

原著論文

当科における biphenotypic acute leukemia 8 例の治療成績

釜田 康行 ¹⁾	永嶋 貴博 ¹⁾²⁾	室井 一男 ¹⁾²⁾
山本 千鶴 ¹⁾²⁾	森 政樹 ¹⁾	宮里 彰 ¹⁾
高德 正昭 ¹⁾	永井 正 ¹⁾	大月 哲也 ¹⁾
	小松 則夫 ¹⁾	小澤 敬也 ¹⁾²⁾

Catovsky スコアもしくは EGIL (The European Group for the immunological classification of leukemia) スコアによる診断基準を満たした biphenotypic acute leukemia (BAL) を 8 例経験し、臨床的特徴と治療について検討を行った。

BAL の頻度は急性白血病の 6.4% (8/124 例)、年齢中央値 41 歳、男女比は 1 : 1。Ph 染色体陽性を 2 例に認めた。ALL に準じた治療を受けた 6 例中 5 例が寛解を得、1 例が早期再発をした。AML に準じた治療では 2 例中 2 例が寛解を得たが、どちらも早期再発した。寛解後療法として 4 例が造血幹細胞移植を受け、3 例が長期生存している。ALL に準じた化学療法と、寛解後に造血幹細胞移植を受けた患者で、成績が良かった。寛解到達後の造血幹細胞移植が長期生存を期待しうる治療であると考えられた。

(キーワード: BAL, Catovsky スコア, EGIL スコア, flow cytometry)

I はじめに

biphenotypic acute leukemia (BAL) とは、一つの白血病細胞にリンパ系と骨髄系の両者の抗原を発現している白血病をいい、診断基準として、Catovsky スコア (表 1)¹⁾ または EGIL (The European Group for the immunological classification of leukemia) スコア (表 2)²⁾ が提唱されている。既報では、BAL は急性白血病の 3.6~8% に認められる稀な疾患で、Ph 陽性例が 30% 前後に認められ、予後不良といわれている³⁾⁴⁾⁵⁾。2001 年には新 WHO 分類において、BAL は急性骨髄性白血病の第 5 カテゴリー「系統不詳の急性白血病」の範疇に新たな疾患単位として分類されたが、治療法についてははまだ定まった見解はない。

今回われわれは、上記スコアを用いて BAL と診断した自験例 8 症例について、レトロスペクティブに解析した。

II 方法

1996 年 12 月~2002 年 4 月までの間に当院輸血・細胞移植部の flow cytometry (Cytron, Ortho) を使った表面抗原解析⁶⁾で、白血病細胞が二重染色によって biphenotypic であることが確認され、かつ Catovsky スコア¹⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾もしくは EGIL スコア²⁾による診断基準を満たした未治療急性白血病症例を BAL とした。BAL の症例について、①年齢・性別、②初診時血算 (白血球数、ヘモグロビン値、血小板数)、③染色体異常、④髄外病変の有無、⑤治療および治療効果の 5 項目について検討した。

なお、白血病細胞のペルオキシダーゼ染色で陽性であったものは急性骨髄性白血病に対する寛解導入療法 (AML regimen) で治療し、陰性であったものは急性リンパ性白血病に対する寛解導入療法 (ALL regimen) で治療した。

III 結果

1996 年 12 月~2002 年 4 月 (5 年 4 ヶ月) まで

1) 自治医科大学付属病院血液科
2) 同輸血・細胞移植部

表1 Catovsky のスコアリングシステム

点	系 統		
	Bリンパ系抗原	Tリンパ系抗原	骨髄系抗原
2	CD79a, CD22, cytIgM	CD3	MPO
1	CD19, CD10	CD2, CD5	CD13, CD33
0.5	TdT	TdT, CD7	CD14, CD15, CD11b, CD11c

骨髄系抗原とリンパ系抗原を有しかつ系統ごとの点数が2点を超えた場合に biphenotypic acute leukemia と診断する。

表2 EGIL のスコアリングシステム

点	系 統		
	Bリンパ系抗原	Tリンパ系抗原	骨髄系抗原
2	CD79a, cytCD22, cytIgM	CD3(m/cyt), TCR α/β , TCR γ/δ	MPO
1	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10	CD13, CD33, CD65s, CD117(c-kit)
0.5	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a	CD14, CD15, CD64

骨髄系抗原とリンパ系抗原を有しかつ系統ごとの点数が2点を超えた場合に biphenotypic acute leukemia と診断する。

の間に124例の未治療急性白血病の表面抗原解析が行われた。このうち、Catovsky スコアもしくは EGIL スコアによる BAL の診断基準を満たした患者は8例であった(表3)。

年齢中央値は41歳(23歳~73歳)、30~50歳に6例が集中していた。男女比は男性4例、女性4例であり、性差は認められなかった。

初診時白血球数は平均値72,000/ μ l(1,700~445,000/ μ l)で、30,000/ μ l以上が3例に認められた。ヘモグロビンは平均値9.9g/dl(4.2~14.4g/dl)、血小板数は平均値14.2 \times 10⁴/ μ l(3.3~32.8 \times 10⁴/ μ l)で、ヘモグロビンや血小板数が保たれている例が多かった。

