

References

- Abdel-Wahab, O., Manshoury, T., Patel, J., Harris, K., Yao, J., Hedvat, C., Heguy, A., Bueso-Ramos, C., Kantarjian, H., Levine, R.L. & Verstovsek, S. (2010) Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Research*, **70**, 447–452.
- Bacher, U., Haferlach, T., Schnittger, S., Kreipe, H. & Kroger, N. (2011) Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, **153**, 149–167.
- Bartram, C.R. (1996) Molecular genetic aspects of myelodysplastic syndromes. *Seminars in Hematology*, **33**, 139–149.
- Baxter, E.J., Scott, L.M., Campbell, P.J., East, C., Fourouclas, N., Swanton, S., Vassiliou, G.S., Bench, A.J., Boyd, E.M., Curtin, N., Scott, M.A., Erber, W.N. & Green, A.R. (2005) Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*, **365**, 1054–1061.
- Cazzola, M., Malcovati, L. & Invernizzi, R. (2011) Myelodysplastic/Myeloproliferative neoplasms. *Hematology American Society Hematology Education Program*, **2011**, 264–272.
- David, M., Cross, N.C., Burgstaller, S., Chase, A., Curtis, C., Dang, R., Gardembas, M., Goldman, J.M., Grand, F., Hughes, G., Huguot, F., Lavelle, L., McArthur, G.A., Mahon, F.X., Massimini, G., Melo, J., Rousselot, P., Russell-Jones, R.J., Seymour, J.F., Smith, G., Stark, A., Waghorn, K., Nikolova, Z. & Apperley, J.F. (2007) Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood*, **109**, 61–64.
- Emanuel, P.D. (2008) Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia*, **22**, 1335–1342.
- Ernst, T., Chase, A.J., Score, J., Hidalgo-Curtis, C. E., Bryant, C., Jones, A.V., Waghorn, K., Zoi, K., Ross, F.M., Reiter, A., Hochhaus, A., Drexler, H.G., Duncombe, A., Cervantes, F., Oscier, D., Boulwood, J., Grand, F.H. & Cross, N.C. (2010) Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nature Genetics*, **42**, 722–726.
- 9Grand, F.H., Hidalgo-Curtis, C.E., Ernst, T., Zoi, K., Zoi, C., McGuire, C., Kreil, S., Jones, A., Score, J., Metzgeroth, G., Oscier, D., Hall, A., Brandts, C., Serve, H., Reiter, A., Chase, A.J. & Cross, N.C. (2009) Frequent CBL mutations associated with 11q acquired uniparental disomy in myeloproliferative neoplasms. *Blood*, **113**, 6182–6192.
- Guinn, B.A., Smith, M., Padua, R.A., Burnett, A. & Mills, K. (1995) Changing p53 mutations with the evolution of chronic myeloid leukaemia from the chronic phase to blast crisis. *Leukemia Research*, **19**, 519–525.
- Hasle, H., Niemeyer, C.M., Chessells, J.M., Baumann, I., Bennett, J.M., Kerndrup, G. & Head, D.R. (2003) A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*, **17**, 277–282.
- Jekarl, D.W., Han, S.B., Kim, M., Lim, J., Oh, E.J., Kim, Y., Kim, H.J., Min, W.S. & Han, K. (2010) JAK2 V617F mutation in myelodysplastic syndrome, myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable, refractory anemia with ring sideroblasts with thrombocytosis, and acute myeloid leukemia. *The Korean Journal of Hematology*, **45**, 46–50.
- Kohlmann, A., Grossmann, V., Klein, H.U., Schindela, S., Weiss, T., Kazak, B., Dicker, F., Schnittger, S., Dugas, M., Kern, W., Haferlach, C. & Haferlach, T. (2010) Next-generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8% of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3858–3865.
- Kosmider, O., Gelsi-Boyer, V., Ciudad, M., Racoeur, C., Jooste, V., Vey, N., Quesnel, B., Fenaux, P., Bastie, J.N., Beyne-Rauzy, O., Stamatoulas, A., Dreyfus, F., Ifrah, N., de Botton, S., Vainchenker, W., Bernard, O.A., Birnbaum, D., Fontenay, M. & Solary, E. (2009a) TET2 gene mutation is a frequent and adverse event in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*, **94**, 1676–1681.
- Kosmider, O., Gelsi-Boyer, V., Cheok, M., Grabar, S., Della-Valle, V., Picard, F., Viguie, F., Quesnel, B., Beyne-Rauzy, O., Solary, E., Vey, N., Hunault-Berger, M., Fenaux, P., Mansat-De Mas, V., Delabesse, E., Guardiola, P., Lacombe, C., Vainchenker, W., Preudhomme, C., Dreyfus, F., Bernard, O.A., Birnbaum, D. & Fontenay, M. (2009b) TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes (MDSs). *Blood*, **114**, 3285–3291.
- Kratz, C.P., Niemeyer, C.M., Castleberry, R.P., Cetin, M., Bergstrasser, E., Emanuel, P.D., Hasle, H., Kardos, G., Klein, C., Kojima, S., Sary, J., Trebo, M., Zecca, M., Gelb, B.D., Tartaglia, M. & Loh, M.L. (2005) The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood*, **106**, 2183–2185.
- Kuo, M.C., Liang, D.C., Huang, C.F., Shih, Y.S., Wu, J.H., Lin, T.L. & Shih, L.Y. (2009) RUNX1 mutations are frequent in chronic myelomonocytic leukemia and mutations at the C-terminal region might predict acute myeloid leukemia transformation. *Leukemia*, **23**, 1426–1431.
- Levine, R.L., Loriaux, M., Huntly, B.J., Loh, M.L., Beran, M., Stoffregen, E., Berger, R., Clark, J.J., Willis, S.G., Nguyen, K.T., Flores, N.J., Estey, E., Gattermann, N., Armstrong, S., Look, A.T., Griffin, J.D., Bernard, O.A., Heinrich, M.C., Gilliland, D.G., Druker, B. & Deininger, M.W. (2005) The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, **106**, 3377–3379.
- Owen, C.J., Toze, C.L., Koochin, A., Forrest, D.L., Smith, C.A., Stevens, J.M., Jackson, S.C., Poon, M.C., Sinclair, G.D., Leber, B., Johnson, P.R., Macheta, A., Yin, J.A., Barnett, M.J., Lister, T.A. & Fitzgibbon, J. (2008) Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. *Blood*, **112**, 4639–4645.
- Perez, B., Kosmider, O., Cassinat, B., Renneville, A., Lachenaud, J., Kaltenbach, S., Bertrand, Y., Baruchel, A., Chomienne, C., Fontenay, M., Preudhomme, C. & Cave, H. (2010) Genetic typing of CBL, ASXL1, RUNX1, TET2 and JAK2 in juvenile myelomonocytic leukaemia reveals a genetic profile distinct from chronic myelomonocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, **151**, 460–468.
- Pich, A., Riera, L., Sismondi, F., Godio, L., Davico Bonino, L., Marmont, F. & Francia di Celle, P. (2009) JAK2V617F activating mutation is associated with the myeloproliferative type of chronic myelomonocytic leukaemia. *Journal of Clinical Pathology*, **62**, 798–801.
- Preudhomme, C., Warot-Loze, D., Roumier, C., Gardel-Duflos, N., Garand, R., Lai, J.L., Dastugue, N., Macintyre, E., Denis, C., Bauters, F., Kerckaert, J.P., Cosson, A. & Fenaux, P. (2000) High incidence of biallelic point mutations in the Runt domain of the AML1/PEBP2 alpha B gene in Mo acute myeloid leukemia and in myeloid malignancies with acquired trisomy 21. *Blood*, **96**, 2862–2869.
- Reiter, A., Invernizzi, R., Cross, N.C. & Cazzola, M. (2009) Molecular basis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*, **94**, 1634–1638.
- Ricci, C., Fermo, E., Corti, S., Molteni, M., Faricciotti, A., Cortelezzi, A., Lambertenghi Deliliers, G., Beran, M. & Onida, F. (2010) RAS mutations contribute to evolution of chronic myelomonocytic leukemia to the proliferative variant. *Clinical Cancer Research*, **16**, 2246–2256.
- Shimada, A., Taketani, T., Kikuchi, A., Hanada, R., Arakawa, H., Kimura, H., Chen, Y. & Hayashi, Y. (2007) AML1 mutation and FLT3-internal tandem duplication in leukemia transformed from myelodysplastic syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **29**, 666–667.
- Side, L.E., Emanuel, P.D., Taylor, B., Franklin, J., Thompson, P., Castleberry, R.P. & Shannon, K. M. (1998) Mutations of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis, type 1. *Blood*, **92**, 267–272.
- Sugimoto, Y., Muramatsu, H., Makishima, H., Prince, C., Jankowska, A.M., Yoshida, N., Xu, Y., Nishio, N., Hama, A., Yagasaki, H., Takahashi, Y., Kato, K., Manabe, A., Kojima, S. & Maciejewski, J.P. (2010) Spectrum of molecular defects in juvenile myelomonocytic leukaemia includes ASXL1 mutations. *British Journal of Haematology*, **150**, 83–87.
- Tartaglia, M., Niemeyer, C.M., Fragale, A., Song, X., Buechner, J., Jung, A., Hahlen, K., Hasle, H., Licht, J.D. & Gelb, B.D. (2003) Somatic muta-

