

脾腫・白血球增多症を主徴とし診断に著しく困難を感じた伝染性单核症の一例

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂教授）

近藤忠亮
大口潔
山本裕士
後藤昭一郎

〔昭和33年1月10日受稿〕

緒 言

Ni Filatow¹⁾により1885年特発性淋巴巴腺腫脹を主徴とする疾患が報告されて以来、Emil Pfeifer²⁾はこれを腺熱と命名し、Sprunt & Evans³⁾は伝染性单核症として報告したが、本邦でも佐藤・大田原等⁴⁾は流行性腺熱として報告している。巨脾並びに白血球增多のみを主徴とし、白血病との鑑別に甚しく困難を感じた本症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 金○ 恵 ♂ 31才 農業

主訴 脾腫

既往症・家族歴特記すべきものはない。

現病歴 昭和26年頃より胃部膨満感あり、軽度の労働で疲労に陥り、又寒冒後肺炎に罹患し易く、昭和26, 27, 28, 29年夫々罹患し約1~2週の治療で全治した。昭和31年1月下旬、寒冒に罹患し、38°C前後の発熱を見、喀痰少量、咳嗽軽度、肺炎と診断されPenicillin注射及び内服薬の加療で約1週間後軽快しているが、その際初めて脾腫の存在を示摘されBanti氏病を疑われた。昭和31年2月16日当科外来を訪れた。當時脾腫を小児頭大に触れ、白血球数は15000であった。

入院時所見 体格栄養中等度、体温36.3°C、脈搏72、整調充実、緊張良好で血管硬化はない。眼瞼結膜に貧血なく眼球結膜に黄疸を見ない。舌に白色の苔を被る。肺肝境界第6肋骨上縁、心界正常、心音純、肺に異常なく、腹部に腹水、鼓腸を認めない。肝は触れないが、脾を4横指径に触れ、圧痛軽度、濁音界も著明に増大を認めた。下肢に浮腫なく、

腱反射正常。全身淋巴巴腺の著明な腫脹は認めない。
検査成績。出血時間 3分30秒、凝固時間開始4分、終了17分30秒、Rumpel-Leede現象陰性。赤血球抵抗最小0.44% (NaCl)、最大0.32% (NaCl)。赤血球平均直径8.58μ, Paul-Bunnell反応20倍陽性、牛血球及び海藻脣による吸收陰性。Weil-Felix反応OX₁₉50倍陽性、OXK 40倍陽性、OX₂陰性。血清蛋白8.71 g/dl A/G 1.06。血清蛋白分割。Albumin 37.9% α-Globulin 1.6% β-Globulin 13.5% γ-Globulin 46.9%。肝機能検査。血清高田反応陽性、Thymol漏渦反応5 maclagen単位。Gros反応陰性、塩化Cobalt試験R_s、膠質赤反応2単位。Cephalin-Cholesterol絮状反応陰性、馬尿酸合成試験陰性。血清Alkali-phosphatase 4.46 B.u. 血清鉄214.7 γ/dl。末梢血液像。表1の如く赤血球数は正常或は軽度減少し、僅かに低色素性を示すが特に貧血を指摘する程ではない。網赤血球数、血小板数は共に正常値を示している。白血球数は本患者の特異とする所見で全観察期間中常に増加を示し毎回1万以上を算している。白血球百分率では入院当初不定淋巴巴球が過半数を占めているのが注目される。好中球は絶対的減少を示すが核移動は明らかでない。なお該細胞中には中毒性顆粒を多数認めた。写真1の如く特に不定淋巴巴球に就て詳細に観察してみるとMay Giemsa染色所見では大型の細胞で15~30μを示し20~25μが最も多かつた。核は常に大型で胞体に偏在するものが最も多く、胞体の大きい程その傾向が強い。核型は類円形、橢円形を示すものが殆んどで腎臓形を呈するものは極く僅かである。核縁は鋭利で原形質と明確に境界づけられている。

