

- つぎのような場合には初診時から積極的に用いられるようになってきた。
- MLL 遺伝子再構成**
- ALL(特に乳児)で、CD10 陰性から *MLL* 遺伝子再構成が疑われる場合 (MLL10 プロトコルから、*MLL* 遺伝子再構成の検査法がこれまでのサザンプロット法から FISH 法に変更となった)
- FISH**
- ALL で、マーカー所見などから t(9;22)(q34;q11.2)/*BCR-ABL* 陽性が疑われる場合
- つぎのような場合には、診断を確定するために必須の検査となることもある。
- クローン性染色体異常**
- 病型から予想されるクローン性染色体異常が染色体分析で検出されなかった場合
 - RT-PCR/リアルタイム PCR 法により特異的なキメラ mRNA が検出されたのにもかかわらず、染色体分析でクローン性染色体異常が検出されなかった場合

**SKY
mFISH**

■ **2-3. SKY (spectral karyotyping) 法⁴⁾
または mFISH (マルチカラー FISH) 法
(所要日数: 3~4 週間)**

- SKY 法と mFISH 法は、原理は少し異なるが、どちらも 24 種類の染色体を異なる色で染めわけける方法で、ほぼ同様の結果が得られる。
- 複雑な染色体異常が認められたときや、由来不明の染色体断片が含まれるときに、この方法によって非常に詳細に異常を同定することができる。どちらの方法が用いられているかは検査会社によって異なる。

■ **2-4. サザンプロット法⁴⁾(所要日数: 2~3 週間)**

サザンプロット

MYC 遺伝子再構成

- サザンプロット法は、免疫グロブリン H 鎖 (*IgH*) 遺伝子、T 細胞受容体 (*TCR*) 遺伝子の再構成(特に分類不能の白血病)を検出するために用いられる。
- 従来、検査対象とされていた *MLL* 遺伝子再構成(特に乳児白血病)、*MYC* 遺伝子再構成(特に B 細胞性腫瘍)などのような染色体転座による遺伝子再構成の検出法としては、最近ではサザンプロット法はあまり用いられなくなった。
- 検査の手順が煩雑であり、結果が出るまでの時間も長いことなどから、多くの検査会社ではサザンプロット法による検査はやらなくなりつつある。

■ ***IgH* 遺伝子再構成**

- 分類不能の白血病のリンパ系への分化を検討するためには、*JH* 遺伝子再構成を調べる。

■ ***TCR* 遺伝子再構成**

- 分類不能の白血病のリンパ系への分化を検討するためには、*CB* 遺伝子再構成、*Jβ* 遺伝子再構成を調べる。

注: *IgH* 遺伝子、*TCR* 遺伝子の再構成については、最近では PCR 法による検査も提供されるようになってきた(一部の検査会社)。

■ 2-5. 定性 PCR 法と定量 PCR 法¹⁾ (所要日数：2～7日)

- | | |
|----------------------|--|
| 定性 PCR | ● 通常の定性 PCR 法は、少量の陽性細胞の存在(微小残存病変)を証明するのには有用であるが、主病変を反映しているとは限らないことや偽陽性の可能性があるため、病型診断には適さない場合がある。 |
| 定量 PCR
リアルタイム PCR | ● 最近では多くの検査項目に対して、リアルタイム PCR 法による定量 PCR が可能になっており、できる限りリアルタイム PCR 法を利用することを推奨する。
● 初診時の病型診断として用いる際には、染色体分析や FISH 解析などのほかの検査の結果とあわせて総合的に判断することが望まれる。 |

■ 2-6. マルチプレックス定量 PCR 法¹⁾ (所要日数：2～7日)

- | | |
|--------------------------|---|
| マルチプレックス定量 PCR
キメラ遺伝子 | ● マルチプレックス定量 PCR 法では、検体提出から数日後には結果が得られるため、患者の層別化を迅速に行うことができ、白血病キメラ遺伝子のスクリーニング法として優れている。 |
| 染色体分析
FISH | ● 結果を解釈する際には、染色体分析や FISH 解析の結果とあわせて総合的に判断することが望まれる。 |

■ 問題点

- | | |
|-----|--|
| 偽陰性 | ● キメラ転写産物のコピー数が少ない場合に、偽陰性となる可能性がある。検査のカットオフ値は、細胞株などを使った検討や、正常骨髄での偽陽性の有無の検討などによって決められているが、臨床検体では、検体中の腫瘍細胞の割合がもともと低い場合や、採取時に末梢血が混入することにより希釈される場合などがあり、このような理由から偽陰性となる可能性がある。
● また、採取から時間が経過した検体や凍結保存した検体など、質の悪い検体を使用した場合には、RNA の変性により結果の信頼性は低下する。
● キメラ遺伝子の融合部位が通常とは異なる場合には、ルーチンの検査では検出できない場合がある。染色体分析の結果から予想されたキメラ遺伝子が検出できなかった場合には、このことを考慮する。 |
|-----|--|

3. 代表的な染色体異常、遺伝子異常の意義 と診断時の注意点(表 1～3)

■ 3-1. 確定診断の原則

- “染色体分析とキメラ遺伝子”，“染色体分析と FISH 解析”，“キメラ遺伝子と FISH 解析”などのように、複数の検査結果が一致した場合には確定診断とすることができる。しかし、単独の検査では、偽陽性や偽陰性の可能性が存在することを常に念頭に置くべきである

表 1 ALL 中央診断で検索されるキメラ遺伝子と染色体異常

キメラ遺伝子	染色体異常	予後への影響
<i>BCR-ABL</i> (major, minor*)	t(9; 22) (q34; q11.2)	高リスク
<i>MLL-AF4</i> *	t(4; 11) (q21; q23)	高リスク
<i>MLL-AF6</i> *	t(6; 11) (q27; q23)	(高リスク)**
<i>MLL-AF9</i> *	t(9; 11) (p22; q23)	(高リスク)**
<i>MLL-ENL</i> *	t(11; 19) (q23; p13.3)	(高リスク)**
<i>E2A-PBX1</i> *	t(1; 19) (q23; p13)	
<i>ETV6-RUNX1</i> * (<i>TEL-AML1</i>)	t(12; 21) (p13; q22)	
<i>SIL-TAL1</i>	1p32 欠失	
<i>E2A-HLF</i>	t(17; 19) (q22; p13)	高リスク

