〈症例報告〉

骨髓異形成症候群（不応性貧血）からの急性白血球化に低用量 melphalan が奏効し染色体異常（8 trisomy）が消失した 1 例

御館 靖雄¹⁾ 山内 博正¹⁾ 高見 昭良²⁾ 朝倉 英策²⁾ 中尾 真二²⁾

〔要 約〕 症例は80歳男性。骨髓異形成症候群（MDS）で無治療にて経過観察中、1年6カ月後に急性骨髓性白血病に急性転化し入院した。入院時、MDS経過時には認めなかった trisomy 8 染色体異常が出現した。高齢かつ performance status を考慮し、G-CSF 150 μ g + cytarabine ocfosfate (SPAC) 250mg による治療を開始した。治療開始3週後には治療効果がみられず、低形成髄のままで SPAC を中止した。SPAC 中止18日後より維持療法として melphalan 2mg/日の連日経口投与を開始した。melphalan 投与開始直後から末梢血の回復が認められ、骨髓芽球比率が減少し、8番染色体の FISH 解析でも異常は認めなかった。その後輸血不要となり、performance status も4度から2度へ改善した。染色体解析でも正常核型を維持し、melphalan 投与による毒性も認めなかった。最近、高齢者など high risk 白血病患者を対象に Ara-C, etoposide, SPAC などを用いた低用量治療が QOL を考慮した治療として注目されている。過去の報告で急性白血病や MDS 症例に対する低用量 melphalan 療法の報告は多くはなく、染色体異常を有する症例に対しては無効であった。本症例は SPAC + G-CSF 併用療法後の melphalan 低用量療法が有効であった。

Key words: 骨髓異形成症候群（MDS）、melphalan、8trisomy

（日老医誌 2001；38：405—408）

1. 緒 言

骨髓異形成症候群（MDS）から急性白血球化した症例の予後は極めて不良である。強力な寛解導入療法の適応も考えられるが、de novo の白血球化に比し寛解率は低い。また、短期間の寛解後に再発し治療抵抗性のまま死亡に至ることも多い。特に患者が高齢の場合には強力化学療法に伴う合併症の管理は困難であり、患者の延命や余命の充実につながるかどうかを慎重に検討した上で治療法を決定する必要がある。

今回我々は、高齢の MDS 急性白血球化症例に対し melphalan の低用量療法が有効であった 1 例を経験したので報告する。

2. 症 例

患者：80歳、男性。

主訴：食欲低下、全身倦怠。

既往歴及び家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1996年8月、交通外傷時の出血傾向のため当科外来を受診。MDS（不応性貧血；refractory anemia：RA）と診断され、無治療にて経過観察した。1998年2月下旬頃、食欲低下と全身倦怠感が出現し当院受診。汎

血球減少の増強が認められ、同年2月27日に入院した。

入院時現症：身長163cm、体重54kg、体温36.1℃、血圧94/52mmHg、脈拍68/分 整、眼瞼結膜に貧血あり、眼球結膜に黄疸なし、表在リンパ節触知せず、心雑音なし、呼吸音整、肝脾腫なし、浮腫なし、表在性出血傾向なし。

入院時検査所見（表1）：汎血球減少と末梢血中の芽球出現を認めた。骨髓所見から急性骨髓性白血病（M0）と診断した。

骨髓では写真1のような白血球細胞が66.4%認められた。染色体検索（写真2）では47, XY, +8, (17/20) と MDS 経過時には認められなかった染色体異常が出現していた。

経過（図1）：高齢であること、performance status が4度であることを考慮し、強力化学療法は行わずに3月2日より G-CSF 150 μ g + cytarabine ocfosfate (SPAC) 250mg による治療を開始した。治療開始3週後に低形成髄（NCC 1.7万/ μ l）となったが、芽球、染色体異常が残存した。そのため SPAC を中止し G-CSF 150 μ g を2日間、300 μ g を13日間投与したが、末梢血の回復はみられなかった。SPAC 中止18日後の4月10日、サルベージ療法として melphalan 2mg/日の連日経口投与を開始した。Melphalan 投与開始直後から末梢血の回復が認められ、骨髓像で芽球が減少し骨髓染色体解析でも正常核型となった（写真3）。8番染色体の FISH 解析でも異

