

C.P.C.-1999 年第 7 回

骨髓移植後早期に急性心不全をきたし死亡した 急性骨髄性白血病の女児例

(第 596 回 C.P.C. 症例)

小児科症例

東京慈恵会医科大学小児科学講座

内 山 浩 志 宍 倉 章 浩 衛 藤 義 勝

東京慈恵会医科大学病理学講座

羽 野 寛

A 1-YEAR-OLD GIRL WITH ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA WHO DIED SUDDENLY OF ACUTE HEART FAILURE AFTER BONE MARROW TRANSPLANTATION

(Case No. 596 of C.P.C.)

Hiroshi UCHIYAMA, Akihiro SHISHIKURA, and Yoshikatsu ETO

Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine

Hiroshi HANO

Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

We report on a 1-year-old girl with acute myelogenous leukemia (M4Eo). Although patient underwent bone marrow transplantation because chemotherapy was ineffective, she died of acute heart failure 11 days after transplantation. The transplanted bone marrow tissue was obtained from the patient's mother, whose haplotype was compatible with the patient's. Various examinations before transplantation did not reveal any cardiac dysfunction. Autopsy findings suggested acute heart failure. The heart, weighing 105 g, showed marked bilateral ventricular dilatation with unusually conspicuous trabeculations and histologically diffuse atrophy of myofibrils. We believe these findings can be attributed to the cardiotoxicity of the anthracycline anticancer agents and other agents administered before transplantation. Although the efficacy of transplantation could not be evaluated because of the patient's sudden death, autopsy demonstrated that nearly all leukemic cells had disappeared and that the transplanted marrow had survived. The cumulative dose of anticancer agents did not reach levels believed to be cardiotoxic. However, the patient was a female infant. Female sex and age should be considered important risk factors for cardiotoxicity. Procedures allowing precise evaluation of cardiac function will be developed.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2002; 117: 15-21)

Key words: acute myelogenous leukemia, bone marrow transplantation, acute cardiac failure, cardiotoxicity

I. 症 例

症例：1歳11ヶ月 女児

主訴：同種骨髄移植目的

起始・経過：平成8年5月より感冒様症状および下痢が出現し、同6月下旬より頸部リンパ節腫脹を来した。近医受診し、血液検査の結果、白血球7万/ μ l、血小板9万/ μ lであったため、白血病を疑われ、6月27日、東京慈恵会医科大学第三病院小児科に紹介入院となった。来院時、肝臓3cm、脾臓4cmと肝脾腫を認め、MRI、CT (Fig. 1)、Gaシンチグラムで耳介下部より上縦隔に至る連続性の占拠性病変を認めた。骨髄穿刺所見 (Table 1, Fig. 2, 3)で、芽球58%、好酸球11.5%、芽球の特殊染色はペルオキシダーゼ染色陽性、特異的エステラーゼ染色 (Naphthol AS-D chloracetate) 弱陽性、非特異的エステラーゼ染色 (α -naphthyl acetate) 陽性 (フッ化ソーダで阻害あり)、さらに骨髄細胞のモノクローナル抗体による表面抗原解析 (Table 2) にてCD7, CD14, CD33 陽性であったことより、腫瘤形成型の急性骨髄性白血病 (M4Eo) と診断した。7月10日より東京小児ガン研究グループ (TCCSG) M96-14 (M4-M6) に従い治療開始し、寛解導入療法および強化療法1コース終了後に完全寛解を確認したが、2コース終了後、頸部リンパ節腫脹で再発、その後、第3コース施行したが反応なく、11月27日より

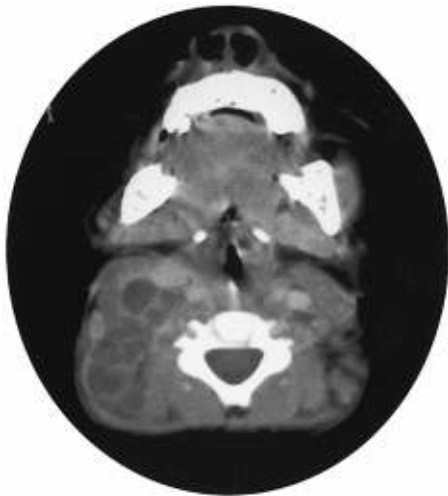


Fig. 1. Image of upper cervix portion on CT scan.

