

症例報告

高度の血小板増多を呈した骨髓異形成症候群の1例

奈良県立医科大学総合医療・病態検査学教室

団野 大 介, 神野 正 敏,
藤本 眞 一, 中村 忍

奈良県立医科大学第1内科学教室

川田 啓 之, 原田 幸 児,
中谷 公 彦, 橋本 俊 雄

A CASE OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH REMARKABLE THROMBOCYTOSIS

DAISUKE DANNO, MASATOSHI KANNO,
SHINICHI FUJIMOTO and SHINOBU NAKAMURA
Department of General Medicine and Clinical Investigation,

HIROYUKI KAWATA, KOJI HARADA,
KIMIHIKO NAKATANI and TOSHIO HASHIMOTO
First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received February 14, 2003

Abstract: A 69-year-old woman was admitted to our hospital because of gingival bleeding on May 1997. She had been our outpatient for treatment of angina pectoris since 1987. She had had stomatorrhagia and slight fever since April 1997. On the present admission, she had normocytic normochromic anemia and myeloblast with Auer bodies in her peripheral blood. She also had dysplasia in her marrow cells. She was diagnosed as having MDS(RAEB-T). Although MDS is usually associated with pancytopenia, this patient had remarkable thrombocytosis. The 5q-syndrome sometimes has thrombocytosis. However, her chromosome analysis showed normal karyotype, and she did not have chromosome aberration. Thrombopoietin and IL-6 which are known as growth factors of platelet did not increase. The present case is a rare case of MDS with remarkable thrombocytosis. Her thrombocytosis may have been caused by neoplastic increase of megakaryocyte and platelet in bone marrow.

Key words : MDS, RAEB-T, thrombocytosis

はじめに

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes, MDS) は、後天的な造血幹細胞異常による血液疾患であり、無効造血と血球異形成像を主徴とする¹⁾。MDSでは、大多数の症例が末梢血での汎血球減少を示し、過形成の骨髄像を示す場合が多い^{2,3)}。しかし、1974年にVan den Bergheら⁴⁾は、MDSの病態をとりながら血小板増多と5番染色体短腕欠損の遺伝子異常を有し、経過が比較的緩徐で急性白血病への進展が少ない症例のあることを示し、5q-症候群として報告した⁵⁻¹¹⁾。さらに血小板増多を伴うMDSとして、3q異常¹²⁾、trisomy 9¹³⁾、trisomy 19¹⁴⁾、および20q-¹⁵⁾の染色体異常を伴った例が報告されている。

今回著者らは、これらの染色体異常を有さない高度の血小板増多を呈した骨髄異形成症候群の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳女性

主訴：出血傾向

既往歴：58歳 狭心症、本態性高血圧、僧帽弁閉鎖不全症。

現病歴：昭和62年から狭心症で当院に通院していた。平成9年4月14日から眼前暗黒感を自覚するようになった。同年4月29日の起床時に、歯肉からの少量の出血に気づいた。同年5月2日から上口唇に7mm×7mmの出血斑、同年5月3日には口蓋扁桃の腫脹と微熱が出現した。血液検査で貧血、血小板の著増、および末梢血中に骨髄芽球が認められたので、5月8日に当院に入院した。

入院時身体所見：身長154cm。体重42kg。脈拍108/分、整。血圧132/60mmHg。意識は清明。結膜は貧血様であるが、黄染はない。歯肉に出血痕を認める。上口唇に7mm×7mmの出血斑を認める。口蓋扁桃腫脹を認める。心尖部に全収縮期心雑音 (Levine 3/VI) を聴取する。呼吸音は正常肺音で、副雑音を聴取しない。腹部は平坦、軟で、肝・脾・腎を触知しない。腫瘤を触知しない。表在性リンパ節を触知しない。下腿に浮腫を認めない。神経学的に異常を認めない。

入院時検査成績：血液学検査では、正球性正色素性貧血と83.2万/μlの著明な血小板増多を認めた。白血球は3,300/μlに減少し、骨髄芽球の出現を認めた。好中球アルカリフォスファターゼ (neutrophil alkaline phosphatase: NAP) 活性は正常範囲内であった。赤沈は高度に促進していた。血液生化学では、異常を認めなかった。ハプトグロビンは10mg/dl以下と低値であった。

