

## 重症再生不良性貧血の治療経過中に monosomy 7 を呈し白血化した 1 例

鹿野 真生, 遠藤 文朗, 北川 靖  
佐藤 高栄, 遠藤 一靖, 長沼 廣\*

### 緒 言

重症再生不良性貧血（以下再不貧と略す）の治療は近年骨髄移植（BMT）の導入により著しい改善を示している。BMT が施行できない場合でも抗リンパ球グロブリン（ALG, ATG）、サイクロスポリン A（CyA）などの免疫抑制療法、また顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）などのサイトカイン治療により明らかに有効例が増加しているが、反面、その経過中に骨髄異形成症候群（MDS）や急性骨髄性白血病（AML）を発症することが知られている<sup>1)</sup>。

今回、我々は重症再不貧に ATG, CyA, G-CSF

の併用療法を施行し、その後の経過中に monosomy 7 を伴う AML を発症した症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：37 歳，女性，主婦

主訴：出血傾向

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：平成 6 年 5 月帝王切開

現病歴：平成 7 年 12 月中旬より歯肉、皮下出血、また易疲労感、息切れ、月経過多を自覚していた。次第に増強するため 12 月 28 日近医を受診し、血液検査で汎血球減少症を指摘され、30 日当

表 1. 入院時検査成績

末梢血	血液生化学	骨髄
RBC $256 \times 10^4 / \mu\text{l}$	BUN 14 mg/dl	NCC $1.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$
Reticulo $< 0.1\%$	Cr 0.6 mg/dl	Blast 0%
Hb 8.2 g/dl	GOT 5 IU	Promyelo 0.4%
Ht 23.4%	GPT 14 IU	Myelo 0%
Plt $1.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$	LDH 156 IU	Meta 0.4%
WBC 2,100/ $\mu\text{l}$	ALP 94 IU	Stab 0%
Stab 2% Baso 0%	TP 5.8 g/dl	Seg 2.0%
Seg 4% Meta 0%	Alb 3.4 g/dl	Baso 0.4%
Ly 92% Myelo 0%		Lym 85.2%
Mono 0% Blast 0%	血清	Mono 3.2%
Eo 1%	CRP 0.25 mg/dl	Plasma 2.0%
凝固系	Fe 204 $\mu\text{g}/\text{dl}$	Erythroid 5.6%
PT 73%	TIBC 224 $\mu\text{g}/\text{dl}$	Mgk (-)
APTT 41.1 sec	Coombs test (-)	
FDP 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	Sugar water test (-)	
Fibg 264 mg/dl		
AT III 100%		
Ferritin 267 ng/ml		