Table 1. Initial bone marrow findings

Blast	58%
Neutrophiles	9%
Promyelocyte	1.50%
Myelocyte	0.50%
Metameyloctye	1.50%
Band	3.50%
Segmented	2%
Eosinophil	11.50%
Basophil	0%
Lymphocyte	17%
Monocyte	3%
Erythroblasts	1.50%
M/E ratio	52.3

Chromosome

46, XX, t (9; 12) (p2?4; p1?2)

Histochemistry

myeloperoxidase 65% positive

nonspecific esterase (α -NB)

69% positive

specific esterase (ASD)

21.5% positive

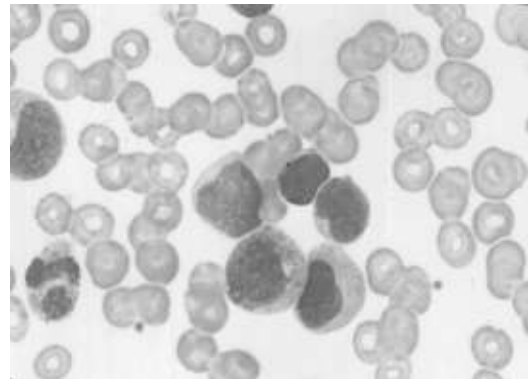


Fig. 2. Bone marrow findings (Wright stain).

TCCSG L95-14neoHEX プロトコールに変更した。平成1月14日の骨髄穿刺にて、芽球7%とTCCSG L95-14neoHEX 寛解導入療法後も非寛解であり、通常の化学療法では寛解導入不能と判断し、同種骨髄移植目的で当院当科転院となった。

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

入院時身体的所見：全身状態良好、身長79cm、体重13.9kg、BSA 0.57m²、呼吸音および心音に異常は認めない。肝を2cm弾性軟に触知するが脾腫は認めない。頸部・腋窩および鼠頸部のリン

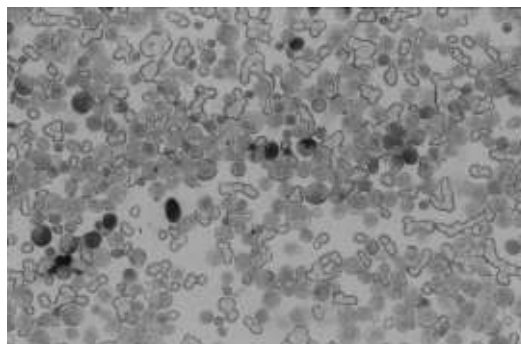


Fig. 3. Bone marrow findings (Doubling staining of esterase).

Table 2. Analysis of bone marrow cells by monoclonal antibodies

CD1	0.2%
CD2	12.6%
CD3	10.5%
CD4	2.7%
CD5	8.5%
CD7	36.6%
CD8	8.7%
CD10	1.2%
CD13	12.3%
CD14	36.3%
CD19	4.6%
CD20	3.0%
CD33	76.8%
HLA-DR	12.1%

パ節腫脹を認めない。

入院時検査所見: Tables 3, 4

入院後経過: Fig. 4

骨髓移植前チェックではとくに感染所見はなく、心エコーにて Ejection Fraction 67%, ECG および ¹²³I 心筋シンチでも異常を認めなかった。移植前処置は、busulfan+VP-16+cyclophosphamide を用いた。移植片対宿主病 (GVHD) 予防は cyclosporin A 3 mg/kg/day の持続静注に short term methotrexate を併用した。3月7日、ハプロタイプ・ミスマッチ (Table 5) の患児の母より同種骨髓移植を施行した。本骨髓移植は非寛解時であり、その後の治療を考慮し採取した 1/2 量の骨髓細胞を凍結保存した。ドナー、患児ともに血液型が A 型であったため無処置で 4.4×10^8

