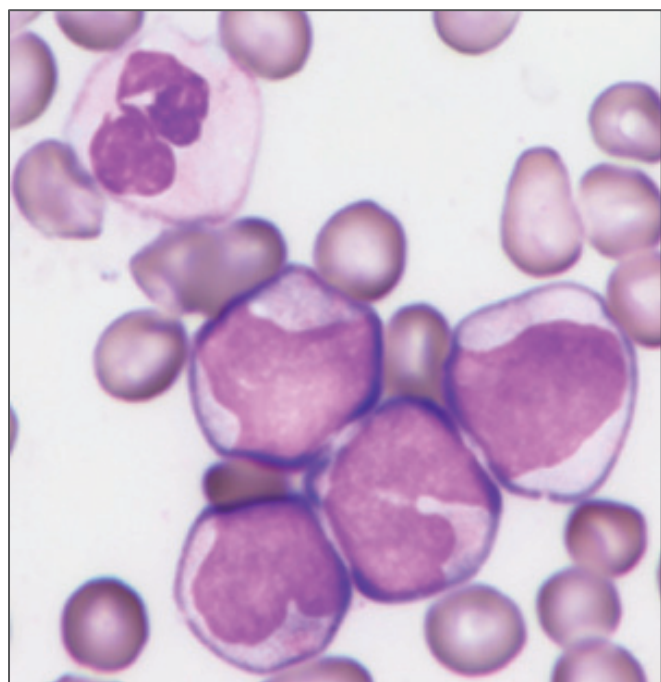


血液がんにおける 遺伝子検査について

血液のがんと言えば、みなさんはどんな疾患を思い浮かべるでしょうか？ 若くして発病しテレビでは悲劇のヒロインで演じられる白血病、高齢化に伴い有名人が闘病して知名度も患者数も増加している悪性リンパ腫などを多くの人が思い浮かべると思います。

一般的に、がんは遺伝子異常が原因で発病することはみなさんもお存じかと思います。実際に血液のがんも例外ではなく遺伝子異常が原因のことが多いです。2000年初頭に高速シーケンサーが登場してから、採血という検体採取の手軽さから血液のがんでは早くから遺伝子異常が判明し、診断や治療に活かされてきました。



血液内科 医長

Yasuhiro Tanaka

田中 康博

神戸大学 平成12年卒業

- 日本内科学会総合内科専門医
- 日本血液学会専門医・指導医
- 日本がん治療認定医
- 日本内科学会指導医

今回は、血液のがんのうち白血病について、近年注目されている遺伝子異常を実臨床でどのように活用しているか概説したいと思います。

白血病は、骨髄中に『芽球』と呼ばれる白血病細胞が増加する血液のがんです。白血病は、芽球の形態で骨髄性とリンパ球性に、発症までの期間の長さで急性と慢性に分類されるため、臨床的には急性骨髄性白血病（AML）・急性リンパ球性白血病（ALL）・慢性骨髄性白血病（CML）・慢性リンパ球性白血病（CLL）に分類されます。テレビの影響で白血病は20～30歳代の若者に多いというイメージがあるかもしれませんが、実は罹患率は高齢者のほうが高くなっています。他の固形癌と同様に、加齢に伴い遺伝子異常が蓄積されて白血病を発症するという機序が想定されており、高齢者に多い疾患であることはある意味当然と思われます。

白血病において、遺伝子検査は診断・治療および予後予測に必須な検査となっています。

1 診断

白血病の診断には骨髓検査が必須です。骨髓液を検体として遺伝子検査を含む様々な検査を行うことで、治療法の選択や予後予測ができます。

CMLは22番染色体上に存在するBCRと9番染色体上に存在するABLが染色体転座を起こし、BCR::ABL融合遺伝子が生じることが発症の原因となります。そのため、BCR::ABL融合遺伝子の有無を検査することで診断をつけることができます。AMLの中で急性前骨髄性白血病(APL)はDICを合併しやすい臨床的特徴があるAMLで、15番染色体上に存在するPMLと17番染色体上に存在するRARAが染色体転座を起こしPML::RARA融合遺伝子が生じることが発症の原因となります。そのため、PML::RARA融合遺伝子の有無を検査することで、CML同様に診断をつけることができます。

2 治療・予後予測

白血病は白血病細胞も正常細胞も破壊する殺細胞性抗癌剤治療を用いた”total cell kill”の考え方を元に治療を行い、骨髓中に芽球がない状態である寛解を長期間持続させることが治療目標です。しかし、近年の遺伝子異常を標的とした分子標的薬の登場で、白血病の治療法が大きく変化しています。

