

1. 高齢者とは？

1) 高齢者の定義

一般に65歳以上を高齢者と定義している。

65-74歳を老年前期、75-89歳を老年後期、90歳以上を超高齢者

2) 生理的老化と病的老化

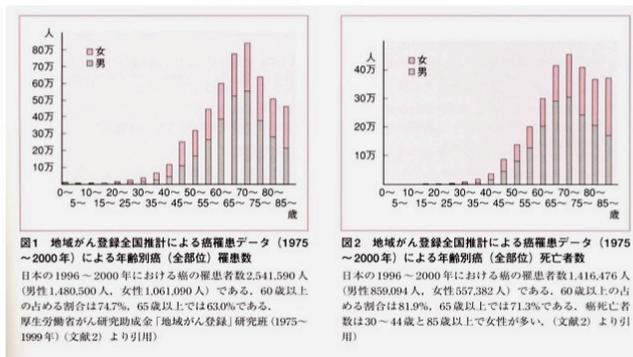
加齢に伴う理解できる機能低下を生理的老化という。

一方生理的老化が著しく亢進し手病的な状態をきたす場合を病的老化という。

生理的老化の結果としての純粋な老衰死は日本人で2-5%であり、病的老化の結果として発症するがん、動脈硬化、免疫不全によって人の多くが死亡する。

3) がんは高齢者に多い。

癌は高齢者に多い



1996年から2000年までの5年間でがんの罹患患者数は254万人で、その75%は60歳以上であり、63%は65歳以上である。死亡者数でも、71%は65歳以上である。

4) 高齢者の問題

高齢者の問題

- 1) 自立性の維持 maintaining independence
もっとも大きな問題であり、多くの患者は自分のことを自分でしたいと望んでいるが、癌治療はしばしばその自立性を損なう。世話をしてくれる家族や友人が家の近くにいる場合はまだしも、1人暮らしで支持者がいない場合は自立性の維持が困難なことがある。
- 2) 社会からの疎外感 feeling of social isolation
入院により家族や友人と離れ、生活環境が変化し、疎外感のためうつ状態や不安感を生じ、治療の妨げになる。
- 3) 精神的問題 spiritual concerns
精神的、宗教的な問題が若い人よりも治療にあたって影響することが多い。
- 4) 経済的な問題 financial limitations
本人の退職、生計を維持していた家族の死亡で経済的な問題が生じる。
- 5) 身体の制限 physical limitation
生理的な活動性の低下や併存疾患で身体的な制限がある。
- 6) 移動 transportation
公共交通機関による通院が困難な場合が生ずる。

5) 高齢者の機能評価法

高齢者の機能評価法

日常生活活動度 activities of daily living : ADL

Barthel index (10項目)

食事、車椅子からベッドへの移乗、整容、トイレ動作、入浴、歩行、更衣、階段昇降、排便、排尿コントロール

手段的ADL評価 (Lawton & Brody, 1969) (8項目)

電話使用能力、買い物、食事の準備、家事、洗濯、交通手段、薬の管理、家計の管理能力

認知機能評価

mini-mental state examination (MMSE) (11項目)

年月日、県・市・地域名、物品名の復唱、ひき算、物品名の再度復唱、物品名をあてる、

文章の繰り返し、3段階の命令通り行動、支持に従う、文章を書く、図形を書く

改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)

年齢、年月日、曜日、場所、言葉を繰り返す、引き算、数字を逆から言う、記憶力、品物の名を言う、野菜の名を言う

精神的状態評価

Philadelphia Geriatric Center (PGC) morale scale (改訂版) (17項目)

人生、元気さ、さびしさ、気がかり、人との接触、役割、不眠、加齢の評価、諦観、幸福、

悲しみ、心配、立腹、生きることの大変さ、満足、考え方、うろたえ

高齢者の場合には、若年者と違って身体的機能や精神的機能を含めた社会的機能低下があることを前提に、機能低下の程度を評価してそれらを基礎にして検査・治療計画を立てる必要がある。

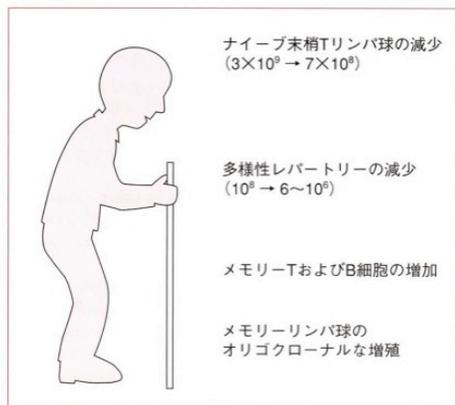
Q：高齢者の癌の特徴は何か？

6) 高齢者のがんの特徴

1. 生理的機能の低下を伴う。
2. 併存疾患がある。(併存症)
3. 経済的に貧困であることが多い。
4. 高齢者の癌は進行が遅いというドグマは正しくない。
5. 実年齢と機能低下の程度が必ずしも相関しない。
6. 臨床医によってがん治療法の選択が制限される傾向にある。

