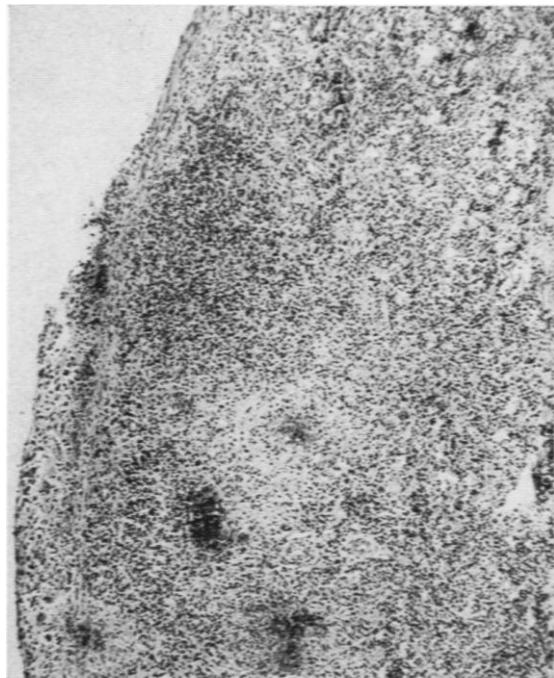


写真 3. 症例 H.P. 門脈
好酸球が優勢な瀰漫性炎症性浸潤と滲出
液内に散乱した肉芽腫 $\times 55$

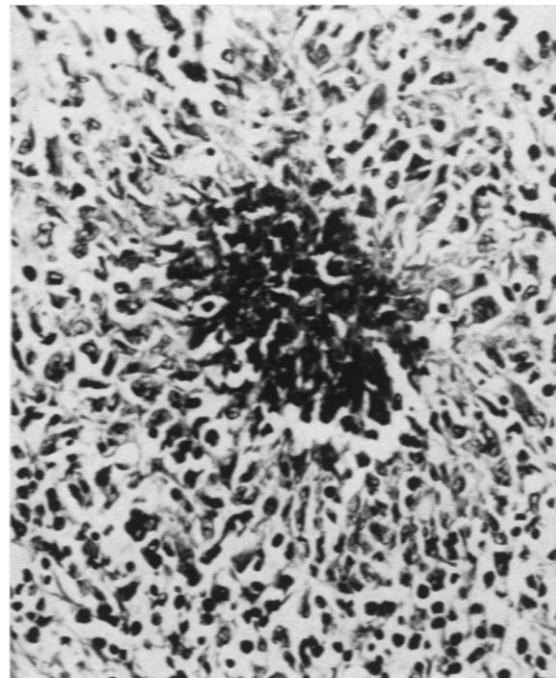


写真 4. 症例 H.P. 脾臓
放射状に配置した類上皮細胞といくつか
の巨細胞に周辺を囲まれ、壊死した中心
を示す典型的な肉芽腫 $\times 295$

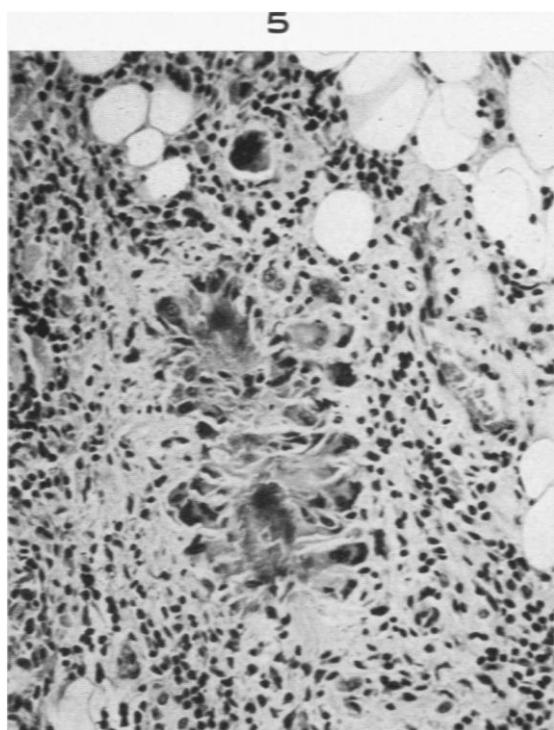


写真 5. 症例 H.C. 心外膜
多数の巨細胞を伴う肉芽腫 $\times 200$

