

寛解期に発症した髄膜白血病の一例検例

岡山赤十字病院臨床検査部病理

園 部 宏

同 小児科

高 原 和 夫・依 田 忠 雄

岡山大学医学部第2病理学教室

安 田 英 己・小 川 勝 士

(昭和53年7月6日受稿)

緒 言

近年、各種制癌剤の開発・化学抗癌療法の確立に基づき、急性白血病の寛解導入・維持が可能となり、長期生存例が増加して来た。しかし、そのような症例の増加に伴って、寛解期あるいは経過中に発症する種々の合併症が、患者の予後の面からも、重要な問題として位置を占めるようになって来た^{1)~4)}。中枢神経系における白血病の合併もそのような問題の一つである。

最近、我々は小児の急性白血病の寛解期に発症した髄膜白血病 Meningeal leukemia の症例を剖検する機会を得たので、剖検所見を中心に、また若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：3才・男児。家族歴および既往歴：特になし。患者は満期安産にて誕生。現病歴：昭和52年2月中旬に38~40℃の発熱が数日続き、次第に熱は下降したが、その後微熱は続いた。2月末より皮膚に点状出血が出現した。3月初旬より顔色が悪くなり、やがて肝脾腫・リンパ節腫大もみられるようになり、3月17日岡山赤十字病院小児科に入院した。入院時現症および経過：栄養はやや貧。顔面は蒼白。浮腫や黄疸はないが、結膜・口腔粘膜は貧血著明。両腋窩・そ径部に大豆大までのリンパ節を触知。硬度は幾分増強。皮膚では軀幹・四肢に点状斑状

の出血が多数みられた。心・肺には理学的所見なし。腹部では、肝を2横指、脾を1横指触れ、共に硬度は増強していたが、表面平滑であった。入院時の主な検査成績は表1に示す通りであった。表2と表3のごとく、血液学的検査で、末梢血に3%、骨髓に94.6%のリンパ芽球が認められ(写真1)、急性リンパ性白血病と診断された。直ちに輸血およびPrednisone・Vincristineの投与が開始された。抗癌療法開始5週後の4月末より末血・骨髓共に病的細胞はみられなくなり、寛解状態で6月中旬に退院した。以後、Prednisone・Vincristine・6-Mercaptoprineを用いて外来コントロールを行っていたが、経過は良好であり、7月末にはPrednisoneを中止した。しかし、8月下旬に発熱・咽頭痛・咳がみられ、肺にう音が聴かれるようになったので再入院した。加療により軽快したが、9月24日頃より食欲不振・頭痛・嘔吐がみられるようになった。眼底所見には異常がなかった。その時の髄液検査成績は表4に示す通りで、細胞診はClass Iであった。臨床診断は無菌性髄膜炎であった。しかし、その後も頭痛・嘔吐は頑固に続き、全身的にも次第に悪化を来し、10月23日突然意識消失・呼吸停止を来した。以後、レスピレーターにて呼吸管理を行っていたが、回復することなく11月1日死亡した。経過中、けいれん・四肢のまひは認められなかった。

剖検所見(剖検番号1220)

身長は98cm。栄養はやや不良。皮膚は蒼白で、背

表 1 入院時の主な検査成績

尿	末梢血	出血時間(分)	4.00
蛋白(±)	赤血球(/mm ³) 220×10 ⁴	凝固時間(分)	10.00
糖(—)	血色素(g/dl) 5.0	血清蛋白	
ウロビリノーゲン(+))	ヘマクリット(%) 15.0	総蛋白(g/dl) 6.7	
沈査	白血球 5000	Al (%) 42.2	
赤血球 0	桿球(%) 2	α ₁ -gl (%) 6.2	
白血球 2-3	分葉球(%) 6	α ₂ -gl (%) 10.7	
上皮 0-1	リンパ球(%) 83	β-gl (%) 19.6	
便	異型リンパ球(%) 1	γ-gl (%) 21.0	
潜血(—)	単球(%) 8	A/G 0.73	
虫卵(—)	好酸球(%) 0	GOT (U) 31	
血沈(1時間mm-2時間mm)	好塩基球(%) 0	GPT (U) 8	
140-160	血小板(/mm ³) 0.9×10 ⁴		

