

モノクロナール抗体による急性リンパ性白血病の分類と臨床像

川 井 進 佐々木 邦 明 藤 本 孟 男 (愛知医大小児科)

研究目的

近年, Köhler および Milstein らの細胞融合法の開発により, リンパ球の発生, 機能分化の各段階で発現される特異的細胞表面抗原, 分化抗原に対するモノクロナール抗体の産成が可能となり, リンパ球の分化過程の解明と関連して, 急性リンパ性白血病の免疫学的病型分類も確立されつつある。

今回, 「小児癌, 白血病研究グループ」の治療 Protocol 811 に登録された未治療小児急性リンパ性白血病を対象に, モノクロナール抗体をもちいて細胞表面抗原を検索し, 免疫学的病型診断を施すとともに, 各病型と臨床像, 治療効果, 予後との関連性について検討したので報告する。

対象および研究方法

対象は「小児癌, 白血病研究グループ」に属する各施設で1982年5月より1983年10月までに入院加療した未治療小児急性リンパ性白血病(ペルオキシダーゼ陰性群)の180例のうち, モノクロナール抗体で白血病細胞表面マーカーを検索した70例である。

細胞表面マーカーの検査法は Erythrocyte receptor (E) は Eロゼット法, Surface membrane Immunoglobulin (SmIg) は直接蛍光抗体法, モノクロナール抗体を使用した検査は間接蛍光抗体法によった。

モノクロナール抗体は, HLA D/DR 関連 Ia 様抗原に対して I₂ (Coulter 社), Common ALL に対する抗体として J5 (Coulter 社), ヒト T リンパ球表面抗原に対する抗体として T3, T4, T8, T11 (Coulter 社) OKT6, OKT9, OKT10 (Ortho 社), ヒト B リンパ球表面抗原に対する抗体として B1, B2 (Coulter 社), 単球-顆粒球に対する抗体として OKM1 (Ortho 社), MO2 (Coulter 社), MCS-2 (久留米大免疫学教室より提供) を使用した。

成績

1. 白血病細胞表面マーカーによる免疫学的病型分類およびその分布

ALL を unclassified ALL (Ia⁺, J-5⁻), common ALL (Ia⁺, J-5⁺), B-ALL (SmIg⁺) および T-ALL (抗 T⁺, E⁺) と 4 型に分類した。Pre-B-ALL (J-5⁺, Ia⁺, Cytoplasmic μ ⁺) は common ALL の subgroup として common ALL の中に含めた。

全体の分布は unclassified ALL 12.9% (9例), common ALL 81.4% (57例), T-ALL 5.7% (4例) であった。B-ALL は 1例も認めなかった。common ALL のうち Pre-B-ALL が 20% (5/25) 含まれた。

2. 各病型のモノクロナール抗体に対する反応

unclassified ALL の各モノクロナール抗体に対する反応は I 2 85.7% (6/7), OKT 10 75.0% (3/4), OKM1 20% (1/5) が陽性で, J-5, T3, T4, T8, T11, OKT6 は全例陰性であった。common ALL の各モノクロナール抗体に対する反応は I 2 100% (51/51), J-5 100% (57/57), B1 44% (11/25) が陽性, T3, T4, T8, T11, OKT6 などの抗 T リンパ球抗体とは全例反応しなかった。cytoplasmic μ を 25例について検査し 5例 (20%) が陽性であった。T-ALL 4例は症例 1 が T3⁺, T4⁺, OKT6⁻, T8⁺, OKT9⁺, OKT10⁺, T11⁺, E⁺, 症例 2 が T3⁻, T4⁺, OKT6⁺, T8⁺, OKT9⁺, OKT10⁺, T11⁻, E⁻, 症例 3 が T3⁻, T4⁺, OKT6⁺, T8⁺, OKT9⁻, OKT10⁺, T11⁺, E⁺, 症例 4 が T3⁻, T4⁺, OKT6⁻, T8⁺, OKT9⁻, OKT10⁺, T11⁻, E⁺ であった。

