

インターフェロン α 療法後多臓器不全にて死亡した慢性骨髄性白血病の剖検例

(インターフェロン- α /慢性骨髄性白血病/多臓器不全)

土井 貴司*・鳥井 郁子**・森川 茂**・小林 祥泰***

A case of Multi-organ Failure Associated with Interferone- α (IFN- α) Therapy for Chronic Myelocytic Leukemia (CML)

(IFN- α /C. M. L./multi-organ failure)

Takashi DOI*, Ikuko TORII**, Shigeru MORIKAWA** and Shotai KOBAYASHI***

Interferone- α is used recently in the treatment of hematologic malignancies as well as viral hepatitis. Occurrences of various adverse effects associated with IFN have been reported increasingly. We report here in a case of patient who developed diverse clinical symptoms in various organs such as heart, liver, kidney following long-term IFN therapy for chronic myelocytic leukemia. The autopsy revealed the pathological changes in various tissues such as the heart muscles, the renal glomeruli and the skeletal muscles, which were confirmed by transmitted electron microscopy. The possible roles of IFN- α in those tissue damages are discussed.

序 言

近年、造血系悪性腫瘍、ウイルス性肝炎などに対する治療にインターフェロン- α (IFN- α)を使用するケースが増加している。同時にその副作用の報告例も増えつつあり、一過性の発熱や感冒様症状から間質性肺炎、溶血性尿毒症症候群(HUS)類似糸球体病変など重篤なものまで様々である。しかしこれらの剖検例の報告は少なく、またその病態とメカニズムに到ってはいまだ明らかではない。

我々は慢性骨髄性白血病(CML)のIFN- α 療法中HUS症状、拡張型心筋症(DCM)、Eaton-Lambert 候群(ELS)などの多彩な症状を呈し、IFN- α 投与中止2ヶ月後にMRSA感染による敗血症で死亡した症例の病理解剖を経験した。これら多彩な症状の病因解明並びにIFN投与と病態の関連性を明らかにするため本症例の病理組織像について検討したので報告する。

症例及び臨床経過

症 例：42歳 男性

家族歴：特になし

既往歴：幼児期、ヘルニア及び虫垂炎

現病歴：1996年1月急性胃潰瘍による吐血のため受診した際、白血球数の増加を指摘され、精査にてCMLと診断された。以後スミロフェン(天然型IFN- α)(住友製薬、大阪)600万単位/日とハイドレア(ブリストル・マイヤーズ・スクイブ、プリンストン)1500mg/dayで加療し5月14日に寛解一旦退院となったが、8日後、右腸骨を主体に多発性の骨痛と下肢筋力低下のため再び入院となった。精査の結果骨痛は骨壊死によるものであり筋電図所見よりELSによる下肢筋力低下と診断された。この時骨髄液中のTNF- α 及びIL-6の上昇が指摘された。ステロイドパルス療法でこれらの症状に改善が見られた為同年9月に退院となった。しかし同年12月頃より全身浮腫が出現するようになり、翌年2月にネフローゼ症候群と心不全の診断で再度入院となった。心エコー検査では心拡大と心収縮の低下、腎生検ではHUS様の所見を認めた。これらの原因を

*医学部5年生 Fifth grade, School of Medicine

**病理学第一講座 Department of Pathology I

***内科学第三講座 Department of Internal Medicine III

IFN- α の副作用と判断し、以後 IFN- α 投与を中止するが、心不全の改善は見られなかった。4月26日血液培養から MRSA 感染が判明し、2日後より血圧の低下傾向が見られ5月2日死亡した。

検査所見(1997年4月30日): WBC 57, 800/ μ l, RBC 277×10^4 / μ l, Hb 9.2g/dl, Hct 28.4%, Plt 17.6×10^4 / μ l, Tp 5.2g/dl, Alb 2.8g/dl, T.Bil 1.1mg/dl, GOT 115IU/l, GPT 113IU/l, LDH 884IU/l, ALP 134IU/l, γ -GTP 64U/l, CPK 278IU/l, BUN 75mg/dl, Cre 4.6mg/dl, CRP 14.2mg/dl

