

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もと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2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

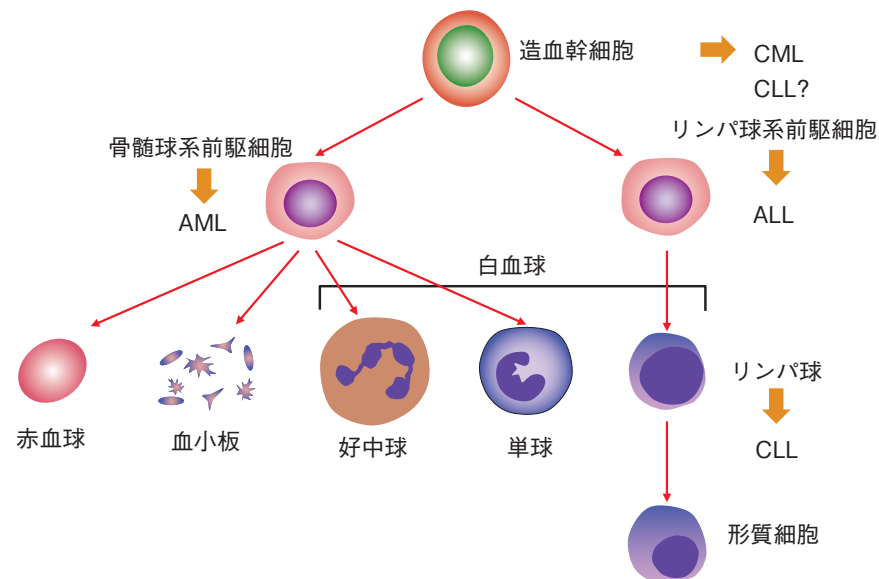


図 正常な血液細胞のつくられかたと白血病細胞のもととなる細胞

造血幹細胞をもととして、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できています。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。

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

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ではFLT3-ITDという特殊な遺伝子異常が知られています。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異常がみつかった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（Ph）染色体という異常な染色体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薬

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。RUNX1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で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RUNX1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

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は骨髓球系、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でやすいほかに、レチノ

いたため、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たと思います。

白血病とは

血液内科で治療を行う血液がんには、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、骨髄異形成症候群（MDS）、悪性リンパ腫（ML）、多発性骨髄腫（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

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薬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、新しいタイプのチロシンキナーゼ阻害薬が導入され、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髓、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。CMLの場合、腫瘍細胞はほとんど全ての成熟血球に分化しますが、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髓系細胞(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りますが、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。

症状としては血液検査で白血球数の

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。骨髓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脾臓が腫大傾向にあります。

一方、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。一方、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薬は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薬の投与によって長期にわたって病気の進行が抑えられ、外来で日常生活を

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、原発性骨髓線維症と似ているため、むしろ骨髓増殖性腫瘍(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の発症起源は骨髓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常の血球産生

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。この細胞をもとに、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もとに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。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歳以上の男性にしばしばみられますが、性別や年齢を問わず起こります。

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（ひばく）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。食生活が白血病の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えます。

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つくられます。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つくられにくくなり、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。

白血病細胞が内臓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。

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

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因子

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

（獨協医科大学 内科学（血液・腫瘍）
主任教授 今井陽一）



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）阻害薬とBCL-2阻害薬が導入されています。

BTKはBリンパ球の表面に発現するB細胞受容体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B細胞受容体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阻害薬はCLLの治療にとっ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ちますが、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阻害薬は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もと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機能が失われた腫瘍細胞が異常に

表2 急性骨髄性白血病のWHO分類（2022年改訂第5版）

AML with defining genetic abnormalities (特徴的な遺伝子異常を伴う急性骨髄性白血病)	● Acute promyelocytic leukemia with <i>PML::RARA</i> fusion ● AML with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion ● AML with <i>CBFB::MYH11</i> fusion ● AML with <i>DEK::NUP214</i> fusion ● AML with <i>RBM15::MRTFA</i> fusion ● AML with <i>BCR::ABL1</i> fusion ● AML with <i>KMT2A</i> rearrangement ● AML with <i>MECOM</i> rearrangement ● AML with <i>NUP98</i> rearrangement ● AML with <i>NPM1</i> mutation ● AML with <i>CEBPA</i> mutation ● AML, myelodysplasia-related ● AML with other defined genetic alterations ● AML, defined by differentiation
AML with minimal differentiation (分化の乏しい急性骨髄性白血病)	● AML without maturation ● AML with maturation ● Acute basophilic leukemia ● Acute myelomonocytic leukemia ● Acute monocytic leukemia ● Acute erythroid leukemia ● Acute megakaryoblastic leukemia

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、骨髓検査が必要です。

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

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、骨髓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	骨髓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
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	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
	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。バーキット型	

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。最近是世界保健機関（WHO）が定めた分類（表2）などさまざまな分類法が用いられています。分類は複雑で大変わかりにくいものですが、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。なお、我が国では2025年に「造血器腫瘍遺伝子パネル検査」が始まります。これにより、白

血病細胞の遺伝子を詳しく調べることができ、より適切な治療法が選択できるようになると期待されています。

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。

表3 急性骨髄性白血病によく用いられる抗がん剤

分類	薬剤（略称）	主な商品名
アントラサイクリン系薬剤	ダウノルビシン（DNR）	ダウノマイシン
アントラサイクリン系薬剤	イダルビシン（IDA）	イダマイシン
アントラサイクリン系薬剤	アクリルビシン（ACR）	アクラシノン
アントラサイクリン系薬剤	ミトキサントロン（MIT）	ノバントロン
代謝拮抗剤	シタラビン（Ara-C）	キロサイド
BCL-2阻害薬	ベネトクラクス（VEN）	ベネクレクスタ
DNAメチル化阻害薬	アザシチジン（AZA）	ビダーザ
抗CD33抗体薬物複合体	ゲムツズマブ オゾガマイシン（GO）	マイロターグ
FLT3阻害薬	ギルテリチニブ（GILT）	ゾスパタ
FLT3阻害薬	キザルチニブ（QUIZ）	ヴァンフリタ
配合剤	ダウノルビシン塩酸塩シタラビン（CPX-351）	ビキセオス
レチノイン酸誘導体	全トランス型レチノイン酸（ATRA）	ベサノイド
三酸化二ヒ素	亜ヒ酸（ATO）	トリセノックス
RAR α 選択的作動薬	タミパロテン（Am80）	アムノレイク

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ることがあります。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）（表1）に起こりやすく、脳出血や肺出血など重い出血を来することがあります。

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合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けると助かります）、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進めるため、麻酔薬の注射を受けたのち、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や腕の静脈に挿入されるのが一般的です。出血を防ぐため、事前に

どから診断に至ることもあります。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分類などにより急性骨髄性白血病が分類されます。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。

治療の前に

急性骨髄性白血病の治療を始める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。尿酸は腎臓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

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みたりします（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いため、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。あるいは、白血病細胞の割合にかかわらず、遺伝子検査結果な

表4 急性骨髄性白血病における予後因子

分類	予後良好因子	予後不良因子
染色体核型	t (8;21) (<i>RUNX1-RUNX1T1</i> 融合遺伝子)	複雑核型異常
	inv (16) または t (16;16) (<i>CBFB-MYH11</i> 融合遺伝子)	-5/5q欠失、-7/7q欠失
遺伝子変異	<i>NPM1</i> 変異 (<i>FLT3-ITD</i> 変異を伴わない場合)	<i>FLT3-ITD</i> 変異 (高アレル比)
	<i>CEBPA</i> 二重変異 (<i>FLT3-ITD</i> 変異を伴わない場合)	<i>TP53</i> 変異
年齢	若年発症 (60～65歳未満)	高齢発症 (60～65歳以上)
初回治療反応性	良好	不良
全身状態 (PS)	PS 0-1 (良好)	PS 2以上 (不良)
発症様式	<i>de novo</i> AML	2次性AML (骨髄異形成症候群様変化を伴う、または化学療法歴のあるAML)

血小板輸血を受けることもあります。

治療の種類

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（きっこう）剤のシタラビン（Ara-C）に加えて、ダウノルビシンなどのアントラサイクリン系薬剤から1剤を選んで組み合わせた「強化化学療法」で（表3）、いずれも注射薬です。一方65歳以上の高齢者や、臓器機能の低下がみられる患者では、経口薬のベネトクラクス（BCL-2阻害薬）に、注射薬のアザシチジン（DNAメチル化阻害薬）かシタラビンを併用する治療がよく用いられます。なお、この「65歳以上」は一つの目安に過ぎません。肝臓や腎臓の機能の低下があれば、60歳でも

高齢者に準じた治療が適切と考えられることもあります。逆に65歳を超えていても治療上は高齢者とみなされないこともあります。

病気の中には、治療の効きやすさや効きにくさを示す特徴を持っているものがあります。これは「予後因子」と呼ばれています。急性骨髄性白血病の主な予後因子を表4に示します。全身状態（PS）の説明は表5をご覧ください。このような予後不良因子を有する場合は、シタラビンとダウノルビシン（表3）が5：1で含まれているピキセオスが選択されることもあります。白血病に*FLT3-ITD*変異（表4）がみられると、FLT3阻害薬（表3）が用いられることもあります。

日本血液学会は、急性骨髄性白血病の診療ガイドラインを公開しています（http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_1.html）。「ガイドライン」はある意味「目安」であり、拘束力は

表5 全身状態（パフォーマンスステータス：PS）の評価

PSスコア	説明
0	症状がなく、日常生活に全く制限がない。
1	軽い症状があるが、ほとんどの活動を行える。
2	自立しているが、日中の50%以上を座位または臥位（がい）で過ごす必要がある。
3	日常生活がほぼ不可能で、ほとんどの時間をベッドで過ごす。
4	完全に寝たきりで、全ての介助を必要とする。

ありませんが、治療方針を決定する際には参考になります。実際の治療方針の決定には、患者さんのご希望や全身状態（表5）などを含めた総合的な判断が必要となります。参考までに図1に若年者と高齢者の治療アルゴリズムを示します。各CQに関しては上記のウェブページをご参照いただくか、担当医にお尋ねください。

治療の実際

白血病細胞は通常骨髄にあり、血液の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れば、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、放っておくと再発するため、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月から5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

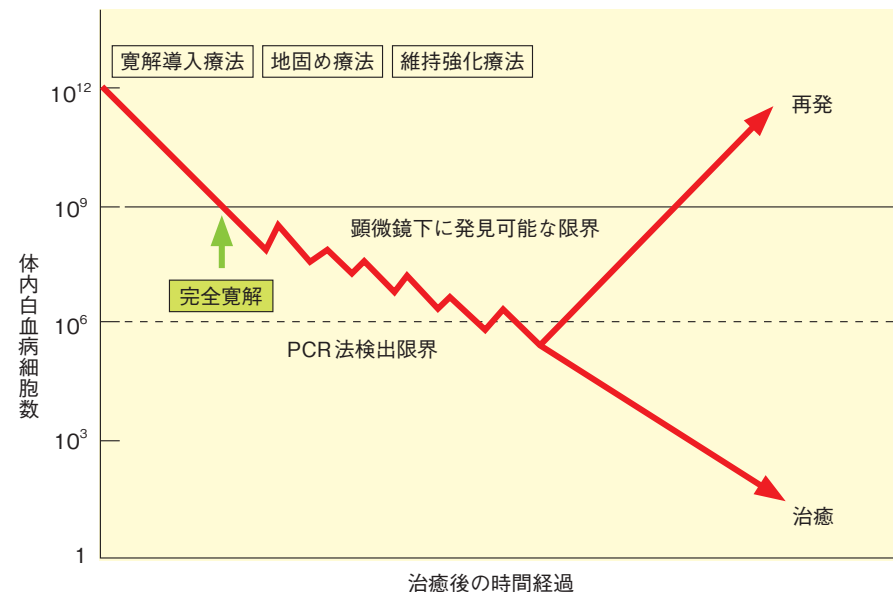


図2 体内白血病細胞数と治療効果

化学療法によって体内の白血病細胞数が 10^9 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)

化学療法を1年から2年かけ行うことがあります。急性骨髄性白血病の患者は通常、寛解後療法として化学療法を1～4回程度入院で受け、治療を終了します(図2)。ベネトクラクス＋アザシチジン併用療法(前述)の場合は、外来で治療を続けることが一般的です。

化学療法後正常造血が回復したところで骨髓穿刺を行い、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療ではありません。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髓塗抹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100万個に1個の白血病細胞が検出できます。100個から100万個という数字は、検出感度を指します。100個に1個検出できる場合の検

