

TdT 高値，急性白血病の臨床経過をとった Ph¹ 陽性の 2 症例

川崎医科大学 血液内科

橋本 正志，宮島 厚介，杉原 尚
下田 雅大，萬納寺正清，是沢 俊輔
戸川 敦，八幡 義人

(昭和59年9月6日受付)

Two cases with Ph¹ chromosome, clinical course of acute leukemia and increased level of terminal deoxynucleotidyl transferase activity

Masashi Hashimoto, Kosuke Miyashima
Takashi Sugihara, Masao Shimoda
Masakiyo Mannoji, Shunsuke Koresawa
Atsushi Togawa and Yoshihito Yawata

Division of Hematology, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School

(Accepted on September 6, 1984)

Ph¹ 染色体陽性，terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) 活性高値の急性白血病の臨床経過を示した2症例を経験したので，その病態を検討し文献的考察を加えて報告する。

2症例とも末梢血・骨髓に異型性のある芽球が認められ，急性白血病として多種の抗白血病薬を用いて治療させたが，緩解に至らなかった。染色体分析にて Ph¹ 染色体が証明され，TdT 高値を示したことより，慢性骨髓性白血病 (CML) の急性転化とも考え，vincristine・prednisolone (VP) 療法も施行したが反応し難く，各々14カ月，8カ月の経過で死亡した。この2例は，Ph¹ 染色体陽性，TdT 活性高値に加えて，好塩基球増多症および脾腫を欠くなどの共通点を持ち，特に第2例においてはさらに末梢血・骨髓中に顆粒球系の各成熟段階の細胞を認め血小板減少が軽度であることから，CMLの急性転化が疑われる。第1例については，Ph¹ 陽性急性白血病の可能性が残されるが，緩解時 Ph¹ 染色体が消失するとされる Ph¹ 陽性急性白血病の特徴的所見が得られず確定診断に至らなかった。

Two cases of acute leukemia, positive Ph¹ chromosome and increased terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) activity are described. Both cases were initially diagnosed as acute leukemia with undifferentiated pathological cells in the peripheral blood and bone marrow. These patients failed to respond to several trials of chemotherapy. Then, based on findings of positive Philadelphia chromosome and

increased TdT activities, these cases were treated with vincristine and prednisolone (VP) under a tentative diagnosis of the blastic transformation of chronic myelogenous leukemia (CML). The therapy, however, had no effect in these patients, who expired 14 months and 8 months after chemotherapy. Neither patient had splenomegaly or basophilia. In the second patient, however, various mature cells and minimal thrombocytopenia were observed in the peripheral blood, which suggest lymphoblastic transformation of CML. In contrast, in the first case, Ph¹ positive acute leukemia was suggested. However, the disappearance of the Ph¹ chromosome after complete remission, which is characteristic in typical cases of Ph¹ positive acute leukemia, was not observed, because the first patient failed to respond to chemotherapy and did not attain complete remission. Thus, the proposed diagnosis of Ph¹ positive acute leukemia was not established in the first case.

Key Words ① Ph¹ positive acute leukemia ② CML blastic transformation
③ Terminal deoxynucleotidyl transferase

1. はじめに

Ph¹ 染色体は慢性骨髄性白血病 (CML) に特異的で、急性転化後も保持されている異常染色体である。CML が急性転化して急性白血病の病像をとる場合、その約 30 % の症例においてリンパ芽球類似の形態をとり、また、terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) 活性の高い白血病細胞の出現をみる¹⁾。一方、こうした CML 急性転化後のリンパ芽球性白血病とは別に、Ph¹ 陽性急性リンパ性白血病といわれる症例が注目されており、²⁾ その病態について次第に明らかにされつつある。最近私達は Ph¹ 染色体陽性、TdT 活性高値の急性白血病の 2 例を経験した。この 2 症例はその特異な臨床像より CML の急性転化例に属するものか、あるいは Ph¹ 陽性急性リンパ性白血病に属するものかが問題となるので、臨床像を呈示しつつ、それらの点について論述する。

2. 症 例

<症例 1>

62歳, 男性.

