

慢性好中球性白血病の一例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 血液内科)

松井 道志 田村 直紀 井上 雄太 奥田 健大 宮原 裕子 伊藤 満

(日本医科大学 血液内科)

山口 博樹

要 旨

82歳男性。節性濾胞辺縁帯リンパ腫 stage IVに対し R-CVP 療法 6 コース施行後、完全寛解の治療効果を得た。治療終了約2年後、PET/CT 検査で骨髄への FDG 集積の亢進と末梢血中好中球数 57,000/ μl までの増加を認めた。悪性リンパ腫の再燃は否定的で、臨床所見と CSF3R 遺伝子変異を認めたことから慢性好中球性白血病 (chronic neutrophilic leukemia : CNL) と診断した。Hydroxycarbamide と cytarabine ocfosphate hydrate の投与では病勢コントロールが困難であり、経静脈 cytarabine 療法を併用したが徐々に治療抵抗性となり、診断から2年後に死亡した。CNL はまれな疾患であり報告する。(京市病紀 2021 ; 41 : 18-22)

Key words : 慢性好中球性白血病, CSF3R 遺伝子変異

緒 言

慢性好中球性白血病 (chronic neutrophilic leukemia : CNL) は、末梢血での遷延する好中球増加と骨髄での顆粒球系細胞を主体とした過形成、および肝脾腫を特徴とするまれな骨髄増殖性腫瘍の病型である。診断においては反応性好中球増加や他の骨髄増殖性腫瘍の除外が必要になる。

2013年に慢性好中球性白血病の発症に CSF3R 遺伝子変異が責任変異として発見され、WHO 分類 2017 で診断基準に組み込まれるようになった。CNL は非常にまれな疾患であり不明な点も多い。

症 例

82歳、男性。家族歴は特記事項なし。2016年高ガンマグロブリン血症で当院を受診、精査の結果節性濾胞辺縁帯リンパ腫 stage IV の診断となった。Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, および prednisolone (R-CVP) 療法を 6 コース施行し完全寛解の治療効果を得た。2018年2月に白血球 12,000/ μl に上昇、好中球優位の上昇で幼若球の出現は認めず、貧血や血小板減少も認めなかった。同年12月の PET/CT でリンパ節への集積亢進は認めなかったが全身の骨髄に FDG 集積亢進を認めた (Fig. 1)。2019年1月には白血球 57,000/ μl まで上昇を認めた。

現症 : 身長 154 cm, 体重 60 kg. 意識清明, 血圧 112/60 mmHg, 体温 36.9 度, 脈拍 88 回 / 分, 呼吸回数 16 回 / 分, SpO₂ 95% (室内気), 眼瞼結膜は貧血, 黄疸ともなし。表在リンパ節触知せず, 腹部触診では平坦, 軟圧痛を認めなかった。肝脾は触知せず。皮疹は認めなかった。浮腫を認めなかった。神経学的に異常所見を認めなかった。



Fig. 1. PET/CT

検査所見 : 末梢血では白血球 57,810/ μl , 好中球 51,740/ μl と増加していた。幼若球は後骨髄球 0.5% の出現を認めた。Hb 11.3 g/dl と軽度の貧血を認めた。血小板数は 22.5×10^4 / μl だった (Table. 1)。生化学では ALP 1,092 U/L, LDH 367 U/L と高値を認めた。既知の腎障害 (Cre 1.12 mg/dl) は変動なかった。肝機能は AST 43 U/L と軽度の肝トランスアミナーゼ上昇を認めるのみだった。末梢血顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) 濃度は感度以下であった。骨髄検査では有核細胞数 65.4×10^4 / μl で過形成, 巨核球 94 / μl と増加を認めた (Table. 2)。骨髄中芽球は 0.2% で増加を認めなかった。三系統に異形成はなく, リンパ腫細胞の浸潤や形質細胞の増加を認めなかった。染色体検査では 46, XY で正常核型であった。FISH では PDGFR α , PDGFR β , FGFR1 転座と BCR/ABL 融合遺伝子は認めなかった。JAK2 V617F 遺伝子変異は認めな

Table 1. 末梢血検査

[CBC]		[生化学]		[その他]	
WBC	57810 / μ L	AST	43 IU/L	IgG	2987 mg/dL
Neut	89.5 %	ALT	18 IU/L	IgA	85 mg/dL
Stab	11.0 %	LDH	367 IU/L	IgM	652 mg/dL
Seg	78.5 %	TP	8.2 g/dL	sIL2-R	2730 U/mL
Metamy	0.5 %	ALB	3.3 g/dL	G-CSF	<4.69 pg/mL
Mono	0.5 %	T-Bil	0.7 mg/dL	HBs抗原	(-)
Lymph	8.0 %	Cre	1.12 mg/dL	HBs抗体	(-)
RBC	418 $\times 10^4$ / μ L	eGFR	48.73 mL/min	HBc抗体	(-)
Hgb	11.3 g/dL	BUN	17.4 mg/dL	HCV抗体	(-)
MCV	84.9 fL	Na	140 mEq/L		
PLT	22.5 $\times 10^4$ / μ L	K	4.5 mEq/L		
		Cl	104 mEq/L		
		Ca	9.8 mg/dL		
		血清血糖	113 mg/dL		
		CRP	1.02 mg/dL		

