凝固異常・消化器症状を呈したsystemic mastocytosis

福島県立医科大学内科学第一講座

小川 一英 阿久津和子 七島 晶子 池田 和彦 野地 秀義
眞下由美子 高橋 裕志 石橋 敏幸 竹石 恭知

同 病理学第一講座

橋本 優子

概要 症例は42歳、男性。腹痛、大量の下痢の後、ショック状態となり入院。入院時PT10%, APTT 180秒以上で著明な出血症状を認めた。臨床症状、凝固異常は翌日には自然に回復傾向を示したが、その後1年に渡り腹痛、下痢、凝固異常を発作的に繰り返した。診断に苦慮したが、血漿トリプターゼが198 µg/lと異常高値、骨髓検査にてc-kit陽性、CD2陽性の肥満細胞の集簇を認め、全身性肥満細胞症systemic mastocytosisと診断した。凝固異常、消化器症状は、肥満細胞からのヘパリンやセロトニンなどのメディエーターによる可能性が考えられた。

〔日内会誌 98:141~143, 2009〕

Key words : systemic mastocytosis, 肥満細胞, 凝固異常

症 例

患者：42歳、男性。主訴：腹痛、下痢。既往歴：20歳時バイク事故で摘脾。35歳頃から腹痛、動悸後に下痢とともに四肢の脱力を自覚する発作が時々見られていた。家族歴：特記すべきことなし。現病歴：2004年11月中旬0時30分頃、突然、動悸、腹痛が出現し大量の下痢の後意識消失。倒れているのを家人に発見されA病院に搬送された。搬送時血圧触知不能であったが、補液、カテコールアミンで血圧80 mmHg台に改善した。低カリウム血症（K 2.4 mEq/l）を認めたため、当初周期性四肢麻痺が疑われ同院神経内科に入院となった。入院時血液検査でPT 10%, APTT 180秒以上と著しい凝固異常が見られたが、約12時間後の検査でPT 33%, APTT 88.6

秒と自然に改善傾向を示した。しかし、採血部位や中心静脈穿刺部位からの出血や鼻出血が続くHbが5 g/dl台まで低下したため濃厚赤血球輸血を行った。第4病日には凝固検査は正常化し、全身状態も改善したため、第13病日に同院を退院。凝固異常精査目的に12月下旬当科紹介となった。初診時現症：身長173.1 cm、体重62.2 kg、体温36.8℃、血圧110/70 mmHg、脈拍60/分、胸・腹部：異常所見なし、浮腫なし、表在リンパ節触知せず、神経学的異常所見なし、皮疹なし。初診時検査所見：WBC 9,700/µl、Hb 12.8 g/dl、PT 122.2%, APTT 32.4秒と正常。その他の止血・凝固系検査、生化学的検査も異常を認めなかった。臨床症状、検査所見などからカルチノイド症候群、ポルフィリン症、WDHA (watery

〔第184回東北地方会（2008/02/16）推薦〕〔受稿2008/08/05、採用2008/08/05〕

Systemic mastocytosis with coagulation abnormalities and gastrointestinal symptoms.

Kazuei Ogawa¹⁾, Akiko Shichishima¹⁾, Kazuhiko Ikeda¹⁾, Hideyoshi Noji¹⁾, Toshiyuki Ishibashi¹⁾, Yuko Hashimoto²⁾ and Yasuchika Takeishi¹⁾ : ¹⁾The First Departments of Internal Medicine and ²⁾Pathology, Fukushima Medical University, Fukushima.

図. 造血細胞巢内に、比較的豊かな淡明な胞体を有する肥満細胞の集簇が散見される (HE 染色). 多稜形から類円形肥満細胞に加え、紡錘形細胞も認められる. これらの細胞は c-kit 陽性, CD2 陽性を示し, Giemsa 染色で胞体内好塩基性顆粒が観察される.

diarrhea, hypokalemia and achlorhydria) 症候群などを疑ったが, セロトニン値, 尿 δ ALA (δ -aminolevulinic acid), コプロボルフィン, VIP (vasoactive intestinal peptide) 値は, すべて正常であり, 消化管内視鏡検査, 腹部CT検査, PET 検査でも異常所見は認められなかった. また, 甲状腺, 副腎機能も正常であった.

