

## 難治性腹水と黄疸を呈した全身性肥満細胞症の1剖検例

市立松原病院第1内科

石原京子, 塩見直幸

市立松原病院第2内科

佐田和夫

奈良県立医科大学第1内科学教室

土肥和紘

奈良県立医科大学附属がんセンター腫瘍病理学教室

丸山博司, 小西陽一

### AN AUTOPSIED CASE OF SYSTEMIC MASTOCYTOSIS WITH JAUNDICE AND REFRACTORY MASSIVE ASCITES

KYOKO ISHIHARA and NAOYUKI SHIOMI

*The First Department of Internal Medicine, Matsubara Municipal Hospital*

KAZUO SADA

*The Second Department of Internal Medicine, Matsubara Municipal Hospital*

KAZUHIRO DOHI

*The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

HIROSHI MARUYAMA and YOICHI KONISHI

*Department of Oncological Pathology, Cancer Center, Nara Medical University*

Received December 8, 1993

*Abstract*: A case of systemic mastocytosis is reported. This patient was a 57-year-old male who complained of abdominal fullness and fever. He had been suffering from flushing and subsequent severe watery diarrhea. He had pigmentation on his trunk, systemic lymph node enlargement, and massive ascites. Terminally he suffered from jaundice. Both lymph node and bone marrow biopsy revealed infiltration of mast cells by toluidine blue stain. Histamine levels in the urine and blood were elevated. He died of hepato-renal failure four years after his first medical examination.

#### Index Terms

ascites, flushing, histamine, jaundice, mast cell, systemic mastocytosis, toluidine blue

## はじめに

全身性肥満細胞症は、肥満細胞が全身臓器に浸潤する稀な疾患であり、本邦での報告例は20例に満たない。今回著者らは、高度の難治性腹水を頻回に認めた成人発症の1例を、4年の長期間追跡し得たので報告する。

## 症 例

患 者：57歳，男性。

主 訴：腹部膨満感。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：昭和62年12月31日夕方に上半身の紅潮，悪寒および動悸を自覚しており，近医で自律神経失調症と診断された。昭和63年3月上旬より上半身に紅い丘疹が出現し，下旬からは39～40℃の発熱が加わった。4月からは，上半身の熱感と悪寒を伴う下痢が突然出現し，腹部膨満感も加わったために4月14日に当科に入院した。非代償性肝硬変が疑われたが，対症療法により軽快したので8月に退院した。平成元年5月にも，腹部膨満感と発熱を主訴に当院に再入院して，リンパ節生検を含む精査を受けたが，確定診断には至らなかった。再入院時も症状は対症療法で軽減したため，10月からは外来で経過が観察されていた。しかし，平成2年6月中旬から全身倦怠感と夜間の発熱および腹部膨満感が出現し，顔面の紅潮も自覚するようになったので6月26日に3回目の入院をした。

入院時現症：身長158cm，体重45kg，体温37.0℃。意識は清明。脈拍72/分，整。血圧150/100mmHg。皮膚は乾燥しており，体幹を中心に色素沈着が認められる(Fig. 1)。また機械的刺激により，みみず腫れのような膨疹が容易に出現する。結膜は貧血様であるが，黄疸は認められない。頸部リンパ節は触知されないが，右腋窩に米粒大のリンパ節が2個触知される。手掌紅斑とくも状血管腫は認められない。心音は純で，心雑音は聴取されない。呼吸音は正常肺胞呼吸音であり，副雑音も聴取されない。腹部は全体に膨隆しており，体位変換現象が認められ，表面整，辺縁鋭，弾性硬の肝が3横指半触知される。下腿に浮腫はない。鼠径リンパ節は，右側に小豆大1個と米粒大2個，左側に米粒大1個が触知される。神経学的所見に異常はない。

