

症例報告

粟粒結核症における血液学的異常について

間 栄・広瀬康二・斎藤憲治・榎原英夫
小松英昭・古沢新平・宍戸英雄

独協医科大学第3内科

受付 昭和53年5月2日

HEMATOLOGICAL ABNORMALITIES IN MILIARY TUBERCULOSIS

Sakae HAZAMA*, Kouji HIROSE, Kenji SAITO, Hideo ENOKIHARA,
Hideaki KOMATSU, Shimpei FURUSAWA and Hideo SHISHIDO

(Received for publication May 2, 1978)

Recently we experienced four cases of miliary tuberculosis of which three were old aged. Though various hematological abnormalities were seen in all cases, anemia, shift to the left of neutrophil leucocytes, and absolute lymphocytopenia were common findings in peripheral blood.

Moreover, two of them were complicated with pancytopenia which were suspected to be preceded by primary aplastic anemia from past histories.

Pancytopenia, however, might possibly develop secondarily to miliary tuberculosis. Among several theories on mechanisms of secondary pancytopenia, allergic theory was speculated as to our two cases.

The relationship between pancytopenia and so-called "non-reactive type" of miliary tubercles or so-called "cryptic type" in clinical manifestations remained to be clarified. At least, in our two cases complicated with pancytopenia, typical reactive tubercles were seen with few exceptions, and they were clinically not cryptic.

I. はじめに

最近われわれは4例の粟粒結核症(以下 Mtbc)を経験したが、3例は60歳以上の高齢者で、うち2例に汎血球減少症がみられた。従来より Mtbc に伴う種々の血液学的異常が報告されているが、汎血球減少はむしろまれである。

一方、近年結核症は化学療法の進歩に伴い死亡率の減少をみたものの、罹患年齢層が若年から高年へ移行したこと¹⁾²⁾、およびそれに関連して定型的臨床所見やX線

所見を欠く"cryptic type"³⁾、あるいは病理組織学的に結核結節周辺の細胞反応を欠く"non-reactive type"が問題となつてきており、漸次その臨床および病理組織所見と汎血球減少などの血液学的異常との関連が議論されてきている⁴⁾。

ここに自験例4例を報告するとともに Mtbc にみられる種々の血液学的異常について若干の文献的考察を試み、Mtbc における汎血球減少症の成因および意義につき論じてみたい。

* From the 3rd Department of Internal Medicine, Dokkyo University School of Medicine, 880, Kitakobayashi, Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi-ken 321-02 Japan.

II. 症 例

症例1: 61歳女性

主訴: 発熱, 腰痛, 右季肋部痛

既往歴: 21歳で肺結核に罹患し化学療法(内容不詳)を受けた。

現病歴: 昭和49年8月以来, 肋骨骨折や胸腰椎圧迫骨折のため某院に入院加療中, 12月より39°Cに及ぶ弛張熱が出現し, 50年1月精査のため転入院となった。

現症: 体温 38.8°C, 血圧 160/90 mmHg, 脈拍 110/分, 整。眼瞼結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄疸を認めなかつ

た。胸部理学的所見に異常なく, 腹部は右季肋部に圧痛, 抵抗を認めたが, 肝, 脾を触れず腹水も認めなかつた。表在リンパ節腫脹なく, 神経学的にも異常はなかつた。

入院時主要検査所見: 末梢血液は表1のごとく, 白血球数は 5,800/cmm と正常であるが, 桿状球の増加(1,276/cmm)による核左方移動とリンパ球の減少(580/cmm)がみられた。赤血球系は正色素性正球性の軽度の貧血を認めた。その他表2のごとく, 肝機能は GOT と γ -グロブリンの軽度増加があり, 腎機能には異常はないが, 低 Na, 低 Cl, 低 K 血症が認められた。血清鉄と TIBC は低下し, CRP は陽性, 血沈は 27 mm/時, 尿

Table 1. Laboratory Findings of Peripheral Blood and Bone Marrow on Admission

Case	1	2	3	4
RBC($\times 10^4$ /cmm)	400	392	318	340
Hb (g/dl)	11.5	10.4	11.2	9.8
Ht (%)	34	31	34	32
Reticulo. (%)		1.2	1.7	
MCV (83-93fl)	85	79	107	94
MCH (26-32pg/dl)	29	26	39	26
Platelet($\times 10^4$ /cmm)		25.6	1.2	
WBC(/cmm)	5,800	9,000	1,300	1,300
Myelocyte(%)			2	
Metamyelocyte			1	
Band.	22	18	13	33
Segment.	62	62	42	60
Eosino.		1		
Baso.			1	
Monocyte	6	8	2	
Lymphocyte	10	11	39	7
Bone marrow				
Nuclear cell count ($\times 10^4$ /cmm)		2.0	13.8	
Megakaryocyte(/cmm)		15	15	
Myeloblast(%)		1.6	0.6	
{ Promyelocyte		9.6	3.6	
{ Myelocyte		16.8	22.0	
{ Metamyelocyte		9.4	9.8	
{ Band.		18.0	23.6	
{ Segment.		9.2	2.0	
Eosino.		4.0	1.4	
Baso.		0.8	0.2	
Monocyte		1.6	2.2	
Lymphocyte		8.8	5.0	
Plasma cell		2.0	1.4	
Reticulum cell		0.4	0.6	
{ Proerythroblast		0.8	0.2	
{ Basoerythroblast		1.2	1.0	
{ Polyerythroblast		14.0	19.2	
{ Orthoerythroblast		1.2	7.2	

