

類白血病反応に関する臨床的研究

第 2 編

悪性腫瘍以外の諸疾患による類白血病反応

岡山大学医学部平木内科教室（主任：平木 潔教授）

西 原 達 郎

〔昭和46年9月21日受稿〕

目 次

- I. 緒 言
- II. 観察方法
- III. 症 例

- IV. 総括並びに考按
- V. 結 論

I. 緒 言

感染症の場合には一般に白血球増加と好中球核左方推移がみられることは周知の通りであるが、これが病源の毒性と個体の反応の程度により更に著しくなりうるであろうことは容易に想像できることである。

感染症の一部のものにおいては、好中球系幼若細胞の異常な出現という形をとらないで、例えば百日咳ではリンパ球の著増を起して白血病と類似した血液像を呈することもある。

その他種々の疾患についても末梢血液像が白血病のそれに類似することは屢々認められており、現在までに幾多の研究がなされている。

著者は第1編において悪性腫瘍により惹起された類白血病反応について骨髓組織培養を中心とした臨床所見について検討を加えたが、本編においては悪性腫瘍並びに白血病以外の諸疾患に際し、骨髓組織培養を中心として臨床的事項についての検索結果を明らかにしたい。

諸疾患時の類白血病反応については本邦においては中尾¹⁰⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、三宅¹⁴⁾¹⁵⁾、北村¹²⁾の詳細な報告がありその原因として感染性疾患（肺炎、心内膜炎、膿瘍、猩紅熱、流行性髄膜炎、敗血症、結核症、腸チフス、ジフテリーウイルス病、尿路感染症、リウマチ性心内膜炎、流行性肝炎、マラリヤ、Histoplasmosis、梅

毒、百日咳、麻疹、水痘、伝染性単核症、伝染性リンパ球増多症）、中毒（尿毒症、糖尿病昏睡、妊娠水銀、睡眠剤、CO、Mustardgas）、諸種血液疾患（溶血性黄疸、発作性血色素尿症、鎌形赤血球症、黒水熱、地中海貧血、悪性貧血、顆粒球減少症、再生不良性貧血、失血後、骨硬化症、骨髓線維症）、アレルギー疾患などがあげられている。これらの場合、比較的容易に白血病と区別しうる場合もあるがなかには両者の鑑別が著しく困難な場合がある。かような場合に際して骨髓或いは末梢血の組織培養を実施して生態観察を行うと、悪性腫瘍による類白血病反応におけると同様に診断上甚だ有意義な結果を得ることができる。

II. 観 察 方 法

昭和31年4月から昭和36年6月までの間に当科に入院した患者の中、悪性腫瘍並びに白血病を除いた諸疾患患者について末梢血液像を検査し、好中球系にあっては骨髓球以上の幼若白血球が末梢血液中出现したもの、および好中球以外の白血球系にあっては一般にはみられない程度の著しい量的変化を呈したものを対象として検索を行った。

症例は表1に示す通りで、顆粒球減少症2例、感染症2例、寄生虫症2例、骨髓線維症3例の計9例である。この中骨髓穿刺により採液不能であった骨髓線維症3例を除く他の6例では骨髓穿刺を施行し

骨髓有核細胞数算定、骨髓像、臨床組織培養法による生態観察を実施し、その他の一般的臨床検査成績をも併せて検討した。なお骨髓線維症の1例では脾組織培養によりこれが類白血病反応であることを確認し、別の1例では剖検により診断が正しかったことを立証した。

臨床組織培養法は教室考案の方法⁹⁾に従い、平木式臨床培養盤No.1(深さ0.200mm)を用い、健康人血清及びビタミンB₁₂溶液(100 μ g/ml)をそれぞれ $\frac{1}{2}$ 注射針1滴づつ滴下した混液中に、骨髓組織片或は脾組織片をおきカバーガラスで被い、パラフィンで周囲を封じ37 $^{\circ}$ C孵卵器中に6~12時間静置し増生様式を観察した。

表-1 諸疾患による類白血病反応例

症例番号	性別年齢	基礎疾患	反応血球系
1	女 55	顆粒球減少症	単球系, 好中球系
2	女 19	顆粒球減少症	単球系, 好中球系
3	男 52	不明感染症	好中球系
4	男 54	汎発性結核性リンパ節炎	リンパ球系
5	男 20	鉤虫症	好酸球系
6	男 55	肝吸虫症	好酸球系
7	女 62	骨髓線維症	好中球系
8	女 8	骨髓線維症	好中球系
9	男 61	骨髓線維症	好中球系

(悪性腫瘍・白血病を除く)

III. 症 例

症例 1

伏○艶○ 55才, 女, 無職

臨床診断: 顆粒球減少症

主訴: 発熱及び咽頭痛

家族歴: 祖父母ともに脳出血で死亡

既往歴: 昭和30年秋からしばしば感冒にかかり解熱剤を内服

現病歴: 昭和31年9月10日頃感冒にかかり38 $^{\circ}$ C前後の発熱あり、1~2日間解熱剤を内服して解熱した。約10日後再び発熱し咽頭痛を訴えた。オーレオマイシン、アイロタイシン、バイシリン、マイシリン等の抗生物質と解熱剤の投与をうけたが、弛張熱が持続するので10月1日本院耳鼻科に入院、顆粒球減少症と診断され直ちに当科に転科した。

入院時現症: 体格栄養中等、皮膚及び粘膜に出血、発疹はない。左顎下リンパ節は半鶏卵大に腫大し軽

い圧痛がある。左扁桃は発赤腫脹を認める。胸部、腹部に著変を認めず、肝・脾の腫大はない。

検査成績: 検尿、検便、肝機能検査に異常なく、出血時間、凝固時間は正常、血清鉄量55 μ g/dl、血清銅量183 μ g/dl、赤血球沈降速度1時間値140mm、2時間値147mmであった。末梢血液所見は表2の如く白血球減少と顆粒球の消失が認められ、リンパ球のみで占められていた。骨髓像では表3の如く顆粒球の著明な減少を認めた。

