

腸管型 Behçet 病様の病態を示した 骨髄異形成症候群の一例

柏戸 佑介* 吉田 健志 押領司健介
鎌田 一億 水木 伸一 横田 英介

要 旨

trisomy 8 の出現に伴って腸管ベーチェット病様の病態を呈したと考えられる骨髄異形成症候群の一例を経験した。手技的に止血困難な大腸の潰瘍性病変に対して adalimumab (ADA) の投与を行い、潰瘍性病変の改善傾向と下部消化管出血の改善を認めた。腸管型ベーチェット病に対する ADA の有効性は報告されているが、骨髄異形成症候群に合併したベーチェット病に対する ADA の投与報告はない。最終的には感染症で死亡したが、治療反応性を認めており、選択肢の一つとして検討可能と考えられた。

はじめに

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; MDS) の数%に全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、橋本病といった自己免疫性疾患を合併し、その中でも trisomy 8 の遺伝子異常を伴う MDS にはベーチェット病の合併が多く、病型として腸管型を呈する割合が高いことが知られている。今回、1 番染色体異常を伴う MDS、大動脈炎症候群で当院通院中だったが、trisomy 8 の出現から腸管型ベーチェット病様病態を起し、肺胞出血、大腸潰瘍を合併したと考えられる 1 例を経験した。腸管型ベーチェット病には TNF α 阻害薬が著効することが知られているが、本例においても大

腸病変には奏功しており、示唆に富む 1 例と考えられたためここに報告する。

症 例

症 例：62 歳，男性。

主 訴：発熱，呼吸困難。

既往歴：2008 年に大動脈炎症候群，2009 年に 1 番染色体異常を伴う骨髄異形成症候群。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：大動脈炎症候群に対して、prednisolone (PSL) 15 mg で当科へ通院中だったが、2013 年 3 月上旬に 38 度台の熱発があり前医を受診した。血液検査で低酸素血症、炎症反応高値、画像検査で肺野の浸潤影を認めたため、肺炎の診断で前医へ緊急入院した。tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)、liposomal amphotericin B (L-AMB) を開始したが呼吸状態が急激に悪化したため、翌日、精査加療目的で当院へ転院した。

身体所見：意識清明，血圧 127/84 mmHg，脈拍 123 回/分 (整)，体温 37.1°C，SpO₂ 289% (リザーバマスク酸素 10 l/分)。頭頸部に異常所見なし。両肺野に広範な rhonchi, coarse crackle あり。右側胸部に fine crackle あり。心雑音なし。腹部，四肢に異常所見なし。

入院時検査所見：

血液検査所見 (Table 1)：低酸素血症と炎症反応高値を認める。細菌感染や真菌感染を示唆する所見あり。肝酵素の上昇，腎機能の低下も認めており、

*松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター

多臓器不全の状況と考えられる。

画像所見 (Fig. 1) : 両肺野の多発浸潤影を認める。

Table 1 入院時の血液検査所見

動脈血ガス(FiO2=1)		血液生化学			
PH	7.28	T.P.	4.3 g/dl	Na	138 U/ml
PO2	82.5 mmHg	T.Bil	1.8 mg/dl	K	3.8 ng/ml
PCO2	47.2 mmHg	AST	36 U/l	Cl	106 pg/ml
HCO3	20.2 mEq/l	ALT	32 U/l	KL-6	985 ng/ml
BE	-4.2 mEq/l	LDH	405 U/l	Ferritin	452 ng/ml
Glu	183 g/dl	ALP	657 U/l	BNP	13.6 ng/ml
Lac	2.3 mmol/l	γ-GTP	146 U/l	CRP	26.81 mEq/l
血液一般		BUN	16.9 mg/dl	β-Dグルカ	16.8 mEq/l
WBC	242 x10 ³ /μl	Cr	1.05 mg/dl	PCT	7.68 mEq/l
Hb	15.3 g/dl	アスベルギス抗原	(-)	クアトロカス抗原	(-)
PLT	13.9 x10 ⁴ /μl	カンジダ抗原	(+)	クオオニフェロン	(-)

