

# L-asparaginase + vincristine + prednisolone 療法により 完全寛解に至った acute leukemia of ambiguous lineage の 1 例

井口 真衣 立花 崇孝 石澤 丈  
田口 淳 藤田 浩之 鬼頭 敏幸<sup>1)</sup>  
石ヶ坪 良明<sup>2)</sup>

静岡赤十字病院 血液内科

1) 滋賀県立小児保健医療センター

2) 横浜市立大学医学部第1内科

**要旨：**症例は75歳、男性。嚥下困難を主訴に近医を受診し、その際末梢血中に芽球が出現していたため当院を紹介受診した。骨髓検査で芽球を89.7%認め、peroxidase陰性、CD5、CD13、CD33陽性、myeloperoxidase陽性、terminal deoxynucleotidyl transferase活性陽性であり、新 World Health Organization 分類上 acute leukemia of ambiguous lineage と診断した。寛解導入療法として cytarabine + daunorubicin を施行したが、non remission であった。芽球の細胞内 Asparagine synthetase 染色が陰性であったことから、L-asparaginase に感受性があると考えられたため、続けて L-asparaginase + vincristine + prednisolone 療法を施行したところ、complete remission に至った。Acute leukemia of ambiguous lineage は急性白血病の中でも予後不良群に属し、治療法は確立していない。本症例では、芽球の細胞内 Asparagine synthetase 染色が陰性であったことから、L-asparaginase の投与が complete remission を得るのに重要な役割を果たした可能性があると考えられた。

**Key words :** acute leukemia of ambiguous lineage, Asparagine synthetase 染色, L-asparaginase

## I. はじめに

Acute leukemia of ambiguous lineage は Acute myeloid leukemia (AML) にリンパ球系の要素を含んだ白血病であり、急性白血病の中でも予後不良群に属し、治療法は確立されていない。AML の標準的寛解導入療法である cytarabine (Ara-C) + daunorubicin (DNR) を施行したが non remission (NR) であった。主として acute lymphocytic leukemia (ALL) の治療として用いられる LVP (L-asparaginase + vincristine + prednisolone) 療法により complete remission (CR) に至った症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

症例：75歳 男性

主訴：嚥下困難

既往歴：十二指腸潰瘍

家族歴：特記事項なし

現病歴：平成16年11月上旬より嚥下困難を自覚し、近医を受診した。上部消化管内視鏡検査で食道カンジタ症を認め、この際、汎血球減少および末梢血中に多数の芽球の出現を認めたため、12月に当院紹介入院となった。

入院時現症：身長159cm、体重55kg。意識清明、体温37.0℃。血圧150/72mmHg。脈拍74/分・整。眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄疸なし。心音純、呼吸音清。肝脾触知せず。体表リンパ節触知せず。

入院時検査所見：末梢血検査では白血球数2340/ $\mu$ l (芽球26.0%)、ヘモグロビン6.8g/dl、血小板 $4.4 \times 10^4$ / $\mu$ l と汎血球減少を認めた。生化学検査では lactate dehydrogenase (LDH) 368 IU/L、尿酸8.

表1 入院時検査所見

〈Peripheral blood〉		〈Chemistry〉		〈Immunology〉	
WBC	2340 / $\mu$ l	TP	7.7 g/dl	CRP	2.07 mg/dl
Blast	26.0 %	T-Bil	0.3 mg/dl		
Myelo	0.5 %	AST	28 IU/l	〈Serology〉	
Stab	1.0 %	ALT	16 IU/l	HBsAg	(-)
Seg	4.5 %	LDH	368 IU/l	HCVAb	(-)
Eosino	0.0 %	BUN	18.3 mg/dl	HTLV-I	(-)
Baso	0.0 %	Cr	0.74 mg/dl	HIV	(-)
Lymph	58.0 %	UA	8.1 mg/dl		
Mono	10.0 %	Na	141.4 mEq/l		
Hb	6.8 g/dl	K	4.8 mEq/l		
Plt	$4.4 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cl	108.2 mEq/l		

1 mg/dl と高値を示した (表1)。

骨髓検査所見：有核細胞数  $17.6 \times 10^4 / \mu$ l で、芽球は 89.7% を占めていた。Giemsa 染色では、比較的大型で核小体の明瞭な細胞質好塩基性の一側に突起を有する芽球を認めた (図1)。

