

報 告

非ホジキンリンパ腫の治療後に急性巨核芽球性白血病として発症した
治療関連急性骨髄性白血病¹東京女子医科大学医学部血液内科²東京女子医科大学八千代医療センター血液・腫瘍内科コダマ ショウコ アサノ チヒロ マスダ ミチヒコ
児玉 聖子¹・浅野 千尋²・増田 道彦²

(受理 平成25年3月29日)

Therapy-related Acute Megakaryoblastic Leukemia after the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma

Shoko KODAMA¹, Chihiro ASANO² and Michihiko MASUDA²¹Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Hematology and Oncology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

A 40-year-old man was diagnosed with acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) after radiation and chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Radiation was performed because of his poor cardiac function due to cardiomyopathy; however, the lymph nodes became enlarged during this therapy. Chemotherapies were administered that included alkylating agents and a topoisomerase inhibitor, and autologous peripheral blood stem cell transplantation was performed. Pancytopenia developed 3 years later and bone marrow aspiration revealed an increase in the number of blasts with lobes. Blast cells were positive for CD13, CD33, CD7, CD36, and CD41. Although three courses of high-dose cytarabine therapy resulted in complete remission, the patient died of relapse after eight months.

Key Words: t-MN, t-AML, M7, secondary leukemia

緒 言

近年、悪性腫瘍に対する治療の進歩により、疾患によっては長期生存が得られるようになったが、化学療法や放射線療法後に造血器腫瘍を発症する頻度が高くなることが問題とされている。化学療法が多剤、高用量であるほど治療関連骨髄腫瘍 (therapy-related myeloid neoplasms : t-MN) の発症リスクが増加する傾向にあるとされ、その一次疾患のほとんどが悪性疾患であり、約半数が造血器腫瘍で、非造血器腫瘍では乳がんが多く報告されている。

一方で急性巨核芽球性白血病 (acute megakaryoblastic leukemia : AMKL) は小児白血病の約10%に認められるものの、成人急性骨髄性白血病では約1%と報告されている稀な病型である¹⁾。今回、非ホジキンリンパ腫に対して放射線照射および化学療法を行った後に、AMKLとして発症した治療関連急性骨髄性白血病 (therapy-related acute

myeloid leukemia : t-AML) を経験したので報告する。

症 例

患者: 49歳男性**主訴:** 特になし**既往歴:** 36歳時: 2型糖尿病, 41歳時: 拡張型心筋症**家族歴:** 父 大腸癌, 母・姉 2型糖尿病**現病歴:** 2007年3月、左腰部に1cm大の扁平隆起2個が出現し、生検にてanaplastic large cell lymphomaの診断であった。拡張型心筋症がありstage IAであるため、放射線照射を開始したが、経過中に左鼠径リンパ節の急激な増大を認め、照射は24Gyで中断した。2007年9月からM-COP療法 (cyclophosphamide 1,500mg, vincristine 2mg, mitoxantrone 20mg, prednisolone 100mg×5日間) を8コース施行したが、1ヵ月後に発熱、腹腔内リンパ節腫張

Table Laboratory data of the patient on admission

Peripheral blood cell counts		Bone Marrow		Flow Cytometry	
WBC	5,100 / μ l	NCC	32,000 / μ l	CD2	0 %
seg	56.6 %	MgK	1 \times 15.6 / μ l	CD3	0 %
lymph	60.0 %	G/E	29.67	CD4	0 %
mono	3.5 %	Blast	30.4 %	CD5	0 %
eos	1.0 %	Pro	1.0 %	CD7	70 %
RBC	3.51 \times 10 ⁶ / μ l	My	5.8 %	CD8	0 %
Hb	10.2 g/dl	Met	3.4 %	CD10	34 %
Ht	28.3 %	St	5.0 %	CD19	7 %
Plt	1.9 \times 10 ⁴ / μ l	Seg	17.0 %	CD20	7 %
		Eo	3.4 %	CD13	69 %
Coagulation		Baso	0.6 %	CD14	0 %
PT	12.2 sec	Mono	2.8 %	CD33	31 %
APTT	25.8 sec	Lympho	28.6 %	CD34	29 %
Fib	457 mg/dl	Plsma	0.6 %	CD36	65 %
FDP	<3 / μ l/dl	Erythroid	1.2 %	CD41	28 %
				CD42	3 %
		Karyotype		CD61	7 %
		46, XY		HLA-DR	27 %
				GP-A	35 %
				MPO	2 %
				TdT	1 %

を認めた。2008年3月からICE療法(carboplatin 690mg, ifosfamide 3.2g \times 3日間, etoposide 150mg \times 3日間)を3コース行った後, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 単独で動員した末梢血幹細胞採取に続き, MEAM療法(ranimustine 480mg, etoposide 320mg \times 4日間, cytarabine 640mg \times 4日間, melphalan 220mg)を前処置として2008年6月24日に自家末梢血幹細胞移植を行った。その後寛解を保っていたが, 2010年8月の定期外来受診の際に血小板減少を指摘され, 精査目的に入院した。

