

— 症例報告 —

# Interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ) が無効で pentostatin が著効を示した hairy cell leukemia variant の長期治療例

遠藤 文 朗, 遠藤 一 靖, 一 迫 玲\*

### はじめに

Hairy cell leukemia (以下 HCL) は比較的希な白血病である<sup>1,2)</sup>。欧米では全白血病の約 2% の頻度で見られ、その定型的な病像が多数報告されているが、本邦ではその絶対的頻度は非常に低く、さらに病像・検査成績がともに欧米の典型例とは明らかに異なる数種の亜型も存在し、日本型 HCL (HCL Japanese variant)<sup>3)</sup> および HCL 亜型 (variant)<sup>3,4)</sup> として報告されている。

我々は interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) が無効で pentostatin が著効を示した本邦では非常に少ないとされる HCL variant を経験し、約 32ヶ月間寛解を維持し良好な経過を保っている。本邦での HCL variant の pentostatin による長期治療例は少なく、その経過および文献的考察を報告する。

### 症 例

患者: 63 歳, 男性

主訴: 白血球増加, 肝脾腫

家族歴: 特になし

既往歴: 22 歳時虫垂炎手術

現病歴: 平成 1 年 1 月, 健康診断で白血球増加を指摘され, 1 月 18 日当科を受診した。当科初診時, WBC 42,400/ $\mu$ l (異型リンパ球 91%) より, 当初より HCL が疑われたが確診には到らず慢性リンパ性白血病として外来で cyclophosphamide や ranimustine (MCNU) を投与され白血球数は 1 万/ $\mu$ l 前後にコントロールされていた。その後, 平成 6 年以降白血球数が増加傾向を示し, 肝脾腫の増大による腹満感が強度で, 下肢の浮腫も出現したため同年 11 月 4 日に入院した。

入院時現症: 身長 160 cm, 体重 65.6 kg, 体温 36.7°C, 脈拍 76/分, 整。血圧 132/80 mmHg。眼

表 1. 入院時検査成績

未梢血		細胞表面マーカー	
WBC	178,800/ $\mu$ l (atLy 93%)	CD3-, 5-, 10-, 11c+, 19+, 20+, 22+, 24- 25 <sup>弱</sup> +, 45+, 45RA+, HLA-DR+, FMC7+ SIg 微弱 (IgA, $\lambda$ )	
RBC	304 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	免疫電気泳動 M 蛋白 (-)	
Hb	11.0 g/dl	染色体分析 分裂細胞なし (末梢血)	
Plt	8.0 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	遺伝子解析 IgH 再構成 (+)	
生化学		$\kappa$ (-), $\lambda$ (-), TCR $\beta$ (-) TCR $\gamma$ (-), TCR $\delta$ (-)	
GOT	30 IU	TP	5.7 g/dl
GPT	35 IU	Alb	3.5 g/dl
ALP	189 IU	BUN	24 mg/dl
LDH	284 IU	Cr	1.0 mg/dl
t-bil	0.5 mg/dl	UA	10.3 mg/dl
ZTT	10.5 KU	可溶性 IL-2receptor 1,550 U/ml	
		骨髓穿刺 NCC の 64.4% が hairy cell	

