

WHO 分類第4版による  
白血病・リンパ系腫瘍の病態学 ©

発行 2009年11月1日 初版1刷

監修者 おし み かず お  
押 味 和 夫

編著者 き ぎ き ま さ ひ ろ  
木 崎 昌 弘

た ま る じ め ん い ち  
田 丸 淳 一

発行者 株式会社 中外医学社  
代表取締役 青木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62

電 話 03-3268-2701(代)

振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本/横山印刷㈱  
ISBN978-4-498-12525-4

(HI・YI)  
Printed in Japan

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。  
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構  
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.  
or.jp) の許諾を得てください。

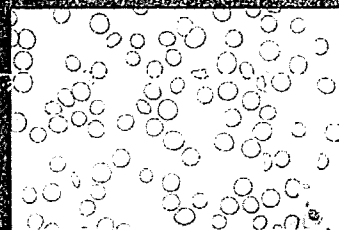
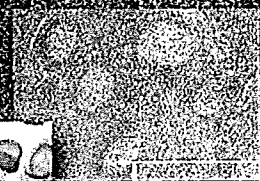
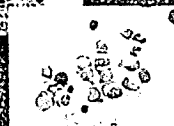
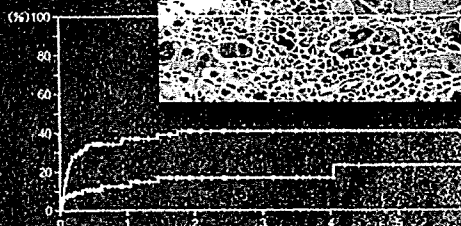
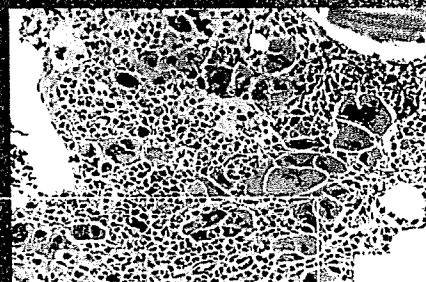
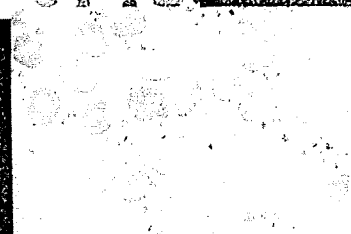
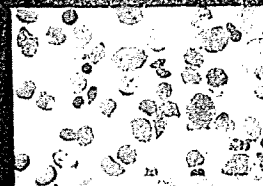
# 血液疾患診療 ハンドブック

—診療の手引きと臨床データ集—

改訂版

医仁会武田総合病院血液病センター センター長  
吉田 彌太郎 編

HEMATOLOGY  
HANDBOOK  
—Second Edition—



# 11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

宮崎 泰司, 栗山 一孝

## Point

- 発症率** 日本では人口 10 万人あたり 3 ~ 5 人 / 年。加齢, 化学療法や放射線治療の既往によって上昇する。
- 臨床所見** 様々な程度の正常造血抑制による「造血不全」症状と白血病細胞の臓器浸潤に伴う症状を呈する。しばしば播種性血管内凝固 (DIC) を合併する。骨髄は白血病細胞によって正 ~ 過形成となるが, 稀に低形成骨髄の場合もある。
- 検査所見**
1. 末梢血は様々な程度の造血不全がみられ, 白血病芽球を認める。しかし, 一部の例では白血球数が正常範囲にとどまる場合がある。また, 末梢血中に白血病芽球が現れない例も存在する。
  2. 骨髄は正から過形成を示し, 幼若な「白血病芽球」の増生が共通の所見として確認される。多血球系細胞 (顆粒球系, 単球系, 赤芽球系, 巨核球系) が種々の割合で, かつ様々な異常分化を示しつつ, 増殖する。
  3. 白血病細胞は約半数が種々の染色体異常 (それに伴う遺伝子異常) を呈する。
  4. 細胞化学, 細胞表面マーカー所見では骨髄系細胞マーカーが陽性となる。
  5. LDH の上昇と, DIC 合併の際の凝固異常
- 治療法** 化学療法と造血幹細胞移植が主な治療法である。この両者を組み合わせた治療戦略が立てられる。
- 予後** 個々の患者の予後因子によって予後は大きく異なる。現在は白血病細胞の染色体核型が最も強力な予後因子と考えられているが, 予後良好グループでは 55 ~ 60%, 中間群で 30 ~ 40%, 不良群で 10 ~ 20% の長期予後が得られる。この他に年齢, 初診時白血球数, performance status (全身状態), 芽球のミエロペルオキシダーゼ陽性率などが予後因子として有用である。近年では FLT3 に代表される遺伝子の異常と予後の関連が明らかとなってきた。

## Ⅰ 疾患概念

急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) は、造血細胞の形質転換によって、幼若な骨髄系造血細胞が腫瘍性に増殖する疾患である。腫瘍細胞(白血病細胞)は病型によっては一部分化傾向を示すが、やはりその特徴は未分化な「白血病芽球」が骨髄で無制限に増殖することにある。これにより骨髄で営まれている正常造血が抑制され、赤血球、白血球、血小板の正常三血球系細胞が減少し、それに基づく症状が出現する。いわゆる造血不全と呼ばれる状態に陥り、具体的には貧血、出血傾向、感染による発熱などを主症状として発症してくる。加えて、白血病細胞の組織浸潤による症状もみられる。

発症原因は不明の場合がほとんどで、これらは初発 AML (*de novo* AML) と呼ばれるが、化学療法や放射線療法の既往を持つ患者では AML の発症頻度が高いことが知られており、こうした白血病は二次性 AML と呼ばれる。広島、長崎の原爆被爆者に AML が多発したことはよく知られている。さらに骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS)、再生不良性貧血、骨髄増殖性疾患などの造血異常に引き続いて起こる AML もあり、発症形式からみても AML は単一疾患とは考えられていない。

初発 AML の約半数には白血病細胞に染色体異常がみられ、他の悪性腫瘍と同様に遺伝子異常がその根本的な原因と想定されている。繰り返し見つかる染色体異常も多数あり、AML が遺伝子異常に起因するという考えはほぼ受け入れられている。また、近年では染色体正常例においても多くの場合何らかの遺伝子異常が同定されてきており、合わせると初発白血病の約 9 割に何らかの遺伝子異常が同定されるに至っている。これまでのところ単一遺伝子異常によって AML が発症するという明らかなエビデンスはなく、発症には複数の遺伝子異常が必要と考えられている。

## Ⅱ 疫学

わが国における「白血病」全体の罹患率は、国際が

表 1 IARC による日本の年齢調整推定がん罹患率 (2002 年)

部位	罹患率	
	男性	女性
口腔	2.8	2
鼻咽頭	0.6	0.1
その他の咽頭	2.2	0.2
食道	10	1.3
胃	62	26.1
結腸と直腸	49.3	26.5
肝臓	23.1	7.6
膵臓	9.2	5.6
喉頭	2.9	0.2
肺	38.1	12.3
メラノーマ (皮膚)	0.4	0.3
腎臓, その他	6.1	2.9
膀胱	7.9	1.8
脳, 神経系	2.4	1.8
甲状腺	1.8	5.3
非ホジキンリンパ腫	6.4	3.6
ホジキンリンパ腫	0.3	0.3
多発性骨髄腫	1.6	1.1
白血病	5.5	3.5
前立腺	12.6	(-)
精巣	1.6	(-)
乳房	*	32.7
子宮頸部	(-)	8
子宮体	(-)	6.1
卵巣, その他	(-)	6.4
非メラノーマ皮膚がん以外の全部位	261.5	167.4

\*男性では乳がん罹患率は個別にあげられていない。

ん研究機構 (International Agency for Research on Cancer : IARC) の年齢調整推定罹患率 (人口 10 万人対, 世界人口で年齢調整) でみると、2002 年の推定値で男性 5.5、女性 3.2 と報告されており<sup>1)</sup>、他のがん (胃、肺、大腸、乳腺、子宮など) と比較して頻度の高い疾患ではない (表 1)。国内のデータで

## 11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

は、IARC から発行されている、国内がん登録を実施している 6 地域のデータがあるが<sup>2)</sup>、それによる白血病病型別の頻度では、男性、女性ともに AML の頻度が最も高い。ほぼ全年齢層にわたって男性で頻度が高く、年齢が高いほど 10 万人あたりの罹患率は上昇している。

