

2回の寛解導入に成功した高齢者 KOR-SA3544 陽性骨髄低形成性急性リンパ球性白血病の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

京田 有輔, 岩野 正之, 山野 繁, 中谷 公彦,
本宮 千陽路, 中嶋 民夫, 椎木 英夫

奈良県立医科大学総合医療・病態検査学教室

中村 忍

A CASE OF SENILE HYPOPLASTIC ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA WITH KOR-SA3544 POSITIVE CELLS INTRODUCED TO COMPLETE REMISSION

YUSUKE KYODA, MASAYUKI IWANO, SHIGERU YAMANO, KIMIHIKO NAKATANI,
CHIHIRO MOTOMIYA, TAMIO NAKAJIMA and HIDEO SHIIKI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

SHINOBU NAKAMURA

General Medicine and Clinical Investigation, Nara Medical University

Received June 8, 2001

Abstract : We report a case of myelohypoplastic acute lymphocytic leukemia (ALL) with KOR-SA3544 positive cells. A 67-year-old man was admitted to our hospital because of pharyngitis. Laboratory data revealed leukopenia ($2,000/\mu\text{l}$). He was diagnosed as ALL (L2) with KOR-SA3544 as a surface-marker. Prognosis of ALL with KOR-SA3544 positive cells in aged patients is considered not to be good, because KOR-SA3544 is associated with Philadelphia chromosome. He was treated according to the protocol JAL-SG ALL-93 by the combination of Vincristine, Doxorubicin, L-Asparaginase, and Methotrexate. A bone marrow examination after chemotherapy did not show any blastic cells or ALL cells. Thus, in spite of the presence of KOR-SA3544 positive cells, complete remission could be introduced by the treatment. During the treatment, serious side effects did not occur.

Key words : ALL, complete remission, KOR-SA3544, Philadelphia chromosome

はじめに

慢性骨髄性白血病(CML)患者の90%に認められるPh染色体は、小児急性リンパ性白血病(ALL)患者の6%、成人ALL患者の30%に検出される。Ph染色体陽性の成人ALL患者は、Ph染色体陰性の成人ALL患者に比し

て予後が不良であり、寛解後も早期に再発しやすく、50%生存期間は約11ヶ月とされている。1995年に森ら¹⁾は、白血病タイピングマーカーであるKOR-SA3544が、Ph染色体陽性ALLのリンパ球表面抗原に対する特異性の高いモノクローナル抗体であることを明らかにした。KOR-SA3544陽性の成人ALL患者は、全例でPh染色

体が陽性になり、治療に対して抵抗性を示すことが報告されている。今回著者らは、2度の完全寛解導入に成功した KOR-SA3544 陽性骨髄低形成性 ALL の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：67歳，男性。

主 訴：咽頭痛。

既往歴：57歳時，陰茎癌（陰茎切除）。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：平成9年10月25日に咽頭痛のために受診した近医で，白血球減少（ $2,000/\mu\text{l}$ ）を指摘された。同院で施行された骨髄穿刺で ALL（L2）と診断され，同年11月25日に当科に入院した。

入院時身体所見：身長156cm。体重50kg。血圧144/80mmHg。脈拍68回/分，整。結膜に中等度の貧血を認めるが，黄染はない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で，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。表在リンパ節を触知しない。神経学的に異常を認めない。

入院時検査成績：血液学検査で白血球数が $1,300/\mu\text{l}$ と，著明に減少していた。軽度の正球性正色素性貧血が認められ，血小板数も軽度に減少していた。末梢血には白血病細胞は認められなかった（Table 1）。骨髄穿刺所見では，有核細胞数は $21,000/\mu\text{l}$ と減少しており，骨髄低形成であったが，白血病細胞が70%を占めていた。表面抗原解析では，T-cell系は陰性であったが，B-cell系では CD 10，CD 19 が，骨髄系では，CD 13 が陽性であった。また，CD 34，KOR-SA3544，および HLA-DR が陽性であった。なお，染色体検査では，骨髄低形成のために分裂細胞が極めて少なく，解析不可能であった（Table 2）。

