

3 投与のポイント

1. 寛解導入療法

●適応に関する注意

「IDR + Ara-C療法」「DNR + Ara-C療法」(10頁)に挙げた薬剤量の対象となるのは、制御不能な感染症がなく、かつ十分な内臓機能を有する65歳未満のAML患者である。臓器機能としては、心機能：左室駆出率 > 50%，呼吸機能：酸素飽和度 > 93%，肝機能：総ビリルビン < 2 mg/dL，腎機能：クレアチニン < 2 mg/dL が1つの目安となる。

●薬剤投与時の注意

薬剤投与によって強い嘔気・嘔吐がみられるため、十分な制吐剤を使用する必要がある。投与例としては1日1回の制吐剤投与を示したが、追加投与も可能である。また、一部の例ではAra-Cによる薬剤熱があるが、少量のステロイド投与によって十分にコントロールされる場合が多い。

・投与の一例：生理食塩液 50mL + 水溶性プレドニン[®] 20mg 点滴1時間(1日2回)

●白血病細胞破壊に伴う問題点

初回治療時には大量の白血病細胞が破壊されるために腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome : TLS)を引き起こす可能性がある。特にLDH(乳酸脱水素酵素)高値例、白血球数増加例、臓器浸潤の著しい例では十分な対応が必要である。

- (1) 生理食塩液を中心とした輸液を行い、尿量を十分に確保し、メイロン[®](炭酸水素ナトリウム)などを投与して尿アルカリ化を図る。
- (2) ザイロリック[®](アロプリノール)を内服させ、白血病細胞破壊に伴う高尿酸血症を予防する。急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia : APL)では高頻度に播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation : DIC)を合併する(別項にて記載)が、非APLにおいても一部のAMLでDICの合併がみられる。寛解導入療法によって白血病細胞が破壊されることでDICの増悪を来すことがあるため、適切な処置をとる必要がある。

●血球減少に関連する注意点

初回治療時には正常造血が抑制されている場合が多いが、正常造血の回復を期待するためには化学療法によって一時的には強い骨髄低形成時期を経る必要がある。すなわち、標準的な寛解導入療法を実施すれば、ほぼ全例において強度の血球減少期が生ずることとなる。場合によっては2週間を超える強度の汎血球減少期が観察されるため、十分な対応が必要となる。

●感染症予防

呼吸器感染症、特に肺アスペルギルス症を予防するためにlaminar air flow下、もしくは低菌室にての治療が望ましい。状況に応じて腸管の選択的、あるいは非選択的細菌叢抑制を実施する。薬剤例としてはニューキノロン系抗菌剤(シプロキサ[®][シプロフロキサシン]、クラビット[®][レボフロキサシン]など)、バンコマイシン内服などが挙げられる。さらに、抗真菌剤の予防的な内服(ジフルカン[®][フルコナゾール]、イトリゾール[®][イトラコナゾール]など)も考慮する(いずれも化学療法における予防的投与は保険適応となっていない)。

AML治療に用いられる化学療法剤は粘膜障害性が高い。肛門部からの感染予防のために陰部の

I. 急性白血病

清潔を保つ(排便後の洗浄など)と同時に、粘膜保護のため座薬の使用は原則として行わない。

●感染症対策

通常、白血球減少期に発熱が生じた際にはまず感染症を疑い、各種培養検査(喀痰、咽頭、血液、尿、便)、胸部単純 X 線は必ず行う。こうした検査によって病原体や感染巣が同定される前であっても感染症があると考え、検体採取後、直ちに経験主義的治療として広域抗生剤投与を開始する。抗菌剤治療に対する反応は 48～72 時間程度で判定し、反応が不十分な場合や患者状態が悪化していく場合には、早急に抗生剤の変更や抗真菌剤の追加を考慮する必要がある。また、感染巣の検索に全身 CT 検査が役立つこともある。培養検査等で病原菌が同定されれば、それにあった治療薬へと移行する。できる限り病原体の同定に努めるが、患者の状態によっては十分な検索が行えない場合もある。

