

## 5-13 骨髄病変および血液異常

### 1) 全体像

多臓器疾患であるサルコイドーシスは造血臓器である骨髄<sup>1)</sup>や脾臓に病変が認められる場合があり、末梢血液検査で血液異常を呈する。また種々の血液学的合併症が報告されている。サルコイドーシスで認められる血液異常には貧血、白血球減少、リンパ球減少、血小板減少などがある。血液異常を示す頻度は海外の症例では20-87%<sup>2-5)</sup>で、約30%の症例に血液異常が認められる<sup>6)</sup>。Lower EE等は75例のサルコイドーシス症例の87%に1つ以上の血液異常が認められ、その内訳は白血球減少41%、リンパ球減少55%、貧血28%、好酸球増多16%、単球増多12%であったと報告している<sup>3)</sup>。本邦では316例の初発例で白血球減少が13.7%に、リンパ球減少が23.3%に認められたと報告されている<sup>7)</sup>。一般に血液異常はサルコイドーシスの活動性や罹病期間と関連していると言われており、活動性の高い症例には貧血や血小板減少が、白血球減少やリンパ球減少は慢性型のサルコイドーシス症例に多く認められる<sup>6)</sup>。

骨髄に病変が認められるのは3.9-17%<sup>3, 4, 8, 9)</sup>と報告されており、Yanardag Hらは92例のサルコイドーシスの内50例に骨髄生検を行い、5例(10%)に骨髄病変を認めたと報告しており<sup>4)</sup>、これが一般的な頻度と考えられる。本邦では19例のサルコイドーシスに骨髄生検、骨髄穿刺を行い、3例(16%、うち2例は骨髄塗沫標本も陽性)が骨髄病変陽性であったと報告されている<sup>10)</sup>。

血液異常の発症機序を考える場合、造血臓器としての骨髄への病変の存在が第1に上げられる。次に炎症の場としての病変部位へのリンパ球を中心とした白血球遊出による末梢血リンパ球、白血球減少がある<sup>5)</sup>。また脾病変や肝病変による脾機能亢進による白血球減少や血小板減少がある(脾、肝病変を参照)。最後に血液学的合併症があり、免疫学的機序による自己免疫性溶血性貧血<sup>11)</sup>やヘモグロビン異常症による貧血<sup>12)</sup>、白血病やリンパ腫、骨髄異型性症候群の合併<sup>13-15)</sup>などがある。Koivunen Eは181例のサルコイドーシス患者に施行した骨髄塗沫標本178例、骨髄クロット標本149例、骨髄生検106例において、骨髄塗沫標本18例(10%)に肉芽腫が認められたが、これらの患者には貧血、リンパ球減少、血小板減少などの末梢血液異常や白赤芽球症などは認められなかったと報告している<sup>16)</sup>。サルコイドーシスに見られる貧血や、白血球減少は骨髄病変よりむしろ脾病変による脾機能亢進を反映していると言われてている<sup>6)</sup>。

### 2) 検査・診断

血液異常は一般末梢血血液検査(血液像を含む)により明らかとなる。骨髄病変の診断には骨髄穿刺や骨髄生検が行われる。骨髄穿刺は容易であるが、病変検出率は4.6%(0-9%)

と報告されている<sup>16)</sup>。骨髄穿刺検査では有核細胞数算定、骨髄塗沫標本、骨髄クロット標本の鏡検により骨髄細胞密度や肉芽腫の有無を確認する。骨髄生検の病変検出率は3.9-17%<sup>3, 4, 8, 9)</sup>である。生検標本や骨髄クロット標本により病理学的確定診断が可能である。骨 XP や CT, Ga シンチにより骨髄病変が描出されることもあるが、<sup>18</sup>F-FDG PET/CTの方が骨/骨髄病変に対しては鋭敏である<sup>17)</sup>。骨髄に肉芽腫が認められるのはサルコイドーシスのほかに結核、特に粟粒結核、EB ウイルス感染症、ブルセラ症、悪性リンパ腫、ヒストプラズマ症などがあり、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められても、臨床検査成績や画像などの臨床像を把握して、鑑別診断を行う必要がある<sup>18)</sup>。

