

第9回腫瘍血液内科勉強会

急性白血病の診断と治療

平成28年1月14日

白血病とは

「白血病」＝「血液細胞のがん」

急性白血病と骨髄異形成症候群の違い

いずれもゲノム(遺伝情報)異常を持った細胞のクローン性増殖を認めるが

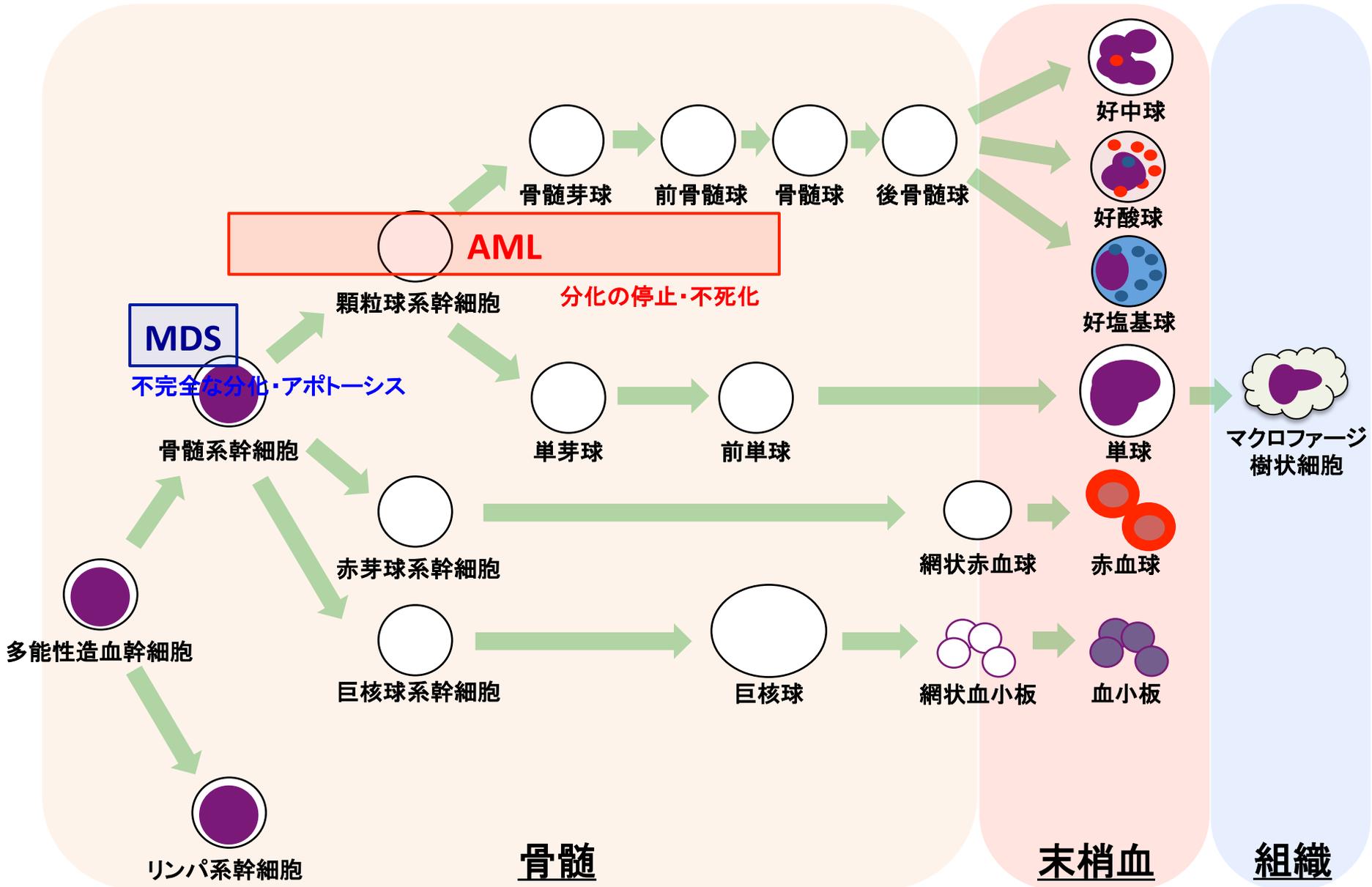
急性白血病では…

- ・起源：分化途中の造血細胞
- ・分化(成長)は停止(→芽球の増加)
- ・不死化

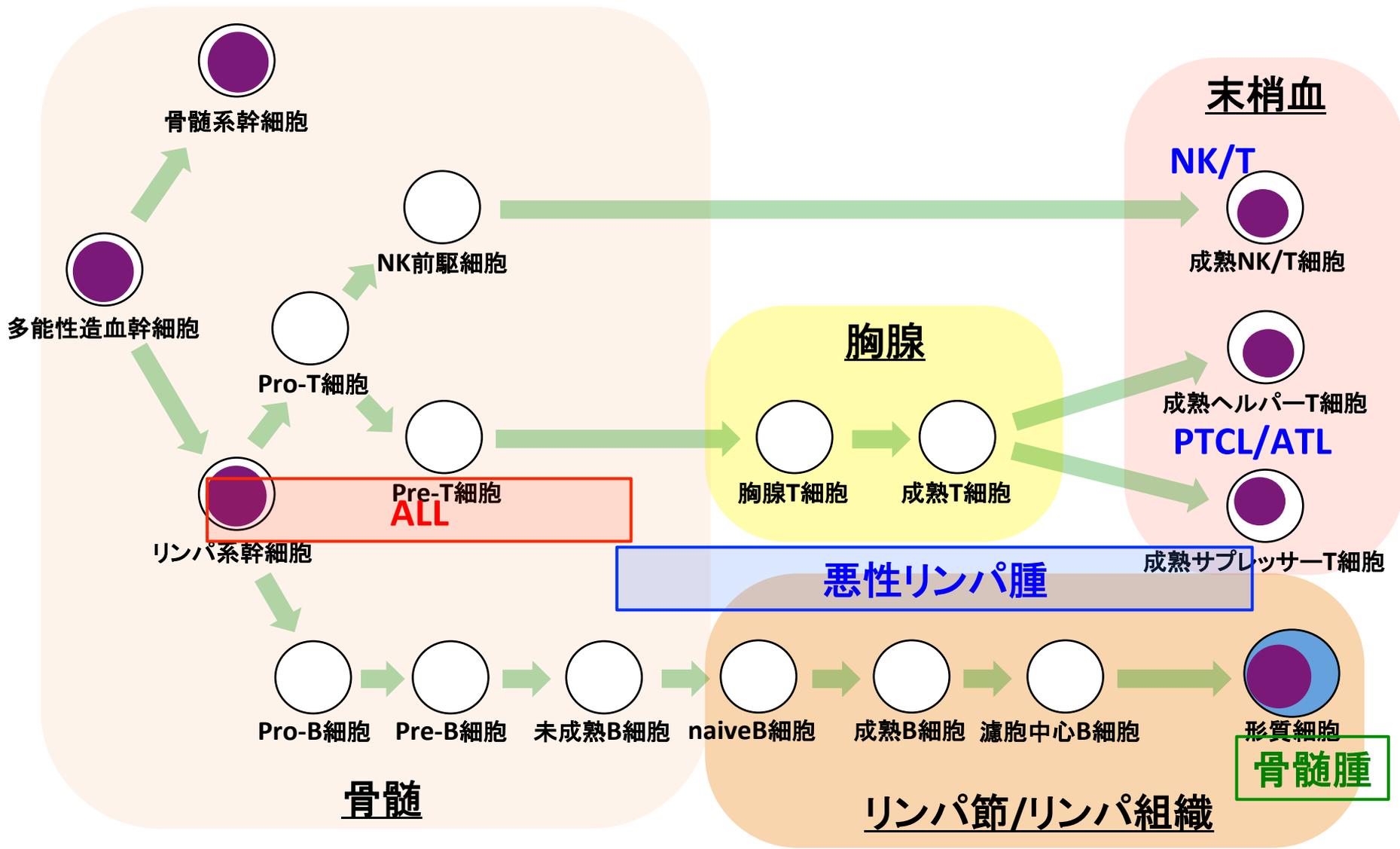
MDSでは…

- ・起源：骨髄系幹細胞(→リンパ系細胞以外の大部分が異常)
- ・不完全(機能的/数的)な分化が持続 → 無効造血
- ・アポトーシス(細胞死)亢進
- ・やがて異常細胞の一部が分化を停止し増加(→芽球の増加/白血化)
→ 前白血病状態

骨髓系造血細胞の分化と腫瘍発生起源



リンパ系造血細胞の分化と腫瘍発生起源



白血病にはどんなタイプがあるか

A.急性白血病

1)急性骨髄性白血病(AML; Acute Myeloid Leukemia)

年間発症頻度: 3 - 4人/10万人

2)急性リンパ性白血病(ALL; Acute Lymphocytic Leukemia)

年間発症頻度: 2-3人/10万人

B.慢性白血病

1)慢性骨髄性白血病(CML; Chronic Myeloid Leukemia)

年間発症頻度: 1人/10万人

2)慢性リンパ性白血病(CLL; Chronic Lymphocytic Leukemia)

年間発症頻度: 0.1 - 0.2人/10万人

急性骨髄性白血病(AML)の種類

① **FAB分類**: あくまで顕微鏡による **形態分類** であり、それぞれが均一な集団とは言えない。

M0	最未分化型骨髄芽球性白血病 MPO陽性の芽球は3%未満。リンパ球系マーカー (CD3、CD5、CD19、CD20) 陰性。 骨髄球系マーカー (CD13またはCD33) 陽性、または電顕MPO陽性、または抗MPO抗体染色陽性。
M1	未分化型骨髄芽球性白血病 芽球がNECの90%以上。
M2	分化型骨髄芽球性白血病 芽球はNECの90%未満。単球系はNECの20%未満、 約30%にt(8;21) がみられる。
M3	前骨髄球性白血病 (=APL) 粗大な顆粒をもつ前骨髄球、Auer小体の束をもつ細胞 (faggot cell) が腫瘍細胞、 多くの例でt(15;17) がみられる。
