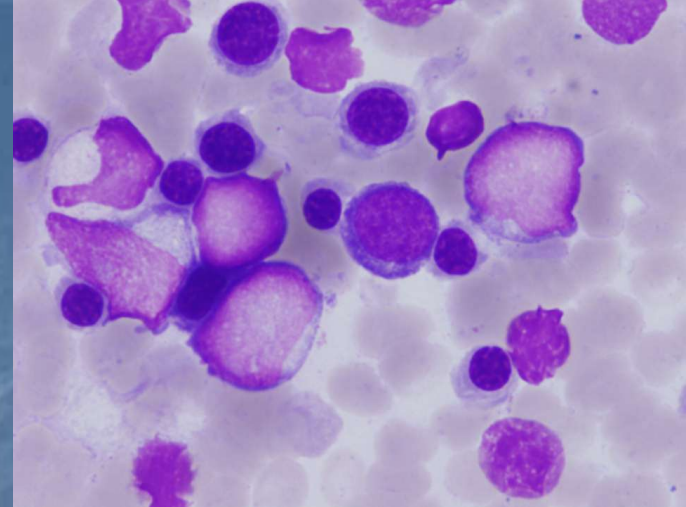


2012.10.13

第34回
京阪血液研究会
松下記念病院



『確定診断が得られなかった

MFから移行した血液疾患症例』



高知医療センター・SRL検査室

○根来利次、筒井敬太、筒井義和、福留由香里、
山崎喜美

高知医療センター・血液内科

上村由樹、今井 利、町田拓哉、駒越 翔
山根春那、橋本幸星、

【患者】 70才代 女性

【主訴】 2008年1月頃、体重が3kg減少。多血症、白血球、血小板増加及び肝脾腫を認める。

【既往歴】 胆嚢癌疑いで22年前OPをしたが、何もなかった。術後麻酔の肝機能障害で3ヶ月入院。卵巣嚢腫、子宮筋腫で手術あり。

【現病歴】 以前から高血圧症で治療中の方で、多血症、白血球、血小板増加及び肝脾腫を認める。CTでは肝脾腫、左腎嚢胞が疑われ、肝疾患、血液疾患など鑑別を要する状態である。

【家族歴】 特になし。

身長 157Cm、体重 53.0Kg、血圧 119/87mmHg、体温 37.6℃。

肝脾腫：あり リンパ線腫：触知せず 老人性湿疹：あり

初診時時のデータ

(2008/1/18)

WBC	10660	/ μ L	PT	13.8	S	TP	7.5	g/dL
RBC	499	$\times 10^4$ / μ L	PT%	79.0	%	ALB	4.0	g/dL
Hgb	14.4	g/dL	PT-INR	1.12		AMY	83	IU/L
Ht	45.4	%				BUN	16.2	mg/dL
MCV	91.0	fL				Cre	0.9	mg/dL
MCH	28.9	pg	CEA	2.8	ng/mL	AST	44	IU/L
MCHC	31.7	%	CA19-9	10.9	U/mL	ALT	34	IU/L
PLT	57.6	$\times 10^4$ / μ L				LD	499	IU/L
			HBsAg	(-)		γ GTP	542	IU/L
St	0.5	%	HCVAb	(-)		ALP	841	IU/L
Seg	73.5	%				CRP	0.14	mg/dL
Eo	4.0	%				T-BIL	1.1	mg/dL
Ba	1.5	%				D-BIL	0.3	mg/dL
Mo	6.0	%	ミトコンドリアAb	160倍				
Ly	14.0	%	ミトコンドリアM2Ab	(+)				
Aly	0.5	%						

形態コメント記載なし

臨床診断

抗ミトコンドリア抗体（160倍）、抗ミトコンドリアM2抗体（+）、
体重3kg減少、皮膚掻痒あり。CTにて肝脾腫あり。

原発性胆汁性肝硬変症と診断され、特定疾患申請をする。

2008年1月より**原発性胆汁性肝硬変症**の診断でフォローしていたが、約1年後の2009年3月頃より、急激な肝脾腫と体重減少(3年前より10kg減少)と貧血が亢進する。

消化器内科のデータ

(2009/9/14の貧血の亢進時)

WBC	10590	/ μ L	Blast	(-)	%	TP	7.1	g/dL
RBC	308	$\times 10^4$ / μ L	Pro		%	ALB	4.0	g/dL
Hgb	8.9	g/dL	My	3.5	%	T-BIL	0.9	mg/dL
Ht	29.0	%	Met	4.5	%	D-BIL	0.3	mg/dL
MCV	94.2	fL	St	2.5	%	Ch-E	184	IU/L
MCH	28.9	pg	Seg	64.0	%	AST	27	IU/L
MCHC	30.7	%	Eo	4.5	%	ALT	15	IU/L
PLT	24.7	$\times 10^4$ / μ L	Ba	4.0	%	LD	833	IU/L
PT	13.9	S	Mo	4.5	%	γ GTP	156	IU/L
PT%	83.1	%	Ly	12.5	%	ALP	727	IU/L
PT-INR	1.10					CRP	0.14	mg/dL

形態コメント記載なし

11月に消化器内科から、末梢血にBaがやや多いので骨髄増殖性疾患の疑いで血液内科へ紹介となる。

血液内科のデータ

(2009/11/30)

WBC	14660	/ μ L	Blast	(-)	%	<u>ALP染色</u>		
RBC	330	$\times 10^4$ / μ L	Pro		%	0型	3 %	
Hgb	9.5	g/dL	My	1.0	%	1型	3 %	
Ht	31.4	%	Met	1.0	%	2型	9 %	
MCV	95.2	fL	St	3.0	%	3型	21 %	
MCH	28.8	pg	Seg	74.0	%	4型	38 %	
MCHC	30.3	%	Eo	1.5	%	5型	26 %	
PLT	38.3	$\times 10^4$ / μ L	Ba	4.0	%	陽性率	97 %	
PT	14.1	S	Mo	1.0	%	陽性指数	366	
PT%	77.8	%	Ly	14.5	%			
PT-INR	1.15		Aly	0.5	%			
APTT	33.9	S	<u>形態コメント記載なし</u>					
Fib	228	μ g/mL						
HPT	71	%						
Dダイマー	1.0	μ g/mL						

血液内科のデータ

(2009/11/30)

LDHアイソザイム

LDH-1	19.1 %
LDH-2	40.1 %
LDH-3	27.4 %
LDH-4	8.9 %
LDH-5	4.5 %

ALPアイソザイム

ALP-1	2.3 %
ALP-2	34.2 %
ALP-3	60.9 %
ALP-4	0.0 %
ALP-5	2.6 %
ALP-6	0.0 %

ビタミンB12

1390 pg/mL

SIL2-R

1630 U/mL

フェリチン

204 ng/mL

末梢血好中球

BCR/ABL[t(9;22)]

認めません

TP	7.1 g/dL
ALB	4.0 g/dL
T-BIL	0.9 mg/dL
D-BIL	0.3 mg/dL
Ch-E	184 IU/L
AST	27 IU/L
ALT	15 IU/L
LD	833 IU/L
γ GTP	156 IU/L
ALP	727 IU/L
CRP	0.14 mg/dL

CBCの変化

今回の症例提示

	初診時 (2008/1/18)	貧血亢進時 (2009/9/14)	血内紹介時 (2009/11/30)	今回の症例提示 (2012/6/19)
WBC	10660	10590	14660	2730 / μ L
RBC	499	308	330	759 $\times 10^4$ / μ L
Hgb	14.4	8.9	9.5	18.3 g/dL
Ht	45.4	29.0	31.4	55.5 %
MCV	91.0	94.2	95.2	73.1 fL
MCH	28.9	28.9	28.8	24.1 pg
MCHC	31.7	30.7	30.3	33.0 %
PLT	57.6	24.7	38.3	13.5 $\times 10^4$ / μ L

