

# <症 例 報 告> 血小板減少で発症し摘脾後 CMMoLの病像を呈した高齢者女性例

大阪赤十字病院・内科

宮本勝一, 那須 芳, 有馬靖佳, 土井章一, 内野治人

Chronic myelomonocytic leukemia presenting with  
isolated thrombocytopenia

Katsuichi Miyamoto, Kaori Nasu, Nobuyoshi Arima,

Shouichi Doi, Haruto Uchino

Department of Internal Medicine

Osaka Red Cross Hospital

Key words : 血小板減少 (thrombocytopenia)

CMMoL (chronic myelomonocytic leukemia)

MDS (myelodysplastic syndrome)

MPD (myeloproliferative disease)

## はじめに

比較的急激な血小板単独の減少, 脾腫, 骨髄巨核球数の増加に加え, 抗核抗体陽性などの免疫異常を示し, 後に末梢血中に単球系異常細胞が増加し, FAB分類ではCMMoL (chronic myelomonocytic leukemia) に属すると考えられた高齢者の症例を経験した。骨髄では巨核球は幼若系を中心に増加していたが, 赤芽球系, 顆粒球系を含めて各成熟段階の細胞がほぼ均等に認められ, 核の偏在した胞体の広い異常細胞が1割弱認められた。骨髄異形成症候群 (以下MDS) か骨髄増殖症候群 (以下MPD) か鑑別の難しい症例であり, 一見ITP (特発性血小板減少性紫斑病) 様の所見であっても, 診断や治療には注意を要すると思われたので報告する。

## 症 例

患 者 : 70歳女性, 無職, 大阪府出身

主 訴 : 脾腫, 血小板減少

既往歴 : 32歳 虫垂炎, 42歳 胆石症

65歳 慢性膵炎, 不整脈

70歳 胃潰瘍, 腰椎圧迫骨折

家族歴 : 母親, 姉 脳梗塞

現病歴 : 平成5年3月自宅で腰椎圧迫骨折を来し近医にて, 塩酸チザニジン, イブリフラボン, ジクロフェナクナトリウムを投与されていた。この時腹部超音波で脾腫を指摘された。血液検査で血小板減少 (5万/ $\mu\ell$ ) を指摘され当院紹介, 同4月27日入院となる。

入院時現症 : 身長152cm, 体重45kg, 体温37.0°C, 脈拍64/分, 整, 血圧140/68mmHg。結膜に貧血, 黄疸なし, 表在リンパ節は触知せず。肝は触知せず, 脾は2横指触知し圧痛あり。両下腿伸側に微小出血斑を認める。口腔内出血はなし。神経学的には異常なし。

入院時検査所見 : 一般検査では (表1), LDH 186IU/ $\ell$  と正常で, Vit.B12, 葉酸も共に正常。蛋白分画で $\gamma$ グ

表1 一般検査所見

TP	7.4	g/dl	Na	139	mEq/l
ALB	3.6	g/dl	K	4.0	mEq/l
T. Bil	0.6	mg/dl	Cl	103	mEq/l
GOT	6	IU/l	Ca	4.4	mEq/l
GPT	7	IU/l	BUN	13.0	mg/dl
ALP	96	IU/l	CRE	0.7	mg/dl
LAP	31	IU/l	T. Chol	143	mg/dl
γGTP	9	IU/l	TG	92	mg/dl
LDH	186	IU/l	Fe	65	μg/dl
CPK	12	IU/l	TIBC	236	μg/dl
FBS	78	mg/dl	Cu	106	μg/dl
蛋白分画 [ALB: 58.6% α1: 2.4% α2: 4.3%					
β: 7.0% γ: 27.7%]					
Vit. B12	718	pg/ml			
葉酸	5.2	ng/ml			
尿・便: 特記所見なし					