核の表面は多少凹凸を示すが左程濃染せず、Chromatin網の構造はやや粗大で硬い感じを与える。

表 1 末梢血液像

種類	月日	31.3.26	4.7	5.1	5.28	6.19	7.24	10.16	32.1.20
血色素量(%)		74	79	75	82	92	75	76	80
赤血球数(万)		403	475	382	426	512	382	371	432
色素係數		0.91	0.81	0.98	0.96	0.9	0.98	1.02	0.92
白血球数		14,700	11,100	10,700	12,500	12,700	10,700	10,700	11,500
網赤血球数(%)		4	8	10	5	7	10	4	4
血小板数(万)		104,780		145,000	174,000		145,000	129,000	143,000
	桿核球	4.0	2.0	3.2	3.2	1.6	2.4	4.8	2.4
白球	好分	II 8.8	III 2.4	IV 0.8	V 12.0	10.8 2.4 3.6 0.8 0.4	16.8 7.6 15.2 1.2 0.4	9.2 4.0 26.0 1.2 —	11.6 2.0 14.4 13.6 —
	中節								
	核								
	球								
	小計								
球	好酸球								
	好塩基球								
分率	大淋	15.6	13.2	10.4	11.2	15.6	22.8	9.2	12.8
	小巴	28.4	27.6	31.6	31.6	43.2	51.6	22.0	28.8
	不定型	12.8	14.4	21.2	20.4	27.6	28.8	12.8	16.0
	小計	53.2	55.6	46.8	37.6	39.6	29.6	56.0	49.2
	單球	81.6	83.2	78.4	69.2	82.8	81.2	78.0	78.0
	形質細胞	0.4	1.2	2.4	0.8	0.8	2.0	0.8	1.6

中には繊細な細網状を呈し類淋巴球性細網細胞に近似するものも見受けられた。核小体を明確に認めるものはなかつた。胞体縁は類円形を呈するものも可成り見受けられるが不正形のものが多く胞体の大きさに程不正形の傾向が強い。又屢々鋸歯状或は突起状の胞体縁を呈するものが観察された。原形質は著しく広く一様に青色調を帯びるが超塩基性或は強塩基性を示すものは観察されなかつた。原形質中に空胞を認めるものが多く時には明かに淋巴球特有の Azur 顆粒を僅かに認めるものもあつた。本細胞は Downey, H. 及び Stasney, J.⁵⁾ の II 型に甚だ近似し、墨粒貪喰能を全く欠除し、Peroxidase 反応及び脂肪染色も陰性であつた。

超生染所見では Janusgrün-Neutralrot 法による場合 Janusgrün 顆粒が主として核の周囲を取り巻くように或は胞体の広い側の核縁に沿つて短桿状む

しろ点状に近く数ヶ～20ヶ程度に点在し、あるものでは中性赤小体が特定の配列を示さず少數乍ら混在するのが認められ、少時間経過するとこの中性赤小体が漸次粗大顆粒となり数を増し、中性赤空胞を形成するのが観察された。

骨髓像 表 2 に示す如く、左程の変化は認めないが、形質細胞の増加が目立ち、細網細胞も幾分多いようである。形質細胞は多くは典型的な Marschalko 型ではなく、中型のむしろ類 Plasma 細胞性細網細胞に近いものであつた。本細胞の末梢血出現は全く認めなかつた。又淋巴球中約半数は末梢血中の不定淋巴球と形態的にはほぼ等しいものであつた。その他軽度の好中球核左方推移、単核軽度減少を認めた。

