

## 原著論文

# 当科におけるバーキットリンパ腫／ 白血病治療成績の向上

笹崎 美幸, 森 政樹, 上澤 光世, 藤原慎一郎,  
菊池 裕二, 佐藤 一也, 松山 智洋, 大嶺 謙,  
上田 真寿, 鈴木 隆浩, 尾崎 勝俊, 永井 正,  
室井 一男, 小澤 敬也

## I 要約

バーキットリンパ腫/白血病 (Burkitt lymphoma/leukemia;BL) は c-myc 遺伝子 (8q24) と免疫グロブリン (Ig) 遺伝子の相互転座に起因する高悪性度 B 細胞腫瘍であり, 急速に進行する病態を特徴とする。以前は悪性リンパ腫中でも予後不良群に分類されていたが, 化学療法への感受性が高くレジメンの工夫により治療可能であると再評価され, 疾患概念が変遷してきた。当科で最近12年間に診断し治療を行った10症例について, 治療別の治療成績について比較検討したところ, Hyper-CVAD/HD-MTX/Ara-C+Rituximab 併用療法導入後より高い奏率が得られるようになり, 短期間ではあるが生存率も向上し治療する可能性があることが示唆された。以前は不良であった疾患の予後が化学療法の工夫により格段に改善したため, 当科での経験を報告する。(キーワード: バーキットリンパ腫/白血病, c-myc 遺伝子 Hyper-CVAD/HD-MTX/Ara-C+Rituximab 療法)

## II はじめに

BL は組織学的所見, 細胞形態, 染色体・遺伝子検査所見, 免疫細胞表面形質などを総合的に判断して診断する疾患<sup>1)</sup>である。好塩基性の細胞質に空胞を伴う特異的な細胞の同定, starry sky 像と称される病理所見と急速に進展する臨床病態を特徴とするが, 化学療法に対する感受性は高く, 適切に治療を行えば良好な治療効果が得られ, 治療も期待できる疾患となりつつある。

## III 対象と方法

1997年1月から2009年3月までの約12年間に当科でBLと診断し治療を行った成人10症例を対象とした(表1)。確定診断は全例生検にて行い, 典型的な形態, 免疫学的マーカー, 染色体異常の有無で診断<sup>2) 3)</sup>した。形態的

徴は①好塩基性の細胞質②空胞③中型細胞のびまん性融合性増殖④starry sky像を中心に診断した。免疫学的マーカーはフローサイトメトリーで評価し, 特徴的とされるCD10, CD19, CD20, CD22, CD38, CD43, CD77, CD79a, SIgM, HLA-DRが陽性, CD3, CD5, CD23, TdTが陰性であることを参考とした。遺伝子異常はc-myc遺伝子(8q24)と免疫グロブリン(Ig)遺伝子の相互転座に起因するt(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p13;q24), t(8;22)(q24;q11)が陽性であることを基本的条件とした。骨髄浸潤を有さない症例をリンパ腫型, 有する症例を白血病型と区別した。治療方法は2002年までは急性リンパ性白血病治療に準じて, JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group) B-ALL97プロトコルに従い, 初回寛解導入療法に①MTX 500mg/

m<sup>2</sup>x1:day1, CPA 200mg/m<sup>2</sup>x1:day1-5, VCR 1.3mg/m<sup>2</sup>x1:day2, DXR 50mg/m<sup>2</sup>x1:day5, DEX 10mg/m<sup>2</sup>x1:day1-5, IT (MTX 15mg+DEX 4mg/body) と② MTX 500mg/m<sup>2</sup>x1:day1, CPA 200mg/m<sup>2</sup>x1:day1-5, VCR 1.3mg/m<sup>2</sup>x1:day2, ETP 100mg/m<sup>2</sup>x1:day2-5, DEX 10mg/m<sup>2</sup>x1:day1-5,

IT (MTX 15mg+DEX 4mg/body) を組み合わせて使用 (A 群) した。2004年以降は初回寛解導入療法に Hyper-CVAD/HD-MTX/Ara-C 療法 (図 1)<sup>4)</sup> を選択し, 地固めを含めて計 4 サイクル反復治療 (B 群) した。2006年以降は Rituximab の併用にて治療を行った。初診時を

