

骨髄系腫瘍（急性骨髄性白血病／骨髄異形成症候群）

近畿大学奈良病院血液内科

花本仁先生

はじめに

骨髄のなかの造血幹細胞が成長して

いつて骨髄系とリンパ系に分かれて血液の成分になっていきますが、その前駆細胞のところの骨髄系ががん化した病気が、急性骨髄性白血病（以下、AML）です。ちなみにリンパ系ががん化した病気が急性リンパ性白血病（以下、ALL）です。また骨髄異形成症候群（以下、MDS）は、正常な造血幹細胞に傷がついて異常な幹細胞ができて、できそこないの血液をつくってそれを提供することによって発症する病気です。

ここでは、骨髄系の病気のAMLとMDSについて解説していきます。（図1）



花本 仁 先生

プロフィール

1996 年近畿大学医学部を卒業。近畿大学医学部附属病院、旧国立大阪病院で初期研修後、1998 年近畿大学大学院医学研究科内科学に進学。その後 2001 年近畿大学医学部奈良病院へ勤務し現在に至る

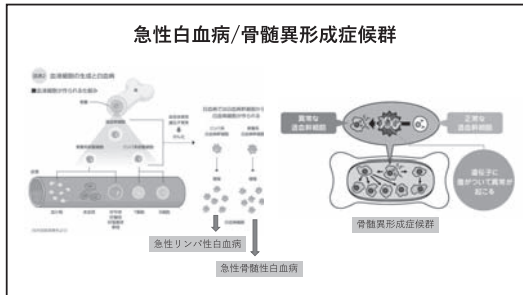


図 1

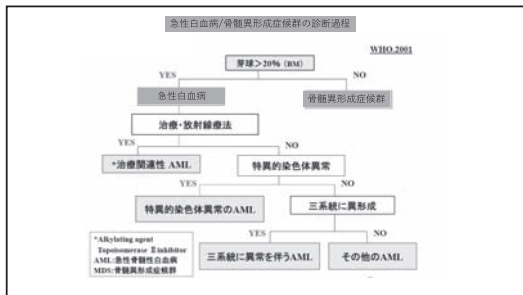


図 2

MDS の分類			
名 称	末梢血中の有核細胞の割合	骨髄中の有核細胞の割合	特 徴
不応性貧血 (RA)			赤血球系のみ異常
不応性中球減少症 (RBC)			白血球系のみ異常
不応性血小板減少症 (RIT)	< 1%	< 5%	血小板系のみ異常
難治性貧血を伴う不応性貧血 (RAES)			「難治性貧血」が起きている
赤血球系形成を伴う不応性血小板減少症 (RCMD)			難治性貧血で 10% 以上の異常形成あり
難治性貧血を伴う不応性貧血-1 (RAEB-1)	< 5%	5-9%	「難治性貧血」が起きている
難治性貧血を伴う不応性貧血-2 (RAEB-2)	5-19%	10-19%	
分類不能 MDS (MDS-U)	< 1%	< 5%	いずれにも当てはまらないもの
5q-症候群 (5q-syndrome)			5 番染色体に「5q-」という異常がある

図 3

急性骨髄性白血病の症状

①正常造血の抑制 ②白血病細胞の浸潤

貧血による全身倦怠感、動悸・息切れ
血小板減少による出血症状
正常白血球の減少に伴う感染症状

白血病細胞 → 歯肉、皮膚に浸潤することが多い

リンパ節、中枢神経、肝臓、脾臓への浸潤
→ 急性リンパ性白血病に比較するとまれ

新臨床腫瘍学 日本臨床腫瘍学会編纂 南光堂より

図 4

急性骨髄性白血病の症状

急性白血病と MDS の診断は、とてもシンプルに分けられます。芽球が 20% 以上あれば急性白血病、なければ MDS です。白血病はいろいろ種類があります。何らかのがんの治療を受けていたら、治療関連性の AML になることもあり、特異的な遺伝子異常があると「特異的染色体異常の白血病」となります。また、形がおかしい細胞がある白血病もあります。（図 2）

MDS は、末梢血の芽球の割合と骨髄中の芽球の割合、赤血球だけに異常があるのか、白血球系だけに異常があるのか、血小板系だけに異常があるのかなどによって、図 3 のように分類できます。（図 3）

