

## 症 例

### 原発性骨髓線維症の経過中脳病変で死亡した1例

赤川 直次<sup>1)</sup> 伊藤 信夫<sup>1)</sup> 中田 和義<sup>1)</sup> 市川 誠<sup>1)</sup>  
石亀 広樹<sup>1)</sup> 重松 秀一<sup>1)</sup> 川 茂幸<sup>2)</sup> 斉藤 博<sup>2)</sup>

1) 信州大学医学部第一病理学教室

2) 信州大学医学部第二内科学教室

#### PRIMARY MYELOFIBROSIS ASSOCIATED WITH THE SIGNIFICANT CEREBRAL LESION —REPORT OF AN AUTOPSY CASE—

Naoji AKAGAWA<sup>1)</sup>, Nobuo ITO<sup>1)</sup>, Kazuyoshi NAKATA<sup>1)</sup>, Makoto ICHIKAWA<sup>1)</sup>  
Hiroki ISHIGAME<sup>1)</sup>, Hidekazu SHIGEMATSU<sup>1)</sup>, Shigeyuki KAWA<sup>2)</sup> and  
Hiroshi SAITO<sup>2)</sup>

1) Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

2) Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

AKAGAWA, N., ITO, N., NAKATA, K., ICHIKAWA, M., ISHIGAME, H., SHIGEMATSU, H., KAWA, S. and SAITO, H. *Primary myelofibrosis associated with the significant cerebral lesion —Report of an autopsy case—*. Shinshu Med. J., 28: 515-524, 1980

An unusual case of primary myelofibrosis (PMF) associated with the significant cerebral lesion in a 60-year-old female was reported. She had a clinical course of about three years and six months primarily with a chief complaint of abdominal distension.

For the last four months she had been suffering from cerebral symptoms. As the course of the cerebral symptoms was very complicated, either hemorrhage, abscess or neoplasm in the brain had been suspected clinically by turns. Finally, she died of cerebral hernia.

At autopsy, the cerebral hemorrhage was considered to be the immediate cause of the cerebral hernia. Beyond expectations, an occult cancer of the left lung was found to metastasize to the cerebral hemorrhagic region. A correlation between the cerebral hemorrhage and the cerebral metastasis of the lung cancer was speculated. In addition, the diagnosis and the pathogenesis of PMF were discussed.

(Received for publication; April 8, 1980)

Key words: 原発性骨髓線維症 (primary myelofibrosis)

脳出血 (cerebral hemorrhage)

肺癌 (lung cancer)

## I 緒 言

骨髓線維症は1876年 Heuck<sup>1)</sup>が、著しい肝脾腫、貧血、leukoerythroblastosis および骨髓の線維化を示す2例を最初に報告して以来、病態の多面性から、種々の名称が付けられている<sup>2)</sup>。骨髓線維症という名称は Mettier<sup>3)</sup>により最初に名付けられた。Erf<sup>4)</sup>はそれを原発性と続発性に分類し、原因ないし基礎疾患を把握し得ないものを原発性と名付けた。

今回、著者らは、原発性骨髓線維症(以後PMFと略す)に潜在性の肺癌が併発し、しかも直接死因となった脳出血部位にその癌の転移を認めたので、報告する。

## II 症 例

臨床診断: PMF, 膠芽細胞腫の疑い

60才女性。主訴は腹部膨満。家族歴では特記すべきことはない。現病歴では、生来健康で、農業に従事していた。昭和50年夏頃より腹部膨隆に気付いていた。昭和51年3月上記症状を訴え当院第一外科を受診し、肝脾腫および骨髓生検(P-51159)によりPMFと診断された。併発している高血圧(180/80~150/74 mmHg)と心雑音のため、第二内科に転科し、外来にて経過を観察していた。昭和52年頃より、下肢の浮腫等の心不全症状が出現し、強心剤、利尿剤の投与を受け、経過は順調であった。昭和53年9月頃より頑固な頭痛が出現し増強するため、某病院に入院・加療を受け、頭痛は軽快したので退院したが、11月14日午前3時頃、突然激しい頭痛に襲われ、午前8時には四肢麻痺になり、発熱、意識混濁もあり、某病院に再入院した。頭部CT scan(写真1)より脳出血が疑われたが、脳血管撮影では血管の圧排像が認められた。腰椎穿刺では初圧100mmHg、髄液はxanthochromiaであった。入院中、左半身麻痺を残して症状は軽快して来たので、12月4日精査のため第二内科に転院した。入院時、血圧110/50mmHg、意識明瞭、表在リンパ節腫大なく、貧血を認めた。心尖部に収縮期雑音が聴取され、腹部では肝脾の著しい腫大を認めた。神経学的には、左バビンスキー反射陽性で、自立歩行は不能

