

類赤血病反応を呈した若年性胃癌による 骨髄癌腫症の一剖検例

東京女子医科大学三神内科教室 (主任 三神美和教授)

村 田 み ど り
ムラ タ

(受 付 昭 和 34 年 8 月 26 日)

緒 言

類赤血病反応は赤血球系の反応性あるいは一過性増殖によるものであり、いわゆる悪性腫瘍性々格をもつ赤血病とは異なるという考え方は現在一般にみとめられている。

さて悪性腫瘍の広汎な骨髄転移によつて惹起される類赤血病反応はその臨床像が赤血病のそれに酷似し、しかも原発巣としての癌腫の存在があきらかでない場合が多いところから両者の鑑別に困難をきたすことがしばしばある。この事実は Naegeli¹⁾ らにより早くから注目されているが、これに関しては我国においても千田²⁾、名尾³⁾、平石⁴⁾、岡野⁵⁾、四戸⁶⁾、横田⁷⁾、木島⁸⁾等の報告がある。

類赤血病反応を呈する悪性腫瘍の原発巣としては胃癌、肝臓癌、子宮癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌等をあげることができるが、この中で最も頻度が高いとされているのは胃癌である。なお本邦における類赤血病反応の報告をみてもそのほとんどが胃癌を原発巣としている。しかもこれらの原発巣は一般に大きな腫瘤を形成することが少なく、癌腫としての自、他覚的症狀を欠き、生前にこれを確認することができず、剖検によつてはじめてあきらかになることが特徴的である。

最近著者も臨床上、赤血病類似の所見を呈した骨髄穿刺による組織学的検査の結果腫瘍細胞の集団をみとめ、悪性腫瘍の骨髄転移による類赤血病反応と診断し、剖検により原発巣が胃癌であった一例を経験したので報告する。

症 例

患 者 22 才、男子、学生

主 訴 激しい腰痛、38°C前後の発熱。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 5才の時自家中毒症、一年前より時々空腹時に胃痛を訴えている。

現病歴 昭和31年12月25日感冒にかかり37°C～38°Cの発熱がつづいた。32年1月12日頃より左肩胛部から左上腕部にかけて疼痛あり、同時に腰痛を訴えた。この腰痛は次第に強くなり体位変換の際殊に激しく、このため仰臥していることができなくなった。1月25日頃には鼻出血、歯齦出血、口蓋の出血斑、および注射後その部位に出血斑の残ることにきづいた。また食慾不振、全身倦怠感は強度となり、腰痛はますます激しく、これとともに38°C前後の発熱をとまうようになった。25日以後は新しい出血斑はないが紫斑病ではないかという某医の診断のもとに1月30日当科に入院した。

現症 体格中等度、栄養状態やや不良、体温38.7°C、脈搏数100、整、やや大、緊張良、血圧は130～70、顔面および全身の皮膚蒼白で顔貌はやや苦悶状であつた。眼瞼結膜は高度の貧血を呈し、口蓋に溢血斑3～4個を認めた。また軽度の歯齦出血があり左上第二大臼歯に潰瘍およびその部分から少量の出血があつた。口唇蒼白でチアノーゼはない。舌は湿潤白色の苔を被り、左側扁桃腺はやや肥大している。淋巴節の腫脹は右側頸部に小指頭大のもの1個を触れるほかは鎖骨上窩および腋窩では触れなかつた。肺肝境界は第6肋間、心濁音界正常、心尖部における搏動著明、心

Midori MURATA (Mikami Clinic, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College): A case of myelocarcinomatosis with pseudoerythrocytosis reaction caused by juvenile gastric cancer.

