

脳に髄外造血様の腫瘤を形成した 原発性骨髓線維症の1剖検例

伊藤 信夫¹⁾ 市川 誠¹⁾ 石亀 廣樹¹⁾ 内田 光枝¹⁾
江原 孝史¹⁾ 加藤 正裕¹⁾ 柴田 信男¹⁾ 古川 猛¹⁾
重松 秀一¹⁾ 古川 厚²⁾

1) 信州大学医学部第1病理学教室

2) 信州大学医学部第1内科学教室

Cerebral Tumefaction Resembling Extramedullary Hematopoiesis in a Patient with Primary Myelofibrosis —An Autopsy Case Report—

Nobuo ITOH¹⁾, Makoto ICHIKAWA¹⁾, Hiroki ISHIGAME¹⁾
Mitsue UCHIDA¹⁾, Takashi EHARA¹⁾, Masahiro KATO¹⁾
Nobuo SHIBATA¹⁾, Takeshi FURUKAWA¹⁾, Hidekazu
SHIGEMATSU¹⁾ and Atsushi FURUKAWA²⁾

1) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*

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

An autopsy case of cerebral tumefaction resembling extramedullary hematopoiesis in a patient with primary myelofibrosis is reported. The patient was a 68-year-old female admitted to Shinshu University Hospital for fever of unknown origin and nasal and gingival bleeding 2 years and 1 month prior to death. Diagnosis of miliary tuberculosis was established by lung X-ray and by urine culture. The peripheral blood smear showed leukoerythroblastic anemia with a mild increase in leukocyte alkaline phosphatase. Since sternal puncture resulted in a dry tap, bone marrow biopsy was performed and a diagnosis of myelofibrosis was made 1 year and 3 months prior to death. During the last three months the patient had left hemiplegia. Computerized tomography (CT) scans showed an enlarging mass lesion in the right putamen. The patient died of pulmonary lesion. Autopsy revealed a curious tumefaction in the right putamen. Histologically this was composed of cells resembling hematopoietic cells, some of which were indistinguishable from megakaryocytes of the bone marrow. The possibility of correlation between the extramedullary hematopoiesis in primary myelofibrosis and the tumefaction in this case is discussed. *Shinshu Med. J.*, 30: 402-410, 1982

(Received for publication April 15, 1982)

Key words: primary myelofibrosis, extramedullary hematopoiesis, cerebral tumefaction

原発性骨髓線維症, 髄外造血, 脳腫瘤

原発性骨髄線維症

I はじめに

骨髄線維症¹⁾²⁾あるいは骨髄線維症候群³⁾と呼ばれるこの疾患の病像は、末梢血への幼若白血球および赤芽球の出現を伴う貧血 (leukoerythroblastic anemia), 骨髄および骨の線維化ならびに硬化 (myelofibrosis and osteomyelosclerosis), 髄外造血のある高度の脾腫 (splenomegaly with myeloid metaplasia) の3大徴候³⁾⁴⁾としてとらえることができよう。また、原因あるいは基礎疾患が認められずに骨髄に広汎な線維化を来すものが原発性とされている⁵⁾。本症が多様な病像を呈するため、いろいろの名称⁶⁾が付されており、その発症機構についても諸説⁷⁾⁻¹¹⁾が提示されている臨床病理学上問題の多い興味深い疾患である。

今回、著者らは、原発性骨髄線維症で末期に左片麻痺を来し、剖検で右被殻に髄外造血巣様の奇異な腫瘤状病変が認められた1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

臨床診断：粟粒結核症に伴う骨髄線維症。

経過の概要：70才女性。家族歴・既往歴には特記すべきことはない。1977年2月頃（死亡3年3カ月前）より夜間の発熱，さらに下腿に圧痛のある発疹が出現したため近医を受診した。膠原病を疑われプレドニンの投与を受けたところ，解熱しまた発疹も消褪した。以後，プレドニンの服用は続けていた。1978年3月（死亡2年2カ月前），鼻・歯肉出血および前胸部から心窩部に不快感が出現し，某病院を受診したが，精査・加療の目的で同年4月20日に信州大学附属病院第1内科へ紹介入院となった。

入院時，理学的には眼瞼結膜に軽度の貧血を認めるのみであった。血液検査では末梢血中に顆粒球系，赤芽球系の幼若型が出現する leukoerythroblastic anemia の像を呈し，好中球アルカリフォスファターゼの陽性率は正常範囲内，指数はやや高値を示した。骨髄穿刺は dry tap であった。凝固系検査では出血

