

AMCoR

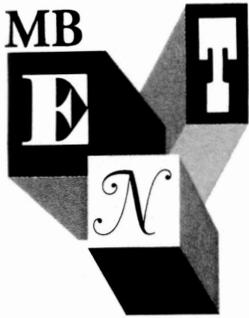
Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

ENTONI (2005.04) 48号:90～96.

【小児の中耳炎対策】

急性中耳炎や滲出性中耳炎におけるアレルギー,副鼻腔炎の関与

原渕保明, 荻野 武



◆特集・ステロイド薬の正しい使い方

悪性リンパ腫—耳鼻科医の立場から—

原淵保明*¹ 荻野 武*²

Abstract 頭頸部悪性リンパ腫の特徴と化学療法, 特にステロイド薬の抗腫瘍効果の機序, 使用法, 副作用について概説する. ステロイド薬の悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果は腫瘍細胞にアポトーシスを誘導することによって発揮される. ステロイド薬の作用はその結合によって活性化されたステロイドレセプターによって発揮されるため, リンパ腫細胞のステロイド感受性はそのレセプターの数や変異により影響を受ける. 頭頸部悪性リンパ腫は比較的早期に発見されることが多く, I~II期が80~90%を占めるが, 治療の基本は多剤併用化学療法と放射線療法の併用である. いずれの化学療法でもステロイド薬は用いられ, 必須の抗腫瘍薬である. しかしながら, ステロイド薬には多くの副作用があるため, その支持療法が化学療法と共に重要である.

Key words 悪性リンパ腫(malignant lymphoma), 化学療法(chemotherapy), 糖質コルチコイド(glucocorticoid), ステロイドレセプター(glucocorticoid receptor)

はじめに

頭頸部領域は悪性リンパ腫の好発部位であり, 本邦における non-Hodgkin's lymphoma(NHL) 全体の約30~40%, 節外性リンパ腫の中では60~70%を占めている. I~II期が80~90%を占め, 低悪性度群(indolent NHL: follicular lymphoma や MALT lymphoma など)では放射線療法単独が適応であるが, 最も頻繁にみられるワルダイエル輪の diffuse large B-cell lymphoma や鼻性NK/T細胞リンパ腫は中~高悪性度群に分類され, 早期であっても多剤併用化学療法と放射線療法の併用が治療の基本となる. 多剤併用化学療法におけるステロイド薬は必須の抗腫瘍薬であり, その抗腫瘍効果はステロイドレセプターを介したアポトーシスの誘導による. 本稿では, 頭頸部悪性リンパ腫の臨床像と治療方針を最初に解説した後に, 多剤併用化学療法におけるステロイド薬の使い方について, その作用機序,

使用上の注意点を交え述べる.

頭頸部悪性リンパ腫の臨床像と組織像

頭頸部悪性リンパ腫は比較的早期に発見されることが多く, I~II期がいずれも80~90%を占める. しかしながら, 発生部位によって臨床像, 組織型のみならず, 予後が全く異なる.

自験例234例¹⁾²⁾を原発部位別に分けると, ワルダイエル輪原発が125例(53%)と最も多く, 次に鼻腔原発が41例(18%), 頸部リンパ節原発38例(16%), さらに唾液腺原発14例(6%), 副鼻腔原発が8例(3%), 甲状腺原発3例(1%)と続く(表1). ワルダイエル輪原発と頸部リンパ節原発は, いずれも発症年齢は50~60歳代にピークがあり, 性差はない. 病理組織型はB細胞型が80~90%を占め, 中でも diffuse large B-cell type が全体の60%に認め, 最も多い. 副鼻腔原発では発症年齢の中央値が66歳と比較的高齢者に多く, 組織型は diffuse large B-cell type である. 一方, 鼻腔原