- tions in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nature Genetics*, 34, 148–150.
- Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Le Beau, M.M., Hellstrom-Lindberg, E., Tefferi, A. & Bloomfield, C.D. (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 114, 937–951.
- Xu, F., Taki, T., Yang, H.W., Hanada, R., Hongo, T., Ohnishi, H., Kobayashi, M., Bessho, F., Yanagawa, M. & Hayashi, Y. (1999) Tandem duplication of the FLT3 gene is found in acute lymphoblastic leukaemia as well as acute myeloid leukaemia but not in myelodysplastic syndrome or juvenile chronic myelogenous leukaemia in children. *British Journal of Haematology*, 105, 155–162.
- Yamada, H., Shinmura, K., Okudela, K., Goto, M., Suzuki, M., Kuriki, K., Tsuneyoshi, T. & Sugimura, H. (2007) Identification and characterization of a novel germ line p53 mutation in familial gastric cancer in the Japanese population. *Carcinogenesis*, 28, 2013–2018.

特集

白血病の新しい治療戦略 5

Key words

de novo AML

APL

Down 症候群合併 AML

再発 AML

予後因子

急性骨髄性白血病

あだち そういち
足立 壮一*

要旨

小児急性骨髄性白血病 (AML) 治療は全国的に日本小児白血病リンパ腫グループ (JPLSG) の臨床プロトコールで治療されており, 欧米諸国と遜色のない治療成績が得られている. 臨床プロトコールは急性前骨髄性白血病 (APL), Down 症候群合併 AML (AML-DS), *de novo* AML (APL, AML-DS 以外の初発 AML) および再発・難治 AML プロトコールが遂行中である. 治療成績の向上, および晩期合併症の軽減のためには予後因子解析が重要であり, 本稿では小児 AML の最新の診断および治療戦略について解説する.

はじめに

小児急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) は, 近年の強力な多剤併用抗癌剤治療と支持療法の進歩により, 生存率の向上がみられてきたが, 急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia: ALL) に比較すると予後不良である. 血液幹細胞 (HSC) において骨髄系抗原の発現が報告され, HSC のように正常に分化できなくなった白血病幹細胞 (LSC) から AML が発症するモデルが近年提唱されており, ALL とはまったく異なった治療戦略が必要である. 本邦における新規 AML 症例数は年間 150~200 例であり, 急性前骨髄性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) および Down 症候群合併 AML (AML-DS) は予後良好で, *de novo* AML (APL, AML-DS 以外の初発 AML) とは別プロトコールで治療される. 日本小児白血病リンパ腫グループ (JPLSG) AML 委員会も参加している, 国際的

な小児 AML の診断, 治療推奨ガイドラインが公表¹⁾されているので, 興味のある方は是非参照されたい.

I 小児急性骨髄性白血病の分類

形態学的分類 (French-American-British: FAB 分類) の M0~M7 は M3 の APL は治療法が異なるため重要であるが, 小児でも成人同様に, 予後因子としてはキメラ遺伝子, 遺伝子変異を重視した WHO 分類のほうが臨床的には使われるようになってきている. 最新の WHO 分類 (第 4 版) では AML は表 1 のように分類されており, FAB 分類を右に対比させる.