* : MLL10 プロトコル(乳児 ALL)における検査項目

** : JPLSG で予定されている乳児以外の ALL では高リスクとされていない。

表 2 AML 中央診断で検索されるキメラ遺伝子と染色体異常

キメラ遺伝子	染色体異常	予後への影響
<i>AML1-ETO</i>	t(8; 21) (q22; q22)	低リスク
<i>CBFB-MYH11</i>	inv(16) (p13q22) 又は t(16; 16) (p13; q22)	低リスク
<i>PML-RARA</i>	t(15; 17) (q22; q11-21)	
<i>MLL-AF6</i>	t(6; 11) (q27; q23)	
<i>MLL-AF9</i>	t(9; 11) (p22; q23)	
<i>MLL-ELL</i>	t(11; 19) (q23; p13.1)	
<i>FUS-ERG</i>	t(16; 21) (p11; q22)	高リスク
<i>NUP98-HOXA9</i>	t(7; 11) (p15; p15)	
<i>BCR-ABL</i> *	t(9; 22) (q34; q11)	高リスク

* : AML の中央検査には加えられていないが、層別化のための予後因子として扱われている。染色体分析で t(9; 22) が認められた場合は、RT-PCR 法または FISH 法で *BCR-ABL* の有無を確認をする。

■ 3-2. 代表的な染色体・遺伝子異常の診断において 考慮すべき注意点⁵⁾

ALL と AML でみられる染色体異常とキメラ遺伝子

キメラ遺伝子
masked Ph1カルノア固定液
FISH

- t(9; 22) (q34; q11)/フィラデルフィア(Ph)染色体/*BCR-ABL* キメラ遺伝子
 - RT-PCR 法によりキメラ遺伝子が同定された場合でも、染色体分析により Ph 染色体が検出されないことがある (masked Ph1)。
 - その場合は FISH 法により *BCR* と *ABL* の融合を検出することができる。
- 分裂細胞が得られなくて染色体分析ができなかった場合でも、同じカルノア固定液での間期核 FISH 法が可能である (通常、検査会社で行われている FISH 法はすべて間期核 FISH 法)。
- 11q23 転座 : *MLL* 遺伝子再構成
 - 定量 RT-PCR による *MLL* キメラ遺伝子 (*MLL-AF4*, *MLL-AF9*, *MLL-*

表 3 結果の解釈に注意を要する代表的なケース

事例	所見	選択した追加検査とその結果
キメラ遺伝子が検出されたのに該当する染色体異常が検出されなかったケース	ケース 1 <i>MLL-ELL</i> 陽性 正常核型	FISH で <i>MLL</i> のスプリットを確認
	ケース 2 <i>CBFB-MYH11</i> 陽性 正常核型	FISH で <i>CBFB</i> のスプリットを確認
染色体異常は特異的なものだったが、予想された遺伝子の関与が否定されたケース	ケース 3 <i>MLL-ELL</i> 陰性 $t(11; 19)(q23; p13.3)$	RT-PCR で <i>MLL-ENL</i> 陰性 FISH で <i>MLL</i> のスプリットなし
<i>MLL-AF10</i> は複雑な核型のケースで良く認められる	ケース 4 $t(8; 10)(q13; p15), add(11)(q23)$	ケース 4 と 5 は、どちらも切断点に 10p と 11q が含まれていることから <i>MLL-AF10</i> を予想 RT-PCR で <i>MLL-AF10</i> を検出
	ケース 5 $add(4)(q21), add(10)(p11.2), add(11)(q21)$	
	ケース 6 $add(11)(q13)$	G 分染法の結果では 10 番染色体の関与はわからなかったが、SKY 法で 11 番の相手が 10 番と判明 RT-PCR で <i>MLL-AF10</i> を検出
モノソミー 7 かどうかが問題になったケース	ケース 7 $46, X, -X, -2, -7, add(17)(q25), del(20)(q11.2), +r1, +mar1, +mar2[20/20]$	FISH で 7 番染色体が 1 本の細胞は 5% で、モノソミー 7 は否定
この症例の核型から低 2 倍体と診断できるか	ケース 8 $70, XX, +X, +X, +1, +1, +2, +3, +6, +6, +8, +10, +12, +12, +14, +14, +18, +18, +19, +19, +21, +21, +22, +22, +der(11)t(11; ?)(p13; ?)$	DNA インデックス : 0.77

(ケース 7 は Fujino H et al, 2010⁹⁾, case #3. ケース 8 は Pui CH, 1990⁹⁾, patient 14)

ENL などの検出と染色体分析による 11q23 転座のどちらか一方のみしか検出できなかった場合は、FISH 法により *MLL* 遺伝子のスプリットを検出できれば *MLL* 再構成を確定できる(表 3, ケース 1)。

キメラ遺伝子

- *MLL* の相手遺伝子は 60 以上が報告されており、キメラ遺伝子を正確に同定するのはしばしば困難である⁹⁾。
- ただし、FISH 法で使用しているプローブは *MLL* 以外の遺伝子も一部カバーしているため、非典型的なスプリットパターンが観察された場合は、*MLL* 以外での切断の可能性も考慮する必要がある。
- 従来行われていたサザンプロット法は、最近はあまり行われなくなったが、一部の検査会社では利用可能である。

ALL でみられるキメラ遺伝子

ETV6-RUNX1
TEL-AML1

- $t(12; 21)(p13; q22) : ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)$
- 12p 末端近くにある *ETV6(TEL)* と 21q 末端近くにある *RUNX1(AML1)* の相互転座。染色体分析で $t(12; 21)$ を検出するのは困難であり、

