



急性白血病について



急性白血病病歴の一例

1. 68M 3ヶ月前から全身倦怠感、当日咽頭痛、食欲低下、微熱、近医受診後、白血球増加、血小板減少あり紹介。
2. 62M 2か月前から労作時呼吸苦、半月前から微熱、当日近医受診、汎血球減少、当院紹介受診。
3. 68 M 1か月前から37-38度の発熱、前日から39度の発熱、咳の増悪、近医受診、白血球増加、血小板減少、当院紹介受診。
4. 19M 2ヶ月前から38度前後の発熱、咽頭痛、近医で処方経過観察も、改善なく、当日、近医で血液検査、白血球増加、当院紹介受診。
5. 17F 5か月前から間欠的に38度前後の発熱。当日から再度38度前後発熱、食欲低下、手足の痛み。末梢血に芽球、高LDH血症、当院紹介。
6. 36M 1か月前に腰痛、近医受診、レントゲン検査などで異常なく、高LDH血症などあり、前医で骨髄検査、白血病の診断で当院紹介。
7. 71 M 2か月前に胸痛、循環器内科受診、心臓カテーテル検査で狭窄病変認めましたが、その際の血液検査で、汎血球減少も認め、当院紹介受診。
8. 59 M 1週間前から、左足の筋力低下、前日から頭痛、近医受診、白血球増加、高LDH血症あり、当院紹介受診。

急性白血病を疑わせる臨床症状

好中球減少 腫瘍に伴う発熱



貧血に伴う易疲労感、息切れ、動悸



血小板減少に伴う出血傾向
などが初発症状となる。



白血病を疑わせる臨床症状

肝脾腫、
リンパ節腫大を併発することもある。



中枢神経浸潤を有する際には、
頭痛、嘔気などを認めることも。



白血病 初診時血液検査

	WBC (白血球数)	Hb (血色素)	PLT (血小板数)	LDH (乳酸 脱水素 酵素)	CRP (炎症反応)	白血病 細胞(%)
Pt.1	40700	10.2	2.3	1281	1.72	87%
Pt.2	2200	5.6	0.5	394	0.21	16%
Pt.3	120000	10.3	3	622	10.87	81.6%
Pt.4	140000	9.8	9.9	3066	7.1	96.2%
Pt.5	4500	7.6	12.5	2640	13.4	10%
Pt.6	6400	11.8	9.8	640	4.7	2%
Pt.7	2210	13.5	14.1	191	0.4	0%
Pt.8	200000	4.8	7.5	1735	1.56	77%
正常値	(3000-8000)	(12-15)	(15-40万)	(110-220)	(0-0.3)	0%

特異的な症状はなく、感冒だと思って、病院に行き、血液検査異常で見つかることも多い。無症状で定期検診で見つかることもある。



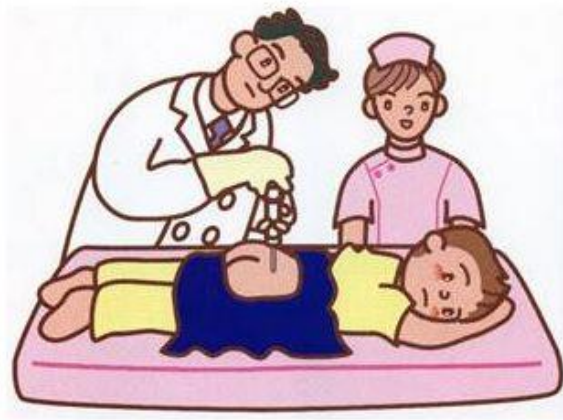
検査所見では、末梢血中の芽球(白血球細胞)の出現、白血球数の増加があれば、強く疑われる。

貧血、血小板減少、高LDH血症を併存して、認めることも多い。

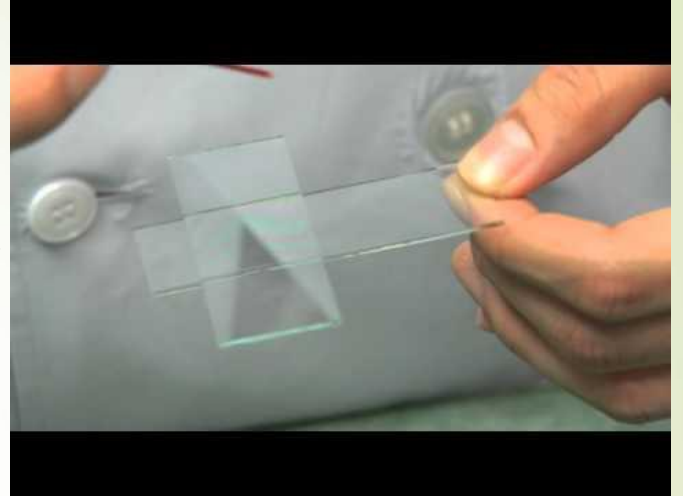


確定診断のためには骨髄検査が必要

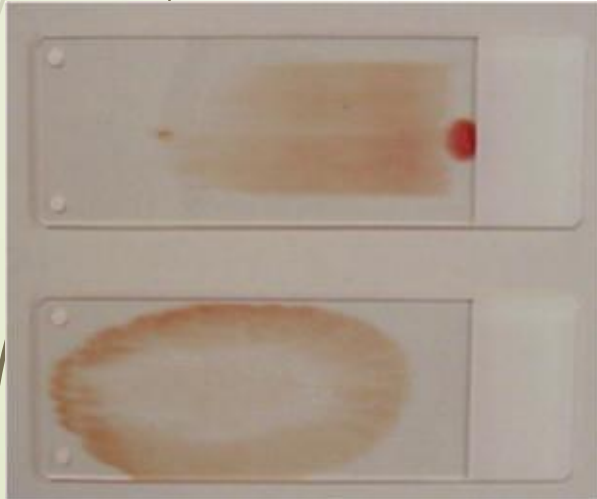
骨髓検査



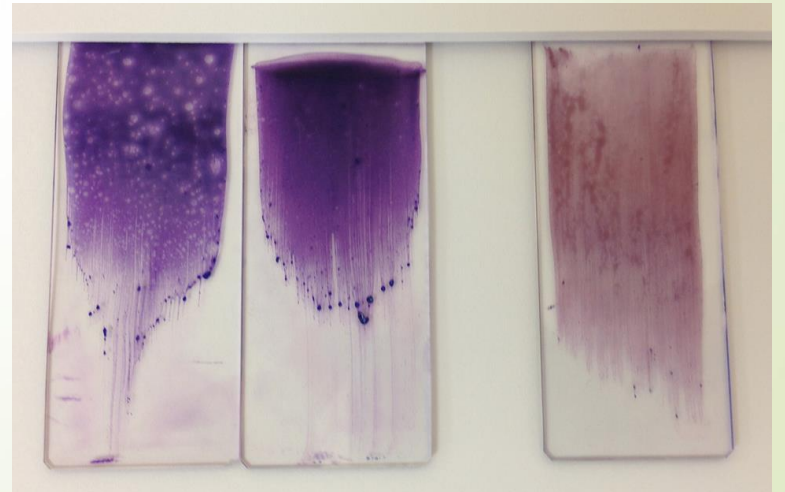
→
スライドグラス
に骨髓液を
一滴垂らし...



