病理学的にみた薬剤治療による 病像の変化について

Pathomorphological Studies on Autopsy Cases
Modified by Drug Therapy.

福 田 芳 郎*
YOSHIRO FUKUDA, M.D.

は じ め に

フレミングによるペニシリンの発見以後の各種の抗生物質の発見，副腎皮質ホルモン，制癌剤など最近約14世紀の間に多くの有効な治療薬の発見により病像が大きく変化した。病理解剖の立場よりみた死因も大きく変わった。すなわち肺炎，結核症など感染性疾患による死亡例は著しく減少し，悪性腫瘍例が増加した。臨床経過の終末に，死という特別な転帰をとつた1断面を病理解剖という方法で検索する訳であるが，その終末像だけで臨床経過，特に薬剤治療を考慮に入れなくては病気全体の解析できえないのが現状である。ここに薬剤治療により著しい影響を受けたと思われる病理解剖例をあげてみたいと思う。ある例によつては Hurst によつて唱えられた医原性疾患ともよばれるべきものも含まれる。

1. Bleomycin 治療による影響について

Bleomycin (BLM) は1962年に梅沢らによつて，放射菌 *Streptomyces Verticillus* の一菌株より分離された水溶性塩基性糖ペプチド抗生物質で，化学的，生物学的には性質の似た13種以上の抗生物質の混合物で，一次作用点はDNAにあるという。動物に投与すると皮膚，肺，腎へ高濃度の分布がみられる。臨床的に皮膚癌に有効で，その他扁平上皮癌を示す食道癌，子宮癌，中心型の肺癌，特殊な腫瘍では脳腫瘍，悪性リンパ腫に有効であるという。日本人に多い胃癌など腺癌に効かないので，使用できる範囲は限られている。急

性の副作用に発熱，頭痛，悪心，嘔吐，食慾不振があり，特にショックを起こすこともある。数回の注射による亜急性～慢性副作用として皮膚の硬化，色素沈着，脱毛，爪の変化，口内炎があり，危険な副作用として肺炎様症状で初まる肺線維症がある。しかしながら制癌剤の多くにみられる造血器に及ぼす影響のないことが特徴的である。

症例1：34才，女，主婦，BLM治療により著効を示した頭皮皮膚癌で，副作用の肺線維症で死亡した例である。まだBLMの使用初期の例であつて，合計900mgとかなり大量が治療に使用された。

臨床経過の概要：3才時いりろに落ちて頭部に熱傷を受け以後病巣は湿潤し軟膏治療を続けていたが，約3年前から急速な病巣の拡大と腫瘤形成が始まり，全身状態の悪化で入院した。腫瘤は(写真1)左頭頂部から後頭部にかけて小児頭大，花野菜状に隆起，褐色，表面湿潤，痂皮に被われ，深部は骨組織と密に癒着し，頭蓋骨の一部の破壊，穿孔像がみられ非観血療法としてBLMが使われた。1回BLM 30mg ずつ週2回，5週間，

写真1 左後頭部の花野菜状の皮膚癌

* 順天堂大学医学部教授(病理学第一講座)
Professor of Pathology, Juntendo University,
School of Medicine
[Apr. 26, 1972受付]
第179回順天堂医学会学術集会 (Nov. 20, 1971)

写真2 3クール終了後の皮膚癌，
左後頭部に僅かに腫瘍が残つ
ている。

合計300mgを1クールとして、約4ヶ月の間に3クール、合計900mgのBLM治療が行なわれ、頭皮の腫瘍は著明に縮小し平坦となり、骨膜と骨穿孔を伴う小腫瘍巣を残すのみとなつた(写真2)。治療前の腫瘍からの生検の組織像は基底、有棘細胞からなり一部に角化のみられる扁平上皮癌で核分裂像もみられ、周囲組織に浸潤性の拡りもみら

写真3 右下肺野により著明な陰影像
(3クール終了後)

写真5 (症例1: BLM治療前の癌): 基底、有棘細胞よりなり中心部に角化もある扁平上皮癌で、浸潤性発育が目立つ。

写真6 (症例1: BLM1クール治療後の癌): 癌細胞の胞体は腫大し淡明になつている。核の濃染化、核破片もみられる。

れた(写真5)。1クール途中の生検像では、使用前に比べ角化を伴う癌細胞が主で基底、有棘細胞癌部は少なく、癌細胞の胞体は淡明腫大し濃縮した核、核破片が散見する(写真6)。著明な炎症性細胞浸潤がみられ、取残された角化物質を取囲む異物型巨細胞の出現もある。2クール途中でもほぼ同様の所見を示した。3クール治療後、腫瘍塊は著明に消失し(写真2)全身状態良好となり退院、帰宅したが、呼吸困難など肺炎の症状が現われ一週後急に死亡した。胸部レ線所見としてBLM使用開始頃は異常を示していないが、3クール終了頃には下肺野側に淡い陰影がみられた(写真3)。臨床検査成績の概要は表1に示す通りで、貧血、初期に白血球増多症のある他は異常をみない。

