

特異なエステラーゼ染色所見を示した 骨髄異形成症候群の一例

星川 佐依子, 中野 恭子, 遠藤 文朗
遠藤 一靖, 加藤 新一*

はじめに

エステラーゼ染色は, naphthol AS-D chloroacetate (ナフトール ASD アセテート), α -naphthyl acetate (α NAE), α -naphthyl butyrate (α NBE) などの基質により細胞系列で染色反応態度が明確に異なるため, 特異性の高い染色法として細胞同定に頻用されている^{1)~3)}。今回我々は, 本来単球系細胞に特異的とされる α NBE 染色の陽性所見が好中球系細胞にも認められたまれな骨髄異形成症候群 (MDS) の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 43 歳, 女性

主訴: 発熱, 貧血, 全身倦怠感

家族歴: 祖父 肝臓癌, 祖母 食道癌, 母 乳癌にて死去。

既往歴: 昭和 51 年, 52 年に帝王切開を施行した。

昭和 56 年に甲状腺機能亢進症にて 2 年間内服加療した。

平成 8 年 6 月に子宮筋腫を指摘された。

現病歴: 東京在住で定期健康診断を毎年受けており, 一昨年までは肥満を指摘されていた。平成 9 年 10 月までに体重が約 1 年間で 78 kg から 52 kg まで減少し, 徐々に食欲低下, 全身倦怠感が出現した。平成 10 年 2 月の健康診断で Hb 10.3 g/dl と初めて貧血を指摘され, 4 月の再検査では Hb 8.6 g/dl とさらに貧血の進行を認め, 近医で鉄剤

を投与された。5 月 11 日には 39°C 台の発熱に伴い頭痛, 全身倦怠感が出現し, 5 月 13 日には歯肉の腫脹・発赤・出血を認めたため近医歯科を受診し, 内科的精査をすすめられた。5 月 16 日仙台に帰省したところ衰弱著しく, 5 月 20 日近医内科を受診し, 貧血の精査のため 5 月 21 日当科紹介, 入院となった。

入院時現症: 身長 165 cm, 体重 52 kg, 体温 38.8°C, 血圧 120/80 mmHg, 脈拍 80/分・整。結膜に著明な貧血を認めるが, 黄疸はなく, 歯肉に発赤・腫脹, 一部欠損を認めた。第 3 肋間胸骨左縁に収縮期雑音を聴取した。肺雑音は聴取せず, 肝脾腫なく, 表在リンパ節も触知しなかった。下腿浮腫なく, 神経学的に異常は認めなかった。

入院時検査成績 (表 1, 2): 尿一般検査では異常所見は認めなかった。末梢血では著明な正球性貧血と, 軽度の白血球, 血小板減少を認めた。白血球分画は正常で, 単球は 6% (絶対数 168/ μ l) で増加していなかった。生化学検査では LDH の上昇を認め, ハプトグロビンの低下より何らかの溶血の機序が疑われた。尿中・血中リゾチームは正常域であった。

骨髄検査所見 (表 1, 図 1): 有核細胞 11 万/ μ l, 巨核球 50/ μ l と正形成であった。骨髄中の芽球は 0.4% と増加なく, 形態的には一部に好中球顆粒の減少を認め, ごく軽度の巨赤芽球様変化, 単核の巨核球など骨髄異形成所見があり, 鉄染色では ringed sideroblast は認めなかった。

骨髄生検所見: 巨核球の増加を認めたのみで, その他の異常細胞や骨髄線維の増生は認められなかった。

染色体分析 (表 1): 46, XX と染色体異常は認められなかった。

仙台市立病院内科

* 同 中央臨床検査室

表 1. 入院時検査成績 (1)

末梢血		骨髓		骨髓細胞表面マーカー	
WBC	2,800 / μ l	NCC	11.0 $\times 10^4$ / μ l	CD2	20.9%
Meta	0.0 %	Blast	0.4 %	CD3	18.0%
Band	5.0 %	Promyelo	8.0 %	CD4	4.1%
Poly	39.0 %	Myelo	14.0 %	CD8	12.4%
Eos	0.0 %	Meta	23.6 %	CD19	3.8%
Bas	1.0 %	Band	21.6 %	CD20	6.1%
Mon	6.0 %	Poly	5.2 %	CD13	58.4%
Lymph	43.0 %	Bas	0.0 %	CD14	15.1%
At.Lymph	6.0 %	Lymph	14.4 %	CD33	50.4%
RBC	167 $\times 10^4$ / μ l	Mon	0.8 %	CD34	15.2%
Hb	6.1 g/dl	Plasma	1.6 %	CD56	8.9%
Ht	17.6 %	Eos	0.0 %	HLA-DR	88.8%
MCV	105.0 fl	Mgk	50.0 / μ l		
Plt	13.7 $\times 10^4$ / μ l	M/E	9.35		
Reticulo	3.4 %				
凝固系		染色体			
PT	81 %	46,XX			
APTT	31.3 sec				
FDP	3.0 μ g/ml				
ATIII	93 %				

