

●症 例

前縦隔腫瘍として発症し急速に進行した 骨髄性/natural killer 性前駆細胞急性白血病の1例

高橋 鴻志^a 五十嵐 朗^b 會田 康子^a
岸 宏幸^a 井上 純人^b 渡辺 昌文^b

要旨：症例は40代男性。前縦隔腫瘍の精査のため当院を受診した。確定診断前であったが呼吸状態が悪く、原発不明癌として化学療法を開始した。局所麻酔下の腫瘍生検では確定診断には至らなかった。腫瘍の縮小を認めていたが、末梢血液中に異型細胞が出現したため骨髓穿刺を行い、骨髄性/natural killer 性前駆細胞急性白血病と診断された。寛解導入療法を行ったが敗血症と脳出血により永眠された。本疾患は縦隔に節外病変を作る希少な疾患である。縦隔腫瘍として呼吸器内科医が初診医になることが想定され、鑑別疾患の一つとして留意する必要がある。

キーワード：前縦隔腫瘍、骨髄性/natural killer (NK) 性前駆細胞急性白血病

Anterior mediastinal tumor, Myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia

緒 言

骨髄性/natural killer (NK) 性前駆細胞急性白血病はわが国で17例しか報告のないきわめて希少な疾患である。縦隔に節外病変を作ることが多く、縦隔腫瘍として呼吸器内科医が初診医になることが考えられる。今回我々は前縦隔腫瘍による気管狭窄の状態を受診し、組織生検では診断がつかず原発不明癌として治療したが、後に骨髄性/NK 性前駆細胞急性白血病と診断された1例を経験したので報告する。

症 例

患者：40代、男性。

主訴：呼吸困難・咳嗽。

家族歴：母 脳腫瘍（詳細不明）、妹 神経線維腫症1型・十二指腸消化管間質腫瘍。

既往歴：頸椎骨折、クモ膜下出血、逆流性食道炎。

生活歴：喫煙なし、機会飲酒、粉塵曝露なし、イヌ飼育。

現病歴：20XX年秋から咳嗽が出現、改善しないため

A 医院を受診した。胸部単純X線写真で胸水貯留と上縦隔腫瘍の指摘あり、B 病院を紹介された。同院での胸部CTで、前縦隔腫瘍と心嚢液貯留・両側胸水貯留を認められ、早期の精査・加療が必要と考えられたため、当院紹介、入院となった。

入院時現症：意識清明、体温37.2℃、脈拍112回/分、血圧141/99mmHg、SpO₂ 91~96% (O₂ 3Lカヌラ)。眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜貧血なし、頸部リンパ節触知せず。胸部：気道狭窄音あり、肺野に明らかなラ音なし。心雑音なし。腹部：平坦・軟、グル音正常、圧痛なし、神経学的異常所見なし。

入院時検査所見（表1）：血算では白血球数・分画の異常はなく、貧血は認めなかった。血液生化学検査ではCRP 2.7mg/dLと軽度の炎症所見を認めるのみで、ほかに肝機能や腎機能の異常は認めなかった。腫瘍マーカーはCEA 1.26ng/mL、CYFRA 0.5ng/mL未満、ProGRP 27.0pg/mL、NSE 10.9ng/mL、sIL-2R 595U/mLと、sIL-2Rのみ軽度上昇を認めた。HCG<0.1mIU/mL、AFP 2.3ng/mLと基準値内であった。

入院時胸部単純X線写真（図1）：両側の胸水貯留と縦隔の拡大を認めた。

入院時胸部造影CT（図2）：前縦隔に90mm大の腫瘍を認めたほか、両側の胸水貯留と心嚢液貯留を認めた。腹部・骨盤部には異常所見を認めなかった。

入院後の臨床経過：入院時より腫瘍による高度の気管狭窄があり（図2）、確定診断前に窒息する可能性が高い状態であった。入院当日、前縦隔腫瘍の確定診断のため、

連絡先：五十嵐 朗

〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2^b

^a 山形県立新庄病院内科

^b 山形大学医学部内科学第一（循環・呼吸・腎臓内科学）

講座

(E-mail: akigaras@med.id.yamagata-u.ac.jp)

(Received 19 Mar 2019/Accepted 6 Nov 2019)

