急性経過を示した、いわゆる myeloproliferative syndrome の1例

東京大学医学部上田内科

上田 英雄, 井上 清, 山口 潜
斎藤 昌三, 杉下 靖郎

ACUTE MYELOPROLIFERATIVE SYNDROME: REPORT OF A CASE

Hideo UEDA, Kiyoshi INOUE, Hisomu YAMAGUCHI,
Shozo SAITO and Yasuro SUGISHITA

The Second Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

概要 急性経過を示したいわゆる myeloproliferative syndrome の1剖検例を経験した。症例は42才男子。家族歴、既往歴（－）。昭和37年11月ごろから全身倦怠、鼻出血、貧血を認め、昭和38年2月中旬より40℃におよぶ弛張性発熱、浮腫および運動時呼吸困難を加え、2月25日入院。入院時顔面浮腫状、貧血著明、表在リンパ節腫脹（－）。静脈雑音、貧血性心雑音を聴取。肝1横指触知。脾腫（－）、腹水（－）。入院時末梢血液像：血色素量27%の正色性正球形貧血、赤血球大小不同（＋）、奇形赤血球（±）、tear drop poikilocyte（－）、赤芽球（－）、網赤血球 0.6%、栓球数 6.8×10^3 、白血球数 1,800、白血球像で少数の骨髓芽球、好中性前骨髓球を認めた。白血球 al-P-ase値上昇。骨髓穿刺は繰り返し胸骨、腸骨で行なうも穿刺液を得ること極めて困難。腸骨後上棘からの骨髓生検により骨髓の線維化、細胞密度の減少を認めた。プレドニソロン30mg/日投与により数日で下熱、輸血により貧血改善、小康を得たが、白血球像はほとんど不変。3月中旬より末梢血中に赤芽球が出現、漸次増加し、4月下旬には 1,300/cmm に達した。3週間の緩解ののち再び発熱、貧血、出血傾向著明となり、プレドニソロン50mg/日に増量するも効果不明。全身状態悪化し、5月8日死亡。剖検所見：骨髓に広範な線維化、肝1960g、拡張した類静脈洞内に顆粒球、巨核球、赤芽球の浸潤、髄外造血（＋）。脾：300g、細胞数少なく、線維化あり。

緒 言

骨髓の新生過程での異常の結果、広範な骨線維化、骨硬化を来すことは原発性または続発性に起こることが知られ、Rusk (1939), Rosenthal (1943) にならい、骨髓線維症として総称され、比較的稀な疾患とされている。

原発性骨髓線維症の成因は不明であるが、慢性骨髓性白血病、真性多血症、赤白血病、栓球血症等との共通点が多いことから、これ等の疾患群を一括して、myeloproliferative disorders (Dameshek, 1951)¹⁾²⁾と呼ばれている。これ等各疾患には、その移行型と思われるものも多く報告されており、その相互の関連が最近重視されている。

昭和38年11月9日 第153回関東地方会推薦

明らかな基礎疾患なくして骨髄維化を来とし、臨床上腺腫およびleukoerythroblastic anemiaにより特徴づけられる、いわゆる原発性骨髄線維症は、緩慢な経過をとり(Bouroncle & Doan, 1962³⁾)、その末期に至り初めて汎血球減少症および骨髓芽球の末梢血への遊出等により特徴づけられる急性像を呈するものと考えられており、最初から急性に経過する骨髄線維症の亜型 (Lewis, 1963⁴⁾) については殆ど報告なく、極めて稀なものと思われる。著者等は急性経過を示した本症候群の 1 例を骨髓生検により生前に診断し、剖検によってこれを確認したので報告する。

症 例

○浦○治, 42才, 男子, 会社員。主訴: 貧血・出血傾向。家族歴: 父および父系祖母が脳出血で死亡。兄弟 8 人のうち長兄が消化器疾患で死亡した他特筆すべきものなく、子供は 3 人でいずれも健康。

既往歴: 9才で腸炎および麻疹, 29才で肺結核, 39才で肺炎に罹患したが、いずれも軽症で治癒している。18才からガソリン類の工業薬品を取り扱う職業に従事して来た。

現病歴: 39才で肺炎に罹患, 治癒後は特別の愁訴もなく過したが、昭和37年11月ごろから全身倦怠、眩暈を覚え、鼻出血、歯肉出血を認めた。その後さらに食欲不振・不眠・動悸が加わり、昭和38年2月に入ると、40°Cに及ぶ弛張性発熱および頭痛、運動時呼吸困難をみるようになった。同年2月中旬頃から、貧血増強し、運動時呼吸困難が増悪、発熱、咳嗽、体重減少、顔面浮腫、四肢しびれ感、便秘等を訴えて東大上田内科外来を訪れ、高度の貧血と出血傾向を指摘されて昭和38年2月25日当科に入院した。

