

多発性肝脾膿瘍を合併した再発性急性前骨髄球性白血病に対し、 亜ヒ酸による地固め療法を施行した1例

上條 敦* 城下 智 長屋 匡信
妹尾 寧 古田 清 北野 喜良
国立病院機構松本病院内科

A Case of Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia Complicated by Multiple Hepatic and Splenic Abscesses Successfully Treated with Arsenious Acid as a Consolidation Therapy

Atsushi KAMIJO, Satoru JOSHITA, Tadanobu NAGAYA
Yasushi SENOO, Kiyoshi FURUTA and Kiyoshi KITANO
Department of Internal Medicine, Matsumoto National Hospital

The case of a 63-year-old woman who received arsenious acid (As_2O_3) treatment for acute promyelogenous leukemia (APL) is reported. Although she achieved complete remission (CR) with 45 mg/m² all-trans retinoic acid (ATRA), multiple liver and spleen abscesses developed as complications during the first consolidation chemotherapy with mitoxantrone and cytarabine. Antibiotic and antifungal treatments were performed for two months, when bone marrow recurrence of APL was detected. After re-remission induction therapy with daunorubicin and cytarabine, one cycle of treatment with 0.15 mg/kg As_2O_3 for five weeks was administered as consolidation therapy because of the therapy-resistant liver and spleen abscesses. After the treatment, PML-RARA chimera mRNA became undetectable. The liver and spleen abscesses gradually reduced, and bone marrow remained in CR for at least 24 months after the As_2O_3 therapy. It is suggested that As_2O_3 may be useful as consolidation therapy for patients with APL. *Shinshu Med J 55 : 239-243, 2007*

(Received for publication May 1, 2007; accepted in revised form June 1, 2007)

Key words: acute promyelocytic leukemia (APL), arsenious acid (As_2O_3), multiple liver and spleen abscesses
急性前骨髄球性白血病, 亜ヒ酸, 多発性肝脾膿瘍

I 緒 言

急性前骨髄球性白血病 (APL) は retinoic acid receptor α 遺伝子異常を有し、播種性血管内凝固症候群 (DIC) を高率に起こすことで特徴付けられる急性白血病である。All-trans retinoic acid (ATRA) 療法は1988年上海大学から報告され¹⁾, わが国においても Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) を中心にいち早く APL の治療に取り入れられた²⁾。しかし, ATRA は高い寛解率が得られるものの20~30%の症例で再発が認められ, その場合 ATRA の再

投与も無効であることが多いと報告されている³⁾。一方, 亜ヒ酸治療により, ATRA 不応例や再発性 APL に対しても高い寛解率が得られることが報告され, 現在では ATRA 治療で再発した APL に対する有効な治療手段の一つとして考えられている⁴⁾。今回, 我々は多発性肝脾膿瘍を合併した再発性 APL に対し亜ヒ酸を用いた地固め療法を施行し, 良好な結果が得られたので報告する。