表 2. 入院時検査成績 (2)

尿検査		BUN	7 mg/dl	CRP	1.54 mg/dl
糖	(-)	Cr	0.4 mg/dl		
蛋白	(-)	UA	3.3 mg/dl	Vit.B12	625 pg/ml
潜血	(-)	T-Bil	1.0 mg/dl	Folic acid	5.6 ng/ml
		GOT	20 IU/l	Ferritin	91 ng/ml
生化学		GPT	16 IU/l	Fe	38 μ g/dl
Na	139 mEq/l	ALP	130 IU/l	TIBC	379 μ g/dl
K	4.1 mEq/l	LDH	572 IU/l	Lysozyme (P)	8.3 μ g/ml
Cl	104 mEq/l	CHE	149 IU/l	Lysozyme (U)	0.0 μ g/ml
TP	6.8 g/dl			Haptoglobim	<5 mg/dl
Alb	3.61 g/dl	CEA	1.3 ng/ml	FT3	2.01 pg/ml
α 1-G	0.22 g/dl	CA19-9	<6 U/ml	FT4	0.93 ng/dl
α 2-G	0.56 g/dl	CA125	35 U/ml	h-TSH	0.94 μ IU/ml
β -G	0.80 g/dl			h-Tg	51 ng/ml
γ -G	1.61 g/dl			TRAb	51 %

骨髓細胞表面マーカー (表 1): 有意な変化は認められなかった。CD4, CD14 は陰性であった。

骨髓細胞のエステラーゼ二重染色所見 (図 2-a): ライトギムザ染色上では単球は 0.8% であっ

たが, α NBE 陽性細胞と両者陽性細胞が多数認められた。これらは NaF 添加にて阻害された。

末梢血液のエステラーゼ二重染色所見 (図 2-b): ライトギムザ染色上では単球は 6% であっ

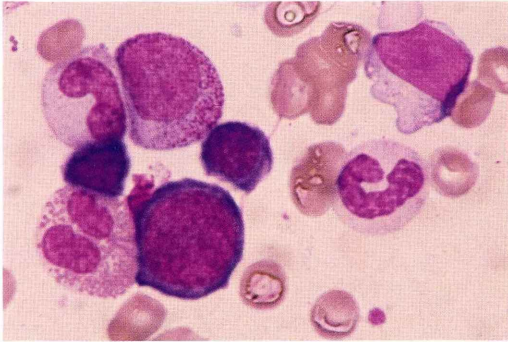
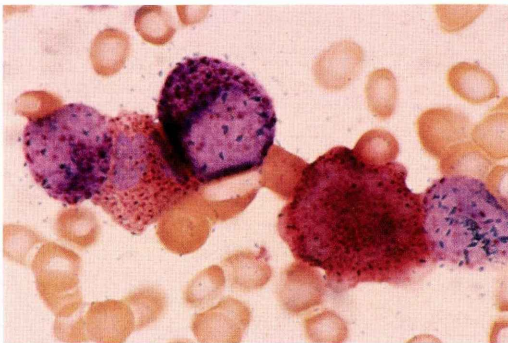
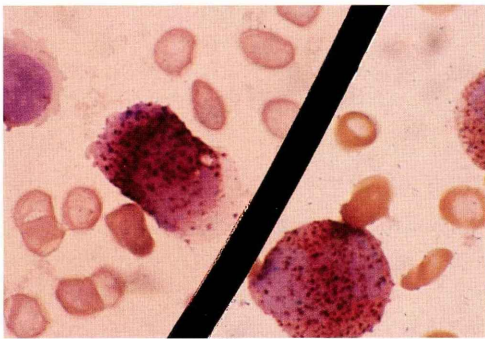


図1. 骨髄細胞のライトギムザ染色所見

骨髄中の芽球の増加はなく、形態的には一部好中球顆粒の減少、ごく軽度の巨赤芽球様変化、単核の巨核球などの骨髄異形性所見が認められる。



a



b

図2. エステラーゼ二重染色所見

骨髄細胞でのエステラーゼ二重染色所見では、 α NBE 陽性の細胞と両者陽性細胞を多数認め、ライトギムザ染色所見との解離を認める。 α NBE 陽性所見は顆粒状で、しかも細胞質内に偏在する傾向が特徴的である (a)。末梢血液でのエステラーゼ二重染色所見では、骨髄細胞のエステラーゼ二重染色所見と同様に、 α NBE 陽性の細胞と両者陽性細胞を多数認める (b)。