表1 検査成績

末 梢 血 液 像				
検査年月日	昭和51年 3月	昭和52年 1月12日	昭和53年 12月4日	昭和54年 1月29日
検査事項				
赤血球数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	323	385	285	311
血色素量(g)	8.8	11	10.5	9.1
赤芽球(/100)	1	3		1
anisocytosis				+
tear drop cells			+	
白血球数 ( $/\text{mm}^3$ )	3,100	6,400	6,600	5,100
白				
好				
中				
血				
球				
性				
(%)				
好酸球	0	1	0	0
前骨髓球	2	2	5	0
骨髓球	5	7	2	3
後骨髓球	1	4	6	10
桿核球	11	31	34	17
II核球	10	17	6	29
III核球	1	1	2	9
IV核球	0	0	1	0
好塩基球	1	1	1	1
単球	3	7	4	4
リンパ球	0	2	2	3
異型細胞	46	28	37	22
血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	20	0	0	0
その形態異常	13.9		8.6	10.2
好中球アルカリ・フォスファターゼratio及びscore				
		ratio(%)	score	
昭和53年12月14日		42	112	
昭和54年1月9日		81	207	

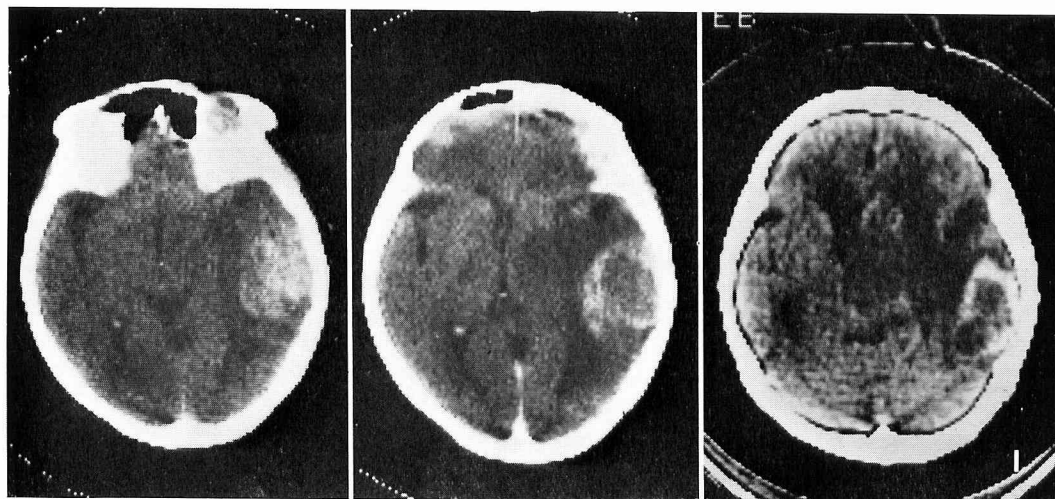
血清ビタミン B<sub>12</sub>

昭和54年1月9日 3,200&lt; pg/ml

であった。入院後、リハビリテーションを開始し、杖歩行まで可能になったが、頭重感が残っていた。この時点で、PMFについては進退なく、脳病変については、症状が軽快して来ていることから脳出血を確信し

写真1: 頭部CT scan像、経過中の右側頭葉領域の病変の変化(最初は比較的均一なdensityをもった病変であったが、次第に中心部がlow densityになり周囲にhigh densityな被膜様病変を形成し、著明なmidline shiftを認める)。

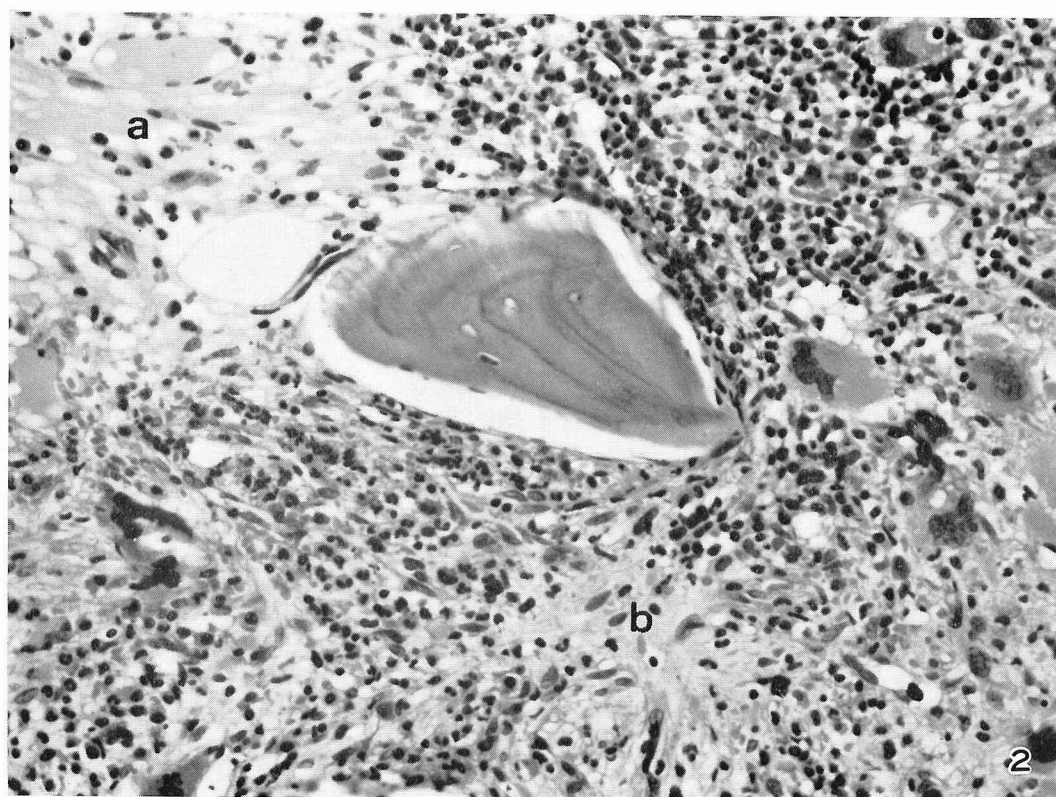
写真2: 骨髓生検像(P-51159), a: 血漿成分の滲出巣。b: 線維化巣(線維芽細胞が目立つ)。  
HE染色,  $\times 250$



