

特集

血液医療の最前線

血液がんーより良い治療とより良い治療

つばさフォーラムin奈良 「血液疾患く基本をおさえよう、なんでも訊こう」より

フォーラムin奈良WEB開催  
(2020年9月5日)を再現しました。

血液がんの基本理解から各疾患の治療のいま、次世代の薬まで、掘り下げて説明いただきました。質疑応答も掲載しましたので、改めて一緒に考えましょう。

疾患と治療の基本理解

奈良県立医科大学 腫瘍センター／  
フォーラムin奈良・座長

吉井 由美先生



吉井 由美 先生

プロフィール

【経歴】

2006年奈良県立医科大学を卒業。奈良県立医科大学附属病院で初期研修後、大阪市立総合医療センター血液内科、パナソニック健康保険組合立松下記念病院血液内科を経て2013年より奈良県立医科大学腫瘍内科助教。2018年より大阪府立大学大学院看護学研究科非常勤講師を兼任。2015年JTOP(Japan Team Oncology Program)においてJME(Japanese Medical Exchange program)に選拔され、米国MD Andersonがんセンターにて5週間研修。現在、血液内科および固形がんの化学療法、がんゲノム医療に携わる。趣味はお寺めぐり、おーいお茶の俳句に応募すること、海外ドラマの一気見。

はじめに

最初に私から血液がんの総論と基本についてお話しいたします。それぞれの疾患についての解説は、8ページ以降でエキスパートの先生方にお願ひしてありますので、そちらをぜひご覧ください。

そもそも血液とは？

腕の血管などから採取した血液を試験管の中に入れておくと、図1のように血球と血漿に分かれます。血球の中で一番重いのは鉄を含む赤血球で、図1の右上にあるように核が抜けてへこんだ形をしています。液体部分の血漿には、アルブミンやグロブリンといった大事な血漿タンパク質が溶け込んでいます。その液体と赤血球との間にすぐ薄い白い膜が見えますが、ここには血小板と白血球が含まれます。

腕の血管などから採取した血液を試験管の中に入れておくと、図1のように血球と血漿に分かれます。血球の中で一番重いのは鉄を含む赤血球で、図1の右上にあるように核が抜けてへこんだ形をしています。液体部分の血漿には、アルブミンやグロブリンといった大事な血漿タンパク質が溶け込んでいます。その液体と赤血球との間にすぐ薄い白い膜が見えますが、ここには血小板と白血球が含まれます。

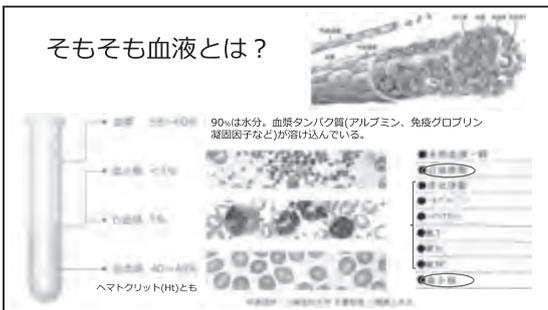


図1

そもそも血液とは？

白血球には種類がいっぱい

好中球	白血球の中で最多。細菌や真菌が侵入するとアメーバのように接近し、貪食、殺菌、分解する
好酸球	寄生虫に対する生体防御機能をもち、アレルギー反応に関与
好塩基球	ヒスタミンを放出し即時型アレルギーに関与
リンパ球	B細胞、T細胞、NK細胞からなる。抗体産生や細胞障害など様々な免疫能を有する
単球	組織中ではマクロファージに。異物を貪食し抗原提示