死亡率でみると、国内では 1995 年で人口 10 万人あたり年間 4.9 人(男性 6.0, 女性 3.9)であり、年間約 6,000 名が死亡している<sup>3)</sup>。国立がんセンターがん対策情報センターからの統計データでも同様に、女性より男性が、また年齢が上がるにつれて罹患数の上昇が示されており、男性では 70 歳を超えると人口 10 万あたり 30 名を超える罹患がみられる(図 1)。同じデータソースによる年次罹患数の変化をみても、男女ともに 1980 年代より増加している(図 2)。この上昇には、治療による白血病患者の生存期間の延長や、MDS に関連した急性骨髄性白血病(post-MDS AML) の関与もあると思われる。

また、悪性腫瘍に対する化学療法や放射線治療後

に発生する「治療関連 AML(therapy related AML : t-AML)」, あるいは post-MDS AML を合わせた「二次性 AML (secondary AML)」についての疫学研究も行われている。英国 Medical Research Council (MRC) で行われた AML に対する治療プロトコル AML10 trial において、0 ~ 55 歳では登録された 1,722 例の AML のうち 7% が二次性 AML であった<sup>4)</sup>。また、いくつかのプロトコルスタディに登録された 1,175 例の 55 歳または 60 歳以上の集団をみてみると、24% が二次性 AML ないしは post-MDS AML とされている。前述の IARC 等の発表では、二次性悪性腫瘍の発生は一次性悪性腫瘍の診断から 20 年間に 8 ~ 12% とされている。白血病は二次性悪性腫瘍の中では最も頻度が高く、今後、様々な悪性腫瘍の治療が進歩するに伴い、さらに t-AML の発生が増えてくる可能性がある。Post-MDS AML と合わせ、二次性 AML の増加がうかがわれる。

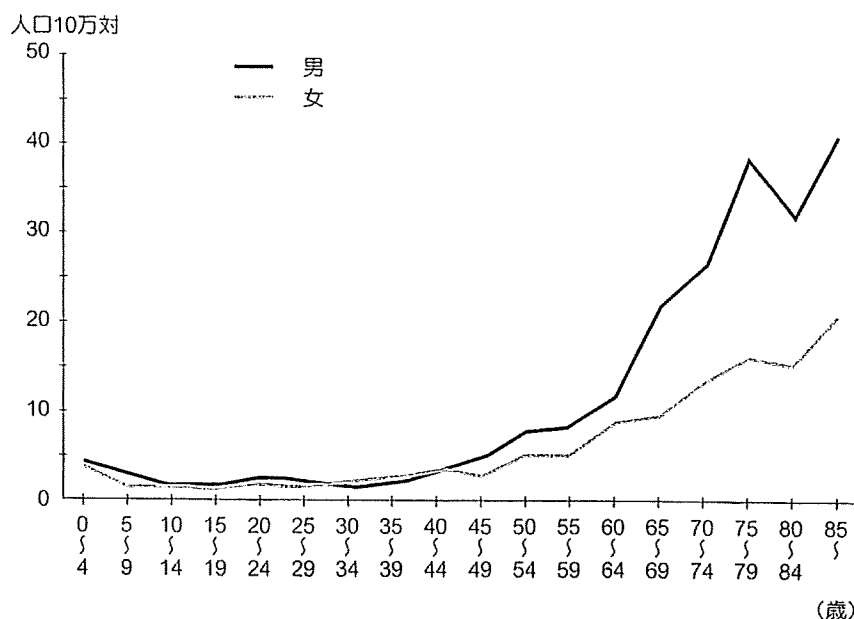


図 1 年齢別がん罹患率 [白血病 2001 年]

男女とも小児期に小ピークがあり、一旦減少するものの 40 歳代から年齢とともに上昇する。

(国立がんセンターがん対策情報センターからの統計データ)

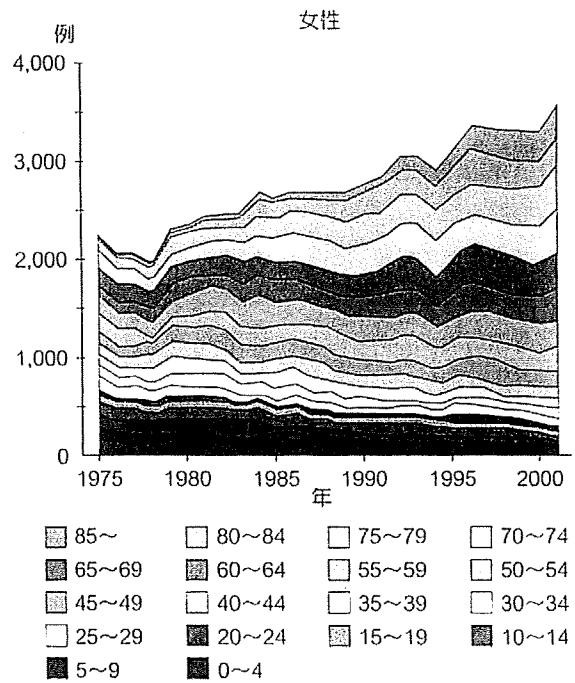
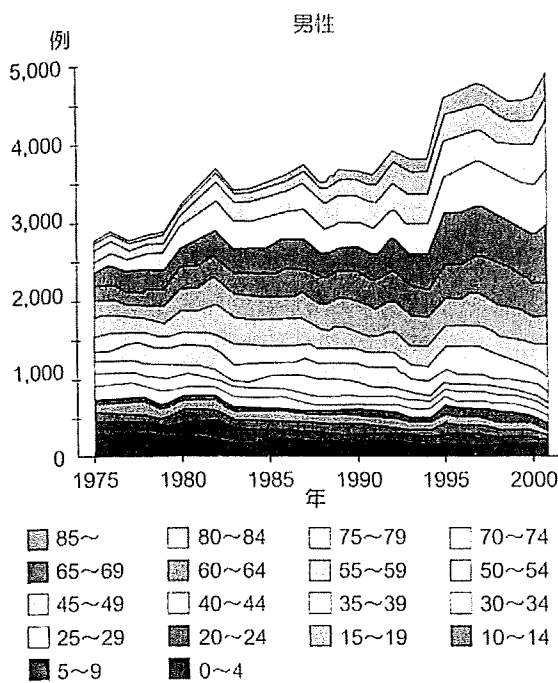


図2 年齢別がん罹患数の推移〔白血病 1975～2001年〕

男性に多いが、男女ともにこの20年程、白血病罹患数は増加してきている。

(国立がんセンターがん対策情報センターからの統計データ)

### Ⅲ 分類

AMLを含む急性白血病的分類は、1976年のFrench-American-British(FAB)分類によって、世界的にほぼ1つにまとめられたと考えられる<sup>5)</sup>。その後数回の改訂を加えながらMDSとの違いを明確にし、新たな病型を追加しつつ世界中で汎用されてきた<sup>6)</sup>。FAB分類は細胞形態学に基づいた分類法であるが、1980年代後半からの白血病領域における染色体・遺伝子研究の急速な発展に伴って、これらの研究成果を盛り込んだ新たな分類法が求められてきた。こうしたなか、新しいリンパ系腫瘍の分類法として提唱されていたRevised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL分類)を進展させ、それと合わせて造血器・リンパ系腫瘍全体を対象とした包括的なWorld Health Organization (WHO)による新分類が発表され<sup>7)</sup>、その改訂版が2008年に出版された<sup>8)</sup>。これは2001年のWHO分類の方針をさらに押し進めたもので、今後はこの改訂WHO分類がAMLの分類

にも用いられていくと考えられる。両分類法の比較を表2に挙げる。

#### 1. FAB分類

FAB分類(表3)は、標準的な化学療法の対象となるAMLを念頭に置いた臨床的な分類法である。そのため、原則として分類の対象を初発(*de novo*)白血病に限定している。AMLにおいても二次性は取り扱わないのが原則である。しかし、一般には初発白血病と同様に二次性白血病でもFAB分類に準じた分類が行われていた。診断の基本は形態学と細胞表面マーカーを用いた免疫学的手法であり、低コストで汎用性があることから、これまで多施設共同研究を含め世界中で用いられてきた。骨髓中の芽球が30%以上で急性白血病と定義し、芽球のミエロペロキシダーゼ陽性率が3%以上ならばAML、それ未満は急性リンパ芽球性白血病(*acute lymphoblastic leukemia*: ALL)となる。しかし、3%未満であってもAMLに分類されるM0、M5、M7があり、細胞表面マーカー(免疫学的方法)や非特異的エステ

