

症例報告

TS-1 を用いた胃癌術後化学療法開始後早期に 発症した急性骨髄性白血病の1例

国立病院機構豊橋病院外科, 同 内科¹⁾, 名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学²⁾

八木 斎和 石川 忠雄 岡本喜一郎 佐藤 健
市原 透 池田 靖¹⁾ 北村 淳子²⁾ 伊藤 雅文²⁾

症例は71歳の男性で、2003年6月胃集検にて要精検となり当院受診し、上部消化管内視鏡検査で体下部から幽門にかけての4型胃癌と診断した。8月中旬に幽門側胃切除術を施行した。肝転移や腹膜播種は認めなかったが、領域外のリンパ節 No. 14a, 15 に転移を認めた。根治度Cであったので、術後21日目よりTS-1 100mg/日の内服を開始した。TS-1 開始後24日目の10月初旬ふらつきを自覚し受診した。血液検査にて汎血球減少を呈しており、TS-1による骨髄抑制と診断し、TS-1は中止した。対症療法のみでいったん改善がみられたが、11月初旬に39℃台の発熱と再度の汎血球減少の進行を認めた。骨髄生検でFAB分類：M4の急性骨髄性白血病であった。cytarabine 40mg/日の化学療法を開始したが、11月中旬に脳出血・脳室穿破にて死亡した。手術後わずか3か月弱の急速で劇的な経過であった。

はじめに

化学療法や放射線療法の進歩に伴って、胃癌を含めた消化器癌においても治療成績の向上が得られているが、有害事象は決して少なくはない。なかでも骨髄抑制に伴う高度の血液毒性は重篤となり注意を必要とするが、白血病などの造血器疾患の可能性も考慮しなければならない場合もある。今回、我々はTS-1を用いた胃癌術後化学療法開始後早期に急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia; 以下、AMLと略記) を発症した1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：71歳、男性

主訴：無症状 (胃精査)

既往歴：1991年心筋梗塞にて冠動脈バイパス術、1998年急性虫垂炎にて手術、1998年脳梗塞。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003年6月胃集検にて異常を指摘さ

れ当院を受診した。上部消化管内視鏡検査にて前庭部から幽門輪にかけて不整潰瘍を認め、生検の結果 group V の腺癌で、手術目的にて2003年7月下旬に入院 (第1回目入院) となった。

入院時現症：身長158.5cm、体重60kg、血圧120/68mmHg、体温36.4℃、脈拍84回/分。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし、表在リンパ節は触知しなかった。腹部は平坦かつ軟であった。

