症 例

緩解導入時に著明な肺病変を示し、再発後無尿で
死亡した急性骨髄性白血病の1剖検例*堀 内 篤** 沢 田 海 彦
藤 原 義 剛 岡 安 大 仁

I. はじめに

白血病の経過中に種々の感染症が合併することはよく知られている。われわれは緩解導入期に胸部X線写真上両側肺にいわゆる coin lesion の散布像を認め、抗生剤により陰影は消褪したが、白血病の再発後に敗血症を併発し、細菌性ショックによると思われる腎不全で死亡した急性骨髄性白血病の1例を経験したので、剖検所見もあわせて報告する。

II. 症 例

患 者：40歳，男性，表具師。

主 訴：全身倦怠感および顔面蒼白。

既往歴および家族歴：特記するものはない。

現病歴：昭和43年10月14日より3日間39°C 台の発熱，頭痛および全身倦怠感があつた。11月26日より再び同様の症状が出現し，近医で治療をうけ，約3日後解熱した。しかし全身倦怠感が強く，12月6日当科に入院した。

入院時理学的所見：体格，栄養中等度。体温36.5°C。脈拍96/min 整。呼吸20/min 整。血圧120~60mmHg。顔面蒼白。眼瞼結膜貧血著明。眼球結膜に黄疸なく，口腔粘膜も貧血著明であつた。出血傾向なく，表在性リンパ節は左頸部に米粒大1個，両側そけい部に孤立性米粒大数個を触知した。心音および呼吸音に異常な

く，肺肝境界は第Ⅵ肋間，肝脾は触知しなかつた。腱反射は正常であり，病的反射は認められなかつた。

入院時検査所見：末梢血所見は表1に示したように，血色素量5.3g/dl，ヘマトクリット16%の正色性貧血があり，血小板数は2.8万に減少していた。白血球数は約12万に増加し，血液像では白血球細胞を97.5%に認めた。胸骨穿刺による骨髓像は表2に示したように，97%が白血病細胞であつた。この細胞は比較的小型で，細胞質が狭く，少数のアズール顆粒およびAuer小体が認められた。以上の所見より急性骨髄性白血病と診断した。胸部X線写真に異常を認めなかつた。

入院後経過：12月6日より6MP100mgを連日経口投与し，新鮮血輸血を併用した。しかし白血病細胞の減少は軽度であつたため，12月20日よりCytosine arabinoside (CA) 1日60mg 10日間併用したところ，末梢血および骨髓の白血病細胞は急激に減少し，同時に血小板も減少して出血傾向が著明になった。CA投与5日後から高熱が持続し，発熱3日後の12月28日の胸部X線写真では，図1のように両側肺にびまん性に結節状および線状陰影が認められた。AB-penicillin および Mthicillin の投与を開始したところ，翌年1月10日頃には体温は36°C 台に下降した。当時の胸部X線写真は図2のように，結節状陰影は境界明瞭な，いわゆる coin lesion を示すようになった。胸部理学的所見は，著明なX線像にもかかわらず，軽度の捻髪音を聴取する程度で，せき，たんは少なく，たんの細菌学的検査では口腔内常在菌を認めただけであつた。その後末梢血では好中球が増加

* An autopsy case of acute myelogenous leukemia which associated with pulmonary manifestations during remission inductive stage and died by anuria after relapse.