## 11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

表 2 FAB 分類と WHO 分類の比較

	FAB 分類	WHO 分類
1 基本方針	標準的化学療法の適応となる症例を対象とする臨床的分類法	造血器・リンパ組織悪性腫瘍分類の一部としての包括的分類法
2 対象例の発症様式	初発例のみ	初発例, 二次性, 造血異常に引き続く例
3 診断方法	形態学 / 免疫学	染色体・遺伝子, 形態学 / 免疫学, 既往歴
4 診断のための芽球割合 / RAEB-t の取り扱い	骨髄中の芽球 30%以上 / MDS に含まれる	骨髄または末梢血芽球 20%以上 / AML に含まれる
5 診断応用 個別症例 多施設共同研究	容易 容易	比較的容易 (コスト高) 後方向的研究 : 極めて困難 前方向的研究 : 困難 (コスト, 診断技術, プロトコール)

表 3 急性骨髄性白血病の FAB 分類

	芽球 MPO 活性	特徴
M0 最未分化型	陰性	免疫学的マーカーは骨髄系のみ陽性
M1 未分化型	3%以上陽性	骨髄中の芽球は 90%以上
M2 分化型	3%以上陽性	骨髄中芽球は 90%未満 顆粒球系細胞 10%以上かつ単球系細胞 20%未満 一部に t(8:21)
M3 急性前骨髄球性白血病	高率陽性 アウエル小体	t(15:17) を持つ 顆粒に乏しい変異型がある
M4 急性骨髄単球性白血病	3%以上陽性	顆粒球系細胞 20%以上かつ単球系細胞 20%以上 非特異的エステラーゼ陽性 好酸球増加を伴う亜型あり, inv(16) を伴う
M5 急性単球性白血病	陰性	芽球 80%以上は未分化型 [a] 芽球 80%未満は分化型 [b] 非特異的エステラーゼ陽性
M6 急性赤白血病	3%以上陽性	赤芽球 50%以上で, それ以外の細胞で 30%以上が芽球
M7 急性巨核芽急性白血病	陰性	巨核球系マーカーが陽性

ラーゼ染色 (細胞化学) によって判別する必要がある。

骨髄中に増殖する白血病細胞の ① 分化度合い (芽球比率), ② 細胞系統を判別し M0 から M7 の 8 種類に分類する。M0 と M7 の診断には細胞系列を示すマーカー検索が必要である。形態を基本とする簡便な分類法であり, WHO 分類が用いられるようになってからもその基本には FAB 分類がおかれている。

## 2. AML の WHO 分類

WHO 分類は, FAB 分類が対象としていた初発 AML のみではなく, 二次性白血病まで含めた包括的な白血病分類となり, それは改訂 WHO 分類 (表 4) でも継承されている。FAB 分類では細胞形態に診断・分類の重点が置かれていたのと比べ, WHO 分類では染色体・遺伝子変異検査が必須となり, 今

表4 急性骨髄性白血病のWHO分類(2008年改訂)

- 1 繰り返す遺伝子異常を有するAML (AML with recurrent genetic abnormalities)
  - a 染色体転座 t(8; 21)(q22; q22) または融合遺伝子 *RUNX1-RUNX1T1* を有するAML  
(AML with t(8; 21)(q22; q22); *RUNX1-RUNX1T1*)
  - b 染色体第16番逆位 inv(16)(p13.1q22) または転座 t(16; 16)(p13.1; q22) または融合遺伝子 *CBFB-MYH11* を有するAML  
(AML with abnormal bone marrow eosinophils [inv(16)(p13.1; q22) or t(16; 16)(p13.1; q22); *CBFB-MYH11*])
  - c 急性前骨髄球性白血病 [染色体転座 t(15; 17)(q22; q12) または融合遺伝子 *PML-RARA* を有する]  
(Acute promyelocytic leukemia with t(15; 17)(q22; q12); *PML-RARA*)
  - d 染色体転座 t(9; 11)(p22; q23) または *MLL3-MLL* を有するAML  
(AML with t(9; 11)(p22; q23); *MLL3-MLL*)
  - e 染色体転座 t(6; 9)(p23; q34) または *DEK-NUP214* を有するAML  
(AML with t(6; 9)(p23; q34); *DEK-NUP214*)
  - f 染色体第3番逆位 inv(3)(q21; q26.2) または転座 t(3; 3)(q21; q26.2) または融合遺伝子 *RPNI-EVII* を有するAML  
(AML with inv(3)(q21; q26.2) or t(3; 3)(q21; q26.2); *RPNI-EVII*)
  - g 染色体転座 t(1; 22)(p13; q13) または *RBM15-MKLI* を有する巨核芽球性AML  
(AML (megakaryoblastic) with t(1; 22)(p13; q13); *RBM15-MKLI*)
  - h 遺伝子異常を伴うAML  
AML with gene mutations  
暫定的カテゴリー *NPM1* 遺伝子異常を伴うAML, AML with mutated *NPM1*  
*CEBPA* 遺伝子異常を伴うAML.
- 2 骨髄異形成関連の変化を伴うAML (AML with myelodysplasia-related changes)
  - with multilineage dysplasia
  - following previous MDS or MDS/MPN
  - with MDS-associated cytogenetic abnormality
- 3 治療に関連した骨髄性新生物 (Therapy-related myeloid neoplasms)
- 4 上記以外のAML (AML not otherwise specified)
  - a 急性骨髄性白血病最小分化型 (AML with minimal differentiation)
  - b 急性骨髄性白血病未分化型 (AML without maturation)
  - c 急性骨髄性白血病分化型 (AML with maturation)
  - d 急性骨髄単球性白血病 (Acute myelomonocytic leukemia)
  - e 急性単球性白血病 (Acute monoblastic and monocytic leukemia)
  - f 急性赤芽球性白血病 (Acute erythroid leukemia)  
赤白血病 (Erythroleukemia or erythroid/myeloid)  
純赤芽球型 (pure erythroid leukemia)
  - g 急性巨核芽球性白血病 (Acute megakaryoblastic leukemia)
  - h 急性好塩基球性白血病 (Acute basophilic leukemia)
  - i 骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症 (Acute panmyelosis with myelofibrosis)
  - j 腫瘤形成性急性骨髄性白血病 (骨髄肉腫) (Myeloid sarcoma)



## 11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

回の改訂ではさらにその比重が高まっている。正確な分類のためには多数の遺伝子検査と染色体検査、細胞表面マーカー検査が必要となり、したがって、診断のためのコストは上昇する。FAB分類からWHO分類への移行に伴って白血病の定義における芽球割合を30%から20%に変更したが、これまでのところそれに伴う重大な臨床使用上の問題は挙がってきていない。改訂WHO分類でも、AML診断における芽球割合20%はそのまま引き継がれている。FAB分類では、骨髄中芽球20～30%の症例を refractory anemia with excess of blasts in transformation (RAEB-t) としてMDSの一病型に置いていたが、WHO分類でこのカテゴリーがAMLに変更されたことも、WHO分類を用いる際の大きな問題としては認識されていない。1つには、RAEB-tはAML with multilineage dysplasiaとして別に扱われていたためと思われる。改訂版でもAML with myelodysplasia-related changesの中に入ってくる。改訂WHO分類ではAMLを大きく4つのカテゴリーに分ける。特に第1, 2, 3カテゴリーはFAB分類で取り扱っていなかった新たなカテゴリーである。