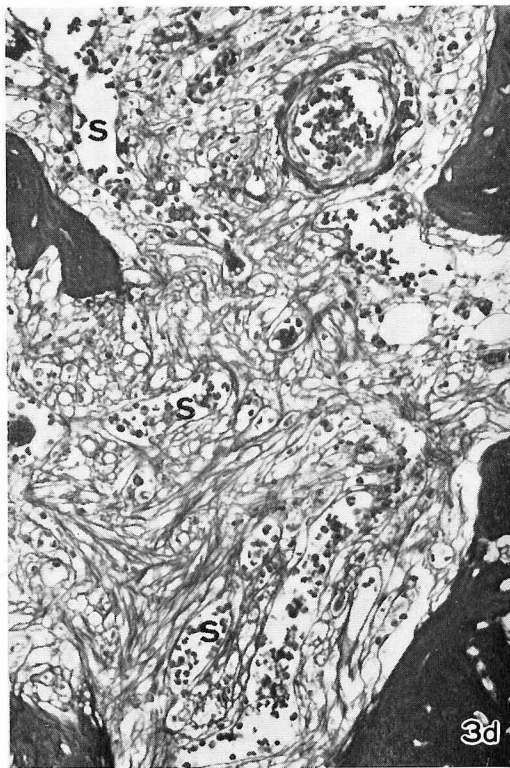
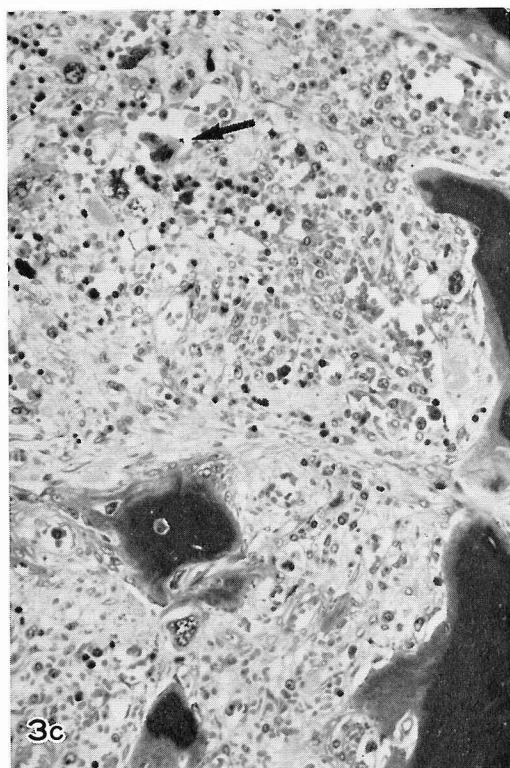
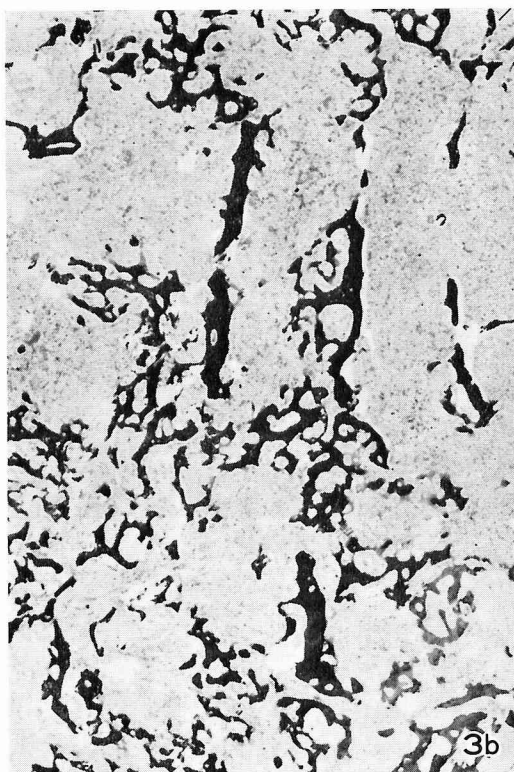
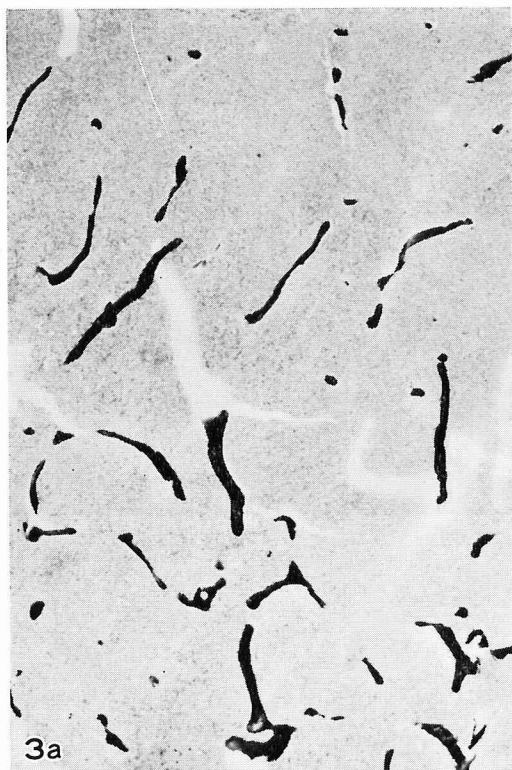
Nov. 14, 1978

