

症例報告

縦隔腫瘍を伴うCD7, CD56陽性骨髄/
ナチュラルキラー細胞前駆急性白血病の一症例

三谷紀之, 櫻木志津, 山下浩司, 松田万幸, 篠原健次

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

Key words : 急性白血病, CD7, CD56, 髓外腫瘍

和文抄録

27歳女性が胸水, 頸部リンパ節腫脹, 縦隔腫瘍を主訴にして来院した。胸水細胞診, リンパ節生検にて悪性リンパ腫と診断された。しかし骨髄穿刺検査では芽球の出現を認め, それらはperoxidase, PAS染色は陰性であり, CD7, CD19, CD13, CD33, CD34, HLA-DR, CD56陽性であった。CD7, CD56陽性骨髄/ナチュラルキラー細胞前駆急性白血病 myeloid/natural killer cell precursor acute leukemiaと診断した。急性骨髄性白血病に対する化学療法を施行し骨髄像は寛解に入り, 胸水も消失したが, 縦隔腫瘍の大きさには変化は認めなかった。HLA一致同胞ドナーがいることより造血幹細胞移植を治療の一つと考えその後化学療法を続け, 縦隔腫瘍に対しては放射線照射をおこなったが, 縦隔腫瘍は半分以下には縮小しなかった。3ヶ月後よりは白血病細胞が著明に増加し始め, 化学療法を行うも効果なく入院6ヶ月後に死亡した。剖検所見では肝臓, 脾臓への白血病細胞の浸潤, 縦隔腫瘍および肺胞蛋白症を認めた。

はじめに

CD7抗原はT細胞の分化の早期に出現する表面抗原である。

CD56抗原は造血細胞, 筋肉, 神経組織に発現している接着因子であり血液細胞ではnatural killer (NK)

細胞, 一部のT細胞, 白血病細胞に発現している^{1, 2)}。

近年Scottらにより従来は認められていなかった骨髄球/NK細胞共通の前駆細胞より発症していると考えられるHLA-DR-, 顆粒球抗原であるCD33+およびCD56+, CD16-の表面抗原を持つ骨髄/ナチュラルキラー細胞急性白血病 myeloid/natural killer cell acute leukemia³⁾が, 次いでSuzukiらによりCD7+, CD56+の骨髄/ナチュラルキラー細胞前駆急性白血病 myeloid/natural killer cell precursor acute leukemiaという疾患群が提唱された⁴⁾。これらの白血病は形態学的には従来のFrench-American-British (FAB) 分類では当てはまらず, CD7, CD56の特異的な発現による分子生物学的な異常により臨床的にも化学療法に難治性でありまた髓外にリンパ腫様の腫瘍を形成することが多く予後不良な新しい疾患群と考えられるがこれまでに報告された症例数は少なく, その病態の確立には症例の蓄積が必要である³⁻⁶⁾。特にNK細胞由来の血液悪性疾患は日本を含む東南アジアに多い疾患でありこの点からも注目される。

我々はこの度縦隔腫瘍を合併したCD7, CD56+ myeloid/natural killer cell precursor acute leukemiaの症例を経験したので文献的考案を加えて報告する。

症例: 27歳, 女性。

現病歴: 平成15年3月ごろより胸痛, 息苦しさを認めていた。8月下旬よりは前胸部痛, 胸部違和感, 右頸部から右側胸腹部にかけての痛みが増強してきたために9月中旬に近くの病院を受診し右側胸水貯留が認められた。胸水細胞診では核には切れ込みが

平成18年4月21日受理

あり、核小体が目立つ異型性のある大型リンパ球が多く認められた。また頸部リンパ節生検では異型リンパ球の瀰漫性の増殖が認められ、それらはCD20 (L-19), CD45RO (UCHL1) 陰性であり、病理医により悪性リンパ腫と診断され当科に紹介された。

入院時理学所見：体温36.2℃，眼球結膜，眼瞼結膜に異常所見を認めなかった。右頸部にはリンパ節摘出後の切痕があったが，その他の部位には表在リンパ節は触知しなかった。腹部に異常所見はなく，下肢浮腫は認めなかった。