表1 臨床検査成績

血 液 検 査				血清梅毒検査	陰性
				電気泳動法検査	
				初 診 時	ブレオマイシン 300mg 治後
血 色 素	6.8 g/dl	8.7 g/dl	10.7 g/dl	総蛋白 7.4 g/dl	6.4 g/dl
赤 血 球	270 万	334 万	334 万	Al 44.5%	36.2%
白 血 球	17,200	10,300	6,700	α_1 6.3%	7.5%
ヘマトクリット	23.5 %	29 %	35 %	α_2 7.9%	10.0%
血 小 板	11 万	7 万	16 万	β 12.2%	9.6%
好中球 {桿状核	14	10	3	γ 29.1%	36.7%
好中球 {分葉核	63	46	38	出血時間 4分	
好 酸 球	6	8	31	凝固時間 6分30秒	
単 球	3	2	0	検 尿 糖(-) 蛋白質(-)	
リンパ球	14	34	28	ウロビリ	
血清蛋白量	5.9 g/dl	6.4 g/dl	7.4 g/dl	ノーゲン(+)	
残余窒素	29.8 mg/dl	17.9 mg/dl	23 mg/dl	検 便 寄生虫卵(-)	
血清ナトリウム量	130 mEq/l	135 mEq/l	134 mEq/l	潜血反応(-)	
血清カリウム量	3.9 "	6.8 "	4.6 "	心電図検査 異常を認めない	
血清カルシウム量	5.9 "	5.9 "	5.3 "	X線検査	
血清クロール量	89 "	98 "	100 "	胸部 X線像に異常を認めず	
チモール混濁反応	1.0	0.95	1.25	頭部 側頭部にクルミ大の穿	
硫酸亜鉛混濁反応	5.1	5.3	6.4	孔を認め周囲の骨には	
G・O・T	12	10	12	肥厚および破壊像をみ	
G・P・T	8	8	8	る	
アルカリフォスファターゼ	2.3	3.3	3.3		
モイレングラハト	5	4	6		
総コレステロール	106 mg/dl	148 mg/dl	140 mg/dl

写真4 肋膜下のびまん性肺線維化

剖検所見：2×2×0.5cm 大の腫瘤が左後頭部にみられ，頭蓋骨を破壊し硬脳膜に及んでいるが，脳軟膜や脳実質には及んでいない。

組織学的に腫瘤は表面に線維素を混えた壊死巣，深部の線維化巣間に癌巣があり，とくに表層部では有棘，基底細胞に乏しく角化物質や細胞のみ残した癌の壊死巣もみられる。肺は左380g，右370gで全体的に縮小し，硬く，肋膜は肥厚，白濁しかつ小さな凹凸がある。剖面では肋膜下層に著明な線維化があり，炭粉沈着が目立ち，肺尖部，中心部は変化が弱く血量の増加をみる（写真6）。組織学的には呼吸細気管枝，肺胞道が嚢胞状に拡張し，肺胞腔は大部分肺胞壁の肥厚と肺胞腔内の線維化で閉塞している。肺胞腔内に泡沫細胞，脱落上皮細胞の充満をみるところもある。また肺胞

写真7 (症例1: 肺線維化, 鍍銀法): 肺胞壁, 肺胞内に好銀線維の著明な増加がみられる。

内に線維素の析出, 濃厚な蛋白質を含む浸出液, 硝子様膜の形成があり, 肺胞内に嗜銀線維, 毛細血管の増加を伴った線維化がみられる(写真7, 鍍銀法)。これらの肺胞壁, 肺胞腔内の変化は種々

の強さで混在しており, 肺全域に波及し, とくに肋膜下の著明な肺線維化は Hamman, Rich⁷⁾ により報告されたびまん性間質性肺線維症, 間質性肺炎, 放射性肺炎といわれるものにほぼ一致する。Pokorny はびまん性間質性肺線維症の発生機転について fibinolysis の障害をあげているが, 本症例の形態発生に関しては, 脾, 脾, 肝門部などの間質に浸出液がみられること, 動物実験のデータなども考慮に入れ, BLMによる肺胞壁の毛細血管透過性亢進と浸出液の吸収障害に注視したが, ウイルスなどの特殊な病原体の関与も考慮に入れる必要があろう。また藤田⁵⁾ の家兎におけるBLMの組織内濃度を測定したところ陰茎, 皮膚に最も高く, 脾, 腎, 肺, 膀胱, 心, 舌, 肝などの順であり, マウスにおける実験では腎, 肺, 肝, 皮膚, 脾などの順であつた。皮膚癌の有効な理由にBL

表2 Bleomycin 治療の施された例の肺線維症

症 例 番 号	年 令	性	病 理 診 断	BLM	肺線維症	そ の 他 の 癌 治 療	
						⁶⁰ CO	制 癌 剤
1	51	♂	舌 癌 (扁平上皮癌)	780mg	+	+	
2	64	♂	膀胱癌 (移行上皮癌)	225mg	++	4,000r	
3	48	♂	膀胱癌 (移行上皮癌)	150mg	+		マイトマイシン エンドキサン
4	57	♂	食道癌 (扁平上皮癌)	165mg	+	4,160r	
5	62	♂	皮膚癌 (扁平上皮癌)	600mg	—	6,000r	
6	74	♂	左肺癌 (表皮様癌)	1クール	+	+	
7	41	♀	外陰部癌 (扁平上皮癌)	450mg	+		ネオカルチノフィリン
8	69	♂	舌 癌 (扁平上皮癌)	525mg	++	10,000r ラジウム	
9	69	♀	食道癌 (扁平上皮癌)	240mg	+		エンドキサン
10	69	♂	食 道 癌 (未分化扁平上皮癌)	15mg	—		
11	72	♂	右上葉肺癌 (扁平上皮癌)	90mg	+	6,600r	マイトマイシン エンドキサン

