

臨床病理検討会報告

中枢神経浸潤をきたした急性骨髄性白血病の1例

臨床担当：佐藤 昌太 (研修医)・政氏 伸夫 (内科)

病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

A case of acute myelogenous leukemia with central nerve system infiltration

Shohta SATO, Nobuo MASAUJI, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key words : acute myelogenous leukemia – central nervous system infiltration

I. 臨床経過及び検査所見

【症 例】 70代 女性

【主 訴】 白血球・血小板減少

【現病歴】

鉄欠乏性貧血にて当院消化器内科で経過観察されていたが、白血球減少、血小板減少が出現し内科紹介となった。骨髄検査にて芽球を80.2%認め、急性骨髄性白血病の疑いで入院となった。

【既往歴】

緑内障 (35歳)、子宮筋腫 (45歳)、心筋梗塞、CABG 施行 (59歳)

【家族歴】 特記すべき事項なし。

【入院時現症】

身長150cm 体重49.4kg 体温35.8℃

血圧138/70mmHg 脈拍65/分

頭頸部に異常所見なし 神経症状なし 臍部に発赤あり 嘔気なし

【入院時検査所見】

<生化>

T.Bil 0.6mg/dl TP 6.8g/dl Alb 3.8g/dl

GOT 38IU/L GPT 41IU/L LDH 245IU/L

AMY 86IU/L Na 140mg/dl K 3.8mg/dl

Cl 104mg/dl BUN 14mg/dl Cre 0.8mg/L

Ca 8.4mg/dl UA 4.9mg/dl CPK 194IU/L

CRP 0.2mg/dl

<凝固>

PT 10.8sec APTT 31.9sec Fib 320mg/dl

INR 0.99 FDP 5以下 μ g/ml DD 1.5 μ g/ml

ATⅢ 102mg/dl

<血算>

WBC 1000/mm³ RBC 280 \times 10⁴/mm³ Hb 8.8g/dl

Ht 25.8% Plt 8.4 \times 10⁴/mm³

<骨髄生検>

大小不同、N/C比が高く、核クロマチン繊細で核小体を有する細胞がほとんどを占める (図2)。細胞質や核に多数の空胞を認める。一部にやや大型、核クロマチン繊細で細胞質の塩基性が強い、リンパ芽球様の細胞も認める。

ペルオキシダーゼ染色 (-) ~ (+-) : 細胞質辺縁に若干顆粒状の物質をもつ細胞も認める。

ASDクロロアセテート染色 (+), α -NB染色 (-)。

未分化な芽球と思われる。

<フローサイトメトリー>

CD33, CD13, CD56, HLA-DR 陽性。CD34陰性。

【入院後経過】

以上の検査結果より、急性骨髄性白血病 AML (MDS overt Leukemia.FAB M1) と診断され、第1病日より Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG), MDS200 に従い、キロサイド少量、アクラルピシン、顆粒球コロニー刺激因子 (以下 G-CSF) による CAG 療法を施行。骨髄芽球は第15病日には10.6%まで減少したものの、第32病日には48%と再度上昇したために、第34病日から少量キロサイド+マクロファージコロニー刺激因子 (以下 MCSF) 療法を開始した。第46病日には芽球は18%まで減少した。血小板、赤血球は改善したが、白血球は回復せず、正常造血には至らなかった。その後、白血球、血小板が減少し、芽球も末梢血中に散見されるようになったため、第99病日よりメルファラン2mgで治療開始した。その後、顎部の蜂窩織炎の出現などあったが、末梢血からの芽球の消失、顆粒球の回復を認めたため、MCSFを外来で継続することとして第126病日に退院となる (以上の経過を図1に示す)。

退院後、外来で経過観察していたが、白血病による皮疹の増悪、全身倦怠感などで第167病日に再入院となった。入院後、本人が抗癌剤による治療を拒否したため、内服にて癌性疼痛、精神状態の不安定を予防した。外来での生活に自信がついたため、第191病日に退院。

