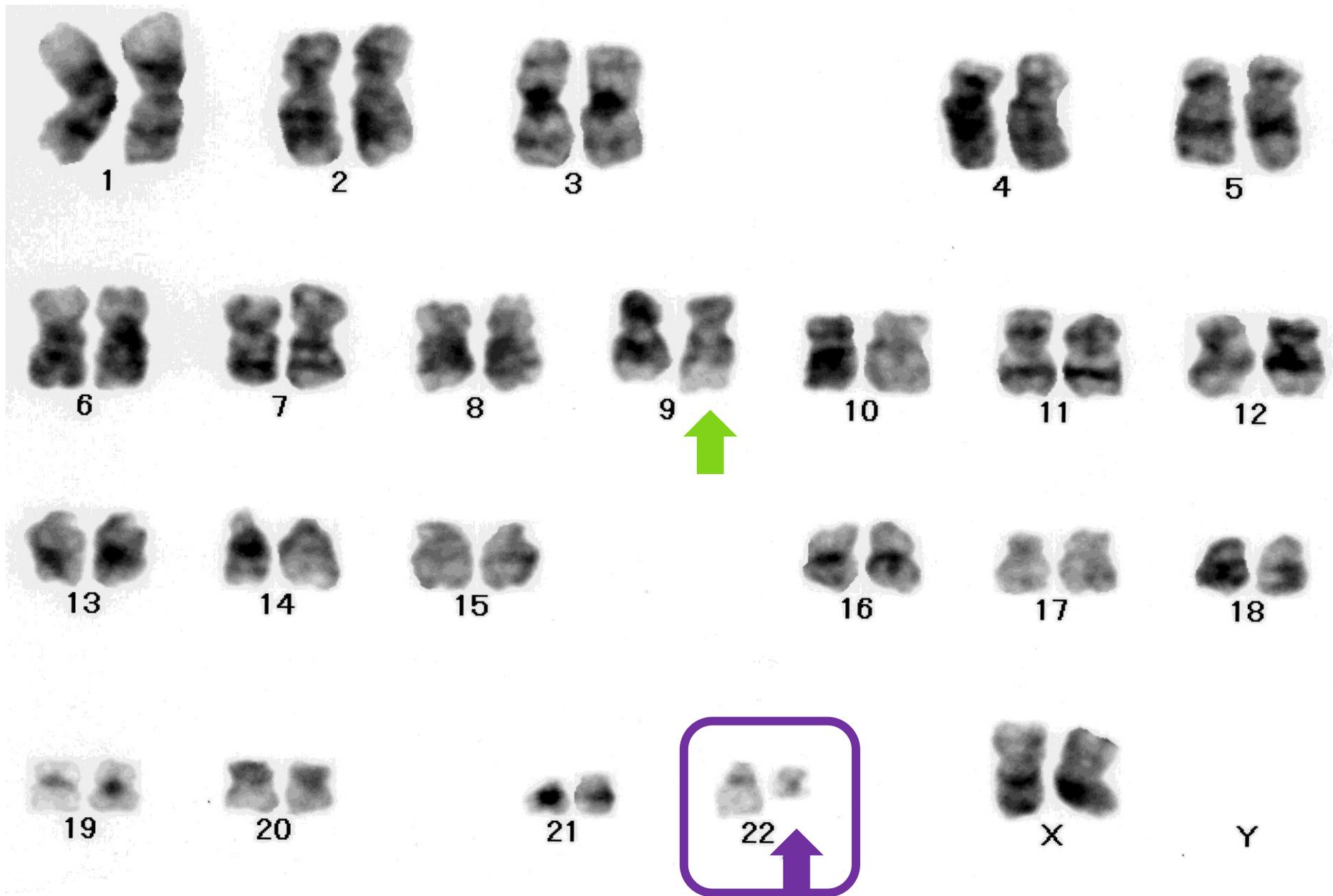


**「Philadelphia染色体によって
発症する造血器腫瘍」**

第5回

血液学を学ぼう！

フィラデルフィア (Philadelphia) 染色体



フィラデルフィア (Philadelphia) 染色体

フィラデルフィア染色体は、

ペンシルベニア大学 医学大学院のピーター・ノーウェルと

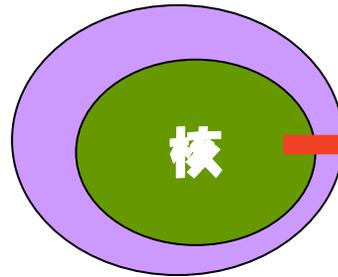
フォックス・チェイス・癌センターのテイビット・ハンガーフォードによって、

1960年に発見された。

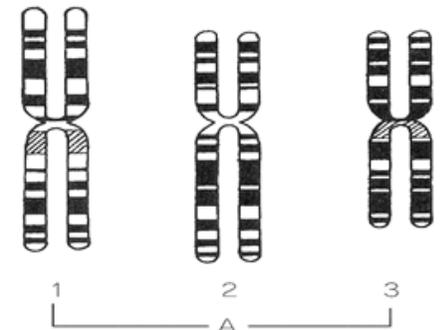
染色体の名前は両機関があるフィラデルフィアから名付けられた。



染色体分析(G-バンド法)



- 顕微鏡で細胞を観察すると、細胞が分裂して数を増やす時に、核の中に複数の短いヒモ状のものが現れる。
- これが、**染色体**と呼ばれる**DNA**が集まってできた設計図の束である。
- 染色体をバンド法と呼ばれる技術を利用して顕微鏡下で観察して分類する。
- 染色体バンド法のひとつであるG-バンド法による観察では、Giemsa(ギムザ)と呼ばれるDNAに結合する色素を用いる。
- ギムザ染色によって染色体は不均一に染まるために、縞模様のバンドとして目に見える状態となる。
- 個々の染色体は、番号ごとに決まった縞模様を見せるので、染色体上の番地を決める地図として利用される。



正常の染色体

- 正常では1つの核内に23対の染色体(46本)が不規則に存在する。
- G-バンド法で染色することにより、その長さ・染色パターンにより1~22番(常染色体)と性染色体(XとY染色体)に並び変えられる。
- 大きいものから順に番号がつけられている(実際には、21番染色体は22番染色体よりも小さい)。

男性	X染色体	Y染色体
女性	X染色体	X染色体

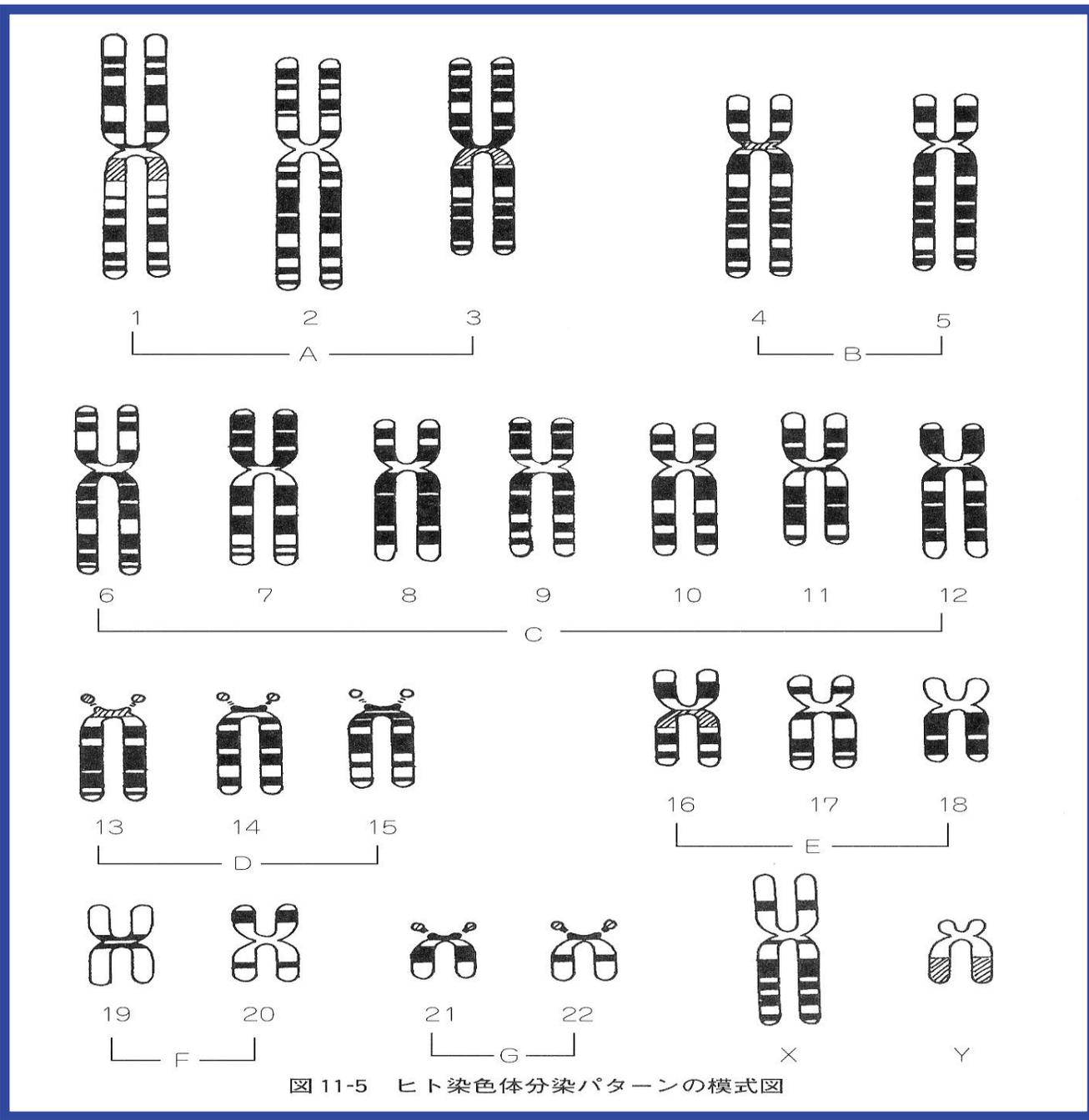


図 11-5 ヒト染色体分染パターンの模式図

動物における染色体の対の数

一般名	染色体対の数
アカイエイカ	3
イエバエ	6
アメリカヒキガエル	11
ミシシッピワニ	16
アカゲザル	21
ヒト	23
ロバ	31
ウマ	32
イヌ	39
コイ	52

白血病の分類

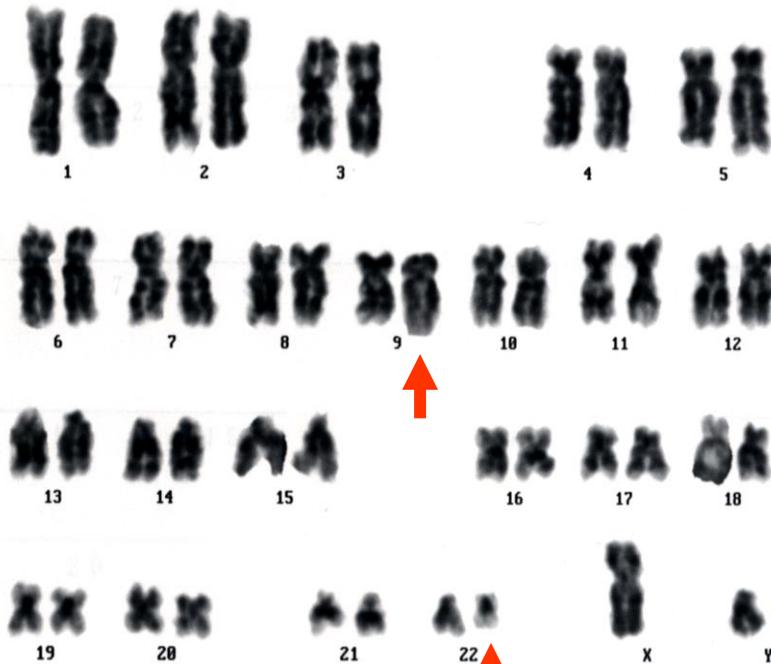
	急性	慢性
骨髄性	急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML)	慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML)
リンパ性	急性リンパ性白血病 (acute lymphoid leukemia : ALL)	慢性リンパ性白血病 (chronic lymphoid leukemia : CLL)

フィラデルフィア (Philadelphia) 染色体

- ◆ 慢性骨髄性白血病患者の95%以上で見られる
- ◆ 成人の急性リンパ性白血病の25~40%で認められる

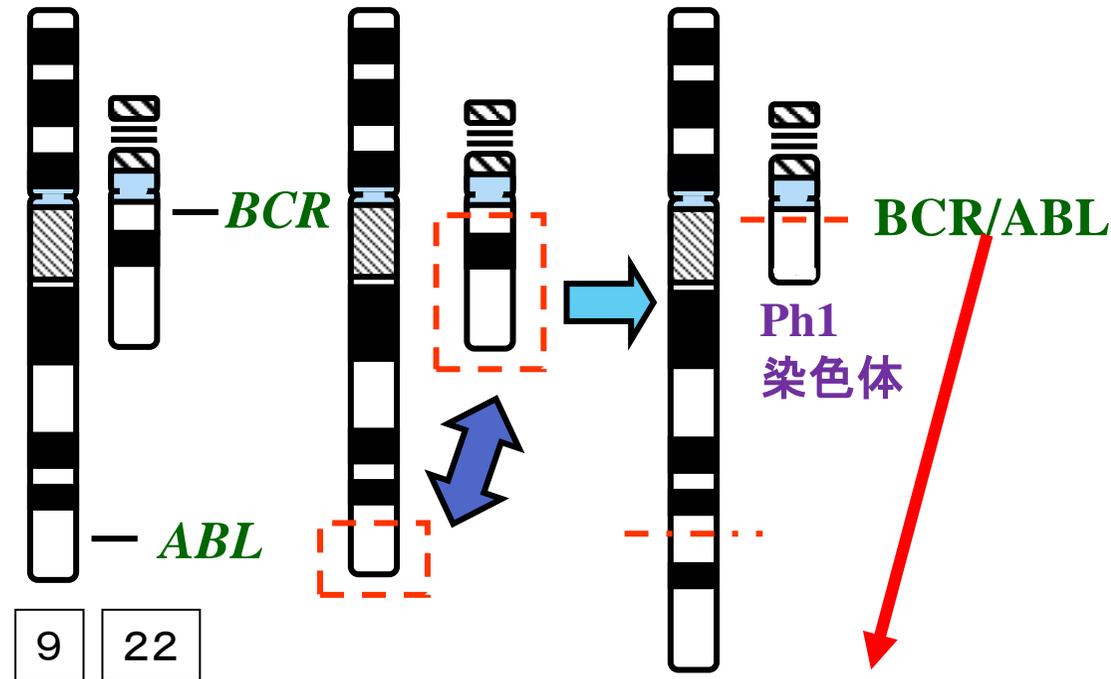
BCR-ABLキメラ遺伝子 慢性骨髄性白血病とは

- 9番染色体と22番染色体の相互転座が起こると、Ph染色体と呼ばれる通常よりも短い22番染色体が形成される。Ph染色体には、9番染色体長腕上のc-ABL遺伝子と22番染色体長腕上のBCR遺伝子が融合し、**BCR-ABL遺伝子** が形成される。
- BCR-ABL遺伝子にコードされて **BCR-ABLチロシンキナーゼ** が産生され、恒常的に活性化して造血細胞の腫瘍化を惹起する。



