

症 例

MDS-RA 経過中に染色体異常 del (13q) の蓄積と消失を見た
発作性夜間血色素尿症 (PNH) の一例

佐々木 了政¹⁾, 高野 幹¹⁾, 鈴木 雄造¹⁾

八戸赤十字病院 血液内科¹⁾

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with accumulating and
disappointing chromosomal abnormality, del (13q) , in MDS-RA: A case report.

Ryousei Sasaki¹⁾ , Motoki Takano¹⁾ ,Yuzo Suzuki¹⁾

Department of hematology, Hachinohe red cross hospital¹⁾

Summary

A rare case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with accumulation and disappointing of abnormal karyotype, del (13q), in MDS-RA is herein reported.

In 2005, a 58-years-old male presented with short of breath. Laboratory data showed severe anemia and an increased lactate dehydrogenase (LDH). He was diagnosed with myelodysplastic syndrome, refractory anemia (MDS-RA). Conventional cytogenetic analysis showed 46,XY[20]. He received monthly blood transfusions and vitamin K was administered for about 1 year. Anemia was ameliorated, but elevated LDH level was still high. In 2006, karyotype analysis of bone marrow cells revealed 46,XY,del (13)(q12q14) [20]. In 2013, anemia became worse and LDH level elevated.

MDS-RA was confirmed by the examination on bone marrow aspiration samples. Karyotype analysis of bone marrow cells revealed 46,XY,del (13)(q12q22) [7]/46,XY,del (13)(q12q14) [3]/47,XY,+19[2]/46,XY[8]. In 2016, hemolysis was suggested through a blood examination. Examination on the red blood cell surface protein revealed deficiency of the anchor protein "CD55, CD59". A diagnosis of PNH was made. It was confirmed that karyotype was 46,XY[20]. Eculizumab was administered, and hemolysis was markedly improved.

The chromosomal changes in karyotype analysis implies that, at least, del (13q) is not required on construction of PNH.

Key words : *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), karyotype, del (13q), MDS*

I. 緒 言

発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hematuria: PNH) は 1866 年に Gull により報告された後天性の造血幹細胞疾患である¹⁾. PNH は造血幹細胞において glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカーの生合成に関わる phosphatidylinositol glycan

class-A (PIGA) 遺伝子の後天的な突然変異が起こり, GPI アンカー型タンパク (GPI-AP) を欠損した PNH クローンが増加して発症する後天性クローン性疾患である²⁾. 臨床的には, 血管内溶血による間欠的腹痛と赤ワイン色の早朝尿を特徴とし, 激しい溶血発作時には腎不全などの臓器不全を呈する³⁾. この溶血発作は

PNH 赤血球に選択的に起こるものである⁴⁾。しかし、病態は多彩であり発症に関わる異常血球は、通常、単クローン性であるが、同一患者に複数種類の PNH クローンの共存が観察されている^{5)~7)}。

臨床病型として、溶血が主な症状である古典的 PNH、再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA) が先行する溶血の軽い骨髄不全型 PNH (PNH 造血不全の進行により溶血が不顕在化して AA と区別できなくなった AA-PNH 症候群に代表される^{8)~10)}) がある。その他、溶血症状の明らかではない PNH 型血球陽性の骨髄不全症が挙げられ、PNH 型血球陽性の AA、PNH 型血球陽性の骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome: MDS)、PNH 型血球陽性の骨髄線維症に細分化される¹¹⁾。この中でも PNH は、骨髄不全、特に MDS に年数毎に関係して見られ¹²⁾、13 番染色体欠損 (以下、del(13q)) を伴った PNH の報告がある¹³⁾。我々は、MDS で、del(13q) をみ、PNH の症状を呈したが、この時 del(13q) が検出されなくなった症例を経験した。

II. 症 例

症 例：58 歳、男性

主 訴：息切れ

既往歴：特記事項無し

現病歴：2005 年 10 月に息切れを主訴に当科を受診した。精査の結果、骨髄異形成症候群 (不応性貧血): Myelodysplastic syndrome-refractory anemia: MDS-RA, 染色体型 46, XY [20] であった。その後 1 年ほど赤血球輸血依存性であったが、貧血は軽減し、輸血非依存となった。2006 年 10 月の骨髄穿刺検査では、過形成性骨髄で、かつ異型を認める MDS-RA の所見であった。この時の染色体型は 46, XY, del (13) (q12q14) [20] であった。同時期より LDH の増加を認めた。2013 年 4 月骨髄穿刺では過形成性骨髄で、赤芽球系細胞にやや目立つ異型性があり、MDS-RA の所見であった。染色体型は 46, XY, del (13) (q12q22) [7] / 46, XY, del (13) (q12q14) [3] / 47, XY, +19[2] / 46, XY [8] であった (図 1 (a))。複雑染色体核型を有する MDS-RA へ変化したと判断し、注意深く経過を観察していたところ、再び輸血依存性となったが、骨髄での異型細胞の状態に大きな変

