

綜 説

# Hypereosinophilic Syndrome (HES)

—— その臨床像と病態 ——

関 口 守 衛

信州大学医学部第1内科学教室

## Hypereosinophilic Syndrome (HES); Its Clinical Manifestations

Morie SEKIGUCHI

*Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

**Key words:** hypereosinophilic syndrome(HES), eosinophilic heart disease, endomyocardial fibrosis, PIE syndrome

好酸球増多症候群, 好酸球性心疾患, 心内膜心筋線維症, PIE 症候群

### I はじめに

好酸球増多症は寄生虫感染, アレルギー疾患, 血液

疾患, 皮膚疾患, 悪性腫瘍などに伴っておこることは  
良く知られているが(表1), 原因不明に生じる著し  
い好酸球増多症については歴史的に種々の病名がつけ

表1 好酸球増多症を伴う疾患

- |   |   |
|---|---|
| 1 | 1 次性好酸球増多症  |
| ① | 特発性好酸球増多症 (IHES)  |
| 2 | 2 次性好酸球増多症  |
| ① | アレルギー疾患<br>気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アレルギー性気管支肺アスペルギルス症, アレルギー性薬物障害                |
| ② | 寄生虫疾患<br>フィラリア症, 鉤虫症, 顎口虫症, 住血吸虫症, 糞線虫症, 旋毛虫症                             |
| ③ | 皮膚疾患<br>アトピー性皮膚炎, 薬剤性皮膚炎  |
| ④ | 結合組織疾患<br>結節性動脈周囲炎, アレルギー性肉芽腫性血管炎, 好酸球性筋膜炎, リューマチ性関節炎(稀), 全身性エリテマトーデス(稀)  |
| ⑤ | 腫瘍性疾患<br>リンパ腫(ホジキン病, T細胞性リンパ腫), Sézary 症候群, 急性リンパ性白血病, 転移性癌(粘液産生上皮性由来のもの) |
| ⑥ | 免疫不全疾患<br>高IgE 症候群, 選択性IgA 欠損症, Wiscott-Aldrich 症候群                       |
| ⑦ | その他<br>人工透析後, アジソン病   |

られて報告されて来た<sup>12)</sup>。これを整理してみると2つの観点がある。その1つは好酸球を反応性と考えて、それによる臓器障害を中心としてみる観点、他の1つは好酸球増多を腫瘍性と考えて血液学的側面を重視する観点である。

前者の流れとしては、Löffler 心内膜炎<sup>3)</sup>(Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie), disseminated visceral lesions associated with extreme eosinophilia (Zuelzer and Apt<sup>4)</sup>), allergic granulomatous angiitis (Churg and Strauss<sup>5)</sup>), disseminated eosinophilic collagen disease (Engfeldt and Zetterström<sup>6)</sup>)などの疾病概念が提唱されて来た。これらの疾患は血管炎や肉芽腫、膠原線維の変性の有無などに差異はあるものの、臨床的には判別できないことが多いのが現状である。

後者の流れとしては1912年のStillmanの報告以来、好酸球性白血病としてとらえられて来た<sup>7-9)</sup>。

この2つの流れに共通している臨床像は、著明な好酸球増多と、心臓、肺、神経系を中心とした臓器障害を呈することである。

そこで1968年にHardyとAnderson<sup>10)</sup>は好酸球性白血病と呼ばれる症例において好酸球が臓器に浸潤している状態をみてみると成熟型の好酸球であったことから、白血病という腫瘍性を意味する病名は不适当ではないかと考えて、この2つの観点を一括してhyper-eosinophilic syndrome (HES)と呼ぶことを提唱した。これに対して白血病の概念を重視する反対意見もある<sup>11)</sup>。

1975年になりChusidら<sup>12)</sup>は自験例14例を含む57例のHESについて解析を行い、HESの診断基準3項目をあげた。

- ① 1,500/mm<sup>3</sup>以上の好酸球増多が最低6ヵ月以上持続する。
- ② 寄生虫、アレルギーその他特定の原因がわかっているものを除く。
- ③ 肝脾腫、器質的心雑音、うっ血性心不全、中枢神経症状、肺線維症、発熱、体重減少、貧血など好酸球の組織浸潤を思わせる症状がある。

なお米国NIH conferenceにおいてFauciら<sup>13)</sup>が50症例のreviewをidiopathic HESという名称でまとめ、好酸球の機能、組織障害の機序から臨床像に至るまで詳細な解説を行った。一方、好酸球の組織ないし臓器障害<sup>14)</sup>に注目して系統的研究を行っている英国のSpryら<sup>15)-20)</sup>もidiopathic hypereosinophilic syndro-

meをHESと称して2,000余の引用文献を駆使した単行本を出版している<sup>19)</sup>。

著者は1965年頃から今野が1962年に開発した心内膜心筋生検法を使用した研究を開始した経過の中で心臓を呈したHESに相当する症例に遭遇し<sup>21)22)</sup>、好酸球による障害が心臓のみならず、ほとんどあらゆる臓器障害をおこすことを一内科医として感激を持って経験した。そこでHESについては各臓器のspecialistがそれぞれ取り組むのも大切であると考える一方、general medicineという立場から巨視的にみる必要性を感じる。

著者ら<sup>23)</sup>は1984年にわが国のHES症例88例のreviewを行ったが、本稿ではChusid, Spryらからの文献のほかに国内調査報告<sup>23)24)</sup>の内容も加えてHESの臨床像を中心とした解説を試み、関連する領域の研究者の参考に供したい。

## II HESの一般臨床症状

HES発症例の年齢は5～80歳と幅広く、その平均年齢は33歳、最多発年齢は20～50歳でHES全体の70%を占めるという。小児<sup>25)</sup>や老年者にはまれである<sup>12)</sup>。

HESにおいては非特異的症状と特異的症状とがある。前者としての初発症状は全身倦怠感、微熱、発汗、体重減少、食欲不振などである。なお、この他に偶然に好酸球増多が発見されることもある。後者としては侵される臓器によって特異的な症状が現れるわけである。

HESによる臓器障害や種類や頻度についてFauciら<sup>13)</sup>の報告と本邦症例<sup>23)</sup>の内容を示す(表2-4)。

表2 HESにおける臓器障害の頻度(%)  
(Fauciら<sup>13)</sup>より)

血液障害 (好酸球増多、貧血、血小板減少等)	100
神経障害	64
皮膚	56
心血管系	54
脾臓	46
肺	40
肝臓	32
鼻および副鼻腔	26
眼	18
胃腸	14
リンパ節	12
筋肉	12

表3 わが国の HES 症例報告における主訴の  
内訳 (関口ら<sup>23)</sup>より)

	症例報告 n = 34(%)	学会発表抄録 n = 54(%)
全身倦怠感	14(41.2)	11(20.4)
呼吸困難	12(35.3)	10(18.5)
発熱	8(23.5)	14(25.9)
浮腫	6(17.6)	7(13.0)
胸部圧迫感	6(17.6)	6(11.1)
咳嗽	5(14.7)	18(33.3)
喀痰	4(11.8)	6(11.1)
筋脱力	3( 8.8)	2( 3.7)
皮膚掻痒感	3( 8.8)	0( 0 )
知覚鈍麻	3( 8.8)	2( 3.7)
動悸	2( 5.9)	1( 1.9)
消化器症状	2( 5.9)	5( 9.2)
歩行障害	2( 5.9)	2( 3.7)
皮膚病変	2( 5.9)	3( 5.6)
腹部膨満感	2( 5.9)	1( 1.9)
リンパ節腫大	1( 2.9)	2( 3.7)
息切れ	0( 0 )	4( 7.4)
関節痛	0( 0 )	1( 1.9)

表4 わが国の HES 症例報告における主要罹  
患臓器と臨床症状、所見 (関口ら<sup>23)</sup>より)

	症例報告 n = 34(%)	学会発表抄録 n = 54(%)
うっ血性心不全	19(55.9)	21(38.9)
発熱	18(52.9)	15(27.8)
肺	11(32.4)	15(27.8)
皮膚	9(26.5)	8(14.8)
気管支喘息	9(26.5)	9(16.7)
骨格筋障害	6(17.6)	4( 7.4)
リンパ節腫大	5( 2.9)	12(22.2)
神経学的徴候	4(11.8)	8(14.8)
鼻・喉の障害	4(11.8)	1(18.5)
肋膜腔液貯溜	3( 8.8)	5( 9.3)
消化器障害	3( 8.8)	5( 9.3)
心膜腔液貯溜	2( 5.9)	2( 3.7)
洞不全症候群	2( 5.9)	0( 0 )
腎障害	1( 2.9)	3( 5.6)
心室頻拍	0( 0 )	1( 1.9)
肝炎	0( 0 )	2( 3.7)

本邦報告例の調査 (n=88)<sup>23)</sup>では2.4:1の割合で男性に多く、年齢は5~71歳平均40歳であった。臨床

症状は呼吸困難、咳嗽、発熱、胸部圧迫感、動悸、喀痰、倦怠感、下痢、皮疹など多彩であった。

以下に各臓器障害について述べる。

### III 心・血管系障害

好酸球増多症に関連して心疾患が認められることについて古く1936年 Löffler<sup>24)</sup>により報告された Löffler 心内膜炎がある。本疾患は以後主としてヨーロッパで研究され、アフリカに発生する Davies 病<sup>25)</sup>と病理組織学的差異がないこと、ヨーロッパにも好酸球増多を伴わない心内膜心筋線維症が存在すること、本疾患でも後期には好酸球が正常化する例があることなどから、近年これらは同一疾患群と考えられるようになった<sup>27)~30)</sup>。