仙台市立病院内科

\* 東北大学歯学部口腔病理学

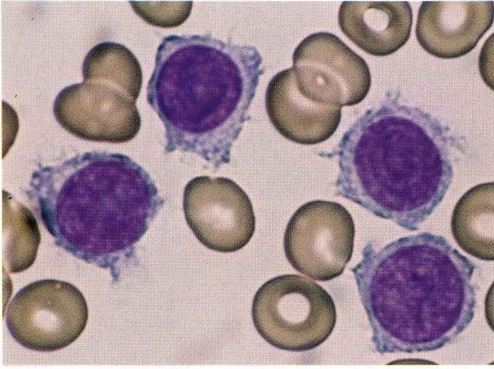


図1. HCL 細胞

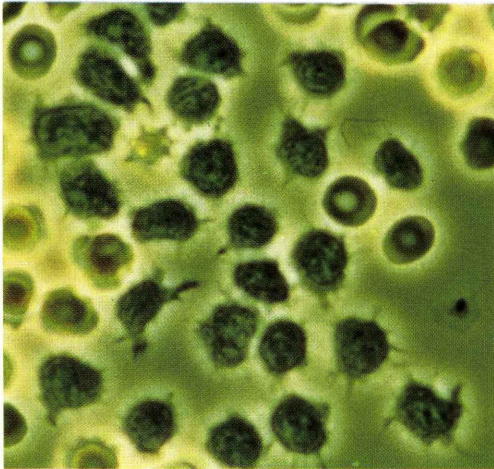


図2. 位相差顕微鏡像

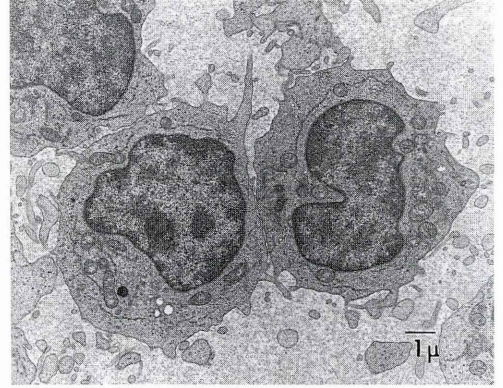


図3. 透過電顕所見



図4. 酸フォスファターゼ染色所見

眼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸なし。胸部所見では心・肺に所見なし。腹部では肝4横指、脾を10横指触知した。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見(表1)：貧血は軽度で、血小板数は $8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。白血球数は $178,800 / \mu\text{l}$ と著増し、異型リンパ球が93%認められた。骨髓では異型リンパ球が64.4%であった。末梢血の異型リンパ球は小～中型で、細胞質は広くなく多数の毛髪状の突起を有し、核小体は明瞭で、一部核の変形を認めた(図1)。位相差顕微鏡下でも毛髪状突起を確認し(図2)、透過電顕でも同様の所見であった(図3)。細胞化学ではペルオキシダーゼ陰性、PAS陽性、 $\alpha$ -ナフチルアセテートエステ

ラーゼ弱陽性でフッ化ソーダで阻害された。酸フォスファターゼ陽性で酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(以下TRAPと略)は陽性であった(図4)。末梢血異型リンパ球の表面マーカーではCD11c, 19, 20, 22, 45RA, HLA-DRが陽性でSm-IgはIgA,  $\lambda$ が弱陽性であった。遺伝子解析ではIgH再構成を認め、これら異型リンパ球はB細胞性と考えられた。TCR  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  遺伝子の再構成は認めなかった。

生化学検査ではM蛋白を認めず、可溶性IL-2受容体は高値を示した。凝固検査は異常を認めなかった。

## 経 過

図5のように、入院後まずetoposideを約1ヶ月投与したが効果なく中止した。HCLと診断さ



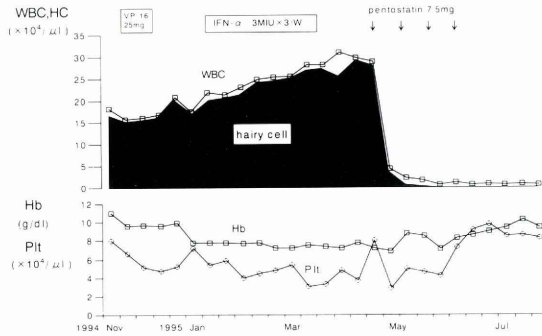


図5. 臨床経過

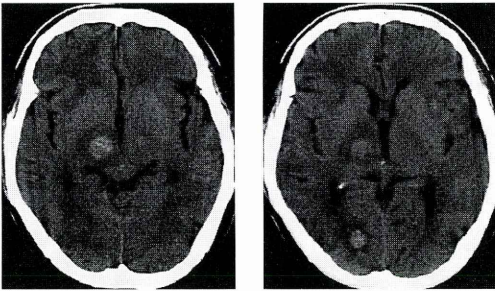


図6. 頭部CT所見 (平成7年4月)