*¹ Harabuchi Yasuaki, 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室, 教授

*² Ogino Takeshi, 同教室, 助手

表 1. 頭頸部悪性リンパ腫の臨床像と病理組織像

| | ワルダイエル扁桃輪 | | 頸部リンパ節 | | 鼻 腔 | | 副鼻腔 | | 唾液腺 | | 甲状腺 | | |
|-------------------|-----------|------|--------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|
| | 合計 | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % | 症例数 | % |
| 年齢(中央値) | | 62 歳 | | 56 歳 | | 53 歳 | | 66 歳 | | 52 歳 | | 56 歳 | |
| 性 | | | | | | | | | | | | | |
| 女性 | 98 | 53 | 41 | 12 | 32 | 17 | 42 | 2 | 25 | 11 | 79 | 3 | 100 |
| 男性 | 136 | 77 | 59 | 26 | 68 | 24 | 59 | 6 | 75 | 3 | 21 | 0 | 0 |
| 臨床病期 | | | | | | | | | | | | | |
| I | 78 | 27 | 22 | 9 | 26 | 28 | 72 | 5 | 83 | 8 | 57 | 1 | 33 |
| II | 98 | 68 | 56 | 15 | 43 | 9 | 23 | 1 | 17 | 3 | 21 | 2 | 67 |
| III | 22 | 12 | 10 | 8 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 14 | 0 | 0 |
| IV | 20 | 14 | 12 | 3 | 9 | 2 | 5 | 0 | 0 | 1 | 7 | 0 | 0 |
| 全身症状 | | | | | | | | | | | | | |
| なし | 157 | 92 | 78 | 23 | 70 | 19 | 48 | 6 | 100 | 14 | 100 | 3 | 100 |
| あり | 57 | 26 | 22 | 10 | 30 | 21 | 53 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 病理組織型(WHO 分類) | | | | | | | | | | | | | |
| B-cell | 165 | 107 | 89 | 29 | 78 | 4 | 10 | 8 | 100 | 14 | 100 | 3 | 100 |
| diffuse large-B | 115 | 76 | 63 | 21 | 57 | 3 | 7 | 8 | 100 | 6 | 43 | 1 | 33 |
| follicular | 11 | 4 | 3 | 4 | 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 21 | 0 | 0 |
| lymphoplasmacytic | 8 | 7 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 7 | 0 | 0 |
| MALT | 8 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 29 | 2 | 67 |
| small lymphocytic | 17 | 14 | 12 | 2 | 5 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T-cell | 24 | 13 | 11 | 8 | 22 | 3 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| anaplastic large | 7 | 5 | 4 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| peripheral T | 15 | 7 | 6 | 5 | 14 | 3 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NK/T-cell | 34 | 0 | 0 | 0 | 0 | 34 | 83 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

発では80%以上が鼻性NK/T細胞リンパ腫である。その発症にEBウイルスが関連し、臨床像、組織像も他のリンパ腫と異なる特徴を呈する³⁾⁴⁾。唾液腺および甲状腺由来のリンパ腫に特徴的なのは粘膜関連(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)リンパ腫が多いことである。本リンパ腫はシェーグレン病や橋本病に合併または続発することが多く、したがって女性に多い。

予後を検討したところ、ワルダイエル扁桃輪原発や頸部リンパ節原発では5年生存率が50~60%であった。一方、唾液腺原発や甲状腺原発では5年生存率90~100%と予後が良好であるのに対し、鼻腔原発では5年生存率が40%と予後不良であった。

頭頸部悪性リンパ腫に対する化学療法レジメン

悪性リンパ腫はその臨床的悪性度によって、①無治療でも年単位の経過をとるが、化学療法に抵抗性を示す低悪性度群(indolent NHL: follicular lymphoma や MALT lymphoma など)、

②無治療では月単位の生存期間であるが、化学療法で治癒し得る中悪性度群(aggressive NHL: diffuse large B-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma など)、および③無治療では月単位の生存期間であるが、化学療法で治癒し得る高悪性度群(highly aggressive NHL: Burkitt lymphoma, adult T-cell lymphoma, lymphoblastic lymphoma)の3群に分類される。これらのうち、低悪性度群以外は、早期であっても多剤併用化学療法の適応となる。したがって、頭頸部悪性リンパ腫の80%以上は多剤併用化学療法の適応である。

