

皮膚科における出血 とくに急性ないし 亜急性血管炎の分類と治療

信州大学医学部皮膚科学教室

(主任：高瀬吉雄教授)

助 教 授 徳 田 安 章

皮膚科領域では臨床症状として出血が問題になることはあまりない。荒川教授は以下のごとく分類している。

A. 紫斑を主徴とする疾患

a. 特発性紫斑

1. 単純性及びリウマチ性紫斑, 腹性紫斑, 電撃性紫斑
2. 出血性紫斑
3. その他

b. 特異型紫斑症

4. 血管拡張性紫斑症 (Majocchi)
5. Schamberg 氏病

c. 症候性紫斑症

6. 中毒性紫斑
7. 外傷性紫斑
8. ビタミン欠乏による紫斑
9. 感染症による紫斑 (痘瘡, インフルエンザ等)
10. 内部臓器障害による紫斑
11. 血液, 造血器障害による紫斑
12. 先天性素因による紫斑
13. その他 (月経疹など)

B. 紫斑を伴なう皮膚疾患

14. 多型滲出性紅斑
15. 結節性紅斑
16. エリテマトーデス
17. 疱疹群
18. 天疱瘡
19. 特発性出血性多発性肉腫
20. 皮膚粘膜眼症候群

以上を集約すると3群に大別できる。すなわち, (1) 血液疾患, (2) 炎症による非特異的出血, (3) 血管壁の器質的变化による出血である。(1) は内科でとりあつかわれることが多いので略し, (2) についてはあらゆる炎症が血管系の関与において成立するのであつて, 出血性変化を来すときはその程度の強いときである。すなわち本質的には炎症性反応そのもの

であるから, 可逆性, 一過性である。ところが(3)の血管壁の器質的变化による出血は従来はリウマチ性紫斑, 腹性紫斑, 血管拡張性紫斑, Schamberg 氏病, 中毒性紫斑, 一部の結節性紅斑, エリテマトーデス, 一部の皮膚粘膜眼症候群において個々に論じられていたにすぎないが, 病理組織学的に共通の基盤を有することが広く認識されるにいたつて, 血管炎として独立のカテゴリーが与えられるにいたつたのである。すなわち血管炎とは血管中心性の反応性変化でなくて, 血管壁自体が炎症の場合であるものに限定するのである。したがつて血管炎の場合には比較的早期に赤血球の血管外溢出 (Extravasation) があらわれるものであり, 通例は点状出血に止まつて斑状出血にまで進展することは稀である。その故にこれらの出血現象は視診的所見に限られず, むしろ病理組織学的な所見が強調されている。

壊死性血管炎 Necrotizing Angiitis

血管炎の病理組織学的特徴は Zeek (1952) の壊死性血管炎 Necrotizing Angiitis である。これは結節性動脈周囲炎, アレルギー性細動脈炎, アナフィラクトイド紫斑に共通してみられる変化であるが, 周囲結合織にくらべて不釣り合いに血管壁の変化のはげしいもので, 初期病変は血管壁の一部に壊死性変化と共に多核白血球, 多核白血球の崩解産物である核塵, また血管周囲組織に赤血球が散在し, 比較的侵襲の乏しい血管でも内膜下に風状のフィブリン様物質の沈着が見られる (Ruiter)。後期になるにつれて依然として核塵を残しながら浸潤細胞は小円形細胞が主体をしめるにいたり, 更に後期には組織球性反応がとつてかわる。また血管壁の一部分に Fibrinoid 変性が出現する。すなわち血管壁の壊死性変化にともなう滲出性変化, 次いで増殖性変化という本来可逆的变化と固定的変化である Fibrinoid 変性が主体をなすのである。Fibrinoid 変性については大高教授によると, 起炎因子によつて生ずる膠原線維の退行性変化にひきつづいて形成されるのであつて, 変化した膠原線維と血漿成分と結合組織の修復過程になつて出現する酸性多糖体