Table 2. 骨髓検査

[骨髓塗抹標本]						
NCC	65.4	$\times 10^4$ / μ L				
MK	94	/ μ L				
M/E	13.03					
Erythroidseries			Myeloidseries		Mono-immature	0.0 %
proerythroblast	0.0	%	myeloblast	0.2	Mono-mature	0.2 %
Basochromatic erythroblast	0.2	%	Promyelocyte	1.8	Lymph-immature	0.0 %
Polychromatic erythroblast	6.2	%	myelocyte	15.8	Lymph-mature	7.0 %
orthochromatic erythroblast	0.2	%	metamyelo	7.6	Plasma cell	0.0 %
Megalo erythroblast	0.0	%	M.band	21.4	macrophage	0.0 %
E.total	6.6	%	M.segmented	38.0	Reticulum cell	0.0 %
			Eo-immature	0.2	Mast cell	0.0 %
			Eo-mature	0.0	NEC	93.4 %
			Baso	1.0		
			M.total	86.0		

かった。以上の所見より CNL の診断基準のうち、この時点では CSF3R T618I 変異は未解析だったがその他の基準は満たされたことから CNL と診断した (Table. 3)。

経過: 2019 年 2 月より白血球数コントロールのため hydroxyurea 500 mg \sim 1,500 mg/日, cytarabine ocfosphate hydrate 100 \sim 300 mg の用量で内服を開始したが 2019 年 10 月には白血球数 120,000/ μ L まで上昇, Hb 6.0 g/dL, Plt 2.0×10^4 / μ L まで減少を認めた。骨髓は過形成髄であり、顆粒球系細胞の増加を認めたが芽球増加や異形成は認めなかった。末梢血を用いた CSF3R T618I 遺伝子解析で変異を認めたため診断確定とした (Fig. 2)。内服薬に加え, cytarabine 100 mg/body \times 3 days 点滴を併用した化学療法を開始した。3 週間後に白血球 26,000/ μ L まで減少したものの、その 1 週間後に 153,000/ μ L まで再度上昇したため cytarabine 200 mg/body \times 2 days 点滴を投与した。その後白血球数は減少に転じた。3 剤を併用し治療を継続していたが徐々に薬剤抵抗性となった。細菌性肺炎を合併し 2020 年 12 月永眠された。

考 察

CNL は末梢血中では成熟好中球の増加を認め、骨髓中では顆粒球系細胞の過形成を認める骨髓増殖性腫瘍の一病型である。CNL に特徴的な遺伝子変異として CSF3R 遺伝子変異が報告され、CSF3R T618I 遺伝子変異もしくは他の CSF3R 遺伝子の活性化をきたす変異の存在が、WHO 分類 2016 年版の CNL 診断基準として追加されるようになった¹⁾。これまでに世界で 200 例以上の症例報告がなされているが、2016 年版の WHO 分類基準を満たしている症例は 150 例程度と考えられており、非常にまれな疾患である²⁾。

本症例は節性濾胞辺縁帯リンパ腫への化学療法後に CNL を発症した。CNL と他の造血器腫瘍の合併に関しては、CNL 様の好中球増加を形質細胞性腫瘍や悪性リンパ腫に合併したという報告がある。しかし、これらの報告では、形質細胞性腫瘍の治療とともに好中球の減少を認めたこと、合併例で CSF3R 遺伝子変異を認めなかったことより反応性好中球増加の可能性が高いと考えられている^{3), 4)}。

一方固形腫瘍や悪性リンパ腫の化学療法において

Table 3. CNL 診断基準

< WHO分類2016年版 CNL診断基準 >

1. 末梢血白血球数 $\geq 25000/\mu\text{l}$
 - 桿状球と分葉核球合わせて白血球の80%以上を占める
 - 幼若な顆粒球系細胞(前骨髄球、骨髄球、後骨髄球)が白血球の10%未満を占める
 - 骨髄芽球をほとんど認めない
 - 末梢血単球数 $< 1000/\mu\text{l}$
 - 顆粒球系細胞の異形成を認めない
2. 過形成骨髄
 - 好中球の割合と絶対数の増加を認める
 - 骨髄中全有核細胞の内、骨髄芽球が5%未満
 - 好中球の分化・成熟様式は正常
3. Ph陽性CML、PV、ET、PMFのWHO分類診断基準を満たさない
4. PDGFR α 、PDGFR β 、FGFR1、PCMI-JAK2の再構成を認めない
5. CSF3R T618I変異もしくはその他のCSF3R活性化変異を認める
 - CSF3R変異を認めなくとも、3か月以上持続する好中球増多、脾腫を認め、形質細胞系腫瘍を含む反応性好中球増多を来しうる疾患の否定、もしくは分子細胞遺伝学的に骨髄系細胞のクローナリティが証明されるなら診断基準を満たす

