

## ●症 例

## ペメトレキシドの長期投与中に発症し二次癌が疑われた急性骨髄性白血病の1例

田中 知宏<sup>a</sup> 野寄幸一郎<sup>b</sup> 眞水 飛翔<sup>a</sup>  
太田 毅<sup>a</sup> 古川 俊貴<sup>a</sup> 石田 卓士<sup>a</sup>

要旨：症例は77歳，男性。左下葉肺腺癌 Stage IVB期の初回化学療法施行後に再発に対して，ペメトレキシド単剤で2次化学療法を開始した。その後部分奏効を維持していたが，65コース終了後に汎血球減少を認めた。連日G-CSF製剤を投与し輸血を施行したが骨髄抑制が遷延したため，血液疾患を疑った。骨髄穿刺の施行により急性骨髄性白血病と診断したが，二次性白血病に特徴的な11番染色体の相互転座を伴っていた。イダルビシン+シタラピンで治療され寛解を得たが再発し，患者は発症13ヶ月後に死亡した。

キーワード：ペメトレキシド，二次性白血病，二次癌

Pemetrexed, Secondary leukemia, Secondary cancer

## 緒 言

進行期非小細胞肺癌に対して2次治療以降では殺細胞性抗癌剤の単剤治療が，初回導入治療後には維持療法が広く行われている。しかし治療終了の時期に関する指針はなく，多くは増悪または有害事象が許容困難となるまで継続されている。化学療法の長期投与は二次癌を含む晩期有害事象のリスクを高めるが，単剤治療あるいは維持療法継続中の二次性白血病発症の報告例は見あたらない。今回我々は，ペメトレキシドの長期投与中に発症し二次癌が疑われた急性骨髄性白血病の症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：77歳，男性。

主訴：全身倦怠感，呼吸困難，皮下の紫斑。

既往歴：脳梗塞，糖尿病，脂質異常症。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：喫煙10本/日（20～70歳）。機会飲酒。

現病歴：X年5月に当科で左下葉肺腺癌[臨床病期IVb期 T4N3M1c LYM (LYM：多発腹部リンパ節転移)，EGFR遺伝子変異陰性，ALK遺伝子転座陰性]と診断さ

れた(図1)。ECOG-Performance Statusは1であった。初回化学療法カルボプラチン(carboplatin: CBDCA) + ゲムシタビン(gemcitabine: GEM)4コース施行後，部分奏効(partial response: PR)(縮小率32%)を得たが，その後原発巣増大で再発した。X+1年3月にペメトレキシド(pemetrexed: PEM)による単剤治療(500 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks)を開始した結果，奏効し12コース後の腫瘍の縮小率は79%であった。その後約5年間RECIST-Progressive Diseaseに至らずPRを維持したため，PEMは計65コース施行した(総投与量32.5 g/m<sup>2</sup>)。経過中にGrade 3以上の血液毒性は認めなかった。X+6年2月初旬より全身倦怠感，呼吸困難，皮下の紫斑を自覚し，2月22日に当科を受診した。

入院時現症：身長154 cm，体重57.2 kg，血圧124/63 mmHg，脈拍87/min，体温37.0℃，経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)99%(室内気)，眼瞼結膜に貧血あり，心音は整，呼吸音はラ音聴取せず，四肢に紫斑を認める。表在リンパ節は触知せず。

受診時血液検査所見(表1)：血算にて白血球数1,700/μl(好中球数639/μl)，Hb 8.1 g/dl，血小板数5.3万/μlと骨髄3系統の減少を認めた。CRPは軽度上昇していたが，明らかな感染徴候を認めなかった。

経過：PEMを中止のうえ，無熱性の好中球減少症であったが顆粒球コロニー形成刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF)製剤を投与した。骨髄抑制の遷延のため第8，9病日にG-CSF製剤を投与し，さらに第15病日より9日間G-CSF製剤を投与したが回復しなかった。第22，23病日には濃厚赤血球2単位を，第23，24病日に濃厚血小板15単位を輸血した(図2)。血

連絡先：田中 知宏

〒943-0192 新潟県上越市新南町205

<sup>a</sup>新潟県立中央病院内科

<sup>b</sup>新潟県立がんセンター新潟病院内科

(E-mail: tana633@live.jp)

(Received 19 Apr 2017/Accepted 4 Jul 2017)



図1 初診時胸部CT. 左下葉S<sup>8-10</sup>に長径30mm大の不整な腫瘤影を認めた. 左肺全体に癌性リンパ管症の所見を認めた.

