肝に著明な鉄沈着を示したmyelodysplastic syndromeの1例

東京大学医学部第三内科 石川 隆◇ 小林幸夫, 宮園浩平 大西 真
油谷浩幸 森山貴志 井廻道夫 高久史磨
東京大学医学部病理学教室 青山 弘

概要 症例は41才, 男性. 主訴, 皮下出血. 血液検査にて赤血球379万/mm³, 白血球数4700/mm³, 血色素11.5g/dl, 血小板4.4万/mm³. 骨髄穿刺では, 有核細胞数28.4万/mm³, 骨髄芽球5.6%, 赤芽球系の過形成を伴い, myelodysplastic syndromeの一群であるrefractory anemia with excess of blasts (RAEB)と診断された. ⁵⁹Feを用いたferrokineticsにて体外計測で肝に著明な鉄の取り込みを認めた. 腹腔鏡・肝生検を施行したところ, 肝に結節形成はなく組織学的にも小葉構造は正常であつた. しかし, 鉄染色にて肝の実質細胞に鉄の高度な沈着が認められた. 本例は輸血歴もなく, RAEBに伴う代謝異常に伴うhemosiderosisと考えられた.

[日内会誌75: 1438~1442, 1986]

症 例

症例: 41才, 男性, 会社員.

主訴: 皮下出血.

家族歴: 肝疾患なし. 血液疾患なし.

既往歴: 24才で虫垂炎手術. 輸血歴なし. 飲酒歴なし.

現病歴: 生来健康であつた. 昭和58年4月右前腕屈側に皮下出血出現. 近医にて血液検査施行. 血小板3.5万と言われる. しかしその後, 自覚症状もなく皮下出血の出現もなかつたので放置していた.

昭和59年5月会社の検診にて, 血小板減少を指摘され, 同年7月精査のため入院.

入院時現症: 164cm, 54kg, 体温36.1℃, 血圧112/60mmHg, 脈拍72/分整. 顔面・体幹部・四肢に軽度の色素沈着あり. 眼結膜に貧血および黄疸なし. 表在リンパ節触知せず. 胸部聴打診上異常なし. 腹部でも肝・脾共に触知せず. 下腿浮腫・

皮下出血なし. 神経学的に異常なし.

胸部X線像: CTR 42.9%. ECG; 異常なし.

入院時検査所見: 血液検査では(表1), 軽度の貧血と血小板減少を認め, GOT・GPTは正常範囲, コリンエステラーゼは低値を示した. 血清鉄, TIBC, フェリチンは正常範囲であつた.

骨髄穿刺にて(表2, 図1)有核細胞数は28.4万, 赤芽球系の過形成と巨赤芽球様変化を伴っていた. 顆粒球系は低形成で骨髄芽球を5.6%認めた. 巨核球は増加していたが, ほとんどがmicro megakaryocyteであり, 核は分葉傾向が著しかつた. 末梢血および骨髄所見からmyelodysplastic syndromeと診断された. また骨髄穿刺時の染色体分析では, 本例は高度の異常を伴っており, 45, XY, -18, 1P-, 20q-の複合転座またこの他染色体数は44本, 43本の異常も認められた.

入院後経過: 腹部超音波検査では肝・脾共に腫大なく, 心エコー検査でも異常を認めなかつ

[昭和60年8月16日受稿] 本論文の要旨は, 第182回日本消化器病学会関東甲信越地方会(昭和59年12月15日)において発表した.

A case of hemosiderosis of the liver in myelodysplastic syndrome

Takashi ISHIKAWA, Hiromu AOYAMA*, Yukio KOBAYASHI, Kohei MIYAZONO, Shin OONISHI, Hiroyuki ABURATANI, Takashi MORIYAMA, Michio IMAWARI and Fumimaro TAKAKU, The Third Department of Internal Medicine and *Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

表 1. 入院時検査所見

WBC	4700 /mm ³	CH ₅₀	19.8 U/ml
Seg	40.0 %	IgG	798 mg/dl
Eos	5.0	IgM	137 mg/dl
Mon	3.0	IgA	235 mg/dl
Ly	52.0	TP	5.9 g/dl
RBC	379×10 ⁴ /mm ³	Alb	4.2 g/dl
Hb	11.5 g/dl	ChE	351 U/l
Ht	36.1 %	BUN	13 mg/dl
Plt	4.4×10 ⁴ /mm ³	Cr	0.7 mg/dl
Prothrombin	12.3 sec	LDH	198 U/l
Time	(88.9 %)	GOT	6 KU
HBsAg	(-)	GPT	3 KU
HBsAb	(-)	ALP	3.0 KAU
CRP	(-)	γ-GTP	12 U
RA	(-)	T. Bil	0.4 mg/dl
Coombs Test		D. Bil	0.2 mg/dl
direct	(-)	Chol	144 mg/dl
indirect	(-)	TTT	1.1 U
Anti Nuclear	(-)	ZTT	5.0 U
Antibody		Fe	157 μg/dl
Immune Complex		TIBC	206 μg/dl
(C _{1q} binding assay)		UIBC	49 μg/dl
(-)		Ferritin	220 mg/dl
		Cu	159 μg/dl
		ICG _{R15}	3.8 %