II 症 例

症例: 63歳, 女性。

主訴: 汎血球減少。

既往歴・生活歴: 40歳; 顔面神経麻痺, 42歳; 痔核

* 別刷請求先: 上條 敦 〒399-8701
松本市芳川村井町1209 国立病院機構松本病院内科

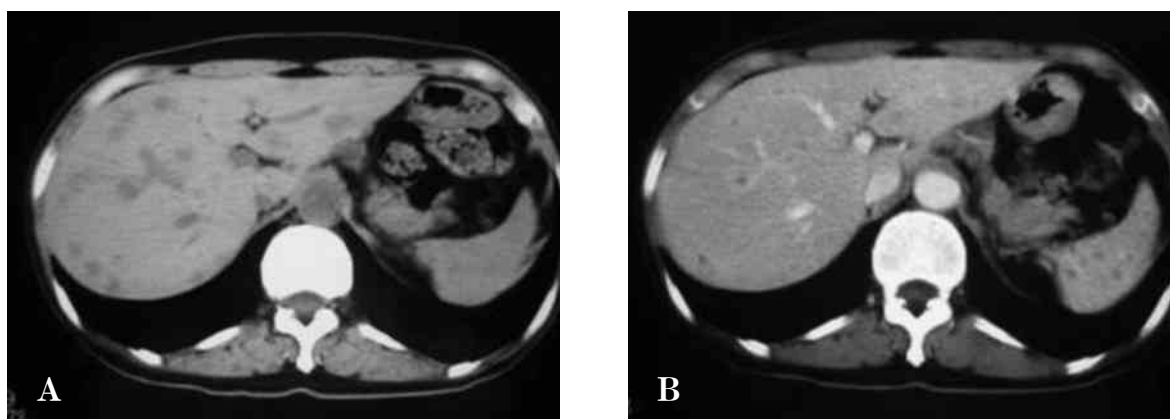


図1 腹部CT所見

- A：腹部単純CT。肝両葉に大小不同の辺縁不鮮明な low density area が多発している。脾臓にも同様の所見がみられる。
B：腹部造影CT（後期相）。Low density area の辺縁が enhance されている。

手術，59歳；腰椎すべり症，喫煙（-），飲酒（-），薬物・食物アレルギー（-），輸血歴（-）。

家族歴：母が胃癌で死亡。血液悪性疾患（-）。

現病歴：2004年9月6日村の健診にて汎血球減少を指摘され，9月9日A病院受診した。血液検査にて白血球 $930/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン 8.6g/dl ，血小板 $5.2\text{万}/\mu\text{l}$ ，骨髓検査にて形態異常を伴う前骨髄球の著明な増加を認め，9月10日精査加療目的にて当院紹介入院となった。経過中，発熱や出血傾向は認められていない。

入院時現症：身長 149.6cm ，体重 45kg ，血圧 $103/71\text{mmHg}$ ，脈拍 $64/\text{分}$ （整），体温 36.9°C 。眼瞼結膜貧血様。表在リンパ節腫大なし。胸腹部に異常所見なし。歯肉出血や全身皮膚に出血斑，皮疹を認めず。神経学的に異常を認めず。

検査所見：末梢血検査にて白血球 $890/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン 8.9g/dl ，ヘマトクリット 25.4% ，血小板 $6.1\text{万}/\mu\text{l}$ と汎血球減少を認めた。骨髓では異型性の強い前骨髄球の増加および faggot 細胞がみられ，ペルオキシダーゼ染色は強陽性で，染色体検査では15，17転座を認めた。生化学検査では異常を認めず，凝固検査でもDICの所見はなかった。

入院後経過：APLと診断し，第2病日より寛解導入療法として ATRA（ベサノイド®） $60\text{mg}/\text{日}$ の内服を開始した。経過は順調で汎血球減少は改善傾向となったが，血小板の減少が遷延し11月2日の骨髓検査にて前骨髄球様芽球を5%以上認めたため，再寛解導入療法として11月4日より idarubicin (IDR) 3 days + cytarabine (Ara-C) 7 days の投与を開始した。11月中旬頃より 37°C 台～ 38°C 台の発熱とCRP上昇を

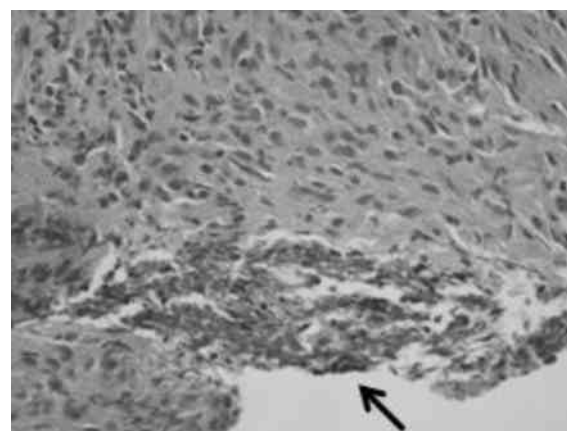


図2 肝生検 H-E 染色， $\times 400$

壊死部分（矢印）とその周囲に炎症細胞の浸潤を伴った肉芽組織が認められる。

認めるようになり，好中球数が正常化した後もCRP高値と発熱が持続した。腹部超音波検査にて肝に多発性の低エコー領域を認め，腹部造影CTにて肝脾膿瘍が疑われた（図1A，B）。12月10日の骨髓検査では芽球をほとんど認めずCRと判定された。ATRA内服にてAPLの再発予防を図りながら抗生剤，抗真菌剤投与を行うもCRP上昇と画像所見の改善なく，診断目的にて2005年1月7日エコーガイド下肝生検を施行した。その結果，肝膿瘍と診断されたが（図2），原因菌の同定はできなかった。WBCの減少傾向が出現し，1月18日骨髓検査施行したところ芽球の増加（16%）を認めAPL再発と診断された。再寛解導入療法として daunorubicin (DNR) + Ara-C + ATRA（ 60mg ）内服による治療を1月20日より開始した。

