白血病症例における側頭骨所見

土田みね子・川端五十鈴・野村 恭也

Temporal Bone Study on a Case of Chronic Myelocytic Leukemia

Mineko Tsuchida, Isuzu Kawabata and Yasuya Nomura

(University of Tokyo)

A study of the temporal bones of a 38-year-old man with chronic myelocytic leukemia was reported. He manifested profound bilateral deafness four days before his death.

The study revealed the following findings: massive bleeding in the cochlea (both in the scala vestibuli and the scala tympani) as well as in the perilymphatic space of the vestibule. The organ of Corti was destroyed in all the turns of the cochlea on both sides. Reissner's membrane collapsed except in the left basal turn. The spiral ligament was infiltrated with leukemic cells. The maculae of the saccule and the utricle as well as the cristae of semicircular canals were markedly infiltrated with leukemic cells. The mucosa of the middle ear was slightly edematous and fluid was retained in the tympanic cavity. Bleeding and cell infiltration were observed in the nerves in the internal meatus. The temporal bones showed bilaterally similar findings.

The literature for aural manifestation in leukemia was reviewed.

緒 言

白血病により耳症状をきたすことは、既に 19世紀の半ばより知られ、その側頭骨病理所見は、Politzer¹⁾ 以後、幾多の報告がある。しかし、本邦においてその報告例はあまり多くない。今回、私共は、白血病の経過中に難聴をきたした 1 例を経験したので、その病理組織を提示し、若干の文献的考察を試みた。

症 例

■■■■■ 38歳男性。

＜診 断＞慢性骨髄性白血病

＜主 訴＞下肢浮腫、動悸、息切れ

＜既往歴＞虫垂切除術

＜家族歴＞特記すべきことなし

＜現病歴＞昭和53年 5 月頃、易疲労感、腹部

膨満に気付く。6 月に入り、腹部膨満進行。6 月 13・14 日熱発、15 日には 39.3℃となる。同日近医受診し、当院第三内科を紹介され、21 日受診。

＜初診時全身所見＞身長 159cm、体重 53kg、顔貌は苦悶状、蒼白。呼吸は荒い。血圧 100/

64, 脈拍数77/分, 呼吸数24/分. 眼瞼結膜に貧血がみられるが眼球結膜には黄疸をみとめず. 眼底に出血, 白斑があった. 頸部に小豆大のリンパ節が5~6個触知された. 胸部では打診上, 軽度の心肥大があり, 胸骨叩打痛はなかった. 上軀幹に静脈怒張をみ, 腹部は膨満し, 巨大な脾腫と腹水をみとめた. 肝腫大はみとめられなかった. 四肢特に下肢に著しく浮腫をみとめた. 粘膜出血, 紫斑はみとめられなかった. 聴力は5月頃より右側でやや低下, 視力もやはり低下している他, 神経学的に異常なし. 翌22日, 慢性骨髓性白血病の疑いで徒歩入院.

〈入院後経過〉6月23日朝より, 両側聴力が低下し, 昼にはほとんど聴こえず筆談の状態となった. 耳鼻咽喉科を受診した際のオーディオグラムを示す(図1). なお, 鼓膜所見は正常であり, 正面および右方注視で右向きの眼振がみとめられた. 25日夜より, うわ言, 体動頻回となり, 意識混濁, 尿失禁をきたした. 26日午後より意識低下のため, 応答不能となった. また視力低下のため眼底を検査したところ, 黄斑部に大きな出血, 全体に点状出血がみられた. 27日早朝に両下肢運動麻痺, 熱発. 舌根沈下による呼吸困難のため気管内挿管. 午後4時死亡確認.

〈入院時検査所見〉・血算, 赤血球 218万, ヘモグロビン5.6g/dl, ヘマトクリット47, 白血球507000.

・白血球分画(末梢血) 骨髓芽球 1.5%, 前骨髓球0.5%, 骨髓球65%, 後骨髓球6.0%, 杆状白血球7.0%, 分葉核白血球 14.5%, 好酸球2.0%, 好塩基球0%, リンパ球2.0%, 赤芽球3.0%.

