

# 「血液のがん -造血器腫瘍- について」

2012年9月10日

第4回 「血液学を学ぼう」

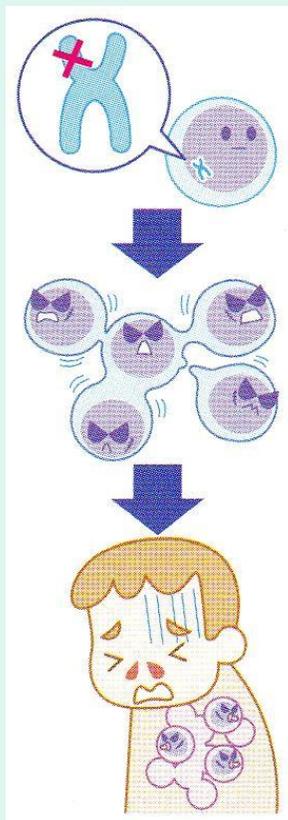
芦田隆司

近畿大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター

近畿大学医学部 血液・膠原病内科

## 血液のがん 造血器腫瘍とは

- 造血器腫瘍とは、血液細胞が腫瘍化し、増殖する疾患である。
- 血液細胞に**遺伝子異常**が生じ、腫瘍性増殖をきたした結果、白血病や悪性リンパ腫などの病態を引き起こす。



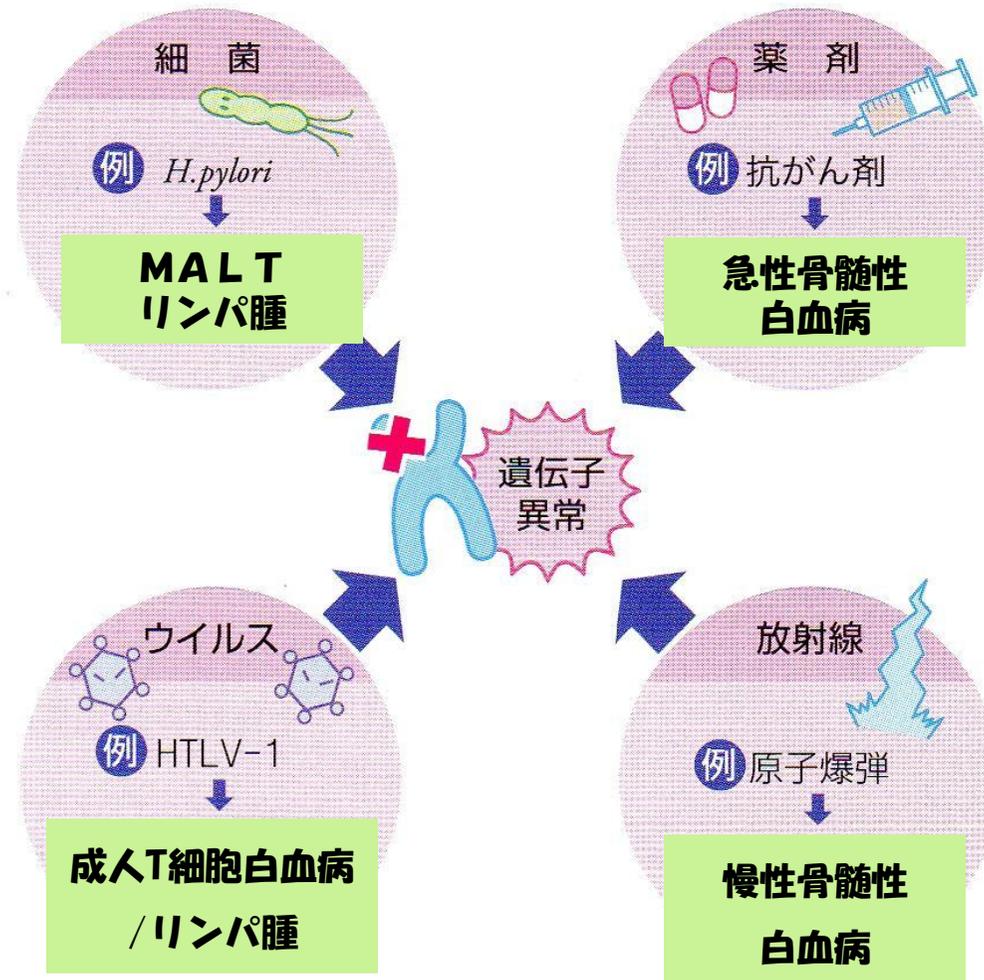
血液細胞の遺伝子に異常が発生

細胞が腫瘍性に増大

白血病や悪性リンパ腫などの病態  
を引き起こす

## 遺伝子変異の蓄積 造血器腫瘍の病因

- 造血器腫瘍の発症は、**遺伝子変異の蓄積**が原因である。
- 遺伝子変異には、細菌、ウイルス、薬剤、放射線などの関与が考えられている。



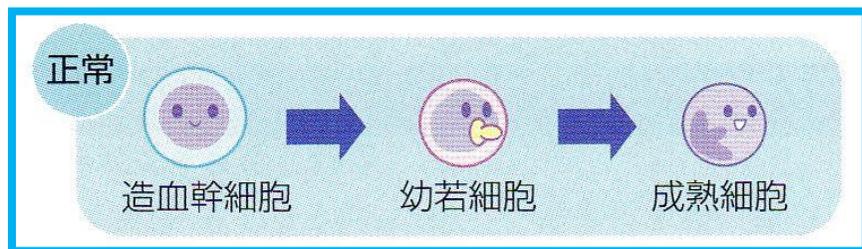
# がん幹細胞

- 近年、腫瘍組織を構成するがん細胞はすべて均一ではなく、少数のがん幹細胞が存在し、自己複製と限られた分化を繰り返しながら、腫瘍細胞を供給し、腫瘍を構成しているという「がん幹細胞」の概念が広く認知されつつある。
- **白血病幹細胞** (leukemic stem cell:LSC)は、がん幹細胞としてはじめて、急性骨髄性白血病において同定された。

がんの種類	特徴	報告年
ヒト急性骨髄性白血病	CD34 <sup>+</sup> CD38 <sup>-</sup>	1997年
ヒト乳癌	CD44 <sup>+</sup> CD24 <sup>-/low</sup> ESA <sup>+</sup>	2003年
ヒト脳腫瘍	CD133 <sup>+</sup>	2003年
ヒト前立腺癌	CD44 <sup>+</sup> インテグリン $\alpha_2\beta_1$ <sup>hi</sup> CD133 <sup>+</sup>	2004年
	Sca-1 <sup>+</sup>	2005年
ヒト大腸癌	CD133 <sup>+</sup>	2007年
ヒト頭頸部扁平上皮癌	CD44 <sup>+</sup>	2007年
ヒト膵臓癌	CD44 <sup>+</sup> CD24 <sup>+</sup> ESA <sup>+</sup>	2007年

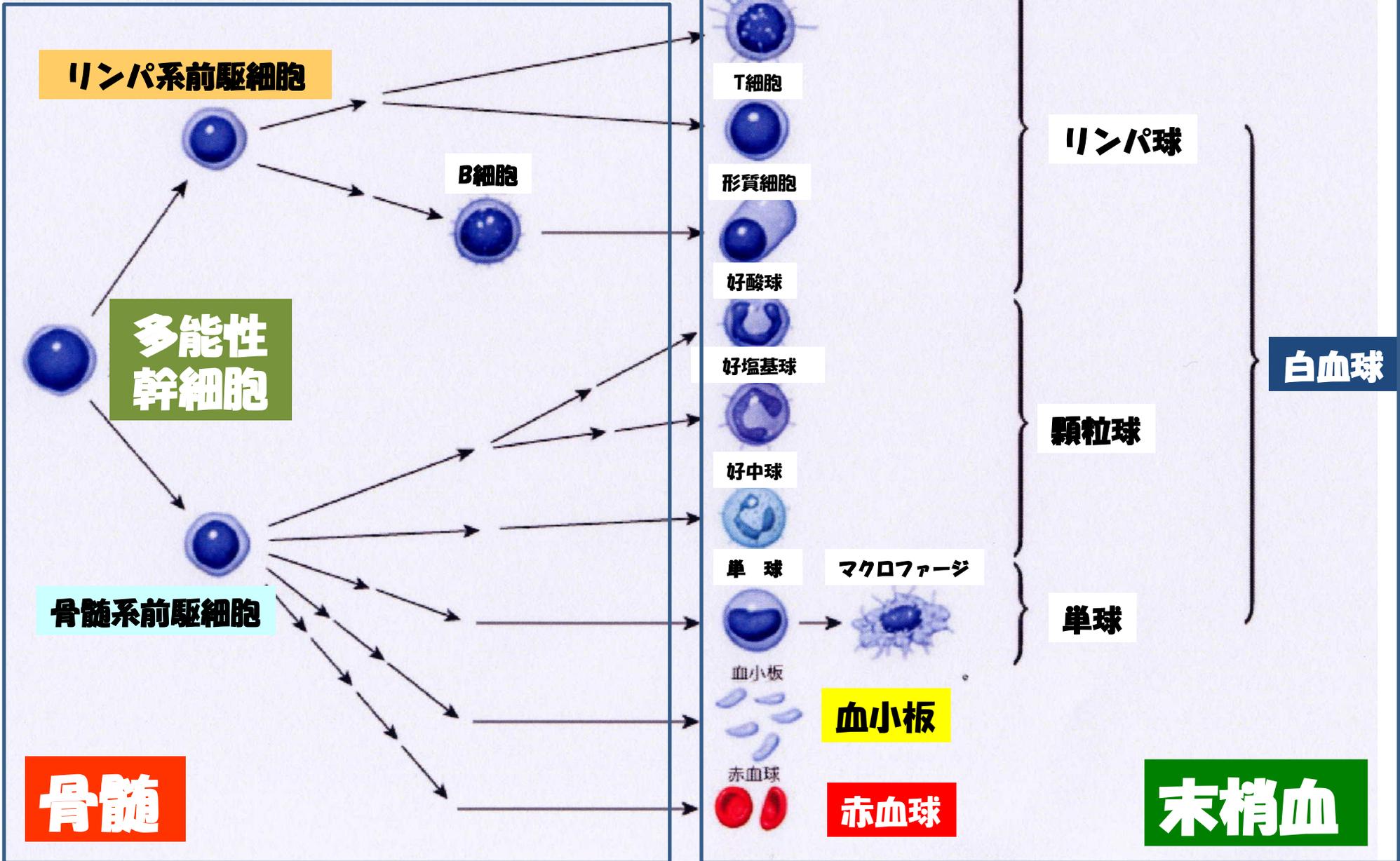
# 腫瘍化の段階と分化能の有無による 増殖のパターン

- 造血器腫瘍は、血球分化のどの段階で腫瘍化するのか、また腫瘍化した細胞に分化能があるのかどうかによっていくつかの増殖パターンに分けることができる

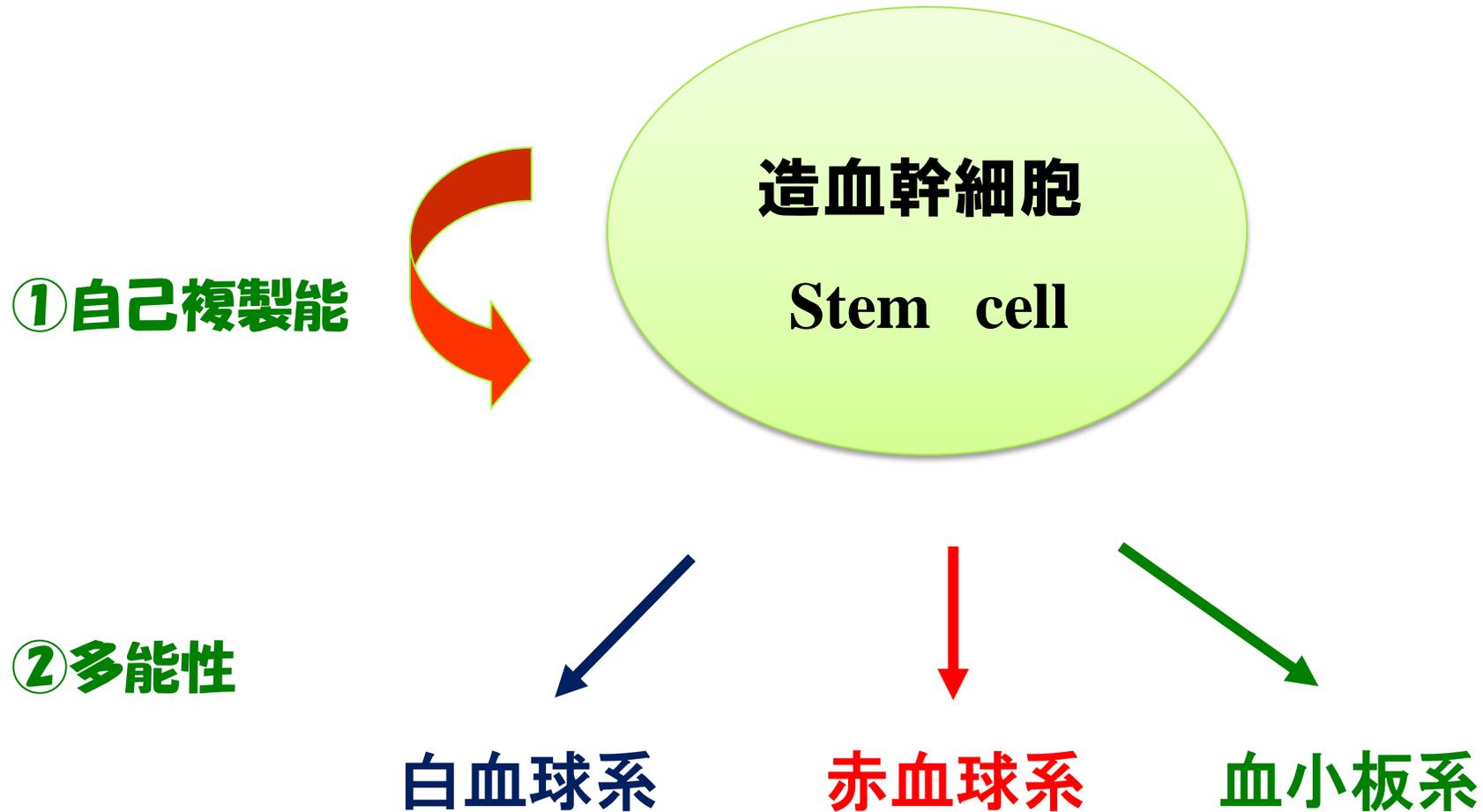


造血器腫瘍の細胞増殖パターン		疾患例
分化能が失われた増殖		急性白血病
分化能が保たれた増殖		慢性骨髄増殖性疾患 (慢性骨髄性白血病)
成熟細胞の腫瘍化		慢性リンパ性白血病 成人T細胞白血病／ リンパ腫

# 造血幹細胞 → 成熟細胞

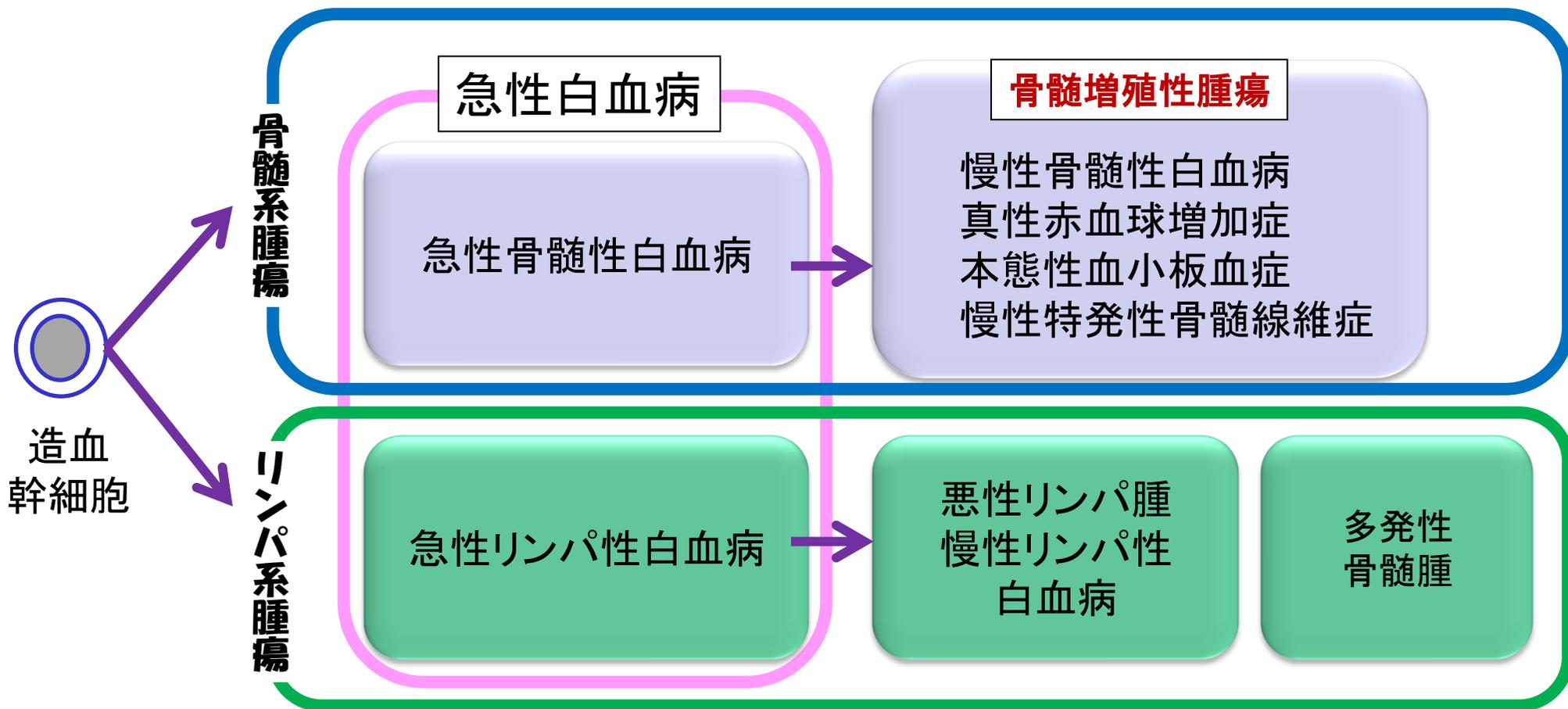


# 造血幹細胞 (stem cell)



# 骨髓系とリンパ系に大別される 造血器腫瘍の種類

- 造血器腫瘍は増殖する細胞の違いから、**骨髓系腫瘍**と**リンパ系腫瘍**に大別され、さらに細かく分類される。
- 急性骨髓性白血病と急性リンパ性白血病は増殖する細胞は異なるが、病態や治療方針が似ているので急性白血病としてまとめて扱われている。



# 血球分化過程での白血病発症時期

骨髓

末梢血

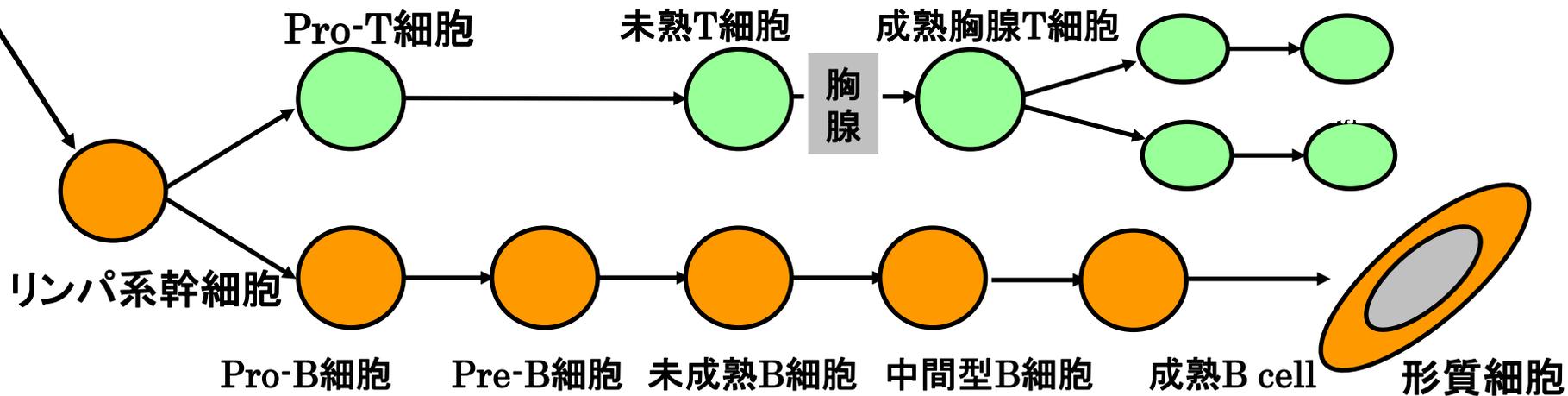
造血幹細胞

急性リンパ性白血病

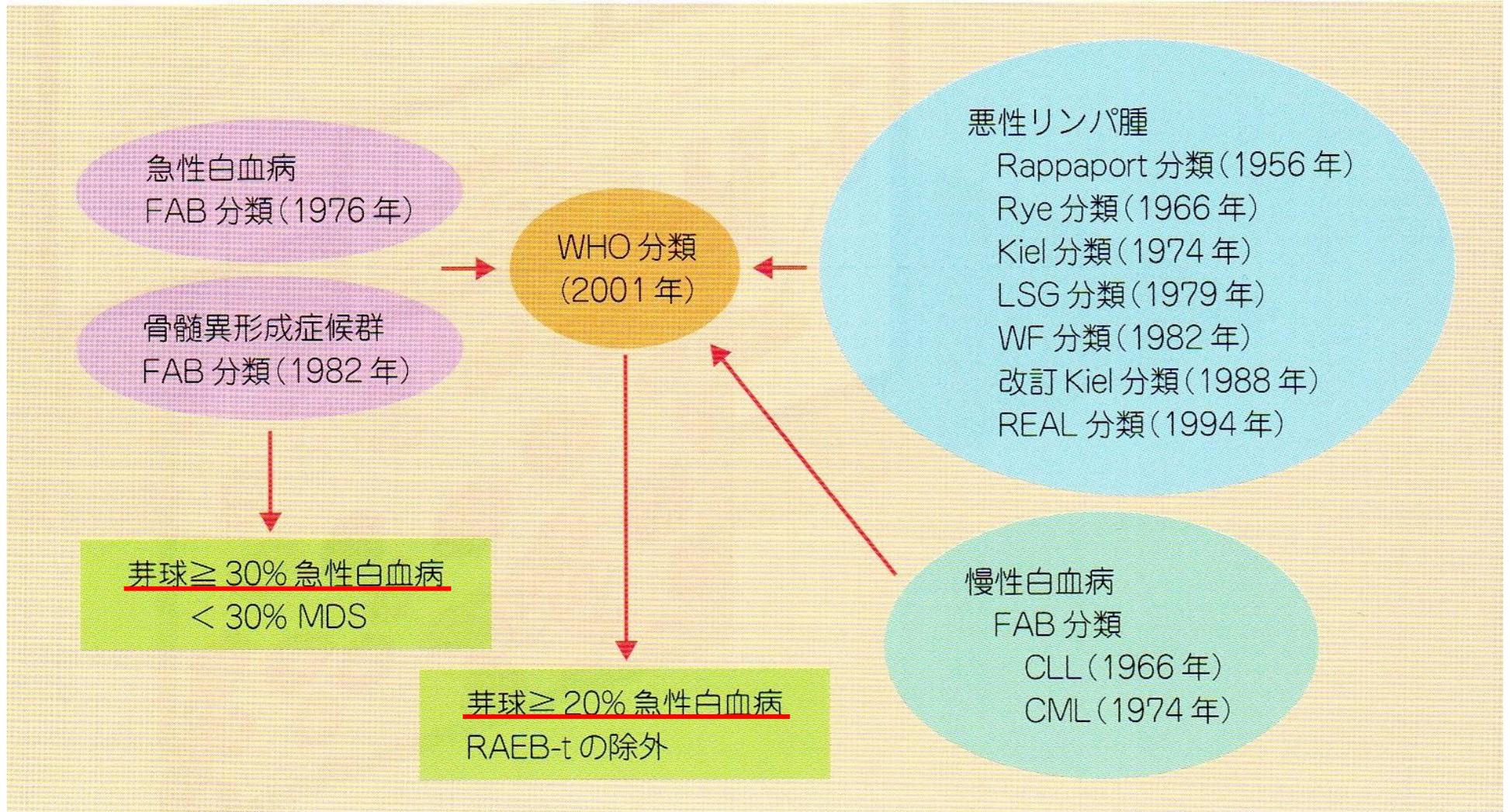
慢性リンパ性白血病

悪性リンパ腫

多発性骨髄腫



# 造血器腫瘍の分類の変遷



**WHO分類**では、腫瘍化する細胞の系統や腫瘍化の背景にある染色体・遺伝子異常をもとにして造血器腫瘍を分類している。  
つまり、より腫瘍の原因に基づいた分類法になっている。

## 治療や予後推定に役立つ包括的な分類へ WHO分類の利点

- WHO分類は、腫瘍化の原因である染色体・遺伝子異常をもとに分類しているため、よりの確な治療や予後の推定に役立つ。

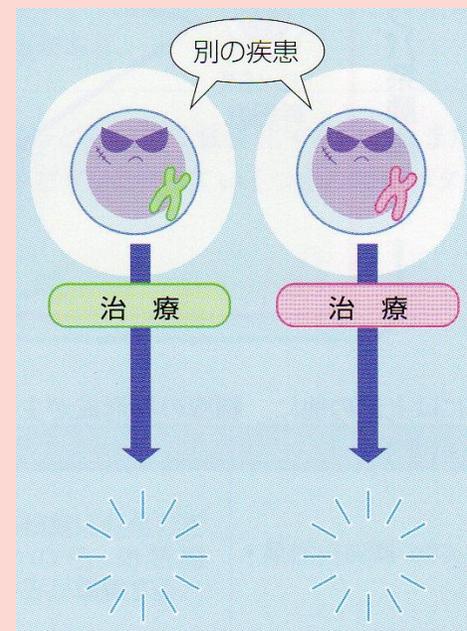
### 元の分類



同一疾患と分類されていても、治療効果のあるものと少ないものがあつた



### WHO分類



特定の染色体・遺伝子異常をもつものを別疾患として分類することで、よりの確な治療が可能となり、予後の改善が期待できる

# 造血器腫瘍のWHO分類

## ■ 慢性骨髄増殖性疾患

- 慢性骨髄性白血病
- 真性赤血球増加症
- 慢性特発性骨髄線維症
- 本態性血小板血症

## ■ 骨髄異形成／骨髄増殖性疾患

## ■ 骨髄異形成症候群

## ■ 急性骨髄性白血病

## ■ BおよびT前駆細胞の腫瘍

## ■ 成熟B細胞腫瘍

- 慢性リンパ性白血病
- 形質細胞腫瘍
- 濾胞性リンパ腫
- びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

## ■ 成熟T・NK細胞腫瘍

- 成人T細胞白血病／リンパ腫
- 末梢性T細胞リンパ腫

## ■ Hodgkin病

おおよそこんな風に分類される

# “白血病”という病名の由来

1846年、ドイツの病理学者 Virchow教授の、巨大な脾腫を持つ“**白い血液 weisses blut**の**患者**”という症例報告が最初であった。赤い血液さえ白色調を呈する程白血球が著増し、赤血球が激減する疾患としてLeukamieと呼ばれるようになったといわれている。

(英語ではLeukaemia、米語ではLeukemia)