M4	骨髄単球性白血病 単球系がNECの20%以上、または、末梢血で単球5,000/ μ L以上。血中尿中リゾチーム値を参考にする (正常上限の3倍以上)。 M4Eo: 異常好酸球がNECの5%以上あるM4。 高率にinv(16) を伴う。
M5	単球性白血病 単球系細胞がNECの80%以上 M5a: 単芽球が全単球の80%以上。 M5b: 単芽球が全単球の80%未満。
M6	赤白血病 赤芽球がANCの50%以上。芽球がNECの30%以上。
M7	巨核芽球性白血病 MPO陽性の芽球は3%未満。電顕PPO陽性、または巨核球系マーカー (CD41またはCD42) 陽性。多くの例で骨髄線維化を伴う。

MPO(ミエロペルオキシダーゼ)、NEC(赤芽球を除いた骨髄有核細胞)、ANC(骨髄の全有核細胞)、PPO(血小板ペルオキシダーゼ)

② WHO分類(主流)

化学療法・放射線治療の既往

あり

《治療関連骨髄性腫瘍》

1. アルキル化薬
2. トポイソメラーゼ II 阻害薬
3. 放射線 etc.

なし

染色体・遺伝子検査

特異的異常あり

《特定の遺伝子異常を有するAML》

1. AML1-MTG8: t(8; 21)
2. CBFβ-MYH11: inv(16)
3. PML-RARα: t(15; 17)
4. MLLT3-MLL: t(9; 11)
5. DEK-NUP214: t(6; 9)
6. RPN1-EVI1: inv(3) etc.
7. RBM15-MKL1: t(1; 12)
8. NPM1変異, CEBPα変異

正常
特異的異常なし

形態学的異形成

あり

《骨髄異形成関連の変化を有するAML》

なし

《その他のAML》

1. M0, M1, M2, M4, M5(a, b), M6(a, b), M7
2. 急性好塩基性白血病
3. 骨髄線維化を伴う急性汎骨髄症
4. 骨髄肉腫
5. ダウン症候群関連骨髄増殖症 etc.

急性リンパ性白血病(ALL)の種類

① FAB分類

L1: 小細胞型・小児に多い ⇨ 化学療法感受性大

L2: 大細胞型・成人に多い

L3: Burkitt型

② WHO分類(主流) *ただし、リンパ腫も含めたリンパ系腫瘍として分類

・特異的異常を伴わないBリンパ芽球性白血病

・特異的遺伝子異常を伴うBリンパ芽球性白血病

BCR-ABL: t(9; 22) - フィラデルフィア染色体陽性ALL (Ph+ALL)