骨髄生検像では白血病細胞の増生がみられ，形態学的特徴では，N/C比が大きく，核の不整も認められた。総合的には FAB 分類の L2 と診断された（Fig. 1）。

入院後経過：12月17日から，ビンクリスチン，アドリアマイシン，L-アスパラギナーゼ，メソトレキセート，および副腎皮質ステロイド薬を用いた JAL-SG ALL-93 プロトコールによる寛解導入療法が開始された。治療中，発熱と消化器症状が出現したが，抗生物質と制吐薬の投与で症状は改善した。寛解導入療法後の末梢血では，白血球数が $4,300/\mu\text{l}$ と増多し，骨髄所見でも白血病細胞は消失して，完全寛解と判定された。本例は，高齢であったこと，表面抗原で KOR-SA3544 が陽性であり，さらなる療法を行っても長期の生存は望めないこと，および

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		ALP	275 IU/l
RBC	$372 \times 10^4 / \mu\text{l}$	GOT	25 IU/l
Hb	12.6 g/dl	GPT	23 IU/l
Ht	37.5 %	LDH	283 IU/l
WBC	$1,300 / \mu\text{l}$	TP	6.3 g/dl
Plt	$9.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$	TC	168 mg/dl
Ret	4 %	Scr	0.7 mg/dl
ESR	10 mm/1h	BUN	10 mg/dl
Biochemistry		Na	139 mg/dl
D-BIL	0.4 mg/dl	K	4.3 mEq/dl
I-BLL	0.3 mg/dl	Cl	104 mEq/dl

Table 2. Laboratory data on admission

T cell		Myelo	
CD 2	2.3 %	CD 13	49.8 %
CD 3	3.4 %	CD 14	7.7 %
CD 4	11.5 %	CD 33	37.4 %
CD 5	0.9 %	Other	
CD 8	0 %	CD 34	65.5 %
B cell		CD 41a	5.4 %
CD 10	72.0 %	KOR-SA	53.8 %
CD 19	76.4 %	HLA-DR	60.5 %
CD 20	34.6 %		

家族の同意が得られなかったことから，地固め療法を施行せず，約1ヶ月間の退院に向けてのリハビリテーション後，平成10年3月2日に退院した（Fig. 2）。以後は，外来で経過観察されていたが，同年3月20日から全身倦怠が出現した。骨髄穿刺所見で白血病細胞が30%を占めており，ALLの再発と考えられた。同年3月25日に当科に入院し，前回と同様に JAL-SG ALL-93 プロトコールによる寛解導入療法を開始した。寛解導入療法終了時の末梢血では，白血球数は正常を示し，骨髄所見でも白血病細胞は消失しており，再度完全寛解に達したと考えられ，同年8月25日に退院した。以後は，近医で経過観察されていたが，同年11月初旬から，全身倦怠に加えて，食欲不振，および発熱が出現したので，同年11月7日に同院に入院した。全身状態が不良であることと家族の希望から，寛解導入療法は施行せず，対症療法のみで経過が観察されていた。平成11年1月28日に肺炎を併発し，永眠した。

考 察

1. Ph染色体と KOR-SA3544

Ph染色体は，CML以外にも ALLの一部に出現し，予後不良を示す因子として日常診療の場で繁用されている³⁴⁾。一方，KOR-SA3544（MBL社）は，1995年に森

