

臨床病理検討会報告

急性骨髄性白血病骨髄幹細胞移植後大脳に
多発腫瘤を形成した1例

臨床担当：樋口美沙子（研修医）・金森 弘恵（内科）
病理担当：工藤 和洋（研修医）・下山 則彦（臨床病理科）

A case of multiple tumor of the brain after bone marrow
transplantation of the acute myeloid leukemia
Misako Higuchi, Hiroe Kanamori, Kazuhiro Kudoh, Norihiko Shimoyama
Key words: brain abscess - bone marrow transplantation - leukemia

臨床経過及び検査所見

【症 例】 50歳台，女性

【主 訴】 左半身感覚障害，頭痛

【既往歴】

子宮筋腫手術，H13 左乳腺症手術，腰椎椎間板ヘルニアにてルートブロック施行

平成12年 AML (M2) 発症

平成14年 AML 髄外再発（右乳房腫瘤，ope）

エンドキサン + 全身放射線照射 12Gy + 右胸壁電子線照射の前処置にて血縁者内造血幹細胞移植施行

平成16年 慢性 GVHD によるネフローゼ症候群発症

（PSL + CyA で治療）

平成16年 慢性 GVHD による乾性角結膜炎（両眼）に対しプラグ挿入

【現病歴】

上記のネフローゼ症候群にて函館市内の病院に入院中に発熱見られ，解熱した頃より左半身感覚障害出現し脳MRI 施行したところ多発性脳腫瘤認め，精査目的にH16. 7. 26当院内科転院となった（第一病日）。

【入院時現症】

頭頸部：両眼瞼周囲に褐色の色素沈着あり。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。口腔内異常なし。リンパ節腫脹認めず。

胸 部：左右乳房に手術痕あり。心肺雑音なし。

腹 部：平坦，軟，腸雑音亢進減弱なし。圧痛なし。

下 肢：両側に pitting edema あり。

神 経：左半身温痛触覚低下あり。左握力低下あり（元々左利き）。左上腕三頭筋・二頭筋反射亢進。

【検査所見】

TP5. 4g/dl, Alb3. 6g/dl, T-Bil 0. 3mg/dl,

GOT 38IU/l, GPT 71IU/l, ALP 518IU/l,

LDH 186IU/l, -GTP 386IU/l, AMY 120IU/l,

BUN 13mg/dl, Cr 0. 6mg/dl, BS 87mg/dl,

HbA1c 4. 6%, UA 3. 0mg/ml, CRP 0. 1mg/dl,

Na 144mEq/l, K 4. 2mEq/l, Cl 107mEq/l,

Ca 9. 1mg/dl, HBsAg(-), HCVAb(-),

IgG 368mg/dl, IgA 50mg/dl, IgM 61mg/dl

WBC 7700/ μ l (neutro 60%, lym 34%, mono 5%,

eosio 1%, baso 0%), RBC 327万/ μ l, Hb10. 8g/dl,

Ret 18‰, Plt 26. 8万/ μ l, PT 10. 7秒, APTT 22. 4秒,

Fib 409mg/dl, D ダイマー < 1 μ g/dl,

FDP < 5 μ g/dl, AT 152%

骨髄検査 (H16. 7. 20) 46, XY (20/20), 骨髄での再発所見 (-)

尿所見 比重1. 010, pH 7. 5, 蛋白(-), 糖(-), ケトン体(-), 潜血(+), ウロビリノゲン0. 1, 白血球(-)

【画像所見】

胸部 Xp; CTR50%, 腹部 Xp; 大腸ガス(+)

頭部 MRI; 右前角周囲白室内に辺縁が造影された腫瘤 (T1 low, T2 high, max 2 cm) を認め，周囲には浮腫を伴う。それにより正中偏位・脳質狭小化をきたしている。他十数箇所 5 mm 以下の造影される腫瘤が大脳半球，小脳に散在している。

ECG; NSR, HR 89bpm, W. N. L.

【入院後経過】

左半身感覚障害の原因は右前角周囲白室内に辺縁が造影された腫瘤であることが考えられた。可能性として，転移性脳腫瘍 (AML 髄外再発)，脳膿瘍，原発性脳腫瘍があるが，経過からみると AML 髄外再発が最も疑われた。MRI にて腫瘤増大が著しかったことから原因検索のため生検を急いだ。

第3病日脳腫瘍生検施行。生検箇所は，一番大きな腫瘤は脳質の近傍のため出血の可能性が高いので避け，右皮質下の 3 ~ 4 mm 大の腫瘤から行った。病理結果は非特異的炎症像で遺伝子検査でも AML 再発の所見を認め