Mの組織内濃度が皮膚に割に高いことがあげられる。肺も濃度が高く分布する臓器の1つである。

BLM治療の施された癌死亡例の肺線維化の程度を示したものが表2で、肺線維化の広さの程度は症例1の肺を冊とし線維化の組織学的に証明されるものを+として示してある。

これらの症例中には⁶⁰CO照射され、その影響が肺に及んでいる可能性のある例もあるが、程度の差はあり、概してその程度は低いが大部分の例に肺線維化がみられた。BLMの使用量と線維化の程度は必ずしも平行するとは限らない。

2. 薬剤による血液疾患、とくに白血球減少症について

薬剤による血液病変は、重篤に至る場合もあり最も関心の高い領域で、その分類には障害される血球系別の分類、血液疾患による分類、薬剤の種類別分類がある。血液障害の発生する機転には、中毒性すなわち薬剤の使用量と比例して障害がみられるとき、アレルギー性すなわち免疫機転が関与するとき、体質的欠損(idiosyncrasy)が基礎をなしているときがある。しかし後の2つは区別のできぬことが多く、薬剤過敏症(hypersensitivity)として総括される。

1) 惹起される血液障害の分類

a. 血球系別

赤血球系
白血球系
血小板系
骨髓実質全般
リンパ球および RES

b. 血液疾患別

貧血 { 鉄欠乏性貧血
 megaloblastic anemia
 溶血性貧血
 pure red cell anemia

顆粒白血球消失症 (agranulocytosis)
白血球減少症
血小板減少症
血管性紫斑病
血液凝固障害

再生不良性貧血

2) 薬剤の種類別分類

アミノピリンおよび関連薬剤

経口糖尿病剤、抗生剤、抗甲状腺剤、phenothiazine 誘導体、抗てんかん剤、利尿降圧剤

3) 発生機転別分類

toxic
allergic
idiosyncrasy } hypersensitivity

この中で比較的短期間に死につなかりうるアミノピリン系統の薬剤によると思われる顆粒球減少症例をあげる。Schultz (1922) が初めて無顆粒球症, agranulocytose の疾患名を提唱した。

症例2: 2才1ヶ月, 女。

臨床診断: 敗血症?

臨床経過の概要: 左ヒラメ筋、その筋膜より膝窩部皮下に及ぶ下腿血管腫の切除術、腓骨神経縫合術が行なわれた。術後セファロリジン、0.5g/1日を4日間、クロロマイセチン・パルミテート15ml、4日間、その他を投与し、概して順調な経過をしていた。術後10日目38°C程度の発熱と湿疹があり、25%スルピリンを1/8筒、レスタミン1/8筒を注射したところ全身皮膚に小さい発疹を生じ、熱感、痒痒感を生じた。その後も術後17日目まで25%スルピリンを0.7ml ずつ1日1回~5回注射し、いく分の解熱があつたが、皮膚発疹はとれ

表3 血 液 像

	術 前	術 後 11日目	術 後 15日目
ヘモグロビン	: 12.1		8.0
RBC (×10 ⁴)	: 415		275
ヘマトクリット	: 37%		
血小板 (×10 ⁴)	:		
白血球	: 6,500	4,100	5,100
後骨髄球	:		2
好中球	:		
桿状	: 1	9	15
分葉	: 41	53	29
好酸球	: 2	3	0
リンパ球	: 56	34	49
単核球	:		4

写真8 (例症2: 骨髄): 無形成性骨髄で, 巨大な細網細胞, 変形した巨核球もみられる。

写真9 (症例2: 小腸): 楕円形ないし円形の潰瘍が多数みられる。

写真10 (症例2: 小腸潰瘍部, PAS染色): 真菌の他無数の細菌がみられるが, 白血球細胞浸潤は殆どみられない。

ず, 食慾不振, 元気がない, 浮腫などの症状が現われた。18日目には全身発疹, 発赤, 浮腫, 39.4°C 発熱, 下痢があり, バツフェリン1錠を2回与えた。その後 40°C 以上の発熱がつづき, 全身皮膚の

発赤があり, 徐々に血圧下降し術後21日目に死亡した。血液像は表3に示す通りである。病理解剖診断の概要: 1) 無形成性骨髄 (相対的にリンパ球, 細網細胞の軽度増加) 2) 小腸の $2.5 \times 1\text{cm}$ 大までの無数の粘膜壊死巣(写真9, 矢印)。3) 脾のうつ血, 著明な白脾髄の萎縮。4) 肝の周辺脂肪化。5) 軽度卵円孔開存。6) 皮膚の浮腫と色素沈着。

病理組織学的に, 骨髄は赤血球系, 白血球系の形成は殆どみられず, 巨核球が変形してみられ, リンパ球, 巨大な細胞がみられるのであつた(写真8)。脾の白脾髄は萎縮性でリンパ球が僅かにみられたにすぎない。小腸の無数の潰瘍は壊死巣を示しており(写真9), 無数の細菌, 真菌がみられるが, 炎症性細胞浸潤, 特に白血球性反応は殆どみられず, 液浸出と組織壊死だけが目立っている(写真10)。細菌や真菌の感染に対し動員できうる白血球などがいない状態であつたと解すべきであろう。また抗生物質の投与もあり, 菌交代現象が腸管の感染症の原因になつたことも考慮に入れる必要はあろう。

