

# 乳癌の化学療法後に骨髄異形成症候群を発症した 高齢者末期腎不全の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

濱野 一 将, 山野 繁, 川野 貴 弘  
椎木 英 夫, 橋本 俊 雄, 土肥 和 紘

金沢大学医学部第3内科学教室

中 村 忍

## A CASE OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH END STAGE RENAL DISEASE ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER

KAZUMASA HAMANO, SHIGERU YAMANO, TAKAHIRO KAWANO, HIDEO SHIIKI,  
TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

SHINOBU NAKAMURA

*Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University*

Received June 18, 1999

**Abstract :** A case of chemotherapy-induced myelodysplastic syndrome (MDS) in a 78-year-old female with pancytopenia is reported. The patient had developed left breast cancer in March 1972. After a mastectomy, she was treated with 5-fluorouracil (5-FU) and mitomycin C without radiotherapy. Mild pancytopenia was detected in January 1998. In April 1998, red cell count was 1,540,000/ $\mu$ l, white cell count was 2,400/ $\mu$ l, and platelet count was 69,000/ $\mu$ l. A bone marrow examination in April 1998 showed normal cellularity with 24% blasts. There were dysplastic changes in the erythroid and granulocyte series, and Auer rods in the cytoplasm. The patient was diagnosed as having therapy-related MDS (RAEB-T). MDS is one of the most serious late complications related to chemotherapy. Although alkylating agents are potentially leukemogenic in patients with therapy related-MDS, in this case MDS developed after treatment with 5-FU and mitomycin C.

(奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 333~337, 1999)

**Key words :** 5-FU, mitomycin C, therapy-related MDS

### はじめに

治療関連性骨髄異形成症候群(therapy-related myelodysplastic syndrome; TR-MDS)は, 悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法後に発症する骨髄異形成症

候群(MDS)と定義されている<sup>1,2)</sup>. 近年, TR-MDSの頻度は, 化学療法や放射線療法の進歩によって, 悪性腫瘍患者の生命予後が改善するとともに増加している<sup>3)</sup>. また, TR-MDSは, 化学療法に治療抵抗性で高頻度に白血病化する<sup>4,5)</sup>ことから, 予後が de novo の骨髄異形成性症候

群に比してきわめて不良と考えられている<sup>9)</sup>。

今回著者らは、5フルオロウラシル(5-FU)とマイトマイシンC(MMC)による治療22年後にMDSを発症した高齢者末期腎不全患者の1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：77歳，女性。

主訴：汎血球減少。

既往歴：55歳 左乳癌(左乳房摘出術)。

現病歴：昭和47年に当科で慢性糸球体腎炎と診断されて経過が観察されていた。昭和50年に左乳癌(T3a, N2b, M0, stage III)と診断され、当院第1外科で左乳房摘出術が実施された。術後7日目から総量で40mgのMMCと3.5gの5-FUが投与された。クレアチンクリアランスは、手術時に軽度低下(70 ml/分)していた。退院後に血清クレアチンが徐々に上昇し、悪心と嘔吐も出現したので平成4年3月に当科で血液透析が導入された。腎性貧血は、エリスロポエチンの投与でHbが8g/dl前後に維持されていた。平成10年1月から白血球数と血小板数が徐々に減少し、同年3月には赤血球数が154万/ $\mu$ l、白血球が2,400/ $\mu$ l、および血小板が6.9万/ $\mu$ lの汎血球減少を呈したので、平成10年4月15日に精査を目的として当科に紹介された。

入院時身体所見：身長148cm。体重48kg。栄養不良。体温36.2℃。脈拍80/分、整。血圧130/58mmHg。結膜は貧血様であるが、黄染はない。左前胸部に乳房摘出術の手術痕を認める。心音は純であるが、左傍胸骨第2肋間にLevine 3/VI度の収縮期駆出性雑音を聴取する。呼吸音は正常肺泡音で、副雑音を聴取しない。腹部は平坦、軟で、肝・脾・腎を触知しない。左前腕にシャントの手術痕を認める。神経学的所見に異常はない。

入院時検査成績：血液学検査では、赤血球数が154万/ $\mu$ l、MCVが108fl、MCHが37pg、およびMCHCが34%であり、大球性正色素性貧血を呈していた。加えて白血球数が1,100/ $\mu$ l、血小板数が51,000/ $\mu$ lに減少しており、汎血球減少を呈していた。血液生化学検査では、血清クレアチンが10.4mg/dl、BUNが86mg/dl、血清カルシウム濃度が10.9mg/dl、および血清リン濃度が7.0mg/dlに上昇していた。一方、血清総蛋白が6.1g/dl、血清総コレステロール値が103mg/dlに低下していたことから、低栄養状態が示唆された(Table 1)。