ワルダイエル輪に多いI~II期のdiffuse large B-cell lymphomaに関してはCHOP療法(表2)3コース+放射線40Gyが現在多くの施設で行われている治療法である。筆者ら¹⁾は自験例71例について検討した結果、Ann Arbor病期分類のみならず腫瘍の大きさも予後因子であることを報告した。化学療法としては第3世代レジメンであるMACOP-B療法⁵⁾の変法であるMTCOP-P

表 2. 各種化学療法のレジメン

CHOP (21 days/course)

| 薬 剤 | 投与量 | ルート | 投与日 | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------------|------------------|-----|---|---|---|---|---|----|--|--|--|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | - | 21 | | | |
| cyclophosphamide | 750 mg/m ² | 120 min d. i. v. | ↓ | | | | | | | | | |
| doxorubicin | 50 mg/m ² | 30 min d. i. v. | ↓ | | | | | | | | | |
| vincristine | 1.4 mg/m ² | i. v. | ↓ | | | | | | | | | |
| prednisolone | 100 mg/body | p. o. | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | |

21 日ごとにコース施行する。

MTCOP-P (28 days/course)¹⁾

| 薬 剤 | 投与量 | ルート | 投与日 | | | | |
|------------------|-----------------------|-----------------|-----|---|----|----|----|
| | | | 1 | 8 | 15 | 22 | 28 |
| THP-adriamycin | 45 mg/m ² | 30 min d. i. v | ↓ | | ↓ | | |
| cyclophosphamide | 325 mg/m ² | 180 min d. i. v | ↓ | | ↓ | | |
| vincristine | 1.2 mg/m ² | 30 min d. i. v | | ↓ | | ↓ | |
| methotrexate | 360 mg/m ² | i. v., d. i. v* | | ↓ | | | |
| peplomycin | 10 mg/m ² | 24 h s. c. | | | | ↓ | |
| prednisolone | 60 mg/body 3 days | p. o. | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| | 40 mg/body 2 days | p. o. | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| | 20 mg/body 2 days | p. o. | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |

*methotrexate は 100 mg/m² を 30 分で i. v 後 260 mg/m² を 6 時間で d. i. v する。
methotrexate 開始 24 時間後より、6 時間ごとに leucovorin 25 mg を 6 回 i. v する。

DeVIC (21 days/course)¹²⁾

| 薬 剤 | 投与量 | ルート | 投与日 | | | | | | | | | |
|---------------|------------------------|-----------------|-----|---|---|---|---|---|---|----|--|--|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | - | 21 | | |
| carboplatin | 300 mg/m ² | 60 min d. i. v | ↓ | | | | | | | | | |
| etoposide | 100 mg/m ² | 120 min d. i. v | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | |
| ifosfamide | 1500 mg/m ² | 120 min d. i. v | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | |
| dexamethasone | 40 mg/body | 30 min d. i. v | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | |
| G-CSF | 2 μg/kg | s. c. | | | | | | ↓ | ↓ | | | |

最大 6 コース施行し、VP-16 内服を中心とした維持療法へ移行する。

表 3. MPVIC-P 浅側頭動脈動注+放射線照射同時併用療法

| 週 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|-----------------------------|-------------|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|
| 放射線 (1.8/fr x 30) | 1.8/fr x 15 | | | | 1.8/fr x 15 | | | | | | | | | |
| MPVIC-P | | | | | | | | | | | | | | |
| VP-16 100 mg/m ² | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | |
| IFM 1500 mg/ | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | |
| CBDCA 100 mg/ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | | | ↓ | | ↓ |
| MTX 260 mg/ | | ↓ | | | | ↓ | | | | | | ↓ | | |
| PEP 7 mg/ | | | | ↓ | | | | ↓ | | | | | | ↓ |
| PDN 75 mg | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ |

