

## 胸腺腫に関連した赤芽球癆の3例

Three Cases of Pure Red Cell Aplasia Related to Thymoma

松岡英仁・坪田紀明・西尾 渉・阪本俊彦・原田洋明・指方輝正\*

**要旨:** 第1例は57歳女性、正岡II期の混合型胸腺腫に対し切除術を行った。併発する赤芽球癆は術後速やかに改善した。第2例は58歳男性、併発する正岡II期の混合型胸腺腫を切除した後、ステロイドホルモンの投与を行ったが赤芽球の上昇は認めず、サイクロスポリンに変更後改善した。第3例は75歳男性、赤芽球癆を伴わない正岡III期のリンパ球優位浸潤型胸腺腫の切除後2年目、頸部B-cell非ホジキン悪性リンパ腫の診断で放射線治療を受けた。その4年後、赤芽球癆を発症し、サイクロスポリンの投与で改善した。胸腺腫の完全切除術後に併発する赤芽球癆の改善がない場合、速やかにサイクロスポリン1mg/kg/日を開始するべきである。また胸腺腫切除後、遠隔期に赤芽球癆を発症する例があり、この場合にもサイクロスポリンの投与は有効である。

(肺癌 41(4) 329~332, 2001, JJLC 41: 329~332, 2001)

**Key words:** Pure red cell aplasia, Thymoma, Cyclosporin

### はじめに

赤芽球癆は自己免疫疾患の一種と考えられているが<sup>1)</sup>、その原因は多様で発症の詳細な機序は未だ不明である。赤芽球癆の半数に胸腺腫が、胸腺腫の5%に赤芽球癆が併発すると報告されるように、両疾患の関連性は高い<sup>2)</sup>。胸腺腫に関連した赤芽球癆の3例を経験したので、文献的考察と共に報告する。

### 症 例

症 例 1: 57歳, 女性。

主 訴: めまい。

既往歴&家族歴: 特になし。

現病歴: 1989年10月より目眩を自覚し、近医で貧血と共に胸部異常影を指摘された。

初診時現症: 身長149cm, 体重44kg, 血圧100/60mmHg, 脈拍90/分, 眼瞼結膜貧血著明, その他全身の理学所見に異常無し。

発症時血液学的所見: RBC  $90 \times 10^4 / \text{mm}^3$ , Hb 2.5 g/dl, Hct 8.5%, Ret < 1%, MCV 94.4fl, MCHC 29.4 g/dl と赤芽球の著明な減少と高度な正球性低色素性貧血を認めた。

