

## 急性リンパ性白血病(セミナー) The Lancet, April 4, 2020

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 早朝カンファ 仲田和正 令和2年8月  
Acute lymphoblastic leukemia (Seminar)

著者

Florent Malard, Prof. Mohamad Mohty,  
Department of Clinical Hematology and Cellular Therapy,  
Saint-Antoine Hospital, Sorbonne University, Paris

2019年、池江璃花子さんが急性リンパ性白血病を突然発症し闘病生活に入られました。今年2020年5月のNHKスペシャル(池江璃花子さん 再出発の日々)で、サルコペニア(筋肉量と筋力の減少)がすっかり進んで痩せ細った痛々しい姿を見て思わず息を呑みました。たけしが「これで彼女がオリンピックでメダルを取ったりしたら日本国民、皆号泣する」と言っていました。本当はその通りです。

<https://www.rikako-ikee.jp/>

(池江璃花子オフィシャルサイト)

The Lancet April 4-10, 2020に急性リンパ性白血病(ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia)のセミナーがありました。著者はソルボンヌ大学血液内科の医師達です。

なお日本医学会医学用語辞典ではAcute Lymphoblastic LeukemiaとAcute Lymphocytic Leukemiaは同義の「急性リンパ性白血病」としています。

白血病を小生が治療することは絶対ありませんが、白血病治療は現在いったいどのように進化しているのか知りたくてまとめてみました。

なにせ染色体から始まって遺伝子工学の最先端までの話で、理解するのになかなか骨が折れました。

The Lancet、セミナー、「急性リンパ性白血病」最重要点は下記11点です。

- ① ALLは健康者、6割は20歳前に発症、遺伝性・環境因子は放射線以外少ない。
- ② 小児ALLは用量強化化学療法で完全寛解しやすいが歳をとるにつれ予後不良。
- ③ 12年頃より抗CD20(リツキチン)、抗CD22(ペスポンサ)、抗CD19・CD3(ヒールサイト)出現。
- ④ 19年CAR T細胞承認、CD19認識受容体付けたkiller T細胞(キリア)3411万円!
- ⑤ ALL 2016年WHO分類、B-cell系10種、T-cell系は暫定1種。
  
- ⑥ 染色体異常の高二倍体、低二倍体、転座によるB-cell ALLもある。
- ⑦ 転座Bcell ALLにBCR-ABL1、KMT2A、ETV6-RUNX1、IL3-IGH、TCF3-PBX1。
- ⑧ 遺伝子解析進歩で新たなB-cell系Philadelphia chromosome-like ALL同定。
- ⑨ T-cell ALLの起源は高度に異質、染色体異常はほぼ全例に。分類は暫定1種のみ。
- ⑩ 強化化学療法は導入⇒地固め⇒強化⇒維持、別に中枢神経浸潤予防、造血細胞移植。
- ⑪ 治療反応はMinimal Residual Diseaseをフローサイトメトリよりも分子学的方法で確認せよ。

1. ALLは健康者、6割は20歳前に発症、遺伝性・環境因子は放射線以外少ない。

ALLはリンパ球分化の初期段階で分化が止まって増殖、骨髄、血液、髄外組織に浸潤する悪性疾患です。男女比は1.2対1で、ALLの60%は20歳前に診断されます。就中（なかんずく）1歳から4歳で最多で、5歳から14歳、更に15歳から39歳の思春期から青年期（AYAs：Adolescent and Young Adults）にかけて急減します。AYAsという略語は初めて聞きましたが思春期と若年成人の15歳から39歳のことです。池江さんは20歳ですからAYAsです。

環境因子ではアルコール、タバコは否定されました。

ただ原爆投下後にALLは成人を含め増加しました。

そう言えば「羊の歌」の作者、加藤周一氏は東京帝国大学医学部卒で東大血液内科でしたが、原爆後の調査に派遣されています。

2. 小児ALLは用量強化化学療法で完全寛解しやすいが歳をとるにつれ予後不良。

過去40年でALLの予後は大きく改善し1975年の5年生存率31%から2009年には70%となりました。年齢は生命予後に大きく影響します。

小児では用量強化化学療法（dose-intensive chemotherapy）が有効で完全寛解が得られることが多いのです。

ALLの小児5年生存率は90%に達しますが、AYAsや成人では期待外れで50歳以上では25%に過ぎません。小児の治療がAYAsや成人でも適用されましたが、成人では強化化学療法の毒性が強く、治療による死亡率も高いのです。またAYAs、成人で同種造血細胞移植を行うことも治療関連死亡を押し上げます。

同種造血細胞移植でGVHD(Graft Versus Host Disease：移植片対宿主病)があるからです。特に60代以上の再発、難治例では完全寛解は困難だとのこと。

3. 12年頃より抗CD20（リツキサン）、抗CD22（ペスポンサ）、抗CD19・CD3（ビーリンサイト）出現。

しかし最近、2012年頃からALLに対し精密にターゲットを絞ったモノクローナル抗体が次々と使われ始め、抗CD20（リツキサン）、抗CD22（ペスポンサ）、抗CD19・CD3（ビーリンサイト）などが出現しました。次の数年でALL治療の第1選択となるだろうとのこと。

CD22はB-cell ALLの大部分の90%で表出されています。CD22抗体と抗悪性腫瘍抗生物質を接着させたのが免疫複合体治療（immunoconjugate treatment）です。

Inotuzumab ozogamicin (ペスポンサ)は calicheamicin(抗腫瘍性抗生物質)と抗 CD22 モノクローナル抗体が複合したものです。

ペスポンサは 500 kg爆弾 (calicheamicin) を先頭に装填したジェット特攻機桜花 (抗 CD22 抗体) のようなものです。小生の外来に戦艦陸奥の水上飛行機搭乗員の後、ゼロ戦指導教官、終戦時には特攻機桜花搭乗員 (神雷部隊) だった方がいました。一式陸上攻撃機の下に桜花をワイヤで吊り下げ敵艦近くで、ワイヤを火薬で切り離しジェットを噴射させて最高速度 983 km/h で敵空母に体当たりするというものです。

桜花は靖国神社の遊就館に展示されていますが爆弾に小さな翼がついたようなもので思わず息を呑みました。車輪がありませんから生還は有り得ません。練習は櫓 (そり) をつけて一回だけ行ったとのことでした。翼面が小さくて操縦が難しかったとのことでした。

米軍では桜花が最高速度 983 km/h に達すると迎撃が困難となるため、一式陸上攻撃機から切り離される前に迎撃を行い桜花の戦果はほとんどありませんでした。米軍からは桜花は Baka bomb (馬鹿爆弾) と言われました。空母に近づいてもグルリと周囲に 1 分間 10 万発もの弾幕を上げられて、ほとんど近づけません。スターウォーズ第 1 作 (1977 年) で帝国軍の戦闘機が撃墜される場面がありますが、あれは第二次大戦中の米軍戦闘機のガンカメラで撮影されたゼロ戦の撃墜を再現したとのことでした。

