

—— 症例報告 ——

再生不良性貧血様の病態を呈した Hairy cell leukemia 類似の症例

鈴木智尚, 木幡 桂*, 山本 讓 司*
奥田 光 崇*, 亀岡 淳 一**

はじめに

Hairy cell leukemia (HCL: ヘアリー細胞白血病) は WHO 分類において mature (peripheral) B-cell neoplasma に属する, B 細胞性リンパ増殖性の疾患である¹⁾. 本邦では極めてまれな疾患で, 欧米でも全白血病の 2%, 成熟 B 細胞または T 細胞性のリンパ増殖性疾患のうちの 8% であるとされ, 慢性リンパ性白血病の 6-10 倍まれな疾患である²⁻⁴⁾. 本疾患は末梢血や骨髓中に特異的な有毛細胞 (hairy cell) の出現を見ることができ, 汎血球減少や様々な程度の脾腫を示すことが特徴的である⁵⁾.

今回われわれは, 病初期には再生不良性貧血様の病態を呈しながら, 10 年以上の経過の中で hairy cell leukemia に類似した症例を経験したので, これを報告する.

症 例

患者: 74 歳, 男性

主訴: 白血球減少

既往歴: 20 歳頃 十二指腸炎 / 50 歳頃 頸部腫瘍切除 (詳細不明) / 57 歳 高血圧症 / 63 歳 逆流性食道炎, 前立腺肥大症 / 64 歳 憩室炎 / 73 歳 ワルチン腫瘍 (経過観察)

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2003 年 4 月, 健診にて白血球減少を指摘された. 同年 10 月, 前医を受診し, 再生不良性貧血と診断された. 軽症例であったため対症療法のみで経過観察された. 2004 年 4 月, 転居

に伴い当院に紹介された. 再生不良性貧血として病状や検査所見に大きな矛盾なく, 当院においても軽症の再生不良性貧血として外来経過観察された. 経過中, 感染症が疑われる発熱を頻回に繰り返し, 2010 年頃からは抗菌薬や抗真菌薬の投与が常に必要とされる状態となった. 2014 年 9 月には入院管理が必要な気管支炎に罹患し, これを機に免疫機能の低下に対する精査が行われることとなった.

初診時検査所見 (2003 年 10 月, 前医): 末梢血では白血球と血小板の 2 系統の血球減少を認めた (表 1). 骨髓検査では, 3 系統の著しい造血抑制がみられ, 相対的リンパ球増多を認めたが, 細胞の異型はなく, 染色体異常も認めなかった (表 2).

再検時検査所見 (2014 年 10 月, 当院): 汎血球減少の進行がみられた (表 1). 補体価に著明な異常なく, 抗 ds-DNA 抗体は陰性, HTLV-1 抗体も陰性であった. 可溶性インターロイキン 2 受容体は著明な高値を示した. 血清蛋白分画には明らかな異常を認めなかった (図 1). 末梢血塗末標本では, 細胞表面に全周性に突起をもつ異型リンパ球を認めた (図 2).

骨髓検査では, 造血抑制強く, 巨核球の著しい減少と相対的リンパ球増多を認め, 染色体は加齢による変化を認めるのみであったが (表 2), flow cytometric analysis で B 細胞系のクローン性増殖を認めた (図 3).

骨髓穿刺検査では, 脂肪滴が多く細胞成分のまばらな骨髓像を認め, 酸性ホスファターゼ染色陽性細胞を散見したが, 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ染色 (TRAP) は陰性だった (図 4a, b). 骨髓生検病理組織像では, 低形成脂肪髄であったが有意な線維化は認めなかった (図 4c, d).

仙台市立病院研修医

*仙台市立病院血液内科

**東北大学大学院医学研究科医学教育推進センター

表 1. 血液検査所見

2003		2014		2003		2014		2003		2014	
血液学				Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	10.3	7.6	Cr (mg/dL)	0.92	1.27		
WBC ($/\mu\text{L}$)	2,100	1,900	生化学	AST (IU/L)	7.3	23	Na (mE/L)	143	141		
Blast (%)	0	0		ALT (IU/L)	30	19	K (mE/L)	4.1	4.5		
Stab (%)	2	0		LDH (IU/L)	369	244	免疫血清学				
Seg (%)	33.0	44.0		ALP (IU/L)	225	419	CRP (mg/dL)	< 0.05	0.44		
Eosino (%)	1.0	1.0		γ -GTP (IU/L)	35	50	C3c (mg/dL)	-	95.5		
Baso (%)	0	1.0		T-Bil (mg/dL)	-	0.5	C4 (mg/dL)	-	21.9		
Mono (%)	0	1.0		TP (g/dl)	-	7.4	CH50 (U/mL)	-	49.9		
Lymph (%)	64.0	53.0		Alb (g/dl)	-	3.5	抗 ds-DNA IgG (IU/mL)	-	< 10		
Aty-lym (%)	-	0		CPK (IU/L)	298	-	sIL-2R (U/mL)	-	6,580		
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	392	379		BUN (mg/dL)	24	21					
Hb (g/dL)	14.0	12.3									
Ht (%)	40.5	36.8									

