

CD7 陽性幹細胞性白血病／リンパ腫と考えられた 難治性リンパ腫に対する造血幹細胞移植経験

小 沼 祐 一^{*1} 酒 井 俊 郎^{*1} 館 越 鮎 美^{*1}
幸 田 久 平^{*1} 菊 池 智 樹^{*2} 小 幡 雅 彦^{*2}
安 藤 政 克^{*2}

Key Words : CD7 陽性幹細胞性白血病／リンパ腫, 造血幹細胞移植

はじめに

表面マーカー・染色体・遺伝子検査等の進歩により、血液疾患の診断能は劇的に向上したが、診断確定が困難な症例も依然として存在する。今回我々は診断と治療に苦慮した、CD7 陽性幹細胞性白血病／リンパ腫に対する造血幹細胞移植例を経験したので報告する。

I 症 例

症 例 : 44 歳, 男性

主 訴 : 頸部リンパ節腫大

現病歴 : 平成 24 年 5 月頃より頸部リンパ節腫大を自覚。しばらく経過観察を行っていたが、増大傾向あるため近医受診。悪性リンパ腫疑いにて同年 9 月当科紹介入院となった。

既往歴 : 特記すべきことなし

家族歴 : 特記すべきことなし

入院時現症 : 身長 173cm, 体重 60kg, 体温 36.3

℃, 血圧 118/70mmHg, 脈拍 72/分, 整。眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし。両側頸部, 腋窩, 鎖骨に 5 ~ 10mm 程度の可動性良好, 弾性硬のリンパ節を触知した。腹部理学所見に異常なく, 肝脾を触知しなかった。神経学的異常は認めなかった。

入院時末梢血検査所見 (表 1) : 血球減少は認めなかったが, 白血球分画に異型リンパ球を認めた。生化学, 凝固系検査に異常を認めず, 可溶性 IL-2 レセプター値は 445U/ml と正常であった。

入院時画像所見 (図 1) : 画像検査所見としては, 10mm 程度の頸部リンパ節の他, 縦隔や肺門, 傍大動脈リンパ節にも 5 mm 程度のリンパ節を複数認めた。診断目的に頸部リンパ節生検を実施した。

*1 旭川赤十字病院血液・腫瘍内科 *2 同 病理部

HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION EXPERIENCE TO THE INTRACTABLE LYMPHOMA REGARDED AS CD7 POSITIVE STEM CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA.

Yuichi KONUMA ^{*}1, Toshiro SAKAI ^{*}1, Ayumi TATEKOSHI ^{*}1, Kyuhei KOHDA ^{*}1,

Tomoki KIKUCHI ^{*}2, Masahiko OBATA ^{*}2, Masakatsu ANDO ^{*}2

^{*}1 Department of internal medicine, hematology and oncology, Asahikawa Red Cross Hospital

^{*}2 Department of pathology, Asahikawa Red Cross Hospital

表 1 入院時末梢血検査所見

<Peripheral Blood>		<Biochemistry>		sIL-2R	445U/ml
RBC	497 × 10 ⁴ /μl	T.P.	7.6g/dl	CEA	1.9ng/ml
Hb	16.4/dl	Alb	4.7g/dl	CA19-9	< 2.0IU/ml
Ht	45.5%	T.Bil	1.2mg/dl	<Urinalysis>	
Reti	14%	GOT	19IU/l	Protein	(-)
WBC	3530/μl	GPT	17IU/l	Sugar	(-)
Neut	47%	LDH	182IU/l	segment	NP
Lymph	43%	UA	5.0mg/dl	<Coagulofibrinolysis>	
Mono	7%	BUN	11.1mg/dl	PT	105%
Eosino	1%	Cr	0.75mg/dl	APTT	32.9sec
Baso	1%	T.CHO	199mg/dl	Fbg	282mg/dl
Aty-Lym	1%	BS	125mg/dl	AT-III	113%
Plt	24.1 × 10 ⁴ /μl	Ferritin	101.5ng/ml	FDP	< 1.0 μg/dl