た。⁵⁹Feを用いたferrokineticsを施行したところ、骨髄への取り込みが低下し肝臓への取り込みが著増していた(図2)。

血漿鉄消失速度(PID T1/2)は78分(正常60~120分)、血漿鉄交代率(PIT)1.17mg/kg/d(正常0.4~0.45mg/kg/d)、赤血球鉄利用率(RCIU)67.4%(10日目で最高値)、赤血球鉄交代率(RCIT)0.788mg/kg/dであった。

肝の実質性障害の存在も否定できないため腹腔鏡・肝生検を施行した。肝表面はほぼ平滑であったが全体に褐色調が強く、一部に線維化と思われる白色紋理を認めた。生検時、手ごたえは極めて軟であった。

退院後、外来通院し無症状であったが、昭和60年5月頃より急速に貧血が進行し、現在輸血による対症療法を行なっている。

肝生検組織所見(図3,4): 小葉構築は保たれており、炎症性細胞浸潤も認めなかった。銀染色にても線維化はほとんどなかった。鉄染色を行なったところ、肝組織全体に著明な鉄沈着を認め

表 2. 骨髄所見

N.C.C			28.4×10 ⁴ /mm ³
MGK			380×3
G/E			0.44
Mbl			5.6
Prom			0.4
N	Myel	2.4	
	Metamyel	3.2	
	Stab	3.2	
	Seg	3.6	
E	Myel	1.6	
	Metamyel	0.4	
	Stab	0	
	Seg	0.4	
Bas			0
Mon			1.2
Monocytoid			1.6
Lymph			22.0
Plasma cell			4.4
Mast cell			0
Ret. cell			0
Megakaryocyte			1.2
Proerythrobl			0.8
Normoblast			
B			1.6
P			34.8
O			11.2

た。鉄沈着はグリソン鞘周囲に強く、Kupffer細胞よりむしろ実質肝細胞の細胞質中に著明な沈着を示した。

考 案

本例は、骨髄および末梢血所見よりmyelodysplastic syndrome (MDS) の1例と考えられた。myelodysplastic syndromeは、1~3血球系の血球減少症、2血球系以上にみられる形態異常、正常~過形成の骨髄を特徴とする。本症候群は、preleukemia 前白血病あるいはhemopoietic dysplasiaとも総称されてきたが、骨髄幹細胞の異常に基づく疾患と考えられている。1982年、FAB (French-American-British) グループはMyelodysplastic syndromeの診断基準を作り、骨髄における幼若芽球の数などをもとにさらに5群

図1. (1) 骨髄中にみられた幼若芽球(左)と巨核球様変化を示した赤芽球(右).
(2) 骨髄中の小型の巨核球. (3) 骨髄中にみられた三核の赤芽球

図2. ⁵⁹Feを用いた体外計測

に分類している²⁾。本例は、幼若芽球が骨髄で5～20%、末梢血で5%以下であり、refractory anemia with excess of blasts (RAEB) の一群に属すると考えられる。RAEBをはじめとして、myelodysplastic syndromeではしばしば染色体異常がみられる³⁾が、本例にみられた著明な染色体異常も本症の病因に関与していることが示唆された。

また、本例では肝に著明な鉄沈着を認めたが、輸血歴・飲酒歴共になく、またhemochromatosis

図3. 肝生検組織所見。小葉構造に乱れはなく、線維化もほとんど認められない (HE, ×60)。

にみられるような肝硬変は組織所見上認められなかった。一般に輸血や溶血などによるhemosiderosisの際は、赤血球の崩壊により鉄がKupffer細胞へ取り込まれ、組織所見上Kupffer細胞への鉄の集積が著明である⁴⁾が、本例ではむしろ肝実質細胞への取り込みが著明であつた。myelodysplastic syndromeにおける肝臓の組織所見についての報告はこれまでほとんどみられないが、MDSの診断

図4. 肝組織鉄染色標本, 肝細胞に著明な鉄沈着を認める(鉄染色, $\times 600$).

