

Weekly ACOP 療法で寛解した成人T細胞性白血病／リンパ腫の一例

福家 聡, 大西 勝憲, 安田 秀美¹⁾, 服部 敦夫²⁾

札幌社会保険総合病院 内科, 皮膚科¹⁾, 病理科²⁾

症例は55歳 女性。平成10年3月、皮疹部の生検組織中の HTLV-I DNA の存在がサザンブロット法により証明され、HTLV-I 関連の皮膚病変と診断された。皮膚に局限した病変であったためエトポシド (VP-16) の経口剤で治療を行っていたが、平成10年11月より表在リンパ節が急激に腫張し、末梢血に CD 3 及び CD25陽性の異型リンパ球が増加し、LDH の上昇も認めたため入院し、weekly ACOP 療法を施行した。合計9クール施行し、リンパ節腫張は消失し、LDH も低下し退院した。その後患者の QOL を考慮しながら外来にて化学療法を継続中である。成人 T 細胞白血病／リンパ腫の治療に対する化学療法が進歩し徐々に生存期間が延長してきており報告する。

キーワード：成人 T 細胞性白血病、HTLV-I 感染、ACOP 療法

はじめに

成人 T 細胞白血病／リンパ腫は1977年に高月らが、T 細胞性腫瘍を臨床的特徴から認識し成人 T 細胞白血病(以下 ATL)として報告したことにはじまる¹⁾。その後原因ウイルスである HTLV-I (human T-cell leukemia virus type I) が発見され、ウイルス学的検査により確定診断に至るようになった。しかし、確立された治療法はなく悪性リンパ腫に準じた化学療法が中心であり、予後に関しても平均生存期間は1年にすぎないのが現状である²⁾。

症 例 55歳 女性

主 訴：ATL に対する化学療法目的。



図1 手掌および足背の皮疹

既往歴：15歳 虫垂炎、26歳 34歳 腎盂炎、54歳 扁桃腺炎。

家族歴：弟が成人 T 細胞性白血病にて死亡。出生地は、北海道長沼町(先祖は山形)。

生活歴：喫煙歴、飲酒歴、薬物アレルギーなし。輸血歴あり。

現病歴：平成8年9月頃より手背、足背、腰部、乳頭部に皮疹が出現し(図1)、当院皮膚科を受診した。ステロイド内服および外用にて治療されていたが、平成10年3月、末梢血および皮疹部の生検組織より HTLV-I DNA(図2)が確認され、成人 T 細胞性白血病関連皮膚病変と診断された。骨髓中の ATL 細