染色体分析では、t(9;22)(q34;q11)が2例に認められた。その他の染色体異常は3例で認められたが、共通性はなかった。

髄外性病変では、2例に中枢神経系浸潤が認められた。

表面抗原分析では、骨髄系抗原とBリンパ系抗原陽性の組み合わせが7例、Tリンパ系抗原との組み合わせが1例だった。

ALL regimen が行われた6例中5例が寛解に到達した。1例が中枢神経系に再発し、4例は寛解を維持した。AML regimen が行われた2例はいずれも寛解に到達したが、1年以内に再発した(表4)。

寛解期に4例が移植を受けており、自家末梢血幹細胞移植が2例、血縁者間同種骨髄移植が1例、血縁者間同種末梢血幹細胞移植が1例であった。自家末梢血幹細胞移植2例中1例は約9ヶ月で再発し、1例は無再発生存を維持している(生存期間79ヶ月)。血縁者間同種骨髄移植を行った1例は無再発生存を維持している(生存期間38ヶ月)。血縁者間同種末梢血幹細胞移植を行った1例は無再発生存を維持している(生存期間7ヶ月)。非寛解状態で1例が血縁者間同種骨髄移植を受けているが、移植3ヶ月後に再発し死亡した。

8例中、生存例は4例で、生存期間の中央値は140週であった(図1)。

表 3 患者背景

例	年齢 (歳)	性	初診時血算			染色体分析	髄外浸潤	
			WBC (/ μ l)	Hb (g/dl)	Plt (/ μ l)			
1	38	F	22,800	11.4	328,000	46, XX, inv(1)(p11q12)	100%	CNS
2	44	F	15,600	11.1	186,000	46, XX	100%	NO
3	23	F	33,700	4.2	191,000	46, XX	100%	NO
4	49	M	1,700	9.4	33,000	46, XY 46, XY, del(2)(q31)	96.7% 3.3%	NO
5	73	M	17,600	13.3	48,000	46, XY 46, XY, add(14)(q32)	95.2% 4.8%	CNS
6	42	M	37,900	14.4	140,000	46, XY 47, XY, t(9;22), (q34;q11), +17 47, XY, t(9;22), (q34;q11), add(16)(q24), +17	75% 5% 20%	NO
7	39	M	445,000	7.1	38,000	46, XY, t(9;22)(q34;q11) 47, XY, idem, +der(22)t(9;22) (q34;q11) 46, XY, idem, t(1;11)(q25;q25)	93.3% 3.3% 3.3%	NO
8	39	F	1,700	8.5	173,000	46, XX	100%	NO

F, female; M, male; CNS, central nervous system.

表 4 治療経過と転帰

例	化学療法レジメン	治療効果	造血幹細胞移植	転 帰	観察期間 (月)
1	ALL 用	CR	同種末梢血	生存	7
2	ALL 用	CR	自家末梢血	再発・死亡	42
3	ALL 用	不応	なし	死亡	18
4	ALL 用	CR	自家末梢血	生存	79
5	ALL 用	CR	なし	再発・死亡	8
6	ALL 用	CR	同種骨髄	生存	38
7	AML 用	CR ⇒ 再発	同種骨髄	再発・死亡	16
8	AML 用	CR ⇒ 再発	なし	生存	71

III 考 察

当科の症例と、Catovsky ら³⁾、Montiel ら⁴⁾、Zittoun ら⁵⁾の報告とで BAL の特徴の比較を行った。当科での BAL の頻度は 6.4% (8/124) で、既報では 3.6% (25/693)³⁾、5% (7/118)⁴⁾、8% (23/287)⁵⁾であった。以上より、BAL の頻度は成人急性白血病のおよそ 5%前後と考えられた。年齢は当科では 23歳～73歳、中央値 41歳であり、既報³⁾⁴⁾⁵⁾からも BAL は 40～50歳代に多

く認められる傾向にあることが確認された。また、当科の症例では Ph 陽性例が 2 例に認められ、既報³⁾⁴⁾⁵⁾でも Ph 陽性例が 30%前後に認められている。

自験例では ALL と同様に、初診時の血球数が保たれている例が多く、当科では 6 例に ALL regimen が用いられた。6 例中 5 例が寛解を得、4 例が造血幹細胞移植まで寛解を維持した。AML regimen が施行された 2 例は寛解を得た

