

A Case of Infantile Leukemia with Anterior Fontanel Bulging, Without Central Nervous System Invasion

Takuya KUMAGAI, Teppei TAHARA, Yuko NOMURA,
Shinichi HIROSE

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract

The patient, a 5-month-old boy, complained of anterior fontanel bulging but showed no other symptoms of intracranial hypertension. No obvious abnormalities were observed on head CT but a blood test showed a marked increase in white blood cells (534,900/ μ L; blasts: 96%). Findings of various examinations led to a diagnosis of B cell-precursor acute lymphoblastic MLL-rearranged leukemia. Initiation of chemotherapy resulted in flattening of anterior fontanel associated with a decrease in white blood cell counts, but swelling started again with recovery of hematopoiesis. Since then his anterior fontanel has repeatedly swelled and flattened with increases and decreases in white blood cell count. Head imaging and cerebrospinal fluid tests performed at diagnosis and during treatment showed no evidence of central nervous system invasion. We consider that the increase in the number of cells in bone marrow and blood vessels might have affected cerebrospinal fluid absorption.

Key words: MLL-AF4, JPLSG MLL-10, Increased intracranial pressure, Impaired absorption of cerebrospinal fluid

大泉門膨隆で発症した乳児白血病の1例

熊谷 拓哉 野村 優子 太原 鉄平
廣瀬 伸一

福岡大学医学部小児科

要旨: 5か月男児。大泉門膨隆を主訴に受診した。頭部CTで異常はなく、白血球数534,900/ μ L(芽球96.0%)と著明な増加がみられた。精査の結果、MLL遺伝子再構成陽性B前駆細胞型急性リンパ性白血病と診断し、化学療法を開始した。治療開始後、白血球数の減少に伴い大泉門は速やかに平坦化し、造血能の回復に伴い再度膨隆した。以降も白血球数の増減に応じて膨隆と平坦化を反復した。診断時および治療中に施行した頭部画像検査および髄液検査上、中枢神経浸潤の所見はなかった。骨髄内および血管内の細胞数増多が髄液の吸収に何らかの影響を与えていた可能性を考えた。

キーワード: MLL-AF4, JPLSG MLL-10, 頭蓋内圧亢進, 髄液吸収障害

はじめに

乳児に発症する白血病では MLL 遺伝子再構成陽性急性リンパ性白血病 (MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia: 以下 MLL-R ALL) が最も多い。本疾患では発症時の末梢血白血球数が多く、髄外浸潤を認める症例が少なくない。中枢神経浸潤をきたした場合、大泉門膨隆を含む頭蓋内圧亢進候がみられることがある。今回我々は中枢神経浸潤がないにもかかわらず、大泉門膨隆で発症した乳児白血病を経験した。

症 例

患 者：5 か月，男児
 主 訴：大泉門膨隆
 周産期歴：正期産，仮死なし
 発達歴：遅れなし
 既往歴：特記事項なし

現病歴：201X年7月に大泉門膨隆に気付かれ当科を紹介受診。頭部 CT で異常はみられず，全身状態は良好であった。1週間後に再診した際も著変なく，2か月後の再診を指示された。201X年9月に当科を再診した際，貧血および肝脾腫があり，血液検査で白血球数 534,900/ μ L と著明な増多がみられ，急性白血病の疑いで緊急入院した。

入院時現症：身長 65cm，体重 6.3kg，体温 37.7°C，心拍数 167/分，血圧 105/57mmHg，呼吸数 34/分，SpO₂ 98% (room air)。活気は低下しており顔色は貧血様であった。大泉門は膨隆し，3横指程度開大していた。嘔吐や眼球運動障害といった頭蓋内圧亢進症状はみられなかった。頭部に2-3 cm 大の皮下腫瘍が複数みられた。腹部で肝 3 cm，脾 6 cm を触知した。

検査所見：白血球数が著増しており，芽球様の細胞が 96.0%を占めていた。貧血および血小板減少がみられた。LDH は高値で尿酸は軽度高値だった。明らかな電解質異常はなかった (表 1)。

