

寒冷凝集素症の経過中に発症した慢性Bリンパ性白血病の1例

保坂成俊^{1)*} 北野喜良²⁾ 倉沢和成¹⁾
都筑重利³⁾ 松沢賢治¹⁾ 丸山和敏¹⁾
丸山大司¹⁾ 小林 光⁴⁾ 清澤研道²⁾

- 1) 丸子中央総合病院内科
- 2) 信州大学医学部第2内科学教室
- 3) 丸子中央総合病院外科
- 4) 長野赤十字病院内科

A Case of Chronic B Lymphocytic Leukemia Preceded by Cold Agglutinin Disease

Shigetoshi HOSAKA¹⁾, Kiyoshi KITANO²⁾, Kazunari KURASAWA¹⁾
Shigetoshi TUZUKI³⁾, Kenji MATUZAWA¹⁾, Kazutoshi MARUYAMA¹⁾
Daiji MARUYAMA¹⁾, Hikaru KOBAYASHI⁴⁾ and Kendo KIYOSAWA²⁾

- 1) *Department of Internal Medicine, Maruko Central General Hospital*
- 2) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 3) *Department of Surgery, Maruko Central General Hospital*
- 4) *Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital*

We report a case of chronic B lymphocytic leukemia (B-CLL) preceded by cold agglutinin disease. A 68-year-old male was admitted to our hospital because of abdominal pain and was found to have anemia, icterus, splenomegaly and cholecystolithiasis. Laboratory data revealed the existence of hemolytic anemia accompanied by a high titer of anti-I cold agglutinin ($\times 8,192$) and abnormal lymphocytes with phenotypes of CD5⁺, CD10⁻, CD19⁺, CD20⁺, HLA-DR⁺, smIgM⁺, sm κ ⁺ in peripheral blood. He was diagnosed as having B-CLL accompanied by cold agglutinin disease. Splenectomy following chemotherapy was effective in controlling the hemolytic anemia as well as CLL. *Shinshu Med J* 45 : 293-299, 1997

(Received for publication February 13, 1997)

Key words: cold agglutinin disease, autoimmune hemolytic anemia, B-CLL

寒冷凝集素症, 自己免疫性溶血性貧血, 慢性Bリンパ性白血病

I はじめに

慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia; CLL) は, 臨床経過, 病理組織学的検索に加えて, 最近進歩した免疫学的手法を用いた細胞免疫学および遺伝子学的検索などにより, その病態の多様性が明らかにされつつある。なかでも, 慢性B細胞白血病

は典型的 CLL, prolymphocytic leukemia (PLL), hairy cell leukemia (HCL), 白血化非ホジキンリンパ腫 (NHL), などに病型分類され, 治療法や予後もかなり異なるとされている¹⁾⁻¹²⁾。

一方, 寒冷凝集素症は寒冷凝集素の高値を示し自己免疫性溶血性貧血, 末梢循環不全などを引き起こし, 感染症やリンパ増殖性疾患などに起因することが多い¹³⁾⁻¹⁷⁾。

今回, 寒冷凝集素症診断15年後に慢性Bリンパ性白血病と診断された1例を経験したので報告する。

* 別刷請求先: 保坂 成俊

〒386-04 長野県小県郡丸子町上丸子335-5
丸子中央総合病院

II 症 例

症例：68歳，男性。

主訴：右季肋部痛，チアノーゼ。

家族歴：悪性腫瘍（-），膠原病（-），結核（-）。

既往歴：特記すべきことなし。輸血歴（-），手術歴（-），アレルギー（-），薬剤歴（-）。

職業歴：アルミニウム溶鋸の管理（36-65歳）。

現病歴：38歳時（30年前），寒冷暴露後，耳，鼻尖部，示指先端にチアノーゼを認め，某病院に精査入院したが原因不明で，“温かくしていなさい”と言われ退院した。その後も同様の症状を冬期に認めていた。53歳時，他病院にて血清学的精査により寒冷凝集素症と診断されたが，自覚症状がないため未治療で経過観