Nov. 24, 1978

Feb. 5, 1979



No. 5, 1980



ていた。昭和54年1月末に退院を予定していたが、1月29日頑固な頭痛が再来。2月1日右鼻瘻ができ、2月3日には起床できず、2月4日頃から意識は混濁し、尿失禁し、左腱反射亢進、左バビンスキー反射が著明となった。鼻瘻に対しては抗生物質を静注し、治療傾向にあった。2月5日意識状態が悪化したので、脳外科に検診を依頼した。その結果、頭部CT scan (写真1) で右側頭葉領域に被膜様病変を有する low density な部分があり、その周囲に広範な浮腫性病変が拡がっていることおよび鼻瘻の存在から、脳膿瘍を疑い、2月6日排膿を目的に脳穿刺を行った。しかし膿は認められなかったため、原発性脳腫瘍(膠芽細胞腫)が疑われた。術後、昏睡状態となり、瞳孔不同、徐脈、チェーン・ストークス様呼吸などの諸症状から頭蓋内圧が著しく亢進していると判断し、減圧術を行った。術後一時、痛覚刺激に対する反応が改善したが、同日呼吸停止し、2月8日死亡した。全経過中の検査成績の概要は表1、写真1に示した。なお、PMF に対する治療は輸血のみであった。

### III 病理形態学的検索結果

#### A 骨髓生検所見

P-51159 (写真2) (昭和51年3月左腸骨): 骨髓の線維化は剖検時に比して軽いが、線維芽細胞の増生が強かった。造血細胞では、bizarre な巨核球の著しい増生があり、赤芽球系細胞の集団的増生も目立った。顆粒球系は低形成性であり、成熟細胞の比率が大きかった。好酸球が増生していた。脂肪髄が残存しており、所々に血漿成分の滲出巣を認めた。

P-65196 (昭和53年12月25日右腸骨): 骨髓は前回の標本より線維化が軽かった。しかも巣状に造血細胞巣があり、脂肪髄が残存していた。一部に滲出性病変も認めた。造血細胞巣の構成は、大体前回と同様であったが、赤芽球系は低形成性になっていた。

#### B 剖検所見 (S-3903)

骨髓 (写真3): 剖検時における胸骨および脊椎椎体の骨髓は肉眼的に硬度を増し赤色調を減じていた。大腿骨骨髓は他の部位に比して硬くなく、赤味があっ

た。組織学的に、前二者では骨梁の増加と骨梁間の線維化が著しかった。胸骨および脊椎椎体の中心部では辺縁部に比して、線維化や骨梁の増加は弱く、造血細胞がびまん性に疎に分布し、脂肪髄はほとんどなかった。辺縁部では、骨化、線維化が著しいために全く造血細胞を認め得ない所もあった。造血細胞中で目立つのは、bizarre な巨核球の極めて強い増生で、核は大きくいびつで、6核くらいまでのものがあった。赤芽球、顆粒球系は低形成性であった。顆粒球系の成熟過程には乱れはなかったが、成熟球は少なかった。一方、好酸球の増生があった。髄索に好銀線維の著しい増生があるため、骨髓の構造は改築され、脾の好銀線維構造に類似していた。拡大変形した洞内には、未熟な顆粒球、赤芽球、巨核球が認められた。

脾臓 (写真4): 1,900 g、腹腔の左半分以上を占め、硬度を増し、小梗塞巣を認めた。径2 cm までの多数の結節性髄外造血巣があった。組織学的には、リンパ濾胞は萎縮・残存していたが、大部分は消失していた。髄索は拡大し好銀線維の増生を認めた。fibrinolysis は目立たず、脾材への細胞浸潤は認められなかった。三系統の造血細胞を認め、その構成は骨髓に似ていた。