骨髄像では、有核細胞数は24.5万/μlであるが、巨核球数は683/μlに増加していた。造血3系統の細胞に異形成を認め、特に巨核球では核の分葉を認めた。骨髄芽球は有核細胞の27.2%を占め、Auer小体を有していた。染色体検査は正常女性型で、異常を認めなかった。凝血学的検査は正常で、血小板凝集能検査 (化学療法後に測定) もristocetin, adenosine diphosphate, およびcollagenによる血小板凝集能はいずれも正常であった。Thrombopoietin およびinterleukin-6 (IL-6) は正常範囲であった。

胸部レントゲン所見：心胸郭比は50%であり、肺うっ血像も認められなかった。

心電図所見：異常所見を認めなかった。

入院後経過：入院時の骨髄所見で、造血3系統の細胞に異形成が認められたことと、Auer小体を有する骨髄芽球が27.2%に出現していたことからMDSの中のrefractory anemia with excess of blasts in transformation (RAEB-T) と診断した。血小板は第5病日に117万/μlに増加した。また末梢血骨髄芽球は第9病日には51.0%に増加した。入院時に扁桃炎を認めたが、cefazolin sodiumの投与により治癒した。第19病日からcytarabine 29.4mg/日とfilgrastim 73.5μg/日を2週間投与した。好中球が減少したので、第35病日からfilgrastimの投与を再開した。第38病日以降、末梢血に骨髄芽球は出現しなかった。第41病日の骨髄所見では、骨髄芽球が1.6%に減少し、血小板数は25.0万/μlに改善した。出血傾向が消失し、末梢血の正常化が認められたので第82病日に退院した。外来で経過を観察していたが、第200病日から再度、微熱、全身倦怠、および肉眼的血尿が出現した。末梢血中の白血球数が480,500/μlに増加しており、骨髄芽球は100%、血小板数は5.7万/μlであった。骨髄穿刺所見で有核細胞数643,000/μl、骨髄芽球は97.6%であり、MDSの急性転化と診断した。入院直後からcytarabineとidarubicin hydrochlorideを併用投与した。投与後、白血球数が700/μl、骨髄芽球が8.0%に減少したが、第227病日には骨髄芽球が96.0%に増加したので、同日から再びcytarabineとidarubicin hydrochlorideを併用投与した。第237病日には白血球数は300/μl、血小板は3,800/μlに減少し、左下葉気管支肺炎を併発した。抗生物質を投与していたが、第251病日に咯血にて死亡した。剖検所見は、MDS RAEB in transformationであり、肝と脾に白血病細胞の浸潤を認めた。

考 察

血小板増多を認めるMDSには、5q-症候群⁴⁾⁻¹¹⁾、

Table 1. Laboratory examination on admission

Hematology		Urinalysis	
RBC	241 × 10 ⁴ /μl	Protein	(+)
Ht	24.1 %	Occult blood	(±)
Hb	7.4 g/dl	Glucose	(-)
WBC	3,300 /μl	Ketone body	(-)
myeloblast	19.0 %		
Auer body	(+)		
neutrophil	36.0 %	Serology	
eosinophil	1.0 %	CRP	6.7 mg/dl
lymphocyte	43.0 %	Interleukin-6	2.5 pg/ml
monocyte	1.0 %	Thrombopoietin	0.27 FMOL/ml
Plt	83.2 × 10 ⁴ /μl		
NAP		Chromosome analysis	
score	79		
ratio	155		
ESR	115 / 1 h		46XX
Blood chemistry		Hemostasis	
T-Bil	0.6 mg/dl	APTT	35.8 sec
ALP	169 IU/l	PT	11.9 sec
AMY	141 IU/l	Bleeding time	2.5 min
GOT	16 IU/l		
GPT	7 IU/l	Platelet aggregation test	
LDH	351 IU/l	Ristocetin	normal
ChE	198 IU/l	Adenosino diphosphate	normal
γ-GTP	14 IU/l	Collagen	normal
TP	6.8 g/dl		
Alb	3.5 g/dl		
T-chol	172 mg/dl		
TG	54 mg/dl		
BUN	12 mg/dl		
Scr	0.6 mg/dl		
Na	138 mEq/l		
K	3.7 mEq/l		
Cl	103 mEq/l		
Ca	9.0 mg/dl		
FBS	91 mg/dl		

