

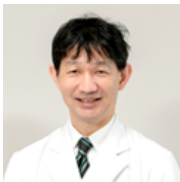
# 遺伝子診断に基づく造血器腫瘍治療の最適化 ～疾患の分子機序と分子標的薬の適切な選択に基づく難治性血液疾患 治療への取り組み～

血液内科領域

※本コンテンツは、医師の方を対象とし、当医療機関についての理解を深めていただけるよう作成しているものであり、一般の方を対象とする宣伝・広告等を目的としたものではありません。

こんにちは。NTT東日本関東病院 血液内科の市川 幹(いちかわ もとし)です。

当院では、血液のがんである造血器腫瘍・造血不全症や原因不明の血算異常など、希少疾患を含めたすべての血液疾患に対してフルスペックの診療に対応できる体制を整え、実践しています。血液疾患の治療は今世紀に入って急速に進歩しており、従来難治性であった病型や高齢者でも予後の劇的な改善が得られています。本記事では、近年の進歩がめざましい骨髄系腫瘍や造血障害に対する診療の進歩を中心に解説します。



市川 幹  
血液内科 部長

## 造血器腫瘍における遺伝子異常の同定と治療法の発達

### 造血器腫瘍の病態解明、分子標的薬の誕生

白血病や悪性リンパ腫、多発性骨髄腫といった造血器腫瘍は造血細胞における遺伝子変異に基づいて発症し、予後不良の難治性腫瘍として知られてきました。一方で、腫瘍細胞に対する細胞遺伝学的または分子生物学的な解析が古くから実施可能で、がんの発症や悪性化に関与する遺伝子異常の存在が他の悪性腫瘍に先駆けて明らかとなってきた腫瘍でもあります。例として、がんでは初めて発見された染色体異常が慢性骨髄性白血病にみられるフィラデルフィア染色体であること、その染色体転座で生じる融合遺伝子 *BCR::ABL* の転写産物のチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物として開発され、イマチニブが最も初期に実用化された分子標的薬のひとつであったことが挙げられます。

### 網羅的遺伝子解析、薬剤の進歩でchemo-freeレジメンも視野に

近年の網羅的遺伝子解析技術の進歩により、これまで原因遺伝子が明らかではなかった造血器腫瘍においても発症に関与する遺伝子異常が同定できるようになりました。また、低分子化合物・モノクローナル抗体医薬・二重特異性抗体などを含む多くの新規薬剤が造血器腫瘍の治療にも導入され、一部の血液がんについては従来の殺細胞性抗腫瘍薬を使わない、いわゆるchemo-freeレジメンによる治療での治癒も得られるようになりました。

### 遺伝子パネル検査が保険収載 共同研究の経験を活かした最適な治療提供

2025年になり、ようやく造血器腫瘍に対する遺伝子パネル検査(ホームサイト®)が保険収載されました。当院は院内での検査体制を整備するとともに、この遺伝子パネル検査の開発を推進した京都大学・慶應義塾大学・東京大学医科学研究所などの研究機関とこれまでに行ってきた共同研究の経験を活かし、造血器腫瘍に対して実臨床で最新の知見に基づく最適な治療を実施しています。ここでは、いくつかの代表的な血液疾患を例に、当院で実施可能な治療の一端をご紹介します。

## 急性骨髄性白血病(AML)の最新の診断と分子異常に基づく治療

### 発症時から全身に腫瘍量を有する、進行性造血器腫瘍としてのAML

急性骨髄性白血病(Acute myeloid leukemia、AML)は骨髄の骨髄系前駆細胞(顆粒球・単球・赤血球・血小板の前駆細胞)の腫瘍で、発症当初から数kg単位での腫瘍量が全身に存在する進行がんとして発症し、無治療では急速に致命的な経過をとる代表的な造血器腫瘍のひとつです。

### FAB分類からWHO分類へ:形態学的分類から分子生物学的分類への進展

AMLの形態学的な分類であるFAB分類(図1)は当初1976年に報告され、1985年に一部改訂されたのち2001年にWHO分類が発表されるまで長期間にわたって用いられており、現在でも一部が利用されている分類です。これは腫瘍の形態学的・細胞化学的・免疫学的な性質をもとにその正常カウンターパートを想定してAMLを分類するものであり、一部の病型においてはその形態学的な特徴が特定の遺伝子変異と良く相関するなどの特徴があります。