脾穿刺像 表 3 の如く、流血中に見られた不定な形態を呈す好塩基性の強い淋巴芽球が多数見られる。

表2 骨髓像

種類	月日	31.4.7	31.6.19
穿刺部位			
有核細胞数(万)		14.6万	32.0万
赤芽球	巨赤芽球		
	原赤芽球		0.2
	塩基性	0.6	0.6
	大多染性	0.6	1.4
	正染性		
	正塩基性	2.6	1.2
正球	多染性	14.2	12.6
	正染性	1.2	1.0
	骨髓芽球	1.6	1.0
好	前骨髓球	10.0	9.6
	骨髓球	9.0	6.6
	後骨髓球	11.6	52.4
	桿核球	14.4	7.0
	分節核球	7.4	13.4
中球	前骨髓球	1.0	14.8
	骨髓球	1.0	
	後骨髓球	0.8	3.8
	桿核球	0.4	0.2
	分節核球	0.6	3.4
好塩基球			
單球	前單球	0.6	0.2
	單球	2.0	1.4
淋巴球		15.8	20.6
形質細胞		3.6	3.6
細網細胞		0.6	0.6
組織肥肝細胞			
栓球系			0.2
核分割	赤血球系	0.2	0.2
	白血球系	0.2	0.4
	其他		0.6

表3 脾臓穿刺像

種類	月日	31.4.23
好球	I	1.2
	II	4.4
	III	1.2
	IV	0.4
好酸球		1.2
單球		0.4
淋球	芽球及幼若	9.2
	正常淋巴球	35.2
	不定淋巴球	44.8
形質細胞		2.0

細網細胞も認められるが殆んど正常である。

脾生検像 (Haematoxylin-Eosin 染色) 写真 2 に見る如く濾胞の萎縮が著明で Keim Zentrum は勿論不明である。正常の組織像は殆んど完全に乱れ病的細胞に占められる。濾胞中心の小動脈は著しい硝子様変性に陥り上皮細胞が剥離し、濾胞と洞の境界は不明で洞の壁及び内腔に不定淋巴球が充満する。銀染色では嗜銀線維の増殖はない (Travekel 及び Kapsel の状態は本標本では不明であつた)。

肝生検像 写真 3 の如く実質細胞は腫脹し細胞質内に多数の空胞が認められる。細胞核変性像はなく、恐らく Glycogen の多量沈着したものと解される。間質は处处小結節状に肥大し、この部に不定な浸潤を可成り顕著に認めた。この部の細胞には変性像が相当強く細胞核の崩壊像 (潰瘍及び破壊像) が著明であつた。従つてこの部分に於て細胞の増殖は先ずないものと考えてよい。なお不定淋巴球は小葉の内部にも可成り認められた。錠銀染色では浸潤細胞は嗜銀線維を作らず細網細胞ではない。

淋巴腺剔出組織像 写真 4 の如く、淋巴濾胞は境界不鮮明で反応中心は不明瞭で全般に亘り、広汎に細網組織及び洞内被細胞の著しい増殖を認める。その核は著しく肥大し細網線維の増殖も豊かである。それら組織の間に細胞質のやや豊かな血中に認めたとはほぼ同一の遊走細胞の出現をみた。

尿蛋白、糖、Urobilinogen 何れも陰性。

尿潜血、虫卵何れも陰性。

胸部胃部腸部頭蓋脊椎骨盤部 X 線検査上著変を認めない。

入院後の経過並に治療

安静と対症療法に終始した。末梢血液像では退院迄白血球数は常に1万を越え、淋巴球增多を認め脾腫も全く同程度に認められたが、不定形淋巴球は漸次減少し正常淋巴球が増加したが、その後再び多少の不定形淋巴球増加が認められた。自覚症は観察期間11ヶ月中殆んど認められなかつた。

総括並に考按

脾腫及び白血球增多を伴い、自覚症の軽微な症例を詳細に検討し、白血球增多の大部分は不定形淋巴球により占められていたこと、その増生が主として脾臓において見られ、肝組織中にても浸潤したが、その浸潤細胞には変性像が強く、肝臓内で増生したものでなく、脾臓より運ばれたものに過ぎず、腋窩摘出淋巴腺にも脾腫と同様の像を示したこと等から伝染性単核症と診断した。この際慢性淋巴性白血病との鑑別が最も重要であるが、末梢血液中に見られた不定細胞の成熟度、脾及び肝組織像と白血病性浸潤の欠除及び淋巴腺組織所見等を総合すればほぼ鑑別可能であり、更に入院後並に退院後の症状経過が殆んど不变であり、血液像特に白血球像が却て改善が見られたこと等より更に確実と思われる。次に不定淋巴球が当初一見細網細胞に類似して観察されたため、細網症も一応考慮されたが、詳細な細胞観察により不定淋巴球、Downey II型⁶⁾と診定されたこと、及び肝・脾の組織像に細網線維の増殖を認めなかつたこと等より否定しえた。