表3 血液学的検査所見

赤血球数	344	万/μl	骨髓像		
Hb	10.3	g/dl	有核細胞数	14.7	万/μl
Ht	31.5	%	赤芽球系	32.2	%
網赤血球数	36	%	骨髓芽球	0.8	%
血小板数	1.0	万/μl	前骨髓球	0.8	%
白血球数	7200	/μl	骨髓球	7.0	%
骨髓球	1.0	%	後骨髓球	10.4	%
後骨髓球	1.0	%	桿状核球	16.2	%
桿状核球	2.0	%	分葉核球	17.0	%
分葉核球	52.0	%	単球	0.8	%
好酸球	1.0	%	リンパ球系	4.0	%
単球	12.0	%	形質細胞	0.2	%
リンパ球	31.0	%	異常細胞	9.3	%
			(核偏在した胞体の広い細胞)		
PT	11.8	秒	巨核球	多数認める	
APTT	34	秒	(主として幼若系)		
TT	75	%			
HPT	83	%	骨髓染色体		
Fbg	335	mg/dl	46, XX (100%)		
FDP	6	μg/ml			
			PAIgG	624.2	ng/10 <sup>7</sup> C
NAP	15%(スコア31)		u-Lysozyme	5~18	
			mg/day		

表2 血清学的検査所見

CRP	0.3	mg/dl	抗核抗体	80倍
ASO	65	未満 IU/ml	(HOMOGENOUS TYPE)	
RA	21	未満 IU/ml	抗DNA抗体	陰性
D. Coombs	陰性		抗RNP抗体	陰性
LE	陰性		抗Sm抗体	陰性
IgG	2110	mg/dl	抗SS-A抗体	2倍
IgA	529	mg/dl	抗SS-B抗体	陰性
IgM	164	mg/dl	抗血小板抗体	陰性
C3	64	mg/dl	LST	
C4	12.2	mg/dl	テルネリン	陰性
CH50	32.5	U/ml	オステン	陰性
			ボルタレン	陰性

ロブリンが27.7%と上昇している以外は正常であった。血清学的検査所見では(表2), IgGが2,110mg/dlと多クローン性に上昇。補体は正常だが、抗核抗体が80倍(HOMOGENOUS TYPE)と陽性で、抗SS-A抗体は2倍陽性であった。リンパ球刺激試験では、塩酸チザニジン、イブリフラボン、ジクロフェナクナトリウムともに陰性であった。血液学的検査所見では(表3), 赤血球数344万/μl, Hb10.3g/dlと、軽度の正球性正色素貧血を認め、網赤血球数は36%と上昇していた。白血球数は正常であったが、骨髓球や後骨髓球を認め、核の左方移動がみとめられた。血小板数は1万/μlと著減していたが止血系は正常であった。骨髓像は、有核細胞数14.7万とやや過形成で、巨核球は幼若系を中心に増加していたが、赤芽球系、顆粒球系を含めて、各成熟段階の細胞がほぼ均等に認められた(図1)。また図2のような単球系の細胞と考えられる、核の偏在した胞体の広い異常細胞が9.3%認められ、これらは、αNB

E染色陽性で、NaFで阻害され単球系の性格を示した。M/E比は1.64で、骨髓染色体は正常核型であった。PAIgGは624.2mg/10<sup>7</sup>Cと正常値の約25倍に上昇していた。尿中リゾチームは軽度増加していた。NAPは15%(スコア31)と低下していた。

臨床経過(図3): 平成5年2月2日ほぼ正常な末梢血液像が最後に確認され、血小板数は11万/μlであった。約2カ月半後の同4月23日の初診時、血小板数は1万/μlと急激に減少していた。投与されていた薬剤を中止しても回復せず、薬剤性血小板減少は否定された。抗核抗体陽性、抗体SS-A抗体陽性等より、免疫異常の関与が示唆され、PAIgGが624.7と著明な上昇が認められたこともあり、ITPに準じ、プレドニゾロン40mg/日を2週間連日投与した。一時的に血小板数が3万/μl弱まで上昇したが再度減少したため、メチルプレドニゾロンのパルス療法を指向した。一時、3万/μl弱まで上昇したが、やはり無効であった。このため摘脾を施行し、摘出重量は520gで中等度の脾腫であった。組織学的には髄外造血があり、異型巨核球の増加とマクロファージの反応性増生がみられた