症状は MDS も AML もほとんど同じです。根本的に正常造血が抑制されますので、赤血球が産生されなければ貧血になって、貧血に伴う倦怠感、動機、息切れなどが起きてきます。血小板は血を止める働きがありますので、その機能が落ちることで、歯肉出血や皮下出血などの出血症状が現れて病院に來られます。また図 4 に正常白血球の減少と書いてあります。多くのひとが「白血病は、白血球が増える病気じゃないのですか」と思っているかもしれませんが、白血病では白血球の数は増えるタイプと減るタイプ、いろいろです。ただいづれにしても白血球や MDS では、正常な白血球は必ずと言ってよいほど減少していますから、感染に対して非常に弱くなります。次に白

診断

急性骨髄性白血病

やはり最初は血液検査ですが、それで確定診断はできません。血液検査で貧血などの異常を指摘されてわれわれの施設を紹介されることが多いのですが、ここで次におこなうのが骨髄穿刺での検査です。痛い検査で、患者さんには嫌がられますが、ここはなんとか頑張ってください。（図 5）

血病細胞の浸潤とありますが、歯肉が腫れたり皮膚にプツプツが出たり、というようなことがあります。特に単球系の白血病は歯肉が腫れることが多いので、歯肉がずっと腫れっぱなしで、ということがあれば一度病院に行かれた方がいいかもしれません。（図 4）

骨髓穿刺検査は、自分でお尻を触るとちよつと出ている出っ張りのところが「上後腸骨棘」ですが、ここに図6、右の針を刺しておこないます。(図6)

痛いのでまずは骨膜に麻酔をして、本穿刺の針を回しながら刺していった、内筒を抜いてから注射器をつけて骨髓を抜いてきます。(図7)

その抜いた血液をガラスのスライドにこすりつけて、骨髓の状態を調べることになります。(図8)

図9が骨髓の中にある正常な細胞です。それぞれが赤血球、白血球、血小板などの血球に成長して末梢血へと出て行きます。ここに異常な細胞である芽球が増えてないかどうか、形が変なものがないか、などを技師さんがみてくれます(図9)

図10の顕微鏡で見たAMLの骨髓像です。同じような細胞がたくさんみえますが、これが芽球といわれる細胞で80-90%あります。芽球が20%以上あればAMLと診断されます。(図10)