病原菌培養以外の検査(菌抗原や菌体成分の同定)は、患者への侵襲がないため実施しやすい検査である。真菌では β -D-グルカン、ガラクトマンナン抗原同定が有用である。真菌感染症が疑われる場合や抗生物質が無効の場合は抗真菌剤を投与する。想定される真菌感染症によって、用いる薬剤をうまく選択する必要がある。

●輸血

血球減少期の血小板減少、貧血にはそれぞれ血小板、赤血球血で対処する。感染症や DIC 合併時には血球を高めに維持する。ヘモグロビンでは化学療法時には 10g/dL 程度に、血小板であれば 2～5 万程度を目標に、DIC 合併時には 5 万を維持するよう輸血を行う。

●全身管理

化学療法による嘔気・嘔吐や、口腔内・消化管粘膜障害が生ずるために経口摂取が不十分になることが多い。さらに、頻回の輸血や抗生剤など多くの点滴が実施されるためにできるだけ中心静脈カテーテルを挿入し、栄養管理を含めて全身管理を行う。絶食、高カロリー輸液が実施されることも多い。中心静脈カテーテルが確保されていると、さまざまな合併症に対しても対処しやすい。

●顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の使用

G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) は白血病細胞の増殖を刺激するが一方で、化学療法後の正常好中球の回復を促進することも知られている。ただし、AML の化学療法後全例に使用しても全体としては生存期間の延長にはつながらないことが臨床試験の結果知られており、漫然とした投与は避けるべきである。寛解導入療法終了直後は、形態的に確認できるレベルの量(骨髓細胞の数%以上)として骨髓中に白血病細胞が残存していることが多い。そのため、治療後に感染巣が明らかな感染症を合併した場合には、骨髓中の芽球が 15% 以下にまで減少していれば G-CSF は使用してよいと考えられている。寛解導入療法後の血球減少期に感染巣が明らかな感染症を合併した場合には、好中球の回復促進を期待して G-CSF が用いられる。

2. 寛解後療法

●寛解時には白血病細胞が減少し、正常造血が回復しているとはいえ造血能が完全に正常化しているとは限らない。化学療法による血球減少期の遷延が起こり得るため、寛解後療法開始は一般に寛解到達後、好中球数 1,500、白血球数 3,000、血小板数 10 万に到った後とする。

●寛解後治療における注意点は寛解導入で挙げた項目に準ずるが、正常造血が回復しており、十分な白血病細胞の減少が得られているため、治療に伴う TLS は生じない。また、治療後に好中球減少が長期にわたる場合には、特に発熱がみられれば積極的な G-CSF 投与も考慮してよい。一般に寛解後療法も繰り返すに従って血球回復が遅延する傾向があるため、血球減少期の合併症には注意を要する。

●寛解後療法は、いくつかの治療スケジュールが試みられている。寛解後療法としては、JALSG にて国内の多施設臨床試験として用いられてきた、①地固め 3 コース+維持強化療法 6 コース、②地固め 4 コーススタイル、③ HDAC 療法が寛解後療法として① vs ②として AML97 試験において、また② vs ③が AML201 試験において無作為割り付けにて比較された。その結果は、それぞれで比較アーム間に差はみられていないが、①と②の間では治療期間の短さより②が好まれている。

表 1、表 2 に寛解後療法 (②) 実施後の有害事象、血球減少期間を挙げる。こうした情報を元に十分な対策をとる必要がある^{3~5)}。

●地固め 4 コースによる JALSG スタイル寛解後療法では、Ara-C 200mg/m² の持続点滴が実施される。消化管粘膜の障害が強く出ることが予想され、年齢が高いと重症化することも考えられる。十分に注意して治療にのぞむ必要がある。

●一般に好中球をはじめとする血球減少期への対処は、寛解導入時に準じて行われる。また、4

表 1 JALSG スタイル寛解後療法後の有害事象 (Grade 3/4)