入院時検査成績：血液学的検査では，軽度の大球性貧血と中等度の白血球増多が認められた。赤沈は，1時間値が42mmであり，軽度に促進していた。血液生化学的検査では， $\gamma$ グロブリンが29.4%，血清アルカリフォス

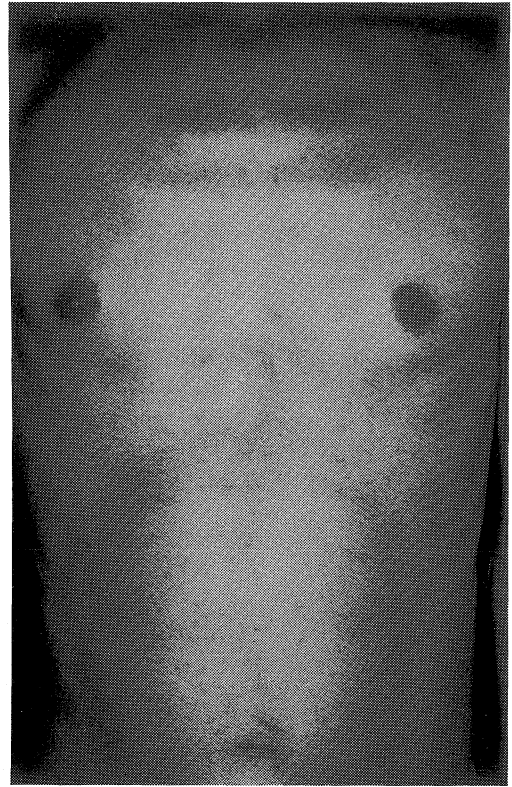


Fig. 1. Pigmentation on the trunk.

ファターゼが436KAUであり，いずれも著明に上昇していた。総蛋白は正常範囲の7.5g/dlであったが，総コレステロールは37mg/dlの著明低値を示した。またコリンエステラーゼは0.35 $\Delta$ pHに低下していたが，ICGテスト15分値は6%と正常範囲であった。免疫血清学的検査では，CRPは0.7mg，IgGは2,184mg/dlに上昇していた。補体値は正常範囲であったが，CD4/CD8は1.0の低値を示した(Table 1)。

腹部単純X線写真：腹部ガス像に異常は認められないが，全椎骨に著明な硬化像が認められた(Fig. 2)。

第3回入院後経過：平成2年7月25日に施行した骨髄像では，有核細胞は16.8万/mm<sup>3</sup>の正常範囲にあったが，内部に小顆粒を有する大きさ12～20 $\mu$ の比較的大型の細胞が29.6%を占めていた。8月1日に実施した腹腔穿刺により，淡黄色の腹水が採取された。腹水は，比重が1.026，蛋白が3.3g/dlであり，滲出性と考えられた。細胞診はclass IIであった。腹部膨満感は，腹部穿刺による除去および利尿薬の投与により改善した。しかし顔面紅潮は持続しており，7月15日には歩行中に突然，意識が消失し，血圧は著しく低下(触診で40mmHg)した

Table 1. Laboratory data on the 3rd admission

Urinalysis		$\alpha_2$	9.2%	IgM	147 mg/dl
protein	(-)	$\beta$	7.7%	IgE	30 ng/dl
sugar	(-)	$\gamma$	29.4%	C3	45 mg/dl
urobilinogen	(N)	T. Bil	0.5 mg/dl	C4	18 mg/dl
Hematology		GOT	27 IU/l	CH 50	37 U/ml
RBC	$302 \times 10^4 / \mu\text{l}$	GPT	11 IU/l	CD4/CD8	1.0
Ht	31.1%	ALP	436 KAU	Histamine(serum)	3.59 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Hb	10.0 g/dl	LDH	146 IU/l	Histamine(urine)	652 $\mu\text{g}/\text{day}$
WBC	$12400 / \text{mm}^3$	LAP	73 mU/l	Myelogram	
Stab	2%	$\gamma\text{GTP}$	137 IU/l	NCC	$16.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$
Seg	31%	ChE	0.35 $\Delta\text{PH}$	MgK	56/ $\text{mm}^3$
Lymph	65%	T. cho.	37 mg/dl	Erythroid	29.3%
Mono	2%	BUN	30 mg/dl	Myeloid	27.3%
Plts	$15.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Cr	1.7 mg/dl	Mast cell	29.6%
ESR	42 mm/h	ICG test	6%	Ascites	yellowish
Biochemistry		Serology		specific gravity	1.026
TP	7.5g/dl	CRP	0.7 mg/dl	protein	3.3 g/dl
Alb	49.9%	IgG	2184 mg/dl	glucose	152 mg/dl
$\alpha_1$	3.7%	IgA	329 mg/dl	cytology	class II