骨髓像

― 骨髓異形成症候群

図11の写真がMDSの細胞像です。しかしこれを見ていただいても、どれがどれなのかよくわからないと思います。

吉井先生の基本解説にあった「細胞核」ですが、ここでもみる赤血球の、核の形が変だったり、少し核が溶けているような感じがあったり、いくつかに分かれてた

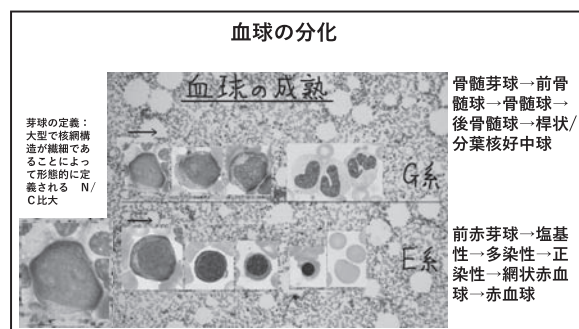


図 9

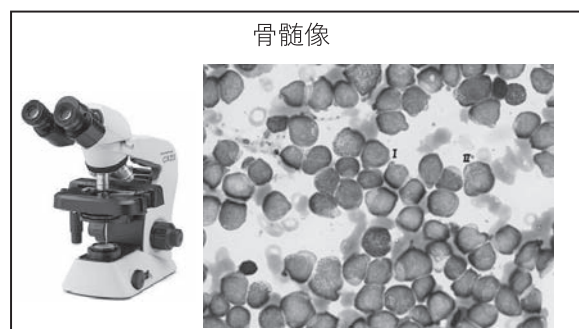


図 10

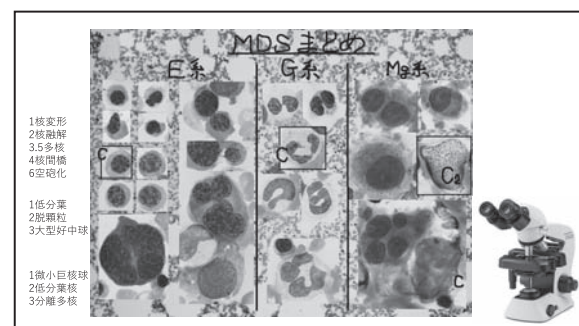


図 11

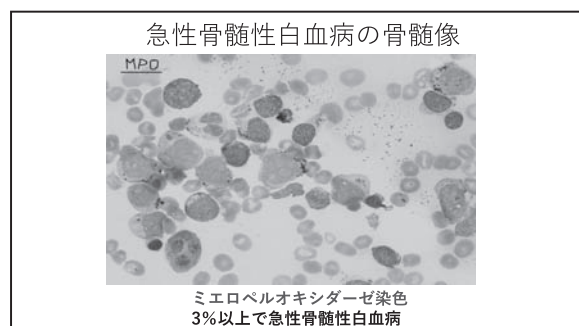


図 12

急性白血病の診断

- 血液検査
白血球、赤血球および血小板の数や凝固機能、臓器障害の有無
血球の形態、白血球の種類や白血病細胞の存在
- 骨髓穿刺(こつぜいせんし)・生検
局所麻酔後に、腸骨に細い針を刺して、骨髓液を数ml吸引
採取した骨髓液・・・
顕微鏡で観察するための塗抹(とまつ)標本、有核細胞数検査、
細胞の表面抗原解析、染色体検査、遺伝子解析や病理学的検査など

