

## 直腸癌術後の抗癌剤治療中に発症した 二次性急性骨髄性白血病の1例

島影 尚弘・長谷川 潤

長岡赤十字病院外科

### A Case of Secondary Acute Myeloid Leukemia with the Cancer Treatment for Advanced Rectal Cancer

Naohiro SHIMAKAGE, and Jun HASEGAWA

Department of Surgery, Nagaoka Red Cross Hospital

#### 要 旨

症例は47歳，女性．2005年1月肝転移を伴う下部直腸癌にて低位前方切除術とS5＋S8区域肝切除を施行し，補助化学療法としてアイソボリン（以下I-LV）と5-FUを12回投与した．7月CT検査にて肝転移出現し8月肝部分切除術施行後TS-1の内服を開始した．2006年1月肺転移に対し胸腔鏡下肺部分切除術を施行し，その後もTS-1を継続したが5月と7月のCT検査にて肝・肺転移が増大しTS-1はPDとなった．FOLFOX4への変更を考慮したが汎血球減少症・出血時間の延長出現し，TS-1による遷延性骨髄抑制と診断され対処療法を行い，結果的に5ヶ月の休薬となった．

2007年1月にFOLFOX4をG-CSFを併用しつつ3コース施行するもCT検査にてPDであった．4月よりFOLFIRIをやはりG-CSFを併用しつつ2コース施行した．その後出血傾向増強し血小板減少が急速に進行した．9月の骨髄生検にて抗癌剤による二次性急性骨髄性白血病（以下s-AML）と診断され，そのおよそ1ヶ月後に永眠された．

キーワード：骨髄異形成症候群，二次性急性骨髄性白血病，直腸癌，TS-1，G-CSF

#### 緒 言

抗癌剤治療の進歩により長期生存患者が増加する中で，抗癌剤による二次性骨髄異形成症候群（以下s-MDS）およびs-AMLの再認識が必要と考えられる．今回抗癌剤によりs-AMLを発症した1例を経験したので報告する．

#### 症 例

患者：47歳，女性．

家族歴・既往歴：特記すべきことなし．

現病歴：2005年1月肝転移を伴う下部直腸癌に対し低位前方切除術とS5＋S8区域肝切除を受け，術後補助化学療法としてI-LV＋5-FUの週1回投与を6週投与・2週休薬のレジメンで2コース受けた．7月CT検査にて肝S7-8に転移

Reprint requests to: Naohiro SHIMAKAGE  
Department of Surgery  
Nagaoka Red Cross Hospital  
2-297-1 Senshu,  
Nagaoka 940-2085 Japan