表 2 末梢血液像(入院後の経過)

	3月19日	3月28日	4月26日	5月30日	6月13日	8月8日	9月17日	10月24日	10月31日
赤血球(/mm ³)	280×10 ⁴	326×10 ⁴	340×10 ⁴	458×10 ⁴	470×10 ⁴	356×10 ⁴	383×10 ⁴	459×10 ⁴	372×10 ⁴
血色素(g/dl)	6.9	10.2	10.1	13.0	12.6	9.4	10.8	13.2	10.4
ヘマクリット(%)	20.9	25.7	28.2	37.8	39.4	28.3	32.0	40.9	32.6
白血球(/mm ³)	4500	1900	7600	10200	12000	4200	5690	4900	2300
前骨髄球(%)	1	0	0	0	1	0	0	0	0
骨髄球(%)	1	0	0	0	0	0	0	0	1
桿球(%)	4	0	12	12	7	0	5	23	55
分葉球(%)	3	18	10	35	47	29	28	69	10
リンパ球(%)	85	75	76	58	37	69	38	8	18
異型リンパ球(%)	2	5	0	2	2	0	15	0	6
単球(%)	0	0	2	4	5	0	13	0	0
好酸球(%)	0	0	0	0	1	0	1	0	0
好塩基球(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球(%)	3	2	0	0	0	0	0	0	0
血小板(/mm ³)	(—)	1.6×10 ⁴	12.4×10 ⁴	10.0×10 ⁴	9.2×10 ⁴	(—)	21.0×10 ⁴	(—)	24.2×10 ⁴

表 3 骨髓(胸骨)像(入院後の経過)

	3月19日	5月30日	9月1日	10月28日
有核細胞数(/mm ³)	(—)	(—)	9.0×10 ⁴	2.5×10 ⁴
赤芽球系(%)	0	25.4	39.2	53.6
顆粒球系(%)	0.8	42.8	40.4	30.0
その他				
単球(%)	0	3.2	3.0	0.8
リンパ球(%)	4.6	28.4	17.0	21.2
異型リンパ球(%)	0	0.2	0	1.0
リンパ芽球(%)	94.6	0	0	0

部に径1 cm大の出血巣が1カ所みられた。結膜・口腔粘膜は貧血が著明であったが、炎症所見はなかった。表在リンパ節は触知されず、浮腫もなかった。

脳は重量1850 gと著明に腫脹し、変性・浮腫が高度で、軟らかく典型的な Respirator brain の様相を呈した。髄膜はほぼ全体にわたってびまん性の充血・混濁・肥厚がみられ、所々に出血巣も散見された。組織学的には、脳実質全体にわたって変性・浮腫を伴う虚血性変化がみられた。髄膜は高度に浮腫状で、血管は強くうっ血・拡張し、少数の好中球・大食細胞を混じえながら小型でリンパ球様乃至幾分大型の異型性を示す病的細胞が、血管周囲のみならず髄膜全体にわたり高度びまん性に浸潤していた。

(写真2)。また一部では白血病細胞が Virchow-Robin 腔から実質にも浸潤していた(写真3)。

これに反し、脊椎骨・胸骨・肋骨等の剖面はいずれも正常な赤色髄を呈し、組織学的にも白血病細胞の浸潤はなく、細胞密度・造血像は共に著変がなかった(写真4)。脾は110 gと腫大していたが、剖面には異常がなかった。リンパ節は表在性のものも深部のものも共に病的な腫大を示したものはなく、剖面も正常であった。組織学的にも脾・リンパ節は共に各々の固有構造を保っており、白血病細胞の浸潤もみられなかった。肝臓は790 gで、剖面は黄褐色を呈してやや混濁し、小葉像は不明瞭であった。脾臓は尾部の一部に局限して実質の充血・出血がみられ、周囲に脂肪組織壊死を伴っていた。頭・体部は異常がなかった。胃はかなり拡張し、中等量のコーヒー残渣様の液を容れており、体部粘膜にはびらん・点状出血が散見された。肺臓は左190 g、右200 gで、共に淡赤紫色を呈し、肋膜下に多数の点状出血がみられた。剖面では、主に下葉にやや境界不明瞭な小充血・出血巣が散見され、気管支粘膜の充血もみられ、比較的初期の気管支肺炎の像であった。心臓は80 gで、心外膜に少数の点状出血をみる他には著変はなかった。腎臓は左50 g、右45 gで、共に紫褐色を呈し、剖面では皮髄の境界は不明瞭で実質の混濁がみられた。腎盂・尿管は両側共に異常がなかったが、膀胱は三角部粘膜下に強い出血が認められた。副腎は左右共に3 gで、剖面で皮質は黄色を呈していたが、幾分菲薄であった。甲状腺・下垂体には著変がなかった。睪丸も両側共異常はみられなかった。尚、剖検時に行われた骨髓・脾・リンパ節・肝のスタンプ(ギムザ染色)標本にも白血病細胞は認められなかった。

