

CPC 解説

骨髄異形成症候群から急性骨髄単球性白血病へ移行した 1 例：
第 21 回研修医 CPC 解説

前田 峻大¹⁾, 笹生 俊一²⁾, 鈴木 雄造³⁾, 筑紫 泰彦³⁾

八戸赤十字病院 初期臨床研修医¹⁾, 病理診断科²⁾, 血液内科³⁾

Key words : 骨髄異形成症候群, 急性骨髄性白血病, 治療関連性骨髄腫瘍

I. はじめに

胃癌に対して化学療法を受けた 3 年後に骨髄異形成症候群を発症し, その後急性骨髄単球性白血病へと移行し, 全身臓器への浸潤から多臓器不全で死亡した 1 例を経験した. 研修医 CPC (2020 年 2 月 3 日) の検討症例として提示した.

II. 症 例

症 例 : 74 歳, 男性

既往歴 : 糖尿病, 高尿酸血症, 内頸動脈狭窄症
53 歳 左眼白内障, 69 歳 胃癌

73 歳 労作性狭心症の疑い, 骨髄異形成症候群 / 染色体型 45XY,-7

アレルギー歴 : 特記事項なし

現病歴

2013 年, 当院消化器内科での TS-1, CDDP による術前化学療法後に当院外科で胃癌の手術を施行し, 以降, 経過観察がなされていた.

2016 年 6 月頃から易疲労感を自覚し, 貧血の進行を認めた. 上部・下部消化管内視鏡や CT 検査, 採血にても大球性貧血の原因を特定できなかったため 2017 年 7 月に血液内科を紹

介された.

同年 7 月, 骨髄中の芽球割合は 2.0% で, 顆粒球系と巨核球系で各々 10% 以上に異形成を認めたことから, 骨髄異形成症候群 (多系統の異形成を伴う不応性血球減少 : refractory cytopenia with multilineage dysplasia, 以下 RCMD) と診断された. 改訂国際予後スコアリングシステム (revised International Prognostic Scoring System: IPSS-R) では, 染色体異常 -7, 骨髄芽球 2.0%, Hb 7.9 g/dl, Plt $12 \times 10^4 / \mu\text{L}$, 好中球数 $1000 / \mu\text{L}$ から中間リスク群であった. 外来にて輸血支持療法を行いながらタンパク同化ステロイド投与を開始したが効果がなかった. 2017 年 10 月 19 日からアザシチジン療法を 2 コース施行した. 発熱性好中球減少症や電解質異常などの副作用を認めた. 患者本人の病識のなさもあり, 積極的治療の継続は困難と判断し, アザシチジン療法は 2 コースで中止し輸血支持療法を行っていくことになった.

2018 年 3 月頃から貧血が進行し, 食事量が徐々に減少していた. 同年 4 月 8 日全身倦怠感で体動困難となり, 4 月 9 日に当院に救急搬送された.

搬送時現症 (血液内科診療)

身 長 : 156 cm, 体重 46 kg

心拍数：97 回 / 分

血 圧：93/65 mmHg

体 温：34.8 °C

経皮的酸素飽和度：99%（室内気）

JCS I -1, 胸壁および両側上肢に点状出血斑を認めた

頭部・胸部・腹部・骨盤部単純 CT 検査所見

頭蓋内出血病変無く, 明らかな低吸収域は認めなかった. 両肺に気腫性変化を認めた. 肝脾腫および脾臓に散在性の低吸収域を認めた (図1).

血液検査所見

< 血液一般 >

WBC $418 \times 10^2 / \mu\text{l}$, RBC $137 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 4.4 g/dl, MCV 99.3 fl, PLT $2.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$

< 血液像 >

芽球 0%, 前骨髄球 0%, 骨髄球 1.0%, 後骨髄球 0%, 好中球 54.0%, リンパ球 19.0%, 好酸球 3.5%, 好塩基球 2.0%, 単球 17.5%, 芽球様細胞 3%

その他：偽ペルゲル細胞, デーレ小体, 好中球空胞変性

< 凝固系 >

PT-INR 2.53, APTT 77.0 秒, Fbg 16.3 mg/dl, FDP 16.3 ug/ml, AT- III 17.4 %

< 生化学 >

CRP 3.65 mg/dl, 総蛋白質 6.2 g/dl, Alb 3.75 g/dl, BUN 99.2 mg/dl, Cre 1.86 mg/dl, 尿酸 10.1 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 6.7 mEq/l, Cl 105



図1：腹部単純 CT
多発する脾臓の低吸収域と肝脾腫.

mEq/l, Ca 9.5 mg/dl, T-Bil 4.4 mg/dl, AST 191 U/l, ALT 200 U/l, LD 556 U/l, CK 112 U/l, Ch-E 54 U/l, AMY 60 U/l, アンモニア 256 $\mu\text{g/dl}$, BNP 216.4 pg/ml

入院後経過

2018 年 4 月 9 日 MDS-RCMD の増悪および脾腫瘍疑いに対し抗生剤加療目的に血液内科入院の方針となったが, 救急外来で徐々に血圧低下し, 同日 12 時 24 分亡くなられた.