図2

白血球の分化

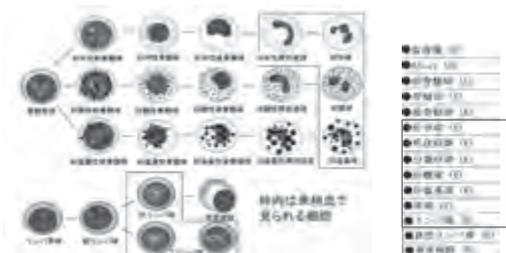


図3



### 血液のがん≡白血球の異常

- 塊を作るか作らないか？  
塊を作る：悪性リンパ腫など  
塊を作らず骨髄で増殖：白血病など
- 白血球のうちでどの細胞が癌化したのか？  
顆粒球？リンパ球？その他？
- どの分化段階の細胞が癌化したのか？  
若い細胞？成熟した細胞？



図4

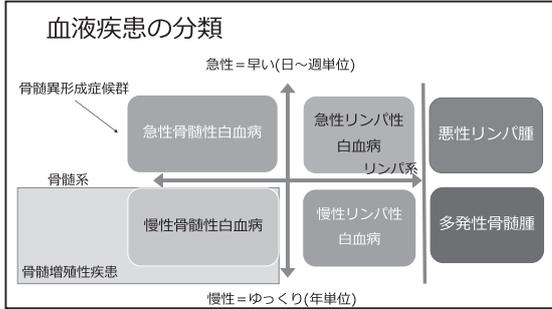


図5

### 急性白血病の病態



メディックメディア 病気がみえる Vol.5より引用

図6

### 急性白血球の症状

- 汎血球減少  
白血球減少：易感染、発熱  
赤血球減少：貧血、動悸、息切れ、心不全  
血小板減少：出血
- 中枢神経症状 リンパ性白血病は中枢神経浸潤しやすい
- 播種性血管内凝固(DIC) 急性前骨髄球性白血病(APL)で高頻度
- その他 浸潤部位はほぼ全身のため、多彩な症状あり

図7

### 急性白血球の治療

- 多剤併用化学療法が基本
- 骨髄抑制が高度で輸血や感染予防などの支持療法が必要ため基本入院
- 骨髄性とリンパ性では薬剤の組み合わせが異なる



メディックメディア 病気がみえる Vol.5より引用

図8

### 骨髄系腫瘍

- 急性骨髄性白血病
- 骨髄異形成症候群
- 骨髄増殖性疾患
  - 慢性骨髄性白血病
  - 真性多血症
  - 本態性血小板血症
  - 原発性骨髄線維症

※多発性骨髄腫は「骨髄」が入ってるがリンパ系



図9

高校生、大学生という順で次第に大人になっていきます。末梢血は大人の世界です。図3の右端にいる大人の細胞は、どこにいるかというと、いわば細胞の実家、骨髄の中で成長します。そのため、採血による血液検査で大人の細胞の情報はわかりませんが、若い細胞の状態が知りたい場合は骨髄検査が必要になります。(図3)

さて、血液の病気の中でも悪性疾患は、ほとんどが白血球の異常であるといえます。たくさん種類があるので、それらを大きく3つの視点からみていきましょう。一つ目の視点はかたまりを作るか作らないかです。かたまりを作る疾患の代表格は悪性リンパ腫です、かたまりを作らず骨髄で増殖する病気の代表格が白血病です。2つめは、白血球のうち、好中球などの顆粒をもった細胞が増えているのか、あるいはリンパ球が増えているのか、という分類です。前者を骨髄系、後者をリンパ系といいます。3つめは、増えているのが若い細胞なのか成熟した細胞なのかです。急性白血病では若い細胞が増えていることが多いですが、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫は成熟した細胞が増えていることがほとんどです。(図4)

さて、まずは白血病を例にとって4つに図解してみます。上半分が急性の病気で、下半分が慢性の病気で、そして左半分が骨髄系、右半分がリンパ系の病気で、(リンパ系の病気には白血病以外にもあり、悪性リンパ腫と多発性骨髄腫があります)。急性は、例えば先週まで元気だったのに今週しんどくなって病院に行ったら突然、白血球が増えているというぐらいい

然、白血病と診断されたというぐらいい、非常に早く進行する経過をいいます。逆に慢性は非常にゆっくりで、時には本人に症状の自覚がまったくないまま健康診断でみつかる、というようなこともあります。(図5)