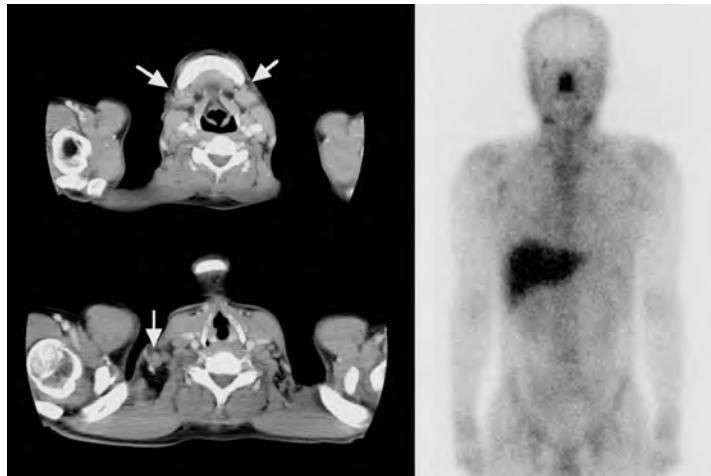


図 1 入院時画像所見

頸部リンパ節病理所見(図2): LCA 染色と H-E 染色所見より, リンパ節内外に大型リンパ球様細胞のびまん性増殖像が認められた。CD79a 染色が陽性であることから, 病理診断としては CD20 陰性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が考えられた。

骨髄穿刺所見(図3): 末梢血に出現していたものと同じ, 細胞質が塩基性で核小体を有する細胞を 10.4% 認め, リンパ腫細胞の骨髄浸潤と考えられた。後日判明した染色体分析結果は正常核型であり, 遺伝子再構成 (PCR) 結果では, JH が陰性であったにも関わらず, TcR β 陽性

と判明した。

臨床経過 1 (図4): 以上の検査結果全てを説明できる病型を確定できないまま, stage4 の T 細胞性リンパ腫として CHOP 療法を 2 コース実施するも全く効果は認めなかった。ESHAP 療法に変更し 3 コース繰り返したところ, 骨髄中の腫瘍細胞は減少したが, リンパ節の縮小をわずかに認めるのみであった。残存する表在リンパ節に放射線照射を行い, IRI-MiDex 療法を行ったところ, 鏡検上骨髄中の腫瘍細胞は消失した。自家末梢血幹細胞移植を予定し, 採取のための HD-Ara-C 投与を行ったが, 直後の CT

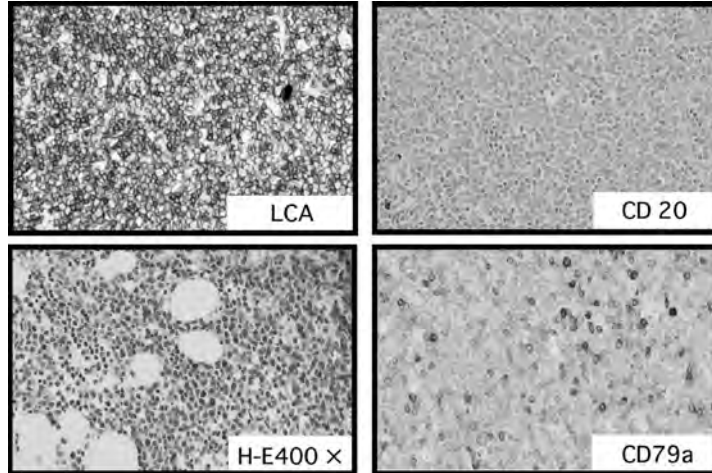


図2 頸部リンパ節病理所見

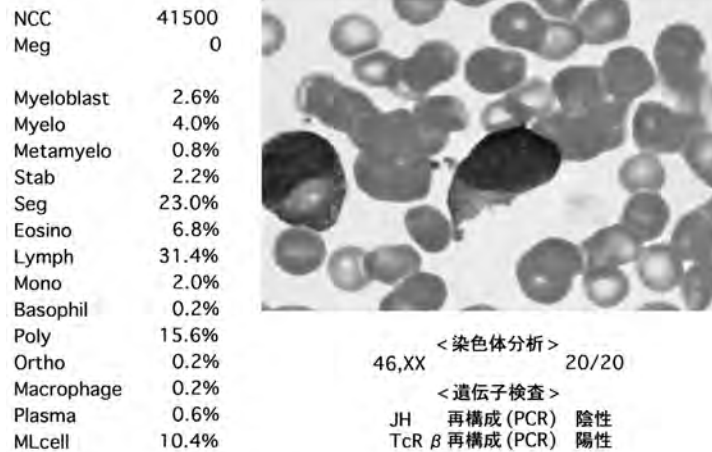


図3 骨髓穿刺所見

で縦隔と傍大動脈リンパ節に急激な増大を確認した。これにより自家移植をあきらめ、HLA完全一致の同胞より末梢血幹細胞採取を行うこととし、CY+TBIにVP-16を加えた前処置で同種末梢血幹細胞移植を行った。GVHD予防はshort-term MTXとタクロリムスで行い、day15に生着を確認後も重篤なGVHD発症なく、day103に退院となった。退院時の骨髓穿刺検査では鏡検上リンパ腫細胞の残存を認めなかったが、TcRβ再構成(PCR法)検査結果は陽性のままであった。早期にタクロリムスを終了するもののGVHD発症なく、外来で経過観

