

骨髓線維症を伴った赤白血病の1剖検例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8992

骨髄線維症を伴った赤白血病の1剖検例

* 金沢大学医学部病理学第1講座
 ** 金沢大学医療技術短期大学部
 *** 金沢大学医学部内科学第1講座
 中 村 宣 子*
 中 西 功 夫*
 谷 本 一 夫**
 森 本 日 出 雄***

(昭和57年6月23日受付)

38歳男性の赤白血病に巨核球の増加、骨髄の線維症を伴った剖検例を報告した。診断時の骨髄穿刺では巨赤芽球様の形態を示す細胞の優勢な増殖、巨核球系細胞の異型増殖及び顆粒球系の芽球の軽度の増殖がみられた。1ヶ月後骨髄穿刺は不能となり、骨髄生検では巨核球の増加と共に線維症がみられた。患者は2ヶ月後、肺への白血病細胞浸潤と気管支肺炎を併発し、呼吸不全で死亡した。剖検では骨髄に細胞成分が多く、巣状の線維化が散見された。骨髄の増殖細胞の大部分は赤芽球系および巨核球系細胞で占められ、顆粒球系細胞は減少していた。形質細胞の浸潤が目立った。腫瘍細胞の浸潤は肝、肺、脾、リンパ節、消化管、腎、副腎にみられた。浸潤している白血病細胞は赤芽球系細胞が優勢で、少数の巨核球系、顆粒球系細胞を伴っていた。赤白血病における骨髄線維症の発生機序について若干の考察を行なった。

Key words Erythroleukemia, Myelofibrosis

赤白血病は赤血球系細胞の腫瘍性増殖に種々の程度の骨髄白血球系細胞の異型増殖を伴う疾患として定義されている¹⁾。本疾患は比較的慢性的経過をとり、経過中にしばしば赤血球系や白血球系細胞のみならず巨核球系の異常増殖や骨髄線維症を認め、末期には大部分急性骨髄性白血病の病像をとることが知られている²⁾。注目されることは骨髄における腫瘍性細胞増殖は単一ではなく、複数の細胞系に同時におこること、および時期によって主要構成細胞が異なることである。従って、この疾患における鑑別診断や骨髄細胞増殖因子について今日まで多くの報告がなされてきた。

今回、われわれは巨核球の異型増殖や骨髄の線維症に形質細胞の強い浸潤を伴った赤白血病を経験したので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

患 者：38歳，男性，製菓業社員。

主 訴：発熱。

家族歴：父：直腸癌，良性黒色表皮腫
兄：糖尿病

既往歴：28歳の時に発熱，関節腫張，朝のこわばりがあり半年通院。

現病歴：5年前(33歳)に検診にて貧血，尿糖を指摘されたが放置した。この頃より立ちくらみを認めるようになった。昭和56年7月上旬(38歳，死亡の3.5ヶ月前)には咽頭痛と発熱が出現したが，10日後には自然に寛解した。8月2日より咽頭痛と微熱が再現し，8月10日に口腔内潰瘍が出現した。9月2日に体温が38.6°Cに上昇したため近医を受診，貧血を指摘され，

An Autopsy Case of Erythroleukemia with Myelofibrosis. Noriko Nakamura*, Isao Nakanishi*, Kazuo Tanimoto**, Hideo Morimoto***, *Department of Pathology (I), School of Medicine, Kanazawa University. **The school of Allied Medical Professions, Kanazawa University. ***Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University.

9月7日に某病院に入院した。入院時は発熱、貧血と口腔内潰瘍の他には異常所見はなく、肝脾も触知されなかった。末梢血：赤血球数 $249 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 7.7 g/dl, Hct 25.5%, 白血球数 $4600/\text{mm}^3$, 血液像：杆状核 17%, 分葉核 17%, リンパ球 63%, 単球 3%, 網状赤血球 21%, 血小板数 $4.4 \times 10^4/\text{mm}^3$, 骨髓穿刺 (Table 1) では、赤芽球系は 56.6% と増加しており、巨赤芽球様細胞や PAS 陽性顆粒を持つ赤芽球がみられた (Fig. 1). 顆粒球系も幼若型が相対的に増加しており、また巨核球も増加し、幼若型や小型巨核球などさまざまな形態異常 (Fig. 2) がみられたので、赤白血病と診断された。皮膚には良性黒色表皮腫がみられた。経過中陰囊潰瘍が出現した。輸血と2日間のステロイド治療を受けた後、赤白血病と Behçet 病の疑いで9月30日金沢大学附属病院第1内科へ転院した。転院時肝脾腫は触知されず、末梢血：赤血球数 $285 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白血球数 $3800/\text{mm}^3$, 杆状核 4%, 分葉核 14%, 好酸球 6%, 単球 2%, リンパ球 74%, 有核赤血球数 $1/100$ -

