急性白血病について

- 急性白血病ってどのような病気？
- 急性骨髄性白血病
- 急性リンパ性白血病

・急性白血病ってどのような病気？

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。

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%
Pt2	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%

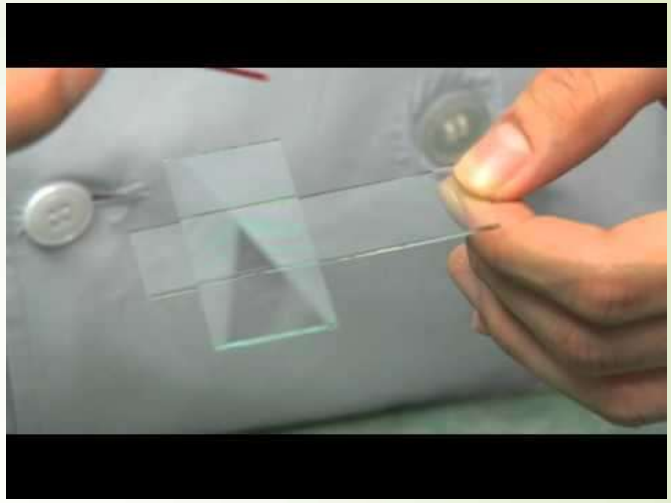
特異的な症状はなく、感冒だと思って、病院に行き、血液検査異常で見つかることも多い。無症状で定期検診で見つかることもある。

