

臨床病理検討会報告

急性白血病にて死亡した1例

臨床担当：小林 雄太 (研修医)・下埜 城嗣 (血液内科)
 病理担当：工藤 和洋 (病理診断科)・下山 則彦 (病理診断科)

A Case of Acute Leukemia

Yuta KOBAYASHI, Joji SHIMONO, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : acute biphenotypic leukemia – fungal infection – liver abscess

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】70歳代 男性

【主 訴】咳嗽・嘔気・嘔吐・全身倦怠感

【現病歴】咳嗽・嘔気・嘔吐にて近医受診。採血検査にて白血球上昇認め、当院血液内科初診。白血病疑いとして当科入院となった。

【既往歴】前立腺肥大症、膀胱癌術後

【初診時血液検査所見】

<血算>

WBC 54400/ μ L RBC 394×10^4 / μ L Hb 11.4g/dl
 Hct 34.2% Plt 72000 Blast 46240/ μ L

<生化学>

TP 6.7g/dl Alb 3.7g/dl AST 39U/L ALT 32U/L
 LDH 887U/L Na 143mEq/L K 3.6mEq/L
 Cl 104mEq/L BUN 24mg/dl Cre 1.3mg/dl

<免疫学>

CRP 5.57

<凝固>

PT 12.8sec APTT 29.9sec Fib 276mg/dl
 FDP 15μ g/dl AtIII 72

<感染症>

HTLV-1 (-)

【初診時骨髄検査所見】

初診日に骨髄穿刺 (BMA) 施行 (図1)。有核細胞数 (NCC) 51.3 骨髄芽球 (blast) 96.6%

診断：acute biphenotypic leukemia T/myeloid NOS

【入院後経過】

第1病日：JALSG ALL 202寛解導入療法開始。

第34病日：BMA 施行し、blast47.4%と残存非寛解と判断し一度退院。

第41病日：追加治療目的に入院、右肺動脈塞栓 (図2)、肝膿瘍確認 (図3)。

第56病日：CTで肝膿瘍増悪、VRCZ/5-FCに変更 β -Dグルカン66.73、アスペルギルス抗原

3.1 (+) (表1)

表1 経過中の β -Dグルカン、アスペルギルス抗原の変化と主に使用した抗真菌剤

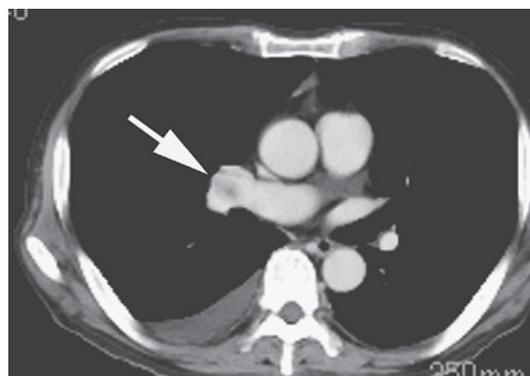
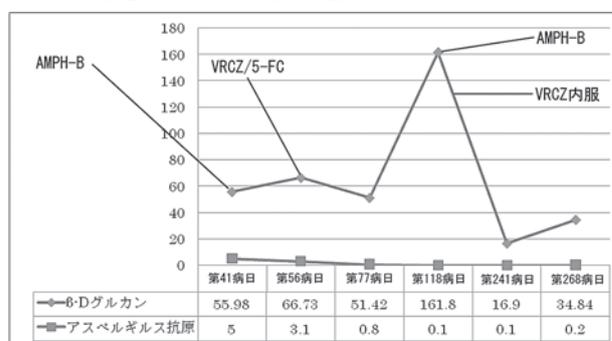


図2 胸部CT 右肺動脈血栓

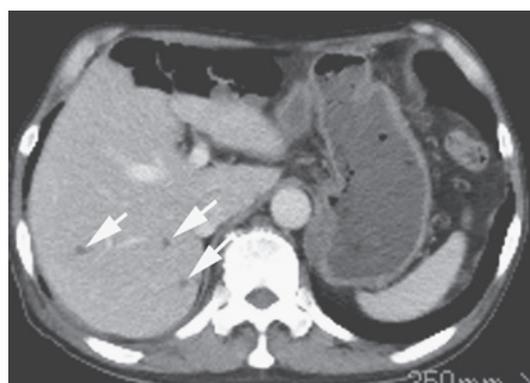


図3 腹部CT 多発肝膿瘍



図4 腹部CT リンパ節腫大の増悪



図5 腹部CT リンパ節腫大の増悪

第74病日：BMA 施行⇒無治療でCR

第77病日：肝生検でアスペルギルス性肝膿瘍の診断
β-Dグルカン51.42, アスペルギルス抗原
0.8 (+)

