

臨床

急性白血病の末期に肝など多臓器に結節性病変を多発した

Disseminated Candidiasis の 1 剖検例

山口県立中央病院内科

吉岡 朗 弘中 貢 鷓木 哲秀 中村 功

同 病理科

亀 井 敏 昭

同 臨床検査科

国 広 誠 子 上 田 尚 紀

(昭和58年11月28日受付)

(昭和59年2月14日受理)

Key word : Disseminated Candidiasis, Multiple nodular Lesions, GOT

要 旨

最近我々は急性白血病の末期に肝、脾など多臓器に結節性病変を多発した特異な播種性カンジダ症の一部検例を経験した。症例は26歳、女性、Acute lymphocytic leukemia の診断にて多剤併用化学療法を数回試みたが寛解に入らず、著しい顆粒球減少と共に39~40℃の高熱、軀幹、四肢に小豆大の紅色丘疹を生じた。又、筋肉痛は訴えなかったが、生化学検査上、glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) のみ3.185IU/Lと著しい高値を示した。生前の血液、咽頭、尿培養ではカンジダ陰性であった。剖検にて肝に大豆大の結節を無数に認めた。同様に病変は脾、腎、胃、小腸、肺にも認めた。病理学上これらは凝固壊死より成り、内部にカンジダ菌系を多数認めた。肺病変にはアスペルギルス菌系も伴っていた。このような播種性カンジダ症の報告は本邦では少なく、今後増加するものと思われる。播種性カンジダ症の生前診断は極めて困難であるが、本例の皮膚病変及びGOTの上昇はその一兆候であった可能性が高い。今後急性白血病を含む Compromised state の患者にこのような徴候を認めた時は、皮膚、筋等を積極的に生検し、播種性カンジダ症の早期診断に努めるべきであろう。

はじめに

近年急性白血症の予後は化学療法の進歩により著しく改善されたが、一方ではグラム陰性桿菌、真菌、原虫、ウイルス等 Opportunistic pathogen による重症感染症が増加し、診断の困難さと相俟って臨床家を悩ませている。最近、著者らは急性白血病の末期に肝、脾など多臓器に結節性病変を多発した特異な播種性カンジダ症の1剖検例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：26歳、主婦。