察されていた。1993年11月68歳時，右季肋部痛にて近医受診した際，胆石以外に貧血，黄疸，脾腫も指摘され精査・加療目的にて当院に入院した。

入院時現症：身長168cm，体重56kg，血圧148/76 mmHg，脈拍72/分（整），体温36.8°C。表在リンパ節触知せず。眼瞼結膜に貧血，眼球結膜に黄疸を認めた。心肺に異常なく，腹部では右季肋部に圧痛を認め，脾を3横指触知したが，肝は触知しなかった。四肢に軽度のチアノーゼを認めたが，皮膚に皮疹，出血斑は認めなかった。神経学的に異常を認めなかった。

入院時検査成績：血液検査にて白血球増多と大球性貧血，血小板減少を認めた（表1）。塗沫標本にてN/C比が高く，核クロマチンが凝集し，細胞質はやや青みを帯び突起の見られない小型から中型の成熟リンパ

表1 入院時一般検査所見

血沈		生化学			
145 mm/hr		TP	7.0 g/dl	TG	47 mg/dl
尿検査		Alb	4.8 g/dl	T-choI	118 mg/dl
Protein	(-)	GOT	33 IU/l	BUN	11.8 mg/dl
Sugar	(+)	GPT	14 IU/l	Cr	0.7 mg/dl
Blood	(-)	ALP	292 IU/l	Na	146 mEq/l
Urobilinogen	(±)	LDH	914 IU/l	K	4.6 mEq/l
便潜血 免疫法	(-)	1	46.0 %	Cl	108 mEq/l
		2	39.7 %	Ca	9.4 mg/dl
		3	10.2 %	Glucose	189 mg/dl
血液		4	2.2 %	Amy	44 IU/l
WBC	10,000 / μ l	γ -GTP	38 IU/l	CPK	50 IU/l
Stab	3 %	T-Bil	3.9 mg/dl	Fe	82 μ g/dl
Seg	53 %	D	1.3 mg/dl	UIBC	267 μ g/dl
Mono	3 %	ID	2.6 mg/dl	Vitamin B ₁₂	414 pg/ml
Lymph	4 %				
At-Lym	36 %				
Meta	1 %	血清			
RBC	166 \times 10 ⁴ / μ l	CRP	0.5 mg/dl	Haptoglobin	44 mg/dl
Hb	6.8 g/dl	ANA	<10 ×	Direct Coombs test	(+)
Ht	19.3 %	IgG	813 mg/dl	Mycoplasma titer	<40 ×
MCV	116 fl	IgA	74 mg/dl	Donath-Landsteiner test	(-)
MCH	41 pg	IgM	539 mg/dl	Ham test	(-)
MCHC	35.2 %	C4	5.1 mg/dl	Sugar water test	(-)
Plt	10.3 \times 10 ⁴ / μ l	C3	67 mg/dl	Cold agglutinin titer	\times 8192
Ret	5.1 %			(Anti-I)	
Erythroblast	1 %			血清免疫電気泳動；IgM, κ 型	
NCC	6.96 \times 10 ⁴ / μ l			Mタンパク	(+)
Mgk	<3.1 / μ l				
Lymph	83 %				
Chromosome	46, XY				