3. 免疫学的病型分類による各病型の臨床的特徴

各病型の性別, 初診時末梢血液所見, 免疫グロブリン値および臓器浸潤について検討した (表 1)。

(a) 性別, 発病年齢

common ALL の男女比は 31 : 26 で性差がほとんどないのに対して T-ALL は全例男性であった。また, 平均発病年齢は unclassified ALL 3.3才, common ALL 4.6才に対して T-ALL は 7.0才で, T-ALL は年長児に発病する傾向があった。

(b) 末梢血液検査所見

平均初診時白血球数は T-ALL が $360 \times 10^3/\text{mm}^3$, unclassified ALL が $89 \times 10^3/\text{mm}^3$, common ALL が $24 \times 10^3/\text{mm}^3$ と T-ALL が著しく増加していた。図 1 に各病型と初診時白血球数との関係を図示した。common ALL の 50% (29/57) が末梢白血球数が減少 ($1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下) していた。一方, T-ALL は 4例ともに $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上

であった。unclassified ALL は 9 例中 3 例が $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上に増加がみられた。

ヘモグロビン値は各病型に差はないが、血小板数は T-ALL が $3 \times 10^4/\text{mm}^3$ と低下する傾向がある。

(c) 肝脾腫および胸腺腫

common ALL では肝腫大が 66% (23/35)、脾腫大が 37% (13/35) に認められた。T-ALL に胸腺腫が認められるのが特徴的であった。

4. 免疫学的病型と治療効果

「小児癌，白血病研究グループ」では protocol 721 から protocol 787 の治療成績による予後因子の解析により，初診時白血球数と発病年齢が最も予後に影響する因子と分析し，Standard Risk 群と High Risk 群に層別し，治療法を異にして randomized control study を行っている。

層別表に各症例をプロットした(図2)。common ALLの67% (38/57) は Standard Risk 群に属し，発病年齢が1例を除いて1才から6才未満であった。1才未満で発病した5例中4例は unclassified ALL であった。一方，T-ALL は全例 High Risk 群に属したが High Risk 群の中でもより年齢が高く，より白血球数が多い症例であった。

High Risk 群に属し，Protocol 811 High Risk 群 A および B に登録し，High-Dose MTX, Adriamycin, Endoxan など多剤併用にて強力な化学療法をおこなっている症例の寛解率を検討した(図3)

観察期間は寛解導入後1カ月から1年5カ月と短い common ALL は全例寛解導入成功し，現在も寛解維持している。unclassified ALL は1例 no response であったが8例は寛解中である。一方，T-ALL は寛解導入に成功したものの，1例は4カ月で骨髄再発，1例は CNS 再発がみられた。

まとめ

(1) 「小児癌，白血病研究グループ」Protocol 811 に登録された未治療小児急性リンパ性白血病 183 例のうち 70 例についてモノクロナール抗体により細胞表面マーカーを検索した。

(2) 分布は unclassified ALL 12.9%，common ALL 81.4%，T-ALL 5.7%。

(3) T-ALL は男性，年長児に発病がみられ，初診時白血球数が著明に増加，全例 High Risk 群に属した。

(4) T-ALL に早期骨髄および CNS 再発がみられ，common ALL, unclassified ALL

に比して予後不良であった。

しかし、これは初診時白血球数 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上の症例が予後不良であることと一致していた。