### 1 繰り返す遺伝子異常を有するAML

第1カテゴリーは、繰り返すみられる特異的な染色体・遺伝子変異を持つAMLが挙げられている。2001年版では4種類であったが、今回の改訂でこのカテゴリーがさらに広がっている。④ t(8; 21)(q22; q22); *RUNX1-RUNX1T1* 異常, ⑤ inv(16)(p13.1; q22) または t(16; 16)(p13.1; q22); *CBFB-MYH11* 異常, ⑥ t(15; 17)(q22; q12); *PML-RARA* 異常を持つ急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia : APL), ⑦ t(9; 11)(p22; q23); *MLL-MLLT3* 異常, ⑧ t(6; 9)(p23; q34); *DEK-NUP214* 異常, ⑨ inv(3)(q21q26.2) または t(3; 3)(q21; q26.2); *RPN1-EVII* 異常, ⑩ t(1; 22)(p13; q13); *RBM15-MKLI* 異常を持つものである。

この中で④, ⑤, ⑥は予後良好のAMLとして認識されている。④のほとんどはFAB分類のM2病型に、⑤はM3に含まれる。この2者については別項で詳細に論じられる。⑥はFAB分類M4病型で

好酸球増加を伴うものが多く、やはり予後良好群に分類される。FAB分類ではM4 with eosinophilia (M4Eo)とされていた。本項では、④, ⑤について詳説しないが、いずれも形態学的な特徴が知られており、染色体によって分類される予後良好な3つの病型は、いずれもFAB病型とよく一致している。④では染色体11q23に存在する*MLL*遺伝子異常を持つ白血病で最も頻度の高いものとしてt(9; 11)が記載されているが、2001年版では11q23, *MLL*遺伝子異常を持つAMLとしてまとめて挙げられていた。

現在、*MLL*遺伝子の転座相手としては80以上の遺伝子が見つかっており、こうした*MLL*遺伝子転座を持つ白血病は、AML以外にもALLや二次性白血病にもみられる。形態学的にはAMLであれば単球系を含むタイプが多いとされるが、すべてに共通した特徴は見出されていない。改訂WHO分類では、*MLL*遺伝子異常が明らかとなった例では、例えばAML with t(11; 19)(q23; p13.3); *MLL-ENL*などとそれを加えて病型記載することとされている。

⑦, ⑧, ⑩は今回新たに追加された染色体・遺伝子異常を持つAMLで、それぞれ特徴的な臨床病態が知られている。⑦はアウエル小体を持つ芽球があり骨髄単球性AMLが多いものの、FAB病型にかかわらずみられる遺伝子異常である。半数で好塩基球の増加があり(2%<), 血球の異形成を伴っている。最大の特徴は、後述する*FLT3-ITD*遺伝子異常を高率に伴うことである<sup>9)</sup>。初診時の白血球数は少ないことが多いとされるが、増加している例では特に予後不良である。⑧は巨核球系に異形成を伴うAMLの1つで、予後不良例である。染色体は7番の異常を含む様々な異常を伴い、複雑核型もみられる。これより、より巨核球系の白血病としての性格が強いのが⑩に示される*RBM15-MKLI*異常を持つAMLである。ダウン症候群児(特に女兒)にみられるAMLとして最も多く発症する。一見リンパ芽球様の芽球から異常な成熟を示す巨核球までが増生し、芽球は血液細胞のマーカーであるCD45がしばしば陰性となるため注意を要する。

今回、AMLの新たなカテゴリーとして取り上げ

られてはいないが、遺伝子異常で規定されている2つの病型が暫定的に挙げられている。*NPM1* 遺伝子異常を持つAMLと、*CEBPA* 遺伝子異常を持つAMLである。これらはそれぞれ正常核型を示すAMLの治療反応性層別化と関連する遺伝子異常として同定されてきた。特に *NPM1* 遺伝子異常は正常核型AMLにおいて *FLT3* 遺伝子異常との関連があ

り、*NPM1* 異常がありかつ *FLT3* 異常のない例では予後良好、*CEBPA* 異常のある例では予後良好といわれている。改訂WHO分類ではこの2つの遺伝子異常の他に、表5に挙げる種々の遺伝子異常がAMLに一定の割合で同定され、それが予後と関連し、今後のAML分類や治療選択に影響を及ぼし得ることを記載している。

表5 改訂WHO分類で取り上げられているAMLにみられる遺伝子異常(抜粋)

遺伝子名	染色体所見	予後への影響
<i>KIT</i> 変異	t(8;21)	予後不良
<i>FLT3</i> -ITD	正常核型	予後不良
<i>MLL</i> -PTD	正常核型	予後不良
<i>CEBPA</i> 変異	正常核型	良好
<i>NPM1</i> 変異	正常核型	良好( <i>FLT3</i> -ITD陰性例で)
<i>WT1</i> 変異	正常核型	予後不良
<i>BAALC</i> 発現	正常核型	予後不良
<i>ERG</i> 発現	正常核型	予後不良
<i>MN1</i> 発現	正常核型	予後不良

なかでも、わが国で発見された *FLT3* (*fms*-related tyrosine kinase 3 : *fmg* 関連チロシンキナーゼ3)にみられる internal tandem duplication (ITD: 遺伝子内縦列重複)はAMLのおよそ20~30%にみられ、白血球増加を伴い、複数のグループより予後不良と関連することが報告され、国際的にも認知されている。*FLT3* そのものは造血細胞の増殖・分化に関連するがITDによって異常な活性化を受け、それが細胞の増殖をもたらすと考えられている。前述のようにt(6;9); *DEK-NUP214* 異常を有するAMLにおいては特に高率に同定される。また、APL、正常核型AMLに高率である。

こうした遺伝子異常を組み合わせると、図3に示

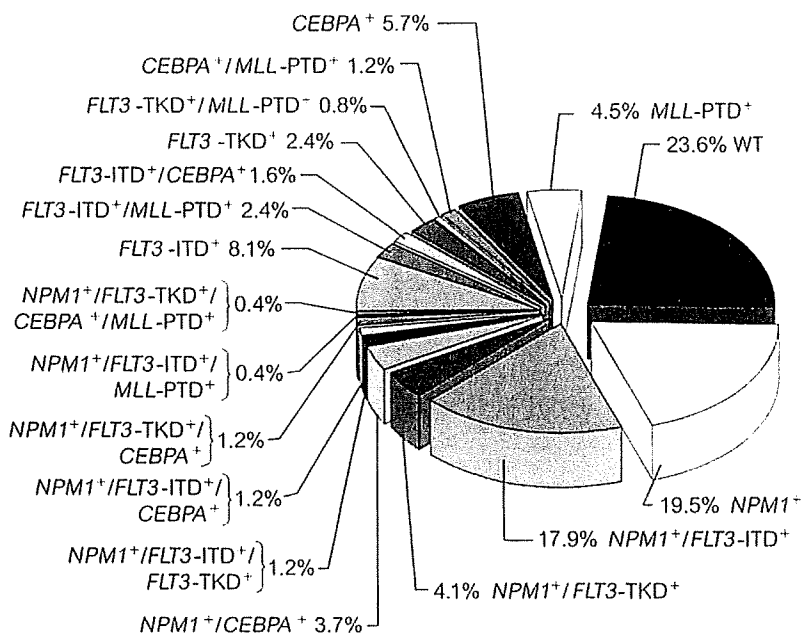


図3 正常核型AMLの遺伝子異常

正常核型のAMLにおいても、3/4以上の例で *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA* のいずれかに遺伝子異常が存在している。

(文献8より引用)

## 11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

すように正常核型 AML の 3/4 に遺伝子異常が同定され、全体としては 90% の AML で何らかの染色体・遺伝子異常が同定されるにいたっている。

### 2 骨髄異形成関連の変化を伴う AML

このカテゴリーは、以前の WHO 分類では「多系統に異形成を伴う AML (AML with multilineage dysplasia)」とされていたが、今回の改訂で内容が整理された。芽球割合より AML と診断された例で ① MDS の既往がある、② MDS 関連の染色体異常がある、③ 多系統に異形成を認める、の 3 項目のうち少なくとも 1 つを満たし、かつ ④ 化学療法の既往がない、⑤ AML の第一カテゴリーにみられる染色体異常がないものとされている。必須項目の 1 つである MDS 関連染色体異常を表 6 に挙げる。

血球形態に基づいて同定されるにもかかわらず FAB 分類には挙げられていなかったが、AML with trilineage dysplasia (AML/TLD) として以前より認識されていたおり<sup>10)</sup>、この中では③に分類されることになる。骨髄中の芽球成分以外の赤芽球、顆粒球、巨核球系成熟細胞の二系統以上において、50%