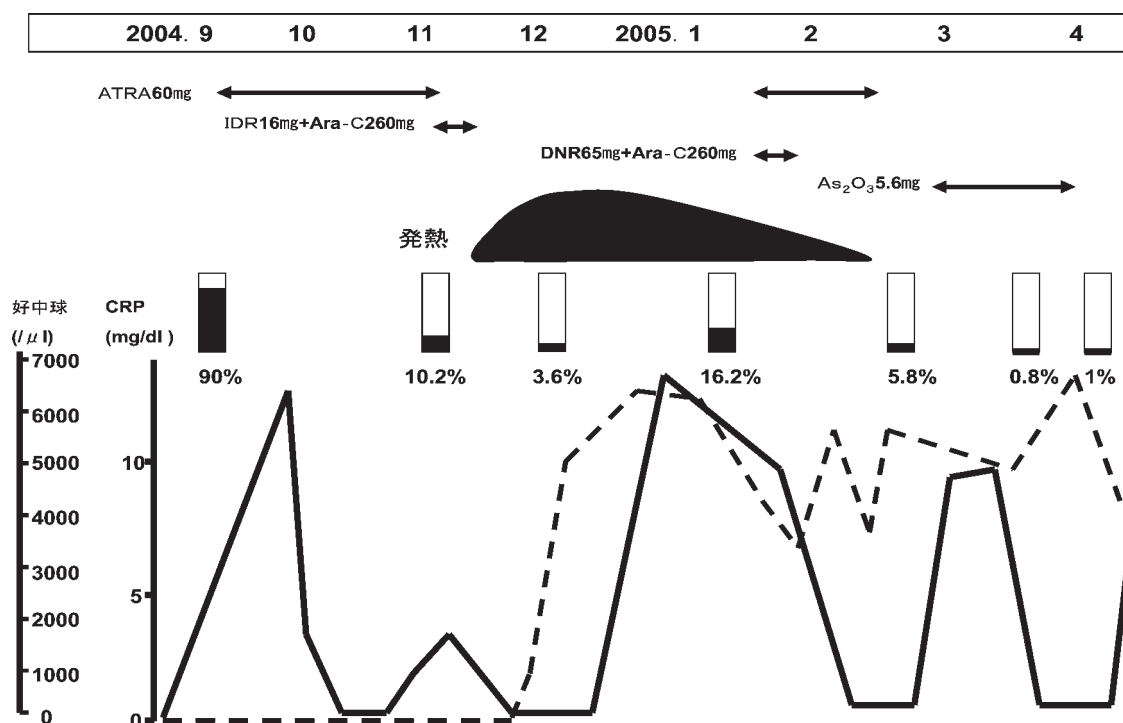


図3 臨床経過

折れ線グラフの実線は好中球数を、破線はCRPを示す。

棒グラフは骨髄芽球+前骨髄球の割合を示す。

ATRA: All-trans retinoic acid, IDR: idarubicin,

Ara-C: cytarabine, DNR: daunorubicin,

As₂O₃: arsenious acid

CRP 高値は続いたが、発熱の頻度は減少し、感染の増悪を認めることなく経過し2月22日の骨髄検査にてCRと判定された(図3)。

JALSGのAPL治療プロトコール(APL97)に従えば、さらに3回の化学療法が必要と考えられたが、それに伴い多発性肝脾腫瘍の再燃を来す可能性が高いと考えられ、以後の治療方針として骨髄抑制は軽度と報告されている亜ヒ酸による地固め療法を施行する方針とした。亜ヒ酸(トリセノックス®)0.12 mg/kgを週5回、5週間(計25回)の投与を計画し、3月1日より開始した。重大な副作用として心電図上QT延長とそれに伴うtorsade de pointes (TdP)タイプの心室性不整脈が報告されているため、その予防としてリドカイン持続点滴を並行して行った。投与10日目に著明な好中球減少(72/μl)を認め、17日目には0/μlとなったためAPLの再発を疑い、3月22日に骨髄検査施行したところ、顆粒球系細胞の著明な減少を認めたが再発の所見はなかった。また、腹部造影CT上肝脾腫瘍は改善傾向となったがCRP高値は続い