入院時血液検査所見：軽度のヘモグロビン低下を認めるのみであった (Table 1)。

上部消化管内視鏡検査：胃体下部小彎から幽門部にかけての不整皺壁と不整潰瘍を認めた (Fig. 1)。同部位からの生検の結果は group V の腺癌であった。

上部消化管造影検査：ほぼ幽門狭窄の状態であった (Fig. 2)。

腹部造影CT：肝転移やリンパ節転移を疑う所見は認めなかった。腹水も認めなかった。

以上より、胃癌による幽門狭窄の状態であると診断し、2003年8月中旬に開腹下幽門側胃切除術、再建はBillroth II法で施行した。

<2006年5月31日受理>別刷請求先：八木 斎和
〒490-1111 海部郡甚目寺町大字甚目寺字山ノ浦 148
公立尾陽病院外科

Table 1 Laboratory data on the 1st, 2nd and 3rd admission

		July 2003 : 1 st admission	October 2003 : 2 nd admission	November 2003 : 3 rd admission
WBC	/ μ l	6,800	2,400	6,500
neutrophil (blast)	%	63.0 (0)	<u>18.0 (0)</u>	<u>11.6 (0)</u>
lymphocyte	%	24.2	<u>61.0</u>	<u>54.7</u>
monocyte	%	24.2	<u>1.0</u>	<u>23.7</u>
eosinophil	%	4.2	<u>18.0</u>	<u>10.0</u>
basophil	%	0.2	1.0	<u>0.0</u>
RBC	/ μ l	400×10^4	<u>257×10^4</u>	<u>202×10^4</u>
Hb	g/dl	<u>11.9</u>	<u>7.3</u>	<u>6.1</u>
Plt	/ μ l	17.2×10^4	<u>8.0×10^4</u>	<u>5.2×10^4</u>
TP	g/dl	<u>6.2</u>	<u>5.8</u>	<u>6.2</u>
Alb	g/dl	<u>3.7</u>	<u>3.3</u>	
GOT	IU/l	20	15	32
GPT	IU/l	11	8	10
LDH	IU/l	178	207	<u>369</u>
ALP	IU/l	190		
γ -GTP	IU/l	18		
T-bil	mg/dl	0.7	0.9	1.0
AMY	IU/l	<u>56</u>	<u>120</u>	
T-cho	mg/dl	<u>138</u>		
BUN	mg/dl	<u>8.6</u>	12.2	<u>28.2</u>
Cr	mg/dl	1.14	0.99	<u>1.4</u>
Na	mEq/l	141	140	<u>131</u>
K	mEq/l	3.9	3.7	4.6
Cl	mEq/l	106	105	99
Ca	mEq/l	9.1	9.4	<u>7.9</u>
Glu	mg/dl	90	88	94
CRP	mg/dl	0.12		<u>14.0</u>
CEA	ng/dl	2.2	1.4	
CA19-9	U/ml	5.7	6.0	

手術所見：腫瘍は胃体下部小彎から幽門にかけての7.0×6.5cmの4型病変(Fig. 3)で、肝転移や腹膜播種は認めなかったが、領域外で遠隔転移となるリンパ節No. 14a, 15に転移を認めた。胃癌取扱い規約第13版¹⁾に準じるとLM, Type 4, T3 (SE), N3, H0, P0, CY0, M1 (LYM), Stage IV, PM (-), DM (-), D2,根治度Cであった。

切除標本病理組織学的検査所見：腫瘍は粘膜面においては主に腺管形成の比較的明瞭な高分化から中分化腺癌の像で、粘膜下層では粘液結節からなる粘液癌の像を示し、深層は小型異型腺管が線維増生を伴いながら浸潤・増殖する低分化腺癌の像であった(Fig. 4)。術中生検したリンパ節No.

15にも転移を認めた。

術後経過：経過は良好で術後21日目よりTS-1 100mg/日(分2)の内服を開始(28日投与14日休薬を1コース)し、術後40日目に退院となった。

術後44日目の10月初旬、散歩途中に気分不快となったため受診した。その際の末梢血液検査にて、WBC 2,400/ μ l (neutrophil 18.0%), Hb 7.3g/dl, PLT 8.0×10^4 / μ lと汎血球減少を認めた(Table 1)ため、TS-1による骨髄抑制と診断しTS-1の内服は中止、同日入院(第2回目入院)となった。入院後は、発熱もなく維持液・ビタミン剤などの対症療法のみで改善がみられたため、15日間の入院治療で退院となった。術後65日目の外来受診時、末梢血液検査で、WBC 5,100/ μ l(neutrophil

Fig. 1 Gastrointestinal endoscopy revealed irregular folds and ulcers from the middle gastric body to the pyloric part.

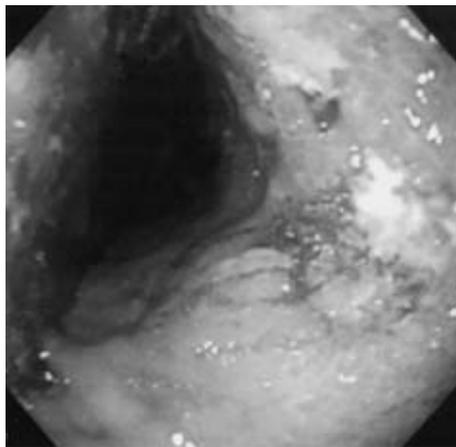
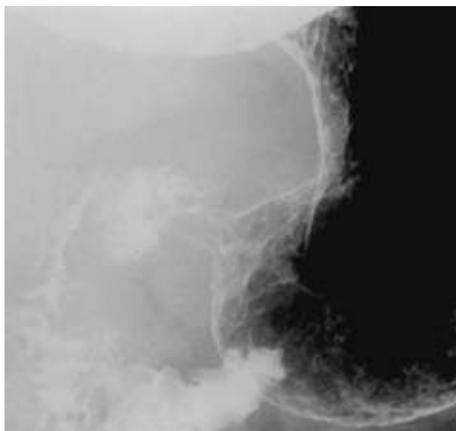
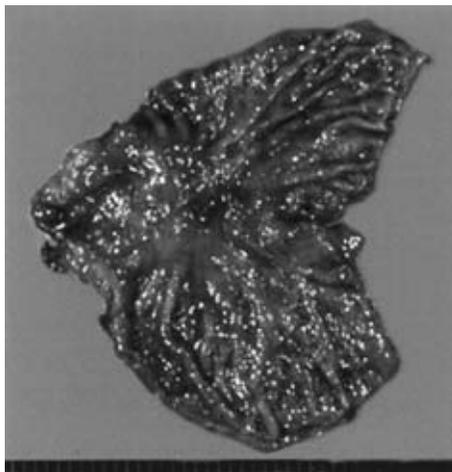


Fig. 2 Upper gastrointestinal radiography showed stenosis ranging the full circumference in the pyloric part of stomach.



