

原 著

## 急性骨髄性白血病の病型分類と染色体異常

—東京女子医科大学病院血液内科の過去28年間、300症例における解析—

<sup>1</sup>至誠会第二病院・染色体研究室<sup>2</sup>東京女子医科大学医学部血液内科学

オカダ ミチコ<sup>1,2</sup> ・ ウサ ミアケミ<sup>1</sup> ・ オカジマ カオリ<sup>1</sup> ・ ミウラ ヒロコ<sup>1</sup> ・ コダマ ショウコ<sup>2</sup>  
 岡田美智子<sup>1,2</sup> ・ 宇佐美明美<sup>1</sup> ・ 岡嶋 香<sup>1</sup> ・ 三浦 裕子<sup>1</sup> ・ 児玉 聖子<sup>2</sup>  
 シムラ ハナエ<sup>2</sup> ・ タナカ ノリナ<sup>2</sup> ・ ミツハシケンジロウ<sup>2</sup> ・ イシヤマ カザマ<sup>2</sup> ・ ヒロシ<sup>2</sup>  
 志村 華絵<sup>2</sup> ・ 田中 紀奈<sup>2</sup> ・ 三橋健次郎<sup>2</sup> ・ 石山みどり<sup>2</sup> ・ 風間 啓至<sup>2</sup>  
 ヨシナガケンタロウ<sup>2</sup> ・ イマイ ヨウイチ<sup>2</sup> ・ シセキ マサユキ<sup>2</sup> ・ モリ ナオキ<sup>2</sup> ・ テラムラ マサナオ<sup>2</sup>  
 吉永健太郎<sup>2</sup> ・ 今井 陽一<sup>2</sup> ・ 志関 雅幸<sup>2</sup> ・ 森 直樹<sup>2</sup> ・ 寺村 正尚<sup>2</sup>  
 モトジトシコ<sup>2</sup>  
 泉二登志子<sup>2</sup>

(受理 平成25年3月25日)

Classification and Chromosomal Studies of Acute Myeloid Leukemia in Adults:  
Analysis of 300 Patients over the Past 28 Years in a Single Institution of Japan

Michiko OKADA<sup>1,2</sup>, Akemi USAMI<sup>1</sup>, Kaori OKAJIMA<sup>1</sup>, Hiroko MIURA<sup>1</sup>, Shoko KODAMA<sup>2</sup>, Hanae SHIMURA<sup>2</sup>,  
Norina TANAKA<sup>2</sup>, Kenjiro MITSUHASHI<sup>2</sup>, Midori ISHIYAMA<sup>2</sup>, Hiroshi KAZAMA<sup>2</sup>, Kentaro YOSHINAGA<sup>2</sup>,  
Yoichi IMAI<sup>2</sup>, Masayuki SHISEKI<sup>2</sup>, Naoki MORI<sup>2</sup>, Masanao TERAMURA<sup>2</sup> and Toshiko MOTOJI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chromosome Laboratory, Shiseikai Dai-Ni Hospital<sup>2</sup>Division of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Karyotypes have been studied in various hematopoietic disorders for the purpose of diagnosis, creating a therapy schedule, and evaluating the prognosis<sup>1)~3)</sup>. Here, we report chromosomal findings in 300 patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML) over the past 28 years at the Division of Hematology, Tokyo Women's Medical University. Chromosomal abnormalities were detected in 207 patients (68.8%). Patients were classified according to the WHO categories<sup>10)</sup>. AML with recurrent genetic abnormalities included t(8;21) (n = 25), t(15;17) (n = 36), inv(16) (n = 8), t(9;11) (n = 2), and t(6;9) (n = 1). Monosomy of sex chromosomes, +8, and aberrations of chromosome 17, +21, and +22 were frequently involved as additional aberrations in those abnormalities. A high incidence of complex karyotypes was detected in patients with myelodysplastic syndrome-related changes (AML-MRC) (n = 133), and aberrations such as -5/del(5q), -7/del(7q), +8, -17/rearrangements of 17p, and -20/del(20q) were frequently involved. AML-NOS patients (AML, not otherwise specified) (n = 95) showed a lower incidence of chromosomal abnormalities (27.4%). Patients with the three genetic abnormalities, t(8;21), t(15;17), and inv(16), showed a significantly younger mean age and more favorable overall survival than those with AML-NOS and AML-MRC. The overall survival was the poorest in AML-MRC patients with complex karyotypes. These results confirmed the prognostic importance of chromosomal findings. The structural abnormalities of 11q detected in AML-MRC were exclusively found in AML with MDS-related chromosomal changes, and not in that with a history of MDS, which, to our knowledge, differs from previous reports.

**Key Words:** AML, FAB classification, WHO classification, Chromosome study

## 緒 言

血液疾患において、染色体所見は診断、治療法の

選択、予後の予測などに関して有用な情報を提供してきた<sup>1)~3)</sup>。そして、急性骨髄性白血病 (acute

myeloid leukemia, AML) においても特有の転座や逆位には病因と深く関わる遺伝子変化が生ずることが明らかにされてきた, すなわち, t(8;21)における *RUNX1-RUNX1T1* 融合遺伝子<sup>4)</sup>, t(15;17)における *PML-RARA* 融合遺伝子<sup>5)</sup>, inv(16)あるいは t(16;16)における *CBFB-MYH11* 融合遺伝子<sup>6)</sup>, t(9;11)における *MLL3-MLL* 融合遺伝子<sup>7)</sup>と融合蛋白の生成などである。