A 末梢血

B 皮膚組織

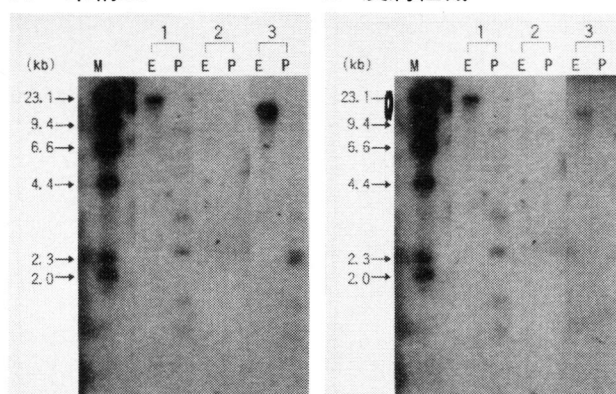


図2 末梢血および皮膚組織中の HTLV-1 DNA

1. 陽性コントロール 2. 陰性コントロール 3. 患者由来のサンプル
M: 分子量マーカー E: Eco R I 消化 P: Pst I 消化

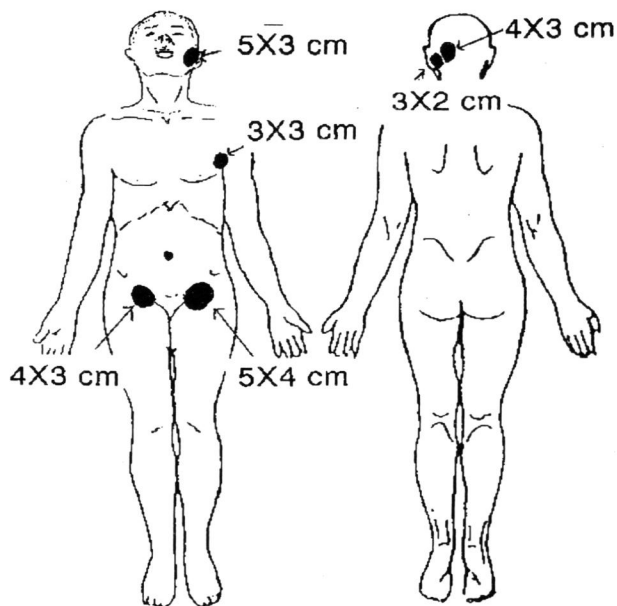


図3 入院時表在リンパ節所見

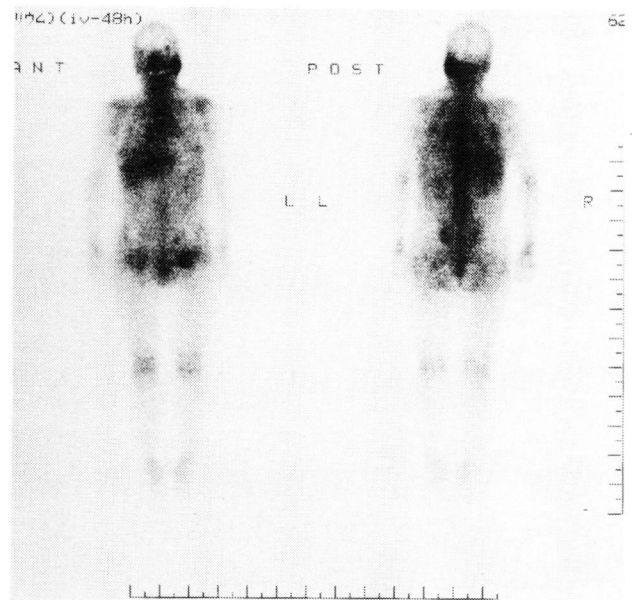


図4 ガリウムシンチ

胞は0.4%と少なく皮膚に病変が局限していたため多剤併用療法は施行せず、皮疹に対してPUVA+ステロイドを施行し、同年10月までにPUVA 1.2J/回(合計 41.6J)を行った。また同年4月23日からVP-16(50mg)の連日内服治療を併用していた。11月より表在リンパ節腫張、全身倦怠感が増強し、LDH 840となり多剤併用化学療法の適応を考え平成10年11月13日当科に入院となった。

入院時現症：左耳介前部、左後頸部、両頸部、右腋窩、左鼠径部にウズラ大から鶏卵大のリンパ節を触知した(図3)。聴診上異常所見はなく、腹部は平坦軟、肝腎脾は触知しなかった。神経学的異常所見は

表1

入院時検査成績

末梢血検査		一般生化学			
WBC	10,940/ μ g	TP	6.9g/dl	T-cho	157mg/dl
neut	36.0%	GOT	26U/l	BUN	16.1mg/dl
lym	6.0%	GPT	45U/l	Cr	0.5mg/dl
mono	3.0%	LDH	576U/l	UA	3.5mg/dl
eos	49.0%	ALP	1,064U/l	Na	142mEq/l
atyp lym	6.0%	LAP	324U/l	K	3.9mEq/l
RBC	307 $\times 10^4$ / μ l	Ch-E	240U/l	Cl	104mEq/l
Hb	10.2g/dl	ZTT	5.8U/l	Ca	8.7mg/dl
Ht	30.9%	T-Bil	0.6mg/dl	P	3.3mg/dl
pltl	3.3 $\times 10^4$ / μ l	D-Bil	0.3mg/dl		
		sIL-2r 2,430U/ml			
血液凝固		腫瘍マーカー			
PT	87%	AFP	1.6ng/ml		
APTT	27.9sec	CEA	3.6ng/ml		
Fib	515mg/dl	CA19-9	6>U/ml		

