

両眼視力低下を契機に診断された小児慢性骨髄性白血病の 1 例

原 雄将¹⁾, 嘉村 由美¹⁾, 及川 亜希¹⁾, 七野 浩之²⁾, 麦島 秀雄²⁾, 後藤 浩³⁾¹⁾ 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野, ²⁾ 日本大学医学部小児科学系小児科学分野, ³⁾ 東京医科大学眼科学教室

要 約

背景: 小児の慢性骨髄性白血病はまれであり, 眼症状によって発見, 診断に至る症例はさらにまれである。両眼の視力低下を契機に診断された小児慢性骨髄性白血病について報告する。

症例: 11 歳, 男児。両眼の視力低下を主訴に眼科を受診した。初診時矯正視力は右 0.5, 左 0.2 で, 両眼眼底に視神経乳頭浮腫, 網膜静脈の怒張, 蛇行, 後極部から周辺部へ出血を伴う 4 分の 1 から 4 乳頭径大のさまざまな大きさの隆起病巣がみられた。末梢血白血球の異常増加と骨髄および末梢血中の Philadelphia 染色体陽性, BCR-ABL 融合遺伝子の検出などから慢性骨髄性白

血病による眼内浸潤と診断された。ハイドロキシウレア, 白血球除去術, イマチニブによる治療を開始したところ, 全身所見とともに眼所見は速やかに改善した。

結論: 眼症状で発症した小児慢性骨髄性白血病に対して最新の治療によって分子遺伝学的完全寛解が得られ, 眼底にみられた出血を伴う隆起病巣は平坦になり, 癬痕を残して消失した。(日眼会誌 114: 459—463, 2010)

キーワード: 慢性骨髄性白血病, 過粘度症候群, 眼底出血, イマチニブ, 小児

A Case of Pediatric Chronic Myeloid Leukemia with Bilateral Visual Loss Onset

Yusuke Hara¹⁾, Yumi Kamura¹⁾, Aki Oikawa¹⁾, Hiroyuki Shichino²⁾
Hideo Mugishima²⁾ and Hiroshi Goto³⁾¹⁾ Division of Ophthalmology, Department of Visual Sciences, Nihon University School of Medicine²⁾ Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine³⁾ Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

Abstract

Background: Chronic myeloid leukemia (CML) during childhood is rare, and only been a few cases showed visual disturbances as an initial symptom. We report a pediatric CML case diagnosed by bilateral visual loss.

Case: An 11-year-old boy complained of visual loss in both eyes. His best corrected visual acuity was 0.5 in the right eye and 0.2 in the left. Fundus examination showed disc swelling, dilated and tortuous retinal veins and multiple elevated retinal lesions with hemorrhages of various size from one-fourth to four disc diameters in both eyes. He was diagnosed as having CML by leucocytosis and systematic work-up including Philadelphia chromosome-positive, BCR-ABL kinase domain in peripheral blood and bone

marrow. The ocular findings improved after treatment with hydroxyurea, leukocytapheresis and imatinib. His best corrected visual acuity improved to 0.7 in both eyes.

Conclusion: Recent leukemia therapy including imatinib is effective not only for ocular lesions but also to induce hematological remission in childhood CML.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114: 459—463, 2010)

Key words: Chronic myeloid leukemia, Hyperviscosity syndrome, Fundus hemorrhage, Imatinib, Child

I 緒 言

慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia, 以下

CML) は自覚症状に乏しい疾患であり¹⁾, 眼症状で発症し眼底検査を契機に診断に至ることはきわめてまれである。CML の眼所見として網膜へ結節状に浸潤を示す症

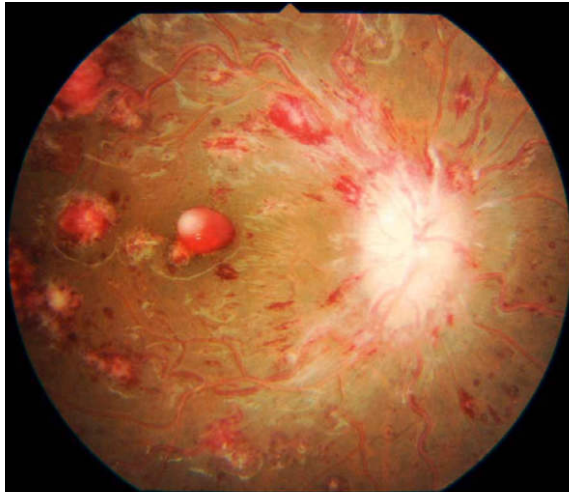
別刷請求先: 173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 日本大学医学部視覚科学系眼科学分野 原 雄将

