

Etoposide による二次性白血病をきたした EB ウイルス 関連血球貪食症候群の 1 例

鈴木力生, 大竹正俊, 佐藤美佳
圓谷理恵, 佐古 恩, 早坂 薫
箕浦貴則, 小林朋子, 近岡秀二
高柳 勝, 山本 克哉, 村田祐二*

はじめに

治療関連二次性白血病にはシクロフォスファミドなどのアルキル化剤が誘因となる群と, etoposide (VP-16) などの epipodophyllotoxin やアントラサイクリン系薬剤などの topoisomerase II 阻害剤が誘因となる群とが知られている¹⁻³⁾。

VP-16 関連二次性白血病は 1984 年に Chak らが小細胞肺癌において最初に報告して以来, 非小細胞肺癌, 胚細胞性腫瘍, 非ホジキンリンパ腫 (NHL), 神経芽腫, 急性リンパ性白血病 (ALL), ウイルムス腫瘍, 横紋筋肉腫などで報告されてきた¹⁾。その臨床的特徴としては, 一次腫瘍診断から二次性白血病発症までの潜伏期間が 2~3 年と短く, 多くの場合, 骨髄異形成症候群 (MDS) を経ずに急性骨髄性白血病 (AML) を発症する。FAB 分類では M4 あるいは M5 が多くみられ, 染色体異常は相互転座などの均衡型の異常を呈し, なかでも 11q23 部を含む場合が多いとされている¹⁻³⁾。

一方, EB ウイルス関連血球貪食症候群 (EBV-AHS) は他のウイルスが原因のウイルス関連血球貪食症候群に比し重症化しやすく, かつ再発しやすいため予後不良の疾患とされ, VP-16 の投与を必要とすることが多い⁴⁾。EBV-AHS の治療に用いられた VP-16 により二次性白血病を発症した症例はこれまで 3 例が報告されているのみであ

る⁵⁻⁷⁾。今回, 私達は VP-16 による二次性白血病を発症した EBV-AHS の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児: 2 歳, 男児

主訴: 発熱

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 1 歳 3 カ月時, 原因不明の急性脳症に罹患し, 東京都の A 病院に 2 週間入院した。以後バルプロ酸を内服中であり, 転居に伴い 2003 年 10 月以降, 青森県の B 病院にて経過観察され, 転院時の脳波は正常であった。

現病歴: 2004 年 5 月 30 日より発熱, 頸部リンパ節腫脹, 眼瞼浮腫が出現し, EBV 感染症として B 病院に入院した。翌日には解熱し, 経過順調にて 6 月 7 日に退院した。EBV VCA-IgG 160 倍, VCA-IgM 20 倍, EBNA 10 倍未満の結果であり, EBV の初感染と考えられた。6 月 10 日より高熱が持続し嘔吐, 下痢がみられた。6 月 12 日, 1 分以内のけいれんがみられ同病院に再入院した。入院時, 頸部リンパ節腫脹, 肝脾腫が認められ, 抗生剤の投与を行うも発熱, 下痢が持続し, 6 月 14 日には白血球数 2,800/ μ l, Hb 値 9.4 g/dl, 血小板数 6.2 万/ μ l と軽度の汎血球減少がみられ, FDP の上昇も認められた。胸部 X 線像では左上肺野に浸潤陰影が認められた。骨髄検査では血球貪食像が認められ, 血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome, HPS) と診断された。プレドニゾロン (PSL), ガンマグロブリン製剤, およびメシル酸