病理解剖主要診断

1. 寛解期に発症した髄膜白血病(急性リンパ性白血病化学療法後の状態)
2. 出血傾向(胃、膀胱、皮膚等)および貧血
3. 初期の気管支肺炎
4. 肝・腎の実質変性

考 按

今日まで髄膜白血病(M.L.)を含め中枢神経系を侵した白血病に関して多くの報告がみとめられるが、^{11,12}その発症機序について未だ不明な点が多く、推測の域を出ない。^{11~15}しかし、M.L.には臨床的にいくつか特徴のあることが知られている。^{4~8}即ち、本症はほぼ急性白血病に特有な合併症であり、その中でも急性リンパ性白血病(A.L.L.)の経過中に発症することが最も多く、他の型の急性白血病には比較的少ない。年令的には成人より小児に圧倒的に多いといわれる。性差については、ないとする報告もあるが、男性に多いとする報告がかなりみられる。報告により多少異なるが、例えば Shaw 等(1960)⁸の急性白血病150剖検例の臨床病理学的検討によると、M.L.は150例中25例に認められている。その23例がA.L.L.で残りの2例は急性骨髄性白血病であり、その他の型にはみられていない。年令的には25例中22例が小児であり、成人は3例に過ぎなかった。男性22例に対し、女性は3例であった。小児の22例だけに限ってみると、1例をのぞく21例がA.L.L.であった。性別では男児が20例、女児が2例と男児がほとんどで、全体を通じてみてもA.L.L.の男児が25例中19例と高い割合を占めている。自験例も3才・男児のA.L.L.の経過中に発症したM.L.であった。

ところで、M.L.の主要症状は脳圧亢進の為のものが主体といわれ^{5~8}、食欲不振・悪心・嘔吐・頭痛等が高頻度に認められる。まひ・けいれんも伴うことがある。また時に“Hypothalamic syndrome”としての食欲の異常亢進・体重増加等を来すこともある⁸。うっ血乳頭は比較的良好にみられる所見ではあるが、全例に認められるわけではない。自験例では、経過中に悪心・嘔吐・頭痛が頑固に続いたが、けいれん・まひ・体重増加・うっ血乳頭はなかった。

いうまでもなく、M.L.の臨床的な確定診断は髄液細胞診により白血病細胞を証明することである¹³。その診断率は高いといわれる一方、M.L.であっても時に病的細胞が証明されないことがあるといわれる。その理由としては、髄液中に病的細胞が脱落して来

表 4 髄液検査成績 (入院後の経過)

	9 月 27 日	10 月 12 日	10 月 20 日	10 月 24 日
細胞数	354/3	143/3	723/3	49/3
リンパ球 (%)	50	71	66	90
嗜細胞 (%)	45	22	28	7
好中球 (%)	2	3	6	3
有尾リンパ球 (%)	3	4	0	0
蛋白 (mg/dl)	14	13	29.5	31.0
糖 (mg/dl)	80	18	45	150
細胞診 (パパンニコロー)	class I	class I	(-)	(-)

ない時期の場合、あるいは病的細胞が髄液中に出ていても何らかの原因によりその細胞形態が充分保たれなかった場合に病的細胞がリンパ球として分類されてしまう可能性等が挙げられている。^{6), 13), 14)} 自験例では数回におよぶ髄液検査で、蛋白の増加・リンパ球主体の細胞増多は決まって認められたが、病的細胞の証明は出来ておらず、その時点では無菌性髄膜炎と診断されている。従って、急性白血病の経過中に M.L. が疑われる場合には、特に自験例のように A.L.L. の小児の場合にはなおのこと、髄液検査を頻回に行ない、出来るだけ早期に白血病細胞の証明に努めることが極めて重要であると思われる。

