

症 例

多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞
移植後に発症した急性リンパ性白血病の一症例

井吹 佳代¹⁾ 山辺 三幸¹⁾ 中西 良太¹⁾ 上野山 恭平¹⁾
堀ノ内 晶子¹⁾ 木藤 克之²⁾ 宮平 良満¹⁾ 九嶋 亮治¹⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院 検査部

2) 同 血液内科

【和 文】

多発性骨髄腫 (Multiple myeloma:MM) に対する自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation:auto-PBSCT) 後に発症したB細胞性急性リンパ性白血病 (B-ALL) の一症例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。症例は40歳代、女性。MMと診断され日本血液学会のMM治療アルゴリズムに準じて、発症10か月後に大量メルファラン療法を用いたauto-PBSCT、レナリドミドによる地固め療法、サリドマイドでの維持療法を施行した。移植19ヶ月後、副作用の末梢神経障害悪化で休薬となったが、寛解は維持していた。しかし、発症62か月後の血液検査で芽球様細胞がみられ、精査目的で再入院、精査の結果、成人Philadelphia染色体 (Ph) (-) のcommon B-ALLと診断された。本症例は、MMの標準治療に準じ二次発がんのリスクが高い薬剤であるアルキル化剤や免疫調整薬を使用していることからMM治療関連ALLを発症したと推察された。また、MMに対する二次発がんのリスクのあるこれらの薬剤を用いる場合は、骨髄検査などの長期的な経過観察が重要であると考えられた。

キーワード

多発性骨髄腫、ALL、自家末梢血幹細胞移植、二次発がん

I. はじめに

MMは主に骨髄を病変とし、形質細胞が単クローン性に増殖するB細胞性のリンパ系腫瘍である。2004年のわが国での罹患率は10万人あたり3.9人/年と推定されている¹⁾。高カルシウム血症 (C)、腎機能障害 (R)、貧血 (A)、骨病変 (B)、過粘稠度症候群やアミロイドーシスなど (other:O) は、CRAB (O) 症候と呼ばれ、これらの臓器障害を一つ以上有している場合には症候性骨髄腫となり全身化学療法の治療適応となる^{1) 2)}。また、65歳未満で臓器機能の保持されている初発骨髄腫患者に対しては、導入療法を施行後、auto-PBSCTを併用した大量メルファラン (high-dose melphalan:HD-MEL) 療法を実施することが推奨されている。近年、プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミ

ブ (bortezomib:BOR) や免疫調整薬であるサリドマイド (thalidomide:THAL)、レナリドミド (lenalidomide:LEN) などの新規薬剤の出現でMM患者の予後は3.8年から6.1年と、ほぼ2倍に延長している²⁾。一方で、長期生存者における二次発がんのリスクも報告³⁾ されており、現在の骨髄腫診療における重大な問題点の一つとなっている。その原因として加齢やアルキル化剤を中心とした治療の関与が指摘され、実際にMMと合併する造血器悪性腫瘍の報告例では、リンパ性腫瘍に比し治療関連骨髄性腫瘍 (therapy-related myeloid neoplasms:t-MN) が多く、特にALLの報告は稀である^{4) 5)}。

今回、我々はMMに対するauto-PBSCT後に発症したB-ALLの一症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者：40歳代、女性。主訴：特になし。

現病歴：IgG- κ 型MMと診断され、auto-PBSCT及び化学療法後寛解を維持していたが、発症62ヶ月後の定期検診で末梢血に芽球様細胞を認め、精査目的で再入院となった。

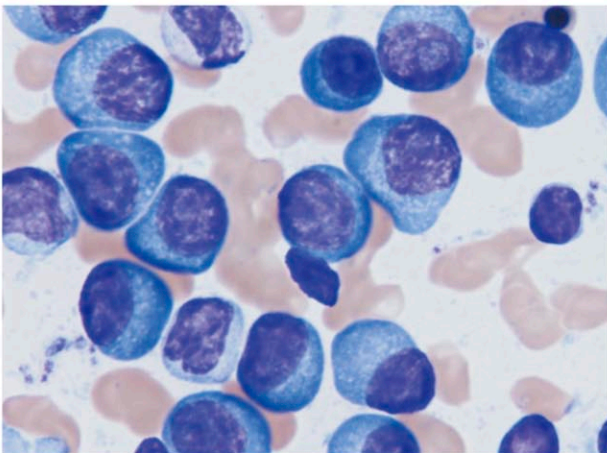
既往歴及び治療歴：約5年前、左肋骨痛を訴え、当院に紹介入院となった。検査所見はHb10.1g/dL、TP11.4g/dL、Alb3.2g/dL、Cre0.03mg/dL、Ca8.6mg/dL、IgG7170mg/dL、 β_2 -microglobulin4.0mg/L、またX線写真で、肋骨、胸骨に骨打ち抜き像が認められた。電気泳動検査ではIgG- κ 型のM蛋白が検出され、骨髄にはMyeloma cell が64.8%と増加しており、国際病期分類 (International Staging System : ISS) Stage IIのIgG- κ 型MMと診断された (図1)。患者が65歳未満で初発であったため、日本血液学会のMM治療アルゴリズムに準じて、大量デキサメタゾン