**急性白血病(急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)**

正常な骨髄の中では赤ちゃんの細胞(骨髄芽球)から順調に大人になって、その大人になった細胞が末梢血に出ていきます。しかし急性白血病の骨髄の中では何が起こっているかというと、大人になる過程の中でグレートしまつ細胞がいて、大人にならないかわりにすごい勢いで増えていきます。限られた骨髄のスペースでこの悪い細胞がどんどん増えま

**急性白血病(急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)**

**症状**

汎血球減少、つまり血液の3つの成分が不足すると様々な症状が現れます。白血球が少なくなるとばい菌と戦えなくな

ペースでこの悪い細胞がどんどん増えますので、正常な細胞が増えることができなくなり、したがって末梢血の中に出ていける正常な細胞も少なくなってしまう、汎血球減少が起こります。基本的にはこの若い(悪い)細胞は末梢血に出ることはできないのですが、あまりにも増えてくると堰を切ったように末梢血に流入することがあります。その場合には末梢血では白血球のみ増えてみえます。この状態の患者さんの骨髄の中を骨髄穿刺をして見てみると、この悪い細胞がたくさんみられ、その性質を調べることで治療につながります。(図6)





図 16

悪性度による分類(自然経過で増悪する速度)

悪性度	B細胞腫瘍	T/NK細胞腫瘍
高悪性度 (週単位)	B前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫 バーキットリンパ腫/白血病	T前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫 成人T細胞性白血病/リンパ腫
中悪性度 (月単位)	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 マンツル細胞リンパ腫	末梢性T細胞リンパ腫 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
低悪性度 (年単位)	ろ腔性リンパ腫 MALTリンパ腫 原発性マクログロブリン血症/ リンパ形質細胞性リンパ腫	菌状肉腫/セザリ-症候群

B細胞性かT/NK細胞性か、また悪性度によって戦略が異なる  
B細胞性であればリツキシマブ(抗CD20抗体)が適応になることも  
高悪性度なら短期集中化学療法、低悪性度ならWatchful Waitingも

図 17

悪性リンパ腫治療の概要

- ・薬物療法の感受性・有効性が高く、化学療法で治癒を目指す
- ・放射線感受性は高く、治療において重要な位置を占めるが、近年化学療法に比べて照射頻度・領域は減少してきている
- ・リンパ組織は全身に分布しており、限局期でも原則としてリンパ節廓清や根治手術療法は行なわない  
(例外:消化管原発などで出血・閉塞・穿孔などの理由による姑息的緊急手術)

図 18

悪性リンパ腫の治療(組織型によって変わる)

- ・化学療法
  - ・抗がん剤、分子標的治療剤 (R-CHOP療法など)
- ・放射線療法
  - ・分子標的治療剤 (抗体) +β線 (ゼヴァリン®)
- ・造血幹細胞移植
  - ・自家移植併用超大量化学療法
  - ・同種移植 (免疫療法: 現時点では研究的治療)
- ・Watchful Waiting
- ・免疫療法 (CAR-T細胞療法)

図 19

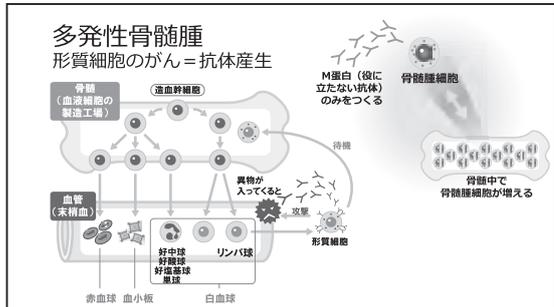


図 20

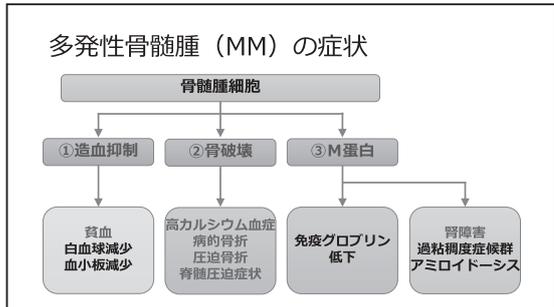


図 21

血病に近い状態から次第に白血病そのものに移行しています。(図9・図10)(前頁掲載)