原発性胆汁性
肝硬変症

骨髄増殖性疾患
の疑い

骨髄増殖性疾患
の疑い

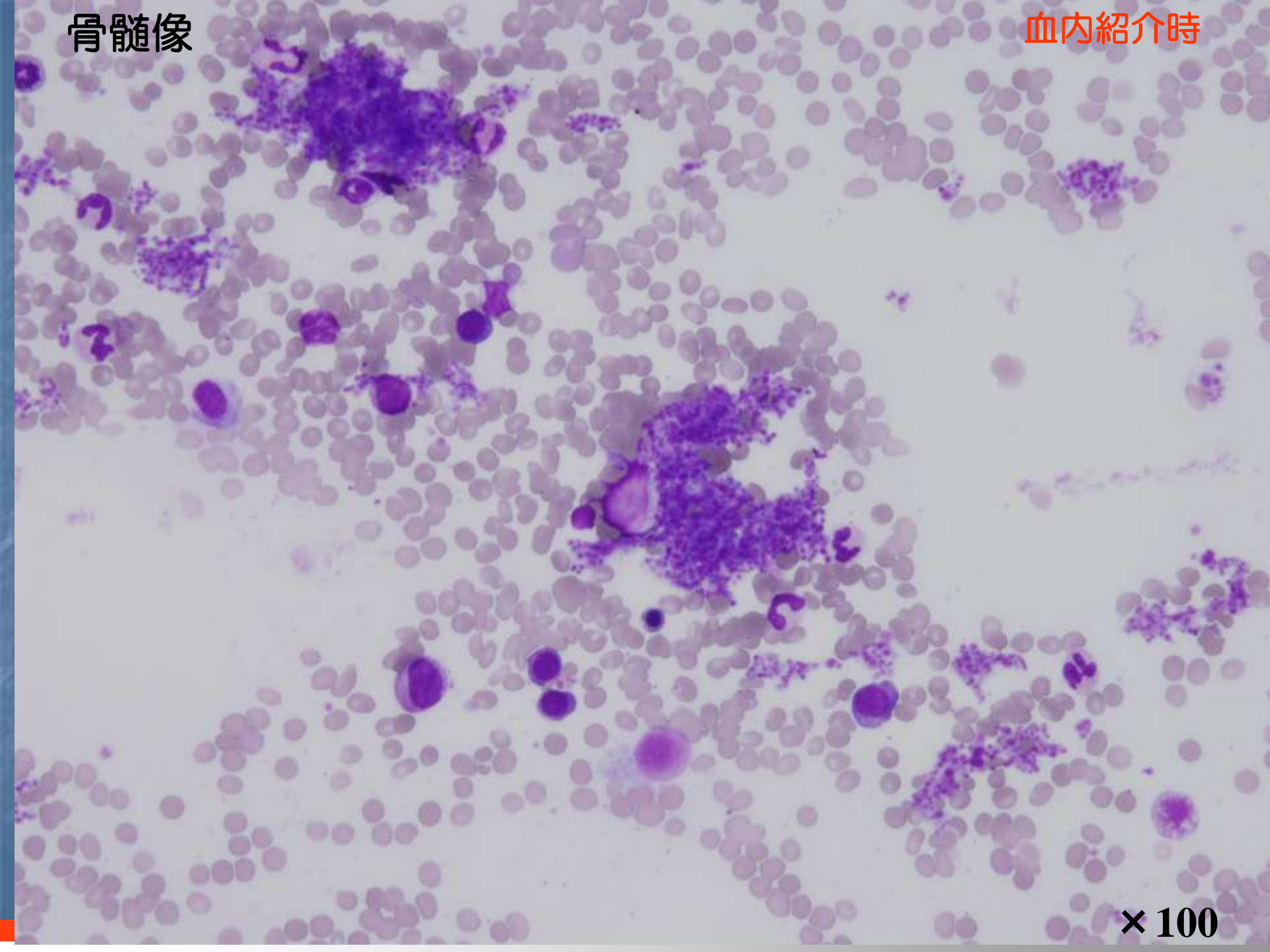
?

画像診断

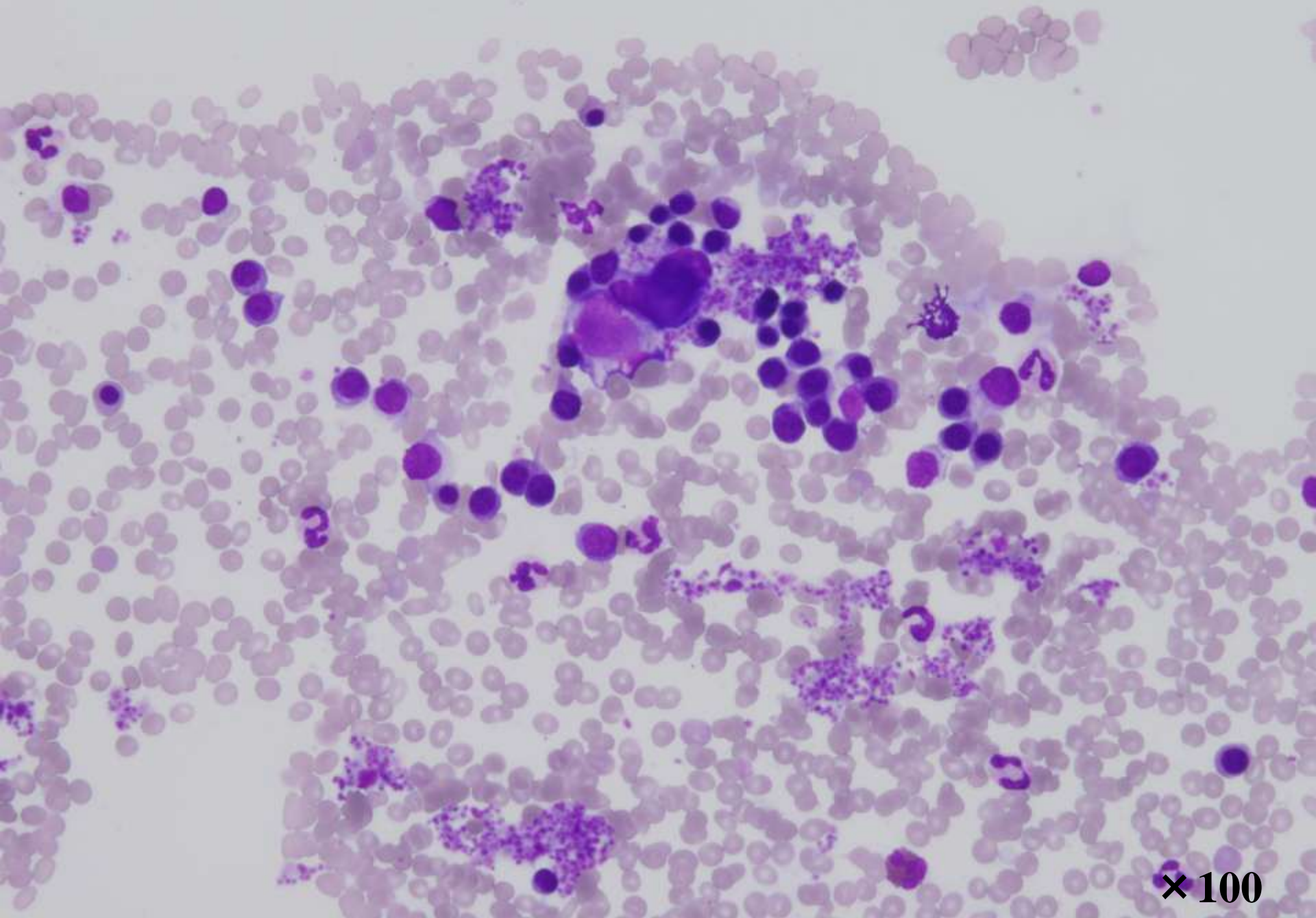
肝脾腫が見られます。脾臓には肝の生理的集積と同等のFDG集積が見られます。全脊椎、胸骨、骨盤骨、両側上腕骨、両側大腿骨にびまん性FDG集積が見られます。両側耳下腺部にFDG集積を伴う小結節が数箇所見られます。耳下腺腫、耳下腺内リンパ節鑑別で来ません。両側頸部、縦隔、両側えきか、腹部、骨盤内、両側そけいリンパ節に腫大やFDG異常集積は見られません。悪性リンパ節の診断がついているのであれば、stageIVです。悪性リンパ腫の疑いです。