末梢血スメア標本で切れ込みのある不整な核を有する

表 1 入院時検査所見

〈血液検査〉		〈細胞表面マーカー〉	
WBC	534900/ μ L	CD2	0.1%
(Blast)	96.0%	CD3	0.1%
Hb	6.0g/dL	CD7	12.5%
Plt	0.5万/ μ L	CD8	0.6%
TP	6.2g/dL	CD10	0.1%
Alb	4.2g/dL	CD19	99.8%
CRP	0.05mg/dL	CD20	0.0%
UA	6.1mg/dL	CD22	36.3%
BUN	5mg/dL	cyCD79a	99.1%
Cr	0.27/dL	Cy- μ 鎖	98.1%
T-Bil	0.8mg/dL	Ig κ	0.0%
AST	78U/L	Ig λ	0.0%
ALT	53U/L		
LDH	1168U/L	〈染色体検査〉	
γ GTP	23U/L	G-Banding 46XY,t(4;11)(q21;q23)	
TC	15mg/dL	〈遺伝子検査〉	
TG	1611mg/dL	MLL-AF4 キメラ mRNA 6.6 \times 10 ⁵ copy/ μ gRNA	
Na	136mmol/L	〈髄液検査〉	
K	4.5mmol/L	無色透明，細胞数 1/ μ L，	
Cl	103mmol/L	蛋白 31mg/dL，糖 64mg/dL	
Ca	9.7mg/dL	(細胞診) Papanicolaou class II	
IP	3.0mg/dL		
Fe	360 μ g/dL		
UIBC	37 μ g/dL		
Ferritin	530ng/mL		
CK	47U/L		
Amy	18U/L		
Glu	86mg/dL		

N/C 比の高い芽球の増生がみられた。異常芽球はミエロペルオキシダーゼ染色陰性だった（図1）。

末梢血の細胞表面マーカーは CD19 (+), CD22 (+), 細胞質内 CD79a (+), Igκ (-), Igλ (-) だった。染色体検査 (G-Banding) の核型は 46XY,t(4;11)(q21;q23) で, MLL-AF4 の再構成を確認した (表1)。画像上頭蓋内に明らかな異常はみられなかった。

髄液検査では細胞数増多や蛋白および糖の異常はみられず, 病理細胞診でも悪性所見はみられなかった (表1)。

経過: 入院後ただちに交換輸血を行い, 白血球数は 233,900/ μ L まで低下した。各種検査より MLL-R ALL と診断した。両親から同意取得後, JPLSG MLL-10 臨床試験に参加し, 治療を開始した。発症月齢 (6 か月未満) および MLL 遺伝子再構成陽性であったことから, 高リスク群と判断した。プレドニゾン (PSL) 反応は良好で, day 8 に末梢血中の芽球は消失した。白血球数の減少に伴い, 膨隆していた大泉門は平坦化した。9 日間の PSL 先行投与後, 寛解導入療法 [Dexamethasone 6mg/ m^2 /day (day10-30), Vincristine 0.05mg/kg/day (day10, 17, 24, 31), Cytarabine 75mg/ m^2 /day (day 10-23), Daunorubicin 30mg/ m^2 /day (day10, 11), L-asparaginase 10,000K.U./ m^2 /day (day17, 20, 24, 27, 31, 34), 3 者髄注 (day10, 24, 31)] を開始した。初回髄注 (day10) の際に行った髄液検査では細胞数 1/ μ L と細胞数増多はなく, 病理細胞診は Papanicolaou class II であった。寛解導入療法終了時に施行した骨髄穿刺では正形成髄を呈しており, 血液学的寛解および分子細胞学的寛解を確認した。寛解導入療法終了後, 血球回復に伴い大泉門が徐々に膨隆した。血球回復後, 早期強化療法 [Methotrexate 4,000mg/ m^2 /day (day 1), Etoposide 100mg/ m^2 /day (day15-19), Cyclophosphamide 300mg/

m^2 /day (day15-19), Cytarabine 3000mg/ m^2 /dose (day 29-31に計4回), L-asparaginase 6000K.U./ m^2 /日 (day 31), 三者髄注 (day 1, 8)] を開始した。大泉門膨隆後 (day 1) の髄液検査でも, 細胞数 2/ μ L と細胞数増多はなく, 中枢神経浸潤はみられなかった。