第118病日：CTで右胸水貯留と胸膜腫瘤、腹腔内リンパ節の腫大(図4)。
胸水穿刺でclass V
β-Dグルカン161.80, アスペルギルス抗原
0.1 (-)

第119病日：BMA 施行 blast4.6% ⇒ 1回目再発

第127病日：ネララビンによる治療開始。PRのため計
4コース施行

第225病日：ネララビン4コース後CTで、傍大動脈リンパ節腫大。
生検で2回目再発、骨髓浸潤認め、PDの
判定

第241病日：GO+MEC療法開始

第268病日：GO+MEC療法後、PRの判定
β-Dグルカン34.84, アスペルギルス抗原
0.2 (-)

第313病日：全身倦怠感を主訴に外来受診。同日入院。
リンパ節腫大増悪(図5)
β-Dグルカン14.19, アスペルギルス抗原
0.1 (-)

第315病日：BMA 施行, blast3.2% 3回目再発

第327病日：GO3.3mg (3日間)治療開始するも末梢血
芽球出現, 腹腔内リンパ節の増悪

第337病日：AdVP開始

第342病日：全身状態増悪, 緩和的に腹腔内リンパ節に
対して放射線照射 (30Gy/15Fr)

第362病日：永眠

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 肝膿瘍の状態
- 治療中に一貫して認められた右肺動脈内の塞栓が血栓か菌塊かの確認
- 治療薬による肝VOD (veno-occlusive disease)の有無の検討
- 最終的な残存腫瘍の評価

III. 病理解剖所見

身長156cm, 体重58.2kg。体格正常。眼球結膜軽度黄染。腹部軽度膨隆。体表リンパ節触知せず。下腿浮腫, 陰嚢水腫あり。

胸腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚胸部 2mm, 腹部 4mm。腹水は血性で1350ml。組織学的に腹膜には球菌, Gram陽性杆菌, フィブリン析出を認め腹膜炎の所見である。

胸水は血性で左400ml, 右は癒着で測定不能。屍血量1000ml。

心臓 285g, 10×11cm。左心房心室中隔側から後壁に3.8×2.8×1.2cm, 一部に光沢のある腫瘤が見られ粘液腫として矛盾のない所見。組織学的には粘液状の基質内で異型の弱い紡錘形細胞が散在している。また好酸性の基質内で間質細胞が索状, あるいは分岐する集塊を形成しながら増生している。粘液腫とした。石灰化, 骨化も認めた。

左肺 325g, 25.5×11cm。著変なし。右肺は胸壁, 横隔膜との間の線維線維素性癒着が著明。485g, 23×12cm。肺動脈内に灰白色の塞栓を認める(図6)。血栓か, 真菌の菌塊かは肉眼では鑑別困難である。組織学的には肺動脈内の塞栓物質は赤血球が混在している変性した好酸性物質であった。組織標本では生存している真菌は不明瞭である。空胞を持ち酵母の様にも見える円形物質が多数含まれており, 治療で高度の変性・壊死に陥ったアスペルギルスなのかとも思われるが, 仮にそれとした場合桿状の物質も見られるはずである。しかしそのような物質は見られないため, 変性した菌体とは断定できない。細菌培養でも菌は検出されなかった。アスペルギルスDNA定量検査も 1.0×10^2 未満と低値であった。

