

総 説

日常診療で診る血液疾患

稲垣 裕 一 郎 *

はじめに

日本における悪性腫瘍の死亡率は、高齢化に伴い上昇傾向にあり、1990年代以降は日本人の死因の第一位となっている¹⁾。国立がんセンターの統計では、悪性リンパ腫・急性白血病・多発性骨髄腫の発症率は60歳前後から急速に増加が認められる²⁾。悪性腫瘍の5年生存率は、治療法の改善により、1970年代から2000年代にかけて大きく改善が認められている。血液腫瘍は薬物療法の改善に伴って、70年代と比較して5年生存率では悪性リンパ腫では約4倍、急性白血病でも約3倍に延長している²⁾。しかし、年齢階級別死亡率では人口の高齢化に伴う発症率の上昇率により死亡率は上昇している。これらから、血液悪性腫瘍を含む悪性腫瘍に対する適切な治療の必要性が大きく増加していることが示唆される。

また、これらの悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍薬は、近年分子標的薬・免疫チェックポイント阻害薬・放射性同位体を使用した免疫放射療法などの治療の高度化が進んでいる。これに伴い、化学療法薬の輸入額が他の薬剤を大きく引き離して急速に増加しており、2011年には4000億円に近い金額となっている³⁾。このことから、医療経済に与える影響も大きくなっていると考えられる。

悪性腫瘍は、化学療法の有効性により、化学療法により治癒が期待されうるA群、有効性・症状の緩和が十分に期待されるB群、延命効果・症状緩和が期待されるC群に分類される。主な血液腫瘍である急性白血病・ホジキンリンパ腫・高悪性度リンパ腫はA群、低悪性度リンパ腫・慢性

骨髄性白血病・多発性骨髄腫はB群に分類され、ともに化学療法の有効性が期待される⁴⁾。このため、早期に診断し適切な治療を開始することが必要である。そこで、日常診療で遭遇しうる血液疾患として主な血液腫瘍性疾患、また凝固障害に関係する疾患として後天性血友病について述べる。

1. 血液腫瘍性疾患

血液腫瘍は、起源となる細胞から骨髄系腫瘍・リンパ系腫瘍に大きく分類され、さらに腫瘍化した細胞の分化段階で分類される。すなわち、骨髄系の未分化な細胞由来の腫瘍が急性骨髄性白血病であり、分化が進行した段階で腫瘍化した骨髄系腫瘍は慢性骨髄性白血病・真性多血症・本態性血小板血症などの骨髄増殖性疾患を発症する。

未分化なリンパ球系細胞が腫瘍化した場合には急性リンパ性白血病を発症し、成熟リンパ球由来の腫瘍は悪性リンパ腫・慢性リンパ性白血病を発症する。また、リンパ球の分化最終段階である形質細胞が腫瘍化した疾患が多発性骨髄腫である。

1-1 急性白血病

急性白血病を発症する明確な危険因子は明らかにはなっていないが、以下の複数の要因が危険因子として報告されている。

- ・電離放射線：X線などの電離放射線は悪性腫瘍を発症させることが確率的影響として報告されており、広島の実爆被爆者においては急性白血病が被爆後2年で増加し、6-8年でピークに達し、白血病の生涯相対危険度は約1.5であることが報告されている⁵⁾。
- ・感染性因子：複数のウイルスにて血液腫瘍を含む発がん性が報告されている。特異的ウイルス

*安城更生病院 血液・腫瘍内科
(いながき ゆういちろう)

による血液腫瘍としては、成人T細胞白血病/リンパ腫ウイルス (Human T-cell Leukemia Virus Type 1: HTLV-1) による成人T細胞白血病/リンパ腫、EBウイルスによるバーキットリンパ腫がある。また、細菌感染では、ヘリコバクター・ピロリ感染が消化管MALTリンパ腫の危険因子であるとされている。

- ・化学物質：アルキル化薬・トポイソメラーゼⅡ阻害薬などの化学療法薬は遺伝子毒性が認められ、これらの投与により治療関連白血病が発症する可能性がある。環境中の化学物質としては、ベンゼンなどの有機溶媒、喫煙により発生するニコチン・タール、廃棄物焼却により生じるダイオキシンなどによる発がん性が報告されている。
- ・遺伝因子：悪性腫瘍の原因となる遺伝子変異の多くは後天的に獲得される体細胞性変異であり、遺伝性は認められていない。しかし、Down症候群などの染色体異常を伴う疾患は白血病的発症率が高い傾向を認める。

急性白血病の発症率は年齢により異なるが、成人の70～74歳代では年間人口10万人当り男性23.3人、女性9.9人と報告され、各病型の発症比率は骨髄性白血病70％・リンパ性白血病10％の比率となっている。すなわち、成人発症の白血病全体で急性骨髄性白血病70％・急性リンパ性白血病10％・慢性骨髄性白血病18％・慢性リンパ性白血病2％前後の発症比率となる。これに対し、小児では10万人あたり3～4人程度と小児がんの中では最多である。小児では急性リンパ性白血病が約75％、急性骨髄性白血病が約25％の比率で発症する。

急性白血病は芽球と呼ばれる未成熟な腫瘍細胞が増生する。これにより、骨髄所見で芽球のみが観察され他の分化段階の細胞が顕著に減少する白血病裂孔が認められる。進行は非常に急速であり、無治療の場合には数か月以内に死亡する場合が多い。これに対し慢性骨髄性白血病は慢性期には分化能は保持されるため、各分化段階の骨髄系細胞が増生し白血病裂孔は認められない。