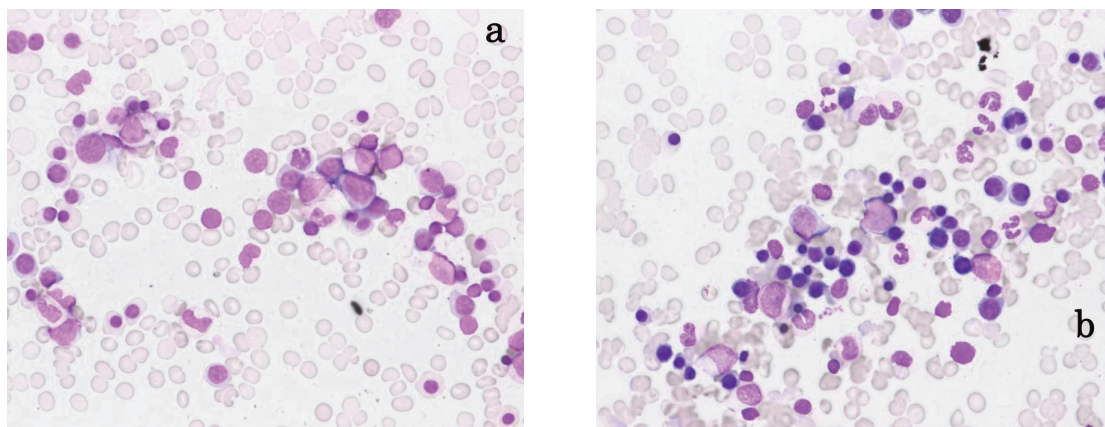


図 1 : (a) Bone marrow smear in 2013 showing megakaryoblastic changes in erythroid cells.

Karyotype analysis showed 46,XY,del(13)(q12q22)[7]/46,XY,del(13)(q12q14)[3]/47,XY,+19[2]/46,XY[8]

(b) "Unremarkable" dysplastic erythroid cells are showed on bone marrow smear in 2016, when hemolytic anemia became worse. Karyotype analysis showed 46,XY[20].

化は見られなかった。2016年9月になり、高LDH血症の増悪を認めた(表1)。末梢血中のCD55陰性赤血球およびCD59陰性赤血球の割合はそれぞれ71.75%、21.46%であり、著明な溶血状態もあり、PNHと診断した。同時期の骨髓穿刺では、赤芽球系細胞の異型状態は以前よりも軽度となっていた。この時の染色体型は46, XY[20](図1(b))でありdel(13q)は見られなかった。輸血を続けながら髄膜炎菌ワクチンを一回投与し、2017年3月に、eculizumabを導入し、溶血症状は改善し、貧血も改善した(図1)。現在、定期的なeculizumab投与を継続し経過良好である。

Ⅲ. 考 察

13番染色体欠損(以下、del(13q))を伴ったMDSの症例が報告されており、del(13q)はMDS関連変化と位置付けられている。本例でも、MDSの経過中にdel(13q)が見られると同時にLDHが高値となって、PNHを発症した。しかし、本例では46, XY, del(13)(q12q22)[7]/46, XY, del(13)(q12q14)[3]/47, XY, +19[2]/46, XY[8]を認めてから3年ほどして、著明な溶血状態を伴うPNH状態が出現している。MDSの異常の中でdel(13q)はPNHに関連して年数毎に起るようである¹³⁾。本例では、軽度の溶血を呈していた時期にdel(13q)を有する細胞のみであったが、溶血が進行するにつれてdel(13q)を有する細胞は減少し、46, XYを有する細胞の割合が増加した。著明な溶血を呈した時には46, XYを有する細胞が残存していた。del(13q)を有するMDSクローンから46, XYを有するPNHクローンへの入れ替わりを示唆していると考え

る。2013年の骨髓穿刺標本において認めた赤芽球系細胞の異型が、2016年には目立たなくなっていることからクローンの入れ替わりが示唆されると考える。del(13q)が検出されなくなった後にPNHの症状は増悪しているので、del(13q)はPNHの発症と関連なく、PNHクローンの維持にdel(13q)の存在が必須ではない可能性を示唆していると考えられる。

del(13q)を伴ったPNHに対し免疫抑制療法およびdecitabineを投与し経過良好な3症例についてKimらが報告している¹³⁾。本症例ではPNHの症状が進行した時点でdel(13q)は認められなかったものの、eculizumab投与により良好な溶血抑制効果を得られた。