Table 1 Peripheral blood picture

Date		'78-4	'78-10	'79-10	'80-5	
RBC × 10 ⁴		325	336	214	215	
Hb g/dl		9.2	9.5	6.6	5.9	
WBC		9,100	4,400	1,500	2,000	
%	Mybl	41	8	8	0	
	Promy	0	0	0	0	
	N	Myel	0	0	0	0
		Meta	0.5	1	12	1
		Stab	13.0	56	26	10
		Seg	12.5	28	15	19
	Eo	0	0	0	0	
	Baso	0.5	0	0	0	
	Mono	6.5	3	12	17	
	Lymph	26.0	4	20	48	
Nuc. RBC		142/200	4/200	8/200	14/200	
PI × 10 ⁴		21.2	2.6	—	1.4	

NAP score : 258 (91%)

時間の延長がみられたのみであった。一般化学検査ではLDHが異常高値を示したが、アイソザイムには特異な所見は認められなかった。また、ツベルクリン反応は陰性であった。

諸検査の結果、「くすぶり型」の急性骨髄性白血病を疑い、ただちに各種の化学療法を開始したが、効果は得られなかった。同年10月(死亡1年7カ月前)39°Cの弛張熱が出現するようになり、胸部レ線で両側肺野に撒布性小結節状陰影が認められ、尿中より結核菌が検出されたので粟粒結核症として強力な抗結核療法を開始した。この頃より肝脾腫が著明になり、さらに汎血球減少症が増強したため、再度骨髄穿刺を行ったが、dry tapであった。1979年2月(死亡1年3カ月前)骨髄生検が行われ、その組織像では高度の線維化がみられたが、白血病細胞は認められなかった(Fig. 1)。骨髄生検の結果、粟粒結核症とそれに伴う骨髄線維症として、抗結核剤、抗生剤、プレドニンで治療が行われ、小康状態が保たれていた。1979年12月上旬(死亡5カ月前)、右血性胸水が出現したが、細胞診で悪性細胞はなく、結核菌も塗沫・培養ともに検出されなかった。1980年2月(死亡3カ月前)、突然左側不全麻痺が出現、ついで左片麻痺となり、頭部CT scan(Fig. 2)で右被殻を中心にplain scanでhigh density, contrast scanでenhancementされる、増大傾向のある腫瘤状病変を認め、出血、結核腫、腫瘍などが考えられ、経過をみたが、確定診断には至らなかった。1980年5月上旬より発熱、呼吸困難が出現し始め、同5月21日、3年3カ月の経過で死亡した。

なお、経過中の血液検査の概略はTable 1に示してある。

III 病理解剖所見(S-4063)

おもな病変は骨髄にあり、椎体および胸骨骨髄は赤色調を減じ、灰白色地図状の硬化性病変が程度の差はあるにしても、全域にみられ、特に大腿骨骨髄はほぼ線維性の組織に置換されていた。組織学的には、椎体および胸骨骨髄は、骨梁の増加と骨梁間の線維化いわゆるreticulin fibrosisが著しく、骨髄の構造改築がおこっており、脾の好銀線維構造に類似していた。介在する造血細胞はむしろ過形成性で、脂肪細胞は減少し、巨核球・顆粒球系・赤芽球系の3系統とも過形成を示すが、顆粒球系では慢性骨髄性白血病ほどの過形成はなく、成熟の乱れは認められなかった。また、大型多核ないし単核の巨核球と区別がつかないような細

胞の増殖も認められたが、リンパ球・形質細胞・好酸球・好塩基球の有意の増加は認められなかった。ヘモジドリン量の増加がみられた。なお、検索した骨髄組織中には結核性病変はみられなかった(Fig. 3)。

脾臓は重量420gとおよそ4倍大に腫大し、褐色調が強くなり、径1cmに至る黄白色、乏しい線維性組織で被包された結核結節が多数認められたが、髓外造血を示唆する腫瘤状病変は認められなかった。組織学的には、やや拡張した洞内に巨核球のむしろ少ない、顆粒球系と赤芽球系の目立つ髓外造血がみられ、骨髄でみられた大型の細胞増殖も認められた。しかし、有意な線維化はみられなかった。

肝臓は重量1,460gとわずかに腫大し、褐色調が強くなり、肝門部に径1cmに至る結核結節が散在性に認められた。組織学的には類洞内およびグリッソソ鞘に赤芽球系、顆粒球系が優位の髓外造血がみられたが、脾と同様巨核球は少数であった。