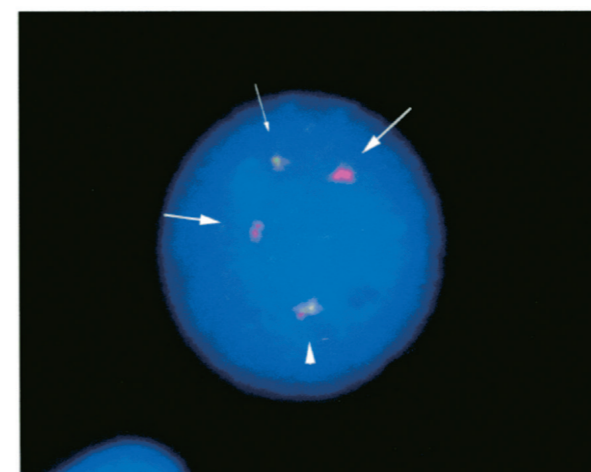
先程のCMLはBCR::ABL融合遺伝子の存在を

証明することで診断をつけることができ、かつ、診断がつくことで治療につながります。2000年よりABL阻害薬であるチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が保険診療で使用できるようになると、TKI登場前は同種造血幹細胞移植でしか救命できなかった症例がTKI内服のみでCML患者の予後は一般健康人と同等まで改善しました。APLもCMLと同様に、PML::RARA融合遺伝子の存在を証明することで診断をつけることができ、他のAMLとは異なり殺細胞性抗癌剤ではなく、ビタミンAの誘導体であるレチノイン酸と毒物のヒ素の代謝物であるため重ヒ酸を組み合わせた治療で寛解に到達するようになりました。AMLの患者さんにFLT3変異を認めるとFLT3阻害薬のギルテリチニブ・キザルチニブを使用することができ、寛解率の上昇や予後延長が期待されます。そのため、症例を選ぶコンパニオン診断として遺伝子検査を行うことが治療方針の決定に寄与します。このように、遺伝子検査は診断確定と治療法の決定に関与しますので、白血病の診療では必要不可欠な検査となっています。

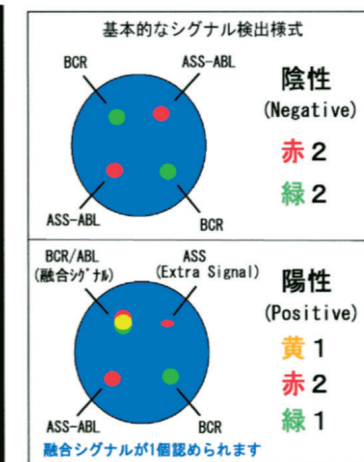
また、AMLでは治療方針の決定や予後予測のために遺伝子検査を行います。t(8;21)転座があるAMLの患者さんでKIT変異を認めれば、一旦寛解に到達しても再発しやすいことが多数報告されているため、発症後初回の第1寛解期で同種造血幹細胞移植まで行う方針となります。KIT変異がなければ再発後の第2寛解期以降で同種造血幹細胞移植を行うことが各種ガイドラインで推奨されており、

KIT変異の有無を調べることは、治療方針の決定や予後予測に役立ちます。NPM1変異があるAMLでは、BCL2阻害薬のベネトクラクスとメチル化阻害薬のアザシチジンの併用療法(VenAza療法)の有効性が高いことが報告されているため、NPM1変異があるAML患者さんには殺細胞性抗癌剤治療よりも他臓器への負担が比較的少ないVenAza療法を選択することができます。また、NPM1変異はあるがFLT3変異がないAML患者さんでは、t(8;21)転座のあるAMLと同様に第2寛解期での同種造血幹細胞移植が推奨されていますので、NPM1変異やFLT3変異を調べることで同種造血幹細胞移植の適応を判断することができます。

CLLは欧米に多く日本では少ないタイプの白血病で、慢性の経過のため治療介入が必要なことが少ない疾患です。治療介入が必要なCLLの患者さんでTP53変異があると従来の殺細胞性抗癌剤治療が効きにくく、TP53変異がないCLLに比べて予後不良であることが報告されています。そのため、BTK阻害薬のイブルチニブ・アカラブルチニブやBCL2阻害薬のベネトクラクスなどの分子標的薬が



▲ : BCR/ABL Probeの融合シグナル(黄色)
 ▲ : ASS-ABL Probe/ASS Probeのシグナル(赤色)
 ▲ : BCR Probeのシグナル(緑色)



治療の主体になります。つまり、TP53遺伝子変異はCLLで治療方針を決定する遺伝子変異であるため、CLL治療の前に検査する必要があります。

おわりに

血液のがんにおける遺伝子異常について簡単に説明しました。固形癌の分野では標準治療がなくなった患者さんに生涯で1回のみ約56万円の遺伝子パネル検査が保険収載されており、今後血液のがんの一部にも保険収載される予定です。がんを扱う診療科では実臨床で遺伝子検査は避けて通れない検査になっていると思いますので、個々の先生方が遺伝子検査に興味を持っていただければ幸いです。