古典的PNHにおいては、X染色体でのPIG-A変異が後天的に発生しクローン増殖をへて溶血・血栓形成・血球減少といったPNHの症状を発生する。近年、20番染色体におけるPIG-T変異からPNHを発症した症例が報告された¹⁴⁾。我々の症例ではPNHの症状進行とともにdel(13q)は消失した。染色体分析で検出不可能な遺伝子異常が背景にあると思われる。しかし本例では少なくともdel(13q)の存在がPNH発生に必須ではない可能性が示唆された。

Ⅳ. 結 語

病態変化に伴いそれまで数年以上、認められたdel(13q)が消失したPNHの症例を経験した。PNHは後天的な遺伝子異常に起因した疾患であることが判明している。日常診療においては染色体異常の経時的変化に留意するべきと思われた。

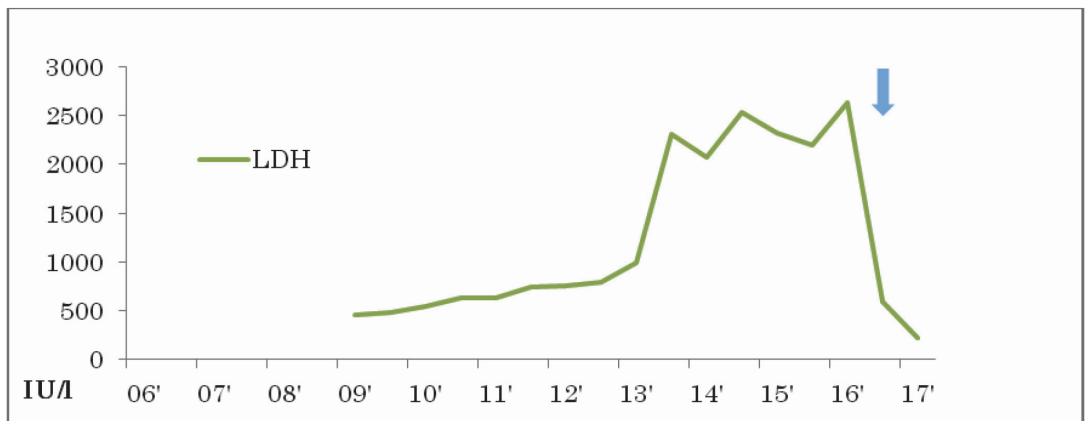
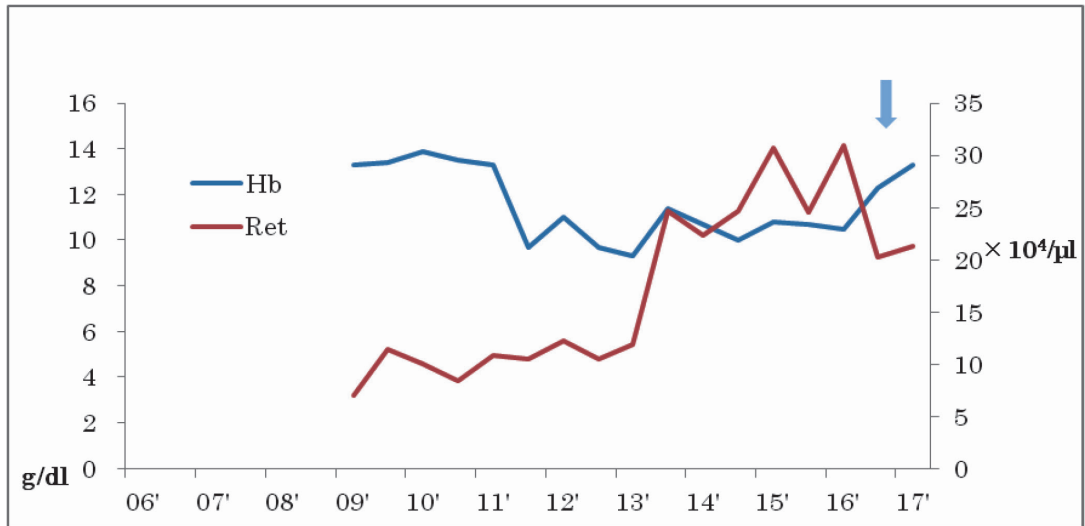


図 2 : Changes overtime on Hb, Ret and LDH level.

