典型的c-kit codon 816 の変異が認められないためイマチニブ投与を試み有効であった全身性肥満細胞増多症の 1 例

旭川赤十字病院血液腫瘍科

平山 泰生 小沼 祐一 幸田 久平

旭川赤十字病院病理部

安藤 政克 小幡 雅彦

留萌市立病院内科

上野 芳経 笹川 裕

札幌医大第四内科

和田 優子 白尾さや香

概要 症例は 71 歳，男性．既往に色素性じんま疹．2006 年 10 月食欲不振にて前医受診．汎血球減少，肝脾腫，腹部リンパ節腫大も認め当科紹介となった．肝臓，骨髓，消化管の生検にて多数の肥満細胞を認め全身性肥満細胞増多症の診断となった．c-kit codon 816 の変異が証明されなかったためImatinib 300 mg/dayを開始した．その 2 カ月後に肝脾の縮小，血球増加を認め，1 年以上に渡り経過良好である．

〔日内会誌 97：2542～2545，2008〕

Key words : mastocytosis, imatinib

はじめに

全身性肥満細胞増多症は造血幹細胞のmonoclonalな腫瘍であり 3 血球系全てにおいてkit遺伝子の変異が証明されることが多い¹⁾．最多にみられるcodon 816 の変異症例ではイマチニブの効果は弱い^{2,3)}．他の部位の変異では著効例が報告されている^{2,3)}．今回codon 816 に変異が証明されないためイマチニブを投与した所，有効であった症例を経験したので報告する．

症 例

患者：74 歳，男性．主訴：食欲不振，腹部膨

満．既往歴：2003 年 色素性蕁麻疹．現病歴：2006 年 6 月上記主訴にて前医受診．貧血，血小板減少，脾腫，腹部リンパ節腫脹を認め精査目的に当科紹介入院となった．入院時現症：結膜に貧血を認める．腹部では脾臓を 2 横指触知する．体表面に褐色の皮下腫瘍を多数認める．入院時検査所見：末梢血では貧血および血小板減少を認めた．凝固系ではPT, AT IIIの低下, APTTの延長を認めた．生化学ではAlb低下, BUN, Crの上昇を認めた（表）．免疫学的検査ではCRPの上昇を認めた．便潜血は陽性であった．入院

〔2007 年 6 月 2 日 第 243 回北海道地方会推薦〕

Systemic mastocytosis without the typical mutation of codon 816 successfully treated with Imatinib.

Yasuo Hirayama¹⁾, Yuich Konuma¹⁾, Kyuhei Kohda¹⁾, Masakatsu Ando²⁾, Masahiko Obata²⁾, Yoshinori Ueno³⁾, Yutaka Sasagawa³⁾, Yuko Wada⁴⁾ and Sayaka Shirao⁴⁾ : Departments of ¹⁾Hematology and Oncology and ²⁾Pathology, Asahikawa Red Cross Hospital, Asahikawa, ³⁾Department of Internal Medicine, Rumoi Municipal Hospital, Rumoi and ⁴⁾Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo.

表. 入院時検査

Peripheral blood		Chemistry		Urinalysis	
WBC	5,100 / μ l	TP	8.0 g/dl	Protein	(-)
Neut.	54.9 %	Alb.	3.0 g/dl	Glucose	(-)
Lymph.	18.9 %	T-bil	1.1 mg/dl	Occult blood	(-)
Mono.	18.4 %	ALP	680 IU/l	Sediment n.p.	
Eosino.	2.6 %	LDH	146 IU/l	Immunological Data	
Baso.	7.7 %	GOT	27.0 IU/l	CRP	1.2 mg/dl
RBC	279×10^4 / μ l	GPT	38.0 IU/l	IgG	2,756 mg/dl
Hb	8.3 g/dl	ChE	3.8 IU/l	IgA	906 mg/dl
Ht	24.9 %	BUN	28.2 mg/dl	IgM	175 mg/dl
MCV	89.3 fl	Cr	1.3 mg/dl	RF	(-)
MCH	29.9 pg	Na	142 mEq/l	HBsAg	(-)
MCHC	33.5 %	K	3.6 mEq/l	HCV Ab	(-)
Plt.	3.6×10^4 / μ l	Cl	110 mEq/l	D-Coombs	(-)
Ret.	2.3 %	FBS	87 mg/dl	I-Coombs	(-)
Coagulation		Fe	29 μ g/dl	Haptoglobin	69 mg/dl
PT	53 %	TIBC	138 μ g/dl	sIL2-R	3,960 U/ml
APTT	61.1 sec	Ferritin	172 μ g/dl	Stool occult blood	(+)
Fib	211 mg/dl				
AT-III	68 %				
FDP	2.2 μ g/ml				