鹿児島県の知覧特攻基地のすぐ南に美しい円錐形の開聞岳があります。特攻隊員は知覧を飛び立つとこの本州最南端の開聞岳に敬礼、日本本土に最後の別れをして沖縄へと向かったのです。沖縄までの 2 時間、一体何を考えていたのでしょうか。奄美大島に行った時、旅客機のはるか下に美しい緑の開聞岳、そして薩南諸島が見えました。隊員達はこういう景色を見ていたのだなあ胸が締め付けられる思いでした。知覧特攻平和会館を訪ねた時、石碑に遺族の短歌が刻まれていて胸を打たれました。「帰るなき機をあやつりて征 (ゆ) きし はや開聞よ母よ さらばさらばと」

敵艦を発見すると 2 km 手前を攻撃開始点として、高度 1000m から急降下あるいは水平攻撃を行いました。急降下の場合、角度 35 から 40 度、時速 300 km、水平攻撃は海面から 20m 以下、時速 300 kmで行い、所要時間はいずれも 10 秒でした。

昭和 20 年 4 月 1 日から 6 月 21 日までの 82 日間の沖縄戦で日本軍の喪失飛行機は 2702 機、連日 30 機以上の特攻機が押し寄せ、米軍の損傷は空母・巡洋艦・軍艦 33 隻沈没、運輸船 57 隻喪失、損傷艦船 223 隻。総計すると 3 ヶ月弱の間で、沈没・損害合計 313 隻、1 日平均 4 隻が撃沈破され、特攻機の命中率 11.6%となります。

このゼロ戦指導教官の方が空中戦の「捻り込み」という技を教えてくださいました。敵機とドッグファイトで巴戦になった時、とんぼ返りの頂点で右か左に操縦桿を倒して一瞬にして相手の視野から消え、相手がうろたえるうちにとんぼ返りをもう1回繰り返すとなんと敵機の後方に付くことができ撃墜できるというのです。この戦技、捻り込みは「紅の豚」や「永遠のゼロ」で再現されています。ジェット戦闘機では捻り込みは不可能なようです。

西伊豆に来ていた米国のALT (Assistant Language Teacher) にこのゼロ戦パイロットの話をしたところ是非話を聞きたいとのことで通訳を兼ねて一緒に家を訪ねました。本物のカミカゼパイロットに会えたと大興奮、尊敬の眼差しでした。

この方が亡くなられた時、奥様から色々遺品を頂きました。中に海軍志願兵採用試験問題集（昭和14年）、操縦員の葉（昭和14年）、ネクタイピンなどがありました。頂いた「操縦員の葉（しおり）」で小生感動したのは次の文です。

「技量の練磨：航空機の戦闘力発揮は一に懸かって人にあるは言を俟たず。如何に優秀なる性能を有する航空機と雖もその搭乗員にして技量拙劣ならんか、其の能力発揮は望み得べからず。是に反して技量優れたるものは性能劣れる航空機を持ってするも能く戦闘の目的を達成し得たるものなり。故に搭乗員たるものは自己の技量の錬磨を一日も疎かにすべからず。」  
医師も全く同じだよなあと思います。

「自己の技量の練磨を一日も疎かにすべからず」なのです。

昭和6年の海軍志願兵の受験資格は高等小学校卒業以上で倍率が随分高かったようです。算数の試験問題に次のような問題がありました。連立方程式で解けますが、小学校卒業程度でこんな問題解けるんでしょうか？  
似たような問題が9題あって制限時間がわずか30分なのです。

「ある仕事を甲、乙2人ですると12日で出来上がる。この仕事を甲が15日した残りを乙がしたら8日で仕上がった。甲乙、各1人ですると幾日で仕上がるか？  
(代数で解いてもよろしい)」

海軍志願兵で操縦員（パイロット）までたどり着けたのはエリート中のエリートです。父に聞いたところ戦前の大学受験の最難関は海軍兵学校、次が東京帝国大学法学部、次いで東京高等師範学校（現筑波大学教育学部）だったとのことでした。

### 【抗 CD22 抗体：ペスポンサ】

CD22 をターゲットとしたペスポンサ＋標準的化学療法と、標準的化学療法単独との RCT では、完全寛解は 81%対 29% (p<0.001)、progression-free survival は 5 カ月対 1.8 ヶ月、全生存率 7.7 ヶ月対 6.2 ヶ月、2 年生存率 22.8%対 10% (P=0.001) でした。

これから FDA (US Food and Drug Administration) と EMA (the European Medicines Agency) は ALL 再発、難治例に inotuzumab ozogamicin (ペスポンサ：2020 年国内薬価 133 万 1297 円!) の単独治療を許可しました。

ただし 51%で肝毒性が見られ標準治療では 34%です。また副鼻腔閉塞が 13%対<1%でした。ペスポンサにより 2 歳から 21 歳 ALL の再発・難治例の 67%で完全寛解が得られました。2020 年 2 月時点でペスポンサは 18 歳以下ではまだ承認されていません。

### 【抗 CD20 抗体：リツキサン】

一方、CD20 に対する抗体がリツキサン (rituximab) です。B-cell ALL の 30-50%で CD20 が表出されます。リツキサン (rituximab) と hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin dexamethasone) で再発を低く抑えられ、リツキサンを併用しない時よりも生存率が改善します。現在 CD-20 陽性 B-cell ALL ではリツキサンは第 1 選択として含めるべきとのこと。

### 【CD19/CD3 二重特異性 T 細胞誘導抗体：ビーリンサイト】

更に CD19 は B-cell ALL の 90%で表出され迅速に抗体と結合します。Blinatumomab (ビーリンサイト：CD19/CD3 二重特異性 T 細胞誘導抗体) は T 細胞と抗 CD19 抗体の両方に作用し、T 細胞が B 細胞特異性炎症・細胞傷害反応を起こします。2 種類の爆弾を持って攻撃するというわけです。189 例の Philadelphia 染色体陰性亜型の Phase 2 トライアルで 43%が blinatumomab に反応を示しました。

ビーリンサイトの成績は優れ、完全寛解患者の 82%で MRD (minimal residual disease) 陰性でした。MRD とは一見、完全寛解になってもわずかに残党が残っているという意味です。Phase 3 トライアルでの反応はビーリンサイト群で 44%、MRD 陰性 76%、一方、標準化学療法 (後述) で反応したのは 25%、MRD 陰性となったのは 48%でした。

小児 ALL で再発、難治性の 70 例にビーリンサイトを使用、最初の 2 サイクルで 39%が完全寛解し、27 例中 14 例 (52%) が MRD 陰性でした。