疾患の分類方法は, 形態, 芽球の比率と分化度, 細胞化学所見に基づく FAB 分類 (French-American-British classification)<sup>8)9)</sup>から, 細胞遺伝学的な特徴を重要視した WHO 分類 (The World Health Organization classification)<sup>10)</sup>へと大きく変わった。上記の染色体および遺伝子変化を伴う症例は, 反復する遺伝子異常を有する AML としてそれぞれ独立したサブグループとなった。そして WHO 分類では, 骨髄中の芽球比率が 20% 以上を急性白血病とするため, FAB 分類では骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS) の RAEB-T (refractory anemia with excess of blasts in transformation, 芽球比率が 20% 以上, 30% 未満の不正性貧血) とされた症例が AML-MRC (AML with MDS-related changes, MDS 関連変化を伴う AML) に分類される。また, AML-MRC には, MDS 関連の染色体異常 (2008 WHO 分類の表 8<sup>10)</sup>)を有する症例も含まれる。そして, 悪性疾患既往歴および治療歴のある症例は治療関連 AML とされ, その他の多くの症例は非特定型の AML-NOS (AML, not otherwise specified) に分類される。

本稿では, 東京女子医科大学病院血液内科での過去 28 年間の症例の中から, 300 例の AML について得られた染色体分析結果を WHO 分類と FAB 分類との対比を行いながらまとめ, 染色体所見, 病型分類, 生存期間分析結果などを過去の報告例と比較した。

## 対象および方法

### 1. 対象および病型分類法

1982 年 5 月～2010 年 11 月の間, 当科にて AML と診断され, 染色体分析が可能であった 300 例に関して, 診療録等を参照して後方視的にまとめて検討した。本報告では, おおむね WHO 分類<sup>10)</sup>に基づいて分類し, FAB 分類とも対比できるように, Table 1 に 300 例の内訳をまとめた。特定の遺伝子異常を有する転座型 AML が 72 例, AML-NOS が 95 例, AML-MRC が 133 例であった。AML 発症以前に他の悪性

腫瘍既往歴のある症例が 19 例あったが, 化学療法や放射線療法などの治療歴の詳細が不明な症例も 8 例含まれていたので治療関連 AML としてのグループ分けは行わなかった。なお, 対象患者のデータ使用に関しては, 倫理委員会の承認済である。

### 2. 統計解析法

特定の転座型 AML (69 例), AML-NOS (93 例) と AML-MRC (130 例) について Kaplan-Meier 法により生存期間分析を行い, 3 群の間で比較した (Fig. 1)。転座型 AML は, 例数の多い三つのサブグループ, t(8;21), t(15;17) と inv(16)を合わせた症例であり, AML-NOS と AML-MRC は転帰日の不明な 2 例と 3 例をそれぞれから除外した全症例を用い, 年齢による層別化は行わなかった。また, AML-MRC については, 複雑核型異常を有する症例 (66 例) とその他の症例 (非複雑核型の異常例と正常核型例を合わせた 64 例) 間での比較も行った (Fig. 4)。OS (Overall survival) は初診時から転帰確認日までの期間とし, 群間の比較は log-rank test によって行った。統計ソフトは JMP10.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。

また, 病型別の平均年齢の差の検定を t 検定法により, ①上記三つの転座型 AML 例と AML-NOS 全例の間, ②AML-NOS 全例と AML-MRC 全例の間, ③AML-MRC 内の RAEB-T サブグループと MDS 関連の染色体異常を有するサブグループの間で行った (Table 1)。そして, t(8;21), t(15;17) と AML-NOS 例の出現頻度について比率の差の検定を行い, 文献例と比較検討した (Table 3)。いずれの検定においても,  $P < 0.05$  を統計的に有意差ありとした。

### 3. 染色体分析法

用いた試料は主に骨髄穿刺液で時に末梢血も用いた。RPMI1640 (ウシ胎児血清を約 12% 含み分裂誘起剤非添加) を用いて 1～2 日, 培養し, 培養終了 2 時間前にエチディウムブロマイド (2.5 μg/mL) を添加, 30 分前にコルセミド (0.03 μg/mL) を加えた。標本作製は 0.075MKCl による低張処理, カルノア固定の通常法により, 分析は Q-分染法, あるいは G-分染法で行った。可能な限り 30 細胞について分析し, 核型表記は ISCN (International System for Cytogenetic Nomenclature) (2013)<sup>11)</sup> によった。

## 結果

### 1. 症例について

Table 1 に, 分類別の症例の内訳, 性別, 平均年齢,

**Table 1** AML patients involved in the chromosome study from 1982 to 2010

WHO classification	No. of patients (%) <sup>a</sup>	FAB classification										Sex		Average age	No. of patients with chromosomal aberrations (%) <sup>b</sup>			
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	RAEB-T	Male	Female						
Recurrent genet. abn.																		
t(8; 21) (q22; q22)	25 (15.0)			25										16	9	40.9* <sup>d</sup>	25	
t(6; 9) (p23; q34)	1 (0.6)			1										1	0	50	1	
t(15; 17) (q22; q12)	36 (21.6)				36									18	18	45.9* <sup>d</sup>	35 (97.2)	
inv(16) (p13q22)	8 (4.8)			2		6								7	1	49.4* <sup>d</sup>	8	
t(9; 11) (p22; q23)	2 (1.2)						2							0	2	65.5	2	
AML-NOS <sup>c</sup>	95 (56.9)	4	28	34		14	9	5	1					53	42	57* <sup>e</sup>	26 (27.4)	
		N3/A1	N23/A5	N23/A11		N9/A5	N8/A1	N2/A3	N1									
Total (A)	167 (100)													95	73		97 (58.1)	
AML-MRC																		
History of MDS	82 (61.7)													82	60	22	61.8* <sup>g</sup>	59 (72.0)
MLD	2 (1.5)													1	1	63.5	1 (50.0)	
MDS-related cytogenet. abn.	49 (36.8)	8	9	11		6	7	5	3					28	21	55.6* <sup>h</sup>	49	
Total (B)	133 (100)													89	44	59.5* <sup>f</sup>	109 (82.0)	
Total (A + B)	300													184	117		207 (68.8)	

