

症 例

Banti 症候群と考えられ、脾摘が行われた 原発性骨髓線維症の一部検例

酒 井 康 弘

信州大学医学部第二病理学教室 (指導: 那須 毅教授)

AN AUTOPSY CASE OF PRIMARY MYELOFIBROSIS, SPLENECTOMIZED UNDER SUSPICION OF BANTI'S SYNDROME

Yasuhiro SAKAI

Department of Pathology, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. T. Nasu)

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

I 緒 言

骨髓における線維増殖, 末梢血液における幼若な白血球及び赤芽球の出現, 髓外造血を伴い肝脾腫大などを特徴とする骨髓線維症¹⁾は, 本態に関して議論の多い疾患である。

1879年, Heuck²⁾が白血病に合併した骨髓の線維化と硬化を示す症例を報告し, その後同様の症例³⁾や, 白血病を伴わない骨髓線維症, 又は真性多血症から移行したと思われる骨髓線維症などが見出されるようになった。

このように骨髓の線維化ないし硬化を示す症例は, 臨床的ならびに病理学的に多彩な像を示すことが多く, それらの特徴をとらえた種々の名称が用いられているが, 一般には Mettier, Rusk⁴⁾, Erf, Herbut⁵⁾等の記載にならい骨髓線維症 (myelofibrosis) と総称されている。

また慢性骨髓性白血病や真性多血症などとの関連から, 本症を myeloproliferative disorders の一型と考える人も多い⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

このたび著者は, 著明な貧血と脾腫のため Banti 症候群と診断され脾摘が行われたが, 貧血は持続し骨髓

生検で骨髓線維症と診断され, その後血清肝炎を併発し亜急性肝萎縮症を生じて死亡した一部検例を経験したので報告する。

II 症 例

56才の男性。家族歴に特記すべきことはない。既往歴では27才時に腸チフス, 30才時に急性肋膜炎に罹患した。現病歴は, 昭和40年5月(55才), 某医に貧血(Hb 30%)を指摘され, 約600mlの輸血を受けたが改善せず, 6月末, 某病院に入院した。その際貧血と脾腫が認められ, Banti 症候群と診断され, 脾摘が行われた。しかしその後も貧血が改善されないため, たびたび輸血(総量 2,000ml)が行われ, 41年9月信大付属病院第二内科に入院した。

入院時, 貧血と軽度の肝腫大があり, 末梢血液中に幼若白血球と有核赤血球が多数認められ, 大小不同の赤血球や涙滴変形赤血球なども散見された(表1)。骨髓穿刺では内容を採取出来ないため骨髓生検を施行し, 骨髓線維症と診断された。翌年3月血清肝炎を併発し(表2, 3)4月19日死亡した。

表 1 検 査 成 績

検 査 年 月 日	41.		42.		
	9.4	11.1	12.1	4.11	4.17
赤血球数($\times 10^4$)	161	275	295	260	247
血色素量(%)	28	60	56	53	25
網状赤血球数(%)		20			
白血球数	4600	6500	10500	8700	7900
血小板($\times 10^4$)		16			
末梢血液像(%)					
骨髓芽球		1	2		
前骨髓球	3	1	2		
骨髓球	5	2	7		1
後骨髓球	10	9	6		
桿状核球	5	8	7	2	2
分葉核球	10	15	9	8	9
核球	4	16	11	31	34
IV核球			5	26	20
単核球		3		2	6
リンパ球	23	13	16		8
大					8
小	22	8		3	3
細網細胞				10	7
異型赤血球		(+)	(+)	(+)	
有核赤血球	18	24	35	10	10

表 2 血 液 化 学

検 査 年 月 日	41.	42.	
	11.4	3.27	4.14
尿素窒素(mg/dl)	28.8		54
クレアチニン(“)	1.0		
K(mEq/l)	4.0	4.52	2.9
Na(“)	141	139.4	120
Cl(“)	101	104	75
総コレステロール(mg/dl)	205	150	219
血清鉄($\mu g/dl$)	193		138
GOT($K.U.$)	46		84
GPT(“)	35		114
Al-phos.($K.A.$)	11.8		9.1