表 1. 初回入院時検査所見

WBC	700/ μ l	GOT	369 IU/l	Bone marrow picture	
RBC	351×10^4 / μ l	GPT	126 IU/l	NCC	4.55×10^4 / μ l
Hb	8.5 g/dl	LDH	2,956 IU/l	Mgk	30/ μ l
Ht	25.9%	γ -GTP	121 IU/l	No leukemic change	
Plt	5.0×10^4 / μ l	TP	5.8 g/dl	血球貪食像はよく探せば見つかる程度	
My	1%	Alb	2.5 g/dl		
Meta	6%	BUN	8 mg/dl		
Stab	18%	Cre	0.3 mg/dl	EBV VCA-IgG (FA)	$\times 160$
Seg	12%	Na	136 mEq/l	EBV VCA-IgM (FA)	$\times 20$
Mo	1%	K	4.2 mEq/l	EBV EBNA (FA)	$< \times 10$
Ly	56%	Cl	103 mEq/l	(以上 2004/6/4)	
Aty Ly	6%	T-Cho	80 mg/dl	EBV VCA-IgM	(+)
		TG	173 mg/dl	EBV EBNA-IgG	(+)
CRP	4.74 mg/dl			(IVIG 療法後)	
ESR	12 mm/hr	Ferritin	13,665 ng/ml	EBV-DNA	1.24×10^4 copies/ μ g DNA
		sIL-2R	15,100 U/ml	EBV-DNA のリンパ球サブセット内の局在に	
PT	64.0%	U- β_2 MG	11,903 μ g/l	ついて (2004/7/1)	
APTT	66.6 sec	IFN- γ	214 IU/ml	CD4	9.20×10^2 copies/ μ g DNA
Fbg	94 mg/dl	IL-6	25.1 pg/ml	CD8	1.20×10^4 copies/ μ g DNA
AT3	80%	TNF- α	< 5 pg/ml	CD19	2.36×10^3 copies/ μ g DNA
FDP	76.8 μ g/ml	NK 細胞活性	10%	CD56	3.32×10^3 copies/ μ g DNA

ナファモスタットの投与が開始されたが、6月15日には検査値のさらなる悪化が認められたため6月16日に当科に転院となった。

初回入院時現症：身長 91.2 cm 体重 15.5 kg, 体温 40.7°C, 脈拍数 106/分, 呼吸数 60/分, 血圧 106/60 mmHg, 顔面浮腫を認め、右頸部に拇指頭大のリンパ節を1個触知した。腹部では肝を5 cm, 脾を3 cm 触知した。出血斑は認められなかった。

初回入院時検査所見 (表 1)：白血球数 700/ μ l, Hb 値 8.5/dl, 血小板数 5.0 万/ μ l と汎血球減少がみられ、Fibrinogen は 94 mg/dl に低下し、FDP は 76.8 μ g/ml と上昇を認めた。GOT 優位のトランスアミナーゼ値の上昇, LDH 著増, 総コレステロール値の低下およびトリグリセリド値の上昇がみられた。フェリチン値は 13,665 ng/ml と著増し、可溶性 IL-2 受容体値および尿中 β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) 値はそれぞれ 15,100 U/ml および 11,903 μ g/l と上昇が認められた。胸部 X 線像では左上肺野および右中肺野に浸潤陰影を認め、

腹部 X 線像では腸管ガス像が著明であった。骨髄像における血球貪食像はわずかにみられる程度であったが、上記の検査所見は重症の HPS の所見に一致した。

初回入院後経過 (図 1)：DIC を合併した EBV-AHS としてメチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法, シクロスポリン A (CsA, 10 mg/kg/day), メシル酸ガベキセート, G-CSF, 抗生剤および抗真菌剤の投与により治療を開始した。翌日には解熱が得られ、検査所見は漸次改善した。EBV VCA-IgM 陽性の結果と、6月17日に東北大学加齢医学研究所発達病態分野で測定された Real-time PCR 法による末梢血単核球中の EBV-DNA 量が 1.24×10^4 copies/ μ gDNA と増加を認めたことより、EBV-AHS の診断が確定した。さらに1週後の EBV-DNA は 4.8×10^4 copies/ μ gDNA とさらに上昇していたため、7月1日より PSL および CsA に追加して、VP-16 の投与を開始した。VP-16 の投与量および投与法は HLH-94 プロトコル⁸⁾ に準じて行った。また