白血病の診断方法は骨髄検査である。血球算定数・血液像などで急性白血病が疑われる場合には、速やかに骨髄検査を施行する。白血病では末梢血所見で白血球数が増加する場合も、減少する場合もありうる。また、白血球のみでなく、貧血・血小板減少など複数の系統の血球数異常を認めることが多い。骨髄塗抹標本はMay-Giemsa染色を行い、骨髄中の芽球が有核細胞の20％以上に増加していることが確認されれば、急性白血病と診断される。骨髄内の芽球比率が20％に達しない場合には、骨髄異形成症候群と診断される場合がある。また、骨髄所見や染色体・遺伝子関連検査により、骨髄増殖性疾患・再生不良性貧血などの血液疾患の診断も行われる。急性白血病と診断された場合にはさらにペルオキシダーゼ染色・エステラーゼ染色などの特殊染色を追加し、細胞化学的に診断を進める。またこれに加えて細胞表面マーカー検査・染色体検査・遺伝子検査など分子生物学的検査を追加し、詳細な病型を診断する。

1-1-2 急性骨髄性白血病

急性骨髄性白血病 (Acute Myelogenous Leukemia: AML) は、骨髄の顕微鏡的所見・細胞化学的所見により、再未分化型/M0、未分化型/M1、骨髄系に分化傾向を認める分化型/M2、前骨髄球性白血病/M3、骨髄単球性白血病/M4、単球由来の単球性白血病/M5、赤芽球由来の赤白血病/M6、巨核芽球由来の巨核芽球性白血病/M7の8段階に分類するFrench-American-British分類 (FAB分類) が一般的に使用されていた⁶⁾。2008年から腫瘍細胞の分子細胞学的特徴に基づいて分類されるWHO分類が提唱され、標準的な分類法となっている⁷⁾。しかしFAB分類は疾患の臨床的特徴を反映し、顕微鏡所見に基づいた分類であることから、現在でも病型を表記する際にWHO分類と併記されることが多い (表1)。

急性白血病の診断が得られた場合には、速やかに治療を開始する。急性白血病の治療の基本は白血病細胞を死滅させる“Total cell kill”の概念に基

づいた多剤併用化学療法である。急性前骨髄球性白血病 (Acute Promyelocytic Leukemia : APL) 以外の急性骨髄性白血病に対しては、標準治療としてシタラビンとアントラサイクリン系薬剤の二系統の化学療法薬を併用する寛解導入療法を施行

する (図1)⁸⁾。寛解導入療法後には、顕微鏡的に白血病細胞が認められない状態である血液学的寛解を目標とする。治療開始前には体内には白血病細胞がおよそ 1×10^{12} 個存在すると言われるが、血液学的寛解達成時には 1×10^9 個に減少すると

表1 急性骨髄性白血病のFAB分類

6) Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group
Bennett JM, et al : Br J Haematol 33 : 451—458, 1976

急性骨髄性白血病のFAB分類			PO染色
M0	最未分化型	ペルオキシダーゼ染色陰性 リンパ性白血病との鑑別が必要	—
M1	未分化型	成熟傾向が乏しい	+
M2	分化型	一部、予後が比較的良好なCBF白血病と診断される	+
M3	前骨髄球性白血病 (APL)	PML-RARA融合遺伝子を有する。 DICを高率に合併する。 ATRAによる分化誘導療法を行う。	+
M4	骨髄単球性	単球系前駆細胞から発生する。 エステラーゼ染色陽性。	+
M5	単球性	単芽球の増加を認める。 エステラーゼ染色陽性	+
M6	赤白血病	赤芽球系前駆細胞から発生する。	+
M7	巨核芽球性	ペルオキシダーゼ染色陰性 巨核球系前駆細胞から発生する。	—

- APL : Acute Promyelocytic Leukemia
- CBF : Core Binding factor
- PML-RARA : Promyelocytic Leukemia/Retinoic Acid Receptor Alpha
- DIC : Disseminated Intravascular Coagulation
- ATRA : All Trans Retinoic Acid

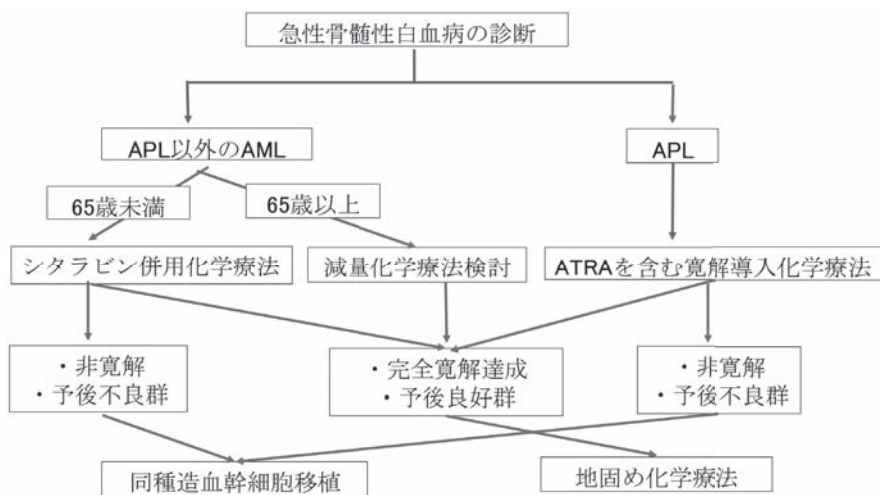


図1 急性骨髄性白血病の治療薬

考えられる。

急性性白血物の寛解導入療法は、十分な治療効果を得るために治療強度を高めており、骨髄抑制・粘膜障害などの有害事象が高度に出現する。65歳未満の若年症例には治療効果を重視して100%の薬剤量投与を目指す、65歳以上の高齢症例には有害事象が高度に出現する可能性が高く、患者の状況に応じて減量が検討される。