療法(表 2)¹⁾を採用し、I~II期の中~高悪性度群に対して放射線療法の併用を基本としている⁶⁾。

MTCOP-P 療法は doxorubicin と bleomycin を pirarubicin (THP-adriamycin) と peplomycin に

変えて投与する方法で、MACOP-B 原法や CHOP 療法よりも薬剤毒性による副作用が少なく、かつ同等の奏効率を有する¹⁾。I 期(T 2 以下)は MTCOP-P を 2 コース、その間に放射線療法

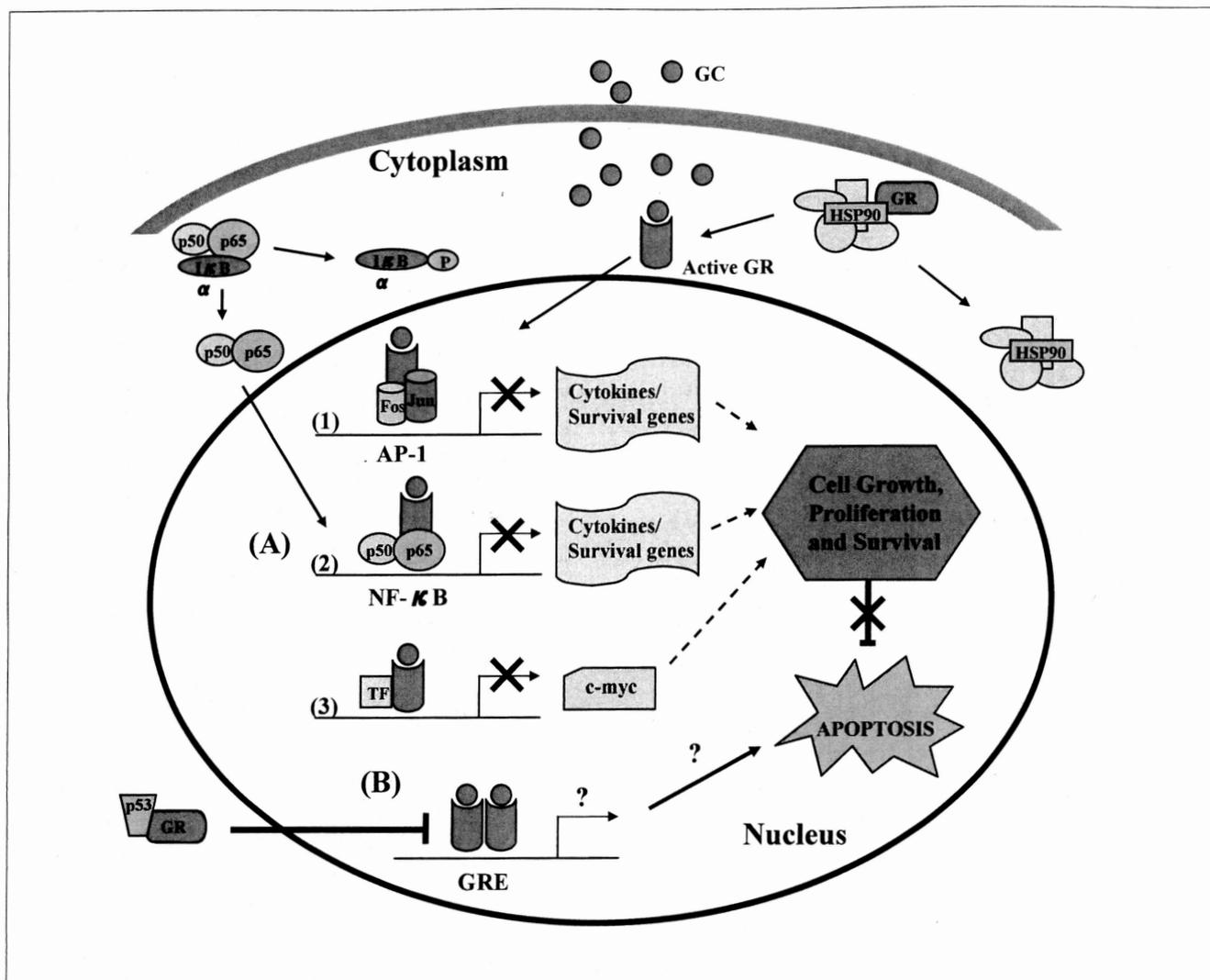


図 1. ステロイド薬の悪性リンパ腫に対する分子作用機序

glucocorticoid receptor (GR) に glucocorticoid (GC) が結合すると active GR となり、核内へ移行し、AP-1 や NF κ B に結合し、細胞増殖を維持している各種 cytokine や survival gene の発現を抑制し、または c-myc の発現を抑制しアポトーシスを誘導する (A)。核内に移行した active GR は標的遺伝子の転写調節領域にある特定の塩基配列 GC response element (GRE) に結合し、転写因子として作用し、proapoptotic protein の発現を通してアポトーシスを誘導する (B) (文献 14 より引用)

40 Gy を、I 期 (T3 以上) および II 期 以上は MTCOP-P を 2 コース施行後、放射線療法 40 Gy を、その後 MTCOP-P をもう 1 コース行っている。この治療方針に変更した結果、1999 年以前の 3 年生存率 72% から 1999 年以降は 83% と予後の改善がみられた。