寒冷凝集素症を伴った慢性Bリンパ性白血病の1例

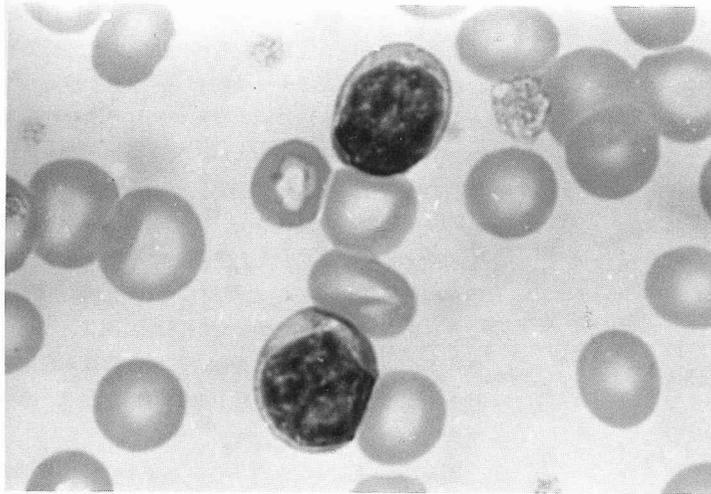


図1 末梢血塗沫標本 ×1,500

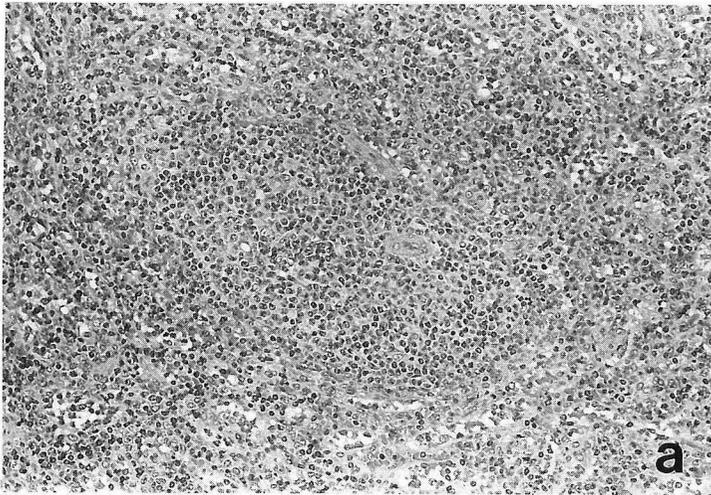


図2 a 脾臓 ×150

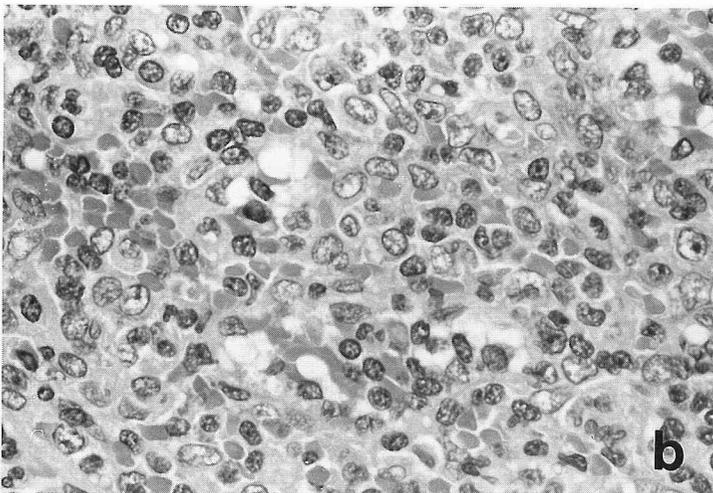


図2 b 脾臓 ×600

表2 リンパ球表面形質

	(末梢血)	(骨髄)
CD 1	1%	0.2%
CD 2	18%	37.9%
CD 3	17%	27.6%
CD 4	11%	16.5%
CD 5	57%	58.9%
CD 7	15%	31.9%
CD 8	7%	15.0%
CD 10	6%	1.2%
CD 13	47%	14.0%
CD 14	0%	10.8%
CD 19	79%	36.3%
CD 20	79%	34.7%
CD 21	NT	0.6%
CD 22	NT	21.4%
CD 23	NT	29.5%
CD 24	NT	32.0%
CD 25	NT	2.2%
CD 33	33%	12.2%
HLA-DR	83%	59.6%
FMC-7	NT	31.4%
smIgG	1%	NT
smIgA	2%	NT
smIgM	79%	NT
smIgD	1%	NT
sm κ	80%	NT
sm λ	2%	NT