主要剖検所見

身長165cm, 体重40kg。皮膚は蒼白で眼瞼及び眼球結膜は貧血調であった。前胸部に点状出血, 口腔粘膜には米粒大粘膜下出血を認めた。四肢骨格筋の萎縮を認めたが、浮腫は認めなかった。

腎臓は左210g, 右165gと腫大し、弾性硬で、表面色は鬱血調の部分と貧血調の部分とが不規則地図上に分布していた。断面は淡赤色で膨隆していた。腎盂粘膜には粟粒大以下の出血斑が多数認められた。組織学的には糸球体毛細血管の内皮下腔の拡大とメサンギウム基質や核の増加のため毛細血管腔の狭小化が認められた。PAM 染色ではメサンギウム領域の拡大と網状化が認められた(図1)。しかし糸球体糸状血管内には明らかな血栓の形成や破砕赤血球の存在は認められなかった。透過電子顕微鏡(TEM)所見では、糸球体毛細血管の内皮細胞下の開大とこれに連続するメサンギウム領域

基質の膨化のため、内皮下腔とメサンギウム領域との区別が不明瞭となっていた。また局所的硬化性変化により wrinkling の目立つ基底膜も多く観察された(図2)。尿細管は全体に上皮の混濁腫脹が強く、腔内にはコロイド円柱や無構造物をいれるものが多数認められた。間質は浮腫状で、線維増生の傾向を認めた。血管系では細動脈内皮細胞の増生と血管壁の肥厚が著明で、これにより血管腔の狭小化像が目立ち、特に輸入細動脈において顕著であった。ボウマン氏嚢腔内へ膨隆する血管もあった(図3)。小動脈においても中膜の線維性肥厚や内弾性板の多層化が見られた。敗血症による急性間質性腎炎を反映し間質には所々で限局性に好中球の集簇及び細菌コロニーが見られた。

心臓は重量500gで両心房, 心室腔の拡張が著しかったが他方左心室筋は0.7cmとむしろ菲薄化が認められた。また両心室壁肉柱乳頭筋は不規則に分岐し、肥大と伸展の所見を呈し、肉眼的に拡張型心筋症と診断された(図4)。組織学的に心筋細胞は萎縮し疎開が強く、核周囲の空胞変性, 細胞質の蛋白変性などの所見が散見された。肉眼的にDCMの特徴を備えていたが、組織学的には線維化の所見は軽度であった(図5)。心筋のTEM像では筋小胞体内にクリスタが消失し大小不同となった変性ミトコンドリアが多数見られ、Z帯は一部で局所的に凝集が認められた(図6)。弁は4弁いずれにも細菌性疣贅を認め、多数の球菌のコロニーを含む線維素及び血小板からなる血栓の付着を認めた。さらに心筋内にも球菌のコロニーが散見され、急性細菌

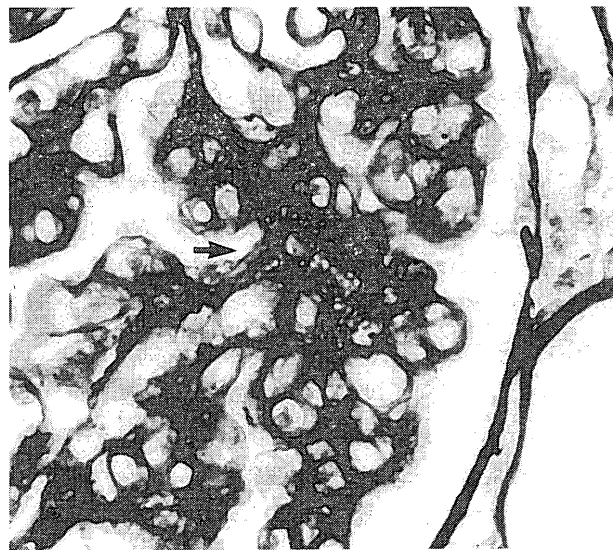
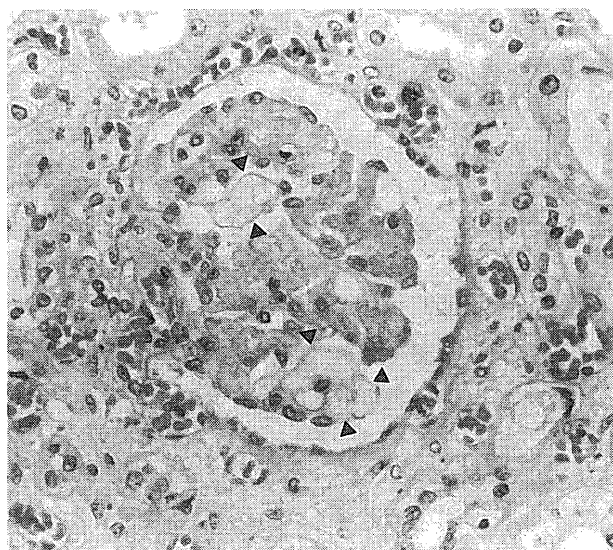