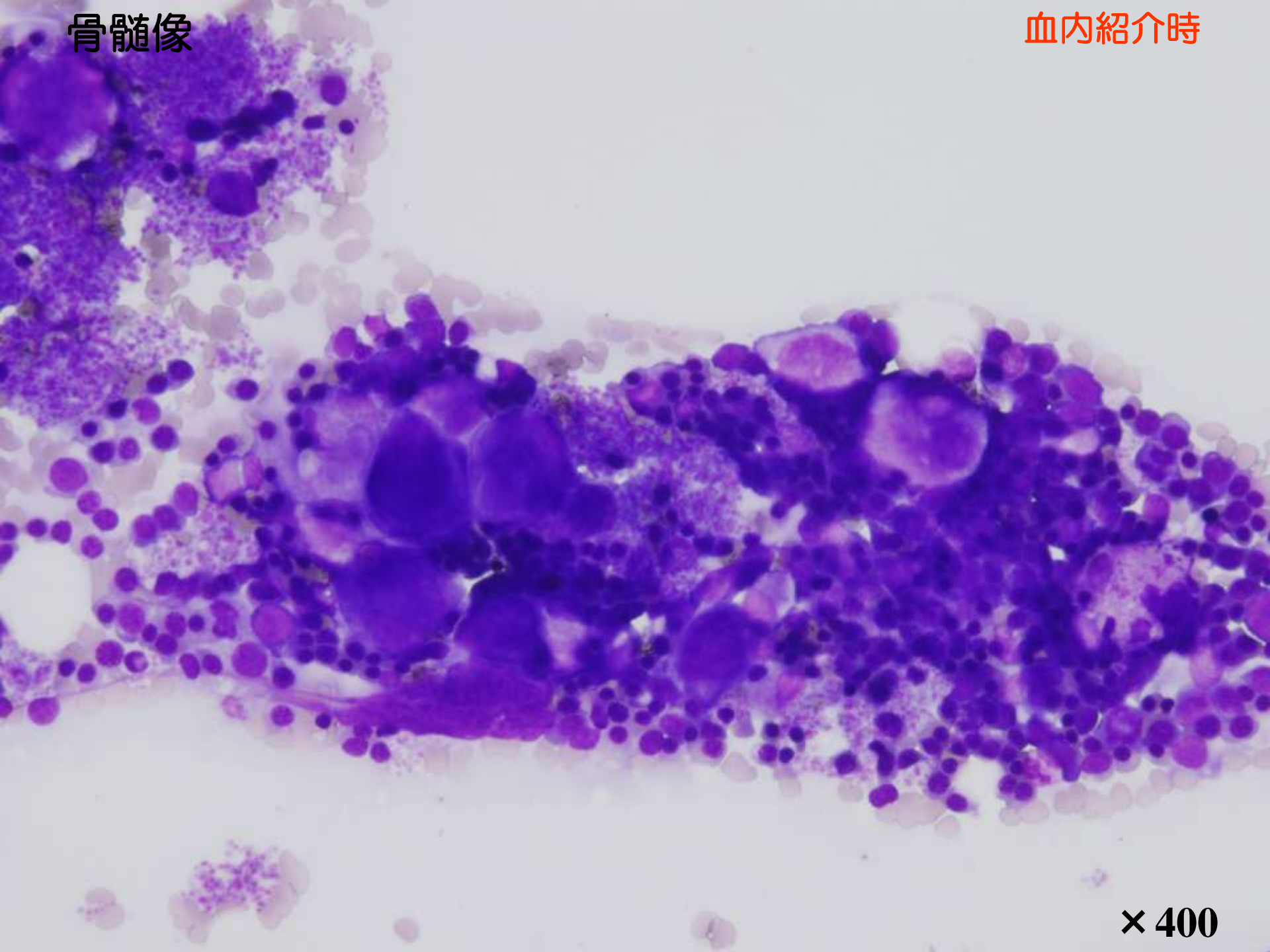
骨髓像

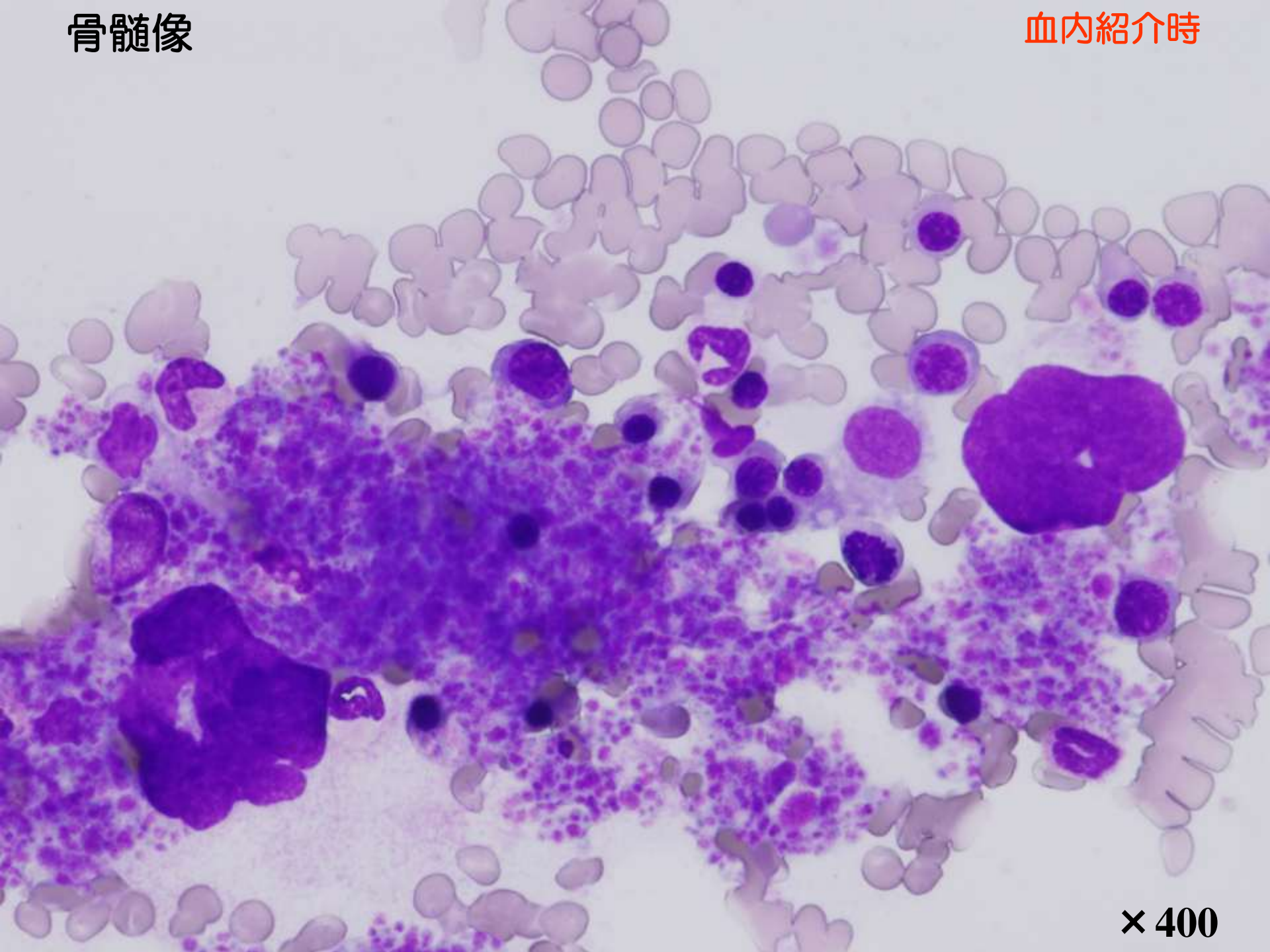
血内紹介時



× 100







骨髓検査

(2009/11/30)

NCC	21000	/μ L
Mgk	250	/μ L
M/E比	6.5	

末梢血の混入です

末梢血と骨髓共にBaの増加を認め、巨核球が増加しており、何らかの骨髓増殖性疾患の疑いがあります。

Blast	0.0	%
Pro	1.2	%
Myelo	6.8	%
Meta	10.0	%
St	14.8	%
Seg	35.2	%
Eo	1.2	%
Ba	1.2	%
Mono	4.4	%
Lym	13.6	%
Plasma	0.0	%
Reti	0.8	%

Pro-E	0.0	%
baso	0.4	%
poly	10.0	%
Ortho	0.4	%

骨髓生検

11月30日の骨髓穿刺で特異的な検査結果が得られなかったため、再度、骨髓生検を行い、**骨髓線維症の範疇としてよい像である**と診断される。

経過

2009年12月28日

ハイドレア500mg 2C/dayを開始。血球の減少と共にLDの低下、脾腫の縮小を認める。

2010年1月13日

汎血球減少が進行。

1月20日

ハイドレア500mg 1C/dayに減量するが、汎血球減少が亢進し、LDも若干上昇する。

1月27日

ハイドレアを中止するが、汎血球減少。貧血著明。

2月3日

輸血を開始する。2月10日頃より血小板が回復傾向。

2月22日

汎血球減少が回復し、再度ハイドレア500mg 1C/day開始する。

3月1日

LDが上昇傾向でハイドレア500mg 1C/dayではLDの上昇を止められないため、ハイドレア500mg 1C/dayとハイドレア500mg 2C/dayの交互投与を開始する。