なかった。しかし一番大きな腫瘍が悪性である可能性を否定できなかったこと、また術後運動性失語出現し、CTにおいて腫瘍増大・浮腫の増強を認めたことから診断的治療として第11病日から第25病日に8.5～8.19に全脳照射(30Gy/10fr)を施行した。増強する脳浮腫に対してはグリセオール、ステロイドで軽減を図っていた。その後のMRI上腫瘍自体は増大を認め水分の増加を認めたが、浮腫は軽減した。

第37病日9.1血小板減少を認めたため骨髓検査を施行した。この時も骨髓での再発所見を認めなかった。また、初診時認めたAML1/MTG8キメラ mRNA も検出されなかった(AML/M2症例の約20～40%にみられ、21q22に存在するAML1遺伝子が、8q22に存在するMTG-8遺伝子と結合してキメラ遺伝子を形成することがM2の発症と大きくかかわっている)。

第50病日頃より9月中旬熱発あり、血培では *Corynebacterium* sp. (Gram 陽性桿菌) 陽性であった。敗血症はPAPM/BP (panipenem/betamipron) にて軽快した。原因検索のため Ga シンチ施行、右頸部に強い集積、左肺に淡い集積があった。甲状腺腫瘍を認めたため、細胞診を耳鼻科に依頼するが、本人に拒否され施行せず。エコー所見は右葉に27×13×15mmの辺縁明瞭、血流(-)のhypoechoic massの所見であった。この頃TSH 0.01以下、F-T3・4 正常範囲であった。胸部CT上左右に空洞を伴う多発結節影をみとめ細菌感染による肺塞栓が疑われた。第65病日を10月に入り脳MRI上特に大きな変化はなかったが、見当識障害や性格変化といった精神症状の悪化があった。第80病日頃中旬に再び血培陽性(Other-GPB; G+桿菌)の熱発ありPAPM/BP、Minomycinで軽快した。

臨床症状、画像上ともに悪化傾向にあったこと、腫瘍も転移腫瘍か膿瘍かはっきりせず、治療方針決定のため脳神経外科に摘出術を依頼し、第106病日11/8開頭術(脳膿瘍摘出術及びドレナージ術)施行となった。腫瘍壁は比較的固く、それを切開すると膿が流出してきた。術中所見は脳膿瘍であった。内容物は鏡検上、

- ・壊死性背景の中に好中球とリンパ球が散見される。
- ・真菌様の分枝した線維状物質あり(グロコット染色(+), PAS染色(-))
- ・leukemia 疑うモノクローナルな増生なし

との結果であった。また細菌培養では一般細菌、嫌気性菌、カンジダ、糸状菌、抗酸菌全て陰性であった。

サイトメガロウイルス DNA は陽性であった。

術後の意識状態としてはJCS 3～20であった。脳浮腫の増強も特に見られなかった。術後5日頃より38～39度の熱発が見られるようになった。また、意識状態の改

善も認めず、逆に術前より悪化傾向にあった。

転科後のCTでは脳浮腫(+), 膿瘍拡大(+), 両側肺炎像, 甲状腺の増大を認めた。甲状腺については急速な増大を認めたためエコー施行した。所見は右葉内部不均一、一部cysticな部分あり、大きさは前回の2倍程度あり、出血性病変(悪性)や abscess 否定できないものであった。甲状腺ホルモン値はTSH0.17, F-T3 正常範囲, F-T4 0.85(若干の低下)であった。悪化する脳所見に対しグリセオール再開、抗生剤・抗真菌剤の変更を行ったが著明な改善を認めなかった。第130病日を過ぎ意識レベルのさらなる低下、肺炎の増悪、電解質バランスの崩壊、肝機能悪化を認め、第142病日死亡した。

【臨床診断】

- # 1 AML (M2) 末梢血幹細胞移植後
- # 2 脳膿瘍
- # 3 右甲状腺腫瘍
- # 4 急性肺炎

・ 臨床上の問題点

1. 脳腫瘍について
 - ・経過からみて悪性が疑われたにもかかわらず、病理にて悪性所見をみとめなかった
 - ・膿瘍として抗生剤による治療を施したにもかかわらず画像上改善を認めなかった
 - 原因菌、感染源はどのようなものであったのだろうか。
2. 甲状腺腫瘍の組織の確認
 - ・急速な増大を認めたため悪性疾患が疑われるが、実際はどうだろうか。
3. 脳、甲状腺、肺の病変は一元的なものとして説明できることだろうか。

・ 病理解剖所見

1. 脳 (1090g, 17×14×8 cm); 表面からは右側頭部・小脳に多発性の膿瘍形成が認められた。組織学的には、右前頭葉・左後頭部・頭頂葉・小脳オリブ核周囲・脳幹・大脳脚の白質・灰白質を問わず大小の abscess の形成を認めた。すなわち壊死物質・核破片・好中球の集族を認めた。脳組織の培養より MRSA, *Enterococcus faecalis* が検出され原因菌となったと疑われた。なお Gram 染色を実施したが明らかな Gram 陽性菌は認められなかった。脳腫瘍は認められなかった。
2. 肺 (右 450g, 19×12×4.5cm, 左 360g, 19×12×3.5cm); 胸腔には黄色透明な胸水があり、左右肺ともに壁側胸膜と臓側胸膜が線維性癒着していた。下葉