ここからは血液・膠原病内科の宮武淳一先生が学生に講義したスライドがたくさん出てきます。  
宮武淳一先生ありがとう。

# 白血病の分類

	急性	慢性
骨髄性	急性骨髄性 白血病	慢性骨髄性 白血病
リンパ性	急性リンパ性 白血病	慢性リンパ性 白血病

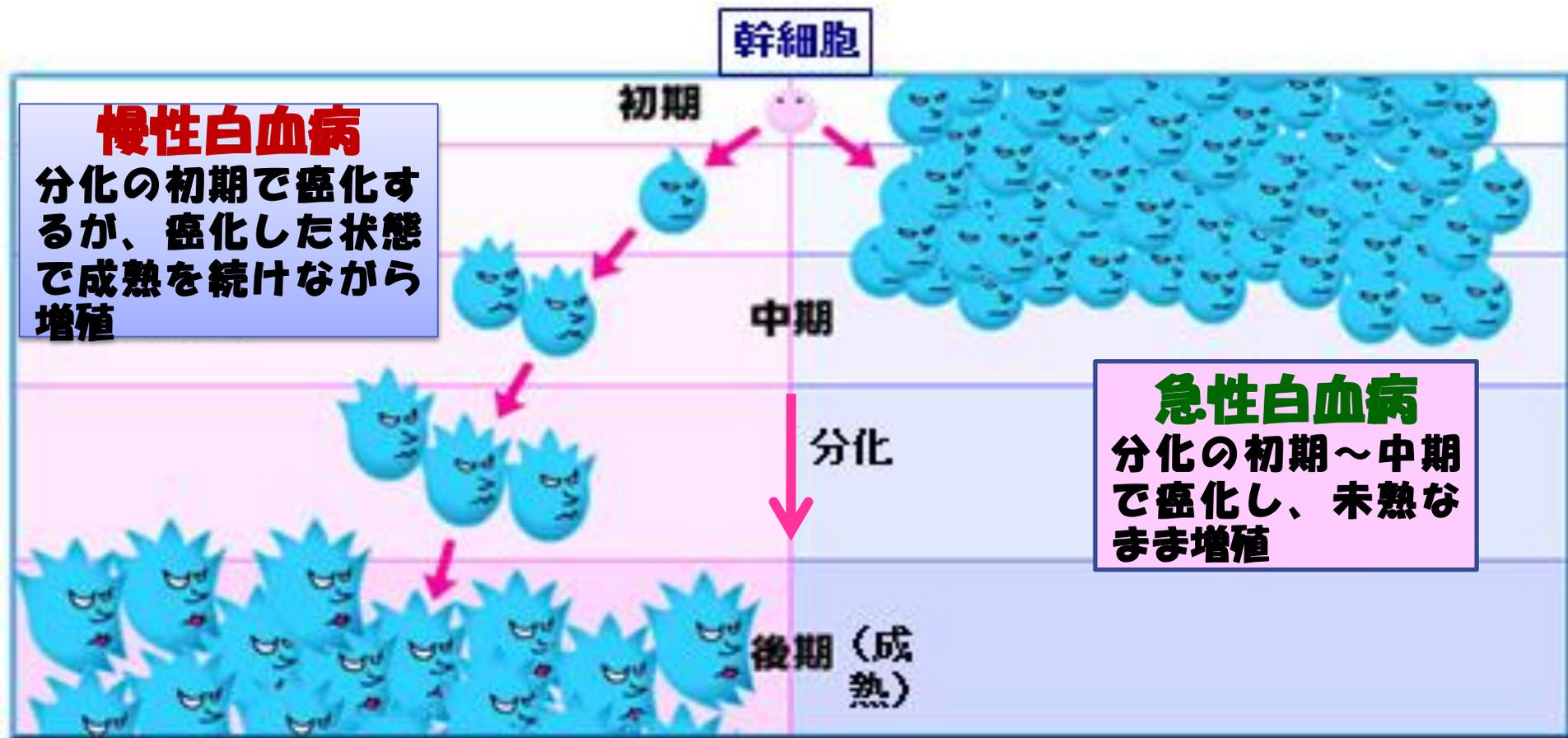
**急性骨髄性白血病**  
(acute myeloid leukemia: AML)  
M0~M7

**急性リンパ性白血病**  
(acute lymphoid leukemia: ALL)  
L1~L3

**慢性骨髄性白血病**  
(chronic myeloid leukemia: CML)

**慢性リンパ性白血病**  
(chronic lymphoid leukemia: CLL)

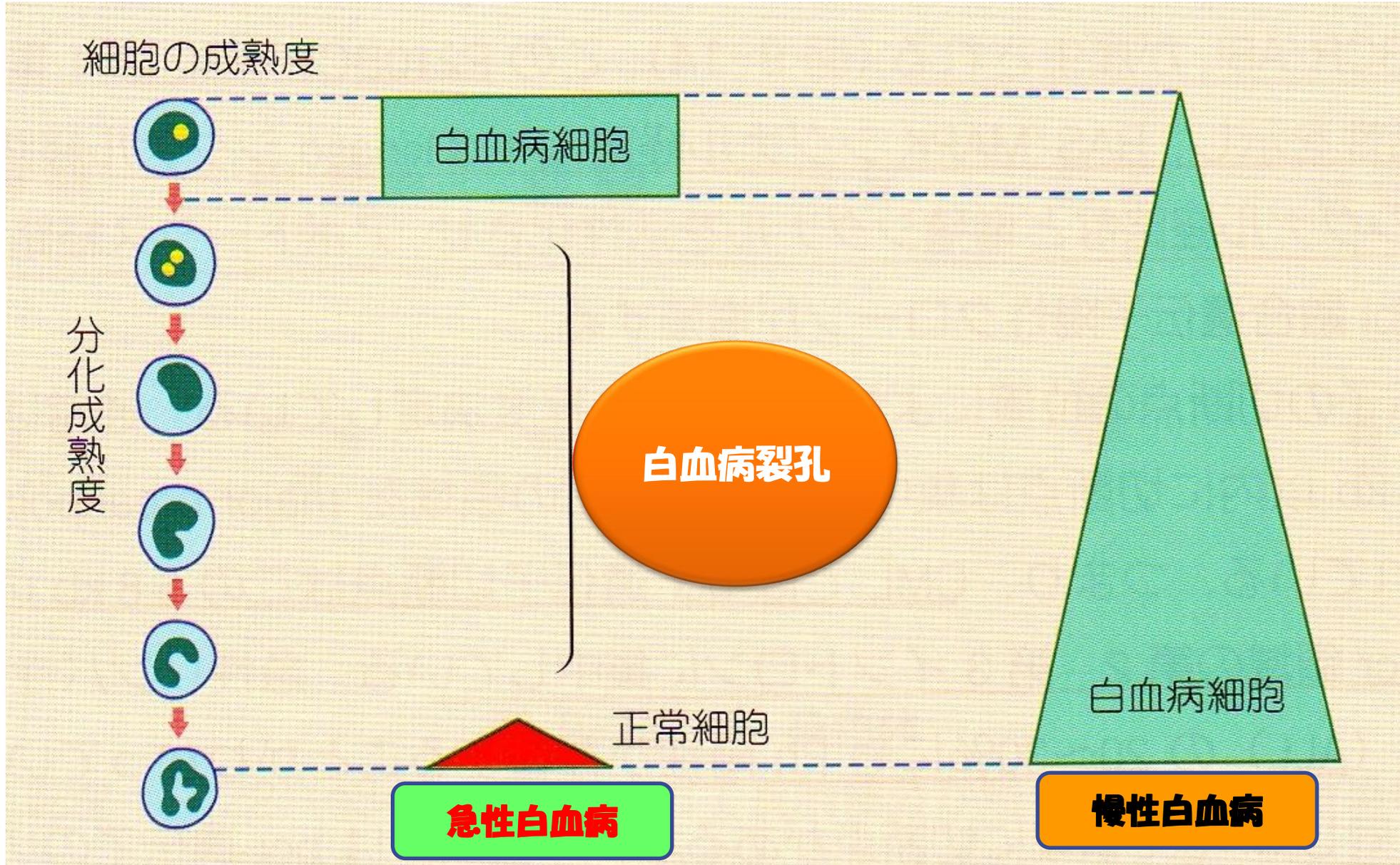
# 慢性白血病と急性白血病の違い



分化能が  
保たれた増殖

分化能が  
失われた増殖

# 急性白血病と慢性白血病の違い



# 急性白血病と慢性白血病の違い

急性白血病	慢性白血病
分化の中初期で腫瘍化 未熟なまま増殖	分化の比較的初期の腫瘍化 分化・成熟能は保持
無治療のままにしておくと、 ほとんどが3カ月以内に死亡	症状の発現・進行は緩徐 (ほぼ60ヵ月)
治療に奏効すれば、長期寛解 も可能	多くの場合、経過とともに、 あるクローン細胞のみが増殖 する 急性期になると急激に悪化し 余命は短い

# 急性白血病のFAB分類

## 急性骨髄性白血病

Acute Myeloid Leukemia : AML

M0 : 最未分化型

M1 : 未分化型

M2 : 分化型

M3 : 前骨髄球性

M4 : 骨髄単球性

M5 : 単球性

M6 : 赤白血病

M7 : 巨核芽球性

## 急性リンパ性白血病

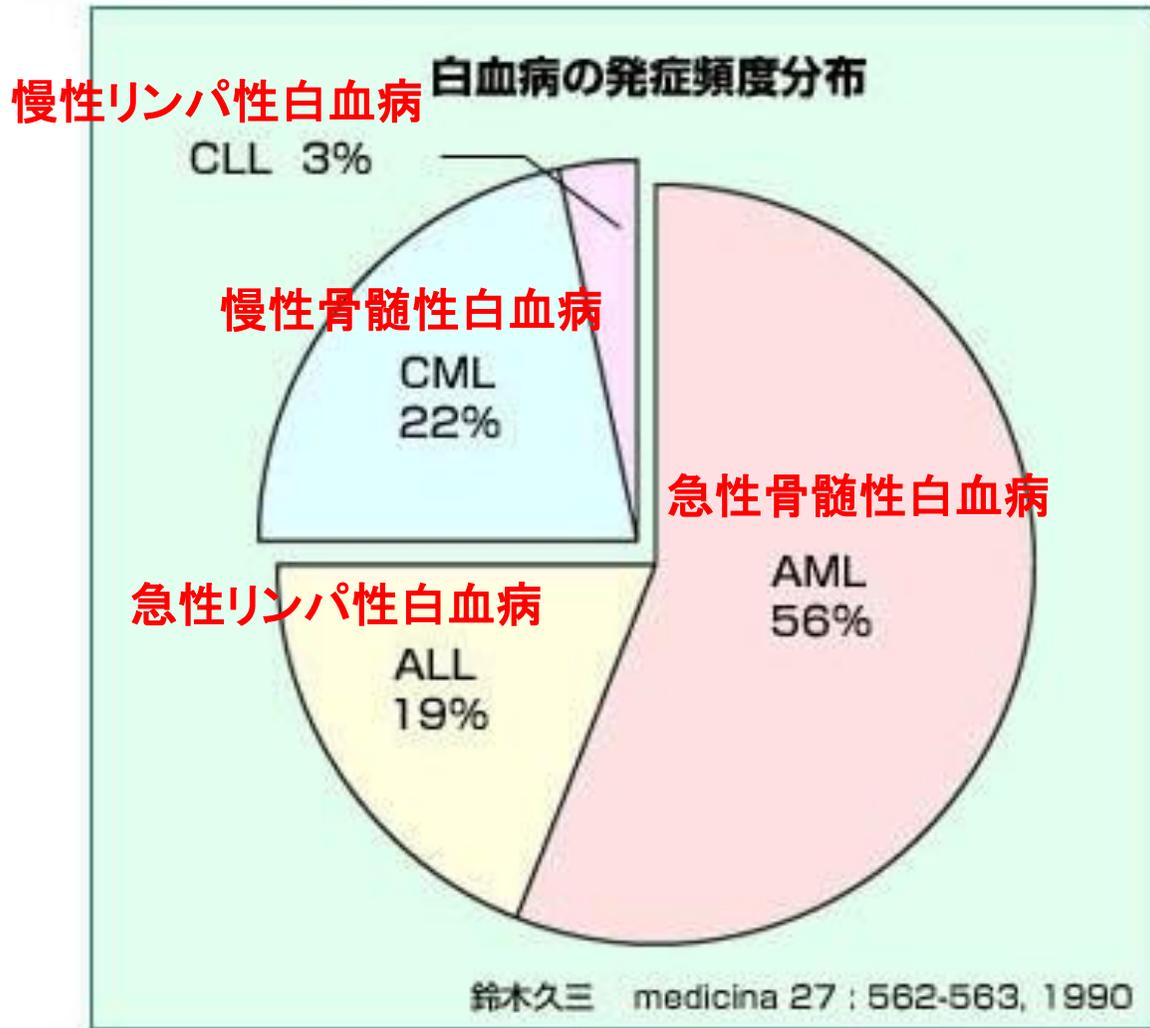
Acute Lymphoid Leukemia : ALL

L1 : 小細胞型

L2 : 大細胞型

L3 : バーキット型

# 白血病の発症頻度

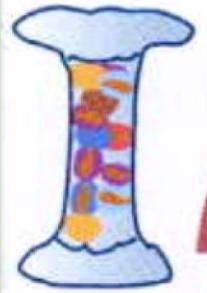


- 全体の半数が AML
- ALL と CML は 2 割
- CLL はほとんどいない
- 小児では ALL が多い

罹患率  
10万人あたり3~6人

# 急性白血病の臨床症状

AMLの3大徴候



幼若な芽球  
(白血病細胞)  
の増加で正常な  
造血機能が障害



幼若な芽球  
(白血病細胞)  
が、さまざまな  
臓器へ浸潤

【臓器の腫脹】

リンパ節腫脹  
歯肉腫脹  
肝腫大  
脾腫大

正常な顆粒球減少

【感染症状】  
呼吸器感染  
口内炎  
肛門周囲膿瘍  
尿路感染  
敗血症

発熱

血小板減少

【出血症状】  
口腔粘膜出血  
歯肉出血  
鼻出血  
点状出血・紫斑  
消化管出血  
脳出血

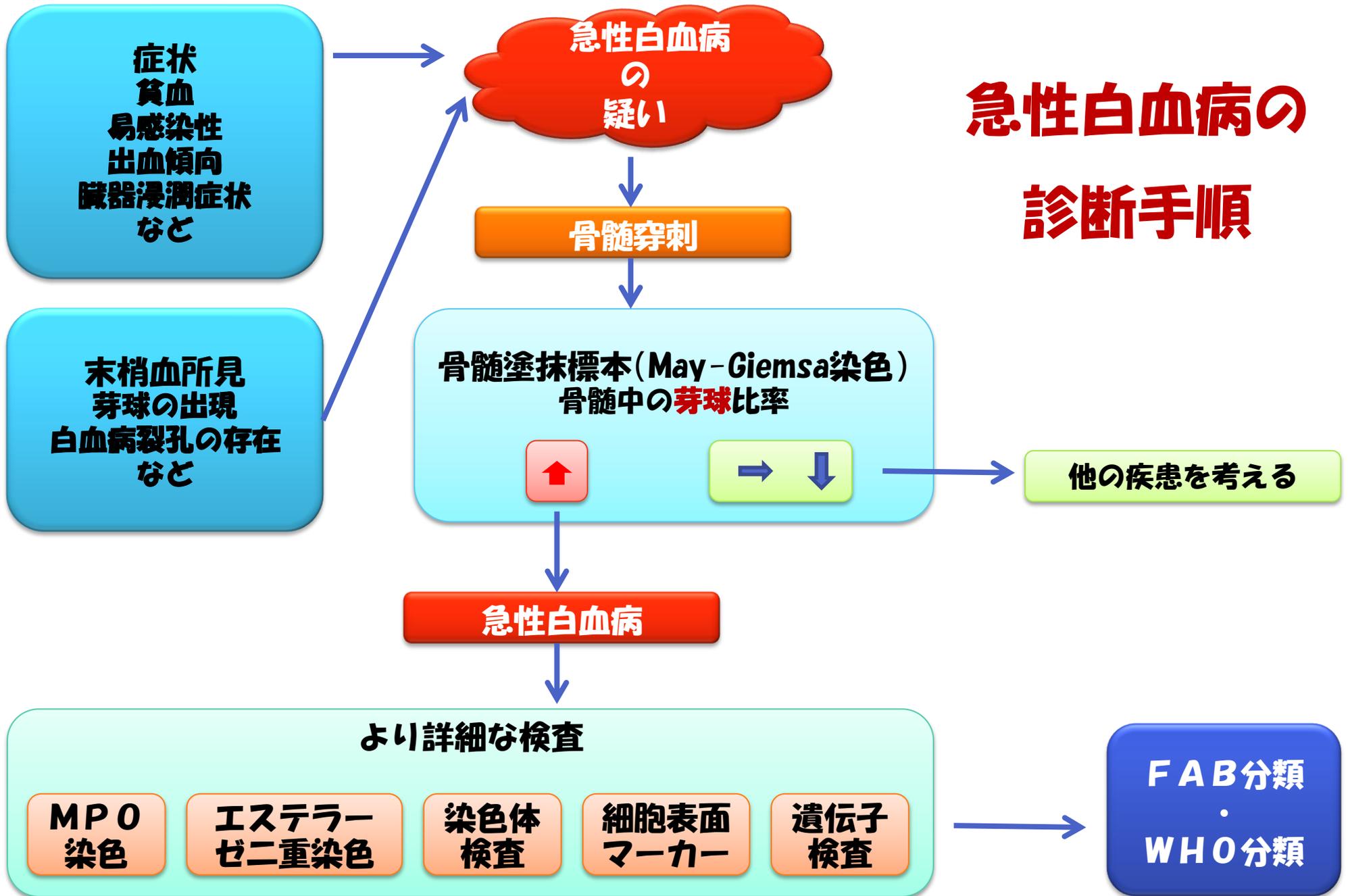
出血傾向

赤血球減少

貧血症状  
眼瞼結膜貧血  
口腔粘膜貧血  
動悸、倦怠感  
頻脈、心雑音  
皮膚蒼白

貧血

# 急性白血病の 診断手順



# 白血病の診断手順

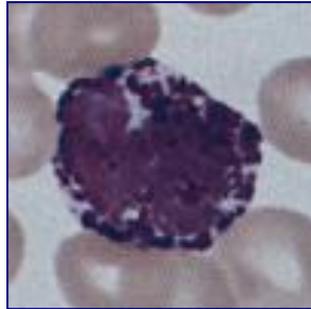
<b>血液検査</b>	<b>採血</b> で各血球の増減や異常な細胞の出現を調べる。
<b>骨髄検査</b>	<b>骨髄穿刺</b> を行い、検査用に骨髄液を取り出し、骨髄有核細胞中の <b>芽球</b> の割合を調べる。 第2の手段として、骨髄組織を取り出す <b>骨髄生検</b> を行うこともある。 線維化を伴う骨髄では吸引できないため骨髄生検(病理)を施行。 細胞が多い(過形成)、少ない(低形成)。

末梢血に見られる白血球

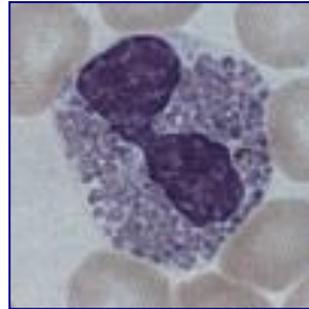
好中球



好塩基球



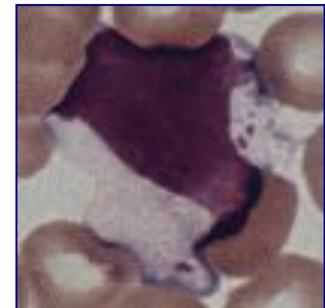
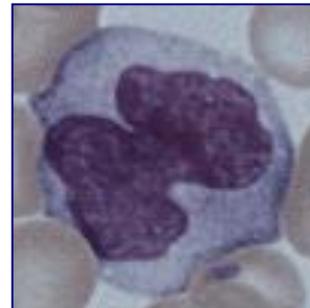
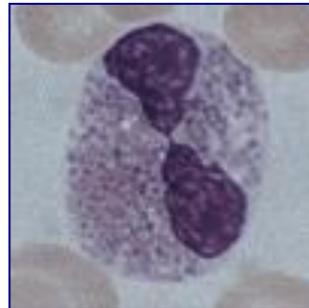
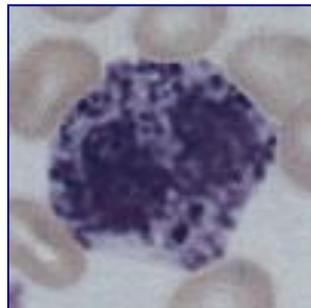
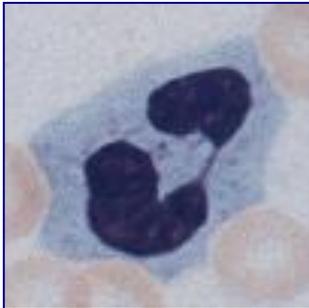
好酸球



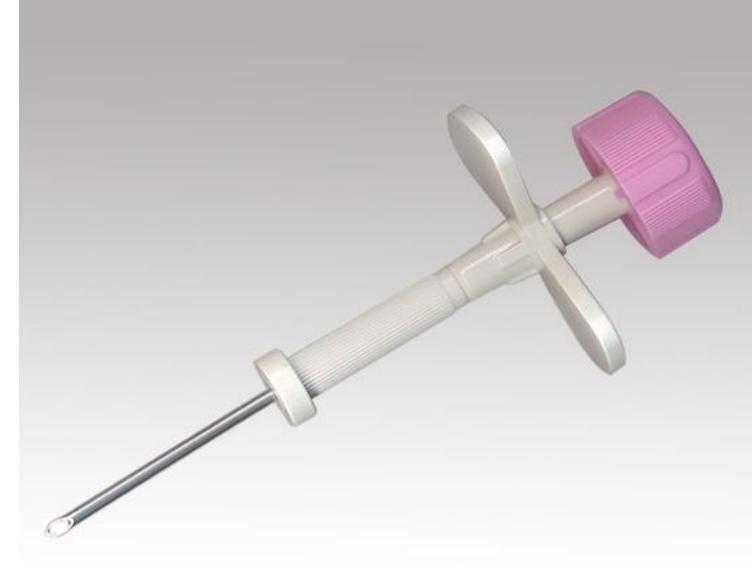
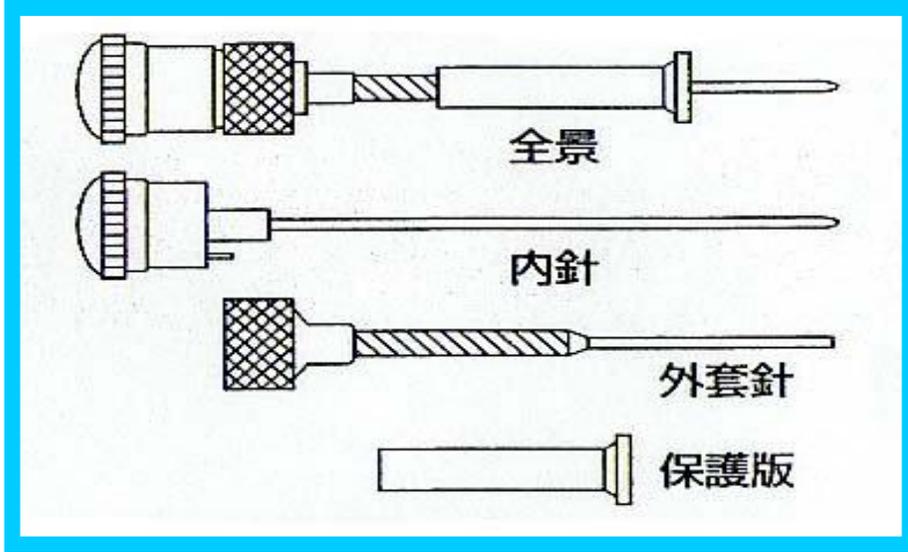
単球



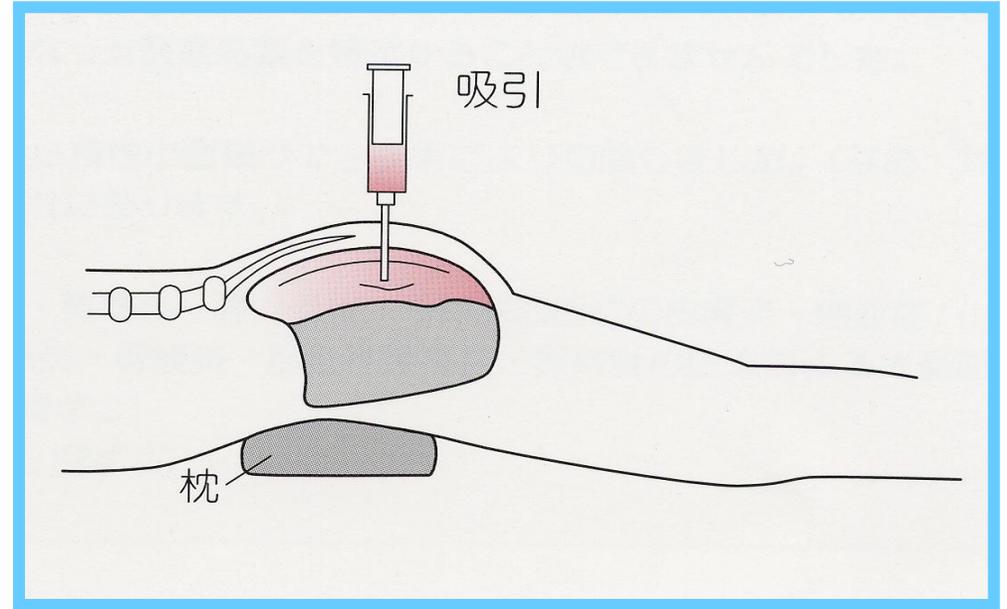
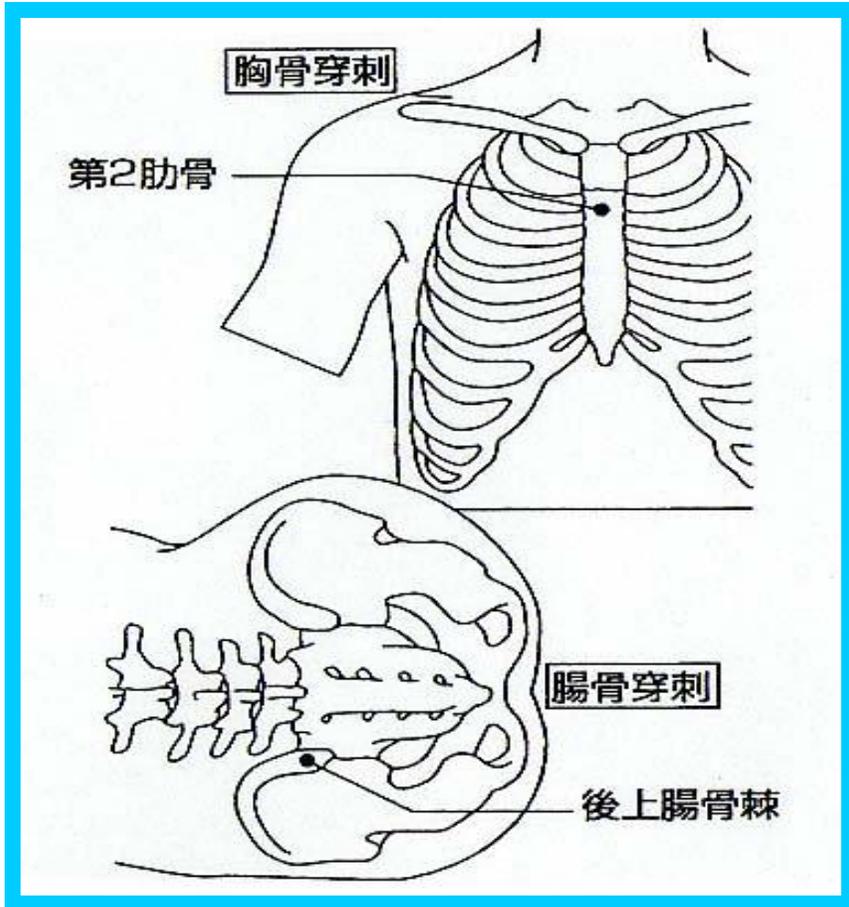
リンパ球



# 骨髓穿刺針

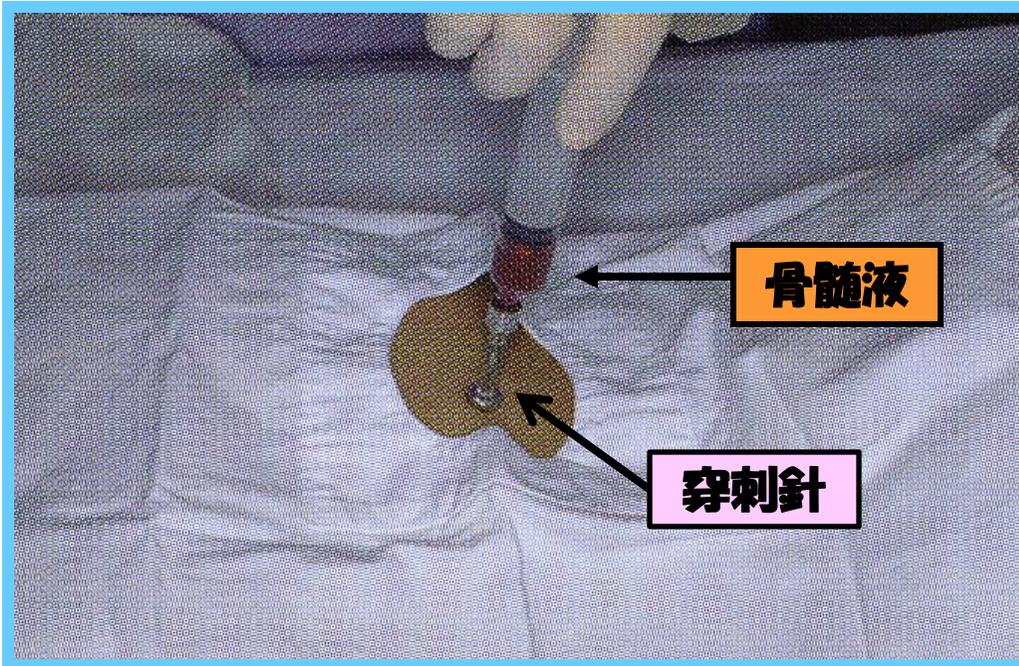


# 骨髓穿刺法と部位





腸骨穿刺



骨髓液

穿刺針

## < 骨髓穿刺手法 >

消毒



皮膚表面麻酔



骨を貫き骨髓に到達



注射器で吸引

非常に痛い！！！！

# 顆粒球系の成熟過程とその形態

未分化

成熟

骨髓芽球

前骨髓球

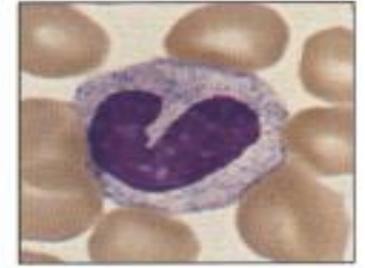
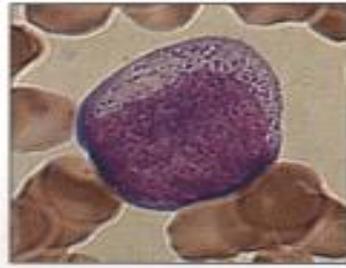
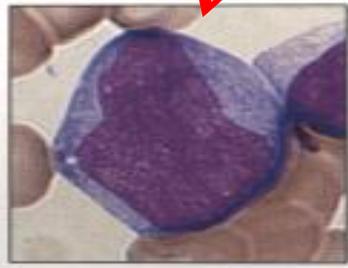
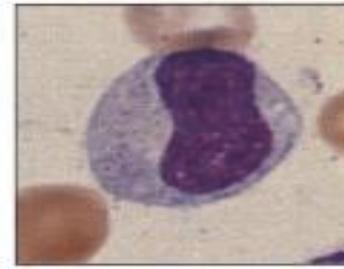
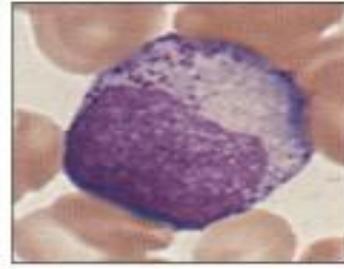
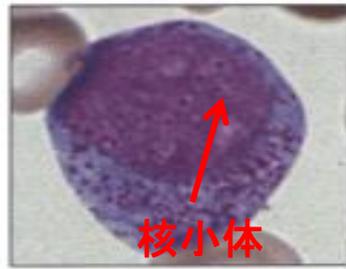
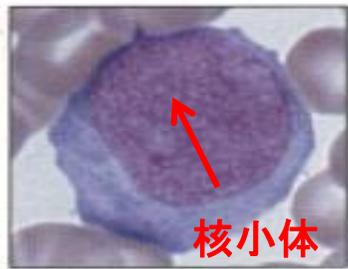
骨髓球