図 1

細胞表面マーカーによる各病型と
初診時白血球数の関係

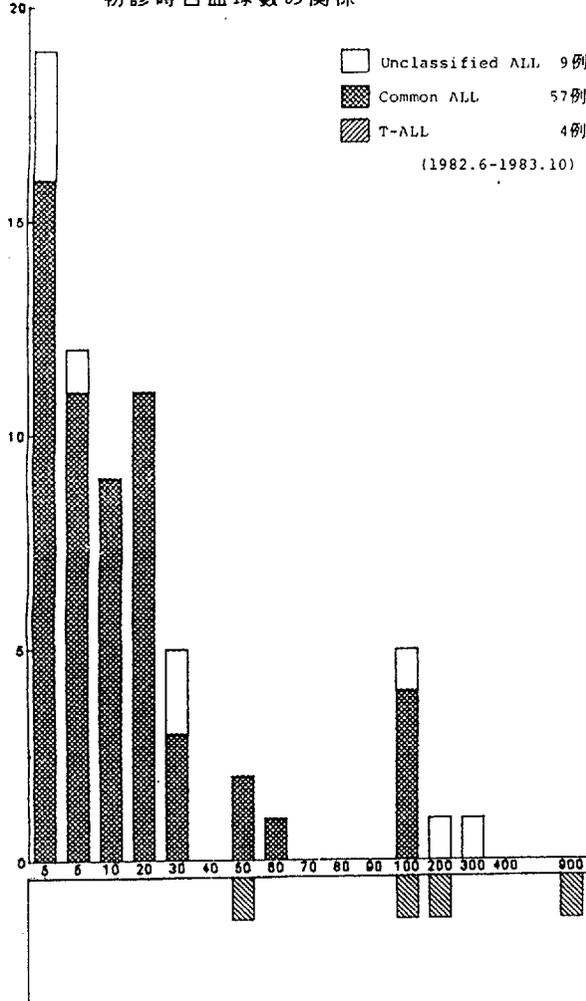


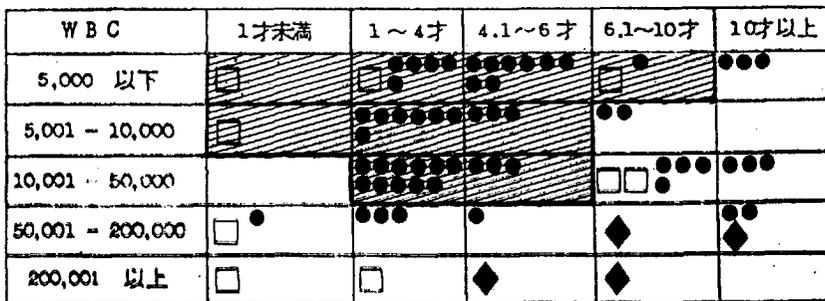
表1

細胞表面マーカーによる各病型の初診時血液学的検査所見および臓器浸潤

	unclassified ALL	common ALL	T-ALL
症例数	9	57	4
年齢	3.3	4.6	7.0
性 男:女	6:3	31:26	4:0
白血球 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	89	24	360
Hg (g/dl)	8.5	8.7	7.2
血小板 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	8	11	3
胸腺腫大	0	0	100% (2/2)
肝腫大	50 (1/2)	66 (23/35)	100 (2/2)
脾腫大	100 (2/2)	37 (13/35)	100 (2/2)