WBC, 網状赤血球 0-5%, Hb 9.0 g/dl, Hct 26%, 血小板数 $2.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ で汎血球減少を示した。RA 反応陽性、直接、間接クームステスト陰性、血清鉄 $88 \mu\text{g}/\text{dl}$ で、黄疸はなかったが、LDH 459 IU/l, GPT 51 IU/l, γ -GTP 64 IU/l, γ -グロブリンの軽度の増加 (T. P. 7.4 g/dl, γ -glob 21.0%, A/G 1.31) がみられた。75 g-OGTT では前値 110 mg/dl, 1時間値 211 mg/dl, 2時間値 269 mg/dl と軽度の糖尿病パターンを示した。10月10日よりタール便が出現し、亜イレウスの状態になった。反復しておこなわれた骨髓穿刺は吸引不能であったので、骨髓生検が行われた。骨髓はやや低形成で、顆粒球系と赤血球系細胞の幼若型が目立ち、部分的に巨核球の増多を伴う線維症が認められた (Fig. 3)。死亡1週間前には低酸素血症 (pH 7.50, pO_2 75 mmHg, pCO_2 32 mmHg) がみられた。末梢血の汎血球減少症は進行し、黄疸 (T.B. 2.50 mg/dl, I.B. 1.40 mg/dl) も出現した。死亡前日には骨髓芽球が末血に出現 (白血球数 $2500/\text{mm}^3$, 骨髓芽球 5%, 骨髓球 1%,

Table 1. Differential cell count of bone marrow obtained by sternal aspiration

Erythroblasts	Proerythroblast	6.0	56.6%	
	Macroblast	Basophilic		3.7
		Polychromatophilic		1.6
		Orthochromatic		0.7
	Normoblast	Basophilic		9.3
		Polychromatophilic		20.3
Orthochromatic		12.7		
Mitosis	2.3			
Granulocytes	Myeloblast	4.3	17.0%	
	Neutrophil	Promyelocyte		4.3
		Myelocyte		5.0
		Metamyelocyte		2.0
		Band form		3.0
		Segmented		0.7
	Eosinophil	Promyelocyte		0.3
		Myelocyte		0.7
		Metamyelocyte		0.3
	Basophil	0.7		
Monocyte	Promonocyte	0.7		
	Monocyte	2.0		
Lymphocyte		15.3		
Plasma cell		2.0		
RES		2.4		
Megakaryocyte		increased		

Table 2. Anatomical diagnosis (A-8980)*

Primary	Erythroleukemia
	1. Erythroleukemic marrow with increased megakaryocytes and focal fibrosis
	2. Tumor cell infiltration: liver (2250 g), spleen (150 g), lungs (760; 640g), small intestine, rectum, kidneys (170; 180 g), scrotum, oral mucosa, larynx, adrenals (8.5; 9.0 g) and lymph nodes
	3. Hemorrhagic diathesis (mild): pericardium, renal pelvis, lungs, and gastric mucosa
	4. Jaundice
	5. s/p steroid therapy for two days and blood transfusion
Secondary	
	1. Bronchopneumonia, both
	2. Ascites (1000 ml), pleural effusion (right: 350 ml)
	3. Hemosiderosis of the liver
	4. Mild fatty change of the liver
	5. Mild atherosclerosis of the aorta

* Brain was not examined.