・骨髓像 細胞数 108万, ほとんどが骨髓球であり, 白血病裂孔はない.

側頭骨所見

両側の側頭骨を, 死後17時間を経て採取し10%ホルマリンにて固定した. セロイジン包埋後20 μ mの連続切片を作製し, HE染色をおこな

図1 初診時のオーディオグラム, 難聴自覚の約5時間後に検査を行った.

・腰椎穿刺 細胞数1284/3総蛋白92
 ・プロトンビン時間13.5 sec (56.5%)
 ・フィブリノーゲン180mg FDP 40 μ g/dl
 ・肝機能検査GOT, GPTは入院時正常. 死亡当時, 500, 440と高値を示した. また, LDHは常に1500以上の高値を示していた.

また, 死亡直前の検査結果では, プロトンビン時間の著しい延長, フィブリノーゲンの低下, FDPの増加, 血小板減少と, DIC(消耗性凝固障害あるいは血管内凝固症候群)の所見を呈していた. 剖検の主な結果は次のようであった.

- ①白血球がびまん性に増殖した骨髓
- ②著しい肝脾腫
- ③全身の小豆~親指大のリンパ節腫大
- ④脳内の多数の結節性の細胞浸潤
- ⑤全身血管の白血病細胞のうっ滞

また, 肺・腎・脳にはDICを思わせる微小血栓形成はみられなかった.

って観察した. 所見は左右ともほぼ同様であった.

・錐体骨先端の骨髓所見: 正常の骨髓構造が

図2 錐骨内の白血病々変

図3 左側基底回転らせん器・蓋膜は消失している。
らせん靱帯の鼓室階壁に細胞浸潤が著しい。

図4 右側内耳広範な出血巣がみられる。

図5 左側蝸牛基底板が破綻している（矢印の部）鼓
室階側壁のらせん靱帯には白血病性浸潤がみら
れる。

図6 外側半規管膨大部細胞浸潤が著しい。

図7 球形囊斑A:球形囊壁が虚脱をおこし、感覚上皮を覆い、その間にエオジン好性の液体が沈着している。B:上図枠内の強拡大。SW:球形囊壁 SE:感覚上皮

失なわれ、脂肪組織がみとめられない。白血病細胞のびまん性浸潤によって占められ、赤芽球系および巨核球はほとんどない(図2)。顆粒系は各段階に亘って存在し、白血病裂孔はない。好銀線維の増加なし。

・迷路骨包や耳小骨への細胞浸潤はみとめられない。

・中耳:鼓膜、鼓室粘膜には細胞浸潤や出血はほとんどみられない。乳突洞粘膜はやや浮腫状で、うっ血がみられ、中耳腔内には滲出液の貯留がみられる。

・蝸牛:出血が広範囲にみとめられる。右側では基底回転の一部で中央階の残存をみとめるが(図3)、蓋膜・らせん器は消失している(図4)。図3では、らせん靱帯の鼓室階壁に細胞

図8 内リンパ囊一部に細胞浸潤がみとめられる(矢印)。

浸潤が著しい。第二回転以上および右側の蝸牛では前庭膜は消失しており、基板が細胞浸潤により破綻したと思われる部位がある(図5の矢印)。らせん靱帯は所々細胞浸潤がみられる。蝸牛軸においても出血およびうっ血が著しい。らせん神経節細胞は存在しているが、Rosenthal管への細胞浸潤が著しい。蝸牛小管内には著変をみとめなかった。

・前庭:外リンパ腔への出血および両側の卵形囊斑、球形囊斑、三半規管膨大部稜への細胞浸潤が強い(図6)。球形囊壁が虚脱をおこし、感覚上皮を覆い、その間にエオジン好性の液体が沈着している(図7)。内リンパ囊付近は変化が軽微であるが、一部に囊周囲の細胞浸潤がみられる(図8)。