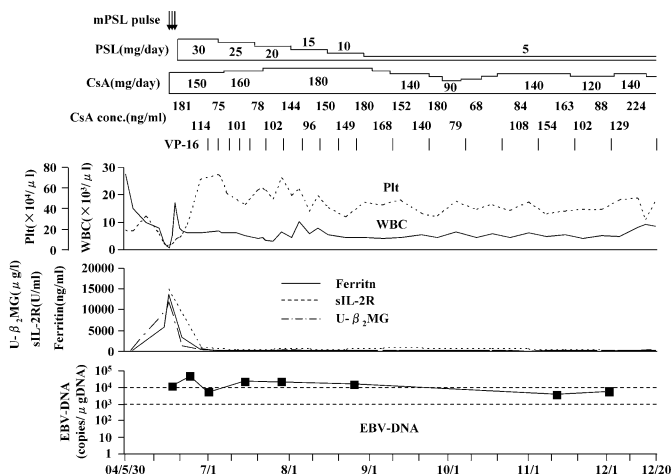


図1. 初回入院後経過

mPSL pulse: methylprednisolone パルス療法, PSL: prednisolone, CsA: cyclosporine A, CsA conc.: cyclosporine concentration, VP-16: etoposide, U- β_2 MG: urinary β_2 microglobulin, sIL-2R: soluble IL-2 receptor

CsA 投与量は CsA トラフ値が 100~200 ng/ml に維持されるよう投与量を調節した。尚, 7月1日に検索した EBV-DNA のリンパ球サブセット内の局在に関しては CD8 陽性細胞に最も多く存在した結果であった。7月5日にフェリチン値は正常化し, PSL は2週ごとに 5 mg/day ずつ減量した。7月8日より高血圧が出現し, Ca 拮抗剤の投与を併用した。また8月中旬より食欲不振および嘔気が持続し体重減少もみられたため, 高カロリー輸液を適宜併用した。これらは VP-16 投与との関連がみられたため, EBV-DNA 量は 10^4 copies/ μ gDNA レベルが持続したが, 8月26日より VP-16 の投与を2週ごと投与に減量した。その後も食欲不振は持続したが, 大部屋への移動による環境調整が奏効し, 食欲も改善し12月21日に退院となった。

退院後経過: 外来にて治療を継続し, VP-16 は2週ごとに2005年3月29日まで, 入院中に19回, 外来にて7回, 総計26回(9カ月間に $3,900$ mg/ m^2) 投与した。また CsA は5月17日より漸減を開始し, 8月8日で中止とした。この間, 末梢血液所見, 肝機能検査, フェリチン値および尿中 β_2 MG 値は正常範囲にあり, EBV-DNA は11月12日以後は 1×10^4 copies/ μ gDNA 未満に維持さ

れ, 平成17年4月26日 EBV-DNA 量は 1.32×10^3 copies/ μ gDNA であった。PSL は7月12日より漸減を開始し9月19日で治療終了の予定であったが, 8月23日の末梢血液像でペルオキシダーゼ染色陽性の芽球が38%認められたため, 8月29日に急性骨髄性白血病(AML)として再入院となった。再入院時は肝を3cm触知した。

第2回入院時検査所見(表2): 白血球数は $19,400/\mu$ l で芽球を34%認めた。骨髓像では peroxidase (POX) 染色陽性, α -naphthyl butyrate esterase 染色陽性(NaF 阻害あり)の芽球を79.2%認め, 細胞表面マーカー検査では, CD13, CD33, CD56, HLA-DR が陽性であった。以上より急性単球性白血病(FAB分類M5a)と診断した。治療開始後に判明した骨髓染色体検査では20細胞中6細胞に11q23関連転座を認め(図2), またサザンプロット解析でMLL遺伝子再構成が確認された(図3)。以上よりVP-16関連二次性白血病と診断した。