図2

表面マーカーによる免疫学的病型と初診時白血球
初診年齢との関係



□ Unclassified ALL

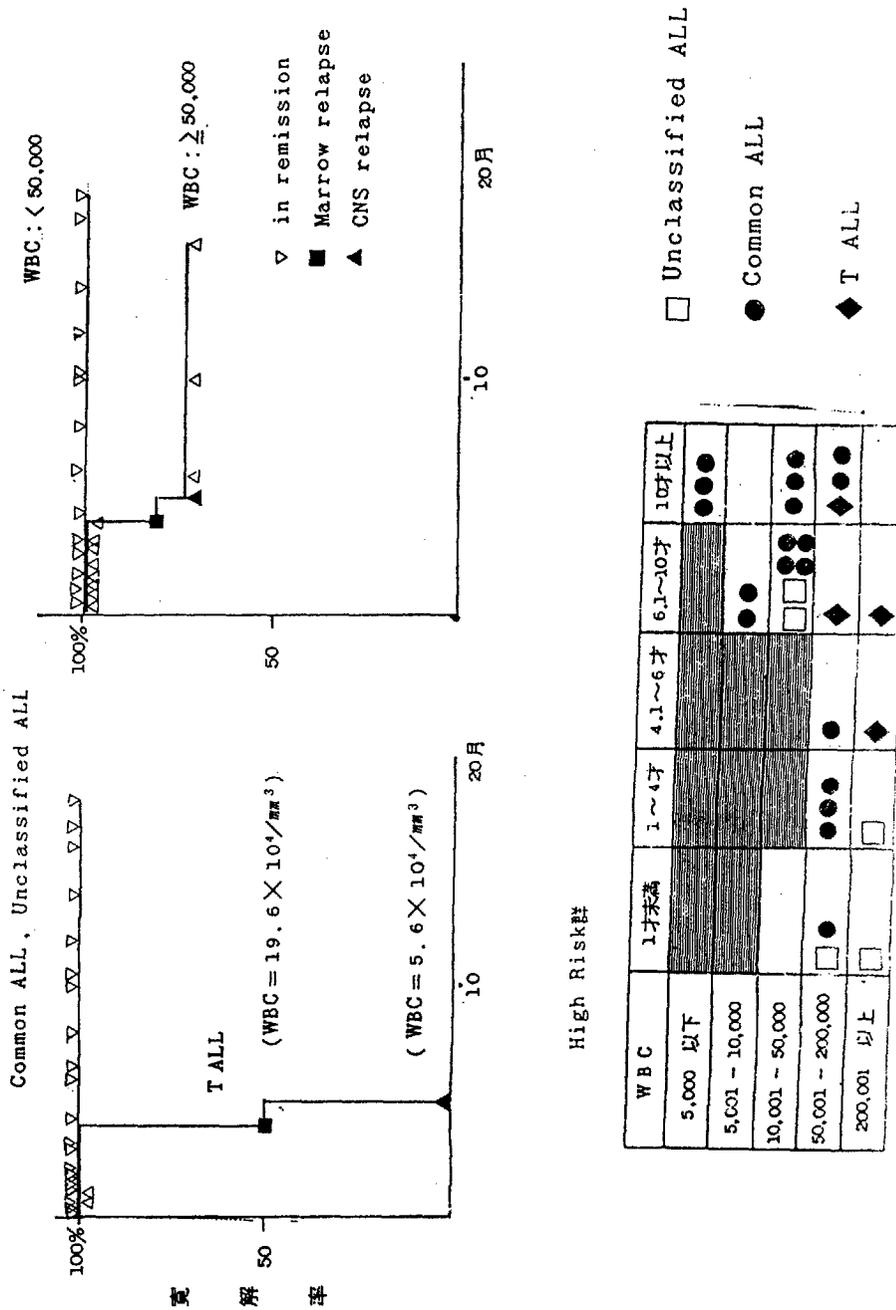
● Common ALL

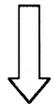
◆ T ALL

▨ Standard Risk群

□ High Risk群

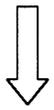
図3 High Risk群Common ALL, Unclassified ALLおよびT ALLの完全寛解率





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

近年, Kohlor および Milstein らの細胞融合法の開発により, リンパ球の発生, 機能分化の各段階で発現される特異的細胞表面抗原, 分化抗原に対するモノクローナル抗体の産成が可能となり, リンパ球の分化過程の解明と関連して, 急性リンパ性白血病の免疫学的病型分類も確立されつつある。

今回, 「小児癌, 白血病研究グループ」の治療 Protocol 811 に登録された未治療小児急性リンパ性白血病を対象に, モノクローナル抗体をもちいて細胞表面抗原を検索し, 免疫学的病型診断を施すとともに, 各病型と臨床像, 治療効果, 予後との関連性について検討したので報告する。