胸部CT所見: 前縦隔に径10cmの境界明瞭な充実性均一の腫瘤影を認めた (Fig. 1)。

兵庫県立成人病センター呼吸器外科

\*同 病理

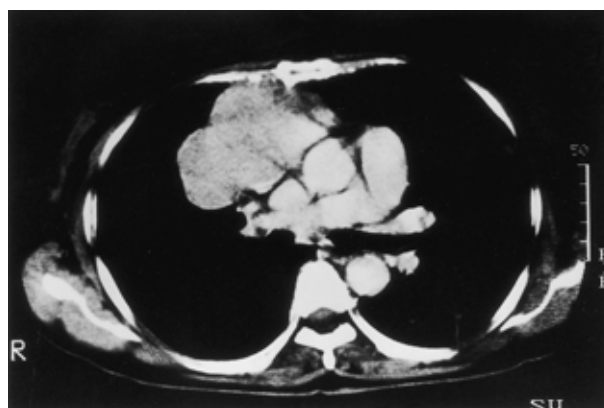
別刷請求先: 坪田紀明 兵庫県立成人病センター呼吸器外科

〒673-8558 兵庫県明石市北王子町13-70

TEL: 078-929-1151

E-mail: n-tsubo@sanyonet.ne.jp

**Fig. 1.** Chest CT scan revealed a well defined mass shadow in the right anterior mediastinum (Case 1)



骨髓像: 赤芽球系細胞の減少を認めた。

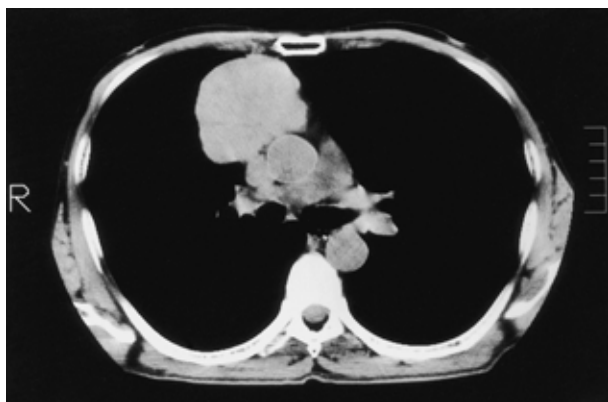
以上より赤芽球癆合併胸腺腫と診断され、濃厚赤血球14単位を段階的に輸血し、Hb 7.5 g/dlの時点で手術を施行した。

手術所見: 胸骨正中切開でアプローチし、胸腺腫胸腺摘除術を施行した。腫瘍は胸腺右葉に存在し、表面平滑で周囲への肉眼的浸潤は認めなかった。

病理組織学的所見: 腫瘍は90×95×60mm, 重量205gで被包化され、組織学的に紡錘細胞の増殖と小葉間リンパ球の混在を認め混合型胸腺腫と診断された。被膜及び被膜外に顕微鏡的浸潤を認め正岡分類II期と判定された。

経過: 手術後2カ月目から徐々に赤芽球の上昇を認め、4カ月目にRBC  $391 \times 10^4 / \text{mm}^3$ , Hb 12.3 g/dl, Ret

**Fig. 2.** Chest CT scan revealed a well defined mass shadow in the right anterior mediastinum ( Case 2 )



12% と良好な値を示した。術後 133 カ月現在，寛解生存中である。

症 例 2: 58 歳，男性。

主 訴: めまい。

既往歴 & 家族歴: 特になし。

現病歴: 1997 年 1 月よりめまいを自覚し，近医で貧血と共に胸部異常影を指摘された。

初診時現症: 身長 169 cm，体重 54 kg，血圧 130/80 mmHg，脈拍 80 /分，眼瞼結膜貧血著明，その他全身の理学所見に異常無し。

発症時血液学的所見: RBC  $111 \times 10^4 / \text{mm}^2$ ，Hb 3.3 g/dl，Hct 10.9%，Ret < 1%，MCV 98.2 fl，MCHC 30.3 g/dl と赤芽球の著明な減少と高度な正球性低色素性貧血を認めた。

胸部 CT 所見: 前縦隔に径 8 cm の境界明瞭な充実性均一の腫瘤影を認めた ( Fig. 2 )。

骨髓像: 赤芽球系細胞の減少を認めた。

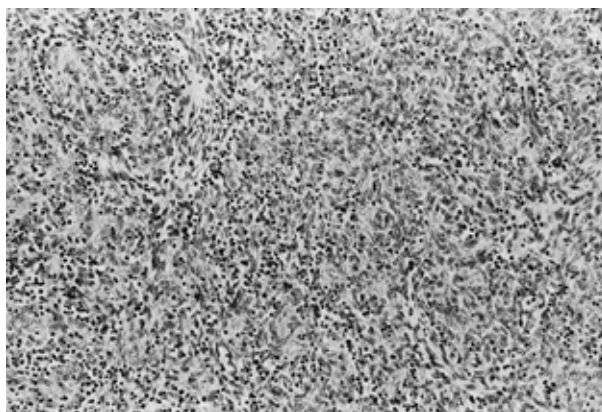
以上より赤芽球癆合併胸腺腫と診断され，濃厚赤血球 18 単位を段階的に輸血し，Hb 10.3 g/dl の時点で手術を施行した。