れるに至り、平成7年1月よりIFN- $\alpha$  300万単位の週3回投与を開始したものの肝脾腫は増大する一方であり、3月にはWBC 306,000/ $\mu$ l(異型リンパ球96.5%)に達して効果が全く認められずIFN- $\alpha$ を中止した。やむなく、患者、家族の同意を得た上で、当時薬価保険未収載であったpentostatinを化学及血清療法研究所に供給を依頼し、その手続きをしていた4月に突然意識障害、構音障害、右不全麻痺が出現した。頭部CT上多発性の円形high density area (HDA)を認め、さらに辺縁不整なlow density area (LDA)を伴っていた(図6)。その当時は心不全も合併していたためさらに状態は悪化し、これら病態はHCL細胞の浸潤によるものと判断し、4月27日pentostatin 7.5 mgの投与を開始した。同日WBC 285,000/ $\mu$ l(異型リンパ球98%)であったが、4日後にはWBC 40,500/ $\mu$ lに著減し、5日後には意識レベルの改善傾向を示した。以後、2週間毎にpentostatin 7.5 mgを投与したが、投与3回目にはWBC 4,300/ $\mu$ lまで減少し、肝脾腫も縮小し

た。さらに、頭部CT上HDA, LDAとも消失し不全麻痺もまもなく改善と劇的な効果が認められた。pentostatin 4回投与以後はWBC 4,900/ $\mu$ l(異型リンパ球3%)、Hb 10.3 g/dl、Plt 8.6万/ $\mu$ lと順調な改善を示した。その後、pentostatin供給手続きの問題で約6週間の間投与不可能となったが、末梢血所見の増悪なく肝脾腫が軽度進行したのみであった。8月pentostatinの発売を待って投与を再開し、6回目の投与後一過性のCr上昇(2.0 mg/dl)とクレアチンクリアランス(Ccr)の低下を認め休薬し、回復後投与を再開し、平成7年11月24日退院した。その際、WBC 4,600/ $\mu$ l(異型リンパ球0%)、Hb 8.6 g/dl、Plt 9.5万/ $\mu$ l、骨髓でも異型リンパ球0.4%であった。

その後外来で月1回pentostatinを投与していたが、急に貧血が進行したため平成8年6月24日再入院となった。骨髓にHCは認められず、消化管検索でも異常はなく、pentostatin再投与でCcrの低下を認めたため一時休薬とした。その結果Ccrは回復し貧血も改善傾向となったため9月28日退院した。以後、pentostatinの投与は2ヶ月間隔とし、肝脾は触知されず、寛解状態を維持したため平成9年10月をもって投与中止とした。現在も良好な一般状態を維持し日常の家庭生活を送っている。

## 考 察

HCLは現在慢性型のB細胞性白血病とされているが、欧米に比較して本邦では頻度が非常に低く<sup>1,2)</sup>、一般臨床で遭遇する機会は希有である。

今回、我々は当初 CLL として観察していた症例を長期経過中 HCL を疑ったが確診に到らず、白血球数の増加、肝脾腫の増大など従来の治療に抵抗性となった段階で HCL と診断し得た。その原因としては、HCL の典型例の病像の記述にとらわれ、近年明らかにされつつある HCL 亜型に認識が十分でなかった点が上げられよう。

Machii ら<sup>6)</sup> は本邦 40 例の HCL を集計し、欧米型 (典型例) HCL 9 例、日本型 (HCL Japanese variant) 29 例、HCL variant 2 例と、本邦の HCL は欧米とは様相を異にしており、日本型が大勢を占めることを明らかにしている。

本例は CD5<sup>-</sup>、11c<sup>+</sup>、24<sup>-</sup> など HCL の共通点を有する一方、著しい白血球増加を示し、好中球減少を欠くこと、TRAP 弱陽性、透過電顕で ribosome-ramella complex を欠くことなどから、典型的 HCL とは区別されよう。形態的にも大型リンパ球様を示す日本型とも異なり、核小体も明瞭であり、Cawley ら<sup>3)</sup> の報告による、欧米でも勿論、本邦においても非常に希とされる type II HCL (HCL variant) に一致すると考えられた。