Ⅲ 病理解剖学的診断

- (1) 原発性骨髓線維症
- (2) 亜急性肝萎縮症
- (3) 出血性素因(背部皮下の小豆大の出血斑と左心室内膜の拇指頭大の出血斑)
- (4) 腹水(2,000ml), 胸水右側(200ml), 共に淡褐色透明

表 3 肝 機 能 検 査

検 査 年 月 日	41.	42.		
	9.8	11.4	3.20	4.14
総血清蛋白(g/dl)	7.5	6.5	4.1	4.7
A/G 比	1.0	1.0	1.44	0.9
蛋白分画				
アルブミン(%)			59	
総グロブリン(“)			41	
α -gl.(“)			13.7	
β -gl.(“)			6.8	
γ -gl.(“)			20.5	
黄疸指数	7	9	120	113
T T T (S-H)	3.3	4.5	3.1	5.8
C C F	(-)	(-)	(-)	(卅)
Z T T (Kunkel)	17.5	12.8	9.5	7.4

(5) 左胸膜の線維性癒着と右肺下葉の気管支肺炎

(6) 両側副腎のリポイド減少

骨髓; 生検腸骨骨髓(図1, 2.)は骨梁が肥厚し、髓腔の線維化がみられる。この増殖した線維の主体は好銀線維であり、場所により比較的密な部と疎な部がみられる。赤芽球や顆粒球系の細胞ならびに巨核球様細胞などの造血細胞は、むしろ線維化の密な部に多く認められる。血管はやや拡張しており、炎症性の滲出病変はないが、一部に出血によると思われる壊死巣があり、その周辺に顆粒球系の細胞が多数存在している。

剖検時、骨髓には脂肪髓を殆んど認めず、全体に淡褐色で骨皮質が厚くかつ硬い。

組織学的には腸骨骨髓は生検所見とほぼ同様であるが、骨梁の肥厚がより著しく、染色性もやや不規則となり、辺縁に石灰化がみられる。髓腔には著明な好銀線維増殖と多数の線維芽細胞が認められるが、膠原線維化は軽度である。造血細胞はやや減少し、血管壁は菲薄で僅かに拡張している。粗剛な線維束内に形質細胞が多数みられる。

大腿骨骨髓(図3)は骨梁が極めて乏しく、粘液腫様の明るい基質に、線維芽細胞や膠原線維がモザイク様に走行し、好銀線維は血管周囲に僅かに認めるのみである。造血細胞は非常に乏しいが、一部に集簇した造血細胞巣がみられる(図4)。血管壁はやや肥厚し、中膜平滑筋細胞が増加しており、一部に血栓様所見が認められる(図5)。線維化した部位には軽度のリンパ球浸潤があるが形質細胞は少ない。

