

形質細胞性白血病に対するボルテゾミブ、ドキソルビシン、 デキサメタゾン併用療法

洛和会音羽病院 血液内科

高松 輝行

洛和会音羽病院 病理

安井 寛

Combination chemotherapy with bortezomib, doxorubicin and dexamethasone for plasma cell leukemia

Department of Hematology, Rakuwakai Otowa Hospital

Teruyuki Takamastu

Department of Pathology, Rakuwakai Otowa Hospital

Hiroshi Yasui

【要旨】

形質細胞性白血病は治療抵抗性で予後不良の疾患として知られている。形質細胞性白血病の診断で当科に紹介された69歳の女性に対してボルテゾミブ、デキサメタゾン療法を開始したところ寛解（VGPR）となった。しかし、ボルテゾミブ休薬と同時にM蛋白の増加を認めた。アルキル化剤による多剤併用療は無効であった。ボルテゾミブ、デキサメタゾンにドキソルビシンを加えたレジメに変更したところ1年以上stable diseaseを維持している。副作用は軽度の倦怠感のみである。ボルテゾミブ、ドキソルビシン併用療法は形質細胞性白血病治療の一つの選択枝となりうる。

【Abstract】

Plasma cell leukemia is an aggressive variant of multiple myeloma. Treatment with standard agents and steroids is ineffective. A 69-year-old woman diagnosed with plasma cell leukemia was admitted to this hospital. She was treated with bortezomib and dexamethasone and a remission (VGPR) was obtained. As M-protein increased again, chemotherapy with multiple alkylating agents was started but proved to be ineffective. Treatment with doxorubicin, bortezomib, and dexamethasone was started and the stable disease was maintained for over one year. The only untoward effect was mild fatigue. The combination of bortezomib, doxorubicin and dexamethasone proved to be an effective option for the treatment with plasma cell leukemia.

Key words : 形質細胞性白血病、ボルテゾミブ、ドキソルビシン、デキサメタゾン

Plasma cell leukemia, Bortezomib, Doxorubicin, Dexamethasone

【緒言】

形質細胞性白血病は多発性骨髄腫の一亜型と考えられているが、約10%の症例に髄外病変を伴うなど臨床像が異なり、治療抵抗性で予後不良の疾患として知られている¹⁾。近年、多発性骨髄腫に対する新規治療薬の一つであるボルテゾミブ (bortezomib) が有効であったという報告があるが^{2) 3)}、長期予後は不明である。ボルテゾミブ、デキサメタゾン (dexamethasone) にドキシソルピシン (doxorubicin) を加えることで治療効果の延長を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】

症例は当院初診時69歳の女性。2008年8月ごろから階段昇降時の呼吸苦があったため2008年10月6日近医で血液検査を行った。貧血と末梢血中の形質細胞を認められ10月11日当院に紹介となった。

既往歴に高血圧、高脂血症、虫垂炎手術、子宮後屈手術がある。

血液検査で貧血、血小板減少、leukoerythroblastosis、肝機能障害、LDH上昇、白血球分画に形質細胞様異常細胞を16%認めた (表1、図1)。異常細胞は形質細胞様だが、核の不正が目立つもの、N/C比の大きいものを認めた。フ

表1 入院時検査

白血球	19.5×10 ³ /μl	GOT	36IU/l
赤血球	2.15×10 ⁶ /μl	GPT	62IU/l
ヘモクロビン	7.2g/dl	ALP	181IU/l
Ht	22.9%	LDH	363IU/l
血小板	83×10 ³ /μl	BUN	13.9mg/dl
網赤血球	1.3%	CRE	0.7mg/dl
好中球	59%	UA	6.6mg/dl
リンパ球	14%	Ca	8.2mg/dl
単球	7%	TP	10.1g/dl
好酸球	1%	ALB	3.6g/dl
好塩基球	1%	IgG	5,603mg/dl
骨髄球	2%	IgM	4mg/dl
赤芽球	3/100wbc	IgA	6mg/dl
異常細胞	16%	β-2MG	5.4mg/l
		CRP	< 0.24mg/dl