M.L. は急性白血病の発病時・寛解期・増悪期のいずれの場合にも発症して来るが、かなりの頻度で寛解期に発症し、しかもそれが死因となり得るということは銘記されるべきである。^{1), 3), 6), 14)} 本症で寛解期に発症した症例の多くは、6-M.P・Vincristine 等の代謝拮抗剤を主体に治療がなされたものであるといわれる。^{5), 6)} その理由としてはこれらの抗癌剤の脳関門系を通過する割合が少ないことが挙げられている。^{6), 8), 12), 13)} 一方、Prednisone の併用は M.L. の予防あるいは治療にも効果があるといわれる。自験例では、A.L.L. の診断確定後より Prednisone・Vincristine・6-M.P. の投与により血液学的な寛解導入・維持がなされ、経過良好であったが、Prednisone 中止後しばらくして自験例の M.L. の発症が起ったことは興味深いことのように思われる。

ところで、Mathé 等 (1966)¹⁵⁾ は通常の末梢血・骨髓の血液学的検査では“完全寛解”期である白血病患者 31 名を対象に、濃縮して集めた末梢血白血球像、6 カ所の骨髓像、髄液細胞診、肝・腎・辜丸の生検、骨髓生検を行ない、白血病細胞の有無を検討している。それによると、上記のように精細な検索

を行ってみると、“完全寛解”とされていた 31 名中 12 名に、一カ所以上の部位に病的細胞を認めており、その半数の 6 名が早期に再発を来したと報告している。一方、残りの 19 名はいずれの検索でも病的細胞は陰性であり、早期再発はそのうちの 1 名に過ぎなかったとし、“完全寛解”期の患者の広範かつ精力的な検索の重要性を強調している。

急性白血病において、抗癌療法による寛解導入・維持が可能となり、長期生存例が増加している今日では、M.L. に限らず寛解期における髄外白血病 Extramedullary leukemia の発症の予防あるいは早期診断・治療は、感染・出血等の他の合併症の場合と同様、今後益々重要な問題となるであろう。