経過: 顆粒球減少症と診断しACTH療法を施行、顆粒球の出現と白血球の漸増が認められ、全身状態は好転した。しかし10月7日に至り末梢血中に幼若単球を多数含む単球増多が現れ、ついで10月8日には骨髓芽球を含む骨髓系幼若細胞が多数出現し、一見急性骨髓性白血病に近似した像を呈した。10月10日骨髓組織培養を施行したところ、その増生様式は白血病に特有の境界鋭利な増生帯を形成せず、類白血病反応であることが明らかとなった。その後、末梢血中の幼若細胞は急速に減少し、血液像は正常に復し、全身状態も回復し全治退院した。

症例 2

室○礼○ 19才, 女, 事務員

臨床診断: 顆粒球減少症

主訴: 貧血

家族歴: 祖父が脳出血で死亡

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 昭和32年12月19日突然回盲部痛を訴え、開業医で虫垂切除術をうけた。術後肺炎を併発したが間もなく全治退院した。抜糸後回盲部の疼痛が持続し33年5月にこの部の切開をうけた。当時白血球数1,800、赤血球数276万であった。同年7月1日再び創の切開をうけたが発熱が持続した。血液検査により貧血と白血球減少、幼若細胞の出現が認められたため白血病の疑いで当科に紹介され7月14日入院した。

入院時現症: 体格、栄養中等、高度の貧血があるが出血傾向はない。咽頭発赤、扁桃並びにリンパ節の腫大は認めない。胸部に異常なく腹部では肝3横指、脾2横指触知、その他に著変を認めない。

検査成績: 検尿、検便、肝機能検査では異常を認めない。出血時間、凝固時間は正常、血清鉄量104 μ g/dl、血清銅量175 μ g/dl、赤血球沈降速度1時間値90mm、2時間値115mmであった。末梢血液所見は表2の如く、入院時に少数の好中球系幼若細胞と単球系幼若細胞の出現と単球の増加、赤芽球の出現(白血球100

に対し15箇)が認められた。骨髓像は表3の如く、好中球がむしろ増加し骨髓球乃至桿状核球の増加がみとめられ、赤芽球も正常値をこえ造血は充分行われていることを示している。

骨髓組織培養所見では増生帯は正常型を呈し辺縁はびまん性で白血病にみられるような鋭利に区画された像はみとめられなかった。

経過：顆粒球減少症並びにこれに伴う類白血病反応と診断し、7月24日からACTH療法を行い、白血球数は徐々に増加、好中球も漸次増加し、幼若細胞は消失、貧血は恢復し全身状態は良好となり退院した。

症例3

谷○谷○ 52才，男，農業

臨床診断：不明感染症

主訴：全身リンパ節腫脹

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：入院2箇月前頃から高熱、浮腫が出発していたが、1箇月前から全身諸所のリンパ節腫脹を起し、昭和32年5月9日入院した。

入院時現症：体格栄養中等、軀幹、四肢に発疹あり、可視粘膜は貧血性、頸部、鎖骨上窩、腋窩、鼠径などのリンパ節は豌豆大～鳩卵大に腫脹、胸部では右下肺野に濁音及び小水泡音を認めた。腹部では肝2横指触知、脾は触れない。

検査成績：検尿異常なく、検便で鉤虫卵を認めた。肝機能検査では黄疸指数2.4、高田反応(卅)、CoR₁₀血清鉄量82 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、血清銅量88 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、赤血球沈降速度1時間値125mm、2時間値132mm、血清ブルセラ凝集反応、血清Widal反応陰性、出血時間、凝固時間は正常、胸部レ線検査で縦隔洞右上部並びに右肺門部にリンパ節腫脹を認めた。末梢血液所見では色素量63%、赤血球数281万の貧血あり、白血球数は22,000、所属不明の芽球8%と未熟好中球1.6%を認めた。骨髓像では不明細胞4%を認めた他には桿状核球、形質細胞の増加とリンパ球減少が軽度に存するのみで幼若細胞の増加はなかった。骨髓組織培養所見は正常型増生様式を示し、また末梢血中に認められた不明幼若芽球は好中球系であることがわかった。頸部リンパ節の試験摘出を行い、病理組織検査によって組織球、細網細胞を多数認め、不明感染症による肉芽腫と診断された。

経過：入院後リンパ節は一時縮小するようにみえたが、入院後17日目頃から39～40℃の高熱と髄膜刺

激症状が現われた。腰椎穿刺所見で細胞増多、蛋白増加を認めたので結核性髄膜炎を疑い抗結核療法を実施し一時解熱軽快したが、その後血性胸水の貯溜を来した。入院1箇月後希望により退院したが、末梢血中の幼若細胞は漸次減少し退院時には2.4%となった。

症例4

氏○孫○郎 54才，男，農業

臨床診断：汎発性結核性リンパ節炎

主訴：発熱

家族歴：特記事項なし

既往歴：50才胆嚢症、結腸癌手術

現病歴：昭和31年9月頃全身の痒疹、関節痛を伴い39～40℃の高熱を発したが、テラマイシン、プレドニソロンの投与により1週間で解熱した。昭和32年1月下旬から38℃前後の発熱が現れ、プレドニソン投与によっても解熱せず、白血球数が33,000あることを認められて同年5月7日当科に入院した。

入院時現症：体格栄養中等、軽度の貧血があるが出血傾向はない。全身に拇指頭大～豌豆大のリンパ節腫大を多数触れた。肝は2横指触知、脾腫はない

検査成績：検尿、検便異常なし、肝機能検査黄疸指数1.5、血清高田反応(卅)、CoR₀、出血時間、凝固時間は正常、血清鉄量50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、血清銅量95 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、赤血球沈降速度1時間値125mmであった。末梢血所見は表2に示す如く、白血球増加(29,700)と著明なリンパ球増加(77.5%)が認められた。骨髓像では表3の如くリンパ球の著増がみられた。骨髓組織培養所見は正常型増生様式を示し白血病でないことが判明した。

