

症例報告

骨髄壊死を伴った悪性リンパ腫の1症例

中林容子, 近藤 学, 富永貴元, 篠原健次, 亀井敏昭¹⁾

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大崎77 (〒747-8511)

山口県立総合医療センター病理¹⁾ 防府市大崎77 (〒747-8511)

Key words : 骨髄壊死, 悪性リンパ腫

和文抄録

72歳, 男性が発熱, 腰痛, 全身倦怠感を訴えて来院した. 患者は6年前に他院にて瀰漫性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断され化学療法にて寛解に導入されたが, 5年後リンパ腫は再発し再度の化学療法にて部分寛解に導入された. 当院初診時の検査所見では貧血, LDH, sIL-2Rの著増, D-dimerの増加を認めた. 骨髄穿刺, 骨髄生検にて壊死細胞のみ採取された. MRIでは脊椎椎体はT1で巣状にlow intensityを呈した. 感染症は否定的であった. これらの症状および検査所見は骨髄壊死に特徴的でありリンパ腫の再燃により合併したと考えられた. CHOP,R-CHOP,THP-COPなどの化学療法を開始したところ一時的に血液像は改善し, 骨髄穿刺は可能になり造血細胞も少数認められた. しかし最終的には効果はなく約3ヵ月後に多臓器不全にて死亡した. 剖検ではリンパ腫の進展, リンパ腫細胞の骨髄への浸潤および多発性の骨髄壊死が認められた. 骨髄壊死の発症の機序としてはリンパ腫細胞の骨髄浸潤, DIC,炎症性サイトカインなどの関与が示唆された.

はじめに

骨髄壊死は血液悪性疾患およびそれらに対する化学療法や顆粒球コロニー刺激因子granulocyte

colony-stimulating factor (G-CSF)の使用および感染症, 膠原病などの非血液疾患で認められる稀な合併症である¹⁻³⁾. 血液悪性疾患においては白血病において合併することが多くリンパ腫において認められることは稀である^{1, 2)}. 骨髄壊死は剖検にて認められることが多く, その生前診断は容易ではない^{1, 2)}. その発症の機序として従来より血流障害が考えられているがそれをおこす多くの要因がある¹⁻⁴⁾.

我々は悪性リンパ腫の既往があり, 発熱, 腰痛, 全身倦怠感などの症状および貧血, LDH, sIL-2Rの著増, D-dimerの増加など骨髄壊死に特徴的な所見を呈し骨髄検査, 脊椎骨MRIにて診断を確定した1例を経験したので, その臨床経過に考案を加えて報告する.

症 例

72歳, 男性.

主訴: 発熱, 腰痛, 全身倦怠感.

現病歴: 約6年前に腹腔内リンパ節腫脹にて他院にて瀰漫性大細胞型B細胞リンパ腫diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)と診断された. 化学療法を施行され完全寛解となり, 以後5年間寛解を維持していたが腹腔内リンパ節腫脹にて再発した. 再度化学療法を施行され部分寛解となり前医を退院した. その2週間後上記主訴にて当院に入院となった. 入院時現症:

体温38℃. 腰背部に疼痛を認めた. その他には特記すべき所見を認めなかった.

表1 入院時の検査所見

CBC		Chemistry	
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	370	T-Bil (mg/dl)	0.49
Ht (%)	35.0	TP (g/dl)	6.9
Hb (g/dl)	10.8	Alb (g/dl)	4.0
Plt ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	17.7	Glb (g/dl)	2.9
WBC ($/\mu\text{l}$)	14800	AST (IU/l)	231
N Myelo (%)	1.5	ALT (IU/l)	49
N Metamyelo (%)	2.5	ALP (IU/l)	557
N Band (%)	5.5	LDH (IU/l)	9757
N Seg (%)	57.5	BUN (mg/dl)	16.1
Eo (%)	0.5	Creat (mg/dl)	0.81
Lymph (%)	25.5	Ca (mg/dl)	10.3
Mo (%)	7.0	sIL-2R (IU/l)	3320
Coagulation		Ferritin (ng/ml)	10137
PT (sec)	13.1	anti-Cardiolipin IgG (U/ml)	<0.5
APTT (sec)	24.7	Lupus Anticoagulant (<1.3)	1.23
Fibrinogen (mg/dl)	524		
D-dimer ($\mu\text{g/dl}$)	11.1		
TAT (ng/ml) (<3.0)	>60		
PIC ($\mu\text{g/ml}$) (<0.8)	2.8		
CRP (mg/dl)	10.4		
Endotoxin (pg/ml) (<5)	<5		
β -D Glucan (pg/ml) (<11)	<6		