^{1)~3)}

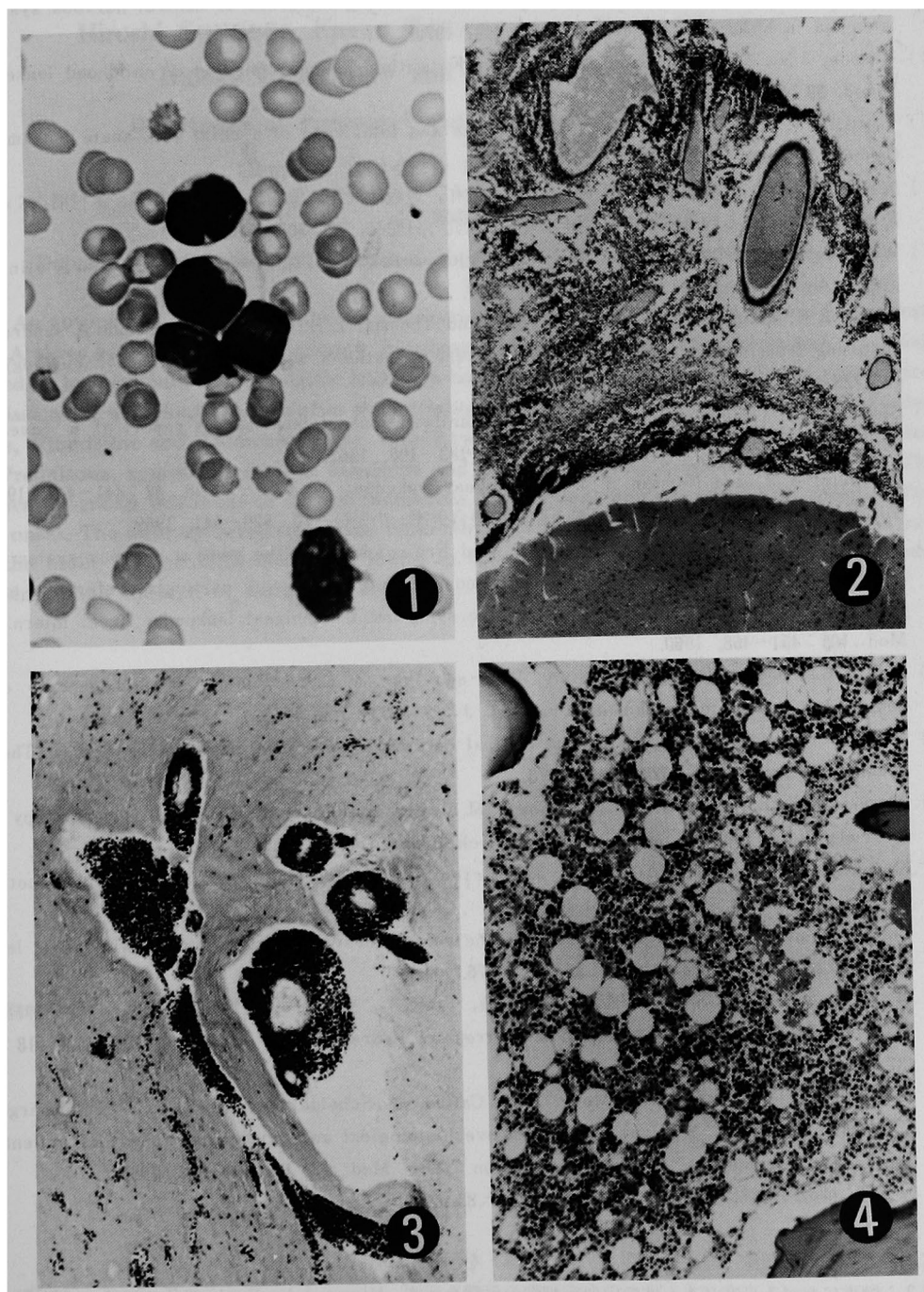
結 語

発熱・貧血・皮下出血・肝脾腫をもって発病した 3 才男児の急性リンパ性白血病の寛解期に発症した髄膜白血病 Meningeal leukemia の一部検例を報告した。

患者は治療により経過良好であったが、寛解導入約 5 カ月後に頭痛・嘔吐を来し、次第に悪化して 2 カ月後に死亡したが、血液学的には末期まで寛解状態であった。剖検では、骨髓・脾・リンパ節をはじめ諸臓器に白血病浸潤はみられなかったにもかかわらず、髄膜には全体にわたり白血病細胞の強い浸潤が認められた。

従来予後不良であった急性白血病において、寛解導入・維持にもとづく長期生存例が増加している今日でも、真の完全寛解の判定に慎重を期し、特に脳関門系が存在する中枢神経系が薬剤効果から逸脱する可能性に留意すべきであることを強調した。