なお、右鎖骨上窩リンパ節の試験摘出を行い、病理組織検査の結果結核性リンパ節炎と診断した。

経過：抗結核療法(SM, PAS, INH)を施行し1週間後から解熱、末梢血中幼若細胞は漸次減少し、全身状態も好転した。しかし白血球増加とリンパ球増加は残存したまゝ退院した。

症例5²³⁾

堂○弘○ 20才，男，工員

臨床診断：鉤虫症

主訴：微熱及び腹痛

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：昭和29年11月12日虫垂炎手術をうけたが、11月21日頃から再び心窩部痛を訴え12月13日には白血球数45,000に達し、好酸球は85%を占めた。検便

を反復し鉤虫卵を発見したので鉤虫症として駆虫を行い、白血球数は12月25日の70,000を頂点として漸次減少し、1月26日30,400、昭和30年4月7日には9,300になったが好酸球増多は消失せず、8月10日当科を受診した。

来院時現症：体格栄養中等、貧血なく、出血性素因なし。リンパ節腫脹なく、胸部、腹部に異常なし。肝・脾は触知しない。

検査成績：検尿、検便、肝機能検査等に異常所見を認めない。末梢血液所見では表2の如く白血球数12,500、後骨髄球1.5%を含む74%の好酸球増多が認められた。骨髄像では表3の如く23.6%の好酸球系細胞を認めたが、幼若細胞は少数であり、骨髄組織培養所見が白血病の増生様式を示さず、正常型を呈することから鉤虫症による好酸球性類白血病反応と診断した。即ち骨髄培養所見では原組織に近い幼若細胞帯は培養後時間を経過するも白血病に見られる如き強度の密度増加を示さず、遊走帯における細胞種は好酸球が多く認められるが、成熟型が殆んどを占め、好酸球性骨髄球は全くみられず、細胞遊走帯の細胞密度も正常範囲にあり、増生帯辺縁もびまん性に境界鮮鋭でなく、一見して白血病と相違する成熟好酸球の数は全遊走細胞の殆んど半数を占め、やゝ機能亢進した状態で、培養後12時間を経過してもなお活発に運動していた。好中球の機能（遊走、墨粒噴喰）は全く正常であった。

症例6

前○重○ 55才、男、無職

臨床診断：肝吸虫症

主訴：肝腫脹

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：入院前約2箇月頃雷魚の刺身を食べ嘔吐下痢、発疹を起こした。その頃から咳嗽、喀痰があるので某医を受診、肺浸潤と肝腫脹、白血球増多を指摘され精査のため当科に入院した。

入院時現症：体格栄養中等、貧血、出血傾向なく、胸部に異常を認めない。腹部では肝5横指、脾1横指触れ圧痛なし。腹水なし。

検査成績：検尿異常なし。検便では潜血(-)、肝吸虫卵(+)、十二指腸液検査でB胆汁に肝吸虫卵多数を認めた。肝機能検査では軽度の障害を認めた。胃液検査では無酸症、出血時間、凝固時間は正常、ルンペルレーデ現象(+)、血清鉄量 $103\mu\text{g}/\text{dl}$ 、赤血球沈降速度1時間値 16mm 、2時間値 32mm 、末梢血

液所見では表2の如く白血球数17,000、好酸球が73.5%を占め前骨髄球0.5%あった。骨髄像は表3の如く好酸球系細胞は43.8%にも達するが、骨髄組織培養では白血病型増生様式は認められず、正常型増生様式が認められた。

経過：肝吸虫症と診断しステブナルによる駆虫を行い、白血球数及び好酸球百分率は漸次減少した
症例7

浜○志○ 62才、女、農業

臨床診断：骨髄線維症

主訴：るいそう

家族歴：姉が胃癌で死亡

既往歴：特記事項なし

現病歴：入院の約4年前高度の貧血、白血球増加脾腫を指摘され白血病と診断され、一時ナイトロミン注射を受けたことがあるというが、一貫した治療は殆んどうけていない。入院1箇月前から全身倦怠感、心悸亢進、顔面浮腫が現れたので昭和32年8月16日入院した。

入院時現症：体格中等、るいそう著明、脈搏頻、整、顔面やゝ浮腫状、側頸部に豌豆大のリンパ節を少数触れる。胸部著変なし。腹部は膨隆、肝4横指、脾4.5横指触知、四肢は異常なし。

検査成績：検尿で軽度蛋白尿あり、検便異常なし。肝機能検査略正常、出血時間、凝固時間正常。血清鉄量 $201\mu\text{g}/\text{dl}$ 、血清銅量 $160\mu\text{g}/\text{dl}$ 、赤血球沈降速度1時間値 120mm 、2時間値 160mm 、末梢血液所見は表2の如く著明な貧血と粒球減少を認め、白血球数は12,050で好中球性前骨髄球0.5%と少数の赤芽球を認めた。骨髄穿刺を反復試みたが穿刺液は採取できなかった。

経過：強心剤、輸血などの対症療法を施行したが入院9日目に死亡した。剖検の結果、骨髄には線維症の像がみられた。脾620g、硬度増加し、ところどころに直径0.5~1.0cmの硬変4~5箇所を認めた。

症例8

小○久○ 8才、女、児童

臨床診断：骨髄線維症

主訴：脾腫、発熱

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：入院前約8箇月頃感冒にかゝり受診したときはじめて脾腫を指摘され、昭和33年10月1日当科に入院した。当時著明な脾腫(7横指)あり、末梢血液所見ではごく軽度の貧血と白血球増多を認め