- 通常は正常核型と診断される。
- リアルタイム PCR
- リアルタイム PCR 法で十分なコピー数の *ETV6-RUNX1* のコピー数が検出され、染色体分析で他の病型特異的な染色体異常がみられなければ、リアルタイム PCR 法の結果のみで確定と考えて通常は問題ない。
 - 可能であれば FISH 法を追加することを推奨する。
- E2A(TCF3)-PBX1*
- $t(1; 19)(q23; p13) : E2A(TCF3)-PBX1$
 - 染色体分析で $t(1; 19)(q23; p13)$ が検出できなかった場合は、一部の検査会社では FISH 法による検出が可能である。
 - 1p32 微小欠失: *SIL-TAL1*
 - 1p32 に隣り合って存在する *SIL(STIL)* と *TAL1* 遺伝子の間の約 90kb の欠失により形成される。通常の染色体分析では欠失を検出することはできない。
 - 一般の検査会社では *TAL1* に関する検査は通常取り扱われていない。
- AML でみられるキメラ遺伝子
- AML1-ETO(MTG8)*
- $t(8; 21)(q22; q22)/AML1-ETO(MTG8)$
 - 頻度が高い染色体異常であることもあり、染色体分析とキメラ遺伝子検査の結果の不一致がしばしば観察される。
 - キメラ遺伝子が検出されたのにもかかわらず $t(8; 21)(q22; q22)$ が存在しない場合は、FISH 法により *AML1* と *ETO(MTG8)* の融合を確認する。
 - $inv(16)(p13q22)$ または $t(16; 16)(p13; q22)/CBFB-MYH11$
 - 日本人での $inv(16)(p13q22)$ の頻度は、欧米に比べて低い。
 - RT-PCR 法により *CBFB-MYH11* が検出されたのにもかかわらず、 $inv(16)(p13q22)$ または $t(16; 16)(p13; q22)$ が存在しない場合は、FISH 法により *CBFB* 遺伝子のスプリットの有無を確認する(表 3, ケース 2)。
- DEK-CAN(NUP214)*
- $t(6; 9)(p23; q34)/DEK-CAN(NUP214)$
 - AML-05 のキメラ遺伝子スクリーニングには含まれていないが、一部の検査会社で RT-PCR/リアルタイム PCR 法による検査を扱っている。
 - FLT3-ITD* の合併が多い転座なので注意が必要である(2/3 程度が *FLT3-ITD* 陽性といわれる)。
 - DEK-CAN* の融合を確認するための FISH 法は一部の検査会社で扱っている。
- PML-RARA*
急性前骨髄球性白血病 (APL)
- $t(15; 17)(q22; q11-21)/PML-RARA$
 - 急性前骨髄球性白血病 (APL) でみられる染色体異常である。
 - 関連する染色体転座として、 $t(11; 17)(q23; q12)/PLZF-RARA$, $t(5; 17)(q35; q12)/NPM1-RARA$, $t(11; 17)(q13; q12)/NUMA1-RARA$ など数種類が知られており、RT-PCR 法によりキメラ転写産物を検出することが可能である(一般の検査会社では取り扱っていない)。
 - 他の検査所見から APL と考えられるのにもかかわらず、APL に特異的な染色体異常や *RARA* が関与するキメラ遺伝子が同定されないときは、マスクされた *RARA* 遺伝子のスプリットが存在しないかどうかを FISH 法により確認することができる。
 - FISH 法による *RARA* 遺伝子のスプリットの確認は、一部の検査会社で対

- 応している。
- FUS-ERG**
- t(16; 21)(p11; q22) : FUS-ERG
 - 染色体分析とキメラ遺伝子の結果が一致しなかった場合は、FISH 法により FUS 遺伝子のスプリットの有無を確認する(一部の検査会社で検査可能)。
- AML**
- AML では同じ 16 番と 21 番染色体間の転座である t(16; 21)(q24; q22) がみられることがある。
- キメラ遺伝子**
- しかし、この場合に形成されているキメラ遺伝子は AML1-MTG16 であり、FUS-ERG とは全く異なるので注意が必要である。
- NUP98-HOXA9**
- t(7; 11)(p15; p15) : NUP98-HOXA9
 - t(7; 11)(p15; p15) では、NUP98-HOXA9 融合遺伝子のほか、NUP98-HOXA11、NUP98-HOXA13 融合遺伝子を形成することが知られている⁷⁾。
 - したがって、染色体分析で t(7; 11)(p15; p15) が観察されたのにもかかわらず NUP98-HOXA9 が検出されない場合は、形成されているキメラ遺伝子は NUP98-HOXA11 または NUP98-HOXA13 である可能性が考えられる。
 - NUP98 の転座相手は MLL と同様、非常に多くの遺伝子が同定されている⁷⁾。t(7; 11)(p15; p15) 以外にも 11p15 に切断点を有する転座では、NUP98 と他の遺伝子とのキメラ遺伝子が形成されている可能性を考慮する。
 - NUP98 のスプリットを確認するための FISH 解析は、一般の検査会社では取り扱われていない。

新規遺伝子が不明な染色体の数的異常

- 高2倍体
低2倍体**
- 高2倍体(hyperdiploidy)と低2倍体(hypodiploidy)
 - 染色体分析(G分染法など)により腫瘍細胞の染色体数を数える方法と、フローサイトメトリーによりDNA インデックスを測定する方法がある。
 - 通常、高2倍体は染色体数 51 以上、低2倍体は染色体数 45 以下であるが、予後因子としての基準はこれとは異なる場合があるので、使用する治療プロトコルの規定に従って判断する必要がある。
 - 同一患者から得られた腫瘍細胞中に、染色体数が異なる複数のクローンが存在することがある。その場合は、(正常核型の細胞を除き)もっとも多くの細胞でみられた染色体数をその症例の腫瘍細胞の染色体数として評価する。
 - 注：腫瘍細胞中に含まれる分裂途中の4倍体細胞の割合が多い場合は、本当は1つ1つの細胞は低2倍体細胞なのにもかかわらず、むしろ染色体数が増加している細胞と評価されてしまう可能性がある⁸⁾(表3、ケース8)。
- DNA インデックス**
- モノソミー-7**
- モノソミー-7
 - 文字通り1細胞中に7番染色体が1本しかないことを意味する。しかし、実際の診断は必ずしも容易ではない。
 - 観察された核型の中に正常7番染色体が1本しかなく、派生7番染色体も

存在しない場合であっても、そのほかにマーカー染色体(mar)、由来不明の環状染色体(r)、由来不明の付加的な部分を持つ染色体(add)などが含まれる場合は、それらの由来不明部分のなかに7番染色体の断片が存在している場合がある。この場合は厳密にはモノソミー7とはいえない。

- このような場合の7番染色体の欠失の有無の確認には、7番染色体の動原体近傍のプロープと7q31領域を認識するプロープを用いたFISH解析が通常行われる(一般の検査会社で7番染色体FISHというような名称で提供されている)。
- どちらか一方のプロープのシグナルが、同一細胞内に2つ観察された場合は、その細胞はモノソミー7ではないと診断できる⁹⁾(表3, ケース7)。
- 核型記載の中の“-7”とモノソミー7が、必ずしも一致しないことを是非認識していただきたい。

モノソミー7

責任遺伝子が不明な染色体の部分欠失

- 5番染色体長腕の部分欠失(5q-)
 - 5q-が存在するかどうかの判定は非常に難しい場合が多い。5番染色体になんらかの異常が存在する場合は、常に5q-の可能性を考慮すべきである。
 - 責任遺伝子が不明である状況で、どの検査法で5q-を評価するのが妥当なのか定まったものはない。
 - G分染法などの通常の染色体分染法での異常検出の解像度はMb(メガベース)レベル、FISH法では100kbレベル、オリゴヌクレオチドプロープを用いたゲノムアレイでは数kbレベルであり、検査の解像度が上がれば上がるほど、5番染色体長腕内に欠失を検出する頻度は高くなる。
 - しかし、ゲノムアレイで初めて見つかった5qの欠失を、染色体分析で見つかった5q-と同等に扱ってよいかどうかは論議の余地がある。
 - このことは、前述のモノソミー7の診断においても同様である。