入院時の検査所見（表1）：末梢血に異常を認めず（白血球分画も正常），可溶性インターロイキン2受容体soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) は軽度上昇していた。LDHは正常であった。胸部CTにて前縦隔に直径6 cmの腫瘍および右側胸水を認めた（図1）。前病院での胸水細胞診，リンパ節生検で

は悪性リンパ腫と診断され免疫染色の結果もふまえNK細胞由来の可能性もあると考えられた。しかし骨髄穿刺では大型の細胞で繊細な核，広い細胞質を持つ未熟な芽球を認めそれらはperoxidase, PAS陰性であった（図2）。フローサイトメトリーによる解析では胸水細胞ではCD7, CD19, CD34, CD56陽性であり，骨髄細胞ではCD7, CD19, CD13, CD33, CD34, CD56, HLA-DRおよびTdTが陽性であった。

臨床経過（図3）：入院当初は胸水およびリンパ節生検より悪性リンパ腫と診断されたため悪性リンパ腫に対する化学療法cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, vincristine (oncovine), prednisolone (CHOP) 療法を計画していたが，骨髄穿刺検査にて芽球の出現を23.8%に認め，それらはフローサイトメトリーにより骨髄性の表面抗原を，発現しており，日本成人白血病研究グループJapan adult leukemia study group (JALSG) の形態学診断のセントラルレビューの施設である長崎大学原医研内科にコンサルトし急性骨

表1 入院時検査所見.

CBC			
RBC	469×10 ⁴ /μl		
Hb	12.1g/dl		
Ht	38.6%		
Plt	25.7×10 ⁴ /μl		
WBC	5100/μl		
N Seg	62.6%		
Lympho	30.2%		
Bone Marrow Blast	23.8%		
Flow Cytometry	Bone Marrow	Thoracic Fluid	
CD7	78.5%	16.8%	
CD19	79.9%	90.0%	
CD13	46.4%		
CD33	66.1%		
CD34	80.2%	99.3%	
CD56	53.8%	92.4%	
Chromosome			
47,XX,del(2)(q?),+4,?t(10;11)(p12;q14)	1/20	16/20	
48,idem,+X		3/20	
46,XX		1/20	
sIL-2R	557 U/ml		
LDH	153 IU/l		