処で伝染性単核症は一般に臨床像、血液像、血清学的所見に夫々特徴を有することが記載されている。坂本⁷⁾⁸⁾、操¹⁰⁾¹¹⁾、井上¹²⁾¹³⁾、河北¹⁴⁾等は発熱を必発の症状とし、Hoagland, R. J.¹⁵⁾は90%に認めている。淋巴腺腫脹が発病後数週間に亘り証明する所とし、Nolan, R. A.¹⁶⁾は膝上部に淋巴腺腫脹を観察したが、一般に頸部淋巴腺の腫脹を認めた例が多い。多数淋巴腺の触知率は小島¹⁷⁾97.67%、Schultz & Hall¹⁸⁾93%であるが、体表淋巴腺の腫脅を認めず、内臓淋巴腺の腫脅を認めるに過ぎない例も報告されており、Dolgopol, V. B. & Husson, G. S.¹⁹⁾等は脾頭部の淋巴腺の腫脅のみを認めた例を報告している。著者等の例では淋巴腺の腫脅は特に目立たず、又 Glanzman²⁰⁾の所謂周期的腫脹及び縮小は認められなかつたが、摘出腋窩淋巴腺の組織像では本症特有の組織像を認めており、腫大は目立たない。

にしても明かに変化のあつた注目すべき例であつた。次に脾腫は淋巴腺腫大と同様に認められるが、本症例では可成り異常であつた。脾触知は Leibowitz, S. では52%，井上は48%に触れ、殊に第1週に大半触知し得ると記載、河北・細川は27%と報告したが、いずれも肋弓下2横指以内が普通で本症例の如き巨脾は稀のようである。脾腫破裂死亡例が Ziegler²¹⁾、Fischer, Custer & Smith²²⁾により6例報告されており、巨脾が存在する場合、殊に急速に腫大を来す場合に危険である事が一般に認められている。なお本症例では発熱は入院前3ヶ月のそれが該当するか不明である。本疾患では頭痛、扁桃腺炎、Heidelberg Reihe の随伴性結膜炎が記載されているが、本症例には認められなかつた。又血液像では不定淋巴球の多数出現が特徴とされているが、本症例では最も注目された所見であつた。即ち伝染性単核症の血液像に不定形淋巴球の多数出現を認める事は Downey 以来衆目の認める所である。

次に血清学的には Paul-Bunnell 反応が特徴とされているが、従来より坂本、熊谷、操、蘇、河北・細川等の諸家によつて陰性でも本疾患を否定し得ず Goldthwait & Elliot²³⁾は26例中僅かに1例が陽性であり、Tidy²⁴⁾は或る流行で全例が陰性であつたと報告している。陽性度は発病後2~3週より数ヶ月間が著明であることが知られている。従つて本症例では Paul-Bunnell 反応 20倍陽性に過ぎなかつたが、これが伝染性単核症を否定する根拠となり得ず陽性度の低い症例として Hoagland, R. J. は28倍陽性の症例を、又小黒は59例中32倍陽性以下のもの6例を記載している。

川井・増田・尾上²⁵⁾の報告した慢性腺熱例で γ -Globulin と異形細胞との消長が関係があると報告したが本例でも γ -Globulin 値は46.9%と高率を示した。よつて本症例は脾腫、白血球增多を主徴とした慢性伝染性単核症と思われる。

結語

脾腫、白血球增多を主徴とし自覚症を殆んど欠く症例について、肝・脾・淋巴腺の組織像を詳細に観察すると共に、血液像の精密な検討を行い、伝染性単核症と診定した興味ある症例を記載した。

なお本症例の組織像解明には本学妹尾教授の御指導を戴いた厚く御礼申上げる。

(本論文の要旨は第19回日本血液学会に発表した)

A case of infectious mononucleosis associated with splenomegaly
and leukocytosis which was difficult in making diagnosis.

