

大量 $\gamma$ グロブリン療法にて血小板増加が得られ安全に手術が施行された

## MDSの1例

田端 理英<sup>1)</sup> 田端 千春<sup>2)</sup> 小林 光<sup>3)</sup> 大森公之助<sup>1)</sup> 古家 泉<sup>4)</sup>  
 村山 美香<sup>4)</sup> 谷後 美鈴<sup>4)</sup> 大谷 敦子<sup>4)</sup> 永井 朝子<sup>1)</sup>

今回われわれは大量 $\gamma$ グロブリン療法 (IVIG) にて血小板増加が得られ、大量出血が予想される大腿骨頸部内側骨折に対する人工骨頭置換術が少量の出血のみで施行された高齢者骨髄異形成症候群 (MDS) を経験した。本例はMDSのうち不応性貧血 (RA) に合致するが、PAIgG が著明高値を示しており、初回治療時にステロイドおよび免疫抑制剤に対する良好な血小板増加反応がみられていた。また直接クームス試験 (DAT) は陰性ながら、この免疫抑制療法により初診時に認められた高度の貧血も改善がみられ、本症例においては貧血および血小板減少の原因として、分化異常に加えて自己免疫機序の関与が示唆された。ただ、術後1週間に健側下肢に深部静脈血栓症 (DVT) が発生し、これにIVIGが関与した可能性が否定できない。MDSにおける自己免疫性血小板減少症にIVIG療法は有用であると思われるが、DVTのリスクのある患者には慎重投与が必要である。

キーワード：大量 $\gamma$ グロブリン静注療法、骨髄異形成症候群

## はじめに

大量 $\gamma$ グロブリン静注療法 (IVIG) は、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) の手術や出産などの際に、急速に血小板を上昇させる目的にて広く施行され、その有用性が知られている。今回われわれは、低形成性骨髄で巨核球の減少を伴うものの、PAIgG が著明高値を呈し、初発時の著明な血小板減少に対して免疫抑制療法が有効であった骨髄異形成症候群 (MDS) の高齢者において、血小板著減の再発時に、大腿骨頸部内側骨折に対する人工骨頭置換術を、術前のIVIG施行により速やかかつ安定した血小板増加が得られ、大量出血することなく安全に施行できた症例を経験した。

## 症 例

79歳女性。

【主 訴】 労作時呼吸困難、紫斑。

【既往歴】 72歳より糖尿病にて近医でインスリン治療中。

【現病歴】 平成17年9月他院にて血小板 (PLT) 減少 (0.9万) のため入院治療を受けていた (詳細不明) が、

退院後放置。平成18年3月初旬より歩行時息切れ、紫斑が出現し、近医より貧血、PLT減少のため紹介され入院となった。

【入院時検査所見】 入院時検査所見をTable 1に示す。著明な貧血と血小板減少を認めるが、白血球数および分画には異常を認めなかった。また網状赤血球増加とPAIgG著増を認めた。直接クームス試験 (DAT) は陰性であった。D-DおよびLDHの若干の上昇以外には凝固系や生化学検査において異常を認めず、免疫グロブリン、甲状腺機能も正常であった。尿素呼気試験にてヘリコバクターピロリ感染が確認された。腸骨骨髄穿刺による骨髄所見では、クロット標本にて造血細胞域が20~30%の低形成骨髄で脂肪が増加し、その造血細胞域において、腫瘍細胞の増加は認められなかった (Fig. 1A)。巨核球はカウント上0であったがスメアでは数個/枚みられ、芽球の増加はなく、3血球系統に異型が認められた (Fig. 1B~E)。染色体は正常核型であった。

【経 過】 骨髄穿刺にてMDS-RAと診断し、著明なPLT減少についてはPAIgG著明高値であり、自己免疫機序の関与を考え、ステロイド (プレドニゾロン [PSL] 30mg/日) 投与を行ったところPLT上昇反応がみられ

