□ 症 例 報 告

顆粒リンパ球の関与が疑われた 好中球減少を伴った赤芽球癆の1例

平 澤 晃・若林 芳久*・佐藤 忠嗣
西川 哲男・千葉 省三

Jpn. J. Clin. Immun., 18 (1) : 98~103, 1995.

**Pure red-cell aplasia accompanied by neutropenia with increased granular lymphocytes
—Different effects of PSL and of CPM on improving anemia and neutropenia—**

Akira Hirasawa, Yoshihisa Wakabayashi*, Tadatsugu Sato,
Tetsuo Nishikawa and Shyozo Chiba

*Department of Medicine and *Department of Blood Transfusion,
Yokohama Rosai Hospital of Labour Welfare Corporation*

【Summary】

Our report concerns a 53 year-old woman with pure red-cell aplasia (PRCA) accompanied by neutropenia. In July 1992, she experienced palpitations and came to our hospital. A peripheral blood examination demonstrated severe anemia and neutropenia, and an analysis of bone marrow cells revealed a marked decrease in the erythroid series. She was therefore diagnosed as PRCA. Sixteen percent of her peripheral lymphocytes had azur granules, which were considered to be a T-cell lineage based on surface marker analysis. However, gene analysis of T-cell receptors indicated no clonality. Administration of prednisolone (PSL) improved the subject's neutropenia but not her anemia. However, administration of cyclophosphamide (CPM) was effective in reducing the granular lymphocyte count, and finally improved the anemia. In this case, the granular lymphocytes presumably participated in the pathogenesis of anemia and neutropenia. While PSL did not yield sufficient effects on anemia and neutropenia, CPM was effective, suggesting that each drug may have different effects on these disorders.

Key words : pure red cell aplasia,
neutropenia,
large granular lymphocyte,
granular lymphocyte proliferative disorders (GLPD)

【概 要】

症例は53歳、女性。1992年7月動悸を主訴に来院。著明な貧血と好中球減少を認め入院となった。骨髓は正形成で赤芽球系細胞が著減していた。末梢血リンパ球のうち16%は顆粒リンパ球であったが、表面マーカーの解析ではT細胞性が疑われたが、リンパ球遺伝子解析ではTCR α , β の再構成はみとめられなかった。好中球減少を伴った赤芽球癆と診断し、プレドニゾン (PSL) 投与により好中球数は増加したものの貧血の改善は得られず、シクロフォスファミド (CPM) を経口投与したところ顆粒リンパ球の減少とともに貧血の改善が得られた。本例の原因として、リンパ球の clonality は証明されていないが末梢血中の顆粒リンパ球の関与が疑われた。しかし PSL の投与により、好中球減少は早期に改善し、のちに CPM の投与により貧血の改善が得られたことより、それぞれの発症機序が異なる可能性も考えられた。

I. 緒 言

赤芽球癆の患者に赤血球産生を抑制する液性あるいは細胞性因子が存在することが報告されており¹⁾、特にリンパ球の関与が大部分を占めていると報告されている²⁾。一方、末梢血中の顆粒リンパ球が2,000/ μ l以上に増加している疾患群を顆粒リンパ球増多症 (Granular lymphocyte proliferative disorders: GLPD) と総称し³⁾、しばしば貧血や好中球減少をきたすといわれている。

われわれは好中球減少を伴った赤芽球癆の1例を経験したが、本例の治療経過から顆粒リンパ球がその病因に関与している可能性が考えられた。そこで今回 GLPD との異同を考察し報告する。

II. 症 例

患 者：52歳、女性、会社員。

主 訴：全身倦怠感、動悸。

既往歴：特記することなし。

家族歴：特記することなし。

現病歴：平成4年7月上旬より倦怠感、微熱、労作時の動悸を感じ、近医を受診した。安静時も頻脈を認めたため7月15日当院循環器科を紹介され、ここで著しい貧血を指摘され同日内科に入院となった。

