

原 著

造血器悪性腫瘍患者におけるフルダラビンを含んだ  
多剤併用化学療法による好酸球増加の検討

市來 一彦 堤 豊 中田 麻子  
白鳥 聡一 川村 孝仁 西尾 太郎  
小椋 庸隆 政氏 伸夫

Analysis of eosinophilia in the patients treated with  
chemotherapy containing fludarabine

Kazuhiko ICHIKI, Yutaka TSUTSUMI, Asako NAKATA  
Souichi SHIRATORI, Takahito KAWAMURA, Taro NISHIO  
Nobutaka OGURA, Nobuo MASAUI

**Key words** : Fludarabine — Eosinophilia

はじめに

プリンアナログ由来の抗癌剤であるフルダラビンは慢性リンパ性白血病や、悪性リンパ腫、また骨髄非破壊的移植時の前処置等に広く応用されている<sup>1)~5)</sup>。フルダラビン使用にあたって種々の合併症の報告がなされているが、好酸球増多症は稀な合併症とされている<sup>6)~9)</sup>。時に好酸球による重篤な肺の合併症も報告されており、フルダラビン使用時の好酸球増多について注意が必要と考えられる<sup>9)</sup>。今回我々は少数例であるがフルダラビンを用いた多剤併用化学療法を施行した非ホジキンリンパ腫および急性白血病の8症例について好酸球増多の有無を調べたのでこれを報告する。

患者と方法

患者

2002年4月から2004年12月までに当院でフルダラビンを用いて多剤併用化学療法を施行した造血器悪性腫瘍の8症例を対象とした。患者背景をTableに示す。非ホジキンリンパ腫が4例、急性骨髄単球性白血病が2例、急性リンパ性白血病が2例であった。急性白血病はすべて再発もしくは治療抵抗症例であり、FLAG (フルダラビン, シタラビン, G-CSF)を基本とした治療が行われ、これにミトキサントロンもしくはイダルビシンを加えた<sup>10)</sup>。一方、非ホジキンリンパ腫症例にはすべてFND (フルダラビン, ミトキサントロン, デキサメサゾン)療

法が行われた<sup>11)</sup>。

方法

1. すべての症例で末梢血および骨髄の好酸球増多の有無が検討された。(白血病は完全寛解が得られなかった場合は解析から除外した。)
2. 末梢血、骨髄共に好酸球数が $5 \times 10^9/L$ 以上を好酸球増多と判定した。
3. 好酸球増多症例で血清中のIgE, interleukin3 (IL-3)とinterleukin5(IL-5), 可溶性interleukin2 receptor (sIL-2R)の上昇の有無が検討された。

結 果

治療の種類、好酸球増多および好酸球増多が始まった時の化学療法の回数を示す(Table)。FND療法を施行した症例2において3回目の化学療法からその後のFND療法すべてで好酸球の増多が認められた。5回目の治療ではclostridium difficileによる腸炎を認めたが3回目、4回目の治療時にはこの好酸球増加の原因となるようなウイルス感染や薬剤の投与、リンパ腫の増悪は認められなかった。本症例では好酸球増多を認めたものの、それに伴う合併症は認めなかった。

症例2における好酸球増加時のサイトカインおよびIgEの結果を示す。IgE14 IU/mL, IL-3は31pg/mL以下と正常, sIL-2Rは好酸球増加時の採血で1070IU/mL, IL-5は16.2pg/mLで高値であった。

**Table** Characteristics of the fludarabine-associated eosinophilia

Case	Disease	Treatment/ Treatment times	Treatment No when the eosinophil elevation	Eosinophil Elevation	Eosinophil count( $10^9/L$ )
1.	FL	FD/4		No	
2.	FL	FND/5	3-5	Yes	7.9
3.	MCL	FND/6		No	
4.	AIL	FND/6		No	
5.	AML	FLAG-M/2		No	
6.	AML	FLAG-Ida/2		No	
7.	ALL	FLAG-Ida/2		No	
8.	ALL	FLAG-M/1		No	

Abbreviations used in this table:FL:follicular lymphoma,MCL:mantle cell lymphoma,AIL:angioimmunoblastic lymphoma,AML:acute myeloid leukemia,ALL:acute lymphoblastic leukemia,FD:fludarabine, dexamethasone, FND:fludarabine,mitoxantrone,dexamethasone,FLAG-M:fludarabine, Ara-C,G-CSF,mitoxantrone.FLAG-Ida:fludarabine,Ara-C,G-CSF, idarubicine

## 考 察

フルダラビンは現在リンパ性の血液悪性腫瘍を中心に抗癌剤として使用され、一方で骨髄非破壊的移植の普及に伴い、免疫抑制剤として移植の前処置に使用されている<sup>1)~5)</sup>。合併症として血小板減少症、吐き気、間質性肺炎、感染症、骨髄抑制等の報告がなされているが<sup>12)</sup>、好酸球増多に関しては症例報告が散見される程度である<sup>6)~9)</sup>。