1) 兵庫県立塚口病院内科

2) 兵庫医科大学内科学・呼吸器RCU科

3) 小野市立小野市民病院整形外科

4) 兵庫県立塚口病院検査・放射線部

〔受付日：2008年7月14日、受理日：2009年3月27日〕

Table 1 Laboratory findings at admission

WBC	5,500 / $\mu$ l	GOT	20 IU/l	IgG	931 mg/dl
Seg	79.0 %	GPT	12 IU/l	IgA	304 mg/dl
Lym	16.0 %	ALP	273 IU/l	IgM	59 mg/dl
RBC	$190 \times 10^4$ / $\mu$ l	$\gamma$ GTP	14 IU/l	C3	91 mg/dl
Hb	5.3 g/dl	LDH	333 IU/l	C4	13 mg/dl
Ret	6.8 %	TC	158 mg/dl	ANA	< 40
Plt	$0.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	TG	171 mg/dl	CH50	54.0 U/ml
PAIgG	949.5 ng/ $10^7$ PLT	BUN	20.6 mg/dl	Urease test	3.4 %
PT	86 %	UA	3.5 mg/dl	Vitamin B <sub>12</sub>	380 pg/ml
APTT	21 sec	Cr	0.65 mg/dl	Haptoglobin	27.4 mg/dl
Fib	223 mg/dl	TP	6.3 g/dl	DAT	(-)
D-D	6.31 $\mu$ g/ml	Alb	3.8 g/dl	F-T4	0.83 ng/ml
Fe	67 $\mu$ g/dl	CRP	0 mg/dl	TSH	0.79 $\mu$ IU/ml
UIBC	314 $\mu$ g/dl	HbA <sub>1c</sub>	7.6 %		

たが、5~6万台にとどまった。ピロリ菌が陽性であったので、除菌を行うとともに、高齢であること、糖尿病でインスリン療法中であることより、すみやかなステロイド減量がのぞましいため、アザチオプリン(AZ) 50mg/日の併用を行ったところ、著明なPLT上昇が得られ、PSLの減量が可能であった (Fig. 2A)。

外来にてAZを中止するとともにPSLを漸減したが、PLT値は13~14万と安定し、PSL2mg/日で維持していたところ、初回入院より1年4カ月後に突然点状出血をきたすようになり、平成19年7月PLT0.2万と著減したため再入院となった。再入院時の検査結果をTable 2に示す。著明なPLT減少とPAIgG高値を認めるが、貧血は軽度であった。入院時出血症状が著明なため、PC輸血を行うとともに、PSL2mg/日から30mg/日へ増量した。

入院以降PC輸血後2~3日でPLT値が輸血前値まで減少するという一時的効果しかなく、またPSL30mg/日への増量およびAZ50mg/日の併用投与により徐々にPLT3~4万まで上昇したが、さらなる増加が得られなかったため、追加の免疫抑制療法を検討していた第21入院病日、転倒して左大腿骨頸部内側骨折を認めた。完全転位型 (Garden IV) の骨折で骨接合術が困難なため、人工骨頭置換術が必要となった。高齢者の骨折による安静臥床時の筋肉萎縮、活動性低下や認知症を予防し、術後の良好な機能回復および早期離床のために、可能な限り早期の手術が望ましいと考え受傷後8日に手術を施行した。術中の骨切り、髓腔のリーミング、術中骨折による大量出血の可能性もあり、またそれまでPC輸血後も安定したPLT値が維持できなかったため、急速かつ安定したPLT増加を期待して、手術時のPC輸血に加え術前のIVIgを行った。手術までに倫理委員会にはかかる時間的余裕がなかったが、倫理委員会委員長の許可および本人、家族のインフォームドコンセントを取得し、 $\gamma$ グロブリン400mg/kg/日を3日間投与したところ、投与前PLT4.4万から投与終了日の翌日

には10.3万へ上昇し、少量の出血にて安全に手術が施行できた (Fig. 2B)。

人工骨頭置換術後1週間に右 (健側) 大腿の浮腫を認めたため、下肢血管エコーを施行したところ、右膝窩静脈に6cmにわたる血栓を認めた。ウロキナーゼ18万単位/日の持続点滴を4日間、9万単位/日を3日間施行し、引き続きワーファリン投与を行ったところ、浮腫の改善が得られた。術後PSLを減量したが、PLTはさらに徐々に8~9万まで上昇し、退院となった。以後外来にてさらにPSLを漸減しつつ経過観察中である。