(平成 21 年 8 月 26 日受付, 平成 21 年 12 月 15 日改訂受理) E-mail: qqm798md@theia.ocn.ne.jp

Reprint requests to: Yusuke Hara, M. D. Division of Ophthalmology, Department of Visual Sciences, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

(Received August 26, 2009 and accepted in revised form December 15, 2009)

A



B

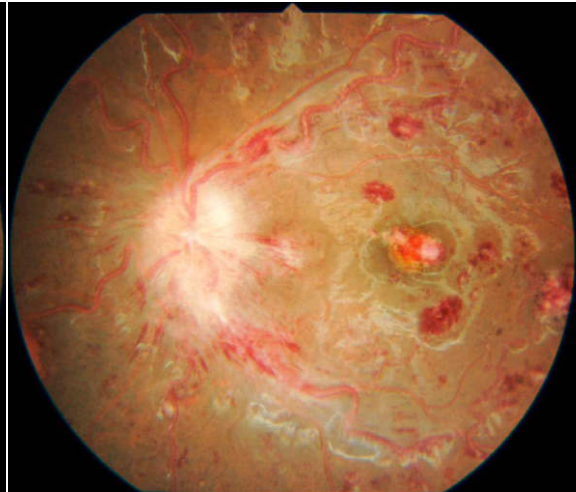
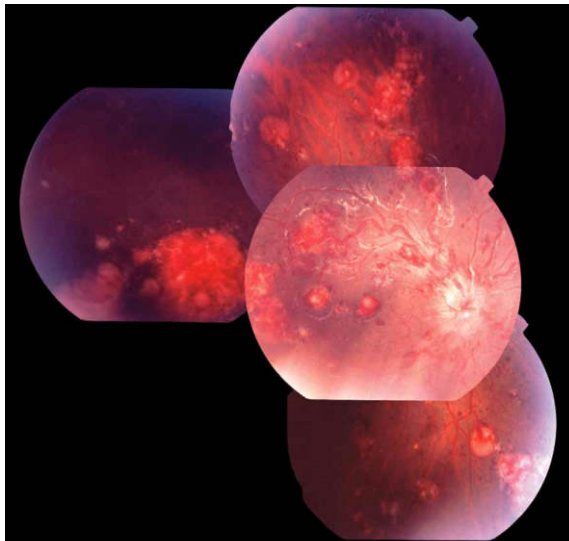


図 1 東京医科大学初診時眼底所見(2008年4月10日).

A: 右眼. 視神経乳頭は発赤, 腫脹しており, 出血を伴う大小さまざまな隆起病巣がある.

B: 左眼. 右眼と同様の所見である.

A



B

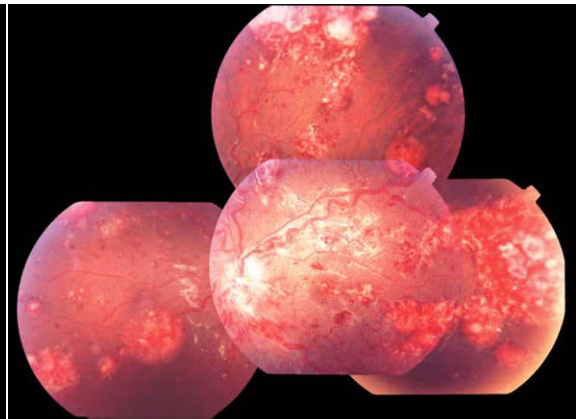


図 2 日本大学眼科外来初診時眼底所見(2008年4月14日).