検査所見では、末梢血中の芽球(白血病細胞)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。

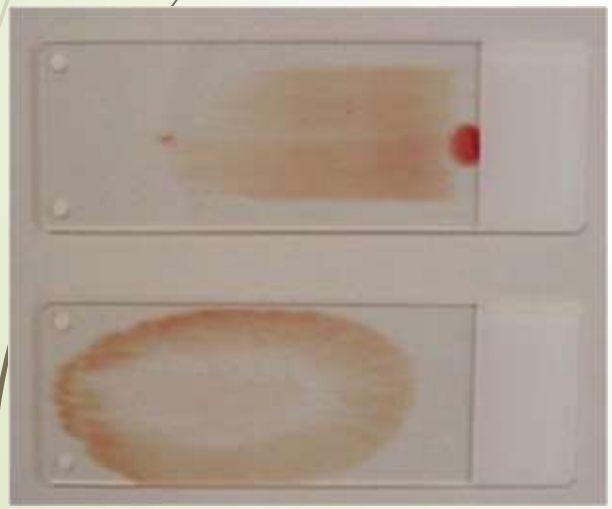
確定診断のためには骨髄検査が必要

骨髄検査

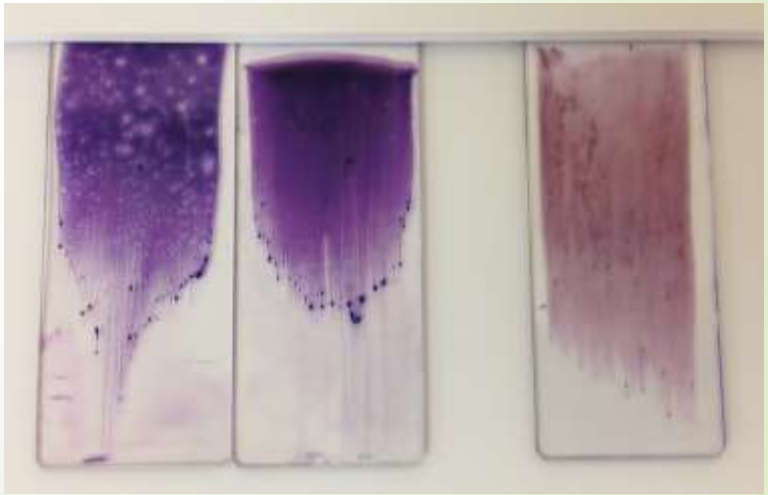
スライドグラスに骨髄液を一滴垂らし…



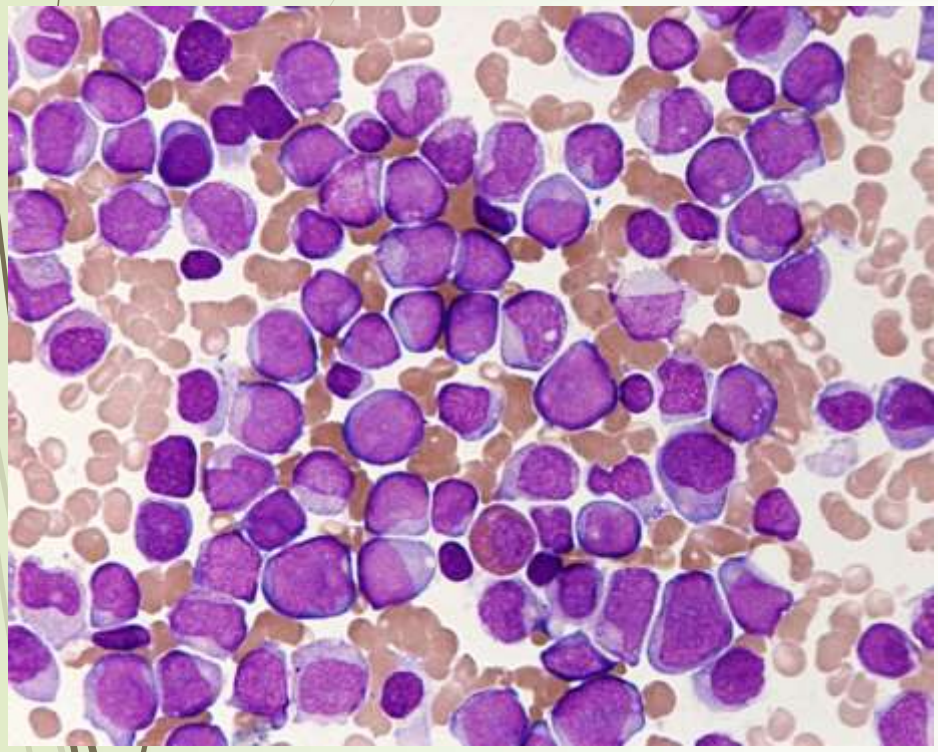
薄く引き延ばす

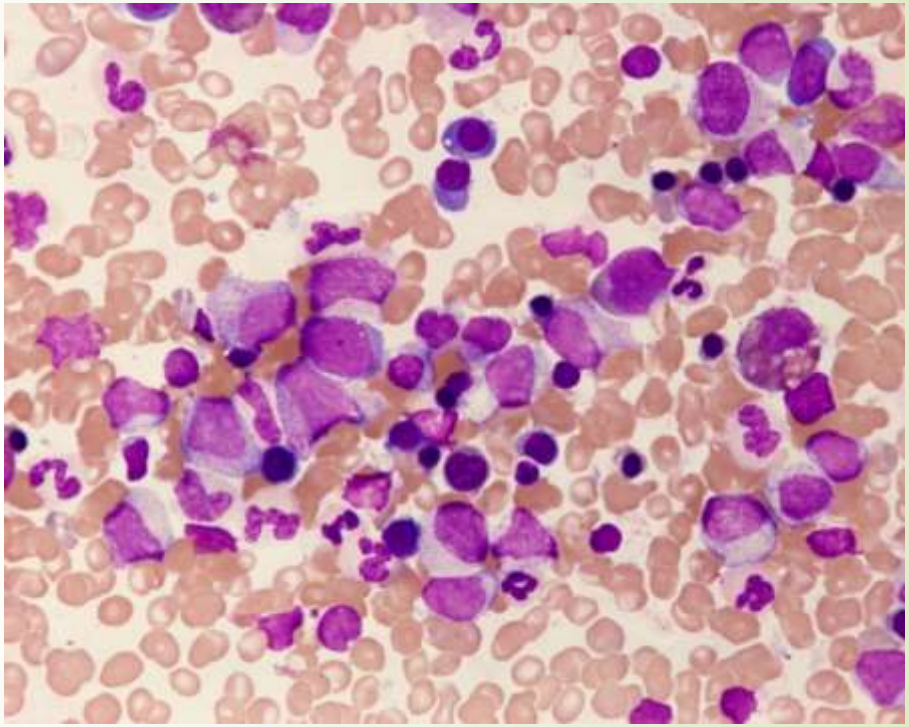


染色し、顕微鏡で観察する



骨髄検査





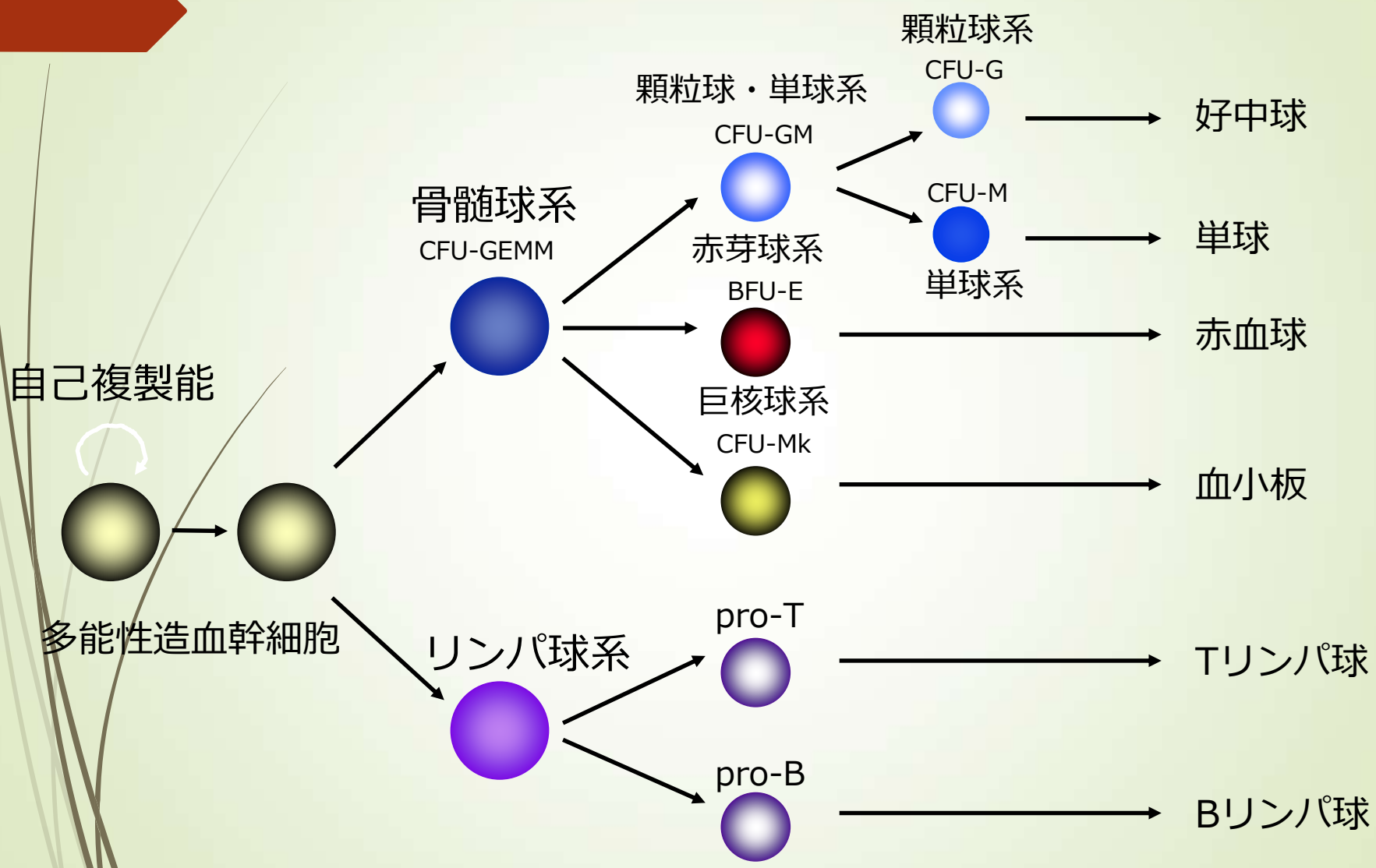
急性白血病

芽球細胞の単一、
単クローン性な増殖

正常骨髄

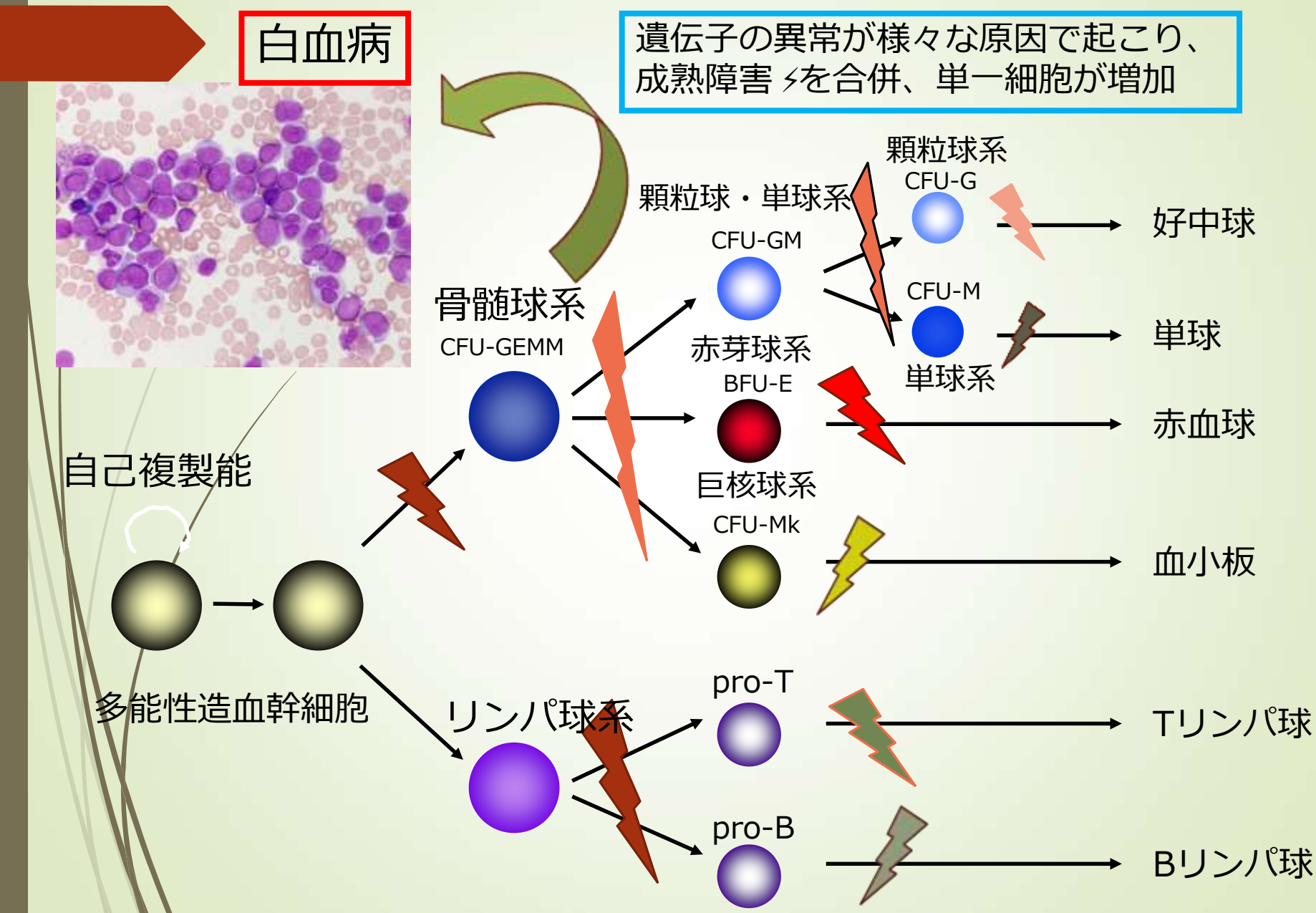
各成熟段階の細胞が
バランスよく見られる

正常な血球の分化系統図 (hierarchy)

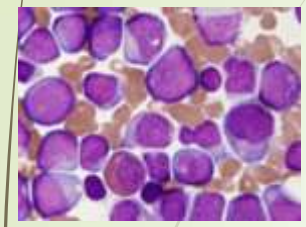


一つの全能細胞から全ての血液細胞が成熟し、いろんな細胞ができ、機能する

急性白血病時の血球の分化系統図 (hierarchy)



急性白血病の分類



骨髄検査

↓

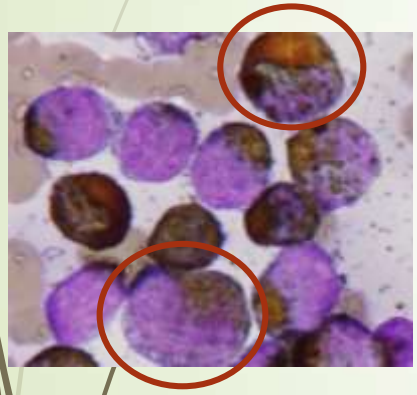
骨髄中に芽球(白血病細胞)が20%以上

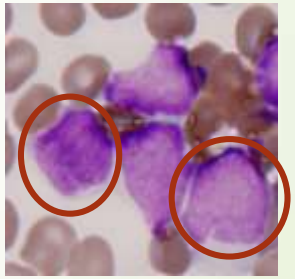
↓

急性白血病の診断

↓

ミエロペルオキシダーゼ(MPO)染色(茶色)





白血病細胞がMPO陽性
(細胞質が茶色に染まる)

急性骨髄性白血病

白血病細胞がMPO陰性
(細胞質が茶色に染まらない)

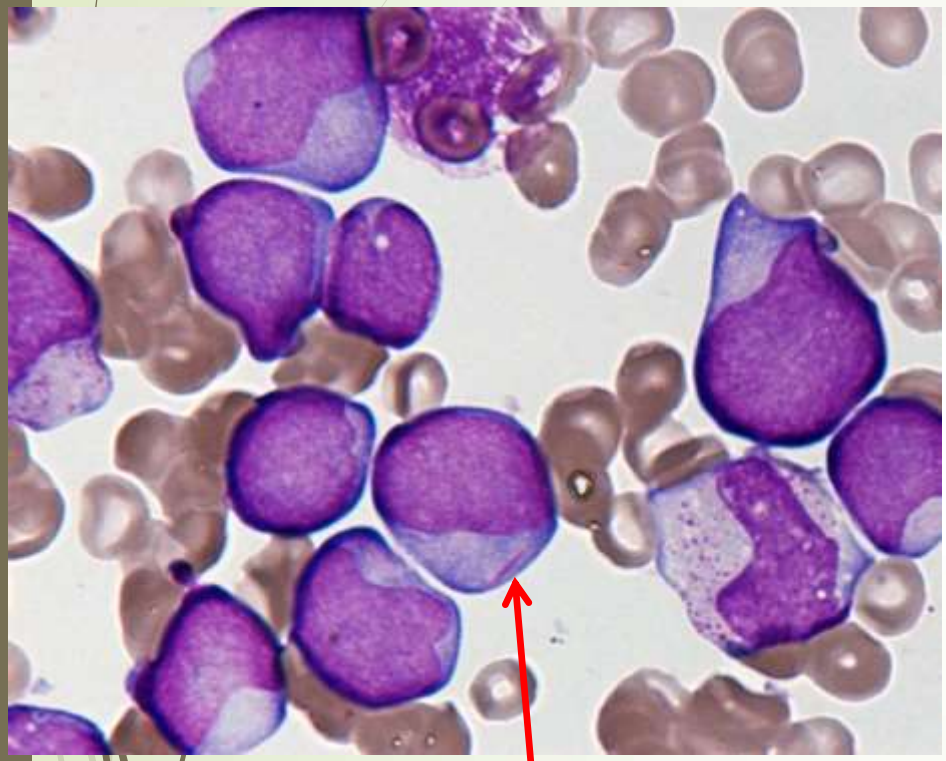
急性リンパ性白血病

急性骨髄性白血病

(acute myeloid leukemia(AML))