Table 2. Other Laboratory Findings on Admission

Case	1	2	3	4
Blood chemistry				
Total protein(g/dl)	7.7	5.8	6.0	5.6
Albumin (%)	50.0	66.0	47.1	71.5
α_1 -globulin	4.0	4.9	5.2	2.5
α_2 -globulin	7.0	8.3	11.3	10.5
β -globulin	15.0	11.6	8.1	8.0
γ -globulin	24.0	9.0	28.0	7.2
LDH (U)	310	720	470	680
GOT (KU)	60	24	26	59
GPT (KU)	28	12	12	6
Al-P (BLU)	1.8		10.5(KAU)	1.9
Total bilirubin (mg/dl)	0.6		0.5	0.5
Cholesterol (")	262		171	90
BUN (")	10	11	17	22
Creatinine (")	0.8			1.0
Na (meq/l)	127	138	125	121
K (")	3.1	4.6	2.8	3.3
Cl (")	84	100	85	89
Serum Fe (γ /dl)	40	38	76	85
TIBC (")	216	195		
Fast blood sugar(mg/dl)	131	83	108	116
Serological findings				
CRP	(+)	(4+)	(4+)	(3+)
Wasserman reaction	(-)		(-)	(-)
Mantoux reaction		(-)	(-)	
ESR (mm/hr.)	27	50	54	31
Urinalysis				
Protein	(2+)	(-)	(+)	(+)
Glucose	(-)	(-)	(+)	(-)
Urobilinogen		(2+)		(2+)
Sediments	RBC(6-7/1)	(-)	RBC(+)	WBC(6-7/1)
Bacteria	(-)	(-)	(-)	(2+)
Stool				
Occult blood	(-)	(-)	(3+)	(2+)
Tuberculous bacillus culture				
Sputum	(-)	(-) \rightarrow (+)	(-)	(-)
Gastric juice		(-) \rightarrow (+)	(-)	
Urine	(-)	(-)	(-)	
Stool	(-)	(-)		

蛋白は陽性であつた。細菌学的には、尿、便から病的細菌の増殖を認めず、結核菌は塗抹、培養とも陰性であり、一般細菌の血液培養も陰性であつた。胸部レ線では全肺野に粟粒大の陰影散布像を認めた。腹部レ線は特記所見なく、骨レ線は全般に粗すう症が著明な他、XI, XII胸椎とI, V腰椎の圧迫骨折、該部の椎間板狭小化を認めた。眼底はKWII^oで、結核結節は認められなかつた。

入院後経過：臨床および検査所見から胆石症を疑うも確認されず、一方胸部レ線所見からMtbを疑い、一般

の抗生剤投与に加えて、SM 1.0 g/日連日筋注を行ないつつ、更に精査を進める方針であつたが、入院翌日には歩行障害と構音障害が出現し、胸部でも湿性ラ音を聴取し始めた。第3病日には意識障害、髄膜刺激症状および一過性強直性痙攣の出現をみた。漸次上肢不随意運動、振戦、嚥下障害も加わり、昏迷状態に陥り、第8病日に呼吸不全で死亡した。

剖検所見：診断は、①粟粒結核症(肺、肝、脾、腎、副腎、腹膜、胸膜、髄膜、骨髄、リンパ節等)、②胆石

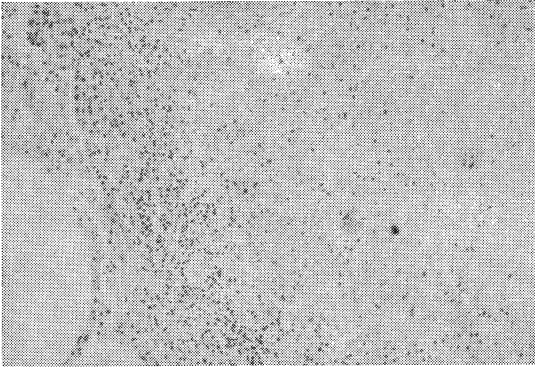


Photo 1. The lung histology of case 1 (H. E. stain 100 \times) shows a large typical tubercle with good cellular reaction around it.

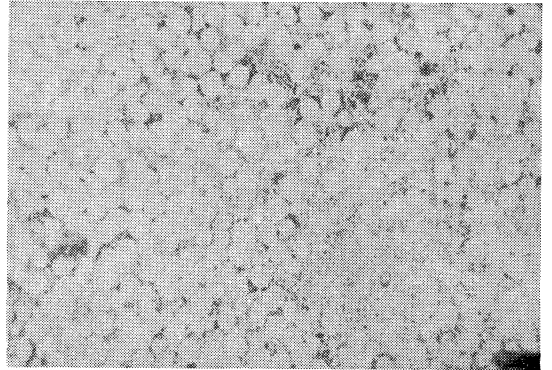


Photo 2. The bone marrow histology of case 1 (H. E. stain 40 \times) shows a hypoplastic marrow containing the hematopoietic nest in the upper central part. Tubercles are scattered and accompanied with only slight cellular reactions around them.