特殊染色：peroxidase (POX) 染色・periodic acid-Schiff (PAS) 染色は陰性で、terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT), myeloperoxidase (MPO) を検索したところ、TdT, MPO ともに陽性を示した。また、AS 染色は陰性で、L-asparaginase (L-ASP) の感受性が示唆された (図2)。

染色体：46, XY (20/20) の正常核型。

表面マーカー解析：CD 13, CD 33 と顆粒球系マーカーが陽性で、他 CD 4, CD 34, CD 36, CD 38 が陽

性であった。CD 4 と CD 33 の二重染色では、double positive が 45% を占めていた (表2)。

以上より本症例は AML にリンパ球系の要素を含んだ、acute leukemia of ambiguous lineage と診断した。

入院後経過：AML の標準的化学療法である AraC+DNR を用いた寛解導入療法を施行した。回復期の骨髓検査で芽球が 75.9% 残存し、NR と判定した。次に、L-ASP を用いた LVP 療法を施行したところ、骨髓抑制も少なく、輸血や Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 投与を行うことなく血球の回復をみた。そのため、2 月中旬に退院し、外来で経過観察となった。3 月の治療効果判定の骨髓検査で CR となった (表3)。

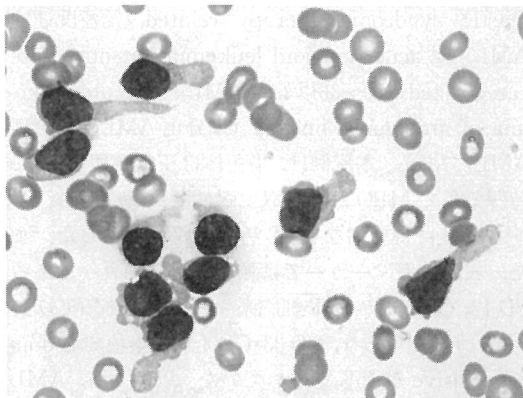


図1 Giemsa染色 (1000倍)

比較的大型で核小体の明瞭な細胞質好塩基性の一側に突起を有する芽球を認める

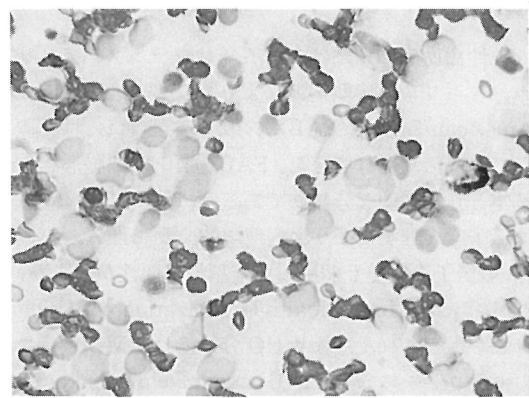
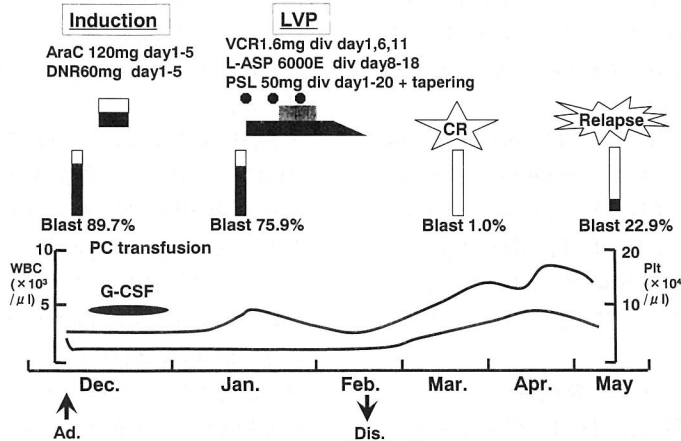


図2 AS染色 (400倍)

