

CASE REPORT

長期にわたる非小細胞肺癌治療中に治療関連白血病を発症した 1 例

清水一範¹・鈴木秀和¹・平島智徳¹・
田宮基裕¹・松浦由佳¹・小林政司¹

Therapy-related Leukemia as a Result of Long-term Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Kazunori Shimizu¹; Hidekazu Suzuki¹; Tomonori Hirashima¹;
Motohiro Tamiyal; Yuka Matsuura¹; Masashi Kobayashi¹

¹Department of Thoracic Malignancy, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Recent advances in chemotherapy have prolonged the survival of lung cancer patients. However, there have been reports of patients who suffer therapy-related leukemia after chemotherapy. **Case.** A 64-year-old woman was given a diagnosis of adenocarcinoma (T4N0M0 stage IIIB) in 2004, and received chemotherapy with cisplatin and other drugs from 2004 to 2009, and radiotherapy for brain metastasis in 2008. In January 2009, she was admitted to our hospital with low-grade fever, fatigue, and prolonged neutropenia. A peripheral blood smear revealed a predominance of circulating myeloblasts. Examination of the bone marrow aspirate confirmed acute myelogenous leukemia. We think that therapy-related leukemia developed because of long-term chemotherapy and radiotherapy. **Conclusion.** Therapy-related leukemia can develop in lung cancer patients who undergo long-term therapy.

(JLCC. 2010;50:916-920)

KEY WORDS — Lung cancer, Chemotherapy, Therapy-related leukemia

Received March 29, 2010; accepted October 1, 2010.

要旨 — **背景.** 近年、化学療法の発達に伴い肺癌患者において長期生存例が増加してきている。一方化学療法後治療関連白血病を発症する例が報告されている。**症例.** 64歳女性。2004年肺腺癌（T4N0M0 stage IIIB）の診断にて、プラチナ製剤を含む各種化学療法を2004年から2009年までの間に受けた。また2008年に転移性脳腫瘍に対する放射線療法を受けた。2009年1月微熱と倦怠感が続くため当院を受診し、遷延性の好中球減少を認めた

ため入院となった。入院後の末梢血で芽球の増加を認めため骨髄穿刺を実施し、急性骨髄性白血病と診断した。本症例は長期間にわたる化学療法、放射線治療の経過中に白血病を発症したことから治療関連白血病と考えた。**結論.** 治療関連白血病は肺癌患者において、治療が長期化する場合には留意すべきであると考えられる。**索引用語** — 肺癌、化学療法、治療関連白血病

はじめに

化学療法や放射線治療に起因する治療関連白血病 (therapy-related leukemia ; TRL) および、骨髄増殖性症候群は悪性疾患の治療の経過中に発症することが広く知られている。Cisplatin をはじめとするアルキル化剤や etoposide などのトポイソメラーゼ阻害薬の使用が発症

リスクを高めるとされている¹が、同薬剤を治療に使用してきた肺癌患者における治療関連白血病の報告は比較的少ない。今回われわれは長期にわたる非小細胞肺癌治療の経過中に治療関連白血病を発症した1例を経験したので報告する。

¹大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター肺腫瘍内科。

受付日：2010年3月29日、採択日：2010年10月1日。

症 例

症例：64歳，女性。

主訴：2週間続く倦怠感，微熱。

既往歴：高血圧。

家族歴：特記なし。

喫煙歴：なし。

職業：事務職。

現病歴：2004年職場検診の胸部X線にて右上肺野に異常陰影を認めたため前医にて気管支鏡検査を実施された。生検にてadenocarcinomaと判明し，精査加療目的で同年3月当院に紹介された。精査の結果肺腺癌cT4(同一肺葉内転移)N0M0 stage IIIBと診断された。

その後受けた抗腫瘍治療のレジメンとコース数を示す(Figure 1)。

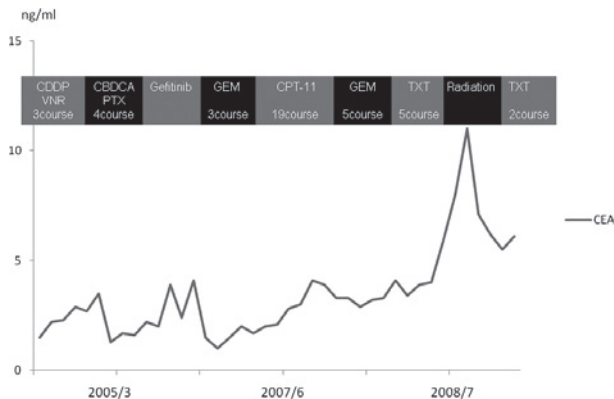


Figure 1. Clinical course, change of the CEA. CDDP: cisplatin, VNR: vinorelbine, CBDCA: carboplatin, PDX: paclitaxel, GEM: gemcitabine, CPT-11: irinotecan, TXT: docetaxel.

