

症 例

真性赤血球増加症より急性骨髄性白血病に移行した 2 症例

廣瀬朝生¹、山根孝久²、金島 広²、
中根孝彦²、康 秀男²、武岡康信²、
坂本恵利奈²、萩原潔通¹、中前美佳²、
小坂さおり³、中前博久²、高 起良²、
中尾吉孝¹、太田健介³、紙谷富夫¹、
日野雅之²

¹わかこうかい病院血液内科

²大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

³大阪府済生会中津病院血液内科

真性赤血球増加症 (polycythemia vera, PV) から急性骨髄性白血病への移行がみられた 2 症例を経験した。症例 1 は 77 歳男性。2001 年に血液検査で赤血球増加を指摘、PV と診断。瀉血にて経過観察されていたが貧血の進行および、LDH 上昇を指摘され、当院紹介となった。骨髄検査にて Auer 小体を認める芽球 76.2%がみられ急性骨髄性白血病 (M2) と診断し、cytarabine (Ara-C) 少量療法行うも腎不全、胸水貯留が進行、白血病と診断後 3 週間で永眠された。症例 2 は 69 歳女性。2004 年にヘモグロビンの上昇を指摘され PV と診断。瀉血ではコントロール困難となったため hydroxyurea を開始したところ貧血が進行したため中止し、経過観察を行っていたところ、白血球増加とともに芽球が出現したため、当院紹介となった。骨髄検査にて芽球 91.7%を認め、急性骨髄性白血病 (M1) と診断。Ara-C および aclarubicin hydrochloride 併用療法を施行したが非寛解であった。PV から急性白血病への移行は 5~15%に生じることが報告されており、注意深い経過観察が必要である。

Key Words : 真性赤血球増加症 (polycythemia vera)、急性白血病 (acute leukemia)、染色体異常 (chromosomal abnormality)

はじめに

真性赤血球増加症 (polycythemia vera, PV) は慢性骨髄増殖性疾患のひとつであり治療により 10 年以上の生存が可能となった。しかし、5~15%は急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) または骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) に移行しその予後は不良である。当院にて PV と診断され 4 年後に AML (M2) に移行した症例、および 1 年半後に AML (M1) に移行した症例を経験したので報告する。

症例 1

症例 : 77 歳、男性

主訴 : 腰痛

既往歴 : 慢性腎不全、前立腺肥大症、高血圧、糖尿病

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2001 年 10 月に血液検査 (表 1) にて赤血球増加を指摘、PV と診断され、瀉血が行われていた。2005 年 8 月 17 日腰椎圧迫骨折にて近医に入院したところ、貧血の進行、LDH 上昇を指摘され、当院に紹介入院となった。

入院時現症 : 意識清明、身長 177cm、体重 63kg、体温 37.2°C、血圧 140/80 mmHg、脈拍 90/分・整。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染なし。胸部、ラ音・

心雑音聴取せず。腹部は平坦・軟。腸蠕動音聴取可。肝臓、脾臓触知せず。下腿浮腫認めず。四肢に皮下出血・点状出血認めず。腰痛のため起立困難。両下肢筋力低下、しびれあり。

入院時検査所見 (表 1) : 血算では芽球が 1.5%出現、貧血および血小板減少を認めた。生化学検査では腎機能障害、低アルブミン血症、肝機能異常、LDH 高値、CRP 高値を認めた。erythropoietin 濃度は感度以下であった。骨髄穿刺検査では腸骨が dry tap、胸骨で施行したところ、やや低形成 (TNC $8.1 \times 10^4/\mu\text{l}$) であったが腸骨生検上は過形成であった。穿刺標本では小型~大型で細胞質青染性、一部 Auer 小体、顆粒、空胞を有する芽球を 76.2%に認め、これらは peroxidase 染色陽性、非特異的 esterase 染色陰性であり、AML (FAB 分類 M2) と診断した。表面マーカー解析では CD13、CD33、CD34、HLA-DR 陽性、染色体検査では複雑な異常があり 44,xy,add(2)(p11),del(5)(q?),-7,-8,-14,-14,add(16)(q12),add(17)(q11),-18,add(18)(p11),-19,+mar1,+mar2,+mar3,+mar4 を 20 細胞中 3 細胞、同様の核型異常で染色体数の異なる (45~48)細胞を 13 細胞、46,idem,+r1,+mar5 を 2 細胞に認めた。