表1 入院時血液検査・胸水検査所見

| | | | | | |
|---------------|----------------------------------|--------|-------------|---------|--------------|
| 血液検査 | | BUN | 11 mg/dL | 胸水検査 | |
| WBC | $7.38 \times 10^3 / \mu\text{L}$ | Cre | 0.62 mg/dL | TP | 4.2 g/dL |
| Neut | 73.6 % | 尿酸 | 7.2 mg/dL | LDH | 303 U/L |
| Lymph | 14.2 % | Na | 138 mmol/L | Glucose | 88 mg/dL |
| Mono | 8.1 % | K | 4.5 mmol/L | CEA | 0.63 ng/mL |
| Eosino | 3.3 % | Cl | 96 mmol/L | ADA | 36.9 U/L |
| Baso | 0.8 % | CRP | 2.7 mg/dL | ヒアルロン酸 | 16,400 ng/mL |
| RBC | $5.11 \times 10^6 / \mu\text{L}$ | CEA | 1.26 ng/mL | 細菌培養 | |
| Hb | 14.2 g/dL | SCC | 0.7 ng/mL | 一般細菌 | 陰性 |
| Ht | 44.7 % | CYFRA | <0.5 ng/mL | 抗酸菌 | 陰性 |
| Plt | $51.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ | ProGRP | 27.0 pg/mL | 細胞診 | 疑陽性 |
| TP | 8.1 g/dL | NSE | 10.9 ng/mL | | |
| Alb | 4.0 g/dL | sIL-2R | 595 U/mL | | |
| T-bil | 0.9 mg/dL | HCG | <0.1 mIU/mL | | |
| AST | 17 U/L | AFP | 2.3 ng/mL | | |
| ALT | 16 U/L | | | | |
| LDH | 248 U/L | | | | |
| ALP | 274 U/L | | | | |
| γ -GTP | 62 U/L | | | | |



図1 入院時胸部単純X線写真。心陰影の拡大、縦隔の拡大、両側の胸水貯留を認める。

CTガイド下針生検を試みたが呼吸困難が強く仰臥位で安静を保つことができず施行できなかつた。ベッド上から動くことができずperformance status (PS) 4の状態であった。呼吸状態改善のため第3病日に全身麻酔と経皮的心肺補助下に気管ステントを留置した。術中に腫瘍生検も行う予定であったが呼吸状態が不安定であったため行わなかつた。その後も呼吸循環の状態が不安定であり、第7病日に病室内で超音波ガイド下に縦隔腫瘍針生検を施行した。血液検査の結果(表1)から肺癌や悪性リンパ腫、胚細胞腫瘍の可能性は低いと考えられた。病理組織検査の結果が出るまでの間に全身状態がさらに悪化することが予想されたため、確定診断前ではあったが患者と家族に十分な説明をしたうえで、第8病日より原発不明癌としてドセタキセル(docetaxel: DTX) 100mg/

body (60mg/m²)による化学療法を開始した。針生検の組織はほとんどが壊死組織であり診断がつかなかつたため、第13病日に傍胸骨切開による外科的生検を行った。迅速病理検査で小円形細胞腫瘍との結果を得たが、壊死組織が多く確定診断には至らなかつた。化学療法により腫瘍は著明な縮小を示し、これに伴って呼吸状態は安定が得られたため、第56病日に気管ステントを抜去した。カルボプラチン(carboplatin: CBDCA) 720mg/body (AUC5)+パクリタキセル(paclitaxel: PTX) 360mg/body (200mg/m²)で4コース化学療法を行い、腫瘍はさらに縮小した(図3)。PTX 360mg/body (200mg/m²)単剤に変更し2コース化学療法を行った。第202病日に縦隔腫瘍の再増大を認め(図3)、血液検査で末梢血液中に異型細胞の出現を認めた。骨髓穿刺を行ったところヘマトキシリン・エオジン(hematoxylin-eosin: HE)染色で骨髓像は明らかな過形成性を示し、増殖していた細胞は未熟・未分化な芽球様の細胞であった(図4)。骨髓の免疫染色では、CD34, CD7, CD56, TdTが陽性となり、骨髓性/NK性前駆細胞急性白血病と診断された(図4)。化学療法開始前の超音波ガイド下針生検の検体について病理学的に再検討したところ、CD34, CD7, CD56が陽性であった(図5)。前縦隔腫瘍は骨髓性/NK性前駆細胞急性白血病の節外病変であったと考えられた。第215病日より血液内科にてイダルビシン(idarubicin: IDR)とシタラビン(cytarabine: Ara-C)による寛解導入療法を開始した。末梢血の芽球については陰性化が得られたが、ミトキサントロン(mitoxantrone: MIT)とAra-Cによる地固め療法中に敗血症と脳出血をきたし、第275病日