図1 糸球体(上 H. E. 染色 対物20倍, 下 PAM染色 対物40倍)

上: 内皮下腔からメサンギウム領域にかけての浮腫性肥厚が著明で、内皮下腔の開大(Δ)が明瞭に認められる。毛細血管腔は高度に狭小化し写真ように確認の困難な糸球体もある。メサンギウム基質の拡大とメサンギウム核の増加を示す部分も認められる。尿細管上皮細胞は腫大し尿細管腔内には無構造物の貯留が著しい。間質は線維増生傾向を示す。

下: メサンギウムの浮腫性腫大により PAM 染色ではメサンギウムが網状化(\diamond)して見える。



図2 糸球体(TEM像)

内皮細胞の腫大により糸球体毛細血管腔はスリット状に狭小化している(◇)。内皮下腔からメサンギウム領域にかけては、空胞状突起による不規則な内皮下腔の開大(▽)が見られる。また基底膜の一部には複雑な波状の隆起(↑)の見られる部分もある。上皮細胞内には脂肪滴(△)を有するものが散見される。

R : 赤血球

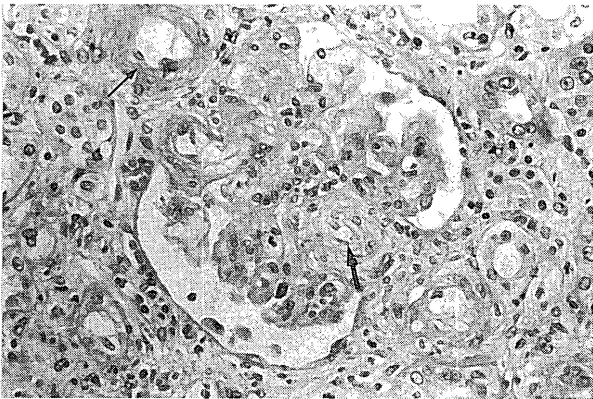


図3 糸球体(H. E. 対物20倍)

輸入細動脈(◇)は内皮細胞の増生と血管壁の線維性肥厚により血管腔の減少化が著明である。図の糸球体では係蹄内に膨隆するように血管壁の肥厚があり、その他の細血管(↑)も壁の線維性肥厚が強い。

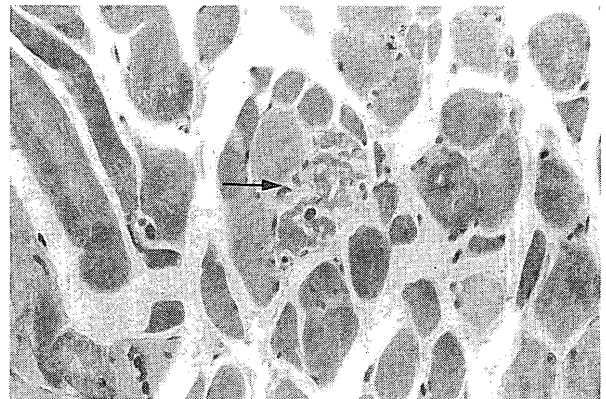


図5 左室心筋(H. E. 対物40倍)

