

められなかった。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、小児では不良予後との相関を示さなかった。

### (3) *BAALC* (brain and acute leukemia, cytoplasmic)

トリソミー 8 を伴う AML 患者の遺伝子検索から同定された新規遺伝子 (8q22.3) で、正常でも神経幹細胞や CD34 陽性造血幹細胞で発現がみられる。AML でも発現がみられ、*BAALC* 高発現例が、成人 AML (normal karyotype) で予後不良であることが明らかになった<sup>9)</sup>。

#### ① *BAALC* 発現と予後の相関性に関する検討

解析可能であった AML 99 104 例 (M3 と Down 症候群は除外、normal karyotype は 29 例) を対象とした。診断時の骨髄サンプルから抽出作成した cDNA を使用し、real time RT-PCR にて解析を行った。*BAALC* の発現量を示す分散図を FAB 分類別でみると、M0、M1 では高発現、M4、M5 では、低発現の傾向を示し、これは成人 AML の報告例と相関した結果であった。M2 の *BAALC* 高発現は小児で特徴的であった。また normal karyotype 29 例について、*BAALC* 高発現群と低発現群で OS および EFS を検討したが、小児では両群に有意差を認めなかった<sup>1)</sup>。

#### ② *BAALC* アイソフォームと予後との相関に関する検討

AML の予後因子は、主に転写因子やがん抑制遺伝子で、その遺伝子変異あるいは遺伝子発現増強を特徴とすることは前述したが、最近、*AML1-ETO9a*<sup>3, 1)</sup>、*WT1*<sup>3, 8)</sup> など、特に alternative splicing を受ける遺伝子で、アイソフォームの違いと leukemogenesis (白血病誘発)、あるいは予後との関係性を示唆する報告がみられる。そこで、同じ特徴を持つ *BAALC* でもアイソフォームと予後との相関性を、解析可能であった normal karyotype 29 例について検討した。

*BAALC* 遺伝子には 8 つのエクソンが存在するが、alternative splicing をうけて、いくつかのアイソフォームを形成する。glioblastoma (膠芽腫) では 1-8 と 1-6-8 の 2 つのアイソフォームのみ存在するが、白血病細胞では、タンパクレベルでも安定したアイソフォームは、1-8、1-6-8、1-5-6-8、1-5-6-7-8 の 4 種類が報告されている。

## 2. 急性骨髄性白血病

BAALC 低発現を示した全 8 例および高発現群の 18 例はいずれも 1-6-8 のアイソフォームパターンのみを示したが、高発現群のうちの 3 例では、1-6-8 以外にエクソン 5 を含む 1-5-6-8 アイソフォームが同定された。エクソン 5 を含むアイソフォームパターンを示す 3 例は、いずれも BAALC 高発現群に属し、FAB 分類上は 2 例が M4、1 例が M5a であった。臨床的には再発 2 例、寛解導入療法開始後 day 2 に頭蓋内出血で死亡 1 例と全例死亡の転帰を示した。また 3 症例とも FLT3-ITD を認めなかった。したがって、小児 AML (normal karyotype) で、エクソン 5 を含むアイソフォーム (BAALC 高発現群) の予後不良因子としての意義が示唆された<sup>7)</sup>。

### (4) 予後因子を用いた治療戦略

多くの遺伝子変異は重複してみられることが多く、単独予後因子を規定するのはほとんどの場合困難である。したがって、いくつかの予後因子を組み合わせることで、治療を層別化していくという考えが主流となっているのが現状である。AML99 症例の解析においては、成人 AML で予後良好因子とされている NPM 変異例は見つかっておらず、今後の小児 AML 治療方針の決定には新規予後因子の探索が不可欠である。

## ◇ 6 急性前骨髄性白血病 (APL)

APL は AML の 10～15% を占め年長児で多く、小児では比較的稀な疾患である。ATRA (トレチノイン) 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。なお、SCT については、最も治癒の可能性の高い急性白血病の一つであることから、第一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。

諸外国では小児、成人例ともに同じ治療プロトコルで APL を治療していることが多いため、小児例単独の APL 治療成績の報告は少ないが、フランスを中心とした欧州 APL グループの行った APL93 研究では、寛解導入療法、維持

## 各論 疾患別診療

療法共に ATRA を併用し、小児例は成人例と成績に差がなかったと報告している（5年 EFS：71%）。

わが国では 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方が、ATRA と抗がん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、現在 JPLSG AML-P05 研究が施行中である。今泉は AML99-M3 研究の 58 例を解析し、CR〔完全寛解〕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<sup>10</sup>。AML-P05 では基本的に AML99-M3 を踏襲し、ATRA 単独投与後の抗がん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）が排尿障害を来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止め、他の強化療法で治療法を強化することで、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。予定登録数に到達し、2011 年 3 月で登録終了となった。

### 7 診断時および治療開始時の注意点

診断時白血球数は 10 万以上の症例は、治療に伴う腫瘍崩壊症候群の危険が高く、十分な輸液の投与とともに、ラスプリカーゼの投与も推奨される。白血球除去については議論が分かれる。寛解導入療法中には抗真菌薬や必要があれば抗生物質の投与が必要であり、十分な支持療法を行う。APL（M3）や M4、M5 で初診時白血球数の多い場合など DIC（播種性血管内凝固症候群）を合併する可能性が強い時や、すでに D-ダイマー高値や凝固線溶系の異常がみられる場合には、以下に示す抗 DIC 療法を適宜組み合わせる。