別刷請求先：  
〒940-2085 長岡市千秋2丁目297番地1  
長岡赤十字病院外科 島影尚弘

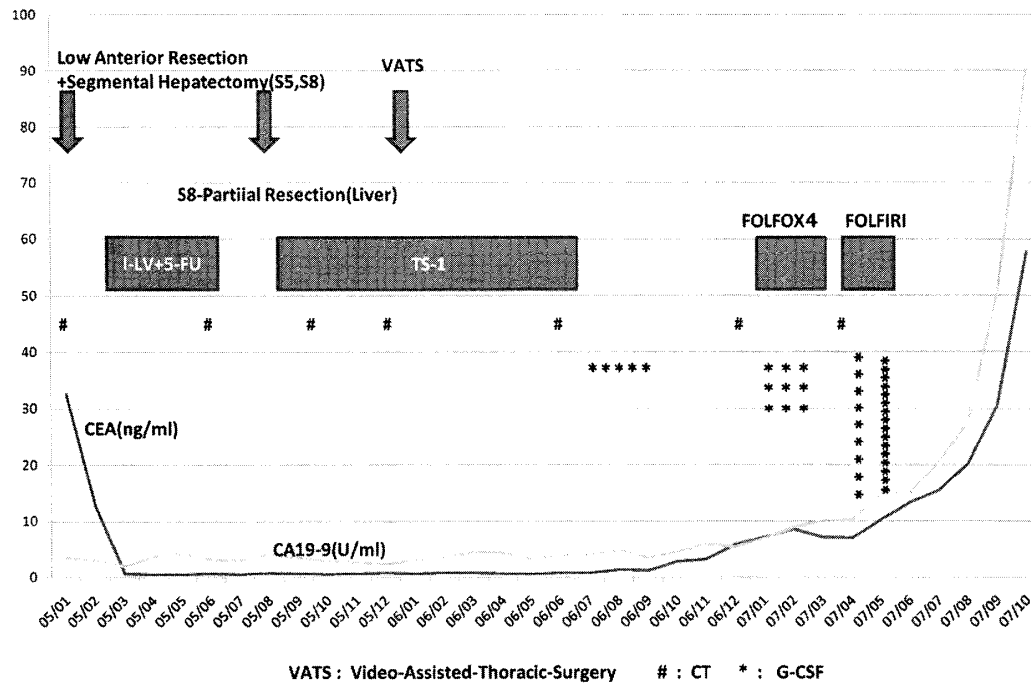


図1 術後経過（手術・化学療法とG-CSF・腫瘍マーカー）

が出現し、肺には転移を疑う結節（左下葉S6aに1個、左上葉に2mmが2-3個）が出現した。8月肝部分切除術施行後TS-1の内服を開始した。2006年1月肺転移が明らかになり胸腔鏡下肺部分切除術施行し、その後もTS-1を継続したが5月と7月のCT検査にて肝・肺転移は増大した。その後汎血球減少症・出血時間の延長が出現し血液内科にてTS-1による遷延性骨髄抑制と診断され5ヶ月の休薬となった（図1）。

**手術所見：**下部直腸を占拠する直腸癌でN2, H1, M0であった。病理所見は全周性の2型で中分化腺癌でありpSS, ly1, v0, pN2 (6/11)であった。肝腫瘍は直腸癌の転移であった。

**化学療法：**初回の手術後に1-LV (350mg) と5-FU (700mg) を週1回投与で6週投与・2週休薬のRosewell Park Memorial Instituteレジメンで2コース行った。8月肝部分切除術施行後よりTS-1の内服を開始し、PDと判定されるまでにテガフルで総量10600mg投与した（図1）。

**TS-1中止後の経過：**2007年1月のCT検査にて転移巣の増大を認めた。血液所見は十分な改

善ではなかったが、患者と家族の化学療法への希望が強かりリスクを説明の上でFOLFOX4を3回施行した。白血球の低下はG-CSFを各々3回与することで改善した。しかし3月のCT検査でPDであったため4月FOLFIRIに変更した。初回施行後G-CSFを13回使用し、5月の2回目のFOLFIRI施行後にはG-CSFを16回使用した。6月以降血小板が低下していった。血液内科にて骨髄機能低下と診断されMAP・PCの投与を行ったが、8月菌肉出血・皮下出血斑・点状出血が出現し始めた。9月施行した骨髄生検に抗癌剤によるs-AMLと診断された（図1）。

**TS-1中止後の末梢血の推移：**2006年6月以降ヘモグロビンは6.0g/dl以下になることはなかった。血小板は低下したものの $5.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上を保っていたが2007年7月以後急速に低下し $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ を下回るようになった。この頃より白血球が増加しはじめ $760 \times 10^2/\text{mm}^3$ まで増加した。末梢血中の骨髄芽球はG-CSFの投与により時より出現していたが2007年7月以後急速に増加し骨髄生検を行った頃には70%以上認める