からなるという。たしかに Fibrinoid 変性をきたしている血管では急性間葉性反応がかえつて少なく、血管壁の浮腫性変化の強いところに多いこと、同一の血管の走行を追つていつても同じことが言えるように思われる。このことは Fibrinoid 変性が退行変性というよりも修復過程と解すべきことを示唆しているといえよう。Schneider 等は皮下の皮下小血管の内膜の外層と中膜の内層の部分に大動脈にみられるようなメタクロマジーを示す物質の沈着を認めて、これは Scheuermann が言うように内膜の Barrier が障害されたため血漿成分が血管壁に浸入して基質を崩解せしめたものであろうと考えた。すなわち崩解した基質の Mucopolysaccharide の硫酸残基と色素の陽イオンとが結合してメタクロマジーとして現われたというのである。これらの変化は結局は Arthus 現象における組織変化にほぼ一致している。壊死性血管炎の発現機序にアレルギーが想定されているのはこの故である。一般の薬剤アレルギーを代表とする一過性のアレルギーに於ては血管中心性ではあるが、その主体はむしろ血管周囲の間葉系組織にあつて、可逆的な滲出性反応である。滲出性紅斑、結節性紅斑、凍瘡、Stevens-Johnson 氏病などはそれであり、Noxe が一過性であるときの変化である。ところが壊死性血管炎では可逆的な滲出性反応にやや遅れて Fibrinoid 変性という固定的な変化が進行する。すなわち緩和な Noxe の持続的侵襲によるものと考えられる。

急性ないし亜急性血管炎の分類

壊死性血管炎の像を示す疾患としてはいろいろのものがあげられている。すなわち、Gougerot の三徴候、アレルギー性真皮血管炎 Vasculitis allergica cutis、アナフィラクトイド紫斑 Anaphylactoid Purpura、結節性動脈周囲炎 Periarteritis nodosa、同皮膚型、結節性血管炎 Nodular vasculitis、過敏性血管炎 Hypersensitivity angitis、アレルギー性肉芽腫性血管炎 Allergic granulomatous angitis、アレルギー性汎静脈炎 Allergic panphlebitis などであり、必然的にそれらの整理の必要が迫られるのである。

分類の基準は病理組織学によつてはいるが、ある程度は臨床症状、経過、予後とも合致して居り、われわれ臨床医の立場から判断して実際の使用に際して支障は感じられない。

先づ組織病変の性格は壊死性血管炎の像をしめすものである。病変部位及び侵襲血管の種類が分類の拠り所となる。これは Periarteritis nodosa において

Kussmanl-Maier の古典型と Lindberg の皮膚型をくらべた場合に、前者は死亡率が80%なのに対し、後者は0であること、前者は内臓病変をしめすが後者にはないこと、前者は高血圧を伴うが後者にはないこと、同じ古典型でも皮膚症状のあるものは比較的軽症であつて予後も佳良のものが多くこと等の事実から、病変の性格は同一であつても根幹の大型血管に侵襲の加わつたものほど多彩な症状が発現し予後が不良であり、皮膚などの末梢の小型血管に病変のあるものほど内臓症状が乏しく、且つ予後が良好であるといえよう。すなわち重篤な病型の方の極にいわゆる古典的結節性動脈周囲炎があり、反対の極に Lindberg の皮膚型をおくことができるのである。