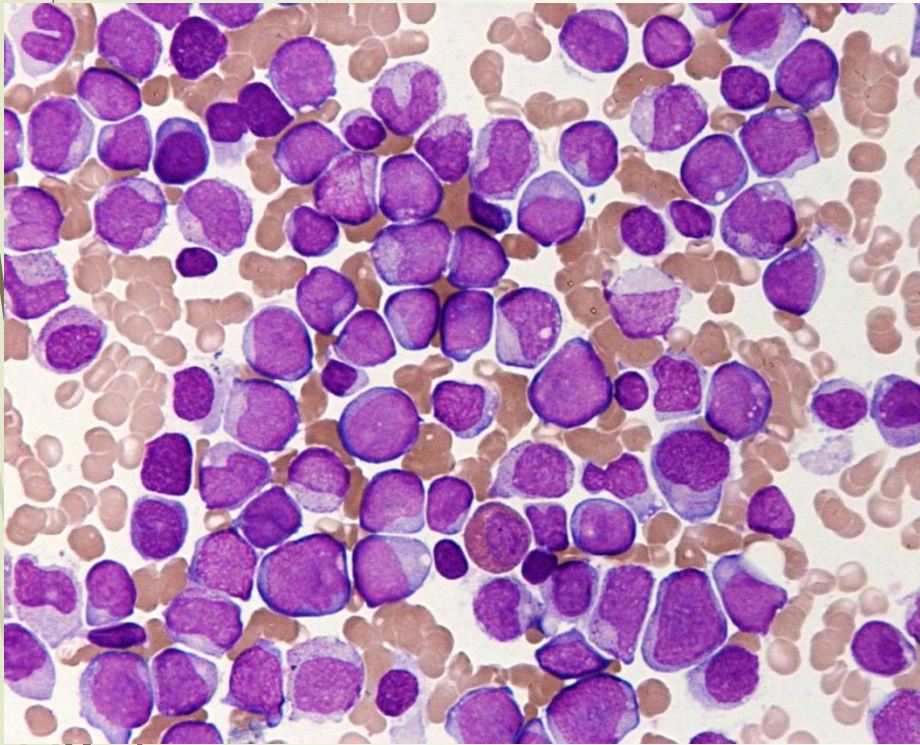
薄く
引き
延ばす



→
染色し、
顕微鏡で
観察する

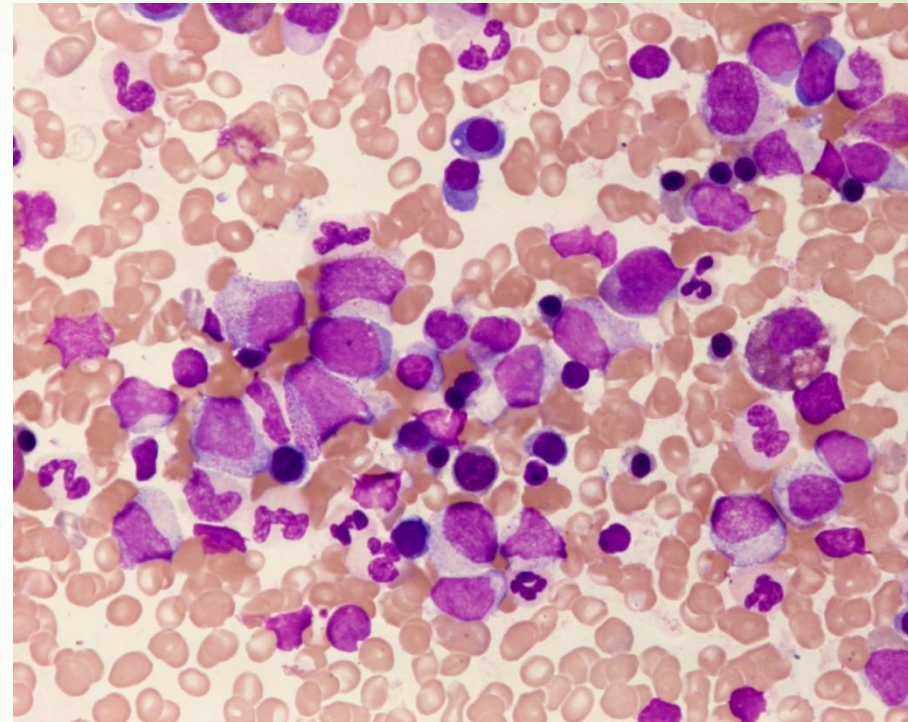


骨髓検査



急性白血病

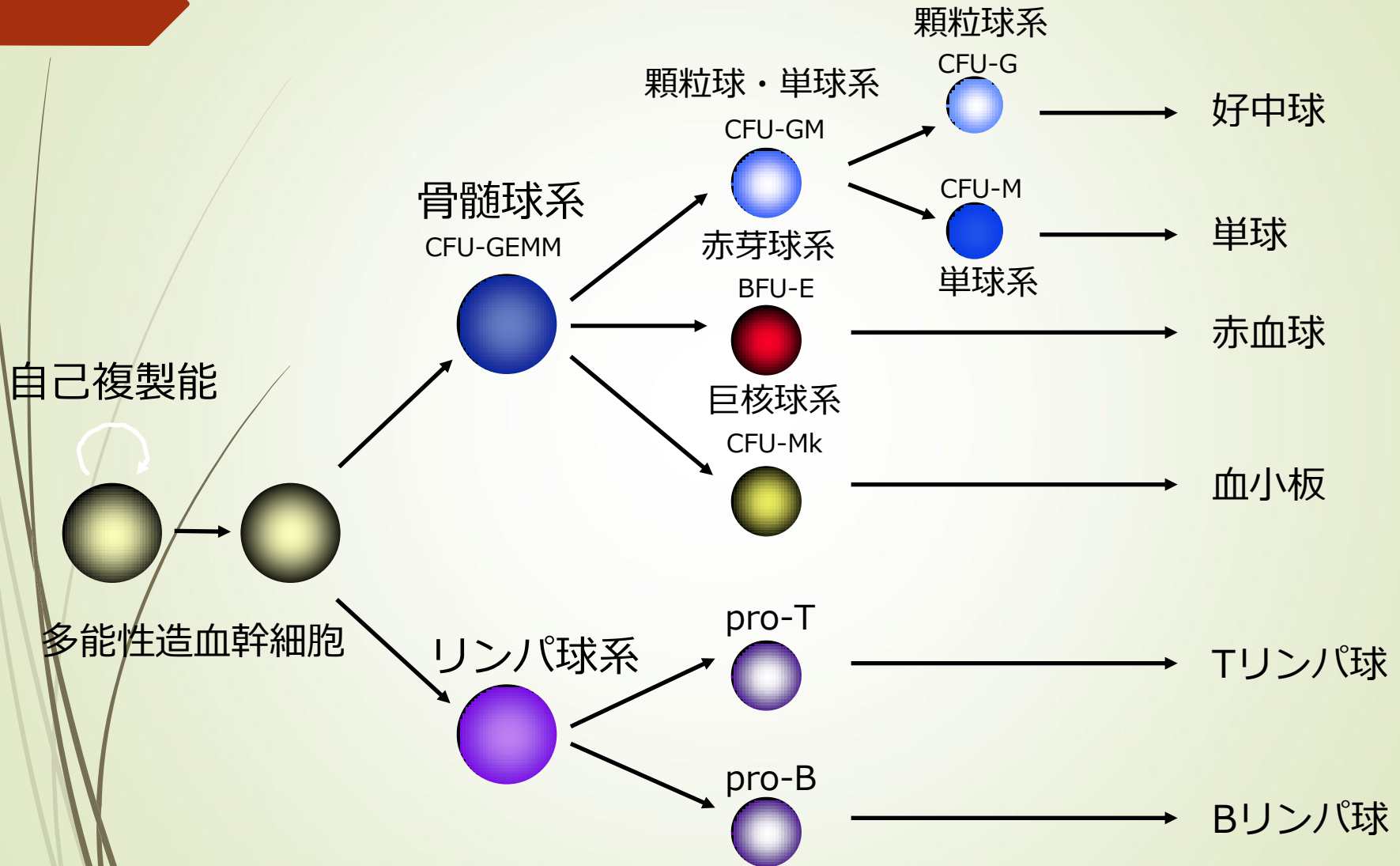
**芽球細胞の単一、
単クローン性な増殖**



正常骨髓

**各成熟段階の細胞が
バランスよく見られる**

正常な血球の分化系統図 (hierarchy)