血液学的寛解時には、まだ顕微鏡的に検出不可可能なレベルの白血球細胞が残存しており、治療を終了した場合には高確率で再発することが予想される。寛解達成後に地固め化学療法を継続することでさらに腫瘍細胞を減少させる。微小残存病変(Minimal Residual Disease:MRD)といわれる検出可能な遺伝子異常が認められる症例では、MRDがポリメラーゼ連鎖反応法(Polymerase Chain Reaction:PCR)などの分子生物学的手法でも検出限界以下となる分子生物学的寛解を目標として治療を継続する。化学療法で非寛解であり治療抵抗性と判断される症例・染色体検査などで予後不良と予想される症例には同種造血幹細胞移植を検討する。

急性前骨髄球性白血病(APL)は、PML-RARA融合遺伝子を標的とした分子標的療法が行われる。PML-RARA融合遺伝子は15番・17番染色体の転座により生じ、これにより細胞の分化が前骨髄球レベルで停止するため発症する。APLは腫瘍細胞から産生される組織因子により播種性血管内凝固(Disseminated Intravascular Coagulation:DIC)を高率に合併しており、脳出血などの出血性合併症の危険性が高い。

骨髄検査により、Auer小体を多量に含有する腫瘍細胞を認めAPLと診断した場合には、可及的早期に全トランスレチノイン酸製剤(All Trans Retinoic Acid:ATRA)を併用した寛解導入療法を開始する⁹⁾。ATRA導入後には腫瘍細胞の分化が急速に進み、サイトカインが多量に放出されるため、発熱・呼吸障害などを症状とする分化症候群(ATRA症候群)を発症する可能性がある。そのため、シタラビンなど殺細胞性化学療法薬を併用

することが検討される。また、分化症候群を発症した場合には副腎皮質ステロイド製剤を併用する。さらに、寛解導入療法と並行してDICが増悪する場合があるため、濃厚血小板・新鮮凍結血漿補充などDICの治療を行う。血液学的寛解を達成した場合には、亜ヒ酸製剤による地固め療法の有効性が報告されており、PML-RARA融合遺伝子が検出限界以下となる分子生物学的寛解を治療目標とする¹⁰⁾。

1-1-3 急性リンパ性白血病

急性リンパ性白血病(Acute Lymphoid Leukemia:ALL)は、成人における発症頻度は急性骨髄性白血病と比較して低く、成人における頻度は白血病全体の約20%である。成人急性リンパ性白血病の標準治療は確立しておらず、現在も臨床試験が行われている。

ALLの予後因子として発症時年齢・発症時白血球数 $>30000/\mu\text{L}$ 、寛解到達に要する時間などが報告されている¹¹⁾が、大きく治療方針に関連する染色体異常が8番・22番染色体転座によるフィラデルフィア染色体(Ph染色体)である。

Ph染色体を有するALL症例には、Ph染色体により活性化するチロシンキナーゼを阻害するチロシンキナーゼ阻害薬(Tyrosine Kinase Inhibitor:TKI)併用の化学療法が計画される¹²⁾。血液学的寛解達成後、可能な症例には造血幹細胞移植を検討する¹³⁾。

Ph染色体を有さないALL症例には、従来の多剤併用化学療法が計画される¹¹⁾。近年には小児科領域で開発された強力化学療法によるALLの治療成績の向上に伴い、15～24歳のadolescent-young adult世代(AYA世代)と言われる年代の若年成人に対して、小児プロトコールに準じた強力化学療法を適用する臨床試験が施行され、治療成績の改善が報告されている¹⁴⁾。

ALL症例に対する寛解導入療法として、副腎皮質ステロイド、シクロフォスファミド、アントラサイクリン系、ビンカルカロイド系、L-アスパラギナーゼ、メソトレキセートなどの多種類の

化学療法薬が併用される多剤併用化学療法が計画される。寛解導入療法後には2年間以上の長期的な維持療法が行われるが、再発率が高く、幹細胞ドナーが得られる症例では寛解後早期に同種造血幹細胞移植が計画されることが多い¹⁵⁾。

1-1-4 白血病治療の支持療法

急性白血病の化学療法はいずれも多量の化学療法薬を用いるため、多くの重篤な有害事象がほぼ全例に出現する。そのため、適切に支持療法を行うことが必要である。

代表的な有害事象として、以下のようなものが挙げられる。

- ・腫瘍崩壊症候群：多量の腫瘍細胞の崩壊により、電解質異常・高尿酸血症・腎機能障害を発症する。対策として、適切な輸液による電解質補正・腎保護、尿酸合成阻害薬・尿酸分解酵素薬(ラスブリカーゼ)などによる尿酸値の制御を行う。
- ・骨髄抑制：腫瘍細胞消失から骨髄回復までの期間、無顆粒球症・高度貧血・血小板減少の状態となる。適切な輸血療法を行う。
- ・血液凝固障害/DIC：腫瘍崩壊に伴い、または腫瘍随伴症状としてDICを高率に合併する。新鮮凍結血漿による凝固因子補充、濃厚血小板輸血、遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤などによる抗凝固療法を行う。
- ・日和見感染症：無顆粒球症・高度免疫抑制により、敗血症・肺炎などの日和見感染症はほぼ必発であり、早期に重症化する。発熱時には早期に広域抗菌薬・抗真菌薬を投与する。
- ・悪心/嘔吐：化学療法に伴う悪心/嘔吐に対し、5-HT₃受容体拮抗薬・NK₁受容体拮抗薬・ドパミン受容体拮抗薬など制吐薬を適切に使用する。