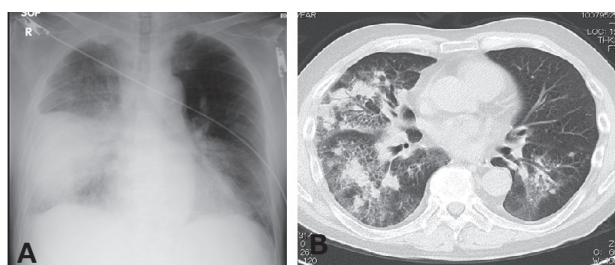
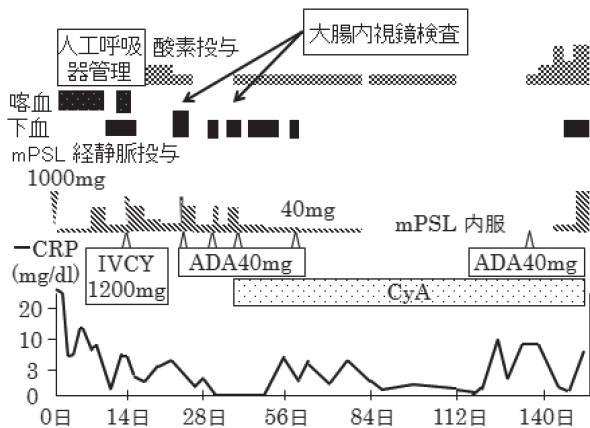


Fig. 1 入院時画像所見
胸部 X 線写真で右下肺に浸潤影を認め(A), 胸部造影 CT で両肺野に多発する浸潤影を認める(B).

入院後経過 (Table 2) :

著明な 2 型呼吸不全を認めたため, 気管挿管, 人工呼吸器装着の上で ICU へ入院とした. meropenem (MEPM), levofloxacin (LVFX), trimethoprim/sulfamethoxazole (ST), L-AMB に加えて, methylprednisolone (mPSL) 1000 mg/日を 1 日投与した後, mPSL 40 mg/日を継続した. 気管チューブより出

Table 2 入院後治療経過



血を認めたため, 第 7 病日に気管支鏡検査を行ったところ, ヘモジデリンの貪食像を認め, 肺胞出血と考えて mPSL 250 mg/日に増量したところ喀血は改善した. その後, mPSL 80 mg/日に減量したところ, 第 12 病日から少量下血, 第 14 病日から喀血の再燃を認めた. 気管支鏡での喀痰培養検査も陰性であり, 感染症はコントロールできているものと考えて, 第 14 病日に肺胞出血に対して cyclophosphamide 1200 mg, mPSL 500 mg の投与を行った. 喀血・下血は消失, 呼吸機能は改善傾向を認め, 第 18 病日には抜管した.

小康状態となり mPSL の減量を行ったが, mPSL 80 mg/日に減量したところ, 第 23 病日に大量下血, 血圧低下を認めた. 緊急大腸内視鏡検査 (Fig. 2) では, 下行結腸の脾湾曲部周辺に境界明瞭な打ち抜き様の巨大潰瘍を認めたが, 明らかな出血点は認めず, 内視鏡的止血術は行えなかった. 血管造影 (Fig. 3) も行ったが, 出血点は認めず動脈塞栓術も施行できなかった. 大動脈炎症候群では肺胞出血, 大腸潰瘍は稀であり骨髓異形成症候群が基礎疾患としてあること, 突発性の経過であり血管炎よりは自己炎症性症候群が疑われること, ベーチェット病では肺胞出血と大腸潰瘍が合併しうることから, 1 番染色体異常ではあるが骨髓異形成症候群に合併したベーチェット病と考えて, TNF α 阻害薬である adalimumab (ADA) 40 mg と mPSL