基準が作られる以前に, Bothwellら⁹⁾が肝に鉄沈着を伴った31例のrefractory anemiaの患者について分析している。そのほとんどが輸血を伴っていたが, 26例に肝硬変を, 4例に肝の線維化をみたと報告している。しかし, 本例のように輸血をしない初期の段階で組織学的検討を行なった報告はないと考えられる。

MDSにおける鉄回転異常について, Cazzolaら⁶⁾は, MDSとして診断された43例(うちRAEB 17例)を⁵⁹Feを用いて分析している。その結果, RAEB群では骨髓鉄交代率は正常かやや正常を上回る程度であり, 無効造血率は軽度上昇を示したのみであつたとしている。この観察から, RAEBでは貧血の成因として無効造血よりむしろ赤芽球系の低形成(hypoproliferation)が主要因ではないかと結論している。Hastら⁷⁾もRAEBを含む18例のMDS症例の鉄回転を分析し, やはりRAEBにみられる鉄回転の異常は原発性後天性鉄芽球貧血(primary acquired sideroblastic anemia)にみられるような無効造血ではないと報告している。

本邦でも小峰ら⁸⁾は, RAEBとその近縁疾患患者27例(うちRAEB 14例)において⁵⁹Feを用いたFerrokineticsを施行し, RAEB 9例において体外計測を施行している。その結果, 彼らはこれらの血液疾患における鉄回転のパターンを大きく三つに分類している。

①低形成型: 純赤血球産生量の低下を示す低形成パターンで, 骨髓への集積の著減と同時に肝への移行が目立つ型。

②無効造血型: 骨髓に十分に鉄が取り込まれているにもかかわらず, 早期に末梢血へ移行せず, 低下が遷延し, 遅れて脾への取り込み増加が伴う型。

③混合型: ①, ②の二者の特徴をあわせもつ型。

本例にみられた体外計測パターンは①の型であり, 骨髓への鉄の取り込みが低下している一方, 肝へは著明な取り込みがみられ, 組織学的にも hemosiderosisの所見が認められた。前白血病やRAEBにおいては, 骨髓中に赤芽球があるにもかかわらずCFU-Eは著減しており, また末梢血のBFU-Eも欠如ないし著減すると報告されている^{9)~11)}。このように, RAEBにおける貧血の機序として無効造血のみでなく, 赤芽球系幹細胞の質的な異常が示唆されているが, 本例においてみられた肝の著明な鉄沈着もこのような機序による二次的な沈着が考えられた。しかし, 本例では肝への鉄沈着が顕著でむしろ本態性hemosiderosisとの, 鑑別が重要である。一般に本態性hemosiderosisにおいては腸粘膜における鉄吸収の調節障害により, 鉄顆粒は胆管周囲, 次いで小葉周囲の肝細胞への沈着を示すと言われる。一方, hemosiderosisは門脈経由でなく血流中のトランスフェリンの鉄飽和度が高いことから, 肝細胞に鉄沈着を示す¹²⁾。一般に肝細胞にはトランスフェリン結合鉄およびハプトグロビン・血色素結合体より鉄が受渡され, Kupffer細胞は主に赤血球の崩壊によつて鉄を得る。その意味で本例は肝細胞への鉄の沈着が著明である点から, RAEBによる二次性の鉄沈着以外に肝細胞への鉄の取り込み亢進という一次的な肝細胞の鉄代謝異常の存在する可能性も考えられた。

結 語

本例は, 血小板減少を主徴としたrefractory anemia with excess of blasts (RAEB) の41才の男性で, 肝生検にて肝の著明なhemosiderosisがみ

られた。RAEBに伴う鉄代謝異常の関与が考えられた。

謝辞 Ferrokinticsを施行していただいた三井記念病院RIセンターに深謝いたします。

文 献

- 1) Bessis M and Brecher G: Hemopoietic dysplasias (Preleukemia states). *Blood Cells* 17: 1, 1976.
- 2) Bennett JM, et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Brit J Haematol* 51: 189, 1982.
- 3) 鎌田七男: 染色体, 前白血病状態. 内野治人, 高久史麿 編. 医歯薬出版, 東京, 1984, p30.
- 4) Popper H and Schaffner F: Liver: Structure and function. The Blakiston Division, McGraw-Hill Book Company, Inc, New York, 1957, p533.
- 5) Bothwell TH and Charlton RW: Hemochromatosis. Schiff L and Schiff ER ed, Diseases of the Liver. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1982, p1029.
- 6) Cazzola M, et al: Quantitative evaluation of erythropoietic activity in dysmyelopoietic syndromes. *Brit J Haematol* 50: 55, 1982.
- 7) Hast R: Studies on human preleukemia. IV. Clinical and prognostic significance of sideroblasts in aregenerative anaemia with hypercellular bone marrow. *Scand J Haematol* 21: 396, 1978.
- 8) 小峰光博, 他: 鉄回転, 前白血病状態. 内野治人, 高久史麿 編. 医歯薬出版, 東京, 1984, p48.
- 9) Koeffler HP, et al: Erythropoiesis in preleukemia. *Blood* 51: 1013, 1978.
- 10) Senn JS, et al: Peripheral blood blasts cell progenitors in human preleukemia. *Blood* 59: 106, 1982.
- 11) Chui DH, et al: Abnormal erythroid progenitor cells in human preleukemia. *Blood* 60: 362, 1982.
- 12) 刈米重夫: 肝胆脾 10: 871, 1985.