胸骨骨髓(図6)は骨梁の肥厚と網状の骨新生が認

図 1

骨梁が肥厚し、髄腔の線維化がみられる。
一部に出血によると思われる壊死巣がある。

腸骨骨髓（生検）
（H. E. 染色）

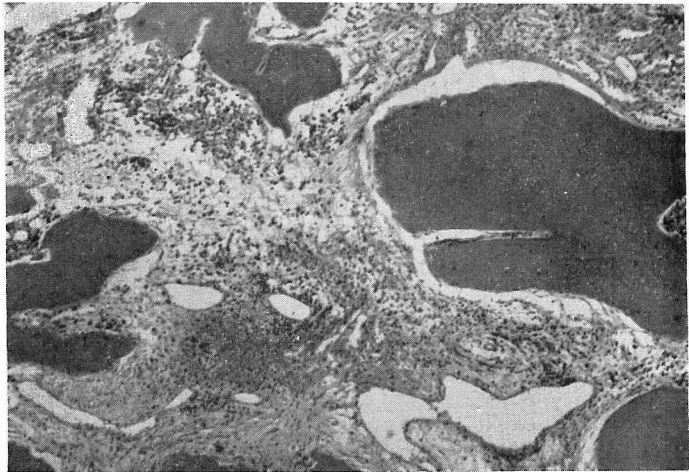


図 2

増殖した線維の主体は好銀線維である。

腸骨骨髓（生検）
（鍍銀染色）

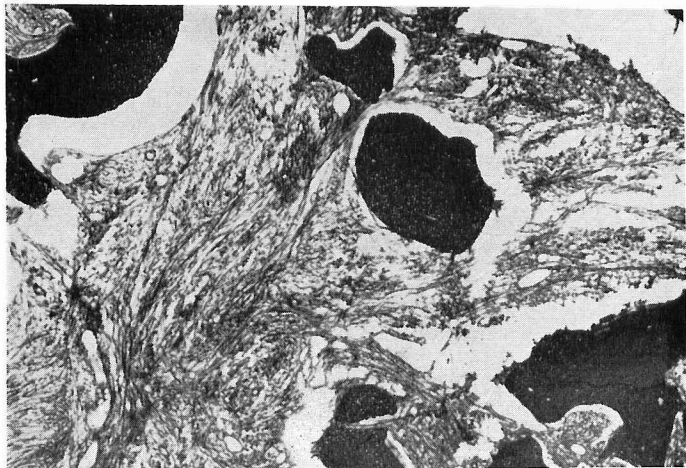
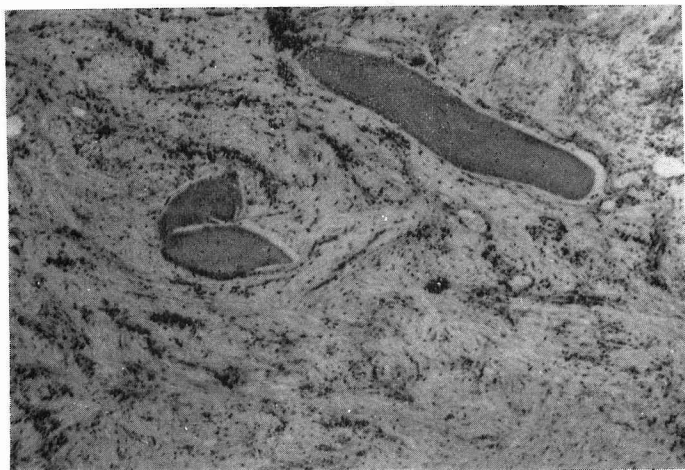


図 3

骨梁が非常に乏しく線維芽細胞や
膠原線維がモザイク様に走行している。

大腿骨骨髓
（H. E. 染色）



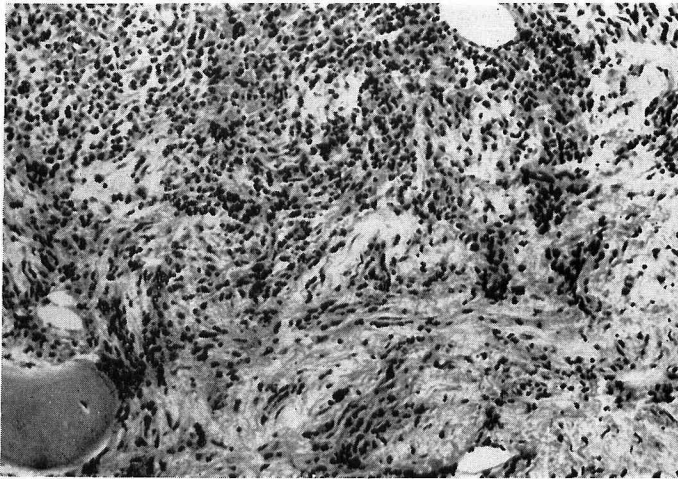


図 4

上半分に集簇した造血細胞巣がみられる。

大腿骨骨髓
(H. E. 染色)

