ぶどう膜炎と脳炎様症状を初発症状とした 悪性組織球増殖症の1剖検例

弘前大学医学部第三内科

高橋 清仁[◇] 成田 祥耕 宮沢 正

松永 宗雄 武部 和夫

弘前大学医学部眼科

岩船 裕一

MALIGNANT HISTIOCYTOSIS: AN AUTOPSY CASE WITH AN ONSET OF UVEITIS AND ENCEPHALITIS-LIKE SYMPTOMS

Kiyohito TAKAHASHI, MD, Shoko NARITA, MD, Tadashi MIYAZAWA, MD,

Muneo MATSUNAGA, MD and Kazuo TAKEBE, MD

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

Yuichi IWAFUNE, MD

The Department of Ophthalmology, Hirosaki University School of Medicine

概要 悪性組織球増殖症はかならずしも希な疾患でないが、早期より脈絡膜および、髄膜の血管に腫瘍細胞が浸潤し、両側性視力障害、脳炎様症状で発症した症例の報告はない。今回、われわれは55才の男性で典型的な両側性後部ぶどう膜炎による視力障害を初発臨床症状とし、ほぼ同時に失見当識などの精神症状を呈し、急激な経過で死亡した1例を経験した。剖検により、ぶどう膜炎および脳炎様症状は、異常組織球の浸潤によつて惹起されたことが確認された。赤血球貪食像がみられ異型性に富む異常組織球は脾臓に最も著明にみられ、脾臓型と考えられたが、全身臓器への浸潤増殖は、白血病様浸潤型をとつていた。血液生化学検査で血清LDHの著明な高値が特徴的で、アイソザイムでは、白血病と同様LDH₂、LDH₃が主体であり、その由来は異常組織球であろうと推察された。原因不明のぶどう膜炎や、中枢神経症状をきたし、肝脾腫を認め、造血器の悪性疾患が疑われる場合、白血病や悪性リンパ腫のほか、本疾患も考慮する必要があると考えられる。

緒 言

1966年 Rappaport¹⁾によつて記載された malignant histiocytosisは、いくつかの臨床的特徴を有するものの、生前診断は困難で、多くは剖検により診断されている。

今回、われわれは両側性後部ぶどう膜炎にて入院し、ほぼ同じくして精神症状の出現をきたした1例を経験した。剖検により悪性組織球増殖症と診断され、その臨床経過と病理所見は極めて教唆に富むものと思われ、若干の考察を加えて報告する。

症 例

〔昭和56年2月13日 第103回東北地方会推薦〕

患者： 55才，男性，小学校校長。

主訴： 両側視力障害，失見当識。

家族歴： 特記すべきものなし。

既往歴： 特記すべきものなし。

現病歴： 1980年5月，一過性左視力障害の後，同年8月下旬より，急速に両側視力低下をきたし，後部ぶどう膜炎の診断で弘前大学眼科に入院。第8病日より，発熱とともに悪心，嘔吐，頭痛，見当識障害等が出現し，また肝脾腫もみられたため，9月18日第三内科へ脳炎の疑いのもとに転科した。

入院時現症： 身長160.5cm，体重64.5kg，体温38.0℃，血圧120/80mmHg，脈拍72/分，整，緊張良好，栄養良好，皮膚は頭頂部に直径4cmの円形皮下結節を認めるほかは皮疹を認めない。眼瞼結膜に貧血はなく，眼球結膜に黄疸は認めない。全身表在リンパ節は触知せず。胸部理学的所見は異常なし。腹部では肝5横指，脾2横指触知，いずれも表面平滑，軽度圧痛あり。腹水なし。精神状態は注意力の低下，著明な見当識障害を認める。視力は両側とも0.1と低下。対光反射は正常，脳神経は視神経を除き異常所見なし。項部硬直，ケルニヒ徴候は陰性。深部反射は左右差なく正常範囲内。病的反射は陰性。知覚系も正常であった。