(high-dose dexamethason : HD-DEX) 療法、BORとDEX併用の2コース、HD-シクロホスファミド (cyclophosphamid:HD-CPA) 療法を実施後、HD-MEL療法を併用したauto-PBSCTを施行した。移植後、LEN2コースによる地固め療法、THALでの維持療法を施行、副作用による痺れなどの末梢神経障害が悪化し休薬となったが、寛解は維持していた。

ALL発症の入院時現症：心音整、肺音清、腹部平坦かつ軟で圧痛なく、腸蠕動音正常、軽度浮腫と両下腿・両前腕の痺れがあったが、頭頸部リンパ節腫脹など、他に特記すべき所見はなかった。入院時検査所見 (表1) で、末梢血液像に芽球様細胞6.0%を認め、骨髄像において大型で大小不同があり、N/C比は低く、核網は繊細、核小体は不明瞭な芽球様細胞86.5%を認めた。特殊染色では、ペルオキシダーゼ染色陰性、PAS染色は一部の細胞で顆粒状に陽性を示すものがみられた (図2)。また、細胞性免疫検査所見がCD10+, CD19+, CD22+, CD15+, CD33+, CD34+, CD38+, HLA-DR+, nucleus TdT+, CD79a+でありcommon B-ALLと診断された (図3)。染色体検査は46, XX, Phは (-) であった。

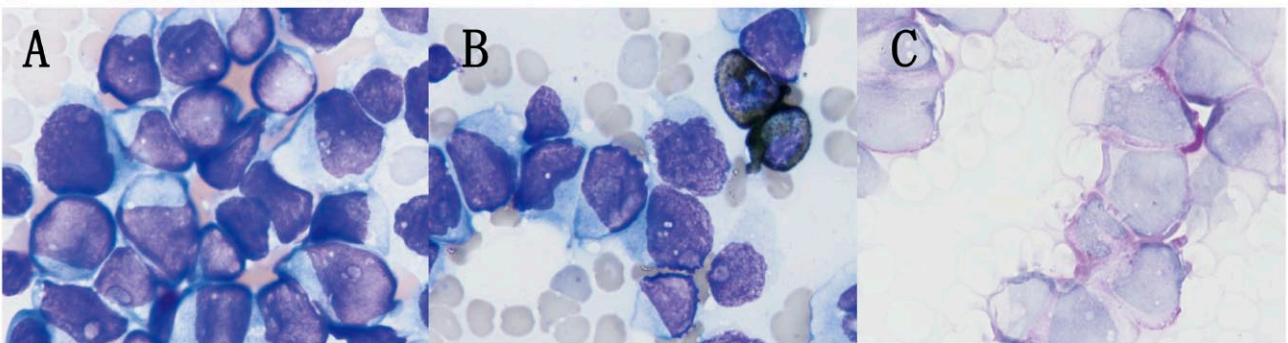
臨床経過：骨髄移植を目的とした治療を選択、JALSG Ph(-)B-ALL213プロトコールに準じて寛解導入療法、地固め療法を施行、ブスルファンとCPAでの前処置後、骨髄移植が施行された。移植後20日目より血栓性微小血管症 (TMA) が疑われる状態となり、その後、移植片対宿主病 (GVHD) を合併し呼吸状態が悪化、移植2か月後に永眠された。

図1 MM初発時の骨髄像 (ライトギムザ染色)