経過

2010年3月15日

汎血球減少が改善され、脾腫も触知せず。安定しているためハイドレアを減量し、様子を見る

2011年9月頃より（約1年半後）

汎血球減少が亢進し、LDも若干上昇するため、ハイドレアを中止する。

10月24日

ハイドレアを中止するが汎血球減少のため、骨髄穿刺を施行するが吸引不可であるため、生検のタッチでカウントする。Blastが4.2%,E系が81.2%のため、MDSを疑う。染色体は正常核型であったが、**JAK2mutationが陽性**であるため、MPNを疑う所見である。

11月14日

胃カメラにて**早期胃癌**が見つかる。

ホモ変異型

11月25日

骨髄穿刺を施行する。Blastが6.2%,E系が48.8%で(RAEB-1?)を疑う。MFに伴うBlastの増加と考える。(NCCが5.8万)

経過

2011年12月6日

骨髄穿刺を施行する。Blastが8.4%,E系が49.6%で(RAEB-1?)を疑う。
MFに伴うBlastの増加と考える。(NCCが5.6万)

2012年1月4日

骨髄穿刺を施行する。Blastが10.0%,E系が69.0%で(RAEB-2?・M6?)を疑い、
CAG療法開始。(NCCが14.1万)

1月31日

CAG療法後の血球の立ち上がりが遅いため、再度骨髄穿刺を施行する。Blastの増加傾向はなく無顆粒球症様になっているが、回復傾向にあると思われる (NCCが0.4万)

2月22日

骨髄穿刺を施行する。Blastの増加傾向はなく回復傾向にあり、プリモボランの投与開始する。(NCCが2.4万)

5月16日

多血症が進むため、プリモボランの投与中止する。末梢血のBlastも増加傾向。
その後、RBCの増加に相関してBlastが増加する。

6月20日

骨髄穿刺を施行する。Blastが10.2%、E系が78.6%を認める。(NCCが18.1万)

多血症と末梢血でBlastが10%認め、緊急入院時

血液内科のデータ

(2012/6/19)

WBC	2730	/ μ L	Blast	10.0 %	Gluco	124	mg/dL
RBC	759	$\times 10^4$ / μ L	Pro	%	Ch-E	179	IU/L
Hgb	18.3	g/dL	My	%	AST	40	IU/L
Ht	55.5	%	Met	%	ALT	15	IU/L
MCV	73.1	fL	St	1.0 %	LD	776	IU/L
MCH	24.1	pg	Seg	35.5 %	γ GTP	105	IU/L
MCHC	33.0	%	Eo	1.0 %	ALP	378	IU/L
PLT	13.5	$\times 10^4$ / μ L	Ba	0.5 %	CRP	0.9	mg/dL
PT	13.8	S	Mo	1.5 %	T-BIL	1.0	mg/dL
PT%	65.7	%	Ly	52.5 %	D-BIL	0.4	mg/dL
PT-INR	1.18		Aly	%			
APTT	32.1	S					

大小不同

巨大血小板

骨髓検査

(2012/6/20)

今回の症例提示

NCC 181000 / μ L
 Mgk 13 / μ L
 M/E比 0.2

ANC 10.2 %

NEC 59 %

Blast Pox陽性

染色体：正常核型

Blast	10.2	%
Pro	1.0	%
Myelo	1.4	%
Meta	0.2	%
St	1.6	%
Seg	2.4	%
Eo	0.2	%
Ba	0.0	%
Mono	0.0	%
Lym	4.2	%
Plasma	0.0	%
Reti	0.2	%

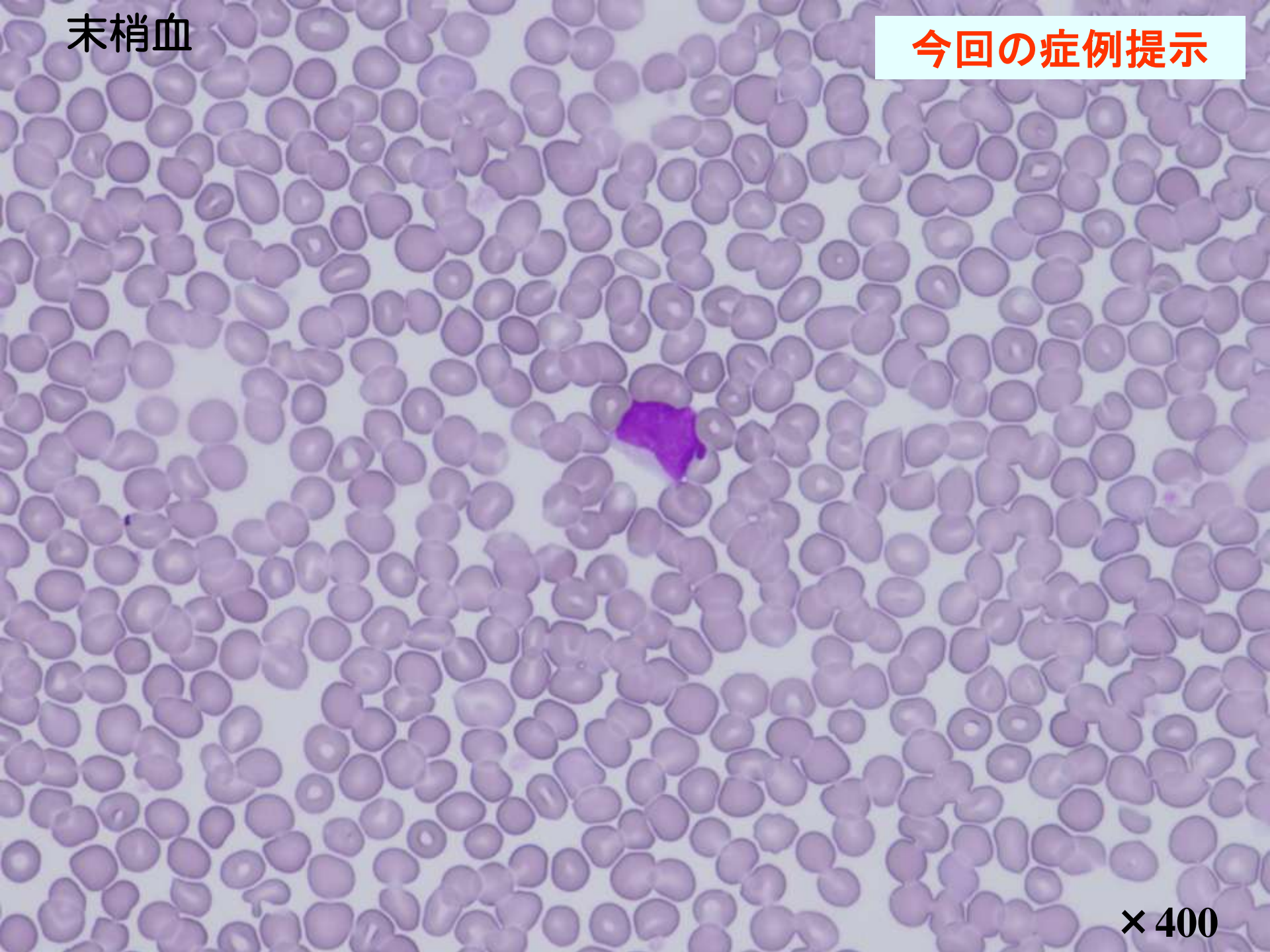
Pro-E	1.0	%
baso	4.2	%
poly	73.0	%
Ortho	0.4	%

表面マーカー検査

CD1	1.1	%
CD2	3.3	%
CD3	1.4	%
CD4	1.5	%
CD5	1.4	%
CD7	15.5	%
CD8	1.3	%
CD10	10.6	%
CD19	3.3	%
CD20	3.5	%
CD13	60.1	%
CD14	1.1	%
CD33	8.1	%
CD41	10.0	%
GP-A	5.2	%
CD34	64.7	%
CD56	1.1	%
HLA-DR	88.8	%