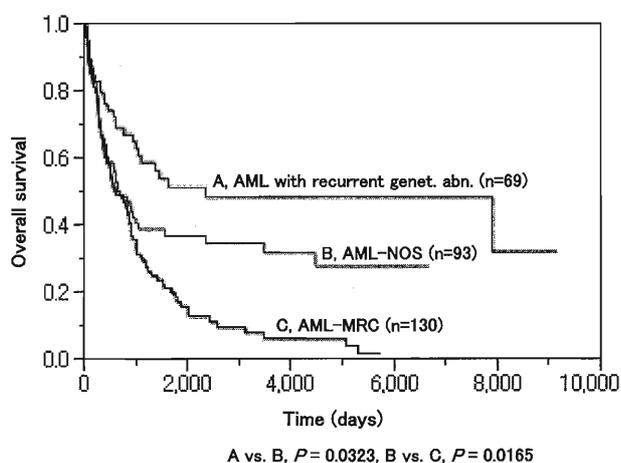
<sup>a</sup>: Percentages calculated for the total number (A) in patients with recurrent genetic abnormalities or AML-NOS, and for the number (B) in patients with AML-MRC.

<sup>b</sup>: Percentages shown when patients with normal karyotypes were present.

<sup>c</sup>: Number of patients with normal (N) and abnormal (A) karyotypes shown under the total number in each FAB group.

\*: Patients with 3 translocation subgroups\*<sup>d</sup> were significantly younger than those with AML-NOS\*<sup>e</sup> or AML-MRC\*<sup>f</sup>, and patients with a history of MDS\*<sup>g</sup> were older than those with MDS-related cytogenetic abnormalities\*<sup>h</sup> ( $P < 0.05$ ).

Abbreviations. Recurrent genet. abn.: AML with recurrent genetic abnormalities, AML-NOS: AML, not otherwise specified, MLD: AML with multilineage dysplasia, MDS-related cytogenet. abn.: AML with MDS-related cytogenetic abnormalities.



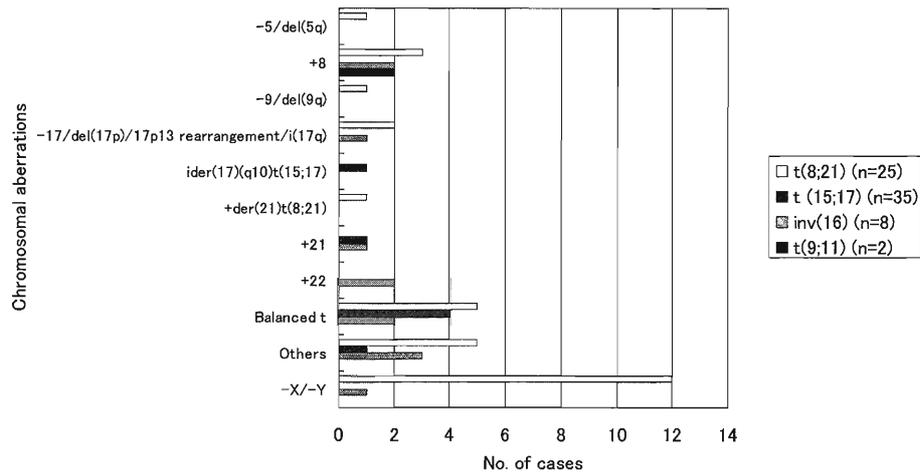
**Fig. 1** Overall survival of AML patients with recurrent genetic abnormalities [t(8; 21), t(15; 17), and inv(16)], AML-NOS, and AML-MRC.

AML-NOS: AML, not otherwise specified.

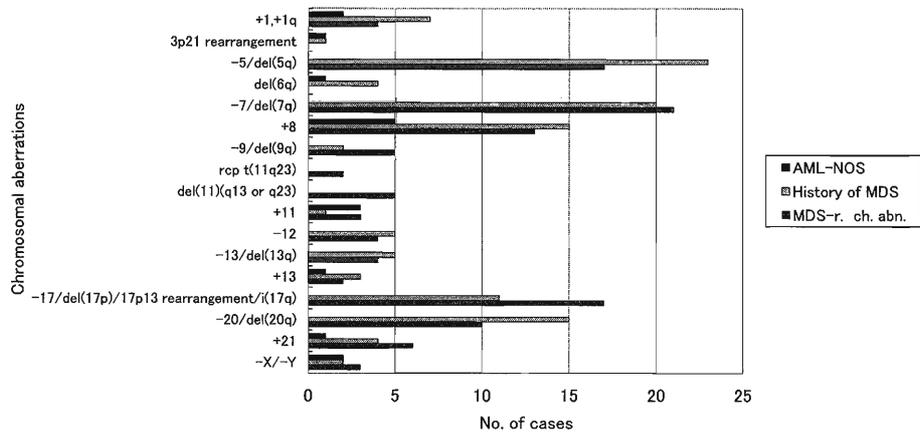
AML-MRC: AML with myelodysplastic syndrome-related changes