Bone marrow picture

Nucleated cell count	24.5 × 10 ⁴ / μl
Megakaryocyte	683 / μl
M/E	2.09: 1
Erythroblastic series	
Macroblast	
Basophilic	3.2 %
Normoblast	
Basophilic	2.0 %
Polychromatic	24.0 %
Orthochromatic	2.2 %
Granulocytes	
Myeloblast	27.2 %
Auer body	(+)

Neutrophil	
Promyelocyte	2.6 %
Myelocyte	20.8 %
Metamyelocyte	4.6 %
Stab	2.4 %
Segmented	6.6 %
Eosinophil	
Myelocyte	0.2 %
Monocyte	0.6 %
Lymphocyte	3.0 %
Plasma Cell	0.6 %

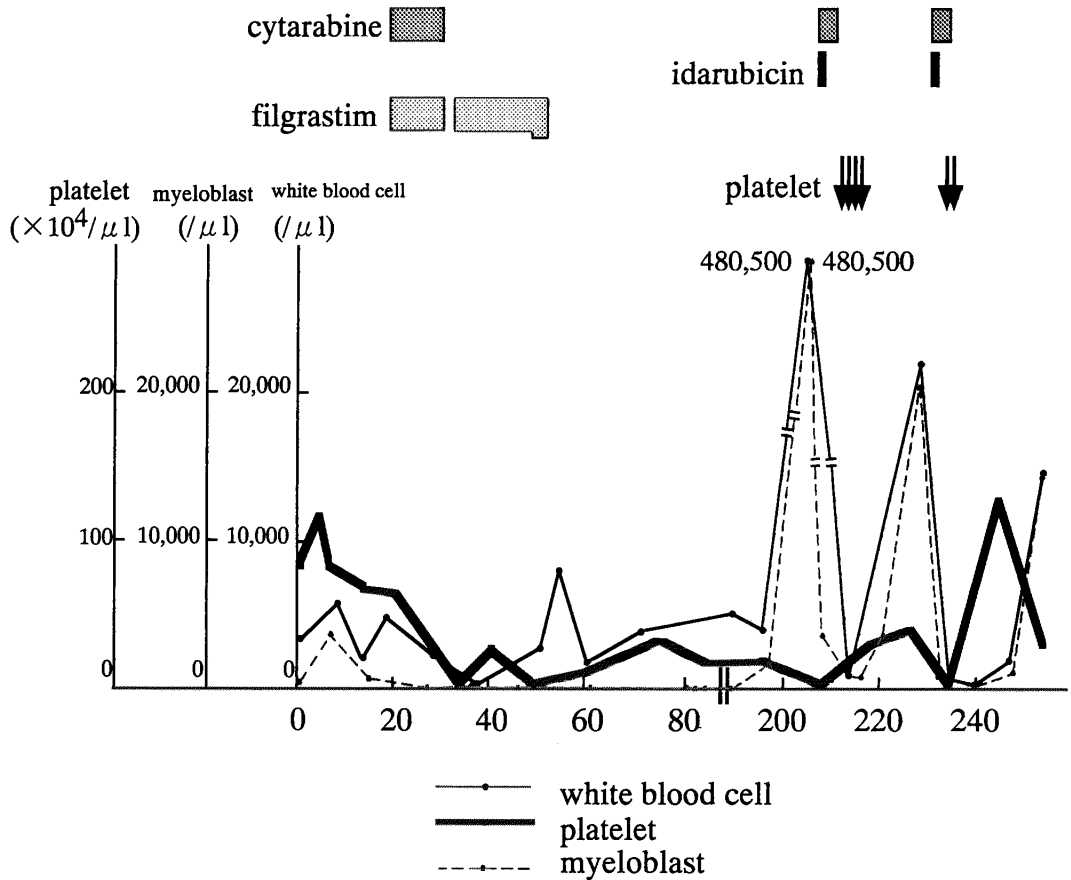


Fig. 1. Clinical course.