MLL再構成: 11q23

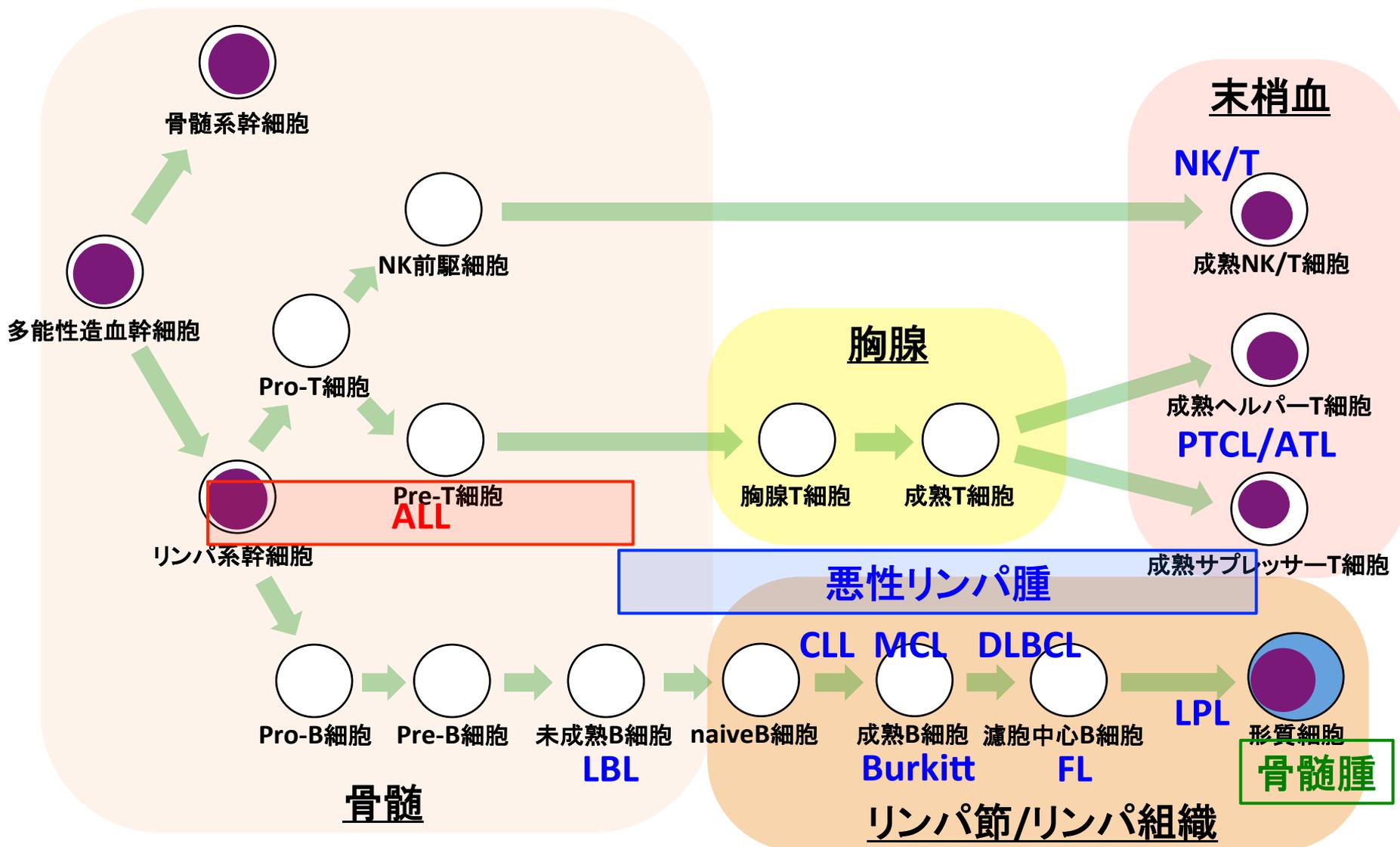
TEL-AML1: t(12; 21)

IL3-IgH: t(5; 14)

E2A-PBX1: t(1; 19) etc.

・Tリンパ芽球性白血病

リンパ系造血細胞の分化と腫瘍発生起源



白血病の原因

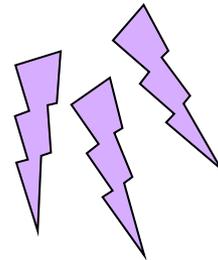
遺伝的要因



#一卵性双生児の片方が白血病の場合、もう一方が発症する確率は10歳までに20%
(一般の年間発症率は0.004%)

#その他の兄弟間の遺伝的関連は不明

放射線



白血病発生率

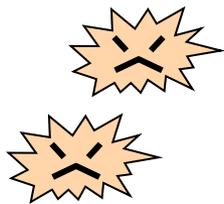
正の相関

骨髄の被曝線量

ウイルス

#成人T白血病(ATL)ウイルス
(HTLV-1)

#EBウイルス (EBV)