仙台市立病院内科

\* 同 病理科

科に紹介され緊急入院となった。

入院時現症：結膜に高度貧血，黄疸なし。胸骨左縁に収縮期雑音を聴取。肝脾腫なく，表在リンパ節触知せず。上下肢，採血部に皮下出血斑，下

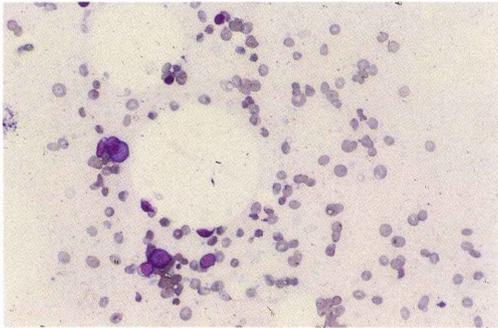


図1. 入院時骨髄所見

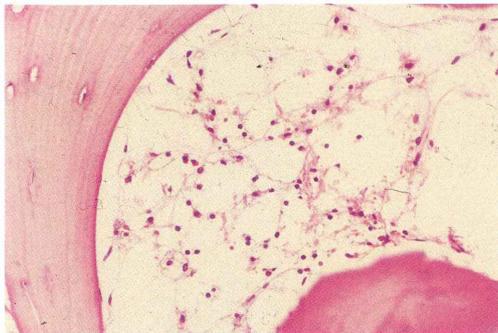


図2. 骨髄生検所見

肢に浮腫を認めた。

入院時検査成績(表1)：末梢血は高度な汎血球減少を呈し，白血球数 $1,200 \mu/l$ (好中球6%)，血小板数 $1,000 \mu/l$ ，網赤血球数は0.1%であった。骨髄は有核細胞数 $12,000/\mu l$ と高度な低形成で(図1)，巨核球はまったく認められず，顆粒球系2.8%，赤芽球系5.6%，リンパ球85.2%，形質細胞2.0%であった。塗沫標本上芽球は増加なく，骨髄系，赤芽球系には形態異常は認められなかった。骨髄生検でも3系統とも著減し，異常細胞も認められな



図3. 骨髄シンチグラフィー所見

治療経過と血球の変動

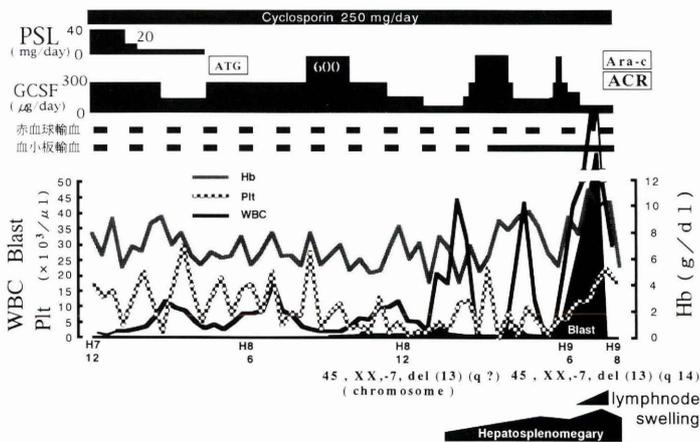


図4. 経過



図5. 染色体所見

かった(図2),  $^{111}\text{InCl}$ による骨髄シンチグラフィでは骨髄造血巣に取り込みがなく, 他の異常集積像も認められなかった(図3)。以上より重症再不貧と診断された。

**経過**(図4): 入院後直ちに赤血球・血小板輸血を行い, 当初よりBMTの適応とも考えられたが, 血縁者側の都合ですぐにはHLAの検査が行いできなかった。平成8年1月4日よりG-CSF(300  $\mu\text{g}$ ), CyA 250 mg, プレドニン 40 mg を投与開始した。2月中旬には白血球数の漸増傾向を認めG-CSFの投与量を変更しながら持続していたが, 網赤血球数は著減したままであり, 血小板輸血を頻回に要した。このため, 平成8年5月14日にG-CSF, CyAに加えATG 700 mgの5日間投与を行った。しかし, その後もG-CSFを連日投与にもかかわらず5月, 6月とも同様の高度な汎血球減少症は持続し, 7月末になり歯肉腫脹が出現してCyAの副作用と考えられ同剤を一時中止した。この間血液学的には改善は認められず, しばしば好中球減少による感染症の発熱がみられ, 8月上旬には右頬部の膿瘍, 下旬には右下腿に筋肉内膿瘍をきたし, 抗生物質の投与で対処していた。また, 血小板減少も高度で持続的な皮下出血, 月経過多もあり頻回の血小板輸血を要した。平成9年1月, BMT施行の方針で血縁者のHLA検索を行い姉が適合したが骨髄採取まではいたらず, 骨髄移植財団に検索を依頼することにした。しかし, 同月28日の骨髄検査では有核細胞数180,000/ $\mu\text{l}$ で芽球が7%と増加し, 同時に施行した染色体