	04.7.27	04.11.2	04.11.8	04.11.23	04.11.25	04.12.11	04.12.13
	入院時		開頭術	転科時			
WBC	7700	5700	8900	4100	7000	15400	18300
RBC	327	291	276	191	264	250	254
Hb	10.8	10.2	9.5	6.5	8.6	7.9	8.1
Ht		30.2	29.4	20	26	25.8	24.9
Plt	26.8	12.5	12.7	8.5	6.4	12.9	9.4
T-Bil	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.5	0.9
GOT	38	33	30	97	75	115	373
GPT	71	49	54	140	117	229	239
ALP	518	387	414	1270	1276	3126	3093
LDH	186	448	399	389	421	576	763
-GTP	386	78		557	568	501	540
TP	5.4	4.9	4.7	4.6	4.8	4.2	4.5
Alb	3.6	2.9	2.8	2.2	2.2	2.1	2.6
AMY	120			77	85	47	
Na	144	141	142	138	144	159	152
K	4.2	3.7	3.8	3.8	3.2	3.7	3.3
Cl	107	104	104	103	112	128	118
BUN	13	11	14	16	20	39	31
Creatinin	0.6	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2
CRP	0.1	0.1	3.2	8.3	17.5	20.4	19.7
PT	10.7				10.8		
APTT	22.4				19.1		
FIB	409				978		
FDP	<5				32		
Dダイマー	<1				22.2		
AT	152				104		
IgG	368				511		
IgA	50				98		
IgM	61				116		
HBsAg	(-)					(+)	

に鬱血が軽度認められるものの肺胞壁の線維化と思われる所見があり、間質性肺炎ないし肺線維症が疑われた。

組織学的には、肺胸腔内に好酸性の無構造な膜状の物質沈着を認め ARDS の硝子膜形成に相当する所見と考えられた。壊死物質、好中球、マクロファージの増加も認め小膿瘍の形成を合併していた。気管周囲軟部組織にも膿瘍形成を認めた。または違法腔内の浸出液の出現、鬱血を認め肺水腫も合併していた。

明らかな間質性肺炎、サイトメガロウイルス感染の所見は認めなかった。

3. 心臓 (310g, 12×9.5×6.5cm); 心外膜に絨毛様のフィブリン析出を認め、線維素性炎の所見であった。心筋、弁には肉眼的な異常は認められなかった。
4. 肝臓 (1120g, 22×16.5×9 cm); 黄色調が目立ち、脂肪肝と思われる肉眼所見であった。組織学的には明らかな GVHD の所見は認められなかった。
5. 脾臓 (35g, 9×4×1.6cm); 萎縮性を認めた。白脾髄は確認できなかった。
6. 膵臓 (105g, 17.5×3×1.5cm); 膵頭部に hamartoma が形成され、膵実質内に脂肪壊死を認めた。急性肺炎に相当する像である。また膵体部には abscess formation が認められた。
7. 腎臓 (右130g, 9.5×6.5×3.5cm, 左135g, 10×6

×4 cm); 左右ともに複数の膿瘍形成を認めた。組織学的には間質では慢性腎盂腎炎の所見、膿瘍の形成を認めた。糸球体には良性腎硬化症の所見を認めた。

8. 副腎 (右2.5g, 左4 g); 萎縮を認めた。長期ステロイド投与が疑われた。
9. 甲状腺部; abscess 形成が著明, 甲状腺実質はほとんど認められなかった。
10. 消化管; 胃体下部小弯側後壁に1.5×1.5cm の出血性潰瘍が形成されていた。Ul- であった。ヘリコバクターピロリ菌は認められなかった。ステロイド潰瘍, NSAID 潰瘍も否定できない。腸管内には黒色便を認め, 明らかな GVHD, TMA, サイトメガロウイルス感染を示唆する所見は認められなかった。
11. その他, 子宮は摘出後状態, 卵巣に著変を認めなかった。

最終病理診断

1. 急性骨髄性白血病末梢血幹細胞移植後状態
2. 肺硝子膜症 (直接死因)
3. 敗血症による全身膿瘍 (脳, 甲状腺, 気管周囲軟部組織, 肺, 膵, 腎)
4. 出血性胃潰瘍 (進達度 Ul-)
5. 脂肪肝
6. 良性腎硬化症, 慢性腎盂腎炎
7. 副腎萎縮

