

症例報告

**FLAGM 療法を使用した非血縁者間同種骨髄移植後
早期に再発を認めた急性骨髄単球性白血病の1例**

江平 宣起* 堤 豊* 三浦 卓也*
 大和 弘明* 金森 弘恵* 伊藤 実**
 佐々木 淳** 船木 千春** 長谷川 智**
 小原 慎司* 政氏 伸夫*

FLAGM Treatment for a Case of Early Relapsing Acute Myelomonoblastic Leukemia After Unrelated Bone Marrow Transplantation.

Nobuyuki EHIRA, Yutaka TSUTSUMI, Takuya MIURA, Hiroaki YAMATO, Hiroe KANAMORI, Minoru ITO, Jun SASAKI, Chiharu FUNAKI, Satoshi HASEGAWA, Shinji OBARA, Nobuo MASAUZI

Key words : 同種骨髄移植
移植後早期再発

急性骨髄単球性白血病
FLAGM 療法 骨髄不全

要 旨

同種骨髄移植後早期の再発は予後が非常に悪く、再移植を含めた集学的治療が試みられている。今回提示する症例は、移植後116日に再発を認めた。化学療法前の末梢血では白血球数129900/μL(芽球78%),骨髄では有核細胞数250000/μL(芽球70%),骨髄中のドナー由来細胞は10%ほど残存していたが他はすべてレシピエント由来の細胞であった。移植後早期の再発であること、芽球の増加が早い事、また芽球の付加染色体異常が多彩である事より、予後不良と考えられたため、高用量キロサイドを含む、FLAGM 療法を施行した。2 コースの FLAGM 療法施行後、輸血からの離脱はできなかったものの、末梢血および、骨髄中の芽球は消失した。骨髄中の細胞はすべてドナー由来の細胞となったが、初回 FLAGM 療法から82日より白血球の減少を認め、骨髄中の有核細胞数も6000/μLと減少し、骨髄不全の状態となった。移植後早期の再発に対しての高用量化学療法は造血幹細胞の救援が必要と考えられた。また使用する化学療法は白血病に

対する効果のみならず移植前処置に移行ができるような柔軟な抗癌剤の組み合わせで治療する事が望ましいと考えられた。

は じ め に

同種骨髄移植は白血病に治癒をもたらす治療法の一つである。多くの症例で良好な予後が見込める一方で、一部の症例で白血病の再発が認められる。さらに移植後早期の白血病再発症例の予後は惨澹たるものである^{1,2)}。そのため再移植を含めた集学的治療が試みられている³⁾。ここに提示する症例は、移植後早期の急性骨髄単球性白血病再発症例であり、付加染色体異常の多彩さと、白血病細胞数が非常に多く、予後が不良と考えられた。再移植も検討したが、本人の強い希望で断念し、高用量キロサイドを含む FLAGM 療法を施行した。臨床的寛解が得られ、当初レシピエント由来の細胞が多くを占めていたが、寛解後ドナー由来の細胞に回復した事を確認した。しかし、輸血から離脱する事ができず、初回化学療法から82日より顆粒球の減少を認め、骨髄不全となり感染症により永眠された。移植後早期の再発には高用量の化学療法が効果がある反面、移植療法の救援が必要と考えられた。

*市立函館病院 内科

**市立函館病院 中央検査部

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Biochemistry		Bone Marrow	
WBC	13000/ μ l	T-bil	0.3mg/dl	NCC	25×10^4 / μ l
Seg	22%	TP	5.7g/dl	MgK	22/ μ l
Stab	1%	Alb	3.7g/dl	Seg	6.0%
Eo	2%	ALP	350IU/l	Stab	1.6%
Mo	6%	GOT	17IU/l	Baso	0.2%
Met	3%	GPT	17IU/l	Eo	1.4%
Lym	30%	LDH	388IU/l	Mo	1.2%
Blast	36%	-GTP	133IU/l	Met	3.6%
RBC	281×10^4 / μ l	AMY	70IU/l	Myelo	2.8%
Hb	9.8g/dl	NA	142mEq/l	Pro-M	1.8%
MCV	103.9fl	K	3.8mEq/l	Lym	3.0%
MCH	34.9pg	CL	106mEq/l	Blast	70.0%
MCHC	33.6%	Ca	5.2mg/dl	Pro-E	0%
Ret	16%	BUN	14mg/dl	Ery	8.2%
PLT	11.6/ μ l	Cre	0.6mg/dl		
		UA	5.2mg/dl		
		FBS	72mg/dl		
Serology		Chromosome			
CRP	0.3mg/dl	46XY 2/20 cells			
IgG	546mg/dl	45XX, -2, inv(2)(p23q24), t(4;11)(q25;q25),			
IgA	35mg/dl	der(6)add(6)(p21)add(6)(q13), -7, t(8;20)(q11;q13),			
IgM	35mg/dl	t(9;11)(q22;q23), add(10)(q26), add(14)(q24),			
		add(19)(q13), add(21)(q22), + der(?) (?); 2 ?; q11			
		18/20 cells			