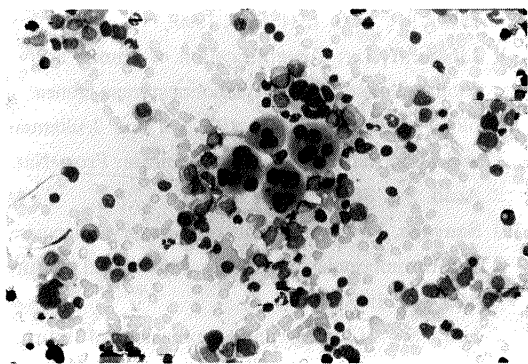


Fig. 2. Megakaryocytes in bone marrow (Giemsa stain $\times 400$)

trisomy 19¹⁴⁾, 3q 異常¹²⁾, trisomy 9¹³⁾, 20q⁻¹⁵⁾の染色体異常が報告されている。これらの血小板増多の詳細な発生機序は不明であるが、3q 異常のうち q21 と q26 の異常を有する特異な造血異常を示す一群として報告された 3q21q26 症候群^{16,17)}の巨核球系異常の機序は、3q21 にコードされている巨核球系造血に関与する遺伝子の異常によると考えられている¹⁸⁾。本例は染色体異常がなく、正常女性型であった。したがって本例の血小板増多は染色体異常によるものではないと考えられる。

血小板産生を刺激する主なサイトカインに、IL-6 および thrombopoietin が知られている。IL-6 は池淵ら²⁴⁾により造血幹細胞の増殖を刺激することが初めて報告された。IL-6 投与によってマウスやサルでは血小板数増加がみられた。また骨髄巨核球の大型化が認められたが、数については、増加と不変の両報告がある^{25,26)}。ヒト骨髄巨核球は IL-6 の産生能とともに IL-6 受容体を有しているため、骨髄巨核球の産生には、IL-6 の自己分泌機構が関与していると考えられている^{27, 28, 29)}。

なお本例では IL-6 値は正常範囲にあり、IL-6 の過剰分泌による二次性血小板増多症は否定的であると考えられる。

一方 thrombopoietin は、1994 年に血小板産生を特異的に促進する造血因子として報告された¹⁹⁻²²⁾。Thrombopoietin は 332 個のアミノ酸からなり分子量は 35,000 と推測されている。この遺伝子は 3q36 に局在しており、その発現は肝細胞に多く、ついで腎の近位尿細管細胞に多い。骨髄の間質細胞でも産生される。Thrombopoietin は血小板減少時に増加し、その血小板増加作用は強力かつ特異的である。血小板産生の約 80% が thrombopoietin により調節される²³⁾。担癌患者に遺伝子組換え型 thrombopoietin を投与したところ血小板増加は投与後直ちに起こり、12 日に最大となった。このこ

とから thrombopoietin が血小板産生のみならず骨髄巨核球産生をも調節していると考えられている²³⁾。本例では、thrombopoietin 値は正常範囲内であり、著明な血小板増多、および骨髄における骨髄巨核球の増加は thrombopoietin の過剰産生によるものではないと考えられる。

本例は、血小板凝集能が正常であり、本態性血小板血症の合併も可能性が低いと考えられた。以上のことから、本例での血小板増多の原因として、骨髄巨核球ならびに血小板の腫瘍性産生亢進によるものが最も考えやすい。本例でみられたような MDS での血小板の腫瘍性産生亢進については、現在確認し得ていない遺伝子異常の関与も否定できない。今後、本例のような症例を集積して、遺伝子解析を行うことが望ましいと考える。

ま と め

高度の血小板増多を呈した、特異的な MDS であると考えられる 1 例を経験したので報告し、若干の文献的考察を加えた。本例では、血小板増多の原因は不明であるが、発症機序として骨髄巨核球および血小板の腫瘍性産生によるもの、もしくは現在確認し得ていない遺伝子異常の存在が推測される。

本論文の要旨は、第 155 回日本内科学会近畿地方会(平成 10 年 6 月, 神戸)で発表した。

文 献

- 1) 須永真司: 骨髄異形成症候群. 内科 79: 1546-1549, 1997.
- 2) 吉田弥太郎: 骨髄異形成症候群(MDS). 臨床成人病 24: 2129-2133, 1994.
- 3) 寺田秀夫: 骨髄異形成症候群. 日常診療と血液 4: 660-662, 1994.
- 4) Van den Berghe, H.: Distinct haematological disorder with deletion of long arm of NO.5 chromosome. Nature 251: 437-438, 1974.
- 5) Mathew, A.: The 5q- syndrome: single institution study of 43 consecutive patients. Blood 81: 1040-1045, 1993.
- 6) 小山敦子・白川 親・辰巳陽一・堀内房成・濱崎浩之・藤本卓也・佐藤充重・入交清博・堀内 篤: 5q- 症候群の 2 例. 臨床血液 30: 707-712, 1989.
- 7) Sokal, G.: A new haematologic syndrome with a distinct karyotype: the 5q- Chromosome. Blood 46: 519-533, 1975.
- 8) Verhest, A.: Specificity of the 5q- chromosome