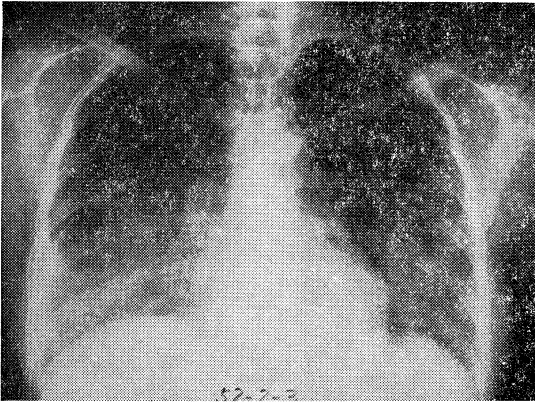


Photo 3. The chest X-ray photograph of case 2 (S52.2.3) shows a miliary shadow in the middle and lower fields of both sides.

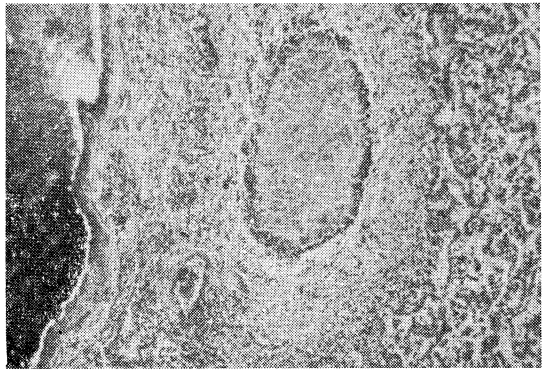


Photo 4. The lung histology of case 3 (H.E. stain 40 \times) shows a typical tubercle with good cellular reaction around it.

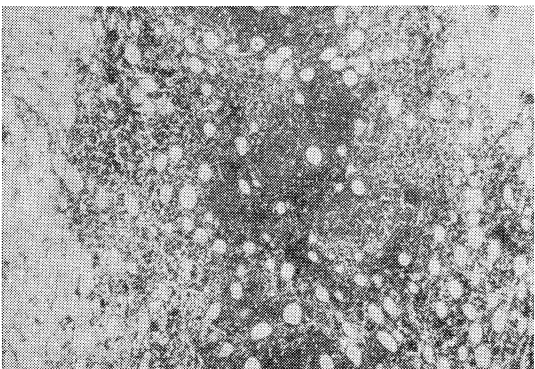


Photo 5. The bone marrow histology of case 3 (H.E. stain 40 \times) shows a hypoplastic marrow containing scattered tubercles. There is cellular reaction around the tubercle, and hematopoietic nests are adjacent to it in the left upper and right lower part.

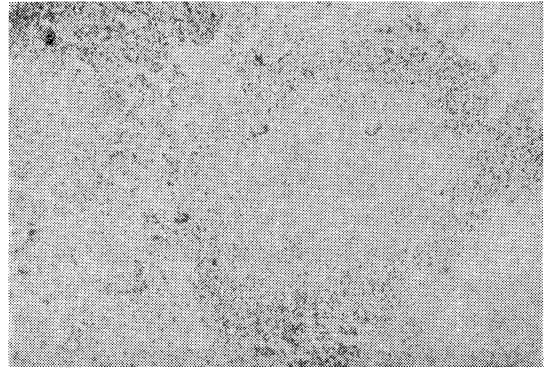


Photo 6. The lung histology of case 4 (H. E. stain 40 \times) shows a tubercle with a large necrotizing center. The cellular reaction is also seen around it.

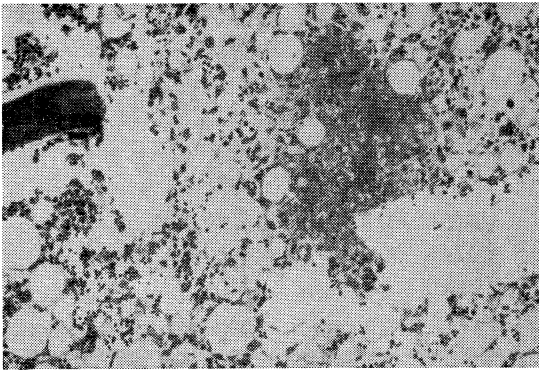


Photo 7. The bone marrow histology of case 4 (H.E. stain 100×) shows a hypoplastic marrow containing scattered tubercles. The tubercle mainly consists of necrosis and is accompanied with poor cellular reaction. This is so-called 'non-reactive type'.