7) 高齢者の免疫能低下

高齢者の免疫能低下



加齢に伴って、骨髄と胸腺におけるナイーブリンパ球産生の減少と機能の低下したメモリーリンパ球の増大が起こる。

Q: 加齢に伴って低下する検査値は何か? 少なくとも2つ以上挙げよ。

8) 高齢者の検査値変動

高齢者の検査値変動

表1 臨床検査値と加齢との関係²⁾

加齢との関係	該当する検査値
加齢によってほとんど変動しない	白血球数, プロトロンビン時間, 各種電解質, AST, 拡張期血圧
加齢とともに低下する	脈拍数各種, 呼吸器機能検査, 腎機能, PSP 排泄 15 分値, 血清総蛋白, A/G, 総Ca 無機リン, 総ビリルビン, 赤血球数, Hb, Hct
加齢とともに上昇する	収縮期血圧, 赤沈値, 尿素窒素, クレアチニン, γ-グロブリン, LDH
加齢とともに上昇するが高齢で一定	総コレステロール, リン脂質, β-リポ蛋白
加齢とともに山型の変動	尿酸, アルカリフォスファターゼ, 空腹時血糖値, ALT

高齢者の検査値は、臓器機能の低下や臓器の退行性変性、生活環境の変化、潜在的疾患が要因となって変動する。臓器は加齢とともに変化するが、その変化は速度も程度も一様ではない。したがって検査値と加齢との関連も一様ではない。

2. 高齢者の手術療法

1) 高齢者の麻酔

高齢者の麻酔

表2 静脈麻酔薬の薬物動態の比較 (若年者と高齢者)

麻酔使用薬剤	分類	除去半減期 (時間)		蛋白結合 (%)	肝代謝	高齢者使用量	若年者比
		若年者	高齢者				
プロポフォール	短時間作用性静脈麻酔薬	1/2~1		98	速	1~1.75mg/kg	1/2~3/5
チオペンタール	短時間作用性静脈麻酔薬	10~12	16~19	85	遅	1.8~2.5mg/kg	1/2~2/3
ジアゼパム	ベンゾジアゼピン系	20~40	50~90	98	遅	0.05~0.7mg/kg	<1/2
ミダゾラム	ベンゾジアゼピン系	2~2.8	4.3	96	中間	0.5~1mgごとiv	1/2
フェンタニル	オピオイド鎮痛薬	4.2	15.4	80		0.1~0.2mg	1/2
レミフェンタニル	オピオイド鎮痛薬	1/10		70		0.05~0.2μg/kg/分	1/3
ケタミン	解離性麻酔薬, 麻薬	2~3		12	速	1~2mg/kg	

高齢者では鎮静約や静脈麻酔薬の作用が遅延するため、若年者より呼吸抑制が起こりやすい。静脈麻酔薬の50%有効投与量(ED50)も低下し、若年者の約1/2である。

高齢者では麻酔導入時と覚醒時に特に循環動態の変動が激しいとされている。気管挿管操作は交感神経を刺激し、特に浅麻酔時に血圧上昇、頻脈、寝室性期外収縮を起こすので、吸入麻酔薬、オピオイド鎮痛薬、静脈麻酔薬を併用して麻酔導入を行う。