診断のためには必須の検査

国立がんセンター がん対策情報センター がん情報サービスより一部改変

図 5

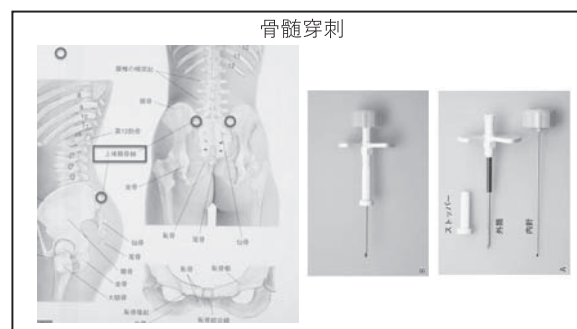


図 6

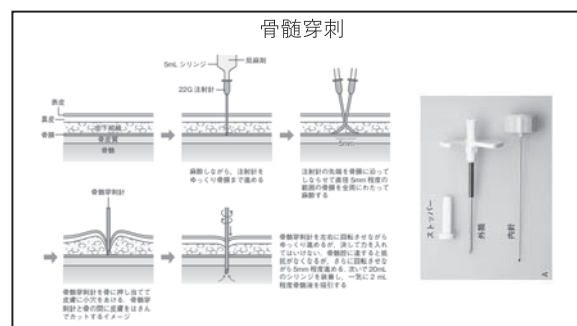


図 7



図 8

骨髄像

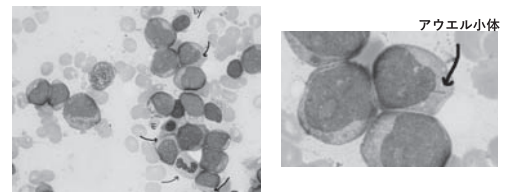


図 13

骨髄像

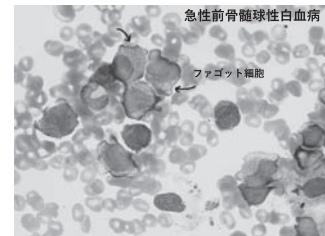


図 14

急性骨髄性白血病 急性リンパ性白血病

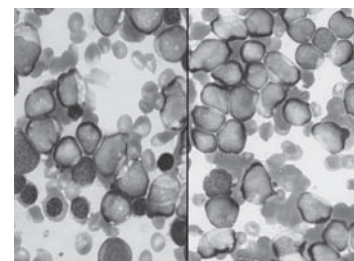


図 15

表面抗原マーカー

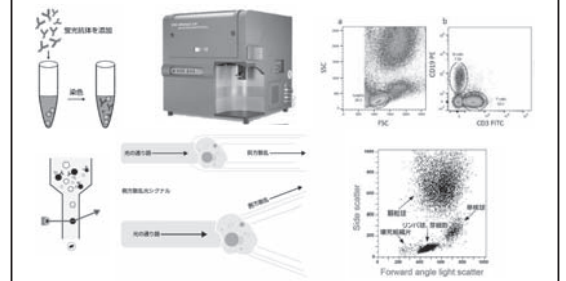


図 16

表面抗原マーカー



図 17

AMLに対する治療

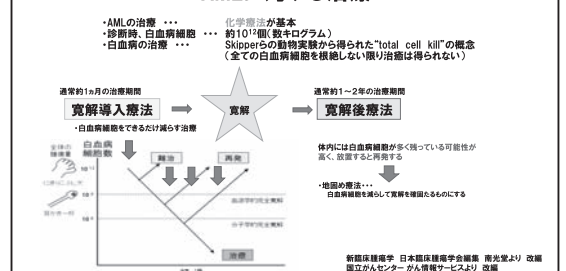


図 18

り（多核）、などがあります。ほかに核と核が繋がっているものもありますが、このような状態では「赤血球系の異形がある」ということになります。また白血球系ですが、細胞質が真っ白になっていて顆粒がないと脱顆粒という変形です。二核になっていたり、多核になっていたり、大きくなくなったりというのがあります。血小板系の変化では、細胞が通常よりも小さくなっているものがあります。基本的に核の系統で10%以上の異形成があると、骨髄異形成症候群と診断されます。（図11）（前頁掲載）

骨髄像

急性骨髄性白血病
骨髄性白血球の診断には、ミエロペルオキシダーゼ染色をおこないます。その

結果、芽球が3%以上陽性であればAMLという診断となります。（図12）（前頁掲載）

図13はAMLの骨髄像ですが、骨髄性白血病に特徴的なアウエル小体があります。右側の拡大した写真で、棒状にちよつと出ているのがアウエル小体です。（図13）

そのアウエル小体に重なっているような細胞が見えると思いますが、これはファゴット細胞といってAML M3に特徴ある細胞です。（図14）

ただ診断は見た目だけではかなり難しいです。図15の左がAML、右がALLですが、ほとんど識別できません。（図16）

そこで表面抗原マーカーでの診断をわれわれも実施しています。これは抗体を細胞にくっつけて、細胞の特徴をみる方

法です。（図17）

この表面マーカー（CDマーカー）に番号が書いてあって、細胞の特徴がある程度分かれます。T細胞であれば2, 3, 4, 5, 7, 8の辺りが陽性になっています。B細胞は19, 20, 79Aの細胞が陽性になっています。ここでテーマの骨髄系では、図19の右下の133で数値が大きく伸びています。このように骨髄系のマーカーが出ているのであれば、画像ではAMLとALLなのか判断できなかったものが、AMLであるという正確な診断ができるわけです。（図19）

治療

急性骨髄性白血病
AMLの治療はまず抗がん剤による化学療法が基本です。AMLは初診のとき

細胞数が1012個あるといわれています。これをできるだけ減らして血液学的寛解にもつていって、正常な造血を戻すことが第一目標です。この目標に進むための治療を、寛解導入療法といいます。この治療で使う抗がん剤の量や投与間隔などは日本の化学療法グループで決められています。そして、血液検査でもほとんど正常になって、本人もとても元気であってもまだしんどい治療を続けなければならない、というのが地固め療法です。理由は、図18のグラフのように、末梢血で寛解になっても深いところでは白血球細胞がかなり残っていることから、ここで抗がん剤治療をやめしまうと時間の経過と共に再発してしまうからです。そこで治療を繰り返して、白血球細胞がゼロに近づくような治療が必要になるわけです。特異的遺伝子があれば、より詳細



图 19

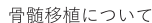


图 20

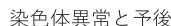


图 21

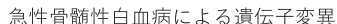


图 22

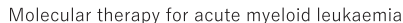


图 23



图 24

が背景にあります。

えない現状です。(図23)

24

す。
(図25)
(次頁掲載)

