

血液疾患の種類と治療法

造血機能と白血病

造血機能とは

血液内科では白血病をはじめとする血液がんの診断・治療を中心に診療をしています。血液がんは血液細胞を由来とするものの正常な機能を失い、無限に増殖する細胞と考えられています。そこで、まず正常な血液細胞をつくる機能（造血機能）について説明します。体内を流れる血液は図に示すようにさまざまな種類の細胞（白血球・赤血球・血小板）からなりたっています。採血検査では白血球・赤血球・血小板の数や形態について調べることができます。

好中球・単球・リンパ球からなる白血球は細菌やウイルスによる感染症から体を守る働きをしています。赤血球は全身の組織の細胞の活動に必要な酸素を運びます。赤血球の形態は他の血液細胞と異なり、細胞に核がありません。このような形の特徴から、赤血球は細い血管の中も自在に動くことが可能となり、体の隅々まで酸素を運ぶことができます。血小板もとても特徴的な形をしており、小さな細胞質の断片からなります。血小板は凝固因子という血液を固まらせる物質とともに、皮膚や粘膜の傷口をふさぎ出血を防ぎます。

このように血液の細胞は、私たちが

健康に生きていくために重要な役割を果たしますが、いずれの細胞も血液細胞の基となる造血幹細胞を起源としています。

造血幹細胞は細胞が新たな機能を獲得する分化という過程を経て前駆細胞に変化します。さらに、前駆細胞が分化を続ける過程でさまざまな細胞を経て白血球・赤血球・血小板が形作られます。全身の骨に存在する骨髓には造血幹細胞・前駆細胞から白血球・赤血球・血小板までさまざまな種類の血液細胞が存在します。このように、主に骨髓に存在する造血幹細胞からさまざまな血液細胞が産生されていく能力を造血機能と呼び、私たちが健康に生活するうえで欠かすことができないものです。

造血幹細胞の特徴は、骨髓球系あるいはリンパ球系の前駆細胞を経て白血球・赤血球・血小板にいたる全ての血球を産生する多分化能と自分と同じ細胞を生み出す自己複製能という二つの能力を兼ね備えていることです。造血幹細胞が自己複製能を持たず2個のより分化した細胞に分裂したままだと、いずれ体内の造血幹細胞が枯渇して血球産生が途絶えてしまい造血機能が低下します。

従って、絶えず血液細胞が産生され続けてヒトの一生分の血球産生を賄う

ために、造血幹細胞は自己を正確にコピーする必要があります。ただし、造血幹細胞がどのように分化と自己複製を使い分けているのかはよくわかっていません。さらに、造血幹細胞は普段骨髓内のニッチと呼ばれる場所で眠っていて、必要時あるいは一定の時間間隔で起きて動き出すことが知られています。このような造血幹細胞の行動様式を「冬眠」と呼ぶこともあります。ニッチを構成しているのは、骨を作る骨芽細胞や血管の内皮細胞など血球以外の間質細胞で、造血幹細胞にとって居心地のよい環境を提供する、いわばお守り役をしています。

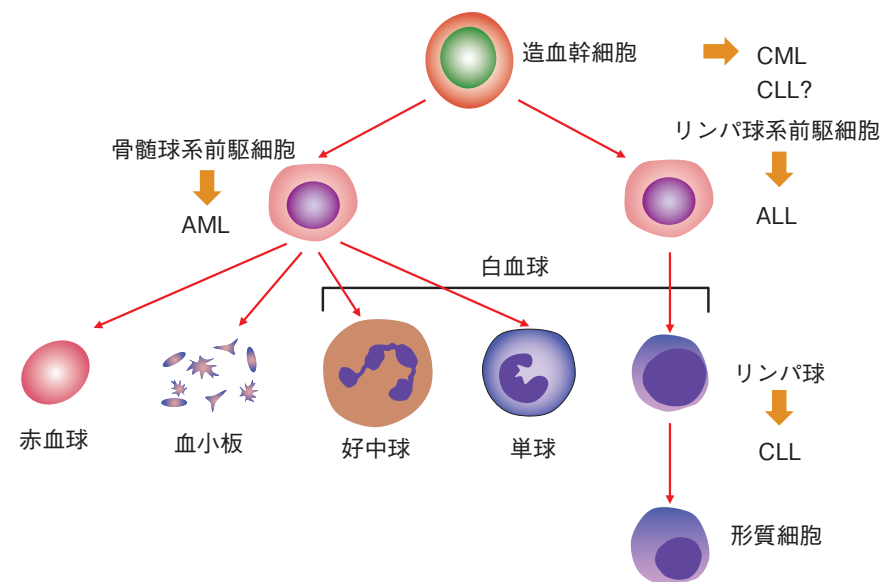
造血幹細胞がいろいろな血液細胞に分化していく過程では、前述した骨髓の間質細胞との物理的な接触だけでなく間質細胞が産生するさまざまな造血因子が重要な働きをしています。造血因子には未熟な血液細胞に働くものや既に分化の方向が決まった血球に働くものがあり、血球はこれらの造血因子を受け取る固有のレセプターを発現しています。そして、造血因子がそのレセプターに結合すると、血球の分裂を刺激し分化形質の発現を促す細胞内シグナルが活性化されるのです。

血液がんを含めたがんの治療として投与する抗がん剤は、がん細胞の分裂やDNAの合成を抑制します。がん細胞は細胞の分裂やDNAの合成が激しいため、抗がん剤によって攻撃され治療効果が得られます。一方、正常な血液細胞の中でも造血幹細胞や前駆細胞などのまだ分化していない未分化な細胞も抗がん剤の標的になりやすいため、抗がん剤の投与によりこれらの細胞の数が減少します。

その結果、抗がん剤の副作用として白血球の減少・貧血の進行・血小板の減少がみられます。G-CSFは造血因子のひとつで、G-CSFレセプターと結合して造血幹細胞や前駆細胞の増殖を刺激します。その結果、造血機能の回復が得られます。G-CSFを人工的に精製したG-CSF製剤は抗がん剤による治療を安全に行うために今では欠かせない重要な役割を果たしています。このように造血機能を理解していただくことによって、血液がんの成り立ちからがんの治療法にいたる幅広い血液の病気に関わる重要な点についてご理解を深めていただけるとと思います。

白血病とは

血液内科で治療を行う血液がんには、急性骨髓性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性骨髓性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、骨髓異形成症候群（MDS）、悪性リンパ腫（ML）、多発性骨髓腫（MM）などさまざまな種類がありますが、図にあるようにそれぞれ決まった血液細胞を由来としており、起源とする細胞ごとに異なる病状となり治療法も異なります。一方、いずれの血液がんも何らかの遺伝子の異常があると考えられます。遺伝子は親から子どもに引き継がれる遺伝情報をつかさどり、その遺伝情報に基づきさまざまなタンパク質がつくられます。血液細胞が正常に分化するためには特定のタンパク質が正常に働くことが必要ですが、血液がんはこれらのタンパク質のもととなる遺伝子に異常があり、正常に分化できなくなり血液がんになると考えられます。また、細胞はアポトー



正常な血液細胞のつくられかたと白血病細胞のもととなる細胞

造血幹細胞を基として、骨髄球系前駆細胞、リンパ球系前駆細胞を経てさまざまな血液細胞が作られています。AMLは骨髄球系前駆細胞、ALLはリンパ球系前駆細胞になんらかの遺伝子異常が生じて発症すると考えられます。CMLは造血幹細胞由来の血液がんです。CLLはこれまで成熟したリンパ球由来と考えられてきましたが、最近の研究ではCMLと同様に造血幹細胞由来である可能性がでてきました。

が知られています。FLT3は細胞の外からの増殖を促すシグナルを細胞内に伝えて血液細胞の増殖を制御しています。FLT3-ITDという遺伝子異常があると外からの刺激なしで細胞が増殖できるようになりAMLの発症につながると考えられています。FLT3-ITD異常が見つかったAMLは化学療法のみでは再発しやすいと考えられます。このようなFLT3遺伝子の異常がある白血病のうちこれまでの化学療法では治療が難しい患者さんに対して、新たな治療選択としてFLT3阻害薬が導入されました。FLT3阻害薬を投与することによって、FLT3-ITDの異常があるAML細胞の異常な増殖が抑えられ、

一部のAML細胞にはアポトーシスが誘導されて治療効果がもたらされます。FLT3阻害薬以外にもAMLに対する新たな分子標的治療の導入が検討されており、AML治療の進歩が期待されています。

ALL

ALLはCMLでみられるフィラデルフィア染色体という異常な染色体異常がある場合とない場合で治療法が異なります。フィラデルフィア染色体異常がない場合には、さまざまな種類の抗がん剤を組み合わせた化学療法をおこないます。フィラデルフィア染色体がある場合にはチロシンキナーゼ阻害剤

シスという現象によって異常に増殖することがないように制御されています。このアポトーシスにかかわる遺伝子の異常も血液がんの発症に関連していると考えられています。正常な白血球・赤血球・血小板の数や機能が異常となる血液がんによる症状は、感染・貧血による動悸、息切れ・出血症状など多彩な形でみられます。

急性白血病の病態生理

急性白血病は骨髓検査で採取された細胞の形態的な特徴をもとにいくつかの病型に分類されています。1976年にFrench-American-British（FAB）分類が提唱された後、病型の定義も追加改訂され、現在AMLはM0からM7までの8病型、ALLはL1からL3までの3病型に分類されています。AMLは骨髄球系、ALLはリンパ球系の前駆細胞を由来とする白血病です。各病型の詳しい説明は省きますが、この形態学的診断は患者さんの長期的な治療方針を決定するうえで重要です。

AML

通常のAMLは複数の抗がん剤を組み合わせ投与し治療を行います。M3と診断された場合は細胞の分化を誘導するレチノイン酸と抗がん剤を併用します。M3のタイプの白血病では出血の症状がしやすいほかに、レチノイン酸症候群と呼ばれる発熱や呼吸困難などの副作用に注意して治療を行えば、患者さんの大部分は治癒が期待できます。このような細胞の形態に基づく診断に加えて、染色体や遺伝子の異常の検査結果も抗がん剤治療で治る可能性が高いかどうか判断することに役

立ちます。染色体や遺伝子変異の検査結果に加えて表面抗原の解析結果を統合することによって、抗がん剤による化学療法のみでは再発する可能性が高い場合には、年齢が許せば、化学療法後の造血幹細胞移植を念頭においた治療計画を立てます。

AMLはさまざまな遺伝子の異常が原因となって発症しますが、特に細胞の分化の誘導に必要な転写因子という遺伝子の異常が多く見られます。RUNX 1という分子をはじめとする転写因子は血液細胞が分化して成熟していく過程に必要なさまざまな造血因子が適切な時期につくられるように調節をしています。転写因子の機能異常によって血液細胞は正常に分化できなくなります。さらに血液細胞の増殖を制御する遺伝子に異常が加わると正常に機能しない血液細胞が異常に増殖してAMLの発症につながると考えられています。AMLの一部は前白血病状態と考えられるMDSから移行して発症する場合があります。実は、私たちのグループが初めてRUNX 1遺伝子の変異がMDSの患者さんで見られることを報告したように、MDSも転写因子を含めた何らかの遺伝子異常がみられます。このように、AMLの発症には遺伝子の異常が大きな原因となっています。

AMLの治療法にも、化学療法や造血幹細胞移植に加えて特定の遺伝子異常を標的とした分子標的治療と呼ばれる新しい治療法が導入されています。FLT3という遺伝子からは白血病細胞の表面に発現するレセプターがタンパク質としてつくられますが、AMLにはFLT3-ITDという特殊な遺伝子異常

の進行が抑えられ、外来で日常生活を送ることが可能となっています。頻度は高くありませんが、チロシンキナーゼ阻害剤を投与しているうちに薬剤耐性となり治療に反応しなくなる場合や、薬剤の副作用で治療が続けられない場合もあります。このような患者さんに対しても、新しい世代のチロシンキナーゼ阻害剤の開発が進められており、今後はより多くのCMLの患者さんが外来で安定して治療を続けられるようになることが期待されています。

CLL

CLLは腫瘍化したリンパ球が末梢血液や骨髄、リンパ節、脾臓において増殖蓄積する病気です。腫瘍細胞の起源は1個のリンパ系細胞と考えられていましたが、最近の研究結果によれば、幹細胞の段階で腫瘍化は始まっていますが、CLLで冒されるのは特定のリンパ球系列だけであり、大多数の患者さんで腫瘍細胞は成熟したBリンパ球の表現型を示します（B-CLL）。従って、その他のリンパ球や骨髄系細胞（好中球、好酸球、好塩基球、単球、血小板）は正常な血液細胞を由来としています。もちろん、Bリンパ球タイプのCLLの患者さんにも正常のBリンパ球は存在します。CLLは、欧米では最も頻度の高い白血病ですが（全白血病の約30%）、わが国では全白血病の2～3%にすぎません。CLLも他の白血病同様、複数の遺伝子異常が見つかっていますが、CMLのように因果関係が明らかな原因遺伝子は未だ同定されていません。

常の血球産生より圧倒的に優勢になると考えられています。

CMLの臨床像は、慢性期（chronic phase：CP）・移行期（accelerated phase：AP）・急性転化（blast crisis：BC）の3病期に分類され、発症時は通常CPにあたり、ほとんど自覚症状はありません。この時期のPhクローンは成熟血球への分化能力を保持していますが、治療しなければ白血球数は数万～数十万/ μl に達し、そのほとんどは各成熟段階の好中球や好塩基球、好酸球です。骨髄細胞の大部分はやはり顆粒球系細胞が占め、脾臓でも造血が行われるため腫大傾向にあります。

いっぽう、正常の血球産生は著しく抑制されています。ただし、治療によって末梢血球数や白血球像が正常化すると、大多数の症例ではPhクローン優位に減少が認められます。著効例ではほぼ正常の血球産生が回復して、染色体検査ではPh染色体が見つからず、PhクローンはMRDレベル（微少残存病変レベル）以下に抑制されます。いっぽう、治療に反応しないPhクローンは付加的な遺伝子変異を起こしやすく、経過中いくつかの変異が積み重なるとPhクローンの悪性度が高まります。この悪性度の変化はCPからAP、BCへ病期の進展として反映されます。

ALLの治療で紹介したチロシンキナーゼ阻害剤はPhクローンの増生を抑制する効果があり高い治療効果が得られます。以前は、CMLの慢性期に造血幹細胞移植が多く行われていましたが、現在ではチロシンキナーゼ阻害剤の投与によって長期にわたって病気

慢性白血病の病態生理

CML

CMLは白血病の一病型ですが、病態生理学的には真性多血症や本態性血小板血症、原発性骨髄線維症と似ているため、むしろ骨髄増殖性腫瘍（Myeloproliferative neoplasm：MPN）のひとつに分類されます。MPNの発症は、やはり造血幹細胞に生じた遺伝子異常に起因します。異常を生じた幹細胞は、正常幹細胞より旺盛な分裂能力を有するだけでなく各種成熟血球への分化能力を保持しているため、やがてほとんどの成熟血球は異常幹細胞に由来するようになります。どの系列の血球増加が顕著になるかは原因遺伝子の種類によって決まります。CMLでは、9番染色体上のABL遺伝子と22番染色体上のBCR遺伝子間の組み換えによってBCR-ABLキメラ遺伝子が形成されることが最初のステップです。組み換えを起こす誘因はまだ解明されていません。

リンパ球の一部にこのキメラ遺伝子が認められる事実から、CMLの発症起源は骨髄系とリンパ系に共通の幹細胞と推測されます。通常BCR-ABL遺伝子は、両染色体長腕間の相互転座の結果22番染色体から派生するフィラデルフィア（Ph）染色体上に局在します。この異常染色体は最も確実なCMLの診断根拠として知られており、CMLにおける腫瘍細胞は慣例的にPhクローンと呼ばれます。BCR-ABLタンパク質は細胞死を抑制し、細胞増殖を刺激する酵素活性を持つため、Phクローンによる血球産生が正

を含む化学療法をおこないます。化学療法に加えて造血幹細胞移植が有効な場合もあります。さらに、ALLの新しい治療法としてBiTE抗体（二重特異性T細胞誘導抗体）やCAR-T細胞療法などの免疫療法が導入されて注目されています。

リンパ球の種類にはBリンパ球とTリンパ球があり、ALLもB細胞性ALLとT細胞性ALLに分かれます。B細胞性ALLの多くの患者さんでALL細胞の表面にはCD19抗原という分子が発現しています。BiTE抗体はこのCD19抗原とTリンパ球の表面に発現するCD3抗原の両方を標的とする抗体で、腫瘍細胞を攻撃する能力があるTリンパ球をB細胞性ALL細胞に引き寄せて高い治療効果があります。CAR-T細胞療法ではまず、患者さんのTリンパ球を取り出します。この細胞を基に、CD19を抗原としてB細胞性ALL細胞を攻撃する細胞であるCAR-T細胞を作成して戻します。高熱などの症状がみられるサイトカイン放出症候群などの副作用がありますが、高い治療効果がみられ化学療法で再発した患者さんへの治療法として注目されています。

今はALLの患者さん自身の細胞を基にCAR-T細胞を作成しているので、作成の開始から投与までは一定の時間が必要となります。現在、より多くの患者さんに早くこのようなCAR-T細胞を提供できるような技術の開発も世界中で行われています。このようにALLの治療には新しいがん免疫細胞療法が導入されつつあり、その動向が注目されています。

急性骨髄性白血病

はじめに

急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）の治療法は日々進歩し、多くの患者が病気を克服し、社会復帰を果たしています。ただし、病気の種類や治療の見通し（予後といいます）、受ける治療はさまざまです。これから成人の急性骨髄性白血病について説明します。患者や家族を含む皆さまの理解に役立ち、治療の助けになれば幸いです。

急性骨髄性白血病とは

急性骨髄性白血病は、放置すれば命を落とす悪性の病気です。50歳以上の男性に多くみられますが、性別や年齢を問わず起こります。

急性骨髄性白血病の原因

急性骨髄性白血病の多くは原因不明です。ただし、大量の放射線被曝や抗がん剤治療を受けたあとは白血病が起こりやすくなります。食生活が白血病発症にかかわっているかは不明です。喫煙は急性骨髄性白血病の原因にもなりません。なお、急性骨髄性白血病が遺伝することは通常ありません。

急性骨髄性白血病の症状

急性骨髄性白血病の症状は多彩です。日本成人白血病研究グループの調査によると、急性白血病の初発症状は発熱39%、感染症による症状34%、出血24%、リンパ節のはれ15%、歯肉

のはれ13%、肝臓のはれ8%、脾臓のはれ8%、皮膚の症状4%、神経の症状1%でした。このように白血病特有の症状はほとんどなく、はじめから白血病が疑われるのはまれです。

骨髄では血液細胞が作られます。血液細胞には、感染防止や免疫に関わる白血球、酸素を運搬する赤血球、止血に関わる血小板があります。骨髄で白血病細胞が増え続けるとこれらの細胞が作られにくくなり、正常な白血球（特に感染防止に重要な役割を担う好中球）が減少し、感染症による発熱や症状がみられます。赤血球が少なくなると、貧血になります。息切れ、動悸、めまい、頭痛といった症状が起こります。血小板が減ると出血が起こります。皮膚が赤や紫色になる、女性は月経出血（経血）が増える、長く続くなどの症状がみられます。

白血病細胞が臓器に浸潤して起こる症状もあります。歯ぐきに白血病細胞が浸潤してはれたり、肝臓や脾臓に浸潤しお腹がはったりします。また、リンパ節がはれることもあります。症状はさまざまで、すべて同時にみられるとは限りません。症状がないまま健康診断の検査値異常をきっかけに病気がわかることもあります。

急性骨髄性白血病の分類

急性白血病は、白血病細胞の性質上、急性リンパ性白血病と急性骨髄性白血病に大きく分けられます。リンパ系と骨髄系の両方の性質を持つ混合性

機能が失われた腫瘍細胞が異常に増加してさまざまな症状をもたらします。白血病にもいろいろなタイプがありますが、それぞれに対して新しい分子標的治療やがん免疫細胞療法が開発されており、日々治療法が進歩しています。

用語解説

分化 個々の細胞が変化して新たな構造や機能を持つようになること

多分化能 さまざまな構造や機能を持った細胞に分化する能力

自己複製能 細胞が自らと同じものを自ら作り出す能力

ニッチ 主に骨髄に存在して造血幹細胞が保持される場所

造血因子 血液細胞の増殖・分化を刺激する分子

アポトーシス 細胞の増殖を制御するための能動的な細胞死

転写因子 遺伝子の発現を制御する分子

分子標的治療 病気の原因分子を標的とした治療

がん免疫細胞療法：免疫機能を介したがんに対する細胞療法

骨髄増殖性腫瘍 骨髄中の造血細胞が過剰に増殖して機能に異常をきたした血液腫瘍

（東京大学医科学研究所附属病院
血液腫瘍内科 准教授 今井陽一）



症状としては血液検査で白血球数の増加、特にリンパ球の数が非常に多くなります。リンパ球の数が増えるだけの場合には治療は必要なく、経過観察をすることが一般的です。貧血や血小板減少の症状がみられる場合や、リンパ節や肝臓のはれがひどいときには治療が必要になります。これまでは、抗がん剤とリンパ球に発現するCD20抗原に対する抗体であるリツキシマブを投与する治療法が主に行われてきました。最近ではCLLの治療にも分子標的治療薬としてブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤とBCL-2阻害剤が導入されています。

BTKはBリンパ球の表面に発現するBCRというレセプターの抗原による刺激を細胞内に伝える働きをしています。CLLの腫瘍細胞ではこのBCRからの細胞内シグナルが異常に活発となっていることが知られており、異常なシグナルを抑えるBTK阻害剤はCLLの治療にとても有効だと考えられています。BCL-2は細胞のアポトーシスを防ぐ働きを持っていますが、CLLの腫瘍細胞で過剰に発現して腫瘍細胞のアポトーシスを妨げています。BCL-2阻害剤はCLLの腫瘍細胞のアポトーシスの過程を回復し腫瘍に対して効果を示す新しいタイプの治療薬です。

まとめ

ヒトの造血機能は造血幹細胞を基にさまざまな血液細胞が作られて、日々保たれています。また、その機能は造血因子などさまざまな分子によって正常に保たれています。血液がんでは、主に遺伝子の異常によって正常な造血

表1 急性白血病の FAB 分類

1. 急性骨髄性白血病：芽球のペルオキシダーゼ染色の陽性率が3%以上（M0とM7を除く）	M0	最も未分化な急性骨髄性白血病	芽球のペルオキシダーゼ染色の陽性率が3%未満だが、骨髄球系の表面マーカーが陽性で、リンパ球系の表面マーカーが陰性
	M1	未分化型骨髄芽球性白血病	成熟傾向のない骨髄芽球性白血病
	M2	分化型骨髄芽球性白血病	成熟傾向のある骨髄芽球性白血病、t(8;21)の染色体異常を伴うものが多い、化学療法によく反応し、比較的予後良好
	M3	急性前骨髄球性白血病	t(15;17)の染色体異常をもつ。DICを合併しやすい。レチノイン酸による分化誘導療法が著効し、予後は良好
	M4	急性骨髄単球性白血病	骨髄系と単球系の二系統ががん化する。inv(16)の染色体をもつものは予後良好
	M5	急性単球性白血病	単球系ががん化したもの
	M6	赤白血病	赤血球をつくる造血幹細胞ががん化したもの。予後不良
	M7	急性巨核芽球性白血病	血小板をつくる造血幹細胞ががん化したもの。予後不良
2. 急性リンパ性白血病：芽球のペルオキシダーゼ染色の陽性率が3%未満	L1	芽球は小型で均一性。小児に多い	
	L2	芽球は大型で不均一性。成人に多い	
	L3	芽球は大型で細胞質に空胞を有する細胞が多い。パーキット型	

白血病もあり、通常は急性骨髄性白血病に分類されます。そのため、急性骨髄性白血病は急性非リンパ性白血病と呼ばれることもあります。

急性骨髄性白血病は遺伝子やタンパクの種類によって詳しく分けられていますが、古くからFAB（French-American-British）分類がよく用いられてきました（表1）。急性骨髄性白血病はM0からM7に分類されます。最近血液がん全体を含むWHO分類もよく用いられます（表2）。FAB分類は骨髄中の白血病細胞割合30%以上を急性骨髄性白血病としていましたが、WHO分類から20%へ変わりました。

た。WHO分類には、FAB分類にはなかった二次性白血病や混合性白血病も含まれています。分類をつけるのは複雑で大変ですが、治療法の選択や治療の見通しを知るためにはとても大切です。

急性骨髄性白血病診断の検査

急性骨髄性白血病は特有の症状がないため、問診から急性骨髄性白血病が第一に疑われることはほとんどありません。発熱やからだのだるさが続く、リンパ節がはれる、出血（あざ、鼻血、経血増加など）がある、からだがむくむ、歯ぐきがはれる、血液検査異

表2 急性骨髄性白血病のWHO分類（2017年改訂第4版）と欧州白血病ネット（ELN）予後分類

WHO 分類	WHO 細分類	予後分類*
反復性遺伝子異常を持つAML	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) または t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>PML-RARA</i> t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> inv(3)(q21.3q26.2) または t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM</i> AMKL with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i> <i>BCR-ABL1</i> <i>NPM1</i> 変異	良好群 良好群 良好群 中間群II 不良群 不良群 不良群 中間群II
	<i>CEBPA</i> 両アリル変異 <i>RUNX1</i> 変異	中間群II 良好群（正常核型、 <i>FLT3-ITD</i> 陰性） 中間群I（正常核型、 <i>FLT3-ITD</i> 陽性） 中間群I（正常核型、 <i>NPM1</i> 野生型、 <i>FLT3-ITD</i> 陽性） 中間群I（正常核型、 <i>NPM1</i> 野生型、 <i>FLT3-ITD</i> 陰性） 良好群（正常核型） 良好群
骨髄異形成関連 AML		
治療関連骨髄性腫瘍		
その他の AML	M0、M1、M2、M4、M6b、M7、急性好塩球性白血病、骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症	
特殊型	骨髄肉腫、Down 症候群関連一過性骨髄異常増殖症（ <i>GATA1</i> 変異）、Down 症候群関連骨髄性白血病（ <i>GATA1</i> 変異、 <i>CTCF</i> 変異、 <i>EZH2</i> 変異、 <i>KANSL1</i> 変異、 <i>JAK2</i> 変異、 <i>JAK3</i> 変異、 <i>MPL</i> 変異、 <i>SH2B3</i> 変異、 <i>RAS</i> 系遺伝子変異）	

* 良好群および不良群以外の染色体異常は中間群IIに分類される。t(v;11)(v;q23)、-5/del(5q)、-7、17p 異常、複雑核型は不良群に分類される。

常の指摘などをきっかけに、急性骨髄性白血病を診断するための検査を受けることになります。

急性骨髄性白血病になると、一般に赤血球や血小板は少なくなります。「白血病になると白血球が増える」と思っている方も多いのですが、実際はさまざまです。特に急性前骨髄球性白

血病では、赤血球、血小板とともに白血球数も減ることが多いのです。なお、急性前骨髄性白血病は、播種性血管内凝固症候群（はしゅせい けっかんない ぎょうこ しょうこうぐん）（後述）を伴いやすく、これが診断の一助になることがあります。

採血で得た血液（末梢血といいま

第四に、持病があると治療に影響することがあります。白血病治療前に問診や血液、尿、レントゲン、心電図検査などにより内臓の不調がないか詳しく調べます。じんま疹などアレルギー症状が出たことがある薬剤（具体的な薬剤名をご存じなければ、処方を受けた担当医や医療施設へ問いあわせる必要があります）や食物（特にカニやエビなどの甲殻類、卵、牛乳）、常用薬、喫煙や飲酒、これまでかかってきた病気（一番古い病気から順に説明していただきます）、家族の病気（通常は覚えている範囲で十分です）などの情報も大切です。

第五に、治療に先立ち、円滑かつ安全に治療を行うため、中心静脈カテーテルという管（くだ）を首や鎖骨の下などの太い静脈に挿入することがあります。一定の危険性を伴いますので、実施前に担当医は十分な説明を行います。

急性骨髄性白血病の治療

急性骨髄性白血病の治療には、抗がん剤を用いる化学療法や造血幹細胞移植療法、免疫療法などがあります。化学療法は通常、作用機序の異なる数種類の抗がん剤を組み合わせで行います。代表的な治療法は、代謝拮抗剤のシタラビンとアントラサイクリン系の中の1剤を組み合わせたものです（表3）。

白血病細胞は通常骨髄にあり、血液中を流れ全身に広がっているため、手術で治すことはできません。また骨髄移植など造血幹細胞移植は非常にたくさんさんの白血病細胞が存在する発病時に行う治療法ではありません。急性骨髄

急性骨髄性白血病治療の前に

急性骨髄性白血病治療開始前に留意すべき点を挙げます。

第一に、急性骨髄性白血病の発症時は正常な好中球が減少していることがほとんどです。本来好中球は細菌など微生物の攻撃（感染症）を防ぐはたらきがありますので、急性骨髄性白血病発症時すでに感染症を発症していることもあります。感染症があると化学療法（抗がん剤治療）は安全に実施しにくいいため、治療前に感染症がないか調べておく必要があります。

第二に、白血病細胞増加に伴い血液中の尿酸が増えます。尿酸は腎ぞうから排せつされますが、尿酸が増えると腎臓に負担がかかり、腎臓のはたらきが悪くなる可能性があります。化学療法開始後、白血病細胞が一気に壊れるとさらに尿酸が増える恐れがあります。これは「腫瘍（しゅよう）崩壊症候群」という重い合併症です。腫瘍崩壊症候群が懸念される場合は、あらかじめラスブリカーゼなどの薬剤を用いて予防します。

第三に、前述の播種性血管内凝固症候群に注意します。血が止まる、血が固まる（凝固）のは、凝固因子と血小板のはたらきによります。急性骨髄性白血病では、白血病細胞自体が凝固因子の低下や血小板減少をもたらし、出血や内臓の不調を来すことがあります。その代表が、播種性血管内凝固症候群という病態です。播種性血管内凝固症候群は特に急性前骨髄球性白血病（M3）に起こりやすく、脳出血や肺出血など重い出血をきたすことがあります。

間をかけて詳細に検査するため、骨髄液の一部が保存されることもあります。

血液細胞は分化、成熟の段階に応じさまざまな信号を出したり引っ込めたりします（分化抗原といいます）。白血病細胞も分化抗原を持ち、これを調べると白血病の特徴や性質をより詳しく知ることができます。これが細胞表面抗原解析検査です。この検査により、リンパ性か、骨髄性か、混合性白血病かがおおよそわかります。

急性骨髄性白血病では、染色体検査や遺伝子検査により、染色体異常、遺伝子異常の有無や種類を調べます。白血病細胞は染色体（細胞核には通常46本の染色体があります）や遺伝子の異常を伴いやすく、分類や治療方針、治療の見通しに影響します。

専門の臨床検査技師や医師は骨髄とまつ標本を顕微鏡で観察し、白血病細胞の割合や形を調べます。白血病細胞が骨髄細胞の20%以上（WHO分類）を占めていると急性骨髄性白血病と診断されます。さらに、臨床症状や細胞表面抗原解析、染色体検査、遺伝子検査などをもとに、FAB分類やWHO分類により急性骨髄性白血病を分類します。最初の治療選択には、一部を除きFAB分類を決定すればよく、通常は3日ほどで可能です。治療を急ぐため、急性骨髄性白血病とわかった時点ですぐに治療を開始することもあります。

造血幹細胞移植も含めた長期的な治療方針の決定には、染色体検査結果を含むWHO分類や遺伝子検査結果、最初の治療効果なども参考になります。最終的にすべての診断が確定するには1カ月くらいかかります。

す）1滴をガラス板上に薄く引き延ばし、血液の中にある血液細胞を染色（とまつ標本といいます）後、専門の臨床検査技師や医師が血液細胞の種類や形を顕微鏡で観察します。顕微鏡による観察は、受診した医療施設だけでなく、外部の施設で行われることもあります。急性骨髄性白血病は通常末梢血とまつ標本に白血病細胞が認められます。

ただし、正常の血液細胞と区別できない、白血病細胞が全くみられないこともあります。白血病細胞が増えると、末梢血中の白血球はほぼ白血病細胞と少数の好中球のみになります。これは「白血病裂孔」と呼ばれ、急性骨髄性白血病に特有の所見です。このように、通常の血液検査でおおよその診断がつくことも多いのですが、急性骨髄性白血病の診断を確実なものにして（確定診断といいます）、正確に分類する（分類は治療方針決定に重要です）には、骨髄検査が必要です。

通常は骨盤の腸骨という腰のあたりの骨に鉛筆の芯ほどの針を刺し（骨髄穿刺といいます）、注射器で吸引し、骨髄液を円筒状にくり抜いて骨髄組織を採取（骨髄生検）します。骨髄検査の痛みを和らげるため前もって局所麻酔を受けます。骨髄検査の痛みは、歯の治療をイメージするのがいいかもしれません。局所麻酔用の針を刺すとき、骨髄液を吸引するときに多少痛みを感じます。また、骨髄検査用の針が骨髄中へ差し込まれる際に圧迫感を感じます。骨髄液、骨髄組織を用いて、骨髄とまつ標本の観察や細胞表面抗原解析、染色体検査、遺伝子検査、病理検査など特殊な検査が行われます。時

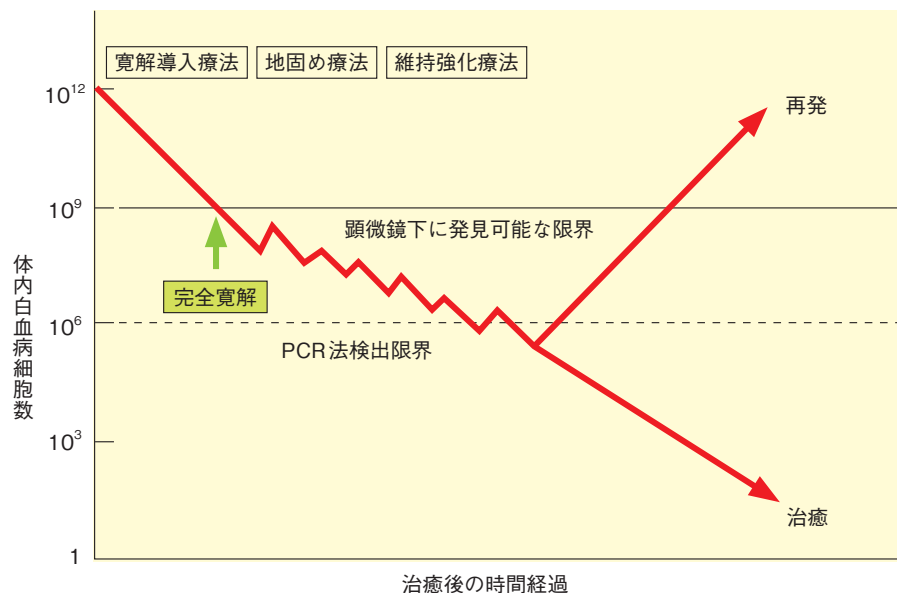


図1 体内白血病細胞数と治療効果

化学療法によって体内の白血病細胞数が 10^6 個以下に減少すると完全寛解となります。その後さらに化学療法を続け、白血病細胞数を減らしていきます。
(Richard GL et al: 'Wintrobe's Clinical Hematology vol. 2, 10th ed., Williams & Wilkins, 1999 より一部改変引用)

性白血病と診断されると、まずは化学療法が選択されます。もう一つ大切な治療は、化学療法によって起こるさまざまな副作用や合併症に対して行われる治療です。これを支持療法と呼びます。また高齢の場合や持病がある場合は使用する薬剤の種類、量を工夫し、副作用の軽減につとめます。

急性骨髄性白血病の治療の目標は、診断時1兆個といわれる白血病細胞を根絶することです。化学療法（抗がん剤治療）を十分にを行い、まず完全寛解と呼ばれる状態を目指します。完全寛解は、骨髄の白血病細胞が5%以下となり、白血球、赤血球、血小板の数が正常になった状態を指します。完全寛解になると白血病による症状はなくな

ります。完全寛解を得るために行う化学療法を寛解導入療法といいます。急性骨髄性白血病診断後に行われる治療がこれに相当します。

1回の化学療法で完全寛解にならない場合は、寛解導入療法を繰り返すことになります。2回目なら再寛解導入療法、3回目なら再々寛解導入療法になります。完全寛解になれば一安心ですが、それでも体内に10億個の白血病細胞が残り、放っておくと再発します。残った白血病細胞をさらに減らすため、寛解導入療法後も化学療法を繰り返します。これを寛解後療法といいます。寛解後療法には、完全寛解導入後すぐに行う地固め療法と、地固め療法後に行う維持強化療法があります。

維持強化療法は急性骨髄性白血病の種類や状態により行わないこともあります。

寛解導入療法から地固め療法までは入院治療が必要です。順調にきて4か月から5か月かかります。その後退院し、完全寛解を維持するための維持強化療法を1から2年かけ行うことがあります。急性骨髄性白血病は、寛解後療法として化学療法を何回か入院で行い、治療を終了するのがほとんどです（図1）。

化学療法後正常造血が回復したところで骨髄穿刺を行い、治療効果、再発の有無を確認します。急性骨髄性白血病の治療は完全寛解の導入が第一の目標です。さらに化学療法を繰り返すことで完全寛解を維持し、白血病細胞の根絶を目指します。完全寛解は白血病の治癒ではありません。また、完全寛解が続いても、現在どのくらい白血病細胞が残っているのかを骨髄とまつ標本検査だけで正確に判断するのは困難です。どこまで白血病細胞が減っているかわかれば、造血幹細胞移植の適応も含めた治療方針の決定や、治る見込みの推定に役立ちます。

このため遺伝子検査を行うことがあります。白血病細胞には特徴的な遺伝子異常を持つものがあります。遺伝子異常の有無、量をPCR法という遺伝子検査で調べることができます。この検査法を用いれば、患者の血液細胞約100個から10万個に1個の白血病細胞が検出できます。100個から10万個という数字は、検出感度を指します。100個に1個検出できる場合の検出感度は1%、10万個に1個検出できる場合の検出感度は0.001%となります。

検出感度は遺伝子やPCR法の種類により異なります。たとえば、0.1%の検出感度を持つ遺伝子検査が陰性の結果なら、白血病細胞密度は0.1%未満（すなわち正常血液細胞密度が99.9%以上）と推定できます。このように微量の白血病細胞を検出することを微小残存病変（MRD）検査といいます。WT1-mRNA定量検査は、急性骨髄性白血病の代表的な微小残存病変検査です。この検査の検出感度は約0.1%と考えられています。微小残存病変検査により、完全寛解の「深さ」を知ることや、再発を早期に発見できるようになりました。なお、染色体検査や細胞表面抗原解析も、白血病細胞割合を知るのにある程度有効です。

急性骨髄性白血病は完全寛解期間が長いほど再発率は低下します。完全寛解が5年以上続くと治癒とみなすのが一般的です。

急性前骨髄球性白血病（M3）への分化誘導療法

急性骨髄性白血病には抗がん剤を用いた化学療法による治療が第一選択と説明しました。急性前骨髄球性白血病はさらに分化誘導療法という効果的な治療法があります。

急性前骨髄球性白血病は前骨髄球のレベルで分化、成熟が止まり、前骨髄球が異常に増える急性骨髄性白血病です。播種性血管内凝固症候群を合併し、出血しやすいという特徴があります。以前は他の急性骨髄性白血病と同様に化学療法のみが行われてきましたが、化学療法により白血病細胞が壊れるとかえって播種性血管内凝固症候群が悪化し、脳出血や肺出血を合併する

表3 急性白血病によく用いられる抗がん剤

	薬剤（略号）	商品名	よく使用される 急性白血病の種類
アルキル化剤	シクロホスファミド（CPM）	エンドキサン	リンパ性
アントラサイ クリン系薬剤	ダウノルビシン（DNR） イダルビシン（IDA） ドキソルビシン（DXR） アクリルビシン（ACR） ミトキサントロン（MIT）	ダウノマイシン イダマイシン アドリアシン アクリシノン ノバントロン	骨髄性、リンパ性 骨髄性 リンパ性 骨髄性 骨髄性、リンパ性
代謝拮抗剤	メトトレキサート（MTX） シタラビン（Ara-C） エノシタビン（BHAC） シタラビン・オクフォスファート（SPAC） 6-メルカプトプリン（6-MP）	メソトレキセート キロサイド サンラビン スタラシド ロイケリン	リンパ性 骨髄性、リンパ性 骨髄性 骨髄性 骨髄性、リンパ性
ビンカアルカ ロイド	ビンクリスチン（VCR） ビンデシン（VDS）	オンコビン フィルデシン	リンパ性 骨髄性、リンパ性
ホルモン剤	プレドニゾン（PSL）	プレドニン	リンパ性
その他	L-アスパラギナーゼ（L-ASP） エトポシド（VP-16、ETP）	ロイナーゼ ラステット、ペブシド	リンパ性 骨髄性、リンパ性

ことも多くみられました。

この白血病には特徴的な染色体異常があります。これはt（15；17）と呼ばれ、15番目と17番目の染色体の一部が入れ替わったものです。こういう異常を転座といいtをつけて表現します。なお、通常の染色体検査結果を得るには時間（通常2～3週間）がかかるので、FISH法と呼ばれる特殊な染色体検査や遺伝子検査でこのような異常を確認することもあります。

活性型ビタミンA代謝物であるトレチノイン（ATRA）はこの異常染色体に作用し、白血病細胞を分化・成熟させ死滅させます。これが急性前骨髄球性白血病に対する分化誘導療法で

す。この効果は急性前骨髄球性白血病のみにみられ、播種性血管内凝固症候群も早期に回復できるようになりました。トレチノインは内服薬で、副作用も少なく苦痛の少ない治療法です。

しかし中には、分化誘導療法中に急激に白血球が増加し、発熱やむくみ、呼吸不全といった症状がみられることがあります。これを分化症候群といいます。分化症候群が起こった場合、副作用の程度に応じて副腎皮質ステロイドホルモン剤という薬を用いる、トレチノインを中止するなどの対応がとられます。

急性前骨髄球性白血病の寛解導入療法にはトレチノインを使用します。白

血球の多い患者は抗がん剤が併用され、約90％に完全寛解が期待できます。亜ヒ酸（ATO）の併用による効果も報告されています。一方、完全寛解となっても、それだけでは再発しやすいため、その後は他の急性骨髄性白血病と同様に化学療法を繰り返す、あるいはトレチノインを維持療法に用いることで、およそ70～80％の長期生存が得られています。亜ヒ酸やタミバロテンも分化誘導効果を有することが明らかとなり、寛解導入療法後治療や再発後の患者を中心に用いられています。ゲムツズマブオゾガマイシンは白血病細胞が持つCD33という抗原に結合し、直接白血病細胞に作用する薬剤です。再発時の治療として、この薬剤を使用することもあります。

化学療法に用いる薬剤と副作用

化学療法後の副作用は抗がん剤の種類により異なります（表3）。抗がん剤は分裂や増殖の盛んな白血病細胞に作用して細胞を排除する反面、副作用も懸念されます。抗がん剤が白血病細胞だけでなく、分裂や増殖の盛んな正常な細胞にも作用するためです。正常な細胞のなかで特に盛んに分裂・増殖しているのは、口の中や消化管（食道、胃、腸）の粘膜、髪の毛、骨髄細胞などで、このため、口内炎・下痢・骨髄抑制（はき気、おう吐、脱毛）などの副作用が起こります。

急性骨髄性白血病の化学療法はいくつかの抗がん剤を組み合わせで用いるのが一般的です。共通の副作用には、正常な血液細胞がつくられにくくなる骨髄抑制があります。はき気・おう吐は、使用する抗がん剤や体質も影響し

ますので、個人差があります。抗がん剤治療終了後改善します。化学療法後しばらくすると脱毛が起こりますが、通常は治療終了後また生えてきます。化学療法は白血病細胞だけでなく正常な骨髄細胞にも作用しますので、骨髄で血液をつくる力は低下します。

これにより白血球、血小板、赤血球が減った状態が骨髄抑制です。急性骨髄性白血病発症時骨髄は白血病細胞で占められ、血液細胞は十分つくられていません。この状態で化学療法を受けるため、初回の化学療法ではなおさら骨髄抑制が起こりやすくなります。実際に、急性骨髄性白血病の場合、白血球の一種である好中球は0近くまで減ることがほとんどです。この時期は重症感染症が起こりやすく、大変危険な状態です。骨髄抑制の期間は、通常3～4週間続きます。

代表的な副作用を簡単に説明します。まずアントラサイクリン系薬剤は心臓に対する毒性が重要です。これは蓄積毒性といって、総用量があるレベルを超えると起こりやすくなり、心臓の機能が弱まり十分な血液を全身に送る力が低下してします。不整脈をきたすこともあります。代謝拮抗剤のシタラビン（Ara-C）は急性骨髄性白血病の中心的な薬剤ですが、発熱や発疹また大量使用で結膜炎を起こし、眼のゴロゴロ感・痛み・充血・まぶしい感じがみられることがあります。

白血病の表面のタンパクや、病気の進行に関係する分子に直接作用する「分子標的薬」治療が行われることがあります。それぞれ特有の副作用があり、注意が必要です。

このような副作用のお話をすると大

として5番や7番染色体の異常、3q21、11q23の異常、t(6;9)、複雑染色体異常をもつなどがあります。

一方、予後良好因子（治療見通しの改善が期待される要因）として、t(8;21)、t(15;17)、inv(16)といった染色体異常などがあげられます。特にt(8;21)かinv(16)を有する白血病はCBF関連白血病と総称され、比較的治療見通しは良好と考えられています。予後良好と予想される染色体異常を持った60歳以下の白血病患者には、欧米を中心にシタラビン大量療法（シタラビンという抗がん剤を大量に使用する方法）による寛解後療法が行われ、良好な成績が報告されています。

予後不良因子を有する白血病は化学療法では治りにくく、良好因子があるものは治りやすいわけです。一方、急性前骨髄球性白血病を除く急性骨髄性白血病を対象に行われた日本成人白血病研究グループAML201試験によると、シタラビンとイダルビシンで治療された患者、シタラビンとダウノルビンで治療された患者の治療開始5年後の生存確率はそれぞれ48%と48%、5年後白血病再発なく生存できる確率も41%と41%と差はみられませんでした。

また、地固め療法として、シタラビン大量療法を3回行う患者と多剤併用化学療法の患者に分けられましたが、治療開始5年後の生存確率に明らかな差はみられませんでした。ただし、予後良好とされるCBF関連白血病（前述）の場合、シタラビン大量療法の方が、若干治療成績が改善する傾向がみられました。これらのデータを元に、

食事がとれなくなると栄養状態が低下します。現在5-HT3受容体（じゅようたい）拮抗（きっこう）薬やアプレピタントなど優れた吐き気止めがあり、使用する抗がん剤に合わせ適宜使用されます。食事が十分とれない場合、栄養剤の補給や点滴が行われることもあります。

出血性ぼうこう炎や腎障害を合併しやすい薬剤を使用する場合、点滴を増やし、尿を多く出すことで発症を予防します。出血性ぼうこう炎の予防薬ウロミテキサンを用いることもあります。抗がん剤治療による腫瘍（しゅよう）崩壊症候群と高尿酸血症対策として、ラスブリカーゼなどの薬剤が用いられます。抗がん剤の副作用を予防、軽減する治療法は日々進歩しており、その他にもさまざまな治療が行われています。

急性骨髄性白血病に対する 化学療法の治療成績

日本成人白血病研究グループの治療成績によると、急性骨髄性白血病の化学療法による完全寛解率は約80%、8年の無病生存率（発病から8年後に白血病が再発せずに生存している確率）は30～40%です。これはすべての急性骨髄性白血病を含んでいます。

治療見通しの悪化が予想される要因（予後不良因子といえます）には、高齢者（50歳以上または60歳以上）、初診時白血球がかなり多いこと、FAB分類のM0、M6、M7、二次性白血病、発病時に多くの系統の血液細胞に形態異常を伴うもの、1回の寛解導入療法で完全寛解にならなかったもの、診断時の白血病細胞が持つ染色体異常

のを避けた食事が望めます。また、抵抗力が低下すると、体内にもともと存在する微生物が感染症を起こすこともあります。うがいの励行や、抗生物質（細菌を殺す薬）や抗真菌剤（かびを殺す薬）を予防に用いることがあります。

感染症発症、または疑われた場合、血液を含む培養検査や血液検査、CT、レントゲン写真など適切な検査ののち、抗菌治療が開始されます。このようにして好中球減少の期間を乗り越えていきます。さらに、G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）という好中球の回復をうながす薬剤を抗がん剤治療後に使用し、骨髄抑制期間を短縮させることもあります。G-CSFを用いると治療成功率が高まるので、急性骨髄性白血病治療には欠かせない重要な薬剤です。ただし、一部の急性骨髄性白血病では白血病細胞が一時的に増える可能性もあり、使用には注意も必要です。

血小板減少には、脳出血や肺出血など重い出血を避けるため、血小板輸血が必要となります。ただし、血小板輸血を繰り返すと抗体が産生され、輸血が効かなくなる恐れもありますので、血小板輸血は最少にとどめるべきです。そのため、化学療法後輸血により維持すべき血小板数は通常1万/μl程度と、血小板数の基準値（13万から35万/μl）に比べかなり低く見積もられています。貧血には、赤血球輸血が行われます。

2 骨髄抑制以外の副作用対策

骨髄抑制以外の副作用対策も大切です。はき気、おう吐は体力を消耗し、

変心配になり、治療を受ける意欲がなくなってしまうかもしれません。しかしこれらの副作用はすべてみられるものではありません。担当医は、生命を脅かすことがない治療計画を立て、副作用を防ぐように対処し、副作用があらわれても症状をできるだけ和らげる治療をしています。

支持療法

急性骨髄性白血病治療に伴う合併症や副作用に対して行われる治療を支持療法と呼びます。ここでは骨髄抑制対策とそれ以外にわけて説明いたします。

1 骨髄抑制への対策

化学療法による骨髄抑制を乗り越えるのは治療成功に大変重要です。骨髄抑制は化学療法の内容にもよりますが、約2～3週間ほど続きます。この期間は白血球や血小板、赤血球が減少します。白血球の中でも好中球は感染予防や治療成功に最も重要な役割を担っています。好中球数1,000/μl以下になると感染症が起りやすくなり、特に500/μl以下になると重症感染症が懸念されます。細菌やかび、ウイルスなどが体内へ侵入し、肺炎や敗血症（血液を介し細菌やかびが体内に散らばった状態）といった重い感染症が起りやすくなります。微生物の体内への侵入を防ぐため、部屋ごと、またはベッドごとに微生物除去フィルター（HEPAフィルターといいます）付き空気清浄器を設置することがあります。HEPAフィルター付きの部屋は無菌室と呼ばれます。

食事にも注意が必要です。生ものには微生物が多く含まれているため、生も

表4 急性骨髄性白血病に対する移植適応

(日本造血細胞移植学会成人急性骨髄性白血病ガイドライン第3版より作成)

S：移植が標準治療（合併症、生活の質など不利益も検討し総合的に決定）

CO：移植を考慮してもよい場合

Dev：開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR：一般的には勧められない

(1) 55歳以下の急性骨髄性白血病（急性前骨髄性白血病を除く）

予後分類		同種移植			自家移植
		HLA適合同胞	HLA適合非血縁	さい帯血	
第1寛解期	予後良好	GNR	GNR	GNR	Dev
	予後中間	S	S	CO	Dev
	予後不良	S	S	S	Dev
第2以降の寛解期		S	S	S	GNR
再発進行期/寛解導入不応期		CO*	CO*	CO*	GNR

*移植を行っても治療成績は不良であるため、慎重な検討を要するという意味でCOとしたが、若年患者などでは積極的に行われることが多い。

(2) 55歳以下の急性前骨髄性白血病

予後分類		同種移植			自家移植
		HLA適合同胞	HLA適合非血縁	さい帯血	
第1寛解期	微小残存病変陰性	GNR	GNR	GNR	GNR
第2寛解期	微小残存病変陰性	GNR	GNR	GNR	S
第3寛解期	微小残存病変陽性	S	S	CO	GNR
再発進行期/寛解導入不応期		CO	CO	CO	GNR

微小残存病変陽性の場合は亜砒酸やゲムツズマブオゾガマイシンなどで微小残存病変の陰性化をめざし、陰性化が確認されたら、第一寛解期では経過観察、第二寛解期では自家移植を検討する。陰性化が得られない場合は同種移植を検討する。

地固め療法として、CBF関連白血病はシタラビン大量療法が、それ以外は多剤併用療法の選択が一般的とされています。なお、シタラビン大量療法は骨髄抑制がより強く出やすく、重症感染症が起こらないか注意が必要です。

造血幹細胞移植療法の適応と成績

造血幹細胞移植は通常の化学療法や放射線治療より副作用が強く、心身の

ストレスや経済的負担も大きい治療法です。造血幹細胞移植の適応は、それ以外の治療法より生存期間や生活の質が上回る場合に限られます。

骨髄・末梢血幹細胞・さい帯血移植の選択、また移植前治療の選択は、移植施設の移植実績、無菌室や放射線照射装置の有無、骨髄・さい帯血バンク認定施設などにより異なります。最新の移植実績・成績をお知りになり

表5 日本成人白血病研究グループによる予後分類

	予後良好因子	点数
点数を合計	白血病細胞MPO陽性率50%超	2点
	50歳以下	2点
	初診時白血球数2万/μl以下	2点
	FAB分類M1-5	1点
	PS 0-2	1点
	初回化学療法後完全寛解	1点
	t (8;21) または inv (16)	1点
予後分類	予後良好	8-10点
	予後中間	5-7点
	予後不良	0-4点

表6 PS（パフォーマンスステータス）

	PS
0	まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	かざられた自分の身のまわりのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

たい方は、一般社団法人日本造血細胞移植データセンターのホームページ（<http://www.jdchct.or.jp/data/>）をご覧ください。

なお、生存率には一定の誤差があり、各移植法の優劣を示すものではありません。造血幹細胞移植の適応は、日本造血細胞移植学会ガイドライン（表4）（成人急性骨髄白血病ガイドライン第3版をもとに作成）も参考に、

患者ごとに検討されます。

治療の見通し（予後）を決定したのち、移植適応を判断します。予後分類は多数ありますが、日本成人白血病研究グループのものを表5に示します。PS（パフォーマンスステータス）に関しては、表6をご参照ください。染色体や遺伝子異常の有無や種類により予後分類する方法も広く用いられています。

急性リンパ性白血病

1. 急性リンパ性白血病とは

急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia：ALL）は、一般に「血液のがん」といわれる白血病の一つです。ALLは、白血球の一種であるリンパ球が幼若な段階で悪性化・白血化し、主に骨髄で異常に増殖し、急速に進行する疾患です。小児から成人までのどの年齢層にも発生しますが、1年間の発症率は約10万人に2人程度で半数は小児とされています。またその発症原因の多くは不明であり、疾患自体が遺伝するものではありません。

2. 症状

ALLの症状は、主に白血病細胞（がん細胞）が骨髄および末梢血中で異常に増殖し、正常な血液細胞（赤血球、白血球、血小板）が産生されず減少することにより引き起こされます。赤血球が減少すると、貧血症状（倦怠感、めまい、ふらつき、動悸、息切れ等）が現れます。正常な白血球が減少すると、感染症の原因となるさまざまな菌（細菌や真菌）やウイルスに対する抵抗力がなくなり、風邪を引いたような症状、発熱、肺炎や敗血症が引き起こされます。また、血小板が減少すると、鼻血、歯肉出血や皮下出血等の出血症状が出やすくなります。

白血病細胞はリンパ系組織にも浸潤し、リンパ節腫脹や肝臓や脾臓が腫大することもあります。またALLは、

脳や脊髄などの中枢神経に浸潤しやすく、頭痛や吐き気等の症状が現れることもあります。骨髄以外に現れるこれらの病変を「髄外病変」といいます。白血病細胞が急速に増殖することによって骨痛や関節痛が現れることもあります。

3. 診断

血液検査を行うと白血球数が異常に多いこともあれば、減少していることもあります。ALLの確定診断のためには、骨髄穿刺が必須の検査です。ALLはリンパ球が幼若な段階でがん化したものですが、骨髄よりも主にリンパ組織などで増殖することがあります。このような場合は“リンパ芽球性リンパ腫（Lymphoblastic Lymphoma：LBL）”と呼ばれます。急性白血病に関しては、1976年以来、FAB分類が広く定着し世界的に使われてきました。この中でALLは、形態学的にL1からL3までの3型に分類されていました。がんの新たな国際分類である新WHO分類（2017年）では、Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫、Tリンパ芽球性白血病／リンパ腫、NKリンパ芽球性白血病／リンパ腫に大きく分けられ、また特定の遺伝子変異を伴うものを新たな病型として暫定的に分類しています。FAB分類は細胞形態を基本とした簡便な分類法ですが、急性白血病の発症機序が染色体・遺伝子レベルで明らかになるにつれ、臨床的にもどのような分化段階の細胞がどのような

胞が採取しやすいとされています。第2寛解期で微小残存病変陽性なら、同種造血幹細胞移植の適応と考えられます（特にさい帯血以外の同種移植）。

なお、55歳以上患者への移植適応に関しては明確な基準はありません。年齢を問わず、HLA半合致移植の適応に関しても同様です。

おわりに

急性骨髄性白血病は不治の病といわれてきましたが、医学の進歩により治癒が望める病気となりました。しかし、治療効果は様々ではありませんし、治療の副作用で重い合併症や死亡に至る場合もあります。患者や家族はこれらを担当医から十分に説明を受け、納得した上で治療にのぞむ必要があります。医療スタッフは、治療の効果、副作用、管理法を十分理解するとともに、患者、家族の声に耳を傾け、血液難病と果敢に闘っている患者、家族を心身両面で支えるようにありたいと願います。
（愛知医科大学医学部内科学講座血液内科 教授 高見昭良）

関連ミニ辞典

骨髄検査（マルク） 血球の主要な産生組織である骨髄の細胞を、骨髄穿刺針で穿刺吸引や生検を行う検査であり、主に腸骨から行われます。血液疾患の診断や治療効果判定、造血幹細胞移植後の造血定着などの目的で行います。

FAB分類 急性白血病の病型分類の一つで、ペルオキシダーゼ染色の陽性率や細胞の形態分類に数量化を取り入れた分類法です。1970年代に提唱され、現在は、WHO分類に該当しない白血病の細分類で用いられています。

遺伝子異常を伴って白血病化したのかを検討する必要性が治療法の選択においても重要です。新WHO分類はこうした背景から提唱されたものです。成人ALLの染色体異常として最も多いのは、フィラデルフィア (Ph) 染色体と呼ばれる9番と22番の染色体間で転座が起こるもので約25%を占めます。この他、4番と11番の染色体間で転座が起こったり、7番染色体が欠けたり失われることもあります。これらの染色体異常は予後にもかかわってくる重要な因子の1つです。

従来から言われているALLの予後が不良となる要因 (予後不良因子) としては、年齢 (35歳以上や41歳以上)、全身状態 (performance status)、染色体異常 (t (9;22)、t (4;11)、+8など)、白血球数 (>30,000/mL や >100,000/mL)、寛解までに要した期間 (4~6週以上)、表面形質 (T細胞性以外)、芽球の比率 (治療後15日目>10%) などが報告されています。また寛解導入療法後の微小残存病変 (minimal residual disease, MRD) が残存している場合 (0.1~0.01%以上) には再発の危険性が高まるとされています。

4. 治療

1) 初発未治療 ALL に対する化学療法

急性リンパ性白血病 (ALL) の治療の主体は、抗がん剤を用いた化学療法および造血幹細胞移植です。急性白血病の発症時には 10^{12} 個の白血病細胞が存在し、これを根絶することを目標に強力な化学療法が施行されま

す (Total cell kill、白血病細胞絶滅作戦)。通常、寛解導入療法により光学顕微鏡で骨髓中の白血病細胞が同定できなくなった状態を血液学的完全寛解 (hematological complete remission, CR) と称していますが、この時点で白血病細胞は百分の1から千分の1に減少しているもののそれでも 10^{10} から 10^9 個もの白血病細胞が残存していると考えられており、本当の意味での「完全寛解」と呼ぶにはふさわしくありません。しかし光学顕微鏡では白血病細胞が同定できないのでこの状態を従来から完全寛解と呼びますが、それは治療の中止を意味するのではなく地固め療法などの寛解後化学療法の継続を必要とするものです。

治療は寛解導入療法と寛解後の地固め療法、維持療法および中枢神経浸潤予防治療から成ります。寛解導入療法には通常約1カ月の治療期間を要し、寛解状態になると引き続き寛解後療法に移ります。寛解後療法には残っている白血病細胞をさらに減らして寛解を維持することと、再発を予防する目的があります。通常は寛解後療法を1~2年行い治療終了となります。

以上のような治療を行っても半数以上の患者さんが再発し、成人ALLの長期生存率はいまだ30~40%とされています。したがって、成人ALLの治療成績は満足できるものではなく、より有効な治療法の開発を目指して、世界中でさまざまな臨床試験が行われています。成人ALLの治療成績が小児ALLと比較して不良なのは、抗がん剤の投与量を多くできるかどうかの違いなどもありますが、大きな理由の一つは、予後不良の「Ph陽性ALL」

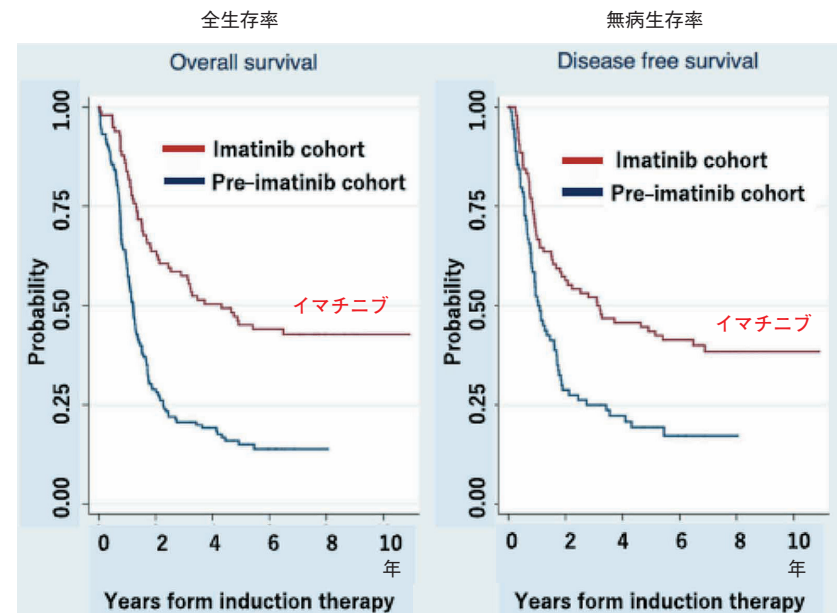


図1 JALSG Ph ALL202における生存率

イマチニブを併用群では5年の全生存率と無病生存率はそれぞれ50%と43%でした

Hatta Y, *et al*; Ann Hematol 97 : 1535,2018.