2003: 2003年 前医初診時, 2014: 2014年 当院再診時

表 2. 骨髓検査所見

2003		2014		2003		2014	
骨髓像				Eosino (%)	1.2	1.2	
NCC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	1.5	1.8	Baso (%)	0.0	0.4		
Megk ($/\mu\text{L}$)	15	0	Plasma (%)	0.6	0.0		
M/E ratio	0.5	5.9	Mono (%)	3.2	2.0		
Myeloblast (%)	0.8	0.0	Lymph (%)	49.4	54.0		
Promyero (%)	0.0	0.0	Aty-lym (%)	0.0	0.0		
Myelo (%)	1.8	0.0	Erythroblast (%)	31.2	6.4		
Metamyelo (%)	0.2	0.0	染色体検査	46, XY [20]	46, XY [8]		
Stab (%)	2.4	0.0			45, X, -Y [4]		
Seg (%)	9.2	35.2					

2003: 2003年 前医初診時, 2014: 2014年 当院再診時

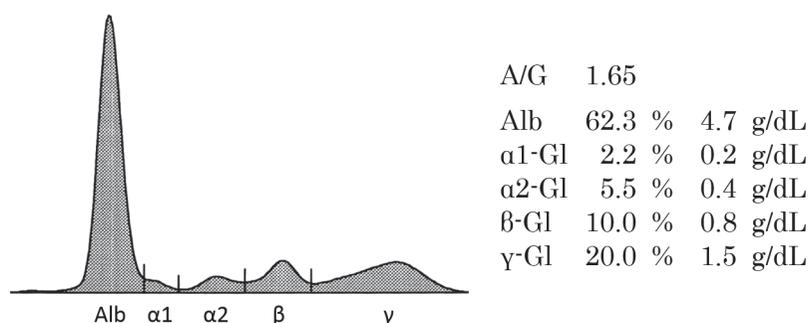


図 1. 血清蛋白分画所見
2014年 当院再診時

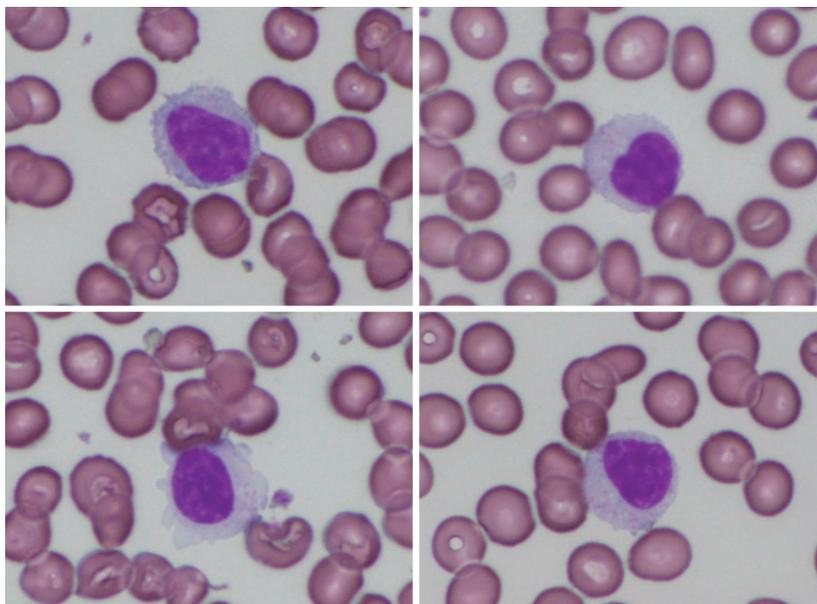


図2. 末梢血塗沫標本（当院再診時，May-Giemsa 染色）
