<症例報告>

busulfan 投与後の骨髓低形成に対する G-CSF, M-CSF の 投与効果を検討した91歳本態性血小板血症の1例

武 仁 田村 耕成 倉林 均
久保田一雄 白倉 卓夫

<要 約> 症例は busulfan 長期投与後に骨髓不全を来した91歳の本態性血小板血症患者である。本例では busulfan 中止後も2ヵ月以上に渡り著明な汎血球減少が遷延し、造血細胞数減少と分裂能低下が高度であったことが推測された。造血の回復を促進し、造血回復性を評価する目的で G-CSF および M-CSF を投与したところ、通常量でそれぞれ好中球数および血小板数は良好に増加した。しかしそれらの増加は一過性であった。また M-CSF 投与終了後にも一時的な好酸球増加が認められた。M-CSF 投与中の血小板増加と、M-CSF 投与後の好酸球増加について、異常細胞の増殖である可能性を完全に否定することはできなかった。本例の検討より、たとえ造血回復性の低下が予想される高齢者であっても、慢性骨髓増殖性疾患に対する造血因子製剤の使用は骨髓不全による臨床症状が顕著な場合に限られるべきと思われた。

Key words : busulfan, 骨髓不全, G-CSF, M-CSF

緒 言

busulfan は造血幹細胞に対して強い抑制作用を持つことから、慢性骨髓増殖性疾患の血球産生を抑制する薬剤として広く用いられている。しかし本剤は投与量の調節がやや難しく、一度骨髓抑制を来すと回復に長時間を要することも知られている。近年、各種造血因子製剤の使用が可能になったが、busulfan による骨髓低形成を来した慢性骨髓増殖性疾患患者に対し、造血因子製剤を投与すべきか否かについて、判断に苦慮することもあるかと思われる。

今回我々は、busulfan により遷延性の骨髓低形成を来した91歳の本態性血小板血症患者を偶然治療する機会を得た。本例では busulfan の投与期間が長期に渡っていたこと、またかなりの高齢であるため骨髓低形成状態が通常以上に遷延する恐れがあったことなどから、あえて造血因子製剤（ヒト granulocyte colony-stimulating factor : 以下 G-CSF と略す、ヒト macrophage colony-stimulating factor : 以下 M-CSF と略す）の投与を試みた。本例において造血回復性を検討

すると共に、本例の造血能に関する若干の考察を行ったので報告する。

症 例

91歳、女性。1989年5月頃、近医で白血球数及び血小板数増多(白血球数 $11.3 \times 10^9/L$ 、血小板数 $907 \times 10^9/L$)を指摘され、骨髓増殖性疾患と診断された。busulfan 2mg 隔日の経口投与が行われたが、血液検査で白血球数 $1.9 \times 10^9/L$ 、ヘモグロビン48g/L、赤血球数 $1.2 \times 10^{12}/L$ 、血小板数 $8 \times 10^9/L$ と汎血球減少が著明となったため、1992年9月精査加療目的で当科紹介入院となった。入院時の全身状態は良好で、出血症状や感染症状は認められず、腹部超音波検査上の異常所見も軽度の脾腫のみであった。入院時検査所見(表1)では、骨髓低形成に伴う中等度の汎血球減少が認められた。末梢血液好中球アルカリフォスファターゼスコアは高値であり、Philadelphia chromosome 陰性であることから、1989年診断時の末梢血液所見と併せて本態性血小板血症の可能性が高いと考えられた。入院後は安静のみにて造血の回復を期待したが、高度の貧血のため頻回の赤血球輸血を必要とし、また入院2ヵ月後においてもヘモグロビン57g/L、白血球数 $1.9 \times 10^9/L$ 、血小板数 $19 \times 10^9/L$ と血液学的所見の改善が見られないため、その回復促進を図ると共に、造血回復性の

H. Take, K. Tamura, H. Kurabayashi, K. Kubota,
T. Shirakura : 群馬大学医学部附属病院草津分院
内科

受付日: 1993. 6. 3, 採用日: 1993. 7. 28

表 1 入院時検査所見 (() 内の数値は正常参考値)

