



## Four cases of t(4;11) acute leukemia and its myelomonocytic nature in infants

長坂, みはる

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1984-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0472

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000472>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍) 長阪みはる (静岡県)  
 学位の種類 医学博士  
 学位記番号 医博い第419号  
 学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当  
 学位授与の日付 昭和59年3月31日  
 学位論文題目 Four Cases of t(4;11) Acute Leukemia and Its Myelomonocytic Nature in Infants  
 (乳児における4;11番転座を示した急性白血病の4症例とその骨髓単球性性格)

審査委員 主査 教授 杉山武敏  
 教授 松尾保 教授 山口延男

### 論文内容の要旨

#### 緒言

ヒトの急性白血病におけるNo.4とNo.11の相互転座は、押村等により、27才の男性のNull細胞性急性白血病(N-ALL)に最初に報告されて以来、Vanden Berghe, Prigogina, Bloomfield等によりその特異な臨床像が確立されてきた。免疫学および組織化学の進歩に伴い、未分化な白血病の解析が進むなかで、最近、Parkin等はこのt(4;11)を示す白血病が骨髄起源の可能性を示した。私は共同研究者の協力のもとに、4例のt(4;11)の染色体異常を伴う乳児白血病を経験するとともに、その骨髓単球性起源であることを、免疫学、形態学及び分化誘導実験において証明し得たのでその臨床像とともに報告する。

#### 実験材料と方法

患児は4例とも1才以下で、French-American-British Classification(FAB分類)L2に属し、4例においてペルオキシダーゼ、ズダンブラックB、ナフトールAS-Dクロロアセテート・エステラーゼ、 $\alpha$ -ナフチルーブチレート、酸性フォスファターゼ、PASの組織化学、及び12時間培養下での染色体分析を行った。染色体分染にはSeabrightのGiemsaバンド法を用い、一検体につき約20細胞を分析した。また2例において、種々のモノクローナル抗体を使った表面形質の検索、電子顕微鏡観察、tetradecanoyl-phorbol-13-acetate(TPA)作用後の電子顕微鏡観察を含む形態、貧食能の検討を行った。表面形質の検索は、ロゼット形成法によりERFC、Fcr-R、Fcγ-R、Zymosan beads法によりC<sub>3</sub>b-Rを、FITC標識抗ヒトグロブリンにより表面免疫グロブリンを、また

各種モノクローナル抗体による表面抗原を間接蛍光抗体法により検索した。使用したモノクローナル抗体としてはT細胞抗原を認識するT 101, Ia様抗原に対してはHLA-DR, 骨髄球系細胞に反応を示すOKM1, CALL抗原に対してはJ 5を用いた。

## 結 果

- (1) 臨床像では、すべて1才以下の乳児に生じ、FAB分類L 2に属し、 $2\text{万}/\text{mm}^3$ 以上の末梢白血球の増加、肝脾腫、リンパ節腫大、ヘモグロビン、血小板の減少等の多くのhigh risk factorを伴い、一度は完全緩解に入るものの再発は早く、極めて予後不良であった。
- (2) 組織化学においては、 $\alpha$ -ナフチルーブチレート、PASが軽度陽性であつただけで、1例は再発時、ズダンブラックBが陽性となつた。
- (3) 染色体分析では、全例にNo 4とNo 11の間の相互転座が見られ、うち3例ではt(1;3), -14,+2 Markerの付加的異常が見られたが、その臨床像には大差がなかつた。
- (4) 2例において詳細な表面形質の検索を行い、Fcr(+), HLA-DR(+), OKM 1(+), E(-), S-Ig(-), T 101(-), J 5(-)の結果を得た。この結果から、これらの白血病はリンパ球性ではなく、骨髓单球性の可能性が考えられた。
- (5) 上記(4)と同じ2例において、TPAによる分化誘導実験を行い、一部の細胞はマクロファージ様に分化し、インディアン・インクによる著明な貧食能を呈し、電顕的にも多くのアズール顆粒及び貧食された異物を観察した。

## 考 察

第3回国際ワークショップの集計や、他の報告を総括してみると、t(4;11)白血病は16カ月以下の乳児型と11才以上の成人型の2つのタイプに分けることが出来、いわゆる小児の予後良好なCommon-ALLが発生する3~8才の年齢層には発症していない。いずれのタイプにおいても末梢白血球の著明な増加と予後不良、および非常に未熟な芽球細胞の出現を共通点としている。

