

急性好塩基球性白血病を疑った1症例

中村真由美¹⁾, 柳内 充²⁾, 坂井 俊哉³⁾, 伊勢 智子¹⁾,
深澤雄一郎²⁾, 高橋 俊司¹⁾, 中村 厚志¹⁾

要 旨

急性好塩基球性白血病 (Acute Basophilic Leukemia : ABL) は主に好塩基球への分化傾向を認める急性骨髄性白血病と定義されているが、極めて稀な疾患であり、病態も不明な点が多い。今回われわれは急性好塩基球性白血病と考えられる1症例を経験し、これまで過去35年間で報告されている症例と本症例を総合して検討した。症例は70代男性。体調不良の自覚により当院循環器科を受診した。その際測定した血液検査にて白血球の著増を認め即日入院となった。骨髓像で芽球が73%であり、そのうちトルイジンブルー染色でメタクロマジーを示す好塩基性の顆粒をもつ細胞が13%を占めていた。MPO染色、EST染色が陰性で、フローサイトメトリーはCD13、CD33、CD7、骨髓生検ではCD117 (c-kit) が陽性であった。M0に準じた治療を行ったが、およそ1ヶ月で永眠した。急性好塩基球性白血病はまず第一に芽球に好塩基性の顆粒を見逃さずに見つけることが重要である。また最終的には電子顕微鏡での観察も必要となる場合もあるので、検体についても確保しておくことが必要と考えられた。

キーワード：急性好塩基球性白血病、血液像、メタクロマジー

はじめに

急性好塩基球性白血病 (Acute Basophilic Leukemia : ABL) は主に好塩基球への分化傾向を認めるきわめて稀な疾患であり、病態も不明なことが多い。今回われわれは、急性好塩基球性白血病と考えられる1症例を経験したので、考察を加え報告する。

症 例

患者：70歳代、男性

既往歴：くも膜下出血、外傷性硬膜下血腫、糖

尿病、高脂血症

現病歴：X年8月に下壁の心筋梗塞で当院救命救急センターで加療後、外来で経過観察中であった。X+3年2月中旬頃から全身の倦怠感と脈が速い感覚を自覚しており、体調不良にて同年2月下旬、循環器内科を受診した。胸部X線写真では増悪するうっ血像を認め入院となった。入院時採血にて白血球が著増しており、同日施行した骨髓穿刺にて芽球が増加していたことから、急性白血病の診断で血液内科へ転科となった。

入院時現症：体重60.5kg、血圧142/70、脈拍78/分。左下肺野に軽度湿性ラ音を聴取。眼瞼結膜に貧血を認めない。

入院時検査所見：末梢血 (表1) は、白血球261,000/ μ lと増多しており、Hbは8.5g/dlで貧血、血小板 $243 \times 10^3 / \mu$ lであった。血液像ではN/C比が高く、核網が繊細な芽球が73.0%を占めており、

1) 市立札幌病院 検査部検体検査課

2) 同 病理診断科

3) 同 血液内科

表1 血液生化学所見

【CBC】		【骨髓】		【生化学】	
WBC	261.300 / μ l	NCC	48×10^3 / μ l	T-Bil	0.5 mg/dl
Ba	4.0 %	Mgk	156.25 / μ l	γ GT	1310 IU/l
Eo	0.0 %	Myelo-Total	5.0 %	ALP	2222 IU/l
Seg	4.0 %	Erythro-Total	1.1 %	AST	431 IU/l
Lym	10.0 %	M/E	4.6	ALT	761 IU/l
Mo	9.0 %	Blast	88.0 %	LD	476 IU/l
Blast	73.0 %			TP	5.9 g/dl
RBC	3.57×10^4 / μ l			BUN	10 mg/dl
Hb	8.5 g/dl	【特殊染色】		CRE	0.7 mg/dl
Ht	28.6 %	Peroxidase	(-)	CRP	5.8 mg/dl
PLT	243×10^4 / μ l	Esterase	(-)	BS	275 mg/dl
		【染色体】			
		異常なし		【凝固】	
				PT	68 %
				PT-INR	1.20
				APTT	34 秒
				Fib	444 mg/dl