表1 初診時検査所見

Hematology		LDH	181 U/L
WBC	1,700/ $\mu$ l	BUN	23.9 mg/dl
Seg	44%	Cr	1.41 mg/dl
Lym	54%	UA	3.1 mg/dl
Eos	0%	$\gamma$ -GTP	20 IU/L
Bas	1%	T.Bil	0.5 mg/dl
Mon	1%	Na	140 mEq/L
RBC	$237 \times 10^4$ / $\mu$ l	K	4.1 mEq/L
Hb	8.1 g/dl	Cl	107 mEq/L
Ht	24.5%	Ca	8.8 mg/dl
Plt	$5.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	253 IU/L
Biochemistry		Serology	
TP	6.9 g/dl	CRP	2.9 mg/dl
Alb	2.9 g/dl		
AST	17 U/L		
ALT	17 U/L		

液疾患の続発を疑い第23病日に施行した骨髄検査の結果、白血病細胞を全視野の95%に認めた(図3)。免疫組織化学的に白血病細胞は顆粒球系のマーカーであるペルオキシダーゼに陽性を示した。また骨髄細胞染色体検査では二次性白血病に特徴的なt(11;19)(q23;p13.1)を認めたため<sup>1)2)</sup>(図4)、二次性急性骨髄性白血病を疑った。第31病日よりダウノルビシン(daunorubicin) + シタラビン(cytarabine)で治療され寛解を得た。肺癌は無増悪生存を継続したが、白血病は再発し発症13ヶ月後に患者は死亡した。

## 考 察

二次性白血病は急性骨髄性白血病全体の10~30%を占め、高齢化や悪性腫瘍の予後改善に伴い増加傾向とされる<sup>1)</sup>。二次性白血病の一次腫瘍については悪性リンパ腫などの血液腫瘍が多く、固形癌では乳癌や卵巣癌で報

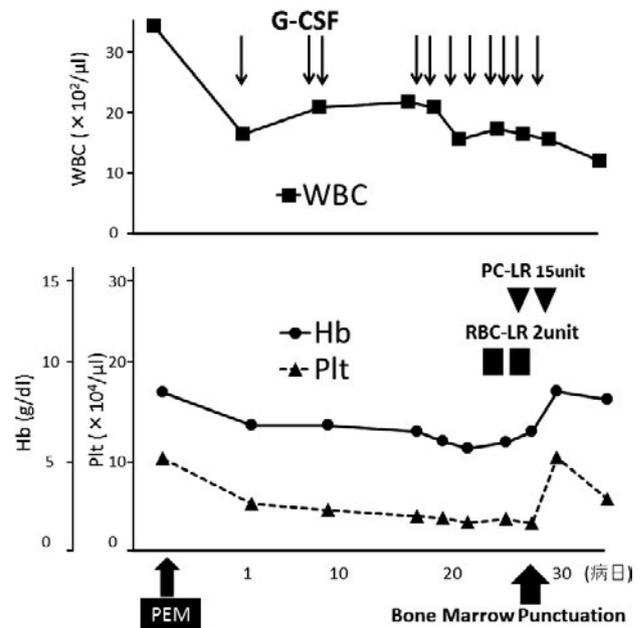


図2 臨床経過. WBC : white blood cell, Hb : hemoglobin, Plt : platelet, G-CSF : granulocyte-colony stimulating factor, PC-LR : platelet concentrate-leukocyte reduced, RBC-LR : red blood cell-leukocyte reduced, PEM : pemetrexed.

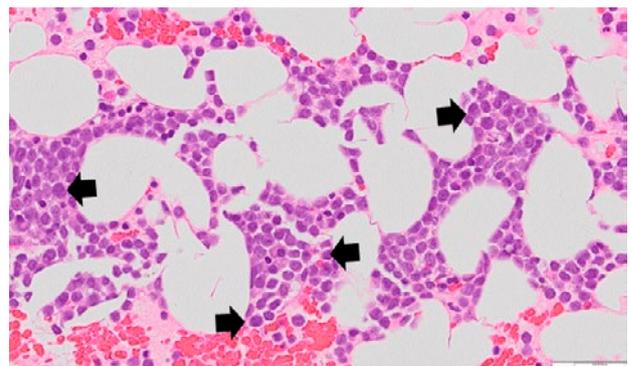


図3 骨髄所見. 幼弱な芽球細胞を95%に認めた(矢印)(hematoxylin-eosin染色)。

告例があるが、肺癌での続発例は2.9% (9/306例)とまれである<sup>2)</sup>。さらに肺癌に対する単剤化学療法や維持療法継続中の白血病の発症例は論文検索(医学中央雑誌およびPubMed)を2017年3月に行った時点で見あたらなかった。