楕円形のN/C比が低く核が偏在しており、細胞質は好塩基性で、核周明庭がみられるMyeloma cell 64.8%を認める。

図2 ALL発症時の骨髄像と特殊染色



A) ライトギムザ染色

B) ペルオキシダーゼ染色

C) PAS染色

図3 ALL発症時の細胞免疫検査結果（骨髓）

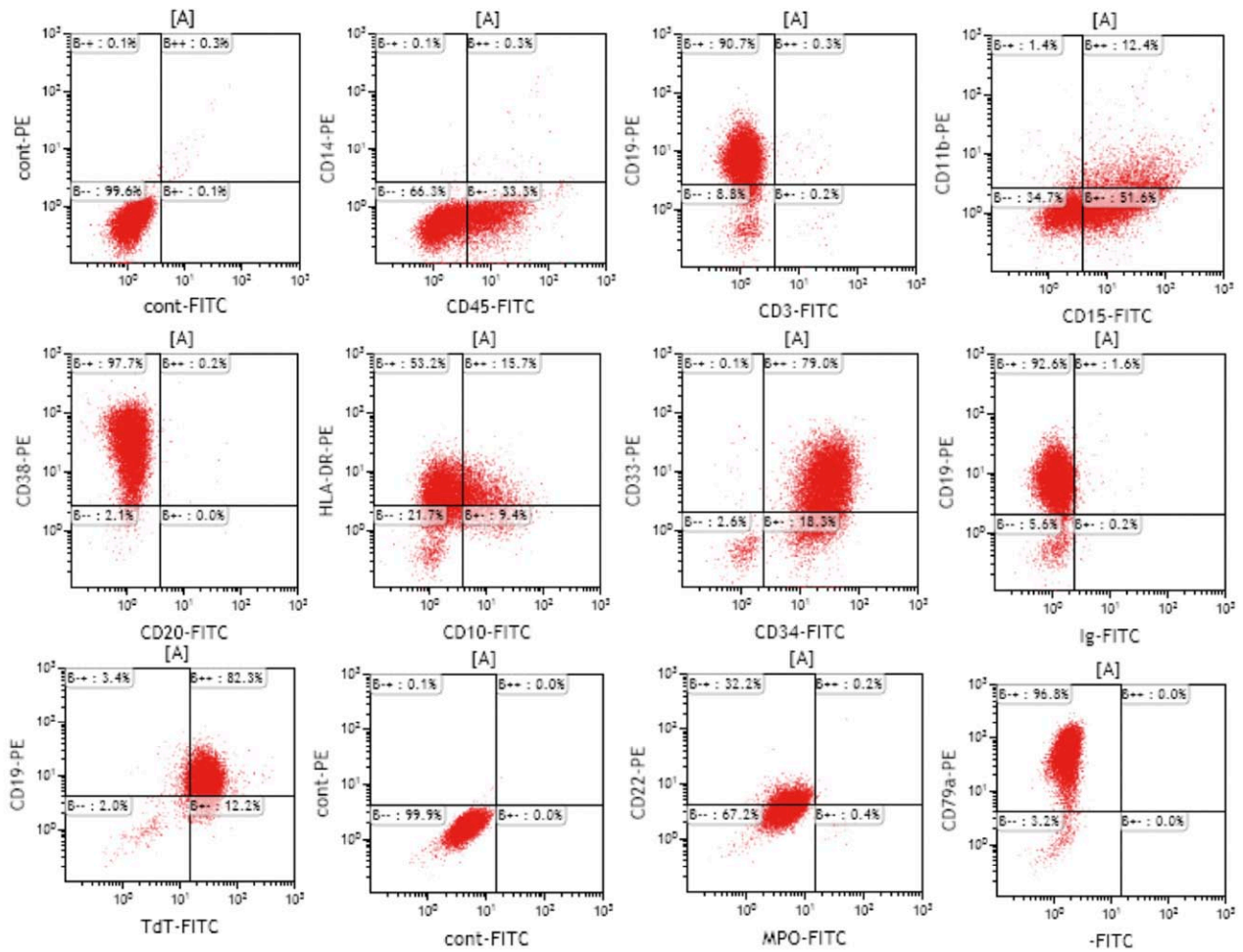


表1 ALL発症時の入院時検査所見

生化学検査		血液検査	
TP (g/dL)	6.9	HT (%)	31.5
Alb (g/dL)	4.5	Hb (g/dL)	10.4
AST (U/L)	19	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	309
ALT (U/L)	15	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4.1
LD (U/L)	227	Seg (%)	25.0
ALP (U/L)	185	Band (%)	1.7
γ -GT (U/L)	12	Eos (%)	0.7
CRP (mg/dL)	0.19	Baso (%)	0.3
IgG (mg/dL)	799	Lymph (%)	63.3
凝固検査		Mono (%)	0.7
PT (sec)	12.2	Imm-gra (%)	2.3
APTT (sec)	34.8	Blastoid (%)	6.0
FIBG (mg/dL)	250	NRBC(/100WBC)	1.7
FDP ($\mu\text{g/mL}$)	3.9	PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	114
Dダイマー ($\mu\text{g/mL}$)	0.7	RETIC (%)	29