後骨髓球

成熟好中球

分葉核球

杆状核球

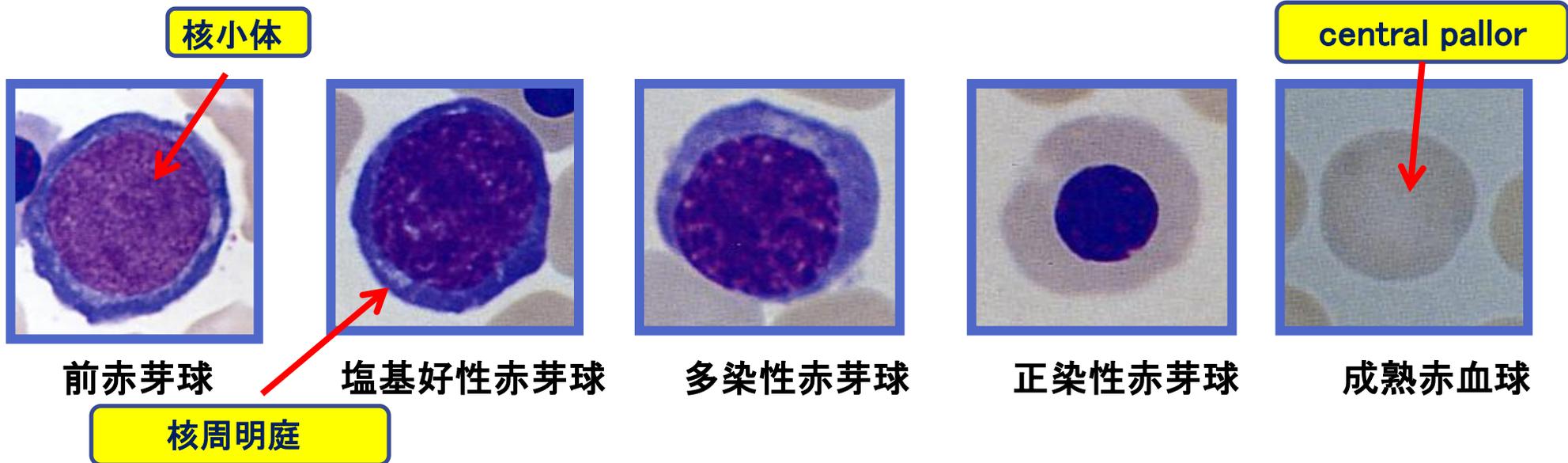


- **骨髓芽球**：核は大型円形～卵円形、核小体構造は点状～網状。
- **前骨髓球**：細胞質が少なく塩基性、核は大型円形～卵円形、核小体構造は網状で骨髓芽球より粗い。
- **骨髓球**：核は円形～卵円形、核小体構造はやや粗く、核小体は認めない。
- **後骨髓球**：核は陥凹があり、腎形を示すものが多い。核小体は粗く細胞質も多い。
- **杆状核球**：核はソーセージ状または帯状。
- **分葉核球**：核は1ヶ所以上に大きなくびれ、あるいは核糸で核が分けられる。

# 赤芽球(赤血球)系の分化

未熟

成熟

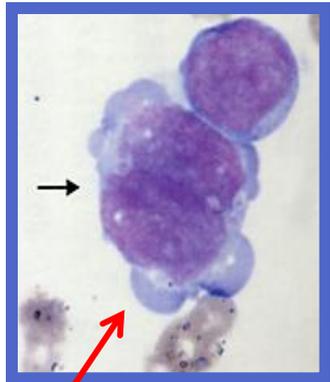


**前赤芽球**：核は大型円形～卵円形、 $\text{RNA}$ 構造は緻細・顆粒状。核小体はあり、細胞質に乏しく濃青。  
**塩基好性赤芽球**：核は円形で前赤芽球より $\text{RNA}$ はやや粗く、核小体はない。核周明庭あり。  
**多染性赤芽球**：核は円形で偏在する。 $\text{RNA}$ は濃く、細胞質が豊富、青色。  
**正染性赤芽球**：核は小型で $\text{RNA}$ は濃縮し均等。細胞質は豊富でピンク色。  
**成熟赤血球**：中央が淡染する(central pallor)

# 巨核球(血小板)系の分化

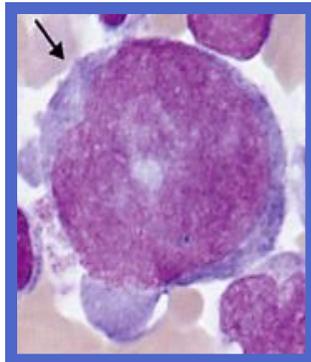
未熟

成熟

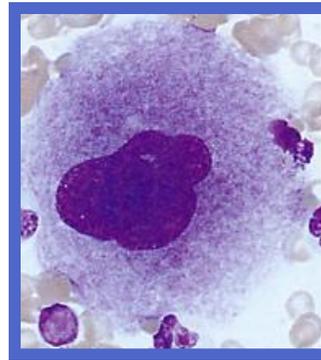


巨核球

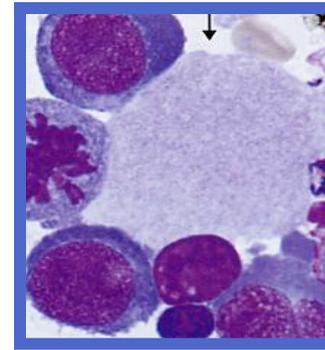
舌状突起(bleb)



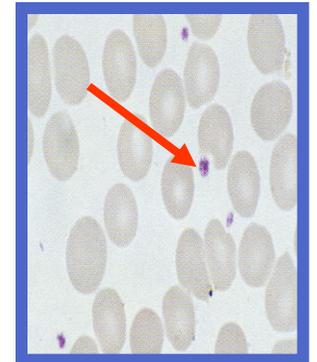
非血小板生成巨核球



血小板生成巨核球



成熟巨核球



血小板

巨核球：直径20-60 $\mu\text{m}$ で辺縁不規則、舌状突起(bleb)を有するものが多い。核は単核で類円形、70%は繊細網状。核小体あり。  
非血小板生成巨核球→血小板生成巨核球に成熟し最終的に成熟巨核球となり血小板を産生する。  
血小板は2-4 $\mu\text{m}$ の大きさである。

# 芽球とは

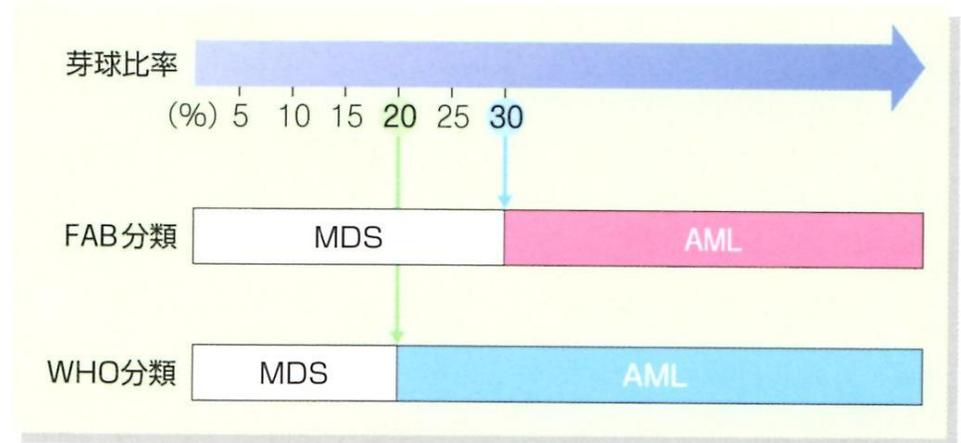
光学顕微鏡で鑑別しうる、もっとも成熟段階の**未熟な造血細胞**をさす。

一般的な特徴として、以下の点がある。

- ①N/C比が高い
- ②核はクロマチン凝集に乏しく、核小体を有することが多い
- ③細胞質はRNA高濃度を反映して好塩基性である

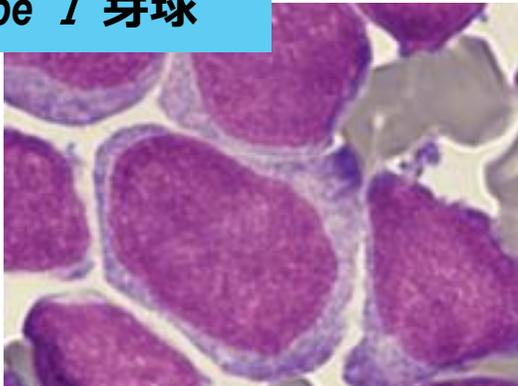
正常骨髄にも芽球は**1~2%**存在する。

芽球が腫瘍性に異常増殖した状態が白血病である。

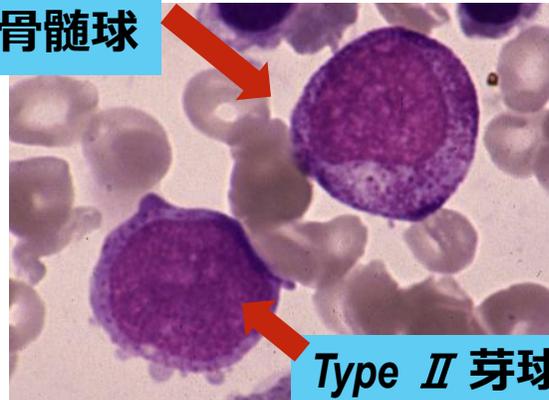


- FAB分類においては、芽球比率が**30%以上**のものを急性白血病と定義している。
- WHO分類では、AMLは芽球比率が**20%以上**のものと定義されている。

Type I 芽球

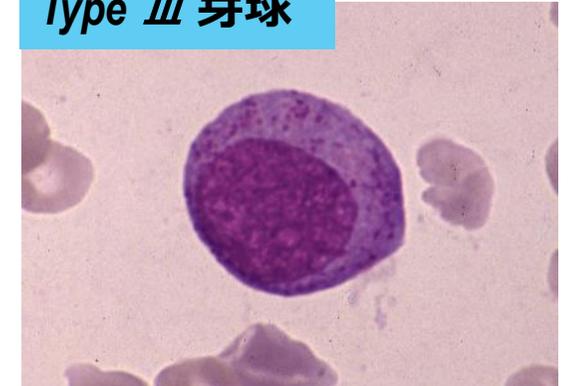


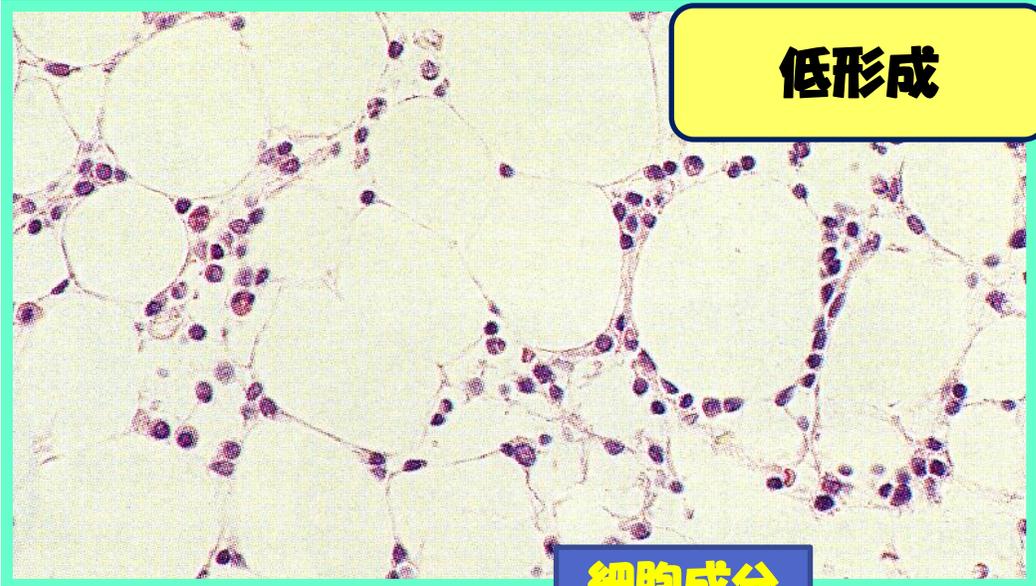
前骨髄球



Type II 芽球

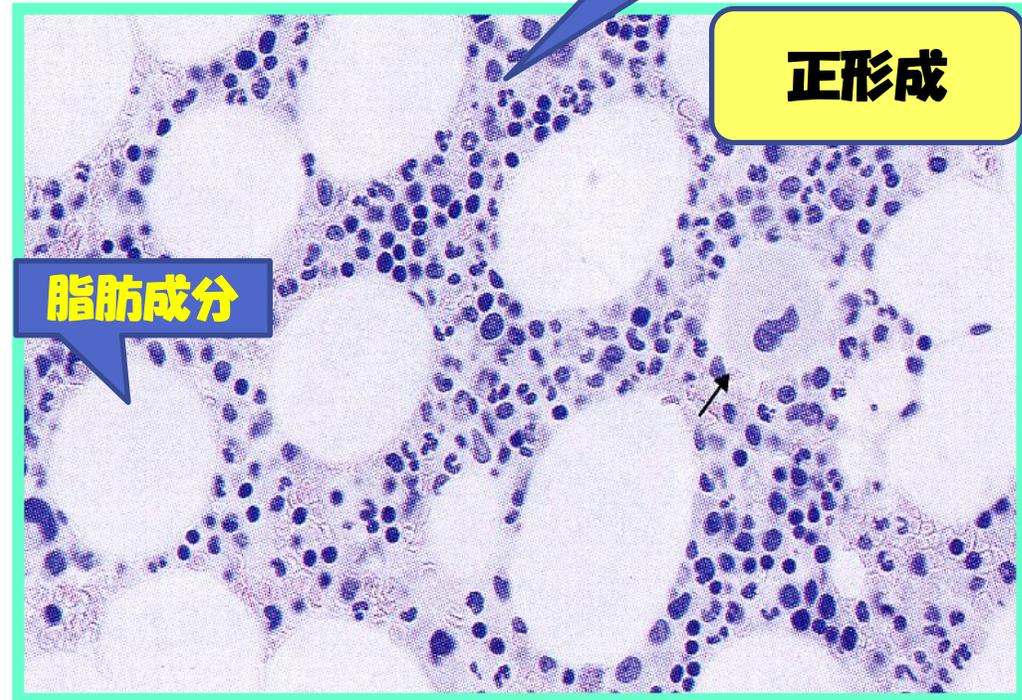
Type III 芽球





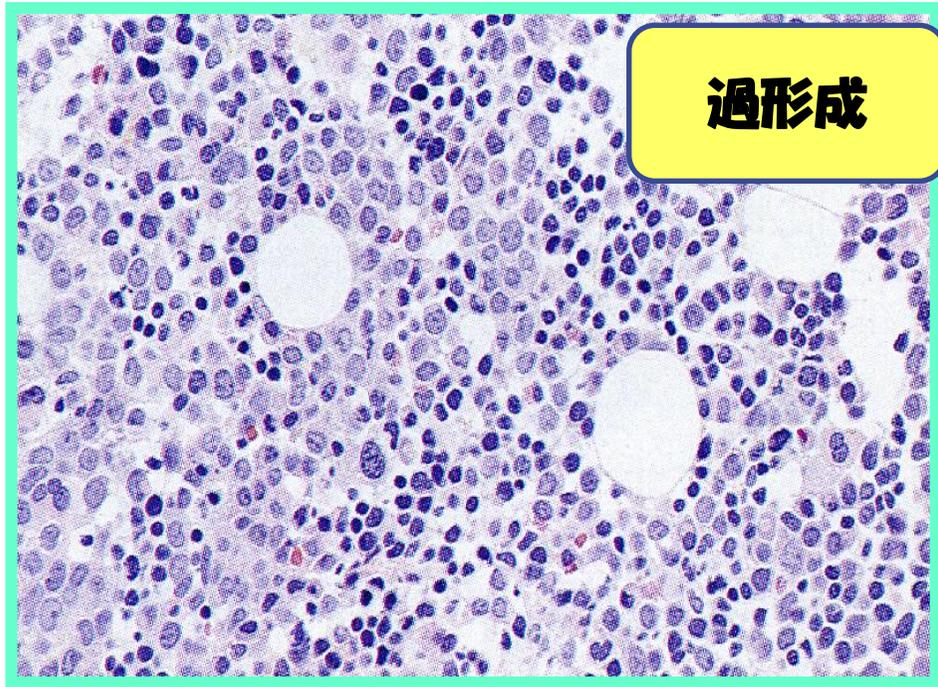
**低形成**

**細胞成分**



**正形成**

**脂肪成分**



**過形成**

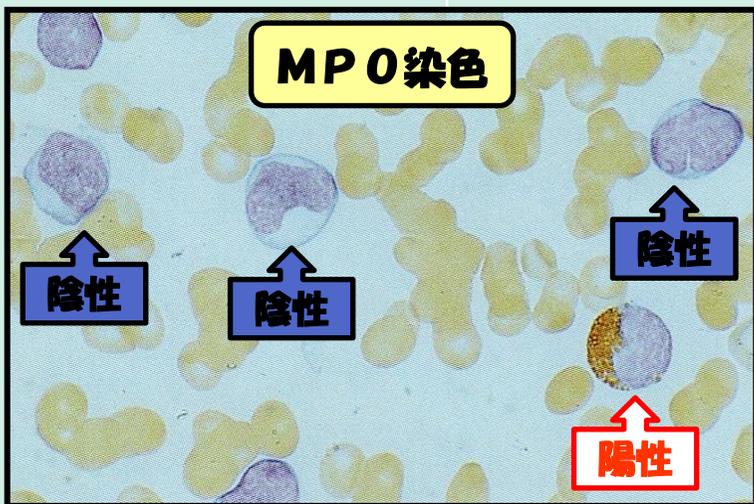
# 骨髓組織像 (骨髓生検)

# 白血病の診断手順

<b>血液検査</b>	<b>採血</b> で各血球の増減や異常な細胞の出現を調べる。
<b>骨髄検査</b>	<b>骨髄穿刺</b> を行い、検査用に骨髄液を取り出し、骨髄有核細胞中の <b>芽球</b> の割合を調べる。 第2の手段として、骨髄組織を取り出す <b>骨髄生検</b> を行うこともある。 細胞が多い(過形成)、少ない(低形成)、線維化を伴う骨髄では吸引できないため骨髄生検(病理)を施行。
<b>細胞化学検査</b>	フレパラート上で骨髄液を <b>染色</b> し、癌化した細胞の種類（骨髄性細胞、リンパ性細胞）を調べる。

# 各種染色法

染色法	目的	特徴
<b>ミエロペルオキシダーゼ(MPO)染色</b>	リンパ系と骨髄系細胞の鑑別	<ul style="list-style-type: none"><li>■ MPO染色は急性白血病の診断において、白血病細胞が骨髄系かリンパ系かを調べるために重要な検査である。</li><li>■ MPOとは、好中球の顆粒に含まれる強力な殺菌作用をもつ酵素である。</li><li>■ 芽球のうち、<b>MPO染色で染まる細胞が3%以上ならば骨髄系、3%未満ならばリンパ系</b>となる。</li><li>■ ただし、M0、M5a、M6b、M7などは骨髄系でありながらMPO染色陰性となる。これらをリンパ系から鑑別するためには、細胞表面マーカーや他の染色法などで調べる必要がある。</li></ul>
<b>スダンブラックB染色</b>	リンパ系と骨髄系細胞の鑑別	<ul style="list-style-type: none"><li>■ MPO染色より鋭敏で鮮明に染まり骨髄芽球の陽性率も高くなる。</li></ul>



# 各種染色法

染色法	目的	特徴
<b>エステラーゼ 2重染色</b>	好中球系と 単球系の鑑別	<ul style="list-style-type: none"><li>■ エステラーゼとは、脂肪酸エステルや芳香族エステルを加水分解する酵素であり、血球の中に含まれている。</li><li>■ エステラーゼ染色には大きく分けて、 <b>顆粒球系細胞で陽性となる特異的エステラーゼ染色と、単球系細胞などで陽性となる非特異的エステラーゼ染色がある。</b></li><li>■ 両者を組み合わせたエステラーゼ二重染色がよく行われる。</li><li>■ エステラーゼ二重染色は主にM4（骨髄単球性白血病）とM5（単球性白血病）の鑑別に用いられる。</li></ul>
		
<b>PAS染色</b>	異常な赤芽球が 染まる	<ul style="list-style-type: none"><li>■ PAS染色を用いると正常な赤芽球では染まらないが、M6（赤白血病）や骨髄異形成症候群における異常赤芽球は染色されるので鑑別に役立つ。</li></ul>

# 急性骨髄性白血病の染色パターン

病型	MPO (ミエロペルオキシダーゼ)	エステラーゼ	
		特異的	非特異的
M0	—	—	—
M1	+	+	—
M2	+	+	—
M3	+	+	—
M4	+ / —	+	+
M5	— / +	—	+
M6	+	+ / —	—
M7	—	—	—

骨髄性の中にもMPO染色陰性がある

急性骨髄性白血病ではペルオキシダーゼ染色が3%以上陽性

M4とM5の鑑別に使用

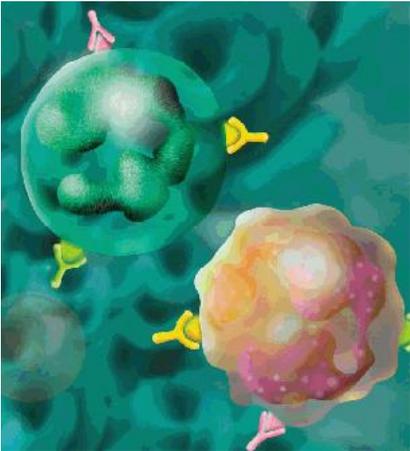
M4：骨髄単球性  
M5：単球性

# 白血病の診断手順

<b>血液検査</b>	<b>採血</b> で各血球の増減や異常な細胞の出現を調べる。
<b>骨髄検査</b>	<b>骨髄穿刺</b> を行い、検査用に骨髄液を取り出し、骨髄有核細胞中の <b>芽球</b> の割合を調べる。 第2の手段として、骨髄組織を取り出す <b>骨髄生検</b> を行うこともある。 細胞が多い(過形成)、少ない(低形成)、線維化を伴う骨髄では吸引できないため骨髄生検(病理)を施行。
<b>細胞化学検査</b>	フレパラート上で骨髄液を <b>染色</b> し、癌化した細胞の種類（骨髄性細胞、リンパ性細胞）を調べる。
<b>免疫検査</b>	骨髄細胞の表面を検査し、癌化した細胞の種類（骨髄性細胞、リンパ性細胞）を <b>表面マーカー</b> (CD33、4など)を調べる。

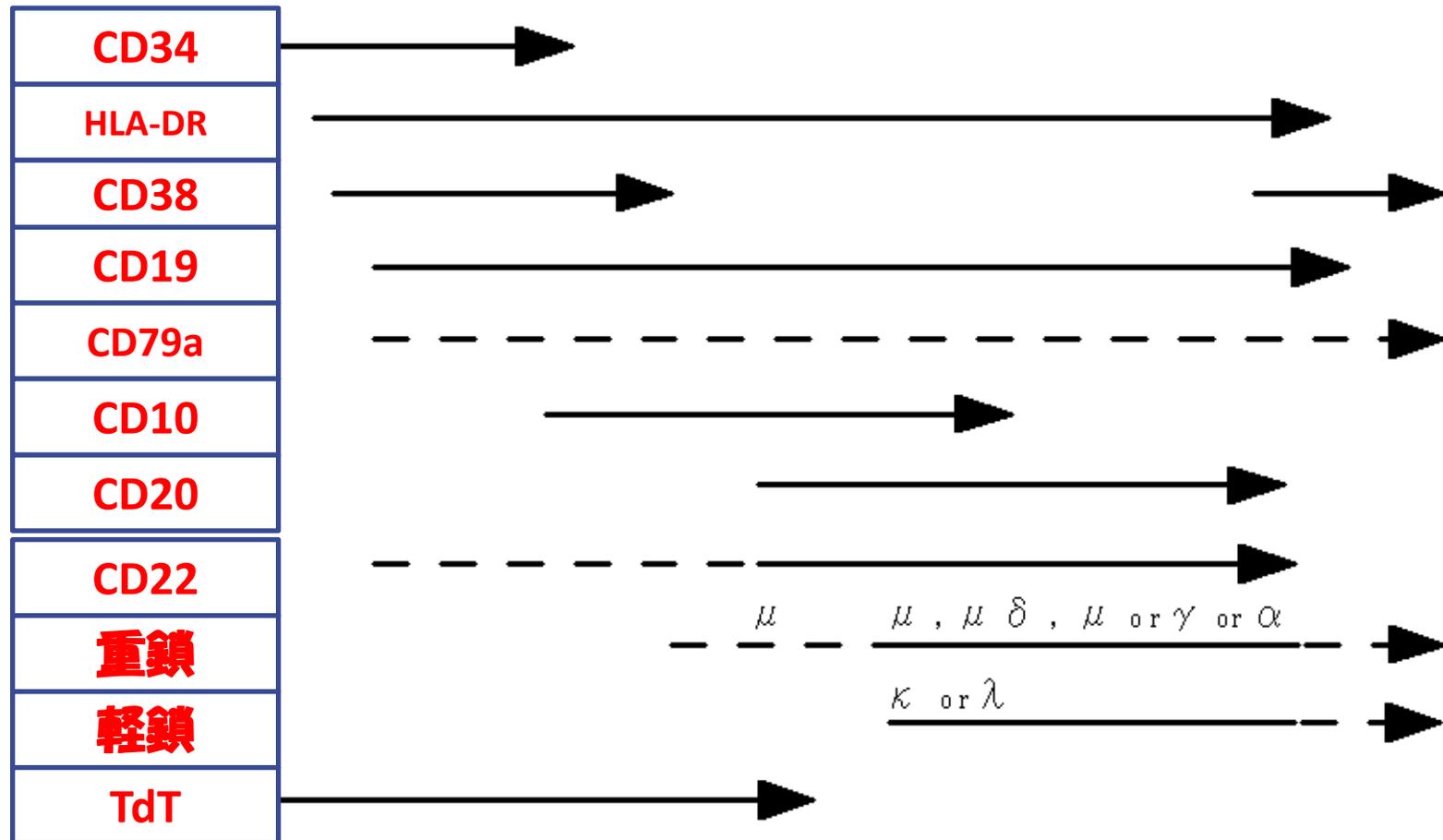
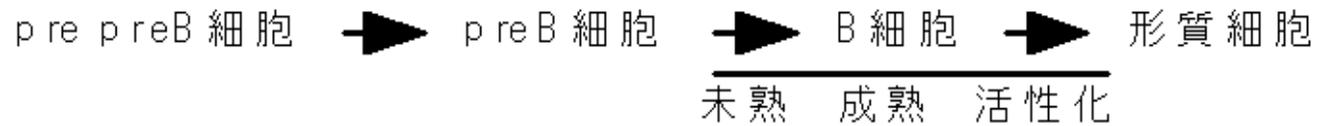
# 代表的な細胞表面マーカー

- 細胞の表面には特異的なマーカー(抗原)が存在し、これを細胞表面マーカーという。
- 細胞表面マーカーは国際統一名で決められ、CD(cluster of differentiation)番号で表記される。
- 細胞表面マーカーを用いると、形態学的には区別できない細胞を判別することが可能となる。
- 造血器腫瘍の診断では細胞表面マーカーを用いて、腫瘍細胞の起源を知ることが重要である。



