

## 〔 研究 〕

## T細胞型悪性リンパ腫の治療中に 急性骨髄性白血病を発症した1症例

山田赤十字病院 臨床検査部

大岩 小織 増田三千代 山路 直人  
道根るり子 上田 文明

同 内科

辻 幸太 中瀬 一則

## 【 は じ め に 】

造血器腫瘍は、近年の化学療法の進歩により、寛解率の向上と生存期間の延長が得られているが、一方で化学療法に続発する二次性白血病の増加が目されている<sup>(1)(2)</sup>。二次性白血病の特徴として多くの例で骨髄異形性症候群(MDS)が先行し、また高率に染色体異常が見られ、自然発症白血病と比較して治療抵抗性で寛解率が低いことがあげられるが、その病態に関してはまだ不明な点が多い<sup>(1)(3)</sup>。今回、我々はT細胞型悪性リンパ腫の化学療法中に発症した急性骨髄性白血病(AML)の1例を経験し、化学療法との関連について若干の考察を加えたので報告する。

## 【 症 例 】

59歳 男性

〔主訴〕頭痛・発熱

〔既往歴・家族歴〕特記すべき事項なし

〔現病歴及び経過〕平成1年5月から頭痛・発熱が続くため近医受診、左頸部リンパ節腫脹も認められることより当院耳鼻科へ紹介され入院となる。6月頸部リンパ節生検にて病理組織学的に多形細胞型の非ホジキンリンパ腫(図1)と診断され内科転科となる。リンパ節腫瘍細胞の表面マーカーの検索では、CD7・

CD2・CD5・CD3が陽性で成熟T細胞型のリンパ腫であることが示唆された。CHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)による多剤併用化学療法を施行され寛解となり8月退院。退院後も外来にてdoxorubicin, pirarubicin, epirubicin, etoposideなどを含めた化学療法が継続して行われたが、平成6年2月になり頸部リンパ節腫脹と末梢血に病的芽球の出現を認めたため再入院。入院後の骨髄検査で芽球を多数認め、形態学的にAMLと診断された。この時点までの抗癌剤総投与量は、cyclophosphamide 23g、etoposide 3.15g、vincristine 41mg、doxorubicin 360mg、pirarubicin 800mg、epirubisin 400mgであった。AMLに対する多剤併用化学療法が行われたが、治療抵抗性で経過中にMRSA肺炎を合併し平成6年3月死亡した。

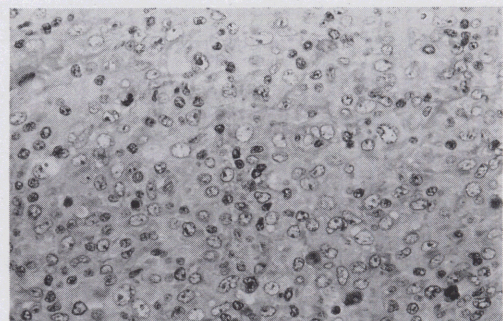


図1 リンパ節生検で多形細胞型の非ホジキンリンパ腫と診断された。  
(Hematoxylin-Eosin染色, ×400)

〔AML 診断時検査所見〕

末梢血の検査では、白血球数  $2,300/\mu l$ 、赤血球数  $2.15 \times 10^6/\mu l$ 、Hg  $8.4g/dl$ 、Ht  $23.9\%$ 、血小板数  $116 \times 10^3/\mu l$  で白血球減少と貧血が認められ、末梢血像において病的芽球を  $22\%$ 、骨髓像では芽球を  $74.8\%$  認めた。芽球形態は、末梢血・骨髓血ともに N/C 比は大きく、核形はやや不整、核小体が明瞭で

