

序文

2001年にヒトの全ゲノムが初めて解読されて以来、ゲノム解読技術の飛躍的な発展とともに、ゲノム情報に基づいた医療が提唱、実践されてきた。米国では、2015年に当時のオバマ大統領が、一般教書演説において、Precision medicine initiativeを提唱し、ゲノム情報に基づいたがん医療の実現に向けて多額の国家予算を投じることを宣言した。実際米国では、2017年11月に324遺伝子の遺伝子異常を網羅的に解析するがん遺伝子パネル検査(FOUNDATION CDx: F1CDx)がFood and Drug Administration (FDA)で承認、Center for Medicare and Medicaid Services (CMS)から保険償還についても承認され、臨床の現場では、数百に及ぶがん関連遺伝子の異常を網羅的に解析し、各患者のがん細胞がもつ変異に応じて治療方針を決定することが日常診療の一部となっている。また、我が国でも2018年12月に、おもに固形がんを対象とした2品目のがん遺伝子パネル検査が承認され、2019年6月に保険収載された。

血液腫瘍学の分野においても、World Health Organization (WHO)、米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)、欧州のEuropean Leukemia Net (ELN)が提唱する診断・治療指針には、多くのがんゲノム情報が掲載され、ゲノム情報なしに適切な診断・治療を行うことが困難になりつつある。我が国では、造血器疾患の臨床上有用な遺伝子異常を検出するための検査の一部が、保険診療として実施できないのが現状であり、がんゲノム医療実現に向けての体制構築が喫緊の課題である。

本ガイドラインは、造血器腫瘍の臨床において有用性の高い遺伝子異常を現時点でのエビデンスに基づいて選別し、遺伝子パネル検査の基盤となる情報を提供するとともに、遺伝子パネル検査を含めたゲノム検査を活用すべき病態やその臨床的有用性について記載したものである。このガイドラインが、造血器腫瘍、およびその類縁疾患に対する遺伝子パネル検査を含めたゲノム検査の基本的な考え方を提供し、今後、実臨床に導入されると予想される保険診療下での遺伝子パネル検査の適応指針となるのみならず、血液学臨床全般におけるprecision medicineの発展に寄与することを期待する。

「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2021年度版」作成にあたり

日本血液学会では2017年8月にゲノム医療部会を発足後、2018年5月に「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」を作成し、2020年3月には、第2版となる2020年度版を発表した。この度、第3版として「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2021年度版」をここに発表する。第3版では、従来の造血器腫瘍に関連した遺伝子リストを「遺伝子・疾患別エビデンスレベル」として一部修正、アップデートして提供する。さらに、造血器腫瘍及びその類縁疾患を対象とした遺伝子パネル検査の使用法に関して、各疾患・病期ごとに検討し、現時点の科学的エビデンスに基づいた推奨度を「疾患・病期別パネル検査推奨度」として提示する。

1. はじめに

がんはゲノムの異常に起因する疾患である。すなわち、がんの起源となる細胞とこれに由来する子孫の細胞集団に、後天的に獲得されたゲノムの異常が蓄積し、これによってクローン選択を受けた遺伝学的に多様な細胞集団が形成されて、がんの病態が形成されるのである¹。従って、臨床病理学的ながんの病態形成においては、遺伝子の変異・異常が本質的な役割を担っている。こうしたゲノム異常の重要性は、当初、造血器腫瘍を主要な研究対象とした染色体解析を用いた細胞遺伝学的研究によって見いだされた。1960年代に端を発する一連の研究によって、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に代表される造血器腫瘍では、しばしば異なる患者で繰り返し生じている病型特異的な染色体の異常が認められ、それらが腫瘍の臨床病理像や予後と密接な関連を有することが明らかにされた。この流れを汲み、細胞遺伝学的解析(古典的な染色体検査)が、1980年代に造血器腫瘍の診療に導入され、今や、診断、予後予測、治療法選択のうえで不可欠な臨床検査として日常診療に定着していることは承知の通りである。さらに、分子生物学の進歩によって、こうした染色体異常、とくに染色体転座を中心として、その分子メカニズムの解明が進み、染色体異常により生じる融合遺伝子の形成、がん遺伝子の発現亢進等が腫瘍化の本態であることが判明すると、これらを FISH 法や、サザンブロット法、PCR 法などにより直接的に検出する臨床検査も日常的に行われるようになった。例えば *BCR-ABL1* に代表される融合遺伝子の検査が 20 年ほど前から造血器腫瘍の診療に取り入れられ、診断のみならず予後予測や治療法選択に広く利用されている。

一方、1980 年代にはいって、遺伝子の点突然変異やゲノムの小さな挿入、欠失や重複など、染色体解析では同定不可能な多彩な異常が、がんのクローン選択に関わっていることが明らかとなった。こうした異常の検出には、技術的に煩雑なサンガーシーケンス等による解析が必要であることから、がんにおけるゲノム異常の全体像を解明し、これを診断・治療選択に用いるためには、解析の精度や効率の点で大きな技術的な障壁が存在した。ところが、大量並列シーケンスによる塩基配列決定技術の登場によって、ヒトのがんゲノム研究は大きな展開を迎えた。革新的なシーケンス技術によって、がんゲノムの異常が網羅的に解析された結果、今や、造血器腫瘍を含む殆どのがんにおいて、それらの発症に関わる遺伝子異常の全体像が解明され、実際の臨床検体においても、高速かつ安価に検出することが可能となった。すなわち、革新的なシーケンス技術を用いて、これまでの検査法では検出できなかった、造血器腫瘍に特異的な遺伝子異常が数多く見出され、造血器腫瘍の診断、治療法選択、予後予測において有用性が高いことが分かってきた。例えば、腫瘍細胞の増殖・不死の原因となっている遺伝子異常を同定することで、分子標的治療薬の選択が可能となるだけでなく、将来的に新規治療薬の開発につながる可能性がある。さらに、遺伝子異常と対応する臨床情報の蓄積がすすみ、特定の遺伝子異常と治療反応性の関連も明らかとなり、ゲノム情報が治療方針の決定に不可欠となりつつある。また、特定の遺伝子異常が、一部の造血器腫瘍において高い特異性をもって検出されることから、診断の確定に有用なことも明らかになった。さらに、*ABL1* キナーゼ阻害剤、*FLT3* 阻害剤などの分子標的薬に対する耐性の早期発見にも、遺伝子変異の検出が不可欠である。これらの遺伝子異常を遺伝子パネル検査によって網羅的に確認することにより、造血器腫瘍の患者において、より精密な情報に基づいた臨床上での方針決定 (precision medicine) が可能になる。