2) 高齢者の手術療法で心がける点

1. 手術術式の配慮

非開胸非開腹、内視鏡下手術、切除・郭清範囲の軽減が可能か

2. 肺合併症の軽減

術前から機能評価に従って呼吸訓練や気道浄化を行う。

3. 術前評価と術前からの問題点改善

循環器、肝機能、腎機能の改善に努める。

4. 手術時間、出血量、侵襲の低減

術中は不要な組織障害を減らし、障害部位を残さず、輸血・輸液量を抑制して循環器合併症を防止し、早期離礁が可能になるような手術を行う。

5. 栄養管理

経口摂取への移行を適当な時期に早急に行う。

Q：高齢者に起こりやすい術後合併症を2つ以上あげなさい。

高齢者に起こりやすい術後合併症

表1 加齢による身体機能の変化と高齢手術患者に起こりやすい問題

加齢による変化	起こりやすい問題
呼吸機能 ・肺活量低下 ・痰咳出力低下 ・酸素分圧低下	換気量低下 誤嚥 咳痰咳出困難 無気肺、肺炎 低酸素血症
循環機能 ・心拍出量の低下 ・圧受容体の感受性低下 ・腎血流量の低下	術後高血圧 循環血液量低下 腎機能低下 頻拍、不整脈
代謝機能 ・糖代謝の低下 ・熱の産生、保持能力の低下 ・水・電解質変動への感受性低下	術後高血糖 高浸透圧傾向 脱水傾向 感染時の発熱遅延、反応低下
身体組成 ・筋組織の減少 ・脂肪組織の減少 ・細胞内水分量低下 ・皮膚・粘膜の水分量低下、角化	筋力低下、立ちくらみ、転倒 血液の粘稠度上昇 低体温傾向 皮膚・粘膜の損傷 活動性低下

(文献2)より

術後の回復過程では、加齢による新対処機能の低下から発生しやすい合併症に注意する。

高齢者は排泄機能の低下によって、麻酔薬の排泄遅延による麻酔覚醒の遅れや、覚醒後の現状認識ができないことがある。また一時的なせん妄状態に陥ることがあり、状態によっては上肢の軽い抑制が必要になることもある。

4) 高齢者乳がんの治療成績

高齢者乳癌の治療成績

表1 ホルモンレセプター陽性、リンパ節転移陰性、腫瘍径1.0cm以下の乳癌症例を仮定し、60歳、70歳、80歳で生存率、癌死亡率、10年健存率を算出させた。数値はすべて%。高齢になるほど生存率は低下するが乳癌再発リスクはほとんど変化がない。

	合併症なし			合併症あり		
	60歳	70歳	80歳	60歳	70歳	80歳
10年生存率	93.4	86.5	65	87.8	74.1	43.8
10年健存率	80.1	74	55.4	75.2	63.4	37
乳癌再発リスク	14.7	14.3	12.9	14.2	13.1	10.7
他病死リスク	5.6	12.6	31.4	11.3	25	55.5

治療方針を決定する際の資料としてadjuvant onlineというインターネットサイトがある(<http://www.adjuvantonline.com>)。これは年齢、リンパ節転移、ホルモンレセプターの状況などで再発率や生存率を計算してくれるツールであるが、上図はこのサイトで計算させた結果を示す。

10年生存率は加齢とともに低下するが、この低下は他病死リスクの増加による。

5) 高齢者乳がん患者の在院死亡

高齢者乳癌の在院死亡

表2 全国アンケート調査による年齢別にみた乳癌の在院死亡率

	症例数	69歳以下	70～79歳	80歳以上
胸筋合併乳房切除術	163	0.78%	※	※
大胸筋温存乳房切除術	541	0.45%	0%	※
両胸筋温存乳房切除術	7,001	0.05%	0.10%	0%
全乳房切除（リンパ節郭清なし）	462	0.71%	0%	0%
乳房温存手術	5,247	0.22%	0%	0.63%

※症例数が50例未満で在院死亡率は算定せず。

（文献37, 38）より一部改変して引用

芳賀らのアンケート調査の結果を示す。

乳癌手術時の在院死亡率は69歳以上の高齢者でも非常に少ない。開腹手術などに比較して、乳癌の手術は早期離床、摂食が可能で、全身麻酔が不可能な要因がない限り、高齢者でも手術は行うべきである。

6) 高齢者食道がんの手術適応外となった理由

高齢者食道癌手術適応外となった理由

表1 外科的切除の適応外となった理由

非切除となった理由	70～79歳 (n=33)	80歳以上 (n=17)	p value
高齢、低いPS	0	6 (35.3%)	p<0.01*
家族による拒否	3 (9.1%)	5 (29.4%)	
合併疾患	8 (24.2%)	2 (11.8%)	
癌の進行度	22 (66.7%)	4 (23.5%)	

*chi-square test. PS: performance status

70歳代と80歳代の高齢者群で切除の対象とならなかった理由を比較すると、70歳代では高度進行癌で切除不能な症例が多いのに対して、80歳代では超恒例であること、PSが不良であることから家族の同意が得られない症例が多かった。