FLT3 は, transmembrane glyco-protein の一種で, *c-KIT* と同じファミリーに属する receptor tyrosine kinase である⁵⁾. 細胞の増殖・分化に関与し, 主として骨髄系およびリンパ系前駆細胞に発現がみられるが, 種々の悪性腫瘍疾患でも発現が認められる. AML では, t(15;17) や normal karyotype に高頻度に見られる. *FLT3* の internal tandem duplication (ITD)

* 京都大学医学部人間健康科学
〒 606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 53

表1 WHO (第4版) の急性骨髄性白血病の分類

WHO (第4版)	FAB分類
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) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i> (<i>AML1-ETO</i>) AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16:16)(p13.1;q22) ; <i>CBFB-MYH11</i> APL with t(15:17)(q22;q12) ; <i>PML-RARA</i> (APL:M3) AML with t(9:11)(p22;q23) ; <i>MLLT3-MLL</i> AML with t(6:9)(p23;q34) ; <i>DEK-NUP214</i> AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3:3)(q21;q26.2) ; <i>RPN1-EVI1</i> AML (megakaryoblastic) with t(1:22)(p13;q13) ; <i>RBM15-MKL1</i> Provisional entity : AML with mutated <i>NPM1</i> * Provisional entity : AML with mutated <i>CEBPA</i> *	
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 (M0) AML without maturation (M1) AML with maturation (M2) Acute myelomonocytic leukemia (M4) Acute monoblastic/monocytic leukaemia (M5) Acute erythroid leukaemia (M6) Pure erythroid leukaemias (M6a) Erythroleukaemia, erythroid/myeloid (M6b) Acute megakaryoblastic leukaemia (M7) 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 neoplasmas	

*キメラ遺伝子の判明している染色体異常と共に成人で予後良好とされる遺伝子変異 (*NPM1*²⁾, *CEBPA*³⁾) が分類の最上位になっている。また AML with gene mutations という項目の記載があり、今後、予後不良因子と報告された *FLT3-ITD* (後述) や *NUP98-NSD1*⁴⁾ 等が追加記載される可能性がある。

はさまざまな長さ (3~400 ヌクレオチド) をもち、juxtamembrane domain に相当する exon14 と exon15 の間に起こる。 *FLT3* に ITD が起こると、下流のシグナル伝達 (PI3K, RAS, JAK2, STAT5, MAPK) に影響することが知られている。 *FLT3-ITD* をもつ AML 症例の予後は不良であり、AML05 プロトコールでも予後不良因子として治療層別化に採用された。AML99 プロトコール登録症例では、解

析可能であった normal karyotype 33 例中 9 例 (27.3%) に *FLT3-ITD* が同定され、多変量解析の結果からも予後不良因子としての意義が示された。ただし、2歳未満の症例では、*FLT3-ITD* は認められなかった⁶⁾。また、成人 AML で予後不良とされている *FLT3-D 835 mutation* に関しては、小児では予後不良との相関を示さなかった。

II de novo AML

AMLの寛解導入療法は化学療法であり、シタラピンおよびダウノルピシン (DNR) をはじめとしたアントラサイクリン系抗がん剤を基本としている。最近では多くの研究グループにおいて第3の薬剤、すなわちエトポシド (ADE療法) や6-thioguanine (DAT療法) の併用が行われているが、その意義は確立していない。英国のMRC AML 10試験では小児および成人AMLを対象にAra-C 200 mg/m² (2分割, 12時間おきに静注) 投与を10日間に強化して、DNRとエトポシド (VP-16) を併用したADE療法の有効性を示し⁷⁾、現在では米国のChildren's Oncology Group (COG) やSt. Jude小児病院における小児AML臨床試験でも採用されるなど、英国および米国における小児AMLの標準的寛解導入療法レジメンとなっている。

一方、本邦ではANLL91研究において、VP-16を5日間先行投与した後にAra-C 200 mg/m² (12時間持続投与) を7日間とアントラサイクリン系抗がん剤と同様の抗白血病効果を有するアントラキノン系抗がん剤ミトキサントロン (MIT) 5 mg/m²を5日間併用するECM療法を確立し、その後AML99プロトコール、AML05プロトコールでも使用され、本邦の小児AML標準的寛解導入療法レジメンと位置付けられている⁸⁾。いずれにしても主な研究グループの完全寛解率は現在85~90%に達している。

AMLの寛解導入後治療の中心は、寛解導入療法と同様にシタラピンとアントラサイクリン系抗がん剤を用いた多剤併用化学療法であり、化学療法による治療成績の向上に伴い最近のリスク層別化治療のもとでは同種造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) は各々の研究グループにより定義された高リスク群に限られてきている。同種HSCTの適応を含めたAMLの寛解導入後治療は、

AML細胞のもつ遺伝子染色体異常や寛解導入療法における治療反応性などに基づいたリスク層別化により決定される¹⁾。すなわち、t(8;21) (q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1陽性、inv(16) (p13;q22)あるいはt(16;16) (p13;q22)/CBFB-MYH11陽性の場合には低リスク群として化学療法のみでの治療が行われ、モノソミー7や5q⁻など予後不良な遺伝子染色体異常がある場合や寛解導入療法に対する治療反応性が不良であった場合など、高リスク群に対しては第1寛解期における同種HSCTの適応となる。低リスク群にも高リスク群にも当てはまらない場合には、中間リスク群に割付けられる。中間リスク群に対する同種HSCTの適応については議論が分かれているが、小児AMLでは最近の化学療法による治療成績の向上および晩期合併症などの影響を考慮して、本邦のAML05プロトコールを含めて移植適応外とするのが最近の傾向である。

現在、AMLの長期無病生存割合は約50~60%に達している。同種HSCTは現状ではもっとも有効な治療手段と考えられているが、ドナー、さまざまな移植関連合併症および晩期障害などの問題から、むしろ高リスク群や再発例などに適応が限定されつつある³⁰⁾。本邦では2006年からAML99の層別化治療を基本骨格とするAML05プロトコールが、本邦初のナショナルスタディとして開始され症例登録が完了した。今回のプロトコールから臨床研究の質を高くする目的で全例、診断および寛解判定をcentral reviewにて行うこととした。またAML99の中間リスク群の移植例と非移植例の解析から、3年OSに有意差がなかった (移植群82.6% vs 非移植群77.6%) こと、晩期障害を考慮してAML05では移植群をI-BFMと同様にできるだけ限定するというコンセプトに従って、中間リスク群も全例、化学療法のみとした。現在、治療成績解析中であるが、登録症例全体の中間解析ではAML99と同等の成績が得られている。最近実施された主な小児臨床試