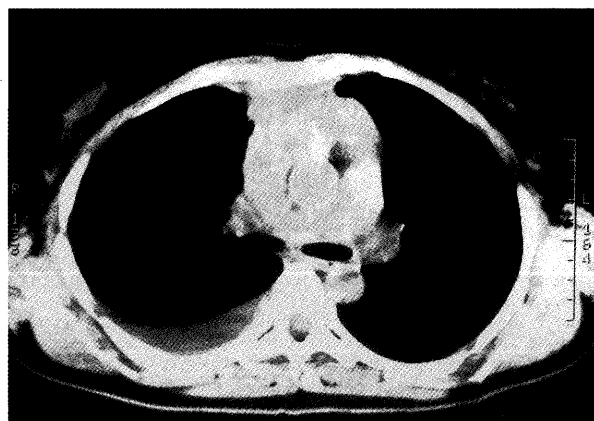


図1 CTによる縦隔リンパ節腫瘍を示す。

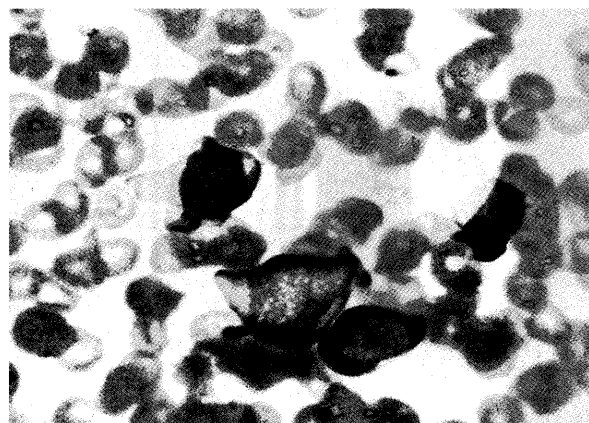


図2 骨髄における未熟な骨髄芽球を示す。急性骨髄性白血病AML, M0と診断した。

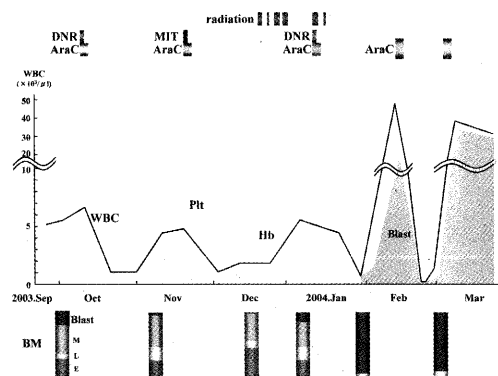


図3 臨床経過。AraC: cytosine arabinoside, DNR: daunorubicin hydrochloride, MIT: mitoxantrone.

髓性白血病の診断に同意を得た。形態学的には FAB分類によるM0のmyeloid/natural killer cell precursor acute leukemiaと診断した。JALSG AML 2001プロトコルに従い（芽球が23%と登録条件の30%未満であったため登録は行わなかった）、10月初旬よりdaunorubicin hydrochloride (DNR)/cytosine arabinoside (AraC)により寛解導入療法を施行した。寛解導入療法後の骨髓穿刺検査では芽球は4.4%に減少し寛解に導入された。右側胸水も著明に減少したが前縦隔腫瘍の大きさには変化は認められなかった。11月中旬よりmitoxantrone (MIT)/Ara-Cによる地固め1コース目を施行した。地固め1コース終了後の骨髓穿刺では芽球は2.2%とさらに減少した。しかし前縦隔腫瘍の大きさには変化は認めなかった。今後の治療方針としてHLA一致同胞がいることより骨髓移植による治療を考慮しその前に縦隔腫瘍を縮小、あるいは消失させる目的にて、放射線照射(2Gyx20回)を開始した。照射後の胸部CTでは腫瘍の半分程度の縮小は認められたものの未だ残存していた。この腫瘍のバイアピリティは不明である。またこのころより骨髓中の芽球の微増もみられるようになった。1月下旬よりDNR/AraCによる地固め2コース目施行した。化学療法終了後3日目より全身骨痛を訴え、末梢血、骨髓でも芽球の著明な増加を認めた。2月中旬よりは大量のAraC, high dose ara-c (HDARC)を5日間施行し、施行前の白血球48100(芽球89%)は一時0にまで減少したが1週間もたたないうちに再度増加した。3月初旬より再度HDARCを再開したが、このころより呼吸状態が悪化し、胸部X線、CTにて両肺野における浸潤影が指摘された。白血病細胞の急激な増加によるacute respiratory distress syndrome (ARDS)と診断し呼吸管理のためICUに入室した。3月下旬にはICUを退出したが、このころより39-40℃の発熱が持続し血液培養によりMRSAが検出され抗生剤を投与したが症状の改善はなかった。その後全身状態が悪化し3月末に永眠された。病理解剖所見では肝臓、脾臓における白血病細胞の浸潤、縦隔腫瘍(図4)が認められた。縦隔腫瘍組織における免疫染色による検討はしなかった。また肺には肺胞蛋白症pulmonary alveolar proteinosisが認められた(図5)。

考 案

本症例においては白血病細胞がCD7, CD56を発現しているという特徴があり、これらのどちらか、あるいは両方を発現している症例の報告のリストを示す(表2)。形態的にはM0の症例が多いが、その他M1-M7, L2まで様々である。