7) 高齢者食道がんの術後合併症

高齢者食道癌の術後合併症

表4 術後合併症

	自験例		末吉ら ¹⁰⁾	山本ら ¹⁶⁾
	70～80歳	80歳以上	75歳以上 (70例)	75歳以上 (16例)
吻合不全	6	1	14	1
肺炎	8	1	17	3
反回神経麻痺	4		9	
血胸		1		
腎不全	1	1		
膿炎	2			2
創感染		1		
敗血症			7	
肝機能障害				1
心不全				1
膿胸				1

高齢者の合併症が増加したとの報告はない。

食道癌術後の合併症で最も注意すべきは、呼吸器感染症である。気道内分泌液の増加と喀痰の喀出障害による無気肺、気管支肺炎、あるいは嚥下機能障害による誤嚥性肺炎が主なものである。

（大分大学第2外科）

8) 高齢者食道がんの予後

高齢者食道癌の予後

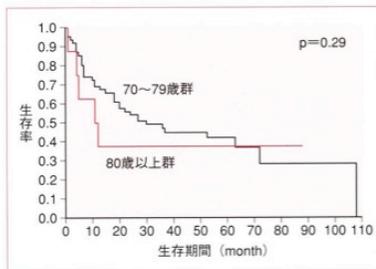


図2 術後生存曲線 overall survival

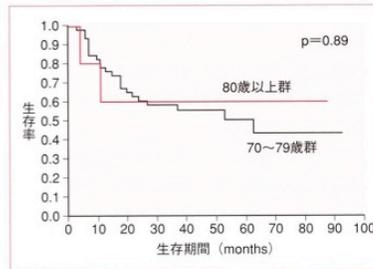


図3 原疾患生存曲線 disease specific survival

食道癌の手術療法において、70歳以下の若年者と70歳以上の高齢者で予後に有為な差は無いとされている。本集計でも70歳代と80歳代に大きな差は無く、手術適応と評価された患者では術後の長期生存も十分に期待できる。

9) 高齢者に対する外科治療の数（肺癌）

高齢者に対する外科治療 年代別肺癌切除例の全国集計結果

	1999		1994	
	症例数	(%)	症例数	(%)
10歳代	9	0.1	2	0.0
20歳代	15	0.1	17	0.2
30歳代	122	0.9	84	1.1
40歳代	731	5.5	512	6.9
50歳代	2312	17.3	1334	18.0
60歳代	4610	34.5	2984	40.4
70歳代	4823	36.1	2222	30.1
80歳代	598	4.5	232	3.1
90歳代	4	0.0	1	0.0
欠損値	120	0.9	5	0.1
合計	13344	100.0	7393	100.0

1994年の全国集計では60歳代の切除例が2984例と最も多かったが、1999年では総切除例が2倍に増加し、70歳代の切除例が最も多かった。術後30日以内死亡は0.9%

3. 高齢者の放射線治療

1) 高齢者のPS3-4の症例率

65-74歳	13.6%
75歳以上	7.0%

2) 放射線治療完遂率（予定放射線量の80%）

全体	89.5%
65-74歳	93.7%
75歳以上	91.8%

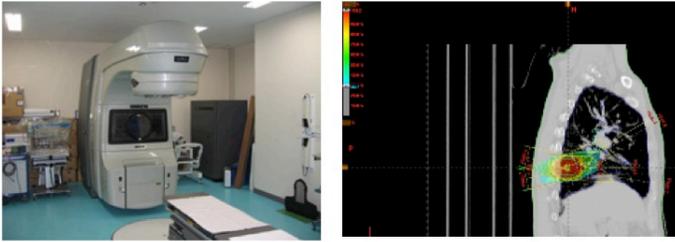
（高齢者に対する放射線治療の適応に関する研究、研究報告から）

高齢者でもPS (performance status)の悪い症例が多い訳でもなく、放射線治療を完遂できている。

以下に示す放射線照射機器の進歩によって高齢者に対する放射線治療はより安全に行えるようになってきている。

3) 定位放射線照射

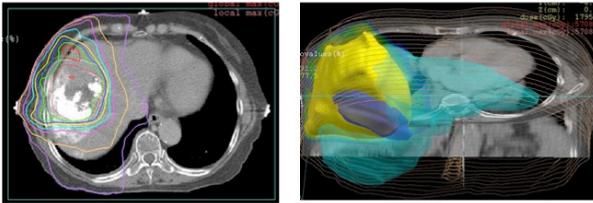
定位放射線治療



転移性肺がんに対する体幹部定位放射線治療の線量分布図：肺腫瘍にピンポイントで線量集中が行なえる。

4) 強度変調放射線治療

強度変調放射線治療



原発性肝がんに対するIMRTの線量分布と立体表示

肝がんにはこれまで放射線治療はあまりおこなわれてこなかった。それは、肝臓の組織は放射線に比較的弱いとされていたためである。従来の肝臓への放射線照射は全肝照射といわれる肝臓全体に照射する方法が多く、その場合は放射線治療の線量の半分くらいの線量(30 Gy位)でも重篤な肝障害が生じることがあり腫瘍をコントロールする線量(50Gy以上)にははるかに及ばなかった。しかし、肝がん自体へは放射線の効果は高く、正常肝への障害を抑えることができれば非常に有効な治療法といえる。IMRTでは図のように腫瘍に局限した照射が可能になる。