末梢血

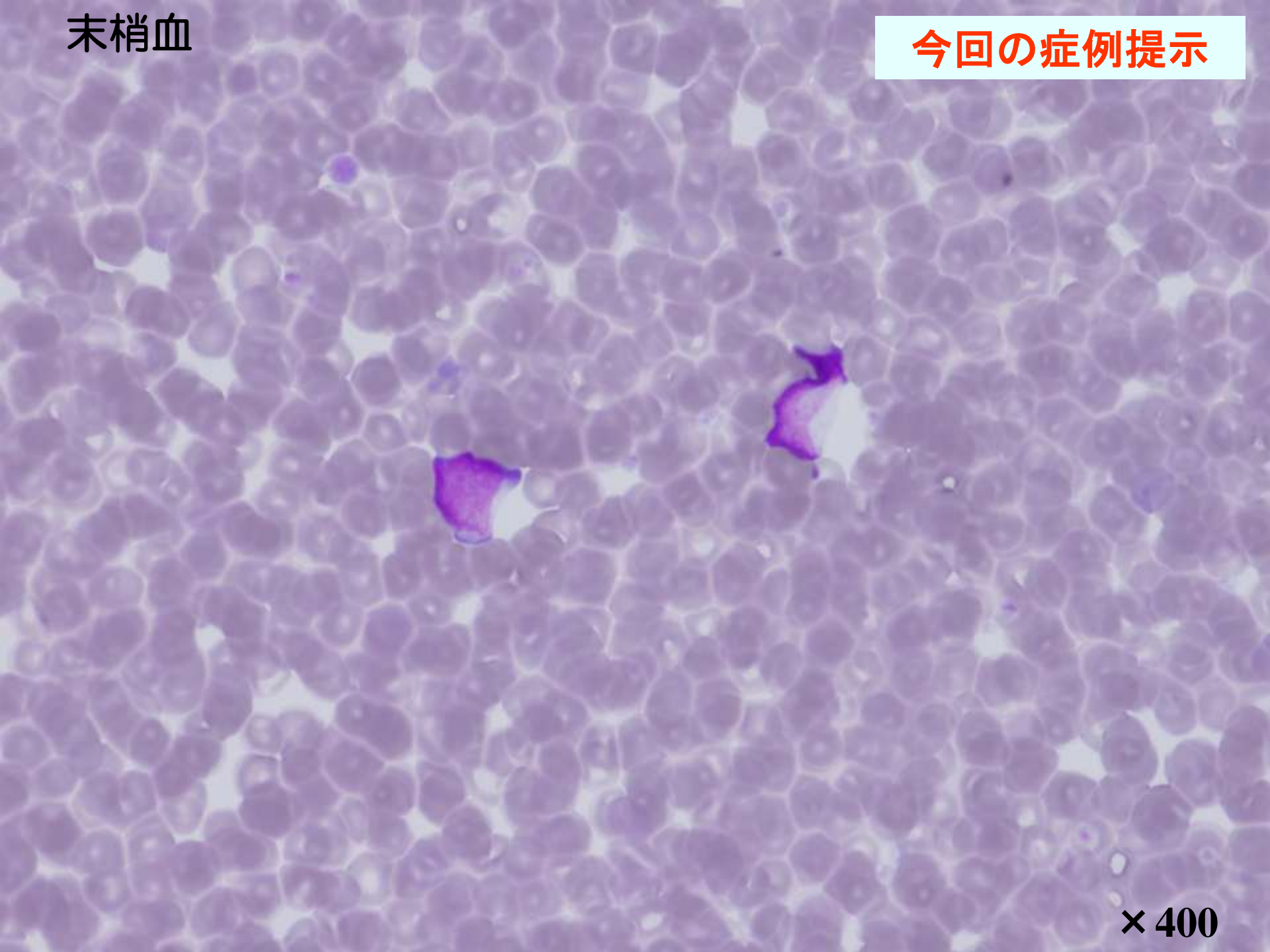
今回の症例提示



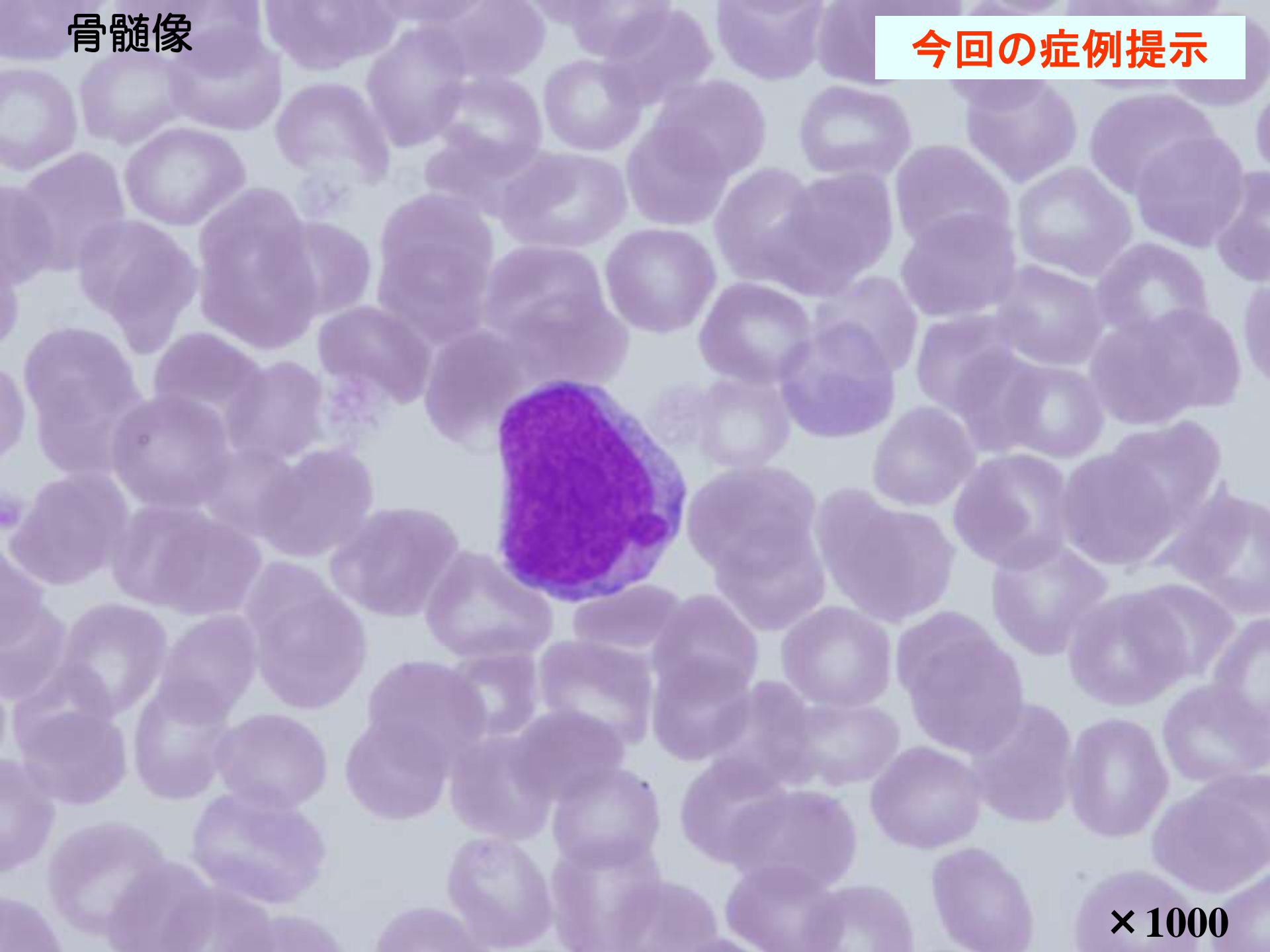
× 400

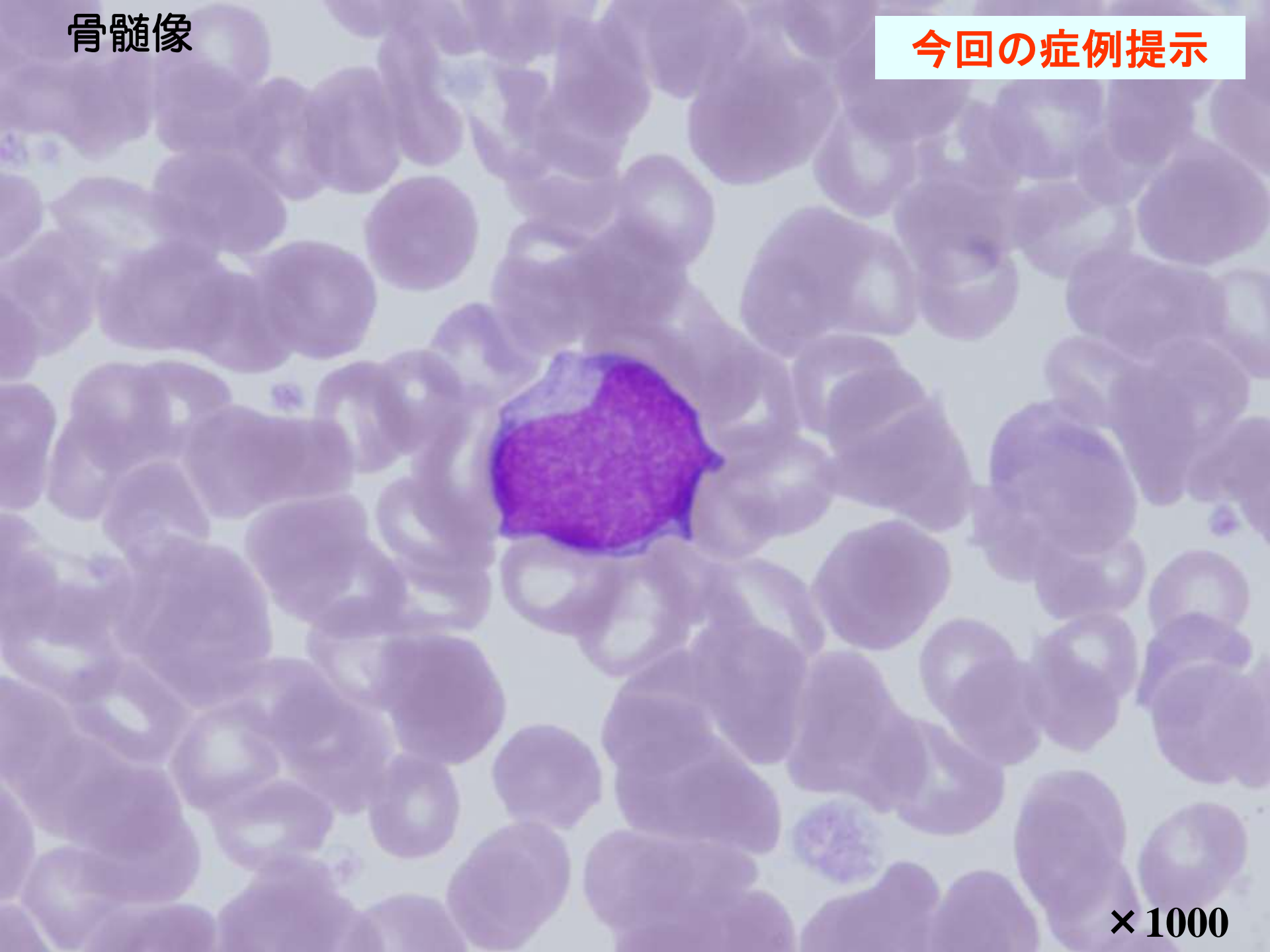
末梢血

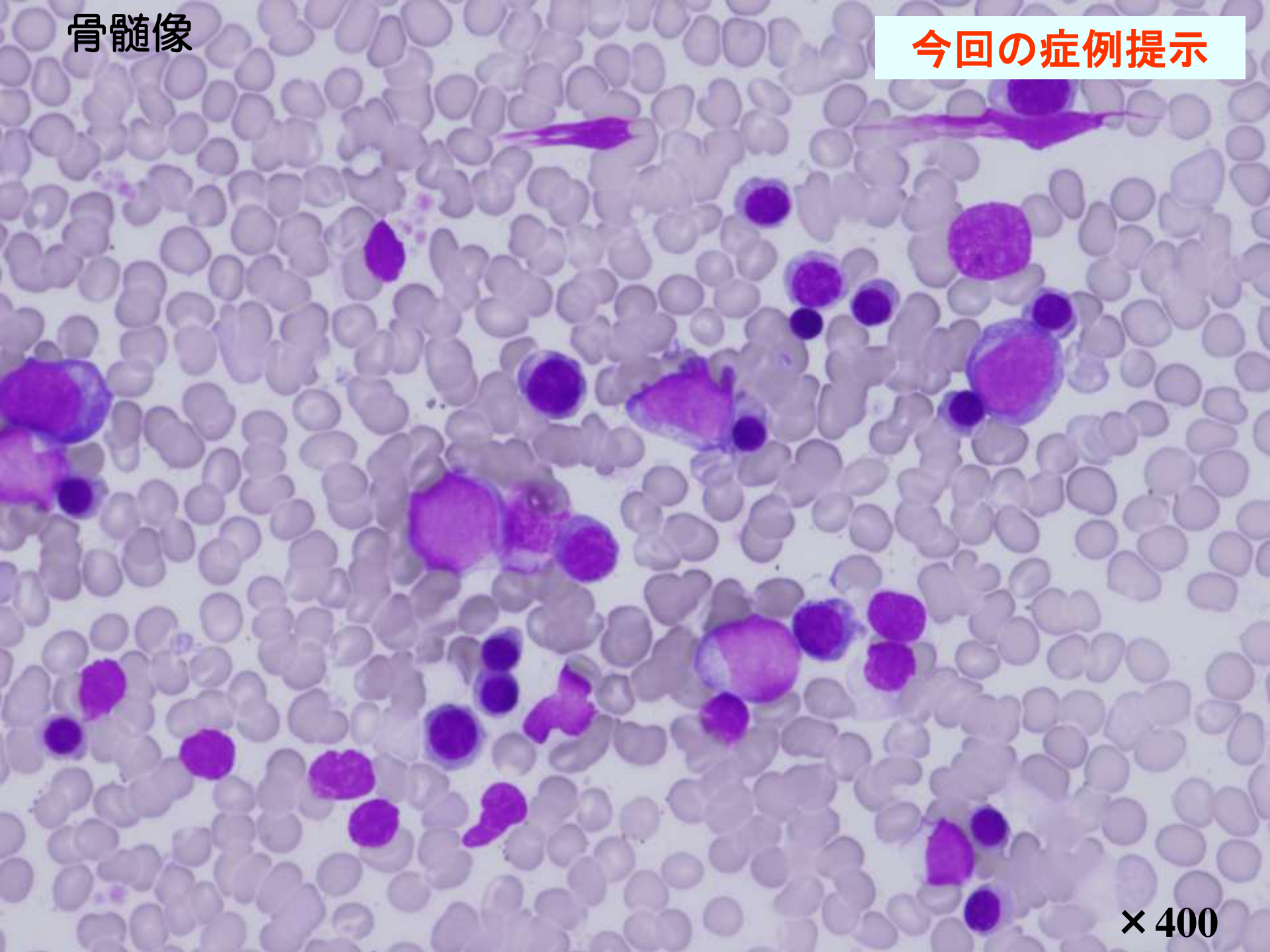
今回の症例提示



× 400



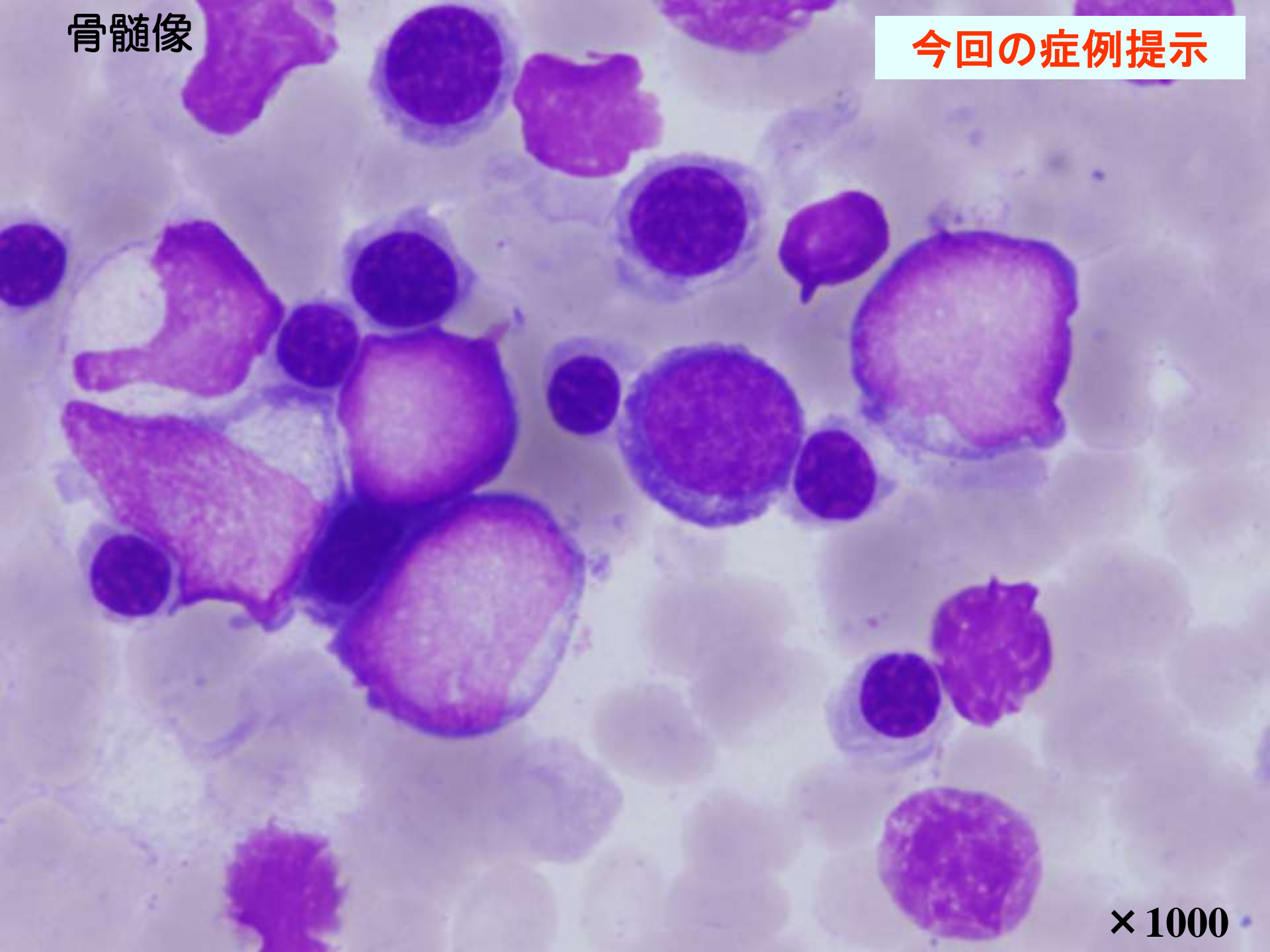






骨髓像

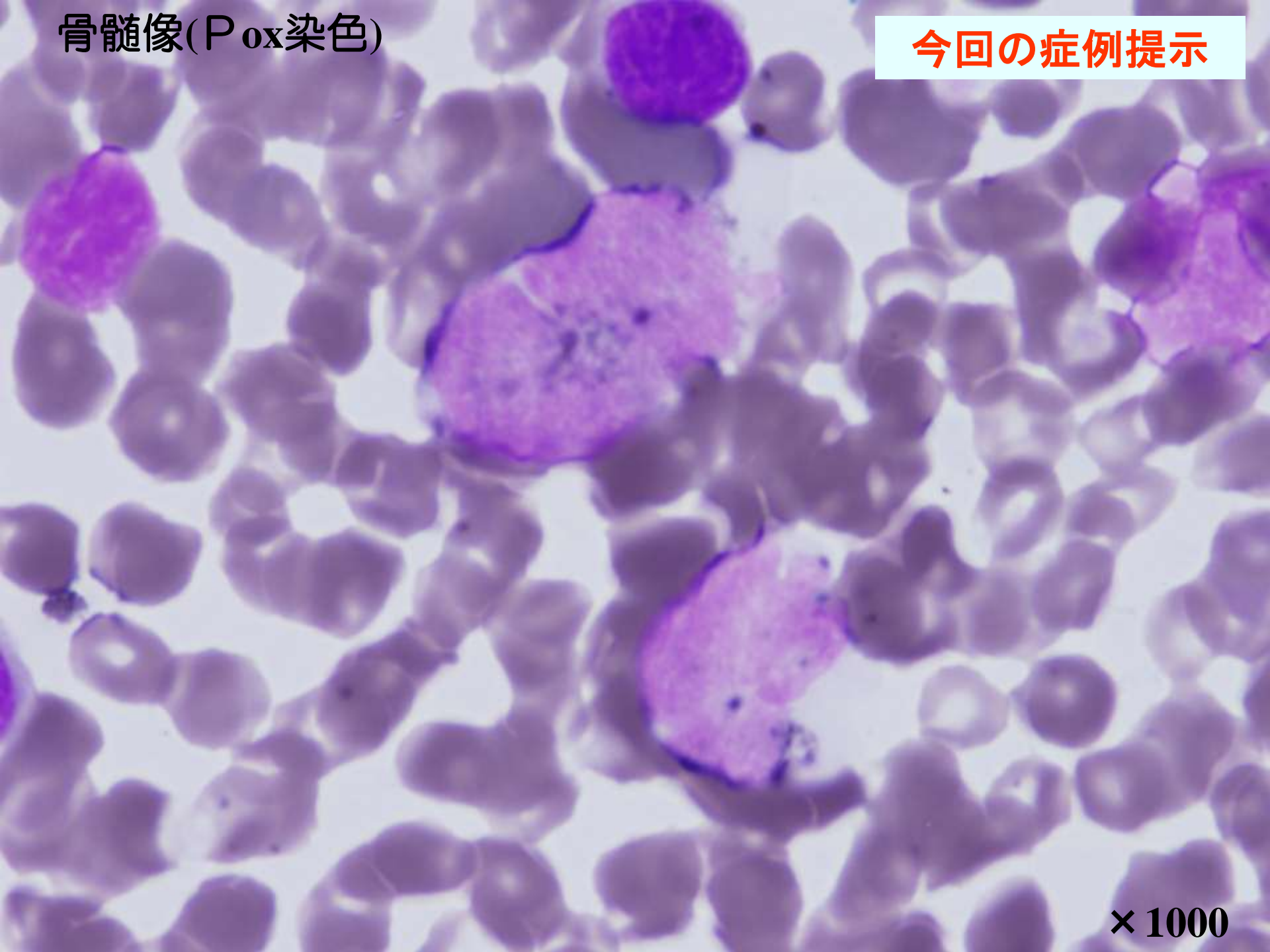
今回の症例提示



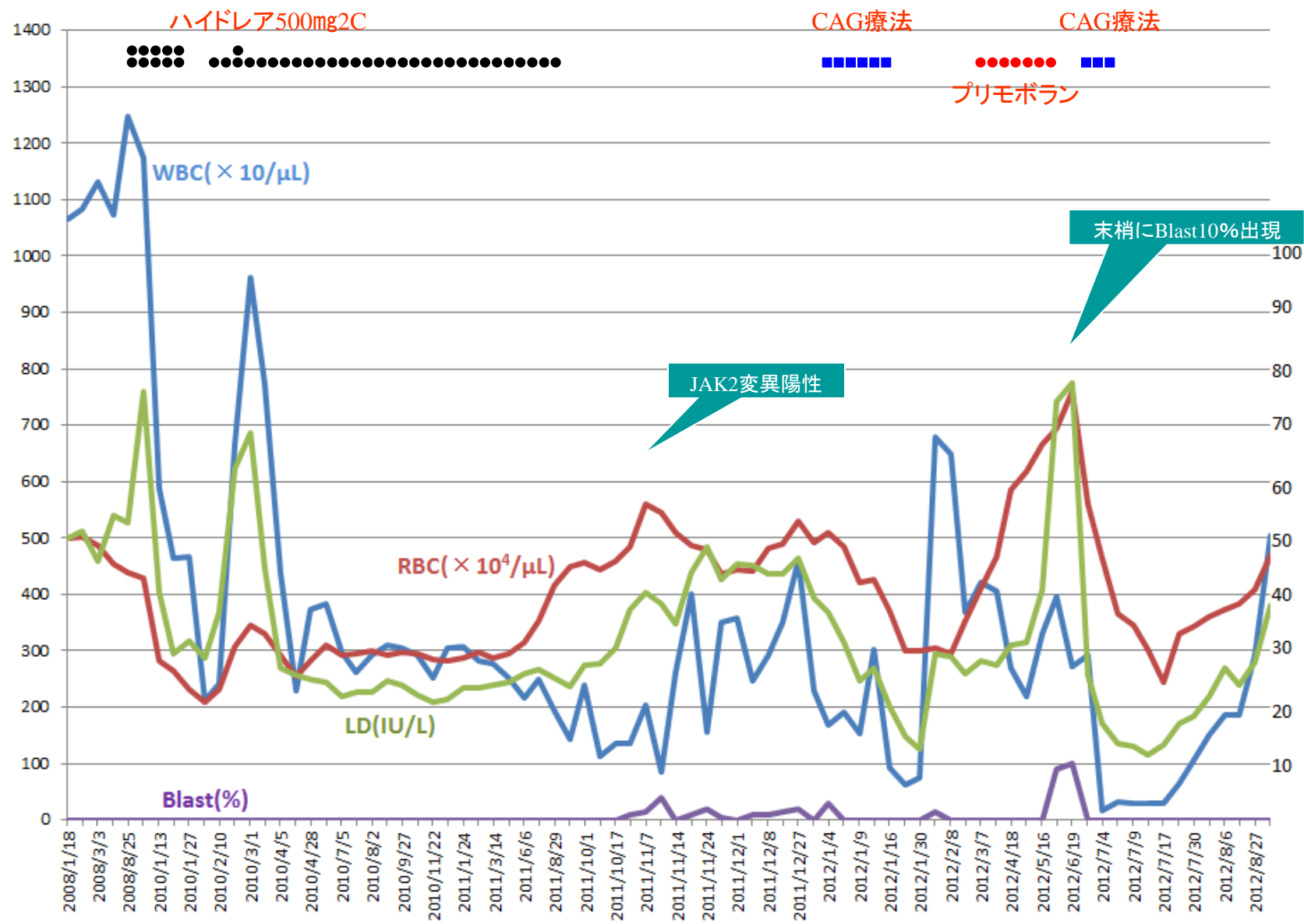
× 1000

骨髓像(P_{ox}染色)