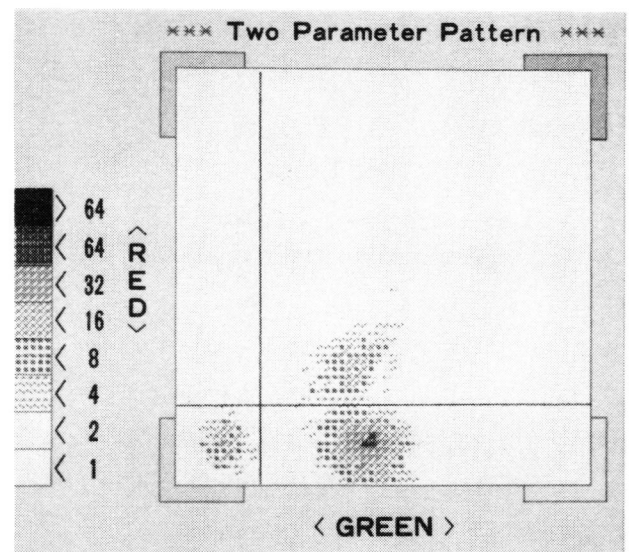


図6 末梢血リンパ球のCD3およびCD25染色

Red: CD25

Green: CD3

右上の分画はCD3+/CD25+で22.4%を占めている

なかった。

入院時検査所見：末梢血(表1)では白血球が10,940/ μ lと著明に増加し、分画では好酸球49%、異型リンパ球6.0%を認めた。生化学ではLDH 576 IU/l、可溶性IL-2R 2,430 U/mlと上昇していた。血清Caは8.7 mg/dlであった。骨髓穿刺所見では、有核細胞数 43,000/ μ l、巨核球数 110/ μ l、核にくびれのある幼若な異型リンパ球を0.6%認め、好酸球の著明な増加を伴っていた。平成10年11月のGaシンチ(図4)と頸部CTにて、左頸部・左鼠径部に特に強い異常集積を示していた。また、腋窩リ

リンパ節の腫張も認めた。

入院後経過

以上より多剤併用化学療法の適応を考えた。アドリマイシンを少量で毎週投与する方が予後が良いと報告されており³⁾、weekly で ACOP 療法(アドリマイシン、サイクロフォスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン)を選択した。図 5 に治療経過を記載した。治療中、手指のしびれ感および頻尿が出現したが、ビンクリスチンによる神経障害と考え、ビンデシンに変更した。LDH は治療前より低下し、可溶性 IL-2R も低下傾向となった。なお 12月30日をピークに LDH が上昇しているが、化学療法に伴う肝機能障害が出現したためである。治療後の平成11年 1 月の Ga シンチでの異常集積亢進はほぼ消失し、表在リンパ節も著明に縮小した。また、CT でもリンパ節はほぼ消失した。しかし、治療後も末梢血中に CD 3 + / 25 + 細胞を 22.4% 認めた(図 6)。以上のように合計 9 クールの ACOP 療法を施行し退院したが、ATL 細胞は残存しているものの腫大したリンパ節が消失し寛解に入ったと考えられた。

考 察

本症例は非特異的な皮疹を呈し、皮膚科にて治療を受けていたが、平成10年 3 月に皮疹が全身に出現し、皮疹部分からの生検とウイルス学的検索にて HTLV-I 関連の皮膚病変と診断された。病理学的には、真皮上層に帯状にリンパ球の浸潤を認め、表皮向性を認め、ポトリエの微小膿瘍を形成する部位も認めたが、リンパ球の核異型は明らかではなく、この時点では多剤併用療法が必要な ATL とは判断されなかった。その後 VP-16 の経口投与にて経過観察中であったが、平成10年11月に LDH の上昇とともに全身リンパ節が急激に腫張し、白血化したことから強力な多剤併用化学療法が必要と判断された。その後、weekly ACOP 療法により寛解状態へ導入できた。本症例の腫瘍細胞の起源については、細胞表面マーカーでは全血中の T 細胞系が増加し、骨髓では T 細胞系の増加は認めないため、腫瘍細胞の起源はリンパ節である可能性が高いと思われた。今回の治療により、リンパ節がほぼ消失したことか

