

急性骨髄性白血病(セミナー) The Lancet, June 17, 2023

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 仲田和正 2023. 10

付けたり: APL で亡くなったアンディ・フグ、極真空手、スリを発見する方法、

兄弟 2 人が AML に、映画スターウォーズの clone war

Acute Myeloid Leukaemia (Seminar)

著者

• Courtney D Dinardo MD.

Department of Leukemia, UT MD Anderson Cancer Center Houston, USA.

• Harry P Ebra, Prof.

Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, USA.

• Sylvie D Freeman

Institute of Immunology and Immunotherapy, College of Medical and Dental Sciences,
University of Birmingham, UK.

• Andrew H Wei

Department of Haematology, Peter MacCallum Cancer Centre, Royal Melbourne Hospital,
University of Melbourne, Australia,

The Lancet, June 17, 2023 に急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) のセミナーがありました。主著者は米国ヒューストンのアンダーソン癌センターの医師です。AML の治療は予期しなかった程のペースで進んでいるというのです。

小生、自分で治療することは絶対にありませんが一体どんな風に進歩したのか興味を惹かれてまとめてみました。

The Lancet June 17, 2023 急性骨髄性白血病セミナー要点は下記 13 です。

長文ですので時間の無い方は下記 13 の怒涛の反復をしてください。

興味のある章だけ読めば十分です。

- ① 急性前骨髄球性白血病は病初 DIC 起こし易くオールトランス型レチノイン酸、亜ヒ酸で治癒率 90%
- ② 1 週内に 4 項目確認: 形態(芽球, Auer 小体), 表面抗原(CD), 染色体(逆位, 転座), 遺伝子変異
- ③ AML は全年齢発症、2/3 は 55 歳以上、高齢者予後不良。5-10% 遺伝、5 年生存 3 割
- ④ 症状は非特異的で疲労, 寝汗, 発熱, 運動↓, 呼吸困難, 神経障害, 歯肉肥厚, 扁桃肥大, 出血等
- ⑤ AML の WHO と ICC 分類。ICC は MDS が AML と連続した疾患と考える
- ⑥ AML を 3 つの予後グループ(良好、不良、中間)に分ける。APL は現在予後良好
- ⑦ 65 歳以上の 10% で前癌状態のクローン性造血 (clonal hematopoiesis) あり心血管リスク上昇
- ⑧ 完全寛解(CR): 骨髄内芽球 < 5%, 末血でゼロ, 好中球 > 1000, 血小板 > 10 万, 輸血不要
- ⑨ 形態評価では AML 細胞を見逃す。MRD assay を flow cytometry、PCR で行う
- ⑩ 導入は the 7+3 regimen、地固めは cytarabine、同種 HSCT、遺伝子標的治療
- ⑪ 完全寛解でも再発はよくあり大半は AML で死亡。リスク ↑ で同種造血幹細胞移植推奨
- ⑫ 強化化学療法無効時、低メチル化剤に venetoclax (ベネクレクタ) 追加で寛解率 28 → 66%
- ⑬ AML 再発率高く救済に venetoclax 併用、遺伝子 FLT3、IDH1、2 に分子標的治療

米国で AML の 5 年生存率は 2000 年に 18%、現在は 30.5%です。白血病治療は、以前は顕微鏡下での白血球形態、増減により判断、治療していました。

しかし現在は受診 1-2 週以内に迅速に下記事項を確認します。

- 末梢血、骨髄血の形態・染色体検査。
- 細胞表面の CD 抗原 (cluster of differentiation、分化抗原群) 確認。
- FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)等を使った染色体転座、逆位等の確認。
- PCR や次世代シーケンス分析で FLT3-ITD や IDH1などの遺伝子変異確認。

AML の導入治療は従来通り the 7+3 regimen、つまり cytarabine (Ara-C, キロサト) 7 日間の後、anthracycline (イダマイシンかダウノマイシン) 3 日間で開始し同種造血幹細胞移植も考慮します。

ただし同種造血幹細胞移植は GVHD (Graft Versus Host Disease、移植片対宿主病) の危険があります。一方、遺伝子変異の FLT3-ITD、FLT3-TKD、IDH1 や IDH2 などがある場合、この 10 年で専用の薬が開発されたため、この確認が重要になってきました。

AML の治療は個人に合わせた精密医療の時代に入ったのです。

また治療効果の確認は顕微鏡での形態学的評価では白血病細胞は見逃されるので、Flow cytometry や real-time quantitative PCR (rt-qPCR) MRD assays による MRD (Measurable Residual Disease) assays により微量の残党悪性細胞を検出します。

なお急性リンパ性白血病 (Acute lymphocytic leukemia、ALL) については The Lancet, April 4, 2020 にセミナーがあり、まとめてありますので併せてお読みください。

18 歳で ALL を発症した池江璃花子選手が 2023 杭州アジア大会で 50m バタフライ 3 位になりました。化学療法と同種造血幹細胞移植による復帰で、優勝の張雨霏と涙ながらに抱き合う姿に深く感動しました。

[conference_2020_20.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

(急性リンパ性白血病、セミナー、The Lancet, April 4, 2020、西伊豆早朝カンファ)

1. 急性前骨髄球性白血病は病初 DIC 起こし易くオールトランス型レチノイン酸、亜ヒ酸で治癒率 90%。

アンディ・フグ (Andy Hug) はスイス生まれ、身長 180 cm の空手家、キックボクサーでした。格闘家としてはそれほど恵まれた体格ではありませんでしたが極真空手から K-1 に進み、スイスでの大会では全戦全勝でした。

しかし 2000 年に急性前骨髄球性白血病 (APL: Acute Promyelocytic Leukemia) により 35 歳で死去しました。あれほどの屈強の猛者が APL 診断後 5 日で、あっけなく亡くなったことは世界に衝撃を与えました。

APL は染色体転座 t(15;17) によります。第 15 染色体と 17 染色体の一部が場所を交換 (転座) するという意味です。なお CML (慢性骨髄性白血病) は t(9;22)、AML (急性骨髄性白血病) は t(8;21) です。急性骨髄性白血病も急性リンパ性白血病も、その原因は確かに遺伝子変異もありますが、原始的とも思える染色体の転座や逆位が意外に多いのには小生、奇異に感じます。