骨髄異形成症候群については、15ページで花本先生が詳細に解説されています。

・慢性骨髄性白血病

「慢性」とついているように、とてもゆっくり進むタイプの白血病です。こちらも骨髄の中にある造血幹細胞の染色体にフィラデルフィア染色体と呼ばれる染色体異常が起こります。するとそこから出てくる細胞は全て、フィラデルフィア染色体を持った細胞になってしまいます。このフィラデルフィア染色体を持った細胞は、しばらくの間はそれほど悪い細胞でもないのですが、ともかくすぐく増えやすい特徴があります。やがて骨髄の中ですごい数になって、末梢血の方でも白血球や赤血球、血小板などが多い状態が続きます。まだこの時期には特に症状がないことが多くて、「慢性期」と呼ばれます。ただこの慢性期は無治療の状態では数年しか続かず、やがて急性転化するという状態になってしまいます。急性転化すると、図11の可愛らしい顔をしているフィラデルフィア染色体異常を持った細胞が、悪い顔になり急性白血病の状態に移行します。かつては骨髄移植しか完治の道がありませんでしたが、20年ほど前にイマチニブという薬が出てきて、慢性期の段階でその薬をきっちり飲めばそこから何十年と慢性期のままで維持できるようになってきています。今はさらに進化した薬もできていて、将来的には治癒も夢ではないところまでできています。(図11)

・骨髄増殖性疾患

慢性骨髄性白血病以外にも、血球がどんな増えてしまう病気があります。主に真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症の3つです。主としてどの細胞が増えるかで区別されますが、治療はだいたい同じです。血液の中で細胞が増えすぎて渋滞を起こした結果、流れが滞って「血栓」がでやすくなるので、血液をサラサラにする治療をします。リスクによっては、血液の中で増えすぎた細胞を減らす治療(細胞減少療法)も追加されます。(図12)

慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性疾患につきましましては、21ページで久保先生が詳しく解説されています。

リンパ系腫瘍

リンパ系腫瘍にはリンパ性白血病の他にもたくさんあります。(図14)ここからは悪性リンパ腫と多発性骨髄腫について

・悪性リンパ腫

リンパ腫ときいてすぐに思い浮かぶのが「リンパ節が腫れる」という症状だと思います。悪性リンパ腫でのリンパ節腫脹は、あまり痛くないのが特徴です。お腹にある脾臓もリンパ組織ですが、その脾臓が腫れてしまうこともあります。冒頭で身体のどこを切っても血が出ると言いましたが、血管に沿って全身くまなくいろんなところにリンパ管があります。従ってリンパ球が浸潤してしまった部位の局所症状としても実に多彩なものがあります。(図14・図15)

なかでもB症状といわれるのが発熱、すごく寝汗をかき盗汗、体重減少です。一方、ほとんど無症状のリンパ腫もあります。(図16)

どん増えてしまう病気があります。主に真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症の3つです。主としてどの細胞が増えるかで区別されますが、治療はだいたい同じです。血液の中で細胞が増えすぎて渋滞を起こした結果、流れが滞って「血栓」がでやすくなるので、血液をサラサラにする治療をします。リスクによっては、血液の中で増えすぎた細胞を減らす治療(細胞減少療法)も追加されます。(図12)

慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性疾患につきましましては、21ページで久保先生が詳しく解説されています。