NT: not tested

球が多数認められ、赤血球凝集も見られた(図1)。血液生化学にて1型優位のLDH高値、間接型優位の総ビリルビン高値を認めた。また血清検査にて直接グアム陽性および寒冷凝集素の高力価を認めた。末梢リンパ球表面マーカーの検索では、CD5⁺、CD10⁻、CD19⁺、CD20⁺、HLA-DR⁺、smIgM⁺、sm κ ⁺の異常リンパ球を認め、骨髄でも末梢血と同様の異常リンパ球を多数認めた(表2)。腹部超音波検査にて胆石、肝内胆管と総胆管の拡張、脾腫大を認めたが、リンパ節腫大は認めなかった。末梢血単核球を用いてPRAD-1遺伝子の発現を検討したが、その過剰発現は認められなかった。

臨床経過: 腹痛の原因は胆石症と診断、絶飲食とし補液と抗生剤の投与を行い腹痛は軽快した。しかし、経口摂取開始後、再び腹痛が出現し、総ビリルビン値は39.7mg/dl(直接ビリルビン30.6mg/dl、間接ビリルビン9.1mg/dl)と上昇し、ALP 1,800IU/l、 γ -

GTP 180IU/lと胆道系酵素の上昇も認めた。胆石嵌頓による閉塞性黄疸と診断し、内視鏡的乳頭切開術および逆行性胆汁ドレナージを行い、腹痛、黄疸の改善を認めた。その後症状および検査所見の改善を確認し、第60病日に胆嚢摘出術および脾摘出術が施行された。胆石の成分はビリルビン86%、コレステロール14%であった。脾臓の重量は370g、その病理学的検索では、末梢血と骨髄で見られたのと同様の小型から中型の細胞が赤脾髄にびまん性に浸潤していた(図2 a, b)。これらの細胞は免疫染色でL26陽性、UCLA-1陰性であった。以上、末梢血、骨髄、脾臓の所見と血清学的検査所見より本症例は慢性Bリンパ性白血病と寒冷凝集素症の合併と診断された。

術後25日目よりシクロホスファミド(CY) 100mg/日およびプレドニゾン(PSL) 25mg/日の併用投与を2週間、続いてプレドニゾン15mg/日の単独投与を1週間、その後休薬2~3週間行った。これを1クールとし、1995年3月まで合計10クール施行した(図3)。経過中、白血球数は8,000/ μ l前後に安定した。ヘモグロビン濃度は脾摘後徐々に増加し、冬期に減少し夏期に増加する傾向が見られた。1995年8月にはHb12g/dlと上昇したが、冬期にはT-BilおよびLDHは高値を示し、溶血が増強する傾向が認められ、チアノーゼ時には褐色尿の出現も見られた。寒冷凝集素値に増減は見られなかった。また、末梢血中のCLL細胞は脾摘後および化学療法後減少傾向を示した。

III 考 察

近年、慢性Bリンパ性白血病(B-CLL)の診断に、病理学的所見と共に、リンパ球表面形質の免疫学的および遺伝学的検索などが用いられている。B-CLLの細胞表面形質の特徴は、CD5⁺、CD10⁻、CD19⁺、CD20⁺である¹⁾⁻³⁾が、mantle cell lymphoma(MCL)³⁾⁴⁾やprolymphocytic leukemia(PLL)も同様の特徴を示す⁵⁾。しかしながら、MCLではCD23⁻でPRAD-1の過剰発現が見られるとされているが、B-CLLでは通常PRAD-1遺伝子の過剰発現は見られないと報告されている³⁾。本症例では、PRAD-1の過剰発現も認めず、MCLは否定的に考えられた。また、prolymphocyteの割合は低く、PLLと診断する基準¹⁾に満たず、他の表面マーカー所見からもPLLは考えにくいと思われた。1989年にInternational Workshopが提案したCLLの診断基準¹⁸⁾の末梢血リンパ球