察を継続していたが、11月に入りCTで腹部のリンパ節が急激に増大してきたことを確認したため、治療目的に再入院となった。

再発時骨髓穿刺所見(図5)：再発時の骨髓穿刺検査で、浸潤したリンパ腫細胞は66.4%を占めており、染色体分析では多彩な複合異常を認めた。

表面マーカー検査所見(図6)：骨髓中にリンパ腫細胞を多数認め、表面マーカー検査で性状を捕らえることができるようになり、CD5、CD7、

CD34 陽性の腫瘍であることが判明した。

骨髄生検病理所見(図7)：骨髄生検像では髄腔に芽球様細胞の増生認め、免疫組織染色においても CD7, CD34 陽性ととも、CD4, CD8 陰性が確認され、CD7 陽性幹細胞性白血病／リンパ腫と診断した。

頸部リンパ節病理所見・免疫染色追加(図8)：

初診時のリンパ節生検組織にたいして、CD7, CD34 染色を行ったところ陽性であり、同じ起源に由来する腫瘍であることを確認した。

臨床経過 2(図9)：増大するリンパ節に対して放射線照射を実施し、GDP 療法を試みるも、骨髄中のリンパ腫細胞は減少しなかった。前回の

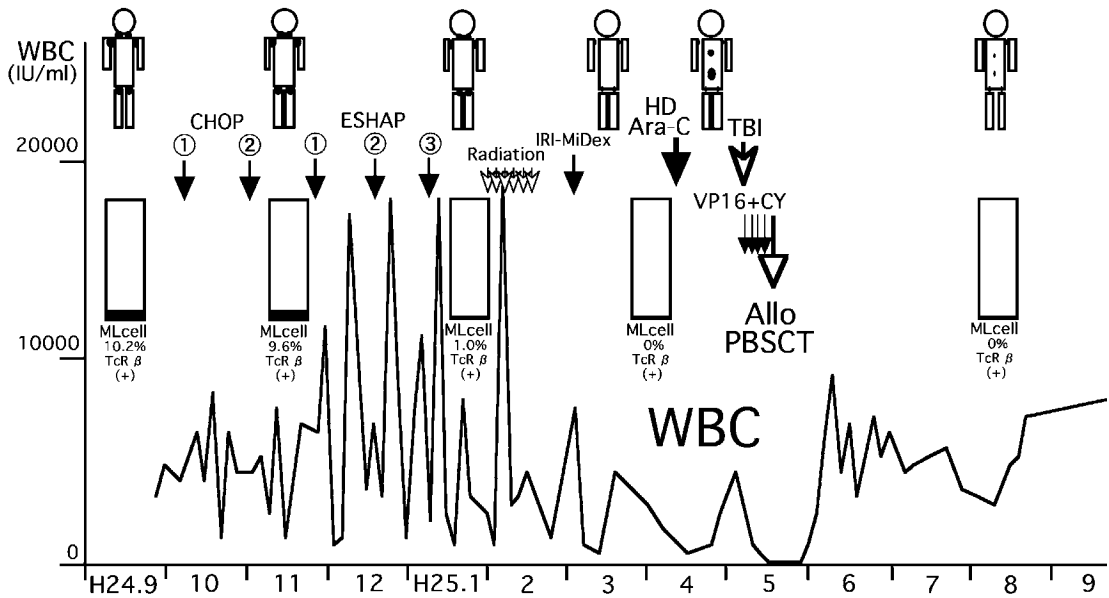
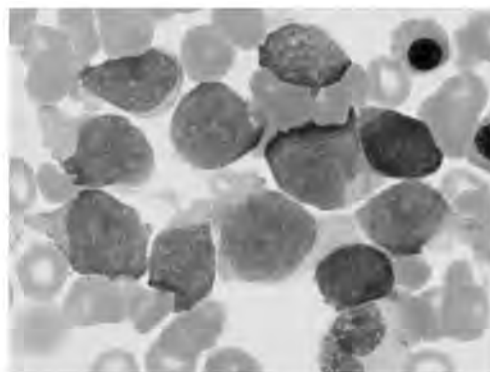


