

# 子宮平滑筋肉腫の術後転移再発に対する化学療法および緩和的放射線療法後に治療関連慢性骨髄性白血病を発症した一例

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | <p>言語: ja</p> <p>出版者: 静岡産科婦人科学会</p> <p>公開日: 2020-03-24</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En):</p> <p>作成者: 小田, 智昭, 榎並, 輝和, 柏木, 唯衣, 土井, 貴之, 伊藤, 敏谷, 竹原, 啓, 松本, 雅子, 井出, 瑠衣, 松木, 翔太郎, 山田, 智子, 井上, 結貴, 加藤, 貴史, 菊池, 卓, 川合, 健太, 矢田, 大輔, 榛葉, 頼子, 小田, 彩子, 内田, 季之, 小宮山, 明, 杉野, 隆</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p> |
| URL   | <p><a href="http://hdl.handle.net/10271/00003685">http://hdl.handle.net/10271/00003685</a></p>                                                                                                                                                                                                       |

## 子宮平滑筋肉腫の術後転移再発に対する化学療法および

### 緩和的放射線療法後に治療関連慢性骨髄性白血病を発症した一例

## Therapy-related chronic myelogenous leukemia after chemotherapy and palliative radiotherapy for postoperative metastatic leiomyosarcoma: A case report

<sup>1</sup> 浜松医科大学産婦人科学講座

<sup>2</sup> 富士宮市立病院産婦人科

<sup>3</sup> 静岡県立がんセンター血液・幹細胞移植科

<sup>4</sup> 富士市立中央病院産婦人科

<sup>5</sup> 富士宮市立病院病理診断科

<sup>6</sup> 静岡県立がんセンター病理診断科

小田智昭 <sup>1,2</sup>、榎並輝和 <sup>3</sup>、柏木唯衣 <sup>2</sup>、土井貴之 <sup>2</sup>、伊藤敏谷 <sup>1,2</sup>、竹原啓 <sup>2</sup>、松本雅子 <sup>1</sup>、井出瑠衣 <sup>1,2</sup>、  
松木翔太郎 <sup>2</sup>、山田智子 <sup>2</sup>、井上結貴 <sup>2</sup>、加藤貴史 <sup>2</sup>、菊池卓 <sup>2</sup>、川合健太 <sup>1,2</sup>、矢田大輔 <sup>2,4</sup>、榛葉頼子 <sup>4</sup>、  
小田彩子 <sup>4</sup>、内田季之 <sup>1,2</sup>、小宮山明 <sup>5</sup>、杉野隆 <sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Fujinomiya City Hospital

<sup>3</sup>Division of Stem Cell Transplantation, Shizuoka Cancer Center

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Fuji City General Hospital

<sup>5</sup>Division of Pathology, Fujinomiya City Hospital

<sup>6</sup>Division of Pathology, Shizuoka Cancer Center

Tomoaki ODA<sup>1,2</sup>, Terukazu ENAMI<sup>3</sup>, Yui KASHIWAGI<sup>2</sup>, Takayuki DOI<sup>2</sup>, Toshiya ITOH<sup>1,2</sup>,  
Kei TAKEHARA<sup>2</sup>, Masako MATSUMOTO<sup>1</sup>, Rui IDE<sup>1,2</sup>, Shotaro MATSUKI<sup>2</sup>, Tomoko YAMADA<sup>2</sup>,  
Yuki INOUE<sup>2</sup>, Takashi KATOH<sup>2</sup>, Suguru KIKUCHI<sup>2</sup>, Kenta KAWAI<sup>1,2</sup>, Daisuke YATA<sup>2,4</sup>,  
Yoriko SHINBA<sup>4</sup>, Ayako ODA-KISHIMOTO<sup>4</sup>, Toshiyuki UCHIDA<sup>1,2</sup>, Akira KOMIYAMA<sup>5</sup>,  
Takashi SUGINO<sup>6</sup>

キーワード : therapy-related leukemia, chronic myelogenous leukemia, leiomyosarcoma、  
chemotherapy, radiotherapy

#### 〈概要〉

悪性腫瘍治療後に白血病を発症することがあり、治療関連白血病と呼ばれている。再発子宮平滑筋肉腫に対して放射線療法・化学療法施行後に治療関連慢性骨髄性白血病を発症した 1 例を経験した。

症例は 45 歳女性。径 15 cm の子宮腫瘍のため、子宮を全摘した。手術 1 年後に溶骨型腰椎腫瘍と左鎖骨上リンパ節腫大を認め、生検の結果、子宮平滑筋肉腫の再発と診断され、腰椎病変に対する放射線照射と化学療法を施行した。化学療法終了 8 か月後より白血球数が増加し

始め、1 年後には 71000 / $\mu$ L にまで上昇した。精査の結果、慢性骨髄性白血病(慢性期)と診断した。Nilotinib が奏効し、再発無く経過している。悪性腫瘍に対して化学療法、放射線療法を行った後は、原病フォローだけではなく、二次発がんとして治療関連白血病の可能性も念頭に置いて定期的な血液検査を行うことが重要である。

#### <Abstract>

Chemotherapy or radiation therapy for malignant tumors can induce leukemia, known as therapy-related leukemia. We report a case of therapy-related chronic myelogenous leukemia that developed after palliative radiotherapy and chemotherapy for recurrent metastatic uterine leiomyosarcoma. The patient, a 45-year-old Japanese woman was referred to our institution for a 15-cm uterine mass. We performed total hysterectomy. One year after the operation, we found an osteolytic tumor in the lumbar vertebra and left supraclavicular lymphadenopathy. Based on further pathological evaluation of the bone tumor, the uterine leiomyosarcoma had recurred and metastasized to the lumbar vertebra and left supraclavicular lymph node. After palliative radiation to the lumbar spine following posterior lumbar spinal fusion, she was administered adriamycin, gemcitabine with docetaxel, and ifosfamide, resulting in partial remission. One years later, her white blood cell count were increased to 71000 / $\mu$ L. Bone marrow pathology demonstrated an

increase in neutrophils at all stages of maturation and chromosomal examination led to the diagnosis of chronic-phase chronic myelogenous leukemia. She was treated using nilotinib, a tyrosine kinase inhibitor, and achieved the optimal course without recurrence. However, the primary uterine leiomyosarcoma was poorly controlled, with metastases in the brain, left femur, and left foot bone. During follow-up after chemotherapy and radiation therapy for malignant tumors, it is important to regularly measure the complete blood count and biochemical markers keeping in mind not only recurrence of the primary tumor, but also the development of secondary malignancy such as treatment-related leukemia.

