

# 種々合併症を有し、ATRA 投与と化学療法の同時施行により 寛解を得た急性前骨髄球性白血病の 1 例

菊地 正, 遠藤 文朗, 遠藤 一靖  
古川 洋太郎

## はじめに

急性前骨髄性白血病 Acute promyelocytic leukemia (APL, M3) は、急性白血病の中でも特異な病像を示す白血病として知られている。すなわち、APL 細胞中の凝固活性物質が遊離することによる DIC を合併することが多く、それが死亡原因のほとんどを占めてきた。しかし、APL は DIC を克服すれば、寛解に持ちこむことが比較的容易な急性白血病であり、total cell kill theory に基づいた強力な多剤併用化学療法により寛解率は 40～60% である。

近年、APL の治療に関して、今までの白血病に対する治療理念を覆す理想的な治療法が確立されてきている。ビタミン A 誘導体の all trans retinoic acid (ATRA) を用いた分化誘導療法がそれであり、ATRA が幼若な白血病細胞である APL 細胞を分化誘導することによって成熟好中球に導き、結果的に寛解導入に持ち込むというものである<sup>1)</sup>。APL 細胞を破壊せずに分化誘導するので、DIC は理論上起こらないことになり、画期的といえる。

今回我々は ATRA 投与と化学療法の同時施行により寛解を得た、白血球数著増や DIC 合併などの合併症を有した急性前骨髄球性白血病の 1 例を経験したので、以下に報告する。

## 症 例

患者: 62 歳, 男性

主訴: 血尿

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1995 年 1 月 7 日、突然血尿が出現し、翌日近医の泌尿器科を受診したが異常なく、11 日当院泌尿器科を紹介された。CT など諸検査では異常を認めなかったが、同 23 日より皮下出血が出現したため同科に入院となった。この際の末梢血検査で異常前骨髄球の出現を認め、1 月 26 日急性前骨髄急性白血病の疑いで内科転科となった。

入院時現症: 身長 151 cm, 体重 59 kg, 血圧 168/80 mmHg, 脈拍 72/min, 体温 37.2°C。前胸部および両側前腕部を中心に広範な皮下出血を認めた。腹部膨満, 血尿も認められ、Performance status は 2 に相当した。

入院時検査成績 (表 1): 末梢血検査では血小板の減少と貧血, 白血球分画で骨髄芽球, 異常前骨髄球の出現を認めた。この幼若芽球は Auer body 陽性であった。生化学では  $\gamma$ -GTP, LDH の上昇に加え、高尿酸血症, 低リン血症を認めた。凝固系では FDP の著増, fibrinogen の増加, plasmin inhibitor, plasminogen の著減を呈した。CRP, 赤沈などの炎症反応は著しく亢進していた。尿検査では尿蛋白が中等度陽性で、多数の尿中赤血球, 白血球を認めた。

骨髄穿刺では有核細胞数が著増しており、そのほとんどが様々な形態の Auer body および粒状～塊状のアズール顆粒を有し異型性の強いペルオキシダーゼ陽性の前骨髄球であった。成熟好中球はほとんど認められなかった。染色体分析では 46, XY, t(15; 17), (q 22; q 11) が認められ (図 1), 遺伝子検索にて PML-RARA キメラ mRNA が証明された (図 2)。