ずれにしてもFLT3阻害剤は単剤でずっといける薬ではありませんので、その点では注意が必要です。(図26)

Venetoclax (ベネトクラクス) は、慢性リンパ性白血病に最近保険適用されて使われている薬です。私はこの薬にとっても期待しています。腫瘍細胞にはBCL-2というタンパク質が異常に発現してくる特徴があります。BCL-2タンパク質は細胞を死なないようにするたんぱく質なので、これがあると細胞が死ぬことなく増えていきます。VenetoclaxはBCL-2をブロックするので、やがて細胞が自滅していくという仕組みです。もう少しすると急性白血病でも保険適用が取れて使えると思います。(図27)

実際に海外では図28にあるように、AMLの高齢者への試験がおこなわれています。高齢者のAMLではLow-Dose Cytocide (キロサイド) の「キロサイド療法」がありますが、これだけでは十分な成績が得られないため、Venetoclaxを加えることにより治療の向上を期待できます。(図28)

その試験では、中央値が4ヶ月が、8ヶ月と倍に伸びています。Venetoclaxを加えることには非常にメリットが高いといえます。(図29)

アザシチジンは日本ではMDSで使える薬ですが、海外では白血病でも使えます。アザシチジンを白血病に使うと、通常の抗がん剤では6.5ヶ月のところ、10.4ヶ月と生存が伸びています。(図30)

そこで当然、この薬にVenetoclaxを付け加えたらどうなるか。臨床試験では、4.3ヶ月が7.6ヶ月とCR率も、寛解率もかなり増えています。このように今後アザシチジンが白血病に適応が通って、このVenetoclaxも白血病に適応が通れば、この併用療法はより多くの患者さんの助けになるのではないかと私は期待をしております。(図31)

治療―骨髄異形成症候群

IPSS、IPSS Rは骨髄中の芽球の割合、染色体の異常、減少している血液細胞の種類などを点数化して、合計して低リスク群、高リスク群、決めるスコア表です。仮に白血球が1000で、ヘモグロビンが9、血小板が15、そうすると基準というのは、好中球は1800以下に対して1000、ヘモグロビンが10以下で9、血小板が10万以下で15万なので、2つが減少しているということになります。そうすると0.5点の範囲になります。染色体が46XYは正常なので、これは良好ということになりますね。芽球が9%は0.5点、ゼロ点、0.5点

