

堀 明日香<sup>1)</sup>別宮 浩文<sup>2)</sup>原 朋子<sup>2)</sup>尾崎 敬治<sup>2)</sup>

1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター

2) 徳島赤十字病院 血液内科

## 要 旨

症例1は69歳、男性。微熱、多発リンパ節腫大にて発症。腰椎と骨盤に骨病変を認め、リンパ節生検よりATLLリンパ腫型と診断した。病期IV、sATL-PI=5、高リスク。mogamulizumab併用mLSG15療法6コース後にPRとなったが、8か月後に急性骨髄単球性白血病を発症した。染色体分析は46, XY, ?t(10;11)(p12;q14)であった。症例2は69歳、女性。多発リンパ節腫大を認め、生検よりATLLリンパ腫型と診断した。病期IV、sATL-PI=4、中間リスク。休薬期間をとりながらmLSG15療法を施行したが、15か月後に急性骨髄単球性白血病を発症した。染色体は46, XX, ?t(1;4)(q32;q33), add(6)(p21)であった。CAG療法および支持療法を行った。当院でmLSG15療法を施行したアグレッシブATLL21例のうち治療関連白血病を発症したのはこの2例であった。治療開始後の比較的早い時期に発症し染色体転座を認めたことから、トポイソメラーゼ阻害剤による影響が考えられた。今後、ATLLに対する治療が進歩してくるとともに治療関連骨髄性腫瘍にも注意する必要があると考えられた。

キーワード：治療関連白血病，成人T細胞白血病リンパ腫，mLSG15療法，トポイソメラーゼII阻害剤

## はじめに

治療関連白血病は悪性腫瘍に対する放射線照射や化学療法によってDNAや染色体が損傷することで発症する。WHO分類では、治療関連白血病(t-AML)、治療関連骨髄異形成症候群(t-MDS)、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍(t-MDS/t-MPN)は、治療関連骨髄腫瘍(t-MN)として包括され、症例数は全AML、MDS、MDS/MPNの10-20%を占める<sup>1)</sup>。潜在リスクとして遺伝性素因や遺伝子変異クローンの存在が考えられている。また、発症機構として造血幹細胞の染色体/DNA損傷、DNA修復機能の障害によるゲノム不安定、放射線によるDNA損傷などが考えられている<sup>2)</sup>。我々は今回、アグレッシブATLLに対する化学療法後に治療関連性白血病を発症した2症例を経験したため報告する。

## 症 例 1

患 者：69歳、男性

**既往歴**：糖尿病(41歳)、胃潰瘍(60歳)、高血圧(63歳)、胸椎黄色靭帯骨化症手術(68歳)、HBV既感染

**家族歴**：特記事項なし

**検査所見**：ATLL発症時の所見を図1に示す。WBC 6970/ $\mu$ l (ly 7.0%, 異常リンパ球0%), LDH 1865U/L, 補正Ca 10.0mg/dl, HTLV-I抗体陽性, sIL-2R 30917U/mLであった。CTで腋窩リンパ節腫大、肋骨、腰椎、骨盤に骨破壊性病変を認めた。腋窩リンパ節生検にて核小体明瞭で核の多形性を有するCD3陽性大型腫瘍細胞の浸潤、CCR4陽性、HTLV-1プロウイルスDNAモノクロナリティーを認め、ATLLと診断した。リンパ腫型、病期IV、ATL-PIは高リスクであった。

**臨床経過**：モガムリズマブを併用、modified LSG15 (VCAP-AMP-VECP)療法を6コース行い、部分寛解となったが、造血回復の不良な状態が続き、治療開始より18か月後に末梢血に芽球出現、単球増加を認めた。図2に治療開始18か月後の所見を示す。血液検査にて血清、尿リゾチーム増加がみられ、骨髄では単芽球から前単球様の非特異的エステラーゼ陽

性芽球の増加を認めた。特異的エステラーゼは一部に陽性で、急性骨髄単球性白血病と考えた。フローサイトメトリーではCD34陰性でCD14の発現が低いものが多い所見であった。染色体分析では同定不能な異常ではあったが、t(10;11)転座を20細胞に認めた。末梢血中で10万を超える急激な芽球の増多を来し、アクラシノマイシン、シタラビン投与による治療を行ったが、治療抵抗性の経過で40日後に死亡した。図3に臨床経過を示す。