入院時現症：身長150.0 cm、体重52.0 kg、体温36.5°C、血圧102/46 mmHg、脈拍76/分、整。結膜は貧血様だが黄染はみとめられなかった。胸部で収縮期心雑音を聴取し、腹部では肝・脾は触知しなかった。

四肢に浮腫はなく、表在リンパ節も触知しなかった。神経学的には特記すべき所見はみられなかった。

入院時検査所見 (表1, 2)：血算ではヘモグロビン値3.5 g/dl、網状赤血球6%、白血球数1,300/ μ l (好中球29%、リンパ球60%)と著しい貧血と好中球減少を認めた。リンパ球の16% (125/ μ l) が図1に示すような顆粒リンパ球であった。血小板数は正常だった。骨髓穿刺検査では有核細胞数 11.5×10^4 / μ lと正形成であったが赤芽球系細胞は4%と著しく減少していた。また末梢血中の好中球は減少していたが、骨髓では正常成熟好中球を含む顆粒球系細胞が90.8%観察された (図2)。生化学検査では総コレステロール値の減少があり、他に肝機能、腎機能などに異常はみられなかった。血清学的検査では赤沈の亢進をみとめた。抗核抗体は陰性。パルボウイルス B19 は陰性。血清エリスロポエチン値は著増していた。血清中 TNF α および γ IFN はいずれも測定感度以下であった。

なお、正常ヒト骨髓細胞由来の *in vitro* 顆粒球および赤芽球コロニー形成に対し、患者血清は抑制を示さなかったことから、血清中の造血抑制因子の存在は否定的であった。末梢血リンパ球表面マーカーの検索では CD8⁺ 細胞の減少と CD3⁺CD4⁻CD8⁻ 細胞が28.6%観察され、T細胞性の顆粒リンパ球である可能性が疑われた。しかし、リンパ球の遺伝子解析においては TCR α , β 遺伝子の再構成はみられず、顆粒リンパ球の性状は特定できなかった。

本例の貧血の原因は、骨髓が正形成で赤芽球が著減

していることから赤芽球癆と診断された。一方、骨髓中には顆粒球系細胞が90.8%あり、成熟好中球も観察されたにもかかわらず末梢レベルで好中球減少がみとめられた原因に抗好中球抗体の関与が考えられたが、血清抗好中球抗体は陰性であった。

入院後の経過 (図3): プレドニゾロン (PSL) 50 mg (1 mg/kg) より治療を開始したところ好中球数はすみやかに増加し、同時に網状赤血球数の増加も観察されたがヘモグロビン値は上昇せず、網状赤血球数も1カ月後には低下した。この間、溶血を疑わせる所見はみられなかった。このため PSL 投与8週間後より PSL を減量しながら、シクロスポリン A (CSA) を 200 mg (4 mg/kg) 経口投与し再び網状赤血球の増加が観察されたが、ヘモグロビン値、好中球数ともに徐々に減少した。末梢血中の顆粒リンパ球は PSL 投与により一時 21% (340/ μ l) から 3% (120/ μ l) へ著減したが、その後は 7~9% (300~350/ μ l) で推移した。

CSA は無効と考え 9 週間で投与を中止し、シクロフォスファミド (CPM) 50 mg の経口投与に変更したところ、好中球数およびヘモグロビン値は急速に改善した。また末梢血中顆粒リンパ球は 1% (50/ μ l) に減少した。以後1年以上を経過したが CPM の投与を継続しており、ヘモグロビン値、好中球数は正常値を維持している。さらに現在の末梢血のリンパ球表面マーカーの解析では、CD 3⁺ 細胞は 83.2%、CD 4⁺ 細胞 49.7%、CD 8⁺ 細胞 28.8% と CD 8⁺ 細胞が増加しており、初期に観察された CD 3⁺CD 4⁻CD 8⁻ 細胞は減少していた。

