

〔症例〕 急速な経過を辿ったPure Erythroid Leukemia

石塚保弘 小澤真一 深澤元晴

(2012年4月26日受付, 2012年5月31日受理)

要 旨

症例は60歳男性。発熱を主訴に近医を受診し、汎血球減少を認められ当院へ紹介入院となった。入院時WBC 2,600/ μ l, Myeloblast 4%, Hb 5.2 g/dl, Plt 1.8×10^4 / μ l, LDH 10,026 IU/l。骨髓検査では骨髓芽球4.3%, 異形成の強い赤芽球85.2%で、白血病細胞の表面マーカーはGP-Aが陽性であったが、その他の骨髓系, リンパ系のマーカーは全て陰性であった。WHO分類における pure erythroid leukemiaと診断し、シタラビンとアントラサイクリン系薬剤による化学療法を行ったが、第44病日に多臓器不全のため死亡した。pure erythroid leukemiaは通常のAMLの治療効果が低く、異なる治療上のアプローチが必要と考えられた。

Key words: pure erythroid leukemia, multiple organ failure

I. 緒 言

急性骨髄性白血病の中で、赤芽球系の異常細胞を伴った赤白血病を、1985年のFAB分類ではAML M6として分類し[1], 成人の急性骨髄性白血病の5%未満と言われている。その定義によると、AML M6は、骨髓全有核細胞の50%以上が赤芽球で、非赤芽球系細胞の30%以上が骨髓芽球である。そして、この赤芽球はしばしば異形成を伴い、異常クローンの一部と考えられている。しかし、この定義では、骨髓芽球の増加がなく、幼若な赤芽球のみが異常クローンとして増殖している状態を含んでいない。そこでMazzellaら[2]とKowal-Vernら[3]は従来のM6に相当するタイプをM6aとし、他にM6bとM6cを定義した。骨髓全有核細胞の50%以上が赤芽球であることはM6aと同様であるが、M6bは赤血球系細胞の30%以上が前赤芽球、M6cは30%以上の前赤芽球と30%以上の骨髓芽球が要件とされた。WHO

分類[4]では赤白血病を2つのサブタイプに分け、従来のM6の相当するタイプの他に、骨髓細胞の80%以上が赤芽球系の細胞で占められる pure erythroid leukemiaを定義しているが、非常に稀である。今回、我々はこの様な、幼若な赤芽球のみが増加し、治療に難渋したpure erythroid leukemiaを経験したので報告する。

II. 症 例

【患者】60歳男性。

【主訴】発熱。

【家族歴】特記事項なし。

【既往歴】50歳で高血圧の指摘を受けたが無治療であった。54歳で胃癌のため胃2/3切除術を受けた。化学療法歴および放射線治療歴はない。

【現病歴】2002年9月中旬より微熱があり、近医を受診し汎血球減少を指摘され、他院へ紹介入院となった。骨髓検査にて異型細胞の増殖を認

め、血液疾患を疑われ同月に当院へ転院となった。

【入院時身体所見】身長161.5cm, 体重51.0kg。体温41.5℃, 脈拍99/分, 血圧160/84mmHg。眼球結膜黄染なし, 眼瞼結膜蒼白。胸部心音, 呼吸音

に異常なし。腹部圧痛, 腫瘍なし。肝脾は触知せず。腹部正中に手術痕あり。四肢に異常を認めず。表在リンパ節を触知せず。

【入院時検査所見 (表1, 2)】血算ではWBC 2,600/ μ l, Myeloblast 4%, Hb 5.2 g/dl, Plt

表1 入院時検査所見

Peripheral Blood		Blood Chemistry	
WBC	2,600/ μ l	TP	5.6 g/dl
Myeloblast	4%	Alb	2.8 g/dl
Promy	0%	T-Bil	1.4 mg/dl
My	6%	D-Bil	0.6 mg/dl
Met	6%	GOT	597 IU/l
St	8%	GPT	152 IU/l
Seg	35%	LDH	10,026 IU/l
Eos	1%	ALP	356 IU/l
Baso	0%	γ -GTP	66 IU/l
Mono	4%	Ch-E	152 IU/l
Lym	35%	BUN	15.2 mg/dl
A-lym	1%	Cre	0.85 mg/dl
RBC	156×10^4 / μ l	UA	12.9 mg/dl
Hb	5.2 g/dl	Na	138.6 mEq/l
Plt	1.8×10^4 / μ l	K	4.4 mEq/l
RET	0%	Cl	107 mEq/l
Coagulation		CPK	1,255 IU/l
PT	51.9%	T-cho	88 mg/dl
APTT	29.9 sec	TG	106 mg/dl
FIB	392 mg/dl	FBS	93 mg/dl
FDP	26.79 μ g/ml	CRP	0.83 mg/dl