主 訴: 皮下出血斑.

既往歴・家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 昭和55年3月25日頃より、止血困難

な鼻出血、四肢・前胸部の点状出血斑及び体動時の息切れが出現。4月9日近医受診し、汎血球減少症を指摘され当科に入院した。

Table 1 Laboratory data on admission (Case 1)

Peripheral Blood	ESR	75/h
WBC $3.9 \times 10^3/\mu\text{l}$	CRP	1.0 mg/dl
Blast 20%	Blood Chemistry	
N. Band 1%	Bil	0.6 mg/dl
N. Segment 8%	GPT	18 IU/L
Lympho 71%	GOT	24 IU/L
RBC $228 \times 10^4/\mu\text{l}$	LDH	279 IU/L
Hb 7.4 g/dl	Alk-P	64 IU/L
Ht 20.4%	TP	5.7 g/dl
Ret 0.6%	A/G	1.33
Plat $0.5 \times 10^4/\mu\text{l}$	Cho	157 mg/dl
Bone Marrow	ChE	233 IU/dl
N.C.C. dry tap	Crn	0.8 mg/dl
MGK absent	BUN	17 mg/dl
Myelogram	UrA	3.5 mg/dl
Blast 96.0%	Serum Fe	312 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Lympho 4.0%	TIBC	324 $\mu\text{g}/\text{dl}$
TdT $48.41\text{nmol}/1 \times 10^8$ cells	Na	137 mEq/L
PPT 12.4 (10.8 $\pm$ 0.6) 秒	K	3.9 mEq/L
PTT 24.3 (26.3 $\pm$ 2.5) 秒	Cl	103 mEq/L
Fib 370 mg/dl		

入院時現症: 血圧128/88mmHg, 体温36.8°C, 心拍数94/分 整, 前胸部に多数の点状出血斑を認め, 両側鼠径部に無痛性の小豆大リンパ節を数個触知した. 眼瞼結膜は高度貧血様, 眼球結膜に黄染を認めなかった. 肺野は打・聴診上異常なく, 心尖部で Levine 3/6 の収縮期雑音を聴取した. 肝は鎖骨中線上で4横指触知, 軽度圧痛を認めた. 脾は触知せず.

入院時検査成績 (Table 1): 末梢血で白血球 $3900/\text{mm}^3$, そのうち好中球は9%, 同定困難な大型の核を有する異常芽球を20%認めた. 芽球は peroxidase 染色および PAS 染色陰性であった. 好酸球・好塩基球増多は認められなかった. 初診時, NAP score は測定されていないが, 1年後の NAP score は270 (control 263) であった. 赤血球 $228 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 7.4 g/dl, 血小板 $5,000/\text{mm}^3$ であった. 骨髄穿刺は dry tap であったが, 穿刺針に附着した骨髄液中に末梢血と同様の芽球を96%認めた (Fig. 1). 生検による骨髄像では, 過形成で

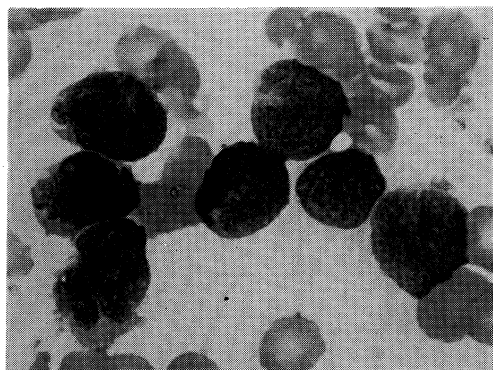


Fig. 1. Bone marrow findings (Case 1)
Wright-Giemsa stain $\times 400$

異型性を持つ骨髄系幼若細胞の増殖と赤芽球系, 巨核球系の著減を認めた. その他, LDH 279 IU/l と軽度上昇を認めた以外著変を認めなかった.