症例3: 71才, 女。

臨床診断: 早期胃癌。

臨床経過の概要: 多尿症, 排尿後膿様排泄物があり精査の目的で入院。主症状として軽度の老人性痴呆, 前壁, 心室中隔部の心筋障害, 腎盂腎炎, 食道けい室, 高血圧, 大動脈走行異常があり, 胃検査で早期癌が発見され外科に転科した。胃切除術が行なわれた。術後カネンドマイシン $800\text{mg}/1$

表4 血液像

	術前	術後 9日目	術後 15日目	術後 18日目
ヘモグロビン	: 12.4	15.8	16.8	16.2
RBC ($\times 10^4$)	: 371	499		469
ヘマトクリット	: 38	48.5	52	46
血小板 ($\times 10^4$)	: 16	13		5
白血球	: 4,100	8,200	5,600	300
好中球				
桿状	: 0%	1%		
分葉	: 54%	73%		
好酸球	: 2%	1%		
リンパ球	: 44%	25%		

日×8日、シグマイシン 1000mg/1日×10日を与えた。術後13日目頃より37.8°C程度の発熱があつたが、右側腹壁のドレーンの入った孔より少量の液浸出があつたが悪臭はなかつた。14日目に25%スルピリンを注射、15日目に38.2°Cの発熱、意識レベルの低下、尿失禁、不整脈、全身皮膚に紅斑様病変、50%スルピリン注射16日目より両側眼瞼浮腫、紅斑、口唇にびらんと膿苔附着、夜50%スルピリン注射、1時間後の状態として脈膊90、整、努力性呼吸、酸素呼吸、その後脈膊不整となり肺呼吸音粗となる。17日目に一時血圧が下つたが元に戻つた。減尿、18日目に皮膚は紅斑、小水泡形成があると共に全身性に剥離しやすくなつた。頸部強直、気管切開術、血圧低下、肺浮腫、39.4°Cの発熱。19日目、意識消失、血圧降下、無尿、血圧降下、無尿、更に血圧が下り死亡した。上記の他の治療剤としてセフアロリジン 1g×4日、コリマイシン合計400万単位、総輸血量2400ml+α。各種の輸液が与えられた。血液像は表4に示す通りである。

病理解剖診断の概要：1)胃腺癌のための胃切除術、胃・十二指腸吻合術後の状態で、吻合部に急性潰瘍。2)癌転移なし。3)全身性中毒疹。4)肝炎性病変。5)肺浮腫とうつ血。6)脾の貧血性硬塞。7)副腎皮質腺腫。8)大動脈硬化症。9)大腿骨の赤黄色骨髓。10)気管切開術後状態。

病理組織学的に皮膚の表皮は凝固壊死に陥り真皮より剥がれているところもある。真皮には炎症性

写真11 (症例3:肺): 肺胞内に液浸出がみられ、無数の細菌集族をみるが、炎症性細胞浸潤はみられない。

写真12 (症例3:骨髓): 無形成性骨髓で僅かにリンパ球性細胞がみられる。

細胞浸潤をみない。肺胞内には剥離し壊死に陥つた細胞と線維素網を含む液浸出、無数の細菌塊をみるが炎症性細胞浸潤はみられない(写真11)。肝には変性に陥つた好酸体がみられ、クツペル細胞の腫大をみ、軽度のリンパ球性細胞浸潤がグリソン鞘にみられた。大腿骨髓は細胞成分に乏しく、顆粒球系、赤芽球系、巨核球系の細胞は殆どみられず、無形成性骨髓で僅かにリンパ球様細胞を散在性にみるにすぎない(写真12)。

これらの例は顆粒球消失症の状態 で亡つており、病理組織学的には3系統の造血細胞が著しく減少しておりむしろ無形成性骨髓とよぶべき状態である。いずれも手術そのものは順調になされたのであるが、手術後の経過の中に異常状態が起こっている。特に第3例はスルピリン注射後に発熱、全身皮膚に紅斑を生じ、再度のスルピリン注射により両側眼瞼浮腫、紅斑、口唇にびらんと膿苔附着を生じ皮膚症状は更に悪化した。各種の抗生剤の使用もあるが、臨床症状なども考え合わせ、スルピリンによる病変と思われ、死の前日の末梢白血球数は300/mm³であつた。スルピリンによる皮膚病変、顆粒球消失症と考えられる。

第2例はクロロマイセチンを使用しているが、初期に使用したのみであり、その他の抗生剤などの使用もあるが、短期間であり、スルピリンは数日にわたり使用しており、その間皮膚の病変はとれていないし、下痢が現われ死亡した。第3例とも考え合わせ、誘発による確認はしていないが、

表5 drug-induced blood disorders の発病率

	Agranulocytosis	Leukopenia	
aminopyrine & relatives phenylbutazone	0.86 0.15		
sulfonamides	0.01~0.38	0.03~8.81	
antithyroids thiouracil methimazole	0.45~1.75 1.5	} 4.0	
phenothiazine derivatives (chlorpromazine)	0.14 (10.8 female 0.8 male)	0.28	
anticonvulsants (diphenylhydantoin)		2.0	macrocytosis 36% megaloblastic anemia 0.15~0.75%
chloramphenicol			aplastic anemia 0.7%
streptomycin	0.03~0.32	0.04~0.55	

(美甘他 編：医療原性疾患より引用)