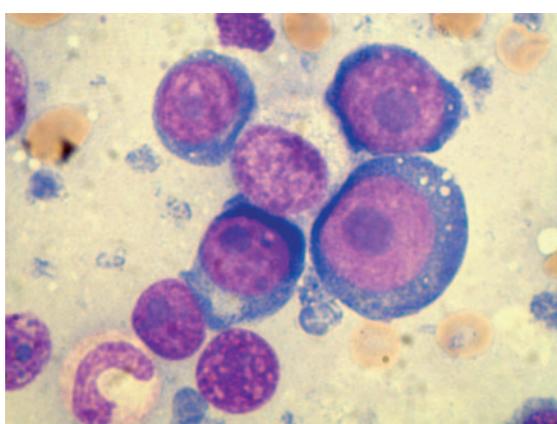
表2 骨髄所見

Bone Marrow		Chromosome					
NCC	27.4×10^4 / μ l	47, XY, del (1) (q?), add (3) (p13), -5, add (5) (q11), + der (6)					
Mgk	90/ μ l	t (6; 11) (q25; q13), add (7) (q32), add (11) (p11), -13, -13,					
M/E	0.1	-14, -15, add (15) (p11), -16, -17, -19, -20, + add (21)					
Myeloblast	4.3%	(q22), -22, + der (?) t (?; 1) (?; q21), + der (?) t (?; 14) (?;					
Promy	0.3%	q11), + mar1, + mar2, + mar3, + mar4, + mar5, + mar6,					
My	3.1%	+ mar7 [1/20]					
Met	1.1%	47, idem, add (9) (p11), - mar6, - mar7, + 2mar [1/20]					
St	1.8%	46, idem, -4, -10, - add (15), + add (15) (p11), +16, - der					
Seg	0.7%	(?) t (?; 14), - mar4, - mar5, - mar6, - mar7, + 5mar [1/20]					
Eos	0.3%						
Baso	0.1%	※上記分析の他, del (1), add (3), add (7) の共通異常を有する,					
Mono	0%	染色体数44 (1細胞), 45 (3細胞), 46 (5細胞), 47 (6細胞),					
Lym	1.3%	48 (2細胞) の異常細胞を認めた。					
Plasma	0.2%						
Proerythroblast	78.3%	Flow Cytometry					
Baso eryth	2.7%	CD1	0.1%	CD2	0.2%	CD3	0.1%
Poly eryth	4.2%	CD4	0.1%	CD5	0.0%	CD7	0.7%
Eryth mitosis	0.6%	CD8	0.1%	CD10	0.3%	CD13	0.2%
Cytochemistry of the blast		CD14	0.2%	CD19	0.1%	CD20	0.1%
PO	(-)	CD24	82.9%	CD33	0.4%	CD34	0.1%
NBE	(-)	CD41	0.4%	CD56	0.2%	CD117	69.2%
PAS	(+)	GP-A	97.5%	HLA-DR	3.0%		

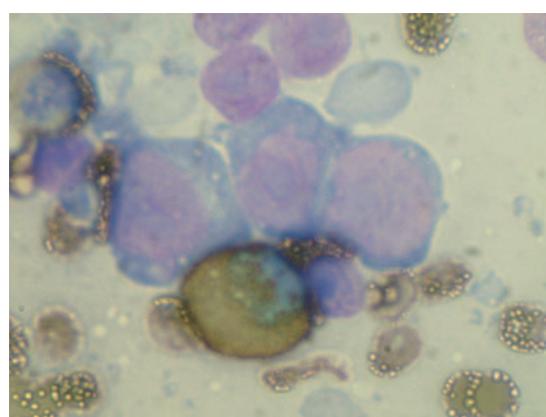
1.8×10⁴/μlと汎血球減少が認められ、凝固検査ではPT 51.9%, FDP 26.79 μg/mlと軽度のPT延長, FDP上昇が認められた。生化学検査ではGOT 597 IU/l, GPT 152 IU/lと肝機能異常がみられたが、ビリルビンの上昇は認められなかった。LDHは10,026 IU/lと異常高値であった。骨髓(図1)は過形成で、大型、NC比大、細胞質が好塩基性の核小体の目立つ異常細胞の増殖で占められていた。また時に空胞をもつものや、裸核のものも認めた。この異常細胞は特殊染色でPAS染色が陽性であったが、ペルオキシダーゼ染色および

