

臨床病理検討会報告

寛解導入療法後に急激な呼吸不全を呈し死亡した
急性好塩基球性白血病の1例

臨床担当：相庭 昌之（研修医）・伊東 慎市（血液内科）

病理担当：櫛引 英恵・下山 則彦（病理診断科）

A case of acute basophilic leukemia who died of rapid respiratory
failure immediately after induction therapy

Masayuki AIBA, Shinichi ITO, Hanae KUSHIBIKI, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : Acute basophilic leukemia — Acute pulmonary failure

要 旨

60歳代男性。十二指腸潰瘍の保存的加療中に皮疹を呈し、血液検査でヘモグロビン値と血小板数の減少を認めたため当科紹介となった。骨髓に未熟な好塩基球および芽球の出現を認め、急性好塩基球性白血病と診断して寛解導入療法を開始したが、翌日に急激な呼吸不全を合併し、死亡した。遺族の同意を得て病理解剖を実施した。寛解導入療法直後に呼吸不全を呈した原因について、病理解剖で肺の肺胞隔壁肥厚や肺胞障害を認めたことから、間質性肺炎の関与が考えられた。

I. はじめに

急性好塩基球性白血病（Acute Basophilic Leukemia : ABL）は、急性骨髄性白血病のうちのサブタイプの1つとして定義されている。しかし現在までに明確な診断基準や治療方針は策定されておらず、急性骨髄性白血病に準じて治療を行うことが多いが予後不良な疾患とされている。今回我々はABLの寛解導入療法直後に呼吸不全を呈し死亡に至った1症例を経験したため、死因についての若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

60歳代 男性

【主 訴】発熱、下痢、腹痛、呼吸困難

【既往歴】高血圧

【内服薬】ボノプラザン、プレドニン、トラセミド

【生活歴】ADLは自立。喫煙歴あり（20本×43年）、アレルギーなし。

【現病歴】

X年1月上旬から38℃台の発熱、腹痛、下痢、食欲低下を自覚した。前医に入院し、内視鏡検査で十二指腸潰瘍

瘍を認めた。プロトンポンプ阻害薬の内服で症状は改善したが、その後も38℃台の発熱の持続および体幹部の皮疹の出現を認め、抗生剤やステロイドを投与したが改善しなかった。

次第にヘモグロビン値、血小板が急激に減少し、胸水、腹水も出現した。輸血をしたが血液検査所見は改善しなかったため、自己免疫疾患や血液疾患の可能性も考慮し、精査加療目的に当院入院となった。

【入院時現症】体温 38.2℃、血圧 158/92mmHg、脈拍 117bpm、整、SpO₂ 91%（酸素 10L/min）。胸部聴診で両側全肺野に wheezing を聴取した。腹部は平坦で圧痛なし。両下腿に圧痕性浮腫あり。

表1 初診時血液検査

【血算】		【生化学】			
WBC	18900 / μ L	T-bil	1.0 mg/dL	Na	144 mEq/L
neutro.	89 %	TP	4.5 g/dL	K	3.0 mEq/L
lympho.	3 %	Alb	2.4 g/dL	Cl	108 mEq/L
baso.	1 %	AST	14 IU/L	Ca	7.3 mg/dL
blast	0 %	ALT	9 IU/L	CPK	27 IU/L
		LDH	325 IU/L	CRP	1.90 mg/dL
Hb	9.8 g/dL	BUN	41.9 mg/dL	FT4	0.69 ng/dL
Plt	11000 / μ L	Cr	0.81 mg/dL		
【免疫】		【凝固】			
抗核抗体	40 倍	APTT	36.4 sec		
PR3-ANCA	1.0 未満	PT-INR	1.15		
MPO-ANCA	1.0 未満	D-dimer	3.7 μ g/mL		
抗RNP抗体	2.0 未満				
抗Sm抗体	1.0 未満				

（連絡先）〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2020年12月10日 受理日：2021年2月2日