表3. エステラーゼ染色所見のまとめ

	α -naphthyl butyrate	Naphthol AS-D chloroacetate	両者陽性
5月21日 骨髄細胞	15%	35%	50%
6月29日 骨髄細胞	19%	33%	48%
末梢血細胞	21%	41%	38%

(band 2.0, poly 11.0, eos 1.0, baso 1.0, mono 6.0, lymph 78.0%)

いずれも NaF で阻害 (+)

たが、 α NBE 陽性細胞が 21% 認められ、さらにナフトール ASD アセテートも陽性を示す両者陽性細胞を加えると、計 59% にもなった。

エステラーゼ染色のまとめ (表3) : 入院時と全身状態が安定した時点でも同様のエステラーゼ二重染色所見が得られた。これらの α NBE 染色陽性所見は顆粒状で、しかも細胞質内に偏在する傾向が特徴的であった。いずれも形態的な単球の増加はみられないにもかかわらず、 α NBE で染色される細胞、そして両者陽性細胞の著しい増加を認め、ライトギムザ染色所見との解離が存在した。

臨床経過 (図3) : 入院時 39°C 台の発熱を認め、歯肉炎以外に明らかな感染源は確認できなかった。抗生剤・消炎鎮痛剤の投与にて、速やかに解熱した。補液、濃厚赤血球の輸血にて、全身状態も徐々に改善していった。しかし、その後再び貧血が進行する傾向がみられたため、約 2 週間毎の濃厚赤血球の輸血を必要とした。

考 察

MDS は原因不明で造血幹細胞の質的異常により、有効な血球の産生が行われない状態であり、血液学的に治療に不応性の血球減少、血球形態異常 (異形成)、無効造血などを特徴とする⁴⁾。

FAB グループによる分類では、不応性貧血 (RA)、環状鉄芽球増加を伴う不応性貧血 (RARS)、芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB)、移行期の RAEB (RAEB-t)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML) の 5 病型に分けられている。RA と RARS は比較的に生存期間が長く白血病化率も

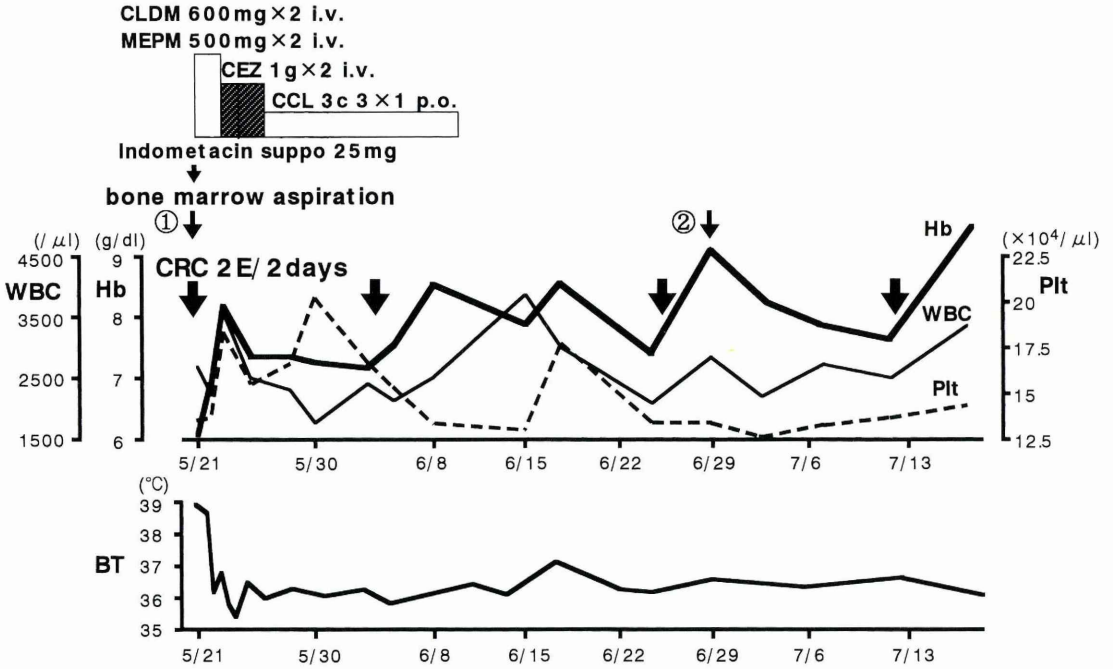


図3. 臨床経過

低いので低リスクMDSといわれる。RAEB, RAEB-t, CMMoLは生存期間が短く高率に白血病化するため高リスクMDSといえる⁵⁾。RAは貧血を主徴とし、芽球は骨髄で5%以下、末梢血で1%以下、網赤血球減少を示す⁴⁾。MDSの大部分が血球減少を示すが、CMMoLのみは単球増加で診断され⁵⁾、1,000/ μ l以上の末梢血中単球数で規定される⁴⁾。本症例は、芽球は骨髄で4%、末梢血では0%、末梢血中単球168/ μ l、貧血を認め、一部の好中球顆粒の減少、ごく軽度の巨赤芽球様変化、単核の巨核球などの骨髄異形成所見よりMDSのなかでもRAが疑われたが、エステラーゼ染色で α NBE陽性顆粒をもつ細胞が有意に認められる点で、CMMoLとの鑑別に苦慮した。

