

Etoposide が奏効した悪性組織球症の 1 例

佐藤 光博, 遠藤 文朗, 矢島 義昭*
長 沼 廣**

はじめに

悪性組織球症 Malignant histiocytosis (MH) は現在のところ診断基準も一定しておらず、定まった治療法はない。

しかし、一般的に全身性、進行性でかつ急激な経過を示す疾患で、臨床的には確定診断に至る以前に治療を開始せざるを得ない場合が多い。今回我々は骨髓穿刺にて組織球による血球貪食像及び幼弱異型細胞を認めたことから、その他の所見と合わせ悪性組織球症と判断、etoposide の単独持続投与がその病勢の鎮静化に効果的であった一例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

患者: 64 歳, 男性

主訴: 発熱, 嘔吐, 腹部膨満

家族歴: 母 糖尿病

既往歴: 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍 1967 年より内服加療中

気管支喘息 1984 年より内服加療中

現病歴: 上記疾患のため当院消化器科に通院中だった。1994 年 5 月 8 日より微熱の出現あり, 同 11 日の外来では LDH が 1,205 IU/L と上昇していた。その後 38~39°C の発熱がみられるようになり, 同 17 日嘔吐, 腹部膨満が出現したため, 当院救急センターを受診, 急性腹症疑いとして入院となった。

入院時現症: 身長 157 cm, 体重 58 kg, 血圧 140/80 mmHg, 脈拍 80/min, 体温 39.1°C。結膜に黄疸を認めず。上腹部の緊満著しく, 肝臓, 脾臓

は触知せず。体表リンパ節は触れなかった。

入院時検査成績: 末梢血では血小板の減少と, 白血球分画に単球の増加, 異型リンパ球の出現を認めた。生化学ではトランスアミナーゼ, ALP, γ -GTP の軽度上昇に加え, LDH の著明な上昇, 低蛋白血症, ChE の低下がみられた。凝固系では APTT の延長, fibrinogen の増加を呈していた。CRP, ESR などの炎症反応は著明に亢進し, フェリチンも著増していた (表 1)。

骨髓穿刺では, 組織球が増加しており, 赤血球, 赤芽球, 血小板, 好中球などを貪食していた。組織球の多くは成熟型で, 異型性は強くなかった。他に多核傾向のある幼若な異型細胞を認めた。これはペルオキシダーゼ, PAS, 非特異的エステラーゼ染色陰性であった (図 1-4)。

骨髓 clot では同様に血球等を貪食した histiocytic cell と異型細胞を認め, 異型細胞は α_1 -antichymotrypsin 陽性であった。しかしこの異型細胞とスメアでの幼若な異型細胞が同一のものとは断定できず, 結局その帰属は不明であった。

腹部 US, CT では胆嚢の壁肥厚と脾腫を認めた。

ウイルス抗体価の測定では EB ウイルスの既往感染の所見を認めたのみであった。骨髓の染色体は正常。サイトカインは IFN- γ , 可溶性 IL-2 レセプターが上昇していた (表 2)。

入院後経過 (図 5): 炎症反応に対し抗生剤, 進行してきた DIC に対し gabexate mesilate (FOY®) を投与したが, 病勢は変わらず, 黄疸, 紫斑等が出現してきた。骨髓の所見で, その数が少ないために幼弱異型細胞の帰属は確定できなかったものの, 他の検査所見と合わせ臨床的には MH と判断し, 第 9 病日 pirarubicin hydrochloride, cyclophosphamide, vincristine sulfate, pred-

仙台市立病院内科

* 同 消化器科

** 同 病理科

表 1. 入院時検査成績 (1)

WBC	6,900/ μ l	BUN	21 mg/dl
(Mo17, Ly19, At・Ly 4.0%)		Cr	1.0 mg/dl
RBC	464 \times 10 ⁴ / μ l	Na	141 mEq/l
Hb	14.1 g/dl	K	4.2 mEq/l
Ht	42.9%	Cl	107 mEq/l
PLT	7.7 \times 10 ⁴ / μ l	PT	72%
GOT	52 IU/L	APTT	45.1 秒
GPT	49 IU/L	Fibg	689 mg/dl
ALP	332 IU/L	FDP	4.5 μ g/ml
LDH	6724 IU/L	ATIII	73%
isozyme		HBSAg	(-)
	1-15.9%	HCVAb	(-)
	2-37.5%	RA	18.5 IU/ml
	3-31.0%	CRP	16.7 mg/dl
	4-12.9%	ESR	1 時間値 32 mm
	5- 2.4%		2 時間値 66 mm
CHE	187 IU/L	寒冷凝集反応	64 倍
γ -GTP	58 IU/L	フェリチン	840 ng/ml
T-BIL	0.6 mg/dl	リゾチーム	6.2 mcg/ml
ZTT	9.6 KU	AFP	<2 ng/ml
TP	5.6 g/dl	CA19-9	7 μ /ml
Alb	2.9 g/dl	CEA	1.4 ng/ml
UA	5.4 mg/dl		

