

CPC

平成15年第4回埼玉医科大学臨床病理検討会(CPC)

平成15年9月16日 於 埼玉医科大学第三講堂

造血幹細胞移植後に多彩な合併症を呈した1例

出題 症例呈示担当：須賀原 裕一(血液内科)

病 理 担 当：島田 志保(病理学教室)

指 定 発 言：矢ヶ崎 史治(血液内科)

司 会：川井 信孝(血液内科)

症例呈示

症例：24歳，女性

既往歴および家族歴：特記事項なし

主訴：汎血球減少

現病歴：38℃台の発熱，動悸，冷汗にて近医受診し白血球減少で当科入院。WBC 3480 (Blast 30% Seg 31%) Hb 5.4 Plt 11.2×10^4 ，骨髓穿刺にてblast 53.3%，AML (M4) の診断。寛解導入療法施行し，完全寛解(CR)，地固め療法3コース施行，維持療法第1コース施行後，汎血球減少が出現進行したため入院となった。

身体所見：151.0 cm, 56.0 kg, 1.51m^2 , 36.2℃，脈拍84整，血圧124/62(右) 130/76(左)，意識清明，表在リンパ節触知せず，胸部は異常なし，腹部では肝，脾触知せず，その他異常なし，四肢では浮腫なく，出血症状なし。

検査所見：血算：WBC 1020 (Blast 3 Seg 47 Eo 3 Mo 6 Ly 40) Hb 10.3 MCV 90.9 Plt 6.1×10^4

生化学：AST 18 ALT 12 LDH 231 ALP 409 γ GTP 16 ChE 4815 LAP 70 TB 0.5 DB 0.2 TP 7.9 ALB 5.3 BUN 15 Cr 0.58 UA 4.2 Na 140 K 3.7 Cl 102 cCa 9.7 P 3.3 TC 213 AMY 51 CK 140 CRP 0.12 IgG 115 IgA 338 IgM 126 Ferritin 182 β 2MG 1.0 BS 106 HBA1C 4.7

凝固：PT 101 TT 81 HPT 93 APTT 35.1 FIB 370 ATIII 120 D-dimer 0.06 FDP 2.3

骨髓穿刺：有核細胞数 2.82×10^4 巨核球数 0 芽球(単球様) 61.2% 染色体 46XX 20/20

表面マーカー CD13 CD33 CD34 HLA-DR 陽性

胸部および腹部X-P：異常所見なし。

ECG：異常所見なし。

入院後経過：再寛解導入療法で寛解が得られなかったため兄(HLA full match)より全身放射線照射，Ara-C，CYで前処置後，骨髓移植施行した。GVHDによる肝障害出現した。第93日にWBC 3590 (Bl 144, Gr 1975)，Hb 9.3, Plt 7.5×10^4 , ret 20.6と，末梢血に芽球出現再発しCAG療法を施行した。第113日にはWBC 1610 (Bl 741, Gr 48)，Hb 8.4, Plt 2.1×10^4 , ret 0.7となり，第113日にドナーリンパ球輸注(DLI)第1回目を施行したが，その後も白血球数，芽球数が増加し，第120日にはWBC 18870 (Bl 16417, Gr 4312)，Hb 9.1, Plt 3.9×10^4 , ret 0.8となった。第121日よりVP-16, BHACによる化学療法施行し，第129日にWBC 3790 (Bl 900, Gr 120)，Hb 7.0, Plt 2.4×10^4 , ret 0.4にて，ドナーリンパ球輸注(DLI)第2回目を施行した。その後も白血球数，芽球数の増加が続き，化学療法無効，発熱，肺炎，うっ血性心不全，敗血症性ショックにより急性循環不全となり，ステロイド，各種抗生剤，抗真菌剤による治療に反応せず，第231日より間質性陰影が出現し，呼吸不全が進行し，第232日に永眠された。

【臨床上の問題点→病理への検索事項】

- (1) 白血病の広がりはどうであったか，中枢神経浸潤の有無はどうであったか
- (2) 肺炎の原因，肺への白血病浸潤の有無はどうであったか
- (3) 心不全の状態は，肺炎によるか，抗ガン剤によるものはどうであったか

病 理

剖検時、骨髄は高度な過形成を示し、組織学的にはほとんどがN/C比の高い大型芽球で占められていた(図1)。肺は左550 g、右790 gと重量が増加し、びまん性に硬度を増していた。組織学的には肺胞腔内に硝子膜の形成があり、泡沫状の滲出物が散見された。グロコット染色で、泡沫状滲出物中に黒色に染色される類円形の病原体が認められ(図2)、*pneumocystis carinii* 肺炎の像であった。気管支周囲および肺胞壁に異型細胞のclusterが散見され、白血病細胞の浸潤もみられた。肝は1510 gと腫大し、組織学的に異型細胞のclusterが散見され、白血病細胞の浸潤と考えられた。胆管が消失した門脈域が散見され、GVHDの所見と考えられたが、残存する小胆管には空胞変性・壊死などの活動性の炎症所見は認め難く、陳旧性の病巣と考えられた。脾臓にはびまん性に芽球の浸潤が見られた。前頭葉、基底核、中脳、海馬、頭頂葉、視床、橋、小脳歯状核、および延髄でクモ膜下腔に腫瘍浸潤が認められ、延髄・小脳では実質への浸潤を伴っていた。腸間膜、気管周囲、および膈周囲リンパ節に白血病細胞の浸潤がみられた。心臓は360 gで両室の拡張がみられた。組織学的には心筋細胞の核に軽度の大小不同と、核周囲のリポフスチン沈着がみられるのみで、線維化は目立たず、薬剤性心筋炎でみられる