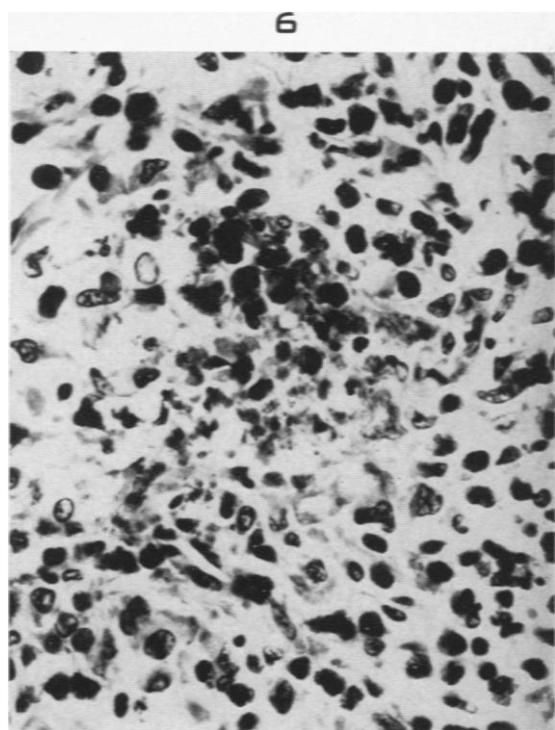


写真 6. 症例 H.P. 好酸球の凝集と分解の
病巣を示す炎症性滲出液 $\times 525$



写真 7. 症例 M.M. 冠動脈
壊死性コラーゲン周辺の内膜下の肉芽腫
 $\times 30$

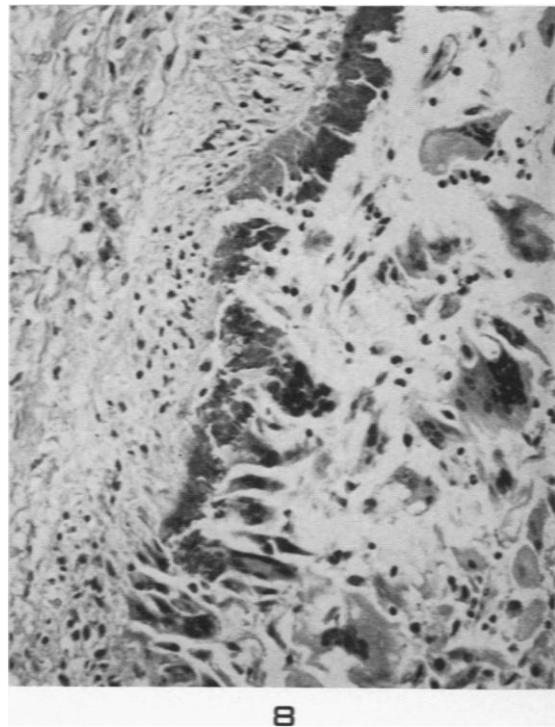


写真 8. 写真 7 と同じ、高倍率 $\times 200$

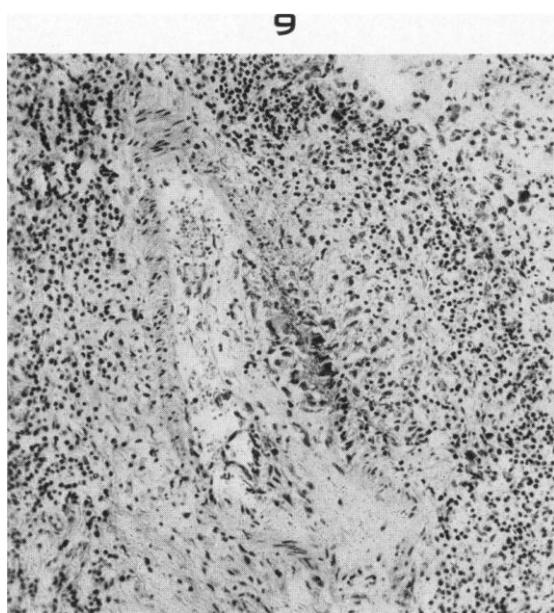


写真 9. 症例 S.S. 肺
顕著な管腔狭窄を示す肺動脈分枝と動脈
壁の肉芽腫 $\times 100$