第2回入院後経過(図4): 家族間のHLA検査を施行後, 8月31日よりAML99プロトコール⁹⁾に準じて寛解導入療法を開始し, 9月11日に終了した。9月12日に妹とのHLA一致の結果が報告され, 9月14日のDay15の骨髓像では芽球比率

表2. 第2回入院時検査所見

WBC	19,400 / μ l	GOT	31 IU/l	EBV VCA-IgG(FA)	$\times 5,120$
RBC	423×10^4 / μ l	GPT	15 IU/l	EBV VCA-IgM(FA)	$\times 20$
Hb	10.8 g/dl	LDH	291 IU/l	EBV EADR-IgG	$\times 160$
Ht	32.5%	γ -GTP	10 IU/l	EBV EBNA	$< \times 10$
Plt	36.2×10^4 / μ l	TP	8.3 g/dl		
Blast	34%	Alb	4.3 g/dl	Ferritin	5 ng/ml
Seg	15%	BUN	12 mg/dl	sIL-2R	1,110 U/ml
B	1%	Cre	0.3 mg/dl	U- β_2 MG	213 μ g/l
Mo	3%	UA	4.8 mg/dl		
Ly	46%	Lyzotyme	13.0 μ g/dl	CSF	
Aty Ly	1%			Cell	3/3 / μ l
		Fbg	294 mg/dl	Prot	12 mg/dl
CRP	0.05 mg/dl	AT3	120%	Glu	55 mg/dl
ESR	47 mm/hr	FDP	2.5 μ g/ml	Blast	(-)

Bone marrow picture

NCC 26.0×10^4 / μ l Mgc 37.5 / μ l, Normocellular M3 marrowBlast 79.2%, POX(+), α -naphthyl butyrate esterase(+), NaF 阻害(+), naphthol

ASD-chloracetate esterase(-), FAB M5a

Cell surface marker: CD13 23.9%, CD33 96.3%, CD56 38.3%, HLA-DR 52.4%

Chromosome: A: 46, XY, t(11;19)(q23;p13.3)(6/20)

B: 46, XY(12/20)