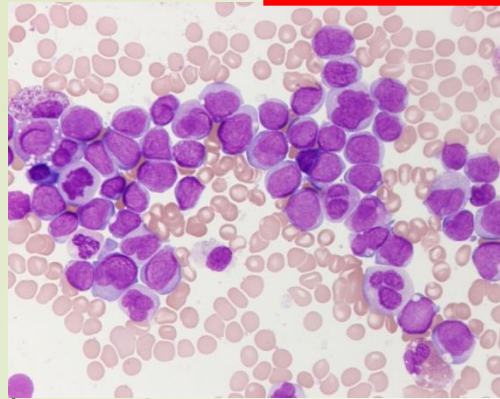


一つの全能細胞から全ての血液細胞が成熟し、いろんな細胞ができ、機能する

急性白血病時の血球の分化系統図 (hierarchy)

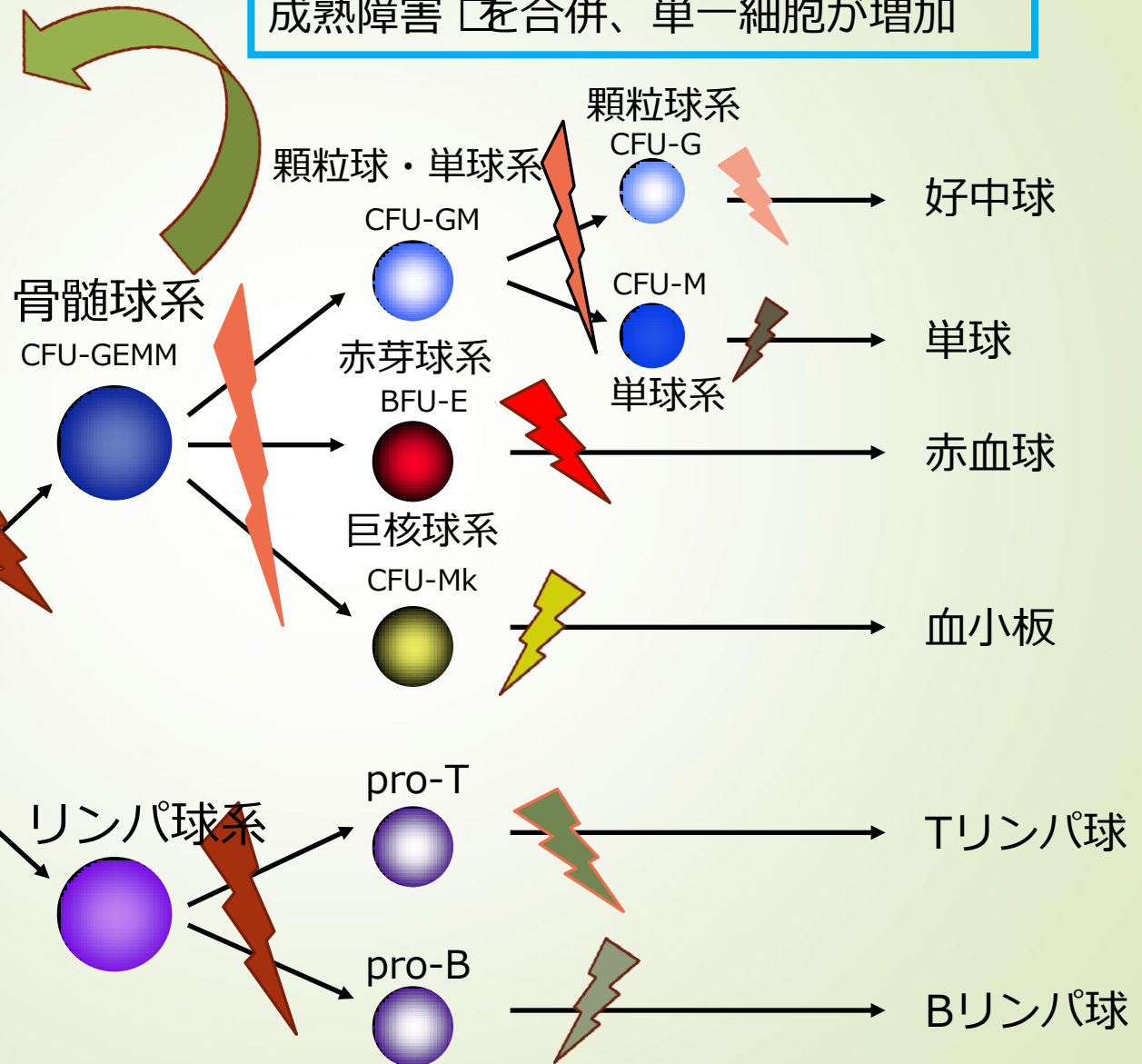
白血病

遺伝子の異常が様々な原因で起こり、
成熟障害□を合併、単一細胞が増加



自己複製能

多能性造血幹細胞



急性白血病の分類

骨髓検査



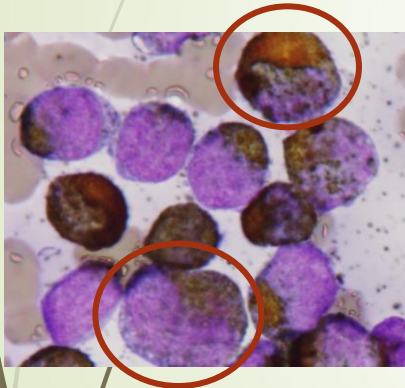
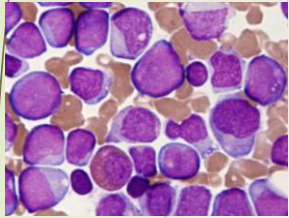
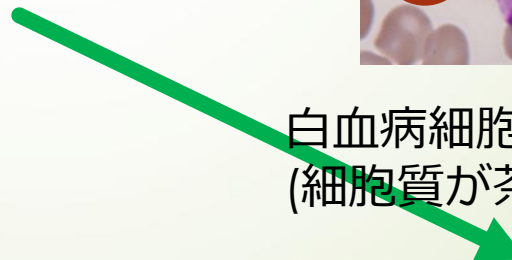
骨髓中に芽球(白血病細胞)
が20%以上



急性白血病の診断

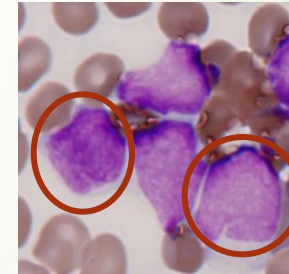
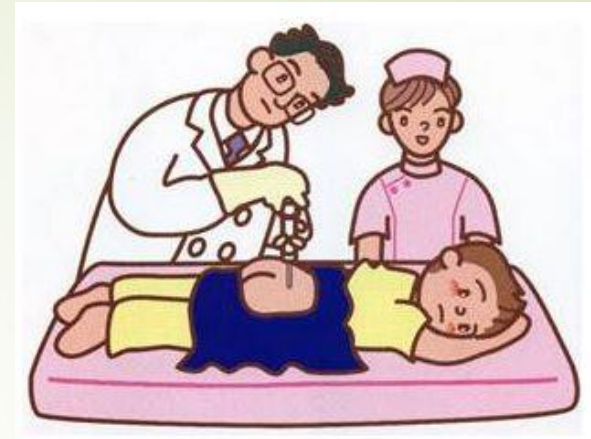


ミエロペルオキシダーゼ
(MPO)染色(茶色)



白血病患者がMPO陽性
(細胞質が茶色に染まる)

急性骨髄性白血病



白血病患者がMPO陰性
(細胞質が茶色に染まらない)