脾臓および肝臓と同様の髓外造血が、副腎とリンパ節に認められた。

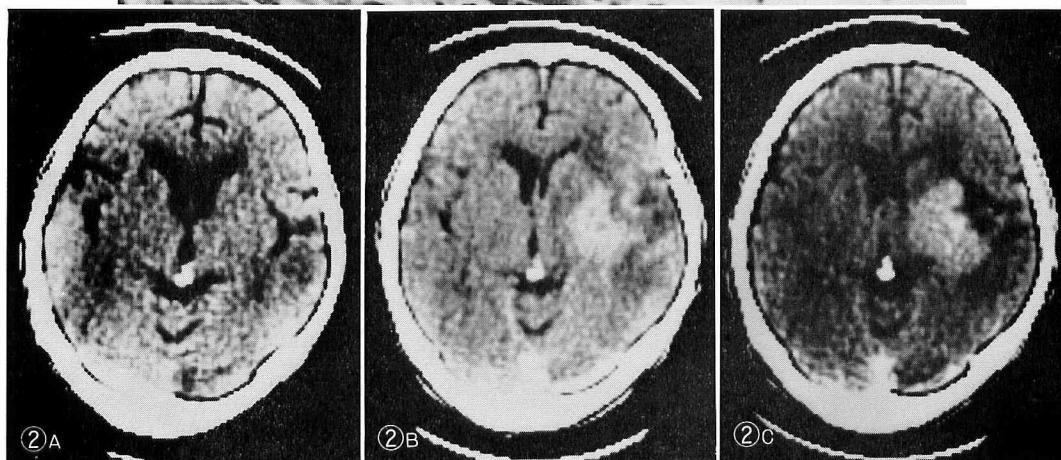
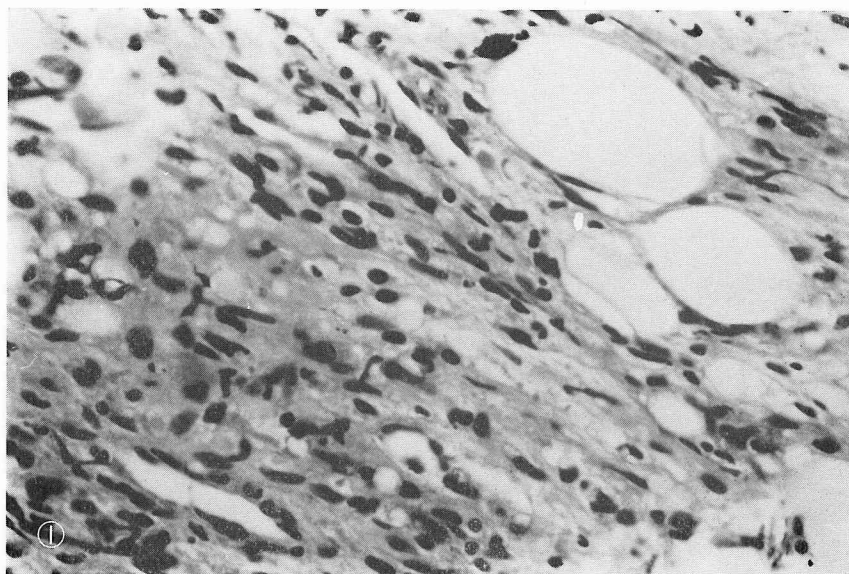
右肺は胸膜の線維性肥厚が著しく、胸膜腔の多量の凝血塊によって中・下葉は虚脱していた。剖面では、粟粒大の結核結節が全葉にわたり無数にみられたが、その密度は上葉に最も高かった。肺門リンパ節に石灰化巣を認めたが、肺内に明らかな陳旧性結核病変を見い出せなかった。左肺はほぼ同様の所見を示した。

結核病巣はこのほかに、両腎・全身のリンパ節にも認められたが、結核菌はいずれの部位にも証明されなかった。

脳は重量1,200gと目立った腫大や萎縮はなく、クモ膜の混濁も認められなかった。前額断で右被殻を中心に、淡蒼球の1部におよぶ長径2cmの腫瘤状病変とその外側方には、外包、前障、島回皮質下におよぶ最大径3cmの囊胞性病変がみられ、内側方には内包後脚の1部におよぶ軟化病変が認められた。組織学的には、腫瘤状病変中に小凝固壊死巣がみられ、中小血管周囲および実質内に、大小不同の著しい単核ないし2~3核の細胞の集簇があり、大型の細胞は骨髄中にみられる巨核球と区別が困難なほど類似していた。また、全体像も骨髄の過形成部と類似がみられたが、髓外造血としての特徴は、はっきりしなかった。軟化病巣には、新鮮な壊死、脂肪顆粒細胞の出現や囊胞形成のみみられる新旧の病変が混在していた(Fig. 4)。

病理診断を以下に示す。

- 1 原発性骨髄線維症；髓外造血巣—脾，肝，リンパ



March 30, 1979

February 25, 1980

April 3, 1980

Fig. 1 Bone marrow biopsy showing fibrous replacement of hematopoietic tissues.

Fig. 2 Consecutive brain CT scans.