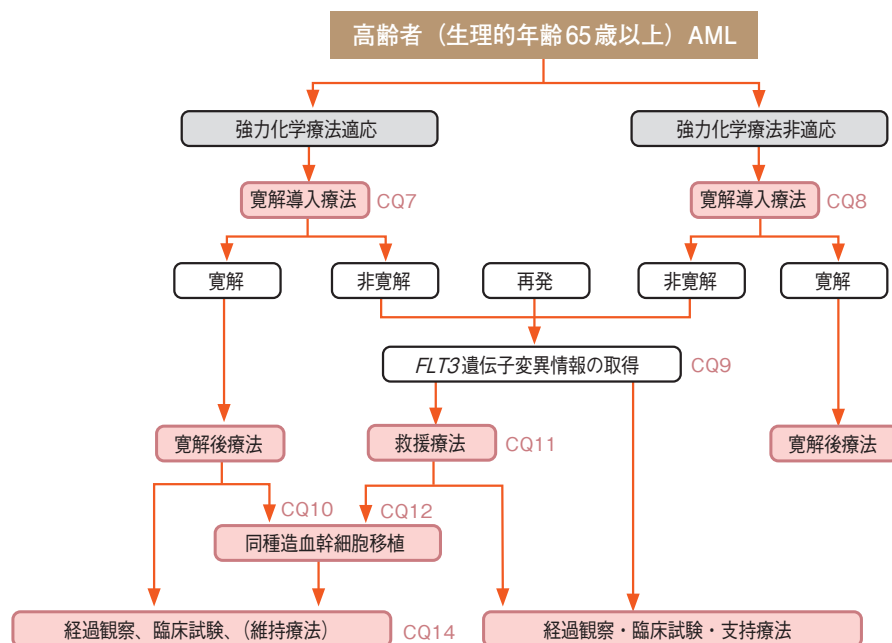
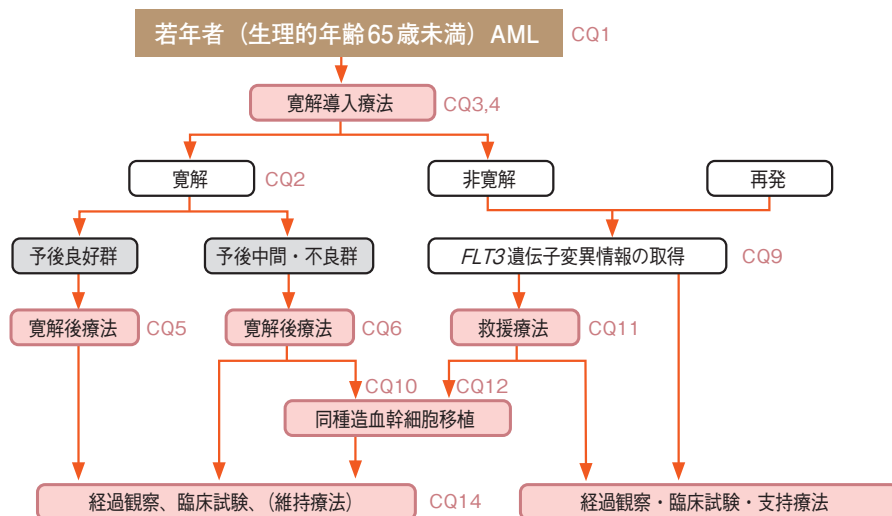


図1 日本血液学会による急性骨髄性白血病の治療指針

- 注1 各CQについてはウェブページ (http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/1_1.html) をご覧ください。
注2 すべての患者に一律に適応されるものではないことにご留意ください。
注3 急性前骨髄球性白血病の治療は本文をご参照ください。

つかの抗がん剤を組み合わせる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。急性骨髄性白血病の発症時の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、総使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います。不整脈を来すこともあります。代謝拮抗剤のシタラピン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

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通常全トランス型レチノイン酸を使用します。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、あるいは全トランス型レチノイン酸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

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代謝物である全トランス型レチノイン酸（ATRA）（表3）はこの異常染色体に作用し、白血病細胞を分化・成熟させ死滅させえます。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。全トランス型レチノイン酸は内服薬で、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

出感度は1%、100万個に1個検出できる場合の検出感度は0.0001%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（「測定可能」と呼ばれることもあります）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%程度と考えられています。NPM1変異やFLT3-ITD変異（表4）を有する急性骨髄性白血病の場合は、さらに少量の白血病細胞を検出することも可能です。最近では高感度細胞表面抗原解析によるMRD検査も一部で実施されています。MRD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。無治療のまま完全寛解が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。

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シ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。

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、日本造血・免疫細胞療法学会が認定した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 (<https://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など、より専門的に知りたい方は、日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン (https://www.jstct.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=1) もご覧ください。

遺伝子レベルで細胞が残っていないか微小残存病変検査で調べ、移植適応を判断することも重要です。地固め療法終了後のMRD陽性の患者は早期再

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、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。予後因子（表4）の影響を受けることもあります。一般には、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

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。

食事也要注意が必要です。生ものには微生物が多く含まれているため、生ものを避けた食事が望まれます。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

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。

このような副作用に触れると大変心配になり、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きます。

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

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、風邪をひいたような症状、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節などのリンパ組織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）”と呼ばれることがあります。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 WHO 分類では、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。さらに B 細胞性、T 細胞性とそれぞれ系統別に区分されるようになってきています。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

酸による再寛解導入療法を受けた場合は、自家移植可能な自家造血幹細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）。

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療が望める病気となりました。しかし、治療効果は一様ではありませんし、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）

発が多いため、HLA 適合血縁ドナーや骨髄バンクドナーが得られる場合は、第 1 寛解期での同種造血幹細胞移植を考慮してもよいと思われます。化学療法で完全寛解が得られない（化学療法抵抗性といいます）患者に化学療法を続けるのは得策とはいえません。そのような非寛解期の患者でも、同種造血幹細胞移植後 10～20% に長期生存が期待できます。最近 HLA が半分しか適合していないドナーからの移植（HLA 半合致移植）もよく行われるようになりました。親子間では HLA は通常半分一致することになりますので、HLA 半合致移植の割合も年々増えています。

急性前骨髄球性白血病の移植適応判断も MRD 検査の結果は重要です。第 1 寛解期の急性前骨髄球性白血病は分化誘導療法を含む化学療法により 70～80% の無病生存が期待できますので、第 1 寛解期の移植適応はありません。第 2 寛解期の急性前骨髄球性白血病の場合、微小残存病変陰性なら自家移植の適応です。特に、再発時に亜ヒ



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。WHO分類はこうした背景から提唱されているものです。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。

従来からいわれている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)、全身状態(performance status)、染色体異常(t(9;22)、t(4;11)、+8など)、白血球数($>30,000/\mu\text{L}$ や $>100,000/\mu\text{L}$)、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。さらに最近ではKMT2A (MML) 再構成、低2倍体(hypodiploidy)(染色体本数44本以下)、複雑核型(反復性遺伝子異常を認めず、染色体本数40~50、かつ、5つ以上の異常を持つ)、BCR-ABL-like、初回寛解導入法で完全寛解(CR,CRi)導入不応例、微小残存病変(minimal residual disease, MRD)が残存している場合などがあげられています。

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。

急性白血病的発症時には 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髄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

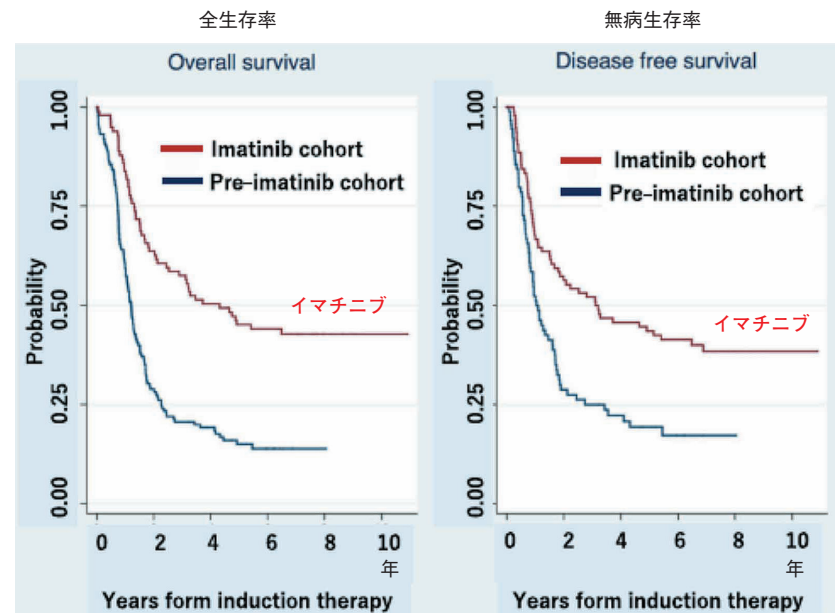


図1 JALSG Ph ALL202における生存率

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.

上の患者さんが再発し、成人ALLの長期生存率は従来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がありますが、大きな理由の一つは、予後不良の「Philadelphia染色体(Ph)陽性ALL」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薬(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もあります。

(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

Ph陰性急性リンパ性白血病

		同種移植			自家移植
		HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	さい帯血	
第一寛解期	標準リスク	GNR/CO	GNR/CO	GNR/CO	GNR
	リスク不明	CO	CO	CO	GNR
	高リスク	S	S	S	GNR
第二以降の寛解期		S	S	S	GNR
再発進行期 / 寛解導入不応期		CO	CO	CO	GNR

B-ALL, T-ALL とも以下の基準でリスクを分類する

高リスク: *KMT2A (MLL)* 再構成、低2倍体 (hypodiploidy) (染色体本数44本以下)、複雑核型 (反復性遺伝子異常を認めず、染色体本数 40-50、かつ、5つ以上の異常を持つ)、*BCR-ABL1-like*、初回寛解導入法で完全寛解 (CR,CRi) 導入不応例、寛解導入療法後 (End Of Induction: EOI) のMRD陽性、のいずれかの予後不良因子を持つ

標準リスク: 高リスクの予後不良因子を持たない (EOI MRD 陰性を含む)

リスク不明: 染色体検査 不明、EOI MRD 不明 など

Ph陽性急性リンパ性白血病

		同種移植			自家移植
		HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁	さい帯血	
第一寛解期		S	S	S	Dev/GNR
第二以降の寛解期		S	S	S	GNR
再発進行期 / 寛解導入不応期		CO	CO	CO	GNR

S: standard of care 移植が標準治療である (合併症、QOL などの不利益についても検討した上で総合的に決定すべきである)

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ることがのぞましい

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

表1 ALLの移植適応

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薬 (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 ALL93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

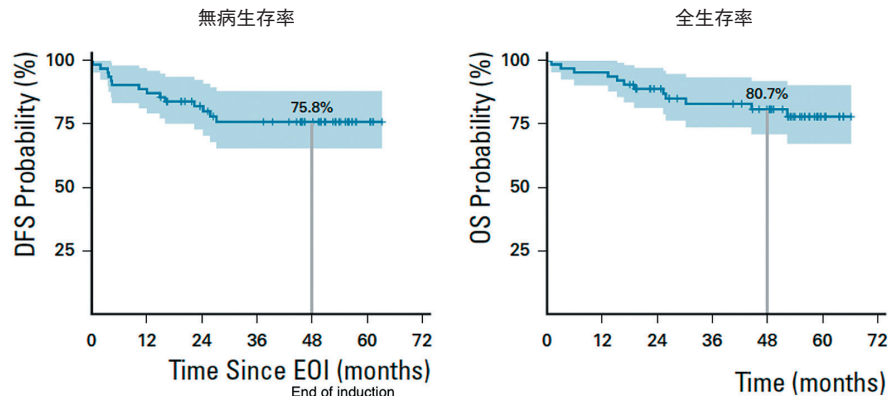


図2 チロシンキナーゼ阻害薬ダサチニブと二重特異性抗体製剤 (ブリナツモマブ) 併用療法
Foa R, et al; JCO 42: 881, 2024.