臨床診断

- # 1 MDS-RCMD の増悪
- # 2 脾腫瘍の疑い

臨床上的の問題点

- 1, MDS 増悪の状況

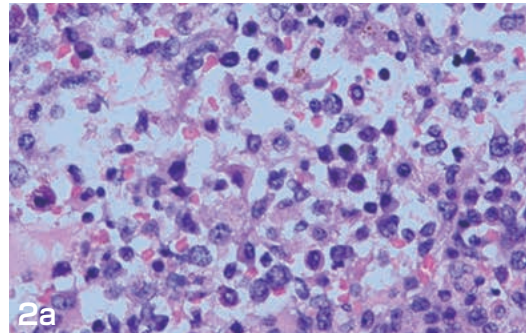


図 2a：骨髄. 骨髄球系の幼若細胞の増殖をみる.
HE 染色 対物 $\times 20$

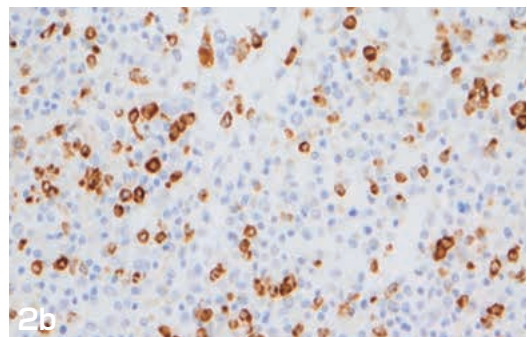


図 2b：骨髄. MPO 陽性細胞を多数みる.
MPO 染色 対物 $\times 10$

2, 急激な経過での死亡原因

3, 脾臓瘍の状態

病理解剖所見

骨髄：組織学的に幼若細胞が強く増殖していた(図2a)。それらは幼若な骨髄球系細胞で、骨髄有核細胞の20%を超えており、低分葉好中球や脱顆粒好中球を認めた。ミエロペルオキシダーゼ染色陽性細胞が多数あり、3%を優に超えていた(図2b)。ASD染色陽性細胞を20%以上認め(図2c)、単球系抗原のCD68陽性細胞を20%以上認めた(図2d)。巨核球と赤芽球系細胞の散在をみた。CD34免疫染色では陽性細胞が散在し、p53免疫染色は陰性であった。

末梢血：幼若な骨髄球由来細胞を多数認めた。低分葉好中球や脱顆粒好中球を認めた。

心臓：265g, 左室側壁から後壁にかけて限局した白色調部を認めた。冠動脈の石灰化は強く、左冠動脈回旋枝に50～75%狭窄、右冠動脈後室間枝に25%狭窄を認めた。組織学的に心筋細胞が細くなっているところをみ、心筋細胞核の消失部をみた。白血病細胞の心筋内浸潤巣を認めた(図3)。白色調の部位には線維性結合組織の増生が認められた。