後骨髄球1%, 杆状核9%, 分葉核5%, 好酸球6%, 単球1%, リンパ球69%, 血小板数 $1.7 \times 10^4/\text{mm}^3$, 赤血球数 $273 \times 10^4/\text{mm}^3$ した。同日の胸部レ線には気管支肺炎を疑わせる浸潤陰影が出現し, 昭和56年10月21日呼吸不全により死亡した。

剖検所見: 体格中等度(身長156 cm, 体重53 kg), 栄養良好で, 貧血, 軽度の黄疸, 多発性口腔内潰瘍, 陰囊の潰瘍痕がみられた。右胸水300 ml, 黄褐色の混濁した腹水1000 mlが存在し, 出血斑が心外膜, 腎盂粘膜, 胃粘膜にみられた。

検索骨髄はすべて赤色細胞髄で, ところどころ灰白色の部分が見混在していた。組織学的には局所的線維化巣がみられたが, 全体に過形成で大型の細胞の増生が目立った(Fig. 4)。この大型の細胞の中には分葉した核を持ち原形質は広く, PAS反応でびまん性に陽性を示す巨核球が含まれていた。また成熟赤血球と同じ色調の原形質と分葉した核をもつ巨赤芽球様細胞もみられた。同時に通常大の赤芽球も増加していた。骨髄の鉄含有細胞は多いが, 鉄芽球はほとんどみられなかった。成熟白血球, 成熟赤血球は減少し, 形質細胞の増加がみられた。

肝は腫大(2250 g)し, 剖面では小葉構造は明瞭であった。組織学的には類洞内, 門脈域に浸潤する腫瘍細胞と血鉄症がみられた。

脾は150 gで汜泡は不明瞭, 一部に線状の灰白色の部分があり, 顕微鏡的には赤色髄に腫瘍細胞浸潤がみられた。

肺(760 g; 640 g)は出血およびうっ血水腫が高度で, 左上葉の一部をのぞいて含気はほとんどなく, 灰白色の径0.2 cmまでの病巣が多数みられた。組織学的には

広汎な気管支肺炎と間質へのびまん性腫瘍細胞浸潤が認められた(Fig. 5)。

消化管には胃の粘膜出血と, 空腸から回腸末端および多発性潰瘍(UL II-IV), 直腸末端の潰瘍(UL II)がみられた。これらの潰瘍には腫瘍細胞浸潤がみられた(Fig. 6)。

腫瘍細胞浸潤はこの他に腎, 副腎, リンパ節にみられた。髄外の腫瘍細胞は主として赤芽球系で構成されていたが, 処々巨核球系, 顆粒球系の細胞や形質細胞が混在していた。開頭は行なわれなかった。剖検診断は表2に示す通りである。

考 察

赤白血病の報告はDiguglielmoが赤芽球の異常増殖をともなった白血病(erythroleucemia)として報告し³⁾, その後単独の赤血球系細胞の腫瘍性増殖(erytremie)を記載⁴⁾したことに始まる。しかし, その後の研究によって赤血球細胞の単独の腫瘍性増殖は非常にまれであり, 本疾患の多くは骨髄白血球の増殖が次第に優勢となり, 末期には急性骨髄性白血球の病像をとることが知られるようになった。Dameshek⁵⁾(1958)は, 上記のような経過をとる白血球をすべてDiguglielmo症候群とよぶことを提唱した。

赤白血病の赤芽球には, B_{12} 欠乏時にみられる巨赤芽球類似の所見に加えて, 多核や異常な分葉核などの腫瘍性的変化がみられる。またPAS陽性顆粒の存在が, 診断の確定に有用であると報告されている⁶⁾。骨髄では過形成であるのに, 末梢血では貧血を呈するのは無効造血の増加と溶血によるものといわれ⁷⁾, 巨赤芽球様の

形態異常を示す赤芽球には特に著しい DNA の合成障害が存在するとの報告がある⁷⁾。FAB の診断基準⁹⁾ (1976) では、赤芽球系が有核細胞数の 50% をこえる場合は赤白血病と診断しうるとし、巨核球系細胞の異常は必須ではないが、しばしば随伴する所見とされている。