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、アントラサイクリン、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ールによっても異なりますが、おおむね1～2年間継

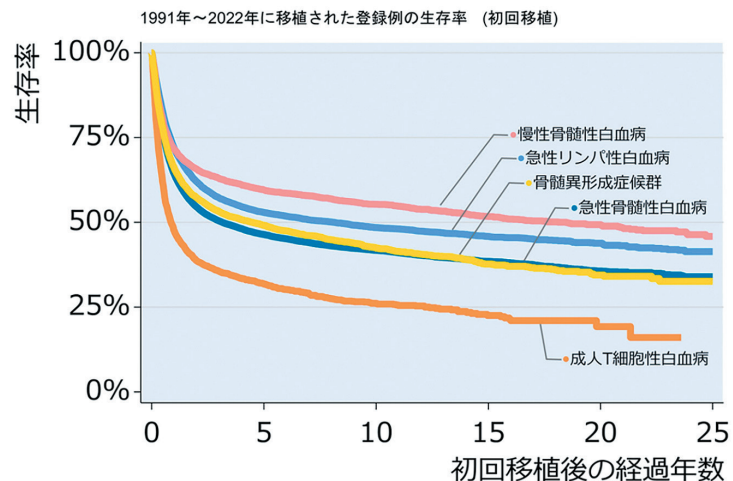
続します。維持療法が終了した段階で寛解が維持されていれば、予定された治療はひとまず終了となります。

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ールを基にした治療が試みられることもあります。

(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 Ph 陽性 ALL が成人 ALL の 20～30%を占めることでした。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



1991年～2022年に実施された疾患別の移植後10年生存率(95%信頼区間)は、急性骨髄性白血病(26,970件)で42%(41-42%)、急性リンパ性白血病(13,942件)で48%(48-49%)、成人T細胞性白血病(2,999件)で26%(24-28%)、慢性骨髄性白血病(3,855件)で55%(54-57%)、骨髄異形成症候群(7,560件)で42%(41-44%)である。

図3 2023年に日本造血・免疫細胞療学会が集計した疾患別移植成績

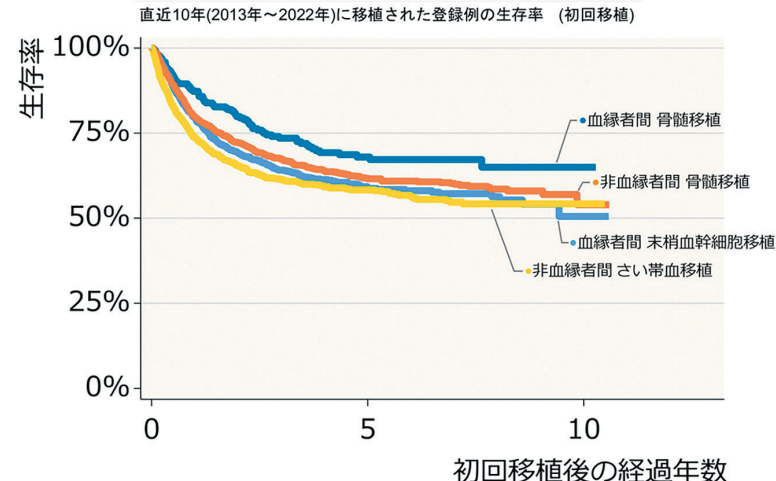
が多いとされています。ポナチニブと化学療法hyper-CVADを併用すると3年の全生存率が83%という報告もありますが、長期の成績が不明でありTKIを含む寛解導入化学療法のうち可能であれば第1寛解期に同種造血幹細胞移植を行うことが推奨されています。しかしTKIによって第1寛解期かつ分子生物学的寛解を得た症例での同種造血幹細胞移植の適応については不明の部分も残されています。

更に最近ではチロシンキナーゼ阻害薬ダサチニブなどと二重特異性抗体製剤(ブリナツモマブ)を併用することにより、いわゆる従来の化学療法剤を使用しないでも長期生存が得られるという報告もなされており、分子生物学

的寛解が得られれば同種移植も不要である可能性も示唆されています(図2)。

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さかんに行われています。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・免疫細胞療学会による、現時点での成人ALLに対す



2013年～2022年に実施された16歳以上の急性リンパ性白血病に対する移植後5年生存率(95%信頼区間)は、血縁者間骨髄移植(292件)で68%(62-74%)、血縁者間末梢血幹細胞移植(1,108件)で59%(55-62%)、非血縁者間骨髄移植(1,538件)で62%(59-64%)、非血縁者間さい帯血移植(1,267件)で58%(55-61%)である。

図4 16歳以上のALLの移植幹細胞別移植成績

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3に2023年に日本造血・免疫細胞療学会が集計した疾患別移植成績、図4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有意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。

日本造血・免疫細胞療学会の成人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

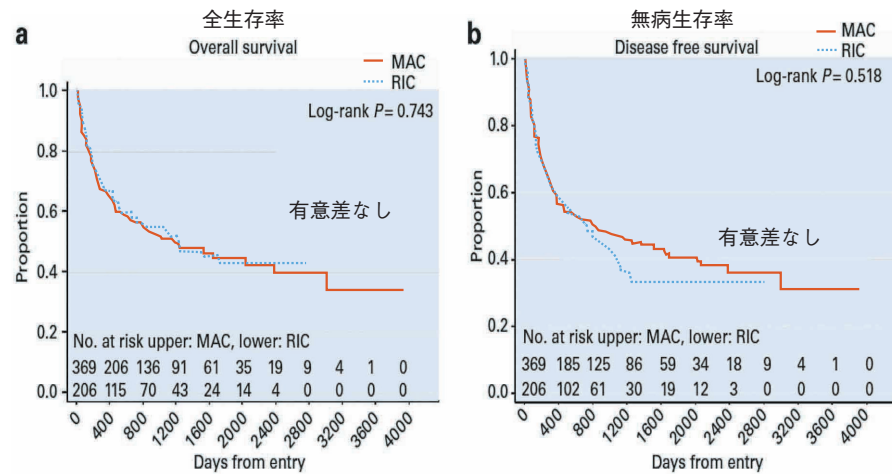


図5 造血細胞移植学会の成人ALLワーキンググループが解析した45歳以上の骨髄破壊的前処置による移植（MAC）と骨髄非破壊的前処置（RIC、ミニ移植）による寛解期移植の全生存率と無病生存率
Tanaka J, et al; BMT 48 : 1389, 2013.

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5）。また第一寛解期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。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。また最近の本邦からの報告ではPTCyボストサイクロフォスファミドを用いたハプロ移植がさい帯血移植と同等の生存率であり、特に第一寛解期ではより生存率が良かったとされています。

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治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、本邦でもさまざまな条件はあるものの若年者ではCD19-CAR-T細胞療法が施行可能となっています。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。

4. 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います。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。

5. 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。このような治療法の発展は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もたらすものです。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
前教授 田中淳司）



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。

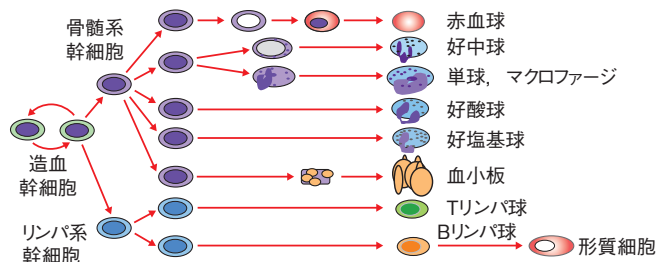
I. 慢性骨髄性白血病（CML）とは

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います。このことから、CMLは「血液

A. 正常の場合



B. CMLの場合

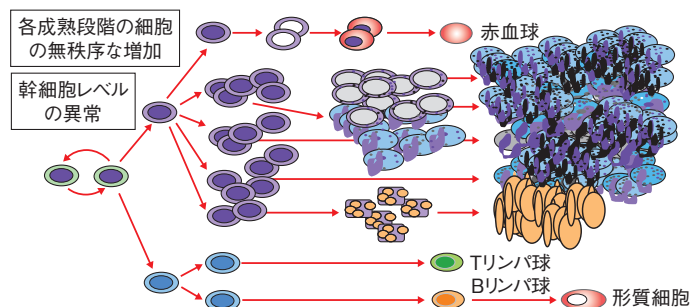


図1 正常の血球の成り立ちとCMLの血球の無秩序な増加

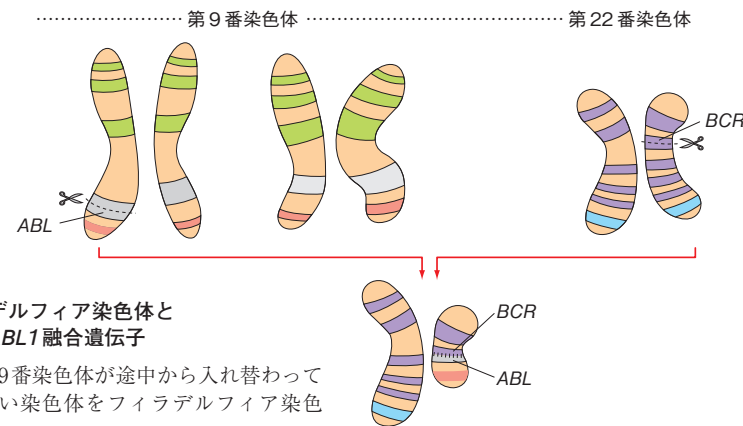


図2 フィラデルフィア染色体とBCR::ABL1融合遺伝子

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::ABL1融合遺伝子で、これがCMLの原因です。

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1.8～2.0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55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、まずは主治医に確認することですが、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・冊子なども多く充実しています。患者会は、同じような病気をもつ他の患者

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くとする場です。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、主治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、興味がある場合は、主治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

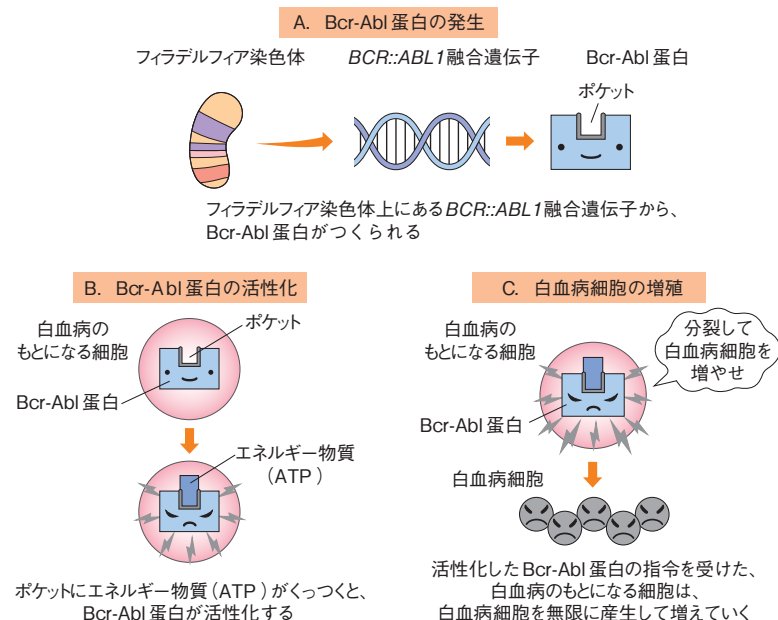


図3 Bcr-Abl蛋白が白血病細胞を増殖させる機序

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 遺伝子とがあらたに結合し、 $BCR::ABL1$ 融合遺伝子となります。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 $BCR::ABL1$ 融合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 $BCR::ABL1$ 融合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・急性転化期の3段階に分かれることが知られています。

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3～5年続くとされています。骨髄の中で、 $BCR::ABL1$ 融合遺伝子の指令で白血病細胞がつくれ、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

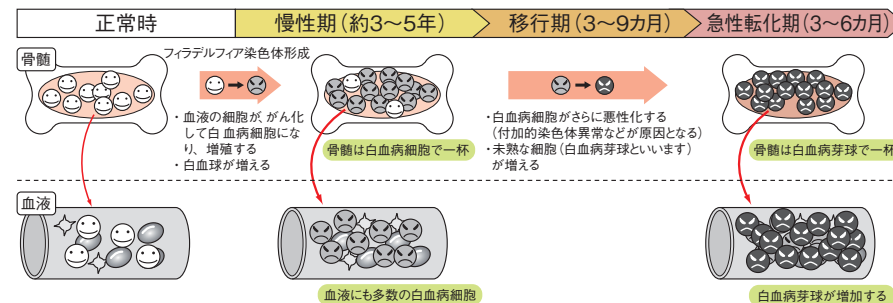


図4 CMLの病期と症状

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。

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3～9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り、急性白血病に似た急性転化期（約3～6カ月継続）に進展し致死的になるといわれています。