## 症 例 2

**患 者：**69歳，女性

**既往歴：**糖尿病，高血圧，頰椎・胸椎黄色靱帯骨化症手術（59，68歳），関節リウマチに対してMTX少量療法（59歳）

**家族歴：**特記事項なし

**検査所見：**ATLL発症時の所見を図4に示す。WBC

10930/ $\mu$ l (ly 8.0%，異常リンパ球0.5%)，LDH 218U/L，補正Ca 11.0mg/dl，HTLV-I抗体陽性，sIL-2R 12549U/mLであった。PET-CTでは多発リンパ節腫大と椎体，腸骨，大腿骨に病変がみられた。関節リウマチに対してメソトレキセート少量療法の既往があり，リンパ増殖性疾患も考えられたが，頸部リンパ節組織からHTLV-Iクロナリティを検出し，ATLLと診断した。骨髄浸潤を認め，病期IV，リンパ腫型，ATL-PIは中間リスクであった。

**臨床経過：**全身状態が不良であったため，mLSG15療法を休業期間を取りながら行ったが，治療開始から15か月後に末梢血中に芽球出現を認めた。図5に治療開始15か月後の所見を示す。骨髄は単芽球様の芽球で占められており，染色体分析では14細胞にt(1;4)転座，さらに6細胞に6番染色体の付加を認めた。アクラシノマイシン，シタラビンによる治療を行ったが，治療に対する反応は不良であったため，緩和療法に移行し転院した。図6に臨床経過を示す。

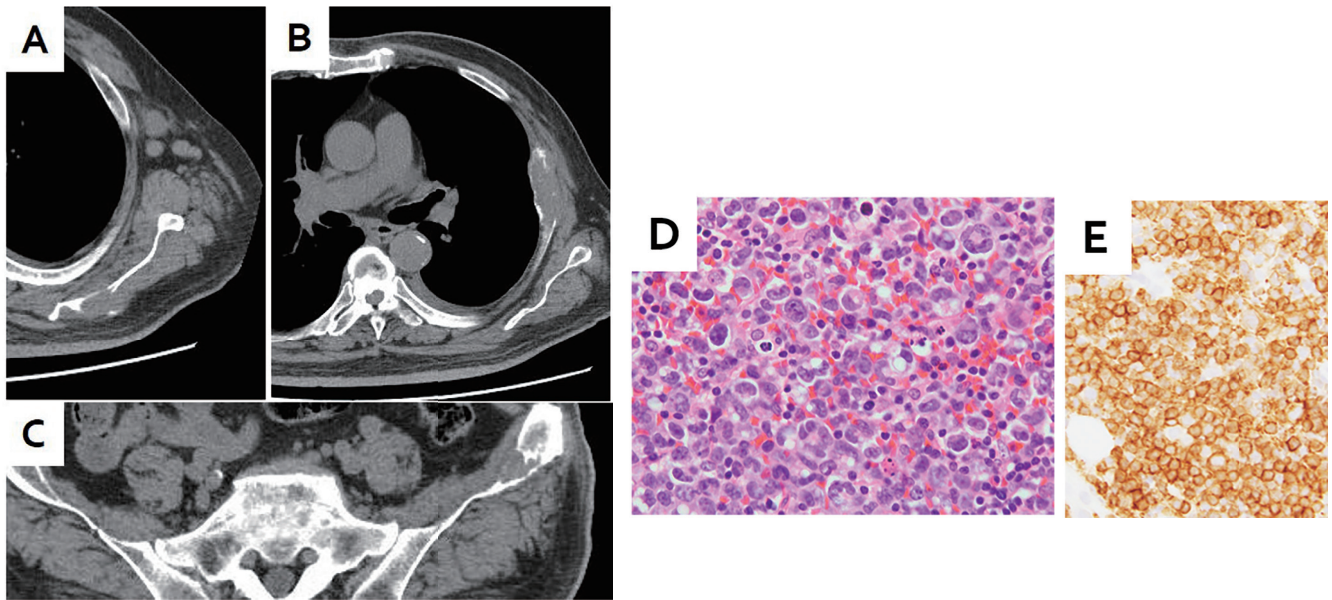


図1 症例1の初発時の所見

CTでは腋窩のリンパ節腫大 (A) や左肋骨，腰椎，骨盤の骨破壊病変 (B, C) を認めた。腋窩リンパ節生検では，HE染色で核小体明瞭，核の多形性を有する大型の腫瘍細胞が増殖しており (D)，免疫染色でCD3+ (E) であった。