表2 最近の主な小児 AML 臨床試験の治療成績

試験名	期間	n	CR (%)	コース数	同種移植 (%)	EFS (%) (年)	OS (%) (年)
AML99	2000~2002	240	94	6	19	61 (5)	75 (5)
CCLSG AML9805	1998~2002	101	90	8	19	53 (5)	74 (5)
SJCRH AML02	2002~2008	230	94	5	27	63 (3)	71 (3)
MRC AML12	1995~2002	455	92	4~5	7	56 (5)	66 (5)
BFM98	1998~2003	473	88	5. 維持療法	NA	49 (5)	62 (5)
NOPHO93	1993~2000	243	92	6~7	23	48 (5)	65 (5)
CCG2961	1996~2002	901	88	3	18	42 (5)	52 (5)

CR：完全寛解率，EFS：無病生存率，OS：全生存率

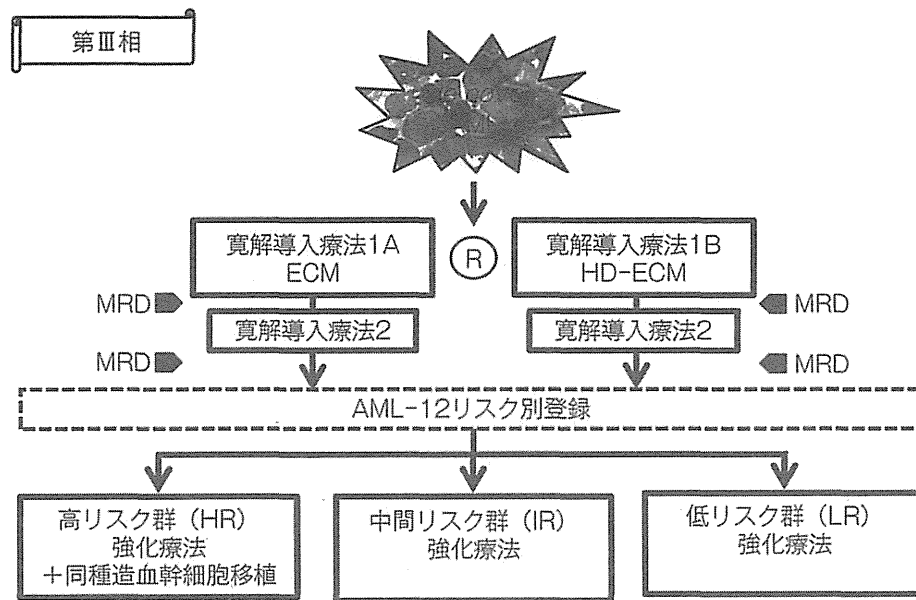


図 AML-12：シームレス第Ⅱ-Ⅲ相試験

験の治療成績を表2^{8)~13)}に示す。現在、*de novo* AMLのさらなる治療成績向上を目指し、寛解導入療法にAra-C大量療法が有効であるかをFACSの微小残存病変(MRD)をプライマリーエンドポイントとして本邦初の第3相臨床試験で検証するAML-12を計画中的である(図)。

Ⅲ 今後の治療研究

近年、層別化因子として注目されているのがMRDである。形態学的に寛解状態であっても、白血病細胞のもつ特異的な遺伝子異常など

をPCR法によって検出、あるいは白血病細胞のもつ特異的な表面抗原パターンをフローサイトメトリー法(FCM)にて検出することが可能になり、とくにALLにおいてはもっとも重要な層別化因子として、欧米の小児ALL臨床試験で取り入れられている。

最近米国のSt. Jude小児病院、さらには英国のUK MRCとオランダの合同グループによって、FCMによるMRD解析の結果がAMLにおいても非常によく予後と関連することが証明された⁹⁾¹⁴⁾。小児AMLでは、前述の新規遺伝子異常(CEBPA変異やNPM1変異など)の頻

度が成人 AML よりも低いことが知られており、MRD などより汎用性の高い予後層別化因子の導入は、小児 AML 治療の適正化にとって非常に重要である。本邦でも次期臨床試験 (AML-12) において FCM による MRD 測定の導入が決定している。また、分子遺伝学的解析技術の進歩により、次々と予後因子になり得る新規の遺伝子異常が AML においても発見されている。AML99 で予後不良因子と同定された t(8;21) 症例における *c-KIT* 変異は COG では予後不良因子でないと報告されたが、現在、AML05 登録症例でも詳細に解析中である。AML99 登録例では頻度の低かった *CEBPA*, *NPM* 変異や *Evi-1*, *CXCR4*, *survivin* 発現量と生存率、G-CSF 受容体 typeIV と再発率の関連を解析中である。

IV 急性前骨髄性白血病

APL は AML の 10~15% を占め年長児で多く、小児では比較的まれな疾患である。小児 APL に対しても成人と同様のストラテジーによる治療がなされており、ATRA を用いた分化誘導療法による寛解導入中死亡の減少および寛解導入率の上昇、アントラサイクリンを中心とした抗がん剤による強化療法の有効性などにより、最近の治療成績は、寛解導入率は約 90%、EFS は 80% 以上と良好な成績が報告されている。その理由から、HSCT は成人も含めて第 1 寛解期には行われず、再発後の救済療法と捉えられている。

一方で、再発後の予後が不良であることは他の白血病と変わらない。再寛解導入には、初発時と同様の ATRA や抗がん剤による治療が行われていたが、ATRA 耐性の症例が少なからず存在し¹⁵⁾、再発 APL の治療成績は十分なものではない¹⁶⁾。そこで最近では、新規薬剤の三酸化ヒ素 (ATO) やゲムツズマブオゾガマイシン (GO) を用いた治療が行われるようになってい

本邦では AML99-M3 研究と CCLSG-APL-ATRA 研究が行われてきたが、ATRA 同時併用型の前者のほうが、ATRA と抗癌剤治療の独立併用型の後者より予備的解析にて MRD 陽性例が少なかったことより、初のナショナルスタディ JPLSG AML-P05 研究が 2005 年から開始され登録を終了した。AML99-M3 研究の 58 例の解析では、CR 56 例 (96%)、3 年 OS 92.1%、3 年 EFS 90.5% と良好な成績を報告している¹⁷⁾。AML-P05 では基本的に AML99-M3 を踏襲し、ATRA 単独投与後の抗癌剤開始基準を規定してレチノイン酸症候群 (RAS) を予防するとともに、AML99-M3 の強化療法で使用されていたアクラシノマイシン (ACR) が排尿障害をきたし強化療法が施行できなかったことから、ACR を含む強化療法治療をやめ、他の強化療法で治療を強化することで以前の良好な成績を維持しながら全体の入院治療期間の短縮を図ることとした。AML-P05 の中間解析では AML99-M3 と同等の治療成績が得られており、現在、標準リスク群は ATO の導入によるアントラサイクリン減量 (心毒性等の晩期障害の軽減)、高リスク群は GO の導入による治療成績の向上を目指した AML-P12 を計画中である。表 3 に諸外国およびわが国の小児 APL の成績を示すが、AML-P12 は、治療成績を良好に維持したままアントラサイクリンを可能な限り減量することを目的としている。