図4 臨床経過 1

NCC	394000
Meg	0
Myeloblast	0.2%
Myelo	2.0%
Metamyelo	1.6%
Stab	2.6%
Seg	8.8%
Eosino	2.6%
Lymph	6.4%
Mono	0.8%
Basophil	0.4%
Poly	8.0%
Macrophage	0.2%
MLcell	66.4%



A: 46, XY, add(1)(q21), add(4)(p16), -8, del(12)(p11.2), -16, +der(?)(?;8)(?;q13), +r1	[6]
B: 46, XY, t(15;20)(q15;p11.2)	[3]
C: 45, XY, t(1;21)(q11;p11.2), -2, -5, add(5)(p11), add(7)(p11.2), -8, -13, -16, add(17)(p11.2), add(21)(q22), +mar1, +mar2, +mar3, +mar4	[2]
D: 46, XY	[7]

図5 再発時骨髄穿刺所見

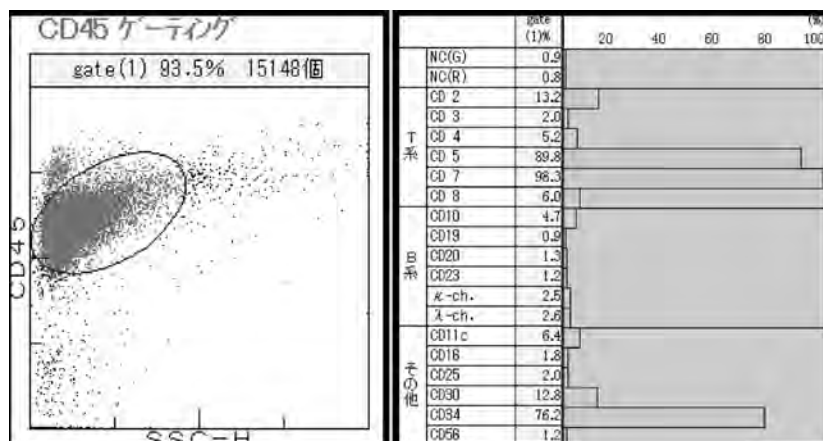


図6 表面マーカー検査所見

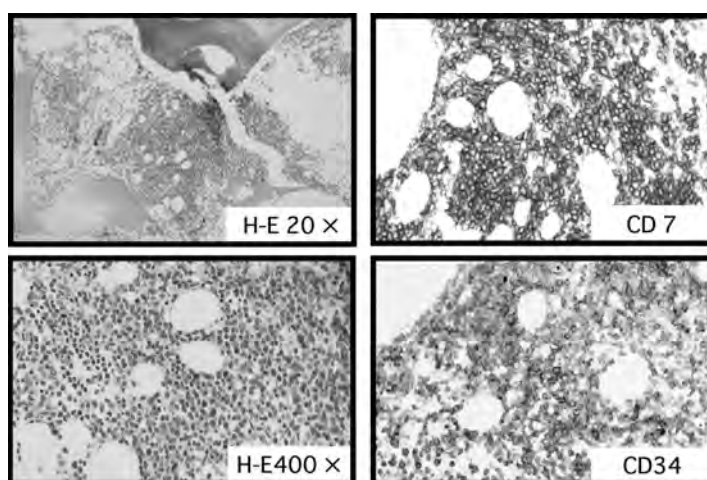


図7 骨髄生検病理所見

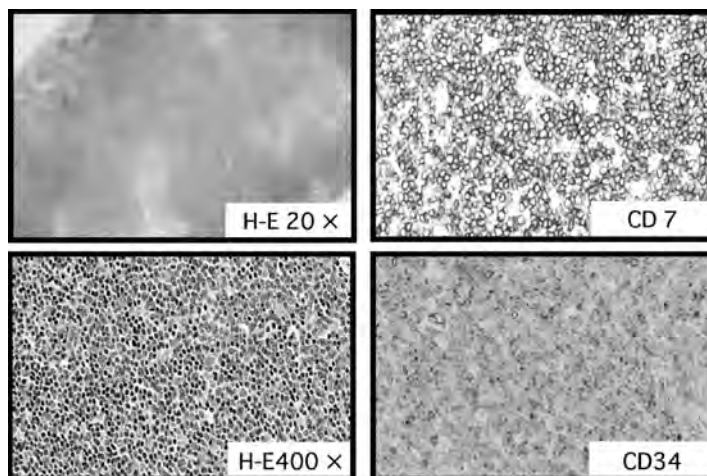


図8 頸部リンパ節病理所見・免疫染色追加

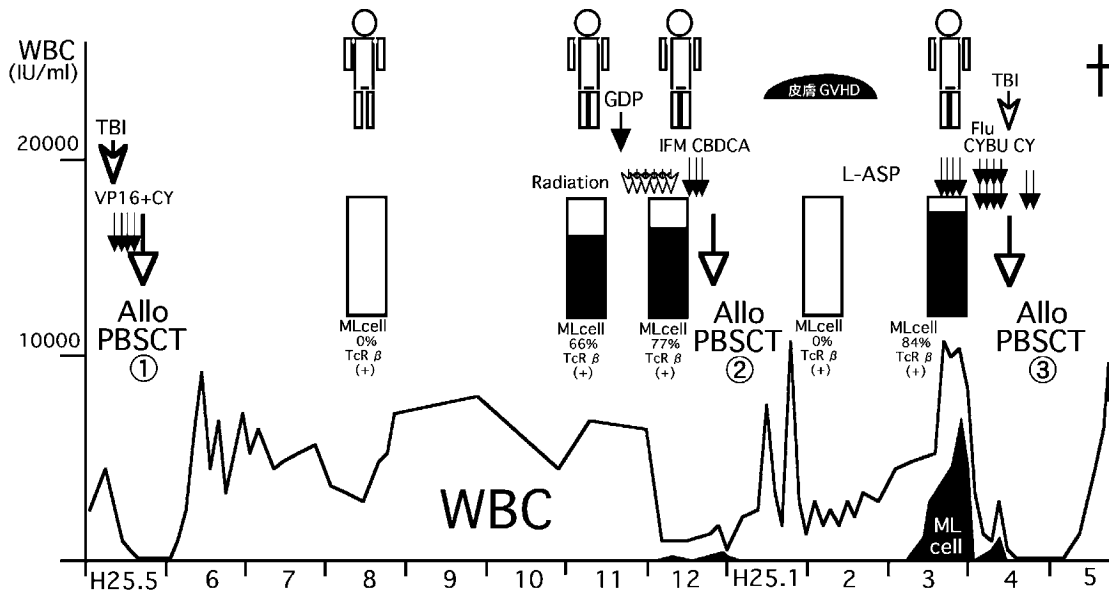


図9 臨床経過 2

移植の際に採取した同胞の末梢血幹細胞が残っていたため、この時点までに使用してない薬剤の中から選択したイホマイドとカルボプラチンを前処置として、GVHD 予防を行わずに 12 月 24 日末梢血幹細胞移植を実施した。day24 頃から grade2 の皮膚 GVHD を発症したが、少量のステロイドでコントロール可能であった。再移植後 day53 の骨髄中のリンパ腫細胞は鏡検上認めなくなり、表面マーカー検査でも CD7 と CD34 が両方陽性となる細胞集団は 0.5% 程度まで減少した。