急性リンパ性白血病

急性骨髓性白血病

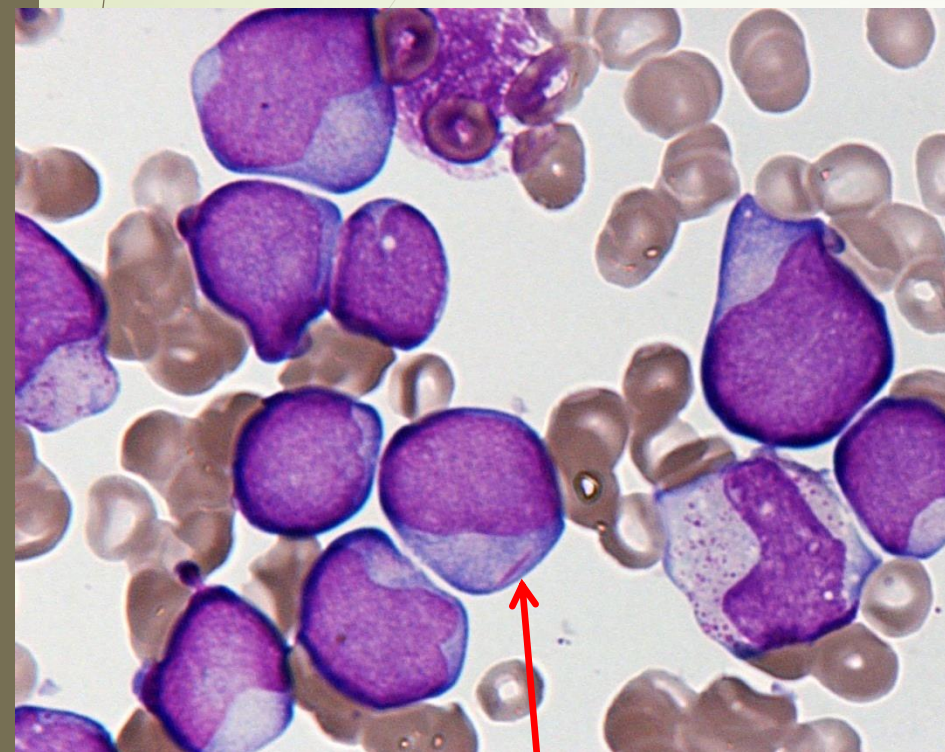
(acute myeloid leukemia(AML))