ビーリンサイトの副作用は B-cell ALL の他の治療に較べ比較的許容できるもので、発熱、悪寒、好中球減少、貧血、低  $\gamma$  グロブリンが多いとのこと。ただし cytokine release syndrome (Grade  $\geq 3$  : 0-6%)、神経毒性 (grade  $\geq 3$  : 7-14%) は重篤です。

というわけで FDA と EMA はビーリンサイトを成人の Philadelphia 染色体陰性 CD-19 陽性 ALL の再発、難治例に承認しました。  
また 1、2 回完全寛解したあとの MRD 陽性例でも認可しました。  
また同様の 1 歳以上の Philadelphia 染色体陰性 CD-19 陽性 ALL でも許可したのです。

#### 4. 19 年 CAR T 細胞承認、CD19 認識受容体付けた killer T 細胞 (キメラ) 3411 万円!

また国内では 2019 年より CAR T 細胞療法も認可され治療は一変、これも将来は ALL 治療の第 1 選択となるだろうとのことです。  
CAR T 細胞療法って、小生、HIV の時の CART (combined antiretroviral therapy : 併用抗レトロウイルス治療) のことかと思ったのですが、全く別物で CAR T 細胞はキメラ抗原受容体発現 T 細胞 (Chimeric Antigen Receptor T cells) と言うのだそうです。

2010 年代になって悪性腫瘍に劇的効果を示し大きな話題となった治療が二つあります。

1 つは京大の本庶佑先生が発見した T 細胞上の PD-1 (Programmed Death-1) に対する免疫チェックポイント阻害剤 (オプジーボ、キートルーダなど) です。以前、静岡県の医師確保の会議で本庶佑先生とご一緒したことがありました。丁度、小保方さんの STAP 細胞が話題になっていた頃で、「STAP 細胞って本当でしょうか？」とお聞きしたところ一言、「あんなの嘘ですよ」とのことでした。

細胞傷害性 T 細胞 (Killer T-cell : CD8) は表面に PD-1 (programmed cell death-1) という受容体があり、これで細胞が自己か他人かを判断し他人なら攻撃します。

一方、癌細胞は巧妙にも T 細胞の攻撃を逃れるため PD-L1 (programmed cell death ligand 1) というリガンド (受容体に付く物質) を作ります。クレジットカードを偽造するようなものです。

T 細胞の PD-1 受容体と癌細胞の偽造クレジットカード、PD-L1 リガンドが結合すると「自己細胞」と認識され攻撃が回避されます。オプジーボは opdivo と綴りますがこの綴りの中の「-pdi-」は PD-1 のことです。オプジーボやキートルーダは T 細胞の PD-1 を封じて Killer T 細胞に癌を攻撃させるのです。味方だと思っていた香港警察が PD-1 を封じられて民衆を攻撃するようなものです。一方、癌細胞側の免罪符、クレジットカード PD-L1 を封じる免疫チェックポイント阻害薬が atezolizumab (テセントリク)、durvalumab (イミフィンジ) です。

2010 年代になって悪性腫瘍に劇的効果を示す最大の話題のもう一つが

CAR T cell (キムリア) です。これはなんと患者の T 細胞を改変して癌細胞を認識するキメラ抗原受容体を付けるというものです。自分の細胞を改造して敵を攻撃するサイボーグとするのです。すげえ！！  
この受容体は異なる起源からなるいくつかの遺伝子から作成されるためにキメラ (ライオン、ヒツジ、蛇が合体した怪獣) と言います。

具体的には Y 字型の抗体先端の、重鎖と抗原認識領域 scFv (単鎖可変領域フラグメント) のある軽鎖を linker で繋ぎ更に spacer で killer T 細胞と繋ぐのです。この抗原認識領域で癌抗原を認識して特異的に抗腫瘍効果を示します。

CD-19 は B-cell ALL のほとんどの発現しているため CAR T 細胞 (tisagenlecleucel、キムリア) 治療の標的に CD-19 は理想的です。  
この CAR T 細胞は患者体内で増殖しながら CD19 を特異的に認識、T 細胞の細胞傷害活性によって B-cell ALL を攻撃します。tisagenlecleucel (キムリア) と言い、日本では 2019 年 3 月承認されました。何と 3411 万 3655 円です！！  
ガン！！値段も半端じゃありません。

次男が大学生の時、マドリードのサンチャゴ・ベルナベウ競技場で、リアルマドリード対チェスカモスクワの試合を見てきました。前から 3 列目、チケットが 3 万円で「半端ねえ」とのことでした。  
この競技場では観光客向けに選手控室、ピッチ等を見学させてくれます。  
次男とラウルが肩を組んだ合成写真を 1200 円で買ってきました。  
リアルって何だろうと思っていましたがリアルは英語のロイヤル (王立) でした。

しかし癌細胞は巧妙にも忍術の「木の葉隠れ」のように Killer T 細胞のターゲットとなる CD19 抗原を隠そうとします。例えば抗原の変異、抗原決定基 (epitope) のマスキング、細胞系統 (cell lineage) 変化による抗原決定基の消去などです。

これを克服するため、CD19 と CD22 両方をターゲットとした dual CAR-T 細胞治療も考案され効果が出ています。

ただし CAR T-cell 療法は cytokine release syndrome や神経毒性の副作用があります。

忍術と言えば戦国時代、伊豆・湯河原辺りに風魔党という 200 人ほどの忍者集団があり北条に仕えていました。領袖 (りょうしゅう) を風魔 (風間) 小太郎と言います。北条五代記に出てくるのですが、黄瀬川の川原で風魔党がミーティングをします。ところがこの中に敵武田の乱破 (らっぱ、忍者) 達も混じっていたのです。

風魔小太郎が突然印を結んで呪文を唱えます。すると突然、風魔党の忍者達が一斉に立ち上がります。武田側の忍者達は訳が分からず立ち上がりません。

その場で武田側の忍者たちは切り殺されます。即ち敵味方を鑑別するための呪文だったのです。

CAR T細胞は敵を認識、殺害する風魔小太郎の呪文のようなものです。

以前、フランクフルトの本屋で米国人が書いた「Ninjutsu、忍術」という本を見つけました。写真がたくさん入った2冊組の豪華本です。なんと著者は1970年代に長野の戸隠の忍術道場で忍術を修行したと言うのです。

巻頭に筆者が「賞」と書いた大きな金メダルを胸に下げてにっこり笑うカラー写真がありました。なんでも日本の忍術大会で優勝したというのです。柔剣道空手の大会はあるけど、忍術大会なんてありましたっけ？

昔の米国TV番組の「将軍」や、「ラストサムライ」の忍者のシーンはこの人が監修したようです。最近ナルトやら忍たまで、世界的な忍術ブームとなり伊賀、甲賀でも外国人観光客が多いようです。

