

症 例

急性前骨髄性白血病を発症したクローン病の一例

織笠 由里子¹⁾, 春日井 聡²⁾, 阿部 弘昭²⁾, 長澤 倫明²⁾,
米澤 剛広²⁾, 水谷 久太²⁾, 小岡 洋平²⁾, 鈴木 雄造³⁾

八戸赤十字病院研修医¹⁾, 八戸赤十字病院消化器科²⁾, 八戸赤十字病院血液内科³⁾

Key words : クローン病, 急性前骨髄性白血病, ウステキヌマブ (UST)

要 旨

クローン病の原因は不明であるが, 免疫異常の関与が考えられる肉芽腫性炎症性疾患である。クローン病は消化器癌発生のハイリスクであるという報告はあるが, クローン病治療中に急性前骨髄性白血病を発症したという報告は稀である。我々は, クローン病治療で腸粘膜状態の改善に伴い, 急性骨髄性白血病が寛解状態となった興味ある症例を経験した。

本症例は 43 歳の男性で, クローン病の内科治療を受けていたが改善しなかった。2017 年ウステキヌマブ (UST) 投与後初めて消化管粘膜病変が改善した。UST 投与約 1 年後, 原因不明の汎血球減少と末梢血に骨髄芽球細胞を認め, 急性前骨髄性白血病を発症した。UST 投与を中断し, 急性前骨髄性白血病の治療のため All-trans retinoic acid (ATRA) を投与したが, 効果は不良であった。ATRA の効果不良は, UST 休薬による持続的な下痢とそれによる ATRA の吸収不良が原因と考えられた。UST 投与を再開したところ, 下痢は改善し, ATRA の吸収も良くなり急性前骨髄性白血病

は寛解状態となった。本症例は UST 投与によりクローン病の消化管病変が改善し, ATRA の吸収が良くなり, これが急性前骨髄性白血病の寛解に寄与したと考えた。

I . 緒 言

クローン病 (以下 CD) は免疫異常が関わる肉芽腫性炎症性疾患で, 慢性的に経過する。CD に癌の合併は知られているが¹⁾, CD 治療中に急性前骨髄性白血病 (以下 APL) を発症した例は稀である³⁾。我々は, 難治性の CD をウステキヌマブ (UST) での治療中に APL を発症した症例を経験した。本症例では, APL 発症で UST 投与を一旦中止したが, UST 投与再開により消化管粘膜の状態改善と共に抗白血病薬である All-trans retinoic acid (ATRA) の吸収が良くなり, APL が寛解したという貴重な症例であった。

II . 症 例

症 例 : 43 歳, 男性

主 訴 : 発熱

家族歴 : 炎症性腸疾患や血液疾患を認めない

既往歴 : CD 以外の既往はない

現病歴 : 26 歳時 CD (小腸大腸型) と診断された。2002 年に CD による消化管狭窄により

回盲部切除術と2005年回腸部分切除術が施行された。2008年1月の再燃時からインフリキシマブ (IFX) を投与したが二次無効であった。2016年1月小腸結腸吻合部切除術を施行した。同年9月からアダリムマブ (ADA) へ変更し、アザチオプリン (AZA) 25mg の内服投与を開始したが、炎症反応や粘膜変化はなかった (写真1)。2017年6月ウステキヌマブ (UST) 投与に変更し、2018年1月の下部消化管内視鏡検査で初めて粘膜病変の治療を確認した (写真2)。同年4月の血液検査で好中球減少を認め、UST投与中止したが、好中球数は徐々に減少し7月には200まで低下した。その後、汎血球減少となり、末梢血に骨髓芽球細胞を認め、白血病が疑われて当院血液内科に紹介・入院した。