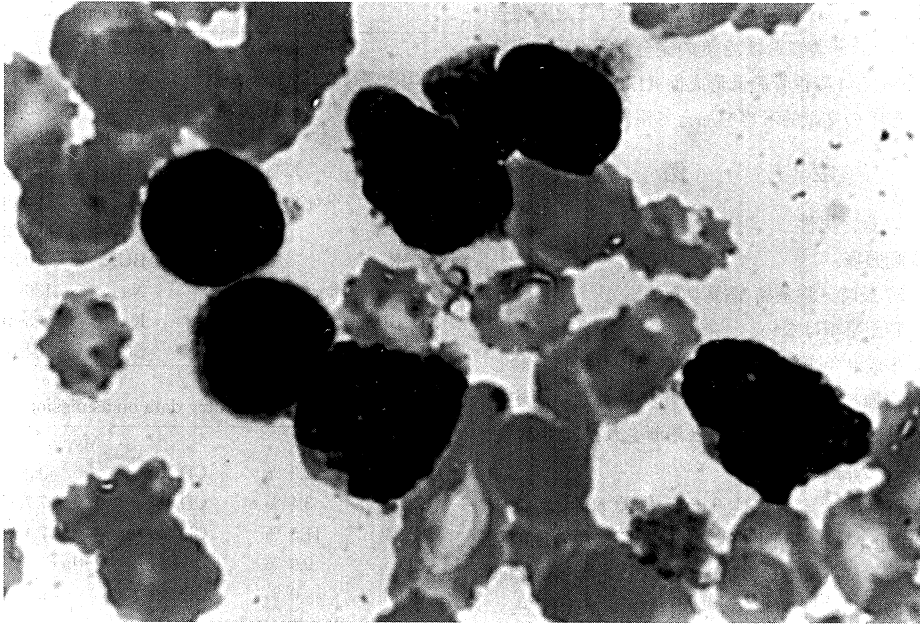


Fig. 1. Leukemic cell in the bone marrow (Giemsa stain $\times 1000$) The leukemic cells show increased nuclear/cytoplasmic ratio, and have cleaved nuclei with coarsely granular chromatin.

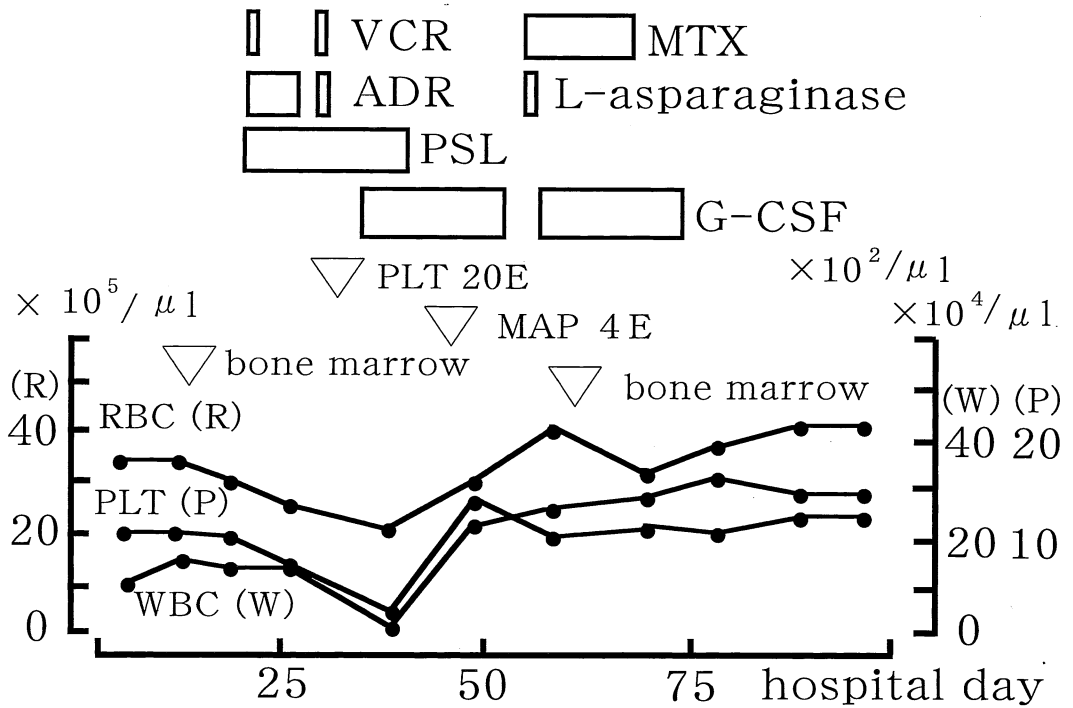


Fig. 2. Clinical course.