昔、家族旅行で伊賀の忍者屋敷を訪ねました。手裏剣投げのコーナーがあって、小学生だった長男が賞品に「忍たま」のTシャツを貰いました。

## 5. ALL 2016年WHO分類、B-cell系10種、T-cell系は暫定1種。

2016年のALLのWHO分類ではB-cell系を10種類、T-cell系を1種類に分けています。B-cell系が10種類あるのに、T-cell系が1種類というのには怪訝に思いました。このT-cell系ALLの起源は高度に異質(heterogenous)で染色体異常はほぼ全例にあるとのこと。

T-cell系ALLは、暫定(Provisional entity) Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia だけなのです。

日本で時々見られるHTLV-1によるAdult T-cell Leukemia (ATL)については書かれていません。この総説全体をみてもATLの記載がないのです。

遺伝子に異常のあるB-cell系ALLのうち5種類が染色体の転座、1種が染色体高2倍体、1種類が染色体低2倍体で、染色体異常が7種類もあるのに驚きました。

**【2016 ALLのWHO分類: WHO classification of acute lymphoblastic leukemia】**  
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

1) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified

これって原因がよくわからないB-cell系ALLをひっくるめているのでしょうか？

- 2) B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
  - a. B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1
  - b. B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); KMT2A rearranged
  - c. B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21) (p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1
  - d. B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
  - e. B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
  - f. B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14) (q31.1;q32.3) IL3-IGH
  - g. B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1
  - h. Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like
  - i. Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

#### T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia

## 6. 染色体異常の高二倍体、低二倍体、転座による B-cell ALL もある。

今回、この総説を読んで意外だったのは ALL の原因に染色体異常が多いことです。遺伝子レベルの異常によることも無論ありますが、原始的な染色体異常が多いのです。染色体は 2 倍体の 46 本が正常ですが、3 倍以上を倍数体と言います。小児 ALL の 25% で高二倍体 (hyperdiploidy : 整数倍の染色体セットを持つこと) があるのだそうです。AYAs (思春期、青年) では高二倍性は 3% 未満であり、AYAs の高二倍体では予後良好だそうです。

染色体が減数分裂する時、2 本の染色体が紡錘糸で左右に引かれて 1 本ずつになります。片方の紡錘糸が切れたりすると反対側に 2 本がまとめて移動します。これが、他の染色体 1 本と合わさって 3 本の trisomy となります。

小生の次女は家内が 36 歳の時の出産でしたが 18 trisomy でした。生後 40 日ほどで、VSD で亡くなりました。高齢出産の怖さを思い知りました。女優、夏目雅子さんが急性骨髄性白血病で亡くなった時、雅子さんの母親が「死んだら雅子に会えるから、死ぬなんてちっとも怖くない」と言っていました。家内も同じことを言っています。

親鸞の「歎異抄 (たんにしょう)」の感動のクライマックスは第 9 条です。弟子唯円が親鸞におそろおそろ問いかけます。

「念仏を申しはしても、どうしたわけでしょうか、念仏すれば自然に生ずるといわれる、踊りたくなるような強い喜びの心がちっともわいてきません。

また楽しいはずの極楽浄土に早く行こうとする気もさっぱりございません。  
これは一体全体どうしたことでしょうか？  
(念仏まふしきふらへども、踊躍歓喜(ゆやくかんぎ)のころおろそかに  
さふらふこと、またいそぎ浄土へまひりたきころのさふらはぬは、いかに)」

驚くことに親鸞はこう答えます。「実をいえば私も自分の心にそういう疑問を感じていた。唯円房も同じ心であったか」そして言います。  
「この世の寿命が尽きて、どうしようもなくなった時に、あの世へいくべきなのだ。急いで浄土へ行こうとする心がない人間を仏はとりわけかわいそうに思われるのである。  
(娑婆の縁つきて、力なくして終はるときに、かの土へは参るべきなり。急ぎ参りたき心なきものを、ことにあはれたまふなり。)」

そう言えばインドの方に「サンスクリット語でシャバ(娑婆)ってどういう意味？」と聞きました。小生シャバってヤクザの用語だと思っていたのですが「Societyのことだ」と言うのにはたまげました。シャバじゃなくてサーバと言っていました。

親鸞は性欲には悩みました。  
親鸞は京都六角堂(華道池坊本部です)で籠った時、救世観音が夢に現れ彼に言います。  
「行者宿報ありて、たとい女犯すとも我、玉女の身となりて犯されん。・・臨終に  
引導して極楽に生ぜしめん」つまり「お前がどうしても女体なしに生きていけないならば私が玉のような女身となって御前に犯されてやろう。そして極楽に往生させてやろう」と言うのです。

植木等(うえきひとし、昭和のコメディアン)は親鸞の浄土真宗のお寺で産まれました。  
「スーダラ節」の話が持ち込まれた時、僧侶となるはずだった自分がこんな歌、歌っていいんだろうか」と真剣に悩み歌うことを断るつもりで、僧侶の父に相談します。すると意外や父は「これはいい歌だ。自堕落な親鸞もこういうことで苦悩していたんだ。是非歌え。」と逆に励まされたとのことです。  
スーダラ節の歌詞は次のようなものです。

「ちょいと一杯のつもりで飲んで いつの間にやらハシゴ酒  
気が付きゃホームのベンチでごろ寝 これじゃ体にいいわきゃないよ  
わかっちゃいるけどやめられない  
アホレ スイスイスーダララッタ スラスラスイススイ・・」

「煩惱の多い人間をあの世に往生させること」こそが「弥陀(阿弥陀如来)の本願」であり、煩惱が多い人こそは逆に往生は間違いないというのです。  
浄土を求めて自殺するのは「弥陀の本願」、「大慈大悲」に背くものであり、ここに有名な「善人なをもて往生をとぐ、いはんや悪人をや」の言葉になるのです。一言で言えば弥陀の「無私の愛」です。

この驚くべき論理のパラドックス、歎異抄を読む度にドキドキします。  
人生に行き詰った時、悩んだ時、歎異抄を読むと不思議に勇気づけられます。  
小生も大腸癌 tubular adenocarcinoma, well differentiated group 5 と判った時は  
当然死を覚悟しましたが、歎異抄のお陰で、全く平常心で淡々としたものでした。

親鸞は京都伏見近く、日野の法界寺（日野薬師）で産まれました。親鸞も  
必ず見たに違いない金色の阿弥陀如来像が現在もまだここに残されています。  
親鸞は90歳で亡くなり京都清水寺から土産物屋の立ち並ぶ五条坂を下りたところの  
大谷本廟で茶毘（だび）に付されました。この茶毘の場所は現在も保存されています。  
「娑婆の縁つきて、力なくして終はるときに、かの土へは参るべきなり。  
急ぎまひりたきこころなきものを、ことにあはれたまふなり。」には泣けます。