入院時現症：身長165 cm, 体重48 kg, 心拍数91 /min, 体温37.3℃, 腹部に自発痛、圧痛は認められなかった。

入院時検査所見

血液検査所見：WBC 2000 / μ l, Neut 18.0%, Lym 28.0%, Myeloblast 4.5%, RBC 2.60 \times 10⁶ / μ l, Hb 8.3 g /dl, Ht 24.6%, PLT 23 \times 10³ / μ l, PT 53.7%, TP 7.4 g/ml, Alb 3.4 g/ml, Na 142 mEq/l, K 2.6 mEq/l, Cl 101

mEq/l, CRP 2.47 mg/dl, BUN 8.3 mg/dl, CRE 0.81 mg/dl, T-Bil 0.4 mg/dl, D-Bil 0.2 mg/dl, AST 16 IU/l, ALT 12 IU/l, LD 200 IU/l, ALP 318 IU/l, γ GTP 67 IU/l, CK 60 IU/l, T.chol 113 mg/dl, HDL 35 mg/dl, TG 58 mg/dl, 血糖 123 mg/dl, HbA1c 5.7%

染色体検査所見：46,XY,t (15;17) (q24;q21) 1cell, 46,XY 11cells

PCR法検査結果：WT1; 250,000/ μ gRN, PML/RAR α ; 390,000/ μ gRN

骨髓穿刺所見：骨髓芽球が85.2%, Faggot細胞をみた。骨髓過形成状態, NCC, MgKについては凝血したため測定できなかった。

入院後経過：骨髓の染色体検査でt (15;17) (q22;q12) とPML/RARAを認め、APLと診断された。ATRA (ベサノイド) による治療を行なったが、腸管からの吸収が悪く、5月からCDに対する治療薬を休業していた影響が考えられた。9月18日の骨髓検査ではまだ非寛解状態であった。腸管の吸収不良のためCDに対する治療を行う必要があると判断し、9月28日UST投与を開始した。APLとUSTによる易感染性からニューモシスチス肺炎の発症を考慮し、USTと同時にST (sulfamethoxazole/

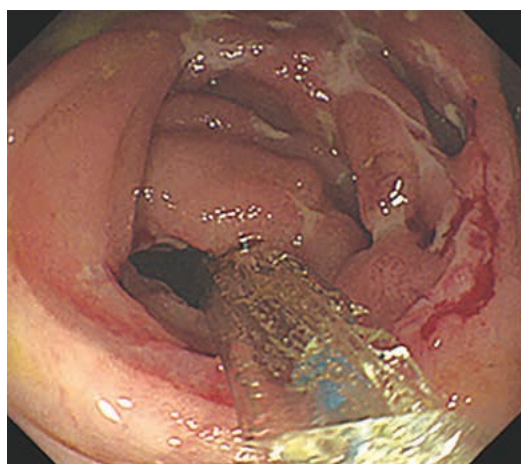


写真1：2017年3月、UST投与前の下部消化器内視鏡で観察した腸内腔。腸管内腔に出血と潰瘍を認める。



写真2：2018年1月UST投与後、腸管粘膜の潰瘍の癒着化を認める。

trimethoprim) 合剤も予防的に投与を開始した。2 週後には排便回数が減少し、水様便から軟便へと改善した。10月17日からATO療法(トリセノックス)を2コース施行した。2019年3月5日にAPLは寛解となった。3月30日から現在までATRAによる維持療法を行っている。CDについてはUSTの維持投与を行っている。同年6月に行なった下部消化管内視鏡検査では腸粘膜に軽度のびらんを認めるのみで再燃所見なく現在まで経過観察中である(写真3)。本症例では化学療法による粘膜障害を考慮してシタラビンやイダマイシンは用いなかった。

Ⅲ. 考 察

1. クローン病と発癌

本症例はCDにAPLを合併した非常に稀な症例であった。CDは消化器癌発生のハイリスクであることが報告されている¹⁾。合併する消化器癌としては大腸癌のほかに一般集団としては頻度の低い小腸癌や肛門管癌が発生する。CDに対する長期薬剤使用による副作用として、アザチオプリンではリンパ増殖性疾患および非悪性黒色腫皮膚癌の発生、生物学的製剤よ