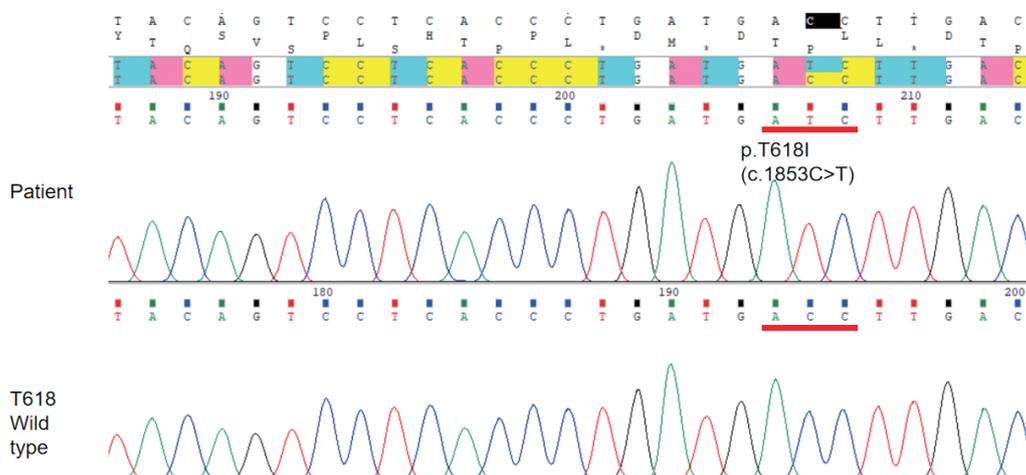


Fig. 2. CSF3R T618I 変異

G-CSF 製剤を使用した場合、行わなかった場合に比べ急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群の発症率が0.36%から0.79%に増加したとのメタアナリシスが報告されている。このようなリスクの増加がG-CSF そのものによる影響なのかは不明であるとされている⁵⁾。本症例に関して、悪性リンパ腫の既往や化学療法時のG-CSF 製剤の併用がCNL 発症にどの程度影響があったかは不明である。

2013年にMaxonらは2008年版のWHO分類でCNLと診断された患者を解析し、患者のほぼ90%にCSF3R遺伝子異常を認めたと報告した。CSF3R遺伝子は染色体1p34に存在し、17個のエクソンで構成されているG-CSF受容体をコードしている遺伝子である^{6),7)}。CSF3RはG-CSFが結合すると2量体を形成し、JAKの活性化を誘導する。そしてJAK/STAT経路、PI3-kinase経路、Srcファミリーのチロシンキナーゼが活性化し、顆粒球前駆細胞から好中球への分化と成熟を促すとされている⁸⁾。

CSF3R遺伝子変異には、細胞外または膜貫通ドメインの点突然変異するものと、ナンセンス変異やフレームシフト変異により細胞内ドメイン領域欠失をきたすものが

これまで報告されている⁹⁾。点突然変異型としてはT618I変異とT615A変異の2つが報告されておりT618I遺伝子変異がもっとも高頻度である⁴⁾。マウスの骨髄移植モデルでは致死的な好中球増加を引き起こすとされている¹⁰⁾。これらの変異によって恒常的にJAK/STAT経路が活性化されることにより、好中球増加が惹起されCNLを発症すると考えられている。

CNLは無症状の例が多く、偶然白血球増加が判明し診断される症例が多い。診断時の年齢中央値は62.5歳であり、男女比は2:1で男性に多い¹¹⁾。有症状の場合は疲労感、体重減少、腹部膨満感、盗汗、骨痛、掻痒、痛風などを認める。診断時にはほとんどの患者に触知可能な脾腫が認められるが、リンパ節腫脹や肝腫大を認めることは少ない¹²⁾。

中央値21か月で急性骨髄性白血病へ移行し、生存期間の中央値は2年未満(1-106ヶ月)であるとされている。死因としては脳出血などの出血、急性骨髄性白血病への進展による汎血球減少、臓器浸潤による多臓器不全である¹³⁾。