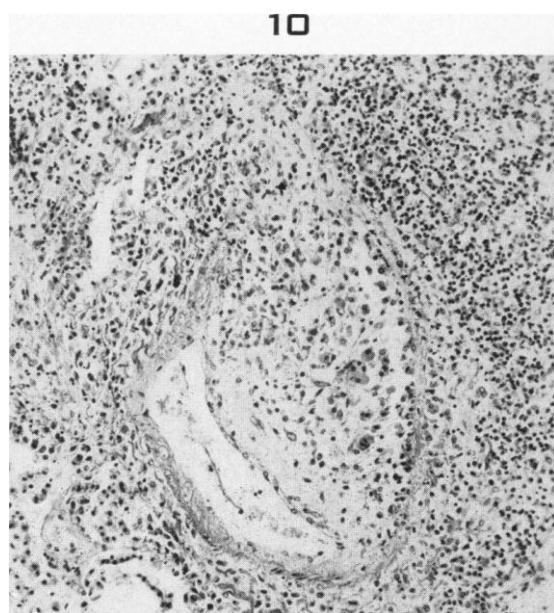


写真 10. 症例 A.K. 肺
大きな内膜下肉芽腫を示す肺動脈分枝
 $\times 100$

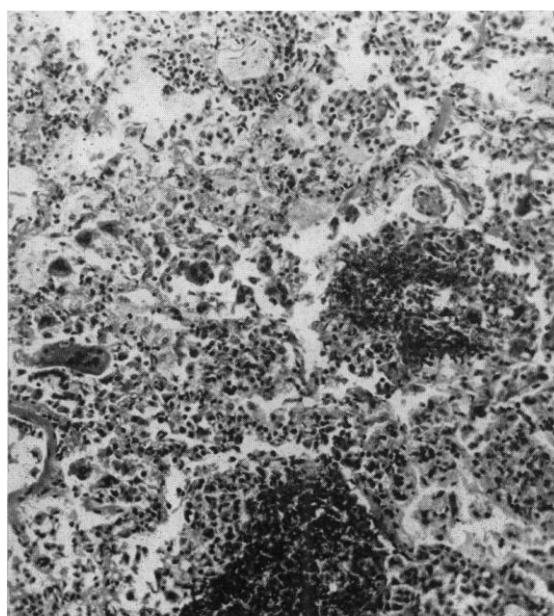


写真 11. 症例 M.M. 肺
滲出液のネクローシスと巨細胞を伴う好
酸菌性肺炎 $\times 100$

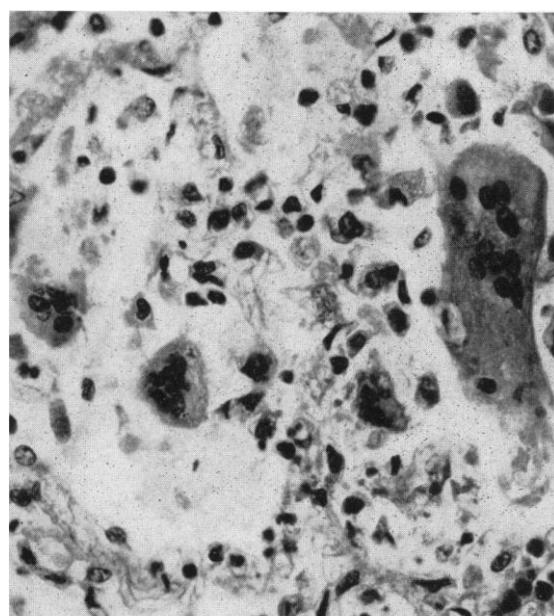


写真 12. 写真 11 と同じ、高倍率
巨細胞、浮腫、好酸球を伴う肺胞中隔の浸
潤 $\times 375$

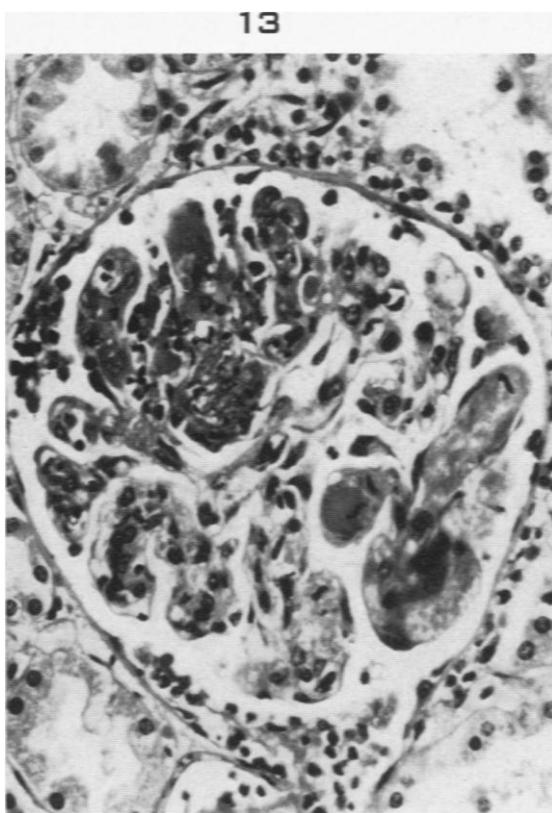


