

原発性骨髄線維症に合併した大量腹水に対して腹腔静脈シャントが著効した1例

東京女子医科大学医学部血液内科学（主任：泉二登志子教授）

イシヤマ	テラムラ	マサナオ	オカムラ	タカミツ	シムラ	ハナエ	コダマ	ショウコ
石山みどり	・寺村	正尚	・岡村	隆光	・志村	華絵	・兒玉	聖子
タナカ	ノリナ	ミツハシケンジロウ	カザマ	ヒロシ	ヨシナガケンタロウ	イマイ	ヨウイチ	
田中	紀奈	・三橋健次郎	・風間	啓至	・吉永健太郎	・今井	陽一	
シセキ	マサユキ	モリ	ナオキ	モトジト	シ	コ		
志関	雅幸	・森	直樹	・泉二登志子				

（受理 平成25年2月4日）

A Case Report of a Successful Treatment of Refractory Ascites
by Peritoneovenous Shunt in Primary Myelofibrosis

Midori ISHIYAMA, Masanao TERAMURA, Takamitsu OKAMURA, Hanae SHIMURA, Shoko KODAMA,
Norina TANAKA, Kenjiro MITSUHASHI, Hiroshi KAZAMA, Kentaro YOSHINAGA,
Yoichi IMAI, Masayuki SHISEKI, Naoki MORI and Toshiko MOTOJI
Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

A 39-year-old man was admitted to a hospital for fever, general fatigue, anemia and thrombocytopenia in December 2002. He was diagnosed with primary myelofibrosis according the finding of bone marrow biopsy. In January 2003, he developed massive ascites, and in February 2003, he was referred to our hospital because of worsening of the ascites. Since the ascites was refractory, we inserted a peritoneovenous shunt (Denver shunt), leading to drainage of the ascites, following which his symptoms abated.

We report a case of primary myelofibrosis with massive ascites in a patient who was effectively treated with a peritoneovenous shunt.

Key Words: primary myelofibrosis, massive ascites, Denver shunt

緒 言

原発性骨髄線維症は骨髄に広範な線維化をきたす疾患であり、無効造血や髄外造血に伴う脾腫を特徴とする疾患である。原発性骨髄線維症に伴う腹水の合併頻度は低いが、今回我々は原発性骨髄線維症に伴い難治性、進行性の大量腹水を急激にきたし、腹腔静脈シャントを造設したところ、すみやかに腹水が著減した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：39歳，男性

主訴：腹水貯留に伴う腹部膨満，両下肢浮腫，発熱，咳

既往歴：8歳 アレルギー性紫斑病，23歳 尋常性乾癬（2001年11月までシクロスポリン内服），高

血圧

家族歴：母 高血圧

現病歴：2002年12月下旬より発熱を認め、近医での採血にてWBC 11,400/ μ l, Hb 9.7g/dl, Plt 4.8万/ μ lと白血球増多，貧血および血小板減少を認めため、同院へ入院となった。輸血や抗生剤投与を開始されたが、症状の改善を認めなかった。同院にて施行された骨髄検査では胸骨，腸骨共にdry tapであり、骨髄生検にて骨髄の高度線維化の所見を認めため（Fig. 1），骨髄線維症と診断された。2003年1月初旬より急激な大量腹水が出現し、1ヵ月で約40kgの体重増加を認めた。大量腹水のコントロールが困難となり、全身状態の悪化を認めため精査加療目的にて、同年2月に東京女子医科大学病