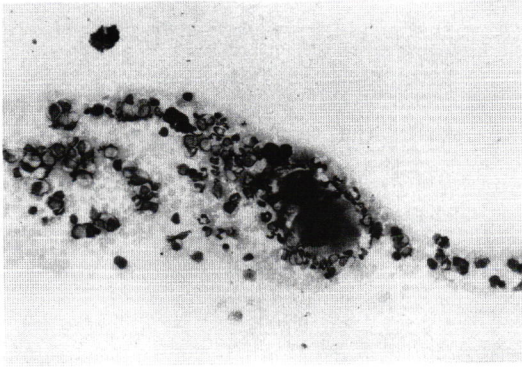


図1 1993年4月(入院時)骨髄(弱拡)  
幼若及び成熟巨核球の増加



図2 1993年4月(入院時)骨髄(強拡)  
細胞質の豊富な異常細胞

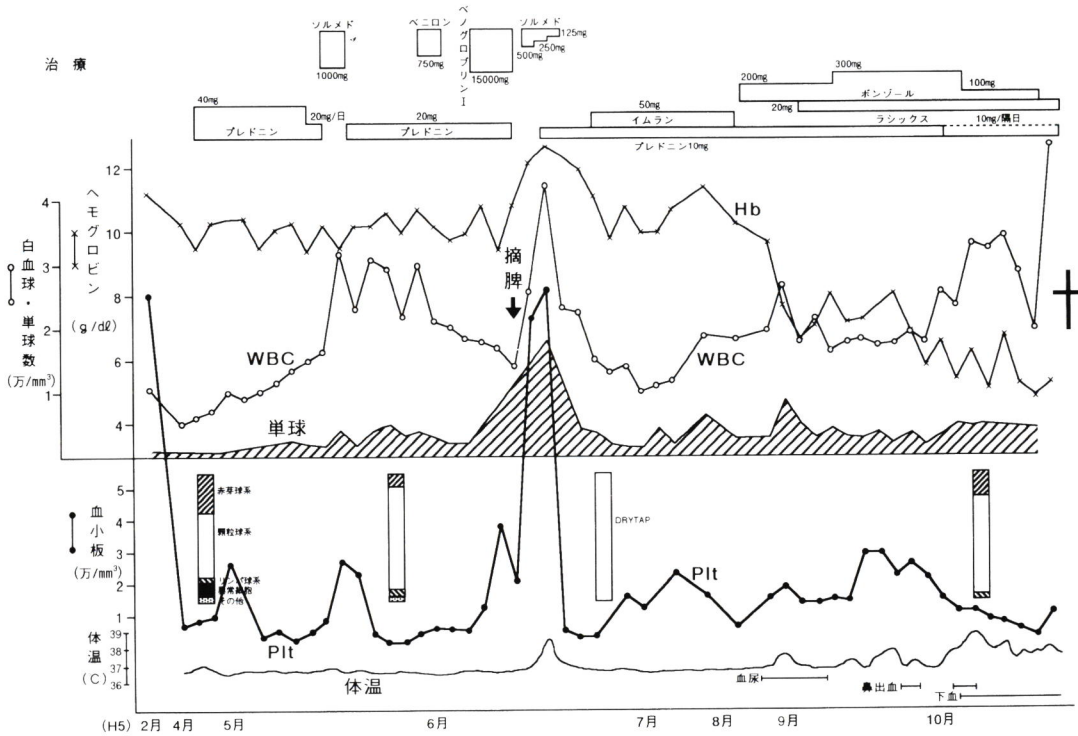
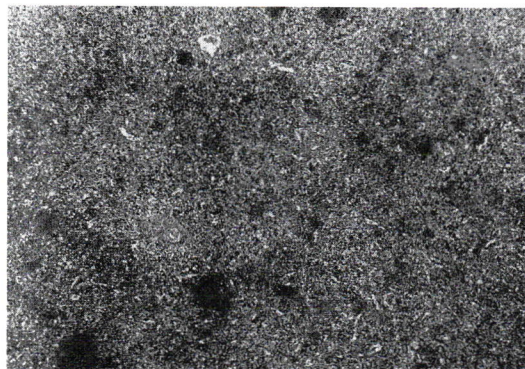