**A**

Hb	6.7 g/dl	AST	15 U/L
RBC	210 x10 <sup>4</sup> /μl	ALT	17 U/L
WBC	3580 /μl	ALP	318 U/L
PLT	1.6 x10 <sup>4</sup> /μl	γ-GT	68 U/L
網状赤血球	0.5 %	LDH	200 U/L
IPF	4.3 %	T-bil.	0.4 mg/dl
		CK	41 U/L
<b>blast</b>	<b>2.0 %</b>	BUN	17 mg/dl
promyelo	2.0	Cr	0.88 mg/dl
myelo	0.0	<b>CRP</b>	<b>8.47 mg/dl</b>
metamyelo	0.0		
stab	11.0	IgG	1208 mg/dl
seg	29.0	IgA	302 mg/dl
lymph	20.0	IgM	42 mg/dl
<b>mono</b>	<b>32.0</b>	<b>sIL-2R</b>	<b>1096 U/ml</b>
eosino	3.0		
baso	1.0	<b>血清リゾチーム</b>	<b>168.8 μg/mL</b>
aty-lymph	0.0	<b>尿中リゾチーム</b>	<b>1840 μg/mL</b>

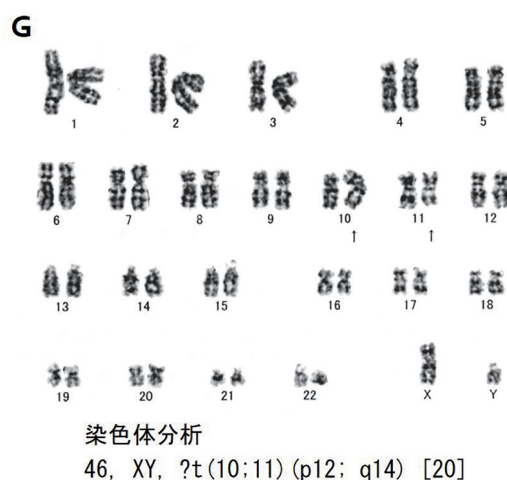
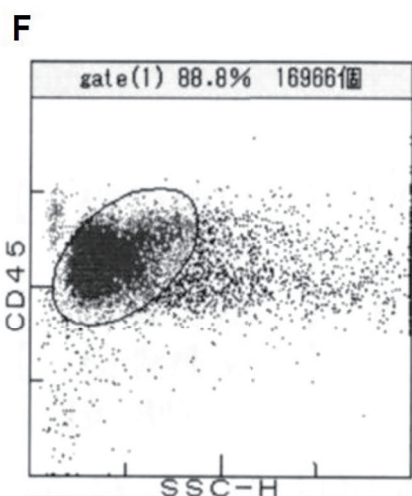
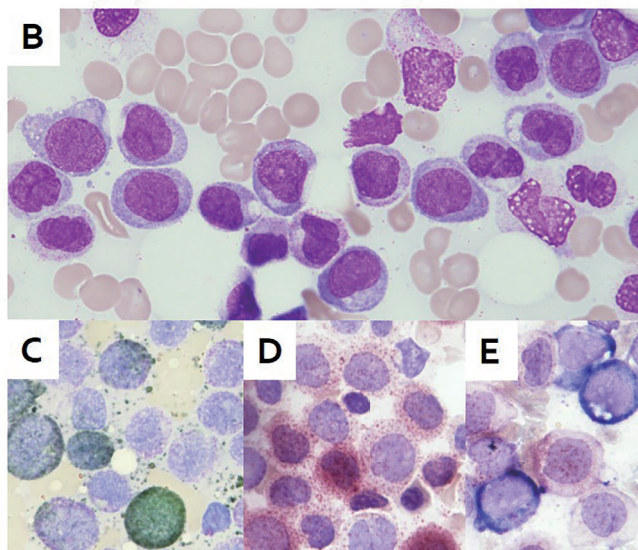


図2 症例1の治療開始18か月後の所見

末梢血中に芽球が出現し、血清、尿リゾチームの増加がみられた (A) . May-Giemsa染色で単芽球から前単球様の細胞が増加しており (B) , MPO染色は陽性であった (C) . エステラーゼ二重染色 (D, E) では、非特異的エステラーゼ (α-NB) 陽性の単球系細胞が55%、特異的エステラーゼ (Naphthol AS-D) 陽性が20%認められた。フローサイトメトリーではCD34陰性、CD14の発現が低いものが多い所見であった (F) . 染色体分析ではt(10;11) 転座を20細胞に認めた (G) .