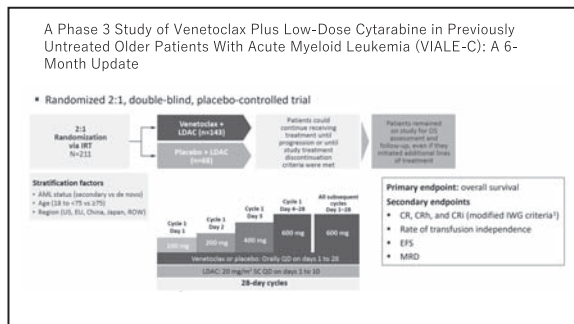


図 28

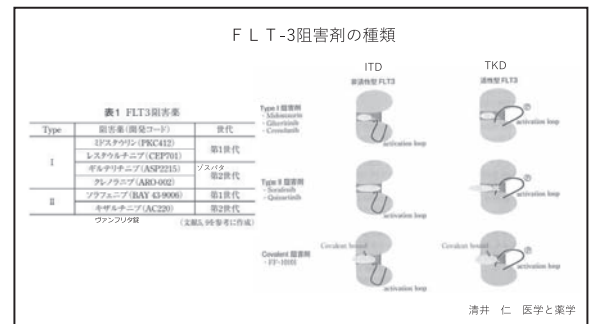


図 25

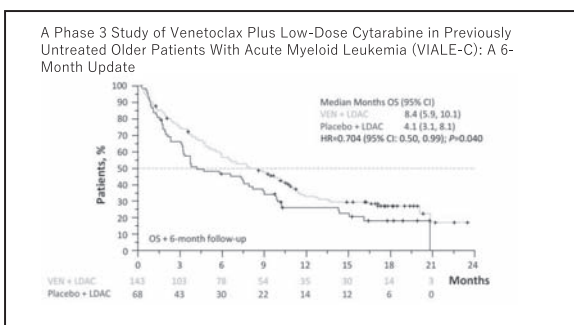


図 29

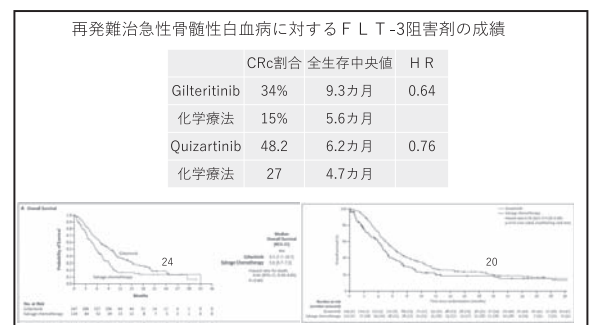


図 26

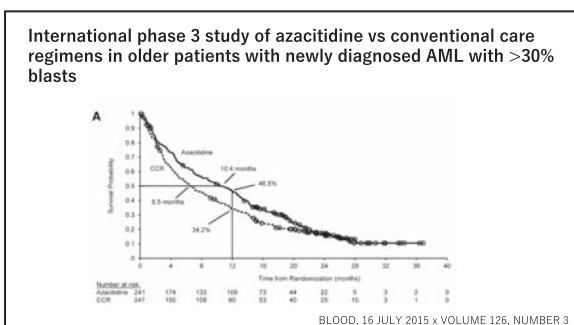


図 30

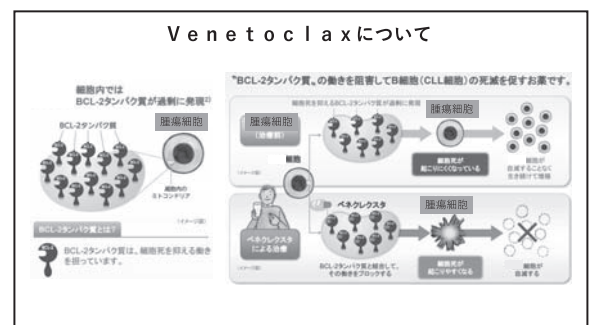


図 27

あなたの点数は1点です、となります。
つまり1点だと「Low」で低リスク群です。(図32)

治療を決めるために国内のガイドラインを前提にして、私は患者さんと一緒に計算するようにしています。低リスクは症状がなければ経過観察でし、なにか貧血などの症状があればサイトカイン療法とか、場合によってはレナリドミドという薬とかアザシチジンなどあります。高リスクになると基本的に移植できる人であれば骨髓移植に進んで行きます。しかし移植できない人には、先程のアザシチジンがファーストチョイスになります。(図33・図34)

低リスクで貧血が一番の障害になっているのであれば、ネスプという腎性貧血で使われる薬が非常に有効です。ネスプはMDSでも保険が通っています。図35はネスプ240ミリを毎週毎週打つ臨床試験の図ですが、打っていると貧血がどんどん良くなっていくのがわかります。外来で投与しているのですが、とても効果があって、ネスプは治療の効果が実感できる薬だ、と私は思っています。

同じ35の左下に示した86歳の女性ですが、IPSSではINT-1の低リスクで、いくつかの症状があるのでサイトカイン療法(エリスロポエチン投与)をしましょうということになりました。エリスロポエチンが82と低いので、だいたい500以下、特に250以下になればネスプが非常に効きやすいと言われているのでこの人はネスプを選択しました。ヘモグロ

ビン8くらいあったものが10(12と、ほぼ正常に近いところまで改善をして、患者さんの自覚症状も取れて良好になっています。(図35)

ハイリスクのMDSについては、図36の臨床試験があります。ハイリスクの患者さんにアザシチジンを使うと15ヶ月から24ヶ月間は、今までおこなっていた抗がん剤よりも治療成績が良いということで第一選択にはなっています。しかしなかなか難しく、効果のある人もいますし、効果のない人もいますし、途中でだめになる場合もあります。以上のようなことから、私はハイリスクのMDSにたいしてもVenetoclaxに期待しています。ただMDSハイリスクにVenetoclax使えるようになるのは、まだ少し先かもしれません。ある研究報告では、アザシチジン治療抵抗性の患者さんの細胞を使って、試験管でVenetoclaxを入れてみるという実験があります。するとVenetoclaxを入れると細胞が少し減ることがわかります。つまりアザシチジンだけの治療で効果がなくなっても、このVenetoclaxを足すことによってまたその治療の効果が