た。心電図上QT延長がみられたが不整脈の出現はなく、4月1日に亜ヒ酸の投与を終了した。投与終了7日目に好中球は正常に回復した(図3)。治療後の評価として4月15日の骨髄PML-RARAキメラmRNA定量検査を行ったが測定感度以下で微小残存腫瘍は検出されず、亜ヒ酸は著効したと考えられた。5月上旬に退院となり、以後外来にて経過観察しているがその後少なくとも24カ月は再発を認めていない。なお、治療終了24カ月後の時点で多発肝脾腫瘍は残存を認めるが縮小傾向にある。

III 考 察

APLに対するJALSGプロトコール(APL97)では、寛解導入療法で白血球数とAPL細胞数によりATRA単独あるいはATRAに化学療法を併用し、地固め療法でmitoxantrone (MIT)/Ara-C, DNR/etoposide (VP-16)/Ara-C, IDR/Ara-Cの3コース行う治療法の有効性と副作用が示されている⁵⁾⁶⁾。本例ではATRA、さらにIDR/Ara-C治療後の好中

球減少時に多発性肝脾膿瘍を合併し、膿瘍に対する治療を行っている間に APL の再発を来した。DNR/Ara-C による化学療法で再度寛解となったが、その後の地固め療法として、① JALSG APL プロトコルの地固め療法を 3 コース，② JALSG AML プロトコルの地固め療法（大量 Ara-C）を 3 コース，③ 亜ヒ酸療法，④ ATRA 療法，⑤ Am80療法などが考えられた。①②は治療期間が長く、著明な骨髄抑制により肝脾膿瘍の増悪が想定された。③は骨髄抑制が軽度と報告されており⁷⁾、感染状態での APL の治療により適当と考えられた。④は ATRA 内服を行うも再発を来したことより治療抵抗性と考えられた。⑤は日本で開発された新規合成レチノイドの一種で、ATRA の約10倍の分化誘導活性を有し、臨床試験では ATRA による治療後再発した APL24例に対し14例（58%）が CR に到達したと報告されている⁸⁾が、治験が終了しており入手不可能であった。以上より、亜ヒ酸による地固め療法を施行する方針とした。

APL の成因は特異的染色体転座 t (15;17) (q22;q21) に由来する PML/RAR α という融合遺伝子が生成され、PML/RAR α が PML あるいは RAR α の機能を阻害することでアポトーシスの抑制および骨髄系細胞の分化を阻害することによると考えられている⁹⁾。亜ヒ酸は1997年上海のグループが ATRA 療法後に再発した APL15例に亜ヒ酸を投与したところ重篤な骨髄抑制や副作用を来すことなく14例が CR に到達したと報告した¹⁰⁾。その後米国でも高い寛解率が確認され、現在では ATRA 治療で再発した APL において有効な手段として認められている⁴⁾。作用機序としては亜ヒ酸が PML/RAR α を分解し、さらに PML を核内に分布させることでアポトーシスをもたらすこと、さらに PML/RAR α キメラ遺伝子よりコリプレッサーをはずし、コアクチベーターを誘導し転写を活性化する（ATRA 同様の作用）ことが報告されている²⁾¹¹⁾。重大な副作用としては、① QT延長 (TdP タイプの心室性不整脈を起こすことがあり、米国の臨床試験では約40%の症例で認められた) ② APL 分化症候群（レチノイン酸症候群と類似したもので、白血球増加時に多く、発熱、呼吸困難、スリガラス様肺 X線像を伴い、発現機序としては白血球細胞

