

著しい眼瞼腫脹により視機能障害を来した木村氏病の 1 例

三嶋 真紀¹⁾, 白井 嘉彦¹⁾, 有本 剛¹⁾, 高橋 礼典²⁾, 長尾 俊孝²⁾, 後藤 浩¹⁾¹⁾東京医科大学眼科学教室, ²⁾東京医科大学人体病理学教室

要 約

目的: 両眼の著しい眼瞼腫脹により, 自己開瞼不能となった木村氏病の 1 例を報告する。

症 例: 37 歳の男性。1 年前より両上眼瞼の腫脹と腫瘤を自覚し, 徐々に開瞼不能の状態となって日常生活に支障を来したため当院を紹介受診となった。両上眼瞼には弾性軟で表面平滑, 圧痛のない腫瘤を触知した。血液検査では好酸球増多と非特異的 IgE の増加を認めた。磁気共鳴画像 (MRI) 上, 両眼瞼腫瘍は外眼筋と比較して T1 強調画像では等信号, T2 強調画像では全体的に低信号で, 一部は高信号を呈し, ガドリニウム造影で造影効果を示した。両眼とも上眼瞼皮膚側より切開し, 腫瘤を一塊としてほぼ全摘出した。病理組織学的検査では多数のリンパ濾胞を認め, 濾胞間には好酸球とリンパ球を

主体とした浸潤がみられた。また濾胞間には好酸球性膿瘍と毛細血管の増生がみられ, 木村氏病の診断に至った。なお, polymerase chain reaction (PCR) 法による検索で, T 細胞受容体の遺伝子にクローナリティが認められた。

結 論: 木村氏病は両眼瞼に著しい腫脹を来し, 視機能障害の原因となることがある。木村氏病の再発には T 細胞受容体遺伝子のクローナリティが関与することもあり, 再発に注意して経過をみていく必要がある。(日眼会誌 115: 699—705, 2011)

キーワード: 眼瞼腫脹, 木村氏病, 好酸球増加, IgE, 遺伝子再構成

A Case Report of Kimura's Disease Causing Visual Dysfunction with Remarkable Eyelid Swelling

Maki Mishima¹⁾, Yoshihiko Usui¹⁾, Go Arimoto¹⁾, Reisuke Takahashi²⁾
Toshitaka Nagao²⁾ and Hiroshi Goto¹⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University²⁾Department of Diagnostic Pathology, Tokyo Medical University

Abstract

Purpose: We report a case of Kimura's disease involving the eyelids, presenting with bilateral eyelid swelling so severe that the eyelids could not be opened.

Case: A 37-year-old man presented with eyelid swelling and was unable to open both eyelids. He noted swelling and mass of bilateral eyelids since a year previously, and the masses enlarged gradually impairing eye-opening. Hard soft elastic tumors were palpated in both eyelids. Blood examination revealed marked peripheral blood eosinophilia and an increased serum IgE level. On T1-weighted MR images, the tumors were observed as isointense masses compared to the extraocular muscles. On T2-weighted images, the tumors showed hypointense signals while some parts were hyperintense compared to the extraocular muscles. On Gd-enhanced T1-weighted images, the tumors demonstrated marked enhancement. The tumors in both eyelids were extirpated en bloc.

Histopathology of the tumors demonstrated many lymphoid follicles and infiltration of large numbers of eosinophils and lymphocytes. Eosinophilic abscess and proliferation of blood capillaries were observed between the lymphoid follicles. These findings led to a diagnosis of Kimura's disease. PCR revealed clonal rearrangement of the T cell receptor gene.

Conclusion: Kimura's disease may cause remarkable eyelid swelling and lead to visual dysfunction. Since recurrence of Kimura's disease is known to be associated with clonal rearrangement of T cell receptor genes, similar cases should be followed carefully for recurrence.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115: 699—705, 2011)

Key words: Eyelid swelling, Kimura's disease, Eosinophilia, IgE, Gene rearrangement

別刷請求先: 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院眼科学教室 三嶋 真紀

(平成 22 年 8 月 1 日受付, 平成 23 年 2 月 2 日改訂受理) E-mail: maki85hor@gmail.com

Reprint requests to: Maki Mishima, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University Hospital, 6-7-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

(Received August 1, 2010 and accepted in revised form February 2, 2011)

I 緒 言

木村氏病は皮下軟部組織にリンパ濾胞構造と好酸球浸潤を伴う異常肉芽腫性病変を形成する疾患である。好発

部位は頭頸部、特に耳下腺、顎下腺領域や側頭部であり、眼窩での発生は比較的まれである¹⁾。病因は不明であるが、末梢血好酸球数増多や血清 IgE 値高値を来す



図 1 初診時の顔面写真(努力開眼時).
両側上眼瞼の著しい腫脹がみられる.