が成人ALLの約25%を占めていることにあります。特に50歳以上では、その頻度は50%にも達します。Ph陽性ALLは、通常の化学療法では治癒が見込めない疾患でしたがbcr-ablチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 「イマチニブ (商品名: グリベック)」の登場により、Ph陽性ALLの治療戦略は大きく変わり、Ph陰性ALLとは異なる治療を行えるようになりました。

小児ALL化学療法は薬剤特にL-アスパラギナーゼやメトトレキサート (MTX) 投与量が多く、成人では有害事象が多く耐えられない可能性が指摘されています。しかし思春期、若年ALLに対しては小児プロトコルを施行した方が、成績が良いという報告があります。

(1) 成人Ph陰性ALL

Ph染色体が陰性であることを確認するまでの間はプレフェーズとしてプレドニンの投与が行われます。Ph染色体が陰性であることが確認されれば寛解導入療法が開始されます。寛解導入療法で使用される抗がん剤は、ビンクリスチン、プレドニゾロン、アドリアマイシン、シクロホスファミドおよびL-アスパラギナーゼなどです。これらの併用療法が、現時点では最も一般的です。この治療による寛解導入率は70~90%とされています。

寛解導入療法によって血液学的寛解が得られた状態でも、前述のように体内にはまだ多くの白血病細胞が残っています。さらにその減少を図るため

Ph陰性ALL（15歳以上25歳未満^{a)}）

病 期		HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	さい帯血 ^{b)}	自家移植 ^{c)}
第1 寛解期	standard risk*	S/CO	S/CO	CO	GNR
	High risk*	S/CO	S/CO	CO	GNR
第2以降の寛解期		S	S	S	Dev
再発進行期 / 寛解導入不応		CO	CO	Dev	GNR

Ph陽性ALL（15歳以上55歳未満^{d)}）

病 期	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	さい帯血 ^{b)}	自家移植 ^{c)}
第1寛解期	S	S	CO	Dev
第2以降の寛解期	S	S	S	GNR
再発進行期/寛解導入不応	CO	CO	Dev	GNR

a) 15歳以上25歳未満は小児プロトコルによる化学療法で行う場合が多い。

b) さい帯血移植のデータは少なく、参考にとどめる。

c) 自家移植は寛解期における臨床研究に限られる。

d) 思春期、若年成人においても移植を行うのが一般的である。

*海外で用いられているリスク分類による。JALSGのリスク分類のlow riskはstandard risk, intermediate risk, high riskはhigh riskに対応する。

S: standard of care 移植が標準治療である

CO: clinical option 移植を考慮してもよい場合

Dev: developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR: generally not recommended 一般的には勧められない

造血細胞移植学会ガイドライン第2版より

表1 ALLの移植適応

に、地固め療法が行われます。この治療は、寛解導入療法で用いた抗がん剤にメトトレキサートやシタラビンなどの抗がん剤を組み合わせ、数カ月にわたって行われます。維持療法は、6-MPやメトトレキサート、ビンクリスチン、プレドニンなどを用いて寛解導入療法や地固め療法によって減少した白血病細胞をさらに根絶させる目的で行われます。

治療期間はプロトコルによっても異なりますが、おおむね1～2年間継続します。維持療法が終了した段階で寛解が維持されていれば、予定された治療はひとまず終了となります。

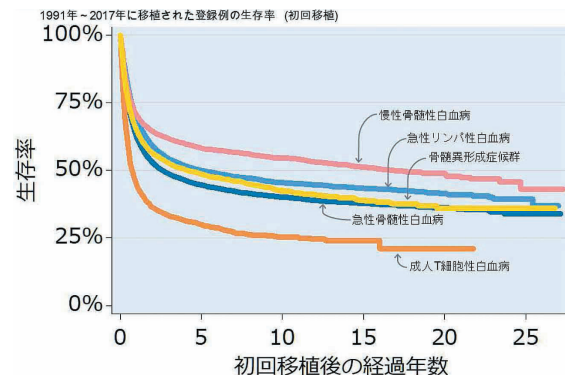
また中枢神経浸潤の予防として抗が

ん剤（メトトレキサート、シタラビンおよびステロイド）の脊髄腔内投与を行います。

小児ALLの治療成績は近年飛躍的に向上し、80%以上の患者さんが長期生存できるようになり、治癒可能な疾患となりました。しかしながら成人ALLの治療成績はまだ十分ではありませんので前述のように小児プロトコルを基にした治療が試みられています。

(2) 成人Ph陽性ALL

成人ALLの治療成績が小児ALLよりも劣ることの理由の一つは予後不良のPhiladelphia染色体(Ph)陽性ALLが成人ALLの20～30%を占めること



《移植後生存率》

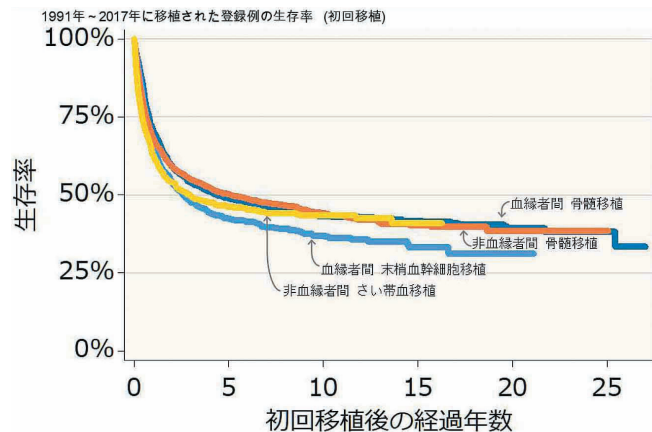
病 期	移植件数	移植後1年	移植後5年	移植後10年
急性骨髄性白血病	20,296件	62.5%	44.6%	40.1%
急性リンパ性白血病	11,187件	69.3%	49.9%	45.5%
成人T細胞性白血病	2,191件	44.9%	29.9%	25.3%
慢性骨髄性白血病	3,517件	70.5%	58.3%	54.5%
骨髄異形成症候群	5,160件	65.1%	48.6%	42.5%

図2 2018年造血細胞移植学会が集計した疾患別移植成績

でした。従来はPh陰性ALLと同様の化学療法が行われ、寛解率は50～80%とされていましたが、長期に寛解を維持できるのは10%前後で生存期間の中央値は1年程度でした。この極めて高い再発率が、Ph陽性ALLを予後不良とする最大の原因です。Ph陽性ALLに対する新たな治療方法としてbcr-ablチロシンキナーゼ阻害剤（イマチニブ）が登場し、化学療法での成績が著しく改善する可能性が出てきました。成人ALLに対する臨床試験であるJALSG Ph ALL202ではイマチニブを併用し5年の全生存率と無病生存率および全生存率はそれぞれ50%と43%でした（図1）。その成績は化学療法単独で治療したJALSG ALL 93の成績と比較して有意に優れていまし

た。現在わが国ではイマチニブ以外にも第2世代TKIのダサチニブ、第3世代TKIのボナチニブが再発または難治Ph陽性ALLには使用可能となっています。

また高齢者にはプレドニンとTKIのみで治療することも試みられていますが、地固めの化学療法がないと再発が多いとされています。ボナチニブと化学療法hyper-CVADを併用すると3年の全生存率が83%という報告もありますが、長期の成績が不明でありTKIを含む寛解導入化学療法ののち可能であれば第1寛解期に同種造血幹細胞移植を行うことが現時点では推奨されています。2019年アメリカ移植細胞治療学会からのレビューではTKIによって第1寛解期かつ分子生



16歳以上の急性リンパ性白血病における同種移植では、非血縁者間骨髄移植が多く行われている。1991年から2017年の間に初回同種移植が行われた登録例の移植後5年生存率は、血縁、非血縁者間移植ともに45%前後である。

《移植後生存率》

病期	移植件数	移植後1年	移植後5年	移植後10年
血縁者 骨髄移植	1,593件	70.9%	48.9%	43.3%
血縁者 末梢血幹細胞移植	1,422件	66.0%	42.3%	36.9%
非血縁者 骨髄移植	3,032件	68.3%	50.3%	44.1%
非血縁者 さい帯血移植	1,422件	62.8%	46.2%	43.4%

図3 2018年造血細胞移植学会が集計した16歳以上のALLの移植幹細胞別移植成績

物学的寛解を得た症例での同種造血細胞移植の適応は不明となっています。

2) ALLに対する同種造血幹細胞移植

Ph陰性ALLに対する化学療法やPh陽性ALLに対するイマチニブなどのTKI併用化学療法等、成人ALLに対する新たな治療法の開発が行われています。それでもいまだに、化学療法のみでは治癒が期待できない患者さんが多いと考えられます。これらの患者さんには治癒を目指した治療法として、同種造血幹細胞移植が検討されます。日本造血細胞移植学会による、現時点での成人ALLに対する移植の適応を表1で示します。この表で想定してい

る移植は、原則として移植前処置として大量の放射線化学療法を用いる、いわゆる骨髄破壊的前処置を用いる移植です。

図2に2018年に造血細胞移植学会が集計した疾患別移植成績、図3に16歳以上のALLの移植幹細胞別に移植成績を示します。

一般に標準リスクの第一寛解期では、同種移植が化学療法よりも優れているかどうか明らかではないため、その適応は慎重に行う必要があります。ただし、第二寛解期以降では移植成績が有意に低下し、化学療法でも治癒を期待することは難しいのが現状です。そのため、標準リスクに対しても適切なドナーが存在すれば、第一寛解期で

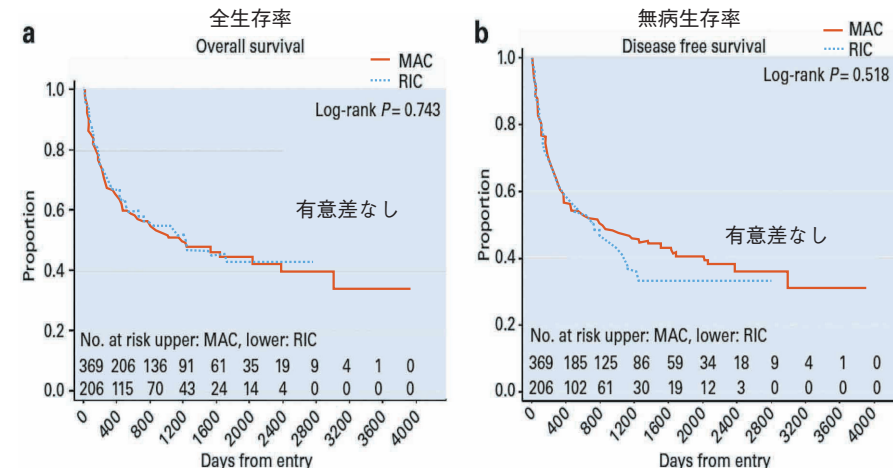


図4 造血細胞移植学会の成人ALLワーキンググループが解析した45歳以上の骨髄破壊的前処置による移植(MAC)と骨髄非破壊的前処置(RIC、ミニ移植)による寛解期移植の全生存率と無病生存率
Tanaka J, et al; BMT 48 : 1389, 2013.

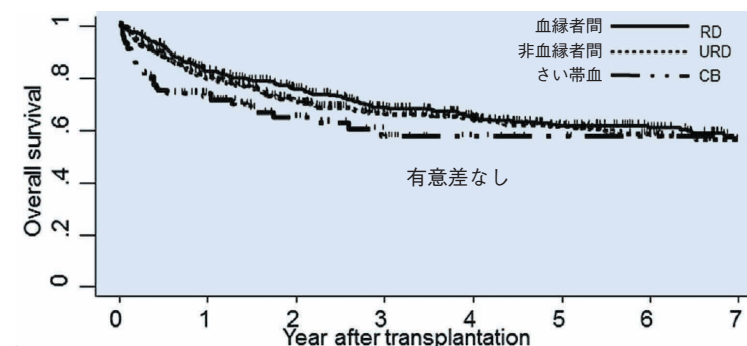


図5 造血細胞移植学会の成人ALLワーキンググループが解析した第一寛解期Ph陰性ALLの移植細胞源別全生存率
Nishiwaki S, et al; Ann Oncology 24:1594, 2013.

の同種移植を治療の選択肢に加えます。

また寛解導入療法や地固め療法(強化療法)後の微小残存病変(MRD)が注目されており、MRDが検出された例では再発の危険性が高く第一寛解期での同種移植が考慮されています。一方、Ph陽性ALLに対するイマチニブなどのTKI併用化学療法の長期予後の解析では移植群の優位差が認められないという報告もあり治療関連毒性

の高い移植を必要としない場合もあることが示唆されています。

造血細胞移植学会の成人ALLワーキンググループが行った日本の移植データの後方視的解析では45歳以上寛解期の骨髄破壊的前処置による移植(MAC)と骨髄非破壊的前処置による移植(RIC、ミニ移植)の比較では全生存率、無病生存率に有意差はありませんでした(図4)。また第一寛解期

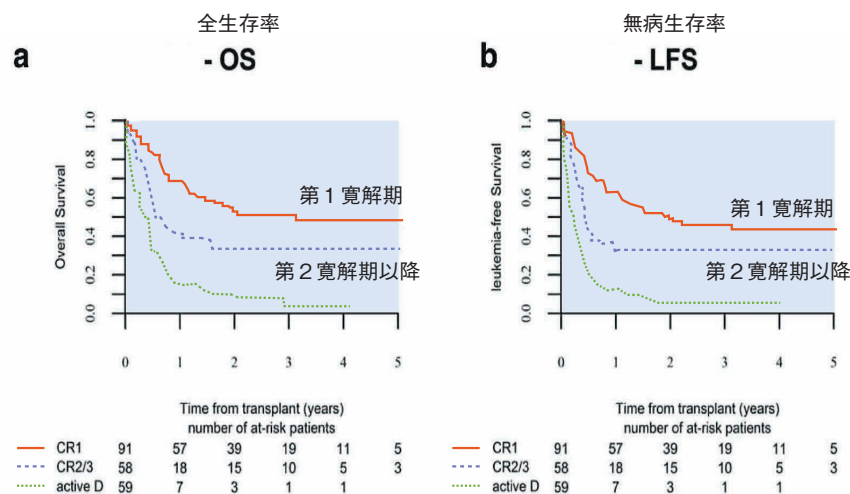


図6 ヨーロッパ骨髄移植学会(EBMT)によるHLA半合致移植（ハプロ移植）移植成績

Santoro N, *et al*; J Hematol Oncol 10:113, 2017.

Ph陰性ALLではさい帯血を含めて移植細胞源別の4年全生存率には有意差はありませんでした（図5）。ヨーロッパ骨髄移植学会からはHLA半合致移植（ハプロ移植）による第一寛解期移植では3年全生存率52%、無病生存率47%と報告されています（図6）。

同種移植は難治性の成人ALLに治療を期待できる治療法ですが、副作用も多く、ときには重症化して命にかかわることもまれではありません。したがって、主治医とよく相談のうえ、あるいはセカンドオピニオンなどを利用して、ご本人・ご家族共に同種移植療法の利点と欠点を十分に納得してから臨むべき治療法です。

3) 再発あるいは治療抵抗性ALLに対する治療

再発、あるいは治療抵抗性ALLの予後は不良であり、通常の化学療法で

の長期生存は困難と考えられます。したがって、化学療法による再寛解導入療法後に同種移植が可能な場合は、早期に同種移植を行います。同種移植が何らかの理由で不可能な場合は、化学療法を継続するか、場合によっては新規抗がん剤の試験などを勧められることがあります。再発難治ALLに対しては新規治療法としてCD19とCD3に二重特異性を有する抗体製剤 blinatumomab（抗CD19抗体+抗CD3抗体）や、CD22抗体に抗がん剤を結合させた inotuzumab ozogamicin（抗CD22抗体+抗がん剤）が保険適応となっています。さらに自己のリンパ球に遺伝子導入されたCD19-Chimeric antigen receptor (CAR)-T細胞などが開発されています。今後はそれらの最適な使用方法、併用療法や同種移植療法への橋渡しなどの検討が必要です。このように治療法の選択肢が広が

り患者さんの予後の改善が期待されています。

5. 支持療法

急性リンパ性白血病（ALL）に対する強力な化学療法を施行した場合には、程度の差はあるもののさまざまな副作用が必発です。抗がん剤投与による骨髄抑制（貧血、白血球減少、血小板減少）や、これらの影響で引き起こされる全身倦怠感、感染症（肺炎、敗血症、口内炎、下痢等）、出血傾向、抗がん剤自体による副作用（はき気、おう吐、脱毛、不整脈、肺・肝臓・腎臓などの臓器障害、神経障害、不妊）等があげられます。これらの副作用に対して、白血球を増やすG-CSFの投与や赤血球、血小板の輸血が必要です。また感染症予防のために無菌室に入室したり、うがい、手洗いの励行、歯科受診や抗菌薬の予防内服等を行ったりします。特に白血球減少時の発熱

は重篤化することがあるので十分な予防と迅速な対応が必要です。

6. おわりに

血液悪性疾患は特に治療の進歩が著しい領域で、ALLの中では「予後絶対不良」といわれていたPh陽性ALLの予後が、イマチニブなどのTKIの登場によって改善されてきています。また同種移植の分野でも、骨髄非破壊的前処置によるミニ移植やHLA半合致移植（ハプロ移植）などの新しい移植方法が行われるようになってきました。今まで移植を受けたくても受けられなかった患者さんに、移植の機会を提供し治療への可能性を期待させるものです。しかし、実際に治療を受ける場合には主治医から説明をよく聞き、十分に納得してから治療を受けるようにしてください。

（東京女子医科大学血液内科学講座
主任教授 田中淳司）

関連ミニ辞典

MRD（微小残存病変） 顕微鏡レベルでの白血病細胞の消失を血液学的完全寛解と呼びますが、実際には体内にわずかな白血病細胞が残存していることがあり、これをMRDと呼びます。PCR法などの分子生物学的手法によりMRDを評価することで、より詳細な治療効果判定や再発予測が可能となります。

生存曲線・生存率 観察開始から一定期間毎にある集団の生存割合を

調べてグラフにしたものを生存曲線と呼びます。また、ある時点での対象の生存割合を生存率と呼びます。

抗体製剤/抗体薬（抗体医薬） 病気の原因となっている物質に対する抗体を人工的に作り出して体内に入れ、病気の原因を排除することで、予防や治療を行います。ほとんどの抗体薬は、遺伝子組み換え技術などを用いてつくられています。

慢性骨髄性白血病

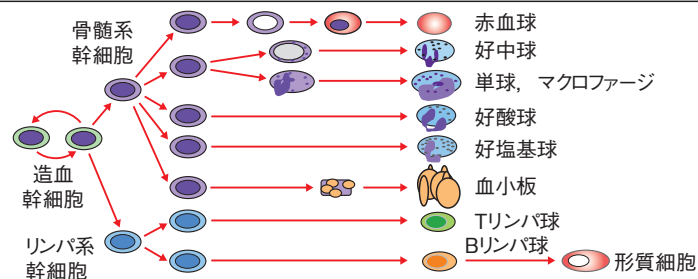
ここでは、慢性骨髄性白血病（CML）について、その原因および診断と治療、最近注目されているいくつかの知見について紹介します。CMLは日本では2001年に分子標的薬が承認され、以後治療法が大きく進歩しましたが、治療期間は長期に及ぶため病気について正しい理解が必要です。

I. 慢性骨髄性白血病（CML）とは

ヒトの血管を流れている血液は白血球や赤血球、血小板などの細胞成分と血漿成分からなっており、成人では体重の約13分の1存在します。血液細胞

（以下血球と呼びます）は、骨髄という骨の中心にあるゼリー状の組織で、造血幹細胞というすべての血球のもとになる細胞からつくられます。図1のAに示すように、造血幹細胞は、まず、骨髄系の幹細胞とリンパ系の幹細胞に分かれ、さらにはいくつも枝分かれをして、それぞれ役割をもった血球（白血球・赤血球・血小板）に成熟・分化して血液の中に出ていきます。通常は血球の数は一定になるよう、体のいろいろな仕組みで調節されています。ところがCMLでは、図1のBに示すように、幹細胞レベルで異常が起きて、無秩序に、無限に増殖をしてしま

A. 正常の場合



B. CMLの場合

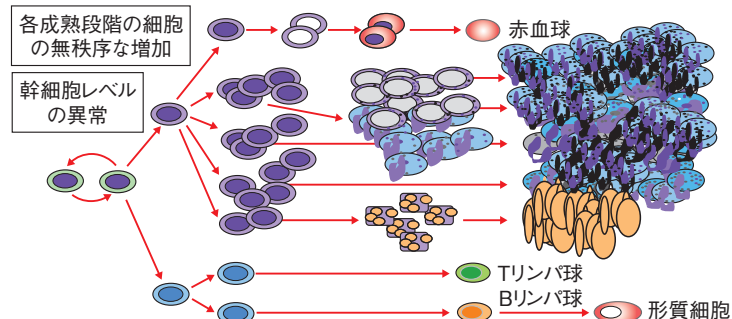


図1 正常の血球の成り立ちとCMLの血球の無秩序な増加

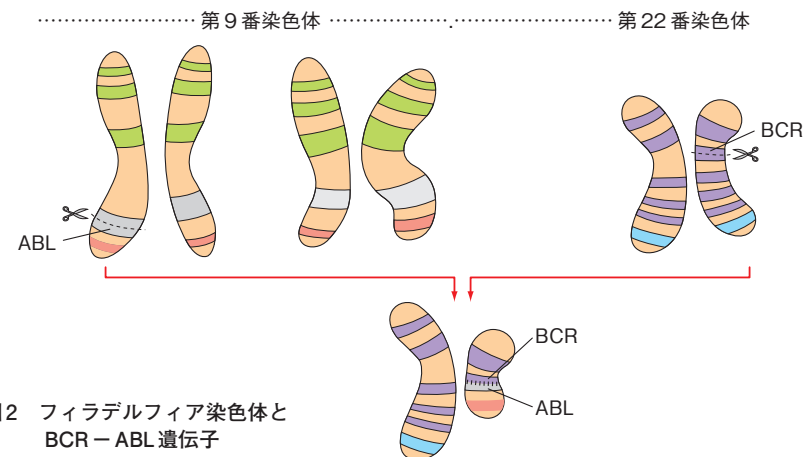


図2 フィラデルフィア染色体とBCR-ABL遺伝子

22番染色体と9番染色体が途中から入れ替わってつながった短い染色体をフィラデルフィア染色体とよびます。

22番染色体上のBCR遺伝子と9番染色体のABL遺伝子が一つになりできる融合遺伝子がBCR-ABL遺伝子で、これがCMLの原因です。

います。このことから、CMLは「血液のがん」ということができます。造血幹細胞がどんどん増えて骨髄を埋め尽くすようになると、成熟過程の血球も血液中に放出されるようになります。ただ、急性白血病と異なり、分化の過程は正常で、ほぼ正常な機能をもつ血球がつくられるので、急性白血病のような貧血や発熱、血小板減少などの症状は、特に初期段階では見られません。

CMLの発症は、日本においては人口10万人当たり1人程度といわれています。CMLはすべての年齢層で発症しますが、中年以降に多くみられ、発症年齢中央値は53歳でやや男性に多いと報告されています。最近の高齢者人口の増加と治療の進歩による死亡率の低下によって、CMLの患者総数は増加傾向にあります。

CMLについて詳しい情報を得る方法としては、患者会のウェブサイトや

会合、製薬会社の疾患ウェブサイト・冊子などが多いようです。患者会は、同じような病気をもつほかの患者さんと、悩みや体験を語り合い、分かち合うことで、病気と向き合っていこうとする場です。最新の会合については、ウェブサイトでお知らせしていることが多いようです。興味のある方は、担当医やソーシャルワーカー、インターネットを利用して、お近くの患者会について確認してみるとよいでしょう。製薬会社から提供される情報としては、製薬会社の疾患ウェブサイトの他に病気や薬について説明した冊子が医療機関に用意されているので、ご興味がある場合は、担当医や看護師などの医療スタッフに尋ねてみるとよいでしょう。

II. CMLの原因

CMLの原因となる遺伝子はすでに分かっています。CMLの多くの患者

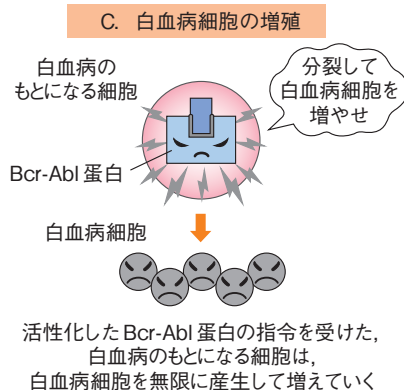
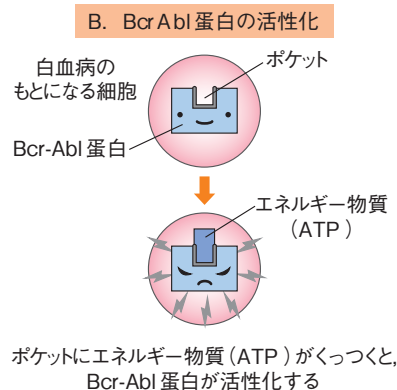
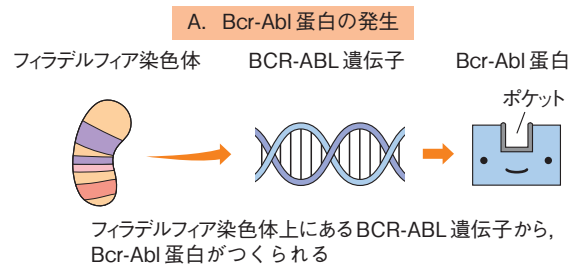


図3 Bcr-Abl 蛋白が白血病細胞を増殖させる機序

さんではフィラデルフィア染色体と呼ばれる特殊な染色体がみつかり、CMLの原因となる遺伝子はこのフィラデルフィア染色体上にあります。ヒトには46本の染色体がありますが、図2に示すようにCMLではこのうち9番と22番の染色体が一部入れ替わっている異常な染色体（これをフィラデルフィア染色体と呼びます）が生じていることがわかっています。二つの染色体がつながるとき、もともと9番の染色体上のABL遺伝子と、22番染色体上にあるBCR遺伝子があらたに結合し、BCR-ABL遺伝子となります。CMLにおいては種々の細胞がフィラデルフィア染色体およびBCR-ABL遺伝子を有しており、こ

れらの細胞をまとめて白血病細胞と呼びます。

このBCR-ABL遺伝子からつくられるBcr-Abl蛋白は特有のポケットがあります（図3のA）。このポケットにATPというエネルギー物質がくっつくとスイッチが入り、Bcr-Abl蛋白が活性化します（図3のB）。活性化したBcr-Abl蛋白は「白血病細胞を増やせ」という指令を出し、白血病細胞が無限に増えていくといわれています（図3のC）。

Ⅲ. CMLの病状の進展について

CMLの病状の特徴として、図4に示すように慢性期・移行期・急性期の3段階に分かれることが知られていま

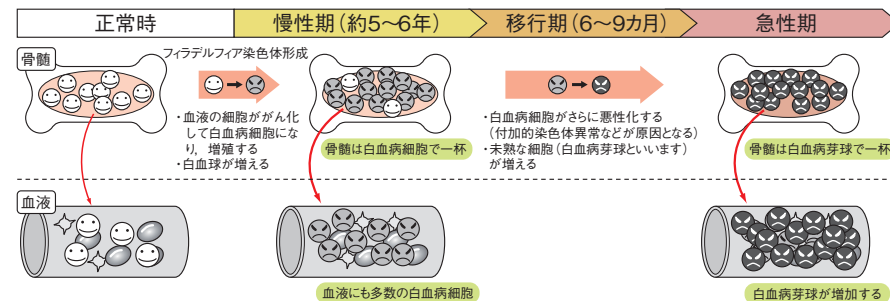


図4 CMLの病期と症状

慢性期では自覚される症状はほとんどありません。

白血病細胞で骨髄がいっぱいになると、だるさや微熱を感じたり、体重が減ったりといった症状が現れることがあります。

移行期では、成熟する能力を失った芽球が増えてくるため、貧血がみられたり、白血球もさらに増えてくるので全身のだるさや発熱、また脾臓が腫れておなかが張ってきたりといった症状がみられるようになります。

急性期では、機能をもった細胞が減ってしまうので、強い貧血や出血傾向などが強く見られ、高熱などが出現します。これら症状はちょうど急性白血病的時にみられる症状と一致します。

す。

慢性期は骨髄の中でゆっくりと白血病細胞が増えていく期間であり、治療をしない場合およそ5~6年続くとされています。骨髄の中で、BCR-ABL遺伝子の指令で白血病細胞がつくられ、血液中に送り出されます。慢性期の白血病細胞は、がん化していてもその機能は正常な細胞とほぼ同等です。ただ、増殖する能力が高く、特に白血球がどんどん増えるため、血液検査では白血球数の値が高くなります。

移行期は、骨髄の中で白血病細胞が増えて、特に芽球といわれる未熟な白血病細胞が増えていきます。また、白血病細胞がさらに悪化し、増殖の能力がより高くなり薬が効きにくくなります。移行期の期間はおおよそ6カ月から9カ月といわれています。その後、骨髄が芽球でいっぱいになる急性期に移行します。

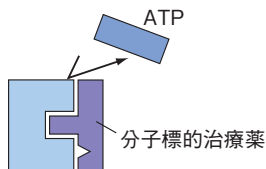
Ⅳ. CMLの病期別の症状

図4にCMLの病期別症状を示しますが、慢性期では、増えてくる白血病細胞は正常な血球とほぼ同じ機能を有しているため、自覚される症状はほとんどありません。まったく症状がなく、健康診断で白血球数が異常数を示してCMLと診断される患者さんも多いです。ただ、白血病細胞で骨髄がいっぱいになると、だるさや微熱を感じたり、体重が減ったりといった症状が現れることがあります。

移行期では、成熟する能力を失った芽球が増えてくるため貧血がみられたり、白血球もさらに増えてくるので全身のだるさや発熱、また脾臓が腫れておなかが張ってくるといった症状がみられるようになります。

急性期では、骨髄は悪化した芽球でいっぱいになり、血液にも芽球が

1. 分子標的療法 (チロシンキナーゼ阻害剤)



BCR-ABL遺伝子からつくられるBcr-Abl蛋白のポケットに、ATPの代わりに入り込んでスイッチをオフにする薬です。

2. 化学療法 (抗がん剤)



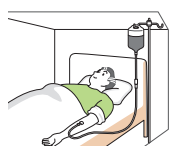
白血球数を正常値までに低下し、症状を和らげることができますが、化学療法だけでCMLの進行を抑えたり、CMLを治すことはできません。

3. インターフェロン α



白血球数を正常値までに低下し、症状を和らげることができます。また、一部の患者さんではCMLの進行を抑えることがわかっています。様々な副作用の問題があります。

4. 同種造血幹細胞移植



CMLを完全に治すことができることがはっきりとわかっている唯一の方法ですが、移植関連毒性の問題もあり、適応症例を見極める必要があります。

図5 CMLの治療の概要

増加します。機能をもった血液細胞が減ってしまうので、強い貧血や出血傾向などが見られ、高熱などが出現します。これら症状はちょうど急性白血病の時にみられる症状と一致します。

V. CMLの診断と検査について

症状や血液検査でCMLが疑われた場合は、骨髓検査を行います。通常は、腰の骨である腸骨から骨髓液を採取します。骨髓液の細胞の数や種類、染色体や遺伝子の検査も併せて行います。その他、全身の検査として、レントゲン検査や超音波検査、CTやMRI検査を行うことがあります。CMLは、フィラデルフィア染色体およびBCR-ABL遺伝子の有無を確認することにより、最終的な確定診断がなされます。

VI. CMLの治療の概要について

現在のところCMLの治療には、①分子標的薬（イマチニブ、ニロチニ

ブ、ダサチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤）、②化学療法（抗がん剤）、③インターフェロン α 、④造血細胞移植、の四つの選択があります（図5）が、CMLと診断された患者さんの初期治療としては、まず分子標的治療薬による治療を検討します。特に、白血球数が著増している場合、ハイドロキシウレアやブスルファンといった抗がん剤をしばらく内服して、白血球数を下げてから分子標的薬を内服する場合もあります。

インターフェロンは、国内では1990年ごろよりCMLの治療に使われるようになった薬剤です。CMLの治療の歴史の中ではじめてフィラデルフィア染色体を減少できる薬剤として注目されましたが、注射剤であることやさまざまな副作用の問題があるため、現在ではCMLの初期治療としてはほとんど使われなくなりました。

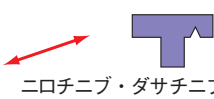
造血細胞移植は、超大量の抗がん剤や全身の放射線照射により患者さんの

第1世代のチロシンキナーゼ阻害薬



イマチニブ

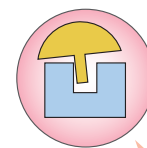
第2世代のチロシンキナーゼ阻害薬



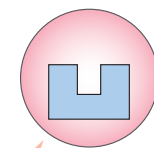
ニロチニブ・ダサチニブ・ボスチニブ

Bcr-Abl 蛋白

○ Bcr-Abl 蛋白に対する結合力



くっつかない部分があるため、外れやすい

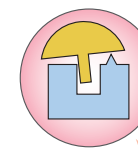


ぴったりくっつき、外れにくい

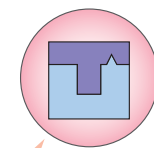
○ 変形した Bcr-Abl 蛋白に対する対応力

変形した Bcr-Abl 蛋白 (点突然変異)

変形した Bcr-Abl 蛋白 (点突然変異)



変形しているとくっつきにくい



変形していてもくっつくことができる

図6 第1世代と第2世代チロシンキナーゼ阻害剤の違い

白血病細胞を全滅させてから、健常なドナーからいただいた造血幹細胞を移植して、正常な血球を回復させる方法です。この方法は、以前はCMLの根治療法として多くのCMLの患者さんに施行されていましたが、分子標的薬が登場した2001年以降は、移行期・急性期の患者さん、分子標的薬が効きにくい遺伝子変異（後述）などを有した患者さんに限られて施行されるようになりました。

VII. 分子標的薬による CML の治療

抗がん剤はがん細胞を攻撃するばかりでなく、正常細胞も攻撃するのに対し、分子標的薬は、病気の発症に関わ

る分子だけを攻撃するように仕組みられています。CMLの原因はBCR-ABL遺伝子からつくられるBcr-Abl蛋白であるとすでにご説明しましたが、CMLの分子標的薬であるチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）はこのBcr-Abl蛋白をターゲットにしています。Bcr-Abl蛋白のポケットに、ATPの代わりに入り込んでスイッチをオフにする薬です（図3および5参照）。CMLの最初の分子標的薬として開発されたイマチニブは、日本では2001年から導入されました。イマチニブで治療したCML患者さんとインターフェロンおよび抗がん剤で治療したCML患者さんの治療成績を比較した大規模な臨床試験では、イマチニブで

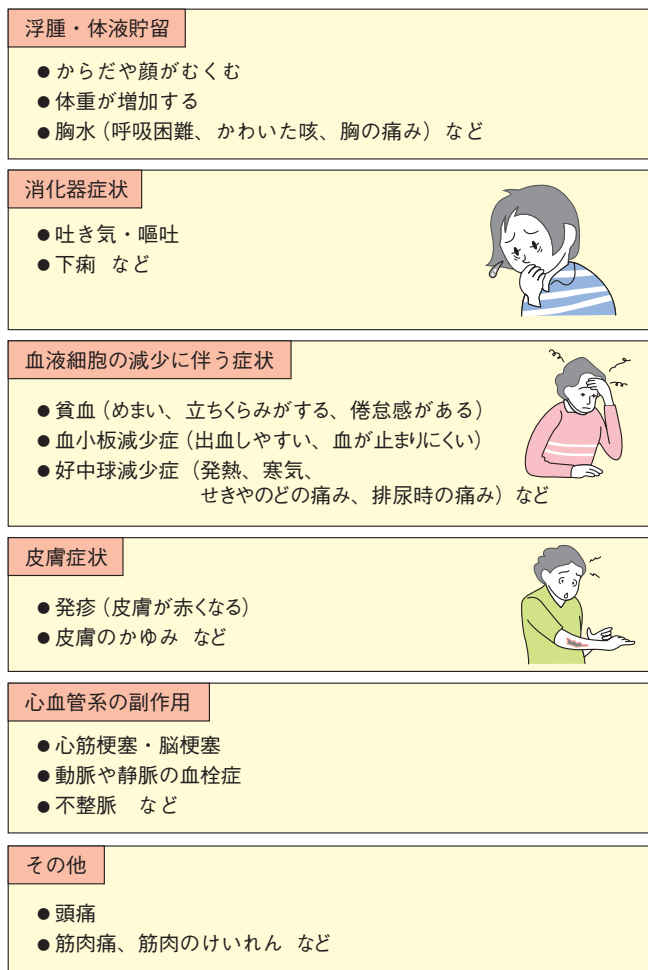


図7 分子標的薬（チロシンキナーゼ阻害剤）で起こる主な副作用

治療された患者さんで圧倒的に良好な治療効果が示されたため、CMLの第一選択の治療としての分子標的薬の位置づけが確立しました。

一方で、イマチニブ治療により十分な効果が得られなかったり（抵抗性）、さまざまな副作用のためイマチニブを十分量服用できなかったりする（不耐容）患者さんがいることもわかってきました。そこで、こうした患者

さんに対し、より新しい分子標的薬が開発されました。第2世代のTKIに分類されているニロチニブ、ダサチニブとボスチニブです。第1世代のTKIであるイマチニブと第2世代のTKIの違いを図6に示しますが、第2世代のTKIは、第1世代のTKIに比べてBcr-Abl蛋白のポケットに結合する力がより強力（30～300倍程度）であり、より多くの白血病細胞をより早く減ら

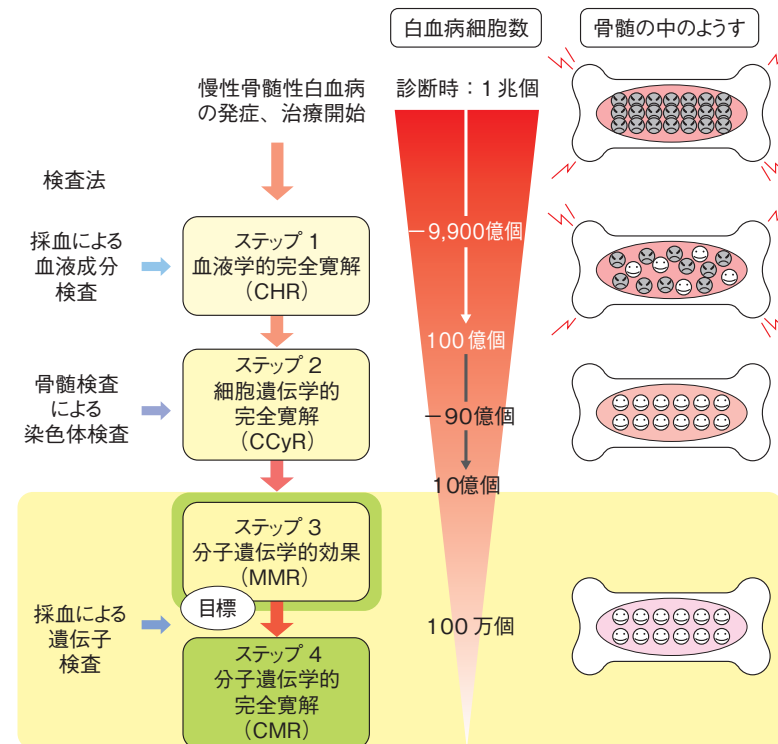


図8 治療効果を知るための検査と判定基準

すことができることがわかっています。

また、第1世代のTKIが効かない患者さんの一部では、BCR-ABL遺伝子に遺伝子変異が起こり、その結果、Bcr-Abl蛋白に変形をきたすことが知られています。第2世代のTKIはこうした変形したBcr-Abl蛋白にも結合できることが知られています。このため薬が効かなくなった時にBCR-ABL遺伝子に変異がないか確認をする必要があります。ダサチニブではT315I/A/V、F317L/V/R、V299Lなどの遺伝子変異に対して、ニロチニブはT315I/A/Vのほか、E255K/V、Y253H、F359V/Iなどに対して、ボス

チニブは、T315I/A/V、F317V/R、E255K/V、V299Lなどには無効といわれています。変異が見つかった場合には、どの薬剤が奏功するか、検討して薬剤を選ぶことになりますが、これらの三つの薬剤が奏功しないのはT315I変異（後述）です。

また、第二世代のTKIによる治療効果は第一世代より優位性が示されていますが、心血管系の副作用の頻度が高いことが分かっています。図7にTKIの治療で起こる主な副作用を示しますが、それぞれのTKIで特徴があるので、現れやすい副作用やその時期にも違いがみられます。実際の薬剤

の選択は、患者さんの個別の併存疾患の状況（心臓疾患や肺疾患、糖尿病など）を考慮して判断されます。初期治療としては、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブのいずれかを選択します。ボスチニブはこれらの薬剤に抵抗性や不耐容の場合に使用することが出来ます。

VIII. CMLの治療中の検査と判定基準

治療効果を知るための検査とその判定基準を図8に示しますが、白血病細胞の減少のレベルに応じて、血液学的検査、細胞遺伝学的検査、分子遺伝学的検査を施行していきます。治療開始後しばらくは2週間に1度程度、血液を採取して、赤血球数、白血球数とその内訳、血小板数を検査します。白血球数が10,000／ μ l未満、血小板数が45万／ μ l未満、白血球の内訳で幼若な細胞がなく好塩基球が5%未満で、脾臓の腫れがみられなくなったら、血液学的完全寛解（CHR：）ステップ1到達と判断します。

次の目標として、ステップ2の細胞遺伝学的完全寛解（CCyR：）があります。3～6カ月に一度程度、染色体検査（Gバンド法やFISH検査）を行います。20～100個の骨髓細胞を調べて、そのうち何%がフィラデルフィア染色体を有しているかを調べます。フィラデルフィア染色体をもつ白血病細胞がみつからなくなったらCCyRと判断します。

そして、次の大きな目標は分子遺伝学的効果（MMR）です。これは血液中の細胞のBCR－ABL遺伝子量をリアルタイムPCR法という特殊な方法

で測定するもので、国内でも国際的なナショナルスケールという国際的基準に従って判定しています。0.1%以下になった場合MMRと判断します。一般的に用いられている効果判定基準によれば、イマチニブ治療開始後1年6カ月以内にMMRを到達すれば効果十分と判断されます。ただし、最近の研究では、より早い時期にMMRを到達することが、より深い効果や再発の阻止に役立つとの可能性が指摘されています。

最終ステップとして分子遺伝学的完全寛解（CMR）があります。これは、連続2回のリアルタイムPCR検査でBCR－ABL遺伝子が検出感度以下の場合にステップ4のCMR到達と判断します。最近のフランスからの報告では、イマチニブでCMRを達成し、少なくとも2年間CMRを維持した患者さんの約40%でイマチニブを中止してもCMRを維持することが示されて注目されています。

IX. CML に対する同種造血細胞移植の適応とその成績

分子標的薬の高い治療効果を受けて、CML に対する同種造血細胞移植の位置づけは低下しています。しかしながら、分子標的薬に抵抗性を示す患者さんや、治療経過中に抵抗性を獲得する患者さんや、分子標的薬による治療に不耐容の患者さん、および診断時にすでに移行期や急性期であった患者さんなどおおよそ 20%弱の患者さんにとっては、同種造血細胞移植は極めて大事な治療手段であることには変わりありません。

本邦におけるCMLの移植の動向と

表1 本邦における CML の移植成績（日本造血細胞移植学会）

血縁者間骨髄移植

対象症例	症例数	移植後 1 年			移植後 5 年		
		生存率	95%信頼区間	観察症例数	生存率	95%信頼区間	観察
① 1CP	836	84.4%	81.7-86.7	696	75.8%	72.7-78.6	570
② 2CP	72	73.3%	61.4-82.1	50	53.8%	41.3-64.8	30
③ ≥ 3 CP	1	.	.	.	.	.	.
④ AP	104	64.8%	54.6-73.2	64	46.2%	36.2-55.6	43
⑤ BC	126	49.4%	40.4-57.8	61	29.2%	21.3-37.5	29

血縁者間末梢血移植

対象症例	症例数	移植後 1 年			移植後 5 年		
		生存率	95%信頼区間	観察症例数	生存率	95%信頼区間	観察
① 1CP	220	80.8%	74.9-85.4	170	69.9%	63.2-75.6	129
② 2CP	63	74.0%	61.0-83.2	44	59.7%	44.5-72.0	18
③ ≥ 3 CP	1	100.0%	.	1	.	.	.
④ AP	50	70.0%	55.3-80.7	34	47.4%	32.5-60.9	16
⑤ BC	109	44.8%	35.2-54.0	45	32.2%	23.2-41.6	14

非血縁者間骨髄移植

対象症例	症例数	移植後 1 年			移植後 5 年		
		生存率	95%信頼区間	観察症例数	生存率	95%信頼区間	観察
① 1CP	822	70.8%	67.6-73.8	571	61.5%	58.1-64.8	437
② 2CP	189	70.5%	63.3-76.5	126	57.2%	49.5-64.1	72
③ ≥ 3 CP	15	40.0%	16.5-62.8	5	40.0%	16.5-62.8	3
④ AP	195	64.3%	57.1-70.6	123	49.3%	42.0-56.2	85
⑤ BC	210	48.9%	41.9-55.6	91	26.5%	20.2-33.2	31

さい帯血移植

対象症例	症例数	移植後 1 年			移植後 5 年		
		生存率	95%信頼区間	観察症例数	生存率	95%信頼区間	観察
① 1CP	46	80.3%	65.5-89.2	35	68.4%	50.5-81.0	14
② 2CP	90	81.8%	72.0-88.4	70	64.8%	52.8-74.4	33
③ ≥ 3 CP	10	80.0%	40.9-94.6	8	46.7%	15.0-73.7	1
④ AP	34	63.7%	45.0-77.6	20	34.8%	17.1-53.3	6
⑤ BC	122	46.4%	37.3-55.1	53	37.1%	28.2-46.1	27

準が確立するまでは臨床試験以外でTKIを中止すべきではないとされています。

XI. Q and A

Q1 どのような人がCMLになりやすいのでしょうか？

A1 CMLの病因はよくわかっていません。ただ、放射線被曝後にCML発症が増加したことが知られており、放射線被曝とCML発症には関係があると考えられています。しかし、ほとんどの例では原因の特定は困難です。

Q2 CML治療は、治療を目指せるのでしょうか？

A2 現時点ではCMLの治療で治療することがわかっている治療法は造血細胞移植のみで、TKIの治療ではMMRやCMRを目指して行います。ただし、イマチニブ治療でCMRの持続期間が2年以上の患者100人にイマチニブ投与中止したところ約60%が約6カ月以内に分子遺伝学的再発をきたしたものの、イマチニブ再開で多くの症例で速やかにCMRを再達成することが報告されています。この試験で、一部の患者さんでTKIを中止できることが示されました。

Q3 治療を受けながら子どもを産むことは可能ですか？ また、男性患者の場合はどうなのでしょう？

A3 化学療法薬やTKIは、動物を用いた実験により胎児に悪い影響を及ぼすことが報告されているため、服用中は避妊することが勧められています。また、服用中に妊娠していることがわかった場合、

オマセタキシンは植物から分離された薬剤であり、細胞の中のリボゾームに作用して細胞の分裂に関わるいくつかの主要な蛋白の合成を阻害します。TKIとは異なる作用機序であるため、TKI抵抗性や不耐容例やT315I変異にも効果を示すことが知られています。2012年の論文で臨床試験の結果が報告されています。T315I変異を有する慢性期CMLの62人の患者さんの解析では、77%でCHRが得られ、44%の患者さんでT315Iを有するクローンの減少がみられたと報告されています。2012年10月に、米国ではCPまたはAP患者さんで2種類以上のTKIに対して抵抗性または不耐容のCMLにオマセタキシンの使用が承認されています。