鼻性 NK/T 細胞リンパ腫は、その本態が NK 細胞または T 細胞起源の EB ウイルス関連リンパ腫³⁴⁾であり、臨床的にも他と異なる特徴を有する。最近の治療に関して、化学療法後に放射線療法を実施した場合の 5 年生存率は 30%⁷⁾、放射線療法単独では 40%⁸⁾であるのに対し、放射線療法後に化学療法を実施した場合は 80% 以上⁹⁾と報告されている。したがって、治療方針として放射線

療法を先行後または同時に化学療法を行うのが効果的と考えられる。また、放射線線量として筆者らは¹⁰⁾50 Gy 以上の照射線量が局所制御に必要であることを報告した。化学療法レジメンとしては最近、放射線療法と同時の DeVIC 療法 (表 2) が良好であったと報告されている¹¹⁾。DeVIC 療法は再発例や不応例に対するサルベージ療法として考案された治療法¹²⁾で、etoposide を含み多剤耐性非関連薬剤を主体とすることを特徴とする。

筆者らの施設における鼻性 NK/T 細胞リンパ腫の 5 年生存率は 2000 年までの統計で 40% であった¹³⁾。しかし、2000 年以降は放射線療法 56 Gy と同時に MTCOP-P 療法を 2~3 コース施行し、成績が向上した⁶⁾。さらに 2003 年からは浅側頭動

脈より抗癌剤を動注し同時に放射線療法を行う方法を施行している。レジメンとして MPVIC-P 療法(表 3)を採用している。すなわち MTCOP-P 療法の pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine はいずれも本リンパ腫に高率に発現している多剤耐性(MDR)遺伝子に対して耐性を有するため、MDR 非関連性薬剤である ifosfamide(IFM), carboplatin(CBDCA), methotrexate(MTX), peplomycin(PEP)を採用した。etoposide(VP-16)は本リンパ腫に発症するリンパ腫関連血球貪食症候群(LAHS)に対して有効性を示すと云われている。投与方法は weekly に 2 剤としている。現在まで 4 例施行したが、いずれも完全寛解となり経過は良好である。