手術所見: 胸骨正中切開でアプローチし，胸腺腫胸腺摘除術を施行した。腫瘍は胸腺右葉に存在し，表面平滑で周囲への肉眼的浸潤は認めなかった。

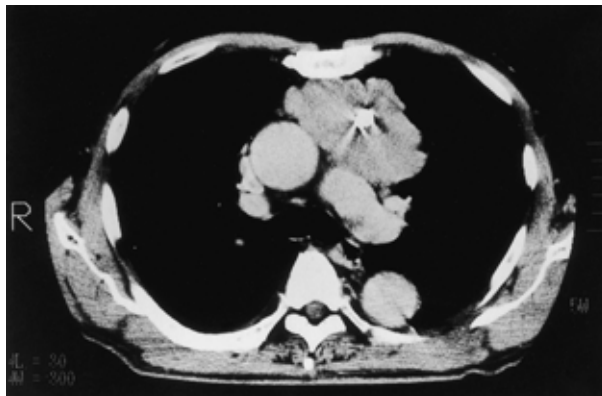
病理組織学的所見: 腫瘍は  $75 \times 68 \times 65 \text{ mm}$ ，重量 130 g で被包化され，組織学的に紡錘細胞の増殖と小葉間リンパ球の混在を認め混合型胸腺腫と診断した ( Fig. 3 )。被膜に顕微鏡的浸潤を示し正岡分類 II 期と判定した。

経過: 術後，赤芽球が上昇しないため 45 日目よりプレドニン 1 mg/kg/日を開始した。しかし 2 カ月間投与しても改善が認められずサイクロスポリン 6 mg/kg/日に変更後，速やかな赤芽球の上昇を認めた。1 mg/kg/日に減量した後も RBC  $467 \times 10^4 / \text{mm}^2$ ，Hb 14.4 g/dl，Ret 9% と良好な値を示し，術後 40 カ月生存中である。

**Fig. 3.** Microscopic findings of mixed type thymoma ( Case 2, HE stain )



**Fig. 4.** Chest CT scan revealed a mass shadow in the left anterior mediastinum ( Case 3 )



症 例 3: 75 歳，男性。

主 訴: 胸部異常影。

既往歴: 高血圧 (内服加療中)。

家族歴: 特になし。

現病歴: 1994 年 7 月，胸部異常影を指摘された。特記すべき症状は無かった。

初診時現症: 身長 164 cm，体重 62 kg，血圧 140/80 mmHg，脈拍 70 /分，全身理学所見に異常無し。

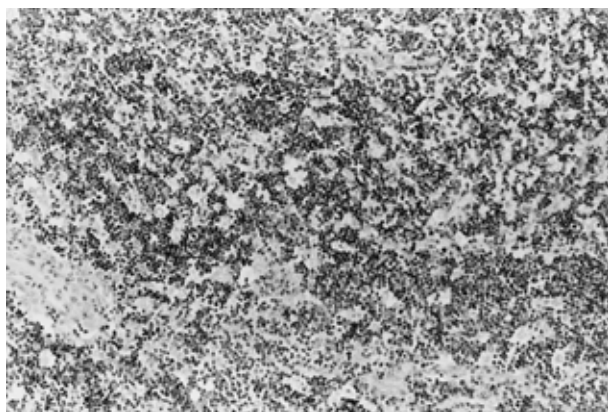
発症時血液学的所見: RBC  $385 \times 10^4 / \text{mm}^2$ ，Hb 12.9 g/dl，Hct 36.8% と貧血を認めず，その他生化学的検査上も異常無かった。

胸部 CT 所見: 前縦隔に径 9 cm の境界明瞭な充実性均一の腫瘤影を認めた ( Fig. 4 )。

以上より胸腺腫と診断し，手術を施行した。

手術所見: 胸骨正中切開でアプローチし，胸腺腫胸腺摘除術を施行した。腫瘍は胸腺右葉に存在し，表面平滑であった。肉眼的に左肺上葉へわずかに浸潤が認められたため，肺部分合併切除を行った。

**Fig. 5.** Microscopic findings of lymphocyte-predominant thymoma ( Case 3, HE stain )



病理組織学的所見：腫瘍は  $90 \times 85 \times 65$  mm，重量 200 g であった。組織学的には構成細胞のほとんどがリンパ球で上皮細胞はごくわずかに散在するにとどまり，リンパ球優位型胸腺腫と診断した。縦隔脂肪織及び肺への顕微鏡的浸潤を認め正岡分類 III 期の浸潤型胸腺腫と判定された ( Fig. 5 )。術後は順調に経過したが，1996 年 11 月，右頸部リンパ節に腫脹を認め，生検にて悪性リンパ腫 B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, follicular mixed ) と診断された。胸部 CT で上縦隔リンパ節の腫脹を認め，stage IIIA の判定で 50 Gy の放射線照射を行った。照射後の画像判定は CR であった。2000 年 10 月より貧血を認めた。