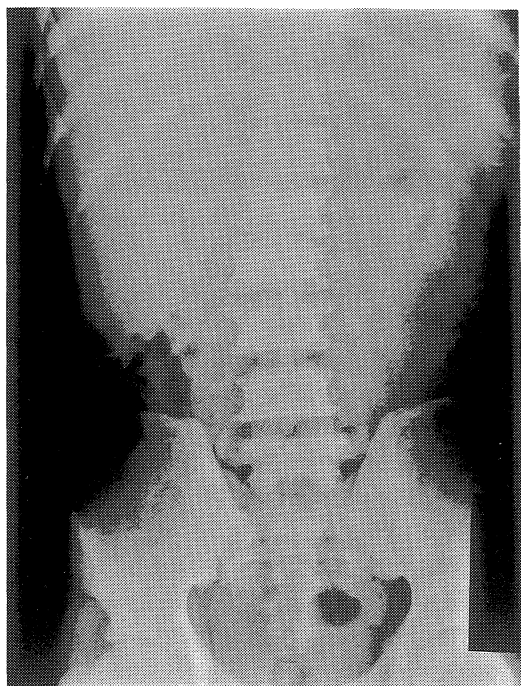


Fig. 2. Abdominal X-P shows severe, osteosclerosis of vertebral column.

が、補液とエチレフリンの投与により回復した。その後の腹部CT検査で、腹腔内リンパ節の塊状の腫大と脾梗塞を示唆する所見が認められた(Fig. 3)ことから悪性リンパ腫も疑われたので、8月21日に腋窩リンパ節を生検した。トルイジンブルー染色標本で異染性を示す細胞が



Fig. 3. Abdominal CT shows massive ascites and marked lymph node swelling on the 3rd admission.

認められ、肥満細胞のリンパ節への浸潤が確認された(Fig. 4)。以前に実施した骨髓穿刺標本の、比較的大型の細胞も、トルイジンブルー染色に異染性を示しており、肥満細胞であることが確認された。この病理所見と臨床症状から、本例は肥満細胞腫であることが強く示唆された。そこで測定した血中および尿中のヒスタミン値は、それぞれ3.59  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、652  $\mu\text{g}/\text{日}$ であり、著増していた。

ヒスタミン分泌の抑制を目的に、平成2年9月6日からシメチジン800 mg、クロールフェニラミン12 mgおよびケトチフェン2 mgの投与を開始した。この治療により、顔面紅潮も消失した。しかし、以後も股関節痛と腹水貯留を主訴に2回入・退院している。

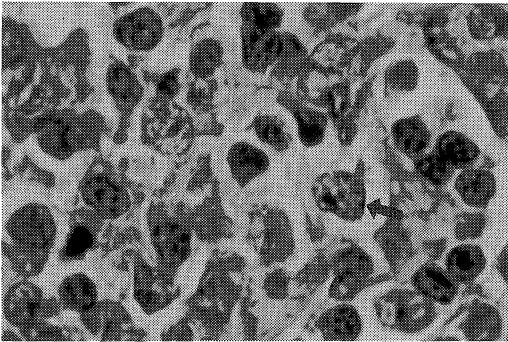


Fig. 4. Lymph node biopsy reveals infiltration of mast cells. (toluidine blue stain : ×1000)