そのうちのおよそ13%が細胞質に好塩基性の顆粒をもつ細胞であった(図1a、1b)。

骨髓は有核細胞数948,000/ μ l、うち芽球が88.0%を占めており、そのうちのおよそ11%に末梢血と同様の好塩基性の顆粒を持つ細胞を認めた(図2a、2b)。この顆粒はToluidine blue (TB)染色で色素本来の色とは異なる色に染まるメタクロマジー(異染性)を示した(図3)。芽球はMyeloPeroxidase (MPO)染色、Esterase染色共に陰性であった。フローサイトメトリーでは、CD13・CD33・CD7が陽性を示し、その他T細胞系マーカー、B細胞系マーカー、CD34・CD41・TdT・cCD3・CD203cは陰性であった(表2)。骨髓の染色体分析では異常を認めなかった。

骨髓生検では、CD117(c-kit)が陽性になったため、肥満細胞性白血病も視野に入れ、肥満細胞系マーカー(PG-M1, KP-1, L-26, Ki-1, p53, CD2, CD3, CD33, CD13, CD34, CD25, TdT, MPO)の免疫染色を行ったが、いずれも陰性であった。

その他末梢血と骨髓像の共通の形態学的所見として、RBC大小不同、奇形RBC、無顆粒好中球、過分葉好中球、大型血小板が認められた。

表2 フローサイトメーター

CD2	0.5 %	CD10	0.0 %
CD3	0.2 %	CD19	0.3 %
CD4	2.2 %	CD20	0.0 %
CD5	1.3 %		
CD7	67.2 %	CD16	0.6 %
CD8	0.6 %	CD56	0.5 %
CD13	36.9 %		
CD14	5.9 %		
CD33	57.2 %		
CD34	1.2 %		
CD41	0.5 %		

入院後経過

AML-M0に準じた治療方針とした。心筋梗塞の既往があることから、アンスラサイクリン系薬剤を含まないA-TripleV変法で化学療法を開始した。しかし全身状態は改善せず、化学療法開始12日目の採血にて芽球の増殖が認められ、非寛解であった。骨髓および全身状態の改善を待つて再度の寛解導入を試みることも検討したが回復せず、永眠された。

