t(8;14) と t(14;18) を同一細胞に認めた diffuse large B-cell lymphoma の 1 例

愛媛大学第一内科

石丸早苗 薬師神芳洋 酒井郁也 安川正貴 藤田 繁

概要 症例は51歳，女性．左頸部無痛性腫瘤を認め，生検の結果diffuse large B-cell lymphomaと診断され，生検細胞の染色体検査の結果t(8;14) と t(14;18) の2つの染色体異常を同時に認めた．腫瘍細胞を用いたSouthern blotでは，c-mycとbcl-2の再構成バンドを確認し，FISH法では，c-mycとIgH癒合シグナル及びbcl-2とIgH癒合シグナルを認めた．bcl-2とc-mycの転座を同時に認める過去の症例は予後不良症例が多数であり，この転座を有する症例の病態・予後を考察するうえで興味深い症例であると思われる．

〔日内会誌 90：2485～2487，2001〕

Key words : t (8;14), t (14;18), FISH法, diffuse large B-cell lymphoma

症 例

患者：51歳，女性．主訴：左頸部無痛性腫瘤．
現病歴：2000年4月20日頃無痛性左頸部腫瘤を自覚．生検の結果，悪性リンパ腫と診断され，6月5日当科に紹介入院した．入院時現症：左頸部に7×7cmの弾性硬で圧痛・可動性のない腫瘤を1個触知するほかは，異常所見を認めなかった．入院時検査所見：血液検査では異常を認めず，生化学的検査ではLDHの上昇を認める．また血沈の亢進を認める．生検細胞の表面抗原の検索では，腫瘍細胞はCD19，CD20，SmIgなどのB細胞系のマーカーが陽性を示し，CALLA (CD10) は陽性，CD5は陰性であった．CT-scanでは，左頸部に7×7×2.5cm大のlow densityな腫瘤を認め，Gaシンチでは同部に強い異常集積を認めた．腫瘍生検病理では，LCA，L26陽性の核小体明瞭な大型腫瘍細胞のびまん性増殖を認めた．

以上から本患者疾患をdiffuse large B-cell

lymphoma (DLBCL) (stage II, IPI=1) と診断した．一方，生検腫瘍細胞の染色体検査を施行したところ，20細胞中全ての細胞にt(8;14) (q32;q21)，t(14;18) (q21;q34) の転座が認められた．さらに腫瘍細胞を用いたSouthern blotで，c-mycとbcl-2の再構成バンドを(図1)，fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法にてc-mycとIgH (VH領域) 癒合シグナルを，また，bcl-2とIgH (C領域) 癒合シグナルを認めた(図2)．臨床経過：本例は，限局型の腫瘤形成ではあるものの，6クルールのCHOP療法に加え，局所の放射線療法を併用して2001年10月現在も寛解を維持している．

考 察

t(8;14) (q32;q21) はBurkitt's lymphomaの約80%に報告されるものの，DLBCLでも約6%に検出され¹⁾，約5～10%にc-myc遺伝子再構成 (t(2;8)，t(8;22) 等のvariant typeを含む) がSouthern blot法にて確認される²⁾．t(8;14)

〔平成12年11月19日 第83回四国地方会推薦〕

Translocations t (8;14) and t (14;18) in a case presenting diffuse large B-cell lymphoma

Sanae Ishimaru, Yoshihiro Yakushijin, Ikuya Sakai, Masaki Yasukawa and Shigeru Fujita: First Department of Internal Medicine, Ehime University, School of Medicine, Ehime

図 1 . Southern blot法—c-mycとbcl-2 の再構成バンドを認める。

図 2 . FISH法—c-mycとIgH (VH領域) 癒合シグナルを、また、bcl-2とIgH (C領域) 癒合シグナルを認める。

(q32;q21)の結果,免疫グロブリンエンハンサーによるc-myc mRNAの転写ならびにbHLH (basic helix-loop-helix) 蛋白の発現が亢進し,その下流に存在する細胞調節因子の異常,ひいてはその腫瘍化に関与すると考えられている³⁾.一方t(14;18)(q21;q34)はfollicular lymphomaの85~90%に認められるが,DLBCLの12~30%にも認められ^{4~7)},この転座の結果生じるbcl-2の発現増加は,apoptosisを抑制することで腫瘍化に関与する.しかしbcl-2の転座によるapoptosisの脱制御は腫瘍化に重要な役割を果たしているものの必要十分ではなく,多段階の遺伝子変異が腫瘍化には必要と考えられている.実際,transgenic miceを用いた基礎研究において,単独遺伝子の脱制御のみでは細胞の悪性化は生じず,bcl-2に引き続くc-mycの異常がリンパ球系細胞の悪性化を生じたとの報告がある⁸⁾.この2つの転座を同時に認めた過去の症例は散見(23例)されるものの,cytogeneticな手法に加え,二組の対立遺伝子のfusionをFISH法によって確認した症例は本例が初めてである.2つの転座を有する症例の過半数は予後不良な経過をとりc-myc, bcl-2二つの合併する転座がaggressiveなtransformationを助長することが予想される^{9,10)}.こういった報告例の考察から,本例は孤立性の腫瘍形成症例ではあるものの,CHOP療法6クールにて完全寛解期に達した後,頸部に広範な放射線療法を追加した.患者は2001年10月現在も完全寛解を維持しているが,引き続き慎重な経過観察が必要である.

文 献

- 1) Akasaka T, et al: Molecular and Clinical Features of Non-Burkitt's, Diffuse Large-Cell Lymphoma of B-Cell Type Associated With The c-MYC/Immunoglobulin Heavy-Chain Fusion Gene. *J Clin Oncol* 18: 510-518, 2000.
- 2) Kramer MHH, et al: Clinical Relevance of BCL2, BCL6, and MYC Rearrangements in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 92: 3152-3162, 1998.
- 3) Jonathan LH and Jon CA: Molecular Biology of Burkitt's Lymphoma. *J Clin Oncol* 18: 3707-3721, 2000.
- 4) Marc L, et al: MYC Rearrangement and Translocations Involving Band 8q24 in Diffuse Large Cell Lymphomas. *Blood* 77: 1057-1063, 1991.
- 5) Tang SC, et al: Clinical significance of BCL2 mbr gene rearrangement and protein expression in diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma: An analysis of 83 cases. *J Clin Oncol* 12: 149-152, 1994.
- 6) Hill ME, et al: Prognostic significance of BCL2 expression and BCL2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: A British National Lymphoma Investigation study. *Blood* 88: 1046-1051, 1996.
- 7) Gascoyne RD, et al: Prognostic significance of BCL2 protein expression and BCL2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 90: 244-251, 1997.
- 8) McDonnell TJ, et al: Progression from lymphoid hyperplasia to high-grade malignant lymphoma in mice transgenic for the t(14;18). *Nature* 349: 254-256, 1991.
- 9) Daphne DJ, et al: Activation of the c-myc oncogene in a precursor-B-Cell blast crisis of follicular lymphoma, presenting as composite lymphoma. *N Engl J Med* 318: 1373-1378, 1988.
- 10) Karsan A, et al: Combination of t(14;18) and a Burkitt's type translocation in B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma* 10: 433-441, 1993.