** 日本大学医学部第一内科
Atsushi Horiuchi et al.: The 1st Dept. of
Internal Medicine, Nihon University, School of
Medicine.

表 1 末 梢 血 所 見

	6/XII	25/XII	31/XII	16/ I	31/ Ⅲ	14/VII	23/VII	30/VII	4/VIII
血 色 素 量 g/dl	5. 3	12. 7	11. 7	9. 0	15. 1	8. 4	5. 5	7. 3	6. 2
ヘマトクリット %	16	40	36	25	45	24	16	22	19
赤 血 球 数 ×10 ⁴	173	436	427	307	432	243	170	222	188
色 素 指 数	1. 03	0. 97	0. 92	0. 99	0. 91			1. 10	1. 10
血 小 板 数 ×10 ⁴	2. 8	4. 8	0. 8	1. 8	2. 1	7. 3		0. 8	1. 8
網 赤 血 球 数 ‰	1	0	0	1	34	21		3	3
白 血 球 数	119, 900	84, 000	64, 000	6, 900	12, 500	42, 200	2, 700	29, 300	58, 100
骨 髄 球		1. 0	0. 4	(+)	(+)	3. 0	2	3. 0	1. 0
後 骨 髄 球		1. 0	0. 2		(+)			4. 0	0. 5
桿 状 核			0. 2	21. 0	5. 0	1. 0	4	4. 0	3. 5
分 葉 核	(+)		1. 0	49. 0	56. 0	3. 0	1	12. 0	2. 5
好 酸 球					1. 0				
好 塩 基 球									
リ ン パ 球	2. 5	8. 0	4. 4	26. 0	31. 0	7. 5	63	2. 0	1. 0
単 球				4. 0	7. 0			1. 0	2. 0
白 血 病 細 胞	97. 5	90. 0	93. 8	(+)	0	85. 5	30	74. 0	88. 0

図 1 昭和43年12月18日

し、白血病細胞は1月中旬から約4ヵ月間は全く認められなかった。胸部の異常陰影もしだいに消褪し、2月27日には図3のように、結節状陰影はなくなり、線状陰影だけが残った。骨髄の白血病細胞も10%以下になり、完全緩解に近い状態であったが、3月末には20%以上に増加

表 2 骨 髄 像

	6/XII	3/ II	31/ Ⅲ	17/ V	7/VII
有核細胞数×10 ⁴	21. 2	2. 6	11. 7	15. 4	
骨 髄 芽 球		0. 6	1. 4		
前 骨 髄 球		0. 4	0. 4	0. 2	0. 2
好 骨 髄 球	0. 4	5. 6	5. 6	3. 6	0. 6
中 後骨髄球	0. 4	5. 8	17. 0	4. 6	
球 桿 状 核	0. 2	3. 8	6. 6	1. 0	
分 葉 核		3. 6	12. 4	3. 8	
好 酸 球		1. 2	2. 6	0. 2	
好 塩 基 球		0. 2			
単 球			0. 2		
リ ン パ 球	1. 2	33. 8	6. 6	3. 6	2. 0
形 質 細 胞		0. 6	0. 2	0. 4	0. 2
細 網 細 胞		3. 6	0. 4	1. 6	
赤 芽 球	0. 8	36. 2	23. 8	14. 4	0. 8
白 血 病 細 胞	97. 0	4. 2	22. 6	66. 8	96. 2

しはじめた。

5月下旬から白血病細胞は末梢血で30%、骨髄で66.8%に増加し、再発がおこった。6月11日より再びCAにより緩解導入を試みたが効果なく、不定の発熱もみられるようになったため、6月27日からDaunomycinに変え、総量470mgを投与した。しかし貧血は増強し、7

図2 昭和44年1月16日

月23日には血色素量 5.5g/dl となり、 39°C 前後の熱が続いた。口腔内に潰瘍が形成され、その部位から *candida* が、動脈血培養では *cloaca* および *Klebsiella* が証明された。Kanendomycin ならびに Cephloridine を投与したが著効はみられなかった。7月25日より呼吸困難が出現し、血圧は 30mmHg 以下に下降しショック状態となった。昇圧剤および Prednisolone の使用により、7月28日から血圧は正常に復したが、尿量が少なく、表3および表4に示したように、血中の NPN, Urea-N, Creatinin および尿酸の上昇、電解質の異常が認められ、顔面ならびに下肢の浮腫が著明となり、両眼底出血、胸内苦悶および腹部の激痛を訴え、8月4日死亡した。

剖検所見：1) 急性骨髄性白血病。大腿骨骨髓は全体に膿様髄で、脊椎骨および肋骨骨髓は膠様灰白赤色調で、びまん性に骨髓芽球と思われる単一の細胞によってしめられていた(図4)。2) 両側上肺野の滲出性の強い気管支肺炎。3) 血色素尿性 lower nephro-nephrosis。腎は間質の浮腫と高度の白血病細胞浸潤があり、遠位尿細管、集合管内に好酸性の無定形物質が存在しており(図5)、これは血色素円柱であ