入院時現症: 体格中等, 身長 161cm, 体重 56 kg, 顔面や浮腫状で蒼白, 脈拍・心拍数 104/分整, 血圧 106/40 (臥位, 左橈骨動脈), 呼吸数 20/分で整。眼瞼結膜は著しく蒼白, 眼球結膜の黄

染はない。瞳孔は正円形で左右同大, 対光反射正常。口腔は粘膜蒼白のほか異常はない。頸部, 腋窩部, 鼠径部リンパ節腫脹を認めず, 頸静脈にこま音を聴取する。心濁音界は 1 横指左方に拡大, 心尖部収縮期駆出性雑音 (Ⅲ度) を聴取する。肺肝境界は右胸骨第 6 肋間, 肺野は打聴診上異常を認めない。腹部はやゝ膨隆し, 心窩部に軽度の圧痛を認め, 肝 1 横指觸知し, 肝縁は平滑・軟で, 脾・腎は觸れず, 腹水や皮下静脈怒張なども認められない。脾濁音界は拡大していない。四肢および神経系には異常は認められない。

入院時臨床検査成績

1) 尿; 淡黄色透明, 比重 1.020, 弱酸性, スルフォ (+) 程度の蛋白を認めるが, 尿糖陰性, ウロビリノーゲン (++)、ビリルビン (-), 沈渣異常なし, 細菌培養陰性。

2) 便; 黄褐色やや軟。潜血反応ベンチジン法陰性, 寄生虫卵陰性であつた。

3) 血液学的検査

a) 末梢血液像;

血色素量	27%
赤血球数	1,140,000/cmm
色素指数	1.16
網赤血球	0.6%
粒球数	6,800/cmm
白血球数	1,800/cmm

白血球百分率	骨髓芽球	1.5 (%)
	好中性	
	前骨髓球	1.5
	骨髓球	0
	後骨髓球	0
	杆核球	8.5
	分葉核球	31.0
	好酸球	0
	好塩基球	0
	単球	7.5
	リンパ球	50.0
赤芽球		0/200 W

b) 胸骨骨髓像

骨髓芽球		7.2%
好中性	前骨髓球	7.4
	骨髓球	7.2
	後骨髓球	4.2
	杆核球	3.0
	分葉核球	7.4
好酸球		1.8
好塩基球		0.4
形質細胞		3.4
細網内皮細胞		1.0
単球		1.2
リンパ球		27.8
前赤芽球		0.8
好塩基性赤芽球		11.4
多染性赤芽球		7.6
正染性赤芽球		8.2

c) 出血時間 (Duke) 15分, 凝固時間 (Lee-White)

9分30秒, プロトロンビン値86%, 毛細管抵抗陽圧試験 (+).

4) 胸部X線; 肺野に異常なし. 心左第IV弓の左方拡大をみる.

5) 心電図; 心拍数109/分, 洞性, やゝ左室肥大, 左軸偏位.

6) 胆嚢造影, 消化管X線透視, 四肢骨X線写真; 異常なし.

7) 血液生化学的検査; 血清総蛋白 5.8g/dl, A/G比 1.16, 血清蛋白分画 (alb 52.5%, α_1 6.4%, α_2 11.1%, β 11.1%, γ 18.9%), Na 138mEq/l, K 4.4mEq/l, Cl 97 mEq/l, BUN 17mg/dl, Ca 7.6mg/dl, P 4.7mg/dl, 尿酸 3.8mg/dl, 総コレステロール 110mg/dl, al-P-ase 2.4単位, 血清アミラーゼ 16単位. 赤沈 (95-155-175).

8) 肝機能検査; 黄疸指数 7, BSP (45分) 7.5%, チモール混濁試験 3, 硫酸亜鉛試験 8.4.

9) 腎機能検査; Fishberg濃縮試験, 前1.014, 1時間 1.020, 2時間 1.024. P S P排泄試験 15分25%.

10) 血清反応; 血清梅毒反応(-), Coombs試験(-), CRP (+).