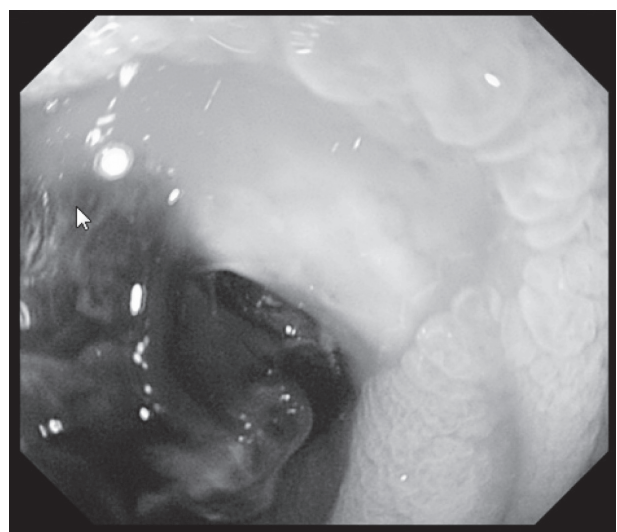


Fig. 2 大腸内視鏡検査 (第 23 病日)
下行結腸脾湾曲部周辺に境界明瞭な打ち抜き型潰瘍を認める.

500 mg を投与した。翌日から mPSL 250 mg/日に減量したが、第 26 病日で酸素投与は終了し、下血も認めなくなった。



Fig. 3 血管造影
潰瘍周辺（マーカー留置部）に明らかな出血点なし。

mPSL 80 mg/日まで減量したところ、第 29 病日に黒色便の再開、酸素化の低下を認めたため、第 30 病日には ADA 40 mg の 2 回目投与、mPSL 120 mg を単回投与した。その後数日は下血を認めず、酸素投与なしの状態が続いたが、少量の下血、少量酸素投与が必要な状態が遷延したため、第 35 病日

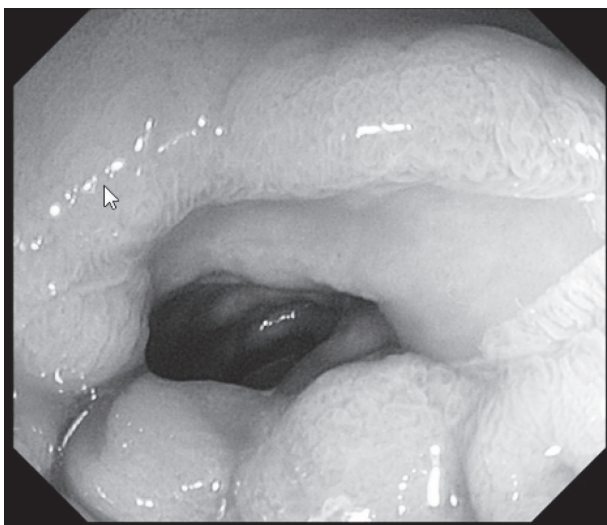


Fig. 4 大腸内視鏡検査（第 35 病日）
潰瘍の辺縁部から上皮組織の再生を認める。

に ADA の効果判定目的で大腸内視鏡検査を行った（**Fig. 4**）。潰瘍の周辺から上皮組織の再生を認めたため、ADA は奏功していると判断して、第 39 病日に 3 回目の ADA 投与を行った。

また、維持療法として ADA と mPSL の併用では mPSL 80 mg で呼吸機能の増悪を起こすこと、長期間のステロイド大量投与は副作用の観点から望ましくないことから、第 38 病日に骨髓異形成症候群、ベーチェット病のいずれにも使用される cyclosporine (CyA) の併用を開始した。その後、呼吸状態、下血ともに改善傾向となり、第 63 病日には食事を再開した。小康状態となったため、第 83 病日からは mPSL を内服に切り替え、第 118 病日からは mPSL 8 mg/日まで減量した。リハビリテーションもベッド上安静から立位訓練をするまで改善していた。