主訴：労作時の息切れ。

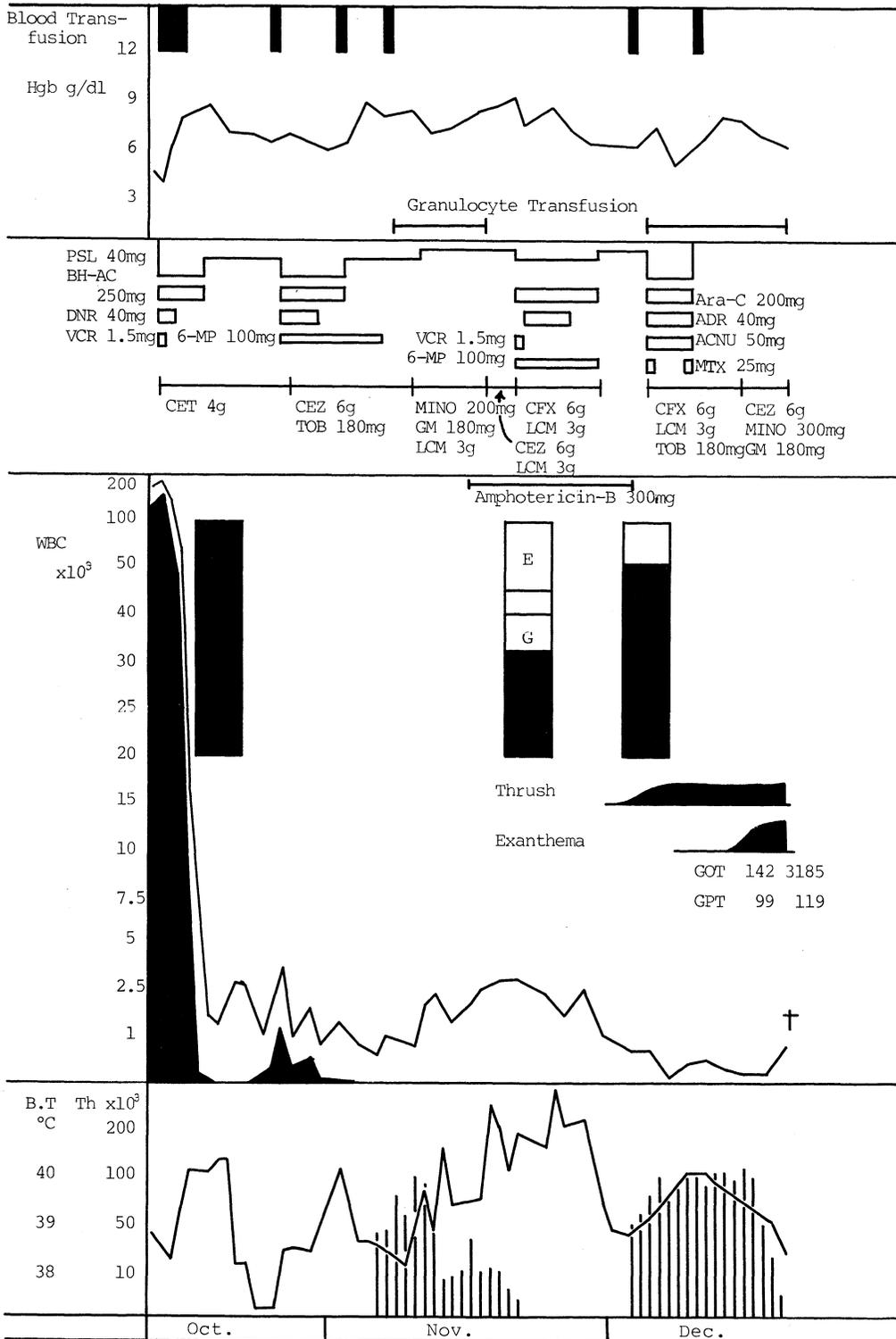
家族歴、既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：昭和56年10月初旬労作時の息切れを自覚。某院受診 RBC $136 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hgb 4.4g/dl, WBC $171.600/\text{mm}^3$ (芽球92%), 血小板 $4.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ にて白血病の診断を受け防府に帰省、当院内科入院となる。この間出血傾向、発熱なし。

入院時現症：体格、栄養中等度。皮膚、粘膜蒼白。下肢に数コノ出血斑を認める。表在リンパ節

別刷請求先：(〒747) 山口県防府市大字大崎77番地
山口県立中央病院内科 吉岡 朗

Fig. 1 Clinical Course



触知せず。胸部異常なし。腹部陥凹，軟，肝1.5横指触知，硬度は弾性硬，軽度圧痛を認める。脾2横指触知，やや硬度を増し，表面凹凸不平。腹水なし。浮腫なし。その他神経学的に異常なし。

入院時検査成績：RBC $136 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hgb 3.6g/dl，WBC $18 \times 10^4/\text{mm}^3$ （芽球92.0%，骨髓球0.5%，後骨髓球1.5%，桿核球3.0%，リンパ球2.0%，単球1.0%），血小板 $2.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，骨髓は完全に異常細胞で占められていた。異常細胞は直径 $10 \sim 15 \mu\text{m}$ ，平均 $12 \mu\text{m}$ ，類円形でN/C ratio 0.9~1.0，殆んど裸核に近い細胞が多い。核網は繊細，小型蒼白な核小体を1~3コ有する。胞体は蒼白でアズール顆粒，アウエル小体は認めない。細胞化学にてペルオキシダーゼ \ominus ，非特異的エステラーゼ \ominus ，酸性フォスファターゼ \ominus ，PAS \ominus であった。生化学検査ではLDH 185IU/L(100~140)以外異常なかった。