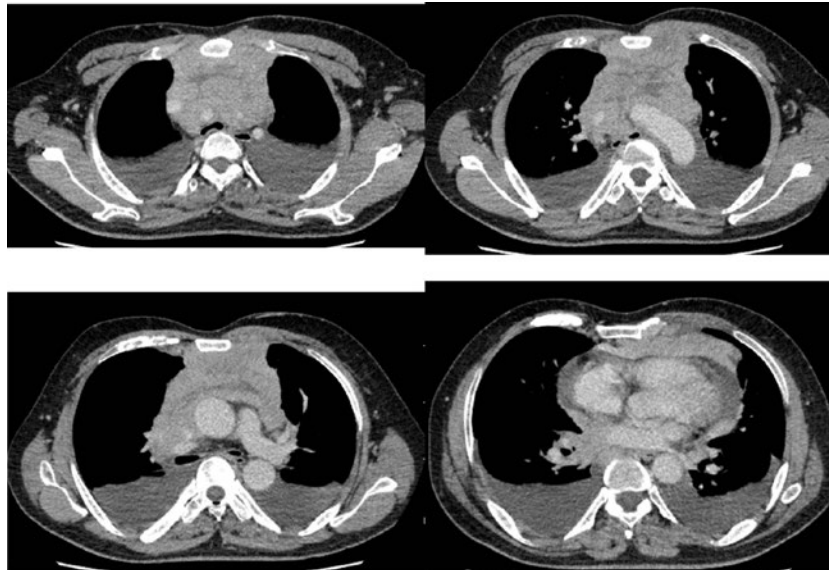


図2 入院時胸部造影CT. 前縦隔に90mm大の腫瘤を認め、気管は腫瘤によって狭窄していた。両側の胸水貯留と心嚢液貯留を認めた。

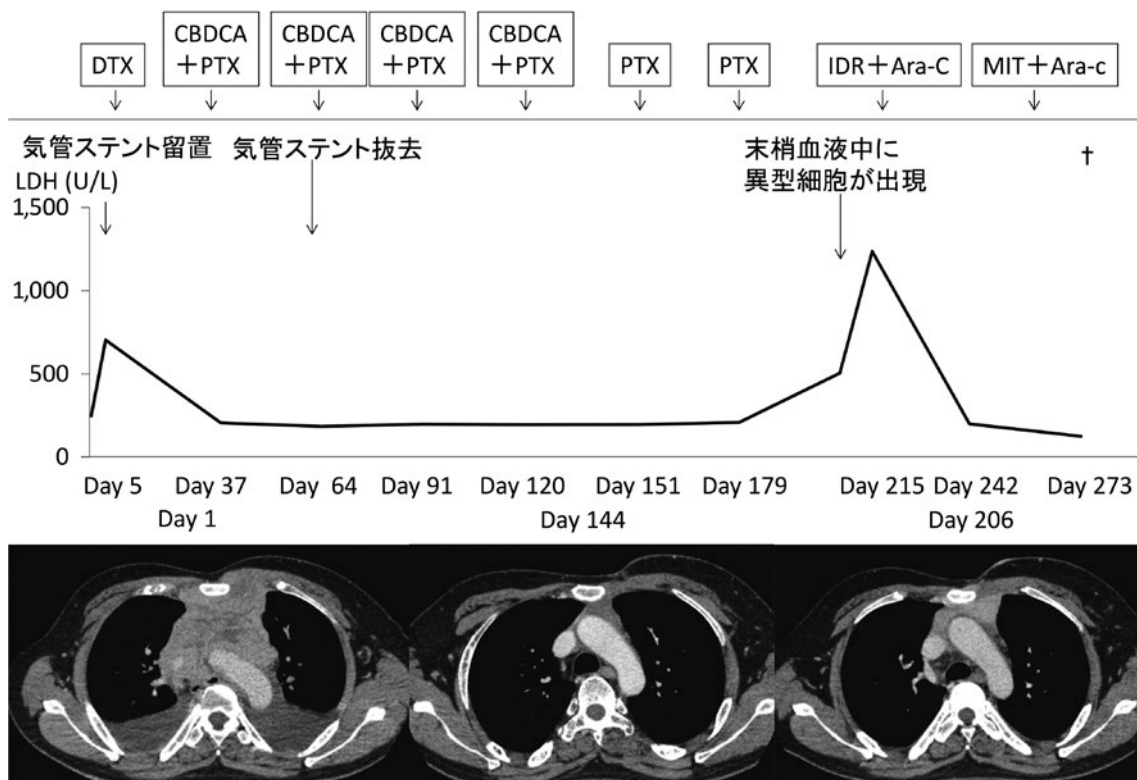


図3 治療経過. DTX docetaxel, CBDCA : carboplatin, PTX : paclitaxel, IDR : idarubicin, Ara-C : cytarabine, MIT : mitoxantrone.