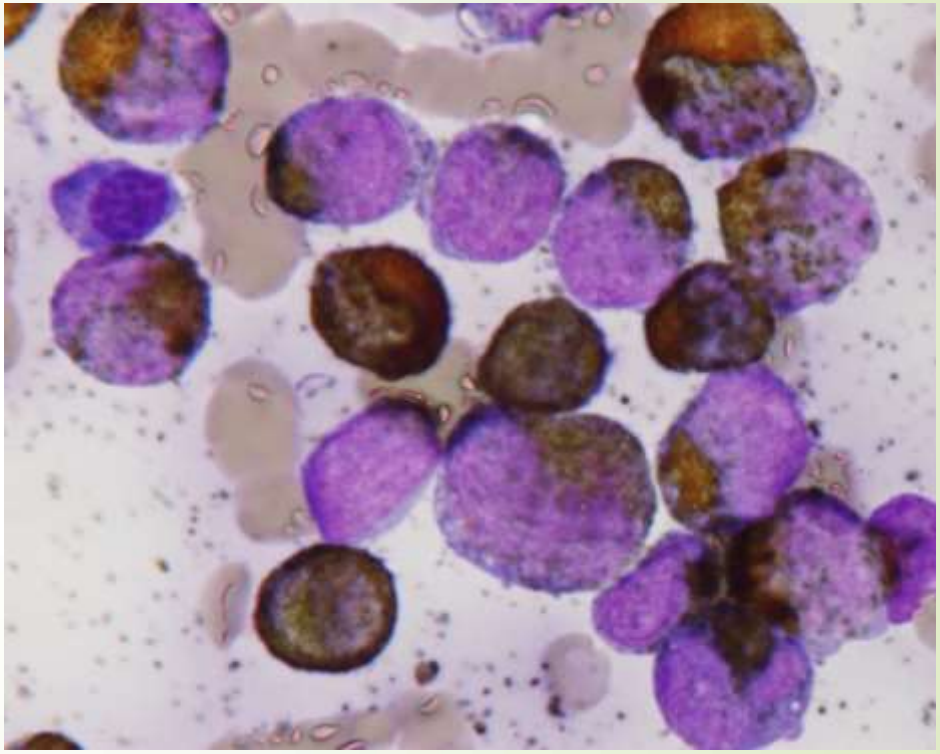
急性骨髄性白血病(AML) 骨髄検査

May　Giemsa染色



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）

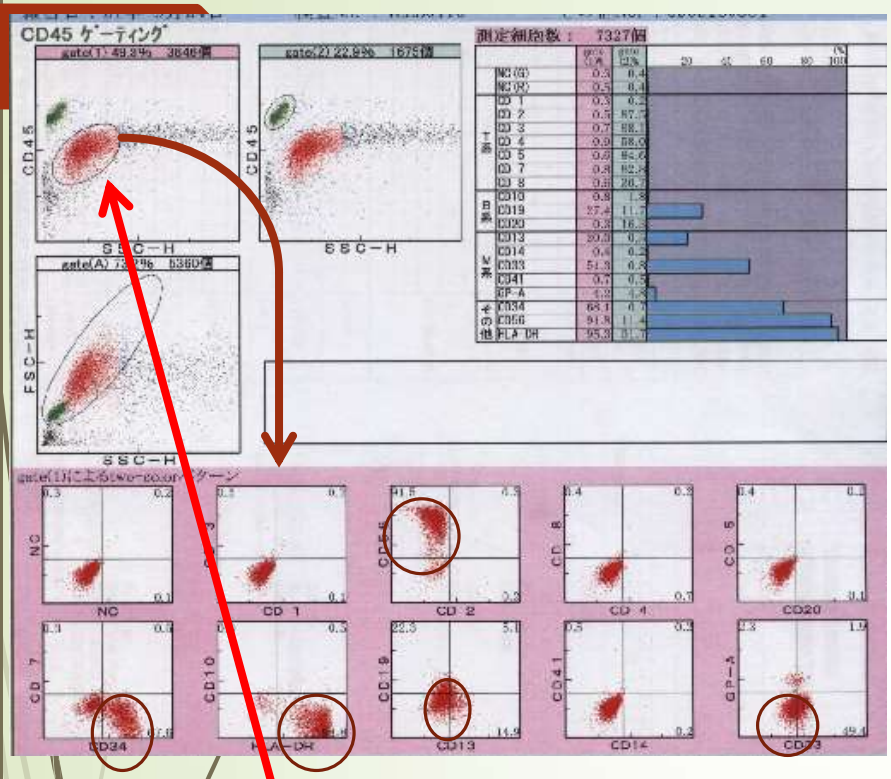
PO染色



MPO染色陽性であることを確認

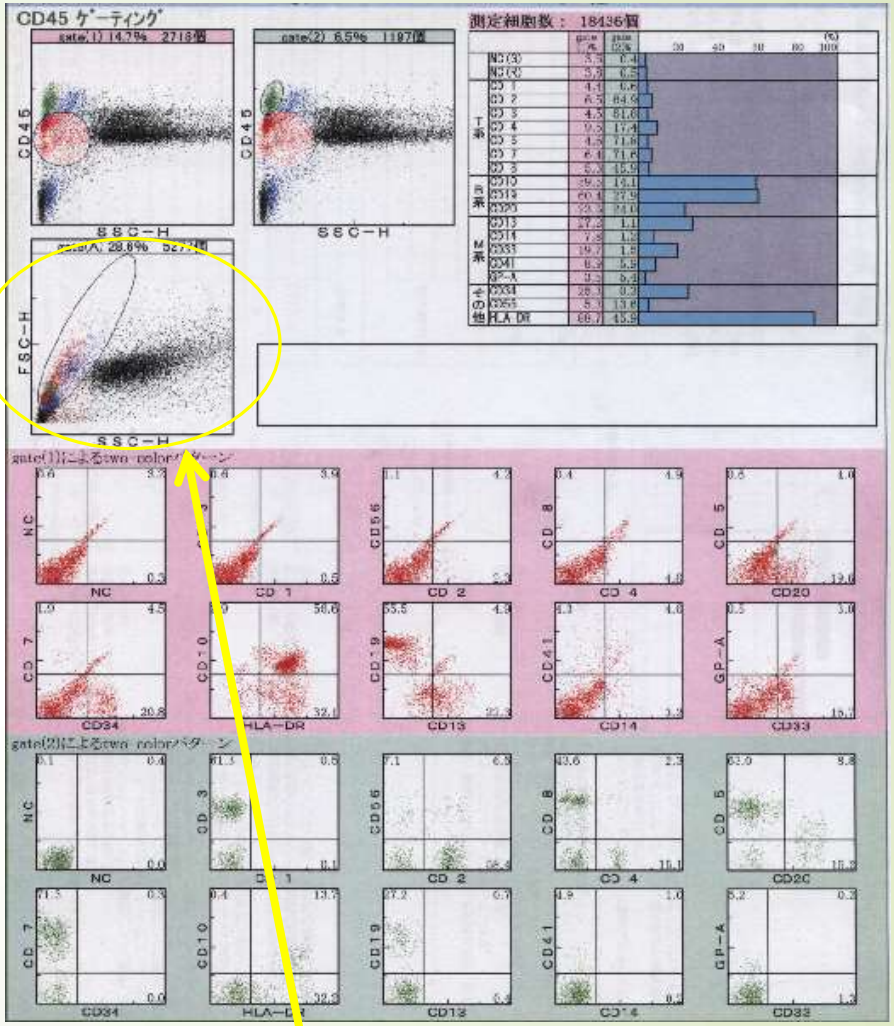
急性白血病かつMPO染色陽性がAML診断の根拠

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
(骨髄性前駆細胞の特性の証拠)

急性骨髄性白血病



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　骨髄

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
皮下腫瘤、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

骨髄液中に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

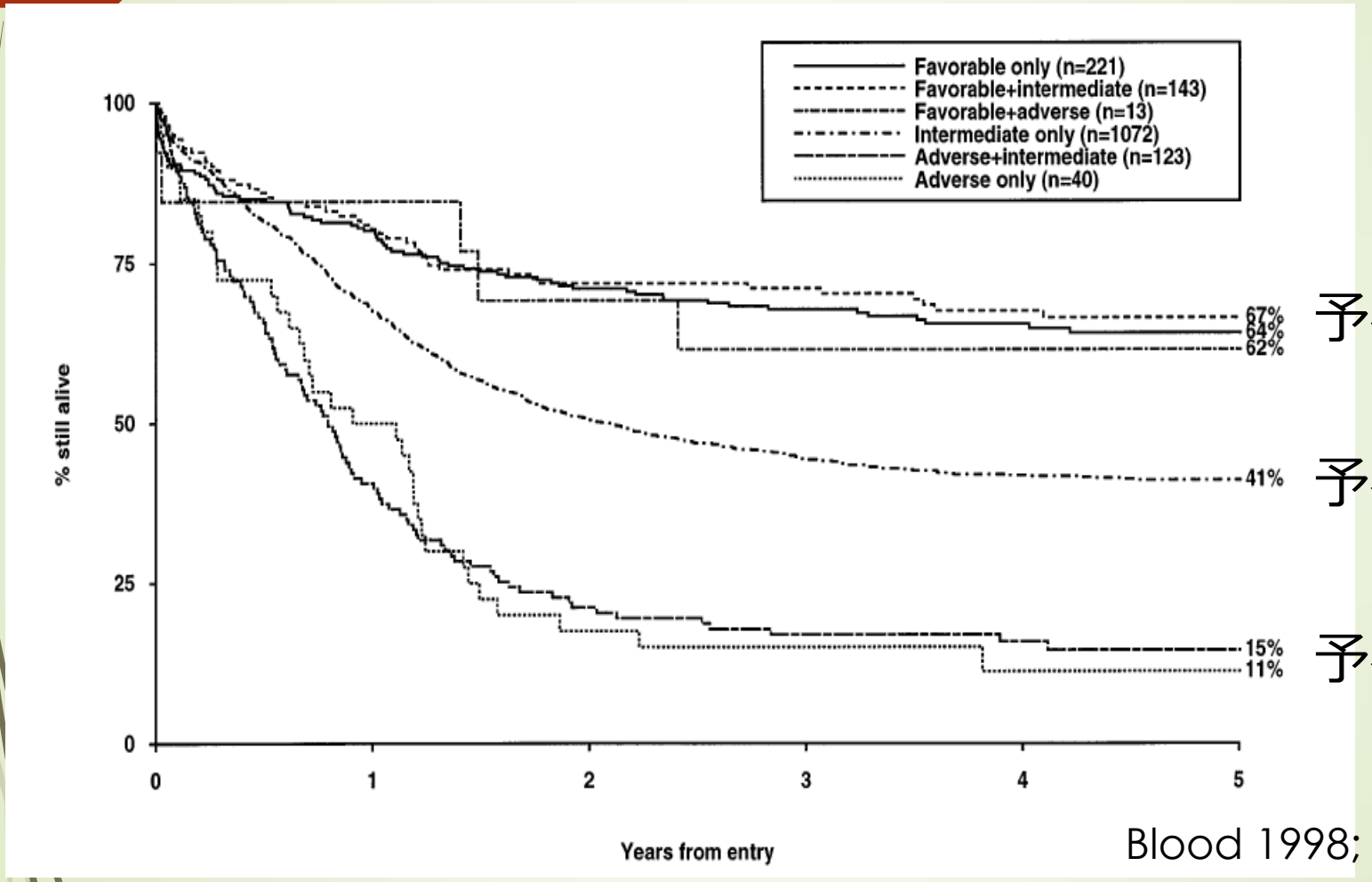
寛解になった後、さらに白血病細胞を減少させ、根絶させるのを目的とする抗がん剤治療