園部宏他論文附図



文 献

- 1) Evans, A.E., Gilbert, E.S. and Zandstra, R.: The increasing incidence of central nervous system leukemia in children; *Cancer*, **26**: 404-409, 1970.
- 2) Simone, J.V., Holland, E. and Johnson, W.: Fatalities during remission of childhood leukemia; *Blood*, **39**: 759-770, 1972.
- 3) Viatti, T.J. and Ragab, A.H.: Complications and total care of a child with acute leukemia; *Cancer*, **35**: 1007-1014, 1974.
- 4) 塙喜之, 長尾大, 月本一郎, 三間屋純一, 新保敏和, 豊坂比沙子, 黒住浩子, 三杉和章, 木村清次: 小児急性白血病における合併症とその対策に関する研究; *日児誌*, **79**: 503-516, 1975.
- 5) Wells, C.E. and Silver, R.T.: The neurologic manifestations of the acute leukemia, A clinical study; *Ann. Intern. Med.*, **46**: 439-449, 1957.
- 6) Shaw, R.K., Moore, E.W., Freireich, E.J. and Thomas, L.B.: Meningeal leukemia. A syndrome resulting from increased intracranial pressure in patients with acute leukemia; *Neurology*, **10**: 823-833, 1960.
- 7) Steffy, J.M.: The central nervous system manifestations of leukemia. A report of 6 cases with meningeal involvement; *J. Pediatr.*, **60**: 183-190, 1962.
- 8) Hardisty, R.M. and Norman, P.M.: Meningeal leukemia; *Arch. Dis. Child.*, **42**: 441-447, 1967.
- 9) 植田穰, 高畑豊: 急性白血病にみられる中枢神経合併症; *小児科*, **10**: 529-541, 1969.
- 10) Moore, E.W., Thomas, L.B., Shaw, R.K. and Freireich, E.J.: The central nervous system in acute leukemia. A postmortem study of 117 consecutive cases, with particular reference to hemorrhages, leukemic infiltrations, and the syndrome of menigeal leukemia; *Arch. Intern. Med.*, **105**: 451-468, 1960.
- 11) West, R.J., Graham-Pole, J., Hardisty, R.M. and Pike, M.C.: Factors in pathogenesis of central-nervous-system leukemia; *Br. Med. J.*, **3**: 311-314, 1972.
- 12) Price, R.A. and Johnson, W.W.: The central nervous system in childhood leukemia, I. The arachnoid; *Cancer*, **31**: 520-533, 1973.
- 13) Aaronson, A.G., Hajdu, S.I. and Melamed, M.R.: Spinal fluid cytology during chemotherapy of leukemia of the central nervous system in children; *Am. J. Clin. Pathol.*, **63**: 528-537.
- 14) Kuo, A.H.-M., Yataganas, X., Galicich, J.H., Fried, J. and Clarkson, B.D.: Proliferative kinetics of central nervous system (CNS) leukemia; *Cancer*, **36**: 232-239, 1975.
- 15) Calvo, W. and Hoelzer, D.: Involvement of the central nervous system in rats with acute leukemia L-5222; *Acta Hematol.*, **55**: 28-35, 1976.
- 16) 藤本孟男, 新博行, 岸田邦雄, 武弘道, 宮崎澄雄, 合屋長英, 神宮賢一, 大竹久, 松浦啓一: 小児神経系白血病の予防的治療, 頭蓋放射線照射と Methotrexate, Hydrocortisone による効果; *臨床血液*, **18**: 137-144, 1977.
- 17) Mathé, G., Schwarzenberg, L., Mery, A.M., Cattani, A., Scheider, M., Amiel, J.L., Schlumberger, J.R., Poisson, J. and Wajcner, G.: Extensive histological and cytological survey of patients with acute leukemia in "complete remission"; *Br. Med. J.*, **1**: 640-642, 1966.
- 18) 佐野豊: 神経解剖学, 第1版, 南山堂, 東京, P.83, 1974.

写真1: 入院時の骨髄像。白血病細胞(リンパ芽球)を示す。May-Giemsa 染色, $\times 1000$ 。

写真2: 髄膜における高度びまん性の白血病細胞の浸潤を示す。Hematoxylin-Eosin 染色, $\times 40$, (剖検)。

写真3: Virchow-Robin 腔および脳実質への白血病細胞浸潤を示す。Hematoxylin-Eosin 染色, $\times 100$, (剖検)。

写真4: 骨髄。ほぼ正常な像を示し, 白血病細胞の浸潤はみられない。Hematoxylin-Eosin 染色, $\times 100$, (剖検)。

Meningeal leukemia occurring during hematological remission

An autopsy

Hiroshi SONOBE*, Kazuo TAKAHARA, Tadao YODA**,
Hideki YASUDA*** and Katsuo OGAWA*****

Department of Pathology* and Department of Pediatrics**

Okayama Red-Cross Hospital, Okayama

and

Department of Pathology, Okayama University Medical School*, Okayama**

An autopsy of meningeal leukemia developing during hematological remission was reported. A three-year-old boy with anemia, hepatosplenomegaly and lymphadenopathy was diagnosed as having acute lymphoblastic leukemia based on hematological data. The hematological remission started about a month after the initiation of anticancerous chemotherapy with Prednisone, Vincristine and 6-Mercaptoprine. About two months after the ceasing of administration of Prednisone, symptoms such as headache and vomiting become gradually more severe. The clinical diagnosis was made as aseptic meningitis. The patient expired about two months after the onset. The autopsy revealed intense leukemic infiltration in the entire meninges and a part of the brain, but no infiltration was found in the other organs including the bone marrows, spleen, lymph nodes, liver, testis, etc., at all.