C: A type 由来の異常細胞が2/20 にみられたが、核型が異なった。

MLL サザンのパターン: 遺伝子再構成を認めた。

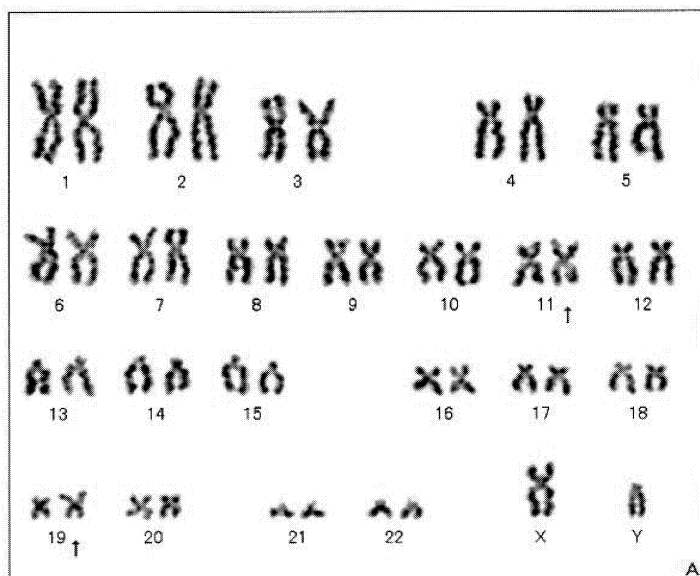


図2. 骨髄白血病細胞の染色体分析

核型: 46, XY, t(11;19)(q23;p13.3) 11q23 関連転座を示す。

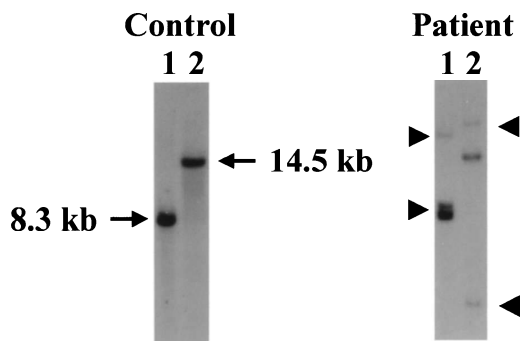


図3. 白血病細胞の MLL 遺伝子サザンプロット解析

lane 1: Bam HI 切断による解析において患者では 8.3 kb の germ line band に加えて、2本の rearrangement band が認められた。lane 2: Hind III 切断による解析において患者では 14.5 kb の germ line band に加えて 2本の rearrangement band が認められた。

→ germ line band を示す。

▶ rearrangement band を示す。

4% と順調な経過であった。9月27日より高熱が出現し、白血球数は前日の $2,000/\mu\text{l}$ より $800/\mu\text{l}$ に、血小板数は $7.3 \text{ 万}/\mu\text{l}$ から $4.5 \text{ 万}/\mu\text{l}$ に減少した。CRP は 0.40 mg/dl であったが、敗血症として抗生剤、抗真菌剤および G-CSF の投与を開始した。同日深夜に複雑型熱性けいれんをきたした

め、脳浮腫に対してグリセリンおよびデキサメタゾンの投与を行った。翌朝に意識は清明化したが高熱は持続し、CRP は 24.71 mg/dl に、FDP は $33.3 \mu\text{g/ml}$ に上昇した。白血球数は $300/\mu\text{l}$ 、血小板数は $1,200/\mu\text{l}$ に減少し、フェリチン値 707 ng/ml 、尿中 $\beta_2\text{MG}$ 値 $16,100 \mu\text{g/l}$ より敗血症に合併した HPS と診断した。DIC に対してメシル酸ガベキサート投与するとともに、バンコマイシンを追加しデキサメタゾンを継続投与した。9月30日には解熱が得られ、検査所見も漸次改善し、9月27日の静脈血培養より *Streptococcus intermedius* が検出された。10月12日の骨髄像は完全寛解であり、骨髄染色体は正常核型で、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法により 11q23 異常の消失がみられた。10月17日に東北大学病院に転院し、地固め療法を2クール施行後に、2006年1月25日に妹をドナーとして同種骨髄移植が施行され、順調に経過している。

考 察

1994年および1995年に小児血液学会会員を対象に行われた厚生省の二次性白血病に関する全国調査では62例が登録された。特に1987年にVP-16が発売された後に二次性白血病が急増し、その

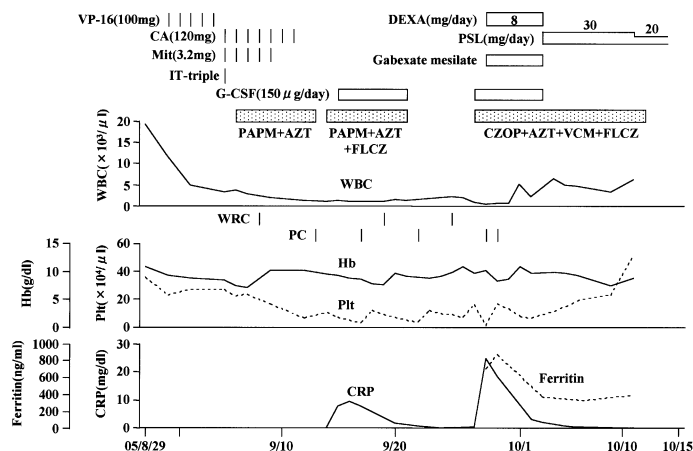


図4. 第2回入院後経過

VP-16: etoposide, CA: cytarabine, Mit: mitoxantrone, IT-triple: methotrexate, cytarabine, hydrocortisone 3者髄注, DEXA: dexamethasone, PSL: prednisolone, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, PAM: panipenem betamipron, AZT: aztreonam, FLCZ: fluconazole, CZOP: ceftazidime, VCM: vancomycin