4. 高齢者の化学療法

1) 薬物動態に影響する因子

高齢者の化学療法

表2 薬物動態に影響を及ぼす要因(加齢と疾患)

薬物動態	加齢に伴う生理学的変化	動態に影響を及ぼす基礎および既往疾患
吸収	消化管血流量↓ 胃内pH↑ 消化管吸収表面積↓ 消化管運動↓	無酸症・下痢 消化管切除 脾炎 吸収不良症候群
分布	心拍出量↓ 体内水分量↓ 体内脂肪↑ 血中アルブミン↓ 除脂肪体重↓	心不全・消耗 脱水・浮腫 胸水・腹水 肝不全・腎不全 低栄養・肝硬変
代謝	肝重量↓ 肝薬物代謝酵素活性↓ 肝血流量↓	心不全・発熱疾患 肝不全・肝硬変 低栄養・酵素欠損 悪性腫瘍 甲状腺機能低下
排泄	腎血流量↓ GFR↓ 尿管分泌↓	腎疾患 腎不全

(石崎高志, 老年者の薬物療法, 日老医誌 29: 10-16, 1992より改変)

高齢者では、胃酸分泌が低下し、胃内pHが上昇する。この場合弱酸性薬物は吸収されにくくなる。また胃内滞留時間が延長するため、薬物最高血中濃度到達時間の遅れが予想される。一般に高齢者では、低アルブミン血症となつて、非結合型薬物の比率が高くなる。肝機能低下は薬理作用増強を招くと予想されるが、肝機能を反映させた投与量補正は困難である。

2) 腎機能低下時の抗がん剤の投与量補正

抗癌剤の腎機能による補正

表3 腎機能 (Ccr) にあわせた抗悪性腫瘍薬の投与量補正 (通常量に対する%)

	Ccr (mL/min)		
	≤ 60	≤ 45	≤ 30
プレオマイシン	70	60	—
シスプラチン	75	50	—
カルボプラチン		Calvertの式を利用	
シタラビン (1~3g/m ²)	60	50	—
ダカルバジン	80	75	70
フルダラビン	80	75	65
ヒドロキシカルバミド	85	80	75
イホスファミド	80	75	70
メルファラン (i.v.)	85	75	70
メトトレキサート	65	50	—
エトポシド	85	80	75

(文献10)より改変)

Q：臓器機能低下時に注意すべき抗がん剤をあげよ（腎機能低下、肝機能低下、肺機能低下）

臓器機能低下時に注意すべき抗癌剤

表1 臓器機能低下と使用注意薬

臓器	使用される抗癌薬
腎機能 (Cr, CCr) 低下例	CDDP：腎機能保護のため1日2,000~3,000mLの補液を行う CCr 60mL/min未満では他剤を選択 CBDCA：GFRによりAUCを計算して薬剤量を決定 TOP：CCr 40mL/min未満では半量に減量
肝機能低下例	PTX：ASTやビリルビンの値を目安に減量 ETP：ASTやビリルビンの値を目安に減量 VNR：ビリルビンの値を目安に減量 GEM, DTX：注意投与
肺機能低下例	間質性肺炎または肺線維症例では GEM, CPT-11, AMR禁忌 ゲフィチニブ注意投与 胸部への放射線照射：禁忌
心機能低下例	CDDP：大量補液が必要で心不全例には用いない PTX：伝導障害の既往、伝導系に作用する薬剤使用例で投与注意 AMR：他のアントラサイクリン系薬剤で限界量に達した場合と 心不全徴候や拡張障害がある場合は禁忌
末梢神経障害例	PTX, DTX, CDDPで増悪と発現頻度上昇 禁忌ではないが事前の説明と患者の認識と同意が必要

Q：高齢者で増強しやすい抗がん剤の副作用で特徴的なものをあげなさい。

高齢者で増強しやすい抗癌剤の副作用

骨髄抑制
 好中球減少
 血小板減少
 粘膜障害
 口腔咽頭・食道炎
 腸炎
 心機能低下
 末梢神経障害
 中枢神経障害
 認識力低下
 せん妄
 小脳機能低下