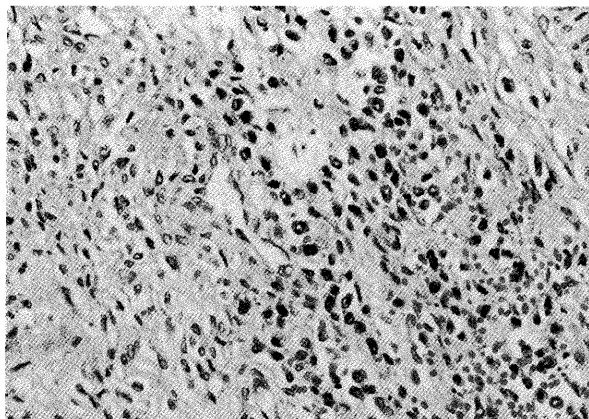


図4 剖検時における縦隔リンパ節の病理学的所見。瀰漫性の幼弱なリンパ球様細胞の浸潤を示す。

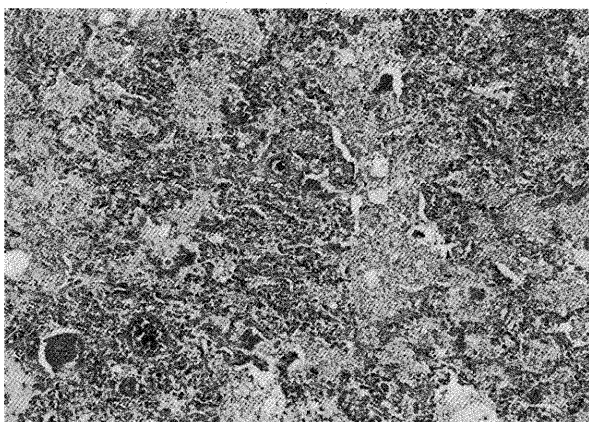


図5 剖検時に認められた肺胞蛋白症を示す。肺胞内の好酸性物質の蓄積を示す。

表2 CD7, CD56発現白血病の報告例。

Ref	2	7	10	19	13	33	34	DR	56	FAB	Ex
3	-				+	+	-	-	+	M3v	+
4	-	+	-		1/7	+	+	+	+	L2	+
7	-	+	-		+	+				M0-7	
10	6/40	+		5/40	+	+	+	+		M1,2,4,5	
13		+	-	-	+	+	+	+	-	M0	+
15	2/10	+	-		3/10	+	+	+	+	M1-3	+
16	-	+	-	+	+	+	+	+	-	M1	+
17	-	+	-	-	-	+		+		M0	+
Pr	-	+	-	+	+	+	+	+	+	M0	+

CD2, 7, 10, 19, 13, 33, 34, 56, HLA-DR.
FAB分類. Ex. 髓外腫瘍.

Lo Cocoらの報告によるCD7陽性AML⁷⁾が先行するが、当初のこれらの症例においてはCD56の発現が検索されていないことが多く、CD7、CD56発現の病態に及ぼす意義を正確には対比できず単独、あるいは両者の発現という両面を兼ね合わせて考えていく必要がある⁷⁻¹⁰⁾。Lo Cocoらの症例ではCD7陽性以外に顆粒球系未熟幹細胞に発現がみられるCD33、CD34、HLA-DRは殆ど全例で陽性であり、またT細胞抗原のCD2、B細胞抗原のCD19は一部の症例においてのみ陽性であったが、他のB細胞抗原およびT細胞抗原の発現は認められなかった⁷⁾。これらの白血病細胞はin vitroではIL-3、stem cell factor (SCF) に対して増殖の反応が著明であり^{8, 11)}、thrombopoietin (Tpo) に対する増殖の反応が亢進していたがIL-3、SCFに対する程著明ではなく¹¹⁾、またTPOはIL-3、SCFに対しsynergisticに作用した¹²⁾。これらの事実はCD7陽性AMLにおける白血病細胞の未熟性および多能性幹細胞の早期の段階での白血病化を示唆した¹⁻³⁾。

1994年にScottらはCD13、CD33、CD56陽性の微細アズール顆粒を有しペロキシダーゼ陽性の形態学的には前骨髄性白血病亜型、M3 variant、と誤診される20症例をmyeloid/natural killer cell acute leukemiaと報告し、これらの症例では通常M3に認められるt(15;17)の染色体異常は全例において陰性であった⁴⁾。次いで1997年にSuzukiらはCD7、CD33、CD56陽性のmyeloid/NK cell precursor acute myeloid leukemiaの7例を報告した⁵⁾。Scottらの報告した症例はCD34、HL-DRは陰性であり、Suzukiらの報告した症例ではそれらが陽性であり、前者より未熟な細胞の白血病化と考えられ、Suzukiらは両者は異なる臨床的範疇になると考えた⁵⁾。