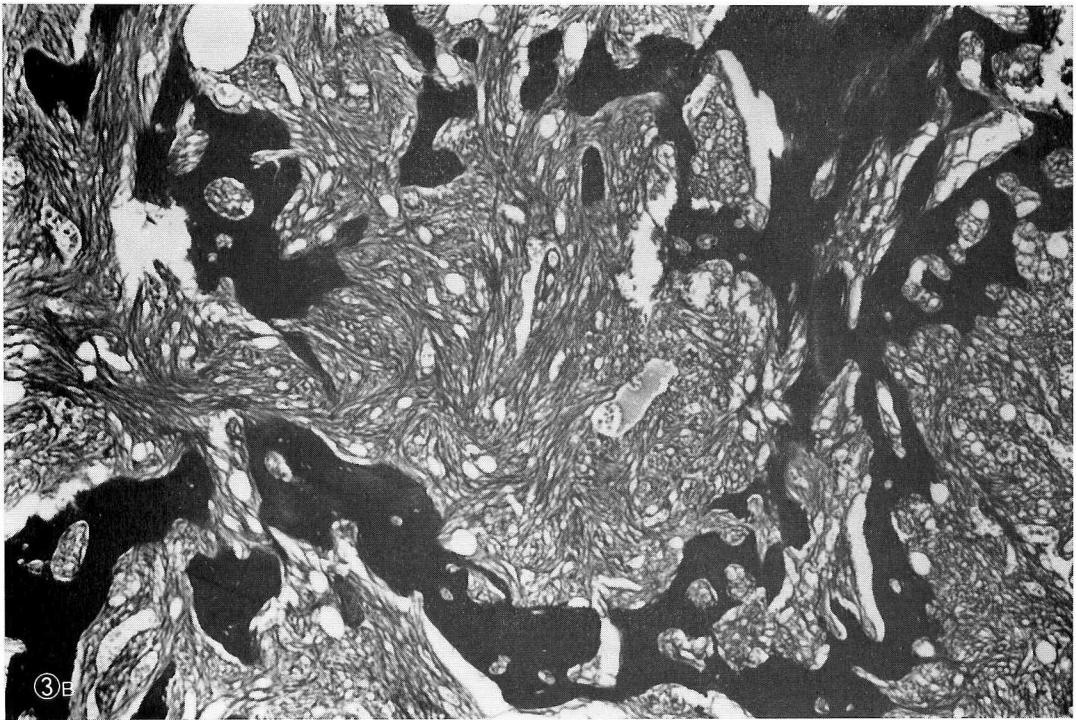
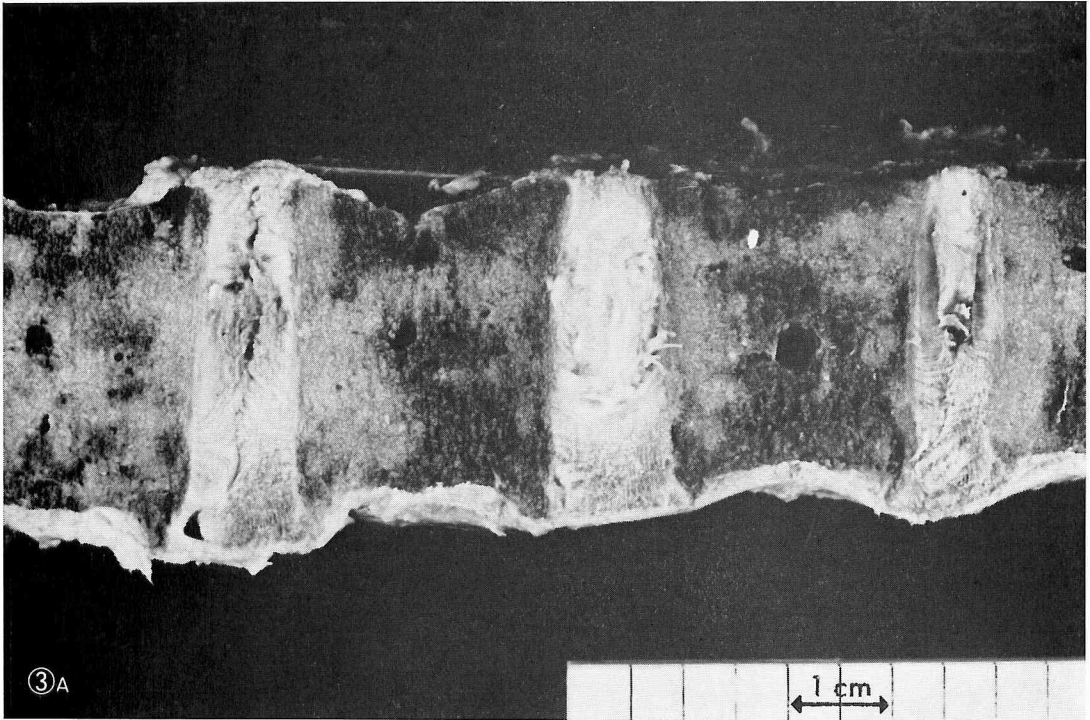
(a) Almost normal finding. (b) and (c) An enlarging mass lesion in the right putamen.