2. TKIのSTOP試験

フランスのグループのSTIM試験は、イマチニブにてCMRを達成し、少なくとも2年間CMRを維持したCMLの症例の約40%で治療中止後もCMRを維持することを示しています。複数の前向きのイマチニブ中止試験や日本で行われた後ろ向きの調査から、①Sokal score（年齢、末梢血に流れている白血病細胞のパーセンテージ、脾臓の大きさ、血小板の数の数値によって病気の程度が判断するスコア）、②イマチニブ治療期間、③インターフェロン α 治療歴、④CMRの持続期間、などがイマチニブ中止後の再燃因子でした。現在、多くの患者さんで、TKI中止できるように、第2世代のTKIを用いた中止試験が進行中です。しかし、大規模な臨床試験により、安全にTKI治療が終了できる基

から1997年に移植が施行された3142人の移植患者の成績を検討してみると、スコア0-2では治療関連死亡が31%、3-4は50%、Score 5-6は70%と、スコアと治療関連死と関係があるといわれています。これら治療関連死亡の数値自体は移植治療法の発達により、現在大きく改善傾向にあります。

X. CMLの最新知見

1. T315I変異に有効な新規薬剤

第1世代、第2世代の分子標的薬はいずれもT315I変異には無効ですが、T315I変異にも有効な薬剤が開発されています。第3世代のTKIであるボナチニブや植物から分離された新規薬剤であるオマセタキシンなどが有力な薬剤として注目されています。

第3世代のTKIであるボナチニブは、第2世代のTKIに抵抗性または不耐容、およびT315I変異を有するCMLの患者さんなどを対象とした海外の臨床試験が行われました。2018年にその最終解析の結果が報告されています。慢性期CMLの患者さんはこの試験に267人登録されていて、そのうちTKIに抵抗性または不耐容の患者さんは203人で、T315I変異を有する患者さんは64人です。T315I変異を有する患者さんの治療効果は、CCyRは70%の患者さんに、MMRは58%で達成され、さらに深い奏功といわれるMR4.5にも38%の患者さんが到達し、その高い治療効果が示されています。気になる副作用ですが、20%以上の患者さんに見られる副作用として皮疹や皮膚乾燥、腹痛および頭痛と報告されています。

治療成績を見えます。日本造血細胞移植学会による全国調査報告書によれば、2000年のCMLの年間移植件数は306件で、2009年は47件と激減し、2017年は72件と報告されています。本邦のこれまでの移植件数と成績を移植細胞種類別に表1に示しますが、慢性期CMLでの血縁者間骨髄移植の5年の全生存率は75%で、血縁者間末梢血幹細胞移植は69%であるのに対し、これが非血縁者間骨髄移植では急性移植片対宿主病などの移植関連合併症のため61%まで低下しています。

一方、移行期では血縁者間骨髄移植の5年の全生存率は46.2%で、血縁者間末梢血幹細胞移植は47.2%、非血縁者間骨髄移植では49.3%で、急性期では上記はおおの29.2%、32.2%、26.5%と報告されています。このように移行期や急性期ではどのような移植を施行するかにかかわらずその成績は不良であり、移行期や急性期はともに可能な限り第2慢性期の状態で移植に進むのが望ましいと考えられています。

同種造血細胞移植におけるリスク分類として、European Blood and Bone Marrow Transplantation Groupより提唱されたものがあります。年齢（20歳未満で0点、20歳から40歳までが1点、40歳以上が2点）、ドナーのタイプ（HLA一致同胞で0点、それ以外なら1点）、CMLの病期（慢性期で0点、移行期で1点、急性期2点）、診断から移植までの期間（1年以内で0点、1年以上で1点）、ドナーと患者さんの性別（女性ドナーから男性患者さんへの移植で1点、それ以外で0点）の項目でスコアを計算し、1989年か

再生不良性貧血

表1. 覚えておくと便利な正常値

検査項目	おおよその正常値
白血球数 (WBC)	4,000～8,000 / μ L
好中球数 (Neutrophil)	1,500 / μ L～
ヘモグロビン値 (Hb)	14～16 g / dL (男性) 12～14 g / dL (女性)
血小板数 (Platelet)	15 万～40 万 / μ L
網状赤血球数 (Reticulocyte)	4 万～8 万 / μ L

で持続的に少なくなった結果、血液中の血球も全て少なくなってしまう病気が「再生不良性貧血」です。病名には「貧血」とありますが、通常、赤血球のみならず白血球や血小板も減少します。3系統とも減少した状態を「汎血球減少」と呼びます。

診療が始まると、担当医から血液検査の結果を受け取ることができます。その際、網状赤血球数も含めた各系統の正常値を覚えておくと、ご自身でも治療効果を確認できるので便利です(表1)。施設によって表記方法が異なりますので、あらかじめ担当医に確認しておきましょう。

再生不良性貧血は比較的まれな疾患で、我が国で1年間に新たに発症する患者数は人口100万人あたりおおよそ8人です。女性にやや多く、どの年齢層にも認められますが、10～20歳代と70～80歳代にピークがあります。

再生不良性貧血は指定医療機関で受

あなたの病気は「再生不良性貧血」です。

担当医から初めてこのように告げられた方は、耳慣れない病名に戸惑いを感じておられると思います。「貧血」なら鉄分の多い食事をした方がよいのだろうか？ インターネットで検索すると「難病」と書かれているけれど、治療法はあるのだろうか？ 骨髄移植を受けた患者さんの体験談を見つけたけれど、白血病と同じ悪性の病気なのだろうか？ 不安や疑問が募りますね。

これらを解決する最もよい手段は、担当医との十分なコミュニケーションです。しかし、患者さんにお伺いすると、診察室を出た後にこれも聞いておけばよかったと思い返すことが多いそうです。

次の受診日までに、その不安や疑問を一つでも解決してほしいとの思いで書きました。この「情報」を使つての予習や復習は、次の診察時にもきっと役立つものと思います。

1. 再生不良性貧血とは

血液中には赤血球、白血球、血小板の3種類の血液細胞(血球)が流れています。赤血球には全身に酸素を運ぶ働き、白血球には細菌などの病原体を攻撃する働き、血小板には出血を止める働きがあります。これらの血球は全て、骨髄の造血幹細胞がもとになって造られます。造血幹細胞は血液細胞の「種」、骨髄は「畑」に例えられます。この造血幹細胞が何らかの原因によつ

ないように気をつけるべき食品はありますか？

A4 グレープフルーツジュース、およびセイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)を含む食品は、TKIの効果に影響を及ぼすことがあるため、摂取を避ける必要があります。このほかにも、食品や食事に関してTKIごとに異なる注意点がある場合がありますし、併用する薬剤(制酸剤など)もTKIの効果に影響することがあるので、服用にあたっては主治医や薬剤師の指示に従ってください。

Q5 同種造血細胞移植後の再発に治療の方法はあるのでしょうか？

A5 同種造血細胞移植後にCMLが再発した場合は、病気の状態によりドナーリンパ球輸注(同じドナーの方からリンパ球を移植し、再発した白血病細胞を攻撃させる治療)、TKI、化学療法などが行われます。

(がん・感染症センター都立駒込病院 血液内科 医長 土岐典子／がん・感染症センター都立駒込病院 副院長 大橋一輝)

服用を中止する必要がありますので、まずは主治医にご相談ください。海外でのTKIの臨床試験において、妊娠した患者さんが正常出産した報告もありますが、流産、奇形がみられたということも報告されています。また、妊娠後にTKIの服用を中止した結果、血液学的効果の消失やフィラデルフィア染色体陽性細胞の増加も報告されています。男性においては、CMLの治療により、精巣や精子の機能が低下し、パートナーが妊娠する可能性が低くなると考えられています。また、海外ではTKIを服用していた患者さんのパートナーが妊娠し、正常出産した方もいらっしゃいますが、流産や胎児に異常が見られたという報告もあります。近年の第2世代TKIに関するデータは、男性、女性ともに少なく、長期データがそろくまでは妊孕性への影響が不明であることから、避妊することが推奨されています。また治療開始前に妊孕性温存を考えることも可能ですので、主治医に相談してみてください。

Q4 分子標的治療薬の服用中に、摂ら

関連ミニ辞典

BCR-ABL 遺伝子/蛋白 9番染色体と22番染色体の相互転座による**フィラデルフィア染色体**において、二つの染色体がつながる際に、それぞれの切り口にあるBCR遺伝子とABL遺伝子が融合

し、BCR-ABL融合遺伝子が新しく生じます。慢性骨髄性白血病や一部の急性リンパ性白血病にみられBCR-ABL融合遺伝子からできるBCR-ABL蛋白が、白血病細胞を増殖させます。

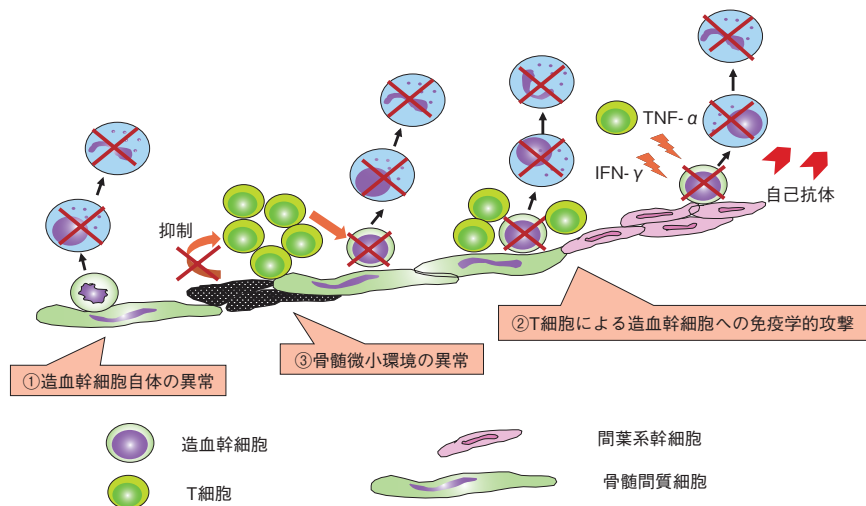


図1 造血幹細胞が減少するメカニズム

けた医療費の助成（公費負担）が受けられる「指定難病」の一つです。病気の状態や世帯の所得に応じて自己負担額は異なりますが、もし、まだ申請されていない場合は、直ちに担当医にご相談ください。

2. 病態

造血幹細胞が減少するメカニズムとしては、①造血幹細胞自体の異常（「種の異常」に相当）、②T細胞（Tリンパ球）による造血幹細胞への免疫学的攻撃（T細胞は種をついばむ「野鳥」のイメージ）、③骨髄微小環境の異常（「畑の異常」に相当）の三つが想定されています（図1）。

小児にみられるファンコニー貧血のように、ある特定の遺伝子異常が原因の先天性再生不良性貧血が存在すること、典型的な再生不良性貧血の中にも骨髄異形成症候群（MDS）でみられ

るような染色体異常を有する例があること、さらにはMDSや急性骨髄性白血病（AML）などの腫瘍性疾患に移行する例があることなどは、造血幹細胞自体の異常を示唆する所見です。この場合は、骨髄移植が理想的な治療法と言えます。

しかし、実際の診療では、T細胞の働きを抑える免疫抑制療法により再生不良性貧血患者の7割以上に造血回復が得られています。このことは、大部分の再生不良性貧血がT細胞を介した免疫学的機序で発症していることを示唆しています。

なお、骨髄移植後の骨髄微小環境は患者自身のものが保たれているにもかかわらず、ドナー由来の造血幹細胞がちゃんと生着します。このため、骨髄微小環境の異常は、再生不良性貧血の発症にはほとんど関与していないと考えられています。

表2 汎血球減少の鑑別診断

骨髄が低形成	骨髄が正～過形成	
	一次性	二次性
再生不良性貧血		全身性エリテマトーデス
骨髄異形成症候群（MDS）		脾機能亢進症 （Banti 症候群、肝硬変など）
発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部		血球貪食症候群
低形成性白血病	急性前骨髄球性白血病の一部	ビタミン B12 欠乏、葉酸欠乏
有毛細胞白血病の一部		敗血症などの重症感染症
	骨髄線維症	アルコール依存症

3. 自覚症状

再生不良性貧血では、赤血球、白血球（特に好中球）、血小板の全ての血球が減少します。赤血球減少に伴う「貧血」（労作時の息切れ・動悸・立ちくらみ・頭痛など）、好中球減少が原因の感染症（肺炎や敗血症など）に伴う「発熱」、血小板減少に伴う「出血傾向」（皮下出血＝例えばぶつけた覚えのないアザ・歯肉出血・鼻出血など）が三大症状です。

ただし、発症の経過によって主となる症状が異なります。前兆もなく突然発症する急性型では発熱や出血傾向が初発症状となることが多く、貧血はむしろ軽度です。一方、血小板減少が先行して緩徐に進行する慢性型では貧血が初発症状となることが多いですが、健診等でたまたまみつかるような例では貧血が高度の割には自覚症状が乏しいこともあります。

4. 診断

再生不良性貧血と診断するためには、①汎血球減少、②骨髄の低形成、③汎血球減少をきたす他の疾患の除外

の三つを示すことが必要です。

血球減少の判定には、ヘモグロビン（Hb）（貧血の程度を示す指標の一つ）、好中球数、血小板数を用います。Hb10g/dl未満、好中球1,500/ μ l未満、血小板10万/ μ l未満のうち、少なくとも二つ以上を満たすことが必要です。ただし、血小板数が10万/ μ l以上の場合は、血球減少をきたす他の疾患の鑑別を慎重に行う必要があります。経過がさかのぼれる場合、再生不良性貧血では血小板減少が先行していることが多いので、過去の血液検査の報告書を保管しているなら、診察時に提示することも重要です。

末梢血で血球減少が見られたら、骨髄の細胞密度を評価します。典型的な再生不良性貧血では、細胞成分が著減し脂肪組織に置き換わっています（スカスカな像になります）。骨髄穿刺は細胞の形態をみるのが目的なので、低形成の確認には骨髄生検を併用することが大切です。

表2に示した大部分の疾患は臨床症状、血液検査、骨髄穿刺・骨髄生検等で鑑別が可能です。日常臨床で先生方が鑑別に最も苦労されているのは骨

の二つがあります。

1) フローサイトメトリーによる PNH型血球の検出

PNH型血球（赤血球あるいは顆粒球）は発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）で検出される血球です。0.001%レベルのわずかなPNH型血球を検出できる高感度のフローサイトメトリーを用いると、再生不良性貧血患者の約5割、MDSの不応性貧血（RA）患者の約2割に0.003%以上のPNH型血球が検出されます。このPNH型血球陽性例は、再生不良性貧血のみならずMDSにおいても免疫抑制療法の奏効率が高いことが報告されており、実はこれらは同じ病態であろうと思われます。

2) 血漿トロンボポエチン（TPO）値の測定

再生不良性貧血では血漿TPO値が高値をとることが知られていましたが、TPO高値例も免疫抑制療法が奏効しやすいことが報告されています。

8. 免疫病態の関与を疑わせる 非重症再生不良性貧血の臨床的特徴

高感度のフローサイトメトリーを実施できる施設は限られており、血漿TPOの測定も保険適用がないことから、全ての医療機関でこれらのツールを用いて免疫病態を判断するのは困難です。しかし、こうした特殊な検査を用いずとも、免疫病態の関与を疑わせる非重症再生不良性貧血に共通の臨床的特徴を理解しておくと、病態診断の参考になります。

ケース 2：「形態異常があるので再生不良性貧血ではありません」

再生不良性貧血でも赤芽球系の形態異常はしばしば認められます。慎重に観察すると顆粒球系にも低頻度ながら形態異常を認めることがあります。形態異常の評価はMDSとの鑑別上で極めて重要ですが、形態異常を持つ例が必ずしもMDSとは限りません。「異形成（形態異常）は典型的なMDSほどではないんだけど…」と担当医がおっしゃった場合は、実は再生不良性貧血かもしれません。ただし、微小巨核球の増加はMDSであることを強く示唆する所見です。

ケース 3：「染色体異常がみつかった ので再生不良性貧血ではありません」

MDSと鑑別する上で、再生不良性貧血はクローン性疾患ではないということが診断の大前提になっています。したがって、従来は染色体異常が検出されるとMDSとみなされる傾向がありました。しかし実際には、7番染色体の異常を除けば、必ずしも免疫抑制療法が無効というわけではなく、13q単独欠失のようにむしろ免疫抑制療法が奏効しやすい核型も報告されています。したがって、染色体異常があっても再生不良性貧血を否定できません。

7. 病態診断ツール

これまで述べてきたように、形態学的所見や染色体検査のみの情報では、再生不良性貧血とMDSを鑑別することはしばしば困難です。診断名の確定にこだわることなく、むしろ免疫病態の有無を見極めることの方が大切です。病態診断に有用なツールには、以下

髓異形成症候群（MDS）です。

5. 病態診断の重要性

再生不良性貧血は「芽球（幼若な細胞のことで、これがあある一定以上に増加すると急性白血病と呼びます）の増加や細胞形態に異形成（形態異常がない）ことを前提として、骨髓および末梢血の「血球減少」という所見のみで定義されています。造血器腫瘍ではしばしば認められる疾患特異的なマーカーが存在しないため、担当医も診断の確定に躊躇します。一方、MDSは異常造血幹細胞によるクローン性造血障害とされ、WHO分類（2017年）においても骨髓系悪性腫瘍に位置付けられています。しかし、その診断は顕微鏡で観察した形態学的所見を拠り所に行っているため鏡検者の主観が入りやすく、芽球増加を伴わないMDS例には、クローン性造血障害でないものも紛れ込んでいる可能性があります。実際、低リスクMDSの中には、再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法が奏効し、長期間観察しても白血病に移行することがほとんどない一群が存在します。

従来は形態学的に両者を鑑別することに力点が置かれてきました。しかし、MDSとひとたび診断されると、免疫抑制療法を受けるチャンスを失ってしまう恐れがあります。治療法の選択という観点からは、形態診断にこだわるよりも免疫病態の有無を診断する方法が重要です。

6. 鑑別診断時のピットフォール：担当医の悩み

時々、「最初はMDSと言われてい

たのに、今は再生不良性貧血と言われている」とか、「再生不良性貧血かMDSのどちらかはっきりしないと言われた」との相談を受けることがあります。このような例では、担当医の説明の中に、確定診断に苦慮していることを示唆するキーワードが隠れています。

ケース 1：「骨髓が低形成ではなかった ので再生不良性貧血ではありません」

末梢血で血球減少が見られた場合、骨髓の細胞密度を正しく評価することが極めて重要です。骨髓不全の診断が骨髓穿刺像のみでなされるケースがいまだに多いようですが、細胞密度の評価には骨髓生検を併用することが必須です。しかし、骨髓生検も腸骨骨髓の一部における造血状態を評価しているに過ぎません。胸腰椎のMRIを併用すると、全体的には低形成髄であるものの、造血巣がまばらに残存している例を経験します。こうした残存造血巣からたまたま骨髓を採取すると、低形成髄の存在を見落とす危険性があります。実は、ゆっくり進行した非重症の再生不良性貧血ではしばしば造血巣が残っているため、低形成髄であることを示すことができず、再生不良性貧血と診断しづらいことがあります。つまり、再生不良性貧血は必ずしも低形成髄ではないのです。この場合、血小板を産生する巨核球数に注目することが有用です。全体の細胞密度が高いようにみえても、巨核球数が相対的に少ない場合は、免疫病態を示唆する再生不良性貧血の可能性が高いです。

期待された効果が得られていない場合に追加されることもあります。主な副作用は肝機能障害ですが、減量や一時的な休薬で改善します。なお、治療前には認めなかった染色体異常が新たに出現する例が報告されており、投与開始から少なくとも半年間は染色体検査によるモニタリングが必要です。

エルトロンボパグは免疫抑制療法不応例にも投与され、約4割の患者さんに1系統以上の反応が得られています。

更に、同効薬として、注射剤のロミプロスチム（商品名：ロミプレート[®]）も登場しました。ロミプロスチムは週1回皮下注射します。治療抵抗例にのみ投与可能で約8割の患者さんで1系統以上の血球増加が得られています。ただし、新規治療としての使用はまだ認可されていません。

3) 蛋白同化ステロイド療法

蛋白同化ステロイドは古くからある薬で、TPO受容体作動薬の登場前は、免疫抑制療法の治療効果増強のための補助薬として、あるいは免疫抑制療法が効かなかった例に対する第2選択薬として使用されてきました。本邦では、酢酸メテノロン（商品名：プリモボラン[®]）が用いられています。肝機能障害が出やすいため、少量から開始します。そのほかの副作用として、声が太くなる、ひげが生えるなどの男性化があります。保険適用外ですが、男性化作用が比較的少ないダナゾール（商品名：ボンゾール[®]）が使用されることもあります。

4) 同種骨髄移植

骨髄移植に関してコンセンサスが得

は血小板減少がさらに進行するため、血小板輸血を併用します。また、細菌・真菌・ウイルスなどさまざまな病原体による感染症を合併することがあります。特に、EBウイルスの再活性化（再増殖）が問題になっています。通常は自己のT細胞がEBウイルスの増殖を抑制していますが、ATG投与によりそのバランスがくずれ、EBウイルスが感染したリンパ球が急速に増加し、白血病やリンパ腫を発症してしまうことがあります。

ネオーラル[®]には10mg、25mg、50mgの三つのタイプのカプセル製剤があります。通常3～4mg/kg（最大6 mg/kg）を1日2回に分けて内服します。主な副作用は、腎機能障害（Crの上昇）、高血圧、多毛です。

2) トロンボポエチン受容体作動薬

再生不良性貧血の多くはT細胞による免疫学的機序が原因で発症することから、かつては免疫抑制を強化すれば治療成績が向上すると考えられていました。しかし、標準治療であるATG＋シクロスポリンに他の免疫抑制剤を加えても、治療成績の向上は得られませんでした。

ところが、最近、エルトロンボパグ（商品名：レボレード[®]）という、造血幹細胞を直接刺激する新しい機序の薬が登場し、ATG＋シクロスポリン療法への併用による治療成績の向上が期待されています。レボレード[®]には、12.5 mgと25 mgの2種類の錠剤があります。通常は、ATG投与終了後から1日1回75mgを空腹時に内服します。ATG＋シクロスポリン療法後3カ月の時点で治療効果を判定し、

院中に受けた血液検査で偶然発見されることがしばしばあります。

これら四つの特徴を有する場合は、免疫病態が関与した再生不良性貧血と判断してもよいでしょう。特に、MDSとの鑑別が難しいと説明を受けた場合は、参考にしてください。

9. 治療法

再生不良性貧血に対する治療には、免疫抑制剤を中心とした薬物療法と同種骨髄移があります。造血回復が得られるまでは、輸血が併用されることもあります。

まず、それぞれの治療法について解説します。

1) 免疫抑制療法

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）（商品名：サイモグロブリン[®]）やシクロスポリン（商品名：ネオーラル[®]）といった免疫抑制剤を用いて、造血幹細胞を攻撃しているT細胞の働きを抑えます。重症例では両剤を併用しますが、輸血を必要としない非重症例では、シクロスポリンが単独で投与されます。

サイモグロブリン[®]は注射薬です。1日1回できるだけゆっくりと（原則として6時間以上、可能ならば12～18時間かけて）5日間連続して点滴で投与します。主な副作用は、発熱、アナフィラキシー様の過敏反応（呼吸困難・血圧低下・蕁麻疹・紅潮など）、血清病（発熱・関節の腫れや痛み・蛋白尿など）です。過敏反応や血清病を防ぐために副腎皮質ステロイド剤（メチルプレドニゾロン・プレドニゾロンなど）を併用します。ATGの投与中

1) 血小板減少が先行する（他の血球の減少に比べて血小板減少の程度が強い）

典型的な再生不良性貧血は汎血球減少を特徴としますが、診断時における血球減少の程度は症例によってさまざまです。血小板減少が先行し、後に白血球減少や貧血を伴ってくるタイプの骨髄不全は、免疫抑制療法によって改善しやすいです。一方、高度の貧血があるにもかかわらず、血小板数が10万/ μ l以上を保っているような骨髄不全では、PNH型血球が検出される例はなく、免疫抑制療法にも抵抗性です。

2) 巨核球の増加がみられない

骨髄全体の細胞密度が高いようにみえても巨核球数が相対的に少ない場合は、免疫病態が関与した骨髄不全である可能性が高いです。一方、微小巨核球の増加はMDSであることを強く示唆します。

3) MCVが大きい（MCV>100fl）

MCVとは赤血球1個あたりの大きさのことで、通常、血液検査結果に記載されています。免疫病態が関与した再生不良性貧血では、MCVがわずかに大きい傾向があります。

4) 貧血の程度が強い割に自覚症状が乏しい（健康診断などで偶然指摘される貧血である）

免疫病態が関与した再生不良性貧血では貧血の進行が緩徐のため、貧血症状の自覚が乏しいことが多いです。そのため、健康診断時や他疾患で外来通

表 3 再生不良性貧血の重症度分類 (2017 年度修正)

stage 1	軽症	下記以外で輸血を必要としない
stage 2	中等症 a b	以下の 2 項目以上を満たし、 赤血球輸血を必要としない 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満 網赤血球 60,000 / μ L 未満 好中球 1,000 / μ L 未満 血小板 50,000 / μ L 未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000 / μ L 未満 好中球 1,000 / μ L 未満 血小板 50,000 / μ L 未満
stage 4	重症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 40,000 / μ L 未満 好中球 500 / μ L 未満 血小板 20,000 / μ L 未満
stage 5	最重症	好中球 200 / μ L 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000 / μ L 未満 血小板 20,000 / μ L 未満

られている点は以下の 3 点です。第 1 に骨髓移植が治療の第一選択となり得るのは、HLA 適合同胞（兄弟のことです）ドナーを有する stage 2b～5 の「若い」患者に限られます。しかし、成人領域では患者のみならず担当医自身も骨髓移植を選択することに躊躇する例が多いのが実情です。第 2 に末梢血幹細胞移植では慢性移植片対宿主病 (GVHD) の頻度が増し、生存率が低下することが示されているので、ドナーの了解が得られれば「骨髓移植」を選択するのが望ましいとされています。第 3 に非血縁ドナーからの骨髓移植は拒絶や GVHD の頻度が高いため、その適応は免疫抑制療法不応例に限られます。

5) 輸血

自覚症状の程度にもよりますが、通常 Hb 値が 6.0～7.0 g / dl を維持するように適宜赤血球輸血を行います。かつては鉄過剰症の合併を恐れて極力輸血を避けていましたが、最近は経口の除鉄剤であるデフェラシロックス（商品名：エクジェイド®）が登場したことから、輸血開始のハードルは低くなった印象があります。

出血傾向がなければ血小板輸血は極力避けます。頻回の血小板輸血は HLA 抗体の産生を促し、血小板輸血不応性をもたらすことがあるからです。1 万 / μ l 未満の高度の血小板減少状態であっても、網状赤血球数が 2 万 / μ l 以上に保たれていれば、日常生活に支障をきたすような出血はめっ

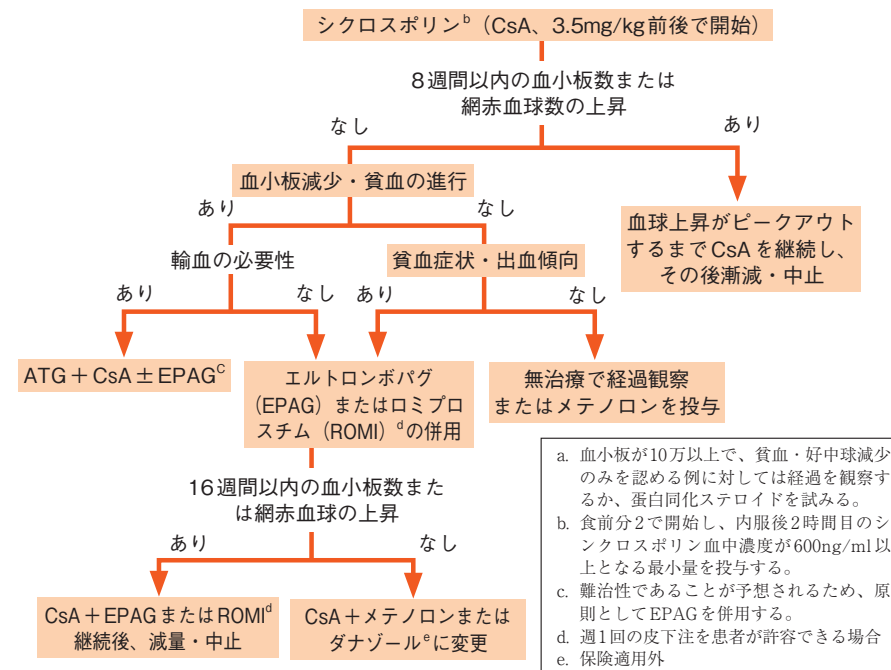


図2 輸血不要の軽症 (stage 1) 及び中等症 (stage 2a) に対する治療指針^a

(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 「再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018年度治療指針改定版」)

たに経験しません。ただし重症感染症を併発している場合には 2 万 / μ l 以上を保った方が安全です。

10. 治療指針

厚生労働省の「特発性造血障害に関する調査研究班」から公表されている「再生不良性貧血診療の参照ガイド」に掲載されている治療指針 (図2および図3) について解説します。

まず、表3を用いて治療開始前の重症度を確認しましょう。重症度基準は2017年度に改訂されていますので注意してください。この際、血小板輸血後の血液検査結果を用いると判断を誤ります。既に血小板輸血を受けておら

れる方は、輸血を受ける前の血球数を用いて判定する必要があるため、担当医に確認してください。

10-1.stage 1 及び 2a の治療指針 (図2)

Stage 1 及び 2a については、輸血を必要とせず自覚症状もほとんどないことから、積極的な治療が先送りされがちです。しかし、発病後の経過が長い例に対し、輸血依存状態になってから免疫抑制療法を行っても造血回復が得られる可能性は極めて低いことから、最近は早期の治療介入が勧められています。

これまでシクロスポリンには非重症

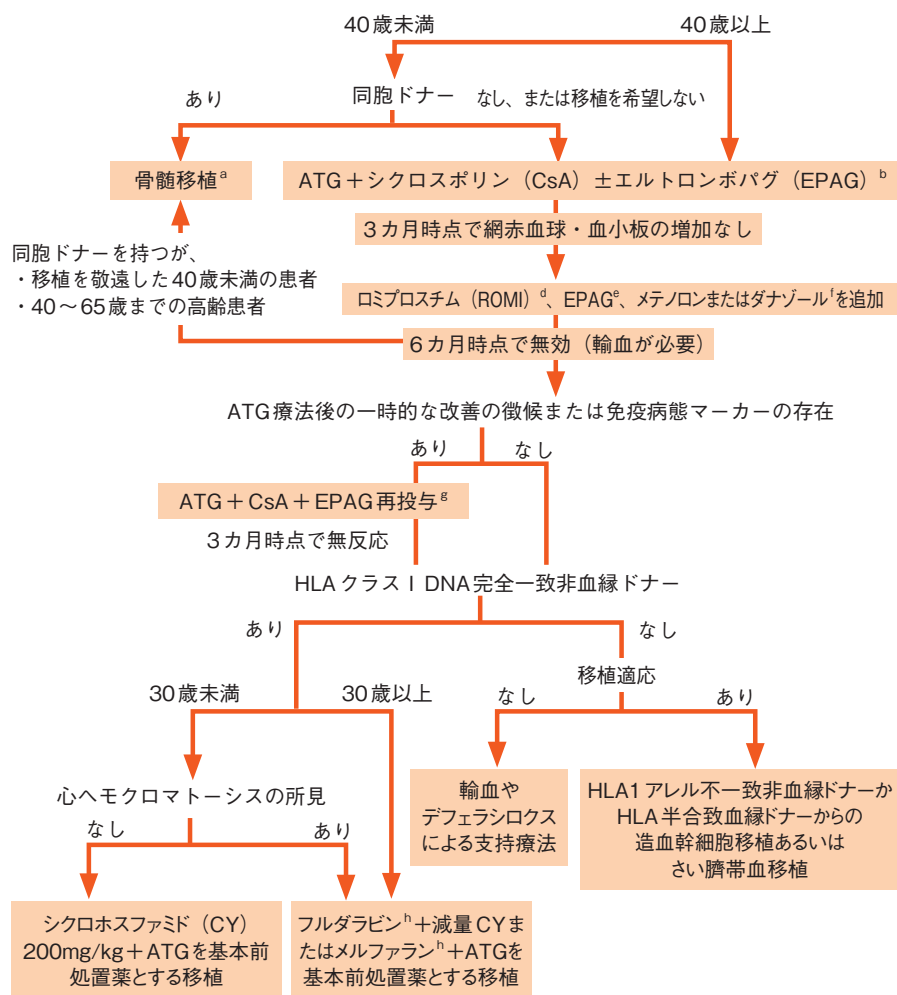


図3 stage 2b～5 に対する治療指針

(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班 「再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018年度治療指針改定版」)

- 20歳未満は通常絶対適応となる。20歳以上40歳未満については、個々の状況により判断する。
- EPAGによって、染色体異常を持つ造血幹細胞の増殖が誘発される可能性が否定できないため、免疫病態マーカーが陽性の若年者に対しては、EPAGの併用は慎重に行う。
- 感染症を併発している場合はG-CSFを併用する。
- ATG使用後EPAGが使用されていた場合、まずROMIを試みる。
- ATG使用後にEPAGが使用されていなかった場合
- 保険適用外
- ATGの再投与は原則禁忌であり、有効性を示す十分なエビデンスもないため、EPAGやROMIに対する反応性を見たうえで、適用は慎重に決定する。
- 保険適用外

例に対する保険適用がなかったため、実臨床での投与は躊躇されていました。しかし、2017年8月に非重症例に対しても保険適用が拡大されたことから、輸血を必要としない例であっても、診断確定後は速やかに比較的少量(3.5 mg/kg/日程度)のシクロスポリン投与が推奨されています。ただし、貧血及び白血球減少で診断基準を満たしても、血小板数が10万/ μ l以上ある例では、一般に免疫病態の関与が乏しいため、経過観察か蛋白同化ステロイドの投与が選択されます。

一方、治療効果が得られないにもかかわらず、漫然とシクロスポリンの内服を継続することは好ましくありません。シクロスポリン投与に反応する例のほとんどが治療開始後2カ月以内に網状赤血球数が2万/ μ l以上増加します。3～4カ月以上投与しても網状赤血球数や血小板数が全く増加しない輸血非依存例に対してはエルトロンボパグへの変更あるいは追加が提案されています。

なお、以前は、stage 2においてもATG投与が選択肢に挙げられていました。しかし、ATG治療では血小板輸血が必須であるため、輸血を必要としないstage 2aではATGは推奨されていません。

10-2. stage 2b～5の治療指針 (図3)

この重症度では、治療が奏効しなければ輸血依存になってしまいますから、造血回復を目指して、同種造血幹細胞移植やATGを含む強力な免疫抑制療法が積極的に選択されます。どちらの治療を選択するかは、患者の年齢とHLA (human leukocyte antigen)

適合同胞ドナーの有無を指標として決定されます。

造血幹細胞移植に伴う治療関連毒性が強い40歳以上の患者さんや、40歳未満であっても、HLA適合同胞ドナーが得られない患者さんでは、ATG + CsAによる免疫抑制療法が優先されます。しかし、本邦で唯一投与可能なウサギATG (サイモグロブリン[®]) は従来のウマATGに比べて奏効率が低いとする報告があることから、エルトロンボパグ併用による治療成績の向上が期待されています。なお、感染症を併発している場合はG-CSFを追加します。

G-CSF併用の功罪については、これまでもいろいろと議論されてきました。小児のグループを中心として、G-CSFの長期・大量投与によって、予後不良の7番染色体モノソミーが高頻度に出現することが報告されて以来、G-CSFの併用に対し慎重論が大勢を占めるようになりました。ヨーロッパからの報告でも、G-CSFの併用はMDS/AMLへの移行リスクを高めることが示されています。さらに、G-CSFの併用は好中球数の回復は促進するものの、生存率には影響を与えないことも報告されており、最近では好中球数が200/ μ l未満の最重症例や感染症を伴った重症例にのみ投与されるようになりました。

一方、G-CSFの併用が再発率を有意に低下させるとの報告があります。100日程度までの比較的短い期間に限定した投与であればMDSへの移行は防げる可能性が指摘されており、今後G-CSFの有用性が改めて見直されるかもしれません。

11. おわりに

再生不良性貧血は「難病」に指定されています。しかし、免疫抑制療法や骨髄移植による治療成績の向上、輸血等の支持療法の進歩により、生存率は飛躍的に改善し、この疾患を克服できた方も大勢いらっしゃいます。

一方、再生不良性貧血は発症頻度が低く、同じ病気と闘っている仲間を周囲で見つけることは難しいと思います。このような状況下でも患者さん同士がお互いに励ましあおうという趣旨で全国規模の患者会が作られています。「再生つばさの会」と言います。年に数回、全国各地で医療講演会が企画されています。専門医の講演の他、医療相談の機会が設けられることもあります。最近はいろいろな手段で医療情報が手に入りますが、やはり直接お話を聞けるのは勇気づけられるようです。入会すると定期的に会報も送っていただけます。また、同会のホームページには患者さん同士の交流を意図した「掲示板」も設置されています。実際に同じ病気で治療を受けておられる方の「なま」の声が聞けて参考になると思います。

(金沢大学附属病院輸血部

准教授 山崎宏人)

更に、蛋白同化ステロイドの追加です。重症例では蛋白同化ステロイド単独での治療効果は期待できないものの、ATG + シクロスポリンによる免疫抑制療法の治療効果が乏しい場合に追加投与すると造血が促進される例を時々経験します。免疫抑制療法によって造血回復が得られる場合は遅くとも治療開始後3カ月以内にはなんらかの兆候が現れるので、その時点で網状赤血球数の増加や血小板数の増加が全く見られない場合は蛋白同化ステロイドの追加も考慮すべきと思われます。

欧米ではATGの再投与が積極的に試みられていますが、本邦での成績はあまりよくありません。また、本邦ではlate responder（反応が遅い例）がしばしば認められるため、少なくとも6カ月間は再投与しないよう勧められています。

免疫抑制療法やエルトロンボパグ・ロミプロスチムが無効でHLA 適合同胞ドナーが得られない場合は、骨髄バンクドナーからの非血縁者間造血幹細胞移植が検討されることになります。骨髄バンクドナーさえも見つからない場合は、さい帯血やHLA 半合致血縁ドナーからの造血幹細胞移植も選択肢に挙げられることがあります。

関連ミニ辞典

汎血球減少症 末梢血中で白血球減少、赤血球減少、血小板減少の3系統の血球減少が同時に起きた状態です。

免疫抑制療法 免疫反応を抑制する

治療法で、副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤などを用います。特に再生不良性貧血の免疫抑制剤による治療のことを指します。

輸血回数が多い例や非血縁ドナーからの造血幹細胞移植時は、拒絶予防的に低線量のTBIが追加されます。なお、末梢血幹細胞移植では、GVHD増加により治療成績が低下することから、移植片としては骨髄を選択することが望ましいとされています。

10-3. 免疫抑制療法が無効であった場合

免疫抑制療法の治療成績向上のためには早期診断・早期治療の重要性が指摘されています。

免疫抑制療法が無効の場合、最終的には骨髄移植の適応を検討することになりますが、その前に試みるべき手段がいくつかあります。まず、免疫抑制療法不応例の中にはシクロスポリンの血中濃度が十分に得られていない例が見受けられます。この場合、シクロスポリンの内服を食前の空腹時に変更することによって、血中濃度のピーク値が上昇し造血回復が得られることがあります。

なお、シクロスポリンの早期中止は再発しやすいと言われています。奏効例であっても少なくとも1年以上は継続した方がよいでしょう。

次に、ロミプロスチムの追加です。エルトロンボパグを併用していなかった場合は、ロミプロスチムの代わりにエルトロンボパグを追加しても構いません。ATGに不応の患者を対象とした臨床試験で、エルトロンボパグで約4割、ロミプロスチムでは約8割の患者さんに1系統以上の血球増加が得られていることから、発症からそれほど経過していない時期の追加投与では反応が期待されます。

一方、40歳未満でHLA 適合同胞ドナーのいる患者さんでは同種骨髄移植が第一選択となります。ただし、20歳以上40歳未満の患者さんでは治療関連死のリスクが高まるため、患者さんの希望に応じて免疫抑制療法を選択してもよいとされています。骨髄移植では、造血回復までに要する時間が短く、その回復はほぼ完全であり、再発のリスクも低いという利点があります。また、免疫抑制療法後に稀にみられる二次性のMDS / AMLやPNHへの移行もほとんどないことが特徴です。一方、免疫抑制療法と比較して治療関連毒性が強い入院期間が長くなり、慢性移植片対宿主病（graft-versus-host disease : GVHD）を発症すると社会復帰が遅れるという不利な点もあります。治療法を選択する際には、それぞれの治療法の利点と欠点を十分理解したうえで決定する必要があります。

本邦の成人領域では至適な移植前処置を検討した報告がほとんどないため、欧米のレジメンが参考にされています。欧米の重症再生不良性貧血に対する移植成績の多くは、シクロホスファミド（CY）大量 ± ATGを基本としています。本邦ではATGが長く移植前処置に使えなかったため、シクロホスファミドに全身リンパ節照射（TLI）や少量の全身放射線照射（TBI）を併用する方法がとられてきました。しかし、この量のCY投与は致命的な毒性をもたらす恐れがあるため、高齢者やヘモクロマトーシス（鉄沈着）を伴う場合は、心毒性の軽減を図るためにCYを減量し、代わりにフルダラビンが併用されます。

骨髄異形成症候群

病気の成り立ち

骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndromes, MDS）とはどんな病気でしょうか。それを分かっていただくために、まず、血液のなかを流れる「血球」の働きとそれがどのように作られているのかを説明します。

血液の中には赤血球、白血球、血小板の3種類の血球があります。赤血球は呼吸で取り入れた酸素を全身の組織に運びます。これが不足した状態を「貧血」と呼びます。白血球にはさまざまな種類がありますが全体として病原体から身体を守る働きをしています。ウイルス、細菌、真菌（かび）などヒトの体に感染して病気をおこす病原体は色々ありますが、白血球はさまざまな方法でそれを攻撃し感染からヒトを守ります。血小板は出血を止める役目を担っています。いずれもヒトが生きていく上でなくてはならないもので、大変重要な働きをしています。

血液の中で血球はそれぞれが寿命を持っており、毎日一定数の血球が死滅しています。一方で、身体には一生に渡って血液を作り続けるための仕組みが整えられています。骨の内部にある「骨髄」には「造血幹細胞」と呼ばれる血球の大元となる細胞があり、造血幹細胞から全ての血球が作られます。造血幹細胞は細胞分裂を繰り返しつつ成熟を続け、赤血球、白血球、血小板などになるように機能が分かれていきます。こうした過程でたく

さんの血球が作られます。このような仕組みで血液を作り出すことを「造血」と呼びますが、寿命で死滅する血球と、幹細胞から作られる血球のバランスがとれていて、体の中で血球数はほぼ一定に保たれ、赤血球、白血球、血小板がきちんと働けるようになっています。

MDSは造血幹細胞に何らかの遺伝子異常が生ずることで起こっていると考えられています。遺伝子に傷のついた幹細胞は正常の幹細胞より増殖する力が強く、徐々に正常の幹細胞を押さえ込み、正常の造血が減っていきます。MDSの幹細胞から作られた血球は、成熟の過程で壊れてしまうなど、正常の血球より寿命が短く、その結果、血液検査をするとさまざまな血球が減少していますし、作られた血球の働きに異常が見られることもあります。さらに、MDSの一部では、白血病に進展することも分かっています。白血病に移行していくと、未熟な血球（芽球）が増加し、成熟した血球が作られなくなってしまいます。このように血球が減ってしまう「血球減少」と一部が白血病に移行する「白血病化」はMDSの持つ重要な特徴です。こうしたMDSの血球は顕微鏡で観察すると「異形成」と呼ばれる形態の異常を持つことが知られており、異形成はMDSの診断において重要なポイントの一つです。最近の研究でどのような遺伝子に変異が起こっているのか分かってきました。遺伝子の本体であ

るDNAをメチル化する働き、DNAを読み取ってできるRNAの調整に関わる働き、DNAが結合しているタンパク質であるクロマチンの修飾に関連する働きなど、細胞内のさまざまな機能に異常が生じていると思われます。ただ、MDSでは複数の遺伝子変異が見つかることが多く、それぞれの遺伝子変異が病気の発症や進行にどのような役割を果たしているのか、それがなぜ生ずるのかなどまだ不明な点も多く残っています。

MDSは、放射線照射や色々な「がん」に対する抗がん剤治療を受けた方に起こりやすいことが分かっており、こうしたMDSを「治療関連MDS」と呼びます。放射線や抗がん剤治療によって幹細胞の遺伝子が傷ついて発症に至るものや、こうした治療が元々変異を持っていた幹細胞が増殖するきっかけになっている場合などが分かっています。しかし、多くの患者さんでは放射線や抗がん剤治療とは関係なくMDSを発症しており、直接の原因がよく分からないものが大半です。MDSは高齢者に多く、社会の高齢化に伴って本邦でも患者さんは増えていると考えられていますし、最近の研究では加齢に伴って起こる造血の変化とMDS発症の関連が示されています。

MDSでは「血球減少」と「白血病化」のリスクは個々の例で大きく違っているため、軽度の貧血のみで長年経過する場合から、数カ月程度で白血病へ進展する例まで、症状や病気のあり方に大きな幅があります。そのため、診断してから病気がどのように変わっていくと予想されるか（「予後予測」と呼ばれます）は、例えば治療を選択

する際にぜひ必要な情報ですが、それは、病気のタイプ（病型）に加えて病気の進み具合（予後）を予測する「予後予測スコア」を用いて病状や予後を考えていくことになります。

MDSによる症状

MDSでは主に血球減少に関連した症状が見られます。赤血球が減少している貧血では、顔色不良、疲れやすい、全身倦怠感、運動時や階段・坂道歩行での動悸や息切れが見られますし、出血を止める血小板が減少すると皮膚の出血斑、青あざ、口腔内の出血などが出てきます。白血球が減少すると色々な病原体に対する抵抗力が落ちるため、通常では問題のないような病原体でも感染症がおこり、発熱、肺炎などを起こしてきます。白血球の機能に異常がある場合にも同じようなことになります。こうした症状は血球減少の程度、どの血球が減少しているか、減少の進行具合などによってそれぞれで大きく変わってきます。

血液検査をすると、MDSでは9割以上の方に貧血がみられます。多彩な症状が起こりえますが、「この症状があればMDS」というものはありません。ご本人にはほとんど自覚症状がなく、検診などでたまたま血液検査を受け初めて異常に気付かれ、詳しく調べてMDSと診断されるという場合もしばしばあります。

MDSの種類（病型）

MDSの病型は、基本的には血液細胞の「異形成の程度」と血液や骨髄の「芽球の割合」によって分類されています。MDSの病型はFAB分類や

表1. 覚えておくことと便利な正常値

骨髄での芽球割合	その他の所見	FAB分類	WHO分類
5%未満		不応性貧血	単一系統に異形成を持つ骨髄異形成症候群 (MDS-SLD) 多系統に異形成を持つ骨髄異形成症候群 (MDS-MLD)
	環状鉄芽球の増加	鉄芽球性貧血	環状鉄芽球を伴う骨髄異形成症候群 (MDS-RS)
5%から19%		芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB)	芽球増加を伴う骨髄異形成症候群 (MDS-EB) MDS-EB-1 (芽球が10%未満) MDS-EB-2 (芽球が11%から19%)
20%から30%未満		移行期にある芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB-t)	急性骨髄性白血病
30%以上		急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病
	5番染色体長腕の欠失	5q-症候群 (不応性貧血に含まれる)	5q-症候群

* FAB分類では慢性骨髄単球性白血病がMDSに含まれるが、WHO分類では異なるカテゴリーの疾患として取り扱われている

WHO分類 (2017年) という基準 (分類法) で決められており、現在ではWHO分類が主に用いられています。両者はやや違っていますが、その一部を表1に示しています。

骨髄の芽球でみると5%未満の時にFAB分類では不応性貧血 (Refractory anemia, RA) と呼ばれます。WHO分類ではFAB分類のRAを二つに分けています。異形成が一つの血球に見られる場合を単一系統に異形成を持つ骨髄異形成症候群 (MDS-SLD) と呼び、二つ以上の血球に異形成があれば多系統に異形成を持つ骨髄異形成症候群 (MDS-MLD) と呼びます。

骨髄で芽球が5%を超えると、FAB分類では芽球の増加を伴う不応性貧血 (RAEB) と呼ばれます。WHO分類では芽球増加を伴う骨髄異形成症候群 (MDS-EB) と呼び、これ

を芽球の割合によってMDS-EB-1、MDS-EB-2の二つに細分しています。MDS-EB、RAEBの定義には血液中の芽球割合など細かな決まりがありますので、詳細は主治医にお尋ねください。

骨髄芽球が20%を超えるとWHO分類では急性骨髄性白血病として取り扱うことになっていますが、FAB分類では移行期にある芽球増加を伴う不応性貧血 (RAEB-t) としてMDSの一部に入れていました。芽球が30%を超えるとFAB分類でも急性骨髄性白血病と診断されることになります。

ヒトの細胞には遺伝子の集まりである染色体が46本あります。MDSの病型には、5番目の染色体に特異的な異常を持つ例があり、それを5q-症候群として別に取り扱います。病気の経過、検査値、薬への反応性なども他の病型と異なっています。

表2 IPSS

因子	予後因子のスコア				
	0	0.5	1	1.5	2
骨髄芽球%	<5%	5-10%		11-20%	21-30%
染色体核型	良好	中間	不良		
血球減少	0/1系統	2/3系統			

血球減少	核型	予測するものです。
好中球<1800/ μ l	良好: 正常, 20q-, -Y, 5q-	IPSS, IPSS-Rに
ヘモグロビン<10g/dl	中間: 良好と不良以外	よって白血球化や
血小板減少<10万/ μ l	不良: 複雑核型 (3個以上)、7番異常	病期進展のリスク
リスクの評価	点数	を予想し、それが
Low	0点	低いと判断されれば「低リスク」に分類
Intermediate-1 (Int-1)	0.5-1点	されます。それ以外は「高リスク」と
Intermediate-2 (Int-2)	1.5-2点	なり、これが治療法を選択する際の重
High	2.5点以上	要な指標となります。つまり、「低リ

治療法とその選択

MDSの多くの方は年単位の経過があり、長い治療が必要となります。一方で進行の早い方もおられるなど、個々の患者さんで病状が大きく異なるという特徴があります。従ってMDSの治療はそれぞれの病状経過を予測し、個々の患者さんの状態を考慮したうえで選択されることになります。

現在、病状の予測に最も広く用いられているのは1997年に発表された「国際予後予測スコアリングシステム (International Prognostic Scoring System, IPSS)」、および2012年に発表されたその改訂版「改訂IPSS (Revised IPSS, IPSS-R)」です。この二つの予後予測システムは、「骨髄中の芽球の割合」、「血球減少の状態」、「染色体異常のタイプ」をスコア化し、それらの点数を合計してIPSSでは4グループ、IPSS-Rでは5グループに分けてそれぞれのグループの予後を

低いと判断されれば「低リスク」に分類されます。それ以外は「高リスク」となり、これが治療法を選択する際の重要な指標となります。つまり、「低リスク」であれば血球減少への対応を治療目標の中心におきますし、「高リスク」であれば病状進展をおくらせることを目標にしてより積極的な治療方針がとられます。

このように予後予測はMDS治療の大きな方針を決める大切な判断材料となりますが、IPSS, IPSS-R以外にも予後予測法は開発されており、実際に治療の方針を考える場合には色々な角度から検討されます。また、予後予測の持つ意味はそれぞれのシステムで相違点があり、専門的な判断が必要です。ここでは一例としてIPSSを表2に挙げておきます。IPSSでは「Low」, 「Intermediate-1」を合わせて「低リスク」, 「Intermediate-2」, 「High」の二つを「高リスク」として取り扱います。

1. 定期的受診と経過観察

MDSの中で比較的進行がゆっくりしており、血球減少による症状が軽度の場合は薬による治療を行わないで慎

少の改善を図るものです。MDSの一部では再生不良性貧血との類似点が見られることからこうした治療法が試みられ、一定の効果が得られることが分かっています。若年者、HLA-DRという分子の型（1501だと反応性が高い）、発症からの時間などによって免疫抑制療法の効果に違いが見られます。MDSに対する免疫抑制療法では一定の合併症が見られるため、こうした条件に当てはまる方を選択して実施するという考えが一般的です。うまく反応すると血球の回復が得られ、中には長期にわたってそれが維持される例もみられます。ただ、本邦ではこれらの薬剤はMDSに対する保険診療としては認められていません。

5. レナリドミド

レナリドミドはサリドマイドという薬の構造を一部変えて作られました。免疫系への作用をはじめたくさんの働きがあり、総合的にMDSに効いていると考えられます。内服薬で、主に低リスクの例に対して貧血の改善を目的に使用されます。国内ではMDSの中でも5番染色体に特定の異常のある例に対しての使用が保険で認められています。特に、「5q-（マイナス）症候群」と呼ばれる病型では、これまでの国内外の経験から貧血改善効果が高いことが知られています。中には染色体異常が消えてしまう場合も報告されており、この病型に対しては最も効果の高い薬剤です。

副作用としては白血球や血小板の減少がしばしば見られます。この薬剤は妊娠中に服用すると胎児に悪影響があると懸念されており、服用については

G-CSFが使われることはありません。MDSに感染症をおこす病原体には、健康な方では病気を起こさないようなものもあり、こうした場合には日和見感染（ひよりみかんせん）と呼ばれます。

3. 造血因子

ヒトの身体の中には造血を刺激するホルモン様の物質があり、造血因子と呼ばれます。赤血球の産生はエリスロポエチン(EPO)で刺激され、白血球の一つである好中球に対しては前述のようにG-CSFが、また、血小板に対してはトロンボポエチンが作用します。こうした造血因子（EPOまたはその類似薬、さらにG-CSFとの併用など）を投与することでMDSの血球減少への効果、特に貧血の改善が得られることが欧米より報告されています。

本邦でもダルベポエチン（EPOの類似薬）が使用できます。こうした治療効果は、MDSの全体ではなく、例えばEPOの血中濃度が一定の数値以下の方、輸血量が少ない方など、一部に対して見られます。感染症を合併した際に好中球減少が見られる場合にG-CSFを投与するのは、感染症対策が主な目的です。

4. 免疫抑制療法

免疫抑制療法は元来、再生不良性貧血という造血異常をきたす疾患に対して開発された治療法です。ヒトが病気にかからない仕組みを幅広く取り扱う言葉が「免疫」ですが、MDSに対する免疫抑制療法では抗胸腺細胞グロブリンやシクロスポリンなど免疫の仕組みを抑える薬剤を用いて、主に血球減

す。具体的な輸血の量や維持するヘモグロビン値は患者さんの生活スタイルや身体の状態で判断されます。

一方で、赤血球の輸血が繰り返されると身体の中に鉄が過剰に蓄積することになります。輸血後鉄過剰症と呼ばれ、これが進行すると肝臓、脾臓、心臓、副腎、下垂体、などの臓器に鉄沈着が進み臓器障害が起こってきます。これに対しては鉄を除去する薬（鉄キレート剤）が投与されます。最近ではほとんどで飲み薬での治療となっています。