表3. VP-16 関連二次性白血病をきたした EB ウイルス関連血球貪食症候群

報告者 (報告年)	年齢/性	潜伏期間 (月)	VP-16 累積 投与量(mg/m ²)	FAB 分類	骨髄染色体核型	MLL gene 再構成	転帰	死因
Stine et al ⁵⁾ (1997)	11 y/M	26	3,100	M4	46~49, Y, t(X;15)(p11.4;q23~24), +9, add(11)(q23), +20, +21[cp16]	n.r.	死亡	重症 GVHD
Takahashi et al ⁶⁾ (1998)	19 y/M	32	900	M4	46, XY, t(9;11)(p22;q23)	(+)	死亡	移植前 治療
Kitazawa et al ⁷⁾ (2001)	5 y/F	31	3,150	M2	normal karyotype	(-)	死亡	腫瘍死
Our case (2006)	2 y/M	14	3,900	M5a	46, XY, t(11;19)(q23;p13.3)	(+)	寛解 (移植後)	生存中

n.r.: not reported

認識とともに1993年をピークに急激な減少がみられている¹⁰⁾。一次腫瘍はALLが最も多く18例、ついでNHL13例、神経芽腫8例、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)6例の順であった。VP-16関連二次性白血病は39例報告され、染色体異常のパターンでは11q23関連転座が23例みられた¹⁰⁾。

VP-16関連二次性白血病発症の危険率は一次腫瘍の種類およびVP-16の投与法に影響される。Puiら¹¹⁾は維持療法として種々のスケジュールでVM-26ないしVP-16を投与されたALL734例中21例が二次性白血病をきたし、6年間の累積危険率は3.8%であったと報告した。また杉田ら¹²⁾は東京小児癌研究グループのT-8801プロトコルで治療したT細胞性NHLおよびKi-1リンパ腫の計38例中5例にAMLが発症し、その発症の危険率は4年で18.4%と高値であったと報告した。さらに今宿ら¹³⁾はVP-16を含んだプロトコル(HLH-94プロトコル⁸⁾59例、その他22例)で治療した81例のEBV-AHSにおける二次性白血病発症の危険率を検討した。経過観察期間の中央値は44カ月(20~88カ月)であり、二次性白血病を発症した症例は1例のみであった。この1例と造血幹細胞移植なしでの生存例53例を加えた54例で検討を行った結果、4年での二次性白血病の累積発症率は2.7%と低値であったと報告した。

VP-16の投与法に関しては、Puiら¹¹⁾および杉田ら¹²⁾ともに週1~2回の投与法は二次性白血病の危険率を上昇させると報告した。累積投与量の影響に関して、杉田ら¹²⁾はB細胞性NHLに対するB-8801プロトコルでは、VP-16の累積投与量が10,000 mg/m²とT-8801プロトコルにおける5,600 mg/m²より大量にも拘わらず、二次性白血病の発症はなく、累積投与量よりも投与法が二次性白血病の発症に関連すると報告した。

EBV-AHSの治療に用いられたVP-16により発症した二次性白血病の症例は、1997年以降3例が報告されているのみであった⁵⁻⁷⁾(表3)。本症例を含めた4例をまとめて検討すると、EBV-AHS発症年齢は2歳~19歳、男女比は3:1、EBV-AHS診断から二次性白血病発症までの潜伏期間は14カ月~32カ月であった。VP-16の累積投与量は900~3,900 mg/m²であったが、Stineら⁵⁾の症例においては累積投与量3,100 mg/m²のうち2,800 mg/m²は経口投与であった。FAB分類では2例がM4で、M2およびM5aが1例ずつであり、骨髄染色体検査では3例において、11q23部の異常が認められたが、1例は正常核型であった。MLL遺伝子再構成の検索は3例において行われ、2例は陽性、1例は陰性であった。本症例を除いた3例はいずれも死亡しているが、1例は骨髄移植後の重症GVHD、1例は骨髄移植前処置による心不全、1例は骨髄移植後の再発がそれぞれ死

