

論文内容の要旨

*NPM1*-mutation-based measurable residual disease assessment after completion of two courses of post-remission therapy is a valuable clinical predictor of the prognosis of acute myeloid leukemia

寛解後療法 2 回目終了時の *NPM1* 変異微小残存病変解析が急性骨髄性白血病の予後解析を  
る上で臨床上有用である

日本医科大学大学院医学研究科 血液内科学分野

研究生 丸毛 淳史

International Journal of Hematology 掲載予定

## 学位の論文の内容の要旨

*FLT3*-ITD 変異陰性 *NPM1* 変異陽性急性骨髄性白血病 (AML) は予後良好であり第一寛解期で同種造血幹細胞移植 (A11o HSCT) の適応はないとされているが、再発率は決して低くはなく、A11o HSCT が必要な症例も存在する。A11o HSCT の適応を判断する上で *NPM1* 変異を用いた微小残存病変 (MRD) 解析の有用性は近年示されてきた。しかし、MRD の至適測定時期、カットオフ値等はまだ不明確であり、これらを明らかにするために解析をおこなった。

2001年4月から2019年5月までに日本医科大学附属病院およびその関連・協力施設において診断された *NPM1* 変異陽性 AML 患者のうち、観察期間が2年未満の症例、*NPM1*TCTG、CATG、CCTG 以外の症例、一度も血液学的寛解に入らなかった症例を除いた56例を対象とした。寛解確認目的に骨髄穿刺を行うタイミング毎に骨髄液を採取した。

TCTG、CCTG、CATG 変異に対し特異的な Primer を作成し、real time PCR 法を用いて *NPM1* 変異を検出した。Plasmid DNA サンプルを5%から0.001%まで希釈をおこなったところ、*NPM1*TCTG、CATG、CCTG 変異について0.001%までの感度で測定する事ができた。

*NPM1* 変異陽性 AML 56 例の年齢中央値は54.5歳 (17-79歳)、核型正常が48例 (85.7%) とほとんどを占め、*FLT3*-ITD 陽性症例が22例 (39.3%)、*DNMT3A* 変異が29例 (53.7%) を占めていた。A11o HSCT を行った症例は29人 (51.8%) であり、寛解率は56人中48例 (85.7%) と高率であったが、26例は再発 (46.4%) し、20例 (35.7%) が死亡した。

寛解導入療法後、寛解後療法1コース後、寛解後療法2コース後、化学療法終了後での MRD high group と MRD low group のカットオフ値を決めるために ROC 曲線を描出し、感度、特異度、ROC 曲線下面積 (AUC) を解析した。寛解後療法2コース後に Cut off 値 0.010 で設定すると、AUC が 0.791 と最も高値であった (特異度 70.0%、感度 88.0%)。

算出したカットオフ値以上の症例を MRD high group、未満の症例を MRD low group と定義し、全生存率 (OS) 及び非再発生存率 (RFS) を比較すると全ての治療経過において MRD low group が有意に高かった。

更に寛解後療法2コース後及び化学療法後において MRD が検出できなかった症例 (negative group) と検出できた症例 (positive group) で OS・RFS の比較を行った。OS に関しては寛解後療法2コース目、化学療法後において有意に MRD negative group の方が高かった。また RFS に関して、寛解後療法2コース後は有意に MRD negative group の RFS が高く、化学療法後終了後は有意差がつかなかったが MRD negative group の RFS が高い傾向にあった。MRD 陰性化までの日数は中央値 71 日 (29-528 日) だった。また、治療中一度も MRD 陰性化を認めなかった 11 例は全例 (100%) 再発しており、MRD がわずかでも残存すると陰性化した症例に比べて有意に再発が多かった。

今回解析した 56 例のうち 26 例が再発したが、再発し骨髄中の芽球が 5% 以上にもかかわらず *NPM1*MRD のアレル比が 1% 未満だった症例が 5 例存在した。また、MRD が陽性化した後

に化学療法のみで陰性化した症例が 2 例、無治療で陰性化した症例が 1 例存在した。

今回、*NPM1* 変異の MRD としての有用性を明らかにするために、MRD の至適測定時期とカットオフ値の解析をおこない、地固め 2 コース後が評価に適した時期である可能性を示した。また MRD を継続的に測定し、残存が僅かでもあると再発する可能性が高いことも示した。しかし、MRD 陰性化までの日数には幅があるためいつまで MRD を測定し、経過観察すべきかの判断が難しく、特定の時期に Cut off 値を用いて病勢を評価することも重要である。さらに、*NPM1* 変異 MRD の限界として、再発時に MRD が消失する症例や MRD が陽性化した後に再度陰性化する症例が存在すること、MRD 陽性化から血液学的再発を起こすまでの日数に幅があることに注意が必要である。

以上より、MRD は治療方針を決める上で有用であるが課題も多いため、特定の時期毎の Cut off 値を用いた評価に加え、継続的な MRD の測定や併存する遺伝子等の情報を総合して最終的な予後を判断する事が重要である。