入院時検査成績： 表1に示すように，血沈は

中等度亢進し，末梢血では血小板減少を認めたが貧血はなかった。しかしながら，異型リンパ球様細胞がみられた。骨髓像では異常細胞は認められなかった。

血液生化学検査ではGOTとLDHの高値，とりわけLDHは2358単位と著明に高値を示し，そのアイソザイムはLDH₂，LDH₃が主体であった。血清銅の高値もみたが，他の電解質，腎機能などには異常はなかった。血清リゾチーム活性も正常であった。血清学検査でも，CRPが陽性以外は正常であった。

腰椎穿刺では，初圧が280mmH₂Oと高く，髄液は蛋白とリンパ球の軽度増加を認めたが，異常細胞は確認できなかった。

血清および髄液中の各種ウイルス抗体価も経時的に測定したが，有意の上昇をみたものはなかった。動脈血培養も陰性であった。

遅延型過敏皮膚反応検査では，いずれも感作不成立で，細胞性免疫能の低下が示唆された。

眼底は図1に示す様に，蛍光眼底写真にて，びまん性色素漏出を認め，視神経乳頭の境界も不鮮明で，網膜は全体に浮腫状を呈し，典型的後部ぶどう膜炎の所見であった。

入院後経過（図2）： 現症および検査成績から，造血器腫瘍性疾患を疑い，プレドニゾン30

表1. 入院時検査成績

血沈 1時間22mm	総ビリルビン 0.9mg/dl	免疫グロブリン
末梢血	TTT 3.3単位	19G 1149mg/dl
赤血球数 495×10 ⁴	BUN 18mg/dl	19A 375mg/dl
ヘマトクリット 47.9%	クレアチニン 1.3mg/dl	19M 60mg/dl
白血球数 4000	尿酸 8.4mg/dl	補体
好中球 38%	血清蛋白	C ₃ c 98mg/dl
分葉球 24%	総蛋白 5.5g/dl	C ₄ 45mg/dl
リンパ球 19%	Alb 57.9%	スクレニテスト
単球 5%	α ₁ -g ₁ 6.0%	PHA
好酸球 1%	α ₂ -g ₁ 9.1%	カンジダ
異型球 10%	β-g ₁ 9.3%	P.P.D
血小板数 6.5×10 ⁴	γ-g ₁ 17.6%	DNCB
竹筴像	血清電解質	各種ウイルス抗体価
有核細胞数 4.6×10 ⁴	Na 134mEq/L	血清、髄液とも有意の上昇なし
赤芽球系 28%	K 3.9mEq/L	血清リゾチーム 4.5μg/ml
顆粒球系 59%	Cl 100mEq/L	腰椎穿刺
リンパ球 11%	Cu 184μg/dl	初圧 280mmHg
形質細胞 2%	血清反応	細胞 28/3(リンパ球)
血液生化学	梅毒反応 (-)	蛋白 94mg/dl
GOT 151U/L	H B 抗原 (-)	糖 49mg/dl
GPT 31U/L	C H P (++)	
ALP 93U/L	LEテスト (-)	
LDH 2358U/L	RAテスト (-)	
LDH ₁ 8%	寒冷凝集価 28倍	
LDH ₂ 41%	マイコプラズマ抗体 (-)	
LDH ₃ 37%	トキソプラズマ抗体 (-)	
LDH ₄ 13%	α-フェトプロテイン (-)	
LDH ₅ 2%	CEA 3.4mg/dl	

mgの投与を開始した。投与後、髄液所見は圧、蛋白、細胞数とも正常化し、それとともに、見当識障害も一時的に改善したが、10月初めより、せん妄、幻覚が出現し、プレドニゾロンを60mgに増量した。その結果LDHの若干の改善と肝脾腫の縮小傾向をみたが、貧血は暫次進行、発熱も抑えられなかつた。