および染色体異常を示した症例数を示す。上半に転座型 AML と AML-NOS を、下半に AML-MRC をまとめた。症例数の%は上半、下半、それぞれの中

で占める割合を表す。転座型で最も多いのは t(15; 17) の 36 例 (21.6%) (FAB 分類 M3 の急性前骨髄球性白血病) であり、次いで t(8; 21) が 25 例 (15.0%) (同 M2, 分化型) であった。inv(16) は 8 例 (4.8%) で M2 が 2 例, M4Eo (急性骨髄単球性白血病の好酸球増加型) が 6 例であった。t(9; 11) は 2 例 (1.2%) (同 M5, 急性単球性白血病) に, t(6; 9) は 1 例 (0.6%) (同 M2) に認められた。t(9; 11) を除き, 転座型 AML は平均年齢が若く, 例数の多い t(8; 21), t(15; 17) と inv(16) を集計した 69 例の平均年齢は 44.7 歳であり, AML-NOS の平均年齢 57 歳との間には 0.1% 水準で有意差が認められた。AML-NOS は 95 例 (56.9%) と半数以上を占め, その約 1/3 ずつが FAB 分類の M1 (未分化型, 28 例) と M2 (34 例) であった。他は M4 (14 例), M5 (9 例), M6 (5 例) などであった。AML-MRC は 133 例で, FAB 分類の RAEB-T が 82 例 (61.7%) と最多で, MDS 既往歴をもつグループであることから, Table 1 では “History of MDS” と表記している。次に多いのは MDS 関連の染色体異常をもつ 49 例 (36.8%) で, FAB 分類に準拠する内訳は, M0 (8 例), M1 (9 例), M2 (11



**Fig. 2** Additional chromosomal aberrations in AML with recurrent genetic abnormalities. Balanced t: balanced translocations except for recurrent genetic abnormalities. Others: various other unbalanced abnormalities.



**Fig. 3** Frequent chromosomal aberrations found in AML-NOS and AML-MRC. History of MDS: AML with a previous history of MDS, a subgroup of AML-MRC. MDS-r. ch. abn.: AML with myelodysplastic syndrome-related chromosomal abnormalities, another subgroup of AML-MRC.

例), M4 (6例), M5 (7例), M6 (5例) であり, AML-NOS にみられたような偏りはなかった. MLD (AML with multilineage dysplasia, 多系統の血球形態異常を伴う AML) は 2 例 (1.5%) のみだった. AML-MRC 全体の平均年齢は 59.5 歳であるが, RAEB-T 症例の平均年齢は 61.8 歳と高く, MDS 関連の染色体異常を有する症例の 55.6 歳と比較しても 2% 水準で有意差が認められた.

次に, t(8;21), t(15;17), inv(16) 症例をまとめた転座例と AML-NOS および AML-MRC について, Kaplan-Meier 法にて検討した生存期間分析結果を Fig. 1 に示す. 転座例, AML-NOS 例, AML-MRC 例の順に生存率の良い結果であった (転座例と AML-NOS 例, AML-NOS 例と AML-MRC 例の間に

はそれぞれ 5% および 2% 水準で有意差が認められた).

## 2. 分類別の染色体異常について

転座型白血病の付加的異常については Fig. 2 に, AML-NOS と AML-MRC に高頻度に見られた異常は Fig. 3 に示した.

### 1) t(8;21) (q22;q22)

標準型の t(8;21) (q22;q22) が 22 例, 変異型転座は 3 例であった. 変異型 3 例の核型は以下のとおりである, ①47,XY,+8,ins(21;8) (q22;q21q22) [32]/46,XY [1], ②45,X,-Y,t(8;20;19;21) (q22;q10;p10;q22) del(19) (q10q13.1) [30], ③45,X,-Y,der(1)t(1;8;21) (p32.3::q13q22::q22), der(8)del(1) (p32.3 p34)t(1;8) (p32.3;q13), der(21)t(8;21) (q22;q22)

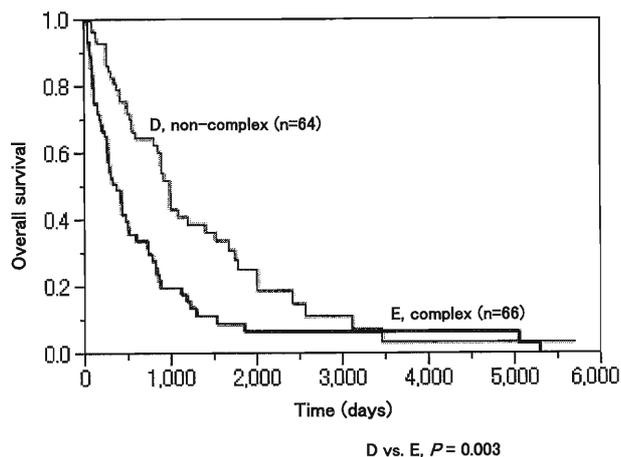


Fig. 4 Comparison of overall survival of AML-MRC patients with or without complex chromosomal abnormalities.

[28]. 通常の転座では、キメラ蛋白を発現するキメラ遺伝子は  $der(8)$  上に生ずるが、これら3例においては核型上、①では  $der(21)$ 、②では  $der(8)$ 、③では  $der(1)$  に生ずる形となっている。付加的異常は20例(80%)に認められ、性染色体モノソミーが12例、+8が3例、17pの欠失が2例、+ $der(21)t(8;21)$ 、 $del(5q)$ 、 $del(9q)$ が1例ずつ、均衡型転座と不均衡型の異常が5例ずつあった。複雑型異常は2例のみであった。

#### 2) $t(6;9)(p23;q34)$

1例のみで、付加的異常はなかった。

#### 3) $t(15;17)(q22;q12)$

$t(15;17)(q22;q12)$ が35例に認められた。変異型転座はなく、付加的異常も少なく、染色体数92の倍加したクローン、 $ider(17)(q10)t(15;17)$ (派生17番染色体長腕の同腕染色体)、+21、均衡型転座などが個別の症例に見られた。核型が正常でありながらPCR法で  $PML-RARA$  が検出された症例が1例認められた。この症例は初発時の骨髄において前骨髄球の占める割合も69.7%であることから、masked  $t(15;17)$  の可能性が高いと思われた。

