

診断前に G-CSF を投与された急性前骨髄球性白血病 (APL) 紹介症例のまとめ

大川 有希¹⁾, 仲村 紗智¹⁾, 多嘉良 厚子¹⁾, 仲宗根 雅司¹⁾, 上間 寛嗣¹⁾,
平田 珠奈¹⁾, 小森 誠嗣¹⁾, 朝倉 義崇²⁾, 喜納 かおり³⁾, 中里 哲郎³⁾

要旨：急性前骨髄性白血病 (Acute Promyelocytic leukemia : APL) は、異常前骨髄球が腫瘍性に増殖する急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) の 1 病型である。初診時に血球減少を伴うことが多く、重篤な播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) を伴うこともある。当院血液内科に紹介され APL と診断された 4 症例に、診断前に顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF) が投与されていた。G-CSF 投与前後の異常前骨髄球 (APL 細胞) と FDP および D-dimer の変動を調査し、まとめた。4 症例全てにおいて、APL 細胞の増加が見られ、調査可能であった 3 症例において FDP および D-dimer の上昇を認めた。G-CSF 投与による APL 細胞の増加により、DIC が増悪した可能性が考えられた。G-CSF の有効性が証明されている病態は限られており、原因不明の好中球減少に対し、診断確定前の G-CSF 投与は避けるべきである。血液検査に携わる臨床検査技師として、臨床支援に貢献するために、必要に応じて適切かつ迅速な末梢血塗抹標本の作製と観察、凝固検査の実施体制が求められる。

Key Words : APL, 汎血球減少, G-CSF, FDP, D-dimer

I. 緒言

顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF) は、造血幹細胞の末梢血中への動員を目的に投与される。血液疾患以外にも、特発性好中球減少症が使用目的に挙げられるが、原因不明の場合、使用は避けるべきである。特に、骨髄中の芽球が十分減少していない、あるいは末梢血中に芽球の認められる急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) 患者では、芽球が増加することがあるため禁忌となっている¹⁾。しかしながら、当院血液内科に紹介され、AML と診断された症例に、診断確定前の G-CSF 投与が散見されている。今回、当院で急性前骨髄性白血病 (Acute Promyelocytic leukemia : APL) と診断され、診断前に G-CSF を投与されていた紹介患者の事例をまとめたので報告する。

II. 検討方法

対象症例について、電子カルテと検査システムの情報から、検査・観察項目として、診断までの経過、G-CSF 投与量、G-CSF 投与前後の末梢血一般検査、末梢血液像 (APL 細胞割合)、骨髄検査所見 (表面抗原解析、染色体、遺伝子検査を含む)、FDP、D-dimer (DD)、FDP/DD 比、フィブリノーゲン、出血傾向の有無について調査した。APL 細胞は、Faggot 細胞、鉄アレイ様の核形不整、異常顆粒のある異常前骨髄球とした (図 1)。調査・報告に当たっては、「個人情報保護に関する法律についてのガイドライン (通則編)」に基づき、個人の特定ができないように配慮した。

III. 調査結果

1. 患者背景 (図 2)

20XX 年 7 月～20XX 年 6 月の 2 年間に当院で診断された APL 症例 7 症例のうち 5 例が他院からの紹介であり、そのうち 4 症例 (男性 2 名、女性 2 名、

沖縄赤十字病院 医療技術部臨床検査課¹⁾
沖縄県立中部病院 血液・腫瘍内科²⁾
沖縄赤十字病院 血液内科³⁾

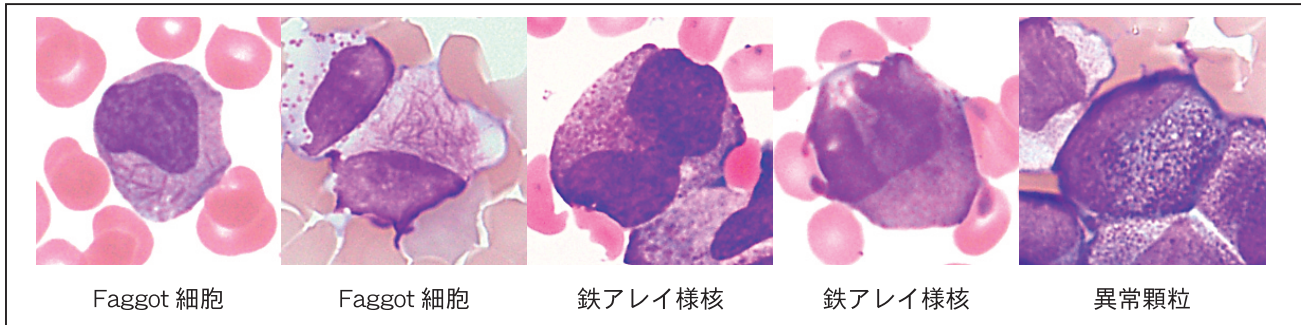


図 1. 末梢血で観察された APL 細胞

年齢中央値：64歳)に G-CSF が投与されていた。

2. 症例提示 (表 1)