経過中に使用した抗腫瘍剤の総投与量は以下のとおりである。

Cisplatin 324 mg/body, gefitinib 3250 mg/body, vinorelbine 102 mg/body, carboplatin 2400 mg/body, paclitaxel 920 mg/body, gemcitabine 18970 mg/body, irinotecan 6156 mg/body, docetaxel 556 mg/body.

また経過中に発症した転移性脳腫瘍に対し放射線療法を受けている。

2009年1月外来にて docetaxel 7 コース目を実施した。Day 8 に grade 4 の好中球減少を認め，以後 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) を 2 日間投与した。Day 10 において好中球減少に改善がみられず，倦怠感と微熱が続くため精査加療目的で入院となった。

入院時理学所見：身長 148 cm，体重 37.5 kg，意識清明，血圧 130/80 mmHg，脈拍 100/min，体温 37.2°C，呼吸数 18/min，SpO₂ 95% (room air)，眼瞼結膜に貧血を認めず，眼球結膜黄染認めず，胸部に直径 2 cm の左鎖骨上窩リンパ節を触知する。呼吸音異常を認めず，心雑音なし。腹部に異常を認めず，四肢に異常を認めず，神経学的所見に異常を認めず。

入院時検査所見：末梢血：WBC 5900/μl，RBC 292 × 10³/μl，Hb 9.3 g/dl，Ht 28%，MCV 96 fl，MCHC 33 g/dl，Plt 12.5 × 10⁴/μl，neutrophil 2832/μl，lymphocyte 1062/μl，芽球 33.5%，血液生化学：AST 20 U/l，ALT 14 U/l，ALP 334 U/l，LDH 151 U/l，BUN 14 mg/dl，Cr 0.4 mg/dl，CRP 7.75 mg/dl，T-bil 0.4 mg/dl，GTP 13 IU/l，Na 134 mEq/l，Cl 97 mEq/l，K 4.2 mEq/l。

入院時胸部X線，CTでは多発肺内転移を認めたが明らかな浸潤影は認めなかった(Figure 2A, 2B)。

経過：発熱性好中球減少症に準じた対応としてG-CSF投与とmeropenem 0.5 g × 2/dayの投与を開始し

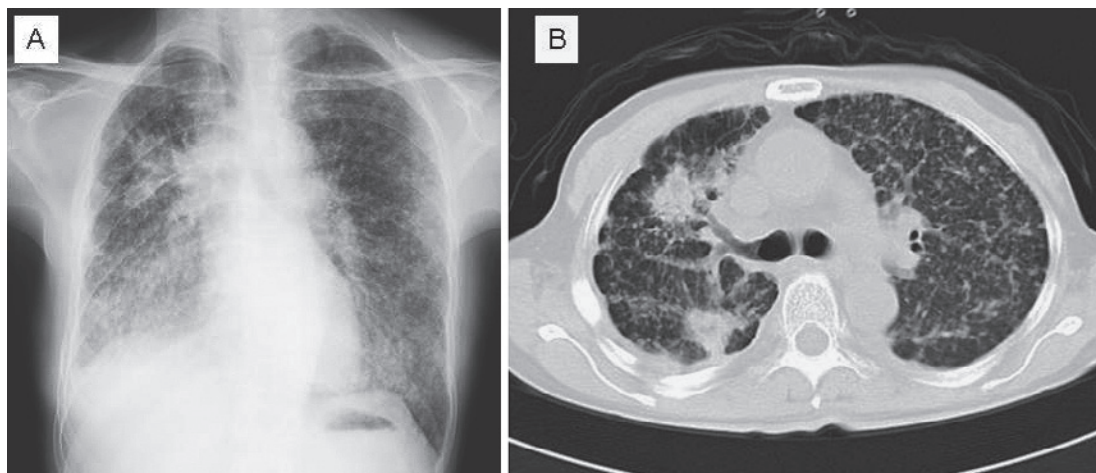


Figure 2. A: Chest X-ray film on admission. B: Chest computed tomography on admission.