アンディ・フグは2000年10月9日、福岡でのK-1世界大会のトーナメントに出場する予定でした。8月の初め頃より40度の発熱などの異常があり、8月19日來日の当日、日本医科大学付属病院で血液検査を行ったところ発病が判明し緊急入院、23日午後突然頭痛と胸痛を訴え容体が急変、左脳半球の広範出血、肺真菌症と判り昏睡状態となりました。

8月24日午後2時に極真正道会館東京本部で記者会見が行われ急性前骨髄球性白血病（APL）によって危篤状態であることが発表され、その4時間後に死亡しました。

（アンディ・フグの生涯、廣濟堂、谷川貞治 2000年）

APL発病初期に特徴的なDIC（播種性血管内凝固症候群）による出血だったのでしょう。病気についてはアンディが周囲に心配をかけることを嫌い家族にすら知らせていませんでした。

正道会館の石井和義館長やアンディと親交の深かった関係者各位が「試合はまだ終わってないぞ！」「アンディ、ハンズアップ！（構えろ！）：極真会では頭への上段回し蹴りが許されているので顔の両側に手を置いて構える」などと呼びかけ、3度の心肺停止状態から回復したものの、4回目の心停止には応えず檀和夫教授からの「これでもう休ませてあげましょう」との言葉もあり、人工呼吸器が取り外され24日午後6時21分に永眠したとのことです。フジテレビでは翌日の午後8時から特別追悼番組が放映されました。遺骨は京都の大徳寺・芳春院に納骨されています。大徳寺は小生、何回も行きましたが芳春院は一般公開されておらずお参りできません。

極真空手と言えば以前、家内と更級日記の舞台、千葉県市川市の国府跡（高台の市役所付近）を訪れたついでに極真空手創始者、大山倍達が戦後、山に独り籠って空手修行したという鴨川市の清澄山を見てきました。大山倍達は周囲から異常視されていました。清澄山は深山だと思っていたのですが千葉県に高い山はなく370m程の山でした。山の中に「極真空手発祥の地」の石碑がありました。

急性前骨髄球性白血病（APL, Acute Promyelocytic Leukemia）はAPL細胞に由来する線溶亢進型播種性血管内凝固（DIC）による強い出血傾向を特徴とし致死的な出血を引き起こすことがあります。発病初期にDICに伴う臓器出血による早期死亡が多いのです。

なお敗血症の時のDICは線溶の抑制であり出血は少ないようです。

敗血症DICと比べてAPLのDICではフィブリノゲンと α 2プラスミンインヒター（ α 2PI）が低下し、アンチロンピンIII（ATIII）が低下しないことが鑑別点です。

APLの早期同定が重要でありall trans retinoic acid（ATRA、オールトランス型レチノイン酸、ベサノイド）療法とarsenic trioxide（ATO、亜ヒ酸、トリセノックス）therapyで治癒率は90%以上に上り現在、最も治療しやすい白血病です。APLでは直ちにATRAを開始することが生存に重要な予後因子です。

アンディ・フグは診断後わずか5日で亡くなりました。ATRA治療は既に1995年に出現しましたから、もしも早期に診断できていたら亡くなることもなかったでしょう。

急性前骨髄球性白血病ではPML遺伝子がPML-RAR α キメラ蛋白を形成して正常細胞分化を妨げます。亜ヒ酸（ATO）はPML遺伝子を標的としAPL細胞を死滅させます。

ATRA は PML-RAR α キメラ蛋白に作用します。ATO や ATRA により APL 細胞は成熟分化して好中球となり寛解するのです。

APL は特に promyelocytes(とくに多発 Auer rods や二又核 bilobed nucleus の存在)、頭蓋内出血、DIC のあるとき疑います。

また flow cytometry で acute promyelocytic leukemia を疑うのは、CD34, HLA-DR negative, CD33, myeloid region で myeloperoxidase 陽性、t(15;17),PML::RARA などの時です。

まとめますと急性前骨髄性白血病 (APL)は病初期に DIC を起こしやすくオールトランス型レチノイン酸 (ATRA、ベサノト)、亜ヒ酸 (ATO,トシセノックス)で治癒率 90%で、治癒しやすいですが即座の同定が必要です。

2. 1 週内に 4 項目確認:形態(芽球,Auer 小体),表面抗原(CD),染色体(逆位,転座),遺伝子変異

白血病を疑ったら 1 週以内に下記の 4 項目を確認します。

- i. 細胞形態(芽球,Auer rods,myeloperoxidase)、
- ii. 細胞表面抗原(CD) :CD34, myeloperoxidase,CD33, CD117 等
- iii. 染色体(逆位,転座):AML-FISH 等使用
- iv. 遺伝子変異 (PCR)

細胞形態で重要なのは芽球 \geq 20%でアウエル小体 (Auer rods)か myeloperoxidase があれば AML です。アウエル小体とは、急性骨髄性白血病 (AML)や急性前骨髄球性白血病 (APL)などで、骨髄芽球または前骨髄球の細胞質にみられる赤紫色の針状ないし棒状の封入体でアズール好性で、赤紫色に染まります。アウエル小体は、ペルオキシダーゼ陽性であり、アズール顆粒が正常に成熟できずに融合したもののようです。

[アウエル小体 - Wikipedia](#)

また芽球 $<$ 20%でも染色体で t(8,21), inv(16)/t(16;16), t(15,17)があれば AML です。

フローサイトメトリ (flow cytometry) は必須で表現型の確認、MRD (measurable residual disease:測定可能残存病変、治療後に残存するがん細胞の数)の確認に使用します。

小生、フローサイトメトリって何だかわからなかったので調べたところ Flow cytometry は流体(生食)に血液を入れて細胞を 1 列に流しそれにレーザーを当て、細胞によるレーザー散乱を 2 方向(forward scatter と side scatter)で検知して 2 次元のグラフに描き細胞のサイズ、複雑さでグループ分けするものだそうです。更に蛍光標識して色も検知すれば高度の分類が可能となります。