A: 右眼. 視神経乳頭は発赤, 腫脹しており, 出血を伴う大小さまざまな隆起病巣が, 4月10日の所見よりも大きくなっている.

B: 左眼. 右眼と同様の所見があり, 隆起病巣の大きなものでは4乳頭径大である.

例の報告は剖検例では多数みられる²⁾³⁾が, 初診時から眼底に隆起性病変が出現し, その後の精査によってCMLの診断に至った症例の報告は少ない^{4)~6)}.

今回, 我々は両眼視力低下で発症した小児CMLの1例を経験し, 白血病細胞の浸潤によると考えられる巨大な網膜隆起病巣が治療によって消失した症例を経験したので, その眼科的臨床経過を報告する.

II 症 例

症例: 11歳, 男児.

主訴: 両眼視力低下.

現病歴: 2008年3月中旬から両眼の視力低下を自覚していた. 4月9日近医眼科を受診し, 両眼乳頭浮腫を指摘され, 精査目的で4月10日東京医科大学病院眼科を受診した. 両眼ともに視神経乳頭浮腫と後極部から周辺部にかけて出血を伴う多数の大小さまざまな隆起病巣

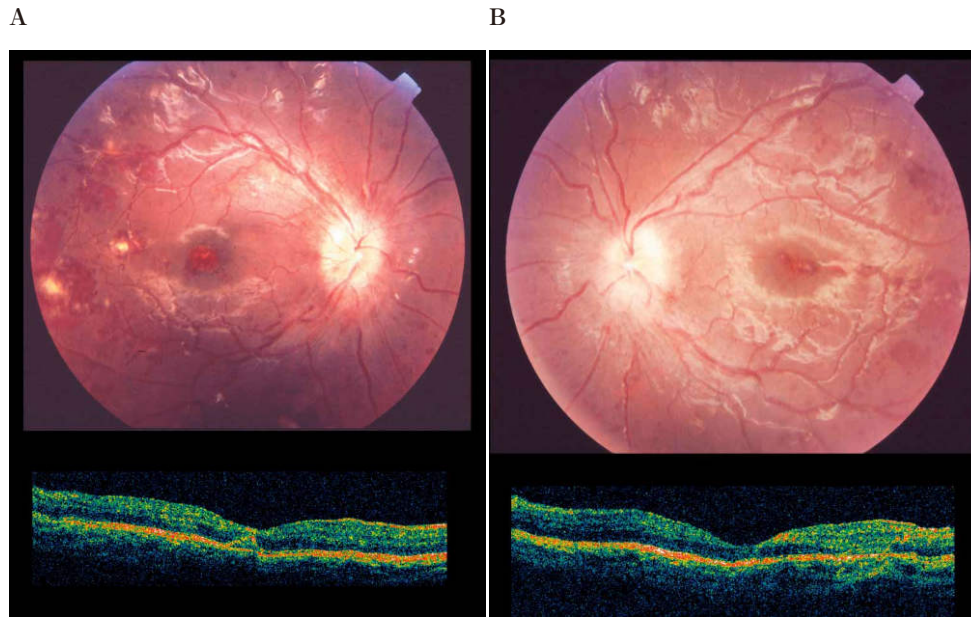


図 3 初診 2 週後の眼底所見と光干渉断層計所見(2008 年 4 月 28 日).

A : 右眼. 上段 : 視神経乳頭の発赤, 腫張, 静脈の怒張, 蛇行は改善し, 隆起病巣は消失あるいは縮小し, 網膜深層の出血が残存している. 下段 : 光干渉断層計(黄斑部水平断)では黄斑部の網膜色素上皮層よりも浅層に病変と考えられる反射があるが, 中心窩陥凹は保たれている.
 B : 左眼. 右眼と同様の所見である.