III. 考 案

赤芽球癆の原因の1つとしてリンパ球による造血抑制があり^{1,2)}、活性化サプレッサー T 細胞、細胞内 γ インターフェロン陽性細胞、ナチュラルキラー (NK) 様細胞などが赤芽球癆の病態に関連しているとの報告もある⁴⁾。さらに赤芽球癆の症例では顆粒リンパ球の増加が観察されることがあり、その発症にかかわっている可能性が示唆されている⁵⁾。顆粒リンパ球の約 70% は NK 細胞であり、残りは T 細胞であると報告されている⁶⁾。押味ら³⁾は、末梢血中の顆粒リンパ球が 2,000/ μ l 以上に増えている疾患群を GLPD と総称することを提唱している。GLPD は顆粒リンパ球が CD 3⁺ の T 細胞型 (T-GLPD) と CD 3⁻16⁺ の NK 細胞型 (NK-GLPD) とに分類され、T-

表 1 入院時検査所見 (1)

末梢血		生化学	
RBC	94×10 ⁴ / μ l	GOT	13 IU/l
Hb	3.5 g/dl	GPT	12 IU/l
Ht	9.9%	ALP	213 IU/l
WBC	1,300/ μ l	LDH	278 IU/l
Stab	1.0%	γ GTP	11 IU/l
Seg	28.0%	T-Bil	0.4 mg/dl
Baso	1.0%	TP	6.9 g/dl
Eosino	4.0%	Alb	62.4%
Mono	6.0%	Glo	
Lymph	60.0%	α_1	2.4%
(granular lymphocyte 11%)		α_2	7.4%
PLT	28.4×10 ⁴ / μ l	β	9.5%
Reticulo	6‰	γ	18.3%
骨髓穿刺		T-Cho	87 mg/dl
NCC	11.5×10 ⁴ / μ l	TG	79 mg/dl
MGK	48/ μ l	CK	56 IU/l
M/E	22.7	CRE	0.5 mg/dl
Blast	2.0%	BUN	18.0 mg/dl
Promyelo	4.4%	UA	3.4 mg/dl
Myelo	16.4%	Na	140 mEq/l
Meta	12.0%	K	3.9 mEq/l
Stab	27.6%	Cl	109 mEq/l
Seg	22.4%	Ca	7.8 mg/dl
Eosino	6.0%	Fe	170 μ g/dl
Mono	0.8%	UIBC	59 μ g/dl
Lymph	3.6%	Feritin	190 ng/ml
Plasma	0.8%	VitB 12	523 pg/ml
Erythroid	4.0%	BS	115 mg/dl
凝固検査		尿一般検査	
PT	69%	蛋白	100 mg/dl
APTT	36.0 sec	潜血(-)	
		糖(-)	
		沈渣	異常なし

GLPD の約半数で赤芽球癆や好中球減少がみとめられるが、これは骨髓に浸潤した T-GLPD 細胞が何らかのサイトカインを産生しているか、直接的に造血細胞を障害しているものと考えられる。

今回のわれわれの症例は GLPD と比べ顆粒リンパ球の絶対数が少ないため、GLPD とは診断できない。末梢血のリンパ球の表面マーカーの解析では CD 16 陽性細胞は少なく、少なくとも NK 細胞型ではないと考えられるが、遺伝子解析では TCR α , β の再構成はみとめられず、顆粒リンパ球の性状は特定できなかった。自験例で GLPD と同様の病態が存在したか

表 2 入院時検査所見 (2)

血清		末梢血リンパ球表面マーカー	
CRP	(-)	CD 3 ⁺	89.8%
ESR	124 mm/hr	CD 4 ⁺	52.8%
IgG	1,460 mg/g/l	CD 8 ⁺	8.4%
IgA	589 mg/dl	CD 20 ⁺	5.1%
IgM	192 mg/dl	CD 16 ⁺	3.8%
抗核抗体	<×20	CD 57 ⁺	5.2%
PAIgG	9.2 ng/10 ⁷ cells		
抗好中球抗体	陰性	末梢血 NK 細胞活性	50%
抗リンパ球抗体	陰性		
パルボウイルス B 19	陰性	末梢血リンパ球遺伝子解析	
血清 EPO 濃度	5,010 mU/ml	TcR α 再構成	(-)
血清 TNF α 濃度	<5.0 pg/ml	TcR β 再構成	(-)
血清 IFN γ 濃度	<0.1 U/ml