本症例は死亡の 5 年前にすでに貧血を指摘されており、赤白血病の前白血病期あるいは慢性赤血病期であった可能性がある。この時期の詳細については不明であるが、診断時の骨髄吸引で異型性を伴う赤芽球が 56.6% を占めていたことは本症例が赤白血病であることを示唆している。骨髄芽球、前骨髄球は 8.6% と相対的に増加しているものの、増加の程度はわずかなので、赤血病期と考えられる。興味深いのはその後の骨髄所見である。骨髄生検では骨髄線維症と区別つかない像を呈し、剖検では単状の線維化をともなった汎骨髄症が認められたが、他の多くの症例のような骨髄性白血病への移行はみられなかった。従って、本症例は骨髄線維症との鑑別が必要である。脾腫を伴う慢性骨髄線維症とは、臨床的にも病理学的にも明らかに異なる。急性骨髄線維症は肝脾腫を欠き、末梢血では汎血球減少と少数の芽球のみられること、骨髄に著しい線維化のみられること、急速な経過をとることを特徴とする疾患である⁹⁾。しかしながら本症例は診断時の骨髄で赤芽球系細胞の増殖が優勢であること、剖検時の非造血臓器への浸潤細胞も赤芽球系細胞が優勢であること、さらに骨髄の線維化は局所的であることから赤白血病と診断される。赤白血病が赤芽球以外の系列細胞の増殖を随伴することはよく知られており¹⁰⁾、本症例にみられた巨核球の増殖や線維芽細胞の増加は赤白血病に随伴した病変とみなされる。

骨髄線維症の発生機序に関しては、疾患により様々な機序が考えられる。この症例は化学療法をほとんど受けていないので、治療後の修復過程という可能性は考えにくい。一般に骨髄増殖性疾患に伴われて増殖する線維芽細胞は腫瘍性クローンに属するものではなく、その増殖はおそらく異常な造血細胞からの何らかの刺激による二次的なものと考えられている¹¹⁾¹²⁾。骨髄線維症、真性多血症、原発性血小板血症などの骨髄線維症を引き起す疾患には、共通して巨核球系細胞の増加がみられる。これらの慢性経過をとるグループだけでなく、近年注目されている急性骨髄線維症でもいくつかの症例でその芽球が巨核芽球であることが、細胞化学的電顕的に証明されている¹³⁾。最近、血小板の α 顆粒から線維芽細胞の増殖因子が分泌されることが知られている¹⁴⁾¹⁵⁾。Groopman¹⁶⁾ は線維化を伴う骨髄増殖性疾

患には巨核芽球—巨核球の増加が共通してみられるので、骨髄線維症は血小板由来の線維芽細胞増殖因子が異常に放出される結果であろうと考えた。その形態学的証拠として、原発性血小板血症、真性多血症、骨髄線維症では血小板の α 顆粒, dense granules が共に減少していることがあげられている。

本例の骨髄吸引では、巨核球の増加とともに異型の小巨核球が認められた。また剖検時の骨髄でも巨核球系細胞は増加しており、かつ血小板への分化を示す巨核球は相対的に減少していた。本例では、明らかな脾腫や DIC が存在しなかったことから、血小板減少の原因は脾腫に停留されたために起る見かけ上の減少や、過剰な消費によるものとは考えにくい。赤白血病における赤芽球系の動態は無効造血の増加を特徴とし、赤芽球は産生はされるが成熟型へ達する以前にかなりの部分が破壊されるといわれている。本例の巨核球系の動態も同じように、その骨髄における過剰な増殖と血小板減少がみられることによりその破壊が骨髄でおこっているものと推定される。従って本例でみられた線維症は、過剰に増殖した巨核球が破壊され α 顆粒から放出された増殖因子が線維芽細胞の増殖を招いた結果である可能性がある。

形質細胞の増多に関しては、巨核球系骨髄症や急性骨髄線維症の際に随伴してみられたという報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。Amjad¹⁸⁾ が報告した急性骨髄線維症の症例は経過と共に白血病に転化し、同時に terminal deoxynucleotidyl transferase 活性を示すリンパ芽球と、電顕的に bull's eye appearance を持った巨核芽球が出現したと記載されている。本例における形質細胞は、汎骨髄増生症の一系として増殖している可能性は否定できないが、その異型性は軽度であり反応性のものとも考えられる。

結 論

骨髄線維症を伴った 38 歳男性の赤白血病の剖検例を報告した。初診時の骨髄像は巨核球系の異常と、顆粒球系芽球の軽度の増殖を伴う赤白血病であった。骨髄生検で骨髄線維症の所見が指摘され、剖検でも骨髄に線維化巣が見られ、赤芽球系、巨核球系細胞の増殖と形質細胞が目立ち、赤白血病と診断された。腫瘍細胞浸潤は全身諸臓器に広範にみられた。浸潤している腫瘍細胞は赤芽球系細胞が優勢で、巨核球系、顆粒球系細胞を伴い、形質細胞も見られた。赤白血病における骨髄線維症は随伴する異型巨核球からの血小板由来の増殖因子が関与している可能性が示唆された。