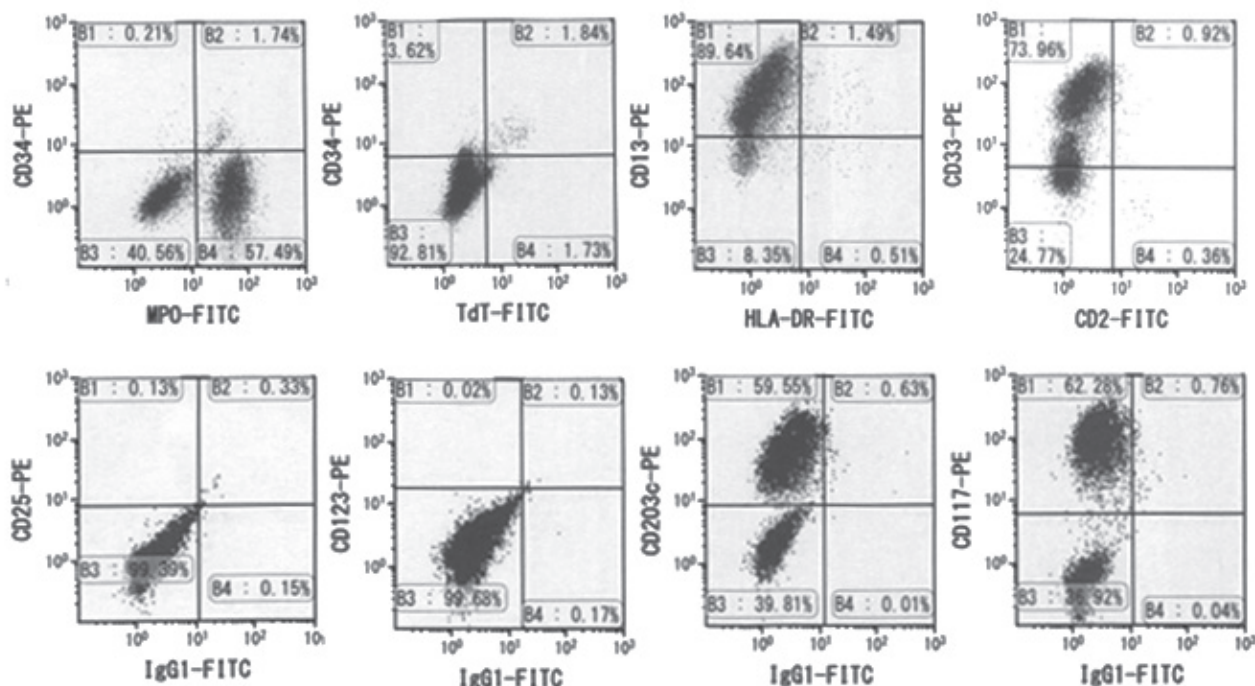


図2 骨髓塗抹標本フローサイトメトリー
MPO, CD13, CD33, CD117, CD203が陽性で, CD25, CD123は陰性だった。

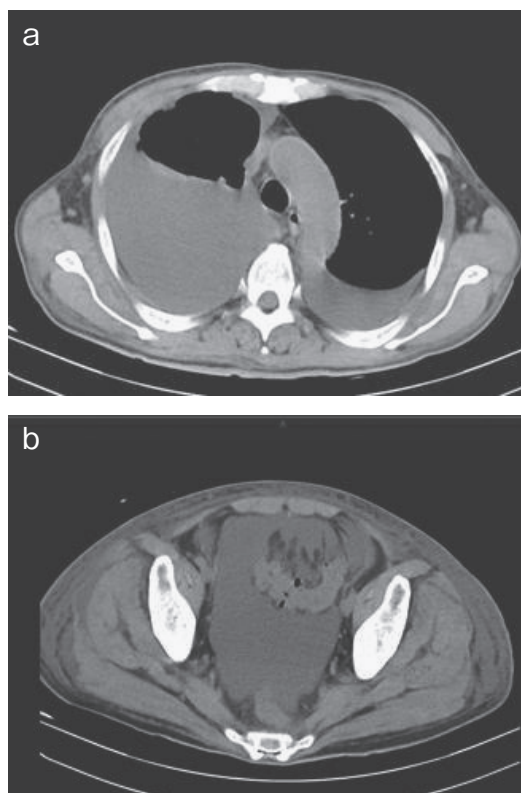


図3 来院時胸腹部CT所見
a: 胸部CTで右優位の両側胸水の貯留を認めた。
b: 腹部CTで骨盤腔に腹水貯留を認めた。

【検査所見】 検査結果を表1に示す。血液検査では血色素値 9.8g/dL および血小板数 11000/ μ L と減少してお

り, 白血球数は18900/ μ L と上昇を認めたが末梢血中の好塩基球割合は1%であり, 芽球は認めなかった。LDH値は325IU/L と軽度の上昇にとどまっていた。寄生虫卵検査は陰性であり, IgE 値も正常範囲内であった。抗核抗体, 抗好中球細胞質抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 Sm 抗体は陰性だった。骨髓塗抹標本では正常骨髓球の他, 大小不同で好塩基性顆粒を有する核が不整形の芽球細胞を40%ほど認め(図1), 骨髓生検では未成熟な顆粒球と好塩基球を認めた。塗抹標本のフローサイトメトリーでは MPO, CD13, CD33, CD117, CD203が陽性で, CD25, CD123が陰性だった(図2)。Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法で BCR-ABL 変異は陰性だった。