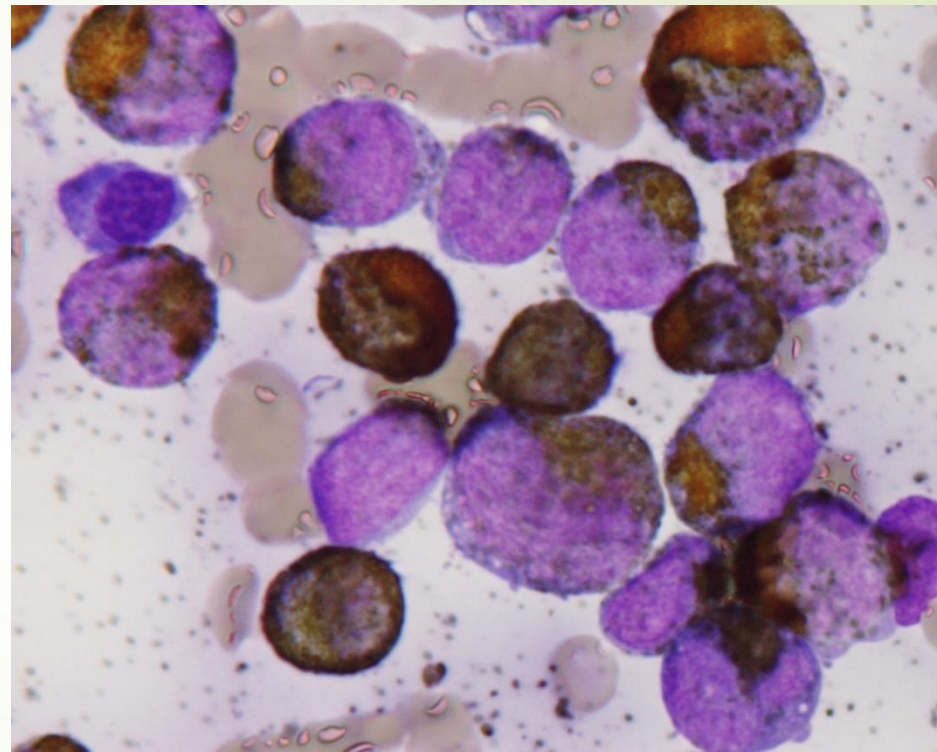
急性骨髄性白血病(AML) 骨髄検査

May Giemsa染色

PO染色



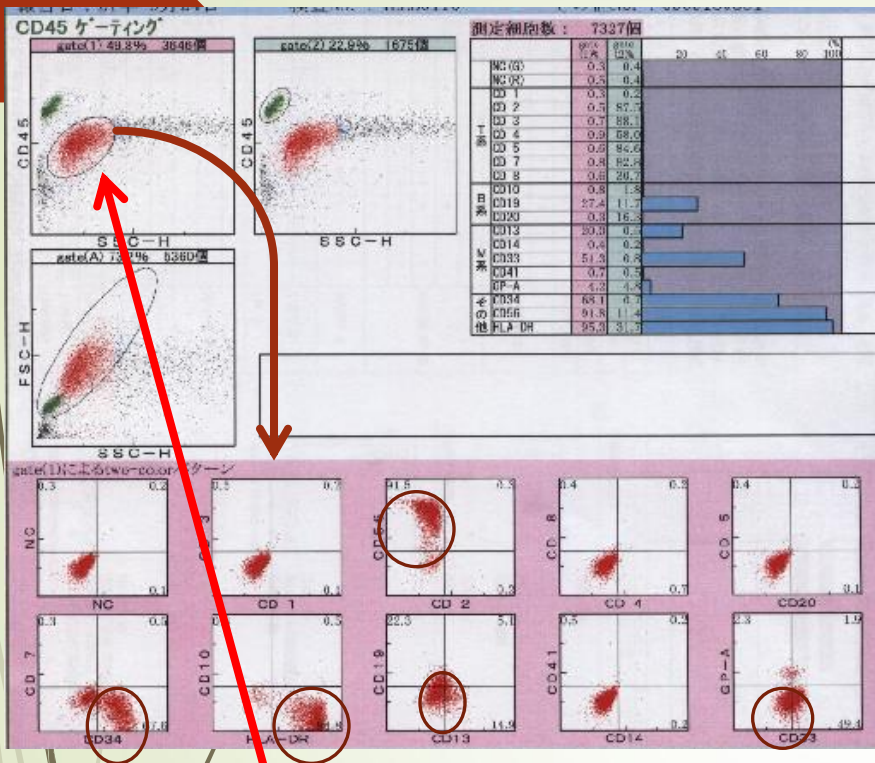
Auer小体（骨髄球系細胞が有するAzur顆粒が融合し、棒状となったもの）



MPO染色陽性であることを確認

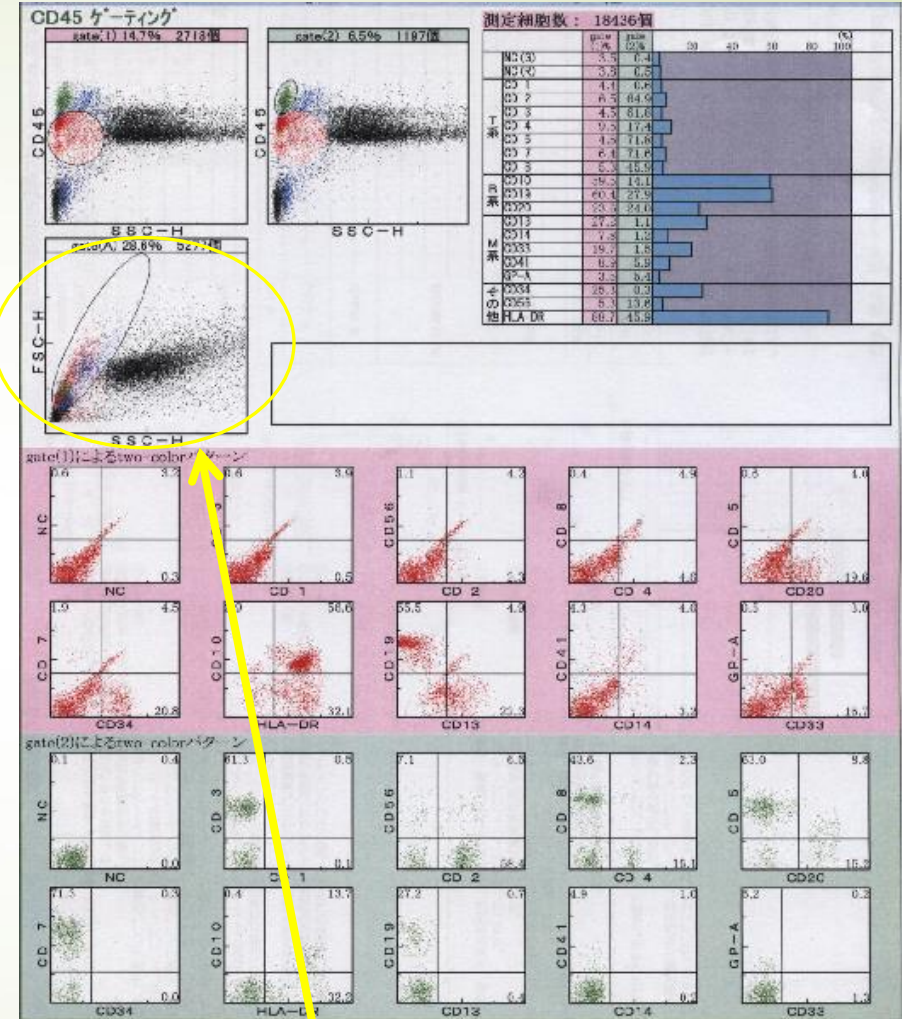
急性白血病かつMPO染色陽性がAML診断の根拠

Flowcytometer検査 (血液細胞表面抗原検査)



CD45 dim部 単一細胞集団増加
同細胞はCD56 34 13 33
HLA-DRを発現
(骨髓性前駆細胞の特性の証拠)

急性骨髓性白血病



Dotの分布で様々な血液の細胞(顆粒球
単球 リンパ球 赤血球系)集団

正常 骨髓

疫学

罹患数： 人口10万人に2-3人前後。

症状：貧血症状（易疲労、倦怠感）

発熱（感染症、腫瘍熱）

出血傾向（紫斑、点状出血、粘膜出血）

骨痛

皮下腫瘍、リンパ節腫張

体重減少

原因：不明

急性骨髄性白血病の特徴

全白血病の半数を占める。
造血幹細胞あるいは前駆細胞の分化の途中で染色体異常が起き(腫瘍化)、
腫瘍細胞が成熟障害を起こし、成熟途中のある段階で腫瘍細胞が無秩序に増殖し、
正常に分化・成熟する細胞の増殖が
阻害される。
急速に進行する。