1) 症例 1

70歳代男性. 微熱と倦怠感があり, 他院へ受診したところ, 汎血球減少と CRP 高値を認め, 抗生剤と G-CSF 100 μg が投与された. 末梢血液像にて, 芽球と前骨髄球, Auer 小体を認めたため, 急性白血病を疑い, 当院へ紹介となった. 採血後に止血困難であったとのコメントがあり, 出血傾向が示唆された.

紹介時の白血球数は $12.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ と増加しており, Faggot 細胞をはじめとする APL 細胞の著増を認め, APL を強く疑った. また, FDP, DD も著増するなど, DIC の悪化が考えられた. 骨髄は APL 細胞が 90.6% を占め, 表面抗原解析, 染色体, 遺伝子検査の結果から, APL と確定診断された.

2) 症例 2

70歳代女性. 感冒様症状, 38°C 台の発熱, 食欲低下があり, 紹介前日のお昼頃より, 意識障害を認めたため, 前医へ救急搬送となった. 頭部 CT により, 意識障害の原因は脳出血と診断されている. また, 多数の紫斑や皮下出血も認めた. 血液検査では, 汎血球減少を認め, WBC $0.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ と極度の白血球減少に対して, G-CSF 75 μg を投与された後, 検査技師より APL を疑うとの報告を受けて当院へ紹介となっていた.

紹介時の白血球数は $3.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, APL 細胞は 45% へ増加していた. 骨髄は, APL 細胞が 75.8% を占め, 表面抗原解析, 染色体, 遺伝子検査の結果, APL と確定診断された.

3) 症例 3

50歳代男性. 紹介の 20 日程前に前医での検査により汎血球減少を認めたが, 変更した降圧剤による薬剤性とされていた. 2 週間後再診した際, 白血球が $0.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ と更に低下していたため, G-CSF 250 μg を投与された後, 当院へ紹介となった.

紹介時の血算値に大きな変化はないものの, ごく少数の Auer 小体を有する異常細胞を認めた. 2 日後に FDP, DD ともに最高値を示している. 骨髄には, APL 細胞を 33.6% 認め, 表面抗原解析, 染色体検査の結果, APL と確定診断された.

4) 症例 4

80歳代女性. 不明熱にて他院へ入院し, 汎血球減少と CRP 高値より, 重症感染症と DIC が疑われていた. 抗生剤を投与したものの改善がなく, G-CSF 100 μg を 2 週間投与された後, 血液疾患を疑って当院へ紹介となった.

紹介時の白血球数は $1.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ と若干の増加に留まるが, 末梢血に APL 細胞を 43.0% 認め, FDP, DD も上昇していた. 骨髄は過形成で, その 85.8% が APL 細胞で占められており, 表面抗原解析, 染色体, 遺伝子検査の結果, APL と確定診断された.

3. 末梢血 APL 細胞実数と FDP の相関 (図 3)

当院紹介時の FDP の中央値 (range) は 286.8 (158.4 - 605.9) $\mu\text{g/mL}$, DD の中央値 (range) は 181.0 (89.6 - 307.1) $\mu\text{g/mL}$ と著しい高値を示し, FDP/DD 比の中央値 (range) は 1.68 (1.58 - 1.97) であった. また末梢血の APL 細胞の実数と FDP の相関をみると, APL 細胞の増加とともに FDP も上昇する傾向が見られた.