Hemolytic anemia became worse and reticulocytes in peripheral blood increased in number. Arrows show the time of the first administration of Eculizumab. Eculizumab was intravenously administered, weekly in 1-4 cycles (400mg/body) and biweekly after 4 cycles (900mg/body)

2013/april		2016/september	
<u>Complete Blood Count</u>		<u>Complete Blood Count</u>	
WBC	$3.6 \times 10^3 / \mu\text{l}$	WBC	$4.1 \times 10^3 / \mu\text{l}$
Ne	60.40%	Ne	68.50%
Ly	23.30%	Ly	18.00%
Mo	10.70%	Mo	7.00%
Eos	5.00%	Eos	6.50%
Ba	0.30%	Ba	0.00%
RBC	$346 \times 10^4 / \mu\text{l}$	RBC	$311 \times 10^4 / \mu\text{l}$
Hb	9.4 g/dl	Hb	10.5 g/dl
Hct	29.70%	Hct	33.40%
PLT	$12.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$	PLT	$15.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$
Ret	$12.18 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Ret	$30.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$
<u>Serum biochemistry</u>		<u>Serum biochemistry</u>	
Alb	4.5 g/dl	Alb	5.1 g/dl
T-bil	2.1 mg/dl	T-bil	4.7 mg/dl
BUN	11.1 mg/dl	BUN	14.9 mg/dl
Cr	1.15 mg/dl	Cr	1.24 mg/dl
AST	59 U/l	AST	171 U/l
ALT	23 U/l	ALT	38 U/l
LDH	821 U/l	LDH	2628 U/l
γ GTP	17 U/l	γ GTP	23 U/l
CRP	0.14 mg/dl	CRP	0.61 mg/dl
Na	142 mEq/l	Na	141 mEq/l
K	4.1 mEq/l	K	4.2 mEq/l
Cl	105 mEq/l	Cl	105 mEq/l
<u>Serological test</u>		<u>Serological test</u>	
ハプトグロビン	データ無し	ハプトグロビン	感度以下
直接クームス	陰性	直接クームス	陰性
間接クームス	陰性	間接クームス	陰性

表 1 : Laboratory data

2005/10/4	46,XY[20]
2006/10/24	46,XY,del(13)(q12q14)[20]
2013/4/16	46,XY,del(13)(q12q22)[7]/ 46,XY,del(13)(q12q14)[3]/47,XY,+19[2]/46,XY[8]
2016/9/20	46,XY[20]

表2 : Changes of karyotypes overtime.

文 献

- 1) Gull WW:A case of intermittent haematuria, with remarks. Guy' s Hosp Rep 12 :381-392,1866.
- 2) Parker C, Omine M, Richards S, et al: Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood.2005;106:3699-709.
- 3) Parker CJ, Ware RE: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.in Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al(eds): " Wintrobe' s Clinical Hematology" ,11th ed, vol I, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp 1203-1221.
- 4) Ham TH: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. N Engl J Med 217:915-917,1937.
- 5) Bessler M, Mason P, Hillmen P, et al.: Somatic mutations and cellular selection in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Lancet 343:951-953,1994.
- 6) Endo M, Ware RE, Vreeke TM, et al: Molecular basis of the heterogeneity of expression of glycosylphosphatidylinositol anchored proteins in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 87:2546-2557,1996.
- 7) Nishimura J, Inoue N, Wada H, et al: A patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria bearing four independent PIG-A mutant clones. Blood 89:8470-3476,1997.
- 8) Dacie JV, Lewis SM: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Variation in clinical severity and association with bone marrow hypoplasia.Br J Haematol 7 :442-457,1961.
- 9) Lewis SM, Cacie JV: The aplastic anaemia-paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome Br J Haematol 13:236-251,1967.
- 10) Nelson MG, Bruce JH: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with the development of aplastic anemia. Blood 8:664-670,1953.
- 11) 発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ : 発作性夜間ヘモグロビン尿症診療の参照ガイド 平成 28 年度改訂版 : 2017
- 12) Parkr C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106:3699-3709.
- 13) Kim H, Mina Hur, Hee-Won Moon, et al.: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with Deletion of Chromosome 13q(q12q14): a Case Report and Review of the Literature. Annals of Clinical and Laboratory science.42(3):313-317,2012.
- 14) Krawitz PM, Britta Höchsmann, Yoshiko M, et al: A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria caused by a germline mutation and a somatic mutation in PIGT. Blood.2013;122:1312-5.