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。

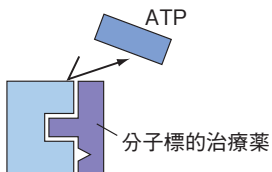
移行期では、成熟する能力を失った芽球が増えてくるために貧血が認められ、白血球もさらに増えてくるので全身のだるさや発熱、また脾臓が腫れておなかの張ってくるといった症状がみられるようになります。

急性転化期では、骨髄は悪化した芽球でいっぱいになり、血液中にも芽球が増加します。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みられ、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。

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

1. 分子標的療法 (チロシンキナーゼ阻害薬)



BCR::ABL1 融合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)



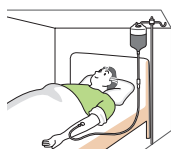
白血球数を正常値までに低下させ、症状を和らげることができますが、化学療法だけで CML の進行を抑えたり、CML を治すことは出来ません。

3. インターフェロン α



白血球数を正常値までに低下させ、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分かっています。さまざまな副作用の問題があります。

4. 同種造血幹細胞移植



分子標的薬の高い治療効果により、現在では適応となる患者さんは限られています。

図5 CMLの治療の概要

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::ABL1* 融合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。

Ⅶ. 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薬）、②化学療法（抗がん剤）、③インターフェロン α 、④造血幹細胞移植、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。

造血幹細胞移植は、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白血病細胞を全滅させてから、健康なドナーから提供され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・急性転化期の患者さん、分子標的

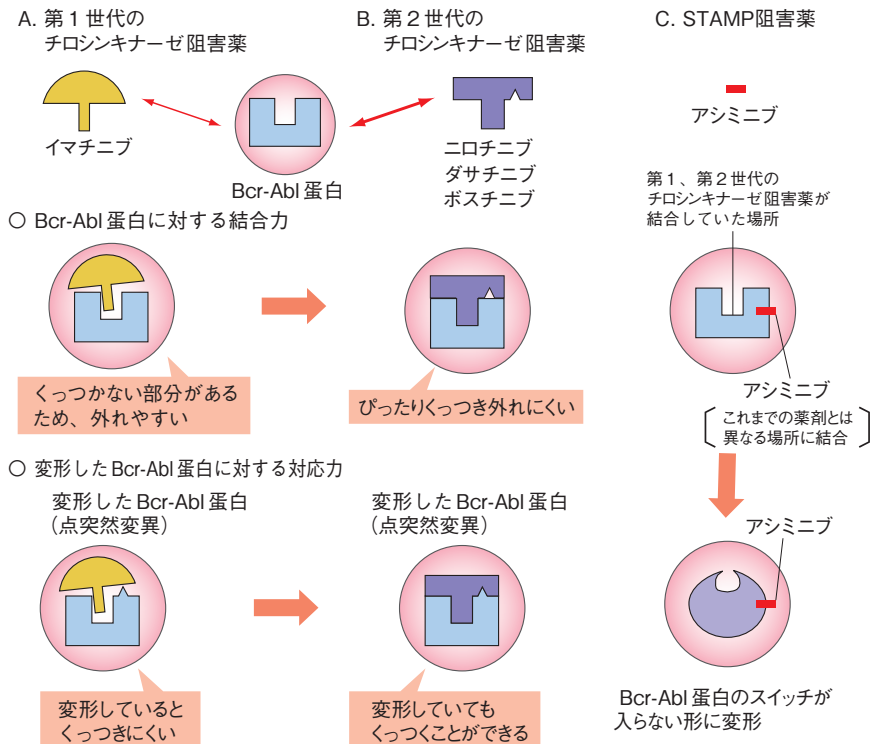


図6 第1世代と第2世代チロシンキナーゼ阻害薬・STAMP阻害薬の違い

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::ABL1* 融合遺伝子からつくられる Bcr-Abl 蛋白であるとすでに説明しましたが、CMLの分子標的薬であるチロシンキナーゼ阻害薬（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、5、6参照）。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、イマチニブで治療し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。

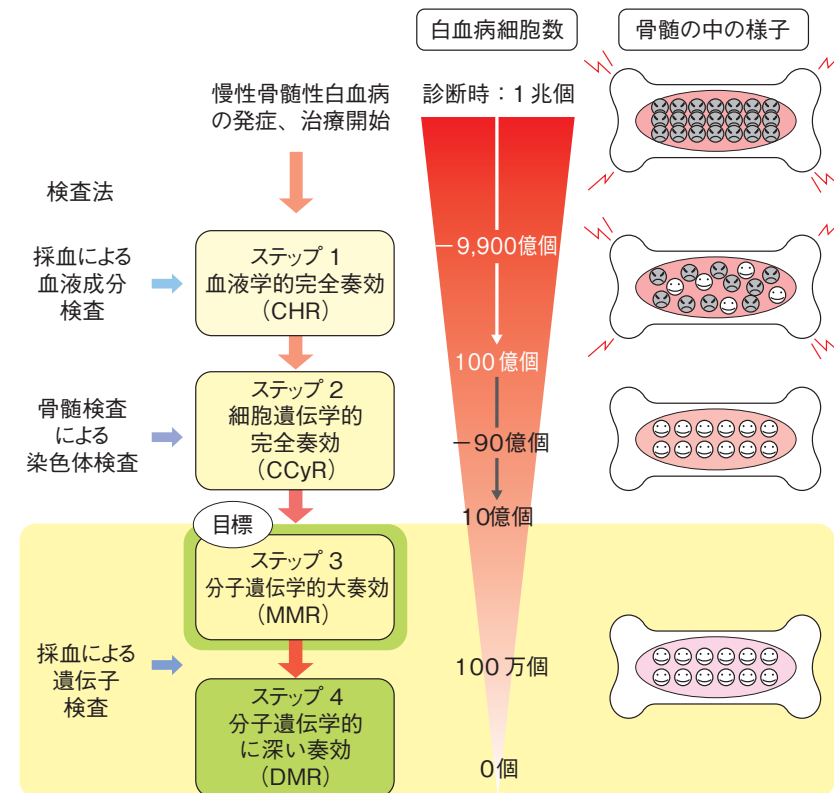


図8 治療効果を知るための検査と判定基準

療としては、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブのいずれかを選択します。

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、白血球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450,000/ μ l未満、末梢血中の白血球の内訳で幼若な細胞がなく、脾臓の腫れがみられなくなったら、血液学的完全奏効（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奏効（CCyR）があります。3～6カ月に一度程度、骨髄検査で染色体検査（Gバンド法やFISH検査）を行います。20～100個の骨髄細胞を調べて、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

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（20～300倍程度）であり、より多くの白血球細胞をより早く減らすことができることが分かっています。

また、第1世代のTKIが効かない患者さんの一部では、*BCR::ABL1*融合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::ABL1*融合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、L248R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、L248R、F359V/Iなどに対して、ボスチニブは、T315I/A/V、F317V/R、E255K/V、L248R、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、どの薬剤が奏効するか、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効しないのはT315I変異（後述）です。

また、第2世代のTKIによる治療効果は第1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

浮腫・体液貯留
●からだや顔がむくむ ●体重が増加する ●胸水（呼吸困難、かわいた咳、胸の痛み）など
消化器症状
●吐き気・嘔吐 ●下痢 など
血液細胞の減少に伴う症状
●貧血（めまい、立ちくらみがする、倦怠感がある） ●血小板減少症（出血しやすい、血が止まりにくい） ●好中球減少症（発熱、寒気、せきやのどの痛み、排尿時の痛み）など
皮膚症状
●発疹（皮膚が赤くなる） ●皮膚のかゆみ など
心血管系の副作用
●心筋梗塞・脳梗塞 ●動脈や静脈の血栓症 ●不整脈 など
その他
●頭痛 ●筋肉痛、筋肉のけいれん など

図7 分子標的薬（チロシンキナーゼ阻害薬）で起こる主な副作用

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分かってきました。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のAとBに示しま

表 本邦におけるCMLの同種移植成績表（2013～2022年移植、16歳以上）

	最初の移植からの年	症例数	生存率	95%信頼区間
--	-----------	-----	-----	---------

① CMLに対する同種移植成績

血縁者間 骨髄移植	移植時	34		
	1年	28	93.4%	76.2-98.3%
	5年	11	85.4%	65.0-94.4%
血縁者間 末梢血幹細胞移植	移植時	174		
	1年	123	80.5%	73.6-85.8%
	5年	37	63.0%	53.9-70.8%
非血縁者間 骨髄移植	移植時	229		
	1年	159	80.5%	74.6-85.2%
	5年	71	69.5%	62.4-75.5%
さい帯血移植	移植時	181		
	1年	119	74.8%	67.7-80.6%
	5年	58	68.9%	61.2-75.5%

② HLA一致同胞からの同種移植成績

標準リスク	移植時	46		
	1年	40	95.2%	82.3-98.8%
	5年	12	84.9%	65.8-93.8%
高リスク	移植時	80		
	1年	60	82.8%	72.3-89.7%
	5年	21	62.4%	49.6-72.9%

③ 非血縁者間骨髄移植成績

標準リスク	移植時	94		
	1年	66	82.8%	73.1-89.3%
	5年	28	77.6%	67.0-85.1%
高リスク	移植時	135		
	1年	93	78.9%	70.8-85.1%
	5年	43	64.2%	54.4-72.3%

④ さい帯血移植成績

標準リスク	移植時	55		
	1年	43	88.7%	76.6-94.8%
	5年	11	83.7%	69.7-91.6%
高リスク	移植時	126		
	1年	76	68.7%	59.6-76.2%
	5年	47	62.8%	53.3-70.9%

（日本造血・免疫細胞療学会）

DMRを維持することが示されて注目されています。

IX. CMLに対する同種造血幹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に対する同種造血幹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、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約20%弱の患者さんにとっては、同種造血幹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の移植の動向と治療成績を見てみます。日本造血・免疫細胞療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、2016年は74件、2022年56件で、2012年以降は年に50～70件の移植が報告されています。本邦のこれまでの移植成績（16歳以上の患者さん）をリスク・移植細胞種類別に表に示します（詳細を知りたい方は、日本造血・免疫細胞療学会ホームページの全国調査報告書をご覧ください）。16歳以上のCML患者さんのHuman leukocyte Antigen（HLA）適合同胞間移植において、標準リスク群の5年の全生存率は84.9%、高リスク群では62.4%と報告されています。一方、非血縁者間骨髄移植では標準リスク群の5年の全生存率は77.6%、高リスク群では64.2%、さい帯血移植では、標準リスク群の5年の全生存率は83.7%、

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、ステップ3の分子遺伝学的大奏効（MMR）です。これは末梢血液中の細胞のBCR::ABL融合遺伝子発現量をリアルタイムRT-PCR法という特殊な方法で測定するもので、国内でもインターナショナルスケール（International Scale：IS）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、初回治療では、治療後3カ月までにBCR::ABL融合遺伝子発現量≤10%、6カ月までにBCR::ABL融合遺伝子発現量≤1%（CCyR）、12カ月までにBCR::ABL融合遺伝子発現量≤0.1%（MMR）、それ以後はMMRを維持することが、至適奏効（Optimal）と定義されています。上記に該当しない、要注意（Warning）ではモニタリングを頻回に行い、不成功（Failure）では、治療薬の変更を検討する必要があります。

また、最近の研究では、より早い時期にMMRに到達することが、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ステップ4は、分子遺伝学的に深い奏効（DMR）になります。これは、連続2回のリアルタイムRT-PCR検査でBCR::ABL融合遺伝子発現量が検出感度以下の場合にステップ4のDMR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DMRを達成し、少なくとも2年間DMRを維持した患者さんの約40%でイマチニブを中止しても

得ることになってきています。TKIにより、DMRに達した患者さんに対する治療中止の可能性に関しては、引き続き臨床試験などで検証が必要です。しかし、日常診療におけるTKIの中止に関しては、血液専門医に相談の上、きちんとモニタリングを受けながら行うことも可能ですので、主治医にご相談ください。

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、治癒を目指すのでしょうか？

A2 現時点ではCMLの治療で治癒することがわかっている治療法は造血幹細胞移植のみで、TKIの治療ではMMRやDMRを目指して行います。ただし、イマチニブ治療でDMR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、イマチニブを再開した全症例で速やかにDMRを再達成した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

CMLの患者さんにアシミニブを投与したところ、24週の時点でのMMRが25%で、対照となるボスチニブ群が13%であり、奏効率が高かったことや副作用が少なかったことが報告されました。治療抵抗性・副作用や合併症で今までの薬剤が継続できない患者さんにとって、作用機序も異なり、有望な治療薬です。