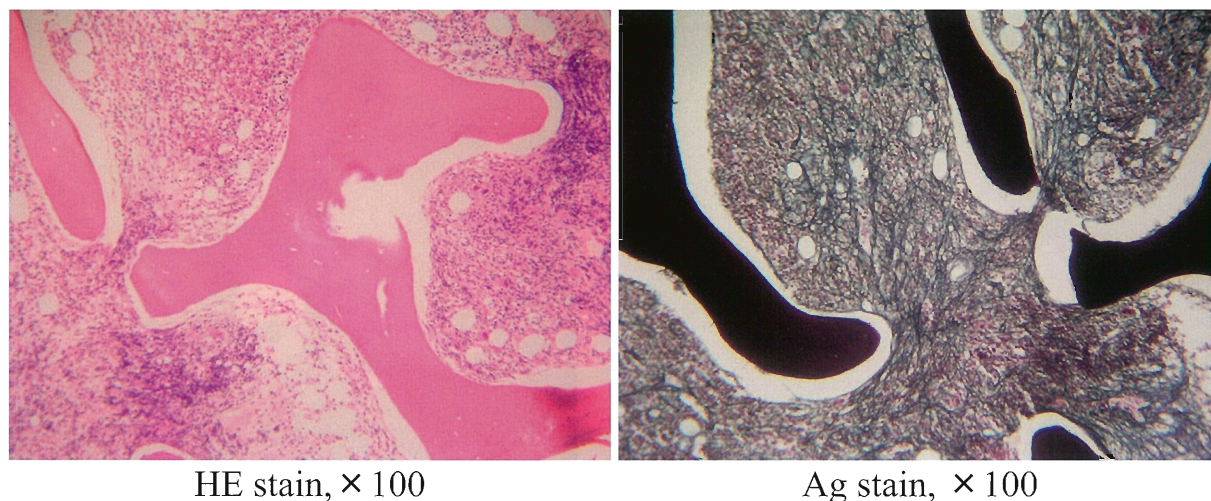


Fig. 1 Bone marrow biopsy on admission
 Left: Bone marrow biopsy (HE stain, ×100). Right: Bone marrow biopsy (Ag stain, ×100)

Table Laboratory data on admission

◇Peripheral blood cell counts		◇Serum Chemistry		◇Coagulation	
WBC	4,550 / μ l	TP	6.3 g/dl	PT	15.5 sec
Band	2.5 %	Alb	3.2 g/dl	PTc	12.4 sec
Seg	76.5 %	T-bil	0.8 mg/dl	PT (INR)	1.16
Lymph	13.5 %	AST	16 IU/L	APTT	39.7 sec
Mono	6.0 %	ALT	7 IU/L	APTTc	33.4 sec
Eos	1.0 %	LDH	249 IU/L	HPT	67.8 %
Baso	0.5 %	ALP	86 IU/L	AT III	56 %
RBC	2.56×10^6 / μ l	γ -GTP	12 IU/L	FDP	71.8 μ g/ml
Hb	7.2 g/dl	UA	5.0 mg/dl	Fib	265 mg/dl
Ht	21.9 %	BUN	19.0 mg/dl		
Plt	4.1×10^4 / μ l	Cr	1.49 mg/dl		
Ret	11.5×10^4 / μ l	CRP	2.54 mg/dl		

院血液内科へ転院となった。

入院時現症：身長 182.4cm, 体重 135.0kg, 血圧 152/88mmHg, 脈拍 66 回/分 整, 体温 37.6 度, 意識清明であった。胸部では心音正常, 呼吸音は右肺野で減弱を認めた。腹部は膨満し, 著明な腹水を認め, 肝脾は触知しなかった。下腹部周囲に皮膚線状を認め, 表在リンパ節は左頸部に 2 カ所, 右頸部に 1 カ所母指頭大を触知した。また四肢に浮腫を認めた。神経学的所見に異常は認めなかった。

入院時検査所見：末梢血所見では正球性貧血および血小板減少を認め, 涙滴赤血球や赤血球大小不同, 巨大血小板, 幼若白血球の出現を認めた。血液生化学検査では総蛋白およびアルブミンの低下, LDH, クレアチニンおよび CRP の上昇を認めた。凝固検査にて PT および APTT の延長ならびに FDP の著明高値を認め, 播種性血管内凝固症候群を合併してい

た (Table)。可溶性インターロイキン-2 レセプターは 3,440U/ml, vascular endothelial growth factor 1 (VEGF) 1,080pg/ml と高値であったが, インターロイキン-1 β は 10pg/ml 以下, インターロイキン-6 は 5.0pg/ml (基準値 4.0pg/ml 以下) であった。胸部単純レントゲン検査 (Fig. 2) および頸部~骨盤 CT 検査 (Fig. 3) では右側胸水貯留, 大量の腹水および肝脾腫を認めた。また上部消化管内視鏡検査では静脈瘤は認めなかった。