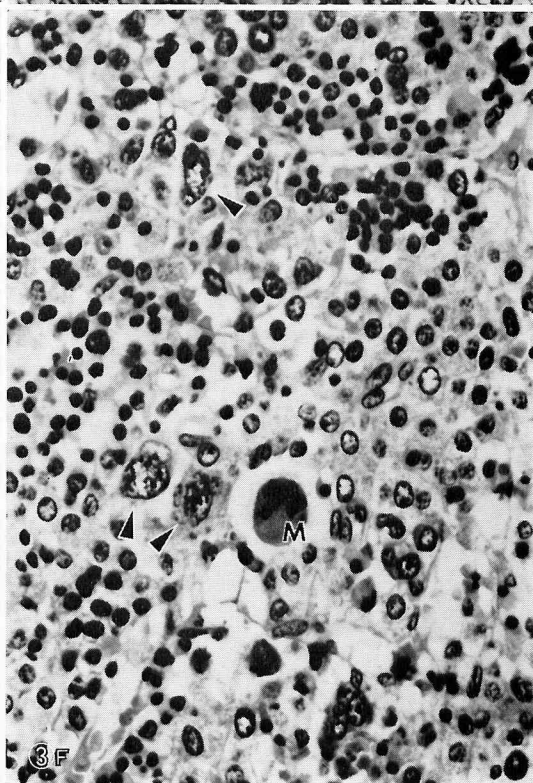
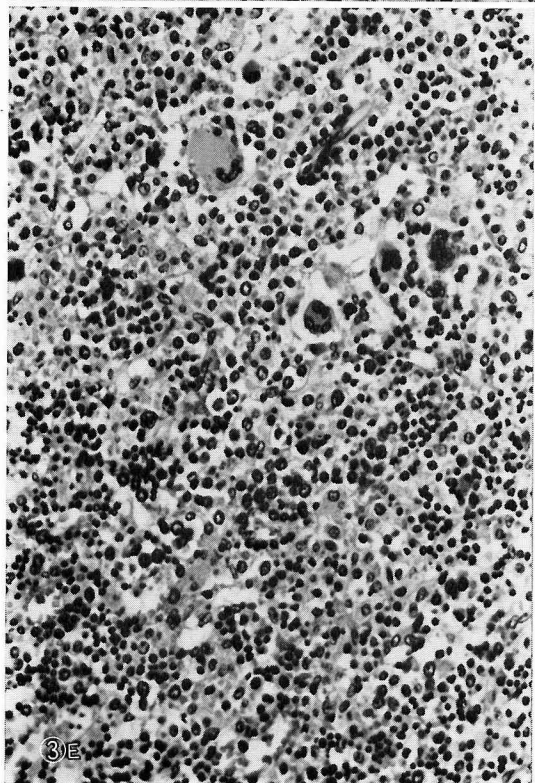
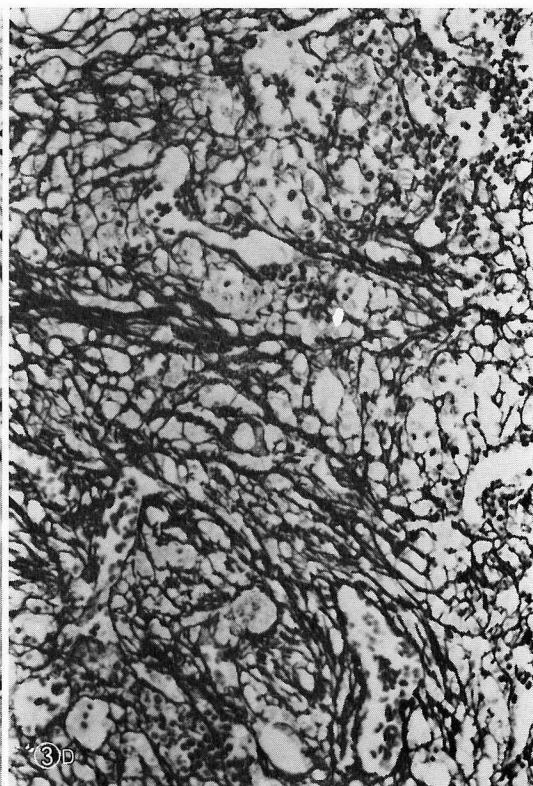
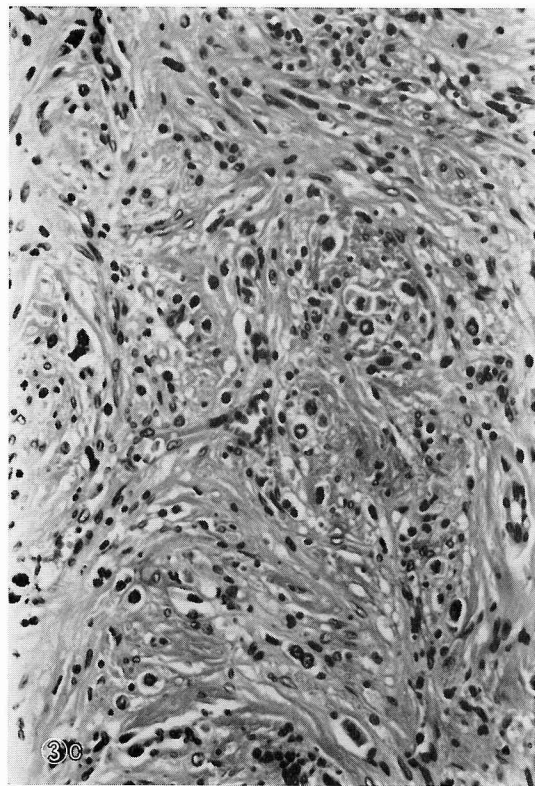
Fig. 3 Bone marrow obtained at autopsy.