5q-

異常検出

その他の染色体異常(白血病)

- WHO分類第4版では、AMKL(M7)におけるt(1;22)(p13;q13)/RBM15(OTT)-MKLI(MAL)をはじめ、いくつかの特異的染色体・遺伝子異常が取り上げられた。これらは一般の検査会社における通常の検査項目としては扱われていないことが多い。

WHO分類

染色体異常以外の遺伝子異常

- FLT3-ITD
 - AML-05では高リスク因子として扱われた。
 - ITDを有する転写産物の発現量と予後との関係が報告されているが、JPLSGプロトコルにおいては今後の研究課題である。
- その他
 - ALLかAMLの診断が困難な時には、IgHまたはTCR遺伝子の再構成を確認できればALLと診断する補助になる場合がある。
 - WHO分類第4版では、NPM1およびCEBPAの変異がAMLにおける特異的遺伝子変異として取り上げられている。いずれも成人では多くの予後との関係の報告がされているが、小児での報告は少ない。AML99プロトコル登録症例での検討が行われているが、変異の頻度が低く、その意義

FLT3-ITD

は明らかでない。

- AML99 プロトコル症例の解析から、 $t(8;21)(q22;q22)$ における *KIT* 遺伝子変異が予後不良である可能性が示唆されたが、今後の AML プロトコルにおいて予後因子として採用すべきかどうかについては、現在 AML-05 登録症例での検証が進行中である。

リンパ腫

バーキットリンパ腫

- バーキットリンパ腫：Burkitt lymphoma (Burkitt-like lymphoma)
 - $t(8;14)(q24;q32)$, $t(8;22)(q24;q11)$, $t(2;8)(p12;q24)$ がおもな異常である。
 - 染色体異常の検出率は条件により 25~80%である。
 - 間期核 FISH 法 (*IgH* と *MYC* 遺伝子をプローブにする)による $t(8;14)$ の検出率は約 90%である。そのほかに *MYC* 遺伝子のスプリットを確認できる FISH 法が、一部の検査会社から提供されている。
 - サザンプロット法による *MYC* 遺伝子再構成の検出率は約 80%である。一部の検査会社で利用可能。

リンパ芽球性リンパ腫

- リンパ芽球性リンパ腫：lymphoblastic lymphoma
 - 前駆 T 細胞性では染色体分析により $t(10;14)(q24;q11)$, $t(11;14)(p13;q11)$, $t(7;11)(q35;p13)$, $t(1;14)(p32;q11)$ などが検出できる。
 - 前駆 B 細胞性で見られる $t(1;19)(q23;p13)/E2A-PBX1$ は、染色体分析、RT-PCR 法、FISH 法で検出できる。

未分化大細胞型リンパ腫

- 未分化大細胞型リンパ腫：anaplastic large cell lymphoma
 - $t(2;5)(p23;q35)$, $t(1;2)(q25;p23)$, $inv(2)(p23;q25)$, $t(2;3)(p23;p21)$, $t(2;22)(p23;q11.2)$ など、数種類が報告されている。
 - $t(2;5)(p23;q35)/NPM-ALK$ は染色体分析、RT-PCR 法、FISH 法で検出できる。
 - また、転座型は検出できないが、2p23 転座の有無は *ALK* プローブを用いた FISH 法で検出できる。
 - 未分化大細胞型リンパ腫では、2p23 転座により通常 *ALK* が活性化しているが、これは抗 *ALK* 抗体による免疫染色で検出できる。

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

- びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫：diffuse large B-cell lymphoma
 - 染色体分析でいくつかの転座が検出でき、臨床像との関係を検討できる。

ホジキンリンパ腫

- ホジキンリンパ腫：Hodgkin lymphoma
 - 病理組織像、免疫染色により診断する。ホジキンリンパ腫では分裂細胞を得ることが困難であり、特定の染色体異常は知られていない。

注：リンパ腫では、病理組織像と免疫染色、細胞表面マーカーにより病型が決定される(Ⅱ病理診断を参照、p1)が、染色体分析および遺伝子検査は、病理診断の確定や診断困難例の補助診断として役立つ。リンパ腫でも染色体分析を全例に行い、検査後に残ったカルノア固定液を保存することを推奨する。

カルノア固定液

4. 再発の診断

clonality

4-1. 再発時の clonality 診断

- 再発の診断は、初診時にみられた分子生物学的マーカーを検出することで、より確かなものになる。再発時においても染色体分析は必須である。初診時にみられた核型異常が認められる場合や、初診時の異常に新たな異常が加わる場合がある。
- 初診時とは別の異常がみられた場合は再発ではなく、二次性(治療関連)腫瘍の可能性はある。
- 染色体分析結果に問題があると思われるときは、初診時と同様に FISH 法あるいは PCR 法で clonality の確認を行うことが望ましい。ただし、定性的な RT-PCR 法では高感度のため、偽陽性となる可能性があるため、定量 RT-PCR 法などにより形態観察でみられた細胞量と見合うことを確認する必要がある。
- また、マーカーの種類によっては、再発時に消失するものもあるので注意が必要である。

4-2. 再発の早期診断と治療効果の判定

微小残存病変

- 急性白血病では臨床的な再発に先行して、骨髄で白血病細胞の増加がみられることが多い。したがって、微小残存病変(minimal residual disease : MRD)を PCR 法やフローサイトメトリーで検出することにより、早期に再発を予知し、治療法を変更するなどの選択肢を設けることも可能である(④PCR による MRD 測定, ⑤フローサイトメトリーによる MRD 測定を参照, p47, 53)。
- ただし、このための再発基準は、定量 PCR 法やフローサイトメトリーによる数値を裏付ける過去のデータが必要である。同じレベルの数値であっても、検体の採取時期や治療内容によってその意義はまったく異なることを十分認識する必要がある。

5. その他の注意点

次世代超高速シーケンサー

- 細胞遺伝学的診断および分子生物学的診断は、病型診断のうえでともに非常に有用な方法であるが、適切に検体が扱われなかった場合や、検査項目の選択が不適切だった場合には、誤った結果を得ることがあり、注意が必要である。
- また、いずれの方法でも結果の解釈にあたっては、おのおの方法についての十分な知識が必要である。受け取った結果について少しでも疑問がある場合は、専門家へのコンサルトを是非していただきたい。
- 近年、次世代超高速シーケンサーの普及に伴い、あらゆる種類の造血器腫瘍において新規の遺伝子変異が次々と同定されている。そのうちのいくつかについては予後との関係も報告されている。しかし、これらの遺伝子異常が日本人において、また JPLSG プロトコルでも予後因子となるかどうかについては、今後の研究が必要である。
- 評価が定まっていない遺伝子異常を患者の治療方針の決定に用いることは、患者