Suzukiらの提唱したmyeloid/natural killer cell precursor acute leukemiaの7症例においては2例では当初は白血病細胞の骨髄浸潤は認めず、また全例において表在リンパ節腫脹あるいは巨大縦隔腫瘍を有しその生検所見はリンパ芽球性リンパ腫の形態を呈したが免疫染色による検討は行われなかった⁵⁾。白血病細胞は形態的にはFAB分類では急性リンパ性白血病acute lymphoblastic leukemia (ALL) のL2であったが、表面抗原の発現以外に免疫グロブリン遺伝子、T細胞受容体遺伝子の再構成は陰性の

ことが多く、これらの事実はリンパ、ナチュラルキラー細胞、血液細胞の共通の幹細胞の白血病化の可能と考えられ、これらの特徴が臨床症状に反映されているものと思われる⁵⁾。この疾患は2003年までの全国集計では17例のみである¹⁰⁾。

これらの症例において髄外浸潤を特徴とする臨床症状はCD7、CD56のどちらが関与しているかという疑問が出る。最初に報告されたCD7陽性AMLの症例においてはCD56が検索されていないことが多い。またCD7陽性、CD56陰性の症例においても稀には髄外浸潤の報告例はある¹³⁾。CD56陽性例に合併の頻度は高く、CD56の発現が髄外浸潤により重要な役割を果たしているものと思われるが、上記のように結論はできない^{3-6, 14)}。白血病の臨床においても共通の病態を含む可能性がある

予後に関しては、Lo Cocoらは白血病細胞におけるCD7の発現は臨床症状および治療に対する反応性に対する重要な因子にはならないと考えた⁷⁾。日本の研究グループの集計では肝、脾腫および中枢神経系への浸潤が著明でありまた化学療法に対する反応性は悪く予後不良であり、これらの細胞学的および臨床的特徴はAMLの異なった範疇であると考えられた¹⁰⁾。日本の他の各一施設よりの報告ではその臨床的意義付けは分かれる。複数の症例でのCD7陽性と陰性のAML間での血液学的所見および臨床症状には有意な違いは認められなかった¹⁵⁾。個々の症例の報告では、胸水で発症し化学療法で寛解に導入後自己骨髄移植により寛解を維持することができたが8ヶ月後に再発にて死亡した症例¹⁶⁾、縦隔腫瘍を伴った症例の報告¹³⁾などある。我々も以前に縦隔腫瘍を伴ったCD7陽性急性白血病の症例を経験したがCD56の発現は検索してなかった¹⁷⁾。

Myeloid/natural killer cell precursor acute leukemiaにおける予後に関してはAML、M0の症例の内、CD7+、CD56+と両者陽性の症例が予後が悪い⁵⁾。またCD7、CD56各々単独では予後判定因子にはならない^{5, 15)}。また年齢(45歳以上)、末梢血での芽球の存在、染色体異常(複雑な異常、5番染色体の異常)などが予後不良因子になる⁵⁾。

この疾患における治療法は未だ確立されていない⁵⁾。日本の症例の集計では9例の症例でAMLに対する化学療法をうけその内7例(78%)がcytosine arabinosideとanthracyclineによる寛解導入療法に

より寛解に導入され、その後強化療法を受け、その内4例は同種造血幹細胞移植を受けたがほとんどの症例が再発し、1例は移植片対宿主病graft versus host disease (GVHD)、1例はウイルス感染症で死亡した⁵⁾。この報告ではALLに対する化学療法を受けた症例は無かった。現在までは化学療法には一旦は反応するが再発しやすく、造血幹細胞移植によっても再発しやすいという結果であるが、症例を重ねより有効な治療法が確立されることが望まれる。