## 考 察

MDSには種々の免疫異常がみられ、polyclonalおよびmonoclonalな免疫グロブリン増加や赤血球自己抗体などが時に認められるが、DATは、MDSのうち特に低悪性度群であるRAおよびRARSにおいて、高悪性度群より高頻度にみられることが報告されている<sup>1)~3)</sup>。今回の症例においてはDAT陰性、抗核抗体陰性、免疫グロブリン正常で、貧血への自己免疫の関与を示唆する所見はなかった。しかし、初回入院時認められた著明な貧血が免疫抑制療法により改善したことから、貧血についても自己免疫性溶血の機序の可能性が示唆された<sup>4)</sup>。

本例では初診時に他の血球に比べ著明な血小板減少を認めた。PLTの単独減少をもたらすimmune thrombocytopenic purpura (ITP) では、血小板産生の障害ではなく破壊亢進のために末梢血PLT減少がもたらされると考えられ、通常骨髓巨核球は正常ないし増加している。本例では巨核球が減少しており、現在の厚生労働省のITP診断基準に合致しない。しかし、最近ITPの血小板寿命が以前考えられていたほど短縮せず、巨核球産生が低下している症例があると報告された<sup>5)6)</sup>。さらに桑名らにより提唱された、抗GPIIb/IIIa抗体や血漿TPOレベルをもとにした新しいITP診断基準には骨髓巨核球数は含まれていない<sup>7)</sup>。一方ITPは自己免疫

