

非血縁者間骨髄移植を実施した高齢者慢性好中球性白血病

舘 越 鮎 美*¹ 小 沼 祐 一*¹ 酒 井 俊 郎*¹
幸 田 久 平*¹ 高 田 弘 一*² 堀 口 拓 人*²

Key Words: chronic neutrophilic leukemia, bone marrow transplantation, azacitidine, reduced intensity stem cell transplantation

結 言

慢性好中球性白血病 (chronic neutrophilic leukemia: CNL) は成熟好中球の増加を特徴とする、予後不良で稀な骨髄増殖性疾患である。現在までに確立した治療法はなく、同種造血幹細胞移植は治癒の期待できる唯一の治療法であるが、CNL は高齢者が多いこともあり、同種造血幹細胞移植の報告は少ない。今回、我々は高齢者 CNL に対し、非血縁者間同種骨髄移植 (unrelated bone marrow transplantation: uBMT) を施行したので報告する。

I 症 例

患 者：70 歳，男性

主 訴：特記すべき事項無し

既往歴：痛風

生活歴：喫煙：20 本/日 × 15 年 (30 ~ 45 歳頃)

飲酒：焼酎 1 合/日 × 3 日/週

家族歴：特記すべき事項無し

現病歴：平成 23 年 7 月の検診で白血球数 10,000/ μ L を認め、近医で経過観察していたが徐々に増加傾向を認めたため、平成 25 年 8 月に当院を紹介受診し、精査加療目的に当科入院となった。

入院時現象：身長 165cm, 体重 66kg, 体温 36.4 °C, 血圧 134/66mmHg, 脈拍 66bpm, SpO₂ 98% (room air), 意識清明, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし。頸部リンパ節腫大なし, 甲状腺の腫大なし。肺音清, 心音清。腹部は平坦, 軟, 圧痛を認めない。両下腿に浮腫を認めない。

入院時検査所見 (表 1)

末梢血液検査では白血球数は 25,900/ μ L と著明な増多を認め、95% が分葉好中球であった。形態異常はなく、幼若球は 1% で芽球は認めなかった。貧血は認めず、血小板数は正常値

*¹ 旭川赤十字病院血液・腫瘍内科

*² 札幌医科大学医学部腫瘍・血液内科

UNRELATED BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR AN AGED PATIENT WITH CHRONIC NEUTROPHILIC LEUKEMIA

Ayumi TATEKOSHI^{*1}, Yuichi KONUMA^{*1}, Toshiro SAKAI^{*1}, Kyuhei KOHDA^{*1}, Hiroto HORIGUCHI^{*2}, and Kohichi TAKADA^{*2}

^{*1}Department of internal medicine, Hematology nad Oncology, Asahikawa Red Cross Hospital

^{*2}Department of Medical Oncology and Hematology, Sapporo Medical University School of Medicine

であった。生化学的には特記すべき異常を認めなかった。

bcr-abl 遺伝子は陰性で、JAK2 遺伝子変異や PDGFR α も陰性だった。血中 G-CSF 濃度は 4.69pg/ml 以下と低下しており、また CEA、CA19-9 などの各種腫瘍マーカーは陰性だった。染色体分析では 48XY, +8, +13 (19/20 細胞数)、46XY, del3p? (1/20 細胞数) とモノクローナルな異常を認めた。

骨髓検査では、過形成骨髓であり顆粒球系細胞の増加を認めた。成熟好中球の増加を認め、異型性や線維化は認めなかった。

CT では、軽度の脾腫を認める他は、特記すべき異常所見はなく、ガリウムシンチでも特異的な集積を認めなかった。以上の所見より、

WHO の診断基準 (表 2) を満たし、CNL と診断した。

II 臨床経過

本症例は高齢であったが、全身状態良好であり、本人・家族の移植に対する希望も考慮し、非血縁者間同種骨髓移植を施行する方針となった。

ドナー検索の間、血球コントロールのためアザシチジン (azacitidine:5-AZA) 75mg/m²/day による治療を開始した。5-AZA による治療を 4 コース行い、白血球数は 3620/ μ L、Hb 13.8g/dl、血小板数 450 \times 10³/ μ l と良好にコントロールすることができた。また、血球減少などの副作用なく安全に使用することができた (図 1)。