幹細胞抗原	CD34、CD117
顆粒球/単球系抗原	CD13、CD14、CD15、CD16、CD33
Bリンパ球系抗原	CD10、CD19、CD20、CD22、CD79a
Tリンパ球系抗原	CD2、CD3、CD4、CD7、CD8
NK細胞系抗原	CD16、CD56
巨核球系抗原	CD41、CD42
赤芽球系抗原	glycophorinA

# 血球細胞の分化と主な抗原分布: **B細胞系**

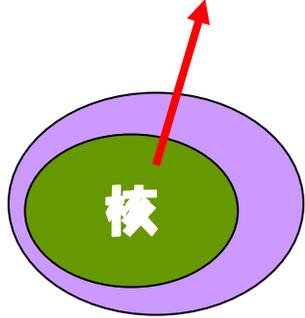


\* 実線は細胞表面(S m)抗原、破線は細胞質内(cy)抗原を示す

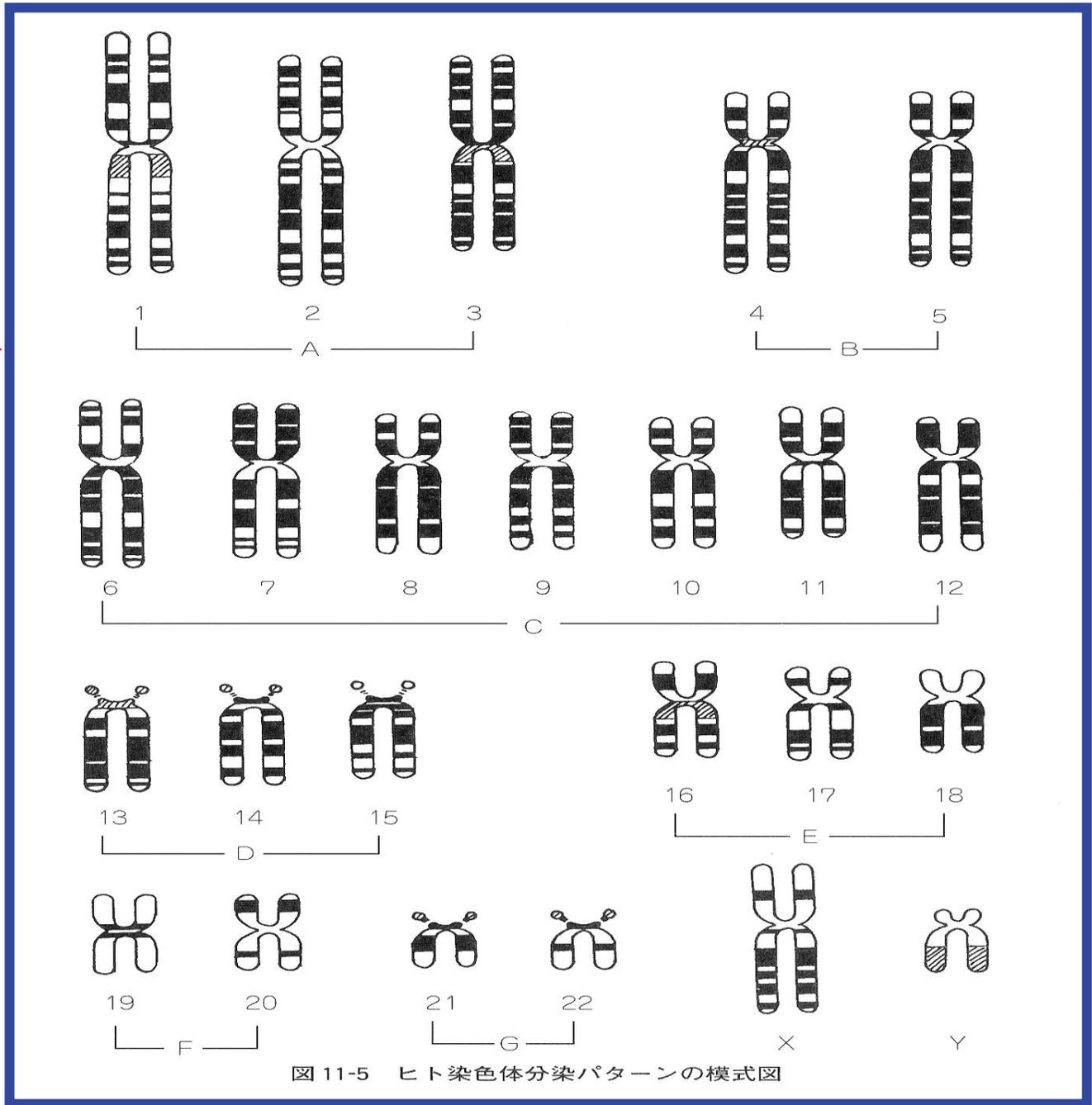
# 白血病の診断手順

血液検査	採血で各血球の増減や異常な細胞の出現を調べる。
骨髄検査	<p>骨髄穿刺を行い、検査用に骨髄液を取り出し、骨髄有核細胞中の芽球の割合を調べる。</p> <p>第2の手段として、骨髄組織を取り出す骨髄生検を行うこともある。</p> <p>細胞が多い(過形成)、少ない(低形成)、線維化を伴う骨髄では吸引できないため骨髄生検(病理)を施行。</p>
細胞化学検査	フレパラート上で骨髄液を染色し、癌化した細胞の種類（骨髄性細胞、リンパ性細胞）を調べる。
免疫検査	骨髄細胞の表面を検査し、癌化した細胞の種類（骨髄性細胞、リンパ性細胞）を表面マーカー(CD33、4など)を調べる。
染色体分析 遺伝子検査	治療効果の判定、予後判定のため染色体・遺伝子を調べる。

# 染色体分析



正常では1つの核内に23対の染色体(46本)が不規則に存在し、G-バンド法で染色することにより、その長さ・染色パターンにより1~22番と性染色体に並び変えられる。



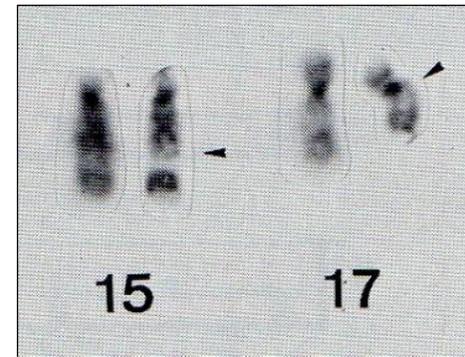
# 染色体異常

## ① + (15:17)

### 転座 (translocation)

各染色体がある部位で切断され相互に転座し融合遺伝子となる。

APL (M3) の + (15:17)、CML の + (9:22) が代表的。

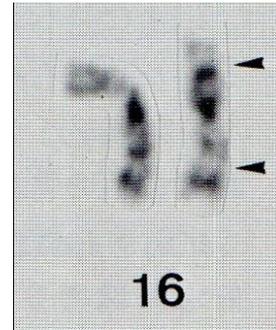


## ② inv (16)

### 染色体逆位 (inversion)

1本の染色体の2ヶ所で切断が起こり、中間部分の上下が逆転したもの。

M4Eoで観察される inv (16) が代表的。

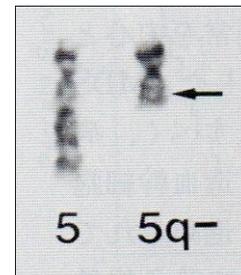


## ③ 5q-

### 染色体欠失 (deletion)

1本の染色体の構造の一部が失われたもの。  
欠失部分には癌抑制遺伝子の存在が想定される。

MDSあるいは二次性白血病で観察される 5q-、7q- が代表的。

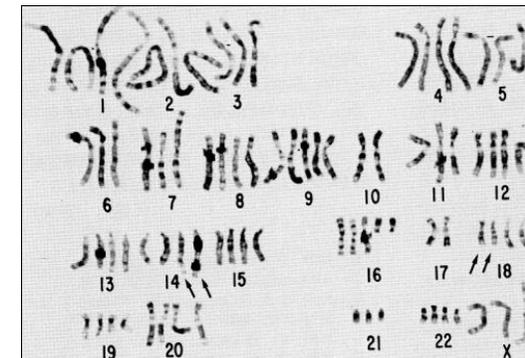


## ④ Hyperploid

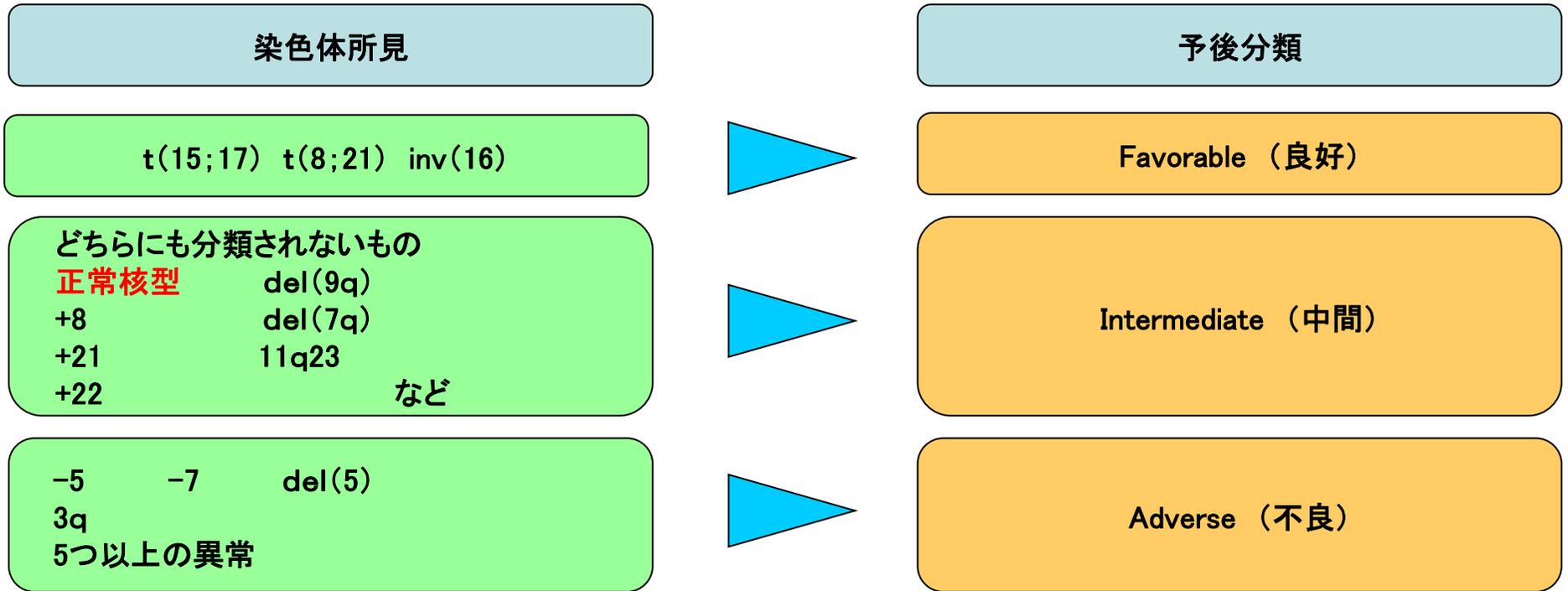
### 多倍体 (Hyperploid)

細胞あたりの染色体数が、生殖細胞の保有する基本染色体数の (半数体 haploid : N) の数倍であること。

ヒトでは46本。



# 染色体所見による急性骨髄性白血病の予後



# 染色体による急性骨髄性白血病の予後

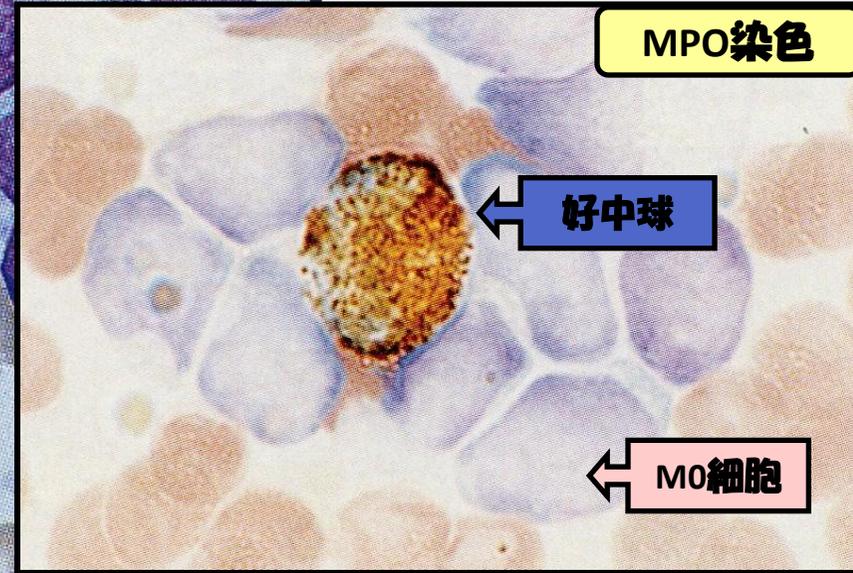
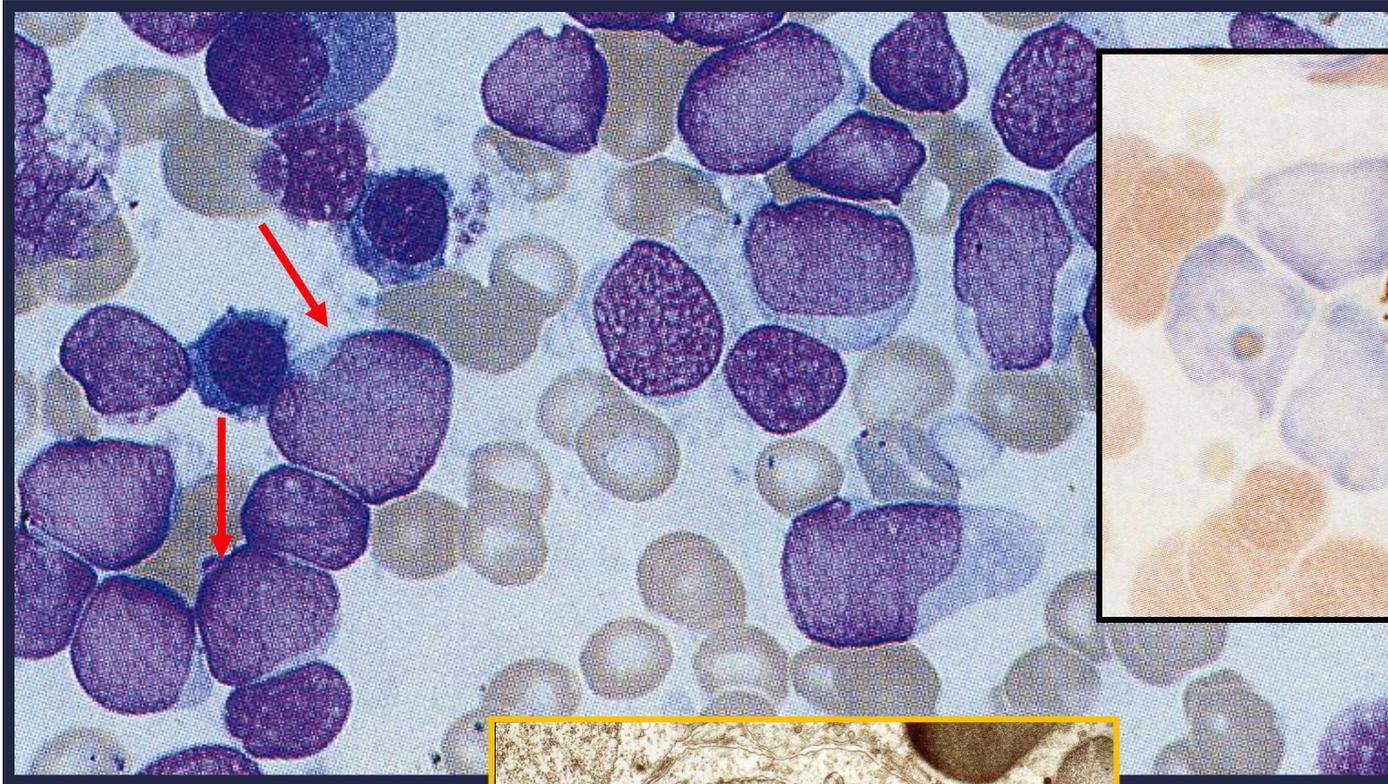
	完全寛解率	5年生存率
Favorable(良好)	91%	64%
Intermediate(中間)	86%	41%
Adverse(不良)	63%	11%

# 急性骨髄性白血病のFAB分類

急性骨髄性白血病：ペルオキシダーゼ染色が3%以上陽性

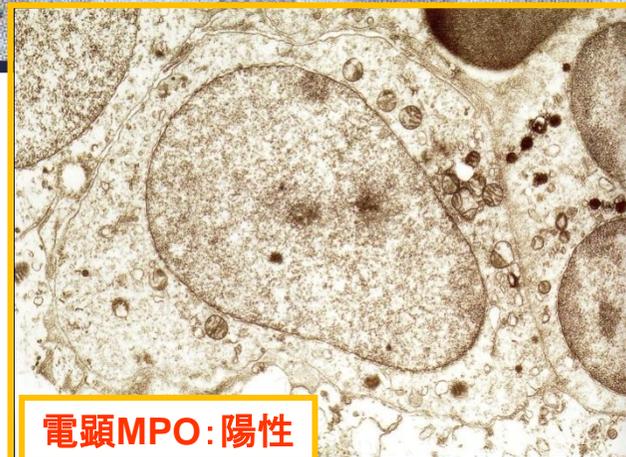
<b>M0</b>	<b>最未分化型</b>	<b>ペルオキシダーゼ陰性</b> で骨髄系の表面マーカーを有する
<b>M1</b>	<b>未分化型</b>	成熟傾向のない白血病
<b>M2</b>	<b>分化型</b>	成熟傾向のある白血病 本病型の約30%に+ (8:21) 転座がある
<b>M3</b>	<b>前骨髄球性 (APL)</b>	播種性血管内凝固症候群 (DIC) を合併する + (15:17) 転座がある レチノイン酸による分化誘導療法が有効
<b>M4</b>	<b>骨髄単球性</b>	骨髄系と単球系の共通前駆細胞から発生する
<b>M5</b>	<b>単球性</b>	単球系細胞から発生 単球系 $\geq 80\%$ (M5a 単芽球 $\geq 80\%$ (未分化型)、 M5b 単芽球 $< 80\%$ (分化型))
<b>M6</b>	<b>赤白血病</b>	赤血球の前駆細胞から発生
<b>M7</b>	<b>巨核芽球性</b>	血小板の前駆細胞から発生

# AML MO(最未分化型)



1. 大型で核クロマチン緻密。
2. 細胞質に顆粒認めず

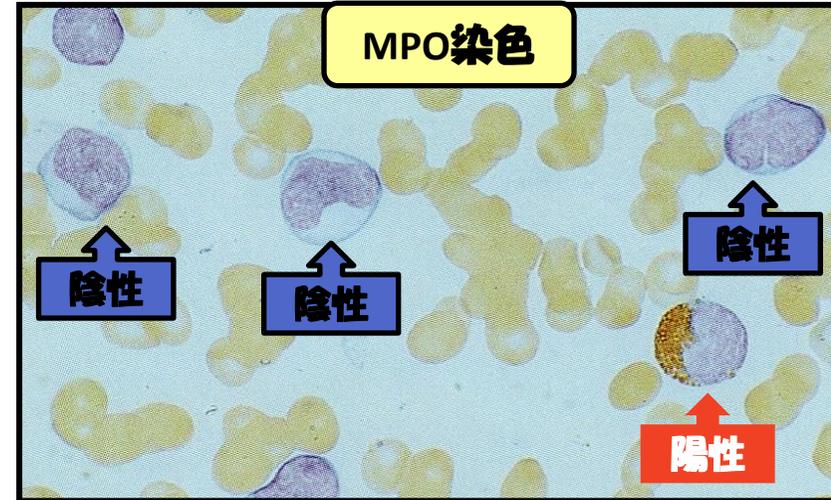
→ M0細胞を示す



電顕MPO:陽性

- ミエロペルオキシダーゼ(MPO)陽性の芽球  
3%未満 陰性
- リンパ球系マーカー 陰性  
(CD3、CD5、CD19、CD20)
- 骨髄球系マーカー 陽性  
(CD13またはCD33)

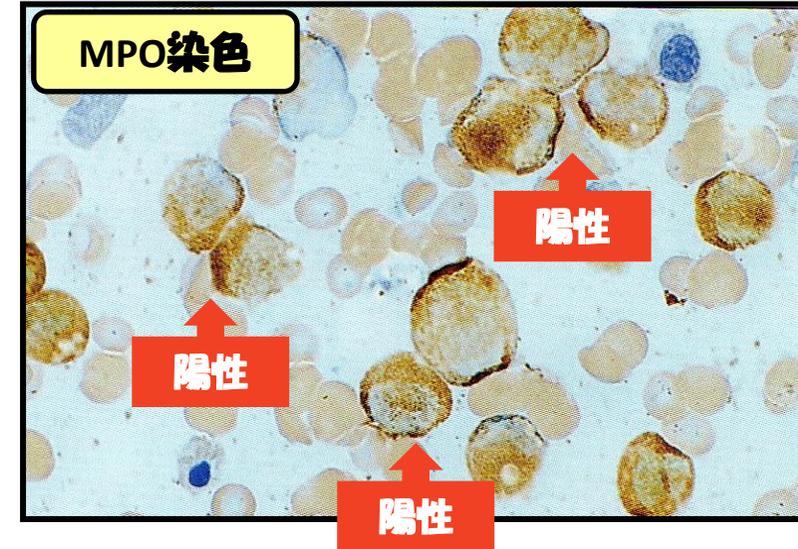
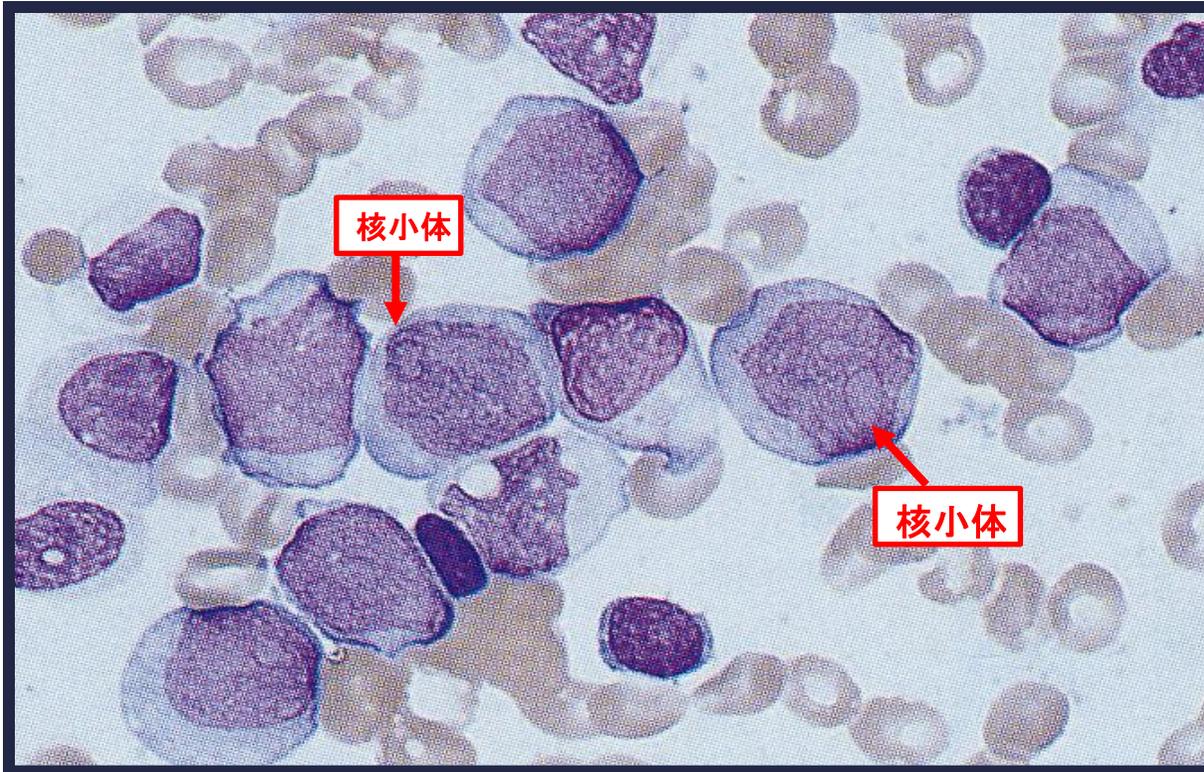
# AML M1 (未分化型)



MPO染色: 9% ⇒ 3%以上陽性

1. 芽球の段階で血球の分化が止まり、芽球が増え続ける
2. 芽球の細胞質：やや広い、核小体：明瞭
3. ペルオキシダーゼ染色：芽球は陽性（細胞質が濃緑色に染まる）

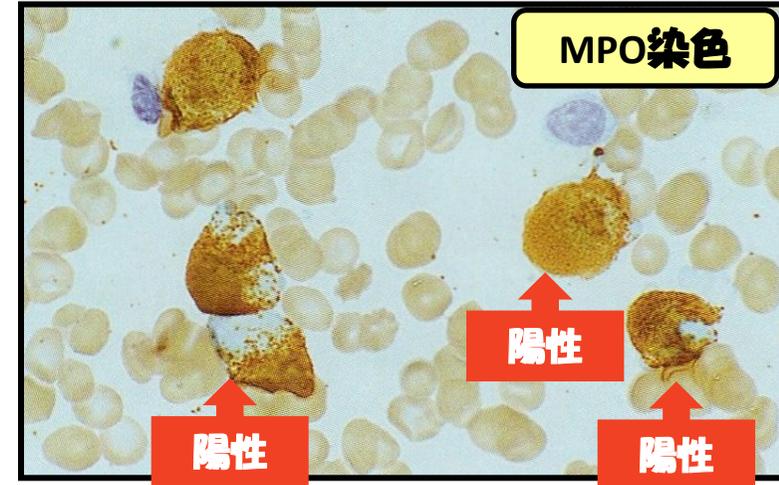
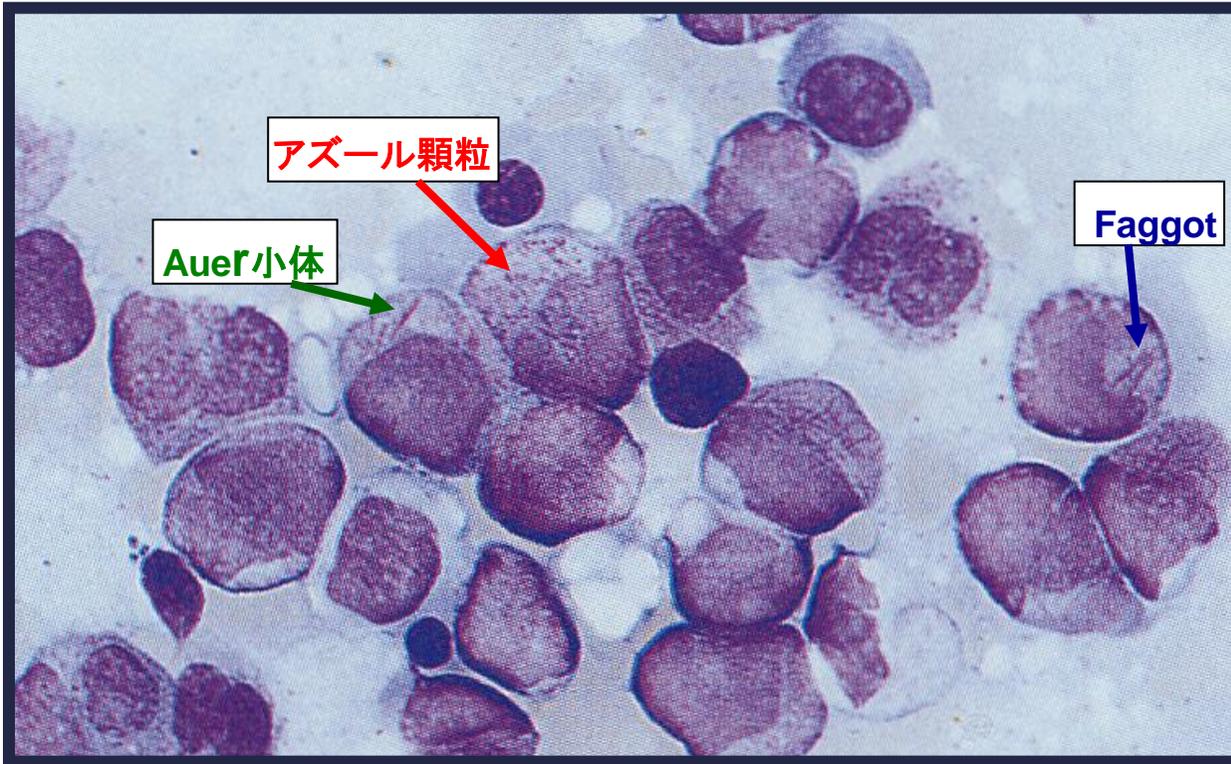
# AML M2 (分化型)



