

## 研究

# Minor-BCR/ABL 単独陽性の 慢性骨髄性白血病の 3 症例

陣場貴之<sup>1)</sup>, 滝薫<sup>1)</sup>, 酒井孝子<sup>1)</sup>, 小山祐一郎<sup>1)</sup>, 山崎清江<sup>1)</sup>, 逸見繁美<sup>1)</sup>, 高野弥奈<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 武蔵野赤十字病院 臨床検査部, <sup>2)</sup> 同院 輸血部・血液内科

## Three cases of Chronic Myeloid Leukemia with minor BCR/ABL fusion gene

### 要旨

慢性骨髄性白血病 (CML) で認められるフィラデルフィア染色体は, 9 番染色体の ABL1 遺伝子と 22 番染色体の BCR 遺伝子の相互転座によって形成され腫瘍化を引き起こすと考えられている. キメラ遺伝子 BCR/ABL は切断点の相違により major (M) -BCR/ABL, minor (m) -BCR/ABL, micro-BCR/ABL に分類される. ほとんどの CML で M-BCR/ABL が優勢に検出され m-BCR/ABL 単独の陽性はまれである. 今回, m-BCR/ABL 単独陽性の CML 3 例を経験したので報告する.

Takayuki Zinba, et al : ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 47 : 25—29,2013(2013.11.30 受理)

### KEYWORDS

CML, minor-BCR/ABL, 単球

### はじめに

慢性骨髄性白血病 (CML) で認められるフィラデルフィア染色体は 9 番染色体の ABL1 遺伝子と 22 番染色体の BCR 遺伝子の相互転座によって形成され, 腫瘍化を引き起こすと考えられている. キメラ遺伝子 BCR/ABL は, BCR 遺伝子の切断点の相違により, major (M) -BCR/ABL, minor (m)

-BCR/ABL, micro-BCR/ABL に分類される.

通常, CML では M-BCR/ABL が優勢に検出される. 一方 m-BCR/ABL 単独の陽性はまれで, 特異な病態を示すといわれている. 今回, m-BCR/ABL 単独陽性の CML 3 例を経験したので発症時の検査データを中心に報告する.

## 【症例1】

患者 80才女性  
 主訴 左背部痛  
 現病歴 左背部痛のため当院救急外来を受診した際に著明な白血球増多を指摘される。

身体所見 体温36.9℃, BP156/80mmHg,  
 腹部触診で肝脾触知せず。

初診時血液検査 (表1)

初診時骨髄検査 (表2)

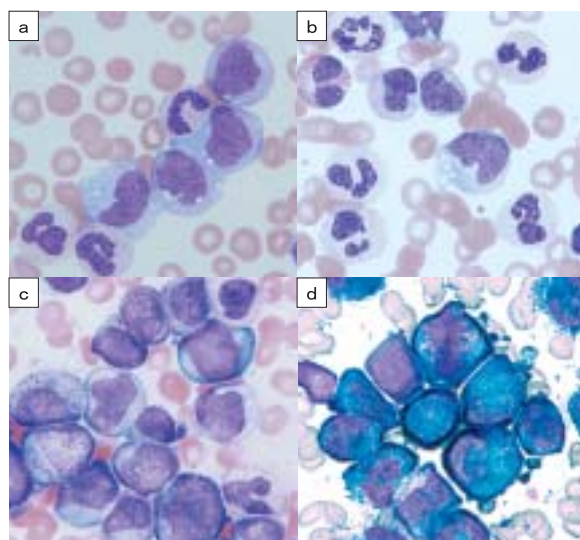
初診時末梢血スミア・骨髄血スミア (図1)