以上の細胞が異形成を持つ場合に診断される。前述のように FAB 分類で MDS/RAEB-t とされていたものが WHO 分類では AML になったが、おそらくそのほとんどはこのカテゴリーの①に分類されると考えられる。この①と③が生物学的に異なるカテゴリーであるかどうかについては議論のあるところだが、臨床的な比較や遺伝子発現プロファイルを用いた検討など、両者に差を認める報告が出されている<sup>11, 12)</sup>。化学療法に対する反応性では、先行する血液異常があるものは明らかに治療抵抗性であるが、MDS 既往歴のない症例も予後良好群には当たらず中間群と不良群を占めている<sup>13)</sup>。

### 3 治療に関連した骨髄性腫瘍

2001 年 WHO 分類の特徴の 1 つで、FAB 分類では対象としていなかったカテゴリーである。悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法後に発症してくる、いわゆる治療関連の急性骨髄性白血病、MDS/MDS/骨髄増殖生腫瘍が含まれる。様々な統計よりこれらは全骨髄系腫瘍のおおよそ 10 ~ 20% を占めると考えられている。治療の内容によってアルキル化剤によるもの、放射線照射によるもの、トポイソメラーゼ II 阻害剤によるもの、その他の 4 種類に分けられる。

2 つのグループが知られており、治療から 5 ないし 10 年後に発症してくる例ではアルキル化剤、放射線照射の既往を持つ例が典型的で、血球減少を伴う二次性 MDS を呈してくる。こうした例では染色体の欠失がみられる場合が多く、5 番や 7 番染色体に異常がある。

もう 1 つのグループは治療後 1 ~ 5 年で生ずるもので、トポイソメラーゼ II 阻害剤投与を受けている場合が多い。ほとんどは MDS 期がなく、急性白血病として発症してくる。染色体では転座を中心とした異常がみられる。

このように原因治療・薬剤によって特徴があるものの、実施例の多くは多剤併用化学療法を受けており、また、放射線と化学療法を併用されている例もあり単純に分けることは困難である。固形がんに対する治療の進歩に伴い、このカテゴリーの AML は増加してくるものと考えられる。治療反応性は一般

表 6 MDS 関連染色体異常

複雑核型

-7/7q-

-5/del(5q)

i(17)/t(17p)

-13/del(13q)

del(11q)

del(12p)/t(12p)

del(9q)

idic(X)(q13)

t(11:16)(q23:p13.3)

t(3:21)(q26.2;q22.1)

t(1:3)(p36.3;q21.1)

t(2:11)(p21;q23)

t(5:12)(q33:p12)

t(5:7)(q33;q11.2)

t(5:17)(q33:p13)

t(5:10)(q33;q21)

t(3:5)(q25;q34)

(文献 8 より引用)

に不良であるが、染色体所見、一次性悪性腫瘍を含めた合併症、全身状態に大きく依存する。複雑核型や5・7番染色体異常を持つ例は特に治療抵抗性が多い。

分類は患者の既往歴によってなされることになるが、以前にMDSや骨髄増殖性腫瘍があり、それに対する化学療法を受けた例はカテゴリー3ではなく、2に分類される。

#### 4 上記以外のAML

上記の3カテゴリーに含まれないAMLに対してはFAB分類が適応されている。実際にWHO分類を適応すると、ここにあてはまるAML症例が最も多いことになる。いわゆるM0、M1、M2、M4、M5、M6、M7が含まれるが、染色体・遺伝子異常によってカテゴリー1に分類される例は除かれ、既往歴によってカテゴリー3に入る例も除かれる。M6は赤白血病(赤芽球系芽球+骨髄系芽球)と赤芽球性白血病に分けられている。急性好塩基球性白血病、骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症、腫瘍形成性AMLが加えられている。

#### 5 その他

ダウン症候群関連の異常(transient abnormal myelopoiesis, myeloid leukemia associated with Down syndrome)とblastic plasmacytoid dendritic cell neoplasmが「AMLおよび関連する前駆細胞腫瘍」という大きな枠組みに入れられている。急性混合型白血病は2001年WHO分類ではAMLの中に入れられていたが、今回は独立して扱われている。

## IV 臨床所見

AMLの臨床所見は、①白血病細胞の増殖に伴って生ずる正常造血の抑制に伴うもの、②白血病細胞の髄外浸潤に伴うものに大別される。①を「骨髄不全(造血不全)」と呼び、白血球減少に伴う感染、血小板減少(ときに播種性血管内凝固〔disseminated intravascular coagulation: DIC〕も合併)に伴う出血傾向、貧血に伴う症状がみられる。具体的には感染症によると考えられる発熱と感染巣に関連した症

状、出血傾向としては紫斑や粘膜出血(鼻出血、歯肉出血)、全身倦怠感や動悸・息切れといった貧血症状を多く訴える。血球減少の程度によってそれぞれの症状は重症度が異なるが、最重症例では臓器出血(脳出血、肺出血、消化管出血など)、重症感染症(重症肺炎や敗血症など)を合併し、それが多臓器不全を引き起こすことで直接生命へ関わる場合も経験される。白血病細胞の髄外浸潤では、肝臓・脾臓腫大、歯肉腫脹、リンパ節腫脹が多く、腫瘍形成や皮膚、中枢神経系への浸潤もある。こうした場合には、それぞれの増殖部位特有の症状を呈する。

身体診察所見では上記を確認できる。口腔粘膜、皮膚の点状出血斑は症状としては患者が訴えない場合も多く、歯肉腫脹も化学療法後の改善した状態と比較してはじめて気づかれる場合もある。腫瘍細胞増殖の表れとして肝腫大、脾腫大がみられる。そのほか一部では、骨髄内細胞過形成を反映すると思われる骨圧痛がある。また、肺炎など重症感染症を合併していればその所見が重なってくる。

## V 主要な検査値異常

### 1. 末梢血異常

血球算定では、造血不全による正常血球減少と、白血病細胞の増加による白血球増加が様々な程度にみられる。明らかな白血病であっても末梢血白血球数は増加するとは限らず、一部の例では減少がみられることもあるので、注意が必要である。汎血球減少として再生不良性貧血を疑われる例まで存在している。血小板数は、合併するDICの程度にも影響を受ける。

末梢血塗抹標本では、多くの例で白血病芽球を種々の程度に認める。また、一部では芽球以外に幼若細胞の出現が観察される。一方で末梢血中に芽球が出ていないAMLもあり、こういった例の診断のためにも、汎血球減少例ではAMLも鑑別に挙げるべきで骨髄検査が必要となる。単球系のAMLでは、骨髄に比較して末梢血中に成熟した単球系白血病細胞が見られる場合が多く、末梢血所見も病型診断に

## 11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

重要である。

### 2. 骨髄所見

ほとんどの例で骨髄は過形成を示す。WHO 分類により 20%以上に芽球を認め、白血病細胞の骨髄内での増殖がみられる。表 7 に、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML シリーズの FAB 分類による形態診断を示す<sup>14)</sup>。一部の例を除くと、一定の割合で白血病細胞の分化がみられる。こうした中に血球の異形成を認める場合があり、上記の検討では、全体の約 16.5%で AML with multilineage dysplasia (WHO 分類)と呼ばれる。細胞化学所見では、AML では一部を除いて芽球の 3%以上でミエロペルオキシダーゼ、またはスタンブラックが陽性となり、単球系細胞に非特異的エステラーゼが、顆粒球系細胞(芽球以外)に特異的エステラーゼが染まる。非特異的エステラーゼは白血病細胞由来単球で

は陰性のこともあり、陽性でないからといって単球系であることを否定はできない。細胞形態では、何といても芽球を同定することが重要となる。中でも APL にみられる特徴的な白血病細胞は、確実に形態で同定できる必要があると思われる。

### 3. 細胞表面マーカー

モノクローナル抗体を用いた細胞表面マーカー解析は、白血病芽球の系統同定に重要な情報を提供する(表 8)。AML においては、CD13, CD33, cytoplasmic myeloperoxidase (cyMPO) が骨髄細胞系を示す代表的なマーカーで、CD14, CD15 が単球系マーカー、CD41, CD61 が巨核球系細胞のマーカーである。幹細胞関連抗原としては CD34, CD117, CD133 が用いられる。前述のように、AML の中に細胞化学におけるミエロペルオキシダーゼ陰性のグループ (M0, M5a, M7) が存在するが、こ