V Down 症候群に合併した小児急性骨髄性白血病 (AML-DS)

Down 症候群児に発症した AML (AML-DS) は小児 AML の 14% とされ、年間 20 例から 25 例程度の発症があると推定される。AML-DS は AML-non DS と比べ、治療反応性がよく高い生存率が期待できる一方で、治療関連毒性が高く、AML-non DS と違った治療戦略を立てる必要があるということが明らかになっている。

表3 諸外国およびわが国の小児 APL に対する治療成績

研究グループ	European	AIEOP	PETHEMA	BFM	COG	Japan	
臨床研究名	APL93	AIDA0493	LPA96/99	AML93/98/2004	C9710	AML99-M3	P05 (中間)
研究期間	1993~1998	1993~2000	1996~2004	1993~2007	1999~2005	1997~2004	2006~2011
観察期間中央値 (月)	67	79	39	47	NA	86	12
症例数	31	124	66	81	56	58	30
男児/女児	9/22	62/62	27/39	43/38	NA	31/27	NA
年齢中央値 (年)	15	11.6	12	NA	NA	11	NA
初診時白血球数中央値 (/ μ L)	6,500	3,950	4,900	NA	NA	4,300	NA
寛解導入療法	ATRA DNR AraC	ATRA IDA	ATRA IDA	ATRA IDA or DNR AraC VP16	ATRA DNR AraC	ATRA DNR AraC	ATRA DNR AraC
強化療法	ATRA DNR AraC	IDA MIT AraC VP16 TG	ATRA IDA MIT	ATRA AraC IDA MIT VP16	ATRA DNR	ATRA AraC MIT THP ACR	ATRA AraC MIT THP
維持療法	ATRA MTX 6MP	ATRA MTX 6MP	ATRA MTX 6MP	ATRA TG AraC XRT	ATRA MTX 6MP	ATRA	ATRA
髄注	NA	0	0	11	0	6	4
アントラサイクリン投与量 (mg/m ²)	DNR (495)	IDA (80) MIT (50)	IDA (80~100) MIT (50)	NA	DNR (400)	DNR (135) MIT (20) THP (90) ACM (180)	DNR (135) MIT (20) THP (90)
DXR 換算量 (mg/m ²) ¹⁾	411	600	600~700	300~410	332	282	246
完全寛解率 (%)	97	96	92	95	91	96.6	78.57
5年 EFS (%)	71	76	77	65 (10年)	53 (3年)	91.4 (7年)	86.54 (1年)
5年 OS (%)	90	89	87	82 (10年)	87 (3年)	93.1 (7年)	93.21 (1年)
5年累積再発率 (%)	27	NA	17	14	NA	3.6 (7年)	NA
髄外再発数 (部位)	1 (skin)	2 (middle ear)	2 (CNS)	1 (CNS)	NA	0	NA

¹⁾ : DNR=×0.83, IDA=×5, MIT=×4, THP=×0.6, ACR=×0.2 (ただし, BFM は文献のままの DNR 換算)
AML-P05 の強化療法には寛解導入第2コース (HCMA-I) を含む

(表4). CCG2861/2891 や BFM93 では非 Down 症候群児の標準 AML プロトコルを Down 症候群に使用して治療関連死亡率が高かった (10~34%). そのため Ara-C 大量療法やアントラサイクリン系薬剤を減量して BFM98 では良好な成績 (寛解導入率 100%, 3年 OS 91%, 3年 EFS 89%) を得ている¹⁸⁾.

本邦での特徴的な治療法として 1987~1997

年の AT 研究会における AML-DS の治療研究 (AT/Down) (n=33) があげられる. すなわち, key drug である DNR (25 mg/m²/日×2日間) と Ara-C (100 mg/m²/日, 1時間点滴×7日間) に加え, VP-16 (150 mg/m²/日×3日間) を組み合わせた AML-DS に特化した治療で, 寛解導入率 100%, 治療関連死 9%, 8年 OS 80% という良好な成績が報告されている¹⁹⁾. それに引

表4 AML-DS 研究の治療成績

Study	登録 (年)	例	ダウナルビシン (mg/m ²)	Ara-C (mg/m ²)	エトホシド (mg/m ²)	TRM (%)	OS (%)	EFS (%)
BFM98 for DS	1998~2003	67	220~240	23~29,000	950	5	91	89 (3年)
BFM93	NA	51	220~400	23,000	950	4	70	68 (3年)
NOPHO AML93	1988~2002	41	300	48,600	1,600	5	NA	85 (8年)
MRC AML10/12	1988~2002	46	670	10,600	NA	15	74	74 (5年)
CCG 2861/2891	1989~1999	160	320	15,800	1,600	4	79	77 (6年)
POG 9421	1995~1999	57	100	20,700		0	NA	79 (3年)
LD-Cytarabine	1990~2003	34	0	7,400	0	0	77	67 (5年)
AT/Down	1987~1997	33	100~400	4,200	2,700	9	NA	80 (8年)
AML99 DS	2000~2004	72	250*	3,500	2,250	1	84	83 (4年)
JCCLSG 9805DS	1998~2006	24	190*	12,600	200	12.5	88	83 (5年)

TRM：治療関連死亡率, OS：全生存率, EFS：無病生存率
 NA：データなし, *：ピラルビシンの総量

き続いて小児 AML 共同治療研究会で 2000 年 2 月から 2004 年 6 月まで行われた AML99 Down プロトコル研究 (AML99 DS, n=72) では, 使用薬剤の減量として治療コースを計 6 回から 5 回に短縮し, DNR をより心毒性の少ないとされている THP-ADR に変更することで治療毒性の軽減を試みた. すなわち THP-ADR (25 mg/m²/日×2 日間), Ara-C (100 mg/m²/日, 1 時間点滴×7 日間), VP-16 (150 mg/m²/日×3 日間) を繰り返す単純明快な AML-DS に特化した治療が行われ, 寛解導入率 97.2%, 3 年 EFS 83±8%, 3 年 OS 84±9%, 再発率 13±7% という AT-DS 研究および欧米に遜色のない成績を示し, さらなる治療軽減が可能であることが示唆された²⁰⁾. 登録症例 72 例中 8 例に先天性心疾患を認めたが, 1 例も心合併症死は認められず, 心毒性に関しては十分耐えられると考えられた. また, 寛解中の死亡も 2.8%と低かった. 以上のように諸外国の治療研究と比べ, 重篤な有害事象が少なくきわめて安全に施行できるプロトコルであった. 一方, 再発率は 13% (9 例) と BFM 98, CCLSG に比較して高く, かつ再発した 9 例中 8 例は腫瘍死, 他の 1 例は第 2 寛解期に慢性 GVHD で死亡した. 再発のリスクを解析し