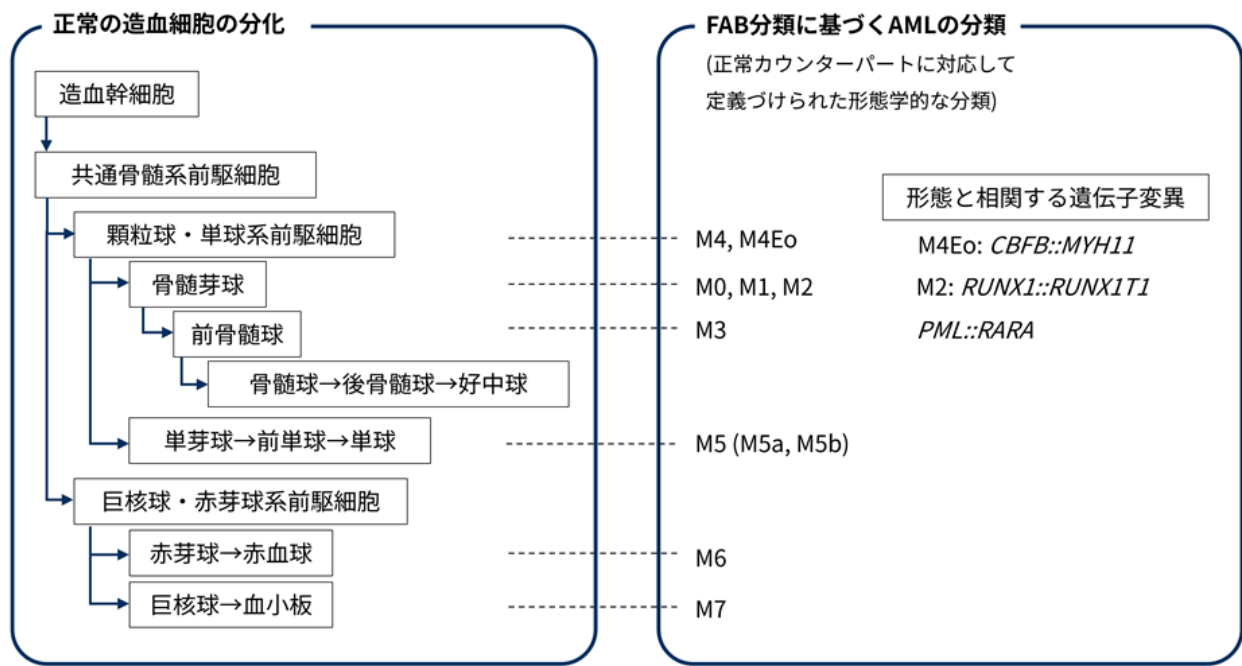
### 染色体転座が明らかにしたAMLの発症メカニズムと治療への展開

一方、AMLにおいては反復してみられる特徴的な染色体転座から腫瘍発症に直接かかわる融合遺伝子が早いうちから発見され、迅速な診断や最適な治療法選択、微小残存病変(MRD)の検出に用いられてきました。

### 網羅的遺伝子解析に基づく疾患概念の拡充 WHO分類第5版へ

染色体転座を伴わない正常核型のAMLについても網羅的遺伝子解析に基づく解析により多くの遺伝子異常が同定され、その遺伝子異常ごとに病態の特徴や予後、治療反応性が異なることから、これらは遺伝子異常に基づいてそれぞれ独立の疾患概念として定義されるようになりました。こうした分子生物学的特徴に基づく造血器腫瘍の分類が2001年に発表された造血器腫瘍のWHO分類であり、この分類は新たな疾患概念の提唱とともに拡充され現在は2022年に発表されたWHO分類第5版が用いられています(図1)。