心筋線維は萎縮・疎開が強く、蛋白変性(◇)をきたしている心筋が孤立性に散見される。

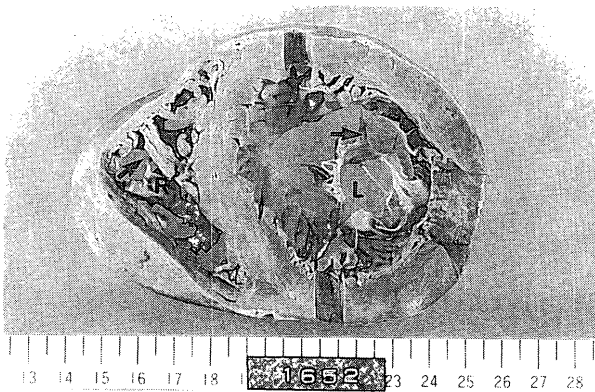


図4 心臓(ホルマリン固定後)剖面

両心室共拡張が著明で左室筋層の厚さはむしろ薄くなっている。肉柱乳頭筋(◇)は太く複雑に分岐している。

L : 左心室 R : 右心室

性心内膜炎及び化膿性心筋炎の所見であった。

骨格筋(腸腰筋)の筋線維は萎縮・変性が高度で、横紋の消失した筋線維が巣状あるいは孤立性に認められた(図7)。横紋は保たれているものの、著明な水腫状変性や空胞変性を呈するもの、核の連鎖形成したものなど強い変性所見があり筋線維周囲には線維化傾向も認められた。

脊椎骨髄は全般に過形成で一部で組織の破壊を認めた。構成細胞は色々な分化段階の顆粒球系細胞が主体であるが同時に巨核球やマクロファージの増生も認められた。わずかながら幼弱な好酸球も目立った。また胞体中に数個の赤芽球、赤血球、顆粒球をいれ、貪食能が亢進したマクロファージの増加も認められた。剖検時組織所見では骨髄壊死や線維化巣は認められなかった。

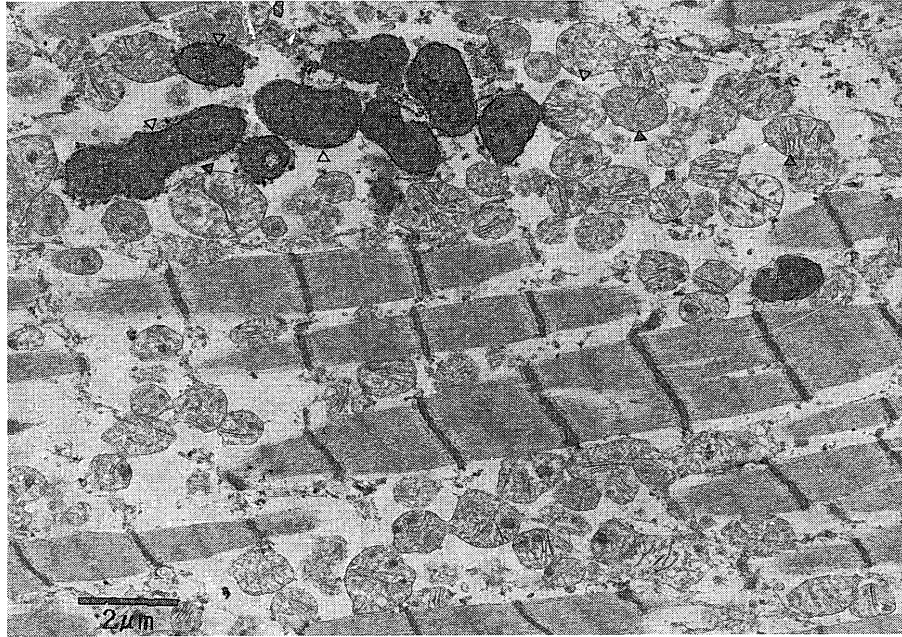


図6 心筋(TEM像)

心筋細胞の大小不同は認められない。ミトコンドリア(△)が目立ち cristae の消失した変性ミトコンドリア(▽)を認める。

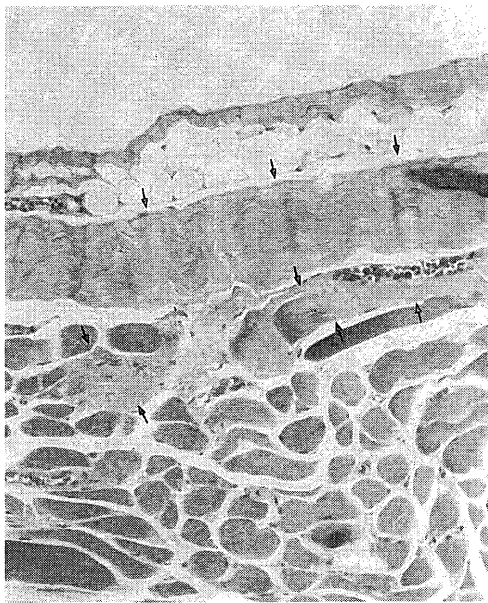


図7 腸腰筋(上 H. E 染色 対物20倍, 下 PTAH 染色 対物40倍)