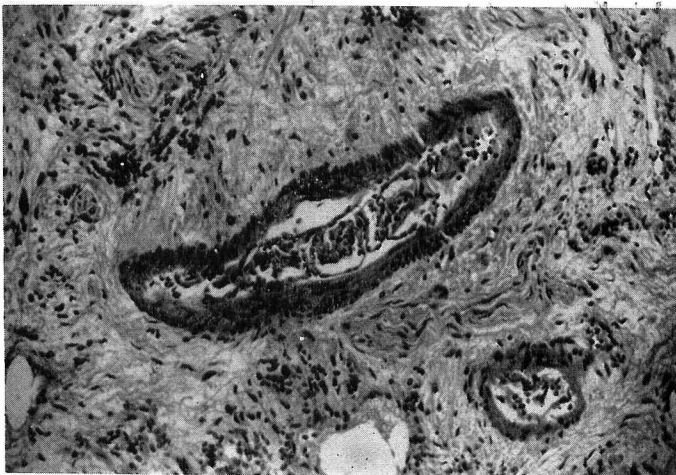


図 5

血管壁が肥厚し、一部に血栓様の所見が認められる。

大腿骨骨髓
(H. E. 染色)

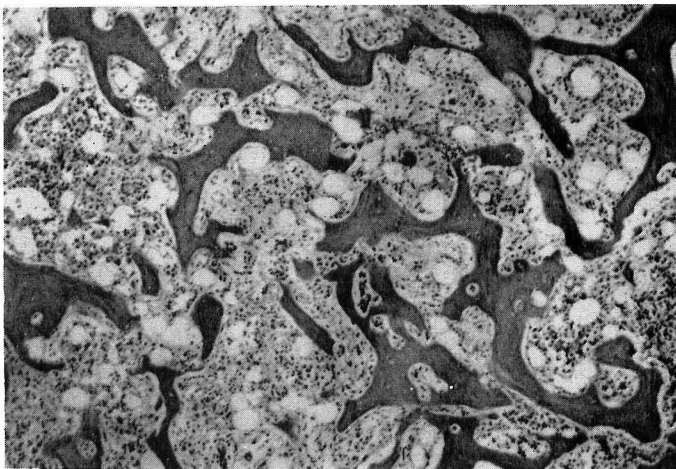


図 6

網状の骨新生が認められ、線維増殖はやや軽度で脂肪細胞が多数認められる。

胸骨骨髓
(H. E. 染色)

図 7

好銀線維が骨梁から連続して増殖している。

腰椎骨髓
(鍍銀染色)

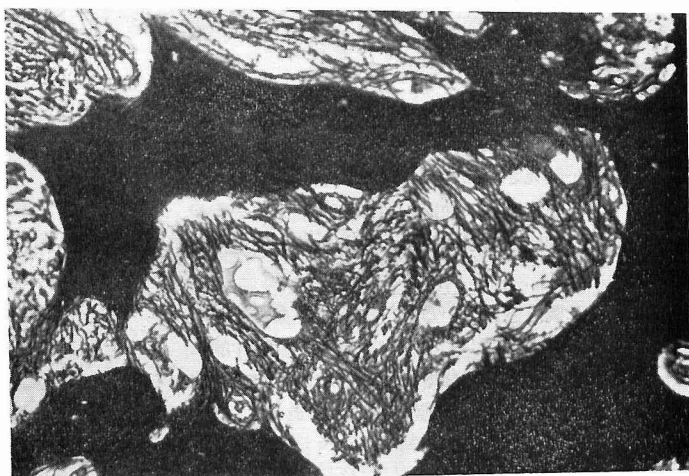


図 8

脾洞内壁に密着して顆粒球系の細胞がみられ、巨核球様細胞が散見される。

脾臓 (生前摘出標本)
(H. E. 染色)