症(コレステロール結石)。病理所見では肺は右360g, 左280gで全肺野に灰白色粟粒大の定型的な結核結節(写真1)の散布像が明瞭であつた。肝は1,230g, 脾は185gで, ともに結核結節の浸潤ならびに被膜周囲炎を認めた。骨髄は低形成であるが, 一部に赤芽球および顆粒球系幼若細胞の再生像をみた。一方, 結核結節の散布は軽度で, 周辺の細胞反応も軽度であつた(写真2)。

症例2: 28歳女性

主訴: 発熱

既往歴: 特記すべきことなし。ツ反は既陽性である。

現病歴: 不妊の治療として, ヒト絨毛性腺刺激ホルモン3,000単位の投与を受け, 昭和51年10月妊娠したが, 12月切迫流産のため当院産科に入院した。その後軽快したが52年1月上旬腹部膨満感と夜間発熱のため再入院した。1月10日自然流産をみ, 14日に遺残物の掻爬を行なつたが, この頃より39~40℃に及ぶ弛張熱, ならびに麻痺性イレウスを伴う腹膜炎症状が出現し, 内科に転科した。

現症: 体温38.0℃, 血圧104/70 mmHg, 脈拍100/分, 整。脛結膜に貧血を認めるが球結膜に黄疸はなく, 口唇にチアノーゼを認めた。胸部理学的所見に異常はないが, 腹部はやや膨満し, 上腹部ないし右下腹部に圧痛とブルンベルグ徴候を認めた。肝腫大はないが脾を肋骨弓下一横指触知し, また腹水は存在しなかつた。表在リンパ節腫脹はなく, 神経学的に異常所見を認めなかつた。

入院時主要検査所見: 末梢血液は表1のごとく, 白血球数は9,000/cmmで桿状球がやや多く(1,620/cmm), 単球増加(720/cmm)とリンパ球減少(990/cmm)がみられた。赤血球系では低色素性小球性の軽度の貧血を認めたが, 血小板数は正常であつた。なお骨髄穿刺は入

院後Mtbが疑われた段階で行なわれたが, 後述のごとく特記所見をみなかつた。その他, 表2のごとく低蛋白血症, LDHの増加(アイソザイムV型)。血清鉄とTIBCの低下が認められたが, 腎機能に異常なく, CRPは陽性で血沈は50mm/時, ツ反は一般用で陰性, 確認用で陽性であつた。また尿, 便に特記所見なく, 細菌学的にも尿, 便, 喀痰, 胃液で結核菌塗抹は陰性であつた。胸部レ線は異常なく, 腹部レ線では多量の腸管ガス像を認めた。眼底に結節などの所見はなかつた。

入院後経過: 当初敗血症を疑い, 抗生剤の大量投与を行なつたが解熱せず, 2月初めに至り胸部レ線で両下~中肺野に粟粒陰影の出現をみた(写真3)。その後胸水を伴い, 粟粒陰影は中~上肺野へと拡大したため, 2月上旬よりSM, INH, RFPの抗結核剤を追加投与した。更に全身状態が悪化し結核性腹膜炎の併発も疑われたので, プレドニソロン30mg/日の投与を開始したところ, 次第に解熱し胸水も消退に向かつた。その間, 胸水の結核菌塗抹検査は陰性で, 細胞学的検索でもClass Iであつた。胸骨骨髓穿刺所見は顆粒球系中間型の比較的増多の他は著変なく, 結核結節も認められなかつた。更に肝生検でも, 慢性肝炎活動型の所見の他は結核結節は認めなかつた。抗生剤, 抗結核剤およびプレドニソロンの投与にもかかわらず, その後も時折発熱があり, 3月下旬の胸部レ線でも粟粒陰影の改善はみられなかつた。しかし4月8日に至り転科時採取した喀痰と胃液からの結核菌培養の陽性結果を得, Mtbの確診に至つた。

症例3: 71歳女性

主訴: 発熱, 意識障害, 出血性素因

既往歴: 10年来の腰痛のため, 多量の鎮痛剤(種類不明)を服用してきた。2年前に白血球減少を指摘されたが放置していた。

現病歴: 昭和50年6月腰痛と歩行障害のため, 近医に入院し変形性脊椎症と診断され, 同時に微熱, 貧血, 白血球減少を指摘された。7月9日に突然てんかん様の痙攣発作があり, 高熱, 意識障害も出現し, 更に紫斑も加わり, 11日に当内科に救急入院した。

現症: 体温38.6℃, 脈拍96/分, 整。脛結膜に軽度の貧血を認めるが, 球結膜に黄疸はなかつた。胸部理学的所見は異常なく, 腹部で肝, 脾を触れず, 腹水も認めなかつた。表在リンパ節腫脹はなく, 神経学的には傾眠状態を呈し軽度の項部硬直と深部反射低下を認めた。

入院時主要検査所見: 末梢血液は表1のごとく, 白血球数1,300/cmmで, 骨髄球や後骨髄球出現による核左方移動, およびリンパ球減少(507/cmm)をみた。赤血球系は高色素性大球性の軽度の貧血が認められた。血小板数も著減し汎血球減少を呈した。胸骨骨髓穿刺では, 有核細胞数13.8万/cmmで, 成熟好中球と巨核球の減