#### ・タンパク分解酵素阻害剤

メシル酸ガベキサート 1～2 mg/kg/hr 24 時間持続点滴

メシル酸ナファモスタット 0.06～0.2 mg/kg/hr 24 時間持続点滴

#### ・ヘパリン製剤

ヘパリンナトリウム 10～15 単位/kg/hr 24 時間持続点滴

## 2. 急性骨髄性白血病

ダルテパリンナトリウム 75 単位 /kg/ 日 24 時間持続点滴

- ・アンチトロンビンⅢ (ATⅢ) 製剤 (アンスロビン<sup>®</sup>P, ノイアート<sup>®</sup>)

活性が 70% 以下の場合には使用を考慮する。1 単位 /kg の使用で ATⅢ 活性が 1% 上昇するとされている。

- ・抗線溶療法

トラネキサム酸 10 ~ 50 mg/kg/ 日 24 時間持続点滴

過剰線溶傾向(一例として,  $\alpha_2$ PI 活性 < 60%) がある場合は使用を考慮する。

- ・新鮮凍結血漿 (FFP)

① PT INR (プロトロンビン時間 国際標準化比) 2.0 以上あるいは 30% 以下でビタミン K 1 ~ 2 mg 投与で改善しない場合, ② APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) は各医療機関の基準値上限の 2 倍以上あるいは 25% 以下の場合, ③ フィブリノゲン 100 mg/dL 以下の場合に, 10 ~ 15 mL/kg/day を投与する。

血栓形成による臓器不全を助長する可能性があるため, 使用は他の抗凝固療法施行下に, 活動性の出血があるとき, 出血の危険が高いとき, 観血的治療を要するときなどに限定するべきである。

### ◇ 8 治療レジメンと治療全体のスケジュール

図 2 に AML99 プロトコール, 図 3 に AML05 プロトコールを示した。次期プロトコールは, 現在, JPLSG AML 委員会で検討中である。

### ◇ 9 合併症の特徴

AML 治療においては強力な化学療法による骨髄抑制期間が長期にわたるため, 治療期間中は入院加療 (できれば個室管理) が必須であり, 感染症対策が重要である。AML05 においては寛解導入療法中, 1 歳未満 32 例中 7 例が死亡し, そのうち 6 例が感染症であり, 4 例に ARDS (acute respiratory distress syndrome: 急性呼吸窮迫症候群) がみられた。G-CSF 投与後の白血球の急激な増加に伴い, ARDS が発症しており, G-CSF により白血球数を著増させない

## 各論 疾患別診療

工夫が肝要である。またRSウイルスに伴って感染症が増悪した症例もあり、初発時にRSウイルス感染症を合併している症例は十分回復してから治療を開始する必要がある。

APLにおいては、ATRA治療によるRASが問題となる。AML-P05において、RASの定義は、次のとおりとした。

(a)他に原因のない発熱、(b)呼吸障害、(c)10%以上の体重増加、(d)胸部X線上の肺浸潤陰影、(e)胸水あるいは心嚢水、(f)低血圧、(g)腎不全、(a)～(e)のすべてを満たすものを「definite RAS」、(a)～(g)の4つ以上を満たすものを「probable RAS」とした。

RASの予防法としては、「抗がん剤併用」と「ステロイド投与」が挙げられ、実際に発症した際の対策としてはこれらの治療に加えて「ATRAの休業」が行われる。

(足立 壮一)

## 文 献 (★推奨必読論文)

- 1) Dick JE: Stem cell concepts renew cancer research. *Blood* 112:4793-4807, 2008. ★
- 2) Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, 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 10<sup>th</sup> AML trial (MRC AML10). Adult and Childhood Leukemia Working Parties of the Medical Research Council. *Blood* 89: 2311-2318, 1997. ★
- 3) Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, 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* 27: 4007-4013, 2009. ★
- 4) Adachi S, Manabe A, Imaizumi M, et al: Acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia in children. *Int J Hematol* 86: 358-363, 2007. ★
- 5) Nerlov C: *C/EBPalpha* mutations in acute myeloid leukaemias. *Nat Rev Cancer* 4: 394-400, 2004. ★
- 6) Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al: Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 117: 2469-

## 2. 急性骨髓性白血病

2475, 2011. ☆

- 7) Mizushima Y, Adachi S, Taki T, et al : The significance of BAALC expression and CEBPa mutations as new prognostic factors in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Int J Hematol* 91 : 831-837, 2010. ☆
- 8) Stirewalt DL, Radich JP : The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer* 3 : 650-665, 2003. ☆
- 9) Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS, et al : *BAALC* expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics : a Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood* 102 : 1613-1618, 2003. ☆
- 10) Imaizumi M, Tawa A, Hanada R, et al : Improved outcome of combination therapy with ATRA, anthracyclines and cytarabine, AML99-M3 protocol, for childhood acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 152 : 89-98, 2011. ☆