21番染色体内の特定遺伝子が増幅されていることを21番染色体内増幅（iAMP21：  
Intrachromosomal amplification of chromosome 21）と言い特に中央値9-10歳児  
で見られ予後不良とのことです。

一方、高二倍体（hyperdiploid）に対し、染色体が44本未満と少ない低二倍体  
（hypodiploid）の場合もあります。  
染色体は正常は46本です。Hypodiploidは次のように分けます。

#### 【Hypodiploid（低二倍体）】

- ・ haploid（1倍体）染色体23本
- ・ near haploid（NH）24-31本
- ・ low hypodiploid（LH）32-39本
- ・ high hypodiploid（HH）40-44本

Near haploidは染色体数が24-31本で稀です。小児で2%、AYAsと成人で1%未満です。  
Near haploid ALLにはRAS-activatingとIKZF3 mutationsがあります。  
Low hypodiploid ALLは染色体が32-39本でTP53（遺伝が多い）、IKZF2、RB1など  
があります。小児<1%、AYAs 5%、成人で10%以上ですが、予後は非常に不良です。

#### 7. 転座 Bcell ALL に BCR-ABL1、KMT2A、ETV6-RUNX1、IL3-IGH、TCF3-PBX1。

染色体の一部が他の染色体に組み込まれることを転座と言いその結果融合遺伝子が  
できます。例えばETV6-RUNX1はt(12;21)(q13;q22)の転座（translocation）です。  
このt(12;21)(q13;q22)の意味はtが転座（translocation）のことです。  
最初のカッコ内の番号は12番と21番染色体の意味、次のカッコ内の  
小文字のpはpetit(小さい)で短腕、qは染色体の長腕を意味します。

p や q の後の番号は染色体を染める時にできる模様の番号です。

転座による B-cell ALL には下記のようなものがあります。

- ETV6-RUNX1、 t(12;21) (q13;q22)

t(12;21) (q13;q22) は 12 番染色体の長腕 q13 と 21 番染色体の長腕 q22 の転座が起こるという意味です。

ETV6-RUNX1 小児 ALL の 30%、AYAs と成人の 5%未満で見られ予後良好です。

- TCF3-PBX1、 t(1;19) (q23;p13)

TCF3-PBX1 は t(1;19) (q23;p13)、即ち 1 番染色体の長腕 q23 と 19 番染色体短腕 p13 の転座 (translocation) です。小児 ALL の 5%、AYAs と成人の 5%で予後良好です。

TCF3-HLF は上記 t(1;19) (q23;p13) の variant で予後不良、ALL の 1%です。

- BCR-ABL 1、 t(9;22) (q34.1;q11.2)

BCR-ABL 1 は Philadelphia chromosome t(9;22) (q34.1;q11.2) で 9 番 q34.1

(ABL gene) と 22 番 q11.2 (BCR gene) の転座で年齢とともに増加し

小児の 2-5%、AYAs の 6%、成人の 25%以上です。

予後不良でしたが最近、Tyrosine kinase inhibitors により予後が改善しています。

IKZF1 変異が BCR-ABL1 と Philadelphia chromosome-like ALL の特徴で予後が悪いのです。

- KMT2A (MLL : Mixed Linage Leukemia)

MLL (mixed lineage leukemia, KMT2A) は転座 (translocation) により、なんと骨髄性とリンパ性の両方の形質を持ちます。0-1 歳の ALL の 80%、小児と AYAs で 5%、成人で 15%ですが、MLL の予後は極めて不良です。

B-cell ALL 再発の場合は、epigenetic regulator の変異が多いのだそうです。

Epigenesis とは「遺伝子を越えた」という意味でゲノムに書かれた

遺伝子情報を変更することなくクロマチンに後天的な修飾

(例えばメチル基 CH3) により遺伝子発現が

制御されることを言います。

これが B-cell ALL が治療に反応しにくい理由と思われるとのこと。

## 8. 遺伝子解析進歩で新たな B-cell 系 Philadelphia chromosome-like ALL 同定。

次世代シーケンシングの遺伝子解析進歩により新しいタイプの B-cell ALL が同定されるようになりました。これらは染色体異数体 (aneuploidy) や単一染色体再編成

(single chromosomal rearrangement) ではないので以前は分類ができなかったのです。

これをまとめて 2016WHO 分類の B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, not

otherwise specified というのでしょうか。

この辺の遺伝子変異の長足の進歩は理解になかなか骨が折れます。  
杉田玄白の蘭学事始に解体新書（ターヘルアナム）の翻訳の苦労話がでできます。  
玄白自身はオランダ語がわかりませんでした。友人の前野良沢も 100 語くらいの  
単語がわかるのみでした。ターヘルアナムの解剖図に感銘を受けて無謀にも  
4 人で翻訳に挑戦したのです。「鼻がフルヘッヘンドしている」という文に頭を抱え込みます。  
皆で半日も考えこんだ末に「前に隆起している」という意味ではないかと思いつきます。  
ドイツ語で言うと vorhöhent（フォアヘーエント、前に高くなる）でしょうか。

以前、小学生だった次男と東京南千住のお仕置き場（小塚ヶ原刑場跡）に行きました。  
「お仕置きよー」って死刑のことだったのかと大変驚きました。  
ここで玄白たちが死体の腑分け（解剖）を行ったのです。南千住駅のすぐ近くに  
腑分けの記念碑もありました。吉田松陰や義賊、鼠小僧次郎吉もここで処刑されました。  
鼠小僧の墓は国技館のすぐ近くの両国回向院にあります。

最近、次男とこの時の話になり「あそこにネズミの墓があった」と言うのです。  
義賊、鼠小僧を知らなかったのです。なぜネズミの墓があったのか、ずっと頭の中で  
「はてなマーク」だったようです。そう言えば韓国ドラマ「愛の不時着」の中で、  
北朝鮮の人にサンタクロースを説明するのに「煙突から入ってきて子供たちにプレゼント  
をする」というと「ああ、義賊なのか」という反応がありました。

外来でパーキンソンの婦人がいます。そのお姉様が 1960 年代に北朝鮮に渡りました。  
以前、お姉様から来た手紙を見せてくれました。

「お元気ですか。私は金正日首領様のお陰で何不自由なく幸せに暮らしています」  
で始まり、あとはひたすらお金や物の無心でした。総額で 100 万円を送ったとのことでした。  
お姉さまもパーキンソンなのですが薬が手に入らず普通の薬も平壤まで行って  
日本円でなければ買えないとのことでした。しかし旅行許可がなかなか出ません。  
北朝鮮では許可証が無い限り旅行さえ不可能なのです。