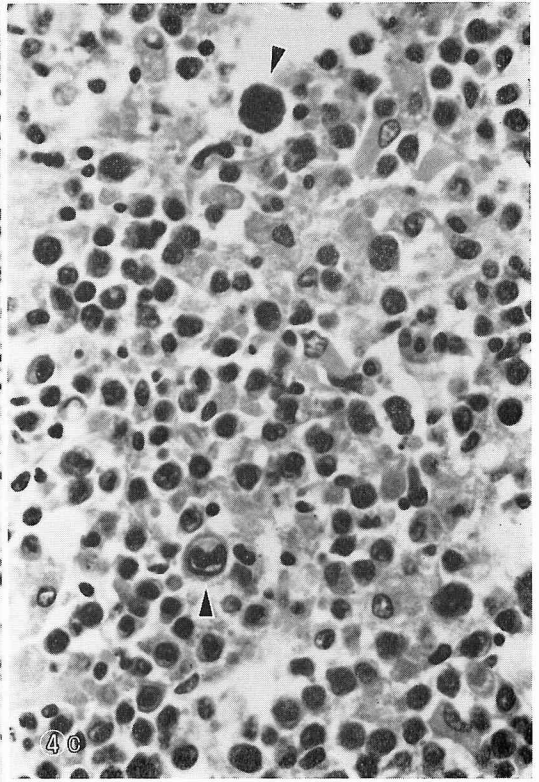
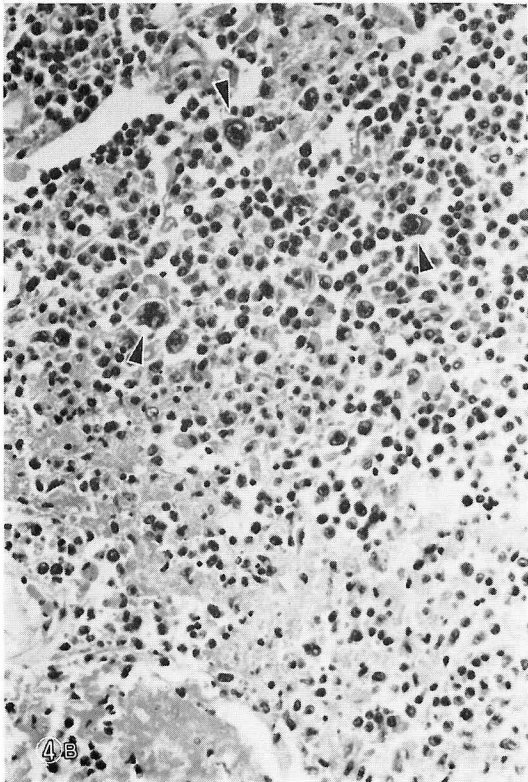
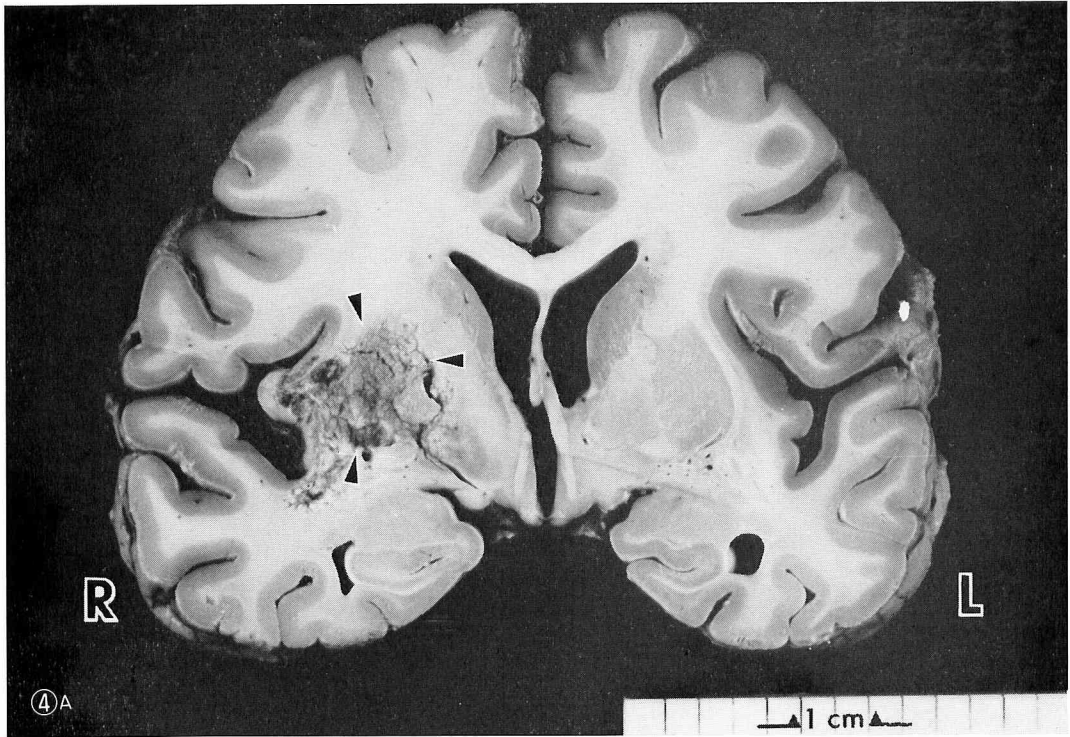
(a) Various degree of myelofibrosis. (b) Endosteal new bone formation and reticulin fibrosis (silver impregnation $\times 40$). (c) Extensive fibrosis and dispersed hematopoietic cells (H.E. $\times 200$). (d) Remodeled bone marrow (silver impregnation $\times 200$). (e) Trilineage hyperplasia (H.E. $\times 200$). (f) Higher magnification showing proliferation of cells (arrow heads) indistinguishable from megakaryocyte (M) (H.E. $\times 400$).