エステラーゼ染色は陰性であった。細胞表面抗原解析ではGP-Aが陽性であったが、その他の骨髄系、リンパ系のマーカーは全て陰性であった。その他にCD24とCD117が陽性であった。染色体分析では5番と7番の異常を含む複雑な染色体異常が認められた。腹部超音波検査では脾腫(Spleen index 57×49mm)と少量の腹水貯留が認められた。

【臨床経過(図2)】LDHが高値で播種性血管内凝固症候群も合併していたため、腫瘍崩壊症候群が起こる危険を考慮し、第3病日よりAra-Cと



May-Giemsa 染色 (×1,000)



ペルオキシダーゼ染色 (×1,000)

図1 骨髓所見

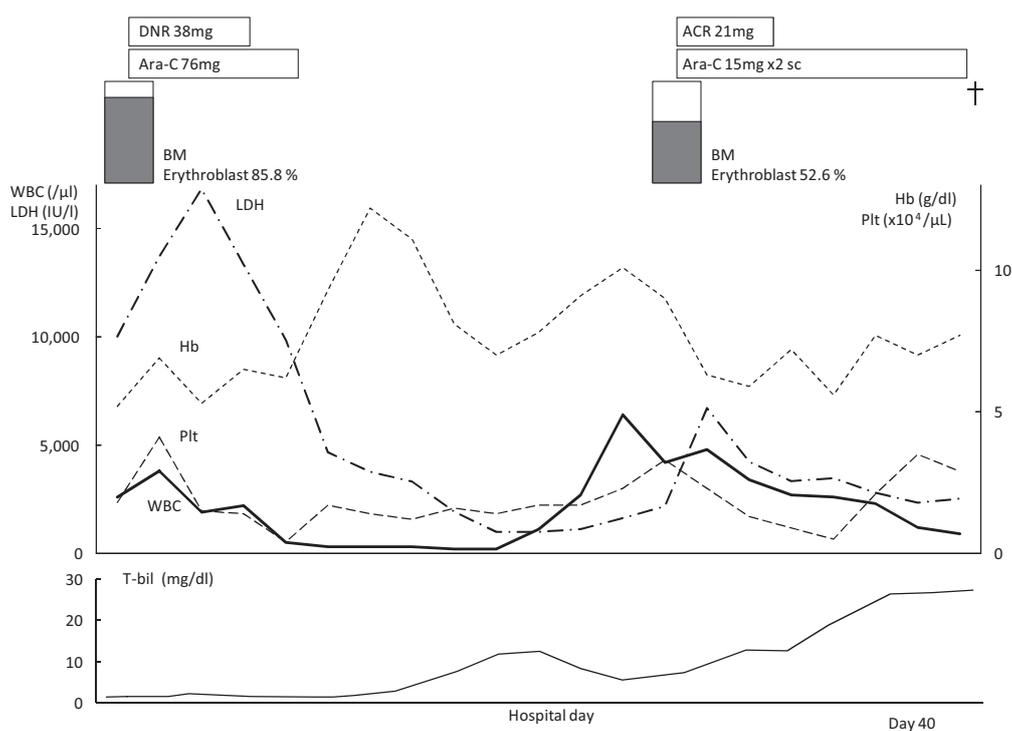


図2 経過表

daunorubicinによる寛解導入療法を通常の半量で行った(Ara-C 76mg×7日間, daunorubicin 38mg×5日間)。第5病日にはLDH 16,840 IU/l, FDP 240.3 μg/mlに達し, DICが増悪したため, nafamostat mesilate 200mg/日と新鮮凍結血漿を投与した。第18病日にはLDH 987 IU/l, FDP 34.34 μg/mlまで低下した。しかし第26病日の骨髓検査では異常な赤芽球が45.8%残存しており, 寛解には到らなかった。また第12病日頃より咽頭, 喀痰, 尿, 便, 血液よりMRSAが検出され, 連日高熱が続き, MRSA感染症を合併した。高度の骨髓抑制を避けるため, 第29病日よりAra-Cとaclerubicinを用いたCA療法を行った(Ara-C 15mg×2回/日 皮下注14日間, aclerubicin 21mg×4日間)。しかし第12病日頃より出現していた黄疸が進行し, 第42病日にはT-bil 27.3 mg/dl, D-bil 19.2 mg/dlまで達し, 多臓器不全に至り第44病日に死亡した。