急性骨髄性白血病の治療

寛解導入療法

骨髓液中に20%以上認める白血病細胞を5%以下(寛解状態)にする最初の抗がん剤治療

- ・ イダマイシン+キロサイド(IDA+AraC)
- ・ アクラシノン+キロサイド

地固め療法

寛解になった後、さらに白血病細胞を減少させ、根絶させるのを目的とする抗がん剤治療

- ・大量キロサイド療法(HDAC)
- ・ミトキサントロン+キロサイド
ラステット+キロサイドなど

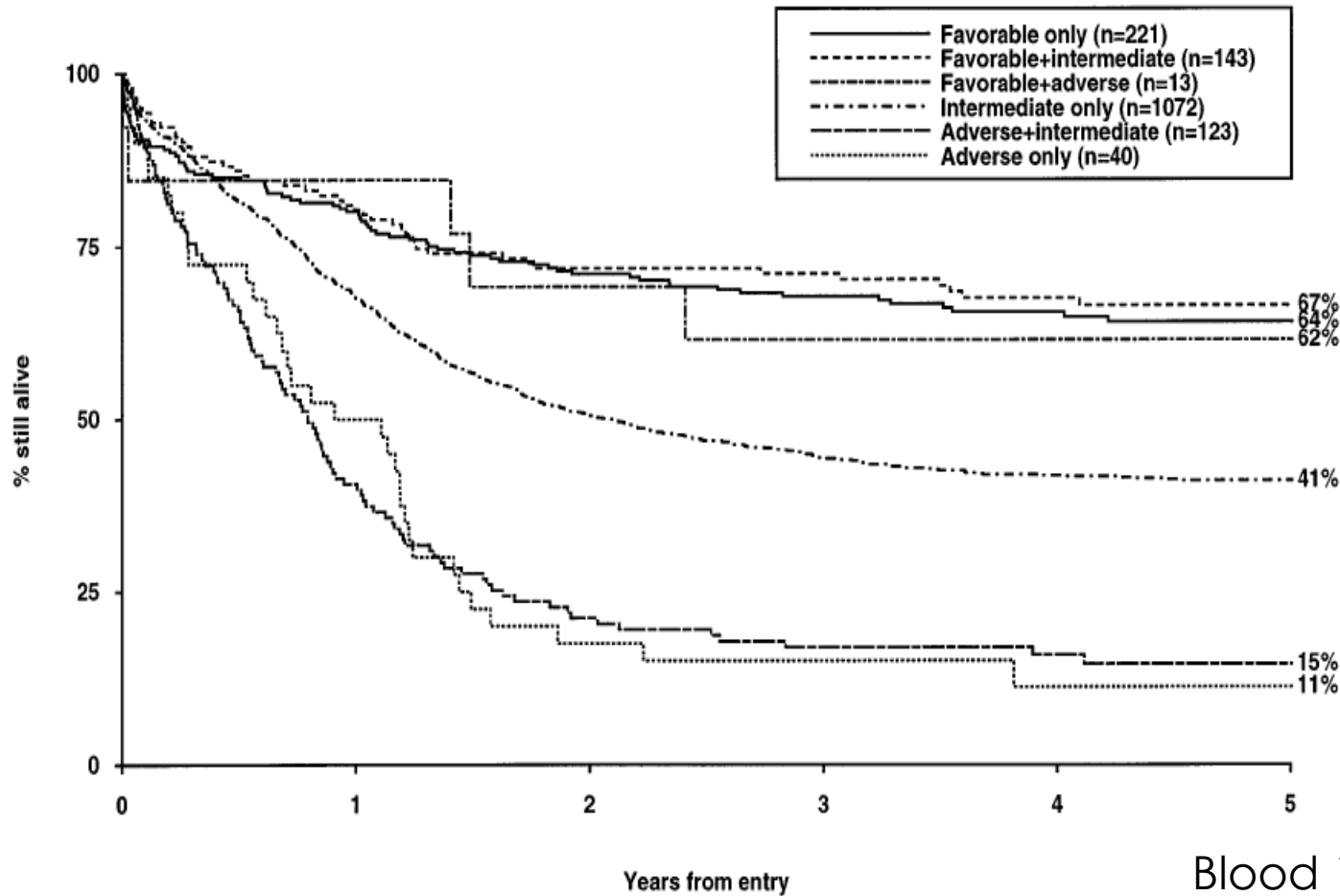


地固め療法3コース後、
寛解を保持



無治療観察

AML染色体別 生存率



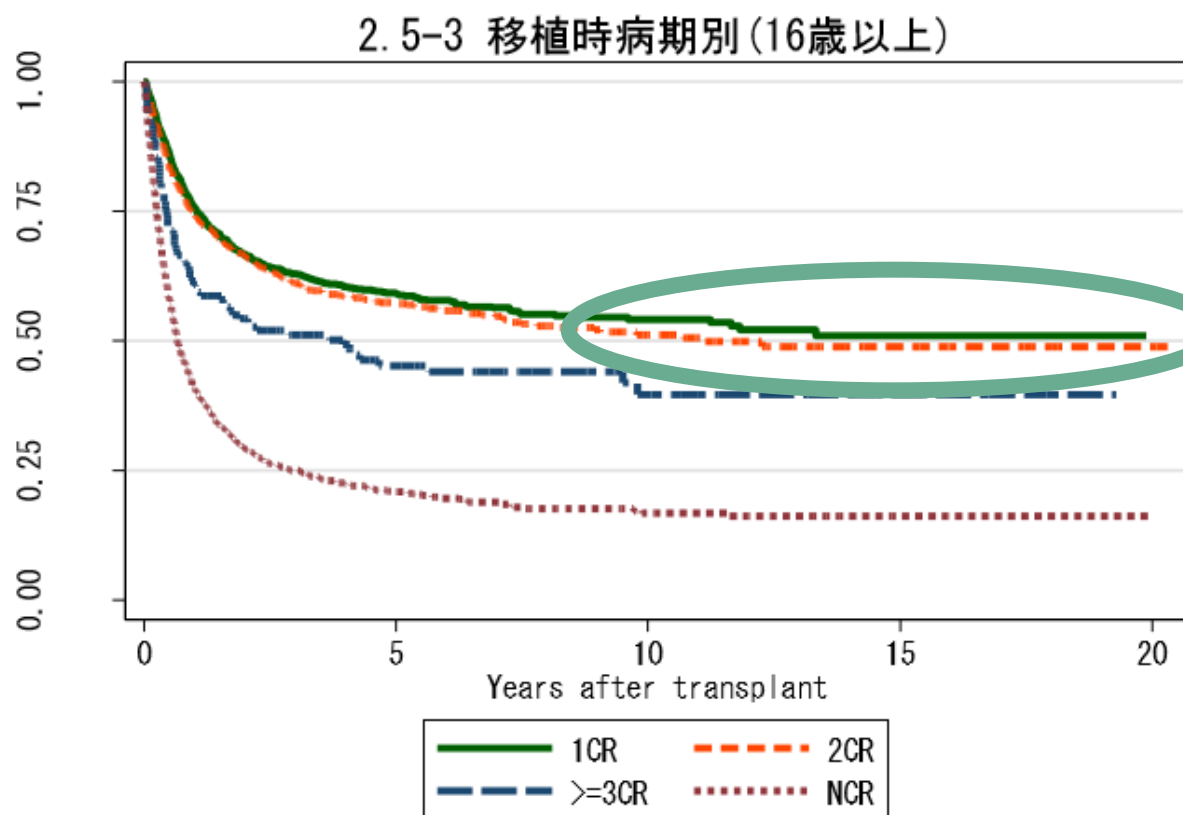
予後良好群

予後中間群

予後不良群

白血病の原因染色体別に治療成績が異なる

急性骨髄性白血病で染色体異常があり、
予後不良群（場合により中間群）、
かつ70歳以下の方は同種造血幹細胞移植
を行い、生存率の改善を試みる



初回寛解状態
(1CR)で移植
すると生存率
改善

日本造血細胞移植学会
平成26年度全国調査票

まとめ

1. 急性骨髄性白血病の診断は、骨髄検査が大切である。
2. 治療は、抗がん剤治療を行い、寛解導入療法 IDA+Ara-C、地固め療法 HDAC療法などを行う。
3. 予後因子として、染色体異常が大切である。
4. 70歳以下の予後不良因子を有する患者さんには、積極的に同種造血幹細胞移植を行うことで、治療成績の改善が期待できる。

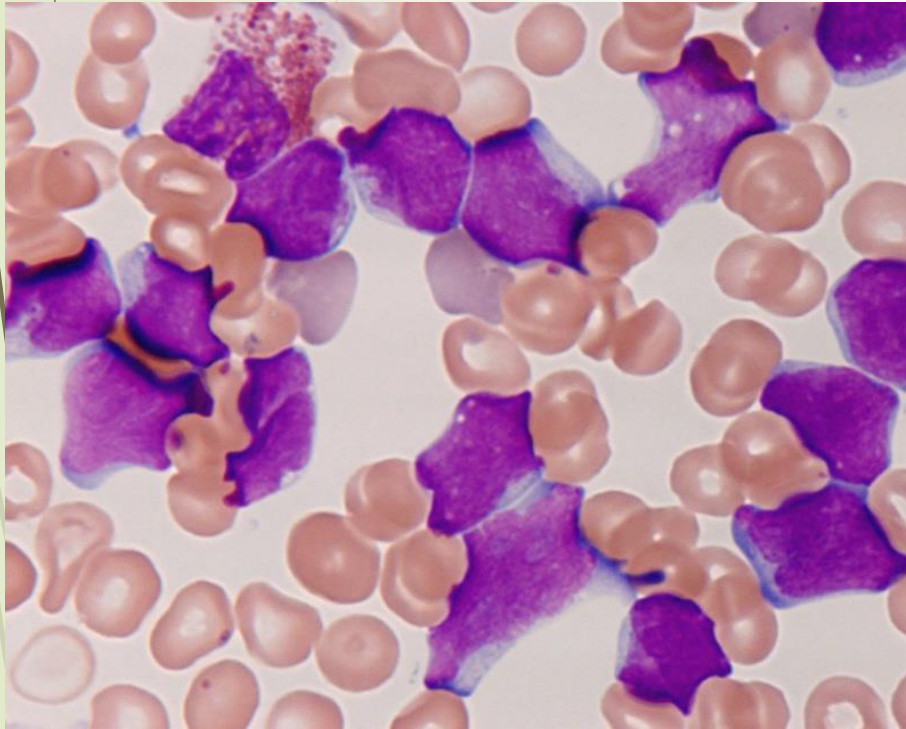
急性リンパ性白血病

(Acute lymphoblastic leukemia)