化学物質

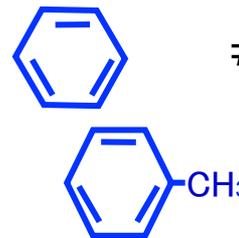
#ベンゼン、トルエン

#抗癌剤による二次性白血病
アルキル化剤

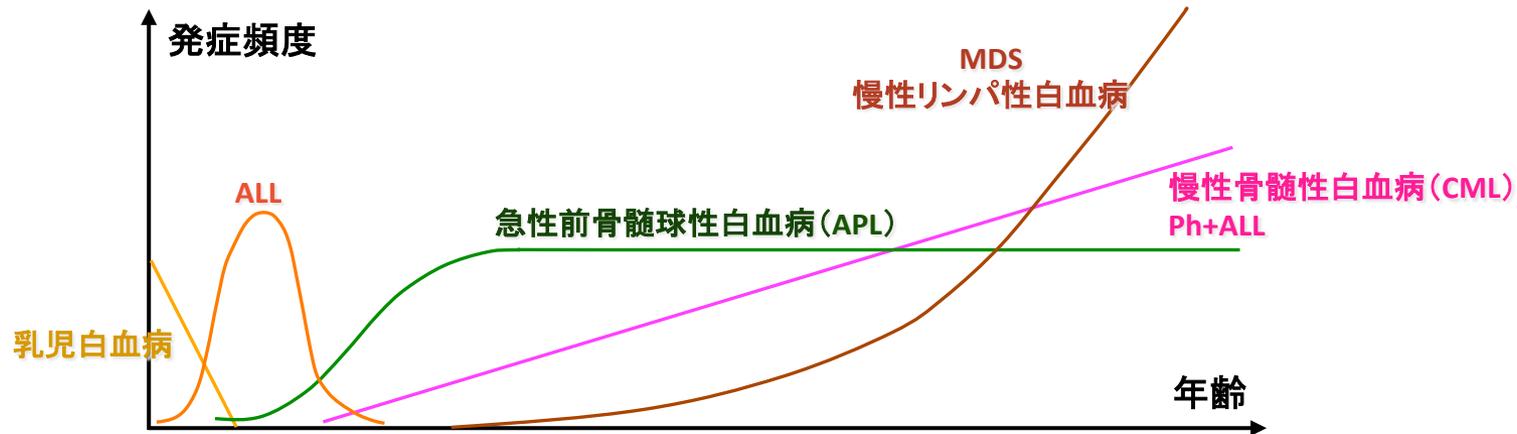
:シクロホスファミド

トポイソメラーゼ II 阻害剤

:エトポシド



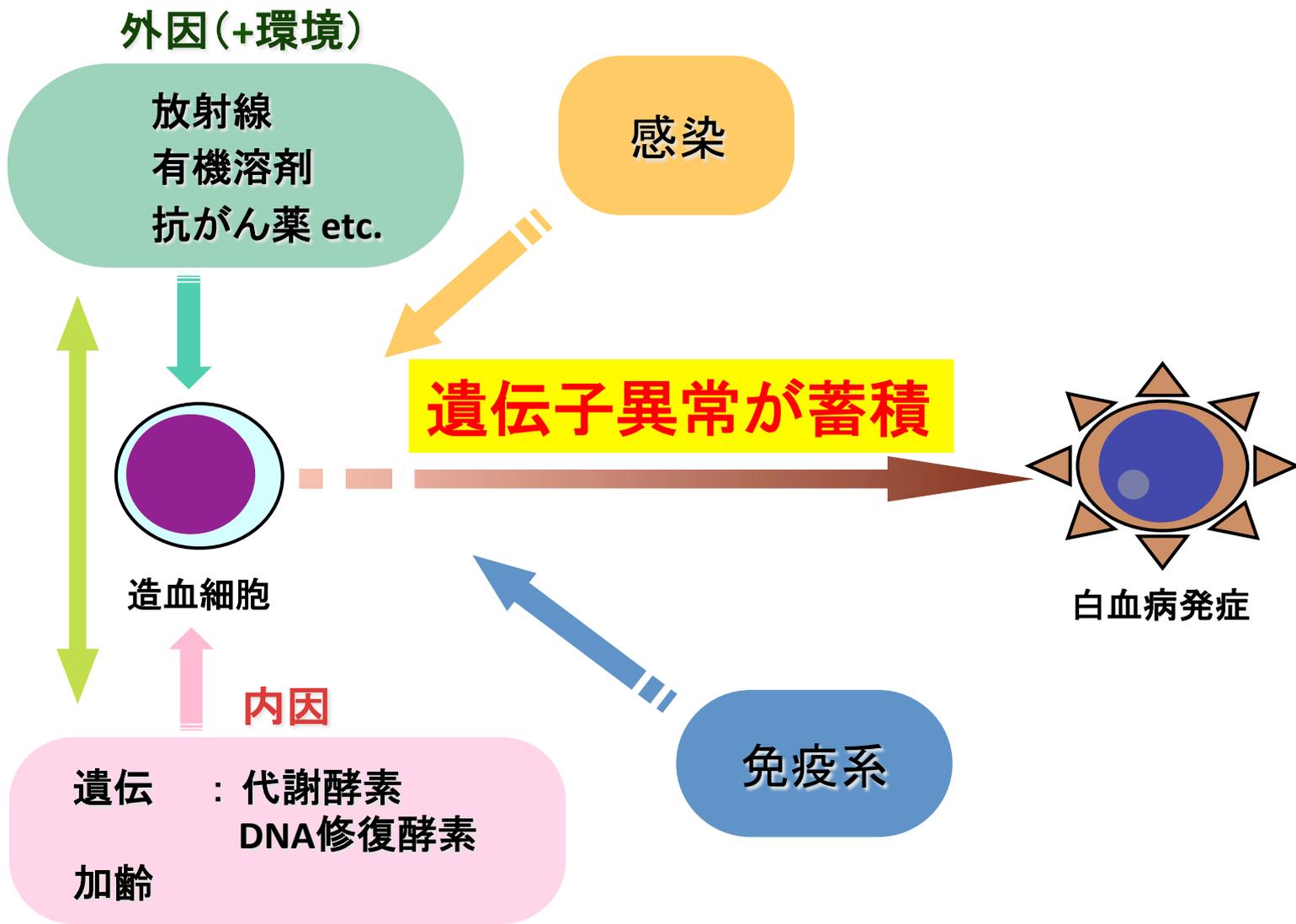
加齢・免疫要因



Ph(フィラデルフィア染色体陽性)白血病 (CML, ALL): 比例的増加
MDS, CLL: 指数関数的に増加

小児期における { 免疫系の急激な確立
免疫系の不安定さ } → 急性リンパ性白血病(ALL)の発症頻度上昇

先天性免疫不全症や免疫抑制療法での発症リスク上昇



造血器腫瘍の遺伝子異常

機能獲得性異常

1. 遺伝子内変異
2. 遺伝子増幅
3. 染色体転座



機能喪失性異常

1. 遺伝子内変異
2. 染色体欠失
3. Epigeneticな遺伝子制御異常
(DNAのメチル化 etc.)



AMLにおける遺伝子異常

・2ヒットモデル

増殖・生存に関わるシグナル関連分子と分化に関わる転写因子の遺伝子変異により発症



・class I・class II以外の遺伝子変異

エピジェネティック制御: TET2, DNMT3A, IDH1/2 etc.

ヒストン修飾: ASXL1, EZH2 etc.

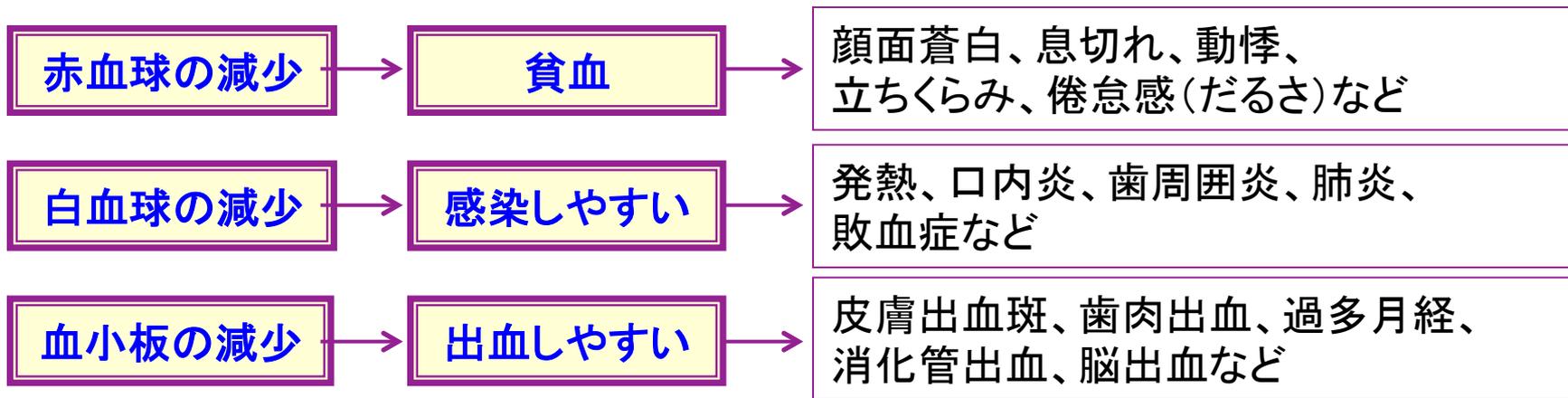
コヒーシ関連*: SMC1A, STAG2, RAD2 etc.

RNAスプライシング: SF3B1 etc.