ら¹²⁾により「Ph 染色体陽性 ALL のリンパ球表面抗原に対し特異性を示す抗体」として報告された。KOR-SA3544 陽性を示す症例が全て Ph 染色体陽性であるとは限らない。しかし、KOR-SA3544 による白血病タイプは、1) Ph 染色体陽性 ALL が疑われる患者を迅速に選別できる、および 2) 治療効果の判定や ALL の微小残存を検出できる、ことから、臨床的有用性が高いと考えられている。本例では骨髄低形成のために分裂細胞が極めて少なく、染色体分析が困難であった。しかし、表面抗原検索で KOR-SA3544 が陽性であったことから、Ph 染色体陽性 ALL が強く疑われた。

近年では、Ph 染色体の存在は RT-PCR 法を用いた BCR/ABL の検出により判定されている。長井ら^{5,6)}は、Ph 染色体(BCR/ABL)陽性 ALL の頻度は、染色体分析では約 20%、BCR/ABL の検出では約 30% であり、BCR/ABL の検出の方が診断感度が高く有用であると報告している。Ph 染色体の本体は、9 番と 22 番染色体が相互転座したことにより生じた c-abl 遺伝子と bcr 遺伝子との融合遺伝子産物 p210(ALL の約半数では p190)である。p210 は正常の c-abl 遺伝子産物に比して高いチロシンリン酸化能を持ち、増強されたチロシンキナーゼ活性が白血病の発症に関与すると考えられている^{7,8,9)}。

2. 高齢者 ALL の臨床的検討

高齢者の ALL は予後不良であることが知られている¹⁰⁾。高齢者 ALL の治療成績が非高齢者に比して不良である原因は、1) 加齢による諸臓器の機能低下、2) 小児 ALL 患者に比して Ph 染色体陽性の頻度が高いこと^{11,12)}、および 3) 白血球の表面マーカーの解析で B-cell 系が増加し、FAB 分類 L 2 の頻度が高いことにあると考えられている^{13,14)}。Ph 染色体は、年齢とともに出現頻度が増加することが知られており、成人 ALL 例全体の出現頻度は 30% であるが、50 歳以上の ALL 患者では 44% 以上に増加するという^{15,16)}。60 歳以上の ALL 患者のうち Ph 染色体陽性を示す症例の 3 年寛解維持率は、約 10% にすぎない。したがって、Ph 染色体の陽性率が高いことも高齢者 ALL の予後が不良であることの一因といえる¹⁷⁾。

本例は、JAL-SG ALL-93 プロトコールに基づく、ビンクリスチン、アドリアマイシン、L-アスパラキナーゼ、メソトレキセート、および副腎皮質ステロイドによる寛解導入療法を 2 度にわたり施行され、いずれも寛解に達した。寛解導入が可能であった要因としては、1) 全身状態が良好であったこと、2) 治療に支障をきたす基礎疾患を有していなかったこと、3) 薬剤の減量により合併症の出現を軽減し得たこと、などが挙げられる。

高齢者 ALL 患者の治療成績は、小児 ALL 患者に比し

て明らかに不良である。骨髄移植の適応がないことも治療成績が不良である要因の一つといえる。今後は、高齢者を対象に基礎疾患の有無などを考慮した個別治療法の確立と骨髄移植の適応拡大も含めた、高齢者に対する年齢に応じた標準的治療法の再検討が望まれる。

ま と め

寛解導入に成功した KOR-SA3544 陽性骨髄低形成性 ALL の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第 9 回日本老年医学会近畿地方会 (1998 年 10 月、奈良) で発表した。