臨床経過 (Fig. 2): 異常芽球の同定は困難であったが, 末梢血および骨髄所見より急性白血病と診断し, daunorubicin・cyclophosphamide・vincristine・prednisolone の多剤併用療法を3クール施行したが, 完全緩解が得

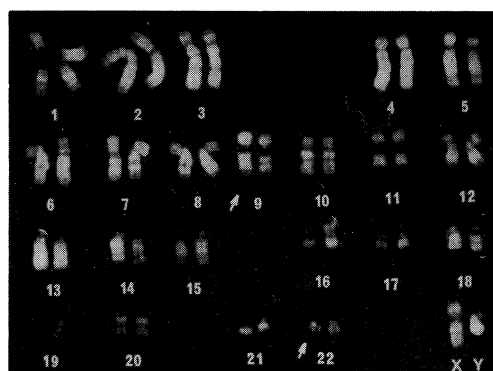


Fig. 3. Chromosomal study (Case 1)

Table 2 Laboratory data on admission
(Case 2)

Peripheral Blood	NAP 192 (Control 164)
WBC $267.2 \times 10^3/\mu\text{l}$	TdT 188.3n moles/ 1×10^8 cells
Blast 61.0%	PPT 9.7 (10.8 ± 0.6) 秒
Promyelo 2.0%	PTT 24.3 (26.3 ± 2.5) 秒
Myelo 2.5%	Fib 399 mg/dl
Metamyelo 3.0%	FDP 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$
N. Band 1.0%	ESR 110/lh
N. Segment 0.5%	CRP 6.3 mg/dl
Lympho 30.0%	
RBC $228 \times 10^4/\mu\text{l}$	
Plat $9.0 \times 10^4/\mu\text{l}$	
Bone Marrow	Blood Chemistry
N. C. C. $83.4 \times 10^4/\mu\text{l}$	Bil 0.2 mg/dl
MGK 14/ μl	GPT 5 IU/L
Myelogram	GOT 10 IU/L
Blast 64.0%	LDH 266 IU/L
Myeloblast 2.25%	Alk-P 76 IU/L
Promyelo 5.75%	TP 6.6 g/dl
Myelo 1.75%	A/G 1.44
Metamyelo 0.75%	Cho 129 mg/dl
N. Band 0.75%	ChE 266 IU/dl
N. Segment 0.25%	Crn 0.9 mg/dl
Baso 0.25%	BUN 20 mg/dl
Prolympho 3.50%	Serum Fe 198 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Lympho 19.25%	TIBC 277 $\mu\text{g}/\text{dl}$
Proplasm 0.25%	Na 137 mEq/L
Erythroblast	K 3.9 mEq/L
Baso 0.50%	Cl 99 mEq/L
Poly 0.25%	
Ortho 0.50%	
M/E ratio 70:9	