By

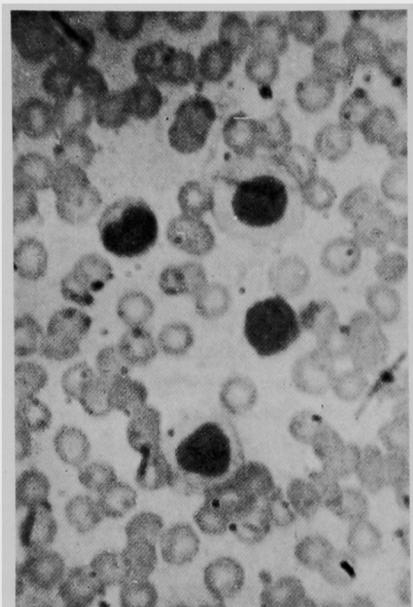
Tadasuke KONDO
Kiyoshi OGUCHI
Hiroshi YAMAMOTO
and
Shōichiro GOTO

Ist Internal Medicine Dept., University Medical School of Okayama.
(Director : Professor K. Kosaka)

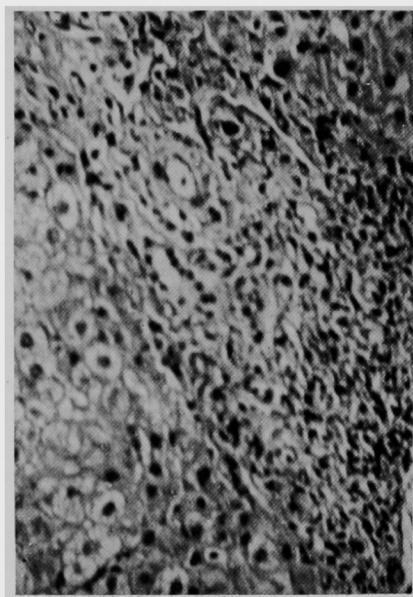
Three years ago the patient was pointed out splenomegaly and leukocytosis associated with no swelling of lymphatic glands after pneumonia, but had no complains till admission's time. Leukocytosis was always counted over 10000, and was occupied indifinite large lymphocytes identified as Downey II type cell at 55.6% in maximum of its classification. Bone marrow, red blood cell, reticulocyte and platelets count were normal. Spleenbiopsy showed a full of atypical lymphocytes without leucaemic infiltration in spleen. The infiltration of same atypical lymphocytes with intensely degenerated nature were found by liverbiopsy, and these cells had not any tendency to increase in the liver. Axillary lymphatic gland extirpasion's tissue picture coincided with chronic lymphadenitis, and extensive reticulo- and sinusendothelial cell increasing were also seen. Several serologic reactions, i.e. Paul-Bunnel reation, Weil-Felix reaction and Davidson's adosorption test had little value to making diagnosis.

近藤・大口・山本・後藤 論文附図

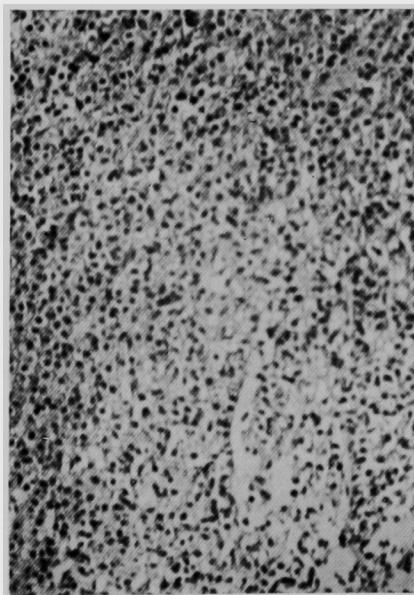
写 真 1
末梢血液像



写 真 2
脾生検像



写 真 3
肝生検像



写 真 4
淋巴腺剔出組織像