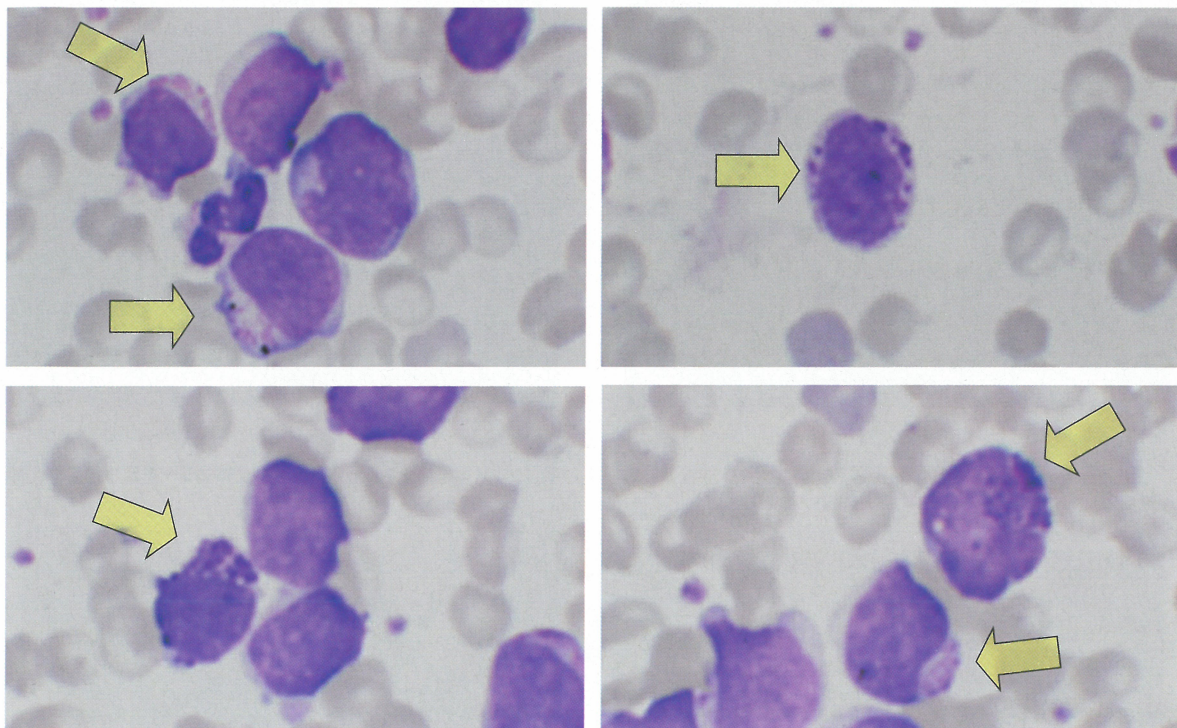


図1a 末梢血の好塩基性顆粒をもった芽球（矢印）

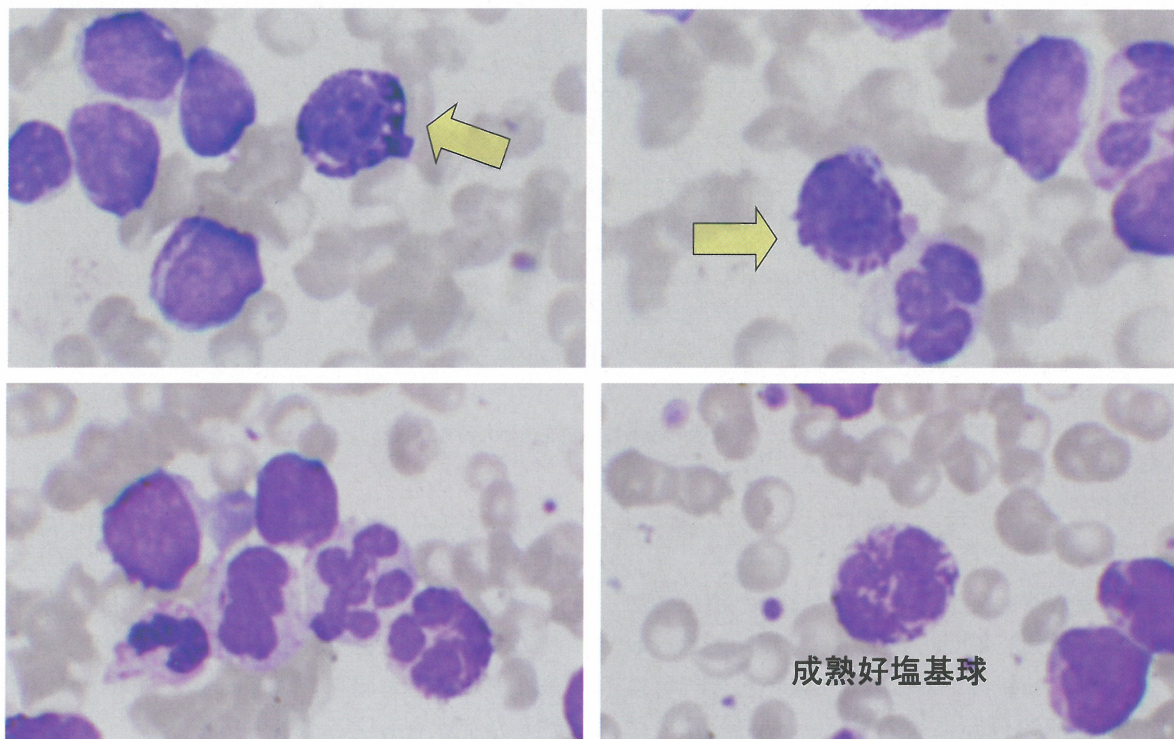


図1b 末梢血の好塩基性顆粒をもった芽球（矢印）

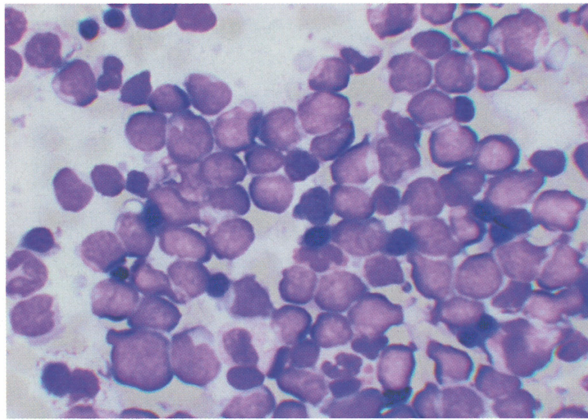


図2a 骨髓全体像