因となっていた。VP-16の投与法に関してはStineら⁵⁾の報告では、VP-16 100 mg/m²を週2回で4回投与し、その後週1回で2回投与した。初期治療を終了してから3週後に再発したため、VP-16を週2回で2カ月間、週1回で2カ月間投与し治療を終了とした。Takahashiら⁶⁾の報告では、VP-16は90 mg/m²を5日間連日投与したが、10日後に再増悪がみられたため、VP-16をさらに5日間連日投与し終了とした。Kitazawaら⁷⁾はHLH-94プロトコル⁸⁾に準じ、9カ月間で総計3,150 mg投与した。著者らの症例においてもVP-16投与法はHLH-94プロトコル⁸⁾に準じた。開始時は4日ごとに5回、その後はEBV-DNA量を指標にして1週ごとに6回、2週ごとに15回投与して終了とした。特筆すべきはTakahashiら⁶⁾の症例では投与法が連日投与法であり、累積投与量も他の3例に比較し少量であったにも拘わらず、検査所見では典型的なVP-16関連二次性白血病を発症したことである。

VP-16関連二次性白血病の予後に関して、Puiら¹¹⁾は二次性白血病をきたした21例において、13例で完全寛解が得られたが、寛解を維持できているのは2例のみと予後不良を示した。またSandlerら¹⁴⁾はVP-16を含むプロトコルで治療した小児ALLにおいて17例が二次性白血病を発症したが、その治療および予後に関する報告をした。全例AMLで、11q23染色体異常は13例に認められた。16例に再寛解導入療法が施行され、13例(81%)に完全寛解が得られた。この13例中9例に加えて、再寛解導入療法なしでの1例、計10例に骨髄移植が施行された。5例はHLA完全一致同胞、1例はHLA一座不一致の親、2例はHLA完全一致の非血縁者からの同種骨髄移植であり、2例は自家骨髄移植であった。10例のうち、血縁者間ないし非血縁者間同種骨髄移植が施行された2例は移植後27カ月および36カ月完全寛解生存中であるが、二次性白血病17例の2年無病生存率は17.6%と予後不良であったとしている。

以上のごとくVP-16関連二次性白血病の予後は造血幹細胞移植を施行しても不良であるため、VP-16投与の適応、投与法および投与量に関して

の検討が必要である。1996年に恒松¹⁰⁾はVP-16の投与に関して、I. ①病期I, IIの神経芽腫、②スタンダードリスクのALL、③臓器浸潤のないLCHにはVP-16を使用しない。II. VP-16は週1~2回法でなく連日投与にする、と勧告した。

EBV-AHSの予後は1992年の生嶋ら¹⁵⁾による全国アンケート調査の結果では死亡率が43%と明らかに不良であった。しかしHLH-94プロトコル⁸⁾の導入により予後は飛躍的に改善し、4年生存率は78%となっている¹⁶⁾。従ってEBV-AHSの治療からVP-16を除外することはできないが、個々の症例においてはVP-16投与の適応基準の設定が必要となり、また全体的には間欠投与から連続投与への変更などの検討は必要かもしれない。またいつまでVP-16による維持療法を続けるべきかも不明である。EBV-DNA量がひとつの指標となると考えられるが、経時的にEBV-DNA量を測定して治療を行った報告は少なく^{17,18)}、今後の検討課題である。