尚、第 64 病日には骨髓生検、染色体検査を行い、1 番染色体異常に加えて、trisomy 8 の出現を認めた（**Table 3**）。

Table 3 染色体検査所見

MDS診断時: RA IPSS 0.5(intermediate-1)	細胞数
46, XY, trp(1)(q21q32)	20
46, XY, dup(1)(q21q32)x2	10
第64病日: RA IPSS 1.5(intermediate-2)	
46, XY, trp(1)(q21q32)	17
45, X -Y, trp(1)(q21q32)	1
47, XY, trp(1)(q21q32), +8	2

RA: Refractory Anemia, IPSS: International Prognostic Scoring System

第 125 病日に再度呼吸機能低下と血液検査で CRP 10 mg/dl の炎症反応高値を認め、造影 CT で肺尖部のすりガラス影を認めたため、細菌性肺炎として garenoxacin (GNRX) で治療開始した。同時期より食思不振、嘔吐も認めるようになり、食事量は減少した。第 133 病日には CRP 5 mg/dl まで改善を認めたが、同日より酸素投与の再開が必要となった。

それまでもサイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 抗原血症検査である HRP-C7 法で CMV 抗原陽性細胞の陽性化は時折認めており ganciclovir (GCR) の投与は行ったが、骨髓抑制が出現するため CMV 陽性細胞の陰性化後は中止してい

た。第135病日の血液検査でCMV抗原陽性細胞数が226/76400と急激な増加を認めたため、CMV感染の増悪としてGCR投与を再開したが、状態の改善は認めなかった。第137病日には酸素5l/分投与が必要となり、第141病日にはmPSL 80 mg/日まで増量、抗生剤の変更やST合剤の増量も行ったが、呼吸機能の改善は認めなかった。

第146病日からは明らかな下血も認めるようになり、CMV腸炎やクロストリジウム・ディフィシル腸炎に加えて腸管潰瘍の増悪も考えられたため、第150病日にはmPSL 750 mg、第151病日からはmPSL 1 gまで増量した。第150病日から、経過中初めて呼吸困難感の訴えが生じたため、緩和治療目的でmorphineを開始した。その後、mPSL 1 g、抗生剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、morphine投与を継続したが、第154病日に亡くなられた。

考 察

MDSの10%程度に自己免疫性疾患を合併することが知られているが、感染症や白血病化からの死亡が多く、予後不良因子の一つとされている¹⁾。その中でも、trisomy 8を伴ったMDSにおいてベーチェット病や本例のようなベーチェット病類似の症状を呈する症例が多く報告されている²⁻⁴⁾。韓国における報告では、骨髄異常に合併したベーチェット病のうち90%に遺伝子異型を認め、70%がtrisomy 8を合併していた⁴⁾。また、HLA-B51の陽性率は通常のベーチェット病に比べて低いとされる²⁾。

本邦の報告では、MDS合併のベーチェット病の臨床的特徴として、眼病変の合併が少なく、腸管病変の合併が多い²⁾。8 trisomyの遺伝子異型を持つ急性白血病や慢性白血病ではベーチェット病の合併が少なく、MDSにおいて、8 trisomyの遺伝子異型が大腸潰瘍のリスクであるとする報告⁵⁾や、MDSに合併した大腸潰瘍が白血病化で改善したとの報告⁶⁾もあり、8 trisomy合併のMDSにおいて大腸潰瘍を発症しやすい何らかの機序が存在することが予想される。

Chenらは、trisomy 8のあるMDS患者のCD34陽性細胞において、TGF- β 、TGF- β 受容体、IL-6、IL-7受容体、V-CAM-1、ICAM-1などに関連する