表 1 血液検査所見

WBC	9,600/ μ l	LDH	160 U/l
好中球	57.9%	ALP	194 U/l
単球	4.5%	γ -GTP	21 U/l
リンパ球	14.6%	BUN	6.8 mg/dl
好酸球	22.6% \uparrow	Cr	0.86 mg/dl
好塩基球	0.4%		
RBC	5.59×10^6 / μ l	IgG	1,451 mg/dl
Hb	17.1 g/dl	IgA	212 mg/dl
Ht	51.3%	IgM	66 mg/dl
Plt	328×10^3 / μ l	IgE	3,945 IU/ml \uparrow
TP	7.9 g/dl		
GOT	22 U/l		
GPT	39 U/l		

A



B



C



図 2 初診時の磁気共鳴画像(MRI).

両側の眼球上外側に周囲との境界が明瞭な充実生腫瘍が認められる.

A: T1 強調画像. 外眼筋と比較し等信号を呈している.

B: T2 強調画像. 外眼筋と比較し全体的に低信号であり, 一部高信号を呈している.

C: ガドリニウム造影. 強い造影効果を認める.

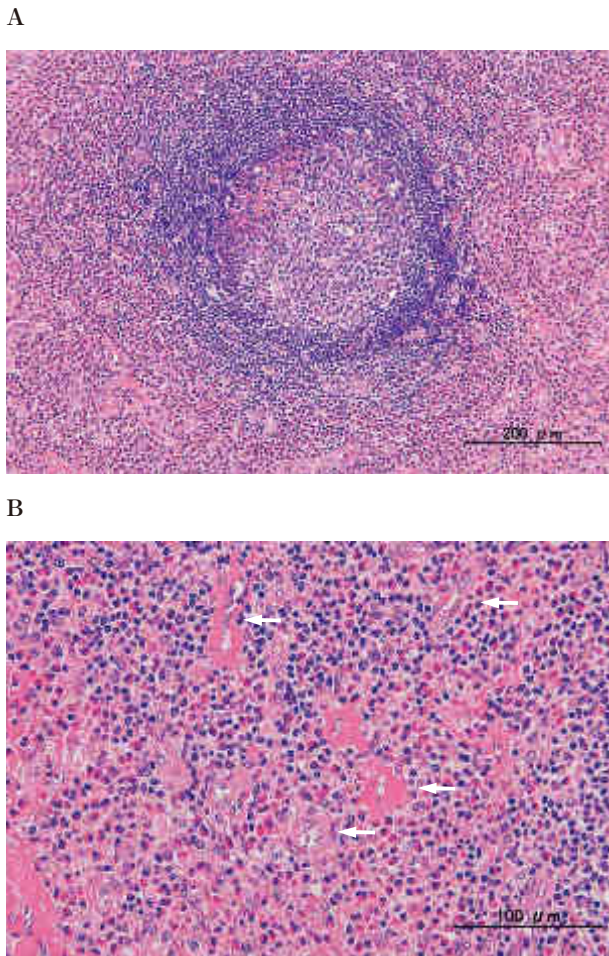


図 3 切除された左の上眼瞼腫瘍の病理組織像。

- A：ヘマトキシリン・エオジン染色。腫瘍組織内にリンパ濾胞の形成を認める。
- B：ヘマトキシリン・エオジン染色。濾胞間に毛細血管(矢印)の増生と多数の好酸球の浸潤(好酸球膿瘍)がみられる。