表 7 JALSG AML トライアルの形態診断まとめ (FAB 分類)

	AML87 トライアル	AML89 トライアル	AML92 トライアル	合計
M0	-	-	27 (3)	27 (2)
M1	43 (18)	53 (17)	83 (10)	179 (13)
M2	83 (36)	113 (36)	276 (32)	472 (34)
M3	42 (20)	65 (21)	251 (29)	358 (25)
M4	46 (20)	49 (16)	170 (20)	265 (19)
M5	13 (6)	18 (6)	26 (3)	57 (4)
M6	6 (3)	11 (4)	22 (3)	39 (3)
M7	1 (0.4)	2 (1)	8 (1)	11 (1)
合計	234	311	863	1,408

症例数。( )内は%

(文献 14 より引用)

表 8 急性白血病診断に用いられる細胞表面マーカー

骨髄細胞系マーカー	CD13, CD33, cytoplasmic MPO
単球系マーカー	CD14, CD15
赤芽球系マーカー	GPA
巨核球系マーカー	CD41, CD42
リンパ系マーカー	B cell 系 CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a T cell 系 CD2, CD3, CD4/8, CD7

(文献 8 より引用)

うした骨髓系細胞のマーカーによって AML であることが確認される。また、骨髓系マーカーと同時にリンパ系細胞にみられるマーカーが検出される AML も稀ではない。殊に単球系白血病では CD4 が検出されることがある。別項で詳述されるが、急性混合白血病の同定には本検査が重要である。

#### 4. 染色体・遺伝子検査

造血器悪性腫瘍では、細胞遺伝学的解析や分子生物学的解析が他の悪性腫瘍に先駆けて行われてきた。その成果が、AML の WHO 分類に反映されており、カテゴリー 1 はこの結果がないと分類できない。したがって WHO 分類には本検査が必須となる。

AML においては約 60% の例で何らかの染色体異常がみられる<sup>15)</sup>。他の悪性腫瘍、特にがんと比較して染色体異常では相互転座が多く、染色体転座部位に転写因子がコードされている場合が多い。AML においては多数の染色体異常(特に転座)・遺伝子異常が同定されており、繰り返しみられるものが明らか

かとなっている(表 9)。JALSG-AML92 研究での染色体異常の頻度を示す(表 10)。細胞形態に異形成を伴う例では予後良好核型がほとんどないことが分かる。白血病細胞の持つ染色体異常は、AML の細胞生物学的特性をよく反映していると考えられ、化学療法への反応性とよく相関する。現在 AML における最大の予後因子とされる(後述)。

遺伝子検査では、相互転座によって発生する白血病細胞特異的な融合遺伝子が多数同定されている。inv(16)(p13q22) または t(16; 16)(q13; q22) においては *CBFB-MYH11* 融合遺伝子が発現している。t(8; 21) 転座では融合遺伝子を形成する *RUNX1* 遺伝子は転写因子をコードしており、CBFB はその co-factor で、RUNX1 蛋白質による転写調節に関与している。また、11q23 染色体異常では *MLL* 遺伝子が関与しており、種々の転座によって様々なパートナーと融合遺伝子を形成する(表 11)。こうした融合遺伝子の同定は患者予後予測において染色体検査と同等の意義を持つほか、遺伝子増幅法である polymerase chain reaction (PCR) 反応を利用して治

表 9 AML にみられる染色体転座と関連遺伝子

形態病型	染色体転座	転座関連遺伝子	
M0	t(4; 12)(q11; p13)	<i>BTL</i>	<i>TEL</i>
M2	t(1; 11)(q23; p15)	<i>PMX</i>	<i>NUP98</i>
	t(5; 12)(q31; p13)	<i>ACS2</i>	<i>TEL</i>
	t(12; 15)(p13; q25)	<i>TEL</i>	<i>TRKC</i>
	t(8; 21)(q22; q22)	<i>ETO</i>	<i>AML1</i>
M3	t(15; 17)(q22; q21)	<i>PML</i>	<i>RAR α</i>
	t(11; 17)(q23; q21)	<i>PLZF</i>	<i>RAR α</i>
	t(5; 17)(q34; q21)	<i>NPM</i>	<i>RAR α</i>
	t(11; 17)(q13; q21)	<i>NuMA</i>	<i>RAR α</i>
M2, M4	t(6; 9)(p23; q34)	<i>DEK</i>	<i>CAN</i>
	t(7; 11)(q15; q15)	<i>HOXA9</i>	<i>NUP98</i>
M4Eo	inv(16)(p13; q22)	<i>MYH11</i>	<i>CBF β</i>
M4, M5	t(6; 11)(q27; q23)	<i>AF6</i>	<i>MLL</i>
	t(8; 16)(p11; p13)	<i>MOZ</i>	<i>CBP</i>
	t(10; 11)(p12; q23)	<i>AF10</i>	<i>MLL</i>
M7	t(3; 3)(q21; q26)	<i>RPN1</i>	<i>Evi-1</i>

11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

表 10 JALSG AML92 トライアルにおける染色体頻度 (M3 を除く)

		異形成 (-)	異形成 (+)
良好群	t (8 ; 21)	75	1**
	inv (16)	16	-
	計	91	1
	正常核型	164	78
	異常	84	49
中間群	8	17	7
	11q23	8	2
	Ph	7	1
	t (6 ; 9)	1	4
	t (7 ; 11)	1	4
	20q-	2	2
	7q-	2	2
	t (16 ; 21) (p11 ; q22)	1	2
	Others	45	25
	計	248	127
不良群	5q-	2	2
	-7	3	5
	Complex	19	13
	abnormal 5 and/or 7	4	9
	計	24	20

\* 5 番染色体異常を伴うものは全例複雑核型

\*\* 46, XY, t (8 ; 21), 7q-

療後の微少残存病変同定にも利用される。

ここ数年の AML における進歩の 1 つが、特に正常核型例を対象とした遺伝子異常の同定と解析である。染色体異常を伴わない遺伝子異常の代表が、日本で同定された *FLT-3* 遺伝子の Internal tandem duplication (*FLT-ITD*) である。*FLT-ITD* を持つ AML では①末梢白血球数増加、②形態 M2 病型に少ない。殊に t (8 ; 21) を持つ例に少ない、③正常染色体例に多いなどの臨床的特徴を持ち、治療抵抗性であることが示されている<sup>16, 17)</sup>。複数のグループより、多数例を用いた解析において繰り返し同様の結果が報告されており、AML における遺伝子異常として最も信頼されるものである。その他にも nucleophosmin 遺伝子 (*NPM1*)、*CEBP α* 遺伝子などの異常が報告されている。*NPM1* は核内に存在する多機

能の蛋白質で、初発 AML の 35% 程度に異常が同定される。*FLT3* 遺伝子異常と重なって同定される場合が多い。この遺伝子の異常によって *NPM1* 蛋白質の細胞内局在が変化することが知られている。

*CEBPA* は骨髄系細胞の分化に重要な転写因子であることが知られており、遺伝子破壊マウスを用いた検討では、顆粒球系細胞の終末分化に異常がみられる。こうした遺伝子異常の有無は治療反応性との関連も指摘されており、特に染色体正常の AML における予後因子としても重要である (後述)。

## 5. その他の検査

生化学検査では、AML 細胞増殖に伴い LDH 値 (LDH 分画は LDH2, 3) の上昇を認めることがある。また、単球系白血病細胞が増殖する M4, M5 病型で