入院後経過 (図 3): 入院時 DIC を合併していたため、直ちに DIC 対策としてメシル酸ガベキ

表 1. 入院時検査所見

WBC	32.5×10 <sup>3</sup> /μl	赤沈; 1 h	24 mm
RBC	304×10 <sup>4</sup> /μl	CRP;	15.70
Hb	10.4 g/dl		
Ht	28.9%	末梢血液像	
Plt	2.3×10 <sup>4</sup> /μl	Mbl	15%
		Pro	83%
PT	71%	Myel	0%
APTT	29.0 sec	Meta	0%
Fi bg	303 mg/dl	Band	0%
FDP	240.4 μg/mg	Seg	0%
AT III	116%	Eos	0%
PLG	68%	Bas	0%
PL	15%	Mo	0%
		Ly	0%
GOT	21 IU/ml	Auer body	(+)
GPT	15 IU/ml		
LDH	522 IU/ml	骨髓検査所見	
ALP	154 IU	有核細胞数	100.0
γ-GTP	501 IU/ml		×10 <sup>4</sup> /μl
CHE	236 IU/ml	骨髓巨核球	12.5/μl
T-BIL	0.6 mg/dl	赤芽球	0.2%
		骨髓芽球	2.8%
TP	6.6 g/dl	前骨髓球	95.4%
alb	4.1 g/dl	骨髓球	0%
BUN	16 mg/dl	後骨髓球	0%
Cr	1.0 mg/dl	桿状核球	0%
		分節核球	0.2%
FBS	137 mg/dl	好塩基球	0%
Na	142 mEq/l	リンパ球	1.0%
K	3.9 mEq/l	探求	0%
Cl	108 mEq/l	網内系細胞	0%
Ca	8.7 mg/dl	形質細胞	0.4%
IP	2.3 mg/dl	Auer body	(+)
検尿; 糖	(-)	染色体分析	
蛋白	(-)		
ウロビリノーゲン (±)		46, XY, t(15; 17)	(q22; q11)
沈渣		遺伝子分析	
赤血球 > 100/F		PML-RARαキメラ遺伝子	(+)
白血球 > 100/F			
上皮細胞 1-4/F			

サート, ダルテパリンナトリウムの投与を開始し, また感染症対策として抗生剤の投与を開始した。この時点で ATRA はまだ発売されていなかったため, 浜松医大・大野教授より供与を受け, 入院翌日より 60 mg/day の投与を開始した。さらに同日より厚生省ガン研究共同プロトコールに従って, 末梢血白血病細胞が 32,500/μl と著増していたためダウノルビシン, BH-AC, プレドニゾロンの多剤併用療法を ATRA 投与と同時に開始した。治療後, 白血球数は速やかに減少したが, 第 5 病日には息切れ, 全身浮腫などの高度な心不全症状が増強し, 急激な CTR 拡大を認めた。これに対してジゴキシン, ループ利尿剤によって症状の改善を認めた。その後, 鼻出血, 下血, 血尿などが出現したが, 第 7 病日以降になると DIC は速やかに改善傾向を示した。しかし第 12 病日頃より白血球増加と共に高熱が出現し, その翌日より乏尿となり, 血清 Cr の上昇傾向を認めた。これに対して, 抗生剤をはじめとして腎毒性のある薬剤を全て中止せざるを得ず, そのため一時, 全身管理が極めて困難であった。原因としては retinoic acid syndrome が考えられた。しかし, その後全身状態は改善傾向へと向かい, 第 30 病日頃には腎機能がほぼ正常化するとともに解熱し, 以後全身状態も急速に改善した。

1 週毎に経過を追った骨髓像では, 治療開始後 1 週では形態的に明確な変化を認めなかったが, 2 週目以降は白血病細胞は減少し, 形態的に正常に近いと思われる, より分化した骨髓球系細胞が増加し始めた。なお, この中には明らかに Auer body を持つ好中球も認められた。白血病細胞は次第に減少して, 第 50 病日頃には骨髓像において寛解に達したと判定された。

その後順調に地固め療法, 維持療法を継続し, 9 月 28 日に退院した。以後外来治療を続け, 完全寛解を維持している。

## 考 察

ビタミン A 誘導体である all trans retinoic acid (ATRA) を用いて急性前骨髓球性白血病 (APL) を寛解にもちこむ分化誘導療法は, 中国・