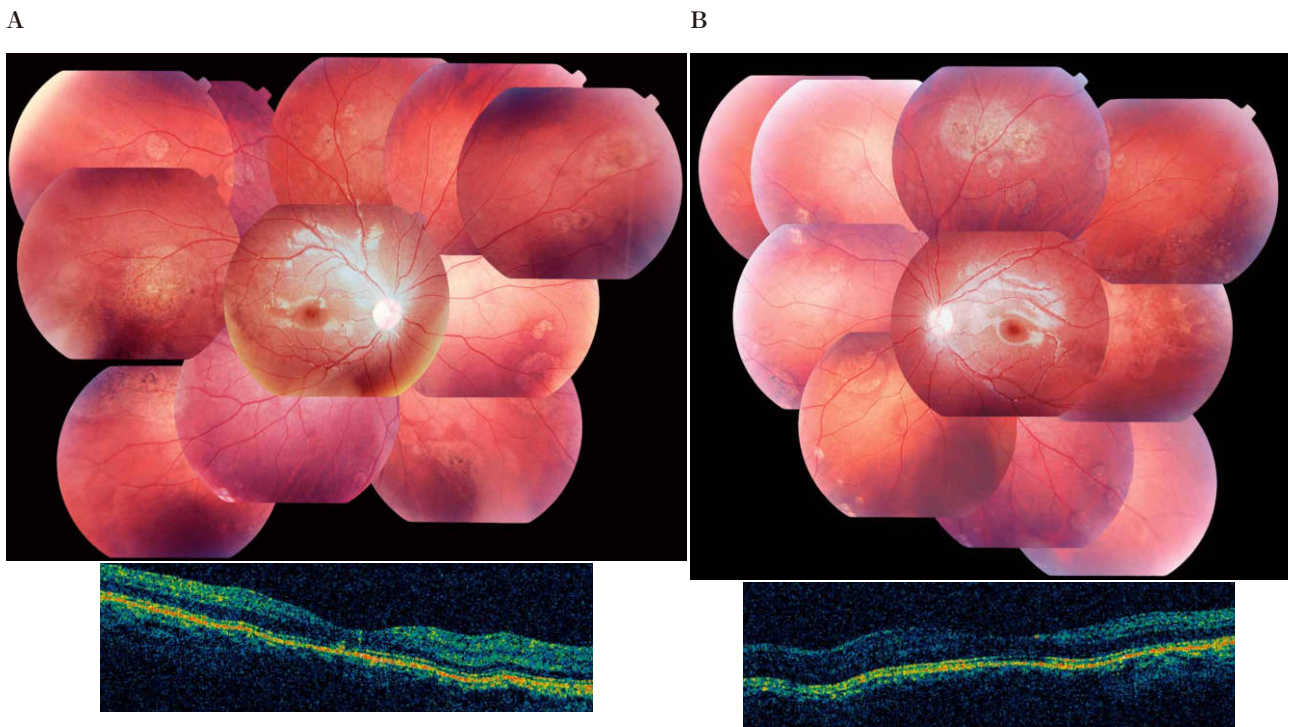


図 4 初診約 4 か月後の眼底所見と光干渉断層計所見(2008 年 8 月 25 日).

A : 右眼. 上段 : 隆起病巣は平坦な瘢痕となり網膜色素上皮の脱色素と色素沈着を伴い網膜出血は消失している. 下段 : 光干渉断層計(黄斑部水平断)では, ほぼ正常となっている.
 B : 左眼. 右眼と同様の所見である.

がみられ, 網膜静脈の拡張と蛇行もみられた(図 1)ため, 血液疾患の可能性も考えて緊急血液検査を行ったところ, 白血球数 54.8 万/ μ l の異常高値を認めたために,

日本大学医学部附属板橋病院小児科に急性白血病の疑いで即日入院となった. 翌日, 精査目的で眼科を受診した.