1-1-5 慢性骨髄性白血病

慢性骨髄性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia:CML)は、9番・22番染色体転座によってフィラデルフィア染色体が形成され、これによ

る *bcr-abl* 融合遺伝子から細胞増殖をもたらすチロシンキナーゼが恒常的に活性化されて発症する疾患である。

CMLは段階的に進行する。発症早期には慢性期であり、自覚症状はほぼ出現しないことが多い。診断契機としては慢性期に、健康診断や他の理由で行われた血液検査で偶発的に指摘され、診断されることが約半数程度である。慢性期の所見として、白血球・血小板増多、多血症、脾腫が認められる。

慢性期に適切な治療が行われない場合、5～6年前後で移行期に進行する。移行期には肝脾腫・骨痛、また発熱などの消耗症状が出現する。移行期は6か月程度継続することが多く、骨髄中に芽球が増加し、治療抵抗性となる。移行期を経て急性転化に移行した場合、急性白血病に準じた急速な進行を示し、高度な治療抵抗性となる。このため、慢性期に診断し、早期に治療を開始することが重要である。

CMLの治療は、*bcr-abl* 遺伝子産物のチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が中心である。TKIは現在日本国内で5種類の製剤が保険承認されている。当初は第一世代TKIであるイマチニブが導入された。イマチニブは好酸球増多症候群(Hyper Eosinophilic Syndrome:HES)・消化管間質性腫瘍(Gastrointestinal Stromal Tumor:GIST)にも有効である。現在ではチロシンキナーゼ特異性・阻害活性がともに高度な第二世代TKIであるダサチニブ・ニロチニブが初回治療から処方可能である¹⁶⁾。

TKIはそれぞれ特徴的な有害事象があるため、併存疾患・合併症に注意し処方することが必要である。ダサチニブは体液貯留傾向を示すため、処方後には胸水貯留・QT延長症候群に注意が必要である。また、ニロチニブは血糖値上昇傾向があり、糖尿病・耐糖能異常を示す患者には注意が必要である。これらの初回治療として処方されるTKI以外に、再発・難治性症例に対してボスチニブ・第三世代TKIであるポナチニブが承認されている。ボスチニブは下痢がほぼ必発であり、下

病に対する治療/予防対策が必要である¹⁷⁾。また、ボナチニブは治療抵抗性付加的突然変異であるT315I変異に有効性が期待される¹⁸⁾(表2)。

いずれのTKIも、確実な内服の継続が不可欠である。内服の中断がある場合には十分な治療効果が得られないだけでなく、治療抵抗性変異を示す腫瘍クローンが選択される可能性があり、服薬アドヒアランスの確認が必要である。

1-1-6 骨髄異形成症候群

骨髄異形成症候群(Myelodysplastic Syndrome:MDS)は、急性白血病と同様に造血幹細胞の遺伝子異常による分化/増殖障害を原因と

する白血病類縁疾患である。高齢者に多く発症し、高齢化に伴い発症頻度は上昇している。高齢者に発症する明確な原因を認めない貧血・血球減少、血液像異常で発見されることが多い。

骨髄異形成症候群は骨髄中の芽球比率・異常を来す血球系統数・染色体異常などにより、WHO分類に基づいて詳細診断する¹⁹⁾(表3)。また、国内の診断基準も参考にされる²⁰⁾(表4)。ここで、FAB分類に存在する骨髄芽球比率20～30%のRAEB-tはWHO分類では急性骨髄性白血病に分類されている。さらに、染色体核型・血球数によりリスク分類され、国際予後スコアリングシステム(IPSS-R)により予後が推定される²¹⁾。スコアが

表2 慢性骨髄性白血病の治療薬

世代	薬剤	特徴	注意点
第一世代	イマチニブ	好酸球増多症候群(HES)・KIT陽性消化管間質性腫瘍(GIST)に適応	確実な内服の継続が重要
第二世代	ニロチニブ	イマチニブと比較しbcr-abl阻害活性/特異性が強い	耐糖能異常
	ダサチニブ		水分貯留傾向
	ボスチニブ	再発・難治性症例に対して第二次治療として適応	難治性下痢
第三世代以降	ボナチニブ	治療抵抗性変異であるT315I変異に有効性	骨髄抑制

表3 骨髄異形成症候群のWHO分類・FAB分類

19) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Arber DA et al. Blood 127 (20) :2391-2405 ;2016

FAB分類		WHO2016	
病型	末梢血所見	骨髄所見	
不応性貧血 (refractory anemia; RA)	芽球<1% 単球<1×10 ⁹ /l	芽球<5% 環状鉄芽球<15%	MDS with single lineage dysplasia
環状鉄芽球を伴う不応性貧血: (refractory anemia with ringed sideroblasts, RARS)	芽球<1% 単球<1×10 ⁹ /l	芽球<5% 環状鉄芽球<15%	MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)
芽球増生を伴う不応性貧血 (refractory anemia with excess blasts, RAEB)	芽球<5% 単球<1×10 ⁹ /l	芽球5～19% Auer小体(-)	MDS-RS and single lineage dysplasia
移行期の芽球増生を伴う 不応性貧血 (refractory anemia with excess blasts, RAEB-t)	芽球≥5% Auer小体(±)	芽球20～29% Auer小体(±)	MDS-RS and multilineage lineage dysplasia
慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia, CMML)	芽球<5% 単球≥1×10 ⁹ /l	芽球<20%	MDS with excess of blasts -1
			MDS with excess of blasts -2
			AML
			CMML
			5q-症候群
			分類不能MDS