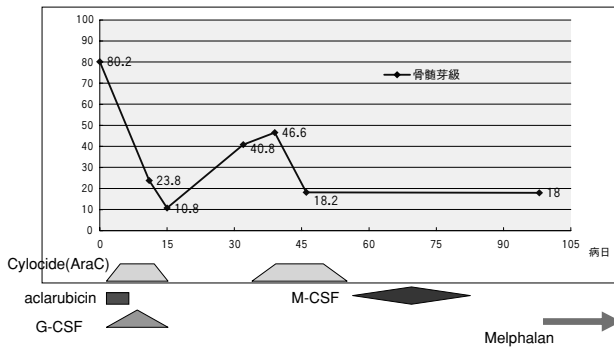


図1 治療経過と芽球変化 (第1回入院時)

その後、外来で経過を見ていたが、麻薬を用いても頭痛が消失せず、白血病による髄膜炎を疑い、第201病日に再々入院。その日の夜より頭痛、嘔吐頻回となり、グリセオール、デカドロンなどで脳圧降下を図ったが効果なく、翌日にはシタラビン40mg、メトトレキサート15mg、デキサメタゾン4mgの髄注を行ったが、治療効果が得られず、第203病日に永眠された。

II. 臨床上的の問題点

- 中枢神経浸潤の程度
- 脳と皮膚と骨髄の白血病細胞表面の細胞接着因子の違い
- 白血病細胞の M-CSF 受容体の有無の検討

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長154cm, 体重39kg。るいそうあり。胸部正中に20cmの手術痕 (CABG), 下腹部正中に7cmの手術痕 (子宮筋腫) あり。胸腹部皮膚に径2cm大の紅斑が多発しており, leukemia cutis が考えられる所見 (図3)。瞳孔は軽度散大し左右とも4mm。眼球結膜黄疸なし。体表リンパ節触知せず。死斑背部にごく軽度。死後硬直ほとんどなし。下腿浮腫なし。

胸腹部切開で剖検開始。開頭も実施。皮下脂肪厚胸部ほとんどなし, 腹部12mm。腹水少量。横隔膜の高さ左第5肋間, 右第5肋骨。胸水左100ml (血液混入), 右400ml (血液混入)。CABG 術後のため心嚢液, 屍血量測定不能。

心臓は脂肪織あわせて425g, 11.5×10×6cm。左室壁厚2cm。右室壁厚0.5cm。冠動脈硬化著明。虚血性変化の程度はホルマリン固定後検索する。肺動脈内に血栓なし。

左肺290g, 20×12.5×2.5cm。右肺435g, 20.5×13×4cm。気管支内には明らかな喀痰は認められない。軽

度のうっ血水腫の所見。声門に喀痰が付着している。

肝臓1375g, 23×15×8cm。断面ではうっ血が認められる。明らかな白血病細胞の浸潤は認められない。脾臓220g, 13×8.5×3cm。脾腫の所見。断面正常。膵臓95g, 14.5×頭部6, 体部3.5, 尾部2×1.5cm。断面正常。胆汁流出は良好。

左腎臓125g, 10.5×5×3cm。皮質厚0.5cm。右腎臓145g, 11.5×5.5×3cm。皮質厚0.5cm。表面に凹凸が認められる。断面ではうっ血が認められる。左右共に尿管内には膿汁は認められない。膀胱粘膜は浮腫状。左副腎4g。右副腎5g。卵巣子宮は摘出術後状態。甲状腺13.5g。

大動脈は粥状動脈硬化症の所見。下大静脈は血栓は認められない。食道, 胃, 小腸, 大腸粘膜著変なし。

脳は1235g, 17×15×7.5cm。外表は軽度混濁し白血病細胞の浸潤が疑われる所見 (図4)。浸潤の程度に関しては組織学的に検討することとする。

以上の所見と臨床経過から急性骨髄性白血病中枢神経浸潤による死亡が考えられる。依頼検討項目に関しては組織学的に検討する。

【肉眼解剖診断 (暫定)】

1. 急性骨髄性白血病 皮膚浸潤。中枢神経浸潤。
2. 冠動脈バイパス術後
3. 肺うっ血水腫
4. 脾腫220g
5. 動脈粥状硬化症

【免疫染色の結果】

材料名	NCAM/CD56	ICAM	EpCAM
初発時骨髄07s01239	+	+	ND
生前の皮膚07s02709	+	+	-
剖検皮膚07A19-14	微弱+	微弱+?	-
剖検脳(橋)07A19-33	-	微弱+?	-
剖検腎07A19-9	-	微弱+?	-
剖検心07A19-1	-	微弱+?	-
剖検脾臓07A19-11	-	微弱+?	-
剖検の骨髄は白血病細胞が少なく評価困難。			