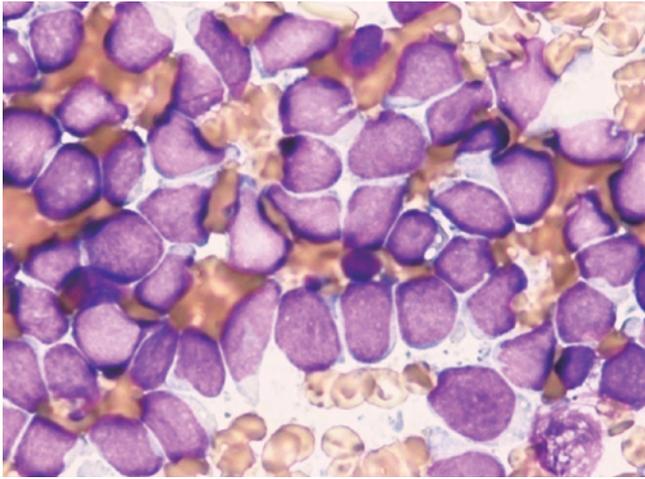


図1 骨髓スミア 白血病細胞の増生

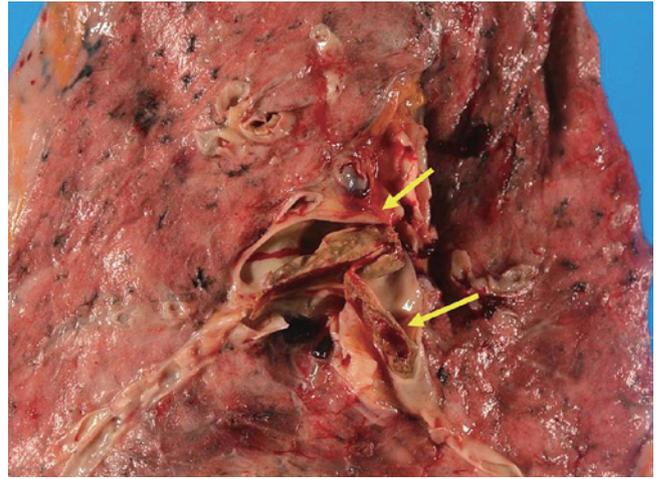


図6 右肺動脈内に塞栓物質 (矢印)



図7 肝臓に小腫瘤あり

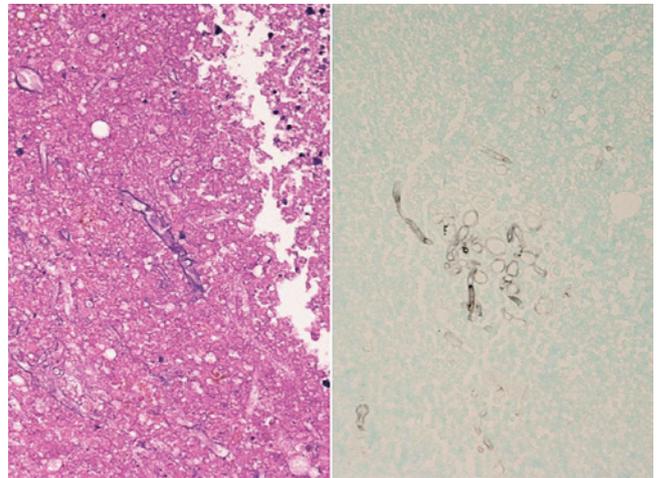


図8 肝腫瘤組織所見 真菌を認める (左 HE 染色, 右 Grocott 染色)