た結果, 寛解導入療法の効果がもつとも予後と相関し, 1 コース終了後の非 M1 marrow 症例 (n=7) は 3 年 OS 20.8% (3.7~100) と予後不良であった. 一方, CCG2861/2891 や BFM98DS で予後不良と指摘されている年齢による有意差は認められなかった.

上記の治療成績を踏まえて, JPLSG では初のナショナルスタディ AML-D05 プロトコルを施行し, 登録を終了した. 先のわが国での AML99 DS を受けて, 寛解導入療法で寛解を得られなかった群を高リスク群とし, サルベージ治療を設定する一方で, それ以外の標準リスク群に対し, 治療減弱を行ったものである. 中間解析では AML99DS と遜色のない結果で, 血液毒性以外 grade 4 以上の症例がみられていないが, 高リスク群に組み入れられた患者は, 2010 年 6 月時点で総登録数 62 名中 2 名と少なく, 形態学的治療反応性だけでは予後良好群 (と思われる群) を抽出できていない. AML-DS の再発, 難治例は HSCT を行っても救命できず, 予後不良である²¹⁾ため, 現在, AML-D05 と同じ治療骨格で 1 コース終了後の治療反応性を種々の因子 (FCM による MRD, GATA1 変異, WT1 発現量) により解析する AML-D11 プロトコルを遂行中である.

VI 再発小児急性骨髄性白血病

再発 AML に対する従来の治療としては、AML 新規診断例に対する化学療法に準じて、Ara-C とアントラサイクリン系抗がん剤の併用療法が一般的であり、初回治療で投与したアントラサイクリンの蓄積に伴う心筋障害のリスクが問題点である。

成人領域では、Ara-C 大量療法とアントラサイクリンを組み合わせた再寛解導入療法が確立されつつある²²⁾。さらに、G-CSF, fludarabine および HD Ara-C を併用する FLAG レジメン、および FLAG にアントラサイクリンを加えたレジメンが、近年成人および欧米の小児における再発 AML に対する標準治療となりつつある²³⁾。International BFM Study Group (I-BFM-SG) は、再発または治療抵抗性の小児 AML を対象に、再寛解導入療法として FLAG と FLAG+リポ化 DNX (心毒性が少ないが本邦適応外) の第Ⅲ相ランダム化比較臨床試験 (RCT) を行った。RCT 対象 394 例の最終解析において 2 CR 率 62%、4 年 OS 36% が報告され²⁴⁾、DNX 併用群は非併用群よりも 2 CR 率が 10% 高かったため、I-BFM-SG は FLAG+DNX を標準アームとして GO 併用の有無の RCT を計画中である。JPLSG では、再発・難治 AML に対する Ida+FLAG 療法を行う R11 プロトコルを遂行中である。

文献

- 1) Creutzig U et al : Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents : Recommendations from an international expert panel on behalf of the AML-committee of the international BFM study group. *Blood* (in press)
- 2) Becker H et al : Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures : a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 596-604
- 3) Dufour A et al : Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 570-577
- 4) Hollink IH et al : NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. *Blood* 2011 ; 118 : 3645-3656
- 5) Stirewalt DL, Radich JP : The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 650-665
- 6) Shimada A et al : Tandem duplications of *MLL* and *FLT3* are correlated with poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia : A study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50 : 264-269
- 7) Hann IM et al : Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood* 1997 ; 89 : 2311-2318
- 8) Tsukimoto I et al : Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia : the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4007-4013
- 9) Rubnitz JE et al : Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia : results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 543-552
- 10) Gibson BE et al : Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005 ; 19 : 2130-2138
- 11) Creutzig U et al : Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia : results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4499-4506
- 12) Lie SO et al : Long-term results in children with AML : NOPHO-AML Study Group—report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005 ; 19 :

- 2090-2100
- 13) Lange BJ et al : Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia : a report from the children's oncology group. *Blood* 2008 ; 111 : 1044-1053
 - 14) van der Velden VH et al : Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. *Leukemia* 2010 ; 24 : 1599-1606
 - 15) Gallagher RE : Retinoic acid resistance in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2002 ; 16 : 1940-1958
 - 16) de Botton S et al : Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid : A retrospective analysis of the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 120-126
 - 17) Imaizumi M et al : Prospective study of a therapeutic regimen with all-transretinoic acid and anthracyclines in combination of cytarabine in children with acute promyelocytic leukaemia : the Japanese childhood acute myeloid leukaemia cooperative study. *Br J Haematol* 2011 ; 152 : 89-98
 - 18) Creutzig U et al : AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005 ; 19 : 1355-1360
 - 19) Kojima S et al : An effective chemotherapy regimen for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome with Down's syndrome. *Leukemia* 2000 ; 14 : 786-791
 - 20) Kudo K et al : Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia : the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5442-5447
 - 21) Taga T et al : Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* (in press)
 - 22) Kern W et al : Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy : relevance of cytogenetic abnormalities. *Leukemia* 2000 ; 14 : 226-231
 - 23) Fleischhack G et al : IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation : experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998 ; 102 : 647-655
 - 24) Kaspers GJL et al : Addition of liposomal daunorubicin (DaunoXome®) to FLAG significantly improves treatment response in pediatric relapsed AML : Final results from the International Randomised Phase III Study Relapsed AML 2001/01. *Blood* (ASH Annual Meeting, Abstracts) 2009 ; 114 : Abstract 18

• • •

腫瘍マーカー

高橋 浩之* *Hiroyuki Takahashi*

1. 腫瘍マーカーとは

腫瘍マーカーは、腫瘍細胞が産生する物質、あるいは腫瘍に反応して生体が産生する物質であり、それを検出することで腫瘍の存在や種類などの推測が可能なるものを指し、代表的なものには α -フェトプロテイン (AFP)、神経特異的エノラーゼ (NSE) などがある¹⁾。一方、近年の分子生物学的手法の進歩により、腫瘍細胞の蛋白レベル、遺伝子レベルの異常を検出する方法も広く行われるようになってきている。