音は一般に亢進し心尖部第一音は不純であり、心基底部に収縮期雑音を聴取した。肺野は打診および聴診上変化はない。胸骨叩打痛は入院時には認められなかつた。腹部は軽度の鼓腸があり、肝脾をふれないが左季肋部に軽度の圧痛をみとめた。腹水はなく臍反射は膝蓋腱反射がやや亢進しているがその他は正常である。

りである。ベンスジョーンズ氏蛋白体は常に陰性であつた。糞便潜血反応は強陽性であるが寄生虫卵はみとめない。胃液検査では減酸症を呈していた。なお胃のレ線検査は患者が非常に重症であつたため遂に行うことができなかつた。赤沈値正常、出血時間、凝固時間はともにかなりの延長を認めた。ルンペルレーデ氏現象陰性、赤血球抵抗

第 1 表

一般臨床検査成績 (1)												
尿	色	調	褐色									
	濁	濁	(-)									
所見	反	応	酸性									
	比	重	1022									
見	蛋	白	ズルフォ5滴(+)									
	糖		(-)									
	ア	セ	トン	(-)								
	ピ	リ	ル	ピン	(-)							
	ウ	ロ	ビ	リン	(-)							
	ウ	ロ	ビ	リノー	ゲン	(正)						
	チ	ア	ゾ	反	応	(-)						
	沈	渣		赤血球 2~3個/1視 白血球 2~3個/1視 その他 (-)								
	ベ	ン	ス・	ジョ	ーンズ	氏	蛋	白	体	(-)		
	糞便所見	色	調	黒色								
臭		臭	正 常									
肝機能検査所見	虫	卵	(-)									
	潜	血	反	応	ベンチデン法 (+) グアヤックチンキ法 (+)							
B S P	高	田	氏	反	応	45分値 12.5%						
	モ	イ	レ	ン	グ	ラ	ハ	ト	7			
	ヒ	ー	マ	ン	ス	ヴ	ア	ン	デ	直	接	(-)
	ン	ベ	ル	ヒ	法	間	接	(±)				

一般臨床検査成績 (2)		
血清学的検査所見	総蛋白質量	7.02 g/dl
	アルブミン	4.26 "
	グロブリン	2.76 "
	A/G	1.54
	総ビリルビン量	0.68 mg/dl
赤沈値	中間値 10	
ルンペルレーデ氏反応	陰性	
赤血球抵抗(%)	最小 最大 0.48~0.38	
出血時間	15 分	
凝固時間	開始 7分30秒 終了 18分	
ヘマトクリット値	16	

も正常である。レ線検査で胸部、腰椎部、骨盤部、下腿部等に著変をみとめない。

血液像：末梢血液像は第2表に示すように高度の貧血があり血色素量 45%，赤血球数 263 万，色素係数 0.87 で低色性貧血である。網状赤血球数 24% でかなりの増加を示している。血球の大小不同症はなく、また変形赤血球も認められない。赤芽球は白血球数 200 個に対し 9 個出現している。白血球数は 5,600 で正常であるが好中球が多く骨髄球までの幼若白血球が少数ではあるが出現している。

骨髄像：骨髄穿刺は入院第2日目に施行したが採取できず、翌日再びこれを行いその結果は(第3表に示す)骨髄有核細胞数 32,600 で非常に減少している。なお赤血球系細胞が圧倒的に多く 68.8% を占めているのに対し、白血球系細胞は 31.2% となつている。

検査成績：一般臨床検査成績は第1表に示す通

第 2 表

末梢血液所見														
検査日		30/1	4/2	8/2	25/2	検査日		30/1	4/2	8/2	25/2			
赤血球数(万)		263	123	154	186	赤	大小不同	無	無	無	無			
白血球数		5600	4600	3800	3800		変形	〃	〃	〃	〃			
色素量(%)		45	30	30	42		網状赤血球	24%		30%	28%			
色素係数		0.87	1.2	1.0	1.1		血	巨赤芽球	好塩基性	0	2	0	0	
粒球数		18410		32110	11160	多染性		0	0	0	0			
						正染性		0	0	0	0			
白	好塩基球	0	0	0	0	球		大赤芽球	好塩基性	0	1	1	0	
	好酸球	0	1	0	0		多染性	1	4	2	0			
	骨髓芽球	1	1	0	0		正染性	0	0	0	0			
	好	前骨髓球	0	0.3	0		0	系	小赤芽球	好塩基性	0	4	1	1
		骨髓球	1	2.8	1.2		0		多染性	3	21	11	0	
		中後骨髓球	3.5	1.0	0.4		2		正染性	5	7	6	0	
桿核球		9.5	7.3	5.3	12	不明細胞								
球	分節球	73.0	66.0	76.8	70									
	リンパ球	大	8.5	17.6	12.3	6								
系	小	1	2.4	0.8	5									
	単球	2.5	1.5	3.3	5									