5.0以上でhigh～very highに分類されるハイリスク群は、25%の症例が急性白血病移行までの期間中央値が1.4年以下、生存期間中央値は1.6年未満と予後不良であり、急性白血病の前病変と考えられる(表5)。

骨髓異形成症候群の治療方針は上記のリスク分類に応じて決定される。

- ・低リスク群：輸血依存性を認めない場合には経過観察が基本となる。輸血依存性を伴う場合には適宜輸血を行う。

は適宜輸血を行う。

- ・高リスク群：年齢に応じて治療方針が検討される。65歳未満で同種造血幹細胞移植の適応となりうる症例は、同種移植を検討する。ドナーが得られない場合、または高齢で同種移植の対象とならない症例はアザシチジンまたは急性白血病に準じた多剤併用化学療法を行う。

アザシチジンは高リスク群骨髓異形成症候群に対して生命予後延長を示したDNAメチル化阻害

表4 骨髓異形成症候群の診断基準
20)造血器腫瘍取扱い規約 2010年3月(第1版);2010

下記A～Cのすべてを満たすもの	
骨髓異形成症候群	A 臨床所見として慢性貧血を主とするが、時に出血傾向、発熱を認める
	血液検査および骨髓検査で下記a)～d)の全てを満たす
	a)末梢血で、1～3つの血球系統に血球減少(※1)を認める b)骨髓検査で、1～3つの血球系統で血球に異形成所見(※2)を認める c)末梢血、骨髓のいずれにおいても芽球は20%未満 d)末梢血中の単球(白血球の一種)の絶対数が継続して1,000/ μ Lを超えることはない
	B
※1:成人における血球減少の定義 ・ヘモグロビン濃度:男性12.0g/dl未満、女性11.0 g/dl未満 ・白血球:4,000/ μ L未満、または好中球:1,800/ μ L未満 ・血小板:10万/ μ L未満 ※2:高齢者や他の血液疾患、薬剤性血球減少症などにおいても、多くは赤芽球系に低頻度の異形成を認めることから、骨髓異形成症候群の診断には、該当血球系統の細胞の10%以上に異形成所見を認める必要がある。	
C 血球減少の原因となる他の疾患・病態を認めない	

表5 骨髓異形成症候群のリスク分類：IPSS-R
21) Greenberg PL et al. Blood 120 (12):2454-2465;2012

	Score						
予後因子	0	0.5	1.0	1.5	2.0	3	4
芽球比率(%)	≤ 2	-	2～5	-	5～10	<10	-
染色体核型	-Y del(11q)	-	正常 del(5q) del(12p) del(20q)	-	del(7q) +8, +9, +19, i(17q) その他の 単独・二 重異常	-7 inv(3)/t(3 q)/del(3q) 複雑異常	3種類以上の複雑異常
好中球数(/ μ L)	800 $\leq$	≤ 800	-	-	-	-	-
Hb値(g/dl)	10 $\leq$	-	8～10	<8	-	-	-
血小板数($\times 10^4$ / μ L)	10 $\leq$	5～10	<5	-	-	-	-
Very low		Low		Intermediate		High	
≤ 1.5		1.5～3		3.5～4.5		5.0～6	
						Very high	
						6<	

薬である²²⁾。DNAの異常メチル化を解除し、細胞の分化停止の解除・異常増殖を抑制することで治療効果を示す。有害事象として骨髄抑制・代謝性アシドーシスに注意が必要である。

1-2 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫は分化が進行したリンパ球由来の悪性腫瘍である。代表的な症状としてはリンパ節腫大があるが、リンパ節腫大をきたす疾患は非常に多彩であり、確実な鑑別診断が重要である。リンパ節腫大をきたす最も頻度の高い疾患はウイルス・細菌感染症であり、また慢性炎症性疾患・自己免疫性疾患などもある。Castleman病・組織球形壊死性リンパ節炎(菊池病)・サルコイドーシス・IgG₄関連疾患などの慢性炎症関連疾患などとの鑑別には組織学的診断が必要となる。

特に悪性リンパ腫と鑑別が重要な疾患として、伝染性単核球症が挙げられる。伝染性単核球症は思春期以降のEBウイルスの初感染による疾患である。生活環境が清潔化している今日ではEBウイルス初感染の年齢が高齢化しており、これに伴って発症率が増加傾向である。発熱・リンパ節腫大・肝機能障害・脾腫・咽頭痛などを主な症状とし、末梢血中に異型リンパ球が出現することから血液疾患との鑑別が重要である。

確定診断には、IgM型VCA抗体価を測定し、EBウイルス初感染であることを確認する。基本的には自然改善する疾患であり、解熱・脱水症予防などの対症療法を行う。

悪性リンパ腫に対する検査は、大きく病理組織診断・病期決定の目的で行われる。

病理組織診断目的にはリンパ節・腫瘍生検が行われる。非ホジキンリンパ腫の組織型は、進行の速度から濾胞性リンパ腫・MALTリンパ腫などの低悪性度リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・マントル細胞リンパ腫などの高悪性度リンパ腫、パーキットリンパ腫・リンパ芽球性リンパ腫などの高度高悪性度リンパ腫に大きく分類され、高悪性度リンパ腫以上に分類されるリンパ腫の場合には可及的早期の治療開始が必要である

(表6)。

病期決定目的には、骨髄検査による骨髄浸潤の確認・CT/PET-CT (Positron Emission-CT)などによる画像検査が行われ、また必要に応じ内視鏡検査などが行われる。病期としては病変の進展が横隔膜を境界に全身の1/2を越えない段階をⅠ期/Ⅱ期の早期、胸部・腹部の双方に病変を認める段階をⅢ/Ⅳ期の進期期と考える。