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

日本大学眼科外来初診時所見：視力は右 0.2 (0.5×-1.0 D ⊂ cyl -2.0 D Ax 165°), 左 0.1 (0.2×-1.0 D ⊂ cyl -3.0 D Ax 175°) で、眼圧は右 17 mmHg, 左 16 mmHg であった。中心フリッカ値は右眼 28, 29, 30 Hz, 左眼 32, 31 Hz であった。前眼部, 中間透光体に異常所見はなかった。眼底所見は両眼ともに視神経乳頭浮腫があり, 網膜静脈は怒張, 蛇行しており, 後極部から周辺部にかけて出血を伴う 4 分の 1 乳頭径大から 4 乳頭径大のさまざまな大きさの隆起病巣がみられた (図 2)。4 日前の東京医科大学初診時眼底所見と比べて病巣は大きくなっていた。

初診時検査所見：身体所見としては発熱 (37.5°C), 肝脾腫および持続性勃起がみられた。血液検査では, 白血球数 64.3 万/μl, 赤血球数 196 万/μl, Hb 6.4 g/dl, 血小板数 9.3 万/μl, 末梢血分画は骨髓芽球 2.0%, 前骨髓球 10.5%, 骨髓球 27.5% であった。骨髓, 末梢血中の Philadelphia (以下, Ph) 染色体が陽性で, BCR-ABL 転座は 1.6×10^5 コピー/μgRNA であった。頭部 MRI 検査で視神経浸潤を示す所見は認めなかった。

以上の所見から, 慢性骨髄性白血病の眼内浸潤と診断し, 病期は移行期と判定した。

治療経過：4 月 12 日から 23 日まで, 白血球数減少目的にハイドロキシウレア (ハイドレア®) 投与を 55 mg/kg (2,000 mg/日) で開始した。その後 3 回の白血球除去術を施行した。白血球数は徐々に低下し, 4 月 22 日からイマチニブ (グリバック®) 投与を開始した。これらの治療により 4 月 10 日に 64.3 万/μl であった白血球数が 5 月 2 日は 7,400/μl まで減少した。5 月 6 日には白血球 3,300/μl などの骨髓抑制の副作用が出現したため, イマチニブを 7 日間中止した。その後, 徐々に骨髓抑制は改善し, 5 月 14 日から再度イマチニブ投与を開始し, 6 月 20 日に退院, 以後 600 mg/日内服投与を継続しながら外来経過観察を行っている。2008 年 10 月 20 日に末梢血で BCR-ABL 遺伝子 mRNA のコピー数が 3 log 以上減少し分子遺伝学的大寛解 (major molecular response) を達成した。その後, 2008 年 12 月 17 日には末梢血で BCR-ABL 遺伝子 mRNA を検出せず分子遺伝学的完全寛解 (complete molecular response) を達成し, 以後 2009 年 10 月 31 日現在維持されている。

眼所見の経過：初診 2 週間後には, 視神経乳頭の発赤, 腫張, 静脈の怒張, 蛇行は改善, 隆起病巣は消失あるいは縮小したが, 網膜深層の出血が残存した。光干渉断層計では右眼黄斑部の網膜色素上皮層よりも浅層に病変と考えられる反射があったが, 両眼ともに中心窩陥凹は保たれていた (図 3)。視力は右 (0.3), 左 (0.2) となった。8 月 25 日には初診時にみられた病巣は平坦な癬痕となり, 網膜色素上皮の脱色素と色素沈着を残して網膜出血

は消失し, 視力は右 (0.7), 左 (0.5) であった (図 4)。2009 年 9 月 16 日の最終受診日の視力は右 (0.7), 左 (0.7) であった。

III 考 按

Ph 染色体陽性 CML は成人では白血病全体の 15~20% を占めるが, 小児では小児白血病の 2.1% とまれであり, 本邦における年間発症は十数例で, 多くは学童以上の年長児である¹⁾。臨床経過は数年の慢性期ののちに移行期を経て, 最終的には芽球が急速に増加し芽球期となる。小児 CML は発症が緩徐で慢性期には自覚症状はほとんどなく, なんらかの機会に採血をして白血球増加を指摘されたり, 肝脾腫を触知して偶然に発見されることが多い。肝脾腫による腹部膨満, 食欲不振, 腹痛, 発熱, 全身倦怠感, 体重減少などの一般症状も比較的少ない。88% は慢性期に発見され, 移行期に発見されるのは 8% で自覚症状は少ないが脾腫の増大を来しやすい¹⁾。眼症状で発見されることは非常にまれであり, 本邦では我々が調べた限りでは, 出田らの 17 歳男性で視野異常を主訴に眼科を受診して CML が発見された報告⁵⁾のみであった。本症例は視力低下を初発症状として眼科を受診したことを契機に CML 移行期と診断されており, きわめてまれな症例と考えられた。