HES では心病変の合併が高率で、Chusid ら<sup>12)</sup>は95%の臨床または剖検例に心病変を認めたとしている。このため HES すなわち Löffler 心内膜炎であるとの混同を生じる傾向がある。しかし好酸球増多に伴う心疾患は HES 以外にも、薬剤過敏症 (抗結核剤, sodium cromoglycate など)、気管支喘息<sup>30)31)</sup>、寄生虫感染症 (フィラリア、犬回虫、包虫、回虫など<sup>32)33)</sup>、結節性動脈周囲炎などの膠原病、腫瘍性疾患 (白血病、T細胞リンパ腫、肺癌<sup>34)~41)</sup>) など種々の二次性好酸球増多症に併発する。したがって現在では、心疾患の原因は特殊な疾患にあるのではなく、好酸球そのものにあるという概念が生じ、これらは好酸球性心臓病 (eosinophilic heart disease: EHD) として包括されている<sup>21)</sup>。

岡田<sup>42)</sup>によれば1978年から1982年までの5年間の本邦剖検例184,938例中、好酸球増多を伴う心内膜心筋疾患が20例、伴わないものが30例であった。

著者ら<sup>21)</sup>はEHD14例で臨床諸検査を行い臨床病型の分類を試みたが、①急性心炎型 (心内膜炎、心筋炎、心外膜炎) 5例、②心室拡張型 3例、③拘束型 3例、④不整脈・伝導障害型 3例であった。いずれの原疾患による場合にも、EHD による心不全や塞栓症が死因となることが多いので、好酸球増多症をみる場合に EHD の合併を正しく診断することが重要である。

EHD では末梢血および心組織中の好酸球に特殊顆粒の脱顆粒や空胞化がみられる。特に心組織中で高率である。著者らの検討では末血好酸球塗沫ギムザ染色では6例中4例に脱顆粒が、5例に空胞形成がみられた。

心病変は剖検例に基づいて、心内膜心筋炎を呈する

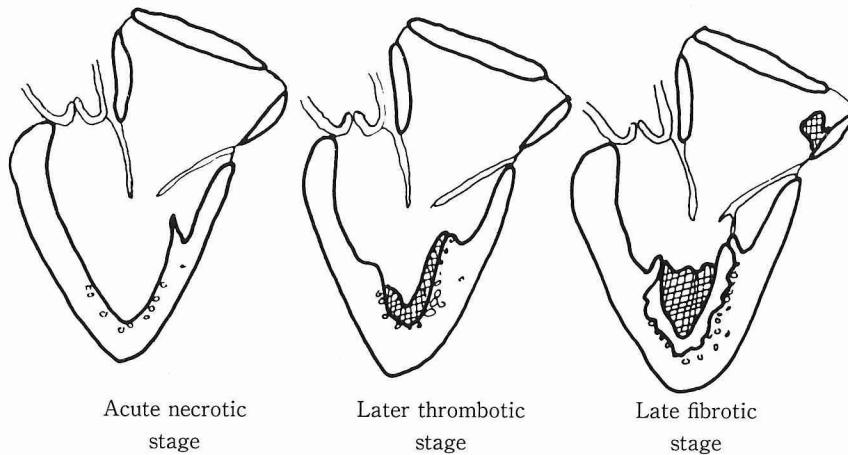


図1 EMF (endomyocardial fibrosis)の病期分類 (説明本文: Spry<sup>19)</sup>より)

初期の acute necrotic stage, 心内膜病変上に血栓が堆積する thrombotic stage, 炎症の瘢痕治癒と血栓の器質化により心内膜心筋線維症を呈する late stage の3つの病期に分類されている (図1)<sup>19)</sup>。Acute necrotic stage には好酸球, 小円型細胞, マクロファージなどの浸潤, 心筋の変性, 間質の線維化などがみられる。血栓はしばしば多数の好酸球を含む。Late stage の心内膜肥厚は種々の程度であるが著しい例は数mmにおよぶ。弁尖におよぶと心内膜への癒着をおこし, 閉鎖不全をきたす (図2)。

著者ら<sup>21)</sup>はEHD14例で右室心内膜心筋生検を行い (図3), 心組織を採取し得た10例中心内膜病変は7

例 (炎症4例, 線維性肥厚6例) に認めた。心筋には, 心筋細胞の変性所見 (断裂, 融解~消失化, 変性, 配列異常など) を10例に, 代償性肥大を8例に, 心筋炎後変化 postmyocarditic change を6例に, 間質の線

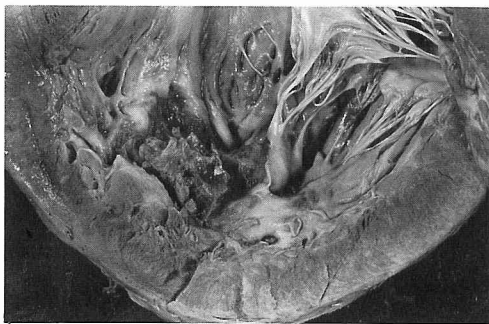


図2 EMFにまで進展し, 死に至ったHES症例の剖検心  
心内膜の硬化が著しく壁に血栓を伴っている (自験例<sup>14)</sup>)。

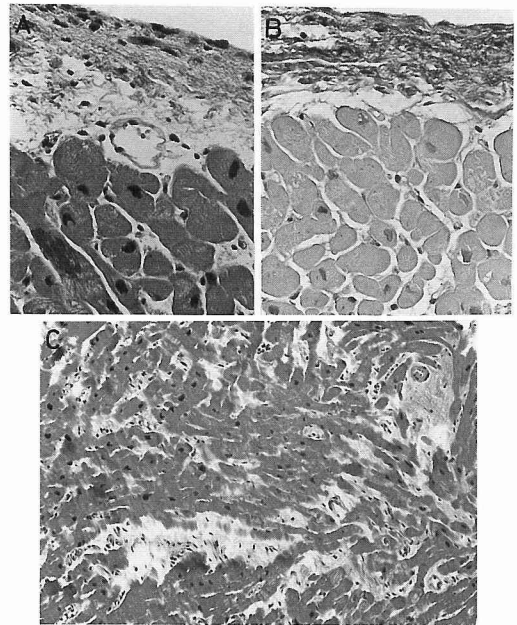


図3 HES症例における右室心内膜心筋生検所見

心内膜には細胞反応があり (A, CはHE, Bはエラスチカ・ワンギーソン染色), 心筋では心筋の配列の乱れと断裂が目立ち, 心筋炎後変化をうかがわせる (自験例)。

維化を10例に認めた。

光顕上著しい好酸球浸潤は1例のみであった。

## 1 心病変発生の機序

心組織中および末梢血中の好酸性が脱顆粒していることから特殊顆粒内の物質が心病変部位や末血中へ放出されていると考えられるが、EHDにおいてなぜ心組織内に好酸球が浸潤するかは不明である(図4)<sup>43)~48)</sup>。

Taiら<sup>44)</sup>はラットの遊離心細胞に対し、本症患者の末血好酸球をC3b ギイモザンで刺激した培養上清を心筋浮遊液中に加える実験を行った。その結果心細胞は上清添加により生存率が低下し、酸素摂取量は増加した。また遊離した心細胞ミトコンドリアの呼吸に対して、同上清は pyruvate, oxoglutarate の酸化を阻害した。これと相反する酸素摂取量増加について彼らは細胞膜の傷害により  $\text{Na}^+$  の reflux が起こり  $\text{Na}^+\text{K}^+$  依存性 ATPase 活性を刺激したのだろうと考察している。またこの上清中には ECP (eosinophilic cationic protein) が含まれており、これを阻害するヘパリンで心細胞を前処理すると酸素摂取量の増加はみられなかった。以上より好酸球刺激上清はラット心細胞に毒性を有し、その一部には ECP の関与が示唆された。

Taiら<sup>46)</sup>は全ての好酸球と結合する抗 ECP 抗体 (EG-1) と分泌型 ECP や EP-X と結合するため、活性型好酸球や組織内の放出された顆粒物質のみを染色しうる抗 ECP 抗体 (EG-2) を作製した。Na-

kayama ら<sup>49)</sup>はこの EG-2 で EHD の生検心組織中の好酸球が活性型であり、心組織に ECP や EP-X の沈着があるとしている。

## 2 好酸球性心臓病の診断<sup>21)23)50)~57)</sup>について

①胸部X線像では、心拡大を示さないことが多い。慢性例では心陰影拡大がみられる。②心電図で最も重要な所見は ST 低下、T 陰転化と不整脈などである。これらは早期に現れる所見として注目される。しかし心病変があるにもかかわらず心電図が正常のことがある。患者が動悸を訴えても特に不整脈が見つからない

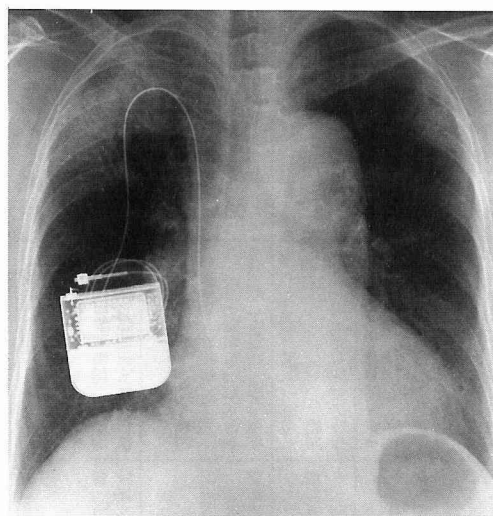


図5 76歳の HES 症例

完全房室ブロックをおこしたのでペースメーカー植込みをおこない症状はおちついてしたが、右肺野に偶然浸潤影が発見された。1週間経過をみたが改善せず、その後ステロイド投与にて寛解した(自験例)。