Table 3. Initial laboratory findings (1)

WBC	4,300/mm ³	GOT	19 IU/L	Cl	111 mEq/l
Hb	10.9 g/dl	GPT	19 IU/L	Na	143 mEq/l
Ht	34.0%	LDH	357	K	3.7 mEq/l
RBC	$337 \times 10^4/mm^3$	T. Bil	0.3 mg/dl	Ca	9.0 mg/dl
PLT	$16.2 \times 10^4/mm^3$	ALP	635 IU/L	Pi	4.9 mg/dl
ret	3.9%	γ GTP	28 IU/L	Mg	2.1 mg/dl
PT	94%	CK	42 IU/L	CRP	0.0 mg/dl
APTT	37 sec	T.P.	5.4 g/dl	IgG	377 mg/dl
Fibrinogen	306 mg/dl	Alb	3.8 g/dl	IgA	21 mg/dl
TT	57%	BUN	5 mg/dl	IgM	30 mg/dl
HPT	68%	Cr	0.2 mg/dl	C ₃	12 mg/dl
Protein C	54%	UA	5.4 mg/dl	C ₄	4.3 mg/dl
				CH ₅₀	38.3 U/ml
				Ferritin	680 ng/ml
				β_2 M	2.0 ug/ml

Table 4. Initial laboratory findings (2)

Adenovirus (CF)	<4x
Parainfluenza virus type 3 (HI)	32x
Herpes zoster virus IgG (EIA)	2.8 (±)
Rubella IgG (EIA)	5.2 (+)
Herpes simplex (CF)	<4x
Cytomegarovirus IgG (EIA)	5.8 (+)
Mumps IgG (EIA)	<2 (-)
RS virus (CF)	<4
EB virus VCA IgG (FA)	10x
EB virus EBNA (FA)	<4
Measles IgG (EIA)	6.0 (+)

個/kg の骨髓有核細胞を輸注した。CMV 抗体価は、患児陽性、ドナー陰性であったため移植後の血小板輸血は CMV 陰性血小板を用いた。

移植前処置開始直前(2月24日)より発熱し、頸部リンパ節腫脹および白血球数増加、CRP、LDH の上昇が出現したが、移植後 day 1 には消失した。一方、day 1 より出血性膀胱炎を発症したが大量補液および止血剤の投与で対処し軽快傾向となった。また、この頃より水分バランスがプラスに傾き、利尿剤の併用が必要となり、肝臓は肋骨弓下 3~4 cm と腫大傾向であった。day 3 より発熱、CRP の上昇が認められ、敗血症を疑い抗生剤を使用した。白血球は day 8 の 15 個/ μ l が最低で、day 10 には 109 個/ μ l、day 11 には 200 個/ μ l と上昇に転じた。末梢血中の白血球分画は好中球優位であったが、一部に未熟な芽球の混在が認められた。また、day 8 頃より口内炎が高度となり、疼痛のため経口摂取がまったく不能で腸内殺菌も困難となった。そこで経鼻チューブを挿入したが、患児