にとって利益よりも不利益を与えてしまう可能性もあるので、慎重な対応が必要である。

- 患者にとって有用な新規の予後因子を適切な形で利用できるようにするためにも、適切な方法での遺伝子検査の実施と質の高い臨床研究のなかでのその評価が重要である。

文 献

- 1) Kluij PM, Harris NL, Stein H, Leoncini L, Raphael M et al : B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4). IARC Lyon, France, 2008.
- 2) 金井正光 : 第 13 章 染色体検査・遺伝子関連検査. 臨床検査法提要. 金原出版, 2010, p1113~1215.
- 3) Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ : An International System of Human Cytogenetic Nomenclature. Basel, Karger, 2009.
- 4) 阿部達生 : 第 3 章 分子遺伝学の手技と遺伝子異常の解析. 3-a 分子生物学的診断技術. 3-b FISH 法. 造血器腫瘍アトラス. 日本医事新報社, 2009, p60~107.
- 5) 滝 智彦, 林 泰秀 : 染色体検査結果とキメラ遺伝子検査結果の食い違い症例の検討. 日本小児血液学会雑誌 23 : 310-314, 2009.
- 6) Meyer C, Kowarz E, Hofmann J, Renneville A, Zuna J et al : New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. Leukemia 23 : 1490-1499, 2009.
- 7) Romana SP, Radford-Weiss I, Ben Abdelali R, Schluth C, Petit A et al : Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique. NUP98 rearrangements in hematopoietic malignancies : a study of the Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique. Leukemia 20 : 696-706, 2006.
- 8) Pui CH, Carroll AJ, Raimondi SC, Land VJ, Crist WM et al : Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid less than 45 line. Blood 75 : 1170-1177, 1990.
- 9) Fujino H, Fujita N, Hamamoto K, Oobu S, Kita M et al : Ring/marker chromosome derived from chromosome 7 in childhood acute megakaryoblastic leukemia with monosomy 7. Int J Hematol 92 : 386-390, 2010.

役に立つウェブサイト

- ・ FISH 解析に用いているプローブの詳細な情報を得たいとき : アボット社のホームページ <http://www.abbotmolecular.com/us/products/analyte-specific-reagents/fish/vysis-lsi-probes.html>
- ・ 未知の染色体異常を見つけたとき : Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer Searching the Database <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
- ・ 代表的な染色体異常についての情報を集めたいとき : Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology <http://atlasgeneticsoncology.org/>

第2章 病因

染色体異常

要旨

白血病の発症には、さまざまな染色体異常により形成される遺伝子異常が重要な役割を果たしている。染色体および遺伝子異常を検出することは、その診断だけでなく、予後因子の同定においても重要である。一方、染色体検査と遺伝子検査の間には大きな解像度の違いがある。染色体レベルでは区別できない、多くの遺伝子異常が存在する。それぞれの検査法の特徴を理解し、染色体および遺伝子異常を正確に診断することが重要である。

はじめに—フィラデルフィア染色体 (Ph) の発見から
 $t(9;22)(q34;q11.2)$ へ

白血病における代表的な特異的染色体異常である Ph が発見されたのは、今から半世紀以上前の 1960 年のことである¹⁾。それは Watson と Crick による DNA 二重らせん構造モデルの発表から 7 年後のことであった。Nowell と Hungerford によって発見された Ph が、 $t(9;22)(q34;q11)$ という染色体相互転座により形成されていることを Rowley が明らかにしたのは、それから 10 年以上後の 1973 年のことである²⁾。それには、現在も用いられている分染法 (G, Q, C 分染法など) の多くがこの時期に開発されたことが、大きく関係している。

その後、多くの病型特異的な染色体異常が同定されたが、この $t(9;22)(q34;q11)$ と $t(8;21)(q22;q22)$ が、がんと関連した染色体転座としての最初の報告であった³⁾。今日ではこれらの染色体異常が白血病の発症に重要な役割を担っていることを疑う人はいないが、当時はこのような染色体異常が腫瘍に特異的な変化であることを、なかなか認めてもらうことができなかつたとのことである。

本稿では、染色体異常と遺伝子異常の決して単純ではない両者の関

● キーワード

染色体転座
キメラ遺伝子
G分染法
FISH 法
SKY 法

係を、それらを検出するためのさまざまな染色体および遺伝子検査法の特徴から理解することを心がけた。

染色体異常を見て、遺伝子異常を知る

1980年代半ばまでには $t(9;22)$ によって BCR-ABL 融合遺伝子が形成されることが明らかになった。その産物である BCR-ABL 融合タンパクの細胞増殖への役割が明らかになったことが、その阻害薬としてのイマチニブの開発につながった。そして、イマチニブが今日のように保険適応の薬として認可されたのが 2001 年のことである。Ph の発見から 40 年を経て、染色体異常の発見が、それによって形成される遺伝子異常を標的とした治療薬の開発にまでつながった最初の成功例であることは、よく知るところである¹⁾。

染色体転座による白血病化の機序には複数あるが、その代表的なものがキメラ遺伝子である。染色体上の異なる場所に存在する遺伝子がそれぞれ分断され、移動した染色体上で融合して新しい遺伝子を形成する。それがコードするキメラタンパクが、白血病化に重要な働きをする。染色体ではなく、そこにどのような遺伝子が関与しているのかを考えることが、白血病の本体を知るうえで重要である。表 1 には世界保健機関 (WHO) 分類²⁾ で採用されている染色体異常を中心に、主な染色体異常とそれにより形成されるキメラ遺伝子、さらにその特徴をまとめた。

染色体検査結果と遺伝子解析結果が

一致しない場合がある

代表的な染色体転座と形成されるキメラ遺伝子の関係は、おおむね一致する。しかし時に、染色体検査結果とキメラ遺伝子解析結果が一致しない場合があり、注意が必要である。

1. ETV6-AML1 (RUNX1)

小児急性リンパ性白血病 (ALL) の 20～25% に見られる ETV6-AML1 は、 $t(12;21)(p13;q22)$ により形成される。しかし、G 分染法で $t(12;21)$ が検出されることはほとんどない。ETV6 と AML1 はどちらも染色体末端の染色が薄い部分に存在し、転座が起っても染色体の長さやバンドのパターンが変化しない。そのため、