32.9%), Hb 7.9g/dl, PLT $9.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と改善していたが、10月下旬頃より食欲不振、術後75日目の11月初旬に39°C 台の発熱が出現したため外来受診した。その際の末梢血液検査では、WBC 6,500/ μl (neutrophil 11.6%), Hb 6.1g/dl, PLT $5.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ と再度の汎血球減少の進行を認め (Table 1), 同日入院 (第3回目入院) となった。胸部 X 線検査では肺炎像はなく、腹部 CT では術前と比較し脾

Fig. 3 The resected specimen showed a type 4 tumor 7.0×6.5cm in size from the middle gastric body to the pyloric part.



臓の腫大が認められたが、発熱の原因は特定できなかった。血液培養を行い、発熱性好中球減少症として、granulocyte-colony stimulating factor (以下、G-CSF と略記)、抗生剤、抗真菌剤、メチルプレドニゾロンなどで治療を開始した。後日、その時の血液培養は陰性と判明した。白血病などの造血器疾患、胃癌転移による骨髄癌症などを鑑別するために、入院後2日目に骨髄生検を施行した。

骨髄生検所見：有核細胞数 $12.0 \times 10^4/\mu\text{l}$, 骨髄巨核球数 30.0/ μl , 芽球 55.5%, ペルオキシターゼ染色 (+), エステラーゼ染色 (-), フランス・米国・英国の共同グループにより発表された急性白血病の分類である French-American-British (FAB) 分類によれば、AML を M0 から M7 まで八つの主要なサブタイプに分けており、本症例は M4 タイプの AML であった。

骨髄標本病理組織学的検査所見：cellularity 40~60% の軽度過形成髄で顆粒球分化を呈する芽球が増殖しており、micromegakaryocyte や赤芽球の異形成がみられ骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome; 以下、MDS と略記) の芽球転化が考えられた (Fig. 5)。胃癌転移を示唆する癌細胞はなかった。骨髄免疫染色では CD34, lysozyme, p53, GpIIbIIIa が陽性であった (Fig.

Fig. 4 Histopathological findings of the tumor of stomach showed well and moderately differentiated adenocarcinoma in the mucosal layer, mucinous adenocarcinoma in the submucosal layer and poorly differentiated adenocarcinoma beyond the proper muscular layer. (H.E. stain, $\times 40$)

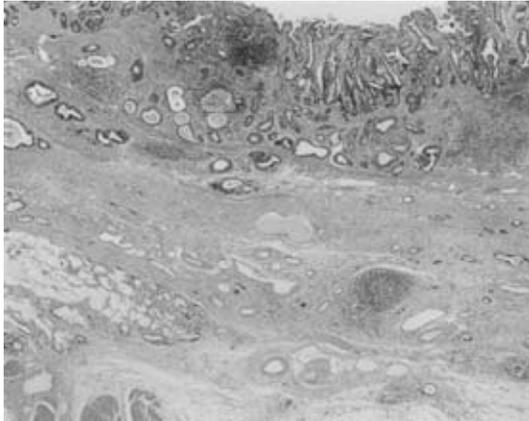
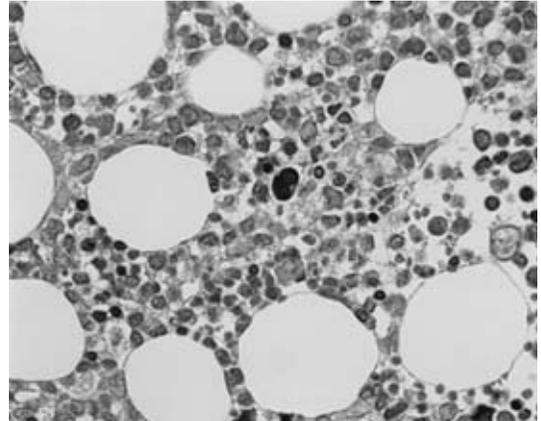


Fig. 5 Histopathological findings of the bone marrow aspiration showed a mild hyperplastic marrow with 40–60% cellularity. It contained proliferative blasts transforming from granulocytes, and had the dysplasia of micromegakaryocyte and erythroblast. (H.E. stain, $\times 400$)



6).

