

[症例] Ara-C 少量療法により 47 XY, +8 trisomy の減少した MDS の 1 症例

近藤春樹* 井関徹* 奥田桂子*
岩佐小緒理* 金沢正一郎* 奥田邦雄*
米満博** 南久松真子***

(昭和61年7月30日受付)

要 旨

19歳の男性が汎血球減少で入院。骨髓は正形成だったが、形態異常があり。赤芽球では、多核、異常な核形態、核間橋、環状鉄芽球は総赤芽球の15%以下であった。異常な小巨核球や、Pelger-Huet 様の異常も見られた。以上より骨髓異形成症候群の不応性貧血と診断。骨髓細胞の染色体分析では47XY, +8のトリソミーがあった。Ara-C 少量療法(10mg/m²/12時間)を11日間行い、治療後24日目の染色体分析で、90%の細胞が正常核型となった。5か月後汎血球減少が進行し、再入院となったが、90%の細胞に No 8 のトリソミーが再出現していた。ベネットが骨髓異形成症候群を提唱して以来、この疾患に対する確立された治療法は無い。最近 Ara-C 少量療法が効果あるという報告があるが、その機構について解明されていない。本症例ではこの治療による染色体変化から、Ara-C 少量療法は殺細胞的に働いたと考えられる。

Key words: myelodysplastic syndrome, refractory anemia, trisomy No. 8, low dose Ara-C therapy

略語一覧: MDS: myelodysplastic syndrome Ara-C: cytosine arabinoside

はじめに

Refractory anemia (RA) は骨髓で正、または過形成であるのに末梢では汎血球減少を来し、種々の治療法に対し不応な疾患概念であり1982年の FAB 分類では myelodysplastic syndrome の一つとされている¹⁾。本邦においても最近これらの症例報告が急増し、その疾患概念や治療法につき多くの議論がなされている。染色体異常を伴う MDS の報告は近年増加し、白血病へ移行しやすい群として注目をあびている。RA は診断名自体からも分るように、治療が困難であり、確立された治療方針はない。今回著者らは染色体異常を伴ない、Ara-C 少

量療法後に臨床症状の改善はそれ程見られなかったが、一時染色体異常がほとんど消失し、再度出現した興味ある例を経験した。MDS の診断および現在白血病等に対し使用されている Ara-C 少量療法の作用機序および MDS に対する効果に若干の示唆を与える事が出来ると考え報告する。

症 例

症例: 19歳, 男

主訴: 動悸, 息切れ

既往歴: 特になし

現病歴: 昭和59年8月感冒様症状出現。市販薬を服用

* 千葉大学医学部第一内科学教室, ** 千葉大学医学部附属病院検査部, *** 放射線医学総合研究所

* Haruki KONDO, Tooru ISEKI, Keiko OKUDA, Saori IWASA, Shoichiro KANAZAWA, Kunio OKUDA, ** Hiroshi YONEMITSU, *** Masako MINAMIHISAMATSU: Trisomy 8 in Myelodysplastic Syndrome (MDS) Which Reduced After a Low Dose Ara-C Therapy.

* First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University. ** Central Division of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital, Chiba 280. *** National Institute of Radiological Sciences, Chiba 260.

Received for publication, July 30, 1986.

表 1. 入院時検査所見 (1)

I. Peripheral blood		II. Bone marrow	
RBC	132×10 ⁴ /mm ³	(sternum)	
Hb	4.1 g/dl	NCC	12.4×10 ⁴ /mm ³
Ht	12.0%	Mgk	31/mm ³
MCV	91 fl	Myeloid	63.3%
MCH	30.9 pg	Erythroid	19.6
MCHC	32.9%	Lymph	15.3
Ret	4‰	Mono	0.9
Plt	10.2×10 ⁴ /mm ³	Plasma	0.7
WBC	1,000/mm ³	M/E	4.2/1
Band	6%		
Seg	13%	Dyserythropoiesis (##)	
Lymph	77%	Dysgranulopoiesis (+)	
Mono	4%	Dysmegakaryopoiesis (++)	
NAP score	308	Erythroid: PAS stain	(-)
		Chromosome analysis	
		47XY, +8	