* 体細胞分裂においてS期で合成された姉妹染色分体が直ちに分離しないようにつなぎ止める蛋白複合体

白血病の症状

骨髄機能不全(正常造血の抑制)



白血球細胞の増殖と浸潤(臓器などに侵入すること)による症状

臓器の腫大	リンパ節、肝臓、脾臓などが腫れて大きくなる
皮膚浸潤	皮膚の発疹、皮膚の下に腫瘍ができる
歯肉浸潤	歯肉(歯ぐき)が腫れる
中枢神経浸潤	頭痛、意識障害、物が二重に見えるなどの脳神経障害
骨・関節浸潤	骨や関節の痛み
髄外腫瘍	白血球細胞が骨髄の外に腫瘍のかたまり(腫瘍)をつくること

診断に必要な検査と手順

骨髄穿刺(=マルク)を行い、骨髄検査を行う。
骨髄がdry tap(骨髄が吸引できない)の場合は、骨髄生検を行う。

骨髄検査で確認する項目

- ◆細胞数のカウント 有核細胞数、巨核球数の算定
 - ◆塗抹標本 普通染色(メイ・ギムザ染色)
特殊染色(MPO染色、PAS染色、EST染色など)
 - ◆病理標本
 - ◆表面抗原解析 CD34、CD33、CD7、CD13、CD14、CD9、
CD41、CD42 など
 - ◆染色体分析 G-banding、FISH、SKY
 - ◆遺伝子検査 AML1-MTG8、PML-RAR α 、CBF β -MYH11など
-

表面抗原による白血病の鑑別(1)

AML

	CD13	CD33	CD15	CD36	CD4	CD7	CD34	CD117	HLADR	備考
M0	+ or -	+ or -	-	-	-	+ or -	+	+	+	時にCD22陽性
M1	+	+	+ or -	-	-	+ or -	+	+	+	
M2	+	+	+	-	-	-	+	+	+	CD19, CD56陽性
M3	+	+	+ or -	-	-	-	+ or -	-	-	
M4	+	+	-	+	+ or -	-	+ or -	+	+	時にCD14陽性
M5a	+	+	-	+	+ or -	-	+ or -	+	+	時にCD14陽性
M5b	+	+	-	+	+ or -	-	-	+	+	時にCD14陽性
M6	+ or -	+ or -	-	+ or -	-	-	+ or -	?	+ or -	GPA陽性
M7	-	+ or -	-	+ or -	+ or -	-	+ or -	?	+ or -	CD41, CD61陽性

表面抗原による白血病の鑑別(2)

B-ALL

	CD10	CD19	CD20	CD79a	HLADR	mIg	TdT	IgH再構成	IgL再構成
early pre-B	-	+	-	+	+	-	+	- or +	-
common ALL	+	+	+ or -	+	+	-	+	+	- or +
pre-B ALL	+	+	+	+	+	-	+	+	- or +
mature B-ALL	+ or -	+	+	+	+	+	-	+	+

T-ALL

	CD1	cCD3	mCD3	CD4	CD5	CD7	CD8	HLADR	TdT	TCR再構成
immature T-ALL	-	+	-	-	+	+	-	-	+	- or +
common thymocytic ALL	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
mature T-ALL	-	+	+ or -	- or +	+	+	- or +	-	+	+

AMLの染色体異常とリスク分類(1)

	SWOG/ECOG(米国・カナダ)	CALCB(米国)	MRC(英国)
favorable	t(8;21) lacking del(9q) or complex karyotypes inv(16)/t(16;16)/del(16) t(15;17)	t(8;21) inv(16)/t(16;16) del(9q)	t(8;21) inv(16)/t(16;16)/del(16) t(15;17)
intermediate	Normal, -Y +6, +8 del(12p)	Normal, -Y del(5q), -7q, t(9;11), +11 de(11q), abn(12p), +13, del(20q), +21	Normal +8, +21, +22 del(7q), del(9q) 11q23 rearranged not classified as favorable or adverse
adverse	abn(3q) del(5q)/-5 t(6;9) del(7q)/-7 abn(9q), t(9;22) abn(11q), (17p), (20q), (21q) complex karyotypes (≥3)	inv(3) or t(3;3) t(6;9), t(6;11) -7 +8, +8 with 1 other abn excluding t(8;21), t(9;11), inv(16)/t(16;16) t(11;19) complex karyotypes (≥3)	del(5q)/-5 -7 3q abnormality complex karyotypes (≥5)

	favorable* (20-25%)	intermediate (50-60%)	adverse (<15%)
5年生存率	70%	48%	15%
再発率	33%	50%	78%

* ただし55歳以上では、favorable群は10%以下。5年生存率は34%に低下する。

AMLの染色体・遺伝子異常とリスク分類(2)

NCCN(米国)

	Cytogenetics	Molecular abnormalities
Better-risk	inv(16) or t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Normal cytogenetics with NPM1 mutation without FLT3-ITD or CEBPA mutation
Intermediate-risk	Normal +8 alone t(9;11) Other non-defined	t(8;21), inv(16), t(16;16) with c-KIT mutation
Poor-risk	Complex (≥3) Momonosomal karyotype -5, 5q-, -7, 7q- 11q23- non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Normal cytogenetics with FLT3-ITD mutation

ELN(欧州)

Favorable	t(8;21)(q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(q13.1;q22) ; CBF β -MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype) Mutated CEBPA (normal karyotype)
Intermediate- I	Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype) Wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype) Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)
Intermediate- II	t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3-MLL Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2) ; RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34) ; DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23) ; MLL rearranged -5 or del(5q) -7 abnl(17q) Complex karyotype (≥3)

NPM1・CEBP α 変異(予後良好) の有無を加味
FLT3-ITD・c-KIT変異(予後不良)

AMLの予後予測因子

JALSG(日本)

因子	適応	ポイント
年齢	≤ 50歳	2
初診時白血球数	≤ 2万/ μ L	2
MPO陽性芽球率	50% <	2
PS(全身状態)	≤ 2	1
FAB病型	M0, M6, M7以外	1
染色体	t(8;21) / inv(16)	1
寛解までの治療回数	1回	1



点数	リスク群
8~10点	Good
5~7点	Intermediate
< 5点	Poor

	A群(大量Ara-C療法)		B群(地固め4コース)	
	DFS	OS	DFS	OS
Good	53.4%	72.9%	43.9%	74.2%
Intermediate	26.0%	39.8%	26.1%	49.1%
Poor	20.4%	31.8%	13.5%	40.8%

ALLの予後予測因子

予後不良因子(各国の臨床試験より)

臨床的因子	年齢	≥30歳
	初診時白血球数	B細胞性 ≥30000/μl T細胞性 ≥100000/μl
	髄外腫瘍	あり
染色体/遺伝子異常	t(9; 22), t(4; 11), +8, -7, t(1; 19), 11q23転座, Hypodiploidy	
治療反応性	寛解到達までの期間	≥4週間

予後良好因子

年齢	2~10歳
初診時白血球数	低値
染色体異常	Hyperdiploidy t(12; 21)