Ⅲ. 考察

今回、我々はMMに対するauto-PBSCT施行後の経過観察中にALLを発症した症例を経験した。MMと造血器悪性腫瘍の合併では、通常、急性骨髄性白血病 (acute myelocytic leukemia:AML)、骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndromes:MDS) などのt-MNが多く、Pammarajuらは、自施設で1993年～2011年の間に発症したt-MN47例の内訳について、MDS70.2%、AML23.4%、慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukaemia:CMML) 6.4%であったと報告している⁴⁾。一方、塚田らは、リンパ性腫瘍は少なく、特に治療関連ALL (t-ALL) の報告は稀であると報告している⁵⁾。t-MNは、細胞毒性を持つ治療で生じた遺伝子変異の結果によって起こると考えられており、原因としてアルキル化剤、放射線治療、トポイソ

メラゼ II 阻害薬、免疫調整薬などが挙げられている。また、そのリスクは曝露した用量に依存性であり、複雑な染色体異常を持つことが多いとも述べられている⁶⁾。

MMにおけるt-ALLの過去の報告例^{5) 7) 8) 9)}を表2に示したが、その報告された4例の全例でauto-PBSCTの前処置にアルキル化剤であるMELやCPAが使用されていた。アルキル化剤によるt-MNは、曝露後5~7年での発症が多く、トポイソメラゼ II 阻害剤より比較的長いことが知られている¹⁰⁾が、t-ALLの4症例では最短で11ヶ月、最長で69ヶ月と一定の傾向はみられなかった。また、過去のt-ALLの4例のうち3例(75%)は染色体異常があった⁵⁾。本症例は、62ヶ月後と比較的長期経過でALLを発症、染色体解析できた細胞(4/20細胞)は少なかったが染色体異常は認めなかった。

Attalらは、MM患者のauto-PBSCT後に免疫調整剤であるLENで地固め療法を施行、さらに3ヶ月間の維持療法でLEN投与群と非投与群とに分けて解析した結果、非投与群の二次発がん発生頻度4%

に対して投与群では8%と有意に高率であった。また、投与群でのt-ALLの発症は306例中3例(1%)に認めたが、非投与群でのt-ALL発症例はなかったと述べている¹¹⁾。Palumboらは、MMに初めて診断された患者に対するLEN療法のメタ分析で、LEN非投与群と投与群の二次性原発血液悪性腫瘍の累積5年発生率は、それぞれ3.1%、1.4%であったと報告している。さらに、LENとMELの両剤への曝露は、MEL単独投与と比較してその二次性原発血液悪性腫瘍のリスクは有意(p<0.0001)に増加するが、LENとCPAまたはLENとDEXを使用した場合にはそのリスクの増加はなく、LENとMELの併用が、そのリスクを増加させるとも述べている¹²⁾。これらのことから、本症例では、大量のMEL投与と短期間ではあるが地固め療法でのLEN投与との相互作用が、t-ALL発症に関与していると推察された。なお、表2に示すように、過去の報告例の3例でMMとALLは別のクローンであったが、本症例ではMMとALL発症時のIgHのクロナリティーの比較検討ができず、この点からの解析はできなかった。