- Philadelphia chromosome-like ALL

Philadelphia chromosome-like ALL は Philadelphia 染色体陽性亜型に似ますが  
BCR-ABL1 融合遺伝子（22 番の BCR 遺伝子と 9 番の ABL 遺伝子が融合して 1 つになること）  
はありません。年齢とともに増加し小児 ALL の 10%、成人 ALL の 20%、AYAs でピークに  
達し 25-30% です。小児、成人で予後不良ですが ABL1 または JAK2 をターゲットとした  
tyrosine kinase inhibitor で予後が改善するかもしれぬことがポイントです。

Philadelphia chromosome-like ALL の遺伝子変異の亜型に次のようなものがあります。

- CRLF2 再配列：50%、思春期で多い。
- ABL-class tyrosine kinase genes:12%、小児と思春期で多い。

- ・ JAK2 再配列:10%、成人に多い。
- ・ EPOR 変異 : 3-10%、AYAs で多い。
- ・ JAK-STAT 活性変異 : 10%
- ・ RAS 信号経路 : 2-8%、思春期で多い。

その他に新たに同定された B-cell ALL には下記のようなものがあります。

- ・ ETV6-RUNX1-like ALL (CD27+、CD44-) : 小児 ALL の 3%、予後?  
これは ETV6-RUNX1 亜型と似ますが ETV6-RUNX1 fusion がありません。

- ・ DUX4-rearranged ALL (CD2+)、ALL の 5-10% で AYAs に多く予後良好ですが  
ただし 40% で IKZF1 欠失がありこの場合予後不良です。

- ・ Myocyte enhancer factor 2D (MEF2D) rearranged B-cell ALL (CD10-、CD38+)  
小児 ALL の 4%、AYAs と成人の 7%。予後不良。

- ・ Zinc finger 384(ZNF384)-rearranged B-cell ALL  
小児 ALL の 5%、AYAs と成人の 10% です。骨髄系抗原 (myeloid antigen) の CD13,  
CD33 を表出していることがあります。リンパ系と骨髄系の両者を表出していることは  
造血前駆細胞の初期に発生したと考えられます。予後は中間です。

## 9. T-cell ALL の起源は高度に異質、染色体異常はほぼ全例に。分類は暫定 1 種のみ。

T-cell ALL の分類はなぜか 1 種類、Provisional (暫定) entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia しかありません。

T-cell ALL の起源は高度に異質 (heterogenous) で染色体異常はほぼ全例にある  
とのことです。

分類が 1 種類しかないのは異質、複雑過ぎて分類しきれないということなののでしょうか?

HTLV-1 による成人 T 細胞白血病 (ATL: Adult T cell Leukemia) は国内では  
九州、沖縄、北海道で多いのですが伊豆半島にもいます。

当、西伊豆健育会病院でも何例かありました。末梢血の花細胞 (flower cell) で気付きました。

ATL はもともと縄文時代人が持っていて、弥生時代になって大陸から弥生時代人が  
日本に流入し、縄文時代人が辺境の九州、北海道、離島に押しやられたのでは  
ないかと言われます。ヤマトタケルの九州南部の熊襲 (クマソ) 征伐は  
この辺の記憶なののでしょうか? 昨年山口の日本海沿いをドライブしたとき、  
土井ヶ浜遺跡・人類学ミュージアムに寄りました。砂丘から 300 体もの弥生人骨が  
見つかったのです。

皆、西の海を見つめるようにして頭を起こして埋葬されており海のかなたの故郷を偲んでいるのかなあと感動しました。

ATLは日本だけでなく南アメリカ、カリブ海沿岸、アフリカでも見られ世界的にも問題となっていると思うのですが、この総説に全くATLの記載がないのは意外に思いました。古事記でニニギノミコト（瓊瓊杵尊）は高天原から高千穂に降臨しますが鹿児島県坊津のすぐ北に黒瀬という海岸があり、ここにニニギノミコトが上陸したという土地伝承があります。神が降臨するくらいですから美しいところかと思ったら、さもない海岸で却って信憑性のある伝説だと思えました。

梅原猛によると、ニニギノミコト（弥生時代人）は大陸からやってきてこの辺に上陸し、そして高千穂で勢力を拡大し、南へ下りて隼人族（クマソ）を征服し、さらに神武東征で宮崎から大和へ都を移したのではと推測しています。高千穂に行ったとき非常に狭い範囲に古事記で伝わる豊富な神話、神楽が残っているのに大変驚きました。古事記の物語はこの村の本当の出来事だったのではと思えました。素戔鳴尊（スサノオノミコト）の暴力に耐えかねて天照大神が岩戸の中に隠れてしまうのは今風に言えば家庭内暴力（DV）で姉が緊急避難するようなものです。

また神武東征は宮崎の美々津（みみつ）というところから出港したと言われます。ここには戦前に建てられた「日本海軍発祥の地」の大きな石碑があります。海岸から数十メートル離れたところに二つの岩があり、神武東征の時、この二つの間を通りました。この村にはこの間を通ると二度と帰れないという伝承があり今でも漁師さんはこの間を通りません。

T-cell ALLの80%にNOTCHシグナル（細胞間の伝達方法の一つ）の構成的活性化（constitutive activation）やFBXW7の機能欠損変異（loss of function mutation）が見られるとのこと。

なおNotch経路とは造血、神経、血管、体節などの分化過程に関係する遺伝子調節（シグナル伝達）経路です。Notchはキイロシヨウジョウバエの羽の欠損（notch）の研究から始まったとのこと。T-cell ALLに対してNOTCH1シグナル経路は変異が多いことから治療に魅力的なターゲットだそう。γ-secretase inhibitorsが使われますが重篤な胃腸障害が多いとのこと。

またT-cell ALLでCDKN2A locusのp16（INK4A）、p14（ARF）抑制遺伝子の欠損が70%で見られることから、NOTCHシグナル構成的活性化とCDKN2A locus欠損が癌化を促進すると思われ。

T-cell ALLの50%で染色体転座により転写因子遺伝子が発現、癌化転写因子が過剰表現されるのだそうです。例えばTLA1, TAL2, LYL1, OLIG2, LM01, LM02,

TLX1, TLX3, NKX2-1, NKX2-2, NKX2-5, HOXA genes, MYC, MYB, TAN1 などです。  
この中に、AKB、HKT、SKE、NMB など混ぜても誰も気が付かないだろうなと思いました。

また転座により、腫瘍抑制に重要な転写遺伝子欠損が生じます。  
これらの遺伝子は WT1, LEF1, ETV6, BCL11B, RUNX1, GATA3 などです。  
T-cell ALL の 25% で PRC2 を暗号化する AZH2 と SUZ12 遺伝子の機能欠損変異  
(loss-of-function mutation) や欠損がみられます。

また T-cell ALL の小児の 16%、成人の 38% で遺伝子発現の後成的制御  
(epigenetic regulation: DNA のメチル化のように DNA 塩基配列を伴わない  
のに継承されていく遺伝子変化) に関与する PHF6 の変異や欠損が見られます。