#### 4) $inv(16)(p13q22)$

全8症例中、付加的異常は5例に認められ、+8、+22が2例ずつ、 $i(17q)$ 、+21、-Xが1例ずつ、その他が5例にあった。なお、悪性疾患治療歴のあるものが2例あった。1例は  $inv(16)$  のみの異常であったが、もう1例は、最初-Xや+22が付加的異常として見られ、病期進行に伴って  $i(17q)$  や他の均衡型および不均衡型転座やマーカー染色体が出現し、複雑核型となった。

#### 5) $t(9;11)(p22;q23)$

認められた2例とも+8を伴っていた。1例には悪性疾患治療歴があった。

#### 6) AML-NOS

染色体異常率は27.4%であり、正常核型例が多い。+8が5例に、+11が3例に、+1/+1qと性染色体の欠失が各2例に、3p21異常、 $del(6q)$ 、+13、+21が各1例にみられた(Fig. 3)。

#### 7) AML-MRC

RAEB-T 82例の染色体異常率は72.0%と高く、その半数以上(58.7%)が複雑核型であった。MDS関連の染色体異常を有する49症例の複雑核型の割合はさらに高く、67.3%であった。Kaplan-Meier法による生存期間分析では、これら複雑核型症例はそうでない症例に比し有意に予後不良であった(Fig. 4)。異常染色体の内容(Fig. 3)は、AML-MRCの両グループで大差なく、-5/ $del(5q)$ (40例)、-7/ $del(7q)$ (41例)、+8(28例)、17pモノソミーを伴う異常(28例)、-20/ $del(20q)$ (25例)が突出して多くみられた。次いで+1/+1q(11例)、+21(10例)、-12(9例)、-13/ $del(13q)$ (9例)、-9/ $del(9q)$ (7例)、+13(5例)、性染色体の欠失(5例)が多く認められた。両グループ間で違いがみられたのは  $del(6q)$  の4例がRAEB-Tだけに、11q23の均衡型転座2例と  $del(11q)$  5例がMDS関連染色体異常を有するグループだけにみられたことである。複雑核型の多いAML-MRCでは、最初に起きた染色体変化を推定できる症例は少ない。悪性疾患治療歴のある症例がRAEB-Tに5例、MDS関連染色体異常を有するグループに3例あった。-5/ $del(5q)$ 、-7/7q異常は双方にみられたが、11番染色体異常は後者のみにみられた{+11, $i(11q)$ と11q13の構造異常各1例}。

### 3. 染色体バンドと構造異常

特定の転座以外の構造異常に比較的多く関与していた染色体バンドと異常をTable 2に示した。これらは、転座もあるが、部分欠失に関与することが多く、腕内に散在する場合(5q、7q、17pや20qなど)も多い。ほとんどがAML-MRCにみられるものであった。

#### 1) 転座に関与していたバンド

1q10、11q23、15q10、17q10と21q22が挙げられる。1q10は全腕転座に関する切断点でp10は短腕全体が、q10は長腕全体が転座に関与することを表す。+1, $der(1;7)(q10;p10)$ (1qトリソミーと7qモノソミー)が3例と+1, $der(1;15)(q10;q10)$ (1qト

**Table 2** Chromosomal bands found in various rearrangements except those involved in recurrent genetic abnormalities

Bands	Rearrangements	No. of cases	Classification <sup>b</sup> (no. of cases)
1p32	deletion of bands 1p32-1pter <sup>a</sup>	6	AML-MRC (5)
1q10	+1, der(1; 7) (q10; p10)	3	AML-MRC (3)
	+1, der(1; 15) (q10; q10)	2	AML-MRC (2)
3p21	del(3) (p13p21) or deletion of bands 3p21-3pter <sup>a</sup>	3	AML-MRC (2)
5q	various deletions of 5q <sup>a</sup>	27	AML-MRC (25)
7q	various deletions of 7q <sup>a</sup>	17	AML-MRC (15)
9p24	deletion of bands 9p24-9pter <sup>a</sup>	3	AML-MRC (3)
	reciprocal translocation	2	AML-MRC (2)
9q22	del(9) (q22)	4	AML-MRC(3), t(8; 21) (1)
9q34	t(9; 22) (q34; q11.2)	1	AML-MRC (1)
	terminal deletions <sup>a</sup>	2	AML-MRC (2)
11q13	deletion of bands 11q13-11qter <sup>a</sup>	3	AML-MRC (3)
11q23	reciprocal translocations	3	AML-MRC (2)
	deletion of bands 11q23-11qter <sup>a</sup>	5	AML-MRC (5)
15q10	whole arm translocations without der (1; 15)	3	AML-MRC (3)
17p11, p13	various deletions of 17p <sup>a</sup>	11	AML-MRC (10)
17q10	i (17) (q10) or whole arm translocation	7	AML-MRC(2), t(8; 21) (1), t(15; 17) (1), inv(16) (1)
17q11	deletion of whole 17p <sup>a</sup>	4	AML-MRC (4)
20q	various deletions of 20q <sup>a</sup>	18	AML-MRC (17)
21q22	reciprocal translocations	3	AML-MRC (3)
	add(21) (q22)	2	AML-MRC (2)

<sup>a</sup>: Deletions were generated not only by interstitial or terminal deletions, but also by unbalanced translocations, or additions of unknown materials.

<sup>b</sup>: Subgroups in which the cases were frequently involved.