MPO染色 強陽性

1. 芽球、骨髓球、後骨髓球など分化傾向が認められる。
2. 芽球の核小体明瞭、広い細胞質。
3. ペルオキシダーゼ染色：芽球は陽性。

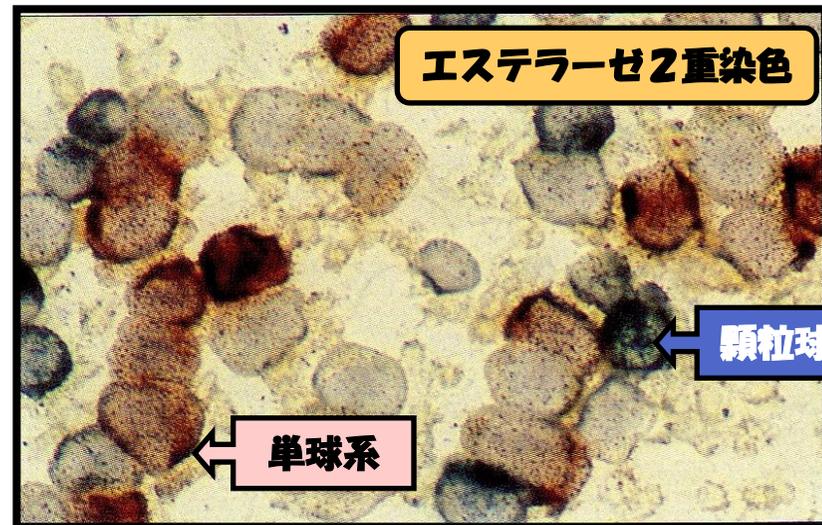
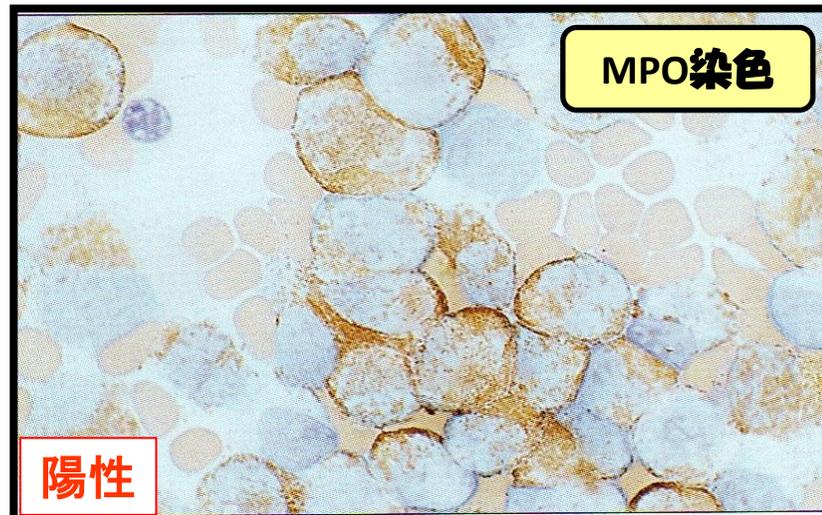
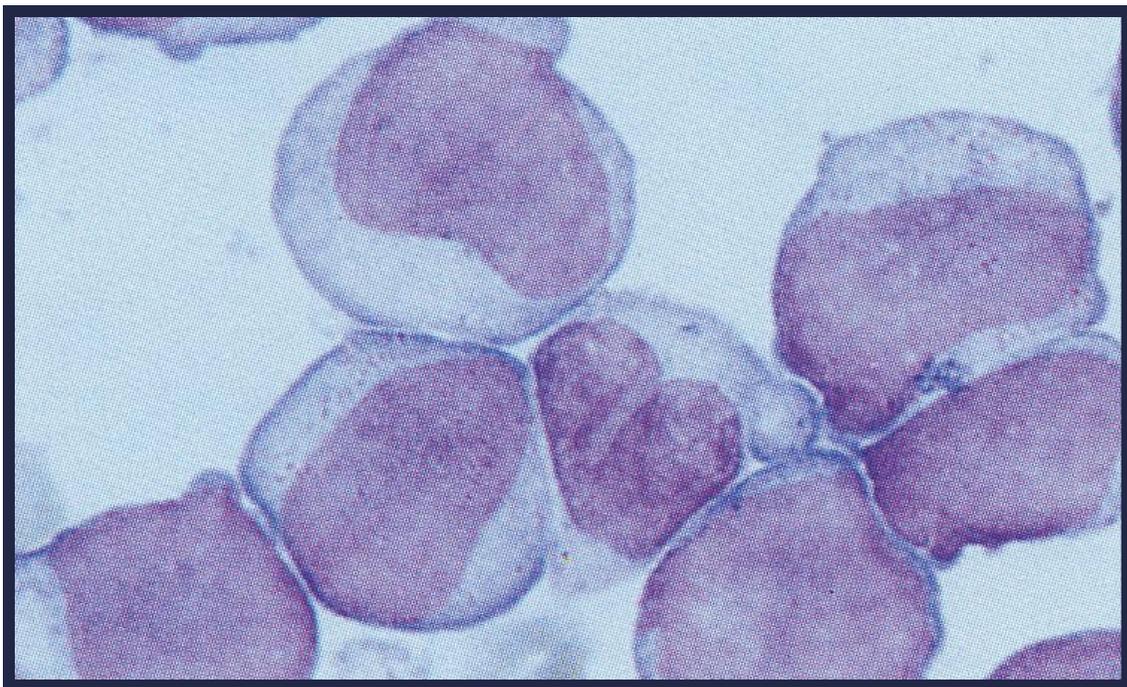
# AML M3 (前骨髄球性)



MPO染色 強陽性

1. 白血球の素になる前骨髄球の段階で血球の分化・成熟が止まり、癌化した前骨髄球が増加。
2. 前骨髄球の細胞質には、豊富なアズール顆粒やAuer小体や束をもつfaggot cellあり。
3. ペルオキシダーゼ染色：前骨髄球は強陽性。

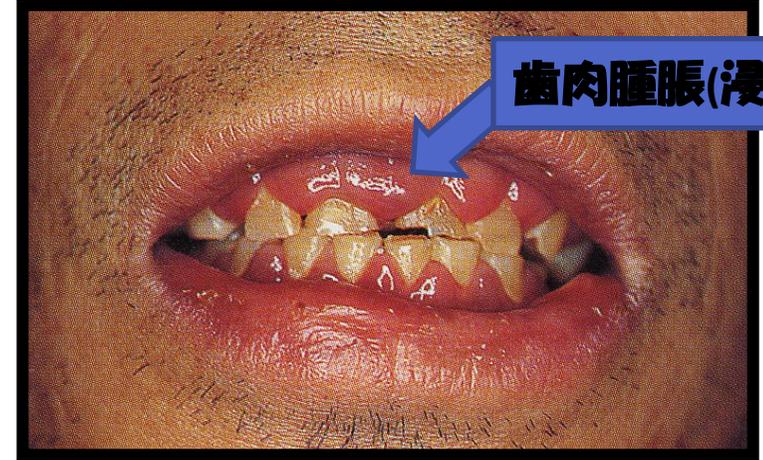
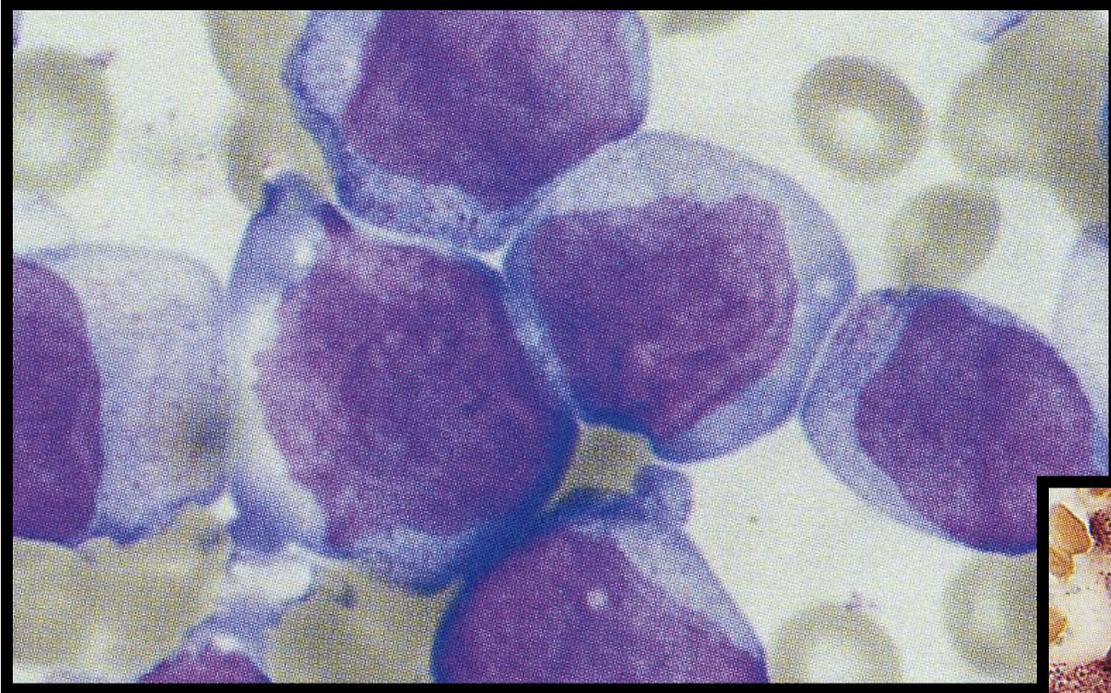
# AML M4 (骨髓単球性)



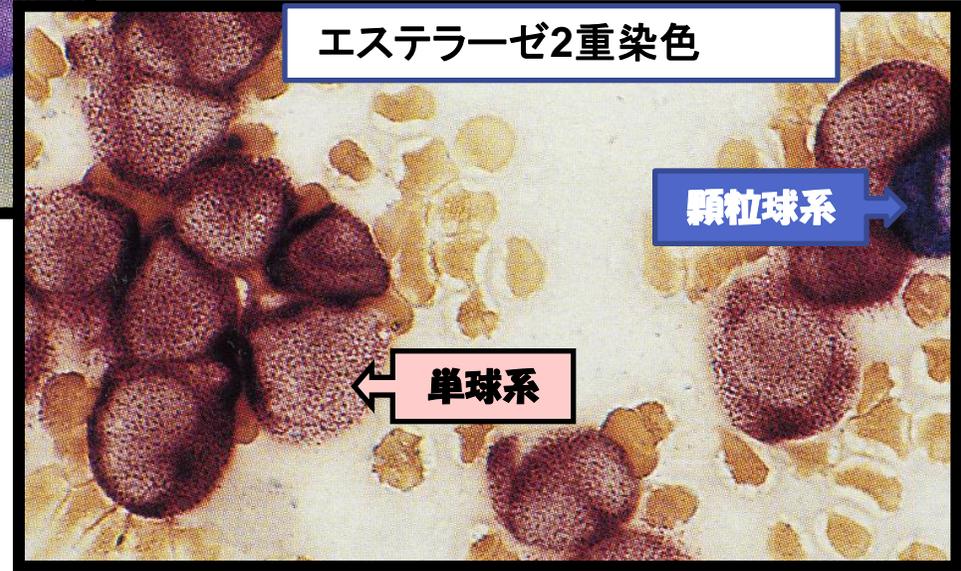
1. 骨髓系と単球系の細胞が認められる。  
大型で核は円形・類円形で切れ込みや馬蹄形あり。  
細胞質広い。
2. ペルオキシダーゼ染色：芽球は陽性。
3. 特異的・非特異的エステラーゼ染色：両陽性  
⇒ 骨髓系・単球系

- ← 顆粒球系：特異的エステラーゼ染色
- ← 単球系：非特異的エステラーゼ染色

# AML M5a(単球性 未分化型)



歯肉腫脹(浸潤)



エステラーゼ2重染色

顆粒球系

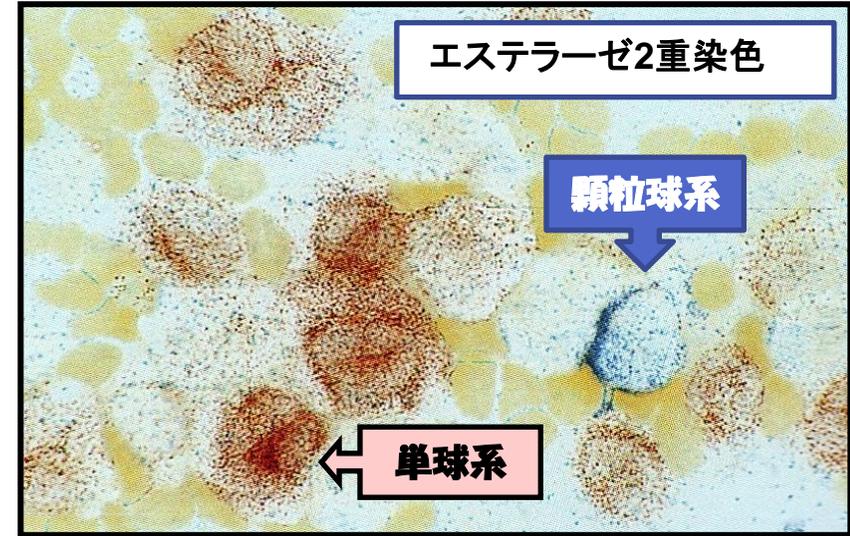
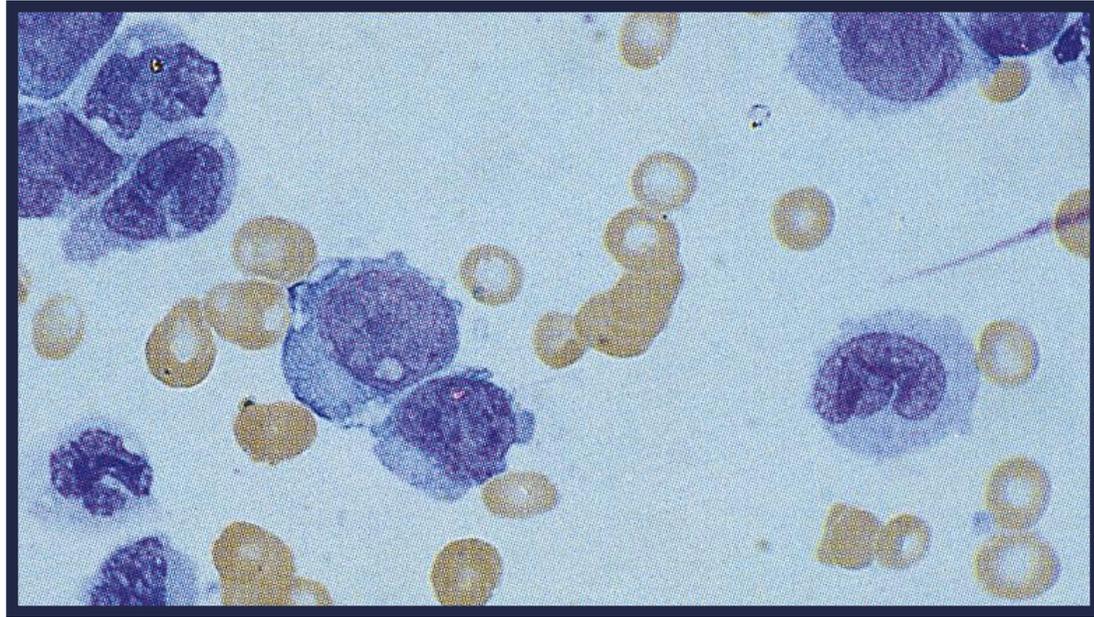
単球系

1. 芽球は大型で核は楕円形で切れ込みあり、細胞質は広い。
2. ペルオキシダーゼ染色：単球系の細胞は陰性
3. 非特異的エステラーゼ染色：陽性 ⇒ 単球系

顆粒球系：特異的エステラーゼ染色

単球系：非特異的エステラーゼ染色

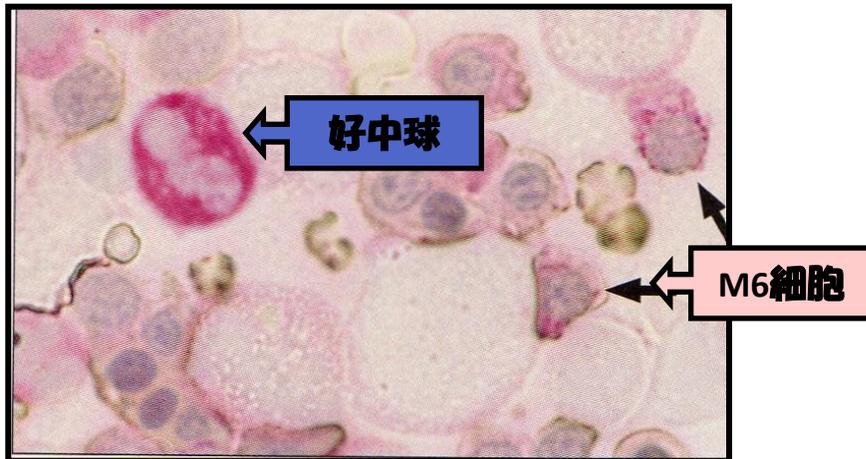
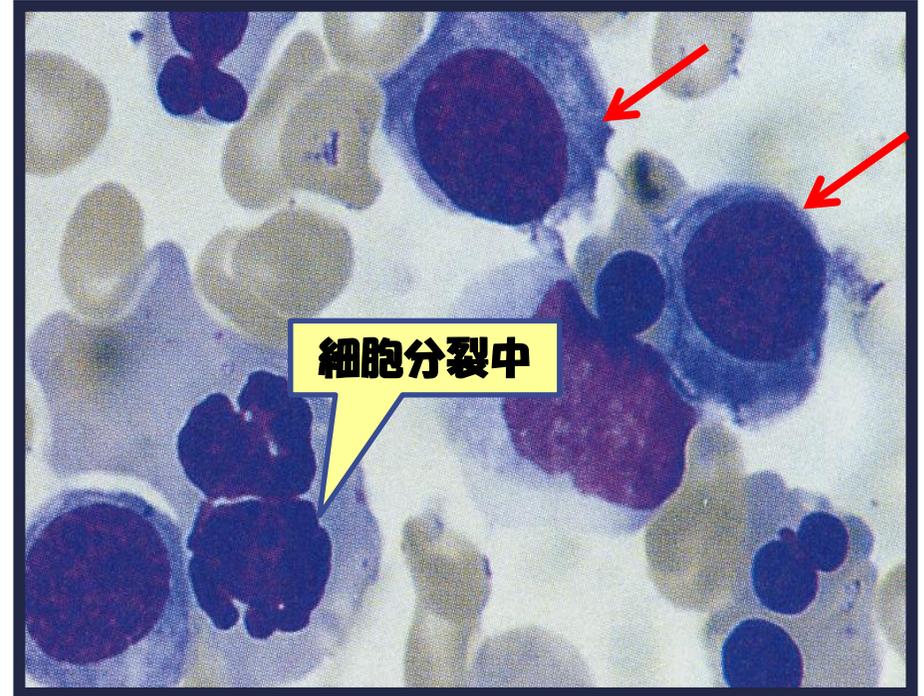
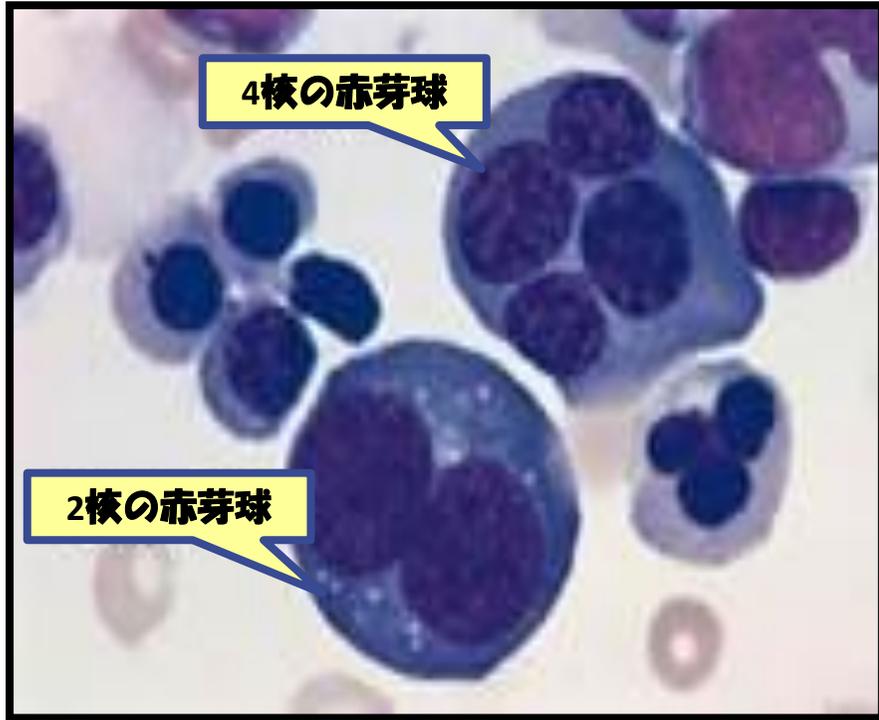
# AML M5b(単球性 分化型)



1. 単球系の細胞（単芽球）が増え続ける。  
大型で核は不整形。
2. ペルオキシダーゼ染色：単球系の細胞は陰性
3. 非特異的エステラーゼ染色：陽性 ⇒ 単球系

- ← 顆粒球系：特異的エステラーゼ染色
- ← 単球系：非特異的エステラーゼ染色

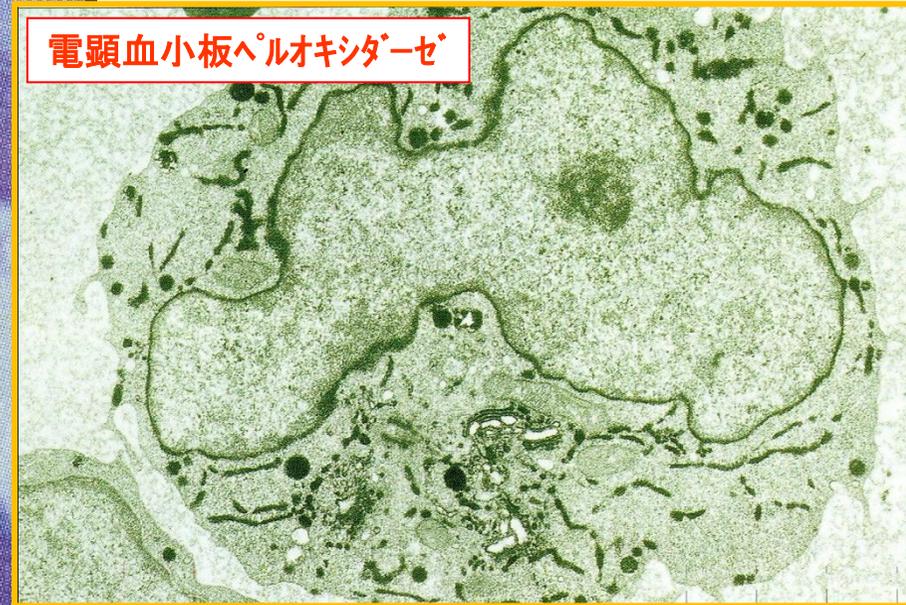
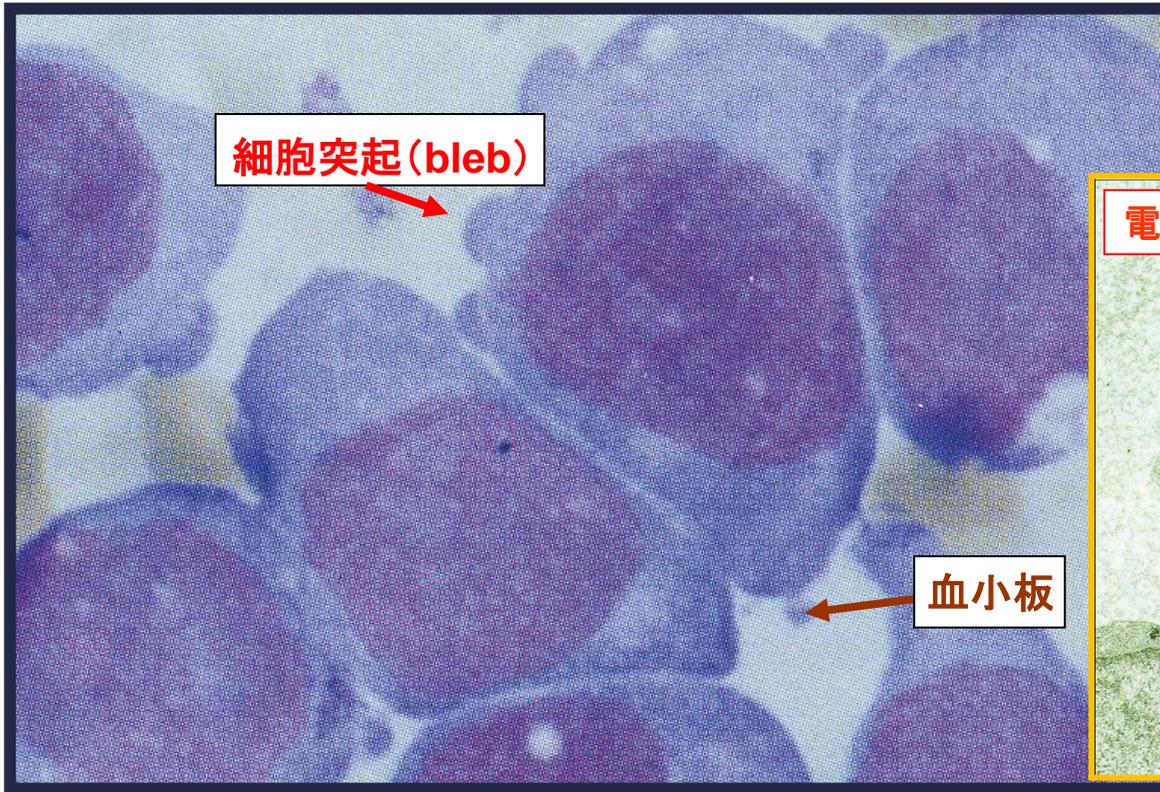
# AML M6(赤白血病)



PAS  
染色

骨髓芽球以外の顆粒球は陽性。  
正常赤芽球は陰性。  
赤白血病の赤芽球は陽性となり  
異形成(dysplasia)を意味する。

# AML M7(巨核芽球性)

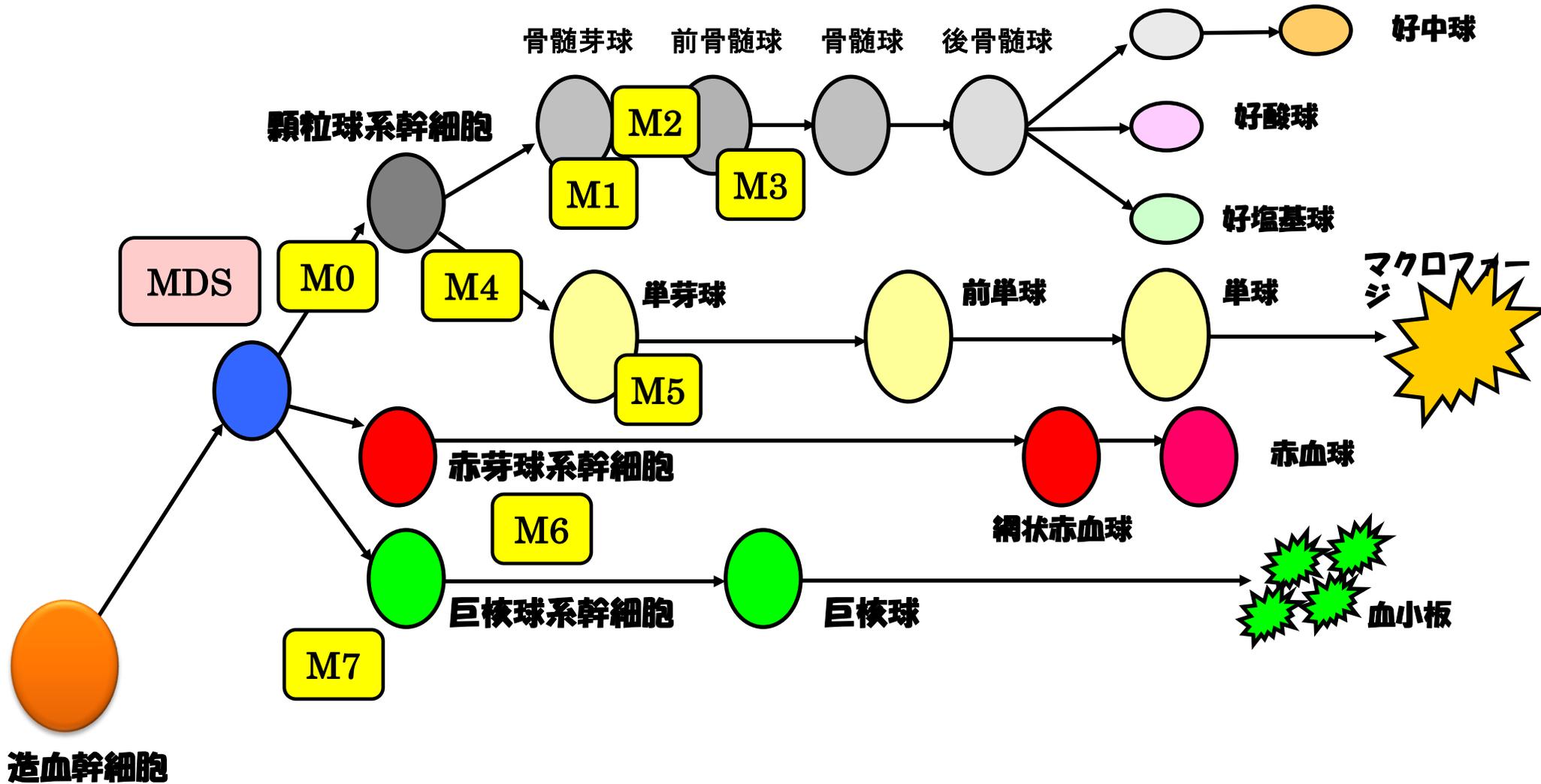


1. 大型で核は円形・楕円形、核小体は1~3個。細胞質広く細胞突起(bleb)あり。
2. 一部には血小板が付着した細胞も認められる
3. **ペルオキシダーゼ染色：芽球は陰性 (ただし電子顕微鏡では血小板ペルオキシダーゼが陽性)**