高齢者では薬剤を代謝する肝・腎機能の低下のために薬剤のクリアランスが低下し、効果が遷延すること、さらに骨髄造血呼び脳の低下のために骨髄抑制がより強く現れる。
 粘膜障害も同様に薬剤クリアランスの低下、粘膜stem cellの枯渇、ビタミンB12や葉酸の低下などが原因で強く現れる。

I I. 小児がん

1. 小児の新たにおける小児がん和小児がんの種類

小児がんの死因に占める割合と小児がんの種類

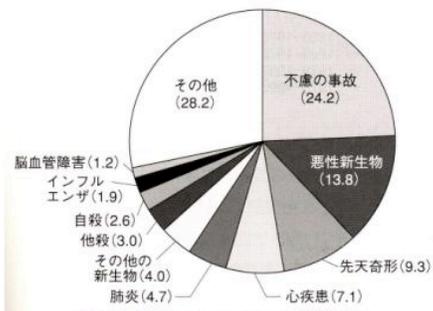


図 1 小児期(1~14歳)の主要死因とその割合(%)
 (2003年人口動態統計より作成)

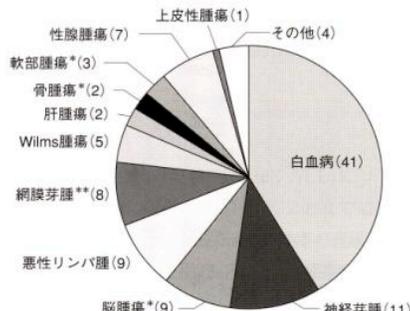


図 2 小児のがんの種類(%)
 * : 専門科からの協力がなため、諸外国に比し相対的に少ない。
 ** : 専門科との協力関係があるため、諸外国に比し相対的に多い。

小児がんの発生頻度は、およそ1-1.3万人に1人と決して多くはないが、死亡原因の順位は自己に次いで第2位を占めている。小児がんのほぼ半数が造血器腫瘍である。

10/22/08

2. 小児がんの特徴

小児がんの特徴

表 2 ■ 小児のがんと成人のがんの相違

種類	0~14 歳 (%)	全年齢 (%)
白血病・悪性リンパ腫	41	6
肉腫	27	3
胎児性腫瘍	16	1
神経性腫瘍	6	2
癌腫・腺癌	5	85
その他	5	3
症例数(人)	2,248	45,311
症例中の小児の数(人)	2,248	594

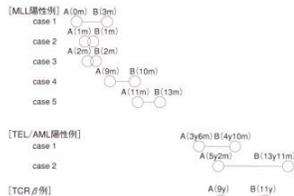
(Sutow WW: General aspects of childhood cancer. In Clinical Pediatric Oncology, Sutow WW, et al(eds), pp 1-15, The CV Mosby, St. Louis, 1977 による)

小児がんの特徴は、癌腫が少なく、肉腫、胎児性腫瘍が大部分を占めていることである。

18/22/08

3. 小児がんの融合遺伝子の双生児における融合部位

小児がんの病因(遺伝子異常がおこる時期)



乳児白血病のMLL/AF4陽性例、小児白血病のTEL/AML陽性例を検討すると、双生児に発症した白血病のゲノム上の融合遺伝子の融合部位が一致することが判明した。このことは、小児白血病の始まりは胎児期にあることを示唆している。

図 1 ■ 双生児問題における同一クローン性白血病の発症
種々の年齢層に発症した一卵性双生児の白血病で、クローンの同一性に関する解析が行われた。乳児白血病では MLL/AF4、小児白血病では TEL/AML の融合部位が一致した。その結果この発症期の白血病で白血病は血球ばかりでなく TEL/AML 融合部位のゲノム上の融合部位の遺伝子配列が完全に一致することが明らかになった。このことは典型的な小児白血病 (ALL) もその始まりは胎児期にあることを示唆している。例に 9 歳 2 ヶ月と 13 歳 1 ヶ月発症の GALL の双生児例においても同様の結果が得られている点は注目すべきである。このことは GALL に特徴的な TEL/AML による leukemogenesis が関与していることを示唆する。
(Greaves M: Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukemia. Eur J Cancer 35(12):1179-1188, 1999 に 2-6)