表1 急性白血病における代表的な染色体異常とキメラ遺伝子

染色体異常	キメラ遺伝子	病型	特徴
t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR-ABL</i> (major, minor)	ALL AML	予後不良 Acute leukemias of ambiguous lineage
t(v;11q23)	<i>MLL-AF4</i> , <i>MLL-AF9</i> , その他 60 種以上	ALL AML	予後不良 Acute leukemias of ambiguous lineage
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1</i> (<i>TEL-AML1</i>)	ALL	予後良好 小児で多いが、成人では少ない
高 2 倍体	責任遺伝子は不明	ALL	予後良好 小児で多いが、成人では少ない
低 2 倍体	責任遺伝子は不明	ALL	予後不良
t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	ALL	まれ
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A (TCF3)-PBX1</i>	ALL	BCP-ALL の 6 %
1p32 欠失*	<i>SIL-TAL1</i>	ALL	T-ALL の 20 ~ 25 %
t(17;19)(q22;p13)*	<i>E2A-HLF</i>	ALL	予後不良 小児
t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1 (AML1)-</i> <i>RUNX1T1 (ETO)</i>	AML	一般的には予後良好 <i>KIT</i> 遺伝子変異陽性例は予後不良
inv(16)(p13q22) または t(16;16)(p13;q22)	<i>CBFB-MYH11</i>	AML	予後良好 t(8;21) と同様に <i>KIT</i> 遺伝子変異が見られるが、陽性例の予後は必ずしも悪くない
t(15;17)(q22;q12)	<i>PML-RARA</i>	AML	代表的な予後良好の染色体異常 ATRA 使用以前は予後不良の代表例
t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-NUP214</i>	AML	予後不良 約 2/3 は <i>FLT3-ITD</i> を合併
inv(3)(q21q26.2) または t(3;3)(q21;q26.2)	<i>RPN1-EVI1</i>	AML	<i>RPN1</i> により、 <i>EVI1</i> が高発現 <i>EVI1</i> 高発現は予後不良との報告
t(1;22)(p13;q13)	<i>RBM15-MKL1</i>	AML	乳児 AMKL で高頻度
t(16;21)(p11;q22)*	<i>FUS-ERG</i>	AML	予後不良
t(7;11)(p15;p15)*	<i>NUP98-HOXA9</i> <i>NUP98-HOXA11</i> <i>NUP98-HOXA13</i>	AML	予後不良

* : WHO 分類には採用されていない代表的な染色体転座 / キメラ遺伝子
略語 : 巻末の略語集参照

1995年に2つのグループから相次いで報告されるまで、これほど高頻度の染色体異常が認識されていなかった⁹⁷⁾。ETV6-AML1の検出は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法または蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)法により可能である。

最近、同じようにG分染法では、検出困難な t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NSD1 が、正常核型の小児急性骨髄性白血病(AML)の16.1%(成人では23%)に見られ、予後不良因子であることが報告された⁹⁸⁾。

2. 2つの t(16;21)

AMLで見られる t(16;21)には2種類がある。FUS-ERGを形成する t(16;21)(p11.2;q22)と AML1-MTG16を形成する t(16;21)(q24;q22)である¹⁰⁾¹¹⁾。両者は共に第16染色体と第21染色体の間で転座を起すが、特に第16染色体上の切断点は短腕(FUS)と長腕(MTG16)で全く異なる。第21染色体上のERGとAML1は、バンドレベルでは共に同じ21q22に存在するが、ゲノム上では約3Mb離れた場所に存在する。両者は臨床的にも異なる。FUS-ERG陽性例は一般に予後不良であるが、AML1-MTG16陽性例の予後は良好との報告が多い。

3. t(11;19)(q23;p13)から同定された8種類のキメラ遺伝子¹²⁾

t(11;19)(q23;p13)はALLとAMLの両方で見られる染色体異常である。一般にALLでは、t(11;19)(q23;p13.3)によるMLL-ENLが多く、AMLではt(11;19)(q23;p13.1)によるMLL-ELL(MEN)が多い。MLL-ELLがALLで検出されることはほとんどないが、MLL-ENLはAMLでもしばしば観察される。そのほかにも、6種類のMLLとのキメラ遺伝子が同定されており、t(11;19)でMLL-ELLやMLL-ENLが検出されなかった場合は、ほかの6種類のキメラ遺伝子が候補となる。

染色体異常を示すときに、t(16;21)やt(11;19)のように、単に関与している染色体の番号だけを示すことがよくある。しかし、切断点がどこなのか、さらには関与している遺伝子は何なのかを十分考慮しないと、その臨床的意義について誤った判断を下してしまう可能性がある。このような典型的な特異的染色体異常と考えられるものの中

表2 染色体および遺伝子検査法の特徴

	概要と長所	短所
G 分染法	分裂中期の細胞を観察。 染色体異常の全体像の観察が可能。 解像度：数Mb 所要時間*：2～3週間	分裂細胞がない場合は解析不能。 白黒での判定のため、複雑な染色体異常の正確な同定は難しい。
SKY 法	24種類の染色体を異なる色の蛍光色素で染め分ける。 複雑な異常を診断可能。 解像度：数 Mb 所要時間*：3～4週間	分裂細胞がない場合は解析不能。 逆位、欠失のような、同一染色体内での異常、同じ番号の染色体間の転座などは検出不能。
FISH 法	間期核での検査が可能（通常間期核で検査が行われる）。 解像度：数十～数百 Kb （プローブの設定により、遺伝子レベルでの診断が可能） 所要時間*：2～7日	プローブの大きさ、設定位置により解像度が異なる。 異常の検出が可能なのは、プローブを設定した範囲のみ。
キメラ遺伝子検査 (RT-PCR 法)	遺伝子レベルで異常を同定できる。 所要時間*：2～7日	以下のような場合は偽陰性となる可能性がある。 ・腫瘍細胞の割合が少ない ・末梢血の混入 ・RNAの変性 ・低頻度のアイソフォーム （通常と切断点異なる場合）