急性リンパ性白血病 骨髓検査

May Giemsa染色

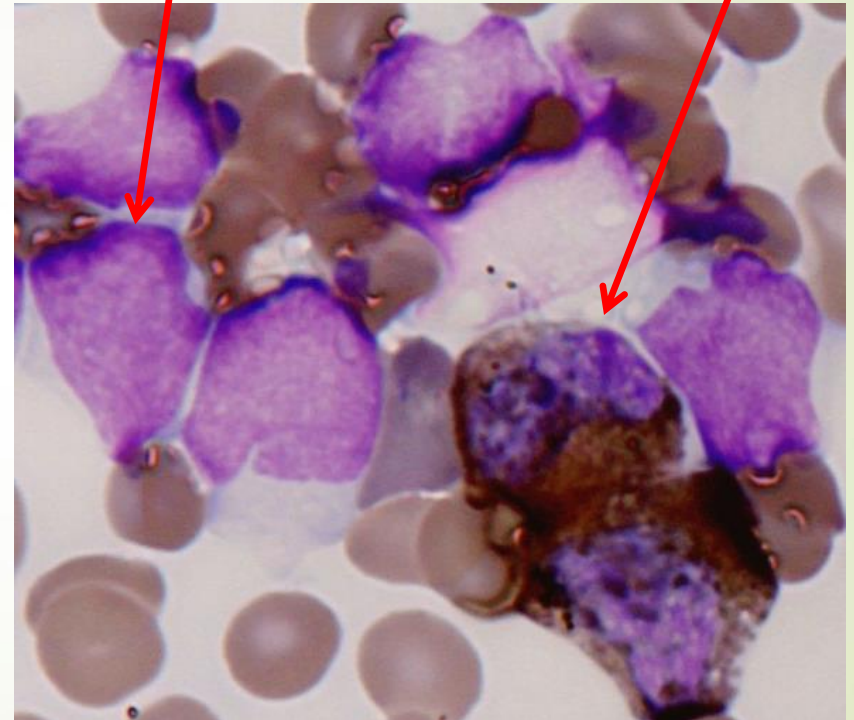


紫の核で細胞のほとんどが占められる同様の見た目の芽球が増加

芽球

MPO染色

好中球

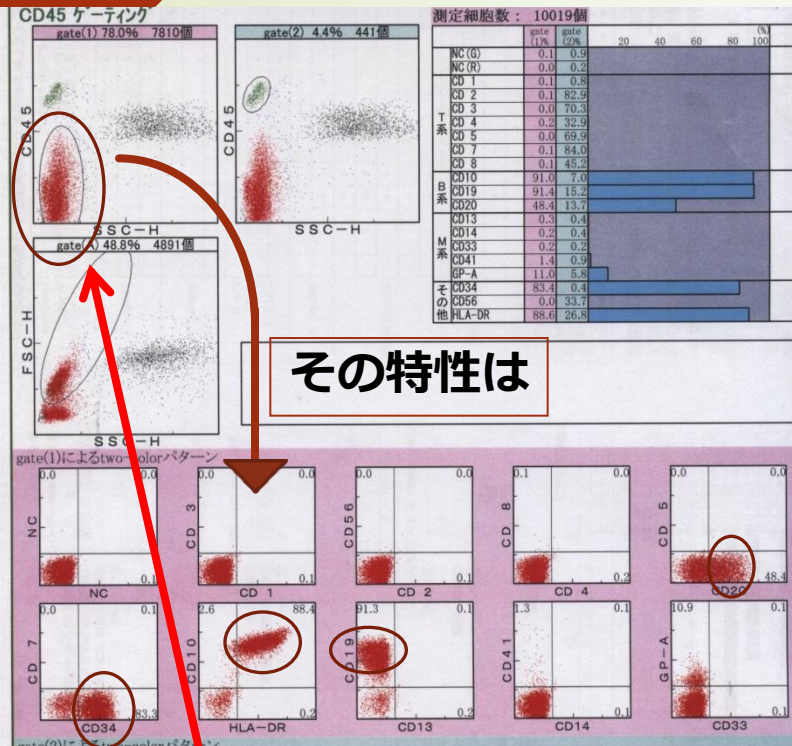


白血病細胞；MPO染色陰性
正常好中球 MPO陽性

急性白血病かつMPO染色陰性がALL診断の根拠

Flowcytometers(血液細胞表面抗原)検査

各いろいろな細胞集団を認める。



CD45 negative に細胞集団の増加

CD34 10 19 20 HLA DR 陽性

ALL

(Acute lymphoblastic leukemia)

正常 骨髓

疫学と症候

疫学 ALLは小児に多い。約2/3は小児患者。成人急性白血病の中では、約20%を占める。成人での罹患率は10万人あたり、1人弱。ALLの80%はB細胞性のALL。原因は不明。

症状：貧血症状（易疲労、倦怠感）

発熱（感染症、腫瘍熱）

出血傾向（紫斑、点状出血、粘膜出血）

骨痛

皮下腫瘤、リンパ節腫張

体重減少



急性リンパ性白血病の治療

寛解導入療法

骨髓液中に20%以上認める白血病細胞を5%以下(寛解状態)にする最初の抗がん剤治療

オンコビン、アントラサイクリン系薬剤、ロイナーゼ、エンドキサン、プレドニンなどを用いた多剤併用療法を行う

1コース、約1か月間

特殊な染色体異常-フィラデルフィア染色体陽性ALL(Ph-ALL)ではチロシンキナーゼ阻害剤という新薬を使用する

寛解後療法 強化療法

寛解後、さらに白血病細胞を減少、根絶を目的とする抗がん剤治療

ALLは中枢神経(脳 脊髄など)に浸潤しやすいため、髄腔内抗がん剤投与、中枢神経移行性のある薬剤メトトレキサート、キロサイドなど薬剤を治療薬に組み合わせ、治療する

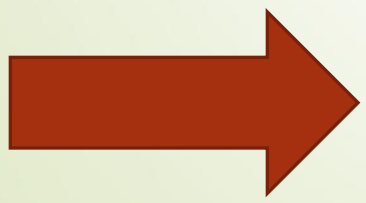
5コース、約5か月間

フィラデルフィア染色体陽性ALL(Ph-ALL)ではチロシンキナーゼ阻害剤という新薬を抗がん剤治療と併用する



維持療法

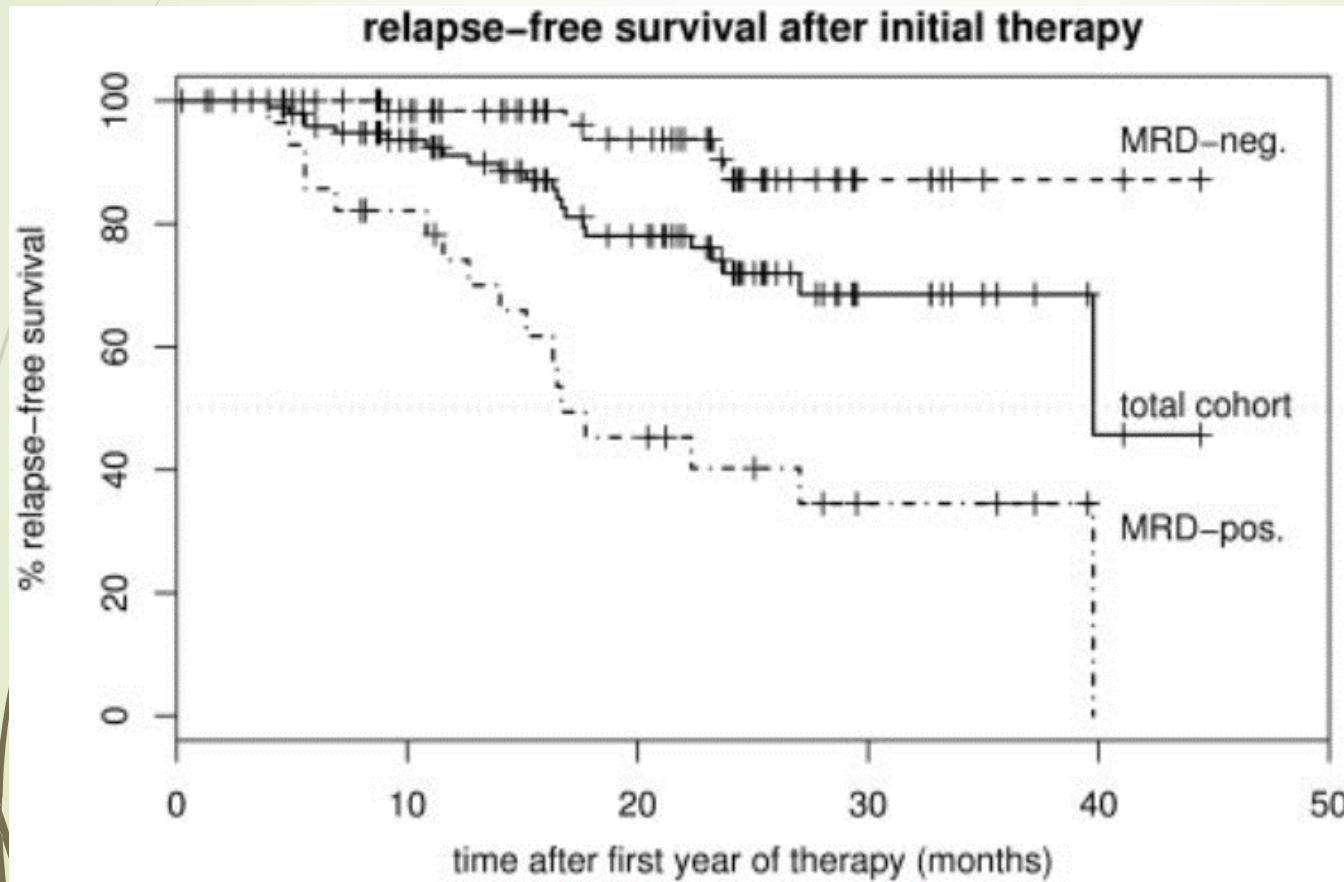
外来通院でロイケリン、メトトレキサート オンコビン プレドニンなどの1か月毎の治療を約2年前後継続する。