Latent Period Drugs	<1d.	<1w.	<2w.	<1m.	<3m.	<6m.	<1y.	over 1 year
Aminopyrine	○○○○ ○○○	○○○○ ○○○○	○○○	○				
Sulfonamides	○○○	○○○○ ○○○○	○○○○ ○	○○○○	○			
Chloramphenicol		○○○○		○	○			○
Organic Arsenicals		○○	○○○	○○	○○○	○		○
PAS		○○	○		○	○		
Metimazole				○○○○ ○○○	○○○○ ○○○	○○	○	○○
Thioacetazone				○○○○ ○	○○	○		
Chlorpromazine					○	○○		
Diphenylhydantoin				○○				

図1 agranulocytosis の発病 (潜伏期)

(美甘他 編：医療原性疾患より引用)

スルピリンによる皮膚病変、顆粒球減少症と考えられる。薬剤による顆粒球減少症はピリン剤による例が比較的多くみられ、クロラムフェニコールによるものも多いという。表5に示すようにアミノピリンおよびその誘導体による顆粒球減少症の発現率は0.86%であるという。発病までの期間も2週以内に多く、1日以内という例すらある(図1)。上記2例も使用開始以来短時日の間に発疹、発熱などの症状が現われ、11日、5日目に死亡している。

薬剤による顆粒球減少症例は米国での集計で、件数からするとクロールプロマジンがより多く、アミノピリン、フェニールブタゾン、サルファ剤、抗甲状腺剤、クロラムフェニコールが多く、経口糖尿病剤、抗てんかん剤によるものもある。日本での1958年までの集計ではサルファ剤、有機砒素剤、抗甲状腺剤、チビオン、アミノピリンが多かったが、1959年以後の集計では持続性サルファ剤、アミノピリン関連薬剤によるものはますます多く、有機砒素剤、チビオンによるものは著減したという。

ピリン剤による顆粒球減少症の作用機序につき Moeschlin¹¹⁾ (1952) は抗体の付着した白血球が抗原によつて凝集するという仮説を立てた。すなわち薬物と蛋白と結合して抗原となり、その抗原に対して抗体が生じ、その抗体が白血球と結合する。次に再び体内に抗原が発生すると抗体の付着した好中球は抗原抗体反応によつて特異的に凝集反応が起きる。この凝集した好中球塊は肺の毛細管で抑留され、末梢血中の白血球は減少する。骨髓はこれに対応して好中球の産生動員を行なうが、やがて骨髓は疲弊して顆粒球減少症に陥るという。太田¹²⁾ はアミノピリンによる顆粒球減少症の1例を詳細に報告しているが、誘発試験として、アミノピリン 0.15g を内服させたところ30分後に全身違和感を覚え、1時間後に軽い悪感があり白血球数2700に激減し、主として好中球の減少であつた。その後核左方移動を伴つた好中球の増加が現われ、38.7°Cの発熱をみた。骨髓像では好中球系が35.5%とやや減少し、特に骨髓球、後骨髓球

の減少が著明であつた。その後好中球は再び漸減し、1週間後には末梢血液像は典型的無顆粒球症を示し、骨髓像でも成熟好中球の激減をみた。抗生物質投与により経過を追つたところ顆粒球の回復増加は極めて緩慢で誘発試験前の状態に回復するのに5週間を要したという。その経過を前期、反応期、最盛期、回復期の4期に分けて述べている。患者血清に5%アミノピリン水溶液を加え白血球の著明な凝集をみた。

3. 抗白血病剤による白血病の変化と感染症

副腎皮質ホルモン、代謝拮抗剤などを主とする抗白血病剤が治療に使用されるようになってから臨床的に延命できるようになつたし血液検査所見も著しく変わつてきた。病理解剖の立場からみても治療により白血病の病像が変わつてしまつたし、しばしば種々の感染症が致命的になることがあり、ここに真菌感染症、結核症の加つた例を示すが、同時にその他の細菌感染も加わっている。

症例4：56才、女、主婦

臨床経過の概要：4月初め首の痛みを訴えその後流感にかかり、発熱と共に肩胛部より肩、腰、背部などの関節痛がつづき1月程臥床していた。末梢血液検査所見として白血球数70,000/mm³あり白血病が疑われた。6月に順天堂医院に入院時の血液所見は表6の通りであつて白血球増多症、貧血があり、末梢血で骨髓芽球が57.5%を占め白血病裂孔があり急性骨髓性白血病と診断された。直ちにプレドニン50mg、6MP 100mgと共にVincristine

表6 血液所見

	3/Ⅵ	29/Ⅵ	17/Ⅶ	19/Ⅷ	4/Ⅷ (骨髓)
Hb	8.0	10.0	11.4	18.0	
赤血球数($\times 10^4$)	310	299	320	531	
白血球数	84,000	4,600	6,700	200	71.8×10^4
骨髓芽球	57.5%	14%	35%		90.1
前骨髓球	10	2	2		
骨髓球	3	0	1		1.7
後骨髓球	2	0	0		3.7
好中状	14.5	65	38		
リンパ球	13	19	20		1.3

stine 1mg を投与したところ、骨髓芽球は2%まで減少をみたが程なく増加した。更に Daunomycin, Vincristine などの投与を行なつたところ、白血球、血小板減少症をおこし、38~39°Cの弛張熱をみ、新鮮血輸血などを行ない白血球数もやや増加して来た。Daunomycin を再度投与後白血球減少症をみ、39°Cまでの発熱・食思不振と電解質のバランスの崩れ(低Na血症)、鼓腸、水様下痢、低蛋白血症を来し心衰弱加わり、乏尿から全身浮腫を来し死亡した。