謝 辞

梶川欽一郎教授の御校閲に感謝いたします。

References

1. Gunz, F. W.: Erythroleukemia, p 802 - 806. In W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev & R. W. Rundles (ed.), *Hematology*, 2nd ed., McGraw Hill Co., New York, 1977.
2. Dameshek, W. & Baldini, M.: The Diguglielmo syndrome. *Blood*, **13**, 192 - 194 (1958).
3. Diguglielmo, G.: Recherche di Hematologia, I. Un caso di eritroleucemia, *Folia Med.*, **13**, 386 - 396 (1917).
4. Diguglielmo, G.: Le eritremie, *Haematologica*, **9**, 301 - 347 (1928).
5. Quaglino, D. & Hayhoe, F. G. J.: Periodic acid - Schiff positivity in erythroblast with special reference to Diguglielmo disease. *Brit. J. Haematol.*, **6**, 26 - 33 (1960).
6. Baldini, M., Fudenberg, H. H. & Fukutake, K.: The anemia of the Diguglielmo syndrome. *Blood*, **14**, 334 - 363 (1959).
7. Mitrou, P. S., Fischer, M. & Hübner, K.: Some aspects of erythropoietic cell proliferation in erythroleukaemia. *Acta Haemat.* **53**, 65 - 74 (1975).
8. Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M - T., Flandrin, G., Galton, D. A. G., Gralnick, H. R. & Sultan, C.: Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br. J. Haematol.* **33**, 451 - 458 (1976).
9. Lewis, S. M. & Szur, L.: Malignant myeloclerosis. *Brit. Med. J.*, **2**, 472 - 477 (1963).
10. Dameshek, W.: Some speculation on the myeloproliferative syndromes. *Blood*, **6**, 372 - 375 (1951).
11. Jacobson, R. J., Salo, A. & Fialkow, P. J.: Agnogenic myeloid metaplasia: A clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. *Blood*, **51**, 189 - 194 (1978).
12. VanSlyck, E. J., Weiss, L. & Dully, M.: Chromosomal evidence for the secondary role of fibroblastic proliferation in acute mylofibrosis. *Blood*, **36**, 729 - 735 (1970).
13. den Ottolander, G. J., te Velde, I, Brederoo, P., Geracdts, J.P.M., Slee, P.H.T., Willemze, R., lemze, R., Zwaan, F. E., Haak, H. L., Muller, H. P. & Bieger, R.: Megakaryoblastic leukemia (acute mylofibrosis): A report of three cases. *Brit. J. Haematol.*, **42**, 9 - 20 (1979).
14. Kaplan, D. R., Chao, F. C., Stiles, C. D., Antoniadis, H. N. & Scher, C. D.: Platelet α granules contain a growth factor for fibroblasts. *Blood*, **53**, 1043 - 1052 (1979).
15. Ross, R. & Vogel, A.: The platelet derived growth factor. *Cell*, **14**, 203 - 210 (1978).
16. Groopman, J. E.: The pathogenesis of myelofibrosis in myeloproliferative disorders. *Ann. Intern. Med.*, **92**, 857 - 858 (1980).
17. Okayasu, I., Kajita, A. & Takemura, T.: Myeloproliferative disorders with selective differentiation toward megakaryocytic cells——Aclinicopathological study of three autopsy cases——. *Acta pathol. Jpn.*, **25**, 225 - 239 (1975).
18. Amjad, H., Gezer, S., Inoue, S., Bollinger, R. O., Kaplan, J., Carson, S. & Bishop, C. R.: Acute myelofibrosis terminating in an acute lymphoblastic leukemia. A case report. *Cancer*, **46**, 615 - 618 (1980).