NCAM: Neural cell adhesion molecule: 神経系に豊富に存在する膜蛋白。神経の発達に関与。NK細胞でも陽性。AMLでも時に異常発現。

ICAM: Intercellular adhesion molecule: 血管内皮, 樹状細胞, 炎症細胞に発現。

EpCAM (抗体名 Ber-EP4): Epithelial cellular adhesion molecule.

【病理解剖学的最終診断】

主病変
二重癌

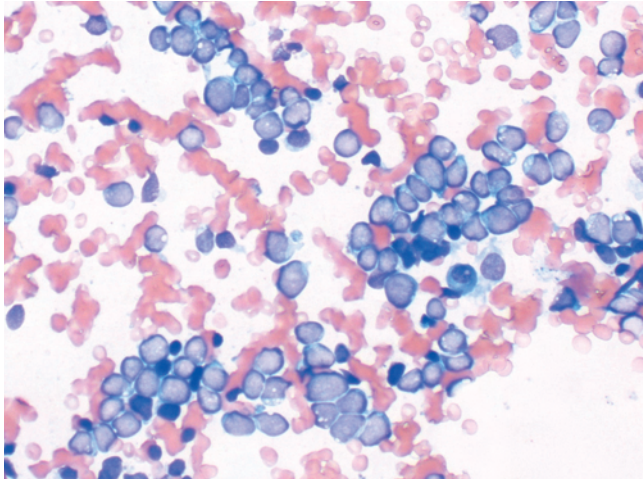


図2 骨髓液塗抹標本：芽球の増生

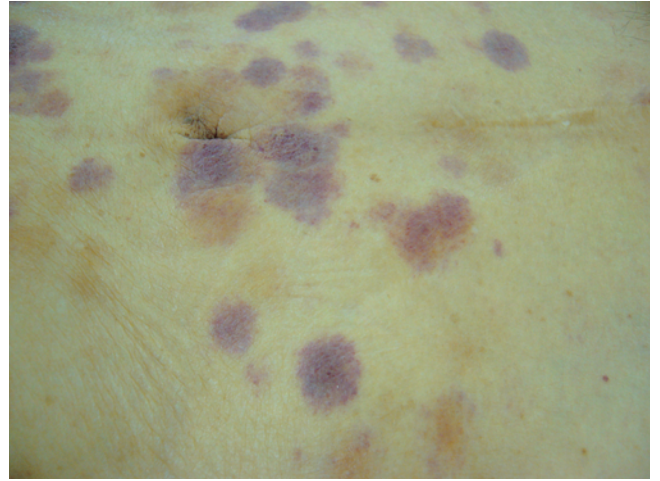


図3 皮膚白血病 Leukemia cutis の所見



図4 脳：表面が軽度混濁

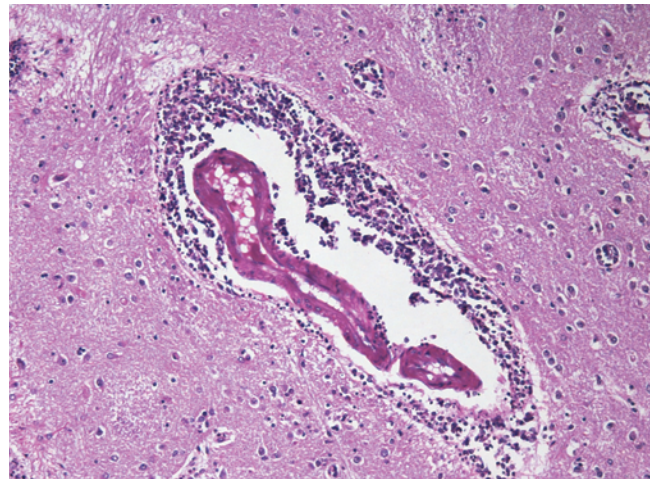


図5 白血病細胞の血管周囲性浸潤 (HE 対物20倍)