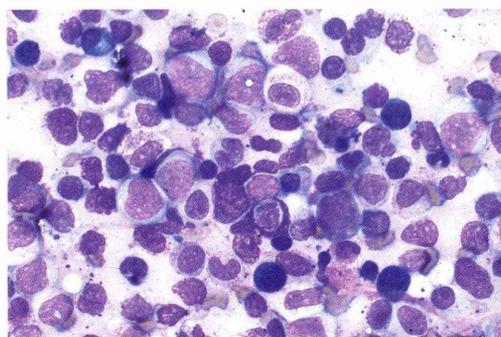


図6. 剖検時骨髄所見

分析で細胞20分裂細胞中15個で45, XX,-7, del(13)(q14)の異常が検出された(図5)。2月には肝・脾を触知するようになり, 3月以降は3系統の血液成分が激減し肺炎を合併しG-CSFを増量したが, 頻回の赤血球, 血小板輸血を必要とした。また, 肝・脾の腫大傾向とともに, 芽球増加を伴う白血球増加, 出血傾向, 発熱が持続し, 胸水・腹水により全身状態が悪化の一途をたどり, この時期に骨髄移植推進財団により非血縁者間でHLA適合者が選定されたが, BMTは断念せざるをえなかった。5月以降末梢血中の芽球が増加し, 7月下旬には末梢血でペルオキシダーゼ陽性の芽球が30%以上になった。8月上旬には全身の表在リンパ節が腫脹し, Ara-C, アクラシノンを投与に反応なく平成9年8月27日死亡した。

尚, 死亡直前の平成9年8月20日の染色体分析では45, XX,-7, del(13)(q14)と平成9年1月28日と同様の異常を呈した。剖検所見は,

1) 再生不良性貧血に伴う白血化: 骨髄は高細胞密度で, 肝腫(2,580 g), 脾腫(640 g)が認められ, 肝に白色小結節を多数認め, 脾では多数の梗塞巣をみる。組織学的には肝では類洞の拡大とグリソニ翰にエステラーゼ陰性のび慢性浸潤を認め, 肝細胞内には著しいヘモジデロシス, 類洞内ではクッパー細胞のヘモジデリン貪食を認める。脾およびリンパ節では成熟リンパ節が減少し, 類洞内にエステラーゼ陰性, 一部陽性の異型単核球の浸潤を見る。

2) 間質性肺炎: 両側とも肺浮腫(右250 g, 左520 g)をみるが, 肺胞壁の肥厚, フィブリン析出

を認め間質性肺炎の像を呈している。

3) 敗血症疑い: 腎, 心に小結節を散見し, 一部は壊死物質を含め膿瘍性変化で敗血症が疑われる。剖検時の骨髓は, 図 6 のように骨髓芽球, 前骨髓球を中心の骨髓系細胞の著しい増性が認められた。

## 考 察

定型的な再生不良性貧血から MDS ないし急性白血病へ移行することは以前より知られているが, 近年, 抗リンパ球グロブリン (ALG, ATG) 中心とした免疫抑制療法の後に高頻度に遅発性の血液異常が二次性に発症することが問題となっている<sup>2-5)</sup>。European Bone Marrow Transplantation (EBMT) グループの Socie ら<sup>6)</sup> は免疫抑制療法で治療した 860 例と骨髓移植を施行した 748 例の再不貧患者について検討し, MDS および急性白血病の発生率をみると, 免疫抑制療法群ではそれぞれ 6.6%, 9.6% であるのに対し, 骨髓移植群では 0.3%, 0% と明らかに免疫抑制療法群で高頻度であったと報告している。この原因としては, 再不貧の診断時に低形成 MDS が含まれている可能性があり, BTM ではこのようなクローンは根絶されるが免疫抑制療法ではそれが残存している可能性が指摘されている。Appelbaum ら<sup>7)</sup> は重症再不貧として骨髓移植目的で紹介された 183 例について骨髓生検を行って再診断したところ 7 例が MDS などで除外されたが 176 例中 7 例 (4%) にクローン性の染色体異常を認め, そのうち 3 例は monosomy 7 の異常を伴っていたと報告し, また, Raghavachar ら<sup>8)</sup> は再不貧におけるクローン性変化は厳密には 10% 前後としている。これらの事実は定型的な重症再不貧においても一部の症例では病初期より monosomy 7 を含むクローン性異常を伴っていることを示している。従って再不貧より MDS/AML 移行例を考察する場合は病初期に低形成 MDS でなかったかが重要な問題となる。最近, 玉井ら<sup>10)</sup> は再不貧として治療中に染色体異常が検出され, 低形成性 MDS と再診断された 5 例について初期の血液学的所見を詳細に検討し, 染色体異常検出前の特徴として, 末梢血中へ