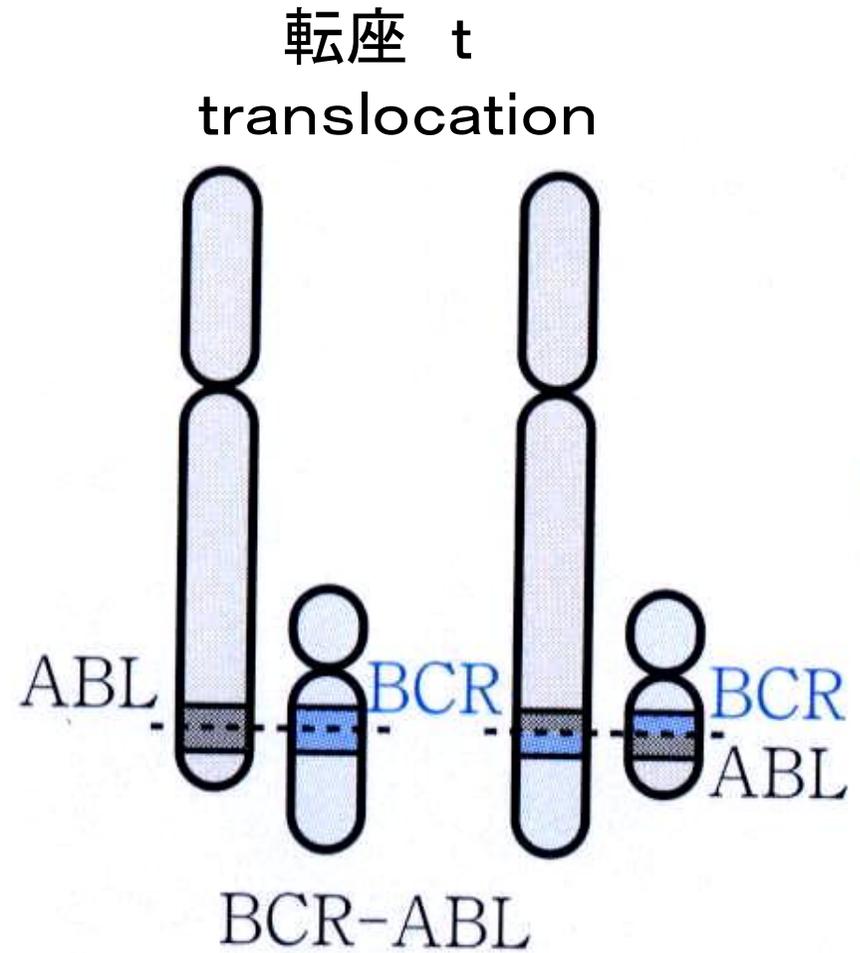
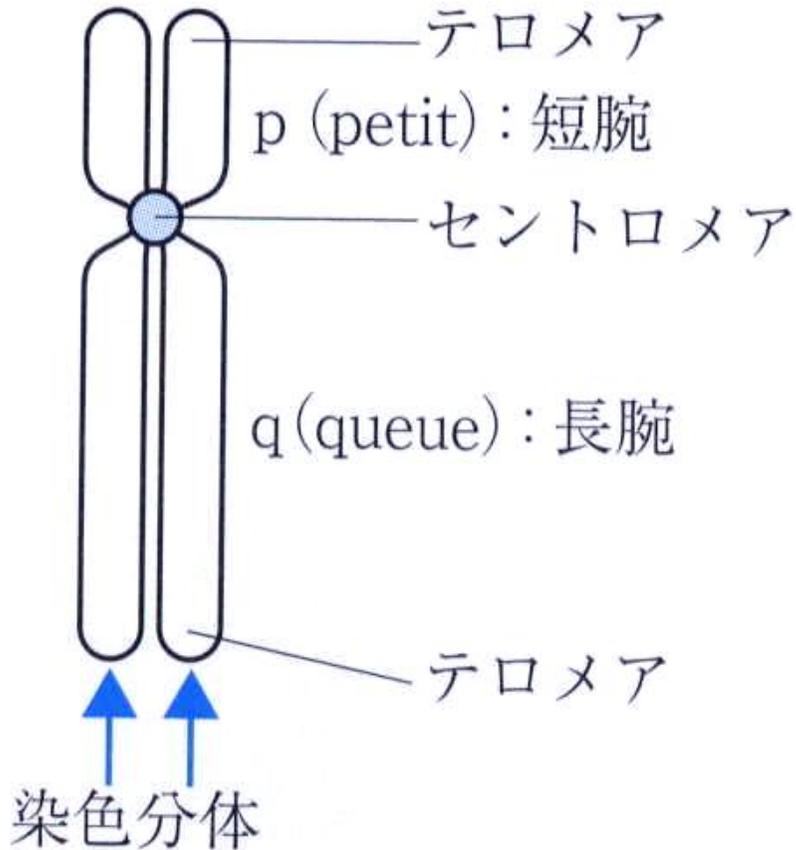
G-バンド法

Philadelphia染色体



BCR-ABLキメラ遺伝子
↓
BCR-ABLチロシンキナーゼの産生、活性化
↓
無秩序な細胞の増殖 = 白血病(腫瘍)化

染色体の基本構造



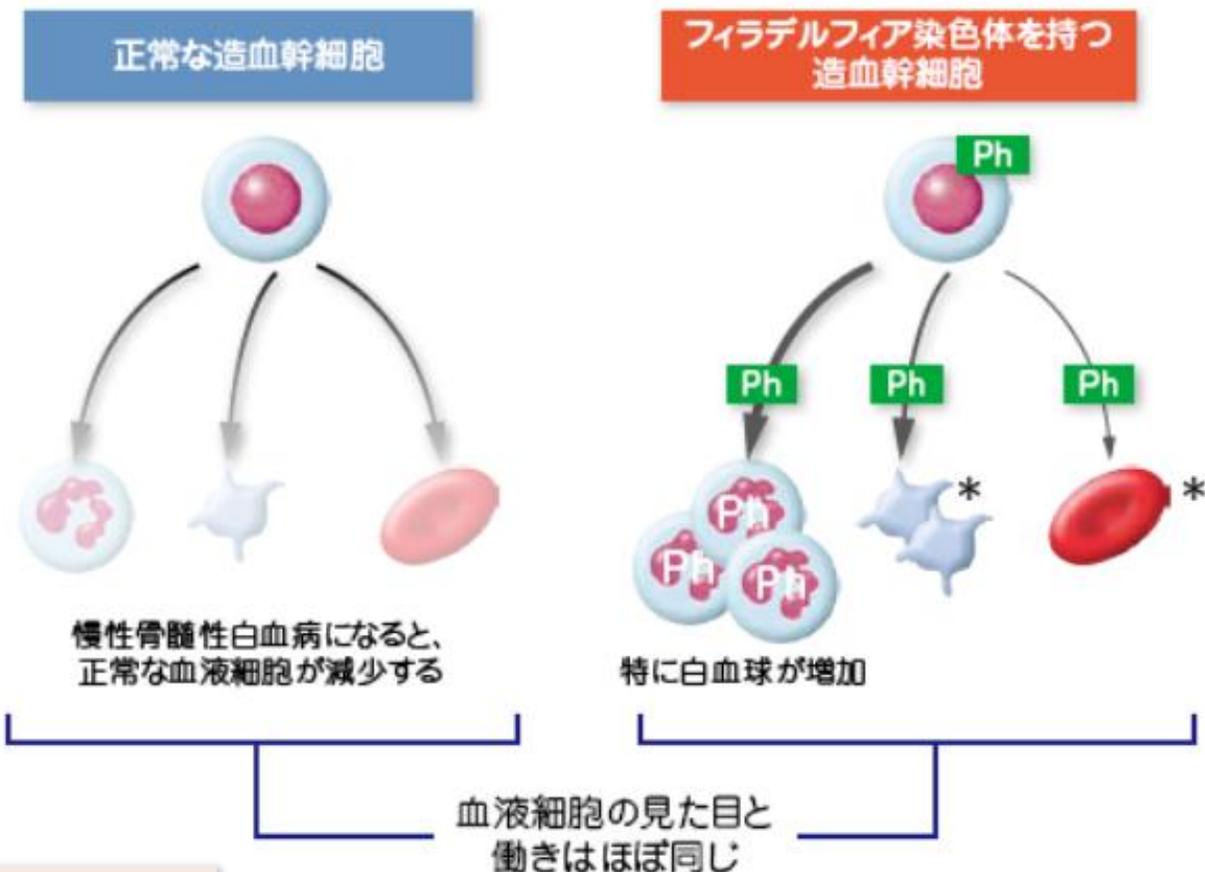
■ ABL遺伝子 **エイブル** 遺伝子と呼ぶ ABL:Abelson

■ BCR遺伝子 **ビーシーアール** 遺伝子と呼ぶ

BCR:break point cluster region

● 慢性骨髄性白血病では、

フィラデルフィア (Philadelphia) 染色体が造血幹細胞に発生するため、
そこから分化・成熟した白血球が大量に増えてしまう



慢性骨髄性白血病では、種々の細胞がフィラデルフィア染色体を持っていますが、これらの細胞をまとめて「白血病細胞」と呼びます。



*: 赤血球と血小板は分化・成熟過程で核とともに染色体が失われる
Ph: フィラデルフィア染色体

徐々に進行する 3つの病期

- CMLは3つの病期を経て進行する。白血球や血小板の増加を認めるが自覚症状の乏しい **慢性期** (CP: 診断後5~6年の経過) に多くの患者(85%)が診断される。
- 顆粒球の分化異常が進行する **移行期** (AP: 6~9ヶ月の経過) を経て、未分化な芽球が増加して急性白血病に類似する **急性転化期** (BC: 約3~6ヶ月) へと進展して致死的な転帰をとる。

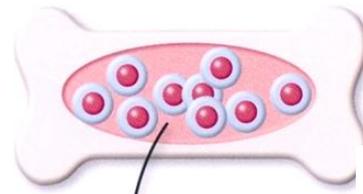
■ CP: chronic phase (慢性期)
AP: accelerated phase (移行期)
BC: blastic crisis (急性転化)

正常時

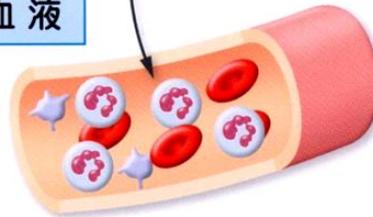
症状



骨髄



血液



白血病細胞の発生

慢性期
(約5~6年)

進行は遅い

ほとんど症状はなく安定。病気の進行につれて、全身倦怠感、微熱、夜間の発熱、体重減少などが出現。



骨髄は白血病細胞で一杯

血液には多数の白血球

- CMLになると **白血球数が数万~十数万** に増える
- 慢性期CMLのうち約50%は無症状のまま健康診断などで白血球や血小板の増加で **偶然にみつける**
- **脾腫** は初診時に50~90%の患者で、無痛性肝腫大は50%に認められる

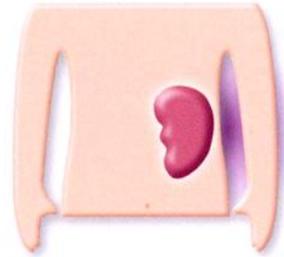
慢性期→移行期→急性転化期 予後不良

- 移行期には、肝脾腫、発熱、骨痛などの全身症状が見られるようになる。また、慢性期の治療に抵抗性が増加する。
- 急性転化期には、急性白血病と同様の症状になる。治療は極めて困難であり、致死的である。

移行期 (6~9 ヶ月)

進行は徐々に速くなる

貧血、発熱などが出現。
治療中にもかかわらず、脾臓が腫れて大きくなる。



急性転化期

進行は速い

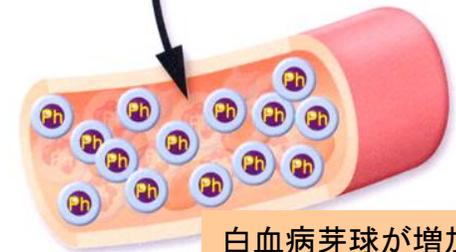
急性白血病のような病状。
貧血や出血傾向が強く、
高熱なども出現。



白血病細胞の染色体・遺伝子に
さらなる異常が発生



骨髄は白血病芽球で一杯



白血病芽球が増加する

	慢性期	移行期	急性転化期
芽球	<15%	15~30%	>30%
好塩基球	↑	≥20%	—
血小板	↑	↑/↓	↓
染色体	Ph染色体	Ph染色体	Ph染色体
付加的染色体異常	—	—+	+