18/22/08

4. 発ガンの原因に関する Knudson の仮説

病因(遺伝子異常)を起こす原因 Knudsonの仮説

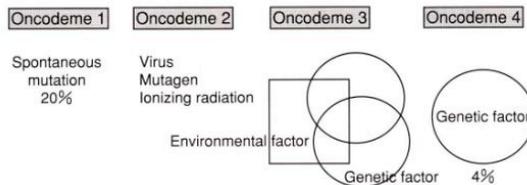


図 2 ■ Knudson の Oncodeme 説
Oncodeme 説の考え方の基本はがんが遺伝子変化の蓄積によって多段階で生じることに基づいており、Oncodeme 1 は自然突然変異により発がんするものでがんの発生を避けることができないもの(約 20%)、Oncodeme 4 は遺伝性のがんであり、既に出生とともに遺伝的に発がん段階に踏み出しているもの(約 4%)、Oncodeme 2, 3 はこれらの中間に位置するもので 2 は化学物質、電離放射線、ウイルスなどの環境中の変異原が宿主細胞の遺伝子に突然変異を引き起こしてがん化するもの、3 は変異を起こしやすい体質が環境物質への感受性を増大し、発がんに至るものと整理されている。

18/22/08

5. 小児胎児性腫瘍の病理学的特徴

小児がんの病理組織学的特徴

表 3 小円形細胞腫瘍の組織像を示す小児がん

白血病 (急性リンパ性白血病浸潤など)
悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫など)
胎児性腫瘍
神経芽腫
髄芽腫
網膜芽腫
肝芽腫 (未分化型など)
腎芽腫 (びまん性腎芽細胞型など)
腎ラドイド腫瘍
骨・軟部、その他の腫瘍
横紋筋肉腫 (胞巣型など)
Ewing sarcoma family of tumors (ユーイング肉腫/未分化神経外胚葉性腫瘍)
繊維形成性小細胞腫瘍 (腹腔内、腹腔外)
ラドイド腫瘍 (腎外性)
骨肉腫 (小細胞性)

胎児性腫瘍の発生には種々の臓器、組織の原基が発生分化していく過程が密接に関わり、未分化な芽細胞の遺残や分化異常が発生母地になると考えられている。胎児性腫瘍の一般的特徴は、小型で類円形あるいは紡錘形細胞の充実性増殖であり、小円形細胞腫瘍と呼ばれ、非常に類似した細胞像、組織像を示す^{10/22}。

6. 小児がんにおける染色体転座

小児固形腫瘍の染色体異常

表 1 小児の固形腫瘍でみられる染色体転座/融合遺伝子と染色体の欠失

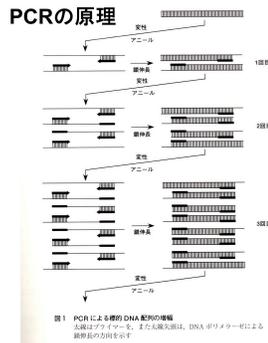
組織型	染色体転座または欠失	融合遺伝子または原因遺伝子
横紋筋肉腫 (胞巣型)	t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FKHR
	t(1;13)(p36;q14)	PAX7-FKHR
	11p15の欠失、高2倍体	IGF-2(?)
Ewing肉腫	t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1
	t(21;22)(q22;q12)	EWS-ERG
	t(7;22)(p22;q12)	EWS-ETV1
	t(17;22)(q12;q12)	EWS-E1AF
脂肪肉腫 (粘液様)	t(12;16)(q13;p11)	TLS/FUS-CHOP
	t(12;22)(q13;q12)	EWS-CHOP
滑膜肉腫	t(X;18)(p11;q11)	SYT-SSX
先天性線維肉腫と congenital mesoblastic nephroma	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
軟骨肉腫 (骨外性)	t(9;22)(q22;q12)	EWS-TEC
淡明細胞肉腫 (軟部の悪性黒色腫)	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1
Desmoplastic small round cell tumor	t(11;22)(p13;q12)	EWS-WT1
脂肪腫	t(3;12)(q28-29;q15)	HMGIC
	inv(12)(p12q15)	HMGIC
神経芽腫	1p、2q、9p、11q、14q、18qの欠失 2倍体、近3倍体	不明
ラドイド腫瘍	22qの欠失	SNF5/INI1 遺伝子

小児の肉腫や胎児性腫瘍の多くは一括して小円形細胞腫瘍と呼ばれるように、鑑別診断が困難であったが、その多くが分子生物学的手法によって鑑別が可能となった。具体的には、RT-PCR法を用いて融合遺伝子を同定するものである。

