

内科合同カンファレンス・CPC抄録（平成14年11月21日）



和田秀穂, 定平吉都*, 久保安孝**, 久徳弓子**, 末盛晋一郎,
杉原 尚
川崎医科大学 内科血液部門, *病理学, **内科

突然の呼吸困難症状を呈し、急速に死の転帰に至った慢性骨髄性白血病急性転化の1例

症例呈示

症例：47歳，女性。既往歴，家族歴には特記すべき事項なし。平成12年3月白血球増加症の精査のため川崎医大血液内科を紹介受診。Ph染色体およびM-bcr/abl mRNA陽性で，慢性骨髄性白血病（慢性期）と診断した。血縁者および骨髄バンクにHLA一致ドナーがいなく，インターフェロン（IFN）療法を開始した。治療前の予後因子解析では，巨大脾腫（乳頭線上で22 cm）を認めるも，Sokal score 0.66，Euro score 452で，low-riskであった。IFN α -2b 600万単位/日を投与開始し，6ヶ月後効果判定では，血液学的効果判定で完全寛解であったが，細胞遺伝学的効果判定では，no responseであった。治療開始9ヶ月後になり，腰痛，背部痛が出現し，38℃以上の発熱が持続した。急性転化が疑われ，2回目の入院となった。入院時の所見では，脾腫（乳頭線上で18 cm）を認め，骨髓像は高度過形成で，骨髓芽球（CD7，CD13，CD33，CD34陽性）を30%認め，骨髓性急性転化の所見であった。また骨髓染色体分析では，46,XX,inv(3)(q21 q26), t(9:22)(q34;q11)と，クローン進展が観察された。入院後，ADR-VP療法（ADR + VCR + PSL），DCEM療法（DNR + Ara-C + ETP + 6MP），IA療法（IDR + Ara-C）と3回の寛解導入療法を試みるも，寛解に至らず極めて難治性であった。以後は，対症的に白血球数のコントロールを目的に化学療法を施行した（Fig. 1）。

平成13年9月9日午後6時50分に突然の呼吸困難症状が出現。血圧80~100，心拍数160~170/分，呼吸回数40回/分，体温39.2℃であった。心雑音は頻脈のため不明であり，肺野でラ音は聴取されなかった。リザーバマスク酸素15ℓ条件下での血液ガス分析では，pH 7.34，pCO₂ 19 Torr，pO₂ 60 Torrと著明な低酸素血症を認めた。また心電図検査ではS I Q IIIやV1~V3のT波陰転化を認めなかったが，心臓超音波検査では，右房内に三尖弁逆流シグナルを認め，推定PA圧が65 mmHgと上昇し，右心負荷の所見を呈していた。翌日の午前2時には，さらに血圧が低下（70以下）し，意識障害（レベル300）が出現。午前3時40分心停止，午前6時10分に死亡を確認した。

臨床的考察：

Acute respiratory distress syndromeとしての臨床像を呈した症例である。諸検査から心原性疾患は否定され，肺血栓塞栓症の臨床病態が最も疑われた。症状発現後の血液検査にて，白血球数が前日の13700/ μ l (blast82

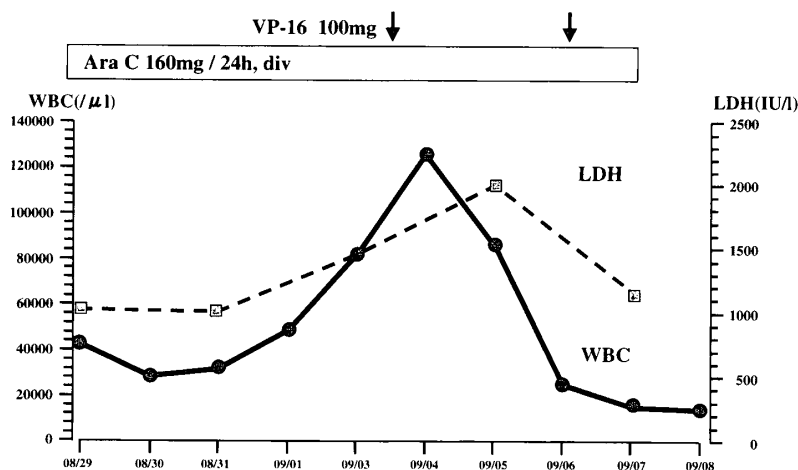


Fig. 1. 臨床経過

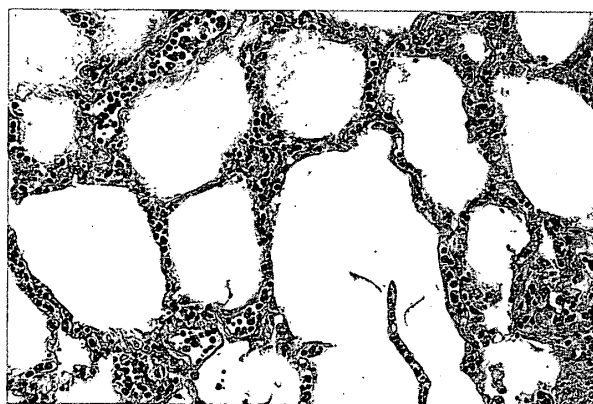


Fig. 2. 肺胞隔壁の毛細血管における leukostasis. (弱拡大)