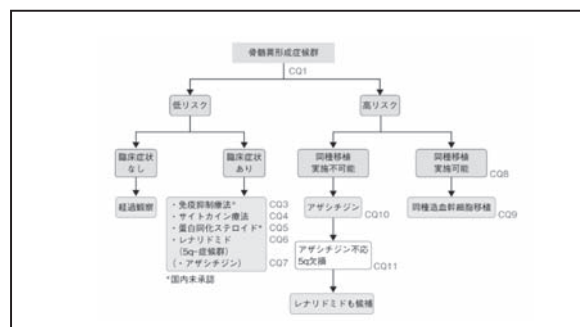


図 34

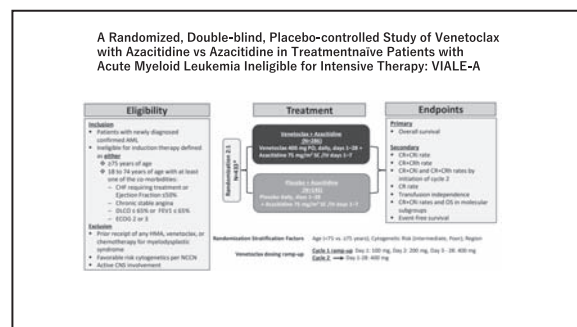


図 31

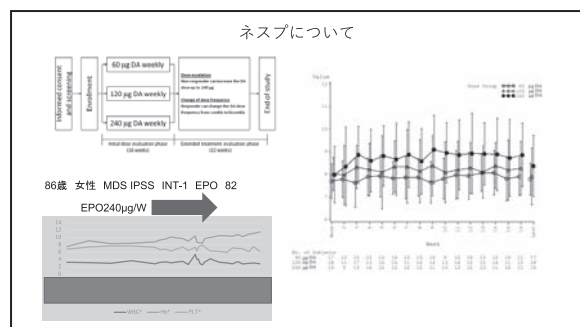


図 35

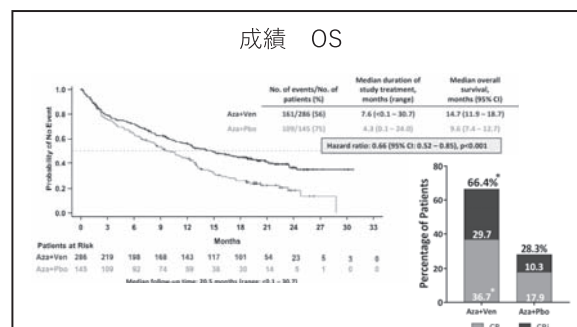


図 32

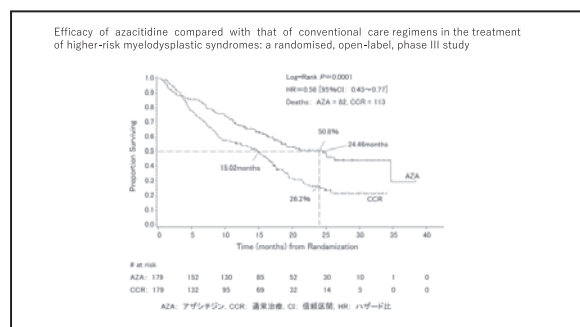


図 36



図 33

戻ってくる、と思っております。(図36)
(前掲掲載)

実際にアザシジンVenetoclaxの患者さんに、アザシジンとVenetoclaxを投与している試験があります。その結果は奏効率が41%で比較的良好成績です。一年生存率も66%で、しかも輸血フリーになる症例が3割から5割くらいあります。輸血依存になってきて、血小板輸血では週一回、場合によっては週二回の通院が必要で、赤血球も二週間に一回、一週間に一回と必要になる場合もあります。また、赤血球輸血は鉄が溜まってしまいうことでいくつかの臓器にダメージを受けてしまいます。輸血フリーになることは、臨床上も非常にありがたいことです。さらに次の手につながるという意味でも、現在使われているアザシジンには期待できるのではないかと思っています。(図37・図38)