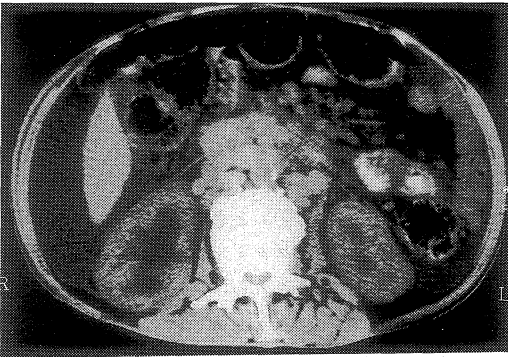


Fig. 5. Abdominal CT shows advanced lymph node swelling and rt hydronephrosis on the 6th admission.

第6回目入院後経過：平成3年8月に高度の腹水のために入院した(6回目)。この時の腹部CT所見では、腹腔内リンパ節の腫大が進展しており、右腎盂腎杯の拡張(水腎症)が認められた(Fig. 5)。この水腎症は、後腹膜リンパ節の腫大による腎盂尿管移行部における閉塞によるものと推測された。腹水は、利尿薬とアルブミン製剤の投与によっても軽減せず、穿刺による除去後も急速に再貯留した。12月26日より悪心・嘔吐が出現し、腹部レントゲン像に niveau の形成が認められたので、麻痺性イレウスと診断された。さらに12月30日より黄疸が出現し、平成4年1月3日には総ビリルビン値が30 mg/dl まで上昇した。経過中に2.6 mg/dl 前後であったクレアチニン値も1月3日には5.2 mg/dl まで上昇し、BUN 値も120 mg/dl の高値を示した。1月4日から無尿になり、平成4年1月5日に死亡した(Fig. 6)。

剖検所見：3,300 ml の血性腹水と両側に各 50 ml の胸水が認められた。肝は、重量が1,300 gr であり、表面が顆粒状で、胆汁の鬱滞を伴う白みを帯びた茶褐色の色調を呈していた。右腎(重量 140 gr)は高度の水腎症、左腎(重量 130 gr)は軽度の水腎症を呈していた。副腎は髄質が左右ともに黄色であり、充実性肥厚を示した。脾臓は重量が90 gr であり、実質の大半を占める巨大な梗塞巣が認められた。リンパ節については、肝門部および胆嚢管近くのリンパ節腫大と両側腎門部リンパ節の腫大がみられ、さらに表在・腸間膜・胃小彎・大網および回盲部リンパ節も腫大していた。とくに後腹膜リンパ節は、