警察のレーザーによるネズミ捕りのようなものです。

小生、静岡県の「警察友の会」に入っているのですが、毎月会報が届けられます。興味深かったのは刑事部すり係 30 年の方の話です。人込みの中から 容疑者を発見する方法には、眼(ガン、視線)、張り(見張り)、他人への 接着の三通りがあり、最終的な決め手は眼(ガン)だと言うのです。

すりは犯行に及ぶとき、狙ったポケットやバッグに目をつけ物色します。その目はおのずから鋭く強い視線となりこれを「すり眼」と言うのだそうです。皆様、自分の視線には注意しましょう。

浜名湖競艇場のすり集団の検挙の様子が隠しカメラで捉えられていて感動しました。

[サイトメトリー \(FCM\) の原理入門講座 \(beckman.jp\)](http://beckman.jp)

(この中の動画がわかりやすいです。1 分 31 秒)

また白血病の分類、ステージ確認は Acute myeloid leukaemia FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) panel で染色体異常を検出可能です。AML-FISH で細胞内の特定 DNA 配列を検出します。特定の DNA 配列に対応する蛍光プローブを使用して染色体の特定領域を可視化できます。Hybridization とは核酸 (DNA または RNA) 分子に相補的 (A と T または U, G と C) に複合体を形成させて同じ遺伝子を検出することです。

AML FISH により一般的な融合遺伝子 (fusion genes : RUNX1::RUNX1T1、CVFB::MYH11、KMT2A rearrangements) や細胞遺伝子学的異常 (cytogenetic aberrations : -5/5q, -7/7q, +8, del(17p)) が分かります。

特に細胞分裂過程の有糸分裂中期で染色体が適切に配置されていない時 (insufficient metaphases) に AML FISH は有用です。AML-FISH は顕微鏡で下記のように見えるそうです。

[Metaphase FISH analysis of AML cell lines with-7 \(upper panel\) and AML... | Download Scientific Diagram \(researchgate.net\)](http://researchgate.net)

(AML-FISH による異常遺伝子の見え方)

また AML 診断に PCR や次世代シーケンス分析による分子学的検査はいまやルーチンです。

とくに actionable mutation (治療薬の反応が期待できる遺伝子変異) である IDH1, IDH2, FLT3 では重要です。なお FLT3-ITD 変異は予後が悪く通常の次世代シーケンスパネルでは認識困難なのだそうで、この場合、standalone (独立した) FLT3-ITD 検査が必要になります。即ち PCR による破片 (fragment) 分析に続く capillary gel electrophoresis (ゲルの入った細管に試料を入れ電場をかけると分子サイズにより異なる速度で分離される) です。

[Capillary Electrophoresis - YouTube](#)

(ユーチューブ 2 分 40 秒)

AML 患者が来院したら即座に 1 週以内に下記のタイムテーブルで診断を開始します。

【AML の推奨診断評価のタイムテーブル】

● 受診当日: 形態評価

- ・末梢血、骨髄で芽球 (blast) 20% 以上が AML 診断に必要。
- ・染色体で t(8,21), inv(16)/t(16;16), t(15,17) があれば芽球 < 20% でも AML と診断。
- ・芽球が 20% 以上で Auer rods あれば AML。
- ・芽球が 20% 以上でその > 3% で myeloperoxidase あれば AML。
- ・芽球には骨髄芽球 (myeloblast)、単芽球 (monoblast)、前単球 (promonocytes)、巨核芽球 (megakaryoblasts) を含む。

●受診 1-3 日目:免疫表現型 (immunophenotype:細胞表面抗原の CD) 評価

なお CD とは cluster of differentiation (分化抗原群) です。

- ・白血病の前駆体 (precursor, progenitor) として
CD117, CD34, HLA-DR(CD38, CD133, CD123)
- ・骨髄系 (myeloid lineage) : CD33, CD13, cytoplasmic myeloperoxidase
- ・骨髄系成長マーカー: CD11b, CD15, CD64, CD14, CD65
- ・単球 (monocyte) 系マーカー: CD4, CD14, CD36, CD64
- ・赤血球 (erythroid) 系マーカー: CD71, CD235a (glycophorin A), CD36
- ・巨核球系マーカー: CD36, CD41 (glycoprotein IIb or IIIa), CD61 (glycoprotein IIIa)

●受診 5-7 日目:細胞遺伝学的分析 (cytogenetic analysis): 転座、逆位など

- ・metaphases (中期有糸細胞分裂) 期が無く、また PML::RARA などのターゲットが無ければ FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) が有用。
- ・WHO 分類では AML 診断、予後に細胞遺伝学的分析が必要。
- ・再発性遺伝子異常 (recurrent genetic abnormalities) を伴う AML の確認
t(8,21), inv(16)/t(16,16), t(15,17), t(9,11), inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(1,22), t(9,22)
- ・AML with myelodysplasia-related change (-5/5q-, -7/7q-, complex structural and numeric changes)

●受診 3-5 日目:分子遺伝学的分析: PCR や次世代シーケンス分析で遺伝子変異特定

- ・NPM1 と bzipCEBPA 変異は予後良好。
- ・FLT3-ITD、FLT3-TKD 変異は治療選択のガイド、ITD (予後不良) は予後データになる。
- ・TP53, RUNX1, ASXL1 変異は予後不良。
- ・IDH1, IDH2 変異は治療選択のガイドになる。
- ・RNA 次世代シーケンスは下記のような融合転写産物 (fusion transcripts: 異なる遺伝子の一部の融合) をスクリーニングできる。
RUNX1::RUNX1T1 (8 番染色体長腕 8q22 と 21 番染色体長腕 21q22 転座によるキメラ)
CBFB::MYH11 (16 番染色体 16q22 と 21 番染色体長腕 21q22 転座によるキメラ) PML::RARA
(15 番染色体長腕 15q24.1 と 17 番染色体長腕 17q21.2 転座によるキメラで
急性前骨髄球性白血病を起こす)
- ・家族性 AML: RUNX1, CEBPA, TP53, BRCA1, BRCA2, GATA2, DDX41, TERC, TERT

まとめますと受診 1 週間以内に 4 項目、形態 (芽球, Auer rods)、細胞表面抗原 (CD)、染色体 (逆位, 転座)、PCR による遺伝子変異を確認します。