の分化誘導によるサイトカインの分泌が関与していると考えられている) ③ 白血球増加症（高度の白血球増加症が引き起こされることがあり、APL 分化症候群の初期症状として発現することもある）が報告されている¹¹⁾¹²⁾。特に QT 延長は致死性不整脈の出現をもたらす¹³⁾ため、本例においても亜ヒ酸投与前に十分検討し、投与中にリドカイン持続点滴を行うことで、QT 延長を認めたものの不整脈の出現はなかった。また、本例で亜ヒ酸を使用した最大の理由は、前述の通り骨髄抑制が軽度であり、感染症合併状態でも感染の増悪なく APL の治療が行える可能性が高いと考えられたからである。しかし、本例では亜ヒ酸投与後、高度の好中球減少を来した。そのため、抗生剤、抗真菌剤の投与を継続することで膿瘍の増悪予防を図った。最近、亜ヒ酸投与中に好中球減少を来すことも報告されている¹⁴⁾。本例のように著明な好中球減少を来す可能性もあり、感染予防対策などに十分な留意が必要と考えられた。

亜ヒ酸は寛解導入から使用するのが一般的であるが、本例では地固め療法のみ亜ヒ酸を使用した。予後については、ATRA 抵抗性の再発 APL 症例で観察期間中央値30カ月において、3年推定全生存率42%で生存期間の中央値は25カ月という報告がある¹⁴⁾。本例は、完全寛解後、24カ月経過観察しているが再発は認められていない。今後の APL 治療において、亜ヒ酸を地固め療法として用いる有効性も示された。例えば、ATRA で寛解導入し、亜ヒ酸で地固め療法を行う治療法が良好な成績をあげることが示されれば、患者の負担が軽減するものと思われる。

IV 結 語

多発性肝脾膿瘍を合併した再発性 APL に対して亜ヒ酸による地固め治療を膿瘍の増悪なく施行した症例を報告した。亜ヒ酸治療後、PML-RARA キメラ mRNA 測定により微小残存病変 (MRD) は検出されず、本剤は有効であった。以上から亜ヒ酸が再発性 APL に対する治療の選択肢の一つとして示唆された。また、好中球減少が亜ヒ酸の副作用の一つとして考慮すべきものであることが示された。

文 献

- 1) Huang ME, Ye YC, Chen SR: Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 72: 567-572, 1988
- 2) 木崎昌弘: APL における PML/RAR α とその治療薬. *血液腫瘍科* 46: 408-414, 2003
- 3) Ohno R, Ohnishi K, Takeshita A: All-trans retinoic acid therapy in relapsed/refractory or newly diagnosed acute Promyelocytic leukemia (APL) in Japan. *Leukemia* 8 (Suppl 3): S64-69, 1994
- 4) Soignet SL, Maslak P, Wang ZG: Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 339: 1341-1348, 1998
- 5) Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H: A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RAR α transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood* 2007 Mar 20 [Epub ahead of print]
- 6) Yamada M, Matsushita T, Asou N: Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors and influence on outcome. *Eur J Haematol* 78: 213-219, 2007
- 7) 麻生範雄, 河北敏郎: 亜ヒ酸の作用機序とその使い方. *血液腫瘍科* 53: 39-47, 2006
- 8) Tobita T, Takeshita A, Kitamura K: Treatment with a new synthetic retinoid, Am80 of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid. *Blood* 90: 967-973, 1997
- 9) Kakizuka A, Miller WH, Umesono K: Chromosomal translocation t(15; 17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with a novel putative transcription factor, PML. *Cell* 66: 663-674, 1991
- 10) Shen ZX, Chen GQ, Ni JH: Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 89: 3345-3353, 1997
- 11) Zhu J, Chen Z, Lallemand-Breitenbach V: How acute promyelocytic leukemia revived arsenic. *Nat Rev Cancer* 2: 705-713, 2002
- 12) Camacho LH, Soignet SL, Chanel S: Leukocytosis and the retinoic acid syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 18: 2620-2625, 2000
- 13) Soignet SL, Frankel SR, Douer D: United States multicenter Study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19: 3852-3860, 2001
- 14) 重野一幸, 竹下明裕: 亜ヒ酸による再発性難治性 APL 治療の実際. *血液腫瘍科* 50: 472-476, 2005

(H 19. 5. 1 受稿; H 19. 6. 1 受理)