本症例で投与されたPEMは複数の酵素を阻害する葉酸代謝拮抗薬である。主な副作用は倦怠感(34.0%)、嘔気(30.9%)、嘔吐(16.2%)であり、Grade 3以上の骨髄抑制は好中球減少で5.3%、貧血は4.2%、血小板減少は1.9%<sup>3)</sup>と頻度は高くない。しかしマウスの骨髄を用いた小核試験で、PEM投与により多染色赤芽球の増加を

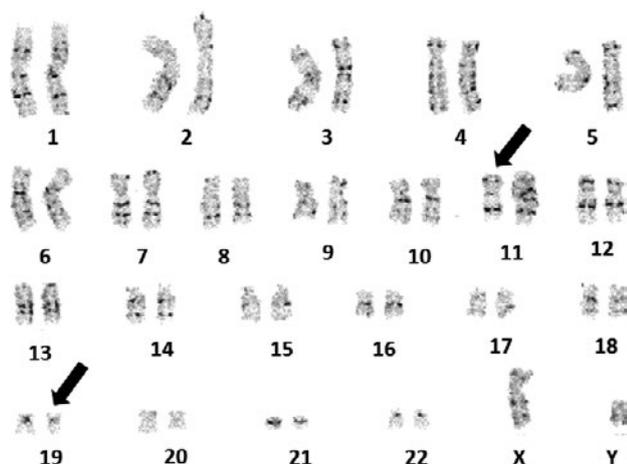


図4 染色体分析. 11番と19番染色体の相互転座を認めた [t(11;19)(q23;p13.1)].

認めている<sup>4)</sup>. またヒトリンパ球を *in vitro* で PEM に曝露した結果, 染色体異常の形成が確認されており<sup>5)</sup>, 前臨床試験では PEM の遺伝毒性が示唆されている.

一般に二次性白血病の誘因としてアルキル化剤やトポイソメラーゼII阻害薬が知られている. 前者が誘因となる場合では5番, 7番染色体の欠失および複雑型の染色体異常がみられ, 後者では11q23や21q22が確認されることが多い<sup>1)2)</sup>. 本症例では後者と同様の11q23を含む相互転座を認めた.

PEMと同じ代謝拮抗薬であるフルオロピリミジン (fluoropyrimidine) では, 単独投与後の白血病発症の報告がある<sup>6)7)8)</sup>. 島野ら<sup>6)</sup>はテガフル (tegafur: TF), 5-フルオロウラシル (5-FU), UFT<sup>®</sup> などのみの治療後に発症した, 白血病の3例を報告している. また上村ら<sup>7)</sup>はテガフル・ギメラシル・オテラシル (tegafur-gimeracil-oteracil: S-1) を2年間投与した後に発症した慢性骨髄性白血病を, Tsuzukiら<sup>8)</sup>はドキシフルリジン (doxifluridine) の6年間の投与中に発症した慢性骨髄性白血病の報告を行っている. 代謝拮抗薬による白血病発症の機序は nucleotide 合成酵素阻害作用による DNA 合成障害であると推察されている<sup>6)</sup>.

二次性白血病の発症リスクは抗癌剤の投与量依存性と考えられており, エトポシド (etoposide) では総投与量が  $2 \text{ g/m}^2$  を超えると白血病発症リスクが上昇するという報告がある<sup>9)</sup>. 本症例では PEM の総投与量は  $32.5 \text{ g/m}^2$  と比較的多かった.

本症例は PEM の長期継続中に発症したこと, 特徴的な染色体異常を有すること, 基礎研究での遺伝毒性の報告から, PEM による二次性白血病を疑った.

なお本症例は4コースのCBDCA投与歴があり白血病の誘因として鑑別を要する. プラチナ製剤併用化学療法

後に発症した白血病は報告されているが<sup>10)11)</sup>, CBDCA投与開始からの潜伏期間は2~3年以内が多く, 本症例の5年と比較するとやや短い.

