症例報告

経口化学療法で高度の骨髄抑制後 1 年以上造血回復を認めている
高齢急性単芽球性白血病

堀 越 昶

練馬光が丘病院総合診療科

**Hematological Recovery Persistent for More Than 1 Year
in an Elderly Patient with Acute Monoblastic Leukemia
after Severe Bone Marrow Suppression Induced by Oral Induction Therapy**

Akira HORIKOSHI

Department of General Internal Medicine, Japan Association for Development of Community Medicine, Nerima-Hikarigaoka Hospital

An 87-year-old woman diagnosed with acute monoblastic leukemia (M5a) was prescribed oral cytarabine ocfosfate and etoposide for 12 days. Subsequently, she developed severe cytopenia. Neutropenia ($< 500/\mu\text{L}$) persisted for 69 days, during which she developed invasive pulmonary aspergillosis; no other severe adverse events were observed. A bone marrow smear 35 days after therapy initiation showed severe hypoplastic findings with no blast cells. The leukocyte count gradually increased as granulocyte colony-stimulating factor injections were administered for 25 days. As an outpatient, she maintained good hematological recovery for more than 1 year, with slight anemia and thrombocytopenia but without an increase in blast cells in the bone marrow 21 months after therapy initiation.

Key words: cytarabine ocfosfate, etoposide, acute monoblastic leukemia (M5a), elderly patients, myelodysplastic syndromes

シタラビンオクフォスフェート, エトポシド, 急性単芽急性白血病 (M5a), 高齢患者, 骨髄異形成症候群

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2021; 80 (5): 243–245)

要旨

急性単芽球性白血病の 87 歳女性に、シタラビンオクフォスフェートと エトポシドを 12 日間処方した。高度な汎血球減少が出現、 $500/\mu\text{L}$ 未満の好中球低下は 69 日間続き、侵襲性肺アスペルギルス症を併発するも他の重篤な合併症は見られなかった。治療開始後 35 日目の骨髄は高度低形成で芽球は認めず、G-CSF 25 日間投与で好中球は回復した。21 ヶ月後、軽度の貧血と血小板減少のみで骨髄に芽球の増加は無く、1 年以上造血の回復が得られている。

緒 言

急性骨髄性白血病 (AML) は、強力な寛解導入療法とそれに続く強化療法、さらに同種幹細胞移植により治療可能な疾患である。しかし高齢者も多く、80 歳を超えるような超高齢者においては、加齢による動脈硬化、各臓器の機能低下、免疫能の低下、併存疾患の増加等により、強力な治療は、不可能なことが多い。そのような症例に対し、我々は高リスクの骨髄異形成症候群 (MDS)

を含め、経口化学療法を行っており、良好な結果を報告してきた。今回、87 歳の急性単芽球性白血病 (AML, FAB 分類 M5a) にその療法を施行し、芽球の消失と長期の造血の回復が得られたので報告する。

症 例

87 歳女性。〇年〇月、背部痛と黄疸を主訴として入院した。既往歴としては、糖尿病と甲状腺機能低下があり、73 歳時に脳梗塞を発症している。入院時検査では、白血球数 $1,090/\mu\text{L}$ 、赤血球数 $276 \text{ 万}/\mu\text{L}$ 、Hb 9.0 g/dL 、血小板数 $6.6 \text{ 万}/\mu\text{L}$ と汎血球減少を認めた。血液像は、リンパ球 48.5% 、単球 7.0% 、好中球 42.0% 、好酸球 2.5% で芽球は認められなかった。LDH 596 IU/L 、AST 52 IU/L 、ALT 113 IU/L 、T-Bil 2.9 mg/dL 、D-Bil 2.4 mg/dL と肝機能異常を認め、腹部 CT で肝脾腫が認められた。骨髄穿刺を施行した結果、骨髄は軽度低形成で、骨髄像では、中型から大型の芽球 87.6% を認め (Fig. 1A)、POD 染色は陽性 (Fig. 1B)、エステラーゼ染色では、 αNB が強陽性 (Fig. 1C) を示した。表面マーカーは、CD13、

Fig. 1 Bone marrow smear findings at diagnosis.