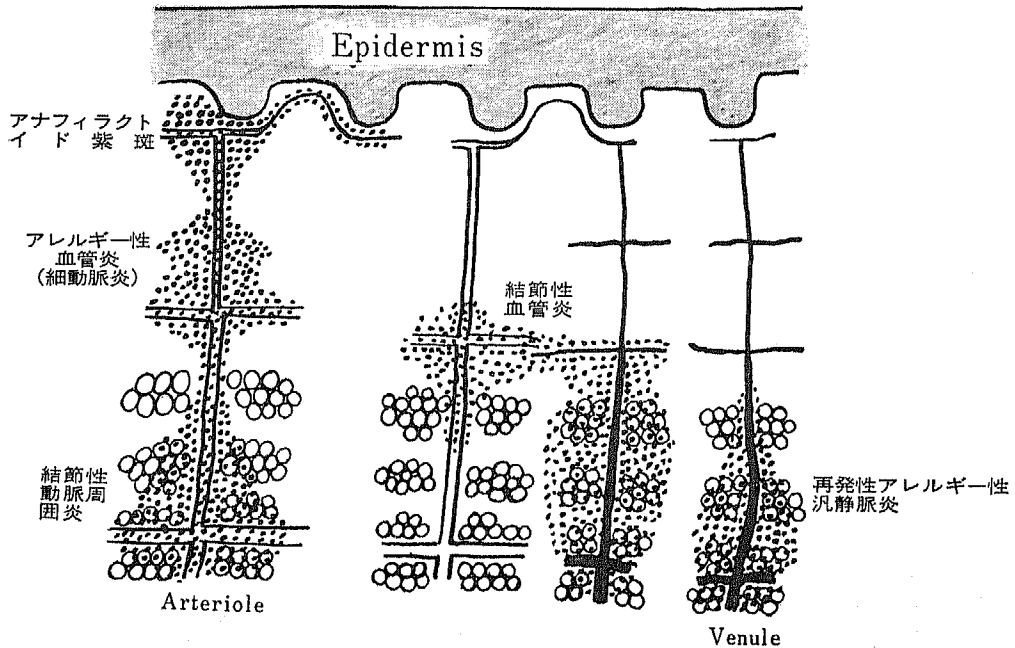
このような観点からすると、より軽症型に深皮細動脈を主な場とするアレルギー性真皮血管炎、もつと末梢型としてアナフィラクトイド紫斑を置くことができる。また皮下の筋性静脈 Muscular venule すなわち皮膚型結節性動脈周囲炎とほぼ同一深部に侵襲されるものとしてアレルギー性再発性汎静脈炎、一見結節性紅斑に類似して主として静脈に滲出性反応ないし増殖性変化を示しながら同時に真皮細動脈に壊死性血管炎の見られるものとして結節性血管炎をおくことができる。これらの侵襲血管による相互の関係は第1図に示したとおりである。またそれらの疾患を代表的病型としたときに、侵襲血管に主要な基準をおいて、組織表現の相違は炎症期相と程度のちがいであろうとすると Hypersensitivity angitis, Allergic granulomatous angitis は結節性動脈周囲よりはむしろアレルギー性真皮血管炎に近縁関係があるものと考えられる。以上の諸点から壊死性血管炎の諸疾患を整理すると第1表のようになる。この表で明らかなように、いずれも下肢の結節及び紫斑ないし紅斑を主症状とし、難治性で慢性経過をとる。したがつて診断の確定は病理組織検査に俟たなければならない。

なお、このほかに慢性血管炎として閉塞性動脈内膜炎 (Bürger)、遊走性静脈炎等のあることを忘れてはならない。

血管炎の原因とくに病巣感染について

壊死性血管炎の原因については、(1)組織像が Arthus 現象の組織表現に近似していること、(2)臨床像で皮疹の発生がほぼ対称的で、発現と消褪のしかたが断続的で、特別の臓器に限定しないこと、(3) r-globulin の上昇、A/G の低下、(4) 副腎皮質ホルモンが一時的にせよ著効等からアレルギー原因説が大勢をしめている。

第1図 急性ないし亜急性血管炎の主病変部位



結節性動脈周囲炎の原因として血清病 (Kaplan) があげられて以来サルファ剤とくにサルファチアゾール (Rick, Lichtenstein), サイオユラシル (McCormick) などの薬剤アレルギーが原因に擬されたが、現在ではアレルギーというよりは Biotropism とする説が支配的である。

一方、病巣感染説も有力である。Gougerot, Ruiter らの大家は細菌アレルギー説を主張し、Slinger-Starck は病巣感染説を主唱している。本邦でも水野はアレルギー性再発性静脈炎を感染病巣の剔除によつて全治せしめ、浜口も7例のアレルギー性血管炎に感染病巣の除去をおこなつて治癒せしめている。われわれも後述の感染病巣探索法によつて原発病巣をつきとめて、1例のアナフィラクトイド紫斑 (13才男) と3例のアレルギー性真皮血管炎 (21才男, 31才女, 9才女) の原発病巣と思われる感染病巣の剔除を試み、全治ないし著るしい軽快を認めている。