表2 表面マーカー解析

T cell maker		Myeloid maker		Others maker	
CD1	2.4 %	CD13	33.9 %	CD11a	99.0 %
CD2	6.0 %	CD14	5.7 %	CD11b	5.7 %
CD3	2.1 %	CD33	41.9 %	CD11c	17.0 %
CD4	53.8 %	<b>NK maker</b>		CD25	34.0 %
CD5	26.8 %	CD16	4.5 %	CD34	37.7 %
CD7	5.3 %	CD56	0.6 %	CD36	91.3 %
CD8	0.7 %	<b>B cell maker</b>		CD38	98.8 %
<b>CD33&amp;CD4 double stain</b>		CD10	0.7 %	CD61	1.7 %
CD33(+)&CD4(-)	15.3 %	CD19	5.2 %	CD117	13.0 %
CD33(+)&CD4(+)	45.0 %	CD20	0.7 %	CD135	15.0 %
CD33(-)&CD4(+)	19.7 %	CD22	9.6 %	KOR-SA	0.5 %
				HLA-DR	99.4 %

表3 臨床経過



III. 考 察

急性白血病の分類は、1976年にフランス、アメリカ、イギリスの病理学者により提唱された French-American-British (FAB) 分類が広く定着し、世界標準として活用されてきた。FAB 分類は、細胞形態を基本とした簡便な分類法であるが、近年の染色体学、遺伝子学の進歩により、病理学的分類に加え、染色体、遺伝子変異をも網羅した分類の必要性が高まり、2001年に新 World Health Organization (WHO) 分類が提唱された。新 WHO 分類では AML を5つのカテゴリーに分類し、① acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities (染色体異常を有する AML) ② acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia (多系統の形態異常を伴う

AML) ③ acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome, therapy related (治療関連性 AML) ④ acute myeloid leukemia not otherwise categorized (①~③以外の AML) ⑤ acute leukemia of ambiguous lineage (未分化 AML, 混合型 AML) である。本症例は、染色体は正常核型であり、特殊染色で MPO が3%以上陽性でありながら、リンパ球系に特異的な TdT 活性が陽性であった。また、表面抗原マーカーでは顆粒球系マーカーである CD 13, CD 33, かつ T 細胞系マーカーである CD 4, CD 5 が陽性であり、CD 33・CD 4 二重染色でも double positive が45%を占めていた。以上より、AML にリンパ球系の要素を含んだ acute leukemia of ambiguous lineage と診断した。

Acute leukemia of ambiguous lineage は形態

的・免疫表現的に芽球の特徴を持ち、顆粒球・リンパ球系の分類に従わない急性白血病や、顆粒球・リンパ球両方やB細胞・T細胞両方の形態的・免疫表現的特徴を持ち合わせた急性白血病的総称である。急性白血病のなかでも4%未満と稀な疾患であり、全年齢層で発症が認められるが、比較的成人に多い傾向がある。全身倦怠感や感染症、出血傾向などの血球減少による合併症で発見されることが多いとの報告がある。新分類が提唱されてからの歳月が浅く、本疾患の治療法は確立していない。本症例はAMLの標準的寛解導入療法でNRであり、その後、L-ASPを含むLVP療法を施行したところ、CRに至った。L-ASPはアスパラギナーゼによりL-asparagineを分解し、アスパラギン要求性腫瘍細胞を栄養欠乏状態にすることによりアポトーシスを介して細胞死を導き、抗腫瘍効果を示す薬剤である。L-ASPを含むLVP療法は一般的にALLの治療法で施行されるが、AMLの治療に関する報告も散見される。asparagine synthetase (ASNS)の欠損あるいは低発現例では、L-ASPによる抗腫瘍効果が報告されており、免疫染色によるAS染色で、その発現を知ることができる。ASNSを発現している正常組織や骨髄中の正常前駆細胞には障害がないため選択毒性の強い薬剤であり、骨髄抑制が軽度であり、高齢者やperformance status (PS)不良などの症例にも比較的安全に施行できるという利点がある。本症例においてAS染色は陰性であり、L-ASPの感受性が示唆された。そのため、L-ASPを用いたLVP療法を施行したところ、CRを得るに至った。

Acute leukemia of ambiguous lineageを診断した際には、AS染色を試みる価値があり、本疾患の治療法の一つとして、LVP療法が有用となる可能性が示唆された。