・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

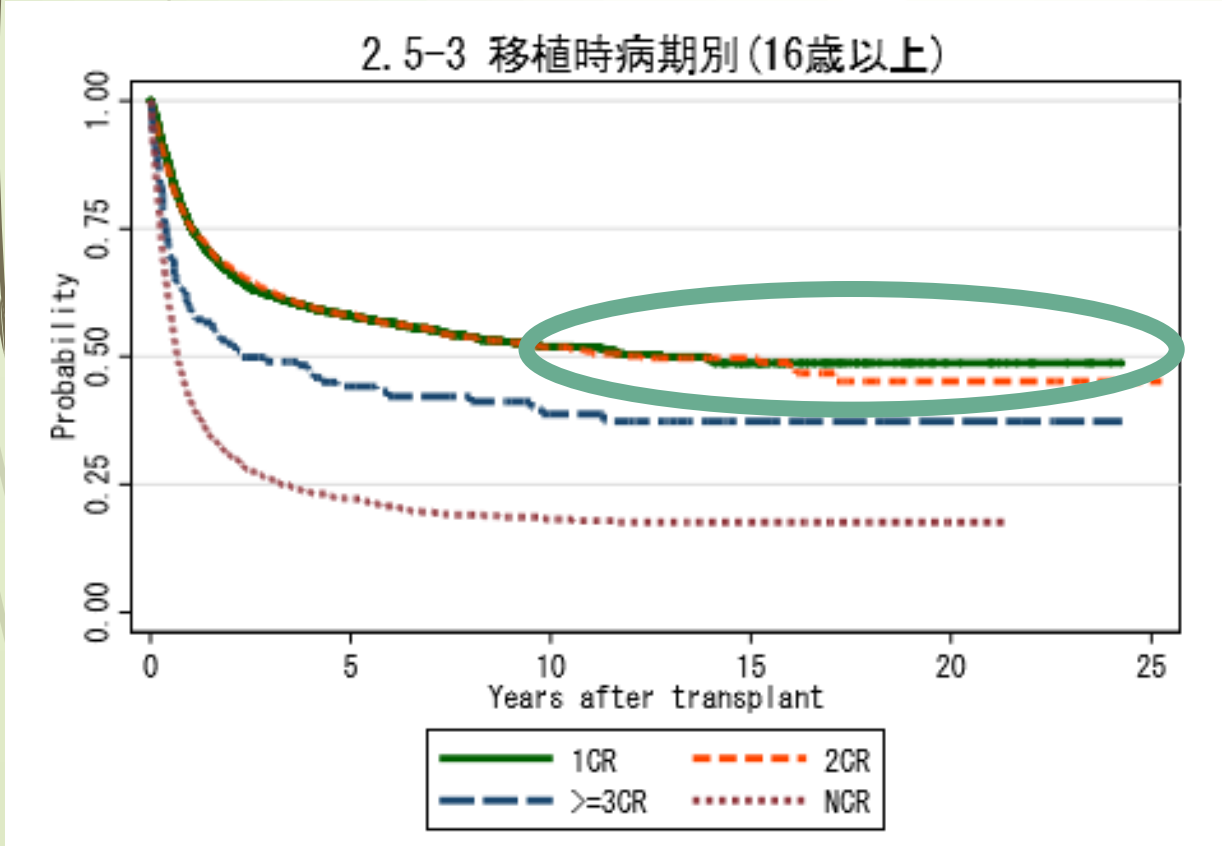
予後不良群

Blood 1998; 92(7): 2322

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

非血縁間同種骨髄移植成績



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
2019年度 全国調査票

新規薬剤について

FLT3遺伝子変異AML

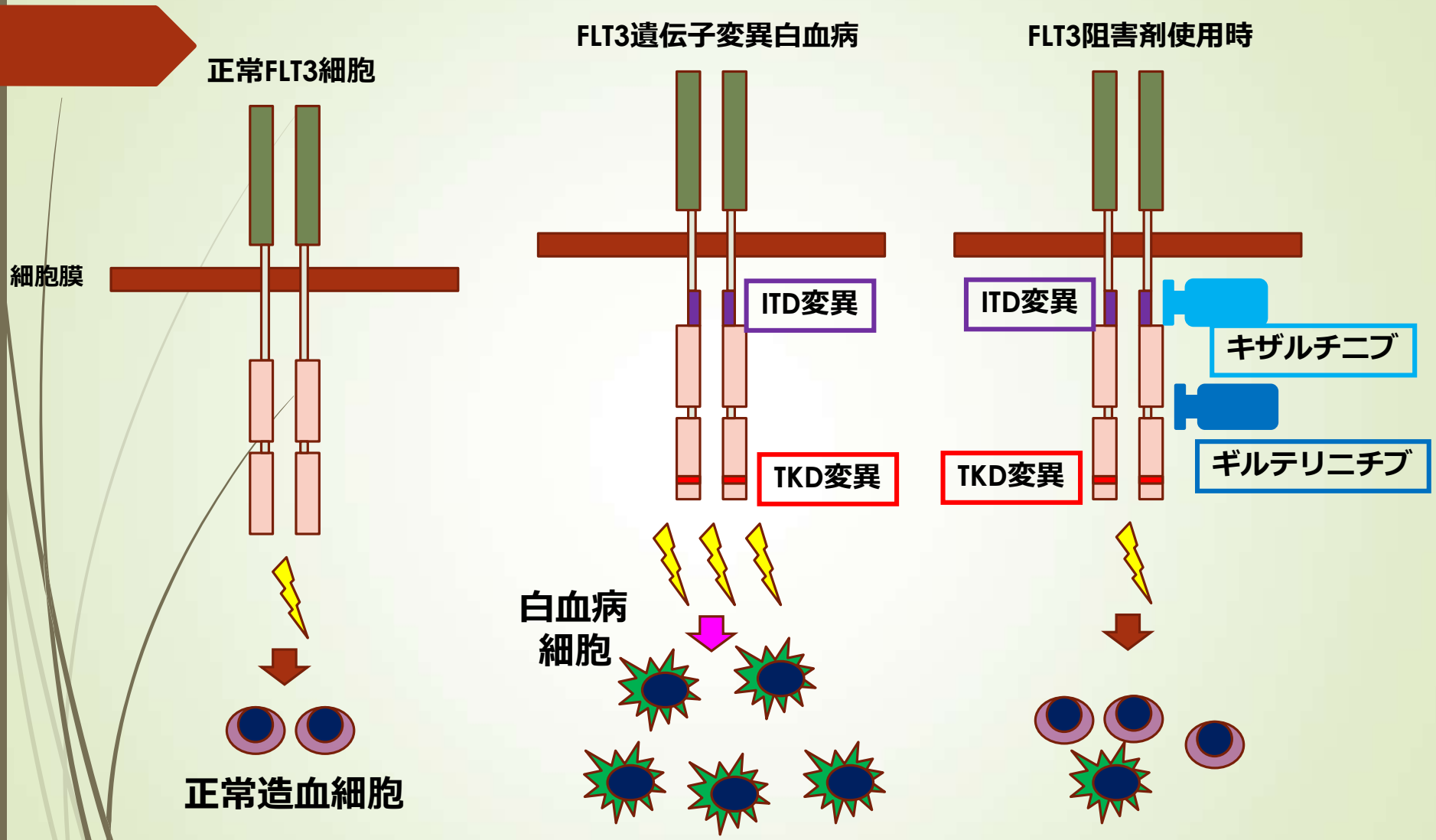
1. FLT3は血球の元となる造血幹細胞・前駆細胞に発現する蛋白で細胞の生存、増殖に関連する

2. FLT3遺伝子変異AMLはAMLの約30%に認める頻度の多い遺伝子異常で、予後が不良

3. FLT3を特異的に阻害し、抗腫瘍効果を発揮する薬剤の開発が世界的に行われている

4. 本邦では下記二剤の使用が可能に
①ギルテリニチブ(商品名 ゾスパタ 18年12月承認)
②キザルチニブ(商品名 ヴァンフリタ 19年7月承認)

FLT3蛋白の正常機能と阻害剤

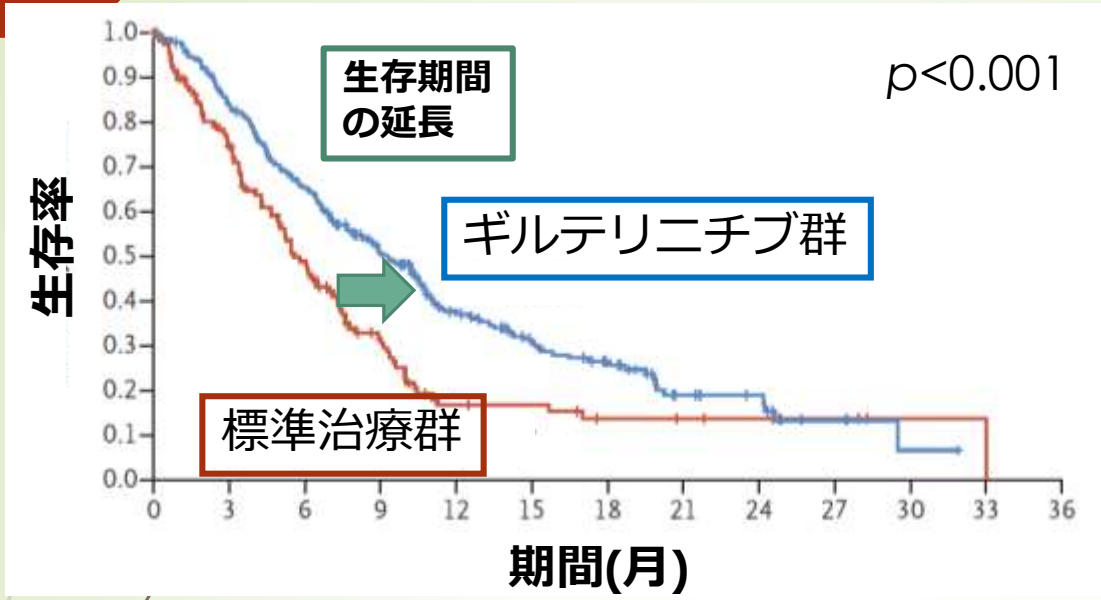


細胞の増殖に関わる信号の伝達を行い、細胞の増殖、生存をコントロール

細胞を増やす信号が絶え間なく持続し、白血病細胞が増殖し続ける

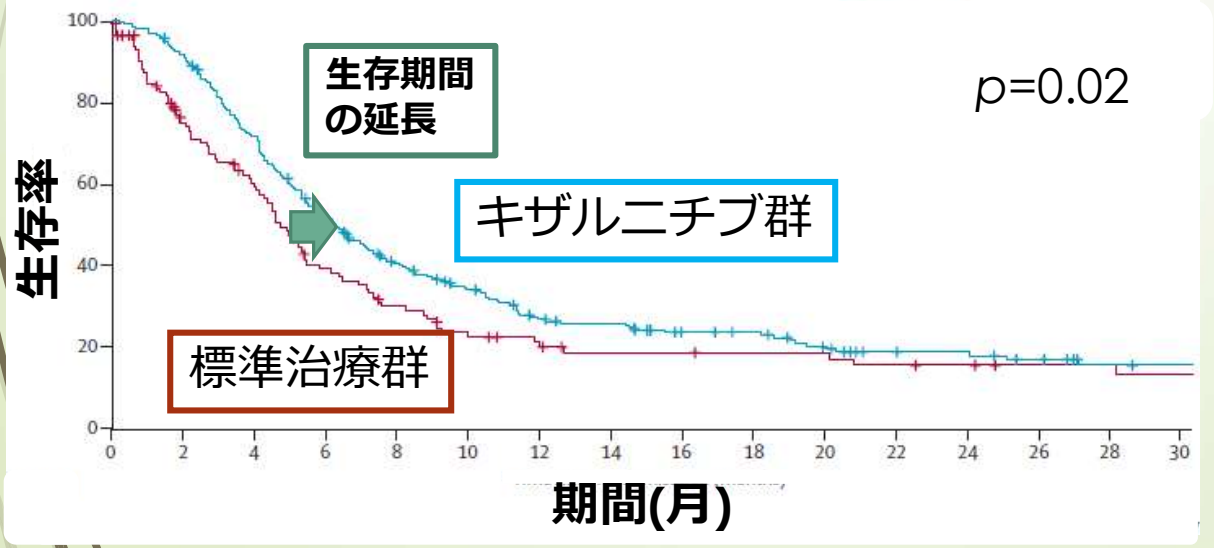
白血病細胞が減少
正常な造血が促進

再発　難治性　FLT3陽性急性骨髄性白血病に対する FLT３阻害剤(ギルテリニチブ　キザルチニブ)の効果



平均生存期間
ギルテリニチブ群 9.3ヶ月
vs 標準治療群 5.6ヶ月

NEJM 2019; 381(18):1728



平均生存期間
キザルチニブ群 6.2ヶ月
vs 標準治療群 4.7ヶ月

Lancet Oncol
2019; 20(7):984

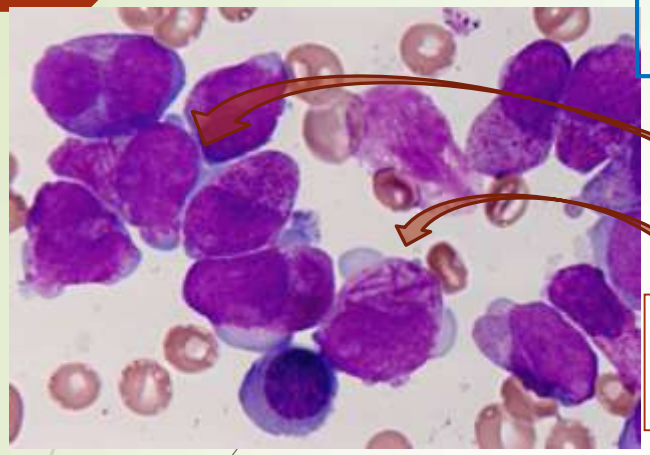
特殊なAML

急性前骨髄性白血病

(acute promyelocytic leukemia (APL))

急性前骨髄性白血病の特徴

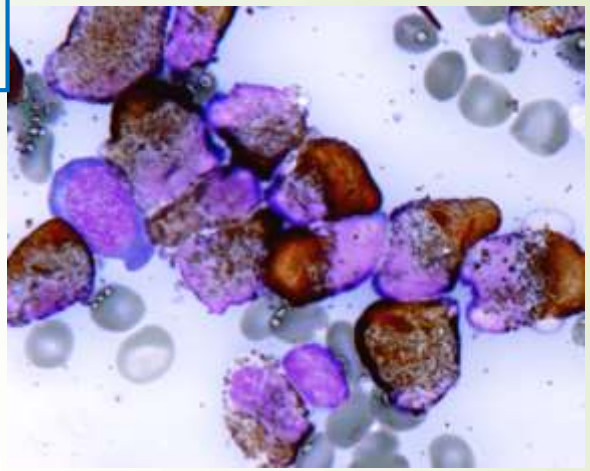
May　Giemsa染色



前骨髄球の
クローン性増殖

棍棒状のAuer小体
の束を有する:
Faggot細胞

PO染色



細胞質
茶色に強く
染まる

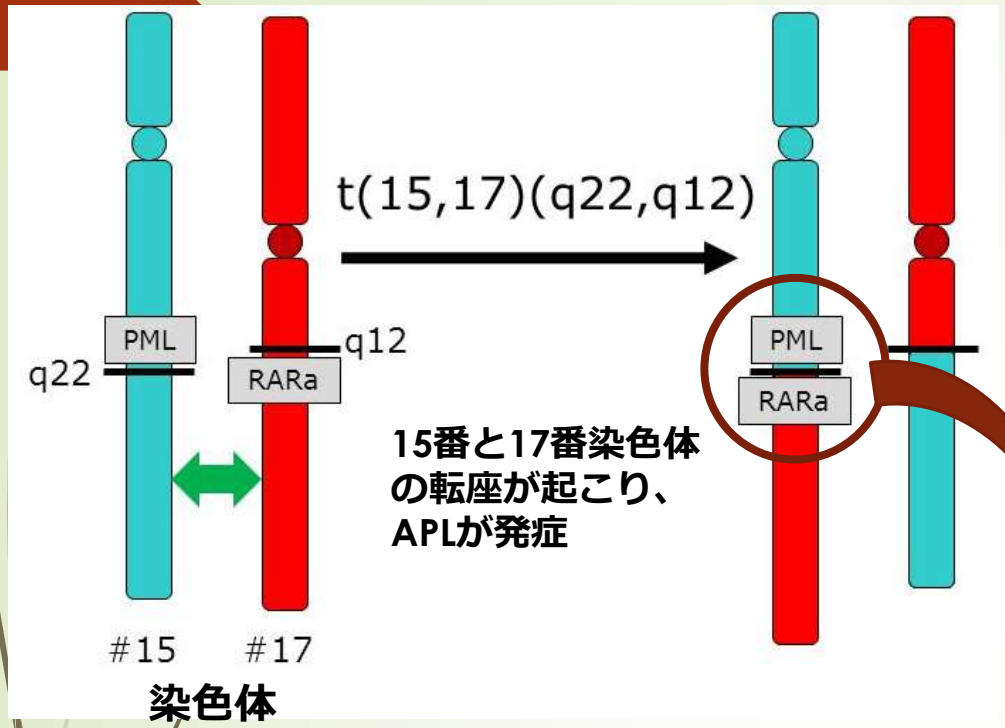
・前骨髄球で成熟が停止し、腫瘍化、増殖

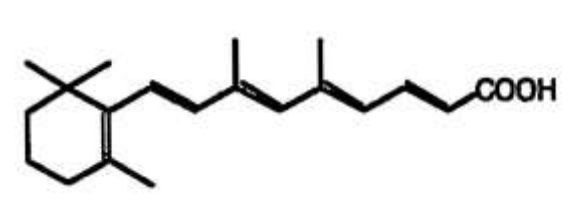
・15番と17番染色体の転座(入れ替わり)が原因で発症、その際に産生されるPML/RARa融合遺伝子の同定で診断