【画像所見】 胸部レントゲン写真では右肺野の透過性低下を認め, CT では両側の胸水貯留と腹水の貯留を認めた(図3a, 3b)。実質臓器浸潤や粗大なりリンパ節腫大は認めなかった。

Ⅲ. 入院後経過

第2病日の骨髓検査で好塩基球細胞を多数認めたことから, 胸水貯留の原因は高サイトカイン血症および好塩基球から放出されるヒスタミン作用と考え, 抗ヒスタミン薬, 抗ロイコトリエン薬およびシクロオキシゲナーゼ阻害薬の内服とステロイドパルス療法を開始した。寄生虫感染などの二次性好塩基球上昇の可能性が下がったこ

と、FISHでのBCR-ABL転位が陰性だったこと、骨髓検査の結果を踏まえて急性好塩基性白血病と診断した。イダルビシン 12mg/m²と+シタラビン100mg/m²を用いた寛解導入療法を開始したが、翌日にSpO₂が低下し、胸部CTで肺野の浸潤影増大および胸水貯留増加を認めた。本人の苦痛も強くなったため持続鎮静を行ったが下顎呼吸が出現したため、これ以上の改善は見込めないと判断し化学療法を中止した。第12病日に死亡確認し、遺族の同意を得て病理解剖を実施した。

IV. 剖検所見

心臓は肉眼的に心室がやや拡張しており、組織学的には心筋収縮帯壊死を認めた。

肺の断面は実質性であり、重量は左肺 690g、右肺 550gだった(図4)。組織学的には左肺で肺胞隔壁の肥厚や硝子膜様の滲出性変化、芽球および炎症性細胞浸潤を認めた(図5a)。右肺では肺胞上皮および血管に両側びまん性に肺胞障害が起こっており、器質化を伴う間質性肺炎の急性期から亜急性期の所見だった(図5b)。Grocott染色で真菌は認めなかった。

肝臓は肉眼的に腫大しており、組織学的には全体的な帯状壊死および肝細胞の脱落、変性を認めた。脾臓の腫大を認めたが、白皮髄は明らかでなかった。膵臓は肉眼的に膵尾部に脂肪壊死があり、組織学的にも膵体部から膵尾部にかけて脂肪壊死と腺房の萎縮、脱落を認め、軽度の急性壊死性膵炎の所見であった(図6)。

十二指腸は潰瘍とびらんが著明であり、筋層に線維化を認め慢性の潰瘍を形成していた。疎な結合織に肥満細胞を認めた。

好塩基性芽球の浸潤を肺、肝臓、脾臓、腹部大動脈リンパ節、副腎髄質、循環血中に認めた。脾臓に浸潤していた好塩基性細胞の免疫染色ではCD13、CD33が陽性で(図7)、CD117、CD25は陰性だった。

骨髓は過形成であり、好塩基球の著明な増生を認めた。その他にCD34、CD42bが陽性の細胞を散見した。特異的エステラーゼ染色は陰性だった。

本症例の主たる死因として、間質性肺炎による呼吸不全が考えられた。寛解導入療法直後に呼吸不全を呈したことから化学療法が契機となった可能性はあるが、病理解剖では原因の特定に至らなかった。肝脾腫は腫瘍細胞の浸潤により生じたと考えられる。膵炎の発症機序は不明であった。

V. 考察

急性好塩基性白血病(Acute Basophilic Leukemia: ABL)はWHO分類では血液悪性腫瘍のうち独立した疾患として定義されており、急性骨髄性白血病のわずか1%程度と非常にまれな疾患である¹⁾。近年の症例解析の結果、骨髓または末梢血中に芽球を20%以上かつ未熟な好塩基球を40%以上認める症例をABLと分類する診断基準が提唱されたが²⁾、症例数が少ないためにその妥当性は確立していないほか、細胞の形態学のみに基づいて定義された概念であるため特定の遺伝子学的あるいは分子マーカーについての統一された基準はない。かつ症例数が少ないため明確に定義された治療方針も策定されていない。