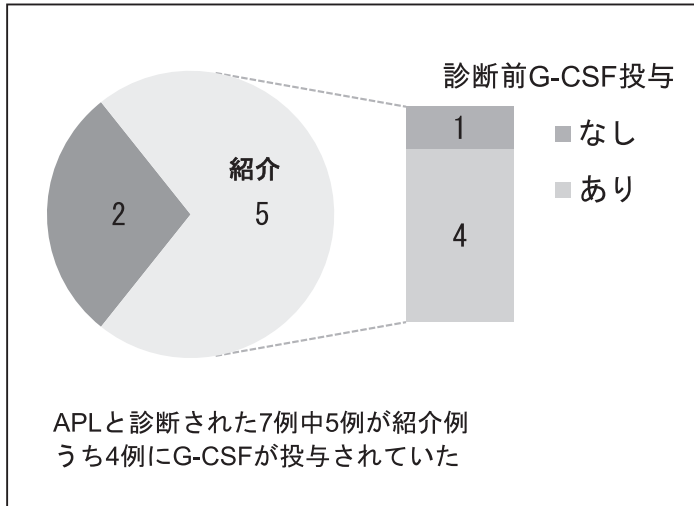


図2. APL症例の内訳

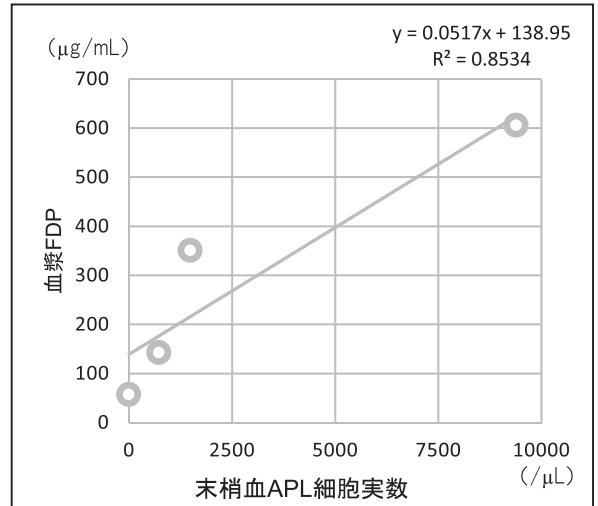


図3. 末梢血 APL 細胞実数と血漿 FDP の相関

表1. 4症例の所見比較

末梢血液検査所見											
G-CSF 投与	症例1		症例2		症例3			症例4			
	100 μg		75 μg		250 μg			100 μg ・2週間			
	投与前	2日後	投与前	1日後	投与前	半日後	2日後	投与前	2週間後	+2日後	
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.3	12.2	0.4	3.3	0.6	0.6	0.7	1.0	1.7	1.6	
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	3.32	3.14	1.34	3.34	不明	2.24	2.58	2.15	1.79	2.26	
Hb (g/dL)	10.8	10.4	4.2	10.1	7.7	7.2	8.4	7.4	5.7	7.3	
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	56	16	50	19	90	64	45	29	14	16	
APL 細胞 (%)	2.0	77.0	4.0	45.0	不明	Auer(+)	Auer(+)	不明	43.0	NT	
FDP ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	10.3	605.9	NT	350.2	不明	57.1	158.4	16	142.7	223.4	
DD ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	6.0	307.1	91.5	220.1	不明	48.0	89.6	7.6	71.7	141.8	
FDP/DD 比	1.72	1.97	/	1.59	/	1.19	1.78	2.11	1.99	1.58	
Fib (mg/dL)	553	54	NT	NT	不明	132	155	NT	NT	NT	
CRP (mg/dL)	7.17	3.08	6.40	23.14	不明	0.03	1.96	19.92	5.13	5.34	
骨髓検査所見											
ANC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	25.6		カウント不可		16.3			78.1			
有核細胞密度	過形成		過形成		過形成			過形成			
APL 細胞 (%)	90.6%		75.8%		33.6%			85.8%			
表面抗原解析 (CD45 gating 法)	CD13+, CD33+, CD34-, HLD-DR-		CD13+, CD33+, CD34-, HLD-DR-		CD13+, CD33+, CD34-, HLD-DR-			CD13+, CD33+, CD34-, HLD-DR-			
染色体 (G-band 法)	46,XY,t(15;17)(q22;q12)[15] /46,XY[5]		46,XX,t(15;17)(q22;q12)[13] /47,idem,+8[6]/46,XX[1]		46,XY,t(15;17)(q22;q12)[2] /47,XY,+Y[18]			46,XY,t(15;17)(q22;q12)[16] /46,idem,add(18)(q21)[3]			
(FISH 法)					PML-RARA 融合遺伝子 78.0%			/46,XY [1]			
PML-RARA mRNA (RT-PCR 法)	4.0 $\times 10^4$ コピー/ μg RNA		4.9 $\times 10^4$ コピー/ μg RNA		NT			8.0 $\times 10^4$ コピー/ μg RNA			
出血傾向所見											
	止血困難		脳出血・紫斑 皮下出血		明らかな出血症状なし			フォーレ留置部出血・皮下出血			