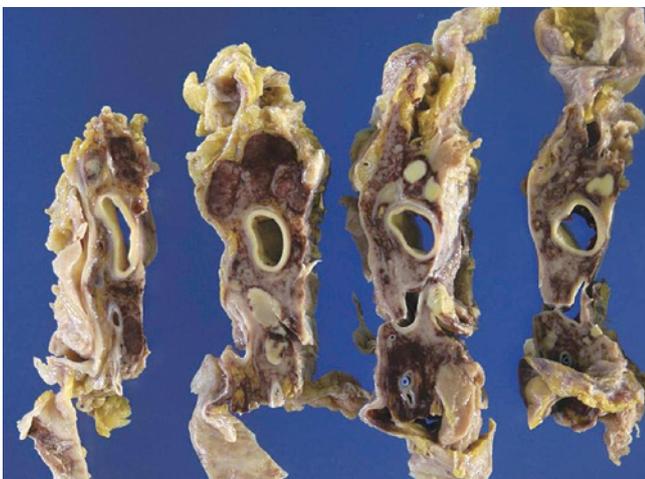


図9 大動脈および周囲断面 白血病細胞の浸潤

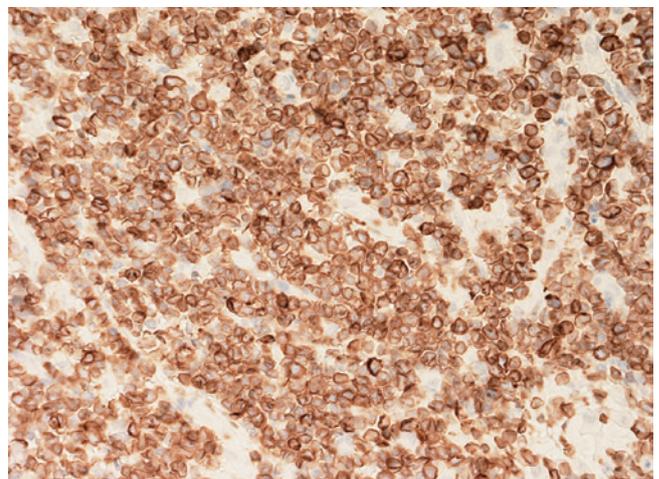


図10 白血病細胞は免疫組織化学染色で CD3陽性 (HE 対物40倍)

胸膜腫瘍は確認できなかった。

肝臓 1560g, 23.5×15cm (図7)。3 mm から 8 mm の小腫瘍が点在しており膿瘍として矛盾のない所見。背景肝著変なし。肉眼的に肝膿瘍を疑った部分には組織学的には壊死物質が貯留している。真菌と見られる構造も微量存在し (図8左), それらはPAS染色陽性, Grocott染色陽性 (図8右) でありアスペルギルスとして矛盾のない所見であった。アスペルギルスDNA定量検査では 9.2×10^3 とDNAが検出された。なお細菌培養ではアスペルギルスは検出されなかった。背景肝では門脈域に白血病細胞の高度の浸潤を認める。類洞にも白血病細胞が浸潤し, うっ血を伴っており, 類洞の循環障害が肝機能障害の原因と考えた。VODとすべき所見は見られなかった。

脾臓 340g, 脾腫の所見。脾臓自体は著変なし。脾周囲および胆管周囲リンパ節の腫大あり。

左腎臓 220g, 10.5×7.5cm。嚢胞の多発, 腎盂の拡張, 腎盂粘膜の発赤を認める。左尿管正常。右腎臓 175g, 10.5×7 cm。右腎盂から膀胱にかけてチューブが留置されていた。腎盂の拡張が見られ水腎症の所見。腎盂内にdebrisも認めた。右尿管は周囲が硬化しており剖出不能。甲状腺右葉上極に腫瘤を認め濾胞腺腫を疑う。

食道では粘膜表面に胆汁様物質の付着, 粘膜の出血を認め食道炎とする。組織学的には粘膜の壊死, 多数の細菌の付着, 出血が見られ食道炎の所見。胃小弯, 腸間膜内のリンパ節腫大を認めた。

腎動脈より尾側の腹部大動脈は周囲の硬化が著明で白血病細胞のリンパ節浸潤として矛盾のない所見 (図9)。壊死も認めた。

骨髓, リンパ節, 後腹膜をはじめとする上記の臓器で円形細胞の浸潤を認め白血病細胞として矛盾のない所見である。免疫組織化学染色でそれらはCD3(+), CD4(-), CD5(-), CD7(+), CD8(-), CD10(-), CD33(+), CD34(+), CD79a(+/-), IgM(-), c-kit (CD117)(-), MIC2(CD99)(+), myeloperoxidase (MPO)(-), TdT(+) と判断した。今回もT細胞への分化が主体で, 骨髓球への分化が弱いと考えられる。腹部大動脈周囲では壊死が目立った。

白血病による原病死として矛盾のない所見であった。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

急性白血病 (Acute biphenotypic leukemia T/myeloid NOS)

浸潤部位 リンパ節 (腹部大動脈, 脾周囲, 胆管周囲, 胃周囲, 腸間膜), 後腹膜, 腹膜, 肝臓, 腎臓, 小腸副病変

1. 多発肝膿瘍治療後 (アスペルギルスの残存あり) + 肝うっ血
2. 右肺動脈塞栓症 (アスペルギルスはつきりせず)
3. 食道炎
4. 細菌性腹膜炎
5. 心臓粘液腫
6. 水腎症 + 腎嚢胞
7. 右肺胸膜癒着
8. 甲状腺右葉腺腫様甲状腺腫
9. 脾腫340g
10. 全身浮腫 (腹水, 陰嚢水腫, 下腿浮腫)

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- Acute biphenotypic leukemia はよくある白血病なのか