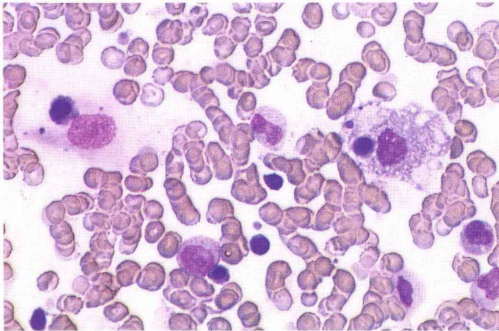


図 1. 骨髄像 (1)
赤芽球を貪食した組織球

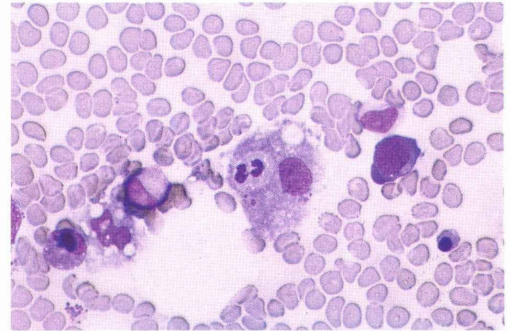


図 2. 骨髄像 (2)
好中球を貪食した組織球

nisolone および etoposide による化学療法 (THP-COP-E) に踏み切った。その結果劇的に全身状態の改善, 黄疸の消退, LDH とフェリチンの低下, 血小板の回復等をみた。第 29 病日の肝生検では, グリソン鞘及びジヌソイドの一部に大型の異型細胞の浸潤を認めた (図 6)。第 36 病日より

VP-16, すなわち etoposide 25 mg の連日投与開始。LDH は第 35 病日に正常化していたものの, フェリチンは第 78 病日によく正常化した。同日の肝生検では, 前回認めた大型の異型細胞は認められなかった。骨髄においても異常細胞は認められなくなっていたが, 低形成となっていたため,

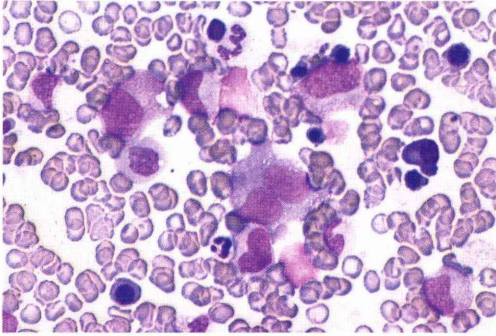


図3. 骨髓像(3)
幼弱な異型細胞
2核を呈している。

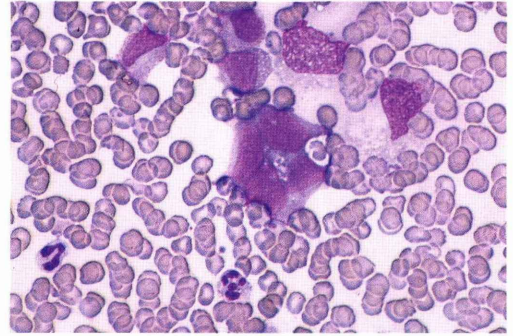


図4. 骨髓像(4)
幼弱な異型細胞
4核を呈しかつ赤血球を貪食しているものと、
単核のものがある。

etoposideの副作用を考慮し第96病日より中止した。ところが、僅か2週後に発熱、腹部膨満が出現。CRP, LDH, フェリチンが上昇に転じ血小板が減少した。MHの再燃と判断し第120病日etoposideを再開したところ3日目には解熱し、症状、検査成績ともに好転した。サイトカインは発病時のものに加え、TNF- α の上昇が観察された。以後etoposideの中止は困難と思われた。

考 察

悪性組織球症(MH)は、異型性のある組織球が系統的、腫瘍性に増殖する疾患として、1966年Rappaportにより提唱された¹⁾。もともとこのような病態は、1939年Scott and Robb-SmithによりHistiocytic medullary reticulosis (HMR)という名称で報告されていた²⁾。

表2. 入院時検査成績(2)