1) Y. Ontachi, H. Yamauchi：黒部市民病院内科

2) A. Takami, H. Asakura, S. Nakao：金沢大学第三内科

受付日：2000.10.3, 採用日：2000.10.24

表 1

WBC	600 / μ l	AST	14 IU/l
Blast	14 %	ALT	9 IU/l
Neu	20 %	LDH	289 IU/l
Lym	46 %	ALP	115 IU/l
Mo	20 %	T.Bil	1.1 mg/dl
RBC	1.44×10^6 / μ l	BUN	28.1 mg/dl
Hb	4.9 %	Cr	1 mg/dl
Ht	13.3 %	UA	4.5 mg/dl
Plts	0.2×10^4 / μ l	Amy	19 IU/l
Ret	7,200 / μ l	TP	5.8 g/dl
PT	65 %	Alb	59.6 %
APTT	50.5 sec	α 1	4.2 %
Fbg	333 mg/dl	α 2	6.3 %
AT III	47 %	β	7.3 %
FDP	5 μ g/ml	γ	22.6 %
NCC	19.7×10^4 / μ l	CRP	7.7 mg/dl
MGK	3 / μ l	CD2	8 %
Blast	66.4 %	CD7	9 %
Seg	0.4 %	CD10	1 %
Mo	1.2 %	CD19	1 %
Ebl	28 %	CD20	2 %
その他	4 %	CD13	87 %
		CD33	12 %
		CD34	80 %
		CD16	3 %
		CD56	9 %
		CD57	2 %
		CD41a	2 %
		HLA-DR	87 %

写真 1

常はみられなくなった (写真 4)。その後輸血不要となり Performance status も 4 度から 2 度へ改善し、5 月 17 日に退院した。その後、一時的に好中球数、ヘモグロビンが減少したが輸血は必要にはならなかった。

Melphalan 投与開始後 3 カ月後でも骨髓の芽球増加はみられず、染色体解析でも正常核型であった。また、mel-

写真 2

図 1 Clinical course of this patient

As soon as low dose melphalan therapy had started, neutropenia and thrombocytopenia had recovered. The patient became free of transfusions and the cytogenetic abnormalities of trisomy eight was disappeared.

phalan 投与による毒性も認めずに低形成性 RA 状態となった。

写真3

写真4

3. 考 察

MDS (RA) の進行は通常緩徐であり、骨髄不全により死亡する症例が多い。予後良好例から予後不良例まで混在するが、平均生存期間の中央値は37カ月である¹⁾。しかし、約10%は急性白血病化しその場合多くは急激な転帰をたどる。MDSより転化した急性白血病の根治のためには強力多剤併用療法や造血細胞移植などが必要と考えられる。しかし本症例の場合、80歳と高齢で、performance statusの低下(4度)も認めたことから施行は困難と判断した。

最近、高齢者など high risk 白血病患者を対象に Ara-C, etoposide, SPAC などを用いた低用量治療がQOLを考慮した治療として注目されている。奥村らは、SPACの少量療法に癌細胞に対する抗癌剤感受性を高める目的でG-CSFを併用した方法を考案し、その安全性と有効性を報告した²⁾。彼らの報告によれば、具体的な投与法はSPAC 200~300mg/日を14日間以上経口投与しG-

CSF 70~150 μ g/日を皮下注する。その寛解率はAML患者には4/12 (33%)、MDS患者には1/7 (14%)であった²⁾。本症例も彼らの方法に従ったが、治療開始3週後に骨髄は低形成、芽球比率は高く、trisomy 8も残存していたため、SPACを中止した。SPAC中止後18日を経ても末梢血の改善は得られず、低用量 melphalan 療法を開始したところ血液学的な回復が認められた。骨髄芽球数も61%から0.4%と著明に減少した。さらに骨髄染色体異常も消失した (trisomy 8の消失についてはFISH解析で確認した)。同時に、Performance statusも2度へ改善した。

治療開始後7カ月を経て、臨床的にはMDS (RA) 状態であることを確認している。

本症例では、急性白血病化した時にMDS (RA) 時には認められなかったtrisomy 8が出現し寛解に伴って消失した。これはtrisomy 8を有する新たな白血病クローンが出現し本療法で消えたことを示唆しており興味深い。trisomy 8と予後との間の関連についてはMDS急性白血病化の際、trisomy 8が出現した症例の5年生存率は0%であり、染色体異常を有しない症例の約50%より低い³⁾。また、trisomy 8を有する急性骨髄性白血病患者の平均余命は15カ月⁴⁾と報告されており、本例の今後の経過に対し十分留意する必要がある。

急性白血病やMDS症例に対する低用量 melphalan 療法の報告は多くはない。MDSに関しては、RA with excess of blast (RAEB)/RAEB in transformation (RAEB-t) の高リスク症例を対象とした治療成績が報告されている⁵⁾報告によると、染色体異常のない10例中6例(60%)に寛解が得られた。しかし、trisomy 8を有する症例も含めた染色体異常を有する症例に対しては無効であった。