・神経への影響:内耳道内の神経には、出血および細胞浸潤が著しい。顔面神経は膝神経節付近で出血および細胞浸潤をみとめる。水平部および垂直部には出血や細胞浸潤はない。Jacobson神経周囲のうっ血はあるが、神経内への出血および細胞浸潤はない。Singular nerveへの細胞浸潤がみられる。

考

1847年に Virchow が白血病を一つの疾患として確立したその9年後の1856年、既に Vidal が白血病に聴力障害が伴うことを観察している(Druss²⁾)。しかし、これは臨床的な観察のみ

按

であり、臨床所見を病理所見で裏付けたのは1885年の Politzer であった。彼は32歳の男性の白血病で亡くなる11ヵ月前に突然眩暈がおこり、一夜にして聾となった症例についての剖検

所見を報告している。蝸牛の前庭階は結合組織と骨新生で充満し、鼓室階は充血していた。ラセン板には白血球塊が付着していたという。白血病における側頭骨所見は Politzer 以後にも Gradenigo³⁾, Steinbrügge⁴⁾, Schwabach⁵⁾, Finlayson⁶⁾, Kock⁷⁾, Nishio⁸⁾ らによって観察され、詳細な報告がなされている。

Druss²⁾によれば、白血病における耳症状の出現頻度は、148例中25例(16.8%)であったという。また眼科的な異常は47例(32.4%)にみとめたとしている。Zechner & Altmann⁹⁾は14例中3例(21.4%)に耳症状をみたという。Love¹⁰⁾は5-10%の割合でおこるとしている。

白血病の病型による差では、Druss²⁾の148例のうち、リンパ性白血病は51例でそのうち耳症状をみとめたもの8例、骨髄性白血病97例では17例とあまり差がないようである。また Love¹⁰⁾も白血病の病型によって耳症状の出現頻度にはあまり差がないようだ述べている。Zechner & Altmann⁹⁾によれば、臨床症状を示したのは、14例中3例のみであったが、剖検所見においては全例に形態学的変化をみとめたという。また Druss²⁾も剖検を行った4例のうち中耳の広範な化膿を示した2例および迷路出血のみられた1例は臨床的に何らの症状も徴候も示してはいなかったとしている。一方、Schwabach⁵⁾は臨床的に眩暈等の症状をおこした症例の剖検で見合うべき病理組織的变化がなかったと報告している。また Paparella ら¹¹⁾は白血病症例の組織学的所見を報告している。それによれば中耳粘膜への細胞浸潤は36%にみられるという。錐体骨先端の骨髄への細胞浸潤は全例においてみられ、内耳道底への細胞浸潤は、25例中11例にみられたとしている。出血は中耳腔、乳突洞、耳管に25例中各々5例、4例、5例にみられ、内耳出血は1例であったという。また、臨床的に中耳疾患を疑われたものは組織学的にも中等度ないし高度の細胞浸潤を中耳腔・乳突洞にみとめたが、臨床症状を示さなかったもの

は軽度ないし中等度の細胞浸潤をみとめたという。

聴器への侵襲様式として、Love¹⁰⁾は白血病の聴器への障害のおよぼし方を4つに分類している。すなわち、(1)外耳道および鼓膜への小出血、(2)中耳における滲出性および出血性変化、(3)迷路への滲出性および出血性変化、(4)は(2)(3)もしくは(1)(2)(3)の混合型である。

耳症状は白血病による出血、細胞浸潤、感染などのためとされており、外耳、中耳および聴神経へは細胞浸潤が強く、内耳には出血が多いとされているが、出血と細胞浸潤とは時に判別し難いことがある。

野村ら¹²⁾は急性骨髄性白血病の経過中に一側の急性乳様突起炎をおこした例を報告している。患者は患側の耳痛と高度の難聴および眩暈を訴え、顔面神経麻痺、健側に向かう自発眼振がみられた。病理学的には中耳粘膜下に白血病性浸潤と化膿性炎症像を、内耳には全体におよぶ化膿性迷路炎をみとめた。顔面神経麻痺は顔面神経内の出血と周囲粘膜の白血病性浸潤・炎症などによるものであった。