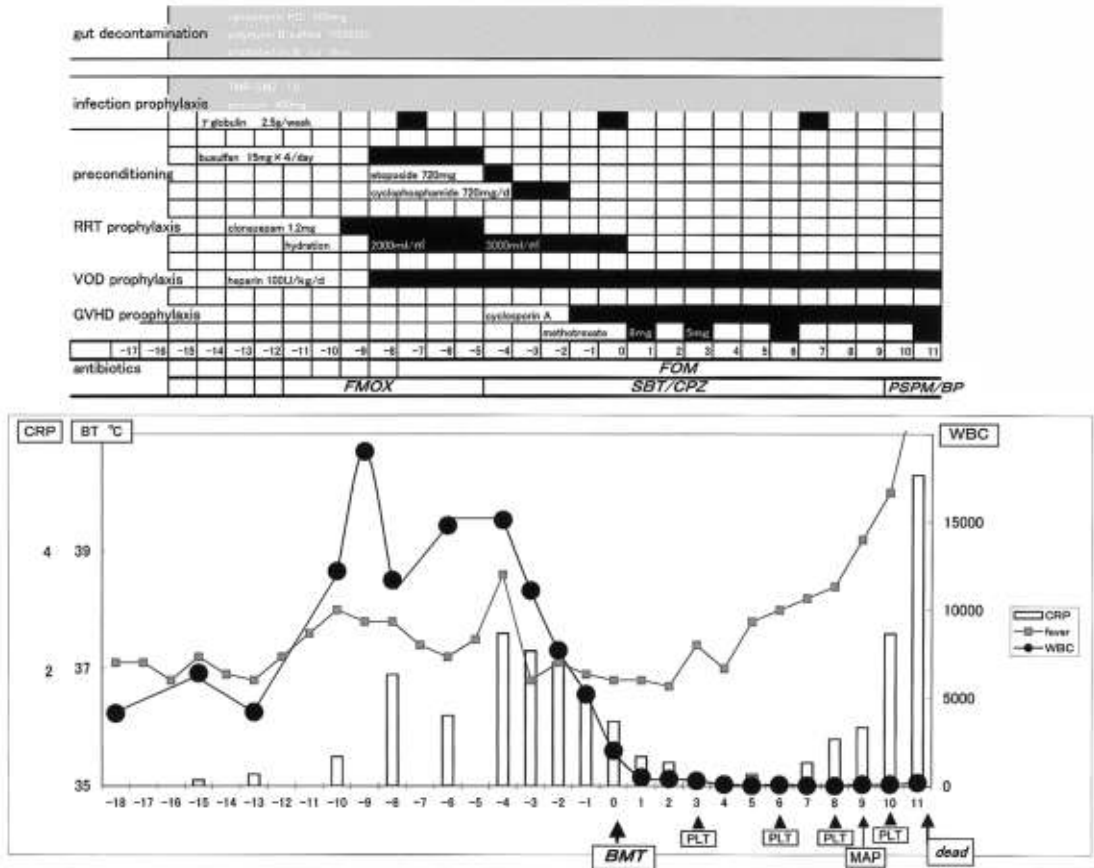


Fig. 4. Clinical course

Table 5. HLA typing of the patient's family members

	father		mother		patient	
A Locus	A26 (10)	A24 (9)	A26 (10)	A2	A26 (10)	—
B Locus	B35	B44 (12)	B35	B51 (5)	B35	—
C Locus	Cw3	—	Cw3	—	Cw3	—
DR Locus	DR4	DR6	DR4	DR9	DR4	—

の安静が保てずチューブを自己抜去するため day 10 よりモルヒネによる鎮静を通常量の 10 mg で開始した。しかしながら不穏状態が続くため day 11 からは 30 mg/day までモルヒネの増量が必要であった。増量時に軽度呼吸抑制が認められたが、一過性であり血圧の変化も認められなかった。day 11 (3月18日)午後8時30分頃、特に前兆なく突然に心停止し、続いて呼吸停止したため、直ちに挿管し人工呼吸を開始し蘇生を行ったが全く反応が認められなかった。蘇生開始後約1時間30

分頃、しばらく反応を認め一時 HR150/min 程度となったが、その後は徐々に、HR 低下し再び蘇生に反応することなく午後11時30分死亡を確認した。

病理解剖所見：死後9時間30分で解剖が開始された。患児はステロイド治療の影響によると思われる肥満、満月様顔貌を示していた。皮膚に出血、黄疸は認めない。

先に6月29日に行われたリンパ節生検の像を Fig. 5 に示すが、リンパ節は M4 と診断された核

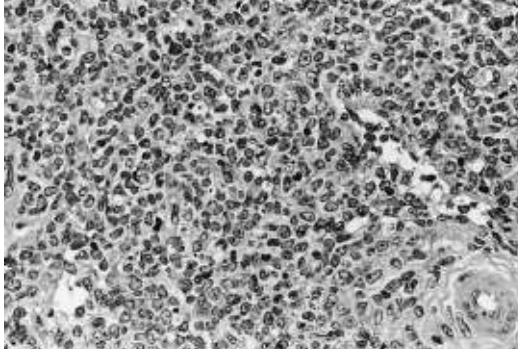


Fig. 5. Histology of the lymph node biopsy shows proliferation of leukemic cells with irregular configuration of nuclei (HE).