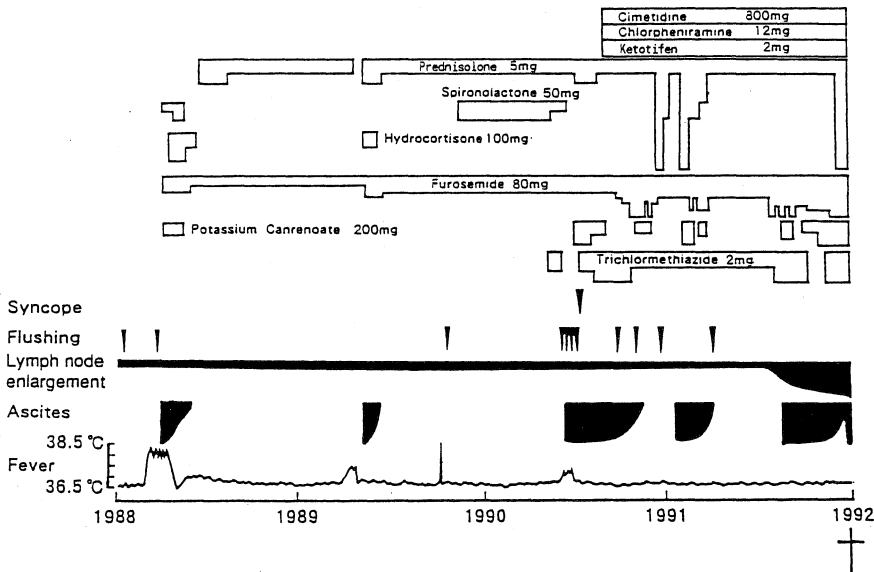


Fig. 6. Clinical course.

高度に腫大しており、膈頭部のリンパ節と一塊となって胆管を閉塞していた (Table 2)。剖検診断は、肝・脾・腎・副腎およびリンパ節の浸潤細胞が肥満細胞であることから、全身性肥満細胞症とされた。死因も肥満細胞の臓器浸潤による肝障害および腎障害と考えられた。

## 考 察

概念：肥満細胞症 (mastocytosis) は、肥満細胞が皮膚をはじめ種々の臓器で増殖する疾患であり、肥満細胞の脱顆粒により種々の臨床症状を呈する。本疾患は、皮膚型と全身型に分類される。皮膚型は、肥満細胞が皮膚のみに限局して増殖するものであり、幼少時に発症する色素性蕁麻疹として古くから知られている。一方、全身型は、肥満細胞が皮膚以外の臓器 (リンパ節・肝・脾・骨・骨髄など全身臓器) に浸潤増殖する疾患で、全身性肥満細胞症 (systemic mastocytosis) あるいは肥満細胞腫 (mastocytoma) として報告されている。本邦では 1979 年に木村ら<sup>1)</sup>が初めて本疾患例を報告している。なお、皮膚型の症例の中で全身性肥満細胞症を呈するものの割合は、約 10% とされている<sup>2)</sup>。

診断：全身性肥満細胞症は皮膚以外の臓器にも肥満細胞が浸潤していることを確認して診断されるが、Webb ら<sup>3)</sup>は肥満細胞の浸潤が複数の組織に確認された場合に限るとしている。しかし肥満細胞は、通常の HE 染色ではヒスタミン顆粒が染色されないために、組織学的診断が困難なことがある。トルイジンブルー染色を施行すれば肥満細胞を明瞭に鑑別することができるが、実際には見逃されている症例も多数存在しているものと考えられる。著者らも、2 回目の入院時にリンパ節生検と骨髄生検を実施していたが、HE 染色と PAS 染色からは診断に至らず、臨床症状から悪性リンパ腫や免疫芽球性リンパ節症を疑診したにすぎない。

鑑別診断：肝・脾腫とリンパ節腫脹を呈することから、悪性リンパ腫やリンパ節炎との鑑別が重要と考えられる。さらに本症例のように高度の腹水を伴う場合は、肝硬変との鑑別も必要となる。また顔面紅潮、下痢などの症状は、自律神経失調症との鑑別も欠かせない。実際に本例も、他院で自律神経失調症、当院でも初回入院時に肝硬変と診断されている。以後の組織検査でも診断が確定せず、悪性リンパ腫あるいは免疫芽球性リンパ節症といったリンパ系疾患が疑われていた。最終的には肥満細胞の組織内浸潤と、血中および尿中ヒスタミン値の上昇から肥満細胞症と診断されたが、確診を得るのに長期間を要した。