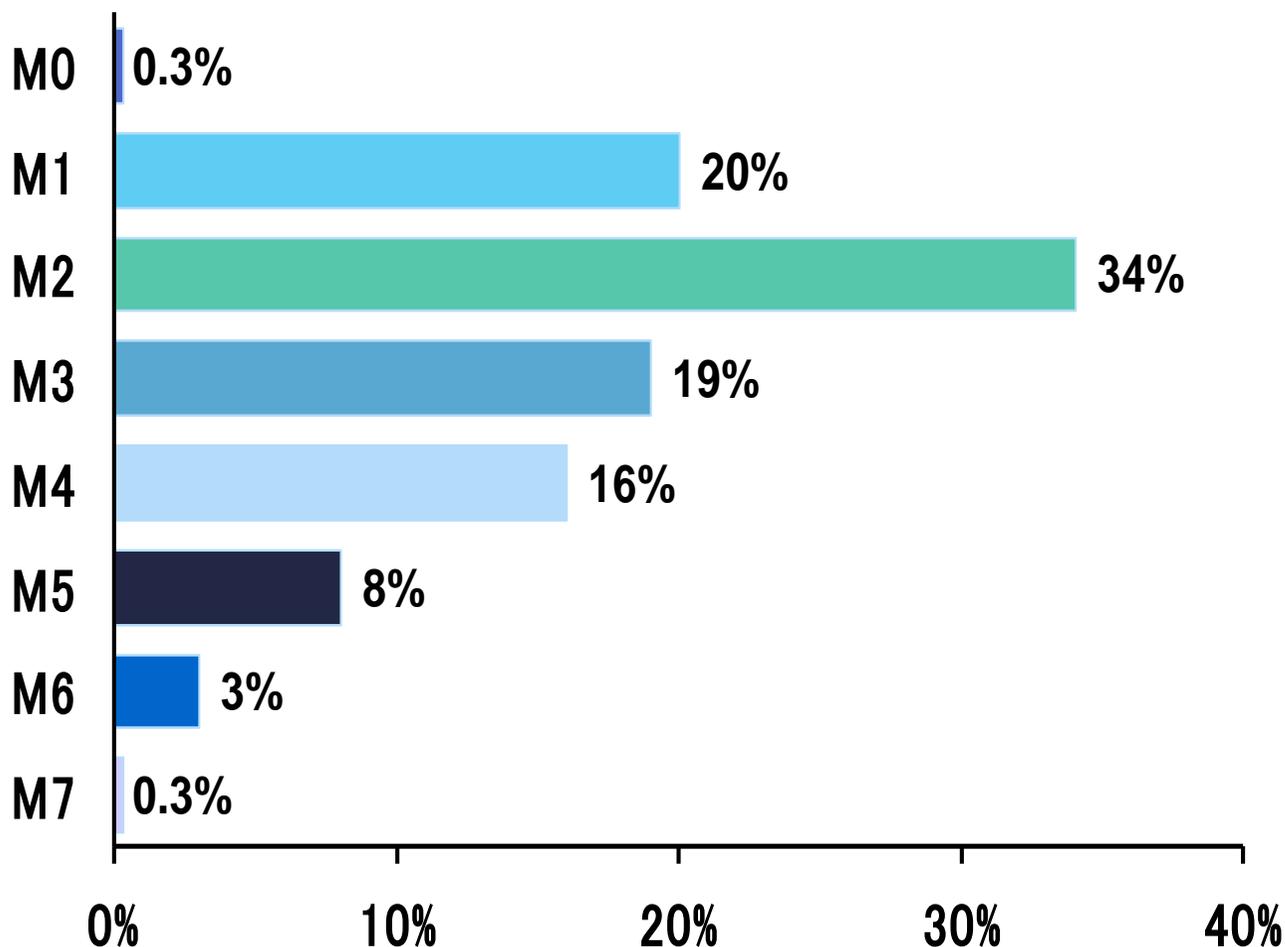
# 血球分化過程での白血病発症時期(AML)

骨髓

末梢血



# AMLのFAB分類別の発症頻度



**M2の頻度が高く、M1、M3が続く（予後良好であるこの3型が約6割を占める）。  
M0、M7は非常に稀であり、予後も極めて不良である。**

# どのようにして癌になるか？

「アメリカ版 大学生物学の教科書」 から引用

ミニ知識  
11

## 癌細胞は正常細胞とは異なる

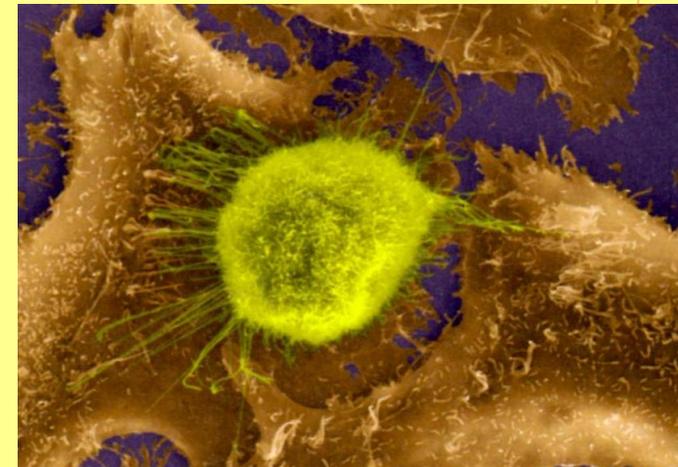
癌はそれが由来する正常細胞とは大きく2点で異なる。

### ①癌細胞は細胞分裂の制御を失っている

体内の細胞のほとんどは細胞外からの情報（例えば増殖因子やホルモンなど）に応じて**細胞分裂**を行う。癌細胞はこれらの制御系に応答しなくなり、持続的に分裂を繰り返して、**腫瘍**（細胞の巨大な塊）を形成する。

・**良性**腫瘍は、それが由来するもとの組織細胞に類似しており、成長もゆっくりであり、最初にできた場所に局限している。

・**悪性**腫瘍は、良性腫瘍とは異なり、それが由来した組織細胞とはだいぶ異なった様相を呈する。悪性細胞は細胞核の大きさや形態が不均一な、不規則な構造になることが多い。



肺の分化した平らな上皮細胞から出現した肺癌細胞（黄緑色）は、丸っこい細胞となる。

# どのようにして癌になるか？

## 癌細胞は正常細胞とは異なる

癌はそれが由来する正常細胞とは大きく2点で異なる。

### ②癌細胞は別の組織に拡散する

第2の、そしてもっとも恐ろしい癌細胞の特徴は、周囲の組織や別の場所へ広がっていくことである。この拡散を**転移**といい、さまざまな段階が存在する。

癌細胞は周囲の組織へ浸潤する

- この際、癌細胞は分解酵素を分泌して周囲の細胞や細胞外マトリックスを分断する。

血管へ到達した一部の癌細胞は血流やリンパ流に侵入していく

- この脈管系への「旅」は実は癌細胞にとっては命がけで、生き延びるのは難しく、癌細胞1万個に1個程度である。
- 運良く、癌細胞にとって住みやすい（増殖しやすい）新たな組織にたどり着くと、新たな細胞表面の接着タンパク質を発現して、そこに定着し、新たなすみかに浸潤を開始する。

新天地で増殖する

- 新天地の癌細胞はホルモン様物質を分泌して、周囲に血管を新たに張り巡らせて（**血管新生**）、酸素と栄養素を十分に得られるようにする。

# どのようにして癌になるか？

## 一部の癌はウイルスが原因である

1909年、ニューヨークのロックフェラー大学の若き研究者ペイトン・ラウス(Peyton Rous)がニワトリの肉腫の原因がウイルスであると診断した。

ラウスは、ロングアイランドの養鶏業者から狼狽した電話を受けた。ニワトリが奇妙な病気ではたばた倒れている。死ぬ前に筋肉がぼこぼこになっている。この病気はどんどん広がっている。鶏舎のニワトリの一羽がこの病気になると、次々に病気になっていく。調査研究により、ラウスはこの病気は肉腫（筋肉の腫瘍）であり、その原因はウイルスであると診断した。

癌は伝染病なのかということで革命的な発見ではあったが、当時、ラウスの発見はほとんど注目されなかった。

1960年代になって動物の発癌ウイルス学が注目されるようになり、ラウスはその発見の57年後となる1966年にノーベル賞を受賞した。

1960年代にはヒトの癌の多くはウイルスが原因と考えられるようになっていたが、その後の研究でそうではないことが明らかになった。

現在では、ヒトの癌の約15%がウイルスが原因とされている。

癌	発癌ウイルス
肝臓癌	B型肝炎ウイルス
リンパ腫 上咽頭癌	EBウイルス
T細胞白血病	ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-I)
性器肛門周囲癌	パピローマウイルス
カポジ肉腫	カポジ肉腫ヘルペスウイルス

# どのようにして癌になるか？

## 多くの癌の原因は遺伝子変異である

ウイルスが原因でない85%の癌の原因はなにか。

癌が発症するためには、一連の**遺伝子変異**が**蓄積**することが必要である。

DNAはさまざまな要因で障害される。

1) **自発的突然変異**はヌクレオチドの化学的変化である。

2) **発癌物質**によってDNAが変異して発癌する。

身近な発癌物質としては、タバコの煙や食品保存剤に含まれる化学物質、太陽の紫外線、電離放射線を放出する放射性物質などがある。

我々が普段口にする食物にも何千という**天然発癌物質**(ヒトが晒されている発癌物質の80%以上を占めている)が含まれている。

DNAの修復機構によりこのような損傷は回復するが、上皮細胞や骨髄の造血細胞など**分裂が盛んな細胞**では、DNAが修復する前に細胞分裂(DNAの複製)が行われてしまう。

従って、このような細胞は特に癌化しやすい。

# どのようにして癌になるか？

## 2種類の遺伝子が多くの癌で変異している

発癌にとって重要なのは**細胞分裂の制御機構の変異**である。

よく自動車のコントロールに例えられるが、自動車の発進には2つの要素が必要である。

①ブレーキをゆるめることと、②アクセルを踏むことである。

ヒトのゲノムには、細胞分裂を促進する「**癌遺伝子**」(アクセルを踏む遺伝子)と、

細胞分裂を抑制する「**癌抑制遺伝子**」(ブレーキを踏む遺伝子)が存在する。

**癌遺伝子**(oncogene = 腫瘍の遺伝子という意味)

oncologyは腫瘍学

oncoはギリシャ語由来で「塊」を意味する

# どのようにして癌になるか？

2種類の遺伝子が多くの癌で変異している

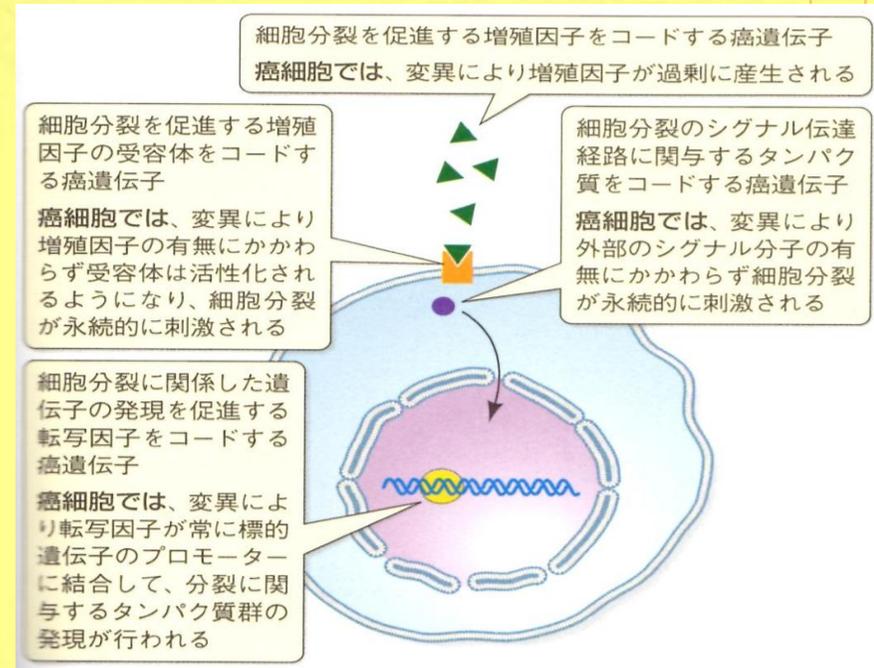
## 癌遺伝子

癌遺伝子は細胞分裂を促進するが、分化した細胞分裂の必要がなくなった細胞では正常ではオフになる。

癌遺伝子の多くは増殖因子が細胞分裂を促進する経路に関係している。

アポトーシス(プログラムされた細胞死)を制御する特異な癌遺伝子もある。変異によって癌遺伝子が活性化されると、アポトーシスが抑制されてしまい、正常なら細胞死に至るべき細胞が増殖を継続することになる。

癌遺伝子の異常な活性化は点突然変異や転座といった染色体異常、あるいは遺伝子増幅などが原因となる。癌遺伝子が活性化されると、細胞分裂のアクセルペダルは踏み続けられることになる。



癌遺伝子は細胞分裂を促進する

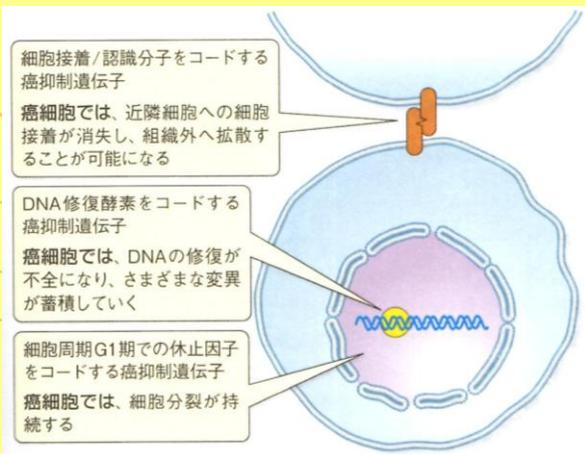
# どのようにして癌になるか？

2種類の遺伝子が多くの癌で変異している

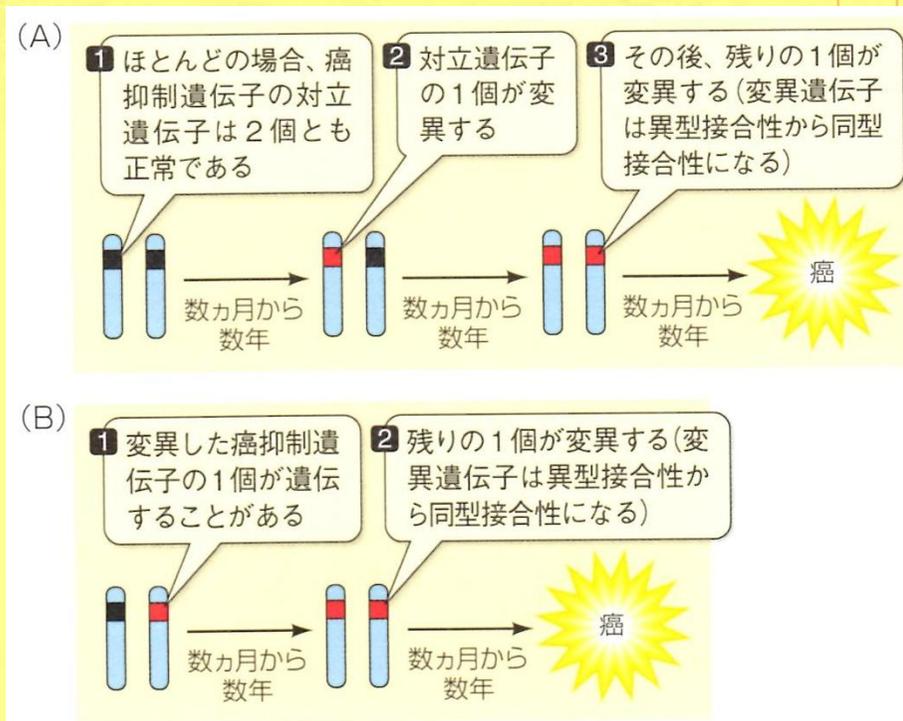
## 癌抑制遺伝子

対立遺伝子の1個でも変異すると活性化されて発癌をもたらす癌遺伝子とは異なり、癌抑制遺伝子の場合には、対立遺伝子の両者が不活化される必要がある。従って、発癌にはまれな変異が2回生じなければならない。

遺伝性癌患者の場合には、癌抑制遺伝子の対立遺伝子の1つが遺伝的に変異しており、正常な1個に変異が生じれば癌抑制遺伝子は完全に機能を失い、発癌することになる。



癌抑制遺伝子は  
細胞分裂を抑制する



発癌のツーヒット仮説

# どのようにして癌になるか？

## 細胞の癌化にはさまざまな段階が存在する

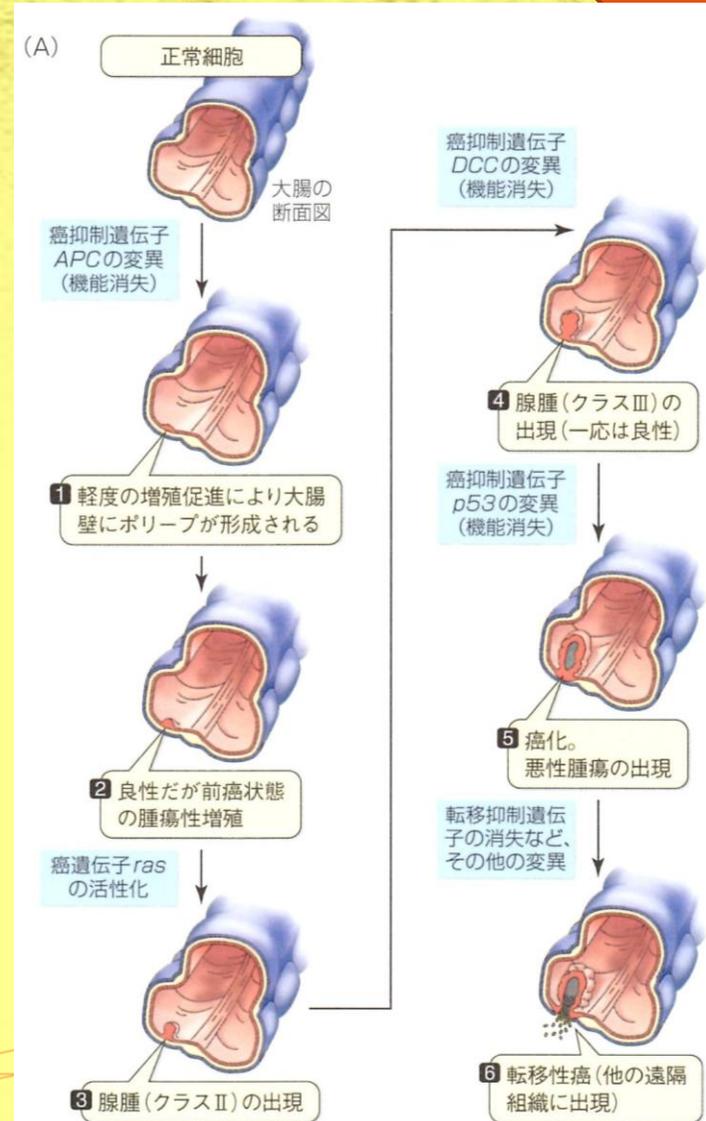
たくさんの癌遺伝子と癌抑制遺伝子が存在するため、癌遺伝子（アクセルペダル）と癌抑制遺伝子（ブレーキペダル）の関係は実際には複雑である。

細胞の癌化にはアクセルペダルの変異とブレーキペダルの変異の両者が必要で、発癌するためには3つ以上の遺伝子変異が必要である。

## 多段階変異による正常大腸上皮細胞の癌化

この例では、少なくとも癌遺伝子1個と癌抑制遺伝子4個の変異が必要である。

この複雑な事象が1個の細胞で生じるというのはいり得ないと思われるが、大腸には何百万という細胞が存在し、大腸上皮を維持している細胞群は持続的に細胞分裂を繰り返している。そして、自発的突然変異だけでなく、天然あるいは人工発癌物質にさらされながら、何年もかかって変異が集積している。



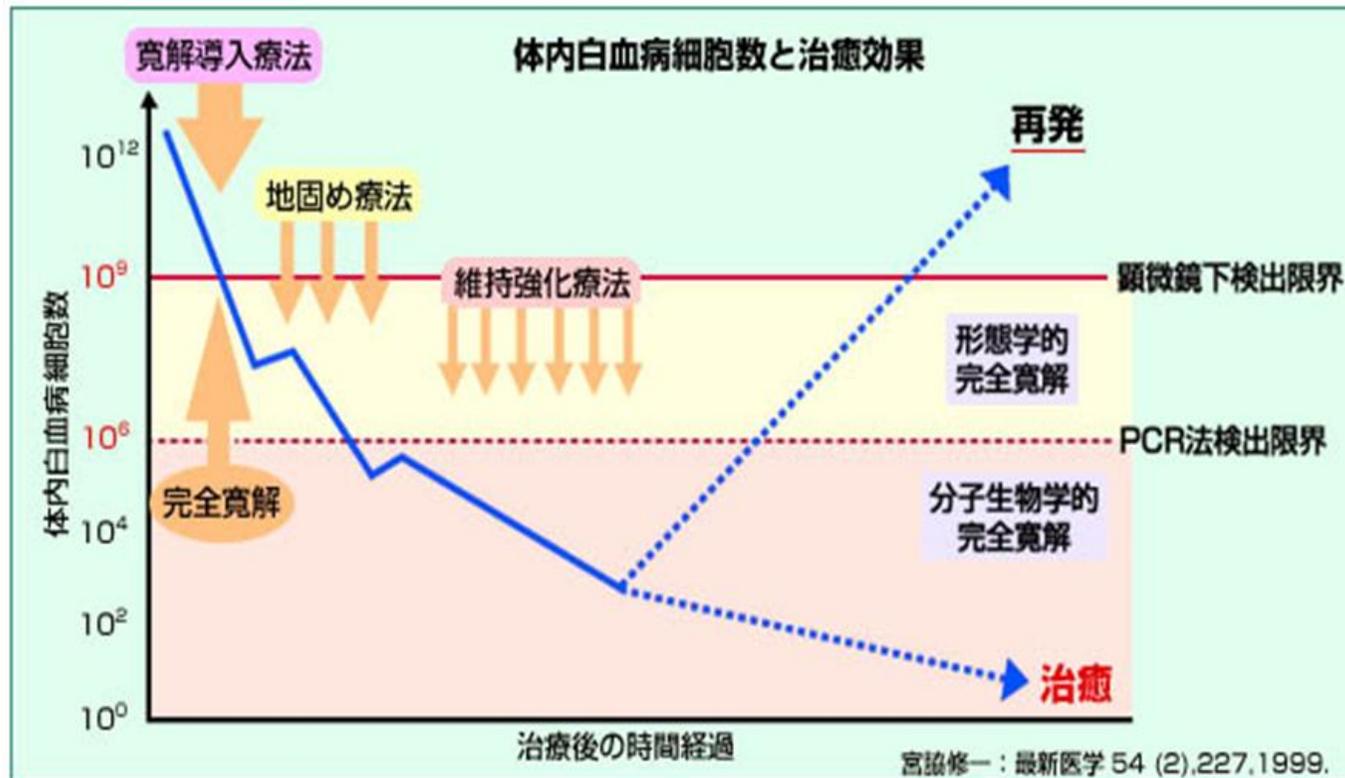
# 急性白血病の化学療法

## Total Cell Killの概念

(白血病細胞を0にする(=寛解)まで徹底的にたたきのめす！)

寛解導入療法 → 地固め療法 → 維持療法

1兆個  
10億個



# 寛解 (Remission)

- 造血器腫瘍独特の用語。
- 化学療法によって骨髄および末梢血の腫瘍細胞(白血病細胞)が消失する状態を指す。
- しかし、この状態でも、 $10^9 \sim 10^{10}$ 個の腫瘍細胞が残存しているため、この根絶を図るために「寛解後療法」が行われる。
- 骨髄および末梢血の白血病細胞がともに0%になると**完全寛解**に到達したという。

骨髄中	芽球 $\leq 5\%$ 正常赤芽球、顆粒球系巨核球を認める
末梢血中	芽球 = 0、 髄外白血病細胞 = 0 好中球 $\geq 1,000/\mu\text{L}$ 血小板 $\geq 100,000/\mu\text{L}$

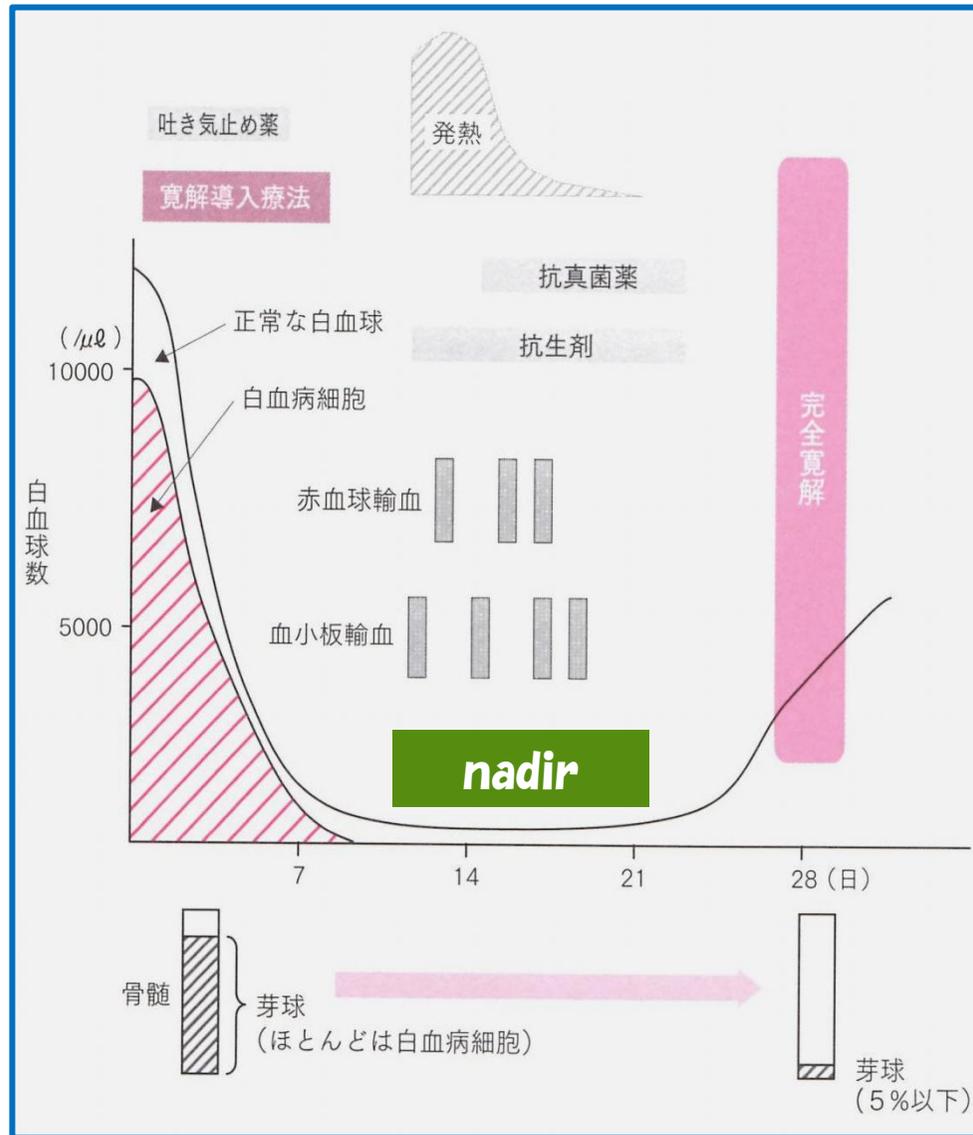
以上が最低 4 週間持続すること。

ただし、次の化学療法の影響により、末梢血所見が以上の基準を

満足しなくなる場合は、必ずしも 4 週間持続しなくてもよい (JALSG)

# 寛解導入療法

- 急性白血病に対する最初の治療。
- 強力な化学療法（**多剤併用化学療法**）によって、治療開始から約2週間後に白血病細胞、正常細胞とも死滅し、骨髓中の細胞はからっぽになる。
- 治療開始から約4週間後には正常細胞が増殖し、造血細胞が回復する（**完全寛解**）。
- 治療1回目で完全寛解にならない場合には、治療を繰り返す。
- 急性前骨髄球性白血病では分化誘導療法を行う。