に永眠された。家族の同意を得られず病理解剖は行わなかった。

考 察

我々は、前縦隔腫瘍として発症し急速に進行した骨髄性/NK性前駆細胞急性白血病の1例を経験した。縦隔腫

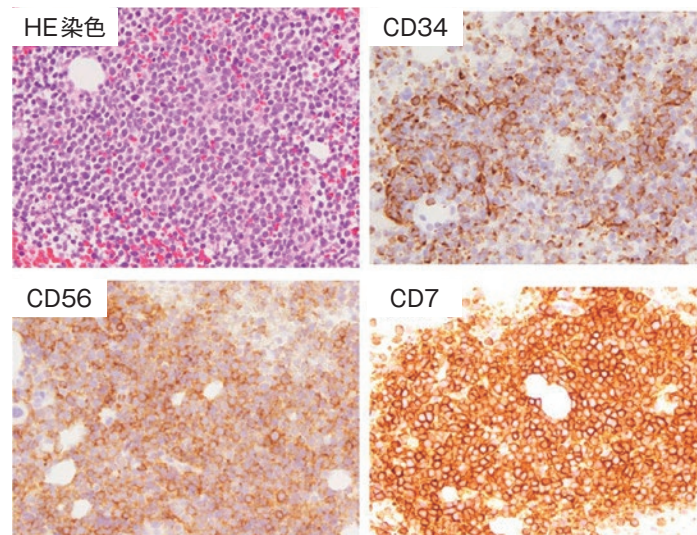


図4 骨髄の組織所見. ヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin-eosin : HE) 染色では芽球様の細胞が著明に増加していた. CD34陽性, CD56陽性, CD7陽性であった.

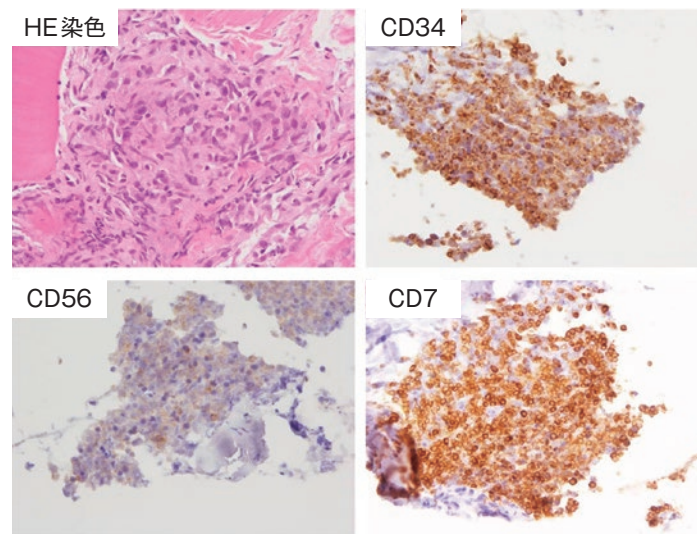


図5 超音波ガイド下針生検の組織所見. HE染色ではほとんどの組織が壊死組織であった. 一部に腫瘍組織を認めた. CD34陽性, CD56陽性, CD7陽性であった.

瘍の頻度は、胸腺腫瘍（約40%）が多く、次いで神経原性腫瘍（約15%）、先天性嚢胞（約15%）、胚細胞性腫瘍（約10%）、リンパ性腫瘍（約5%）、甲状腺腫瘍（約5%）、その他（約10%）とされている¹⁾。確定診断にはCTガイド下針生検による組織学的検索が必要となるが、病理学的に正確な診断を行うには十分量の検体が必要となるため、胸腔鏡、縦隔鏡、開胸による生検が推奨される²⁾。本症例においても、当初CTガイド下針生検を試みたが症状が強く安静を保てず施行できなかった。超音波ガイド下針生検と傍胸骨切開による外科的生検を行ったが確定

診断には至らなかった。その理由としては、超音波ガイド下針生検では十分な組織量を得られなかったこと、腫瘍の増大速度が速く壊死を起こしている腫瘍細胞が多かったこと、傍胸骨切開による外科的生検で得られた組織検体については化学療法後の組織であったため壊死を起こしていたことが考えられた。