表5 Pulmonary Eosinophilia の分類

- (1) 単純性肺好酸球増多症 (simple pulmonary eosinophilia, Löffler's syndrome)
- (2) 遷延型肺好酸球増多症 (prolonged pulmonary eosinophilia, chronic eosinophilic pneumonia)
- (3) 喘息を伴う肺好酸球増多症 (pulmonary eosinophilia with asthma)
- (4) 熱帯性好酸球増多症 (tropical eosinophilia)
- (5) 結節性多発性動脈炎に伴う肺好酸球増多症 (PIE associated with PN, pulmonary vasculitis)

(Crofton ら<sup>64)</sup>の分類がよく用いられている。)

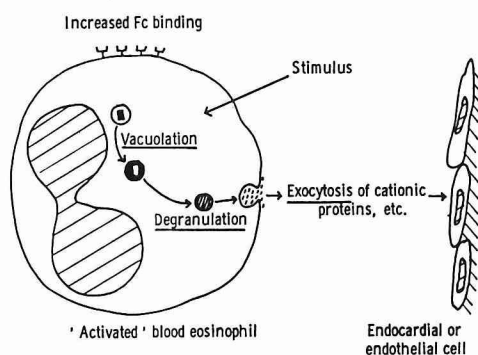


図4 好酸球が心内膜心筋を障害する病態の説明図  
不明の stimulus によって Fc binding が生じ、それが脱顆粒 (degranulation) を惹起させ、組織障害物質が放出され、心内膜心筋炎が生じることとなる。

(Olsen と Spry<sup>28)</sup>より)

表 6 Hypereosinophilic Syndrome (HES) との鑑別上問題となる肺好酸球増多症の臨床病理学的所見 (近藤<sup>66)</sup> より)

分 類	病 理 学 的 所 見	胸 部 X 線 所 見	臨 床 症 状	末 梢 血 中 好 酸 球 数	IgE 値	原 因
単純性肺好酸球増多症 レフララ-症候群	肺胞腔、肺胞壁への好酸球、組織球浸潤	均等性斑状陰影が肺周辺部や上肺野に出現、一側または両側性、一過性、移動性	通常無症状、また軽度の咳、発熱 3〜4週で軽快	中等度 ( $<20\%$ )	中等度	寄生虫 (回虫)、薬剤 (PAS, サルファゾン)、その他不明のもの
遅延性肺好酸球増多症	肺胞腔および肺胞壁への好酸球、組織球、リンパ球、多核巨細胞浸潤、フィブリンの沈着	原因によりいろいろ、1〜多数の結節状または連合斑状陰影、時に空洞形成	中等〜高度の咳、息切れ、発熱 4週以上持続	原因によりいろいろ、通常中等度	原因によりいろいろ、薬剤では中等度	寄生虫、真菌、薬剤、その他不明のもの
慢性好酸球性肺炎	肺胞腔：好酸球、泡沫細胞 肺胞壁：細気管支壁：好酸球、プラズマ細胞、リンパ球、マクロファージ浸潤 シャルコ-ライデン結晶	肺周辺に辺縁不鮮明な濃厚斑状陰影、中、上肺野に多い肺水腫とphotographic negativeな分布	高度の咳、息切れ、発熱、全身衰弱、体重減少 20〜50歳女性に好発経過は遅延する	中等度〜高度	不明	
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	拡張した気管支中に菌糸、好酸球を含む粘液が充満 気管支壁：好酸球、リンパ球、プラズマ細胞浸潤 周辺には好酸球性肺炎の所見	通常両側上肺野に斑状、結節状、輪状陰影がみられる。陰影は変化する 中心性気管支拡張像 肺葉性無気肺像	慢性喘息が主症状、発熱、息切れ、粘液性喀出 アスペルギルスに対する過敏性反応	高度 ( $>20\%$ )	高度	<i>Aspergillus fumigatus</i> その他
bronchocentric granulomatosis	小気管支および隣接する小動脈への壊死性肉芽腫形成、好酸球、好中球浸潤 間質への好酸球、リンパ球、プラズマ細胞浸潤	浸潤影、大葉性陰影、無気肺、結節状あるいは結節線状陰影 上肺野に多い	高度の咳、胸痛、発熱、全身症状 (喘息、アスペルギルスに対する過敏症)	1) 非喘息-低値 2) 喘息-中等度〜高度	不明	<i>Aspergillus fumigatus</i>
熱帯性好酸球増多症	肺胞腔、肺胞壁への組織球浸潤その後の好酸球性膿瘍 組織球性肉芽腫 好酸球、リンパ球浸潤	正常〜両側粟粒状陰影、小斑状影 中下肺野に均等分布 肺紋理の増強	咳嗽発作、喘息、息切れ、発熱が夜間に出現 数カ月〜半年持続	高度 ( $>20\%$ )	高度	寄生虫 ( <i>Dirofilaria immitis</i> , <i>Wuchereria bancrofti</i> )
アレルギー性肉芽腫症 (Churg-Strauss)	小〜中動脈への好中球浸潤、フィブリン沈着、壊死、血管外肉芽腫形成、好酸球、マクロファージ、巨細胞浸潤	正常からびまん性、時に限局性陰影までいろいろ、多発性斑状陰影、時に空洞形成、吸収と出現が混在	気管支炎、肺炎、喘息症状が血管炎に先行 (心、肺、皮膚、中枢神経系に血管炎)	高度 ( $>20\%$ )	中等度〜高度	
過敏性血管炎	小動脈、静脈、毛細血管の線維素性壊死と好酸球を主とする細胞浸潤	移動性浸潤影、結節状影、空洞形成、胸水貯留	心包炎、心筋炎、末梢神経障害、血管閉塞 (系統的血管炎)	低値〜中等度	低値〜中等度	
hypereosinophilic syndrome (HES)	肺にびまん性に好酸球浸潤 肺間質、血管系、心筋に及ぶ心内臓の fibroelastosis と心筋血栓形成	種々の肺浸潤影 心肥大	咳嗽、息切れ、心血管症状 肝脾腫、皮膚、神経障害 喘息や肺症状はまれ	高度 (最高)	1) 低値 2) 中等度〜高度	

(Cohen, S.G. and Ottesen, E.A.: 1978.一部改変)<sup>66)</sup>

ことも多い。心室性不整脈は慢性例に多く認められる。③心エコー図では重要な情報が得られるが<sup>60)</sup>、Mモードでは僧帽弁後尖の肥厚が認められるとされたが、その後非特異的な病変が多く、乳頭筋あるいは僧帽弁障害の程度によって様々な病変を呈することが知られている。したがって特異的な病変はないといつてよい。時には心内膜肥厚が心尖部まで延長しているものが認められる。また心室内血栓の証明も可能である。病変が進行すればエコー像は典型的なものとなる。④心臓カテーテル所見についてはまだ早期例についての情報は得られていない。しかし進行例については心不全に一致する所見が認められる<sup>61)</sup>。肺高血圧も認められる。心室造影は重要であり、その内腔が閉鎖してしまっている所見が認められ、心房が拡大し漏斗部の運動の増強が認められるのも特徴とされる。⑤心内膜心筋生検は早期診断あるいはステロイド治療の適応決定などに有力な情報を提供する<sup>21)55)</sup>。(図3)。

心・血管系における血栓、塞栓症の発現はまれでない<sup>58)59)</sup>。これは主として左心室ないし右心室内に生じる壁血栓が大、小循環系に血栓、塞栓症をおこすことによる。脳、腎、肝、脾、下肢、冠動脈、肺などに生じた報告もある。小動脈病変の結果 splinter hemorrhage<sup>60)</sup>が生じたり、網膜血管への閉塞が生じたりする<sup>14)</sup>。

#### IV 呼吸器障害<sup>61)~66)</sup>

夜間に生じる連続性の咳嗽発作のくり返しが特徴といわれるが昼間にも生じうる。しかし喀痰は少量しか出ない。

なお肺野に浸潤影(図5)や胸水が出現することが比較的多く<sup>61)</sup>、肺生検を行った報告では単核球や好酸球浸潤を認めたという<sup>62)</sup>。肺の小動脈周囲に好酸球浸潤をみた報告もある<sup>63)</sup>。肺野の浸潤影がステロイド投与によって消退した報告もある。HESで肺野浸潤影をみた場合には、心不全による肺うっ血、感染性肺炎の他に肺梗塞を鑑別する必要がある。

ここに好酸球性肺炎 eosinophilic pneumonia についての概念の整理が必要である<sup>61)~66)</sup>。1952年に末梢血中好酸球の好酸球増多と肺の浸潤性陰影を合併するすべての疾患を包括する名称として PIE 症候群 (pulmonary infiltration with eosinophilia)、肺好酸球増多症 (pulmonary eosinophilia)<sup>64)</sup>などが提唱された。その後1969年になり肺の組織像は著明な好酸球の浸潤を伴う PIE 症候群でありながら、末梢血に好酸

球増多がみられない症例もあることから、これを含む名称として好酸球性肺炎という名称が提唱された<sup>61)</sup>。本症候群の病因として寄生虫、真菌、薬剤、化学物質、その他が考えられるわけであるが、この中で重要なのは真菌ことにアスペルギルス、薬剤、寄生虫などである。

本症候群の分類に Crofton ら<sup>64)</sup>のものがよく用いられるが(表5)。この分野で新しい知見を加味した Cohen らと Ottesen<sup>65)</sup>の分類とその鑑別表を示しておく。この中で HES の肺病変を認識していく必要があるわけである(表6)<sup>66)</sup>。