表 1 患者背景

	NO	イニシャル	年齢 性別	診断年月	染色体	骨髄中浸潤 (芽球%)	中枢神経以外の 髄外病変	中枢神経浸潤 (髄液細胞数)
A 群	1	I. H	16 F	Jun-97	46XX t(8:14) (q24;q32)	dry tap (末梢血中59%)	なし	なし
	2	N. M	47 M	Dec-97	44XY -2-8-8-9 add(11) (p15) del(12) (p12) t(14:18) (q32;q21) -15-15 add(17) (p13) +mar1 +mar2 +mar3 +mar4	あり (87%)	なし	あり (25/3)
	3	I. Y	82 M	Mar-00	46XY add(14) (q32)	あり (95%)	なし	あり (2425/3)
	4	Y. K	70 F	Nov-02	46XX add(6) (p23) t(8:14) (q24;q32) add(11) (q23) add(X) (q24)	あり (90%)	なし	なし
B 群	5	I. Y	70 M	Dec-04	46XY t(8:14) (q24;q32)	あり (83%)	なし	なし
	6	S. K	50 M	Mar-06	分析不可	なし (0.8%)	あり 左中咽頭・左背側胸壁	なし (2/3)
	7	I. M	65 F	Dec-07	46XY t(8:14) (q24;q32)	あり (33%)	なし	あり (578/3)
	8	K. Y	63 M	Mar-08	46XY t(8:14) (q24;q32)	なし (1%)	あり 膝頭部・ 大動脈周囲リンパ節	なし (1/3)
	9	O. M	29 M	Feb-09	46XY der(1) t(1:3) t(2:8) del(6) del(9) t(9:17) t(14:18)	あり (79%)	なし	なし (2/3)
	10	O. T	28 F	Mar-09	46XX t(8:14) (q24;q32) 47XX add(8) (q23) +12 add(14) (q32) 47XX +12 add(14) (q23)	あり (90%)	なし	あり (25/3)

図 1 Hyper-CVAD/HD-MTX/Ara-C 療法

コース 1 Hyper-CVAD														
Cyclophosphamide (CPA)	300mg/m <sup>2</sup> /3hr	div				↓	↓	↓						
Doxorubicin (DXR)	50mg/m <sup>2</sup> /2hr	div												↓
Vincristine Sulfate (VCR)	2mg/body/0.5hr	div											↓	
Dexamethasone (DEX)	40mg/body/0.5hr	div				↓	↓	↓	↓				↓	↓
コース 2 HD-MTX/Ara-C														
Methotrexate (MTX)	1000mg/m <sup>2</sup> /24hr	div				↓								
Cytarabine (Ara-C)	2000mg/m <sup>2</sup> /3hr	div					↓	↓						
Methylprednisolone (mPSL)	40mg/body/1hr	div				↓	↓	↓					↓	↓

含めて中枢神経再発予防に髄注を7回行った。好中球減少期間はG-CSFを投与し、感染対策にST合剤の予防内服を行った。B群では大量シタラピンの副作用予防として、ステロイド点眼剤を併用した。2004年を境としてその前後の治療成績を後方視的に比較検討した。

IV 結果

年齢は20歳～82歳（中央値50歳）であり、性別は男性6人、女性4人であった。リンパ腫型は2症例、白血病型は8症例であり、白血病型の骨髄中の芽球数は33%～95%（中央値85%）であった。c-myc 遺伝子（8q24）異常を70%（7/10）に認めた（表1）。初診時に中枢神経浸潤を認めた症例はA群で2例、B群で2例であり、両群間に差はなかった。その他の臨