本症例においては化学療法により血液学的に一旦は寛解に導入されたが縦隔腫瘍は化学療法に不応性であり放射線照射後も残存し、後に白血病が再燃し造血幹細胞移植の施行ができなかった。造血幹細胞移植は寛解期、巨大腫瘍消退時に移植を行わなければ移植後の再発が多い。

本症例において剖検にて肺胞蛋白症が認められた。肺胞蛋白症は先天性にもみられるが殆どは後天性に血液疾患、免疫抑制時あるいは感染症において認められる。顆粒球マクロファージコロニー刺激ホルモンgranulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) に対する抗体が検出されることが多くこれによる肺胞マクロファージの障害が surfactant の catabolism, clearance を障害し肺胞腔を狭小化し肺胞でのガス交換を障害する¹⁸⁾。これに対する治療法としては現疾患に対する治療が主であるが、その他 whole lung lavage, GM-CSF の投与などが行われる¹⁸⁾。本症例においてはこの稀な合併症は生前には診断できなかった。ARDS の症状を呈する症例では稀ではあるがこの合併症を考えておく必要があると反省させられた。

文 献

- 1) Cunningham B A, Hemperly J J, Murray B A, Prediger E A, Brackenbury R, Edelman G M. Neural cell adhesion molecule : structure, immunoglobulin-like domains, cell surface modulation, and alternative RNA splicing. *Science* 1987 ; **236** : 799-806.
- 2) Lanier L L, Testi R, Bindl J, Phillips J H. Identity of leu-19 (CD56) leukocyte differentiation antigen and neural cell adhesion molecule. *J Exp Med* 1989 ; **169** : 2233-2238.
- 3) Scott A A, Head D R, Kopecky K J, Appelbaum F R, Theil K S, Grever M R, Chen I-M, Whittaker M H, Griffith B B, Licht J D, Waxman S, Whalen M M, Bankhurst A D, Richter L C, Grogan T M, Willman CL. HLA-DR-, CD33+, CD56+, CD16- myeloid/natural killer cell acute leukemia : a previously unrecognized form of acute leukemia potentially misdiagnosed as French-American-British acute myeloid leukemia-M3. *Blood* 1994 ; **84** : 244-255.
- 4) Suzuki R, Yamamoto K, Seto M, Kagami Y, Ogura M, Yatabe Y, Suchi T, Kodera Y, Morishima Y, Takahashi T, Saito H, Ueda R, Nakamura S. CD7+ and CD56+ myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia: a distinct hematolymphoid disease entity. *Blood* 1997 ; **90** : 2417-2428.
- 5) Suzuki R, Murata M, Kami M, Ohtake S, Asou N, Kodera Y, Tomonaga M, Masaki Y, Kusumoto S, Takeuchi J, Matsuda S, Hirai H, Yoshimatsu S, Hamajima N, Seto M, Shimoyama M, Ohno R, Morishima Y, Nakamura S. Prognostic significance of CD7+ CD56+ phenotype and chromosome 5 abnormalities for acute leukemia M0. *Int J Hematol* 2003 ; **77** : 482-489.
- 6) Sun T, Pashaei S, Jaffrey I, Ryder J. A hybrid form of myeloid/NK-cell acute leukemia and myeloid/NK-cell precursor acute leukemia. *Hum Pathol* 2003 ; **34** : 504-508.
- 7) Lo Coco F, De Rossi G, Pasqualetti D, Lopez M, Diverio D, Latagliata R, Fenu S, Mandelli F. CD7 positive acute myeloid leukaemia : a subtype associated with cell immaturity. *Brit J Haematol* 1989 ; **73** : 480-485.
- 8) Eto T, Akashi K, Harada M, Shibuya T, Takamatsu Y, Teshima T, Niho Y. Biological characteristics of CD7 positive acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1992 ; **82** : 508-514.
- 9) Kondo S, Okamura S, Harada M, Ikematsu W, Kawasaki C, Fukuda T, Kubota A, Shimoda K,