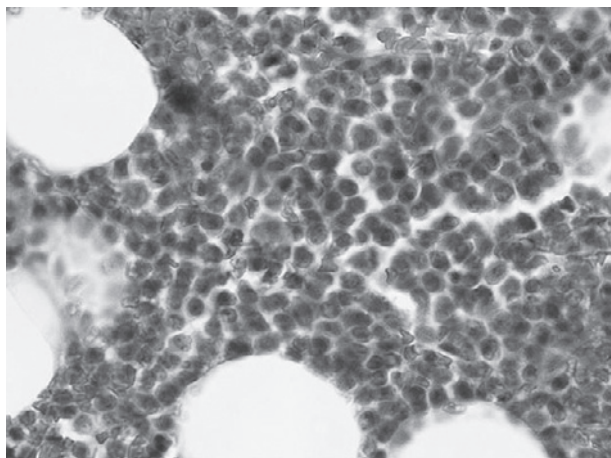


Figure 3. Leukemic cell in bone marrow.

た。入院第4病日に左腸骨より骨髓穿刺を実施した。有核細胞数 $1.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、芽球 54.2%、骨髓像 (Figure 3)、peroxidase 陽性率 10%、エステラーゼ 2 重染色では骨髓球系および単球系に陽性、G バンド分染法による染色体分析では 46XX, inv (14) (q22q32) の異常を認めた。芽球の表面マーカーは CD13, CD33, HLA-DR が陽性であった。これらの結果より急性骨髄性白血病 (French-American-British classification M2) と診断した。入院第7病日より肺炎を併発し抗菌薬投与を行った。一旦病状は改善するも継続的な酸素投与が必要な状態となった。全身状態が徐々に悪化していることを考慮し、best supportive care の方針となった。2009 年 5 月原病悪化にて永眠された。

考 察

2 次性白血病は急性骨髄性白血病全体の 10~20% を占めるとされ、環境や職業上の化学物質への曝露が要因となるもの、化学療法や放射線療法などが要因となる治療に関連したもの、先行する骨髄異形成症候群から進展したもの、の総称である。抗癌剤治療を受けた患者は対照群に比べて TRL 発症の危険が 10~80 倍である。¹ TRL はその特徴から 2 つのタイプに分けられる。1 つ目はアルキル化剤を中心とする化学療法や放射線治療後に発症するタイプである。これは 4~7 年の潜伏期を経て発症し、形態学的には FAB 分類で M1, M2 が多く、化学療法に不応性で予後は不良である。染色体異常としては 5 番染色体長腕の欠失や 7 番染色体の欠損が多く認められる。2 つ目は etoposide などトポイソメラーゼ II 阻害薬投与例に、治療から 2 年以内に急性白血病として発症するタイプである。形態学的には M4, M5 が多い。早期の治療反応性は比較的良好だが、長期予後は不良である。染色体異常としては 11 番染色体長腕の 11q23 を含む相

互転座を認めることが多い。^{1,2}

本邦の成人治療関連白血病の疫学調査 (301 例) によると 1 次腫瘍としては血液増殖性疾患が 39%、固形腫瘍が 61% であった。内訳をみると悪性リンパ腫 22.3%、多発性骨髄腫 9.3%、消化器癌 15.6%、乳癌 14.6%、婦人科癌 10%、頭頸部癌 6%、肺癌 5% であった。1 次腫瘍に対する治療としては放射線治療のみが 12%、化学療法のみが 59.1%、両者併用が 28.9% であった。³

累積発症率は 1 次腫瘍として多発性骨髄腫では 8 年で 10%、悪性リンパ腫では 10 年で 1~10% と報告されている。乳癌では 8 年で 0.55% という報告もあるが、抗癌剤総投与量によって差がみられる。精巣癌では 5 年で 1.3~4.7% である。ホジキンリンパ腫においては抗癌剤治療中止より 2 年以降 TRL 発症危険度が増加し 5~9 年でピークとなる。¹