表 1 入院時検査所見

<p>■ CBC</p> <p>WBC 25900 /μl</p> <p>Seg 95%</p> <p>Myelo 1.0%</p> <p>Lymph 4.0%</p> <p>RBC 4.57\times10⁶ /μl</p> <p>Hb 14.0 g/dl</p> <p>PLT 260\times10³ /μl</p> <p>Ret 28 %</p> <p>■ coagulation</p> <p>PT-INR 1.08</p> <p>aPTT 32.8</p> <p>Fib 318 mg/dl</p> <p>FDP 1.9 μg/ml</p> <p>ATIII 92 %</p>	<p>■ biochemical</p> <p>TP 7.3 g/dl</p> <p>Alb 4.4 g/dl</p> <p>T-bil 0.6 mg/dl</p> <p>ALP 200 IU/l</p> <p>AST 18IU/l</p> <p>ALT 13 IU/l</p> <p>LDH 221 IU/l</p> <p>γ-GTP 37 IU/l</p> <p>Cr 1.12 mg/dl</p> <p>BUN 14.5 mg/dl</p> <p>UA 6.7 mg/dl</p> <p>Na 138 mEq/l</p> <p>K 4.6 mEq/l</p> <p>CRP 0.25 mg/dl</p> <p>IgG 1362 mg/dl</p> <p>IgA 244 mg/dl</p> <p>IgM 41 mg/dl</p>	<p>bcr-abl 陰性</p> <p>JAK2 陰性</p> <p>PDGFRα 陰性</p> <p>G-CSF <4.69 pg/ml</p> <p>sIL2R 523 U/ml</p> <p>HTLV-1 <16倍</p> <p>各種腫瘍マーカー陰性</p> <p>免疫電気泳動陰性</p> <p>■ G-band</p> <p>48XY,+8,+13 (19/20 cell)</p> <p>46XY,del3p? (1/20ell)</p>
--	---	--

表 2 CNL の診断基準 (WHO 第 4 版)

- | | |
|--|--|
| 1.末梢白血球数は \geq 25000/ μ l
桿状球と分葉核球>80%
未分化顆粒球系細胞
(前骨髓球、骨髓球、後骨髓球)<10%
骨髓芽球<1% | 5.Ph染色体あるいは
BCR/ABL融合遺伝子を認めない |
| 2.生検で過形成骨髓を認める
好中性顆粒球の割合と数の増加
骨髓有核細胞で骨髓芽球<5%
好中性細胞の成熟は正常
巨核球系は正常あるいは左方移動 | 6.PDGFR α 、PDGFR β 、FGFR1の
再構成を認めない |
| 3.肝脾腫を認める | 7.他の骨髓増殖性疾患がない
真性赤血球増加症がない
慢性原発性骨髓線維症がない
本態性血小板血症がない |
| 4.生理的好中球増多を来す原因がない
感染症や炎症がない
基礎疾患として腫瘍がない
クローン性の骨髓系腫瘍がない | 8.骨髓異形成症候群あるいは
骨髓異形成症候群/骨髓増殖性疾患を認めない
顆粒球の異形成がない
他の骨髓系細胞に異形成を認めない
単球数<1000/ μ l |

その後、フルダラビン、メルファラン、total-body irradiation (TBI) にて前処置を行い、uBMT を施行した。day12 に生着を認めた。day 9 にビリルビンの著明な上昇を認め、veno-occlusive disease (VOD) を発症したが、recombinant thrombomodulin (r-TM) の治療により改善を認めた。また、day24 に HHV6 脳炎を発症したが、ガンシクロビルや抗癌薬で治療し、day56 の MRI で改善を認め、その後も再燃することはなかった(図 2)。day35 に grade II の肝 graft versus host disease (GVHD)、day57 に皮膚 GVHD を発症したが、プレドニゾロンにより改善した。その後は原病の再発も認めず、経過は安定していた。しかし day193 に肺炎を発症した。CT にて多発結節影を認め、また血痰も出現したことからムーコルによる感染が示唆され、アムホテリシン B リポソーム製剤などの抗真菌薬、抗生剤による治療を

行ったが急速に呼吸不全が進行し、day209 に永眠された。

III 考 察

CNL は持続的な好中球増加と肝脾腫を特徴とする原因不明の稀な骨髄増殖性疾患である。CNL の多くは正常核型だが、10 - 30% にはトリソミー 8 などの異常が報告されている^{1,2,3}。JAK2 V617F 陽性例の報告もごく少数あるが、好中球のコントロールしやすさを報告するものもあればその逆の臨床経過をたどる報告もあり、その意義は現在不明である⁴⁻⁶。また近年、CSF3R T618I の変異が多く CNL で認められると報告され、新たな診断基準として期待されている⁷。CNL の正確な頻度は不明で、一般に高齢者に見られるが、青年期の報告もある。CNL の治療法としてはハイドロキシウレア (Hydroxyurea: HU)、ブスルファン (Busulfan: BU)、インター