早期強化療法開始後骨髄抑制をきたしたが, 膨隆していた大泉門は再び平坦化した。以降も血球の増減に伴い, 膨隆と平坦化を反復した。早期強化療法終了後, 他施設で造血幹細胞移植を施行した。移植後約3年が経過したが, 現在のところ再発なく経過している (図2)。

考 察

1歳未満に発症する ALL は乳児 ALL と呼ばれ, 1歳以上に発症する ALL とは臨床像や予後に大きな違いがある。染色体 11q23 領域に存在する MLL 遺伝子の再構成を有する症例が多く, MLL 遺伝子再構成陰性 (MLL-G) 乳児 ALL は小児 ALL との予後に差を認めない一方, 乳児 MLL-R ALL は化学療法に抵抗性で予後は概して不良である¹⁾。乳児 ALL は小児 ALL 全体の約5%に過ぎないが, そのうち約80%が MLL 遺伝子の再構成を有する²⁾。融合遺伝子は MLL-AF4, MLL-ENL, MLL-AF9 の頻度が特に高く, 本症例では MLL-AF4 が同定された。MLL 遺伝子再構成の他, 診断時月齢 (6 か月未満) や中枢神経浸潤などが予後不良因子として知られている。これまで行われてきた臨床試験 (MLL-96, 98) の結果から, 寛解導入後早期に造血幹細胞移植を行うことで予後が改善することが示されたが, MLL-R ALL では治療早期の再発が多く, 造血幹細胞移植に到達できない例も一定数存在していた³⁾。近年本邦で行われた臨床研究 (MLL-03) では, 移植前の化学療法を強化する

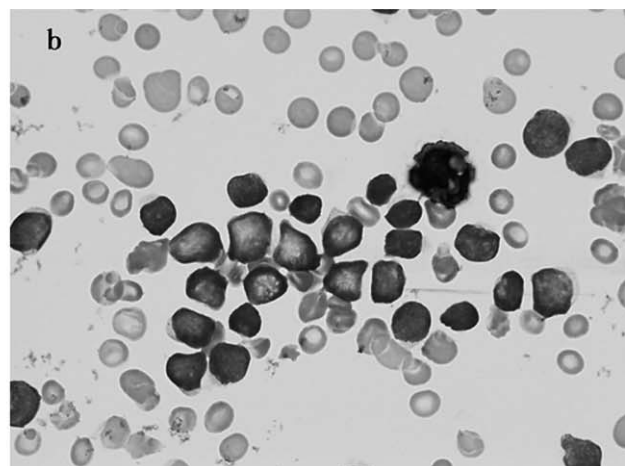
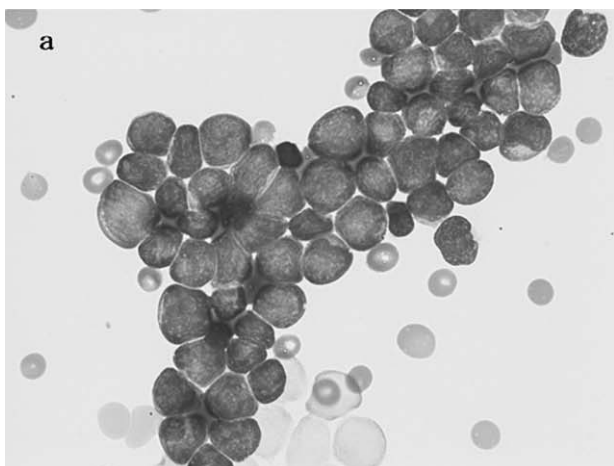


図1 末梢血スミア (400倍)