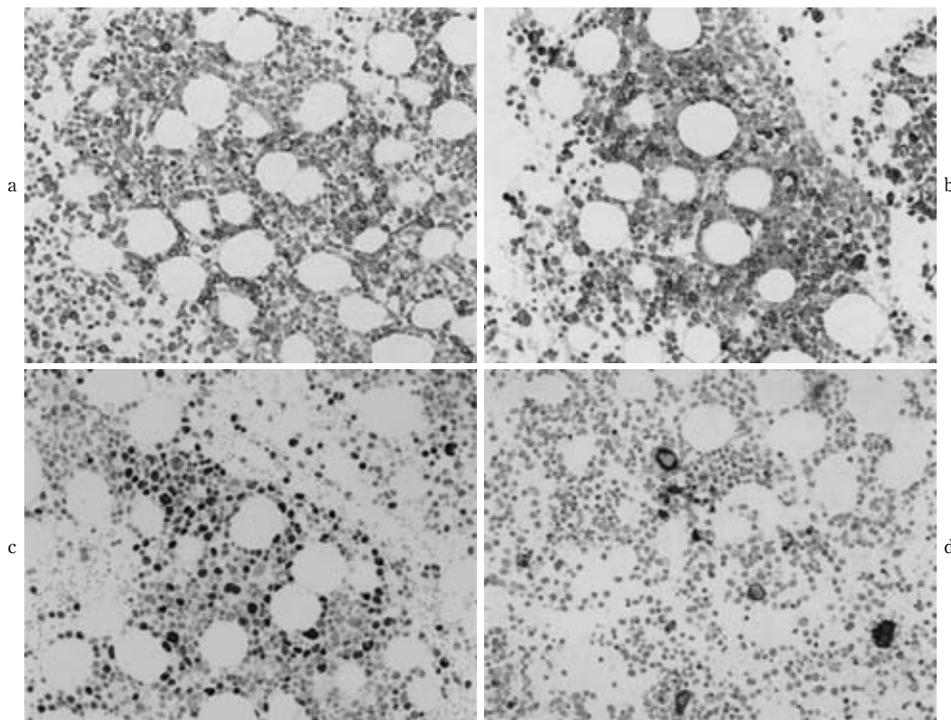
AMLと診断後はG-CSFを中止し、貧血に対し赤血球濃厚液、血小板減少に対しては濃厚血小板製剤を適宜輸血した。また、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; 以下、DICと略記)の進行を認めたため抗DIC治療を行っていた。入院後8日目よりcytarabine 40 mg/日の化学療法を開始したが、入院後13日目(術後88日目)に脳出血・脳室穿破にて死亡した。

考 察

悪性腫瘍に対して化学療法を施行した後に白血病を発症した時には、治療関連性白血病 (therapy related leukemia; 以下、TRLと略記)であるのか、重複癌としてのde novo白血病であるのか、の鑑別は治療・予後にも影響するため重要である。TRLは、1次悪性腫瘍に対して行われた化学療法、放射線療法によって誘発された白血病のことで、de novo白血病とは区別されており²⁾、1次腫瘍のうち固形癌では胃癌、乳癌、子宮癌が多いとされている³⁾。TRLは、化学療法、放射線療法の晩期有害事象ともいえるが、薬剤の種類、投与量、投与期間や発症までの時期について、明確な定義が

されておらず⁴⁾、造血器腫瘍の新分類であるWHO分類でも、治療関連性AMLおよびMDSという独立した疾患を認めているが、その定義に関しては記述がない。TRLは主に原因薬剤から二つの型に大別されており、一つは放射線治療やcyclophosphamideなどアルキル化剤が誘因となる型で、もう一つはetoposideやanthracycline系などのトポイソメラーゼII阻害剤が誘因となる型である。しかし、他にも、従来は白血病誘発作用が弱いとされていた5-FU剤などの代謝拮抗剤、cisplatinなどの白金製剤、taxane系薬剤でも発症することが報告⁵⁾⁶⁾されており、近年TS-1と同種抗癌剤であるUFTに起因するTRLも報告^{7)~10)}されたが、TS-1に起因するものは、医学中央雑誌(1983~2005年11月)ならびにPub Med(1960~2005年11月)で、「TS-1/S-1」、「2次性白血病」、「治療関連性白血病」、「2次癌」をキーワードとして検索(会議録は除く)したが、現在までのところ報告例はない。投与量に関しては、アルキル化剤で総投与量との関連が指摘されているにすぎない¹¹⁾。棟方ら¹²⁾は、胃癌術後にtegafur 500mgが2週間投与され、2年経過後に発症した症例を2次