しかしながら Long によると病巣感染のアレルギー性反応はツベルクリン型にぞくし、Arthus 型ではないという。ところが壊死性血管炎は Arthus 型に近い組織像である。だが全身反応は軽微だから Arthus 型とも言いきれない。その上、本症の特徴の一つである Fibrinoid 変性はアレルギー機序を示唆することは確かであるが、櫻田等は極超短波の急激な照射によつて線維素様膨化に類似した変化を作つて居り、また

Schwartzman 現象も Arthus 現象に似た組織像を示すことから、ただちにアレルギー性とは言いきれない。

一方、岡林は敗血症を細胞増生浸潤性反応、漿液滲出組織融解性反応、変性壊死性病変の三段階に分けて、病期の時間的経過につれて前者から後者にむかつて組織変化が移行していくという。この場合、一度に大量の細菌注射でひきおこされる変化と、反復注射による変化とは質的に異なるものであつて、反復注射すなわち遷延性感作によつて壊死性血管炎様の病変を作るのに成功している。さらに副鼻腔の連鎖菌による遷延性感作によつて結節性動脈周囲炎、リウマチ型関節炎及び心臓炎、腎炎を実験的に作るのに成功している。

また藤巻も、剖検所見から結節性血管炎、アレルギー性血管炎の原因に病巣感染アレルギーを重視している。

結局、現在のところはアレルギーが原因としても、Arthus 型とかツベルクリン型というような模式的なパターンというよりは、遷延性感作の概念に近い現象と考えるほうが当を得ているのではないかと思われる。

原発感染病巣の探索法

以上の考察のもとに臨床例をみると、第一の問題

第 1 表 急性血管炎の分類

血管炎		結節性動脈周囲炎 (Kussmaul-Meier)	結節性動脈周囲炎 (皮膚型)	アレルギー性真皮血管炎	アナフィラクトイド紫斑	アレルギー性再発性汎静脈炎	結節性血管炎
項目	全身症状	各種各様の内臓症状 (多様性が特徴)	発熱, 白血球増多	軽微ないし欠如	ごく稀, 時に糸球体腎炎, 腸炎	軽微ないし欠如, 白血球増多	
	皮膚症状	皮下結節 (四肢, 顔面, 頸部), 出血, 潰瘍, 紅斑, Livedo reticul.	皮下結節 (四肢伸側), 出血, 潰瘍, 紅斑, Livedo reticul.	真皮内小結節 (下肢), 多型の紅斑 (浸潤を伴なう), 点状紫斑, 壊死性丘疹	紫斑 (下肢→上肢), 丘疹, 多型の紅斑	皮下結節 (下肢) 紫斑, Livedo reticul.	皮下結節 (下肢) 紅斑
病理組織変化	侵襲血管	全身大型動脈 皮下筋性動脈	皮下筋性動脈	真皮細小動脈	真皮細小動脈 表皮下毛細血管	皮下筋性静脈	皮下筋性静脈 真皮細小動脈
	血管変化	新: 壊死性血管炎 (Fibrinoid 変性, 核塵形成) 旧: 非特異的肉芽腫	新: 壊死性血管炎 (Fibrinoid 変性, 核塵形成) 旧: 非特異的肉芽腫	新: 壊死性血管炎 (Fibrinoid 変性) 旧: 非特異的肉芽腫	新: 壊死性血管炎 (出血, Fibrinoid 変性) 旧: Fibrinoid 変性	新: 壊死性血管炎 → 汎静脈炎 旧: 非特異的肉芽腫	新: 静脈-汎静脈炎 動脈-壊死性血管炎
経過	数日~数年	数年	数年	数月~数年	数月~数年	数月~数年	数年
予後	不良	難治性なるも良好	可成り難治性なるも良好	再発性大 (季節的にシユープ), 良好	再発性なるも良好	難治性なるも良好	難治性なるも良好
種類	症	Hypersensitivity angitis (予後不良)		Papulose atrophican maligne (Dégos) (予後不良)		Phlebitis migrans	
		Allergic glanulomat. angitis Rheumatic arteritis Leukoklastische Mikrobidie Maladie de Gougerot		Pityriasis lichenoid. varioriformis acuta		Erythema nodosum Erythema indulat. Bazin	