Hb	55 g/L	Lactate dehydrogenase (S)	2.03 μ kat/L	(0.82-2.66)
PCV	0.17	Iron (S)	27 μ mol/L	(13-20)
RBC	1.4×10^{12} /L	Iron binding capacity (S)	34 μ mol/L	(45-72)
MCV	117 fL	Ferritin (S)	161 μ g/L	(6-118)
HCH	38 pg	Vitamin B12 (S)	435 pmol/L	(170-590)
MCHC	330 g/L	Erythropoietin (S)	1530 U/L	(8-36)
WBC	2.4×10^9 /L	G-CSF (S)	<100 ng/L	(<100)
neutrophils	0.36			
eosinophils	0.07			
basophils	0.01			
monocytes	0.02			
lymphocytes	0.54			
Reticulocytes	35×10^9 /L			
Platelets	350×10^9 /L			
Neutrophil alkaline phosphatase score	356 (control 186)

図 1 G-CSF, M-CSF 投与時の白血球数および血小板数の変化

検討も併せて行う目的で造血因子製剤の投与を試みた。
造血因子投与前の患者血清中の G-CSF 濃度は測定感度以下であった。造血因子は最初にヒトリコンビナント G-CSF 75 μ g 皮下投与を14日間行い、血液学的な改善状態を確認した上でヒト尿より精製された M-CSF 8 $\times 10^6$ 単位の静脈内投与を14日間行った。図 1 に示すように、G-CSF 投与後第 4 日目には明らかな白血球数増加が認められた。白血球数増加は第11日目以降は鈍化する傾向を示した。最大値は第13日目に確認された9.1 $\times 10^9$ /L であり核左方移動を伴う好中球系細胞が88%を占めていた。白血球数は、投与終了後第 4 日目には4.0 $\times 10^9$ /L に減少し、第18日目には投与前値

に復した。血小板数は投与期間全体を通じて変化が見られなかったが、G-CSF 投与終了後第18日目以降増加し、それに引き続いて白血球数も増加傾向を示した。
M-CSF は G-CSF 投与終了後第28日目より開始した。M-CSF 投与後第 4 日目以降、血小板数は増加し、40 $\times 10^9$ /L から第12日目には72 $\times 10^9$ /L となり、投与終了後第 5 日目に最大値 (80 $\times 10^9$ /L) をとった後減少に転じた。白血球数は、M-CSF 投与期間中は変化が見られなかったが、M-CSF 投与終了後第20日目より、最高で17%に及ぶ好酸球増加を伴って一過性に増加した。好酸球に明らかな異型性は認められなかった。このとき投与されていた薬剤は入院時より継続して服薬中のものであり、食物の関与も否定的であった。

表 2 入院時および M-CSF 投与終了後の骨髓所見

($\times 10^6/L$)	'92. 10. 21*	'93. 3. 11**
Nucleated cell count	8.0	11.0
Megakaryocyte count	0	0
(%)		
Myeloblast	0.8	1.0
Promyelocyte	0.8	1.2
Myelocyte	9.6	11.8
Metamyelocyte	7.6	9.4
Band form	13.6	11.4
Segmented form	13.2	26.8
Eosinophils	0.8	7.2
Basophils	0.0	0.2
Monocytes	2.4	5.0
Erythroblasts		
Basophilic	0.4	0.2
metachromatic	34.2	16.2
Orthochromatic	6.4	0.8
Lymphocytes	7.2	8.0
Plasma cells	2.8	0.6
Reticulum cells	0.2	0.2
Karyotype	46, XX, -9, +mar (4/20 cells)	46, XX, 12p+ (1/20 cells)
	46, XX (16/20 cells)	46, XX (19/20 cells)

* '92. 10. 21 G-CSF, M-CSF 投与前

** '93. 3. 11 M-CSF 投与終了後第43日目

網状赤血球数は全経過を通じて漸増し, G-CSF, M-CSF 投与による影響は見られなかった。

M-CSF 投与終了後第43日目の骨髓穿刺所見(表2)では, G-CSF, M-CSF 投与前と比べて分葉核好中球と好酸球が増加していたが, 異型細胞ないし芽球の増加等の異常所見は見い出されなかった。核型分析では20細胞中1細胞で46, XX, 12p+が検出されたが, 残る19細胞は正常核型であり, 入院時に確認された46, XX, -9, +marは検出されなかった。