サイトカイン		
顆粒球マクロファージC刺激因子	2.00 未満 (pg/ml)	[5 未満]
インターフェロン γ	14.7 (pg/ml)	[7.80 未満]
インターロイキン1 α	7.80 未満 (pg/ml)	[7.80 未満]
インターロイキン1 β	15.6 未満 (pg/ml)	[15.6 未満]
インターロイキン2	12.5 未満 (pg/ml)	[12.5 未満]
可溶性IL-2レセプター	875 (pmol/ml)	[28.6-75.9]
インターロイキン6	12.9 (pg/ml)	[40.6 未満]
TNF- α	7.00 未満 (pg/ml)	[7.00 未満]
ウイルス抗体価		
EBV VCA IgG (FA)	160	[10 未満]
EBV VCA IgM (FA)	10 未満	[10 未満]
EBV EA-DR IgG (FA)	10 未満	[10 未満]
EBV EBNA (FA)	10	[10 未満]
HSV-1 IgM (EIA)	1.01(+)	[陰性]
CMV IgM (EIA)	0.80 未満(-)	[陰性]
染色体		
核型 46, XY (骨髓)		
遺伝子解析		
TcR β (-) JH (-)		

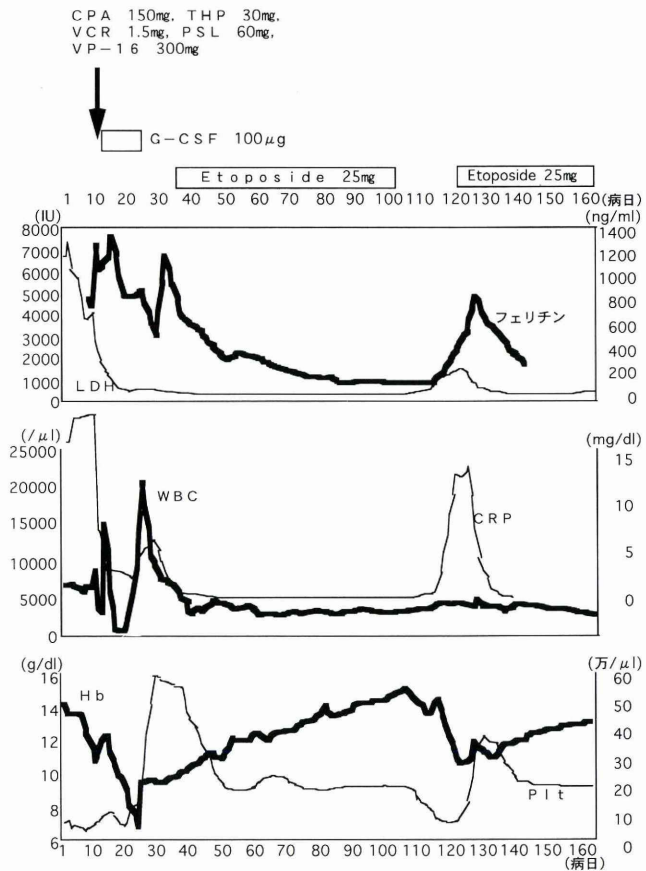


図5. 臨床経過

CPA : cyclophosphamide
THP : pirarubicin hydrochloride
VCR : vincristine sulfate
PSL : prednisolone
VP-16 : etoposide

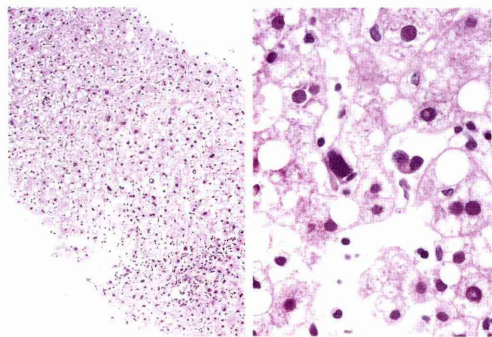


図6. 肝生検像
グリゾン鞘, ジヌソイドの一部に大型の異型細胞の浸潤を認める。

しかし、近年 MH の独立性、腫瘍性、細胞起源などに関して種々の議論がなされてきている。MH, HMR に対し反応性に起こってくるとされる Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS)があるが^{9)~5)}、我々の症例では EB ウイルス抗体価に既往感染の所見を認めたのみであった。又、これまで MH と診断されてきたもののなかにも、リンパ球系増殖疾患だったという報告もある^{6~11)}。今回の症例では、表在リンパ節の腫脹や、骨髄における明らかな lymphoma cell の出現は認めなかった。骨髄で異型性のある芽球は α_1 -antichymotrypsin 陽性、S-100 蛋白は陰性で