筋線維は凝固壊死(↑)したものや萎縮の著明なものが混在している。PTAH 染色ではこれら変性細胞の横紋消失と空胞変性(↓)が示される。

主な病理学的診断

- 1, 慢性骨髄性白血病治療後状態：(顕微鏡的浸潤, 骨髄, 脾, 両副腎)
- 2, 敗血症(MRSA陽性)：急性細菌性心内膜炎, 急性化膿性肺炎, 急性化膿性間質性腎
- 3, 拡張型心筋症(心重量 500 g)
- 4, 腎糸球体基底膜肥厚並びにメサンギウム増生 (210 g, 165 g)
- 5, 骨格筋変性並びに四肢筋萎縮

考 察

インターフェロンはウイルス感染時に産生されるサイトカインとして発見され, 現在抗ウイルス剤, 抗腫瘍剤, 免疫賦活剤などとして臨床の場で用いられている。その副作用は時期により異なり, 初期症状としてインフルエンザ様症状, 中期症状として全身症状(倦怠感, 疲労感, 体重減少), 消化器症状, 精神神経症状, 後期症状として脱毛, 疲労感, 間質性肺炎, 甲状腺機能異常, 眼底出血などが報告されている¹⁾。本症例では

IFN- α 投与後に HUS 様症状や 骨髄壊死, 心不全, ELS など多彩な症状が見られ, これら多彩な症状が IFN- α 投与と関連するかどうかは病理学上問題となった。

HUS は元来, 感染症, 分娩, 膠原病, 悪性腫瘍に合併するほか, シスプラチン, キニジンによる副作用として知られていたが²⁾, 本症例のような IFN- α による発症も最近報告されはじめている^{3),4),5)}。本症例では剖検時急性期をすぎているため糸球体毛細血管内に血栓の形成は認められなかったが, 内皮細胞下腔の拡大と毛細血管腔の狭小化, メサンギウム領域の拡大と網状変性など HUS に特徴的な組織像が観察された。IFN- α による HUS の発症機構についてはこれまで IFN-抗 IFN 抗体複合体の糸球体への沈着とこれに続いて産生されるケモカインによる内皮細胞障害, NK 細胞の活性化や主要組織適合抗原 (MHC Class-II antigen) の発現増加を介した障害, transforming growth factor- β (TGF- β) 産生に伴う障害, 抗内皮細胞抗体の関与等⁶⁾報告されている。IFN- α による直接的な内皮細胞毒性は不明であり⁷⁾, むしろ IFN 投与を契機とし他のサイトカイン産生細胞や免疫担当細胞が刺激されることが中心的役割を演じているのではないかと考えられている。

また ELS では抗カルシウムチャンネル抗体の作用に基く神経筋接合部での刺激伝達の不応により筋力低下を来す。腫瘍組織中の神経類似因子に対する抗体が正常神経組織と交叉反応することにより発症した場合は paraneoplastic syndrome のひとつとして分類されるが⁸⁾, その典型例は小細胞癌など肺の悪性腫瘍に合併して見られる。ELS は症状の類似性から抗アセチルコリン受容体抗体の作用による重症筋無力症 (MG) としばしば対比されるが, 両者はそれぞれ特異的な抗体の検出と筋電図所見, 超微形態学的検索から鑑別は容易である。今回の症例では ELS に特異的に出現する抗体 (抗-VGCC抗体) は証明されていないが, 特徴的な筋電図所見と TEM 像の結果から ELS と診断することができる。さらに CML 寛解期に ELS が発症したことから, 腫瘍細胞以外の原因因子が ELS 発症に寄与しているものと推察される。とりわけ寛解期にも継続投与されていた IFN- α の役割は重要で, IFN- α が直接あるいは他のサイトカイン産生を介し間接的に抗カルシウムチャンネル抗体産生を誘導し ELS を発症させたものと推察される。いずれにせよ本症例における HUS 並びに ELS の病態には, IFN 投与を引き金として起こった免疫担当細胞の活性化による不適切な抗体産生が関わっている可能性が高いと考えられる。