Abbreviations. p: short arm, pter: terminal region of short arm, q: long arm, qter: terminal region of long arm, der: derivative chromosome, del: deletion, t: translocation, inv: inversion, i: isochromosome, add: addition, AML-MRC: AML with myelodysplasia-related changes.

リソミーと 15p モノソミー) が 2 例あった。15q10 は 6p10, 14q10 および 17q10 とも転座していた。

11q23 は転座と欠失の双方に関与し, t(9;11)以外の均衡型転座が 3 例にあった。転座相手は, 1 例が Xq24 で APL の付加的異常であり, 2 例は AML-MRC で 1 例は 10q11 と 21q22 との 3 つの染色体間の, もう 1 例は 1p34 との転座であった。そして FAB 分類では M4 と M5 であった。またこのバンドから末端までの欠失が 5 例に認められ, 内 2 例は M4 と M5 であり, t(9;11)とあわせると 11q23 の異常をもつ 10 例中 6 例が単球系の白血病である。

17q10 は長腕の同腕染色体と全腕転座に関与していた。i(17) (q10) は t(8;21) と inv(16) 各 1 例の付加的異常としてみられ, AML-MRC 1 例にもみられた。また, APL 1 例に付加的異常として ider(17) (q10)t(15;17) (q22;q12) がみられ, 他に 18 番染色体長腕との全腕転座 1 例があった。いずれも 17 番染色体短腕全体のモノソミーとなる。

21q22 には相手染色体を違えた均衡型転座が 3 例

あった。

2) 部分欠失に関与していたバンド

単純な端部欠失や中間部欠失の他, 由来不明部分の付加を含めた不均衡型転座によっても生じるので, ここではそれらを含めて欠失としてとりあげた。

1p32 から短腕末端にかけての欠失が 6 例, 3p21 を含む中間部欠失が 2 例と末端側の欠失 1 例がみられた。

5q 欠失の切断点および欠失部の大きさはさまざままで, q14~q32 部分のない例が多く, q23 はほとんどの症例で失われていた。

7q 欠失もさまざまであるが, 5q 欠失に比べて共通欠失部分が不明瞭である。q22 と q33~q35 が 17 例中 11 例ずつと最も多い欠失部だった。

9p24 ではリング染色体形成と由来不明部分の付加による末端部の欠失が 3 例にみられた。

9q22 の関与する欠失は del(9) (q22) が AML-MRC の 3 例と t(8;21) 1 例にあった。他の 2 例には q22 をも包含したもっと大きな欠失も認められた。

**Table 3** Comparison of WHO subgroups of AML patients in the present study with previous studies

Reference Country	This study	Monma <sup>13)</sup> Japan	Nakase <sup>14)</sup> Japan	Nakase <sup>14)</sup> Australia	Cheng <sup>15)</sup> China	Enjeti <sup>16)</sup> Singapore	Byrd <sup>17)</sup> USA	Bacher <sup>18)</sup> Germany	Chillón <sup>19)</sup> Spain
Recurrent genet. abn.	No. of patients (%)								
t(8; 21) (q22; q22)*	25 (15.0)		58 (13.2)	12 (5.2)	105 (8.3)	34 (7.5)	81 (6.7)	97 (3.9)	2 (1.4)
t(6; 9) (p23; q34)	1 (0.6)					3 (0.7)	8 (0.7)		
t(15; 17) (q22; q12)*	36 (21.6)		49 (11.2)	27 (11.7)	183 (14.3)	52 (11)	88 (7.3)	124 (5.0)	34 (23.5)
inv(16) (p13q22)	8 (4.8)	11 (4.9)	12 (2.7)	14 (6.1)		5 (1.1)	96 (7.9)	101 (4.1)	9 (6.2)
t(9; 11) (p22; q23)	2 (1.2)					4 (0.9)	27 (2.2)		
AML-NOS*	95 (56.9)								95 (65.5)
Total	167 (100)	224 (100)	438 (100)	230 (100)	1,259 (100)	454 (100)	1,213 (100)	2,460 (100)	145 (100)

\*: Incidence of t(8; 21), t(15; 17), and AML-NOS was compared between countries from which data were available.

del(9q)を単独でもつクロンは1例のみにみられ、その症例も他に+8や+13の加わった複数のクロンをもっていた。他は全例、del(9q)は別の異常と一緒にみられた。

11q13から末端側の欠失が由来不明部分の付加や不均衡型転座によって生じた例が3例あった。他に均衡型転座が2例あった。

17p欠失は17p11, p13, q10, q11などを切断点としたさまざまなものがあるが、短腕全体の失われた例(同腕染色体, 全腕転座, 不均衡型転座も含む)が11例と最も多く、次いでp12から末端部が8例, p13の欠失が2例, p12~p13部の欠失が1例あった。AML-MRCがほとんどであるが、転座型AMLの付加的異常としても少数例にみられた(前述)。

20q欠失は、長腕全体あるいは大部分の欠失が6例, q12あるいはq13.2の濃染バンドの一方が残っているように見えるものが8例, その他4例であるが、染色体が小さく、バンドも不明瞭な場合が多く、分染法での表記は確実とはいえない。