大動脈：肉眼的に、中等度のアテローム性硬化および高度の石灰化を認めた。

肺(図4)：右240g, 左285g。両肺で含気は良好だが、気腫性病変が広く認められた。肺胞壁の血管を含め、広く血管内に白血病細胞を多数認めた(図5)。

肝臓：肉眼的に表面は滑で、結節は認めなかった。辺縁は鋭。組織学的に類洞内に多数の白血病細胞の浸潤を認め、肝細胞索の狭小化を

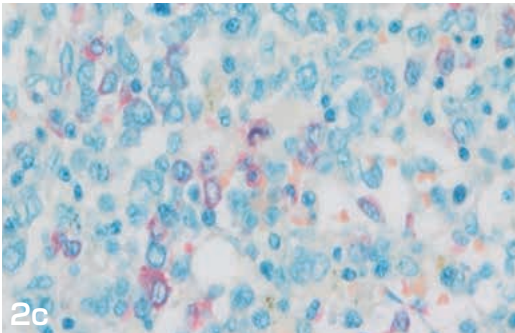


図2c：骨髄。増殖細胞の一部はASD陽性である。ASD染色 対物×20

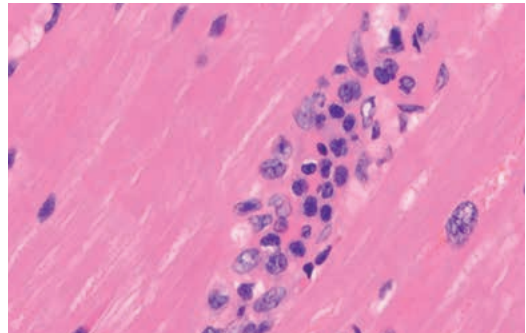


図3：心筋内への白血病細胞の浸潤巣を認める。HE染色 対物×40

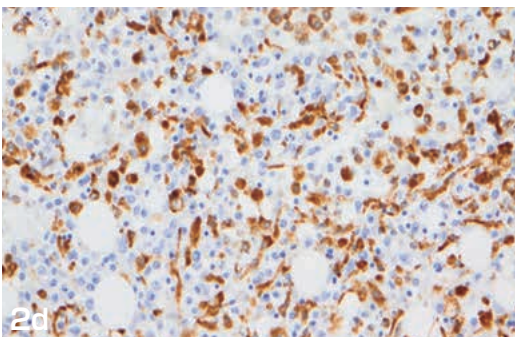


図2d：骨髄。増殖細胞の多くはCD68陽性である。CD68免疫染色 対物×10



図4：肺の断面。気腫性病変を広く認める。

みた (図6). 肝細胞内に多量のヘモジデリンを認めた.

脾臓:肉眼的に, 大・中・小の様々な大きさの白色調壊死巣を散見した (図7). 広く白血病細胞が強く浸潤し (図8), 正常構造が不明瞭となっていた. ヘモジデローシスを認めた. 脾静脈内に多数の白血病細胞を含む血栓形成を認めた (図9).

腎臓:糸球体メサンギウム細胞の肥厚は認めるものの, 血栓は認めなかった. ところどころに白血病細胞の浸潤巣が認められた.

食道から大腸の消化管:食道粘膜には点状出血斑が散在していた. 胃癌の遺残は認めなかった. 食道, 小腸, 大腸で粘膜から粘膜下層に白血病細胞の強い浸潤巣が散見し, その一部では潰瘍形成をみた (図10).

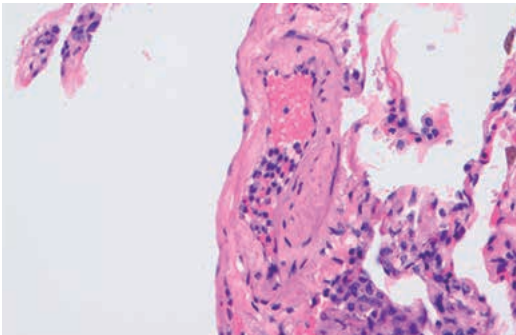


図5: 肺. 血管内に白血病細胞を多数認める. HE染色. 対物×100

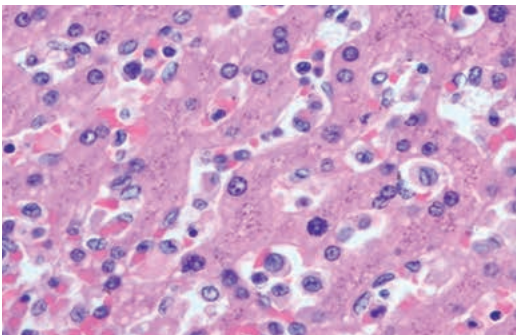


図6: 肝臓. 類洞内への白血病細胞浸潤をみる. HE染色 対物×40

病理診断

主病変:急性骨髄単球性白血病

脾, 肝, リンパ節, 食道, 小腸, 大腸, 心への白血病細胞の浸潤

副病変

1. 脾腫と脾梗塞, ヘモジデローシス
2. 肝腫大, 高度ヘモジデローシス
3. 心臓褐色萎縮と心室中隔から後壁の虚血性変化
4. 高度肺気腫
5. 胃癌術後状態
6. 動脈硬化症

臨床上的問題点への回答

1. MDS増悪の状況

2017年7月の時点では, 骨髄中の芽球割合は2.0%であり, 顆粒球系と巨核球系に各々10%以上に異形成を認めたことからMDS-

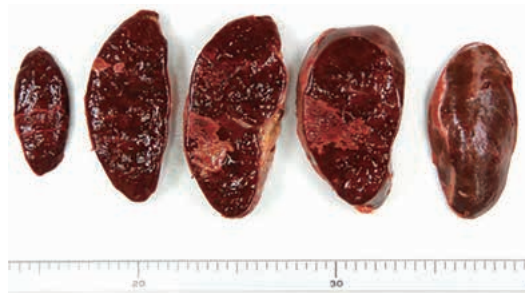


図7: 脾臓の剖面. 多発する大小さまざまな白色調壊死巣を認める.