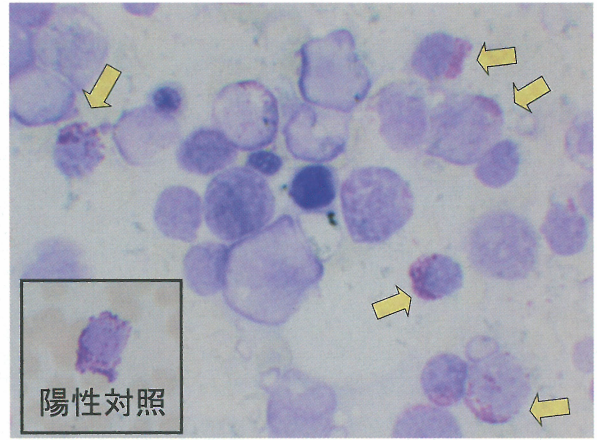


図3 トルイジンブルー染色でメタクロマジーを示した芽球（矢印）

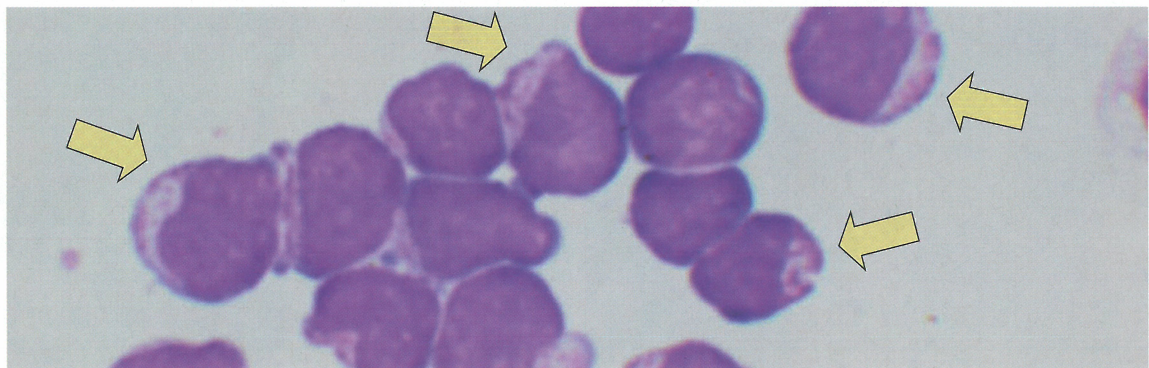
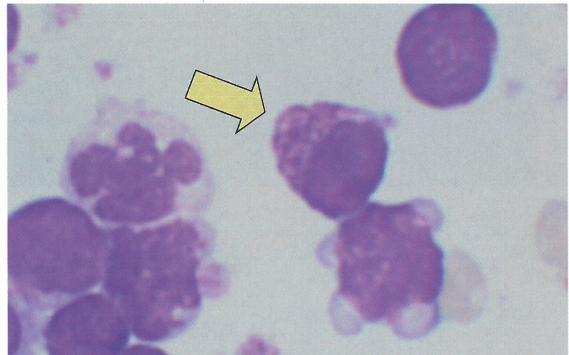
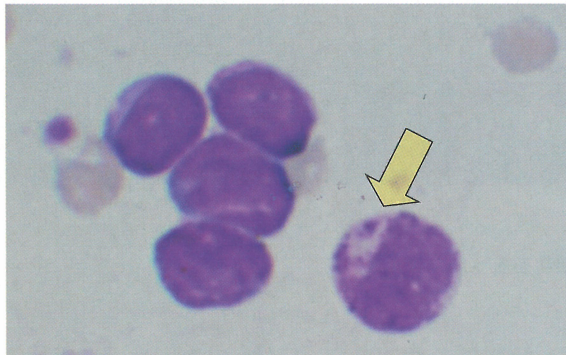