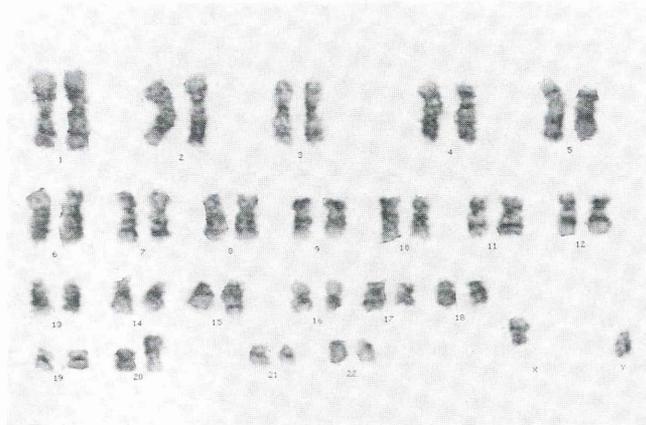


図1. 染色体分析

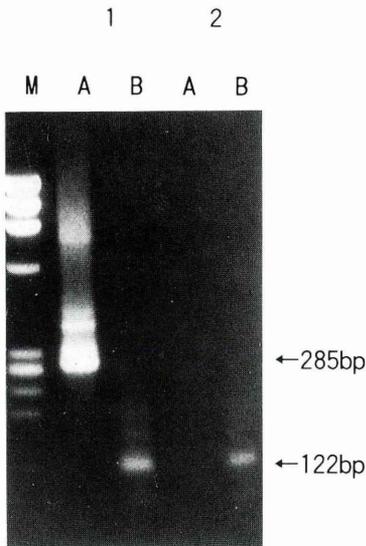


図2. PML-RARA mRNA (RT-PCR) 増幅バンドサイズ  
 ( A: PML/RARA mRNA 285 or 356 or 759 bp  
 B: RARA mRNA 122 bp  
 M: Size Marker ( $\phi \times 174$ /Hae III)  
 1: 患者 Sample  
 2: negative control

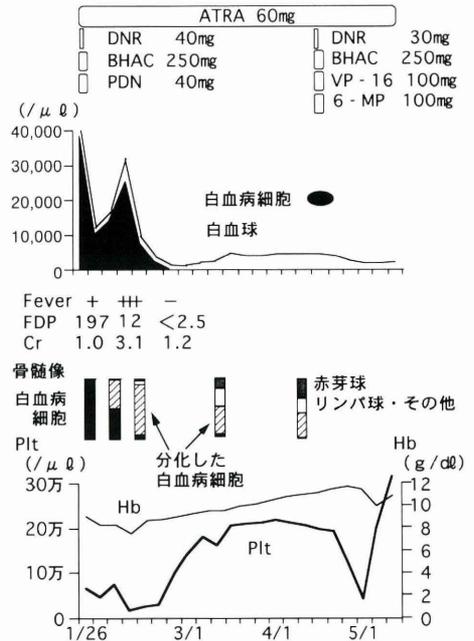


図3. 臨床経過

上海医科大学の Wang らによって 96% の完全寛解という驚異的な効果をもって 1988 年に初めて報告された<sup>2)</sup>。

それまで白血病由来細胞株の多くが, in vitro でビタミン A, D, phorbol esters, dimethyl sil-

foxide, G-CSF, エリスロポエチンなどや微量の抗癌剤で成熟細胞へと分化する現象は 1980 年台初頭より知られており, 分化誘導療法によるがん治療の可能性が期待されたが, 種々のがんでの有効性は散発的に報告されたに過ぎず, 所謂分化誘導療法は基礎的レベルのものであり, 臨床応用は不可能に終わるのかと悲観視されていた。そこでビタミン A 剤の 1 種を用いて, 抗癌剤とは異なる

機序、つまり分化誘導により急性白血病を治療できることは、それまで抗癌剤のみで治療にあっていた臨床医にとっては画期的な情報であった。その後、世界各国において ATRA による APL の分化誘導療法が試みられ、64~88% の寛解率というすばらしい治療成績が得られることが確認されている<sup>3)</sup>。本症例においても治療に伴って、異型前骨髄球が Auer body を有したまま成熟好中球に分化していく様子が確認されており、抗癌剤による既存の total cell kill theory とは異なった機序であることが示唆されている。