ステロイド薬の悪性リンパ腫に対する 分子作用機序

ステロイド薬の悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果は腫瘍細胞にアポトーシスを誘導することによって発揮されると考えられている¹⁴⁾。しかしながら、その機序に関しては十分解明されていないのが現状である。図 1 に現在考えられているステロイド薬によるアポトーシス誘導の機序を示す。細胞質内に取り込まれた glucocorticoid(GC)は HSP 90 などと結合して存在する glucocorticoid receptor(GR)に結合し active GR となり、核内へ移行する。その後の機序は細胞増殖を維持する各種 cytokine や survival gene の発現を抑制しアポトーシスが誘導される場合(A)とアポトーシスを直接誘導する遺伝子の発現による場合(B)の 2 つに分けられる。前者は以下の 3 つの経路が考えられている。① GC の結合した active GR が癌遺伝子 Jun および Fos の二量体である転写制御因子 AP-1 に結合し、その作用を抑制する。② p 50 および p 65 の二量体である転写制御因子 NF κ B に結合し、その作用を抑制する。③ 各種転写因子に結合し癌遺伝子 c-myc の発現を抑制する。後者としては核内に移行した active GR が標的遺伝子の転写調節領域にある特定の塩基配列 GC

response element(GRE)に結合し、転写因子として作用し、proapoptotic protein の発現を通してアポトーシスを誘導する。細胞質内の GR は p 53 に結合し、そのアポトーシス誘導能を抑制する。アポトーシスを誘導する proapoptotic protein に関する詳細は解明されていない。

GR はステロイドホルモン受容体スーパーファミリーに属し、細胞質において GC が C 末端側のリガンドドメインに結合すると活性化される。GC の作用は GC の結合した active GR によって発揮されるため、リンパ腫細胞のステロイド感受性は GR の数や変異により影響を受ける。小児 B リンパ性白血病において白血病細胞の GR 数は患者予後と相関し¹⁵⁾、8,000/細胞以上は予後良好の指標となると報告されている¹⁶⁾。また、ステロイド耐性は GR の発現異常、特に GR 遺伝子の変異によって生じ¹⁷⁾、ステロイド耐性白血病細胞において GR 遺伝子の変異が報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。さらに、ステロイド抵抗性の細胞に正常の GR 遺伝子を発現させ、ステロイドに対する感受性を回復させた報告がある²⁰⁾。

悪性リンパ腫治療における ステロイド薬の副作用と支持療法

ステロイド薬は、その有用性から悪性リンパ腫に対するほとんどの多剤併用療法に用いられるが、使われる薬剤や投与量、投与法は各々のレジメンによって異なる。現在、多くの併用療法に用いられているステロイド薬は prednisolone(PSL)の内服である。また、dexamethasone(DEX)が用いられることもある。

悪性リンパ腫におけるステロイド薬の使用には数多くの副作用が出現する。したがってその副作用対策としての支持療法が重要である。最も多く重篤なのが、他の抗腫瘍薬による骨髄抑制との相乗作用によって生じる日和見感染である。ステロイド薬の抗炎症作用によって炎症反応は非顕性化し、見過ごされやすい。マスクの着用や含嗽、手洗いの励行の指導が必要である。特に頭頸部領域

では放射線療法を併用する場合があります。口腔内の衛生管理は重要である。抗真菌薬の含嗽(ファンギゾン)や経口投与(イトリゾール), ST 合剤(バクタ)の投与を行っている。しかし, 通常の抗生剤を予防的に投与することは原則的に行わない。消化性潰瘍予防には H₂受容体拮抗薬や粘膜保護薬を使用する。耐糖能低下に対しては定期的に血糖値を測定し, 異常があれば血糖降下薬やインシュリンの投与を考慮する。血糖降下薬やインシュリンを投与された症例ではプレドニゾロンの減量の際に低血糖発作が出現することがあるので注意を要する。

PSL は DEX などの他の合成 GC と異なり, mineralocorticoid 作用が cortisol の約 0.8 倍で残存する。したがって PSL 投与によって, 特に高齢者では体液量の増加による高血圧, 浮腫, 低カリウム血症, さらに心不全が発症する場合もあるので注意を要する。また, 精神症状や白内障も稀ではあるが出現することもある。