肝臓: 2,090 g、腫大し、赤褐色を呈していた。組織学的には、小葉構造の乱れはなかった。類洞内に数個の未熟な顆粒球、巨核球、赤芽球を少数認めた。

リンパ節: 腫大はなく、むしろ萎縮性で、洞壁に接して巨核球を認めた。

肺臓 (写真5): 左/320 g、右/800 g。右肺は含気に乏しかった。左肺 S<sub>0-a</sub> の胸膜下に、胸膜の陥凹を伴った炭粉沈着の強い1.5 × 1 × 1 cm 大の癌を認めた。両肺に径0.5 cm 大に至る少数の転移巣が散在していた。両肺に気管支肺炎があり、右肺に強かった。組織学的に癌は良く分化した腺管腺癌で、所によって低分化の像を示していた。

脳 (写真6): 1,300 g、腫大し軟らかかった。右側頭葉(上、中側頭回)領域中央を中心にして8 × 6 × 6 cm 大の出血巣があり、脳実質は開頭窓に盛り上がっていた。上記の出血巣は右島部をも巻き込み、右

写真3: 剖検時の骨髓像

- 3 a: 正常の骨梁分布。Giemsa 染色, × 3
- 3 b: 本例の骨梁分布。Giemsa 染色, × 3
- 3 c: 本例の骨髓像。骨梁から骨髓腔へのびる新生骨 (endosteal new bone formation), 拡張し変形した洞内の未熟な顆粒球, 赤芽球, 巨核球 (矢印)。HE 染色, × 250
- 3 d: 本例の骨髓像。骨髓構造の著明な改築。S: 洞。銀染色, × 250

側脳室およびクモ膜外へ穿破し、右大脳半球クモ膜下には脳底部を除いて広範なクモ膜下出血があった。脳内出血巣の周囲には、広範な浮腫が広がり、右側脳室、右基底核、大脳縦裂は著しく左方へ偏位していた。また、右下側頭回後方領域に $3.5 \times 3.5 \times 3.5$  cm大の新鮮な梗塞巣を認めた。海馬回（右>左）、小脳扁桃、帯状回それぞれヘルニアがあり、橋出血を認めた。脳底動脈の硬化は軽かった。組織学的には、脳出血巣周囲に変性に陥った癌細胞巣を散見した（写真7）。その癌細胞巣周囲には、星細胞の反応性増殖を認めた。また出血巣周囲に散在性の hemosiderin の沈着巣があった。血管に著変なく、脳膜、脳実質内には明らかな髄外造血巣は認められなかった。剖検時、脳病変からの細菌培養は陰性であった。

#### C. 病理解剖学的診断（S—3903）

- 1 骨髄硬化症（あるいは、広義の PMF）
- 2 左肺 S<sub>9-a</sub> 原発の小さな肺癌  
（転移：両肺門部および傍気管リンパ節、両肺、大脳右側頭葉）
- 3 大脳右側頭葉の出血と高度の脳ヘルニア
- 4 排膿術および減圧術のため右側頭部開頭術後の状態。

### IV 考 察

#### A PMF の診断について

PMF は Rohrer<sup>5)</sup> や Dameshek<sup>6)</sup> により三つの主要徴候があげられている。すなわち、1) 骨髄のびまん性線維化、2) leukoerythroblastosis、3) 髄外造血を伴った脾腫である。この三つの項目に、前述した“原因ないし基礎疾患が把握できないもの”の項目を加えれば、PMF の診断の基準はより明確となる。

さて、本例は60才女性で、全経過を通じ、赤血球数は $550 \sim 227 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、anisocytosis、tear drop poikilocytosis が認められ、末梢血中に赤芽球の出現をみている。白血球数は $3,100 \sim 20,000/\text{mm}^3$ 、その分画では著しい左方移動があり、未熟の顆粒球の比率は22～13%で、主に後骨髄球と骨髄球であった。血小板数は $3 \sim 15 \times 10^4/\text{mm}^3$ で形態異常を伴っていた。白血球アルカリ・フォスファターゼ値は高値を示さず、

ビタミン B<sub>12</sub> が高値を示した点は、慢性骨髄性白血病を疑わせたが、白血球数、脾の剖検所見より慢性骨髄性白血病は否定された<sup>7)</sup>。

肺癌と骨髄の線維化との関連<sup>8)</sup>も問題になるが、癌細胞の骨髄への転移が骨髄の線維化の前提条件とするならば、本例の肺癌は骨髄の線維化の原因とはならない。何故なら、骨髄には肺癌の転移巣は検出されなかったからである。

以上の様に、本例の臨床所見は従来<sup>9)10)</sup>によく一致しており、前述した4項目の診断の基準を満足しているので PMF と診断するのが妥当である。

#### B 合併症としての脳病変について

一般的に PMF に伴う脳症状は、頭蓋内出血や頭蓋内髄外造血巣の形成に起因することが多い。Silverstein<sup>11)</sup> は PMF の13.2%が脳出血で死亡したと報告している。一方 Ligumski<sup>12)</sup> は11例中3例に径3 cm大に至る頭蓋内髄外造血巣の存在を認めている。

本例の脳に関する出来事は、4カ月間の経過があり、この間の頭痛、運動麻痺、意識状態に関する経過や、頭部 CT scan を中心とする検査所見からしても、その病変は複雑であると思われるが、臨床所見から、次の4つの問題点が提起されるであろう。

