

## 1. 診断への流れ

- ◇ 1年に渡る間欠的な骨痛、関節痛
- ◇ 炎症性マーカーの上昇（1週間前からの発熱、腹部腫瘤が原因と考えられる）
  - 感染症、炎症性疾患、悪性腫瘍の3つを考える。
  - 感染症では、1年 / 1週間という発症期間の不一致を説明できない。  
1年を通じての骨痛に加え、長期的な炎症性マーカー高値であれば、リウマチ性疾患がよくあてはまる。  
しかし、急性発症という特徴には、腫瘍性疾患がよりあてはまる。
  - 実際、小児のこのような病態推移は、白血病、神経芽細胞腫、リンパ腫、ユーイング肉腫で報告があった。

## 2. 鑑別診断

### ➤ 感染症

- ① ライム病:ライム病ボレリア(*Borrelia burgdorferi*)によって起こるダニ媒介性の感染症で、遊走性紅斑を最初の徴候とする。ライム病流行地域から筋肉痛や関節痛を伴う患者が来た場合、本疾患を疑うべきである。
  - 遊走性紅斑や筋肉痛は見られず、抗 *Borrelia burgdorferi* 抗体も陰性であり、否定される。
- ② ネコひっかき病、野兎病
  - 動物暴露歴はなく、また1年という経過にもそぐわないため、否定される。
- ③ その他の感染症(パルボウイルス、細菌性心内膜炎、結核など)
  - 骨痛、関節痛に反して、発熱が1週間前までなかった点から、可能性は低い。

### ➤ 炎症性疾患

- ① 若年性特発性関節炎
  - 疾患に特徴的である、スパイク熱、関節炎、発疹、白血球数上昇、血小板数上昇などが見られない。

### ➤ 悪性腫瘍

- ① 急性白血病
  - 反復性骨痛は説明できるが、血球数正常の所見は一般的でない。本症例では、白血球、血小板数、網赤血球は正常で、軽度の正球性貧血が見られるのみであった。
- ② ランゲルハンス細胞組織球増加症:樹状単核球が増殖する疾患で、臓器への局所的またはびまん性浸潤を伴う。多臓器疾患となる場合、発疹、骨痛、肝脾腫、骨髄浸潤が見られる。
  - 赤沈亢進は説明できるが、腹部腫瘤の所見が説明できない。
- ③ その他の悪性腫瘍
  - Table2 参照。特に、好発転移臓が肺であるという観点から、可能性は低い。
- ④ 神経芽細胞腫
  - 複数の点で本症例と符合する。まず、この年齢の患者では遠隔転移するまで発症しないことが多い。骨、骨髄、肝、皮膚への転移は典型的で、一方肺転移は稀である。眼窩転移で生じる raccoon eye は、眼周囲で褪色が指摘されていたことに一致する。正球性貧血、フェリチン高値、LDH 高値も典型的である。しかし一方で、腎臓転移は典型的でなく、腫瘤が腹部前方に存在する点もそぐわない。
- ⑤ リンパ腫
  - 本症例の経過から、non-Hodgkinリンパ腫の可能性はある。Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫は、骨髄浸潤を伴わない髄外病変が主に見られるため、除外される。また Burkitt リンパ腫や DLBCL は、尿酸高値、

LDH 高値を示すことが多く、本症例の所見と異なる。Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫は、小児腫瘍として最も一般的であるが、リンパ腫としての症状が見られることは稀である。見られる場合には皮膚や骨病変を伴い、肝や腎にも転移する。本症例は、Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫である可能性が、最も高いと考えられる。

### 3. 診断的手技

- ◇ 腹部腫瘤生検。
- ◇ Staging のために、骨髄の形態学的分析、及びフローサイトメトリーを実施。

### 4. 確定診断

- ◇ Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫(B-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma)

### 5. 治療

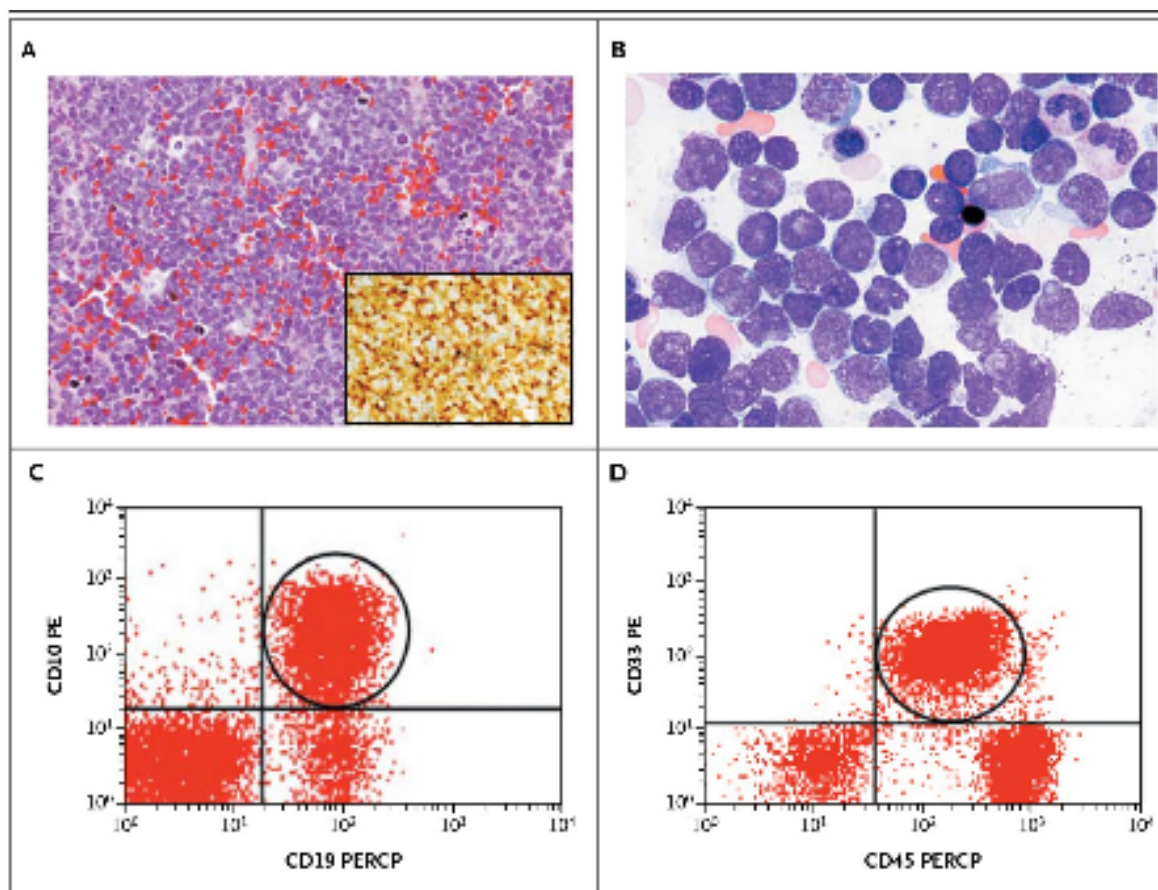
- ◇ 放射線化学療法による完全寛解の後、再発可能性を考慮し骨髄移植。
- ◇ 2ヶ月後、再発。再度骨髄移植するも、さらに2ヶ月後、再発、診断から20ヶ月で死亡。