リンパ系腫瘍

リンパ系腫瘍にはリンパ性白血病の他にもたくさんあります。(図14)ここからは悪性リンパ腫と多発性骨髄腫について

・悪性リンパ腫

リンパ腫ときいてすぐに思い浮かぶのが「リンパ節が腫れる」という症状だと思います。悪性リンパ腫でのリンパ節腫脹は、あまり痛くないのが特徴です。お腹にある脾臓もリンパ組織ですが、その脾臓が腫れてしまうこともあります。冒頭で身体のどこを切っても血が出ると言いましたが、血管に沿って全身くまなくいろんなところにリンパ管があります。従ってリンパ球が浸潤してしまった部位の局所症状としても実に多彩なものがあります。(図14・図15)

なかでもB症状といわれるのが発熱、すごく寝汗をかき盗汗、体重減少です。一方、ほとんど無症状のリンパ腫もあります。(図16)

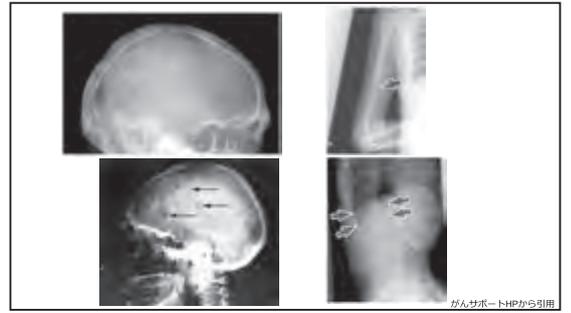


図 22

分類と治療

リンパ腫はたくさん種類があります。中には全く何も治療をしなくても数年にわたってほとんど進行しないというものから、日単位、週単位で進んでしまうものまであります。さらに、そのリンパ腫がB細胞由来なのか、あるいはT細胞NK細胞由来なのかによって治療が変わってきます。(図17) (前頁掲載)

悪性リンパ腫は基本的にかたまりを作る腫瘍になります。その意味では固形がんといわれる胃がんや肺がんなどと似ています。しかし一般的に固形がんよりも薬物療法の感受性、有効性が非常に高く、化学療法で治るところまで目指せるリンパ腫も存在します。同様に放射線にも感受性が高くて、昔は放射線が治療の中心を占める時代もありました。限局期のリンパ腫においては、放射線は非常に今も

有効な選択肢の一つです。一方で基本的に外科手術はほとんどおこないません。例えば胃がんの場合、胃にしか病気がなければ胃を切つてしまえばある程度安心ですが、リンパは身体中どこにでもありますから、がんばって手術で取つても、もしかしたら違うところから出てくるかもしれない。ということで、根治的な外科手術はしません。ただ、例えば消化管(胃や腸)で出血、閉塞を起こした、穴があいてしまった(穿孔)、などの緊急事態が起きた場合、ここをなんとかしなければ次の治療に進めない状況では緊急手術でそこだけなんとか切つて、その後抗がん剤でゆっくり治す、というようなことはあります。(図18) (前頁掲載)

たくさん種類がある悪性リンパ腫はそれぞれに様々な治療の選択肢があります。進行が速いリンパ腫の場合は抗がん

骨髄腫の種類

名称	特徴	治療法
意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)	少量のM蛋白あり 骨髄腫細胞の増加なし	経過観察
無症候性・ くすぶり型骨髄腫	骨髄腫の症状なし	経過観察
症候性多発性骨髄腫	骨髄腫の症状あり	化学療法
非分泌型骨髄腫	M蛋白が検出されない	化学療法
骨の孤立性形質細胞腫	骨に1か所の腫瘍塊ができる	放射線療法 化学療法
髄外性形質細胞腫	骨以外の臓器に腫瘍塊ができる	放射線療法 化学療法
形質細胞性白血病	血液中に骨髄腫細胞が出現する	化学療法