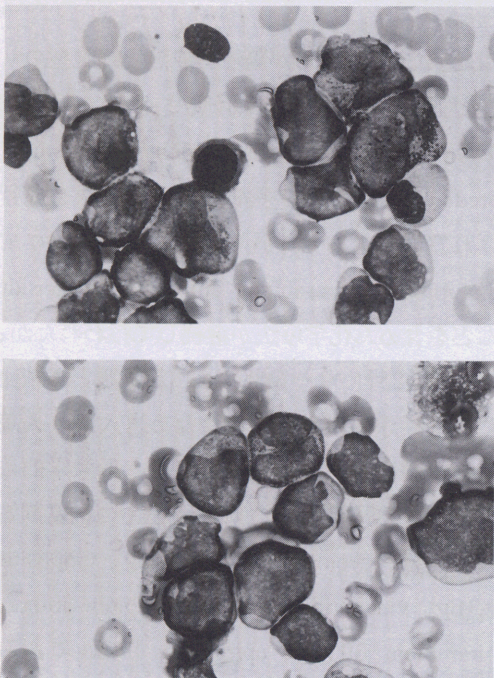


図2 AML (FAB分類 : M2) 診断時の骨髓像 (Wright-Giemsa染色,  $\times 1,000$ )

細胞質にアズール顆粒や Auer 小体を認めるものもあった (図2)。

細胞化学では、ペルオキシダーゼ染色陽性 (図3)、 $\alpha$ -ナフチルブチレートエステラーゼ染色陰性、ナフトール ASD クロロアセテートエステラーゼ染色陽性であった。染色体検査では、8番、22番が trisomy であった。また、血清リゾチームが  $19.4 \mu g/ml$  と軽度上昇していた (表1)。

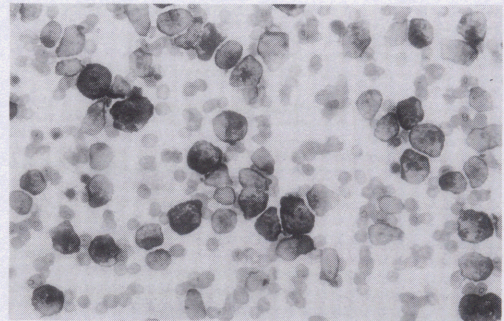


図3 AML (FAB分類 : M2) 診断時の骨髓像 (Myeloperoxidase染色,  $\times 400$ )

〔細胞表面形質の検索〕

リンパ節腫瘍細胞の免疫染色所見では、T細胞系マーカーである CD2、CD5、CD7、CD3 が陽性であった。一方、AML細胞の表面マーカーでは、顆粒球系抗原である CD13、CD15、CD33、幹細胞の抗原の CD34 が陽性、その他に CD2、HLA-DR が陽性であった (表2)。

〔表1〕 A M L 診断時検査所見

血液検査		生化学検査		骨髓検査	
WBC	2,300 $/\mu l$	TP	6.9 g/dl	NCC	427,000 $/\mu l$
Seg	6 %	Alb	3.9 g/dl	Mega	0 $/\mu l$
Lym	61 %	LDH	192 IU/l	M/E	2.35
Mo	0 %	ALT	7 IU/l	Erythroid系	6.8 %
Eo	7 %	AST	17 IU/l	Mueroid系	16.0 %
Baso	0 %	T-Bil	0.7 mg/dl	Blast	74.8 %
Blast	22 %	BUN	10 mg/dl		
RBC	$2.15 \times 10^6/\mu l$	Cr	1.2 mg/dl	染色体検査	
Hg	8.4 g/dl	リゾチーム (s)	19.4 $\mu g/ml$	47. XY. + 8	
Ht	23.9 %			47. XY. + 22	
PLT	$116 \times 10^3/\mu l$			46. XY	

[表2] 腫瘍細胞の表現型

リンパ節腫瘍細胞		AML細胞	
CD2	(+)	CD2	36%
CD5	(+)	CD5	15%
CD7	(+)	CD7	17%
CD3	(+)	CD3	6%
CD4	NT	CD4	17%
CD8	NT	CD8	6%
$\beta$ F1	(-)	TCR $\alpha\beta$	5%
TCR $\delta$ 1	(-)	CD19	1%
CD19	(-)	CD20	3%
CD20	(-)	CD13	48%
HLA-DR	(-)	CD15	39%
CD30	(-)	CD33	38%
CD45RO	(+)	CD34	47%
LCA	(+)	CD10	2%
		HLA-DR	58%

(NT : not tested)