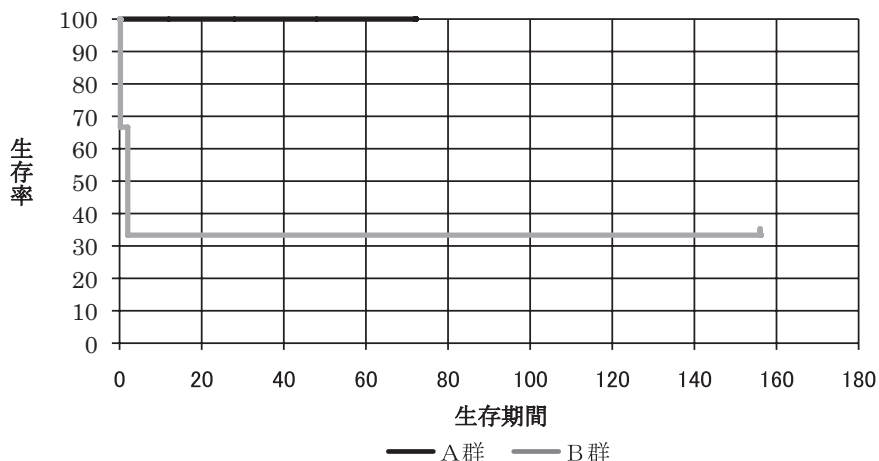
床所見においても明らかな差は認めなかった。

10例中9例が初回寛解導入療法に反応し、完全寛解（CR）状態となったが、A群は造血幹細胞移植例を除き全例再発した。再発例のうち1例は転院にて対症療法を施行されていたが、転帰は残念ながら追跡出来なかった。残り2例は死亡例であった。B群は短期間のフォローながら全例CRを獲得し、1例で再発、1例で転帰不明であったが、残りの4例は経過観察期間中、全例生存（表2、図2）している。治療に伴う有害事象としての重症例はA群、B群ともに認められず、いずれも耐用性の点で差はなかった。治療終了後に中枢神経浸潤を伴って再発した症例は、初診時の中枢神経浸潤の有無にかかわらずA群、B群ともに1例であった。強力治療を行う上では、髄外再発、特に中枢神経

表2 治療と転帰

	NO	治療	治療効果	転帰(寛解期間)	生存期間	合併症
A群	1	① MTX+CPA+VCR+DXR+DEX+IT ② MTX+CPA+VCR+ETP+DEX+IT 血縁者間骨髄移植	寛解	寛解(12年9カ月)	13年	
	2	① MTX+CPA+VCR+DXR+DEX+IT ② MTX+CPA+VCR+ETP+DEX+IT	寛解	死亡(2カ月)	2カ月	
	3	① MTX+CPA+VCR+DXR+DEX+IT ② MTX+CPA+VCR+ETP+DEX+IT	寛解	不明	不明	中枢神経再発
	4	Prephase CPA+PSL	非寛解	死亡(なし)	6日	
B群	5	Hyper-CVAD → HD-MTX/Ara-C	寛解	寛解(5年3カ月)	6年	
	6	R+Hyper-CVAD → R+HD-MTX/Ara-C	寛解	寛解(4年)	4年	
	7	R+Hyper-CVAD → R+HD-MTX/Ara-C	寛解	不明	不明	
	8	R+Hyper-CVAD → R+HD-MTX/Ara-C	寛解	寛解(2年)	2年	
	9	R+Hyper-CVAD → R+HD-MTX/Ara-C	寛解	再発(9ヶ月)	1年	中枢神経再発
	10	R+Hyper-CVAD → R+HD-MTX/Ara-C	寛解	寛解(1年)	1年	顔面神経麻

図2 Kaplan-Meier 生存曲線



再発を発症しないことが、長期生存に必要と考えられる。

## V 考察

BLはc-myc遺伝子(8q24)と免疫グロブリン(Ig)遺伝子の相互転座に起因する高悪性度B細胞腫瘍<sup>1)-3)</sup>である。リンパ腫型は悪性リンパ腫の1~2%であり、小児と若年成人(30~45歳)に多い。腹部腫瘍としての発見が多く、回盲部や卵巣、腹膜のリンパ節から発生する。また、白血病型は急性リンパ性白血病(L3)であり、中枢神経浸潤を10~20%で認める。

近年、BLとびまん性大細胞型Bリンパ腫との中間型の特徴をもつ分類不能B細胞リンパ腫という疾患分類も提案<sup>5) 6)</sup>され、診断に苦慮することも多い。診断は組織学的所見、細胞形態、染色体・遺伝子所見、免疫細胞表面形質などを総合的に判断し行う。症例2及び9は、後方視的に検討すると中間型の特徴をもつ症例であった。診断時により慎重な検討が必要であると同時に、症例によっては、選択される治療方法が変更される可能性があることが示唆された。組織学的所見としては、リンパ腫細胞のびまん性融合増殖と星空像を示し、細胞形態は中型細胞の好塩基性胞体で核は類円形もしくは不整形を示し小さな核小体を数個と細顆粒状クロマチンを認める。胞体に多数の空胞を認めるのが特徴的である。染色体・遺伝子所見はC-MYC/IGの相互転座として約80%にt(8;14)(q24;q23)を、約20%にはt(2;8)(q24;q32)を認めるとされているが、当科経験例での頻度も同様であった。免疫細胞表面形質をフローサイトメトリーで分析するとCD10, CD19, CD20, CD22, CD79a, sIgM, HLA-DRが陽性、CD5, CD23が陰性のことが多い。パラフィン標本の免疫組織化学ではCD20, CD79a, CD10, BCL6, CD43が陽性を示す。また、Ki67は95%以上で陽性となる。これらの所見を総合的に判断し診断を行うが、当科ではフローサイトメトリーとパラフィン標本の免疫組織化学検査を併用することで、診断の精度を上げている。