図 1 末梢血中にみられた顆粒リンパ球 (May Giemsa 染色)

図 2 入院時骨髓標本 (May Giemsa 染色)

赤芽球はほとんど認められないが、顆粒球系細胞は各成熟段階のものが認められる。

図 3 臨床経過

WBC：白血球 Neutro.：好中球 Hb：ヘモグロビン Ret：網状赤血球

PSL：プレドニゾロン CSA：シクロスポリンA CPM：シクロフォスファミド

BTF：赤血球輸血

否かは不明であるが、血清中に赤血球産生を抑制する因子が証明されなかったことから細胞性の因子が考えられ、特に治療により顆粒リンパ球が減少するとともに貧血の改善が得られたことから、顆粒リンパ球の関与が強く疑われた。さらに CD 3⁺CD 4⁻CD 8⁻細胞が治療により減少しており、T細胞性の顆粒リンパ球である可能性が考えられた。

赤芽球癆の治療としてはまず副腎皮質ステロイド剤が用いられ、その有効率は本邦では約 60%と報告されている⁷⁾。無効例に対し CPM や抗リンパ球グロブリン、最近では CSA が有効であると報告されている^{8,9)}。GLPD に伴った赤芽球癆の治療では Motoji

ら¹⁰⁾は CPM を 50~100 mg 連日経口投与し 2 カ月後より網状赤血球が増加し貧血の改善が得られた症例を報告している。本例で PSL および CSA が貧血に対し無効で CPM が著効した理由は不明であるが、今後の顆粒リンパ球増加例の治療を考えるうえで興味深いと考えられた。

抗好中球抗体の検索をしていただいた獨協医科大学第 3 内科 斉藤憲治先生、吉田瑞穂先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 21 回日本臨床免疫学会総会で発表した。

文 献

- 1) Krantz, S.B., Dessypris, E.N. : Pure red cell aplasia. Hematopoietic Stem Cells, Edited by Golde, D.W., Takaku, F., Dekker, New York, 1985, pp. 229~251.
- 2) Mizoguchi, H. : Hemopoiesis and immune mechanisms. Acta. Haematol. Jpn., 52 : 1251,

- 1989.
- 3) Oshimi, K. : Granular lymphocyte proliferative disorders : report of 12 cases and review of the literature. *Leukemia*, 2 : 617, 1988.
 - 4) Totterman, T.H., Bengtsson, M. : Treatment of pure red cell aplasia with cyclosporin : suppression of activated T suppressor/cytotoxic and NK-like cells in marrow and blood correlates with haematological response. *Eur. J. Haematol.*, 41 : 204~211, 1988.
 - 5) Abkowitz, J.L., Kadin, M.E. et al. : Pure red cell aplasia : lymphocyte inhibition of erythropoiesis. *Br. J. Haematol.*, 63 : 59~67, 1986.
 - 6) 押味和夫 : LGL T細胞. *Immunohaematology*, 10 : 279, 1988.
 - 7) 溝口秀明 : 赤芽球癆の実体. 厚生省特発性造血障害調査研究班, 昭和 63 年度研究業績報告集. 1989, pp. 120~121.
 - 8) Totterman, T.H., Nisell, J., Killander, A. et al. : Successful treatment of pure red cell aplasia with cyclosporin. *Lancet*, 8404 : 693, 1984.
 - 9) 平澤 晃・王 伯銘・伊藤国明・他 : 難治性赤芽球癆に対するシクロスポリン療法. *千葉医学*, 68 : 37~41, 1992.
 - 10) Motoji, T., Yamada, O., Takahashi, M. et al. : A case of granular lymphocyte leukemia with pure red cell aplasia : the usefulness of gene analysis in assessing therapeutic effect. *Am. J. Hematol.*, 39 : 212, 1992.
-