白血病に伴う眼病変は, Schachat らの 3 か月から 80 歳までの白血病症例 120 例の眼所見の検討では, 白血病細胞の網膜への浸潤が 3%, 血液異常による眼所見は 39% にみられ, 網膜出血 24%, 軟性白斑 16%, white-centered retinal hemorrhage 11%, さらに結膜下出血 8%, 過粘度症候群による網膜中心静脈閉塞 4%, 硝子体出血 2%, 脈絡膜出血 1% であった⁴⁾。眼窩内や視神経への浸潤の頻度も高いとされている⁷⁾。

これらの白血病に伴う眼病変は白血病細胞の浸潤による所見と血液粘度異常による所見に分類できる。白血病細胞が網膜へ浸潤した場合には, 網膜腫瘍を形成する^{4)~6)}。網膜腫瘍の大きさは, 1/3 乳頭径大⁵⁾から 3 乳頭径大⁴⁾の本症例に類似した大小さまざまな腫瘍が報告, 記載されている⁶⁾。出田らの報告⁵⁾では網膜腫瘍は寛解後消失した。白血病症例の剖検例での報告では, 白血病細胞はすべての眼組織に浸潤する可能性があり, 組織学的には網膜に出血を伴う塊状の白血病細胞浸潤がみられるとされている⁸⁾。

小児白血病では Robb ら²⁾の 60 例の剖検所見によると, そのうち 8 例 (13%) に網膜浸潤があり, うち 4 例は網脈絡膜浸潤を伴っていた。組織学的には塊状の白血病細胞の浸潤があり, 網膜前, 網膜内, 網膜下出血を伴っていた。これらの症例は死亡時の白血球数が 20 万/μl で, 芽球の割合が高かった。また, 26 例 (43%) に肉眼的に異常はないが, 組織学的に脈絡膜に白血病細胞のびまん性浸潤があった。Kuwabara ら³⁾は 60 歳の慢性骨髄

性白血病患者の摘出眼で、眼底後極部に多発する約 1 mm の粟粒大の出血を伴う灰白色の結節と白血病細胞の網膜下増殖があり、内境界膜は保たれ硝子体にも異常がないという病理組織学的所見を報告している。菊池ら⁹⁾は 19 歳の急性骨髄性白血病症例の経過中に皮膚にも腫瘤を形成した症例で、片眼の眼底周辺に漿液性網膜剝離を伴った黄白色腫瘤様病変を報告しているが、剖検例や今回の症例でみられた結節状の出血を伴う網膜隆起病巣とは形態、発生部位が異なっていると考えられた。

網膜静脈の拡張と蛇行は、白血球数の異常増多による過粘度症候群によるものと考えられ、視神経乳頭浮腫の機序としては、過粘度症候群によるものと視神経乳頭への白血病細胞の直接浸潤が考えられている。本症例では網膜隆起病巣、視神経乳頭浮腫、網膜静脈の拡張と蛇行がみられた。網膜隆起病巣は、網膜あるいは網膜と脈絡膜への白血病細胞の浸潤があったと考えられ、治療によって速やかに縮小、消失した。視神経乳頭浮腫は、過粘度症候群と視神経乳頭への白血病細胞の直接浸潤の双方の機序の関与が推察される。また、網膜静脈の拡張と蛇行は初期治療として白血球数減少を目的として行ったハイドロキシウレア投与と白血球除去術によって改善がみられたことから、過粘度症候群による可能性が高いと考えた。

