腫瘍崩壊症候群にて発症したt(14;18) 転座を伴う *de novo*急性リンパ性白血病の1例

国立南岡山病院血液内科

吉田 功 竹内 誠

概要 症例は72歳、男性。急性腰痛症にて受診。白血球増加を認め、腫瘍崩壊症候群を併発していた。骨髓検査にてt(14;18)転座を伴う*de novo*急性リンパ性白血病と診断した。本疾患の特徴は高頻度に8q24異常等の付加的染色体異常を呈し、治療抵抗性で高率に髄膜播種を伴うことである。本症でもBurkitt型白血病に準じた治療及びRituximabを含む化学療法を施行したが無効であった。

〔日内会誌 92:865~867, 2003〕

Key words : t(14;18), ALL, キメラ型抗CD20抗体 (rituximab)

症 例

患者：72歳、男性。主訴：突然の激しい腰痛。既往歴・家族歴：特記事項なし。現病歴：生来健康。2001年7月3日突然激しい腰痛が出現し受診。血液検査にて白血球増加、血小板減少を認めた。入院時現症：浮腫なし。表在リンパ節は触知せず、肝臓を1.5横指、脾臓を1横指触知。入院時検査：WBC 13,800/ μ l (Blast 73%), RBC 376×10^4 / μ l, Hb 10.9g/dl, Plt 2.8×10^4 / μ l, 生化学検査：LDH 11,060 IU, UA 14mg/dl, Cre 1.23 mg/dl。骨髓検査は有核細胞数 498,000/ μ l, N/C比が大きく好塩基性で一部空泡のある大型の細胞を95%認めた。免疫染色にてPOX-, CD5-, CD10+, CD20+, 表面 $\gamma > 90\%$, μ -, κ +, λ +. Burkitt型急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia: ALL) が疑われた。細胞表面IgGを発現しており染色体検査にて47~48, XY, +Y, add(7)(p22), t(8;9)(q24.3;p13), +12, t(14;18)(q32;q21)が判明し、t(14;18)転座を伴う*de novo* ALL: *de novo* ALL with t(14;

18) と診断した。

臨床経過

腫瘍崩壊症候群に対する尿のアルカリ化を行った。Burkitt型ALLに準じ、7月6日より治療を開始したが治療抵抗性であった。非Hodgkinリンパ腫に準じて8月22日よりEPOCH療法¹⁾を行い、Rituximabを併用したがこれも治療抵抗性であった。10月30日よりMEC療法²⁾を行ったが11月14日*Bacillus cereus*による敗血症を合併し死亡した。

考 察

t(14;18)転座はびまん性大細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma: DLBCL) に約20%³⁾、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma: FL) に80~90%⁴⁾認められる。FLは一般に緩徐な経過をたどるがFLからDLBCLへの形質転換が起こると急峻な経過となることは従来から知られている。一方発症時より劇症に経過する*de novo* ALL with t(14;18)が存在することが報告されている。この疾患群はきわめて予後不良であり、

〔平成13年11月17日 第85回中国地方会推薦〕

De novo acute lymphocytic leukemia with t(14;18) complicated by tumor lysis syndrome

Isao Yoshida and Makoto Takeuchi

Department of Hematology, National Minami Okayama Hospital, Okayama

May-Giemsa染色

POX染色

図1. 入院時骨髓像：POX陰性大型芽球を95%認めた。

図2. Southern blot法：Bcl-2とBcl-6の再構成バンドを認める。

高率な髄膜播種を特徴とする⁵⁾。表面形質はpre-Bからpost germinal centerの範囲に分布しており、8q24染色体異常をはじめとする複雑な染色体異常又はc-Myc, Bcl-2, Bcl-6などの再構成やp53変異を伴っている⁵⁾。FLからDLBCLへの形質転換はBcl-2再構成, c-Myc再構成又はp53変異が付加されて生じることが報告されているが⁶⁻⁸⁾、FLとしての前段階がない*de novo* ALL with t(14;18)においてもこれらの遺伝子異常が付加されることが疾患特異性と関連すると推測される⁵⁾。

本症例では8q24染色体異常, bcl-2及びbcl-6再構成を認め(c-Mycには再構成を認めなかった)、PCR-SSCP法にてp53変異をエクソン7に認めた。

既報において*de novo* ALL with t(14;18)に対するALLあるいは非Hodgkinリンパ腫に準じた化学療法、同種造血幹細胞移植等の報告は全て治療抵抗性である⁵⁾。FLに対して有効性が確立しているキメラ型抗CD20抗体⁹⁾を用いた報告はなく、今回Rituximab・EPOCH療法による治療を試みたが無効であった。今後*de novo* ALL with

t(14;18)の疾患概念を確立するとともに新たな治療戦略が必要とされる。

文 献

- 1) Wilson WH, et al: EPOCH chemotherapy: toxicity and efficacy in relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 11: 1573-82, 1993.
- 2) Takeuchi J, et al: Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. Leukemia 16: 1259-66, 2002.
- 3) Yunis JJ, et al: Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma. A possible model for cancer. N Engl J Med 316: 79-84, 1987.
- 4) Harris NL, et al: The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Mod Pathol 13: 193-207, 2000.
- 5) Stamatoullas, et al: *De novo* acute B cell leukemia/lymphoma with t (14; 18). Leukemia 14: 1960-6, 2000.
- 6) De Jong D, 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: 1373-8, 1988.
- 7) Gawerky, et al: Evolution of B-cell malignancy: pre-B-cell leukemia resulting from MYC activation in a B-cell neoplasm with a rearranged BCL2 gene. Proc Natl Acad Sci U S A 85: 8548-52, 1988.
- 8) Sander CA, et al: p53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. Blood 82: 1994-2004, 1993.
- 9) Maloney DG, et al: IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 90: 2188-95, 1997.