少をみた他、組織学的に乾酪壊死巣を中心部にもつ、類上皮細胞性の結節がみられ、結核結節を疑った。その他、表2のごとくLDH増加、高 γ -グロブリン血症、低Na、低Cl、低K血症をみた。CRPは強陽性で血沈は54mm/時、ツ反は一般用で陰性であつた。尿中蛋白、糖ともに陽性で沈渣に赤血球を認め、便の潜血は強陽性であつた。細菌学的には喀痰、尿、胃液の結核菌塗抹検査は陰性であつた。胸部レ線で全肺野に小斑点状のびまん性散布陰影の出現をみた。眼底では右眼に結節性白斑を1コ認めた。腰椎穿刺所見は圧正常、細胞数93/3、蛋白288mg/dL、糖50mg/dLでキサントクロミーも認められたが、結核菌を含め一般細菌の塗抹検査は陰性であつた。

入院後経過：以上の理学的所見、レ線所見、検査成績から髄膜炎を併発したMtbと診断し入院第6病日よりSM 1.0g/日の連日筋注とINH、PASの経口投与を開始し、その後INH、EBおよびRFPに変更、更にデカドロン6~8mg/日の筋注、一般抗生剤や新鮮血輸血などの補助療法を追加した。しかし第10病日に至るも発熱、意識障害が持続したまま臨床症状は悪化し、末梢血液の改善もなく、第13病日に突然多量の咯血による気道閉塞で死亡した。

剖検所見：診断は、①粟粒結核症（肺、肝、脾、骨髄、中枢神経系等）、②出血性素因（肺胞、細気管支、骨髄、膀胱等）、③結節性甲状腺腫。病理所見は、肺は粟粒大の定型的結核結節（写真4）が広範に多数散布され、肺胞内や細気管支内に多量の出血を認めた。肝は1,240g、脾は90gでともに腫大はないが、肝では高度に脾では軽度びまん性に散布した結核性小壊死巣を認めた。骨髄は脂肪髄で処々に点状出血巣があり、組織学的には造血巣に乏しい低形成髄であつた。結核結節の拡りは全体に軽度で、小壊死巣が散在性に認められたにすぎなかつた。しかし結節周辺の細胞反応や、結節に隣接した部位の造血巣の増生傾向が認められた（写真5）。なお抗酸菌染色は陰性であつた。

症例4：66歳女性

主訴：発熱、腰下肢痛

既往歴：40歳で子宮筋腫摘出。46歳で歩行障害が出現し、脳血栓症を疑われた。また入院前数年間、坐骨神経痛のため多量の鎮痛剤を服用していた。55歳のとき、ドックにて血小板減少を指摘されている。

現病歴：昭和46年9月食思不振とるいそうがあり、10月に尿閉や尿失禁を来し、両下肢の知覚低下も出現した。10月下旬38℃に及ぶ弛張熱が持続し、意識混濁も加わつたため10月30日入院した。

現症：体温38.5℃、血圧120/80mmHg、脈拍90/分、整。陰結膜に貧血を認めるが、球結膜に黄疸はなかつた。表在リンパ節腫脹はみられないが、四肢に浮腫を認めた。

胸部理学的所見は異常なく、腹部で肝、脾を触れず、腹水もみなかつた。神経学的には傾眠状態を呈して頂部硬直があり、対光反射は正常であつたが深部反射は消失していた。

入院時主要検査所見：末梢血液は表1のごとく、白血球数1,300/cmmと減少し、桿状球の増加(429/cmm)による核左方移動と、リンパ球の著減(90/cmm)を認めた。赤血球系は低色素性正球性の中等度の貧血を認めた。その他、表2のごとく低蛋白血症、低 γ -グロブリン血症、LDH、GOTの軽度の増加、低Na、低Cl、低K血症をみた。CRPは強陽性で血沈は31mm/時、尿に蛋白、便に潜血を認めた。喀痰の喀出はなかつた。胸部レ線で左上肺野に空洞を有する鶏卵大陰影と、全肺野に散布された小斑点状陰影を認めた。眼底はKWII^oBで結節は認められなかつた。

入院後経過：全身状態は極めて不良で、胸部レ線像から結核症あるいは肺悪性腫瘍を疑った。入院後間もなく紫斑および下血が出現し、抗生剤投与にかかわらず、37~39℃に及ぶ弛張熱が持続したままであつた。更に肺野に湿性ラ音が出現、下血も増強し、第8病日に死亡した。

剖検所見：診断は、①粟粒結核症（肺、肝、脾、腎、咽頭、食道、胃、小腸、S字結腸等）、②脳軟化症、③全身性動脈硬化症、④カンジダ症（消化管、膀胱）。病理所見は、肺は左上葉に鶏卵大の乾酪壊死巣があり、内部に空洞形成がみられた。また全肺野にびまん性に結核結節の散布を認めた。結節は大型で、その中の大きな壊死巣の周辺に細胞反応を伴っていた（写真6）。消化管は咽頭、食道、胃、小腸、S字結腸にわたつて出血を伴つた結核結節の播種を認めた。肝は885g、脾は85gでともに腫大はないが、同じく結核結節の播種像が存在した。腎は硬化症の他、特に被膜下に結核結節を認めた。また両側大脳半球に拇指頭大の軟化巣があり、大動脈のアテローム形成や全身臓器の動脈硬化像も著明であつた。骨髄は高度の脂肪髄で造血3成分、特に赤芽球系が減少していた。結核結節は上皮細胞に囲まれた壊死巣の形で散在し、周辺の細胞反応の乏しい“non-reactive”な結節であつた（写真7）。