成 績

以上の所見を総括すると, 血液所見を除いては,

少量の尿蛋白, 低蛋白血症, 赤沈促進, 軽度のBSP排泄遅延が目立つ程度である. 末梢血液像では著明な正色性正球性貧血を示し, 網赤血球も減少, 血小板・白血球もまた減少している. 白血球像では少数の骨髓芽球および好中性前骨髓球を認めるが, これらの細胞には異型性はなく, Auer小体も認めえない. 赤血球は大小不同があるが, 奇形赤血球は少なく, いわゆるtear drop poikilocyteは認め難い. 赤芽球の末梢血中への遊出は入院時にはみられなかった. 白血球 al-P-ase値は上昇を示した. 骨髓穿刺は胸骨・腸骨で場所を変え繰返し試みたが, 穿刺液採取困難で, うち極く少量を得たものから作成した標本では, 有核細胞数少なく, 骨髓芽球 (異型性を認めない) の軽度増加のほか異常所見に乏しかった. Vim-Silverman針による骨髓生検 (腸骨後上棘) を行ない, 骨髓組織標本 (図1) を作成したところ, 線維化・細胞密度の減少, 赤芽球の中等度増加を認めたが, 骨髓系細胞は異常に乏しく, 脂肪組織の増加も認められなかった.

入院後経過 (表1): 入院当初, 急性骨髓性白血病と骨髓線維症の両者を疑い, プレドニソロン 30mg/日, 輸血・抗生物質を投与し, 数日の経過で下熱, 貧血も漸次改善して小康を得たが, 白血球数減少, 粒球数減少および少数の骨髓系幼若細胞の出現は変わらず, 3月中旬には末梢血液中に赤芽球出現し, その後も漸次増加した (4月30日には1310/cmm). 繰返し施行した骨髓穿刺はほとんど不成功に終り, 3月10日施行した骨髓生検所見

図1. 腸骨髄生検像

表1. 入院後経過概要

COURSE Feb. 25 ~ May 8 '63										
BLOOD STUDIES	Mbl	1.5	2.5	2.0	2.0	2.0	1.5	2.0	1.0	0.5
	Prom	1.5	2.0	2.0	5.5	4.0	1.0	0.5	1.5	1.0
	Mc	0	0	0	2.0	0.3	0.5	0	3.5	1.5
	Met	0	0	0	2.5	9.5	1.5	0	9.0	1.0
	St	8.5	13	8	16.5	17	11	7.5	11	17.5
	Segm	31	38.5	29.5	32.5	35	20	15	25	25
	Eos	0	0	0	0	1.0	0	0	0	0
	Baso	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mono	7.5	1.5	2.0	2.0	4	3.5	5.5	7.5	4.5
	Lymph	50	42.5	56.5	37	34	61	69.5	41	39.5
	Erbil(200w)	0	0	0	2	2	6	4	64	82
	Pits(100/cm)	6.8	6.8	5.6	5.7	4.7	3.2	1.8	1.3	1.5
	Ret(%)	6	8	6	2	6	4	4	2	2
Therapy	Prednolone	[Bar chart showing dosage over time]								
	Bl. Transf.	[Bar chart showing transfusions over time]								
	Antibiotics	[Bar chart showing antibiotic use over time]								
	Epistaxis	[Bar chart showing epistaxis episodes over time]								
	Purpura	[Bar chart showing purpura episodes over time]								
	Melena	[Bar chart showing melena episodes over time]								
Symptoms	Edema	[Bar chart showing edema episodes over time]								
	Ascites	[Bar chart showing ascites episodes over time]								
500, 5000, 100, 40 x10 ⁶ /cm ³ % °C		[Line graph showing temperature and other metrics over time]								
WBC BT		[Bar chart showing WBC and BT over time]								
RBC Hb		[Bar chart showing RBC and Hb over time]								
Hospital Days		[Timeline from 0 to 70 days]								

から骨髓線維症と診断。約3週間の緩解期間後再び発熱，プレドニソロンを50mg/日に増量したが効果なく，4月10日激しい上腹部痛に伴ない大量下血を認め，上腹部に限局性圧痛を証明したことからsteroid ulcerと診断，プレドニソロンを漸次減量したが，頻回の下血がつづき，全身状態は悪化し，高度の貧血と低蛋白血症のために全身に著明な浮腫と腹水の貯留を来し，昭和38年5月8日大量吐血につづいて死亡した。本症の全経過は約6カ月であつた。