T-cell ALL ではシグナル伝達系の下記のような遺伝子変異も見られます。

- PTEN 欠損変異、
- P13K-AKT シグナル経路規制因子欠損変異 (5-13%)、
- ABL1 と NUP214, EML1, ETV6 などとの再配列による遺伝子融合 (8%)  
重要なのは ABL1 が関与する場合 tyrosine kinase inhibitor が有用であり  
従来の化学療法に併用すると予後改善が期待されるとのことです。

DNMT3A 変異は普通骨髄系悪性腫瘍で見られますが T-cell 系のリンパ性悪性腫瘍でも見られ  
(10%) 予後不良で加齢とともに増加します。

DNMT3A 変異の中央値は 44 歳、Wild type では 29 歳 ( $p < 0.001$ )。

Wild type って「ワイルドだろ？」でいかにも悪そうに聞こえますが、  
「ある形質について、 集団中で大多数を占める形質を野生型という」のだそうです。  
要するに野生型って正常型という意味です。この反対が突然変異型です。

DNMT3A は白血病でない骨髄からも検出されることから T-cell ALL の一部は  
DNMT3A 変異クローン造血から発生すると思われれます。

## 10. 強化化学療法は導入⇒地固め⇒強化⇒維持、別に中枢神経浸潤予防、造血細胞移植。

池江璃花子さんは 2019 年 3 月 6 日、化学療法の感想を「思ったより数十倍、  
数百倍、数千倍しんどいです。三日間以上ご飯も食べれてない日が続いています。  
でも負けたくない。」と綴っています。また同種造血細胞移植も受けています。

ALL の第 1 選択の強化治療は次の 4 期に別れ 2-3 年に及びます。

すなわち寛解導入療法 (Induction) ⇒地固め療法 (Consolidation) ⇒強化療法  
(Intensification) ⇒維持療法 (long-term maintenance) です。

またこれとは別に中枢神経の浸潤を確認し中枢神経浸潤予防を行います。

また先に述べたように 2012 年頃から ALL に対し精密にターゲットを絞ったモノクローナル抗体が次々と使われ始め、抗 CD20（リツキサン）、抗 CD22（ペスポンサ）、抗 CD19・CD3（ビーリンサイト）などが出現しました。次の数年で ALL 治療の第 1 選択となるだろうとのことです。また 2019 年に CAR T 細胞、即ち癌抗原（CD19）認識受容体を植え付けた killer T 細胞（キムリア）も登場しました。3411 万円です。

ハイリスク群や MRD（Minimal Residual Disease：寛解してもわずかな残党がいること）が持続する場合は同種造血細胞移植を行います。池江璃花子さんはこの同種造血細胞移植も行っています。しかしこれ自体も Graft Versus Host Disease（GVHD、移植片対宿主病）を起こす可能性があります。

治療が 1 段階終わるごとに MRD の評価を行います。MRD は全ての年代で最も強力な（powerful）予後因子です。

#### 【中枢神経浸潤予防：CNS prophylaxis and treatment】

以前は 12-24Gy の分割予防的頭蓋照射（fractionated prophylactic cranial irradiation）が行われましたが認知症、内分泌障害、発ガン、死亡などを起こしたため、できるだけ投与しないようになりました。Meta-analysis で放射線照射は、CNS 再発高リスク群で予防的効果はありませんでした。しかし初診時に CNS 浸潤がある場合には行われます。現在は硬膜内に methotrexate 単独、または methotrexate+cytarabine+hydrocortisone に高用量 methotrexate+cytarabine 静注が行われます。

#### 【同種造血細胞移植 Allogeneic haemopoietic cell transplantation】

同種造血幹細胞移植は患者がハイリスクで、健康状態良好、ドナーがいる場合に、地固め期の標準治療です。Philadelphia chromosome 陽性の亜型では第 1 選択であり、成人の Philadelphia chromosome 陰性 ALL でも有用かもしれません。MRD が続く場合も適応です。

再発例（relapse）、難治例（refractory）では特に成人で予後極めて不良なので移植が行われます。ドナーはマッチした兄弟姉妹（sibling）が理想ですが haploidentical donor（HLA が半分一致する両親、兄弟、叔父、叔母、従妹）も使われます。GVHD（Graft Versus Host Disease）を起こす可能性があります。

【寛解導入期 Induction : glucocorticoid+vincristine+L-asparaginase+anthracycline】  
強化療法により ALL の 5 年生存率は小児で実に 90%に達します。  
しかし成人では 45%以下です。小児治療を AYAs (思春期、若年成人) や成人に  
適用すると、5 年生存率は 50%以上、予後の良いタイプでは 70-80%に達します。  
しかし 60 歳以上では残念ながら 5 年生存率は 20%以下です。

導入期は次の 4 種類の薬剤を使用します。

1) glucocorticoid : prednisone が標準でしたが小児では dexamethasone もあります。  
PSL 対 Dexamethasone 用量比が 7 以下で、dexamethasone は PSL に比し中枢神経の  
ALL 抑制と event-free survival により有用でした。しかし用量比が 7 以上では  
Disease free interval に差がありませんでした。しかし高用量では副作用  
(感染、精神行動障害、骨粗鬆症、骨壊死、myopathy、内分泌・代謝障害、  
心血管障害、白内障) は dexamethasone の方が多かったです。  
結局、全体の生存率、毒性を考えると高用量 desamethasone は B-cell ALL に対し  
AYAs では推奨されません。

2) vincristine(オンコビン : ビンカアルカロイドで微小管阻害による細胞分裂停止、  
リンパ系腫瘍の標準薬、末梢神経障害多い)。

3) L-asparaginase (ロイナーゼ : アスパラギン要求性腫瘍を栄養欠乏にする。  
特に ALL で使用) 。L-asparaginase は細菌の E. coli と Erwinia chrysanthemi 由来である。  
Native enzyme を使用する場合と monomethoxypolyethylene glycol(pegylated) で  
修飾する場合があります。

ただしこれはヒト由来でないため投与により抗体ができて効果が減ることがあります。  
中和抗体産生により普通、hypersensitivity が起こりますが人によっては  
アレルギーのサインがでない silent inactivation のことがあります。  
従って L-asparaginase 活性の測定が必要です。

Native enzyme 使用の方が抗体産生が多く (60%まで) Pegylated では 2-18%です。  
Erwinia caratovora では 8-33%です。

Asparaginase toxicity として肝毒性、膵炎、凝固障害があり、成人では死亡例、  
重篤な副作用が出現することがありますので特に老人では注意が必要です。

4) Anthracycline

【tyrosine kinase inhibitor や multikinase inhibitor を使用する亜型】  
なお次の変異の場合は tyrosine kinase inhibitor(imatinib, グリベック)や  
multikinase inhibitor (nilotinib : タシグナ、dasanitib : スプリセル)等を併用します。  
・ BCR-ABL1 転座