## 〈緒言〉

悪性腫瘍に対する化学療法や放射線治療により発症する二次がんには肺がんや乳がんの他に、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病があり、それぞれ治療関連骨髄異形成症候群(therapy-related myelodysplastic syndrome, t-MDS)、治療関連急性骨髄性白血病(therapy-related acute myeloid leukemia, t-AML)と呼ばれている。これらは、2008 年に発表された WHO 分類<sup>1)</sup>では、治療関連骨髄性腫瘍(therapy-related myeloid neoplasms, t-MN)という一つの疾患単位としてほかの造血器腫瘍とは区別して扱われている。t-MN は全 AML や MDS の 10～20%を占めている<sup>2)</sup>。

t-MDS や t-AML についてはアルキル化薬<sup>3)</sup>やトポイソメラーゼ II 阻害薬<sup>4)</sup>の関連がいわれるなど、多くの報告や研究が知られている<sup>5-7)</sup>。しかし、治療関連慢性骨髄性白血病(Therapy-related chronic myelogenous leukemia, t-CML)を発症した報告は少ない<sup>8)</sup>。今回我々は腰椎および左鎖骨上リンパ節転移をきたした子宮平滑筋肉腫に対して放射線・化学療法施行後の経過観察中に発症した t-CML の一例を経験した。t-CML にも、de novo CML と同様に BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor が有効である。

## 〈症例〉

45 歳、3 妊 2 産(経膈分娩)、既往歴はない。家族歴は悪性腫瘍、心疾患を含め特記すべきことはない。過多月経を主訴に前医を受診した際、子宮腫瘍を指摘され、当院に紹介された。初診時下腹部に新生児頭大の圧痛のない腫瘤を触れた。子宮頸部細胞診 negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM)、

子宮内膜細胞診 Class I、血液検査で白血球数(white blood cell count, WBC) 5300 / $\mu$ L、ヘモグロビン濃度 13.3 g/dL、LDH 292 U/mL、CA125 15.9 U/mL、Magnetic resonance imaging (MRI)検査では、腫瘍は 15 cm 大で T2 強調像(T2 weighed image, T2WI)で不均一な高信号を示し、腫瘍内に T1 強調像(T1 weighed image, T1WI)および T2WI で high intensity area を有する部分を認め(図 1)、腫瘍内出血が示唆された。腫瘍の周囲臓器への浸潤や骨盤内リンパ節腫大は認めなかった。変性子宮筋腫または子宮平滑筋肉腫が疑われた。

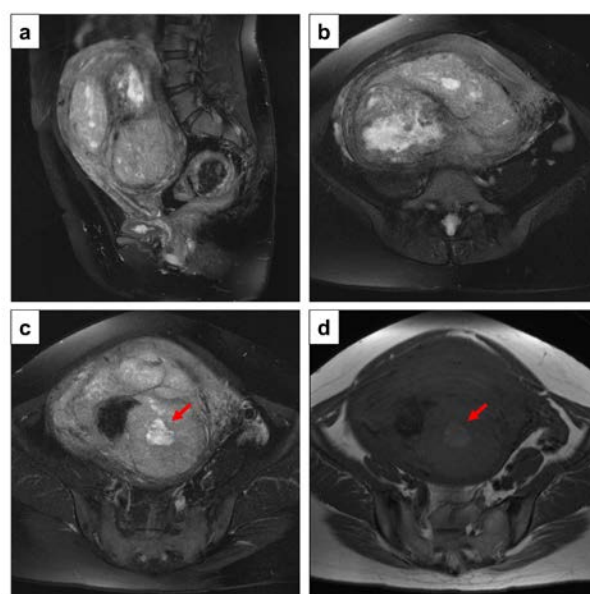


図 1 初診時 MRI

a T2 強調像矢状断

b T2 強調像水平断

c T2 強調像、腫瘍内に高信号域 (矢印)

d T1 強調像、腫瘍内に高信号域 (矢印)

以上より子宮全摘術および両側付属器摘出術を提示したが、本人の卵巣機能温存希望が強く、想定される腫瘍組織とその予後に関する十分な説明をしたうえで、腹式単純子宮全摘術と左付

属器摘出術を行った。開腹所見では少量の腹水があり、子宮腫瘍は表面平滑で腹腔内に明らかな播種病変や腫大したリンパ節を認めなかった。腹水細胞診は Class I、摘出検体は左付属器込みで 2250 g であった。病理組織は、腫瘍細胞の核分裂像は、多いところでも 5 個/10 high-power field (HPF)を超えず、当初腫瘍細胞の壊死所見は明らかではないため、bizarre leiomyoma と診断した。しかし、術前の画像所見、LDH の上昇から悪性の可能性も考慮し、外来での経過観察を続けた。

術後 1 年 3 か月後に強い腰痛を訴えた。Computed tomography (CT) (図 2A)において、腰椎 L2 に 4 cm、L4 に 8 mm の溶骨型腫瘍と 3.5 cm の左鎖骨上リンパ節腫大を、 $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) -positron emission tomography (PET)で同部に集積を、脊椎 MRI(図 2B)では L2 および L4 に溶骨型腰椎腫瘍をそれぞれ認めた。