入院後経過 (Fig. 1)；以上の所見より急性リンパ性白血病，FAB分類 L_1 と診断，化学療法を試みたが寛解に至らず，経過中直腸周囲炎及びCarbenicillinによる薬疹を生じる。BHAC-DVPによる3回目の寛解導入療法終了後の12月3日の骨髓でも正常骨髓細胞は消失し異常細胞が80%以上を占めていた。12月3日より連日 $39 \sim 40^\circ\text{C}$ 台の高熱が続き，著しい全身倦怠感により，Amphotericin Bその他殆ど服薬できなくなる。この頃より頬粘膜に鷲口瘡を生じ次第に口内全体に拡がっていった。12月15日躯幹，四肢に瀰漫性に皮疹を生じる。これらは毛嚢に一致した帽針頭大の丘疹と，小豆大の比較的境界鮮明な紅色丘疹からなり，いずれも自発痛，圧痛を認めなかった。12月14日，T. Bil 2.4mg/dl，GOT 142 IU/L，GPT 99IU/L，LDH 318IU/L と生化学検査異常を認めたが，12月18日にはT. Bil 2.8mg/dl，GOT 3,185IU/L，GPT 119 IU/L と GOTのみ著しい高値を示した。筋原性を疑ったが，四肢に筋肉痛，圧痛等は認めなかった。12月18日より血圧低下，無尿となりBUN 127mg/dl と上昇，12月19日永眠する。この間，静脈血，咽頭，カテーテル尿培養では真菌を認めず，又，死亡5日前の胸部レ線にも異常陰影を認めなかった。

Fig. 2 Slice of liver, showing numerous large fungal nodules as much as 1cm in diameter.

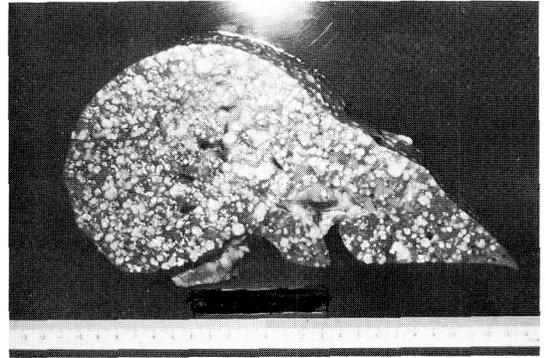


Fig. 3 One of the nodules in the liver. The nodule consists of coagulation necrosis. No inflammatory cell infiltrates surrounding the nodule. (HE stain $\times 250$)

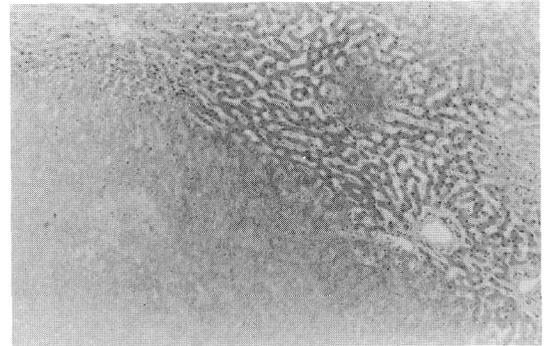
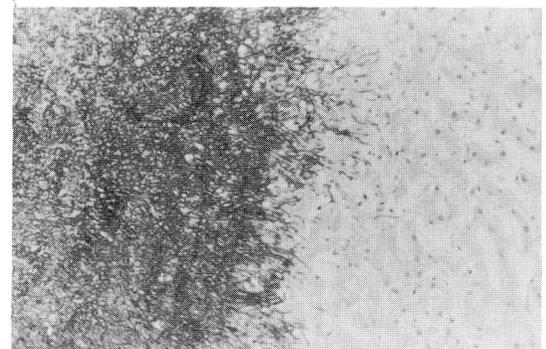


Fig. 4 Same lesion as Fig. 3. The nodule consists almost completely of waves of pseudohyphae. (PAS stain $\times 250$)



剖検所見：骨髓は著しく低形成像を示し白血病細胞は消失していた。肝は2,200gで表面及び割面に米粒大~大豆大の黄白色結節を無数に認めた

(Fig. 2). 病理学的にこれらの結節は凝固壊死を示し、内部に多数のカンジダ菌糸塊が放射状、波状に配列していた (Fig. 3) (Fig. 4) 同様の結節性病変が左肺、脾、腎、胃、小腸にも散在性に認められた。肺病変ではカンジダの他に一部アスペルギルス菌糸を伴っていた。又、舌にもカンジダ病変を認めた。