APL では特徴的な染色体転座 t(15;17) が 80% 以上に認められ、逆にこの転座は APL 以外では認められない<sup>4)</sup>。ATRA の作用機序としては、この 15 番染色体上にある PML 遺伝子と、17 番染色体上にある RARA 遺伝子が相互転座によってキメラ遺伝子を形成するために PML 遺伝子のもつ核内転写因子機能が阻止され、これによって細胞の分化が抑制され、増殖のみ (dominant negative) に作用するということが推定されている<sup>5)</sup>。

しかし ATRA 単独では APL を長期の完全治療にもちこむことは不可能である。初回治療例に対して ATRA 単独で治療しても、そのほとんどは再発し、さらにその再発例では ATRA が無効となる<sup>6)</sup>。ATRA を用いた APL 治療の歴史的変遷は、この欠点を補う目的で発展してきた。その最新の治療法が、本症例で行われた化学療法 (抗癌剤) の併用である。

また ATRA 使用中の副作用として、retinoic acid syndrome がある。これは ATRA 投与による hyperleukocytosis に伴って、呼吸困難、胸水、発熱などを認める症候群である。この原因としては、増加した白血球内からサイトカインが放出され、肺内微小循環における血管透過性亢進が起こることにより上述の症状が出現すると考えられている<sup>2)</sup>。最近の APL 治療の進歩において重要なことは、この hyperleukocytosis を未然に防ぐために、本症例で施行したように ATRA 治療開始と同時に化学療法を併用して腫瘍細胞量を減少させる点である<sup>7)</sup>。

ATRA による分化誘導療法では前述のように

理論上 DIC は起こり得ないが、これに関して問題がある。ATRA は経口薬なので、治療開始してもすぐには有効血中濃度に達しないのである<sup>6)</sup>。したがって、その間、DIC 予防の補助療法を行う必要がある。また、治療開始前に既に DIC を発症している場合、補助療法なしの ATRA 単独投与によって DIC が改善することが確認されているが<sup>8)</sup>、この場合も前述の理由 (ATRA が有効血中濃度に達するまでに時間がかかる) で補助療法を行う必要があると考えられている。いずれにしても致命的な DIC 予防・対策として抗凝固療法などの補助療法が必要である。本症例においても、治療開始時既に DIC を発症しており (DIC 診断 score は 8 点)、ATRA 治療以前にこれによる脳内出血が非常に懸念されたが、さいわい補助療法が奏功した。

## おわりに

ATRA 投与と化学療法の同時施行により寛解を得た、種々の合併症を有する急性前骨髄球性白血病の 1 例を報告した。

## 文 献

- 1) 東条有伸: 薬物療法 ATRA による急性前骨髄球性白血病の分化誘導療法. *Medicina* **30**, 658-660, 1993.
- 2) 直江知樹 他: レチノイン酸による急性前骨髄球性白血病の治療. *医学のあゆみ* **170**, 879-883, 1995.
- 3) 川合陽子: 急性前骨髄球性白血病の ATRA 療法と DIC. *臨床検査* **37**, 1242-1244, 1993.
- 4) 壇 和夫: 急性前骨髄球性白血病. *治療* **75**, 161-168, 1993.
- 5) 直江知樹: 急性前骨髄球性白血病の分子異常—分化阻止とレチノイン酸による誘導—. *BIO-THERAPY* **7**, 1664-1670, 1993.
- 6) 福谷 久: レチノイン酸による急性前骨髄球性白血病の分化誘導療法. *カレントセラピー* **12**, 1287-1291, 1994.
- 7) 大野竜三: 分化誘導療法による癌の治療. *臨床成人病* **24**, 1071-1074, 1994.
- 8) 山田 治 他: 急性前骨髄球性白血病に対するトレチノイン (Ro01-5488) の分化誘導療法. *癌と化学療法* **21**, 1981-1989, 1994.