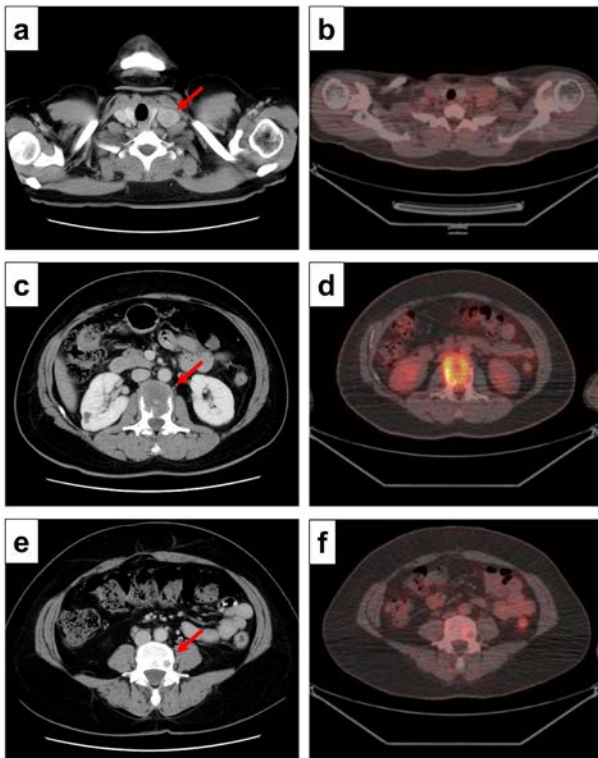


図 2A 子宮平滑筋肉腫再発時の CT (a、c、e) および PET-CT (b、d、f)

a、b 左鎖骨上リンパ節腫大 (矢印)

c、d 腰椎 L2 腫瘍 (矢印)

e、f 腰椎 L4 腫瘍 (矢印)

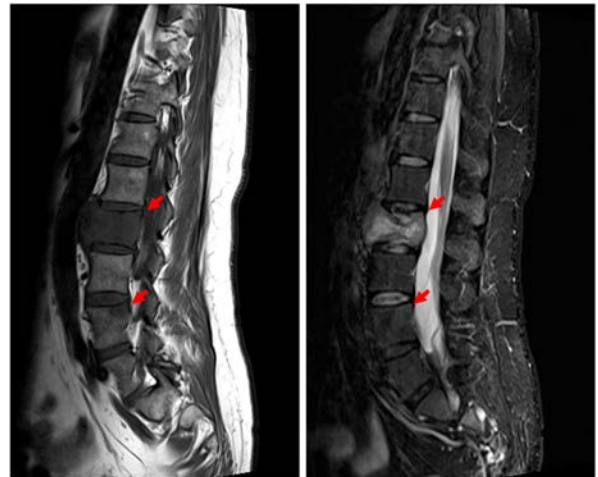


図 2B 子宮平滑筋肉腫再発時の脊椎 MRI

左 T1WI、右 T2WI

腰椎 L2 および L4 に溶骨型腫瘍を認める(矢印)。

腰背部痛が急速に悪化し、歩行困難となった。腰椎腫瘍の精査のため L2 腰椎の骨生検を行った。病理組織所見(図 3)は核腫大、大小不同がみられる異型紡錘形細胞が周囲組織へ浸潤性に増殖していた。腫瘍細胞は  $\alpha$ -SMA、Desmin、HHF35、Caldesmon、HHF35 陽性、CD34、S-100 陰性であり、平滑筋肉腫の転移と診断された。

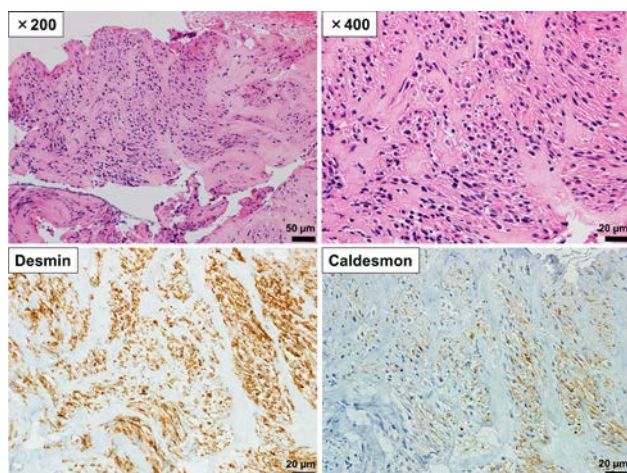


図 3 腰椎腫瘍の HE 染色(上)と免疫組織化学染色(下)

骨組織に異型紡錘型腫瘍を認める。腫瘍細胞は Desmin、Caldesmon 陽性で平滑筋細胞への分化を示す。

前回摘出した子宮腫瘍の標本を再度検討した。腫瘍の多くは紡錘形細胞が束状に配列して増殖し、良悪性の鑑別が難しい平滑筋系腫瘍の像を示していたが、一部に核異型の目立つ腫瘍細胞が集簇する領域があり、核分裂像も 5 個/10 HPF 程度に認められた。また、凝固壊死に陥った腫瘍細胞が viable な腫瘍内に spot 状に散在していた (図 4)。Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 5th ed.では腫瘍細胞の壊死がある場合は核分裂像が 10 個/10 HPF 未満かつ細胞異型がないまたは軽度であっても子宮平滑筋肉腫と診断すると記載されている<sup>9)</sup>こと、骨転移を示したことから、もとの子宮腫瘍を子宮平滑筋肉腫 pT1bNXMX、FIGO Stage IB 期以上と診断した。