しかし平成 25 年 3 月に入ると末梢血中に急激にリンパ腫細胞が出現し再発を確認。L-asparaginase を投与したところ、腫瘍の増殖抑制効果を認めた。本人、家族の治療の希望が強く、HLA 半合致となる 16 歳の長男から採取した末梢血幹細胞移植を 4 月 16 日実施した。day28 に生着を認め、末梢血中の腫瘍細胞は消失した。VOD による黄疸の進行に対しての治療を継続中であったが、5 月 30 日出血に伴う呼吸不全で永眠された。

II 考 察

悪性リンパ腫は WHO 分類 (第 4 版) にて 5 つの大項目に分けられ、CD7 陽性幹細胞白血病 / リンパ腫は前駆リンパ球腫瘍、T リンパ芽球のうちの一つに分類される (表 2)。Kurtzberg らが提唱した疾患単位であり、CD7 陽性、CD4、8 陰性の腫瘍を認め、in vitro で骨髄系やリンパ系、赤芽球系に分化する能力を有することから、造血幹細胞レベルでの腫瘍化と考えられている。臨床的特徴としては①縦隔腫瘍や皮膚、中枢浸潤を高頻度に認める②しばしば高度の白血球増加を認める③標準的的化学療法に抵抗性であると報告されている。問題点として Kurtzberg らの報告では、CD56 や myeloid 抗原の発現についての検索が行われておらず、本邦報告例でも CD56 陽性のものをこのカテゴリーに入れている報告もあり、混乱が生じる原因となっている。CD56 の検索により、myeloid/NKcell precursor acute leukemia との関係が明らかになるものと思われる³⁾。鑑別の意味でも、CD7 陽性幹細胞腫瘍は CD56 陰性