たいせつなこと

○栄養療法

抗がん剤で治療をするとしんどくて、食欲不振になることは非常に多いです。それで食事が摂れなくなるときに、点滴で栄養補給を、となることは多いと思います。しかし腸管には微生物がいっぱいいて、粘膜がバリアになって外の菌を身体の中に入れないようにしてくれています。絶食と点滴での栄養だけだと、この腸管の粘膜が萎縮して弱くなってしまふ、つまりはばい菌に対するバリアが弱

くなるわけです。そうすると例えばここから腸内細菌が身体の中に入って敗血症になった、などということが起きてきます。食べられないのは理解できるのですが、可能であれば少しでもいいので口から栄養を摂ってもらうと直接腸に栄養が届いて、腸管の粘膜が維持できます。化学療法を一生懸命に受けていて、それで気持ち悪くて食べられない、というときでも、感染症から自分を守るというような意味で、がんばってご飯を食べていたきたいな、と私は思います。(図39)

○妊娠性

白血病の治療はかなり進んできていて、長期生存される人もとても増えてます。そうすると特に若い患者さんでは、妊娠の可能性がおおきな問題になってきます。白血病と診断されたばかりの人に、直ぐに子どもうんぬんというのは言いにくかったりしますが、たいせつな問題です。それでも患者さんが若ければ、子どもを持つこと(妊娠性)について「どうですか」とこちらからお話する場合もあります。慌ただし診察の間では抜けてしまうこともあり得ます。この問題については、42ページで触れられていますが、若い人が白血病になった時、ご本人が気づかなかつたらご家族でも、妊娠性について念頭において頂きたいと思います。われわれの施設も、図40の一覧にあるIVF大阪クリニックに相談することが増えつつあります。(図40)

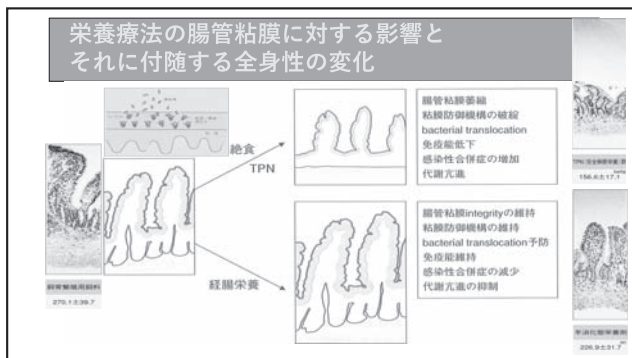


図 39

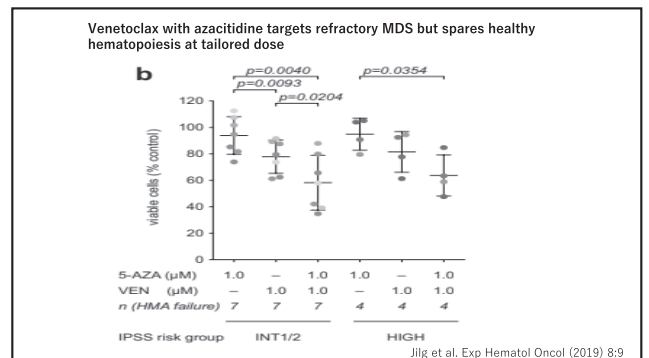


図 37



図 40

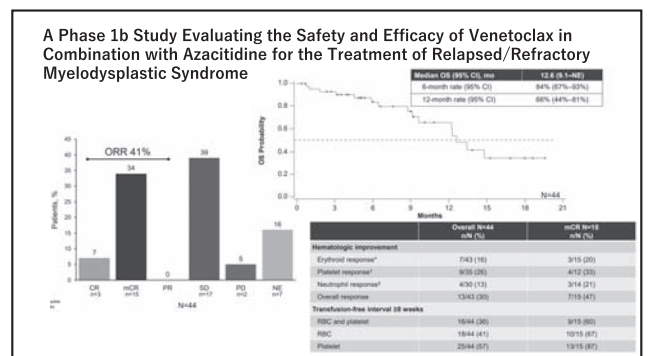


図 38