図3 昭和44年2月27日

った。遠位尿細管の一部には上皮細胞の変性、脱落、壊死あるいは再生がみられた。4) 胃体部に大豆大の潰瘍。

III. 総括ならびに考案

最近強力な抗白血病剤が使用されるようになってから、白血病の緩解率は急速に上昇した。その反面、治療による副現象、とくに種々の感染症の合併率も上昇している。その中で肺感染症がもっともおこり易く、しかも胸部X線写真で早期から経過を観察できるため、出血、硬塞および白血病細胞浸潤を含め、白血病性 pneumo-pathy として臨床的あるいは病理学的によく検討されている^{1)~5)}。われわれもしばしばこのような症例を経験し、報告を重ねてきた^{6)~8)}。

白血病に合併する感染症の誘因として、抗白血病剤による顆粒球の減少あるいは抗体産生能の低下などが考えられているが、われわれはCA使用中肺に異常陰影を認めた症例について、CA投与による影響を検討したところ、必ずしも顆粒球減少だけが感染誘発の原因と考えられないことがわかった。このことから、免疫不全、白血病細胞による toxic factor その他の因子を想定し、これらが重複して感染を誘発しているも

表 3 尿 所 見 お よ び 尿 量

		6/XII		20/ I		16/VI		7/VII		23/VII		1/VIII
比 重	重 白	1. 017		1. 024		1. 030		1. 026		1. 019		1. 012
		±		±		—		+		—		卅
	糖	—		—		—		—		—		±
沈 渣	赤 血 球	—		0 - 1 / 数		0 - 1 / 数		—		—		9 - 10 / 毎
	白 血 球	0 - 1 / 数		15 - 16 / 毎		2 - 3 / 数		15 - 16 / 毎		0 - 1 / 毎		15 - 16 / 毎
	上皮細胞	0 - 1 / 数		5 - 6 / 毎		1 - 2 / 毎		0 - 1 / 数		0 - 1 / 毎		1 - 2 / 毎
	円 柱	—		硝 子 様		—		—		—		—
	結 晶	—		0 - 1 / 数		—		—		—		—
				—		糲 酸 灰		糲 酸 灰		—		—
				—		白		石		—		—
		21/VII	24/VII	25/VII	26/VII	27/VII	28/VII	29/VII	30/VII	2/VIII	3/VIII	4/VIII
尿 量 ml		1, 500	1, 000	100	300	採取不能	150	500	300	450	900	700

表 4 そ の 他 の 検 査 所 見

		7/XII	24/XII	28/XII	7/ I	14/ I	16/VI	22/ VI			
CRP		1 +	—	5 +	4 +	—	—	—			
	RA	—	—	—	—	—	—	—			
	ASLO	125	125	100	100	50	50	50			
		23/VII	28/VII	1/VIII	4/VIII				7/VII	31/VII	4/VIII
NPN		19. 4	116. 2	164	200		Na		140	134	132
Urea-N		7. 8	82. 5	115. 5	149		K		4. 0	3. 5	5. 6
Creatinin		1. 17	9. 7	15. 9	17. 4		Cl		104	85	89
		6/XII	16/XII	10/ I	4/VI	4/VII	11/VII	23/VII	1/VIII	4/VIII	
尿 酸	血 液	5. 7	6. 8	3. 3	5. 1	5. 4	7. 49	4. 9	17. 0	17. 4	
	尿	69. 0	192. 0	76	7. 35	89. 0	53. 6	64. 0

図 4 大腿骨骨髓の白血病細胞

図 5 腎の遠位尿管および集合管内の血色素円柱

のと考えた⁹⁾。従って胸部X線像にみられる異常陰影は、ふつうに経験する肺炎像と病像を異にしている場合が多く、また各症例によってそれぞれ異なった陰影を示すこともあり、多彩である。

本症例の両側肺にびまん性に認められた coin lesion は、伊藤ら¹⁰⁾の分類では播種様陰影型に、Zampori et Alimici¹¹⁾の分類では Infiltrations pseudotuberculeus diffuses et circumscriptes に相当する像であって、彼らが別に分類している気管支肺炎型に該当しない。本症例は肺陰影出現時に動脈血培養を行っていないが、おそらく敗血症が原因で血行性に肺に散布された細菌性肺炎病巣と考えた。すでにわれわれが強調しているように、白血病の肺病変は複雑な因子を基盤として発生していることが多いため、X線像だけで特定の診断をすることは慎重を要する¹²⁾が、本症例は抗生物質の投与で陰影が消退したことが細菌性肺炎を裏づける結果となった。