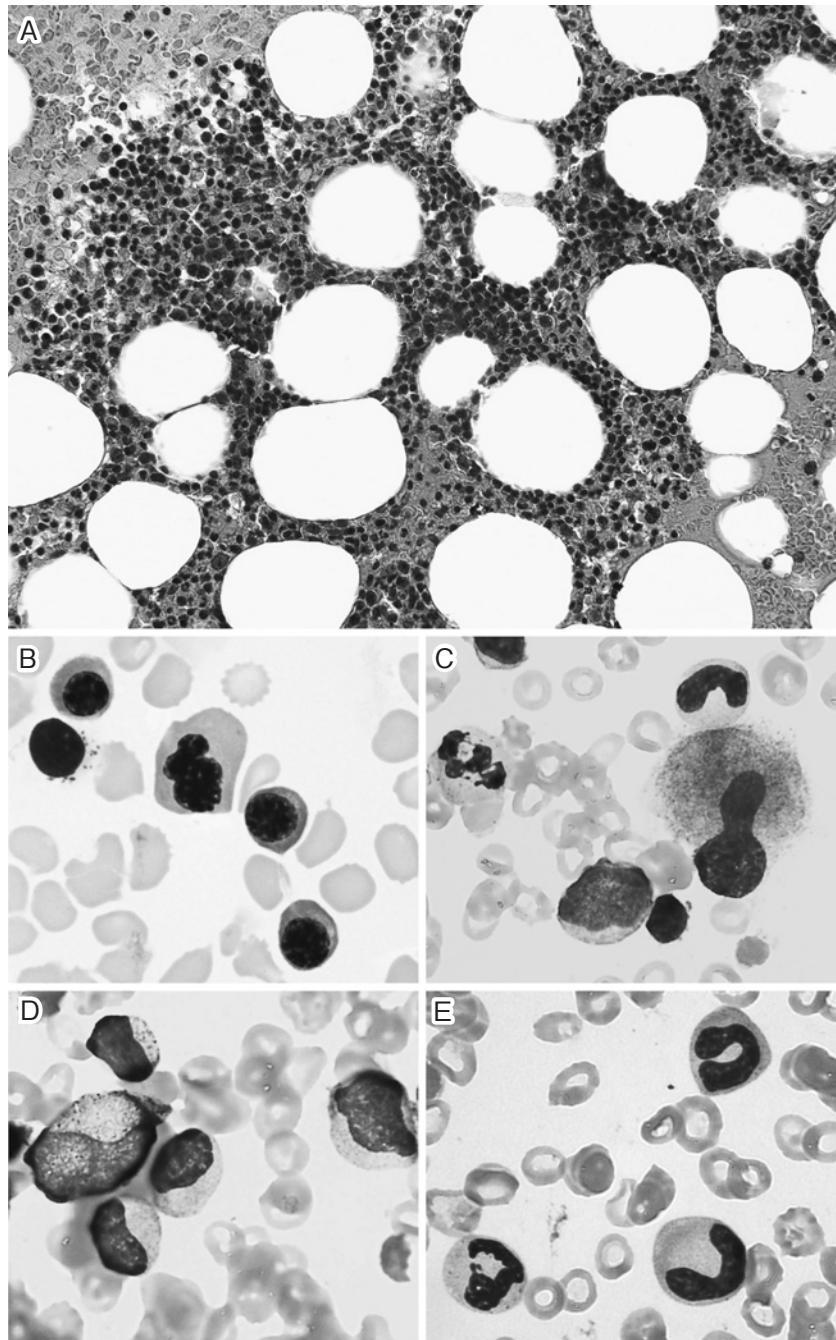


Fig. 1 Bone marrow aspiration revealed fatty marrow with reduced (20-30%) hemopoiesis in the clot section (A). The smear demonstrated hypocellular marrow (NCC  $4.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ ) with reduced megakaryocytes ( $0/\text{mm}^3$ ), containing 0.1% myeloblasts. The M/E ratio was 0.96. Megaloblastic changes were observed in erythroid cells (B), and megakaryocytes appeared smaller (C). Dysplasia, such as loss of granules, irregularly shaped nuclei, or large cells, were observed in myeloid cells (D, E). Chromosome analysis demonstrated normal karyotype.

性疾患, MDSはclonalな増殖性疾患で両者は全く異なる病態であるが, その鑑別の困難な症例もあり<sup>8)9)</sup>, またMDSとITPの合併例<sup>10)11)</sup>も報告され免疫抑制療法が有効であったとされている。

一方本症例の腸骨骨髓クロット所見は低形成であり, 高齢者の腸骨骨髓穿刺では脂肪髄化のために, 全体の

骨髓形成性を必ずしも反映していないとはいえ, 再生不良性貧血(AA)との鑑別が困難であった。しかし染色体異常はみられないものの, 3血球系統に明らかな異型を認め, MDS-RAと診断した。実際に低形成性MDSとAAには移行例もあるとされ, 両者の病態には類似点もみられる。特発性AAの大多数は, 自己免疫的な

Table 2 Laboratory findings at re-admission

WBC	5,800 / $\mu$ l	TBIL	0.4 mg/dl	ANA	$\times 40$
RBC	$367 \times 10^4$ / $\mu$ l	GOT	21 IU/l	anti-RNP Ab	$< 7.0$ U/ml
Hb	10.8 g/dl	GPT	11 IU/l	anti-SS-A/Ro Ab	$< 7.0$ U/ml
Plt	$0.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	204 IU/l	anti-SS-B/La Ab	$< 7.0$ U/ml
Fe	108 $\mu$ g/dl	LDH	312 IU/l	anti-TPO Ab	$< 0.3$ U/ml
UIBC	247 $\mu$ g/dl	$\gamma$ GTP	15 IU/l	anti-Tg Ab	$< 0.3$ U/ml
RF	3 U/ml	CPK	56 IU/l	TSH-R Ab	2.1 %
IgG	939 mg/dl	BUN	22.7 mg/dl	PAIgG	325 ng/ $10^7$ PLT
IgA	239 mg/dl	UA	3.6 mg/dl	PR3-ANCA	$< 10$ EU
IgM	62 mg/dl	CRE	0.71 mg/dl	MPO-ANCA	$< 10$ EU
C3	110 mg/dl	Na	135 mEq/l		
C4	14 mg/dl	K	4.0 mEq/l		
F-T3	1.38 pg/ml	ALB	4.0 g/dl		
F-T4	0.83 ng/ml	Ca	9.4 mg/dl		
TSH	0.79 $\mu$ IU/ml	CRP	0.1 mg/dl		

