<症例報告>

高齢者 RAEB in T で ara-C 少量療法（皮下投与） にて完全寛解を得た 1 例

綿谷須賀子 周藤 英将 酒巻 一平
上田 孝典 中村 徹 和野 雅治*

<要 約> 症例は74歳,男性。汎血球減少の精査目的で当科受診。骨髓異形成症候群(MDS ; refractory anemia with excess of blast ; RAEB) と診断した。外来に通院 (ubenimex 内服) 中, 血小板減少が著明となり, RAEB in transformation (RAEB-t) と診断した。高齢者であり, 副作用の少ない cytosine arabinoside (ara-C) 少量療法, 即ち $10\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ 回/日, 皮下注を21日間施行した。入院時24.4%認めた骨髓芽球は, 第37病日6.8%に減少し, 再度同療法で完全寛解を得(骨髓芽球0.6%), 三血球系の改善を認めた。なお治療中, 感染症・出血等の副作用は認めなかった。また, 日常生活動作(activities of daily living : ADL)能力の低下及び腎機能の悪化は認めなかった。さらに, 治療前に頻回に必要なであった濃厚赤血球輸血及び濃縮血小板血漿輸血は, 治療中1~2回施行しただけであった。約7ヵ月後再び汎血球減少を認め再入院したが, 骨髓中骨髓芽球17.8%で急性白血病への移行は認められなかった。

近年, 増加しつつある高齢者の白血病・骨髓異形成症候群 (MDS) の治療法がいまだ確立をみない中で, 本療法は緩徐な抗腫瘍効果を有すが副作用の比較的少ない治療法として試みられている。しかし, 70歳以上の高齢者に対する著効例の報告は比較的少ない。本症例は74歳と高齢であり, 本療法にて完全寛解に導入し得た貴重な症例と考えられた。なお, 本症例における ara-C 最高血中濃度は, 投与20分後, 一旦 $128\text{ng}/\text{ml}$ に達し, 本療法の作用機序として, 分化誘導よりむしろ緩徐な cytostatic な作用が推測された。

Key words : 高齢者, 骨髓異形成症候群, ara-C 少量療法

はじめに

近年, 高齢者の白血病・骨髓異形成症候群 (MDS) が増加しつつあるが, 未だ治療法の確立をみない。その中で refractory anemia with excess of blast (RAEB) や RAEB in transformation (RAEB-t) などの high risk 群に対してはその治療法として, 緩徐な抗腫瘍効果を有すが副作用の比較的少ない治療法として cytosine arabinoside (ara-C) 少量療法 (以下 low-dose ara-C 療法) が試みられている。しかし, 70歳以上の高齢者に対する著効例の報告は比較的少ない。今回我々は, 高齢者 RAEB-t で本治療法にて完全寛解を得た一例を経験したのでその薬物動態の検討も

含め報告する。

症 例

患者 : 74歳, 男性。

主訴 : 汎血球減少の精査目的。

家族歴 : 母 : 慢性関節リウマチ, 兄 : 胃癌。

既往歴 : 66歳, 脳血栓。

現病歴 : 1985年 (66歳) 脳血栓に罹患後, 近医でリハビリを受けていた (抗凝固剤・抗痙攣剤の内服なし)。1991年12月, 汎血球減少 (WBC $2,200/\mu\text{l}$, Hb $10.5\text{g}/\text{dl}$, PLT $7.2 \times 10^4/\mu\text{l}$) を認め, 当科に紹介された。骨髓中 myeloblast 14.6%あり, MDS (RAEB) と診断し, 当科外来に通院 (ubenimex 内服) していた。1993年2月ごろより血小板減少が著明となり, 精査加療目的で同年6月8日, 入院となった。

入院時現症 : 身長 167.0cm , 体重 65.0kg , 体温 35.8°C , 血圧 $152/72\text{mmHg}$ ・左右差なし。脈拍 $78/\text{分}$ ・整。紫斑・点状出血斑なし。眼瞼結膜に貧血あるも眼