考 察

加齢に伴う造血前駆細胞数の変化については, 単位骨髓有核細胞数当たりの BFU-E (burst forming unit-erythroid) の減少が確認されているが, 顆粒球マクロファージ系前駆細胞数に変化はないとの報告が多い¹⁾。また造血刺激因子産生能についても, 現在のところ erythropoietin, G-CSF に関しては低下はないと報告されている¹⁾。一方, 70歳以上で造血細胞の密度および分裂能の低下が次第に明らかになるとの報告がある²⁾。これらの成績より, 加齢に伴う骨髓造血能の低下は, 造血支持細胞の機能低下や, あるいはそれに伴う造血因子産生低下よりも, 造血幹細胞の絶対数の減少

やその分裂能の低下に起因すると考えられる。ことに90歳以上の高齢者ではこの傾向がさらに強くなり, ごく少量の化学療法剤の投与でも低形成を来し, 骨髓不全状態がより遷延することは容易に予想できる。

本例は3年余の間, 少量の busulfan が投与され続けていた症例であり, 投薬中止後も入院時と同様の汎血球減少が2ヵ月以上に渡って遷延した。入院時に患者血清中の G-CSF 濃度を測定したところ, 測定感度(100ng/L)以下であった。血清 G-CSF 濃度は各種造血器疾患で既に検討されており, 特発性再生不良性貧血では大半が上昇³⁾。また強力な化学療法を行った急性白血病症例や, 全身放射線照射を施行した骨髓移植症例でも好中球数の減少に伴って急速な上昇が見られることが知られている³⁾。これらの成績は顆粒球系造血においても急性あるいは慢性的な好中球減少に対する正のフィードバック機構が存在することを示唆しているが, 本例においてこの系が作動している証拠は見い出し得なかった。これは好中球数が比較的多かったためフィードバック機構が充分作動せず, 数10ng/L オーダーの上昇を捉えられなかったか, あるいは好中球減少に対する正のフィードバックが充分に機能していなかったことによるものであろう。後者の原因としては骨髓間質細胞の造血因子産生障害, あるいは好中球減少を感受する機能の低下などが考えられ, またそれらが生じる背景には, busulfan 長期投与のほか, 高齢という因子が大きく関与しているものと推測される。

以上のような症例において, 著者らは G-CSF および M-CSF の骨髓抑制からの回復促進効果について検討した。G-CSF は好中球数増加及びその機能亢進, 多能性造血幹細胞に近いレベルでの好中球系への分化誘導を促進し, その作用は好中球系にほぼ選択的かつ強力である⁴⁾。M-CSF の好中球増加作用は G-CSF と比較すると弱い, 化学療法後の血小板数低下抑制作用, 殺腫瘍活性, 脂質代謝亢進作用など, G-CSF には見られない多彩な作用を持つことが知られている⁵⁾。本例に通常量の G-CSF を投与したところ, 好中球系細胞は順調に増加し, また投与終了後18日目以降血小板, 続いて白血球数の増加が見られた。一方, M-CSF 投与により増加したのは血小板のみで, 白血球数に変化はなかった。G-CSF 投与終了後に生じた血小板および白血球数増加については, 全体の経過から, 自然回復の一過程と捉えるのが適切と考えられる。また M-CSF 投与後に血小板のみが増加したことは, M-CSF の血

