好酸球の広範な肺浸潤により気胸を呈したimatinib耐性化慢性好酸球性白血病の剖検例

王子総合病院血液内科

藤見 章仁 蟹沢 祐司

同 消化器科

田中 信悟 奥田 敏徳 佐藤 康裕 土居 忠 太田 英敏

同 病理科

岩崎 沙理 石津 明洋

札幌医科大学第四内科

黄 勇澤

概要 近年, FIP1L1/PDGFR α 融合遺伝子 (FP遺伝子)陽性の慢性好酸球性白血病 (chronic eosinophilic leukemia; CEL) に対するimatinib (IM) の有効性が示され, 治療成績は著しく改善しているが長期予後には不明な点も多い. 今回, 我々はIMに耐性化し終末期に自然気胸を併発したCEL症例を経験した. 剖検で好酸球の肺胞への高度の浸潤およびその近傍の線維化, 気腫化が確認され, CELの進行が肺実質の破壊をきたし気胸の原因となったと推定された.

〔日内会誌 98: 862~865, 2009〕

Key words : spontaneous pneumothorax, chronic eosinophilic leukemia, FIP1L1/PDGFR α , imatinib

症 例

患者: 70歳, 男性. 既往歴: 特記すべきことなし. 現病歴: 丘疹と咳嗽で発症. RT-PCR法でFP遺伝子が証明されCELとの診断に至った. IMの少量投与 (100 mg) にて短時間で血液学的寛解となったが¹⁾, 投与開始13カ月後に好酸球増加が再出現 (3,450/ μ l), 発熱, 倦怠感も著明となり入院となった. 入院時現症: 眼瞼結膜に貧血を認めた以外に特記すべき所見はなかった.

入院時検査成績: 白血球 21,700/ μ l, 好酸球 5,750/ μ lと上昇, 貧血 (Hb 8.7 g/dl), 血小板減少 (42,000/ μ l)を認めた. NAPスコア 122点, ビタミンB12 は>1,500 pg/ml, 可溶性IL-2レセプターは 3,750 U/mlであった. 臨床経過 (図1A): 末梢血からFP遺伝子が検出されCELの再発と診断した. 尚, IM耐性化例で報告されているcodon 674の点突然変異は確認されなかった. IMを 600 mg/日まで増量したが病勢のコントロールは困難

〔第247回北海道地方会 (2008/06/21) 推薦〕〔受稿 2008/11/11, 採用 2008/11/20〕

Spontaneous pneumothorax, an unusual manifestation of imatinib-resistant chronic eosinophilic leukemia: An autopsy study. Akihito Fujimi¹⁾, Yuji Kanisawa¹⁾, Shingo Tanaka²⁾, Toshinori Okuda²⁾, Yasuhiro Sato²⁾, Tadashi Doi²⁾, Hidetoshi Ohta²⁾, Sari Iwasaki³⁾, Akihiro Ishizu³⁾ and Yongze Huang⁴⁾ : ¹⁾Departments of Hematology, ²⁾Gastroenterology and ³⁾Pathology, Oji General Hospital and ⁴⁾Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo.

図 1. 臨床経過

- A. CEL との診断後、少量の imatinib 投与で血液学的寛解を維持していたが約 13 カ月後に再発。Imatinib を増量したが効果は得られず、第 92 病日に死亡された。経過中に胸膜縫縮術を要する自然気胸を併発した。
 B. 入院時胸部 X 線写真
 C. 第 45 病日、左肺尖部に bulla を認める。
 D. 第 73 病日、縦隔偏位を伴う気胸を認める。

であり、次第に体液貯留傾向、低酸素血症を呈した。第 45 病日、左肺尖部に空洞性病変が確認されたが(図 1C)、全身状態が不良のため外科的治療は困難と判断した。第 73 病日、胸痛と呼吸困難が出現。縦隔偏位を伴う高度の気胸を認めた(図 1D)。直ちに持続ドレナージを施行するも改善傾向に乏しく胸腔鏡下胸膜縫縮術を施行した。術後、気胸は改善したが全身状態は徐々に悪化し、第 92 病日に死亡された。ご家族の許可が得られ剖検を施行した。病理解剖所見：肺胞壁、肺胞内腔に高度の好酸球の浸潤があり、浸潤巣に接して肺胞の線維化、気腫性変化が認められた(図 2A)。また臓側胸膜表面にも好酸球浸潤が認められた(図 2B)。肺内に細菌、真菌