3. AML は全年齢発症、2/3 は 55 歳以上、高齢者予後不良。5-10% 遺伝、5 年生存 3 割

俳優渡辺謙さんは映画「天と地と」の撮影中、30 歳で急性骨髄性白血病 (AML) を発症しました。
歌手の岡村孝子さんが AML を発症したのは 57 歳です。

AML は全年齢で発症しますが 2/3 は 55 歳以上であり中央値 68 歳です。

生存は年齢依存性であり 5 年生存率は 50 歳未満で 62%、50-64 歳で 37%、65 歳以上はわずか 9.4% で
高齢になるほど予後不良です。

多くは散発的 (sporadic) ですが石油化学製品 (petrochemical) やベンゼンなどの環境、職業暴露でも起こります。なおベンゼンはタバコにも含まれています。また放射線治療や細胞毒性薬 (cytotoxic agents) による治療関連 AML もあります。

また驚くことに骨髄異形成症候群 (MDS: Myelodysplastic syndrome) や AML の 5-10% は遺伝性です。外来で 80 歳過ぎのお婆さんに 3 人の男の子供さんがいたのですが、なんと 2 人が急性骨髄性白血病となり 1 人は 10 歳で、もう 1 人は 2 歳で亡くなったとのことでした。その悲しみを毎日新聞の読者欄に投稿されその記事を見せていただきました。

DDX41 変異は加齢 (中央値 69 歳) で発症する最も多い遺伝性血液がんとのことです。AML による死亡は世界で年間 80,000 例、理由は書かれていませんが次の 20 年で倍増するとみられるそうです。

米国での AML の 5 年生存率は 2000 年に 18% でしたが現在は 30.5% です。

改善の理由は抗真菌、抗細菌薬による予防等、支持療法の改善、移植関連死亡の減少、新規薬剤の登場によります。

まとめますと AML は全年齢で発症しますが 2/3 は 55 歳以上、高齢で予後不良で 5-10% は遺伝性があり 5 年生存は 3 割です。

4. 症状は非特異的で疲労,寝汗,発熱,運動↓,呼吸困難,神経障害,歯肉肥厚,扁桃肥大,出血等

女優、夏目雅子は 27 歳で AML により死亡しました。小生が若かった頃、とても人気のあった女優です。ネットで見て下さい。舞台「愚かな女」のヒロインを演じている最中、口内炎、激しい頭痛など極度の体調不良で慶応義塾大学病院に緊急入院、7 か月後に死亡 (1985) しました。そのお母様はあの世に雅子がいるから死ぬなんてちっとも怖くないとおっしゃっています。

AML の症状の多くは非特異的で免疫抑制、骨髄抑制による貧血、血小板減少、白血球増加などに関連します。

【AML の症状】

- ・疲労、寝汗
- ・発熱
- ・運動不耐性 (decreased exercise tolerance)
- ・呼吸困難 (貧血、白血球停滞 leukostasis)
- ・頭痛
- ・神経障害 (脳出血による巣症状、global encephalopathy)
- ・歯肉肥厚 (gingival hyperplasia)
- ・扁桃腺肥大
- ・肝脾腫
- ・皮膚症状 (leukaemia cutis: 典型的には紫色の結節)

[Leukemia Cutis | NEJM](#)

- ・皮膚粘膜出血(鼻出血、歯肉出血)
- ・月経過多(menorrhagia)

髄外病変は白血球が血液組織以外にあります。myeloid sarcoma とか granulocytic sarcoma と言われますがこの言葉は誤解を招きます。新規 AML 患者の 2%で見られますが、その多くは骨髄病変もあり monoblastic または monocytic 分化が多いようです。

髄外病変や白血球増加(WBC \geq 50,000/mm³)の場合は腰椎穿刺が必要ですが、その場合、予防的に硬膜内に cytarabine か methotrexate 注入を推奨です。

再発では髄外病変は増加し HSCT 後では 20%に達します。

髄外病変自体は予後不良とは関連せず標準治療が推奨です。また ionising radiation 感受性があり放射線治療で迅速に局所コントロールが可能です。

まとめますと AML の症状は非特異的で疲労,寝汗,発熱,運動↓,呼吸困難,神経障害,歯肉肥厚,扁桃肥大,出血等があります。

5. AML の WHO と ICC 分類。ICC は MDS が AML と連続した疾患と考える

AML の診断は歴史的には末梢血や骨髄で、骨髄系細胞(myeloid lineage)の芽球(blasts)が 30%以上、現在は 20%以上で AML と診断しますが AML を決定づける遺伝子異常があれば芽球の割合に関わらず AML と診断します。

診断は形態学的評価、flow cytometry による免疫表現型(immunophenotyping)、遺伝子分析で行いますが、遺伝子分析は通常染色体核型(karyotype)と、AML を特徴づける分子分析があります。なお生殖細胞系列(germline)を調べるに末梢血は使えません。

Germline の異常を調べるには皮膚のパンチ生検による線維芽細胞(fibroblast)培養がゴールドスタンダードです。

AML 分類は 1976 年の French-American-British classification に始まり繰り返し更新されてきました。当初は形態のみによる分類でしたが最近 WHO 分類と、European LeukemiaNET recommendations による ICC(International Consensus Classification)分類があります。

ICC 分類では最低 10%以上の芽球の存在と遺伝子異常、WHO 分類では芽球の割合は明示されていませんが、例外として BCR::ABL1、CEBPA の場合 AML 診断には芽球 \geq 20%が必要です。

アップデートされた ICC 分類では myelodysplastic syndromes(MDS:骨髄異形成症候群)と acute myeloid leukaemia(急性骨髄性白血病)の定義に変更があります。

芽球が 10-19%の場合、以前は myelodysplastic syndrome with excess blasts-2; MDS-EB2 と診断されましたが、現在は Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia とし、連続した疾患と考えて両者の治療オプションの長所を採用できるようになったのです。

MDS が独立した疾患ではなく AML との連続的疾患となったのです。

また TP53 の存在は特殊な骨髄系腫瘍と考え poor risk の MDS/AML として治療します。
WHO と ICC 分類の違いは将来的には両者のすり合わせが必要であるとのことです。
下記に 2022 年の WHO と ICC 分類を掲げます。