Fig. 6 Immunohistochemical stain for CD34 (a), lysozyme (b), p53 (c), and GpIIbIIIa (d) were positive. ($\times 200$)



性白血病として報告しているが, tegafur により白血病が発生したのか, 患者素因によるものかは不明と考察している. また, 発症までの時期に関しては, 1995 年, 厚生省白血病治療班 (上田龍三班長) は TRL の全国調査を行った時に, 1 次腫瘍に対する化学療法・放射線療法の後, 2 か月以後に発症した場合を TRL および治療関連性 MDS (以下, TRL/MDS と略記) とした⁴⁾. 本症例では, TS-1 投与開始後 24 日目に汎血球減少を認めたため TS-1 投与を中止し, その 31 日後 (TS-1 投与開始後 55 日目) に AML と診断したため, 前述の厚生省白血病治療班の見解からすると TS-1 によって誘発された TRL に分類することはできない. TRL/MDS の分類時には, 治療後の発症といえども常に重複癌の可能性や遺伝病として白血病素因をもつ個体の存在があることを念頭におく必要がある¹³⁾.

1991 年 1 月に承認された TS-1 は, 腫瘍内 5-FU

濃度を高めて抗腫瘍効果を増強, 付随して増大する消化管毒性を軽減する目的で開発された経口抗癌剤で, 胃癌において単剤で奏率が 40% を越え¹⁴⁾¹⁵⁾, 現在では第 1 選択薬でもあり多剤併用時にもキードラッグとなっているが, 有害事象の発現率は決して低いものではない. 本症例では, 胃癌の非治癒切除であったため, 術後に TS-1 を用いた化学療法を開始した. 投与開始後 24 日目に汎血球減少を認めたが, この時点では TS-1 による骨髓抑制と判断した. 再度の汎血球減少の進行を認めたため骨髓生検を施行し AML の診断に至ったが, 経過から考慮すると, AML を発症したのは最初に汎血球減少を呈した TS-1 投与開始後 24 日目だと考えられる. そうであれば, 発症までの期間が短いこと, 骨髓標本病理所見で AML の背景に MDS の特徴を認めること, MDS は無症状のことも多くあることから, TS-1 投与開始時にはすでに MDS であり, TS-1 投与が誘因となって MDS

から AML へ転化したことが推察される。AML へ転化した原因としては、抗癌剤による重大な有害事象である骨髄抑制は正常骨髄細胞への殺細胞毒性によるものであり、TS-1 を含めたフッ化ピリミジン系抗癌剤は消化器癌に対する治療容量では白血球細胞への殺細胞効果が乏しいため、TS-1 投与により骨髄中の正常細胞が障害されて白血球細胞の増殖を促したことが考えられる。最初の汎血球減少が認められた時点で白血病などの造血器疾患を考慮して骨髄生検を施行しておけば早期の診断が可能であったのではと反省させられた。

また、本症例では3回目の入院時に AML と診断がつくまで G-CSF を3日間使用したが、AML と診断後は G-CSF 投与により芽球増殖の可能性があるため中止した。G-CSF 投与の影響について、Ohno ら¹⁶⁾は、in vitro で白血球細胞が高濃度の G-CSF 投与により増殖することが報告されているが、急性白血病に対する化学療法時の完全寛解率は G-CSF 投与群と非投与群の間に有意差はなく、再発率も両群間で差がなかったとし、さらに芽球刺激効果は骨髄中の芽球再生をみるかぎりでは両群間に差はなかったと報告している。

現在、さまざまな新規抗癌剤が開発され、消化器癌に対して種々の新規臨床試験が計画・実施進行中であるが、化学療法を施行する際は、早期の段階に白血球減少や汎血球減少を認めた場合、抗癌剤の有害事象だけでなく、白血病や MDS などの造血器疾患の可能性を考慮して治療にあたる必要がある。