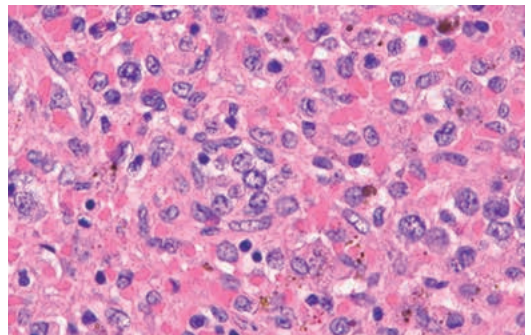


図8: 脾臓の赤脾髄内に白血病細胞の浸潤, 増生を認める. HE染色 対物×40

RCMDと診断された。MDS-RCMDの診断時点での改訂国際予後スコアリングシステム(revised International Prognostic Scoring System: IPSS-R)では、染色体異常-7、骨髄芽球2.0%、Hb 7.9 g/dl、Plt $12 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、好中球数 $1000 / \mu\text{L}$ から中間リスク群であった。IPSS-Rが高いほど白血病へと移行するリスクは増加し、中間リスク群の25%白血病移行期間は平均3.2年と報告されている¹⁾。

剖検の骨髄には、幼若な骨髄球系細胞の著しい増殖を認めた。これらの細胞はミエロペルオキシダーゼ染色陽性細胞が多数で、3%以上を占めていた。顆粒球系細胞が陽性となる骨髄ASD染色で陽性細胞を20%以上、単球系抗原のCD68免疫染色で陽性細胞を20%以上認めたことからFAB分類の急性骨髄単球性白血病であった。骨髄異形成症候群が既往にあり、組織学的には低分葉好中球や脱顆粒好中球を認め骨髄異形成を示唆する所見を認めたことから骨髄異形成症候群から移行した急性骨髄単球性白血病であると考えられた。

2. 急激な経過での死亡原因

骨髄異形成症候群に対して抗癌化学療法などが施行されたが、重篤な副作用や患者本人の病識のなさから積極的治療は行わないことになった結果、骨髄異形成症候群から急性骨髄性白血病へと急速に移行したと考えられた。白血病細胞

の浸潤が脾、肝、リンパ節、食道、小腸、大腸、心などの全身臓器に認められ、白血病細胞の多臓器浸潤に伴い多臓器が機能不全に陥ったことが死因と考えられた。

3. 脾腫瘍疑いの状態

来院時単純CTで脾臓に多発する低吸収域を認め脾腫瘍が考えられたが、剖検にて脾臓内での腫瘍形成は認めず、梗塞巣であった。肉眼的に大・中・小の様々な大きさの白色調壊死巣を散見し、組織学的に広範な壊死組織と、白血病細胞の浸潤、多くの脾静脈での白血病細胞を含む血栓形成を認めたことから、単純CT画像での脾臓内の低吸収域は多発脾梗塞巣であり、その原因は白血病細胞浸潤に伴う循環障害と考えられた。

脾腫瘍は単純CT検査で脾臓内に低吸収域としてみられ、2/3が孤発性で1/3が多発性であると報告されているが、その画像所見の鑑別疾患として脾梗塞が挙げられている²⁾。

脾梗塞は突然の左季肋部痛で発症することが多く、約半数が左側腹部に局所的な痛みを自覚し、36%が左側腹部に圧痛を認め、31%は脾臓周囲に限局した症状はみられない³⁾。脾梗塞の原因としては、23%が血液悪性疾患、19%が心臓内血栓による塞栓症であり、感染性心内膜炎によるものは11%程度に過ぎなかったと報告されている³⁾。