免疫反応が亢進していることを報告しており⁷⁾、このことが自己炎症性疾患であるベーチェット病を発症しやすい原因となっている可能性がある。また、IL-7は腸の杯細胞から産生されてIL-7受容体を持つ粘膜リンパ球の増勢を制御しているが、マウスではIL-7の過剰発現で慢性炎症性腸炎を引き起こす⁸⁾。同時に、マウスでは炎症性腸疾患で減少する腸の杯細胞の代わりに骨髄のCD4陽性T細胞がIL-7の主要な供給源となりうることも報告されており⁹⁾、IL-7の遺伝子は染色体8q12-13にあること、MDSはT細胞の異常が主体の病態と考えられていることから関連性が示唆される。

治療法としては、一般的に軽症例ではprednisolone (PSL)、colchicineで奏功することが多く、腸管型などの重症例では、ステロイドに加えてsalazosulfapyridine (SASP)、cyclosporine (CyA)、azathioprine (AZA)が使用される²⁻⁴⁾。しかし、AZAとPSLのみで治療した症例ではいずれも症状の改善は認めておらず³⁾、AZAには骨髄抑制や血液腫瘍の副作用があること¹⁰⁾、MDSの治療としてCyAや抗胸腺細胞グロブリンが使用されることから¹¹⁾、免疫抑制剤としてはCyAが第一選択となると考える。

また、本例では手技的に止血が困難だったことからADAの投与を行った。TNF α 阻害薬はベーチェット病の血管炎症性病態に著効し、投与後、数時間から効果をみとめることが報告されており¹²⁾、本例のように病態の改善を急ぐ必要がある場合に有効と考える。基礎研究では、MDS患者において骨髄のTNFの増加がCD34陽性細胞のFasの発現を増加させ、Fas誘導性アポトーシスを増加させることやTNF関連アポトーシス誘導リガンドを介してアポトーシスを増加させることが分かっており、MDS患者において抗TNF抗原や抗TNF α 抗体が骨髄細胞のアポトーシスを減少させ、増殖を促進させると報告されている¹³⁾。無作為に選択した軽度から中等度のMDSに対するinfliximab (IFX)のフェーズ2試験では有効性を示せなかった¹⁴⁾が、MDSの一部症例においてTNF α 阻害剤が有効との報告もあり^{15,16)}、少なくともMDSの増悪を引き起こす可能性は低いと考えられる。

前述の治療法はいずれも一種の対症療法であるが、MDS合併のベーチェット病を根治的に改善するには、原因となっているMDSの治療が必要である。MDS合併のベーチェット病に対する骨髄移植は4例ほど報告がある^{2,4)}が、全例でMDSとベーチェット病症状の改善を認める。本例では全身状態が悪く、骨髄移植の適応とするには高齢だったことから施行できなかったが、適応症例には積極的に行いたい。また、最近ではMDSの新規治療薬であるazacitidineでのコントロール例も1例報告されており¹⁷⁾、年齢的に骨髄移植の適応とならない症例において適応を検討できるものと考ええる。

結 語

腸管Behcet病様の病態を示した骨髄異形成症候群の一例を経験した。病勢コントロールにADA, CyAが奏功しており、Trisomy 8の遺伝子異型のある骨髄異形成症候群に合併したベーチェット病様の腸管病変にはTNF阻害薬が有効である可能性が示された。本例は骨髄異形成症候群に合併した腸管ベーチェット病様病変に対する初のADAの投与症例であり、最終的には感染症のコントロール不良から死亡したが、治療反応性から選択肢の一つとして検討可能と考えられた。