写真3：2019年7月、APL寛解後の下部消化管内視鏡。潰瘍の癒着化、軽度のびらんを認める。

る副作用として、悪性リンパ腫の発生が欧米を中心に報告されている²⁾。APLとCDの関連性については明らかな相対危険度の上昇を認めないと報告されているが、併発例は少数しか報告を見ない³⁾。

2. クローン病とAPLの治療

本症例はCDに対してUSTを使用した。生物学的製剤とAPLとの関連性を述べる報告はない。急性前骨髄性白血病に対して使用したATRAは脂溶性であり、主に小腸で吸収され、小腸切除による短腸でもATRAの吸収は正常であると考えられている⁴⁾。本症例では、UST休業中でATRAの吸収が悪く、UST再投薬後

顆粒球	好中球	骨髄芽球	4.8
		前骨髄芽球	52.4
		骨髄球	28
		後骨髄球	3.8
		杵状核球	0.4
		分葉核球	0.6
	好酸球	好酸球	
		好塩基球	0.4
		小計	90.4
		単球	
	リンパ球	5.4	
	形質細胞	0.4	

表1：骨髄検査の白血球分画。

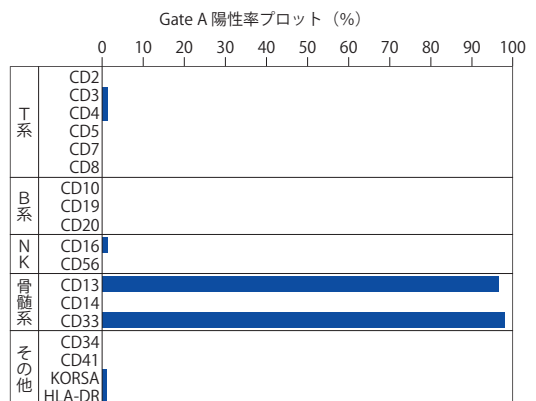


表2：骨髄のフローサイトメトリー (CD45 blast gating)。骨髄球系であるCD13、CD33が高い陽性率を示した。

には ATRA の吸収が改善した。ATRA の血中濃度は CD の病状が強いときに抑制されるとされるため⁵⁾, UST 投与による CD の活動性のコントロール状態での ATRA 投与は, ATRA の吸収が十分になされたと考えられ, 本症例ではこれが APL の寛解導入に寄与したと考えられた。UST の重篤な有害事象としてニューモシスチス肺炎などの重症感染症があるが, 本例では予防的に ST 合剤を投与することで感染症を制御できた。

IV. 結 語

本症例は, CD 治療中に治療中に APL を発症した一例であった。UST 投与により CD の病態が落ち着き, ATRA の吸収が良くなり, APL の寛解に寄与したと思われた。本邦で UST, AZA 投与中に白血病を発症したクローン病症例はほとんど報告がなく, 貴重な症例と考えられた。今後, 生物学製剤や免疫調節薬使用中に化学療法を行う機会の増加が予想され, 使用経験の蓄積による最適な使用法の検討が求められる。

文 献

- 1) Fridman S. : Cancer in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006 ; 35 : 621-39.
- 2) Hohlfield R, Michels M, Heining K, et al. : Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 1988 ; 38 : 2 : 258
- 3) Haynes K, Beukelman T , Jeffrey R : Tumor Necrosis Factor α Inhibitor Therapy and Cancer Risk in Chronic Immune-Mediated Diseases. *Arthritis & Rheumatology.* 2013 ; 65 : 48-58
- 4) 佐々木紀彰, 緒方憲太郎, 榎屋 愛 : クローン病を合併した残存小腸120cmの急性前骨髄性白血病患者における経口トレチノイン(all-trans retinoic acid:ATRA)の体内動態. *医療薬学* 2007 ; 33 : 66-69
- 5) 瀧谷公隆, 井上彰子, 河上千尋 : 急性前骨髄性白血病を発症したクローン病患者のレチノイン酸薬物動態. *日本小児臨床薬理学会雑誌* 2009 ; 22 : 104-107