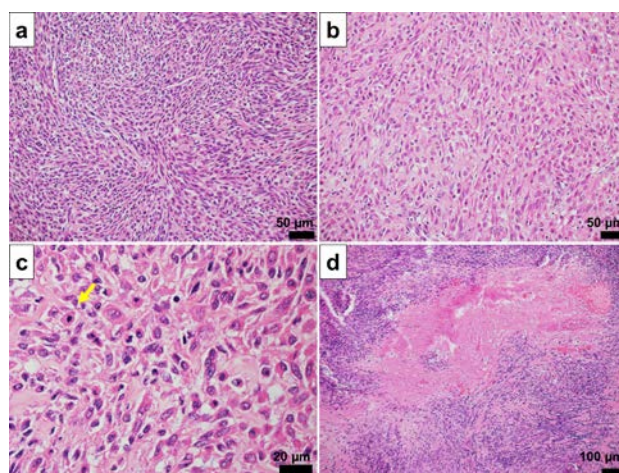


図 4 子宮原発腫瘍の HE 標本再検討

- a 腫瘍の多くは紡錘形細胞が束状に増殖する典型的な平滑筋系腫瘍の像を示す。
- b 部分的に異型の目立つ類円形または多角形の腫瘍細胞が増殖する。
- c 核異型が強く、多核の細胞が混在する。核分裂像を 5 個/10 HPF 程度に認める (矢印)。
- d 腫瘍内に ghost 状の腫瘍細胞から成る凝固壊死巣を spot 状に認める。

腰椎腫瘍は細胞形態上子宮腫瘍と共通点を認めることから、原発巣は子宮の平滑筋肉腫と推定された。子宮の腫瘍は子宮平滑筋肉腫としては非典型的な像を示しており、腰椎転移を契機にしてはじめて診断が可能であった。L2 から L4 への緩和的放射線照射(37.5 Gy/15 Fr)の 1 か月後に Th12 から L5 の脊椎後方固定術を行い歩行可能となった。

その後は当院で子宮平滑筋肉腫の腰椎転移・左鎖骨上リンパ節転移再発に対して化学療法を行った。再発 4 か月目から Adriamycin (Day 1: 60 mg/m<sup>2</sup>、3 週間毎)を 8 コース行った。画像上 stable disease (SD)と判断したため、DG 療法(Day 8: Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup>、Day 1,8: Gemcitabine 800 mg/m<sup>2</sup>点滴、3 週間毎)に変更したが、Grade 4 の好中球減少により 1 コー

スで中止した。続いて Ifosfamide (Day 1~5: 1500 mg/m<sup>2</sup> 点滴、4 週間毎)を 6 コース行った。画像上、L2 腫瘍と左鎖骨上リンパ節はそれぞれ 2.3 cm と 2.2 cm に縮小し、partial response (PR)であったが、本人の強い希望により以後は経過観察した。

化学療法終了 8 か月後より WBC と LDH が徐々に増加し、腰椎への放射線照射から 2 年 4 か月後、化学療法終了 1 年後に WBC 71000 /μL、LDH 781 U/mL に上昇した。体温 36.7℃、血圧 115/76 mmHg、脈拍 85 回/分、経皮的動脈酸素飽和度 96% (室内気)、出血傾向はなく、脾臓は体表から触れなかった。腹部骨盤部 CT で腰椎病変および左鎖骨上リンパ節に明らかな変化を認めなかった。白血病、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)産生腫瘍、感染症を疑い、血液検査(表 1)を行ったが、G-CSF、IL-1β、IL-6 は陰性、CRP や PCT の上昇を認めなかった。

表 1 慢性骨髄性白血病発症時の血液検査所見

| 血算         |       |      | 生化学   |             |       |
|------------|-------|------|-------|-------------|-------|
| WBC        | 71000 | /μL  | T.Bil | 0.40        | mg/dL |
| 5 分画       |       |      | AST   | 31          | U/L   |
| Neut       | 85.0  | %    | ALT   | 22          | U/L   |
| Lymph      | 8.3   | %    | LDH   | 781         | U/L   |
| Mono       | 1.5   | %    | γGTP  | 17          | U/L   |
| Eosino     | 1.2   | %    | BUN   | 11.1        | mg/dL |
| Baso       | 4.0   | %    | Cre   | 0.62        | mg/dL |
| 目視         |       |      | TP    | 7.2         | g/dL  |
| Blast      | 0     | %    | Alb   | 4.6         | g/dL  |
| Myelo      | 12.5  | %    | 尿酸    | 6.7         | mg/dL |
| Meta       | 8.5   | %    | Fer   | 64.9        | ng/mL |
| Band       | 10.5  | %    | CRP   | 0.05        | mg/dL |
| Seg        | 53.5  | %    | PCT   | 0.04        | mg/dL |
| Lymph      | 8.0   | %    | CA125 | 12.6        | U/mL  |
| Mono       | 3.5   | %    | G-CSF | <19.5       | pg/mL |
| Eosino     | 2.0   | %    | IL-18 | <10         | pg/mL |
| Baso       | 1.5   | %    | IL-6  | 1.6         | pg/mL |
| Hb         | 11.7  | g/dL | 凝固系   |             |       |
| Plt        | 35.7  | 万/μL | PT    | 14.8        | 秒     |
| Ret        | 30.4  | ‰    | APTT  | 27.1        | 秒     |
|            |       |      | Fib   | 326         | mg/dL |
|            |       |      | AT    | 101         | %     |
|            |       |      | DD    | 0.75        | μg/mL |
| その他        |       |      |       |             |       |
| NAP スコア    |       |      | 93    | (169-335)   |       |
| NAP スコア陽性率 |       |      | 44    | (67.5-99.5) | %     |