本ガイドラインでは、造血器腫瘍およびその類縁疾患の診療過程に沿って、遺伝子パネル検査を含めたゲノム検査が活用されるべき状況について概説する。遺伝子異常の臨床的有用性を学会指針、文献等をもとに評価し、造血器腫瘍、およびその類縁疾患に対する「がん遺伝子パネル検査」の基盤となる遺伝子群を、「遺伝子・疾患別エビデンスレベル」として提示する。さらに、遺伝子パネル検査の使用法に関して、科学的エビデンスに基づいた推奨度を「疾患・病期別パネル検査推奨度」として提案する。

2. 造血器腫瘍における遺伝子パネル検査の一般的な考え方

造血器腫瘍に対する遺伝子パネル検査は、「診断」、「治療法選択」、「予後予測」の各観点における臨床的有用性を踏まえて活用されるべきであることから、本ガイドラインでは、造血器腫瘍の診断から治療までの経過に沿って、その臨床的有用性を記載した。

3. 「遺伝子・疾患別エビデンスレベル」における有用性の評価基準について

「遺伝子・疾患別エビデンスレベル」では、診断、治療法選択、および予後予測における有用性の観点から各遺伝子異常を疾患別に評価し、それぞれの項目について臨床上的エビデンスレベルを付与した（表1）。エビデンスレベルの基準は、米国の「がんゲノム診断における3学会合同指針」（一部改変）²に準拠した。さらに、エビデンスレベルを総合的に評価し（図1）、特に有用性が高いと考えられる遺伝子異常（グレード1および2に属する遺伝子異常）を抽出し、造血器腫瘍の診療に係わる医学的判断に資する遺伝子群として表記した。

4. 「遺伝子・疾患別エビデンスレベル」における表記項目について

遺伝子名：遺伝子名の表記は HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) で推奨される表記法³に統一し、その他の通称は別名として併記した。

該当する造血器腫瘍：当該遺伝子異常を認める造血器腫瘍の種類を WHO 分類 2017 改訂版をもとに表記した。なお、造血器腫瘍との鑑別がときに困難な疾患や、造血器腫瘍で見られる遺伝子異常を共有する病態（aplastic anemia、age-related clonal hematopoiesis/clonal hematopoiesis of indeterminate potential など）についても一部記載した。略称に関しては表2を参照のこと。

臨床的有用性：当該遺伝子異常の診断、治療法選択、予後予測の各観点におけるエビデンスを評価し（表1）、その臨床上的有用性を総合的に判断しグレード判定した（図1）。エビデンスレベルは A から D の4段階で表記し、最もエビデンスレベルが高い場合を A とした。「診断」、「治療法選択」、「予後予測」のいずれかのカテゴリーで、エビデンスレベルが A もしくは B と判定された遺伝子異常は、臨床的有用性が最も高いグレード1と判定し、エビデンスレベルが C もしくは D のみの遺伝子異常はグレード2とした。一方で、エビデンスに乏しく、臨床的有用性が明らかでない遺伝子異常はグレード3、遺伝子異常が腫瘍性であるエビデンスのないものは、グレード4とし、今回のガイドラインにはグレード1および2に該当する遺伝子異常のみ掲載した（図1）。

遺伝子異常の機能的意義とその種類：当該遺伝子異常の結果として生じると予想される機能的変化について示した。まず、機能獲得を引き起こす異常、機能喪失・低下を引き起こす異常、機能不明な異常に分類し、括弧内に遺伝子異常の種類・特性を示した。同時に、頻度の高い遺伝子変異が存在する場合には、当該変異により生じるアミノ酸置換について示した。

a. 機能獲得：当該遺伝子異常によって、その遺伝子産物（タンパクなど）が高発現する場合、異所性・異時性に発現する場合、本来の蛋白にない新たな機能を獲得する場合、および、正常型の遺伝子産物の機能を阻害する場合（ドミナントネガティブ）などである。遺伝子異常の種類としては、活性化変異、コピー数の増加、融合遺伝子の形成、遺伝子の再構成などが挙げられる。

a-1. 遺伝子の活性化や新規機能の獲得等に関わる変異：変異によって本来の遺伝子機能・活性の増強が生ずる場合。*FLT3* 遺伝子内重複（internal tandem duplication: ITD）や *KRAS* 変異などのように遺伝子産物の本来備わる機能が亢進する場合や、*IDH1/2* 変異などのように遺伝子産物が新たな機能を獲得する場合（新規酵素活性獲得）、*TP53* 変異や *CBL* 変異などのように正常型の遺伝子産物および相同遺伝子産物の機能が阻害される場合、*ABL1* 変異などのように薬剤耐性が付与される場合、などが挙げられる。しばしば、特定のアミノ酸部位への変異の集積（ホットスポット形成）が認められることから、従来のサンガーシーケンスでも検出可能であるが、次世代シーケンス技術を用いた解析方法により効率的・高感度な検出が可能である。

a-2. コピー数増幅：常染色体上のゲノム DNA は通常 1 体細胞当たり 2 コピーであるが、そのコピー数が増えることにより、遺伝子機能が増強される。悪性リンパ腫で認められる 8q24：*MYC* 増幅や 9p24：*CD274 (PD-L1)* 増幅などが挙げられる。従来、遺伝子のコピー数評価のために、当該領域を標的とした fluorescent *in situ* hybridization (FISH) や multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法が用いられていたが、スループットが低いという欠点がある。WGS (whole genome sequencing) や WES (whole exome sequencing) などの次世代シーケンス技術を用いることで高解像度のコピー数解析をゲノム全体で行うことが可能である。さらに、当該領域にプローブを設計した targeted NGS (next-generation sequencing) でも効率的な検出が可能である。

a-3. 融合遺伝子：染色体の転座、逆位、欠失、増幅などの構造変化により複数の遺伝子が連結し、新たな遺伝子が形成され、融合タンパク質がコードされる場合である。代表的な融合遺伝子として、ALL や CML で認められる *BCR-ABL1* 融合遺伝子や AML で認められる *RUNX1-RUNX1T1* や *PML-RARA* 融合遺伝子が挙げられる。従来、染色体検査、FISH、RT-qPCR (reverse transcription quantitative polymerase chain reaction) などによる検出が行われてきたが、染色体検査は感度が十分でない、FISH や RT-qPCR はスループットが低い、という欠点がある。WGS や RNA-sequencing などの次世代シーケンス技術を用いることで、高感度かつ網羅的に評価することが可能である。RT-qPCR や RNA-sequencing は、RNA を逆転写した相補鎖 DNA (cDNA) を用いて、融合遺伝子