この間、頭部CTスキャン、腹部CTスキャン、腹腔動脈撮影、リンパ管造影、頻回の骨髓生検、腹腔鏡による肝生検等の検査を行なつたが、確定

診断は得られなかつた。

10月下旬より、白血球数の著明な減少にともない高熱が出現、動脈血培養にて、*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*が検出され敗血症を併発した。10月30日の白血球数は600で桿状球10%、分葉球4%、リンパ球70%、単球3%、その他13%であつた。白血球輸血、抗生物質、ガンマグロブリン製剤等の治療にもかかわらず、11月4日死亡した。

剖検所見：脾は560g、うつ血著明。その組織像は図3に示した。赤血髓に異型性の強い、赤血

図1. 蛍光眼底写真において、びまん性色素漏出を認め、視神経乳頭の境界も不鮮明である。

図3. 脾組織像(HE染色×600). 赤血球貪食を認める異型性の強い組織球がみられる。

図2. 入院後の経過

図4. 脈絡膜組織像（トルイジン・ブルー染色×400）
脈絡膜血管内に多数の異常組織球を認め、塞栓様となっている。一部血管外へも浸潤している。

球貪食著明な異常組織球の、びまん性浸潤を認めた。核は円形ないし切れ込みを有し、クロマチンに富み、胞体は好酸性であつた。

肝は2460g、表面には黄色の米粒大から小指頭大の結節が多数みられた。組織像で結節部にグラム陰性桿菌集落を認めたが、敗血症の原因なのか、結果なのかは判断し兼ねた。グリソン鞘を中心に脾と同様の細胞浸潤がみられたが、脾ほど著明ではなかつた。

脈絡膜血管内および周囲の一部にも図4のごとく、同様の細胞浸潤を認め初発症状であつた、ぶどう膜炎の原因と考えられた。脈絡膜は肥厚しており、血管系の拡張が著明であり、それらの管腔内には数個の核小体を有し、胞体に空胞変性を認める細胞が塞栓様に充満しており、赤血球貪食能を有する細胞も認められる。

大脳と延髄の髄膜血管にも脈絡膜血管と同様に、赤血球貪食能を有する異常組織球が塞栓様に充満していた(図5)。これより精神症状の原因も本疾患に起因すると考えられた。

骨髄では、有核細胞の減少、特に顆粒球系細胞の減少が著明であつた。さらに生前の骨髄穿刺では認められなかつたが、ここにも赤血球を貪食する異型性の強い異常組織球が散見され、その割合は裸核の組織球様細胞を合わせると25%を占めた(図6)。

その他、頭頂部皮下結節部、リンパ節、腎、副

a

b

図5. 髄膜血管内に異常組織球を認める。
(HE染色 a ×200, b ×100)

腎、肺等全身臓器にも同様の細胞浸潤を認めた。

電顕所見： 網膜血管内にみられた異常細胞の電顕像を図7に示した。核は大きく、クロマチンに富み、核膜は一部切れ込みを有し、その胞体は核に比べ貧弱である。また細胞内小器官も少なく、ミトコンドリアの膨化変性が著明であつた。血管

外に浸潤している異常細胞には赤血球貪食が認められている。

以上より本例は悪性組織球増殖症と診断された。

考 案

1939年, ScottとRobb-Smith²⁾によつて記載されたhistiocytic medullary reticulosisは現在まで多くの報告例がある。1966年, Rappaport¹⁾はhistiocyteを三つに分類し, その中でneoplasticであり, 異型性を示すhistiocyteの系統的増殖状態を

図6. 骨髓組織像 (HE染色×600). 顆粒球系細胞の著明な減少と赤血球貪食能を有す異常組織球がみられる。

malignant histiocytosisとし, histiocytic medullary reticulosisもこれに含まれるとした。しかしながら細網内皮系の分化, 組織球の由来等に関しては多くの議論があり, いわゆる細網症に含まれる疾患群については, 分類上も未だ統一された見解はなされていない^{3)~5)}。本例では, 赤血球貪食著明な, 組織球様細胞の増殖浸潤が脾を中心に, リンパ節, 骨髓等全身臓器に認められ, 大部分の細胞は大型で異型性が強く, neoplasticな特徴を有していたことからmalignant histiocytosisとした。