- A) Large cells with round to convoluted nucleus having several nucleoli and plentiful cytoplasm which is sometimes vacuolated are visible ($\times 400$; Wright-Giemsa staining).
 B) Blast cells are positive with myeloperoxidase (MPO) reaction ($\times 400$; MPO staining).
 C) Blast cells are strongly positive with nonspecific esterase activity ($\times 400$; α -naphthyl butyrate staining).

CD14, CD33, CD56, DR が陽性であった。染色体は、検索 20 細胞すべてに 48,XX,t(7;11)(p13;q23),+8,+19 の異常が認められた。

以上の所見から、FAB 分類 M5a と診断し、高齢、全身状態から、通常の寛解導入療法は不相当と考え、経口寛解導入療法を開始した。

その内容は、cytarabine ocfosfate (SPAC: ストラシド) 300 mg/day と etoposide (EP: ラステット) 50 mg/day を 10~14 日服用するものである。本例では、好中球減少が高度となり、発熱も出現してきたため 12 日間で投与を中止した。500/ μ L 以下の好中球減少は遷延し、入院後 2 週間頃より侵襲性肺アスペルギルス症を発症したが、ポリコナゾール投与により入院後 3 カ月で軽快した。治療後 35 日目の骨髓像は、高度の低形成で芽球を認めなかった。その後、G-CSF 25 日間使用により、好中球は回復した。入院 3 ヶ月半後の血液所見は、白血球数 6,080/ μ L、赤血球数 215 万/ μ L、Hb 6.7 g/dL、血小板数 8.4 万/ μ L で、血液像は、リンパ球 9.0%、単球 10.0%、好酸球 2.0%、好塩基球 1.0%、骨髓球 2.0%、後骨髓球 2.0%、桿状好中球 1.0%、分葉好中球 73% であった。入院 4 ヶ月後リハビリを目的に他院に転院し、その 5 カ月後から当院外来に通院経過観察中である。当院入院後 16 カ月の骨髓像では、赤芽球に巨赤芽球様の異形性を認めたが、骨髓芽球 0.8% で、再発を示唆する所見は認められず、染色体検査で 20 細胞すべてに +8 の異常が残存していた。

当院入院後 21 ヶ月の血液所見は、白血球数 10,500/ μ L、赤血球数 280 万/ μ L、Hb 10.0 g/dL、血小板数 7.0 万/ μ L で、血液像は、リンパ球 10.0%、単球 8.0%、骨髓芽球 1.0%、骨髓球 2.0%、後骨髓球 3.0%、桿状好中球 2.0%、分葉好中球 72.0% であり、全身状態良好である。

考 察

高齢の AML に対する強力な寛解導入療法は、合併症が多く、生存率の改善に寄与していないことが報告されている¹⁾。これに代わって、現在、世界的に使用されているのは、高リスクの MDS への効果に基づくアザシチジンの使用である²⁾。しかし、その寛解率、生存期間はまだ十分満足できるものではない。我々は、高齢の高リスク MDS、AML に対して、副作用が少なくアドヒアランス、経済性の高い経口化学療法 (SPAC+EP) を開発し、その効果を発表してきた^{3,4)}。SPAC+EP の抗腫瘍効果の主体は、SPAC が体内でシタラビンに変換し、持続的に血中濃度を持続すること、および EP との併用で、シタラビンの抗腫瘍効果が増強することによりもたらされると考えられる。この治療による血球抑制は強力な寛解導入療法に比べてはるかに緩徐であるが、確実に骨髓抑制を来すことは我々の報告^{3,4)} で明らかであり、治療後白血球最低値までの日数の中央値は、MDS で 20 日 (6~26)、AML で 18.5 日 (4~31) であった⁴⁾。本例は、治療開始時から白血球数は 1,000/ μ L 以下であり、G-CSF を使用しても 1,000/ μ L 以上に回復するまで 69 日を要した。このことは、本例の骨髓抑制が非常に強度であったことを示している。侵襲性肺アスペルギルス症の罹患も高度の血液、免疫系の抑制によるものと考えられる。その他の重症感染、臓器障害は発症せず、正常血球の回復に至ったことは幸いであったが、緩徐な抑制を来す経口化学療法といえども、強度の骨髓抑制には十分注意が必要であることが示唆された。

