

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で発症する病気です。

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

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などによって、図3のように分類できます。（図3）

急性骨髄性白血病の症状

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病や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

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、歯肉がずつと腫れっぱなしで、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）

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）

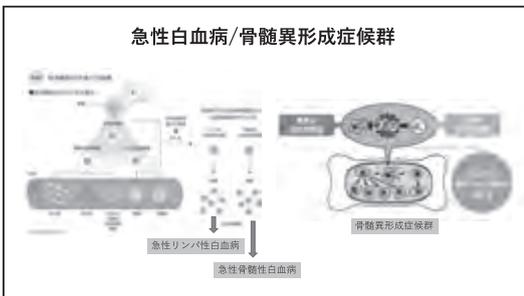


図1

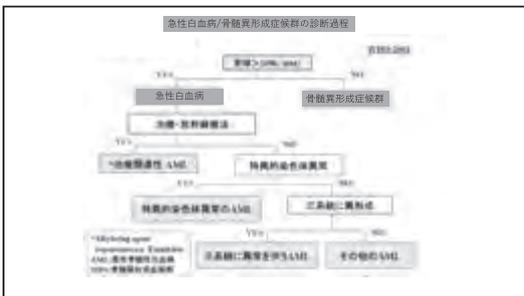


図2

MDSの分類

病名	特徴	診断基準
多発性骨髄腫 (MM)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 > 30g/L
多発性骨髄腫 (MGUS)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 < 30g/L
多発性骨髄腫 (SMM)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 < 30g/L
多発性骨髄腫 (SM)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 < 30g/L
多発性骨髄腫 (SM)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 < 30g/L
多発性骨髄腫 (SM)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 < 30g/L
多発性骨髄腫 (SM)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 < 30g/L
多発性骨髄腫 (SM)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 < 30g/L
多発性骨髄腫 (SM)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 < 30g/L
多発性骨髄腫 (SM)	多発性骨髄腫	血清IgG濃度 < 30g/L

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

近畿大学 日本臨床腫瘍学会編纂 南光堂より

図4

骨髄穿刺検査は、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)

痛いのでまずは骨髄に麻酔をして、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髄を抜いてきます。(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、骨髄の状態を調べることとなります。(図8)

図9が骨髄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の骨髄像です。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)

骨髄像

— 骨髄異形成症候群

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

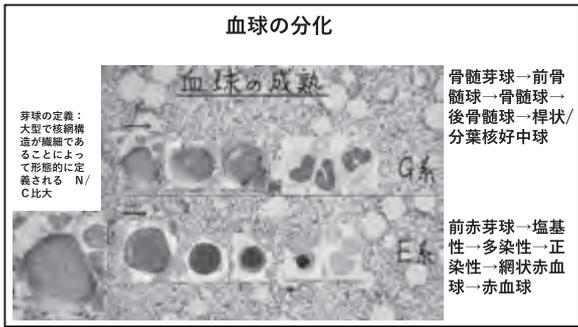


図9

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
- 骨髄穿刺(こつずいせんし)・生検
局所麻酔後に、腸骨に細い針を刺して、骨髄液を数ml吸引
採取した骨髄液・・・
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

