

## 症例報告

# 白血球減少症, ゼラチン様骨髄を伴った神経性食思不振症の1症例

杉山暁子, 鈴川宗弘, 富永貴元, 篠原健次, 亀井敏昭<sup>1)</sup>

山口県立総合医療センター血液内科 防府市大崎77 (〒747-8511)

山口県立総合医療センター病理<sup>1)</sup> 防府市大崎77 (〒747-8511)

**Key words** : 神経性食思不振症, 白血球減少症, ゼラチン様骨髄, insulin-like growth factor 1, leptin

### 和文抄録

23歳の女性が摂食障害, 体重減少, 無月経などをおこし神経性食思不振症と診断された。血液学的には白血球減少症を合併し骨髄は低形成性でゼラチン様物質の沈着を認めた。これらの血液学的変化の原因としては飢餓が考えられるが, その詳細な機序は不明である。本症例では従来との報告と同様に内分泌学的にはinsulin-like growth factor 1 (IGF-1), leptinの減少, growth hormone (GH), cortisolの増加を認めた。これらのホルモンは造血幹細胞に対して受容体を有することが報告されており造血障害の原因としてはIGF-1, leptinの減少も一因として関与していることが示唆された。患者は精神科的治療により体重および白血球数は3ヵ月後には増加した。

### はじめに

神経性食思不振症は精神的な問題による摂食障害により低体重および無月経などの症状をおこす<sup>1)</sup>。その治療は容易ではなく致死率は5-20%にも達する<sup>1)</sup>。血液学的には貧血および白血球減少症などの合併は20-40%, ゼラチン様骨髄は30%の症例において認められたと報告されその頻度は決して稀ではないが<sup>2-4)</sup>, 個々の症例の検査および経過の報告は多くはない。また神経性食思不振症においては飢餓により内分泌学的にはinsulin-like growth factor 1

(IGF-1)<sup>5-8)</sup> と leptin<sup>9, 10)</sup> の低下などの内分泌学的異常を伴う。造血幹細胞にはこれらに対する受容体が存在するとの報告もあり, 神経性食思不振症における造血障害の一因として考えられている。我々は白血球減少症, ゼラチン様骨髄を伴った神経性食思不振症の症例を経験したので血液学および内分泌学的経過に, 文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

23歳, 女性。

既往歴: 1歳時に心室中隔欠損症にて手術。

現病歴: 4年前には体重は44kgあった。家庭内の問題により, 平成19年春ごろより摂食障害のため体重減少を認め, 同年11月ごろより無月経が発症し, 12月ごろよりは摂食障害はさらに増悪した。平成20年9月に当院産婦人科を受診し白血球減少症を指摘され当科に紹介された。

入院時の理学的所見:

身長: 150.5cm, 体重: 31.8kg, BMI: 14,

血圧: 96/67mmHg, HR: 69/min., 体温: 36.5°C

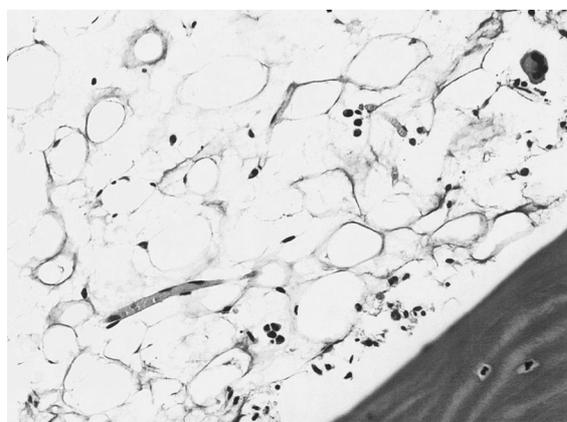
入院時検査所見: (表1)

CBCでは軽度の貧血および著明な白血球減少を認めた。白血球の分画, 血小板数は正常であった。骨髄穿刺はdry tapで吸引不可能であった。骨髄生検では血液細胞は乏しく脂肪細胞を多く認め低形成を呈し(図1a), また脂肪細胞間にはalcian blue 染色陽性のゼラチン様物質の沈着を認めた(図1b)。骨髄のMRI検査は1歳時のVSDの手術に際して金