・通常、小児のALLで見られる特徴

いずれか1つでも満たせば**高リスク**とし、それ以外を**標準リスク**とする



フィラデルフィア染色体陽性(Ph+)ALL : ≥30歳
Ph陰性ALL - ≥30歳
Ph+ALL - <30歳 (AYA世代)
Ph陰性ALL - <30歳 (AYA世代)

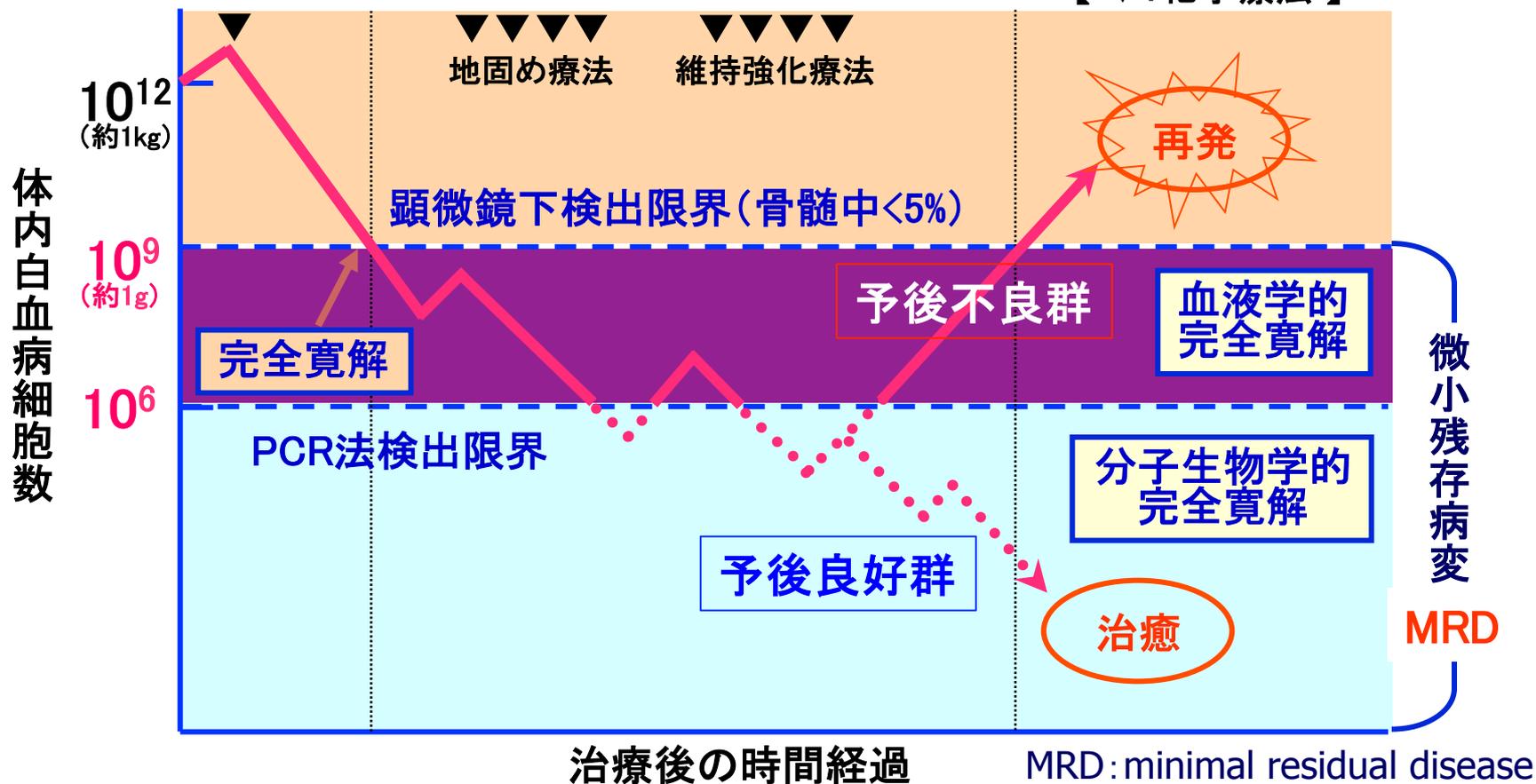
AML・ALL共に、**年齢と染色体・遺伝子異常**が最も重要な予後因子

化学療法が進め方

寛解導入療法

寛解後療法

【 ▼: 化学療法 】



予後良好群 → 薬物療法

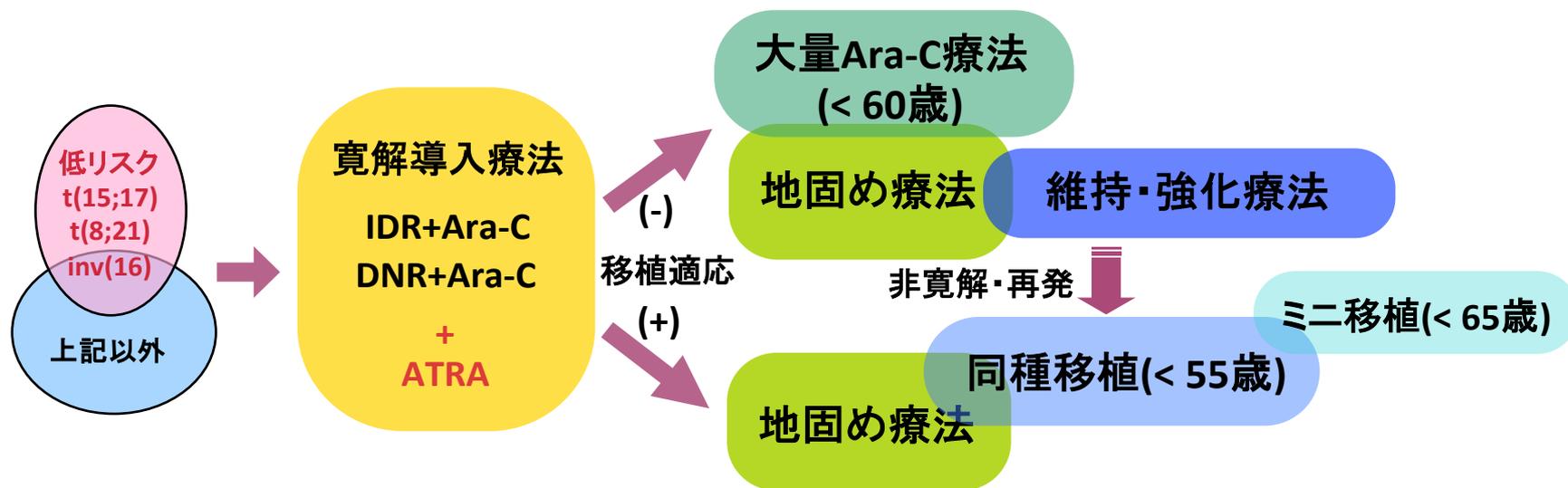
予後不良群 → 薬物療法 + 造血幹細胞移植

AMLの治療

- 治療目標は、あくまで**根治**。
- t(15; 17)を有するAPLや低リスク群を除く症例が、第1寛解期での移植適応となる。
- HLA適合同胞ドナーからの移植が最も望ましく、5年生存率は60%前後である。
ただし、移植関連死亡が問題となる(10-20%)。自家移植後の再発率は、概ね40%である。
- 微量残存白血病(MRD)が検出されない第2寛解期のAPLは、自家移植の適応である。
- 移植後の再発率は、予後不良の染色体・遺伝子異常に依存する。