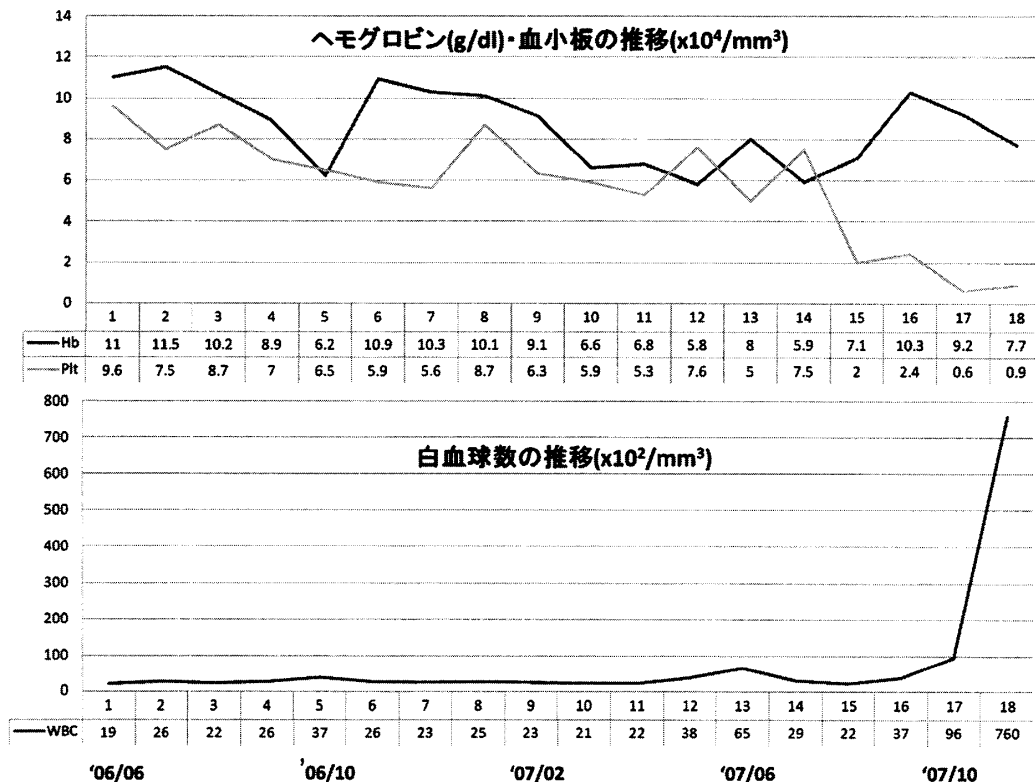


図2 TS-1中止後のヘモグロビン・血小板・白血球の推移

Hbは6.0 g/dl以下になることはなかった。

血小板は2007年7月以後急速に低下し $1 \times 10^4/\text{mm}^3$ を下回るようになった。血小板低下と同時期より白血球が増加し $760 \times 10^2/\text{mm}^3$ まで増加した。

こともあった(図2)(図3)。

**骨髓生検所見：**骨髓芽球が36.0%存在し、幼若で形態異常を認め急性白血病と診断された。TおよびB-cellマーカーに異常はなかったが、Myeloperoxidase染色陽性率は低かったがMyeloidマーカーのCD13, CD34が陽性でFrench-American-British分類(以下FAB分類)のM0に分類される超未分化型急性骨髓芽球性のAMLと診断された(図4)。

**染色体検査所見：**骨髓液のGバンド分染法にて染色体に異常は認めなかった(図5)。

直腸癌の肝・肺転移が予後を決めると考えられたため、s-AMLの治療は行わなかった。結果的にs-AMLと診断されたおよそ1ヶ月後に永眠された。

## 考 察

癌治療の進歩により長期生存患者が増加する中で、抗癌剤によるs-MDSおよびs-AMLの再認識が必要と考えられる<sup>1)</sup>。アルキル化剤やトポソメラーゼII阻害剤はよく知られているが<sup>1)2)</sup>、多剤併用療法が行われるようになった現在では比較的リスクの低い薬剤に対しても注意が必要になってきている<sup>2)</sup>。Takeyamaら<sup>1)</sup>は1985年から10年間に本邦で放射線療法も含め悪性腫瘍の治療でs-MDSやs-AMLが誘発された256人の詳細をまとめている。形態学的にはs-AMLは59%、s-MDSは41%であった。本症例はFAB分類でM0に相当するがM0は1%と非常に稀であった。また原発が消化管腫瘍は37人15%と比較的少なかった。従来は消化管腫瘍の術後補助化