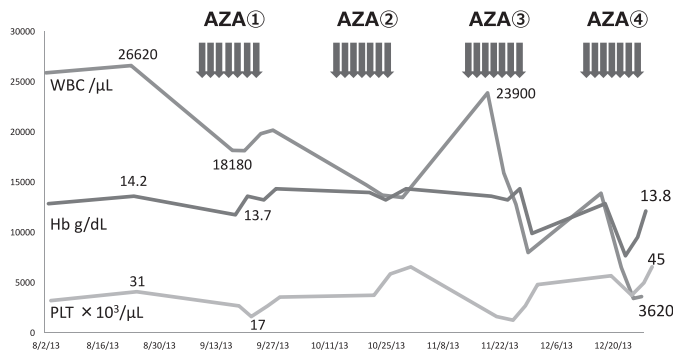


図 1 移植前臨床経過

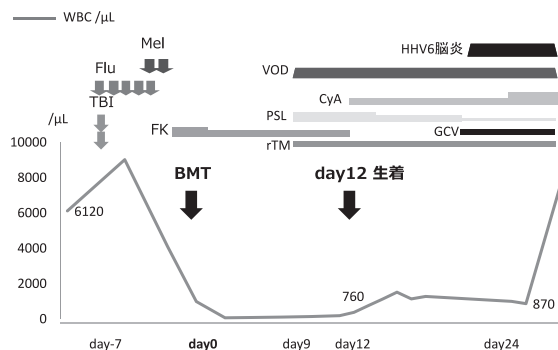


図 2 移植前後臨床経過

フェロン (Interferon: IFN)- α などの経験が報告されているが⁸⁾, 確立した治療法はない。若年者での造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) の成功例の報告があるが, 高齢者に対して有効性及安全性は不明である。予後は6か月~20年以上とさまざまな報告があり, 急性転化する例もある。多くは出血傾向が顕著となり脳出血で死亡すると報告されている^{9,10)}。

CNLはこれまでに国内外で約150例の報告があるが, それらの中には他の骨髄増殖性疾患

なども含まれていると指摘されており, さまざまな類似の病態を除いた真のCNLの頻度は不明である。Reillyらによるレビューでは, 真のCNLと確認できた症例はわずか33例であると報告されている¹¹⁻¹³⁾。

Reillyらのレビューに追加し, その後に報告されたWHOのCNL診断基準を満たした症例¹⁴⁾, 併せて36例について検討した(表3)。年齢中央値は65.5(15-86)歳で, 性差はなかった。診断時の症状としては無症状が14例, 多い症状としては倦怠感が8例だった。脾腫は

表3 36症例の検討

clinical features	
median age (years; range)	65.5; 15-86
sex (male/female)	17/19
symptom	
asymptomatic	14
fatigue	8
weight loss	5
night sweats	3
easy bruising	3
bone pain	1
splenomegaly	30
median length (cm; range)	4; 1-20
Initial Laboratory features	
peripheral blood	
median WBC (μ L; range)	39100; 11300-125700
median NE (%; range)	88; 68-98.5
immature granulocytes(%; range)	2; 0-11
blast	<1%
dysplasia	0
bone marrow	hypercellular with increased M/E
normal cytogenetics	24
abnormal cytogenetics	
20q-, 21+, 8+,9+, del11q, del12p	12
therapy	
HU	28
response median time; range (months)	12; 4-87
IFN- α	4
CR (41months+, 66months+)	2
allogeneic BMT	4
CR	4
causes of death	
cerebral hemorrhage	10
progressive disease	5
blast transformation	4
infection	1
therapy related	1
outcome	
mean survival time (months)	29
five year survival rate (%)	26
blast transformation (%)	21.2

30例で認め、中央値は左肋骨下縁4cm(1-20cm)だった。初診時の白血球数の中央値は39100/ μ L(11300-125700/ μ L)であった。好中球中央値は88%(68-98.5%)だった。幼若顆粒球中央値は2%で、芽球は1%未満、異型性は認めない。骨髓病理は過形成でM/E比の増加を認めた。正常核型が24例、残りの12例では、20q-, 21+, 8+, 9+, del11q, del12pなどの異常が報告されている。

治療はHUが28例で施行されている。治療反応期間の中央値は12(4-87)か月であった。IFN- α は4例で施行され、うち2例でCRを得たと報告されている。HSCTは4例で施行され、いずれもCRを獲得している。