① 第一回目の麻痺症状を発生させた脳病変は何であったか。

② 最後の5日間の意識混濁を発現させた脳病変は何であったか。

③ 死亡2日前、脳膿瘍の診断のもとに排膿手術を行った後、脳圧亢進症状がさらに悪化した理由は何か。

④ 頭部 CT scan で、脳膿瘍と間違えられる程の被膜様病変を形成したものは何か。

これらの問題点を、前記した剖検所見および臨床所見から推察すると、①は、突然の発症、xanthochromia の脳脊髄液およびリハビリテーションが奏効したことから、脳出血によると推定される。しかし、この時点で癌の転移巣が併存していなかったとは言い切れない。②は、発症が徐々にしかも確実に進行して来たことから考えて、癌の転移巣の発育とそれに伴う出血によると推測される。③は、この時期の前後で凝固系の検索がなされていないので根拠に乏しいけれども、

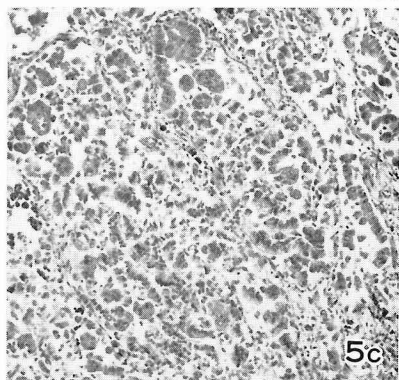
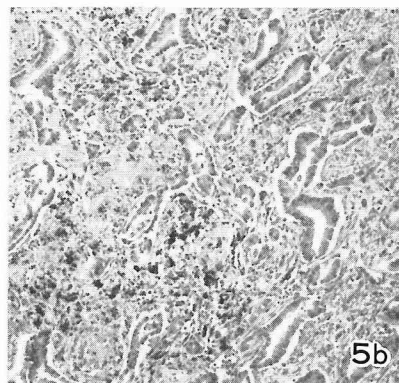
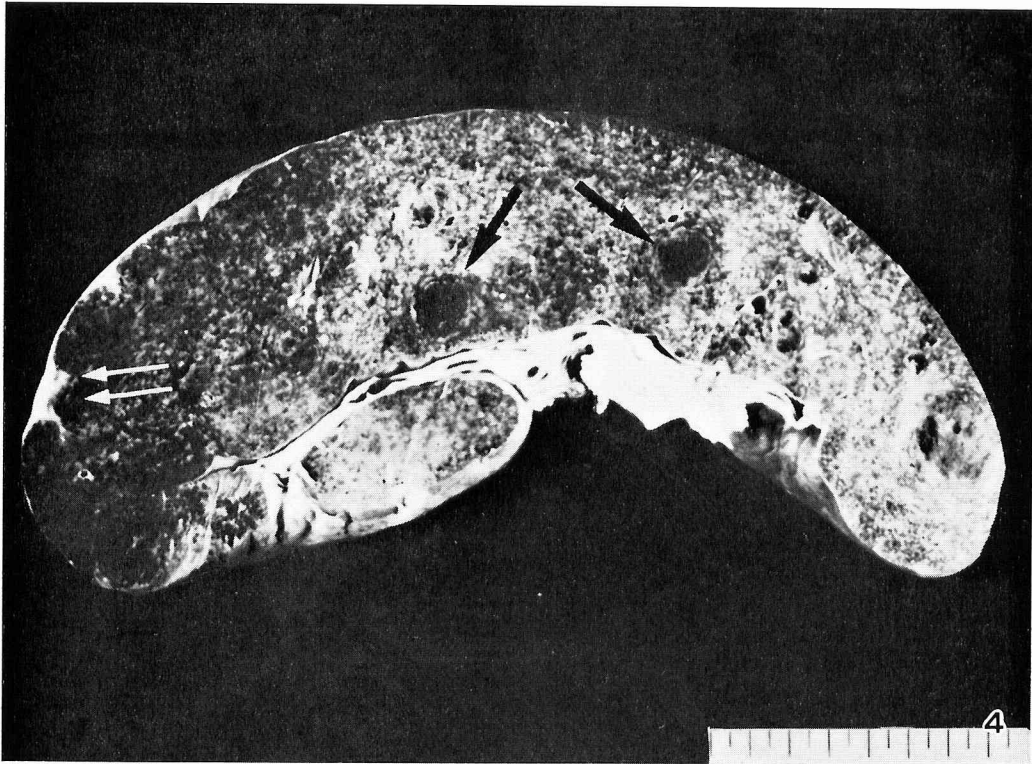
写真4：脾臓。結節性の髄外造血巣（黒い矢印）と小さな梗塞巣（白い矢印）。