細胞表面に全周性に突起を持つ異型リンパ球の存在を認める。

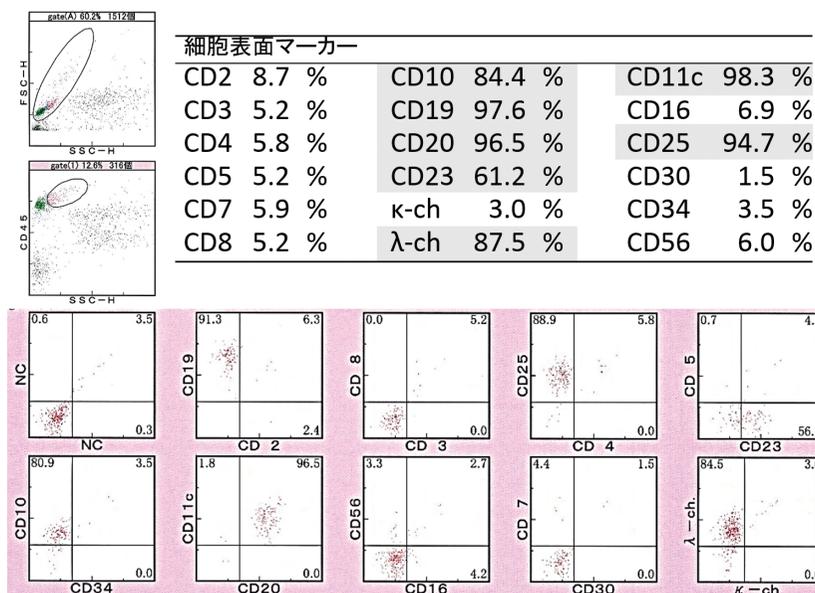


図3. 当院再診時の骨髓血 flow cytometric analysis の結果
CD10, CD19, CD20, CD23, CD11c, CD25 陽性, $\kappa < \lambda$ の B 細胞系のクローン性増殖を認める。

CT 検査では、明らかなリンパ節腫大なく、肝脾腫も認めなかった。また、Positron Emission Tomography-CT (PET-CT) では 18F-fluorodeoxy

glucose (^{18}F -FDG) の有意な集積を認めなかった。

以上の所見より、hairy cell leukemia 類似の B 細胞系のクローン性疾患と考えられた。感染症は

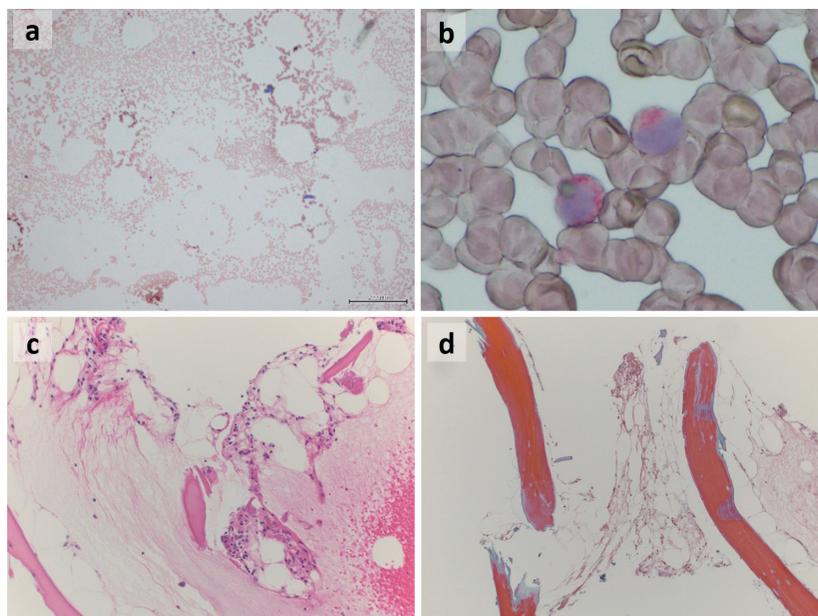


図 4. 骨髄血塗沫標本 (当院再診時)

a. 骨髄穿刺像. 脂肪滴が多く, 細胞成分のまばらな骨髄像をみる. b. 骨髄穿刺像 (酸性ホスファターゼ染色). 酸性ホスファターゼによって染色される細胞を認めるも, TRAP (酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ染色) は陰性であった. c. 骨髄生検像. 低形成脂肪髄をみる. d. 骨髄生検像 (Elastica Masson 染色). 骨髄の有意な線維化は認めない.