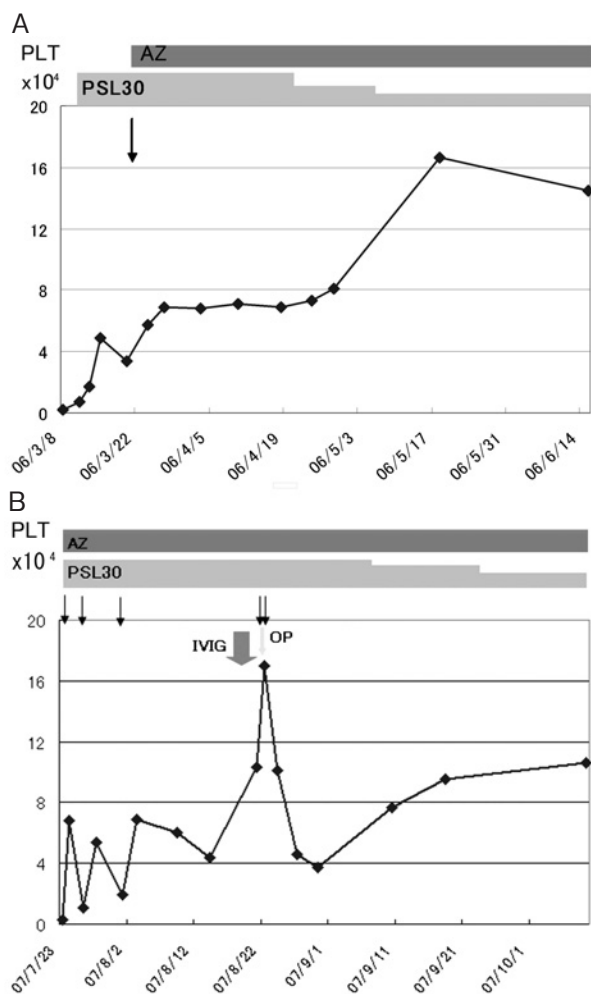


Fig. 2 Clinical course at the first admission (A) and re-admission (B). The arrow in Fig. 2A indicates the elimination of *Helicobacter pylori* by 60 mg/day lansoprazole, 1,500 mg/day amoxicillin, and 400 mg/day clarithromycin for seven days. Small black arrows indicate transfusion of 10 units of PC. Abbreviations: AZ, azathioprine; PSL, prednisolone; IVIG, high-dose intravenous gammaglobulin.

機序による造血幹細胞の傷害が原因と考えられており、治療には免疫抑制療法が有効であり、類似の性格をもつ低悪性度のMDSにも免疫抑制療法が有効な場合がある<sup>12)13)</sup>. AAおよびMDS-RA患者の一部には、微量の発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) にみられるPNH型血球が検出されることがあり、このような例ではシクロスポリン療法の有効性が高いことが知られている<sup>14)</sup>. またAAにおいてDRB1\*1501を有する患者についてはPNH型血球が増加していることが報告されている<sup>15)</sup>. 本例においてはすでに治療開始後のPLT上昇時ではあるが、高感度フローサイトメトリー法を用いたPNH型血球の検出法にて陰性であることが確認され、DRB1\*1501は検索を行えなかった. 一方本例にて抗DRS-1抗体および抗モエシン抗体はいずれも陽性であったが、抗DRS-1抗体や抗モエシン抗体陽性例ではPNH型血球陰性の場合でも免疫抑制療法への好反応を示すことが報告され<sup>16)17)</sup>, 免疫病態の独立したマーカーとなりうると考えられている.

