

Theme ● 造血器腫瘍の分子標的治療の最前線

急性リンパ性白血病

Acute Lymphoblastic Leukemia

藤島 直仁

Naohito Fujishima

秋田大学医学部附属病院輸血部講師

KEY WORDS

◆急性リンパ性白血病

acute lymphoblastic leukemia

◆monoclonal and bispecific antibodies

monoclonal and bispecific antibodies

◆*BCR-ABL* 1-like ALL

BCR-ABL 1-like ALL

◆CAR-T細胞療法

chimeric antigen receptor-T cell therapy

◆微小残存病変

minimal residual disease (MRD)

SUMMARY

この数年で急性リンパ性白血病 (ALL) の診断と治療は大きな変貌を遂げた。検査技術の発展はALL発症機序に関与する遺伝子変異の解明に寄与し、新規治療薬の開発は白血病患者の予後改善に

福音をもたらしている。MRDの有無はALLにおいて重要な予後因子である。高感度なMRD検査法の登場によって、造血幹細胞移植の適応を含めて個々の患者に最適な治療を選択することが期待される。

Diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) has greatly progressed over the last few years. Advanced technology has elucidated the genetic alteration associated with leukemogenesis and novel agents have revealed encouraging results for improvement outcome in ALL. Minimal residual disease (MRD) is a critical prognostic factor in ALL, and the highly sensitive methods to measure MRD will help more appropriate precision medicine.

はじめに

急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia; ALL) の診断と治療はこの数年で大きく発展した。検査・診断技術の進歩によって詳細な遺伝子解析が可能となり、染色体転座や遺伝子異常によって臨床的な予後との相関を考慮して層別化した世界保健機関 (WHO) 分類は改訂を重ね、新たな疾患概念が提唱されている¹⁾。2016年の改訂第4版では、Ph染色体 (Philadelphia chromosome; Ph) 陽性ALLにおける染色体転座t(9:22)や*BCR-ABL*のキメラ遺伝子を形成しないにもかかわらず、遺伝学的プロファイルがPh陽性ALLに類似した*BCR-ABL* 1-like ALL (Ph-like ALL) やearly T-cell precursor lymphoblastic leukemiaなどが暫定的な病型 (provisional entity) として追記された。また、微小残存病変 (minimal/measurable residual

disease; MRD) の検出に従来よりも高感度な方法が開発され、MRD陰性化の有無がALLの治療選択において重要な指標となっている²⁾⁻⁴⁾。

治療に関しても複数の新規治療薬が登場しつつある。Ph陽性ALLはチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitors; TKI) の併用により治療成績が大きく向上している⁵⁾⁻⁶⁾。近年、細胞表面抗原を標的にした抗体療法 (リツキシマブ、イノツズマブ、ブリナツモマブ) や免疫細胞治療 (chimeric antigen receptor T-cell therapy; CAR-T細胞療法) が相次いで開発されている⁷⁾⁻¹¹⁾。さらに、*BCR-ABL* 1-like ALLなどに対しては遺伝子プロファイルに基づいたprecision medicineが期待されている¹²⁾⁻¹⁴⁾。

染色体・遺伝子検査に基づく細分類、高感度でのMRD検出法、新規治療薬、これらを包括した正確な診断・遺伝子プロファイルに基づく新たな治療戦略によってALLの診療

は大きく変貌を遂げつつある。

急性リンパ性白血病と遺伝子変異

ALLはリンパ系前駆細胞が染色体転座や遺伝子変異を獲得して生じる血液腫瘍である。小児ALLでは90%以上の長期生存が得られているのと比較すると、成人ALLの長期生存率は35~45%にとどまっていた⁷⁾。一因として発症年齢による染色体転座や遺伝子異常の特性がある。ALLは、WHO分類の前駆細胞性リンパ系腫瘍 (precursor lymphoid neoplasms) に位置し、B lymphoblastic leukemia/lymphoma (B-LBL/L) とT lymphoblastic leukemia/lymphoma (T-LBL/L) に大別されている¹⁾⁻¹⁵⁾。さらに非特異的なB-LBL/L、特徴的な染色体の転座や数的異常を有する反復性遺伝子異常を伴うB-LBL/Lなどに細分類されている。

また、日本では日常診療とし