たが、幼若細胞は発見されなかった。Banti 症候群、日本住血吸虫症、Gaucher 病、皮様嚢腫などを疑い検索したが決定的な診断は得られず一応退院した。昭和34年2月末になり両側大腿から膝関節にかけて疼痛を訴えるようになり本院整形外科に入院。大腿骨関節結核の疑で抗結核療法を開始した。その後側頸部リンパ節腫脹、38℃前後の発熱をみるようになったので4月28日当科に転科した。

入院時現症：体格中等，るいそう著明，皮膚及び可視粘膜は貧血性，側頸部リンパ節は示指頭大のも

のを2～3箇触れる。胸部には異常なく，肝は触知しない。脾は7横指，表面は平滑，弾性硬。

検査成績：検尿，検便異常なし。肝機能検査略正常，出血時間2'30"，凝固時間7'～15'，血清鉄量76μg/dl，赤血球沈降速度1時間値154mm，2時間値162mm。末梢血液所見は表2の如く著明な貧血を示し，白血球数4,050で，その中骨髓芽球を含む好中球系幼若細胞5.5%，赤芽球(白血球200に対し1箇)の出現を認めた。骨髓穿刺は胸骨，腸骨の数箇所を試みたが採取不能であった。

表-2 末梢血液像

症 例 番 号 性 別 ・ 年 令	1 女 55	2 女 19	3 男 52	4 男 54	5 男 20	6 男 55	7 女 62	8 女 8	9 男 61			
血色素量 (%)	90	52	51	72	91	92	31	47	58			
赤血球数 (×10 ⁴ /cmm)	374	268	242	390	444	421	157	261	392			
色素指数	1.20	0.97	1.05	0.92	1.02	1.10	0.99	0.90	0.74			
白血球数 (×10 ⁴ /cmm)	3,550	1,400	22,350	29,700	12,500	17,400	12,050	5,050	12,750			
網状赤血球 (%)	2	9	9	7	—	7	7	9	25			
栓球数 (×10 ⁴ /cmm)	51.80	13.96	6.05	21.06	9.32	19.80	5.18	13.20	21.17			
白 血 球	骨 髓 芽 球	8.0	0	7.2	0	0	0	0	1.5	0		
	好	前 骨 髓 球	18.0	0	0	0	0	0	0.5	2.0	7.0	
		骨 髓 球	6.0	1.0	0	0	0	0	1.0	4.0		
		後 骨 髓 球	6.0	1.0	1.6	0	0	0	1.0	7.0		
	中	桿 状 核 球	4.0	3.0	1.6	1.5	0	0	6.0	15.0	28.0	
		分 葉 核 球	Ⅱ	5.0	0	32.0	11.0	13.0	2.0	21.5	22.0	14.0
			Ⅲ	0	0	15.2	6.5	0	10.5	30.0	15.5	7.0
			Ⅳ	0	0	0.8	0.5	0	6.0	13.0	1.0	1.0
			Ⅴ	0	0	0	0	0	0.5	4.5	0	0
	球	好	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		酸	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0	
		球	0	0	0	0	1.5	0	0	0	0	
		桿 状 核 球	0	0	0	0	6.5	1.5	0	0	0	
		分 葉 核 球	0	3.0	1.6	0	66.0	71.5	1.0	0.5	0	
	百	好	0	0	0	0	0	0	0	0	2.0	
塩		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
基		0	0	0	0	0	0	0	0	0		
球		0	1.0	0	0.5	0	0	0.5	0	4.0		
分	单	4.0	1.0	0	0	0	0	0	0	0		
	前	4.0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	单	9.0	23.0	6.4	1.5	1.0	0.5	3.0	14.0	12.0		
率	リン	0	0	0	2.0	0	0	0	0	0		
	パ	0	9.5	12.0	16.5	0	1.0	1.0	3.5	12.0		
	球	36.0	57.5	12.0	59.0	12.0	6.0	18.0	23.0	2.0		
形 質 細 胞	0	0	9.6	1.0	0	0	0	0	0			
赤 芽 球	好	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0		
	塩	0	15.0	0	0	0	0	1.0	0.5	12.0		
	正	0	0	0	0	0	0	0	0	5.0		

べ反応89% (+)

経過：末梢血液像，脾腫，骨髓採取不能などより
骨髓線維症を確定し，脾はその髓外造血巣と考えた。
昭和34年7月5日退院，その後漸次病状悪化し8月
19日死亡した。