図2b 骨髓の好塩基性顆粒をもった芽球（矢印）

考 察

急性好塩基球性白血病はきわめて稀な疾患であり、本邦で過去35年間、検索しうる範囲では、5例^{1) 2) 3) 4) 5)}の報告があるのみである。急性好塩基球性白血病の分類については、FAB分類では独立したカテゴリーはなく、芽球はMPO染色陰性であるため、AML-M0あるいはALLに分類されていることが多いとされる^{1) 6)}。

症状としては、AMLと同様に、発熱、貧血、出血傾向、肝脾腫、リンパ節腫大などの症状を呈し^{7) 8)}、異型性の強い好塩基球の増加を主体する。その多くは治療抵抗性で短い経過をとるとされる。また、皮疹、胃腸障害など高ヒスタミン血症に関連した症状を有することもある⁶⁾。

Duchayneら⁹⁾は過去の急性好塩基球性白血病と思われる症例16例を検討し、2つのタイプに分類している。1つは純粋な急性好塩基球性白血病

と考えられるものであり、好塩基球系のみが腫瘍化しTB染色で陽性または陰性にもなり得る好塩基性の顆粒を持ち、MPO染色陰性のAML-M8とでも分類すべき疾患群である。もう1つは、多系統からなる芽球が混在し、MPO染色陽性になり得るPh1染色体を有していることがある、AML/Basoあるいはhybrid acute leukemiaとよぶべき疾患群である¹⁾。

本邦で報告されている5例と本症例(計6例)では^{1) 2) 3) 4) 5)}、好塩基性の顆粒を含む芽球の増加が見られた。MPO染色陽性が4例、陰性が2例であり、TB染色はすべての症例でメタクロマジーを示した。フローサイトメトリーを実施していたのは本症例を含め3例で^{1) 2)}、CD13およびCD33はすべてにおいて陽性、T細胞系マーカーは本症例のみCD7が陽性であったが、3例ともほぼ陰性であった。その他マーカーについては症例により様々であるが、通常CD123、CD203c、CD11bも陽性で単球系マーカーは陰性のことが多いとされている⁶⁾。

本症例の芽球はMPO染色(基質:ジアミノベンチジン)陰性であり、芽球のおよそ11%に好塩基性の顆粒を認め、成熟好塩基球は日時経過とともに14%にまで上昇した。芽球の顆粒はTB染色でメタクロマジーを示し、遺伝子異常も見られなかったため、これまでの結果を総合するとDuchayneらが提唱したAML-M8に相当するものと考えられた。

本症例はCD117(c-kit)が陽性を示したためmast cellも視野に入れ検索を行ったが、Esterase染色は陰性で他の所見も一致せず、mast cellは否定的と考えた。Duchayneら⁹⁾によってCD117(c-kit)は主にmast cellで発現し好塩基球は発現しないとされているが、幼弱な好塩基球であれば弱陽性になり得るとされている。鑑別には電子顕微鏡で高密度の粒子で満たされた θ 顆粒に相当する特徴的な顆粒⁶⁾を有しているかの確認が必要であるが、本症例では検体の都合により行うことができなかった。

急性好塩基球性白血病は稀であり定義もあいまいであるため診断されていないケースが多いと考えられる。見逃さず診断する手順としてDuchayneら⁹⁾は第一に、ギムザ染色で好塩基性の顆粒を見つけること、顆粒が確認できた場合

TB染色でメタクロマジーを見ることが重要であると述べている。しかし、Duchayneら⁹⁾が検討した16症例のうち2例は全く顆粒がなく電顕で確定したものの、骨髓の芽球のおよそ2%しか顆粒を持っていないものなど、顆粒の有無や割合は症例によって様々であり注意が必要である。TB染色のメタクロマジーについてはmast cellもメタクロマジーを示すためmast cellを除外していかなくてはならない。第二に、MPO染色で陰性を確認することであるが、症例によっては陽性になることがある。また、MPO染色で用いる基質により好塩基球の染色態度が異なる可能性があり、ベンチジンを使用した際は陰性、ジアミノベンチジンを使用した際は陽性になることがあると報告されている。第三に、表面抗原の確認であり、好塩基球はCD45、CD13、CD33、CD11b、CD25、CD38を発現しており、T細胞系・B細胞系マーカーは発現していないが、CD9とCD17は強発現であるということを確認する。しかし、これも症例によって様々であるので注意深い検討が必要である。最後に、電子顕微鏡にて好塩基球の特徴である、 θ 顆粒を確認することが大切であり、疑わしい場合はあらかじめ電子顕微鏡学的検索用に検体を確保しておくことが重要と考えられた。