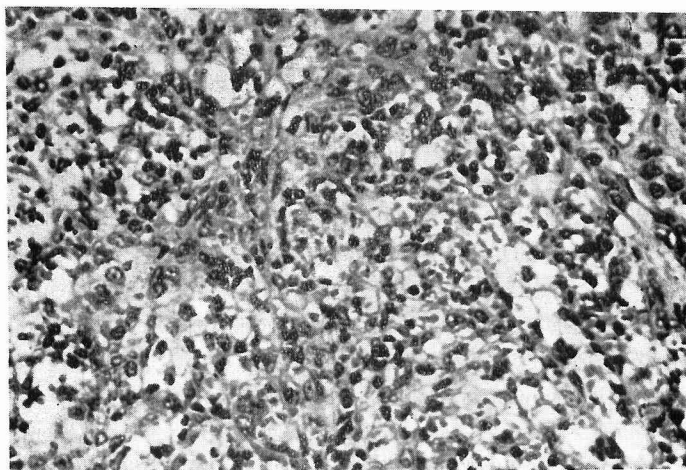
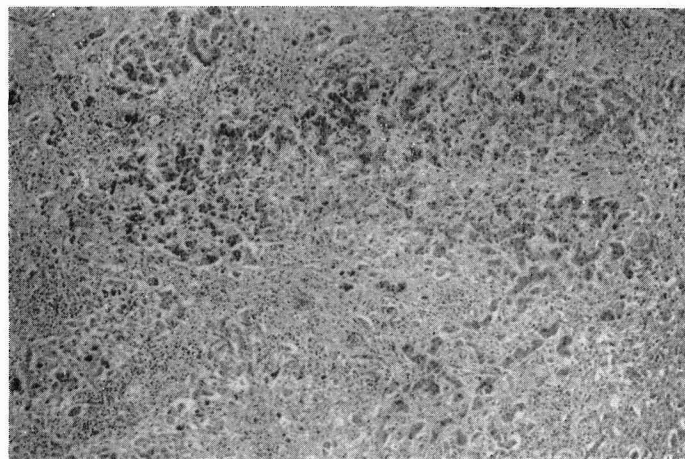


図 9

肝細胞が広汎に脱落し、グリソン鞘を中心とする線維化がはじまっている。

肝臓
(H. E. 染色)



められるが、好銀線維増殖は軽度で多数の脂肪細胞がみられる。骨梁間の造血細胞はかなり多く残存し、形質細胞やリンパ球が多数浸潤している。

肋骨と腰椎の骨髓(図7)は骨梁が著しく肥厚し、好銀線維が骨梁から連続して増殖している。紡錘形の線維芽細胞が散見されるが膠原線維増殖は乏しい。リンパ球、形質細胞浸潤の他に、核のクロマチンがやや乏しい大型の細網細胞が多数認められ、造血細胞は一般に少ない。

脾臓;既に摘出されているが、手術時、重量は800gでその一部が組織材料として検索された。組織学的には(図8)リンパ濾胞が軽度に萎縮し、髓索の線維化が僅かに認められる。脾洞は一部で拡張しているが、多くは圧迫されている。髓索にヘモジデリン沈着がみられ、髓索や洞内壁の随所に巨核球様細胞が多数出現している。また核のクロマチンが豊富でやや大型の細胞が洞内壁に密着して増殖し、一部は洞内に剝離している。この細胞は骨髓にみられた顆粒球系の幼若細胞に酷似している。しかし赤芽球は殆んど認められない。

肝臓(1,100g);やや小さく、被膜は平滑で軟かい。表面は僅かに細顆粒状で色調は暗赤褐色である。剖面では褐色調が強く血量は中等度で小葉構造は比較的明瞭である。組織学的(図9)には肝細胞が広汎に脱落し、グリソン鞘を中心として線維化が認められる。脱落巣には偽胆管構造が多くみられ、リンパ球や形質細胞が多数浸潤している。残存する肝細胞索の多くは不規則となり、sinusoidは拡張し、諸所の肝細胞内にヘモジデリンが沈着している。肝細胞が広範囲に壊死に陥っているため造血細胞巣ははっきりしない。

左肺(800g);胸膜全面が壁側胸膜と線維性に癒着し、一部は著しく肥厚して肝臓を形成し、その部に約10×3cm、厚さ約5mmの板状骨化が認められ、その臓側面に豌豆大の乾酪化巣が1個みられる。

右肺(950g);下葉の胸膜直下に米粒大の石灰化巣が認められる。

IV 考 按

本例は生前、脾腫が存在し、脾摘後も貧血が持続し、末梢血液中にleucoerythroblastosisが認められ、骨髓吸引が不可能なため骨髓生検によって骨髓線維症と診断された。剖検時、全身の骨髓には多彩な線維増殖がみられ、造血細胞は線維性組織で置換されていた。