あり組織球由来である可能性が示唆された。又、T細胞受容体遺伝子、免疫グロブリン遺伝子の再構成も認めず、リンパ球系増殖疾患を強く考えさせるものは無かった。MHが組織球由来の腫瘍であるとすれば、組織球由来と判断する根拠が問題となる。この症例においても、我々が行った検索のみで腫瘍細胞の起源を組織球と判定することは困難と思われた。実際田中らは表現型、遺伝子型解析を行っても腫瘍成分を同定することはそれほど容易でないとしており¹²⁾、又、北らはMHの腫瘍細胞の起源が多様で、そのみが病態を規定しているのではないことを指摘している¹³⁾。難波らは異型性を伴う明らかな増殖細胞と著明な血球貪食を示す成熟組織球、マクロファージの表現型が異なる症例が存在すること、純形態学的基準により診断された本疾患は細胞の表現型上はかなり不均一であることを述べている¹⁴⁾。一方、lymphomaやリンパ性白血病など他のリンパ増殖性疾患の経過中にMH様症状を呈することがあり、Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)^{15,16)}やLymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS)¹⁷⁾といった概念も提唱されている。ALCLは臨床病態の特徴が局在的で、あくまで病理組織学的名称であり、臨床家が考えるMHとは一致しない。また、LAHSは2群に分類され、第2群が従来のMHとしての臨床病理学的特徴を有している。根本らはMHが単球、マクロファージ系細胞とリンパ球の相互作用の上に成り立っている可能性についても言及している¹⁸⁾。

水口らは明らかなリンパ節腫脹を示さず、発熱、肝脾腫、汎血球減少が著明できわめて急激な経過を示す例は狭義のMHとして考える必要性を述べているが¹⁹⁾、実際にあまりにも急に死への転帰を辿りつつある患者を前にした時、現時点ではHemophagocytic syndrome (HPS)という大きな枠組みでとらえ²⁰⁾、一刻も早く化学療法等の治療を開始する必要性を痛感した。

MHの治療としては現在の所確立されたものはないと言ってよいだろう。ただ文献的にはCHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone)、或いはそれにetoposideを加

えたCHOP-E療法が効果的であったという報告が比較的多くみられる。HuhnらはCHOP或いはCOP, COPP療法を13例に施行したところ、6例に完全寛解、5例に部分寛解を得たとし²¹⁾、TsengらもCHOPにbleomycinやmethotrexateを加えた治療を22例に行い、完全寛解率が68%、部分寛解率が23%であったと報告している²²⁾。しかしその一方で森らの報告では、8例のMHに対し、CHOP療法を2例、COP療法を3例行ったが完全寛解は無かったとし²³⁾、大高らの症例でもCHOP療法を施行したものの、2クール目は反応しなかったとしている²⁴⁾。以上のことからCHOP療法だけでは不確実であると言わざるを得ない。

我々は今回、発症時THP-COP-Eで、再燃時はetoposideの単独投与にていずれも寛解を得ることができ、etoposideの効果を実感した。同薬に関してはVeraらがcytosine arabinosideとの併用療法で長期寛解が得られたこと²⁵⁾、Rossらがamsacrineとの併用が効果的だったことを述べ²⁶⁾、又、小児科領域でFamilial erythrophagocytic lymphohistiocytosisに対しetoposideの単独投与で寛解が得られたという報告もある²⁷⁾。我が国の最近の報告でも山先らがCHOP-E療法で寛解導入に成功した1例を報告している²⁸⁾。etoposideは悪性リンパ腫や急性白血病などの造血器腫瘍で広く利用され効果も認められているが、MHに対しても試みるべき薬剤と考える。

MHの予後を決める因子としてはTsengらが血小板数と薬物血中濃度を指摘し²²⁾、森らは染色体異常を有する例は寛解率が低いことを示唆している²³⁾。また最近ではサイトカインも注目されている。Ishiiらの報告によると小児のMH症例ではTNF著明高値例で有意に予後不良であったという²⁹⁾。Hujiiwaraらは同様にIFN- γ 、interleukin-6、可溶性interleukin-2 receptorの3つをHPSの予後因子としている³⁰⁾。本症例でもIFN- γ 、可溶性IL-2レセプター、TNF- α の上昇を認めた。