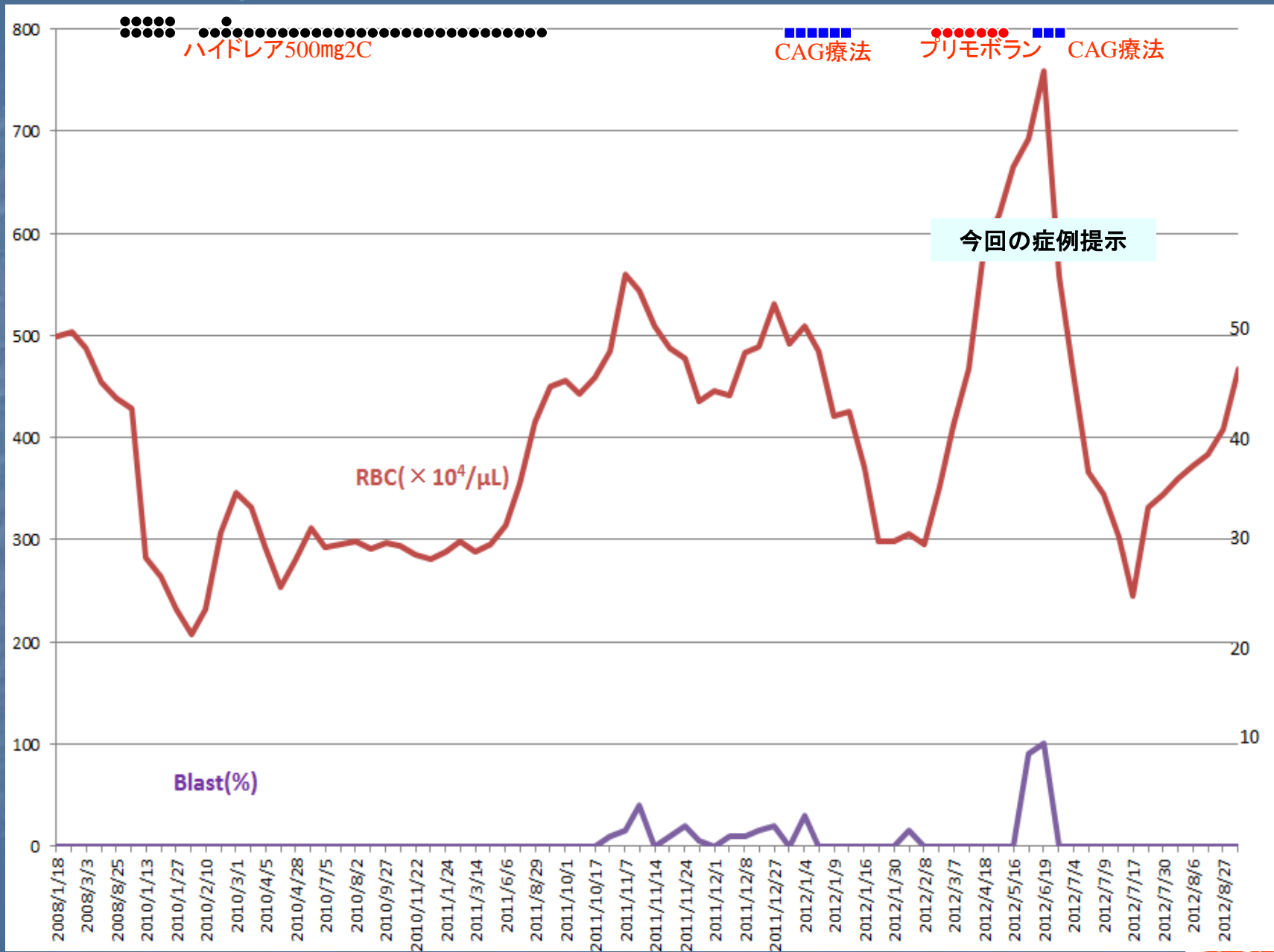
今回の症例提示



× 1000



RBC数とBlast%の推移



JAK2遺伝子変異

エリスロポエチン受容体のシグナルをつかさどる **JAK2 (Janus activating kinase 2)** の1,849番目のグアニンがチミンに1塩基置換 (exon 14 G1849T) することにより、**617番目のフェニールアラニンがバリンに置換した (JAK2V617F)** 結果、野生型ではエリスロポエチン刺激により始めて生じるシグナル伝達が、エリスロポエチンの非存在下でシグナル伝達が進行するようになり、細胞増殖を促がされる。

JAK2遺伝子変異

骨髄増殖性腫瘍におけるJAK2V617F(exon14変異)の診断的価値は極めて高く、またJAK2V617F変異の量的に意義がある。