図 23

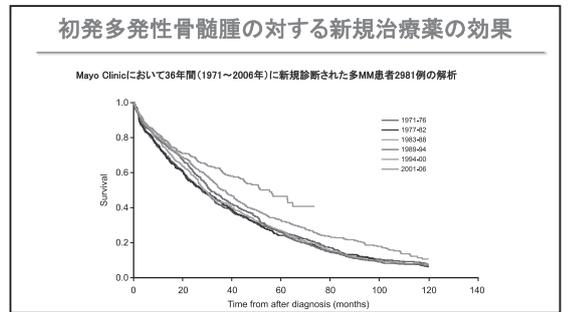


図 24

剤でがんが攻めますが、ゆっくり大きくなるリンパ腫では経過観察が一番の治療になるようなこともあります。さらに最近では、化学療法でどうしても治らないリンパ腫にはCAR-T細胞療法という最新の免疫療法も出てきました。これについても32ページの進藤先生のお話で詳しく解説されると思います。(図19) (前頁掲載)

・多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は、形質細胞という抗体を作る細胞ががん化して、ひたすら1種類の抗体だけを大量に作ってしまう病気です。名前の中に「骨髄」が入っていますが、骨髄系の腫瘍ではなくリンパ系の腫瘍です。「骨髄」が付くのは、骨髄が主な増殖の場となるためです。(図20) (前頁掲載)

症状

多発性骨髄腫の症状には以下のようなものがあります。まず骨髄の中で異常な形質細胞がどんどん増えるので正常な細胞が増えるスペースが取られてしまい、貧血や時には白血球減少や血小板減少まで起きることもあります。また骨髄腫細胞が破骨細胞を活性化するので、骨が壊されてしまつて骨折しやすくなります。カルシウムは体によいイメージで、たしかに骨の中にあると体によいわけですが、骨が壊れることで溶け出てしまうと血液の中に入ってきてしまいます。そうすると高カルシウム血症になり、吐き気

や意識がぼーっとするなどの症状が出ます。またこの病気に役に立たない抗体(M蛋白)を際限なく作ることで、血液中にM蛋白があふれてしまつて血液がドロドロになり、腎臓に詰まつたり他の臓器に沈着したりして臓器障害が出てしまうことがあります。さらに役立たずな抗体を大量に作るあまり、ちゃんと病原体をやっつけてくれる正常な抗体が作られず免疫状態が低下してしまいます。(図21) (前頁掲載)

骨髄腫の患者さんには、診断の日にくさんレントゲンを撮ってきてくださいとお願いすることがありますが、それは図22のようなことをみるためです。左の頭蓋骨の写真で矢印が示しているところは、「パンチドアウトリージョン」といって、穴があいてしまつています。また右上の写真は腕の骨のレントゲンで、矢印の部分では今にも折れそうなくらい骨が壊されています。このような状態を早く見つけて骨折しないよう先回りして負荷を除いていくことは、多発性骨髄腫患者さんの生活の質を保つために、非常に大切です。(図22)

種類

骨髄腫とひとことでもいっても、たくさん段階があります。中にはしばらく経過観察でもいいものもあれば、急いで化学療法あるいは放射線療法が必要になるものもあります。(図23)

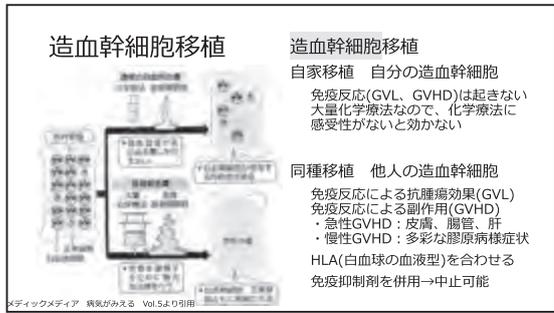


図 25

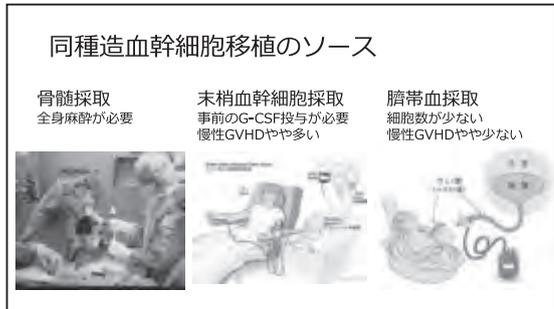


図 26

治療薬

多発性骨髄腫の新しい治療薬は毎年複数出てきており、特に2000年に入ってからいろいろと喜ばしいことに長生きされる患者さんが増えてきています。現在2020年ですけれども、これらの治療薬の進歩のおかげで図24のグラフのカーブがこれからもっともっと上の方に行く予想です。(図24)