の赤芽球の出現, 大球性貧血, 網赤血球数が保たれていること, 骨髓における相対的赤芽球過形成, 相対的リンパ球増多が明らかでない, などを指摘している。本症例では再不貧診断時に染色体検査は施行できなかったが, これら異常な血液所見はなく, 骨髓細胞に形態異常を認めなかったことよりも低形成 MDS は除外されると考えられた。

次に, 再不貧より MDS/AML 移行の問題で最近とくに注目されているのは G-CSF 長期投与中に出現する monosomy 7 の染色体異常である<sup>9)</sup>。当初小児例で報告されたが, その後成人例でも同様の報告が増加している。しかし, 移行例と非移行例とで再不貧初診時の検査所見や, G-CSF を含む投与薬剤の累積投与量や継続日数には有意な差はなかったとされる<sup>11)</sup>。薬剤などでクローン性変化が経過中に引き起こされるのかを明らかにすることは, 再不貧の発症, 病因を考える上で興味ある問題であろう。

これらの事実より病型移行の病態説明としては, ① 元来再不貧と診断された症例の一部では骨髓造血は病態発生的に異常クローンが発生しており, 従来は重症のために長期の観察が困難であったのが, 免疫抑制療法の導入により予後が著しく改善されたため時間推移で顕在化するのか, ② 病初期には異常クローンは存在せず免疫抑制療法により異常クローンの増性を促進しているのか, の 2 つの可能性が考えられる。

これまで再不貧患者では骨髓染色体検査は必ずしも重要視されていなかったが, 低形成 MDS と鑑別のためにも初診時には必須であり, 免疫抑制療法や G-CSF 療法を行う際にも経時的変化を詳細に観察することが重要となろう。また, 今後再不貧の治療における免疫抑制療法, G-CSF 投与の臨床的効果を評価する際は, 短期の有効率だけでなく, 病型移行も含めて長期的な視点よりも十分に検討する必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) Young NS et al: The treatment of acquired aplastic anemia. *Blood* 85: 3367-3377, 1995
- 2) Ticheli A et al: Late haematological compli-

- cation in severe aplastic anemia. *Br J Haematol* **69**: 413-418, 1988
- 3) de Planque MM et al: Long-term follow up severe aplastic anemia patients treated with antithymocyte globulin. *Br J Haematol* **73**: 121-126, 1989
  - 4) 大林由佳 他: 抗リンパ球グロブリン治療後, 急性単球性白血病を発症した重症再生不良性貧の1例. *臨床血液* **34**: 673-675, 1993
  - 5) Rosenfeld SJ et al: Intensive immuno-suppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* **85**: 3058-3065, 1995
  - 6) Socie G et al: Malignant tumors occurring after treatment for acquired aplastic anemia. *N Engl J Med* **329**: 1152-1157, 1993
  - 7) Appelbaum FR et al: Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *Exp Hematol* **15**: 1134-1139, 1987
  - 8) Raghavachar A et al: Clonal hematopoiesis as defined by polymorphic X-linked loci occurs infrequently in aplastic anemia. *Blood* **86**: 2938-2947, 1995
  - 9) Kojima S et al: Myelodysplastic and leukemia after treatment of aplastic anemia with G-CSF. *N Engl J Med* **326**: 1294-1295, 1992
  - 10) 玉井佳子 他: 再生不良性貧血として経過観察中に染色体異常が検出された低形成骨髓医形成症候群の病初期における血液学的特徴. *臨床血液* **38**: 1243-1248, 1997
  - 11) 小島勢二: 再生不良性貧血における G-CSF 療法の問題点. *臨床血液* **38**: 371-374, 1997