先行治療として放射線治療と化学療法を併用した場合に TRL 発症リスクが増大するという報告が多いが、乳癌においては化学療法単独と放射線併用療法で差がないという報告もある。¹ また化学療法単独群においても抗癌剤の総投与量や投与スケジュールに影響される。卵巣癌においては cisplatin の総投与量が 1000 mg を超えると相対危険度は 7.6 に上昇する。⁴ Germ cell tumor において etoposide の総投与量が 2000 mg 以上で白血病発症率が 0.5% から 2.6% へ上昇する。⁵

G-CSF 投与が TRL 発症リスクを増やすという報告もある。¹

肺癌治療における 2 次癌発症については Jacoulet ら⁶ や Kawaguchi ら⁷ の報告がある。小細胞肺癌の患者においては現疾患の治療後より 2 次癌の危険性が増加し 8 年で 50% に達する。悪性腫瘍発症の相対危険度は 3.7 である。化学療法 7 サイクル以上、年齢 61 歳以上で危険度が高い。非小細胞肺癌の患者においては相対危険度が治療後 3~4 年で 2.2、治療後 7 年で 5.2 と報告されている。

1990 年以降に報告された肺癌患者の TRL 発症について別表にまとめる⁸⁻¹⁵ (Table 1, 2)。

肺癌患者の TRL の特徴として、治療開始から 2 年程度で発症した症例と 3 年以上経過してから発症している症例に分けられる。これは他癌症例と同様に原因薬剤としてトポイソメラーゼ II 阻害薬とプラチナ製剤の関与が疑われる。また治療開始より TRL 発症までの期間が 3 年以上かかっている症例はプラチナ製剤とタキサン系抗癌剤を併用している。肺癌治療中に治療関連白血病が発症した症例は多くないが、本症例のようにプラチナ製剤とタキサン系抗癌剤を併用した症例での発症報告はさらに少ない。

1 次腫瘍の種類にかかわらず TRL の発症危険度は抗癌剤の総投与量や抗癌剤治療開始からの経過時間と関連

Table 1. Case Reports of Therapy-related Leukemia with Small Cell Lung Cancer

Case	Age/sex	Primary tumor/stage	Chemotherapy for primary tumor	Interval from initial chemotherapy	Leukemia type	Karyotypes	Authors
1	40/M	LD	CDDP, VP16, EPI, CBDCA, IFM, RT	28	CML	Unknown	Waller et al ⁸
2	66/M	LD	CDDP, ADM, VCR, VP16, RT	50	MDS (RAEB)	-5, 7p+, -7, +8, -15, -20, +mar	Hatakeyama et al ⁹
3	67/M	Unknown	CDDP, VP16, RT, CPT-11, TXT	23	AML (M3)	inv (9) (p11q13), +13, t (15:17) (p22;q1-21), +21	Natori et al ¹⁰

LD: limited disease, RT: radiotherapy, CML: chronic myelogenous leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, RAEB: refractory anemia with excess blasts, AML: acute myelogenous leukemia, CDDP: cisplatin, VP16: etoposide, EPI: epirubicin, CBDCA: carboplatin, IFM: ifosfamide, ADM: adriamycin, VCR: vincristine, CPT-11: irinotecan, TXT: docetaxel.

Table 2. Case Reports of Therapy-related Leukemia with Non-small Cell Lung Cancer

Case	Age/sex	Primary tumor/stage	Chemotherapy for primary tumor	Interval from initial chemotherapy (months)	Leukemia type	Karyotypes	Authors
1	65/F	Adeno/IIIB	CBDCA, PTX, TXT, CDDP, VNR, S-1	58	AML (M4)	5 (del) (q?), t (11, 19) (q23;p13.1)	Shimokawa et al ¹¹
2	69/M	Squamous/IB	CDDP, VNR	12	AML	t (11;19) (q23;p13.3)	Faller et al ¹²
3	70/F	Squamous	CBDCA, VP16	24	AML (M2)	t (7p-;11p+), 16p+	Natori et al ¹⁰
4	62/M	Non-small/IIIA	CDDP, VP16, RT, CBDCA, PTX, TXT, GEM	27	CMML	+8	Kim et al ¹³
5	64/M	Squamous	CDDP, VP16	23	AML (M4)	+8	Brenez et al ¹⁴
6	69/M	Non-small/IIIB	CBDCA, TXT	40	AML (M2)	(-5, +dic (5+13) (5pter→5q15:13pter→13qter)	Griesinger et al ¹⁵
7	64/F	Adeno/IIIB	CDDP, VNR, gefitinib, CBDCA, PTX, GEM, CPT-11, TXT	58	AML (M2)	inv (14) (q22q32)	Present case

PTX: paclitaxel, VNR: vinorelbine, GEM: gemcitabine, CMML: chronic myelomonocytic leukemia.