表 11 MLL 遺伝子の転座相手

	核型	相手遺伝子	
頻度の高いもの	t(4 : 11)(q21 : q23)	AF4	
	t(6 : 11)(q27 : q23)	AF6	
	t(9 : 11)(p23 : q23)	AF9	
	t(10 : 11)(p12 : q23)	AF10	
	t(11 : 19)(q23 : p13.1)	ELL	
	t(11 : 19)(q23 : p13.3)	ENL	
	比較的稀なもの	t(X : 11)(q13 : q23)	AFX1
		t(X : 11)(q22 : q23)	Septin2
		t(1 : 11)(p32 : q23)	AFP1
		t(1 : 11)(q21 : q23)	AF1q
t(2 : 11)(q11 : q23)		LAF4	
t(3 : 11)(p21 : q23)		AF3p21	
t(3 : 11)(q25 : q23)		GMPS	
t(5 : 11)(q31 : q23)		GRAF	
t(6 : 11)(q21 : q23)		AF6q21	
t(9 : 11)(q34 : q23)		AF9q34	
t(10 : 11)(p11 : q23)		ABI1	
t(11 : 14)(q23 : q24)		h-gephyrin	
t(11 : 15)(q23 : q14)		AF15q14	
t(11 : 16)(q23 : p13)		CBP	
t(11 : 17)(q23 : p13)		GAS7	
t(11 : 17)(q23 : q12)	RAR $\alpha$		
t(11 : 17)(q23 : q21)	AF17		
t(11 : 17)(q23 : q25)	MSF/AF17q25		
t(11 : 19)(q23 : p13)	EEN		
t(11 : 22)(q23 : q13)	P300		
t(11 : 22)(q23 : q11.2)	hCDCRel		

(Eur J Clin Invest 34 [s2] : 12-24, 2004 より引用)

は血中・尿中のリゾチームが上昇する。DIC を合併すると凝固系検査の異常がみられる。

## VI 診断基準

診断は、WHO 分類に従う。AML とは、骨髓性芽球の末梢血、骨髓または他の組織における単クローン性増殖であり、骨髓または末梢血中で芽球が 20% 以上であれば急性白血病と呼び、その芽球が骨

髄性芽球であれば AML の診断となる。その分類は前述したが、そこに到る検査の過程として図 4 を挙げておく。芽球の増殖を確認後は、細胞化学検査によってミエロペルオキシダーゼ陽性率を検討し、同時に細胞表面マーカー検査結果と合わせて骨髓性芽球であることを決定する。既往歴より、先行する血液異常や化学療法・放射線療法の有無を決め、また、形態学的な血液細胞の異形成を判定、さらに染色体・遺伝子検査の結果を得た後に WHO 分類におけるカテゴリーが決定する。

しかし、臨床現場では AML の診断がつけば染色体検査や遺伝子検査の結果を待たずに治療を開始することがほとんどで、結果が迅速に得られる細胞形態(細胞化学)や細胞表面マーカー検査が現場での臨床判断において今日でも重要な位置を占めている。特に形態検査において白血病芽球を間違いなく同定することが最も重要で、芽球の増加はこれによって示される。

## VII 予後

AML に対する治療の基本は化学療法である。成人 AML では年齢が上昇すると治療成績は悪化する。患者の全身状態や合併症により十分な治療が受けられない例が増加してくるためと考えられているが、年齢とともに治療抵抗性 AML の割合が増加してくることもその一要因と推測される。1987 年から 1994 年にわたって長崎県下で確認できた高齢者急性骨髓性白血病(60 歳以上)の生存曲線を示す(図 5)<sup>10)</sup>。強力化学療法の対象とならない患者が多数存在すること、並びにそういった患者の治療成績は極端に悪いことが分かる。化学療法・放射線療法によって生じた二次性 AML や、先行する造血異常を伴う AML は、初発 AML と比較して予後不良である。

国内では多数例の成人の初発 AML (15 ~ 65 歳)を対象とした多施設共同研究が、1987 年より前述の JALSG によって実施されている。AML M3(急性前骨髓性白血病。別項に記載)を除いた結果をみると、5 年全生存率(overall survival : OS)で 35 ~ 39% 程度であり(表 12)、この 10 年間、APL を除く



# 11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

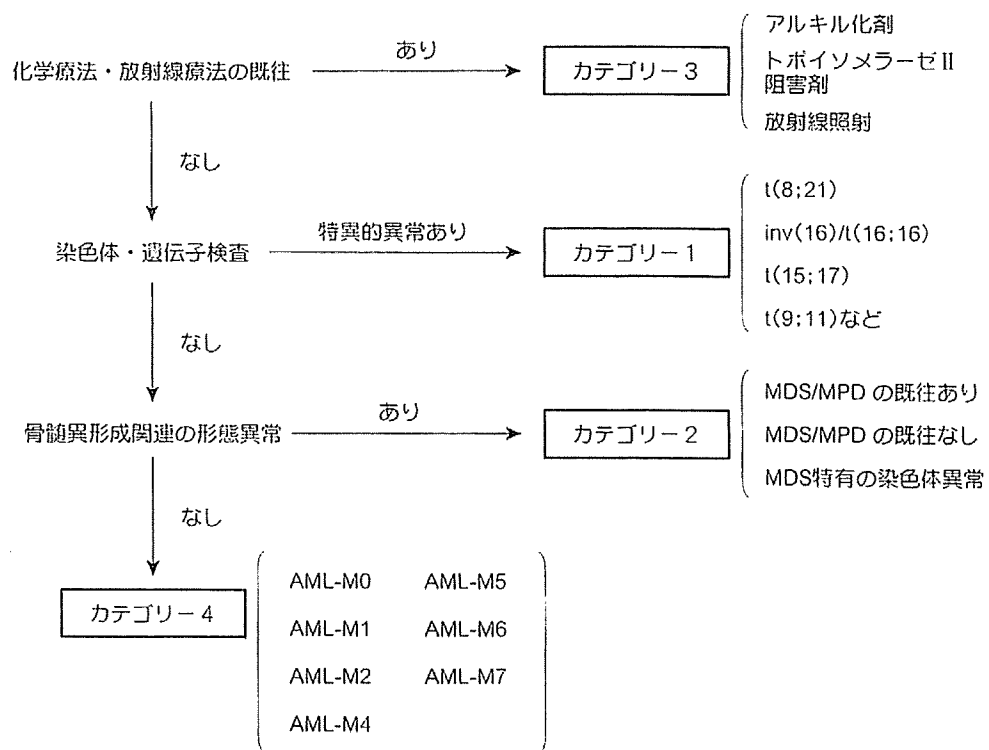


図4 WHO分類における急性骨髄性白血病の病型診断過程

WHO分類によるAML診断には種々の情報が必要となる。

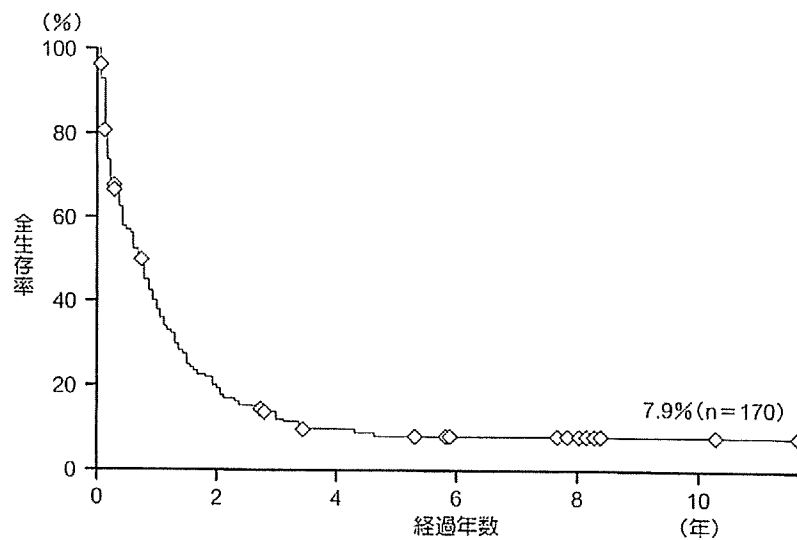


図5 長崎県における60歳以上の白血病患者の全生存率

60歳以上のAMLでは長期生存は稀で、若年AMLの成績とは大きく異なっている。

(文献18より引用)

表 12 JALSG AML シリーズの治療成績 (M3 を除く)

	患者数	寛解率 (%)	全生存率 (%)
AML87	188	79.8	30.1
AML89	232	78.5	35.1
AML92	566	77.2	33.5
AML95	430	80.7	44.3
AML97	789	78.7	40.8

(JALSG ホームページ [http://www.jalsg.jp/04/index.html] より引用)

表 13 染色体を用いた層別化 (英国 MRC)

グループ	核型	備考
予後良好群	t(8 ; 21) t(15 ; 17) inv (16)	単独, あるいは他の異常を伴う
中間群	正常 [+8] [+21] [+22] del (7q) del (9q) 11q23 異常 など	良好群, 不良群に分類されない核型
不良群	[-5] [-7] del (5q) 3q 異常 複雑な核型異常	単独, あるいは中間・不良群の核型異常を伴う