【WHO の Revised 2022 AML classification】

- Acute Myeloid Leukemia with defining genetic abnormalities(芽球数に閾値なし)
- Acute Myeloid Leukemia, myelodysplasia-related
- Acute myeloid leukemia, defined by differentiation
- Secondary myeloid neoplasms
- Myeloid neoplasms post cytotoxic therapy
- Myeloid neoplasms associated with germline (生殖細胞系列)predisposition

血液がんのある時、生殖細胞系列(germline:有性生殖のための卵子、精子)の検査は注意が必要です。
末梢血は germline の検査には使えないと言うのです。

Germline の異常を調べるには皮膚のパンチ生検による線維芽細胞(fibroblast)培養がゴールドスタンダードです。

【ICC の 2022: International Consensus Classification 分類】

- AML with recurrent genetic abnormalities(芽球数 $\geq 10\%$ の時)
MDS/AML (芽球数 10 – 19%の時)、AML (芽球数 $\geq 20\%$ の時)
- AML with mutated Tp53
- AML または MDS/AML with myelodysplasia-related gene mutations
- AML または MDS/AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities
- AML not otherwise specified (NOS)
- Secondary myeloid neoplasms : MDS または MDS/MPN からの進展 (qualifier)
- Myeloid neoplasms post cytotoxic therapy : 治療関連であることが qualifier
- Myeloid neoplasms associated with germline predisposition (生殖細胞系列)

これには多くの亜型があり詳細はこの The Lancet, June 17, 2023 AML(Seminar)の
付録(Appendix)Supplemental table 2 をご覧ください。

まとめますと AML の分類には WHO と ICC 分類があります。ICC では MDS が AML と連続した疾患と考え
ます。

6. AML を3つの予後グループ(良好、不良、中間)に分ける。APL は現在予後良好

AML 分類は 3 つの予後グループ(prognostic group)に層別化されます。

favourable, intermediate, adverse の3つです。

急性前骨髄性白血病(APL)は現在、予後良好群です。

【Acute myeloid leukemia risk classification】

● 良好群 (favourable)

- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1 ::RUNX1T1
- inv(16)(p13.1q22)または t(16 :16)(p13.1 ;q22)/CBFB ::MYH11
- Mutated NPM1 without FLT3-ITD
- Bzip region in-frame mutated CEBPA
- Acute promyelocytic leukaemia t(15;17)

良好群には core binding factor (CBF) leukemia を含み t(8;21),inv(16),t(16:16)や

Acute promyelocytic leukaemia t(15;17)などがあります。アンディ・フグの APL は現在、予後良好群なのです。

CBF 遺伝子は造血に特異的遺伝子を調節するヘテロ 2 量体コア結合転写因子をコード化しており染色体 16 転座が多いようです。

NPM1 変異 (FLT3-ITD がなくて) や in-frame CEBPA 変異 (basic leucine zipper region) も予後良好。

● 中間群 (intermediate)

- Mutated NPM1 with FLT3-ITD
- Wild-type NPM1 with FLT3-ITD
- t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A
- その他、良好または不良予後に分類されなかったすべての細胞遺伝的、分子異常。

予後中間群は AML の残り 40% を占め normal diploid cytogenetics (染色体の異常がなく細胞周期の G1 期や細胞分裂前期の染色体が 2n になった状態) があります。

また FLT3-ITD は 最新の European LeukemiaNet 2022 ではこれは中間リスクと考えます。

これは FLT3-ITD と NPM1 同時変異で FLT3 阻害薬が登場したことによります。

● 不良群 (adverse)

- t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214
- t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged
- t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1
- cytogenetic fusion : t(8.16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP

• inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2,MECOM(EVI1)

• t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged

• -5 or del(5q);-7;-17/abn(17p)

• Complex karyotype, monosomal karyotype

• AML with myelodysplastic syndrome-related gene mutations

これらは MDS としての発症が多いが、新たな (de novo) AML として発症することも。

ASXL1,RUNX1,BCOR,EZH2,SF3B1,SRSF2,STAG2,U2AF1,ZRSR2

但しこれらの変異が良好リスク AML で見られた場合は予後不良ではない。

• Mutated TP53

まとめますと AML を3つの予後グループ(良好、不良、中間)に分けます。

良好群には急性前骨髄性白血病、CBF 白血病、中間群には FLT3-ITD 等、不良群には MDS を発症する遺伝子変異などがあります。

7. 65 歳以上の 10% で前癌状態のクローン性造血 (clonal hematopoiesis) あり心血管リスク上昇

多発性骨髄腫の前段階に良性の単クローン性 γ グロブリン血症 (monoclonal gammopathy) がありますがこれと似た病態が白血病であり clonal hematopoiesis (クローン性造血) と言います。
血液がんの前癌病変と考えられます。

クローンと言えばスターウォーズにクローン・ウォーズがありました。子供らが小学生の頃、町の映画館でこの映画が1年遅れで上映されました。2本立てで立ち見覚悟で子供ら3人で出かけたのですが、客はこの3人だけでした。1本目が終わったのに灯りが点かないので映画館のおじさんを探しに行ったところ、外で魚の干物を作っていたとのことでした。

その映画館も今ではありません。

最近の研究では血液がんのない健康人で expanded clone (拡大クローン: 異常細胞が増殖して正常細胞より多く存在する状態: 2つのゲノム間で領域の異なる variant allele の割合が 2%以上であることが定義) により AML や MDS が発生し得ると言うのです。

つまり同一のゲノム異常を有する微小な造血細胞集団が証明できるようになったのです。

65 歳以上の 10% で clonal hematopoiesis があり特に変異を起こすのは epigenetic regulation を受ける遺伝子の DNMT3A, TET2, ASXL1 や、splicing (メッセンジャー RNA 中のタンパク合成に不必要なイントロン部分を除き必要な部分エクソンを連結する反応) の SF3B1, SRSF2、DNA 損傷部修復の TP53, PPM1D、そして JAK2 などがあるそうです。

また CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential) とか ARCH (Age-Related Clonal Hematopoiesis) と言われる加齢による前癌状態は広く見られるそうです。