文 献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌取り扱い規約。第13版。金原出版、東京、1999
- 2) 川西一信、金丸昭久：二次性白血病。臨床医 26：624—626, 2000
- 3) 名倉英一、川島康平：癌治療における二次発癌—造血器腫瘍—。癌と治療 13：1464—1474, 1986
- 4) 直江知樹：環境因子とがん素因 治療関連二次性白血病と遺伝的多型性 “白血病は外因か内因か” に対する新しい答え？。血液フロンティア 10：737—742, 2000
- 5) Takeyama K, Seto M, Uike N et al：Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome：a large-scale Japanese study of clinical and cytogenetic features as well as prognostic factors. Int J Hematol 71：144—152, 1999
- 6) 日浦昌道、野河孝充：化学療法フォローアップ。産婦の実際 49：1639—1645, 2000
- 7) Fukushima T, Yoshino N, Noto Y et al：MLL gene rearrangement in acute myelogenous leukemia after exposure to tegafur/uracil. Int J Hematol 75：178—181, 2002
- 8) Nakamori Y, Miyazaki M, Tominaga T et al：Therapy-related erythroleukemia caused by the administration of UFT and mitomycin C in a patient with colon cancer. Int J Clin Oncol 8：56—59, 2003
- 9) 緒方正男、卯野規敬、大塚英一ほか：胃癌治療後に発症し著明な形態異常を呈した急性リンパ性白血病。臨血 37：29—34, 1996
- 10) 堀越桃子、町田詩子、市川 幹ほか：胃癌治療後骨髄異形成症候群を経て inv (3) を呈する急性骨髄性白血病へ移行した本態性血小板血症。臨血 41：68—71, 2000
- 11) 山本 亘、栗原 稔、松河正明ほか：制癌剤による胃癌術後二次癌の現状とその対応。臨外 55：1409—1414, 2000
- 12) 棟方正樹、秋山昌希、対馬健一ほか：二次性白血病4症例の臨床的検討。血腫瘍 29：224—230, 1994
- 13) 綿本浩一、横澤敏也、直江知樹：二次性白血病—治療関連性白血病を中心として。内科 94：457—461, 2004
- 14) Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N et al：Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1M tegafur—0.4M gimestat-1M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. Eur J Cancer 34：1715—1720, 1998
- 15) Koizumi W, Kurihara M, Nakano S et al：Phase II study of S1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. Oncology 58：191—197, 2000
- 16) Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T et al：Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. N Engl J Med 323：871—877, 1990

Acute Myelogenous Leukemia Early Developing during Postoperative Chemotherapy for Gastric Cancer with TS-1

Yoshikazu Yagi, Tadao Ishikawa, Kiichiro Okamoto, Tsuyoshi Sato,
Tohru Ichihara, Yasushi Ikeda¹⁾, Atsuko Kitamura²⁾ and Masafumi Ito²⁾

Department of Surgery and Department of Internal Medicine¹⁾,

National Hospital Organization Toyohashi Hospital

Department of Pathology of Biological Response, Nagoya University Graduate School of Medicine²⁾

A 71-year-old man requiring further examination following mass gastric screening in June 2003 was diagnosed with gastric cancer in the form of a type 4 tumor in gastrointestinal endoscopy. We performed distal gastrectomy in the middle of August but could not completely resect the cancer due to lymph node metastasis to No.14a and 15, although we found neither liver metastasis nor carcinomatous peritonitis. TS-1 at a dose of 100 mg/day was started as postoperative chemotherapy from postoperative day (POD) 21. 24 days after TS-1 administration, the man reported wooziness and we found pancytopenia in a peripheral blood examination, diagnosed as the myelosuppression caused by TS-1. TS-1 was discontinued and pancytopenia symptoms decreased. The man suffered a fever of 39°C at the beginning of November and was found to have recurrent pancytopenia. Bone marrow aspiration showed acute type M4 myelogenous leukemia in the French-American-British classification. Despite chemotherapy with cytarabine at a dose of 40mg/day, he died of the intracerebral bleeding in mid November after rapid and dramatic postoperative progression about 3 months.

Key words : acute myelogenous leukemia, gastric cancer, TS-1

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 26—32, 2007]

Reprint requests : Yoshikazu Yagi Department of Surgery, Biyo Public Hospital
148 Yamanoura, Jimokuji, Jimokuji-cho, Ama-gun, 490-1111 JAPAN

Accepted : May 31, 2006