血小板が減少すると出血しやすくなります。血小板減少のために重大な出血が起こっている場合には血小板輸血が行われます。一般に血小板輸血の効果は赤血球輸血よりも持続が短いこともあり、赤血球輸血と異なり血小板の数値のみで輸血を決めるのではなく、出血症状や出血のリスクを組み合わせで輸血を決めることになります。

白血球減少に対しては通常輸血での対処はとられません。

2-2. 感染症対策

白血球が少ないと病原体への抵抗力が低下し、感染症を起こしやすくなります。白血球の中の「好中球」は感染に対して特に重要ですが、MDSでは好中球の数や機能が低下しているため、一旦感染症にかかると抗生剤の十分な投与など、慎重な治療が必要になります。また、感染のときに好中球の数が十分でなければ、これを増加させるために、「顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)」が投与されます。しかし、通常は単に好中球が減少しているからと言って感染症がないときに予防的に

重に経過を観察することがあります。特に、MDS-SLD, MDS-MLDに分類される例では貧血の指標であるヘモグロビン値が8g/dlを超えて長い期間維持されることがあり、その場合には通常の日常生活では症状が出るのがほとんどありませんので、定期的な検査をしつつ、様子を観察します。血小板についても減少はあっても3~5万/ μ lを維持していれば、一般的な日常生活ではほとんど出血症状は見られません。どの程度の血液状態になってから治療を開始するかは、患者さんそれぞれで違いますが、治療を開始する前であっても定期的な受診と血液検査を受けて頂き、きちんと経過を把握することは重要です。

2. 支持療法

支持療法は、「低リスク」、「高リスク」いずれの場合にも実施されるMDS治療の基本です。これによってMDSそのものの病状変化に影響を与えることは無いと考えられますが、MDSへの直接の治療と同時に実施されます。患者さんの「生活の質(Quality of Life, QOL)」の維持に欠かせないものです。

2-1. 輸血療法

貧血が進行している場合、症状を改善させるために赤血球の輸血が行われます。ヘモグロビン値が7~8g/dlを下回ってくると、貧血による様々な症状が現れてきます。これが強くなると内臓がきちんと働けなくなり、例えば心臓の負担が強くなって心不全に至るなど問題が生じます。それを避けるために赤血球の輸血がおこなわれま

厳しい管理が導入されています。患者さんもきちんとした知識を身につけて内服する必要がある薬剤です。5番染色体に異常のないMDSに対しても効果があるのかなど、現在も研究が進められています。

6. アザシチジン

本邦でMDSに対して承認されている薬剤です。この薬剤は遺伝子の発現調節にかかわる酵素を阻害して、MDSで抑制されていた遺伝子の発現を回復することで効果を生むと考えられており、脱メチル化薬の一つです。これまでの検討で、血球減少を改善する働きに加えて、高リスクに対しては生存期間を有意に延長することが示されています。MDSに対する薬物療法の中で、寿命を延ばすことが前向きな臨床試験で明らかとなっている唯一のものであります。急性白血病への進展を抑えることも示されており、高リスクと判断されると、移植療法（後述）がなされないときには、最初に考えられる治療薬となっています。

血球減少の副作用があり、感染症を合併するなど十分に気をつけて使用する必要があります。しかし、これまでのところアザシチジンによってMDSが治るという明らかなデータはありません。本剤は注射薬で、7日間投与（皮下注射、または点滴）を28日サイクルで繰り返すのが基本的な治療スケジュールです。

7. 同種造血幹細胞移植

患者さんに大量の薬物や全身放射線治療を施し、患者さんの造血細胞を破壊した後に、健康なドナーから頂いた

造血幹細胞を移植することで、MDSの幹細胞を含めて患者さん自らの造血幹細胞に替わってドナー造血幹細胞からの造血を確立させる治療法です。ドナー造血が成立していく過程で病気の細胞をなくしていこうとするものです。今のところ、MDSが確実に治せると分かっている唯一の治療法であり、高リスクに対しては条件が整えば、まず同種造血幹細胞移植が考慮されます。

しかし、移植の前には大量の抗がん剤や全身放射線照射などで病気の細胞を出来るだけ破壊する必要がある（前処置と呼ばれます）、移植後も長期にわたって免疫抑制剤による治療が必要になります。感染症や移植後の免疫反応など副作用が大変多く、どういった方に実施するのが良いのか慎重に検討する必要があります。そのため、これまでは主に55歳以下の方に対して実施されてきました。

一方で、細胞破壊の強度を低下させた前処置の開発や、血縁者以外からの造血幹細胞の利用（例えば骨髄バンクを通じての同種造血幹細胞移植）、移植の支持療法が進歩し、最近では60歳を超えた方に対しても実施されるようになってきています。移植についてはこの冊子の中で別項に詳しく記載されていますので、ご参照下さい。

8. 化学療法

抗がん剤を用いた治療（化学療法）もMDSの治療法として実施されてきました。特に高リスクに対しては急性骨髄性白血病に準じた強力な化学療法が行われ、一定の治療反応が得られています。しかし、その効果は長続きせず、治療後の感染症など合併症が多い

表3 IPSSによる予後と白血病転化

リスクカテゴリー	Low	Intermediate-1	Intermediate-2	High
生存期間中央値（年）	5.7	3.5	1.2	0.4
25% AML 転化（年）	9.4	3.3	1.1	0.2

表4 IPSS-Rによる生存と白血病転化

* NR：未到達

リスクカテゴリー	Very low	Low	Intermediate	High	Very high
生存期間中央値（年）	8.8	5.3	3	1.6	0.8
25% AML 転化（年）	NR	10.8	3.2	1.4	0.73

ことも知られています。色々な研究がなされていますが、高リスクに強力化学療法を実施しても全体として生存期間が改善することはきちんと証明されていません。上述のアザシチジンとの比較でもアザシチジンより優れているという結果は得られませんでした。

現在では、若年者や同種造血幹細胞移植前の病勢コントロール目的での実施など、限られた場面で施行されています。また、低用量の化学療法も病勢のコントロールを主な目的として実施される場合があります。低用量の化学療法も、強力化学療法と同じように、患者さんや病気の状況を見て用いられることになります。

予後について

MDSの予後はIPSSやIPSS-Rで予測されることは前に述べました。ここではそれぞれの群でどの程度の生存が予想されているのかを表3、4にお示しします。生存期間中央値というのは半数の方が生存している診断からの時間（年）を示し、25% AML 転化はそのグループの1/4の方が急性（骨髄性）白血病に転化するまでの診断からの時間（年）を示しています。

ご注意いただきたいのは、この二つ

のデータはこれまでにお示したような治療が実施されてないMDS患者さんのデータから割り出されたものということです。これまでに述べた治療によってこれがどのように変化（改善）するかについては十分には分かっていません。このように、こうしたデータの解釈には専門的な知識が必要ですが、主治医と相談なさる際の参考にしてください。

表からも分かるようにグループによって予後は大きく異なっています。白血病への進行は病状が悪くなることと直接関係しますが、それ以外に感染症や出血が予後と深く関係しています。

現在、MDSに対する研究は盛んに行われており、例えば遺伝子異常についてかなり詳しく分かってきました。また、開発途上の薬剤もあります。これからの研究の進展によって治療効果の予測がすすめば、よりよい治療を選択することができるようになりますし、今後は新薬の組み合わせによる治療開発も行われるでしょう。正しい情報を理解した上で治療を受けて頂きたいと思います。

（長崎大学原爆後障害医療研究所血液内科学研究分野 教授 宮崎泰司）

悪性リンパ腫

I. 悪性リンパ腫とは

悪性リンパ腫（以下リンパ腫と略します）は、リンパ球が“がん”化した腫瘍の総称で、腫瘍を形成すると「リンパ腫」、骨髄・末梢血液で増えると「リンパ性白血病」と呼ばれます。しかし、腫瘍形成と白血病の両方の状態を示すこともあります。リンパ腫の多くはリンパ節、脾臓、扁桃、腸管のバイエル板などのリンパ組織に発生しますが、脳を含めた全身のあらゆる組織に発生します。

リンパ腫は細胞系統によりB細胞リンパ腫、T/NK（T細胞またはNK細胞という意味です）細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫の3系統に分けられます（図1）。B細胞リンパ腫とT/NK

細胞リンパ腫を合せて非ホジキンリンパ腫と呼ばれます。細胞の分化段階により非ホジキンリンパ腫は前駆型と成熟型に分けられますが、多くは成熟型です。またリンパ腫の発生した場所によりリンパ腫は、節性リンパ腫（リンパ節を中心に発生するもの、約60%）と節外性リンパ腫（胃などのリンパ節以外の臓器に発生するもの約40%）に分けます。慢性リンパ性白血病など白血病も含むことや、全身のどの臓器にも発生するので、その病型（組織分類）は、2017年に改訂されたWHO分類で約100種類あります。

「なぜこのような複雑な分類を」とお考えでしょうが、リンパ腫といってもすべてが同じではなく、病型により症状や進行の仕方が異なりますし、そ

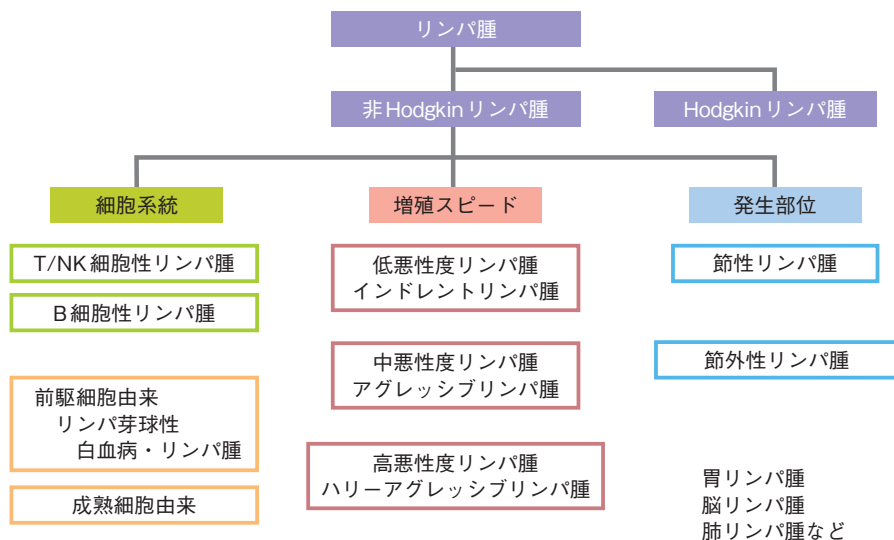


図1 悪性リンパ腫の分類

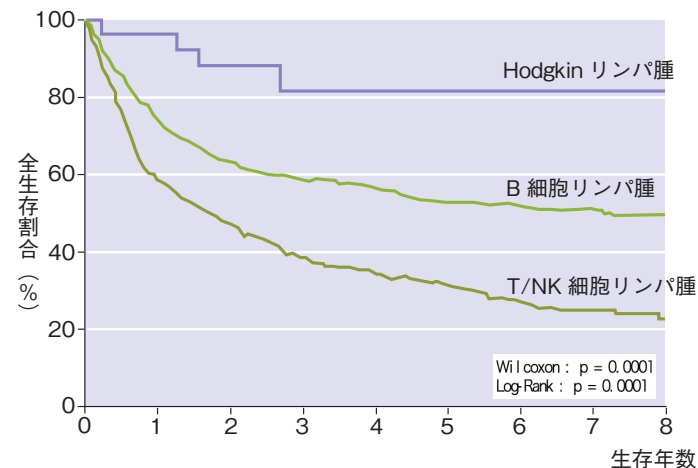


図2 悪性リンパ腫の予後

大島孝一 悪性リンパ腫の基礎と臨床 押味和夫編 より引用

して治療法も異なります。ホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、T/NK細胞リンパ腫の予後を図2に示しますが、三つに分けてもこれだけ違います。また臨床的には経過が速い病型のリンパ腫をアグレッシブリンパ腫 (aggressive lymphoma)、ゆっくり進行する病型のリンパ腫はインドレント (indolent lymphoma) と呼んでいます。

国立がん研究センターがん対策情報センターのデータでは、2014年には約3万人が罹患され、男性の方が多く、65歳以上で70%、75歳以上が40%を占めます。日本ではB細胞リンパ腫が70%、T/NK細胞リンパ腫が25%、ホジキンリンパ腫が5%です。その中で、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) が30%を占めます。

II. リンパ腫の病因

リンパ腫の一部は、リンパ腫を生じさせる遺伝子（病因遺伝子）が分かっています。代表的なものとして、

BCL1（サイクリンD1/CCND1）の異常がみられるマンツル細胞リンパ腫や、BCL2異常の濾胞性リンパ腫、API2-MALT1の融合遺伝子によるMALTリンパ腫、ALKとさまざまな遺伝子との融合遺伝子による未分化大細胞リンパ腫などがあげられます。c-MYCの異常は細胞増殖と強く関連しており、バーキット（Burkitt）リンパ腫の原因遺伝子ですが、DLBCLなどの他のリンパ腫にもみられます。

またウイルスや細菌で生じるリンパ腫があり、ヒトT細胞指向性ウイルス-1（HTLV-1）による成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）、EBウイルスによる節外性NK/T細胞リンパ腫や免疫不全に伴うリンパ腫などが知られています。ピロリ菌感染により胃MALTリンパ腫が生じます。最近になり、B細胞腫瘍では、有毛細胞（ヘアリー細胞）白血病にはBRAF変異、マクログロブリン血症を含むリンパ形質細胞リンパ腫でみられる

表1 病期決定や治療前に必要な検査

病歴と身体所見 全身症状（発熱、盗汗、体重減少）、パフォーマンスステータス（PS） 末梢血検査（白血球数、白血球分類、赤血球数、Hb、血小板数） 骨髄検査（穿刺ならびに生検） 血液生化学／免疫検査／血液凝固検査 総蛋白、蛋白分画、アルブミン、LDH、電解質検査など 腎機能検査、肝機能検査、糖尿病の有無、免疫グロブリン 可溶性IL-2レセプター、$\beta 2$ミクログロブリン（$\beta 2$MG）、血液凝固検査 肝炎ウイルス（B型、C型）、HTLV-1、EBウイルス、（HIV） 心呼吸機能 胸部レ線とCT(MRI)：頸部、胸部、腹部、骨盤 PET-CT(病型によっては、あまり有効でないことがあるので注意) 場合によっては必要な検査 消化管内視鏡または造影検査、腹部超音波検査 脳脊髄液検査 中枢神経系MRI(CT)
--

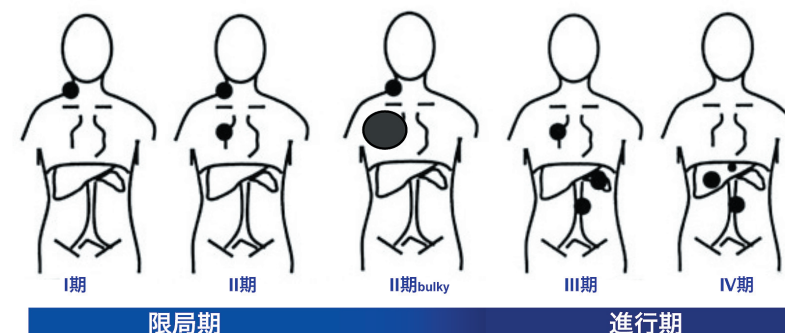


図4 悪性リンパ腫病期分類（Lugano分類）

- ・ I 期，II 期は横隔膜を挟んで同側にのみ病変が存在
- ・ bulky 病変を伴う II 期を限局期または進行期のどちらで扱うかは，組織型や予後因子の数によって決定してもよい
- ・ 病変の進展は，FDG 集積を示すリンパ腫では PET 検査，集積を示さないリンパ腫では CT 検査で決定

査が必要です。フローサイトメトリや免疫染色は、リンパ球には特有の抗原（印のようなものです）がみられ、それをさまざまな抗体を使って調べる検査です。これらの検査はT細胞やB細胞という系統を決めるために必須の検査です。B細胞リンパ腫にだけ、また

逆にT細胞リンパ腫にだけ効果のある薬がありますので、治療法を決めるためにも必須です。

またB細胞リンパ腫であれば免疫グロブリン遺伝子、T細胞リンパ腫はT細胞受容体（TCR）遺伝子のサザンプロット法などの遺伝子検査が必要な

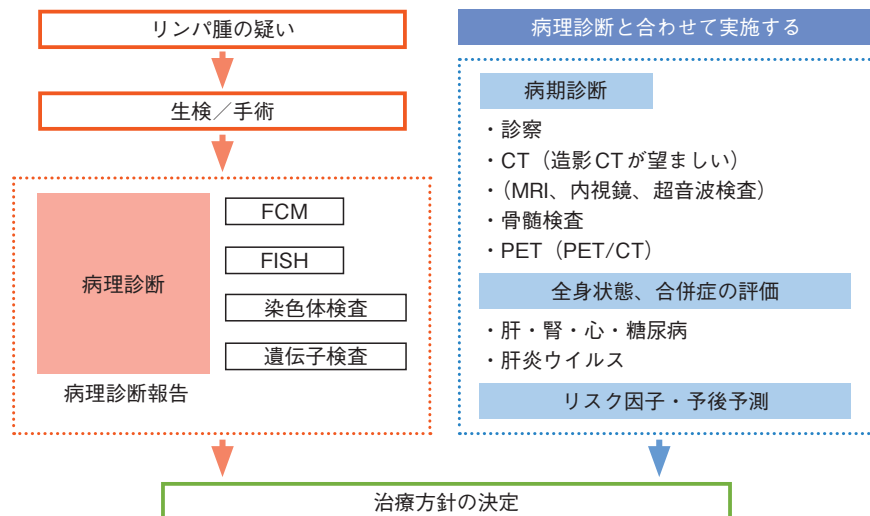


図3 リンパ腫の診断から治療まで

鈴宮淳司 臨床検査のガイドラインJSLM2018より引用

MYD88変異、T細胞腫瘍である血管免疫芽球リンパ腫（AITL）はRHOA変異があり、診断に使われるようになりました。しかしまだ多くの病型のリンパ腫は遺伝子異常が不明で、今後の研究の進展が期待されます。

Ⅲ. リンパ腫の症候

最も多い症状は、痛みのない（無痛性）リンパ節腫脹で、B症状（発熱、寝汗、体重減少）などの全身症状を伴うことがあります。このような症状がある場合は限局しているようでも、進行している場合があります。また、進行の遅いリンパ腫（インドレントリンパ腫）の場合は症状が出にくいという特徴があります。半数近くはリンパ節以外の臓器に生じますので、腸にできれば下痢や血便、脳のリンパ腫の場合は頭痛や麻痺、意識障害といった臓器特有の症状もみられます。免疫力の低下

をきたすことがあり、さまざまな病原体による感染症を合併する危険があります。また発熱、黄疸、出血傾向を生じる血球貪食症候群を伴うことがあります。成人に生じる血球貪食症候群の過半数はリンパ腫が原因です。検査値異常としてはLDH高値、可溶性インターロイキン-2レセプター（sIL-2R）高値などがみられます。

Ⅳ. リンパ腫の診断

1. リンパ腫の確定診断、病型診断

リンパ腫の診断を確定するためには、“生検（せいけん）”という腫瘍組織の採取が必要です。さらに図3に示すようにフローサイトメトリ（FCM）、病理組織標本を用いた免疫染色やFISH法やGバンド法など染色体異常、さらに遺伝子異常を調べる検

表2 リンパ腫のPET-CT の陽性割合

・ ほぼ100%陽性になるリンパ腫 ホジキンリンパ腫 びまん性大型B細胞リンパ腫 マンツル細胞リンパ腫 末梢性T細胞リンパ腫 - 非特定 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 未分化大細胞リンパ腫 ・ 90%程度陽性になるリンパ腫 濾胞性リンパ腫 節性辺縁帯リンパ腫 ・ 半数程度陽性になるリンパ腫 節外性辺縁帯リンパ腫 慢性リンパ性白血病/小リンパ性リンパ腫 菌状息肉症/セザリー症候群 ・ あまり陽性にならないリンパ腫 胃 MALT リンパ腫
--

場合もあります。このようにリンパ腫の診断はひとつの検査結果に頼るのではなく、HE標本の病理所見を基本として、その他のさまざまな結果を総合的に判断して確定します。

2. 病期診断や状態把握のための検査

表1に病期診断や状態把握のための検査を示しました。リンパ腫細胞がどのくらい広がっているかを表したものが病期分類で、以前は、Ann Arbor分類 - Cotswolds分類修正案が用いられていましたが、現在はLugano分類が使用されます（図4）。臨床病期は、予後予測する因子の一つであり、放射線療法および化学療法の選択や、治療強度、期間など治療方針の決定に重要です。臨床病期と治療効果を調べるためにポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）検査が使用されます。これはブドウ糖の類似物質

に陽子線を結合させたフルオロデオキシグルコース（FDG）が糖代謝の盛んな腫瘍組織に集まることを利用して行う検査で、高感度に悪性リンパ腫の病変を検出することができますし、また腫瘍細胞の活動性の評価も可能ですので、治療効果の判定に使われます。

ただ、表2のように、リンパ腫の種類により検出感度が異なるので注意が必要です。実際にはFDG-PETとコンピュータ断層撮影（CT）検査を組み合わせたFDG-PET/CT検査が実施されます。造影CT検査は現在でも有用で、PET陰性の場合や経過観察する場合に実施されます。

胸部X線や腹部超音波検査は簡便にかつ安全に実施できますが、上記の検査に比較するとその有用性は限られてします。消化管病変が疑われる場合は、消化管内視鏡を行います。リンパ腫細胞が骨髄に浸潤していることがあため、骨髄穿刺・生検が必要です。また中枢神経症状や髄膜刺激症状のある症例では、頭部の核磁気共鳴（MRI）検査、脳脊髄液の検査を行います。

病期決定に加えて、状態の把握のための検査も必要です。リンパ腫細胞の浸潤により各臓器機能の悪化がみられることがありますので、肝機能や腎機能などが必要です。腫瘍量を反映する検査として、LDH、 $\beta 2$ ミクログロブリンや可溶性IL-2レセプター（sIL-2R）などがあり、後述します。予後

表3 代表的なB細胞およびT/NK細胞リンパ腫

進行の速さ、悪性度分類	B細胞リンパ腫	T/NK細胞リンパ腫
低悪性度リンパ腫 インドレントリンパ腫 (進行が年単位)	・ 濾胞性リンパ腫 ・ 粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫	・ 菌状息肉症 ・ 成人T細胞白血病・リンパ腫 (くすぶり型・慢性型)
中悪性度リンパ腫 アグレッシブリンパ腫 (進行が月単位)	中悪性度リンパ腫 アグレッシブリンパ腫 (進行が月単位)	・ 末梢T細胞性T細胞リンパ腫・非特定 ・ 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 ・ ALK陽性未分化大細胞型T細胞リンパ腫 ・ ALK陰性未分化大細胞型T細胞リンパ腫 ・ 節外性NK/T細胞リンパ腫
高悪性度リンパ腫 ハイリーアグレッシブリンパ腫 (進行が週単位)	・ Burkitt リンパ腫 ・ リンパ芽球性リンパ腫	・ リンパ芽球性リンパ腫 ・ 成人T細胞白血病・リンパ腫 (急性型、リンパ腫型)

鈴宮淳司 臨床検査のガイドライン JSLM2018より引用

予測因子に入っている検査も行います。

HTLV-1に関連するリンパ腫は成人T細胞白血病・リンパ腫があり、EBウイルスに関連して生じるリンパ腫も膿胸関連リンパ腫、節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型などだけでなく、他の関連するリンパ腫もありますので必要があれば調べます。またエイズ（AIDS）に関連してリンパ腫が発生する場合がありますので、ヒト免疫不全ウイルスHIVを測定することもあります。

前述しましたsIL-2Rはリンパ腫の腫瘍マーカーとして使用されていますが、これはTリンパ球が活性化すると上昇しますので、HTLV-1キャリアの方、ウイルス肝炎、結核などでも上昇が見られますし、逆にリンパ腫でも上昇しない場合もありますので、治療前から上昇している場合は治療の効果などをみるには良い指標となりますが、これだけでリンパ腫の診断がつくわけではありません。心機能、肝機能、腎機能、呼吸機能などに影響のある抗がん薬治療を使用する場合がありますので、これらの検査が必要です。

またステロイドを治療で使うことが多く、この薬剤により糖尿病が生じたり、糖尿病が悪くなったりしますので検査が必要です。抗がん薬、とくにリツキシマブや造血幹細胞移植などはB型肝炎ウイルスの再活性化のリスクが高いですので、これらの検査が必須です。

能、腎機能、呼吸機能などに影響のある抗がん薬治療を使用する場合がありますので、これらの検査が必要です。またステロイドを治療で使うことが多く、この薬剤により糖尿病が生じたり、糖尿病が悪くなったりしますので検査が必要です。抗がん薬、とくにリツキシマブや造血幹細胞移植などはB型肝炎ウイルスの再活性化のリスクが高いですので、これらの検査が必須です。

V. 悪性リンパ腫の病像

1. 病型分類

リンパ腫はホジキンリンパ腫とB細胞リンパ腫とT/NK細胞リンパ腫に大別されます（図1）。ホジキンリンパ腫は古典的（ホジキンリンパ腫の内の95%）とまれな結節性リンパ球優勢型の二つに大別されます。B細胞リンパ腫もT/NK細胞リンパ腫も未熟なリンパ芽球リンパ腫といわれるものが

危険因子

- 1) 年齢 > 60 歳
- 2) 臨床病期 ≥ III期
- 3) 診断時の performance status (PS) ≥ 2
- 4) LDH > Normal
- 5) 節外病変数 ≥ 2

**年齢 ≤ 60 歳 (age adjusted) では臨床病期, PS, LDH の三つ

国際予後指標 (年齢による)

- risk 0,1 (0) : 低 Low risk
2 (1) : 低-中 Low-Intermediate risk
3 (2) : 高-中 High-Intermediate risk
4,5 (3) : 高 High risk

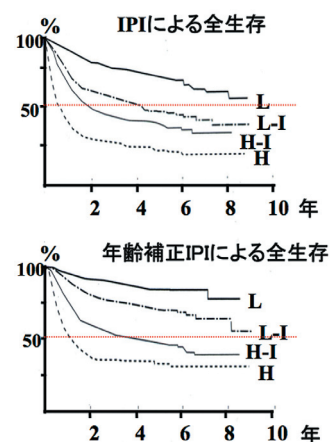


図5 国際予後指標(International Prognostic Index; IPI)

Hodgkin リンパ腫にはIPSといった予後予測モデルがありましたが、中高悪性度リンパ腫の予後予測モデルとして国際予後指標IPIがあります。これはCHOP療法類似の治療を実施したびまん性大細胞B細胞性リンパ腫を中心とした症例を集積し作られたものです。五つの因子を組み合わせてみます。年齢が60歳以下の場合は病期とPS,LDHの三つの因子で決めます。これをみてわかりますようにhigh intermediate risk以上では長期生存は低いことが分かります。

Shipp M, et al. : N Engl J Med 1993;329:987より改変引用

あり、これらは急性リンパ性白血病に治療は準じて行われます。

リンパ腫の進行のスピードにより低悪性（年単位の進行、インドレントリンパ腫、indolent lymphoma）、中悪性（月単位の進行、アグレッシブリンパ腫、aggressive lymphoma）、高悪性（週単位の進行、ハイリーアグレッシブリンパ腫、highly aggressive lymphoma）に分けられます。代表的なリンパ腫は表3に示しました。悪性度は治療に対する反応、リンパ腫の治りやすさではなく、増殖スピードによるものです。

2. 病期分類

前述しましたように病期の分類にはAnn Arbor分類—Cotswolds分類修正案が用いられていましたが、現在はLugano分類が用いられます（図4）。

これは1領域であればI期、横隔膜を挟んで片側のみであればII期、両側であればIII期、骨髄浸潤など臓器浸潤があればIV期です。基本的にIとII期を限局期、IIIとIV期を進行期とするAnn-Arbor分類に、大きな病変があるII期bulkyが追加されました。II期bulkyは、臨床試験によっては、限局期とされたりすることもありますし、進行期として取り扱われることがあります。FDGで集積をしない場合はCT検査で評価します。

3. 予後予測

DLBCLに代表されるアグレッシブリンパ腫を、代表的な治療法であるCHOP療法および類似の治療法で治療した場合に作成された国際予後指標IPI(International Prognostic Index)が有名です。この詳細は図5に示しまし

表4 パフォーマンス・ステータス（日常活動度）(PS) : ECOGの基準

全身状態の指標の一つで、患者さんの日常生活の制限の程度を示します。グレード（段階）で表します。	
0	まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

以上はECOG（米国の腫瘍学の団体の一つ）が決めた、Performance Status (PS) の日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) による日本語訳です。この規準は全身状態の指標であり、病気による局所症状で活動性が制限されている場合には、臨床的に判断することになっています。

国立がん研究センターがん対策情報センターがん情報サービスHPより引用

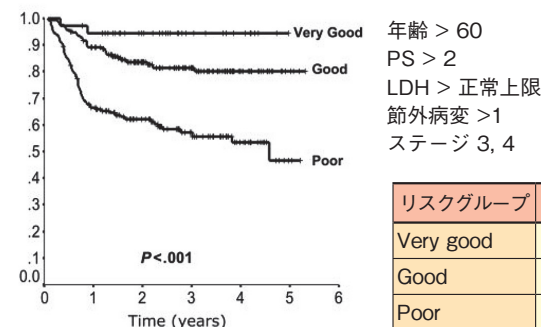


図6 リツキシマブ時代の改訂 IPI

Sehn et al. Blood 2007;109:1857

た。難しい検査を実施しなくても使用できる年齢、臨床病期、LDH値、PS (Performance status、表4に示します)、リンパ節以外の病変数の5項目をスコア化して、予後予測をします。60歳以下の場合は項目の取り方を変えます。

その後リツキシマブが使われるようになり、その項目のスコア化の仕方を変えた作成されたものが改訂 IPI (図6) です。これはあくまで予測であり、治療方法が変わると結果が異なり

ますので注意してください。また、このような予後予測の方法はホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫 (FLIPIといいます)、マンツル細胞リンパ腫 (MIPI)、末梢T細胞リンパ腫に対するもの、ATLに対するものなど報告されています。このような臨床的なデータだけでなく、特定の遺伝子異常 (BCL2遺伝子とMYC遺伝子の両者が異常の場合など) があるリンパ腫は予後不良であることも分かってきています。

VI. 悪性リンパ腫の治療と治療効果の評価

治療方針の要点として1) 治療の主体は、化学療法および放射線療法、2) 治癒を望める腫瘍で、治療方針の決定には病型、臨床病期、患者の全身状態、さらに層別化治療のためのリスク因子が重要、3) ホジキンリンパ腫の標準化学治療はABVD療法、4) DLBCLに対する標準化学治療はリツキシマブを併用したCHOP療法(R-CHOP療法)があげられます。

リンパ腫を含む血液造血器腫瘍の治療ガイドラインが日本血液学会から出されています。現時点のリンパ腫に対する標準的な治療が公開されていますので、参考にしてください (<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/index.html>)。治療の効果判定にはFDG-PETを導入した「改訂版NHLの効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」が、広く用いられています。

1) ホジキンリンパ腫

古典的ホジキンリンパ腫と結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫の二つに分けられますが、多くは古典的ホジキンリンパ腫ですので断りのない場合は、ホジキンリンパ腫という記載は古典的ホジキンリンパ腫のことです。ホジキンリンパ腫は最も治療成績の良いリンパ腫です。治療後15年を超えますと、リンパ腫以外の原因(二次がん、心血管障害など)(晩期障害といえます)で亡くなる方が多くなります。そのため副作用をなるべく少なくし治療効果が低下しないような治療方法が考えられています。具体的には、

治療の途中でPET検査を実施し腫瘍が消えていれば治療強度を減弱する治療をします。

標準的な抗がん薬治療は、ABVD療法(ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン)です。限局期の症例(I・II期)では、ABVD療法4コース+病変部に30Gyの放射線治療(領域放射線照射、involved field radiotherapy: IFRT)を行います。巨大な腫瘍、貧血など予後不良因子がない予後良好群では、晩期治療毒性を軽減することを目的に、ABVD療法を4コースから2コースに、放射線照射量を30Gyから20Gyに減弱して治療を実施することがあります。

最近では、若い患者さんで、治療抵抗性リスクのない患者さんの場合、縦隔腫瘍に対する放射線治療を実施しなくても治療成績が悪くならないという成績もありますので、抗がん薬治療だけで放射線治療を実施しない場合もありますので、主治医と相談してください。

進行期ではABVD療法を6~8コース繰り返し行います。ホジキンリンパ腫は進行期であっても化学療法により治癒が期待できます。ただ、ABVD療法で使用されるブレオマイシンは肺毒性があり、特に高齢者に肺に病気がある方には使用が困難でしたが、再発のホジキンリンパ腫の治療薬として使われていました抗CD30抗体に抗がん薬(モノメチルアウリスタチンE; MMAE)が抱合した薬剤(ブレンツキシマブ・ベドチン)をブレオマイシンの代わりに組み込んだA+AVD(ブレンツキシマブ・ベドチン、ドキソル

ビシン、ビンブラスチン、ダカルバジン)が、標準治療の一つとして実施できるようになりました。

しかし、ABVD療法とは異なる有害事象もありますので、どの治療を選択するのには主治医とよく相談してください。また治療強度の強いBEACOP療法が、ドイツなど海外では標準治療の一つとされ、日本でも臨床研究が実施されていますが、二次発癌や晩期臓器障害の頻度が高くなることが問題です。治療の途中でPET検査(中間Interim PETといいます)を実施して治療を変更するということですが、次第に一般的になっていますのでどの治療方法が最も適しているかを主治医とよく相談してください。

再発ホジキンリンパ腫に対しては、GDP(ゲムシタピン、デキサメタゾン、シスプラチン)療法、DHAP(デキサメタゾン、高用量シタラビン、シスプラチン)療法、CHASE(カルボプラチン、高用量シタラビン、デキサメタゾン、エトポシド)療法などの救済療法を実施、部分奏効以上の治療効果が得られた場合は、実施可能であれば自家造血幹細胞移植が実施されます。そのほか、ブレンツキシマブ・ベドチン療法や、また免疫チェックポイント阻害薬(ニボルマブ、ペンブロリズマブ)が有効です。

結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫は、進行が緩徐で古典型より優れた長期生存率が得られますが、晩期に再発するという特徴があります。限局期の場合は過剰治療にならないように、病変部位の放射線療法が実施され、10年生存割合は90%を超えます。

2) B細胞リンパ腫

さまざまな病型が含まれており、治療方針の検討にはリンパ腫細胞の増殖速度によりグループ化した分類を用いて、病期分類と合わせて治療方針が決められます。

2-1) アグレッシブリンパ腫

A)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)

リンパ腫のなかでは最も頻度が高く、化学療法による治癒が期待できるリンパ腫の代表です。標準治療は、リツキシマブ併用CHOP(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)(R-CHOP)療法です。

①**限局期**: 巨大腫瘍bulky massを有しない場合はR-CHOP療法3コースに局所放射線治療(領域放射線照射、IFRT)、あるいはR-CHOP療法6~8コース、bulky(巨大)腫瘍を有する場合はR-CHOP療法6~8コースが推奨されます。R-CHOP療法3コースと領域放射線照射と、R-CHOP療法6~8コースを使い分ける明確な指標はありませんので、放射線治療の副作用のことも考慮して治療が選択されます。

②**進行期**: 大規模な比較試験の結果によりR-CHOP療法(6~8コース)が標準治療です。6コースと8コースを使い分けるエビデンスや基準はありませんので、腫瘍量などを考慮して決定しているのが現状です。また、通常は21日間隔で実施されますが、治療強度を上げるために14日間隔で実施される方法もありますが、欧米で実施

表5 改訂標準化国際ワークショップ基準（2007年）による完全奏効 complete response (CR)

- すべての病変の消失
- 治療前にPET検査で陽性であったのが、PET検査で陰性（CTで病変が残存していてもよい）
 - 治療前にPET検査で陽性もしくは陰性の腫瘍では、CT上病変が正常の大きさまで縮小する
 - 骨髄検査で骨髄浸潤がみられない
 - 肝脾腫があった場合は、大きさが正常化と結節が消失する
 - 新病変がみられない

された臨床試験の結果では治療成績に差がないことが示されていますので、21日間隔のR-CHOP療法が標準的と考えられます。完全奏効（complete response; CR）（表5）になった場合は経過観察をします。

若年者で国際予後指標の中高リスクと高リスク群はR-CHOP療法では治療成績が不良ですので、初回化学療法に引き続き、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation; 自家移植と略します）や後述しますイブルチニブなどの新しい分子標的薬などを併用した治療方法が検討されましたが、残念ながら

らまだ、R-CHOP療法を上回るような治療方法はありせん。

③再発・再燃DLBCLでは若年者（65歳以下とガイドラインには記載されていますが、実臨床ではもう少し上の年齢まで実施されています）で、救済療法に奏効（完全奏効+部分奏効）が認められる場合には、自家移植が推奨されています。救済療法としては表6に示したものがありますが、各治療法の優劣がつけられるだけのエビデンスはありませんので、状況に応じた選択がされます。自家移植後の再発・再燃症例に対して同種造血幹細胞移植（同種移植と略します）は考慮される治療選択の一つで、実施される年齢も

表6 救済化学療法

- ・ (R-)DHAP 療法 (デキサメタゾン dexamethasone, シスプラチン cisplatin, 大量キロサイド cytarabine) (+ リツキシマブ rituximab)
- ・ (R-)ESHAP 療法 (メチルプレドニゾン methylprednisolone, エトポシド etoposide, 大量キロサイド cytarabine, シスプラチン cisplatin) (+ リツキシマブ rituximab)
- ・ (R-)ICE (イホスファミド ifosfamide, carboplatin etoposide) (+ リツキシマブ rituximab)
- ・ CHASE(R) (シクロホスファミド cyclophosphamide, 大量キロサイド cytarabine, デキサメタゾン dexamethasone, エトポシド etoposide) (+ リツキシマブ rituximab)
- ・ Dose adjusted (DA)-EPOCH(R) 療法 (エトポシド etoposide, プレドニゾン prednisone, ビンクリスチン vincristine, シクロホスファミド cyclophosphamide, ドキソルビシン doxorubicine) (+ リツキシマブ rituximab)
- ・ MINE 療法 (ミトキサントロン mitoxantrone, イホスファミド ifosfamide, メスナ mesna, エトポシド etoposide)
- ・ GDP 療法 (ゲムシタビン gemcitabine, デキサメタゾン dexamethasone, シスプラチン cisplatin)

上がってきていますが、ドナーソース、前処置もどれが一番良いのか確立されていません。保険承認された治療法として、キメラ抗原受容体T細胞（CAR-T細胞）を使った治療（CAR-T療法、チサゲンレクロイセル tisagenlecleucel）があります。これは、患者さんからTリンパ球を採取し、リンパ腫細胞を認識するようなキメラ抗原受容体を生産するように遺伝子操作さ

れたTリンパ球を作成し、患者さんに戻します。作成までに時間が必要で、現時点では限られた施設でしか実施できませんので、詳しいことは主治医の先生にご相談ください。同種移植やCAR-T治療などは、有効な治療ではありますが、治療に際して大きなリスクもありますので、実施にあたりセカンドオピニオンを含めてよく相談され、理解されたうえでの選択をお勧め

抗 CD20 抗体について

CD20 というのは良悪性を問わず、成熟した多くのBリンパ球の表面にある抗原です。この抗原に対する抗体薬で初めて開発されたものがリツキシマブです。CD20を発現しているリンパ腫細胞だけでなく、正常のBリンパ球も同時にやっつけられるのが問題ですが、リツキシマブをCHOP療法に加えることで治療成績がよくなりました（図7）。通

常の抗がん薬は、増殖している細胞に効果が強い性質があり、休止期にあるような増殖しない細胞には効果が限られていました。しかし、リツキシマブのような抗体薬は、休止期の細胞にも効果があると考えられています。現在は、第二世代の抗体薬としてオビヌツズマブが濾胞性リンパ腫に対して使用できるようになっています。

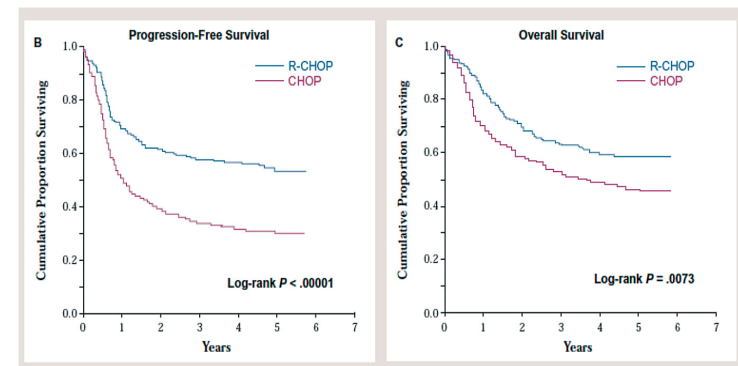


図7 高齢者DLBCLに対するR-CHOP療法とCHOP療法比較研究：長期成績（GELA study）

60歳以上高齢者びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫患者においてR-CHOP群が治療後5年以上経過しても治療成績が優れている
Coiffier B et al. ASH 2004 #1383

めします。

B) マントル細胞リンパ腫

サイクリンD1(BCL-1)遺伝子の異常による細胞回転制御蛋白サイクリンD1の過剰な発現により生じるB細胞リンパ腫で、リンパ腫の3%程度です。診断時に多くが進行期で、一般的に難治性ですが、白血病の形をとるゆっくりした経過の病型があります。また、逆に進行が早く、治療抵抗性であることが多い病型(Blastoid型)もあり、マントル細胞リンパ腫といってもさまざまな病型があります。またMIPIといって、DLBCLの国際予後指標IPIと同じようにリスク因子による層別化の方法もあります。

R-CHOP療法では、治療成績がよくありませんので、若年者(一般的には65歳以下)ではリツキシマブと高用量シタラピンを組み込んだHyperCVAD/MA(シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、デキサメタゾン/メトトレキサート、シタラピン)療法などの治療強度を高めた化学療法を実施後、奏効例には可能であれば自家移植を実施することが推奨されています。高齢者(一般的には66歳以上)や治療強度を高めた治療を受けることが難しい場合は、R-CHOP療法を実施し、奏効した場合はリツキシマブの維持療法(一般的には2年間)、リツキシマブとベンダムスチンとの併用(BR)療法、VR-CAP療法(ボルテゾミブ、ツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾロン)などが推奨されています。

再発・初回治療抵抗例にはベンダム

スチン、ボルテゾミブ、フルダラビンなどの治療薬に加えて、B細胞受容体のシグナル伝達物質のひとつであるBTKを阻害する新規の経口の分子標的薬が使われており、良好な治療成績がえられています。また、他にも国内で開発中の新規治療薬もあります。

C) 末梢性T細胞性リンパ腫

(Peripheral T-cell lymphoma, PTCL)

表3に示したようにさまざまなPTCLがありますが、PTCLの多くはDLBCLより予後が不良です。限局期はCHOP療法3コースに領域放射線照射もしくはCHOP療法6~8コースを実施します。進行期は、ALK陽性未分化大細胞リンパ腫ALCLに対する標準治療はCHOP療法6~8コースです。このリンパ腫以外のPTCLでは、CHOP療法の治療成績は不十分ですが、CHOP療法より優れた治療方法は、現在まだありませんので、実臨床ではCHOP療法が実施されています。

最近、ホジキンリンパ腫の治療のところで記載しましたブレンツキシマブ・ベドチンをCHOP療法のオンコピンと入れ替えた治療法(ブレンツキシマブ・ベドチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、プレドニゾロン)が、CD30陽性のPTCLに対して有効であることが明らかになり、国内でも実施されるようになりました。再発した場合は、葉酸拮抗薬であるプラトレキサート、PNP阻害薬であるフォロデシン(経口薬)、HDAC阻害薬ロミデプシンが使用されています。

リンパ腫細胞に、CCR4という蛋白が発現する場合は、抗CCR4抗体薬モ

表7 濾胞性リンパ腫の高腫瘍量の基準

1. GELF (Groupe d' Etude des Lymphomes Folliculaires) 高腫瘍量規準⁶⁻⁸⁾ 以下のいずれかに該当する場合は高腫瘍量と判断する。 (1) 節性病変, 節外病変にかかわらず最大長径≥ 7cm (2) 長径3cm以上の腫大リンパ節領域が3つ以上 (3) 全身症状 (B症状) (4) 下縁が臍線より下の脾腫 (CT上≥ 16cm) (5) 胸水または腹水貯留 (胸水・腹水中のリンパ腫細胞浸潤の有無にかかわらず) (6) 局所 (硬膜, 尿管, 眼窩, 胃腸などの) の圧迫症状 (7) 白血化 (リンパ腫細胞$> 5,000/\mu\text{L}$) (8) 骨髄機能障害 (Hb$< 10\text{g/dL}$, 好中球$< 1,000/\mu\text{L}$, 血小板$< 100,000/\mu\text{L}$) ・LDH, β_2ミクログロブリン高値が加えられることもある⁶⁾。	2. BNLI (British National Lymphoma Investigation) の治療開始規準⁹⁾ (1) B症状または痒疹 (2) 急激な全身への病勢進行 (3) 骨髄機能障害 (Hb$\leq 10\text{g/dL}$, 白血球$< 3,000/\mu\text{L}$, または血小板$< 100,000/\mu\text{L}$) (4) 生命を脅かす臓器浸潤 (5) 腎浸潤 (6) 骨病変 (7) 肝浸潤
--	--

ガムリズマブが使用されます。このようにさまざまな薬剤が、国内でも使用可能になってきており、以前より治療成績は向上していますが、まだ不十分で、今後さらに良い薬剤が開発されることが期待されています。

D) 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type : ENKL)

EBウイルスにより生じるリンパ腫の一つで、NK細胞というリンパ球由来のリンパ腫で、3分の2は鼻腔やその周辺に発生します。限局期の場合は放射線照射と3分の2に減量したDeVIC(デキサメタゾン、エトポシド、イホスファミド、カルボプラチン)療法を同時併用した治療が推奨されます。進行期や初回治療後再発また部分奏効以下の場合にはSMILE(デキ

サメタゾン、メトトレキサート、イホスファミド、L-アスパラギナーゼ、エトポシド)療法を実施し、可能であれば自家または同種移植が推奨されます。

再発した場合は、海外では免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体薬ペンブロリズマブやニボルマブの高い治療効果が報告されています。国内でも医師主導試験が始まっていますので、今後、国内でも使用できることが期待されています。

2-2) インドレントリンパ腫

化学療法や放射線療法により病変が縮小・消失しても再発・再燃を繰り返す傾向があります。早期に治療を開始しても生存期間に差は見られないことから、病状が進行して症状が出現するまで無治療で経過観察(watch and

が推奨されます。進行期では化学療法が直ちに必要かどうかを判断します。症状がある場合や巨大腫瘍を有する場合、確実に進行を認める場合などが化学療法の適応となります。化学療法は濾胞性リンパ腫に準じた治療が実施されます。

胃以外の節外臓器に発生するMALTリンパ腫にも濾胞性リンパ腫に準じて治療方針が決定されます。限局期の場合は、放射線治療や外科的摘出が考慮されます。外科的摘出後に残存が疑われる場合は放射線治療が考慮されます。

3) ハイリーアグレッシブリンパ腫 (Highly aggressive lymphoma)

A) リンパ芽球性リンパ腫 (Lymphoblastic lymphoma)

T細胞性とB細胞性前駆細胞の腫瘍で、いずれも急性リンパ性白血病に準じてメトトレキサート、シクロホスファミド、シタラビンの大量療法を含む強力化学療法を行います。

B) Burkitt リンパ腫 (Burkitt lymphoma)

分割シクロホスファミドと大量メトトレキサート療法を用いた化学療法を実施することで、予後は改善されました。代表的な治療方法はCODOX/M-IVAC (シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、メトトレキサート/イホスファミド、エトポシド、シタラビン) 療法やHyper CVAD/MA (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、デキサメタゾン/メトトレキサート、シ

移植は若年者で、再発を繰り返し、抗がん薬治療で奏効期間の短い場合の治療選択肢のひとつと考えられています。今後、新薬が国内でも導入されることで造血幹細胞移植の役割は変化することが考えられます。

B) MALTリンパ腫

MALT (mucosa associated lymphoid tissue) リンパ腫/粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 (節外性辺縁帯リンパ腫) と正式には呼ばれます。発生する場所により、節外性辺縁帯リンパ腫 (リンパ節以外にできるものです)、節性辺縁帯リンパ腫 (リンパ節に生じるものですが、まれです)、脾B細胞辺縁帯リンパ腫 (脾臓にできる特殊なものです) に分類されます。ここでは節外性辺縁帯リンパ腫 (MALTリンパ腫と略します) について説明します。

MALTリンパ腫は臨床的に胃と胃以外とに分類され、その発生には感染症・炎症が関係しています。胃MALTリンパ腫でヘリコバクター・ピロリ菌 (ピロリ菌) 感染が60～90%にみられます。そのほか脾B細胞辺縁帯リンパ腫ではC型肝炎ウイルスとの関連がいられています。唾液腺、甲状腺のMALTリンパ腫ではシェーグレン症候群、橋本病などの自己免疫疾患に比較的高頻度に合併しています。

胃MALTリンパ腫は胃悪性リンパ腫の約40%を占めます。限局期の場合はピロリ菌陽性の場合には除菌治療をします。除菌に成功した場合はMALTリンパ腫の60～100%で長期CRが得られています。除菌療法で奏効が得られない場合には、放射線療法

なったりしない期間) が長くなることが分かっていますが、全生存期間 (病気の状態にかかわらず生存している期間) は変わりません。また、高腫瘍量のため治療を実施した患者さんで、治療効果があった場合は、リツキシマブやオビヌツズマブなど抗CD20抗体だけを継続する治療 (維持療法といい、一般的には2年間) を実施することで無増悪生存期間が延長します。しかし、どのような治療にも有害事象 (副作用などの不利益) がありますので、メリットデメリットを考え、それぞれの患者さんに適した治療を相談して決められることが推奨されます。

再発した場合の治療は状況に応じて選択されます。腫瘍量が多くなって、無症状であれば無治療経過観察、再発までの期間が長いようであれば、初回治療と同様な治療、初回治療とは異なる治療 (BR、R-CHOP、R-CVP治療など)、限局再発で照射可能である場合は放射線治療、90Y-イブリットモブ・チウキセタンなどがあります。

造血幹細胞移植は、自家移植後に治療関連骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の発生が増加することが報告されていますので、初回治療に奏功した後に引き続き自家移植は実施すべきではありません。現時点では自家移植は、再発した後に無増悪生存期間を延長する治療選択肢の一つと考えられます。同種移植は自家移植に比べて、治療関連死が高いですが、再発が少ないことが知られています。

骨髄非破壊的造血幹細胞移植が導入されることにより、同種移植の治療関連死は減少し、自家移植と同種移植の治療成績は差がなくなりました。同種

wait) の方針がとられることもあります。代表的疾患は表3に示すように濾胞性リンパ腫、MALTリンパ腫があります。

A) 濾胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma)

リンパ腫の10%前後で、経過が緩徐ですが、進行期症例の中に増殖速度の速いDLBCLへ進展 (組織学的進展 histologic transformation といいます) することがあります。診断時に75～90%は進行期で、骨髄浸潤を高率に認めます。

限局期では、放射線治療 (総線量30～36.5Gy) が治療選択の一つです。また進行期と同様な治療選択がとられる場合もありますので、主治医とよく相談をされ、治療方針の決定をしてください。

進行期の場合は、低腫瘍量と高腫瘍量に分けて治療選択がされます。高腫瘍量というのは、表7のような二つの基準があり、どちらかの基準を使って区別しています。低腫瘍量であれば、病勢の進行あるいは症状が出現するまで無治療経過観察も治療選択肢の一つとしてあげられます。またリツキシマブ単独治療も選択肢に挙げられます。高腫瘍量の場合は、リツキシマブ併用化学療法、具体的にはベンダムスチンとの併用療法 (BR療法)、R-CVP (シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン) 療法やR-CHOP療法があげられます。

メモに記載しましたように、新しい抗CD20抗体オビヌツズマブをリツキシマブの代わりに使用した方が、無増悪生存期間 (病気が再発したり、悪く

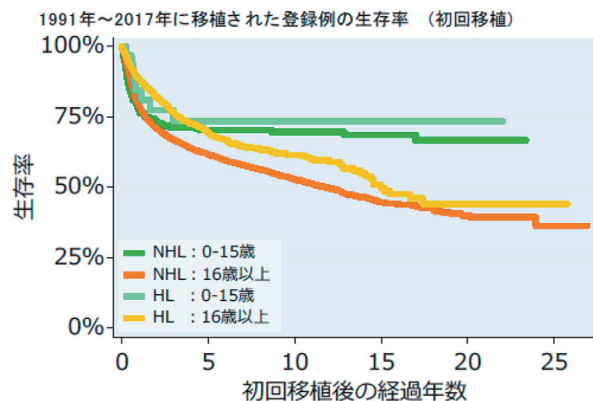


図8 成人リンパ腫の自家造血細胞移植治療成績

悪性リンパ腫に対する初回移植のうち、移植件数の割合は、非ホジキンリンパ腫が89%、ホジキンリンパ腫における移植が10%未満である。これは、悪性リンパ腫の発症頻度とほぼ同率であり、16歳以上での移植種類の大半は自家移植である。

非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫における0～15歳での自家移植後5年の生存率はいずれも約70%である。

16歳以上での自家移植後の生存率は、ホジキンリンパ腫において移植後1年生存率は88.3%と良好であり、移植後10年で60%程度である。

(日本造血器細胞移植学会2018年度全国調査報告書より引用)

タラビン)療法で、これらにリツキシマブを加えたものです。再発し、救済療法が有効である場合は自家移植の効果が期待できます。しかし、同種移植の有効性を示唆する十分なデータは存在しません。

C) 成人T細胞白血病-リンパ腫 (Adult T-cell leukemia-lymphoma, ATL)

HTLV-1により生じる腫瘍で、日本

にHTLV-1ウイルスのキャリアが約110万人、キャリアからATLの発症率は年間1,000人に0.6～0.7人と報告されています。HTLV-1の感染経路は母乳、輸血、性交が知られていますが、重要な感染経路は母乳です。急性型とリンパ腫型そして予後不良因子(LDH、アルブミン、BUNのいずれか一つ以上が異常値)を示す慢性型ATLはアグレッシブATLと呼ばれ、慢性型とくすぶり型はインドレント

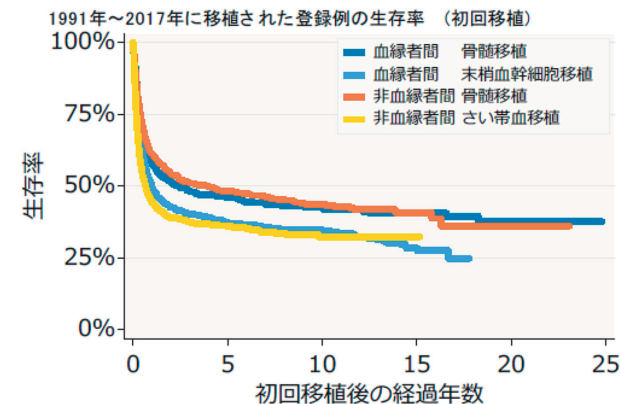


図9 16歳以上非ホジキンリンパ腫の同種造血幹細胞移植(移植種類別)治療成績

16歳以上の非ホジキンリンパ腫における同種移植では、血縁者間末梢血幹細胞移植と非血縁者間骨髄移植が多く行われている。1991年から2017年の間に初回同種移植が行われた登録例の移植後5年生存率は、血縁、非血縁者間移植ともに30～50%程度である。