きのしたクリニック

開業医探訪

Vol.71

今回の開業探訪は、阪神御影駅前で昨年より消化器疾患を中心とした診療に取り組んでいる「きのしたクリニック」へ訪問しました。

— 診療を開始されてどれくらいになりますか？

2022年8月に開院し、まもなく1年が経とうとしています。東灘区で生まれ育ち、内科一般診療はじめ、内視鏡検査などの消化器内科診療を通じて地域医療に貢献できればと考えています。

— どのような患者さんが来院されますか？

阪神御影駅前でバスターミナルもあることから、東灘区中心ですが交通機関を利用して来院される方が多いです。開院当初は、消化器内科の専門診療を希望する方が多かったのですが、新型コロナウイルス第8波の時は多くの発熱患者さんが来られました。現在では、高血圧や糖尿病、高脂血症などの生活習慣病の方をはじめとした内科の一般診療や予防接種、健康診断目的なども来られています。当院ではWEB予約を導入しており、若年の方から高齢の方まで幅広くご利用頂いており、スムーズな受診につながっていると考えています。また、内視鏡検査も行っています。仕事を休まずに受けられる土曜日を希望される方が多い印象です。

— 診療にあたり心掛けていることは何ですか？

診療に対する患者さんのご意向は様々です。不安を感じながら来院され、検査や治療に関する考えもお持ちですので、お話をしっかりと伺いしながらご希望に沿った診療に努めています。そのなかで、見落としてはいけない疾患を認めて検査や治療を要する場合もありますので、患者さんとのコミュニケーションを丁寧に行いながらご案内し、安心して受けて頂けるよう心掛けています。

— ひとこと

患者さんが気軽に相談や来院してもらいやすいクリニック作りを受付や看護師等と一丸となって取り組んでいます。診療を受けられてホッとして頂けるよう、そして地域の方々に頼ってもらえるクリニックでありたいと考えています。

きのしたクリニック

〒658-0046
 神戸市東灘区御影本町4丁目10番1号VIERRA 御影3階
 TEL: 078-891-5346
 院長: 木下和郎

●...予約検査

診療時間	月	火	水	木	金	土	日
9:00~12:00 (診察)	○	○	○	○	○	○	/
13:00~15:30 (検査など)	●	●	/	●	●	●	/
16:30~19:00 (診察)	○	○	/	○	○	/	/

休診 日曜、祝日

2023年7月
Vol.192

Shinko Hospital

Contents

- 血液がんにおける遺伝子検査について
- 開業医探訪
- インフォメーション

■神鋼記念病院理念

公益性を重んじ、質の高い医療を通して皆様に愛される病院を目指します。

■基本方針

1. 快適な医療環境と医療設備を整え、安全で質の高い医療を提供します。
2. 患者さんの人格や価値観を尊重し、プライバシーを守ることを約束します。
3. 断らない救急医療を目指し、地域社会の信頼と期待に応えます。
4. 地域の医療機関や行政との連携を密にし、切れ目のない医療サービスの提供に努めます。
5. 高い医療技術を持った人間性豊かなスタッフを育成します。

社会医療法人神鋼記念会
神鋼記念病院

〒651-0072 神戸市中央区脇浜町 1-4-47
TEL:078-261-6711 (代表)
FAX:078-261-6726
URL: <https://shinkohp.jp>
発行責任者: 理事長 山本 正之
編集責任者: 神鋼記念病院広報委員長
松本 元

講演会などの
詳しい情報はこちらから!!

神鋼記念病院 🔍 検索

<https://shinkohp.jp>

第41回 研究カンファレンス

日時 2023年7月27日(木)
17:30 ~ 18:30

ハイブリッド
開催

場所 神鋼記念病院 呼吸器センター 5階 大会議室
(ハイブリッド開催: 参集およびWEB同時配信)

演題 『海外留学体験記』

演者 神戸大学医学部附属病院
検査部 特定助教・副部長 千藤 荘 先生

申込方法 参加をご希望の方は、施設名、氏名、ご連絡先(電話番号・メールアドレス)を下記メールアドレスまでご連絡ください。
yamagami.hiroko@shinkohp.or.jp

お問合せ 神鋼記念会 総務室 山神 TEL: 078-261-6711

第24回 医療講演会 ~最前線の診療~

日時 2023年9月28日(木)
17:30 ~ 18:30

ハイブリッド
開催

場所 神鋼記念病院 呼吸器センター 5階 大会議室
(ハイブリッド開催: 参集およびWEB同時配信)

演題 『がん遺伝子パネル検査はどんな検査?
~がん診療に関わるすべての人に知ってほしいこと~』

演者 神鋼記念病院 血液内科 医長 田中 康博

申込方法 参加をご希望の方は、施設名、氏名、ご連絡先(電話番号・メールアドレス)を下記メールアドレスまでご連絡ください。
yamagami.hiroko@shinkohp.or.jp

お問合せ 神鋼記念会 総務室 山神 TEL: 078-261-6711