骨髓線維症は全身の骨髓に線維性組織が広汎にかつ

びまん性に増殖する疾患であり、臨床的には脾腫、末梢血液中のleucoerythroblastosis、骨髓吸引不能(dry tap)が三徴とされている⁹⁾。

本例は臨床所見と全身骨髓における線維化を併せ考え、骨髓線維症と診断される。

本症は一般に全身の骨髓に膠原線維が増殖するが、好銀線維のみの増殖を示す(myeloreticulosis)場合や¹⁰⁾、骨梁の新生や著しい肥厚が認められることもあり(myelosclerosis)¹¹⁾、これらが混在して多彩な線維化を呈することが多い¹²⁾。

本例は骨髓の部位により種々な組織像がみられた。大腿骨骨髓は骨梁が乏しく、線維芽細胞や膠原線維が増殖し、髓索に沿ってモザイク様に走行する髓索線維化を示した。その他の骨髓は骨梁が肥厚し、好銀線維が骨梁から連続して走行する骨梁線維化の像であった。胸骨骨髓は好銀線維増殖が比較的軽度であるにもかかわらず網状の骨新生がみられた。

本症における造血細胞は、初期には過形成を呈することもあるが、一般に減少するといわれている。

本例でも全体に減少していたが、大腿骨骨髓の一部に集簇した造血細胞巣がみられた。

血管の変化については初期では壁が菲薄であるが、線維化が進行するにつれて血管は消失するものが多いとされている¹⁾。本例では大腿骨骨髓の血管壁が肥厚し、一部に血栓と思われるものがみられた。その他の骨髓には血管壁の肥厚はなく、菲薄な壁を有する血管が少数みられたにすぎない。

本症の脾臓には髓索の線維化と髓外造血を伴う脾腫が認められることが多く、肝臓にも髓外造血が認められ、肝脾におけるこれらの変化はmyeloid metaplasia^{8) 13)}と呼ばれる。本例の脾臓は生前Banti症候群として脾摘が行われた。その際の脾臓の組織所見では、髓索の軽度の線維化と巨核球様細胞及び幼若な顆粒球系細胞の増殖を認め得たが赤芽球は殆んどみられなかった。この所見は一般にみられる定型的な髓外造血といえない。また肝臓は末期に亜急性肝萎縮症を併発し、その広汎な肝壊死のため、髓外造血ははっきりと確認できなかった。

本症はその成因から悪性腫瘍の骨髓転移や、炎症性、中毒性疾患などに伴って出現する続発性骨髓線維症とそれらの基礎疾患を認め得ない原発性骨髓線維症に分けられる^{5) 10) 12)}。本例は30才時に胸膜炎に罹患しているが、その後は基礎疾患と思われるものはなく、剖検時にもそれらを見出し得ないので原発性骨髓

線維症と考えられる。

原発性骨髓線維症は欧米に多く、本邦では比較的少ない疾患と考えられてきたが、最近徐々に報告例が増加しつつある^{14)~18)}。

骨髓線維症の病因については臨床的ならびに病理学的に多彩であるため一定した見解はなく¹⁹⁾、従来からの主な説として次のようなものがある。

1) 病因因子は明らからでないが、炎症性、中毒性又はアレルギー性の障害により、骨髓の壊死や血漿滲出などを生じ、終末像として骨髓に反応性線維化が出現し、肝脾には代償性の髓外造血が生じるであろうとする説^{20)~23)}。

2) 後述するように、骨髓や髓外の造血組織に原因不明で非可逆的増殖を起こす myeloproliferative disorders を想定し、骨髓線維症はその一型として骨髓間質の細胞が腫瘍性に増殖して、線維化が生じるであろうとする説²⁴⁾²⁵⁾。

その他には慢性骨髄性白血病の一種とする考え方や、Rohr²⁴⁾のように白血病と腫瘍性細網症の中間 (Osteomyeloretikülose-Syndrom) とする考え方もある。

一般に骨髓の造血細胞は何らかの原因で消失し、その再生が十分に行われない場合は、脂肪細胞がその空間の補充を行うのが普通であり、骨髓に線維化が生じるためには特殊な条件が必要であるといわれている²⁶⁾。この特殊な条件が何であるか未だ定説がないため病因論に種々の説が生じる所以である。