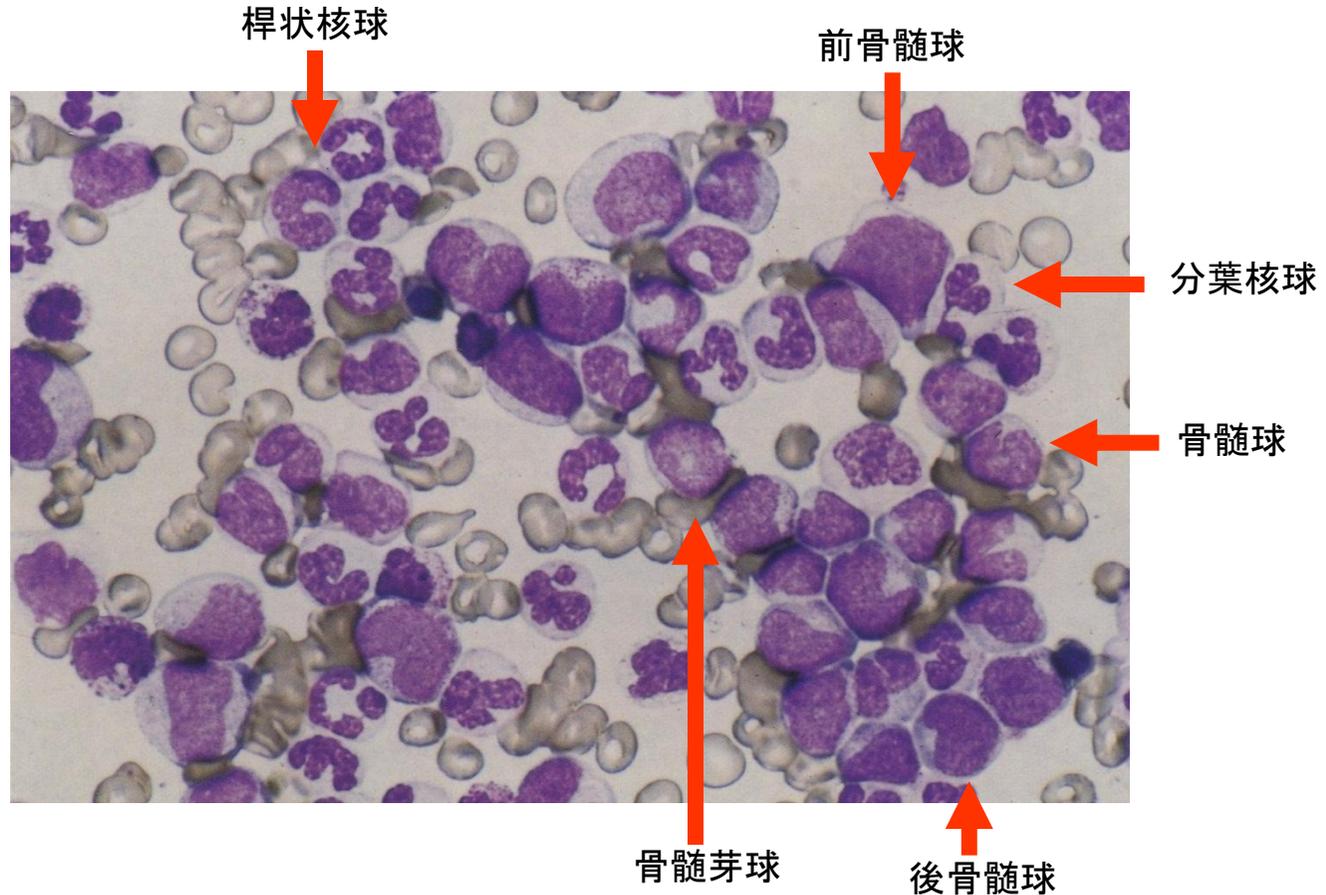
きっかけは白血球増加 診断

- 末梢血で **白血球増加** や **血小板増加** を認め、末梢血液像で **骨髓芽球を含む幼若な骨髓系細胞の出現** と、骨髓像で **骨髓系細胞の過形成** を認めた場合にCM Lを疑う。

■ 顆粒球系細胞は
骨髓芽球から分化・成熟
していく

- ◆ 骨髓芽球
- ◆ 前骨髓球
- ◆ 骨髓球
- ◆ 後骨髓球

-
- ◆ 桿状核球
 - ◆ 分葉核球
 - ◆ 好酸球
 - ◆ 好塩基球
 - ◆ 単球
 - ◆ リンパ球



末梢血：骨髓芽球から成熟好中球に至る各成熟段階の細胞がみられる。しばしば **好塩基球** の増加を、ときに好酸球の増加を伴う。

白血病裂孔 急性白血病では

■ 血球分化の特徴

- ①細胞の核/細胞質比は幼若な細胞ほど大きい
- ②クロマチン構造は、幼若な細胞ほど繊細で次第に粗くなる
- ③核小体は前骨髄球のレベルまで認められる
- ④骨髄球のレベルまで分裂能があり、特殊顆粒は骨髄球以降で認められる

急性型：腫瘍化は造血幹細胞レベルでおこり、分化・成熟のある一定の段階で分化が停止し、それより未分化な細胞のみで腫瘍を構成している。



慢性型：生体の調節能力を逸脱して自律性に増殖するが、分化・成熟能力は保持している。
→ 慢性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群

- **特殊顆粒**：好中性顆粒、好酸性顆粒、好塩基性顆粒に分類され、それぞれ好中球、好酸球、好塩基球に分化する骨髄球に認められる

染色体検査 確定診断

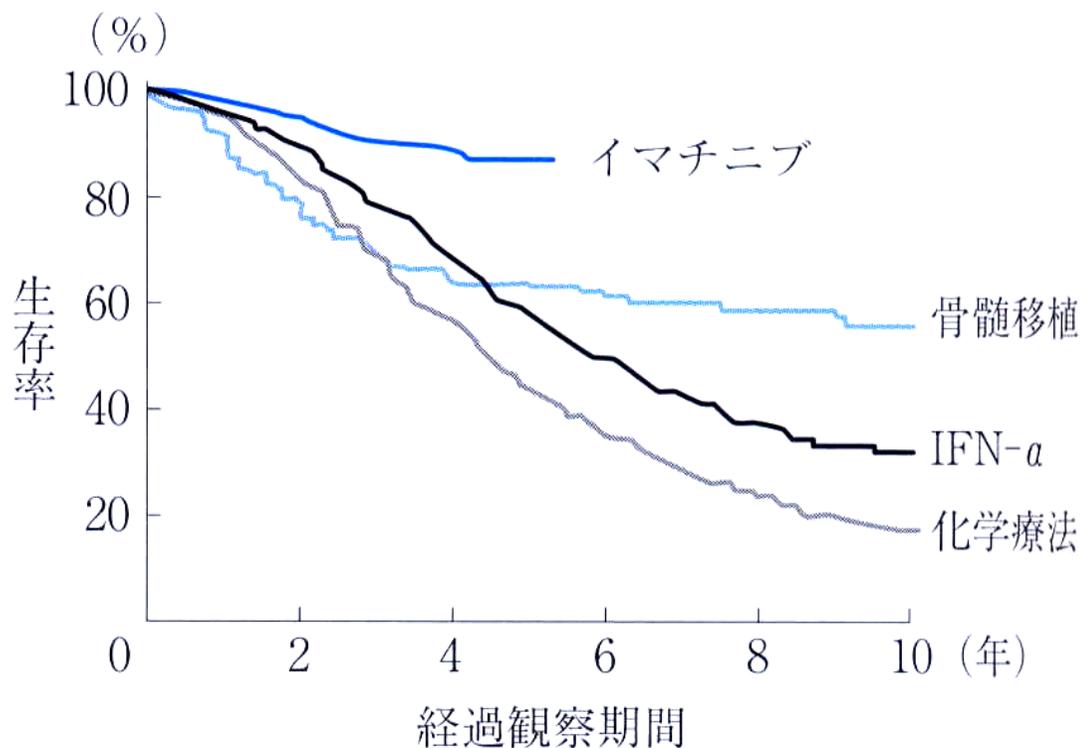
- CMLの確定診断には、**Ph染色体** あるいは **BCR-ABL遺伝子** の検出が必須である。
- 骨髄の染色体検査で **t(9;22)(q34;q11)** を検出するか、末梢血液あるいは骨髄液からFISH法で **t(9;22)** を検出する。
- CMLの **5%** でPh染色体を認めずにBCR-ABL遺伝子を有することがあり、RT-PCRでM-BCR-ABL遺伝子を検出する。
- Ph染色体の検出頻度は、CMLでは95%であるが、その他急性リンパ性白血病（ALL）で **15-30%** 、 **急性骨髄性白血病**（AML）でも3%未満で検出される。
- 初診時にPh染色体以外の付加的染色体の有無を検索するためには、骨髄染色体検査が必要である。
- Ph染色体あるいはBCR-ABL遺伝子が陰性の場合には、**多血症** 、 **骨髄線維症** 、 **本態性血小板血症** などの他の **慢性骨髄増殖性疾患** を疑う。

■ FISH法:fluorescent in situ hybridization(蛍光原位置ハイブリッド形成法)

■ RT-PCR:reverse transcription-polymerase chain reaction(逆転写ポリメラーゼ連鎖反応)

移植と薬物療法 治療

- CMLの治療目標はPh染色体陽性白血病細胞を除去して正常の造血を回復することである。その治療法には薬物療法と **同種造血幹細胞移植** がある。
- 同種造血幹細胞移植は根治的な治療法であるが、適合ドナーの有無や、移植に伴う合併症に耐える条件として、55歳以下などの年齢的な制限がある。
- 薬物療法には、**ABLチロシンキナーゼ阻害薬(メシル酸イマチニブ)**、インターフェロン α 、抗癌薬などがある。
- 各治療法の成績を比較すると、イマチニブが他に比べて有意に良好であり、CMLの初期治療の第一選択薬は **イマチニブ** が推奨される。



分子標的治療薬

第1世代

イマチニフメシル塩酸（グリベック）

BCR-ABL蛋白を標的に世界で最初に開発されたCMLの分子標的治療薬。フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病やKIT陽性消化管間質腫瘍の治療薬としても使われる。

第2世代

ニロチニフ塩酸塩（タシグナ）

BCR-ABL蛋白を、より選択的に、しかもより強力に阻害し、グリベック抵抗性のBCR-ABL変異体にも効果がある分子標的治療薬。

第2世代

ダサチニフ水和物（スプリセル）

BCR-ABL蛋白および複数の蛋白を標的に作用する分子標的治療薬。

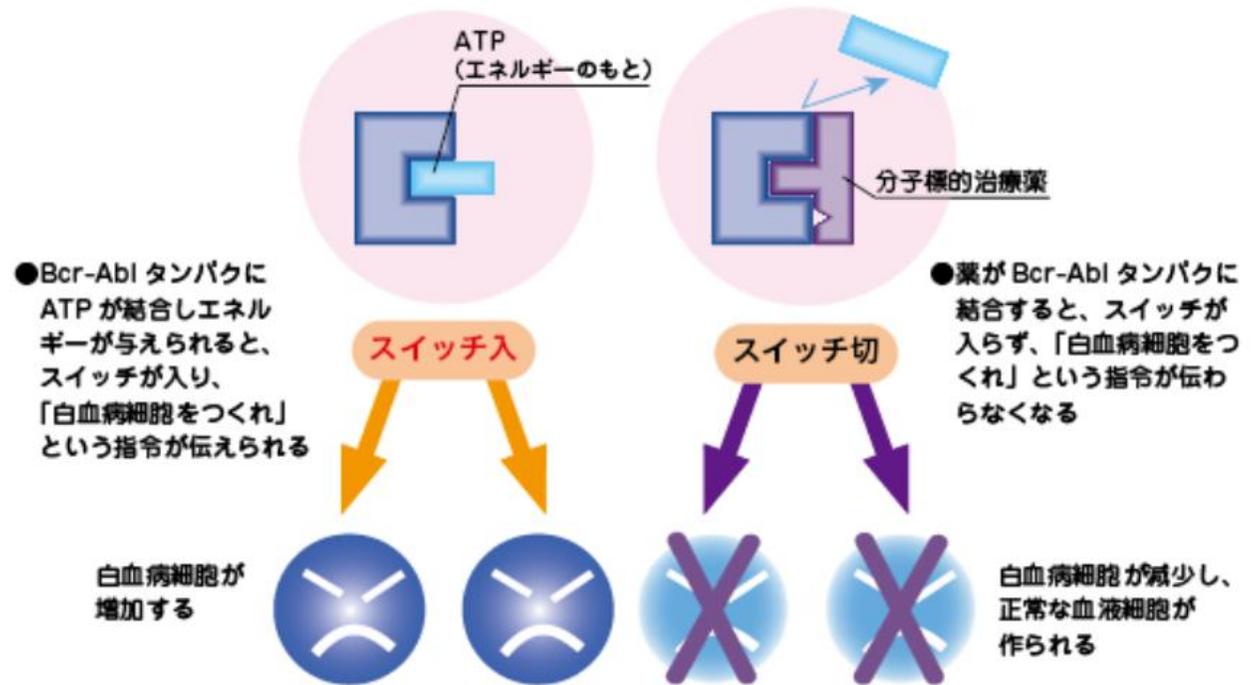
白血病細胞の 発生・増殖

●フィラデルフィア染色体にある BCR-ABL 遺伝子から Bcr-Abl タンパクができる



治療をしない場合

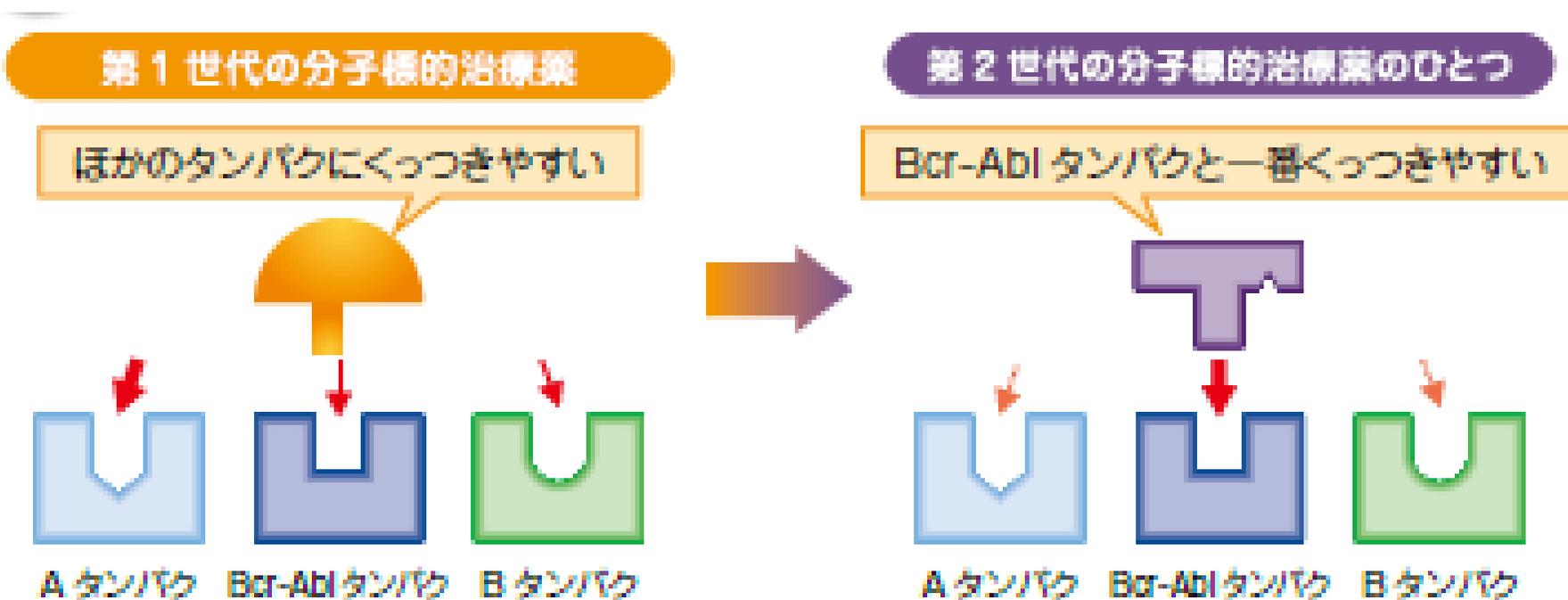
分子標的治療薬による治療



 Bcr-Abl タンパク (異常なタンパク)
  ATP (エネルギーのもと)
  分子標的治療薬
  白血病細胞

第1世代と第2世代の違い

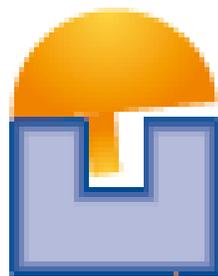
1 BCR-ABLタンパクに対する選択制(選んでくっつく)