BLは高悪性度B細胞腫瘍であり、細胞増

殖能の強い疾患である。そのため、診断後は速やかに多剤併用の大量化学療法を行う必要がある。MDアンダーソン癌治療センターからHyper-CVAD/HD-MTX/Ara-C療法のBLに対する有用性として、高齢者を含む臨床研究が報告されている。Hyper-CVAD療法を用いたB-ALL/Burkittリンパ腫26例(年齢中央値58歳)の治療成績を報告している。CR割合は81%、3年のOS割合は49%、無再発生存割合は61%であり、寛解導入療法中の死亡は5例(19.2%)であった。60歳以上(12例)と60歳未満(14例)の比較では3年OS割合はおのおの17%と77%であり、60歳以上では有意に治療成績が不良<sup>7)</sup>であった。更には2006年の報告でRituximabを併用することで治療効果が更に向上する<sup>4)</sup>ことが示された。BLは元来化学療法に対する感受性が高いことが知られており、本療法は初期にシクロホスファミドを反復投与(hyper-fractionated)し、治療間隔を空けずに短期間で集中的に治療を終了させる点に特徴がある。従来の治療法では骨髄抑制等の理由で治療間隔が一定期間必要であるが、本療法では短期集中型治療が可能である。当科では、これを契機にBLの寛解導入および地固め療法にRituximab併用Hyper-CVAD/HD-MTX/Ara-C療法を採用したが、それ以降の症例では全例寛解が得られ、生存率も向上した。今回の解析結果から、BLの病態に対しては短期集中型治療が有効であり、治療成績は改善することができることが示唆された。

ただし、観察期間が短いため、長期無病生存が可能かどうかの評価は定まっていない。元来、BLは中枢神経浸潤や再発の多い疾患であるため予防的治療は必須であるが、大量メソトレキセートや大量シタラビン投与に加えて、メソトレキセートの髄腔内投与が行われているにもかかわらず中枢神経での再発がみられ、初診時中枢神経浸潤のない症例でも治療終了後に中枢神経再発する例が認められる<sup>8)</sup>。また、難治例に対して放射線治療や造血幹細胞移植などを行うことがあるが、一定した治療成績は得られていない<sup>9) 10)</sup>など、中枢神経浸潤群の扱い、再発難治例へのサルベージ療法、GVL効果と移植の効用が不鮮明などの問題を残す。BLの

長期成績向上のためには、今後は中枢神経浸潤・再発時の治療戦略についての検討が必要と考える。

## 文 献

- 1) Magrath IT: African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13: 222-246, 1991
- 2) Kristie A, Gerard L, John C: Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 104: 3009-3020, 2004
- 3) 吉野正, 中峰寛和, 岡本昌隆他: 悪性リンパ腫 臨床と病理: 244-261, 2009
- 4) Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al.: Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 106: 1569-1580, 2006
- 5) Kluin PM, Harris NL, Stein H, et al.: B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. In: WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, ed by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., IARC press, Lyon, 2008, pp265-266
- 6) Niitsu N, Okamoto M, Miura I, et al. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t (14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia* 23: 777-783, 2009
- 7) Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al.: Hyper-CVAD Program in Burkitt's-Type Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 17: 2461-2470, 1999
- 8) Freidberg JW, Ciminello L, Kelly J, et al.: Outcom of patients >age 40 with Burkitt lymphoma (BL) treated with aggressive chemotherapeutic regimens: results from the international Burkitt lymphoma cooperative group (abstr). *Blood* 106: #928, 2005
- 9) Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al.: An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 31: 667-678, 2003
- 10) Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G, et al.: Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma--outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 14: 2465-2472, 1996

## Improved outcome of Burkitt lymphoma/ leukemia treated with a new strategy

Miyuki Sasazaki, Masaki Mori, Mituyo Uesawa, Shinitirou Fuziwaru,  
Yuuzi Kikuti, Kazuya Satou, Tomohiro Matuyama, Ken Oomine,  
Masuzu Ueda, Takahiro Suzuki, Katutosi Ozaki, Tadashi Nagai,  
Kazuo Muroi, Keiya Ozawa

### Abstract

Burkitt lymphoma/leukemia (BL) was formerly recognized as an aggressive malignant lymphoma with a poor prognosis. To confirm whether the prognosis of BL is improved by the Hyper-CVAD/HD-MTX/Ara-C regimen with or without rituximab (group B) compared with the classical treatment regimen for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma (group A), the outcomes of 10 patients treated in our hospital from 1997 to 2009 were analyzed. The results showed that both groups had achieved complete remission with each induction therapy; however, 5 of 6 patients in group B had long-term remission, while 3 of 4 patients in group A who received bone marrow transplantation relapsed. In conclusion, the new strategy with short-duration combination chemotherapy is safe and useful for BL.