血小板維持作用がより顕著に発現し、血小板数増加という形で現れたためと思われる。本症例がおそらく本態性血小板血症であり、本質的に血小板増多に傾きやすい病態であることが、このような M-CSF の反応に関係しているのであろう。M-CSF 投与終了後20日目より認められた一過性の好酸球増加の原因は明らかでなく、好酸球系の、おそらくは異常な前駆細胞の増殖が M-CSF により促進された可能性もある⁹⁾。一方、G-CSF および M-CSF 投与後に採取した骨髓ではほとんどの細胞が正常核型を示しており、入院時に認められた染色体異常は検出されなかった。両造血因子によって-9,+mar を有する異常クローンの増殖が生じなかったことから、この異常染色体保有細胞は増殖能の弱いクローンであり、経過中自然に消失に到ったものと考えられる。またそのような経過から、このクローンは本症と直接の関連はなく、busulfan によって二次的に派生したクローンである可能性が高いことも同時に示唆される。本症例に G-CSF と M-CSF を使用する際に最も危惧された点は、骨髓増殖性疾患患者に造血刺激因子を投与することによって、再び無秩序な血球増加を招くことはないかという点であったが、血小板数、好中球数の増加は一過性であり、また G-CSF、M-CSF 投与後に明らかな異常クローンの増殖は確認されなかった。しかし、M-CSF 投与後の血小板増加と好酸球増加に関しては、原疾患に由来する巨核球系および好球酸系の異常細胞が M-CSF に反応した可能性を完全に否定することはできなかった。M-CSF は白血病細胞増殖を起こさない唯一の造血因子であると報告されているが⁵⁾、慢性骨髓増殖性疾患患者に対して造血因子製剤を投与する場合には、製剤の種類を問わず十分な配慮が必要であろう。

以上で述べたことのはかに、今回の造血因子製剤の投与に際して興味を持たれたのは、投与時の反応性を検討することで患者の造血回復性を推定できるかどうかという点であった。本例では G-CSF 製剤投与時の白血球数の変化から、通常量の G-CSF 製剤に比較的良好に反応するだけの顆粒球産生能の存在が確認され

たが、M-CSF による造血回復性の推定は困難であった。本例で造血因子製剤が造血回復を促進した可能性が少ないことや、造血因子製剤によって異常細胞の増殖が起こる可能性も考慮すると、たとえ高齢者のように当初から骨髓回復性の低下が予想される場合でも、顆粒球減少や血小板減少に基づく感染症状や出血症状が顕著でない慢性骨髓増殖性疾患例に対して造血因子製剤を投与するメリットは少ないと思われる。やはり臨床症状が強い場合にのみ、短期間に限定した投与が考慮されるべきであろう。

以上、busulfan 投与後に骨髓低形成を来した本態性血小板血症の一高齢者例に対して G-CSF、M-CSF を投与した結果について述べ、投与の適応について考察するとともに、造血能に関する若干の考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 森真由美：生理機能の加齢変化：血液。新老年学（折茂 肇 編），東京大学出版会，東京，1992；p279—280.
- 2) 宮本佳則：加齢に伴う造血動態の研究。東医大誌 1984；42：433—443.
- 3) Watari K, Asano S, Shirafuji N, et al: Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in healthy volunteers and patients with various disorders as estimated by enzyme immunoassay. Blood 1989；73：117—122.
- 4) Lord BI, Bronchud MH, Owens S: The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1989；86：9499—9503.
- 5) 元吉和夫：M-CSF の臨床応用。癌治療と宿主 1991；3：145—154.
- 6) 元吉和夫，立野政雄，高久史麿：P-100 製剤の健康人に対する臨床第 I 相試験。新薬と臨床 1988；37：689.

Abstract

Effect of G-CSF and M-CSF on Busulfan-Induced Marrow Failure in a 91-Year Old Patient with Essential Thrombocytemia

Hitoshi Take, Kousei Tamura, Hitoshi Kurabayashi, Kazuo Kubota and Takuo Shirakura

A 91-year-old patient with essential thrombocytemia presented with marked bone marrow suppression induced by long-term administration of busulfan. Her pancytopenia extended for over two months even after the cessation of busulfan, suggesting that she had developed a severe decrease in hematopoietic reserve. We administered G-CSF and M-CSF to accelerate recovery from marrow failure and to evaluate the recovery of hematopoiesis. The standard doses of G-CSF and M-CSF increased her neutrophil and platelet counts sufficiently

but only transiently. Transient eosinophilia was also noted after cessation of M-CSF. The possibility that the expansion of abnormal clone(s) induced the transient increase in platelet and eosinophil counts could not be completely excluded. We suggest that the administration of hematopoietic growth factors should be limited to patients, irrespective of age, who present marked clinical symptoms attributable to marrow failure when the patient has a chronic myeloproliferative disorder.

Key words: *Busulfan, Bone marrow failure, G-CSF, M-CSF*

(Jpn J Geriatr 1993; 30: 901—905.)

Department of Medicine, Kusatsu Branch Hospital,
Gunma University School of Medicine