まとめ

今回、われわれは急性好塩基球性白血病と思われる症例を経験した。急性好塩基球性白血病は稀な疾患であるためにAML-M0やALLに分類されていることが多いと考えられる。急性好塩基球性白血病と確実に診断するためには、顕微鏡下で好塩基性の顆粒を持つ芽球を見逃さないことと、少しでも見られた際には、MPO染色やEST染色に加え、TB染色を行いメタクロマジーを確認することが重要である。

参考文献

- 1) 五十嵐美晴, 林朋博, 佐藤伸二, 他: Minor bcr/ablキメラMrnaを有し、好塩基球への分化傾向を示した白血病. 臨床血液 2001; 42: 559-564.
- 2) 家原敬子, 田代栄子, 芦原英司, 他: 急性好

- 塩基球形白血病の1例. 臨床血液 1993 ; 34 : 847-852.
- 3) 平井博子, 江藤正則, 古沢新平, 他 : 急性好塩基球形白血病の1剖検例. 臨床血液 1978 ; 19 : 46-52.
- 4) 半田みち子, 外山圭助, 小川哲平, 他 : Basophilic leukemiaと思われる自験例と文献的考察. 臨床血液 1981 ; 22 : 1269-1276.
- 5) 知久よね子, 佐藤裕子, 阿部泰宣, 他 : 小児期に再生不良性貧血に罹患し22年後に trisomy8と異型性のある赤芽球増多をきたした好塩基球形白血病の一例. 臨床血液 1982 ; 23 : 519-526.
- 6) 直江知樹, 朝長万左男, 中村栄男, 他 : WHO血液腫瘍分類, 医薬ジャーナル社, 東京, 2010, 198-200.
- 7) Quattrin N, et al. : Basophil Leukemien. Blet 5 : 166-187, 1959.
- 8) Quattrin N : Follow-up of sixty two cases of acute basophilic leukemia. Biomedicine 28 : 72-79, 1978.
- 9) Duchayne E, Demur C, Rubie H et al. : Diagnosis of Acute Basophilic Leukemia. Leuk Lymphoma 1999 ; 32(3-4) : 269-278.
- 10) 宮内潤, 泉二登志子編集 : 骨髓疾患診断アトラス, 中外医学社, 東京, 2010, 169-170.
- 11) Kathryn Foucar, Kaaren K. Reichard, Carla S. Wilson, et al. : DIAGNOSTIC PATHOLOGY BLOOD AND BONE MARROW, Amirsis publishing, Utah, 2012, 200-201.

A case report of acute basophilic leukemia

Mayumi Nakamura¹⁾, Mitsuru Yanai²⁾, Toshiya Sakai³⁾,
Tomoko Ise¹⁾, Yuichiro Fukasawa²⁾, Shunji Takahashi¹⁾, Atsushi Nakamura¹⁾

1) *Department of Laboratory, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Pathology, Sapporo City General Hospital*

3) *Department of Hematology, Sapporo City General Hospital*

Summary

Acute basophilic leukemia (ABL) is an extremely rare form, and has a tendency of differentiation to basophils. Here we report a case diagnosed as acute basophilic leukemia. A man in his 70s with general fatigue was admitted to our hospital. At first, his chief complaint was thought to be from heart failure because he had a past history of myocardial infarction, but the blood test showed white blood cells were markedly increased. The ratio of the blast cells was 73%, and 13% of those had basophilic granules. Those granules had the metachromatism by toluidine blue stain. Myeloperoxidase and esterase stain were negative. Flow cytometry by bone marrow examination specimen showed that tumor cells were positive for CD13, CD33, CD7, and CD117 (c-kit). In spite of the aggressive chemotherapy treatment, he died one month later. A diagnosis of ABL could be challenging because ABL is very uncommon. To determine ABL, it is important that basophilic granules never fail to be found in blast cells in the blood smear test. In addition, adequate specimen sampling is essential in case observation with an electron microscope is needed.

Keywords : acute basophilic leukemia, cytology, metachromatism