etoposideの持続投与を中止したところ再発を招いたことから、退院後4カ月を経た現在も投与継続中である。このような形での同剤の持続投与

は我々の調べ得た限りでは報告が無く、副作用という観点からも今後厳重に経過を見守るつもりである。

結 語

etoposide の少量持続投与が奏効した悪性組織球症の 1 例を報告した。

本症例の要旨は、1995 年 2 月、第 145 回日本内科学会東北地方会（仙台）において発表した。

文 献

- 1) Rappaport, H.: Tumors of the hematopoietic system. In Atlas of Tumor Pathology. p. 49, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1966.
- 2) Scott, R.B. et al.: Histiocytic Medullary reticulosis. *Lancet* II, 194-198, 1939.
- 3) Risdall, R.J. et al.: Virus-associated hemophagocytic syndrome, a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* **44**, 993-1002, 1979.
- 4) Risdall, R.J. et al.: Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* **54**, 2968-2972, 1984.
- 5) 今宿晋作 他: 小児にみられる悪性組織球症およびその類縁疾患の臨床. *日網会誌* **30**, 293, 1990.
- 6) Watanabe, S. et al.: Malignant histiocytosis and Letterer-Siwe disease. *Cancer* **51**, 1412-1424, 1983.
- 7) Weiss, L.M. et al.: Frequent immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in "histiocytic" neoplasms. *Am. J. Pathol.* **121**, 369-373, 1985.
- 8) Delsol, G. et al.: Coexpression of epithelial membrane antigen (EMA), Ki-1, and interleukin-2 receptor by anaplastic large cell lymphomas. Diagnostic value in so-called malignant histiocytosis. *Am. J. Pathol.* **130**, 59-70, 1988.
- 9) Wilson, M.S. et al.: Malignant histiocytosis, a reassessment of cases previously reported in 1975 based on paraffin section immunophenotyping studies. *Cancer* **66**, 530-536, 1990.
- 10) Cattoretto, G. et al.: Malignant histiocytosis, a phenotypic and genotypic investigation. *Am. J. Pathol.* **136**, 1009-1019, 1990.
- 11) Falini, B. et al.: Peripheral T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Blood* **75**, 434-444, 1990.
- 12) 田中 泉 他: 悪性組織球症. 別冊日本臨床 **4**, 730-733, 1994.
- 13) 北 堅吉 他: 悪性組織球症, 悪性細網症, 迅速かつ適切な臨床診断に向けて. *日常診療と血液* **2**, 56-62, 1992.
- 14) 難波紘二: 悪性組織球症. その臨床, 病理, 本態をめぐって. *医学のあゆみ* **162**, 102-106, 1992.
- 15) Stein, H. et al.: The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* **66**, 848-858, 1985.
- 16) 那須 芳 他: 未分化大細胞型リンパ腫と周辺疾患. *日網会誌* **29**, 313-320, 1989.
- 17) 中鉢明彦 他: 成人リンパ腫関連血球貪食症候群, lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *臨床血液* **35**, 837-845, 1994.
- 18) 根本啓一 他: Malignant histiocytosis の臨床と病理. *日本臨床* **47**, 95-99, 1989.
- 19) 水口 隆 他: 悪性組織球症の 2 例. *徳島県立中央病院医学雑誌* **13**, 15-20, 1991.
- 20) Chan, J.K.C. et al.: Reactive hemophagocytic syndrome: A study of 7 fatal cases. *Pathology* **19**, 43-50, 1987.
- 21) Huhn, D.: Therapy of malignant histiocytosis. In: Schmalz, F. et al., ed. *Haematology and Blood Transfusion*. 27, Disorders of the monocyte macrophage system. p. 211, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1981.
- 22) Tseng, A. Jr., et al.: The treatment of malignant histiocytosis. *Blood* **64**, 48-53, 1984.
- 23) 森 啓 他: 複雑な染色体異常をもち CHOP-E 療法が著効を示した Malignant Histiocytosis の 1 例. *臨床血液* **32**, 244-249, 1990.
- 24) 大高雅彦 他: Malignant Histiocytosis の 1 例. *日本内科学会雑誌* **80**, 623-625, 1991.
- 25) Vera, R. Jr., et al.: Malignant histiocytosis. Response to VP-16-213 and cytosine arabinoside. *Cancer* **54**, 991-993, 1984.
- 26) Abrams, R.A. et al.: Malignant histiocytosis resistant to anthracycline. Response to inten-

- sive treatment with etoposide and amsacrine. *Arch. Intern. Med.* **145**, 742-743, 1985.
- 27) Alvarado, C.S. et al.: Use of VP-16-213 in the treatment of familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer* **57**, 1097-1100, 1986.
- 28) 山先英二 他: CHOP-E 療法が奏効した悪性組織球症の1例. *愛媛医学* **12**, 601-606, 1993.
- 29) Ishii, E. et al.: Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis: correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Acta Haematol.* **85**, 93-99, 1991.
- 30) Fujiwara, F. et al.: Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **15**, 92-98, 1993.