3. 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DMRを達成し、少なくとも2年間DMRを維持したCMLの症例の約40%で治療中止後もDMRを維持することを示しています。複数の前向き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を判断するスコア）、②イマチニブ治療期間、③インターフェロン α 治療歴、④DMRの持続期間、などがイマチニブ中止後の再燃因子でした。一方、イマチニブ中止後にDMRを喪失した症例に関しては、IMAの再開で、すべての症例がDMRに再到達したと報告されています。MMRの喪失をイマチニブの再開と規定したA-STIM試験では、推定3年のMMR維持率が61%と報告されています。このため、最近のTKIのSTOP試験の治療再開の基準は、MMRの喪失とされ、基準が以前より緩和されています。このように、さまざまな臨床試験などから、CMLの現在の治療目標は、長期間の無治療寛解（treatment free remission：TFR）を

ています。

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が、2025年2月現在、日本では承認されていません。

2. Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket (STAMP) 阻害薬 (ABLミリス トイルポケット 結合型阻害薬：アシミニブ)

第1、2、3世代のTKI薬剤は、ATP結合部位を標的とする、ATP競合型の薬剤です（図3、図6のA、B）。STAMP阻害薬は、ABLミリス トイルポケットという、今までとは異なる部位を特異的に標的にし、作用機序が異なるTKI（図6のC）です。日本では2022年に製造販売承認となり、前治療薬に抵抗性または不耐容のCML患者さんに使用することが出来るようになりました。臨床試験では、2剤以上のTKIによる治療歴（治療抵抗性または不耐容）がある慢性期

高リスク群では62.8%、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。

X. CMLの最新知見

1. T315I変異に有効な薬剤

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、さらに深い奏効といわれる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%以上の患者さんに認め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。日本でも2016年に製造販売承認され、使用が可能になっ

再生不良性貧血

表1 覚えておくくと便利な正常値

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ほうがよいのだろうか？ 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ようです。

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」を使っでの予習や復習は、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っ

す。治療開始前に妊孕性温存を考えることも可能です。治療の開始・継続とともに、妊孕性の問題は重要であり、まずは主治医にご相談ください。

Q4 分子標的治療薬の服用中に、とら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 同種造血幹細胞移植後の再発に治療の方法はあるのでしょうか？

A5 同種造血幹細胞移植後に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輸注し、再発した白血病細胞を攻撃させる治療)、TKI、化学療法、2回目の同種造血幹細胞移植などが行われます。

(がん・感染症センター都立駒込病院
血液内科 部長 土岐典子)



者の場合はどのようなのでしょうか？
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、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。一次治療で用いられるTKI4剤(イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ)の治療中の男性におけるパートナーの妊娠において、催奇形性を増加させないと2020年に報告されていますが、ボナチニブやアシミニブについては十分なデータはありません。一方で、インターフェロンは、妊娠時に使用の安全性が確立されている薬剤です。本態性血小板増多症では、英国のガイドラインなどにおいて妊娠時に抗がん剤からの切り替えが推奨されています。CMLの患者さんにおいても、CMLの病状によってはインターフェロンを検討することも選択肢の一つとなっていま

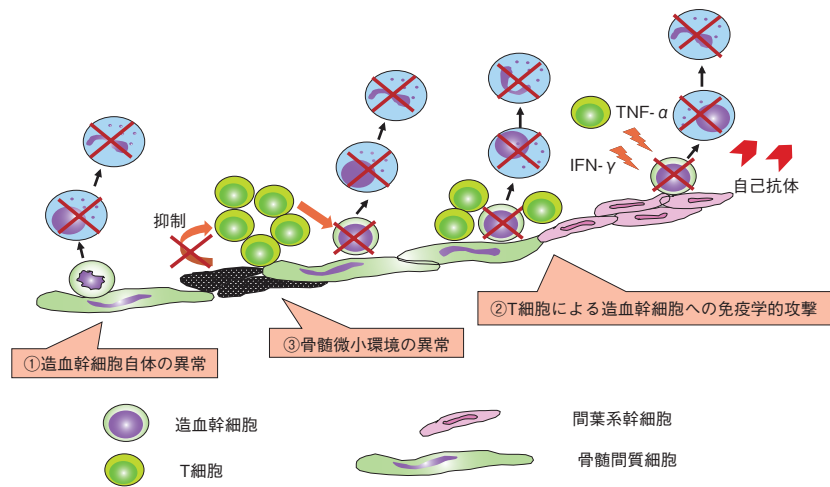


図1 造血幹細胞が減少するメカニズム

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骨髓微小環境の異常（「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髓異形成症候群（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や急性骨髓性白

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、骨髓移植が理想的な治療法といえます。

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、骨髓移植後の骨髓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はちゃんと生着します。このため、骨髓微小環境の異常は、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。

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

表2 汎血球減少の鑑別診断

骨髓が低形成	骨髓が正～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
骨髓異形成症候群（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	急性前骨髓球性白血病の一部	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
	骨髓線維症	アルコール依存症

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といった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骨髓の低形成、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、骨髓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）。骨髓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髓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、骨髓穿刺・骨髓生検等で鑑別が可能ですが、日常臨床で先生方が鑑別に最も苦労されているのは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、これがある一定以上に増加すると急性白血病と呼びます）の増

%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考えられています。

2) 血漿トロンボポエチン（TPO）値の測定（2024年12月時点で保険適用外）

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。

3) HLAクラスIアレル欠失血球の検出（金沢大学で実施している研究の検査）

自己のT細胞からの攻撃を免れるために、HLAクラスI分子の発現が低下または完全に失われた白血球（HLAクラスIアレル欠失血球）が検出される例は、免疫抑制療法の奏効率が高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

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が大切です。病態診断に有用なツールには、以下の三つがあります。

1) 高感度フローサイトメトリーによるPNH型血球の検出（2024年12月時点で保険適用外）

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

ケース1：「骨髄が低形成ではなかったのに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、骨髄の細胞密度を正しく評価することが極めて重要です。骨髄不全の診断が骨髄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髄生検を併用することが必須です。しかし、骨髄生検も腸骨骨髄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髄を採取すると、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。

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との鑑別の上で極めて重要ですが、形態異常を持つ例

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、骨髄および末梢血の「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分類においても骨髄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よりどころにし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ます」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。

られませんでした。

ところが、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を、ATG＋シクロスポリン療法に併用すると治療成績が向上することが報告されました。エルトロンボパグには、12.5mgと25mgの2種類の錠剤があります。通常は、ATG開始と同時にあるいは投与終了後から1日1回75mgを空腹時に内服します。主な副作用は肝機能障害ですが、投与量を減らすこと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。

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、ATG＋シクロスポリンの開始日から週1回皮下注射します。

3) 蛋白同化ステロイド

蛋白同化ステロイドは古くからある薬で、TPO-RA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。

モグロブリン[®]を5日間、またはアトガム[®]を4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（メチルプレドニゾン・プレドニゾンなど）を併用します。ATGの投与中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。

シクロスポリンには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6mg/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（TPO-RA）

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

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植があります。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）やシクロスポリン（商品名：ネオオーラル[®]）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、シクロスポリンを単独で投与します。

ATGは注射薬です。ATGにはウサギATG（サイモグロブリン[®]）とウマATG（アトガム[®]）の2種類があります。1日1回できるだけゆっくりと（原則として6または4時間以上、可能ならば12～18時間かけて）、サイ

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、病態診断の参考になります。

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。

※fl（フェムトリットル）とは赤血球の大きさを表す単位

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

4) 同種骨髄移植

骨髄移植に関してコンセンサスが得られている点は以下の3点です。第1に骨髄移植が治療の第一選択となり得るのは、HLA 適合同胞（兄弟姉妹のことです）ドナーを有する stage 2 b～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髄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（慢性 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「骨髄移植」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髄移植は拒絶や 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 6.0～7.0g/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、最近では経口の除鉄剤であるデフェラシロクス（商品名：ジャドニユ[®]）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、血小板輸血に対する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 4 万 / μ l 以上あれば、日常生活

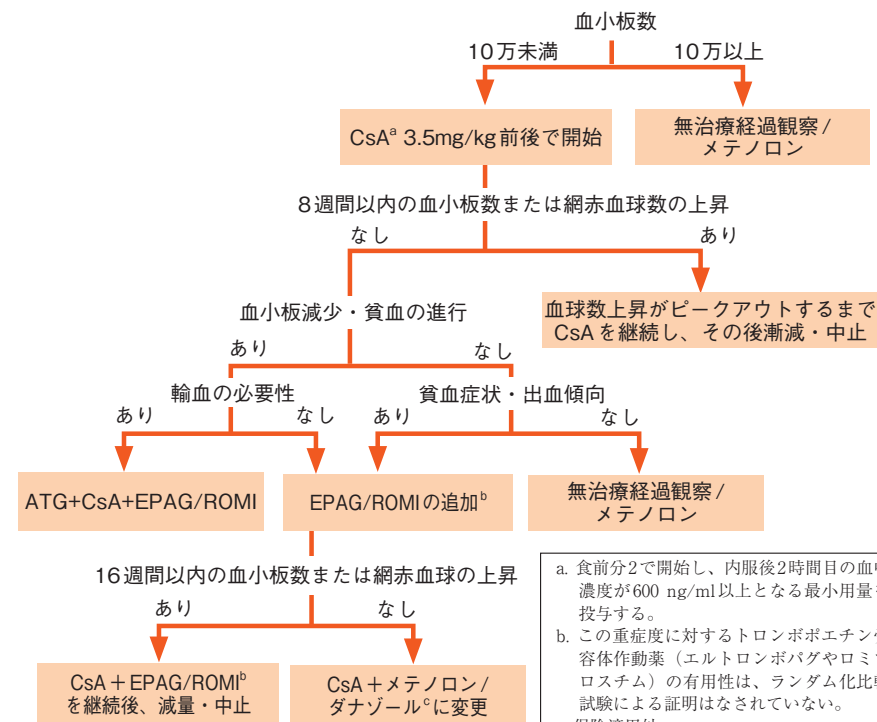


図2 stage 1 および stage 2a に対する治療指針

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 令和5年度治療指針補訂版

- a. 食前分2で開始し、内服後2時間目の血中濃度が600 ng/ml以上となる最小用量を投与する。
b. この重症度に対するトロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボバグやロミプロスチム）の有用性は、ランダム化比較試験による証明はなされていない。
c. 保険適用外。

CsA：シクロスポリン
ATG：抗胸腺細胞グロブリン
EPAG：エルトロンボバグ
ROMI：ロミプロスチム
「/」は「または」

に支障をきたすような出血はめったに経験しません。ただし重症感染症を併発している場合には2万 / μ l 以上に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。なお、参照ガイドの最新版は令和4年度（2023年度）改訂版ですが、治療指針のみ、令和5年度（2024年度）補訂

版が発表されています。

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。重症度基準は平成29年度（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りますため、担当医に確認してください。

1) stage 1 及び 2 a の治療指針（図2）

stage 1 及び 2 a については、輸血を必要とせず自覚症状もほとんどない

2) stage 2 b～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＋シクロスポリン＋TPO-RA（エルトロノパグまたはロミプロスチム）による免疫抑制療法が優先されます。ATGについては、どちらを用いてもよいですが、ウサギATG（サイモグロブリン[®]）はウマATG（アトガム[®]）に比べて奏効率が低いとする米国からの報告があることから、今後はウマATG（アトガム[®]）が主流になっていくものと思われます。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

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。

以前はシクロスポリンには非重症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小量（1回1.5～1.75mg/kgを1日2回）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内服が選択されます。

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3～4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や血小板が全く増加しない輸血非依存例に対してはエルトロノパグやロミプロスチム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 2 aではATGは推奨されていません。