寒冷凝集素症を伴った慢性Bリンパ性白血病の1例

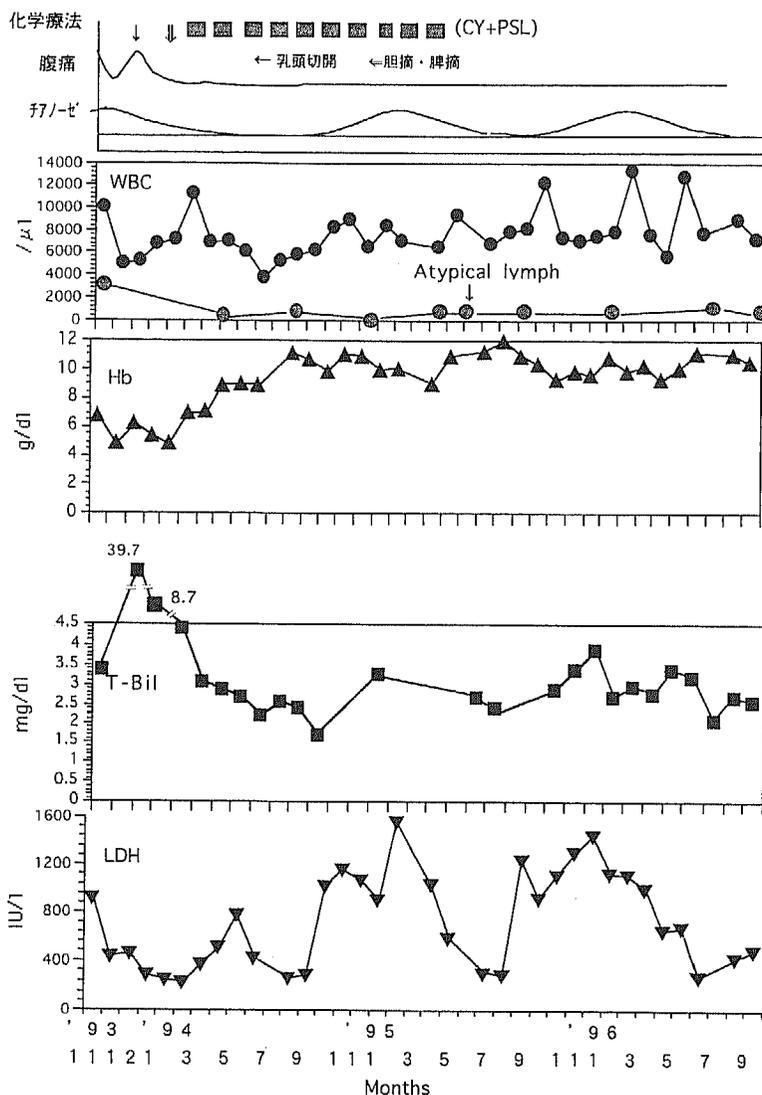


図3 臨床経過

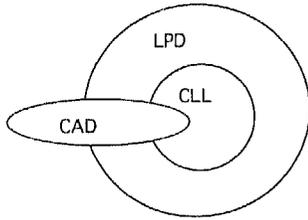
数が持続的に10,000/ μ l以上という条件があるが、細胞表面マーカーの解析結果および脾臓の病理学的所見よりB-CLLと診断した。

寒冷凝集素症は後天性溶血性貧血の1つで胆石症を誘発することが知られている。本症例でも貧血および間接型優位のビリルビン高値がみられること、また摘出された胆石組成の分析にてビリルビンの割合が高いことなどから、寒冷凝集素による溶血性貧血のため胆石が形成されやすくなったと考えられた。また、チアノーゼは寒冷凝集素によって赤血球凝集が起こり、末梢血管内で血流の鬱滞が生じ酸素の消費が多くなった