Pubmedで「acute basophilic leukemia」と検索して表示された症例報告のうち、WHOによりABLが独立した疾患概念として定義された2008年以降に発表された症例4例³⁻⁶⁾によると、初発症状は疲労感、皮疹、胃潰瘍、浮腫、発熱など多岐にわたる。末梢血中の好塩基球の割合は1-6%と必ずしも増加していなかった。いずれの症例でも骨髓に芽球と未熟な好塩基球を認めたこと、フローサイトメトリーで好塩基球マーカーが陽性の細胞が増加していたことと、G-Bandでt(9:22)を認めなかったことから診断に至っている。本症例では骨髓穿刺のスミアで好塩基性顆粒を有する芽球様細胞が42%を占め、かつ未熟な好塩基球を多数認めたこと、FISHでBCR-ABL転位を認めなかったことから急性好塩基性白血病と判断したが、本症例の骨髓スミア像では芽球の増加のほかにも、多核や核異型を伴う赤芽球、核の過分葉を伴う好中球を認めた。また剖検時の骨髓生検標本の免疫染色で造血幹細胞マーカーであるCD34および巨核球マーカーであるCD42b陽性細胞が増加し、顆粒球系が過形成であり、2系統以上の細胞増加があったことから、本症例は骨髓増殖性疾患や骨髓異形成症候群を背景として発症した可能性も示唆された。

また本症例では確定診断がつくまでの間、抗ヒスタミン薬やステロイド投与により対症療法を実施した。ヒスタミンなどのサイトカイン濃度を測定していないため証明は不可能だが、本症例の初期症状である十二指腸潰瘍および皮疹は好塩基球からのヒスタミン遊離に伴う症状であった可能性が高い。過去に報告された症例^{4, 6)}でも、寛解導入療法に抗ヒスタミン薬2剤とステロイドを併用して治療を行い、ヒスタミン作用に基づく症状の改善を認めている。以上を踏まえ、本症例でも同様に抗ヒスタミン薬とステロイドを用いて治療を実施した。

本症例では若年者の急性骨髄性白血病として、ガイド

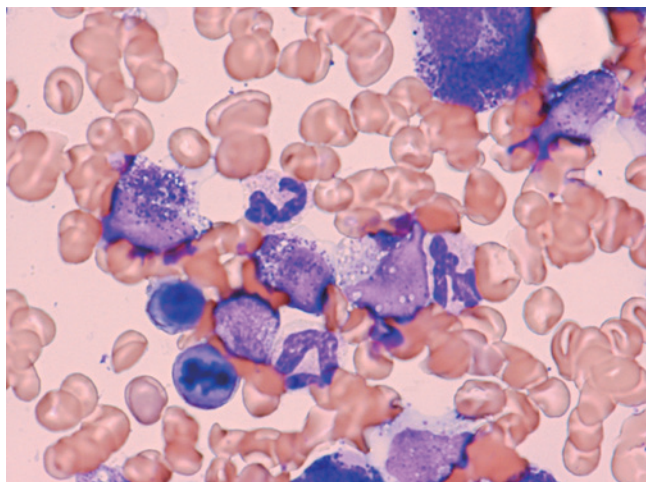


図1 来院時の骨髓塗抹標本画像

大小不同で好塩基性顆粒を有する核が不整形の芽球細胞を認めた。(May-Giemsa 染色, 対物100倍)

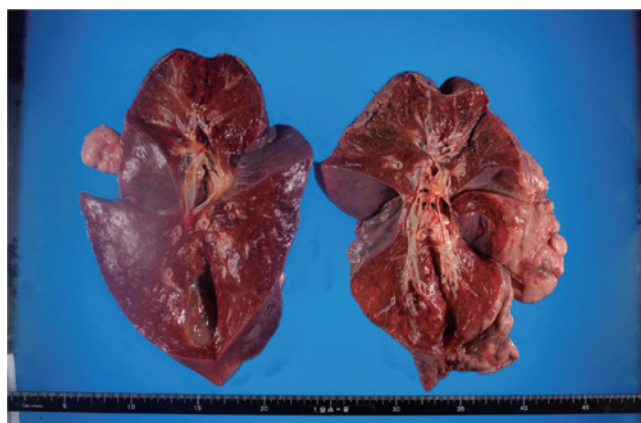


図4 肺の肉眼像

左側は左肺, 右側は右肺. 断面は白色調で斑状の病変を呈し, 肺胞壁の肥厚を伴っており, 間質性肺炎を示唆する所見であった.