・易出血性:止血の役割の凝固因子や血小板が減少し、播種性血管内凝固(DIC)の合併

・通常のAMLと治療が異なる

APLの発症機序とレチノイン酸(ATRA)療法





レチノイン酸

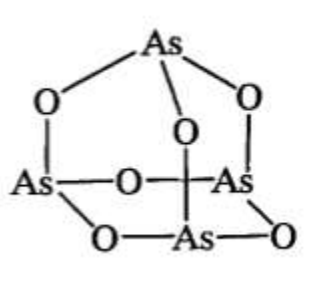
RARαはレチノイン酸(活性型ビタミンA)という分子と結合する受容体

白血病の原因となるPML/RARα蛋白が作られる

レチノイン酸を大量投与することで選択的にこの白血病細胞を分化、成熟させ、計画細胞死(アポトーシス)に誘導し、白血病治療ができることが中国より報告: ATRA療法 Blood 1988; 72:567

APLの治療は2000年過ぎ頃からより毒性の低いATRAを中心に、抗がん剤追加する治療が標準治療へ

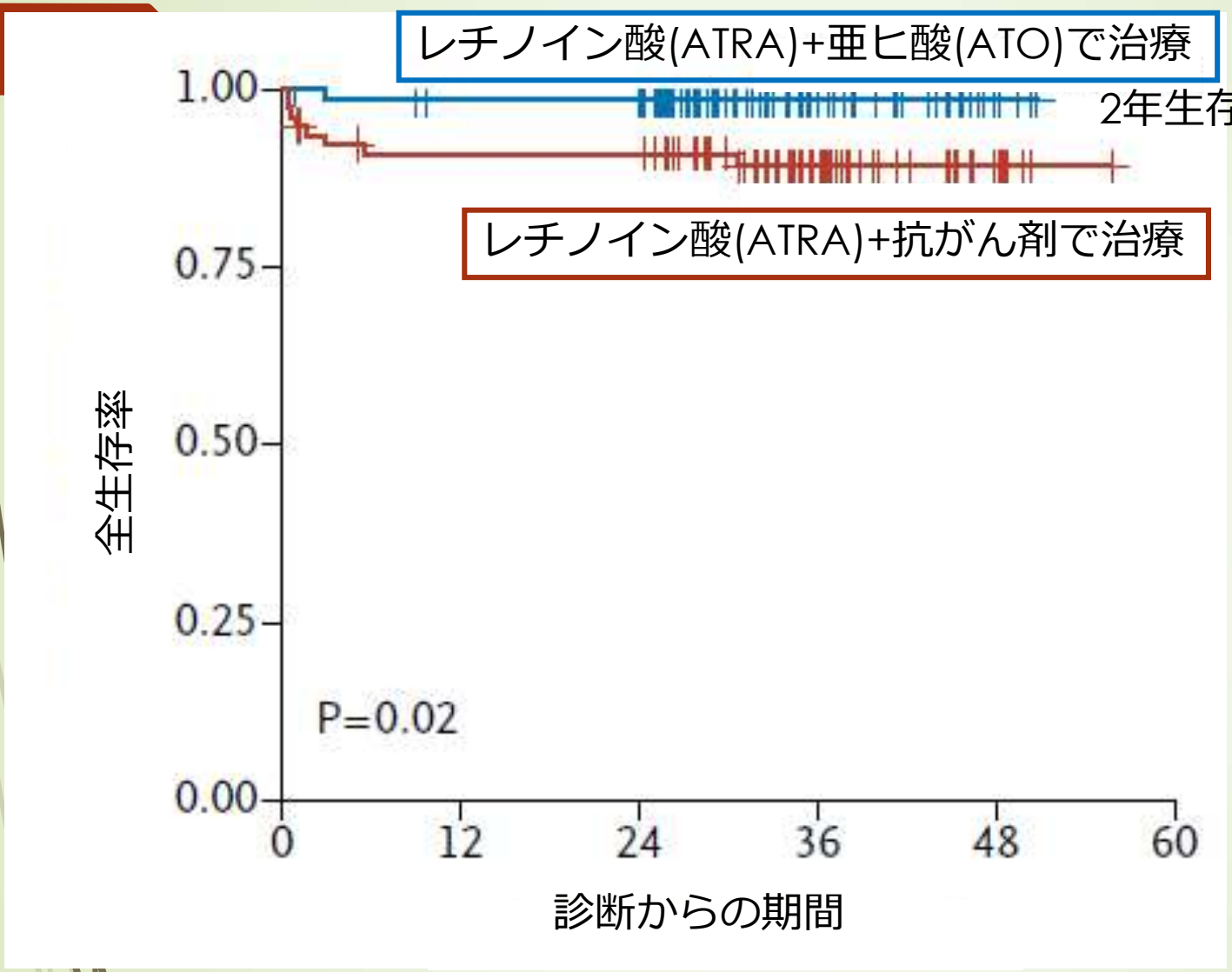
亜ヒ酸(ATO)療法



三酸化ヒ素(Arasenic trioxoide)

三酸化ヒ素(慣用名 亜ヒ酸)
(商品名トリセノックス: 04年12月)
・大量投与で致死的に(100-300mg)
・少量(8mg/day)を計画的に投与し、抗腫瘍効果を発揮
・薬理学的な作用機序は完全には未解明もAPL細胞の形態変化、計画的細胞死(アポトーシス)の誘導、DNA断片化
・PML/RaRa蛋白を分解

APLに対するレチノイン酸と亜ヒ酸での治療成績



・亜ヒ酸併用治療で成績向上

・抗がん剤なしで二次がんの発現の抑制

NEJM 2013
363(2):111

同結果にもとに同様の治療方法を用い、多施設共同の臨床試験を実施中 (福岡血液骨髄移植グループ(FBMTG): APL 2017)

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。

まとめ

5. 再発　難治性FLT3変異陽性急性骨髄性白血病の治療は新規薬剤の使用により、より少ない副作用で、より高い治療成績の向上が期待される。

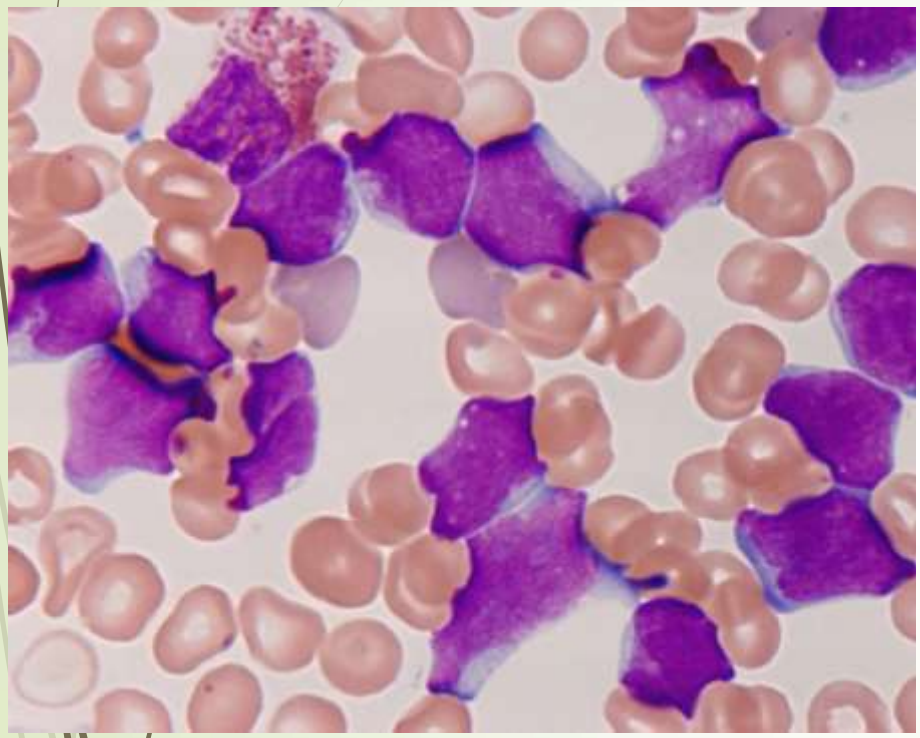
6. 急性前骨髄性白血病へはATRAに亜ヒ酸を併用し、成績の向上、副作用の軽減が期待される。

急性リンパ性白血病

(Acute lymphoblastic leukemia)

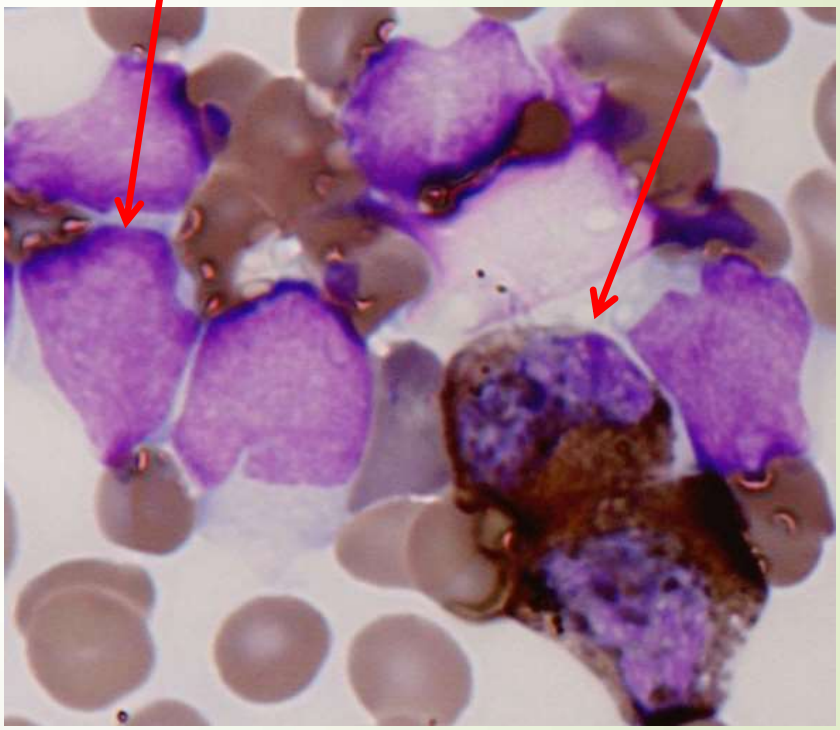
急性リンパ性白血病　骨髄検査

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

MPO染色



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

その特性は

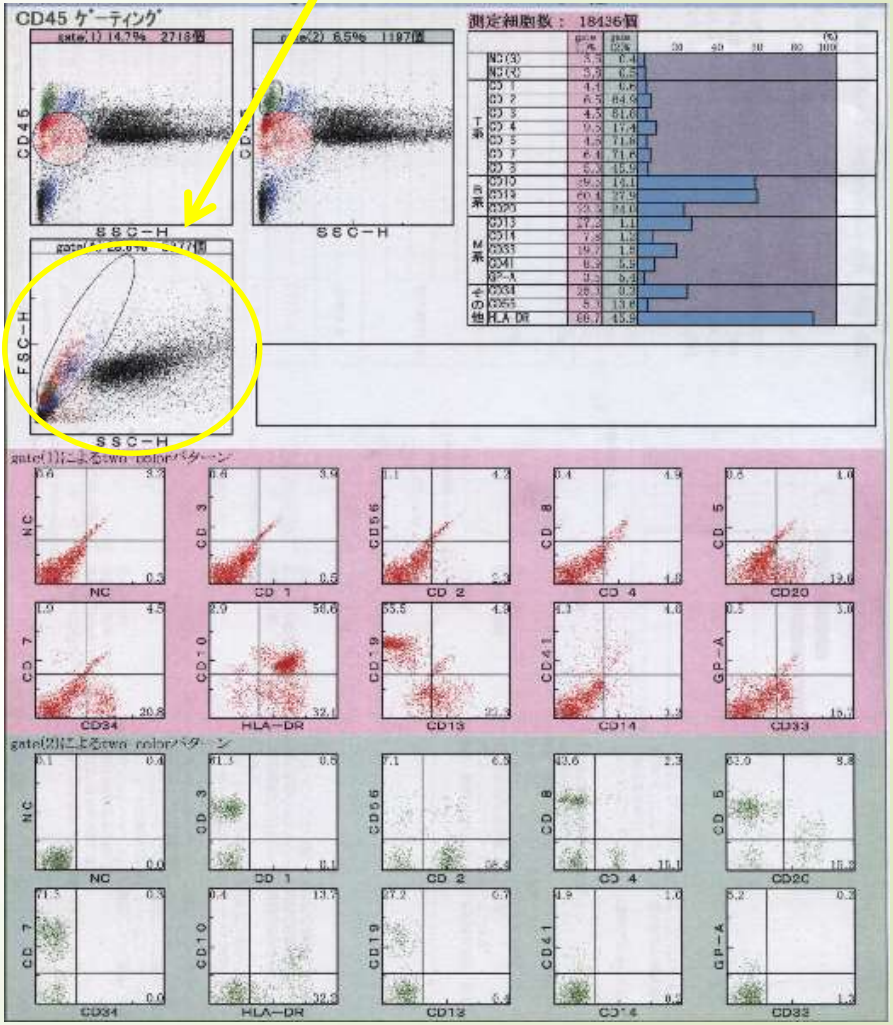
CD45 negative に細胞集団の増加

CD34 10 19 20 HLA DR 陽性

ALL

(Acute lymphoblastic leukemia)