#### V 神経系病変<sup>67)~70)</sup>

中枢神経系、末梢神経系ともに障害される。

中枢神経系障害としては行動異常<sup>67)</sup>、記憶障害、錯乱、歩行障害、てんかんなどがあり、上位神経障害としての筋拘縮、深部反射亢進、病的反射の出現などがみられる<sup>68)</sup>。病巣はびまん性であったり、巣状であったり、両者の混在であったりする。これらの症状に呼応する病理組織学的変化は必ずしも認められるとは限らず、脳実質に対する局所的血栓形成や微細塞栓のくり返しによる多発性病変の形成が考えられる一方、動物実験によって ECP や eosinophil-derived neurotoxin (EDN)ないし eosinophilic protein (EDX)投与により引き起こされる脱髄現象やプルキエ細胞の消失という現象が観察されるものの、まだヒトでは認められていない。

末梢神経症状としては mononeuritis multiplex, symmetrical sensimotor neuropathy, multifocal neuropathy, radiculopathy などが報告されている<sup>69)</sup>。Mononeuritis multiplex は腓骨神経や下肢および上肢を走行する神経にしばしば認められるが、後遺症を残さずに回復しやすい。感覚神経障害を示す患者において神経伝導検査や筋電図、神経生検などを行った研究では軸索の消失や脱髄などが認められ、これらは EDN, EDX による変化であることが示唆された<sup>70)</sup>。

#### VI 皮膚病変<sup>71)~74)</sup>

病変はおおむね軽度であるが、種々の程度の発赤、かゆみを伴う丘疹や結節、蕁麻疹、血管運動性浮腫が認められ<sup>71)~73)</sup>、組織学的には好酸球浸潤を認める<sup>16)74)</sup>。ときに皮膚潰瘍の形成をみるが、これは皮膚小動脈の血栓に基因したものであったという。皮膚病変のステロイドに対する反応もまちまちであり、局所投与は無

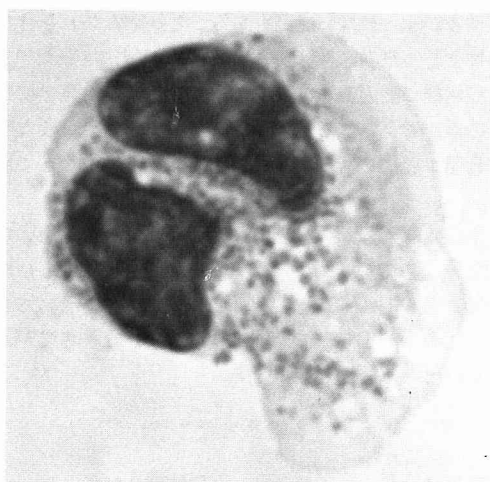


図6 脱顆粒を示す末梢血好酸球

効といわれる。

## Ⅶ 消化器系障害

HES 患者の多くは食欲不振や腹部不快感を訴える。下痢の頻度は12～20%であり、Charcot-Leyden 結晶を糞便中に認めた報告<sup>12)</sup>がある、胃腸管障害をみた場合には HES による問題があるかどうか考えてみる必要がある。小腸の閉塞<sup>75)</sup>、脾臓への好酸球浸潤による黄疸<sup>76)</sup>等が報告されている。

肝臓では肝腫大、肝機能障害などがみられるが、門脈周囲の好酸球浸潤が見つかった報告もある<sup>19)</sup>。

## Ⅷ 腎障害<sup>19)</sup>

腎障害は HES の10%の症例におけるとされる<sup>4)</sup>。症状を呈するものは高血圧や腎障害を示すが、病理組織学的に間質への好酸球浸潤、腎血管炎（内膜細胞性肥厚や中膜炎）、糸球体基底膜肥厚、小動脈のフィブリノイド変性などが報告されている<sup>77)</sup>。

## Ⅸ 筋肉、関節障害

筋肉病変は12%に出現する。筋肉痛、筋肉腫脹があり、CPK 値上昇、筋電図異常、筋肉生検で好酸球浸潤による炎症所見などをみる。

関節症状はまれであるが、リウマチ様関節炎に似た症候を示す。骨に好酸球が浸潤し高カルシウム血症を来した報告がある<sup>78)79)</sup>。

## X その他の障害<sup>19)</sup>

乳腺に硬結が生じ、皮膚病変が合併した症例報告がある。乳管に好酸球浸潤がみられた。小児例の報告も多くはないが散見されるが、心合併症例が多く報告されている。

## Ⅺ 検査所見

正常人の末梢好酸球数は、直接法で  $200/\text{mm}^3$ 、間接法で  $700/\text{mm}^3$  以下である。HES では  $1,500/\text{mm}^3$  以上と定義されるが、著増する例が多く、 $10,000 \sim 200,000/\text{mm}^3$  に達する。その為に好酸球性白血病と診

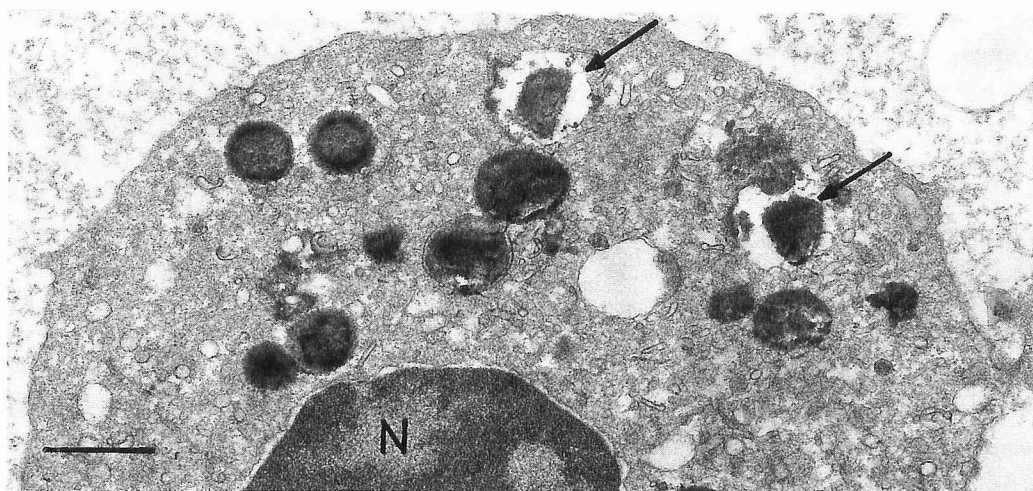


図7 脱顆粒をしつつある末梢血好酸球の電顕像（矢印、スケールは1  $\mu$ ）  
（Sekiguchi ら<sup>22)</sup>より）



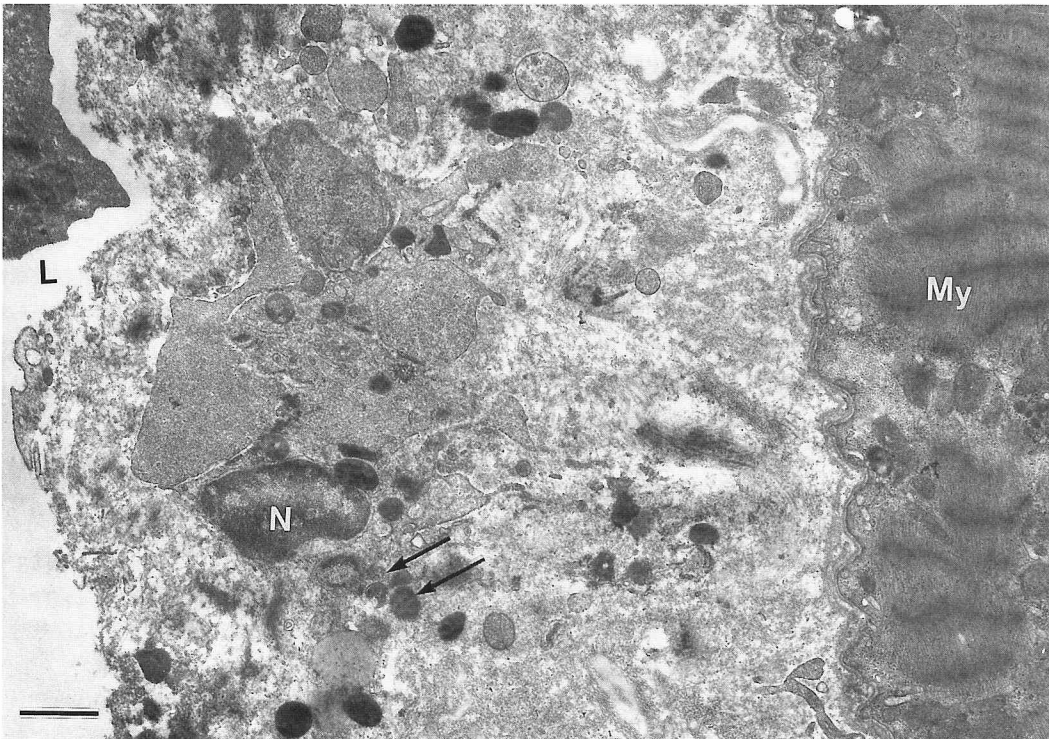


図8 好酸球性心疾患の心内膜生検所見電顕像（スケールは1  $\mu$ ）（Sekiguchi ら<sup>22)</sup>より）

図の右側に心筋細胞（My）をみるが，その左側は肥厚した心内膜でそこに1個の核（N）を有する好酸球をみる。これは著しい退行変性を示し，好酸球顆粒は崩壊しつつある好酸球から流失しているような外観を呈している（矢印）。このような形の細胞崩壊は本症で割合多いものではないかと考えられる。L：右心室内腔。