括弧内は基準値を示す。

WBC, 白血球数; Neut, 好中球; Lymph, リンパ球; Mono, 単球; Eosino, 好酸球; Baso, 好塩基球; Blast, 芽球; Myelo, 骨髄球; Meta, 後骨髄球; Band, 桿状核球; Seg, 分節核球; Hb, ヘモグロビン濃度; Plt, 血小板数; Ret, 網赤血球;

T.Bil, 総ビリルビン; TP, 総蛋白; Alb, アルブミン; Fer, フェリチン; PCT, プロカルシトニン; G-CSF, 顆粒球コロニー刺激因子; IL, インターロイキン; PT, プロトロンビン時間; APTT, 活性化部分トロンボプラスチン時間; Fib, フィブリノゲン濃度; AT, アンチトロンビン活性; DD, D ダイマー; NAP, 好中球アルカリホスファターゼ

WBC、LDH 上昇、NAP スコア低下から慢性骨髄性白血病 (Chronic myelogenous leukemia, CML) が疑われた。末梢血中に芽球は認められなかった。骨髓検査 (図 5A 上) では骨髓は高度過形成で、芽球から分葉好中球までの各成熟段階の好中球が増加していた (表 2)。染色体検査 (G-Band 法) (図 5A 下) では 46,XX, t(9;22) (q34;q11.2) を 20 細胞中すべてに認め、付加的な染色体異常はなかった。fluorescence *in situ* hybridization (FISH) でも *BCR-ABL1* 融合シグナルは 98.0% であった。

表 2 骨髓検査所見の詳細

|          |        |           |              |     |   |
|----------|--------|-----------|--------------|-----|---|
| NCC      | 990000 | / $\mu$ L | Eosino       | 5.4 | % |
| Mgk      | 112.5  | / $\mu$ L | Baso         | 0.4 | % |
| M/E 比    | 20.48  |           | Mono         | 0.4 | % |
|          |        |           | Lymph        | 0.6 | % |
| Blast    | 2.2    | %         | Mgk          | 0.2 | % |
| Promyelo | 3.2    | %         | Proerythr    | 0.6 | % |
| Myelo    | 31.8   | %         | Polychr meg  | 0.6 | % |
| Meta     | 13.4   | %         | Basophilic E | 0.2 | % |
| Band     | 8.8    | %         | Polychr E    | 2.8 | % |
| Seg      | 29.0   | %         | Orthochr E   | 0.8 | % |

NCC, 有核細胞数; Mgk, 巨核球; M/E 比, 顆粒球/赤芽球比; Blast, 芽球; Promyelo, 前骨髓

球; Myelo, 骨髓球; Meta, 後骨髓球; Band, 桿状核球; Seg, 分節核球; Eosino, 好酸球; Baso, 好塩基球; Mono, 単球; Lymph, リンパ球; Proerythr, 前赤芽球; Polychr meg, 多染色前赤芽球; Basophilic E, 塩基性赤芽球; Polychr E, 多染色赤芽球; Orthochr E, 正染色赤芽球

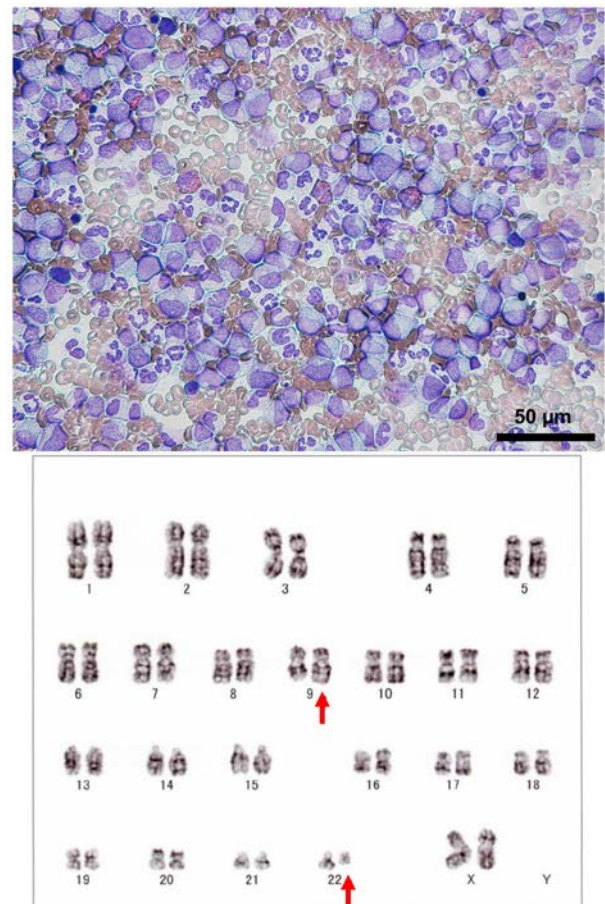


図 5A 慢性骨髄性白血病発症時の骨髓検査(上; ギムザ染色、下; 染色体検査)

骨髓は高度過形成で各成熟段階の好中球の増加がみられる。9 番染色体長腕と 22 番染色体長腕の転座が認められる (矢印)。

子宮平滑筋肉腫腰椎転移と同時期に認めた腫大左鎖骨上リンパ節について組織学的評価は行っていないが、同所見がみられた時点で WBC、LDH は基準範囲内であったこと、子宮平滑筋