2. 腫瘍マーカー測定のための目的

腫瘍マーカー測定のための目的には2つあり、ひとつはある特定の腫瘍の存在を証明するためのスクリーニングと、もうひとつは治療によりそれが順調に縮小・消失しているか、あるいは再発のきざしがあるかという効果判定である。ただし、腫瘍の確定診断には生検などによる病理学的診断が原則であり、腫瘍マーカーはあくまで補助的に用いられるべきである。

3. 腫瘍マーカー測定のための原理と正常値、解釈の際に注意すべき点



表1に、小児がんで用いられる主な腫瘍マーカーを示す。

AFPは胎児期の肝細胞と卵黄嚢で産生される蛋白であり、出生とともにその産生は停止する。そのため、出生直後の血中AFPはきわめて高く、月齢とともに低下し1~2歳で成人の正常値まで低下する(図1)。AFPは感度、特異度ともに高く、1歳以上の小児において異常高値の場合は肝腫瘍(肝芽腫、肝細胞がん)あるいは胚細胞腫瘍(とくに卵黄嚢がん)の存在を示唆する。AFPの血中半減期は4~9日で、腫瘍が完全切除できた場合は1か月前後で正常化する。正常化しない場合は不完全切除あるいは転移巣の存在を意味する。また、治療終了後にAFPの高値が続く場合は、造血細胞移植を含めた追加治療を行うか、少なくとも定期的な画像検査で再発の有無をフォローする必要がある。なお、AFPにはアイソフォームがあり、このう

* 済生会横浜市南部病院小児科 [〒234-8503 横浜市港南区港南台3-2-10]
TEL 045-832-1111 FAX 045-831-0833 E-mail: takahashih@nanbu.saiseikai.or.jp

表 1 主な腫瘍マーカー

	正常値 (方法)	半減期	主な小児がん	その他のがん	主な良性疾患
AFP	図 1 参照 (CLEIA 法)	4~9 日	肝芽腫 肝細胞がん 卵黄嚢がん	多くの成人がん	肝硬変 先天性胆道閉鎖症
HCG	<3.0 mIU/mL (男性, 非妊婦) (CLEIA 法)	1 日	絨毛がん 絨毛性疾患	多くの成人がん リンパ腫 白血病	妊娠 性腺機能不全 胎児の Down 症
CA125	<35.0 U/mL (CLEIA 法)	4~5 日	卵巣がん リンパ腫	多くの成人がん	妊娠 子宮内膜症 腹水
NSE	<16.3 ng/mL (ECLIA 法) <10.0 ng/mL (RIA 法)	1~2 日	神経芽腫 褐色細胞腫 甲状腺髄様がん カルチノイド腫瘍 網膜芽腫	Wilms 腫瘍 横紋筋肉腫 肺がん	脳血管障害 中枢神経感染症 腎不全 溶血
VMA	<18.8 mg/gCr (0~1 歳) <11 mg/gCr (2~4 歳) <8 mg/gCr (5~19 歳) (HPLC 法)	NE	神経芽腫 褐色細胞腫		副腎皮質疾患 甲状腺疾患 糖尿病 ショック
HVA	<32.2 mg/gCr (0~1 歳) <22 mg/gCr (2~4 歳) <14 mg/gCr (5~19 歳) (HPLC 法)	NE	神経芽腫 褐色細胞腫	悪性黒色腫	本態性高血圧症

正常値と半減期は諸家の報告を参考にした。

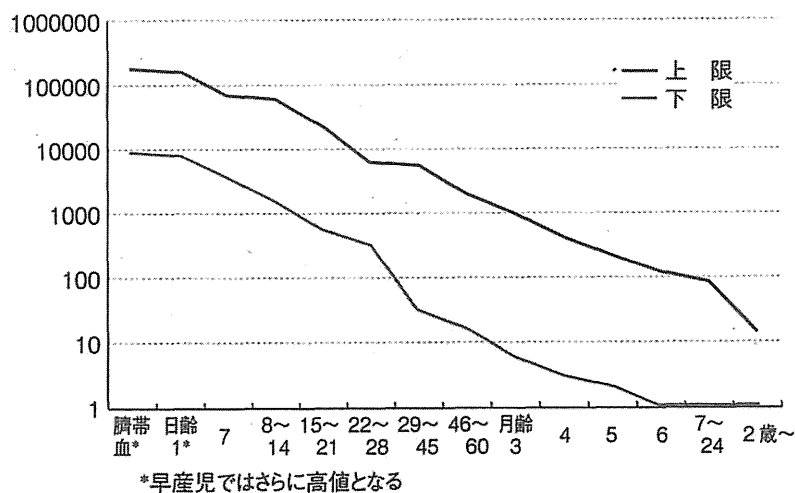


図 1 日齢月齢別 AFP 正常値 (単位: ng/mL) (Sandoval ら¹⁾ 2012 より作成)

このレクチン親和性分画 (AFP-L3) は腫瘍特異的に上昇するため (正常値 10%未満), 正常でも AFP の高い新生児期から乳児期の腫瘍の鑑別に使用

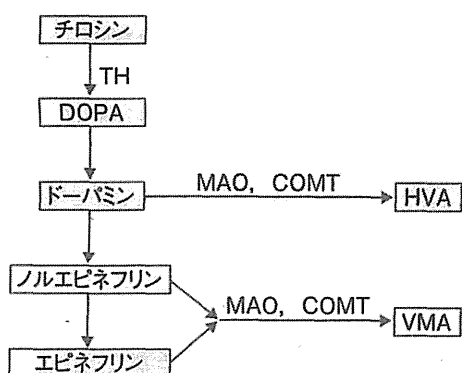


図 2 カテコラミンの生合成と代謝

TH : tyrosine hydroxylase

MAO : monoamine oxidase

COMT : catechol-O-methyltransferase

される。

NSE は解糖系酵素であるエノラーゼのアイソザイムであり、神経細胞（ニューロン）で特異的に産生され、グリア細胞では産生されない。神経芽腫、褐色細胞腫をはじめとする神経内分泌腫瘍や、網膜芽腫など神経細胞由来の腫瘍によって上昇する。一方で、髄膜炎や脳血管障害などの非悪性疾患や腎不全などの非神経疾患でも上昇することが知られており、必ずしも神経特異的とはいえない面もある。また、わずかながら血液細胞にも存在することから、採血手技（溶血）によっても上昇する。