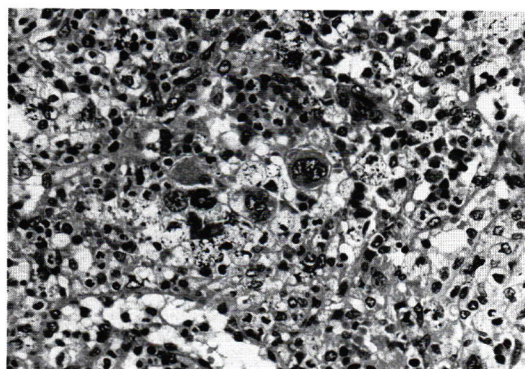
図3 経過表 Y.Y. 70才 女性

(図4)。手術前後にガンマグロブリン製剤やメチルプレドニゾロン投与、血小板輸血を施行し一週間後、血小板数が11万/ $\mu$ l弱まで上昇したが、その後、急激に低下した。このころ一時的に末梢血中に単球様の異常細胞が急速に増加し、最高18,300/ $\mu$ lになったが自然に減少した。脾臓摘出後は免疫抑制療法としてイムラン50mg/日を投与し血小板数は1万/ $\mu$ l以上を維持し、PAIgGは123.6と初診時より低下したため、同7月10日一旦退院した。しかし血尿、発熱など全身状態の悪化がみられたため、同8月31日再入院。ダナゾール200~300mg/日を追加投与し、血小板数は2万/ $\mu$ l前後に保たれたが、鼻出血、消化管出血等の出血傾向が維持し、PAIgGは358と再上昇していた。その後、末梢血中の単球系異常細胞の増加(図5)が続き、骨髄は著しい過形成となったが、初期と同様に三系統ともに各成熟段階の細胞のびまん性増殖が認められる骨髄像であった(図6)。単球の異常細胞の増加は骨髄では顕著





a) (弱拡) 髄外造血がみられる



b) (強拡) 異型巨核球の増加とMΦの反応性増生

図4 摘出した脾組織

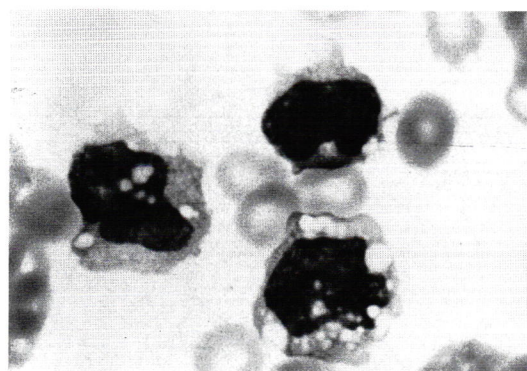


図5 1993年10月末梢血(強拡)  
空胞を有する単球系異常細胞の増加

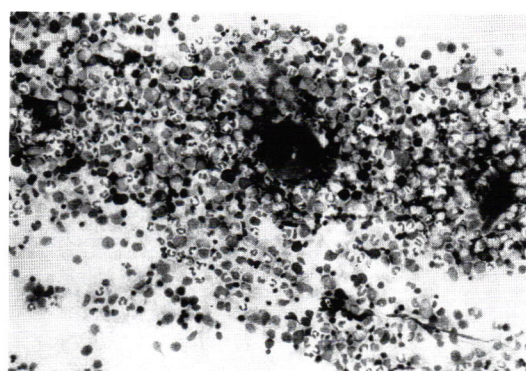


図6 剖検時骨髓(弱拡)  
巨核球の増加と成熟顆粒球の過形成

ではなかった。消化管からの大量出血によって、10月19日死亡された。

### 考 察

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は原因不明の血小板減少を示す疾患の総称であるが、その殆どは骨髓での巨核球産生はむしろ亢進しており、免疫学的機序による血小板破壊の増大によると考えられる。本邦でも比較的頻度が高く (人口10万あたり、12.2名)<sup>1)</sup> 日常の血液診療ではよく遭遇する疾患である。診断は本来除外診断であるので、他の疾患との鑑別が重要であるが時に困難なことがある。

本例は比較的急激に血小板単独の減少を示し、骨髓は年齢の割に三系統とも過形成を呈したが、IgG高値、抗核抗体陽性など免疫異常を認めPAIgGも高値であったため、抗血小板抗体は陰性であったがITPとして治療を開始した。しかし触知可能な脾腫の存在や末梢血での好中球の核左方移動、骨髓中の成熟異常を示す細胞、NAP低値など、非典型的な点もあった。ステロイドを始めとする免疫抑制療法にわずかに反応したが、摘脾後単球系細胞が急増するなど骨髓の腫瘍性病変の存在が明らかとなった。初診時あるいは初回入院時にはFAB分類のCMMLには合致しないが、摘脾後は病態としても分類学上も明らかに類似している。