S. Wataya, H. Sudou, I. Sakamaki, T. Ueda, T. Nakamura : 福井医科大学第一内科

* Y. Wano : 福井医科大学輸血部

受付日 : 1994, 12, 27, 採用日 : 1995, 3, 15

日本老年医学会第5回北陸地方会推薦論文

表 1 入院時検査所見

WBC	2,300 / μ l	Na	142 mEq/L	骨髓像	
band	2.0 %	K	4.4 mEq/L	N.C.C.	8.9×10^4 / μ l
seg	9.0 %	Cl	104 mEq/L	M/E	1.87
eosino	1.0 %	Ca	4.5 g/dl	myeloblast	24.4 %
baso	0 %	BUN	32 mg/dl	promyelocyte	3.2 %
lymph	87.0 %	UA	6.2 mg/dl	myelocyte	2.8 %
mono	1.0 %	Cr	1.2 mg/dl	metamyelocyte	8.0 %
RBC	204×10^4 / μ l	TP	7.9 g/dl	neutrophil	16.6 %
Hb	7.7 g/dl	Alb	4.3 g/dl	eosinophil	0.8 %
Ht	22.1 %	alb	59.1 %	basophil	0 %
PLT	3.3×10^4 / μ l	α_1 -gl	2.7 %	promonocyte	0.4 %
reticulo	7 %	α_2 -gl	8.0 %	monocyte	1.8 %
PT	14.7 sec	β -gl	7.6 %	lymphocyte	11.0 %
APTT	30.8 sec	γ -gl	22.6 %	plasma	1.2 %
Fibrinogen	353.7 mg/dl	ZTT	14.4 IU/L	erythrocyte	29.8 %
B-FDP	2.7 μ g/ml	TTT	6.6 IU/L	Chromosome	46, XY
CRP	(-)	T-Bil	0.5 mg/dl		
RF	(-)	GOT	15 IU/L		
ASO	(-)	GPT	13 IU/L		
ESR	74 mm/h	LDH	316 IU/L		
		ALP	177 IU/L		
		γ -GTP	16 IU/L		
		LAP	34 IU/L		
		ChE	5.82 IU/ml		
		T-chol	192 mg/dl		
		S-glu	128 mg/dl		
		Fe	188 μ g/dl		

球結膜に黄疸なし。右顔面神経麻痺・複視・左上下肢片麻痺あり。表在リンパ節触知せず。肝脾腫なし。

入院時検査所見(表 1)：末梢血は汎血球減少(WBC 2,300/ μ l, Hb 7.7g/dl, PLT 3.3×10^4 / μ l)を示した。末梢血に幼若芽球の出現は認めなかった。凝固系異常なし。骨髓穿刺所見は正形成骨髓, M/E 比1.87, 骨髓芽球24.4%, 三核の赤芽球・pseudo-Pelger 細胞を認めるも, 巨核球系には明らかな形態異常なし。ringed sideroblast(-)。染色体検査は正常核型。生化学的所見では, 異常値として, γ -globulin 22.6%, ZTT 14.4 IU/L, FBS 128mg/dl, Ferritin 402ng/ml を認めた。なお, 腎機能は尿素窒素32mg/dl・クレアチニン1.2 mg/dl・クレアチニンクリアランスは50.4ml/minであった。末梢血及び骨髓所見から FAB 分類の MDS (RAEB-t) と診断した。

入院後経過(図 1)：高齢者であり, 副作用の少ない low-dose ara-C 療法, 即ち10mg/m²×2 回/日, 皮下注を21日間施行した。入院時24.4%認めた骨髓芽球は, 第37病日6.8%に減少し, 再度 low-dose ara-C 療法施

行にて第59病日完全寛解を得(骨髓芽球0.6%), 三血球系の改善を認めた。なお治療中, 感染症・出血等の副作用は認めなかった。また, 治療前のクレアチニンクリアランスは低値を示したが, 本療法による腎機能の悪化は認めなかった(退院時, クレアチニンクリアランスは58.1ml/minであった)。さらに, 治療前に頻回に必要であった濃厚赤血球輸血及び濃縮血小板血漿輸血は, 治療中1~2回施行しただけであった。地固め療法(low dose ara-C 療法)1回施行後, 完全寛解を確認し, 経口 ara-C 誘導体である Cytarabine ocfosfate (Starasid®) により治療を継続しつつ外来通院とした。なお入院中 ADL 能力の低下は認められなかった。約7ヵ月後, 再び汎血球減少を認め再入院したが, 骨髓中骨髓芽球17.8%で急性白血病への移行は認められなかった。再寛解導入療法として, low-dose ara-C 療法を施行し, 骨髓芽球は5.8%に減少する(部分寛解)も正常造血の回復はみられなかった。

ara-C の血中動態(図 2)：本症例における ara-C の血中濃度の推移は, 皮下注後20分で peak 値128ng/ml

図1 入院後経過

図2 ara-Cの血中動態

に達し、以後急速に減衰した。

考 案

MDSの病態は造血幹細胞のクローン性の異常と考えられ¹⁾、その臨床経過や予後は多様である。MDS、特に急性白血病に移行しやすいRAEB、RAEB-tを中心としたhigh-risk群に対する治療としては、病的ク