- in a distinct type of refractory anemia. *J. Natl. Cancer Inst.* **56**: 1053-1054, 1976.
- 9) **Mahmood, T.** : Macrocytic anemia, thrombocytosis, and nonlobulate megakaryocytes: the 5q-syndrome, a distinct entity. *Am. J. Med.* **66**: 946-950, 1979.
 - 10) **Tinegate, H.** : The 5q-syndrome : an underdiagnosed form of macrocytic anemia. *Br J Haematol.* **54**: 103-110, 1983.
 - 11) **Tamara, Z. A. and Barry, M. K.** : Macrocytic anemia, thrombocytosis, and nonlobulated megakaryocytes (5q-syndrome) : report of a case. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **86**: 23-25, 1986.
 - 12) **Jenkins, R. B.** : Acute leukemia with abnormal thrombopoiesis and inversions of chromosome 3. *Cancer Genet Cytogenet* **39** : 167-179, 1989.
 - 13) **Cournoyer, D., Noel, P., Schmidt, M. A. and Dewald, G. W.** : Trisomy 9 in hematologic disorders : possible association with primary thrombocytosis. *Cancer Genetics Cytogenet* **27**: 73-78, 1987.
 - 14) **Humphries, J. E. and Wheby, M. S.** : Trisomy 19 in a patient with myelodysplastic syndrome and thrombocytosis. *Cancer Genet Cytogenet* **44**: 187-191, 1987.
 - 15) **山田一成** : 染色体異常 20q- を伴う本態性血小板血症が先行した鉄芽球性貧血. *臨床血液* **34** : 1027-1031, 1993.
 - 16) **Bellomo, M. J., Parlier, V., Muhlematter, D., Grob, J. P. and Beris, P.** : Three new cases of chromosome 3 rearrangement in bands q21 and q26 with abnormal thrombopoiesis bring further evidence to the existence of a 3q21q26 syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* **59**: 138, 1992.
 - 17) **堀越 昶・入江哲也・小泉 昭・飯森洋文・細川芳文・澤田滋正** : 血小板の著増と inv(3)(q21q26) の染色体異常を有し, overt leukemia へ移行後全身皮膚部腫瘍形成をみた骨髓異形成症候群の1例. 日常診療と血液 **6**: 1334-1339, 1996.
 - 18) **Lifson, Y. L.** : Coamplification of human acetylcholinesterase and butylcholinesterase genes in blood cells: correlation with various leukemias and abnormal megakaryocytopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **86**: 4715, 1989.
 - 19) **Sauvage, F.** : Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature* **369**: 533, 1994.
 - 20) **Lok, S.** : Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature* **369**: 565, 1994.
 - 21) **Bartley, D.** : Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* **77**: 1117, 1994.
 - 22) **Sohma, Y.** : Molecular cloning and chromosomal localization of the human thrombopoietin gene. *FEBS Letter* **353**: 57, 1994.
 - 23) **溝口秀昭** : トロンボポエチン. *日内会誌* **86** : 1269 ~ 1274, 1997.
 - 24) **Ikebuti, K.** : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**: 9035-9039, 1987.
 - 25) **Ishibashi, T.** : Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor in vivo in mice. *Blood* **74**: 1241-1244, 1989.
 - 26) **Hill, R.** : Stimulation of thrombopoiesis in mice by human recombinant interleukin-6. *J. Clin. Invest.* **85**: 1242-1247, 1990.
 - 27) **石橋 敏幸** : IL-6 と血小板造血. *治療学* **30**: 48 ~ 52, 1996.
 - 28) **Navarro, S.** : Interleukin-6 and its receptor are expressed by human megakaryocytes; in vitro effects on proliferation and endoreplication. *Blood* **77**: 461-471, 1991.
 - 29) **寺村正尚** : 巨核球・血小板産生の過程と産生調節. *最新医学* **52**: 150 ~ 156, 1997.