自体を検出するのに対して、FISH や WGS は、ゲノム DNA を用いて、融合遺伝子の原因となる DNA における構造変化を検出する。

a-4. その他の構造異常：染色体の転座、欠失、増幅などの構造変化により複数の遺伝子が連結されるが、融合遺伝子が転写されない場合（または、融合タンパク質として翻訳されない場合）がある。このような場合でも、プロモーターやエンハンサー、非翻訳領域などの転写調節領域が置換されることにより、標的遺伝子の過剰発現などが引き起こされる。悪性リンパ腫で認められる *IGH* 関連転座や AML や MDS で認められる一部の *MECOM* (*EVII*) 関連転座などが挙げられる。融合遺伝子と同様に染色体検査、FISH、WGS など検出可能であるが、RNA レベルの構造変化を伴わない場合が多いため、RT-qPCR や RNA-sequencing での検出は困難である。

b. 機能喪失：当該遺伝子異常によって、遺伝子がコードするタンパクの本来の機能が喪失、もしくは低下する場合がある。遺伝子異常の種類としては、不活化変異（ナンセンス変異やフレームシフト変異など）、コピー数の減少、遺伝子を破壊する構造異常などが挙げられる。不活化変異の多くでは、一定の割合でナンセンス変異やフレームシフト変異、スプライス部位変異などが認められ、それらが遺伝子全体に渡って分布する。従って、サンガーシーケンスによる検出には大変な労力が必要となるため、WGS・WES・targeted NGS などの次世代シーケンス技術を用いることで効率的な検出が可能となる。また、コピー数減少は FISH や MLPA 法でも検出可能であるが、WGS や WES、targeted NGS を用いることで高解像度のコピー数解析を広範囲で行うことが可能である。

c. 機能不明：特定の腫瘍に高頻度に認められるが、遺伝子異常がもたらす遺伝子産物の機能変化が不明なものを機能不明と分類した。

染色体異常：

当該遺伝子と関連した転座、逆位、欠失、増幅などの染色体異常を示した。

エビデンスレベル、根拠となる論文、学会指針、臨床試験

診断・治療・予後の各観点において、当該遺伝子異常の有無が治療に係わる医学的判断に資するか否かを学術論文、学会指針、臨床試験をも元に判断し、エビデンスレベルとして表記した（表 1）。学術論文は PubMed ID で示した。WHO⁴、ELN⁵、NCCN の各指針に関しては、下記の参考文献・資料の項を参照のこと。臨床試験は米国の National Clinical Trial (NCT) Identifier Number (NCT number: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>) を表記した。

遺伝子異常と関連して、当該疾患に対して薬事承認、FDA 承認された薬剤

遺伝子異常により生じる分子やその機能を直接標的とする薬剤のうち、当該疾患に対して、本邦、もしくは米国の FDA で薬事承認されたもの。薬剤の適応に遺伝子異常に関する規定がない場合はその旨を明記した。

遺伝子異常と関連して、他の腫瘍に対して薬事承認、FDA 承認された薬剤

遺伝子異常により生じる分子やその機能を直接標的とする薬剤のうち、当該疾患以外の腫瘍に対して、本邦、もしくは米国の FDA で薬事承認されたもの。

5. 遺伝子異常の検出法について

遺伝子異常を検出可能な各検査法の特性を以下に示す。

a. 染色体検査：分裂中期の染色体を G-分染法等で染色、観察することで、染色体の異数性や構造異常（転座、逆位、欠失、増幅等）をゲノム全体にわたって、単一細胞レベルで評価することが可能な検査方法である。一般には、染色体検査のみで、異常に関わる標的遺伝子の特定に至ることは難しい。細胞の培養状態等により、分裂中期像が得られない場合には解析不能である。

b. FISH (fluorescent *in situ* hybridization)：遺伝子座特異的な蛍光標識された核酸プローブを用いて、融合遺伝子の形成や遺伝子の再構成に至る染色体の構造異常やコピー数変化を検出する方法である。解析には間期核を用いるため、染色体検査で分裂中期像が得られない場合でも染色体の構造異常やコピー数変化を検出することが可能である。免疫グロブリン遺伝子座や T 細胞受容体遺伝子座を含む染色体転座 (*IGH-BCL2*, *IGH-MYC* など) や融合遺伝子を伴う逆位や転座 (*PML-RARA*, *NPM1-ALK* など)、また、遺伝子増幅を含むコピー数異常 (*MYC* 遺伝子の増幅など) の検出に有効である。

c. MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)：鋳型 DNA にハイブリダイズしたプローブを PCR により増幅することにより、対象ゲノム領域のコピー数変化を定量的に解析する方法である。ALL における *IKZF1* など一部の遺伝子のコピー数減少の判定に用いられる場合がある。

d. Sanger sequencing：古典的なサンガーシーケンス法を用いた解析。対象とする遺伝子領域を特異的プライマーを用いて PCR 増幅した後、増幅産物を解析する。スループットの観点から、解析可能な遺伝子数・領域には著しい制限があり、網羅的な遺伝子解析には適さない。異常の検出感度も低い。

e. ASO-PCR (allele-specific oligonucleotide PCR)：既知の遺伝子異常（ミスセンス変異など）の検出を高感度に行う方法である。既知の遺伝子異常に対応するプライマー、もしくはプライマー・プローブのセットを用いて PCR を行い、遺伝子異常を特異的に検出する方法である。*MYD88*L265P 変異、*BRAF*V600E 変異などの検出に有効である。

f. RT-qPCR (reverse transcription quantitative PCR)：リアルタイム PCR 法とも呼ばれる。RNA から逆転写酵素を用いて cDNA を作製し、標的遺伝子特異的な PCR プライマーと蛍光プローブ、もしくは核酸と結合する蛍光色素を用いて標的 RNA の発現量を定量解析する方法である。融合遺伝子の定量解析に有用であり、病型診断や測定可能残存病変・微小残存病変 (MRD: measurable/minimal residual disease) の解析などに広く臨床応用され