入院時現症: 身長176cm, 体重98.1kg, 血圧117/74mmHg, 脈拍113/分・整, 体温35.9 $^{\circ}$ C。意識清明, 神経学的異常なし。眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。心音・呼吸音異常なし。四肢に紫斑なし。

入院時検査所見 (Table): 血小板1.9万/ μ Lと低下していたが, 末梢血中に芽球の出現はなかった。生化学検査ではHbA1c (NGSP) が12.9%と上昇していた以外に特記すべき所見はなかった。骨髓検査では中型でN/C比の高い, 偽足を伴う芽球細胞を30.4%認め(Fig.1), これらはミエロペルオキシダーゼ染色陰性だった。骨髓染色体分析は正常核型であり, 細胞表面マーカーはCD13, CD33, CD7, CD36, CD41陽性で, AMKLと診断した。

臨床経過 (Fig.2): 拡張型心筋症の症例で, これまでの治療ですでにアンスラサイクリン系抗癌剤を使

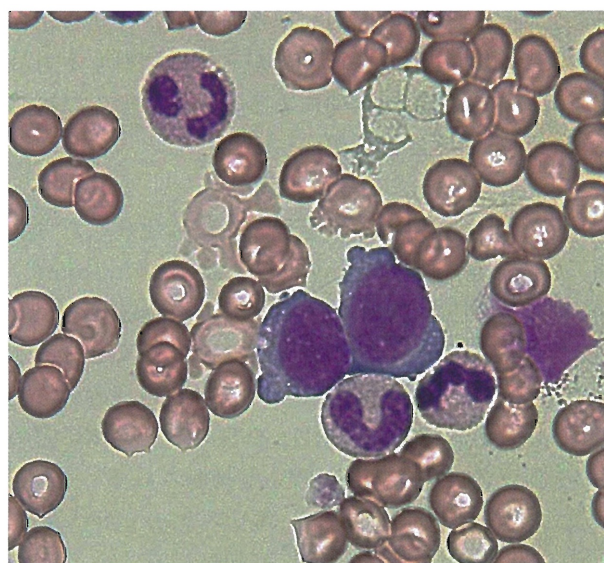
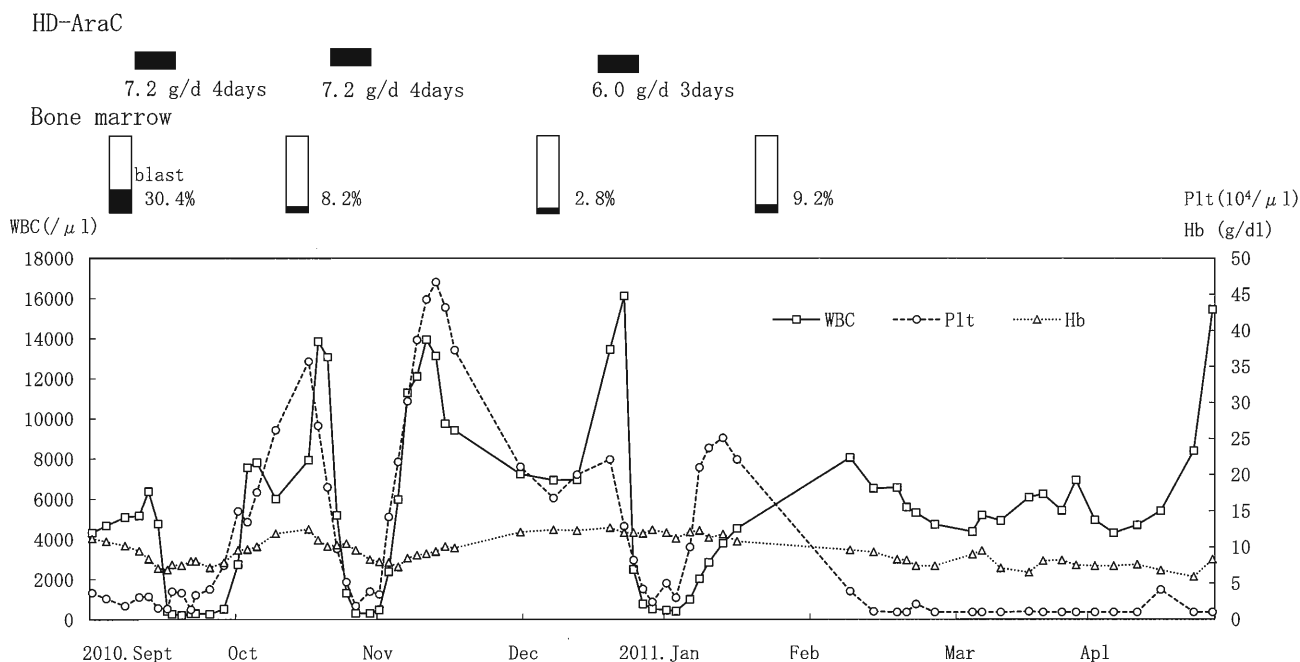