等の病原体は確認されなかった。好酸球は肺の他にも骨髓、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、消化管とほぼ全ての臓器に浸潤していた。特に心室壁には線維化、出血を伴う好酸球浸潤巣が散見され(図 2C)、直接死因として好酸球の浸潤による心筋障害が推定された。

考 察

悪性疾患に伴う自然気胸の発生頻度は、原発性肺癌で約 0.03% と報告されている²⁾。発生機序としては腫瘍浸潤による気管支狭窄、閉塞による肺胞破裂、気管支胸膜癒着形成が挙げられている^{2~4)}。続発性としては真菌、原虫などの感染症、放射線治療に起因する肺実質の線維化、化学療法後の急速な腫瘍縮小に伴う組織崩壊が推定さ

図2. 病理所見

- A. 肺胞壁，内腔に高度の好酸球浸潤を認める．浸潤巣周囲の肺胞の線維化，気腫性変化を認める．
 B. 臓側胸膜表面にも好酸球の浸潤が目立つ．
 C. 右心室壁の好酸球浸潤巣．線維化，出血を伴っている．

れている⁵⁾．本症例ではブラ発生前に新規治療は行っておらず感染症も認められないことから，続発性気胸は否定的である．組織学的検討で好酸球の肺実質への広範な浸潤および隣接肺胞の線維化，気腫性変化が確認されたことから，腫瘍細胞の浸潤が最終的に肺実質の破壊を惹起し気胸に至ったものと推定した．また臓側胸膜への好酸球浸潤に起因する胸膜破綻も関与した可能性が挙げられる．好酸球増加症における気胸発症例はGeltnerらの報告⁶⁾を見るのみであり稀な病態であるが，自験例のように重症化することと考えられ留意する必要がある．

ところで本症例ではIMに対する耐性化が生じていた．既報ではT674Iが耐性化の原因とされている⁷⁻⁹⁾，自験例では確認されなかった．従っ

てIM耐性化の原因は不明であり，未知の変異の存在，標的分子の発現増幅，さらには慢性骨髄性白血病症例で報告されている薬剤の細胞内蓄積の阻害，新規のoncogeneの獲得¹⁰⁾も考慮する必要がある．耐性機序の解明のために今後の症例の蓄積が望まれる．

文 献

- 1) 藤見章仁，他：FIP1L1-PDGFR α 融合遺伝子とTCR再構成がみられImatinibにより寛解に至ったLymphomatoid Papulosisを伴う好酸球増多症候群の1例．内科学会雑誌 96：2794-2797, 2007.
- 2) Dines DE, et al: Malignant pulmonary neoplasms predisposing to spontaneous pneumothorax. Mayo Clin Proc 48: 541-544, 1973.
- 3) Steinhauslin CA, et al: Spontaneous pneumothorax. A complication of lung cancer? Chest 88: 709-713, 1985.

- 4) O'Connor BM, et al : Spontaneous pneumothorax in small cell lung cancer. *Chest* 102 : 628-629, 1992.
 - 5) Yellin A, et al : Pneumothorax associated with lymphoma. *Am Rev Respir Dis* 134 : 590-592, 1986.
 - 6) Geltner D, et al : Acute lymphocytic leukemia. Its occurrence with hypereosinophilic syndrome and bilateral spontaneous pneumothorax. *Arch Intern Med* 138 : 292-293, 1978.
 - 7) Cools J, et al : A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 gene as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 348 : 1201-1214, 2003.
 - 8) Bobnoff N, et al : Myeloid blast crisis evolving during imatinib treatment of an FIP1L1-PDGFR alpha-positive chronic myeloproliferative disease with prominent eosinophilia. *Leukemia* 19 : 286-289, 2005.
 - 9) Ohnishi H, et al : Chronic eosinophilic leukemia with FIP1L1-PDGFR fusion and T674I mutation that evolved from Langerhans cell histiocytosis with eosinophilia after chemotherapy. *Br J Haematol* 134 : 544-549, 2006.
 - 10) Hingorani SR, et al : Targeting oncogene dependence and resistance. *Cancer Cell* 3 : 414-417, 2003.
-