臨床経過

本症例は, 診断確定まで約1年を要したが, その間, 7回同様の発作を繰り返し, 救急外来を受診した. 程度の差はあるものの, いずれの発作も突然の下腹部痛と大量の水様性下痢がみられ, 共通する検査所見として, PT, APTT延長などの凝固異常, 低カリウム血症がみられた. 腹痛, 下痢などの症状は, 救急外来到着後間もなく消失し, 凝固異常も翌日には正常化していた. 診断の糸口がつかめないまま, 発作を繰り返すことになったが, 発作時の様子を詳しく聴取すると, 発作時はケミカルメディエーターに

よることを思わせる指先などの痒み, 顔面紅潮を必ず伴うことが判明した. 皮疹は経過を通して認められなかったが, 肥満細胞による疾患を疑い, 血漿トリプターゼを測定したところ, $198 \mu\text{g/l}$ ($2.1 \sim 9.0 \mu\text{g/l}$) と著しい高値であることが判明した. さらに, 骨髓穿刺検査で図に示すように著しい肥満細胞の集簇がみられ, その部位に一致してc-kit, CD2が陽性を示したため, 全身性肥満細胞症systemic mastocytosis, SMと確定診断した.

考 察

肥満細胞が1つ以上の臓器において異常増殖, 蓄積する疾患を肥満細胞症と呼び, 皮膚に局限するもの以外の病型を, 全身性肥満細胞症(SM)という. 本症例は肥満細胞の集簇が骨髓においてのみ確認されていることから, 診断基準および臨床経過より全身性慢性肥満細胞症indolent systemic mastocytosis (ISM) の亜型であるisolated bone marrow mastocytosisに相当するもの

と思われる^{1,2)}。SMでは、一般に肥満細胞の臓器浸潤による症状と、肥満細胞からのメディエーター放出による症状を呈するとされる³⁾。しかし本症例は、発作時の主な症状、所見が腹痛、凝固異常などメディエーターによる症状としては典型的ではなく、さらにほとんどのISMで認めるとされる皮膚症状を欠き⁴⁾、病変が骨髄に局限していたため診断に苦慮した。本症例での著しい凝固異常はその異常が常に一過性であったことより肥満細胞から放出されたヘパリン様物質によって引き起こされた可能性が考えられた^{3,5)}。また、低血圧、腹痛や下痢は、肥満細胞から放出されたヒスタミン、ロイコトリエン、セロトニンなどによって引き起こされた可能性がある³⁾。診断にはトリプターゼ測定や骨髄検査が有用であるが¹⁻³⁾骨髄の病巣が局在している場合があり、一度の骨髄検査では十分に診断できないこともあるため、トリプターゼが高値である場合は、繰り返し骨髄検査を行うべきである⁶⁾。本症例でも、三度骨髄穿刺検査を施行したが病変が比較的広く認められたのは一度のみであった。本症例では初回発作時の出血症状が顕著であったため、凝固異常の存在が確認されたが、出血症状がなくてもヘパリン血症による凝固異常は程度の差はあれ、多くの症例で存在すると思われる。留意する必要があると思われる。本症例は現在、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制剤な

どの投与で発作の程度が減り、発作時の症状も軽減している。ISMは一般に予後良好とされるが⁷⁾、本症例では発作時の凝固異常が生命を脅かす可能性もあり、出血症状を繰り返す場合は、今後、ステロイド剤や肥満細胞を減少させる治療^{3,7,8)}も検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Jaffe WS, et al: World health organization classification of tumors: Pathology and genetics, tumor of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2001, 292-302.
- 2) Valent P, et al: Diagnostic criteria and classification of mastocytosis. A consensus proposal. *Leuk Res* 25: 603-625, 2001.
- 3) Valent P, et al: Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis. State of the art. *Br J Haematol* 122: 695-717, 2003.
- 4) Metcalfe DD: Classification and diagnosis of mastocytosis: current status. *J Invest Dermatol* 96: 2S-4S, 1991.
- 5) Hansen U, et al: Shock and coagulation disorders in systemic mastocytosis. *Dtsch Med Wochenschr* 119: 1231-1234, 1994.
- 6) Pardanani A: Systemic mastocytosis: bone marrow pathology, classification, and current therapies. *Acta Haematol* 114: 41-51, 2005.
- 7) Florian S, et al: Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesion, and recurrent severe anaphylactoid episodes. *Int Arch Allergy Immunol* 136: 273-280, 2005.
- 8) Pardanani A, et al: Imatinib for systemic mast-cell disease. *Lancet* 362: 535-537, 2003.