肉腫に対する化学療法に反応していることから CML の髄外腫瘍とは考えにくいと評価した。以上より CML 慢性期と診断された。Sokal スコア 0.63 ( $< 0.8$ )、Hasford スコア 253 ( $\leq 780$ )、EUTOS スコア 28 ( $\leq 87$ )であり、低リスクの予後に分類された。Nilotinib 600mg/日内服を導入した。3 か月後には WBC 3390 / $\mu$ L に正常化し、骨髓検査(図 5B 上)では骨髓は正形成となった。FISH で *BCR-ABL1* 融合シグナルは 3.0%に低下し、細胞遺伝学的部分奏効(partial cytogenetic response, PCyR)を達成した。末梢血 *BCR-ABL1*<sup>IS</sup> は 1.18%に低下した。Nilotinib 内服開始 6 か月後に FISH で *BCR-ABL1* 融合シグナルは 0%となり、細胞遺伝学的完全奏効(complete cytogenetic response, CCyR)を達成した。その 2 か月後に末梢血 *BCR-ABL1*<sup>IS</sup> が 0.086%に低下し、分子遺伝学的大奏効(major molecular response, MMR)に至った。当院初診からの WBC、LDH、末梢血 *BCR-ABL1*<sup>IS</sup> の経過を図 6 に示す。以降 Nilotinib 内服を継続しているが、Nilotinib の血液毒性、非血液毒性はともにみられず、末梢血 *BCR-ABL1*<sup>IS</sup>  $< 0.1\%$ を維持しており、治療効果として Optimal と評価される<sup>10)</sup>。現在までに CML の再発を認めていない。一方、子宮平滑筋肉腫は、腰椎転移巣の増悪、脳転移、左大腿骨・足骨転移をきたし、現在治療中である。

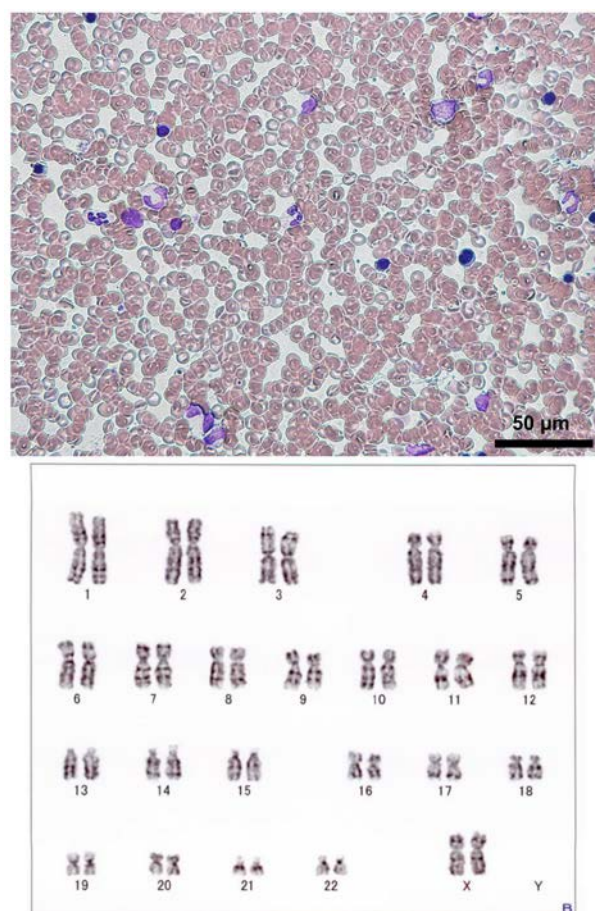


図 5B 治療開始 3 か月での骨髓検査(上;ギムザ染色、下;染色体検査)