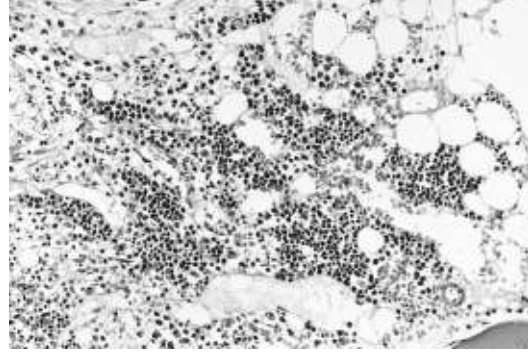


Fig. 7. The bone marrow tissue. Erythroid cells form large erythron (HE).

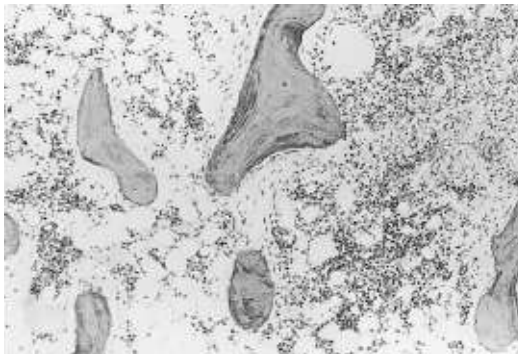


Fig. 6. Histology of the bone marrow demonstrates unevenly distributed hematopoietic cells (HE).

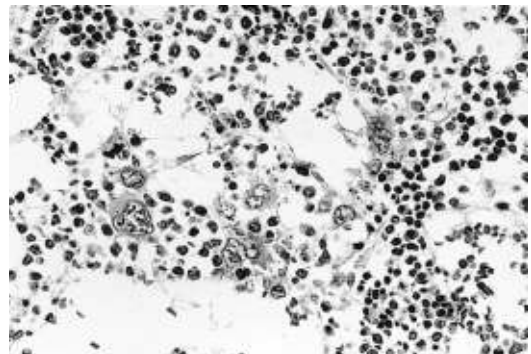


Fig. 8. Megakaryocytes aggregates in the bone marrow (HE).

形不整の目立つ白血球細胞により部分的に置換されていた。

剖検による骨髄の所見であるが、肉眼的に脊椎は薄茶色を呈し赤味に乏しい。大腿骨は灰白色調を示していた。いずれも細胞成分の減少が窺える。組織学的には脊椎、大腿骨、胸骨、腸骨、肋骨のいずれも類似の組織像を示していた。すなわち造血巣が小巣状散在性の分布を示すところから、それらが融合拡大しつつさらに大きな造血巣形成に至る階梯である (Fig. 6)。造血巣には基本的に3造血系列が見出されるが、細胞の構成比率は正常とはかなり異なっていた。赤芽球系が最も優勢で、十分大きなエリスロンを作って随所に分布していた。これに対して顆粒球系の細胞密度は明らかに低く、しかも幼若系が主体で成熟系が少ない (Fig. 7)。巨核球は分布が不均等であり、殆ど見出されない領域の一方では、集簇して出現している所があった (Fig. 8)。このように骨髄では骨髄幹細胞

の生着、分化増生を裏付ける像を示しているが、顆粒球系細胞の立ち上がりの悪ことが特に指摘でき、また血小板産生が十分でなかったことは、肺、胸膜、肝被膜、膀胱、胃などの出血となって反映されていたと思われる。一方組織学的に認め得る明らかな白血球細胞の残存はなかった。また骨髄には軽度の淡い線維化、出血、血漿漏出など造血の場の傷害が加わっていたが、強力な化学療法の割には軽度であった。