MDSは骨髓の正形成あるいは過形成と末梢血での血球減少を主体とする慢性疾患であるが、その多くは腫瘍 (白血病) へと移行する。本例のように先行する貧血もなく3ヶ月以内に血小板が単独に11万から1万へと減少するような発症の仕方はむしろ急性白血病を疑わせる。しかし初回入院時の骨髓には各成熟段階の細胞がみられ、幼若芽球の存在は認めず、巨核球系を含め細胞の形態異常も顕著ではなかった。染色体も正常核型であり、積極的にMDSを支持する所見は少なかったため、結果として不適切な治療を行ったことになる。

MDSに免疫異常を伴うことは稀ならず報告されている。<sup>2,3,4)</sup>本例でみられた高 $\gamma$ グロブリン血症や自己抗体陽性も、骨髄での異常クローンの存在により生じたと考えられるが、元来あった免疫異常の結果腫瘍性病変を来した可能性も否定はできない。本例でもステロイドや $\gamma$ グロブリンにより血小板数が部分的に改善した点から、免疫性血小板減少の関与はあったと考えられる。

MDSで血小板単独減少を示す割合は3～4%とされるが、中でも本例の様に骨髄巨核球の豊富なITP様病像は少ない。<sup>5,6,7,8)</sup>いずれにしても高齢者で血小板単独の減少を生じた場合、診断には十分な注意が必要で、特に治療抵抗性のITPの中に染色体異常を示すMDS群があるという報告<sup>9)</sup>は注目に対する。

CMMLはMDSの中でもやや特異な一群をなしている。MDSの他の群が末梢血では汎血球減少を示すのに反し、CMMLでは白血球数は増加し脾腫を多く伴い、CML(慢性骨髄性白血病)類似の像を呈することがある。<sup>10)</sup>本例で認めたNAP低値などもそれを裏付けている。つまりCMMLはMDSとMPD(骨髄増殖症候群)の境界に位置する疾患と考えられる。本例も末期にはMDSのような骨髄不全死ではなく、単球系細胞の増加を伴う腫瘍死といえる状態であった。

MDSやMPDの病態はまだ充分解明されたとは言い難く、報告例のごとき非典型例については、その一例一例を詳細に検討し記載することが必要と思われる。

#### ま と め

本例は結果的には免疫性血小板減少を伴うMDS(CMML)と考えられるが、発症が比較的急速な血小板単独の減少であった点、経過が急激であった点、顆粒球系細胞の増加もみられた点などが特徴的であった。高齢者の血小板減少例の診断や治療に示唆に富む症例と考える。

#### 文 献

- 1) 藤村欣吾:慢性特発性血小板減少性紫斑病。血液病学第2版(三輪史朗,青木延雄ら編)文光堂 東京, p1210-1225, 1995
- 2) Saxne T, Turesson I et al.: Preleukemic syndrome simulating SLE. Acta Med Scand 212, 421-424, 1982
- 3) Castro M, Conn DL et al.: Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. J Rheumatol 18, 721-727, 1991
- 4) Jaeger U, Panzer S et al.: Autoimmune-thrombocytopenia and SLE in a patient with 5q-anomaly and deletion of the c-fms oncogene. Am J Hematol 45, 79-80, 1994
- 5) 井原章裕, 清水裕弘ら:特発性血小板減少性紫斑病の初診より4年後摘脾, 10年後妊娠, 出産を経過し, 急性骨髄性白血病を発生した1例。臨床血液 19, 295-303, 1978
- 6) 北 堅吉, 太田久美子ら:ITP様病像で発症し末期に髄外造血をきたした急性骨髄単球性白血病の1例。臨床血液 21, 1217-1225, 1980
- 7) Tricot G, Griel A et al.: Thrombocytopenia as presenting symptom of preleukaemia in 3 patients. Scand J Haematol 28, 243-250, 1982
- 8) 満谷 進, 郡山俊昭ら:単独血小板減少症を主徴とするMDS-ANLLの2倍検例。臨床血液 28, 945-950, 1987
- 9) Menke DM, Colon-Otero G et al.: Refractory thrombocytopenia. A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura. Am J Clin Pathol 98, 502-510, 1992
- 10) Lichtman MA, Brennan JK: Myelodysplastic disorders. Williams Hematology 5th ed. (ed. by Beutler E, Lichtman MA et al) McGraw Hill, Inc. New York, p263-264, 1995

受付 平成7年10月13日