骨髄塗抹所見：骨髄は正形成を示したが、赤芽球系細胞に巨赤芽球様の変化が認められた。顆粒球系細胞では、骨髄芽球が26%を占めており、ごく一部の細胞にはアウエル小体も認められた(Table 2)。また、顆粒球に核の分

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		Blood biochemistry	
RBC	154×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	T-Bil	0.5 mg/dl
Ht	16.7 %	GOT	7 IU/l
Hb	5.7 g/dl	GPT	4 IU/l
MCV	108 fl	LDH	217 IU/l
MCH	37 pg	TC	101 mg/dl
MCHC	34 %	TP	6.2 g/dl
Retics	25 %	Alb	3.0 g/dl
WBC	1,100 / $\mu$ l	Scr	10.4 mg/dl
band	5 %	BUN	89 mg/dl
seg	38 %	FBS	107 mg/dl
eosin	1 %	Na	137 mEq/l
baso	0 %	K	4.8 mEq/l
lymph	55 %	Cl	97 mEq/l
mono	1 %	Ca	10.9 mg/dl
Plts	5.1×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	P	7.0 mg/dl
ESR	90 mm/1hr	Fe	37 $\mu$ g/dl

Table 2. Bone marrow findings

NCC	16.6×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
megakaryocytes	100 / $\mu$ l
erythroblast	23.8 %
myeloblast	17.0 %
promyelocyte	5.4 %
myelocyte	16.0 %
metamyelocyte	7.0 %
neutrophil	
band	6.8 %
seg.	5.2 %
eosinophilia	1.0 %
basophilia	0.4 %
monocyte	1.4 %
lymphocyte	13.2 %
plasma	2.4 %

葉異常が認められた。巨核球系細胞では、微小巨核球が認められた(Fig. 1)。

骨髄細胞の染色体分析：46 XX で異常はなかった。

入院後経過：骨髄中の骨髄芽球比率が26%を占めていたこと、赤芽球系細胞と顆粒球系細胞に血球の形態異常が認められたこと、およびアウエル小体がみられたことから、MDS(refractory anemia with excess of blasts in transformation, RAEB-T)と診断した。シタラビン(Ara-C)の少量投与を予定していたが、家人の同意が得られなかったため化学療法を実施しなかった。今後は、Hb 8 mg/dl前後を目標にして濃厚赤血球を投与する予定にしている。

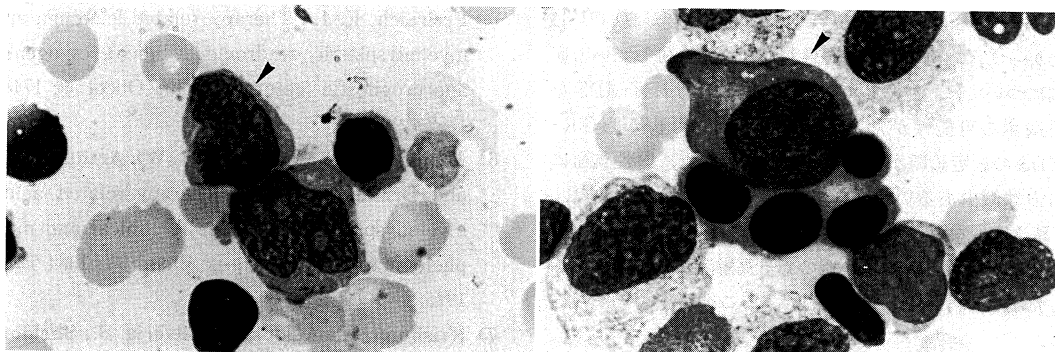


Fig. 1. Bone marrow smear.

Left panel : Bone marrow smear showed nuclear abnormalities, hyposegmentation, and nuclear-cytoplasmic asynchrony of myelocytes. (Wright-Giemsa stain.  $\times 1,000$ )  
 Right panel : Megaloblast and four erythroblasts with dysplastic changes. (Wright-Giemsa stain.  $\times 1,000$ )

## 考 察

本例は、抗癌薬投与22年後にMDSを発症したと考えられる1例である。抗癌薬の投与からMDS発症までの期間は、平均5から8年と報告されている<sup>2,5,6</sup>。しかし、抗癌薬投与331か月後にTR-MDSを発症した症例も報告されており<sup>9</sup>、本例もTR-MDSである可能性が高い。また、TR-MDSの発症年齢は、若年から高齢者まで幅広く分布しているが、60歳代が最も多い<sup>7,8</sup>。したがって、TR-MDSの好発年齢は、60歳以上で多発するde novoのMDSに比して若年であることが示唆される。TR-MDSの好発年齢が比較的若年である理由として、TR-MDSを惹起する化学療法が実施されるのは若年者に多いホジキン病などの血液疾患が多いことと、化学療法後の生存予後が高齢者に比して若年者で良好であることが挙げられる<sup>9</sup>。一方、Pedersen-Bjergaard, et al.<sup>10</sup>によると、化学療法開始9年後のTR-MDSの発症率は、40歳以上が39.5%、40歳未満が8.6%であり、40歳未満に比して40歳以上で有意に高かったという。したがって、本例のように、化学療法の進歩によって抗癌薬投与後も長期間生存する症例が増加しているため、今後はTR-MDSを発症する高齢者の割合が増加するものと予測される。