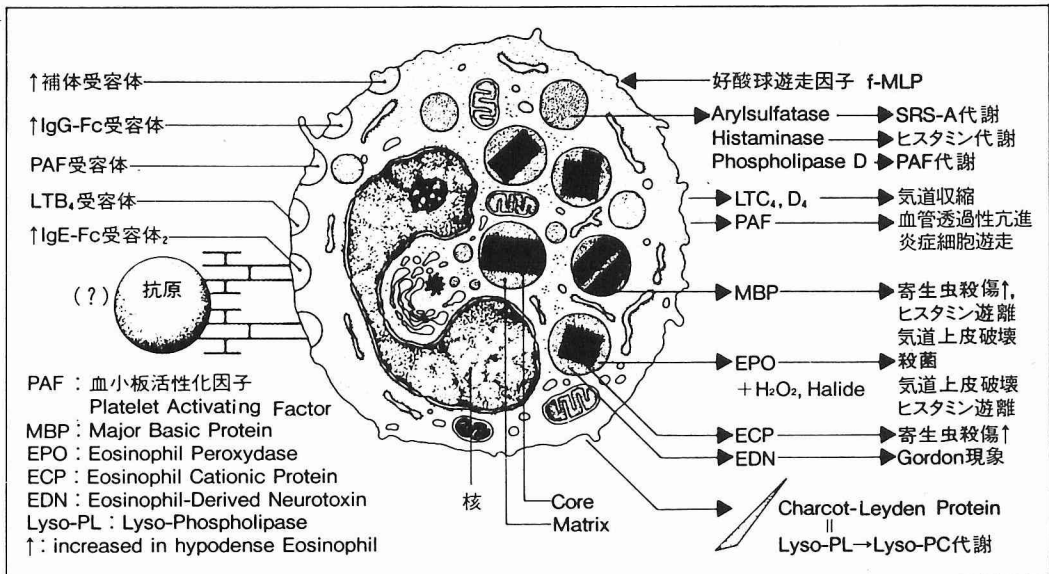


図9 好酸球に存在する生物活性物質，その機能と受容体（牧野<sup>97)</sup>より）

断されることがあり、これにはHESとの異同が問題となる。臨床症状の重症度と好酸球数との相関関係はない。

HESの末梢血好酸球は形態学的異常を示すことが知られているが、核の過分葉、細胞質の空胞形成の他に特殊顆粒の減少(脱顆粒)に大きな特徴が見出され重要な所見である(図6)。これについてPetersら<sup>80)</sup>はpercollを用いた不連続比重遠心法によって検討した結果、健常者では好酸球が比重1,085~1,090を示す部分に最も多く集まり、1,082g/ml以下の低比重の好酸球は10%以下であった。これに対してHES患者では好酸球が比重1,075~1,078g/mlを示す部分に最も多く集まり、しかも1,082以下の好酸球は96%あったと報告している。それに加えて、彼らはHESの低比重好酸球では細胞質内に存在するmajor basic protein(MBP)の減少が認められたと報告している。

電顕の観察によると、低比重好酸球は正常のそれに比し、大きく、細胞容積も34%増加していた。この細胞容積増大はミトコンドリアの数の増大によると考えられる一方、特殊顆粒も減少していた<sup>81)82)</sup>。なお、HESの好酸球にはFc  $\gamma$  receptorや補体receptorが健常者のそれより多く存在しており<sup>43)</sup>、これらreceptorの増加が細胞の活性化や特殊顆粒の細胞外放出に関連あるものと考えられる(図6-8)。

好酸球内には種々の化学活性物質が存在することが報告されている<sup>80)-86)</sup>。HES患者の好酸球あるいは低比重好酸球内のMBPやECP<sup>85)</sup>の量は健常者に比較して低値であると報告されている<sup>80)83)84)</sup>。

しかし、HES患者の血漿中には健常者の10倍ものMBPが存在しており<sup>80)</sup>、これと好酸球よりのMBP放出との関連が示唆される。

図9に好酸球に存在する種々の化学活性物質や受容体の内訳を示す。

HESの骨髓所見では好酸球系統細胞が80%以上を占めているが、形態学的には健常者のそれと区別できない。しかし、HESの骨髓には網状ないし線維組織の増加がある。赤血球、好中球の産生は正常、血小板産生は正常ないし増加を示す。骨髓における好酸球前駆細胞CFU(Eo-CFU)の産生能の検討では増加例と減少例とがあり、HESにおけるheterogeneityの存在がうかがわれるが、われわれは周期性浮腫をくり返すHES<sup>72)</sup>症例において好酸球前駆細胞のEo-CFUが増加している症例を報告した<sup>87)</sup>。

免疫学的検査ではIgG, IgA, IgMはほぼ正常である

が、IgEの増加例が多い。

凝固能の検討では、HESにおいて $\beta$ -thromboglobulin, fibrinogen, 第8凝固因子の増加が認められ、血液凝固能の亢進が示唆されている<sup>4)</sup>。

### XII HESないしEMFの病因をめぐって

好酸球増多症が長く続けば臓器障害がいつも生じるとは限らない。たとえば気管支喘息、特発性好酸球性肺炎<sup>88)</sup>、枯草熱などにおいては他の臓器障害はみられない。これらの患者においてはおそらく血中に保護効果があるのか、あるいは好酸球の脱顆粒をおこさせる原因となる刺激因子が異なるのではないかの考察がなされている。この中で $\alpha_2$ -macroglobulinがECPと結合して抑制効果を発揮するのであろうとする論文がある<sup>89)</sup>。

一方HESないしEMFの成因と直接結びつけて考えられる疾患がいくつかあるので、それらを紹介し、鑑別診断におけるHESの成因考察のさいに役立てていただきたい。<sup>31)-41)90)-100)</sup>。

#### 1 寄生虫: Taenia saginata<sup>32)</sup>, fascioliasis<sup>33)</sup>

2 腫瘍に対するアレルギー反応: 肺癌症例においてeosinophiliaが生じてeosinophilic heart diseaseをみたとする報告がある<sup>17)</sup>。他に悪性リンパ腫例<sup>34)</sup>、Hodgkin病<sup>35)</sup>、Kimura病<sup>41)</sup>、eosinophilic granulomaにも種々の程度の組織、末血のeosinophiliaが存在する。

3 好酸球白血病: 佐藤ら<sup>36)</sup>はALLに伴ったHESの小児例(8歳男児)を報告し、その考察の中でDamesheckの言う様に“白血球系の1つが広範な異常から新生物としてのself-perpetuatingの増殖を呈し、貧血や血小板減少を伴うこともあり、遂には死に至りうるもの”と定義すると、好酸球性白血病はこの概念に必ずしも当てはまらない。すなわち好酸球性白血病として報告されて来た多くの病態は多少の異型性はあるにしても成熟分化した好酸球の異常増生によるもので、それ自体の腫瘍性増殖によるものとは考えられないと述べている。1980年にCatovskyら<sup>36)</sup>は7例のALLまたはリンパ腫に伴った好酸球増多について報告しており、その中でリンパ芽球からeosinophilic chemotactic factorが遊離されたことにより好酸球増多が生じるという仮説を立てている。なお、tumor-specific antigenに対するTリンパ球の免疫応答が引き金になるとする論文もある<sup>37)</sup>。

#### 4 好酸球性肺炎: 慢性的好酸球性肺炎例において

hypereosinophiliaが生じたので、ステロイド投与し改善したので中断したところ重症心不全と心膜腔液貯溜を合併した症例報告がある<sup>101)</sup>。

5 薬物による過敏反応例：梅毒に対する neoarsphenamine<sup>91)</sup>、ストマイ過敏症例<sup>92)</sup>、Churg-Strauss 症候群における血管炎症例などが報告されている<sup>93)</sup>。

6 好酸球の意義と生物作用<sup>94)~96)</sup>：疾患との関係で最も重要なのは、病変器官での好酸球の集積とそれに因ると考えられる障害像である。両者の関係を考えるに当たって Beeson<sup>96)</sup>が従来の研究結果をまとめたものを示すと、①骨髓での好酸球産生はT細胞のproductsに依存しており、T細胞なしには好酸球の産生増加はおきない。②同一の原因刺激の反復で好酸球産生の促進がおこり、血中好酸球増多が見られる(secondary response)。これに対して、他の原因刺激では促進反応は見られず、同一刺激による繰り返しの刺激による促進反応は免疫学的機序を示唆している。③原因(抗原)物質は毛細血管を通過するには大き過ぎる粒子の時に好酸球反応はおきやすい。これに対して小粒子、可溶性物質の時は好酸球反応はおきにくい。たとえば、同一の抗原でも、マクロファージで処理できる時は eosinophilia をおこさず、組織内にあって異物に対する炎症細胞反応がおきる時には eosinophilia がおこる。④Eosinophilia を伴う炎症は肉芽性で多核白血球反応であるよりも単球性反応である。化膿性反応、たとえば無菌性テレビン油膿瘍では好酸球産生の増加はおきず、かえって、eosinopeniaがおきる。⑤肥満細胞よりは好酸球遊走因子(ECF-A)、LT-B4など多くの因子が出て好酸球の遊走、活性化をおこす。

その他に、肥満細胞よりはロイコトリエン、プロスタグランジン、などの化学伝達物質、MBPなどの組織障害作用のある生物活性物質が遊離する。特にMBPは寄生虫の破壊、気道、皮膚の障害の主要物質と考えられる(図9)。

### XIII 治療

HES に対しては1912年に放射線療法が試みられ<sup>102)</sup>、その後脾摘、ACTH、抗腫瘍薬などが使用されたが定着した治療法とならなかった<sup>103)~105)</sup>。

1978年に NIH から24名の HES 患者に対してステロイド、化学療法剤の使用により、以前は3年間で致死率77%であったものが3年間で4%と著しく改善したとする報告が出て以来、治療法に大きな変革がもた