臨床像：臨床所見としては、肥満細胞浸潤による症状

Table 2. Autopsy finding

Main lesion	infiltration of mast cells to multiple organs (liver, pancreas, kidney, adrenal gl., spleen, lymph node)
Abdomen	bloody ascites, 3,300ml
Thorax	pale red pleural effusion, bil. 50 ml
Intestine	obstruction of Vater's papilla
Liver	1,300 gr
surface	granular, elastic hard
cutted face	granular, yellowish white
Pancreas	240 gr
Kidney	lt. 130 gr, rt. 140 gr
renal pelvis	lt. slightly dilated, rt. dilated
Adrenal gl.	lt. 7 gr, rt. 7 gr
Spleen	90 gr (10×3×7 cm)
Lymphnode	infarction 6×3×7 cm
	swelling
	① superficial (supraclavicular, axillar, inguinal)
	② omental ③ mesenteric ④ lt gastric
	⑤ hepatic hilus ⑥ pancreas head
	⑦ retroperitoneal ⑧ renal hilus

の皮疹あるいは色素沈着、肝・脾腫、リンパ節腫脹、骨病変 (骨粗鬆症、骨硬化症)、ときに消化管潰瘍が認められる。また肥満細胞はヒスタミンやヘパリン顆粒を内包しており、脱顆粒によりこれらの物質が細胞外に放出される。ヒスタミン放出による症状として、皮膚の小血管拡張・掻痒・紅潮、血圧低下、ショック様症状、頭痛、腹痛、悪心・嘔吐、下痢、便秘などの多彩な症状がみられる。本例も、色素沈着、高度の肝・脾腫、高度のリンパ節腫大、骨硬化を呈しており、ことに紅潮や掻痒が入浴後に顕著であった。また 3 回目の入院中に突然の意識消失と血圧低下が出現し、ショック状態を呈した。この時点で心および脳・神経系について精査したが、原因となる異常がなく、ショック状態は遊離ヒスタミンに起因する症状と判断された。

また本例は、高度の腹水を主症状としていた。腹水は、本疾患の一般的症状とされておらず、Webb ら<sup>3)</sup>の 26 例の全身性肥満細胞症について検討した報告にも、腹水についての記載がない。一方、Reisberg ら<sup>4)</sup>は、高度の腹水に骨髄線維化および吸収不良を合併した症例<sup>5)</sup>を報告している。以後に腹水の発生に門脈圧亢進の関与を示唆する報告<sup>6)</sup>があり、本例でも同様の病態が推測される。

検査所見：血液学的検査では、貧血と血小板減少が認められるとされているが、白血球は増加することも減少することもあるという。白血球分画では好酸球と単球の増加が認められるとされている。また末梢血中に肥満細胞の認められることもある。本例では、軽度の大球性貧血と白血球増多が認められたが、軽過中に好酸球増多は

認められておらず、肥満細胞が末梢血中に出現することもなかった。生化学的検査では、アルカリフォスファターゼの上昇と、血中コレステロール値の低下がみられるとされている。さらにIgE値の上昇と、血中および尿中のヒスタミンの高値が知られている。特に、顔面紅潮や下痢は、ヒスタミンが一過性に著増する時に出現するとされている。また、ヒスタミン以外に肥満細胞由来の活性物質としてプロスタグランジン<sub>D<sub>2</sub></sub>産生も増加するとされており<sup>6)</sup>、プロスタグランジン<sub>D<sub>2</sub></sub>が本症との関連から注目されている。本例では、IgE値は、30 ng/dlの低値であった。一方、血中および尿中ヒスタミン値は、経過中5回計測しているが、いずれも著増していた。しかし、非発作時に比して発作時に高値であるとはいえなかった。この原因は、ヒスタミンの半減期が非常に短いことによるのかもしれない。