*：所要時間は検査会社でのもの

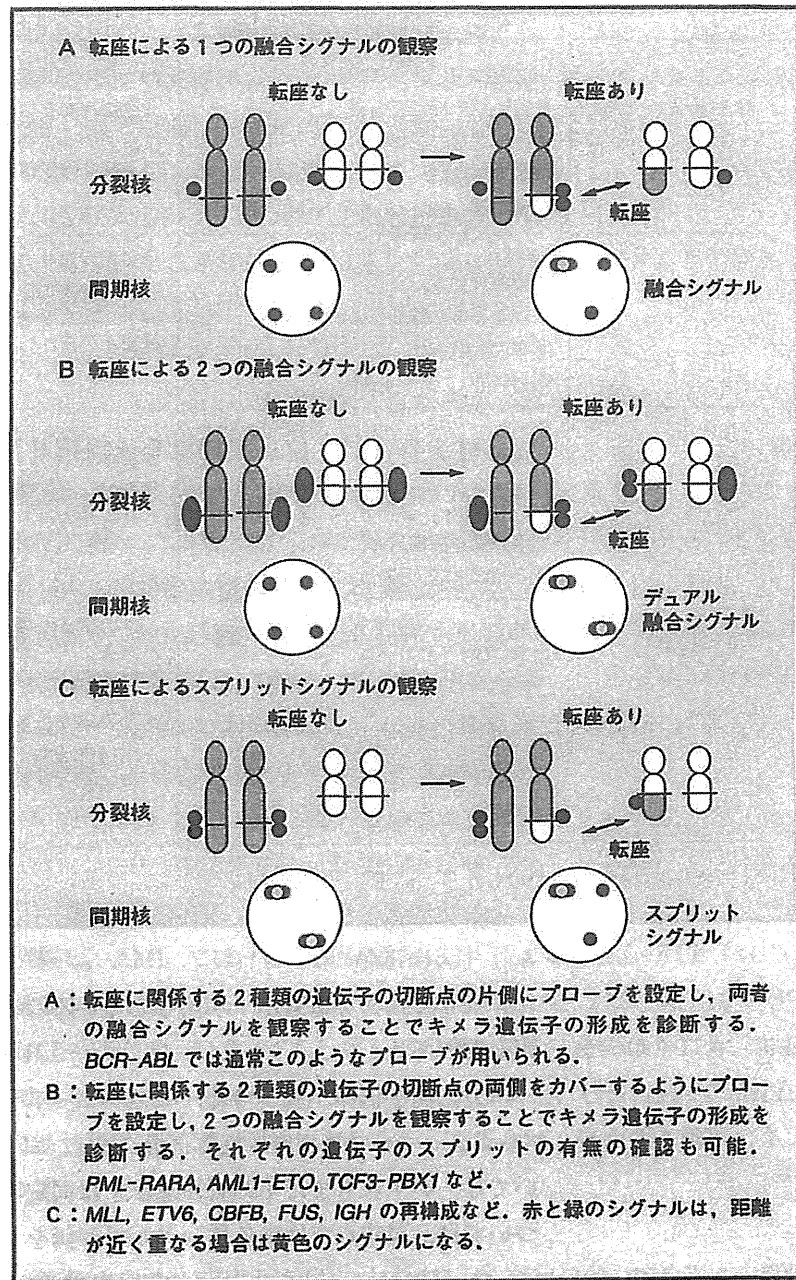
に、通常とは異なる遺伝子が関与していることはときどきあり、注意が必要である。

一方、高2倍体、低2倍体、モノソミー7などの染色体の数的異常や、5q-、7q-などの染色体部分欠失については、急性白血病においては、いずれもまだその責任遺伝子は同定されていない。これらについては、現時点では染色体レベルで評価をする必要がある。

分染法以外の染色体分析技術：FISH 法と SKY 法

染色体分染法では、染色体の白黒のバンドのパターンを観察することで第1染色体から第22染色体までの22種類の常染色体と、XとYという2種類の性染色体の、全部で24種類の染色体を区別する。

図1 FISH法による遺伝子再構成の主な検出パターン



白血病細胞で見られる転座、逆位、欠失、挿入などの異常は、このバンドのパターンを観察することにより同定され、正しく染色体を分析するには非常に熟練した技術が必要である(表2)。しかし、複雑

な染色体異常の場合には、たとえ専門家であっても白黒のバンドだけで正確な診断をするのは難しい。このような染色体分析の限界を補う技術として、1980年代には蛍光プローブを用いて特定の遺伝子領域の変化を観察する FISH 法 (図1)¹³⁾ が、1990年代後半には 24 種類の染色体を異なる色に染め分ける SKY 法が開発された (表2)。いずれも現在では広く診療に用いられている。

染色体分析の実際と正しい結果を得るための基本的な注意点

1. 分析方法と判定基準

染色体分析は、白血病細胞を無刺激 [フィトヘマグルチニン (PHA) 無添加] で短期間培養した後、分裂中期にある細胞を通常は G 分染法で分析する。したがって、採取した検体が十分な分裂能を持っている必要がある。核型の記載は、An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009) [ISCN (2009)] に従う¹⁴⁾。染色体分析では、一般に 20 程度の核板を解析して核型 (かくがた) を決定するが、20 細胞中に 1 細胞でも染色体異常があれば「染色体異常あり」と判断するわけではなく、クローン性染色体異常の基準に従って判断する (表3)。

2. 検体採取に際しての注意点

染色体異常の検出率は、検体の質に大きく左右される。検体は末梢血よりも骨髓液のほうが適しており、骨髓液採取のできるだけ初めの

ほうの検体を用いることが望ましい。また、治療開始後の検体では検出率が低下する。ヘパリン以外の抗凝固薬 (EDTA, クエン酸ナトリウム, ACD など) はカルシウムをキレートすることにより細胞分裂を阻害するため、染色体検査を行うための検体採取には使用できない。

3. 検査終了後の染色体カルノア固定液

G 分染法による染色体検査が終了

表3 クローン性染色体異常の基準

クローン性染色体異常と診断できる場合：

- a. 同一検体で、2 細胞以上に同一染色体の過剰か構造異常 (数的増加, 相互転座: t(4;11) など) が見られた場合。
- b. 同一検体で、3 細胞以上に同一染色体の不足 (数的減少: モノソミー7 など) が見られた場合。

過剰か構造異常が 1 細胞の場合、同一染色体の不足が 2 細胞以下の場合、染色体分析の再検査、または FISH 法や RT-PCR 法を用いてクローン性染色体異常の有無を確認する必要がある。

した後のカルノア固定液を用いて、FISH 法や SKY 法による解析が可能である。したがって、後の追加検査のために、検査終了後のカルノア固定液はできる限り保存をすることを推奨する。染色体検査の多くは検査会社で行われているが、検査会社では、検査を終了した後のカルノア固定液は一定期間保存後に廃棄されることが多い。早い場合は検体提出から3ヵ月程度で廃棄されてしまうので、注意が必要である。カルノア固定液は、 -20°C または -80°C で長期間保存可能である。

おわりに

急性白血病における染色体異常は、その診断の手掛かりとしてだけでなく、予後因子としても重要である。2001年に発表されたWHO分類第3版からは、特異的な染色体異常や遺伝子異常が診断分類に取り入れられるようになり、その傾向は2007年に発表された第4版ではさらに強くなった⁹⁾。そのため、分類の根拠となる適切な細胞遺伝学および分子生物学的診断がこれまで以上に重要である。その際、染色体検査も遺伝子検査も単独では十分ではないことを認識すべきである(表2)。G分染法とFISH法、G分染法とRT-PCR法など、できるだけ複数の方法を用いて判断することが大切である。そして、染色体検査や遺伝子検査の結果を正しく解釈するためには、それぞれの検査の原理および長所と短所などの十分な基礎知識を持つことが大切である。

滝 智彦

文 献

- 1) 50th Anniversary of the Discovery of the Philadelphia Chromosome
<http://pubweb.fccc.edu/philadelphiachromosome/#>
- 2) Nowell PC, et al: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 132: 1497, 1960.
- 3) Rowley JD: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 243: 290-293, 1973.