ために生じたと思われる。

一般に、寒冷凝集素症は寒冷暴露後の四肢末端、耳介、頬部などのチアノーゼ、知覚異常あるいはレイノー現象を契機に発見されることが多いが、その背景にリンパ増殖性疾患などが見つかることが多い^{(13)~(17)}。本症例では、38歳時に寒冷暴露後のチアノーゼ出現が見られることから、その頃より既に寒冷凝集素症を発症していた可能性が考えられる。当科入院時、免疫電気泳動にてIgM, κ 型のM蛋白を認めたが、これはモノクローナルなB細胞の腫瘍性増殖の存在を示す。寒冷凝集素がIgMであることから、異常なB細胞の増

a LPD, CAD, CLL の疾患概念の相互関係



b LPD, CAD, CLL の時間的経過による関係 (仮説)

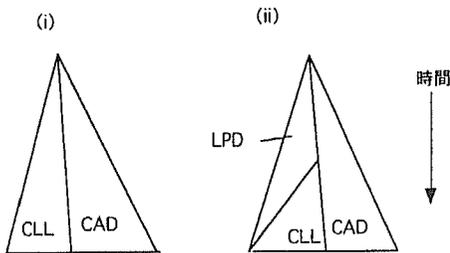


図4 リンパ球増殖性疾患 (LPD)、寒冷凝集素症 (CAD)、慢性リンパ性白血病 (CLL) の疾患概念の相互関係および時間的経過による関係 (仮説)

殖が38歳より始まっていた可能性も示唆される。寒冷凝集素症、リンパ増殖性疾患、CLLの疾患概念の関係は図4 aのごとく示されると考えるが、いつの時点よりCLLが始まっていたかは、本症例の病態を考える上で大変重要である。この点に関し、図4 bに示すごとく2つの仮説が考えられる。1つは(i)のごとく異常CLLクローンの増殖が初期より存在し、次第にexpansionしてきた可能性であり、もう1つは(ii)のごとく当初はポリクローナルなリンパ球増殖の状態でそれが寒冷凝集素を産生しており、ある時点でさらに別の要因が加わり、あるクローンの選択的

expansionが起こり、モノクローナルなB細胞の増殖、言い換えればCLLが始まった可能性である。通常、CLLの予後は診断後8~10年とされ、PLL, HCL, NHLのそれに比べてよいとされるが、(i)の仮説とすると30年前より始まる非常に経過の長い疾患ということになる。また、もし(ii)とするとCLLには前病変が存在する可能性も示唆されCLLの発症メカニズムを考える上で興味深い。

本症例では、入院後胆石症の増悪を来し、胆嚢および脾の摘出が行われた。脾摘出後、貧血の改善が見られた理由としては、脾臓での赤血球破壊が無くなったこと以外に、寒冷凝集素を産生するB細胞の量的減少によって、溶血量の減少がもたらされた可能性も推察される。寒冷凝集素症においては脾摘の有効性を示す症例も存在することが報告されているが¹⁴⁾、本症例はその1例と思われた。さらにCLLはPLL, HCL, NHLに比べ化学療法が有効な場合が多い。本症例に対してはシクロフォスファミドとプレドニゾロンの併用療法を行ったが、経過観察中に末梢血中の白血病細胞数は減少し、その治療の有効性も示された。また、約3年の経過観察で、冬期にLDHおよびT-Bilが高値となり、Hbが低下していることから、冬期に寒冷凝集素血症が増悪することも示された。