- a. May Giemsa 染色: 切れ込みや皺を有する不規則な核をもつ, 大小不同の芽球が出現
b. MPO 染色: 陰性

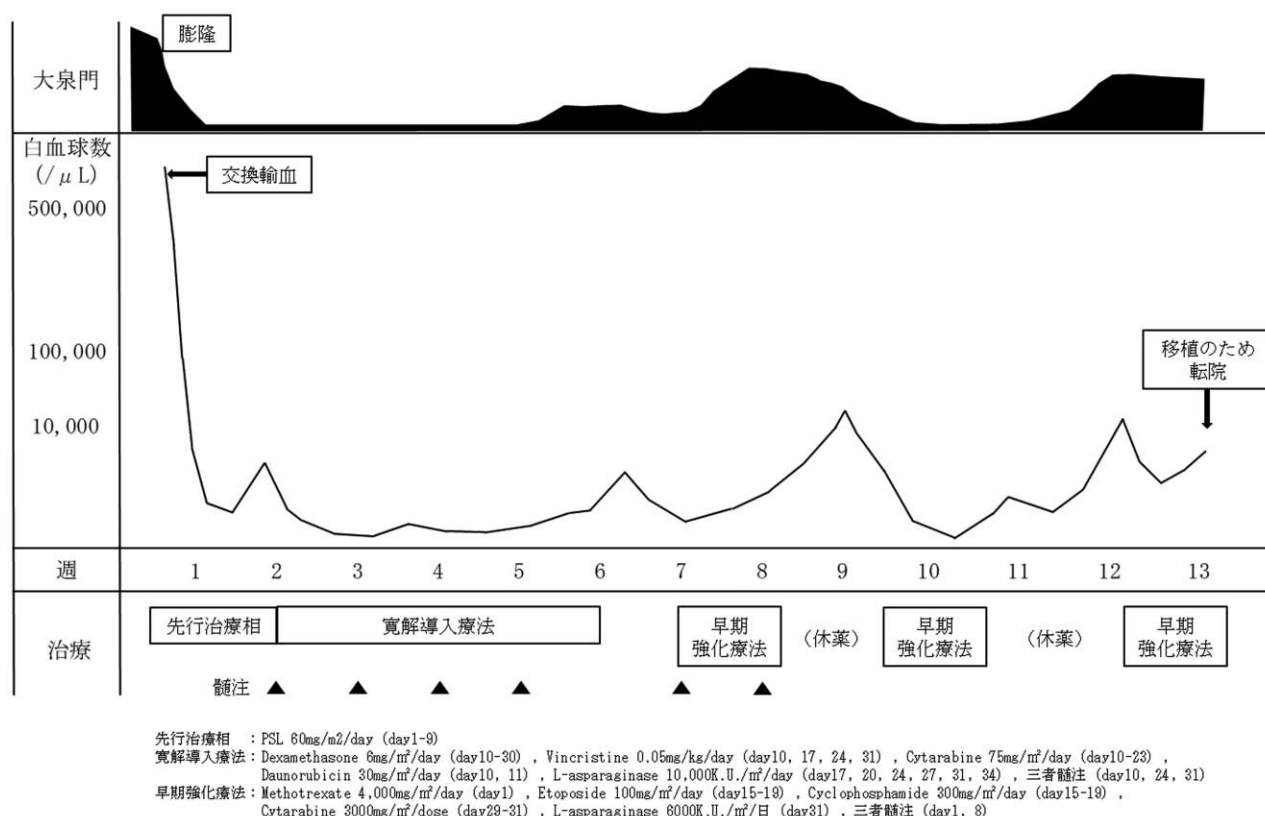


図2 入院後の経過

ことで寛解導入後早期の造血幹細胞移植を可能にし、比較的良好な治療成績が得られた⁴⁾。本症例も第1寛解が得られた後速やかに造血幹細胞移植を施行し、以降も寛解を維持している。今後は晩期合併症の観点などから移植適応の限定が検討されている。