第1世代と第2世代の違い

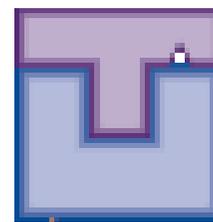
2 BCR-ABLタンパクに対する結合力(くっつく力が強い)

第1世代の分子標的治療薬



くっつかない部分があるため、外れやすい

第2世代の分子標的治療薬のひとつ

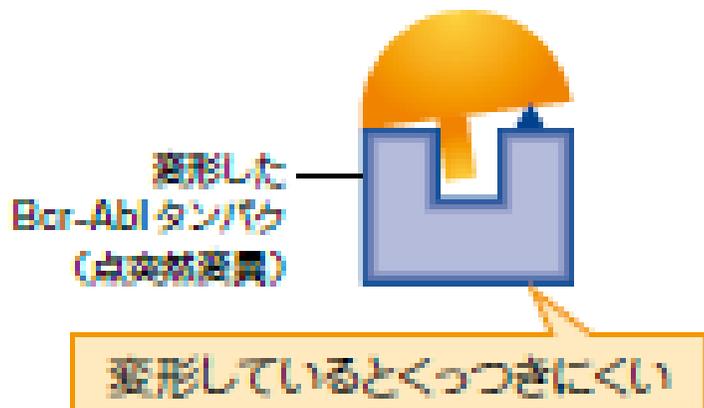


ぴったりとくっつき、外れにくい

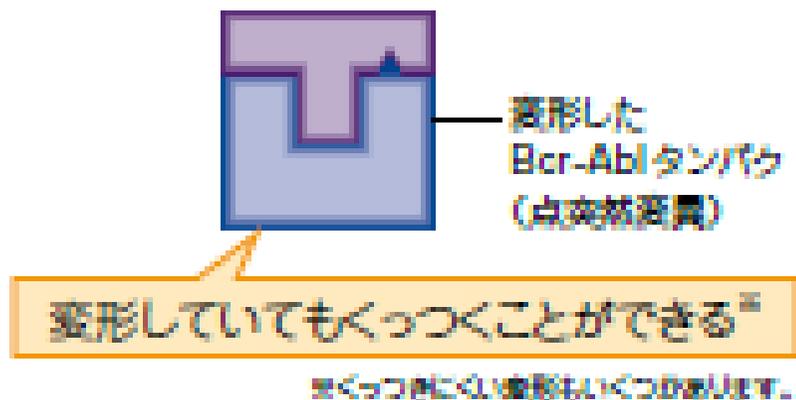
第1世代と第2世代の違い

3 変形したBCR-ABLタンパクへの対応 (変形したBCR-ABL蛋白にもくっつく)

第1世代の分子標的治療薬



第2世代の分子標的治療薬のひとつ



治療効果を知るための検査と判定基準

血液学的検査

- 末梢血を採血して、赤血球、白血球、血小板の数と白血球分画を調べる



血液検査が正常となり、脾腫などの臨床症状が消えたら

血液学的完全寛解 (CHR)



詳細な検査

細胞遺伝学的検査 (染色体検査)

- 骨髄細胞のうち何%が白血病細胞であるかを調べる



Ph染色体を持つ細胞がみつからなくなったら

細胞遺伝学的完全寛解 (CCYR)



さらに詳細な検査

分子遺伝学的検査 (遺伝子検査)

- BCR-ABL遺伝子を持った白血病細胞がまだ残っているかを調べる
- ・RQ-PCR法またはAmp-CML法で判定基準値まで減少したら

分子遺伝学的効果 (MMR)

- ・RQ-PCR法検査で2回連続BCR-ABL遺伝子が検出されなかったら

分子遺伝学的完全寛解 (CMR)

治療効果を知るための検査と判定基準

↓ 詳細な検査

細胞遺伝学的検査(染色体検査)

● 骨髄細胞のうち何%が白血病細胞であるかを調べる

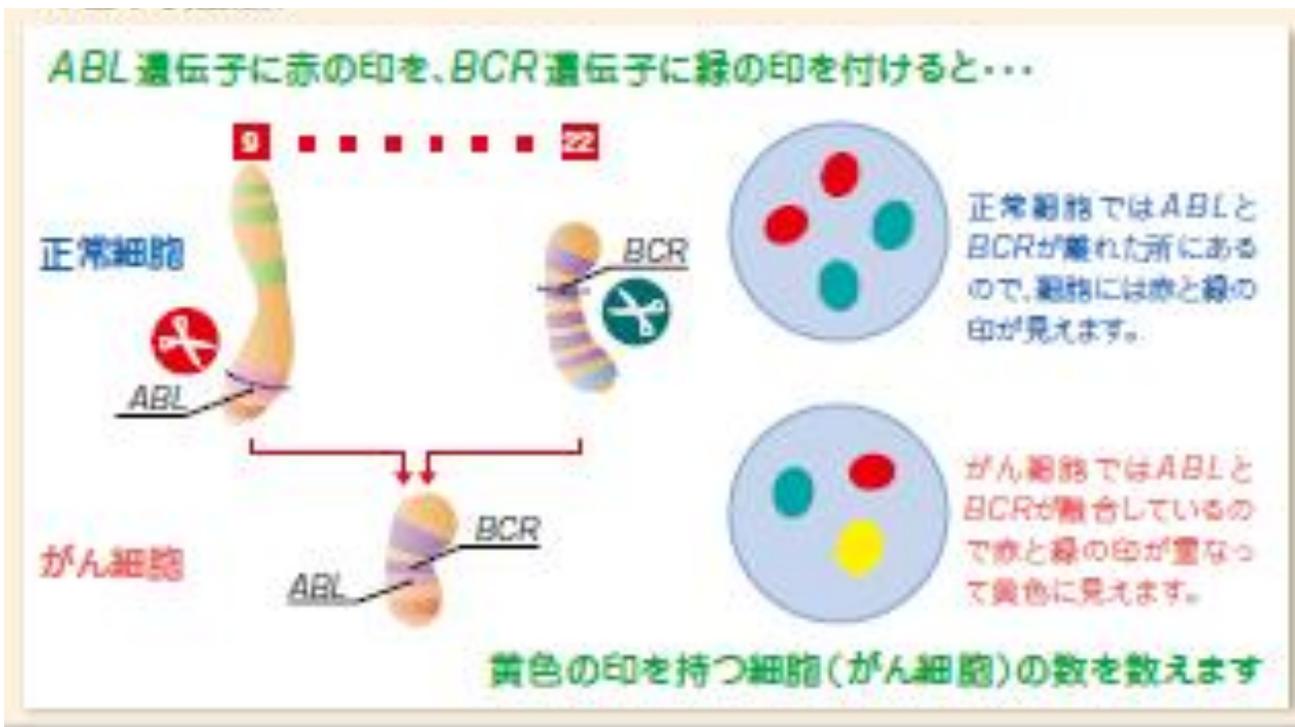


Ph染色体を持つ細胞がみつからなくなったら

STEP 2 細胞遺伝学的完全寛解(CCYR)

◆ G-バンド法

◆ FISH法…目的とする遺伝子に蛍光色素でしるしをつけ、色の変化により異常細胞を見つけ出す検査法



治療効果を知るための検査と判定基準



さらに詳細な検査

分子遺伝学的検査(遺伝子検査)

- BCR-ABL遺伝子を持った白血病細胞がまだ残っているかを調べる
- ・ RQ-PCR法またはAmp-CML法で判定基準値まで減少したら

STEP 3 分子遺伝学的効果(MMR)

- ・ RQ-PCR法検査で2回連続BCR-ABL遺伝子が検出されなかったら

STEP 4 分子遺伝学的完全寛解(CMR)

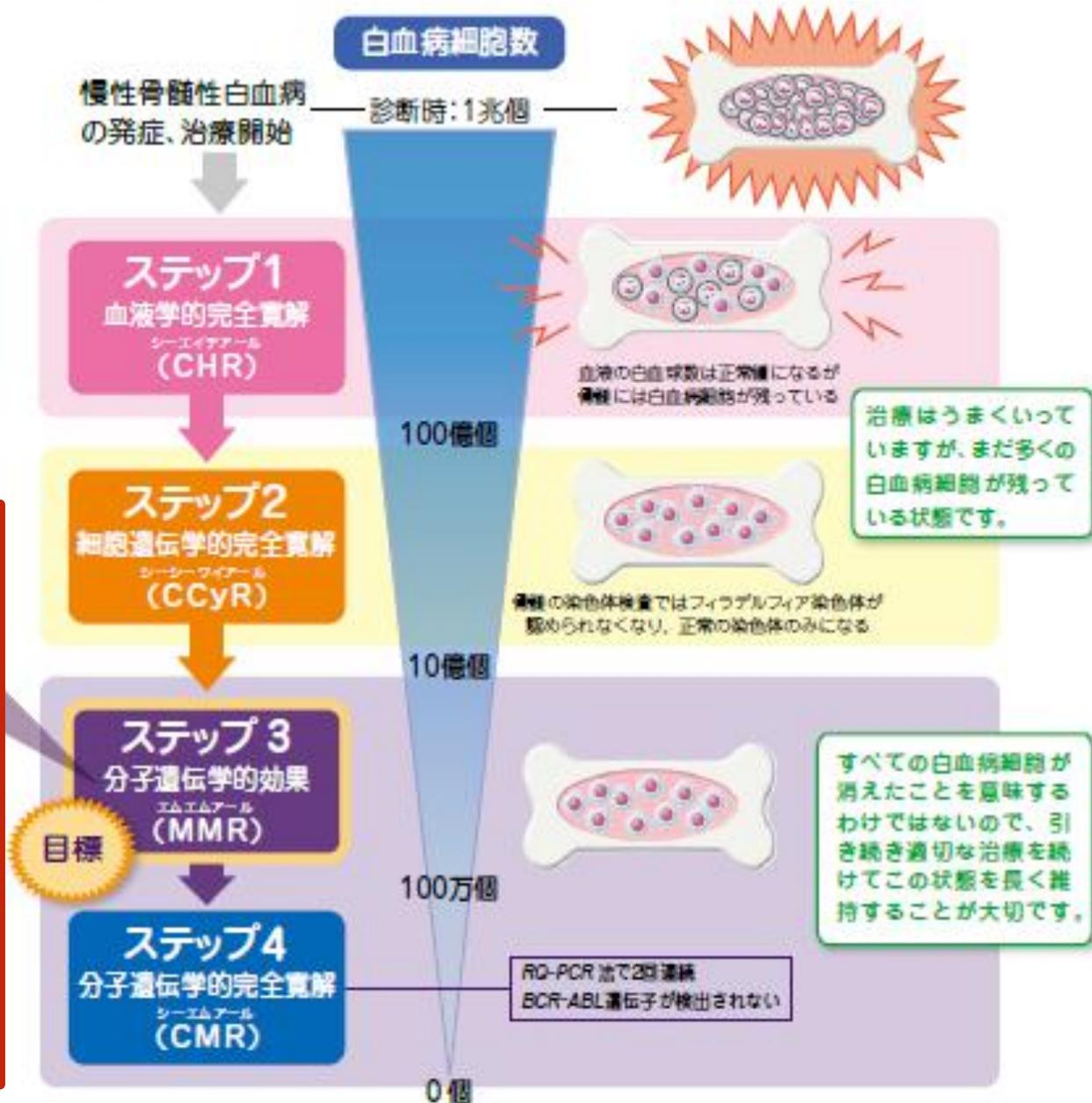
◆ RQ-PCR法

骨髄や血液中のDNAに蛍光色素で色をつけ増幅すると、増幅のたびに色素が蛍光を発する。PCR法は、この蛍光の強さから特定の遺伝子の量を測定する検査法。CMRの評価には国際標準法を用いた検査が必要である(保険適応外)。

◆ Amp-CML法(TMA法)

TMA法という核酸増幅法を用いて、BCR-ABL遺伝子の量を測定する。末梢血を用いて検査できることや、国内において保険診療が認められているため、PCR法の代替法となる分子遺伝学的検査の手段として用いられている。