以上の所見から原発性骨髓線維症と診断し剖検に附した。

病理解剖学的所見：

(1) 骨髓は胸骨，大腿骨，脊椎骨とも，帯赤色でやゝ粗糙，硬度を増し低形成であり，組織像(図2)では，一部浮腫状で，線維化は広範にみられる。正常構造はかなりの範囲に多様な線維性結合織により置換されており，巨核球，顆粒球，赤芽球いずれも認められるが，数は少なく，散在性に認められるにすぎない。また著しい骨硬化は検索範囲内に認められなかつた。(2)脾は重量300gと中等度腫大，鬱血傾向にあり，被膜，脾材ともやゝ肥厚，線維化が強く，一部に洞または髄索周辺に出血を伴う貧血性硬塞を認めた。組織像では(図3)，その重量に比し全体として細胞数は少

図2. 骨髓組織像

図3. 脾組織像

図4. 肝組織像

なく，やゝ萎縮したリンパ濾胞周囲に散在している。活発な髄外造血は示していない。(3)肝は重量1960g。被膜は軽度肥厚，黄染し，小葉中心性ヘモジデリン沈着が認められた。組織像(図4)では拡張した類静脈洞内に顆粒球系幼若細胞，骨髓

巨核球様細胞および相当数の赤芽球がみられ、その分布は不平等で、場所によりその細胞の種類を異にしているが、明らかな髄外造血を呈している。(4)その他全身に著明な出血傾向を示し、胃腸管腔は大量のタール様液で浸され、その粘膜下に慢性点状出血および小潰瘍が散在、また高度の壊死性盲腸炎を認めた。肺はやゝ浮腫状で、右葉に局限した小局性肺炎を認めた。腎、副腎、脾、リンパ節等には著明な髄外造血所見を得なかった。以上の病理解剖学的所見より、本例は骨髄増殖性症候群、とくに髄外造血を伴ったいわゆる骨髄線維症と判断される。

考 案

骨髄に広範な線維化を来す症例については、著明な脾腫、肝腫大、貧血および白血球様血液像等の臨床的特徴をもつ症候群に、骨硬化を伴う骨髄の線維化が1897年Heuckにより報告されて以来注目され、骨線維化、脾腫、leukoerythroblastic anemiaの三主徴により特徴づけられるものとして種々な病名を附されて来たが、その後Rusk (1939), Rosenthal (1943) の記述にならい、骨髄線維症と総称されている。骨髄線維症を解釈する上で、1) myeloid leukemianのvariant typeではないか (Block 1950, Merskey 1949), 2) 原発性の骨髄異常を代償する現象にすぎない (Donhanser 1908, Neuman 1880), 3) 骨髄壊死、損傷に随伴するmesenchyma reaction (Beattie 1953)等種々な立場から議論されて来たが、かような骨髄線維症と総称されるものの中には多様な疾患群が含まれ、その病像の違いが同一疾患の時期の差によるものか、または本質的に全く異なるものかについても、今日でも異論の多い処であり、これらを統一して疾患群として取り扱う傾向にある。すなわちなんらかの原因で骨髄の線維化が先行し、ひきついで髄外造血が起こる特殊疾患と考えられている。

髄外造血を伴ない、類白血病反応を呈する白血病類似疾患および悪性腫瘍等が、その造血実質障害を基礎にして癒痕化あるいは間質細胞の反応性

増殖 (Fresen 1960, Stodtmeister 1953) または全身臓器組織の間葉性細胞の腫瘍性増殖 (Carpenter 1941, Munk 1947, Heilmeyer 1951, Dameshek 1951) の結果、広範な骨線維化を惹起するとも考えられ、また種々の放射線障害、薬物による慢性中毒 (Wyatt 1950, Gull 1938, Rawson 1941), 慢性感染症 (Mettier 1940, Crasil 1948, Engell 1947) 等によつても直接または間接的に惹起されることが知られている。

骨髄線維症はErf⁵⁾らにより、原発性および続発性に大別されているが、こゝでいう原発性骨髄線維症とは、明らかな基礎疾患なくして、なんらかの原因により (Mettier 1937, 岡林 1954, 徳田 1956, Rosenthal 1943), 特発性に骨髄・肝・脾等の組織の線維性結合組織の異常な増殖を来すものであり、これとかなり似通つた臨床像をもつ慢性骨髄性白血病、赤白血病 (Di Guglielmo 病), 真性多血症, 栓球血症等を一緒にして骨髄増殖性症候群と呼んでおり (Dameshek 1958, Hutt⁶⁾ 1953), これ等の間には移行型が多く、相互の鑑別は困難な点も少なくない。