病理解剖所見の概要：1)左大腿骨の上 $\frac{3}{4}$ の赤色髄、組織学的に粗な白血病細胞の浸潤、組織球、形質細胞浸潤。赤芽球(+)。(写真13, 矢印)2)脾腫(400g)、軽度の白血病性細胞浸潤。3)周辺帯脂肪化のある肝腫大(2080g)、肝の海綿状血管腫、グリソン鞘の軽度白血病性細胞浸潤、4)肺胞壁、肋膜、脳くも膜腔、皮下組織の白血病細胞浸潤。5)広汎な結核症。a 無数の米粒大までの結節(肝(写真14, 矢印)脾、腎、肝周囲の腹膜) b 両肺の散在性の小葉大までの乾酪性、線維素性結核性肺炎巣、c 肝門部、鎖骨上部リンパ節の結核巣。組織学的には反応性の少ない乾酪壊死巣がみられ、無数の抗酸菌がみられる。d 右下腹部、右下腿の皮下組織の壊死性炎症性病巣。抗酸菌(+), 6)喉頭のカンジダ症。7)急性胃潰瘍。潰瘍部のカンジダ症。コーヒー残渣様液、8)右心房外膜、腎盂粘膜の点状出血。硬脳膜下出血。9)子宮剥出後状態。10)1000mlの黄色腹水。11)血性胸水、270:360ml

写真13 (症例4: 骨髄): 白血病細胞が散在性にみられる。結核性壊死巣もある。

写真14 (症例4: 肝): グリソン鞘に接し結核性壊死巣をみる。白血病性細胞浸潤は僅かにみられるのみ。

本例は急性骨髄性白血病がつけられ、副腎皮質ホルモン、6MP, Vincristine, Daunomycin など投与により末梢血の白血球数が著しかつたのにも拘らず骨髓芽球を末梢血より完全に消失させることができず、輸血その他の治療にも拘らず、白血球数 $100/\text{mm}^3$ にまで減少した。それと平行して高熱を発し鼓腸、水様下痢、低蛋白血症、乏尿による全身浮腫をおこし死亡した。高熱は副腎皮質ホルモン、抗白血病治療による抵抗力低下時に感染した結核症によると思われる。麻痺性イレウス症状も結核性腹膜炎によるものと思われる。組織学的にも乾酪壊死巣に無数の抗酸菌が証明されたにも拘らず、僅かの組織球性の反応をみるにすぎない。喉頭や胃潰瘍部にみられたカンジダ症も同様の原因によるものと思われる。

症例5: 63才, 男。

臨床診断: 赤白血病, 肺硬塞, 気管枝肺炎, 脳出血。

臨床経過の概要: 既往歴に小児の頃から鼻出血を起こし易かつた。11才の時腎炎。

現病歴: 昭和45年頃より時に黒色便があつた。昭和45年1月頃下腿の疲労感。6月頃より疲労感により増強し貧血を指摘された。11月19日入院。入院時全身倦怠、動悸、息切れの為階段を上る時、2~3回休まねばならぬ状態であつた。顔面、皮膚は蒼白、眼瞼結膜貧血性、血圧 100/50 mmHg, 心濁音界正常、心尖部に Levine II°の収

縮期雑音聴取。腹部は平坦であつたが、上腹部に筋性防禦あり。肝、脾触知できず。

入院後の経過：時々39～40°Cの発熱があり、貧血が増強したため、11月24日よりチトシンアラビノシド60mgを10日間投与、プレドニン50mgを併用した。11月27日輸血開始、12月1日心窩部痛が増強、メレナ(+)、腹部全体のしめつけられるような疼痛が現われ、筋性防禦(+), Blumberg症候(+), 血圧が急に下つたが、鎮痛剤で軽快、肝2横指触知、肝辺縁は硬く圧痛、放散痛あり。12月11日血小板減少症に対し血小板輸血開始。12月18日体の調子がよいので走つたところ下半身皮膚に点状出血多数出現。1月13日よりL-アスパラキナーゼ10,000単位を10日間連用したところ貧血が増強、長時間立つていたら意識消失した。1月27日より乾性ラ音を聴取、胸部レ線写真で右上肺野に気管枝肺炎様陰影出現、これと前後して38～39°Cの弛張熱、心窩部痛、左上胸部の激痛が現われた。左上胸部は皮膚に触れただけでも痛みがあり、血痰も喀出されるようになり症状が次第に悪化していった。動脈血培養陰性、喀痰培養では *Klebsiella*, *E. coli*, *Cloaca*, *Enterococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, *Trichospor.*, *Staph. albus* などが検出された。2月5日呼吸困難、O₂吸入開始、一過性の幻視、幻覚あり。呼吸困難増強、プレドニンを100mgに増量したところ呼吸困難は一時改善された。2月9日アンフォテルシンB15mg静脈内点滴後、悪感・戦慄と40.3°Cの発熱があつたが、その後胸部の理学的所見も改善されたが血痰のみは続いた。2月19日胸腔穿刺、胸水黄色混濁、比重1.012、リバルタ(+), 線維素析出(+), アスペルギールス皮内反応(-), 3月2日肝が急に一横指位に縮少し、同時に圧痛あり。3月12日39°Cの発熱と共に悪感・戦慄があり、胸部で摩擦音、笛声音、ギー音などが聴取され血痰増加、貧血増悪し輸血を行なう。3月17日に全身に紫斑が現われ、3月18日尿閉となり導尿を行なう。3月22日朝突然意識混濁、左上方偏視、右半身麻痺、右Babinski(+), Chaddock(+)であつた。その後血圧低下と無尿をきたし3月23日死亡。