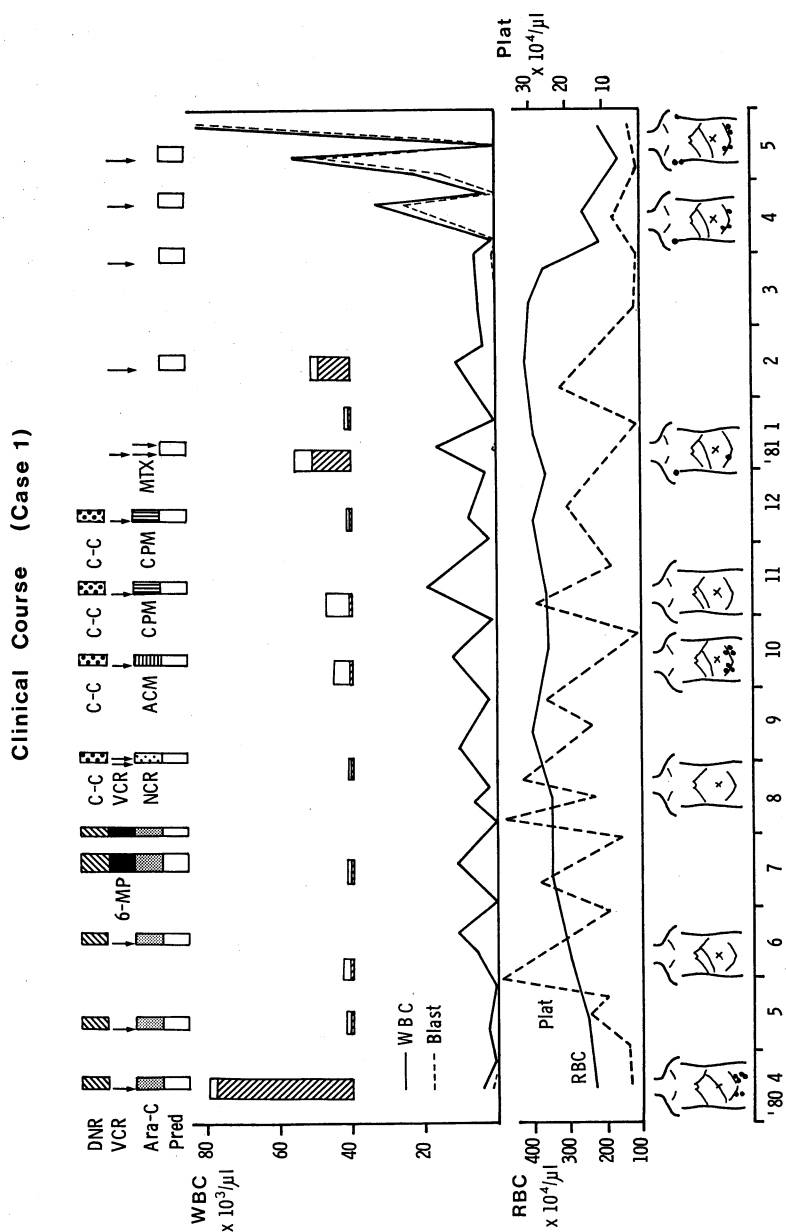


Fig. 2. Clinical course (Case 1)

られず、daunorubicin・cytosine arabinoside・6-mercaptopurine・prednisoloneの2段階療法、さらにneocarzinostatin, aclacinomycin, cyclophosphamide, cytosine arabinoside, methotrexateを用いたが、そのいずれにおいても緩解が得られず、末期を除き終始骨髓中に10%前後の芽球が認められた。

経過中に染色体分析(**Fig. 3**)を施行し、22番染色体の長腕が9番に転座する典型的なPh¹

染色体を認め、TdT 48.41 n moles/ 1×10^8 cellsと高値を示したことより、CMLの急性転化とも考え、VP療法を施行したが効果なく、消化管出血、心不全を合併し発症より約14カ月の経過で死亡した。

<症例2>

46歳、男性。

主 訴：全身倦怠感。

既往歴: 昭和35年, 分裂症にて加療された。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 昭和55年10月初旬より全身倦怠感, 食思不振が出現し, 11月8日より37°C台の微熱が出現したため近医を受診。白血球増多を指摘され当科に入院した。

入院時現症: 血圧120/72mmHg, 体温37.2°C, 心拍数88/分 整, 小指頭大の無痛性リンパ節腫脹を全身性に認めた。眼瞼結膜は中等度貧血様, 眼球結膜に黄染を認めなかった。両下肺野に軽度湿性ラ音を聴取した。心音は清で, 肝・脾はともに触知できなかった。

入院時検査成績 (Table 2): 末梢血で白血球が $267.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ と著増し, そのうち同定困難な異常芽球を61%認めた。芽球はperoxidase 染色陰性, PAS 染色陽性であった。好酸球・好塩基球増多は認めなかった。赤血球 $228 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 7.7 g/dl, 血小板 $9,000/\text{mm}^3$ といずれも減少を認めた。骨髓有核細胞数は $83.4 \times$

$10^4/\mu\text{l}$ で末梢血と同様の異常芽球64%を認めた (Fig. 4)。NAP score は192とほぼ正常であった。血沈110/hr, CRP 6.3 mg/dl と上昇, LDH 266 IU/l と増加していたが, その他の検査成績には著変を認めなかった。