写真 13. 症例 M.M. 腎臓
巣状壊死性糸球体炎 $\times 330$

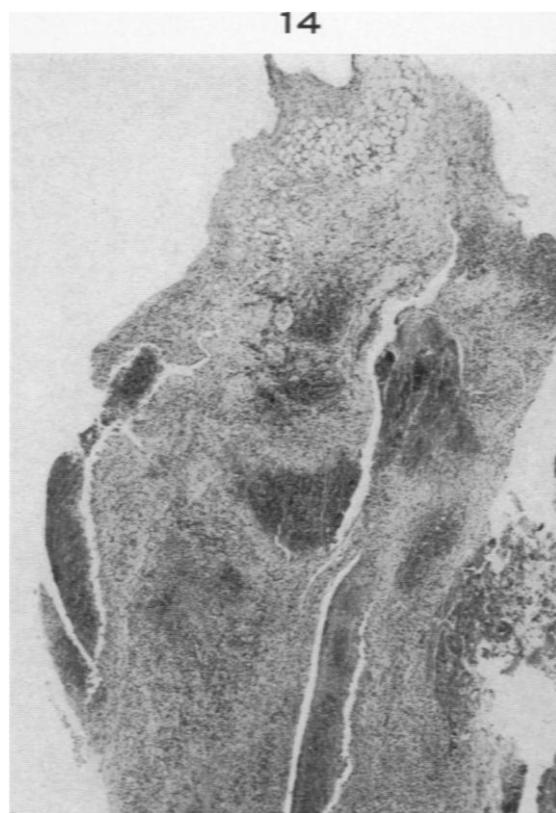
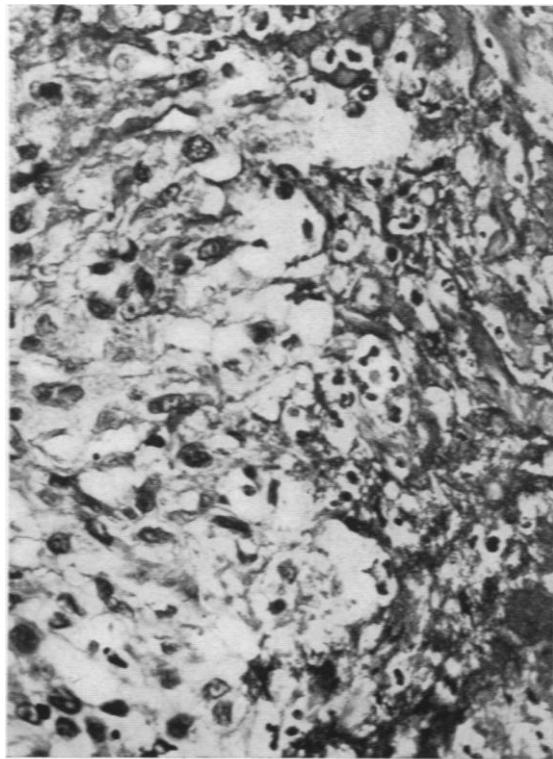


写真 14. 症例 S.S. 皮下組織
瀰漫性炎症性滲出液と集塊状肉芽腫
 $\times 35$



15

写真 15. 症例 B.Z. 皮膚
顕著なコラーゲン変化を伴う皮膚の肉芽
腫性結節 $\times 60$



16

写真 16. 図 15 と同じ、高倍率
類上皮細胞ゾーンと壊死性コラーゲンの
結合
多形核白血球が多数認められるかもしれない $\times 415$