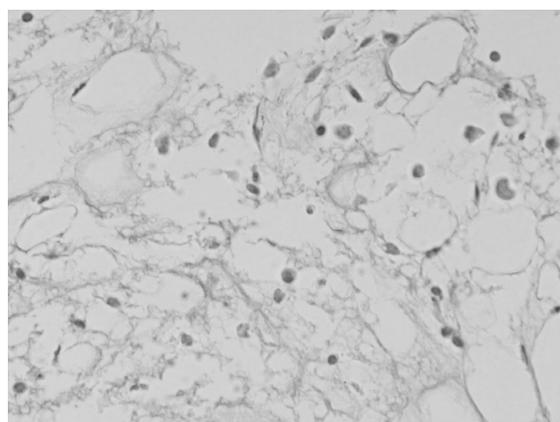
表1 入院時の検査所見

CBC		Blood Chemistry		Endocrinology	
RBC( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	367	TP(g/dl)	5.8	GH(mg/ml)(0.28-1.64)	55.6
Hb(g/dl)	10.9	Alb(g/dl)	4.1	IGF-1(ng/ml)(119-389)	34
Ht(%)	33.5	Glb(g/dl)	1.7	Leptin(ng/ml)( $>7.37$ )	1.5
MCV(fl)	91.3	BS(mg/dl)	55	free-T3(pg/ml)(1.71-3.71)	1.31
MCH(pg)	29.7	Cholesterol(mg/dl)	310	free-T4(ng/ml)(0.70-1.48)	0.84
MCHC(%)	32.5	TB(mg/dl)	0.72	TSH( $\mu\text{IU/ml}$ )(0.35-4.94)	2.77
Ret(%)	0.7	AST(IU/L)	40	FSH(mIU/ml)(3.01-14.72)	0.2
Plt( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	24.7	ALT(IU/l)	30	LH(mIU/ml)(1.76-10.24)	$<0.07$
WBC( $/\mu\text{l}$ )	1200	ALP(IU/l)	138	E2(pg/ml)(20-85*,25-350**)	63.6
N Band(%)	1.0	ChE(IU/l)	130	PRL(ng/ml)(5.18-26.53)	9.2
N Seg(%)	64.0	$\gamma$ -GTP(IU/l)	80	ACTH(pg/ml)(9-52)	46.2
Baso(%)	1.0	LDH(IU/l)	242	Cortisol( $\mu\text{g/ml}$ )(4.0-18.3)	31.2
Lymph(%)	31.0	Na(mmol/l)	138	Urine GH(pg/ml)(2.5-11.0)	79.7
Mono(%)	3.0	K(mmol/l)	4	Urine Cortisol( $\mu\text{g/day}$ )(11.2-80.3)	114
		Cl(mmol/l)	101		
Vit B12(pg/ml)	474	CRP(mg/dl)	0		
Folic Acid(ng/ml)	5.2	IgG(mg/dl)	631		
Cu( $\mu\text{g/dl}$ )	75	IgA(mg/dl)	147		
Zn( $\mu\text{g/dl}$ )	52	IgM(mg/dl)	43		
		Ferritin(ng/ml)	14		
Epo(mIU/ml)	17.2				
G-CSF(pg/ml)	21.2				

( ) : 正常値, \* 卵胞期前期, \*\* 後期.



a. 低形成骨髓を示す。HE染色，対物 $\times 20$ 。



b. Alcian blue 染色，対物 $\times 20$ 。ゼラチン様物質の沈着を示す。

図1 骨髓生検の病理学的所見

属片が使用されているためにできなかった。

血清vit B12, 葉酸, Cu, Znの値は正常であった。血漿中の造血因子, erythropoietin (EPO) および granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) の濃度は僅かに増加していた。

内分泌学的検査では血清growth hormone (GH) の増加, およびinsulin-like growth factor 1 (IGF-1) とleptinの低下を認めた。Free T3はやや低下し, T4, thyroid stimulating hormone (TSH) は正常であった。またfollicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) は低下し, 血漿および尿中のcortisolは増加していた。

## 臨床経過

患者は精神科にて, 神経性食思不振症およびうつ状態にて, カウンセリングおよびsertraline hydrochlorideおよびsulpirideの投与を受けた。これらの効果により3ヵ月後には体重の増加に伴い白血球数も回復した(図2)。