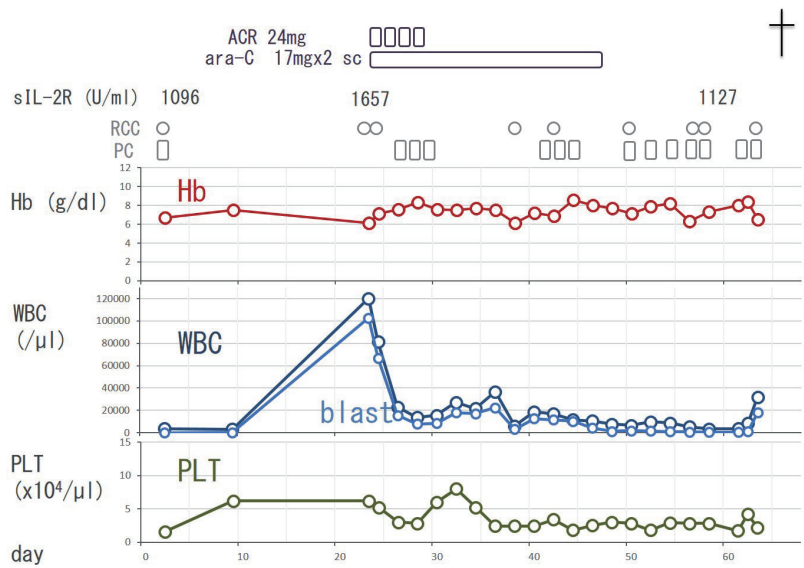


図3 症例1の臨床経過図

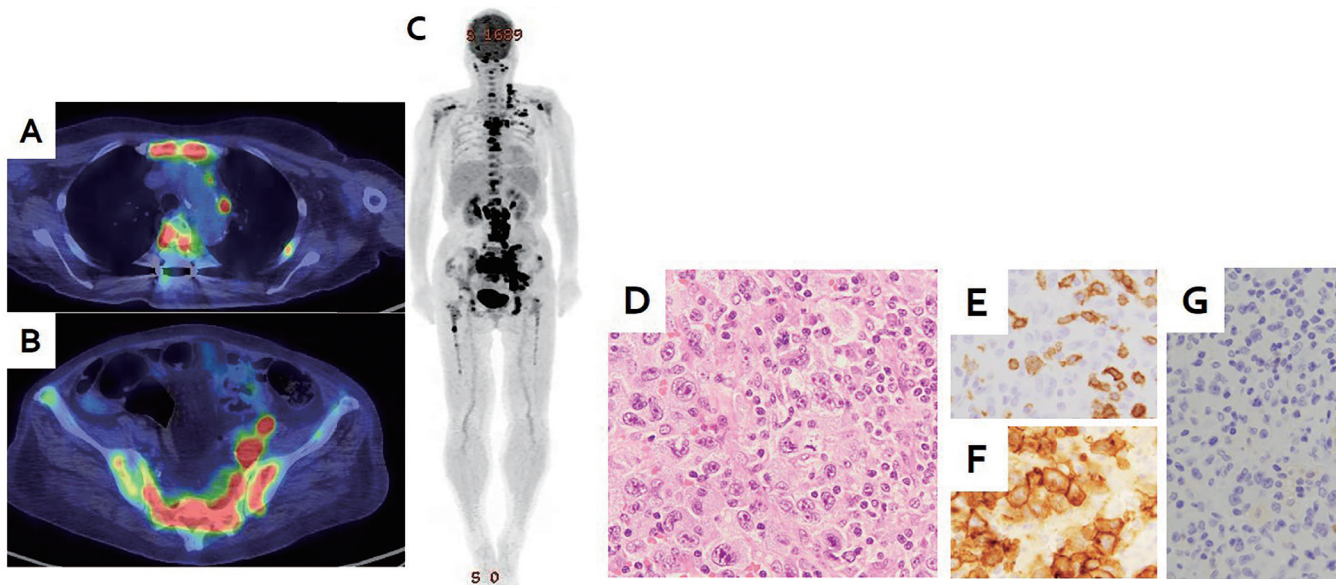
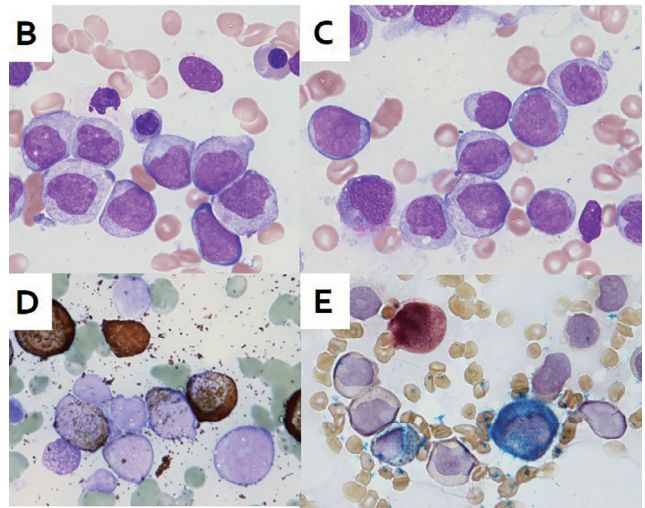