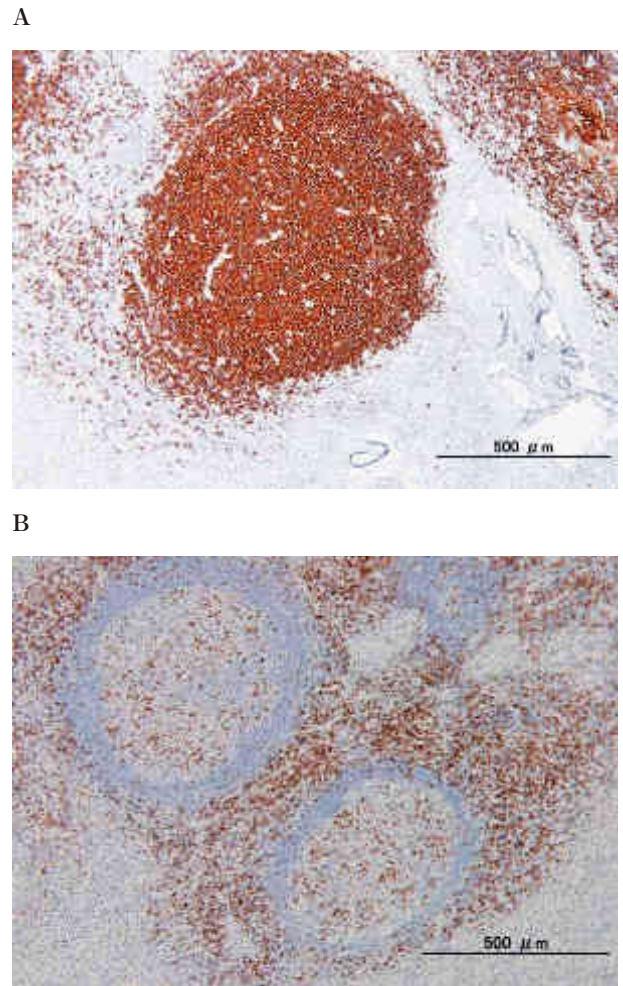


図 4 免疫組織化学染色。

- A：CD 20 免疫染色。陽性細胞は主にリンパ濾胞内にみられる。
- B：CD 3 免疫染色。陽性細胞は主として濾胞間にみられる。

こと²⁾、ネフローゼ症候群や喘息を合併することがあることから、アレルギーや自己免疫の関与が示唆されている¹⁾。また、近年では木村氏病の病態形成に IgE が関与すること^{3)~6)}や、末梢血における T 細胞サブセット (CD 4 / CD 8 比) の異常⁷⁾の他、病変組織内の T 細胞受容体のクローナルな増殖が病態に関与しているという報告がある⁸⁾⁹⁾。

今回我々は、両側上眼瞼に著しい腫脹を来し、視機能障害を生じた木村氏病の 1 例を経験したので、病理組織学および分子生物学的な検討も併せ報告する。

II 症 例

症例：38 歳，男性。

主訴：両側上眼瞼腫脹。

既往歴および家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2008 年 7 月頃より両側上眼瞼の腫脹と腫瘤の存在を自覚した。2009 年 5 月頃より腫脹が進行し、

自己開瞼が不能となり、日常生活に支障を生じてきたため、同年 7 月に東京医科大学病院眼科を紹介受診となった。

初診時所見：視力は右 0.8 (0.9 × cyl - 4.5 D Ax 40°)，左 0.4 (0.7 × - 1.75 D ⊙ cyl - 4.5 D Ax 160°) で、眼圧は右 17 mmHg，左 18 mmHg であった。前眼部所見では、両側上眼瞼に表面が平滑で弾性軟の、圧痛のない腫瘤を認め、自発開瞼はまったくできない状態であった (図 1)。両眼とも中間透光体には異常所見なく、眼底には両眼の視神経乳頭にわずかな陥凹拡大があった。

血液検査所見：白血球数 9,600/μl (好中球 57.9%，リンパ球 14.6%，単球 4.5%，好酸球 22.6%，好塩基球 0.4%)，好酸球数 2,169/μl，IgE 3,945 IU/ml であった (表 1)。

画像検査所見：磁気共鳴画像 (magnetic resonance image：MRI) では、両側の眼球上外側に腫瘤が存在し、周囲との境界は明瞭で、T 1 強調画像では外眼筋と比較