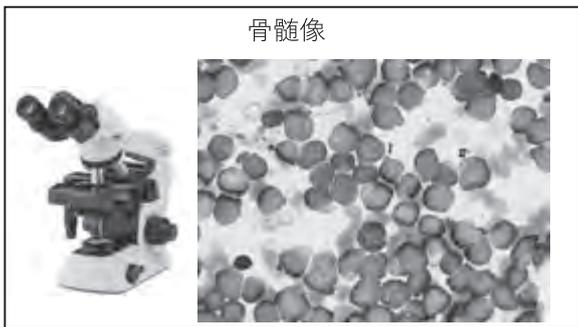


図10

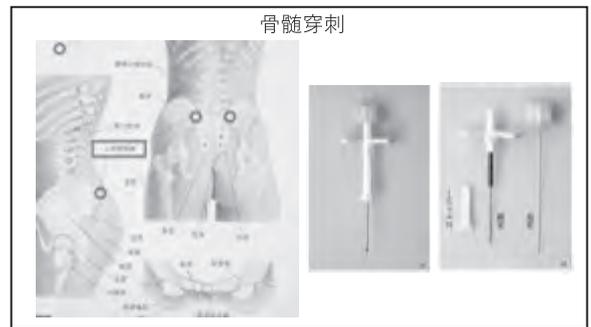


図6

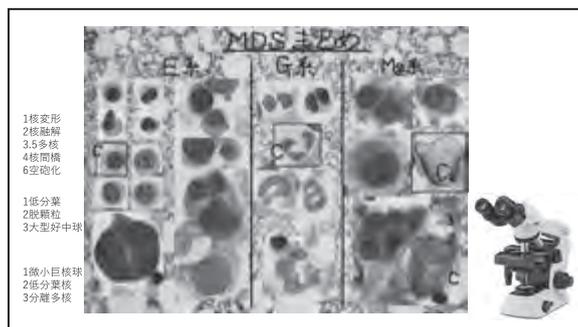


図11

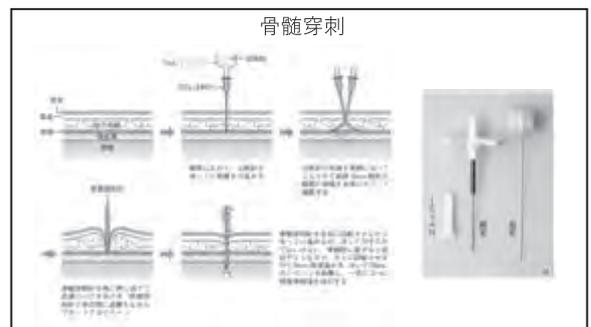


図7

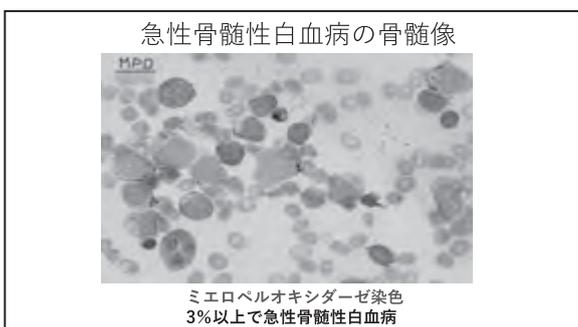


図12



図8

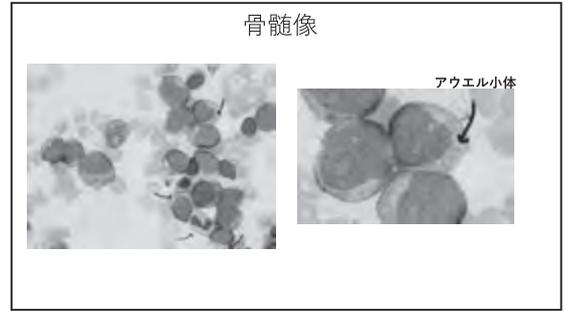


図 13

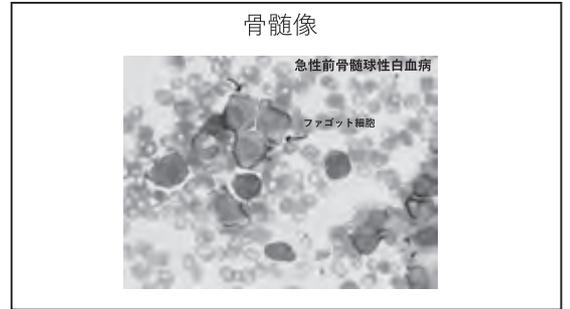


図 14

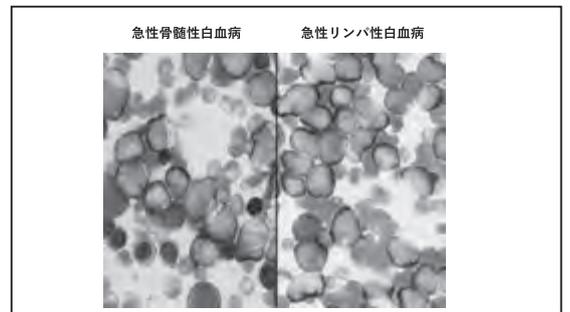


図 15

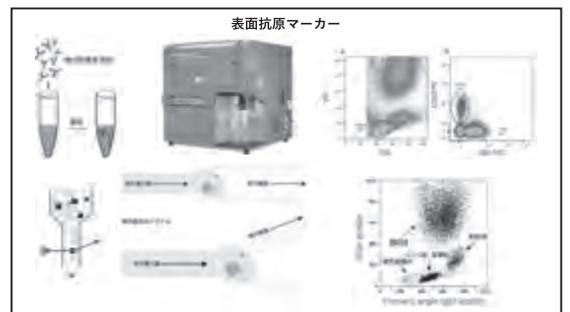


図 16

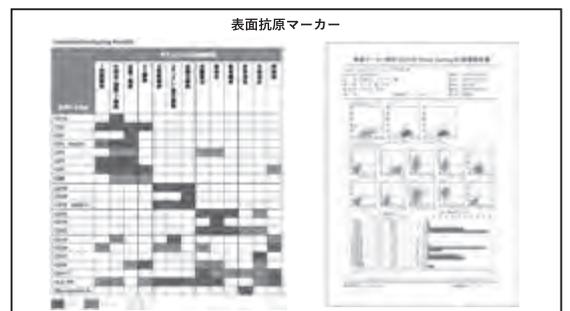


図 17

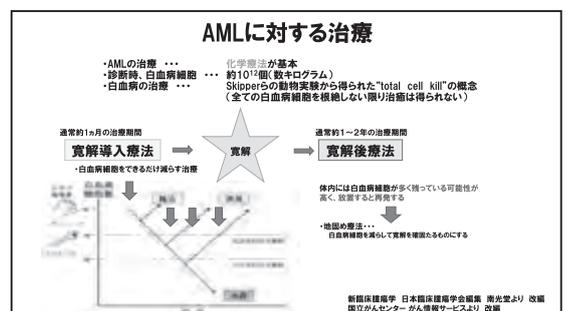


図 18

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
骨髄性白血病の診断には、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1333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。これができるだけ減らして血液学的寛解にもついでいて、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、寛解導入療法といえます。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病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てしまうと時間の経過と共に再発してしまふからです。そこで治療を繰り返して、白血病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

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、A
ML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

I P S S、I P S 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
な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