検査項目	結果	単位	検査項目	結果	単位
血液検査			凝固検査		
WBC	1617	$\times 10^2/\mu\text{l}$	PT	12.1	sec
Blast	1.0	%	APTT	32.0	sec
Pro	1.0	%	Fib	278	mg/dl
Mye	11.0	%	Dダイマー	2.4	$\mu\text{g}/\text{ml}$
Meta	13.0	%	生化学検査		
Stab	3.0	%	TP	8.1	g/dl
Seg	48.0	%	Alb	3.4	g/dl
Eos	1.0	%	LDH	621	IU/L
Baso	1.0	%	AST	36	IU/L
Lym	6.0	%	ALT	12	IU/L
Mono	15.0	%	T-Bil	0.5	mg/dl
RBC	367	$\times 10^4/\mu\text{l}$	BUN	18.1	mg/dl
Hb	10.1	g/dl	Cr	1.06	mg/dl
Ht	30.5	%	Na	141	mEq/L
MCV	83.1	fl	K	3.5	mEq/L
MCH	27.5	pg	Cl	105	mEq/L
MCHC	33.1	g/dl	血清検査		
Plt	11.3	$\times 10^4/\mu\text{l}$	CRP	1.87	mg/dl
Ret	2.0	%			

(表1 症例1の初診時血液検査データ)

検査項目	結果	単位	検査項目	結果	単位
骨髄検査			Lym	5.4	%
NCC	82.0	$\times 10^4/\mu\text{l}$	Plas	0.4	%
Mgk	150.0	$/\mu\text{l}$	Pro-E	0.4	%
M/E	9.73		Baso-E	1.0	%
骨髄像			Poly-E	6.6	%
Blast	15.8	%	Orth-E	0.2	%
Pro	2.4	%	白血病キメラ検索 (RT-PCR法)		
Myelo	6.4	%	M-bcr/abl	検出せず	
Meta	14.2	%	m-bcr/abl	4.4 $\times 10^4$ copy/ $\mu\text{g}$ RNA	
Stab	9.6	%	末梢血 FISH 検査		
Seg	23.8	%	BCR/ABL 融合シグナル 97% (m-BCR/ABL パターン)		
Eos	6.2	%	染色体検査 (G-band 法)		
Baso	1.4	%	46,XX, t(9;22) (q32;q11.2) [20/20]		
Mono	6.2	%			

(表2 症例1の初診時骨髄および遺伝子検査)



(図1 症例1の末梢血と骨髄形態)

a, b:末梢血スミア (May-Grunwald Giemsa 染色  $\times 1000$ )  
 c:骨髄血スミア (May-Grunwald Giemsa 染色  $\times 1000$ )  
 d:骨髄血スミア (Myeloperoxidase 染色  $\times 1000$ )

## 【経過】

末梢血分画と FISH 法で BCR/ABL 融合遺伝子が陽性であったため CML と診断した。骨髄で芽球が増加していたことにより CML 移行期と診断された。

【症例 2】

患者 72 才女性  
 主訴 頸部リンパ節腫脹  
 現病歴 頸部リンパ節腫脹のためかかりつけ医で血液検査を行った際に白血球増多を指摘され当院血液内科紹介となる。

身体所見 身長 153cm, 体重 60kg, 体温 36.8°C, 左上頸部Φ3cm のリンパ節触知, 腹部触診で肝脾触知せず。

初診時血液検査 (表 3)

初診時骨髄検査 (表 4)

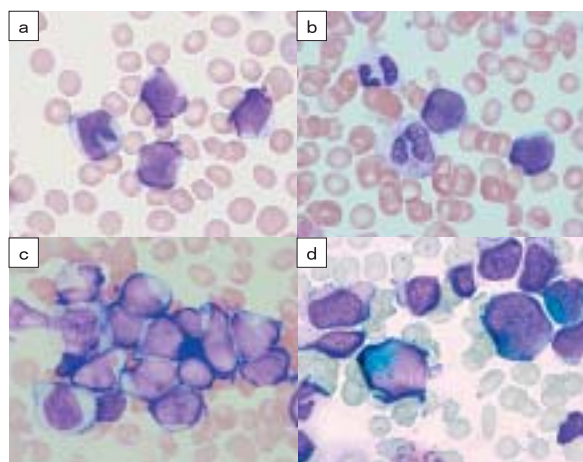
初診時末梢血スミア・骨髄血スミア (図 2)