表2 MMでauto-PBSCT後にALLを発症した報告例

年齢・性別	病型	MMIに対する治療	auto-PBSCT ~ALL	白血病細胞の染色体	MM・ALL検体のClonality
63歳 女性	IgG-κ	VAD×4, High-dose CPA, MEL+auto- PBSCT×2	29か月	①47,XX,+14,del(20)(q11) ②48,XX,der(7)del(7)(p12)del(7) (q31),+8,add(9)(p22),+14,del(20) (q11)	同一性なし (IgH遺伝子再構成: PCR)
62歳 女性	IgD-κ	High-dose DEX×4, high- dose CPA,MEL+auto- PBSCT×1	11か月	46,XX,t(1;11)(p32-34;q23)	同一性なし (IgH遺伝子再構成: southern)
61歳 女性	IgG-κ	VMCP×7,VMAP×4, THAL,MEL+auto-PBSCT/ BMT×1	67か月	①46,XX,add(3)(q27), add(5) (q15),-7,-9,add(12)(q24.3),+mar ②46,XX,add(3)(q27), add(5) (q15),-7,+8,-9,add(12)(q24.3), +mar	同一性なし (IgH遺伝子再構成: PCR)
62歳 女性	IgG-λ	BOR+DEX, High-dose DEX×2, VBMCP/VBAD, LEN+DEX×3, MEL+auto- PBSCT, LEN	41か月	46,XX	NR
本症例					
46歳 女性	IgG-κ	High-dose DEX×2, BOR +DEX, High-dose CPA, MEL +auto-PBSCT, LEN+DEX, THAL	52か月	46,XX	NR

MM:Multiple myeloma,auto-PBSCT:autologous peripheral blood stem cell transplantation,V:vincristine, A:doxorubicin,D/DEX:dexamethasone,C/CPA:cyclophosphamide,M/MEL:melphalan,P:prednisolone,BOR:Bortezomib, B:BCNU,LEN :lenalidomide,BMT;bone marrow transplantation,PCR:polymerase chain reaction,NR:denotes data not reported

このようにMMは、以前には治療困難な疾患で予後不良であったが、MELなどのアルキル化剤による前処置後のauto-PBSCTやLENのような新規の免疫調節薬等の普及に伴って飛躍的に生存期間が改善される疾患となっている。これらの薬剤は、その病勢進行を有意に遅らせるとともに移植例の治療管理にも有用であり、実際にMM治療後の長期生存例も増加している。しかしながら、一方では二次発がんのリスクも高くなっている現状がある。今後は、治療後の二次発がんのリスクを念頭において、定期的な骨髄検査などを用いて長期の経過観察を行うことが重要であると考えられた。

IV. 結 語

今回、我々はMMに対するauto-PBSCT後にALLを発症した一症例を経験した。

近年、新規薬剤によって治療成績は向上しているが、再発を含めた二次発がんの可能性を考慮し、注意深く経過観察することが重要である。

■文 献

- 1) 稲垣淳、飯田真介:「9b.形質細胞骨髄腫:多発性骨髄腫」、WHO血液腫瘍分類～WHO分類2008をうまく活用するために～、310-322、直江知樹、医薬ジャーナル社、大阪、2010.
- 2) Landgen O,et al:“Myeloma and second primary cancers”, Engl J Med,2011,365(23):2241-2242.
- 3) 奥野豊、畑裕之:「多発性骨髄腫」、血液フロンティア、2015;25(6):843-848.
- 4) Pemmaraju N,et al:“Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma (MM) who develop therapy (t)-related myelodysplastic syndrome (MDS), t-chronic myelomonocytic leukemia (CMML), or t-acute myeloid leukemia (AML)”, Clin Lymphoma Myeloma leuk,2015;15(2):110-114.
- 5) 塚田惟子、他:「自家造血幹細胞移植5年後にB細胞性急性リンパ性白血病を発症した多発性骨髄腫」、臨床血液、2012;53:2,219-223.
- 6) 宮崎泰司:「3.治療関連骨髄性腫瘍」、WHO血液腫瘍分類～WHO分類2008をうまく活用するために～、172-175、直江知樹、医薬ジャーナル社、大阪、2010.
- 7) García-Muñoz R,et al:“Acute lymphoblastic leukemia developing maintenance therapy with lenalidomide in a patient with multiple myeloma”, Leukemia & Lymphoma,2013;4(12):2753-2755.
- 8) Lau LG, et al:“Acute lymphoblastic leukemia after tandem autologous stem cell transplantations formultiple myeloma”, Leukemia,2005;19: 299-301.
- 9) Ueda K, et al:“Early onset of acute lymphoblastic leukemia with MLLrearrangement after autologous stem cell transplantation formultiple myeloma”, Ann Hematol, 2009; 88: 813-814.
- 10) 鈴木憲史、春日美穂:「二次発がんと重複がんの診療」、医学のあゆみ、2015;254(9):636-641.
- 11) Attal M,et al:“Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma”, N Engl J Med,2012; 366:1782-1791.
- 12) Palumbo A, et al:“Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma:a meta-analysis of individual patient data”, The Lancet Oncology,2014;15(3):333-342.