症例9

佐○千○ 61才，男，農業

臨床診断：骨髓線維症，尿管結石症

主訴：脾腫，右側腰痛

家族歴：祖父母が脳出血で死亡，父が腎疾患，母
が産後死亡

既往歴：特記事項なし

現病歴：昭和28年5月に心悸亢進を訴え同年6月

表-3 骨髓像

症例番号 性別・年令		1 女 55	2 女 19	3 男 52	4 男 54	5 男 20	6 男 55	
有核細胞数 (×10 ⁶ /cm ³)		13.68	4.74	27.88	53.10	18.90	13.24	
赤芽球系	原赤芽球	0.2	0.4	0	0.4	0	0	
	大	好塩基性	2.4	2.0	3.6	0.2	1.2	0.8
		多染性	1.8	5.6	2.4	0.4	0.2	4.2
		正染性	0	0	0	0	5.4	0
	小	好塩基性	0.2	2.2	1.6	1.0	0	0.6
		多染性	7.8	21.6	13.6	2.4	0	9.8
		正染性	0.6	0.4	0.8	0.8	9.2	0.4
核分裂像	0.2	0.8	0	0	1.0	0		
白血球系	骨髓芽球	1.8	0.2	1.0	0.6	1.8	2.0	
	好中球	前骨髓球	17.2	3.2	5.4	4.8	2.2	2.0
		骨髓球	16.8	12.2	9.8	1.0	3.4	2.6
		後骨髓球	18.4	18.6	11.4	1.0	5.8	2.6
		桿状核球	16.0	26.4	21.0	12.6	7.8	4.0
		分葉核球	Ⅱ	4.0	1.6	7.8	26.4	9.8
	Ⅲ Ⅳ		0 0	0.2 0	1.0 0	4.6 0		
	好酸球	前骨髓球	0	0	0.2	0	3.8	6.8
		骨髓球	0.2	0	0.6	0	2.2	6.2
		後骨髓球	0	0.6	0.8	0	3.0	4.0
桿状核球		0	0	0.2	0	3.2	5.0	
分葉核球		0	0.2	0.6	0	11.4	20.8	
好塩基球	前骨髓球	0	0	0	0	0	0	
	骨髓球	0	0	0	0	0	0	
	後骨髓球	0	0	0	0	0	0	
	成熟球	0.8	0	0	0.4	0.2	0.2	
単球	単芽球	0	0	0.6	0	0	0	
	前単球	0	0.2	0.2	0.2	2.6	0	
	単球	0.4	0.6	1.2	2.8	0	1.2	
リンパ球	リンパ芽球	0	0	0	0	0	0	
	大リンパ球	8.6	0	1.8	3.4	3.0	0.2	
	小リンパ球	0.8	2.2	5.4	32.4	19.8	16.6	
その他	核分裂像	0.6	0.4	0	0	0.6	0.6	
	巨核球	0.4	0	0	0	0.2	0	
	形質細胞	6.8	0.2	4.8	3.2	1.2	0.6	
	細網細胞	1.0	0.2	0.2	1.4	1.0	2.4	
	組織肥細胞	0	0	0.2	0	0	0.4	
不明細胞	0	0	4.0	0	0	0		

3日当科外来を訪れ、血液検査の結果慢性骨髄性白血病の疑いで入院の予定であったが、都合により開業医を受診し7月23日に入院した。当時白血球数16,000 1日1~2筒ナイトロミンの静注を2週間持続し、白血球数は4,500となり一旦中止した。脾腫に変化なく、その後ホーレル水の投与、脾レ線照射をうけたことがある。以後3~4週に1回ナイトロミン注射を持続し、白血球数は7,000~12,000の間を動揺した。脾腫の大きさに変化なく、他の自覚症状もなく農業に従事していたが、昭和36年4月18日に右腰部痠痛を訴え、翌日当科に入院した。

入院時現症：体格栄養中等、皮膚粘膜に出血、発疹なし。リンパ節の腫脹なく、胸部に異常所見を認めない。腹部では肝1.5横指、脾を5横指触知、右季肋部に圧痛あり。

検査成績：検尿では蛋白尿と尿酸塩を認め、沈渣に多数の赤血球を認めた。検便異常なく、肝機能検査では入院時黄疸指数10、その他に異常を認めなかったが、5日後の検査では黄疸指数は3と正常値を示した。毛細血管抵抗陰圧法220mmHg、陽圧法(+)出血時間、凝固時間は正常、血清鉄量82 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、血清銅量197 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、赤血球抵抗0.46%~0.34%、赤血球沈降速度1時間値41mm、2時間値78mm、胃液検査異常なく、血清蛋白分画に異常ない。逆行性腎盂造影法により右尿管結石と右尿管の屈曲を認めた。末梢血液像は表2の如く、軽度の貧血と幼若好中球及び多数の赤芽球を認めたが、白血球増加は著明ではなかった。骨髓穿刺を施行したが穿刺液は採取しえず、脾の針生検を行いスタンプ標本による細胞学的検査と、脾の組織培養、病理組織学的検査を行った。脾血液像は表4の通りで、あたかも骨髓像の如く、赤芽球、好中球系のあらゆる成熟段階の細胞が多数認められ、少数の巨核球もみられ、脾における髓外造血巣が確認された。脾の病理組織所見では、脾の静脈洞、髓索は不分明となりリンパ細胞は消失し、組織中に骨髓系細胞が散在性にみられ、少数の巨核球が存在し、また散在性に線維化巣が認められた。脾組織培養所見⁴⁾では、増生帯構成細胞は主として、好中球系細胞、リンパ球系細胞で占められたが、培養初期より増生帯には幼若型を含む骨髓系細胞の出現が著明であり、また原組織周辺においては赤芽球の出現も認めた。しかし増生様式はほぼ正常増生様式を呈し、増生帯辺縁はびまん性に拡大し、白血病脾の如く鋭利には区画されず、一見あたかも正常骨髓組織培養のような像を示した。また6時間目頃よ

り、増生帯に巨核球が散見された。即ち白血病にみられるような境界鋭利な増生帯或は二重増生帯の形成は認められなかった。

表-4 脾血液像(症例9)

性別・年齢		男 61	
赤芽球系	原赤芽球	0	
	大	好塩基性	1.2
		多染性	3.4
		正染性	0
	小	好塩基性	1.6
		多染性	24.4
		正染性	2.2
核分裂像	0		
白血球系	骨髓芽球	0.4	
	好中球	前骨髓球	6.6
		骨髓球	6.4
		後骨髓球	10.2
		桿状核球	3.8
		分葉核球Ⅱ	2.6
	分葉核球Ⅲ	0.8	
その他	好酸球	0	
	好塩基球	1.4	
	単球	2.2	
	リンパ球	25.8	
その他	核分裂像	0.2	
	巨核球	0	
	形質細胞	0.4	
	細網細胞	2.8	

経過：脾組織培養の所見及び血液像その他の検査成績から、骨髓線維症による類白血病反応に右尿管結石を合併しているものと診断した。ナイトロミンを中止させ、経過を観察したが血液に変化なく、結石に対しては多量の水分摂取とブスコパンを投与することにより疼痛は消退し、検尿所見は正常化したので退院した。

IV. 総括並びに考按

悪性腫瘍がしばしば類白血病反応をおこすことは第1編において詳述した通りであるが、同じ期間内において悪性腫瘍以外の諸種の原因により類白血病反応がひきおこされた症例も同数の9例あり、北村の統計¹⁰⁾に近似している。とくに最近では感染症などにおける化学療法の普及ならびに副腎皮質ホルモ