白血球、赤血球、血小板の 3 系統の細胞成分を認める正形成骨髓である。

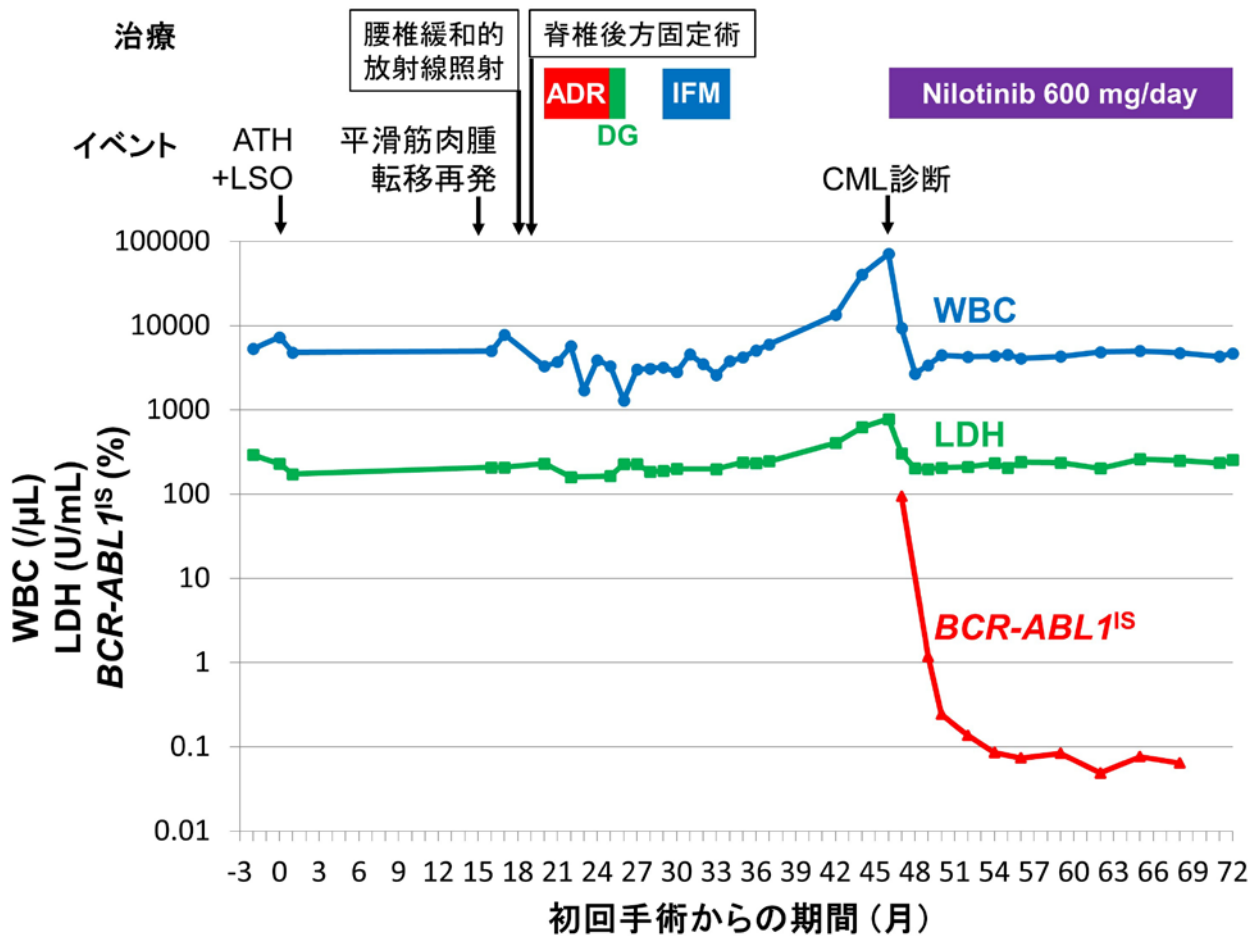


図 6 当院初診からの治療経過と血液検査の推移

WBC, white blood cell count; *BCR-ABL1*<sup>IS</sup>, 定量逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)で測定した *BCR-ABL1* mRNA コピー数と *ABL* mRNA コピー数の比を国際指標(International Scale, IS)で補正したもの; ATH, abdominal total hysterectomy; LSO, left salpingo-oophorectomy; ADR, Adriamycin; DG, Docetaxel + Gemcitabin; IFM, Ifosfamide; CML, chronic myelogenous leukemia

#### 〈考察〉

子宮平滑筋肉腫の腰椎・リンパ節転移に対して放射線療法、化学療法を行った後に t-CML を発症した。t-CML は治療関連白血病の中でもまれで、子宮平滑筋肉腫の治療後に発症した t-CML の報告はこれまでにない。

悪性腫瘍<sup>8, 11, 12)</sup>や非悪性疾患(強直性脊椎炎<sup>13)</sup>、ランゲルハンス細胞組織球症<sup>14)</sup>の放射線療法後に t-CML を発症した報告がある。放射線照射が t-CML を発症させるメカニズムとし

て以下のように考えられている<sup>15)</sup>。放射線は DNA の二本鎖切断を生じるが、高線量では同一細胞内に複数の二本鎖切断が生じる可能性がある。大多数の造血幹細胞で非相同断端結合が生じる結果、造血制御にとって重要な因子をコードする遺伝子同士が融合して、t(9;22)(q34;q11.2)のような均衡型染色体相互転座および *BCR-ABL1* キメラ遺伝子が形成され CML が発生する。治療関連白血病の発症リスクは、造血機能のある骨髄への照射域や線量率

(単位時間あたりの線量)が関連する。照射域が大きいほど発症リスクが上昇する<sup>16)</sup>。成人では、腰椎中の造血機能のある骨髄量は全体の11%と推定されている。これは頭蓋骨(7~13%)、胸椎(13~14%)、仙骨(9~14%)と同等であり、骨盤全体(26~33%)に次いで多い<sup>17)</sup>。照射線量との関連については、造血機能のある骨髄に対する4 Gy程度の低線量の方がそれ以上の高線量よりも白血病を発症させるリスクが高いと報告されており、これは、高線量照射が、潜在的に白血病細胞になりうる骨髄中の細胞に対して殺細胞効果を示し、死滅させるためと考えられる<sup>18)</sup>。

t-MN の発症に関与する抗がん薬には、アルキル化薬<sup>3)</sup>やトポイソメラーゼ II 阻害薬<sup>4)</sup>、代謝拮抗薬、微小管阻害薬が挙げられる<sup>2)</sup>。本症例ではアルキル化薬として Ifosfamide、トポイソメラーゼ II 阻害薬として Adriamycin が該当していた。アルキル化薬による t-MN では t-MDS から t-AML をきたし、治療後 5~10 年と比較的長い潜伏期間後に発症することが多い。約 90%の症例に染色体核型異常を認め、5 番、7 番の部分あるいは全欠失が多く 3 種類以上の核型異常が同時に存在する<sup>19)</sup>。一方、トポイソメラーゼ II 阻害薬の場合は治療から t-MDS を経ずに t-AML を発症し、アルキル化薬と比べ、治療後 1~5 年と比較的短いとされている<sup>4)</sup>。トポイソメラーゼ II 阻害薬は DNA のねじれやゆがみを是正するトポイソメラーゼ II の働きを阻害する。このため DNA 合成が進まず細胞分裂が停止しアポトーシスが誘導される。切断された二本鎖 DNA の再結合が阻害されるため染色体転座をきたしやすいと考えられ、11q23 や 21q22 の関与する均衡転座型の核型異常がよく知られている。以上の報告は t-MN