III. 考 察

症例1は61歳女性で、胸部レ線でMtbを疑われ、抗結核剤を投与されたが、急速な経過の後呼吸不全で死亡した症例である。症例2は28歳女性で、流産を契機に腹膜炎を併発後、胸部レ線にMtbに定型的な所見を呈し、喀痰と胃液から結核菌培養陽性の所見を得て確診に至り、現在治療中の症例である。症例3は71歳女性で、同じく胸部レ線でMtbを疑われ骨髄穿刺にて結核結節を認め、確診しえたものの、汎血球減少に基づく出血性素因のため抗結核剤の効果もみぬまま、咯血にて死亡した症例

である。症例4は66歳女性で、胸部レ線像から結核性疾患を疑われたが、同じく汎血球減少に基づくと思われる出血性素因のため下血が著明となり、末期に呼吸不全にて死亡した症例である。ただし本症例4は、胸部レ線上原発巣と思われる左上肺野の所見と、消化管系への播種が高度にみられることから、Mtbの血行性播種の他、経気管支性播種の合併も推測され、腸結核による下血も考慮された症例である。

以上4症例のうち、結核菌の培養陽性にて確診しえた症例2の他は、すべて塗抹あるいは培養所見からではなく、生前(症例3)あるいは剖検(症例1と4)の際の組織学的診断によつて確認したものである。肉芽腫性病変を来す疾患は結核以外にも、サルコイドーシス、真菌症、らい、悪性リンパ腫、ベリリウム肺など数多いが、中心部に壊死巣を持つものは少なく⁵⁾⁶⁾、われわれの症例1, 3, 4も臨床所見その他から結核以外の肉芽腫性疾患は否定的であり、組織所見も乾酪化を含む壊死巣を示すことから、Mtbあるいはそれに準ずる血行性播種性結核と診断した。なお結節の抗酸菌染色を行なつた症例3では菌の存在は証明されなかつた。

さて以上4症例の末梢血液と骨髓所見を要約すると表1のごとくである。症例1は軽度の正色素性正球性貧血、白血球数正常であるが、核左方移動とリンパ球減少をみた。骨髓は全体として低形成が著明で、その中に散在する結核結節は少数にすぎず、低形成が直接に結核結節の浸潤に起因したとは考え難い所見であつた。

症例2は軽度の低色素性小球性貧血を示し、白血球数は正常であつたが核左方移動、単球増加とリンパ球減少をみた。

症例3と4はともに汎血球減少を呈したが(症例4は臨床的に血小板減少が充分疑われ、骨髓巨核球も著減していた)、それぞれ軽度の高色素性大球性貧血と、中等度の低色素性正球性貧血をみた他、ともに症例1, 2と同じく、好中球核左方移動とリンパ球減少が存在した。症例3は骨髓穿刺上は低形成を示さず、結核結節を認めえたのであるが、剖検上では全体に低形成で結核結節の散布は軽度であつた。症例4は著明な低形成骨髓の中に“non-reactive”な結核結節を認めた。

一般に骨髓穿刺に比し、骨髓生検では結核結節の検出率が高いといわれているものの、文献上では約半数に過ぎない⁷⁾⁸⁾。しかし剖検ではほとんど全例に確認されるので⁹⁾¹⁰⁾、症例2のごとく穿刺上では陰性であつても、実際には必ずしも浸潤の存在を否定する根拠とはならないことに注意すべきである。

ここでMtbに随伴する種々の血液学的異常に関する内外の文献を表3にまとめてみた。頻度の比較的多いものとして、貧血、白血球減少、白血球増加、単球増加などがあげられる。貧血の成因として、発熱、鉄欠乏、V. B₁₂ 欠乏、溶血、菌毒素作用など多くのものが考慮されているが⁹⁾、軽度のものが大部分で、赤血球には特定の形態学的変化は認められないことが多い¹¹⁾。われわれの4例でも全例貧血がみられたが、特定の傾向は得られな

Table 3. Abnormal Findings of Peripheral Blood in Cases of Miliary Tuberculosis

Reporter	Year	No. of cases	Leukocytosis	Monocytosis	Leukopenia	Anemia	Thrombopenia	Leukemoid reaction	Pancytopenia	Reference
Chapman et al.	1946	{46* 49**	24		14	39			2	10)
Biehl	1958	{46# 19##	3 8		6					12)
Hato	1959	12	2		0	5				9)
Corr et al.	1964	6			1	5		3		25)
Nakamura et al.	1970	{26* 23**	4		14	15		0		26)
Glasser et al.	1970	40	2	3	4	14	0	0	2	19)
Munt	1972	{40* 68**	8		17	28		0		11)
Cucin et al.	1973	36	5	19	16	31	2		2	7)
Grieco et al.	1974	28	6	12	9	19				13)
Kusama et al.	1975	20**	2		2					27)

* Number of cases whose erythrocytes were counted.