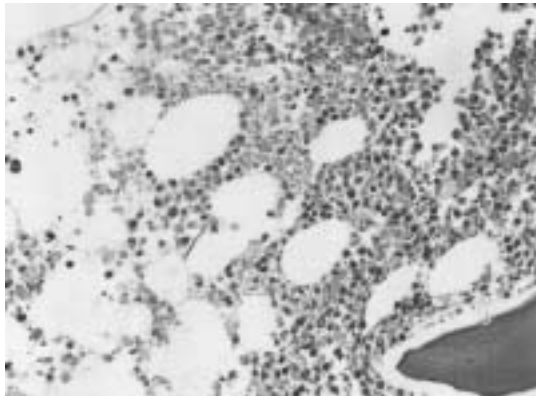


図1 骨髓生検所見
壊死細胞のみ認められた。H-E染色，400倍。



図2 脊椎MRI所見
椎体はT1で巣状にlow intensityを呈した。

入院時検査所見 (表1) :

生化学検査ではAST, ALT, LDH, ALPの増加を認め、中でもLDHは著明に上昇していた。CBCでは貧血、白血球増加および核左方移動を認めた。骨髓穿刺では黄赤色の膿瘍の液が採取され塗抹標本の顕微鏡的観察では壊死細胞のみ認められた。骨髓生検でも壊死の所見が顕著であり、ところどころに造血細胞、マクロファージなどの生細胞が認められ、リンパ腫細胞の浸潤は認められなかった(図1)。これらの事実により骨髓壊死と診断した。凝固検査ではPT, APTTの延長、fibrinogenの増加、D-dimerの増加、thrombin/antithrombin III complex (TAT), plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex (PIC)の増加が認められ播種性血管内凝固症候群 disseminated intravascular coagulation (DIC) が考えられた。可溶性インターロイキン2レセプター soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), ferritinは著明に増加していた。抗カルジオリピンIgG抗体,lupus anticoagulantは陰性であった。MRIでは脊椎椎体はT1で巣状にlow densityを認め骨髓壊死に一致する所見であった(図2)。胸、腹部CTでは異常は認めなかった。

入院後の臨床経過 (図3) :

入院時にまず感染症を疑ったが明らかな感染巣は指摘できず、またendotoxin, β -D-glucan, 血液細菌培養は陰性であり感染症は考え難かった。骨髓検査にて骨髓壊死が診断されたがリンパ腫細胞は認められず、また画像検査でもリンパ腫の再燃は認められず今後の治療方針の決定に難渋したが、臨床検査