CMLの治療効果と白血病細胞の数



● CMLの治療では、確実に慢性期を維持するために、

① STEP 3
(分子遺伝学的効果: MMR)の達成、

さらに

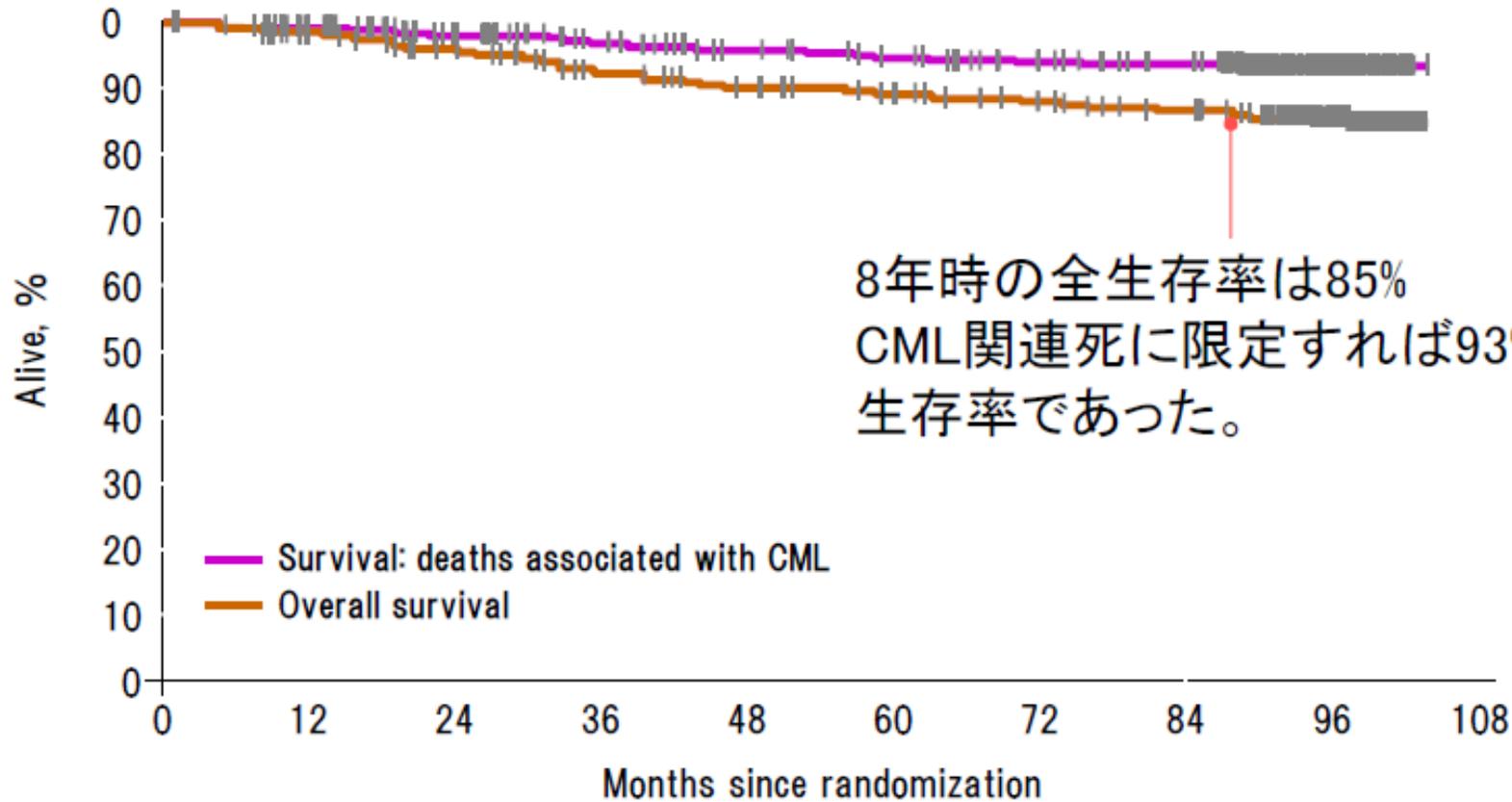
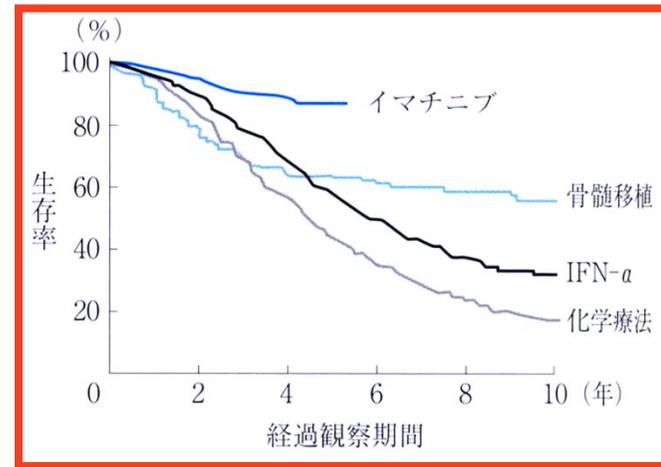
② STEP 4
(分子遺伝学的完全寛解: CMR)

を目指す。

IRIS試験

(International Randomized Study of Interferon versus STI571)

8年間の追跡成績(イマチニブ群)



(Deininger et al ASH2009)

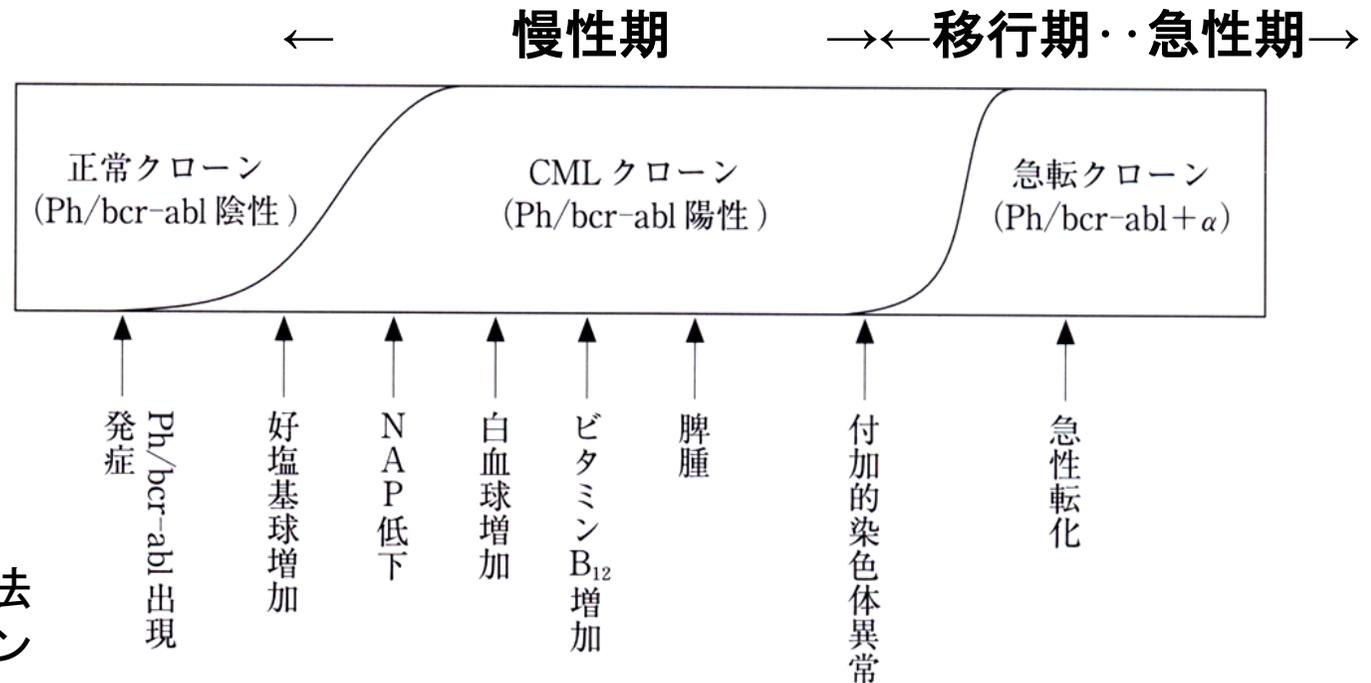
CML 治療の今後の課題

—いつグリベックの服用をやめるか—

- ◆ 最初に行われたStop study は、CMRを2年間以上継続しているCML 患者でのイマチニブ投与中止に関するSTIM試験である。
- ◆ 結果、投与を中止した患者のうち約6割が再発したが、残りの約4割はCMR を維持でき、中止後再発しても治療を再開すれば安全にもとの状態に回復できることが明らかになった。

移行期・急性転化期 進行期の治療

- ◆ イマチニブ増量単独療法
- ◆ 同種造血幹細胞移植：イマチニブ単独での効果の持続は短く、可能なかぎり同種移植が選択される。
- ◆ イマチニブ併用化学療法：イマチニブに加えて、急性白血病に準じた化学療法を行う。



- **イマチニブ抵抗性** の治療法として、新規のABLチロシンキナーゼ阻害薬がある (ダサチニブ、ニロチニブ)

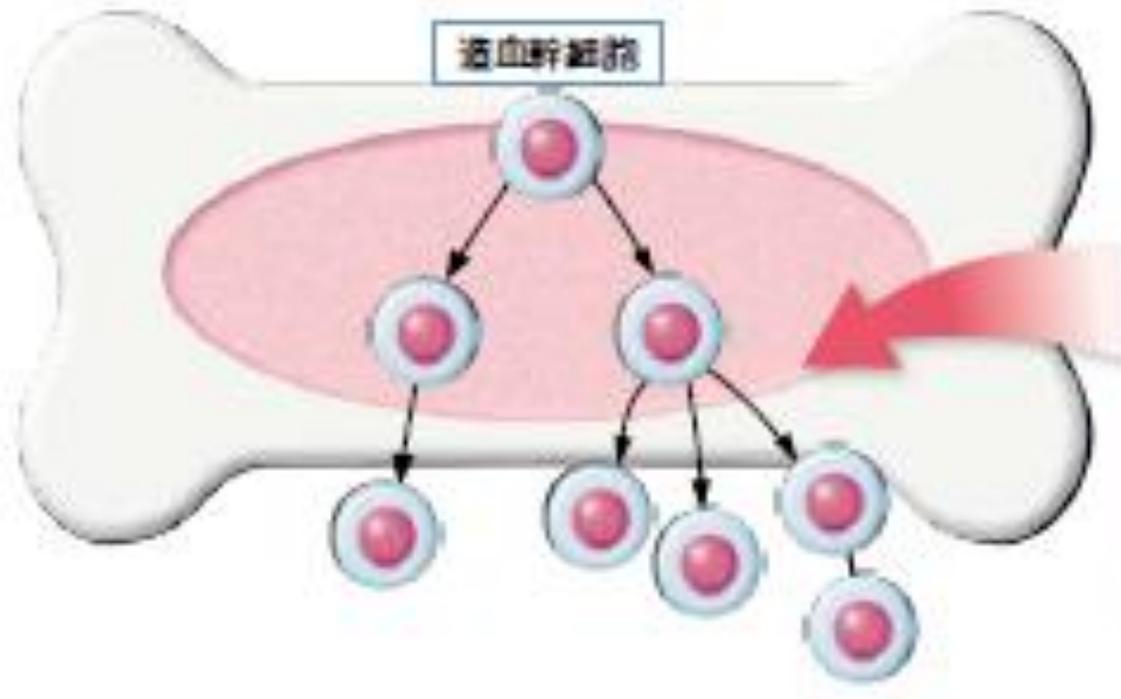
図 1 慢性骨髄性白血病の病態進展 (柴田 昭原図を改変)