についての知見である。t-CML は化学療法よりも放射線療法で発症しやすいという報告<sup>20, 21)</sup>もあるが、本邦からの報告<sup>22)</sup>では 11 例の t-CML のうち放射線療法を受けているのは 3 例のみであり、他は Adriamycin (トポイソメラーゼ II 阻害薬)、Nimustine、Cyclophosphamide (アルキル化薬)、Cisplatin(白金製剤、アルキル化薬と同様の DNA 架橋反応を示す)などの化学療法のみであった。t-CML の発生リスクは、放射線療法単独、化学療法単独、化学療法と放射線療法併用の順に高くなるという考えが多く、化学療法剤と放射線照射が相乗的に発症リスクとして影響すると思われる<sup>23)</sup>。化学療法・放射線療法併用の場合は原病の診断から t-CML の発症までの期間が 18~252 か月(中央値 60 か月)であった<sup>8)</sup>。本症例の場合は、骨髄量の多い腰椎に緩和的放射線照射を計 37.5 Gy を 15 回に分割して照射したこと、また、特に化学療法剤として Adriamycin を投与したことが相乗的に t-CML の発症リスクとなったと想定される。

t-CML には BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor が有効である。t-CML の治療効果は de novo CML とかわらないと報告され<sup>22)</sup>、本症例でも第二世代 tyrosine kinase inhibitor である Nilotinib を投与したところ、8 か月後には MMR となり、現在良好な治療経過をたどっている。治療開始 3 か月の *BCR-ABL* IS は 5 年 progression free survival または 5 年 overall survival を予測するマーカーであると報告されている<sup>24)</sup>。本症例では 1.18%と 10%以下であったことと、予後予測スコアが低リスクであったことから t-CML としての予後はよいと思われる。

## 結論

子宮平滑筋肉腫の腰椎・リンパ節転移に対して緩和的放射線療法と化学療法を行った後に t-CML を発症した症例を経験した。CML 発症には化学療法・放射線療法併用が関連したと考えられる。悪性腫瘍に対して特にアルキル化やトポイソメラーゼ II 阻害薬を含む化学療法、放射線療法を行った後の経過観察中には、二次発がんとして t-CML を含めた治療関連白血病の可能性も念頭に置いて、定期的に血算を含めた血液検査をチェックすることが早期発見、早期治療に重要である。

## 〈参考文献〉

- 1) Vardiman JW, Thiele J, Fan X, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-951
- 2) 頼 晋, 松村 到. 【急性白血病】治療関連白血病的病態と治療. *日本内科学会雑誌* 2018; 107: 1316-1323
- 3) 原田結花, 原田浩徳. 【白血病学(上)-最新の基礎、臨床研究-】白血病の生物学と発症機序 白血病の発症機序 抗がん剤による治療関連白血病的発症機構 アルキル化剤. *日本臨床* 2016; 74: 350-354
- 4) 細野奈穂子, 山内高弘. 【白血病学(上)-最新の基礎、臨床研究-】白血病の生物学と発症機序 白血病の発症機序 抗がん剤による治療関連白血病的発症機構 トポイソメラーゼ II 阻害薬. *日本臨床* 2016; 74: 355-359
- 5) Shimada T, Saito T, Okadome M, et al. Secondary leukemia after chemotherapy and/or radiotherapy for gynecologic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 178-183
- 6) 前田千花子, 奥村敦子, 田中秀明, 他. 卵巣癌に対する化学療法中に発症した骨髄異形成症候群および治療関連白血病の 4 症例. *東海産科婦人科学会雑誌* 2018; 54: 173-180
- 7) 阿部彰子, 井川洋, 六車博昭, 他. 卵巣癌に対する化学療法中に発症した治療関連骨髄異形成症候群の 2 例. *癌と化学療法* 2008; 35: 1795-1798
- 8) Waller CF, Fetscher S, Lange W. Treatment-related chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1999; 78: 341-354
- 9) Charles Zaloudek MRH. Mesenchymal Tumors of the Uterus. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag, 2002; 570-583
- 10) 日本血液学会. 慢性骨髄性白血病/骨髄増殖性腫瘍 (chronic myeloid leukemia/myeloproliferative neoplasms : CML/MPN) . 造血器腫瘍診療ガイドライン. 東京: 金原出版, 2018; 89-114
- 11) 荒居竜雄, 福久健二郎, 武田栄子. がん治療における二次発がん(2) 放射線療法 子宮頸癌放射線治療における二次癌の検討. *癌と化学療法* 1986; 13: 1506-1513
- 12) Bauduer F, Ducout L, Dastugue N, et al. Chronic myeloid leukemia as a secondary neoplasm after anti-cancer radiotherapy: a report of three cases and a brief review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1057-1060
- 13) Court-Brown WM, Doll R. Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated

for ankylosing spondylitis. Spec Rep Ser Med Res Counc (G B) 1957; 1-135

14) Chap L, Nimer SD. Chronic myelogenous leukemia following repeated radiation therapy for histiocytosis X. Leuk Lymphoma 1994; 12: 315-316

15) 木村昭郎. 【放射線障害-基礎・疫学から診療・安全対策まで-】放射線障害の臨床 放射線性臓器障害の臨床 放射線と造血器腫瘍白血病と骨髄異形成症候群. 日本臨床 2012; 70: 431-435

16) Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 2020-2026

17) Shleien B. A review of determinations of radiation dose to the active bone marrow from diagnostic X-ray examinations. Rockville: U.S Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Food and Drug Administration, Bureau of Radiological Health, 1973; 21

18) Boice JD, Jr., Blettner M, Kleinerman RA, et al. Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. J Natl Cancer Inst 1987; 79: 1295-1311

19) Smith SM, Le Beau Mm Fau - Huo D, Huo D Fau - Karrison T, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. Blood 2003; 102: 43-52

20) Lichtman MA. Is there an entity of chemically induced BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia? Oncologist 2008; 13: 645-654

21) Holmberg M. Is the primary event in radiation-induced chronic myelogenous leukemia the induction of the t(9;22)

translocation? Leuk Res 1992; 16: 333-336

22) Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, et al. Incidences and outcomes of therapy-related chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: Surveillance of the CML Cooperative Study Group. Leuk Res 2017; 54: 55-58

23) Gale RP, Hlatky L, Sachs RK, et al. Why is there so much therapy-related AML and MDS and so little therapy-related CML? Leuk Res 2014; 38: 1162-1164

24) Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia 2016; 30: 1044-1054