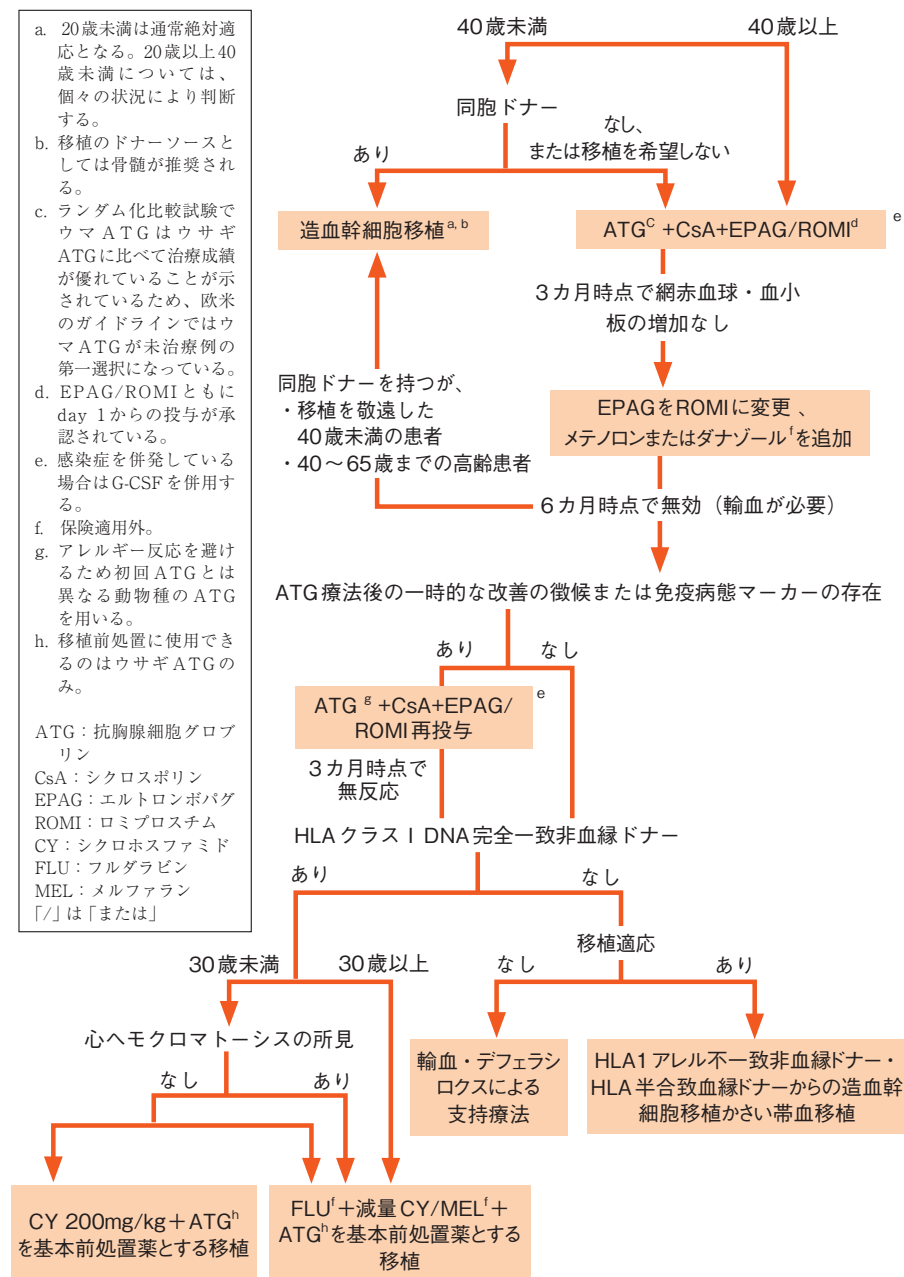


図3 stage 2b～stage 5 に対する治療指針

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 令和5年度治療指針補訂版

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」といいます。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。

(金沢大学附属病院医療安全管理部

特任教授 山崎宏人)



継続した方がよいでしょう。

TPO-RAを併用していなかった場合は、エルトロンボパグやロミプロスチムを追加します。エルトロンボパグが無効でも、ロミプロスチムが奏効する場合があります。

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TPO-RA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、さい帯血移植やHLA半合致血縁ドナーからの造血幹細胞移植が選択肢に挙げられることがあります。

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

(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投与は致命的な心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。このフルダラビン+減量CY±TBIは高齢者以外の患者さんにも適用されることがあります。

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、拒絶予防目的に低線量の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が、本邦の患者ではそれほど差がないという報告もあります。

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こと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いわれています。奏効しても少なくとも1年以上は

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への移行を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。

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、免疫抑制療法後にまれ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ため入院期間が長くなり、慢性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

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」の働きとそれが身体のなかで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（カビ）などヒトの身体に感染して病気を起こす病原体はいろいろありますが、白血球はさまざまな方法でそれを攻撃し感染から身体を守ります。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、身体には一生にわた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、血小板など機能が違った細胞へと分化していきます。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、造血幹細胞から作られる血球のバランスがとれているため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いて体の調子を維持でき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んでいくため、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。血液を作る場である骨髄では細胞が増えているのに分化の途中で細胞が壊れていくために血液を調べると血球が減少しています。こうした状況を無効造血と呼んでいます。また、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う。このように「無効造血」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1つです。最近の研究でMDSではどのような遺伝子に変異が起こっているのかが分かってきました。遺伝子の本体であるDNAを修飾する働き（メチル化など）、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ことが分かっています。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、などまだ不明な点も多く残っています。

MDSは、放射線照射やいろいろな「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えていく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は高齢者に多い疾患です。そのため、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造血幹細胞の遺伝子の変異が増加し、その結果造血状態が変化してMDS発症へと繋がることが示されています。

MDSでは「血球減少」の程度と「白血病化」のリスクは個々の例で大

きく違っており、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いろいろ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起こり、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見られます。多彩な症状が見られ、「この症状があればMDS」というものではありません。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

表1 WHO分類

骨髄での芽球割合	その他の所見	WHO分類（2017年）
5 %未満		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	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		急性骨髄性白血病
30 %以上		急性骨髄性白血病
	5 番染色体長腕の欠失	5 q- 症候群

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。また最近では、MDSの分類に血液細胞の持つ遺伝子異常が組み込まれるようになっていきます。現在、MDSの病型は第5版WHO分類（2022年）、国際コンセンサス分類（International consensus classification, ICC、2022年）という基準（分類法）が用いられています。国内ではまだ、十分な遺伝子検査が実施できないためこれらを完全に利用できませんが、そうした場合には改訂第4版WHO分類（2017年）が使われます。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、異形成が1つの血球（一系統）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、2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、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2つに細分しています。MDS-EB（以前はRAEBと呼ばれていた）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。骨髄または末梢血で芽球が20 %を超えるとWHO分類（2017年）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。

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5 q-（5 q マイナス）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
好中球<1,800/ μ L ヘモグロビン<10g/dL 血小板減少<10万/ μ L	良好：正常, 20q-, -Y, 5q- 中間：良好と不良以外 不良：複雑核型（3個以上）、7番異常

リスクの評価	点数
Low	0点
Intermediate-1（Int-1）	0.5-1点
Intermediate-2（Int-2）	1.5-2点
High	2.5点以上

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2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予測するものです。IPSS, IPSS-Rによって白血病化や病期進展のリスクを予想し、それが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、最近はどういうような遺伝子異常があるかも重要な情報であると分かってきました。遺伝子異常を組み込んだIPSS（IPSS molecular, IPSS-M）が発表されており、これがさらに詳しく予後を予測できると分かっています。患者さんの治療方針を考える場合にはこうした予後予測法に加えて、患者さんの状態、内臓機能などいろいろ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

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（ヒト白血球抗原）のDR座の型（そのなかでも遺伝子型1501だと反応性が高い）によって、また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見られます。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. ルスパテルセプト

造血の状態はたくさんの因子で調節されていますが、TGFと呼ばれる液性因子の仲間は、通常、赤血球の産生を抑える作用を持っています。こうした因子の作用を阻害する薬剤としてル

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な血球ですが、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G-CSFが使われることはありません。MDSに感染症を起こす病原体には、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1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

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、貧血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7～8 g/dLを下回ってくると、貧血によるいろいろ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かなくなり、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。これは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ること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。

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」、「Inter-mediate-2」、「High」の2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8 g/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いただき、きちんと経過を把握することが重要です。ご自身の病状、経過で疑問に思う点があれば、担当医など医療者とよく話し合ってください。

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、

スパテルセプトが開発されました。骨髄のなかで環状鉄芽球と呼ばれる異常な赤芽球が増加している例、あるいはSF3B1という遺伝子に変異を持つ例で特に貧血の改善に効果が高いことが知られており、赤血球輸血が必要な状態から回復できる方も見られています。

6. 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-（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。

7. アザシチジン

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、DNA脱メチル化薬と呼ばれる薬剤の

1つです。これまでの検討で、高リスクMDSに対して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の臨床試験で明らかとなっている唯一のものです。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。

8. 同種造血幹細胞移植

患者さんに大量の薬物（抗がん剤）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ります（前処置と呼ばれます）。移植後も長期に

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

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60歳以下の方に対して実施されてきました。

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）、HLAが半分一致している血縁者からの移植（ハプロ移植）の開発、移植の支持療法の進歩など、移植法の改善がなされており、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。

9. 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

ことも知られています。いろいろな研究がなされていますが、高リスクMDS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は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

悪性リンパ腫

I. 悪性リンパ腫とは

リンパ球が“がん”化し、腫瘤を形成すると「悪性リンパ腫（リンパ腫）」、骨髄・末梢血中で増えると「リンパ性白血病」と呼ばれます。リンパ腫の多くはリンパ節、脾臓、扁桃、腸管のパ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）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。またホジキンリンパ腫以外のB細胞とT/NK細胞リンパ腫を合わせて非ホジキンリンパ腫と呼びます。B細胞リンパ腫とT/NK細胞リンパ腫はそれぞれに前駆

型と成熟型がありますが、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。リンパ腫の病型（組織分類）は、WHO分類（現在は2022年第5版）で分類され100種類以上あります。リンパ腫といっても、一つの病気ではなく、病型（リンパ腫の種類）により症状や進行の仕方が異なり、治療法も異なります（図1）。

リンパ腫の新規罹患患者数は、国立がん研究センターがん対策情報センターのデータ https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html では、2020年は約3.6万人で、罹患率（10万人あたり）は1985

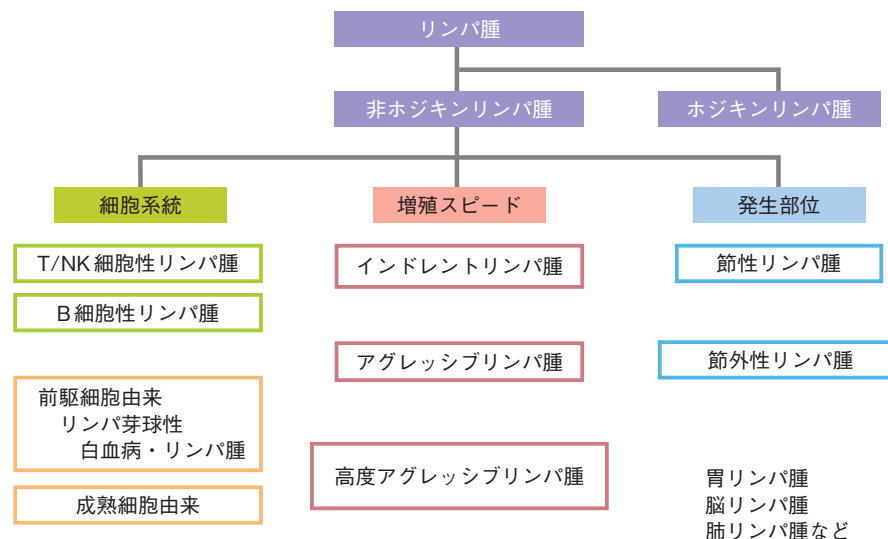


図1 悪性リンパ腫の分け方

間（年）を示しています。

ご注意くださいのは、この2つのデータはこれまでに示したような治療が実施されていないMDS患者さんのデータから割り出されたものだという事です。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いただきたいと思います。

（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



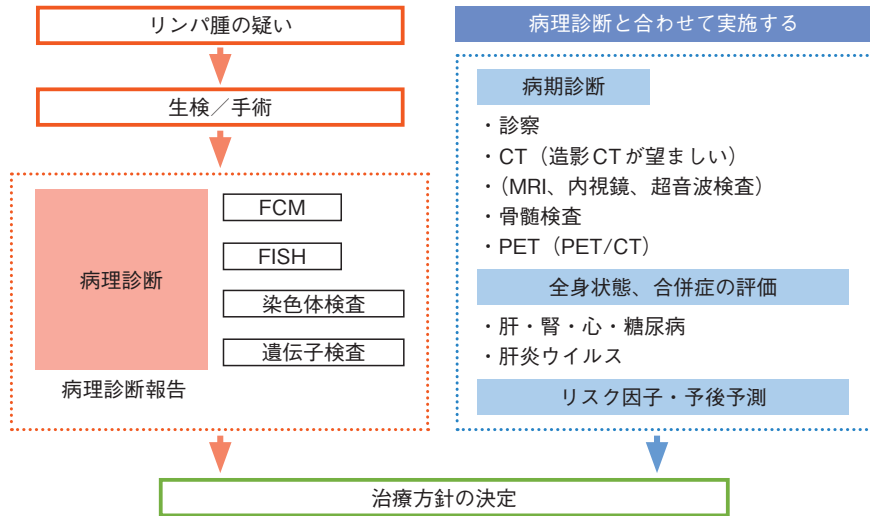


図2 診断から治療まで

鈴宮淳司 臨床検査のガイドライン JSLM2018より引用

年5.5人、1995年8.9人、2005年13.3人、2018年28.3人と年々増加傾向にあります。男女比は約3：2と男性に多く、70～80歳が発症のピークです。