(日本造血器細胞移植学会2018年度全国調査報告書より引用)

ATLと呼ばれます。

治療方針はアグレッシブATLに対しては多剤併用化学療法を実施し、治療反応性が得られ、移植が可能であれば同種移植を実施します。インドレントATLはアグレッシブATLへ進展するまで無治療経過観察することが、現時点では推奨され、増悪した後は初発のアグレッシブATLと同様に治療します。初発アグレッシブATLの化学療法としてはVCAP-AMP-VECP(ビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン、ドキシソルビシン、ラニムスチン、プレド

ニゾロン-ビンデシン、エトポシド、カルボプラチン、プレドニゾロン)(modified LSG15)療法が推奨されます。

また再発した場合はATLの90%以上で発現しているケモカイン受容体のCCR4が発現している場合はヒト化抗CCR4抗体(モガムリズマブ)が使用されますが、この抗体薬は制御性Tリンパ球に対する阻害作用が強いため、同種移植の直前や直後に使用することが明らかになり、その使用に関しては注意が必要です。

ったのは前述のとおりです。またホジキンリンパ腫や一部のPTCLに発現するCD30という抗原に対する抗体に抗がん薬を抱合したブレンツキシマブ・ベドチンは成人の再発・難治のホジキンリンパ腫や未分化大細胞リンパ腫に対して大変高い有効性を示しています。さらに、ホジキンリンパ腫に対して、免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ、ペンブロリズマブ）も使用されています。

2) 小分子化合物

HDAC 阻害薬であるボリノスタットは皮膚T細胞リンパ腫に使用されています。最近、前述のように再発・難治性PTCLにロミデプシンが使用できるようになりました。また多発性骨髄腫に使用されるレナリドミドが濾胞細胞リンパ腫などに有効であることが示され、日本でももうじき使用できるようになります。B細胞リンパ腫に対する新しい経口薬として、B細胞受容体シグナル阻害薬のBruton's tyrosine kinase (BTK) 阻害薬(イブルチニブ)が慢性リンパ性白血病に使用でき高い治療効果をあげていますし、また再発・難治マントル細胞リンパ腫に優れた効果を示しています。最近、慢性リンパ性白血病に対してBcl-2阻害薬のベネトクラクスが使用できるようになり、その高い治療効果が期待されています。

さらに有害事象を減らした新しいBTK 阻害薬acalabrutinibや他にも有効なBTK 阻害薬が国内でも開発中ですし、PI3-kinase 阻害薬のduvelisibやcopanlisib、EZH阻害薬など多くの新しい薬剤の開発がされています。こ

歳を上限とすることが多いようですが、骨髄非破壊的前処置を用いた移植によりどこまでこの年齢上限値を上げることができるか、今後の研究の進歩が待たれます。

VIII. 新規薬剤

リンパ腫に対してさまざまな分子標的薬の抗体薬や小分子化合物の開発がされています。日本でも治験が進行しているものもいくつかあり、数年後には使用可能となるものもあります。これらの効果の高い薬剤による治療法が進歩することで、造血幹細胞移植の役割もまた変わってくと考えられます。

1) 抗体薬

B細胞リンパ腫に対するリツキシマブは、飛躍的な治療効果を示しました。再発・難治の慢性リンパ性白血病に対して新しい抗CD20抗体（オファツマブ）が開発され、日本でも使用可能になりました。今後さらに、改良された抗CD20抗体が開発されています。抗体に抗がん薬を抱合した有望な薬剤も開発されています。Bリンパ球に発現しているCD22に対する抗体薬に抗がん薬を結合させて作られた抗CD22抗体薬（イノツズマブ・オゾガミシン）は再発・難治のB細胞性急性リンパ性白血病に使用されています。

また、B細胞性急性白血病の白血病細胞を傷害するTリンパ球をくっつけるように作られた二重抗体薬ブリナツモマブも国内で使われて、再発難治性ALLに高い有効性が示されています。前述のようなCAR-T療法は再発難治性ALLとびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に有効に使われるようにな

2) ドナーソース

自家移植に関しては十分量の末梢血造血幹細胞を用いる方が、骨髄より早い造血の回復が期待できます。同種移植の場合、悪性リンパ腫に対する移植に関しては末梢血幹細胞を使用する位置づけは明確ではありません。図9にドナーソース別の移植成績を示した。16歳以上の非ホジキンリンパ腫では移植後5年生存率は30～50%です。病気の進行度や移植に至る治療効果などにより、HLA一致の同胞などがいらっしゃらずに、移植を急ぐ場合はさい帯血移植が選択されることが多いことなど、単純にドナーソース別の治療成績の評価は難しいことが多いです。

3) 移植適応年齢

高齢者は造血幹細胞移植の対象からは外されますが、高齢者というのは一般的に65歳以上を示すので、ガイドラインなどでは、移植の年齢上限の多くは65歳としているのが現状です。2014年のデータでは、リンパ腫患者さんの70%は65歳以上で、75歳以上は40%です。また、65歳という年齢区分に医学的な厳密な根拠はありませんし、最近では臓器機能も保たれ、気な方も多いので、移植を受けられる患者さんの年齢も次第に上がり、実臨床では70歳くらいが目安になっていることが多いようです。

造血幹細胞移植の適応は年齢だけでなく、臓器機能、前治療の程度、併存疾患、ドナーソースの種類、前治療の内容などを総合的に判断して決定する必要があります。多くの施設が骨髄破壊的前処置をもちいた同種移植は55

VII. 造血幹細胞移植

リンパ腫はさまざまな病型があり、それらをまとめてしまうことは困難です。ホジキンリンパ腫、アグレッシブリンパ腫もしくはバーキットリンパ腫で、再発・難治の場合、救援療法によりCRもしくはPR以上になった場合は自家移植が標準的治療となっています。しかしそれ以外はその有効性を示す根拠は不十分で、研究段階の治療です。そのため実際の移植を受けられる場合は、どんなリンパ腫であるのか、病気がどの段階なのか、自家移植か同種移植か、移植ソースは、前処置はどうするのか、これらの治療のメリット、デメリットをよく検討することが大切です。

1) 自家移植か同種移植か

一般的リンパ腫は移植対リンパ腫効果(graft-versus-lymphoma、GVL)が認められることが多いため、同種移植は自家移植に比較して再発率が低いのですが、合併症が高いために治療成績の差がみられません。しかし慢性リンパ性白血病やATLでは自家移植の有効性は認められていません。そのため、リンパ腫の種類により移植方法の選択を考えなければなりません。また、再発・難治のアグレッシブリンパ腫に対して実施した自家移植後の再発に対して、同種移植の有効性が報告されていますが、残念ながらその根拠はエビデンスレベルの高いものではありません。年齢別のリンパ腫の自家移植の成績を図8に示しました。

多発性骨髄腫

I. 多発性骨髄腫とは？

多発性骨髄腫は、白血球の一つであるBリンパ球の最終分化段階にある形質細胞ががん化した疾患です。がん化した形質細胞（骨髄腫細胞）は主に骨髄内で増殖しますが、骨や軟部組織に腫瘤（かたまり）を形成する場合もあり、これを形質細胞腫といいます。骨髄腫細胞は、M蛋白と呼ばれる1種類の免疫グロブリンを産生します。本来、免疫グロブリン（抗体）は、生体に侵入した抗原（異物）を認識し、中和・排除します。しかし、M蛋白はほとんど役に立たない抗体です。このM蛋白の型によって、IgG、IgA、IgDおよびベンスジョーンズ型骨髄腫に分けられます。非常にまれですが、IgMやIgE型骨髄腫もあります。

また、骨髄腫細胞は骨髄中のさまざまな細胞と相互作用を及ぼしあって、さまざまな物質（サイトカイン、ケモカイン）を産生します。そのため、骨髄腫においては、腫瘍自体による症状と産生されるさまざまな物質による症状が認められます（図1）。特に、貧血などの造血障害、腎障害、骨病変、高カルシウム血症などが特徴的に見られます。

その罹患率は、欧米では10万人に対して4～5人であり、黒人が白人の約2倍とされています。日本では、正確な罹患率は不明ですが、人口10万人あたり5人以上とされており、高齢化に伴って明らかに増加しています。

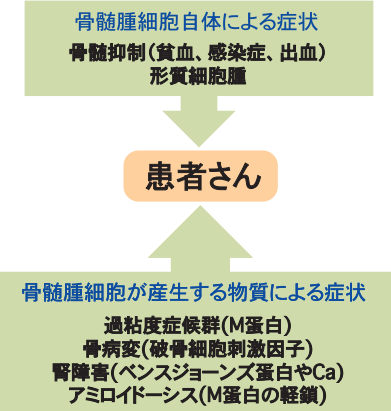


図1 骨髄腫の症状

骨髄腫の患者さんは、「骨髄腫細胞自体による症状」と「骨髄腫細胞が産生する物質による症状」に悩まされます。

多発性骨髄腫は、その特徴的の症状や検査所見より診断は比較的容易な患者さんが多いのですが、ベンスジョーンズ型骨髄腫のように、がんの骨転移と誤診される患者さんもあり、本症に関して十分な知識を持つことは重要です。

II. 症状

日本人の患者さんにおける初発症状の頻度を表1に示します。これらの中で、高カルシウム血症、腎機能障害、貧血、骨病変による症状が特に重要で、これらは診断にも直結します。

最も多い自覚症状は骨病変による疼痛です。背骨がつぶれてしまう圧迫骨折による腰痛が多く、また手足の長い骨（長管骨）の病的骨折で見つかる患者さんもいます。

これらの薬剤は多くが経口薬でかつ有効性が高く、これらの薬剤が使用できるようになると、造血幹細胞移植の適用もまた変わってくる可能性が高いです。

IX. おわりに

リンパ腫というのはさまざまな病型があり、病期により治療方法の選択が異なります。また化学療法だけで治療が望める病型から、造血幹細胞移植を行う方がよいかもしれない病型などさまざまな病型があることをご理解いただけましたでしょうか。どんな病型のリンパ腫なのか、病期は、PSは、患者さんの全身的な状態は、また通院可能かどうかなどさまざまなことを考慮して治療法の選択がなされます。使用する抗がん薬の種類も多く、全部説明することは不可能ですが、CHOP療法など3週間に一度の治療をお受けになる場合、治療後1週間過ぎから白血球

が低下しはじめ、14日ごろがもっとも低下し、そして20日ごろに回復します。この白血球が低下しているときなどは、感染症に特にご注意ください。白血球がどこまで低下するのかは個人差が大きいので、主治医の先生から状況を説明していただき対応をされることが大切です。

また、残念にも再発をした場合でも、救済療法に効く方が多く、アグレッシブリンパ腫であれば自家移植を受けることによりまた治療が望めます。新規薬剤の開発も盛んですので、あきらめないで主治医とよく相談をされ、よりよい治療法を選択してください。本稿が、リンパ腫の患者さん、ご家族やご友人にとり、参考になることができれば、うれしく思います。（島根大学医学部附属病院先端がん治療センター/腫瘍・血液内科

教授 鈴宮淳司）

関連ミニ辞典

悪性リンパ腫の分類 B細胞リンパ腫、T/NK細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫の3系統に分けられる。

HE 標本 ヘマトキシリン・エオジン（HE）といわれる染色が行われたプレオパレート標本で、採取した骨髄液やリンパ節の病理診断に用いられます。

予後因子/予後予測スコア 予後は病気の今後の経過を意味します。予後に大きな影響を与える因子を

予後因子、それを点数化することを予後予測スコアとよびます。点数化によるリスク分類が予後の予測につながり、治療方針の決定にも重要な役割を持ちます。

CHOP療法 非ホジキンリンパ腫に対する代表的な化学療法で、3種類の抗がん剤（シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン）に副腎皮質ホルモン（プレドニゾロン）を組み合わせる治療です。



図3 頭蓋骨の骨打ち抜き像。多発性骨髄腫に特徴的な骨透亮像（矢印）。

とアミロイドーシスと呼ばれる病気を起こします。この病気は、末梢神経を障害して痺れをおこしたり、手首に沈着すると手に行く神経（正中神経）を圧迫して、手の筋肉の委縮や痛み・痺れをおこしたりします。これを手根管症候群と呼びます。血液中にM蛋白が異常に増加しますと、血液がドロドロになり、精神・神経症状（頭痛、めまい、けいれん、意識障害）や眼底出血による視力障害をおこします。これを過粘稠度症候群と呼びます。

しかし、最近では、健康診断や外来検査時に偶然発見され、症状が全くない患者さんも増えてきています。

Ⅲ. 検査異常

血清総蛋白が異常に増加することは、本症の特徴的検査所見です。しかしベンスジョーンズ型骨髄腫では血清蛋白の増加はなく、尿蛋白のみ増加します。この尿蛋白をベンスジョーンズ蛋白と呼びますが、テストテープを用いた定性検査（通常の尿検査）では検出できず、尿蛋白定量検査が必要です。さらに、血清蛋白を電気泳動法で分けると、 γ ないし β グロブリンという部分の蛋白が増加して、ピークを形成します。97%の患者さんでは、血中ないし尿中にM蛋白を認めます（図2）。また、90%の患者さんでは正常免疫グロブリンの減少を認めます。ベンスジョーンズ型骨髄腫や非分泌型骨髄腫では、全ての免疫グロブリン値が減少しています。

腎機能障害の有無や程度は、血清クレアチニンやBUNの値をみて判定します。また、高カルシウム血症の有無は、血清カルシウム値を測って判定し

ます。

骨レントゲン検査では、骨粗鬆症、骨折を含めた骨の病変は、日本の80%、アメリカの70%の初診患者さんに認められます。頭蓋骨の骨打ち抜き像は本症に特徴的です（図3）。しかし、単純骨レントゲンのみでは、骨病変を見逃す危険があります。現在では、MRIやFDG-PETによる骨病変の精査が必要とされています。

多発性骨髄腫においては、骨髄穿刺では十分な試料が得られないことが多いため、できれば骨髄生検を行った方が良いと言われています。骨髄腫細胞が10%以上を占めれば、多発性骨髄腫の可能性が高いのですが、その形態だけでは正常の形質細胞と区別することは難しいです。これは、骨髄腫細胞が骨髄塗抹標本上で非常に多様な形態を示すためです（図4）。

正常形質細胞と全く区別がつかないものから白血病細胞と見間違えようなものまでみられます。現在はこの多様

表1 多発性骨髄腫の初発症状

症 状	今村ら(1962) 253例	谷内(1978) 50例	土屋(1983) 100例
痛み(腰、胸、四肢、背部痛など)	67.5 %	74.0 %	62.0 %
全身倦怠感	17.8	22.0	9.0
貧血症状(めまい、動悸など)	8.0	22.0	24.0
発熱	11.5	20.0	8.0
食欲不振	5.5	6.0	3.0
頭痛、頭重感	4.0	4.0	3.0
神経症状(意識障害、運動・知覚障害、しびれなど)	7.9	22.0	6.0
咳	1.6	10.0	3.0
腫瘍形成	8.7	12.0	3.0
出血症状	7.5	6.0	5.0
体重減少	9.9	6.0	1.0
偶然発見例	—	—	8.0

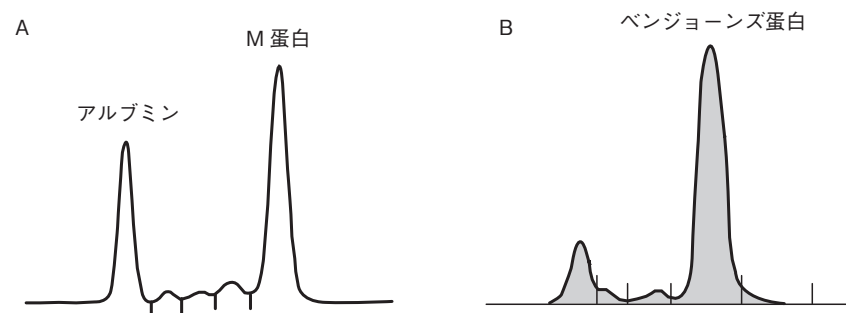


図2 骨髄腫患者さんの血液（A）と尿（B）の蛋白電気泳動像

A：正常人の血液には見られないピークが見られます。これをM蛋白と言います。

B：正常人の尿には蛋白は出ませんが、ベンスジョーンズ蛋白と呼ばれるピークが見られます。

骨が解けて血液中のカルシウム濃度が上がる高カルシウム血症も30%の患者さんにみられ、多飲、多尿、口渇、便秘、食欲不振、吐き気、意識障害の症状がでます。

腎臓の障害も20～30%に見られ、緊急透析が必要な患者さんもしばしばみられます。

貧血症状（動悸、息切れ、顔色が悪い）は20～30%の患者さんにみら

れ、白血球減少および正常免疫グロブリン低下による感染性も10%以上の患者さんで見られます。

その他、多発性骨髄腫では、さまざまな神経症状もみられます。脊椎の腫瘍によって、脊髄や神経根の圧迫による痛み、知覚の異常、手足の麻痺などが起こることがあります。骨髄腫細胞が産生するM蛋白が変化してできるアミロイドという物質が体に沈着する

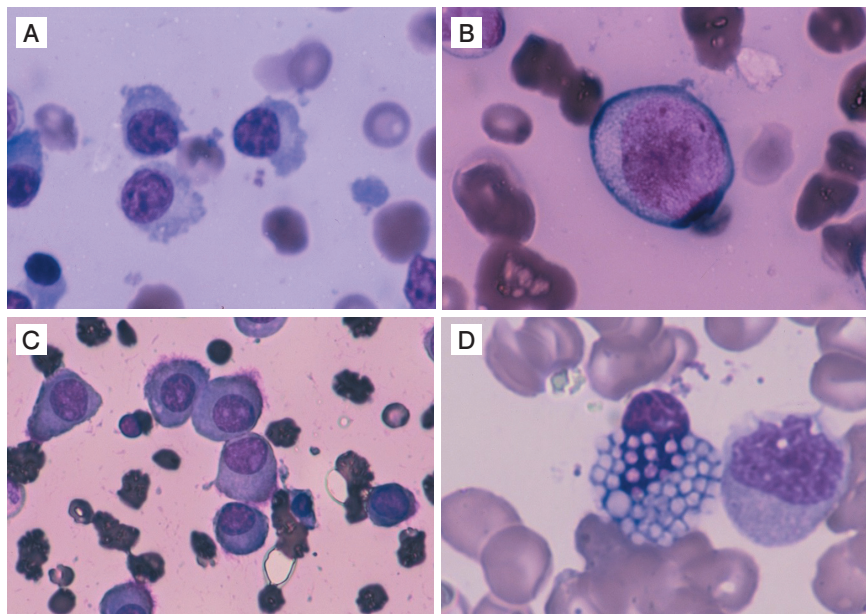


図4 骨髄塗抹標本で見られる骨髄腫細胞

A：成熟型骨髄腫細胞、B：芽球様骨髄腫細胞、C：火焰様骨髄腫細胞、D：ブドウ状骨髄腫細胞と呼ばれます。このように骨髄腫細胞はさまざまな形態を示します。

な骨髄腫細胞の性質をより詳しく調べるために、免疫学的検査や遺伝子学的検査を行います。免疫学的には、正常形質細胞はその表面にCD19という分

子をもっていますが、CD56という分子は持っていません。しかし、骨髄腫細胞はCD19をもたずに、CD56をもつものが多いのです。

さらに、骨髄腫細胞の染色体検査も行います。従来のG-バンディング法では染色体異常の検出率は低いため、FISH法を行うことが必要です。FISH法を用いることにより、初発患者さんで20～60%、進行した患者さんで60～70%に異常が検出されます。ヒトの染色体数は46本ですが、これより多かったり少なかったりすること（異数性）が最も高頻度にみられます。また、染色体の一部が入れ替わる相互転座という異常もしばしばみられます。4番染色体と14番染色体の相互転座

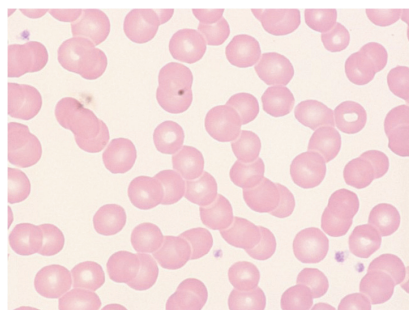


図5 多発性骨髄腫患者の末梢血塗抹標本

赤血球が銭形平次の投げ銭のように連なっています。これを連鎖形成と呼びます。

表2 International Myeloma Working Group 診断基準

【くすぶり型骨髄腫 Smouldering Multiple Myeloma】

- ・血清 M 蛋白 ≥ 3 g/dL and / or
- ・骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率 $\geq 10\%$
- ・骨髄腫診断事象がないこと

【多発性骨髄腫 Multiple Myeloma (Symptomatic)】

- ・血清 and / or 尿に M 蛋白を検出
- ・骨髄におけるクローナルな形質細胞の増加或いは形質細胞腫
- ・骨髄腫診断事象の存在

【非分泌型骨髄腫 Nonsecretory Myeloma】

- ・血清および尿に M 蛋白を検出しない（免疫固相法により）
- ・骨髄におけるクローナルな形質細胞の比率 $\geq 10\%$ 増加または形質細胞腫
- ・骨髄腫診断事象の存在

※骨髄腫診断事象【Myeloma Defining Events：MDE】

◎形質細胞腫瘍に関連した臓器障害

1. 腎機能低下：クレアチニンクリアランス < 40 mL/分、または血清クレアチニン > 2 mg/dl
2. 貧血：Hb 値が基準値より 2 g/dL 以上低下、または 10 g/dL 未満
3. 骨病変：全身骨 X 線検査、CT、PET-CT で溶骨性病変を 1 か所以上認める
4. 高カルシウム血症：血清カルシウム > 11 mg/dL または基準値より 1 mg/dL を超える上昇

◎進行するリスクの高いバイオマーカー

1. 骨髄のクローナルな形質細胞割合 $\geq 60\%$
2. 血清遊離軽鎖（FLC）比 ≥ 100
3. MRI で局所性の骨病変（径 5 mm 以上） > 1 個

である t (4; 14) や、14 番染色体と 16 番染色体の相互転座である t (14; 16) を持つ患者さんの予後は不良とされています。また、17 番染色体の欠失も予後不良とされています。

末梢血塗抹標本では、血液中の免疫グロブリンが多いため、赤血球が銭形平次の投げ銭のように連なる連鎖形成がしばしば認められます（図5）。

IV. 診断基準

多発性骨髄腫および関連疾患の診断基準は、2003 年に International Myeloma Working Group (IMWG) が提唱し、その後改定されたものが汎

用されています（表2）。この特徴は、治療が必要な症候性骨髄腫を抽出するために有用な「骨髄腫診断事象」を規定した点です。つまり血清ないし尿中に M 蛋白を検出し、骨髄における骨髄腫細胞の増加（10% 以上）あるいは形質細胞腫を認め、「骨髄腫診断事象」が存在した場合に治療が開始されます。

V. 病期診断

多発性骨髄腫においてはさまざまな予後因子が報告されています。予後因子とは、ある患者さんの特性や検査結果の中で、主に生存期間を左右する因

表3 改訂国際病期分類 (Revised International Staging System : R-ISS)

病期	定義
I	$\beta 2M < 3.5 \text{ mg/L}$ 、かつアルブミン $> 3.5 \text{ g/dL}$ 、かつ高リスク染色体異常*がない、かつ正常LDH値
II	I、III以外
III	$\beta 2M > 5.5 \text{ mg/L}$ 、かつ高リスク染色体異常または高LDH値

*高リスク染色体異常：del(17p), t(4;14), t(14;16)

子のことです。年齢、M蛋白量、血液中のアルブミンや $\beta 2$ -ミクログロブリンの値、腎機能障害や貧血の有無、染色体異常、骨病変の程度などが予後を左右すると言われています。さらに、統計学的にこれらの因子を用いて、患者さんの病期（進行度）を推定する試みがなされてきました。2005年に国際病期分類（International staging system : ISS）が提唱され、汎用されるようになりました。

この病期分類は、血清アルブミン値と $\beta 2$ -ミクログロブリン値で規定されます。しかし、この病期分類は従来の化学療法及び自家末梢血幹細胞移植で治療された患者さんのデータを基に作られたものであり、新規薬剤が導入された今日においては有用ではなくなりました。そこで、2015年改訂国際病期分類（Revised-International staging system : R-ISS）が提唱されました（表3）。これはISSに血清LDHとFISH法による染色体異常が加えられたものです。現在はR-ISSが広く使用されています。

VI. 治療

1. 治療の目標

現在、多発性骨髄腫は治療が困難な

疾患であるため、治療目標は生存期間の延長です。しかし、臨床試験において全生存期間を正確に評価するには多くの年月がかかるため、効果判定の指標にはなりにくいのです。近年は、完全奏効（Complete response : CR）率や無進行期間（Progression-free survival : PFS）が生存期間の代わりの指標として有用であると報告され、これらを改善する治療法の開発が続けられています。

2. 多発性骨髄腫の治療法

多発性骨髄腫の治療は、初期治療、維持療法、および再発・治療抵抗性の患者さんに対する治療に分けられます。日本における治療アルゴリズム（具体的手順）を図6に示しました。

初期治療は、「自家造血細胞移植を伴う大量化学療法」の適応か非適応かで大きく変わります。通常、65歳以下で移植条件を満たす患者さんには「自家造血細胞移植を伴う大量化学療法」を行います。66歳以上または移植条件を満たさない患者さんには新規薬剤を用いた治療を行います。

そこで、自家造血細胞移植適応例と非適応例に分けて、治療法を解説します。

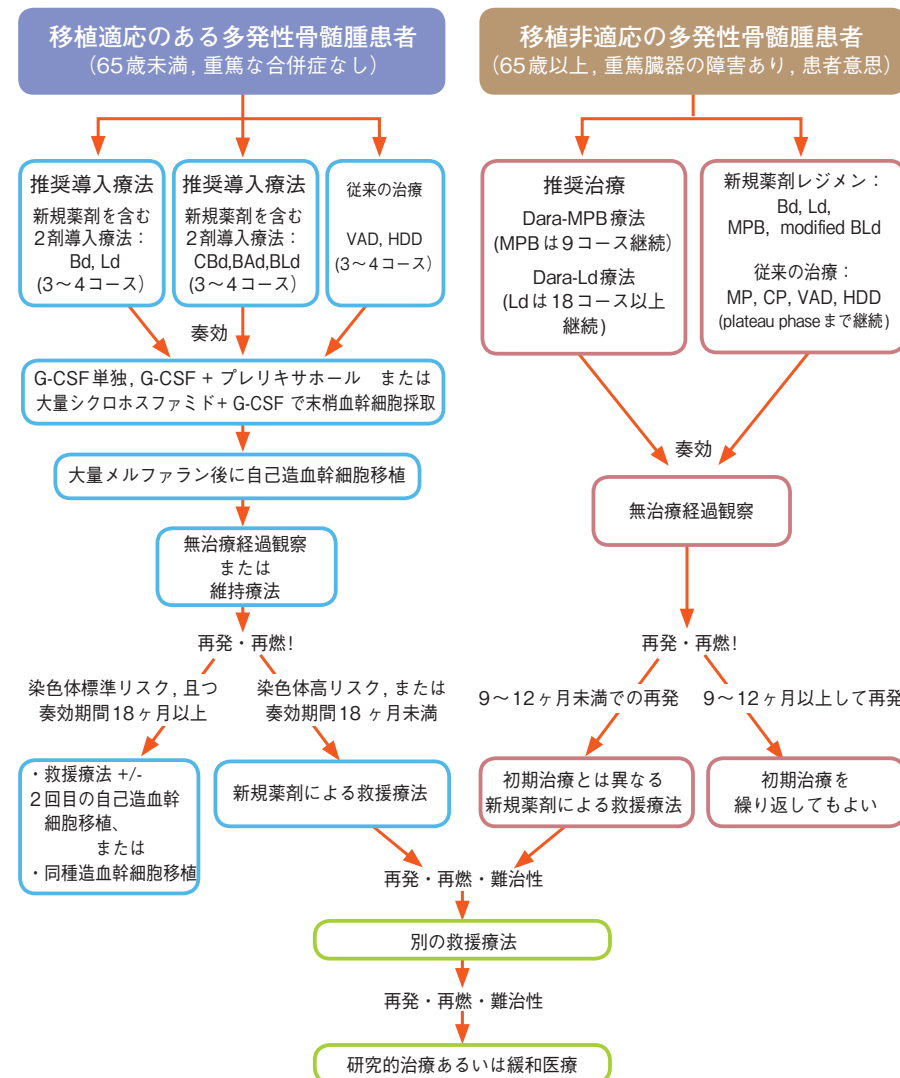
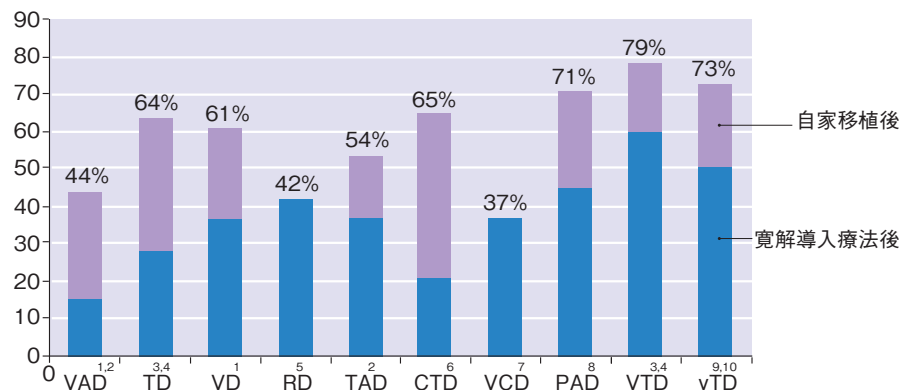


図6 多発性骨髄腫患者の治療アルゴリズム

Bd : ボルテゾミブ+少量デキサメタゾン
Ld : レナリドミド+少量デキサメタゾン
CBd : シクロホスファミド+ボルテゾミブ+少量デキサメタゾン
BAd : ボルテゾミブ+ドキシソルビシン+少量デキサメタゾン
BLd : ボルテゾミブ+レナリドミド+少量デキサメタゾン
VAD : ビンクリスチン+ドキシソルビシン+デキサメタゾン

HDD : 大量デキサメタゾン
Dara-MPB : ダラツムマブ+メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ
Dara-Ld : ダラツムマブ+レナリドミド+少量デキサメタゾン
MPB : メルファラン+プレドニゾロン+ボルテゾミブ
MP : メルファラン+プレドニゾロン
CP : シクロホスファミド+プレドニゾロン



1. Harousseau et al J Clin Oncol 2010 Sep 7
2. Lokhorst et al. Blood 2010 ; 115 : 1113 – 20
3. Cavo et al ASH 2009 (Abst 351) : oral Presentation
4. Rosinol et al ASH 2009 (Abstract 130) : oral Presentation
5. Rajkumar et al Lancet Oncol 2010 11 : 29 – 37
6. Morgan et al ASH 2009 (Abstract 352) : oral presentation
7. Einesle et al ASH 2009 (Abstract 131) : oral presentation
8. Sonneveld et al EHA 2009 (Abstract 473) : oral presentation
9. Moreau et al ASCO 2010 (Abstract 8014) : oral presentation
10. Harousseau et al EHA 2010 (Abstract 1097) : oral presentation

図7 自家末梢血幹細胞移植対象患者さんに対するさまざまな治療による奏効率

下の部分が寛解導入療法後、全体が自家末梢血幹細胞移植後の奏効率を表しています。左端のVAD療法に比較して、新規薬剤を加えた治療の奏効率が明らかに高い結果でした。VGPR : very good partial response (非常によい部分奏功)

1) 初期治療

(1)「自家造血細胞移植を伴う大量化学療法」が適応の患者さん

この治療手順としては、以下の四つのステップを踏みます。

①ステップ 1 (寛解導入療法) : まず骨髄腫細胞をできるだけ減少させるための治療を行います。

自家造血細胞移植前寛解導入療法の寛解率向上が移植後の寛解率向上につながるとの報告があります。前述したようにCR率の向上は生存期間の延長に結びつくので、寛解導入療法でCR

率を上げることは、生存期間の延長につながると考えられます。移植前寛解導入療法には、これまでVAD療法ないしデキサメタゾン大量療法が用いられていました。しかし、これらの治療によるCR率+ nearCR (血清電気泳動上でM蛋白消失)率は10%未満でした。

そこで、完全寛解率を上げるためにボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドなどの新規薬剤が寛解導入療法に導入されました。図7に新規薬剤を組み入れた寛解導入療法後と自家造血

細胞移植後の成績を示しました。これを見ますと、移植前のCR率の向上は、移植後のCR率の向上に結びつくことが明らかです。

では、どのような新規薬剤の治療が良いのでしょうか。ボルテゾミブに関しては、欧州の研究グループが三つの臨床試験をまとめたメタ解析という方法を使って、ボルテゾミブを使った治療と使わなかった治療の比較を行いました。その結果、ボルテゾミブを使ったほうがCR率+ near CR率もPFSも良かったことが分かりました。またボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾン (BLd)療法とレナリドミド+デキサメタゾン (Ld)療法を比較したところ、BLd療法のほうが生存期間もPFSも良い結果でした。またボルテゾミブにシクロホスファミドとデキサメタゾンを加えたBCD療法の有用性も報告されています。レナリドミドに関しては、上記のLd療法も従来の化学療法 (抗がん剤を使った治療)より良い成績が出ています。

②ステップ 2 (幹細胞採取) : 自家造血細胞を大量に採取するための処置を行った後に採取します。

1回の移植に必要な造血細胞数はCD34陽性細胞数で最低 2×10^6 個です。造血細胞採取の前には、シクロホスファミド大量療法±G-CSFないしG-CSF単独療法が行われ、末梢血液中へ造血細胞を動員し、その後血球成分分離装置を使って採取します。シクロホスファミドによる副作用としては、骨髄抑制 (血球減少)以外に、心毒性や出血性膀胱炎があります。これらの処置では幹細胞採取が不十分と思われる場合は、プレリキサホ

ルという骨髄から末梢血に幹細胞を引き出す薬を注射します。

③ステップ 3 (移植前処置) : 大量化学療法を行って骨髄腫細胞をさらに減少させます。

現在、自家造血細胞移植の前処置としては、メルファラン大量 (200mg/m²) が用いられています。通常、100mg/m²を2日間に分けて点滴静注します。

④ステップ 4 (移植) : 凍結保存していた自家造血幹細胞を解凍して戻します。

自家末梢血幹細胞移植では、血球減少の期間は、約2週間です。この間、感染症や出血に十分注意する必要があります。白血球減少に対しては、G-CSFを投与して回復を早めています。血小板減少に対しては、濃厚血小板の輸血を行います。

*この治療には、どれほどの期間を要するのか?

寛解導入療法、自家末梢血幹細胞採取、移植にかかる期間は、寛解導入療法の回数にもよりますが、約6か月間かかります。

*タンデム移植を行うべきか?

自家末梢血幹細胞移植を2回行うタンデム移植があります。新規薬剤が導入される前には、フランスの研究グループの報告に従い、1回目の自家末梢血幹細胞移植で効果が少なかった患者さん (奏効がVGPR以下) に対して2回目の移植を行う施設が多かったのですが、新規薬剤時代でのタンデム移植の有用性は確定していません。日常診療では患者さんのベネフィットとリス

BLd療法は、移植非適応の患者さんでも有用であることが分かっています。しかし、この治療は高齢者に対しては副作用が強く中止しなければならない患者さんが多数いました。そこで薬の量を減量したBLd-lite療法が開発されました。この治療では、BLd療法に比較して治療効果は変わらず、副作用が少ないことが分かりました。本邦ではこのBLd-lite療法を行う医師が多いと思います。

⑤ Dara-Ld療法

Ld療法とLd療法にダラツムマブを併用する治療法の国際比較試験が行われました。その結果、ダラツムマブを加えた方が、奏効率もPFSも良いことが分かりました。先述したDara-MPB療法と同様にMRDの減少率もダラツムマブを加えた方が良い結果でした。

2) 維持療法

従来の治療薬では、維持療法の有用性は確認されていません。しかし、新規薬剤、特に経口薬であるサリドマイドやレナリドミド（免疫調整薬）とイクサゾミブ（プロテアソーム阻害薬）は維持療法に使いやすく、さまざまな臨床試験が行われてきました。維持療法の意義をどこに求めるかで、その有用性は変わってきます。つまり、生存期間の延長を重視するか、無進行期間を重視するかです。上記の3剤は多くの試験でPFSの延長効果が確認されています。しかし、生存期間延長効果に関しては、一致した結果が得られていません。日本血液学会のガイドラインや日本骨髄腫学会の診療指針では、維持療法の意義を「有害事象やコスト

臓炎は、本邦で注目されましたが、市販後調査ではそれほど高頻度には見られないことが分かりました。しかし、投与前の肺の検査や投与中の注意深い観察が必要です。帯状疱疹もしばしば合併します。この予防に、抗ウイルス薬のアシクロビルなどを飲むことをお勧めします。

② **Dara-MPB療法**：ダラツムマブ＋メルファラン＋ブレドニゾロン＋ボルテゾミブ療法

2019年8月に抗体薬と言われる新たな抗骨髄腫薬であるダラツムマブが初発の患者さんに対して保険診療上認可されました。国際比較試験では、MPB療法にダラツムマブを加えた治療（Dara-MPB療法）の有用性が検討されました。その結果、PFSも奏効率もダラツムマブを加えたほうが良いことが分かりました。また、微小残存病変（Minimal residual disease：MRD）も非常に少なくなることが分かりました。

③ **Ld療法**：レナリドミド＋少量デキサメタゾン療法

Ld療法とMPT療法の国際比較試験が行われました。1623人の患者さんが登録され、以下の3群に分けられて治療を受けました。

第1群：Ld療法を病気が進行するまで続ける。

第2群：Ld療法を18回行ってその後経過をみる。

第3群：MPT療法を1年行う。

その結果、第1群の生存期間が最も良い結果でした。

④ **BLd療法**：ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン

移植対象の患者さんの項で紹介した

率は、MPB療法群で圧倒的に良好でした。また、最終追跡調査で、MPB療法群の生存期間はMP療法群に比べて13カ月も長いという結果が得られました。しかし、VISTA試験では、ボルテゾミブ1.3 mg/m²の週2回静脈注射を2週間連続して行っていました。この投与法では、末梢神経障害をはじめとした副作用が強く、治療継続が難しい患者さんが多数認められました。その後の臨床試験でも、週2回投与は極めて困難であることが判明し、また週1回投与でも効果は変わらないことが判明し、週1回投与が一般的になりました。さらに、皮下注射の方が、より副作用が少ないことが分かり、現在はほとんどの国で週1回の皮下注射が推奨されています。このMPB療法を何回行うとよいかの臨床試験の結果はありませんが、VISTA試験で行われた9回が標準とされています。患者さんの状態によって、回数を調節することは必要と思われます。

ボルテゾミブの主な副作用は、末梢神経障害、消化器症状、薬剤性肺臓炎、帯状疱疹、低ナトリウム血症などがあります。末梢神経障害は、手足の違和感、痺れ、痛みなどのさまざまな感覚障害で始まります。患者さんは常に自覚症状に気を付けて、気になる症状があったらすぐに医師や看護師に伝えることが大切です。これらの症状が出たら、その程度によりボルテゾミブの減量や中止が必要です。放っておくと、歩くこともできなくなることがあります。しかし、この副作用はボルテゾミブ中止後、約半年で軽快してくることが多いようです。消化器症状としては、下痢が最も多いです。薬剤性肺

クをよく考えて選択すべきだと思います。

*同種造血細胞移植はどのような患者さんに行われるのか？

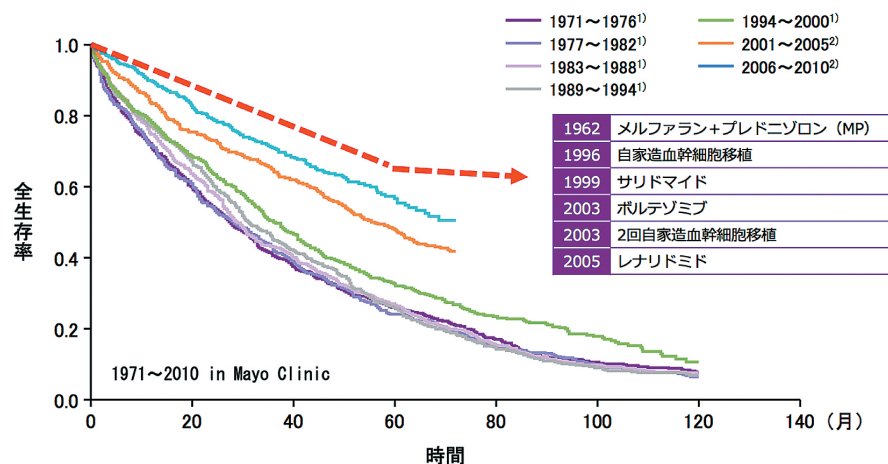
1990年代の前半には、骨髄腫においても骨髄破壊的同種造血細胞移植が試みられました。しかし、40%前後の高い移植関連死が認められ、臨床の場からは遠ざけられました。2000年代になりSeattleグループより骨髄非破壊的同種造血細胞移植の良好な成績が報告されました。その後、「タンデム自家造血細胞移植」と「自家造血細胞移植＋骨髄非破壊的同種造血細胞移植」の比較試験が行われましたが、骨髄非破壊的造血細胞移植の有用性は明らかではありませんでした。また新規薬剤と自家造血細胞移植を組み合わせることにより、高い効果が得られると報告されており、同種移植を行う機会は減少しています。

(2) **自家造血細胞移植が非適応の患者さん**

従来は、メルファランとプロドニゾロンを併用するMP療法を中心とした標準量化学療法が行われていました。しかし、新規薬剤が導入されてからは、化学療法と新規薬剤を併用する臨床試験が行われ、その優れた成績が報告されています。特にボルテゾミブとサリドマイドを含めた併用療法の有用性が報告されていますので詳しく説明します。

① **MPB療法**：MP＋ボルテゾミブ療法

欧米で、MP療法とMPB療法の国際的大規模比較試験が行われました。これはVISTA試験と呼ばれ、682人の患者さんが参加しました。その奏効



2) Kumar S. et al.: Blood., 111: 2516-2520, 2008
1) Kumar S. et al.: Leukemia., 28: 1122-1128, 2014 より一部改変

図8 MM患者の年次別全生存率と治療の変遷

6年ごとに分けてあります。自家造血幹細胞移植と新規薬剤が導入された時期から生存期間が明らかに良くなっています。

に見合った生存期間の延長効果」にあります。つまり、無治療の期間は患者さんにとって非常に大切であるからです。たとえ、維持療法で進行を遅らせることができて、患者さんが薬の副作用に苦しみ、経済的にも厳しい状況で、結果的に生存期間が変わらなければ意味がないからです。現在、本邦でもさまざまな維持療法の臨床試験が行われていますので、その結果が待たれます。

3) 再発・治療抵抗性の患者さんの治療

初期治療が無効な患者さんは治療抵抗性と呼ばれ、初期治療は奏効したのですが、その後病状が悪化した患者さんは再発と呼ばれ対応が異なります。

再発の患者さんに対しては、移植適応の患者さんと非適応の患者さんで異なります。移植適応の患者さんで、染

色体標準リスクで前治療の奏効期間が18カ月以上の場合は、2回目の自家末梢血幹細胞移植をするか同種造血幹細胞移植を行います。ただし同種造血幹細胞移植は治療関連死の危険性が高いので慎重に検討すべきです。染色体高リスクか前治療の奏効期間が18カ月未満の場合は、新規薬剤による救済療法を行います。移植非適応の患者さんで前治療の奏効期間が9～12カ月未満の場合は、初期治療と異なる新規薬剤による救済療法を行います。前治療の奏効期間が9～12カ月以上の場合は、初期治療を繰り返してもよいとされています。

治療抵抗性の患者さんに対しては、初期治療と異なる新規薬剤を抗腫瘍薬などと組み合わせて治療します。

しかし、再発・治療抵抗性の患者さんにどのような治療を選択するかは、

初期治療に用いた薬剤、患者さんの全身状態、初期治療による副作用の状態、社会的背景などを総合して考える必要があります。

Ⅶ. 予後

多発性骨髄腫は、従来は極めて予後不良な疾患と考えられていました。実際、10年生存率は欧米の報告で2～4%、日本骨髄腫学会の報告でも3.4%と極めて悪いものでした。治療法の変遷ですが、1970年代にMP療法が導入され、骨髄腫患者さんの生存期間は約3年とそれ以前に比べて大きく改善しました。しかし、その後さらなる生存期間の延長を目指して試行された多剤

併用療法（抗腫瘍剤を3剤以上併用する）は、奏効率は向上させたものの生存期間の延長には結びつきませんでした。ところが、1990年代に導入された自己末梢血幹細胞移植を併用する超大量療法を行うと生存期間が延長することが分かりました。さらに、サリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブなどの新規薬剤の導入により、生存期間は飛躍的に改善しています（図8）。現在、さまざまな新規薬剤の開発が進んでいますので、さらに骨髄腫患者さんの生存期間が延長することが期待されます。

（群馬大学大学院 保健学研究科
教授 村上博和／助教 笠松哲光）



関連ミニ辞典

自家造血細胞移植 あらかじめ末梢血幹細胞採取によって採取、凍結保存しておいた造血幹細胞を移植前処置後に輸注します。造血のサポートを目的とした移植療法であり、抗がん剤の量、種類を増やした移植前処置による超大量抗がん剤治療です。悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等で行われます。

救済療法（サルベージ療法） 主に血液がんにおいて、初期の治療効果が得られない場合やいったんよ

くなっていた腫瘍が再発、再燃した場合に行う治療のことです。

維持療法 急性白血病が寛解導入療法で完全寛解となり、予定された地固め療法を完遂した後に、長期的に継続する治療です。急性リンパ性白血病では、一般的に維持療法が行われ、診断から計2年間と長期の治療期間となりますが、急性骨髄性白血病では維持療法は行われないことが多いです。

小児白血病

1. はじめに

血液の中には白血球、赤血球、血小板の3種類の細胞がありますがこれらはすべて骨髄で産生され、その骨髄は体中の骨の中心部にあります。白血病ではこれらを産生する骨髄の細胞ががん化して増殖し、正常の血液細胞が作られなくなるために発熱、貧血、出血等の種々の症状を来し、全身状態を悪化させます。このため従来白血病は非常に重篤な病気との認識が一般的でしたが近年の化学療法および造血細胞移植の進歩によってその治療成績は向上しつつあり、現在においては小児の白血病的生存率は全体で80%を超える成績が期待できるようになりました。

白血病は小児悪性腫瘍全体の約45%を占めており、小児悪性腫瘍の中では最も頻度の高い疾患となっています。小児白血病の種類は急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、若年性骨髄単球性白血病等があり、またその中にもさらに細かな分類があります。また成人とは種類、頻度および治療方法や治療成績が大きく異なっています。

白血病は基本的に骨髄から発症しますが、悪性リンパ腫というリンパ節に悪性細胞が増えてそれが進行した結果、骨髄に浸潤して急性リンパ性白血病に進展する場合や骨髄異形成症候群という比較的ゆっくりと進む血液の悪性疾患が急性骨髄性白血病に進展する場合もあります。

2. 発症頻度

小児白血病の発症頻度は小児人口10万人に2～3人と言われ、国内において年間急性リンパ性白血病は約600例、急性骨髄性白血病は約150例発症すると言われております。現在日本小児がん研究グループ（NPO法人JCCG）内の日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG）では国内で発症するほぼ全例の小児白血病の登録を行っており、正確な発症頻度が得られています。

3. 成因

白血病は他の多くの悪性腫瘍と同様に血液細胞の中にある遺伝子の変異によって細胞の増殖力が異常に高まることによって発症します。その遺伝子の変異は非常にさまざまであり、その異常を引き起こす根本の原因はまだよくわかっていませんが最近の研究では宿主要因（本人が有する原因）と環境要因（外部からの影響）の両方が発症にかかわっていると考えられています。前者ではある種の遺伝子の多型性、すなわち個人ごとに異なる先天的な遺伝子の配列の差が関係しているという報告が増えつつあります。また後者の環境要因としては放射線の被曝、殺虫剤、有機溶媒との接触等さまざまな原因が考えられており、さらに乳幼児期に感染症に罹患する機会が少なかった場合も白血病発症の頻度が高まるとの報告もあります。

これまでに判明している事実として、出生時に先天性代謝異常スクリーニング目的でろ紙に採取された血液のDNAにその後発症したがん遺伝子がすでに認められた例があることから出生時にすでに白血病の異常クローンが存在しており、その後上記の環境要因が加わって白血病発症に至る場合もあると考えられています。ただしこの出生時に遺伝子に異常が認められても白血病が発症する方はそのごく一部のひととされています。

4. 症状

小児白血病の症状としては発熱、疼痛、貧血、出血、リンパ節腫脹、肝腫大、脾腫大、腫瘤形成等がみられます。この内、発熱は感染症状なく高熱が持続する場合と白血病細胞増殖により正常白血球が減少し、免疫力が低下した結果、肺炎、敗血症等の感染症による場合とがあります。

また、疼痛に関しては小児では骨の痛み、特に下肢の痛みの頻度が高く、乳幼児では歩かない、立たないなどの症状のため整形外科を受診しても骨に異常を指摘されず、その後小児科に紹介されて白血病と診断される例も少なくありません。この骨の痛みの原因は骨髄（骨の中心部にある血液を作る場所）で白血病細胞が増殖するため骨を覆う骨膜が伸張されることによるとされています。

また、貧血は骨髄の正常細胞が白血病細胞によって駆逐され、赤血球や血小板の産生が著しく低下するため顔色や口唇の色が不良となりますが、患児が色白だと思われていたり、また診断前に通常の運動量にもかかわらず異常

な疲労感を訴えたりすることがあります。一方、出血も上記と同様な理由で、骨髄で血小板を作る量が減るため、鼻出血や歯肉の出血および明らかな打撲がないにもかかわらず大きな出血斑（紫のあざ）を生じる場合があります。

さらに白血病細胞の増殖は骨髄のみならず肝臓、脾臓、リンパ節でも増殖するためにこれらの臓器が腫れて腹部が膨らんだようになることもあります。また急性リンパ性白血病のT細胞型と呼ばれるタイプでは胸腺（心臓の前にある免疫に関係する臓器）が腫大するため気管が圧迫されて呼吸困難になる場合もあります。

5. 検査

この白血病の診断および経過を観察するために種々の検査が実施されます。

1) **血液検査**：採血によって血算（白血球数、ヘモグロビン、血小板数等）、炎症反応（CRP）、生化学（肝機能、腎機能等）、凝固検査等がなされます。中でも血算は白血球の数値及び分画（好中球数、リンパ球数、白血病細胞の数）、ヘモグロビン値による貧血の程度、血小板数による出血傾向の程度が確認できるため重要な検査です。この白血病細胞は血液には見られず骨髄のみに見られる場合から血液中の白血球の大部分を占めて白血球数が 1mm^3 あたり数十万（正常では 1mm^3 あたり4000～9000）に増加することもあります。

2) **骨髄検査**：通常マルクと呼ばれる骨髄を穿刺して骨髄の中身を調べる検査です。小児の場合、後腸骨稜（腰骨）を針で刺して骨髄を少量採取する

ければ、すなわち再発しなければ治療したことになります。ただ、いつの時点で白血病細胞が体から無くなったかは判断できないため骨髓検査で白血病細胞がなくても治療と言わず寛解が持続していると言います。

現在、国内における小児急性白血病の治療はその多くの施設で臨床試験として行われています。臨床試験とは新たな医学的根拠を得るために患者様の同意を得た上で診断時に登録を行い、一定の治療方法を行って、その臨床的データを解析することによって、治療の効果および副作用等を知ることです。このように前向きに臨床データを着実に積み上げていくことによって治療方法の正確な評価が可能となり、その後によりよい治療法を開発する基礎を作ることができます。表1に化学療法に用いる薬剤の種類と投与経路および主な副作用をお示しします。

7. 急性リンパ性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)

1) 発症頻度および病型

急性リンパ性白血病（以下ALL）は小児急性白血病の約75%を占め、国内で年間約600例発症すると言われています。その病型は白血病細胞の表面マーカーや発症時年齢および遺伝子の異常等によって分類がなされ、それらの情報を組み合わせて診断および治療法が決定されます。まず分化段階によってB前駆細胞型（BCP-ALL）、T細胞型（T-ALL）、B細胞型（B-ALL）に分類されます。BCP-ALLはALLの中でも最も多いタイプで1～6歳に多

が強い痛みを伴うため年少児では通常静脈麻酔で行います。

4) その他の検査：上記以外に全身状態を調べるために胸部レントゲン、心エコー、胸腹部のCTスキャン、細菌培養等の検査も行います。

6. 治療総論

白血病と診断されると速やかに治療によって白血病細胞を減少させる必要があります。急性白血病の場合、その治療は多剤併用療法と言って複数の抗がん剤を組み合わせで行います。その治療の方法としては大きく分けて化学療法（抗がん剤治療と同義です）と、造血細胞移植の二つがあります。後者は化学療法では治療が困難と判断された場合、もしくは化学療法施行後に再発した場合に実施されます（11で詳しく述べます）。化学療法は通常急性リンパ性の場合は2年間、急性骨髄性白血病の場合は約半年間行います。その治療の組立としては抗がん剤の種類や強さによってステップごとに前者では寛解導入療法、強化療法、中枢神経系予防療法、再寛解導入療法、維持療法を行い、後者では寛解導入療法に引き続き、数回の強化療法を行います。

白血病細胞は症例ごとに個人差はあるものの診断時には体の中に約 10^{12} （1兆）個あると言われています。これが寛解導入療法終了後に多くの場合は骨髓から見かけ上白血病細胞が消失したように見えるため寛解に到達したと言いますがその時点でもまだ体の中には 10^8 個～ 10^9 個（1億個～10億個）残っていると考えられています。そのため白血病細胞がなくなるまで上記の治療を行い、その後も再度増えてこな

表1 主な抗がん剤

一般名（商品名）	投与経路	主な副作用
プレドニゾン（プレドニン） デキサメサゾン（デカドロン） ハイドロコルチン（サクシゾン）	静注、点滴、 内服、髄注	高血糖、肥満、高血圧、骨粗鬆症、消化性潰瘍、易感染性、精神症状、白内障、骨壊死
ビンクリスチン（オンコビン）	静注	末梢神経障害（異常知覚、疼痛）、便秘、麻痺性イレウス、電解質異常、悪心、嘔吐、脱毛
L-アスパラギナーゼ（ロイナーゼ）	筋注、静注	アレルギー反応、アナフィラキシーショック、肺炎、血栓症、脂肪肝
ダウノルビシン（ダウノマイシン） ピラルビシン（ピノルビン） アドリアマイシン（アドリアシン）	静注、点滴	悪心、嘔吐、骨髄抑制、心機能障害、脱毛
メソトレキサート（メソトレキセート）	静注、点滴、 髄注、内服	悪心、嘔吐、肝障害、骨髄抑制、粘膜障害、脱毛、大量投与で白質脳症および腎機能障害
6-メルカプトプリン（ロイケリン）	内服	骨髄抑制、悪心、嘔吐、肝機能障害、
シトシン アラビノシド（キロサイド）	静注、点滴、 皮下注、髄注	悪心、嘔吐、アレルギー反応、骨髄抑制、大量投与で神経症状、脱毛
サイクロフォスファミド（エンドキサン）	静注、点滴	悪心、嘔吐、骨髄抑制、心機能障害、脱毛、出血性膀胱炎
エトポシド（ベプシド、ラストETT）	点滴	悪心、嘔吐、骨髄抑制、脱毛、血圧低下、アレルギー反応、
イフォスファミド（イフォマイド）	点滴	悪心、嘔吐、骨髄抑制、脱毛、腎機能障害
ブスルファン（ブスルフェクス）	点滴	悪心、嘔吐、骨髄抑制、脱毛、肝機能障害、不妊
アルケラン（メルファラン）	点滴	悪心、嘔吐、骨髄抑制、脱毛、腎機能障害