入院後経過 : 入院後、白血病の悪化とともに腎不全の進行みられ補液、利尿剤投与にて改善がみられた。しかし、レントゲン上両側胸水貯留出現し、うっ血性心不全と考えられたが利尿剤への反応乏しく徐々に増

加した。発熱、CRP 上昇がみられ、胸膜炎も否定できなかったため抗生剤、抗真菌剤を投与したが改善が認められなかった。胸水は原疾患に関連するものと考え、cytarabine (Ara-C) 少量療法を施行した。しかし胸水は更に増加、呼吸不全のため 10 月 30 日に永眠された。胸水穿刺および胸部 CT 検査等は同意が得られず施行できなかった。

表 1 真性赤血球増加症 (PV) 診断時および白血病移行時検査所見：症例 1

	PV 診断時	白血病 移行時	
WBC	3500	6100	/ μ l
Eos	1.0	0.5	%
Bas	0	0	%
Myelo	1.0	1.5	%
Stab	5.0	1.5	%
Seg	50.0	76.5	%
Lym	39.0	10.5	%
Mono	4.0	7.5	%
At-lym	0.0	0.5	%
Blast	0.0	0.5	%
RBC	784×10^4	607×10^4	/ μ l
Hb	22.0	11.6	g/dl
Ht	66.8	39.0	%
Ret	0.3	0.9	%
PLT	5.8×10^4	1.5×10^4	/ μ l
TP	8.1	6.7	mg/dl
Alb	4.2	3.1	mg/dl
AST	42	55	U/l
ALT	64	65	U/l
T-bil	1.4	0.9	mg/dl
BUN	21	28	mg/dl
CRTN	1.3	1.5	mg/dl
LDH	630	1625	U/l
CRP	0.2	9.6	mg/dl

症例 2

患者：69 歳、女性

主訴：食欲不振、倦怠感

既往歴：高血圧、胆石

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2004 年 7 月に Hb 17.9 g/dl と高値を指摘 (表 2)、PV と診断 (染色体異常なし) された。瀉血療法は無効、hydroxyurea (HU) 内服を開始したところ、貧血の進行が認められたため 2005 年 3 月に中止した。2005 年 12 月末梢血に芽球出現、2006 年 1 月白血球数増加が見られたため白血病への移行を疑われ、2 月 7 日紹介入院となった。

入院時現症：意識清明、身長 151cm、体重 56 kg、体温 36.6°C、血圧 148/72 mmHg、脈拍 84/分・整。眼瞼結膜貧血状、眼球結膜に黄染なし。胸部、ラ音・心雑音聴取せず。腹部は平坦・軟。腸蠕動音聴取可。肝臓、脾臓触知せず。表在リンパ節触知せず。下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (表 2)：血算では芽球が 78.5%に見られ、大球性正色素性貧血、軽度血小板増加が認められた。生化学検査では高尿酸血症、腎機能障害ならび

に LDH 上昇を認めた。骨髓穿刺検査では TNC $51.45 \times 10^4/\mu$ l と過形成、小型～中型で N/C 比大、大型の核小体を 1～2 個有する芽球が 91.7%と増加していた。芽球は peroxidase 染色陽性、非特異的 esterase 染色陰性にて AML (M1) と診断。表面マーカー解析では CD13、CD33、CD34、CD56、HLA-DR が陽性であった。また、染色体検査にて 20 細胞中 1 細胞に +8 が見られた。

入院後経過：寛解導入療法として Ara-C および aclarubicin hydrochloride 併用療法を施行したが寛解には至らず、cytarabine ocfosfate 投与を行っている。

表 2 真性赤血球増加症 (PV) 診断時および白血病移行時検査所見：症例 2

	PV 診断時	白血病 移行時	
WBC	16600	18900	/ μ l
Eos	5.0	0	%
Bas	1.0	0	%
Myelo	0	1.0	%
Stab	20.0	1.0	%
Seg	48.0	12.0	%
Lym	22.0	7.0	%
Mono	4.0	0.5	%
Blast	0	78.5	%
RBC	650×10^4	241×10^4	/ μ l
Hb	18.5	8.2	g/dl
Ht	55.8	24.6	%
Ret	0.25	3.1	%
PLT	81.3×10^4	42.1×10^4	/ μ l
TP	8.5	7.6	mg/dl
Alb	3.9	4.1	mg/dl
AST	37	22	U/l
ALT	19	15	U/l
T-bil	0.5	0.3	mg/dl
BUN	16	31	mg/dl
CRTN	0.9	1.4	mg/dl
LDH	932	397	U/l
CRP	0.2	0.1	mg/dl