Fig. 1 Blasts with blebs

用していることから, 大量Cytarabine (AraC)療法に準じてAraC 2g/m² \times 2/dayを4日間投与した。9月6日から1コース目の投与を行い, 終了後の骨髓検査では芽球は8.6%であったため, 10月13日から2コース目を同量で行い, 芽球は2.8%となった。骨髓抑制が長期に渡ったため, 12月14日からは80%に減量して3コース目の投与を開始したが, 中心静脈ポートの閉塞により3日間の投与で終了せざるをえなかった。治療後の骨髓検査で芽球は9.2%で



あったが、合併症のため同種造血幹細胞移植の適応はなく、緩和的治療を行いながら経過観察する方針となり、腫瘍細胞の増加による多臓器不全のため、診断日から238日目に死亡した。

考 察

抗がん剤や放射線治療を行った後に発症した骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome : MDS) や急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) は、WHO2008分類ではt-MNと総称されるようになった。AMLのうちt-AMLが占める割合は10%前後であり、MDSを含めると全体に占めるt-MNの割合は約10~20%と推測される²⁾。t-MNの遺伝子異常の解析が進み、高リスク*de novo* MDS/AMLと同様の遺伝子異常を高頻度に有することから、その発症機序も同様の病態であると考えられる^{3,4)}。t-MNの約30%は一次腫瘍の治療後短い潜伏期間の後、AMLの形式で発症し、トポイソメラーゼII阻害剤による治療と関連が強く、MLL(11q23)関連転座、RUNX1(21q22)関連転座や、t(15;17)(22;q12)、inv(16)(q13q22)などを示す。また約70%は長い潜伏期の後に血球減少と異形成を呈するMDSの形で発症し、5番や7番などのMDSに特徴的な染色体の欠損や複雑核型を呈し、RUNX1、RAS、TP53などの遺伝子変異が高頻度である。これはアルキル化剤や放射線照射との関連が強い。一般に、t-AMLは無再発生存期間、全生存期間は不良

が、治療反応や再発率は*de novo* AMLと有意差はない。t-MN患者は*de novo*例に比して高齢で、寛解状態での死亡が有意に多いが⁵⁾、発症前の細胞毒性治療による臓器障害、造血障害、慢性的な免疫不全による治療合併症などがどの程度起因しているのかは明らかではない。一次腫瘍の状態と全身状態により、染色体核型に基づく治療方針をたてることが必要とされ⁶⁾、予後不良核型では同種造血幹細胞移植を含めた治療を検討する必要がある⁷⁾。またMDSに対する新規薬剤であるメチル化阻害剤(アザシチジン)は、細胞遺伝学的な類似性から効果が期待されている⁸⁾。

本邦で1985~1994年の成人治療関連白血病について行った調査によると、192施設におけるt-AML 154例中、AMKLの報告は4例(2.6%)であった⁹⁾。非ホジキンリンパ腫に対する化学療法後にAMKLとして発症したt-AMLの報告は、検索し得た限りでは2例であり、非常に稀と考えられる。また成人の急性骨髄性白血病の中でAMKLは独立した予後不良の病態であるとされ、生存の中央値は23週である¹⁾。このような観点からも本症例では強力な化学療法を行うべきと考えられたが、全身状態や合併症のために適応とはならなかった。

The authors indicated no conflicts of interest.

文 献

- 1) Oki Y, Kantarjian HM, Zhou X et al: Adult acute

- megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M.D. Anderson Cancer Center. *Blood* **107**: 880–884, 2006
- 2) **Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al**: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **114**: 937–951, 2009
 - 3) **Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Desta F et al**: Alternative genetic pathways and cooperating genetic abnormalities in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia* **20**: 1943–1949, 2006
 - 4) **Sill H, Olipitz W, Zebisch A et al**: Therapy-related myeloid neoplasms: pathobiology and clinical characteristics. *Br J Pharmacol* **162**: 792–805, 2011
 - 5) **Kayser S, Döhner K, Krauter J et al**: The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* **117**: 2137–2145, 2011
 - 6) **Larson RA**: Therapy-related myeloid neoplasms. *Haematologica* **94**: 454–459, 2009
 - 7) **Litzow MR, Tarima S, Pérez WS et al**: Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood* **115**: 1850–1857, 2009
 - 8) **Fianchi L, Criscuolo M, Lunghi M et al**: Outcome of therapy-related myeloid neoplasms treated with azacitidine. *J Hematol Oncol* **5**: 44, 2012
 - 9) **Komatsu H, Ueda R, Takeyama K et al**: Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: a multi-institution study in Japan. *Nippon Rinsho* **56**: 233–241, 1998
-