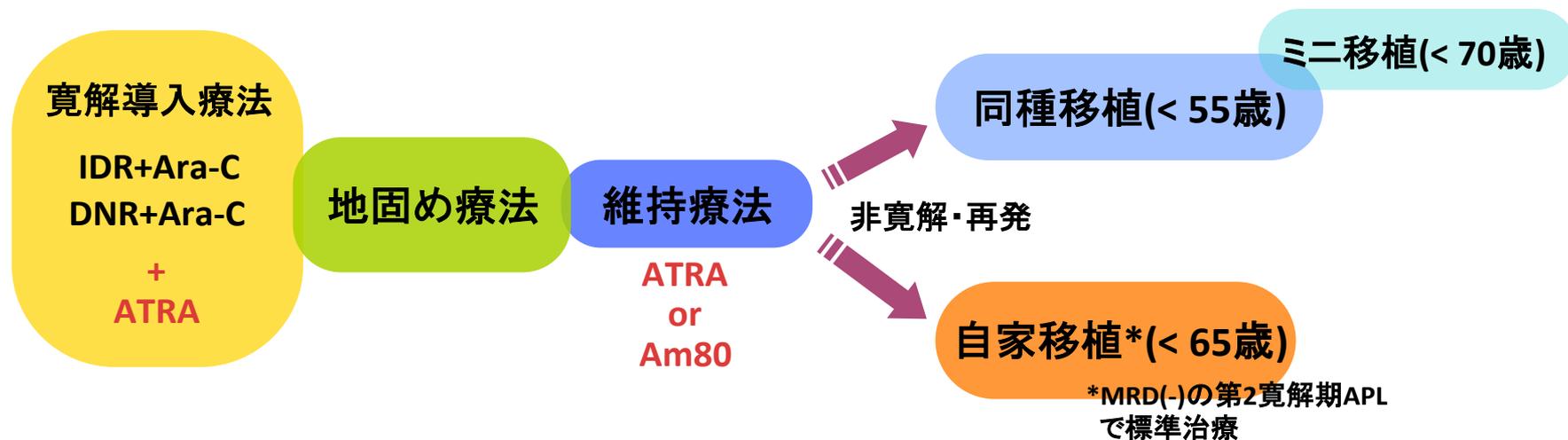
病期		同種移植		自家移植
		血縁	非血縁	
第1寛解期	低リスク	×	×	×
	中間リスク	○	△	△
	高リスク	○	○	×
第2寛解期以降	APL以外	○	○	×
	MRD(-) APL	×	×	○
	MRD(+) APL	○	○	×
再発進行期/寛解導入不能		△	△	×

- **IDR+Ara-C療法**は、**DNR+Ara-C療法**と比較し、寛解導入率および生存率を伸ばす可能性があるが、敗血症・早期死亡のリスクも高める(5-10%)。
- 予後良好染色体(t(8; 21), inv(16))を有する症例では、寛解後療法として**Ara-C大量療法**が特に有効である(5年生存率 50-60%)。
- ただし≥ 60歳では、Ara-C大量療法により得られるメリットは少ない。



APLの治療

- **ATRA(ビタミンA誘導体)**による分化誘導療法と化学療法の併用で、80%以上の長期生存が期待出来る。
- 寛解導入療法で用いる化学療法は、**初診時の白血球数・APL細胞数**により、強度を変更する。
- 寛解導入療法中の合併症として、**DICによる出血**およびATRAによる**APL分化症候群**(呼吸困難・体液貯留・臓器障害)が問題となる。
- 維持療法や再発時には、**亜ヒ酸(ATO)**や**tamibarotene(Am80)**が用いられる。



高齢者AMLの治療方針

染色体異常 } 期待できる治療効果
NPM1/FLT3-ITD }
年齢
PS(全身状態)・ADL
合併症(eg. チャールソン併存疾患指数)
セルフケア能力(eg. MMSE、HDS-R)
社会的要因(eg. 患者背景・社会復帰の可能性)
費用対効果(eg. NCCN Evidence block)

fit

Intensive chemotherapy
eg. IDA(DNR) + Ara-C

治療目標は延命

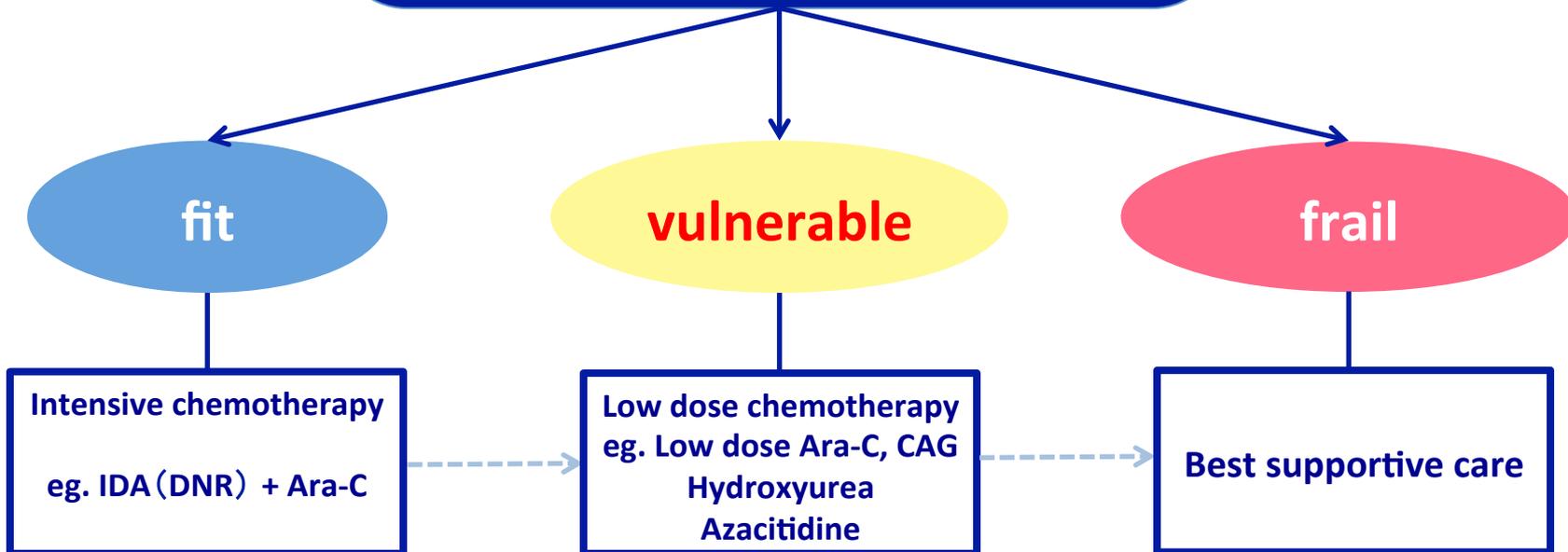
vulnerable

Low dose chemotherapy
eg. Low dose Ara-C, CAG
Hydroxyurea
Azacitidine

治療目標は病勢コントロール
QOLの維持

frail

Best supportive care



Charlson Comorbidity Index (併存疾患指数)