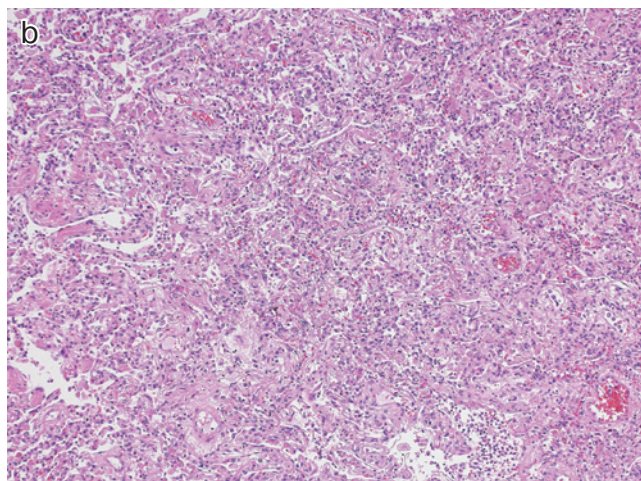
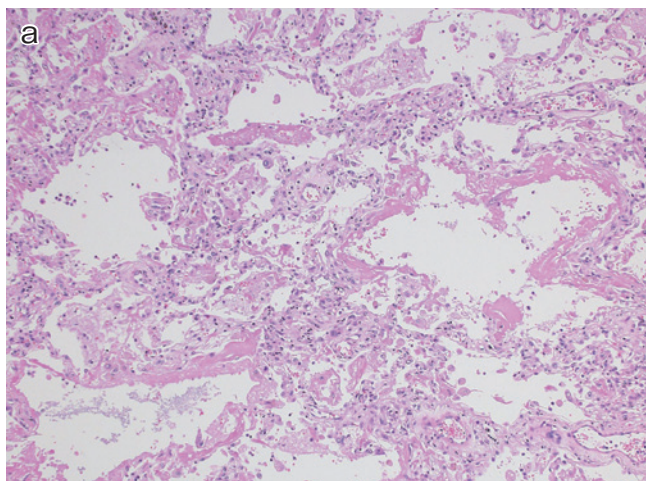


図5 肺の病理組織所見

a: 左肺の所見. 肺胞壁の肥厚と炎症細胞の浸潤がみられ, びまん性肺胞障害を伴っていた.

b: 右肺の所見. 器質化を伴い, 好塩基球芽球も散見され, 間質性肺炎像と考えられた.(ともに HE 染色, 対物10倍)

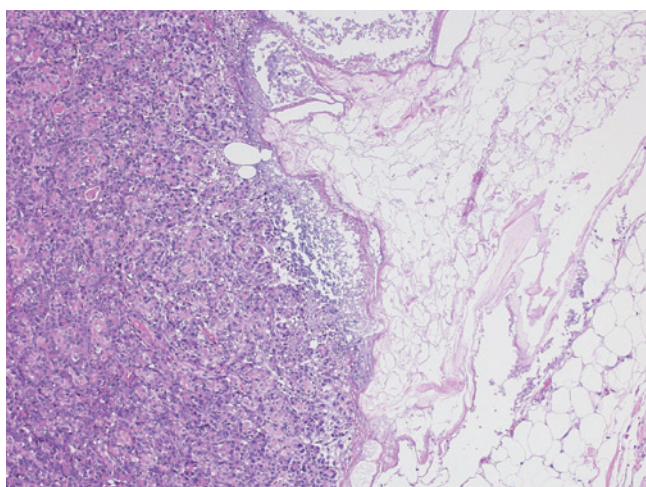


図6 脾臓の組織所見

肉眼所見で脂肪壊死を認め, 病理所見では腺房組織の脱落と脂肪壊死を認めた.(HE 染色, 対物10倍)

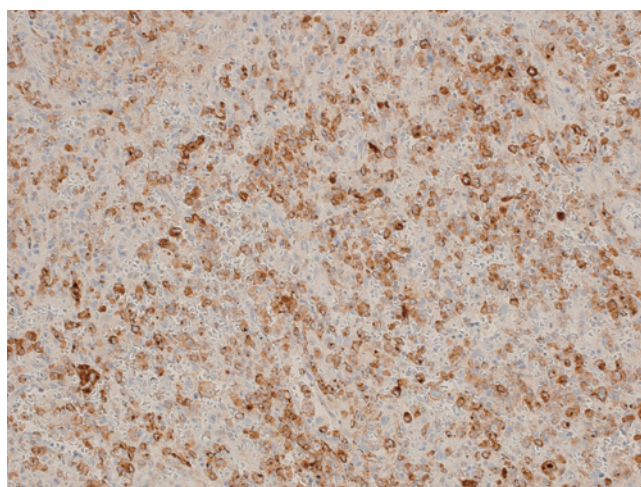


図7 脾臓の CD13免疫染色組織所見

CD13陽性細胞を多数認めた.(対物20倍)