An Autopsy Case of Erythroleukemia with Myelofibrosis Noriko Nakamura and Isao Nakanishi, Department of Pathology (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kazuo Tanimoto, The School of Allied Medical Professions, Kanazawa University and Hideo Morimoto, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., 91, 517–525 (1982)

Key words: Erythroleukemia, Myelofibrosis

Abstract

An autopsy case, a 38-year-old man, of erythroleukemia with increased megakaryocytes and myelofibrosis is reported. Diagnostic bone marrow aspiration showed marked proliferation of erythroblasts with megaloblastoid features, few immature granulocytes and increase of atypical megakaryocytic cells. One month later, bone marrow aspiration showed dry tap and bone marrow biopsy revealed myelofibrosis with increased megakaryocytes. Two months after admission, he died of respiratory failure due to leukemic infiltration in the lungs and superimposed bronchopneumonia. At autopsy the bone marrow was cellular and there were scattered foci of fibrosis. Proliferating marrow cells were predominantly atypical erythroblasts with occasional PAS-positive granules and megakaryocytes with decreased granulocytic cells. Plasma cells in the marrow were conspicuous. Infiltrating leukemic cells, composed of many erythroblasts, a few megakaryocytes and immature granulocytes, were observed in the liver, lungs, spleen, alimentary tract, kidneys, adrenals and lymph nodes. The factor stimulating fibroblastic proliferation and the possible mechanism of myelofibrosis in erythroleukemia were briefly discussed.

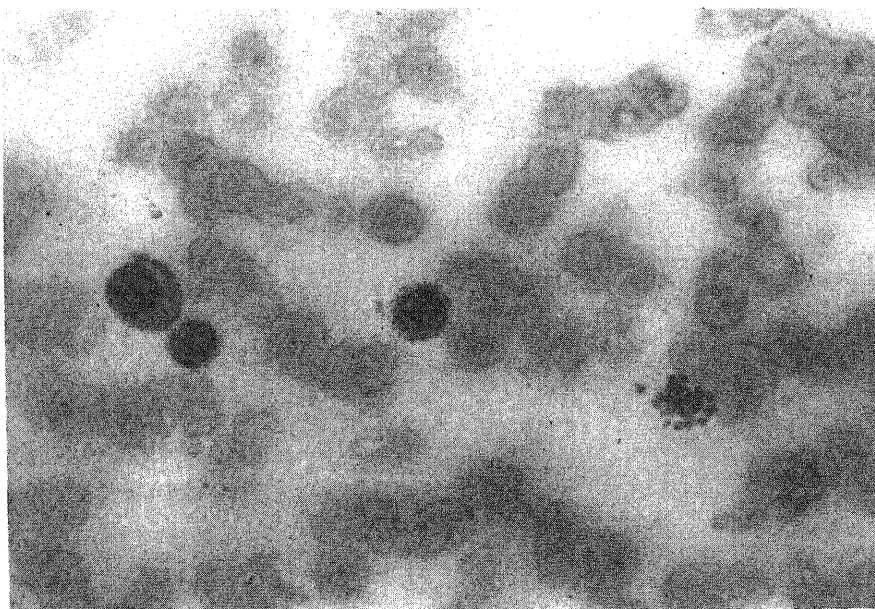


Fig. 1: An erythroblast with PAS - positive granules. Bone marrow aspiration. PAS stain, $\times 70$.

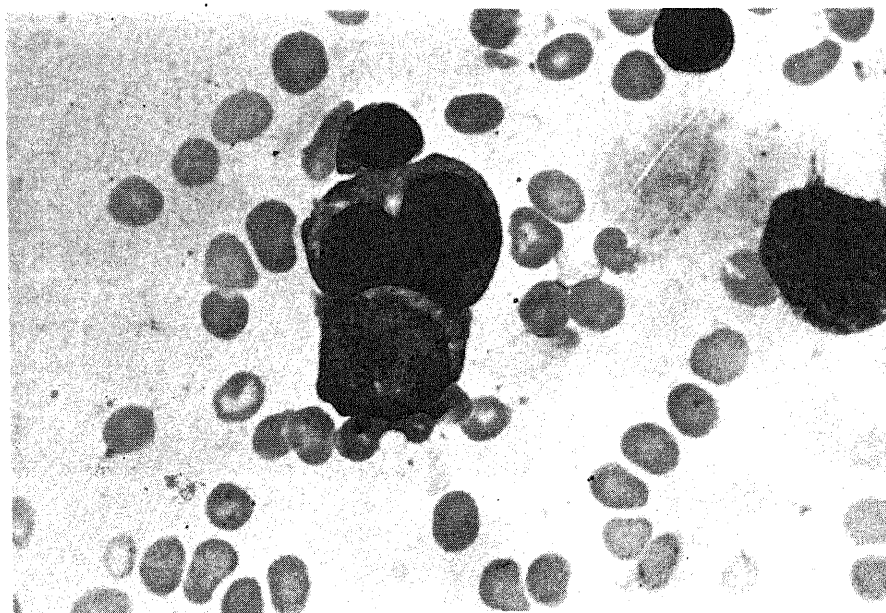


Fig. 2: A trinucleated megaloblastoid cell and a micromegakaryocyte with cytoplasmic protrusions. Bone marrow aspiration. Giemsa stain, $\times 1670$.