商品名は他にも複数あり

検査をしますが、大変痛い検査のため年少児では静脈麻酔を、年長児でも局所麻酔を行ってから実施します。この検査で調べる項目は骨髓中の芽球についてその種類、染色体分析、表面マーカー、および遺伝子検査等であり、白血病の診断および経過を観察する上で最も重要な検査です。

3) 髄液検査：通常ルンバルと呼ばれる脳脊髄液の検査です。白血病は

発症時にすでに中枢神経系（脳および脊髄）に転移しているかもしれませんし、診断時に問題がなくてもその後の経過中に白血病細胞が転移するかもしれません。そのため髄液中の白血病細胞を調べるために数mlの髄液を採取すると同時に予防的治療として抗がん剤を髄液内に注射（髄注）します。この処置は隣り合う腰椎の間（腰の高さの背骨の隙間）に針を刺して行います

表2 ALLの初診時におけるリスク分類 (NCIの基準による)

年齢	初診時白血球数 (/mm ³)	
	50000未満	50000以上
1-9歳	SR	HR
10歳以上	HR	HR

NCI : National Cancer Institute
SR: standard risk (標準危険群)
HR : high risk (高危険群)

く発症します。またT-ALLは初診時白血球数が多く、胸腺が腫大して発症することが多いタイプで、B-ALLはパーキット型悪性リンパ腫と類縁関係にある非常に稀なタイプです。また、年齢が1歳未満の場合はそれ以上の年齢の場合より治療が困難のため乳児ALLとして区別されて治療されます。さらに白血病の染色体がt(9;22)転座と判明した場合はフィラデルフィア染色体陽性ALL (Ph+ALL) と呼ばれBCP-ALLとは異なる治療が実施されます。

2) リスク分類

白血病の診断時の段階で予後（白血病が治る見込み）を判断するためにリスクの分類がなされます。治療法（プロトコル）によってやや異なりますが診断時の白血球数と年齢によって表2のように高危険群（ハイリスク、High Risk, HR）、標準危険群（スタンダードリスク、Standard Risk, SR）に分類され、この分類によって治療法が異なります。なお白血病の治りやすさについては以下のように診断時のみならず治療開始早期の薬剤に対する反応性によっても異なるため治療開始後

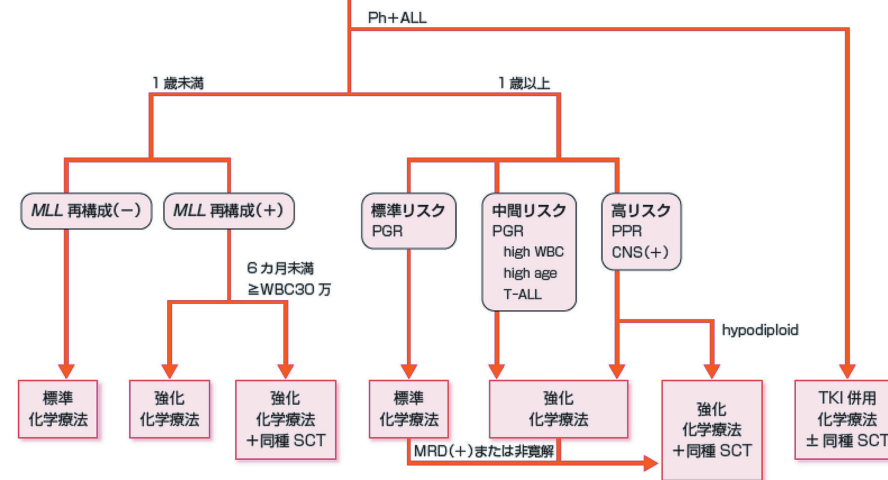
にリスクが変更される場合もあります。

3) 治療

ALLの治療は上述したように複数の抗がん剤を組み合わせる多剤併用療法で寛解導入療法、強化療法、中枢神経系予防、再寛解導入療法、維持療法の順でなされますがそれは治療プロトコルによって異なります。図1に「小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン」に記載された治療選択の基準をお示しします。以下に一般的に実施されている治療の基本方針につき述べますが個々の具体的な治療については主治医にお聞き下さい。

寛解導入療法ではそれに先んじた約1週間のステロイド単独投与に引き続き、通常、ビンクリスチン（オンコビン[®]）、ダウノルビシン（ダウノマイシン[®]）、もしくはピラルビシン（ピノルビン[®]）、およびL-アスパラギナーゼ（ロイナーゼ[®]）とステロイド（プレドニン[®]、もしくはデカドロン[®]）が約1カ月間投与されます。この間、ステロイドの先行投与による末梢血中の芽球の減少の程度、初回ビンクリスチン投与後2週間および約4～5週間後の骨髄の芽球の割合を調べることで治療に対する反応性を評価します。次に強化療法としてシタラビン（キロサイド[®]）、6メルカプトプリン（ロイケリン[®]）等を用いた治療を行います。さらに中枢神経系予防療法として大量メトトレキサート（メソトレキセート[®]）の静注および同剤の髄腔内注射（髄注、ITとも言います）を行い、同部位への白血病細胞の浸潤を予防します。以前は頭蓋および脊髄に再発の予防目的で放射線照射を行ってしまし

図1 小児ALLにおける治療法選択



Ph+ALL：フィラデルフィア染色体陽性ALL、MLL: Mixed Lineage Leukemia 遺伝子、PGR：prednisolone good response（プレドニゾロン反応良好）、PPR：prednisolone poor response（プレドニゾロン反応不良）、CNS：central nervous system（中枢神経系）、SCT：stem cell transplantation（造血細胞移植）、MRD (minimal residual disease, 微小残存腫瘍)
(小児白血病・リンパ腫ガイドラインから引用)

たが低身長や知能障害等の晩期障害を軽減するために現在ではほとんどなされません。

このあと寛解導入療法に準じた再寛解導入療法を行った後に維持療法に移行します。維持療法は通常外来で施行され、6メルカプトプリンおよびメトトレキサート等の薬剤を用いて行われます。ALLの全治療期間は約2年間であり、維持療法はその後半の約1年間実施されます。

なお再発後の治療に関しては以下に述べる造血細胞移植の他に分子標的薬やCAR-T療法等の細胞療法も実施されつつありますので主治医の先生とご相談下さい。

4) 治療成績

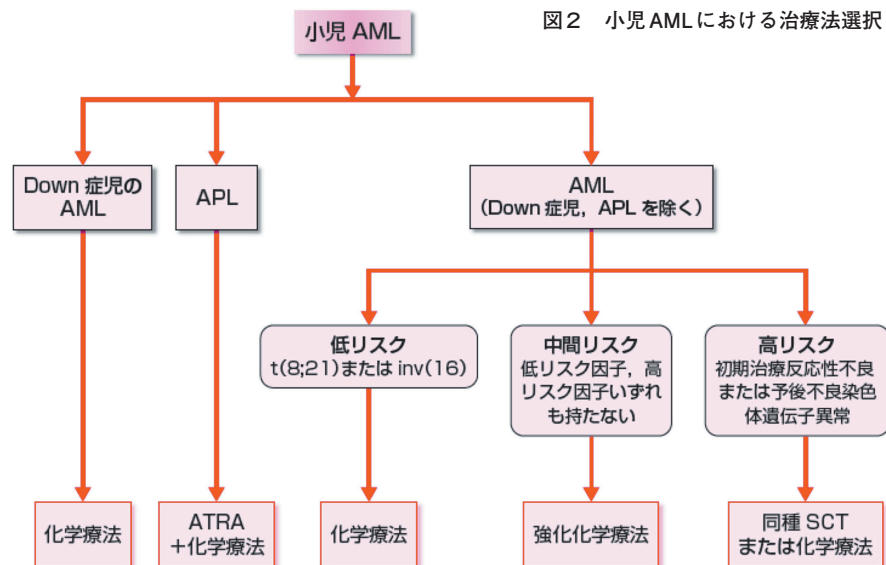
過去において全国規模で実施されたB前駆細胞型ALLに対するALL-02プロトコルの治療成績は4年生存率が全体で90.3%でした。またリスク別では標準危険群で97.3%、高危険群で89.3%、超高危険群で87.0%でした。

8. 急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML)

1) 発症頻度および病型

急性骨髄性白血病（以下AML）はリンパ球を除く血液細胞ががん化して

図2 小児 AML における治療法選択



APL : acute promyelocytic leukemia (急性前骨髄性白血病), SCT : stem cell transplantation (造血細胞移植)、ATRA : all trans retinoic acid (レチノイン酸)

(小児白血病・リンパ腫ガイドラインから引用)

発症する白血病で、年間国内で約150例発症し、急性白血病の約25%を占めます。従来その病型としてはFAB分類が用いられており、がん化した細胞の種類によってM0, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7の八つに分類されています。M0からM5までは白血球を作る細胞に起因しますがM6は赤血球を作る細胞、M7は血小板を作る細胞に起因しています。なお最近では芽球の遺伝子異常を重視したWHO分類が用いられるようになりました。なおM3およびダウン症に合併して発症したAML（その多くはM7）は予後良好なためそれぞれ別のプロトコルで治療されます。

2) リスク分類

AMLでもALLと同様にリスク分類

が行われ、これまで我が国で全国的に実施された小児AMLプロトコルであるAML05においては初診時の芽球の染色体分析、白血球数、年齢、および寛解導入療法に対する治療反応性によって低リスク、中間リスク、高リスクの3群に分けられました。また近年種々のがん遺伝子に関する解析が進んで予後との関係が明らかになりつつあるため白血病細胞の染色体分析や遺伝子の結果がmonosomy7、5q-、t(16:21) 転座、t(9;22) 転座、およびFLT3-ITD陽性等の場合は高リスク群に分類されます。

3) 治療

AMLの治療法は国内では3種類実施されており、それはいわゆるde novo AML（デノボAML）、AML-M3

およびダウン症に併発したAMLのそれぞれに対して異なった治療がなされています。また非常に強力な治療のためにALLと異なり、全ての治療が入院にて実施されます。最も多い病型であるde novo AMLでは低リスク群は化学療法のみ、中間リスク群は強化した化学療法を、さらに高リスク群は化学療法後初回寛解期で同種造血細胞移植が施行されます。図2に「小児白血病・リンパ腫の診療ガイドライン」に記載された治療選択の基準をお示します。

これまで国内の小児AMLに対して実施されたAML05プロトコルでは寛解導入療法はエトポシド（ペブシド®）、シタラビン（キロサイド®）およびミトキサントロン（ノバントロン®）によって行われ、約1カ月半後の骨髓検査にて寛解が得られるとその後強化療法が実施されました。低リスク群においては5回の強化療法で治療終了、高リスク群は2回の強化療法後速やかに同種骨髓移植が施行されました。

なお、FAB分類のM3、これは急性前骨髄性白血病（acute promyelocytic leukemia, APL）とも言って、AML全体の約5～10%を占め、従来は発症時に高度の出血傾向を呈して非常にリスクの高い白血病でしたが通常の抗がん剤に加えてレチノイン酸による分化誘導療法の導入後治療成績が非常に向上しました。またダウン症に併発するAMLはFAB分類でM7の場合が多く、他のAMLと比較して抗がん剤に対する反応性がよいため治療強度をやや落としたプロトコルが実施されます。なお再発後の治療に関しては以下に述べる造血細胞移植の他、分子標的

薬も開発されていますので主治医の先生とご相談下さい。

4) 治療成績

過去に全国的に実施されたde novo AMLに対するAML05プロトコルの治療成績は全体での生存率は73.1%でした。またリスク別では低リスク群92.6%、中間リスク群73.2%、高リスク群で66.7%でした。

9 慢性骨髄性白血病 (Chronic Myeloid Leukemia, CML)

1) 発症頻度、症状および病型

CMLは小児白血病の中では2～3%と成人に比して稀な白血病です。また年長児に多く発症する年齢的な特徴もあります。その発症原因は9番染色体上に存在するABL遺伝子と22番染色体上に存在するBCR遺伝子がそれぞれ切断されて新たに融合して生じたBCR-ABL遺伝子によって産生された蛋白が細胞増殖を引き起こすことによります。発症時の臨床症状としては白血球増多、血小板増多、貧血、脾腫等であり、白血球数が数十万/mm³以上になる場合も多く、その場合血管内に多数の白血病細胞が停滞するために頭痛、視力障害、意識障害等の中枢神経系症状を呈することもあります。CMLの病期としては①慢性期（chronic phase, CP）、②移行期（accelerated phase, AP）、③急性転化期（blastic phase, BC）があります。本症の多くは慢性期として発症し、白血球数が軽度増加しているのみで自覚症状に乏しい場合もありますが時に急性転化期と

ムを含まない輸液の投与がなされます。

11. 造血細胞移植

1) 総論：急性白血病に対して造血細胞移植は基本的に化学療法が無効な場合もしくは無効と予測される場合に実施されます。具体的には大量の抗がん剤単独、もしくは抗がん剤と全身放射線照射とによって患児の骨髄中の悪性細胞と造血細胞を根絶させた後に、ドナーの造血細胞（骨髄、末梢血幹細胞、さい帯血）を投与し、造血を回復させます。小児においては化学療法の成績が向上しつつあり、また晩期障害を来す可能性が高いためその実施には慎重であるべきですが白血病が再発した場合には造血細胞移植が唯一の根治的治療となる場合が多いです。

2) 適応：造血細胞移植の適応（実施することが望ましい場合）は白血病の種類とその状態によって大きく異なります。通常、第一寛解期（まだ一度も再発していない場合）における移植の適応は限られており、急性リンパ性白血病では高リスク群で、かつ初期反応性不良、もしくは寛解導入療法後も微小残存腫瘍が認められる場合であり、急性骨髄性白血病では高リスク群の症例に実施されます。

しかし、治療中もしくは治療後に白血病が再発した場合はその予後は非常に悪いために一部の症例（急性リンパ性白血病で治療終了後2年以上経過して中枢神経系もしくは睾丸に再発した場合等）を除きほぼ全例で移植の対象となります。すなわち移植を行わないとその後の生存が極めて厳しくなります。

3) 方法：造血細胞移植実施の基本

らに摂食量が減って栄養状態が不良になった場合には高カロリー輸液を実施する必要がありますがこの場合も末梢静脈からは投与できません。そのためほとんどの例で診断後早期に中心静脈カテーテルを挿入する処置がなされます。これは多くの場合、頸部の血管（外頸静脈）から手術で挿入され、数カ月間留置された後、ALLでは維持療法に移行する頃、AMLではすべての化学療法が終了した時点で抜去されます。

5) 輸血：白血病は発症時および化学療法後に高度の貧血や血小板減少を来すため、血液検査にてヘモグロビン値が7-8g/dl以下、血小板数が2万/mm³前後以下になった場合は赤血球濃厚液や血小板輸血がなされ、また必要に応じて新鮮凍結血漿（FFP）の投与が行われます。輸血による副作用としてアレルギー反応、輸血後感染症（B型肝炎、C型肝炎等）、輸血後移植片対宿主病（輸血後GVHD）等がありますので、輸血回数は必要最小限とし、また輸血の前後にはウイルス感染症の検査がなされます。

6) 造血因子：治療によって白血球数が低下すると感染症の危険性が高まるために白血球の一部である好中球数を増やすことを目的として顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF、グラン®、ノイトロジン®、ノイアップ®等）が投与される場合があります。

7) その他：白血病の寛解導入療法直後は白血病細胞が大量に破壊されるため腫瘍崩壊症候群と呼ばれるいろいろな症状（高尿酸血症、高カリウム血症、腎障害）等を来す場合があるため治療開始時は尿酸合成阻害剤やカリウ

して発症し、急性リンパ性白血病と区別が困難な場合もあります。

2) 治療

CMLはこの十数年でその治療法が最も大きく変化した白血病です。すなわち従来はブスルファンやハイドロキシウレア等の薬剤で病状のコントロールが可能であっても根治的治療法としては同種造血細胞移植しかありませんでした。しかし2000年以降、イマチニブ（グリベック®）、ニロチニブ（タシグナ®）、ダサチニブ（スプリセル®）等に代表されるチロチンキナーゼ阻害剤（TKI）等の分子標的薬の出現によって革命的にその治療法は変革を遂げ、造血細胞移植は第一選択の治療法ではなくなりました。これらの薬剤によるCMLに対する治療効果判定は①血液学的効果（Hematological Response, HR）、②細胞遺伝学的効果（Cytogenetic Response, CyR）、③分子遺伝学的効果（Molecular Response, MR）でなされます。ただ、ごく一部の症例を除き、ほとんどの症例では薬剤の投与は永続的に必要であり、副作用として小児例では成長障害も報告されており、また治療中に薬剤耐性が生じた場合は薬剤の変更や造血細胞移植が必要な例もあります。

10. 支持療法

白血病の治療は化学療法がその中心となりますがそれを円滑にするために種々の補助的な治療がなされ、これらを総称して支持療法と言います。

1) 感染症の予防：白血病は診断時に感染症がなくてもその後の治療にて白血球が著しく減少して免疫力が低下

し、感染症に罹患する可能性が高くなり、その際には日和見感染といって健康人にはあまり発症しない感染症が問題となります。そのため予防的に抗生物質の内服を行います。一般的にはニューモシスチス肺炎（カリニ肺炎）という免疫力の低下した場合に発症しやすい肺炎予防のためにST合剤（パクタ®、バクトラミン®）を、腸内殺菌を目的として硫酸ポリミキシンBを、また真菌（カビ）の予防目的に抗真菌剤の投与がなされます。

2) 感染症の治療：白血病の治療に伴う感染症としては細菌感染症（肺炎、敗血症等）、真菌感染症（カンジダ症、アスペルギルス症等）、ウイルス感染症（ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス等の感染症）等があり、種々の抗菌剤の投与が開始されます。その場合は発症の原因となった微生物を検出してその微生物に効くと考えられる薬剤の投与がなされますが発熱性好中球減少症といって好中球減少期に発熱した場合は微生物が判明しない場合でも抗菌剤が投与されます。

3) 輸液：入院して化学療法を施行する際は通常大量輸液がなされます。これは投与された薬剤やその代謝産物を体外に速やかに排泄させ臓器の障害を防ぐためです。そのために化学療法中は尿量が非常に多くなります。

4) 中心静脈カテーテル：白血病の治療の際には抗がん剤のみならず、大量の輸液や輸血等が行われるために点滴が必要になりますが手や足の末梢の静脈からの点滴では短期間で差し替えが必要になる場合が多く、また抗がん剤によっては皮下に漏れた場合高度の組織障害をきたす場合があります。さ

12. 晩期障害と長期フォローアップ

小児の場合心身共に成長過程にあるため白血病の治療後年余を経て種々の身体障害が認められる場合があります。それらを総称して晩期障害と呼びます。

1) 成長障害：ALLに対する化学療法で施行するステロイド剤による骨粗鬆症、大体骨頭壊死等の骨成長への影響および中枢神経系の予防もしくは再発に対して実施された頭蓋照射ならびに造血細胞移植施行時のTBI等によって成長ホルモンの分泌障害を来して低身長になる場合があります。成長ホルモンが分泌低下の場合はその投与で身長が改善する場合があります。

2) 性腺機能障害：造血細胞移植施行時の移植前処置としてのブスルファンや高線量のTBIによって卵巣機能障害および精子形成の機能が障害されて不妊になる可能性が高いので産婦人科や泌尿器科の受診が必要になります。

3) 中枢神経障害：中枢神経系に再発した場合には頭蓋および脊髄に放射線照射を行うと共にメトトレキサートの髄注回数が多くなります。このため脳の白質が障害されて知能の低下がみられる場合があります。

4) 心機能障害：アンスラサイクリン系薬剤（ダウノルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン等）は一定量以上の投与で心筋に対して永続的な障害を来して心不全になる場合があります。

5) 慢性GVHDに伴う臓器障害：非血縁者間およびHLA不適合血縁者間移植後に慢性GVHDを発症し、皮膚の硬化、関節硬縮、呼吸機能障害、

植細胞およびドナーの選択肢としては血縁者および非血縁者からの骨髓、末梢血幹細胞、もしくは臍帯血があり、白血球の型であるHLA（human leukocyte antigen、ヒト組織適合抗原）のドナーと患児との適合度や移植の緊急度によって判断されます。すなわち同胞（兄弟、姉妹）でHLAが一致する確率は25%であるためHLA適合者が血縁者で得られない場合は非血縁者の骨髓もしくはさい帯血をそれぞれ骨髓バンクおよびさい帯血バンクに申し込んで移植細胞を得ます。

通常骨髓バンクに登録してから移植まで5カ月間要するのである程度待てる場合に行いますが、さい帯血では登録から1カ月以内の移植も可能で、またHLAが1～2抗原異なっても移植が可能ですが生着不全の頻度が高いという短所があります。なお最近ではハプロ移植といってHLAの合わない父母や同胞からの移植も増加しつつあるためドナーの選択にはその長所および短所を含めて十分な検討が必要です。

4) 治療成績：国内の造血細胞移植の成績は日本造血細胞移植学会のホームページに公開されていますのでこれから引用した移植細胞源別および移植時病期別生存率を表にお示しします（表3、表4）。これを見てお分かりのように移植時の病期が進行するにつれ生存率は低下します。また最近では移植後のGVHD予防および治療が向上しているため非血縁者からの骨髓もしくはさい帯血移植の成績は血縁者からのそれとほぼ同等となっていますが末梢血幹細胞移植の成績はやや不良です。

表3 急性白血病に対する造血細胞移植後の移植時病期別5年生存率（%）

	移植時病期	血縁者間骨髓移植	血縁者間末梢血幹細胞移植	非血縁者間骨髓移植	臍帯血移植
ALL	第一寛解期	75.4	71.2	78.5	75.1
	第二寛解期	62.3	50.3	60.9	56.3
	第三以降の寛解期	43.3	28.6	38.8	24.2
	非寛解期	22.6	19.2	31.0	30.6
AML	第一寛解期	75.3	67.4	69.2	72.6
	第二寛解期	62.3	68.8	64.0	64.3
	第三以降の寛解期	66.7	50.0	50.0	66.7
	非寛解期	29.9	25.5	29.7	25.1

表4 ALLおよびAMLに対する移植細胞源別件数および生存率（%）

		移植件数	移植後1年	移植後5年	移植後10年
ALL	血縁者間骨髓移植	1089	73.2	56.0	52.6
	血縁者間末梢血幹細胞移植	216	59.4	37.5	33.8
	非血縁者間骨髓移植	901	75.1	59.6	56.2
	非血縁者間臍帯血移植	729	75.3	57.8	55.5
AML	血縁者間骨髓移植	721	77.4	59.6	57.7
	血縁者間末梢血幹細胞移植	165	61.2	46.7	43.9
	非血縁者間骨髓移植	454	71.4	54.2	51.7
	非血縁者間臍帯血移植	471	70.1	52.4	50.5

は移植前処置とドナー選択です。

①移植前処置：大量の抗がん剤（ブスルファン、サイクロフォスファミド、メルファラン、エトポシド等）単独もしくは全身放射線照射（total body irradiation, TBI）を組み合わせた5～10日間の治療で、患児の骨髓から悪性細胞のみならず正常の造血細胞も消滅させます。この前処置の強度には大きく分けて骨髓破壊的前処置（通常の強度）と骨髓非破壊的前処置（相対的に弱い前処置）の2種類あ

り、基本的には前者で施行しますが白血病があまり進行していない場合や不妊症等の晩期障害が危惧される場合は後者で実施され、その症例数も近年増加しつつあります。

すなわち前者では通常TBIは12Gy（グレイ）程度であるのに対して後者では3～4Gyと低線量であり、また前処置の抗がん剤もより副作用の少ない薬剤を使用するために移植後の合併症が少ない傾向にあります。

②移植細胞およびドナーの選択：移

小児再生不良性貧血

ものがあります。

最も多いのは特発性再生不良性貧血であり、およそ70%を占めます。特発性の原因はまだ十分に解明されていませんが、その多くに、血液細胞のもとになる造血幹細胞から血液細胞が造られるのを、自己のリンパ球が抑制する異常な免疫が関係しているのではないかと考えられています。特殊なものとして、肝炎に関連して発症する再生不良性貧血があり、原因には特発性と同じように異常な自己免疫が関与していると考えられています。

2. 小児再生不良性貧血の検査・診断

再生不良性貧血の診断に必須の検査は血液検査と骨髄検査です。血液検査では、ヘモグロビン、網状赤血球数、好中球数、血小板数から、主に血球減少の程度を調べます。これらの血球数は、重症度の判定や治療効果の評価にも用いられますので、推移を記録しておくことで経過の把握に有用です。血球は骨の中にあるスポンジ状の骨髄という場所で造られます。再生不良性貧血の診断には、骨髄穿刺と骨髄生検の二つの方法で骨髄の検査をすることが大切です。骨髄穿刺では、腸骨（骨盤の骨）の中の骨髄液を吸引採取し、骨髄液に含まれる血球の形態や染色体異常の有無などを調べます。骨髄生検では、少し太い筒状の針を用いて骨皮質と骨髄を一緒に採り、骨髄の細胞密度や血球の分布を調べます。血液検査で

はじめに

再生不良性貧血は、骨髄で血液細胞が十分に造られず、末梢血中の赤血球、白血球（特に好中球）、血小板が減少する汎血球減少となる病気です。日本の小児における年間発症数は70～100人であり、頻度の低いことが知られている白血病などの血液悪性疾患よりもさらに稀な疾患といえます。以前は、重症の感染症によって命を落とすことも少なくありませんでしたが、造血細胞移植や免疫抑制療法の開発により、現在小児の再生不良性貧血患者さんの長期生存率は90%に達しています。小児の患者さんでは、生存率ももちろん大事ですが、日常および学校生活に影響を与える造血の回復度合や、晩期の合併症についても十分に考慮して治療を選択することが重要です。

1. 小児再生不良性貧血の病因・病態

再生不良性貧血は、病気の原因によって先天性と後天性に分けられます。先天性は小児の患者さん全体のおよそ10%を占め、遺伝性骨髄不全症の一種であるファンコニー貧血や先天性角化不全症などがその代表的な疾患です。これらは生まれもった遺伝子の異常が原因で血液が十分に造られなくなります。後天性の再生不良性貧血には原因が明らかでない特発性のものと、薬剤・放射線被ばくなどによる二次性の

治療する必要があります。最近では小児がん治療施設の多くで長期フォローアップ外来が開設されている場合が多いため積極的に受診することが望ましいと考えられます。

13. 最後に

以上のように白血病は無治療では極めて予後不良の経過をたどる悪性疾患ですが近年の化学療法や造血細胞移植の進歩によって生存率は向上しつつあります。そのため白血病と診断されても治癒を信じ、主治医の先生とよく相談し、多くの情報を得ながら積極的に治療に臨むことが重要です。

（かとう小児科・内科クリニック
院長 加藤剛二）

関連ミニ辞典

化学療法/多剤併用療法 抗がん剤を使った薬物療法であり、数種類の薬剤を組み合わせた多剤併用療法により治療を行うことが一般的です。

強化療法/地固め療法 寛解導入療法により完全寛解が得られた後、わずかに残存している白血病細胞をさらに減らして再発を予防することを目的とした治療です。

維持療法 急性白血病が寛解導入療法で完全寛解となり、予定された地固め療法を完遂した後に、長期的に継続する治療です。急性リンパ性白血病では、一般的に維持療

法が行われ、診断から計2年間と長期の治療期間となりますが、急性骨髄性白血病では維持療法は行われないことが多いです。

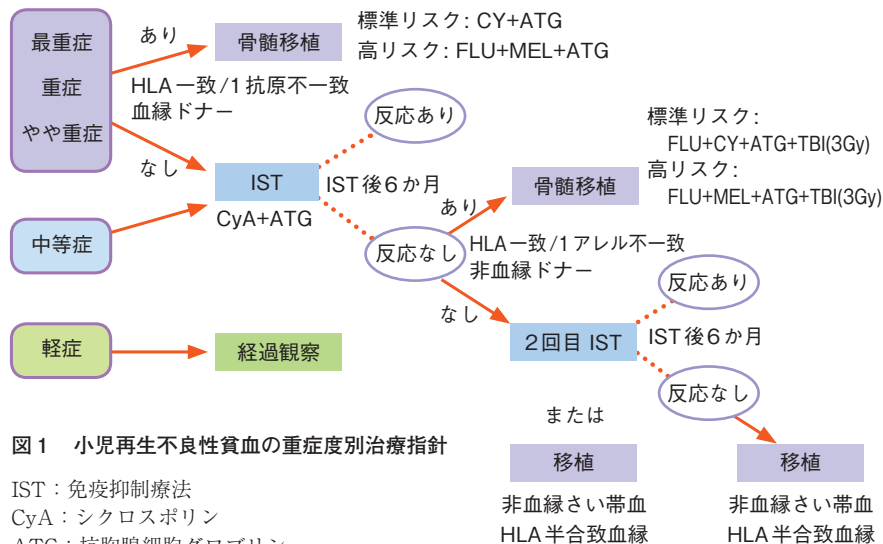
支持療法 血液疾患そのものあるいは治療に伴う血球減少や感染症に対する治療のことです。具体的には、化学療法以外の輸血療法や抗生剤投与などを意味します。

臨床試験 臨床研究の中でも、新しい薬や手術、放射線治療などを用いた新しい治療などの効果や安全性を確認するために行われる試験のことです。

発育障害を来すことがあり、種々の免疫抑制剤の投与にもかかわらず治療が困難な場合は日常生活に支障を来します。

6) 二次がん：急性白血病の治療後に原疾患とは別の悪性腫瘍を発症することがあり、二次がんと呼ばれます。原因は化学療法、放射線療法、造血細胞移植後の慢性GVHD、患児の遺伝的要因等さまざまですが急性骨髄性白血病や脳腫瘍等の発生が比較的高く、また慢性GVHDが高度な場合は皮膚や消化管の悪性腫瘍の頻度が高くなります。

7) まとめ：以上のような晩期障害は時に重症になる場合もあるため、治療の終了後も定期的に受診してその合併症の有無を検査し、必要な場合には



汎血球減少がみられること、骨髄検査で低形成（細胞の密度が減少している状態）であること、白血病などの悪性疾患や汎血球減少の原因となるほかの病気がないことから診断します。血球の形態に異常のある骨髄異形成症候群との区別は難しく、専門医による診断が必要です。

再生不良性貧血では汎血球減少に起因するさまざまな症状がみられますが、それぞれの血球減少がいつ出現するかにより主となる症状は異なります。赤血球減少（貧血）による症状には、運動をするとすぐに息が切れる、動悸、頭痛、立ちくらみなどがあります。幼少児では、よく動き回っていたのに最近ごろごろしていることが多いなどから貧血に気づかれることもあります。好中球減少によって感染症に罹患しやすくなるため、肺炎や敗血症な

どの重症感染症に伴う発熱で発症することもあります。また血小板減少が先行すると、皮下出血、鼻出血、歯肉出血などの出血傾向が初発症状としてみられます。

先天性の再生不良性貧血（遺伝性骨髄不全症）ではそれぞれの疾患に特徴的な身体所見がみられます。最も頻度の高いファンコニー貧血では、汎血球減少の他に、皮膚の色素沈着、低身長、骨の異常、外表奇形、性腺機能不全などの身体所見を特徴とします。先天性角化不全症では皮膚の網状色素沈着、爪の萎縮、口腔粘膜の白斑がみられることが特徴とされています。後天性と先天性の再生不良性貧血では治療法が異なるため、これら先天性の特徴を見逃さないことが重要です。

しかし、このような身体的特徴がみられない場合も少なくありません。小

表1 再生不良性貧血の重症度分類

stage 1	軽症	下記以外で輸血を必要としない
stage 2	中等症 a b	以下の2項目以上を満たし、 赤血球輸血を必要としない 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月2単位未満 網赤血球 60,000 / μ l 未満 好中球 1,000 / μ l 未満 血小板 50,000 / μ l 未満
stage 3	やや重症	以下の2項目以上を満たし、毎月2単位以上の赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ l 未満 好中球 1,000/ μ l 未満 血小板 50,000/ μ l 未満
stage 4	重症	以下の2項目以上を満たす 網赤血球 40,000/ μ l 未満 好中球 500 / μ l 未満 血小板 20,000 / μ l 未満
stage 5	最重症	好中球 200/ μ l 未満に加えて、以下の1項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ l 未満 血小板 20,000/ μ l 未満

特発性造血障害に関する調査研究班

児の再生不良性貧血ではすべての患者さんに、ファンコニー貧血の診断に有用な染色体脆弱性試験を行うことが勧められます。また、先天性角化不全症の診断には、末梢血を用いたフローFISH法またはサザンブロット法によるテロメア長の測定が有用です。確定診断には遺伝子検査が用いられますが、近年、遺伝性骨髄不全症の原因遺伝子を、次世代シーケンサーを用いて網羅的に検索するターゲットシーケンシスシステムが開発されています。

3. 小児後天性再生不良性貧血の治療

①重症度別治療指針

治療方針は、重症度と造血細胞移植ドナーがいるかどうかによって決定し

ます（図1）。重症度は血球減少の程度によって判別し、表1に示すように、最重症、重症、やや重症、中等症および軽症の5段階に分類されます。最重症、重症および輸血が必要であるやや重症の小児患者さんでは、血縁者（兄弟姉妹や両親）の中にHLAが一致したドナーがいれば、骨髄移植が治療の第一選択となります。HLAが一致した血縁者がいなければ、免疫抑制療法が選択されます。

造血細胞移植、免疫抑制療法ともに診断から治療開始までの期間が短いほど治療効果が高いことが示されていますので、診断早期から専門医とコンタクトをとり、速やかに家族内のHLA検査をすることが大切です。この時、患者さん本人と兄弟姉妹だけしか検査されない、あるいは兄弟姉妹がいない

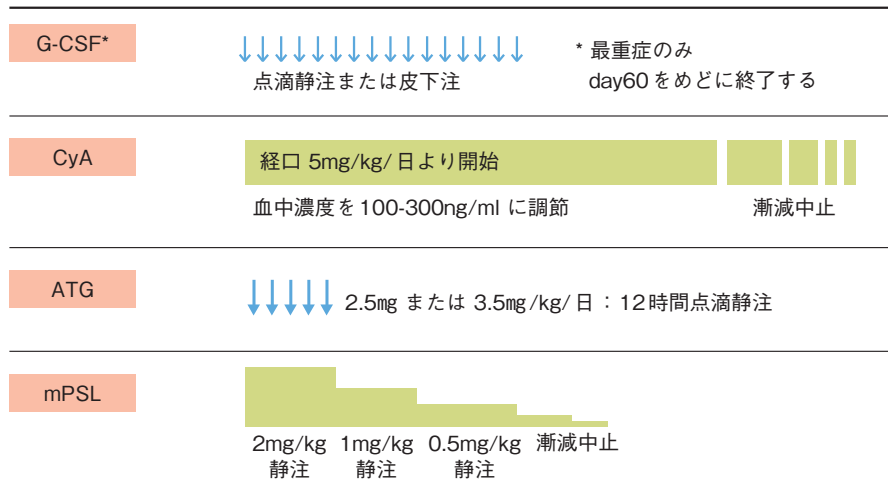


図2 小児再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の概略

G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子 CyA：シクロスポリン
ATG：抗胸腺細胞グロブリン mPSL：メチルプレドニゾロン

場合、HLAの検査自体されないとい
うことがあります。親子のHLAが
一致することもしばしばありますので
両親の検査も含めて実施されることを
お勧めします。免疫抑制療法が無効の
場合や、一旦造血の回復がみられても
血球減少が再発する場合には、非血縁
者間骨髓移植の対象となります。

②免疫抑制療法

HLAが一致した血縁ドナーがい
いやや重症以上および中等症の患者さ
んは免疫抑制療法の対象となります。
小児再生不良性貧血に対する標準的免
疫抑制療法は、シクロスポリン
(CyA)と抗胸腺細胞グロブリン
(ATG)の併用です。最重症例には顆
粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が併
用されますが、G-CSFの長期投与と
骨髓異形成症候群や急性白血病の発症
に関連があるかもしれないと報告され

ていますので、短期間の使用にとどめ
た方が良いでしょう。

従来ATGにはウマ由来の製剤(リ
ンフォグロブリン[®])が使用されてき
ましたが、2009年以降国内でウマ
ATGは入手不可能となりウサギ由来
のATG製剤(サイモグロブリン[®])
に切り替わっています。ウサギATG
の至適投与量は定まっておらず、2.5
mg/kg 5日間と3.5mg/kg 5日間を比較
する日本・中国・韓国による前方視的
国際共同臨床試験が実施され、2019
年にその成績が報告されました。免疫
抑制療法後6カ月での反応率は2.5mg/
kg群が49%、3.5mg/kg群が48%であ
り、二つの投与量で差は認めませんで
した。

現在、実際に用いられている免疫抑
制療法の概略を図2に示します。この
ような治療により50～70%の患者さ
んで造血が回復しますが、そのうち

表2 小児再生不良性貧血に対する移植適応

重症度		HLA一致 血縁骨髓	HLA一致 非血縁骨髓	非血縁 さい帯血	HLA半合致 血縁
初回治療例	最重症／重症	S	CO	Dev	Dev
	中等症	GNR	GNR	GNR	GNR
免疫抑制療法不応例 (6か月の観察期間の 後に判定)	最重症／重症	S	S	CO	CO
	中等症	CO	GNR	GNR	GNR

S： standard of care 移植が標準治療である

CO： clinical option 移植を考慮してもよい

Dev： developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき

GNR： generally not recommended 一般的には勧められない

(日本造血細胞移植学会ガイドライン)

10～30%が再発し、10%前後が骨髓
異形成症候群や急性白血病へ移行する
と言われており、長期の観察が必要で
す。免疫抑制療法が効かない場合や再
発した場合、日本の小児患者さんに対
しては免疫抑制療法を再度行うよりも
非血縁ドナーからの骨髓移植を行った
方が良い治療成績が得られると示され
ています。免疫抑制療法の効果が出る
のに時間がかかることも少なくないた
め、治療開始から6カ月を目安に効果
判定を行い、非血縁者間骨髓移植を実
施するか検討します。

2017年にトロンボポエチンレセプ
ター作動薬であるエルトロンプラグが
成人再生不良性貧血の治療に対して保
険適用となりました。アメリカ国立衛
生研究所による臨床研究では、ウマ
ATGおよびCyAとの併用で成人患者
さんの87%に反応が得られることが
示されました。一方、一部の患者さん
においては、治療後比較的早期にモノ
ソミー7を含む染色体異常の出現がみ
られたとも報告されています。小児の
再生不良性貧血に対するエルトロンプ

ラグの使用は、骨髓異形成症候群や急
性白血病への移行リスクを考慮して慎
重に判断する必要があります。

③同種造血細胞移植

やや重症以上の小児患者さんでは、
HLA一致血縁者間移植が第一選択と
なり、長期生存率は90%に達してい
ます。日本の18歳未満の小児患者599
例を対象としたHLA一致血縁者間移
植(213例)と免疫抑制療法(386例)
の比較研究では、10年後の生存率は
それぞれ92%と88%で同等でした
が、それぞれの治療によって造血が回
復している割合は87%と56%であ
り、造血細胞移植の方が良い治療成績
であることが示されています。

近年、HLA1抗原不一致までの血縁
者間骨髓移植はHLA一致血縁者間骨
髄移植と同等の成績が得られており、
家族内にHLA1抗原不一致までのドナ
ーが得られれば、初回治療として血縁
者間骨髓移植が選択されます。免疫抑
制療法の効果がない場合や再発した場
合はHLA一致またはHLA1アレル不

遺伝性疾患の移植適応

I. 先天代謝異常

1. 先天代謝異常における造血細胞移植の効果

同種造血細胞が行われる代表的な先天代謝異常として、ライソゾーム病とペルオキシソーム病が知られています。ライソゾームは細胞内小器官の一つで、その中にはさまざまな酵素が存在し、体の中で不要になった脂質や糖質を分解するなど、細胞の機能維持に重要な働きをしています。これらの酵素の欠損により老廃物が細胞内に沈着して発病するのが、ライソゾーム病（ムコ多糖症、ファブリ病など）です。同様にペルオキシソームも細胞内小器官であり、その中で酵素を作る遺伝子の異常でペルオキシソーム病（副腎白質ジストロフィーなど）が発病します。

これらの細胞内小器官は白血球などの血液細胞にも存在し、同種造血細胞移植によって健康ドナーの造血幹細胞が生着すると、持続的に欠損酵素が補充できるようになり、治療効果を発揮します。しかしながら、全ての先天代謝異常において同種造血細胞移植が有効であるわけではなく、疾患別の移植適応や疾患の進行度による移植適応が明らかにされてきました。

同種造血細胞移植が有効であるためには、血液細胞が障害臓器に到達して酵素を補充するか、あるいは血液細胞から放出される酵素が障害臓器に搬送

される必要があります。造血幹細胞から分化する単球、マクロファージは全身諸臓器に到達し、脳ではミクログリア細胞やアストロサイト、肺では肺胞マクロファージ、肝臓ではクッパー細胞や伊藤細胞、皮膚ではランゲルハンス細胞、骨では破骨細胞などに分化して、組織の修復に寄与します。

酵素補充療法では、分子量の大きな酵素は血液脳関門を通過しないために、中枢神経病変に対する効果は期待できませんが、造血細胞移植ではドナー由来のミクログリア細胞やアストロサイトが局所に到達したうえでの酵素補充効果が期待できます。ただし、中枢神経に対する造血細胞移植の効果は高度に進行した例では限定的であり、早期の移植が望まれます。また、酵素補充療法では血流に乗って酵素が分配されるために、血流の乏しい骨格などの組織では効果が期待できませんが、造血細胞移植ではドナー細胞が破骨細胞に分化するため、骨格でもリモデリングによる組織修復効果が期待できます。

2. 造血細胞移植が有効な先天代謝異常

先天代謝異常は稀少疾患であり、造血細胞移植施行例数が少ないことから、それぞれの疾患における有効性の評価は困難です。今までに評価に値する症例数が移植されているのは、海外ではムコ多糖症Ⅰ型と副腎白質ジストロフィーのみであり、わが国ではムコ多糖症Ⅱ型と副腎白質ジストロフィー

4. 先天性再生不良性貧血の治療

先天性再生不良性貧血の代表的疾患であるファンコニー貧血では、経過中にMDSや白血病などの血液腫瘍や扁平上皮がんなどの固形腫瘍を合併する頻度が高いことが知られています。後天性の場合と異なり免疫抑制療法の効果は期待できませんが、造血細胞移植は有効な治療法であり、汎血球減少の重症度に応じて移植時期が選択されます。MDSや白血病へ進展した場合には早期の造血細胞移植が必要となります。ファンコニー貧血では、慢性GVHDは移植後二次がんの危険因子であることが知られていますので、慢性GVHDの発症リスクが高い末梢血幹細胞移植よりも骨髓移植を行うことが推奨されます。

また、ファンコニー貧血の患者さんは移植前処置に用いられるCYや放射線の副作用が重症化しやすく、これらを減量して使用する必要があります。CYや放射線の減量、また2000年以降FLUを含む移植前処置を用いることにより、HLA一致血縁者間移植だけでなく非血縁者間移植の成績も飛躍的に向上しています。しかし、造血細胞移植によって正常の造血が回復しても、骨髓以外の場所では悪性腫瘍を発症しやすいため、慢性GVHDを予防したり、喫煙などの習慣を避けたりする必要があります。

(名古屋第一赤十字病院小児科

副部長 吉田奈央)

一致の骨髓バンクドナーからの非血縁者間骨髓移植の適応となります。2000年以降その移植成績は格段に良くなり、近年はHLA一致血縁者間移植と遜色のない生存率が得られています。

そこで現在海外では小児患者さんには免疫抑制療法を行わず初めから非血縁者間骨髓移植を実施する施設もできました。日本では骨髓バンクに登録してから適切なドナーが見つかり移植ができるようになるまでに約5カ月間かかります。従って現時点では初めから非血縁者間骨髓移植を行うことは難しいですが、今後骨髓バンクのコーディネート期間が短くなれば、このような選択肢も考えられます。適切な非血縁骨髓ドナーが見つからない場合や緊急移植が必要な場合には、HLA半合致血縁ドナーからの移植やさい帯血移植が試みられますが、移植経験の豊富な施設で実施することが勧められます。日本造血細胞移植学会ガイドライン小児再生不良性貧血（第3版）による小児再生不良性貧血に対する移植適応を表2に示します。

小児再生不良性貧血患者さんに適した移植前処置としては、シクロフォスファミド(CY) + ATG ± 低線量全身放射線照射 (TBI) やフルダラビン (FLU) + CY またはメルファラン (MEL) + ATG ± 低線量 TBI などがありますが、ドナーや用いる幹細胞の種類、移植前の病気の状態に応じて適切な方法を選択する必要があります。詳細については、前述の日本造血細胞移植学会ガイドライン小児再生不良性貧血（第3版）が参照可能です。

過は小児型と同様ですが、進行はやや緩徐です。

治療は病初期の造血細胞移植のみですが、骨髄移植後の中枢神経症状の改善は移植後1年以上かかることもあり、中枢神経障害が顕著になった状態では移植の効果は期待できません。中枢神経病変の進展度を評価する方法として 頭部MRI 検査による Loes score があり、9点未満で神経学的欠損が視力、聴力、会話、歩行、他の巧緻動作や日常生活動作などのうち0~1にとどまる例では生命予後も良好でよい適応とされています。しかしながら、発端者が診断に至る時期は通常 Loes score として10を超えているため、この基準ではほとんどの症例が移植適応と判定されず、移植によって改善する可能性のある例も移植されなくなってしまいます。

さい帯血移植では骨髄移植よりも速やかな中枢神経症状の改善が得られる可能性があり、進行例においても適切なさい帯血があれば、可及的速やかな移植を検討すべきです。男性同胞を対象に、家系内の未発症患者を把握することも重要で、未発症患者と診断された場合にはさい帯血を含めたドナー検索を行い、定期的な MRI 検査などで発症の兆候を捉えて早期移植を行うことが必要です。

8) その他の先天性代謝異常

その他の疾患では原則的に酵素補充療法が開発されていれば酵素補充療法を第一選択とし、酵素に対する抗体産生やアナフィラキシーなどの副反応を呈する場合は造血細胞移植が用いられます。表に主な先天代謝異常に対する

し、A型の患者における20年以上の移植後経過観察により、酵素補充療法では到底得られない優れた日常生活動作が維持されていることが報告され、適切なドナーが得られれば造血細胞移植が選択されるようになっています。

5) ムコ多糖症Ⅵ型

Ⅵ型（マロトー・ラミー症候群）は水頭症から知能障害に至り、身体所見はハーラー症候群に似ますが、造血細胞移植により酵素学的、生化学的改善が証明され、臨床的效果が報告されています。

6) ムコ多糖症Ⅶ型

Ⅶ型（スライ症候群）も病初期に移植すれば中枢神経症状を含めて改善が報告されています。

7) 副腎白質ジストロフィー

副腎白質ジストロフィーはX連鎖型遺伝形式でほぼ男性のみに発症するペルオキシソーム病で、ABCD1 遺伝子異常により極長鎖脂肪酸が高値となり、脳、脊髄の脱髄と副腎不全を特徴とします。同じ遺伝子異常でも発症様式はさまざまで、40%は小児・思春期までに大脳症状で発症し、成人型は脊髄症状が約25%、大脳型が約20%、小脳型が約10%です。脊髄型で発症してもやがて半数は大脳型に進行するとされています。

小児型は3~10歳の間に性格、行動の変化、学業低下、視力低下、言語障害、聴力低下、歩行障害などで発症し、約2年で寝たきりになり、5~10年で死亡するとされています。思春期型は11~21歳で発症、初発症状や経

になります。

1) ムコ多糖症Ⅰ型

Ⅰ型は重症のハーラー症候群、中等症のハーラー／シャイエ症候群、軽症のシャイエ症候群に分類されます。ハーラー症候群は乳児期から特徴的顔貌、関節拘縮、椎体変形、精神運動発達遅滞、角膜混濁、肝脾腫、ヘルニアなどを認め、呼吸不全、心不全などで小児期に死亡する予後不良な疾患で、造血細胞移植の適応となります。病初期に移植すれば高次認知機能を含む中枢神経系の発達が期待できますが、病初期の目安として年齢が2歳未満かつ発達指数（DQ/IQ）が70を超えるとされてきました。しかし、最近の研究では1歳4カ月未満あるいはDQ/IQが85を超えている時期に移植することで、長期観察後の精神運動発達が有意差をもって良好であると示されています。ハーラー／シャイエ症候群に対する造血細胞移植は標準的治療ではありませんが、酵素補充療法の遂行に支障がある場合などを含め、ドナーの条件などを踏まえて個別に判断します。シャイエ症候群では知能はほぼ正常で40~50歳までは生存することができるため、通常は移植適応ではありません。

2) ムコ多糖症Ⅱ型

Ⅱ型（ハンター症候群）は中枢神経障害を伴う重症型と、中枢神経障害を伴わない非重症型に大別されますが、実際にはさまざまな中間的重症度の患者さんが存在します。ハンター症候群に対する造血細胞移植の適応については、重症例における中枢神経症状の改

善がハーラー症候群に比べて得られにくいことから、海外では否定的な考えが主でした。近年、わが国のハンター症候群に対する造血細胞移植の21例が解析された結果、脳萎縮は17例中11例で停止したのが確認され、言語能力は対照群の19例中12例で低下したのに比べ、移植群では7例中1例しか低下しませんでした。また、心臓での弁逆流は63弁中20弁で消失しており、その他、関節可動域の改善など中枢神経以外の病変についても、造血細胞移植の方が酵素補充療法よりも改善していました。以上により適切なドナーが得られればハンター症候群も移植適応と考えられます。ハンター症候群の移植年齢は一般的にハーラー症候群よりも高く、すでに中枢神経病変が進行している例が多いことから、今後は早期診断を進め、中枢神経症状への効果がより期待できるさい帯血を用いた早期移植が望まれます。

3) ムコ多糖症Ⅲ型

Ⅲ型（サンフィリップ症候群）は原因酵素の異なる4亜型（A、B、C、D）が存在し、臨床的にはいずれも中枢神経病変を主体としていますが、造血細胞移植による中枢神経症状の改善は得られていません。

4) ムコ多糖症Ⅳ型

Ⅳ型（モルキオ症候群）は本来のムコ多糖症であるA型と、 β -galactosidaseの欠損を原因とするB型に分類され、骨格異常が主症状で知能障害は伴わず、造血細胞移植は骨格異常に対する効果が不明であったことから適応はないとされてきました。しか

表1 先天代謝異常に対する移植適応

カテゴリー	診断名	欠損酵素／蛋白	移植適応	備考
ライソゾーム病				
ムコ多糖症	ハーラー症候群（MPS IH）	α -L-イズロニダーゼ	標準治療	生後16～24ヶ月以内、IQ/DQ>70～85
	ハーラー／シャイエ症候群（MPS IH／S）	α -L-イズロニダーゼ	選択治療	第一選択は酵素補充療法
	シャイエ症候群（MPS IS）	α -L-イズロニダーゼ	選択治療	第一選択は酵素補充療法
	ハンター症候群（重症型）（MPS II A）	イズロネート-2-スルファターゼ	選択治療	年齢等で酵素補充療法と比較
	ハンター症候群（軽症型）（MPS II B）	イズロネート-2-スルファターゼ	選択治療	年齢等で酵素補充療法と比較
	サンフィリップ症候群（MPS III A, B, C, D）	注1	試験治療	早期／無症状のみ
	モルキオ症候群（MPS IVA）	N-アセチルガラクトサミン-6-スルファターゼ	選択治療	酵素補充療法の効果が限定的
	マロトー・ラミー症候群（MPS VI）	アリルスルファターゼ B	選択治療	第一選択は酵素補充療法
	スライ病（MPS VII）	β -グルクロニダーゼ	選択治療	
スフィンゴリピドーシス	異染性白質ジストロフィー 乳児型	アリルスルファターゼ A	標準治療	
	異染性白質ジストロフィー 幼児型	アリルスルファターゼ A	選択治療	
	異染性白質ジストロフィー 若年型	アリルスルファターゼ A	選択治療	
	異染性白質ジストロフィー 成人型	アリルスルファターゼ A	標準治療	病初期あるいは無症状期
	クラッペ病 早期発症型	ガラクトセレブロシダーゼ	選択治療	生後数週以内の診断で無症状
	クラッペ病 晩期発症型	ガラクトセレブロシダーゼ	標準治療	
	ニーマンピック病 A 型	酸性スフィンゴミエリナーゼ	試験治療	
	ニーマンピック病 B 型	酸性スフィンゴミエリナーゼ	試験治療	
	ニーマンピック病 C 型	コレステロール輸送障害	無し	
	テイサックス病・サンドホッフ病 早発型	ヘキソサミニダーゼ A/B	無し	
	テイサックス病・サンドホッフ病 晩発型	ヘキソサミニダーゼ A/B	選択治療	
	ファバー病	セラミニダーゼ	選択治療	

表1 先天代謝異常に対する移植適応（つづき）

カテゴリー	診断名	欠損酵素／蛋白	移植適応	備考
糖蛋白代謝異常	α -マンノシドーシス	α -マンノシダーゼ	選択治療	標準治療という意見もあり
	フコシドーシス	フコシダーゼ	選択治療	
	アスパチルグルコサミニア	アスパチルグルコサミニダーゼ	選択治療	
その他	マルチブルスルファターゼ欠損症	スルファターゼ	試験治療	移植を支持する証拠は無し
	ウォルマン症候群	酸性リパーゼ	選択治療	
	ボンペ病	グルコシダーゼ	試験治療	
	I-cell 病	N-アセチルグルコサミン-1-フォスフォトランスフェラーゼ	試験治療	
ペルオキシソーム病				
	副腎白質ジストロフィー 大脳型	ALD 蛋白	標準治療	
ミトコンドリア病				
	ミトコンドリア神経胃腸脳筋症	チミジンフォスフォリラーゼ	選択治療	病初期のみ

注1.（MPS III A：ヘパラン-N-スルファターゼ、MPS IIIB：N-アセチルグルコサミニダーゼ、MPS III C：アセチル CoA：N-アセチルトランスフェラーゼ、MPS IIID：N-アセチルグルコサミン 6-スルファターゼ）

標準治療：造血細胞移植が一般的に施行される

選択治療：造血細胞移植が有効だが、他の治療法がより第一選択となりうるか、または標準治療とするには不十分なデータしか報告がない

試験治療：造血細胞移植の有効性を指示する根拠はあるが、臨床的に実践する根拠が不十分である

(Tan EY *et al.* Frontiers in Pediatrics 2019, 25 October, doi: 10.3389/fped.2019.00433 より引用、改変)

