

平成22年5月27日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2009
課題番号：19590565
研究課題名（和文） 多施設共同研究における新WHO分類に基づいた急性骨髄性白血病の診断
研究課題名（英文） The diagnosis of acute myeloid leukemia based on the new WHO classification in the multicenter study.
研究代表者
栗山 一孝 (KURIYAMA KAZUTAKA)
琉球大学・医学部・教授
研究者番号：90128174

研究成果の概要（和文）：Japan Adult Leukemia Study Group の AML 治療プロトコール（AML-97）の登録 638 症例について 2001 年版 WHO 分類を行った。171 例（26.8%）が特異的染色体相互転座を伴う AML、133 例（20.8%）が多血球系に異形成を伴う AML、上記以外の AML が 331 例（51.9%）、そして急性混合性白血病が 3 例（0.5%）を占めていた。一方、2008 年改訂 WHO 分類による診断では、染色体 11q23 異常（32 例）の中で t(9;11)のみを取り上げているため 9 例と減少した以外は 2001 年版と大差はなかった。

研究成果の概要（英文）：We diagnosed the patients registered with AML treatment protocol (AML-97) of Japan Adult Leukemia Study Group according to the WHO classification in 2001. 628 patients registered with the AML-97 protocol were diagnosed as AML with recurrent genetic abnormalities (171 patients; 26.8%), AML with multilineage dysplasia (133; 20.8%), AML not otherwise categorized (331; 51.9%) or acute leukemia of ambiguous lineage (3; 0.5%), respectively. These diagnoses were not so different from the diagnoses by the revised WHO classification in 2008, except that 32 patients having 11q23 abnormalities decreased to 9 patients because only t(9;11) was taken up in 2008.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：急性骨髄性白血病、WHO 分類、中央診断システム、染色体異常、遺伝子異常、予後因子

1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国最大の白血病多施設研究グループである Japan Adult Leukemia Study Group

(JALSG) では、登録症例については French-American-British (FAB) 分類に基づいて中央診断を行ってきた。

(2) 急性骨髄性白血病 (AML) の化学療法は各病型共通の同一の強力化学治療が行われてきた。欧米の主な治療グループによる治療成績の解析により、最も強い予後因子は染色体異常と遺伝子変異であることが明らかになった。しかし、FAB分類は形態学的診断が主体であり、これらの染色体異常・遺伝子変異を分類に組み込んでいないため臨床診断に活かすことができずにきた。こうした経緯と現状を踏まえて、染色体・遺伝子異常を組み込んだ2001年WHO分類が発表された。本研究期間中の2008年にWHO分類は改訂され、さらに多くの染色体・遺伝子異常を有する病型を組み込んだ。

(3) JALSG では、中央診断システムを WHO 分類に対応できるよう再構築してきた。その結果、形態診断(形態診断小委員会によるレビューを受ける)と染色体核型(染色体レビュー小委員会によるレビューを受ける)のデータをデータセンターに集約し、これらのデータを基に WHO 分類を行う体制を確立した。形態診断の質を一層高めるために細胞形態結果をデジタル画像化して、各参加施設へ Web サイト上(「形態診断レビュー結果」)でフィードバックするシステムも構築した。

2. 研究の目的

JALSGにおけるAML治療研究は、1987年発足以来共通治療プロトコールを作成して行われてきた。1997年からスタートしたAML-97および2001年からのAML-201プロトコールの成績についてFAB分類に基づく形態分類を行うと同時にWHO分類を適用して再分類を行い、その特徴と有用性を後方視的に検討し、我国におけるAML/WHO分類のEvidence Based Medicine (EBM) を確立する。

3. 研究の方法

JALSG AML 治療プロトコールに登録された症例については、各施設から未染塗抹標本(末梢血2枚、骨髄液4枚)が診断センター(長崎大学)に送付されてくる。May-Giemsa(MG)、myeloperoxidase(MPO)およびesterase(Es)の各染色を行い、形態中央診断(FAB分類)を行う(琉球大学および長崎大学)。さらにAML-97プロトコールについては、データセンター(長崎大学)より染色体データを取り寄せ、WHO分類による病型分類を行い、臨床データを解析して、まとめ次第論文化する。次のAML-201プロトコールは、すでに登録終了し(登録証例数1068例)、現在データチェックが行われており形態診断のレビューも最終段階に達している。AML-87と同様にWHO分類による再分類を行う。