丁度、多発性骨髄腫の前段階の monoclonal gammopathy に似るのです。

clonal haematopoiesis があると血液がんリスクが高く、また何と心血管疾患リスクによる全死亡率が高いそうです。変異した血液細胞が動脈の壁や心室に入りその炎症悪化、線維化を起こすようです。

まとめますと 65 歳以上の 10% で前癌状態のクローン性造血 (clonal hematopoiesis) があり AML だけでなく心血管リスクが上昇します。

8. 完全寛解(CR):骨髄内芽球<5%,末血でゼロ,好中球>1000,血小板>10万,輸血不要

AML 治療のゴールは完全寛解(CR:complete remission)です。その定義以下の通りです。

- 骨髄内の骨髄芽球<5%、
- 末梢血や骨髄外に骨髄芽球が見られないこと、
- 末梢血の好中球>1000/ μ L、血小板>10万/ μ L、
- 輸血不要の時

現在、完全寛解は次の治療サイクルまで維持されなければなりません。

The European LeukemiaNet 2022 では以前は完全寛解(CRh:Complete Remission with partial Haematological recovery)を部分的血液学的寛解(partial haematological recovery)として好中球 $\geq 500/\mu$ L、血小板 ≥ 5 万/ μ Lとしていました。

その他にも CRi(incomplete recovery of neutrophils or platelets),partial remission, morphological leukemia-free state などの不完全な状態がありました。

CRh の用語は修正 European LeukemiaNet 2022 では治療反応の endpoint に含まれました。

【AML の治療反応:European Leukemia Net2022 分類】

●完全寛解 (complete remission)

骨髄内の骨髄芽球<5%、血中に骨髄芽球がないあるいは Auer rods を含む骨髄芽球がない、骨髄外病変がない、好中球絶対数 $\geq 1.0 \times 10^3/\mu$ L、血小板 $\geq 100 \times 10^3/\mu$ L

●CRh(complete remission with partial haematological recovery)

好中球絶対数 $\geq 0.5 \times 10^3/\mu$ L、血小板絶対数 $\geq 50 \times 10^3/\mu$ L、さもなければ他は完全寛解のクライテリアを満たす。

●CRi(complete remission with incomplete haematological recovery)

持続性好中球減少 $< 1.0 \times 10^3/\mu$ L または血小板減少 $< 100 \times 10^3/\mu$ L、それ以外は完全寛解のクライテリアを満たす。

●MLFS (Morphologic leukaemia-free state)

骨髄内の骨髄芽球<5%、Auer rods を含む骨髄芽球がない、末梢血に骨髄芽球がない、髄外病変がない、血液学的回復はなくてよい、単なる骨髄性貧血(aplastic)や化学療法で破壊された状態(chemoablated)ではなく骨髄に細胞数最低 200、生検内に細胞が $\geq 10\%$ なければならない。

●Partial remission

完全寛解の血液学的クライテリア、骨髄の骨髄芽球 5–25%、治療前の骨髄内の骨髄芽球が最低 50%。

●No response

完全寛解のクライテリアや CRh、CRi、MLFS、partial remission に一致しない。

●Non-evaluable for response

骨髄評価が十分できないとき、患者の初期死亡、評価前の治療中止、サンプルの骨髄が評価に値しない時。

まとめますと AML 完全寛解の定義は骨髄内芽球<5%、末血で芽球がゼロ、好中球>1000、血小板>10 万、輸血不要の時です。

9. 形態評価では AML 細胞を見逃す。MRD assay を flow cytometry、PCR で行う

CRh(complete remission with partial haematological recovery)や CRi(complete remission with incomplete haematological recovery)で生存率は改善しますが、標準的な形態学的評価では白血病細胞は見逃され、また寛解後治療が不十分では失敗に繋がります。

AML 細胞が減少して検出感度の 1×10^{-4} から 1×10^{-6} に低下しても MRD(Measurable Residual Disease) assays により微量の AML 細胞を検出することができ寛解の程度が分かります。「MRD 検出には検出限界があるので、MRD 陰性は AML 細胞が根絶されたことではありません」。

MRD 陰性の定義は MRD 技術の程度に依りますがその目標は最低 1×10^{-3} 細胞数、つまり 1/1000 以下でも検出できることです。

標準的強化(intensive)化学療法 2 クールで患者の2/3は MRD 陰性で完全寛解となり
1 万人の患者のメタ解析では生存の hazard ratio 0.36(つまり死亡が 64%減少する)になります。

現在の European LeukemiaNet 分類では CRi、CRh without residualMRD を CR_{MRD-} 、 CRi_{MRD-} 、 CRh_{MRD-} として完全寛解の質の新たな方法となりました。

MRD 検出には Flow cytometric、real-time quantitative PCR(rt-qPCR)MRD assays などを用います。
次世代シーケンスによる分子 MRD モニターは特に FLT3-ITD 変異の検出に有効と期待されます。
NPM1 変異の AML の化学療法で、RT-PCR による NPM1MRD 検出で、40%のケースで
2 回目クールが不要でした。

まとめますと形態評価では AML 細胞を見逃します。微量の AML 細胞を検出する MRD (Measurable Residual Disease) assay を flow cytometry、PCR で行います。

10. 導入は the 7+3 regimen、地固めは cytarabine、同種 HSCT、遺伝子標的治療

強化 AML 治療は治癒させることを念頭に行われます。

治療結果の単一ゴールデン評価は存在しませんが the Ferraca criteria が強化 AML 治療に適するか否かの評価に使われます。

まず導入療法(induction)の目標は形態学的寛解(morphological remission)であり続いて寛解後地固め療法(post-remission consolidation therapy)で微小残存病変(residual disease)を無くします。

最も一般的な「導入療法、induction regimen」は未だに the 7+3 regimen です。

これは cytarabine(キロサイト)100-200mg/m²/日を 7 日間持続点滴、ついで anthracycline の idarubicin (イダマイシン)か daunorubicin(ダウノマイシン)を 3 日間投与します。