組織形態として小円形細胞腫瘍をとる腫瘍としては、一般に小細胞癌、悪性リンパ腫、Ewing肉腫が挙げられる³⁾。本症例では、原発不明癌として化学療法を6コース行った時点で末梢血液中に異型細胞が出現し、骨髄穿刺

にて骨髄の免疫染色では、幹細胞マーカーであるCD34、T細胞系のマーカーであるCD7、未分化なT細胞系のマーカーであるCD56、TdTが陽性となり、骨髄性/NK性前駆細胞急性白血病と診断された。骨髄性/NK性前駆細胞急性白血病はSuzukiらにより提唱されたNK前駆細胞由来と考えられる疾患群である⁴⁾。その白血病細胞は、光顕ペルオキシダーゼ染色陰性で、CD7⁺CD56⁺myeloid antigen⁺のphenotypeをもつ。成熟NK細胞性腫瘍の特徴であるアズール顆粒やcytotoxic moleculeの発現、Epstein-Barrウイルスの関与はない。リンパ節腫大等の髄外白血病が高頻度にみられ、縦隔に病変を作ることもある。急性骨髄性白血病の化学療法が有効であるが、再発が多く予後不良であるという臨床的特徴を有している。わが国では17例しか報告されていない希少な疾患である⁵⁾⁶⁾。骨髄性/NK性前駆細胞急性白血病と診断された後に、超音波ガイド下針生検で得られた組織の免疫染色を行ったところCD34、CD7、CD56が陽性であった。病理医と検討を行ったが、同組織はほとんどの部分が壊死組織であったことと本疾患は非常に稀な疾患であることから、超音波ガイド下針生検を行った時点で、本疾患の診断をつけるのは困難であった。急性白血病の髄外病変の検出にPET/CTが有効であったとの報告もある⁷⁾が、本症例では呼吸状態が悪くPET/CTを行うことはできなかった。

今後前縦隔腫瘍の患者をみた場合に本疾患を鑑別に挙げるためにどのような点に注意すべきか放射線科医、病理医と検討を行った。本症例のCT画像の特徴としては、心大血管を圧排しmass effectを伴いながら広範囲に増殖しているものの、血管の間隙に沿った進展が基本であり大きさのわりには静脈閉塞をきたしていない点や腫大リンパ節は両側肺門に対称性に存在し大きいわりに均等、分葉状で癒合傾向がある点、前縦隔のbulky massは中心造影不良部位があり変性を示すが、肺門リンパ節の変性は乏しい点が挙げられる。これらの画像所見は過去の症例報告⁸⁾の画像所見とも一致するようであった。このような特徴をもつ前縦隔腫瘍の患者をみた場合は造血器腫瘍の可能性を念頭におくことが診断につながる可能性がある。病理組織においては本疾患の形態学的な特徴として、N/C比が高い、結合性の乏しい腫瘍細胞で、核クロマチンが繊細であることが挙げられる。免疫染色の観点からはCD56陽性の小円形細胞腫瘍はNK細胞の腫瘍または小細胞癌であり診断の根拠とはなる。しかしCD56の免疫染色は特異度が低く、信頼性が高くないことが問題となる。骨髄性/NK性前駆細胞急性白血病では本症例のように生検検体において壊死組織が多く、免疫染色を含めた病理学的なアプローチは難しい可能性が高い。画

像所見から検体採取の前に造血器腫瘍が疑われた場合には、flow cytometryで細胞表面抗原を調べることで診断につながるかもしれない。

本症例は、化学療法開始時点では病理組織診断がついていなかったが、病状の進行による生命の危険があったことから、患者と家族に十分説明し納得してもらったうえで、原発不明癌として化学療法を開始した。原発不明癌は、画像所見や腫瘍マーカー、病理組織所見などにより予後良好群と予後不良群に分類される。予後不良群においてはプラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法が推奨されている⁹⁾。本症例は原発不明癌の予後不良群に分類された。CBDCAとPTXの併用療法が検討された。化学療法開始時にはPS 4の状態であり化学療法を行うかどうか検討されたが、患者と家族とも治療を強く希望され確定診断前であったが治療を行う方針となった。しかし全身状態が悪く併用療法に耐えられないと判断し、同じタキサン製剤のDTXの単剤療法を行った。1コース投与後に奏効し全身状態も改善したため、2コース目以降でCBDCAとPTXの併用療法を行い、さらに奏効が得られた。骨髄性/NK性前駆細胞急性白血病に対してプラチナ製剤とタキサン製剤を投与したという報告は我々が調べた限りは認められなかった。