経過観察中血液学的所見：( 2000 年 10 月 20 日 ) RBC  $285 \times 10^4 / \text{mm}^2$ ，Hb 9.5 g/dl，Hct 27.9%，Ret 12%，MCV 97.9 fl，MCHC 34.1 g/dl と赤芽球の減少と正球性正色素性貧血を認めた。1 月 17 日には RBC  $162 \times 10^4 / \text{mm}^2$ ，Hb 5.6 g/dl，Hct 15.0%，Ret 0.3%，MCV 92.6 fl，MCHC 37.3 g/dl となり，貧血の進行と共に赤芽球が減少した。

骨髓像：赤芽球系細胞の減少を認めた。

経過：赤芽球癆の診断を受けた。サイクロスポリンは高齢のため 3 mg/kg/日 で投与を開始した。2 カ月後には RBC  $266 \times 10^4 / \text{mm}^2$ ，Hb 9.1 g/dl，Hct 26.6%，Ret 2.8%，MCV 100.0 fl，MCHC 34.2 g/dl と改善した。

## 考 察

当施設において 2001 年 3 月までの 15 年間に切除術を受けた胸腺腫は 67 例で，うち 3 例 ( 4.5% ) に同時性または異時性の赤芽球癆が発症した。この頻度は Rosenow らが報告した 5% の併発率とほぼ一致する<sup>2)</sup>。同時に赤芽球癆の 50% に胸腺腫の合併を見ると報告されており，胸腺腫を伴わない赤芽球癆には，先天性症例<sup>3)</sup>や肺癌や悪性リンパ腫などの悪性疾患併発例<sup>4)</sup>，Sjogren 症候群その他種々の自己免疫疾患関連例<sup>5)</sup>，アロプリノールや抗結核剤などによる薬剤性の報告<sup>6)</sup>がある。近年，ヒト

バルボウイルス B19 感染による赤芽球癆の報告が散見される<sup>7)</sup>。これは，溶血性貧血患者へのウイルス初感染により aplastic crisis を発症するものである。ウイルス感染による赤芽球癆のほとんどは一時的なものであり，ウイルス抗体価の上昇とともに自然回復する。稀に免疫不全状態のためウイルスの排除がなされず慢性骨髄不全となることがある。第 3 例のように胸腺切除術後数年を経て発症した場合，ウイルス感染や薬剤性の可能性を常に念頭におかなければならない。本例は発症前に特記すべき薬剤の投与がなく，全身状態良好な中で進行性の貧血を認めたため，この可能性は無いと考えられた。

胸腺腫合併例において，末梢血の抑制 T リンパ球増加，胸腺腫内の誘導物質産生を認めたことから，腫瘍による免疫異常が造血機能不全を引き起こす可能性が示唆されている<sup>8)</sup>。このことから治療は胸腺腫を含めた胸腺の全摘術が第一選択となるが，従来の報告では切除術単独で赤芽球癆が改善する率は非常に低い。赤芽球癆の改善を見ない場合，予後は不良で，平均生存期間は 18 ヶ月である<sup>9)</sup>。重症筋無力症に対する胸腺摘除術を胸腔鏡下に施行した報告も見られるが，可能な限り周囲脂肪組織を含めた広範な切除を行うためには本施設のごとく胸骨正中切開によるアプローチが適切であると考えられる。第 1 例はこのような切除術により寛解を得た希少な例である。手術後貧血が改善しない例では第 2 例のように術後 1~2 カ月目からステロイドがしばしば使用されていたが，自例のように，その有効性は比較的低いものであった。近年，サイクロスポリンの登場と共に，これがステロイドに比較して高い有効性を示すとの報告が示されてきた<sup>10)</sup>。第 2 例もプレドニンからサイクロスポリンに変更したところ，速やかな改善を認めた。第 3 例は当初からサイクロスポリンが投与され，良好な効果を示している。今後は免疫抑制剤が第一選択薬になってゆくものと思われる。ただし，サイクロスポリンは腎障害などの重篤な副作用が発現する可能性があり，腎機能低下例では，サイクロフォスマイドの投与が望ましい。サイクロフォスマイドの有効率は 29% とサイクロスポリンの 82% に比較して低いが，プレドニンと併用することで 50% にまで有効率が上昇したとの報告もあり，有用な選択肢である<sup>10)</sup>。