らされた<sup>106)107)</sup>。その NIH 報告ではステロイドのみで有効が10例、ステロイドでは効果がみられず、hydroxyurea が有効であったのが4例あったという。

HES 患者における症状発現時にプレドニゾロンが通常7.5~20mg/day使用され、もしそれが有効であれば、引き続き数週間あるいは数日間投与される。

ステロイドの作用は臨床症状を抑えるばかりでなく、好酸球の産生や骨髓からの成熟好酸球の遊出を抑制することである。それとともに好酸球の脱顆粒が抑えられる。実際ステロイド投与により2~3時間あるいは2~3日で好酸球減少を認める。急速に進行するHES症例に対するパルス療法の有効性を論じた報告例はまだない。

化学療法剤<sup>108)</sup>については慢性白血病治療剤の有効性が高い。そこでDNA抑制剤であるhydroxyureaが1~2g/dayに用いられる。さらにステロイドとhydroxyureaの併用に期待が持たれる。なお、hydroxyurea 1.5g/dayとプレドニン10~15mg/dayと2週間に1度のvincristine 1.5mgの静脈内投与が試みられる。

何れにしても好酸球による組織障害がみられないのにもかかわらず、単に好酸球増多があるというだけで治療をするのは妥当ではない。

HES 患者では血栓症や塞栓症を伴うことが多く、抗凝血薬(heparinやwarfarin)、抗血小板薬が使用される<sup>101)109)~112)</sup>。なお白血球除去法<sup>112)</sup>や血漿交換法<sup>113)</sup>も試みられている。

以上のHES治療の原則としては、中枢神経系への血栓、塞栓症をおこしたり、心血管系の重篤な病態をみない限り、長期生存し得る例が多いので、患者の社会生活を考慮した上で長い目で管理していくことである。著者が経験したEMF(endomyocardial fibrosis)発症例については年余にわたる管理にもかかわらず、遂には心原性ショックにおちいり、緊急の心臓手術を考慮したものの遅きに失した経験がある<sup>114)</sup>。

HESの予後は心臓病変の程度に大きく左右される。そこで心疾患があるかどうか、まずそれを認識し、あると認められた場合に早期に対策を立てる必要がある。根本的には上述のステロイド治療が良いと思われるが、おのおのの心病変(既述)に対する対症的療法が基本となる。

最近、重症のEMFに対して外科的に心内膜除去術を行い、人工弁置換術をして良好な成果が上がるとの報告が出ている<sup>115)~117)</sup>。

## XIV 要 約

Hypereosinophilic syndrome (HES)においては多くの全身症状が生じ、ほとんどあらゆる臓器障害が生じうる。とりわけ心臓においてはLöffler型心内膜炎から心内膜心筋線維症が生じて致命的障害がおこる。HESにおける臓器障害のひき金としては、不明の刺激因子によって好酸球からの脱顆粒が生じて中毒物質が血中に放出されることが考えられる。何故このような現象が生じるのか？何故いつも組織障害をおこすとは限らないのか？好酸球増多を生ぜしめる数多くの要

因の他に target organ との相互関係が問題となる。これには好酸球がさまざまな生物活性物質の不活性化酵素を保有する性質と heterogeneity に関連する。本稿では PIE 症候群、好酸球性白血病などとの異同も含めた文献的考察を加えて論述し、HES に対して固定観念からではなく原点からとり組んでいくべきであることを示した。

本稿は厚生省特定疾患（難病）、特発性心筋症調査研究班研究費の援助により作られた。

## 文 献

- 1) Hirsch, J. G. and Hirsch, R. I.: Paul Ehrlich and the discovery of the eosinophil. In: Mahmoud, A. A. F., Austen, K. F. and Simon, A. S. (eds.), *The eosinophil in health and disease*, pp.3-23, Grune and Stratton, New York, 1980
- 2) 平井浩一, 鈴木修二: Hypereosinophilic syndrome. 臨床科学, 118: 36-42, 1982
- 3) Löffler, W.: Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie, ineigenartiger Krankheitsbild. Schweiz Med Wochenschr, 17: 817-820, 1936
- 4) Zuelzer, W. W. and Apt, L.: Disseminated visceral lesions associated with extreme eosinophilia. Am J Dis Child, 78: 153-181, 1949
- 5) Churg, J. and Strauss, L.: Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. Am J Pathol, 27: 277-301, 1951
- 6) Engfeldt, B. and Zetterström, R.: Disseminated eosinophilic collagen disease: A clinical and pathological study of a clinical entity related to Löffler's syndrome. Acta Med Scand, 153: 337-353, 1956
- 7) Bentley, H. P., Jr., Reardon, A. E., Knoedler, J. P. and Krivit, W.: Eosinophilic leukemia. Report of a case, with review and classification. Am J Med, 30: 310-322, 1961
- 8) Benvenisti, D. S. and Ullmann, J. E.: Eosinophilic leukemia. Report of five cases and review of literature. Ann Intern Med, 71: 731-745, 1969
- 9) Rickles, F. R. and Miller, D. R.: Eosinophilic leukemoid reaction: Report of a case, its relationship to eosinophilic leukemia and review of the pediatric literature. J Pediatr, 80: 418-428, 1972
- 10) Hardy, W. R. and Anderson, R. E.: The hypereosinophilic syndromes. Ann Intern Med, 68: 1220-1229, 1968
- 11) Zucker-Franklin, D.: Eosinophil function and disorders. Adv Intern Med, 19: 1-25, 1974
- 12) Chusid, M. J., Dale, D. C., West, B. C. and Wolff, S. M.: The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore), 54: 1-27, 1975
- 13) Fauci, A. S., Harley, J. B., Roberts, W. C., Ferrans, V. J., Gralnick, H. R. and Bjornson, B. H.: NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. Ann Intern Med, 97: 78-92, 1982
- 14) Chaine, G., Davies, J., Kohner, E. M., Hawarth, S. and Spry, C. J.: Ophthalmologic abnormalities in the hypereosinophilic syndrome. Ophthalmology, 89: 1348-1356, 1982
- 15) Spry, C. J.: The hypereosinophilic syndrome: Clinical features, laboratory findings and treatment. Allergy, 37: 539-551, 1982
- 16) Spry, C. J., Davies, J., Tai, P. C., Olsen, E. G., Oakley, C. M. and Goodwin, J. F.: Clinical features of

- fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q J Med*, 52 : 1-22, 1983
- 17) Spry, C. J., Weetman, A. P., Olsson, I., Tai, P. C. and Olsen, E. G. J. : The pathogenesis of eosinophilic endomyocardial disease in patients with carcinomas of the lung. *Heart Vessels*, 1 : 162-169, 1985
- 18) Spry, C. J. : Eosinophils and endomyocardial fibrosis : A review of clinical and experimental studies 1980-86. In : Kawai, C. and Abclmann, W. A. (eds.), *Cardiomyopathy Update 1 : Pathogenesis of myocarditis and cardiomyopathy : Recent experimental and clinical studies*, pp.293-310, University of Tokyo Press, Tokyo, 1987
- 19) Spry, C. J. : *The Eosinophils. A comprehensive review, and guide to the scientific and medical literature*, Oxford University Press, Oxford, 1988
- 20) Spry, C. J. and Tai, P. C. : Clinical studies on endomyocardial fibrosis in patients with hypereosinophilia : An historical review. In : Olsen, E. G. J. and Sekiguchi, M. (eds.), *Cardiomyopathy Update 3 : Restrictive cardiomyopathy and arrhythmias*, pp.81-99, University of Tokyo Press, Tokyo, 1990
- 21) Take, M., Sekiguchi, M., Hiroe, M., Hirosawa, K., Mizoguchi, H., Kijima, M., Shirai, T., Ishide, T. and Okubo, S. : Clinical spectrum and endomyocardial biopsy findings in eosinophilic heart disease. *Heart Vessels*, Suppl 1 : 243-249, 1985
- 22) Sekiguchi, M., Yu, Z. X., Take, M., Hiroe, M., Hirosawa, K., Shirai, T., Ishide, T. and Takahashi, T. : Ultrastructural features of the endomyocardium in patients with eosinophilic heart disease. An endomyocardial biopsy study. *Jpn Circ J*, 48 : 1375-1382, 1984
- 23) 関口守衛, 岳マチ子, 広江道昭, 荷見源成, 岩崎智彦, 大森みどり, 河口正雄, 北原公一, 高橋弥生, 于祖熙, 広沢弘七郎 : 本邦における好酸球増多症を伴う心内膜・心筋疾患の現状. *臨床科学*, 20 : 832-839, 1984
- 24) Take, M., Sekiguchi, M. and Shibuya, M. : The Japanese survey of eosinophilic heart disease. In : Olsen, E. G. J. and Sekiguchi, M. (eds.), *Restrictive cardiomyopathy and arrhythmias*, pp.75-79, University of Tokyo Press, Tokyo, 1990
- 25) Olson, T. A., Virmani, R., Ansinelli, R. A., Lee, D. H., Mosijczuk, A. D., Marsella, R. C. and Ruymann, F. B. : Cardiomyopathy in a child with hypereosinophilic syndrome. *Pediatr Cardiol*, 3 : 161-169, 1982
- 26) Davies, J. N. and Ball, J. D. : The pathology of endomyocardial fibrosis in Uganda. *Br Heart J*, 17 : 337-359, 1955
- 27) Brockington, I. F. and Olsen, E. G. J. : Löffler's endocarditis and Davies' endomyocardial fibrosis. *Am Heart J*, 85 : 308-322, 1973
- 28) Olsen, E. G. J. and Spry, C. J. : The pathogenesis of Löffler's endomyocardial disease and its relationship to endomyocardial fibrosis. *Prog Cardiol*, 8 : 281-303, 1979
- 29) Olsen, E. G. J. and Spry, C. J. : Relation between eosinophilia and endomyocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 27 : 241-254, 1985
- 30) Patel, A. K., D'Arbela, G. and Somers, K. : Endomyocardial fibrosis and eosinophilia, *Br Heart J*, 39 : 238-241, 1977
- 31) Frigas, E. and Gleich, G. J. : The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 77 : 527-537, 1986
- 32) Appel, J. : Loeffler's endocarditis in the organism hypersensitized by *Taenia saginata*. *Acta Morphol Acad Sci Hung*, 20 : 133-137, 1972
- 33) Potier, J. C., Khayat, A. and Foucault, J. P. : Distomatosis and cardiac disease. Apropos of 2 new cases. Trials of classification and pathogenetic hypotheses. *Arch Mal Coeur*, 71 : 1299-1306, 1978
- 34) Barrett, A. J. and Barrett, A. : Bronchial carcinoma with eosinophilia and cardiomegaly. *Br J Dis Chest*, 69 : 287-292, 1975