エステラーゼ酵素のうち、短鎖エステルに反応する酵素を特異的エステラーゼ、長鎖に反応するものを非特異的エステラーゼと称する¹⁾。前者にはnaphthol ASD chloroacetate (ナフトールASDアセテート)が該当し、この染色では好中球系と肥満細胞で強陽性所見(青色に染まる)が認められる^{1)~3)}。単球系はほぼ陰性であるので、好中

球系と単球系との鑑別には、大切な染色法である¹⁾。後者には α -naphthyl butyrate (α NBE), α -naphthyl acetate (α NAE)などがあり、 α NBEでは単球、マクロファージ系でびまん性に強陽性(赤褐色に染まる)を呈するが、好中球はほとんど陰性である。巨核球は強陽性、Tリンパ球は1~数個の点状陽性所見を示す^{1)~3)}。 α NAEにおいては単球系、マクロファージ系、Tリンパ球系については α NBEと同様所見であるが、巨核球系については、逆に陰性ないし弱陽性にしかすぎない¹⁾。これら非特異的エステラーゼ陽性所見のうち、単球系と巨核球系とは、染色液にNaFを添加することによって、本酵素反応は完全に阻害を受けて、陰性となる。好中球系とTリンパ球系はほとんど阻害を受けない^{1)~3)}。この所見はエステラーゼ反応の鑑別点としても非常に重要な点である。さらにナフトールASDアセテートは同一標本で α NAE, α NBEとの二重染色が可能で^{1)~3)}、好中球系と単球系とを同時に染出し、鑑別できる最も有用な方法として汎用されている。

本症例においては形態的な単球の増加は認めら

れないにも関わらず、エステラーゼ二重染色にて α NBEで染色される細胞および両者陽性細胞の著しい増加を認め、ライトギムザ染色との解離が存在した。また、これらの α NBE染色陽性所見は細胞質がびまん性には染色されず、顆粒状でしかも細胞質内に偏在する傾向がみられた。尚、これらはNaFの添加で阻害され、単球系細胞の染色態度であった。以上のようなエステラーゼ染色所見からCMMoLの可能性も考えられ、RAとCMMoLとでは予後も大きく異なるため、本症例の診断は非常に重要と考えられた。しかし、血中・尿中リゾチーム値は正常であり、骨髓の表面マーカーでは単球系マーカーであるCD4、CD14の増加を認めず、CMMoLは否定的と考えた。

文献上、Scottら⁶⁾は、CMMoL以外のMDSでも、ごく一部の症例において好中球系細胞でも単球系エステラーゼ染色で顆粒状に陽性を示すことがあり、これらは、単球本来のレセプターおよび免疫学的形質を持たず、MDSにおける好中球の分化・成熟異常の一つ、と報告している。本症例もScottらの報告したまれな症例に相当すると考え、MDS (RA) との診断に至った。

ま と め

形態上は単球増加は認められないものの、エステラーゼ二重染色で単球系陽性所見を示した、文献的にも報告例のほとんどない特異な骨髓異形成症候群の一例を報告した。

文 献

- 1) 八幡義人：血球細胞の酵素染色。Medical Technology 別冊 染色法のすべて、医歯薬出版株式会社、東京、pp 228-238, 1993
- 2) 三輪史朗：特殊染色法。臨床検査技術全書3 血液検査(三輪史朗編著)、医学書院、東京、pp 131-157, 1976
- 3) 小池 正：細胞化学。血液病学(三輪史朗編著)、文光堂、東京、pp 1625-1634, 1995
- 4) 吉田弥太郎：骨髓異形成症候群。血液病学(三輪史朗編著)、文光堂、東京、pp 471-481, 1995
- 5) 吉田弥太郎：骨髓異形成症候群—最近の考え方—。臨床科学 31: 139-145, 1995
- 6) Scott CS et al: Esterase cytochemistry in primary myelodysplastic syndromes and megaloblastic anaemias: demonstration of abnormal staining patterns associated with dysmyelopoiesis. Brit J Haematol 55: 411-418, 1983