図4 症例2の初発時の所見

PET-CTでは多発リンパ節腫大と椎体，腸骨，大腿骨に病変がみられた（A～C）．HE染色では未分化の大型細胞が増殖しており（D），免疫染色ではCD3-（E），CD30+（F），CCR4-（G）であった．

**A**

Hb	8.0 g/dl	AST	20 U/L
RBC	240 x10 <sup>4</sup> /μl	ALT	8 U/L
WBC	3250 /μl	ALP	84 U/L
PLT	4.8 x10 <sup>4</sup> /μl	γ-GT	26 U/L
網状赤血球	1.9 %	LDH	251 U/L
IPF	1.2 %	T-bil.	0.8 mg/dl
		CK	61 U/L
<b>blast</b>	<b>4.0 %</b>	BUN	19 mg/dl
promyelo	2.0	Cr	0.72 mg/dl
myelo	0.0	<b>CRP</b>	<b>2.84 mg/dl</b>
metamyelo	0.0		
stab	0.0	IgG	1514 mg/dl
seg	30.0	IgA	701 mg/dl
lymph	36.0	IgM	81 mg/dl
<b>mono</b>	<b>28.0</b>	<b>sIL-2R</b>	<b>1050 U/ml</b>
eosino	2.0		
baso	0.0		
aty-lymph	0.0		



染色体分析

46, XX, ?t(1;4)(q32;q33) [14]

46, idem, add(6)(p21) [6]

図5 症例2の治療開始15か月後の所見

末梢血中に芽球出現を認めた (A) . May-Giemasa染色で単芽球様の細胞が増加しており (B, C) , MPO染色は陽性であった (D) . エステラーゼ二重染色 (E) では, 非特異的エステラーゼ (α-NB) は陽性, 特異的エステラーゼ (Naphthol AS-D) は一部で陽性であった. 染色体分析では14細胞にt(1;4)転座, さらに6細胞に6番染色体の付加を認めた (F) .