表 2. 入院時検査所見 (2)

III Blood Chemistry		IV Serological test	
TP	6.6 g/dl	CRP	(-)
Alp	45 mu/ml	RA	(-)
UA	4.7 mg/dl	Coombs' test D.	(-)
GOT	94 mu/ml	I.	(-)
GPT	185 mu/ml	IgG	1005 mg/dl
LDH	197 mu/ml	IgA	123 mg/dl
T. Bil	0.9 mg/dl	IgM	41 mg/dl
D. Bil	0.3 mg/dl	anti-parietal cell	
I. Bil	0.6 mg/dl	antibody	(-)
Fe	258 µg/ml	anti-IF antibody	(-)
UIBC	25 µg/ml	anti-nuclear antibody	(-)
Ferritin	1300 µg/ml	anti-DNA antibody	(-)
B ₁₂	600 pg/dl	complement (CH 50)	
Folate	5 ng/ml		40.5 U/ml
B ₆	16.4 ng/ml	LE test	(-)
Haptoglobin	110 mg/dl	Ham test	(-)

したが効果なし。9月動悸、息切れあり。10月某病院入院。赤血球数80×10⁴/mm³、Hb 2.9g/dl、Ht 9.4%、MCV 118fl、MCH 36.4pg、血小板数20×10⁴/mm³、網状赤血球数11‰、白血球数1900/mm³、Fe 167µg/dl、血清フェリチン758µg/dl、骨髓検査にての myelophthisis 診断 prednisolone を60mg/日より漸減して2週間投与を受け、赤血球数295×10⁴/mm³、Hb 9.6g/dl、Ht 29%、血小板数23.7×10⁴/mm³、白血球数4100/mm³となり退院。当科紹介され11月19日入院。

入院時現症：体格中等度。体温37.6°C、脈拍120/分、整、血圧122/54mmHg、眼瞼結膜は貧血著明、眼球結膜に黄疸なし、出血傾向なく表在リンパ節触知せず。胸部は心、肺共に異常なく、腹部でも肝、脾触知せず。神経学的に異常所見なし。

入院時検査所見：表1、表2に示すように入院時には著明な bicytopenia を示し、貧血は正球性、正色素性であり、血小板数もやや減少していた。血液化学では肝機能の軽度異常、血清鉄の上昇、UIBCの低下、フェリチンの上昇が見られたが、ビタミンB₆、B₁₂、葉酸は正常。骨髓で巨赤芽球様変化はあったが抗壁細胞抗体、抗内因子抗体共に陰性。Coombs' test、抗核抗体も陰性で、haptoglobin も正常。骨髓像(表1)では正形成で、顆粒球系がやや増加している以外、数量的に異常はなかったが、形態異常が著明で、赤芽球系では、多核の赤芽球(図1, a) internuclear bridge (図1, b)、核がブドウ

のふさ状の核分裂異常(図1, c)、鉄染色で数は多くないが(9%) ringed sideroblast の出現が認められたが、PAS染色は陰性。顆粒球系の異常は顕著でなかったが、Pelger-Huët-like anomaly が有り、azur 顆粒も toxic granule に類似していた。巨核球系では図1, d で示すような binucleated で細胞質の空胞化が目立つ micro-megakaryocyte や核分裂異常があった。骨髓細胞の染色体検査では図2に示すように47XY, +8の No. 8 trisomy の異常が検索した30個の細胞の内の14個(47%)の細胞に認められた。