文 献

- 1) 水野祐子, 近藤明子, 木下律子, 川崎幸子, 鈴木由喜子, 渡辺朝子: Ph 染色体陽性白血病に特異性を示すモノクローナル抗体の検討. 医学検査 臨床血液 48: 630, 1999.
- 2) Mori, T., Sugita, K., Suzuki, T., Okazaki, T., Manabe, A., Hosaya, R., Mizutani, S., Kinoshita, A. and Nakazawa, S.: A novel monoclonal antibody, KOR-SA3544 which reacts to Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cells with high sensitivity. *Leukemia* 9: 1233-1239, 1995.
- 3) Stong, R.C. and Kersey, J. H.: In vitro culture of leukemic cells in t (4;11) acute leukemia. *Blood* 73: 1627-1634, 1989.
- 4) Greenberg, P.L.: Biologic abnormalities in the myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. *Acta Haematol. Jpn.* 49: 1509-1527, 1986.
- 5) 長井一浩, 林原歳久, 今西大介, 本田純久, 三根真理子, 栗山一孝, 朝長万左男: 成人 Philadelphia 染色体(BCR/ABL)陽性急性リンパ性白血病の難治性の解析. 臨床血液 38: 414-421, 1993.
- 6) 山口祐子, 臼杵憲祐, 子灘光子, 壺岐聖子, 浦部昌夫: 長期寛解維持中の Ph 陽性急性リンパ性白血病 (Ph 陽性 ALL) の一症例. 臨床血液 5: 24-27, 1998.
- 7) 藤原正博, 曾我謙臣, 黒川和泉: 血液学的寛解時にも Ph 染色体が 100% 認められた Ph 陽性急性リンパ性白血病の 1 例. 臨床血液 37: 833-837, 1995.
- 8) Secker-Walker, L. M. and Craig, J. M.: Prognostic implications of breakpoint and lineage

- heterogeneity in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia ; a review. *Leukemia* **7** : 147-151, 1993.
- 9) **Kantarjian, H., Talpaz, M. and Dhingra, K.** : Significance of the P210 versus P190 molecular abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute leukemia. *Blood* **78** : 2411-2418, 1991.
- 10) **Sorenson, J.T., Gerald, K., Bodensteiner, D. and Holmes, F. F.** : Effect of age on survival in acute leukemia 1950-1990. *Cancer* **72** : 1602-6, 1993.
- 11) 陣内逸郎 : ALL の化学療法. *Medical Practice* **15** : 461-465, 1998.
- 12) **Legrand, O., Marie, J-P., Marjanovic, Z., Cadiou, M., Blanc, C. and Ramond, S.** : Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukemia. *Br. J. Haematol.* **97** : 596-602, 1997.
- 13) **Taylor, P. R. A., Reid, M. M., Bown, N., Hamilton, P. J. and Proctor, S. J.** : Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over : a population-based study of incidence and outcome. *Blood* **80** : 1813-1817, 1992.
- 14) **Delannoy, A., Sebban, C., Cony-Makhoul, Cazin, B., Cordonnier, C. and Cahn, J. Y.** : Age-adapted induction treatment of acute lymphoblastic leukemia in the elderly and assessment of maintenance with interferon combined with chemotherapy. A multicentric prospective study in forth patients. *Leukemia* **11** : 1429-1434, 1997.
- 15) **Kantarjian, H. M., O, Brien, S., Smith, T., Estey, E. H., Beran, M. and Preti, A.** : Acute lymphoblastic leukemia in the elderly : characteristics and outcome with the incristine-adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br. J. Haematol.* **88** : 94-100, 1994.
- 16) 田畑雅彦, 吉田 稔, 和泉 透, 川野千鶴, 栗原亮子, 外島正樹 : 当科における 60 歳以上の急性白血病の臨床的検討. *臨床血液* **39** : 176-184, 1998.
- 17) 武藤良知, 高崎 優, 梅田正法, 森真由美, 村井善朗, 川戸正文 : 老年者 ALL の治療. *Int. J. Haematol.* **67** Supl 1 : 64, 1998.