検査項目	結果	単位	検査項目	結果	単位
血液検査			凝固検査		
WBC	717	$\times 10^2 / \mu\text{l}$	PT	18.7	sec
Blast	50.0	%	APTT	30.0	sec
Pro	2.0	%	Fib	345	mg/dl
Mye	1.0	%	生化学検査		
Meta	6.0	%	TP	7.3	g/dl
Stab	4.0	%	Alb	4.5	g/dl
Seg	16.0	%	LDH	964	IU/L
Eos	+	%	AST	43	IU/L
Baso	2.0	%	ALT	36	IU/L
Lym	7.0	%	T-Bil	0.6	mg/dl
Mono	12.0	%	BUN	14.2	mg/dl
RBC	400	$\times 10^4 / \mu\text{l}$	Cr	0.59	mg/dl
Hb	12.2	g/dl	Na	141	mEq/L
Ht	37.6	%	K	4.4	mEq/L
MCV	94.0	fl	Cl	104	mEq/L
MCH	30.5	pg	血清検査		
MCHC	32.4	g/dl	CRP	0.48	mg/dl
Plt	18.7	$\times 10^4 / \mu\text{l}$			
Ret	1.0	%			

(表 3 症例 2 の初診時血液検査データ)

検査項目	結果	単位	検査項目	結果	単位
骨髄検査			Lym	3.0	%
NCC	測定不能	$\times 10^4 / \mu\text{l}$	Plas	0.4	%
M gk	測定不能	$/ \mu\text{l}$	Pro-E	0.2	%
M/E	32.64		Baso-E	+	%
骨髄像			Poly-E	2.4	%
Blast	69.8	%	Orth-E	0.2	%
Pro	4.0	%	白血病キメラ検索 (RT-PCR法)		
Myelo	4.0	%	M-bcr/abl	検出せず	
Meta	4.4	%	m-bcr/abl	$3.2 \times 10^5 \text{ copy}/\mu\text{g RNA}$	
Stab	1.4	%	末梢血好中球FISH検査 (day35)		
Seg	7.6	%	BCR/ABL	分業核 7%	
Eos	+	%	融合シグナル		
Baso	0.2	%	(m-BCR/ABL	円形核 0%	
Mono	2.4	%	パターン)		
			染色体検査 (G-band 法)		
			46,XX, t(9;22) (q32;q11.2), +17 [20/20]		

(表 4 症例 2 の初診時骨髄および遺伝子検査)



(図 2 症例 2 の末梢血と骨髄形態)

a, b: 末梢血スミア (May-Grunwald Giemsa 染色  $\times 1000$ )  
 c: 骨髄血スミア (May-Grunwald Giemsa 染色  $\times 1000$ )  
 d: 骨髄血スミア (Myeloperoxidase 染色  $\times 1000$ )

【経過】

骨髄での芽球の 15% がペルオキシダーゼ染色陽性で, かつ表面マーカー検査で CD10, 19 も陽性であったため急性混合型白血病と考へて抗がん剤治療を開始した。

完全寛解となった治療 35 日目の F I S H 法で好中球に B C R / A B L 融合遺伝子が認められたため C M L 急性期であったと診断した。

## 【症例3】

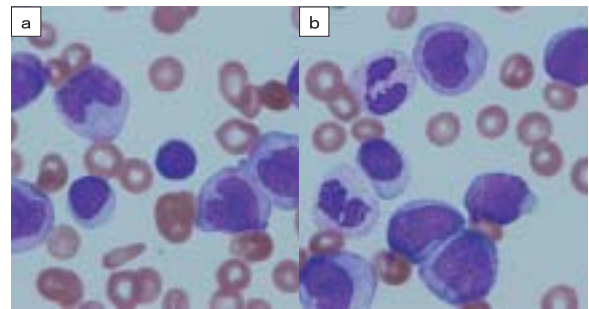
患者 93才女性  
主訴 労作時呼吸困難  
現病歴 歩行時の呼吸困難のため当院総合診療科を受診し著明な貧血と白血球増多を指摘される。

身体所見 身長 153cm, 体重 47kg, 体温 36.9°C, 腹部触診で肝脾触知せず

初診時血液検査 (表5)  
初診時末梢血スミア (図3)