白血病による耳症状としての難聴には、伝音性、混合性、感音性のものが考えられる。伝音性難聴のものには、Veasey¹³⁾, Stewart¹⁴⁾などの報告がある。Veasey¹³⁾の症例は両側難聴を訴えたリンパ性白血病の患者で、その難聴が伝音性であり、鼓膜にも異常をみとめず、中耳腔への細胞浸潤によるものと推察されたためレントゲン療法を行い、症状の軽減をみたというものである。また Stewart¹⁴⁾は17歳の急性リンパ性白血病の症例で、1カ月来の右難聴を主訴とし、外耳道をほぼ完全に閉塞する腫瘤のための難聴と考えられた症例を報告している。また、Bustamante-Balcárcel ら¹⁵⁾は17歳の女性の白血病の右混合性難聴を示した症例の剖検で、中耳腔の細胞浸潤と膿性耳漏とともに前庭階および鼓室階、ラセン靱帯内への出血をみている。

しかし、多くの症例がそうであるように白血

病によってひきおこされた難聴には感音性のものが多いようである。これは私共耳鼻咽喉科医が診察を求められる段階では既に末期に近くほとんど聾の状態になっていることが多く、そのような印象を与えるのかもしれない。その意味においても臨床的に聴力の変化を追った坂本ら¹⁶⁾の報告は貴重である。

感音難聴の成因について、Love¹⁰⁾ は大きく2つに分け、1つは内耳への出血によるもので突然の難聴・耳鳴・眩暈をおこすもの、もう1つは迷路への出血はあまり重要でなく骨性迷路の内膜への細胞浸潤や内外リンパ腔への白血病細胞塊の沈着によるもので部分的な難聴をきたし、急激に高度難聴まで進行するものであるとしている。Fraser¹⁷⁾ は内耳の内外リンパ腔には出血や細胞浸潤はみられず、難聴はらせん神経節細胞や神経終末の変性によると思われる症例を報告している。Schuknecht ら¹⁸⁾ は11歳の女性の白血病で、死亡6日前に右の高度難聴をきたし、蝸牛管には出血も形態学的変化もなく、外リンパ腔に出血をみた症例で、外リンパ腔への出血が生化学的变化により蝸牛終末器官の機能を失なわせるか、もしくは凝血のため進行波を妨害するのではないかと述べている。また、Hallpike ら¹⁹⁾ は43歳の女性の白血病の、死の17日前に眩暈と耳鳴をきたした症例で、外側半規管と前庭の外リンパ腔が細胞塊で密に埋

まり、卵形囊と外側半規管の膨大部の上皮下組織に細胞浸潤がみられたと述べ、臨床症状と病理組織所見とよく合致するとしている。Stefani は慢性骨髄性白血病の経過中、両側突発性難聴をきたした症例についての病理所見で、蝸牛や前庭障害は軽度で、その主病変として両側第8神経への細胞浸潤を浮腫をみとめ、このために突発性難聴がおこったと考えているという(坂本ら¹⁶⁾)。

ここに報告した症例では比較的短時間に高度難聴となったものである。その4日後に死亡し、側頭骨を採取しているが、死後時間が長いこともあり、難聴発現時の内耳の状態を正確につかむことは困難である。しかしながら身体他の部分にもみとめられる一般的な所見、すなわち、白血病性の細胞浸潤、出血、うっ血などの他に膜迷路の破綻、虚脱がみとめられる。難聴の原因としては、循環障害、膜迷路の破綻、内外リンパの混合などが総合的に蝸牛の機能に影響したものと考えられる。比較的病変が少なかった部分は両側とも内リンパ囊であった。

耳症状と病理組織所見とは比較的合致することもあり、似たような臨床症状を呈しながら、病理学的に全く異なっているようにみえることもある。種々の説明が試みられているが、確立されたものはない。今後の検討が必要と思われる。