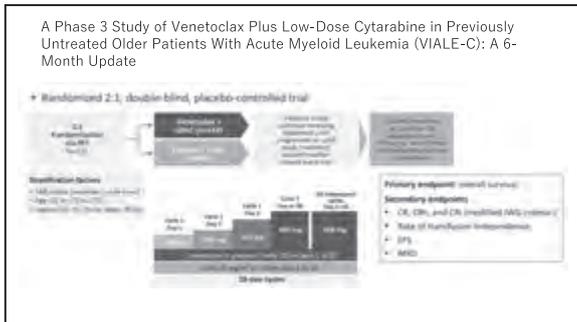


図 28



図 25

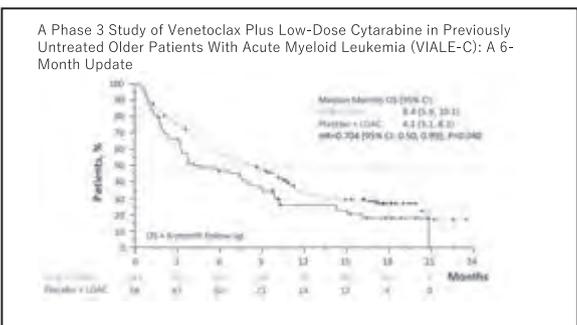


図 29

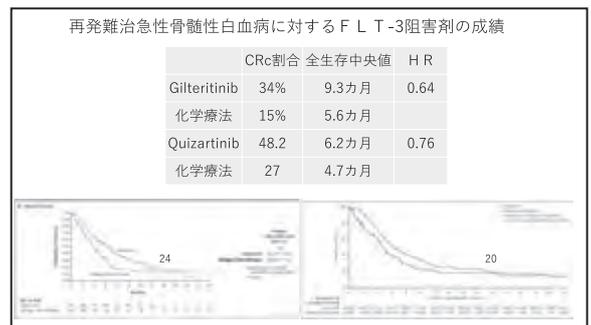


図 26

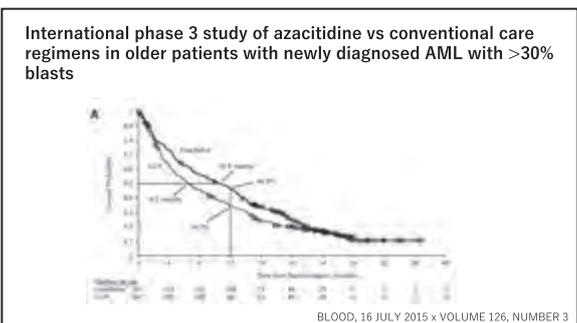


図 30



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すし、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いきます。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。第一選択にはなっていますが、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療法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

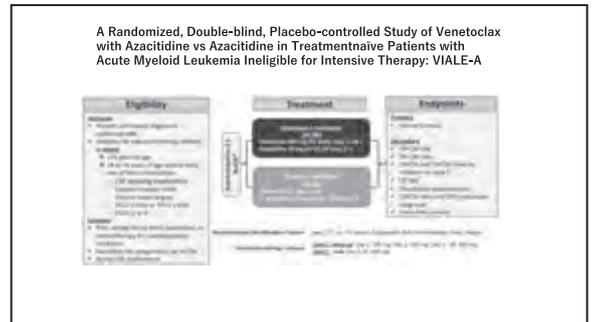


図 31

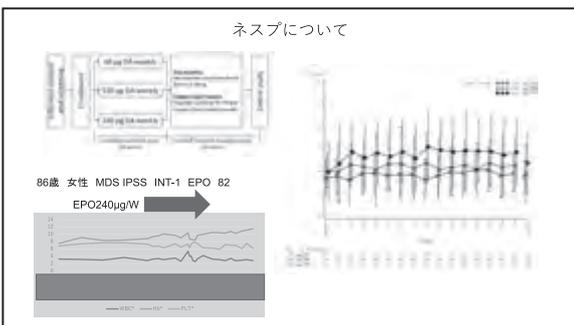


図 35

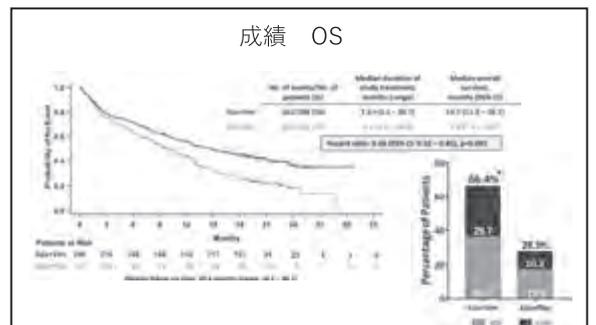


図 32

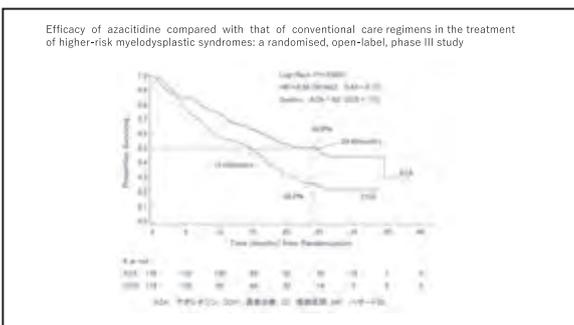


図 36

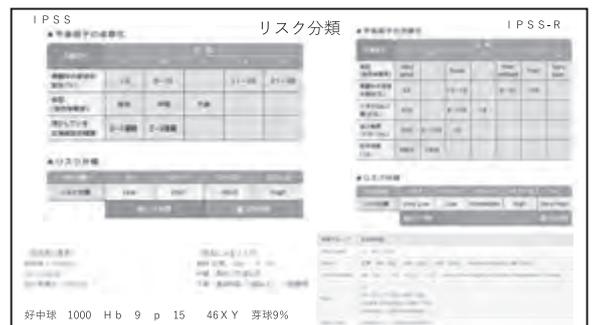


図 33