本疾患の臨床的特徴について, Warnkeら⁶⁾は29例について検討を加え, 発熱, 肝脾腫, 消耗, 貧血, リンパ節腫脹, 黄疸, 軟部組織の腫瘤等であると記載している。本例でも, 表在リンパ節腫脹がなかった以外, おおむねこれら臨床的特徴を有していた。本例ではさらに, 初発臨床症状が, 急速に進行した視力障害であり, 早期から精神症状を呈した点が興味深い。そして剖検により, その原因が原疾患によることが確認された。

造血器疾患に伴う, ぶどう膜炎では, 細網肉腫がしばしば報告されているが, Allenら⁷⁾は, 白血病および類縁疾患で死亡した76例のうち, 約半数

図7. 脈絡膜の電顕写真 (×4800). 血管内に2個, 血管外に1個の異常組織球がみられる。血管外にみられる細胞の胞体には貪食された赤血球が認められる。

に脈絡膜病変を認め、malignant histiocytosisは2例中1例に眼内病変がみられたと報告している。最近本邦でもmalignant reticulosisにみられた、ぶどう膜炎の1例が報告されている⁹⁾。Duke-Elder⁹⁾は、白血病によるぶどう膜病変について、急性骨髄性白血病では、血管は著明に努張し、その中に腫瘍細胞がつかまっているものが多く、リンパ性白血病では実質内への浸潤が主体で、血管は正常なものが多い、と記載している。本例の組織所見はまさに前者に一致するものであった。

40才以上の原因不明のぶどう膜炎で、治療にまったく反応しない例では、悪性リンパ腫も考慮すべきであるとの指摘はあるが¹⁰⁾、さらに本疾患の可能性も考慮すべきと考える。

Lampertら¹¹⁾は、本疾患12例の臨床病理学的検討をおこない、2例に髄膜への浸潤を認めたと報告しているが、本例における精神症状の原因も、髄膜血管内に異常組織球を認めたことから、ぶどう膜炎と同様の機序で惹起されたと考えられた。

加えて、本例における肝、リンパ節等各臓器における本細胞は、臓器そのものの基本構造を破壊することなく、腫瘍を形成することもなく浸潤していた。これらのことから、本疾患は、leukemicな性格を有するものであると考えられた。

原発部位に関して、本例では、橋本ら¹²⁾の症例と同様、脾における増殖が極めて著明であり、splenogenic typeである可能性が最も強い。さらに、そのleukemicな特徴により、血管系を介して異常組織球が進展し、ぶどう膜炎および脳炎様症状の発現にいたつたと推測される。

直接死因は白血球減少症による敗血症であつたが、剖検所見から異常組織球の骨髄への浸潤がその原因と考えられた。又、初診時より末梢血中にみられた異型リンパ球様細胞は、赤血球貪食能を認めたものはなく、それら細胞間の異型性も乏しかつたことから、剖検後明らかになつた異常組織球と同一の細胞か否かは断定できなかつた。

本例では血清LDHの高値が著しく、そのアイソザイムは松田ら¹³⁾の症例と同じく、LDH₂、LDH₃が主体であつた。血液疾患や悪性腫瘍ではLDH/

GOTが大きくなり、LDH₂>LDH₃>LDH₁は白血病や悪性リンパ腫でみられるとされている¹⁴⁾。

梅田ら¹⁵⁾は、白血病では、血清LDH活性、とりわけLDH₂、LDH₃分画と白血球数とは極めて良く相関し、これらは白血病細胞に由来することを明らかにした。本例においても、同様のアイソザイムパターンを示したことにより、本疾患におけるLDH₂、LDH₃は、その由来が異常組織球である可能性を示唆しているものと解せられる。