臨床経過：転院時, 著明な腹水貯留, 両下肢浮腫を認め, 播種性血管内凝固症候群も併発していた。腹水は滲出性であり, 細胞診は class II, 各種培養検査はいずれも陰性であり, 結核菌 PCR も陰性であった。画像上両側頸部および鼠径部にリンパ節腫脹を認めたため同年 2 月初旬に右鼠径部リンパ節生検を施行したが, 明らかな腫瘍性変化は認めず, 遺伝子

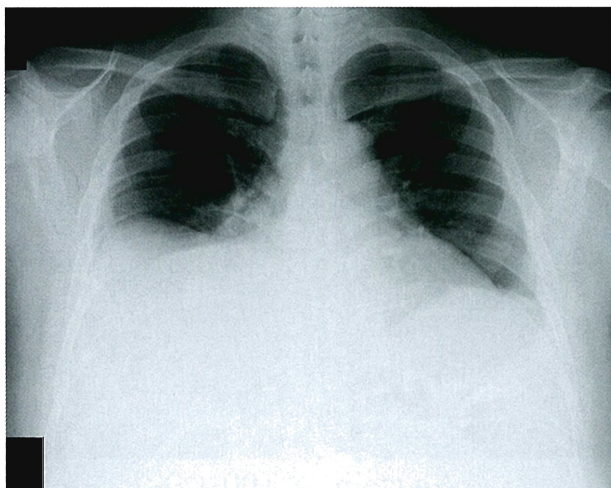


Fig. 2 Chest X-ray on admission

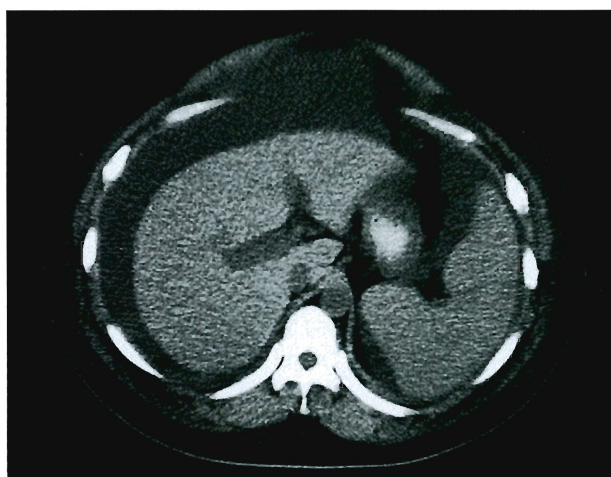


Fig. 3 Abdominal computed tomographic scan on admission. Marked ascites and hepatosplenomegaly were observed.

解析では免疫グロブリン遺伝子 H 鎖 (JH) および T cell receptor (Cβ1) 遺伝子再構成はサザンブロット法にていずれも検出しなかった。転院後も進行性に腹水は増加し、腎機能障害および心不全症状が出現し起座呼吸を認めたため、腹水還元を計 3 回施行したところ体重が約 10kg 減少し、腹水の減少および腎機能障害の改善傾向を認めたため、腹水還元が有効と考えられた。そのため同年 2 月中旬に当院消化器外科にて腹腔静脈シャント (Denver shunt) を作成したところ、その後腹水は劇的に減少し (Fig. 4)、腎機能障害および血球減少も改善した (Fig. 5)。

本例ではその後 2003 年 5 月下旬より再び腹水の増加傾向を認め、血小板減少および腎機能障害が出現した。精査にて Denver shunt の閉塞を認めたと



Fig. 4 Abdominal computer tomographic scan after Denver shunt

め再挿入を 2 回行ったが、シャントの閉塞および還元できない大量の腹水産生を認めた。そのため 1 日 4,000~5,000ml 以上の腹水還元を連日施行したが、腹水コントロール困難となり急性腎不全を併発したため血液透析を開始し腹水還元を継続したが、腹水感染を併発し敗血症および播種性血管内凝固症候群を合併した。同療法継続困難と判断し同年 7 月下旬に腹水ドレナージおよび Denver shunt 抜去を行ったところ、その後感染の改善と共に全身状態は次第に回復した。また経過中に腹水の減少を認め、血小板減少および腎不全も改善し、血液透析も離脱した。