#### IV. 結 語

LVP療法により完全寛解に至ったacute leukemia of ambiguous lineageの1例を経験した。

#### 文 献

1. Brunning RD, Matutes E, Borowitz M. Acute leukaemias of ambiguous lineage. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001. World Health Organization Classification of Tumours; 2001. p.106-7.
2. Hanson CA, Abaza M, Sheldon S, et al. Acute biphenotypic leukaemia: immunophenotypic and cytogenetic analysis. *Br J Haematol* 1993; 84(1): 49-60.
3. Legrand O, Perrot JY, Simonin G, et al. Adult biphenotypic acute leukaemia: an entity with poor prognosis which is related to unfavourable cytogenetics and P-glycoprotein over-expression. *Br J Haematol* 1998; 100(1): 147-55.
4. Matutes E, Morilla R, Farahat N, et al. Definition of acute biphenotypic leukemia. *Haematologica* 1997; 82(1): 64-6.
5. Sulak LE, Clare CN, Morale BA, et al. Biphenotypic acute leukemia in adults. *Am J Clin Pathol* 1990; 94(1): 54-8.
6. Carbonell F, Swansbury J, Min T, et al. Cytogenetic findings in acute biphenotypic leukaemia. *Leukemia* 1996; 10(8): 1283-7.
7. Pane F, Frigeri F, Camera A, et al. Complete phenotypic and genotypic lineage switch in a Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996; 10(4): 741-5.
8. Killick S, Matutes E, Powles RL, et al. Outcome of biphenotypic acute leukemia. *Haematologica* 1999; 84(10): 699-706.
9. Story MD, Voehringer DW, Stephens LC, et al. L-asparaginase kills lymphoma cells by apoptosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 32(2): 129-33.
10. Bussolati O, Belletti S, Uggeri J, et al. Characterization of apoptotic phenomena induced by treatment with L-asparaginase in NIH3T3 cells. *Exp Cell Res* 1995; 220(2): 283-91.
11. Ueno T, Ohtawa K, Kodera Y, et al. Cell cycle arrest and apoptosis of leukemia cells induced by L-asparaginase. *Leukemia* 1997; 11(11): 1858-61.
12. Irino T, Kitoh T, Koami K, et al. Establishment of real-time polymerase chain reaction method for quantitative analysis of asparagine synthetase expression. *J Mol Diagn*. 2004; 6(3): 217-24.

# Successful L-asparaginase + Vincristine + Prednisolone Therapy for a Patient with Acute Ambiguous Leukemia

Mai Iguchi, Takayoshi Tachibana, Jo Ishizawa,  
Jun Taguchi, Hiroyuki Fujita, Toshiyuki Kitoh<sup>1)</sup>,  
Yoshiaki Ishigatubo<sup>2)</sup>

Department of Hematology, Shizuoka Red Cross Hospital

1) Department of Pediatrics, Shiga Medical Center for Children

2) First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

**Abstract :** We report a case of acute leukemia of ambiguous lineage. A 75-years-old man was attended to our hospital in November, 2004. A bone marrow aspirate showed hypercellularity with 89.7% blasts. The blasts were negative for peroxidase stain, but positive for myeloperoxidase activity and Terminal deoxynucleotidyl transferase activity. A flowcytometric immunophenotypic assay demonstrated that the blasts were positive for CD5, CD13, and CD33. Double stain for CD4 and CD33 was revealed 44% of blasts were positive simultaneously. A diagnosis of acute leukemia of ambiguous lineage was made according to World Health Organization classification.

He received cytarabine and daunorubicin, chemotherapy for Acute myelocytic leukemia, but failed to be achieved complete remission. The blasts were negative for asparagine synthetase staining, so he received L-asparaginase + vincristine + prednisolone therapy, the chemotherapy for acute lymphocytic leukemia, he succeeded to be achieved. Acute leukemia of ambiguous lineage was classified to the group of poor prognosis in acute leukemia.

Consensus treatment strategy was not established yet. Our case suggests that L-asparaginase + vincristine + prednisolone therapy was might be effective for acute leukemia of ambiguous lineage.

**Key words :** acute leukemia of ambiguous lineage, asparagine synthetase staining, L-asparaginase



連絡先：井口真衣；静岡赤十字病院 血液内科

〒420-0853 静岡市葵区追手町8-2 TEL (054)254-4311