悪性リンパ腫にはリンパ腫腫大/腫瘍性病変を形成しない特殊な病型として血管内リンパ腫が存在する。血管内リンパ腫は、血管内にリンパ腫細胞が浸潤し、腫瘍性病変を形成しない高悪性度リンパ腫の亜型である。皮膚生検/経気管支肺生検などで、血管内のCD20抗原陽性の腫瘍細胞浸潤を確認することで診断される。PET-CTでは骨髄などにびまん性にFDG (Fluoro-Deoxy-Glucose) 集積が認められることがる。この病型は、病状・他の検査所見から悪性リンパ腫が疑われるがリンパ節腫大を認めない状況で、本疾患を念頭に置いて積極的に診断を試みる必要がある²³⁾。

悪性リンパ腫の治療方針は多剤併用化学療法が主となる。B細胞性非ホジキンリンパ腫の標準治療としては抗CD20抗体薬であるリツキシマブとともに、シクロフォスファミド・ビンクリスチン・アドリマイシン・プレドニゾロンを併用したR-CHOP療法(Rituximab-Cyclophosphamide・Hydroxydaunorubicin・Oncovin・Prednisone)が適用される²⁴⁾。

リツキシマブはB細胞に発現するCD20に特異的なモノクローナル抗体薬である。腫瘍細胞のCD20抗原に結合し、補体依存性細胞傷害・マクロファージによる細胞障害の双方の機序により抗腫瘍効果を示す。

また、近年には低悪性度リンパ腫・マントル細胞リンパ腫に対するR-Bendamstine療法、Burkittリンパ腫などの高悪性度リンパ腫に対するHyper-CVAD療法、再発/難治性リンパ腫に対するCHASE/DeVIC/EPOCH療法などの救援化学療法が施行されており、病理組織型に応じて

選択されている。さらに、再発・難治性悪性リンパ腫に対して、可能な症例には自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を検討する²⁵⁾(表7)。

ホジキンリンパ腫は、Reed-Sternberg細胞(ホジキン細胞)を特徴とする悪性リンパ腫で、日本における悪性リンパ腫の10%程度を占める。20歳代・50～60歳代の二峰性の好発年齢を示す。標準治療としてはアドリアマイシン・ブレオマイシン・ビンブラスチン・ダカルバジンを用いたABVD(d)療法(Adriamycin・Bleomycin・Vinblastine・Dacarbazine)が行われる²⁶⁾。

1-3 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は、分化した抗体産生細胞である形質細胞が腫瘍化した疾患である。多発性骨髄腫

の臨床症状は、以下の3つの原因により発症する。

- ① 腫瘍化した骨髄腫細胞が骨髄内で増殖することによる造血不全
 - ・貧血症状
 - ・好中球減少による易感染性
 - ・血小板減少による易出血性/出血傾向
- ② 異常な抗体であるMタンパクの増加による症状
 - ・腎臓に沈着することによる腎障害：骨髄腫腎・ネフローゼ症候群
 - ・血中タンパク濃度が上昇することによる過粘稠度症候群：血栓傾向・網膜出血など
- ③ 骨髄腫細胞が産生する破骨細胞活性化因子：RANK Ligandによる溶骨病変
 - ・高カルシウム血症

表6 悪性リンパ腫の進行速度による分類

低悪性度リンパ腫 Indolent lymphoma 年単位で進行	ろ胞性リンパ腫 (grade1～3A) MALTリンパ腫 成人T細胞リンパ腫/白血病 (くすぶり/慢性型)	経過観察/ 化学療法± 局所放射線照射
高悪性度リンパ腫 Aggressive lymphoma 月単位で進行	ろ胞性リンパ腫 (grade3B) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫 NK/T細胞リンパ腫	速やかに 全身化学療法を開始
高度高悪性度リンパ腫 Very aggressive lymphoma 急速に進行	Burkittリンパ腫 血管内リンパ腫 リンパ芽球性リンパ腫 成人T細胞リンパ腫/白血病 (急性/リンパ腫型)	直ちに 強力化学療法を開始

表7 多発性骨髄腫の新規治療薬

作用機序	薬剤名	特徴	注意点
プロテアソーム 阻害薬	ボルテゾミブ	単独または レナリドミドと併用	末梢神経障害・ 間質性肺炎に注意
	カルフィルゾミブ	単独投与可能	
	イキサゾミブ	経口投与	
免疫調整薬	サリドマイド	単独または ボルテゾミブと併用	催奇形性があり、厳 格な薬剤管理を要す る
	レナリドミド		
	ポマリドミド		
抗SLAMF7抗体	エルロチニブ	レナリドミドと併用	
HDAC阻害薬	パノピノスタット	ボルテゾミブと併用	

・病的骨折

以上の臨床症状が出現するため、各症状に対する支持療法を原疾患の治療と並行して行うことが必要である。発症時に病的骨折を伴っていることが多く、病的骨折が疑われる部位には局所放射線照射を検討する。

多発性骨髄腫の臨床病期は、International scoring system (ISS) により、血清アルブミン・ β_2 ミクログロブリン値により、Ⅰ～Ⅲ期に分類される²⁷⁾。

多発性骨髄腫は、現時点では治癒は困難である。このため、多発性骨髄腫の治療目標は、臨床症状の改善・進行/再発の抑制である。病期Ⅰ期で臨床症状を伴わない場合、経過観察とする場合もある。Ⅱ～Ⅲ期の進行期で、臨床症状が出現している場合、化学療法の適応となる。