本疾患に対する診断は、リンパ節生検が最も有用であるとされ、肝生検もそれに次いで価値があるとされている⁶⁾¹¹⁾。従来骨髄所見での陽性率は低いとされていたが、初診時の骨髄穿刺で生前診断がなされた報告¹³⁾もみられ、本疾患が疑われる場合、これら総合的検索が必要である。本例では表在リンパ節の腫大はなく、頻回の骨髄穿刺や肝生検でも特異的所見を認めず、生前に確定診断を得ることができなかつた。

本疾患の予後は不良で、半数は1年以内に死亡する⁶⁾¹¹⁾。しかしながら、cyclophosphamide, vincristin, procarbazine, prednisoneによる多薬併用療法や¹⁶⁾、procarbazineに代りadriamycinを加えた治療による完全寛解例¹⁷⁾も含め、次第に治療法が開発されつつあり、生前診断の増加とともに、予後の向上が望まれるところである。

結 語

急速に進行した、両側ぶどう膜炎を初発症状とし同時に脳炎様症状を併発した悪性組織球増殖症の1例を経験し、その臨床の特徴と剖検所見を中心に報告した。併せて若干の考察を加えた。

謝辞 病理学的検索につき多大なる御尽力を下さいました本学病理学第一講座の永井一徳教授、工藤浩三郎講師に深謝致します。

文 献

- 1) Rappaport H: Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology, Sect. III, Fasc. 8, AFIP, Washington, DC, 1966, p49.
- 2) Scott RB and Robb-Smith AHT: Histiocytic medullary reticulosis. Lancet 2: 194, 1939.
- 3) 小島 瑞: 狭義の細網内皮症. 最新医学 19:

- 1767, 1964.
- 4) 福田多木男：悪性細網症 (malignant reticulosis) その概念と病理。医学のあゆみ 71 : 101, 1969.
 - 5) 田中 昇：Histiocytic Medullary Reticulosis. 医学のあゆみ 73 : 105, 1970.
 - 6) Warnke RA, et al: Malignant histiocytosis (Histiocytic medullary reticulosis). Cancer 35 : 215, 1975.
 - 7) Allen RA, et al: Ocular involvement in Leukemia and Allied Disorders. Arch Ophthalmol 66 : 490, 1961.
 - 8) 桜本章二：悪性細網症 (malignant reticulosis) にみられたぶどう膜炎。臨床眼科 33 : 1333, 1979.
 - 9) Duke-Elder: System of Ophthalmology Vol IX, Disease of the Uveal Tract. Duke-Elder, ed. Henry Kimpton, London, 1965, p634.
 - 10) 吉岡久春, 他：ブドウ膜炎の一原因としての脈絡膜悪性腫瘍の臨床的意義。臨床眼科 29 : 157, 1975.
 - 11) Lampert IA, et al: Malignant histiocytosis; A clinicopathological study of 12 cases. Brit J Haematol 40 : 65, 1978.
 - 12) 橋本 洋, 他：Malignant histiocytosis(脾臓型) の 1 例。日網会誌 17 : 75, 1977.
 - 13) 松田茂春, 他：初診時骨髓穿刺で診断可能であつた Malignant histiocytosis の一剖検例。日網会誌 20 : 48, 1980.
 - 14) 安岡 劭, 螺良英郎：LDH, HBD, LDH アイソザイム。メディチーナ 16 : 1894, 1979.
 - 15) 梅田正法, 他：諸種血液疾患の LDH isozyme に関する研究。東邦医会誌 20 : 434, 1973.
 - 16) Stein RS, et al: Malignant histiocytosis: Complete remission with combination chemotherapy. Cancer 38 : 1083, 1976.
 - 17) Alexander M and Daniels JR: Chemotherapy of malignant histiocytosis in adult. Cancer 39 : 1011, 1977.