Fig. 3. 肺胞隔壁の毛細血管における leukostasis. 充満した芽球様細胞を認める. (強拡大)

%) から48800/ μ lに上昇していたことから、pulmonary leukostasisがその原因と考えられた。直ちにAra-C 50 mg, ヘパリン 2000単位の持続点滴を開始したが、呼吸困難症状出現から9時間後に心停止に至った。Pulmonary leukostasisは、多くの場合末梢血白血球数が10万/ μ l以上の白血病症例において報告され、致死的な病態である。しかしながら中には5万/ μ l以下での発症も珍しくなく¹⁾、ICAM-1やVCAM-1などのendothelial activation antigensの関与も指摘されている²⁾。Ara-Cなどの化学療法に加え、leukapheresisの早期導入が治療法として試みられているが、この際に血清乳酸値が微小循環不全のマーカーとして重要視されている。Stemmler³⁾らは、leukapheresisを施行した3例を報告し、血清乳酸値がほぼ正常であった1例のみが救命できたとしている。なお本例は血清乳酸値の測定はなされなかった。

病理所見と考察：

肺は790 gであり軽度のうっ血がみられた。臨床的に最初に疑われた肺血栓症や塞栓症は認められなかった。組織学的には、中小の動脈、静脈、肺胞隔壁の毛細血管内には、好酸性細胞質と核に切れ込みを認める芽球様細胞が充満していた (Figs. 2,3)。このような芽球様細胞は慢性骨髄性白血病の急性転化で認められるもので、脾臓、肝臓、消化管、皮膚を含めたすべての臓器においてみられ、特に脾臓は1430 gと著しく腫大し、被膜直下および内部に梗塞巣がみられた。肝臓は1400 gで、類洞内に芽球様細胞が充満していた。消化管では食道、盲腸、結腸、直腸などで潰瘍化がみられた。組織学的には、粘膜の小血管内には芽球様細胞が充満しており、ショックに伴う循環不全に加えて、leukostasisがこれらの臓器における虚血を引き起こし、潰瘍化の原因となった可能性も考えられる。腎臓においても急性尿細管壊死が見られ、循環不全があったことを示唆している。

以上のように組織学的には全身の血管に芽球様細胞が充満していたが、これは末梢血における芽球様細胞の著増のためであり、呼吸困難が出現するためには、このような末梢血の白血球数の増加のみならず、肺胞隔壁の毛細血管内皮細胞と芽球細胞が接着し血流が低下することが必要と考えられる。すなわち、leukostasisを誘発する何らかの原因が存在し、それが血管内皮細胞に接着因子を発現させた可能性があるが、炎症性サイトカインの増加をもたらし感染症、特に細菌性肺炎などは確認されなかった。また、化学療法直後にpulmonary leukostasisが発症した症例も報告されているが⁴⁾、本症例でもVP-16 (ETP) による化学療法後5日目に発症しており (Fig. 1) 何らかの因果関係があった可能性もある。また白血病細胞自体が血管内皮細胞に接着因子を発現させる機序も考えられている⁵⁾。したがってpulmonary leukostasisを引き起こした原因を明らかにするためには、今後実際の症例において、肺胞隔壁の血管内皮細胞における接着因子の発現を検討することが重要と考えられる。

死因に関してはpulmonary leukostasisによるショックで、多臓器不全が引き起こされたためと考えられた。Table 1に病理解剖所見をまとめた。

Table 1. 病理解剖所見

A) 主病診断
慢性骨髄性白血病急性転化
[浸潤, 転移]
肺, 脾臓, 肝臓, 胃, 消化管, 腎臓, 副脾, 骨髄, 皮膚
B) 副病変
1. Leukostatic pulmonary syndrome
2. 脾梗塞
3. 消化管多発性びらん/潰瘍
4. 腎近位尿細管壊死
5. 膀胱潰瘍
6. 舌潰瘍
7. 副脾

参考文献

- 1) Soares FA, Landell GA, Cardoso MC : Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis : a clinicopathologic study of 16 cases. *Am J Hematol* 40 : 28-32, 1992
- 2) van Buchem MA, Hogendoorn PC, Bruijn JA, Kluin PM : Endothelial activation antigens in pulmonary leukostasis in leukemia. *Acta Haematol* 90 : 29-33, 1993
- 3) Stemmler J, Wittmann GW, Hacker U, Heinemann V : Leukapheresis in chronic myelomonocytic leukemia with leukostasis syndrome : elevated serum lactate levels as an early sign of microcirculation failure. *Leuk Lymphoma* 43 : 1427-1430, 2002
- 4) Wurthner JU, Kohler G, Behringer D, Lindemann A, Mertelsmann R, Lubbert M : Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis: a clinicopathologic report of four cases. *Cancer* 85 : 368-374, 1999
- 5) Stucki A, Rivier AS, Gikic M, Monai N, Schapira M, Spertini O : Endothelial cell activation by myeloblasts : molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 97 : 2121-2129, 2001