白血病の肺感染症は今まで一括して論じられてきたが、もっともおこりやすい末期感染について検索しても臨床的な価値は少ない。たとえ感染が防止できても、白血病自体の増悪で死亡してしまうからである。われわれは白血病末期の感染症は、緩解導入期のそれとわけて検討すべきであり、後者に対する診断ならびに予防対策が必要であると考えている。

本症例を含めて緩解導入期に肺感染を認めた例はいずれも胸部X線像が多彩であった。しかしそれぞれの共通点は間質性肺炎様の陰影を示したことであった。このことは、抗白血病剤の影響ですべての細胞が減少し、実質内まで細胞浸潤がおよばないためと考えられた¹⁵⁾。従ってこれらの症例はいずれも発熱のみで、呼吸器症状は訴えなかった。

一般に正常の好中球が増殖してくる時期まで感染病巣が残っていれば、そこに膿瘍を形成する傾向があり、本症例の coin lesion も好中球増加の時期にみられたため、そのように考えた。

白血病の末期に腎不全をおこす例がときどきみられるが、その原因として強度の貧血、尿酸

硬塞、白血病細胞浸潤のほかに、抗生物質あるいは抗白血病剤による腎毒性もあげることができる。本症例では血中尿酸は一時17まで上昇したが、すでにその時期には腎不全になっていたため、尿酸に原因した腎硬塞は考えられなかった。また当時使用していた Kanamycin が強度の腎毒性を示すことは少ないが、Daunomycin との併用が腎になんらかの影響を与えたことは否定できなかった。白血病細胞浸潤は当然考慮しなければならないが、腎不全の直接原因とは考えなかった。結局本症例では動脈血培養で *Krebsiella* および *cloaca* が証明されているので、細菌性ショックによる血圧低下、それによる乏血が腎不全のおもな原因であり、腎にみられた色素円柱は、循環障害による産物と考えられた。

末期の敗血症の感染病巣は明らかでない。Hersh et al.¹³⁾ は急性白血病で末期感染をおこした315例中206例、65%が敗血症であったと報告しているが、感染病巣についてふれていない。一方 Viola¹⁴⁾ は急性白血病にみられた敗血症の感染病巣として、肺炎および腸管の潰瘍を強調している。本症例の剖検時に認められた気管支肺炎あるいは胃潰瘍を感染病巣として考えることもできるが、確定できなかった。

VI. むすび

急性骨髄性白血病の経過中、緩解導入期に両側肺にびまん性に coin lesion と思われる陰影を認め、その後細菌性ショックによると思われる腎不全を併発して死亡した40歳男性について報告した。

(稿を終るにのぞみ、萩原忠文教授および天木一太教授のご指導を感謝致します)

本症例は第10回胸部疾患学会総会で報告した。

文 献

- 1) Nathan, D.J. and Sanders, M.: New Engl. J. Med., **252**; 792~801, 1955.
- 2) 田中 徹: 名古屋医学, **75**; 322~340, 1958.
- 3) Klatte, E.C. and Yardley, J.: Am. J. Roentgenol., **89**; 598~609, 1963.
- 4) 堀内篤, 他: 最新医学, **20**; 799~807, 1964.

- 5) Bodey, G.P. et al.: *Cancer*, **19**; 781~793, 1966.
- 6) 堀内篤, 他: *日本臨床*, **24**; 933~937, 1966.
- 7) 本間亮一, 他: *臨床血液*, **6**; 180~185, 1965.
- 8) 堀内 篤, 他: *日内会誌*, **59**; 47~53, 1970.
- 9) 堀内 篤: 全身性疾患と肺, 血液疾患と肺病変. 第32回 ACCP 日本支部講演会シンポジウム発表(徳島), 1970.
- 10) 伊藤宗元, 他: *治療*, **45**; 2213~2222, 1963.
- 11) Zampori, O. et Alimici, C.: *Presse Medicale*, **66**; 1685~1688, 1958.
- 12) 堀内 篤: *診療と保険*, **13**; 201~203, 1971.
- 13) Hersh, E.M. et al.: *JAMA.*, **193**; 105~109, 1965.
- 14) Viola, M.V.: *JAMA.*, **201**; 923~926, 1967.
- 15) 堀内 篤, 他: *日本胸部臨床*, **30**; 737~744, 1971.