本例は、骨髄芽球比率が26%であったこと、顆粒系細胞と赤芽球細胞が異形成を示したこと、アウエル小体が陽性であること、および22年前にMMCと5-FUが投与された治療歴から、TR-MDS(RAEB-T)と診断した。

TR-MDSを惹起する原因薬物は、主としてサイクロフォスファミド<sup>8</sup>やメルファラン<sup>11</sup>)をはじめとするアルキル化薬<sup>12</sup>)であり、ニトロソウレア<sup>13</sup>)やトポソメラーゼII阻害薬<sup>14,15</sup>)も報告されている。一方、一般に抗腫瘍性抗生物質であるMMCや代謝拮抗薬である5-FUは、発癌性が低いとされており、TR-MDSや二次性白血病を惹起しないと考えられている<sup>7</sup>。しかし、著者らが検索した範囲では、MMCと5-FUの併用で惹起されたTR-MDSが5例報告されている<sup>12,16,17,18</sup>)。また、5-FUとMMCは、いずれも発癌性を有することが動物実験で証明されている<sup>19</sup>)。したがって、本例のMDSも5-FUとMMCに起因していることが十分に推察される<sup>20</sup>)。特にMMCは、アルキル化作用も有するので、MDSを惹起する可能性があるとして推定される。TR-MDSは、染色体異常が90%に認められるとされている<sup>2,6</sup>)。しかし、本例には染色体異常が存在しなかったことから、MMC単独でTR-MDSを惹起したとは断定できず、偶発の可能性も捨て切れない。

乳癌患者の術後生存期間は、術式の向上や化学療法の進歩によって延長している<sup>21,22</sup>)。それに伴って、乳癌術後の化学療法によるTR-MDSの発症は、増加していると考えられている<sup>23</sup>)。Bloomfield, et al.<sup>24</sup>)の報告によると、乳癌がTR-MDS症例の20%を占めているという。また、Crutis, et al.<sup>25</sup>)は、化学療法を施行された乳癌患者でのTR-MDS発症率が健常者の8.1倍に達していると報告している。つまり、乳癌に対する化学療法は、悪性リンパ腫などの血液疾患を除くと、TR-MDSを惹起する主要な原因といえよう。

TR-MDS は、貧血が先行する症例の頻度が高い<sup>6)</sup>。したがって、本例のように腎性貧血などを合併している症例については、注意して経過を観察しなければ MDS を看過する可能性がある。本例も汎血球減少から TR-MDS の確定診断までに約 3 か月を要した。腎性貧血に白血球減少あるいは血小板減少を合併した場合には、TR-MDS を疑って精査する必要がある。つまり、本例のように抗癌薬による治療歴のある高齢者が血球減少を示した場合は、TR-MDS を鑑別することが不可欠なだろう。

本例は、TR-MDS であることから化学療法に抵抗性の可能性が高いこと<sup>4,5,6)</sup>と、病型が RAEB-T であったことから<sup>5)</sup>、予後が不良と診断された。一方、Ara-C 少量療法は、TR-MDS 患者の生存予後を改善することが期待されている<sup>26,27)</sup>。しかし、Ara-C などの化学療法は、本例が高齢であること、末期腎不全を有していること、および家人の同意が得られなかったことから、選択されなかった。

### ま と め

本例は、比較的発癌性が低いと考えられている MMC と 5-FU によって MDS を発症した高齢者の 1 例である。本例のように化学療法を実施された高齢者が汎血球減少を示した場合は、TR-MDS を考慮する必要がある。