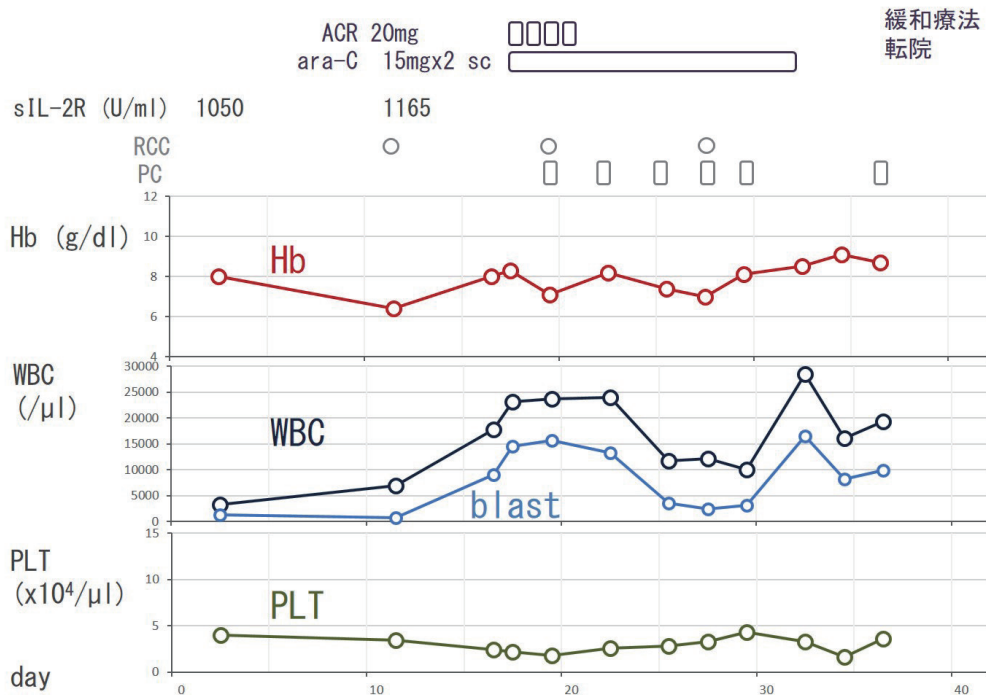


図6 症例2の臨床経過図

表1 ATLLに対する治療関連性骨髄性腫瘍の症例報告

報告者	症例	ATL 病型 (下山分類)	ATLL 治療	発症 までの 期間 (月)	t-AML 病型	染色体異常
Nakamura	BJH	1994 37M	ETP, CY, CBDCA	14 M2		t(9;11)(p22;q23)
Tsukasaka	Cancer	1998 69M acute	VCR, DXR, CY, MCNU	26 M2		46, XY, -7q, +18p
		63F lymphoma	VCR, DXR, CY,	23 M4		46, XX, t(8;16)(p11;p13)
		37M chronic		23 M2		46, XY, t(9;11)(p22p23)
		74F chronic		17 M4Eo		46, XX, inv(16)(p13;q22)
		64M acute		17 M5		47, XY, +8
Kawabata	BJH	1999 51M acute		24 M2		46, XY, -7q
		53F acute	VCR, DXR, CY, THP, MCNU, VDS, ETP, CBDCA, MTX	35 t-MDS (RARS)		46, XX, add(7)(p13), der(17)t(3;17)(p11;p13)
Fukuda	IJH	2002 69M cutaneous	CHOP-V-MMV, VEPA-B	14 t-MDS (RAEB)		46, XY, del(5)(q?), inv(9)(p11;q13), add(3)(p11), add(6)(p21)
Owatari	IJH	2007 63F acute	mLSG15	23 M4 Eo		46, XX, inv(9)(p11q13)c, inv(16)(p13q22)
		64M lymphoma	mLSG15	21 M2		46, XY, t(8;21)(q22;q22)
Owatari	J Clin Exp Hematop	2015 50M lymphoma	mLSG15+ ETP	63 AML with maturation		46, X, t(X;10)(p11.2;p11.2).t(5;12)(q31;p13), inv(9)(p12q13)
Shimada et al	Int Med	2017 61F chronic	oral ETP	47 AML with maturation		46, XX, t(6;11)(q27;q23)
<b>Case 1</b>		<b>69M lymphoma</b>	<b>mLSG15</b>	<b>18 M4 (M5?)</b>		<b>46, XY, ?t(10;11)(p12; q14)</b>
<b>Case 2</b>		<b>69F Lymphoma</b>	<b>mLSG15</b>	<b>15 M4</b>		<b>46, XX, ?t(1;4)(q32; q33), add(6)(p21)</b>

## 考 察

ATLLに対する治療関連骨髄性腫瘍の症例報告を検索した(表1)<sup>3)~9)</sup>。発症までの期間は中央値23か月であった。染色体異常にはアルキル化剤や放射線治療から数年後に発症するといわれる、骨髄異形成を伴った5番、7番染色体や複雑核型異常の症例、またトポイソメラーゼII阻害剤による治療後に骨髄異形成を伴わずにAMLを発症するとされる均衡型転座の症例などが報告されている<sup>1)</sup>。今回の2例は後者の方に当たると考えられた。当院においてLSG15療法を施行したアグレッシブATLL症例21例のうちで治療関連白血病の発症を認めたのは今回報告する2症例であった。mLSG15療法は初発アグレッシブATLLに対して最も推奨される治療とされており<sup>10)</sup>、治療内容にはトポイソメラーゼII阻害剤であるエトポシド、またドキシソルビシンも含まれている。今回の2例では化学療法開始から15か月、18か月と比較的短い期間の発症で染色体転座を認めており、トポイソメラーゼII阻害剤による影響ではないかと考えられた。