フルダラビン使用時の好酸球増多症例の報告では多くの症例で無症状に経過することが多く、このため好酸球増多が見逃されている可能性が考えられる<sup>6)~8)</sup>。しかし、一方で好酸球増多による肺炎を合併した症例があり、重篤な合併症を発症する可能性があり注意を要する<sup>9)</sup>。

今回の我々の検討では、多剤併用化学療法であってもフルダラビンを併用した場合、8例中1例で末梢血中の好酸球の増多が見られた。IgEはすべての症例で増加を認めなかった。サイトカインについては、好酸球増多症例でIL-5がやや上昇していた。これらの結果からフルダラビンによる好酸球増多が本症例ではTリンパ球を介して間接的な経路で生じているものと考えられる。

Larfarsらによるとフルダラビンを使用した11症例中2例で好酸球の増多を認めた<sup>6)</sup>。自検例では8例中1例で好酸球増多を認めており過去の報告と比較しても好酸球増多の発症率に大差ないものと考えられた。このことから多剤併用化学療法投与時でも好酸球増多は決して少ない合併症では無いと考えられる。しかし、かなりの好酸球増多が認められても無症状の症例がほとんどで、また無治療で回復することが多い。自検例でも好酸球増多を認めたがそれに伴う合併症は認めなかった。

好酸球増多の現象はTリンパ球を介してIL-5を産生する経路と、Bリンパ球の機能の異常が間接的にサイトカインの動態に異常をきたし、好酸球増多を起こす可能性が指摘されている<sup>13)~15)</sup>。クラドリピンなどのプリン

ナログはCD4陽性Tリンパ球を長期間抑制し、Tリンパ球分画の不均衡を生じる。そのみならずtype2 helper T細胞のクロナール化を促進し、それがIL-5を産生し、結果として好酸球増多をきたすと考えられている<sup>16)</sup>。Tリンパ球を介して好酸球増多をきたす場合sIL-2レセプターの上昇を認めることがあるが、自検例でもsIL-2レセプターの上昇を認め(好酸球増多期間以外でのsIL-2レセプターは正常範囲であった)、Tリンパ球を介しての好酸球増加である可能性が高いものと考えられた。

もちろん、今回の症例の場合、多剤併用化学療法を行っており、必ずしも好酸球増多がフルダラビンのためとは言えないが、多剤併用療法においてもフルダラビンを併用した場合、好酸球増多は稀な合併症ではなく、好酸球のモニタリングは重要であると考えられる。より多数の症例での検討が必要と考えられた。

## 文 献

- 1) Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 1998 ; 92 : 1165-1171
- 2) Hallek M, Schmitt B, Wilhelm M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a phase II study of the German CLL study group. *Br J Haematol* 2001 ; 114 : 342-248.
- 3) Adkins JC, Peters DH, Markham A. Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies. *Drugs*. 1997 ; 53 : 1005-37.
- 4) Bashey A. Immunosuppression with limited

- toxicity : the characteristics of nucleoside analogs and anti-lymphocyte antibodies used in non-myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer Treat Res.* 2002 ; 110 : 39-49.
- 5) Or R, Shapira MY, Resnick I, et al. Non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood.* 2003 15 ; 101(2) : 441-5.
  - 6) Larfars G, Uden-Blohme AM, Samuelsson J. Fludarabine, as well as 2-chlorodeoxyadenosine, can induce eosinophilia during treatment of lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 1996 ; 94 : 709-712.
  - 7) Sezer O, Schmid P, Hallek M, et al. Eosinophilia during fludarabine treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 1999 ; 78 : 475-477.
  - 8) Voutsadakis IA. Fludarabine-induced eosinophilia: case report. *Ann Hematol* 2002 ; 81 : 292-293.
  - 9) Trojan A, Meier R, Licht A, Taverna C. Eosinophilic pneumonia after administration of fludarabine for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2002 ; 81 : 535-537.
  - 10) Virchis A, Koh M, Rankin P, et al. Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukaemia or myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2004 ; 124 : 26-32.
  - 11) Tsimberidou AM, McLaughlin P, Younes A, et al. Fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone (FND) compared with an alternating triple therapy (ATT) regimen in patients with stage IV indolent lymphoma *Blood.* 2002 ; 100 : 4351-7.
  - 12) Ross SR, McTavish D, Faulds D. Fludarabine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in malignancy. *Drugs.* 1993 ; 45 : 737-59.
  - 13) Roufosse F, Schandene L, Sibille C, et al. T-cell receptor-independent activation of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. *Blood* 1999 ; 94 : 994-1002.
  - 14) Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994 ; 83 : 2759-2779.
  - 15) Tsutsumi Y, Tanaka J, Kanamori H, et al. Successful treatment of hypereosinophilic syndrome after remission of acute lymphoblastic leukemia in a patient who underwent non-myeloablative stem cell transplantation. *Haematologica* 2004 ; 89 : ECR07.
  - 16) Robak T, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine (cladribine)-related eosinophilia in patients with lymphoproliferative disease. *Eur J Haematol* 1997 ; 59 : 216-220.