終了後は無治療、経過観察

ALL 寛解導入療法後の 微小残存病変(MRD)の有無での治療成績

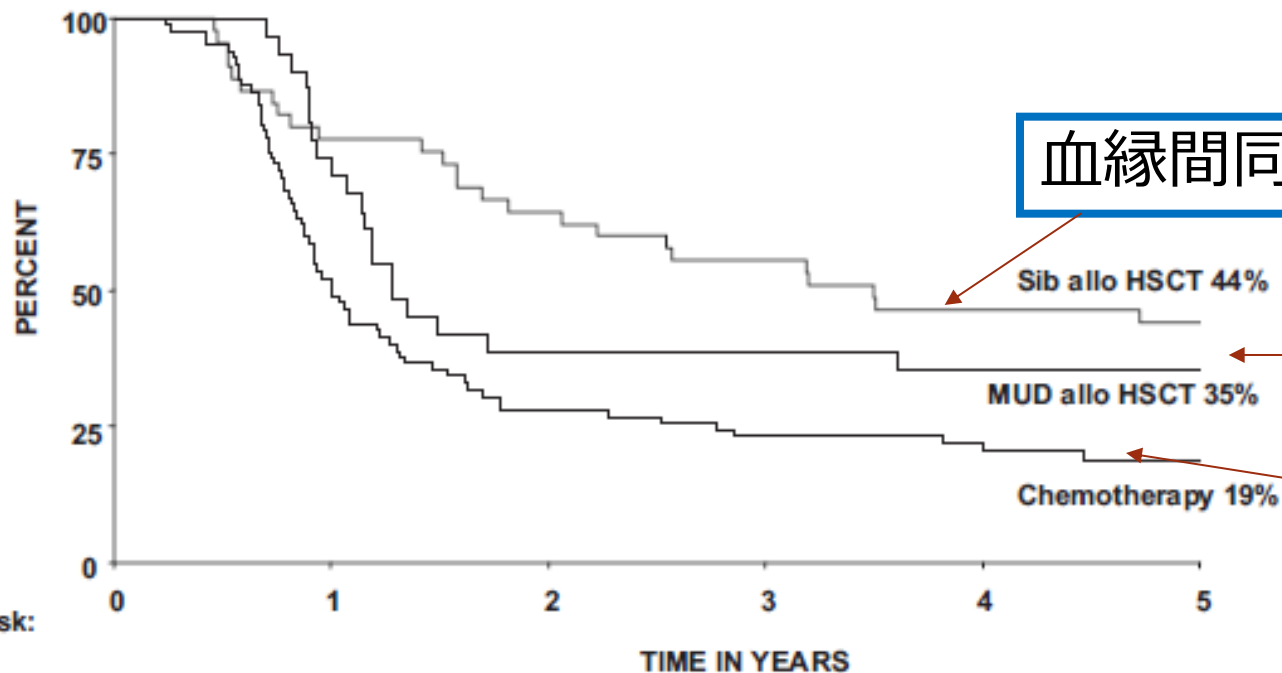
非再発死亡



MRD陰性群

MRD陽性群

フィラデルフィア染色体陽性 急性リンパ性白血病 化学療法 vs 同種移植



Sib allo HSCT	45	35	29	25	19	18
MUD allo HSCT	31	23	12	12	11	11
Chemotherapy	82	43	23	19	15	12

血縁間同種移植群

非血縁間
同種移植群

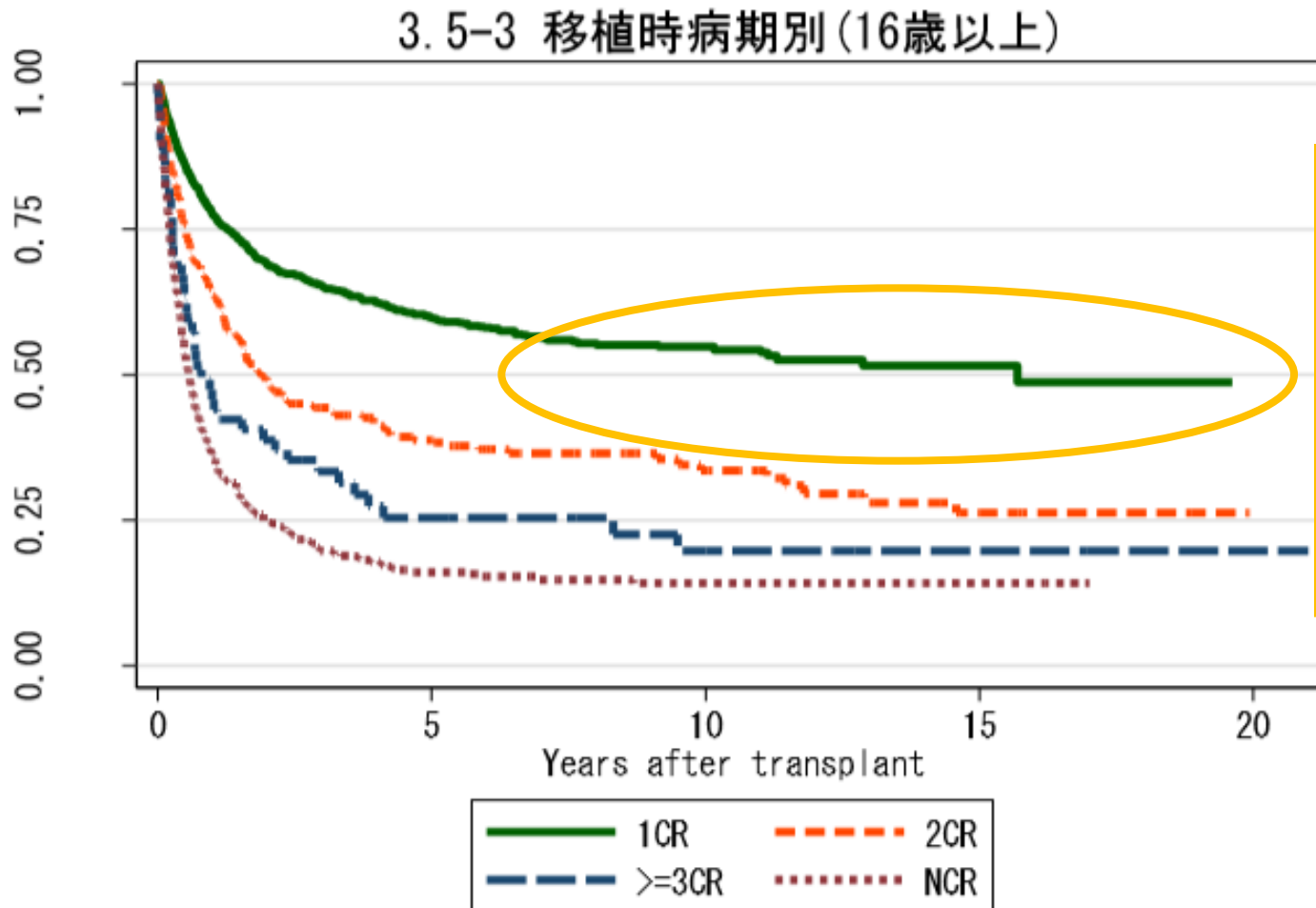
化学療法

急性リンパ性白血病 予後因子

- ①フィラデルフィア染色体陽性、
- ②治療経過中、微小残存病変(minimal residual disease(MRD))が残存する、
70歳以下のALLの患者さんは
同種造血幹細胞移植を施行。

造血幹細胞移植 ALL

非血縁間同種骨髄移植成績



初回寛解状態
(1CR)での
同種移植を
施行し、治療
成績の改善の
可能性あり

まとめ

1. 急性リンパ性白血病の診断には、AMLと同様に骨髄検査が大切である。
2. 治療は、抗がん剤治療を行い、寛解導入療法は、プレドニン、オンコビン、ダウノマイシンなどをベースにした多剤併用療法を施行、寛解後療法は大量キロサイド、メトトレキサート療法をベースに、中枢神経浸潤予防として髄注を行う。
その後、維持療法を2年程度行う。
3. 予後因子としては、フィラデルフィア染色体、治療後の特殊検査、微小残存病変の有無が大切である。
4. 70歳以下の予後不良因子を有する患者さんには、同種造血幹細胞移植を行うことで治療成績の改善が期待されうる。