ただし the 7+3 regimen は >75 歳や状態不良、臓器障害のある患者では用いません。

cytarabine(キロサイト, Ara-C)ピリミジン代謝拮抗薬であり、anthracycline(トポイソメラーゼ II 阻害薬)は DNA, RNA 鎖の塩基対間に入り込み合成阻害を行い、daunorubicin(ダウノマイシン), idarubicin (イダマイシン), pirarubicin, epirubicin, aclarubicin, mitoxantrone 等があります。

anthracycline-based therapy を行う場合は左室収縮機能確認のため心エコーが必要です。

続く「地固め療法」は中等量または高用量の cytarabine です。

European LeukemiaNet 2022 ガイドラインでは cytarabine 1000-1500mg/m² 静注を 3 時間かけて 3-4 サイクル、あるいは 1 日 12 時間かけて 3 日間、>60 歳なら 500-1000 mg/ m² で 3 時間かけて 12 時間毎 3 日間投与します。

また同種(allogenic)hematopoietic stem-cell transplantation(HSCT)、維持療法を行ないます。

俳優の吉井怜さんは AML を発症し骨髄移植を受けています。

過去十年で強化 AML 療法の改良が起こり最良治療の迅速な開始には即座の、細胞遺伝子学的、分子学的特徴を知る事が重要になりました。

AML の 30%で FLT3-ITD、FLT3-TKD 変異がありますが、the 7+3 regimen と cytarabine の地固め療法に加えて、RATIFY trial の phase 3 では midostaurin(the multikinase inhibitor)を追加することにより 4 年生存率が midostaurin 追加群で 51%、プラセボ群で 44%となり 2017 年に midostaurin が従来治療に追加となったのです。

また quizartinib(ヴァンフリタ、小分子 FLT3 阻害)は選択的 FLT3-ITD 阻害薬ですが強化療法との併用で生存率が改善します。

また AML の 20%は IDH1 や IDH2 陽性ですが、ivosidenib(IDH1 阻害薬)、enasidenib(IDH2 阻害薬)追加のトライアルが進行中です。

また以前 MDS(myelodysplastic syndrome)と診断された AML や chronic myelomonocytic leukaemia に対し liposomal daunorubicin-cytarabine formulation CPX-351 は、60 から 75 歳の患者で従来の the 7+3 regimen に比し生存率が増加した。

重要なのは CPX-351 治療して HSCT を行った患者はとりわけ良好で、3 年生存率 58%、一方、7+3 regimen 群では 29%でした。また CPX-351 で分かったのは daunorubicin+cytarabine の総投与量が低くても有用であり、薬剤の固定モル比の liposomal 製剤で抗白血病能力は改善されます。

また CD33 を表出する AML に対し 2017 年、マイロターグ (gemtuzumab ozogamicin) はモノクローナル抗体と calicheamicin を結合したのですが単独、または従来治療との併用が認可されました。またマイロターグ (gemtuzumab ozogamicin) は CBF (core binding factor) 白血病、即ち t(8;21)、inv(16)治療に追加することにより 5 年生存率が 55%から 78%に改善しました。マイロターグは典型的には 3mg/m²で導入期の第 1、4、7 日目と地固め機の第 1 日に投与されます。

まとめますと AML の強化治療の導入は the 7+3 regimen で cytarabine(キロサイト)7 日 + anthracycline (イダマイシン/ダウノマイシン)3 日、続いて地固めは cytarabine や同種 HSCT (造血造血幹細胞移植)、これに追加して遺伝子標的治療を行います。

11. 完全寛解でも再発はよくあり大半は AML で死亡。リスク↑で同種造血幹細胞移植推奨

当初の導入や地固め療法で完全寛解になったとしても再発はよくあり AML 患者の大半は AML により死亡します。再発リスク >35%以上や MRD 遺残では同種造血幹細胞移植 (allogenic HSCT: haematopoietic stem-cell transplantation) が推奨です。

HSCT 前、MRD 陽性度からの死亡予測率は AML の亜型によります。

FLT3-ITD での 4 年生存率は 30%未満、一方 CBF(core binding factor)AML の場合は >60%です。また患者完全寛解が 1 回目か 2 回目か、MRD の程度にも依存します。

MRD を減らすために更に化学療法が必要かはまだわからず NCRI-AML18 trial が行われています。

HSCT が適応でない患者では維持療法の利益は確立されています。

強化導入療法 2 回後の完全寛解で azacitidine(ヒダザ、代謝拮抗薬)皮下注射がプラセボに比して優れていました。QUAZAR study で 55 歳以上で導入 + 地固め療法の後、azacitidine 経口薬投与はプラセボに比して優れていました (生存中央値 25 カ月対 15 カ月, p<0.001)。

投与期間は確立されていませんが経口薬なら 2-3 年を超えて投与できます。

これは AML の殆どの再発の時間枠 (time frame) になります。

まとめますと AML の完全寛解でも再発はよくあり大半は AML で死亡します。リスクが高い時、同種造血幹細胞移植推奨です。

12. 強化化学療法無効時、低メチル化剤に ventoclox(ベネレクスタ)追加で寛解率 28→66%

新規 AML 患者で強化化学療法が有効でない場合、最近、従来の診療を一変させるような治療、「Lower intensity acute myeloid leukemia therapy」が登場しました。

これらの患者では従来、低メチル化剤 (hypomethylating agent) 即ち azacitidine や decitabine、また低用量 cytarabine が投与されましたが反応するのは少数に過ぎず生存中央値は 1 年に満たなかったのです。

しかし azacitidine±venetoclax(VIALE-A、ベネレクスタ、BCL-2 蛋白阻害)の phase 3 trial では 顕著な成績改善が得られ、その統合寛解率(composite remission rate、治療後完全に白血病症状が消失したか:CR+CRi)は 66%対 28%で、生存中央値は 14.7 カ月対 9.6 カ月でした。

Venetoclax は BCL2 タンパクに結合して腫瘍細胞のアポトーシスを促進します。

ただし低メチル化剤単独使用に比べて細胞減少やその合併症の好中球減少による発熱が多くなります。低メチル化剤+venetoclax による骨髄抑制と CYP3A4 反応を軽減するガイドラインが出版されました。

この VIALE-A(何の略か明らかでない) trial では flow cytometry により MRD 陰性となった患者は寛解期間も全体の生存も改善しました。12 か月での寛解は 81%、生存は 94%でした。ベースの遺伝子が NPM1 や IDH2 またはその両者は venetoclax 感受性遺伝子であり寛解が良いようです。