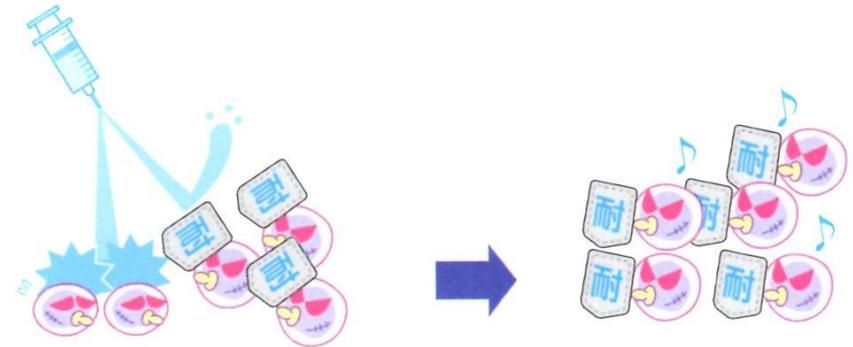


- 抗がん剤投与開始後1~3週間後の白血球数が $500/\mu\text{l}$ を下回る時期を **nadir**（ナティア、あるいはネイティアと発音する）という。
- nadirは英語で「どん底」を意味する。
- nadirの時期には感染症にかかりやすいので、適切な支持療法が必須。

# 多剤併用化学療法

- 急性白血病の化学療法は複数の**作用機序**が異なる抗がん剤を組み合わせる多剤併用療法が基本となる。
- これは、単剤投与に比べて薬剤**耐性**白血病細胞の増殖を抑制できるからである。
- また、抗腫瘍効果を大きくしたり、副作用を分散させることで軽減したりできる利点もある。

単剤投与



- 薬剤に耐性をもたない白血病細胞は死滅するが、耐性をもつものは生き残る。

- 残存した耐性白血病細胞が増殖してしまう。

多剤併用化学療法



- ある薬剤に耐性をもつ白血病細胞も別の薬剤を併用することで死滅する。

- 全ての白血病細胞を死滅させることができる。

**耐性**とは、 抵抗性ともいう。

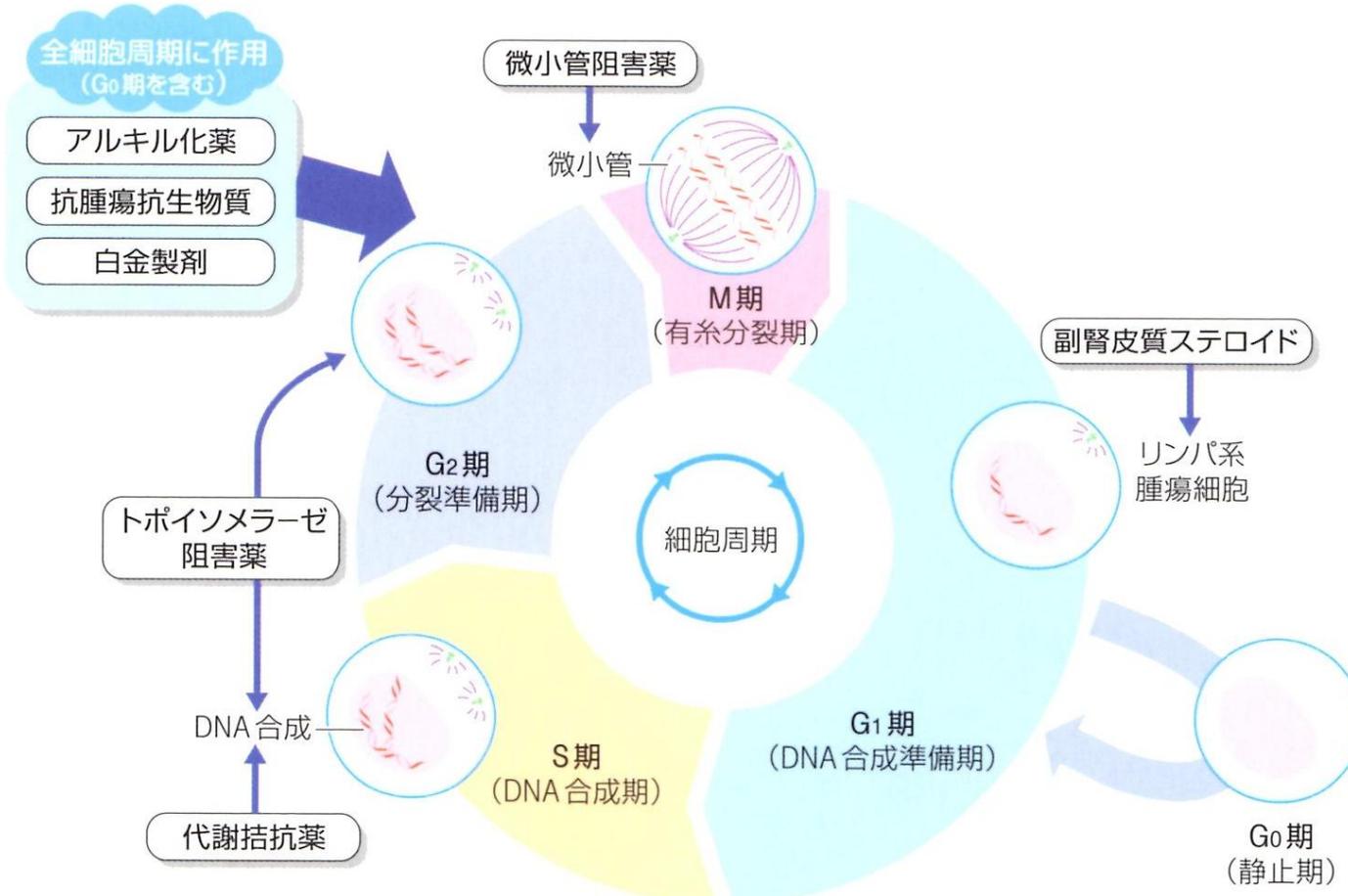
生物が病気、害虫、薬剤、高温・低温、乾燥のような不利な環境条件などに対して対抗しうる性質。

例えば暑い砂漠に生息する動植物は、高温、乾燥の下で十分生きていけるだけの耐熱性、耐乾性をもっており、寒帯や高地に住む昆虫の多くは耐凍性をそなえ、また氷点下の温度でも(あるいはそのような温度条件下でのみ)活動できるものもある。

# 抗がん剤の作用機序

- ◆ 異なる細胞周期に作用する薬剤を併用することによって抗腫瘍効果を上げることが可能になる

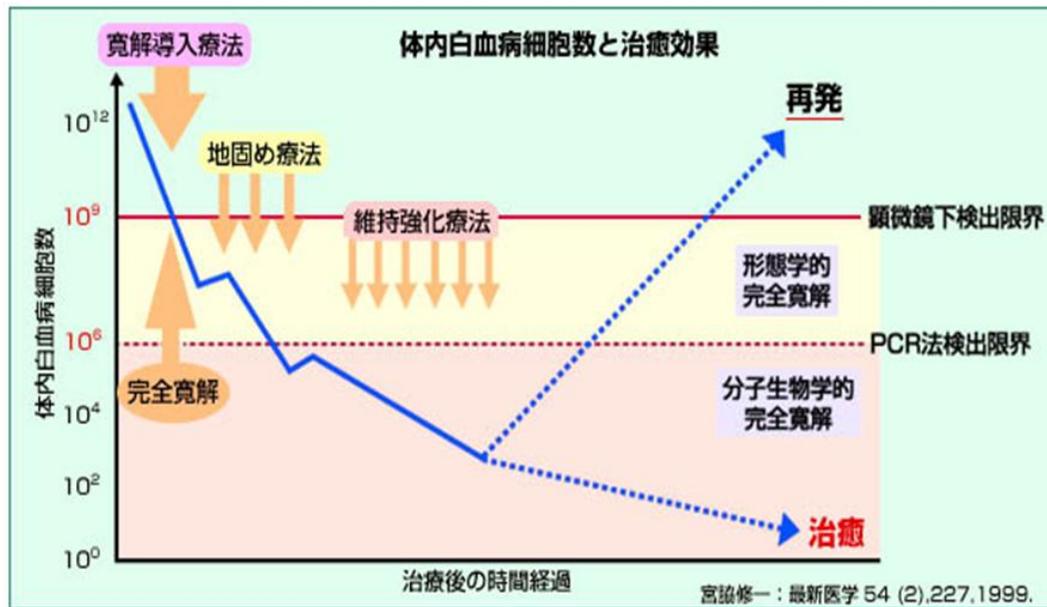
細胞周期依存性	特定の細胞周期に依存する	代謝拮抗薬 トポイソメラーゼ阻害薬 微小管阻害薬
細胞周期非依存性	G0期を含む全細胞周期に作用する	アルキル化薬 抗腫瘍抗生物質 白金製剤



**細胞周期**  
 細胞分裂の周期にもとづく細胞の活動周期。  
 次の四つの区分に分けられる。  
 DNA合成の行われるS期。  
 細胞分裂が進行中のM期。  
 この両者の間にある細胞分裂装置の準備などの行われるG2期。  
 そして分裂終了から次のDNA合成開始までの間を占めるG1期である。

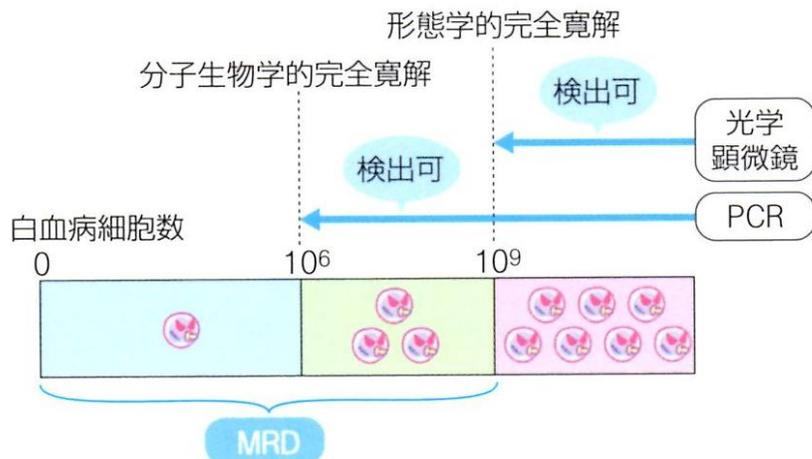
# 微小残存病変 (MRD) (minimal residual disease)

- 寛解導入療法によって、形態学的に寛解に至った後も、体内には  $10^6$  個～ $10^9$  個の白血病細胞が残存している。これを微小残存病変 (MRD) という。
- MRDは再発の原因となるので、MRDを検出・評価して治療効果の判定や治療方針の決定を行うことが重要である。



## 寛解後療法 = 地固め療法と維持・強化療法

- 寛解後療法とは寛解導入療法によって完全寛解に至った後に引き続き行われる治療である。
- 寛解後療法の目的は、微小残存病変 (MRD) を根絶に導くことであり、再発を防ぎ、治療に導くためには必須の治療となる。



# 急性骨髄性白血病の治療（概略）

## 白血病細胞を攻撃する治療法

### ■ 薬物療法（多剤併用化学療法）

薬（抗がん剤など）を投与して、白血病細胞を殺し、その増殖を抑制します。

### ■ 造血幹細胞移植

大量の抗がん剤、放射線療法などの強力な治療で、白血病細胞を破壊したあと正常な造血幹細胞を移植して骨髄機能を回復させる治療法です。薬物療法を行ったあと、患者さんの状態や造血幹細胞が十分得られるかなどを慎重に考え、必要に応じて考慮されます。

### ■ その他（抗がん剤以外の治療）

放射線療法など

まずは「薬物療法」により治療を行います\*



## 副作用や合併症に対する治療法（支持療法）

■ 薬物療法で生じる副作用の軽減や、白血病による合併症の対処などを目的に行う治療です。

### 主な内容

- 感染症対策
- 出血対策
- 貧血対策
- 悪心、嘔吐、消化器症状の緩和
- 播種性血管内凝固症候群(DIC)対策など



- ◆ 薬物療法は、白血病細胞を殺し、その増殖を抑えて数を減らす効果がある。
- ◆ 反面、正常な細胞にも影響が及ぶためいろいろな副作用が起こる。
- ◆ そのため、支持療法が重要である。

注意：急性前骨髄球性白血病（APL）はレチノイン酸単独または抗がん剤との併用治療を行う。

## 寛解導入療法

# 急性骨髄性白血病 (AML)

プロトコール例  
JALSG AML97  
(APLを除く)

強めの治療を行って、完全寛解を目指します。  
(治療1回で完全寛解にならない場合は数回繰り返します)

### ●投与スケジュール ※コース前に骨髄穿刺を行う

薬剤	投与方法 (投与量)	1	2	3	4	5	6	7 (日)
シタラビン	持続静注 (100mg/m <sup>2</sup> )	→	→	→	→	→	→	→
イダルビシン*	30分間静注 (12mg/m <sup>2</sup> )	↓	↓	↓				

\* 病院によっては、ダウノルビシンを用います。

**寛解**: 造血器腫瘍独特の用語。化学療法によって骨髄および末梢血の腫瘍細胞(白血病細胞)が消失する状態を指す。ともに0%になると**完全寛解**に到達したという。

治療開始

副作用

当日

- ・アレルギー(発熱、発疹など)
- ・不整脈、めまい
- ・吐き気、嘔吐

薬剤そのものによる副作用

2~3日目

- ・全身のだるさ
- ・食欲不振
- ・吐き気、嘔吐

1~2週目

- ・下痢・胃の不快感
- ・口内炎
- ・貧血・出血
- ・結膜炎・角膜炎

これらの症状が現れたときや、「何か変だ」と感じたときは、医師や看護師にご相談下さい。

白血球の減少により感染症が  
おこりやすくなる

・感染が起こりやすい時期  
(発熱)

3~4週目

- ・皮膚の黒ずみ・発疹・かさつき
- ・脱毛
- ・神経症状(手足のしびれなど)
- ・肝臓の障害
- ・腎臓の障害

薬物療法中は、さまざまな副作用が  
起こる。  
起こりやすい時期はだいたい予測  
できるので、必要な対策を講じながら  
治療を進める。

数ヵ月後

- ・心臓障害(疲れやすい、夜中に咳こむなど)

遅発性の副作用が  
おこることがある

※ここに示した症状以外の副作用が現れることもあります。

# 副作用を軽減するための治療と対策(支持療法)

## ● 消化器症状に対する治療

代表的な副作用	代表的な対処法
吐き気・嘔吐 胃粘膜障害	<ul style="list-style-type: none"><li>吐き気止め</li><li>H2ブロッカー</li></ul>
下痢・便秘	<ul style="list-style-type: none"><li>下痢止めの投与や輸液</li><li>下剤</li></ul>
低栄養状態	<ul style="list-style-type: none"><li>中心静脈栄養</li><li>(高カロリー輸液)</li></ul>

## ● 感染症や神経症状に対する予防・治療

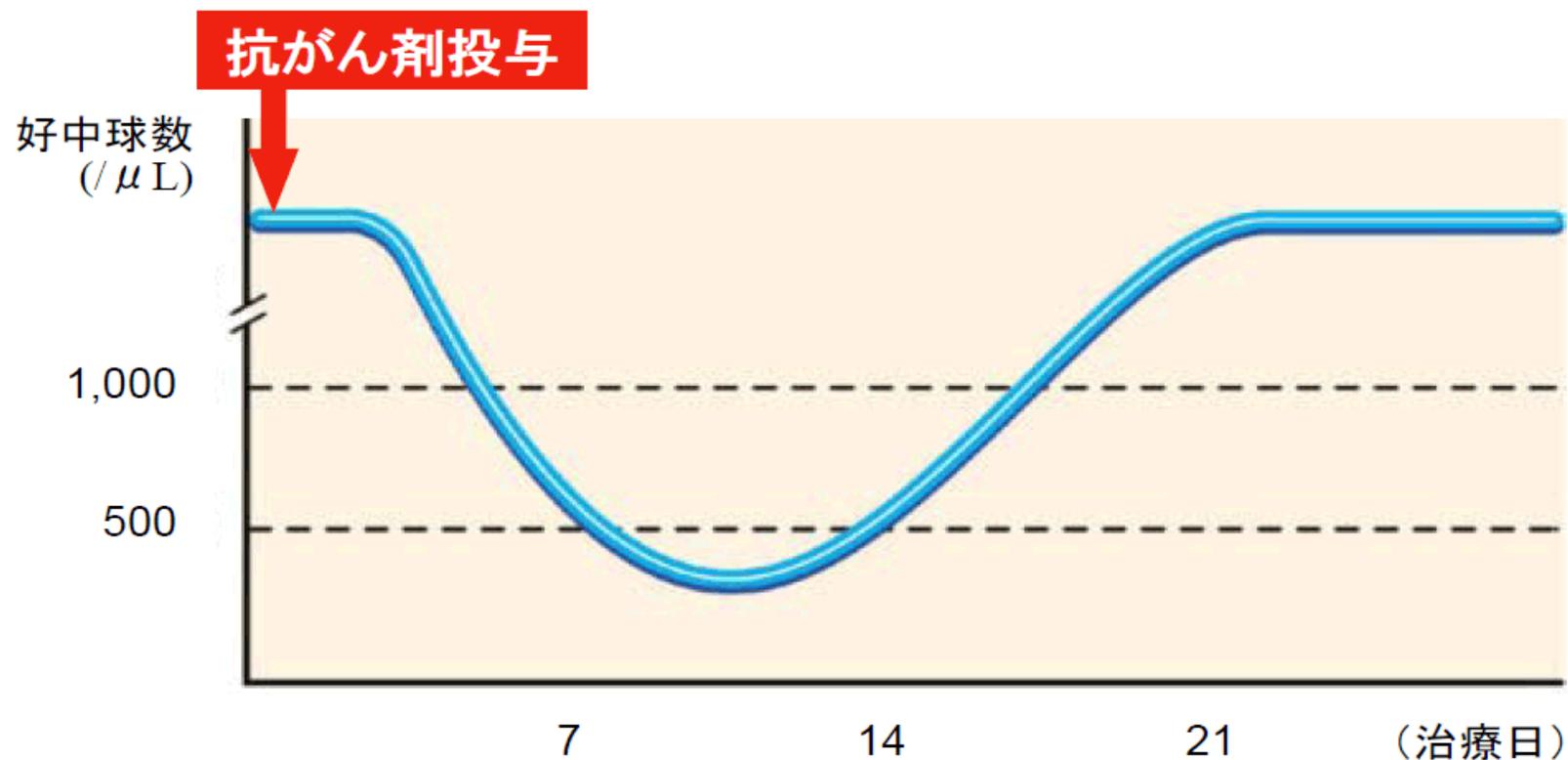
代表的な副作用	代表的な対処法
口内炎	<ul style="list-style-type: none"><li>うがいなどで口の中を清潔に保つ</li><li>氷を口に含む</li><li>痛み止めの投与</li></ul>
発熱・日和見感染	<ul style="list-style-type: none"><li>手をよくあらう</li><li>抗生剤の投与</li></ul>
結膜炎・角膜炎	<ul style="list-style-type: none"><li>ステロイド点眼</li></ul>
神経障害 (手足のしびれ)	<ul style="list-style-type: none"><li>くすりの減量・休薬・中止</li><li>ビタミン剤の投与</li></ul>

## ● 白血球・赤血球・血小板の減少に対する治療

代表的な副作用	代表的な対処法
白血球減少	<ul style="list-style-type: none"><li>G-CSFの投与</li><li>薬の減量・休薬・中止</li></ul>
貧血・血小板減少	<ul style="list-style-type: none"><li>輸血</li><li>薬の減量・休薬・中止</li></ul>

# 抗がん剤治療中の好中球数の変化

## ■好中球減少の時期と程度(例)



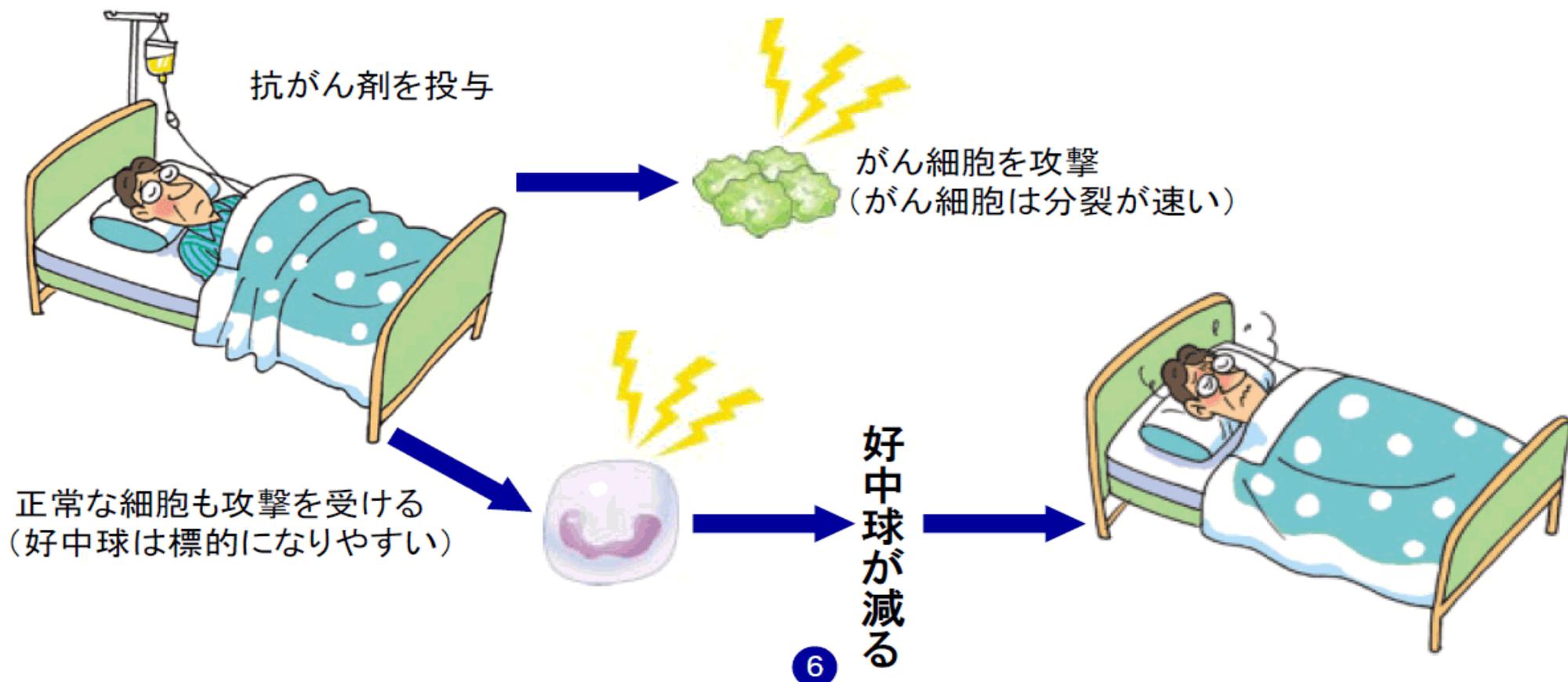
一般的には、抗がん剤治療開始後7～10日目で好中球の数がもっとも少なくなります。したがって、この時期は感染予防が重要です。(治療法によっては、より早い時期に減ることもあります。)

こうした好中球数の推移を把握するために、抗がん剤治療期間中には血液検査が行われます。

# 抗がん剤治療で好中球が減る理由

抗がん剤には、がん細胞の増殖を止める作用があります。

しかし、がん細胞に作用すると同時に、がん細胞と同じように速く増殖する細胞にも抗がん剤の影響が出やすくなります。好中球はその代表的なもので、その他、赤血球、血小板、毛髪(毛根)、口および胃腸の粘膜、生殖に関連する細胞(卵巣、睾丸)にも抗がん剤の影響が出やすくなります。



# 「好中球」の働き

好中球は外敵の侵入に対処する働きがあります。

体外から侵入して来る病原菌などを取り込み(貪食作用)、外敵からの攻撃に対して防御する働きがあります。

## 好中球の貪食作用



病原菌が侵入すると行動を開始する



病原菌を取り込む



病原菌が消化して好中球自身も死ぬ

感染症にかかって熱が出たりすると、白血球の数が増えることが多いのですが、これは、外敵と戦うために、平常時よりも多くの好中球が必要とされ、多くの好中球が血液中に動員されるためです。

一般的には健康成人の場合、血液1 $\mu$ Lあたりの好中球の数は2,500~5,000個(白血球全体では4,000~9,000個)とされていますが、病原菌が体内に侵入すると好中球は7,000個(白血球全体では12,000個)以上になることもあります。



# 好中球が減ると・・・

好中球の数が減ると、外敵に対する防御力が低下し、感染症などにかかりやすくなります。



外敵の攻撃に対する防御力が低下します。

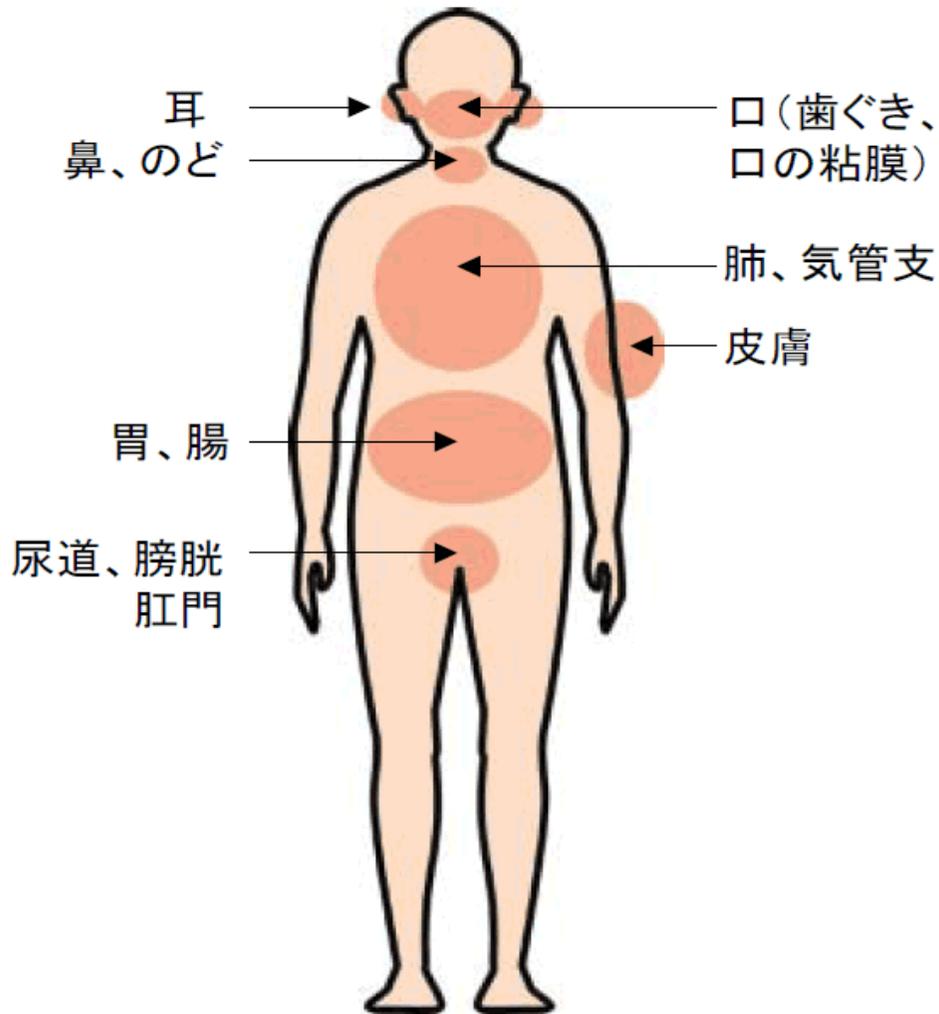


外敵に負け、感染症(肺炎など)が発症しやすくなります。

好中球が少なくなった状態(一般的には血液中の好中球が $2,000/\mu\text{L}$ 未満に減少した状態)を好中球減少症といい、外敵に対する防御力が弱くなるため、病原菌などの侵入をできるだけ防ぎ、感染から身を守るための注意が必要となります。

# 感染しやすい部位と典型的な感染症の症状

## 【感染しやすい部位】



## 【典型的な症状例】



# 感染症があったら・・・

こんな症状があれば、  
感染症が疑われます。



まずは担当医、看護師に連絡を!