は原発感染病巣を如何にして、つきとめるかということである。われわれは第2表に掲げたスケジュールにしたがって検索をすすめている。とくに既往歴、原発病巣の局所々見、免疫血清学的検査(皮膚反応も含む)、誘発試験(第3表)に重点をおいている。既往歴は注意して聞きだすと因果関係の可成りはつきりすることがあるので、スクリーニングとして軽視すべきでない。原発巣の所見は専門家に依頼する必要がある。免疫血清学的検査は通例は連鎖菌を想定しているため ASLO, リウマチ因子が主として検索されているが、著者の経験では葡萄菌によるものが少なくないから抗 α -Staphylolysin, デアゾ化葡萄菌の皮膚反応, 培養が出来れば凝集反応や培養濾液による皮膚反応を検査する必要がある。第2図は病巣感染性皮膚疾患とコントロールの ASLO 値を縦軸に, 抗 α Staphylolysin 値を横軸にとつてプロットしたものである。病巣感染者の半数以上に ASLO 値が陰性なのに対し抗 α -Staphylolysin 値は陽性である。この結果からすると抗 α -Staphylolysin 値をより重視しなければならぬことを示している。

誘発試験の方法は第3表のとおりであるが、我々の

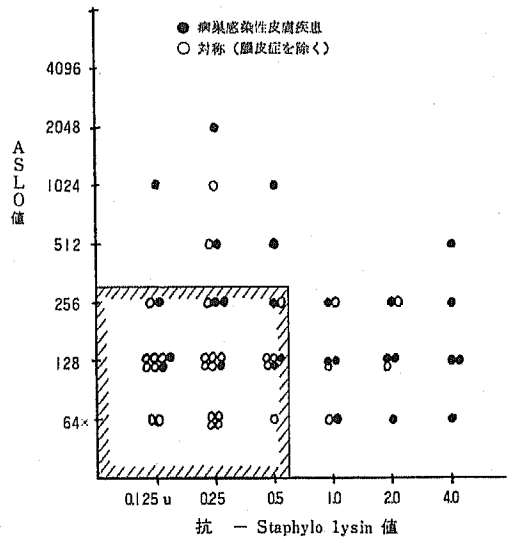
第2表 病巣感染診断法

- 1) 既往歴: 発病前の感染症の有無と消長
就中 頭部病巣(歯, 扁桃, 副鼻腔)
- 2) 原発巣の局所々見:
口蓋扁桃: 見かけは大でなく, 埋没性, 凹凸不平, 上扁桃窩陥凹, 栓塞ないし膿性分泌, 頭部リンパ節の圧痛・腫脹
歯根 部: 肉芽腫様腫脹
- 3) 全身反応:
1. 微熱: 午前中に高く, 熱型の頭が揃う
2. 血液: 白血球とくに好中球増多
3. 血清: γ -Globulin 増加, AG 比低下
- 4) 細菌及び免疫学的所見
葡萄 菌 性: 1. Slide Agglutination
2. 抗 α -Staphylolysin
3. 抗 Coagulase
4. 抗 Laucocidin
5. 皮膚反応
連 菌 性: 1. ASLO
2. Slide Agglutination
3. 皮膚反応
リウマチ因子: Rose 反応, RA その他
- 5) 局所病巣誘発試験: 第3表
- 6) 打ち消し試験:
1. Impletol 試験
2. 扁桃凹巣洗滌法