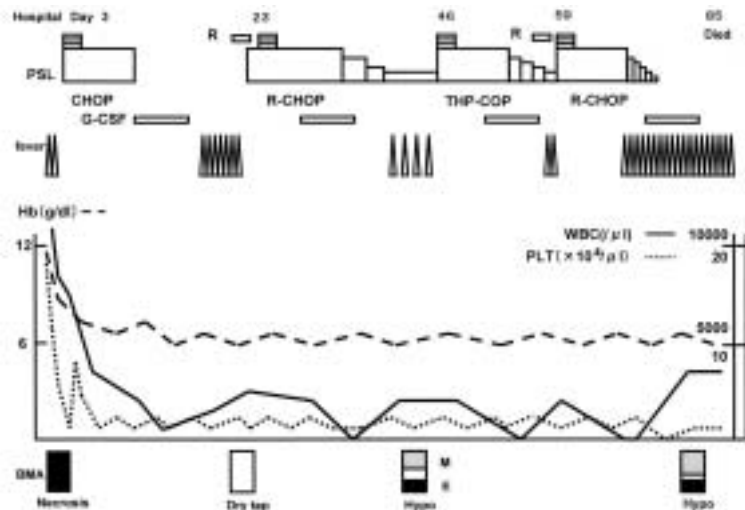


図3 臨床経過

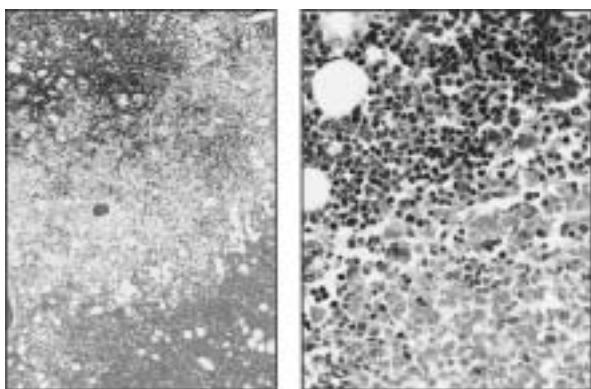


図4 剖検時の骨髄所見

H-E染色，右100倍，左400倍．上部は造血細胞の中にリンパ腫細胞の浸潤を，下部は壊死細胞を認めた．

の異常所見および臨床的にもB症状が認められることにより総合的に判断すると悪性リンパ腫の再発に伴う骨髄壊死の可能性が考えられた．そこで第3病日より化学療法CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)を開始した．化学療法後の汎血球減少時にはG-CSFを使用した．CHOP施行後解熱し，当初10000 IU/lまで上昇していたLDHは5000 IU/lまで低下したが2週間後には再び増悪を認め，また汎血球減少症を合併し骨髄穿刺はdry tapであった．23病日よりR (rituximab) -CHOPを開始しprednisolone (PSL)を徐々に減量した．発熱は解熱し，LDHは1000 IU/lまで減少し，末梢血液像は改善してきて，骨髄穿刺は可能になり低形成骨髄ながら造血細胞を認めた．40病日ごろよりは再び発熱し46病日よりはTHP-COP (epirubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)を開始したが発熱しLDHは5000 IU/lにまで上昇し効果は乏しく59病日よりはR-CHOPを開始した．その後全身倦怠感が強くなり，発熱とLDHの改善も乏しく，徐々に多臓器不全が進行し85病日に死亡した．

剖検時肉眼所見では瀰漫性大細胞型B細胞リンパ腫の縦隔，膈周囲，後腹膜，両側腎門部，大動脈周囲，腸間膜リンパ節，肝臓，胸膜，胸壁への進展を認め，また顕微鏡的観察では骨髄にはリンパ腫細胞の浸潤および多発性の壊死を認めた (図4)．壊死は造血細胞およびリンパ腫細胞において認められた．

考 案

生前に骨髄壊死と診断された症例の背景疾患は文献レビューによると133例中急性リンパ性白血病38例，急性骨髄性白血病14例，慢性骨髄性白血病11例，癌29例，非ホジキンリンパ腫17例，ホジキンリンパ腫3例，感染症9例，sickle cell disease 9例，骨髄線維症1例，慢性リンパ性白血病2例であった²⁾．骨髄壊死が生前に診断されることは稀であり，剖検により発見されることが多い^{1, 2)}．骨髄壊死の原因疾患確定には除外診断が必要であるが本症例においては感染症，膠原病，抗リン脂質症候群 anti-phospholipid syndrome (APS)⁴⁾は否定的であった．

骨髄壊死の症状としては骨痛，発熱などがあり¹⁾，Bermejoらの報告によると骨痛 (66.6%)，非感染性発熱 (77.7%)，全身倦怠感 (44.4%)，肝臓腫大 (33.3%)であった⁵⁾．本症例における症状は腰痛，発熱，全身倦怠感であり骨髄壊死の症状としては特徴的であった．

臨床検査所見としては骨髄壊死の症例では末梢血への幼弱赤芽球，顆粒球の出現 leukoerythroblastosis, LDH, ALPの上昇などが認められる^{1, 2)}．本症例では有核赤芽球は認められなかったが顆粒球の左方移動，LDH, ALPの増加が認められ中でもLDHは著明に上昇しておりこれらの所見は骨髄壊死の際に認められる所見と一致する．

骨髄壊死の診断にはMRIによる診断が有用である⁶⁾．本症例ではMRIはT1でlow densityを呈し骨髄壊死に特徴的な所見を示していた．

骨髄壊死の要因としては従来より血流障害が考えられている¹⁾．悪性腫瘍細胞の骨髄浸潤，血管浸潤による血流障害およびこれらの細胞よりの凝固促進因子procoagulantの産生によるDICによる微小血流障害が考えられる¹⁻³⁾．本症例においても剖検では骨髄にリンパ腫細胞の浸潤が認められ，また骨髄壊死発症時にはD-dimerが増加しDICの合併が認められ本症例における骨髄壊死の発症には，腫瘍細胞の浸潤および微小血栓の存在が血流障害の発症に関連しているものと思われた．またリンパ腫を含めた腫瘍細胞，骨髄支持組織，炎症性細胞などからの tumor necrosis factor (TNF) - α の産生亢進の報告もある^{3, 7)}．本症例では血漿中のTNF- α の測定は

していなかったがs-IL2R, ferritinなどの炎症性サイトカインの産生が亢進していた。また化学療法後およびG-CSF使用後に骨髄壊死を合併することが報告されており微小血管内の好中球, 血管内皮細胞の活性化なども関与しているとの報告もある³⁾。これらのサイトカインによる炎症性変化および凝固の促進による骨髄壊死の発症の機序も考えられる。