下記の処置が行われます。

抗菌薬による  
感染症の治療

医師・看護師の指示に従って服用して下さい。症状によっては、入院が必要になる場合もあります。

G-CSFなどの  
投与による  
好中球増加

自宅の近所の病医院で注射をしてもらうことも可能です。担当医に相談して下さい。

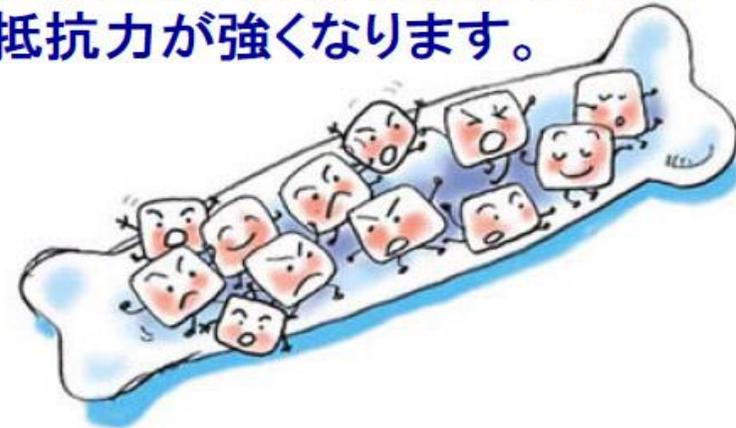
# 好中球を増やすお薬(G-CSF製剤)について

## G-CSF 製剤

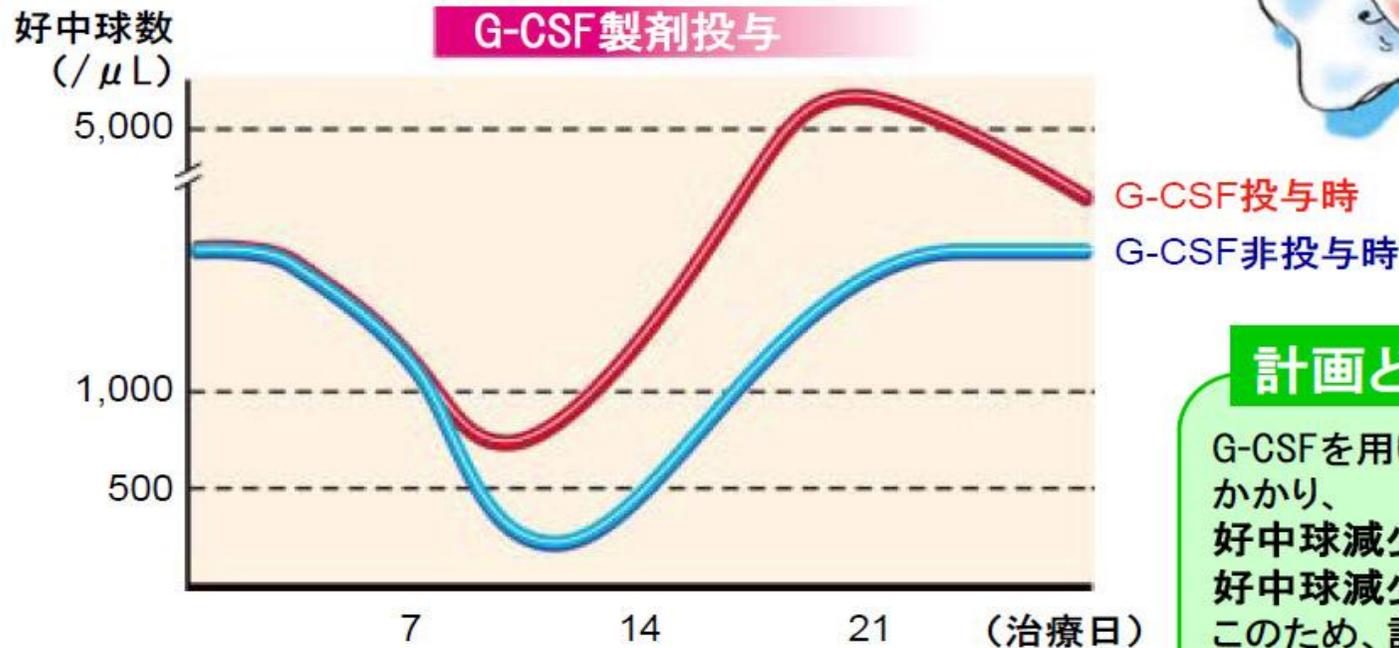
好中球のもとになる細胞の  
増殖をさかんにする作用

好中球の働きを強める作用

好中球が増え、感染に対する  
抵抗力が強くなります。



■ G-CSF製剤投与による好中球数の回復(例)



### 計画どおりの治療のために

G-CSFを用いると好中球減少に歯止めが  
かかり、  
好中球減少の程度が軽くなり  
好中球減少症の期間が短縮できます。  
このため、計画どおりの治療を続けること  
ができる可能性が大きくなります。

薬剤特有の副作用は覚えなさいといけない  
抗腫瘍薬の種類と副作用 - 1 -

種類	一般名	特徴的な副作用
アルキル化薬	シクロホスファミド	出血性膀胱炎、間質性肺炎・肺線維症
	イホスファミド	出血性膀胱炎
	ブスルファン	間質性肺炎・肺線維症
	メルファラン	肺線維症
	ダカルバジン	肝静脈血栓症
代謝拮抗薬	シタラビン	大量投与による大脳・小脳障害
	リン酸フルダラビン	腎障害
	6-メルカプトプリン	肝障害
	メトトレキサート	スポンジ効果(胸腹水での作用遅延化)
	ヒドロキシカルバミド	皮膚潰瘍
抗癌抗生物質	アドリアシン	心毒性、血管外漏出による皮膚壊死
	ミトキサントロン	心毒性
	ブレオマイシン	肺線維症
	イダルビシン	心毒性
	ダウノルビシン	心毒性、血管外漏出による皮膚壊死

薬剤特有の副作用は覚えなさいといけない  
**抗腫瘍薬の種類と副作用 -2-**

種類	一般名	特徴的な副作用
微小管阻害薬	ビンクリスチン	末梢神経障害、SIADH
	ビンブラスチン	末梢神経障害、SIADH
	ビンデシン	末梢神経障害、SIADH
トポイソメラーゼ阻害薬	エトポシド	二次性白血病
白金製剤	シスプラチン	腎障害、末梢神経障害、聴力障害
分子標的薬	リツキシマブ	Infusion reaction
	メシル酸イマチニブ	
	ゲムツブマブオゾガマイシン	血栓症
	トレチノイン	レチノイン酸症候群
	ボルテゾミブ	末梢神経障害、間質性肺炎
その他	L-アスパラギナーゼ	凝固障害、急性膵炎、ショック

SIADH: 抗利尿ホルモン分泌異常症候群

## 二次性の副作用 その他の副作用

### 1)尿酸腎障害

化学療法によって壊わされた腫瘍細胞中の核酸からの代謝産物である尿酸が腎臓から尿中に排泄されるが、尿中濃度が高度となると尿酸が析出して尿酸腎障害を起こす。

### 2)tumor lysis syndrome **腫瘍崩壊症候群**

化学療法により急激に腫瘍が破壊される際、尿酸腎障害やDICや高カリウム血症等の電解質異常を伴い、全身状態が急速に悪化して死亡することがある。

また、腸管のリンパ腫が急速に縮小・溶解して腸管穿孔を呈することもある。

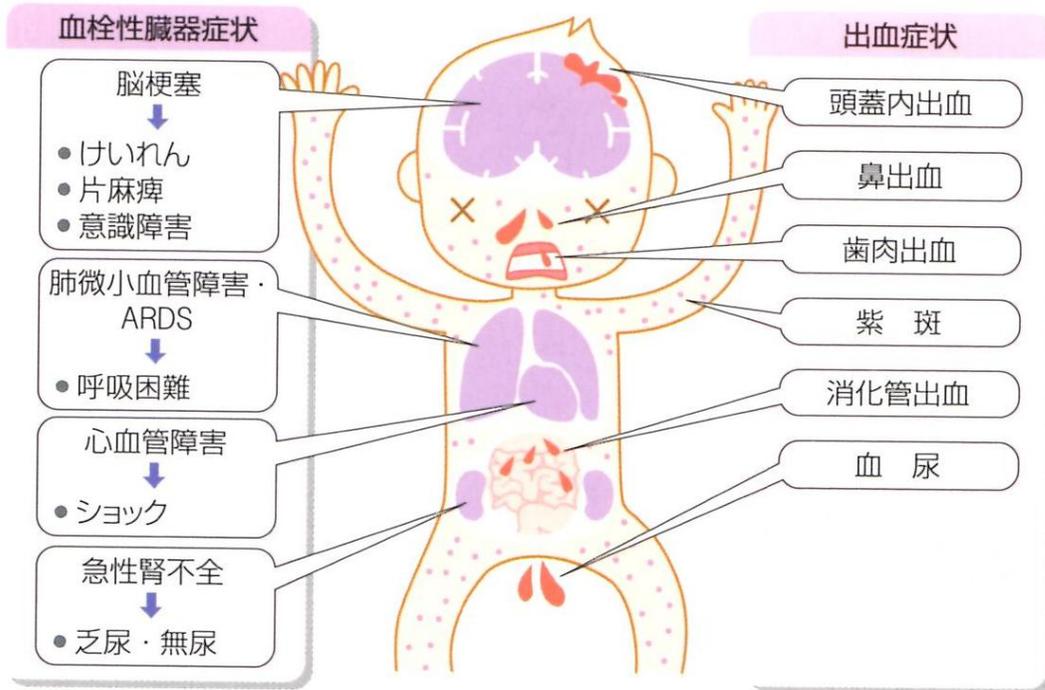
### 3)DIC

急性前骨髄球性白血病では、化学療法開始により白血病細胞が破壊され、前骨髄球顆粒が血中に放出されるとその組織因子作用によりDICが悪化する。

# 播種性血管内凝固症候群(*disseminated intravascular coagulation: DIC*)

- 様々な基礎疾患に合併して凝固系が亢進し、全身の細小血管内に**微小血栓**が多発して臓器障害がおこる病態。
- これに伴って凝固因子、血小板が大量に消費されて減少し、また線溶系も亢進するため**出血症状**をきたす。

感染症	●敗血症 ●重症ウイルス感染症 など
悪性腫瘍	●白血病(特にAPL) ●肝細胞癌 ●転移性癌 など
産科的疾患	●常位胎盤早期剥離 ●羊水塞栓 ●前置胎盤 ●妊娠高血圧症候群 ●死胎稽留 など
組織壊死	●外傷 ●熱傷 ●外科手術(特に前立腺手術) など
血管内容血	●ABO型不適合輸血(193頁) など
血管障害	●ショック ● <sup>カサバハ</sup> Kasabach-Merritt症候群 ●大動脈瘤 など
その他	●熱射病 ●自己免疫疾患 ●毒蛇咬傷 など



- 原因となる基礎疾患には悪性腫瘍、敗血症が多い。
- 急性前骨髄球性白血病(APL)では、腫瘍細胞の放出する因子の作用のためDICを合併することが多い。
- APLのDICでは出血傾向が強く、重篤な出血をきたす。

# 白血病治療の支持療法

- ①輸液と電解質失調の是正
  - ②高尿酸血症による腎不全の是正
  - ③成分輸血による血球レベルの是正
  - ④発熱、感染症に対する治療
  - ⑤静脈ルート of 確保 (中心静脈穿刺)
  - ⑥造血因子の投与
  - ⑦制吐剤の投与
- など

維持すべきHb値は  
7 g/dl

維持すべき血小板値は  
1~2万

# 急性白血病の治療方針

AL

急性白血病(骨髄性、リンパ性)

AML-M3以外

AML-M3

65歳未満

65歳以上

多剤併用化学療法

通常量～減量化学療法

レチノイン酸を含む治療

完全寛解

非寛解

50歳未満  
予後不良な型  
ドナーあり

地固め療法

サルベージ療法

造血幹細胞移植

維持・強化療法

# 癌化学療法の条件

1. 癌細胞を殺すことができる
2. 宿主側に対して副作用を示さない



## 分子標的療法

- ✓ 急性前骨髄性白血病（AML M3；APL）： ATRA（ベサノイド）
- ✓ 急性骨髄性白血病（CD33陽性）： GO（マイロターゲット）
- ✓ Ph（+）急性リンパ性白血病：チンナーゼ阻害剤（グリベック）
- ✓ 慢性骨髄性白血病：チンナーゼ阻害剤（グリベック）
- ✓ 悪性リンパ腫：抗CD20抗体（リツキサン）

# 分化誘導療法

## 急性前骨髄球性白血病

(FAB分類 M3)

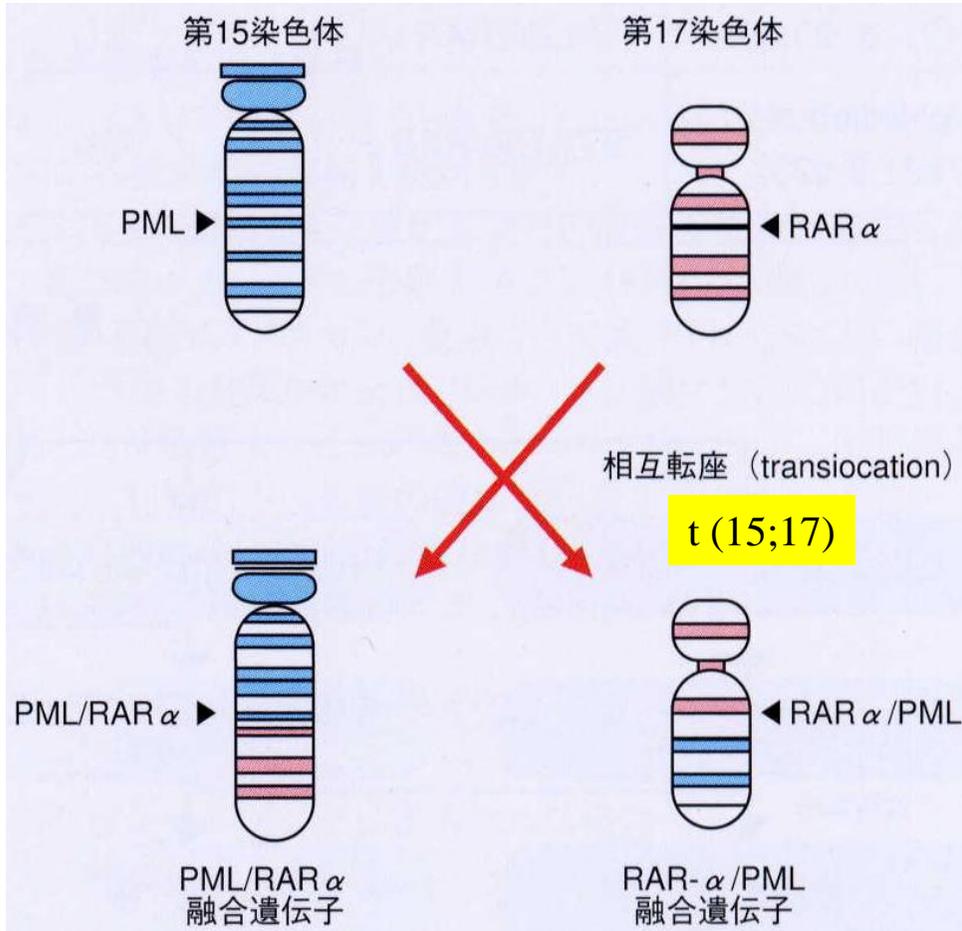
*All-trans retinoic acid* (ATRA)

ビタミンAの誘導体

経口剤

M3の発症にはPML/RAR  $\alpha$  融合遺伝子が重要。

RAR  $\alpha$  はレチノイン酸レセプターであるのでビタミンA誘導体の  
ATRAはRAR  $\alpha$  に結合できる。



第17染色体上のRAR $\alpha$ はレチノイン酸の核内受容体

**all-trans retinoic acid (レチノイン酸: ATRA) による分化誘導療法**

### PML-RAR $\alpha$ 融合遺伝子

- PML/RAR $\alpha$ 融合遺伝子から作られた蛋白質であるPML/RAR $\alpha$ がAPL発症の原因となる。
- ATRAはこの融合遺伝子産物に作用してAPL細胞を**成熟好中球に分化させる**。

### レチノイン酸

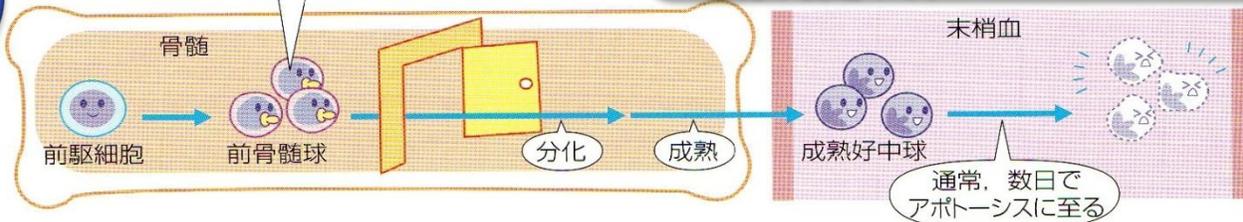
ビタミンA酸ともいわれ、狭義のビタミンAであるレチノールの誘導體

# 急性前骨髄球性白血病 (APL) の発症原因

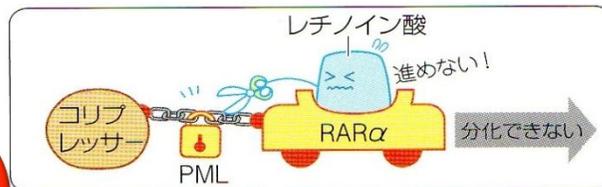
正常



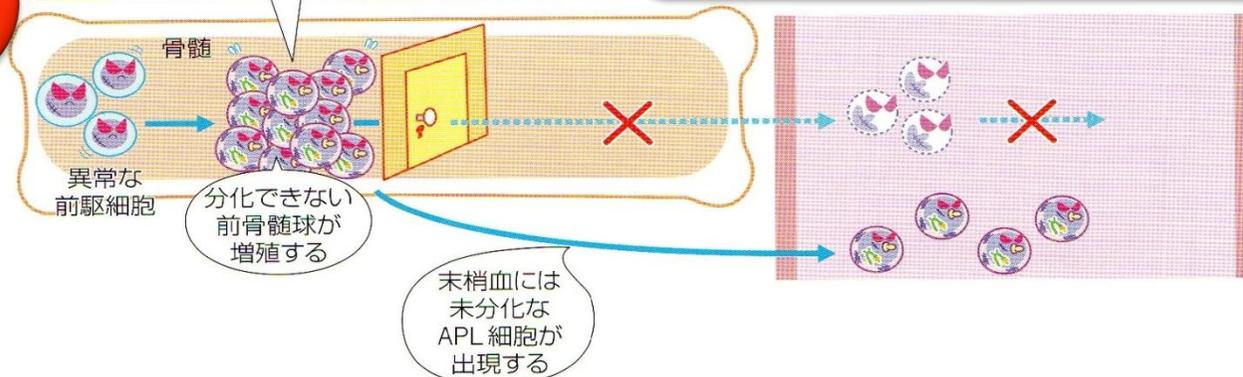
- RAR $\alpha$ はレチノイン酸の核内受容体であり、そのリガンドであるレチノイン酸と結合することで前骨髄球の分化にかかわる遺伝子の転写を活性化する。
- 正常では、RAR $\alpha$ はコリプレッサーによって転写活性が抑制されているが、リガンドであるレチノイン酸存在下で、コリプレッサーがはずれ分化が促進する。



APL



- APL細胞がもつPML/RAR $\alpha$ はコリプレッサーとの結合が高く、レチノイン酸存在下でも結合がはずれず、活性化できないため骨髄球以降に分化できず、前骨髄球が増加する。



## リガンド

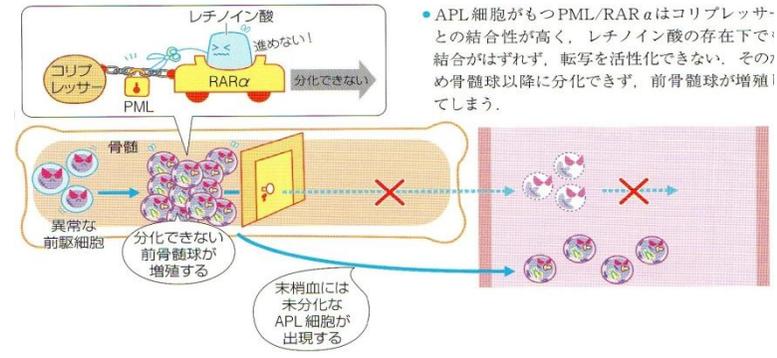
特定の受容体（レセプター）に特異的に結合する物質のことである。リガンドが対象物質と結合する部位は決まっており、選択的または特異的に高い親和性を発揮する。特にタンパク質と特異的に結合するリガンドは、微量であっても生体に対して非常に大きな影響を与える。

## コリプレッサー

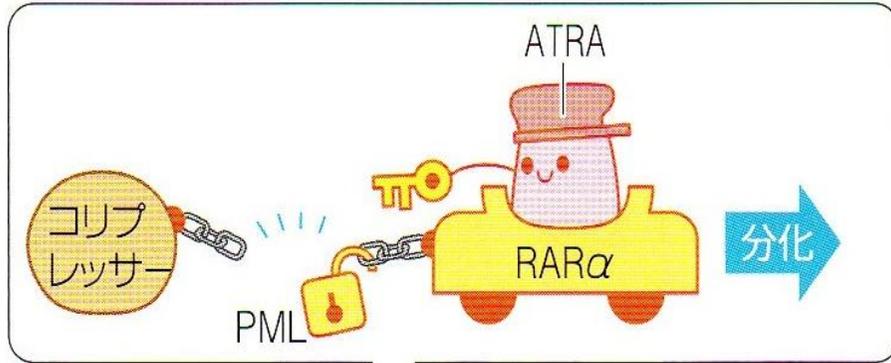
遺伝子発現の際に、抑制的に働く転写調節因子をリプレッサーという。コリプレッサーとは、リプレッサーのうち、DNAに直接結合せず、他の蛋白質との相互作用を介して制御に関与するものをいう。

# ATRAによる分化誘導療法

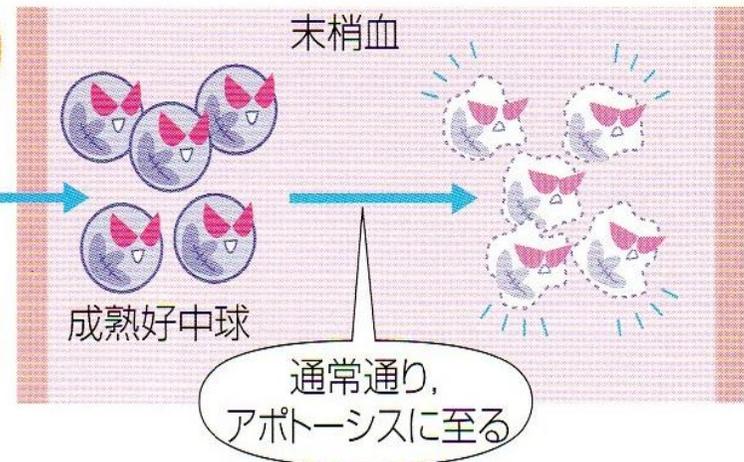
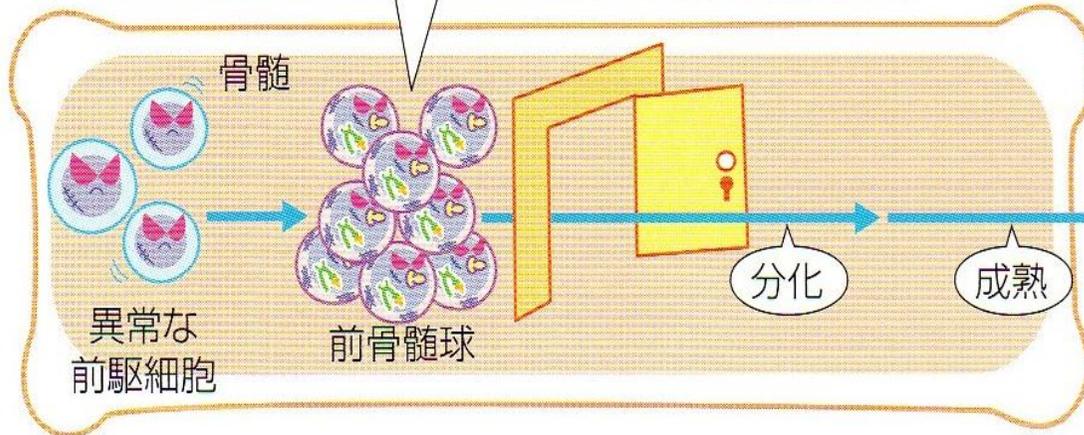
- ATRAは全トランス型レチノイン酸の経口製剤であり、APL細胞の分化を誘導することができる。
- 急激な細胞崩壊を伴わずに腫瘍細胞を死滅させることができるため、通常の化学療法に比べ合併症が少ない。
- ATRA療法によって90%以上の確率で完全寛解導入に成功する。
- 通常、他の抗がん剤とともに寛解導入療法に使用される。



● APL細胞がもつPML/RARαはコリプレッサーとの結合性が高く、レチノイン酸の存在下で結合がはずれず、転写を活性化できない。そのため骨髄球以降に分化できず、前骨髄球が増殖してしまう。

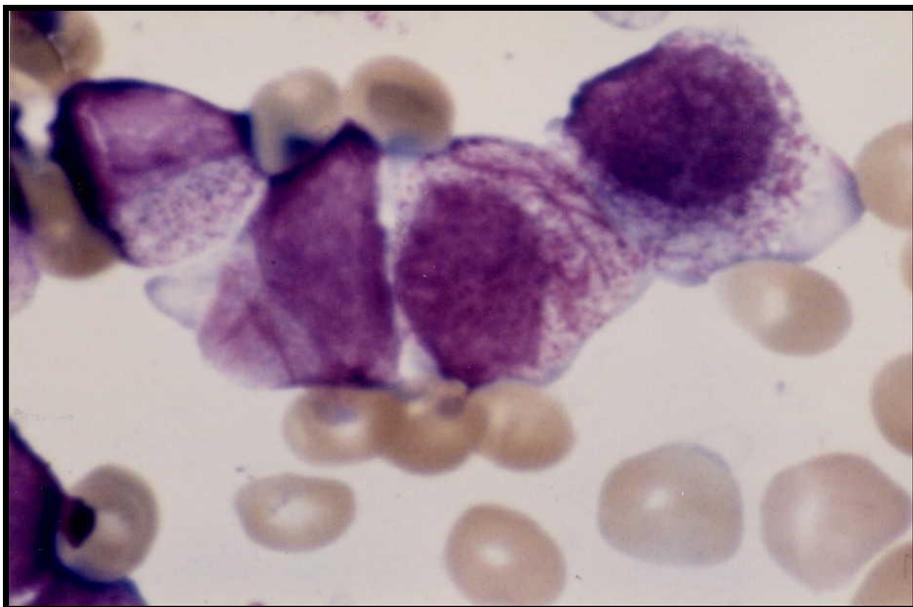


- ATRA存在下では、コリプレッサーはPML/RARαからはずれ、転写活性が回復し分化が誘導され成熟好中球に分化する。



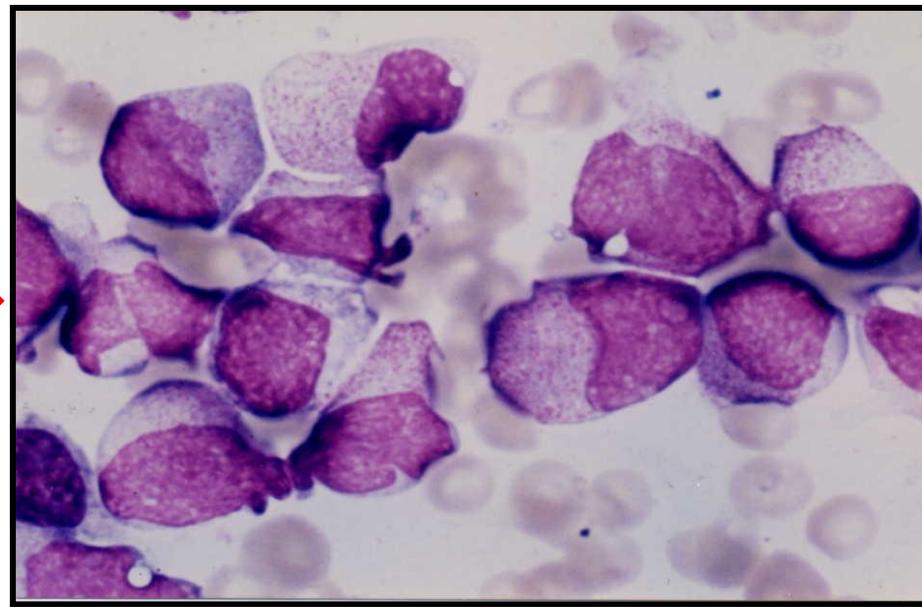
# 分化誘導療法(M3)

ATRA 45mg/m<sup>2</sup>/日を投与し、完全寛解に到達したAPL症例



治療前

治療前には多数の粗大なアズール顆粒と多数のアウエル小体を含む異形性の強い前骨髄球が認められた。



ベサノイド投与(約2週後)

ベサノイド投与約2週間後には異常な前骨髄球は減少し、成熟顆粒球が増加した。

## 抗体療法 (ゲムツズマブオゾガマイシン)



- 白血病細胞の表面にある特殊なタンパク質(CD33)への抗体に抗がん剤を結合させ、白血病細胞に選択的に抗がん剤を結合させて死滅させる新しいタイプの治療薬です。
- この薬は、再発または難治性でCD33というタンパク質を持つ急性骨髄性白血病の患者さんにのみ適用となります。

- **CD33**はAMLの白血病細胞の約80%に発現する。しかし、正常な顆粒球や単球、一部の赤芽球や巨核球にも発現するため、白血病細胞に完全に特異的ではない。
- **ゲムツズマブ オゾガマイシン(GO)**は、骨髄抑制、infusion reaction、肝静脈閉塞症などの副作用が高頻度に見られるため、難治例や再発例に対する単独療法に限られている。

# 急性骨髄性白血病に対する寛解後療法としての化学療法と移植の治療選択

ATRAによる分化誘導療法+化学療法