文 献

- Okamoto T. *et al.* : Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol.*, **66** : 345-351, 1997.
- Tada Y. *et al.* : The association of Behçet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: A review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.*, **24** : S115-S119, 2006.
- Fujimura T. *et al.* : Periodic fever and erythema nodosum associated with MDS with trisomy 8: report of two cases and review of the literature. *Mod Rheumatol.*, **20** : 413-419, 2010.
- Ahn JK. *et al.* : Behçet's disease associated with bone marrow failure in Korean patients: clinical characteristics and the association of intestinal ulceration and trisomy 8. *Rheumatology (Oxford)*, **47** : 1228-1230, 2008.
- Kimura S. *et al.* : Trisomy 8 involved in myelodysplastic syndromes as a risk factor for intestinal ulcers and thrombosis-Behçet's syndrome. *Leuk Lymphoma.*, **42** : 115-121, 2001.
- Kawabata H. *et al.* : Myelodysplastic syndrome complicated with inflammatory intestinal ulcers: significance of trisomy 8. *Intern Med.*, **45** : 1309-1314, 2006.
- Chen G. *et al.* : Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities. *Blood*, **104** : 4210-4218, 2004.
- Watanabe M. *et al.* : Interleukin 7 transgenic mice develop chronic colitis with decreased interleukin 7 protein accumulation in the colonic mucosa. *J Exp Med.*, **187** : 389-402, 1998.
- Nemoto Y. *et al.* : Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4 memory T cells. *Gut.*, **62** : 1142-1152, 2003.
- Kwong YL. *et al.* : Acute myeloid leukemia after azathioprine treatment for autoimmune diseases: association with -7/7q-. *Cancer Genet Cytogenet.*, **104** : 94-97, 1998.
- Sloand EM. *et al.* : Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol.*, **26** : 2505-2511, 2008.
- Adler S. *et al.* : Behçet's disease: successful treatment with infliximab in 7 patients with severe vascular manifestations. A retrospective analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, **64** : 607-611, 2012.
- Giannouli S. *et al.* : Myelodysplasia and autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology*, **24** : 97-102, 2012.
- Baron F. *et al.* : Value of infliximab (Remicade®) in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: final results of a randomized phase II trial (EORTC trial 06023) of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica.*, **97** : 529-533, 2012.
- Stasi R. *et al.* : Infliximab chimeric antitumor necrosis factor- α monoclonal antibody as potential treatment for myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.*, **46** : 509-516, 2005.
- Boula A. *et al.* : Effect of cA2 anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy on hematopoiesis of patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res.*, **12** : 3099-3108, 2006.
- Tanaka H. *et al.* : Successful treatment by azacitidine therapy of intestinal Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol.*, **97** : 520-524, 2013.

Myelodysplastic syndrome with intestinal disorder like Behçet's disease

Yusuke KASHIWADO*, Kenji YOSHIDA, Kensuke OROYOJI, Kazuo KAMADA,
Shin-ichi MIZUKI and Eisuke YOKOTA

*Division of Rheumatology, Matsuyama Red Cross Hospital

Various autoimmune diseases have been reported to be associated with myelodysplastic syndrome (MDS). Recently, the coexistence of MDS with trisomy 8 and rare disorders of the immune system such as Behçet's disease has been described. A 62-year-old man with aortitis syndrome and MDS with chromosome 1 abnormality was transferred to our hospital due to an alveolar hemorrhage. After treatment with glucocorticoid and cyclophosphamide, he suddenly developed bloody diarrhea and hypotension. A colonoscopy revealed a large deep ulcer in the descending colon, but it was impossible to perform endoscopic hemostasis or transcatheter embolization because there was no present bleeding. The ulcer was thought to be caused by intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome. Adalimumab was given to treat his bleeding. Bleeding was temporarily improved after 3 days and a colonoscopy on the 13th day showed the regeneration of epithelial cells around the edge of the ulcer. A day later, the appearance of trisomy 8 was observed on chromosome analysis. Although the disease was controlled by adalimumab, cyclosporine and glucocorticoid, the patient died of infection after 3 months. To our knowledge, this is the first case of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome that has been treated with adalimumab. Adalimumab quickly improved the ulcer in this case, and we should consider its administration when bone marrow transplantation is impossible.