4. 研究成果

(1) JALSG AML-97 治療プロトコールに登録された症例の WHO 分類

① 2001 年版 WHO 分類

診断セントラルレビューを受けた638例について臨床的特徴、FABおよびWHO分類による病型分類、さらに染色体所見について解析を加え論文化した(International Journal of Hematology, 87:144-151, 2008)。WHO分類では、171例(26.8%)が特異的染色体相互転座を伴うAML(WHO-1)、133例(20.8%)が多血球系に異形成を伴うAML(MLD)(WHO-2)上記以外のAMLが331例(51.9%)(WHO-4)、そして急性混合性白血病が3例(0.5%)を占めていた(表1)。

Category and Subtype	No. of pts*
I AML with recurrent genetic abnormalities	171 (26.8%)
t(8;21)(q22;q22);(AML1/ETO)	113(17.7)
inv(16)(p13q22);(CBFβ/MYH11)	26(4.1)
t(15;17)(q22;q12);(PML/RARα)	—
11q23(MLL)abnormalities	32(5.0)
II AML with multilineage dysplasia	133 (20.8)
Following MDS	—
Without antecedent MDS	133(20.8)
III AML and MDS, therapy-related	—
IV AML not otherwise categorised	331 (51.9)
AML, minimally differentiated	25(3.9)
AML without maturation	99(15.5)
AML with maturation	108(16.9)
Acute myelomonocytic leukemia	63(9.9)
AMMoL with eosinophilia	5(0.8)
Acute monoblastic leukemia	8(1.3)
Acute monocytic leukemia	16(2.5)
Acute erythroid leukemia	6(0.9)
Acute megakaryoblastic leukemia	1(0.2)
Acute leukemia of ambiguous lineage	3(0.5)
Total	638 (100)

表1 JALSG AML-97 登録症例の WHO 分類
pts*: patients

WHO-1、WHO-2 および WHO-4 の 5 年生存率は、それぞれ 58.2%、22.5% および 40.9% であり有意差(p<0.0001)を認めた(図1)。

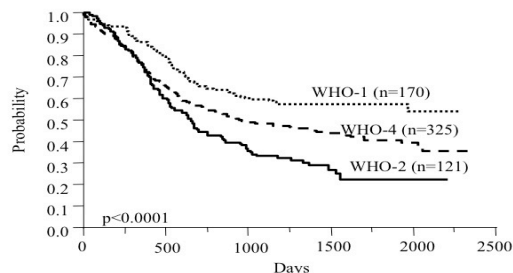


図1 WHO分類のカテゴリー別生存率

MLDでは、血小板数が有意に高く、芽球の陽性率が有意に低かった。高MPO陽性(≥50%)群では低MPO陽性群(<50%)より有意に予後良好であった。予後良好、中間および不良な染

染色体核型を有する症例の5年生存率はそれぞれ63.4%、39.1%、0.0%であり有意差を認めた。また染色体11q23異常を有する症例の5年生存率は35.5%であり、t(9;11)を有する9例はその他の11q23異常を有する23例と比較して生存率に有意差は認められなかった。染色体、MLD、芽球MPO陽性率などの因子は予後に影響することを確認し、またWHO分類による病型頻度、臨床像や生存率などの特徴をわが国における多施設共同研究として多数例で初めて示した。

② 2008年版WHO分類

2008年改訂WHO血液腫瘍分類が発表された。これによるとAMLにおいて特異的染色体・遺伝子変異を有する病型が追加され、また多血球系に異形成を認める病型がAML with myelodysplasia-related changes (AML with MRC)と病名変更が行われている。AML-97プロトコールに登録され形態診断レビューを受けた638症例について改訂WHO分類による診断を試みた。特異的染色体・遺伝子変異を有する病型は、155例(24.3%)を占め、その内訳は染色体t(8;21)が113例(17.7%)と最も多く、inv(16)は26例(4.1%)、t(9;11);9例(1.4%)、t(6;9);4例(0.6%)、inv(3)/t(3;3);3例(0.5%)であった。AML with MRCは、140例(21.9%)であり形態学的異形成を認めず染色体異常[del(11)(q21)]のみで1例が診断された。非特定型AMLが340例(53.3%)認められ、混合表現型急性白血病が3例(0.5%)占めていた。2001年版では、11q23異常を有する例は32例であったが、2008年版では上記の通りt(9;11)例のみ取り上げており、9例と減った。今回の試みでは、染色体のデータのみによる病型分類であったが、改訂WHO分類では、染色体に加え遺伝子異常による病型が追加されており、その検索が必須である。従って、多くの遺伝子検索を行い、改訂WHO分類に基づいたAMLの治療研究が次のJALSGの課題である。