乳児 MLL-R ALL では発症時に髄外浸潤を認める症例が少なくない⁵⁾。本症例でも発症時の末梢血白血球数が高値で、著明な肝脾腫や皮下腫瘤といった髄外浸潤がみられた。大泉門膨隆も呈していたため、中枢神経浸潤の可能性を強く疑ったが、嘔吐など他の頭蓋内圧亢進症状はなく、検査上中枢神経浸潤を確認できなかった。中枢神経浸潤を伴わない大泉門膨隆がみられた乳児 ALL の報告は乏しく、我々が検索し得た範囲では、国内で呉らが報告した1例のみであった⁶⁾。呉らの報告例では、Ara-C の投与前後で大泉門膨隆がみられたとされているが、本症例では Ara-C 投与時期と大泉門膨隆との間に明らかな因果関係はみられなかった。

従来、脳脊髄液は脈絡叢で産生され、くも膜顆粒で吸収されると考えられてきたが、最近の知見では脳脊髄液は脈絡叢以外の毛細血管などからも産生され、脳の毛細血管やリンパ管からも吸収されるという説が提唱されている⁷⁾⁸⁾。本症例では白血球が増加する時期に一致して大泉門の膨隆が出現しており、血管内や骨髄内での細胞数

増加に伴い、脳脊髄液の吸収障害が起こっていた可能性が疑われた。

ま と め

中枢神経浸潤を伴わない大泉門膨隆で発症した乳児白血病を経験した。本症例では治療中も造血能の回復に伴って大泉門膨隆がみられ、血管内や骨髄内での細胞増多が髄液の吸収障害をきたした可能性が疑われた。嘔吐などの頭蓋内圧亢進症状を伴わない大泉門膨隆では、まれではあるが乳児白血病の可能性も考慮する必要があると考える。

参 考 文 献

- 1) P De Lorenzo, AV Moorman, R Pieters, ZE Dreyer, NA Heerema, AJ Carroll, SP Hunger, R Harvey, CL Willman, M Devidas, M-G Valsecchi, CJ Harrison : Cytogenetics and outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia and absence of MLL rearrangements. *Leukemia* 28 : 428-430, 2014.
- 2) K Horibe, A Saito, T Takimoto, M Tsuchida, A Manabe, M Shima, A Ohara, S Mizutani : Incidence and

- survival rates of hematological malignancies in Japanese children and adolescents (2006–2010) : based on registry data from the Japanese Society of Pediatric Hematology. *International Journal of Hematology* 98 : 74–88, 2013.
- 3) D Tomizawa, K Koh, T Sato, N Kinukawa, A Morimoto, K Isoyama, Y Kosaka, T Oda, M Oda, Y Hayashi, M Eguchi, K Horibe, T Nakahata, S Mizutani, E Ishii : Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects : a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 21 : 2258–2263, 2007.
- 4) K Koh, D Tomizawa, A Moriya Saito, T Watanabe, T Miyamura, M Hirayama, Y Takahashi, A Ogawa, K Kato, K Sugita, T Sato, T Deguchi, Y Hayashi, J Takita, Y Takeshita, M Tsurusawa, K Horibe, S Mizutani, E Ishii : Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 29 : 290–296, 2015.
- 5) E Ishii, J Okamura, M Tsuchida, M Kobayashi, Y Akiyama, T Nakahata, S Kojima, R Hanada, K Horibe, T Sato, Y Komada, K Kimura, C Sakaguchi, R Hosoya, M Oda, Y Tsunematsu, K Kawa, S Konishi, I Tsukimoto, K Matsuyama, K Ueda : Infant leukemia in Japan : Clinical and Biological Analysis of 48 Cases. *Medical and Pediatric Oncology* 19 : 28–32, 1991.
- 6) 徳田 隆彦, 木多 眞也 : 髄液の産生・吸収に関する最新の知見. *BRAIN and NERVE* 67 : 617–626, 2015.
- 7) 宮嶋 雅一, 新井 一 : 髄液の産生と吸収の再考. *No Shinkei Geka* 42 : 1095–1106, 2014.
- 8) 呉 彰, 上山 潤一, 辻 靖弘, 神崎 普, 西川 健一 : Ara-C 治療の度に大泉門膨隆を来した乳児白血病の一例. *日本小児血液がん学会誌* 18 : 469, 2004.
(令和 2. 10. 6受付, 令和 2. 11. 16受理)
- 「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態 : なし」