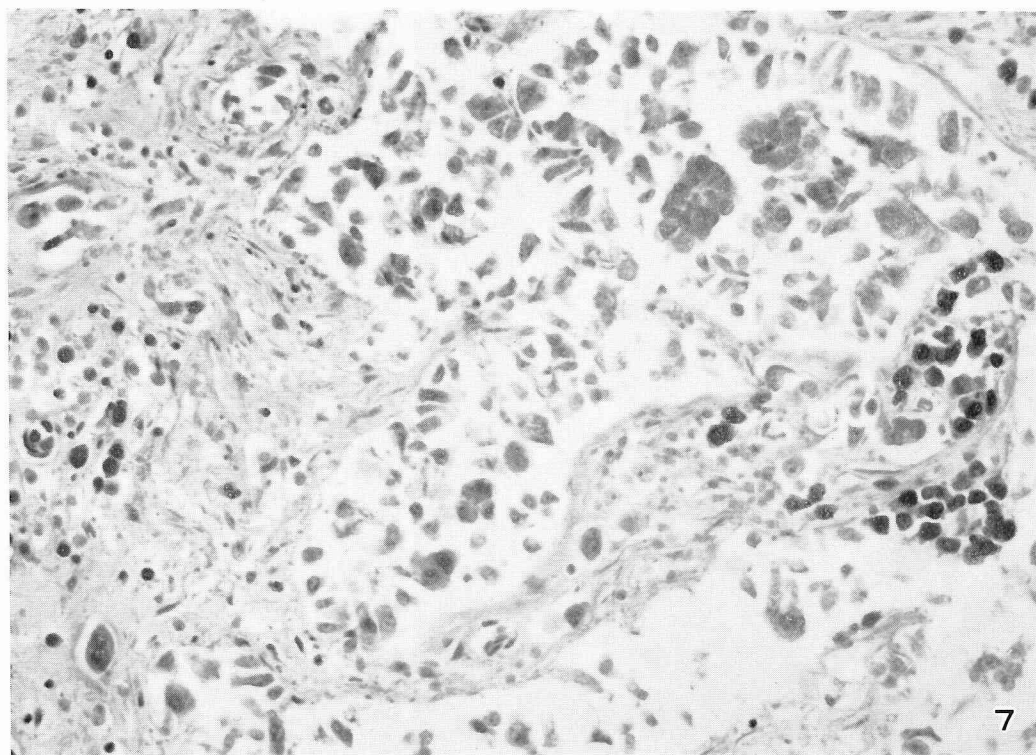
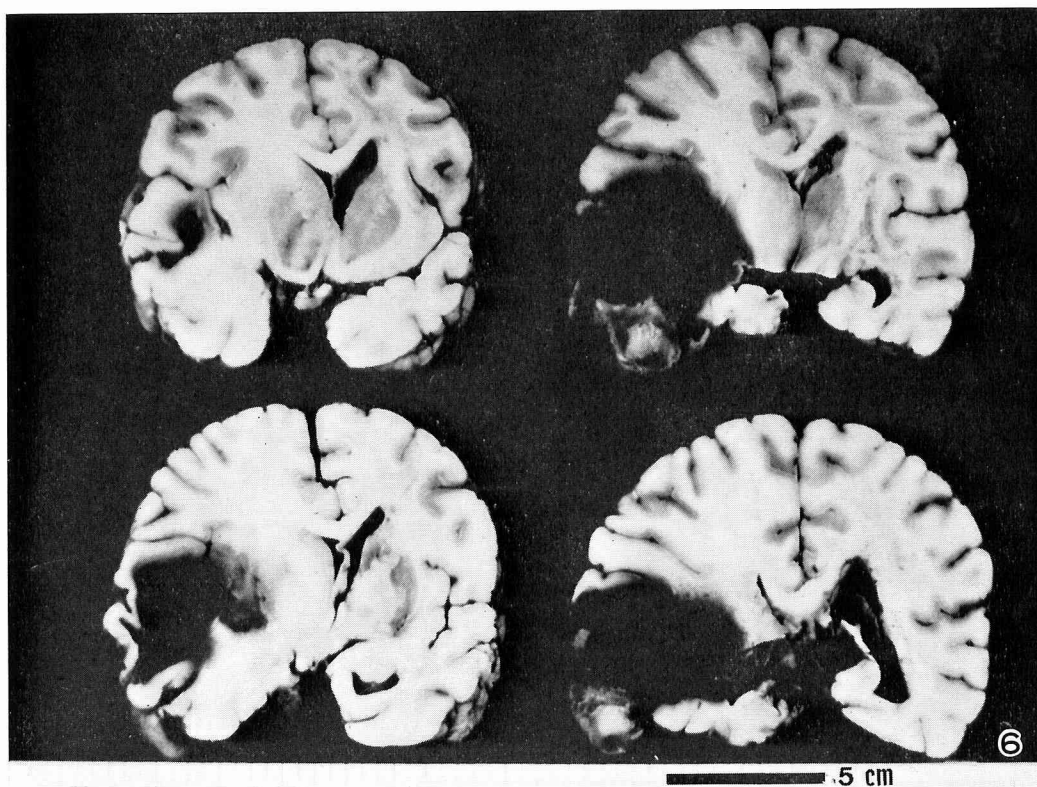
写真5：肺臓。

5 a：左肺臓 S<sub>9-a</sub> 胸膜下の原発巣。

5 b：大部分を占める well differentiated adenocarcinoma (tubular type), HE 染色,  $\times 100$