一方、Dameshek⁶⁾は1951年、骨髓や髓外組織における造血細胞や線維の増殖 (marrow proliferation) を主病変とする疾患群を myeloproliferative disorders と総称し、その中で腫瘍性性格を示すもののうち、造血細胞が増殖した場合は急性及び慢性骨髄性白血病や真性多血症などが発生し、間質の細胞や線維成分が増殖した場合は骨髓線維症が生じると考えた。そして彼はこれらの増殖は互に重複して区別がつかないこともあり、また肝脾の myeloid metaplasia が骨髓に線維化が出現する以前にもみられることがあり、これを代償性髓外造血では説明しにくいとしている。

最近では骨髓線維症をこの myeloproliferative disorders の一型とする考え方が受け入れられつつあるが⁷⁾²⁸⁾、Rappaport¹⁹⁾のようにこの概念は肯定しても、本症の腫瘍性性格に否定的な見方をする人もある。

本例は病因因子が明らかでなく、組織学的に骨髓の線維化が多彩であり、リンパ球、形質細胞は散見され

たが、生検時及び剖検時に炎症性所見はみられなかった。しかし腸骨骨髓は生検時に比較して線維芽細胞が増殖しており、その割には膠原線維増殖が軽度であるが、好銀線維の増殖が著明となり、炎症反応はなくても線維化は進行性であることがうかがえた。

このように本例の骨髓における線維化が、何らかの agent による反応性進行性増殖、又は腫瘍性増殖のいずれかに決定するほどの所見は得られなかった。

骨髓線維症は一般に予後不良であり、慢性に骨髓の線維化が進行し、造血細胞は初期には過形成をきたすこともあるが、遂には線維性組織で置換される。しかし線維化が腫瘍を形成することはなく、また増殖する細胞ないし線維の種類も多彩である。このような進行性の増殖を呈する病態をいきなり neoplastic な自律性増殖とみなすことは困難であり、また一方では単なる反応性増殖ともいえない所見がある。

単なる反応性増殖とも、腫瘍性増殖ともいえない増殖状態の存在については、1937年 Waugh²⁰⁾が間葉系特に細網内皮系の増殖過程でこのような中間状態をカタプラジー性増殖という名称を与えた。この際にみられる増殖細胞は完全に分化することなく、時に atypical feature を示すが、environmental control を受けているという。そして true neoplasia とは異なっている。田中²⁷⁾、小島²⁸⁾は Waugh の提唱したカタプラジー増殖の存在を認め、Hodgkin 病、悪性細網症、histiocytic medullary reticulosis などの疾患における増殖の態度をこの概念をもって説明している。

本例の骨髓には多彩な線維増殖と、骨髓の部位により線維芽細胞や細網細胞の増殖がみられたが、atypical feature と思われる細胞は見当らなかった。

骨髓線維症における線維を形成する細胞については、今まで余り注目されていないが、今後は増殖する細胞の生物学的特性などについても検討する必要があると思われる。

カタプラジー性増殖という概念を認めるとすれば、骨髓線維症の増殖細胞に atypical feature がみられるか否かはなお問題であるが、本症の線維増殖をこの範疇に入れて考えることは便利であり、小島は本症をこのカタプラジー性増殖のうちの過線維形成型としている。しかしこのような kataplasia 概念は古典的な病理学総論において定位し難い生物学的概念であるとして反対する人も少なくない。

V 結 語

著明な貧血と脾腫のため Banti 症候群と診断され、脾摘が行われたが貧血は持続し、骨髓生検で骨髓線維症と診断され、その後血清肝炎を併発して亜急性肝萎縮症で死亡した、一部検例を報告した。

本例は全身の骨髓に多彩な線維化が認められ、30才時に胸膜炎に罹患したが、その後は基礎疾患と思われるものを見出し得ないので、原発性骨髓線維症と考えられる。本例の骨髓における線維増殖は、反応性増殖、腫瘍性増殖のいずれかに決定するほどの所見は得られなかった。

骨髓線維症は myeloproliferative disorders の一型として考えられることが多いが、本症の線維化や細胞増殖の本態を腫瘍性性格だけでは説明できないことも多く、この点については Waugh の提唱したカタブラジー性増殖という概念をも検討しながら、病変発生過程の追求を続ける必要があると思われる。