ている。RNA-sequencing とは異なり、プライマーを設計した既知の融合遺伝子のみ検出可能である。

g. WGS (whole genome sequencing) : 次世代シーケンサーを用いて、全ゲノム領域を解読する、最も包括的な手法である。1 塩基変異 (single-nucleotide variant: SNV) だけでなく、挿入・欠失 (insertion or deletion: INDEL)、コピー数変化 (copy-number variation: CNV、減少、増幅、ヘテロ接合性の消失などを含む)、大規模な構造異常 (structural variation: SV、転座、逆位、欠失、重複などを含む)、外来性ゲノム (EBV や HTLV-1 ゲノムなど) などを検出可能である。特に非コード領域の遺伝子異常や構造異常の検出に有効である。現状ではシーケンス費用および取得データ量の問題から、シーケンス深度が 30~50×程度*の場合が多く、がんゲノム解析には十分ではない。今後、シーケンス費用や解析に要する時間の改善、取得データ量の最適化、得られたデータの解釈の検討などが、臨床導入に向けた課題である。

h. WES (whole exome sequencing) : 次世代シーケンサーを用いて、ほぼすべての遺伝子のコーディングエクソン領域 (タンパクをコードするゲノム領域) を解読する方法である。がんのドライバーとなる可能性の高い遺伝子領域を集中的に解読することで、解析時間と費用の効率化を実現できる。コーディングエクソン領域に存在する遺伝子異常 (SNV, INDEL など) を検出可能であるが、非コード領域の遺伝子異常や構造異常の検出は困難である。WES では、コーディングエクソン領域以外の非翻訳領域 (UTR: untranslated region) や microRNA などが対象に含まれる場合もある。通常、100×程度のシーケンス深度*を得ることが可能であるが、腫瘍割合が低い場合やサブクローナルな異常の検出率は十分ではない。

i. Targeted-capture sequencing : 一般的に「がん遺伝子パネル検査」に用いられる遺伝子異常の検出法である。相補的核酸プローブを用いたハイブリダイゼーションや PCR によるアンプリコン増幅によって、標的とするゲノム領域を選択的に濃縮し、次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析する。解析対象の遺伝子・遺伝子座が決まっている場合 (がん遺伝子パネル検査など) には、シーケンス費用、必要データ量、解析に要する時間などの観点から、現状では最も現実的なシーケンス法である。一般的に 300×以上のシーケンス深度を得ることが可能であるため、腫瘍細胞のクローン構造解析や MRD 解析にも応用可能である。また、RNA から逆転写された相補鎖 DNA を用いた targeted RNA-sequencing も可能であり、融合遺伝子の同定に有用である。

*次世代シーケンサーを使用したゲノム解析では、数百ベースに断片化した DNA の塩基配列を網羅的に解読し、各 DNA 断片の配列を標準ゲノム配列 (reference genome) と照合することで、包括的な遺伝子変異解析をおこなう。検査対象領域の塩基を照合した回数の平均値をシーケンス深度 (depth) とよぶ。例えば WES が 100×のシーケンス深度で行われた場合、エクソン領域の塩基が平均で 100 回シーケンスされたことを示す。シーケンス深度が高いほど、信頼度の高い塩基配列情報が得られる。例えば最近報告された遺伝子プロファイリングに基づいた米国の臨床試験 (BeatAML study) では、DNA のシー

クエンスに Targeted-capture sequencing 法を用いているが、平均 500×のシークエンス深度で検査が行われ、150×未満のシークエンス深度の場合は検査適格基準を満たさないと判断されている⁶。

j. RNA-sequencing：次世代シーケンサーを用いて、RNA から逆転写された相補鎖 DNA を解読することにより、トランスクリプトーム全体を評価する方法である。遺伝子の発現定量 やスプライシングバリエーションの検出、融合遺伝子の同定などに有用であり、未知の異常を含めて網羅的な探索が可能である。遺伝子異常の検出も可能であるが、変異の検出精度は低い。

k. CGH (comparative genomic hybridization)/array CGH/SNPs アレイ：ゲノムのコピー数変化を網羅的に解析する方法である。腫瘍組織と対照組織から抽出したゲノム DNA を異なる蛍光色素で標識をしたのちに混合して分裂中期の染色体にハイブリダイゼーションを行う。蛍光シグナルの比を観察することで、腫瘍組織のゲノムコピー数変化を検出する。array CGH は分裂中期の染色体の代わりに、数百～数千の DNA プローブをスライドグラス上に配置したのに対してハイブリダイゼーションを行うことで解像度を数十 Kb に高めたものである。さらに SNPs アレイは数十万の SNPs タイピングを行うマイクロアレイをコピー数解析に応用したものでありアレル不均衡を検出することができる。

*次世代シークエンスでは、数百 bp からなる多数の DNA 断片の塩基配列を超並列処理によって網羅的に解析する。ゲノム上の特定の部位が、独立して何回繰り返し解読されたかを、取得データ量（リード数）から計算し、予測した値をシークエンス深度（もしくはカバレッジ）という。次世代シーケンサーによる解析は、一定の頻度で解読エラーが起こるので、シークエンス深度が深いほど、得られた結果の信憑性が高くなる。また、一定以上のシークエンス深度を担保してはじめて、クローン解析や MRD 解析が可能となる。

6. 造血器腫瘍の診療過程におけるゲノム検査の活用について

造血器腫瘍に対する診療においては、形態所見や免疫学的検査による診断に加えて、ゲノム検査結果も統合した所見による正確な「診断」が必須である。さらに、分子標的療法を含めた薬物療法などの「治療法選択」を行い、遺伝子異常も含めた「予後予測」に基づいて造血幹細胞移植等の適応を精緻に検討することが求められる。すなわち、造血器腫瘍と診断された段階、もしくは造血器腫瘍が疑われた段階で（初発時）、化学療法の開始前から多くの患者がゲノム検査を行うべき対象となる。同時に、再発時、治療抵抗状態の評価においてもゲノム検査の有用性が示されている。また、再生不良性貧血、先天性骨髄機能不全症等の血球減少をきたす疾患においては、ときに造血器腫瘍との鑑別が困難であり、遺伝子パネル検査による遺伝子異常の評価が確定診断に有用である。さらに、このような造血器腫瘍類縁疾患においては、将来的な造血器腫瘍発症のリスクが高いことが知られており、パネル検査による、経時的な異常クローンの質および量的評価が、治療方針を決定するうえで重要である。

a. 初発時におけるゲノム検査の活用

a-1. ゲノム異常に基づく診断の補助

造血器腫瘍の中には罹患する患者が極めて少ない希少病型があり、その診断が困難であるために、適切な治療が選択できない等の課題がある。血液病理医等による病理診断、フローサイトメトリー法による表面抗原解析やその他生化学的検査に加えて、ゲノム異常に関する情報を追加することで、正確な診断とこれに基づいた適切な治療方針を選択することが可能となる。例として、Hairy cell leukemia 診断における *BRAFV600E* 変異、Waldenström macroglobulinemia 診断における *MYD88L265P* 変異の検出が挙げられる。また、腫瘍性疾患（前がん状態を含む）と非腫瘍性疾患の鑑別が困難な造血器腫瘍類縁疾患に対して、ゲノム異常に関する情報に基づき、より正確な診断や予後の予測等を行うことで適切な治療方針の選択が可能となる。