臨床経過(図3)：以上の検査所見、骨髓像より FAB 分類の refractory anemia (RA) と診断し、pyridoxal phosphate の治療を行い、一時網赤血球の増加と、輸血回数の減少が見られたが、漸次効果が見られなくなり、Ara-C 10mg/m²/12時間の皮下注少量療法を行った。治療11日目に汎血球減少が進行し、骨髓低形成(NCC 12,500, Mgk 0)となったため、治療を中止した。以後汎血球減少進行し、敗血症、DIC を併発したが、徐々に回復、3月4日骨髓穿刺を施行したところ(図3, BM ②)、NCC 15,000/mm³と低形成であり、その骨髓像は Myeloid 74.9%、Erythroid 6.4%、Lymph 16%、Mono 1.6%、Plasma 0.7%、M/E 11.7/1と erythroid hypoplasia だったが、dyserythropoiesis, dysgranulopoiesis は軽度となり染色体分析では、30個中27個(90%)の細胞が正常核型にもどったが、47XY, +8が3個(10%)残存していた。しかし血液学的には

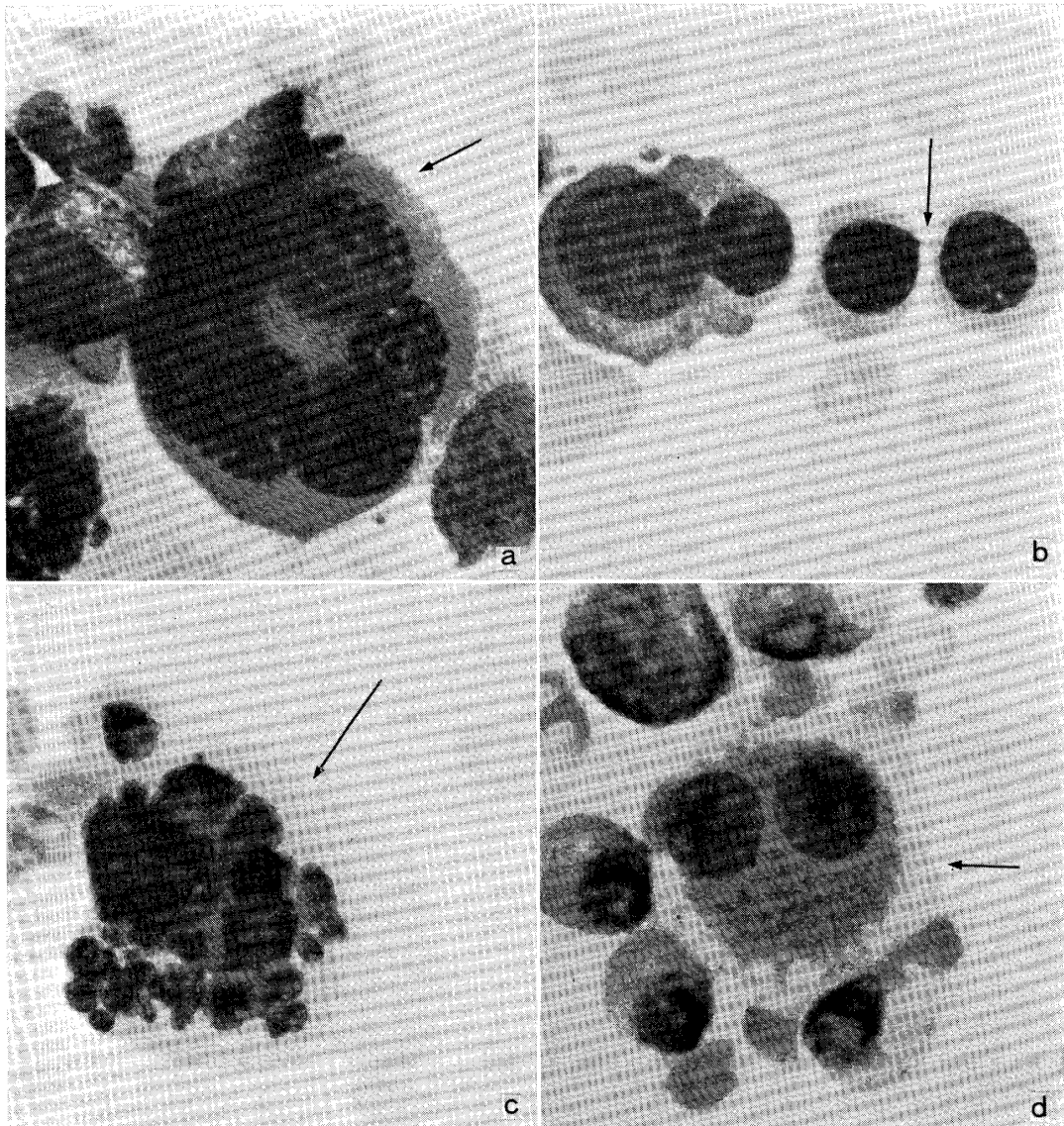


図 1. a) 多核の赤芽球 (→)
 b) internuclear bridge (→)
 c) 核がブドウの房状の核分裂異常 (→)
 d) 2核の空胞化の目立つ micro-megakaryocyte (→)

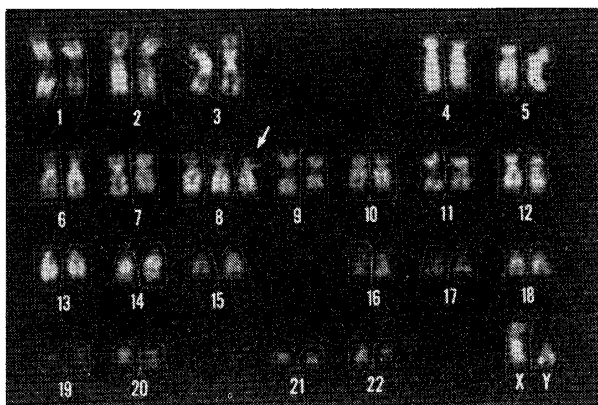


図 2. Trisomy 8の染色体異常

顆粒球増加, 貧血の改善は見られず, 3月9日より prednisolone 80mg/日で治療を開始し, 顆粒球増加, 貧血の改善により輸血頻度が少なくなったところで一時退院させた。しかし外来で prednisolone を減量すると共に輸血頻度が増し, 再入院となった。再入院時, 骨髓は正形成であったが染色体検査で trisomy が83%の細胞に再出現していた (図3, BM ③)。再度の pyridoxal phosphate の治療後も trisomy は90%の細胞に認められ (図3, BM ④), 治療効果なく, 再度 Ara-C 少量療法を行う予定であったが, 虫垂炎を契機として敗血症を合併した為中止, 現在それらに対し抗生剤による治療を施行中である。