文 献

- 1) Pitcock, J. A. et al. : A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis, *Ann. intern. Med.*, 57 : 73-84, 1962
- 2) Heuck, G. : Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichen Blut- resp. Knochenmarksbefund, *Virchows Arch. path. Med.*, 78 : 475-496, 1879
- 3) Churg, J. and Wachstein, M. : Osteosclerosis, myelofibrosis and leukemia, *Am. J. Med. Sci.*, 207 : 141-152, 1944
- 4) Mettler, S. R. and Rusk, G. Y. : Fibrosis of the bone marrow (myelofibrosis associated with a leukemoid blood picture), *Am. J. Path.*, 13 : 377-388, 1937
- 5) Erf, L. A. and Herbut, P. A. : Primary and secondary myelofibrosis, *Ann. intern. Med.*, 21 : 863-889, 1944
- 6) Dameshek, W. : Some speculation on the myeloproliferative syndromes, *Blood*, 6 : 372-379, 1951
- 7) Hutt, M. S. R. et al. : The myeloproliferative disorders with special reference to myelofibrosis, *Blood*, 8 : 295-314, 1953
- 8) Dameshek, W. and Gunz, F. : *Leukemia* (2nd ed.), pp. 356-402, Grune & Stratton, New York, 1964
- 9) 山口 潜 : Myelofibrosis, 血液と脈管, 2 : 1187-1188, 1971
- 10) 橋本美智雄 : 結合織病, p. 389-409, 医学書院, 東京, 1967
- 11) Vaughan, J. and Harrison, C. V. : Leucoerythroblastic anemia and myelosclerosis, *J. Path. Bact.*, 48 : 339-352, 1939
- 12) 橋本美智雄, 橋本紀三 : 骨髓線維症, 福岡医誌, 46 : 761-772, 1955
- 13) Rappaport, H. : Tumor of the hematopoietic system, pp. 273-336, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C. 1966
- 14) 巽 寛治, 他 : 骨髓線維症の一例, 岩手医誌, 11 : 230-235, 1957
- 15) 市田文弘, 他 : 生前に診断し得た骨髓線維症の一例, 最新医学, 16 : 1199-1208, 1961
- 16) 北山久雄, 他 : 原発性骨髓線維症の一例, 和歌山医学, 16 : 225-231, 1965
- 17) 松田幹人, 他 : 原発性骨髓線維症の一例, 内科, 23 : 383-387, 1969
- 18) 岡本緩子, 他 : 骨髓線維症の二例, 関西医大誌, 23 : 312-322, 1971
- 19) 中島平太郎 : 骨髓線維症, 最新医学, 16 : 1876-1885, 1961
- 20) Apitz, K. : Zur Histogenese der Knochenveränderungen bei osteosklerotischer Anämie, *Verhandl. deutsch. path. Gesellsch.*, 31 : 486-494, 1938
- 21) Fresen, O. : On osteomyelosclerosis, *Acta Path. Jap.*, 11 : 87-108, 1961
- 22) Peace, R. F. : Myelonecrosis, extramedullary myelopoiesis and leucoerythroblastosis, *Am. J. Path.*, 29 : 1029-1057, 1953
- 23) Wyatt, J. P. and Sommers, S. C. : Chronic marrow failure, myelosclerosis and extramedullary hematopoiesis, *Blood*, 5 : 329-347, 1950
- 24) Rohr, K. : Myelofibrose und Osteomyelosklerose (Osteomyeloretikulose-Syndrom), *Acta haemat.*, 15 : 209-234, 1956
- 25) 島峰徹郎, 遠藤久子 : 第 5 回結合組織研究会総会演題内容抄録, p. 17, 1973
- 26) Waugh, T. R. : The interrelation of various

systemic hematopoietic processes, Am. J.
Med. Sci., 193 : 337—345, 1937

- 27) 田中 昇 : Histiocytic Medullary Reticulosis
-Malignant Reticulohistiocytosis との関連につ
いて, 医学のあゆみ, 73 : 105—110, 1970
- 28) 小島 瑞 : 狭義の細網内皮症, 最新医学, 19 :
1767—1773, 1964

(1973. 12. 10 受稿)