移植適応あるいは移植の位置づけを、欧米の研究グループのまとめとして紹介します。

3. 先天代謝異常における造血細胞移植の問題点

1) ドナー

HLA 一致の同胞は、白血病に対する移植では最優先ドナーとされますが、先天代謝異常に対する移植におい

ては、同一疾患の未発症あるいは保因者である可能性を考慮しなくてはなりません。尿中異常代謝産物の低下と比較すると、保因者がドナーであっても移植の方が酵素補充療法よりも優れていますが、中枢神経への有効性の点では非保因者ドナーが優先されます。移植片対宿主病（GVHD）などの移植後合併症対策の進歩した現在では、GVHD のリスクから非血縁ドナーを

構（IgM抗体から他のクラスの抗体に変換し、機能的に多様化する働き）の欠陥により、IgMを産生できるがIgG、IgA、IgEを産生できなくなる疾患です。多くはX連鎖遺伝で男児に発症しますが、一部に常染色体劣性遺伝形式をとる例もあります。免疫グロブリン低値から化膿菌感染を起こし、細胞性免疫不全を反映してニューモシスチス肺炎にも罹患しやすく、適当なドナーが見つければ造血細胞移植が行われます。

4) ウィスコット・アルドリッチ症候群 (WAS)

WASP 遺伝子は細胞内骨格やシグナル伝達に関わる遺伝子で、この異常により、ウィスコット・アルドリッチ症候群、X連鎖血小板減少症、X連鎖好中球減少症が発症します。ウィスコット・アルドリッチ症候群は血小板減少、アトピー様の湿疹を特徴とし、種々の自己免疫疾患（溶血性貧血、皮膚血管炎、関節炎、神経障害、炎症性腸疾患）や悪性腫瘍を合併することがあります。X連鎖遺伝をとり、男児に発症して、出血症状と感染症の反復が認められます。重症度は症例によって異なり、幼少時に造血細胞移植が必要になる例があります。血小板減少、湿疹に加えて、軽度の免疫不全を呈する例をスコア3、湿疹や免疫不全が高度になる例をスコア4、さらに自己免疫疾患を合併した例をスコア5 A、悪性腫瘍を合併した例をスコア5 M とする分類が提唱されています。スコア5 M では速やかな移植が必要で、スコア4およびスコア5 A も比較的速やかな移

られています。原発性免疫不全に対する造血細胞移植は、免疫不全が高度で移植による免疫能再構築が生存に必須の場合と、自己免疫不全や悪性腫瘍などの合併症のために移植適応となる場合とがあります。

3. 造血細胞移植が必要な原発性免疫不全

1) X連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) および JAK3 欠損症

T細胞の発生障害によりT細胞数が減少、免疫グロブリンの産生不全を伴った細胞性および液性免疫不全を特徴とし、生後間もなくから種々の病原体による感染症を反復します。X連鎖遺伝と常染色体劣性遺伝とがあり、B細胞の有無やNK細胞の有無などにつながっています。経過としては、生後間もなくカンジダによる鵝口瘡（がこうそう）、ニューモシスチスやサイトメガロウイルスによる間質性肺炎などを発症し、造血細胞移植を行わなければ通常2歳までに死亡します。

2) アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症

アデノシンデアミナーゼはプリン代謝酵素で、アデノシンをイノシンに変換しますが、この欠損により細胞内のアデノシンが蓄積するとリンパ球が破壊され、臨床症状および検査所見でT細胞、B細胞の欠損した重症複合免疫不全と同じ状態になります。一部の患者では遺伝子治療が行われましたが、造血細胞移植が根治療法となります。

3) 高IgM 症候群 免疫グロブリンのクラススイッチ機

射を加える試みも行われています。

II. 原発性免疫不全症候群

1. 原発性免疫不全とは

免疫とは体を構成する組織や細胞と異なる物質や細胞を認識して排除することにより、生体を防御する働きをいいます。この免疫の働きが破綻した状態を免疫不全症といい、細菌、ウイルス、真菌（カビ）などの微生物による重症感染や、自己免疫疾患、悪性腫瘍などの合併なども起こすことがあります。免疫不全症には、ウイルス感染などが原因で起こる続発性免疫不全症と、先天的な原因によって起こる原発性免疫不全症とがあります。

免疫を構成する細胞および蛋白は、T細胞やNK細胞による細胞性免疫、B細胞による液性免疫（抗体）、好中球やマクロファージなどの食細胞系、および補体に大別され、それによって原発性免疫不全症も約300の疾患に分類されており、これらを総称して原発性免疫不全症候群と呼びます。

2. 原発性免疫不全症候群の経過・合併症

原発性免疫不全症候群には多くの病型があり、早期に造血細胞移植を行わないと1～2歳までに死亡するものから、感染予防などの支持療法のみで成人期に至るものまでその重症度もさまざまです。また、合併症としてアレルギー、自己免疫疾患（悪性貧血、溶血性貧血、特発性血小板減少症、自己免疫性肝炎、自己免疫性腸炎）などを見ることがあり、リンパ網内系腫瘍などの悪性腫瘍の合併頻度も高いことが知

避ける必要はありません。また早期の移植が必要な場合はコーディネートに4～6カ月を要する非血縁骨髄ドナーよりも、速やかな移植が可能なさい帯血が選択されます。さい帯血は骨髄と較べて、多分化能を有する幼若な細胞が多いために、中枢神経を含めて臨床効果が高くなる可能性があります。当初、さい帯血は生着不全が多いことが問題とされていましたが、近年では移植前処置の工夫により生着率が向上し、細胞数などの条件がよければ骨髄よりも生着不全が少ないという報告もみられるようになりました。

2) 移植前処置

造血能、免疫能の正常な先天代謝異常に対する造血細胞移植では、生着不全の頻度が高いことが知られており、通常は骨髄抑制が最も強力なブスルファンとシクロフォスファミドの組み合わせが行われます。しかし、ブスルファンは乳幼児に肝中心静脈閉塞症（あるいは肝臓洞静脈閉塞症）や薬剤性肺炎などの重篤な合併症を起こすことがあり、何らかの臓器障害を有する例ではフルダラビンやメルファランを用いた前処置も試みられています。また、ブスルファンは中枢神経への移行が良好なため、副腎白質ジストロフィーにおいては中枢神経障害を起こす場合があります。原則的には避けるべきです。

全身放射線照射（TBI）はリンパ系への抑制作用は強いものの、先天代謝異常では必ずしも有用ではなく、また非腫瘍性疾患なので避けることが原則になっています。しかし、移植ドナーがさい帯血の場合には、生着不全を回避する方法として、少線量の放射線照

のみ低下する高度の貧血を呈します。副腎皮質ステロイドが有効なことが多く、造血細胞移植の適応は、ステロイドが無効か、ステロイドの減量が困難で成長に影響する依存例に限られます。

5) 先天性無巨核球性血小板減少症 (CAMT)

新生児期から血小板減少を呈し、出血が主症状で、蛋白同化ホルモンが有効ですが、無効例では造血細胞移植が考慮されます。

6) コストマン症候群 (KS)

好中球減少のために感染症を反覆し、G-CSFが有効ですが、G-CSFの必要投与量が多い場合には高率にMDS/AMLに移行するため、造血細胞移植が考慮されます。
(東海大学医学部付属病院
細胞移植再生医療科 教授 矢部普正)

などの問題があり、シクロフォスファミドの減量などの前処置の工夫が必要になります。年齢とともに頭頸部、食道、大腸、肛門の扁平上皮がんの合併が高率になります。

3) シュワックマン・ダイヤモンド症候群 (SDS)

好中球減少が先行し、脾臓機能低下による慢性の下痢、骨幹端形成不全による骨格異常を合併する疾患で、ファンコニー貧血と同様、高率にMDS/AMLに移行します。好中球減少にはG-CSFが有効ですが、MDS/AMLに移行すれば造血細胞移植が行われます。シクロフォスファミドによる心筋障害が重症化することがあります。

4) ダイヤモンド・ブラックファン貧血 (DBA)

ほとんどは乳児期に発症し、赤血球

液悪性腫瘍への移行などで造血細胞移植の適応が判断されます。造血細胞移植は骨髄不全に対してのみ有効性が期待できますが、全身的な体質は改善されるわけではなく、また慢性GVHDは扁平上皮がんなどのリスクにつながるため、注意が必要です。

2. 造血細胞移植が行われる先天性骨髄不全

1) ファンコニー貧血 (FA)

ファンコニー貧血は低身長、カフエオレ斑などの色素異常、小頭症、小眼球、拇指欠損などの骨格異常を合併し、小児期に骨髄不全を発症して汎血球減少に至り、高率に骨髄異形成症候群 (MDS) や急性骨髄性白血病 (AML) に移行します。また、成人後に高率に舌がんや喉頭がんなどの頭頸部がん、食道がんや婦人科がんを合併します。移植適応は再生不良性貧血に準じて、輸血依存を呈する「やや重症」から汎血球減少が高度になる「重症」「最重症」になりますが、10歳以上ではMDS/AMLの合併が増えるため、HLA一致同胞ドナーがいれば早めの移植が行われることもあります。染色体脆弱性があって移植前処置による粘膜障害が重症化しやすいため、シクロフォスファミドの減量などの前処置の工夫が必要になります。

2) 先天性角化不全症 (DC)

舌の白板症、爪の萎縮、皮膚の網状色素沈着を特徴とし、汎血球減少を呈します。再生不良性貧血に準じて、骨髄不全の重症度で造血細胞移植が選択されますが、粘膜障害が重症化し易い、肺線維症などの晩期合併症が多い

植が必要になります。ウィスコット・アルドリッチ症候群に対する造血細胞移植の成績は移植年齢が2歳あるいは5歳未満が良好という報告もあり、移植年齢も考慮されるべきでしょう。

5) 慢性肉芽腫症 (CGD)

好中球、好酸球、単球、マクロファージなどの食細胞において、スーパーオキシドや過酸化水素の産生低下が起こり、殺菌能低下につながるために感染症を反覆する疾患です。多くはX連鎖遺伝で男児に発症しますが、一部に常染色体劣性遺伝形式をとる例もあります。生後数カ月から黄色ブドウ球菌、大腸菌、クレブシエラなどの細菌、結核菌、BCG菌、アスペルギルスやカンジダなどの真菌感染を起こし、皮膚、リンパ節、腸管などに肉芽腫を形成します。重症度は症例によって異なり、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤の予防投与で成人に至る例もありますが、アスペルギルス感染はしばしば致命的となり、根治療法としては造血細胞移植が行われます。

Ⅲ. 先天性骨髄不全

1. 先天性骨髄不全とは

汎血球減少をきたすファンコニー貧血、先天性角化不全症、シュワックマン・ダイヤモンド症候群、一系統の血球減少を呈するダイヤモンド・ブラックファン貧血、先天性無巨核球性血小板減少症、コストマン症候群などがあります。いずれの疾患も先天奇形の合併や悪性腫瘍の合併が多いことが知られていますが、骨髄不全の重症度や血

関連ミニ辞典

代謝異常症 特定の酵素が欠損していたりして、代謝の働きが阻害されていて起きる症状。

ペルオキシソーム病 ペルオキシソームと呼ばれる細胞器官の機能障害により中枢神経系異常などさまざまな症状をきたす疾患です。ツェルバーガー症候群、新生児型副腎白質ジストロフィー、副腎白質ジストロフィーなどその疾患は多岐に渡ります。

酵素補充療法 先天性代謝異常症で活性が低下または欠損した酵素を

製剤として体外から補充することで酵素活性を高める治療法です。ポンペ病、ファブリー病、ゴーシェ病、ムコ多糖症で製剤が認可されています。

ムコ多糖症 グリコサミノグリカン (ムコ多糖) を体内で分解する酵素の働きがないため、体に蓄積してさまざまな症状をきたす病気で、ライソゾーム病の一つです。足りない酵素と蓄積するムコ多糖の種類により、七つの病型に分かれます。

高齢者の白血病

はじめに

白血病患者さんの年齢の中央値は68歳で、高齢者に多い病気です（図1）。白血病治療の世界では、通常65歳以上を「高齢者」と呼びます。平均寿命が80歳を超え、元気なお年寄りも増えている中で、比較的若い65歳で区切るには理由があります。高年齢に伴う心臓・肺・肝臓・腎臓の働きの低下や、糖尿病、高血圧、高脂血症などの併存疾患を持つ人が多くなり、強い毒性を伴う強力な抗がん剤治療が実施しにくくなるためです。

また、白血病自体も抗がん剤治療が効きにくいタイプが多くなるといわれています。近年の強力な抗がん剤治療

や同種移植療法などによる白血病治療の進歩により、白血病の治療率は飛躍的に向上していますが、高齢患者さんでは、治療の毒性が高まるために治療成績はまだ十分とはいえません（図2）。治療の効果と毒性とを天秤にかけ、どの程度の治療が適切かを個別に考えていく必要があります。本章では高齢者の白血病、特に急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia, AML）の特徴と現状、さらに最近の治療の進歩について述べたいと思います。

I. 高齢者白血病の特徴

AMLの予後因子として、白血病細胞が持つ染色体異常のパターンが重要です。高齢者では、予後不良とされる

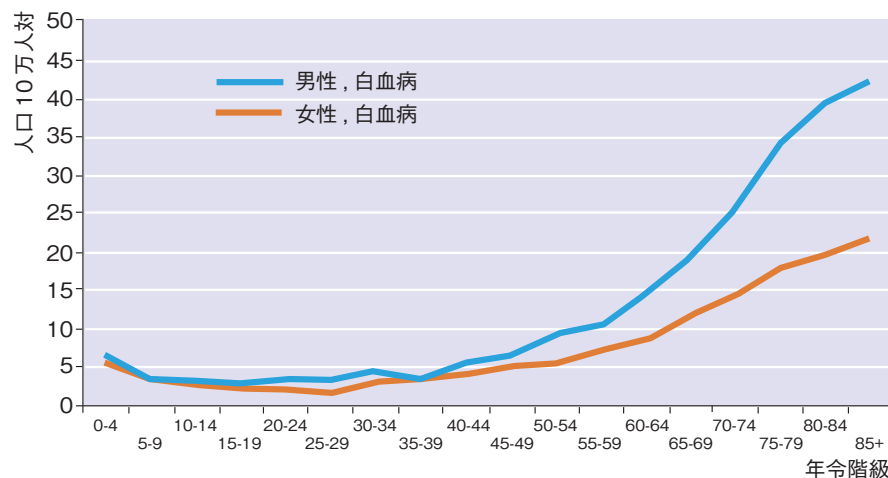


図1 日本における人口10万人当たりの年間AML罹患率（2015年）

男女共、年齢が高いほどAML発症頻度が高くなっている（国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」より（<http://gdb.ganjoho.jp/>））。

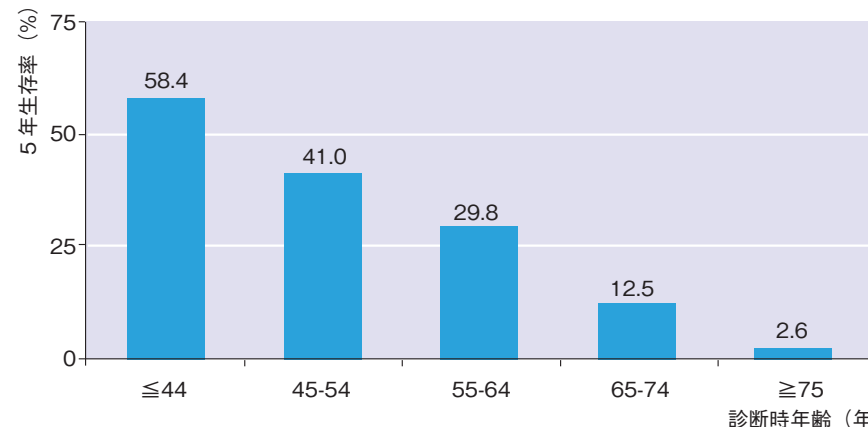


図2 米国におけるAMLの年齢別5年生存率（2007-2013年）

年齢が高いほどAMLの生存率は低下する（SEER Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>）。

5番や7番染色体の異常や複数個の染色体異常を有する場合などが32～57%と若年者よりも高頻度です。また、骨髄異形成症候群（MDS）や骨髄増殖症候群などから白血病化したり、過去に別のがんに対する抗がん剤治療により二次的に発症したAMLの割合が多く、これらは化学療法が効きにくいことで知られています。さらに、薬剤耐性に関連するP-糖蛋白（治療で使われる複数の抗がん剤を、細胞の外にくみ出すポンプ）を作る遺伝子のMDR1遺伝子の発現が、71%（若年者で35%）で見られると報告されています。以上の結果、高齢者での治療による完全寛解到達率は40～50%と、若年者（約80%）に比べて低くなっています。このように、高齢者の白血病は一般的に化学療法に抵抗性である割合が高くなっています。

また、患者側の健康状態も、白血病の治療結果に影響を与える要素です。高年齢に伴ってさまざまな臓器（心

臓・肺・肝臓・腎臓等）の働きが低下することや、糖尿病、高血圧、高脂血症などの併存疾患を持つ人が若年者よりも多くなります。抗がん剤は、肝臓や腎臓から体外へ排泄されるため、これらの臓器の機能が低下すると、体内に長く滞留し、薬の副作用・毒性が出やすくなります。

以上のことから、高齢者の白血病は治療の効果と毒性とを天秤にかけて、個別に最適な治療方法を考える必要があります。また、全てのAMLが緊急的に化学療法を必要とする訳ではありません。例えば、高齢者に多いMDSからの白血病の場合は概して経過がゆっくりであり、輸血などの対症療法のみで、QOLがある程度維持された状態で年単位の長期生存が可能な場合も少なくありません。まずはしっかり白血病の動きを見極めることが、正しい治療方針を決定する上で最も重要であろうと思われます。

Ⅱ. 高齢者白血病に対する抗がん化学療法

現在、65歳以下の成人 AML 患者では化学療法だけで30%以上治療できる時代になりました。しかし、高齢者では前項で述べた理由でその成績は極端に低下し、10%未満とされます（図2）。

若年者の白血病に対しては、まずダウノルビシン（ダウノマイシン[®]）、イダルビシン（イダマイシン[®]）などのアンスラサイクリン系抗がん剤とキロサイド[®]による治療で完全寛解（白血病細胞が血液や骨髄中から検出できないところまで減り、正常な血液細胞が回復した状態）を目指します。完全寛解に到達したら、引き続き地固め療法と呼ばれる強力な化学療法を3～4回実施します。しかしながら、高齢者では同様の治療を行った時に、若年者より治療による毒性が強く出やすく、また化学療法が効きにくい白血病も多いため、同じ方法をそのまま行うことが必ずしも適当でない場合もあります。

比較的全身状態が保たれている（元気な）高齢患者さんの場合、若年者と同様の治療薬を減量して治療される場合が多いです。地固め療法として、若年者で用いられるキロサイド[®]大量療法は、高齢者ではふらつきなど脳に対する毒性が出やすいと言われており、約半分量に減量、もしくは他剤と併用してより少ない量で使用されます。さらに少ない量のキロサイド[®]を皮下注射して急激な血球減少を起こさずに寛解を目指す方法もあります。現時点で、高齢者に対する「標準的」と

言われる治療方法は定まっておらず、どの治療方法を選ぶかは、白血病の進行スピードと患者の全身状態に応じて、個別に検討されています。

Ⅲ. 新しい分子標的薬と抗体療法

上記の化学療法で用いられる抗がん剤は、白血病細胞以外の細胞も均等に障害する薬剤で、白血球・赤血球・血小板などの正常血球も一時的に減少し、その結果感染症や出血などに見舞われやすくなります。これらとは異なった機序で、できるだけ白血病細胞に選択的に効果を発揮するような薬剤の開発が進んでいます。

MDSに対して、遺伝子のメチル化を阻害する薬剤であるアザシチジン（ビダーザ[®]）が使用され、芽球が少ないタイプのAMLにも一部有効例が認められています。これまでの抗がん剤とは作用機序が異なり、奏効すると、繰り返し実施することで極端な血球減少を起こさずに定期的な輸血から離脱できる場合もあります。但し、現時点でAMLに対しての本薬剤の使用は国内で承認されていません。

ゲムツマブオゾガマイシン（マイロターグ[®]）は、AMLの細胞表面にあるCD33という蛋白質に対する抗体に、カリキアマイシンという抗がん剤が組み込まれた抗体医薬です。ほとんどのAML細胞はCD33を発現しているため、白血病細胞により選択的に抗がん剤を送り届け、効果を発揮できる薬剤です。高齢者を対象に、キロサイド[®] + ダウノマイシン[®] にマイロターグ[®] を加えると、治療成績が向上するとのフランスのグループからの報告もあり、今後の発展が期待されます。一

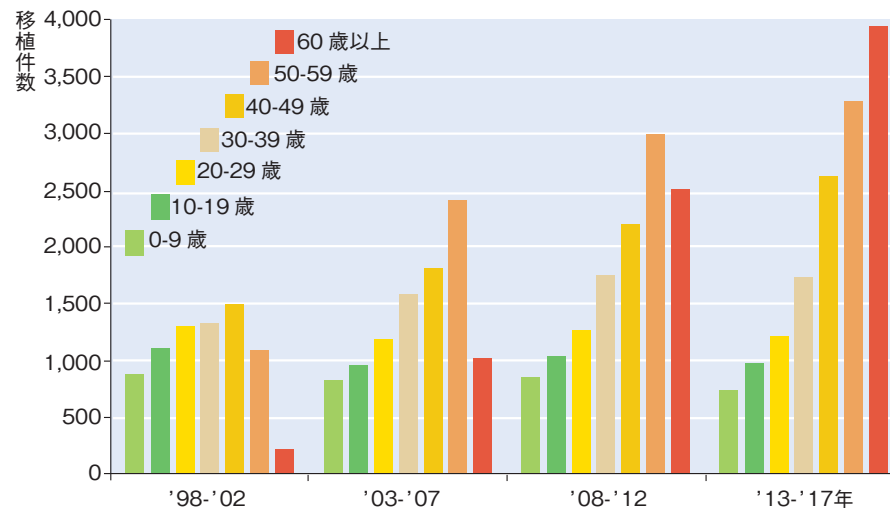


図3 本邦における造血細胞移植の年齢別実施件数の年次推移

国内の60歳以上の造血細胞移植実施件数は年々増加傾向にある。2013～2017年では50歳以上の割合が50%を超えている。「白血病」には急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、成人T細胞性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群を含む。（「一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2018年度 日本における造血幹細胞移植の実績」より）

方、CD33は正常な好中球系細胞にも発現しているため、投与後は好中球減少をきたすこと、また国内ではAMLの難治例でのみの使用が保険収載されているため、初回の治療からの使用は困難な現状にあります。

細胞の増殖に関わるFLT3という遺伝子に異常を有する白血病が、AMLの約30%に認められ、このFLT3の阻害剤が開発されました。ギルテリチニブ（ゾスバタ[®]）やキザルチニブ（ヴァンフリタ[®]）という経口剤で、再発後や難治性のAMLの約30%に効果が認められています。

これらの分子標的薬などを駆使して、体に与える負担を最小限にしながら、病気と上手に付き合える場合もあります。しかしながら、分子標的薬とはいえ、一般的な抗がん剤同様に骨髄

抑制をきたし、重篤な感染症を併発する場合もあります。また、白血病の病型により使用できる場合とできない場合がありますし、これらの薬剤のみで治療させることは通常困難です。実際に治療に用いるか否かは、担当医師と良く相談して、自分に合った治療かどうかを吟味する必要があります。

Ⅳ. 同種造血細胞移植

抗がん剤治療でも治らない白血病に対して、治療が期待できる治療法が、他人の造血細胞を移植する同種造血細胞移植（同種移植）です。白血球の型であるHLA（ヒト組織適合性抗原）が一致、あるいは部分一致したドナーさんから骨髄、末梢血、臍帯血を採取して、患者さんに輸注します。輸注されたドナー細胞は、患者さんの骨髄で

また、治療強度を決めるにあたって、白血病の治療反応性や併存疾患の有無が重要であり、高年齢のみを理由に治療強度を弱めるのが必ずしも適切ではないと考えられます。高齢者にとっての適切な治療計画は、若年者の治療方針を参考にしつつ、先に述べた特徴を踏まえて個別に考える必要があります。まずはしっかり担当の先生と納得いくまで話し合い、場合によってはセカンド・オピニオンなどを利用して他施設の意見も聞きながら治療方針を決めていくことが肝要です。
(国家公務員共済組合連合会
虎の門病院血液内科 部長 内田直之)

れ、実施件数が増加傾向です。このような各ドナー細胞の利点・欠点に加え、病気の状態と体の元気さを吟味した上で、至適なドナー細胞を個別に決定していきます。

最後に

高齢者白血病は、若年者と比べて治りにくい疾患ですが、さまざまな新規薬剤の開発と、同種移植の適応拡大に伴い着実に治癒する症例が増えてきています。治療の効果と毒性とを天秤にかけ、適切な治療をタイムリーに実施すること、そのためには慎重なフォローアップを受けることが最も重要と考えられます。

関連ミニ辞典

染色体/染色体異常 ヒストンと呼ばれるタンパク質にDNAが巻き付いて形成されたもので核の中に存在します。46本の染色体（22対の常染色体と1対の性染色体）から一つの細胞が構成されていますが、白血病や悪性リンパ腫では腫瘍細胞には染色体の異常を伴うことがあり、その診断や予後予測に用いられます。

P-糖蛋白 がん細胞の抗がん剤への耐性機序の一つです。抗がん剤をがん細胞の外へ排出するポンプであり、**MDRI遺伝子**という遺伝子にコードされています。

アザシチジン（AZA） 骨髄異形成症候群に対する抗がん剤です。脱メチル化という作用機序で抗腫瘍効果を発揮します。商品名はビ

ダーザ[®]です。

ゲムツマブオゾガマイシン（マイロターグ[®]） 急性骨髄性白血病に発現する表面抗原のCD33を標的としたモノクローナル抗体にカリケアマイシンという抗がん剤を結合させた分子標的治療薬です。抗体による腫瘍細胞への抗がん剤の輸送により、抗腫瘍効果を発揮します。再発難治性AMLに用いられます。

FLT3遺伝子変異 FLT3は受容体チロシンキナーゼという細胞膜の糖タンパク質です。腫瘍増殖に関係し、急性骨髄性白血病の約3割程度にその変異を認め、変異陽性例は予後不良とされています。また、FLT3阻害薬のギルテリチニブ（ズスパタ[®]）やキザルチニブ（ヴァンフリタ[®]）があります。

生物（細菌、真菌、ウイルスなど）に対して無防備になります。クリーンルーム内で生活しても、体内のばい菌によって肺炎、腸炎、敗血症といった重大な感染症に見舞われる場合があります。また、他人の白血球は、主に生着後に異物反応として患者さんの体を攻撃する反応を起こします。これを移植片対宿主病（Graft-versus-host disease, GVHD）と呼び、白血球の型（HLA）が一致していても起こります。胃・腸などの消化管、皮膚、肝臓を標的として攻撃し、下痢や皮膚炎、黄疸など肝機能低下をきたし、重篤になると致命的になり得ます（詳細は別項「合併症とその治療 急性GVHD・慢性GVHD」をご参照ください）。

これらの移植に関連する合併症は、高齢者ほど重篤化しやすいため、移植の成功率は若年者と比べると低く、同種移植を実施したために寿命を縮めてしまうこともあり得ます。過酷な治療環境から一時的な意識障害であるせん妄症状も高齢者では若年者よりも起こりやすいです。また、移植後白血病が再発する場合があります。以上のことを踏まえて、抗がん剤で治癒できない白血病でも、同種移植の実施時期は慎重に検討される必要があります。

ドナー細胞は骨髄、末梢血、さい帯血の3種類があり、移植を必要とするほぼすべての患者さんに、何らかのドナー細胞が確保できる時代になりました。さい帯血移植では生着不全率が高いことが問題でしたが、近年骨髄移植に匹敵するほど成績は改善してきました。また、親や子どもなど、HLAが半分しか一致していないドナーから骨髄や末梢血を移植する方法も開発さ

造血を始め、2～3週間後に血液中の白血球数が回復します（生着）。生着したドナー白血球が、体内に残存する白血病細胞を攻撃し（移植片対白血病効果、GVL効果と呼びます）、抗がん剤治療が効かない白血病細胞でも駆逐します。

移植の前に、患者さんには約1週間かけて超大量の抗がん剤や全身への放射線照射を行います。これは移植前治療と呼ばれ、患者さんの体内に残存する白血病細胞をせん滅させるため（抗白血病効果）と、患者さんの正常白血球がドナー細胞を拒絶しないように、その機能を十分抑えるため（免疫抑制効果）に行われます。1970年代の同種移植療法が確立した時代から、大量のシクロホスファミド（エンドキサン[®]）と全身放射線照射、もしくは大量のブスルファン（ブスルフェクス[®]）を組み合わせた移植前治療が開発され、現在でも用いられています。高齢者の場合これらの移植前の大量の抗がん剤・放射線治療に耐えられないため、かつては同種移植の実施は不可能と考えられていましたが、シクロホスファミドよりも体への毒性が少ないフルダラビン（フルダラ[®]）の導入や、全身放射線照射量やブスルファンの量を減らした前治療による同種移植が1990年代後半から開発され、高齢者でも移植を行うことができるようになりました。その結果、高齢者での移植件数が増加傾向にあります（図3）。

同種移植は、抗がん剤が効かない白血病を治癒できる治療である一方、好ましくない合併症も起こり得ます。移植後は白血球がほとんど無い高度な免疫不全状態となり、さまざまな病原微

成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）

I. ATL とは

成人T細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma：以下ATLと略します）とは、ヒトT細胞白血病ウイルスI型（human T-cell leukemia virus type I：HTLV-1と略します）が原因で発症する成熟型T細胞腫瘍です。成熟型という意味は、急性リンパ性白血病のような芽球（成熟していない幼若な細胞を意味します）ではなく、成熟したリンパ球が腫瘍化したという意味です。

ATL患者さんの分布は、HTLV-1キャリア（ATLの原因ウイルスであるHTLV-1に感染しているが健康でATLを発病していない人を指します）の分布と完全に一致し、日本では、南九州を中心とした西南日本に最も多く、その他に紀伊半島・三陸海岸・北海道などに多いとされています。HTLV-1キャリアは、日本では約100万人ですが、世界中に1,000万～2,000万人にいとされ、日本以外では、南米・中央アフリカ・中近東・カリブ海沿岸などに多いことが知られています。

ATL患者さんでは、リンパ節腫大（リンパ節が腫れること）、肝臓・脾臓の腫大、皮膚病変、高カルシウム血症などがよくみられます。また、末梢血中に出現するATL細胞は、花弁（花びら）様の核の分葉を認め、花細胞（flower cell）と呼ばれて、ATL診断の大きな目安となっています。

ATLは、T細胞の中で免疫機構の司令塔ともいべき制御性T細胞が腫瘍化したもので患者さんは強い免疫不全に陥ることが多く、健康人では罹患することのほとんどない感染症（日和見感染症と呼ばれます）がしばしばみられます。

ATL細胞は抗がん剤に対して薬剤耐性を示すことが多く、また、免疫不全による感染症の合併も重なりATL患者さんの予後は極めて不良でありました。最近、造血細胞移植療法の進歩や分子標的薬を中心とした新規薬剤の登場、免疫細胞療法の開発などATL患者さんに対して治療を目指した治療法が開発されつつあります。

II. ATL の病因

ATLは、HTLV-1が原因で発症するT細胞腫瘍であります。HTLV-1は、ヒトレトロウイルスに属するRNAウイルスですが、ヒトの身体の中ではウイルス粒子としては存在しません。ヒトの身体の中ではリンパ球（T細胞）のDNAにHTLV-1プロウイルスという状態で組み込まれています。このウイルスはT細胞の中に入る時に逆転写酵素の働きによってRNAからDNAに変換されてDNAに組み込まれます。身体の中ではHTLV-1のウイルス粒子は存在せず、感染した細胞と感染していない細胞が直接接触することによって初めて感染が成立します。ウイルス蛋白の一つであるTax蛋白の働きによって

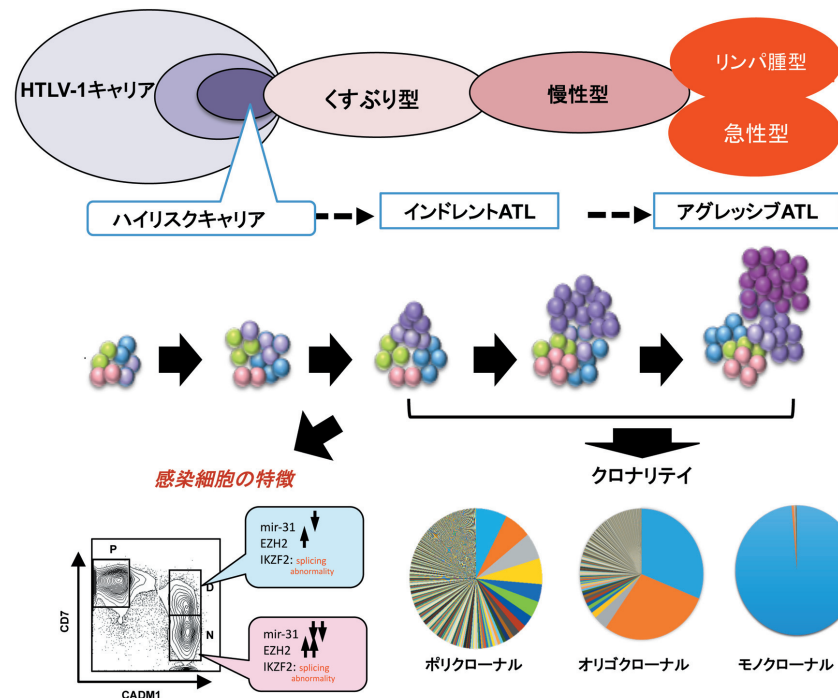


図1 HTLV-1感染細胞のクローン進化とATL進展 (Watanabe T. Blood, 2017より引用)

HTLV-1感染細胞の増殖や不死化がもたらされます。一方で、Tax蛋白の発現量は自然免疫によって低く保たれ、またTax蛋白を発現したHTLV-1感染細胞は細胞傷害性T細胞の働きによって増殖が抑えられ、HTLV-1キャリアの状態が維持されます。また、最近HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子のATL発症への役割が重要であることが多く報告されています。長い年月の間に細胞傷害性T細胞の機能の低下が起こり、さらに感染細胞の遺伝子変化が蓄積され、ATLの発症、インドレントATLからアグレッシブATLへの進展につながっていきます（図1）。

III. ATLの症状

ATLは、全身のリンパ節が腫れる、肝臓・脾臓が腫れる、皮膚に紅斑、丘疹、結節、腫瘍などの皮膚の病変がよくみられます。また、ATLの病気の勢いが強い時には血液中のカルシウム値の上昇（高カルシウム血症）が高率に認められます。高カルシウム血症が軽い時には便秘や全身倦怠感（異常なだるさ）、高度になると昏睡などの意識障害もみられます。ATL細胞が消化管に浸潤すると下痢・便秘・腹痛などの原因となることもあり、また、中枢神経に浸潤すると頭痛や顔面神経麻痺などの神経症状を呈することもあります。

表1 ATLの臨床病型分類

	急性型	リンパ腫型	慢性型	くすぶり型
リンパ球数（×103／μl）*2	*	<4	≥4	<4
異常リンパ球	あり	≤1%	あり	≥5%
Flower cell	あり	なし	時々	時々
LDH	*	*	≤2N	≤1.5N
補正 Ca 値（mEq／l）	*	*	<5.5	<5.5
組織学的に腫瘍病変が 確認されたリンパ節腫大	*	あり	*	なし
腫瘍病変	皮膚	*	*	* ³
	肺	*	*	* ³
	リンパ節	*	あり	なし
	肝腫大	*	*	なし
	脾腫大	*	*	なし
	中枢神経	*	*	なし
	骨	*	*	なし
	腹水	*	*	なし
	胸水	*	*	なし
消化管	*	*	なし	なし

N 正常値上限

*条件の制約はない。

*2 正常リンパ球と異常リンパ球を合計した実数。

*3 他の項目が満たされれば不可欠ではないが、末梢血の異常リンパ球が5%未満の場合は組織学的に証明された腫瘍部位を必要とする。

(Shimoyama, et al. Br J Haematol, 1991より改変)

ATL患者さんは、強い免疫不全に陥り、日和見感染症をしばしば合併します。中でもニューモシスチス肺炎、クリプトコッカス症（肺炎・髄膜炎）、サイトメガロウイルス感染症（肺炎・胃腸炎・網膜炎）、糞線虫症などの合併が高頻度です。

IV. ATLの診断

最初に、血清中の抗HTLV-1抗体が陽性であることを確認します。粒子凝集法（PA法）などの一次検査を行い、陽性であればラインプロット（LIA）法で抗体の確認検査を行います。

す。確認検査で判定保留の場合にはHTLV-1核酸検出（PCR）法でウイルス抗原の有無を検査します。

ATLという病気は、悪性リンパ腫の性質とリンパ性白血病の性質を併せ持っていますので、両者の診断方法を組み合わせてATLの診断を行います。白血球化している場合は、増加した白血球細胞が成熟型T細胞（末梢性T細胞）の表面性質（マーカー）を有していることをフローサイトメトリー検査にて証明します。一般的には、CD3、CD4、CD25、CCR4、CADM1（TSLC1）などが陽性となります。検

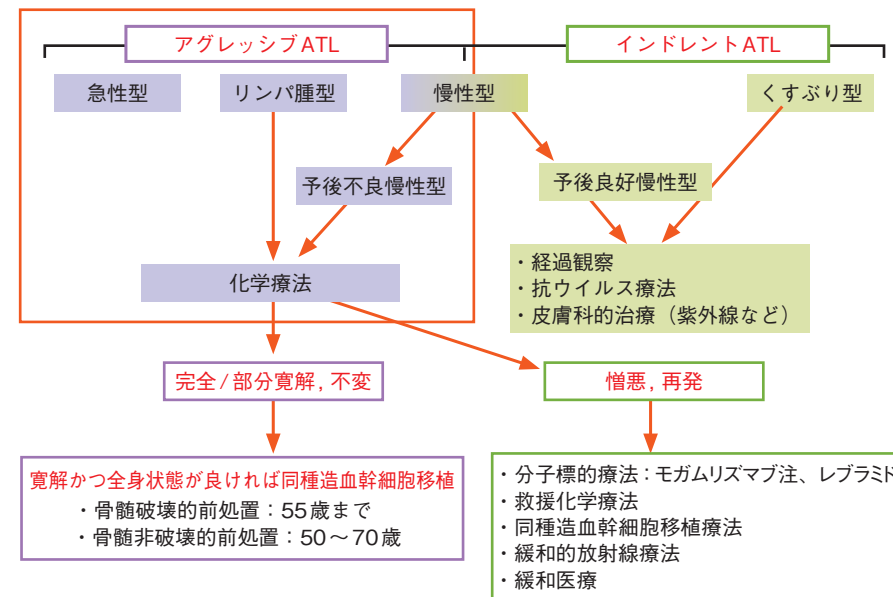


図2 ATLの治療戦略

(Utsunomiya A, et al. Cancer Sci, 2015より引用)

査異常として、末梢血中のATL細胞の増加により白血球数、リンパ球数の増加がみられます。末梢血塗抹標本では、多分葉核を有する特徴的なATL細胞（花細胞：flower cell）が見られます。

一方、白血球化していないリンパ腫型の場合は、悪性リンパ腫の診断方法が必要となります。リンパ節が腫れている場合は、リンパ節の摘出を行い、病理組織検査と免疫組織学的検査を組み合わせて、成熟型T細胞リンパ腫の診断を行います。リンパ節の腫大がなく、節外性リンパ腫のタイプの場合も同様にT細胞リンパ腫の診断を行います。検査異常として、急性型やリンパ腫型では、血清LDH値、血清カルシウム値、可溶性インターロイキン-2レセプター（可溶性IL-2R）の増加が高頻度で、また、肝機能検査異

常、低蛋白血症（低アルブミン血症）、腎機能障害などもみられます。特に、血清LDH値、血清アルブミン値、尿素窒素の異常の有無は、ATLの臨床病型分類に必須の検査項目です。

白血球化している場合としていない場合のいずれにおいてもATLの確定診断のためには腫瘍細胞のDNAの中にHTLV-1がモノクローナルに組み込まれていることをサザンブロット検査で証明することが必要になります。

ATLの診断が得られると次に、ATLの臨床病型分類を行います（表1）。ATLは、急性型・リンパ腫型・慢性型・くすぶり型の四つの臨床病型に分けられます。リンパ節腫大の有無、白血球化の有無、肺病変・皮膚病変の有無、消化管・中枢神経・骨・胸膜・腹膜へのATL細胞の浸潤の有無、血清LDH値、血清カルシウム値

表2 JCOG-LSG*によるATLに対する併用化学療法の臨床試験成績

臨床試験名	J 7801	J 8101	J 8701	J 9109	J 9303	JCOG 9801	
開発番号	LSG1	LSG1/LSG2	LSG4	LSG11	LSG15	mLSG15	mLSG19
症例数（例）	18	54	43	60	93	57	61
完全寛解率（%）	16.7	27.8	41.9	28.3	35.5	40	25
生存期間中央値（か月）	5.0	7.5	8.0	7.4	13.0	12.7	10.9
2年生存率（%）				15.5	31.3		
2年生存率（%）	0				21.9	23.6	12.7
2年生存率（%）		8.3	11.6				
2年生存率（%）				10.3			

*JCOG-LSG: Japan Clinical Oncology Group - Lymphoma Study Group

（日本臨床腫瘍研究グループ-リンパ腫研究グループ）

（宇都宮典、臨床血液、2006より引用）

などにより、臨床病型分類が行われます（表1）。また、慢性型ATLでは、血清LDH値の増加、尿素窒素の増加、血清アルブミン値の低下などがみられると予後が悪いことが知られており、これら三つの項目を予後不良因子と呼んでいます。三つの予後不良因子のうち一つでもみられると予後不良慢性型に分類されます。急性型、リンパ腫型、予後不良慢性型をアグレッシブATLと分類し、くすぶり型と予後良好慢性型をインドレントATLと分類します。

V. ATLの治療

1. ATLの治療方針

ATLの治療方針の決定は、臨床病型分類に基づいて行います（表1、図2）。急性型・リンパ腫型・予後不良慢性型などのアグレッシブATLとくすぶり型・予後良好慢性型などのインドレントATLに分けて治療方針を決めます。アグレッシブATLでは、併

用化学療法、造血細胞移植療法、新規薬剤を用いた治療の組み合わせで治療を行います。一方、インドレントATLでは、皮膚症状を有する場合はステロイド軟膏の塗布、紫外線照射、切除（皮膚病変が皮膚の一部分に限局している場合）などの皮膚科的な治療を中心に治療を行います。症状が全くない場合は、日本では基本的には経過観察でした。しかしながら、インドレントATLにおいても長期の予後は不良であることが報告され、さらに欧米では、インターフェロンとジドブジン

2. 化学療法

化学療法は、日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology

薬 剤 名	投与量	投与法	投与スケジュール(投与日)						
			1	8	15	16	17	22	29
治療A	オンコビン注	1 mg/m ²	静注	↓					↓
	エンドキサン注	350 mg/m ²	点滴	↓					↓2サイクル目
	アドリアシン注	40 mg/m ²	点滴	↓					↓
	プレドニゾロン錠	40 mg/m ²	経口	↓					↓
治療B	アドリアシン注	30 mg/m ²	点滴		↓				
	サイメリン注	60 mg/m ²	点滴		↓				
	プレドニゾロン錠	40 mg/m ²	経口		↓				
治療C	フィルデシン注	2.4 mg/m ²	静注			↓			
	ベブシド注	100 mg/m ²	点滴			↓	↓	↓	
	パラプラチン注	250 mg/m ²	点滴			↓			
	プレドニゾロン錠	40 mg/m ²	経口			↓	↓	↓	
	キロサイド注	40 mg/body	髄注						↓
	メントレキセート注	15 mg/body	髄注						↓
	プレドニン注	10 mg/body	髄注						↓
	モガムリズマブ注	1mg/kg	点滴	↓		↓			↓

図3 モガムリズマブ併用修正LSG15療法

治療A、B、Cの3種類の治療を28日毎に4サイクル繰り返す。モガムリズマブの投与は、2週間毎に8回投与する。サイクル1の治療A施行後2日から5日までの間、サイクル1から4の治療Cの前3日から1日前までの間、サイクル2から4の治療Aの前3日から1日前までの間にモガムリズマブの投与を行う。髄膜白血病予防にキロサイド注40mg、メソトレキセート注15mg、プレドニン注10mgを生理食塩液3mLで溶解し合計5mLとしてサイクル2と4の前日（2日前から前日までの間）に髄腔内投与する。

（Ishida T, *et al.* Br J Haematol, 2015より作成）

Group：JCOG）の中のリンパ腫研究グループ（Lymphoma Study Group：LSG）によってさまざまな治療研究が行われましたが、完全寛解率17～42%、全生存期間中央値5～13か月と十分とはいえない治療成績でした（表2）。

現在日本で最も多く用いられている治療法は、非ホジキンリンパ腫の標準治療であるCHOP療法を2～3週間の間隔で行う治療と修正型（modified）LSG15（mLSG15）療法（図3：図は

分子標的薬剤のモガムリズマブを併用した治療スケジュールを示していますが、併用しない場合も残りは同じスケジュールです）が初回治療として最も多く行われています。JCOG-LSGの臨床試験においては、mLSG15療法では3年全生存率が24%で、2週間に1回のCHOP療法では13%と報告されています（表2）。55歳以下の若い患者さんではmLSG15療法がCHOP療法に比べ優れており、したがって若年者ではmLSG15療法が標準的治療と

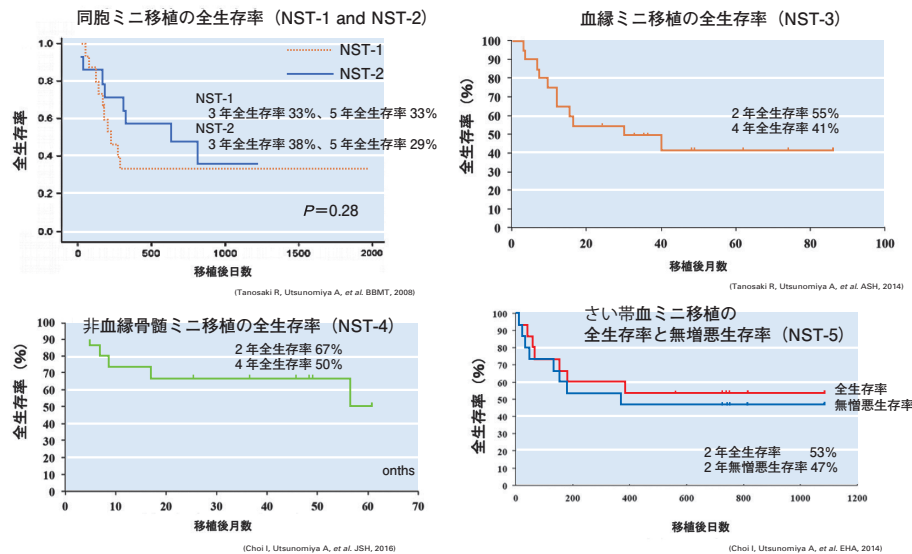


図4 ミニ移植（NST-1,2,3,4 & -5）の生存率

ミニ移植の細胞源：NST-1,2；同胞ドナーからの末梢血幹細胞移植、NST-3；血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植、NST-4；非血縁ドナーからの骨髓移植、NST-5；臍帯血移植

してよく用いられています。

3. 造血細胞移植療法

ATLに対する造血細胞移植療法は、1985年に最初に自家骨髓移植が行われましたが、その後の追加でも再発と感染症で有効性が確認されませんでした。一方、同種造血細胞移植療法は、1987年の骨髓移植から始まり末梢血幹細胞移植も加わり、有効性が確認されました。当初、同種造血細胞移植療法によりATL患者さんの生存率は改善しましたが、移植関連死亡率が高いことが問題となりました。ATL患者さんの平均発症年齢は60～70歳と高く、このことも高率な移植関連死亡率と結びついていると考えられました。高年齢のATL患者さんに対して移植関連死亡を減らし、生存率を向上

させる目的で移植前処置を軽減する骨髓非破壊的前処置による移植療法（いわゆるミニ移植）の開発が行われました。その結果、50～70歳の高年齢のATL患者さんにおいても血縁ドナー、非血縁ドナー（骨髓バンクドナー）、さい帯血を用いた骨髓非破壊的移植療法が比較的安全に施行できることがわかり、患者さんの移植適応年齢と移植細胞源が大きく拡大されました（図4）。

アグレッシブATL患者さんが、いつ同種造血細胞移植をしたほうが良いかは非常に重要な問題です。同種移植を受けたATL患者さんの移植前の予後良好因子としては、完全寛解、若年者、一般状態良好、可溶性IL-2R低値などが報告されています。移植時期については、血縁者間の移植に限ると

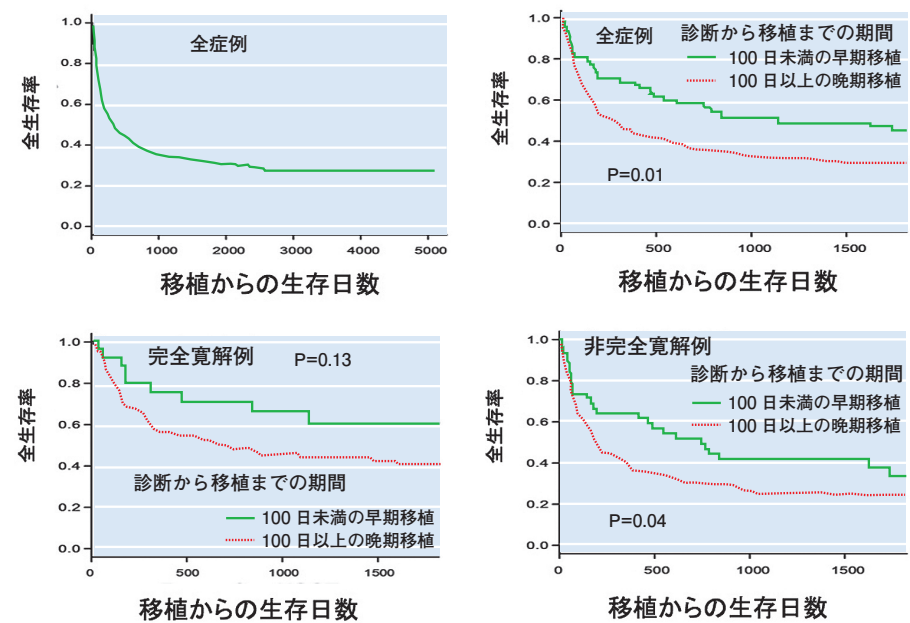


図5 早期移植の有用性（診断から移植までの期間別全生存率）

(Fuji S, Utsunomiya A, et al. BMT, 2016より引用)

ATLと診断されてから100日未満で移植した場合と100日以降で移植した場合では、診断から100日未満の早期移植の患者さんの生存率が有意にすぐれていたと報告されています。非完全寛解例においても診断から100日未満の早期移植群の生存率がすぐれており、長期間化学療法を施行することは、患者さんの一般状態の悪化を招きかえって移植後の生存率を下げる可能性があります（図5）。

さい帯血移植は、当初移植後の生存率が不良でありましたが、近年徐々に移植後の生存率が向上してきております。ATL患者さんの完全寛解例に限るとさい帯血移植と骨髓や末梢血幹細胞などの他の細胞源からの移植とで生

存率に差がなくなってきたと報告されています。アグレッシブATLの患者さんに同種移植を計画する場合には適切な移植細胞源を用いてタイミングの良い時期を見極めて移植を行う必要があります。

ATLの同種造血細胞移植の適応は、①アグレッシブATL、②70歳以下（主に、55歳未満では骨髓破壊的前処置が用いられています）、③寛解期移植（非寛解期移植の治療成績は不良ですので寛解期移植が望ましい）などです（図2）。一般状態（Performance status：PS）が良好、活動性の感染症がないことなどは、他の病気の移植適応と同じです。

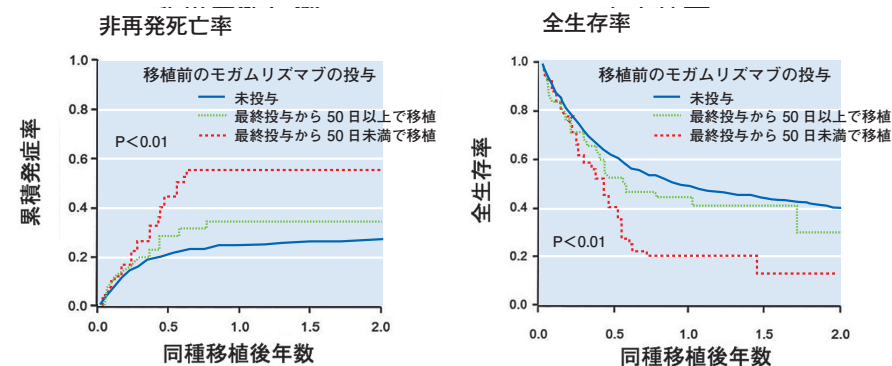


図6 モガムリズマブ投与と移植後の非再発死亡率、全生存率

(Fuji S, Utsunomiya A, *et al.* J Clin Oncol, 2016より引用)

上昇させ、完全寛解が得られた後に同種移植を行うことでアグレッシブATL患者さんの生存率の向上が期待されました。しかしながら、同種移植前にモガムリズマブを使用すると移植後のステロイド抵抗性の急性移植片対宿主病（GVHD）の増加をもたらし、移植後の全生存率は低下することが報告されました。この対象のサブ解析では、モガムリズマブの最終投与から50日以上の間を空けて同種移植を行うとモガムリズマブを使用していない場合と同等の全生存率が得られることも報告されています（図6）。現在、移植前後のモガムリズマブの最適な使用方法を検討中ですが、現時点では、同種移植を計画しているアグレッシブATL患者さんに対しては、(1)モガムリズマブを使用しないで寛解が得られる場合はできるだけ移植前には使用しない、(2)末梢血ATL細胞を中心に寛解が得られない場合は移植前でもモガムリズマブ投与を検討する、(3)移植前のモガムリズマブの使用回数はできる限り少なくする、(4)移植前に

モガムリズマブを使用した場合にはできるだけ最終投与から50日以上の間を空ける、ことなどが推奨されています。

6. 免疫細胞療法

細胞免疫療法としては、HTLV-1のウイルス遺伝子産物であるTax蛋白を標的とした免疫療法（ワクチン療法）が開発されつつあります。ATL患者さん自身の末梢血の樹状細胞をペプチドにてパルス刺激を行い、Taxペプチドパルス樹状細胞ワクチンとして製造します。製造した樹状細胞ワクチンをATL患者さんに投与してTax蛋白を認識する細胞傷害性T細胞を生体内で誘導・増殖させてATL細胞を死滅させる免疫療法です。ATL患者さんの臨床試験では、患者さんに樹状細胞ワクチンを皮下投与して軽度の皮膚反応が認められましたが、安全性が確認されております。また、病状の進行の抑制や抗HTLV-1効果も一部確認され、有望な治療法として期待されています。現在、安全性を評価する第