ン投与などによる症状の複雑化と、白血病における化学療法の進歩による白血病の特徴の消退とにより、両者の鑑別はしばしば困難となるので、診断に際してはこの点に充分留意しなければならない。著者の経験した症例だけでも原因疾患は多彩であり、顆粒球減少症、感染症、結核、寄生虫症、骨髓線維症があげられるが、諸家の報告^{9) 10) 13) 14) 16) 17) 18)}によれば更に著しく多種類の疾患があげられており、これにより惹起された白血病類似の状態は甚だ多種多様である。

悪性腫瘍による類白血病反応はほとんど好中球性類白血病反応であり、かつ、幼若白血球の末梢血中への出現状態は慢性骨髄性白血病に類似しているが、悪性腫瘍以外の場合では寄生虫症によるものは好酸球性反応をおこし、結核症ではリンパ球性反応が認められ、顆粒球減少症では好中球性反応と単球性反応を合併するというようにそれぞれの場合により反応する血球系統を異にしている。基礎疾患別に類白血病反応を起こした血球系をみると、表1のように両者の間にはかなり密接な関係があるように思われるが、症例数が少ないのでなお決定的なことはいえないようである。

以下、各基礎疾患別に総括し検討を加えてみたい。顆粒球減少症の2例は何れも好中球性反応に単球性反応を合併しており、一過性に末梢血液像が白血病に類似した所見を呈している。臨床症状は第1例では発熱が著しくリンパ節腫大を伴うが、出血傾向、肝・脾の腫大はなく血清鉄は減少しており、第2例では発熱、貧血、肝・脾の腫大はあるが出血傾向、リンパ節腫を欠如しており、白血病を思わせる所見もあるが、またこれに相反する点もある。末梢血液像では両者ともに著明な白血球減少があり、とくに成熟顆粒球の著減がみられ、単球系およびリンパ球系細胞は比較的増加を示し、好中球系幼若細胞の出現がある。しかし血小板減少はない。骨髄では有核細胞数は正常ないし減少しており、赤芽球系の著減は認められず、第2例ではむしろ増加があった。好中球系細胞は両者ともに増加しており、特に急性白血病様所見を呈した第1例では前骨髓球の著増があったが、分葉核好中球は甚だ低率である。好酸球、単球、リンパ球は何れも減少しているが、細網細胞増加はなく、形質細胞は第1例で増加がみとめられた。骨髓組織培養所見では増生帯辺縁はびまん性で鋭利な境界を形成せず、増生様式は正常型を呈したが細胞密度は低く増生も幾分障害されている。

即ち、第1例は急性白血病に近似し、芽球ないし

前骨髓球、前単球がかなり高率に末梢血中に出現しているが、第2例では血液像は慢性骨髄性白血病に類似している。骨髓像において顆粒球系桿状核球の増加がみられることは、顆粒球減少症の治癒期にあることを思わせる所見であり、本症の治癒期には好中球系と単球系の反応を起こし易いものといえよう。

中尾ら¹⁶⁾は顆粒球減少症例を急性白血病型に似ているが、著者の例のように慢性骨髄性白血病に類似するものが存在することは明らかであり、反応の程度により血液像の変化も異なるのであろう。また中尾ら¹⁶⁾は形質細胞性反応を呈した症例をあげているが、著者の第1例で形質細胞の増加のみられたことと関連があるものといえるかもしれない。従来、顆粒球減少症の治癒期にしばしば単球増多をおこすことが知られているが、著者の2例の経験とあわせて考えて、本群では単球反応がおり易いと思つてよからう。

急性感染症による症例は1例のみで、その原因菌は不明であるが、高熱、全身リンパ節の著明な腫大貧血、肝腫脹などの所見は急性白血病の症状に近似している。とくに貧血は著しく、正色素性で血小板減少を伴ない、2万余におよぶ白血球増加と芽球ならびに未熟好中球の出現があり、末梢血液像は急性白血病に類似している。骨髓像では少数の不明幼若細胞を認める他、好中球、形質細胞の増加とリンパ球減少が軽度のみられるだけで白血病様の変化はない。骨髓培養所見では正常型増生様式を示し、リンパ節の病理組織像でも白血病の所見はえられていない。

一般に感染症では白血球増加と好中球左方推移があり、これがとくに高度となれば幼若好中球が末梢血中に出現して、類白血病反応をおこすことが容易に考えられる。北村¹⁰⁾によれば結核、とくに粟粒結核、敗血症、肺炎などで好中球反応を認めており、中尾¹⁶⁾は粟粒結核の2例に骨髓芽球並びに単球様細胞の出現した急性白血病型反応を認めている。かような場合、骨髓像によって鑑別しうる場合もあるが、白血病か類白血病反応か鑑別困難な場合があると思われるので、骨髓組織培養法による増生様式の観察が有用であるといえる。

結核性リンパ節炎による症例の特徴は末梢血において白血球増多、リンパ芽球様細胞の出現を伴う著しいリンパ球増加を認め、骨髓において有核細胞数ならびにリンパ球の増加があつて、慢性リンパ球性白血病に類似する像を示したことである。即ち著

者が経験した唯一のリンパ球性反応例である。臨床症状としては軽度貧血、全身リンパ節腫大、肝腫大があり慢性リンパ球性白血病に似るが、発熱があり脾腫を欠く点異なる。出血傾向はなく血清鉄量は低い。本例ははじめ慢性リンパ球性白血病か類白血病反応か何れとも断定できず、骨髄組織培養を実施して増生様式が白血病型をとらないことにより類白血病反応と診断しえた。その後、リンパ節試験摘出標本により、結核性リンパ節炎が原因であることが判明したのである。