Fig. 4 Brain obtained at autopsy.

(a) Frontal section showing tumefaction (arrow heads) in the right putamen. (b) Bizarre giant cells (arrow heads) indistinguishable from megakaryocytes of the bone marrow (H.E. $\times 200$). (c) Higher magnification of (b) showing bizarre giant cells (arrow heads) (H.E. $\times 400$).







節副腎, 右被殻(腫瘤形成性)

- 2 粟粒結核症
- 3 右血胸
- 4 気管支肺炎
- 5 脳軟化症および中脳右大脳脚の脱髄
- 6 血鉄症(輸血による)

IV 考 察

骨髓線維症(PMF)は「理論」の疾患といえるほど、多くの名称⁶⁾が付され、また、発症機構についても諸説が掲げられている。1) 炎症説⁷⁾, 2) 刺激説⁸⁾, 3) 失調説⁴⁾, 4) 腫瘍説⁹⁾, 5) 免疫異常説⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾がおもなものである。

本例では結核との関連¹²⁾が問題になるが、臨床経過ならびに骨髓に結核病変がないこと、肺門リンパ節に陳旧な結核性病変を示唆する石灰化像がある点など、プレドニン治療による陳旧性病変の活動化と考えられ、本例の骨髓線維症を原発性として差しつかえないであろう。

ここでは、PMFに伴う髓外造血巣と本例でみられた腫瘤状病変との関連について詳しく述べることにする。

PMFに関連のある髓外造血のおこる臓器ないし組織は、主として脾臓、肝臓、リンパ節であるが、腎臓、副腎、後腹膜脂肪織にもまれならずみられることがある⁸⁾¹³⁾。そのほか、消化管、胆嚢、肺、胸膜、心臓、縦隔、胸腺、乳腺、皮膚、卵巣、精巣、精巣上体、肛門、脳硬膜などほとんど全身の臓器・組織にみられている⁸⁾¹³⁾。いずれも個体発生の一時期に造血が行われる部位であり⁸⁾、中枢神経系も例外ではない。本例でも構成細胞やその量に程度の差はあるが、脾臓、肝臓、リンパ節、副腎に髓外造血が認められた。また、臨床病理学的に問題となった右被殻の腫瘤状病変を、著者らはPMFに関連した顆粒球系優位の髓外造血巣と考