急性リンパ性白血病（ALL）

- ・ Ph染色体陽性急性リンパ性白血病

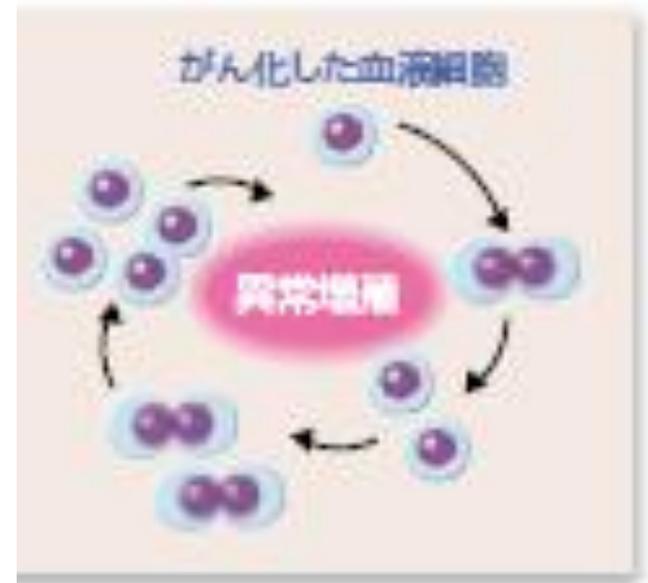


白血病とは…



白血病は、骨髄中の造血幹細胞が分化・成熟していく過程で“ガン化”することでおこる

血液細胞が“ガン化”すると、その血液細胞が無制限に増殖する性格をもつため、正常な血液を造る仕組みが障害され、正常な血液細胞が造れなくなる。



血球分化過程での白血病発症時期

骨髓

末梢血

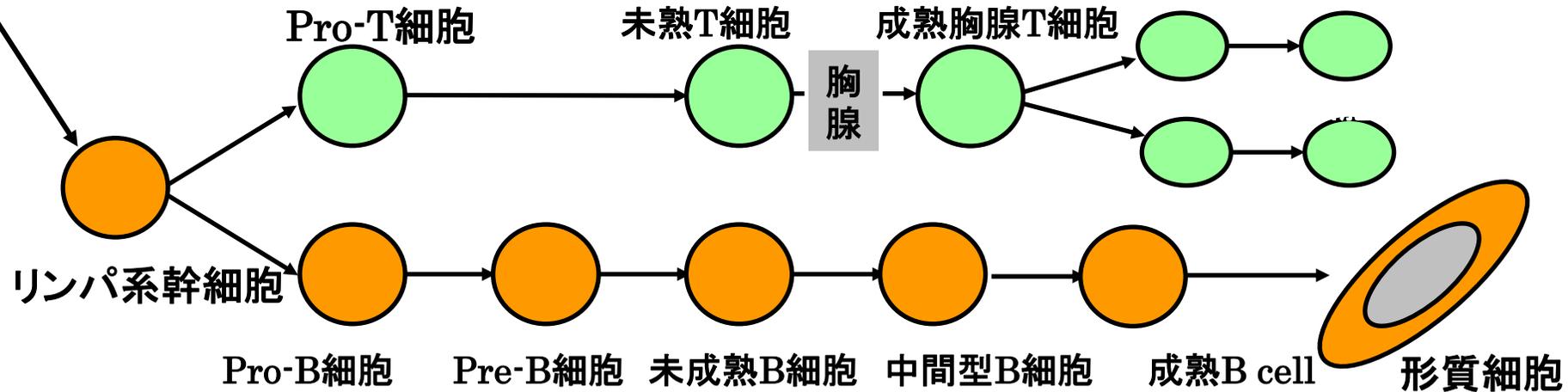
造血幹細胞

急性リンパ性白血病

慢性リンパ性白血病

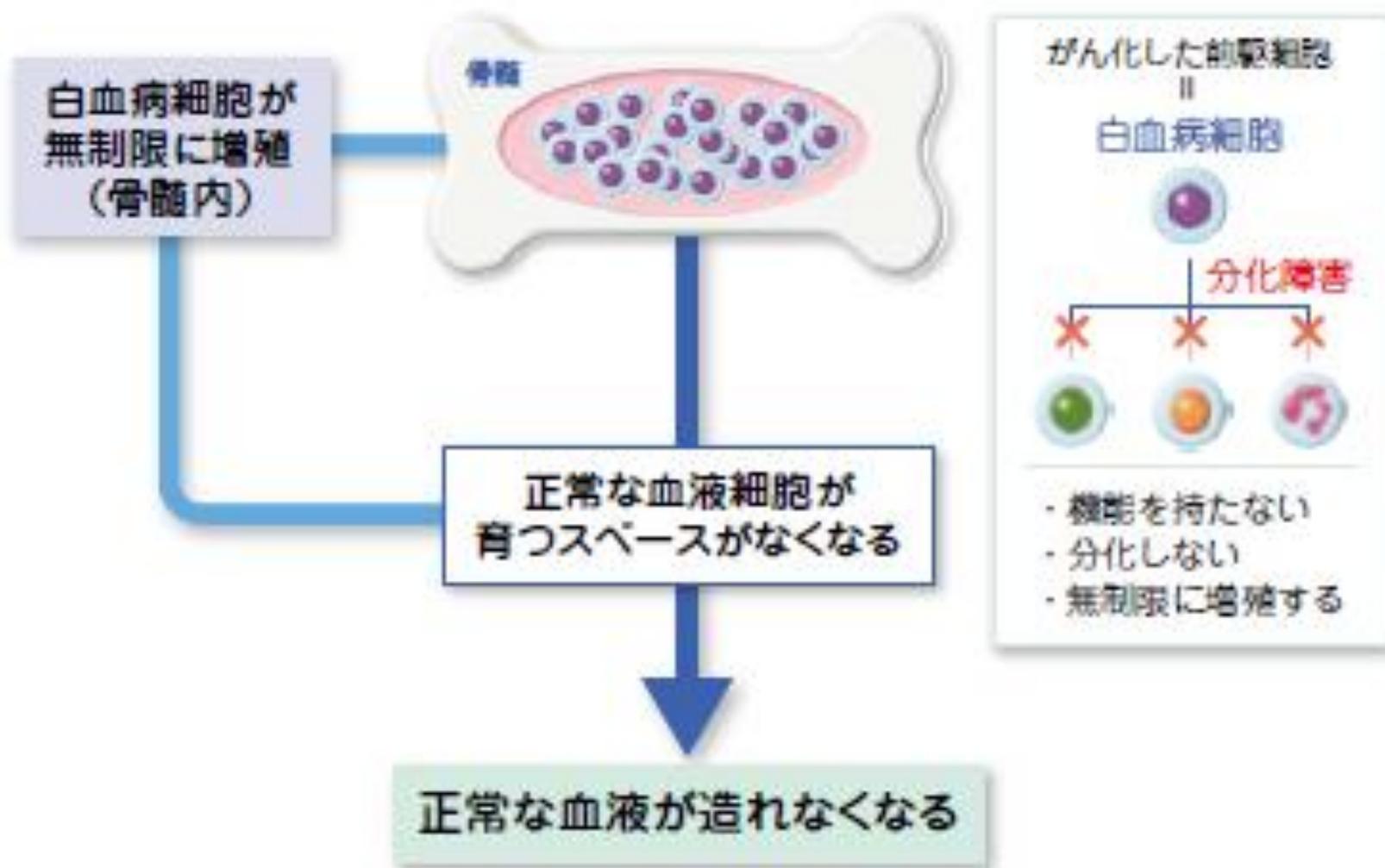
悪性リンパ腫

多発性骨髄腫

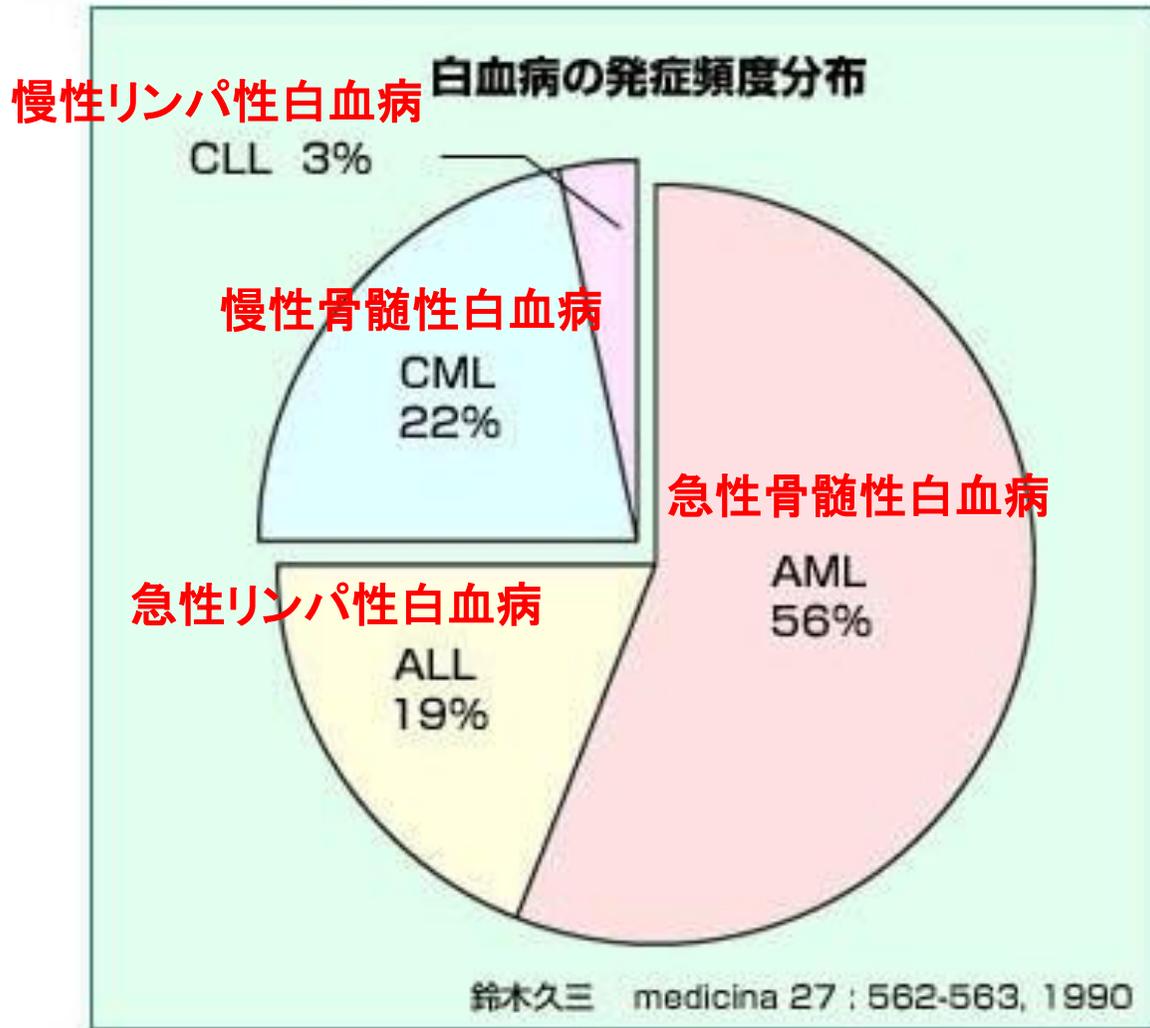


急性リンパ性白血病 (ALL)

骨髄内のリンパ系前駆細胞(リンパ芽球)が“ガン化”して
正常な血液を造れなくなる病気



白血病の発症頻度



- 全体の半数が AML
- ALL と CML は 2 割
- CLL はほとんどいない
- 小児では ALL が多い

罹患率
10万人あたり3~6人

急性白血病のFAB分類

急性骨髄性白血病

Acute Myeloid Leukemia : AML

M0 : 最未分化型

M1 : 未分化型

M2 : 分化型

M3 : 前骨髄球性

M4 : 骨髄単球性

M5 : 単球性

M6 : 赤白血病

M7 : 巨核芽球性

急性リンパ性白血病

Acute Lymphoid Leukemia : ALL

L1 : 小細胞型

L2 : 大細胞型

L3 : バーキット型

急性リンパ性白血病のFAB分類法と発症頻度

L1

- N/C比=大
- 芽球:小型で、均一
- 核不整:ない
- 小児に多い
- 予後は比較的良好
- 頻度 30%

L2

- N/C比=L1に比し小
- 芽球:大型(小リンパ球の2倍以上)で、不均一
- 核不整:ある
- 成人に多い
- 頻度 66%

L3

- 芽球:均一な大型
 - 核不整:ほとんどない
 - 極めて強い抗塩基性
 - 表面Ig陽性のB細胞で、バーキット型とも呼ばれる
 - 頻度 4%
-

急性リンパ性白血病治療の考え方

体内の白血病細胞をゼロにする
(total cell kill)

- 白血病細胞は1つでも残っていると再び増殖してくる
- このため白血病の治療では、完全に白血病細胞を“ゼロ”にすることを目標に治療を行う



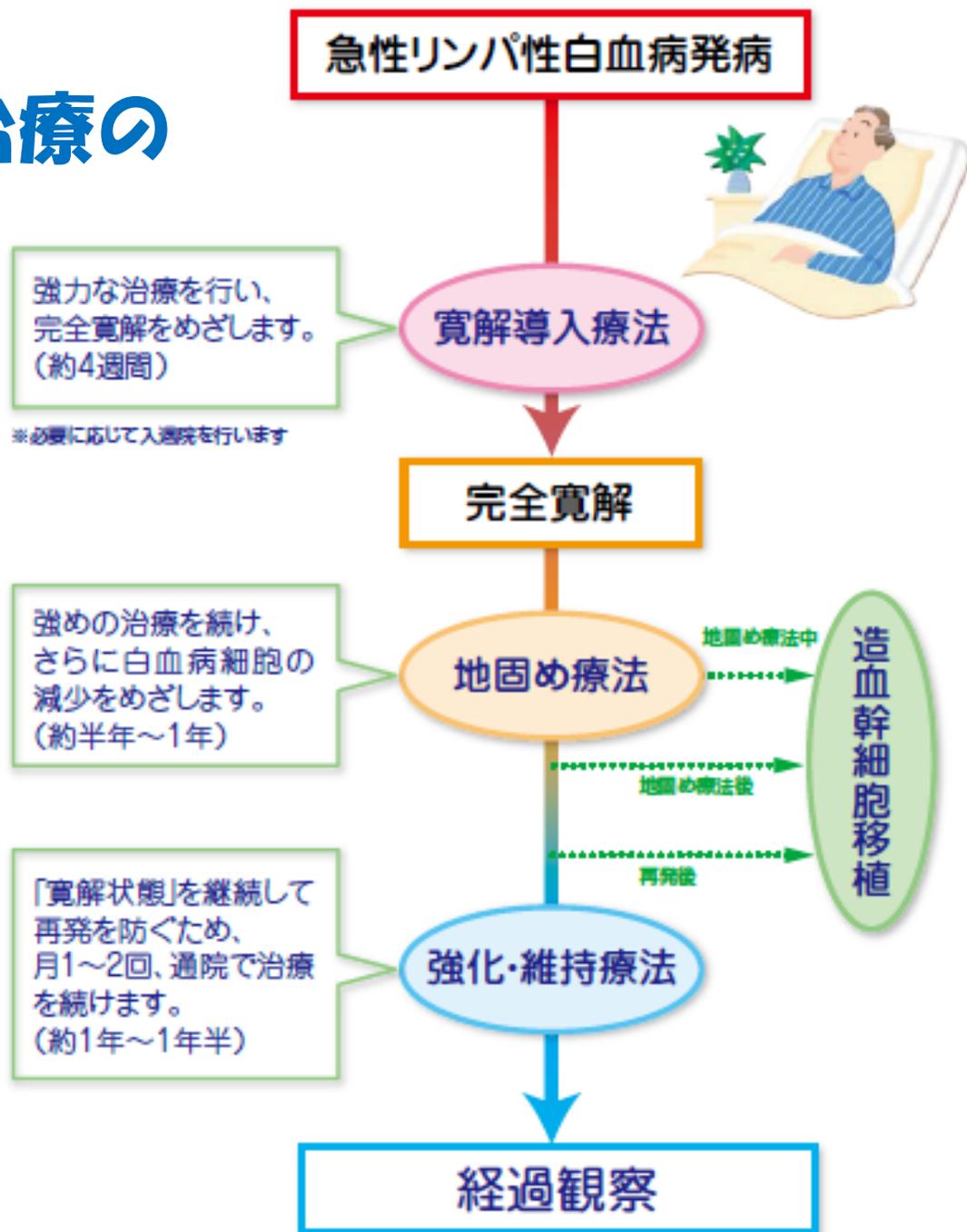
◆ 寛解導入療法

強い薬物療法を行って、骨髄および血液中の白血病細胞がほとんど認められず、血液細胞が正常な値に戻ることを目指す。この時、体内の白血病細胞は 10^9 個(10億個)まで減少している。

◆ 寛解後療法(地固め療法／強化維持療法)

完全寛解後も体内に残っている白血病細胞を減少させ続け、限りなくゼロに近づけることにより、白血病の細胞を防ぐ。

急性リンパ性白血病治療の おおまかな流れ



治療の実際（薬物療法の治療スケジュール）

■ 薬物療法はプロトコールに基づいて行われる

寛解導入療法

強めの治療を行って、完全寛解を目指します。
 (治療1回で完全寛解にならない場合は数回繰り返します)

プロトコール例
 JALSG ALL202
 (Ph陰性/
 25~59歳未満)

● 投与スケジュール

薬 剤	投与法 (投与量)	1	2	3	...	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22	(日)
シクロホスファミド	3週間ごとの静注 (1,200mg/m ²)	↓														
ダウノルビシン	1週間ごとの静注 (0.2mg/m ²)	↓	↓	↓												
ビンクリスチン	静注 (1.2mg/m ² 最大0.2mg)	↓				↓				↓						↓
L-アスパラギナーゼ	2週間ごとの静注 (1,000KU/m ²)						↓	↓	↓			↓	↓	↓		
プレドニゾン	経口 (0.2mg/m ²)	→ その後一週間まで減量														