中尾¹⁰⁾は結核に伴う類白血病反応の3例を報告しているが、この中2例は粟粒結核に伴う類白血病反応で、いわゆる急性白血病型反応を示し、多数の骨髄芽球と単球様細胞の出現があり、白血病か類白血病反応か鑑別困難であったと述べている。北村¹¹⁾によれば7例のリンパ球性類白血病反応中4例は百日咳、3例は結核によるものであり、単球性類白血病反応中3例は結核によるものであると述べている。しかし結核による類白血病反応でもっとも多いのは粟粒結核による骨髄性反応であると記載している。また服部⁹⁾は粟粒結核による単球性反応の症例を、Gardnerら³⁾は粟粒結核によるリンパ球性反応の症例を報告している。

以上から考えて、結核では骨髄性または単球性類白血病反応を起こす場合とリンパ球性類白血病反応を起こす場合があり、更に結核と白血病が合併する場合も考えられる。従って結核症患者で末梢血液像が白血病様の所見を呈した場合、診断には充分慎重でなければならず、骨髄組織培養法は鑑別上甚だ有用であるといえることができる。

寄生虫症による症例は2例で、高熱、貧血、出血傾向、リンパ節腫脹など白血病を思わせる症状は認められず、全身状態は良好である。鉤虫症の例では肝・脾腫はなく、肝吸虫症でも著明な肝腫大に比し脾腫は軽度である。即ち白血病に高頻度に認められる臨床症状はほとんどないが、末梢血では白血球増加と70%をこえる著明な好酸球増加がみられ、しかも少数ながら幼若好酸球が出現している点で好酸球性白血病に近似している。しかし貧血はなく、血小板減少もなく赤芽球も出現していない。骨髄像では有核細胞数は正常で赤芽球系の異常もないが、好酸球系の著増がみられる。しかし好酸球には種々の成熟段階の細胞がみられ、好中球は好酸球の増加分だけ減少しており、リンパ球は正常値を示している。以上のように白血病に相反する所見も多いが、骨髄

組織培養所見は本症例が好酸球性白血病でないことを決定的にした。即ち増生帯には多数の好酸球が認められるが、細胞密度、増生様式はすべて正常型を示し、好中球機能は正常である。

好酸球増加をおこす疾患はアレルギー性疾患、皮膚疾患、寄生虫病、悪性腫瘍など、数多くのものがあげられており、なかには高度白血球増加と好酸球増加をおこすことが知られている。しかしこれらの場合、好酸球の高度増加はあっても末梢血中への幼弱好酸球の出現は少ない。著者の2例はいずれも寄生虫症によるものであるが、教室川野¹⁾は肺病に、中尾¹⁰⁾はHodykin病に好酸球性類白血病反応をおこした症例を報告しており、末梢血液像は略同様の所見を呈している。さて、こゝで最も問題になるのは好酸球性白血病との鑑別である。我国における好酸球性白血病の報告は菅原他数氏²⁾によってなされているが、なかには類白血病反応とすべきものが白血病として記載されている可能性もないとはいえず、今後この点については充分検討がなされた上で診断がつけられるべきであり、骨髄組織培養法は両者の鑑別に有力な手段として用いることができる²⁾。

骨髄線維症による3症例はいずれも著明な脾腫を有し、2例では慢性骨髄性白血病として治療を受けた既往をもっている。いずれの症例においても再三場所をかえて骨髄穿刺を試みて穿刺液が得られないので骨髄線維症をおこしているものと推定し、さらに原因疾患と思われるものが存在しないことから、特発性全身性骨髄線維症と診断し、末梢血所見はこれに基づく類白血病反応であると考えた。

臨床症状としては1例に発熱があったが2例は無熱で、リンパ節腫大はほとんどなく、出血傾向はみられない。肝腫脹は不定であるが、3例とも4横指以上の巨大脾腫を有し、中等度ないし高度の貧血がある。白血球数は正常値ないしやゝ増加を示し、好中球系幼若細胞が各成熟段階にわたって出現し、慢性骨髄性白血病に近似するが、常に赤芽球が出現しているのが特徴的である。血小板数は正常ないし減少を示し、血清鉄の減少はない。

3症例とも骨髄の観察は不能で骨髄組織培養による診断はできなかったが、1例では脾生検を実施し、脾組織培養により白血病を否定した。他の1例では剖検により脾の髓外造血巣を確認している。骨髄線維症にあっては長期間にわたる巨脾が存在し、こゝに骨髄造血巣が存し、幼若白血球、赤芽球、さらに巨核球までも末梢血中に出現するが、脾生検により

組織培養を行えば骨髓におけると同様に白血病か否かの診断に甚だ有用である。

中尾ら¹⁹⁾の骨髓線維症による類白血病反応の1例は著者の最後の症例に類似しており、Pitcockら²⁰⁾の述べているように白血球増加および幼若細胞出現が軽度であることも著者の症例と略一致している。服部⁵⁾は骨髓線維症の特徴として白血球増加が軽度であること、幼若細胞が少なく赤芽球が多数出現すること、血小板はしばしば増加し、巨核球が出現すること、骨髓採取不能、X線像で骨髓の線維化ないし骨硬化がみられること、脾・肝穿刺で髄外造血をみとめ巨核球が存在すること、白血球アルカリフォスファターゼ活性の上昇があることなどがあげられているが、これらの項目の多くは著者の症例とも共通している。

Carpenterら¹⁾、Rosenthalら²¹⁾は骨髓線維症の際には骨髓および末梢血に巨核球の異常増加があると報告しているが、著者の例のように骨髓の観察が不能のことが多く、末梢血に巨核球が出現するとは限らない。

骨髓線維症による類白血病反応では結局、臨床所見、血液像からこれを疑い、好中球アルカリフォスファターゼ活性の亢進、Philadelphia染色体の検出されないこと²²⁾、脾組織培養により白血病を否定することなどにより鑑別を行なうのがよいと思われる。

文 献

- 1) Carpenter, G. and C. M. Flory: Chronic non-leukemic myelosis. Arch. Int. Med. 67, 489, 1941.
- 2) Fontana, L.: Leukemic reaction and leukemic processes. Arch. Per. Le. le Sc Med. 52, 433, 1928.
- 3) Gardner, F. H. and S. R. Mettier: Lymphocytic leukemoid reaction of the blood associated with miliary tuberculosis. Blood. 4, 767, 1949.
- 4) 半沢敦正: 脾組織培養法による脾内巨核球に関する研究, 第3編ヒト脾内巨核球について, 岡山医学雑誌, 75, 903, 1963.
- 5) 服部絢一: 類白血病反応の血液学的診断を中心として, 臨床血液, 5, 108, 1964.