大量 $\gamma$ グロブリン療法 (IVIg) は、ITPにおいて、出血の危険が高い場合や、出産、手術など急速に血小板増加が必要な場合に施行される. その作用機序は不明であるが、網内系食能の抑制、自己抗体の減少などが考えられている. MDSにおいては、前述のように自己免疫の関連が考えられており、本症例のように血小板減少および貧血が免疫抑制療法にて改善する症例では、IVIgが有効である場合が少なくないと思われる. ただ、効果は一過性であり、高価な治療であるため、その適応については十分に検討する必要がある.

本例では手術後1週間で下肢静脈血栓症をきたしたが、整形外科領域の手術における深部静脈血栓症 (DVT) リスク分類では、股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術が高リスクとされている. 本症例では、術前にDダイマーは正常値であり、肥満、喫煙歴、下

肢静脈瘤や静脈血栓の既往もなく、心エコー、腹部エコー、胸部CTなどでDVTリスクを高めるような感染症、心不全や他の内科的疾患を認めなかった。また受傷前は通常に歩行しており、受傷後は可能な限りの早期手術により長期臥床を避け、ギプス固定も行わなかった。しかし米国心臓協会の示すDVTの危険因子8項目中3項目(60歳以上、整形外科の大手術(股関節手術や膝の大手術)、骨盤・大腿骨・脛骨骨折)を満たしている。一方γグロブリンの大量投与の際には、血液粘度の上昇等により、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、DVT等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、血栓塞栓症の危険性の高い患者においては、適宜減量し、できるだけゆっくと投与することが望ましいとされている。本症例でもその点に留意してγグロブリンを長時間かけて投与し、また投与終了日からDVT発症まで10日の隔たりがあるが、DVTにIVIG療法が関与した可能性は完全には除外できない。MDSにおいて、血小板減少症に自己免疫性機序の関与が考えられ、特にステロイドなどの免疫抑制療法に反応良好な症例では、術前IVIG療法が速やかかつ安定した血小板増加に有用であると考えられるが、高齢者や長期臥床患者<sup>18)~20)</sup>、特に整形外科領域の大手術<sup>21)</sup>などDVTのリスクのある患者には、急速輸注による血液粘度の上昇を避けるなど慎重投与が必要である。さらにPLT低値のために抗血栓療法が躊躇され、本症例でも施行しなかったが、出血症状を観察しつつ、DVT予防ガイドラインに従って十分な血栓予防療法が必要と考えられ、今後さらに臨床的な検討が望まれる。

謝辞：筆者らは本例における、高感度フローサイトメトリー法を用いたPNH型血球の検出、抗DRS-1抗体および抗モエシン抗体発現をご検討いただいた、金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学(血液内科)中尾眞二教授、杉森尚美先生はじめ教室の先生方に、深謝申し上げます。

(尚、本論文の要旨は第56回総会日本輸血・細胞治療学会総会(2008年4月、福岡)に於けるポスター発表にて発表した)

## 文 献

- 1) Voulgarelis M, Giannouli S, Ritis K, et al: Myelodysplasia-associated autoimmunity: clinical and pathophysiologic concepts. *Eur J Clin Invest*, 34: 690—700, 2004.
- 2) Novaretti MC, Sopenete CR, Velloso ER, et al: Immunohematological findings in myelodysplastic syndrome. *Acta Haematol*, 105: 1—6, 2001.
- 3) Barcellini W, Zaninoni A, Imperiali FG, et al: Antierythroblast autoimmunity in early myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 92: 19—26, 2007.
- 4) Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, et al: Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol*, 91: 403—408, 1995.
- 5) McMillan R: The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol*, 44: S3—11, 2007.
- 6) Gernsheimer T: Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl*, 69: 3—8, 2008.
- 7) Kuwana M, Kurata Y, Fujimura K, et al: Preliminary laboratory based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. *J Thromb Haemost*, 4: 1936—1943, 2006.
- 8) Kuroda J, Kimura S, Kobayashi Y, et al: Unusual myelodysplastic syndrome with the initial presentation mimicking idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol*, 108: 139—143, 2002.
- 9) Sashida G, Takaku TI, Shoji N, et al: Clinico-hematologic features of myelodysplastic syndrome presenting as isolated thrombocytopenia: an entity with a relatively favorable prognosis. *Leuk Lymphoma*, 44: 653—658, 2003.
- 10) Park SJ, Han CW, Lee JH, et al: Cyclosporine A in the treatment of a patient with immune thrombocytopenia accompanied by myelodysplastic syndrome and nephrotic syndrome. *Acta Haematol*, 110: 36—40, 2003.
- 11) George JN: Idiopathic thrombocytopenic purpura and myelodysplastic syndrome: distinct entities or overlapping syndrome? *Leuk Res*, 26: 789—790, 2002.
- 12) Maciejewski JP, O'Keefe C, Gondek L, et al: Immune-mediated bone marrow failure syndromes of progenitor and stem cells: molecular analysis of cytotoxic T cell clones. *Folia Histochem Cytobiol*, 45: 5—14, 2007.
- 13) Sauntharajah Y, Nakamura R, Nam JM, et al: HLA-DR15 (DR2) is overrepresented in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia and predicts a response to immunosuppression in myelodysplastic syndrome. *Blood*, 100: 1570—1574, 2002.
- 14) Wang H, Chuhjo T, Yasue S, et al: Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood*, 100: 3897—3902, 2002.
- 15) Sugimori C, Yamazaki H, Feng X, et al: Roles of DRB1\*1501 and DRB1\*1502 in the pathogenesis of aplastic anemia. *Exp Hematol*, 35: 13—20, 2007.