多発性骨髄腫に対する治療は、近年大きく変化している。化学療法薬としては副腎皮質ステロイド、ボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害薬、レナリドミドなどの免疫調節薬が中心となるが、近年では新規薬剤として、抗SLAMF7抗体薬、ヒストン脱アセチル化(Histone Deacetylase:HDAC)阻害薬などが承認されている。

これらの薬剤を使用した症候性多発性骨髄腫に対する寛解導入療法としてボルテゾミブ+レナリドミド+デキサメタゾンを併用した三剤併用療法のVRd療法で全奏効率80～100%と良好な治療効果が報告されている²⁸⁾。

寛解導入療法により良好な部分寛解(very good PR VGPR)以上の効果が得られた場合、65歳以下の若年者の場合には自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を計画する²⁹⁾。自家移植施行後には治療効果・リスク要因に応じてレナリドミドなどによる維持療法を検討する³⁰⁾。

自家移植が適応とならない高齢者の場合には、治療効果が得られている間には多剤併用化学療法を継続する。

再燃を認めた場合には、救済治療として新規薬剤が選択されることが多い。近年新規薬剤として

サリドマイド誘導体のポマリドミド、新規プロテアソーム阻害薬であるカルフィルゾミブ・イクサゾミブ、抗ヒトSLAMF7モノクローナル抗体のエロツズマブ、HDAC阻害薬のパノビノスタットなどが承認されており、症例に応じて選択される(表7)。

2. 血小板/血液凝固機能の異常と治療

血液の凝固障害は、血液疾患・悪性腫瘍・重症感染症に伴う随伴症状として発症することが多い。出血性合併症など重篤な症状を発症する可能性があり、早期の診断・治療が必要である。

血液凝固機能の一般的なスクリーニング検査として、血小板数・プロトロンビン時間(Prothrombin Time:PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated Partial Thromboplastin Time:aPTT)、凝固因子であるフィブリノゲン値、凝固/線溶系のマーカーであるD-dimer/可溶性フィブリンモノマー複合体(Fibrin Monomer Complex:FMC)、アンチトロンビンⅢ(Anti Thrombin Ⅲ:ATⅢ)などが検査される。

成人に発症する血液凝固障害として特徴的な後天性血友病について概説する。

2-1 後天性血友病

先天性血友病は伴性遺伝による第Ⅷ/Ⅸ凝固因子欠損/産生低下を原因として発症する男子に多い先天性疾患だが、後天性血友病は第Ⅷ/Ⅸ凝固因子に対する自己抗体(凝固因子インヒビター)による自己免疫疾患である³¹⁾。発症率は100万人あたり1～4人とされ³²⁾、好発年齢は20～30歳代・70歳代の二峰性のピークを認める。20～30歳代は分娩後の女性に発症することが多い³³⁾。

臨床症状としては、先天性血友病とは異なり、関節出血は少なく皮下・筋肉内/軟部組織出血で発症することが多い。皮下出血24%、筋肉内出血22%、消化管出血8%、創傷出血8%などの初発症状が報告されている。

後天性血友病の基礎疾患としては、特発性31%、悪性腫瘍20%、自己免疫性疾患17%、妊娠

8%と報告されており、後天性血友病の診断時には基礎疾患の検索が必要である(図2)³¹⁾。また、診断時に明確な基礎疾患を認めない場合にも、経過中に基礎疾患が顕在化する場合もあり、常に注意を継続する必要がある。

後天性血友病の治療は、先天性血友病と異なり凝固因子補充療法は凝固因子インヒビターにより阻害されるため無効である。遺伝子組み換え活性型第Ⅷ因子製剤³⁴⁾、活性型プロトロンビン複合体製剤(第Ⅷ・Ⅸ・Ⅹ因子を含有)³⁵⁾により、インヒビターにより阻害される第Ⅷ・Ⅸ因子が関与する経路をバイパスするバイパス療法を行う。

止血治療と並行して、自己抗体である凝固因子インヒビターを抑制する原因治療を行う。プレドニゾロン全身投与を行い、aPTT・凝固因子インヒビター力価で治療効果を評価する。プレドニゾロン単剤で有効性に乏しい場合には、シクロフォスファミド・シクロスポリンなどを併用することも考慮される³⁶⁾。

治療抵抗性であることが多く、長期的に治療継続を要する症例が多い。これに伴い、長期的な免疫抑制療法に伴う感染症が死因の約半数であり、感染症の予防・早期治療が必要である。また、寛

解後にも再燃・再度の出血性合併症を発症する場合があり、インヒビター定量値が減少している場合にも検出される場合には治療継続が必要である³⁷⁾。

3. まとめ

血液疾患は腫瘍性疾患・血小板/凝固異常症ともに早期の診断・治療を必要とする疾患が多い。また、高齢化に伴い発症率の上昇傾向にある。そのため、今後はプライマリーケアの一端としての早期発見・診断がさらに重要になると考えられる。

また、血液疾患は従来は総合病院での入院治療が主だったが、治療方法の改善・多様化、また地域医療連携の推進に伴い、腫瘍性疾患が寛解となった後の経過観察・低リスク症例の定期的受診など、地域医療の中で診療が継続される症例が多くなることが予想される。