で良く認められる異常であるが、MDS においては上述の文献からは CMMoL 1 例⁶⁾、PASA 1 例⁹⁾ refractory anemia with excess myeloblast (RAEB) 2 例にその異常があり、Jonassan ら⁸⁾ も trisomy 8 を持つ sideroblastic anemia を報告し、著者ら⁹⁾ も同様の症例を発表した。これら染色体異常を伴う MDS では白血病への移行が問題となるが、一般的に核異常を伴うものは白血病への移行率が高いと言われている^{10,11)}。本症例も No. 8 の trisomy をその核型異常に伴ったが、顆粒球系の異常が著明でなく、赤芽球系の異常が特徴的であり Rosenthal ら¹²⁾ も白血病へ移行し易い type には dysgranulopoiesis が強いとしていることから、白血病へ移行する可能性は少ないと考えられるが、今後の十分な観察が必要である。

MDS に対しての治療法は確立されていないと言っても過言でないが、最近 Ara-C 少量療法が MDS にも導入され、好結果を得ている¹³⁻¹⁷⁾。この治療法で Wisch ら³⁾ は 13 例中 8 例に好結果を得、その内の 1 例は著者の例と同じく RA であり、preleukemic stage に行える副作用の少ない好治療法であるとしている。Castaigne ら¹⁸⁾ もこの治療法によって、RAEB in transformation 5 例中 4 例と 80% に完全寛解を得ている。Tricot ら¹⁴⁾ は 26 例にこの療法を試み、約半数に効果を認め、特に thrombocytopenia, neutropenia のある症例に効果的であり、anemia のある症例にも効果があるが、blast の増加している例ではそれ程効果がないとしている。このように多くの施設で MDS に Ara-C 少量療法が行われ好結果が得られているが、その作用機序については未解決である。