えている。その理由として、溶血をおこす疾患やチアノーゼを来す先天性心疾患などでは赤芽球優位の、感染症が基盤にある場合は顆粒球系優位の髓外造血がおこることがあげられる⁸⁾。これらの事実は髓外造血巣が反応性に變化しうることを示唆しており、本例の脳腫瘤状病変を髓外造血巣の局所における感染や壊死に対する反応性変化としてとらえることができよう。

PMFにおける髓外造血の場としての中枢神経系はきわめてまれであるが、Ligumski¹⁴⁾の自験例3例を加えた11例の報告がある。PMF以外には先天性溶血性貧血¹⁵⁾¹⁶⁾、心室中隔欠損症¹⁷⁾などでも中枢神経系の髓外造血が報告されている。これらの報告では硬膜が大多数を占め、外科的あるいは放射線治療によって脳症状が消失ないし軽減した例もある。PMFの合併症としての脳病変は複雑で、髓外造血巣のほか、潜伏癌の転移¹⁸⁾や出血¹⁹⁾などが記載されており、診断の難しさをものがたっている。PMFの脳病変の鑑別診断は治療の面でもきわめて重要であることを強調しておきたい。

V 結 語

70才女性のPMFの1剖検例を報告した。経過中、粟粒結核症を併発し、さらに、末期には脳症状も出現し、最終的には粟粒結核、気管支肺炎、右血胸のため呼吸不全を来し全経過3年3カ月に死亡した。脳の腫瘤状病変の本態を明快に説明することが難しく、髓外造血との関連において検討を加え、PMFにおける脳病変の鑑別診断がきわめて難しくかつ重要であることを述べた。

本症例は第7回上信越神経病理懇談会で1部を発表した。

なお、生検標本の検索に御協力を頂いた中央検査部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 eigenthümlichen Blut-resp. Knochenmarksbefund. Virchows Arch [Pathol Anat], 78 : 475-496, 1879
- 2) 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
- 3) Rohn, K. : Myelofibrose und Osteomyeloklerose (Osteomyelo-retikulose-Syndrom). Acta Haematol (Basel), 15 : 209-234, 1956
- 4) Dameshek, W. : Some speculation on the myeloproliferative syndromes. Blood, 6 : 372-375, 1951
- 5) Erf, L.A. and Herbut, P.A. : Primary and secondary myelofibrosis. Ann Intern Med, 21 :

863-889, 1944

- 6) 河合博正：骨髓線維症の病理。信州医誌，13：1-8，1964
- 7) Apitz, K. : Zur Histogenese der Knochenveränderungen bei osteosklerotischer Anämie. Verh Dtsch Path Ges, 31 : 486-494, 1938
- 8) Ward, H.P. and Block, M.H. : The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. Medicine (Baltimore), 50 : 357-420, 1971
- 9) Black-Schaffer, B. and Stoddard, L.D. : Panmyelosis and chronic granulocytic leukemia. Am J Pathol, 29 : 413-449, 1953
- 10) 岡林 篤：感作・感染の免疫病理学的研究。日病会誌，51：223-242，1962
- 11) Shee, J.C. : Myelosclerosis. An autoimmune disease? Lancet, 1 : 773, 1963
- 12) André, J., Schwartz, R. and Dameshek, W. : Tuberculosis and myelosclerosis with myeloid metaplasia. Report of three cases. JAMA, 178 : 1169-1174, 1961
- 13) Pitcock, J.A., Reinhard, 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, 1962
- 14) Ligumski, M., Polliack, A. and Benbassat, J. : 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
- 15) Polliack, A. and Rosenman, E. : Extramedullary hematopoietic tumor of the cranial dura mater. Acta Haemat (Basel), 41 : 43-48, 1969
- 16) Sorsdahl, O.S., Taylor, P.E. and Noyes, W.D. : Extramedullary hematopoiesis, mediastinal masses and spinal cord compression. JAMA, 189 : 343-347, 1964
- 17) Bree, R.L., Neiman, H.L., Hodak, J.A. and Flynn, R.E. : Extramedullary hematopoiesis in the spinal epidural space. J Can Assoc Radiol, 25 : 297-299, 1974
- 18) 赤川直次, 伊藤信夫, 中田和義, 市川 誠, 石亀広樹, 重松秀一, 川 茂幸, 齊藤 博：原発性骨髓線維症の経過中脳病変で死亡した1例。信州医誌，28：515-524，1980
- 19) Silverstein, M.N. and Linman, J.W. : Cause of death in agnogenic myeloid metaplasia. Mayo Clin Proc, 44 : 36-39, 1969

(57.4.15 受稿)