症 例

53歳女性。平成14年6月に急性単球性白血病を発症し当科を紹介され加療目的で入院となった。キロサイド、イダルビシンによる寛解導入療法で寛解となり、以後地固め療法を施行した。病型と当初の腫瘍量が多かったため、化学療法のみでは治癒が得られないと判断し、非血縁者間同種骨髄移植目的で(ドナーは男性),平成15年4月に札幌北楡病院に転院となった。非血縁者間同種骨髄移植後、順調な経過で当科に経過観察目的で再度転院した。特に問題なく経過し、移植後90日に骨髄検査で寛解および100%ドナー由来細胞よりの造血である事を確認

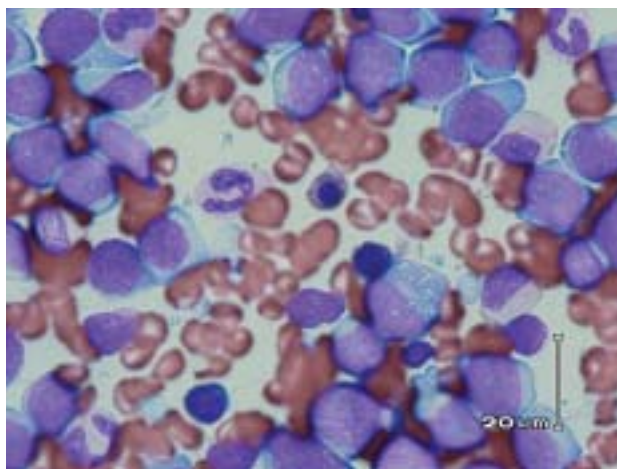


Fig.1 Bone marrow findings revealed myeloblast and monoblast in this specimen.

し退院となった。退院後最初の外来受診で白血球の増加とLDHの上昇を認め移植後早期の白血病の再発が疑われ再入院となった。入院時検査所見を表1に示す。赤血球数281万/ μ L,血小板数11.6万/ μ Lと軽度減少を認め、白血球数13000/ μ Lと軽度上昇を認め、芽球を36%認めた。LDHは388IU/Lと上昇していた。骨髄検査では、有核細胞数250000/ μ L,芽球70%,単芽球と骨髄芽球の混在を認め、再発性急性骨髄単球性白血病と診断した(Fig.1)。G-band解析では46XYとドナー由来の細胞が2/20,45XX,-2,inv(2)(p23q24),t(4;11)(q25;q25),der(6)add(6)(p21)add(6)(q13),-7,t(8;20)(q11;q13);

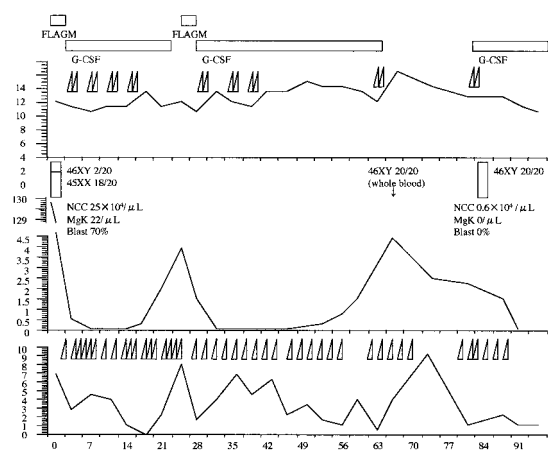


Fig.2 The clinical course of this case was presented. However, blast cells were eliminated after two courses of FLAGM, pancytopenia was progressed and developed graft failure.

q13), t(9;11)(q22;q23), add(10)(q26), add(14)(q24), add(19)(q13), add(21)(q22), + der(?) (?; 2)(?; q11)と多彩な付加染色体異常をもつレシピエント由来の細胞を18/20認めた。化学療法前には白血球数は129900/ μ L (芽球78%)と急速に増加し全身骨の痛みを伴った。予後不良と考えられ、高用量キロサイドを含むFLAG療法⁴⁾にミトキサントロン10mg/m²3日間を追加したFLAGM療法を施行した。経過をFig.2に示す。初回の化学療法後、白血球の造血の回復と、赤血球の輸血よりの離脱を認めたが、血小板は輸血から離脱できなかった。全身の骨の痛みが再度認められ、再増悪が考えられたため、再度FLAGM療法を施行した。施行後、白血球の回復時に全血でのG-band解析では46XY(20/20)とドナー由来の細胞で占められていた。初回化学療法から82日より白血球の減少を認め、骨髄検査を施行した。骨髄中の有核細胞数も6000/ μ Lと減少し芽球は認めなかったが、赤芽球の減少と、巨核球は確認できなかった。G-band解析では46XY(20/20)とドナー由来の細胞で占められていた。その後も汎血球減少は進行し骨髄不全と判断した。肺炎を合併し、初回FLAGM治療後91日(同種骨髄移植後214日)で死亡した。