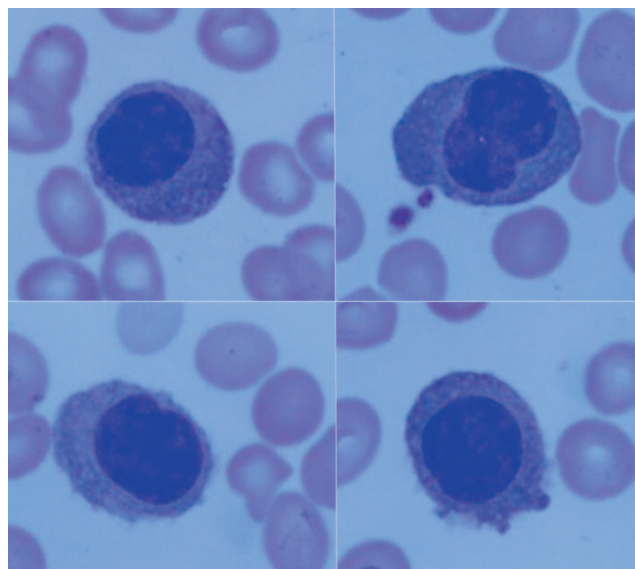


図1 骨髄腫細胞

ローサイトメトリーではCytoplasmic λ 、CD54、CD138、MPC-1が陽性、CD56が陰性であった。血清IgG値は5,603 mg/dl。免疫電気泳動でG- λ のM蛋白を認めた。ベンスジョーンズ蛋白は陰性であった。骨髄に広範囲にCD138陽性の形質細胞様異常細胞の浸潤を認めた(図2、図3)。胸腹部CTで縦隔リンパ節、腹部大動脈周囲リンパ節腫大、肝脾腫を認めた。

2008年10月15日よりデキサメタゾン大量療法(dexamethasone 40mg iv on days 1-4, 8-11, 15-18)を開始した。その後、2008年11月8日よりボルテゾミブ(bortezomib 1.3mg/m² iv on days 1, 4, 8 and 11)を併用し寛解(VGPR)となったが、ボルテゾミブ休薬と同時にM蛋白の増加を認めた(図4)。

アルキル化剤による多剤併用療MMCP (ranimustine 33mg/m² iv on day 1, melphalan 4mg/m² po on days 1-4, cyclophosphamide 66.7mg/m² po on days 1-4, prednisolone 30mg/m² po on days 1-4)が無効であったため、2009年6月8日よりボルテゾミブ(bortezomib 1.3mg/m² iv on days 1, 4, 8 and 11)にドキソルビシン(doxorubicin 20mg/m² iv on days 1, 4)を加えたレジメを開始した(図5)。倦怠感と脱毛の訴えがあったためquality of lifeを優先し、2009年9月3日よりボルテゾミブ、デキサメタゾン2剤に変更した。しかし、再度M蛋白の増加傾向を認めたため2010年1月7日よりドキソルビシンを再度追加し、その後ボルテゾミブ1.3mg/m²週1回、ドキソルビシン13mg/m²週1回に増量することで

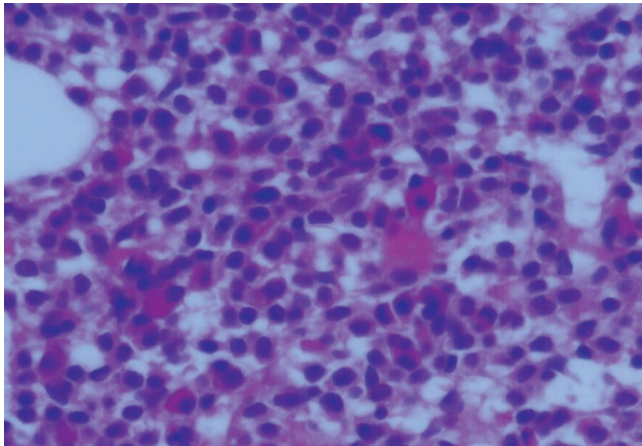


図2 骨髄生検 (HE染色)