## 白血球分画

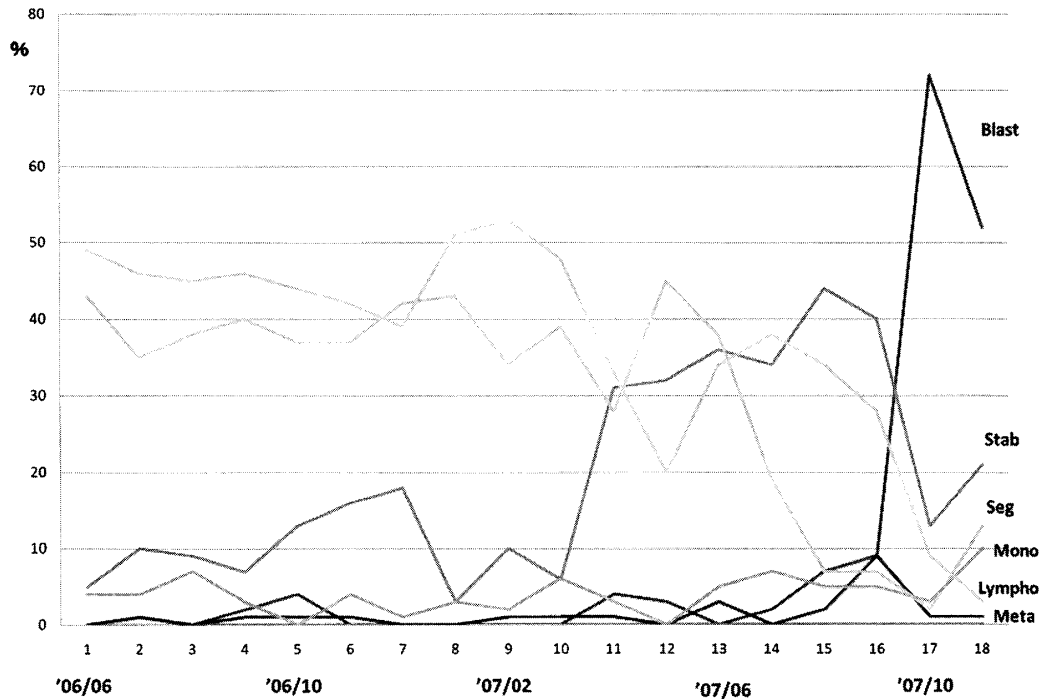


図3 TS-1中止後の白血球分画の推移

末消血中の骨髄芽球はG-CSFで時より出現したが、2007年7月以後急速に増加した。

学療法がリスクの比較的少ない5-FUを代表する代謝拮抗剤が主体であったためと考えられる。

s-AMLは染色体異常や融合遺伝子が認められることが多いが<sup>1)</sup>、本症例は染色体異常等を認めていない。

s-AML, s-MDSは初期には必ず汎血球減少を認める。s-AMLに移行した際はその病態に準じた血液像を呈する<sup>3)</sup>。

骨髄生検ではs-AMLでは赤血球・白血球・血小板の3系列で低形成を伴い、形態異常を伴った巨核球が25%程度に出現し、過度の線維化も15%に出現する<sup>3)</sup>。

5-FU系抗癌剤は代謝拮抗剤でs-AMLやs-MDSに対し比較的低位リスクとされているが報告が無いわけではない。Takeyamaら<sup>1)</sup>の報告では併用も含め5-FUはs-MDSやs-AMLが誘発された256人中83人に投与されていた。5-FUの単独投与では22人にs-AMLとs-MDSが発

症し、2人に染色体異常と融合遺伝子を認めている。他にも代謝拮抗剤のみの投与でs-AMLを発症し中には染色体異常や融合遺伝子を認める報告も散見される<sup>4)–6)</sup>。

5-FU系抗癌剤は肝臓で代謝され、その代謝物がDNAを不安定化し、分解や再合成を阻害することで染色体異常や融合遺伝子を引き起こしs-MDSやs-AMLを誘発する。