本例ではその後 2006 年 9 月頃より幼若血球の出現を伴う白血球増多を認め、好中球アルカリホスファターゼ指数の低下が出現した。同年 12 月に骨髓検査を施行したところ、線維化の所見を認めたが、骨髓は過形成を呈しており、フィラデルフィア染色体陽性、major bcr-abl 融合遺伝子の発現を認めたため、慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML) 慢性期と診断した。イマチニブ 400mg/日の投与を開始し、速やかに分子遺伝学的寛解に到達し、CML 発症後約 7 年経過後の現在も分子遺伝学的寛解を維持している。なお本例では 2012 年 3 月に JAK2-V617F 遺伝子変異を検索したが、JAK2-V617F 遺伝子変異は認めなかった。

考 察

骨髓線維症に大量腹水を合併した症例に対して、腹腔静脈シャント (Denver shunt) が著効した症例を経験した。本例では二次性骨髓線維症をきたしうる明らかな血液疾患や膠原病、悪性腫瘍、感染症などの所見は認めず、原発性骨髓線維症と診断した。

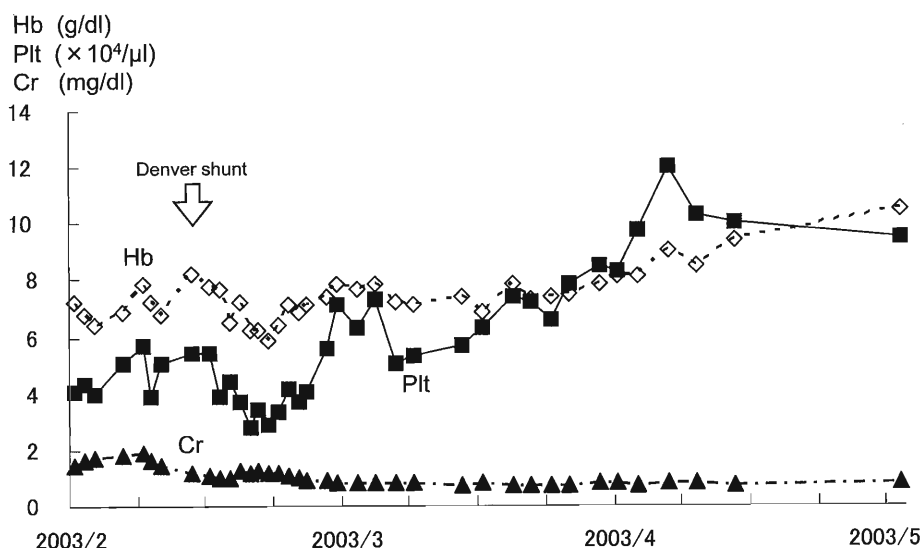


Fig. 5 Clinical course of this case

原発性骨髄線維症に伴う腹水の機序としては肝臓および脾臓による髓外造血に伴う門脈圧亢進症、門脈血栓、腹膜への造血組織の異所性浸潤、髓外造血などが報告されている¹⁾。本例では腹膜生検を施行したが、慢性炎症の所見のみであり、明らかな悪性細胞の浸潤や髓外造血の所見は認めなかった。骨髓シンチグラムでも腹膜での髓外造血を示す所見は認めず、門脈血栓や静脈瘤などの門脈圧亢進症の所見や肝機能障害なども認めなかったことから、腹水産生の明らかな機序は不明であった。しかし原発性骨髄線維症に伴う腹水は腹腔内の髓外造血が原因である例が報告されており、本例もその可能性が高いと考えられた。

原発性骨髄線維症に伴う腹水合併の頻度は低く²⁾、特に大量腹水の報告は極めてまれである。Silversteinらは原発性骨髄線維症122例の検索にて大量腹水を3例(2.4%)に認め、1例は門脈血栓症、他の2例は門脈圧亢進症の所見を認めたが、いずれも1年以内に死亡し予後不良であったと報告している¹⁾。原発性骨髄線維症に合併した大量腹水に対する治療として、ハイドロキシウレア^{3)~5)}やプスルファンの投与⁶⁾、シタラビンの腹腔内投与⁷⁾、放射線照射⁸⁾⁹⁾などが報告されており、また近年Leveen shunt¹⁰⁾やTransjugular Intrahepatic Portosystemic shunt (TIPS)¹¹⁾などのシャント作製による治療も報告されている。本例で作製した腹腔静脈シャント(Denver Shunt)は悪性腹水に対する治療として有効な治療の一つとされているが¹²⁾、骨髄線維症に合併した大量腹水に対してDenver shuntを作製した症例報