また本症例の画像フォローは6年に及ぶため医療用被曝の検討も必要となる. 1回の胸部CT撮像による赤色骨髄の被曝量は  $7.5 \text{ mSv}$ <sup>12)</sup>程度であり, 本症例での胸腹部CTの撮像は計30回のため被曝総量は  $225 \text{ mSv}$  以上となる. ただし原爆被曝者を対象とした疫学研究では放射線被曝と白血病発症の因果関係は明らかではない<sup>13)</sup>.

二次性白血病では発症までの潜伏期間は平均5.7年である<sup>14)</sup>. 本症例の潜伏期間も5年弱と従来の報告例の範囲内であった. 治療はアンスラサイクリン (anthracycline) + Ara-Cや低用量 Ara-C, トレチノイン (tretinoin: ATRA) による<sup>15)</sup>. しかし *de novo* の白血病と比較して治療抵抗性であり, 平均生存期間も数ヶ月と予後不良である<sup>2)</sup>. 本症例も寛解導入には成功したが予後不良であった.

化学療法の発展は生存期間の延長をもたらしたが, 今後は長期生存率の上昇に伴う晩期障害も問題になると予想される. 化学療法が長期に及ぶ場合は二次性白血病など二次癌の出現に留意する必要がある.

本論文の要旨は, 第78回日本呼吸器学会北陸地方会 (2016年11月, 福井) にて報告した.

謝辞: 本症例に対し, 新潟県立中央病院血液内科の飯酒盃訓充先生, 同病理診断科の酒井 剛先生にご協力をいただきました. 誌上にて深謝いたします.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし.

## 引用文献

- 1) Leone G, et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999; 84: 937-45.
- 2) Smith SM, et al. Clinical-cytogenetic in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood* 2003; 102: 43-52.
- 3) Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
- 4) アリムタ注射用 500 mg に関する資料 非臨床試験概要 (3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA), 医薬品医療機器ホームページ. <http://www.pmda.go.jp/>
- 5) İstifi ES, et al. Genotoxicity of pemetrexed in human peripheral blood lymphocytes. *Cytotechnology*

- 2013; 65: 621-8.
- 6) 島野俊一, 他. 悪性腫瘍治療後に発症した急性骨髄性白血病と骨髄異形成症候群の検討. 癌の臨 1994; 40: 175-9.
  - 7) 上村由樹, 他. TS-1 による胃癌術後化学療法後に発症した二次性慢性骨髄性白血病. 臨血 2010; 51: 559-63.
  - 8) Tsuzuki M, et al. Chronic myeloid leukemia following chemotherapy with 5'-deoxy-5-fluorouridine for gastric cancer. Intern Med 2008; 47: 1739-41.
  - 9) Kollmannsberger C, et al. Secondary leukemia following high cumulative dose of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol 1998; 16: 3386-91.
  - 10) Kim KB, et al. 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: 401-6.
  - 11) Faller BA, et al. 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: 438-40.
  - 12) 西澤かな枝, 他. CT 検査における被曝者の被曝線量. 日本医放会誌 1995; 55: 763-8.
  - 13) Preston DL, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. Radiat Res 1994; 137 (2 Suppl): S68-97.
  - 14) Fianchi L, et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. Am J Hematol 2015; 90: E80-5.
  - 15) Godley LA, et al. Therapy-related myeloid leukemia. Semin Oncol 2008; 35: 418-29.

#### Abstract

### Acute myeloid leukemia following long-term chemotherapy with pemetrexed for non-small cell lung carcinoma

Tomohiro Tanaka<sup>a</sup>, Koichiro Nozaki<sup>b</sup>, Hikaru Mamizu<sup>a</sup>, Takeshi Ohta<sup>a</sup>, Toshiki Furukawa<sup>a</sup> and Takashi Ishida<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Hospital

<sup>b</sup>Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Hospital

We report a case of a 77-year-old male who presented with a metastatic pulmonary adenocarcinoma. The patient was administered a carboplatin and gemcitabine regimen. After a year, a loco-regional relapse was revealed. Treatment with pemetrexed was used and achieved partial response. After 65 cycles of chemotherapy, the patient underwent complaints of general fatigue. A laboratory test revealed pancytopenia. Though we treated it with G-CSF many times, the pancytopenia made no improvement. Bone marrow aspiration biopsy confirmed a diagnosis of acute myeloid leukemia. The cytogenetic study revealed 11q23. Here we reported a case of acute myeloid leukemia after long-term treatment by pemetrexed.