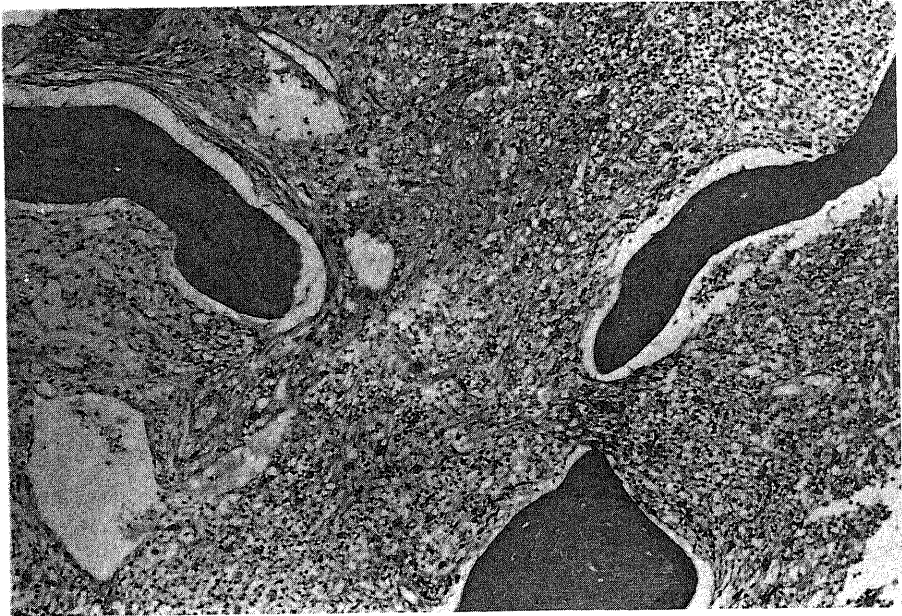


Fig. 3: Increased megakaryocytes in the area of fibrosis. Bone marrow biopsy. Silver impregnation for reticulin, $\times 167$.

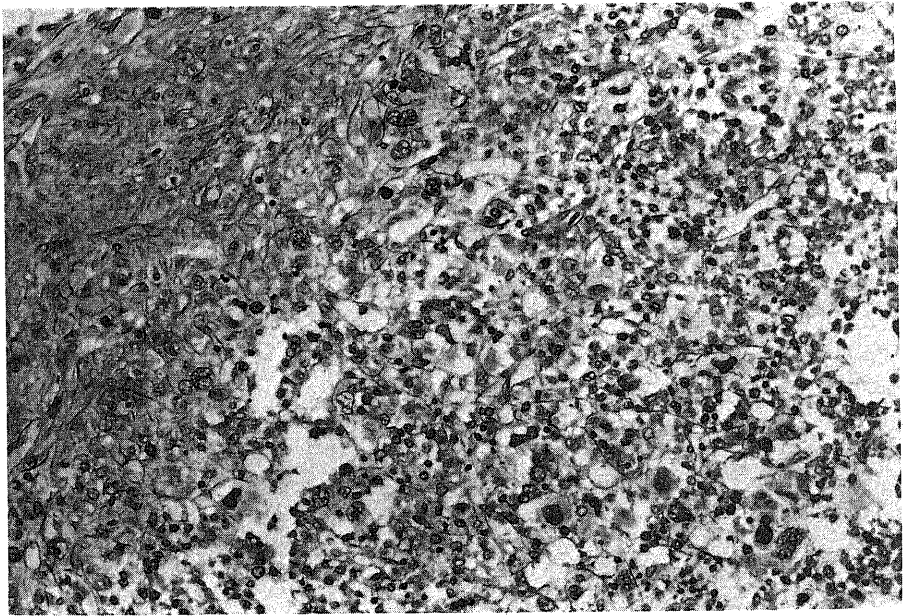


Fig. 4: Representative picture of bone marrow at autopsy showing cellular marrow with fibrotic islands. Note the scattered large cells compatible with megakaryocytes and megaloblastoid cells. Silver impregnation for reticulin, $\times 334$