本例で使用した pentostatin は、adenosine deaminase の強力な阻害剤であり、結果的に deoxyadenosine や deoxyadenosine triphosphate による DNA 合成障害をはじめとする種々の作用機序が報告されているが、リンパ球障害におけるメカニズムの詳細は不明である。しかし、HCL に対する治療成績では Ishmael らの報告<sup>6)</sup> によると、完全寛解 62%、有効率 86% と驚くべき効果であり、脾摘や IFN- $\alpha$  しか選択肢のなかった HCL 治療に飛躍的向上をもたらしている。その他の文献でも pentostatin による奏効率は 64~96% であり、完全寛解に至った患者では pentostatin なしでも多くは寛解を持続する<sup>8),9)</sup>。さらに長期的観察では一部に再発はあるものの、同じ pentostatin で再度寛解導入は可能であるなど良好な結果である<sup>10),11)</sup>。加えて欧米では chlorodeoxyadenosine の投与が試みられており HCL に 95% の有効率を得ており、長期生存や治癒に向けて検討がなされている<sup>11)</sup>。しかし、これら欧米での報告では典型的 HCL に対しての治療成績であ

り、一方、本邦では日本型亜型が中心となるため HCL 患者背景は欧米とは明らかに異なり<sup>5)</sup>、その治療成績についても同列には論ずることはできないのも事実である。実際、本邦では IFN の有効率は約 40% と非常に低く<sup>7)</sup>、HCL variant に至ってはこれまでの報告では症例数が少ないながら無効とされている。本症例でも IFN- $\alpha$  は全く無効であった。一方、IFN- $\alpha$  に抵抗性の HCL は pentostatin で著効を示すことが明らかになっており、本症例でも同様の臨床効果を示した。ただし、本例では供給の中断や腎障害から結果的に通常より間欠的かつ長期にわたる投与になったが、特別に問題なく寛解を維持することが可能であった。

HCL を見落とさず的確に診断し、その亜型を明らかにすることがその後の治療上でも極めて重要である。本邦では chlorodeoxyadenosine の臨床試験が進行中であるが、現時点では亜型のいかに問わず pentostatin の投与が第一選択になろう。

## 結 語

pentostatin 投与で著効を示した、本邦で希とされる HCL variant の一例について長期経過について報告した。

(本稿の要旨は第 37 回日本臨床血液学会総会で発表した)

## 文 献

- 1) 木谷照夫 ほか: Hairy Cell Leukemia 血液・腫瘍科, **22**: 213-222, 1991
- 2) 待井隆志 ほか: Hairy Cell Leukemia および関連疾患, 病理と臨床 **10**: 31-36, 1992
- 3) Cawley JC et al: A chronic lymphoproliferative disorder with distinct features: a distinct variant of hairy cell leukemia. *Leuk Res* **4**: 547-559, 1980
- 4) Catovsky D et al: Hairy cell leukemia (HCL) variant: an intermediate disease between HCL, and B prolymphocytic leukemia. *Semin Oncol* **11**: 362-369, 1984
- 5) Machii T et al: Predominance of a distinct subtype of hairy cell leukemia in Japan.

- Leukemia **7**: 157-162, 1990
- 6) Ishmael A et al: Advances in therapy for hairy cell leukemia. *Cancer* **72**: 5-16, 1993
  - 7) 待井隆志 ほか: 本邦 Hairy Cell Leukemia およびこれに類似したリンパ増殖性疾患 (Hairy Cell Leukemia Variant) における  $\alpha$  型インターフェロンの臨床効果, *臨床血液* **29**: 2029-2036, 1988
  - 8) Cassileth PA et al: Pentostatin induces durable remissions in hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* **9**: 243-246, 1991
  - 9) Shimoyama M et al: Treatment of hairy cell leukemia with deoxycoformycin. *Jpn J Clin Oncol* **22**: 406-410, 1992
  - 10) Kraut EH et al: Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2'-deoxycoformycin. *Blood* **94**: 4061-4063, 1994
  - 11) Tallman MS et al: Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxycoformycin: long-term follow-up of the Northwestern university experience. *Blood* **88**: 1954-1959, 1996