- 35) 佐藤佳子, 外岡立人, 松本隆任, 上野範博, 大川正人, 武田武夫: 小児 ALL に伴った Hypereosinophilic syndrome の 1 例. 臨床血液, 23 : 1895-1901, 1982
- 36) Catovsky, D., Bernasconi, C., Verdonk, P. J., Postma, A., Hows, J., van der Does van den Berg, A., Rees, J. K., Castelli, G., Morra, E. and Galton, D. A. G.: The association of eosinophilia with lymphoblastic leukemia or lymphoma: A study of seven patients. *Br J Haematol*, 45 : 523-534, 1980
- 37) Spitzer, G. and Garson, D. M.: Lymphoblastic leukemia with marked eosinophilia: A report of two cases. *Blood*, 42 : 377-384, 1973
- 38) Yakulis, R. and Bedetti, C. D.: Löffler's endocarditis. Occurrence with malignant lymphoma with a high content of epithelioid histiocytes ('Lennert's lymphoma'). *Arch Pathol Lab Med*, 107 : 531-534, 1983
- 39) Parmley, R. T. and Spicer, S. S.: Altered tissue eosinophils in Hodgkins disease, *Exp Mol Pathol*, 23 : 70-82, 1975
- 40) 土井正博, 三好裕司, 赤塚俊隆, 岩本幸子, 鈴木修二, 高津成美: 喘息様発作, 腹部病状, 末梢神経障害を呈し, 著明な好酸球増多を示した 2 例. 内科, 45 : 696-701, 1980
- 41) 永井朝子, 内野浩人, 高月 清: 木村氏病—自験例 2 例と文献的考察. 日臨免誌, 5 : 308-313, 1982
- 42) 岡田了三: 厚生省特定疾患特発性心筋症研究報告集. pp.45-47, 1986
- 43) Tai, P. C. and Spry, C. J.: Studies on blood eosinophils. I. Patients with a transient eosinophilia. *Clin Exp Immunol*, 24 : 415-422, 1976
- 44) Tai, P. C., Hayes, D. J., Clark, J. B., and Spry, C. J.: Toxic effects of human eosinophil products on isolated rat heart cells in vitro. *Biochem J*, 204 : 75-80, 1982
- 45) Tai, P. C., Spry, C. J., Peterson, C., Venge, P. and Olsson, I.: Monoclonal antibodies distinguish between storage and secreted forms of eosinophil cationic protein. *Nature*, 309 : 182-184, 1984
- 46) Tai, P. C., Bakes, D. M., Barkans, J. R. and Spry, C. J.: Plasma membrane antigens on light density and activated human blood eosinophils. *Clin Exp Immunol*, 60 : 427-436, 1985
- 47) Tai P. C., Capron, M., Bakes, D. M., Barkans, J. and Spry, C. J.: Monoclonal antibodies to human eosinophil plasma membrane antigens enhance the secretion of eosinophil cationic protein. *Clin Exp Immunol*, 63 : 728-737, 1986
- 48) Tai, P. C., Ackerman, S. J., Spry, C. J., Dunnette, S., Olsen, E. G. J. and Gleich, G. J.: Deposits of eosinophil granule proteins in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Lancet*, 1 : 643-647, 1987
- 49) Nakayama, Y., Kohriyama, T., Yamamoto, S., Deguchi, H., Suwa, M., Kino, M., Hirota, Y., Imamura, K., Kitaura, Y., Kawamura, K. and Spry, C. J.: Electron-microscopic and immunohistochemical studies on endomyocardial biopsies from a patient with eosinophilic endomyocardial disease. *Heart Vessels*, Suppl 1 : 250-255, 1985
- 50) Parrillo, J. E., Borer, J. S., Henry, W. L., Wolff, S. M. and Fauci, A. S.: The cardiovascular manifestations of the hypereosinophilic syndrome. Prospective study of 26 patients, with review of the literature. *Am J Med*, 67 : 572-582, 1979
- 51) Cohen, J., Davies, J., Goodwin, J. F. and Spry, C. J.: Arrhythmias in patients with hypereosinophilia: A comparison of patients with and without Löffler's endomyocardial disease. *Postgrad Med J*, 56 : 828-832, 1980
- 52) Davies, J., Spry, C. J., Sapsford, R., Olsen, E. G., de Perez, G., Oakley, C. M. and Goodwin, J. F.: Cardiovascular features of 11 patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Q J Med*, 52 : 23-39, 1983
- 53) Cherian, G., Vijayaraghavan, G., Krishnaswami, S., Sukumar, I. P., John, S., Jairaj, P. S. and Bhaktaviziam, A.: Report on the hemodynamic data in 29 patients and review of the results of surgery. *Am*

Heart J, 105 : 659-666, 1983

- 54) Tanino, M., Kitamura, K., Ohta, G., Yamamoto, Y. and Sugioka, G. : Hypereosinophilic syndrome with extensive myocardial involvement and mitral valve thrombus instead of mural thrombi. *Acta Pathol Jpn*, 33 : 1233-1242, 1983
- 55) Kim, C. H., Vlietstra, R. E., Edwards, W. D., Reeder, G. S. and Gleich, G. J. : Steroid-responsive eosinophilic myocarditis : Diagnosis by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*, 53: 1472-1473, 1984
- 56) Presti, C., Ryan, T. and Armstrong, W. F. : Two-dimensional and Doppler echocardiographic findings in hypereosinophilic syndrome. *Am Heart J*, 114 : 172-175, 1987
- 57) 岳マチ子, 関口守衛, 于 祖熙, 阿部一彦 : 好酸球性心疾患. *細胞*, 18 : 376-380, 1986
- 58) Ishii, T., Koide, O., Hosoda, Y. and Takahashi, R. : Hypereosinophilic multiple thrombosis : A proposal of a new designation of disseminated eosinophilic 'collagen disease'. *Angiology*, 28 : 361-375, 1977
- 59) Ishii, T., Sternby, N. H. and Hosoda, Y. : Hypereosinophilic multiple thrombosis. *Vasa*, 7 : 303-308, 1978
- 60) Purdie, G. H., Kotasek, D. and Rischbieth, R. H. : The hypereosinophilic syndrome. *Clin Exp Neurol*, 19 : 60-66, 1983
- 61) Liebow, A. A. and Carrington, C. B. : The eosinophilic pneumonias. *Medicine (Baltimore)*, 48 : 251-285, 1969
- 62) Edward, D., Wald, J. A., Dobozi, B. S. and Kirkpatrick, C. H. : Troleandomycin and methylprednisolone for treatment of the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*, 317 : 573-574, 1987
- 63) Hill, R., Wang, N. S. and Berry, G. : Hypereosinophilic syndrome with pulmonary vascular involvement. *Angiology*, 35 : 238-244, 1984
- 64) Crofton, J. W., Livingstone, J. L., Oswald, N. C. and Roberts, A. T. M. : Pulmonary eosinophilia. *Thorax*, 7 : 1-35, 1952
- 65) Cohen, S. G. and Ottesen, E. A. : The eosinophil, eosinophilia, and eosinophil-related disorders. In : Middleton, E., Jr., Reed, C. E. and Ellis, E. F.(eds.), *Allergy—Principles and practice*, vol.2, pp.701-769, Mosby, Saint Louis, 1978
- 66) 近藤有好 : 過敏性肺臓炎と好酸球性肺炎. 白石 透(編), *呼吸器疾患診療の実際*, pp.187-196, 文光堂, 東京, 1986
- 67) Gardner-Thorpe, G., Harriman, D. G., Parsons, M. and Rudge, P. : Löffler's eosinophilic endocarditis with Balint's syndrome (optic ataxia and paralysis of visual fixation). *Q J Med*, 40 : 249-260, 1971
- 68) Moore, P. M., Harley, J. B. and Fauci, A. S. : Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med*, 102 : 109-114, 1985
- 69) Bell, D., Mackay, I. G. and Pentland, B. : Hypereosinophilic syndrome presenting as peripheral neuropathy. *Postgrad Med J*, 61 : 429-432, 1985
- 70) Wichman, A., Buchthal, F., Pezeshkpour, G. H. and Fauci, A. S. : Peripheral neuropathy in hypereosinophilic syndrome. *Neurology*, 35 : 1140-1145, 1985
- 71) Kazmierowski, J. A., Chusid, M. J., Parrillo, J. E., Fauci, A. S. and Wolff, S. M. : Dermatologic manifestations of hypereosinophilic syndrome. *Arch Dermatol*, 114 : 531-535, 1978
- 72) Gleich, G. J., Schroeter, A. L., Marcoux, J. P., Sachs, M. I., O'Connell, E. J. and Kohler, P. F. : Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med*, 310 :1621-1626, 1984
- 73) Katzen, D. R., Leiferman, K. M., Weller, P. F. and Leung, D. Y. : Hypereosinophilia and recurrent angioneurotic edema in a 2 1/2-year-old girl. *Am J Dis Child*, 140 : 62-64, 1986
- 74) Fitzpatrick, J. E., Johnson, C., Simon, P. and Owenby, J. : Cutaneous microthrombi : A histologic clue to the diagnosis of hypereosinophilic syndrome. *Am J Dermatol*, 9 : 419-422, 1987
- 75) Smith, L. H., Jr. and Boushey, H. : Eosinophilia and eosinophilic carditis. *California Med*, 3 : 388-395, 1969