図1 急性骨髄性白血病（AML）のFAB分類



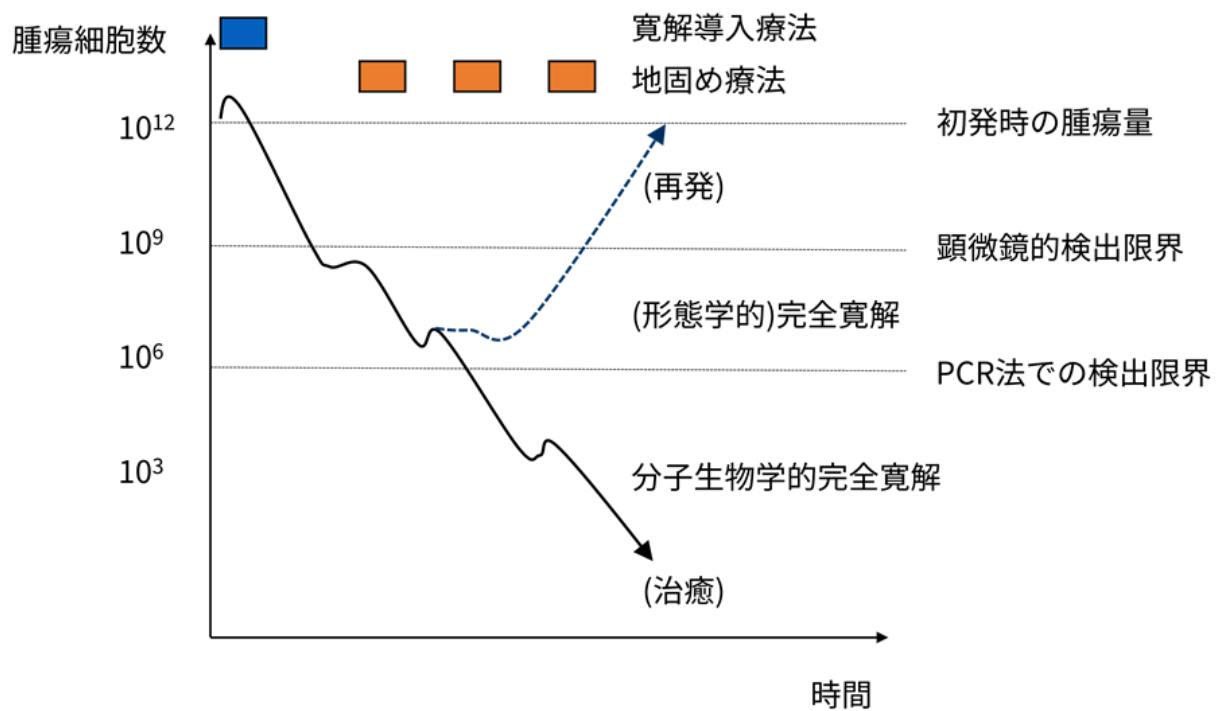
WHO分類(第5版: 2022)に基づくAMLの分類

- 特定の遺伝子異常を伴うAMLと特異的治療 (\*: 開発中の薬剤あり)
  - ・ *PML::RARA*を有する急性前骨髄球性白血病 ATRA, 亜ヒ酸
  - ・ *RUNX1::RUNX1T1*を有するAML 大量シタラビン療法
  - ・ *CBFB::MYH11*を有するAML 大量シタラビン療法
  - ・ *DEK::NUP214*を有するAML \*
  - ・ *RBM15::MRTFA*を有するAML
  - ・ *BCR::ABL1*を有するAML
  - ・ *KMT2A*遺伝子再構成を伴うAML \*
  - ・ *MECOM*遺伝子再構成を伴うAML
  - ・ *NUP98*遺伝子再構成を伴うAML \*
  - ・ *NPM1*遺伝子再構成を伴うAML \*
  - ・ *CEBPA*遺伝子再構成を伴うAML
  - ・ 骨髄異形成関連AML (AML-MR)
  - ・ 他の特定された遺伝子変化を伴うAML
- 細胞分化により規定されたAML
  - ・ FAB分類と同様(M3:急性前骨髄球性白血病以外)
- 骨髄肉腫

50年近く停滞した寛解導入療法「7+3療法」の限界と課題

AMLに対する化学療法は、初発時に骨髄細胞の大部分を占める白血病細胞を減少させ正常造血の回復をはかる寛解導入療法と、その後も残存する白血病細胞を根絶するために行う寛解後療法（地固め療法、維持療法）に分けられます（図2）。このうちAMLの寛解導入療法については進歩がこれまで停滞し、1970年前後に確立したシタラビン7日間持続静注+アントラサイクリン3日間投与の併用療法、いわゆる7+3療法が若干の改良を経つつも50年近くにわたって標準療法として用いられ続けました。標準寛解導入療法は臓器機能の低下を伴うunfitな高齢者などでは施行が困難で、難治性の病型やこうした高齢者などではAMLの予後は不良でした。