第3表 局所病巣誘発試験

- 扁桃マッサージ法 (Schmidt)
直接法: 扁桃マッサージ器で5分間直接刺戟
判定 術前と3時間後の白血球数・赤沈を比較
白血球 15%増加(木村, 平川)
1200 // (野坂)
赤沈 12mm // (野坂)
間接法: 両側顎下部の15分間の刺戟
判定 全上
- 超短波誘発法 (Gutzeit)
両側頸部(扁桃), 口閉(歯根), 鼻根~頰部(副鼻腔)に導子を圧抵, 10分間照射(波長12m, 17~20V)
判定 全上
- 赤外線照射法
扁桃, 歯根, 表在軟部組織に20cm 15分照射
判定 全上
- チューインガム咀嚼法
歯根病巣のとき, 15分間咀嚼させる
判定 全上

第2図 ASLO 及び 抗 α -Staphylolysin 値



経験では赤沈値よりは白血球数の変動のほうがより信頼がおけるように思われる。なお、誘発試験後24時間以内に新病巣の出現が見られれば診断は確実になる。

こうして原発病巣がつきとめられたら化学療法と蛋白分解酵素剤の併用療法か手術的剔除をおこなう。このとき病巣に一時的に刺戟が加わるので、皮疹の増悪の見られることが少くないが、この反応があれば狙いが適中したものと考えてよい。

むすび

皮膚科領域において出血性疾患を問題にするとき、組織内への赤血球の溢出が重視される。それらのうちで、一般の炎症は程度が強いときに出血現象の見られることがあるが、一過性であつて治療に困却することは少ない。しかし血管壁自体の壊死性変化、Fibrinoid 変性をしめす壊死性血管炎は難治である。本症の原因には病巣感染のかたちをとる遷延性感作が重視されて居り、原発病巣の剔除によつて治癒せしめ得たという報告が散見される。現在われわれが行なつている原発病巣の探索法を簡単に解説した。

記述 文献について御教示を得た本学耳鼻咽喉科学教室広瀬助教授に深謝いたします。

文 献

①荒川忠良：小嶋他編皮膚病の診断と治療，金原出版，63-72，1960 ②Ruiter, M.: Brit. J. Dermat. 65: 77, 1953.; Ibid, 66: 174, 1954; Ibid,

70: 102, 1958.; Hautarzt, 8: 293, 1954

③Schneider, W. u. Undeutsch, W.: Arch. klin. u. exper. Derm., 221: 600, 1965 ④Gougerot,

H et Dupart, B.: Brit. J. Dermat., 66: 283, 1954

⑤Lichtenstein, L.: Amer. J. Path., 22: 665, 1946

⑥Mc Cormick, R. V.: J. A. M. A., 144: 1453, 1950 ⑦Slinger, W. N. et Starck, V.: Arch.

Derm., 63: 461, 1951 ⑧Long, D. A.: Lancet, 266: 529, 1954 ⑨Wilkinson, D. S.: Brit. J.

Dermat., 77: 186, 1965 ⑩水野信行：北村包彦他

編皮膚科最新の進歩，Ⅲ，医歯薬出版，23-64，1960

⑪宮崎寛明：皮膚臨床，1: 649, 1959 ⑫水野信行：Ibid, 1: 497, 1959 ⑬岡林 篤：免疫とアレルギー，永井書店，1950 ⑭浜口次生・小谷宜丸：皮膚臨床，8: 232, 1962 ⑮長堀篤二：日皮会誌，69: 147, 1959 ⑯世耕政隆：日皮会誌，71: 1, 1961 ⑰鹿島良哉：日皮会誌，69: 541, 1959

⑱徳田安章：日本皮膚科学会信州地方会第50回例会並に総会特別講演，1961 ⑲野坂保次：第62回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告，1961

⑳徳田安章：日本皮膚科学会信州地方会第50回例会並に総会特別講演，1961 ㉑野坂保次：第62回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告，1961

㉒徳田安章：日本皮膚科学会信州地方会第50回例会並に総会特別講演，1961 ㉓野坂保次：第62回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告，1961