口腔粘膜、皮膚由来線維芽細胞等より抽出した DNA を同時に解析することにより、疾患発症の背景に、造血器腫瘍に関連した生殖細胞系列の病的変異の有無を鑑別することが可能となる。また、患者に生殖細胞系列の病的変異を認めた場合、患者のみならず、患者の親族における造血器腫瘍発症のリスクを予測、診断できる可能性がある。

a-2. ゲノム異常に基づく予後予測

造血器腫瘍の予後や治療効果が、ゲノム異常によって予測できることが知られている。例えば、AML では、*FLT3*、*NPM1*、*CEBPA*、*TP53* 等の遺伝子変異が治療反応性や予後を反映する。また、これらの遺伝子異常は、単に予後予測における有用性に止まらず、寛解導入療法後の治療強度の層別化や、造血幹細胞移植治療（以下、「移植」という）の適応を決める臨床的判断に有用である。

a-3. ゲノム異常に基づく治療法の選択

一部の遺伝子異常に対しては、その遺伝子異常により生じる分子やその機能を直接標的とするとする阻害剤が存在する。*BCR-ABL1* 融合遺伝子をもつ慢性骨髄性白血病に対する ABL キナーゼ阻害剤は標準治療の一部であり、さらに最近では、*FLT3* 変異に対する FLT3 阻害剤、*IDH1* もしくは *IDH2* 変異に対する IDH 阻害剤の直接的な効果が期待されている。また、遺伝子異常により生じる分子を直接標的としないものの、遺伝子異常により活性化した（下流の）シグナル伝達経路が治療標的となる場合がある。例として、*NRAS* や *KRAS* 変異を有する腫瘍に対する MEK 阻害剤、*CD79B* や *MYD88* 変異をもつ腫瘍に対する BTK 阻害剤が挙げられる。さらに、*BRCA* 変異に対する PARP 阻害剤のように、synthetic lethality（合成致死性）を治療標的とする場合もある。昨今、新規分子標的薬が次々に開発され、臨床試験・治験が盛んに行われている。有効性が期待できる治療薬の適応を正確に判断するために、ゲノム検査の必要性がより高まっている。実際、一部の分子標的薬の保険診療上での使用に際しては、いわゆるコンパニオン診断薬による遺伝子異常の検出が必要条件となる。コンパニオン診断薬は汎用性に優れる一方で、検出可能な遺伝子異常が限られているため、将来的にはパネル検査が、その役割を担うことが期待されている。

患者に生殖細胞系列の病的変異を認めた場合、先天性角化不全症、ファンconi貧血等の一部の疾患においては、造血幹細胞移植時の前処置による臓器障害発症や二次がん発症のリスクが高いことが知られており、前治療を減弱することが学会指針等で推奨されている。さらに、生殖細胞系列の病的変異を有する患者に対する造血幹細胞移植ドナ

一の選択に際しては、ドナー候補となる血縁者も同様の生殖細胞系列の病的変異を保有している可能性があり、移植後の造血不全や造血器腫瘍の発症のリスクを回避する観点から、ドナーのゲノム検査結果に基づいたドナー選択が必要となる可能性がある。

b. 再発時、治療抵抗状態におけるゲノム検査の活用

b-1. ゲノム異常に基づく治療方針の選択

患者個体内の造血器腫瘍は、初診時より遺伝子背景の異なる多クローンの腫瘍細胞から形成されており、初診時と再発時では主体となる腫瘍細胞の遺伝子背景が異なることがある。再発時の適切な治療方針決定のために、遺伝子パネル検査等による腫瘍細胞の遺伝子背景の再評価が必要である。また、ゲノム検査が薬剤耐性の早期発見につながり、治療薬の変更を含めた治療方針決定に有用なことがある。たとえば、イマチニブに対する耐性獲得の指標として *ABL1* の T315I 変異が知られており、この異常が同定された場合、他剤への変更が推奨されている。

c. その他

c-1. 微小評価可能病変・微小残存病変（MRD: measurable/minimal residual disease）の検出

化学療法や移植治療後の MRD 検出は、治療反応性の評価や、腫瘍の再発・治療抵抗性を早期に発見・予測するうえで非常に重要である。MRD に基づいた精緻な病勢評価をおこない、化学療法、移植治療の効果が不十分である患者を選別することにより、層別化治療が可能となる。実際、一部の造血器腫瘍では、化学療法後に MRD を評価し、再発リスクが高く移植の必要性が高い患者のみ移植治療を行い、再発リスクの低い患者に対しては、移植治療を回避するなど、MRD に基づいた層別化治療が標準治療として実施されている。PCR 法や遺伝子パネル検査法により、腫瘍細胞特異的な遺伝子異常を高感度で検出し、MRD を評価することが可能であり、とくに一部の造血器腫瘍においては、NGS を用いた MRD 検出法の有効性が示唆されている。

7. 生殖細胞系列の病的変異について

近年の網羅的なゲノム解析技術の進歩の結果、生殖細胞系列の病的変異は造血器腫瘍の病態における遺伝的背景として従来の想定よりも高頻度に関与していることが明らかになった。そのため、遺伝子パネル検査の標準的な手法として想定される標的シーケンスでは、多数の遺伝子を解析するため、標的遺伝子に存在する体細胞系列の遺伝子異常に加えて、生殖細胞系列の病的変異が検出されることがある。このうち、当初の検査目的とは異なる疾患の発症と関連する生殖細胞系列の病的変異が判明した場合や、当該疾患と関連する体細胞変異を想定した検査において生殖細胞系列の病的変異が判明した場合、そのバリエーションを「二次的所見」とよぶ。米国遺伝学会（ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics）は、二次的所見を認めた場合の患者対応に関して、病的意義があり、かつ予防法や治療法があり、その存在を知らせることで患者と家族に利益があるという観点から、患者に報告すべき遺伝子のリストを作成した⁷。これらの病的バリエーションが検出された場合には、遺伝カウンセリング等の適切な対応を取る必要がある。「遺伝子・疾患別エビデンスレベル」では、ACMG のリストを参考に、そのような病的バリエーションに