各いろんな細胞集団を認める。



正常　骨髄

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

骨髄液中に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

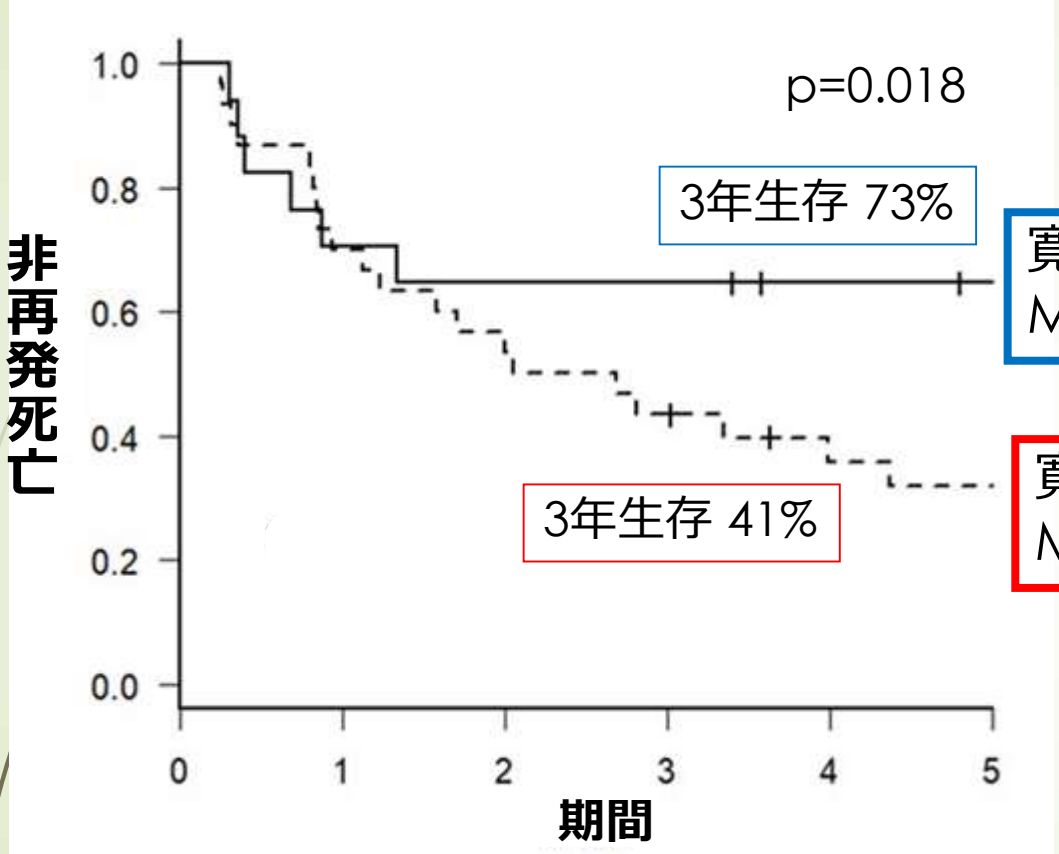
ALLは中枢神経(脳 脊髄など)に浸潤しやすいため、髄腔内抗がん剤投与、中枢神経移行性のある薬剤メトトレキサート, キロサイドなど薬剤を治療薬に組み合わせ、治療する
5コース、約5か月間
フィラデルフィア染色体陽性ALL(Ph-ALL)ではチロシンキナーゼ阻害剤という新薬を抗がん剤治療と併用する

維持療法

外来通院でロイケリン、メトトレキセート　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(FBMTG)



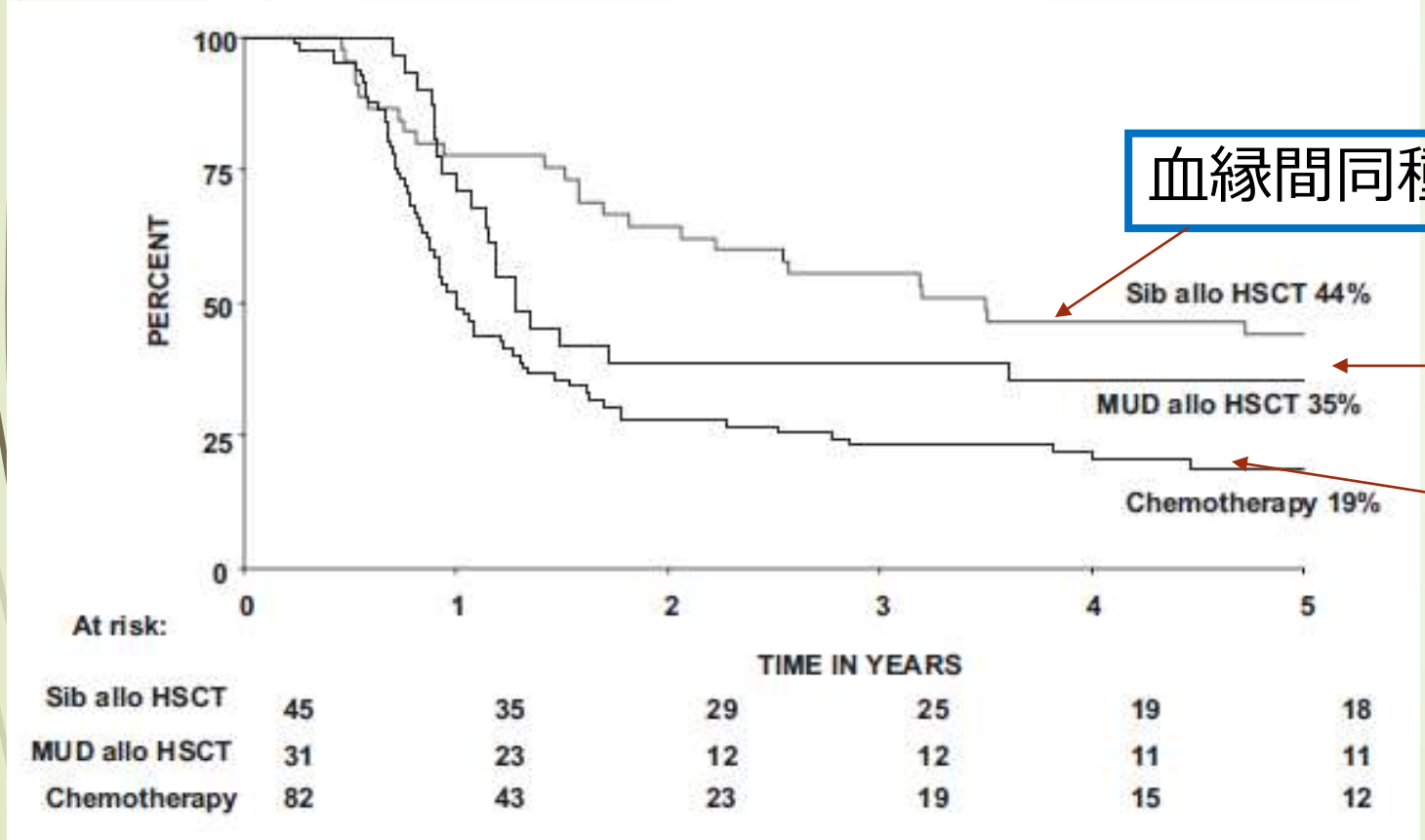
寛解導入療法後
MRD陰性群(同種移植なし)

寛解導入療法後
MRD陽性群(同種移植なし)

上記結果を踏まえ、治療効果により、その後の治療強度を調節
MRD陰性患者さんは移植はせずに抗がん剤のみで治療
MRD陽性患者さんは予後不良と考え、同種移植を検討する方針へ