JALSG : 日本成人白血病共同治療研究グループ
 Ph : フィラデルフィア染色体

治療の実際

(薬物療法の治療スケジュール)

■寛解したら…

寛解後療法(地固め療法)

寛解状態に達したら、追加の薬物療法を繰り返し行い、残存している白血病細胞をさらに減少させます。

プロトコル例
JALSG ALL202
(Ph陰性/
25~59歳未満)

●投与スケジュール

第1コース	薬剤	投与方法 (8-4週)	1	2	3	(日)
	シタラビン	300mg/㎡静注 (2p/㎡)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓			
エトポシド	100mg/㎡静注 (100mg/㎡)	↓ ↓ ↓ ↓				
デキサメタゾン	100mg/㎡静注 (40mg/Body)	→ → → → → → → →				
メトトレキサート 15mg + デキサメタゾン 4mg	■注	↓				

第2コース	薬剤	投与方法 (8-4週)	1	2	...	15	...	21	(日)
	メトトレキサート	24時間点滴静注 (2p/㎡ 最大は500mg/㎡)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓						
ビンクリスチン	■注 (1.3mg/㎡ 最大2mg)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓							
メルカプトプリン	■口 (25mg/㎡ 分2)	→ → → → → → → →							
メトトレキサート 15mg デキサメタゾン 4mg	■注	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓							
ホリナートカルシウム	■口 (1日 15mg)	→ → → → → → → →							

*メトトレキサート投与開始36時間後から6時間ごと計8回

第3コース	薬剤	投与方法 (8-4週)	1	...	8	...	15	...	22	...	29	...	33-36	...	40-42	(日)
	ビンクリスチン	■注 (1.3mg/㎡ 最大2mg)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓													
ドキシソルピシン	100mg/㎡静注 (50mg/㎡)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓														
デキサメタゾン	■口 (10mg/㎡)	→ → → → → → → →														
シクロホスファミド	300mg/㎡静注 (1p/㎡)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓														
メルカプトプリン	■口 (50mg/㎡ 分1)	→ → → → → → → →														
シタラビン	100mg/㎡静注 (75mg/㎡)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓														
メトトレキサート 15mg シタラビン 40mg デキサメタゾン 4mg	■注	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓														

第4コース

第1コースを繰り返す

第5コース

第2コースを繰り返す

治療の実際（薬物療法の治療スケジュール）

■ さらに必要なら 造血幹細胞移植

■ 造血幹細胞の種類

● 骨髄移植

ドナーの骨髄から採取した造血幹細胞を移植します。

● 末梢血幹細胞移植

ドナーの腕の血管を流れる造血幹細胞を採取して移植します。

● さい帯血移植

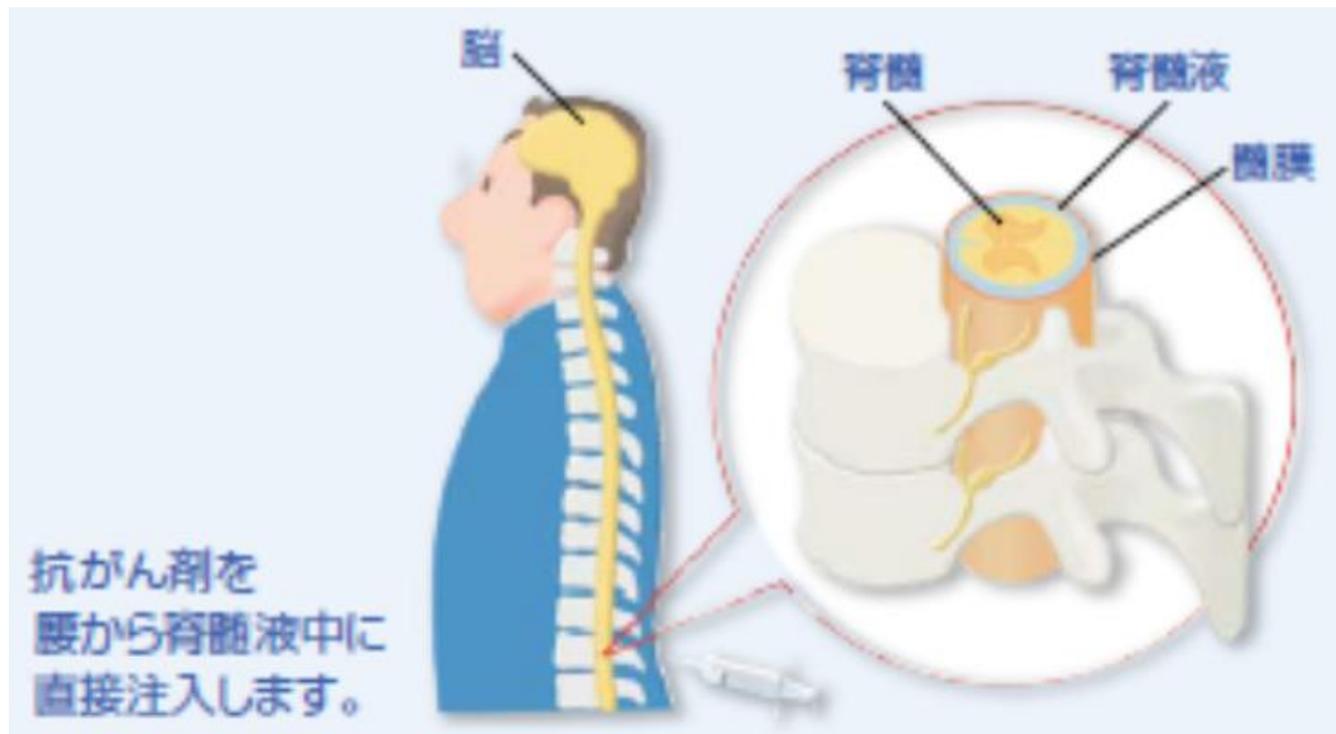
赤ちゃんの出生時にへその緒や胎盤に含まれている造血幹細胞を採取して移植します。

「血液学を学ぼう 第1回」でお話ししました。
輸血・細胞治療センターのホームページから
スライドをご覧ください。

治療の実際（薬物療法の治療スケジュール）

■ 中枢神経再発予防療法

- 急性リンパ性白血病では、白血病細胞が中枢神経（脳や脊髄）に入り込みやすい。ところが、静脈内注入などの投与方法では薬が十分に中枢神経に到達することができない。
- そこで、中枢神経を包んでいる液体（脊髄液）の中に直接抗がん剤を投与して白血病細胞を殺し、髄注化学療法による再発を防ぐ治療が必要となる。



急性リンパ性白血病における危険因子別の生存率

低リスク群

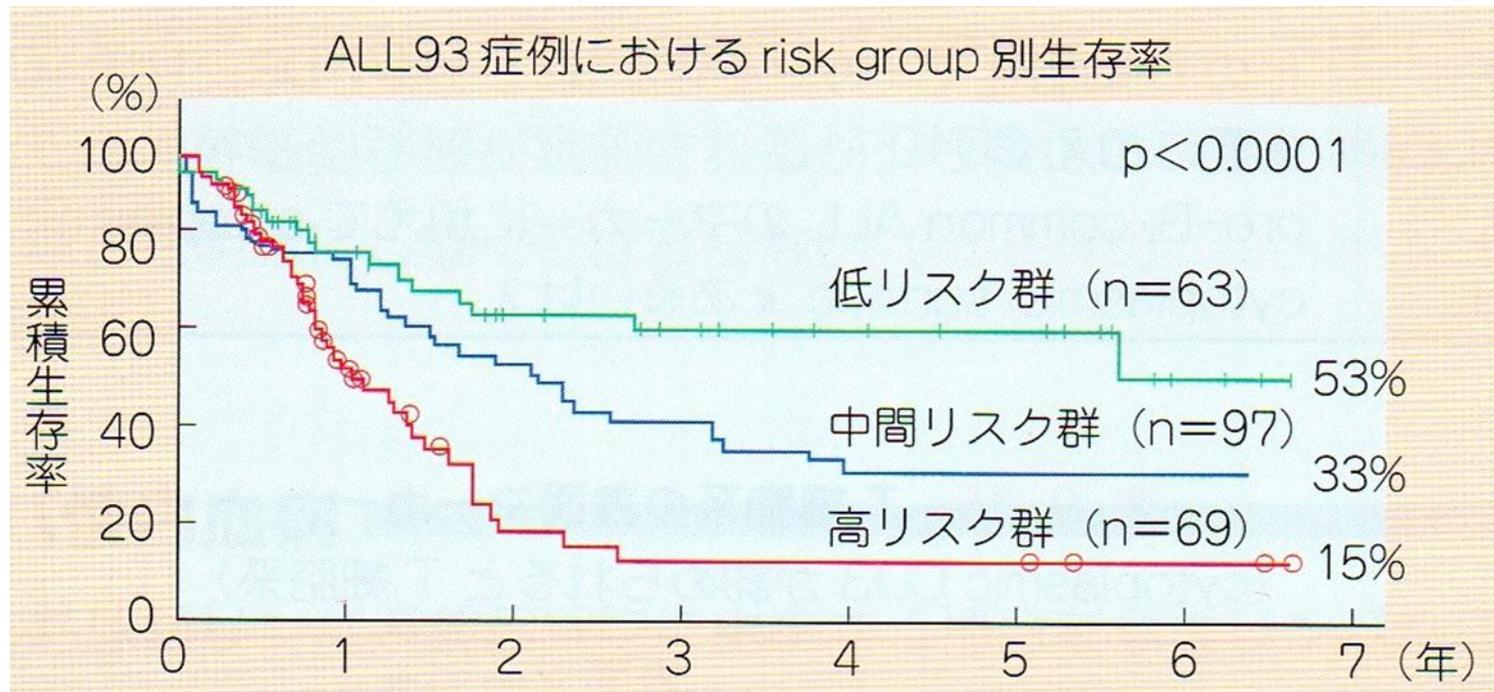
・年齢30歳未満 かつ 白血球3万未満

中高リスク群

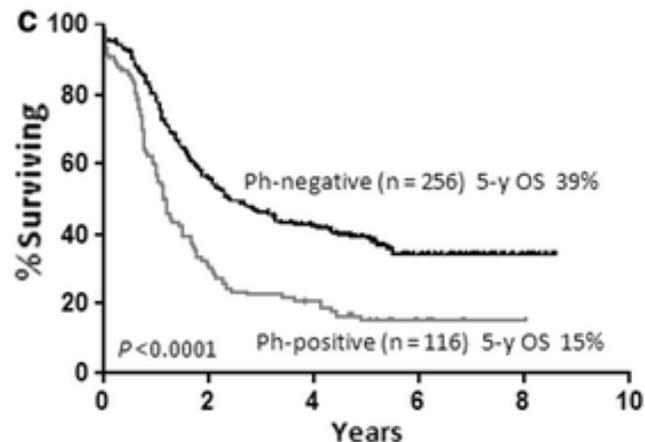
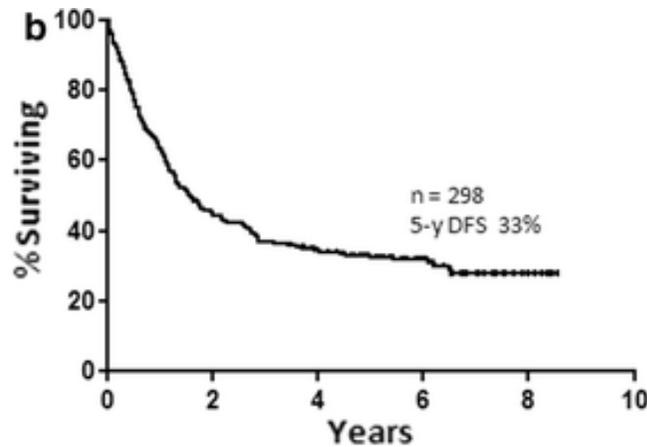
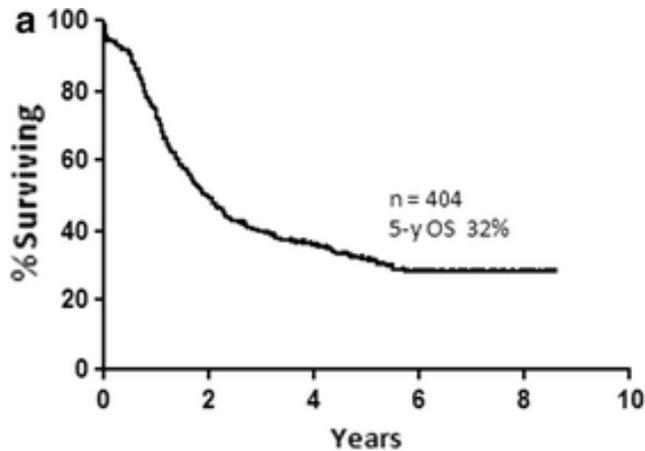
・年齢30歳未満 または 白血球3万未満

高リスク群

・年齢30歳以上 かつ 白血球3万以上
・Ph染色体陽性

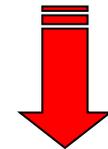


Intensified consolidation therapy with dose-escalated doxorubicin did not improve the prognosis of adults with acute lymphoblastic leukemia: the **JALSG-ALL97 study**
 Jinnai I, Int J Hematol, 2010;92(3):490-502



**Ph+ALLは
予後不良である**

- 成人ALLの20～30%でPh陽性
- 50～80%の症例が寛解導入に成功するが再発率がきわめて高く、長期無病生存は10%前後、生存期間の中央値は1年弱である



**化学療法とTKIの併用療法
+ 造血幹細胞移植**

Survival analysis.