一般的に染色体異常のある白血病では、化学療法により完全寛解にいたれば、染色体異常が消失するといわれている。MDS でその preleukemic stage から leukemic stage へ移行する際の染色体の変化の報告はあるが^{4,6)}、治療後の染色体異常の変化の報告は少ない。Wisch ら³⁾ は RAEB/AML 1 例で、染色体に random chromosome loss があったものが、少量療法後、完全寛解に至り染色体異常が消失したと報告している。しかし末梢血、骨髓に芽球の見られない RA または PASA で Ara-C 少量療法後の染色体異常の推移を報告した例はない。檀¹⁵⁾ らは MDS に Ara-C 少量療法を施行し好結果を得ているが、その 5 症例の内 2 例に染色体異常がみられているが、治療後の染色体変化の記載はない。本報告では Ara-C 少量療法により正常、異常核型を持つ細胞群共に減少するが、異常核型を持つ群のほうがより減少するのが示唆された。(治療前 trisomy 8 43%, 正常核型

50%; 治療後 tri. 8 10%, 正常 90%)。

Ara-C 少量療法的作用機序として、細胞の分化誘導を促す働き、あるいは殺細胞的に働くという二つの考え方があるが^{18,19)}、本症例に関しては、骨髓抑制が急激に起ったこと、回復期には 90% の細胞が正常核型であったことから、分化誘導的に作用したとは考えにくく殺細胞的に作用したと考えるのが妥当であろう。今後このような染色体異常を伴った MDS における治療効果を、染色体異常の消長を利用して検討してみる事に興味を持たれ、更に実地臨床で芽球の認められない時期に抗白血病剤を使用することには抵抗があるが、本報告により RA 又は PASA の時期にも Ara-C 少量療法が異常クローンにより選択的に作用することが、染色体分析の面から確認されたといえる。

Summary

A 19-year-old man was admitted because of pancytopenia. Bone marrow examination disclosed normal cellularity and marked morphological abnormalities. Erythroid abnormalities in the bone marrow included multinuclearity, abnormal nuclear shapes, internuclear bridges and ringed sideroblasts which constituted less than 15% of erythroid precursors. Abnormal micro-megakaryocyte and Pelger-Huët-like abnormality were also seen. A diagnosis of refractory anemia in myelodysplastic syndrome was made based on these histological findings. In addition, chromosomal analysis of the bone marrow showed 47 XY, +8 trisomy. He was treated with a low-dose of Ara-C (10mg/m²/12hr) for 11 days. Chromosomal analysis of the bone marrow 24 days after this therapy disclosed 90% cell having a normal karyotype. He was readmitted 5 months later, because of relapse of pancytopenia. Bone marrow examination again disclosed trisomy No 8. There has been no established treatment for the myelodysplastic syndrome, after a new concept was proposed by Bennett et al. Recently, a few reports have appeared on the effectiveness of low dose Ara-C therapy for myelodysplastic syndromes, but the therapeutic mechanism has not been established. The present case suggests a cytotoxic effect of this therapy from the standpoint of chromosomal changes.