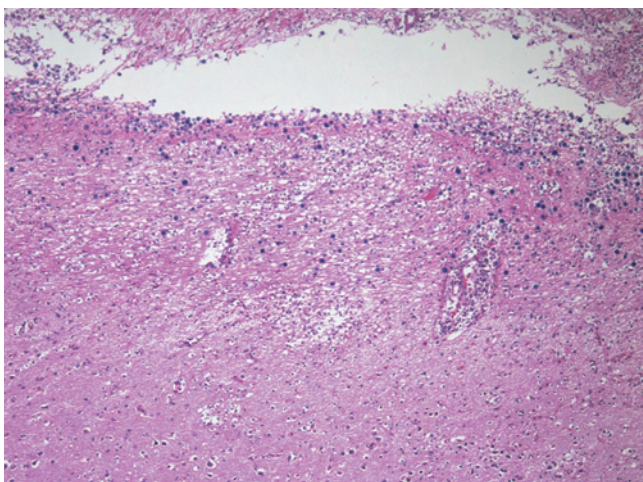


図6 脳：軟膜への浸潤が目立つ (HE 対物10倍)

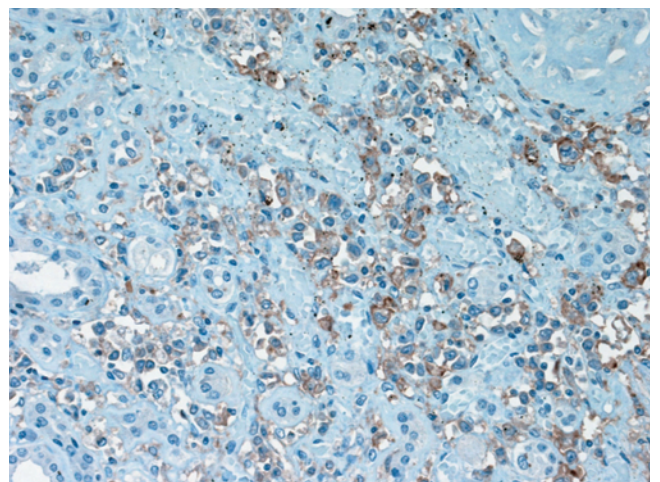


図7 免疫染色 CD33 (対物40倍)

1. 急性骨髄性白血病 浸潤 中枢神経, 皮膚, 心外膜, 脾臓, 腎臓

2. 甲状腺乳頭癌 (ラレント癌) pT1N0M0

副病変

1. 肺うっ血水腫+肺胞内出血
2. 冠状動脈バイパス術後+陳旧性心筋梗塞
3. 粥状動脈硬化症
4. 脾腫220g
5. 食道カンジダ症 (軽度)
6. 肝膿瘍 (顕微鏡的)

【総括】

核小体が明瞭で腫大した核を持ち, N/C比の高い異型細胞が脳, 皮膚, 心外膜, 脾臓, 腎臓で浸潤性に増生しており, 白血病細胞の浸潤が考えられた (図5-7)。脳では軟膜への浸潤が著明で頭痛の原因と思われた。また, 白血病細胞の血管周囲性浸潤が軟膜直下の皮質を中心に見られ, 微小循環障害によると思われる顕微鏡的梗塞を伴っていた。