結 語

1) EBV-AHSに対して投与されたVP-16により二次性白血病をきたした2歳、男児例を報告した。

2) VP-16投与開始より二次性白血病発症までの潜伏期間は14カ月、VP-16の累積投与量は3,900 mg/m²、芽球のFAB分類はM5a、芽球染色体検査での11q23関連転座、MLL遺伝子再構成陽性とVP-16関連二次性白血病に典型的な臨床所見を呈した。寛解導入療法により完全寛解が得られ、HLA一致同胞をドナーとして同種骨髄移植が施行され、順調に経過している。

3) VP-16投与により二次性白血病をきたしたEBV-AHSの症例は本例が4例目であるが、これまでの3例はいずれも死亡している。

4) VP-16関連二次性白血病の予後は不良であり、VP-16投与の適応疾患、投与法および累積投与量などの検討が必要である。またこれまでにVP-16が投与された患者においては二次性白血病の発現に注意しつつ経過観察する必要がある。

稿を終えるにあたり, EBV-DNA 定量を行っていただき, また適切な御助言を賜りました東北大学加齢医学研究所発達病態分野, 土屋 滋教授(現東北大学小児病態学分野教授)に深謝いたします。

文 献

- 1) 大川洋二: 抗腫瘍剤 VP16 による 2 次性白血病および骨髄異形成症候群. 小児科 **34**: 257-264, 1993
- 2) 中村秀男 他: 白血病診断と病態解明の進歩. 二次性白血病の分子機構. 内科 **76**: 446-449, 1995
- 3) 伊従秀章 他: 二次性白血病の特徴と対応. 小児科診療 **59**: 203-208, 1996
- 4) 菊田英明: Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. 小児内科 **28**: 1604-1607, 1996
- 5) Stine KC et al: Secondary acute myelogenous leukemia following safe exposure to etoposide. J Clin Oncol **15**: 1583-1586, 1997
- 6) Takahashi T et al: Therapy-related AML after successful chemotherapy with low dose etoposide for virus-associated hemophagocytic syndrome. Int J Hematol **68**: 333-336, 1998
- 7) Kitazawa J et al: Secondary acute myelocytic leukemia after successful chemotherapy with etoposide for Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Med Pediatr Oncol **37**: 153-154, 2001
- 8) Henter J-I et al: Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood **100**: 2367-2373, 2002
- 9) 多和昭雄 他: 急性骨髄性白血病のリスク分類に基づいた層別化治療. 日小血会誌 **18**: 200-209, 2004
- 10) 恒松由記子: 小児の治療関連二次性白血病—エトポシドは中止すべきか. 医学のあゆみ **177**: 742-743, 1996
- 11) Pui C-H et al: Acute myeloid leukemia in children treated with eipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med **325**: 1682-1687, 1991
- 12) Sugita K et al: High frequency of etoposide (VP-16)-related secondary leukemia in children with non-Hodgkin's lymphoma. Amer J Pediatr Hematol Oncol **15**: 99-104, 1993
- 13) Imashuku S et al: Risk of etoposide-related acute myeloid leukemia in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Int J Hematol **75**: 174-177, 2002
- 14) Sandler ES et al: Treatment of children with epipodophyllotoxin-induced secondary acute myeloid leukemia. Cancer **79**: 1049-1054, 1997
- 15) 生嶋 聡 他: 小児科領域における hemophagocytic syndrome に関する全国アンケート調査. 日小血会誌 **6**: 560-568, 1992
- 16) Imashuku S et al: Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Clin Oncol **19**: 2665-2673, 2001
- 17) 祖父江文字 他: Vidarabine が効果を示した治療抵抗性 Epstein-Barr ウイルス関連血球貪食症候群の 1 例. 日児誌 **105**: 33-36, 2001
- 18) 磯田賢一 他: 血清中 EBV ゲノムコピー数の経時的定量測定が治療効果の判定に有用であった Epstein-Barr ウイルス関連血球貪食症候群の 2 例. 日小血会誌 **18**: 577-582, 2004