主な治療：

輸血：2800ml(27/XI～7/XII)+2400ml(26/I～2/II)+1400ml(13/II～18/II)+1800ml(13/III～20/III)=8400ml

血小板：50ml×57=2850ml

プレドニン：50mg×77(25/XI～8/II)+70mg(9/II)+100mg×13(10/II～22/II)+80mg×9(23/II～3/III)+60mg×18(4/III～22/III)=7020mg

6MP：50mg×10(10/XII～22/XII)+100mg×69(14/I～)=7400mg

チトシンアラビノシド：600mg×10(24/XI～)=6000mg

L-アスパラキナーゼ：10,000単位×10(13/I～22/I)=100,000単位

ソルシリン：45g

ケフリン：144g

カネンドマイシン：17.2g

ホスタサイクリン：21.5g

ファニギゾン(経口)：80g

アンフォテルシンB(経静脈内点滴)：5mg×3(9/II～11/II)+10mg×2(12/II～13/II)+15mg×3(14/II～16/II)+20mg×10(17/II～26/II)+25mg×21(27/II～)=825mg

検査成績は表7, 8に示す通りである。

病理解剖所見の概要：

1. 左大腿骨上1/2の血鉄症を伴つた灰白骨髄。
脊椎、胸骨、腸骨の赤色髄。組織学的に僅かな白血病性細胞浸潤。赤血球系生成低下、巨核球減少。
2. 肝グリソン鞘および中心静脈周囲、脾の白血病細胞浸潤。
3. 心外膜、気管粘膜、胃粘膜、両側腎盂の無数の点状出血巣。
4. 肝、脾、脾の血鉄症。
5. 数個の小豆大までの右肺アスペルギールス症
6. 全身性転移性アスペルギールスによる壊死巣
 - a 左肺上葉のアスペルギールス性硬塞による鶏卵大壊死巣。(写真15, 矢印16)
 - b 数個の脾硬塞巣。

表7 検 査 成 績

血液一般	S45.19/XI	2/XII	14/XII	S46.4/I	26/I	27/II	22/III
赤血球 ($\times 10^4$)	189	358	449	341	153	310	325
Hb (g/dl)	6.0	11.0	15.0	11.0	4.8	8.8	9.8
Ht (%)	19	35	44	32	13	27	30
網状未血球 (‰)	17	3	(+)	(+)	8	(+)	(+)
白血球	10,900	10,500	5,700	8,100	4,200	1,900	1,200
骨髓芽球 (%)	7.5	(+)	0	2	0	0	0
前骨髓球 "	3.5	5.3	2	8	6	1	3
骨髓球 "	37.5	63.5	25	51.5	26	48	63
後骨髓球 "	24.5	16.5	9	8.5	7	4	7
好中球桿状核 "	4.5	4.5	10	7	7	5	5
分葉核 "	2.5	0	3	1	2	8	4
好酸球 "	0	0	0	0	0	1	0
塩基好性白血球 "	0	0	0	0	0	0	0
単球 "	(+)	0	0	0	0	0	0
リンパ球 "	20	10	52	22	52	33	18
赤芽球	1/200						
血小板 ($\times 10^4$)	3.5	4.9	2.7	4.8		4.4	3.0
出血時間	10'	10'	4'	4'			
凝固時間	7'	7'30''	7'	8'30''		8'30''	7'
骨髓像	有核細胞数 67,000/mm ³ , 巨核芽球数 18/mm ³ , G/E 4.7, Mybl. 7.4, Promy. 21.4, My 37.6 (Eo. 0.2), Meta 4.6 (Eo. 0.2), St. 2.4, Seg. 1.0, Ly. 7.0, Mo. 0, Plasma 0.6, Ret. 0.2, Pr Erb 2.8, Erb (B2.8, P 7.8, N 2.8), Mitose (M. 0.8, E 0.7)						
好中球 AI-Pscore	385 (正常値: 240 $\pm$ 60)						

表8 検 査 成 績

電解質		S 45. 20/XI	S 46. 27/ I	27/ II	22/ III	
Na	mEq/ℓ	142	130	143	143	
K	"	4. 0	4. 3	2. 2	3. 3	
Cl	"	107	104	98	99	
Fe	μg/dl	90				
Cu	"	200				
肝機能		S 45. 19/XI	S 46. 25/ I	30/ I	6/ II	22/ III
MG		4	13			12
CoR		Ro(2)			Ro	R ₁ (2)
ZnTT		11. 9	14. 2		5. 9	4. 4
TTT		4. 2	6. 5		2. 3	2. 4
CCF		卅	卅		卅	—
AL-P		6. 5	19. 0	37. 5	12. 0	13. 8
GOT		13	42	33	36	33
GPT		12	38	38	36	32
LDH		250	260	260	280	348
Ch-T (mg/dl)		168				
TP		7. 2	4. 8		4. 6	4. 0
Al		54. 5	51. 0		53. 0	53. 0
Gl	α ₁	5. 0	3. 0		10. 5	10. 0
	α ₂	10. 0	7. 5		11. 5	11. 0
	β	12. 0	10. 5		9. 5	10. 0
	γ	18. 5	28. 0		15. 5	16. 0
糞便	潜血反応	B(卅), G(±), 鉤虫卵(+)				
眼底	軽度の血管新生					
耳鼻科	両側高音性障害, 左鼻出血					
心電図	入院時正常