文 献

- 1) Harabuchi Y, et al : Prognostic factors and treatment outcome in non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring. *Acta Oncologica*, **36** : 413-420, 1997.
 - 2) 小林吉史ほか : 頭頸部非ホジキンリンパ腫の予後因子の検討. *日耳鼻*, **103** : 761-769, 2000.
 - 3) Harabuchi Y, et al : Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet*, **335** : 128-130, 1990.
 - 4) Harabuchi Y, et al : Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr virus : Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic studies. *Cancer*, **77** : 2137-2149, 1996.
 - 5) Klimo P, et al : MACOP-B chemotherapy the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med*, **102** : 596-602, 1985.
 - 6) 原渕保明 : 10, 悪性腫瘍 (4) 頭頸部悪性リンパ腫 : 307-316, 耳鼻咽喉科薬物療法マニュアル, 金原出版, 2003.
 - 7) Cheung MM, et al : Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx : clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol*, **16** : 70-77, 1998.
 - 8) Kim GE, et al : Angiocentric lymphoma of the head and neck : patterns of systemic failure after radiation treatment. *J Clin Oncol*, **18** : 54-63, 2000.
 - 9) Aviles A, et al : Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma : a single centre study of prognostic factors in 108 patients. *Clin Lab Haematol*, **22** : 215-220, 2000.
 - 10) Sakata K, et al : Treatment of lethal midline granuloma type nasal T-cell lymphoma. *Acta Oncologica*, **36** : 307-311, 1997.
 - 11) Yamaguchi M, et al : Treatment outcome of nasal NK-cell lymphoma : A report of 12 consecutively-diagnosed cases and a review of the literature. *J Clin Exp Hematopathol*, **41** : 93-99, 2001.
- Summary** 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫に対して放射線療法と同時の DeVIC 療法を行って良好な成績を得た。
- 12) 岡本昌隆ほか : 初回寛解導入不応, および再発非 Hodgkin リンパ腫に対する dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin 併用療法の治療成績—寛解導入効果を中心に—. *臨床血液*, **35** : 635-641, 1994.
 - 13) Takahara M, et al : P 53, N- and K-Ras, and beta-catenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T-cell lymphoma from Hokkaido, Japan. *Hum Pathol*, **35** : 86-95, 2004.
 - 14) Greenstein S, et al : Mechanisms of glucocorticoid-mediated apoptosis in hematological malignancies. *Clin Cancer Res*, **8** : 1681-1694, 2002.
 - 15) Quddus F, et al : Glucocorticoid receptors in immunological subtypes of childhood acute lymphocytic leukemia cells : a Pediatric Oncology Group Study. *Cancer Res*, **45** : 6482-6486, 1985.
 - 16) Kato G, et al : High glucocorticoid receptor content of leukemic blasts is a favorable prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **82** : 2304-2309, 1993.
- Summary** ステロイドレセプター数が 8,000/

細胞以上発現している小児急性白血病は予後が良好である。

- 17) Charmandari E, et al : Familial/sporadic glucocorticoid resistance : clinical phenotype and molecular mechanisms. *Ann NY Acad Sci*, **1024** : 168-181, 2004.
- 18) Nagano M, et al : Substitution of arginine for cysteine 643 of the glucocorticoid receptor reduces its steroid-binding affinity and transcriptional activity. *Cancer Lett*, **181**, 2002.
- 19) Hillmann A, et al : Glucocorticoid receptor

gene mutations in leukemic cells acquired in vitro and in vivo. *Cancer Res*, **60** : 2056-2062, 2000.

- 20) Nazareth L, et al : Transfected glucocorticoid receptor and certain GR fragments evoke cell death in malignant lymphoid, not myeloid cell lines. *Leukemia*, **10** : 1789-1795, 1996.

Summary ステロイド抵抗性の細胞に正常の GR 遺伝子を発現させるとステロイドに対する感受性が回復する。