告はない。本例ではDenver shunt作製により腹水コントロールおよび全身状態の改善を認めたが、シャントの閉塞にともない再び病勢の悪化を認めていることから、本症例では恒常的な腹水産生という病態の存在が示唆された。本例では経過中腹腔静脈シャントの閉塞および腹水感染を併発し、その後腹水の消失を認めた。本症例における腹水消失の機序は不明であるが、腹膜壊死による腹膜癒着により腹水産生スペースがなくなり腹水産生が停止したと推測された。

また本例では骨髄線維症と診断した約4年後にCMLを発症した。骨髄線維症の経過中にCMLを発症した報告は少なく、検索した限りでは骨髄線維症診断の4年後¹³⁾、6年後¹⁴⁾および9年後¹⁵⁾にCMLを発症した報告のみである。本例では骨髄線維症発症時には末梢血でのbcr-abl融合遺伝子の発現は認めず、CMLを示唆する明らかな所見に乏しかったことから、経過中に新たにCMLを発症した可能性が高いと推測され、骨髄線維症の病態がCML発症に何らかの影響を与えた可能性が考えられた。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Silverstein MN, Wollaeger EE, Baggenstoss AH et al: Gastrointestinal and abdominal manifestations of agnogenic myeloid metaplasia. Arch Intern Med 131: 532-537, 1973
- 2) Pitcock JA, Reinhard EH, Justus BW et al: A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis. Ann Intern Med 57: 73-84, 1962

- 3) **Hung SC, Hung ML, Liu SM et al:** Massive ascites caused by peritoneal extramedullary hematopoiesis as the initial manifestation of myelofibrosis. *Am J Med Sci* **318**: 198–200, 1999
- 4) **Yotsumoto M, Ishida F, Ito T et al:** Idiopathic myelofibrosis with refractory massive ascites. *Intern Med* **42**: 525–528, 2003
- 5) **Patra B, Maheshwari A, Chandra J et al:** Chronic idiopathic myelofibrosis with myeloid metaplasia presenting as refractory ascites. *Pediatr Blood Cancer* **54**: 151–153, 2010
- 6) **Gorshein D, Brauer MJ:** Ascites in myeloid metaplasia due to ectopic peritoneal implantation. *Cancer* **23**: 1408–1412, 1969
- 7) **Stahl RL, Hoppstein L, Davidson TG:** Intraperitoneal chemotherapy with cytosine arabinoside in agnogenic myelofibrosis with myeloid metaplasia and ascites due to peritoneal extramedullary hematopoiesis. *Am J Hematol* **43**: 156–157, 1993
- 8) **Jacobs P, Wood L, Robson S:** Refractory ascites in the chronic myeloproliferative syndrome: a case report. *Am J Hematol* **37**: 128–129, 1991
- 9) **Oren I, Goldman A, Haddad N et al:** Ascites and pleural effusion secondary to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci* **318**: 286–288, 1999
- 10) **Kait HS, Van der Weyden MB, Jakobovits AW et al:** Intractable ascites in idiopathic myelofibrosis. Successful treatment by peritoneovenous (LeVeen) shunting. *Med J Aust* **2**: 114–145, 1983
- 11) **Doki N, Irisawa H, Takada S et al:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. *Intern Med* **46**: 187–190, 2007
- 12) **Sugawara S, Sone M, Arai Y et al:** Radiological insertion of Denver peritoneovenous shunts for malignant refractory ascites; a retrospective multicenter study (JIVROSG-0809). *Cardiovasc Intervent Radiol* **34**: 980–988, 2011
- 13) **沢田 仁, 山形 昇, 山本義尚ほか:** 慢性特発性骨髄線維症より慢性骨髄性白血病を発症した一例. *臨血* **47**: 1117, 2006
- 14) **荒木直子, 瀧本理修, 藤見章仁ほか:** イマチニブ投与による Ph+CML 細胞減少に伴い再出現した t(12;17) 陽性原発性骨髄線維症. *臨血* **48**: 518–523, 2007
- 15) **Bennet M, Chubar E:** Chronic myeloid leukemia evolving after idiopathic myelofibrosis. *Isr Med Assoc J* **9**: 562–563, 2007