CML の予後は、2001 年にイマチニブ(グリベック[®])が治療薬として認可されてから大きく改善し、成人の慢性期 CML 患者 60 か月時点での全生存割合は 89% となり、従来の治療で無効であった患者でも高い生存率を達成するようになった¹⁰⁾。イマチニブは腫瘍性シグナルを標的とした分子標的治療薬であり、CML の病的な細胞シグナル伝達部位である Bcr-Abl 蛋白質のチロシンキナーゼ活性部位を選択的に阻害し、Ph 細胞の増殖を強く抑制するが、成人ではイマチニブ耐性 CML 症例も報告されている¹⁰⁾。一方、小児では CML の症例が少ないことからイマチニブの標準的治療法は確立されておらず、またイマチニブ長期投与の成長に及ぼす影響などは不明である¹¹⁾¹²⁾。イマチニブ投与による分子遺伝学的完全寛解率については、12 例中 10 例(83%)との報告がある¹³⁾が、より多数例の報告や長期的予後についての報告はみられない。イマチニブ出現以前では CML の長期的生命予後を改善する唯一の治療法は造血幹細胞移植であった¹¹⁾が、拒絶や移植関連合併症や移植片対宿主病の問題があり、イマチニブ出現後の現在ではその適応は明確ではなくなっている¹⁴⁾。

小児 CML では全身状態は比較的良好であることが多く、眼症状を訴えなければ特に眼科受診することは少ないと考えられる。本症例は、視力低下という眼症状で初診したために眼科的にも継続して経過観察を行うことが

できた。また、以前は剖検でしか確認できなかった白血病細胞の網膜浸潤による巨大な隆起性病巣が、最新の治療によって全身的に寛解が得られ、軽度の瘢痕を残すのみで消失することが確認できた貴重な症例と考えられた。

文 献

- 1) 高山 順：Ph 1 陽性慢性骨髄性白血病. 土田昌宏(編)：小児血液悪性疾患, 初版. 医薬ジャーナル社, 東京, 288—303, 2004.
- 2) Robb RM, Ervin LD, Sallan SE : A pathological study of eye involvement in acute leukemia of childhood. *Trans Am Ophthalmol Soc* 76 : 90—101, 1978.
- 3) Kuwabara T, Aiello L : Leukemic miliary nodules in the retina. *Arch Ophthalmol* 72 : 494—497, 1964.
- 4) Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR, Burke PJ, Karp JE, Graham ML : Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol* 107 : 697—700, 1989.
- 5) 出田隆一, 茂木 豊, 堀 貞夫, 溝口秀昭 : 視野異常により発見された慢性骨髄性白血病の 1 例. *臨眼* 51 : 813—816, 1997.
- 6) Dhaliwal RS, Schachat AP : Leukemia. In : Ryan SJ (Ed) : *Retina*, 4th ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, 851—858, 2006.
- 7) Rosenthal AR : Ocular manifestations of leukemia. *Ophthalmology* 90 : 899—905, 1983.
- 8) Kincaid MC, Green WR : Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophthalmol* 27 : 211—232, 1983.
- 9) 菊池三季, 小暮美津子, 高野博子, 星野 茂, 溝口秀昭 : 眼底周辺部に白血病細胞浸潤によると思われる腫瘤様病変を認めた急性骨髄性白血病の 1 例. *眼臨* 86 : 1087—1092, 1992.
- 10) 飛内賢正 : 分子標的治療薬メシル酸イマチニブ. *日本臨床* 67, Suppl 1 : 280—284, 2009.
- 11) 長尾里奈, 木村晋也 : 慢性骨髄性白血病に対する新規薬剤の現況. *日小血会誌* 23 : 1—8, 2009.
- 12) 三井一賢, 小池和俊, 小林千恵, 土田昌宏 : Ph 陽性小児慢性骨髄性白血病に対する高用量(340 mg/m²)イマチニブ単独治療経験. *日小血会誌* 21 : 185—189, 2007.
- 13) Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, et al : Imatinib mesylate (STI 571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia : results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 104 : 2655—2660, 2004.
- 14) 呉 彰, 上山潤一, 辻 靖博, 西川健一, 神崎晋 : HLA 一致同胞より前処置減弱 regimen による骨髄移植を施行した慢性骨髄性白血病の 1 例. *日小血会誌* 21 : 181—184, 2007.