経過 以上の検査成績より悪性貧血あるいは赤血病かの疑いのもとに入院2日目より1日100cc宛の輸血を連続して行つたが貧血はますます高度となり、入院第6日目には赤血球数123万、色素量30%を示し、末梢血液像では巨赤芽球をみとめ白血球数330個に対して43個の赤芽細胞をみとめるようになった。各種抗貧血剤(ナグラボン1日2筒、フレスミン1日15γ、ホリアミン1日30mg)を使用し輸血も1日200ccに増量した。これらの治療を行つても39°C前後の発熱が依然としてつづき腰痛も激しくなり全身状態は漸次悪化してきた。入院第10日目にコーチゾン200mg使用したところ発熱は37°Cに下り食欲良好となり貧血も僅かに好転した。しかしコーチゾン使用を5日間で中止したところ再び発熱38°Cとなり再度コーチゾンを使用したのがこれに対しては何等の効果もみられなかつた。また大量に投与した各種抗貧血剤の効果もなく出血傾向が増加し貧血はさ

らに高度となり、その頃より著明な胸骨叩打痛を訴え頑固な鼻出血をともなうようになった。

骨髓穿刺の組織学的検査の結果は入院後10日目に腫瘍細胞と思われる細胞の集団をみとめ末梢血液中の幼芽型は悪性腫瘍の骨髓転移による結果として出現したものと診断された。なお骨髓穿刺は入院後再度胸骨、肋骨、腸骨等で行つたがいずれも採取できなかつた。入院第23日目頃より末梢血液像は漸次悪化し同時に赤芽細胞数が減少してきた。入院第31日目に右側第4肋骨部に骨膨隆をみとめたがこれは圧痛なく皮膚との癒着もない。3月11日入院第41日目に呼吸困難、意識濁濁を来し、遂に死亡した。

病理解剖所見

主な病理的所見はつきのごとくである。

- 1) 胃癌、前庭部の扁平小児手拳大の腫瘍および腫瘍表面の拇指頭大の浅い潰瘍。
- 2) 癌の転移、胸骨、腰椎、長管骨その他の骨

第 3 表

骨髓穿刺所見			％		
有核細胞数	32600				
赤血球系	原赤芽球	4.8(%)	骨髓芽球 0.3		
	大赤芽球	好塩基性	18.5	前骨髓球 0.5	
		多染性	5.1	骨髓球 3.2	
		正染性	0	後骨髓球 1.1	
		計	23.6	桿状核球 2.7	
	正赤芽球	好塩基性	14.7	分節核球	
		多染性	5.1		II 3.8
		正染性	7.5		III 6.7
		計	27.3		IV 4.0
	小赤芽球	好塩基性	2.9		V 1.1
多染性		5.1	リンパ球 2.7		
正染性		5.1	単球 3.9		
計		13.1	総計 31.2		
総計	68.8				
網状織内被細胞	0.5				
プラズマ細胞	0.5				

血傾向，全身臓器の顕著な血量減少および全身の点状皮下出血，脳，肺，腸粘膜，心包，肋膜，腹膜等に点状出血ないし出血斑がみとめられた。

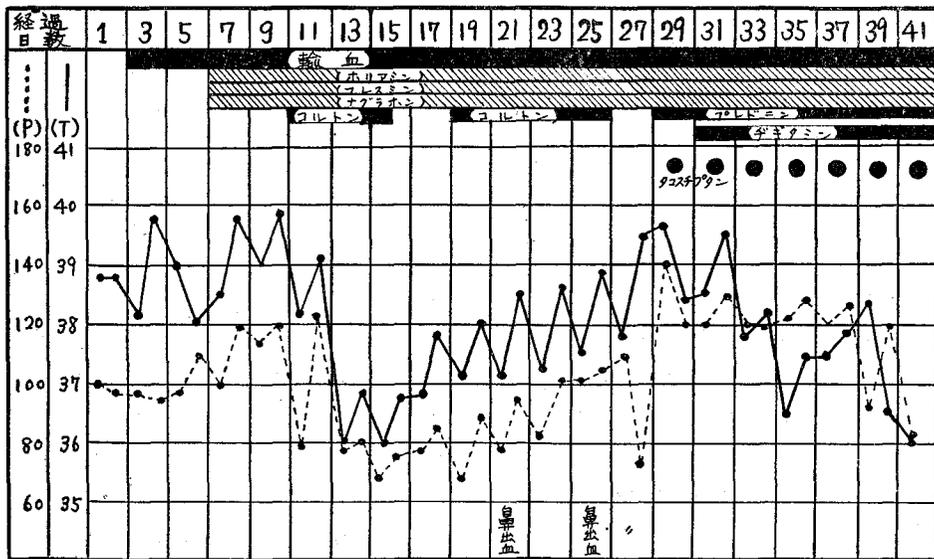
4) 脾臓における高度の骨髓外造血および亜急性性肺炎。(脾臓の重量は 250 gr である)