今回我々は、前縦隔腫瘍として発症し急速に進行した骨髄性/NK性前駆細胞急性白血病の1例を経験した。縦隔腫瘍は呼吸器内科医が初診医になることが多いと考えられる。骨髄性/NK性前駆細胞急性白血病は節外病変として縦隔に病変を作ることが報告されており、骨髄性/NK性前駆細胞急性白血病を縦隔腫瘍の鑑別疾患の一つとして留意する必要がある。また縦隔腫瘍では十分な組織を得られない場合も多く、できる限り確実に組織がとれる方法を放射線科医師、外科医師と検討し生検を行い、診断のため臨床情報と病理組織所見について病理医との密接な検討が必要と考えられた。

本論文の要旨は、第104回日本呼吸器学会東北地方会(2017年3月、仙台)で報告した。

謝辞：山形大学医学部病理診断学講座 山川光徳教授と榊澤崇允先生、同講座の先生には、本症例の病理所見についてご教授いただいたことに深く感謝いたします。山形大学医学部放射線医学講座 鹿戸将史教授、渡會文果先生には、本症例の画像所見についてご教授いただいたことに深く感謝いたします。英文抄録をEditage (<https://www.editage.jp>)に校正していただきました。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 正岡 昭, 他. 呼吸器外科学 改訂3版. 東京: 南山堂. 2003; 297-8.
- 2) 平井恭二. 縦隔腫瘍の診断と治療. 日医大医学会誌 2011; 7: 113-8.
- 3) 石田 剛. 小型円形細胞腫瘍. 長谷川 匡, 他編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍. 東京: 文光堂. 2011; 161-75.
- 4) Suzuki R, et al. CD7⁺ and CD56⁺ myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia: a distinct hematolymphoid disease entity. *Blood* 1997; 90: 2417-28.
- 5) 鈴木律朗. myeloid/NK cell precursor acute Leukemia その後: CD7⁺CD56⁺AML M0とCD56⁻AML M0, CD7⁺CD56⁺AML M1-M7の比較. *血腫瘍* 2000; 41: 287-8.
- 6) Suzuki R, et al. The clinical characteristics of CD7⁺CD56⁺ acute myeloid leukemias other than M0. *Int J Hematol* 2010; 91: 303-9.
- 7) Cribbe AS, et al. Extramedullary disease in patients with acute myeloid leukemia assessed by ¹⁸F-FDG PET. *Eur J Haematol* 2013; 90: 273-8.
- 8) 卜部省悟, 他. Myeloid/Natural killer (NK) cell precursor acute leukemiaの1例. *診断病理* 2001; 18: 403-6.
- 9) 日本臨床腫瘍学会編. 原発不明がん診療ガイドライン 2010年版. 2010; 59-61.

Abstract

A case of myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia rapidly progressed having presented as an anterior mediastinal tumor

Koshi Takahashi^a, Akira Igarashi^b, Yasuko Aida^a, Hiroyuki Kishi^a,
Sumito Inoue^b and Masafumi Watanabe^b

^aDepartment of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Shinjo Hospital

^bDepartment of Cardiology, Pulmonology, and Nephrology, Yamagata University Faculty of Medicine

This case involves a man in his forties. An anterior mediastinal tumor was detected by a previous doctor who he had visited because of cough, and he was referred to our hospital for examination. A tracheal stent was inserted, as the trachea had narrowed because of the tumor. Although the diagnosis had not yet been confirmed, his respiratory condition was unfavorable, and chemotherapy was initiated immediately. A tumor biopsy was performed, and the result was a small round cell tumor; this did not help to confirm the diagnosis. After chemotherapy, the tumor shrank; however, tumor re-growth was observed. Because atypical cells were observed in the peripheral blood, he visited the Division of Hematology in our Department of Internal Medicine. As a result of examination, he was diagnosed with myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia. Remission induction therapy was administered, but sepsis occurred, and the patient died. Myeloid/NK cell precursor acute leukemia is a rare disease that involves the formation of extranodal lesions in the mediastinum. It is assumed that respiratory physicians are first to examine mediastinal tumors for the possibility of myeloid/NK cell precursor acute leukemia. Myeloid/NK cell precursor acute leukemia needs to be noted as a differential diagnosis of mediastinal tumors.