我々は剖検例における病理形態学的変化についてのみ検索を進めてきた。しかし IFN 治療の背景にはサイトカイン, ケモカイン等多様な液性因子の産生や複雑なネットワークシステムが存在していることは充分考えられ, そのため剖検時や治療の成された状態から全体像を明らかにすることは非常に困難であり, この事も IFN 治療による障害の複雑さの理由として挙げられよう。本症例での自己抗体あるいは免疫複合体の関与を支持する所見として, 生検時より腎糸球体の病変と並行し腎細動脈内皮細胞の腫大・増生や輸入細動脈壁肥厚が著明であり, 剖検時組織標本では同様の所見が肺臓・脾臓の細血管にも観察された。このことから細血管レベルの内皮細胞障害が全身性・広範囲に生じていた可能性が考えられ, 抗内皮細胞抗体の検出や内皮細胞増殖活性因子の証明, 同定など免疫学的解析が必要であろう。また本症では経過中血清並びに骨髄液中で IFN により産生が誘導されたと考えられる IL-6, TNF- α といった proinflammatory cytokine 値の上昇があった。IL-6 には心筋線維の増生作用があり肥大型心筋症の発症に関連しているといわれ, 同時にメサンギウム細胞の増生にも関与するといわれている。しかし逆に IL-6 産生亢進は心筋障害の重症度とは相関するが, 病因とは関係ないという報告もあり⁹⁾, IFN 投与後生体内で起こっているサイトカイン産生ネットワークの解明が必要であろう。

IFN- α の臓器障害, 副作用は従来から報告されているような感冒様症状といった一過性の機能的なものから, 多臓器を標的とし不可逆性の病変をきたすものまで多彩であることがわかった。このような臓器障害は, IFN 投与の直接障害は言うまでもなく, IFN 投与によりサイトカイン産生細胞や免疫担当細胞が刺激を受けることで惹起される間接的障害も含まれ, 障害の範囲は広く複雑になることに注意しなければならない。従ってこれらの IFN の副作用を軽度で一過性のものとして抑え, 原疾患の治療に支障のないよう投与量, 投与期間に充分注意を払うことも大切であると考えられる。

文 献

- 1) Vial, T. and Descotes, J.: Clinical toxicity of the interferons. *Drug Safety* 10: 115-150, 1994
- 2) 重松秀一: 腎生検の病理診断と改定WHO分類. *病理と臨床* 15: 491-498, 1997
- 3) 小林英之, 宇都宮保典, 高橋聡他: 長期インターフェロン- α 療法中に溶血性尿毒症症候群類似の腎病変を合併した慢性骨髄性白血病の1例. *日本内科学雑誌* 86: 151-153, 1997

- 4) Honnda, K., Ando, A., Endo, M., et al: Thrombotic microangiopathy associated with alpha-interferon therapy for chronic myelocytic leukemia. *Am J of Kidney Disease* 30: 123-130, 1997
- 5) 森下祐子, 田中基彦, 本多敬和他: IFN療法中に溶血性尿毒症症候群(HUS)を併発したC型肝炎の1例. *肝臓*38: 501-505, 1997
- 6) Degani, G., Mairone, L., and Vecellone, A.: Hemolytic-uremic syndrome during recombinant α -interferon treatment for hairy cell leukemia. *Renal Failure* 15(4), 559-561, 1993
- 7) Phillips, T. M.: Interferon-induces renal dysfunction and injury. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 5: 380-383, 1996
- 8) Lennon, V. A., Kryzer, T. J., Griesmann G. E.: Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton Syndrome and other paraneoplastic syndrome. *N Engl J Med* 332: 1467-7, 1995
- 9) Munger, M. A., Pharm, D., Johnson, B.: Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 77: 723-727, 1996

(受付 1998年10月2日)