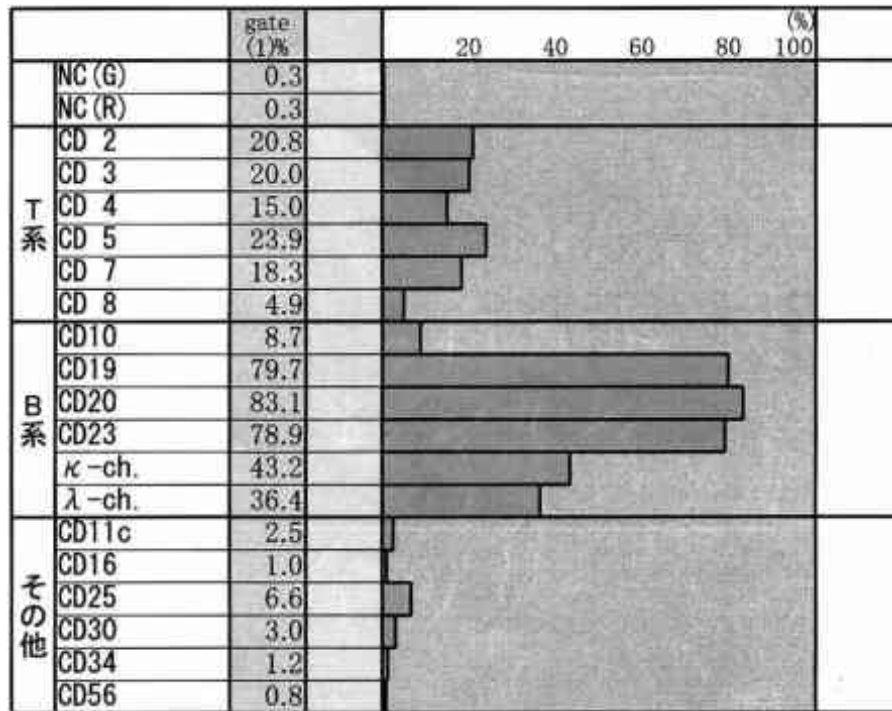


図 5 左の上眼瞼腫瘍部におけるフローサイトメトリーの解析。
約 80% が B 細胞，約 20% が T 細胞から構成されている。

表 2 血清 IgE 値と末梢血好酸球数の推移

	手術前	左眼手術後	右眼手術後
IgE 値*	3,945 IU/ml	3,837 IU/ml	4,293 IU/ml
好酸球数**	2,169/μl	2,318/μl	2,079/μl

*IgE の基準値：200 IU/ml 以下。 **好酸球数の基準値：0～528/μl。

して等信号(図 2 A)，T2 強調画像では外眼筋と比較して全体的に低信号で，一部高信号を呈した(図 2 B)。ガドリニウムによる造影では，強い造影効果を示した(図 2 C)。術後に施行した⁶⁷Ga シンチグラフィでは眼瞼部を含め全身への異常集積は認めなかった。

経過：2009 年 9 月に左，同年 10 月に右の上眼瞼腫瘍を可及的に摘出した。

摘出組織に対する検索：両眼瞼の組織はいずれもヘマトキシリン・エオジン染色で腫瘍内にリンパ濾胞の増生を認め(図 3 A)，濾胞間に毛細血管が増生し，多数の好酸球の浸潤による膿瘍の形成がみられた(図 3 B)。免疫組織化学染色では B 細胞のマーカーである CD 20 陽性細胞は主にリンパ濾胞内にみられ(図 4 A)，T 細胞のマーカーである CD 3 陽性細胞は主に濾胞間にみられた(図 4 B)。以上の組織所見から両側ともに木村氏病と診断した。

摘出組織のフローサイトメトリーによる検索の結果，両側の病変部検体は約 80～90% が B 細胞，約 10～20% が T 細胞から構成されていた(図 5)。免疫グロブリンの遺伝子再構成について検討した結果，サザンブロット

法と PCR (polymerase chain reaction) 法のいずれもクローナリティは認められなかった。T 細胞受容体の遺伝子のクローナリティに関しては，右眼瞼の検体ではサザンブロット法と PCR 法のいずれにおいても認められなかったが，左眼瞼の検体では PCR 法で β 鎖と γ 鎖にクローナリティが認められた。