考 案

急性白血病患者の死因としての感染症の頻度は1950～1960年代の35%¹⁾から1970年代以後70%²⁾～80%³⁾と著しく増加している。これは強力な化学療法に伴う著しい顆粒球減少の遷延、ないし原疾患及び免疫抑制療法により著しく抵抗力の減弱した患者が長期間生存可能となった為に日和見感染による死亡が増加した為であるが、これら致死性感染症のうち白血病患者の死亡の主因となるような播種性真菌症の頻度も逐年的に増加している。1950年以前はこのような真菌症は殆ど皆無であったが⁴⁾、サルファ剤、抗生物質、副腎皮質ホルモンの出現した1950年代には2.2%⁵⁾～5%⁶⁾、1960年以後14%⁷⁾～16%⁸⁾と増加、Myerowitz⁹⁾は、1972～1975年には33%が播種性真菌症で死亡したと述べている。副病変としての真菌症を含めると急性白血病剖検例の45%⁷⁾～64%⁹⁾に真菌症を認めるといふ。播種性真菌症の起炎菌として近年増加しているのは *Candida* と *Aspergillus*³⁾ ないし *Mucor*⁵⁾ で、本邦に於いては各々約20%前後を占めている¹⁰⁾¹¹⁾。Rose¹²⁾は、病院の換気を再循環させない人工換気に変えた所アスペルギルス肺炎が消失したと報告している。Okudaira¹³⁾は非白血病急死剖検例の82.2%の肺実質にアルペルギルスを含む真菌を認めており肺実質が無菌的でない事を明らかにしたが、アスペルギルスが空中より6%検出されるという報告もあり¹⁴⁾、今後 HEPA フィルターを用いた無菌病室が普及すると、肺アスペルギルス症が減少し、代わってカンジダ症が播種性真菌症の主体を占めるようになるものと予想される。

Candida 属は Braude, A.I., Medical Microbiology and Infectious Disease では7種、Finegold, S.M., & Meiton, W.J., Diagnostic Microbiology 第7版では11種が記載されている

が、そのうち高頻度に分離されるのは *C. albicans*, *C. tropicalis*, 及び *C. stellatoidea*⁸⁾ であり、これら3種のカンジダは臨床的に殆ど変わらない。

Myerowitz⁹⁾は播種性カンジダ症の定義を、①三臓器以上のカンジダ感染、又は、②心筋、脾等血行性播種により感染を起こす臓器の病変とし腸管、下部尿路、上気道粘膜のみの病変は播種性カンジダ症に入れないとしている。この定義は妥当なものとする。本例はこの定義を満たす典型的な播種性カンジダ症である。播種性カンジダ症の報告は、欧米では Louria¹⁵⁾, Bodey⁵⁾, Myerowitz⁹⁾, Rose¹²⁾らの報告を初め200例を越えているが、本邦に於いてまとまった報告は未だ少ない。Myerowitz⁹⁾によると播種性カンジダ症の臓器分布は腎が最も高く69～91%を占めている。肝、脾は非白血病患者では各々17%と低いが、白血病患者では75%、94%と著しく高い。Myerowitz はこの理由として門脈を介した直接撒布と、網内系臓器としての肝、脾の macrophage clearance 能の低下を挙げている。腸管では食道80%、食道以外の腸管50%、多発性腸管病巣41%となっている。Bodey⁵⁾の報告もほぼ同様であるが、肝、脾の罹患頻度は各々33%、35%と Myerowitz の報告より低い。Myerowitz⁹⁾は1973年以後の播種性カンジダ症はそれ以前に比して肝、脾に肉眼的に見えるような大きな結節を作るようになって来たとして、最近の症例に於ける高濃度感染を指摘している。本例も主に肝に大豆大の大きな結節性病変を生じており、最近の急性白血病患者の播種性カンジダ症の傾向を顕著に表わしていると云える。病理学的に本例のカンジダ病変には炎症反応、肉芽腫形成が欠如していたが、これは顆粒球減少、及び副腎皮質ホルモンによる影響と考えられる⁵⁾⁸⁾¹⁵⁾。