- ・ Philadelphia 染色体陽性 ALL
- ・ ABL kinase domain の Thr315Ile 変異

BCR-ABL1 転座の予後は不良ですが tyrosine kinase inhibitors で予後が改善されました。標準化学療法に imatinib (グリベック) 追加で完全寛解率は 90%以上となりました。しかし Imatinib の中枢神経への浸透が不良の場合は CNS 再発による失敗例があります。第 2 世代 tyrosine kinase inhibitor (multikinase inhibitor) の dasatinib (スプリセル) は imatinib (グリベック) より CNS 浸透に優れ完全寛解率も 90%以上です。

Philadelphia 染色体陽性 ALL で小児と AYAs は imatinib より dasatinib の方が予後がよいようで 5 年生存率は dasatinib で 86%、imatinib で 70-72%でした。

成人 ALL 再発の最大の原因は ABL kinase domain の Thr315Ile 変異であり、第 3 世代 tyrosine kinase inhibitor の ponatinib (アイクルシグ) がこの変異に有効であり Dasatinib や nilotinib 無効の患者の 47% で ponatinib が有効でした。

**【地固め期 Consolidation : cytarabine, MTX, vincristine, glucocorticoid】**  
第 2 段階が地固め期で 2 週間毎に化学療法を 12 週継続します。次の 5 種類です。

- ・ low-dose cytarabine
- ・ 高用量 methotrexate (>500mg/m<sup>2</sup>)  
高用量 MTX 後 folic acid (葉酸) でレスキューを行いますが高用量で再発起こします。
- ・ vincristine
- ・ asparaginase
- ・ glucocorticoids

必要に応じて中枢神経浸潤予防 (intrathecal chemotherapy) を行います。また同種造血幹細胞移植はハイリスクで、健康状態良好、ドナーがいる場合に、地固め期の標準治療です。

小児の B, T cell ALL は導入期後の MRD が低く良好ですが、地固め期の後、MRD が陰性になればさらに予後は良好です。従って複数の時点で MRD を確認するのが重要です。対照的に成人で化学療法導入後 MRD が陽性であって、地固め期の後に陰性になっても予後は良好でないそうです。

**【強化療法期 Intensification : glucocorticoid, vincristine, asparaginase, anthracycline】**  
地固め期に続いて late intensification (reinduction therapy) を行いますが、これには導入期で用いたような 4 種の薬剤を用います。

- ・ glucocorticoid

- vincristine
- Asparaginase
- Anthracycline

必要に応じて中枢神経浸潤予防 (Intrathecal chemotherapy) を併用します。

【維持期 Maintenance: glucocorticoid, methotrexate, mercaptopurine, vincristine】

日々の mercaptopurine (プリン代謝拮抗剤、ロイケリン) が標準治療で週ごとの methotrexate ± vincristine、glucocorticoid pulse を 1-3 ヶ月毎行ないます。

- glucocorticoid
- Methotrexate
- Mercaptopurine
- Vincristine

中枢神経浸潤予防 (Intrathecal chemotherapy) を必要に応じて行います。

## 1 1. 治療反応は Minimal Residual Disease をフローサイトメトリよりも分子学的方法で確認せよ。

「ALL で治療に対する良好な反応」は、予後因子とされています。

MRD (Minimal Residual Disease) は「通常検査では完全寛解の患者に ALL 細胞が残存していること」を言いますが、予後評価の標準的手法です。MRD の計測には Multiparametric flow cytometry や分子学的方法を使用し予後と高い相関があります。

小生、フローサイトメトリって何かわからなかったのを調べたところ

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。今月号で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。

犯行にかかるとおおよその察しがつき、すぐに間合いを詰めて接近し、犯人の指がバッグやポケットから財布を抜き取る瞬間を視認し、瞬時に現行犯逮捕するのです。

浜名湖競艇場でのすり集団の尾行、接近、逮捕の瞬間が隠し撮りの写真入りで載っていて興奮しました。

免疫表現型 (immunophenotype) の確定は細胞系統 (linage) の評価、分類、MRD (minimal residual disease) 検出のゴールドスタンダードです。全ての患者で染色体分析、従来の細胞遺伝子 (cytogenetics) 分析を行ないますが FISH (fluorescence in-situ hybridization ; 蛍光物質を付けたプローブを標的遺伝子と結合させ顕微鏡で可視化する)、RT-PCR などで遺伝子異常や潜在的な転座を検出します。

異数体の検出には flow cytometry も有用ですが、最近では全ゲノム分析による次世代ゲノムシーケンシングも可能であり診断法もこれに取って代わるだろうとのことです。

次世代シーケンシング (NGC: next generation sequencing) とは数千から数百万もの DNA 分子を同時に配列決定可能な技術で複数固体を同時に配列決定できます。

分子的方法はルーチンに  $10^4$  から  $10^5$  の中の悪性細胞 1 個を検出できますが multiparametric flow cytometry は 1log (一桁) 感度が低いそうです。ですから従来の flow cytometry は今後分子的手法にとって代わるだろうとのことです。治療が 1 段階終わるごとに MRD の評価を行います。これは全ての年代で最も強力な (powerful) 予後因子です。

それでは「急性リンパ性白血病」最重要点 11 の怒涛の反復です。

- ① ALL は健康者、6 割は 20 歳前に発症、遺伝性・環境因子は放射線以外少ない。
- ② 小児 ALL は用量強化化学療法で完全寛解しやすいが歳をとるにつれ予後不良。
- ③ 12 年頃より抗 CD20 (リツキサン) , 抗 CD22 (ペスポンサ) , 抗 CD19・CD3 (ヒールサイト) 出現。
- ④ 19 年 CAR T 細胞承認、CD19 認識受容体付けた killer T 細胞 (キリア) 3411 万円!
- ⑤ ALL 2016 年 WHO 分類、B-cell 系 10 種、T-cell 系は暫定 1 種。
- ⑥ 染色体異常の高二倍体、低二倍体、転座による B-cell ALL もある。
- ⑦ 転座 Bcell ALL に BCR-ABL1、KMT2A、ETV6-RUNX1、IL3-IGH、TCF3-PBX1。
- ⑧ 遺伝子解析進歩で新たな B-cell 系 Philadelphia chromosome-like ALL 同定。
- ⑨ T-cell ALL の起源は高度に異質、染色体異常はほぼ全例に。分類は暫定 1 種のみ。
- ⑩ 強化化学療法は導入⇒地固め⇒強化⇒維持、別に中枢神経浸潤予防、造血細胞移植。
- ⑪ 治療反応は Minimal Residual Disease をフローサイトメトリよりも分子学的方法で確認せよ。