- 16) Feng X, Chuhjo T, Sugimori C, et al: Diazepam-binding inhibitor-related protein 1: a candidate autoantigen in acquired aplastic anemia patients harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*, 104: 2425—2431, 2004.
- 17) Takamatsu H, Feng X, Chuhjo T, et al: Specific antibodies to moesin, a membrane-cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia. *Blood*, 109: 2514—2520, 2007.
- 18) White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 107: I4—8, 2003.
- 19) Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*, 44: 62—69, 2007.
- 20) López JA, Kearon C, Lee AY: Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 439—456, 2004.
- 21) Schiff RL, Kahn SR, Shrier I, et al: Identifying orthopedic patients at high risk for venous thromboembolism despite thromboprophylaxis. *Chest*, 128: 3364—3371, 2005.

## IMPROVEMENT IN THROMBOCYTOPENIA BY HIGH-DOSE INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN IN A PATIENT WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Rie Tabata<sup>1)</sup>, Chiharu Tabata<sup>2)</sup>, Hikaru Kobayashi<sup>3)</sup>, Konosuke Omori<sup>1)</sup>, Izumi Furuya<sup>4)</sup>,  
Mika Murayama<sup>4)</sup>, Misuzu Tanigo<sup>4)</sup>, Atsuko Otani<sup>4)</sup> and Tomoko Nagai<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Respiratory Division, Hyogo College of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Orthopedics, Ono Municipal Hospital

<sup>4)</sup>Division of Laboratory and Radiology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

### Abstract:

We describe a patient with myelodysplastic syndrome (MDS) whose thrombocytopenia was transiently improved by high-dose intravenous gammaglobulin before orthopedic surgery. A 79-year-old woman with MDS-refractory anemia (RA) and complications due to a fracture of the left femur underwent total hip replacement. Platelet (PLT) count, which had improved from  $0.2 \times 10^4/\mu\text{l}$  to  $4.4 \times 10^4/\mu\text{l}$  after administration of 30 mg/day prednisolone (PSL), dramatically increased to  $10.3 \times 10^4/\mu\text{l}$  after administration of gammaglobulin at 400 mg/kg body weight/day for 3 days. Although the surgery was safely performed with a low volume of bleeding, the patient developed deep vein thrombosis (DVT) of the right popliteal vein. It is well known that patients with MDS occasionally show complications such as various immunological abnormalities and respond to immunosuppressive therapy. In particular, high-dose intravenous gammaglobulin is a potentially useful treatment when a prompt increase in PLT is required. However, prevention of DVT is necessary, particularly in cases with risk factors such as old age, confinement to bed, or orthopedic surgery.

### Keywords:

high-dose intravenous gammaglobulin, myelodysplastic syndrome