臨床経過 (Fig. 5): 末梢血および骨髓所見より急性リンパ性白血病 (ALL) を疑い,

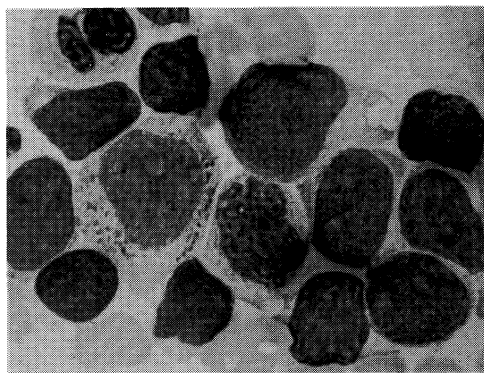


Fig. 4. Bone marrow findings (Case 2)
Wright-Giemsa stain $\times 400$

Clinical Course (Case 2)

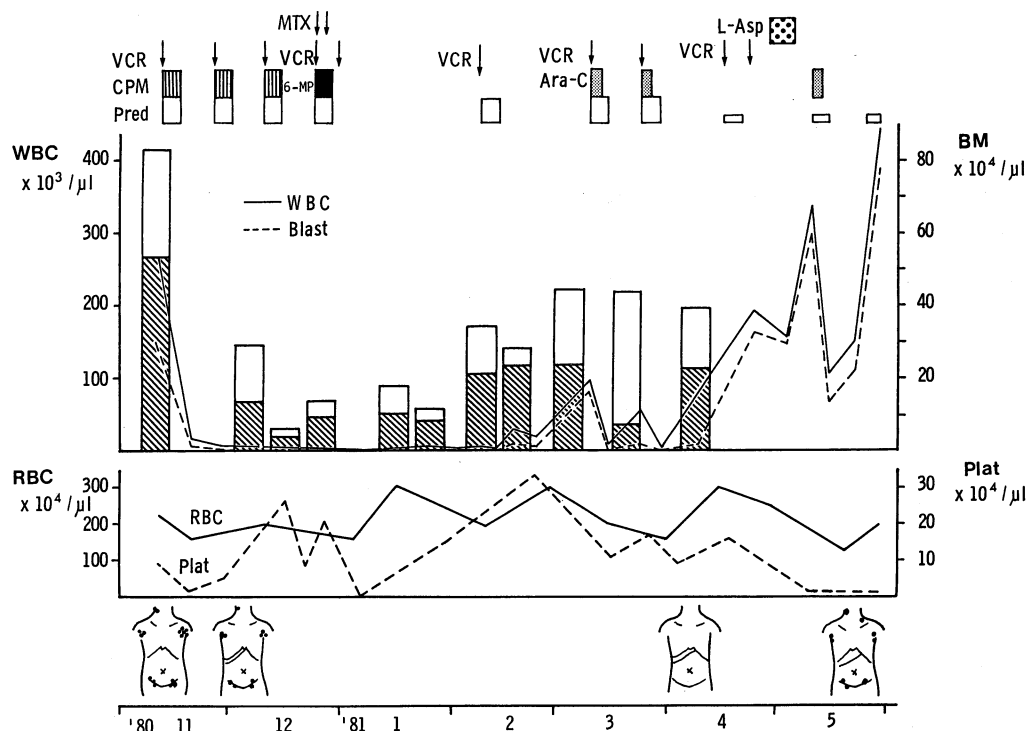


Fig. 5. Clinical course (Case 2)

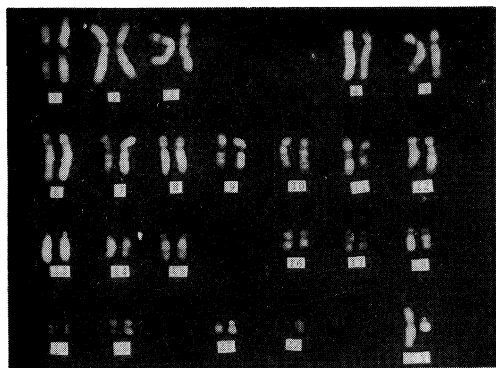


Fig. 6. Chromosomal study (Case 2)

vincristine, prednisolone, cyclophosphamide, 次いで 6-mercaptopurine また methotrexate を用いて治療したが、緩解に至らなかった、