** Number of cases whose leukocytes were counted.

Number of cases without complicating meningitis.

Number of cases complicating with meningitis.

かつた。

また白血球については、一般に減少するとの報告が多いが、Biehl¹²⁾は髄膜炎合併時の白血球増加を報告している。われわれの症例1と3は髄膜炎を合併した例であるが、ともに白血球増加はみられなかつた。また好中球核左方移動や単球増加を指摘するもの¹³⁾もあるが、われわれの場合は4例全例に桿状球などの増加による核左方移動と、リンパ球の絶対的減少をみたことは注目される。

その他まれに赤血球増多¹⁴⁾、血小板減少⁷⁾、白血球と血小板の減少¹⁵⁾などの報告をみるが、なお類白血病反応の出現^{4)9)16)~19)}はよく知られている事実である。特にMtbcにおける類白血病反応は、顆粒球系のみならずリンパ球系細胞の異常増殖を来すことも報告され²⁰⁾、それらは汎血球減少症とともに原発性血液疾患との鑑別に困難なことがまれでないことがいわれている^{4)17)~19)}。

さて、症例3と4に認められた汎血球減少であるが、2, 3の報告⁴⁾²¹⁾を除いては、一般にMtbcにおけるその頻度は意外に少なく、例えばGlasserら¹⁹⁾は40例中2例、Chapmanら¹⁰⁾は46例中2例、またCucinら⁷⁾は36例中2例と報告しているが、詳細な検討によると、薬剤に基因して可逆的変動を示すもの¹⁹⁾や、経過中に白血球数が低値と正常値の間を変動するもの¹⁰⁾などがみられ、厳密な意味での汎血球減少症に入らないものも含まれていることが多い。以上からMtbcにおける血液学的異常は高頻度に報告され、しかも内容は多種多様であるものの、汎血球減少の出現は低頻度と推測されてくる。

次いでその汎血球減少症が原発性のものか、Mtbcに続発したものか、の決定については、一つは既往歴が重要であり、また他方では、Mtbcの治療により血液所見の改善がみられるか否かを観察することが必要であろう⁴⁾。例えばさきに掲げたGlasserら¹⁹⁾は、Mtbcの細菌学的治癒後も血液所見はそのまま継続している汎血球減少などの例について、続発性とは考え難いとしている。しかしvon Graffenriedら⁴⁾は汎血球減少を呈した4例のMtbcで、2例は既往歴から原発性と判断できたが、他の2例はMtbcの治療に伴って、末梢血の回復傾向を認めたことから、続発性の可能性も考慮している。

われわれの症例3, 4は、既往歴でそれぞれ白血球減少と血小板減少を指摘されている点は、原発性を疑わせるが、治癒経過に伴う変化については、いずれも短期間で致命的経過をとつたため、判定が困難であつた。

一方、続発性の機序を論ずる報告が幾つかある。古くはDoan & Sabin²²⁾の家兎への牛型結核菌1~2mg静注による実験的Mtbcにおいて、1週間後に急激な汎血球減少と骨髄低形成が出現し、その時点で生存しえたものでは、血小板、赤血球、白血球の順に回復し、3カ月後には骨髄も過形成を経て正形成に回復していくという。これはMtbcにおける続発性可逆性汎血球減少の可能性

を示唆する成績として注目される。また“tuberculous splenomegaly”といわれる病態では、Mtbcで汎血球減少と脾腫を呈し、また骨髄は正~過形成を示し、抗結核剤投与でもこれらの血液所見は改善しないが、摘脾により短期間に改善するのが特徴とされている²³⁾²⁴⁾。しかしこれに対して、Medd & Hayhoe²¹⁾は4例の汎血球減少を呈するMtbcの検討で、脾腫はなく骨髄も低形成であつたことから、少なくともその4例に関しては“hypersplenism”の機序は考え難いとし、また骨髄への結核結節の浸潤も造血巣を物理的に圧排するほど高度のものはないことから、その関与の可能性は考慮し難いと述べている。むしろ汎血球減少とともに、類白血病反応、骨髄線維症、多血性など、いわゆる骨髄増殖症候群がMtbcに随伴する現象に注目し、結核菌由来のある物質によるアレルギー性機序を想定している。われわれの症例3, 4については、ともに脾腫はなく、骨髄も剖検上低形成を示していることから、“tuberculous splenomegaly”は考え難い。一方、低形成骨髄中に散在する結核結節も軽度であつたことから、やはり物理的圧排の機序も考え難く、もし続発性の可能性を顧慮するなら、Medd & Hyhoeの言うアレルギー性機序が考慮されるであろう。