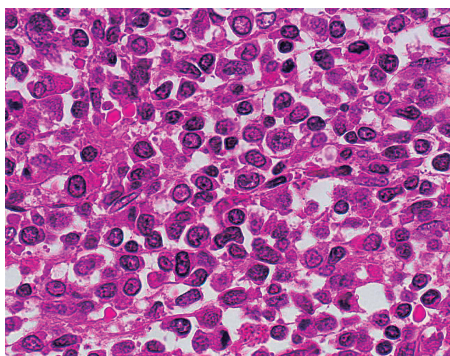


図1

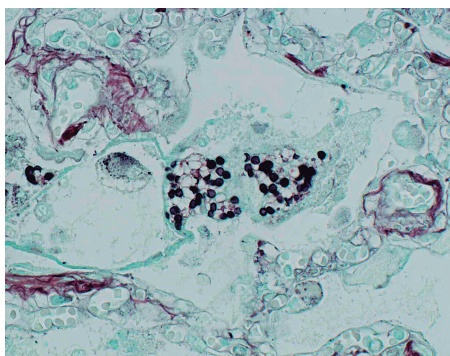


図2

心筋の錯綜配列、出血性壊死は見いだされなかった。心不全の原因は、呼吸状態の悪化による2次的なものと推測された。腎糸球体内のフィブリン血栓が2箇所に見られた。

以上、中枢神経系を含む多臓器への腫瘍浸潤がみられ、腫瘍の進展に伴い、免疫不全から*Pneumocystis carinii* 肺炎を生じたと考えられる。直接死因はカリニ肺炎による呼吸不全と考えられる。

剖検診断

主病変：急性骨髄性白血病(M4)

浸潤臓器：脾、肝、肺、中枢神経系(前頭葉、基底核、海馬、頭頂葉、視床、橋、小脳、延髄、髄膜)、リンパ節(気管周囲、腸間膜、膈周囲)

副病変：1. カリニ肺炎、2. 肝GVHD、3. 心室拡張・心嚢水貯留、4. 腎糸球体内のフィブリン血栓

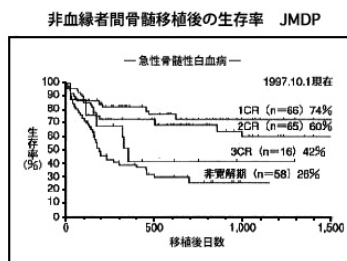
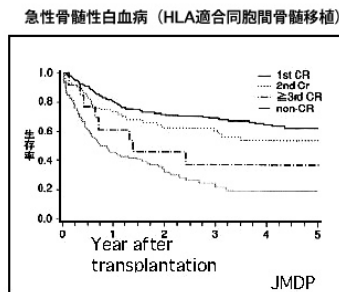
指定発言

本症例の患者は、標準的化学療法により完全寛解後、短期間で再発を来し、非寛解状態で血縁ドナーから同種造血幹細胞移植(allo-SCT)が施行され、移植後早期に死亡された。直接的死因としては病理解剖の結果から、移植後のAML再発が考えられる。図1に示すように、AML非寛解期の移植成績は同胞間・非血縁者間両方で長期生存率20-30%と不良であり、第1寛解期では60%以上と良好である。急性白血病では完全寛解に到達しても 10^9 レベルの白血病細胞が残存しており、治癒を得るためには寛解後の化学療法が不可欠である。寛解後療法として、交差耐性のない抗癌剤による地固め療法やallo-SCT, auto-SCTなどがあるが、化学療法に比してallo-SCTでは移植片対白血病反応により再発率は低いものの早期の移植関連死が多いという問題がある。そこで寛解後は、化学療法を継続するかSCTを行うかの選択が必要になる。AML第1寛解期の移植の適応に関しては明らかなevidenceはなく、今後は予後因子を明らかにして予後不良のAMLを第1寛解期にSCTする層別化治療が必要と考えられる。当科も参加しているJALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) は過去の治療成績の後方視的解析により、予後推定のためのSCORING SYSTEMを作成した(図3)。このSCORING SYSTEMに基づきAML-97研究では第1寛解期における移植の優位性を明らかにする目的で、予後中間・不良群でHLA一致の同胞がいる際はSCTを行い、ドナーのいない際は化学療法で治療するgenetical randomizationを行っている。本例ではHLA一致同胞が存在し維持療法を施行されていたが、予後因子からは中間群と考えられ、早期にallo-SCTを行うことで予後を改善し得た可能性がある。また、AMLでは第2寛解期の移植成績も良好であるため、積極的に再寛解導入療法を行い、寛解状態

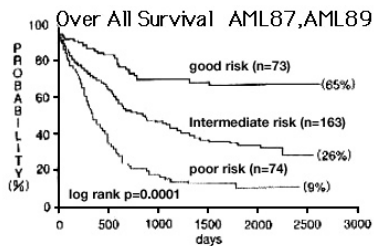
でSCTを行うという選択もあり得たが、化学療法中の再発であり、再寛解を得るのは困難と考えた。

最後に肺に認められたカリニ原虫と病末期の肺炎との関連に関してコメントする。一般的にカリニ肺炎で

は β -Dグルカンが高値を示すが、本例でも病末期に高値になっており、カリニ肺炎がARDS様変化を来したと考えられる。移植後では免疫能が低下しており注意が必要と考えられた。



AMLの予後因子解析



JALSG score (AML87,89,92)

MPO positive blasts>50%	+2
Age<=50	+2
WBC<20000	+2
FAB non M0, M6, M7	+1
PS 0.1.2	+1
No. of Induction 1	+1
Karyotypes t(8;21), inv(16)	+1
Poor risk 0-4	
Intermediate risk 5-7	
Good risk 8-10	

図 3