Eur J Haematol 2019; 103(3):164

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



血縁間同種移植群

非血縁間
同種移植群

化学療法

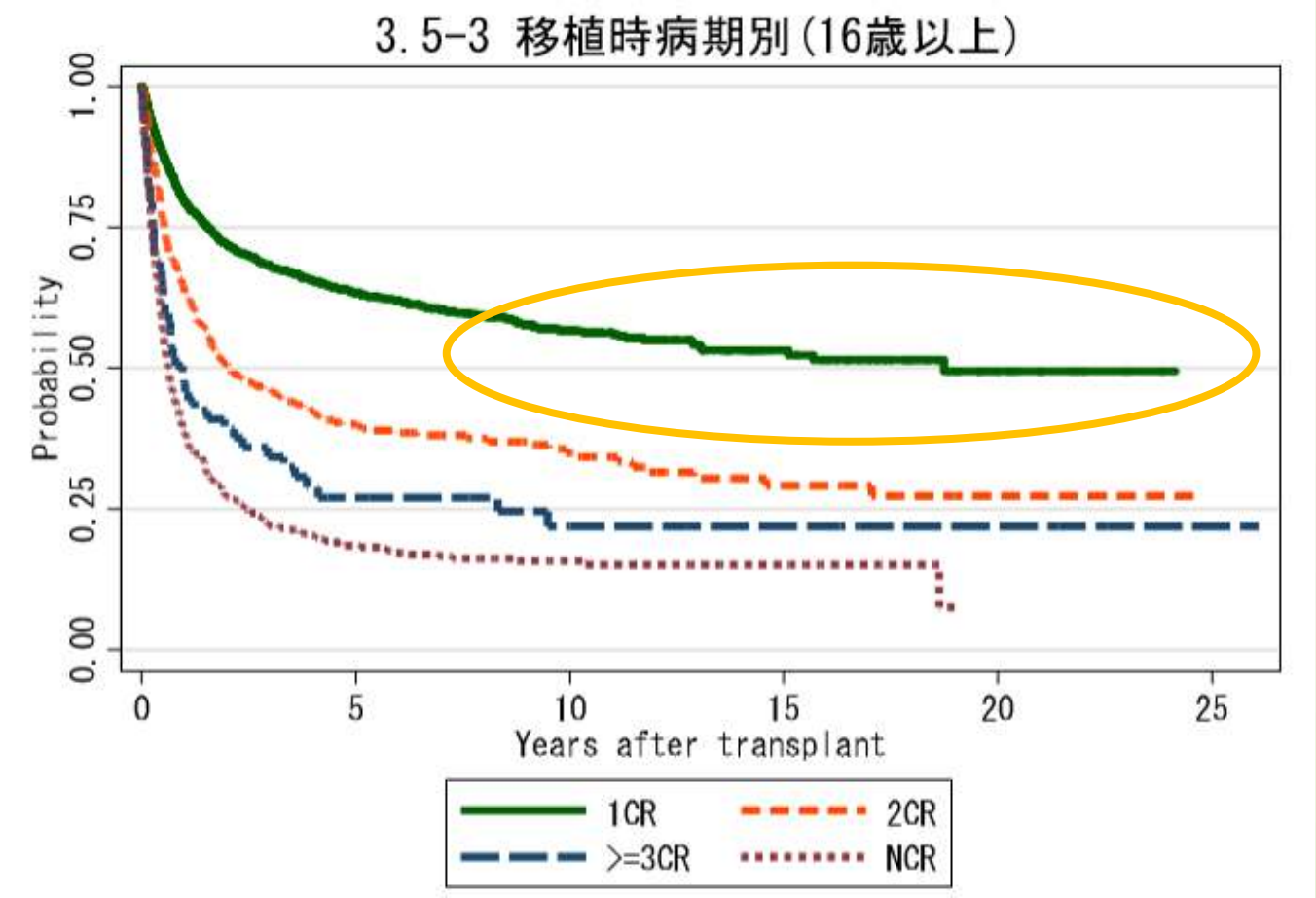
Blood 2009; 113(19):4489

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

日本造血細胞移植学会
2019年度全国調査票

新規薬剤について

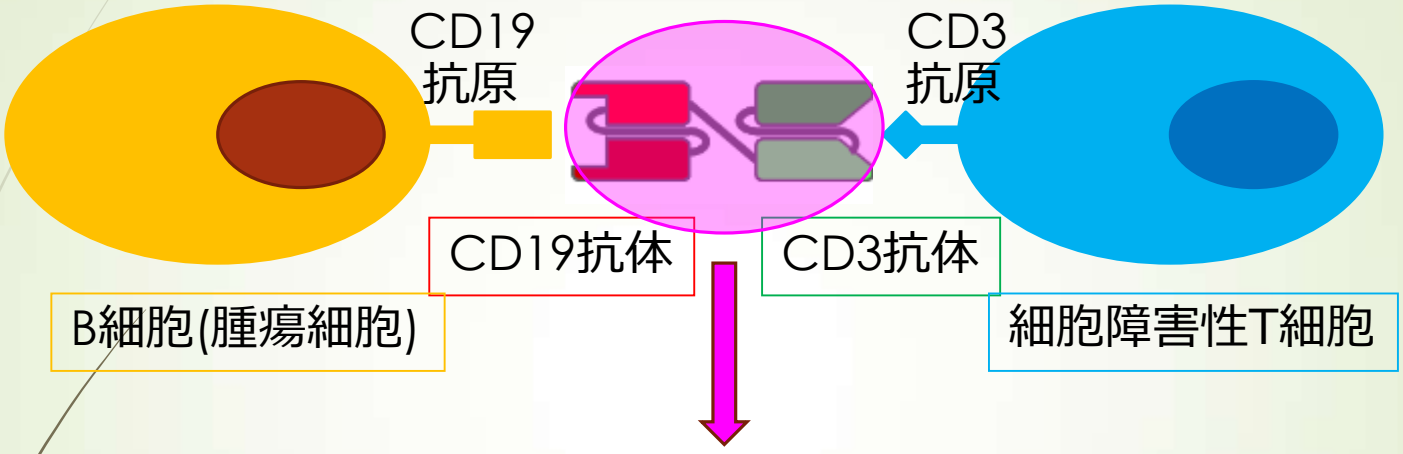
再発または難治性のB細胞性急性リンパ性白血病について

1. ブリナツモマブ(商品名 ビーリンサイト):
二重特異性抗体製剤(免疫細胞と白血病細胞を結合させる) 2018年11月以降使用可能に

2. イノツムマブ オゾガマイシン(商品名 ベスポンサ):
抗腫瘍製剤結合抗CD22モノクローナル抗体
2018年4月以降に使用可能に

3. チサゲンレクルユーセル(商品名 キムリア):
CAR-T療法 2019年5月以降 限定施設で使用可能に

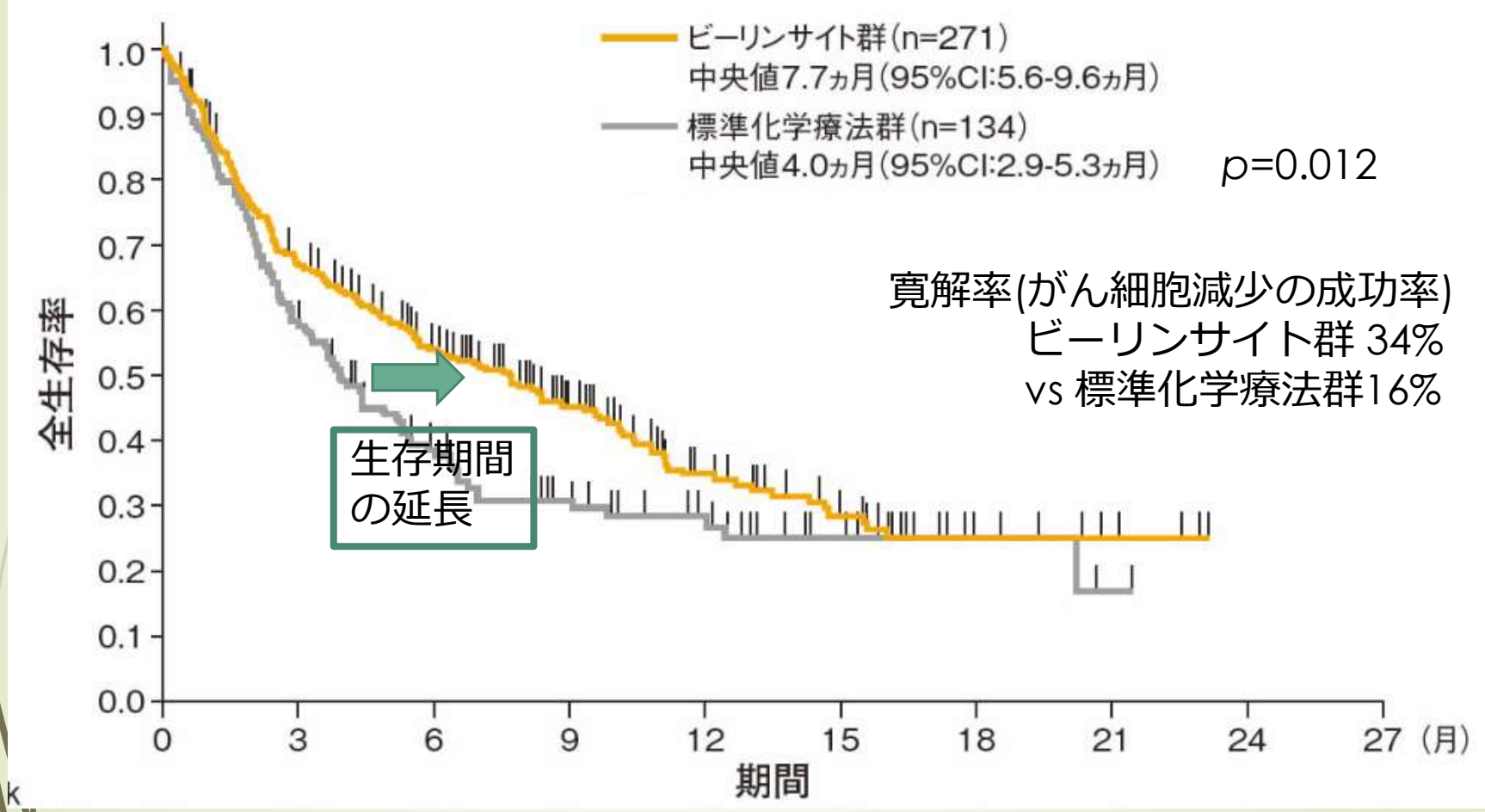
Bispecific T cell engager(BITE)抗体: ブリナツモマブ(商品名 ビーリンサイト)



ブリナツモマブ(BITE抗体):
抗CD19抗体と抗CD3抗体の免疫グロブリン可変領域のH鎖とL鎖を、反対向きになるよう１本鎖として遺伝子工学的に合成
患者さん自身の免疫を担うT細胞と癌化したB細胞をつなげる

B細胞はT細胞から攻撃を受け、死滅
T細胞はB細胞と結合後、増殖し、次々とB細胞を破壊

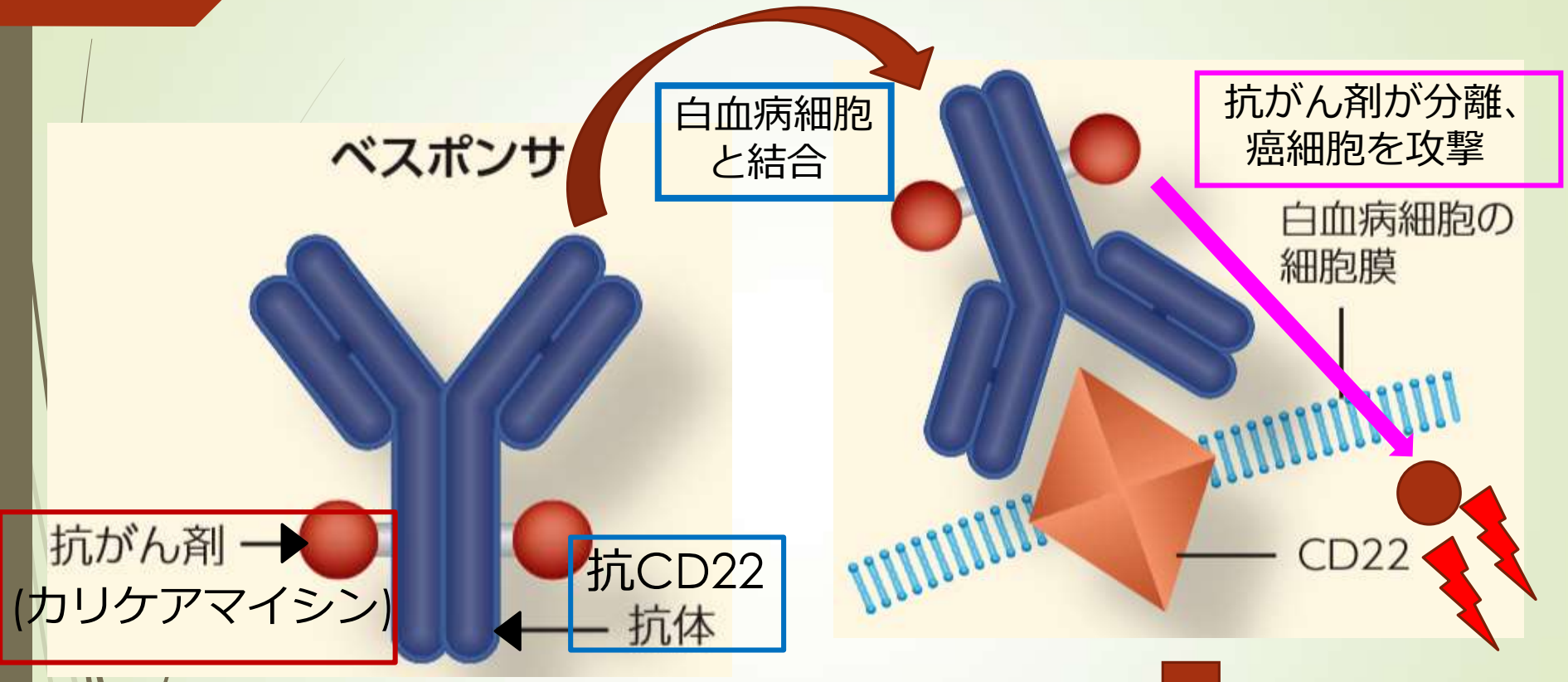
再発性　難治性　B細胞性急性リンパ性白血病を対象としたビーリンサイトと標準的抗がん剤治療の比較臨床試験