表2 悪性リンパ腫のWHO分類(第4版)

- 前駆リンパ球腫瘍 precursor lymphoid neoplasms
 - Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫 B lymphoblastic leukemia/lymphoma
 - Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫 T lymphoblastic leukemia/lymphoma
 - CD4+CD56+hematodermic neoplasm
 - 芽球性NK細胞リンパ腫
 - CD7陽性幹細胞白血病/リンパ腫
 - Myeloid/NK precursor cell leukemia/lymphoma
- 成熟B細胞腫瘍 mature-B-cell neoplasms
- 成熟TおよびNK細胞腫瘍 matureT-and NK-cell neoplasm
- Hodgkin リンパ腫 Hodgkin lymphoma
- 免疫不全症関連リンパ増殖性疾患 immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorder

表3 CD7陽性幹細胞白血病/リンパ腫の本邦報告例

年齢/性別	リンパ腫大	縦隔腫瘍	中枢浸潤	白血球数	JH	TcR	治療	経過(月)
1 27/男	(+)	(+)	(-)	2400	(-)	(+)	chemo	7
2 40/男	(+)	(+)	(-)	2600	(+)	(+)	chemo	10
3 33/女	(+)	(+)	(-)	7000	(-)	(+)	chemo → Auto-PBSCT	60+
4 35/男	(-)	(-)	(+)	1100	(-)	(+)	chemo	13
5 41/男	(+)	(+)	(-)	6200	(+)	(+)	chemo	16
6 27/男	(+)	(-)	(-)	4900	(+)	(-)	chemo → Allo-PBSCT	6
自験例 44/男	(+)	(+)	(-)	3500	(-)	(+)	chemo → Allo-PBSCT	24

であることを含めて、症例の検討を行いたい。以上の条件で検索される、本邦での詳細報告例⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾は自験例を含めて7例であり特徴を示す(表3)。少数での検討ではあるものの、発症年齢は27歳から44歳と一般的なリンパ腫に比べて発症年齢の若さが注目される。中枢浸潤は1例のみで、白血球数増加例はなく、遺伝子再構成検査ではTcR以外にJH陽性であった症例

も報告されている。標準的化学療法には反応に乏しく、自家移植後の長期生存の1例以外は予後は不良であった。自験例も化学療法抵抗性であり、CHOP療法に反応を示さず、放射線療法を組み合わせながら同種末梢血幹細胞移植を行うことで一時的に寛解が得られたが、早期再発を来とし、再移植を試みるものの救命することはできなかった。

III おわりに

今回我々は診断と治療に苦慮した、CD7陽性幹細胞性白血病／リンパ腫に対する移植例を経験した。診断に苦慮し、治療を継続したが難治性であった。適切な症例の蓄積による病態の解明が必要であり、治療としては同種移植を考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) Nakamura S, et al. : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition, Lyon, IARC Press : 334, 2008.
- 2) Kurtzberg J, et al. : CD7+, CD4-, CD8- acute leukemia : A syndrome of malignant pluripotent lymphohematopoietic cells. Blood 73 : 381-390, 1989.
- 3) 鈴木律朗 : CD7, CD56陽性急性骨髄NK前駆細胞性白血病とその周辺, 血液・腫瘍科, 35(6) : 585-593, 1997.
- 4) Katsuno M, et al. : CD7+stem cell leukemia/lymphoma. Features of a subgroup without circulating blast cells. Cancer 72 : 99-104, 1993.
- 5) 高橋 徹, 他 : 腹腔内腫瘍で発症し, 化学療法に抵抗性を示したCD7陽性幹細胞性リンパ腫, 臨床血液 39 : 1185-1189, 1998.
- 6) 郷田治幸, 他 : リンパ節と骨髄にて異なった形質を示したCD7陽性幹細胞性白血病の1例, 臨床血液 33 : 1046-1051, 1992.
- 7) Nagano M, et al. : T-stem cell leukemia/lymphoma with both myeloid lineage conversion and T-specific δ recombination. Leukemia Reserch 21 : 763-773, 1997.