本症は比較的高年者に多く、男性の罹患率が若干高い傾向を示すが、稀に小児においても報告されている (Erf 1938, Rosenthal 1943)。既往疾患の選択性はなく、その多くは発病の時期が不明瞭で、極めて緩慢な経過をとる (Pittcock 1962)⁷⁾。臨床的には、脾腫 (少なくとも最低脾重量 400 g といわれ、Bouroncle 等の原発性骨髄線維症37例中、脾重量 350 g を示したものの2例、Pittcock等の24例中0と報告されている)、肝腫大、正球性正色性貧血が多数例において共通し、かつ末梢血中にanisocytosis, poikilocytosis, 涙滴状赤血球およびコンマ型赤血球、網赤血球増多 (Bothwell, 1957) 等が認められるといわれる。慢性に経過し、脾腫を伴う定型例とかなり臨床像を異にしている、しかも骨髄線維化とleukoerythroblastic anemiaを伴ない急性に経過する本例の如き症例は、Waitz (1949), Wood (1949), Lewis (1963) 等の報告を含めても数例に過ぎず、最近柴田の本邦

例の集計でも、ほぼ定型的と考えられる原発性骨髄線維症29例のうち5例にとゞまり、かなり稀である。急性に発症する骨硬化症で、急性白血病類似の末梢血液所見を有し、経過中脾腫、リンパ節の腫大なく、1～8カ月の経過でいずれも代償性髄外造血機構は活発ではない症例をLewisらは報告し、“malignant myelosclerosis”なる名称を与えているが、これらの症例と本例はかなり似た病像を有する点興味あるものと思える。

本例は、leukoerythroblastic anemiaの存在および骨髄生検による骨髄線維化像を得たことから診断を下し得たが、一般に本症の診断にはRohr⁹⁾の挙げた三主徴すなわちleukoerythroblastic anemia、骨髄線維化および脾または肝等の髄外造血による腫大が参考となるが、決定的診断は、臨床像を経過を追って観察し、Conrad法等による骨髄生検による骨線維化像の観察、肝または脾の生検、または⁵⁹Fe体外計測により骨髄低形成および髄外造血の証明等により総合的に行なわれなければならない¹⁰⁾。

本症はその経過の時相により様々な性格、いわゆる骨髄増殖性疾患群として総括されているもののうちでも多様な移行型がみられるので、その相互の鑑別は本質的に困難と思われる。Bouroncleら(1962)は真性多血症が慢性の経過を経て骨髄線維症に移行するのを観察しており、Dameshek(1950)、Wasserman(1954)らは真性多血症の患者が長生きすれば骨線維症に移行するものが多いと述べ、これら一群の疾患は、互にそのtransformationにより密接に結ばれており、骨髄細網細胞新生課程になんらかの異常な機転が働き、これを起点として、その経過中、あるいはそ

の終末像として、骨髄の線維化、すなわち線維性結合織の異常増殖を生ずるもので、その種々な時相で、いわゆる骨髄増殖性症候群に含まれる各種疾患の形態的違いを生ずるものと考えられている。本例は、定型的な骨髄線維症の概念に一致しないが、本例が、急性に経過することを特徴とする本症のvariant formか、または今後完成された慢性骨髄線維症にある種の形態を経て終結する移行型なのか、さらにまた根本的に本症と異質のものなのかは結論を得るに至らなかった。なお本例は既往に肺結核症を有するが、すでに本症発症前に完治しており、剖検においても活発な結核性病変をみ出し得なかつたので、本症との関連は除外しても良いと思える。

結 論

貧血を主徴として発症、急性骨髄性白血病類似の末梢血液所見を有し、全経過6カ月という極めて急性の経過をとり、経過中脾腫を証明し得ず、しかも、leukoerythroblastic anemiaおよび骨髄線維化像の存在からmyeloproliferative syndromeの1例と考えられる症例を剖検により確認し、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Dameshek, W.: Blood, 6: 372, 1951. —2) Wasserman, L.R.: J. clin. Invest., 31: 32, 1952. —3) Bouroncle, B.A.: Amer. J. Med. Sci., 243: 697, 1962. —4) Lewis, S.M.: Brit. Med. J., 2: 472, Aug. 24, 1963. —5) Erf, L.H.: Ann. Int. Med., 21: 863, 1944. —6) Hutt, M.S. R.: Blood, 8: 295, 1953. —7) Pittcock, J.A.: Ann. Int. Med., 57: 73, 1962. —8) 柴田昭: 日血会誌, 26: 276, 1963. —9) Rohr, K.: Acta Haemat., 20: 63, 1958. —10) 北浜謹治, 山口潜: 日血会誌, 26: 290, 1963.