CNLはまれな疾患であり、前向きな臨床研究はほとんど行われていない。これまでは他の骨髄増殖性疾患に準じた治療が行われ、hydroxyureaによる細胞減少療法が多く使用され75%の症例に白血球減少と脾腫の縮小を認めた。しかし治療効果は一時的（奏功中央期間12ヶ月）であり最終的には治療抵抗性となる¹³⁾。唯一の根治治療は同種造血幹細胞移植である。若年のCNL患者に対して同種造血幹細胞移植を施行した症例が複数報告されている^{14), 15)}。

近年、CNLのCSF3R遺伝子変異に対する分子標的薬の検討が行われている。点突然変異型であるCSF3R T618I遺伝子変異とCSF3R T615A遺伝子変異では、JAK/STAT経路が恒常的に活性化されているため、JAK1/2阻害薬であるruxolitinibが効果的であると考えられる。CNL患者にruxolitinibを投与し、白血球減少と血小板数が正常化したと報告されている⁶⁾。ただしCNLに対するruxolitinibの投与は現在本邦では保険未承認である。

結 語

今回我々はCSF3R T618I遺伝子変異を認めたCNLを経験した。CNLは非常にまれな疾患であり、標準治療も確立されていない。CSF3R遺伝子異常が発症に関与していることが判明したことで症例の蓄積がすすみ、今後の疾患理解を進めていくことが重要と考えられる。

引 用 文 献

- 1) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 137: 2391-2405.
- 2) Bain BJ, Ahmad S.: Chronic neutrophilic leukemia and plasma cell-related neutrophilic leukaemoid reactions. *Br J Haematol* 2015; 171: 400-410.
- 3) Uppal G, Gong J.: Chronic neutrophilic leukemia. *J clin Pathol* 2012; 68: 680-684.
- 4) Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, et al: CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. *Leukemia* 2013; 27: 1870-1873.
- 5) Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al: Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2914-2924.
- 6) Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al: Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Eng J Med* 2013; 368: 1781-1790.
- 7) Metcalf D: The granulocyte-macrophage colony stimulating factors. *Science* 1985; 229: 16-22.
- 8) Manz MG, Boettcher S: Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 302-314.
- 9) Maxon JE, Tyner JW: Genomics of chronic neutrophilic leukemia. *Blood* 2017; 129: 715-722.
- 10) Fleischman AG, Maxson JE, Luty SB, et al: The CSF3R T618I mutation causes a lethal neutrophilic neoplasia in mice that is responsive to therapeutic JAK inhibition. *Blood* 2013; 122: 3628-3631.
- 11) Ahang H, Wilmot B, Bottomly D, et al: Genomic landscape of neutrophilic leukemias of ambiguous diagnosis. *Blood* 2019; 134: 867-879.
- 12) Elliott MA, Tefferi A: Chronic neutrophilic leukemia 2014: Update on diagnosis, molecular genetics, and management. *Am J Hematol* 2014; 89: 651-658.
- 13) Elliott MA, Hanson CA, Dewald GW, et al: WHO defined chronic neutrophilic leukemia: a long term analysis of 12 cases and a critical review of the literature. *Leukemia* 2005; 19: 313-317.
- 14) Itonaga H, Ota S, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of BCR-ABL1-negative atypical chronic myeloid leukemia and chronic neutrophil leukemia: A retrospective nationwide study in Japan. *Leuk Res.* 2018; 75: 50-57.
- 15) Uygun V, Daloglu H, et al: Chronic neutrophilic leukemia, an extremely rare cause of neutrophilia in childhood: Cure with hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2018; 22: e13199.

Abstract

A Case of Chronic Neutrophilic Leukemia

Masashi Matsui, Naoki Tamura, Yuta Inoue, Takehiro Okuda, Yasuko Miyahara and Mitsuru Itou

Department of Hematology, Kyoto City Hospital

Hiroki Yamaguchi

Department of Hematology, Nippon Medical School

A case of stage IV nodal marginal zone lymphoma in an 80-year-old male showed complete remission after 6 courses of R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine sulfate and prednisone). Two years after the treatment, positron emission tomography/computed tomography revealed increased accumulation of 2-deoxy-2-[18F]fluoroglucose to bone marrow and increase of neutrophils in peripheral blood to 57,000/ μ l. The possibility of recurrence of malignant lymphoma was considered low. The diagnosis of chronic neutrophilic leukemia (CNL) was made from the clinical findings and discovery of CSF3R gene mutation. The disease was difficult to control with hydroxycarbamide and cytarabine ocfosphate hydrate. Cytarabine therapy was applied in combination but resistance to treatment gradually developed, and the patient died 2 years after diagnosis. We report this rare case of CNL.

(J Kyoto City Hosp 2021; 41:18-22)

Key words: Chronic neutrophilic leukemia, CSF3R gene mutation