急性白血病の中でも非常に稀な疾患である。

- Acute biphenotypic leukemia の予後について

本症例の Acute biphenotypic leukemia は一般的には予後不良である。本症例の場合当初の骨髓穿刺検査での所見からT細胞への分化傾向が強かった。成人のリンパ球性白血病では一般に予後が悪いため, 同病への分化傾向が強いつからさらに予後が不良であることが推察された。したがって, 本症例ではまず急性リンパ球性白血病にたいする寛解導入療法を施行している。

- 当初から肝膿瘍を認めていたのか

当初は認めず, 2回目の入院時の画像検査にて確認している。

- 画像検査で認めた肺動脈内低吸収域の解釈について

本症例では一貫して肝膿瘍を認めており, アスペルギルスのコントロールが困難であった。多発肝膿瘍と同時期に肺動脈内低吸収域を認めていたため, 菌塊である可能性を疑った。しかし, 抗真菌剤にて血中アスペルギルス抗原が改善を認めていても, 画像検査では一貫して肺動脈内低吸収域を認め, 最終的に解剖で確認を行った。解剖では菌塊とするには所見に乏しく, 初療時からDIC傾向で適宜輸血を行っていた経過もあり, 当初から血栓であった可能性はある。

- 肝膿瘍に関して

前述の通り本症例では肝膿瘍を合併していた。そのため, 骨髓抑制の強い治療は選択しづらく, 原病の治療にも苦慮した。最終的には原病のコントロールが不良であったためGO+MEC療法を施行した。同療法施行したことで肝膿瘍の悪化も考えられたが病理解剖的には培養も陰性であり, ある程度肝膿瘍はコントロールされていたと考えられる。

- 化学療法を施行していない時期に寛解を得られているが、臨床観点での判断は

同時期は骨髄性白血病の治療を行う予定として入院したが、前述の深在性真菌症を発症していたため治療を延期せざるを得なかった。抗真菌剤の治療を行っていたのみにもかかわらず、原病が改善した経緯は解釈が難しく、非典型的な経過である。

- 主治医より全体の経過について

初診時ですでに厳しい状態であったが、真菌感染を起こしたにもかかわらずここまでこられた。途中で何度も「もうダメだ」と言ったが、治療が中途半端に有効で中途半端に治ってという経過を何度も繰り返した。全体を通して当たりくじばかり引き続けたような印象であった。

V. 症例のまとめと考察

急性白血病に深在性真菌症を合併した一例を経験した。JALSG ALL 202寛解導入療法を開始するも、治療反応性は不良であり、その後から肝膿瘍の増悪と改善を繰り返しながら抗真菌剤による加療と化学療法を施行したが、化学療法の反応性は不良となり、全身状態が悪化して死亡した。本症例では原病および深在性真菌症の加療に難渋した一例であり、病理解剖にて真菌症の状態および原病の浸潤状態について検討された。病理解剖では骨髄やリンパ節、腹膜、腎臓、肝臓、小腸などへの白血病細胞の浸潤を認めた。浸潤している白血病細胞はT細胞への分化傾向が強く、入院中の骨髄所見と同様であっ

た。肝膿瘍を疑っていた病変は壊死物質が多かったが、真菌様構造も認め、アスペルギルス抗原も陽性であり、アスペルギルス膿瘍として矛盾のない所見であった。また、肺動脈内の塞栓物質は赤血球が混在する好酸性物質でありアスペルギルスを疑うには所見に乏しかった。

骨髄球とT細胞の両者の性質を持つ白血病は2008年WHO分類では Mixed phenotype acute leukemia, T/Myeloid, NOS と分類されている。頻度は白血病全体の1%未満である。発症年齢は小児、成人共に発生し、B/Myeloid白血病と比べるとやや小児に多い。特徴的な臨床徴候はない。本例では咳嗽、嘔気、嘔吐、全身倦怠感が主訴であった。予後は不良であるが、報告例が少ないため5年生存率などは不明である。本例は約1年間生存され、当初の予想を上回る生存期間を得ることができた。経過の途中には化学療法を行っていないにもかかわらず白血病細胞が自然消失する時期も見られ、大変興味深い経過であった。

本疾患の白血病細胞の normal counterpart は多能性造血幹細胞と考えられている。本例では初診時はMPO陽性、CD3陽性で骨髄球とT細胞療法のマーカーを発現していたが、その後MPOは陰性化しており、T細胞への分化傾向が強いクローンが残存したと考えられる。

【参考文献】

SH Swerdlow et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition, IARC, Lyon, 2008.