

氏 名	吉井 三幸
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士乙第 402号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成26年 3月10日
学位論文題目	Clinicopathological features of acute promyelocytic leukemia: an experience in one institute emphasizing the morphological and immunophenotypic changes at the time of relapse.  (APLの臨床病理学的な特徴：当院における APL 再発時の細胞形態と細胞表面抗原の変化について)
審査委員	主査 教授 杉原 洋行 副査 教授 竹内 義博 副査 教授 藤山 佳秀

## 論文内容要旨

*整理番号	406	(ふりがな) 氏名	よしい みゆき 吉井 三幸
学位論文題目	Clinicopathological features of acute promyelocytic leukemia: an experience in one institute emphasizing the morphological and immunophenotypic changes at the time of relapse. (APLの臨床病理学的な特徴:当院におけるAPL再発時の細胞形態と細胞表面抗原の変化について)		
<p>【目的】 APL(acute promyelocytic leukemia)は急性骨髄球性白血病(AML:acute myeloid leukemia)の一つとして分類される腫瘍性前骨髄球が増加する疾患であり、AMLの5-8%を占め、t(15;17)(q22;q12)によりPML-RAR<math>\alpha</math>の発現が認められる。APLは形態学的特徴よりM3とM3vに分類され、M3は典型的なAPLで細胞質に豊富な顆粒を有する前骨髄球が増加するが、M3vは顆粒を殆ど有さない前骨髄球が増加する亜型であり、M3vはAPLの10-25%を占める。APLはATRA(all-trans-retinoic acid)療法によって約90%の症例で寛解に達するが、約20%の症例で再発すると言われている。通常、APL再発時の細胞形態は初発時と同様であるが、過去の報告で1症例のみ初発時M3であったものが再発時M3vへと細胞形態が変化した症例が報告されている。また、APL再発時の細胞表面抗原は多くの場合変化することが報告されている。しかし、APL再発症例の細胞形態及び細胞表面抗原及びその両者の関係についての詳細な解析は未だなされていない。今回我々は、当院におけるAPL再発4症例を含む12症例について、特にAPL再発時の細胞形態と細胞表面抗原の変化を解析した。</p> <p>【方法】 当院で1993~2012年までt(15,17)(q22,q21)又はPML-RAR<math>\alpha</math>の発現が確認されAPLと診断された再発4症例を含む12症例を対象とし、後方視的に解析した。再発リスクについてはSanzらの報告に基づいて評価した。初発時、再発時すべてにおいて、APLの細胞形態学的特徴をM3とM3vに分類した。細胞表面抗原についてはCD2,HLA-DR,CD13,CD33,CD34,CD45,CD56を含むパネルで測定し、20%以上の陽性細胞があるものを細胞表面抗原陽性とした。以上の方法に基づいて初発時、再発時におけるAPLの細胞形態と細胞表面抗原の関連性について解析した。</p>			

## 【結果】

**再発リスクについて:**再発リスクが high の 3 症例のうち、2 症例は再発し、1 症例は M3v でいずれも予後不良であった。再発リスクが low の 5 症例と intermediate の 4 症例で、各々 1 症例が再発した。また、再発リスクが low の 1 症例で APL 治療関連の t-MN(therapy-related myeloid neoplasms)と考えられる MDS を発症した。

**細胞形態について:**初発時 12 症例中 1 症例は M3v であり、他の 11 症例は M3 であった。再発群の 2 症例で細胞形態の著明な変化が認められ、初発時 M3 であったものが、再発時 M3v へと変化した。この 2 症例における再発時の形態学的特徴は異なっており、一方は単球様の変化であり、他方は芽球様の変化で幼若化傾向が認められた。他の再発群 2 症例については再発時に形態変化を示さなかった。

**細胞表面抗原について:**再発時形態変化が認められた 2 症例について、再発時の細胞表面抗原はともに CD2+, CD34+ と変化した。M3v では、CD2+, CD56+ であった。再発せず、予後良好群とした 7 例の細胞表面抗原は全て CD13+CD33+CD34-HLA-DR-CD2-CD56- で、CD45 の陽性率が低い傾向にあった。CD2, CD34, CD56 の単独もしくは複数が陽性であったものは、再発群または M3v であった。初発時で CD56+ は M3v の 1 症例のみで、治療前に死亡した。

## 【考察】

今回の解析で APL 再発 4 症例中 2 症例で形態変化が起こったが、この 2 症例は遺伝子染色体検査で t(15;17)(q22;q12) が確認され、APL 再発と診断された。文献的には、我々の知る限り APL 再発時形態変化を示した症例は Dimov *et al.* が解析した APL 再発 38 症例中の 1 症例(2.6%)のみで芽球様変化を示したと報告されているが、今回の我々の解析により再発時の形態変化がもっと高率に多彩に起こっている可能性があり、形態学的に M0, M1, M4, M5 などと鑑別を要することが示唆された。APL 再発以外にも APL 治療関連の t-MN(MDS, M1, M4)も報告されており、今回の解析でも 12 症例中 1 症例で APL 治療関連 t-MN と考えられる MDS の発症を認めた。これらとの鑑別には細胞学的検査に加えて遺伝学的検査が重要である。典型的な APL の細胞表面抗原は CD13+CD33+CD34-HLA-DR-CD2-CD56- で、CD56+ では再発リスクが上昇すると報告されている。M3v では CD2, CD34, HLA-DR の単独或いは複数の発現例が多く、今回の解析では再発時細胞形態の変化を示した 2 症例では CD2, CD34 が陽転化しており、細胞形態の変化とこれらの細胞表面抗原の変化には関連がある可能性がある。

## 【結論】

APL 再発時の細胞形態の変化は既報告よりも高頻度にまた多彩に生じる可能性があることが示された。また、APL 再発時は細胞表面抗原の変化が認められることが明らかになった。このような場合、細胞形態のみで診断することは困難であり、細胞形態、細胞表面抗原、遺伝子染色体検査など総合的なアプローチが重要であると考えられた。

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。  
 2. ※印の欄には記入しないこと。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	406	氏名	吉井 三幸
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>急性前骨髄性白血病 (APL) は t(15;17) 転座を特徴とし、豊富な顆粒と多数の Auer rods をもつ M3 と顆粒の乏しい M3 variant (M3v) に分類される。また特異的な治療 (ATRA) により寛解率が 90% と高い白血病であるが、約 20% で再発がみられる。再発時に白血病細胞の細胞表面マーカーはしばしば変化するが、形態に変化が起こることはまれとされてきた。本研究では、4 例の再発症例を含む 12 例の APL を対象に、初診時、再発時の細胞形態と細胞表面マーカーを後方視的に解析し、以下のことを明らかにした。</p> <p>1) 4 例の再発例のうち 2 例で、再発時に M3 から M3v へ変化しており、この形態変化の実際の頻度はこれまでの報告よりも高い可能性が示唆された。</p> <p>2) CD2、CD34、CD56 は完全寛解 (CR) 症例では全て陰性であったが、これらの 3 つの細胞表面マーカーのうち 1 つ以上が陽性であれば、再発または初診時 M3v であった。</p> <p>3) 寛解例の 1 例に therapy-related myeloid neoplasm を発症し、形態的に再発症例と類似したが、t(15;17) 転座がないことで鑑別できた。</p> <p>本論文は、APL の再発に関連する細胞形態と表面抗原の変化について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 592 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 26 年 1 月 31 日 )</p>			