- 76) Eugene, C., Gury, B., Bergue, A. and Quevauvillers, J.: Icterus disclosing pancreatic involvement in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Gastroenterol Clin Biol*, 8 : 966-969, 1984
- 77) Solley, G. O., Maldonado, J. E., Gleich, G. J., Giuliani, E. R., Hoagland, H. C., Pierre, R. V. and Brown, A. L., Jr.: Endomyocardopathy with eosinophilia. *Mayo Clin Proc*, 51 : 697-708, 1976
- 78) Martin-Santos, J. M., Mulero, J., Andréu, J. L., de Villa, L. F., Bernaldo-de Quirós, L. and Noguera, E.: Arthritis in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arthritis Rheum*, 31 : 120-125, 1988
- 79) Gittman, J. E., Schneider, G., Carnes, R. E. and Arkel, Y. S.: Hypercalcemic crisis associated with the hypereosinophilic syndrome. *Am J Med*, 64 : 901-905, 1978
- 80) Peters, M. S., Gleich, G. J., Dunnette, S. L. and Fukuda, T.: Ultrastructural study of eosinophils from patients with the hypereosinophilic syndrome: A morphological basis of hypodense eosinophils. *Blood*, 71 : 780-785, 1988
- 81) Sokol, R. J., Hudson, G., Brown, M. J., Wales, J. and James, N. T.: Hypereosinophilic syndrome: Case report and morphometric study. *Acta Haematol (Basel)*, 79 : 107-111, 1988
- 82) Henderson, W. R., Harley, J. B., Fauci, A. S. and Chi, E. Y.: Hypereosinophilic syndrome human eosinophil degranulation induced by soluble and particulate stimuli. *Br J Haematol*, 69 : 13-21, 1988
- 83) Ackerman, S. J., Kephart, G. M., Harbermann, T. M., Greipp, P. R. and Gleich, G. J.: Localization of eosinophil granule major basic protein in human basophils. *J Exp Med*, 158 : 946-961, 1983
- 84) Winqvist, I., Oloffson, T., Olsson, I., Persson, A. M. and Hallberg, T.: Altered density, metabolism and surface receptors of eosinophils in eosinophilia. *Immunology*, 47 : 531-539, 1982
- 85) Gleich, G. J., Loegering, D. A., Bell, M. P., Checkel, J. L., Ackerman, S. J. and McKean, D. J.: Biochemical and functional similarities between human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein: Homology with ribonuclease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83 : 3146-3150, 1986
- 86) Bass, D. A.: Eosinophil behaviour during host defense reactions. In: Gallin, J. I. and Fauci, A. S. (eds.), *Advances in host defense mechanisms*. 1. pp.211-241, Raven Press, New York., 1982
- 87) 佐藤悦郎, 大久保喜雄, 篠崎史郎, 吉川佐和子, 太田輝夫, 松沢幸範, 関口守衛, 中畑龍俊: 周期的浮腫を繰り返す hypereosinophilic syndrome の 1 例, アレルギー, 39 : 258(抄), 1990
- 88) Angelillo, V. A., Kanner, R. E. and Renzetti, A. D., Jr.: Chronic eosinophilic pneumonia: A report of four cases and a review of the literature. *Am J Med Sci*, 273 : 279-287, 1977
- 89) Peterson, C. G. and Venge, P.: Interaction and complex-formation between the eosinophil cationic protein and alpha 2-macroglobulin. *Biochem J*, 245 : 781-787, 1987
- 90) Harley, J. B., Fauci, A. S. and Gralnick, H. R.: Noncardiovascular findings associated with heart disease in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am J Cardiol*, 52 : 321-324, 1983
- 91) Edge, J. R.: Myocardial fibrosis following arsenical therapy. *Lancet*, 2 : 675-677, 1946
- 92) Gardiol, D. and Picht, E.: Encephalopathy and myocarditis with an eosinophilia. A case of urogenital tuberculosis treated with tuberculostatic drugs. *Schweiz Zeit Tuberk Pneumon*, 14 : 212-226, 1959
- 93) Lanham, J. G., Cooke, S., Davies, J. and Hughes, G. R.: Endomyocardial complications of the Churg-Strauss syndrome. *Postgrad Med J*, 61 : 341-344, 1985
- 94) 特集: 好酸球の研究: アレルギーの臨床, 臨時増刊号, 1986
- 95) 牧野荘平: 好酸球と疾患. アレルギーの臨床, 6 : 265-266, 1986
- 96) Beeson, P. B.: The clinical significance of eosinophilia. In: Mahmoud, A. F., Austen, K. F. and Simm, A. S. (eds.), *The eosinophil in health and disease*, pp.313-321, Grune and Stratton, New York, 1980
- 97) 牧野荘平: 組織傷害を引き起こす好酸球. *Mebio* 4 (3), 1987
- 98) 岳マチ子, 関口守衛, Spry, C. J. and Tai, P. C.: Hypereosinophilic syndrome における好酸球の心臓障害作用一特に好酸球の線維化促進作用について一. 日本心臓血圧研究振興会昭和60年度研究業績集, pp.26-



29, 1986

- 99) Sugane, K. : Eosinophilia and helminthic infection. *Yokohama Med J*, 38 : 1-17, 1987
- 100) Owen, W. E., Rothenberg, M. E., Petersen, J., Weller, P. F., Silberstein, D., Sheffer, A. L., Stevens, R. L., Soberman, R. J. and Austen, K. F. : Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Exp Med*, 170 : 343-348, 1989
- 101) Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercise. Case 18-1980. *N Engl J Med*, 302 : 1077-1083, 1980
- 102) Aubertin, C. and Giroux, L. : Action des rayons X sur les eosinophiles. *Presse Med*, 20 : 597-598, 1912
- 103) McDonald, S. and Shaw, A. F. : Persistent eosinophilia and splenomegaly. *Br Med J*, 2 : 966-971, 1922
- 104) Novack, S. N., Kun, T. L. and Goldberg, L. S. : Arterial calcification associated with hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med*, 74 : 99-101, 1971
- 105) Rothstein, I., Spring, M. and Berldy, B. S. : Effect of ACTH in a case of eosinophilic leukemia. *N Y State J Med*, 53 : 1461-1463, 1953
- 106) Parrillo, J. E., Fauci, A. S. and Wolff, S. M. : The hypereosinophilic syndrome : Dramatic response to therapeutic intervention. *Trans Assoc Am Physicians*, 90 : 135-144, 1977
- 107) Flaum, M. A., Schooley, R. T., Fauci, A. S. and Gralnick, H. R. : A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. 1. Hematologic manifestations. *Blood*, 58 : 1012-1020, 1981
- 108) Schooley, R. T., Parrillo, J. E., Wilff, S. M. and Fauci, A. S. : Management of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. In : Mahmoud, A. A., Austen, K. F. and Simon, A. S. (eds.), *The eosinophile in health and disease*, pp.323-339, Grune and Stratton, New York, 1980
- 109) Marshall, G. M. and White, L. : Effective therapy for a severe case of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 11 : 178-183, 1989
- 110) Lee, T., Lenihan, D. J., Malone, B., Roddy, L. L. and Wasserman, S. I. : Increased biosynthesis of platelet-activating factor in activated human eosinophils. *J Biol Chem*, 259 : 5526-5530, 1984
- 111) Hanowell, S. T., Kim, Y. D., Rattan, V. and MacNamara, T. E. : Increased heparin requirement with hypereosinophilic syndrome. *Anesthesiology*, 55 : 450-452, 1981
- 112) Ellman, L., Miller, L. and Rapoport, J. : Leukopheresis therapy of a hypereosinophilic disorder. *JAMA*, 230 : 1004-1005, 1974
- 113) Davies, J. and Spry, C. J. : Plasma exchange or leukopheresis in the hypereosinophilic syndrome (letter). *Ann Intern Med*, 96 : 791, 1982
- 114) Take, M., Sekiguchi, M., Hiroe, M., Oshimi, K., Mizoguchi, H. and Kaneta, Y. : Clinicopathological analysis of a patient with hypereosinophilic syndrome who demonstrated disseminated eosinophilic infiltration in various organs. *Heart Vessels*, Suppl 5 : 15-19, 1990
- 115) Davies, J., Sapsford, R., Brooksby, I., Olsen, E. G. J., Spry, C. J., Oakley, C. M. and Goodwin, J. F. : Successful surgical treatment of two patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Br Heart J*, 46 : 438-445, 1981
- 116) Harley, J. B., McIntosh, C. L., Kirklin, J. J., Maron, B. J., Gottdiener, J., Roberts, W. C. and Fauci, A. S. : Atrioventricular valve replacement in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am J Med*, 73 : 77-81, 1982
- 117) Moraes, C. R. : Early and late results of surgery for endomyocardial fibrosis. In : Olsen, E. G. J. and Sekiguchi, M. (eds.), *Cardiomyopathy Update 3 : Restrictive cardiomyopathy and arrhythmias*, pp.49-57, University of Tokyo Press, Tokyo, 1990

(3. 2. 12 受稿)