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。代表的なものは、BCL1（サイクリンD1/CCND1）の異常がみられるマントル細胞リンパ腫や、BCL2異常のろ胞性リンパ腫、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。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質細胞リンパ腫でみられる*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。

またウイルスや細菌で生じるリンパ腫があり、ヒトT細胞白血病ウイルス-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。しかしまだ多くの病型のリンパ腫は病因（病気となる原因）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、発熱、寝汗、体重減少などの全身症状（B症状）を伴うことがあります。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。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. リンパ腫の診断のための検査

1. リンパ腫の確定診断、病型診断のための検査

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。生検時に実施される病理組織検査とともに、図2に示すような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、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。病型により有効な治療薬や治

療方針が異なるため病理診断は治療法を決めるために必須です。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）遺伝子のサザンブロット法などの遺伝子検査が診断に必要な場合があります。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標本の病理組織所見を基本として、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

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3）。臨床病期は、予後を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。

臨床病期を決定するためには、CT検査、ポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）検査、骨髄検査など実施します（表1、図2）。PET検査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。表1に病期診断や状態把握のための検査を示しました。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

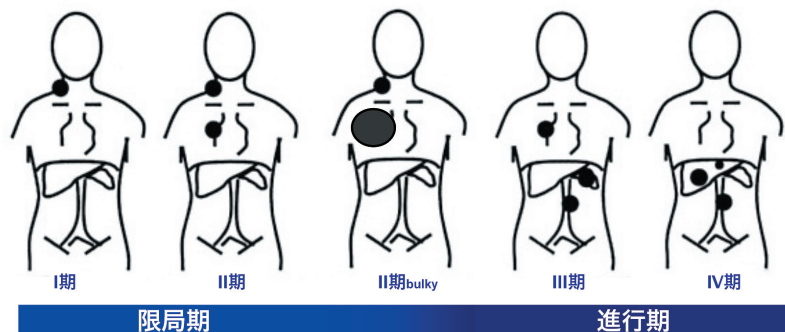


図3 悪性リンパ腫病期分類（Lugano分類）

- ・ 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

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、β_2ミクログロブリン（β_2MG）、 血液凝固検査 肝炎ウイルス（B型、C型）、HTLV-1、EBウイルス、（HIV） 心機能：心電図、心臓超音波検査 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）
--

一タ断層撮影（CT）検査を組み合わせたFDG-PET/CT検査が実施されます。

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るため、

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

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
 - びまん性大細胞型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
 - 血管免疫芽球形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
 - ろ性リンパ腫
 - 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

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、 β_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を調べることもあります。

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。そのため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

リツキシマブなどの抗体薬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. リンパ腫の病像

1. 病型分類

リンパ腫は、前述のように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あり、これらは急性リンパ性白血病と同じ細胞起源の腫瘍と考えられています。

臨床的にリンパ腫の進行スピードにより、ゆっくり年単位の進行のインドレントリンパ腫(indolent lymphoma)、

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
インドレントリンパ腫 (進行が年単位)	・ ろ胞性リンパ腫 ・ 粘膜関連リンパ組織型 辺縁帯リンパ腫 (MALTリンパ腫) ・ リンパ形質細胞性リン パ腫	・ 菌状肉肉症 ・ 成人T細胞白血病・リンパ腫 (くすぶり型・慢性型)
アグレッシブリンパ腫 (進行が月単位)	・ びまん性大細胞型B細胞 リンパ腫 ・ マントル細胞リンパ腫	・ 末梢性T細胞リンパ腫・非特定 ・ 血管免疫芽球形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 ・ 成人T細胞白血病・リンパ腫 (急性型、リンパ腫型、一部の慢性型)
高度アグレッシブリン パ腫 (進行が週単位)	・ Burkittリンパ腫 ・ リンパ芽球形リンパ腫	・ リンパ芽球形リンパ腫

造血管腫瘍診療ガイドライン2023年版より引用

月単位の進行のアグレッシブリンパ腫 (aggressive lymphoma)、さらに進行が速い週単位の進行の高度アグレッシブリンパ腫 (highly aggressive lymphoma) に分けられます (図1)。代表的なリンパ腫は表3に示しました。

2. 病期分類

前述のように病期の分類には、現在はLugano分類が用いられます (図3)。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4に示しました。難しい検査を実施しなくても得られる、年齢、臨床病期、LDH値、PS (パフォーマンス・ステータス、表4)、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歳以下の場合項目の取り方を変えます。その後、抗CD20抗体薬の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方法を変更

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 3 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

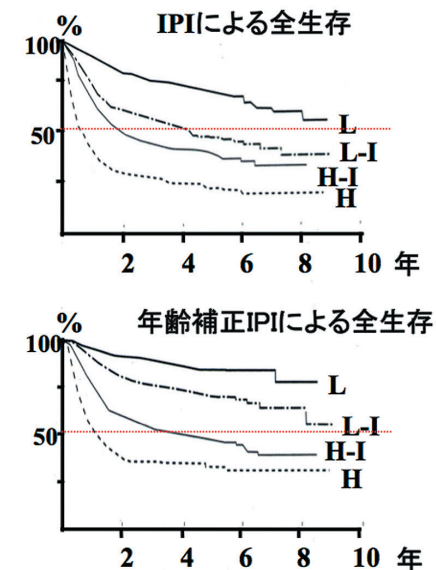


図4 国際予後指標 (International Prognostic Index; IPI)

ホジキンリンパ腫には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。5つの因子を組み合わせて年齢が60歳以下の場合には病期とPS,LDHの3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

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、病気にな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

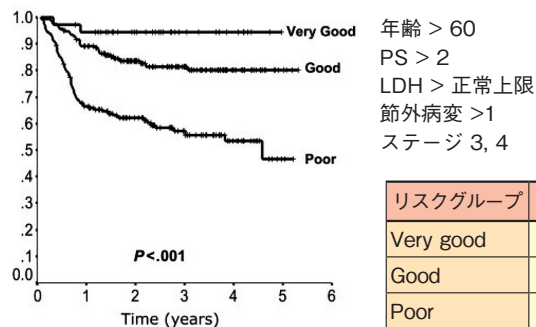


図5 リツキシマブ時代のRevised (改訂) IPI別のPFS Sehn *et al.* Blood 2007;109:1857

リスクグループ	リスク因子	症例数 (%)	4年PFS (%)
Very good	0	10	94
Good	1,2	45	80
Poor	3,4,5	45	53

し作成されたものがrevised (改訂) IPI (図5) 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、ろ胞性リンパ腫 (FLIPI)、マントル細胞リンパ腫 (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います。

Ⅵ. 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) 標準治療が確立されている場合は実施、未確立の場合はよりエビデンスレベルの高いもの、もしくは臨床研究に参加可能であれば参加があげられます。

リンパ腫を含む血液造血器腫瘍の診療ガイドライン2023年Web版 (<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/index.html>) が日本血液学会から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ご参考ください。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。

Ⅶ. 代表的なリンパ腫の治療

1) ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma)

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 (晩期障害である二次がんや心血管障害など) 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。

①限局期：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: IFRT) でしたが、現在の標準的な治療では病巣部に照射野を絞った病巣部放射線照射 (ISRT) が推奨されています。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指し、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。

治療抵抗性リスクのない若年者では、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報告もありますので、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。また、治療途中でFDG-PET検査 (中間PET検査) で陰性の場合は治療強度を下げたり、逆に陽性の場合は治療強度を上げたりする方法も取られることがありますので、主治医と相談してください。

②進行期：中間PET検査による層別化治療、または抗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; BV) 併用AVD (ドキソルビシン、ビンブラスチン、ダカルバジン) 療法が標準治療です。中間PET検査による層別化治療は、ABVD療法2コース実施後にPET検査を実施し、陽性の場合増量

BEACOPP (ブレオマイシン、エトポシド、アドリアマイシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾロン) 療法6コース、陰性の場合はABVD療法4コース (計6コース) を実施する治療法です。ABVD療法で使用されるブレオマイシンは肺毒性があり、特に高齢者で肺に病気がある方で使用が困難な場合は、AVD療法も治療選択肢です。副作用も異なりますので、どの治療方法が最適かを主治医とよく相談してください。

③再発・難治：GDP (ゲムシタビン、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、ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) 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。その他、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) が使用されます。

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

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
 —骨髓検査で骨髓浸潤がみられない
 —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

のスピードによる分類を用いて、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（Diffuse large B cell lymphoma: 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、または抗がん薬結合抗CD79bモノクローナル抗体（ボラツズマブ ベドチン）併用療法R-CHP療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン（Pola-R-CHP療法））です。

①限局期：R-CHOP療法3コース＋病巣部放射線照射（ISRT）併用療法、あるいはR-CHOP療法6コースが標準治療ですが、年齢や国際予後指標（IPI）スコアによってはPola-R-CHP療法6コースも選択されます。また、巨大腫瘍bulky massを有しない場合は治療強度を減らす治療もありますので、担当医と相談してください。

②進行期：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。これらの治療は通常は21日間隔で実施されます。また、年齢やIPIスコアによってはPola-R-CHP療法6コースも標準治療です。治療後に完全奏効（complete response; CR）（表5）になった場合は経過観察されます。部分奏効（partial response; PR）までの効果しか得られなかった場合は、救済化学療法が実施されることが多いです。

③再発・難治：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（完全奏効もしくは部分奏効）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）は考慮される治療選択の一つで、実施される年齢も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。またキメラ抗原受容体T細胞（CAR-T

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（メチルプレドニゾロン 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）

細胞）を使った治療（CAR-T療法）として、チサゲン レクロイセル（Tisa-cel）、アキシカプタゲン シロルユーセル（Axi-Cel）およびリソカプタゲン マラルユーセル（Liso-Cel）の3種類が保険承認されています。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。この人工的に作成されたTリンパ球が腫瘍細胞を攻撃することで治療効果を発揮します。再発・難治のDLBCLに対して有効な治療法ですが、サイトカイン放出症候群など重篤な副作用もあります。また、作成までに時間が必要ですし、実施施設が限られています。さらに3種類のCAR-T細胞の適応や実施方法も異なりますので詳しいことは主治医の先生にご相談ください。CAR-T細胞療法に関しては、日本造血・免疫細胞

療学会のホームページ（https://www.jstct.or.jp/modules/cart_t/index.php?content_id=1）を参考にしてください。同種移植やCAR-T治療などは、有効な治療ですが、治療に際して大きなリスクもあります。最近では、二重特異性抗体、抗CD20/抗CD3ε鎖二重特異性抗体であるエプコリタマブが使用可能になりました。エプコリタマブは、T細胞に発現するCD3とB細胞性腫瘍の細胞膜上に発現するCD20に同時に結合することによりT細胞の増殖及び活性化を誘導し、CD20陽性の腫瘍細胞を傷害します。CAR-T細胞療法より実施できる施設が多く、CAR-T細胞療法と異なり作成に時間がかからないという利点がありますが、CAR-T細胞療法でみられたサイトカイン放出症候群などの有害事象もみられます。造血細胞移植に加えて、二重特異性抗体、CAR-T療法と治療の選択肢がふえています。

適応や有害事象などを考慮して、担当医などとよく相談の上、最適な治療方法を選択することが重要です。

B) 末梢性T細胞リンパ腫 (Peripheral T-cell lymphoma: PTCL)

表3に示すようにさまざまなリンパ腫がありますが、PTCLの多くはアグレッシブリンパ腫です。ここでは、頻度の高い、PTCL非特定（PTCL-NOS）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、ALK陽性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、ALK陰性ALCLについて記載します。

CD30陽性の場合：ALK陽性ALCLやそれ以外の病型でも、ブレンキシマブ・ベドチン併用CHP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾロン）療法が標準治療です。

CD30陰性の場合：CHOP療法／CHOP類似療法が使用されることが多いですが、標準治療としては確立していません。参加可能な臨床研究へ参加されることが推奨されています。