### 6. Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫について

- ◇ リンパ芽球性リンパ腫(LBL)は、一般的なリンパ腫に比べ、より未熟な分化段階のリンパ球によるものである。本質的には急性リンパ性白血病(ALL)と同じであり、骨髄浸潤が20%以下ならLBL、20%以上ならALLと分類される。B-LBLは特に骨髄浸潤しやすいとされるが、一方で骨髄浸潤のないB-LBLがALLに移行することも少ない。
- ◇ LBLは若年男性に多く(約80%)、前縦隔を主として、横隔膜より上のリンパ節に腫瘤を形成しやすい。このため、咳嗽、息切れ、胸部圧迫感、胸水として発見されることもある。また、上大静脈症候群を引き起こす場合もある。T-LBLは、骨髄をはじめリンパ節以外に浸潤しやすく、10~20%の頻度で中枢神経浸潤を伴う。一方B-LBLでは、縦隔腫瘍は稀であり、皮膚病変をきたしやすく、比較的予後が良いとされる。
- ◇ “Resistance revealed in acute lymphoblastic leukemia” Jon C. Aster et al., *Nat Med.* 19, 264–265 (2013) では、ALLに対する化学療法で使われる薬剤の代謝にかかわる酵素の、遺伝子 NT5C2 に生じた機能獲得型変異が、化学療法耐性の一因となっていることが示唆されている。

**Table 2. Differential Diagnosis of a Malignant Abdominal Tumor in a Child.**

Diagnosis	Age of Patient	Location	Pattern of Spread
Wilms' tumor	0–10 Yr; peak incidence, 2 to 5 yr of age	Kidney, unilateral or bilateral; rarely extrarenal	Lung, liver
Hepatoblastoma	1 to 10 Yr; peak incidence, <2 yr of age	Confluent liver mass	Lungs
Desmoplastic small round-cell tumor	10 to 45 Yr; peak incidence, adolescence and young adulthood	Anywhere in abdomen	Omental and peritoneal involvement; local extension into lymph nodes, pancreas, spleen, liver
Neuroblastoma	0 to 10 Yr; peak incidence, <5 yr of age	Adrenal gland, mass arising from sympathetic chain in posterior abdomen or chest	Bone, bone marrow, liver, skin
Rhabdomyosarcoma	Any age	Prostate, uterus, bladder, biliary tree	Lung, bone marrow, local lymph nodes, bone (uncommonly)
Ewing's sarcoma	Any age	Arising from bone in the pelvis or can be an isolated soft-tissue mass	Lung, bone, bone marrow
Lymphomas	Any age	Anywhere in abdomen, may involve bowel, ovaries, liver, kidneys	Bone, skin, bone marrow, cerebrospinal fluid
Germ-cell tumor	Any age; peak incidence, adolescence	Ovary, sacrum, coccyx	Lung, liver, bone (rarely)



**Figure 3. Pathological Features of the Abdominal–Pelvic Mass and Bone Marrow.**

Examination of a biopsy specimen from the abdominal–pelvic mass shows a monotonous population of cells with finely dispersed chromatin and scant cytoplasm (Panel A, hematoxylin and eosin). Immunohistochemical studies of these primitive-appearing cells show coexpression of terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT), a marker of lymphoid blasts (Panel A, inset; immunoperoxidase), and CD10 (not shown), as well as positivity for the B-cell marker PAX5 (not shown). The morphologic and immunophenotypic findings are consistent with B lymphoblasts. A bone marrow aspirate smear (Panel B, Wright–Giemsa) shows a predominant population of small and medium-size lymphoid blasts with dispersed chromatin, small distinct nucleoli, scant cytoplasm, and occasional cytoplasmic vacuoles. Flow cytometric analysis of the bone marrow aspirate confirmed the presence of a population of CD10-positive, CD19-positive cells (Panel C, circle) that were also positive for TdT and negative for the mature B-cell marker CD20 (not shown). The B lymphoblasts showed weak CD45-positivity and aberrantly expressed the myeloid marker CD33 (Panel D, circle).