赤血球増加症におけるJAK2 exon12変異も明らかになりつつある。

JAK2遺伝子変異解析

JAK2 V617F (GTC→TTC)

変異を認める。判定 (3+)

遺伝子型

野生型 (G/G)

ヘテロ変異型 (G/T)

ホモ変異型 (T/T)

PVでは95%以上の症例にJAK2遺伝子変異が認められ、ホモ変異型の症例が3分の2を占める。

ETやPMFの約50%の症例にJAK2遺伝子変異が認められ、殆どがヘテロ変異型である。

考察

MFで**ハイドレア**投与中にBlast crisisをおこし、**CAG療法**にて寛解となったが、貧血が亢進するために**プリモボラン**を投与した。その後、多血症となり赤血球数の増加と相関してBlastが徐々に増加するため骨髄穿刺を施行するとM6a様であった。

まとめ

1. 本来PMFやPV等の急性転化時は赤血球の寿命の短縮により貧血が亢進するが、本症例は貧血を認めず逆に赤血球の増加を認めため、急性白血病様の判断が困難であった。
2. 本症例はJAK2T/T変異（ホモ変異型）でPMF様の経過を辿り白血病化したと思われる。
3. JAK2V617F陽性のPVでは抗悪性腫瘍薬による治療の必要性が高く、骨髄線維や白血病への移行頻度が高い。
4. 貧血の改善薬であるプリモボランの投与でMFの急性転化後に、RBCが759万/ μ L、Hgbが18.3 g/dLまで増加し、同時に急性白血病様になった。そのためプリモボランで文献検索したが、関与を示す報告はなかった。

ご清聴ありがとうございました



高知医療センター
血液内科の先生とSRL検査室のメンバーです