Parkin等は、t(4;11)白血病をMyeloid progenitor cellとして、3つのグループに分けている。1つはリンパ芽球の形態を優位にとるもの、1つはかなり分化傾向を示した単球の形態を取るもの、もう1つはそれらの混在したもので、我々の症例はすべて最初のグループの範疇に入る。これらが骨髓单球性であると断定した証拠は、(1) $\alpha$ -ナフチルーブチレート陽性、1再発例でズダンブラックBの陽性をみた。(2)ERFC, S-Ig, CALL-Antigenのリンパ球系形質が全て陰性で、HLA-DR, OKM1, Fcr骨髓性形質を認めた。(3)TPA処理によりマクロファージ様細胞への分化がみられ、インディアン・インクの貧食能がみられた。(4)最近、11q 23の切断点を含む染色体異常をもつ急性骨髓单球性白血病の報告が急増しており、我々の症例の切断点と一致していた。以上の四点より総合判断した結果、t(4;11)白血病は年齢依存性の非常に未熟な骨髓单球性起源であると確定してよいと考えた。

従来、乳児白血病は形態的にも臨床像についても、ALLとは言い難い予後不良群として取り扱われて來た。ペルオキシダーゼ染色、ズダンブラックBが陰性のため、骨髓性の確固たる証拠がつかめなかつたが、今回の私の研究成果からほぼ骨髓性である確証を得た。近年、FAB分類と染色体異常

のパターンがよく合致しており、M 2 の t (8; 21), M 3 の t (15; 17) と並んで、M 5a(单芽球性白血病) が t (4; 11) をもつという分類法が確立していくものと思われる。

## 論文審査の結果の要旨

1960 年に CML にいわゆる Philadelphia 染色体が報告されて以来、癌の染色体異常の特異性が注目をあびていたが、1967 年に我々の報告した動物の白血病の特異的染色体異常、Caspersson の Q - バンド法の報告に引き続き、1972 年以来この分野での研究の進展は著しいものがあった。特に、ヒトの白血病については、Manolov, Manolova の Burkitt リンパ腫の 14q+ (後に、t (8; 14)(q 34; q 32) とされた)、1973 年に Rowley によって明らかにされた CML の Ph<sup>1</sup> 転座の t (9; 22)(q 34; q 11)、FAB 分類 M 2 の t (8; 21) (q 22; q 22)、M 3 の t (15; 17) (q 22; q 11) 等、数多くの例が知られる。このような白血病の特異的染色体異常は癌の生物学的観点からの興味のみならず、白血病の診断、治療、予後判定上も重要なことが示されてきた。

本研究者は FAB 分類の ALL の L 2 に属する t (4; 11) (q 21; q 23) を示すもののうちで小児に見られるものについてその本体を再検討した。t (4; 11) 白血病は押村等により最初 27 才の男性の Null 細胞性急性白血病に報告されて以来、その特異な臨床像が確立されてきた。最近、免疫組織化学の進歩に伴い、Parkin らは t (4; 11) 白血病の骨髓起源の可能性を示した。本研究者は共同研究者の協力のもとに、4 例の t (4; 11) 乳児白血病の骨髓単球性起源を免疫組織化学と分化誘導実験によって証明した。

患者はすべて 1 才以下の乳児で L 2 に属し、2 万/mm<sup>3</sup> 以上の末梢白血球数、肝脾腫、リンパ節腫大、貧血、血小板減少を伴い経過不良であった。組織化学で α-ナフチルーブチレート、PAS が軽度陽性で、1 例は再発時、ズダンブラック B が陽性となった。表面形質の検索で Fc<sup>+</sup>, HLA-DR(+), OKME (-), S-Ig(-), T 101(-), J 5(-) の成績を得た。これから、この白血病はリンパ球性ではなく骨髓単球性と考えられた。その 2 例に TPA 分化誘導を行ったところマクロファージ分化、貧食能、電顕でアズール顆粒、貧食異物を観察した。t (4; 11) 白血病は 16 カ月以下の乳児型と 11 才以上の成人型の 2 群に分けることが出来るが、最近、11q23 の切断点をもつ急性骨髓単球性白血病の報告が急増している。これらの点より総合判断して、本研究告は t (4; 11) 白血病は年齢依存性の未熟な骨髓単球性であると確定した。

本研究者の得た今回の成果は FAB 分類に従って国際的な白血病ワークショップにおいて定められてきた染色体異常を用いる白血病の分類基準に新しい問題提起をしたものである。この成果はすでに近着の Cytogenet. Cell Genetics のヒト遺伝子 mapping の特集号に特別に記述されている。

このように本研究は乳児の t (4; 11) 白血病の本体について研究したものであるが、その骨髓単球細胞の由来に就いて重要な知見をえたものであり、価値ある集積であると認める。よって本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。