ら予後は改善される可能性はあると考えられる。しかし、ATL 治療においては、完全寛解に導入したとしても再発の可能性が高く、さらに再発後は化学療法剤に抵抗性となっていることが問題である。強力な全身化学療法後に VP-16 経口投与などが行われているが、ATL 症例に対して単独では効果は十分では得られない。また本症例では VP-16 の経口投与中に急激にリンパ節腫張が出現したことから、今後 VP-16 経口投与のみで長期寛解を得ることはできないと判断した。そこで、外来では ACOP 療法の各薬剤の投与量を 50% に減量し、2 週毎に投与する方針とした。アドリマイシンは可能な限り投与する方が良いと考えられるが、合計 9 クールの ACOP 療法で 216mg/body を投与しており今後は心筋障害の出現が懸念される。現在心エコー上は明らかな心機能異常はないが、ANP(心房性 Na 利尿ペプチド)、BNP(脳性 Na 利尿ペプチド)を検討したところ、BNP が軽度上昇しており、心筋障害が始まっている可能性があり、今後厳重な管理が必要である。

最近、成人 T 細胞性白血病／リンパ腫に対する新たな化学療法剤としてゾブゾキサンが注目されている。ゾブゾキサンはトポイソメラーゼ II 阻害剤であるが、アドリマイシンの心毒性を軽減すると報告されている⁴⁾。さらに、一定以上アドリマイシンを使用した患者においてゾブゾキサンを併用した場合、抗腫瘍効果と心毒性の減弱の両方の効果が期待できるため、本症例においても適応と考えられる。また経口剤であるため、外来での緩和化学療法としても有効である可能性がある。しかし骨髓抑制が比較的強いと報告されており⁵⁾、投与方法として VP-16 と併用し、連日投与であれば 1 週間、隔日投与であれば 2 週間、2 日おきであれば 4 週間の投与が推奨されている⁴⁾。今後は心毒性をモニターしながら QOL を重視した治療を継続していく方針である。

文 献

- 1) Takatsuki K, et al : ATL and HTLV-I-related disease. In : Adult T-cell leukemia (ed by Takatsuki K), p 1 -27, Oxford Press, New York, 1994.

- 2) 松岡雅雄、野坂生郷：成人 T 細胞白血病／リンパ腫。別冊日本臨床、領域別症候群、No.22、日本臨床社、大阪、1998、114-118
- 3) 田中博国他：Adriamycin を中心とする多剤併用による成人 T 細胞白血病の治療と補助療法。臨床血液。23 : 1183-1191、1982
- 4) 大西一功：造血器腫瘍。癌と化学療法 26 : 295-300、1999
- 5) 山田一正他：MST-16(Sobuzoxane) の悪性リンパ腫に対する後期臨床第 II 相試験。Jpn J Cancer Chemother、18(14) : 2447-2452、1991

A case of adult T-cell leukemia with lymphoma remitted with weekly ACOP therapy

Satoshi HUKU, Katsunori OHNISHI

Department of Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

Hidemi YASUDA

Department of Dermatology, Sapporo Social Insurance General Hospital

Atsuo HATTORI

Department of Pathology, Sapporo Social Insurance General Hospital

A 55-year-old woman visited a dermatologist because of a systemic skin rash from which HTLV-1 proviral DNA was later demonstrated. She took a 50 mg dose of oral Etoposid (VP-16) for 7 months. However, she noticed lymph node swelling rapidly in her bilateral inguinal, left axillary and left post-auricular regions. She was referred and hospitalized to our immuno-haematology ward. Her peripheral blood specimen showed 6 % of CD3 + CD25 + atypical lymphocytes in total mononuclear cells. We diagnosed her case as adult T-cell lymphoma with leukemia. Lactic dehydrogenase (LDH) was elevated to 840 U/l that suggested a poor prognosis. Therapy with ACOP (a combination of adriamycin, cyclophosphamide, vincristine and prednisolone) was adopted and repeated 9 times per week. The enlarged lymph nodes level decreased in size and disappeared. Eventually the LDH level settled to a normal value. We are planning to repeat the ACOP therapy in half doses every two weeks in our outpatient clinic expecting her quality of life to improve.