ついて「当該疾患以外の疾患の発症と関連した生殖細胞系列の病的変異である可能性がある」と記載した。また、腫瘍細胞、あるいは腫瘍組織のみを遺伝子パネル検査で解析した場合、検出された造血器腫瘍の発症と関連した変異が、生殖細胞由来であることを疑うことはできても、必ずしも特定できないことがある。そのため「遺伝子・疾患別エビデンスレベル」ではそのような病的バリエーションについて、コメント欄に「当該疾患の発症と関連した生殖細胞系列の病的変異である可能性がある」と記載した。

造血器腫瘍を生じやすい体質をもたらし生殖細胞変異が多く存在し、そのような変異を生じやすい遺伝子や変異アレルに関しての知見が集積しつつあるが^{8,9}、発症リスクなどの臨床的意義については未知な点が多く、疾患や患者の特性や想定される治療を考慮してケース毎に対応する必要がある。また、一部の骨髄系腫瘍にみられる *DDX41* 遺伝子変異のように¹⁰、生殖細胞系列の病的変異が、小児期、青年期のみならず、比較的晩期に発症する造血器腫瘍にも関与する可能性があること、必ずしも造血器腫瘍の家族歴を認めないことにも留意すべきである。従って、造血器腫瘍に関連した生殖細胞系列の病的変異の存在が疑われた場合は、浸透率や関連する疾患の病態が遺伝子ごとに異なることから、その対処には慎重を期するべきである。今後、更に知見が集積することで、遺伝子ごとに、変異の解釈、対処方法に関するガイドラインが作成されることが望ましい。実際に、生殖細胞系列の *RUNX1* 遺伝子変異に関するガイドラインが、米国の NHGRI (National Human Genome Research Institute) のサポートを受けた ClinGen (Clinical Genome Resource) と米国血液学会との共同で最近作成された¹¹。他の遺伝子に関しても同様の指針が今後作成されることが期待される。

生殖細胞系列の病的変異を検出する可能性については、パネル検査を実施する前に患者およびその家族に対して適切な説明がなされていなければならない。今後、浸透率の定量的評価など病的意義に関する知見の蓄積や、生殖細胞系列の病的変異に対する我が国の基本的な対応方針の方向性を踏まえ、臨床現場における対応の検証が必要である。

8. 遺伝子パネル検査が活用されるべき状況について：「疾患・病期別パネル検査推奨度」
固形がん患者を対象にした遺伝子パネル検査が、本邦においても 2019 年 6 月に保険適用となった。2020 年 12 月現在、遺伝子パネル検査は、D006-19 がんゲノムプロファイリング検査として、患者一人につき一回に限り算定が可能である。対象は「標準治療がない固形がん患者又は局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）」であり、「関連学会の化学療法に関するガイドライン等に基づき、全身状態及び臓器機能等から、当該検査施行後に化学療法の適応となる可能性が高いと主治医が判断した者」に限られている（保医発 0305 第 1 号令和 2 年 3 月 5 日）。また、この検査は、十分な体制が整備された施設で行うこととされており、「がんゲノム医療中核拠点病院」「がんゲノム医療拠点病院」「がんゲノム医療連携病院」でのみ実施可能となっている。

造血器疾患においても、診断、予後予測、治療法選択の各場面で遺伝子パネル検査が有用であるが、その特性から、造血器腫瘍及びその類縁疾患患者を対象とした遺伝子パネル検査の最適な使用法、運用方法は、固形がんのそれとは必ずしも同様でない。本ガイドラインでは、将来の造血器疾患の臨床における指針となるべく、造血器腫瘍及びその類縁疾患を対象とした遺伝子パネル検査の使用法に関して、各疾患・病期ごとに検討し、現時

点の科学的エビデンスに基づいた推奨度を「疾患・病期別パネル検査推奨度」として提示する。

現行の固形がん患者を対象にした保険診療下でのパネル検査においては、結果を患者に提供するにあたり、検査結果を医学的に解釈するために、多職種の専門家集団（エキスパートパネル）で結果を検討することが求められている。検体採取から遺伝子解析、解析結果のエキスパートパネルでの検討を経て主治医へ報告書が提供されるまでには、およそ1ヶ月の所要期間（TAT: turnaround time）を要することが一般的である。一方で、急性白血病等の一部疾患においては、検査結果の迅速な返却が、臨床的に有用であることも示唆されており⁶、本ガイドラインでは、TATにとらわれることなく遺伝子パネル検査の疾患・病期別推奨度を提示する。なお、「疾患・病期別パネル検査推奨度」における薬剤に関する記載に関しては、該当する疾患、病期において当該遺伝子異常に対して国内承認・FDA承認がある薬剤、もしくはガイドラインでその使用が推奨されているものを対象とし、2020年12月時点で、国内未承認（N: not approved）か、適応外（O: off label）かがわかるよう記載した。推奨度レベルは4段階 [SR: strong recommendation（強く推奨する）、R: recommendation（推奨する）、CO: clinical option（考慮してもよい）、NR: no recommendation（推奨しない）] で表記し、各推奨度の定義は以下の通りである。

SR：強く推奨する (Strong recommendation)

パネル検査によって判明する遺伝子情報の臨床的有用性が、高いエビデンスを持って証明されている、もしくは、学会指針・専門家によるガイドライン等で示されている。治療方針の選択に必須であるため、パネル検査が強く推奨される。

R：推奨する (Recommendation)

パネル検査によって判明する遺伝子情報の臨床的有用性が、高いエビデンスを持って証明されている、もしくは、学会指針・専門家によるガイドライン等で示されている。治療方針の選択に有用である可能性があるため、パネル検査が推奨される。

CO: 考慮してもよい (Clinical option)

パネル検査によって判明する遺伝子情報の臨床的有用性に関して、一定のエビデンスがあり、状況に応じてパネル検査を考慮しても良い。

NR: 推奨しない (No recommendation)

パネル検査によって判明する遺伝子情報の臨床的有用性に関して、十分なエビデンスが確立しておらず、パネル検査は推奨しない。

注)

1. 上記の推奨度は、本ガイドライン作成時における関連する治療薬剤の国内における承認状況は考慮しておらず、パネル検査の結果に基づく治療薬の選択については、最新の国内における薬剤承認状況に十分に留意する必要がある。
2. 造血器腫瘍の種類を WHO 分類 2017 改訂版をもとに表記した。略称に関しては表 2 を参照のこと。