がある。本症例ではプラチナ製剤の総投与量が cisplatin 換算で 924 mg であり、抗腫瘍治療は継続中であったが、初回の治療より TRL 発症まで 4 年程度かかっていることから TRL を発症する可能性は高かったと推測する。また本症例ではタキサン系抗腫瘍剤の使用歴があるが、近年タキサン系抗腫瘍剤による染色体異常発現の報告がある。現時点ではタキサン系抗腫瘍剤が TRL 発症に寄与するか否か明らかではないが、卵巣癌患者におけるタキサン系抗腫瘍剤と TRL 発症の関係についての報告もあり、将来的に明らかな危険因子として認識される可能性がある。

肺癌患者における TRL は比較的まれな疾患である。本症例のように TRL 発症時すでに全身状態が悪く、化学療法が困難な場合も多く予後は不良である。しかし全身状態の安定した症例においては白血病の治療が奏功することもあり、TRL を早期に診断することで予後を改善できる可能性がある。1 次腫瘍と白血病の病勢によりど

ちらの治療を優先するか検討が必要であり、血液内科との緊密な連携が必須である。また今後肺癌の生命予後の延長により多種の抗腫瘍剤の使用が増加することに伴う TRL 発症の可能性については充分留意する必要があると考えられる。

謝辞：近畿大学医学部附属病院血液内科宮武淳一先生に診断の助言をいただいたことを感謝いたします。

REFERENCES

1. Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*. 2007;92:1389-1398.
2. Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P. Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia. *Blood*. 1995; 86:3542-3552.

3. 小松弘和, 上田龍三, 竹山邦彦. 日本における治療関連白血病の疫学調査と予防対策. *日本臨床*. 1998;56:233-241.
4. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:351-357.
5. Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, Harstrick A, Hartmann JT, Biron P, et al. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1998;16:3386-3391.
6. Jacoulet P, Depierre A, Moro D, Rivière A, Milleron B, Quoix E, et al. Long-term survivors of small-cell lung cancer (SCLC): a French multicenter study. Groupe d'Oncologie de Langue Française. *Ann Oncol*. 1997;8:1009-1014.
7. Kawaguchi T, Matsumura A, Iuchi K, Ishikawa S, Maeda H, Fukai S, et al. Secondary primary cancers in patients with stage III non-small cell lung cancer successfully treated with chemo-radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2006;36:7-11.
8. Waller CF, Fetscher S, Lange W. Secondary chronic myelogenous leukemia after chemotherapy followed by adjuvant radiotherapy for small cell lung cancer. *Leuk Res*. 1999;23:961-964.
9. 畠山 忍, 幸村克喜, 江部達夫. 完全寛解中に骨髄異形成症候群を発症した小細胞性肺癌の1例. *日胸疾会誌*. 1990;28:1488-1493.
10. 名取一彦, 和泉春香, 石原 晋, 長瀬大輔, 藤本吉紀, 加藤元浩, 他. 固形癌治療後に発症した治療関連白血病/骨髄異形成症候群6例の経験. *日本化学療法学会雑誌*. 2007;55:225-229.
11. 下川高賢, 小島由美. Taxan 系薬剤を含む肺癌化学療法後に発症した急性骨髄性白血病の1例. *Medical Post-graduates*. 2008;46:47-51.
12. Faller BA, Robu VG, Borghaei H. Therapy-related acute myelogenous leukemia with an 11q23/MLL translocation following adjuvant cisplatin and vinorelbine for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2009;10:438-440.
13. Kim KB, Faderl S, Hwang CS, Khuri FR. Chronic myelomonocytic leukaemia after platinum-based therapy for non-small cell lung cancer: case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:401-406.
14. Brenez D, Devriendt J, Lenclud C, Schmerber J. Acute nonlymphocytic leukemia following chemotherapy with cisplatin and etoposide for non-small-cell carcinoma of the lung: case report. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990;26:235-236.
15. Griesinger F, Metz M, Trümper L, Schulz T, Haase D. Secondary leukaemia after cure for locally advanced NSCLC: alkylating type secondary leukaemia after induction therapy with docetaxel and carboplatin for NSCLC IIIB. *Lung Cancer*. 2004;44:261-265.