10/22/08

7. 融合遺伝子の検出方法

融合遺伝子のRT-PCR法による検出

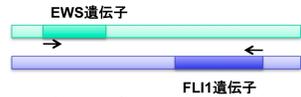


遺伝子の5'端(左側)と3'端(右側)に塩基20個ほどのプライマーを2個設定し、プライマーの存在下で2重鎖の乖離、伸長、2重鎖の乖離と伸長というように繰り返すと、プライマーではさまれた部位の遺伝子が2^n個できる。

10/22/08

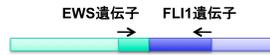
融合遺伝子検出の原理

正常



EWS遺伝子に5'プライマーを設定し、FLI1遺伝子に3'プライマーを設定しても、両方の遺伝子は同じmRNAの上にはのっていないので増幅はできない。

融合遺伝子ありの場合



EWS遺伝子に5'プライマーを設定し、FLI1遺伝子に3'プライマーを設定すると、両方の遺伝子は同じmRNAの上のっているので増幅される。

8. 小児急性白血病

1) 免疫学的分類

急性リンパ性白血病の分類

表1 ALLの免疫学的分類

亜型	免疫学的陽性率(%)										頻度(%)
	CD 19	CD 22	CD 79 ^a	CD 10	CD 7	CD 5	CD 3 ^a	clgμ	slgμ	slgκ または λ	
early pre-B	100	98	99	95	5	0	0	0	0	0	60~65
pre-B	100	100	100	98	0	<2	0	100	0	0	20~25
移行型 pre-B	100	100	100	50	0	0	0	100	100	0	1~3
B	100	100	100	50	0	0	0	98	98	98	2~3
T	<5	0	0	45	100	95	100	0	0	0	15~18

^a: 細胞質内発現

(文献1)による)

急性リンパ性白血病(ALL)は免疫学的なマーカーによってB細胞系とT細胞系に大別される。CD10陽性のcommon ALLと呼ばれるタイプがほぼ80%を占める。成熟B細胞ALLは表面グロブリン陽性であることが多い。T細胞系は表面CD7陽性で、細胞質内CD3陽性である。

10/22/08

2) 遺伝子異常による分類

急性リンパ性白血病の分類

表 2 B 前駆細胞 ALL の遺伝子学的異常と予後

染色体異常	遺伝子学的異常	頻度	予後
t(9;22)(q34;q11.2)	<i>BCR/ABL</i>	3~4%	化学療法では不良
t(4;11)(q21;q23)	<i>AF4/MLL</i>	2~3%	化学療法では不良
t(1;19)(q23;p13.3)	<i>PBX/E2A</i>	6%	強力な治療なら予後良好
t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL/AML1</i>	16~29%	予後良好
Hyperdiploid >50		20~25%	予後良好
Hypodiploidy		5%	化学療法では不良

(文献 2) より一部改変)

TEL/AML1融合遺伝子はALLの中で16~29%を占める。MLL遺伝子再構成は乳児ALLの80%を占め、表に記載されている以外にもMLL-AF6、MLL-AF9など40種類以上が報告されている。Hyperdiploidの70%以上で臍帯血中に白血病特有の免疫グロブリン重鎖遺伝子の再構成が認められたとの報告からも、白血病は胎児期にfirst hitがあると推測される。

10/22/08

3) 予後

小児白血病の予後

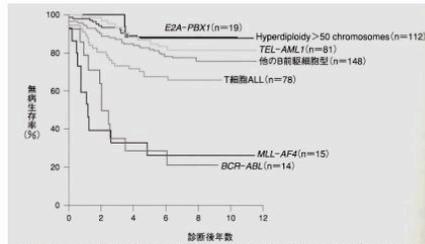


図 3 St. Jude 小児研究病院における 1991~1999 年の 467 例の無病生存率 (Kaplan-Meier 法) E2A-PBX1 89.5%, hyperdiploidy 88.3%, TEL-AML1 87.5%, MLL-AF4 26.7%, BCR-ABL 23.6%, 他(B細胞系) 83.6%, T細胞系 64.6% (すべて 5 年無病生存率を表示)。(Pai C-H, Relling MV, Pharm D, et al: Acute lymphoblastic leukemia. N Eng J Med 350: 1535-1548, 2004 より一部改変)

染色体異常と予後の関連を示したSt.Jude小児病院の成績
予後良好群はE2A-PBX1、hyperdiploidy、TEL/AML1をもつALLで、予後不良群は、MLL-AF4、BCR-ABLをもつALLであり、その他のB細胞系、T細胞系ALLは中間にある。

10/22/08