## 考案

神経性食思不振症においては貧血, 特に白血球減少症の合併が20-40%の症例において認められる<sup>1)</sup>。

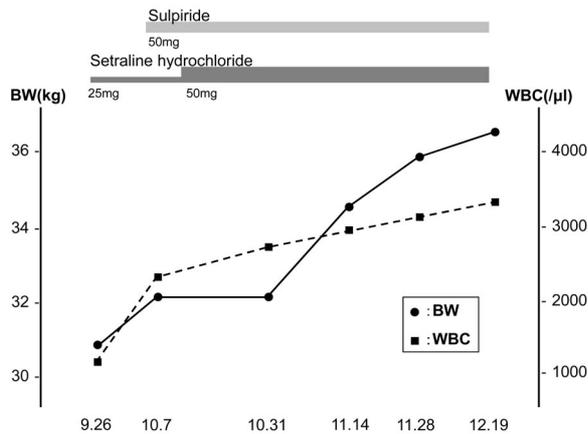


図2 臨床経過  
体重増加に伴い白血球数も回復してきた。

骨髄穿刺ではdry tap,あるいは低形成性を呈し,生検では低形成でhyaluronic acidなどのmucopolysaccharideよりなるalcian blue染色陽性のゼラチン様物質の沈着,ゼラチン様骨髄が認められることがある<sup>2-4)</sup>。ゼラチン様骨髄は癌,白血病,リンパ腫などの悪性腫瘍において38%に,神経性食思不振症,アルコール中毒などによる飢餓状態において17%に,感染症において12%に,その他には慢性心不全,糖尿病など様々な基礎疾患の合併時の飢餓状態において認められた<sup>3)</sup>。これらの変化は飢餓により異化作用が亢進したためにmucopolysaccharideが沈着し発症したものと思われる。

重篤な造血幹細胞の減少による再生不良性貧血においては,negative feedbackの減少により血漿中のEPOおよびG-CSF濃度は著明に増加する。本症例においては僅かに増加してはいたが,再生不良性貧血における程ではなかった。また治療的にG-CSFを投与した後は一過性に白血球数は増加したが投与を止めると速やかに元に戻った,あるいは食餌の摂取が回復すると血液像は回復した,などの報告がある<sup>4)</sup>。これらの事実は神経性食思不振症においてゼラチン様骨髄による造血障害へのEPOおよびG-CSFの関与はそれほど大きくはないことを示唆する。また赤血球の産生に必要なvitB12,葉酸,銅,亜鉛の濃度は正常であった。

神経性食思不振症においては飢餓により内分泌学的にはGH,IGF-1 axisの変化の結果としてGH receptorのdown regulationあるいはpostreceptor

mechanismによりその下位にある肝臓により産生されるIGF-1の低下をおこし,またIGF-1低下によりGH分泌に対するnegative feedbackによる抑制作用は減少することによりGH濃度はさらに増加する<sup>5-8)</sup>。本症例においてもこれらの報告と同様であった。

神経性食思不振症におけるこれらの造血障害の直接の原因は飢餓にあるが,それがどの様に関与するかは不明である。GHおよびIGF-1は,それぞれ単独に,また相乗的に,それらに対するreceptorを有する造血幹細胞に作用し造血幹細胞の増殖を促進するとの報告がある<sup>11-14)</sup>。また神経性食思不振症においては脂肪細胞の減少により血清leptin濃度は著明に減少する。神経性食思不振症の患者においては血清leptin濃度はbody fat, body mass, IGF-1に相関する<sup>9, 10)</sup>, またglucocorticoidは血清leptin濃度を増加させる<sup>15)</sup>, との報告がある。我々の症例においても血清leptin濃度は著明な減少を,一方cortisol濃度は増加を認めた。一方leptinとcortisolの間にはnegative feedback mechanismが存在することが考えられている<sup>15)</sup>。またleptinに対する受容体が少数ながら幼弱な顆粒球および単球に存在し,マクロファージによるgranulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)の産生を促進し,マクロファージを活性化するとの報告がある<sup>16)</sup>。我々の症例においては,内分泌学的検査結果は初診時のみで,経過中のデータはないが,神経性食思不振症においてはIGF-1, leptinの減少は造血抑制の一因として関与していることを支持した。

神経性食思不振症における血球減少症の原因には摂食障害,特に炭水化物の摂取不足にある。このような神経性食思不振症における白血球減少を含む造血障害に対する治療法は基本的には食欲の改善であり,食欲の改善および白血球減少時における感染症の予防に気をつけるべきである。栄養状態が改善すればGH-IGF-1 axisのdysregulationは可逆的に改善する。神経性食思不振症は精神科的治療により完全あるいは部分的に改善することが多いが,しかし治療が奏効しなければ致命的になる症例も少なからずあるので,個々の症例において慎重に治療すべきである<sup>1)</sup>。本症例においては精神科的治療により3ヵ月後には体重は回復し,白血球数も回復した。