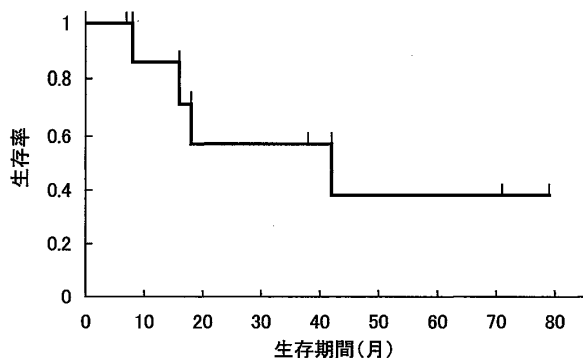


図1 Kaplan-Meier法により全8症例の生存曲線を示した。

が、いずれも再発している。BALに対して、リンパ性と骨髄性の両方の治療を混合した寛解導入療法では、早期死亡が多く認められている³⁷⁾。また、Catovskyらも寛解導入療法として、AML regimenに比してALL regimenの優位性を報告していることから³⁾、BALに対しては、ALL regimenによる寛解導入療法が望ましいと考えられた。

寛解後療法として2例が自家末梢血幹細胞移植を、1例が同種骨髄移植を、1例が同種末梢血幹細胞移植を受けた。寛解期に移植を受けた4例の無病生存期間は41ヶ月、生存期間は42ヶ月であった。寛解到達後に再発し、非寛解の状態と同種骨髄移植を受けた1例は移植後早期に再発した。一方、化学療法のみを受けた3例の無病生存期間は9ヶ月、生存期間は32ヶ月であった。

Catovskyら³⁾は、BAL23例について検討し、観察期間中央値30週(2.4~367.9週)で2年生存率は39.4%であったのに対し、当科の8例の検討では、観察期間中央値112週(28~284週)で2年生存率は50%と生存率はやや高かった。症例数は少ないが、当科では造血幹細胞移植が積極的に行われたこと(当科では8例中5例に、Catovskyらの報告では23例中9例に施行された)、化学療法による早期死亡がなかったこと(Catovskyらの報告では5例)が原因として考えられる。

当科のデータからは移植(自家末梢血幹細胞移植と同種造血幹細胞移植)によって長期予後が改善するという結果が得られたが、症例数が少なくさらなる検討が必要である。

IV 結語

当科のBALの患者背景(頻度、年齢、表面抗原解析、Ph染色体陽性頻度)は既報と一致した。また、BALの治療法としては、ALLに準じた治療を行い、寛解後療法として造血幹細胞移植を行うことが良好な治療成績に關与している可能性が示唆された。

文献

- 1) Matutes E, Ricard M, Catovsky D et al.: Definition of acute biphenotypic leukemia. *Haematologica* 82: 64-66, 1997.
- 2) Bene MC, Castoldi G, Knapp W et al.: Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 9: 1783-1786, 1995.
- 3) Killics S, Matutes E, Powles R et al.: Outcome of biphenotypic acute leukemia. *Haematologica* 84(8): 699-706, 1999.
- 4) Sulak LE, Clare CN, Morale BA et al.: Biphenotypic acute leukemia in adults. *Am J Clin Pathol* 94: 54-58, 1990.
- 5) 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* 100(1): 147-155, 1998.
- 6) Kazuo M, Toshio S, Chizuru K et al.: Analysis of C-KIT, TIE and HTK expression on leukemic cells using flow cytometry: a preliminary report. *Leukemia Research* 22: 827-830, 1998.
- 7) Catovsky D, Matutes E, Buccheri V et al.: A classification of acute leukemia for the 1990s. *Ann Hematol* 62: 16-21, 1991.
- 8) Buccheri V, Matutes E, Catovsky D et al.: Lineage commitment in biphenotypic acute leukemia. *Leukemia* 7: 912-927, 1993.
- 9) Carbonell F, Swensbury J, Catovsky D et al.: Cytogenetic findings in acute biphenotypic leukemia. *Leukemia* 10: 1283-1287, 1996.

Therapeutic results in patients with biphenotypic acute leukemia at Jichi Medical School Hospital

Kamata Y.¹⁾, Nagashima T.¹⁾²⁾, Muroi K.¹⁾²⁾,
Yamamoto C.¹⁾²⁾, Mori M.¹⁾, Miyazato A.¹⁾,
Takatoku M.¹⁾, Nagai T.¹⁾, Otsuki T.¹⁾,
Komatsu N.¹⁾, Ozawa K.¹⁾²⁾

Abstract

We reviewed the results of 8 patients with biphenotypic acute leukemia (BAL) which fulfilled the Catovsky Group criteria or the European Group for the Immunological Characterization of Leukemias criteria at Jichi Medical School Hospital. BAL patients account for 6.4% (8/124) of patients with acute leukemia, and there were 4 males and 4 females with a median age of 41 years. The Ph chromosome was found in two patients. Flow cytometric analyses demonstrated that leukemic cells from 7 of the 8 patients had both B-cell antigens and myeloid antigens simultaneously. Five of 6 patients entered into complete remission after treatment with acute lymphoblastic leukemia regimens, while the two patients treated with acute myeloblastic leukemia regimens relapsed after the complete remission. Three of 4 patients, who were treated with hematopoietic stem cell transplantation as a post-remission therapy, survived. Hematopoietic stem cell transplantation may provide a better prognosis of BAL.

1) Department of Medicine, Division of Hematology, Jichi Medical School

2) Division of Cell Transplantation and Transfusion, Jichi Medical School