Ⅲ. 考 察

本症例のごとく, 幼若な赤芽球のみが異常クローンとして増殖している pure erythroid leukemiaは, 急性白血病の中でも非常に稀で, 本邦で論文報告されているのは自験例を含め5例である(表3)。治療反応性はきわめて不良で, シタラピンとアントラサイクリンによる寛解率は約50-60%とされ[5], また他の報告でも寛解率は10-40%であり寛解期間も短い[6]。生存期間の中央値は1.5ヶ月[7]や4-5ヶ月[5]との報告があり, いずれにしても, きわめて予後不良である。

本症例も発症から死亡まで約1.5ヶ月で, きわめて速い経過であった。予後因子については様々な事が指摘されているが, 染色体異常を有する症例は, そうでない症例に比べ明らかに予後不良で(寛解率37%対83%), また5qまたは7q異常を有する症例は著しく予後不良であった(寛解率50%対89%, 生存期間中央値16週対77週)[5]。本症例では複雑な染色体異常の中に5番, 7番の異常がみられ, 治療抵抗性であったこととの関連が考えられる。Kowal-Vernらは前赤芽球の割合を予後因子としてあげており, 生存期間中央値がM6aで34ヶ月, M6bで3.5ヶ月, M6cで10.5ヶ月と報告している[8]。またSrinivasらも前赤芽球の割合を予後因子としている[9]。本症例は末期には肝浸潤によると思われる高度の黄疸が進行し, 短期間のうちに多臓器不全に至った。Hasserjianらの報告では肝腫大, 脾腫大の割合がそれぞれ30%, 35%と高く, 臓器浸潤の傾向が強かった。また明らかな肝脾腫を示さなくても, 死後の生検にて浸潤が明らかになる例があった[7]。臓器浸潤も予後因子である可能性が考えられる。以上より pure erythroid leukemiaは寛解率が低く, 非常に予後不良で, 特に5番や7番の染色体異常, 前赤芽球の割合が高い, 臓器障害浸潤, などの予後不良因子を有する症例は, この傾向が高いと考えられる。そこで治療上は, まず初回寛解導入不能を克服する事が当面の課題と考えられる。症例数は少ないが, エリスロポイエチンの分化作用により寛解導入に成功した例が報告されている。Miyazakiら[10]は治療抵抗性のM6の症例に対し高用量のエリスロポイエチンを投与する事によ

表3 本邦で論文報告された pure erythroid leukemia

症 例	主 訴	染色体異常	臨床経過	論 文
17歳男性	貧血	NA	DNR, 6MP, PSL, BH-ACで寛解に到らず。EPOで寛解となったが, 3ヶ月後に再発死。	1993年 Miyazakiら[10]
72歳男性	息切れ, 汎血球減少	NA	CAG療法で赤芽球は減少したが, 2ヶ月後に再燃死。	2005年 飯島ら[13]
70歳男性	息切れ, 全身倦怠感	複雑な染色体異常	IDA, Ara-Cで治療するも, MOFで死亡。	2006年 小林ら[14]
53歳男性	汎血球減少, 発熱, 脾腫	5番, 11番, 20番の異常	HPSを合併。IDA, Ara-C, ステロイドパルスで寛解となるも, 再発死。	2009年 Kitagawaら[15]
60歳男性	発熱	5番, 7番の異常を含む複雑な異常	DNR, Ara-Cで寛解に到らず。CAG療法を行ったがMOFで死亡。	自験例