3.「診断」「治療法選択」「予後予測」の項目における最も高い推奨度を、各病期における総合推奨度として疾患別に表記した。

9. おわりに

日本血液学会ゲノム医療部会は、造血器腫瘍の臨床上有益なゲノム検査の指針策定を目的として2017年8月に発足し、2018年5月に「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」を発表した。このガイドラインでは、近い将来において薬事承認・保険収載の可能性がある造血器腫瘍に特化した「遺伝子パネル検査」を念頭において、今後実用化されるパネルに含まれることが望ましい遺伝子を臨床的な有用性という観点から選択し、その遺伝子に関して現時点で広く受け入れられている標準的な知見を総覧した。今回、その改訂版として発表する「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン 2021 年度版」では、遺伝子情報のアップデートに加えて、「このガイドラインについて」の一部改訂を行った。さらに、造血器腫瘍及びその類縁疾患を対象とした遺伝子パネル検査の使用法に関して、各疾患・病期ごとに検討し、現時点の科学的エビデンスに基づいた推奨度を「疾患・病期別パネル検査推奨度」として提示した。本ガイドラインが、我が国の血液学分野におけるゲノム医療の発展と造血器腫瘍の治癒率向上に資することを期待する。

10. 参考文献・資料

1. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012;481(7381):306-313.
2. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19(1):4-23.
3. Gray KA, Yates B, Seal RL, Wright MW, Bruford EA. Genenames.org: the HGNC resources in 2015. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(Database issue):D1079-1085.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edn; 2017.
5. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
6. Burd A, Levine RL, Ruppert AS, et al. Precision medicine treatment in acute myeloid leukemia using prospective genomic profiling: feasibility and preliminary efficacy of the Beat AML Master Trial. *Nat Med*. 2020.
7. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2017;19(2):249-255.
8. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood*. 2019;133(10):1071-1085.
9. Weinberg OK, Kuo F, Calvo KR. Germline Predisposition to Hematolymphoid Neoplasia. *Am J Clin Pathol*. 2019;152(3):258-276.
10. Cheah JJC, Hahn CN, Hiwase DK, Scott HS, Brown AL. Myeloid neoplasms with germline DDX41 mutation. *Int J Hematol*. 2017;106(2):163-174.
11. Luo X, Feurstein S, Mohan S, et al. ClinGen Myeloid Malignancy Variant Curation Expert Panel recommendations for germline RUNX1 variants. *Blood Adv*. 2019;3(20):2962-2979.

NCCN ガイドライン：

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン：

<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>

日本骨髓腫瘍学会ガイドライン：

多発性骨髄腫の診療指針 第4版 日本骨髓腫瘍学会編

11. 造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン作成委員会

日本血液学会ゲノム医療部会委員（順不同）

赤司浩一 部会長（九州大学 病態修復内科学）

伊豆津宏二（国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科）

小川誠司（京都大学 腫瘍生物学）

遠西大輔（岡山大学病院 血液腫瘍内科）

片岡圭亮（慶應義塾大学医学部 血液内科）

加藤元博（国立成育医療研究センター 小児がんセンター 移植・細胞治療科）

坂田麻実子（筑波大学 血液内科）

真田昌（国立病院機構名古屋医療センター 高度診断研究部）

鈴木達也（国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科）

南谷泰仁（京都大学 腫瘍生物学）

前田高宏 副部会長（九州大学 プレシジョン医療学）

松村到（近畿大学 血液・膠原病内科）

三谷絹子（獨協医科大学 血液・腫瘍内科）

村松秀城（名古屋大学 小児科学・成長発達医学）

李政樹（名古屋市立大学 血液・腫瘍内科学）

外部評価委員（敬称略、順不同）

伊藤悦朗（弘前大学 小児科）

大賀正一（九州大学 小児科）

大島孝一（久留米大学 病理学）

加藤光次（九州大学 病態修復内科学）

木崎昌弘（埼玉医科大学総合医療センター 血液内科）

清井仁（名古屋大学 血液・腫瘍内科学）

竹内賢吾（財団法人癌研究会癌研究所 病理部）

半田寛（群馬大学 血液内科学）

宮崎泰司（長崎大学 血液内科）

山本一仁（愛知県がんセンター病院 血液・細胞療法部）

表 1：臨床上的エビデンスレベル

エビデンス	診断	治療法選択	予後予測
レベル A	当該造血器腫瘍の診断に有用なバイオマーカーとして、学会指針、もしくは専門家によるガイドライン等に収載されている遺伝子異常	当該造血器腫瘍を対象として： 1. 薬事承認において、適応の条件としてあげられている遺伝子異常 2. FDA 承認において、適応の条件としてあげられている遺伝子異常 3. 治療* に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、日本もしくは海外の学会指針等のガイドラインに収載されている遺伝子異常	当該造血器腫瘍の予後予測に有用なバイオマーカーとして、学会指針、もしくは専門家によるガイドライン等に収載されている遺伝子異常
レベル B	当該造血器腫瘍の診断に有用なバイオマーカーとして、統計学的信憑性の高い大規模臨床試験で証明され、当該分野の専門家間のコンセンサスを得た遺伝子異常	当該造血器腫瘍を対象とした治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして、統計学的信憑性の高い臨床試験で証明され、かつ当該分野の専門家間のコンセンサスを得た遺伝子異常	当該造血器腫瘍の予後予測に有用なバイオマーカーとして、統計学的信憑性の高い大規模臨床試験で証明され、当該分野の専門家間のコンセンサスを得た遺伝子異常
レベル C	診断に有用なバイオマーカーとして、多数の小規模臨床試験で証明された遺伝子異常	1. 当該造血器腫瘍以外のがん種を対象に、薬事承認、FDA 承認、もしくは学会承認された治療への反応性や抵抗性を予見する遺伝子異常 2. 臨床試験において治療選択基準として使用されている遺伝子異常	予後予測に有用なバイオマーカーとして、多数の小規模臨床試験で証明された遺伝子異常
レベル D	小規模臨床試験や複数の症例報告から、単独、もしくは他のバイオマーカーとの併用により、診断における有用性が示唆される遺伝子異常	1. 小規模臨床試験や複数の症例報告から、治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして示唆される遺伝子異常 2. 前臨床研究から、治療に対する反応性や抵抗性を予見するバイオマーカーとして示唆される遺伝子異常	小規模臨床試験や複数の症例報告から、単独、もしくは他のバイオマーカーとの併用により、予後予測における有用性が示唆される遺伝子異常