本論文の要旨は、第 9 回日本老年医学会近畿地方会(平成 10 年 11 月、奈良)で発表した。

### 文 献

- 1) Foucar, K., McKenna, R. W. and Bloomfield, C. D. : Therapy-related leukemia. *Cancer* 43 : 1285-1296, 1979.
- 2) Anderson, R. L., Bagby, G. C., Boe, K. R., Magenis, R. L. and Koler, R. D. : Therapy-related preleukemic syndrome. *Cancer* 47 : 1867-1871, 1981.
- 3) Levine, E. G. and Bloomfield, C. D. : Leukemia and myelodysplastic syndrome to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin. Oncol.* 19 : 47-84, 1992.
- 4) Koeffeler, H. P. : Myelodysplastic syndromes (preleukemia). *Semin. Hematol.* 23 : 284-299, 1986.
- 5) Kantarjian, H. M., Keating, M. J., Walters, R. S. Smith, T. L., Cork, A., McCredie, K. B. and Freireich, E. J. : Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: Clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J. Clin. Oncol.* 4 : 1748-1757, 1986.
- 6) Micheles, S. D., MaKenna, R. W., Arthur, D. C. and Brunning, R. D. : Therapy-related acute myelodysplastic syndrome: A clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 65 : 1364-1372, 1985.
- 7) Krishnan, K., Adams, P., Silveria, S., Sheldon, S. and Dabich L. : Therapy of acute myeloid leukemia following immunosuppression with azathioprine for polymyositis. *Clin. Lab. Haemat.* 16 : 285-289, 1994.
- 8) Pedersen-Bjergaard, J., Ersboll, J., Sorensen, H. M. and Keiding, N. : Risk of acute nonlymphocytic leukemia and preleukemia in patients treated with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 103 : 195-200, 1985.
- 9) 吉田弥太郎, 小熊 茂 : MDS の疾患概念の変遷. *医学の歩み* 160 : 262-264, 1992.
- 10) Pedersen-Bjergaard, J. and Larsen, S. O. : Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia, and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 307 : 965-971, 1982.
- 11) Cuzick, J., Erskine, S., Edelman, D. and Galton, D. A. G. : A comparison of the incidence of the myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following melphalan and cyclophosphamide treatment for myelomatosis. *Br. J. Cancer* 55 : 523-529, 1987.
- 12) Casciato, D. A. and Scott, J. L. : Acute leukemia following prolonged cytotoxic agent therapy. *Medicine* 58 : 32-47, 1979.
- 13) Uphouse WJ. : Case report: Acute leukemia after Semustine (Methyl-CCNU) therapy. *Cancer Treat. Rep.* 66 : 1593-1594, 1982.
- 14) Sugita, K., Furukawa, T., Tsuchida, M., Okawa, Y., Nakazawa, S., Akatsuka, J., Ohira, M. and Nishimura, K. : High frequency of etoposide (VP-16)-related secondary leukemia in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 15 : 99-104, 1993.
- 15) Winick, J. N., McKenna, R. W., Shuster, J. J.,

- Schneider, N. R., Borowitz, M. J., Bowman, W. A., Jacaruso, D., Kamen, B. A. and Buchanan, G. R. : Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. *J. Clin. Oncol.* **11** : 209-217, 1993.
- 16) 小鶴三男, 鞆池直邦, 武市尚久 : 二次性 MDS 9 例の病態と臨床経過. 厚生省特発性造血障害調査研究班昭和 63 年度研究業績 pp. 186-187, 1989.
- 17) 小鶴三男 : 二次性 MDS. *Annual Review 血液* 1990 第 1 版, 中外医学社, 東京, pp. 32-39, 1990.
- 18) 篠原正幸, 滝下 誠, 和田美智子, 土橋展子, 後藤哲也, 岡川和人, 小坂昌明 : 結腸癌, 直腸癌に対するアジュバンド化学療法後に発症した Myelodysplastic syndrome (RAEB-T) の 1 例. *癌と化学療法* **17** : 2269-2272, 1990.
- 19) Harris, C. C. : The carcinogenicity of anticancer drugs: a hazard in man. *Cancer* **37** : 1014-1023, 1976.
- 20) Ikegami, R., Akamatu, Y. and Haruta, M. : Subcutaneous sarcomas induced by mitomycin C in mice. *Acta. Pathol. Jap.* **17** : 495-501, 1967.
- 21) **Early breast cancer Tralists' collaborative group.** : Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy : 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 woman. *Lancet* **339** : 1-15, 1992,
- 22) **Early breast cancer Tralists' collaborative group.** : Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy : 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 woman. *Lancet* **339** : 71-85, 1992.
- 23) Fisher, B., Rockette, H. and Fisher, E. R. : Leukemia in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy or postoperative radiation : The NSABP experience. *J. Clin. Oncol.* **3** : 1640-1658, 1985.
- 24) Bloomfield, C. D. : Chromosome abnormalities in secondary myelodysplastic syndromes. *Scand. J. Haematol.* **36** (Suppl 45) : 82-90, 1986.
- 25) Crutis, R. E., Hankey, B. F., Mywers, M. H. and Young, J. L. : Risk of leukemia associated with the first course of cancer treatment : An analysis of the surveillance, epidemiology, and end results program experience. *JNCI* **72** : 531-544, 1984.
- 26) Gyger, M., Perreault, C., Carnot, J., Boileau, J. and Bonny, Y. : Treatment of therapy-induced preleukemic syndrome. *Blut.* **48** : 117-120, 1984.
- 27) Bolwell, B. J. : Low dose cytosine arabinoside in myelodysplasia and acute myelogenous leukemia : a review. *Leukemia* **1** : 575-579, 1987.