バニリルマンデル酸 (VMA) とホモバニリン酸 (HVA) はカテコラミンの最終代謝産物であり (図 2)、神経芽腫の 80%程度で尿中排泄の増加がみられる。血中および尿中のカテコラミン量には日内変動があるため、蓄尿による 24 時間定量 (mg/日) が原則であるが、最近はより簡便な部分尿 (mg/gCr, クレアチニン比) が用いられることも多い。また、バナナやアイスクリームなどの摂取により偽陽性となるため、注意が必要である。VMA/HVA 比が低いものは予後不良とされるが、現在は病期や病理学的分類、MYCN 遺伝子増幅の有無により、リスク分類がなされている。

その他の主要な小児がんである Wilms 腫瘍、横紋筋肉腫、Ewing 肉腫などでは、有力な腫瘍マーカーは知られていない。不完全切除例や再発例の予後は依然不良であり、鋭敏な腫瘍マーカーの発見が待たれる。

分子生物学的手法による診断としては、神経芽腫に対するチロシンヒドロキシラーゼ (TH) 遺伝子の発現を定量的 RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) で検出するものがある。TH はチロシンを DOPA に変換する酵素で (図 2)、血液細胞には発現していないため、この方法を用いて初診時の微小な骨髄転移の有無や、自家造血細胞移植時の移植片への腫瘍細胞混入を検出することができる²⁾。同様の手法は横紋筋肉腫や Ewing 肉腫でも試みられている。

4. 白血病における微小残存病変の検出

白血病の治療効果の判定 (完全寛解の有無) には、末梢血からの芽球の消失や骨髄での芽球比率 (5%未満) などの形態学的診断が用いられているが、

近年の分子生物学的手法の進歩により、これに加えて、白血病細胞のもつ表面抗原や遺伝子の異常を標的とした新たな検出法（分子生物学的診断）が確立されつつある。形態学的診断で検出可能なレベルがおおよそ 10^{-2} （血液細胞 100 個中の 1 個の白血病細胞を検出できる）であるのに対し、分子生物学的診断法では 10^{-3} ~ 10^{-6} レベルでの検出が可能である。このようにわずかに残存した腫瘍細胞（微小残存病変：minimal residual disease：MRD）を検出することでより精密な治療効果判定を行い、それに応じた最適の治療を選択することで、白血病の治療と抗がん薬の長期毒性軽減との両立が試みられている。治療により MRD が陰性化してより深い寛解が得られた状態を分子生物学的完全寛解（molecular complete remission）と、従来の形態学的診断によるものを血液学的完全寛解（hematological CR）とよぶ。

MRD の検出法には、染色体転座の結果生じた融合（キメラ）遺伝子を標的とするもの、リンパ性白血病の特異的遺伝子再構成〔免疫グロブリン（Ig）遺伝子や T 細胞受容体（TCR）遺伝子〕を標的とするもの、白血病細胞で

表 2 白血病の MRD 検出に用いられる方法

	融合遺伝子	遺伝子再構成	表面マーカー
検出対象	RNA	DNA	細胞表面マーカー
方法	定量的 RT-PCR	定量的 PCR	FCM
感度	10^{-4} ~ 10^{-6}	10^{-4} ~ 10^{-6}	10^{-3} ~ 10^{-4}
利用可能割合			
B 前駆細胞性 ALL	30~40% ^{*1}	90% ^{*5}	95%
T 細胞性 ALL	20~30% ^{*2}	90% ^{*6}	95%
AML	30~40% ^{*3}	<10%	90%
CML	100% ^{*4}	—	—
長所	検出レベルが高い クローン変化がない 比較的安価、簡便	検出レベルが高い 多くの ALL で利用可能 症例特異的（偽陽性が少ない）	多くの ALL, AML で利用可能 比較的安価、簡便 結果判明まで早い
欠点	利用可能症例に限られる コンタミネーションによる偽陽性 RNA の不安定性	プライマー設計が煩雑、 高価 クローン変化の可能性あり	新鮮細胞が必要 検出レベルが低い 治療による発現量の低下
主な臨床研究	IRIS ³⁾	AIEOP-BFM ALL 2000 ⁴⁾	SJCRH AML02 ⁵⁾

*1 BCR-ABL, TEL-AML1, E2A-PBX1, MLL-AF4, など *2 SIL-TAL1, HOX11L2, CALM-AF10, など *3 PML-RARA, AML1-ETO, MLL-AF9, CBFβ-MYH11, など *4 BCR-ABL *5 IGH, IGK-Kde, TCRG, TCRD, など *6 TCRG, TCRD, TCRB, など

生じた表面マーカーの異常発現パターンを検出するもの、の3種類があり、それぞれに長所と欠点がある(表2)。現在、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)では、白血病の種類ごとに最も適した方法を採用してMRDの検出を試みており、慢性骨髄性白血病や一部の急性リンパ性白血病ではすでにMRDレベルに応じた治療介入も行われている。

5. Key Points



- ① 腫瘍マーカーはあくまで補助診断の位置づけであり、腫瘍の診断には病理学的検査というまでもなく、CTやMRI、シンチグラムなどの画像検査をもとに総合的になされるべきである。治療開始後のフォローアップにおいても同様である。
- ② 腫瘍マーカーごとに感度や特異度はさまざまであり、AFPのように鋭敏に病勢を反映するものから、非特異的上昇のため臨床の場では使用しにくいものまである。それぞれのマーカーの特徴を認識して、適切に利用することが肝要である。
- ③ 白血病治療におけるMRD検出と、それによる治療介入はいわゆるテーラーメイド医療のひとつであり、多施設共同研究において今後は積極的に導入されるであろう。

6. 文献

- 1) Sandoval JA, Malkas LH, Hickey RJ : Clinical significance of serum biomarkers in pediatric solid mediastinal and abdominal tumors. *Int J Mol Sci* 13 : 1126-1153, 2012
- 2) Beiske K, Burchill SA, Cheung IY, et al : Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by immunocytology and QRT-PCR : recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force. *Br J Cancer* 100 : 1627-1637, 2009
- 3) Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al : Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia : an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 116 : 3758-3765, 2010
- 4) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al : Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia : results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 115 : 3206-3214, 2010
- 5) Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al : Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia : results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 11 : 543-552, 2010