*治療薬だけでなく、各種の治療法（幹細胞移植法、免疫抑制療法、多剤併用化学療法など）も含む。

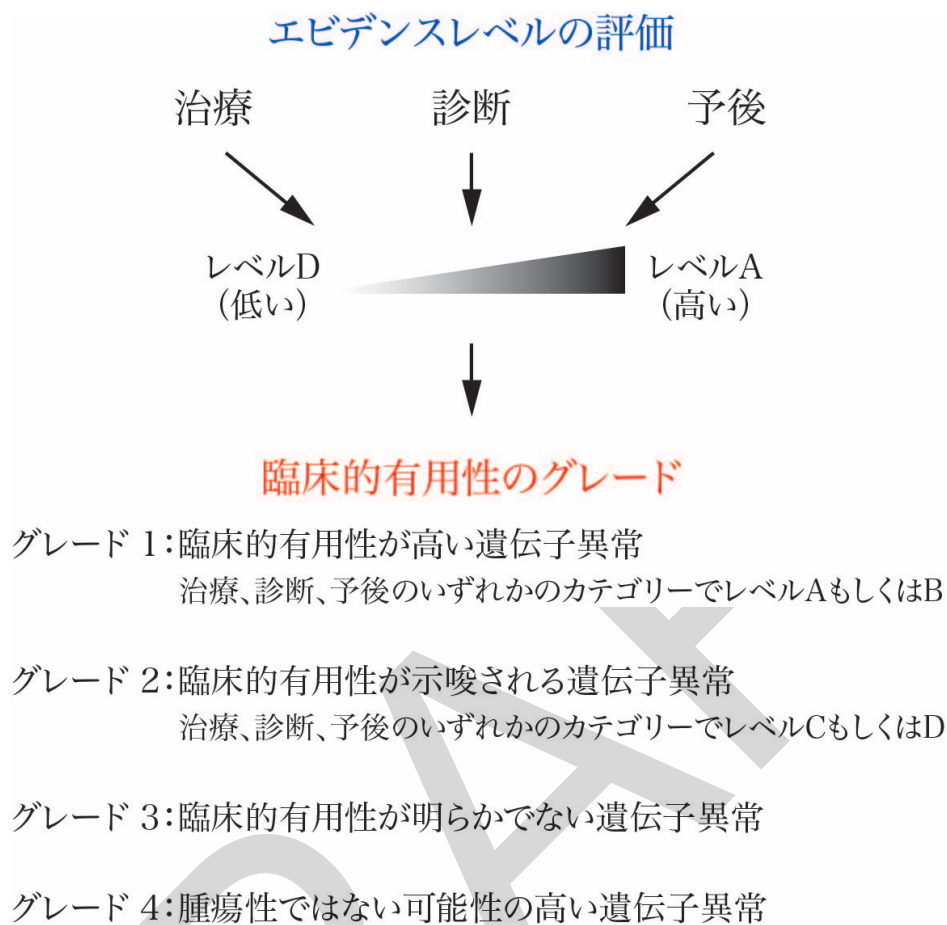
表 2：造血器腫瘍関連疾患の略称

AA	aplastic anemia
aCML	atypical chronic myeloid leukaemia, <i>BCR-ABL1</i> -negative
AITL	angioimmunoblastic T-cell lymphoma
ALCL	anaplastic large cell lymphoma
ALCL (ALK+)	anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive
ALL	acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma
AMKL	acute megakaryoblastic leukaemia
AML	acute myeloid leukaemia
AML with MRC	acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes
APL	acute promyelocytic leukaemia with <i>PML-RARA</i>
ATLL	adult T-cell leukaemia/lymphoma
AUL	acute undifferentiated leukaemia
B-ALL	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma
BL	Burkitt lymphoma
BPDCN	blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
C-ALCL	primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
CHIP	clonal hematopoiesis of indeterminate potential
CHL	classical Hodgkin lymphoma
CLL	chronic lymphocytic leukaemia
CLL/SLL	chronic lymphocytic leukaemia/ small lymphocytic lymphoma
CLPD-NK	chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
CML	chronic myeloid leukaemia, <i>BCR-ABL1</i> -positive
CMMML	chronic myelomonocytic leukaemia
CNL	chronic neutrophilic leukaemia
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma
ENKTL	extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
ET	essential thrombocythemia
ETP-ALL	early T-cell precursor ALL
FL	follicular lymphoma
FTCL	follicular T-cell lymphoma
HCL	hairy cell leukaemia
HCL-v	hairy cell leukaemia variant
HCDN	histiocytic and dendritic cell neoplasms
HGBL	high-grade B-cell lymphoma
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis
HSTL	hepatosplenic T-cell lymphoma
iAMP21-ALL	intrachromosomal amplification of chromosome 21-ALL
IBMFS	inherited bone marrow failure syndromes
JMML	juvenile myelomonocytic leukaemia
LBCL (ALK+)	ALK-positive large B-cell lymphoma
LBCL with IRF4-r	large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement
LPL	lymphoplasmacytic lymphoma
MALT	extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue
MCL	mantle cell lymphoma
MDS	myelodysplastic syndromes
MDS/MPN-RS-T	myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis
MEITL	monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
MLN-e	myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia
MM	multiple myeloma
MPAL	mixed-phenotype acute leukaemia
MPN	myeloproliferative neoplasms
M-PTLD	monomorphic post-transplant lymphoproliferative disorder
Nodal PTCL with TFH phenotype	nodal periphery T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype
NHL	Non-Hodgkin lymphoma
NLPHL	nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
PBL	plasmablastic lymphoma
PCNSL	primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (CNS)
PMBL	primary mediastinal large B-cell lymphoma

PMF	primary myelofibrosis
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
PTFL	pediatric-type follicular lymphoma
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorders
P-PTLD	polymorphic post-transplant lymphoproliferative disorders
PV	polycythemia vera
SM	systemic mastocytosis
SM-AHN	systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm
SMZL	splenic marginal zone lymphoma
SS	Sézary syndrome
TAM	transient abnormal myelopoiesis
T-ALL	T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma
T-LGL	T-cell large granular lymphocytic leukaemia
t-MNs	therapy-related myeloid neoplasms
T-NHL	T-cell Non-Hodgkin lymphoma
T-PLL	T-cell prolymphocytic leukaemia
TAM	transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome
THRLBCL	T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
WM	Waldenström macroglobulinemia
XLP	X-linked lymphoproliferative disease

DRAFT

図 1：各遺伝子異常の臨床的有用性評価法



例 1：

当該遺伝子異常が、診断カテゴリーA、予後カテゴリーD の場合、臨床的有用性のグレードは 1。

例 2：

当該遺伝子異常が、治療カテゴリーB のみの場合、臨床的有用性のグレードは 1。

例 3：

当該遺伝子異常が、診断カテゴリーC、予後カテゴリーD の場合、臨床的有用性のグレードは 2。

例 4：

当該遺伝子異常が、治療カテゴリーD のみの場合、臨床的有用性のグレードは 2。