### 考 察

血液疾患における染色体異常の発生頻度には地域差が報告されており、人種や環境要因による違いが議論されている<sup>12)</sup>。当科で得られた頻度をいくつかの集計報告<sup>13)~19)</sup>と比較した(Table 3)。本報告やNakaseらの報告<sup>14)</sup>における、t(8;21)の10%台の頻度は、同じアジアの中国<sup>15)</sup>やシンガポール<sup>16)</sup>における10%以下の頻度、さらに欧州における5%以下の頻度<sup>18)19)</sup>と比べると有意に高い。一方、t(15;17)に関しては、本報告ではスペイン<sup>19)</sup>からの報告同様、20%以上の頻度であり、同じ日本からのNakaseらの報告(11.2%)<sup>14)</sup>とも違いが認められ、アメリカとドイツは最も低い<sup>17)18)</sup>。AML-NOSの頻度については記載のあったChillónらの報告<sup>19)</sup>と本報告に差はなかった。

t(8;21)やt(15;17)は白人より黒人とアジア人で高いとの集計報告があるが<sup>12)</sup>、Chillónら<sup>19)</sup>はスペインを含め、ラテン系民族にt(15;17)が多い可能性を示唆している。しかし、t(15;17)は同じ日本でも本報告よりNakaseらの報告<sup>14)</sup>が低いなど、地域差の有無に関してはさらに多くの症例について検討する余地があろう。

染色体異常は予後の予測に関する重要な因子であり、細胞遺伝学的リスクグループとして、t(8;21)、t(15;17)とinv(16)は予後良好群に、-5/del(5q), -7,3q異常と複雑核型は予後不良群に、正常核型、+8, +21, +22, del(7q), del(9q), 11q23異常と、その他の数的異常や構造異常は中間群に分類されている<sup>1)</sup>。本報告で行った生存分析でも、予後良好転座例、AML-NOS例(正常核型, 中間群の異常が多い)、AML-MRC例(予後不良群の異常が多い)の順に生存率が良く、この分類を裏付ける結果であった(Fig. 1)。転座例はAML-NOS例やAML-MRC例に比し、有意に平均年齢が若いので、年齢も予後に影響する重要な因子と思われるが、AML-NOS例とAML-MRC例の間では年齢に有意差はなく、またAML-MRC例の中でも複雑核型症例は特に予後不良であることから(Fig. 4)、染色体所見は重要な予後推定因子であると結論される。

染色体異常の内容については、これまでの報告例と大差ないが、t(9;11)以外の11番染色体の構造異常がAML-MRCのMDS関連染色体異常を有するグループに偏って見られたことがこれまでの報告と異なっている。本報告では、悪性疾患治療歴があり、11番の構造異常を有する例が3例あった。治療関連白血病で報告されている11番染色体の切断部位は11q23(MLL)であり<sup>20)21)</sup>、本報告における1例もt(9;11)(p22;q23)であったが(結果2.5項参照)、2

例はi(11q)と11q13の不均衡型転座であり(結果2, 7項参照), やはりMDS関連染色体異常を有するグループに属していた. 当科のRAEB-T症例に11q構造異常がなかったのは偶然であるのか, また11q23以外の11q構造異常も治療と関連した異常なのか否かは今後の症例の集積に待ちたい.

AML-MRCには染色体の部分欠失が非常に多く見られた. 特に5番長腕, 7番長腕, 17番短腕と20番長腕の全部, あるいは部分欠失が多発し, 切断点および欠失部の大きさは症例によりさまざまである. 欠失部位には腫瘍抑制遺伝子の存在が推定され, 共通欠失領域(CDR, commonly deleted region)の同定が試みられてきた. 5番については5q-syn-drome(5q-症候群, 染色体異常としてdel(5q)のみをもち, 女性に多いMDSの一型)の5q33, 悪性の高いMDSやAMLの5q31<sup>22)</sup>, 7番については7q22と7q31<sup>23)</sup>などが報告されている. del(17p)はp13.1のP53遺伝子との関連で注目されており, 不均衡型転座を含め, 切断点や欠失領域の大きさはさまざまであるが, 切断点はP53よりセントロメア側にある<sup>24)</sup>. del(20q)も症例ごとに切断点, 欠失部の大きさが異なり, 長腕のほとんどが失われているタイプ(large deletion)と, やや濃染するバンド(q12あるいはq13.2)の一つが残っているように見えるタイプ(small deletion)があるといわれていた<sup>25)</sup>. 最近の研究では, del(20q)も中間部欠失であり, CDRの報告もなされてきた<sup>26)~28)</sup>. 我々もdel(20q)をもつ12症例(AML, MDSその他)について, マイクロアレイCGH(マイクロアレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション)分析を行い, 全例中間部欠失で, 欠失はlarge deletion, small deletionと二分できるものではなく, 連続したものであること, そしてCDRは20q13.12を中心とする7.2Mbにあると報告した<sup>29)</sup>. しかし現段階では, 17pのP53を除いては腫瘍抑制遺伝子の同定には至らず, 含まれる複数の遺伝子のハプロ不全(haploinsufficiency)により疾患の表現型が影響を受ける可能性が示唆されている<sup>22)28)</sup>. そしてこれらの欠失を複数併せもつ複雑核型症例も多く, 重複した遺伝子異常が様々な病態を惹き起こすと考えられる. また治療関連白血病にも, モノソミーや複雑核型など, 予後不良型の染色体異常が多いこと<sup>30)</sup>, AML-MRCには高齢者が多いことを考え合わせると, 長年の環境要因の積み重ねでAML-MRCにみられる染色体異常が生ずるに至ったものと考えられる.

## 結 論

28年間にわたり, 染色体分析を行ってきた当科のAML 300例の分析結果をまとめた. 内訳はWHO分類で特定の遺伝子異常を有する転座型AMLが72例, AML-NOSが95例とAML-MRCが133例であった. 全体の染色体異常検出率は68.8%であったが, AML-NOSでは27.4%と低く, またAML-MRCでは, 異常率, 複雑型異常の頻度とも高かった. 生存期間分析では, 転座型AML, AML-NOS, AML-MRCの順に有意に生存率が良く, 染色体異常の内容や度合いを反映した結果となり, 染色体所見が重要な予後推定因子であると結論された. 染色体異常の内容はこれまでの報告例と大差ないが, AML-MRCにみられた11番染色体長腕の構造異常はMDS関連染色体異常を有するサブグループにしか認められなかった点が異なる結果であった.