低用量 melphalan 療法による抗腫瘍効果の作用機序として、直接的抗白血病効果のほか、細胞傷害性T細胞活性の増強⁶⁾や造血抑制性サイトカインの一つであるTGF- β 産生抑制⁷⁾、T細胞のTNF産生亢進作用⁸⁾などが報告されている。

本症例の急性白血病化に対し、まずはじめにG-CSF併用のSPAC連日投与が行われた。治療により骨髄中の芽球の割合は変化しなかったが、少なくとも白血病細胞量は著減した。Melphalan投与を開始する際、末梢血中の白血球数や血小板数は低値であったもののG-CSF+SPAC療法後の骨髄造血回復時期であった可能性は否定できない。すなわち、melphalan投与開始後にみられた血液学的改善と芽球減少が、SPAC+G-CSF療法の併用により得られた可能性が考えられる。この問題に関し

では今後さらに症例を重ね検討する必要がある。

文 献

- 1) Oguma S, Yoshida Y, Uchino H, Okuma M, Maekawa T, Nomura T: Re-analysis of prognosis in refractory anemia alone, with ring sideroblasts, and with excess of blasts. *Int J Hematol* 1993; 57: 15—25.
- 2) Okumura H, Yoshida T, Takamatsu H, Katoh Tsutomu, Murashima M, Watanabe A, et al.: Treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with orally administered cytarabine ocfosfate and granulocyte colony-stimulating factor. *Int J Hematol* 1997; 65: 263—268.
- 3) Toyama K, Ohyashiki K, Yoshida Y, Abe T, Asano S, Hirai H, et al.: Clinical implication of chromosomal abnormalities in 401 patients with myelodysplastic syndromes: a multicentric study in Japan. *Leukemia* 1993; 7: 499—508.
- 4) Bent Pedersen.: MDS and AML with trisomy 8 as the sole chromosome aberration show different sex ratios and prognostic profiles: a study of 115 published cases. *Am J Hematol* 1997; 56: 224—229.
- 5) Omoto E, Deguchi S, Takaba S, Kojima K, Yano T, Takayama Y, et al.: Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1996; 10: 609—614.
- 6) Moky MB, Barrker E, Weiskirch LM, Takesue BY, Pyle JM.: The importance of Lyt 2+ T-cells in the curative effectiveness of a low dose of melphalan for mice bearing a large MOPC-315 tumor. *Cancer Res* 1989; 49: 4597—4606.
- 7) Weiskirch LM, Bar-Dagan Y, Moky MB.: Transforming growth factor-beta-mediated down-regulation of antitumor cytotoxicity of spleen cells from MOPC-315 tumor-bearing mice engaged in tumor eradication following low-dose melphalan therapy. *Cancer Immunol Immunother* 1994; 38: 215—224.
- 8) Gorelik L, Rubin M, Prokhorova A, Moky MB. Importance of TNF production for the curative effectiveness of low dose melphalan therapy for mice bearing a large MOPC-315 tumor. *J Immunol* 1995; 154: 3941—3951.

Abstract

Low Dose Melphalan Therapy was Effective in an Elderly Patient with MDS-AML

Yasuo Ontachi¹⁾, Hiromasa Yamauchi¹⁾, Akiyoshi Takami²⁾, Hidesaku Asakura²⁾ and Shinji Nakao²⁾

An 80-year-old man with MDS-refractory anemia (RA) suffered transformation to a leukemic state after 18 months. The karyotype of the bone marrow cells was 47, XY, +8 in 8 cells among 20 dividing cells analyzed. Combination therapy of 150 µg of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and 250 mg of cytarabine ocfosfate (SPAC) for 3 weeks had no beneficial effect. Then, the patient was subjected to low-dose (2 mg daily) melphalan therapy. Gradual and concurrent improvement in anemia, thrombocytopenia, and neutropenia occurred, and the patient became free of transfusions at 2 weeks after the treatment began. Since then, his performance status has improved from grade 4 on his diagnosis of AML to grade 2. Cytogenetic analysis was normal in all 20 dividing cells in the bone marrow examination and melphalan had no adverse effect.

Recently, several reports of low dose chemotherapy for elderly patients or high risk leukemia have been described, and have sustained for the QOL therapy. In the present case, low-dose melphalan therapy was effective and, moreover the abnormal karyotype of trisomy eight had disappeared.

Key words: *Myelodysplastic syndrome (MDS), Melphalan, 8 trisomy*
(*Jpn J Geriatr* 2001; 38: 405—408)

1) Kurobe City hospital

2) Department of Internal Medicine (III), Kanazawa University School of Medicine