ビーリンサイト使用で生存期間延長、寛解率改善あり
よりよい体調、病状での同種移植へのつなぎが可能に

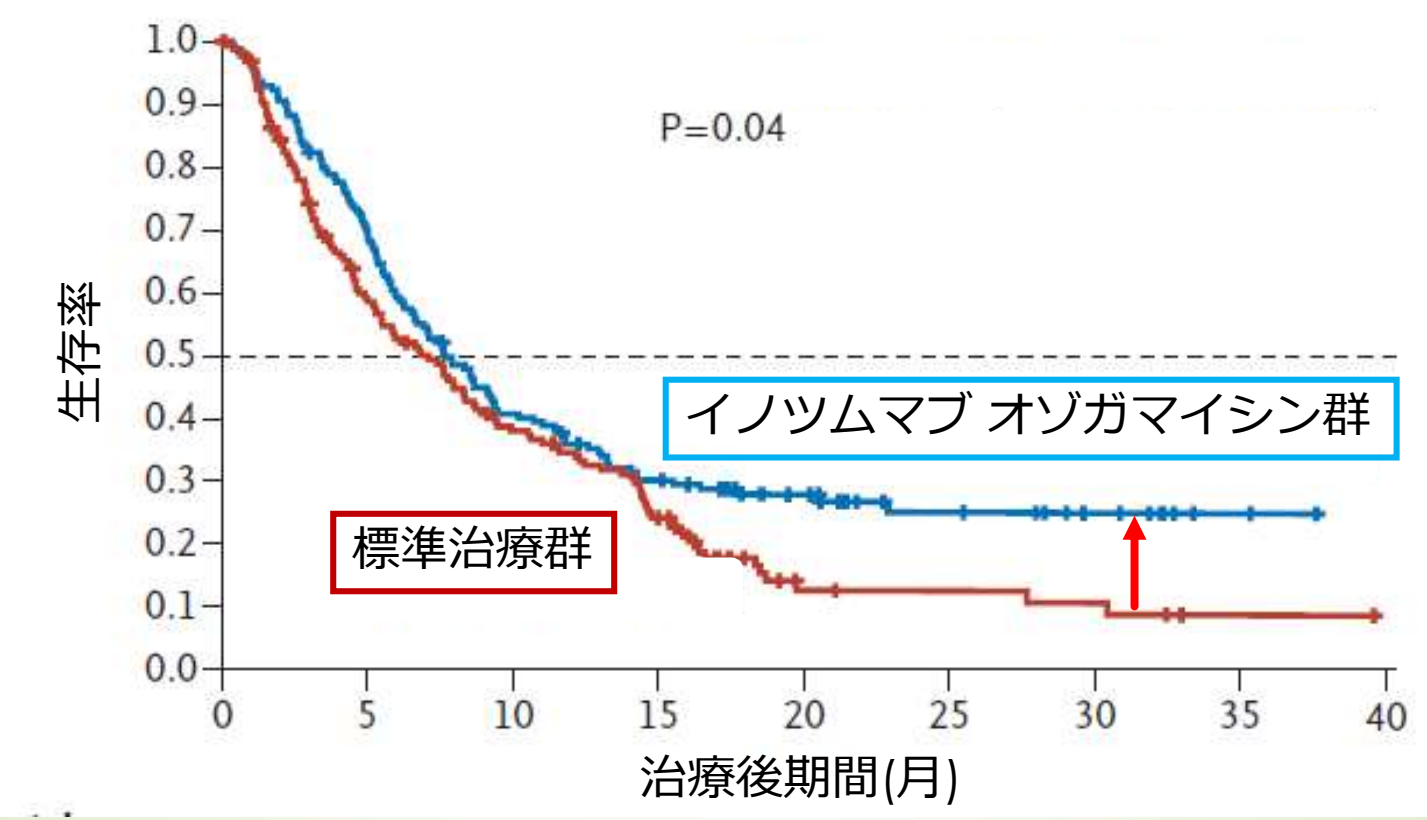
NEJM 2017; 376(9):836

イノツムマブ オゾガマイシン (商品名 ベスポンサ): カリケアマイシン誘導体結合抗CD22抗体



ベスポンサの抗体部分がCD22を持つ白血病細胞に結合、細胞の中に取り込まれた後、切り離された抗がん剤ががん細胞を破壊する

再発性 難治性 B細胞性急性リンパ性白血病を対象とした イノツムマブ オゾガマイシンと標準的抗がん剤治療の 比較臨床試験



寛解率(がんの改善率) ベスポンサ群 80.7% vs 標準治療群 29.4%
2年生存率　ベスポンサ群 23% vs 標準治療群 10%
移植への移行率 ベスポンサ群 41% vs 標準治療群 11%

NEJM 2017; 375(8):740

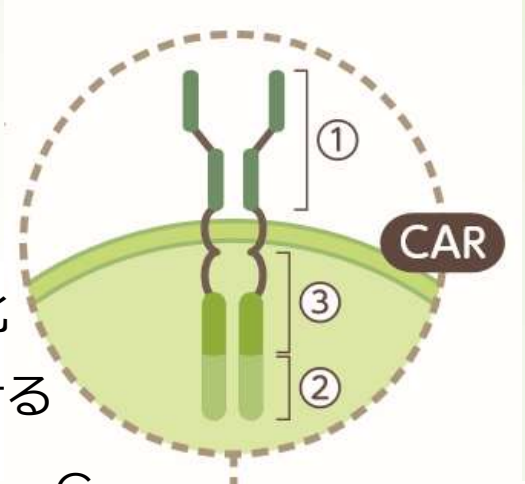
キメラ抗原受容体発現T細胞 (CAR-T)療法: チサゲンレクルユーセル (商品名 キムリア)

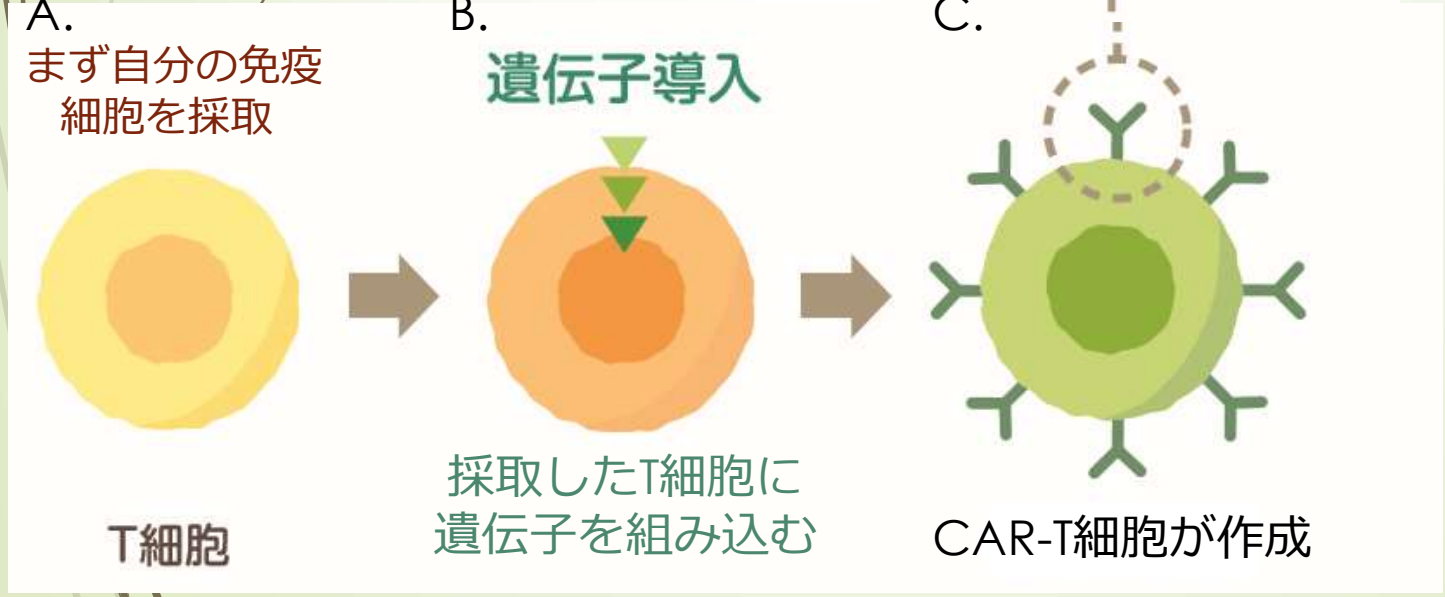
キムリア(CAR-T細胞)の効果の機序

① がん細胞の表面にあるCD19とよばれる蛋白質を認識、結合

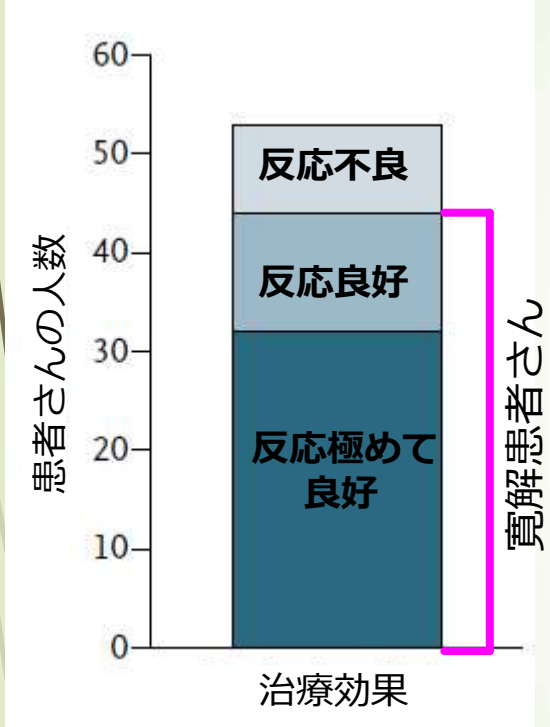
② がん細胞への攻撃能力を強化

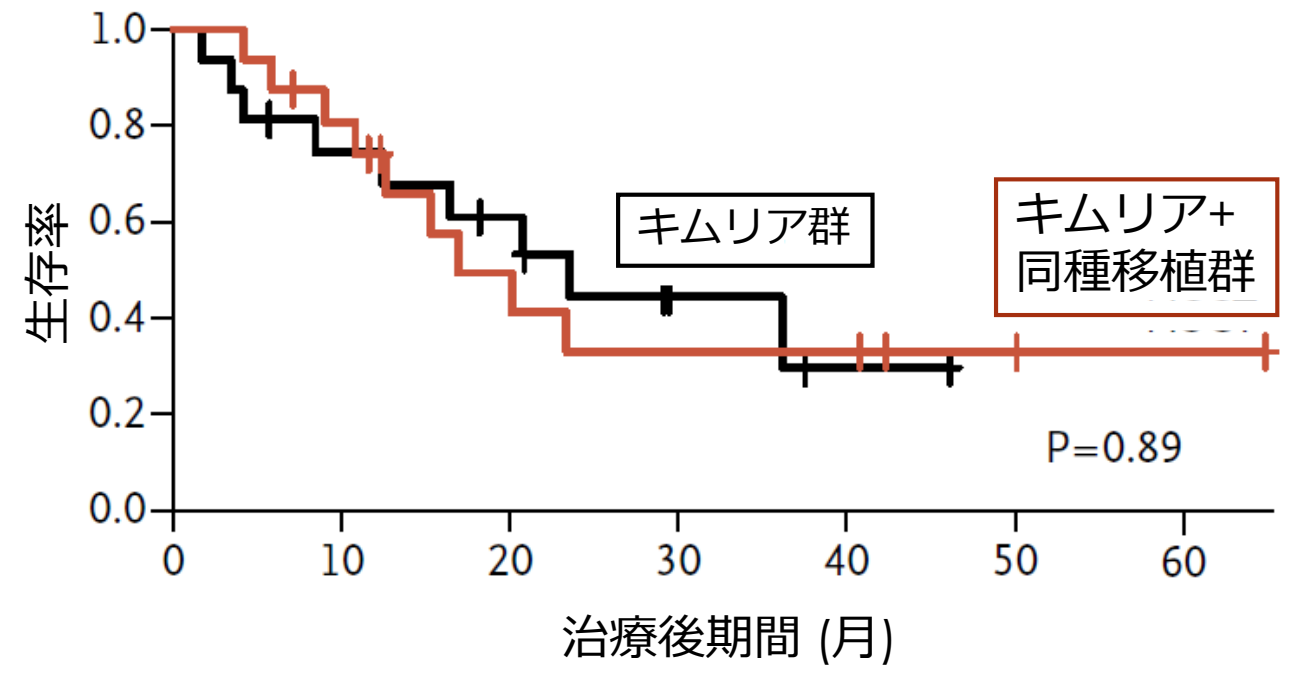
③ CAR-T細胞を体内で増殖させる





再発性 難治性 B細胞性急性リンパ性白血病に対するキムリアの臨床試験成績





寛解率 83%
(白血病改善率)

同種移植なしで、同等の成績が得られるような、強力で有効な治療の可能性

NEJM 2018; 378(5):449

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、メトトレキセ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。

まとめ

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。

5. 再発、難治性の白血病に対して、新しい薬剤の開発がなされ、今後の治療成績の向上が期待される。