### 3) 治療・予後

進行した貧血や著明な白血球減少、血小板減少が認められる場合は貧血症状の改善、感染予防、出血予防等のために治療の適応となる。これらの血液異常はステロイド治療により改善する<sup>3, 6)</sup>。またメトトレキサート等の免疫抑制剤も用いられる<sup>6)</sup>。骨髄に肉芽腫を認めても、血液異常を示さない場合は治療の必要性はない。悪性リンパ腫や骨髄異形性症候群などを合併している場合は合併症の治療が優先される。血液異常を呈する悪性疾患の合併を除いて、血液異常の予後への影響は少ない<sup>6)</sup>。

### 4) 代替治療

血液異常に対して、ステロイドやメトトレキサート等の免疫抑制剤に代わって、抗 TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体であるインフリキシマブやアダリムマブが用いられ、有効であったとの報告<sup>19, 20)</sup>もあるが、ランダム化比較試験による有効性の確認が必要である。*Propionibacterium acnes* が証明された症例があり、この場合はミノマイシンのような抗生剤も用いられる可能性がある<sup>21)</sup>。

### 文献

- 1) Browne P.M., Sharma O.P., and Salkin D. Bone marrow sarcoidosis. JAMA. 1978; 240(24): 2654-2655.
- 2) Gupta D., Rao V.M., Aggarwal A.N., et al. Haematological abnormalities in patients of sarcoidosis. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2002; 44(4): 233-236.
- 3) Lower E.E., Smith J.T., Martelo O.J., et al. The anemia of sarcoidosis. Sarcoidosis. 1988; 5(1): 51-55.
- 4) Yanardag H., Pamuk G.E., Karayel T., et al. Bone marrow involvement in sarcoidosis: an analysis of 50 bone marrow samples. Haematologia (Budap). 2002; 32(4): 419-425.

- 5) Judson M.A., Baughman R.P., Teirstein A.S., et al. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases*. 1999; 16(1): 75-86.
- 6) Lower E.E. Rare forms of sarcoidosis V. Hematologic involvement, in *Sarcoidosis*, Baugman R.P., Editor. New York: Taylor & Francis. 2006. 661-670p.
- 7) 山本正彦. サルコイドーシスの臨床. *日本内科学会誌*. 1987; 76(10): 1497-1514.
- 8) Longcope W.T. and Freiman D.G. A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)*. 1952; 31(1): 1-132.
- 9) Baughman R.P., Teirstein A.S., Judson M.A., et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1): 1885-1889.
- 10) 中田安成, 小林洋三, 岸俊行 他. サルコイドーシスの骨髄異常検討. *日本胸部疾患学会誌*. 1983; 21(8): 738-744.
- 11) Ghaddar R.K. and Muzaffar T.H. Pulmonary sarcoidosis and autoimmune hemolytic anemia: possible common immune pathogenesis. *Arch Iran Med*. 2011; 14(2): 146-148.
- 12) Wajima T. Hemoglobin C/beta+ thalassemia and sarcoidosis. *Am J Hematol*. 1995; 50(3): 228-229.
- 13) Reich J.M. Acute myeloblastic leukemia and sarcoidosis. Implications for pathogenesis. *Cancer*. 1985; 55(2): 366-369.
- 14) Spitzer T., Crum E., Schacter L., et al. Sarcoidosis, Hodgkin's disease, and autoimmune hemolytic anemia. *Am J Med Sci*. 1986; 291(3): 190-193.
- 15) Defilipp Z., Brice J., Wasko M.C., et al. Myelodysplastic syndrome presenting as sarcoidosis. *Int J Rheum Dis*. 2013; 16(3): 371-372.
- 16) Koivunen E. Bone marrow and spleen findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases*. 1998; 15: 81-82.
- 17) Mostard R.L., Prompers L., Weijers R.E., et al. F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clin Nucl Med*. 2012; 37(1): 21-25.
- 18) Brackers de Hugo L., Ffrench M., Broussolle C., et al. Granulomatous lesions in bone marrow: Clinicopathologic findings and significance in a study of 48 cases. *Eur J Intern Med*. 2013; 24(5): 468-473.
- 19) Morgenthau A.S. and Iannuzzi M.C. Recent advances in sarcoidosis. *Chest*. 2011; 139(1): 174-182.

- 20) del Mar Osma M. and Ortuño F.J. Marrow noncaseating granulomas: sarcoidosis. *Blood*. 2012; 119(7): 1622.
- 21) Omori M., Bito T., Yamada M., et al. Systemic sarcoidosis with bone marrow involvement showing *Propionibacterium acnes* in the lymph nodes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014: Letter to Editor 1-2.