検査項目	結果	単位	検査項目	結果	単位
血液検査			生化学検査		
WBC	1539	$\times 10^3/\mu\text{l}$	TP	7.1	g/dl
Blast	12.0	%	Alb	3.8	g/dl
Pro	1.0	%	LDH	727	IU/L
Mye	10.0	%	AST	37	IU/L
Meta	12.0	%	ALT	21	IU/L
Stab	11.0	%	T-Bil	0.4	mg/dl
Seg	27.0	%	BUN	56.5	mg/dl
Eos	1.0	%	Cr	2.45	mg/dl
Baso	1.0	%	Na	138	mEq/L
Lym	10.0	%	K	5.3	mEq/L
Mono	12.0	%	Cl	109	mEq/L
RBC	128	$\times 10^4/\mu\text{l}$	血清検査		
Hb	4.8	g/dl	CRP	0.23	mg/dl
Ht	14.8	%	白血病キメラ検索 (RT-PCR法)		
MCV	115.6	fl	M-bcr/abl	検出せず	
MCH	37.5	pg	m-bcr/abl	$1.2 \times 10^5$ copy/ $\mu\text{g}$ RNA	
MCHC	32.4	g/dl	末梢血好中球 FISH 検査		
Plt	10.9	$\times 10^4/\mu\text{l}$	BCR/ABL融合シグナル 分葉核 97%		
Ret	2.8	%	(m-BCR/ABLパターン) 円形核 99%		

(表5 症例3の初診時検査データ)



(図3 症例3末梢血形態)

a, b: 末梢血スミア (May-Grunwald Giemsa 染色  $\times 1000$ )

## 【経過】

患者の同意が得られず骨髄検査は行わなかった。末梢血より慢性骨髄単球性白血病が疑われたが、FISH法で好中球にBCR/ABL融合遺伝子が認められたためCML移行期と診断した。

## 【考察】

CMLのうちm-BCR/ABL単独陽性を示すものは1%程度と稀である。典型的なCMLに比べて単球増加、好塩基球増加の欠如、脾腫の欠如の特徴がある。これまでの報告では末梢血で8%以上の単球増加が55%、好塩基球増加の欠如が55%、脾腫の欠如が50%に認められている。また38%が診断時に移行期や急性期に進行していて、典型的な慢性期CMLの病像を呈さないことも多い。

今回の報告でも3例とも単球の増加、好塩基球の欠如、脾腫の欠如の特徴がみられ、移行期もしくは急性期での診断であった。さらに3例とも顆粒球系の細胞に偽Pelger-Huet核異常が認められた点でも興味深い。初診時の病態は慢性骨髄単球性白血病、急性骨髄性白血病や急性リンパ性白血病との鑑別に注意が必要であった。鑑別の際はFISH法で好中球にBCRとABLの融合シグナルが陽性

であったことよりCMLと判断し陽性細胞ではすべて融合シグナル2個、BCRシグナル1個とABLシグナル1個のm-BCRに切断点がある場合のパターンであったことよりm-BCR/ABL単独陽性のCMLと診断された。さらに高感度のRT-PCR法でもM-BCR/ABL陰性であったためm-BCR/ABL単独陽性が確認できた。

また、治療に関しても通常のCMLはチロシンキナーゼ阻害薬で高頻度に分子生物学的寛解が得られるが、過去の報告ではm-BCR/ABL単独陽性のCMLはチロシンキナーゼ阻害薬のimatinibでの治療で細胞分子学的な完全寛解に至ったのは25%のみであり治療反応性も異なると言われている。そのため第二世代のチロシンキナーゼ阻害薬などの他治療法に期待がもたれている。適切な治療を選択するためにもm-BCR/ABL陽性CMLの病態を理解して注意深い観察が重要と思われる。

## 【文献】

- 1) Ravandi F: Chronic myelogenous leukaemia with p185 (BCR/ABL) expression: characteristics and clinical significance. *Br J Haematol* 107:581-586, 1999
  - 2) Hur M: Lymphoid preponderance and the absence of basophilia and splenomegaly are frequent in m-bcr-positive chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 81:219-223, 2002
  - 3) Ohsaka A: Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia expressing p190 (BCR-ABL). *InternMed* 41:1183-1187, 2002
  - 4) Andrikovics H: First and second line imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients expressing rare e1a2 or e19a2 BCR-ABL transcripts. *Hematol Oncol* 25:143-147, 2007
  - 5) Verma D: Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood* 114:2232-2235, 2009
-