図2 急性白血病に対する化学療法 (“Total cell kill”)



## AML治療を変える新たな分子標的薬が次々承認

2018年以降、当院において治験に参加した薬剤も含め、AMLに対する分子標的薬としてFLT3阻害薬（ギルテリチニブ、キザルチニブ）、メチル化阻害薬（アザシチジン）、BCL-2阻害薬（ベネトクラクス）、IDH1阻害薬（イボシデニブ）、シタラビン・ダウノルビシン内包リポソーム製剤（CPX-351）などの新規薬剤が次々と承認され、また、欧米において既に承認済みの薬剤も含め有望な新規分子標的薬が現在も開発中です。

表1 AMLにおける染色体異常/遺伝子異常と治療法選択

染色体異常/遺伝子異常	治療選択（斜体は未承認）
t(8;21) / <i>RUNX1::RUNX1T1</i>	標準寛解導入療法(7+3)後大量シタラビン療法
inv(16) / <i>CBFB::MYH11</i>	標準寛解導入療法(7+3)後大量シタラビン療法
t(15;17) / <i>PML::RARA</i>	トレチノイン(全トランスレチノイン酸, ATRA), 亜ヒ酸
<i>FLT3</i> ITD変異	キザルチニブ(初回寛解導入療法も含む), ギルテリチニブ
<i>FLT3</i> TKD変異	ギルテリチニブ
<i>IDH1</i> 変異	イボシデニブ
<i>IDH2</i> 変異	( <i>enasidenib</i> )
MDS関連変異	CPX-351, ベネトクラクス+アザシチジン など
複雑核型など	CPX-351 など
<i>NPM1</i> 変異	(再発・難治例では <i>menin</i> 阻害薬など)
<i>KMT2A</i> 転座	(再発・難治例では <i>menin</i> 阻害薬など)

## 遺伝子パネル検査の保険収載と当院における先進的なAML診療体制

AMLの発症にかかわる遺伝子異常の網羅的な解析による分子機序の同定は、こうした新規分子標的薬を用いた治療の選択、もしくは遺伝子異常に基づく予後予測、寛解後の微小残存病変の検出などにもはや必須とも言えますが、2025年によりやく遺伝子異常の網羅的解析(パネル検査)が保険収載され、当院も実施可能な体制を整えております。当院は日本成人白血病治療共同研究グループ(JALSG)を含む多施設共同研究への参加、治験の実施などを通じてこうしたAMLの新規治療の開発に携わっており、最新の知見に基づいた精確な診断と治療選択に取り組んでいます。

## 難治性造血不全症:遺伝子解析と新規治療で臨床を変える

### 重篤な血球減少を呈し、相互に移行し得る難治性疾患群

骨髓異形成症候群(MDS)、再生不良性貧血(AA)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)は血球減少とそれに伴う症状を特徴とし、いずれも難治性で高度の血球減少から致命的な経過をとる予後不良の疾患群です。これらの造血不全症は相互に疾患概念が重なり、病型が移行することもあります。

### 網羅的遺伝子解析と新規治療導入で診断・予後が大きく進展

AAおよびPNHは国の指定難病でもあります。これらの疾患についても遺伝子パネル検査を用いた網羅的遺伝子解析が診断や予後予測に有用であるほか、新規治療薬も登場してきています。当院は、厚生労働省の特発性造血障害に関する調査研究班への参加などを通じてこれらの造血障害疾患の診療に積極的に携わっており、国内でも有数の症例経験をもっています。

### 骨髓異形成症候群(MDS)

#### 90%で原因遺伝子が同定されつつあり、分子標的治療が予後改善をもたらす

造血幹細胞の遺伝子異常に基づいて造血細胞の形態異常(異形成)と無効造血、AMLへの移行を特徴とする造血器腫瘍の一種です。遺伝子異常の多様性に基づいて多彩な経過をとりますが、遺伝子パネル検査によってその大部分(90%程度ともされます)において原因遺伝子が同定されるようになり、遺伝子異常に基づいて予後予測や治療法の選択が行われます。かつては輸血などの支持療法以外の治療がありませんでしたが、レナリドミド・メチル化阻害薬であるアザシチジンやルスパテルセプトなどの分子標的薬が導入され、予後の改善が得られています。