骨髄壊死は一般的には予後が悪いがその場合は基礎疾患が拡大して治療に不応性の場合が多く、逆に基礎疾患が治療に反応する場合は必ずしも悪くはない^{1, 2)}。鎌状赤血球貧血, 感染症などの非血液性疾患に伴う骨髄壊死の症例の予後は悪くはない²⁾。リンパ腫の症例の治療に成功した後に血液像が改善したとの報告があり、骨髄壊死の程度が軽く正常の造血細胞が残存していた場合に認められた^{8, 9)}。本症例においても骨髄壊死はリンパ腫の再発期に発症したと考えられ、CHOP, R-CHOPなどの化学療法の効果により一時的には血液像は改善し骨髄穿刺は可能になり造血細胞は少数ながら認められるようになった。しかし血液像は完全には回復せず剖検時にはリンパ腫細胞の浸潤および多発性の骨髄壊死が認められた。本症例における剖検時に認められた広範な骨髄壊死はリンパ腫の再発によることが大と思われるが、その後の化学療法による影響も否定できない。

骨髄壊死は稀な合併症であり、またリンパ腫に合併する骨髄壊死に特異的な臨床症状、検査所見はなく、その診断は容易ではない。発熱、腰痛、全身倦怠感などの臨床症状、血球減少、LDH, sIL-2R, ferritinの著増、D-dimerの増加などは骨髄壊死に特徴的な所見であり、基礎疾患の検索および骨髄穿刺、骨髄生検およびMRIなどの放射線検査所見により骨髄壊死を早期に診断し基礎疾患に対する治療と共に支持療法を適切に行うことが望まれる。

参考文献

- 1) Cowan J D, Rubin R N, Kies M S, Cerezo L. Bone marrow necrosis. *Cancer* 1980 ; **46** : 2168-2171.
- 2) Ranaghan L, Morris T C M, Desai Z R, Markey G M. Bone marrow necrosis. *Am J Hematol* 1994 ; **47** : 225-228.
- 3) Seki Y, Koike T, Yano M, Aoki S, Hiratsuka M, Fuse I, Aizawa Y. Bone marrow necrosis with dyspnea in a patient with malignant lymphoma and plasma levels of thrombomodulin, tumor-necrosis factor- α , and D-dimer. *Am J Hematol* 2002 ; **70** : 250-253.
- 4) Murphy P T, Sivakumaran M, Casey M C, Liddicoat A, Wood J K. Lymphoma associated bone marrow necrosis with raised anticardiolipin antibody. *J Clin Pathol* 1998 ; **51** : 407-409.
- 5) Bermejo A, Gonzalez F A, Villegas A, Alarcon C. Bone marrow necrosis. *Am J Hematol* 1995 ; **50** : 65-66.
- 6) Weissman D E, Negendank W G, Al-Katib A M, Smith M R. Bone marrow necrosis in lymphoma studied by magnetic resonance imaging. *Am J Hematol* 1992 ; **40** : 42-46.
- 7) Knupp C, Pekala P H, Cornelius P. Extensive bone marrow necrosis in patients with cancer and tumor necrosis factor activity in plasma. *Am J Hematol* 1988 ; **29** : 215-221.
- 8) Majumdar G. Massive bone marrow necrosis as the presenting feature in a case of primary bone marrow high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymph* 1997 ; **26** : 409-412.
- 9) Orth T, Treichel U, Mayet W-J, Storkel S, Myeyer zum Buschenfelde K-H. Reversible myelofibrose bei angioimmunoblastischer lymphadenopathie. *Dtsch med Wschr* 1994 ; **119** : 694-698.

A Case of Malignant Lymphoma with Bone Marrow Necrosis

Hiroko NAKABAYASHI, Manabu KONDO, Takayuki TOMINAGA,
Kenji SHINOHARA and Toshiaki KAMEI¹⁾

Division of Hematology, Department of Medicine, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi, 747-8511, Japan

1) Department of Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi, 747-8511, Japan

SUMMARY

A 72-years-old male complained of fever, lumbago and malaise and visited our hospital. He was diagnosed with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) at the other hospital 6 years ago, which entered into complete remission by chemotherapy. However, lymphoma relapsed after 5 years, which entered into partial remission by the re-treatment with chemotherapy. Laboratory data on admission revealed increased levels of LDH, sIL-2R and D-dimer. Bone marrow aspiration smear and bone marrow biopsy specimen revealed only necrotic cells. MRI finding of vertebrae revealed focal low intensity on T1. These findings were compatible with bone marrow necrosis due to the relapsed lymphoma. After chemotherapies by CHOP, R-CHOP, THP-COP, transient hematological improvement was obtained and bone marrow aspiration smear revealed a few hematopoietic cells. However, these treatments were not ultimately effective, and the patient died of multiple organ failure after 3 months. Autopsy revealed progression of lymphoma, infiltration of lymphoma cells and necrosis of the bone marrow. The infiltration of lymphoma cells in the bone marrow, DIC and inflammatory cytokine were suggested for the pathogenesis of bone marrow necrosis.