播種性カンジダ症の生前診断は極めて困難である。Louria¹⁵⁾は29例の播種性カンジダ症の臨床徴候として、39～40℃の弛張熱、悪寒戦慄、一過性ないし持続性の低血圧、頻脈頻呼吸、嗜眠を挙げているが、彼の報告例でもこのような徴候が揃わない例が全体の7割もあり、これらの事から播種性カンジダ症を予想する事は極めて困難である。一方 Jarowitz¹⁶⁾は、高熱、四肢筋の圧痛、軀

幹、四肢に3~5mmの紅斑性丘疹を生じた7例の播種性カンジダ症を報告し、生検ないし剖検にてカンジダ性筋炎を認めている。同様の丘疹をBodey¹⁷⁾, Edward¹⁸⁾も各々13%に認めている。本例も死亡4日前より小豆大の丘疹を生じ、死亡前にGOTのみ異常に高値を示した。いずれも確定診断には至らなかったが、播種性カンジダ症による丘疹及び筋炎であった可能性が高い。白血病末期には種々の薬剤を大量に使用する為発疹が生じ易いが、発疹と筋肉痛が認められれば積極的に生検ないし吸引培養を行って、播種性カンジダ症の早期診断に努力すべきであろう¹⁶⁾¹⁷⁾。

播種性カンジダ症の血液培養陽性率は25⁹⁾~44%⁸⁾, 尿培養陽性率は38⁸⁾~80%¹⁵⁾であるが、血液培養陽性の多くは死亡前5日以内で治療に結びつかない事が多い。又、尿培養陽性も10⁴/ml以下が多く⁸⁾, 判断に苦しむ。本例では全経過を通じて血液、尿培養にてカンジダを分離できなかったが、Bodey⁹⁾は糞便及び尿の双方からカンジダを分離した場合は播種性カンジダ症の可能性が高いと述べており、頻回の培養が確定診断に必要と考えられる。

急性白血病患者の播種性カンジダ症の予後は極めて悲観的であるが⁵⁾⁸⁾¹²⁾¹⁵⁾, 白血病が寛解に入る例⁹⁾及び10日以上治療可能例¹⁹⁾では回復が期待できる。治療薬剤としてはAmphotericin B, 及びFlucytosineが最も期待でき、Medoff²⁰⁾によると両剤の間には相乗的な作用があるという。又、Bindschadler²¹⁾はAmphotericin Bの隔日倍量投与の有効性を強調している。

播種性カンジダ症の予防には顆粒球減少期間の短縮、積極的な顆粒球輸血及び無菌環境が有効である⁸⁾。又、非吸収性抗真菌剤の内服が試みられているが⁷⁾, その評価は必ずしも満足できるものではない。又、カンジダのAmphotericin B, Nystatin, Flucytosineに対する耐性獲得が以前考えられていたより多いという報告もあり²⁰⁾, これらの臨床応用には慎重さが必要であろう。本例は死亡前Amphotericin B 300mg/日の経口投与を受けていたが、その効果は寧ろ否定的であった。