5) 腫瘍転移部以外の骨髓組織の異常増殖。

組織学的にみると一部腺癌の像を呈しているが浸潤部は硬性癌となつている。転移巣では単純癌の部分が多くところによつては腺様構造を示す傾向がみられた。

考 案

悪性腫瘍の骨髓転移の中で最も頻度の高いものは前立腺癌，乳癌等で胃癌が骨髓に転移をおこすことは一般に稀であるといわれている^{10) 13)}。Sutherland (1932)⁹⁾は癌の骨髓転移を来した 1032 例中，乳癌よりの転移は 393 例で最も多く前立腺癌のそれは 296 例でこれにつき胃癌の場合は僅かに 20 例であつたと報告している。このように胃癌の骨髓転移は少ないのであるが一方癌が骨髓に広汎に転移しそのため骨髓の造血機能障害がおこり癌としての症状よりむしろ血液疾患をうたがわしめるような臨床症状をあらわす，いわゆる骨髓癌腫症を呈するものの頻度は悪性腫瘍の中で胃癌が最も高い値を示している。



髓の広汎な結節状転移，なお肋骨に小鶏卵大の腫瘍転移がありその他，肺，左側副腎，後腹膜，肝門部淋巴節にも鳩卵大の腫瘍転移がみとめられた。

3) 骨髓癌腫症にともなう高度の貧血および出

骨髄転移癌による末梢血液像の変化はきわめて多彩で白血球数の増多，核左方推移，後骨髓球の出現，および類白血病反応等興味ある血液像を呈することは周知の通りであるが，本症例のごとく

流血中に多数の赤芽球が出現し同時に骨髄においても著明な赤芽細胞の増殖がみられる場合には、しばしば真性赤血病および赤血病類似疾患（溶血性貧血，悪性貧血，クーリー貧血，白血病，真性ポリチテミーの末期における赤芽球症等）との鑑別が必要となる。これら諸疾患の中とくに真性赤血病との鑑別は臨床上容易でなく多くの人々が両者の鑑別には充分吟味の必要があることを強調している。

ここで臨床上問題となるのは両者の血液学的所見であるがその鑑別根拠として赤血病の場合に出現する赤芽細胞はその形態が著しく病的であること，すなわち①核の不正および多型性，②パラエリトプラステン或はヘモチトプラステンの出現，③Hiatus erythraemicusの存在等の所見をあげることができる。これに対し類赤血病反応においては赤芽球の殆んどが成熟型で幼若型が少ないこと，さらに正染色および多染性赤芽球が増加していること等が特徴的であるとされている。しかし千田氏等は病的赤芽球の特徴としての核の多型性が類赤血病反応の場合にもみられることを指摘し，多型性の核を有していても幼若型にとほしく，多染性および正染色赤芽球の増加がみられる場合には赤血病と速断してはならないといっている。この症例では末梢血および骨髄における赤芽球の形，大きさはほぼ正常で類赤血病反応によるものと考えることができる。

病的赤芽球の確認が両者の鑑別に重要な因子をあたえることはいうまでもないが，決定的な因子となるものは骨髄穿刺による癌細胞の発見，および原発巣の発見であろう。ここで留意すべきは骨髄癌腫症の場合の原発巣は局所での発育が非常におそく剖検によつて辛うじて発見される程の小さいものもあり，癌としての自，他覚的症狀を欠くことが多いところから胃癌に対して注意をむけないことで，この点も診断を困難にする一原因となるであろうと考えられる。