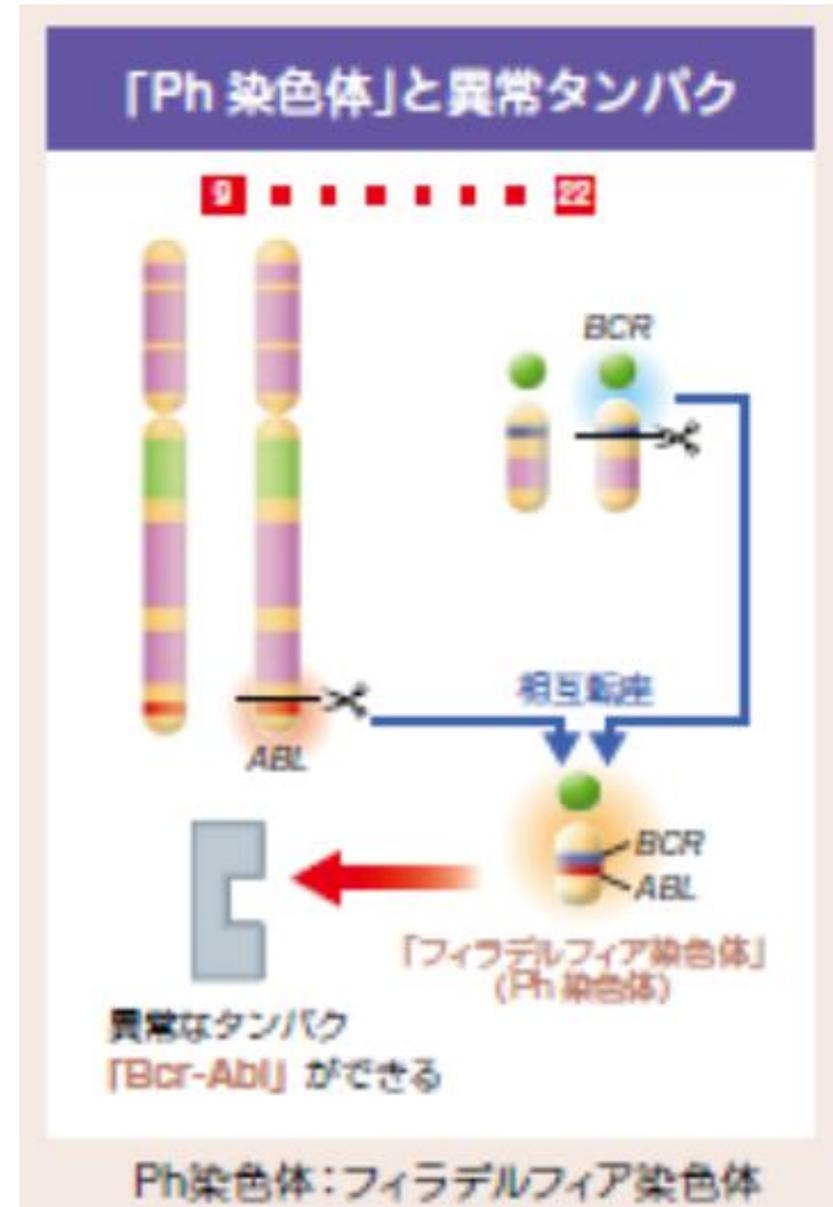
a Overall survival (OS) of 404 eligible patients.

b Disease-free survival (DFS) of 298 patients who achieved complete remission.

c OS of 116 Philadelphia chromosome (Ph)-positive patients and 256 Ph-negative patients

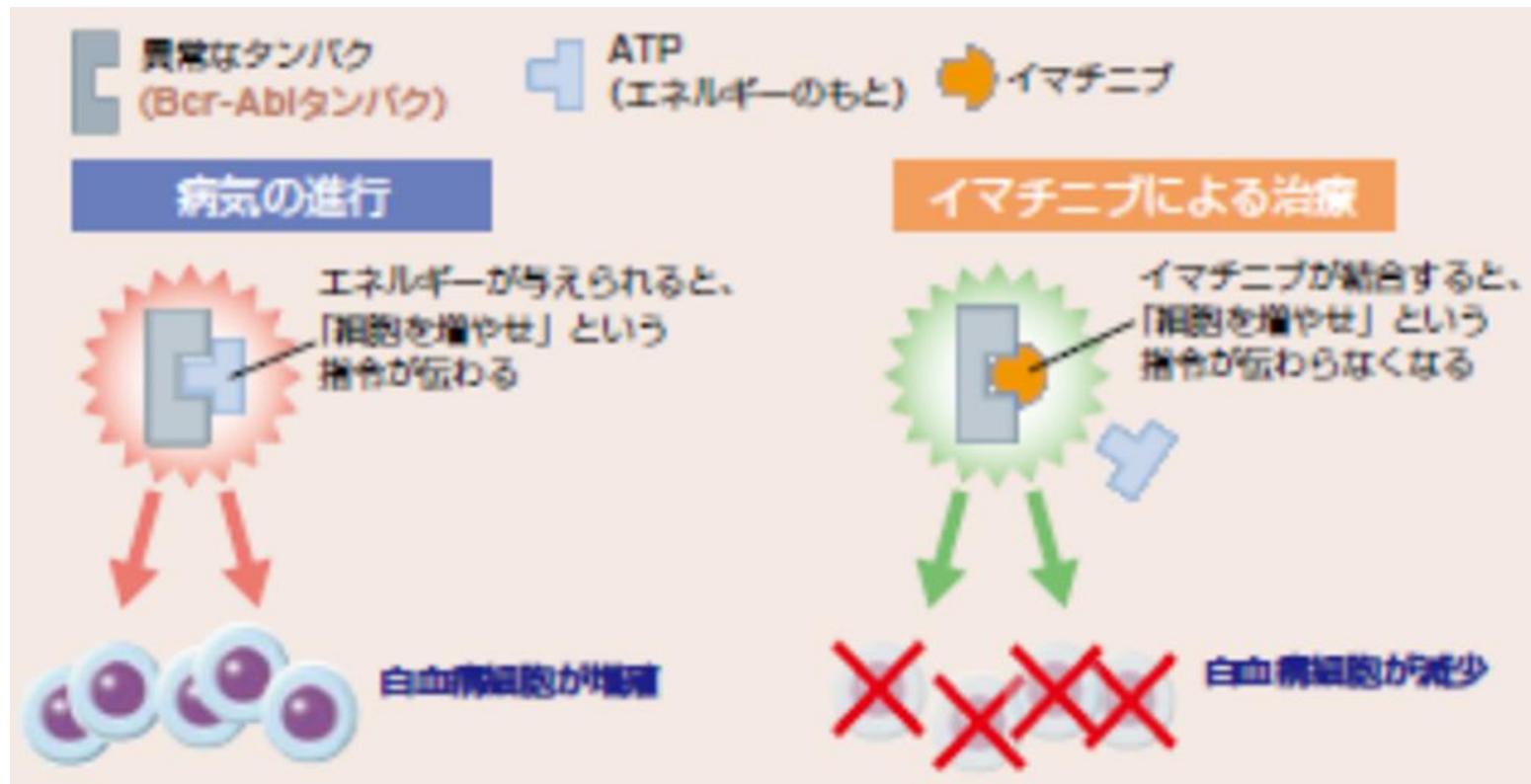
フィラデルフィア陽性急性リンパ性白血病の治療

- 成人のALLでは、約25%にPh染色体がみつかる
- Ph染色体陽性ALLと診断されたら、
 - イマチニブメシル酸塩(グルベック)などの分子標的治療薬と化学療法を組み合わせる併用化学療法を行う



イマチニブによる併用化学療法

- イマチニブは、フィラデルフィア染色体が作り出す異常な蛋白(BCR-ABLタンパク)をターゲットに作用し、「白血病細胞を増やせ！」という指令を遮断することで白血病細胞の増殖を抑える



イマチニブと化学療法剤との併用化学療法

治療スケジュール例 / 寛解導入療法 (JALSG ALL202/Ph 染色体陽性)

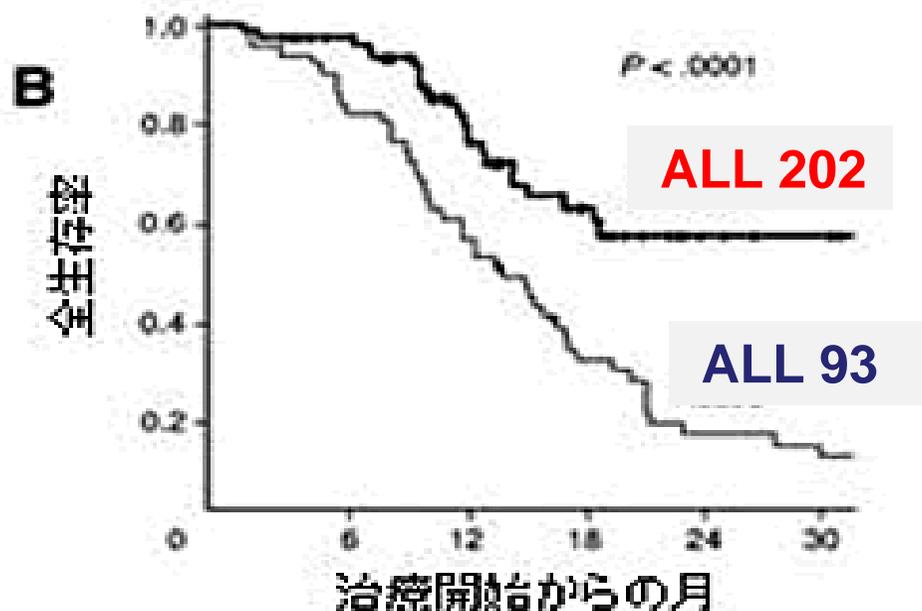
薬剤	投与方法 (投与量)	1 2 3...8 15 21 22 29 ... 63 (日)
シクロホスファミド	3時間点滴静注 (1,200mg/m ²)	↓
ダウノルビシン	1時間点滴静注 (60mg/m ²)	↓ ↓ ↓ 
ビンクリスチン	静注 (1.5mg/m ² 最大2mg)	↓ ↓ ↓ ↓ ↓
プレドニゾン	経口 (60mg/m ² 分2)	→ その後一週間で漸減
イマチニブ	経口 (600mg 分1)	 →

29 日目：腫注 (メトトレキサート 15mg+シタラビン 40mg+デキサメタゾン 4mg)

ダサチニブもPh陽性急性リンパ性白血病に用いることができる

JALSG Ph+ALL202

- イマチニブと化学療法を併用し、完全寛解到達後は可能な限り同種造血幹細胞移植を施行するプロトコール
- 初発Ph+ALLに対し、完全寛解率96%、2年無再発生存率51%と従来の治療法を遥かに上回った。



イマチニブ併用化学療法の問題点

イマチニブへの耐性や、高齢者Ph+ALLへの至適治療法の未確立があるが、新規TKIによる克服が期待される。

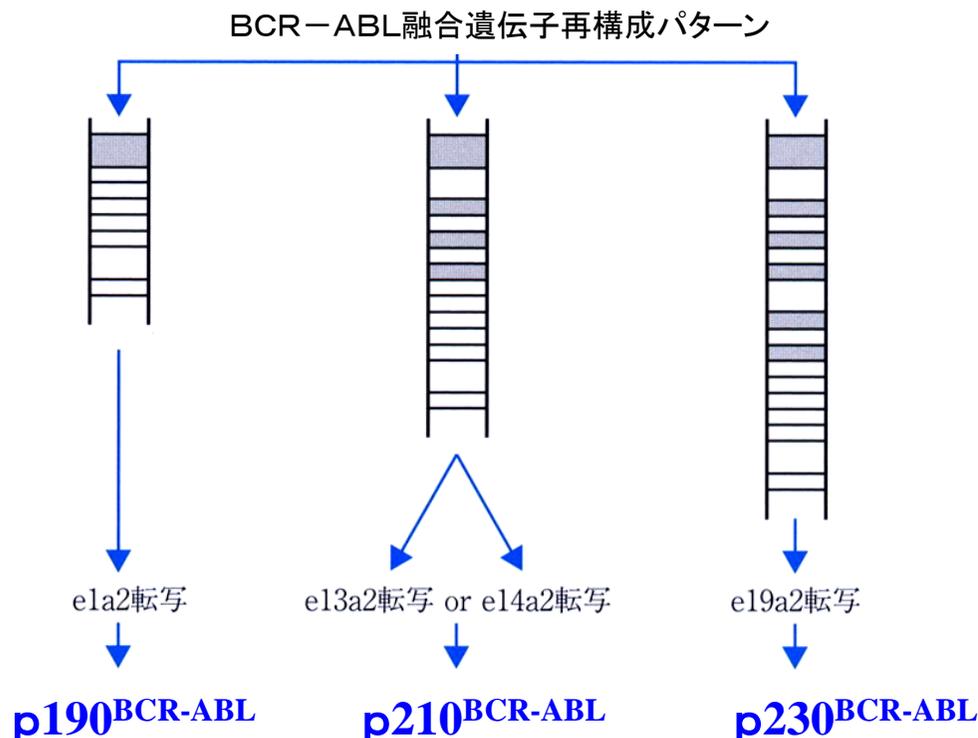
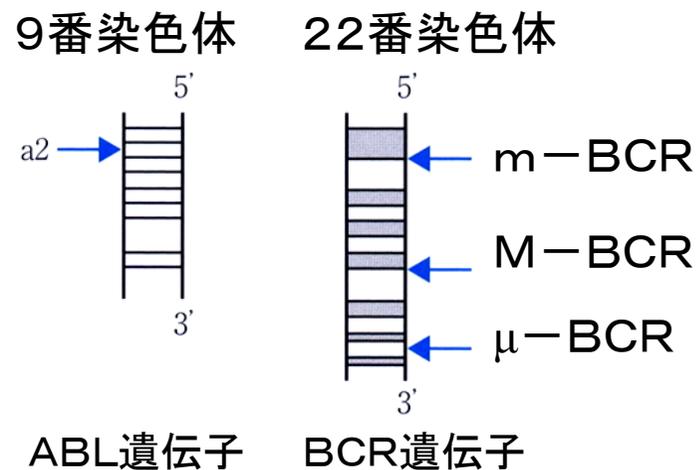
実際、ダサチニブは、イマチニブ併用療法で再発・抵抗性Ph+ALLのサルベージ療法として有用である。

3種類の切断点 BCR遺伝子

BCR遺伝子には3種類の切断点があり、典型的なCMLでは、major BCR(M-BCR)とABL遺伝子が融合して、**p210^{BCR-ABL}** とよばれる癌蛋白を産生する。

これよりも小さな **p190^{BCR-ABL}** は、**Ph陽性急性リンパ性白血病** に多く認められ、**p230^{BCR-ABL}** というやや大きな癌蛋白はCMLのバリエーションタイプで認められる。

**慢性骨髄性白血病と
Ph陽性急性リンパ性白血病
の違い**



急性白血病における 代表的な染色体異常 とキメラ遺伝子

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