経過中に染色体分析 (Fig. 6) を施行したところ、22番染色体の長腕が9番に転座する典型的 Ph¹ 染色体の像が得られた。また TdT 188.3 nmoles/1×10⁶ cells と著明な高値を認めたため、CML のリンパ芽球性急性転化も考え、VP 療法を施行。無効により cytosine arabinoside を加えたが効果なく、血小板減少による脳内出血のため、発症より約8カ月の経過で死亡した。

3. 考 案

Borges ら,³⁾ Fortune ら⁴⁾ が1962年に CML の急性転化とは異なる Ph¹ 陽性急性骨髄性白血病を報告して以来、多くの Ph¹ 陽性急性白血病が報告されている。Catovsky らによると、Ph¹ 染色体の出現頻度は急性骨髄性白血病 (AML) の2~3%、ALL の25%とされている²⁾。また、骨髄腫に Ph¹ 染色体を見出した⁵⁾ という報告もあり、鎌田は Ph¹ 染色体が多能性造血幹細胞の段階で獲得されるものであれば、AML, ALL さらには B 細胞系の腫瘍とされている骨髄腫にも Ph¹ 染色体が見出されても不思議はないと述べている。⁶⁾ また、鎌田はこれらの症例の発病の機序として、(1) CML は発症の極く初期より非常に少量の Ph¹ 染色体以外の染色体異常を持っているので、Ph¹ 陽性細胞が 10⁵ に達する以前に強い増殖力を持つような染色体が発生した場合、CML の病像を呈さず、

AML あるいは ALL が発症する。(2) Ph¹ 陽性細胞と正常細胞が共存しているうちに Ph¹ 陽性細胞の影響下にある正常細胞の中から新たな腫瘍が発生する、との仮説を述べているが、この説の妥当性について現在十分証明されているとは言えない。

Peterson ら⁷⁾ のように Ph¹ 陽性急性白血病を認めない立場をとっている者もあるが、Bloomfield ら⁸⁾ は、完全緩解時に Ph¹ 陽性細胞の比率が低下もしくは消失することによって、CML の急性転化例とは明らかに異なる Ph¹ 陽性急性白血病があると述べている。武蔵ら⁹⁾ は、自験例と既報症例の集計より、Ph¹ 陽性急性白血病と CML の急性転化、特に初診時急転化との鑑別点を検討し、(1) 10 cm 以上の脾腫の存在は、AML では5%に対し、CML の急性転化では70%以上であり、Ph¹ 陽性急性白血病では1例も認めなかった。(2) CML の急性転化では、50%以上に好塩基球増多が認められるが、Ph¹ 陽性急性白血病では1例も認められなかった。(3) Ph¹ 陽性急性白血病では完全緩解時に正常核型のみになることは CML の急性転化と対照的である、と述べている。ほかに、Ph¹ 陽性急性白血病では骨髄中に Ph¹ 陰性核型を持つ細胞が20%以上共存し、CML 急転化に比し附加的染色体異常や Ph¹ 染色体の unusual translocation が多いと述べている。そして、Ph¹ 陽性 ALL の性格は、Ph¹ 陽性 AML に類似しているとしている。

TdT は、正常人では成熟リンパ球には存在せず、胸腺リンパ球の約70%、骨髄細胞の1~5%に見出され、T細胞の分化過程で一過性に出現する DNA polymerase の一種である。しかし近年になって、null cell の特徴を有する ALL や CML のリンパ芽球性急性転化例に高い TdT 活性の認められる症例のあることが報告されており、これら TdT 陽性細胞は、副腎皮質ホルモンに強い感受性を有し、vincristine との併用療法が奏効することが多いとされている¹⁰⁾。Marks ら¹¹⁾ によると50歳以下の CML の急性転化例では TdT 陽性症例の78%に vincristine, prednisolone 療法が有効