5 c：一部に認められた poorly differentiated pattern. HE 染色,  $\times 100$





凝固系の異常が正常人ではありえない出血の促進を、排膿手術によってもたらしたと想像される。④については、肉眼的・顕微鏡的にも、それを証拠立てる所見を得られなかった。加うるに、脳出血の一部は、hemosiderin が沈着<sup>13)</sup>していることから、少なくとも5日間以上は経っているといえる。

以上の様に、剖検所見のみから、おのおの脳症状が出現した時期にそれぞれの様な脳病変が対応していたかを考えることは、必ずしも容易ではない。なぜなら、その考察の根拠となる剖検所見は、過去の病変をも巻き込んでいられると思われる新鮮な大きな出血巣と、その周囲の顕微鏡的にしか残存していない癌転移巣、および軽い hemosiderin の沈着の3主要所見しかなかったからである。

なお PMF に悪性腫瘍の合併する頻度は、3.8~5.3%であると言われている<sup>10)11)</sup>。

#### C PMF の病理発生について

これについては、大別して2つの対立する見解がある。1つは反応性疾患<sup>2)14)</sup>であるとする立場と、腫瘍あるいは腫瘍様増殖性疾患<sup>5)6)</sup>であるとする立場の2つである。反応性疾患とする立場の中で、従来から遷延感作<sup>2)14)</sup>を基盤にした考え方があるが、最近 Lewis<sup>15)</sup>は PMF の症例の末梢血中に immune complex を高率に有する phagocyte を証明し、本症を自己免疫の基盤をもった疾患として位置付けている。

本例では、骨髓生検所見で血漿の滲出像が認められている点から PMF を反応性疾患と考えたい。また感染し易さから免疫異常を示唆できるものと考えられる。

#### V 結 語

60才女性で、全経過約3年半の PMF の症例を報告した。経過途中から脳症状が前景にたち、最期は脳ヘルニアで死亡した。頭部 CT scan を中心とした検査所見は、診断が脳出血、脳膿瘍、原発性脳腫瘍と二転三転する程解析が困難なものであった。剖検によっても、経過中の脳症状および検査所見に対応するその時々の脳病変を捉えることはむずかしく、類推の域を出なかった。しかし、潜在性肺癌の脳転移と PMF の合併症の一つとしての凝固異常が、この脳病変の経過と診断を複雑にしたものと考えられた。

本例は昭和55年1月19日の本学総合講義において、

CPC の症例として呈示され、前述の事柄が討議された。なお骨髓生検標本の検索を許可された中央検査部病理丸山雄造助教授に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Heuck, G. : Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut-resp. Knochenmarks-befund. Virchows Arch (Pathol Anat), 78 : 475-496, 1879
- 2) 河合博正 : 骨髓線維症の病理. 信州医誌, 13 : 1-8, 1964
- 3) Mettier, S. R. and Rusk, G. Y. : Fibrosis of the bone marrow (Myelofibrosis) associated with a leukemoid blood picture. Am J Pathol, 13 : 377-388, 1937
- 4) Erf, L. A. and Herbut, P. A. : Primary and secondary myelofibrosis. Ann Intern Med, 21 : 863-889, 1944
- 5) Rohr, K. : Myelofibrose und Osteomyelofibrose (Osteomyelo-reticulose-Syndrom). Acta Haemat, 15 : 209-234, 1956
- 6) Dameshek, W. : Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood, 6 : 372-375, 1951
- 7) Tanaka, N. : Pathological Study on Myelofibrosis. Acta Haemat Jap, 26 : 301-346, 1963
- 8) McIlmurray, M. B., Ryrie, D. R. and Fletcher, J. : Carcinoma of the lung presenting with a myeloproliferative disorder. A report of two patients. Postgrad Med J, 53 : 702-704, 1977
- 9) Bouroncle, B. A. and Doan, C. A. : Myelofibrosis. Clinical hematologic and pathologic study of 110 patients. Am J Med Sci, 243 : 697-715, 1962
- 10) Pitocock, J. A., Reinhart, E. H., Justus, B. W. and Mendelsohn, R. S. : A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis. Ann Intern Med, 57 : 73-84, 1969

写真6 : 脳出血。

写真7 : 脳出血巣周囲の一部に認められた癌の転移巣。HE 染色, ×250

- 11) Silverstein, M. N. and Linman, J. W. : Case of death in agnogenic myeloid metaplasia. Mayo Clin Proc, 44 : 36-39, 1969
  - 12) Ligumski, M., Polliack, A. and Benbassat, J. : Case report : Myeloid metaplasia of the central nervous system in patients with myelofibrosis and agnogenic myeloid metaplasia. Report of 3 cases and review of the literature. Am J Med Sci, 275 : 99-103, 1978
  - 13) Zollinger, H. U. : In "Pathologische Anatomie. Bd 1. Allgemeine Pathologie", Zollinger, H. U. (ed.), pp. 67-75, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975
  - 14) 岡林 篤, 大谷 彰, 石毛憲治 : 骨髓線維症症候群の探求. 旭中央病院医報, 1 : 1-13, 1979
  - 15) Lewis, C. M. and Pegrum, G. D. : Immune complex in myeloproliferative disorders. Lancet, 2 (8049) : 1151-1153, 1977
- 

(55. 4. 8 受稿)