骨髄は淡好酸性細胞質を有するatypical ovoid cellsに占められ正常な造血細胞は著減している。

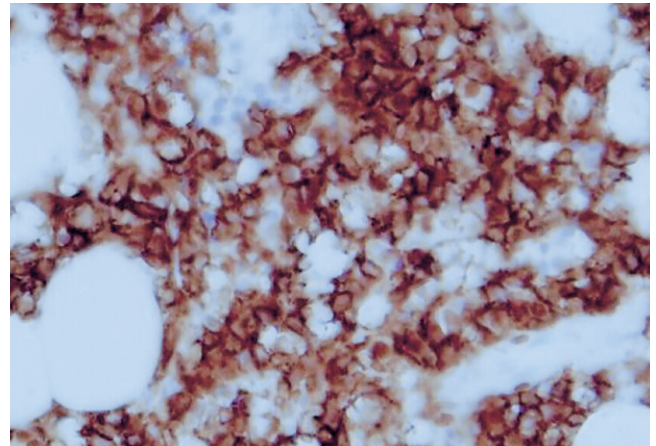


図3 骨髄生検 (CD138免疫染色)

免疫染色の結果、異常細胞はCD138陽性である。

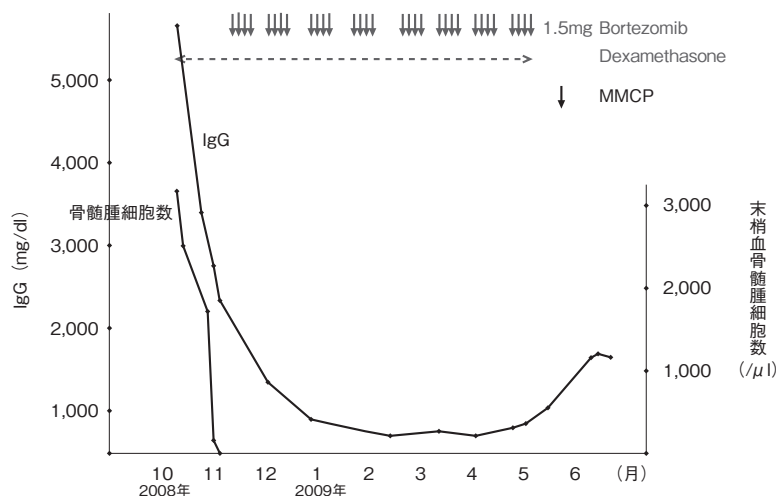


図4 経過表1

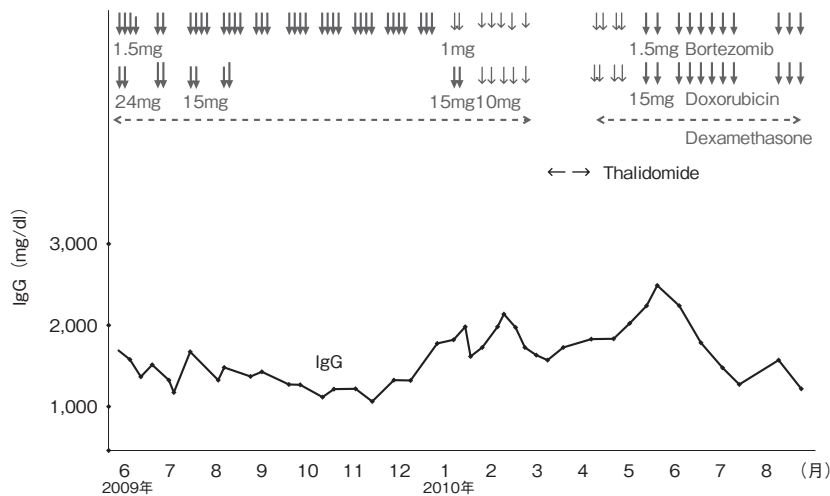


図5 経過表2

M蛋白に対する効果を認めた。この量での副作用は軽度の倦怠感のみであった。デキサメタゾンは20mg週1回まで漸減した。

経過中、サリドマイド (thalidomide 100mg/day) を処方した期間があったがM蛋白の増加傾向と傾眠傾向、倦怠感のため中止になっている。

【考 察】

形質細胞性白血病の診断基準は、末梢血中に2,000/ μ l以上、あるいは白血球分画中20%以上の形質細胞の存在であり本例は診断基準にあてはまる。また、その経過から primary plasma cell leukemiaと多発性骨髄腫から移行した secondary plasma cell leukemiaに分けられるが、本症例は骨髄腫の既往がなく primary plasma cell leukemiaと考えた。本症例において初診時よりリンパ節腫大と肝脾腫を認めた点、あるいはCD56陰性である点も primary plasma cell leukemiaの特徴に一致する。