治療：本疾患の治療は、対症療法が中心であり、ヒスタミン分泌の抑制を目的に、H<sub>1</sub>受容体拮抗薬であるクロールフェニラミンやH<sub>2</sub>受容体拮抗薬であるシメチジンが投与されている。また細胞内へのカルシウム流入を阻害して肥満細胞の脱顆粒を防止する目的で、ジソジウムクロモグリケートが投与されている<sup>7)</sup>。さらにプロスタグランジン合成阻害薬であるアスピリンも投与されている<sup>8)</sup>。しかし、これらの治療法は、必ずしも効果的とはいえないようである。なお、血圧低下の発作時にはエピネフリンの投与が有効である<sup>9)</sup>。このことより、エピネフリンが、肥満細胞のβレセプター刺激に有用である可能性と、活性物質の放出の抑制に有用である可能性が推測されている。一方、掻痒や膨疹などの皮膚症状に対して光化学療法(PUVA)が行なわれている<sup>9)</sup>。また、抗アレルギー薬のケトチフェン<sup>10)</sup>、さらには副腎皮質ステロイドやビンクリスチンが有効であるとの報告<sup>11)</sup>もある。

本例では、全身性肥満細胞症の診断後から、シメチジン800 mg/日、クロールフェニラミン12 mg/日およびケトチフェン2 mg/日を1年4か月間投与した。上半身紅潮は軽減したが、腹水は難治性であった。またリンパ節腫脹は、改善せず、水腎症と胆管の閉塞の原因となった。

予後：本疾患の予後は、明らかにされておらず、肥満細胞の臓器浸潤の程度により異なると推測される。症例の3分の1が悪性の経過を示し、うち半数が2年以内に死亡するという報告<sup>2)</sup>もあるが、一定の見解を得ていないのが現状といえる。白血球化する症例もあるとされているが、稀のようである。

## ま と め

上半身紅潮・悪寒および動悸を初発症状とし、以後に

難治性腹水と黄疸を呈した全身性肥満細胞症の1例を報告した。本疾患については不明な点も多く、今後の検討が期待される。

## 文 献

- 1) 木村昭郎, 田中龍二, 武富嘉亮: 末期に幼若型が白血球化した肥満細胞腫の1剖検例. 臨床血球 20: 1137, 1979.
- 2) **Sagher, F. and Even-Paz, Z.**: Mastocytosis and the mast cell. Year Book Medical Publishers Inc, Chicago, p4-242, 1967.
- 3) **W. Thomas, A., Li, Chin-Yang and Yam, Lung, T.**: Systemic mast cell disease: A clinical and hematopathologic study of 26 cases. Cancer 49: 927, 1982.
- 4) **R. Irwin, R. and Oyakawa, S.**: Mastocytosis with malabsorption, myelofibrosis, and massive ascites. Am. J. Gastroenterol. 82: 54, 1987.
- 5) **Marayanan, M. N., Liu Yin, J. A., Azzawi, S., Warnes, T. W. and Turck, W. P. G.**: Portal hypertension and ascites in systemic mastocytosis. Postgraduate Med. J. 65: 394, 1989.
- 6) **Roberts, I. I. L. J., Sweetman, B. J., Lewis, R. A., Austen, K. F. and Oates, J. A.**: Increased production of prostaglandin D<sub>2</sub> in patients with systemic mastocytosis. N. Engl. J. Med. 303: 1400, 1980.
- 7) **Soter, N. A., Austen, K. F. and Wasserman, S. I.**: Oral didodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis. N. Engl. J. Med. 301: 465, 1979.
- 8) **Roberts, L. J. II.**: Recurrent syncope due to systemic mastocytosis. Hypertension 6: 285, 1984.
- 9) **Christophers, E., Honigsmann, H., Wolff, K. and Langner, A.**: PUVA-treatment of urticaria pigmentosa. Br. J. Dermatol. 98: 701, 1978.
- 10) 河野雄平, 阿部 仁, 吉田 馨, 斉藤文雄, 倉持衛夫, 伊藤敬一, 尾前照雄: 皮膚紅潮, 動悸, 呼吸困難を主徴とした全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)の1例. 日内会誌. 76: 119, 1987.
- 11) 三浦敏洋, 椎名泰文, 原澤 茂, 三輪剛, 堤 寛: 消化管出血を伴った全身性肥満細胞症の1剖検例. 消化器科 9: 81, 1988.