なお、慢性骨髓性白血病に類似した血液像を示し、かつ赤芽球が多数出現する類白血病反応は、悪性腫瘍に起因する場合が圧倒的に多く、骨髓線維症によるものと十分な鑑別を要する。

V. 結 論

昭和31年4月から昭和36年6月までの間の入院患者について、悪性腫瘍を除く諸疾患における類白血病反応について検討し次の結果をえた。

① 顆粒球減少症2例, 感染症2例, 寄生虫症2例, 骨髓線維症3例に類白血病反応を認め, その頻度は悪性腫瘍の場合と略同様である。反応する血球系は多彩であり, 好中球系, 好酸球系, 単球系, リンパ球系等, 症例により異なる。

② 病歴, 臨床諸症状, 血液像, 骨髓像その他の検査所見を詳細に検討すれば, 一部に白血病として不都合に思われるところがあるが, 骨髓組織培養法を用いれば決定的診断を下すことができる。また, 骨髓採取不能の場合は脾組織培養法を利用して同様の効果を期待できる。

擲筆するに当たり, 終始御懇切なる御指導と御校閲を賜った恩師平木潔教授並びに真田浩講師に深甚なる謝意を表する。

(本論文の要旨は昭和34年11月秋季日本血液学会において発表した)

- 6) 平木潔: 白血病の診断, 最新医学 14, 138, 1959.
- 7) 平木潔, 服部嘉之: 骨髓培養, 医学のあゆみ. 30, 407, 1959.
- 8) 川野嘉彦: 若年性肺癌患者にみられた好酸球性類白血病反応の1例, 臨床血液, 2, 34, 1961
- 9) 衣笠恵士: 白血病細胞の染色体構成について. 臨床血液. 7, 160, 1966.
- 10) 北村四郎: 類白血病反応, 殊にその本態について. 白血会誌. 22 (補冊II), 740, 1959.
- 11) 北村四郎: 類白血病反応, C, 病理, 日本血液学全書5. 白血病. 55, 丸善. 東京. 1962.
- 12) 北村四郎: わが国における類白血病反応の統計的観察. 白血会誌. 22 (補冊I) 278, 1959.
- 13) Krumbhaar, E. B.: Leukemoid blood pi-

- cture in various clinical conditions. *Amer J. Med. Sci.* **172**, 519, 1926.
- 14) 三宅仁：類白血病性反応の病理。白血会誌。 **14** (補冊), 310, 1951.
- 15) 三宅仁：類白血病性反応の病理。総合臨床。 **5**, 1290, 1959.
- 16) 中尾喜久, 三好和夫：類白血病性反応について。白血会誌。 **14** (補冊) 290, 1951.
- 17) 中尾喜久他4名：類白血病性反応の臨床。総合臨床。 **5**, 1314, 1956.
- 18) 中尾喜久他2名：類白血病性反応について。日本臨床。 **16**, 1535, 1958.
- 19) 中尾喜久, 前川正：類白血病性反応。A. 臨床病理。日本血液学全書5. 白血病。1, 丸善, 東京, 1962.
- 20) Pitcock J. A. et al: A clinical and pathologic study of seventy cases of myelofibrosis. *Ann. Int. Med.* **57**, 73, 1962.
- 21) Rosenthal, N. and L. A. Erf: Clinical observation on osteopetrosis and myelofibrosis. *Arch. Int. Med.*, **71**, 793, 1943.
- 22) 菅原稔高他2名：好酸球性白血病の1例。総合臨床。 **5**, 1413, 1956.
- 23) 角南宏他4名：白血球増多症に好酸球高度増加を伴える1症例—骨髓体外組織培養による白血病との鑑別—総合臨床。 **5**, 1393, 1956.
- 24) 滝野辰郎, 中島吉弥：白血病以外の疾患と染色体異常。臨床血液。 **7**, 174, 1966.

CLINICAL STUDIES ON LEUKEMOID REACTION

II. Leukemoid reaction in the diseases other than malignant tumors

Tatsuo Saibara

Department of Internal Medicine
Okayama University Medical School, Okayama, Japan
(Director: Prof. K. Hiraki)

ABSTRACT

A series of examinations were conducted on the patients with leukemoid reaction who were admitted to our Clinic for the period of from April, 1956 to June, 1961. These patients were suffering from the diseases other than malignant tumors. The following results were obtained.

In the 9 cases showing the leukemoid reaction, the incidence of the reaction was about the same as that observable in patients with malignant tumors. Basic disease in these patients were agranulocytosis in 2 cases, 2 infectious diseases, 2 parasitoses and 3 myelofibroses. The blood pictures attributes to the leukemoid reaction varied, namely, consisting of either neutrophils, eosinophils or lymphocytes. This differed in case by case according to individuals.

Only from several data such as past and present histories, clinical symptoms, blood pictures, bone marrow pictures etc., it may be said that sometimes it is rather difficult to diagnose a disease as a leukemia, while it is possible to distinguish it fairly accurately as a leukemia using the tissue culture technic. In the cases of myelofibrosis whose bone marrow puncture turned out to be a dry tap, the diagnosis was made by the tissue culture on a needle biopsy specimen of the spleen.