考 察

急性白血病に対する治療は抗癌剤による化学療法が中心であるが、長期生存に関しては、一部の白血病を除きいまだ十分な結果が得られていない⁵⁾。同種造血幹細胞移植は高用量の抗癌剤や放射線療法による前処置の効果のみならず、移植後のドナー細胞による抗白血病効果が望め、長期寛解および治癒をもたらす可能性のある治療として位置付けられている⁶⁾。しかしその一方で、移植後の再発が認められる事があり、移植後早期の再発は再寛解導入は困難であり、予後が悪い^{1,2)}。特に急性骨髄単球性白血病の再寛解導入は急性リンパ性白血病の再寛解導入より困難である²⁾。

本症例は移植後116日に再発を認め、急性単球性白血病として発症した病初期に比較して、付加染色体異常が多数認められたのみならず、急性骨髄単球性白血病とより幼弱な段階での白血化が認められ、増殖が早く予後が不良である事が想定された。移植後早期の再発に対しては、通常の化学療法の成績は非常に悪く、再寛解導入は困難である事から、高用量の化学療法が望ましいと考えられた¹⁾。移植後早期のため、骨髄に生着しているドナー由来の造血細胞の化学療法による影響が予測できない事から再移植も検討したが、再移植に関しては患者本人の強い希望で断念し、高用量化学療法のみでの治療となった。

本症例はFLAGM療法によって白血病の根絶は可能であったものの2回目のFLAGM療法後、輸血から全く

離脱することができず、汎血球減少が進行し骨髄不全の状態となった。この事は移植後早期の再発は高用量の化学療法が白血病の寛解に寄与する可能性を示す一方で、骨髄不全を発症する事が予測され、適応の慎重な選択と、造血幹細胞の救援が必要と考えられた。今回用いたFLAGM療法はフルダラピンを含む治療法であり、免疫抑制を強化する事でミニ移植に応用する事ができる。このため造血幹細胞移植に変化する事が可能であり、そのような治療法の組み立ても移植後早期の白血病再発症例には必要と考えられた。

移植による免疫的な効果について、移植片対宿主病を発症した症例の白血病再発率が低い事から移植されたドナー由来の細胞による免疫的な抗白血病効果があると推測されている⁷⁻⁹⁾。Kimらは移植後再発症例に対する造血幹細胞移植の効果を報告している¹⁰⁾。この報告では移植後100日前後の再発症例は全例死亡している。これは再発した状態で再寛解導入を試みず、前処置もブスルファンとエンドキサンであったため白血病に対する抗腫瘍効果が弱かったためと考えられる。やはり再寛解導入を試みて腫瘍量を減じた後に造血幹細胞移植を行う方が有効であると考えられる。

骨髄移植後の急性白血病早期再発症例に対する治療は未だ確立されていないが、造血幹細胞移植の前処置に変化できる、高用量キロサイドを含む化学療法で最初に再寛解導入を試み腫瘍量の減少をはかり、さらに造血幹細胞移植の追加も検討することがより移植後早期再発の白血病に効果が期待できるものと考えられる。

謝 辞

移植療法、化学療法における看護スタッフの献身的なサポートに深謝いたします。

文 献

- 1) Bostrom B, Woods WG, Nesbit ME, et al.: Successful reinduction of patients with acute lymphoblastic leukemia who relapse following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1987; 5: 376-381
- 2) Mortimer J, Blinder MA, Schulman S, et al.: Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: natural history and results of subsequent therapy. J Clin Oncol 1989; 7: 50-57.
- 3) Giralt SA, Champlin RE. Leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation: a review. Blood 1994; 84: 3603-3612.
- 4) Nokes TJ, Johnson S, Harvey D, et al.: FLAG is useful regimen for poor prognosis adult myeloid

- leukaemias and myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1997 ; 27 : 93-101.
- 5) Lowenberg B , Griffin JD , Tallman MS . Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2003 : 82-101.
- 6) Hirabayashi N , Koderu Y , Matsuyama T , et al. : Bone marrow transplantation in 614 patients : a twenty years experience in Nagoya Bone Marrow Transplantation Group (NBMTG) . *Transplant Proc* 1995 ; 27 : 1380-1382.
- 7) Kolb HJ , Schattenberg A , Goldman JM , et al. : Graft-versus leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995 ; 86 : 2041-2050.
- 8) Ringden O , Labopin M , Gluckman E , et al. : Graft-versus-leukemia effect in allogeneic marrow transplant recipients with acute leukemia is maintained using cyclosporin A combined with methotrexate as prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1996 ; 18 : 921-929.
- 9) Copelan EA , Penza SL , Elder PJ , et al. : Influence of graft-versus-host disease on outcome following allogeneic transplantation with radiation-free preparative therapy in patients with advanced leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996 ; 18 : 907-911.
- 10) Kim JG , Sohn SK , Kim DH , et al. : A pilot study of cytoreductive chemotherapy combined with infusion of additional peripheral blood stem cells reserved at time of harvest for transplantation in case of relapsed hematologic malignancies after allogeneic peripheral blood stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 33 : 231-236.