文 献

- 1) Bennet, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A. G., Grignani, H. R. and Sultan, C.: The French-American-British (FAB) Co-operative Gro-

- up.: Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br. J. Haematol.* **51**, 189-199, 1982.
- 2) 山雄久美, 加藤泰治, 前田秀明, 内海 真, 堀田知光, 山田英雄: 染色体異常を呈し, 急性骨髄性白血病に移行した原発性後天性鉄芽球貧血の2症例. *臨床血液* **25**, 1127-1132, 1984.
 - 3) Wisch, J. S., Griffin, J. D. and Kufe, D. W.: Response of preleukemic syndrome to continuous infusion of low-dose cytarabine. *N. Eng. J. Med.* **309**, 1599-1602, 1983.
 - 4) Tricot, G., Boogaerts, M. A., Wolf-Peeters, C. De., Van der Berghe, H. and Verwilghen, R. L.: The myelodysplastic syndrome: different evolution patterns based on sequential morphological and cytogenetic investigations. *Br. J. Haematol.* **59**, 659-670, 1985.
 - 5) Bitran, J., Colomb, H. M. and Rowley, J. D.: Idiopathic acquired refractory sideroblastic anemia: Banded chromosome analysis in six patients. *Acta Haemat.* **57**, 15-23, 1977.
 - 6) Kardon, N., Shulman, P., Degman, T. J., Budman, D. R., Davis, J. and Vinciguerra, V.: Cytogenetic findings in the dysmyelopoietic syndrome. *Cancer* **50**, 2834-2838, 1982.
 - 7) Degnan, T., Weiselberg, L., Shulman, P. and Budman, D.: Dysmyelopoietic syndrome. *Cancer* **50**, 122-128, 1984.
 - 8) Jonasson, T., Gahrton, G., Lindsten, J., Simonsson-Lindemalm, C. and Zech, L.: Trisomy 8 in acute myeloblastic leukemia and sideroachrestic anemia. *Blood* **43**, 557-563, 1974.
 - 9) 小林千鶴子, 篠崎文信, 後藤信明, 野口知志, 武者広隆, 森 博志, 高沢 博, 森田 博, 近藤春樹: 8トリソミー染色体異常を伴った鉄芽球性貧血の一例. 国立病院療養所総合医学会(抄録), 1985.
 - 10) Silberman, S. and Kampotic, E.: Refractory anemia with leukemic transformation and chromosomal change. *Acta Haemat.* **41**, 186-192, 1969.
 - 11) Todd, W. M. and Pierre, R. V.: Preleukemia: a long term prospective study of 326 patients. *Blood* **62** (Supple 1), 1983.
 - 12) Rosenthal, D. S. and Moloney, W. C.: Refractory dysmyelopoietic anemia and acute leukemia. *Blood* **63**, 314-318, 1984.
 - 13) Castaigne, S., Daniel, M. T., Tilly, H., Herait, P. and Degos, L.: Does treatment with Ara-C in low dosage cause differentiation of leukemic cells? *Blood* **62**, 85-86, 1983.
 - 14) Tricot, G., DeBock, R., Dekker, A. W., Boogaerts, M. A., Petermans, M., Punt, K. and Verwilghen, R. L.: Low dose cytosine arabinoside (Ara-C) in myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol.* **58**, 231-240, 1984.
 - 15) 檀 和夫, 緒方清行, 五味聖二, 桑原哲夫, 堀越晴男, 野村武夫.: Myelodysplastic syndrome に対する Cytarabine (Ara-C) 少量療法. *臨床血液* **25**, 1600-1605, 1984.
 - 16) Winter, J. N., Variakojis, D., Gayner, E. R., Larson, R. A. and Miller, K. B.: Low-dose cytosine arabinoside (Ara-C) therapy in the myelodysplastic syndromes and acute leukemia. *Cancer* **56**, 443-449, 1985.
 - 17) Summerfield, G. P.: Successful remission induction in acute myelomonocytic leukemia using low-dose cytosine arabinoside following failure of intensive chemotherapy. *Br. J. Haematol.* **58**, 205-207, 1984.
 - 18) Spriggs, D., Griffen, J., Wisch, J. and Kufe, D.: Clinical pharmacology of low-dose cytosine arabinoside. *Blood* **65**, 1087-1089, 1985.
 - 19) Housset, M., Daniel, M. T. and Degas, L.: Small dose of Ara-C in the treatment of acute myeloid leukemia: differentiation of myeloid leukemia cells? *Br. J. Haematol.* **51**, 125-129, 1982.