## 【 考 察 】

本症例に見られるようにT細胞型の非ホジキンリンパ腫よりAMLを発症した場合、①リンパ腫細胞とAML細胞が同一cloneで形質転換を起こした可能性、②化学療法により二次性白血病を発症した可能性が考えられる。形質転換では、T細胞の表面マーカーが未熟であることや、AML発症までの期間が非常に短期間であることが特徴とされる(4)。本症例ではリンパ節腫瘍細胞は免疫学的に、CD3陽性で成熟したT細胞腫瘍であることが示唆され、AML発症までに5年を経過していることから同一cloneの形質転換の可能性は考えにくい。

二次性白血病は一般的にほとんどがAMLで、高率に染色体異常が見られ、治療抵抗性であると言われている(3)。本症例ではリンパ腫に対する治療として、アルキル化剤のcyclophosphamideとトポイソメラーゼ阻害剤のetoposideが長期間投与されていた。ア

ルキル化剤が二次性白血病を誘発することはよく知られているが、近年、トポイソメラーゼ阻害剤によっても同様の作用を示すことが報告されている(5)。アルキル化剤では、MDS期を経て5~6年経過後発症することが多く、FAB分類ではM2次いでM1が多い。しかし、トポイソメラーゼ阻害剤では必ずしもMDS期を経るわけではなく、投与後2~3年で発症し、FAB類ではM4、M5など単球系が多いとされている(6)(7)(8)。また、細胞学的特徴として二次性白血病の90%で異常染色体が認められる。アルキル化剤では不均衡型異常が多く、特に-7/7q-、-5/5q-が認められる(2)(3)(9)。一方、トポイソメラーゼ阻害剤の染色体異常は均衡型異常で、11q23の構造異常が多いのが特徴である(7)(8)(9)。本症例では両系統の抗癌剤が使用されているが、AML発症まで5年の潜伏期間があり、FAB分類でM2と診断され、複雑な染色体異常も認められた。また、AML発症前に、末梢血で貧血と白血球減少を示す時期が約5カ月間見られた。骨髓検査が施行されていないため不明であるが、この時期がMDS期であった可能性が高いと推測される。

これらの諸点より本症例は、トポイソメラーゼ阻害剤による影響よりも、アルキル化剤によって誘発された二次性白血病であった可能性が高いと考える。

造血器腫瘍、特に悪性リンパ腫では治療成績の向上により治癒例、長期生存例が増加しているが、アルキル化剤をはじめとして二次性白血病を誘発する可能性のある抗癌剤が多種類投与されることが多いため、化学療法中あるいは施行後に出現する血液学的変化に対して二次性白血病の発症の可能性を常に念頭に置きながら、血液像、骨髓像を注意深く観察

していく必要があると思われる。

(本稿の主旨は、第10回日本赤十字社臨床衛生検査学会において発表した。)

### 【参 考 文 献】

- 1) 竹中武昭 他：癌患者にみられた二次性急性白血病。臨床血液、27：2228～2233, 1986
- 2) 阿部達雄：二次白血病、therapy-linked leukemiaの臨床と病因に関する考察。京都医大誌、92：1～15, 1983
- 3) 棟方正樹 他：二次性白血病4症例の臨床的検討。検疫腫瘍科、29(3)：224～230, 1994
- 4) Nosaka, T., et al. : Phenotypic conversion of T Lymphoblastic lymphoma to acute biphenotypic leukemia composed of lymphoblasts and myeloblasts. J Clin Invest, 81 : 1824～1828, 1988
- 5) Pedersen-Bjergaard, J., et al : Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. Lancet, 338 : 359～363, 1991
- 6) Whitlock, J. A., et al. : Etoposide-related leukemia identification of a new subset of secondary leukemia. Cancer, 68 : 600～604, 1991
- 7) Pedersen-Bjergaard, J. & Philip, P. : Two different classes of therapy-related and de novo acute myeloid leukemia? Cancer Genet Cytogenet, 55 : 119～124, 1991
- 8) 古沢新平 他：二次性白血病 —— 表面化してきた新しいチャレンジ —— Medical Practice, 9 : 1537～1541, 1992
- 9) Hungar, S. P, et al. : HRX involvement in de novo and secondary leukemias with diverse chromosome 11q23 abnormalities. Blood, 81 : 3197～3203, 1993