36例の平均生存期間は29か月、5年生存率は26%であった。主な死因としては、脳出血が36例中10例と最多であった。

これらの検討からCNLは予後不良な疾患と考えられるが、HSCTは治癒の可能性のある治療法と考えられている。これまでに報告されているHSCT症例^{14,15)}と本症例の、併せて6例のHSCT症例について検討した(表4)。

本症例以外は65歳未満である。前治療としてはHUが3例、5-AZAが1例、不明が1例であった。ミニ移植は本症例の1例のみだった。同胞からの移植が4例、非血縁者間が2例だった。無病生存期間は平均42か月+だった。

続いて、当科におけるCNLの症例を検討した(表5)。平均年齢64.8歳と高齢者にみられており、移植をしない場合の平均生存期間は28.3か月であった。死因は臓器浸潤、脳出血が2例、急性転化が1例、感染症が1例だった。

以上の検討から、CNLはきわめて稀な疾患であり、かつ、非常に予後不良の疾患である。

表4 移植症例の検討

	age/sex	prior treatment	conditioning regimen	stem cell source	disease free survival
1	15/F	HU	CPA 60mg/kg 2days +TBI 11.3Gy +ATG 20mg/kg 3days	BMT (sibling)	72months+
2	23/M	HU	CPA 60mg/kg 2days +TBI 12Gy	BMT (unrelated)	36months+
3	25/M	transplantation at blast crisis	CPA 25mg/kg 2days +BU 1.75mg/kg 4days +TBI 11,3Gy	BMT (sibling)	48months+
4	40/F	ND	ND	BMT (sibling)	73months+
5	60/M	HU	CPA 60mg/kg 3days +TBI 12Gy	BMT (sibling)	17months+
6*	70/M	AZA	FLU 25mg/m ² +MEL 40mg/m ² +TBI 4Gy	BMT (unrelated)	5 months+

*: present case

表5 当科におけるCNL症例

	Age/sex	treatment	survival	cause of death
1	65/M	HU, HU+IFN- α	22months	organ involvement cerebral hemorrhage
2	52/M	HU, HU+IFN- α , HU+Ara-C+G-CSF, Ara-C, HU+Ara-C+MCNU	31months	blast transformation
3	72/M	HU, AZA	32months	organ involvement cerebral hemorrhage
4*	70/M	AZA, allo BMT	7.5months	infecti

*: present case

現在、確立した治療はないが、我々は高齢者 CNL に対し 5-AZA によって安全に血球数をコントロールすることができた。CNL に対する 5-AZA の使用についての報告は少ないが、myelodysplastic syndromes (MDS) や Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) においてすでにその有効性が示されている。骨髓増殖性疾患として CNL においても有効である可能性があり、今後の症例の検討が待たれる。また、本症例は残念ながら肺炎のため永眠されたが、CNL は予後不良な疾患であり高齢者であっても全身状態が良好であれば、治癒を期待できる治療法として HSCT を考慮すべきである。

文 献

- 1) Hirayama Y. Nippon Rinsho(23) 3 ; 77-9.
- 2) Takayama N. Hematology&Oncology. 2006 ; 52 (5) : 530-6.
- 3) Kobayashi M. Current Therapy. 2008 ; 26 (6) : 39 -42.
- 4) Kako S, Kanda Y, Sato T, et al. Am J Hematol. 2007 May ; 82(5) : 386-90.
- 5) Lea NC, Lim Z, Westwood NB, et al. Leukemia. 2006 ; 20(7) : 1324-6.
- 6) Kako S, Kanda Y, Sato T, et al. Am J Hematol. 2007 ; 82(5) : 386-90.
- 7) Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, et al. Leukemia. 2013 ; 27(9) : 1870-3.
- 8) Hirayama Y, Koda K, Matsumoto S, et al. Rinsho Ketsueki. 1994 ; 35(11) : 1329-34.
- 9) Kouda K. Nippon Rinsho ; (20) 1 : 56-9.
- 10) Bain BJ. Chronic neutrophilic leukaemia. 2008 : 39.
- 11) Reilly JT. Br J Haematol 2002 ; 116 : 10-8.
- 12) Elliott MA. Curr Hematol Rep. 2004 ; 3(3) : 210 -7.
- 13) Böhm J, Schaefer HE. J Clin Pathol. 2002 ; 55 (11) : 862-4.
- 14) Goto H, Hara T, Tsurumi H, et al. Intern Med. 2009 ; 48(7) : 563-7.
- 15) Piliotis E, Kutas G, Lipton JH. Leuk Lymphoma. 2002 ; 43(10) : 2051-4.