制御可能であり, 明らかな病状の進行を認めないため, 2015年5月現在まで, 対症療法のみで外来経過観察している.

考 察

再生不良性貧血は, 末梢血でのすべての血球の減少 (汎血球減少) と骨髄の細胞密度の低下 (低形成) を特徴とする一つの症候群であり, 概念がより明確な他の疾患を除外することによって診断される⁶⁾. 本症例をわが国の診断基準⁶⁾に照らしあわせると, 貧血, とくに発熱を認め, 好中球は $1,500/\mu\text{L}$ 未滿, 血小板は 10.3 万 $/\mu\text{L}$ と基準値をわずかに超えるが低下を認め (表1), 骨髄検査 (表2) も含め, 他疾患を疑う明らかな所見に乏しく, 再生不良性貧血あるいはそれに類縁する疾患であると考えられた. 再生不良性貧血としては stage1 (軽症)⁶⁾に分類される状態であり, anti-thymocyte globulin (ATG) やシクロスポリン (CyA) などによる薬物療法は実施せず, 支持療法を行う

のみであった.

2014年に行った再検査では, 汎血球減少の進行 (表1) と, B細胞系のクローン性増殖を認め (図3), 細胞周囲に突起をもつ細胞, いわゆる hairy cell の存在が明らかとなった (図2). Hairy cell に類似した細胞を示す B細胞性疾患として, Hairy cell leukemia (HCL) や HCL variant (HCL-v), Splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes (SLVL), Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL), Hairy B-cell lymphoproliferative disorder (HBLD) などを鑑別に挙げることができる. それらの疾患と本症例との比較を表3に示す^{1,5,7~9)}. いずれも B細胞系のクローン性増殖を示す疾患であり, 多くは白血球数の増多を認めるが, 本症例では HCL と同様に白血球数の減少を示した. CD11c, CD25, CD103, CD123 の4つのマーカーは, HCL と他の有毛細胞性 B細胞性疾患とを鑑別する際のスコアリングに用いられ, HCL の98% に3つ以上のマーカーの発現

表 3. Hairy cell like な細胞を示す B 細胞性疾患と本症例の比較

	HCL	HCL-v	SLVL	SDRPL	HBLD	本症例
WBC count	Low	High	High	High	High	Low
anemia	+	+	+	-	+	+
thrombocytopenia	+	+	+	+	+	+
villous lymphocyte	全周性	全周性	偏在	偏在	全周性	全周性
splenomegaly	+	+	+	+	+	-
lymphadenopathy	-	-	-	-	-/+	-
CD19, CD20	+	+	+	+	+	+
CD22	+	+	+	+	+	n/a
Surface Ig	+	+/-	+	+	+	+
CD11c	+	+/-	+	+	+	+
CD25	+	-	-/+	-	-	+
CD103	+	+	-	-	-	n/a
CD123	+	-	-	-	-	n/a
CD5	-	-	-	-	-	-
CD10	-/+	+/-	-	-	-	+
TRAP	+	-	-	-	-	-
Annexin A1	+	-	-	-	-	n/a
DBA.44 (CD72)	+	-	-	+	-	n/a
<i>BRAFV600E</i>	+	-	-	-	-	n/a

HCL: Hairy cell leukemia, HCL-v: HCL variant, SLVL: Splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes, SDRPL: Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma, HBLD: Hairy B-cell lymphoproliferative disorder, TRAP: 酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ染色, n/a: 未検査項目

が認められている¹⁰⁾。Cornet ら¹¹⁾はこのうち、とりわけ CD11c, CD25 および CD103 の3つの共発現が HCL の診断に重要であるとしている。また James ら⁵⁾は、免疫組織化学的染色による HCL と HCL-v を含む他の B 細胞性疾患との鑑別において、annexin A1 の発現評価は最も考慮すべき検査の1つであると述べており、さらに最近では、DBA.44 (CD72) の発現や、*BRAFV600E* 変異の検出も HCL の鑑別に有用であることが知られるようになった⁵⁾。しかしながら annexin A1 も含めそれらの発現解析は限られた施設でしか行うことができず、そうした現状に対して Dong ら¹²⁾は、HCL のルーチン検査として CD25 の発現評価を行うべきであると述べている。本症例では CD103 および CD123 の発現確認はできていないものの、CD11c と CD25 の共発現を認め、Cornet ら¹¹⁾ や Dong ら¹²⁾ の見解に従えば、本疾患は HCL に近い病態であると考えられる。ただし、