時CT像では縦隔リンパ節腫大, 肝脾腫および腹部リンパ節腫大を認めた. 骨髓穿刺はdry tapであったため骨髓生検を施行した. HE染色で紡錘型の肥満細胞と思われる細胞を多数認め, c-kit免疫染色でそれらは陽性であった(図1a, b). 肝生検HE染色では明らかではなかったがKIT染色で陽性細胞が散在しており肥満細胞と思われた(図1c, d). 図には示さないが十二指腸, 結腸の生検でも肥満細胞と思われる細胞を多数認めた. 以上より色素性蕁麻疹より進展したSMCと診断し, KITのcodon 816を含むexon 17 (codon 756-954)をPCRで増幅しオートシーケンサーによるdirect sequenceを行った. その結果, 末梢血およびそのCD3 陽性, 陰性分画, 肝組織全てにおいて上記領域の変異を認めなかった.

臨床経過

2007年1月よりクラドリビン(4mg/body, day 1~3), プレドニゾロン(30mg/dody day 1~7)の投与をおこなった. これにより肝脾腫のわずかな縮小をみたが, その後 長期に白血球, 血

小板数減少が遷延した. 文書によるインフォームドコンセントが得られたため2月よりイマチニブ(300mg/day)の投与を開始した. 約2カ月後の4月にHb 11.5g/dl, Plt 9.5×10^4 / μ lと血球系の増加をみた. その後イマチニブの投与を中止しても血球数は維持され, またCTで脾腫の改善を認め2008年3月現在外来で経過観察中であるが経過良好である(図2). 骨髓像ではイマチニブ投与後kit陽性細胞が明らかに減少した(図1e).

考 察

本疾患は増加した肥満細胞が臓器に浸潤し血球減少や肝機能低下を起こす. また各種肥満細胞より放出されるchemical mediatorが消化管出血, 蕁麻疹などの原因となる^{4,5)}. 治療はヒスタミンブロッカーや抗腫瘍薬投与などが行われるが, 最近イマチニブの有効例も報告されてきている. この疾患はkit遺伝子の変異により, ligandであるstem cell factor (SCF) 非依存性にkit蛋白を発現する造血系細胞においてシグナルが入り

図 1

- a: 骨髄 200× HE 像. 紡錘型の肥満細胞と思われる細胞を多数認めた.
 b: 骨髄 200× c-kit 免疫染色像. 陽性細胞を多数認めた.
 c: 肝臓 200× HE 像, 明らかな異常所見は認めなかった.
 d: 肝臓 200× c-kit 免疫染色像. 陽性細胞が散在しており肥満細胞と思われた.
 e: 骨髄 200× c-kit 免疫染色像 (イマチニブ投与後). b と比較し著明に陽性細胞が減少していた.

図 2. 臨床経過

続けるものと考えられている¹⁾。Kit蛋白を発現する主たる造血系の細胞は造血前駆細胞と肥満細胞である。前者はシグナルが入る事により分化するが分化後はkit蛋白の発現が消えるので、実際の造血系への影響は少ないと思われる。後者は成熟細胞であるがシグナルが入ることで、増殖する性質がある。実際、肥満細胞をSCF存在下で培養すると成熟細胞であるのにも関わらず細胞数は増加する⁶⁾。上記病態により、全血球系にkitの遺伝子異常が存在するにも関わらず肥満細胞の増生が疾患の主体となると思われる。今回我々が行った方法はダイレクトシーケンスであり感度の問題で偽陰性となっている可能性も否定できない。codon 816 変異があればイマチニブの効果は期待できないことがあらかじめ分かるので、その場合はImatinib投与は推奨できない⁵⁾。全身性肥満細胞増多症の症例では今後kitのse-

quenceが望ましいと思われた。

文 献

- 1) Garcia-Montero A, et al: KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on mastocytosis in a series of 113 patients. *Blood* 108: 2366-2372, 2006.
- 2) Akin C, et al: A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 103: 3222-3225, 2004.
- 3) Kirshenbaum A, et al: Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type mutated c-kit. *Exp Hematol* 31: 686-692, 2003.
- 4) Valent P, et al: Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 25: 603-625, 2001.
- 5) Valent P, et al: Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymph* 46: 35-48, 2005.
- 6) Shiohara M, et al: Regulation of mast cell development. *Chem Immunol Allergy* 87: 1-21, 2005.