- 4) Rowley J.D.: Identification of a translocation with quinacrine fluorescence in a patient with acute leukemia. *Ann Genet* 16: 109-112, 1973.
- 5) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4). IARC 10, Lyon, France, 2008.
- 6) Golub T.R., et al: Fusion of the TEL gene on 12p13 to the AML1 gene on 21q22 in acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 4917-4921, 1995.
- 7) Romana S.P., et al: The t (12;21) of acute lymphoblastic leukemia results in a tel-AML1 gene fusion. *Blood* 85: 3662-3670, 1995.
- 8) Hollink I.H., et al: NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. *Blood* 118: 3645-3656, 2011.
- 9) Shiba N., et al: NUP98-NSD1 fusion gene is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML99 Cooperative Study Group. *ASH Annual Meeting Abstracts* 118: 1475, 2011.
- 10) Ichikawa H., et al: An RNA-binding protein gene, TLS/FUS, is fused to ERG in human myeloid leukemia with t (16;21) chromosomal translocation. *Cancer Res* 54: 2865-2868, 1994.
- 11) Gamou T., et al: The partner gene of AML1 in t (16;21) myeloid malignancies is a novel member of the MTG8 (ETO) family. *Blood* 91: 4028-4037, 1998.
- 12) Meyer C., et al: New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* 23: 1490-1499, 2009.
- 13) 阿部達生編, 第3章 分子遺伝学の手技と遺伝子異常の解析. 3-a 分子生物学的診断技術. 3-b FISH法. 造血器腫瘍アトラス, p60-107. 日本医事新報社, 2009.
- 14) Shaffer L.G., et al: ISCN: An International System of Human Cytogenetic Nomenclature. Karger, Basel, 2009.

役に立つウェブサイト

- 1) FISH解析に用いているプローブの詳細な情報を得たいとき
アボット社のホームページ
<http://www.abbottmolecular.com/us/products/analyte-specific-reagents/fish/vysis-lsi-probes.html>
- 2) 未知の染色体異常を見つけたとき
Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer
Searching the Database
<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
- 3) 代表的な染色体異常についての情報を集めたいとき
Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology
<http://atlasgeneticsoncology.org/>

急性骨髄性白血病

Acute myeloid leukemia (AML)

中山秀樹* Nakayama Hideki

定義・概念：AMLは骨髄、血液あるいはその他の組織における骨髄芽球の腫瘍性増殖と定義されている。1976年に発表されたFAB(French-American-British)分類は、スライドガラスと染色液さえあればどこでも診断が可能という簡便さゆえに、世界に普及し長く用いられてきたが、その後の分子遺伝学の発展に伴い、必ずしも形態学的特徴が分子病態や臨床像を反映しないことが判明してきた。臨床像、細胞形態、免疫学的表現型の特徴と遺伝子異常を組み入れてWHO分類第3版が2001年に提唱され、さらに2008年に第4版として改訂された。WHO分類第4版(表1)では、ダウン症候群に伴う骨髄増殖症 myeloid proliferations related to Down syndrome など新たな3つのカテゴリーが加えられ、AMLに関して全年齢をカバーできるようになった。なお、WHO分類では、原則として骨髄全有核細胞(ANC)中の芽球が20%以上ある場合に、AMLと診断するが、t(8;21), inv(16), t(15;17)転座を伴う場合は、芽球がANCの20%未満でもAMLと診断する。

病態生理：白血病細胞が造血組織である骨髄において増殖して、正常造血能が障害され(造血障害)、正常白血球の減少による好中球減少、リンパ球減少、さらにこれによって易感染性状態となって種々の感染症を合併する。赤血球の減少による貧血は、倦怠感、顔色不良となって現れる。また、血小板減少により出血傾向をきたし、感染症の重症化は播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)の合併を助長する。

骨髄以外の臓器に白血病細胞が浸潤すると、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚、腎臓、精巣、眼窩などの腫瘤形成、骨痛、歯肉腫脹などの症状となって現れる。中枢神経浸潤は約15%にみられる。

白血病細胞が引き起こす病態として、急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia: APL)のAPL細胞などの白血病細胞が産生するさまざまな凝固線溶系活性化分子によるDICや、10万/ μ L以上など著明に増えた白血病細胞が血管内で停滞して塞栓を起こし臓器障害をきたす腫瘍塞栓症状、および腫瘍崩壊症候群が知られ

表1 AMLのWHO分類第4版(2008)

1. 反復性染色体異常を伴うAML(Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities)
 - AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1* (*AML1-ETO*)
 - AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
 - APL with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
 - AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
 - AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
 - AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
 - AML(megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
 - Provisional entity: AML with mutated *NPM1*
 - Provisional entity: AML with mutated *CEBPA*
2. 多血球系異形成を伴うAML(Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes)
3. 治療関連AMLおよびMDS(Therapy-related myeloid neoplasms)
4. 上記カテゴリー以外のAML(Acute myeloid leukaemia, not otherwise specified)
 - AML with minimal differentiation
 - AML without maturation
 - AML with maturation
 - Acute myelomonocytic leukemia
 - Acute monoblastic/monocytic leukaemia
 - Acute erythroid leukaemia
 - Pure erythroid leukaemias
 - Erythroleukaemia, erythroid/myeloid
 - Acute megakaryoblastic leukaemia
 - Acute basophilic leukaemia
 - Acute panmyelosis with myelofibrosis
5. Myeloid sarcoma
6. Myeloid proliferations related to Down syndrome
 - Transient abnormal myelopoiesis
 - Myeloid leukaemia associated with Down syndrome
7. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms

[Vardiman JW, et al: The 2008 version of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 114: 937-951, 2009 (Table 2より)]

ている。

臨床症状：病態生理で述べた機序が時に重なりあって、発熱、倦怠感、顔色不良、出血斑、粘膜出血、骨痛、リンパ節腫大、歯肉腫脹などの症状がみられる。

経過・予後・治療方針：支持療法とよばれている合併症や治療の副作用に対する治療を行いながら、病型やリスクに応じた治療を行うため、治療方針の異なる *de novo* AML, APL およびダウン症候群に伴うAMLに分