甲状腺ではすりガラス状の核を持つ異型細胞が乳頭状に増生しており乳頭癌の所見。ラレント癌と考えられた。

肺では肺胞腔に浸出液貯留, 出血が認められた。呼吸不全であったと推定された。

左心室では心内膜中心に心筋の好酸性増強, 核濃縮といった変性所見, 心筋壊死, 脱落, 癍痕化が認められ陳旧性心筋梗塞として矛盾のない所見であった。

腹部大動脈は石灰化著明であった。

食道では少量のカンジダと炎症所見が認められた。

以上, 白血病細胞の全身性の浸潤が認められ, 癌死として問題のない所見である。

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

●本症例の治療方針について。

もともと高齢であることや, 本人が希望しなかったことなどにより強化療法を施行できなかった。

●本症例の興味深い点は

初期治療に対し1度は芽球が消失したにもかかわらず, 早期に再発して来たことと, その後の急激な経過と, 最終的に髄膜浸潤をきたしたことが本症例の特徴ではないか。

●免疫染色にて, MCSF受容体や接着因子などが確認されたか。

残念ながら, 今回の検査ではMCSF受容体については調べることができなかった。何らかの細胞接着因子があるのではと予想はされる。

当院で調べられたNCAMは, 神経系に豊富にある

膜蛋白であり, 何らかの関連が期待されたが, 本症例の標本で中枢神経浸潤したものは陰性となっていた。NCAM以外の神経系への接着因子が有るのかもしれない。

●本疾患について, 中枢神経浸潤する割合はどれくらいか

はっきりとした統計はないが, 多々有るのではないかと思われる。特にMDSからAMLへと進行した場合, 経過として感染症以外では多臓器浸潤による死亡が多い。血液細胞はどこにでも存在する細胞であり, 各臓器への接着因子の存在が示唆されている。

V. 症例のまとめと考察

診断より死亡までに203日と言う比較的早い経過を辿った急性骨髄性白血病 (AML) の1例を経験した。

AMLにはFAB分類とWHO分類の2種類の分類がある。FAB分類は主に分化度によって分類されており, M0からM7までの8種類に分けられる。

以下に今回, AMLの鑑別に挙げられていたM0とM1について, 簡単にまとめる。

●超未分化型骨髄芽球性白血病 (M0)

形態学的に骨髄系の分化を認めない最も未分化なAMLである。芽球はアズール顆粒やアウエル小体を認めないtype I芽球が主体となる。表現型では骨髄系抗原 (CD13, 33, 117) の陽性や電顕ミエロペルオキシダーゼ (E-MPO) 染色の陽性が診断を裏付ける。

芽球はPO染色が陰性のため急性リンパ性白血病 (ALL) はもとより, AMLの急性巨核芽球性白血病 (AML-M7) や急性単球性白血病 (AML-M5) との鑑別が重要になる。頻度はAMLの約5%を占め, その大半が成人に発症すると言われている。染色体に特異性はないが, 複雑核型, トリソミー13, 8, 4, モノソミー7などがみられる。

●未分化型骨髄芽球性白血病 (M1)

白血病細胞が成熟傾向を示さないAMLであり, 骨髄有核細胞の90%以上を骨髄芽球が占め, 芽球のPO陽性率は3%以上である。

芽球の形態はAML-M0に比べて異なる所見はアズール顆粒やアウエル小体を有することである。表現型では, CD13, CD33, CD177, HLA-DRなどが陽性を示す。特異的な染色体異常は認めない。白血球増加を伴う例は急激に進行して予後不良とされる。頻度は成人例で10~20%, 小児例 (CCLSG*) で15%である。

今回の症例はM1の診断のもと, 加療を行って来た。AMLは無治療であると, 数週間~数ヶ月の予後と言われているが, 現在の標準的な化学療法にて, 8割が完全

寛解を得られ、5年生存率も40%前後と言われている。本症例では診断後速やかに標準的化学療法を導入されたが、結果として早期の再発、増悪となってしまった。高齢であることや、すでに汎血球減少であった等のリスクはあったものの、各臓器への浸潤が著しいなど、今回明らかにできなかった各臓器との接着因子の発現が、予後に対し影響をしていたことも推察される。

上記のように、医療技術の発達によってAMLは多く

の場合、化学療法によって完全寛解が得られ、また条件が揃えば骨髄移植によってより良い経過を得られるようになって来ているが、今後は高齢化に伴いAMLリスクが上昇したり、骨髄移植の適応外症例が増加することが予想される。現在、国内でもJALSGを始め様々な団体によって、白血病治療の研究をされており、新たな治療法の発見が期待されている。