ローンの抑制を図るある程度強力な化学療法が必要と考えられる。しかし、MDSはde novoのleukemiaに比べ一般に強力な化学療法に対し抵抗性であり、また高齢者に多く、化学療法後の骨髄抑制による感染症・出血などの合併症を考えると、その適応は困難な場合も多い。low-dose ara-C療法は、1979年Baccarani & Tura²⁾が白血病の症例で有効例を報告して以来、MDSにも施行されるようになった。本症例においても施行中発熱を認めず、炎症反応陰性、出血傾向もなく完全寛解に導入出来た。また、入院中ADLの低下及び腎機能の悪化も認めず、外来通院が可能になり、有意義な治療法であったと考えられた。本療法は当初副作用が少なく、骨髄抑制を経ることなく寛解に到達する症例を認めることより、分化誘導による寛解導入効果が推測された。しかし、その後の検討では一過性に骨髄抑制を生ずる症例も報告されており、本症例においても各コース毎に一過性の汎血球減少を認めた。また、本症例におけるara-C最高血中濃度は、投与20分後、一旦128ng/mlに達し、これはDNA合成を十分阻害する100ng/ml以上の濃度³⁾であり、本療法の作用機序として、分化誘導よりむしろ緩徐なcytostaticな作用が推測された。一方、ara-C誘導体であるCytarabine

ocfosfate (Starasid®) は ara-C の中間代謝物である ara-CMP のリン酸基に stearyl 基が導入された経口のプロドラッグ⁴⁾であり, low dose ara-C 持続静注療法と同等の効果が期待され, MDS に対する有効性も数多く報告されている⁵⁾. 本症例では退院後も維持療法として, 外来での投与が容易であることより Cytarabine ocfosfate の投与を継続し, 約 7 カ月間, 寛解を維持することができた.

MDS は一般の発症率よりも高齢者に高いと推測されている⁶⁾が, 高齢者における詳細な検討の報告はいまだ少ない. 本症例は 74 歳と高齢であり, low-dose ara-C 療法にて完全寛解に導入し得た貴重な症例と考える報告した.

本論文の要旨は第 5 回日本老年医学会北陸地方会において発表した.

本論文で用いた略語

ara-C; cytosine arabinoside, MDS; myelodysplastic syndrome, RAEB; refractory anemia with excess of blasts, RAEB-t; RAEB in transformation, Cytarabine ocfosfate (Starasid®); 1- β -D-arabinofuranosylcytosine-

5'-stearylphosphate.

文 献

- 1) 堀田知光: Myelodysplastic syndrome の治療, 臨床血液 1990; 31: 416—430.
- 2) Baccarani M, Tura S: Differentiation of myeloid leukaemic cells: New possibilities for therapy. Br J Haematol 1979; 42: 485—490.
- 3) Harris AL, Grahame-Smith DG: Variation in sensitivity of DNA synthesis to ara-C in acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1989; 45: 371—379.
- 4) 塚越 茂: Cytarabine Ocfosfate について, 癌と化学療法 1993; 20: 1877—1883.
- 5) Ueda T, Imamura S, Kawai Y, Wano Y, Kamiya K, Tsutani H, et al: Successful Treatment of Myelodysplastic Syndrome with 1- β -D-arabinofuranosylcytosine-5'-stearylphosphate. Leuk Res 1990; 14: 1067—1068.
- 6) 森眞由美: 老年者における MDS. 医学のあゆみ 1992; 160(5): 344—346.

Abstract

Successful Treatment of a 74-year-old man with Refractory Anemia with Excess of Blasts in Transformation (RAEB in T) by Low-Dose Ara-C Injection

Sugako Wataya¹⁾, Hidemasa Sudou¹⁾, Ippei Sakamaki¹⁾, Yuji Wano²⁾, Takanori Ueda¹⁾ and Toru Nakamura¹⁾

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of clonal hematopoietic disorders characterized by normal or hypercellular but dysfunctional bone marrow. They usually are refractory to empirical therapeutic regimens. Recently the prevalence of MDS in the elderly is increasing and now the syndromes are relatively commonly encountered in elderly patients. Two major causes of death in MDS are progression to acute leukemia (especially in subtypes of RAEB and

RAEB in T), and bone marrow aplasia. Since cytoreductive therapy for RAEB or RAEB in T in the elderly is often accompanied by serious adverse complications, such as infection and hemorrhage, special care is necessary. Here we describe successful induction remission in a 74-year-old man with MDS (RAEB in T) by twice daily low-dose cytosine arabinoside injections (10 mg/m², s.c.), which was well-tolerated, free of serious adverse effects, and seemed to be a useful therapeutic option for elderly patient with RAEB or RAEB in T.

Key words: *Elderly patient, Myelodysplastic syndromes (MDS), Low-dose Ara-C injection* (Jpn J Geriatr 1995; 32: 438—441.)

¹⁾ First Department of Medicine, Fukui Medical School

²⁾ Department of Blood-Transfusion, Fukui Medical School