以上より直接死因は、敗血症により全身膿瘍を発症し、肺硝子膜症による呼吸不全によると考えられる。

臨床病理検討会における討議内容のまとめ

1. 脳腫瘍についてそもそも悪性が疑われるのか。
AML, M2では中枢神経に転移しやすいため。
ただし、髄液検査は前医では問題なかった。当院では脳圧上昇のため行っていない。同様に抗癌剤の髄注も行っていない。
2. 全身性の膿瘍について
脳腫瘍の結果は膿瘍であったが、普通の状態では B.B.B. (Blood Brain Barrier) があるため膿瘍は形成されない。今回の病態は B.B.B. の破綻を示している。ステロイド使用中では脳膿瘍ができた患者がいた。このときは腰椎穿刺で所見が出た。よって、ステロイドを大量に使用することで脳膿瘍が出来る可能性はある。
脳膿瘍から MRSA が培養で検出された。しかし、これは血液培養の結果と一致していない。また、甲状腺部の培養は陰性であった。
そこで敗血症による abscess が引き起こされるか、

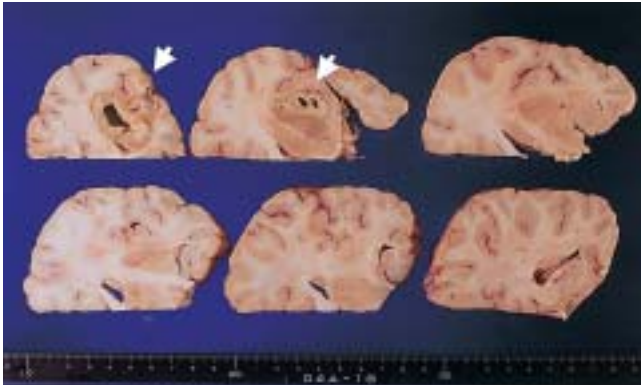


図1 大脳断面
膿瘍 (矢印)



図4 甲状腺ルーペ像
実質内膿瘍 (HE染色)

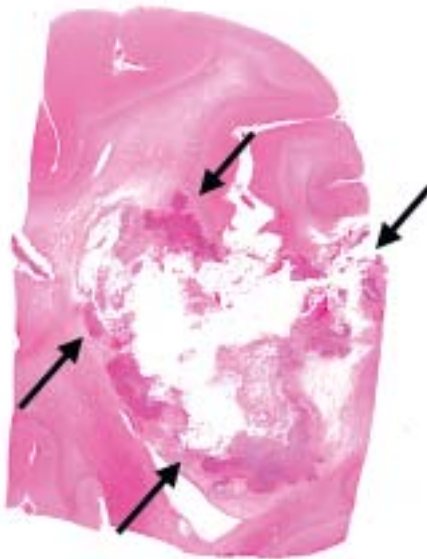


図2 大脳ルーペ像
膿瘍形成部 (矢印)

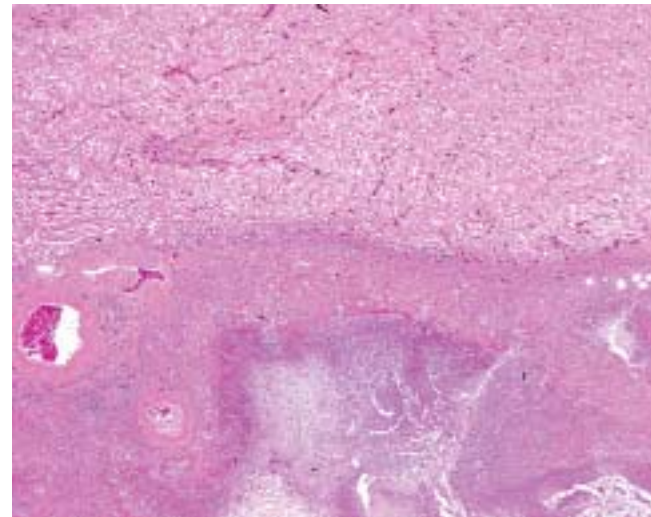


図5 腎膿瘍
(HE染色)



図3 甲状腺部
甲状腺実質内膿瘍

という問題になるが、免疫不全の状態ではある。*Corynebacterium*.sp が血流に乗り全身の膿瘍を形成したと考えられ、脳膿瘍から MRSA が培養されたのだろう。

・ 症例のまとめと考察

直接死因は、剖検前は喀痰から MRSA (3 +) が培養されたこととその他の臨床所見により細菌性肺炎と考え

られていた。剖検診断は脳膿瘍と診断された。

しかし組織学的所見も併せると最終的な直接死因は肺硝子膜症による ARDS であった。この病態は

末梢血幹細胞移植により免疫抑制状態にあった

敗血症を度々繰り返した

膿瘍を全身に発症した

ARDS 発症

ということになる。脳、甲状腺腫瘍、肺炎は一元的なものとして説明できることがわかった。