癌の骨髄転移による赤芽球増多の機序については今日なお2つの説がある。①は腫瘍細胞の増殖によりその周辺の骨髄系細胞が反応性増殖をおこしてくる結果とするものであり，②は骨髄の造血機能が腫瘍細胞の侵襲により障害されその代償としての骨髄外造血によるものとする説でこれはRohr, Wintrobe等の支持しているところ

のものである。本邦においても骨髄外造血を支持するもの，また骨髄の機能亢進によるものとするものさまざまで一定していない。本反応をおこしているものすべてに骨髄転移が証明されるとは限らないし，また広汎な骨髄転移をきたしていても血液像に著明な変化をみないこともあるところからこれ等の機序に関してはなお不明な点が多いのである。本症例を剖見所見より考察してみると腫瘍転移部以外の骨髄組織が異常な増殖をしめしているところから腫瘍細胞の増殖が一原因をなすものであろうということは疑いのないところであるが，一方脾臓に高度の骨髄外造血をみとめることから，Rohrの説を全く否定することはできない。名尾氏らものべているごとく結局両者の作用が相まつて流血中に多数の赤芽球出現を招いたものとするのが至当であると思われる。

結 語

本症例は激しい腰痛，齒齦出血と38°C前後の発熱を主訴とし，検査所見で高度の貧血および多数の赤芽細胞の出現をみとめた。さらに骨髄穿刺では有核細胞数は減少しているにもかかわらず赤血球系の細胞が非常に増加しこれの68.8%に対し白血球系のもは31.2%であつた。以上の所見から臨床的に急性赤血病或は悪性貧血を疑つて輸血および各種抗貧血剤の使用を強力に行つたが効果なく，再度の骨髄穿刺における組織学的検査の結果腫瘍細胞を見出し悪性腫瘍による骨髄転移が考えられた。しかし患者が非常に重態のため胃のレ線検査を行うことができず，また胃癌を疑わしめるような臨床像を欠いていたため生前にはこれを察知することができず死後剖検によつて胃癌が原発巣であることを確認した一例である。

稿を終るに当り，御指導，御校閲を賜つた三神美和教授ならびに，小山千代助教授，また種々御助言いただいた荒木仲講師に深く感謝致します。

なお，病理解剖に種々御教示いただいた本学病理学教室今井三喜教授に深謝いたします。

(本論文の要旨は第23回東京女子医科大学々会総会に報告した。)

参 考 文 献

- 1) Naegeli, O.: Diff. Diag. in d inn. Med. (1936)
- 2) 千田信行; 日臨 11 871~879 (昭 28)
- 3) 名尾良憲; 日内会誌 45 658 (昭 31)
- 4) 平石克平; 東京医事新誌 68 60 (昭 26)
- 5) 岡野錦彌; 癌 9 (43) 2 (1952)

- 6) 四戸隆太郎；診断と治療 42 729 (昭 29)
- 7) 横田 暉；医療 12 54~59 (昭 33)
- 8) 木島滋二；日臨 15 84~91 (昭 32)
- 9) Sutherland, C.G. : A.J. Cancer., 16 1457 (1932)
- 10) Geschickter, C. : Radiology, 16 172 (1931)
- 11) Wintrobe, M. : Clinical Hematology, (1952)
- 12) Rohr, K. : Das. Menschliche Knochenmark, (1949)
- 13) Golden, M. D. : Diagnostic Roentgenology, 560~565 (1948)
- 14) 石垣征矢男；日内会誌 41 141 (1952)
- 15) 中尾喜久；日臨 16 23~29 (昭 33)
- 16) 鈴木可信；日内会誌 40 601 (昭 27)
- 17) 名尾良憲；日血会誌 14 224 (昭 26)
- 18) 中尾喜久；日血会誌 7 110 (昭 18)
- 19) 小野田敏郎；臨消 2 619 (昭 29)
- 20) 中川定明；倉敷中央病院年報 25 162 (1954)
- 21) 三宅 仁；綜臨 5 198 (1956)
- 22) 翁 久雄；名古屋医学 66 434 (1952)
- 23) 小宮悦造；綜臨 2 237 384 (昭 28)
- 24) 小宮悦造；臨血 157 (1949)