## 結 語

1. 胸腺腫に関連した赤芽球癆の 3 例を報告した。
2. 胸腺腫胸腺摘除術後に併発する赤芽球癆の改善が認められない場合，サイクロスポリンが第一選択薬となりえる。
3. 胸腺腫切除術後の遠隔期に赤芽球癆が発症する例にもサイクロスポリンは有用であった。

## 文 献

- 1) Cassileth PA, Myers AR: Erythroid aplasia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 55: 706-709, 1973.
- 2) Rosenow EC III, Hurley T: Disorders of the thymus : a review. *Arch Intern Med* 144: 763-770, 1984.
- 3) Dessypros EN: Aplastic anemia and pure red cell aplasia. *Curr Opin Hematol* 1: 157-161, 1994.
- 4) Kuramoto K, Oda K, Katsutani S, et al: Acquired pure red cell aplasia associated with relapsed non-Hodgkin 's lymphoma : a case report-improvement of PRCA after acute hepatitis. *Rinsho ketsueki* 39: 290-296, 1998.
- 5) Ibhkhatra S, Jacobsson L, Manthorpe R: The association of pure red cell aplasia and primary Sjogren 's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 15: 119-120, 1997.
- 6) Lin YW, Okazaki S, Hamahata K, et al: Acute pure red cell aplasia associated with allopurinol therapy. *Am J Hematol* 61: 209-211, 1999.
- 7) Sharma VR, Fleming DR, Slone CP: Pure red cell aplasia due to parovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood* 96: 1184-1186, 2000.
- 8) Masuda M, Arai Y, Okamura T, et al: Pure red cell aplasia with thymoma: evidence of T-cell clonal disorder. *Am J Hematol* 54: 324-328, 1997.
- 9) Hirst E, Robertson TL: The syndrome of thymoma and erythroblastopenic anemia. A review of 56 cases including 3 cases reports. *Medicine* 46: 225-264, 1967.
- 10) Mamiya S, Itoh T, Miura AB: Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J Haematol* 59: 199-205, 1997.

(原稿受付 2001年4月25日/採択 2001年5月31日)

### Three Cases of Pure Red Cell Aplasia Related to Thymoma

*Hidehito Matsuoka, Noriaki Tsubota, Wataru Nishio, Toshihiko Sakamoto,  
Hiroaki Harada and Terumasa Sashikata\**

The Department of Thoracic Surgery and \*Pathology, Hyogo Medical Center for Adults, Akashi, Hyogo, Japan

**Background:** Various kinds of treatment including thymo-thymectomy have been tried for pure red cell aplasia (PRCA) with thymoma.

**Case:** Case 1 was a 57-year-old woman with severe anemia. Peripheral blood examination revealed few reticulocytes. Cytologic examination of bone marrow aspiration showed that there were few erythroblasts. A computed tomography of the chest showed an anterior mediastinal tumor. Under a diagnosis of thymoma with PRCA, thymo-thymectomy was performed. The tumor was histologically diagnosed as a stage II mixed type thymoma. The anemia improved immediately after operation. Case 2 was a 58-year-old man with severe anemia. He had the same clinical characteristics as Case 1 and thymo-thymectomy was indicated. Anemia did not improve although prednisolone was given after the operation. The administration of cyclosporin ( 6 mg/kg/day ) markedly improved the anemia. Case 3 was 75-year-old man with no anemia. A computed tomography of the chest showed an anterior mediastinal tumor. Under a diagnosis of localized thymoma, thymo-thymectomy was performed. The tumor was histologically diagnosed as a stage III lymphocyte-dominant thymoma. Two years later he was found to have B-cell non-Hodgkin 's lymphoma and received radiotherapy. Four years after radiotherapy peripheral blood examination revealed marked anemia and few reticulocytes. Cytologic examination of bone marrow aspiration showed that there were few erythroblasts. Under a diagnosis of PRCA, cyclosporin ( 3 mg/kg/day ) was administered. The anemia markedly improved following the administration.

**Conclusion:** The administration of cyclosporin is recommended as the first-line therapy for synchronous or metachronous PRCA with thymoma.

[ JJLC 41: 329 ~ 332, 2001 ]