文 献

- 1) Leach, W.B.: Acute leukemia: A pathologic study of the cause of death in 157 proved cases. *Canada Med. Assoc. J.* 85: 345-349, 1961.
- 2) 川戸正文: 急性白血病の感染症の実態とその特殊性. *臨床血液*, 15: 359-366, 1974.
- 3) Levine, A.S., et al.: Hematologic malignancies and other marrow failure states: Progress in the management of complicating infections. *Sem. Haematol.*, 11: 141-202, 1974.
- 4) Baker, R.D.: Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycosis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 37: 358-373, 1962.
- 5) Bodey, G.P.: Fungal infections complicating acute leukemia. *J. Chron. Dis.*, 19: 667-687, 1966.
- 6) 衣笠恵士, 千葉省三: 血液疾患における真菌症. *臨床血液*, 8: 342-352, 1967.
- 7) 小野澤康輔ほか: 血液疾患における真菌症: 64例の剖検例の検討および抗生物質経口投与の効果. *臨床血液*, 13: 805-810, 1972.
- 8) Myerowitz, R.L., et al.: Disseminated candidiasis: Change in incidence, underlying disease and pathology. *Am. J. Clin. Pathol.*, 68: 29-38, 1977.
- 9) Frei, E. III., et al.: The nature and control of infections in patients with acute leukemia. *Cancer Research*, 25: 1511-1515, 1965.
- 10) 神田実喜男ほか: 本邦における剖検からみた深在性真菌症とくにグリプトコッカス症. *臨床病理*, 20: 323-329, 1972.
- 11) 三宅 仁, 奥平雅彦: 本邦病理学領域(1948-1961)における深在性真菌症の検討. *日病理会誌*, 54: 69, 1965.
- 12) Rose, H.D. & Verkey, B.: Deep mycotic infection in the hospitalized adult: A study of 123 patients. *medicine*, 54: 499-507, 1975.
- 13) Okudaira, M., et al.: A study on the fungal flora in the lung of human necropsy cases. *日病理会誌*, 54: 63-64, 1965.
- 14) 福島孝吉: 末期感染性真菌症. *Jpn. J. Med. Mycol.*, 6: 77-91, 1965.
- 15) Louria, D.B., et al.: Disseminated moniliasis in the adult. *Medicine*, 41: 307-337, 1962.
- 16) Jarowitz, C.I., et al.: Fever, rash, and muscle tenderness: A distinctive clinical presentation of disseminated candidiasis. *Arch. Inter. Med.*, 138: 544-546, 1978.
- 17) Bodey, G.P. & Luna, M.: Skin lesions associated with disseminated candidiasis. *J.A.M.A.*, 229: 1466-1468, 1974.
- 18) Edward, J.E., et al.: Severe candidal infec-

- tions: Clinical perspective. immune defense mechanism, and current concepts of therapy. *Ann. Inter. Med.*, 89: 91—106, 1978.
- 19) Young, R.C., et al.: Fungemia with compromised host resistance: A study of 70 cases. *Ann. Inter. Med.*, 80: 605—612, 1974.
- 20) Medoff, G. & Kobayash, G.S.: Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N. Engl. J. Med.*, 302: 145—155, 1980.
- 21) Bindschadler, D.D. & Bennet, J.E.: A pharmacological guide to the clinical use of amphotericin B. *J. Infect. Dis.*, 120: 427—436, 1961.

An Autopsy Case of Disseminated Candidiasis Producing Multiple Nodular Lesions at the Terminal Stage of Acute Leukemia

Akira YOSHIOKA, Mitsugu HIRONAKA, Tetsuhide UNOKI & Isao NAKAMURA

Department of Internal Medicine, Yamaguchi Central Hospital

Toshiaki KAMEI

Department of Pathology, Yamaguchi Central Hospital

Masako KUNIHURO & Naoki UEDA

Department of Clinical Laboratory, Yamaguchi Central Hospital

Recently, we have experienced an unusual case of disseminated candidiasis (DC), producing numerous nodular lesions in the multiple organs involving liver and spleen at the terminal stage of acute leukemia. A 26 year-old house wife was diagnosed of acute lymphocytic leukemia and was tried several times of combined chemotherapy, but failed to achieve remission. During marked granulocytopenic period, she developed high fever, 39—40°C, and red papules of adzuki-bean size at the trunk and extremities. She has not complained of myalgia, but serum glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) was raised to 3185 IU/L alone. There were no growth of candida in cultures of blood, throatswab, or urine during life. In autopsy, numerous soy-bean sized nodules were recognized in the liver, and a few such lesions in the spleen, kidneys, stomach, small intestine and left lung. Pathologically, these nodules were composed of coagulation necrosis, and contained innumerable candidal pseudohyphae. In the lung lesion, it was associated with *Aspergillus*. Such cases were reported only few in Japan, but presumed to increase in the future. It is highly probable that the skin lesions and elevated GOT values in this case were signs of DC. It is recommended to try biopsies actively to establish early diagnosis of DC, when these lesions are noticed in a patient of compromised state.