(2) JALSG AML-201 治療プロトコールに登録された症例のFAB分類

AML-201に登録され、形態診断セントラルレビューを受けた966例の形態学的診断(FAB分類)について最終的に連携研究者と見合わせを行い、診断を確定した。AML-M0 38例(3.9%)、AML-M1 154例(15.9%)、AML-M2 442例(45.8%)、AML-M4 242例(AML-M4 with eosinophilia 42例を含む)(25.0%)、AML-M5 57例(5.9%)、AML-M6 33例(3.4%)、AML-M7 2例(0.2%)、その他8例(0.8%)、診断不能例17例(1.7%)であった。また形態学的に多血球系に異形成を認める病型であるAML-MLDを230例(23.8%)に認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計21件)

- ① Sakai M, Miyazaki Y, Hata T (5番目)、Kurivama K (40番目)、他37名、Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group、International Journal of Hematology、査読有、VOL. 89、2009、pp319-325
- ② Ishikawa Y, Miyazaki Y (5番目)、Kurivama K (6番目)、他5名、Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia、European Journal of Haematology、査読有、VOL. 83、2009、pp90-98
- ③ 栗山一孝、造血管腫瘍の改訂WHO(2008)分類、日本検査血液学会誌、査読有、VOL. 10、2009、pp383-392
- ④ Wakui M, Kurivama K, Miyazaki Y, Hata T、他7名、Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol、International Journal of Hematology、査読有、VOL. 87、2008、pp144-151
- ⑤ Sawayama Y, Miyazaki Y, Hata T (9番目)、Kurivama K (15番目)、他12名、Expression of myeloperoxidase enhances the chemosensitivity of leukemia cells through the generation of reactive oxygen species and the nitration of protein、Leukemia、査読有、VOL. 22、2008、pp956-964

[学会発表] (計24件)

- ① 栗山一孝、造血管腫瘍の改訂WHO(2008)分類、第10回日本検査血液学会学術集会、2009年7月4日、山梨大学(甲府市)
- ② Ishikawa Y、The genotype consisting of complex karyotype and TP53 gene mutation is specific to acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia、49th American Society of Hematology、2008年12月7日、San Francisco (USA)
- ③ Ishikawa Y、Comprehensive Analysis of Genetic Alterations in Acute Myeloid Leukemia According to the WHO Classification、48th American Society of Hematology、2007年12月8日、Orland (USA)
- ④ Ando K、Expression of the 67-kDa Laminin Receptor Is Associated with Increased AML Cells though the

Enhanced GM-CSF/Stat5 Signaling, 48th American Society of Hematology, 2007年12月10日、Orland (USA)

- ⑤ 栗山一孝、造血器腫瘍の総合的細胞診断に向けて「総合診断」(大会長シンポジウム)、第8回日本検査血液学会学術集会、2007年7月21日、フェニックス・プラザ(福井市)

[図書(計8件)]

- ① 栗山一孝、日本医事新報社、改訂第4版造血器腫瘍アトラス 形態、免疫、染色体と遺伝子、2009年、pp263-267
② 栗山一孝、中外医学社、WHO分類第4版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学、2009年、pp71-86
③ 栗山一孝、メジカルビュー社、講義録血液・造血器 2008年、pp72-76

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗山 一孝 (KURIYAMA KAZUTAKA)
琉球大学・医学部・教授
研究者番号：90128174

(2) 連携研究者

宮崎 泰司 (MIYAZAKI YASUSHI)
長崎大学・医学部歯学部附属病院・講師
研究者番号：40304943

波多 智子 (HATA TOMOKO)
長崎大学・医学部歯学部附属病院・助教
研究者番号：10346968