NT = not-tested

IV. 考察

4症例をまとめると、いずれの症例もG-CSF投与後に、末梢血白血球数およびAPL細胞の増加、FDPおよびDDの上昇を認め、病態が悪化したことが伺える。APL細胞の増加に伴いFDPも上昇しており、FDP優位であることから、線溶が著しく亢進していると思われた。APL細胞には、Annexin IIが過剰発現しており、DICの発症に関与しているとされ^{2), 3)}、APL細胞が増加することにより、DICを増悪させ、重篤な出血を起こす危険がある。症例3を除いて出血傾向があり、症例2では重篤な脳出血を起こしていた。APLは発病初期に線溶亢進型のDICがみられ致命的な臓器出血を合併しやすいが、DICをコントロールすると完全寛解率は80～90%以上、無病生存割合（Disease Free Survival: DFS）は60～80%以上であり、他のAMLと比較して高い治癒率が得られる⁴⁾。G-CSFの投与は慎重に判断し、病態の悪化は避けなければならない。今回調査した4症例は、初診時に重症感染症あるいは薬剤性血球減少と判断され、症例1および2は好中球数が500/ μ L未満と著減していたため、症例3および4は抗生剤投与や被疑薬中止により改善がなかった事からG-CSFが投与されていた。凝固検査の所見からは、軽度なものもあるが、線溶亢進が疑われ、出血症状も見られたことから、APLを鑑別診断に挙げることは可能と思われた。G-CSF投与前に、末梢血の白血病細胞、線溶亢進型DICが指摘できれば、血液専門医へのコンサルテーションにつながり、このような症例を防止できると考える。そのためには、末梢血液像の丁寧な観察と凝固検査、出血症状の確認などが有効である。

当院への紹介時には全例で末梢血にAPL細胞を認めたが、初診時の白血球数は $0.3 \sim 1.0 \times 10^3 / \mu$ Lと著減しており、確認は困難であったと推察する。しかしながら、バッフィーコートによる塗抹標本の作製や丁寧な観察により検出できたと思われる。また、FDP/DD比が高値で出血傾向を認めたことから、本症例を疑うことは可能であった。検査データをはじめに目にするのは、臨床検査技師であり、このような病態が疑われる場合には、速やかに医師へ

伝える必要がある。特に、血液専門医のいない施設では、臨床検査技師の果たす役割は大きいと考える。今回の4症例は180～350床の中規模病院からの紹介であったが、全ての病院で院内での検査は可能であった。残念ながら症例1および2は、末梢血液像の結果を報告した時点で既にG-CSFが投与されていた。中間報告も含め結果報告には迅速さが求められる。加えて、専門性や認識の違いから、必要な情報が伝わらない場合もあるため、報告方法の工夫やコミュニケーション能力も必要である。血球減少の原因として造血器腫瘍も念頭において、末梢血一般検査、凝固検査の結果が出た時点で、血液疾患の可能性があると、引き続き末梢血液像を速やかに実施し確認することを伝えると良い。

G-CSFの適正使用に関わるガイドラインとしては、日本癌治療学会の「G-CSF適正使用ガイドライン2013年版 ver.4」、日本臨床腫瘍学会の「発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン」、日本造血細胞移植学会の「造血細胞移植ガイドライン」があるが、がんの化学療法や造血幹細胞移植に関わるものであり、救急診療や一般内科向けではない。これは保険適応にも関連していると思われる。国内で保険承認を得たG-CSF製剤は現在4種類あり、製剤によって適応症が異なるが、主にかん化学療法による好中球減少や造血幹細胞移植時の好中球の増加促進を目的に投与した場合に保険適応が認められる⁵⁾。今回の4症例は、化学療法や造血幹細胞移植などは受けていない。その他の適応症に「先天性・特発性好中球減少症」が挙げられているが、薬剤性の場合には保険適応外である。G-CSFの有効性が証明された病態は限られており、原因不明の好中球減少に対し、G-CSFの投与は避けるべきである。

V. 結語

確定診断前にG-CSFを投与され、APL細胞の増加とDICの増悪をきたしたと思われる紹介症例をまとめた。今回の4症例に共通するパターンは、白血球著減に対しG-CSFを投与した後にAPLが発覚し、DICが悪化するというものであった。より適切な診療支援を目的に、紹介元の技師を交えたスライ

ドカンファレンスの企画や、臨床検査技師会や各種学会、研究会などの活動を通して、臨床検査技師の知識と技術の向上を目指したい。また、G-CSFの適応基準のさらなる啓蒙が必要と思われた。

参考文献：

- 1) G-CSF 製剤フィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液添付文書，協和発酵キリン株式会社。
- 2) 朝倉英策他：DICの病態・診断。血栓止血誌，19(3)：334-347，2008。
- 3) Jill S. Menell, Gabriela M. Cesarman, Andrew T. Jacovina, et al.: Annexin II and Bleeding in Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med, 340:994-1004, 1999.
- 4) 日本血液学会：血液専門医テキスト。438-439, 南江堂。
- 5) 高橋萌々子, 近藤千紘, 高野利実：G-CSF製剤の歴史。Drug Delivery System, 32—2：134-142, 2017