## おわりに

アグレッシブATLLに対する化学療法後に、治療関連白血病を来した2例を経験した。今後、ATLLに対する治療が進歩してくるとともに治療関連骨髄性腫瘍にも注意する必要があると考えられた。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al : The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011 ; 117 : 2137-45
- 2) 頼晋也, 松村到 : 治療関連白血病の病態と治

療. 日内会誌 2018 ; 107 : 1316-23

- 3) Nakamura H, Ishizaki T, Itoyama T, et al : Acute myeloid leukaemia with t (9 ; 11) (p22 ; q23) in a patient treated for adult T cell leukaemia. *Br J Haematol* 1994 ; 86 : 222-4
- 4) Tsukasaki K, Koba T, Iwanaga M, et al : Possible association between adult T-cell leukemia/lymphoma and acute myeloid leukemia. *Cancer* 1998 ; 82 : 488-94
- 5) Kawabata H, Utsunomiya A, Hanada S, et al : Myelodysplastic syndrome in a patient with adult T-cell leukaemia. *Br J Haematol* 1999 ; 106 : 702-5
- 6) Fukuda N, Shinohara K, Ota I, et al : Therapy-related myelodysplastic syndrome in a case of cutaneous adult T-cell lymphoma. *Int J Hematol* 2002 ; 75 : 67-71
- 7) Owatari S, Otsuka M, Uozumi K, et al : Two cases of secondary acute myeloid leukemia accompanying adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol* 2007 ; 85 : 32-5
- 8) Owatari S, Arai A, Tsuruta T, et al : Acute Myeloid Leukemia Diagnosed 5 Years after Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *J Clin Exp Hematol* 2015 ; 55 : 29-31
- 9) Shimada N, Ohno N, Tanosaki R, et al : Therapy-related Acute Myeloid Leukemia after the Long-term Administration of Low-dose Etoposide for Chronic-type Adult T-cell Leukemia-lymphoma : A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 2017 ; 56 : 1879-84
- 10) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al : VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5458-64

---

## Two cases of adult T-cell leukemia-lymphoma that developed treatment-related leukemia after chemotherapy

Asuka HORI<sup>1)</sup>, Hirofumi BEKKU<sup>2)</sup>, Tomoko HARA<sup>2)</sup>, Keiji OZAKI<sup>2)</sup>

1) Post-graduate Education Center, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

Case 1 was a 69-year-old man who presented with low-grade fever and multiple enlarged lymph nodes. Bone lesions were found in the lumbar spine and pelvis, and a lymph node biopsy revealed adult T-cell leukemia lymphoma (ATLL) (Stage IV ; sATL-PI=5 ; high risk) . He achieved partial response after six courses of mLSG15 therapy with mogamulizumab but developed acute myelomonocytic leukemia 18 months later. Chromosomes were 46, XY, ?t (10 ; 11) (p12 ; q14) . Case 2 was a 69-year-old woman. She had multiple enlarged lymph nodes and was diagnosed with ATLL by biopsy (Stage IV ; sATL-PI=4 ; intermediate risk) . She was treated with mLSG15 with a rest period but developed acute myelomonocytic leukemia 15 months later. Chromosomes were 46, XX, ?t (1 ; 4) (q32 ; q33) , add (6) (p21) . She was treated with CAG therapy and supportive care. Of the 21 aggressive ATLL cases treated with mLSG15 at our hospital, these two cases developed treatment-related leukemia. The relatively early onset of the disease after the start of treatment and the presence of chromosomal translocations suggested the role of topoisomerase inhibitors in the development of leukemia. As treatment for ATLL progresses, it will be necessary to pay attention to treatment-related myeloid tumors in the future.

Key words : treatment-related leukemia, adult T-cell leukemia-lymphoma, mLSG15 therapy, topoisomerase II inhibitor

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 28 : 130-137, 2023

---