本症例の高度の骨髓抑制の原因は不明である。病型による SPAC+EP の効果の差については、症例数が少ないため明らかではない。我々は、もう 1 例 M5a の症例を経験している^{3,4)} が、この例は、末梢血に高度の芽球増

加を認め、SPAC+EP に G-CSF を併用して寛解した。寛解期間は 2 ヶ月。生存期間は 11 ヶ月であり、病型が同じでも増殖が強いタイプでは、寛解導入は可能でも再発が早まることが伺われる。本例では、染色体異常があり、MDS に多く認められる +8 を含んでいた。骨髓は軽度低形成で汎血球減少状態であったことも考慮すると、MDS からの移行も考えられ、最近の骨髓像所見、および骨髓染色体検査で +8 の残存が見られることは、その可能性を強く示唆する。+8 を認める MDS からの移行と仮定すると、もともとの MDS の染色体異常 +8 に +19, t(7;11)(p13;q23) の異常が付加されたことにより M5a に転換したと考えられ、今回の経口化学療法で MDS に戻ったと想定される。本例は、現時点において 2017 年の WHO 改定分類では、MDS-U に該当すると思われる。

11q23 転座型の急性白血球は多数報告されているが、2008 年の総説では、t(7;11)(p13;q23) の報告は無く⁵⁾、最近の症例報告も検索した限りでは認められなかった。+19 も含め M5a 発症に至る解明にはさらなる症例の蓄積が必要と思われる。

我々の経験では、SPAC+EP 療法における AML と MDS の寛解率は MDS 60% に対し、AML 41.7% であったが、MDS からの AML 移行例はすべて寛解しなかった⁴⁾。また、SPAC+EP 療法後の生存期間については、難治性を含めた AML 寛解例で、中央値 11 ヶ月 (8~34+)³⁾、MDS と AML を含めた寛解例で中央値 26 ヶ月 (8~41)⁴⁾ であった。本例は寛解基準を満たしていないが、生存期間 21 ヶ月を経過しており、さらなる期間の延長

が期待される。

最近、高齢 AML に対するアザシチジンと BCL2 阻害薬のベネトクラクス併用療法の第 3 相試験の結果が報告され⁶⁾、複合完全寛解 66.4%、全生存期間中央値 14.7 ヶ月という良好な結果が示されている。今後、我々も SPAC+EP 療法の改良をふまえ、高齢 MDS、AML の治療法を検討してゆきたい。

著者の COI 開示：特に申告なし。

文 献

- 1) Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; **116**: 4422–4429.
- 2) Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML > 30% blasts. *Blood* 2015; **126**: 291–299.
- 3) Horikoshi A, Takei K, Hosokawa Y, et al. The value of oral cytarabine ocfosfate and etoposide in the treatment of refractory and elderly AML patients. *Int J Hematol* 2008; **87**: 118–125.
- 4) Horikoshi A, Iriyama N, Hirabayashi Y, et al. Efficacy of oral cytarabine ocfosfate and etoposide in the treatment of elderly patients with higher-risk myelodysplastic syndromes compared to that in elderly acute myeloid leukemia patients. *Chemotherapy* 2013; **59**: 152–158.
- 5) 玉井勇人, 猪口孝一. 11q23 転座型急性白血球の予後と治療. *臨床血液* 2008; **49**: 193–200.
- 6) Ninardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020; **383**: 617–629.