り寛解が得られた1例を報告している。Cameraら[11]はM6bの2症例に対し、高用量のエリスロポイエチンとG-CSFを投与し、寛解導入に成功している。しかし、いずれの症例も寛解期間は数ヶ月から1年であった。地固め療法として推奨されたものはないが、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) では、第1寛解期のM6に対しHLA一致同胞ドナーから造血幹細胞移植を行い、約60%の5年無白血病生存率を得ている[12]。以上よりpure erythroid leukemiaに対しては、エリスロポイエチンを含めるなどした、新しい治療上のアプローチが必要で、また寛解後は、早期の同種造血幹細胞移植が考慮される。

SUMMARY

A 60-year-old man was admitted to our hospital with high fever and pancytopenia. Blood examination showed the following data: WBC 2,600/ μ l, Myeloblast 4 %, Hb 5.2 g/dl, Plt 1.8×10^4 / μ l, LDH 10,026 IU/l. Bone marrow aspiration revealed 4.5% myeloblasts and 85.2% markedly dysplastic erythroid precursors. These cells were positive for GP-A, but negative for all myeloid and lymphoid markers. A diagnosis of pure erythroid leukemia was made. The patient was treated with a chemotherapy regimen consisting of cytarabine and anthracycline, but the response was poor. The patient died of multi-organ failure in 44th hospital day. Pure erythroid leukemia has poor response to the standard chemotherapy for acute myeloid leukemia. Therefore, new therapeutic approach would be necessary.

文 献

- 1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620-5.
- 2) Mazzella FM, Kowal-Vern A, Shrit MA, et al. Acute erythroleukemia: evaluation of 48 cases with reference to classification, cell proliferation, cytogenetics, and prognosis. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 590-8.
- 3) Kowal-Vern A, Mazzella FM, Cotelingam JD, Shrit MA, Rector JT, Schumacher HR. Diagnosis and characterization of acute erythroleukemia subsets by determining the percentages of myeloblasts and proerythroblasts in 69 cases. *Am J Hematol* 2000; 65: 5-13.
- 4) Arber DA, Brunning RD, Orazi A, et al. Acute myeloid leukemia, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours; vol 2. Lyon, France: IARC Press, 2008: 134-6.*
- 5) Olopade OI, Thangavelu M, Larson RA, et al. Clinical, morphologic and cyto- genetic characteristics of 26 patients with acute erythroblastic leukemia. *Blood* 1992; 80: 2873-82.
- 6) Park S, Picard F, Azgui Z, et al. Erythroleukemia: a comparison between the previous FAB approach and the WHO classification. *Leuk Res* 2002; 26: 423-9.
- 7) Hasserjian RP, Howard J, Wood A, et al. Acute erythremic myelosis (true erythroleukaemia): a variant of AML FAB-M6. *J Clin Pathol* 2001; 54: 205-9.
- 8) Kowal-Vern A, Cotelingam J, Schumacher HR. The prognostic significance of proerythroblasts in acute erythroleukemia. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 34-40.
- 9) Srinivas U, Kumar R, Pati H, Saxena R, Tyagi S. Sub classification and clinico-hematological correlation of 40 cases of acute erythroleukemia-can proerythroblast/myeloblast and proerythroblast/total erythroid cell ratios help subclassify? *Hematology* 2007; 12: 381-5.
- 10) Miyazaki E, Kohgo Y, Hirayama M, et al. Remission after erythropoietin administration for erythroleukemia: a case study. *Blood* 1993; 82: 1378-80.
- 11) Camera A, Volpicelli M, Villa MR, Risitano AM, Rossi M, Rotoli B. Complete remission induced by high dose erythropoietin and granulocyte colony stimulating factor in acute erythroleukemia (AML-M6 with maturation). *Haematologica* 2002; 87: 1225-7.
- 12) Fouillard L, Labopin M, Gorin NC, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for de novo erythroleukemia: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2002; 100: 3135-40.
- 13) 飯島喜美子, 荒井俊也, 壹岐聖子, 臼杵憲佑, 浦部晶夫. Pure Erythroid Leukemiaの1例. 老年者造血器疾患研究会会誌 2005; 14: 13-7.
- 14) 小林千春ら. 抗GPA抗体強陽性を認めたpure erythroid leukemiaの1例. 日本検査血液学会雑誌 2006; 7: 409-14.
- 15) Kitagawa J, Hara T, Tsurumi H, Oyama M, Moriwaki H. Pure Erythroid Leukemia with Hemophagocytosis. *Internal Medicine* 2009; 48: 1695-8.