謝 辞

報告を終えるにあたり、PRAD1遺伝子の過剰発現を検討して頂いた東京大学医学部第4内科本倉 徹先生、病理診断をして頂いたデトロイト・ヘンリーフォード病院血液病理前田晃一先生および信州大学医学部第1病理伊藤信夫先生に深謝申し上げます。さらに、丸子中央総合病院内科松尾廣之先生、同病院外科小林聡先生、同病院病理部の皆様および検査部の皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton DAG, Grainick HR, Sultan C, The French-American-British (FAB) Cooperative Group: Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. J Clin Pathol 42: 567-584, 1989
- 2) Foon KA, Rai KR, Gale RP: Chronic lymphocytic leukemia: new insights into biology and therapy. Ann Intern Med 113: 525-539, 1990
- 3) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary M, Delsol G, Wolf-Peters CD, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink H-K, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood 84: 1361-1392, 1994

寒冷凝集素症を伴った慢性Bリンパ性白血病の1例

- 4) Rozman CR, Montserrat E: Chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 333: 1052-1057, 1995
- 5) 待井隆志, 徳嶺進洋: 日本人のCLLならびに類縁疾患の特徴. *日網内会誌* 32: 27-38, 1992
- 6) 西井一浩, 森田典尚, 北 堅吉: 免疫学的特異性 (CLLを中心に). *病理と臨床* 10: 43-47, 1992
- 7) 片山 勲, 竹内 仁: 慢性リンパ性白血病と関連疾患 (CLL症候群). *病理と臨床* 12: 251-255, 1994
- 8) 栗山 謙, 外山圭助: 悪性リンパ腫とリンパ性白血病の違いは. *臨床医* 22: 1831-1833, 1996
- 9) Rosenberg CL, Wong E, Petty EM, Bale AE, Tsujimoto Y, Harris NL, Arnold A: PRAD1, a candidate BCL1 oncogene: mapping and expression in centrocytic lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 9638-9642, 1991
- 10) Athan E, Foitl DR, Knowles DM: BCL-1 rearrangement: frequency and clinical significance among B-cell chronic lymphocytic leukemias and non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Pathol* 138: 591-599, 1991
- 11) Kobayashi H, Kitano K, Saito H, Aoki K, Narita A, Terada N, Sonoyama M, Uchimaru K, Machii T, Motokura T: Overexpression of the PRAD1 oncogene in a patient with prolymphocytic leukemia with t(11;14) (q13;q32). *Cancer Genet Cytogenet* 84: 69-72, 1995
- 12) Dono M, Hashimoto S, Fais F, Trejo V, Allen SL, Lichtman SM, Schulman P, Vinciguerra VP, Sellars B, Gregersen PK, Ferrarini M, Chiorazzi N: Evidence for progenitors of chronic lymphocytic leukemia B cells that undergo intraclonal differentiation and diversification. *Blood* 87: 1586-1594, 1996
- 13) Sacks PV, Calif L-J: Autoimmune hematologic complications in malignant lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med* 134: 781-783, 1974
- 14) Kay NE, Gordon LI, Douglas SD: Autoimmune hemolytic anemia in association with monoclonal IgM(κ) with anti-i activity. *Am J Med* 64: 845-850, 1978
- 15) Crisp D, Pruzanski W: B-CLL neoplasma with homogeneous cold-reacting antibodies (cold agglutinins). *Am J Med* 72: 915-922, 1982
- 16) 高井和江, 小池 正, 塚田恒安, 村川英三: 長期経過中に IgM M成分を伴なうリンパ増殖性疾患像を呈した慢性寒冷凝集素症の一例. *臨床血液* 24: 1663-1669, 1983
- 17) 能登谷京, 平山繁樹, 高野弥奈, 小泉和輝, 佐藤典宏, 安河内太郎, 沢田賢一, 小池隆夫: CD20⁺/CD5⁺細胞の増加を認めた慢性寒冷凝集素症の一例. *臨床血液* 35: 881-885, 1994
- 18) International workshop on chronic lymphocytic leukemia: Recommendations for diagnosis, staging and response criteria. *Ann Intern Med* 110: 236-238, 1989

(9. 2. 13 受稿)