その後の経過：腫瘍摘出前後における末梢血好酸球数と血清 IgE 値に変化はなく，高値のまま推移し(表 2)，術後の視力は右 0.8(1.2×-1.25 D\circcyl -4.0 D Ax 25°)，左 0.4(1.5×-2.5 D\circcyl -3.0 D Ax 160°)と改善した。2010 年 7 月に施行した MRI 上において再発所見は認めない(図 6 A, B)。

III 考 按

木村氏病の頭頸部領域での全身に占める発生率は 73.9%，その中で眼瞼における発生は 3.6% と比較的まれであることが報告されている¹⁾。過去に報告のあった眼窩領域の木村氏病 39 症例中^{1)10)~18)}，両側眼瞼に発生したのは 9 例と少ない。また，視機能障害を来した症例の報告は 3 例にすぎず，その内訳は眼球運動障害 1 例¹⁰⁾，開瞼不能 1 例⁹⁾，内転障害 1 例¹⁰⁾であった。腫瘍を自覚してから受診までの平均期間は約 7 年という報告があるが¹⁾，眼瞼腫脹を来した症例では平均して 1 年以内の受診が多い¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾。これは整容的な影響から早期に受診することが多いためであろう。したがって，今回我々が経験したような両眼瞼ともに自己開瞼が不能に陥るほど上眼瞼の腫脹を来した症例は非常にまれであると思われる。

A



B



図 6 術後(2010年7月)の磁気共鳴画像(MRI).

A : T1 強調画像.

B : T2 強調画像.

T1, T2 強調画像ともに術前に腫瘍が存在していた部位に再発所見を認めていない.

本症例では、両眼瞼の腫瘍摘出後に矯正視力の改善が得られた。腫瘍摘出前後で角膜形状解析などによる検討は行っていないが、術前は腫瘍の圧迫により角膜の形状に影響を与えていた可能性も考えられた。

病理組織学的には木村氏病の特徴である、腫瘍組織内のリンパ濾胞の増生と、濾胞間の多数の好酸球浸潤がみられた。免疫組織化学染色ではリンパ濾胞内には主として B 細胞が分布し、濾胞間には T 細胞が確認された。この所見は過去の報告と一致しており¹⁹⁾²⁰⁾、正常のリンパ節の構造とほぼ同様であった。フローサイトメトリーによる検索結果も併せると、80~90% の B 細胞はリンパ濾胞内に分布し、10~20% の T 細胞は濾胞間に分布していたと考えられる。木村氏病は末梢血好酸球数と血清 IgE 値の増加、病理組織学的に濾胞間への好酸球浸潤を特徴とし、その病態に I 型アレルギーも関与が指摘されている¹⁾。しかし、濾胞間に存在する好酸球の大部分は活性化しておらず、肥満細胞の脱顆粒像が異なることから、最近では I 型アレルギーの関与は否定的である²⁾²¹⁾。一方、木村氏病の病態には、CD4 陽性 T 細胞(ヘルパー T 細胞)が関与することが報告されているが³⁾、T 細胞から好酸球遊走因子が分泌され、反応性に好酸球が増加しているという可能性も示唆されている³⁾²²⁾。ヘルパー T 細胞は Th1 と Th2 細胞に分化し、Th2 から産生される interleukin(IL)-4, IL-5, IL-13 などのサイトカインが IgE の上昇や好酸球の増殖に関与し、腫瘍局所における好酸球増加には eotaxin や RANTES といったケモカインの関与を示唆する報告もある²³⁾。本症例のフローサイトメトリーによる T 細胞サブセットの検索

結果では、CD4 陽性 T 細胞が 75% と優位であったことから、上記のように木村氏病の病態に関与している可能性が示唆される。過去の報告では、腫瘍摘出後や副腎皮質ステロイドによる治療後に末梢血好酸球数の減少を認めたが、血清 IgE 値は高値を持続した例がある⁷⁾²⁴⁾。本症例では検討は行っていないが、木村氏病と血清サイトカインについての報告もある。すなわち、Aoki ら²⁴⁾は、副腎皮質ステロイド投与開始後に血清 IL-5 が減少し、血清 IL-13 は高値を持続した症例を報告している。以上より、木村氏病の末梢血好酸球数増加には主に IL-5 が、血清 IgE 値の高値に関しては主に IL-13 が関与することが推定されている²⁴⁾。今回の症例では、腫瘍摘出後も血清 IgE 値の高値が持続していたが、これは IgE の産生が病変局所に由来するのではなく、全身的な免疫機能に何らかの異常が生じているためと考えられる。