であったという。

さて私達の 2 症例に立ちもどって考察を加えてみると, Wright-Giemsa 染色標本の白血病細胞形態および peroxidase 染色陰性所見, 症例 2 では PAS 染色陽性で, さらに両症例とも TdT 高値であることより, ALL が疑われる。この 2 症例の共通点は, (1) 好塩基球増多が認められない, (2) 脾腫が認められない, (3) vincristine・prednisolone の 2 者ないし, これを含む多剤併用療法に反応し難い, (4) TdT 高値である, の 4 点である。また, 相違点としては, (1) 症例 2 には, 末梢血, 骨髓像で顆粒球系の各成熟段階の細胞が認められる, (2) 症例 2 では血小板減少が軽度で, これは CML のリ

ンパ芽球性急性転化の状態によく認められる, などが挙げられる。以上より症例 2 は, 好塩基球増多, 脾腫を欠くものの, リンパ芽球と骨髓芽球の混在を示す CML の急性転化を疑わせ, 症例 1 については CML の急性転化とは別の Ph¹ 陽性, TdT 高値の急性リンパ性白血病の可能性が残される。しかし, 両症例とも度重なる治療によっても緩解が得られず, 緩解時の Ph¹ 染色体消失が認められるという Ph¹ 陽性急性白血病のための診断の決め手が得られず, 両者の鑑別は不能である。今後, 類似の症例を重ねつつ, CML の急性転化例と Ph¹ 陽性急性白血病の病態を明らかにしていきたいと考える。

文 献

- 1) Janossy, G., Woodruff, R.K., Pippard, M.J., Prentice, G., Hoffbrand, A.V., Paxton, A., Lister, T.A., Bunch, C. and Greaves, M.F.: Relation of "lymphoid" phenotype and response to chemotherapy incorporating vincristine-prednisolone in the acute phase of Ph¹ positive leukemia. *Cancer* 43: 426—434, 1979
- 2) Catovsky, D.: Ph¹-positive acute leukaemia and chronic granulocytic leukaemia: One or two diseases? *Br. J. Haematol.* 42: 493—498, 1979
- 3) Borges, W.H., Wald, N. and Kim, J.: Non-specificity of chromosomal abnormalities in human leukemia. *Clin. Res.* 10: 211, 1962
- 4) Fortune, D.W., Lewis, F.J.W. and Poulding, R.H.: Chromosome pattern in myeloid leukaemia in a child. *Lancet* 1: 537, 1962
- 5) Van den Berghe, H., Louwagie, A., Broeckaert-Van Orshoven, A., David, G., Verwilghen, R., Michaux, J.L. and Sokal, G.: Philadelphia chromosome in human multiple myeloma. *J. Natl. Cancer Inst.* 63: 11—16, 1979
- 6) 鎌田七男: 白血病と染色体異常. *臨床血液* 22: 1513—1524, 1981
- 7) Peterson, L.C., Bloomfield, C.D. and Brunning, R.D.: Blastic crisis as an initial or terminal manifestation of chronic myeloid leukemia. A study of 28 patients. *Am. J. Med.* 60: 209—220, 1976
- 8) Bloomfield, C.D., Lindquist, L.L., Brunning, R.D., Yunis, J.J. and Coccia, P.F.: The Philadelphia chromosome in acute leukemia. *Virchows Archiv. [Cell Pathol.]* 29: 81—91, 1978
- 9) 武蔵 学, 片平潤一, 倉根理一, 小野幸枝, 宮崎 保, 岡田美智子, 今井三喜, 梶田 昭: Philadelphia 染色体 (Ph¹) 陽性急性骨髄性白血病—自験 2 例と既報症例の集計—. *臨床血液* 22: 832—843, 1981
- 10) 佐々木龍平, 杉本正信: ターミナルトランスフェラーゼと正常造血細胞および白血病細胞. 蛋白質, 核酸, 酵素 24: 1404—1416, 1979
- 11) Marks, S.M., Baltimore, D. and McCaffrey, R.: Terminal transferase as a predictor of initial responsiveness to vincristine and prednisone in blastic chronic myelogenous leukemia: A co-operative study. *N. Engl. J. Med.* 298: 812—814, 1978