1.心筋梗塞	0	1
2.うっ血性心不全 (労作時呼吸困難、夜間呼吸苦、薬物療法に反応した例)	0	1
3.末梢血管疾患(間欠性跛行、バイパス術後、壊疽、未治療の胸腹部大動脈瘤 (6cm 以上) を含む)	0	1
4.脳血管障害 (後遺症のほぼない脳血管障害既往、TIA)	0	1
5.認知症	0	1
6.慢性肺疾患 (軽労作で呼吸困難を生じるもの)	0	1
7.膠原病 (SLE、多発筋炎、MCTD、PMR、中等度以上の RA)	0	1
8.消化性潰瘍	0	1
9.軽度肝疾患 (門脈圧亢進を伴わない軽度の肝硬変、慢性肝炎)	0	1
10.糖尿病(三大合併症なし、食事療法のみは除く)	0	1
計		

11.片麻痺 (対麻痺も含む。脳血管障害に起因していなくても可)	0	2
12.中等度—高度腎機能障害 (Cre \geq 3mg/dl、透析中、腎移植後、尿毒症)	0	2
13.糖尿病(3 大合併症のいずれかあり、DKA や糖尿病性昏睡での入院歴)	0	2
14.固形癌 (過去 5 年間に明らかに転移なし)	0	2
15.白血病 (急性、慢性、真性赤血球増加症)	0	2
16.リンパ腫 (リンパ肉腫、マクログロブリン血症、骨髄腫含む)	0	2
計		

17.中等度—高度肝機能障害 (門脈圧亢進を伴う肝硬変)	0	3
計		

18.転移性固形癌	0	6
19.AIDS (Aquired immunodeficiency syndrome)	0	6
計		

Low: 0

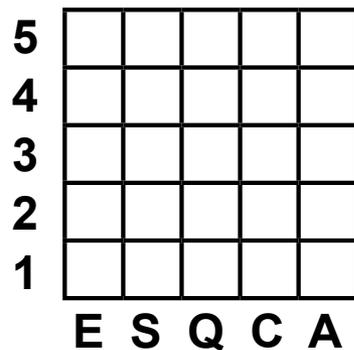
Medium: 1~2

High: 3~4

Very high: \geq 5

合計

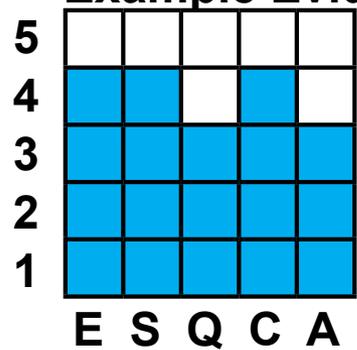
NCCN Evidence block



E = 有効性
 S = 安全性
 Q = 臨床試験の質
 C = 試験結果の一貫性
 A = 費用



Example Evidence Block



E = 4
 S = 4
 Q = 3
 C = 4
 A = 3

eg. 移植適応のある骨髄腫患者の初回治療

Preferred Regimens	Other Regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1)  • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone  • Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1)  • Bortezomib/lenalidomide⁴/dexamethasone  • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1)  • Lenalidomide⁴/dexamethasone (category 1)  	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib⁷/lenalidomide⁴/dexamethasone  • Dexamethasone (category 2B)  • Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)  • Thalidomide/dexamethasone (category 2B) 

ALLの治療

- 治療目標は、あくまで**根治**。
- ≥ 30 歳の第1寛解期では、同種移植の適応。(同種移植 vs. 化学療法 = 40% vs. 15%)。
- **< 30歳の思春期若年成人 (AYA世代)**では、**PSL・VCR・L-ASP・MTXを増量**した小児ALLに準じた治療が行われるようになり、生存率が向上している(5年生存率40→70%。ただし感染症・肝障害・膵炎の発症↑)。
- 従って、AYA世代の第1寛解期では、同種移植は相対的適応*となる。

病期		同種移植	
		血縁	非血縁
第1寛解期	< 30歳 (AYA世代)	*	*
	≥ 30 歳	○	○
第2寛解期以降		○	○
早期再発		○	○
再発進行期/寛解導入不能		△	△

* t(9; 22)・11q23転座・寛解遅延例では、同種移植を考慮する。

- ≥ 30歳のALL患者に対する寛解後療法は確立されていないが(寛解導入率 80%, 5年生存率20%)、高用量のAra-C・MTXが用いられる。
- **Ph+ALL**に対しては、**イマチニブ**等**チロシンキナーゼ阻害剤(TKIs)**の併用により、寛解導入率(>90%)および同種移植の実施率(60%)を向上させる。
- 原則、自家移植の適応はない(移植後再発率 60%)。
- 高齢者のPh陰性ALLに対する治療法は確立されていない(寛解導入率 <60%, 3年生存率 <10%)。



今後の治療薬・免疫療法

1. プリン代謝拮抗薬

clofarabine (<22歳 Ph-negative ALL, AML), nelarabine (T-ALL/T-LBL)

2. FLT3阻害薬

第2世代: sorafenib, quizartinib, crenolanib

3. DNAメチル化阻害薬

第1世代: azacitidine, decitabine 第2世代: SGI-110 (decitabine + deoxyguanosine)

4. ヒストンメチル化阻害薬

volinostat, panobinostat

5. PLK(ポロ様キナーゼ)阻害薬: 細胞周期を制御するセリンスレオニンキナーゼを阻害

volasertib (少量Ara-Cとの併用で)

6. Calicheamicin結合抗CD33抗体

gemtuzumab ozogamicin (GO)

7. 免疫チェックポイント制御抗体: 細胞傷害性T細胞(CTL)の負の制御を抑制

・抗CTLA-4阻害抗体: Ipilimumab

・抗PD-1抗体: Nivolumab

8. がん特異的CTL養子免疫療法

・がん特異的TCR遺伝子導入

・CD3キメラ(CAR)遺伝子導入: CD19-CAR, CD20-CAR