(文献 23 より引用)

と 1987 年以來の複数の試験において寛解率, 無病生存率 (disease-free survival : DFS) に著しい向上はない。欧米の治療成績をみても, 対象となっている患者年齢中央値等を考えると JALSG のそれとほぼ同様であり, 現状の薬剤・治療戦略では頭打ちとなっている可能性がある<sup>19-21)</sup>。

高齢者白血病の治療成績は, 60 あるいは 65 歳以下と比較して明らかに低い。英国 MRC (Medical Research Council) グループの検討では, 後述する予後因子として最も強力な染色体異常の中で予後不良核型の頻度が高いこと, 臓器予備能を含めた全身状態の違いがあるためとされている<sup>22)</sup>。

発症形式や患者年齢以外にも治療反応性を予測す

る予後因子については詳しく検討されている。初発 AML を対象として検討された予後因子について, 以下にそれを論ずる。

## 1. 染色体

現在 AML において最も強力な予後因子は, 白血病細胞の持つ染色体であるとされている。英国 MRC から発表された染色体による AML の予後グループは, 予後良好群, 中間群, 不良群の 3 群に分けられる(表 13)<sup>23)</sup>。同様の方法で, JALSG AML92 スタディ例を解析すると, AML M3 を除いても図 6 のようにきれいに 3 群の予後が分かれる。予後良好群には t(15 ; 17), t(8 ; 21), inv (16)/t(16 ; 16)

## 11. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia : AML) (M2, M3 を除く)

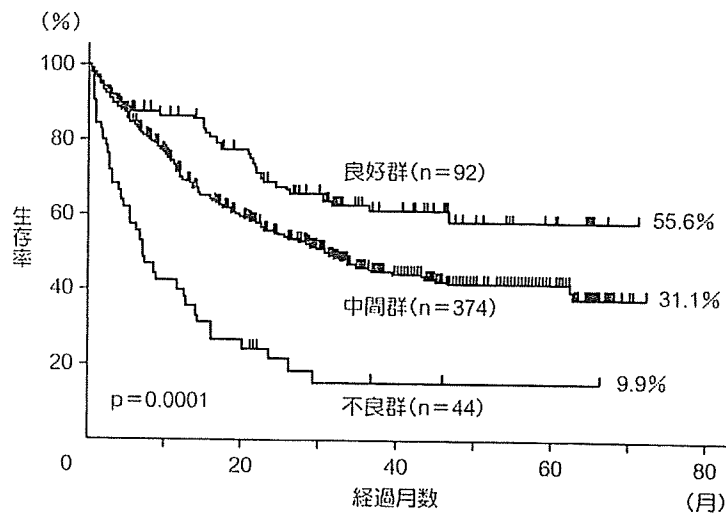


図6 染色体核型による生存曲線 (JALSG AML92 トライアル)

MRCグループの染色体群によって、AMLは予後の異なる3つのグループに分けられる。

(文献13より引用)

が含まれるが、この3者はWHO分類でカテゴリー1に属するものである。t(8;21), inv(16)/t(16;16)で標的となる遺伝子はそれぞれ *RUNX1* (*CBF α*) と *CBF β* であり、転写因子とその結合蛋白質をコードしている。様々な研究より2つの遺伝子異常は結果として類似した生物学的効果を持つと考えられており、両者をまとめて *CBF leukemia* と呼ぶこともある。

予後不良群には、5番、7番染色体異常、複雑な染色体異常、3q26の異常が含まれる。この中で3q26の異常では、ここにコードされている *Evi-1* 遺伝子の異常を伴うことが分かっているが、5番、7番染色体異常 (長腕欠失、あるいはモノソミー) によってどのような遺伝子レベルでの変化が生じているのか現時点では不明である。

このどちらにも入らない染色体異常を持つものと正常核型を持つ例を中間型とする。染色体による予後グループ分類では、正常核型を持つ約40%の例を含めて中間型が半数以上を占めてしまうことである。ここ数年、中間型に含まれる症例、なかでも正常染色体を持つ例に対して、様々な遺伝子異常を用いて予後が予測されている。

## 2. 遺伝子異常

染色体異常の有無にかかわらず、ある特定の遺伝子異常がAMLの予後と相関するとの報告がなされている。その代表がFLT-3遺伝子である。Juxtamembrane domainをコードする遺伝子がin frameに部分的に増幅するもので、internal tandem duplication (ITD: 遺伝子内縦列重複) と呼ばれる。この異常を持つ例では、白血球数が有意に多く、再発率が高いことが示されている。染色体正常核型の患者のみを対象としてみても、FLT-3-ITDの有無によって患者を予後良好、不良の二群に分類できる<sup>16, 17)</sup>。興味深いことにはこの異常は白血球に対する増幅シグナルを増強することが知られており、新たな治療の標的分子としても注目されている。

FLT-3以外では、*NPM1* 遺伝子変異、*CEBPA* 遺伝子変異、*ERG* 過剰発現、*BAALC* 過剰発現、*MLL* 遺伝子のITDや*RAS* 遺伝子異常などが予後と関連するとの報告がある。こうした遺伝子異常は特に正常核型AMLの細層別化に利用されている (表14)<sup>20)</sup>。

## 3. その他の予後因子

前述のJALSGからのデータでは、白血病芽球の

表 14 遺伝子異常と治療反応性

	無病生存	全生存	コメント
予後良好因子			
<i>NPM1</i> 変異	上昇	上昇	FLT3-ITD がない場合
<i>CEBPA</i> 変異	上昇	上昇	
予後不良因子			
<i>FLT3-ITD</i>	低下	低下	
<i>MLL-PTD</i>	低下	変わらず	
<i>ERG</i> 過剰発現	低下	低下	
<i>BAALC</i> 過剰発現	低下	低下	

(文献 24 より引用)

表 15 JALSG スコアリングシステム

芽球の MPO 陽性率	50%以上	2点
年齢	50 歳以下	2点
初診時白血球数	20,000/mm <sup>3</sup> 以下	2点
FAB 分類	M0, M6, M7 以外	1点
PS	0, 1, 2	1点
寛解導入療法回数	1回	1点
染色体異常	t(8;21) または inv(16)	1点
良好群	8～10点	
中間群	5～7点	
不良群	0～4点	

PS : performance status

ミエロペルオキシダーゼ陽性率(細胞化学)が、AMLの予後と相関することが示されている<sup>25)</sup>。これによると、染色体正常核型の例のみを対象としても陽性率が50%以上と未満の2群間で有意に予後に差があり、この中のミエロペルオキシダーゼ高率群は染色体による予後良好群とほぼ同等の生存率を示した。こうした観察をもとに、JALSGでは患者予後を予測する独自のスコアリング(JALSGスコア)を作成している(表15)。患者背景因子、白血球数、ミエロペルオキシダーゼ陽性率、染色体、治療反応性を組み込んだものである。

#### 4. 高齢者の予後因子

前述の英国MRCの試験<sup>22)</sup>では、高齢者AMLに

おける予後因子の解析がなされている(表16)。大変興味深いことに、ここに挙がっているのは若年AMLのそれとほぼ同じであり(例えば染色体やJALSGスコアの因子など)、既知の予後因子が調整されれば、両者の白血病そのものの違いは小さい可能性が考えられる。

## Ⅷ 治療

AML治療の基本は多剤併用化学療法である。若年者ではそれに加えて造血幹細胞移植が加わる。

### 1. 化学療法

化学療法は、正常造血の回復を目指す寛解導入療法(初回治療)と、一旦得られた寛解を持続させるために行われる寛解後療法とに大きく分けられる<sup>15, 26)</sup>。

寛解導入療法は、イダルビシン(IDR)またはダウノルビシン(DNR)とシタラビン(Ara-C)の組み合わせで実施されるのが、標準となっている。JALSGトライアルでは、これによってほぼ75～80%程度の完全寛解(complete remission: CR)を得ることができる。寛解導入療法時の治療関連死亡は一般に5～10%程度とされるが、治療関連有害事象は、合併症(感染症など)や年齢を含めた患者の初診時の全身状態に大きく左右される。

JALSG AML201 トライアルでは、寛解療法におけるDNRとIDRの効果、前方向的に無作為割付