再発・難治性の場合：皮膚T細胞リンパ腫も含め、抗CCR4抗体モガマリズマブ、PNP阻害薬のフォロデシン（経口薬）、葉酸拮抗薬のプラトレキサート、HDAC阻害薬のロミデプシン、ツシジノスタットやボリノスタット（皮膚T細胞リンパ腫のみ適応）、ジフテリア毒素とヒトインターロイキン-2（IL-2）の遺伝子組換え融合蛋白デニロイキン ジフチトクス、有機ヒ素化合物のダリナパルシン、EZH1/2阻害薬のバレットスタット（ATLのみ適応）などが適用となっています。再発または難治性のALK融

合遺伝子陽性ALCLにはALK阻害薬のアレクチニブも適用となっています。このように多くの薬剤が使用可能となり、以前より治療成績は向上していますが、まだ不十分でより良い治療法・薬剤が開発されることが望まれます。

C) 節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma：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ので、以前のWHO分類では鼻型と言われていました。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。また、抗PD-L1ヒト化モノクローナル抗体 アテゾリズマブも使用できるようになります。

D) 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、日本に多い腫瘍です。別項を参照してください。

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

表7 ろ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 ≥ 7 cm
- (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 ≥ 16 cm）
- (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

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（watchful waiting）の方針がとられることもあります。代表的疾患は表3に示すようにろ胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）、リンパ形質細胞性リンパ腫などがあります。

A) ろ胞性リンパ腫 (Follicular lymphoma)

リンパ腫の10～20%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。

①**限局期：**病巣部放射線治療（ISRT）が治療選択の一つですが、放射線治療のリスクがベネフィットを上回ると考えられる場合には、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し、治療方針を決定してください。

②**進行期：**低腫瘍量と高腫瘍量に分けて治療が選択されます。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。低腫瘍量の場合は、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、抗CD20抗体（リツキシマブまたはオビヌズマブ）併用化学

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で合併しています。

胃 MALT リンパ腫は胃原発リンパ腫の約 40% を占めます。限局期でピロリ菌陽性の場合は除菌治療をします。除菌に成功した場合は 70～80% で完全奏効が得られ、90% 以上で長期の生存が報告されています。ピロリ菌陰性の場合や除菌療法で奏効が得られない場合には、局所放射線療法が推奨されます。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瘤を有する場合、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。化学療法はろ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 リンパ腫にもろ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。脾辺縁帯リンパ腫で HCV 陽性の場合は、症状や血球減少などがあれば、抗ウイルス療法が実施されます。HCV 陰性の場合や抗ウイルス療法による効果がない場合は、リツキシマブ単独治療や脾臓摘出が選択されます。

D) リンパ形質細胞性リンパ腫 (lymphoplasmacytic lymphoma : LPL)

B 細胞リンパ腫の一型で、小型 B 細胞リンパ球、形質細胞、そして形質細胞への分化しつつあるリンパ球からなるリンパ腫で、多くはゆっくり進行します。このリンパ腫の 90% 以上はワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (Waldenström's

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。経過が緩徐な場合は無治療経過観察される場合もあります。

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ブルトン型キナーゼ (BTK) を阻害する経口阻害薬も使用できます。また、同種移植も治療選択肢の一つです。

C) 辺縁帯リンパ腫 (marginal zone lymphoma: MZL)

リンパ節以外にできる節外性辺縁帯リンパ腫 (extranodal MZL of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) : EMZL)、リンパ節に生じるまれなリンパ腫である節性辺縁帯リンパ腫 (nodal marginal zone lymphoma: NMZL)、脾臓に生じる脾辺縁帯リンパ腫 (splenic marginal zone lymphoma: SMZL) に分類されます。

節外性辺縁帯リンパ腫 (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 リンパ腫では、ヘリコバクター・ピロリ菌 (ピロリ菌) 感染が多くにみられます。また脾辺縁帯リンパ腫では C 型肝炎ウイルス (HCV) との関連がいられています。唾液腺、甲状腺の MALT リン

ます。CAR-T 細胞療法、二重特異性抗体や新薬が導入され造血幹細胞移植の役割は変化してきています。

B) マントル細胞リンパ腫 (Mantle cell lymphoma: MCL)

サイクリン D1 (CCND1) 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、サイクリン D1、CD5 および SOX11 が陽性で、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。ここではインドレントリンパ腫にいらていますが、白血病の形をとるゆっくりした経過の病型がある一方、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 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 MIPI などいくつか報告されています。

標準治療法は確立されていませんが、限局期の場合は放射線治療 (ISRT) 単独もしくは放射線と化学療法の併用が推奨されています。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ビンを組み込んだ Hyper CVAD/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、シタラビン) 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

療法が推奨されます。化学療法には標準治療として確立されたものはありませんが、ベンダムスチン、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 CHOP 療法などがあげられます。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ることが推奨されます。

③再発・難治: 治療方法は状況に応じて選択されます。具体的には、前治療の内容と再発までの期間、病変の広がり、組織学的形質転換の有無、患者さんの状態や希望などです。治療法には、無治療経過観察、リツキシマブ単剤療法、リツキシマブ+レナリドミド療法、ベンダムスチン単剤、抗 CD20 抗体併用ベンダムスチン療法、EZH2 変異があればタゼメトスタット療法、CAR-T 細胞療法、限局再発で照射可能である場合は放射線治療、90Y-イブリツモマブ・チウキセタンなど多くの選択肢があります。さらに二重特異性抗体、抗 CD20/抗 CD3 ε 鎖二重特異性抗体であるエプコリタマブが使用できるようになりました。

造血幹細胞移植のうち自家移植は、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一つと考えられてい

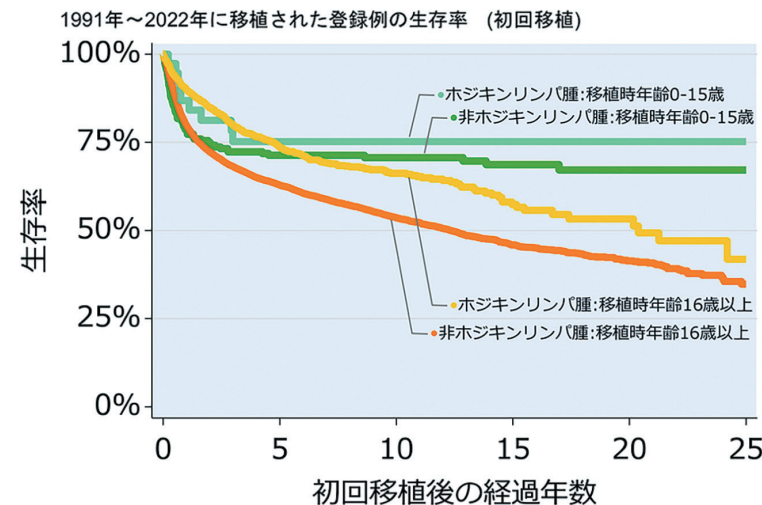


図6 リンパ腫の自家造血細胞移植治療成績

1991年～2022年に実施された非ホジキンリンパ腫に対する自家移植後10年生存率（95%信頼区間）は、0-15歳（226件）で71%（64-76%）、16歳以上（17,286件）で54%（53-55%）である。1991年～2022年に実施されたホジキンリンパ腫に対する自家移植後10年生存率（95%信頼区間）は、0-15歳（38件）で75%（58-86%）、16歳以上（1,599件）で66%（63-69%）である。一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター「2023年度 日本における造血幹細胞移植 スライド集」より引用

治療の一つとされていますが、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ません。一般的に同種移植は、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、自家移植に比較して再発率が低いのですが、合併症が多いために、その両者の治療成績の差はリンパ腫の病型や状態によりさまざまです。そのため、リンパ腫の病型やリンパ腫の状態により移植方法の選択を考えなければなりません。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にエビデンスレベルの高いものはありません。年齢別の

リンパ腫の自家移植の成績を図6に示しました。

2) ドナーソース

自家移植に関しては十分量の末梢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、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7にドナーソース別の移植成績を示しました。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

病として治療が実施されます。別項を参考にしてください。

B) バーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma）

進行の極めて速い成熟B細胞性腫瘍で、強力な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）療法やリツキシマブ併用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、シタラビン）療法、リツキシマブ併用dose adjusted (DA) -EPOCH（エトポシド、ビンクリスチン、ドキソルビシン）療法です。再発し、救済療法が有効である場合は自家移植や同種移植による治療効果が期待されます。

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などで、再発・難治の場合、救済療法により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。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

自家移植は上記のような場合に標準

macroglobulinemia：WM）と呼ばれるIgM型M蛋白血症を伴っています。無症候性、骨髄浸潤が激しい場合は貧血や血小板減少が認められ、IgM蛋白濃度が高値になると過粘稠度症候群をきたすことがあります。この場合、視力障害（眼底網膜静脈ソーセージ様変化）や脳血管障害、また自己免疫疾患、寒冷凝集素症、クリオグロブリン血症、末梢神経障害、アミロイドーシス、後天性 von Willebrand 病の合併など多彩な症状・症候をきたすことがあります。MYD88L265P変異が約90%、CXCR4遺伝子の変異が約30%の症例でみられ、診断に使われることがあります。

治療は症状のない場合は無治療経過観察が標準的です。症状がある場合は、治療が開始されますが、さまざまな治療法があり、症状や有害事象、体の状態などから選択されます。具体的には、リツキシマブ単剤療法やBTK阻害薬（チラブルチニブやイブルチニブ）単独療法やリツキシマブ併用ベンダムスチン（BR療法）やR-CHOP療法、BDR（ボルテゾミブ、デキサメタゾン）療法、リツキシマブ併用イブルチニブ療法などです。状態によっては、血漿交換が必要になることもあります。

3) 高度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）

リンパ球系前駆細胞の腫瘍で、急性リンパ性白血病と同じ疾患と考えられていますので、急性リンパ芽球性白血

す。この白血球が低下しているときには、感染症には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することが大切です。

再発をした場合でも、救済療法が有効な場合も多く、アグレッシブリンパ腫のDLBCLなどであれば、自家移植やCAR-T細胞療法などを受けることにより、また完全奏効が望めます。新規薬剤の開発も盛んですので、主治医とよく相談をし、ご自身に最適な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。

(社会医療法人駿甲会 コミュニティ
ーホスピタル甲賀病院 血液内科・
副院長/島根大学名誉教授 鈴宮淳司)

VIII. おわりに

リンパ腫というのはさまざまな病型があり、また病期によっても治療の選択が異なります。また化学療法だけで治癒が望める病型から、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ります。どんな病型のリンパ腫なのか、病期は、PS（パフォーマンス・ステータス）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を選択することが重要です。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、代表的な治療法である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

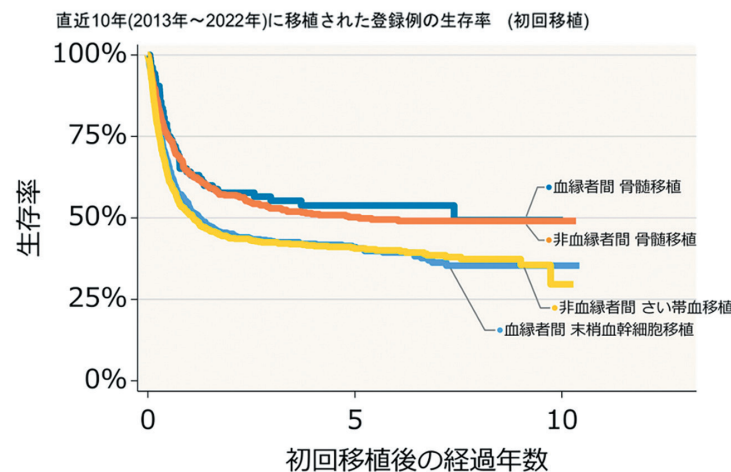


図7 16歳以上非ホジキンリンパ腫の同種造血幹細胞移植（移植種類別）治療成績

2013年～2022年に実施された16歳以上の非ホジキンリンパ腫に対する移植後5年生存率（95%信頼区間）は、血縁者間骨髄移植（106件）で54%（43-63%）、血縁者間末梢血幹細胞移植（787件）で41%（37-45%）、非血縁者間骨髄移植（547件）で50%（46-55%）、非血縁者間さい帯血移植（873件）で41%（37-44%）である。一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター「2023年度 日本における造血幹細胞移植 スライド集」より引用

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。また、最近では半合致移植が実施されることも多くなってきています。

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、元気な方も多いので、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。リンパ腫に対してCAR-T細胞療法だけでなく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ると考えられます。