最後に、汎血球減少と“non-reactive type”との関係につき触れてみたい。先述のvon Graffenriedは、組織学的に細胞反応のみられるMtbcでは、随伴する血液異常は非特異的な所見が多いが、細胞反応の乏しい“non-reactive type”では汎血球減少ないし類白血病反応という特異な血液異常を呈することが多いと述べている⁴⁾。その機序として、骨髄結核結節中にしばしば結核菌を証明することから、さきのアレルギー性機序をあげている。確かに薬剤アレルギーにより再生不良性貧血が起こることをみても、その可能性は充分考慮しうるものではあるが、病理学的にリンパ球反応の乏しい“non-reactive type”であり、あるいは臨床的に諸症状に乏しい“cryptic type”であることと一見符合しない側面もある。なお他方では抗癌剤や免疫抑制剤の影響を考えねばならないこともあり、例えばPaarら¹⁶⁾は、74歳の黒人で、初期に類白血病反応を後に汎血球減少を呈して、急速に致命的経過をとり、組織学的に“non-reactive”であつたMtbcを報告している。かかる症例では、経過中原発性血液疾患を考慮して、ブスルファン、クロラムピシル、ブレドニンが投与されており、それらによる血液あるいは病理組織の異常への影響を当然否定できない。また宿主免疫能も大きな要因であろう²⁾。

実際の臨床例で汎血球減少と“non-reactive”な組織所見との因果関係を一律に論ずることは困難な場合が多いが、われわれの症例3, 4はともに高齢者で細胞性免疫能の低下も充分考慮された例であるが、汎血球減少を

呈しながら、組織学的には一部(症例4の骨髄)を除いては細胞反応も充分認められ、臨床的にも“cryptic”ではなかつた。これらは von Graffenried らの症例とは明らかに異なっており、臨床像の複雑さを物語るものと言えよう。

IV. 結 論

1) Mtbc の自験4例の末梢血液所見で、全例に貧血、好中球核左方移動、およびリンパ球減少がみられた。うち2例は汎血球減少症を呈し、既往歴から原発性の再生不良性貧血の先行が疑われた。

2) 一般には汎血球減少が Mtbc に続発する可能性も否定できず、その機序として、アレルギー性機序の介在、その他が提唱されているが、われわれの症例の場合の可能性について推測した。

3) 汎血球減少と“non-reactive type”との関係は不詳であり、われわれの2例の汎血球減少症を呈した Mtbc はともに組織学的に“reactive type”であつた。

文 献

- 1) 勝呂長: 結核, 48: 369, 1973.
- 2) Jacques, J.: Thorax, 25: 237, 1970.
- 3) Proudfoot, A. T., Akhtar, A. J., Douglas, A. C. and Horne, N. W.: Brit. med. J., 2: 273, 1969.
- 4) von Graffenried, B., Wegmuller, E., Reiner, M., Kappeler, R. and Buckler, U.: Schweiz. med. Wschr., 103: 1177, 1973.
- 5) Pease, G. C.: Blood, 11: 720, 1956.
- 6) 池本秀雄: 最新医学, 31: 1496, 1976.
- 7) Cucin, R. L., Coleman, M., Eckardt, J. J. and Silver, R. T.: J. Chron. Dis., 26: 355, 1973.
- 8) Heinle, E. W., Jensen, W. N. and Westerman, M. P.: Am. Rev. Resp. Dis., 91: 701, 1965.
- 9) 波藤雅隆: 九州血液研究同好会誌, 9: 217, 1959.
- 10) Chapman, C. B. and Whorton, C. M.: New Engl. J. Med., 235: 239, 1946.
- 11) Munt, P. W.: Medicine, 5: 139, 1972.
- 12) Biehl, J. P.: Am. Rev. Tuberc., 77: 605, 1958.
- 13) Grieco, M. H. and Chmel, H.: Am. Rev. Resp. Dis., 109: 554, 1974.
- 14) 小林昭夫・金子 仁・大橋成一: 医学のあゆみ, 52: 84, 1966.
- 15) Müller, D.: Med. Welt., 20: 1135, 1966.
- 16) Paar, J. A., Scheiman, M. M. and Weaver, R. A.: New Engl. J. Med., 274: 335, 1966.
- 17) 吉利和・鈴木秀郎: 内科, 15: 728, 1965.
- 18) Twomey, J. J.: Am. Rev. Resp. Dis., 100: 870, 1969.
- 19) Glasser, R. M., Walker, R. I. and Heroin, J. C.: Arch. Intern. Med., 125: 691, 1970.
- 20) Gardner, G. H. and Mettier, S. R.: Blood, 4: 767, 1949.
- 21) Medd, W. E. and Hayhoe, F. G.: Quart. J. Med., 24: 351, 1955.
- 22) Doan, C. A. and Sabin, F. R.: J. Exp. Med., 46: 315, 1927.
- 23) Meredith, H. C., Early, J. Q. and Becker, W.: Blood, 4: 1367, 1949.
- 24) Cooper, W.: Ann. Intern. Med., 50: 1497, 1959.
- 25) Corr, J. P., Kyle, R. A. and Bowie, E. J. W.: Am. J. Med. Sci., 248: 709, 1964.
- 26) 中村宏雄・山本正彦: 結核, 45: 323, 1970.
- 27) 草間昌三・望月一郎・野溝孝平・三浦靖雄・大久保信一: 治療, 57: 743, 1975.