- Harada M, Shibuya T, Okamura T, Gondo H, Hayashi S, Yamagata S, Omori F, Niho Y. CD7- positive acute myeloid leukemia: further evidence of cellular immaturity. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992 ; **118** : 386-388.
- 10) Kita K, Miwa H, Nakase K, Kawakami K, Kobayashi T, Shirakawa S, Tanaka I, Ohta C, Tsutani H, Oguma S, Kyo T, Dohy H, Kamada N, Nasu K, Uchino H. Clinical importance of CD7 expression in acute myelocytic leukemia. *Blood* 1993 ; **81** : 2399-2405.
- 11) Tokunaga Y, Miyamoto T, Okamura T, Eto T, Gondo H, Kamimura T, Okamura S, Niho Y. Effect of thrombopoietin on proliferation of blasts from CD7-positive acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1998 ; **102** : 1232-1240.
- 12) Tokunaga Y, Miyamoto T, Gondo H, Okamura T, Niho Y. Effect of thrombopoietin on acute myelogenous leukemia blasts. *Leuk Lymph* 2000 ; **37** : 27-37.
- 13) 吉田勝彦, 楠本修也, 須賀原祐一, 矢ヶ崎史治, 坂田 亨, 川井信孝, 松田 晃, 鈴木利哉, 平嶋邦猛, 茅野秀一, 別所正美. 縦隔腫瘍を伴ったCD7 (+) 急性骨髄性白血病 (M0). *臨床血液* 2001 ; **42** : 644-649.
- 14) Ito S, Ishida Y, Oyake T, Satoh M, Aoki Y, Kowata S, Uchiyama T, Enomoto S, Sugawara T, Numaoka H, Suzuki K, Murai K. Clinical and biological significance of CD56 antigen expression in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004 ; **45** : 1783-1789.
- 15) 齊藤 健, 薄井紀子, 土橋史明, 牧 信子, 浅井 治, 矢野真吾, 加藤明德, 渡辺 浩, 香取美津治, 長峰 守, 荻原朝彦, 山崎博之, 小林直, 田嶋尚子, 倉石安庸. 成人急性骨髄性白血病の予後におけるCD7陽性の意義. *臨床血液* 1998 ; **39** : 481-486.
- 16) 大江賢治, 岡村 孝, 有馬文統, 嘉村 巧, 高松 泰, 村川昌弘, 岡村精一, 原田実根, 仁保喜之. 胸水貯留で発症したCD7陽性急性骨髄性白血病の1例. *臨床血液* 1994 ; **35** : 552-556.
- 17) 有好浩一, 徐 瑞榮, 篠原健次. 縦隔腫瘍を伴い心不全による急激な死亡の経過をとったCD7陽性急性白血病の1例. *臨床と研究* 1996 ; **73** : 1381-1384.
- 18) Trapnell B C, Whitsett J A, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003 ; **349** : 2527-2539.

A Case of CD7+, CD56+ Myeloid/Natural Killer Cell Precursor Acute Leukemia with Mediastinal Mass

Noriyuki MITANI, Shizu SAKURAGI, Koji YAMASHITA,
Kazuhiro MATSUDA and Kenji SHINOHARA

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

SUMMARY

Twenty seven years old female complained of pleural fluid, neck lymph node swelling and mediastinal mass. The cytologic examination of pleural fluid and neck lymph node biopsy revealed malignant lymphoma. However immature blasts, which were peroxidase and PAS negative and morphologically diagnosed as M0 by FAB classification, and were CD7, CD19, CD13, CD33, CD34, HLA-DR, CD56 positive by flow cytometry analysis, were observed in the bone marrow. Myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia was diagnosed. The remission induction chemotherapy for acute myeloblastic leukemia (AML) was performed, and complete remission was obtained. However, the size of mediastinal mass was unchanged. For attempting hematopoietic stem cell transplantation, irradiation to the mediastinal mass was performed, however, the mass did not become smaller than a half. The leukemia relapsed after 3 months, and the leukemic cells were refractory to the repeated chemotherapies, and the patient died 6 months. The autopsy findings demonstrated leukemic cells infiltration into the various organs, mediastinal mass and pulmonary alveolar proteinosis.