TS-1はテガフルを主剤とし5-FUに変換され作用する代謝拮抗剤であり、従来の5-FU系抗癌剤より高濃度でしかも投与制限毒性が骨髄抑制という点が異なる。s-AMLのリスクは高濃度・高頻度・高齢者ほど高いとされ<sup>2)</sup>、TS-1によるs-AMLの報告例も認める<sup>7)</sup>。

タキサン系・白金系<sup>8)9)</sup>、トポイソメラーゼI阻害剤であるトポテシン<sup>10)</sup>、1-LVと5-FUおよびオキサリプラチンの併用(FOLFOXレジメン)<sup>11)</sup>でのs-AMLの発症の報告もある。本症例はTS-

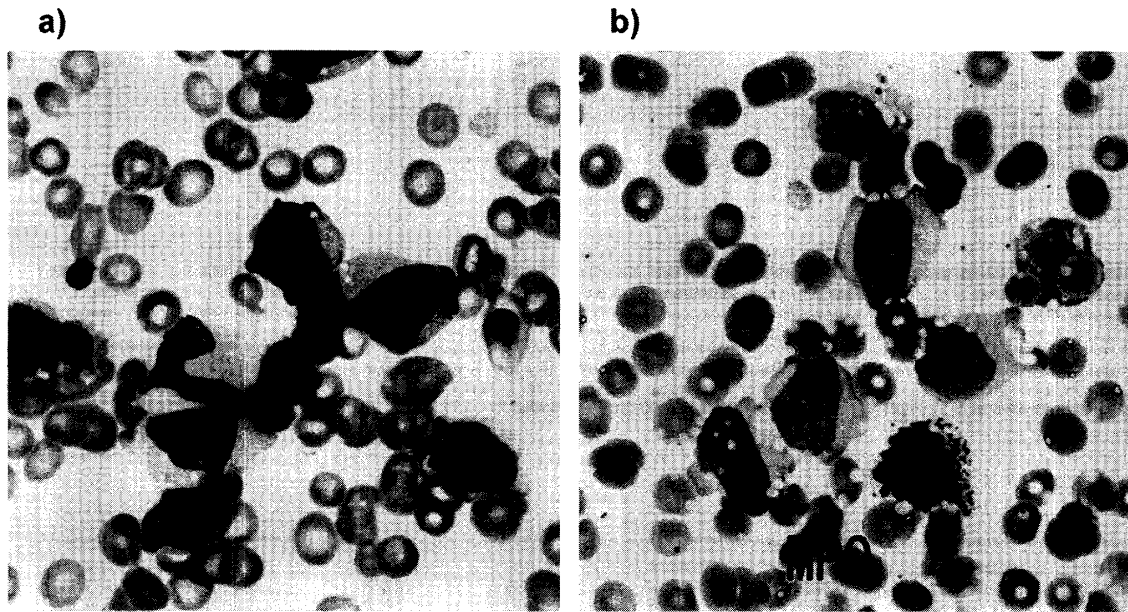


図4 骨髄生検所見

- a) Giemsa 染色 (×400) : 骨髄球系の幼若芽球の増殖を認める.  
 b) Myeloperoxidase 染色 (×400) : 陰性.

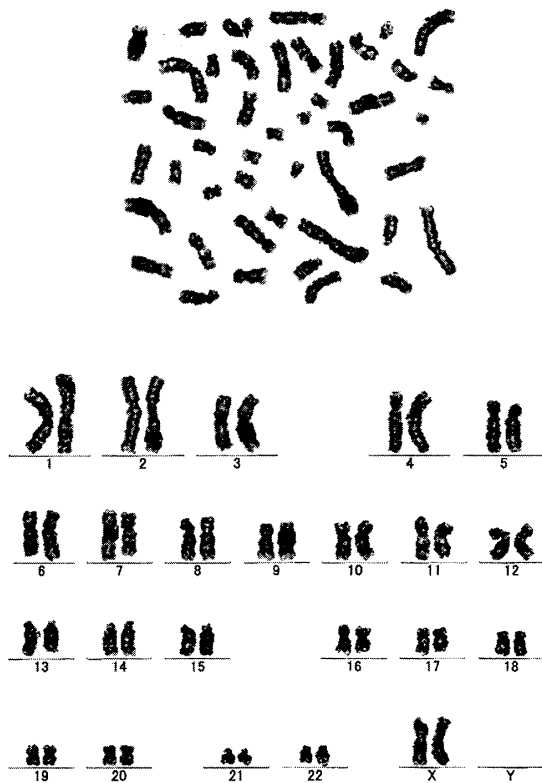


図5 染色体検査所見  
 異常は認めない (Gバンド分染法).