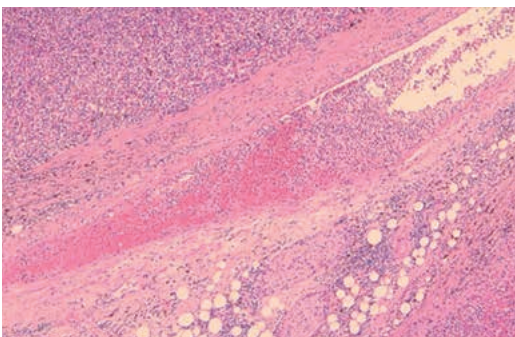


図9：脾静脈内に多数の白血病細胞を含む血栓形成を認める。HE染色 対物×4

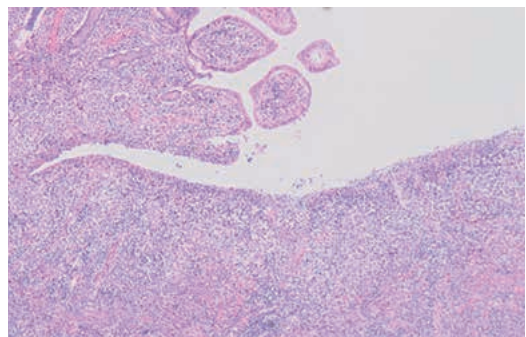


図10：回腸。白血病細胞の浸潤巣。HE染色 対物×4

以上のように、本症例は急性骨髄単球性白血病に由来した脾梗塞であった。

Ⅲ. 考 察

本症例は、2013年に胃癌に対して細胞障害性のあるCDDPを用いた抗癌化学療法を受けた。その3年後の2016年から貧血が進行し、2017年に大球性貧血と骨髄中の顆粒球および巨核球の異形成が10%以上認められ、骨髄芽球割合が5%未満であったことからMDS-RCMDと診断された。2018年にMDSからAMLへ移行し、急激な経過で死亡した例であった。化学療法や放射線療法を受けた癌既往者は晩発性に新たな悪性腫瘍を発症するリスクがあり、癌既往者のtherapy-related acute myeloid leukemia (以下、t-AML) 発生率は一般集団と比較し、4.70倍高いといわれている⁴⁾。WHO分類2017年改訂版では、殺細胞性の抗がん剤による化学療法歴や放射線治療歴のある患者に発症するAML、MDS、MDS/MPNを一括して治療関連性骨髄腫瘍 (therapy-related myeloid neoplasms: t-MN) に分類されている。アルキル化剤や放射

線療法暴露後5年程度で発症するt-MNはt-MDS/MPNやt-AMLとしてみられるが、多くは造血不全と単一または複数系統の血球減少を伴うMDSを示し、t-AMLへ急速に進行する⁴⁾。また、5q-/5や7q-/7などのMDSに特徴的な染色体欠失や複雑核型を呈することが多い⁵⁾⁶⁾。本症例も化学療法後の発症であり、-7の染色体異常を有しt-MDSと考えられた。組織学的に治療関連性骨髄腫瘍はde novo MDS/AMLと比較し、p53免疫染色が優位に陽性となる⁷⁾が、治療関連性骨髄腫瘍のp53陽性頻度は27~50%程度であり⁸⁾、本症例では骨髄のp53免疫染色陽性所見は認めなかった。p53陰性ではあったが、以上から本症例はWHO分類の治療関連性骨髄腫瘍と考えられた⁹⁾。本疾患は一般的に抗がん化学療法に抵抗性で、極めて予後不良であり、生存期間中央値は約6か月であると報告されている⁸⁾。

本症例は治療関連性骨髄腫瘍の臨床的特徴と合致していた例で、抗がん化学療法を行ったが治療効果が得られず、MDS発症から約8か月程度で白血病へと移行し亡くなった例であった。

文 献

- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*.2012 Sep 20; 120: 2454-2465.
- Hoff E, Nayeri F. Splenic abscess due to Salmonella Schwarzengrund in a previously healthy individual returning from Bali. *BMJ Case Rep*.2015 Dec 15.
- Lawrence YR, Pokroy R, Berlowitz D, et al.: Splenic infarction : an update on William Osler's observations. *Isr. Med Assoc. J*.2010; 12: 362-365.
- Morton LM, Dores GM, Tucker MA et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood*.2013;121 : 2996-3004.
- Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*.2011 ;117:2137-2145.
- Megan E. McNemey, Lucy A. Godley, Michelle M. Le Beau, et al. Therapy-Related Myeloid Neoplasms. *Nat Rev Cancer*.2017; 17: 513-527.
- Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, et al. TP53 mutation characteristics in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia is similar to de novo diseases. *J Hematol Oncol*.2015; 8: Article number 45.
- Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*.2013; 40: 666-675.
- WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.; IARC, Lyon 2017.