### 再生不良性貧血(AA)

#### 輸血依存例には免疫抑制療法+TPO作動薬による治療戦略が有効

骨髓の低形成による汎血球減少症を特徴とする疾患です。輸血依存の中等症例および重症例では強力な免疫抑制療法とトロンボエチン受容体作動薬の併用が行われます。

### 発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)

#### 補体阻害薬で劇的改善:当院は治験から承認薬導入まで豊富な経験を有する

赤血球膜蛋白の異常による溶血、血栓症を主徴とする疾患で、補体C5阻害薬の導入によって劇的な予後の改善が得られるようになりました。当院で治験を行った薬剤を含め、新規の補体経路阻害薬が2023年以降次々と承認され、これまでの治療で効果不十分な症例においても疾患のコントロールができるようになってきました。当院はPNHの治療においては日本でもトップクラスの治療経験をもち、最適な治療を実践しています。

## 悪性リンパ腫・多発性骨髄腫からITPまでカバーする最新治療体制

### 造血器疾患全般に幅広く対応、専門性の高い診療体制

今回は主に網羅的遺伝子変異解析の積極的な適応となる上記に示した骨髓系腫瘍と造血不全症を中心にご紹介しましたが、当院ではこれら以外の悪性リンパ腫・多発性骨髄腫といった造血器腫瘍や、免疫性血小板減少症(ITP)などの造血器疾患の診療にも積極的に取り組んでおります。

## 抗体医薬・二重特異性抗体など新規薬剤を導入し、高齢者造血器腫瘍の予後改善に貢献

これらの疾患にも抗体医薬、二重特異性抗体、免疫チェックポイント阻害薬、BCL-2阻害薬、BTK阻害薬などの新規薬剤が導入され、高齢者に多い造血器腫瘍においても新規治療により予後改善が得られています。

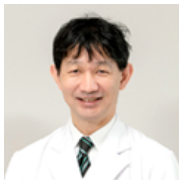
## 精確な診断と共同研究による臨床発展への継続的な取り組み

当科では、遺伝子変異解析や染色体検査を含む系統的な解析および当院病理部と合同でのカンファレンスにより精確な診断を行っています。今後も、新規治療薬の導入や他施設共同研究への参加などを通じ、造血器疾患の予後改善に取り組んでまいります。

## 診断未確定・検査未着の症例を含め、すべての病態に速やかに対応 緊急入院の適応がある場合は診療予約を待たずにご一報ください

当院では、希少疾患を含めてすべての血液疾患に対応できるよう診療体制を整えております。悪性リンパ腫や多発性骨髄腫・白血病が疑われる症例はもとより、鉄欠乏性貧血で説明困難な(小球性ではない)貧血やその他の血算異常、出血傾向などにおいても上記のように特に力を入れて診療を行っておりますので、診断が確定しない場合、検査結果が未着の場合も含めてぜひご相談ください。

特に血液がんは進行が早いものが多く、診断を疑った時点で緊急入院が必要となる場合も多いため、入院の適応のある可能性がある場合は診療予約などを待たずにぜひご一報いただけますと幸いです。どうぞお気軽にご相談ください。



### 市川 幹(いちかわ もとし)

#### 血液内科 部長

##### ■卒業大学(卒業年)

東京大学医学部(1995年)

##### ■卒業後の研修機関等

東京大学医学部附属病院

国立国際医療センター

東京都立駒込病院

湘南東部総合病院

獨協医科大学

##### ■得意な分野

血液内科一般

##### ■取得専門医・認定医

日本血液学会血液専門医

日本血液学会血液指導医

日本内科学会認定内科医

日本内科学会総合内科専門医

臨床研修指導医講習修了

## お問い合わせ先





**NTT東日本関東病院 医療連携室**

TEL:03-3448-6192 平日8:30～17:00まで

FAX:03-3448-6071

メールアドレス: [nmct\\_renkei-ml@east.ntt.co.jp](mailto:nmct_renkei-ml@east.ntt.co.jp)

ホームページ: <https://www.nmct.ntt-east.co.jp/>