## 文 献

- 1) Devuyst O, Lambert M, Rodhain J, Lefebvre C, Coche E. Haematological changes and infectious complications in anorexia nervosa : a case-control study. *Quart J Med* 1993 ; **86** : 791-799.
- 2) Nonaka D, Tanaka M, Takai K, Umeno M, Okamura T, Taketa H. Gelatinous bone marrow transformation complicated by self-induced malnutrition. *Acta Haematol* 1998 ; **100** : 88-90.
- 3) Bohm J. Gelatinous transformation of the bone marrow. The spectrum of underlying diseases. *Am J Surg Pathol* 2000 ; **24** : 56-65.
- 4) Nishio S, Yamada H, Yamada K, Okabe H, Okuya T, Yonekawa O, Ono T, Sahara N, Tamashima S, Ihara M. Severe neutropenia with gelatinous bone marrow transformation in anorexia nervosa : a case report. *Int J Eat Disord* 2003 ; **33** : 360-363.
- 5) Counts D R, Gwirtsman H, Carlsson L M S, Lesem M, Cutler G B. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding proteins, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; **75** : 762-767.
- 6) Roith D L. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997 ; **336** : 633-640.
- 7) Scacchi M, Pincelli A I, Cavagnini F. Nutritional status in the neuroendocrine control of growth hormone secretion : the model of anorexia nervosa. *Front Neuroendocrinol* 2003 ; **24** : 200-224.
- 8) Polli N, Scacchi M, Giraldi F P, Sormani M, Zappulli D, Cavagnini F. Low insulin-like growth factor 1 and leukopenia in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2008 ; **41** : 355-359.
- 9) Grinspoon S, Gulick T, Askari H, M Landt, K Lee, E Anderson, Z Ma, L Vignati, R Bowsher, D Herzog, A Klibanski. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; **81** : 3861-3863.
- 10) Eckert E D, Pomeroy C, Raymond N, Kohler P F, Thuras P, Bowers C Y. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; **83** : 791-795.
- 11) Merchav S. The haematopoietic effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998 ; **11** : 677-685.
- 12) Zumkeller W. The insulin-like growth factor system in hematopoietic cells. *Leuk Lymphoma* 2002 ; **43** : 487-491.
- 13) Hanley M B, Napolitano L A, McCune J M. Growth hormone-induced stimulation of multilineage human hematopoiesis. *Stem Cells* 2005 ; **23** : 1170-1179.
- 14) Kelley K W, Arkins S, Minshall C, Liu Q, Dantzer R. Growth hormone, growth factors and hematopoiesis. *Horm Res* 1996 ; **45** : 38-45.
- 15) Berneis K, Vosmeer S, Keller U. Effects of glucocorticoids and growth hormone on serum leptin concentrations in man. *Eur J Endocrinol* 1996 ; **135** : 663-665.
- 16) Gainsford T, Wilson T A, Metcalf D, Handman E, Mcfarlane C, Ng A, Nicola N A, Alexander W S, Hilton D J. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; **93** : 14564-14568.

## A Case of Anorexia Nervosa Associated with Leukopenia and Gelatinous Bone Marrow

Akiko SUGIYAMA, Munehiro SUZUKAWA, Takayuki TOMINAGA,  
Kenji SHINOHARA and Toshiaki KAMEI<sup>1)</sup>

*Division of Hematology, Department of Medicine, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki,  
Hofu, Yamaguchi 747-8511, Japan*

*1) Department of Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical Center, 77 Osaki, Hofu, Yamaguchi 747-  
8511, Japan*

### SUMMARY

A 23 year-old female developed anorexia nervosa, with weight loss and anorexia. CBC revealed leucopenia, and bone marrow biopsy specimen revealed hypocellular and deposition of gelatinous material. These hematological abnormalities are primarily caused by malnutrition, however, the precise mechanism remains unknown. Endocrinological study revealed decreased plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and leptin, and increased levels of growth hormone (GH), and cortisol. Since these hormones of IGF-1 and leptin are reported to have the receptors for the hematopoietic stem cells, the suppression of hematopoiesis in anorexia nervosa might be related in a part to decreased levels of these hormones. The pharmaco and psychotherapy brought the increases in the body weight and leukocyte count after 3 months.