本症例は脾腫を認めず、骨髄の線維化やレチクリンの増加に乏しく、また TRAP 陰性、CD10 陽性といった点で HCL としては非典型的である。また、薬物療法なく、脾摘も行わなかった HCL 患者の生存年数は、中央値で 4 年¹³⁾ または 4.6 年⁵⁾程度と言われており、無治療で 10 年以上の経過を示す本症例は、この点においても HCL として典型的であるとは言えない。

病初期に再生不良性貧血様の病態を呈した HCL の症例は、過去の報告の中にもいくつか見ることができる。それら報告症例に共通した特徴を表 4 に示す^{14~16)}。いずれの症例においても、病初期には脾腫や atypical B cell のクローン性増殖を示さず、骨髄の低形成や線維化はわずかである。こうした特徴は本症例とも合致するものであった。本症例は annexin A1 の発現や *BRAFV600E* 変異などの HCL により特異的な検査を行うことができず確定診断に至ってはいないが、得られている所見

表 4. 病初期に再生不良性貧血様の病態を示した HCL 5 症例に共通した特徴

病初期
・汎血球減少, 易疲労性, 貧血
・脾腫 (-)*
・骨髓低形成, 脂肪髄, 骨髓線維化はわずか
・リンパ球の相対的増加
・atypical B cell のクローン増殖を認めない
1~数年後
・脾腫を触れる
・dry tap, 骨髓線維化, 骨髓中の小型リンパ球の増加
・特徴的な immunophenotypic profiles
*moderate splenomegaly の 1 例を含む

やこれまでの経過を複合的に判断して、先の報告に見られるような HCL の特殊な例の 1 つであった可能性が示唆される。

本症例も含め、これらの症例は特異的な所見に欠き、HCL を疑うまでに数年の期間を必要とした。再生不良性貧血様の病態を呈する症例の中に、まれではあるが、こうした B 細胞系のクローン性疾患が潜んでいる可能性を認識することが必要である。

文 献

- 1) Foucar K et al : Hairy cell leukemia. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th Edition (Swerdlow SH et al eds), IARC Press, France, pp 188-190, 2008
- 2) 荒木啓伸 他 : Cladribine の投与により寛解導入および骨髓線維化と皮疹の改善が得られた Hairy Cell Leukemia. 癌と化学療法 **31** : 965-969, 2004
- 3) Bouroncle AB : Leukemic Reticuloendotheliosis (Hairy Cell Leukemia). Blood **53** : 412-436, 1979
- 4) Jones G et al : Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. BJH **156** : 186-195, 2011
- 5) James B et al : Hairy cell leukemia. Wintrobe's Clinical Hematology Thirteenth Edition (Greer JP et al eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1929-1949, 2013
- 6) 中尾眞二 他 : 再生不良性貧血診療の参照ガイド平成 26 年度改訂版. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド (平成 26 年度改訂版) : 1-23, 2015
- 7) Isaacson PG et al : Splenic marginal zone lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th Edition (Swerdlow SH et al eds), IARC Press, France, pp 185-187, 2008
- 8) Piris M et al : Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th Edition (Swerdlow SH et al eds), IARC Press, France, pp 191-193, 2008
- 9) Robak T : Hairy-cell leukemia variant : Recent view on diagnosis, biology and treatment. Cancer Treat Rev **37** : 3-10, 2011
- 10) Matutes E et al : The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. Leuk Lymphoma **14** Supple 1 : 57-61, 1994
- 11) Cornet E et al : Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukemia. Am Hematol **93** : 1977-1983, 2014
- 12) Dong HY et al : Immunophenotypic Analysis of CD103+ B-Lymphoproliferative Disorders. Am J Clin Pathol **131** : 586-595, 2009
- 13) Golomb HM et al : Hairy cell leukemia : a clinical review based on 71 cases. Annals of Internal Medicine **89** : 677-683, 1978
- 14) Krause JR et al : Aplastic Anemia Terminating in Hairy Cell Leukemia : A Report of Two Cases. Cancer **53** : 1533-1537, 1984
- 15) Sugimori C et al : Persistent Remission after Immunosuppressive Therapy of Hairy Cell Leukemia Mimicking Aplastic Anemia : Two Case Reports. Int J Hematol **77** : 391-394, 2003
- 16) Fujiwara S et al : Hairy cell leukemia responsive to anti-thymocyte globulin used as immunosuppressive therapy for aplastic anemia. Int J Hematol **90** : 471-475, 2009