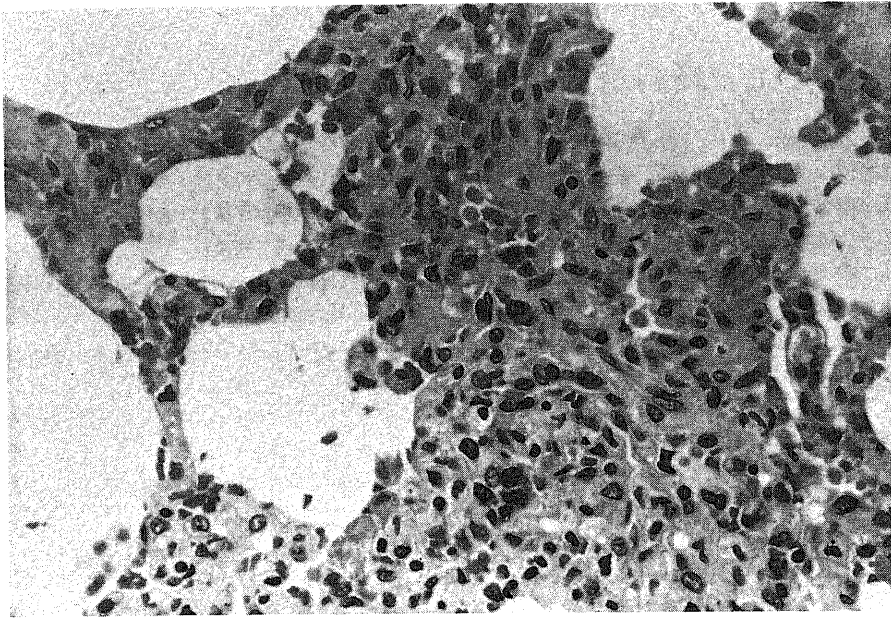


Fig. 5: Prominent leukemic cell infiltration in the alveolar septa of the lung. H. E. stain, $\times 668$.

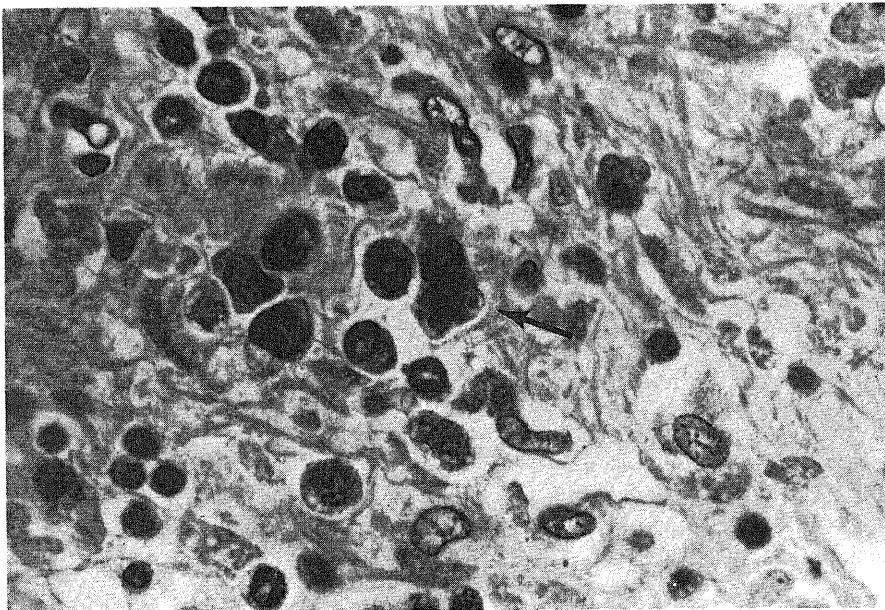


Fig. 6: A tumor cell with PAS - positive coarse granules (arrow), being present admixed with erythroblasts and infiltrating into the ulcer wall of the ileum. PAS stain, $\times 1670$.