血液疾患の診療において、地域医療・プライマリーケアを担うクリニック・医院と、高度・集約的医療を担当する総合病院との緊密な連携・協力が重要である。

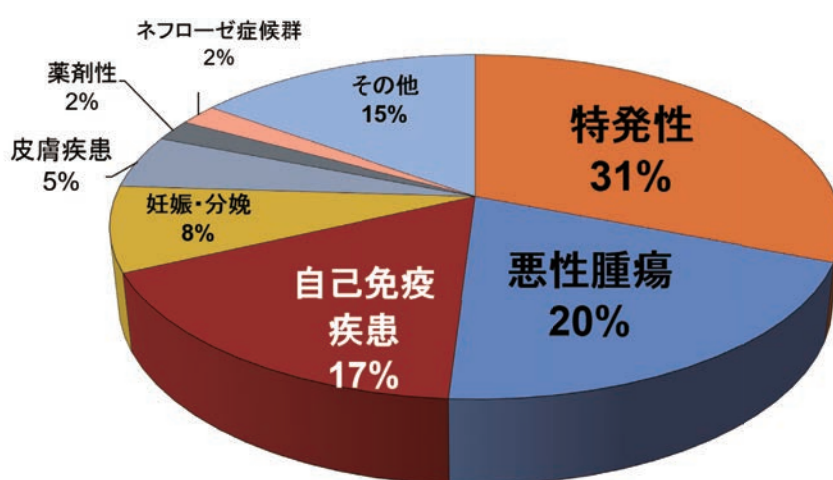


図2 後天性血友病の基礎疾患

31) Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation.
Collins PW, et al. Blood 109 :1870-1877 ;2007

[COI] 本稿に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

〔文献〕

- 1) 平成28年(2016年)人口動態統計
厚生労働省大臣官房統計情報部
- 2) 平成28年(2016年)人口動態統計によるがん死亡データ
国立がん研究センターがん対策情報センター
- 3) 平成26年(2014年)業事工業生産動態統計
厚生労働省
- 4) がん診療レジデントマニュアル第7版
国立がん研究センター内科レジデント編
- 5) 原爆放射線の人体影響
馬淵清彦、久住静代、鎌田七男：白血病・放射線被曝者医療国際協力推進協議会編，35-47，文光堂pp，東京，1992.
- 6) Proposals for the classification of the acute leukaemias.
French-American-British (FAB) cooperative group
Bennett JM, et al: Br J Haematol, 33: 451-458, 1976.
- 7) WHO classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed.
Swerdlow SH et al. IARC Press, Lyon, 2008.
- 8) Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia : the JALSG AML201 Study.
Ohtake S, et al. Blood. :117 (8) : 2358-2365, 2011.
- 9) Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)の臨床研究 : APL204
Shinagawa K, et al. 血液フロンティア 16: 1481-1490, 2006.
- 10) United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia
Soignet SL, et al. J Clin Oncol 19: 3852-3860, 2001.
- 11) Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study
Takeuchi J et al. Leukemia 16: 1259-1266, 2002.
- 12) High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group
Yamada M et al. J Clin Oncol. 24: 460-466, 2006.
- 13) Promising outcome of Imatinib-combined chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia :Results of the Japan Adult Leukemia Study Group :JALSG Ph + ALL202 regimen.
Hatta Y, et al. ASH Annual Meeting Abstracts 114: 3090, 2009.

- 14) Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. Hayakawa F, et al. *Blood Cancer J*. 4: e252, 2014.
- 15) A decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission who have an HLA-matched sibling donor. Kako S, et al. *Leukemia* 25 (2): 259-265, 2011.
- 16) Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. Baccarani M, et al. *J Clin Oncol*. 27: 6041, 2009.
- 17) Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. Brummendorf TH, et al. *Br J Haematol* 172: 97-110, 2016.
- 18) A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. Cortes, J.E. et al. *N Engl J. Med.* 369 (19): 1783-1796, 2013.
- 19) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Arber DA et al. *Blood* 127 (20): 2391-2405, 2016.
- 20) 造血器腫瘍取扱規程 2010年3月(第1版). 2010.
- 21) Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Greenberg PL et al. *Blood* 120 (12): 2454-2465, 2012.
- 22) Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Fenaux P, et al. *Lancet Oncol*. 10: 223-232, 2009.
- 23) Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. Ponzoni M, et al. *J Clin Oncol*. 25: 3168-3173, 2007.
- 24) Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Feugier P et al. *J Clin Oncol*. 23: 4117-4126, 2005.
- 25) Survival Benefit of High-Dose Therapy in Poor-Risk Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the Prospective LNH87-2 Protocol — A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study. Haioun C et al. *J Clin Oncol*. 18: 3025-3030, 2000.
- 26) Two Cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is Superior to Radiotherapy Alone in Early Favorable Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 Trial. Engert A et al. *J Clin Oncol*. 25: 3495-3502, 2007.
- 27) International staging system for multiple myeloma. Greipp PR et al. *J Clin Oncol*. 23: 3412-3420, 2005.
- 28) Phase I study of once weekly treatment with bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Totani H, et al. *Int J Hematol*, 103 (3): 316-321, 2016.
- 29) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. Attal, M., et al., *N Engl J Med*, 335 (2), 1996.
- 30) Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. Attal, M. et al., *N Engl J Med*, 366 (19): 1782-91, 2012.
- 31) Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Collins PW, et al. *Blood*, 109: 1870-1877, 2007.
- 32) Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. Delgado J, et al. *Br J Haematol*, 121: 21-35, 2003.
- 33) Acquired inhibitors to factor VIII. In Rodriguez EC and Lee CA eds; *Inhibitors in patients with haemophilia*. Kessler CM et al. 98-112, Blackwell Publishing, Oxford, 2002.
- 34) Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated F VII: a critical appraisal. Summer MJ, et al. *Haemophilia* 13: 451-461, 2007.
- 35) Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. Sallah S, et al. *Haemophilia* 10: 169-173, 2004.
- 36) The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. Hay CR, et al. *Br J Haematol*. 133: 591-605, 2006.
- 37) Acquired hemophilia A. Franchini M et al. *Hematology* 11: 119-125, 2006.