他の間葉系臓器である脾およびリンパ節についてである。脾臓は43gであり、腫大していた。治療の影響によって白脾髄を構成するリンパ球は殆ど消失していた。赤脾髄には軽度のマクロファージの増生がみられるが、白血球細胞の浸潤は見られない。リンパ節も高々米粒大の大きさで、白血球細胞の浸潤はなかった。

患児は突然心停止を来しそれが死につながった。心臓は105gと肥大しており、両心室の拡張が著しい。左心室内腔は肉柱の海綿状化を伴って球

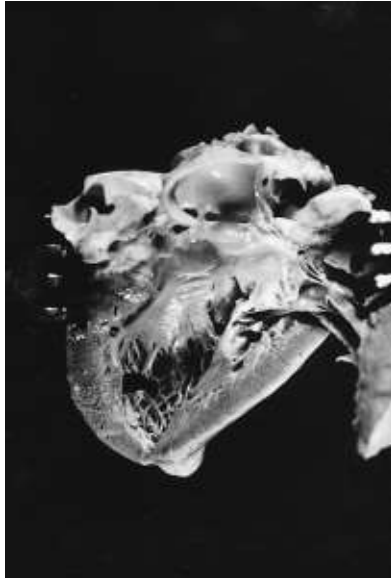


Fig. 9. The heart demonstrate marked dilatation of the left ventricle with a more conspicuous trabeculated appearance of its wall.

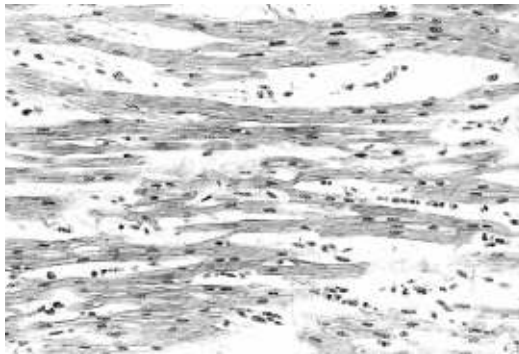


Fig. 10. Histology of the heart shows conspicuous atrophy of the muscle fibers (Masson's trichrome stain).

状化していた (Fig. 9)。両心室不全を示唆する像である。組織像は甚だ印象的である。心筋線維はび慢性に萎縮しており、線維の淡明化も見られた (Fig. 10)。筋線維間質は拡大し浮腫が目立つ。この変化は特に右心室壁に強く発現しており、脱落による心筋線維密度低下は著しい。この心筋線維の際立った変化のため、心室壁は当然、それにかかる張力を支えきれなくなり、心室腔は拡張へと向かわなければならなかった。この心筋線維の萎縮を引き起こしたのは、経過の中から心毒性のある、アントラサイクリン系抗癌剤、サイクロスポリンなどの薬物と推定されるが、これによる蛋

白合成障害などが重要視される。

ここでステロイド治療による障害にも触れておく。満月様顔貌についてはすでに述べたが、そのほか肝臓のび慢性小ないし中滴性肝細胞脂肪化と副腎皮質の高度萎縮が指摘できる。

このような心臓の不安定な状況下に発生した急性心不全による循環不全は、高度の肺水腫(左 115 g, 右 147 g)と急性腎腫脹(左 105 g, 右 98 g)、脳浮腫をもたらしていた。

なお脳出血、明らかな感染症は認められなかった。

II. 考 察

M4 の亜型としての M4 with abnormal eosinophil (M4Eo) は、骨髓中に形態異常を有する好酸球が非赤芽球系細胞の 5% 以上を占めるものであり、inv(16) という特異的な染色体異常を有することが多いとされている。その予後は一般的に寛解に入りやすく良好とされているため¹⁾、小児 AML 共通プロトコールでは low risk 群であり骨髓移植の適応ではないとされている。しかし、本症例は、寛解後早期に再発を認め、その後完全寛解導入不能であったため、同種骨髓移植を行った。本症例が治療抵抗性であったのは、初診時頸部から縦隔にかけて巨大な腫瘤が存在したことと M4Eo にみられる inv(16) という染色体異常が認められず、典型的な M4Eo とは異なる特殊な病型であったためと考えられた。