ラインに則りイダルビシンと標準量シタラビンの併用療法を開始したが、開始翌日に急激な呼吸不全を呈した。急性白血病患者に合併する肺疾患は感染症、肺胞出血、肺水腫、芽球浸潤など多岐にわたるが、生前の画像所見のみで診断することは困難であり、確定診断のためには生検や肺胞洗浄が必要になることが多い⁷⁾。本症例では臨床経過と病理解剖結果から、原因として間質性肺炎、芽球浸潤、寛解導入療法の関与が考えられた。

血液悪性腫瘍に間質性肺炎を併発した症例では、併発しなかった症例より死亡率が高いとされている⁸⁾。間質性肺炎は先行する肺障害、薬剤、過敏性肺臓炎などに伴って発症する例が多く⁹⁾、炎症性サイトカインによる免疫賦活化や肺胞上皮障害の関与が示唆されており^{8, 10)}、本症例では芽球の肺野浸潤による免疫反応が引き金となった可能性がある。一方で寛解導入療法との関連について、シタラビンをを用いた寛解導入療法では12-32%でCT画像上肺野の浸潤影を認めたとされており^{11, 12)}、本症例で生じた浸潤影の原因の一つと考えることもできる。本症例は以上の要因が相互に関係しあい呼吸不全をきたした可能性が高いと考えるが、どの病態が主体であったかについては現時点で定かでない。白血病治療中の患者の呼吸不全を診断した際には、幅広い鑑別疾患を挙げて診療に臨むことが重要と思われる。

Ⅵ. まとめ

本症例は病理解剖の結果を踏まえて生前の診断および治療の妥当性を検証できたという点で非常に有意義な症例だった。急性好塩基球性白血病の病態および治療にあたっては不明な点も多く、今後ますますの症例の蓄積および解析が望まれる。

【文 献】

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon(Fr) : IARC press ; 2008 : 137-138.
- 2) Valent P, Sotlar K, Blatt K, et al. Proposed diagnostic criteria and classification of basophilic leukemias and related disorders. *Leukemia*. 2017 ; 31 : 788-797.
- 3) Toda Y, Nagai Y, Shimomura D, et al. Acute basophilic leukemia associated with the t(16 ; 21) (p11;q22)/FUS-ERG fusion gene. *Clini Care rep*. 2017 ; 5 : 1938-1944.
- 4) Luo XH, Zhu Y, Tang XQ. Acute basophilic leukemia presenting with maculopapular rashes and a gastric ulcer : A case report. *Oncol Lett*. 2014 ; 8 : 2513-2516.
- 5) Kritharis A, Brody J, Koduru P, et al. Acute basophilic leukemia associated with loss of gene ETV6 and protean complications. *J clin oncol*. 2011 ; 29 : e623-e626.
- 6) Antohe I, Dascalescu A, Danaila C, et al. FLT3-ITD positive acute basophilic leukemia with rare complex karyotype presenting with acute respiratory failure : case report. *Rev Romana Med Lab*. 2018 ; 26 : 87-94.
- 7) Fayed M, Evans T, Abdulhaq H. Leukemic infiltration in the settings of acute respiratory failure. *Oxf Med Case Reports*. 2019 ; 11 : 482-485.
- 8) Chen WL, Tsao YT, Chang TH, et al. Impact of Interstitial Pneumonia on the Survival and Risk Factors Analysis of Patients with Hematological Malignancy. *Biomed Res Int*. 2013 : [185362]
- 9) Flaherty KR, Martinez FJ. Nonspecific interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 ; 27 : 652-658.
- 10) Ishii H, Mukae H, Kadota J, et al. Increased levels of interleukin-18 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Respiration* 2005 ; 72 : 39-45.
- 11) Forghieri F, Luppi M, Morselli M, et al. Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography : a possible complication with benign outcome in leukemic patients. *Haematologica*. 2007 ; 92 : e85-e90.
- 12) Muslimani A, Chisti MM, Margolis J, et al. Pulmonary Infiltrates (PI) in Acute Myeloid Leukemia (AML) During Induction Treatment (IT). How Much Do We Know? *Blood*. 2011 ; 118 : e2087.