考察

PV は多能性造血幹細胞の腫瘍性増殖による骨髄増殖性疾患のひとつであり、赤血球数および総血液量の増加を特徴とする。日本では欧米にくらべ発症頻度は少なく年間 10 万人あたり 0.2 人前後、診断時の年齢は 50～60 歳が多く男女比は 1.2～2.2 : 1 である。出血や血栓症の合併がみられるとともに、一部は骨髄線維症や急性白血病に移行する^{1,2)}。過去の報告によると 10 年間に PV 患者の 5～15%が AML または MDS へ移行し主要な死因の一つとなっているが、どのような患者が白血病へ移行しやすいのかについては未だ不明な点が多い。今回経験した 2 症例の PV に対する治療は症例 1 では瀉血のみで経過観察され、症例 2 は瀉血のほか短期間 HU を使用している。HU により白血病発症頻度が高まるとの報告もあるが^{3,4)}、Finazzi らの PV 患者 1638 人の前方比較試験の結果では PV から AML/MDS への移行の危険因子として高齢、32P、

busulfan, pipobroman による治療歴をあげており、瀉血または interferon 治療と比較すると HU 単独治療でのリスクは高くなかったと報告している⁵⁾。

症例 1 は PV と診断後、約 4 年で AML (M2) に移行し、その際には複雑な染色体異常を伴っていた。症例 2 は PV と診断後 1.5 年と早期に AML (M1) に移行、診断時には見られなかった +8 を認めた。Passamonti らの報告では 414 人の PV 患者のうち 23 人が平均 12.8 年 (range, 1.5~22.8 年) で急性白血病に移行し、その内訳は AML が 96% であり、FAB 分類では M0、M1 が多数を占めていた。また今回経験した 2 症例で見られたような予後不良な染色体異常が白血病移行時に高頻度に認められた事を報告している⁶⁾。通常、PV 診断時には染色体の異常は少ないが (15~25%)、代表的な異常には del(20q)、症例 2 で見られた +8 あるいは +9、dup(1q)、del(13q)、del(5q) などがある⁷⁾。白血病移行時には 90~100% が様々な染色体異常を有するが 5 番、7 番、17 番染色体の異常などアルキル化剤や HU 治療例で多いとの報告も見られるがこれらの異常と PV における治療歴との関連性は未だ明らかではない⁸⁻¹⁰⁾。

今回、経験した 2 症例では検討できなかったが PV 発症に関して、最近 erythropoietin の細胞内シグナル

伝達に中心的役割を果たすチロシンキナーゼ JAK2 の遺伝子変異が報告されている¹¹⁻¹³⁾。この遺伝子変異は他の骨髄増殖性疾患 (myeloproliferative disorders : MPD) にも検出されるが PV で高頻度である。Kralovics らは MPD のうち JAK2 遺伝子変異のない症例で急性白血病に移行したのは 127 例中 1 例 (1%) のみであったのに対し、遺伝子変異のある症例では 117 例中 4 例 (3%) が移行したと報告している。少数例であったため有意差はでていないが、これから症例が蓄積すれば有意差がでる可能性もある¹⁴⁾。一方で Jelinek らの報告によると MPD (PV、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症) から移行した急性白血病 22 症例の解析で PV から急性白血病に移行した 9 例中 JAK2 遺伝子変異検出率は 5 例 (56%) と PV での検出率 (86%) に比較すると低率であり、急性白血病細胞の増殖における JAK2 遺伝子変異の関与は低いのではないかと推察される¹⁵⁾。これらの遺伝子変異と白血病移行との関係はまだ解明されていないが、2005 年の米国血液学会 (American Society of Hematology : ASH) 総会で報告された新しい PV の診断基準 (案) では JAK2 遺伝子変異の項目が盛りこまれており、今後日常的に検索がおこなわれるようになればさらなる情報が得られるものと予測される¹⁶⁾ (表 3)。

表 3 真性赤血球増加症 (PV) の診断基準 (新規提案 : ASH2005)