形質細胞性白血病に対する標準的治療は明らかになってはいない。過去の報告によると primary plasma cell leukemiaの median survivalが11.1ヶ月、secondary plasma cell leukemiaが1.3ヶ月であり、これまでの一般的な治療では予後不良である⁴⁾。臨床経過が多発性骨髄腫とは異なることから治療方法に関しても異なったアプローチが必要かもしれない。過去には急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫に対するレジメであるHyper CVADが有効であったとの報告もある⁵⁾。造

血幹細胞移植を併用した大量化学療法において生存期間の延長の報告⁵⁾があるが、65歳以上では適応にはならない。

近年、骨髄腫に対する一連の分子標的療法の一つであるボルテゾミブが形質細胞性白血病に有効であったとの報告がある^{2) 3)}。ボルテゾミブは最初に臨床応用されたプロテアソーム阻害剤である。プロテアソームはタンパク質分解酵素であり、遺伝子転写、DNA複製、細胞周期の進行、ストレス応答、がん抑制にかかわる機能調節タンパク質の分解を担っている。ボルテゾミブの抗がん作用のメカニズムとしては、NF- κ B活性の抑制、通常は分解されるある種のタンパク質が蓄積することによるアポトーシス誘導、がん抑制因子の分解阻害などが考えられている。

ドキシソルピシンは多発性骨髄腫に対する寛解導入療法であるVAD療法に含まれる薬剤であり、in vitroでボルテゾミブとの併用効果が確認されており、臨床においても多発性骨髄腫に対してボルテゾミブ、ドキシソルピシン、デキサメタゾンの併用療法の報告があること⁶⁾、ドキシソルピシンのミセル化製剤とボルテゾミブの併用効果の報告もあることから⁷⁾、ボルテゾミブとデキサメタゾン併用が無効となった形質細胞性白血病症例においてドキシソルピシンの併用は試みる価値があると考えられる。

本症例では、デキサメタゾン、ボルテゾミブ併用療法で寛解導入療法を行い、その後デキサメタゾン、ボルテゾミブ、ドキシソルピシンで維持療法を行うことで1年以上のstable diseaseの継続を確認している。過去にも形質細胞性白血病

に対して類似のレジメを施行した報告が存在する^{8) 9)}。ドキソルビシンの投与方法は通常は4日間持続点滴であるが、本症例においては週1回の投与で効果を認めており、外来での治療が可能であった。

残念ながらドキソルビシンには蓄積性心毒性があるため総投与量は500mg/m²以下に限定されている。本症例も2010年8月末でドキソルビシン総投与量が約400mg/m²になったため、治療効果は残存していたが2010年9月からレナリドマイド (lenalidomide) とデキサメタゾンによる治療に変更している。

【参考文献】

- 1) Jimenez-Zepeda VH, et al : Plasma cell leukemia : a highly aggressive monoclonal gammopathy with a very poor prognosis. *Int J Hematol* 89 : 259-268, 2009.
- 2) Musto P, et al : Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia. *Cancer* 109 : 2285-2290, 2007.
- 3) Katodritou E, et al : Response of primary plasma cell leukemia to the combination of bortezomib and dexamethasone: do specific cytogenetic and immunophenotypic characteristics influence treatment outcome? *Leuk Res* 32 : 1153-1156, 2008.
- 4) Tiedemann RE, et al : Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 22 : 1044-1052, 2008.
- 5) Saccaro S, et al : Primary plasma cell leukemia : report of 17 new cases treated with autologous or allogeneic stem-cell transplantation and review of the literature. *Am J Hematol* 78 : 288-294, 2005.
- 6) Oakervee HE, et al : PAD combination therapy (PS-341/ bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 129 : 755-762, 2005.
- 7) Orłowski RZ, et al : Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 25 : 3892-3901, 2007.
- 8) Al-Nawakil C, et al : Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone association is an effective option for plasma cell leukemia induction therapy. *Leuk Lymphoma* 49 : 2012-2014, 2008.
- 9) Chan SM, et al : Complete remission of primary plasma cell leukemia with bortezomib, doxorubicin, and dexamethasone : a case report. *Cases J* 2 : 121, 2009.