過去の報告では木村氏病の症例で、摘出腫瘍を用いた PCR 法において T 細胞受容体の δ 鎖にクローナリティを認めた例もあることから⁸⁾⁹⁾、我々も遺伝子再構成について検討した。T 細胞は胸腺由来のリンパ球で、T 細胞受容体は抗原の認識にかかわる 2 種類のポリペプチド鎖で構成されている。ポリペプチド鎖は 4 種類あり、 α 鎖と β 鎖からなる T 細胞と γ 鎖と δ 鎖からなる T 細胞がある。今回の症例では B 細胞のモノクローナリティを証明する免疫グロブリンによる遺伝子再構成に関してはサザンプロット法と PCR 法のいずれの方法においても認めなかったが、左眼から得られた検体では PCR 法において T 細胞受容体の β 鎖と γ 鎖の遺伝子にクローナリティを認めた。本来、非腫瘍性疾患である木村氏病に

において T 細胞受容体遺伝子にクローナリティがみられたことは非常に興味深い結果であるが、木村氏病と病理組織学的に鑑別を有する angiolymphoid hyperlasia with eosinophilia においても、T 細胞受容体の γ 鎖の遺伝子にクローナリティを認めた症例があることから、T 細胞受容体遺伝子のクローナリティの存在のみで悪性腫瘍と断定することはできない²⁵⁾。本症例で認められた T 細胞受容体遺伝子のクローナリティは、局所に集簇した T 細胞が反応性に増殖を来した可能性も考えられる。また今回認められた T 細胞受容体遺伝子のクローナリティは PCR 法でのみであり、偽陽性の可能性もあるため、結果の解釈には注意が必要と思われる。いずれにせよ、今後も木村氏病の遺伝子再構成については症例を重ねて検討していく必要があると思われる。