1の強い骨髄抑制によりs-MDSを発症し、FOL-FOX4・FOLFIRI施行がs-AMLを発症させたと考えられる。

G-CSFとs-AMLとの因果関係は明確ではないが<sup>12)</sup>、骨髄中に芽球出現している時点での使用は避けるべきである。G-CSF使用頻度が増加したときは骨髄生検を考慮すべきと考えられた。

## 結 論

多剤併用療法が行われるようになった現在ではs-MDSやs-AMLへの注意が必要になってきている。汎血球減少が出現したり、G-CSFの使用回数が増加しても白血球数の改善が難しくなった時は骨髄生検を行い、原疾患とのバランスをはかり適切な治療に変えることで患者の生活の質の改善をはかるべきと考えられた。

## 文 献

- 1) Takeyama K, Seto M, Uike N, Hamajima N, Ino T, Mikuni C, Kobayashi T, Maruta A, Muto Y,

- Maseki N, Sakamaki H, Saitoh H, Shimoyama M and Ueda R: Therapy - related leukemia and myelodysplastic syndrome: a large - scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factor. *Int J hematol* 71: 144 - 152, 2000.
- 2) 安部達生, 野村憲一: 癌化学療法に伴う二次性発癌とその対策. *日本臨牀* 61: 1045 - 1051, 2003.
- 3) Devereux S: Therapy associated leukaemia. *Blood Rev* 5: 138 - 145, 1991.
- 4) 棟方正樹, 秋山昌希, 対馬健一, 河村節子, 吉田豊: 二次性白血病4症例の臨床的検討. *血腫瘍* 29: 224 - 230, 1994.
- 5) 島野俊一, 村山佳予子, 片平均, 土屋純: 悪性腫瘍治療後に発症した急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群の検討. *癌の臨床* 40: 175 - 179, 1994.
- 6) Fukushima T, Yoshio N, Noto Y and Kida H: MLL gene rearrangement in acute myelogenous leukemia after exposure to tegafur/uracil. *Int J Hematol* 75: 178 - 181, 2002.
- 7) 樋口雅一, 中西秀和, 山野裕二郎: 進行胃癌術後に TS - 1 を投与され発症した慢性骨髄性白血病の1例: 癌と化学療法 33: 2049 - 2052, 2006.
- 8) Seymour JF, Juneja SK, Campbell LJ, Ellims PH, Estey EH and Prince HM: Secondary acute myeloid leukemia with inv (16) : report of two cases following paclitaxel - containing chemotherapy and review of the role of intensified ara - C therapy. *Leukemia* 13: 1735 - 1740, 1999.
- 9) Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, Curtis RE, Hall P, Andersson M, Pukkala E, Sturgeon J and Stovall M: Risk of leukemia after platinum - based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 340: 351 - 357, 1999.
- 10) Merrouche Y, Mugneret F and Cahn JY: Secondary acute promyelocytic leukemia following irinotecan and oxaliplatin for advanced colon cancer. *Ann oncol* 17: 1025-1026, 2006.
- 11) Carneiro BA, Kaminer L, Eldibany M, Sreekantaiah C, Kaul K and Locker GY: Oxaliplatin - related acute myelogenous leukemia. *Oncologist* 11: 261 - 262, 2006.
- 12) Confer DL and Miller JP: Long - term safety of filgrastim (rhG - CSF) administration. *Brit J Haem* 137: 76 - 80, 2007.

(平成20年1月17日受付)

[特別掲載]