## 謝 辞

サポートしていただいた当科秘書の長谷川郁子氏に深く感謝申し上げます.

開示すべき利益相反状態はない.

## 文 献

- 1) Grimwade D, Walker H, Oliver F et al: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* **92**: 2322-2333, 1998
- 2) Grimwade D, Walker H, Harrison G et al: The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* **98**: 1312-1320, 2001
- 3) Sandberg AA, Meloni-Ehrig AM: Cytogenetics and genetics of human cancer: methods and accomplishments. *Cancer Genet Cytogenet* **203**: 102-126, 2010
- 4) Yamagata T, Maki K, Mitani K: Runx1/AML1 in normal and abnormal hematopoiesis. *International J Hematol* **82**: 1-8, 2005
- 5) Douer D: The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. *Best Practice & Res in Haematol* **16**: 357-367, 2003
- 6) Liu PP, Hajra A, Wijmenga C et al: Molecular pathogenesis of the chromosome 16 inversion in the M4Eo subtype of acute myeloid leukemia. *Blood* **85**: 2289-2302, 1995
- 7) De Braekeleer M, Morel F, Le Bris MJ et al: The MLL gene and translocations involving chromosomal band 11q23 in acute leukemia. *Anticancer Res* **25**: 1931-1944, 2005
- 8) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al: Proposals for the classification of the acute leukemias

- French-American-British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol* **33**: 451–458, 1976
- 9) **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al**: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* **103**: 620–625, 1985
  - 10) **Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al**: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **114**: 937–951, 2009
  - 11) **ISCN (2013)**: An international System for Human Cytogenetic Nomenclature (Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M eds), S Karger, Basel, Switzerland (2013)
  - 12) **Johansson B, Mertens F, Mitelman F**: Geographic heterogeneity of neoplasia-associated chromosome aberrations. *Genes Chromosomes Cancer* **3**: 1–7, 1991
  - 13) **Monma F, Nishii K, Shiga J et al**: Detection of the *CBFβ/MYH11* fusion gene in *de novo* acute myeloid leukemia (AML): A single-institution study of 224 Japanese AML patients. *Leukemia Res* **31**: 471–476, 2007
  - 14) **Nakase K, Bradstock K, Sartor M et al**: Geographic heterogeneity of cellular characteristics of acute myeloid leukemia: a comparative study of Australian and Japanese adult cases. *Leukemia* **14**: 163–168, 2000
  - 15) **Cheng Y, Wang Y, Wang H et al**: Cytogenetic profile of *de novo* acute myeloid leukemia: a study based on 1432 patients in a single institution of China. *Leukemia* **23**: 1801–1806, 2009
  - 16) **Enjeti AK, Tien SL, Sivaswaren CR**: Cytogenetic abnormalities in *de novo* acute myeloid leukemia in adults: relation to morphology, age, sex and ethnicity—a single center study from Singapore. *Hematol J* **5**: 419–425, 2004
  - 17) **Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK et al**: Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with *de novo* acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* **100**: 4325–4336, 2002
  - 18) **Bacher U, Kern W, Schnittger S et al**: Further correlation of morphology according to FAB and WHO classification to cytogenetics in *de novo* acute myeloid leukemia: a study on 2,235 patients. *Ann Hematol* **84**: 785–791, 2005
  - 19) **Chillón MC, García-Sanz R, Balanzategui A et al**: Molecular characterization of acute myeloblastic leukemia according to the new WHO classification: a different distribution in central-west Spain. *haematologica* **86**: 162–166, 2001
  - 20) **Huret JL**: 11q23 rearrangements in leukaemia. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*: August 1998
  - 21) **Kayser S, Döhner K, Krauter J et al**: The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* **117**: 2137–2145, 2010
  - 22) **Ebert BL**: Genetic deletions in AML and MDS. *Best Practice & Research Clinical Haematology* **23**: 457–461, 2010
  - 23) **Liang H, Fairman J, Claxton DF et al**: Molecular anatomy of chromosome 7q deletions in myeloid neoplasms: evidence for multiple critical loci. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**: 3781–3785, 1998
  - 24) **Soenen-Cornu V, Preudhomme C, Lo i JL et al**: del(17p) in myeloid malignancies. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*: December 1999
  - 25) **Nacheva E, Holloway T, Carter N et al**: Characterization of 20q deletions in patients with myeloproliferative disorders or myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet Cytogenet* **80**: 87–94, 1995
  - 26) **Bench AJ, Nacheva EP, Hood TL et al**: Chromosome 20 deletions in myeloid malignancies: reduction of the common deleted region, generation of a PAC/BAC contig and identification of candidate genes. *Oncogene* **19**: 3902–3913, 2000
  - 27) **Douet-Guilbert N, Basinko A, Morel F et al**: Chromosome 20 deletions in myelodysplastic syndromes and Philadelphia-chromosome-negative myeloproliferative disorders: characterization by molecular cytogenetics of commonly deleted and retained regions. *Ann Hematol* **87**: 537–544, 2008
  - 28) **Huh J, Tiu RV, Gondek LP et al**: Characterization of chromosome arm 20q abnormalities in myeloid malignancies using genome-wide single nucleotide polymorphism array analysis. *Genes Chromosomes Cancer* **49**: 390–399, 2010
  - 29) **Okada M, Suto Y, Hirai M et al**: Microarray CGH analyses of chromosomal 20q deletions in patients with hematopoietic malignancies. *Cancer Genet* **205**: 18–24, 2012
  - 30) **Kayser S, Döhner K, Krauter J et al**: The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* **117**: 2137–2145, 2011