結 語

38歳の男性の慢性骨髄性白血病で、右に軽度に存在した難聴が、死亡4日前に両側ともほぼ聾に近い状態に進行した症例の側頭骨病理組織所見を報告した。蝸牛には出血が強くらせん器も破壊されていた。基底板の破壊が一部にみられた。前庭では外リンパ腔への出血が著しく、卵形囊斑、球形囊斑、三半規管膨大部稜への細胞浸潤が強かった。内耳道内には出血および細胞浸潤が強かった。中耳の変化は軽微であった。

本論文の一部は、第12回側頭骨研究会において口演した。

参 考 文 献

- 1) Politzer, A. : Pathologisch-anatomische Veränderungen im Labyrinth bei leukämischer

Taubheit. in Bericht über den dritten otologischen Congress in Basel 1884. Arch. f.

- Ohrenh. 22 : 109~110, 1885.
- 2) Druss, J. G. : Aural manifestations of leukemia. Arch. Otolaryngol. 42 : 267~274, 1945,
 - 3) Gradenigo, G. : Das Gehörorgan bei der Leukämie. Arch. f. Ohrenh. 23 : 242~263, 1886.
 - 4) Steinbrügge, H. : Labyrinthkrankung in einem Falle von Leukämie. Ztschr. f. Ohrenh. 16 : 238~244, 1886.
 - 5) Schwabach : Ueber Erkrankungen des Gehörorgans bei Leukämie. Ztschr. f. Ohrenh. 31 : 103~160, 1897.
 - 6) Finlayson, J. : The diagnosis during life of retinal and labyrinthine hemorrhages in a case of splenic leukemia. Brit. Med. J. 2 : 1925, 1898.
 - 7) Kock, A. : Ein Fall von leukämischen Blutungen im inneren Ohre, mit besonderer Berücksichtigung der pathologisch-anatomischen Untersuchung der Schläfenbeine. Ztschr. f. Ohrenh. 50 : 412~431, 1905.
 - 8) Nishio, S. : Über leukämische Veränderungen im Felsenbein. Ztschr. f. Hals-Nasen-Ohrenh. 16 : 541~549, 1926.
 - 9) Zechner, G. and Altmann, F. : The temporal bone in leukemia. Histological studies. Ann. Otol. 78 : 375~387, 1969.
 - 10) Love, A. A. : Manifestations of leukemia encountered in otolaryngologic and stomatologic practice. Arch. Otolaryngol. 23 : 173~221, 1936.
 - 11) Paparella, M. M., Berlinger, N. T., Oda, M. and El Fiky, F. : Otolological manifestations of leukemia. Laryngoscope 83 : 1510~1526, 1973.
 - 12) 野村恭也, 平出文久 : 乳様突起炎・迷路炎, 顔面神経麻痺を併発した急性骨髄性白血病例. 耳鼻 21 : 584~588, 1975.
 - 13) Veasey, C. A. : Conductive deafness due to lymphatic leukemia. Laryngoscope 39 : 495~496, 1929.
 - 14) Stewart, A. T. : Acute lymphocytic leukemia presenting as unilateral conductive deafness. J. Laryng. 79 : 73~74, 1965.
 - 15) Bustamante-Balcárcel, Savín-Vázquez, C. : Leukemia in the ear. A case report. Ann. Otol. 77 : 971~977, 1968.
 - 16) 坂本伸一郎, 鈴木史人, 真柄孝一, 古島真理子 : 白血病に伴った感音性難聴の2症例. 日耳鼻 77 : 255~264, 1974.
 - 17) Fraser, J. S. : Affections of the labyrinth and eighth nerve in leukemia. Ann. Otol. 37 : 361~371, 1928.
 - 18) Schknecht, H. F., Igarashi, M. and Chasin, W. D. : Inner ear hemorrhage in leukemia. A case report. Laryngoscope 75 : 662~668, 1965.
 - 19) Hallpike, C. S. and Harrison, M. S. : Clinical and pathological observations on a case of leukemia with deafness and vertigo. J. Laryng. 64 : 427~430, 1950.

（原稿到着：昭和55年8月25日
別刷請求先：土田みね子
〒113 文京区本郷7-3-1
東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室）