木村氏病の治療に関しては病因が不明のため確立していないが、外科的切除、副腎皮質ステロイドの内服、放射線療法といった治療が行われている¹⁾。外科的切除に関しては、病変と正常組織の境界が不明瞭な場合も多いが、完全切除が困難な例では術後の副腎皮質ステロイドの内服や放射線療法の併用が有効なこともある²⁶⁾²⁷⁾。副腎皮質ステロイドの内服は即効性が期待できるものの、中止とともに再発することも多い¹⁾¹⁷⁾。一方、副腎皮質ステロイドを中心とした内科的治療に抵抗のある症例では放射線治療が有効であるという報告もある¹⁷⁾。本症例では両眼瞼とも腫瘤を一塊としてほぼ切除することが可能であったこともあり、再発は認めていない。しかし、T 細胞受容体遺伝子にクローナリティを認めた症例では原発巣摘出後に再発を来したという報告があるため⁹⁾、本症例についても再発に注意し経過をみていく必要がある。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) 石井正則：木村氏病について—4 例の経験と本邦 429 例の統計的観察—。耳展 25：407—416, 1982。
- 2) 石川栄世, 田中寿子, 柿本伸一, 高崎 健：木村病—好酸球性リンパ濾胞様構造増生性肉芽腫。病理と臨床 1：1549—1556, 1983。
- 3) 堤 千佳子, 吉川 洋, 川野庸一, 猪俣 孟：両側涙腺に発症した木村病の 1 例。あたらしい眼科 17：1305—1309, 2000。
- 4) 高木敬三, 原田 徹, 石川栄世：木村病(好酸球性リンパ濾胞様構造増生性肉芽腫)。日本臨床 51：785—788, 1993。
- 5) 佐熊 勉：濾胞樹状細胞と木村氏病。アレルギー科 4：247—253, 1997。
- 6) 馬場直子, 長谷哲男, 中嶋 弘：木村病の 1 例—免疫組織化学的検討—。日皮会誌 99：1183—1189, 1989。
- 7) 萩原正博, 湯浅武之助：木村病の末梢血リンパ球機能。あたらしい眼科 9：682—684, 1992。
- 8) Chim CS, Fung A, Shek TW, Liang R, Ho WK, Kwong YL：Analysis of clonality in Kimura's disease. Am J Surg Pathol 26：1083—1086, 2002。
- 9) Chim CS, Liang R, Fung A, Kwong YL：Further analysis of clonality in Kimura's disease. Am J Surg Pathol 27：703—704, 2003。
- 10) 野田英貴, 宮本義洋, 宮本博子, 岩垂鈴香, 戸澤麻美：眼瞼に生じた木村氏病の 1 例。形成外科 48：175—182, 2005。
- 11) 上野尚雄, 山崎 裕, 水野貴行, 進藤正信, 野谷健一：多発性に発生した木村氏病の 2 例。北海道歯学雑誌 25：124—130, 2004。
- 12) 田中久美子, 崎元 暢, 石橋生朗, 佐々木淳, 逸見明博, 加島陽二：眼瞼に発生した木村病の 1 例。眼科 50：1855—1859, 2008。
- 13) 門前芳夫, 藤井貴子, 沖本智昭, 今福義博, 高橋昌太郎, 木村昭二郎, 他：放射線治療が有用であった眼窩内木村病の 1 例。臨放 52：678—680, 2007。
- 14) 秋本峰克, 酒井直彦, 中北信昭, 内沼栄樹：両側涙腺腫大に対して手術を行った 2 例。日形会誌 27：170—174, 2007。
- 15) 神谷 透, 瀧 正勝, 松井雅裕, 吉本公一郎, 池淵嘉一郎, 中野 宏, 他：耳下腺, 眼瞼, 喉頭蓋に病変を生じた木村病の 1 症例。耳鼻・頭頸外科 80：737—741, 2008。
- 16) 中村悠美, 原田和俊, 古橋正男, 岩本 拓, 柴垣直孝, 川村龍吉, 他：木村病。皮膚病診療 29：1423—1426, 2007。
- 17) 吉野和美, 今田正信, 高原 幹, 岸部 幹, 片山昭公, 片田彰博, 他：木村氏病の検討。耳鼻臨床 99：491—495, 2006。
- 18) 日野治子, 大槻マミ太郎：上眼瞼腫脹を主訴とした木村病。Visual Dermatology 3：590—591, 2004。
- 19) 水野計彦, 矢ヶ崎悌司, 城山敬康, 尾関良枝：眼窩発生を伴う木村病の 1 例。眼紀 42：2076—2082, 1991。
- 20) 北畑龍生, 調 輝男, 田淵昭雄：眼窩部に発生した木村病の 1 例。眼紀 47：717—721, 1996。
- 21) 青木見佳子, 本田光芳, 山本 達, 百束比古：木村病：マスト細胞の電顕的脱顆粒形態。臨皮 51：785—790, 1997。
- 22) 萩原正博, 湯浅武之助：眼窩偽腫瘍の臨床病理—木村病および高 IgE 血症を伴う眼窩偽腫瘍との関連について—。アレルギーの臨床 12：50—54, 1992。
- 23) Kimura Y, Pawankar R, Aoki M, Niimi Y, Kawana S：Mast cells and T cells in Kimura's disease express increased levels of interleukin-4, interleukin-5, eotaxin and RANTES. Clin Exp Allergy 32：1787—1793, 2002。
- 24) Aoki T, Shiiki K, Naito H, Ota Y：Cytokine levels and the effect of prednisolone on Kimura's disease：report of a case. J Oral Maxillofac Surg 59：1238—1241, 2001。
- 25) Kempf W, Haeffner AC, Zepter K, Sander CA, Flaig MJ, Mueller B, et al：Angiolymphoid hyper-

plasia with eosinophilia : evidence for a T-cell lymphoproliferative origin. Hum Pathol 33 : 1023—1029, 2002.

- 26) 伊東祥雄, 田中一郎, 川島淳子, 高橋慎一, 穴澤卯圭, 青柳 裕, 他 : ステロイド薬内服・手術療法お

よび放射線照射を併用した木村氏病の 1 例. 臨皮 62 : 383—385, 2008.

- 27) 吉田亜理, 中田土起丈, 末木博彦, 飯島正文 : 少量のステロイド内服が有用であった木村病の 1 例. 皮膚の化学 4 : 381—385, 2005.
-