多発性骨髄腫の治療に関しては、33ページで魚嶋先生が詳しく解説されています。

造血幹細胞移植

さて最後のトピックスとして造血幹細胞移植について少し触れたいと思います。

造血幹細胞移植は、通常の化学療法だけではちょっと威力が低すぎて骨髄の中

に悪い細胞が残ってしまふことが予想される時に行います。化学療法や時に放射線治療を大量に用いて、いったん骨髄の中をからっぽにしてみたいです。これを移植前処置といいます。そこに造血幹細胞を移植する、つまり血液細胞の種をまくことによって、新しくできた血液で骨髄の中を入れ替えてしまふ治療です。

この造血幹細胞移植は「誰の造血幹細胞を移植するか」によって2種類あります。

ひとつ目は自家移植です。患者さん自身の造血幹細胞を採って置いて、前処置後に戻す方法です。自家移植では免疫反応は起きませんが、大量に抗がん剤を使った後に起こる骨髄抑制に対し、幹細胞を戻すことで血球回復をサポートする、いわば輸血のような感じです。通常の輸血では、輸血された赤血球や血小板

は輸血後ある程度すると身体の中で消費されてしまい血球回復まで何度も輸血しなければなりません。造血幹細胞は移植後に骨髄の中で増えるので、一度入れてしまえば2週間ぐらいで自力で血球を回復できます。この方法を使えば通常では骨髄抑制がネックになってできないような大量の化学療法を安全に行うことができます。ですので、自家移植は抗がん剤に感受性が残っているということが条件になります。

もうひとつは同種移植です。これは他人の造血幹細胞をいれる方法です。「免疫」という言葉が今さかんに聞かれています。免疫は基本的には、自己か非自己かを判断し、相手が非自己、つまり自分じゃないと認識すると攻撃する、ということなんです。ですから他人の造血幹細胞を移植するとそこから出てきた他人由来のリンパ球は、移植された先の患者さんの中にある病的な細胞を自分ではないと認識して攻撃します。この免疫反応による抗腫瘍効果を移植片対腫瘍効果(GVL)と呼んでいます。このように同種移植には、抗がん剤の威力に加えて免疫の効果によっても病気を治すことができるという利点があります。またGVLを見込んで抗がん剤の量を減らしたミニ移植では、従来より年齢の高い方にも移植という選択肢が広がってきています。ただし、免疫反応が悪い細胞にだけ効いてくれればよいのですが、時に正常な皮膚、腸管、肝臓や全身の臓器を間違って攻撃してしまうことがあります。

その副作用を移植片対宿主病(GVHD)と呼んでいます。同種幹細胞移植では、この免疫反応であるGVHDが過剰に起きないように免疫抑制剤を併用します。心臓移植や肝臓移植などの臓器移植では終生免疫抑制剤を飲まなければなりません。造血幹細胞移植では免疫そのものを入れ替えるのでいざ止め中止することも可能です。(図25) 同種移植では幹細胞をどのように採取するかによって、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、そして臍帯血移植、の3つのソースがあります。それぞれに長所短所がありますが、詳細は各疾患のところで理解を進めてください。(図26)

まとめ

ここまで、主な血液疾患についてどんな病気なのか、どんな治療があるのか、そして最後に造血幹細胞移植について概要をお話しました。近年、血液疾患の診断や治療は本当に目覚ましい進歩をとげています。このあと各疾患の治療に精通された講師の方々に、詳細な解説をお願いしてあります。各項目のお話が、治療を頑張っている患者さんと、患者さんを支える全ての方々のお役に立ちましたら幸いです。