A1	赤血球量が平均正常予想値の 25% を越えるか、ヘモグロビン値が男性 18.5g/dl、女性 16.5g/dl を越える
A2	二次性赤血球増加症が除外できる 動脈血酸素飽和度は正常 血清エリスロポエチン値の上昇がみられない
A3	触知可能な脾臓腫大
A4	jak2V617F 遺伝子変異あるいは他の染色体異常を認める 但しフィラデルフィア染色体や bcr/abl キメラ遺伝子は検出されない
B1	血小板増加 (>40 万/ μ l)
B2	好中球増加 (>1 万/ μ l ; 喫煙者 >1.2 万/ μ l)
B3	脾臓腫大 (画像上)
B4	内因性赤芽球系コロニー形成ないし血清エリスロポエチン低値

(文献 16 より引用)

* A1 + A2+ (A3~A4 のうちの 1 項目) あるいは A1 + A2+ (B1~B4 のうちの 2 項目) を満たせば PV と診断

急性白血病へ移行した PV の予後は不良で、本症例 1 も AML と診断後 3 週間で死亡に至っている。治療に関しては両者とも高齢で腎機能障害を合併しており、強力な抗癌剤治療は行っていない。Passamonti らは Ara-C やアントラサイクリン系を含む強力な化学療法を行った場合と経過観察もしくは少量抗癌剤治療を行った場合では生存期間の優位な延長は認められず生存期間中央値は 2.9 ヶ月と不良であったと報告している⁶⁾。全身状態がよければ造血幹細胞移植を早期に行うことも考慮されるが、過去の少数の報告によると PV および本態性血小板血症より移行した AML/MDS に対して造血幹細胞移植を施行し 10 例中 7 例に移植後 100 日以内に治療関連死亡がみられている¹⁷⁾。高い移植関連死亡を減らすために前処置の工夫や骨髄非破壊的治療の選択など、今後検討が必要であると考えられる。

おわりに

PV から急性骨髄性白血病に移行した 2 症例を経験

した。PV は慢性に経過する疾患として知られているが、急性白血病への移行が高頻度に認められており、注意深い経過観察が必要であるものと考えられた。

文献

- 1) 高木省治郎: 真性赤血球増多症の診断と治療. 大屋敷一馬編集. 最新医学別冊新しい診断と治療の ABC 慢性骨髄増殖性疾患, pp 172~183, 最新医学社, 大阪, 2004
- 2) 小松則夫: 真性赤血球増加症の診断と治療. 血液フロンティア **15**: 1279~1291, 2005
- 3) Najean Y, Rain JD: Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* **90**: 3370~3377, 1997
- 4) Nielsen I, Hasselbalch HC: Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulfan. *Am J Hematol* **74**: 26~31, 2003

- 5) Finazzi G, et al.: Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* **105**: 2664~2670, 2005
- 6) Passamonti F, et al.: Leukemic transformation of polycythemia vera: a single center study of 23 patients. *Cancer* **104**: 1032~1036, 2005
- 7) Andrieux JL, Demory JL: Karyotype and molecular cytogenetic studies in polycythemia vera. *Curr Hematol Rep* **4**: 224~229, 2005
- 8) Pedersen-Bjergaard J, et al.: Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Blood* **99**: 1909~1912, 2002
- 9) Sterkers Y, et al.: Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood* **91**: 616~622, 1998
- 10) Tothova E, et al.: Leukemic transformation of polycythemia vera after treatment with hydroxyurea with abnormalities of chromosome 17. *Neoplasma* **48**: 389~392, 2001
- 11) Baxter EJ, et al.: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* **365**: 1054~1061, 2005
- 12) James C, et al.: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. *Nature* **434**: 1144~1148, 2005
- 13) Levine RL, et al.: Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* **7**: 387~397, 2005
- 14) Kralovics R, et al.: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* **352**: 1779~1790, 2005
- 15) Jelinek J, et al.: JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemia but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood* **106**: 3370~3373, 2005
- 16) 小松則夫: 真性赤血球増加症と Jak2 遺伝子異常. *血液フロンティア* **16**: 365~375, 2006
- 17) Platzbecker U, et al.: Curative therapy of advanced essential thrombocythemia or polycythemia vera by hemopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* **43**: 1409~1414, 2002

受付 : 2006 年 3 月 12 日

受理 : 2006 年 3 月 26 日