また新規 IDH1 変異患者の 8%は AGILE study の phase 3 によると azacitadine+ivosidenib は、azacitadine 単独に比べて完全寛解または CRh は 53%対 18%でした。

また細胞減少やその合併症も少なく、Ivosidenib の副作用としては IDH associated differentiation syndrome が 14%、QTc 延長が 10%でみられました。

低メチル化剤にも耐えられぬようなフレイルの患者で IDH1-inhibitor+ivosidenib が、IDH1 変異 AML に認可されました。

また低用量 cytarabine 単独に比し、低用量 cytarabine+venetoclax(the VIALE-C study)や、低用量 cytarabine+hedgehog inhibitor glasdegib は成績が優れていました。

まとめますと強化化学療法無効時、低メチル化剤に ventoclax(ベネレクスタ)追加で寛解率 28→66%に改善しました。

13. AML 再発率高く救済に venetoclax 併用、遺伝子 FLT3、IDH1、2 に分子標的治療

AML 患者の殆どは 1 年以内に再発しその治療は難しいようです。

しかし経過年月とともに再発は減少し強化治療後 4, 5 年で再発率は 10%以下になります。

Cytarabine を基本とした標準治療や救済療法 (salvage regimen) の FLAG-IDA, MEC, HIDAC に反応する患者は小リスク、寛解 12 カ月以上、allogenic stem-cell therapy 不要となります。

以前に salvage として venetoclax を使用して来なかった患者では、FLAG-IDA+venetoclax により flow cytometry による MRD 陰性の完全寛解に至る確率が高く同種造血幹細胞移植に移行できます。

また AML の分子学的、遺伝子学的分類で変異遺伝子に目標を絞った治療が利用できるようになり精密医療の時代に入ってきました。

強化 salvage 治療に加えて、FLT3、IDH1、IDH2 の AML に対して経口の標的治療 (targeted therapy) があります。FLT3 は不安定で FLT3-wild(野生型)type の患者の 20%は新たな変異を起こします。FLT3 変異に対して FLT3 を含む regimen で治療すると 40%で FLT3 陰性 clone に変異します。

また IDH1 と IDH2 変異は初期クローンで起こり、時とともに安定しますが、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome) や骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasm) から後天的に変異することがあります。

FLT3-ITD や FLT3-TKD 変異 AML で経口小分子キナーゼ阻害薬の gilteritinib(ゾスハタ)が ADMIRL trial phase 3 の結果から承認され他の salvage 治療と比して完全寛解率 21%対 10.5%, improved complete remission が 54%対 25%、全生存期間 9.3 カ月対 5.6 カ月でした。また gilteritinib により、多くの患者が HSCT (同種造血幹細胞移植) に移行できました (25.5%対 15%)。FLT3-ITD に対する小分子キナーゼ阻害薬 quizartinib(ヴァンフリタ)も生存期間 6.2 カ月対 4.7 カ月でした。ただし FLT3-ITD 変異 AML に対し quizartinib が承認されているのは日本のみです。

AML の 20%に IDH1(8%)か IDH2(12%)変異があるのだそうで、IDH1-阻害薬 ivosidenib、IDH2 阻害薬 enasidenib(米国のみ)も複合寛解率 (composite remissions) 30%、血液学的改善率 40%で承認されています。

低メチル化剤 venetoclax(ベネクレクタ)は強化療法が適しない患者での治療最前線で使用されています。中央値 2 回の従来治療で再発性、不応性の 55 人のシングルアーム試験 (対照群なし、試験薬だけの単一群で実施する試験) で decitabine+venetoclax10 日間で CRi 群での完全寛解率は 42%で、形態的に leukemic free になったのは 18%でした。

Venetoclax 感受性のある遺伝子, diploid cytogenetics や NPM1, IDH2 変異で効果がありました。

近い将来、実現しそうなその他の治療としては、menin inhibitors が NPM1 変異、KMT2A-rearrangements に対する単一治療で MRD 陰性完全寛解が示されました。

また CD47-SIRP α macrophage checkpoint 阻害剤は TP53 変異に対し azacitidine 併用で優れた成績を示しました。

まとめますと AML 再発率は高くその救済に venetoclax 併用、遺伝子 FLT3、IDH1、2 に分子標的治療などがあります。

それでは The Lancet, 急性骨髄性白血病 (セミナー) 要点 13 の怒涛の反復です。

- ① 急性前骨髄球性白血病は病初 DIC 起こし易くオールランス型レチノイン酸, 亜ヒ酸で治癒率 90%
- ② 1 週内に 4 項目確認: 形態(芽球, Auer 小体), 表面抗原(CD), 染色体(逆位, 転座), 遺伝子変異
- ③ AML は全年齢発症, 2/3 は 55 歳以上、高齢者予後不良。5-10% 遺伝, 5 年生存 3 割
- ④ 症状は非特異的で疲労, 寝汗, 発熱, 運動 ↓, 呼吸困難, 神経障害, 歯肉肥厚, 扁桃肥大, 出血等
- ⑤ AML の WHO と ICC 分類。ICC は MDS が AML と連続した疾患と考える
- ⑥ AML を 3 つの予後グループ (良好, 不良, 中間) に分ける。APL は現在予後良好
- ⑦ 65 歳以上の 10% で前癌状態のクローン性造血 (clonal hematopoiesis) あり心血管リスク上昇
- ⑧ 完全寛解 (CR): 骨髄内芽球 < 5%, 末血でゼロ, 好中球 > 1000, 血小板 > 10 万, 輸血不要
- ⑨ 形態評価では AML 細胞を見逃す。MRD assay を flow cytometry, PCR で行う
- ⑩ 導入は the 7+3 regimen、地固めは cytarabine、同種 HSCT、遺伝子標的治療

- ⑪ 完全寛解でも再発はよくあり大半は AML で死亡。リスク↑で同種造血幹細胞移植推奨
- ⑫ 強化化学療法無効時、低メチル化剤に venetoclax(ベネクレクタ)追加で寛解率 28→66%
- ⑬ AML 再発率高く救済に venetoclax 併用、遺伝子 FLT3、IDH1、2 に分子標的治療