

Q&A No.17

今回のテーマ：

APL 症例の FCM によるフォローアップ検査について

質問：

初診の APL 疑いの場合、スメア所見を見たうえで FSC/SSC サイトグラム上で大型細胞領域をゲートし、CD34/HLADR 陰性などの典型的な所見が得られた場合“APL で矛盾しない”と結果を返しています。

その後のフォローアップは遺伝子検査で行いますが、同時に骨髄の FCM も依頼されます。この際の FCM 検査ではどのような解析を行うべきなのでしょうか？

当施設では、初診時と同じ大型細胞領域をゲートしたうえで、HLADR/CD34 陰性の集団の存在を解析しています。しかし、成熟細胞との鑑別はできないと思いますし、APL 細胞に何か特別なマーカーでもあれば測りますがそれを知りません。

他の施設ではどのように解析しているのか、また臨床の先生は何を目的に提出されているのか、疑問に思いましたので質問させていただきます。知識が不足しているだけかもしれませんが、宜しくお願い致します。

回答：

APL の造血器腫瘍マーカー解析は、診断時の 1 回だけの施設が多いようです。ご承知の通り、典型例では異常細胞を特徴的づけるマーカーが存在しないことが多いためであり、現時点では有効なマーカーは知られていません。なお、微細顆粒型では、CD2,CD34,CD56 の発現が多い傾向があり初診時のタイプの鑑別に役立ちますが、異常細胞の 100% が強く染まるわけではないためモニタリングには不向きと思われます。臨床的に再発が疑われた場合や形態的に異常を認めた場合にマーカー検査を追加することは多くの施設でも実施していますが、キメラ遺伝子検査でフォロー中に漫然とマーカー検査を実施しても有意義な結果

は得られないと考えられますし、患者様の不要な負担ともなります。以下に、代表的な回答を3つ示しますので、参考にして下さい。

回答 1：

当院では、原則診断時のみの解析です。解析方法は、CD45dim+SSCmid-high の領域にゲーティングを行い、CD11b-CD33+CD34-CD117+/-HLA-DR-の集団を promyelocyte として検出します。一般的な参考書では APL の phenotype は CD33+CD34-HLA-DR-ですが、この phenotype は成熟好中球全般に該当しますので、myelocyte 以降の分化段階の細胞に発現を認める CD11b が陰性であることを promyelocyte の強い根拠とします。

異常抗原発現としては、CD2、CD9 などの系統不全や CD123 の過剰発現が APL に特徴的とされていますが、全例で認められるわけではありません。

Phenotype で類似するのは AML with mutated NPM1 であり、形態学的な鑑別が必要です。

異常抗原発現を利用した MRD 解析については報告例もありますが、実臨床において有用な場面は限定的です。ご承知の通り、通常は RT-qPCR による PML-RARA mRNA の定量検査が最も信頼できる検査です。

当院では、血液内科の先生には FCM による MRD 解析のオーダーは意義が乏しいことを周知しており、検査依頼がほとんどありません。仮にオーダーがあった場合、意義の乏しい検査に対し患者様は検査費用を支払うわけですから、依頼医に電話連絡をおこない、検査のキャンセルを促しています。

もし、自施設で RT-qPCR が未実施であり、かつ形態学的に APL の再発が疑われるような場合において、迅速に結果報告ができる FCM は有用だと考えます。

参考資料として cytometry reseach 2020,30(2),p21-30 の文献を参考にして頂ければ幸いです。

回答 2：

APL はキメラ遺伝子 PMLRARA の qPCR で MRD を検出できる病型であるため、診断後の MRD のモニタリングに FCM 法は使用されていないようです (BD Biosciences 社 science Avanzato Vol.18, 三重大学小児科 岩本彰太郎先生著)。

なお、PML-RARA 陰性 APL の場合は FCM 法が有用かもしれませんが、極めて稀なので

実際には FCM 法でモニタリングはされていないと思われます。

回答 3：

当院では、APL の FCM 検査は毎回依頼されますが、臨床的意義はなく慣例的に出しているのだと思っています。

教科書的に CD34/HLA-DR 陰性ですが、MRD としては使用できないと思います。当院では臨床的意義はないですが、芽球が増えていないかのみ評価しています。また、CD9 についての検討では、APL 細胞は CD9 陽性、CD33 強陽性です。健常者でも CD9 陽性細胞は存在する例がありますが、CD33 が弱陽性であり、MRD にある程度は有用と考えています。ただし、初発後の末梢血液での治療評価が主体であり、骨髄血での評価はできていません。