写真15 (症例5: 左肺上葉の壊死巣)
: 比較的限局性の出血を伴った
壊死巣がみられる。

写真16 (症例5: 肺壊死巣, PAS染色): 壊死巣
内に無数のアスペルギールスをみる。

- c 数個の拇指頭大の肝壊死巣。
- d 腎の出血を伴う硬塞巣。
- 7. 浸出性線維素性肺炎。
- 8. 肝の黄疸。
- 9. 大動脈弁の贅疣性心内膜炎。冠動脈硬化症。
- 10. 副腎萎縮。
- 11. 横行結腸のポリープ。
- 12. 中等度の動脈硬化症。

本例は抗白血病剤、副腎皮質ホルモンの投与により末梢血で白血球数の減少はあつたが、骨髓球の割合は最後までさほど減少はなかつた。死の前

日には白血球数は1200にまで下つており、赤芽球の出現もあつた。病理学的にも骨髓、肝、脾に白血病性細胞浸潤をみ、完全に白血病性病変は各種の治療にも拘らず残つており、一方肺に主とする全身性のアスペルギールス症をみた。臨床的にも肺のアスペルギールス症の診断がつけられ、治療も施されているが、駆逐するまでに至らず、一方全身性の血行性の拡がりを見るアスペルギールス症が病理解剖学的には証明された。白血病自体にも感染症を起こし易い条件がそろつているが、その上に副腎皮質ホルモン、抗白血病剤の使用が、全身性のアスペルギールス症を起こす大きな誘因になつたものと考えられる。また各種抗生物質の作用もあり、それによる菌交代現象、耐性菌感染症のことについても考慮する必要がある。福島¹⁵⁾も急性骨髄性白血病にステロイド剤、制癌剤を使用したところ血液像の改善をみたが、右鎖骨上部リンパ節の結核、三者併用による結核症の治療にも拘らず肺結核の進展をみ、病理解剖学的に肺の結核症の他にアスペルギールス症がみられた例を記載している。肺にはアスペルギールスによる硬塞をみている。Bodey¹³⁾(1965)は抗白血病剤の使用されるようになってから真菌症の感染の頻度が高くなつたことを述べている。Burke (1971)は急性単球性白血病例に arabinosyl cytosine 抗生物質の治療を行なつたところ両肺に無数の肺の fungus ball とアスペルギールスによる肺硬塞を示した例を報告している。

奥平¹⁷⁾は102例の二次性アスペルギールス症の基礎疾患として白血病が最も頻度が高く、(42例, 41.2%) 癌腫例が23例, 22.5%であつたという。なお全体の80.5%例に化学療法剤, 64.8%例に副腎皮質ホルモン剤の投与を受けていた。

おわりに

薬剤治療により著しく病像の変化した5例をあげた。すなわち 1)ブレオマイシン治療が行なわれ、頭部皮膚癌に著効を示し乍ら副作用の肺線維症で死亡した例。2)薬剤(スルピリン)によると思われる顆粒球減少症の2例。3)白血病に抗白血

病剤, 抗生物質などの投与により延命効果があり乍ら結核菌, 真菌その他の細菌感染を示した2例をあげた。

文 献

- 1) 第1～5回ブレオマイシン研究会記録.
- 2) Umezawa, H. et al : New antibiotics, bleomycin A and B. J. antibiotics, 19, 200, 1966.
- 3) 福田芳郎 他 : Bleomycin 治療により著効を示した肺線維症を伴った頭皮皮膚癌の一部検例. 医学のあゆみ, 69, 326, 昭44.
- 4) 市川篤二 : 新しい制癌剤ブレオマイシンについて. 日本医事新報ジュニア版, 107, 6, 昭46.
- 5) 藤田 浩 : ブレオマイシンの吸収, 分布および排泄. シンポジウム, 新制癌剤ブレオマイシン. 日本癌治療学会誌, 4, 30, 昭44.
- 6) Sachidananda Shastri : Clinical study with bleomycin. Cancer. 28(5), 1124, 1971.
- 7) Hamman, L., and Rich, A. R. : Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Bull. Johns Hopkins Hosp., 74, 177, 1944.
- 8) Schulfz, W. : Über eigenartige Halserkrankungen. Deutsch. med. Wschr., 48, 1495, 1922.
- 9) 大久保滉 : 薬品その他によるアレルギー性顆粒球減少症. 日血会誌 20(補冊), 13, 1957.
- 10) Moeschlin, S., Meyer, H. et al : Experimental agranulocytosis. Its production through leucocyte agglutinine by antileukocytic serum. Acta hemat., 73, 11, 1954.
- 11) Moeschlin, S., Wagner, K. : Leukocyten, agglutinn als Ursache von Agranulocytosen. Schweiz. med. Wschr., 82, 1104, 1952.
- 12) 太田和雄他 : アミノピリンによるアグラスロチーゼの一例. 臨床血液. 1(3), 44, 昭35.
- 13) Bodey, G. P. : Fungal infections complicating acute leukemia. J. chro. clis. 19, 667, 1965.
- 14) Burke, P. S., Coltman, C. A. : Multiple pulmonary aspergillomas in acute leukemia. Cancer, 28(5), 1289, 1971.
- 15) 美甘, 三輪, 上田編 : 医療原性疾患. 南江堂, 昭44
- 16) 鈴木哲哉 : 内科医と医原病, 医学書院, 1968.
- 17) 奥平雅彦 : 肺アスペルギル症の病理. 真菌と真菌症, 5(1), 18, 昭39.