骨髓移植は、ハプロミスマッチの母親の骨髓を用いて行われたが、患児の HLA がホモタイプであり、拒絶方向の危険性はあるが、移植片対宿主病方向の危険性は少ないと考え非寛解時の骨髓移植としては、適当と判断し施行した。しかし、移植後早期に突然死という転帰となり移植生着ならびに効果は判定することができなかった。

一般的に、骨髓移植の早期死亡は、現在では 5% 以下とされており²⁾、原因としては、急性 GVHD、感染症、治療による VOD、心毒性、血液毒性による出血などがあげられる³⁾。間質性肺炎をはじめとする感染症は、骨髓移植開始当初は死因の多くを占めていたが、TBI の分割照射、抗サイトメガロウイルス高力価 γ グロブリンの予防投与、アシクロビル、サイトメガロ陰性輸血、ガンシクロビ

ル、ペンタミジン等の導入により、今日では成人移植例を含めても発症率は21%にまで減少している⁴⁾。したがって、現時点では、原病の再発、進行を除いた場合、急性GVHDおよび治療毒性特に心毒性が移植後早期の大きな問題点と考えられる。本症例は、急激な経過であったため、臨床的には脳出血の可能性が考えられたが、病理解剖の結果、治療関連心毒性による急性心不全が死因と判明した。心毒性をもつアントラサイクリン系の薬剤は、急性骨髄性白血病のキードラッグの一つであり移植前に使用されていることが多い。一般的に、daunomycinは700 mg/m²以上⁵⁾、mitoxantronは100~160 mg/m²以上⁶⁾で心毒性が発現するとされている。さらに、移植前処置として用いられたcyclophosphamideも投与量依存性に心毒性を認め100 mg/kg以上で出現するとされている。本症例は、移植前までにmitoxantronが45 mg/m²、daunomycinが100 mg/m²と決して多い量ではないが、cyclophosphamideが120 mg/kg使用されているため、移植前のアントラサイクリン系薬剤の心毒性と重なった可能性が考えられる。また、アントラサイクリン系抗がん剤の心毒性を高める要素として、5歳以下⁷⁾、女児が報告されており⁸⁾、いずれも本症例に合致する。しかし、移植を経験する患児においては、本症例より大量の心毒性薬剤は、ほとんどの場合使用されており、事実、骨髄移植前に行われた心電図、心エコー、ホルター心電図、心筋シンチでも異常は認められず、移植前に心筋障害を予知することは難しかったと思われる。最近、De Wolfらはドブタミン負荷エコーを検討した結果、23名のうち85%が異常を示したと報告しており⁹⁾、このような心筋障害を鋭敏に検出する新たな方法の開発が今後の課題と思われた。

文 献

- 1) Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. AML-BFM Study Group. *Blood* 1990; 75: 1932-40.
- 2) 矢部善正. 小児癌の治療における同種骨髄移植の進歩と今後の発展. *小児がん* 1991; 28: 693-8.
- 3) Uchiyama H, Hoshi Y, Shishikura A, Kamijo M, Iyori H, Urashima M, et al. Improvement with time of the results of stem cell transplantation in children in a single institution. *Jikeikai Med J* 1999; 46: 69-79.
- 4) 柴田弘俊. 同種骨髄移植日本の動向. *今日の移植* 1991; 4: 7-12.
- 5) Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard MW, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. *Am J Med* 1977; 62: 200-8.
- 6) Dukart G. Cardiac events in patients receiving mitoxantrone. *PharmaLibri* 1984; 65: 64-74.
- 7) Sallan SE, Clavell LA. Cardiac effects of anthracyclines used in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a 10-year experience. *Semin Oncol* 1984; 11 (Suppl 3): 19.
- 8) Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1738-43.
- 9) De Wolf D, Suys B, Maurus R, Benoit Y, Verhaaren H, Matthijs D, et al. Dobutamine stress echocardiography in the evaluation of late anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Pediatr Res* 1996; 39: 504-12.