た。多くのケモカインレセプターのうちCC chemokine receptor 4（CCR4）に対するヒト化モノクローナル抗体（一般名：モガムリズマブ、商品名：ポテリジオ）で、抗体の糖鎖のフコースを取ることで（脱フコース化）によってがん細胞（ここではATL細胞）を殺す力を100倍以上に高めた抗体医薬です。標的となるCCR4分子は、ATL患者さんの約90%に発現が確認されています。有害事象（副作用）としては、モガムリズマブ投与による薬物輸注反応と皮膚障害が高率に認められましたが、モガムリズマブ1mg/kgの投与で再発アグレッシブATL患者さんでの有効性が確認され保険承認されました。さらに、化学療法との併用で未治療アグレッシブATL患者さんの寛解率を有意に上昇させ、化学療法との併用で承認されました。モガムリズマブは、移植非適応患者さんにおいては、化学療法との併用で後方視的解析ではありますが、有意に患者さんの生存率の延長につながっていることが報告されています。

その他の薬剤として多発性骨髄腫の治療薬であるレナリドミドが再発・難治性ATL患者さんでの承認が得られ、サルベージ治療として使用されています。

5. 新規薬剤と同種造血細胞移植療法

ATL患者さんに対して新規薬剤として2012年にモガムリズマブ、2016年にレナリドミドが日本で保険承認されました。特に、モガムリズマブは、化学療法との併用で初発アグレッシブATL患者さんの完全寛解率を有意に

ドナーの適格基準は、他の病気の同種移植の基準と基本的に同じであります。ATL患者さんの移植においては、HTLV-1キャリアドナーの問題があります。骨髄バンクを介しての非血縁者間移植や臍帯血移植においては、HTLV-1キャリアは、ドナーの適格基準から外れていますので問題になりませんが、血縁者間移植ではHTLV-1キャリアドナーの適格性が問題になります。ATL患者さんの同胞においては、HTLV-1抗体陽性率は50%以上であると報告されています。HTLV-1キャリアをドナーの対象から外すと血縁ドナー候補がかなり減ることになります。HTLV-1キャリアドナーからの移植とキャリアでないドナーからの移植成績には差はみられていませんが、非常にまれであるものの、ドナー由来の細胞から移植後ATL発症がみられた報告もありますので、注意が必要です。少なくともキャリアドナーの末梢血中に異常なHTLV-1感染細胞集団がないことをサザンブロット検査で確認の上、慎重にドナー適格性を判断すべきだと考えられます。

4. 分子標的療法

近年、悪性腫瘍に対してはさまざまな分子標的療法（分子標的薬とは、がん細胞に特徴的に存在する物質を分子レベルで捉え、それらを標的として狙い撃ちするように開発された薬のことです。この分子標的薬を用いた治療のことを分子標的療法と呼びます）が開発されてきています。その中でATLに対しては、ケモカインレセプターに対する抗体療法が日本で開発されまし

ヒトT細胞白血病ウイルス1型

1. HTLV-1 とは

HTLV-1 というのはヒトT細胞白血病ウイルス1型というウイルスのことで、英語名の Human T-cell leukemia virus type 1の頭文字をとってこう呼ばれます。このウイルスは名前のとおり、ヒトの白血球の一種であるリンパ球の一つ、T細胞に感染してそれをがん化させ、成人T細胞白血病・リンパ腫（Adult T-cell leukemia：ATL）という血液がんを発症させることがあります。

このウイルスに感染した時には、それだけでは何も症状はなく、ほとんどの感染者はそのまま一生何ごともしこさずに過ごします。このような無症状の感染者のことを無症候性キャリアと言います。HTLV-1ウイルスの無症候性キャリアのことを単に「HTLV-1キャリア」と呼んでいます。ただ、HTLV-1キャリアのごく一部の方は、長い時間を経ていくつかの病気を発症することがあります。これがこのウイルス感染症の問題点です。

HTLV-1感染によって発症することが明らかになっているのは成人T細胞白血病・リンパ腫（Adult T-cell leukemia：ATL）、HTLV-1関連脊髄症（HTLV-1 associated myelopathy：HAM）、HTLV-1ぶどう膜炎（HTLV-1 uveitis：HU）の三つで、生涯発症率（キャリアの方のうち発症する方の割合）はATLで約5%、HAMでは0.3%程度と推定さ

れています。

このウイルスは太古の昔からヒトに感染して受け継がれてきたと考えられていますが、このウイルス自体が発見されたのは1980年とそれほど古い話ではありません。HTLV-1感染者の地理的な分布には偏りがあり、世界レベルで見ると、HTLV-1感染者が多い地域として赤道付近のアフリカ、南アフリカ、ニューギニア、カリブ海沿岸地域、南米、そして日本などがあげられます。最近、オーストラリアの先住民族アボリジニの間での高い感染率が明らかになり問題になっています。

日本国内での分布も大きく偏っており、九州・沖縄地区に非常に多く、日本のHTLV-1キャリア全体の40%以上がこの地区に在住しています。そのほかにも四国の太平洋沿岸から豊後水道沿岸、紀伊半島の海岸部、伊豆地方、東北地方の特に太平洋沿岸、北海道などは比較的多い地域です。全世界で2000万から3000万人くらいのHTLV-1キャリアが存在すると推定されていますが、そのうち日本には100万人前後が存在すると推定されています。全人口の1%程度に相当しますので、決して非常にまれな感染症とは言えません。是非皆さんに知っていただきたいウイルス感染症です。

2. HTLV-1の感染ルート

HTLV-1ウイルスは学問的にはレトロウイルスというグループに分類されます。このグループのウイルスは、

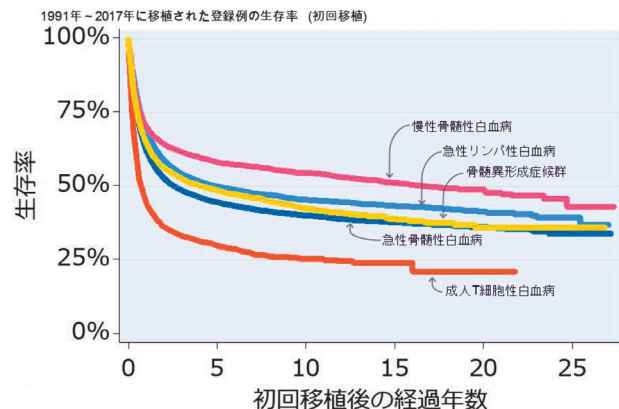


図7 日本における白血病に対する移植例の生存率

急性白血病では、いずれも移植後5年の生存率は45%前後であり、移植後10年生存率はおよそ40%である。また、慢性骨髄性白血病においては、治療薬の普及により移植件数は減少したが、移植後5年、移植後10年の生存率ともに50%を上回っている。成人T細胞性白血病では、移植後1年生存率が44.9%、移植後10年生存率が25.3%であり他の白血病の生存率を下回る。（日本における造血細胞移植. 平成30年度 全国調査報告書. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会）

1相試験が終了し、安全性のみでなく有効である可能性が強く示唆され、実際の有効性を検証する第2相試験が準備されています。

7. その他の治療法

その他の新規薬剤の開発としては、免疫チェックポイント阻害剤であるPD-1抗体（ニボルマブ）、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を阻害するチダマイド（HBI-8000）、ヒストンメチル化酵素（EZH1/EZH2）二重阻害剤であるバレメトスタット（DS-3201b）などが日本で開発臨床試験中です。

VI. おわりに

ATLという病気の病態と治療法について解説しました。ATLは、非常に

多様性のある病気で治療も困難であります。現時点でATLの治療が期待できる治療法として造血細胞移植療法が行われていますが、長期の生存率は5年で29.9%、10年で25.3%と他の造血器腫瘍の生存率と比べ高くありません（図7）。しかしながら、ATLの治療法も以前と比べ進歩しつつあり、続々と登場してくる新規薬剤や新たな免疫療法と造血細胞移植療法を適切に組み合わせることで更なる治癒率の向上に期待が寄せられています。（公益財団法人慈愛会今村総合病院 名誉院長兼臨床研究センター長 宇都宮 興）

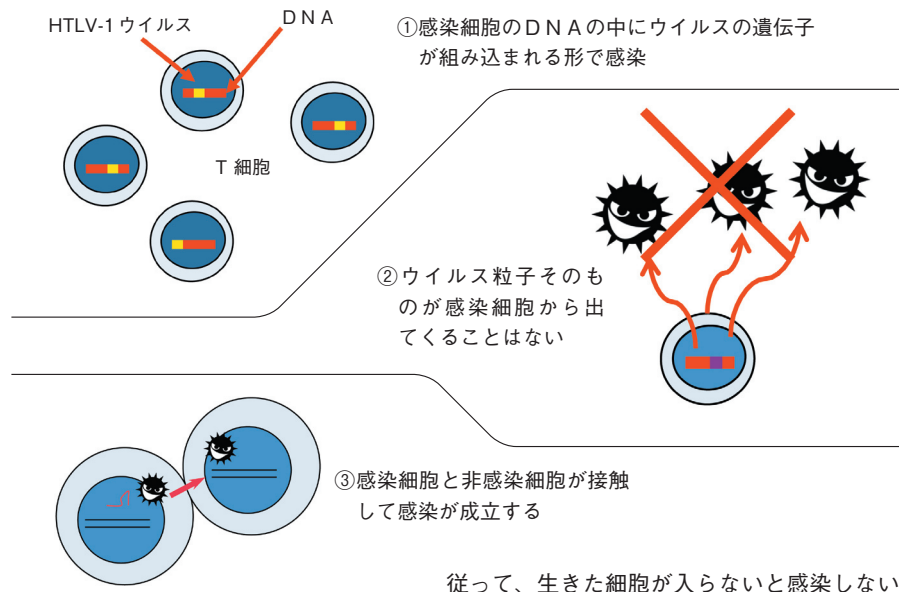


図 HTLV-1 ウイルスの感染

感染の標的になる細胞（HTLV-1 の場合はTリンパ球）に感染すると、ウイルスの遺伝子が標的細胞のDNA（遺伝子）に組み込まれた形になって、いわば細胞内に潜り込んだ状態になります（図①）。HTLV-1 の場合は、この感染した細胞から再生産されたウイルスが外に飛び出して来ることはありません（図②）。

従って、HTLV-1 キャリアの方はこの HTLV-1 が潜り込んでいる感染細胞を持っているだけで、ウイルスそのものがキャリアの方から出てくるということはありません。HTLV-1 の感染は、感染細胞と非感染細胞が接触した状態で、感染細胞内で作られたウイルスが非感染細胞に移されるとい

う様式で起こります（図③）。

上記の感染様式はHTLV-1 ウイルスの感染ルート、キャリアの方からの感染という問題を考える時に大変重要です。HTLV-1 キャリアの方からの感染が起こるためには、感染細胞（この場合はTリンパ球という細胞です）が生きたまま大量に体の中に入るといふ事態が起こらなければなりません。したがって、ちょっとお考えいただければわかるとおり、くしゃみしたからうつとか、食器を共有したらうつとか日常生活の中でうつということはありません。

感染ルートは二つだけです。一つはキャリアのお母さんから母乳を介して赤ちゃんに感染するルート、もう一つ

は性交渉です。お母さんの母乳の中にはリンパ球がたくさん含まれていて、その中の感染細胞を介してそれを飲んだ赤ちゃんに感染が起こります。性交渉については男性から女性への感染の方が多く、精液中に含まれるリンパ球を介して感染すると考えられていますが、女性から男性への感染もあります。

HTLV-1 感染者から献血された血液を輸血されるとストレートに感染細胞が入ってくるわけですから感染することになります。1986年に日赤で献血血液に対するHTLV-1 感染のチェックが導入されてからは輸血による感染はなくなりました。HTLV-1 の感染力は弱く、母乳を介した感染の場合、キャリアのお母さんが母乳で赤ちゃんを育てた場合の感染率は20%程度、また性交渉による感染についてはきちんとしたデータはないのですが、夫がキャリアの場合、長年にわたり夫婦として関係を持っても40%程度の妻は感染しないと言われています。

3. 母子感染予防について

キャリアのお母さんからの母子感染を防ぐためには授乳をしないのが有力な感染予防法になります。完全に人工乳哺乳で育てることにより赤ちゃんの感染率が約3%と通常の母乳哺乳の場合の20%に比べ、6分の1から7分の1に感染率を落とすことができます。完全に人工哺乳（断乳）にしても感染率がゼロにならないのは、わずかながら母乳以外の母子感染ルートがあることを示します。

子宮内での感染、分娩時の産道感染

などが想定されていますが、まだ詳細は明らかではありません。断乳以外の母子感染予防のために考えられる方法として、短期授乳という方法と凍結母乳という方法があります。短期授乳法は、母乳の授乳期間が3カ月以内の場合の子どもの感染率が断乳の場合と変わらないという疫学データ（多数例を調査したデータの事実）に基づき、母乳の授乳を満3カ月以内とし、あとは人工乳に切り替えるという方法です。早いうちから人工乳への切り替えの準備を進めておくことがポイントになります。凍結母乳というのは、母乳を搾乳して集め冷凍庫で24時間凍結、その後解凍して与えるという方法で、凍結、解凍のプロセスでHTLV-1 に感染したリンパ球が破壊されるというのが理論的根拠です。少数例のデータですが、凍結母乳法でも子どもの感染率は断乳の場合と変わらないというデータがあります。

ただ、これら短期授乳、凍結母乳による母子感染予防の有効性については、まだデータが十分ではないと考えられ、2017年改訂の最新の母子感染予防対策マニュアルでは原則として人工乳を推奨し、母乳による感染リスクを理解した上でおかあさんが母乳の授乳を強く希望する場合に、短期授乳、凍結母乳の選択肢を提示すると改訂されています。

これらの母子感染予防対策を行うためには、当然ながら事前に妊婦さんがHTLV-1 キャリアであるかどうかを知っておく必要があります。HTLV-1 に感染しているかどうかは、血液

発作性夜間ヘモグロビン尿症

I. 特徴

発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH：paroxysmal nocturnal hemoglobinuria）は赤血球が血管内で異常に早く破壊されておこる貧血で、早朝のヘモグロビン尿（コーラ色）を特徴とします（図1）。血液中の赤血球、白血球、血小板のすべてが減少する再生不良性貧血という疾患や、できた血球の数が少ないだけでなく、質も悪くなる骨髓異形成という疾患と密接に関係しており、しばしば合併・相互移行します。どの年齢でもPNHになる可能性はありますが、30～50歳の人に多く、一般に男女差はなく、すべての地域、人種で起こり得る病気です。

PNHは遺伝病ではないので子どもには遺伝しませんが、遺伝子の異常で起こる病気です。すなわち、PNHは後天性に血液細胞の遺伝子に異常が起こり、その結果、赤血球が自分の血液中の補体の攻撃を受けて破壊されることによって発症するのです。

II. 症状説明

PNHの臨床症状は、3主徴とその他の諸症状からなります。また、その症状の発症の程度は症例ごとにさまざまで、3主徴すべてを同時に認めるとは限りません。しかしながら、すべての患者さんがこれらのいかなる症状をも呈し得ることを覚えておくことも重要であります。

PNH患者さんの3主徴を以下に示



図1 典型的なPNH症例のヘモグロビン尿

します。

1. 赤血球の過剰な破壊（溶血）による貧血とヘモグロビン尿

ヘモグロビン尿というコーラ色の尿が特徴的ですが、すべての患者さんに起こるわけではなく、診断時にヘモグロビン尿を呈する患者さんは全体の3分の1くらいです。

2. 骨髓における血液細胞産生の低下（造血不全）

貧血による、顔色不良、息切れ、動悸、全身倦怠感、脱力感、労作時の疲れやすさがみられることが多いですが、ゆっくり進行しますので、貧血症状の自覚に乏しく、再生不良性貧血などの造血不全症状が強いと、白血球減少により感染症（肺炎等）を起こしたり、血小板減少による出血症状（皮膚・粘膜の点状出血、抜歯後の止血困難等）を起こしたりします。

3. 凝血（血栓）の危険率の増加（特に非定型部位）

日本人にはまれですが、血栓症も

中に HTLV-1 ウイルスに対する抗体があるかどうかにより診断されます。スクリーニング検査と呼ばれる検査（CLIA法、ECLIA法など）を行って陽性であった場合、ラインプロット（LIA）法と呼ばれる確認検査を行い、ここでも陽性であった場合に HTLV-1 キャリアの診断が確定します。

確認検査でも陽性が陰性かはっきりしない判定保留という結果になることがあります。確認検査に2019年からラインプロット法が行われるようになり大幅に判定保留例が減少すると期待されています。判定保留の場合、妊婦検診の場合はさらにPCR法というHTLV-1の遺伝子そのものを検出する検査でより高感度に検査を行って多くのケースで診断を確定させることができます。これまでも80%前後の妊婦さんは健診でチェックされていたと推定されていますが、2011年からは全妊婦さんが公費でHTLV-1ウイルスの抗体検査を受けることになりました。

4. その他の感染予防と発症予防について

母子感染以外の感染ルートとして性交渉があることは前に書きました。コンドームを使用することにより感染は防げると考えられますが、性交渉による夫婦間感染によって感染したHTLV-1キャリアはATL成人T細胞白血病・リンパ腫を発症することは通常ない（母子感染したキャリアのみ）と現時点では考えられており、性交渉予防の対策は特に取られていませ

ん。まれですが、HAM（HTLV-1関連脊髄症）は発症することがあります。

ATLやHAMの発症予防のために行える治療、あるいは生活上の注意点などは現在のところありません。現在、ATLやHAMを発症するリスクの高い方を判断するための研究、それらのリスクの高い方を対象に発症を防ぐための治療の研究が精力的に進められており、近い将来、積極的に発症予防対策をする時代が来ることが期待されます。

5. おわりに～HTLV-1 総合対策

日本国内におけるHTLV-1キャリアの分布は非常に偏っていますが、東京、大阪をはじめとする大都市圏への人口の移動に伴いHTLV-1キャリアの分布が変化してきており、全国的なレベルでの対応が必要になっている現状を踏まえ、厚生労働省は2011年からHTLV-1 総合対策を策定しています。この中ではHTLV-1キャリアの方に対する相談体制の整備が一つの焦点となっています。そのため日本HTLV-1学会では拠点施設として登録医療機関制度（<http://htlv.umin.jp/info/hospital.html>）を開始し、現在14施設が認定されています。全国どこでも同じような相談対応が受けられるような体制整備が進められつつあります。（東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻病態医療科学分野 教授 内丸 薫）

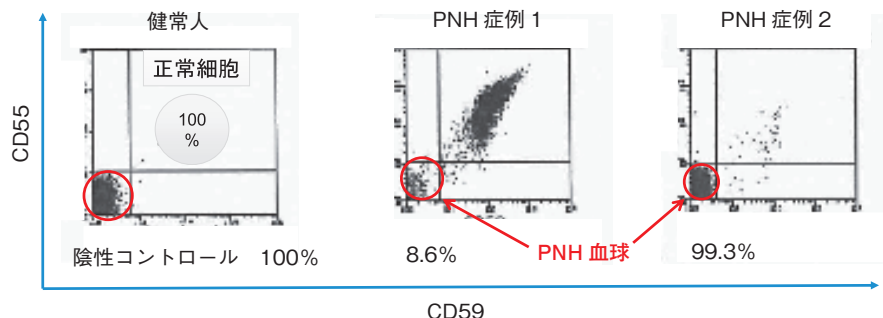


図2 フローサイトメトリーによるPNHの診断

健康人：抗体を加えていない陰性コントロールと、GPIを欠損しない正常細胞を示す。PNH 症例：PNH赤血球の割合はさまざまである。

PNHに特有の症状です。

4. その他の諸症状

嚢下障害、男性機能不全、原因不明の腹痛等もPNHに特徴的な症状と言われています。

Ⅲ. 診断

PNHを発症してからその診断がつくまでに時間がかかることは珍しくありません。なぜなら PNHは珍しい病気であり、ほとんどの医師は PNH患者さんを診たことがないからです。特に、PNHに特徴的なヘモグロビン尿が認められない場合や、患者さんも医師も尿の異常に気づいていない場合は、診断までに時間がかかります。

しかし、いったんPNHが疑われたら診断に至るのは簡単です。フローサイトメトリーという検査手技を用いて、末梢血液中にGPIアンカー型蛋白を持っていない血液細胞が存在することが証明されれば診断は確定します。

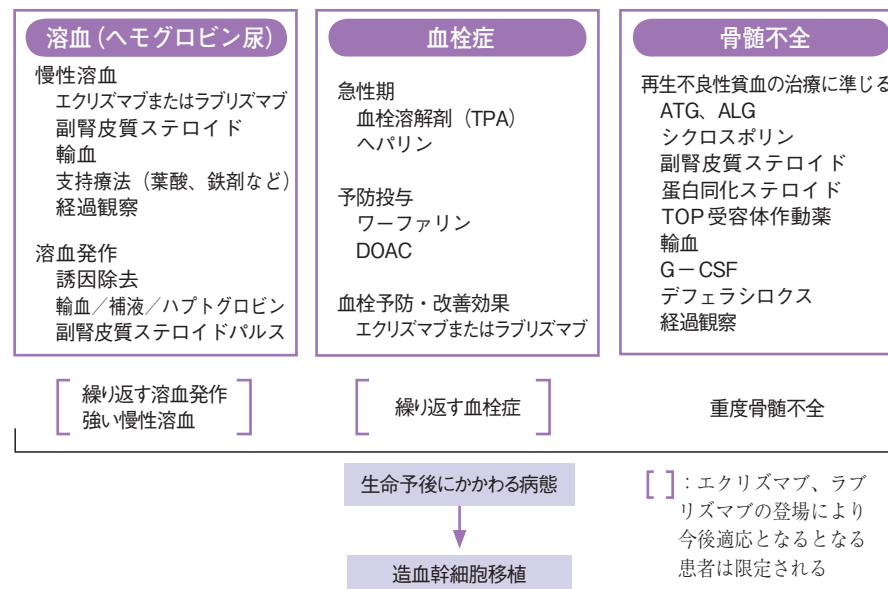
フローサイトメトリーは、GPIアンカー型蛋白を持っていない血液細胞を検出するだけでなく、その異常血球の

血球全体に占める割合や GPIアンカー型蛋白の発現量（完全に欠損しているのか部分的に欠損しているのか）を明らかにすることができますし、赤血球だけでなく白血球も解析できます。特定の蛋白質のみを認識しそれに結合する蛋白を「抗体」といいます。フローサイトメトリーを用いてGPIアンカー型蛋白を検出する原理は、GPIアンカー型蛋白にしか結合しない抗体を患者血球と反応させることによって、それらの蛋白が血球表面に存在することを証明するというものです。“抗CD59抗体”は、他の蛋白や物質とは結合せず、GPIアンカー型蛋白の一つであるCD59という蛋白のみに結合する抗体です。この抗CD59抗体や別の抗CD55抗体を患者血球と反応させることによって GPIアンカー型蛋白の発現の有無と発現量を調べることができます（図2）。

Ⅳ. 治療法

病気を完全に治すには造血細胞移植しかありませんが、一般には経過の長い病気なので、重症の患者さんに対し

表1 PNHの病態別治療方針（フローチャート）



[]：エクリズマブ、ラブリズマブの登場により今後適応となる患者は限定される

て行われます。PNHに対する治療は、3主徴に対する対症療法が中心となってきました（表1）。溶血に対して副腎皮質ステロイドは一定の効果が期待できますが、信頼できる明確なエビデンスはありません。新規治療薬としてエクリズマブが開発され、PNH溶血に対する治療戦略は一変しました。溶血以外にも、重篤な合併症である血栓症を防ぐ効果も確認されています。血栓症があればその治療が必要ですし、造血不全の症状が強ければ、免疫抑制剤など再生不良性貧血に対する治療が有効です。

V. 最新の治療薬（エクリズマブとラブリズマブ）

PNHの貧血は、補体による赤血球破壊（溶血）が主な原因であることから、補体の活性化を抑制する薬があれ

ば、溶血を防ぐ効果が期待されます。このような作用を期待して開発されたエクリズマブという薬が、良好な成績をおさめています。エクリズマブは、補体の主成分であるC5と呼ばれる蛋白に対して特異的に結合する抗体で、溶血を抑制します。投与を受けた患者さんは、溶血発作から解放され、輸血回数を減らすことができるため、生活の質が著しく改善します。エクリズマブ治療中は、補体C5以降の終末補体活性化経路が阻害されるため、先天性補体欠損症と同様に髄膜炎菌による感染症リスクが高まります。エクリズマブ治療を受ける患者さんには、あらかじめ髄膜炎菌に対するワクチンを接種していますが、それでも近年、国内において死亡例が報告されているので、エクリズマブ治療中は、髄膜炎菌感染症のリスク評価と最小化が最も重要で

表2 エクリズマブ使用時の髄膜炎菌感染症リスク最小化のための注意・対応事項

確実な診療体制の確保	・受診時に保険証とともに患者カードを提示(患者カードは常に保険証、診察券などとともに携帯する)していただくように注意喚起する。 ・エクリズマブを投与している医療機関においては診療端末で警告が表示されるようにするなど、エクリズマブ投与中であることを周知する手段を講ずる。 ・エクリズマブを投与している医療機関に速やかにアクセスできない場合は、発熱時に受診する連携医療機関を予め定めておく。
予防・治療	・キノロン系抗菌薬を手持ちとして、早期の受診が困難な場合は、軽度の発熱でもまず内服してもらい、その後必ず受診していただく。 ・髄膜炎菌感染症が疑われる場合は、受診時に血液培養2セットを実施するとともに、エンピリック治療としてセフトリアキソン等の感受性のある静注抗菌薬を速やかに開始する。

あり、表2に示すような確実な診療体制の確保や、適切な予防・治療が推奨されます。エクリズマブは根治療法ではないので、2週ごとの点滴治療が必要ですが、エクリズマブの改良版で長期作用型の製剤（ラブリズマブ）が開発され、8週ごとの投与が可能となり、利便性が向上しました。ラブリズマブの効果と安全性は、基本的にはエクリズマブと同様と理解されます。

VI. 移植の適応性

PNHは骨髄の異常細胞によって起きる病気ですので、悪い骨髄を良い骨髄で置き換えればよいのではと考えるのはもっともなことです。造血細胞移植によってこれは可能ですし、実際多くのPNH患者さんで有効でした。

しかしながら、造血細胞移植には、その危険性からいくつかの制約があります。まず移植された骨髄が患者さんに生着（しっかり根付くこと）しないことがあります。次に提供される（つまりドナーの）骨髄の、移植の相性を示す標識（HLAタイプ）は患者さん側のHLAタイプとぴったり一致させ

る必要があります。さもないと、移植片対宿主病（GVHD）という重症の合併症を引き起こします。このためには多くの場合、HLAの一致した血のつながった兄弟姉妹がいて、しかもその人が造血幹細胞を提供する必要があることが必要となります（こうしたドナーを“適合同胞ドナー”といいます）。

血縁でないHLAの一致したドナー（“適合非血縁ドナー”、略称“MUD”）も骨髄バンクやさい帯血バンクで探すことはできますが、移植の合併症が起きる危険性は血縁ドナーの場合よりも高くなります。

45歳以上の患者さんは、一般的に通常の造血細胞移植に耐えるには年齢が高すぎると考えられていますが、“ミニ移植”と呼ばれる新しい移植の手法（病気の骨髄をなくすための移植前処置を、通常の移植のものより弱くしていることから“ミニ”と言われる）であればこれに耐えることができ、効果も通常の移植と同様であることが分かってきました。

これまで移植は、命に関わる血栓症

を伴う場合、重度の造血不全、重篤な溶血発作を伴う場合などに行われてきましたが、溶血や血栓症に効果のあるエクリズマブが登場したので、これらに対する適応は今後減っていくかもしれません。PNHに対する移植適応・至適な移植法と造血幹細胞ソースに関しては十分なエビデンスが蓄積されていないのが現状です。現時点での結論は、(1)若年者で血栓症やその他の合併症を認めない症例では通常の骨髄破壊の前処置かミニ移植、血栓症やその他の合併症を認める症例ではミニ移植が妥当な選択であることと、(2)造血

幹細胞ソースとしてはHLA 適合血縁者を第一選択とし、それ以外の場合は代替ドナーからの移植も検討の余地があることであります。移植適応(理由)は「エクリズマブを投与したにもかかわらず重篤な合併症が認められる症例」とすべきかもしれません。エクリズマブの移植前投与歴は、移植後の経過に影響を及ぼさないことが分かっています。

(大阪大学大学院医学研究科内科系臨床医学専攻血液・腫瘍内科学
講師 西村純一)

関連ミニ辞典

補体 生体内で病原体を排除する際に抗体や貪食細胞を補助する働きを担っています。

ヘモグロビン尿 血管内の溶血により漏れ出したヘモグロビンが排泄され、赤色～褐色となった尿のことです。尿潜血反応は陽性ですが、赤血球は認めません。発作性夜間血色素尿症などで見られます。

赤血球 血液中の細胞の一種で血色素（ヘモグロビン）を含み、酸素を全身に運搬します。

白血球（WBC） 骨髄で産生され、各成熟段階を経て顆粒球（好中球・好酸球・好塩基球）、単球、リンパ球に成熟する細胞の総称です。体内に侵入した異物への防御機能を持ちます。

血小板 骨髄の巨核球といわれる大型血球から産生されます。止血に

重要であり、血管の傷へ集合し（血小板凝集）、血栓といわれる血液の塊を作る止血機構の最初に働きます。

再生不良性貧血（AA） 造血幹細胞の減少による骨髄機能低下から汎血球減少症と骨髄の低形成を特徴とする骨髄不全症の一つです。先天性と後天性に分類され、先天性はファンconi貧血、後天性のほとんどは原因が不明の特発性です。ATGやシクロスポリンによる免疫抑制療法や同種造血細胞移植で治療が行われます。

骨髄異形成症候群（MDS） 造血幹細胞に異常が生じ、貧血、血小板減少、好中球減少などの血球減少症を認め、種々の血球形態異常（異形成）を認める症候群です。

移植治療後の血球貪食症候群

血球貪食症候群とは

血球貪食（けっきゅうどんしょく）症候群は、全身性の炎症性疾患で、マクロファージという細胞が異常に活性化した結果起こります。典型的な症状は、発熱・脾腫・血球減少です。原因によって一次性（遺伝性）と二次性（反応性）とに大別されます。一次性は特定の遺伝子変異によって起こり、そのほとんどが小児期に発症します。二次性はさまざまな疾患に続発して起こり、どの年代の方でも発症します。感染症（EBウイルスなど）・悪性腫瘍（悪性リンパ腫など）・自己免疫疾患（全身性エリテマトーデスなど）が主な基礎疾患とされています。

移植治療と移植後の症状

これまで、特に小児領域において、難治性の血球貪食症候群の治療として同種造血細胞移植（以下、移植治療）が行われてきた経緯があり、近年、移植前処置の強度を軽減した移植治療の導入によって治療成績が向上するという報告がなされています。

その一方で、さまざまな造血管器疾患に対する移植治療後に血球貪食症候群を発症した症例が散発的に報告されています。報告されている症例は少数ですが（血球貪食症候群全体の2%程度）、これらの症例には感染症などの明らかな誘因がないにもかかわらず移植治療後早期に血球貪食症候群を発症した症例が含まれています。このこと

は、移植治療後早期に免疫細胞が起こす免疫反応が血球貪食症候群の原因になることを示唆しています。

移植治療後早期の生着前免疫反応（PIR：pre-engraftment immune reactions）が高頻度に出現する臍帯血移植後の報告が多いようです。このように血球貪食症候群は移植治療と深い関わりをもつ病態です。特に移植治療後早期のものについては日本からの報告が多いため、本コラムでは移植治療後の血球貪食症候群について概説します。

発症のメカニズムと診断基準

血球貪食症候群は、マクロファージとCD8陽性Tリンパ球という2種類の細胞が相互に作用し、マクロファージが異常に活性化することによって発症します。それぞれの細胞からは炎症性サイトカインと呼ばれる複数のタンパク質が放出され、それによって発熱が生じます。同時に、異常に活性化したマクロファージは肝臓・脾臓・リンパ節などで増殖しますので、それぞれの臓器が腫れて肝脾腫やリンパ節腫大を呈します。

また、異常に活性化したマクロファージは、造血の場である骨髄において正常の造血細胞を貪り食べるため（貪食）、それによって白血球・赤血球・血小板の数が減少します。そのほかの採血データとしてはLDHや肝逸脱酵素（AST、ALT）、フェリチン、可溶性IL-2レセプター、トリグリセリド値が上昇し、フィブリノゲン値が低下

表1

1) 遺伝性血球貪食症候群に一致する分子診断
2) 症状・検査による診断基準（以下の8項目のうち5項目以上を満たす）
① 発熱
② 脾腫
③ 末梢血で2系統以上の血球減少 （好中球 $\leq 1000 / \mu\text{L}$ 、ヘモグロビン $\leq 9.0 \text{ g/dL}$ 、血小板 $\leq 10.0 \text{ 万} / \mu\text{L}$ ）
④ 高トリグリセライド血症または低フィブリノゲン血症 （空腹時トリグリセライド $\geq 265 \text{ mg/dL}$ 、フィブリノゲン $\leq 150 \text{ g/dL}$ ）
⑤ 骨髄、髄液、リンパ節における血球貪食
⑥ NK細胞活性の低下あるいは消失
⑦ フェリチン高値（フェリチン $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ）
⑧ 可溶性IL-2レセプター高値（可溶性IL-2レセプター $\geq 2400 \text{ U/mL}$ ）

します（ただし、成人ではトリグリセリド値上昇とフィブリノゲン値低下の頻度は低いとされています）。特にフェリチン値は治療反応性を反映するバイオマーカーとされています。

血球貪食症候群の診断についてはこれまで、さまざまな診断基準が提唱されてきましたが、その中でも国際的に使用されることの多い「HLH-2004診断基準」を簡潔に紹介します（表1）。これによりますと、1) または2) のいずれかを満たせば血球貪食症候群と診断することになっています（ここでは割愛しますが、その後、改定案が発表されています）。

増殖したマクロファージがドナーの造血細胞を貪食

移植治療後、静脈から移植されたドナー（提供者）の造血細胞は血流にのってレシピエント（患者）の骨髄内に到達します。特にドナーの造血幹細胞は、レシピエント骨髄内の骨内膜下や血管周囲に定着し（これらの場所をニッチ niche と呼びます）、レシピエント骨髄支持細胞に接着して生存と増殖に必要なシグナル（情報伝達）を受けます。

ドナーの造血幹細胞にとってニッチ

は寝心地の良いベッドのような場所で、そこに定着した造血幹細胞の多くは細胞分裂を行わない冬眠状態になります。一部がそこから離れ、前駆細胞を経て白血球・赤血球・血小板の三系統の成熟した機能を持った血球に分化します。移植治療後の血球貪食症候群は、主にこの骨髄において、異常活性化したマクロファージが増殖してドナーの造血細胞を貪食することによって起こります。

発症時期によって移植治療後「早期」（生着の前後）に発症するものと移植治療後「晚期」（生着の後しばらくして）に発症するものに分けられます。移植治療後「早期」の血球貪食症候群は、ドナーTリンパ球や活性化マクロファージなどの免疫細胞からの炎症性サイトカインが発症の原因になると考えられています。活性化マクロファージがドナー由来なのか、レシピエント由来なのか、またはその両方なのかについて結論は出ていません。

活性化マクロファージによって骨髄のドナーの造血細胞が貪食されますので、通常よりも生着までに時間がかかったり（生着遅延）、ドナーの造血細胞が生着しなかったり（一次性生着不

EBウイルス感染症

1. はじめに

EBウイルス（Epstein-Barr virus：EBV）はヘルペス科ウイルスに属するDNAウイルスです。ちなみに、ヘルペス科ウイルスは、単純ヘルペスウイルス1型、2型、水痘・帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、7型、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルスの8種類があります。

初感染は不顕性感染（症状がないか、あっても軽微）がほとんどですが、一部の感染者は伝染性単核球症を発症します。わが国では成人の9割以上が既感染であることがわかっています。

EBVは、まず上咽頭の上皮細胞に感染し増殖するとともに、引き続きB細胞（液性免疫に関与するリンパ球）に感染します。EBV感染B細胞は活性化して増殖しますが、これに対してNK細胞やT細胞（いずれもリンパ球の一種）が細胞性免疫反応を担い、さらにEBV特異抗体が産生されることにより、一連の反応が沈静化します。このような反応が過剰な場合に急性感染症として伝染性単核球症を発症します。

伝染性単核球症の古典的3主徴は咽頭炎、発熱、リンパ節腫脹です。このほか扁桃の偽膜形成や肝脾腫もよく見られる所見で、皮疹を伴うこともあります。発熱は1～2週続くことが多く、通常1カ月程度の経過で臨床症

状・検査所見が軽快する急性感染症ですが、症状が遷延・増悪する場合にはステロイドが有効です。

また、EBVは血球貪食症候群の原因ウイルスとしても知られています。

重要なことは、ヘルペス科ウイルスに共通の特徴として、EBVは伝染性単核球症発症の有無にかかわらず、初感染のあと終生宿主に潜伏することです。すなわち、EBVに対する抗体を獲得しても、EBVは駆逐されることなく生涯体内に潜むのです。日本人のほとんどが乳幼児期にEBVの初感染を受けると言われていますから、日本人成人の大多数がEBVを体内（B細胞）に潜ませていることになります。

EBVは1964年にバーキットリンパ腫の培養細胞中に発見された腫瘍関連ウイルスとして報告されました。今日では、バーキットリンパ腫以外のリンパ系腫瘍の発症にも関与することがわかっています。また、上咽頭がんもEBVの関連はよく知られていますし、胃がんの発症にもEBVが関与することがあると報告されています。さらに、ウイルス遺伝子同定法の進歩とともに、EBVのヒトにおける感染細胞が、B細胞、上皮細胞以外に、T細胞、NK細胞、単球・マクロファージ、平滑筋細胞、内皮細胞など、多岐にわたることが明らかにされてきました。

さて、臓器移植後合併症としてのEBV関連移植後リンパ増殖症（EBV associated

全）、いったん生着したドナーの造血細胞が再び減少したり（二次性生着不全）します。それに伴い好中球数が少ない期間が続きますので、細菌や真菌などの病原菌による感染症を発症する危険性が増します。

また、異常活性化したマクロファージから放出される過剰な炎症性サイトカイン（高サイトカイン血症）やマクロファージ自身によって肝臓・腎臓・肺・消化管・中枢神経などの主要臓器がおかされることがあります。移植治療後「晩期」の血球貪食症候群は、免疫抑制剤やステロイドの使用に伴う感染症が誘因となることが多く、治療はまずその誘因となっている感染症の治療を行うことが重要です。

移植治療後「早期」の診断について

移植治療後「早期」に発症する血球貪食症候群について前述の診断基準に当てはめて考えてみます。現在のところ遺伝子変異が関与するという報告はありませんので、診断するに当たり2)の8項目を確認することになります。移植治療後「早期」は血球減少が著しい状態のため、血球減少やNK細胞活性について評価することは困難です。移植治療前の輸血歴が長い方はもともとフェリチン値が高くなります。移植治療後のドナーTリンパ球の増殖に伴い可溶性IL-2レセプター値は高い値を示すことがあります。

このように、特に移植治療後「早期」の血球貪食症候群は基準に則して診断することが難しいことが特徴です。治療の至適なタイミングを逃さないためにも、生着が遅れた場合や、生

着後に血球減少が現れた場合には、症状や検査所見から血球貪食症候群をできるだけ早くうたがうことが重要と考えられます。

治療は薬剤や再度の移植

血球貪食症候群の一般的な治療選択肢としては、ステロイド、シクロスポリン、エトポシド、大量ガンマグロブリン、血漿交換、化学療法、再度の移植治療などがあります。しかし現在のところ、特に移植治療後「早期」の血球貪食症候群について確立された治療はありません。マクロファージを標的とした薬剤（エトポシド、デキサメサゾンパルミチン酸エステル）や、骨髄内の造血細胞を入れ替えることを目的とした再移植が有効であるとする報告が日本から発信されていますが、治療効果の優劣については分かっていません。

また、GVHD予防にメソトレキセートやミコフェノール酸モフェチルといった薬剤を使用することで、血球貪食症候群を含む移植治療後「早期」に起こる免疫反応を抑制できるという報告もなされています。事前に血球貪食症候群の発症を予防することも重要と思われれます。

おわりに

このように、移植治療後の血球貪食症候群については、まだ分かっていないことが多く、解決すべき課題は多く残っています。しかし、前述のように、予防や治療について解決の糸口が見つけつつあることもまた事実で、今後の研究のさらなる進展が望まれます。（国家公務員共済組合連合会

虎の門病院血液内科 高木伸介）

観察が必須で、急性アレルギー反応（アナフィラキシー）が出現した場合には迅速に抗アレルギー治療を行う必要があります。低ガンマグロブリン血症に対してはガンマグロブリン補充療法が行われます。

EBV-DNA量を定期的に検査し、高値を示せば症状がなくてもリツキシマブを早期に投与する早期介入療法の有効性が報告されています。

②ドナーリンパ球輸注

EBV-PTLDにおける増殖B細胞はEBV関連抗原を多種類発現していますので、本来は免疫監視機構の標的になる条件を満たしています。そのため、免疫療法としてドナーリンパ球輸注（donor lymphocyte infusion：DLI）が行われてきました。DLIは有効な治療法ですが、さい帯血移植においては不可能です。また、この方法は重症GVHDを誘発するリスクがあります。

ドナーリンパ球を採取して、EBV特異的細胞障害性リンパ球を培養して作成し、予防・治療に用いる方法が報告されていますが、一部の施設で臨床研究として行われている段階なので、一般化されるには今後の発展を待たねばなりません。

③化学療法

非ホジキンリンパ腫と同様の病態として発症するPTLDの場合には、化学療法の適応となります。

3. 慢性活動性 EBV 感染症

慢性活動性 EBV 感染症（chronic active EBV infection：CAEBV）につ

髄液中EBV-DNA量が高値であれば、中枢神経系EBV-PTLDの可能性が極めて高いと考えられます。

生検組織を用いた病理診断を行う際にEBV-DNAの存在を証明する手法として、EBV 遺伝子のひとつであるEBV-encoded RNA（EBER）を検出する方法が一般的に行われています。

4) 治療

EBV-PTLDを疑った時点で免疫抑制剤を減量・中止すれば危機を回避することが可能な場合がありますが、いったん進行したEBV-PTLDは免疫抑制剤の減量・中止だけで改善する可能性は低いですし、GVHDのコントロールに難渋している場合には、免疫抑制剤の減量・中止はGVHDをさらに増悪させる可能性が高いため実施困難です。

①抗CD20モノクローナル抗体：リツキシマブ

近年、B細胞表面に発現している抗原であるCD20に対する抗体を用いる治療が主流になっています。抗CD20モノクローナル抗体：リツキシマブは、B細胞性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬として開発された薬剤です。EBV-PTLDに対する有効性が高いことから、リツキシマブ導入以前は第一選択であったドナーリンパ球輸注（donor lymphocyte infusion：DLI）に替わって第一選択の治療として投与されるようになりました。副作用としては、投与直後のアレルギー反応のほか、B細胞が長期間抑制されることによる低ガンマグロブリン血症が知られています。投与直後の注意深い

頻度が低い非典型的なPTLDとしてT/NK細胞PTLD、EBVが関与しないPTLDが発症する場合があります。

2) 危険因子

標準的な同種骨髄移植におけるEBV-PTLDの発症頻度は1%未満と低いのですが、T細胞除去移植、抗胸腺リンパ球グロブリン（anti-thymocyte globulin：ATG）投与、HLA不一致移植、免疫不全に対する移植、骨髄非破壊の前処置による移植（通称：ミニ移植）は、いずれも免疫能が著しく低下する移植であることから、潜伏しているEBVが再活性化してEBV-PTLDを発症するリスクが高いと報告されています。

3) 診断

EBV-PTLDの診断には、EBV感染B細胞の異常増殖（腫瘍形成）を証明することが必要です。発熱、リンパ節腫大、肝腫大などの症状を呈することから診断に至ることが多いですが、このような典型的な症状を示さないこともあります。臨床症状の有無にかかわらず、末梢血リンパ球におけるB細胞比率が高値であることはEBV-PTLDを疑わせる検査所見です。

血液中のEBV-DNA量を定量遺伝子増幅法（定量PCR法）で測定することが可能です。EBV-DNA量が高値で検出される場合や、低値でも繰り返し持続的に検出される場合は画像検査による全身検索を行います。

また、中枢神経系にEBV-PTLDを発症する場合、血中のEBV-DNA量に反映されない場合があります。中枢神経系に腫瘍性病変を認める場合、

post-transplant lymphoproliferative disorders：EBV-PTLD）も重要な課題ですが、本稿では造血細胞移植後合併症としてのEBV-PTLDに焦点を当てて解説します。また、根治療法として造血細胞移植が行われている希少疾患の慢性活動性EBV感染症（chronic active EBV infection：CAEBV）についても要点のみ紹介したいと思います。

2. EB ウイルス関連移植後リンパ増殖症

1) 病態

造血細胞移植後、免疫監視機構が再構築されるまでの免疫機能不全状態において、潜伏感染しているEBV再活性化して感染細胞のB細胞が異常増殖することで、EBV関連移植後リンパ増殖症（EBV associated post-transplant lymphoproliferative disorders：EBV-PTLD）を発症します。造血細胞移植後30日以降に発症する頻度が高く、ドナー由来B細胞の増殖によることがほとんどですが、まれに患者さん本人のB細胞由来の場合があります。

移植細胞がEBV感染を受けていないさい帯血移植におけるEBV-PTLDは、原因となるEBVが患者さんに潜伏していたEBVの場合と、移植後の新たな感染による場合のいずれかが考えられます。EBV-PTLDは移植後30～100日に発症することがほとんどですが、慢性GVHDが遷延し免疫抑制剤投与が長期に及ぶ場合には移植後100日以降に発症することもあります。

輸血療法

輸血の目的とリスク

輸血療法の主な目的は、血液中の赤血球・血小板などの細胞成分や凝固因子などのたんぱく質成分が量的に減少または機能的に低下したときに、その成分を補充することにより臨床症状の改善を図ることです。しかし、輸血療法には一定のリスクを伴うことから、リスクを上回る効果が期待される場合に限り必要最低限の血液製剤を使用し過剰な投与は避けることが重要です。

輸血療法のリスクには、「生（なま）の血液」を使用することの感染症のリスク、「他人（ヒト）の血液」を使用することによる同種免疫（アレ르기）反応のリスク、そして輸血検査や輸血の実施を「ヒトが行う」ことによる間違いのリスクです。

そのために、患者（またはその家族）が理解できる言葉で、輸血療法の必要性、使用する血液製剤と使用量、輸血に伴うリスクやその他輸血後の注意点について説明し、十分に納得を得た上で同意書を作成します。緊急時を除き、基本的に輸血同意書が得られなければ、輸血は実施しません。

我が国の血液製剤の安全対策

本邦における輸血用血液製剤の安全対策としては、①全血輸血は避けて必要な血液成分のみ補う成分輸血、②肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスなどに対する精密な検査（核酸増幅検査・血清学的検査など）の実施、③輸

血後移植片対宿主病(GVHD)予防のための放射線照射、④製剤中の白血球による有害反応予防のための保存前白血球除去操作、⑤採血時の皮膚からの細菌汚染を減らすための初流血除去操作、⑥妊産婦に保有率の高い抗白血球抗体などによる輸血関連急性肺障害予防のための男性供血者由来のみの血漿製剤の使用、⑦血小板輸血に伴う有害反応を予防するための洗浄血小板製剤の供給などを行い、世界でもトップクラスの安全性の高い血液製剤が使用されています。

血液製剤の種類

血液製剤には赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤（新鮮凍結血漿）などの輸血用血液製剤と、アルブミン製剤、免疫グロブリン製剤、各種凝固因子製剤などの血漿分画製剤があります。国内で製造される血液製剤はすべて善意の無償献血によって製造されています。輸血用血液製剤は日本赤十字社（日赤）で種々の安全対策を行ったあとに供給され、血漿分画製剤は、日赤から供給された原料血漿を用いて国内企業で製造され供給されています。一方、国内で製造が困難な血漿分画製剤は海外からの輸入製剤で賄っています。

赤血球製剤

血液製剤の適正使用に関しては、国の「血液製剤の使用指針」を遵守して行っています。

赤血球製剤の使用目的は、組織や臓

表 慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）診断基準

1) 伝染性単核症様症状が3か月以上持続（連続的または断続的）
2) 末梢血または病変組織におけるEBウイルスゲノム量の増加
3) T細胞あるいはNK細胞にEBウイルス感染を認める
4) 既知の疾患とは異なること
以上の4項目を満たすこと

厚生労働省研究班，2015年）より要点を抜粋

いて簡単に紹介します。発熱・肝脾腫・リンパ節腫脹など伝染性単核球症様の症状が増悪・軽快を繰り返しながら病勢が進行する稀な疾患です。この疾患においては、通常B細胞に感染するEBVがT細胞あるいはNK細胞に感染して病態を形成していることが大きな特徴です。厚生労働省研究班が2015年にCAEBVの診断基準を定めました。診断基準の要点を抜粋した表を示します。

自然治癒を期待できず、突然症状が急速に進行し重症化することもある難治疾患です。免疫化学療法、多剤併用化学療法、造血幹細胞移植を順次行うステップアップ方式の治療が導入されたことで、治癒を望めるようになりました。しかし急変時にはしばしば救命が困難で、また臓器障害の進行は積極的治療の大きな障壁となりますので、診断がつけば対症療法からステップアップ方式の根治療法へ治療方針を切り換えることをためらうべきではありません

せん。

従来型の移植（骨髄破壊の移植）と比較して、移植関連合併症が少ないミニ移植の成績が良好です。また、移植細胞ソースにかかわらず造血細胞移植の成績は良好なため（EBVに対する免疫を持たないさい帯血を用いた移植の成績も良好）、造血細胞移植（とくにミニ移植）の適応を積極的に考慮すべき疾患です。

4. 最後に

いったん感染すると終生潜伏するヘルペス科ウイルスの再活性化は、一時的にせよ免疫能が低下する治療である造血細胞移植における宿命と考えられます。EBV－PTLDに対する最適な予防法・治療法は、造血細胞移植の成績を向上させるための重要課題として取り組まれており、さらなる進化が期待されます。

（大阪母子医療センター血液腫瘍科
主任部長 井上雅美）

関連ミニ辞典

単球 白血球の一種で、血液から組織中に入るとマクロファージとなり貪食・殺菌を行います。

マクロファージ 白血球の一群であ

る単球が血管外の組織に出てマクロファージとなり、微生物を除去する機能を有します。

表1 輸血に伴う有害反応

感染性	ウイルス		遅発型	B型、C型、E型肝炎ウイルス、HIV、HTLV-Iなど
	細菌その他		即時型	敗血症（血小板輸血による）
			遅発型	梅毒、マラリア、シャーガス病など
非感染性	溶血性	免疫性	即時型	ABO不適合輸血（過誤輸血を含む）
			遅発型	ABO以外（不規則抗体）の血液型不適合輸血
		非免疫性	即時型	過熱血・過冷血輸血、加圧輸血
	非溶血性	免疫性	即時型	発熱、悪寒、蕁麻疹、アレルギー反応、ショック、アナフィラキシー反応 輸血関連急性肺障害、輸血後GVHDなど
			遅発型	輸血後紫斑病、血小板輸血不応
		非免疫性	即時型	低カルシウム血症、高カリウム血症 輸血関連循環過負荷、低体温、空気塞栓
			遅発型	輸血後鉄過剰症

器へ十分な酸素を供給することや、循環血液量を維持することです。しかし、貧血を認めた場合、すぐに輸血するわけではなく、まず、貧血の原因を明らかにし、鉄欠乏、ビタミンB12欠乏、自己免疫性溶血性貧血などの輸血以外の方法で治療可能である疾患には、原則として輸血は行いません。ヘモグロビン(Hb)値7g/dLが輸血を行う一つの目安とされていますが、検査値だけではなく日常生活に支障をきたす循環系の臨床症状（労作時の動悸、息切れ、浮腫など）を注意深く観察し、その上で臨床症状の改善が得られるHb値を個々に設定し、輸血施行の目安とします。

血小板製剤

血小板製剤は、血小板成分を補充することにより止血をはかり、出血を防止することを目的とします。血小板数はあくまでも目安であり、病態、症例に応じて投与します。急性白血病・悪

性リンパ腫などの造血器腫瘍や造血幹細胞移植症例では血小板値1万/ μ Lを、再生不良性貧血・骨髄異形成症候群など慢性に経過している血小板減少症では、ほかに出血傾向をきたす合併症がなければ0.5万/ μ Lを、出血症状を認める播種性血管内凝固（DIC）では5万/ μ Lを目安として血小板輸血を行います。血小板製剤を輸血しても期待する輸血効果が得られない血小板輸血不応状態で、抗HLA抗体などの血小板抗原に対する抗体による免疫学的機序が考えられる場合には、HLA適合血小板製剤を輸血します。

また、血小板輸血により直後に血圧低下や意識障害など全身性にアレルギー症状が出る重篤な有害反応（アナフィラキシー反応）が一度でも観察された場合や、種々の薬剤による前投与処置などでは予防できない蕁麻疹、発熱、呼吸困難、血圧低下などの有害反応が2回以上観察された場合には、洗浄血小板製剤の投与を考慮します。

一方、血栓性血小板減少性紫斑病やヘパリン起因性血小板減少症では血小板輸血に伴う血栓形成のリスクがあるため血小板製剤の予防的投与は原則的には行いません。

血漿製剤

血漿製剤（新鮮凍結血漿：FFP）投与の主目的は凝固因子の補充による止血の促進効果です。大量輸血時には、早期からFFP投与が推奨されています。また、血栓性血小板減少性紫斑病では、FFPを置換液として用いた血漿交換療法は有効であり強く推奨されています。また、肝障害、DIC、濃縮製剤のない凝固因子欠乏症などにおいても有効なことがあります。一方、循環血漿量減少の改善と補充、たんぱく質源としての栄養補給、創傷治療の促進を目的とした投与などは不適切な使用とされています。

輸血の副反応

輸血副反応には免疫学的機序によるもの、感染性のもの、およびその他の機序によるものに分類されます（表1）。実際に経験するのは発熱、じんましんなど軽症のアレルギー性輸血副反応が大半であり、輸血によるウイル

ス感染症はほとんど発生しなくなり、今注意すべきことは、室温保存する血小板製剤における細菌感染に対して、使用前の厳重な外観チェック（色調変化、凝集塊など）が重要です。

血液製剤への放射線照射によって輸血後GVHDは完全に克服されましたし、頻回の赤血球輸血に伴う輸血後鉄過剰症に有効な鉄キレート剤の内服が可能になり、以前に比べ長期にわたる輸血による副次作用が減り、長期にわたる赤血球輸血は格段に安全な治療となりました。血液製剤の保管・管理や使用する輸血セットおよび輸血速度などの輸血方法に関しては、「輸血用血液製剤取り扱いマニュアル」に準じて正しく行い、「多職種による輸血チーム医療」による安全で適正な輸血療法を行っていくことが、われわれ輸血療法に係わる医療従事者の責務です。

おわりに

輸血療法自体は、足りないものを補う補充療法であり、原疾患の根本的な治療ではありませんが、血液疾患を治療していく上で、とても大切な支持療法です。

（国家公務員共済組合連合会
虎の門病院輸血部 部長 牧野茂義）

関連ミニ辞典

血漿 血液に抗凝固剤を加えて分離して得られる、体重の約5%を占める液体成分です。アルブミンや免疫グロブリン、補体などが含まれます。

支持療法 血液疾患そのものあるいは治療に伴う血球減少や感染症に対する治療のことです。具体的には、化学療法以外の輸血療法や抗生剤投与などを意味します。