有害事象	頻度 (%)
敗血症	10.6
発熱性好中球減少症	14.9
間質性肺炎	1
腹腔内膿瘍	0.3
出血	0.3
嘔気・嘔吐	2.6
口内炎	2
下痢	2.3
咽頭炎・食道炎	1

(文献 3 より引用)

表 2 JALSG スタイル寛解後療法における白血球減少

	患者数 (人)	白血球最低値 (中央値)	白血球数 1,000/ μ L 未満の 期間中央値 (レンジ)
1 コース後	291	500	11 (0 ~ 32)
2 コース後	281	400	11 (0 ~ 46)
3 コース後	259	445	12 (0 ~ 34)
4 コース後	213	400	11 (0 ~ 29)

(文献 3 より改変引用)

I. 急性白血病

コース日の A-triple V 療法ではオンコビン[®] による神経障害が起こり得る。これに関連した麻痺性イレウスがときにみられるため、排便状況には十分に注意し、処置をとる必要がある。

● HDAC 療法では、特に血球抑制が強く、また JALSG スタイル寛解後療法にはみられない有害事象が知られているため、特別な注意が必要である（下記参照）。

シタラピン大量療法 (high dose Ara-C : HDAC) に伴う注意点

● 米国からの報告では、Ara-C 3,000mg/m² が HDAC として施行されているが、国内での承認量は 2,000mg/m²、1 日 2 回投与×6 日までである。前述の JALSG AML201 試験では、5 日投与で臨床試験が実施された^{5,6)}。

● 治療後に高度な血球減少を含めた重篤な有害事象が起こり得るため、豊富な白血病治療の経験のある施設において実施する。中でも、高度の血球減少に対しては十分な措置が必要である。

- (1) 前治療の影響がなくなり、十分に骨髓機能が回復した後に施行する。治療開始時には好中球数 1,500、白血球数 3,000、血小板数 10 万以上が望ましい。
- (2) 感染巣がないことを確認した後に開始する。
- (3) 治療後の血球減少期は laminar air flow、もしくは無菌室内で管理する。
- (4) 投与時の悪心、嘔吐に対して制吐剤を用いるが、投与法に示すのは Ara-C 投与時に 1 回の制吐剤投与の例である。場合によっては Ara-C 後に毎回追加投与を行う。
- (5) 大量の輸液が必要であり、また全身状態の急変があり得るので中心静脈ルートを確保する。
- (6) Ara-C 点滴時間が予定より短くなると血中濃度が上昇して脳脊髄液中の Ara-C 濃度が上昇し、中枢神経障害が起こりやすくなると考えられる。また、投与時間が延びると高濃度の Ara-C に骨髓細胞が長時間暴露されることで遷延性の骨髓抑制が起こり得る。3 時間の点滴投与時間を厳守すること。
- (7) キロサイド[®] が涙液にも分泌され、角膜や結膜障害が起こり得る。そのため、フルメトロン[®] などステロイド点眼を行う。一例を表 3 に示す。
- (8) 高齢者への対応
60 歳以上ではキロサイド[®] による中枢神経症状をはじめとして、感染症、その後の臓器障害など有害事象が多い。キロサイド[®] 投与量を 1,500mg/m² に減量する。65 歳以上に対して HDAC 療法は通常は行われない。

表 3 キロサイド[®] 大量療法時の点眼の一例

	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	… 14 日目
キロサイド [®] 大量療法	○	○	○	○	○				
生理食塩液点眼	6 回	6 回	6 回	6 回	6 回	6 回	6 回*		
フルメトロン [®] 点眼	6 回	6 回	6 回	6 回	6 回	6 回	6 回*	4 回*	… 4 回

点眼法

生理食塩液を両眼に 2～3 滴点眼し、あふれた液は清潔なガーゼで拭く。これを 2～3 回繰り返す。その後に、フルメトロン[®] を両眼に 1 滴ずつ点眼。直ちに 1 分閉眼し涙嚢部を圧迫して鼻涙管への流出を防ぐ。
*点眼の期間を短縮する場合もある。

(筆者作成)

(9) 中枢神経障害への対応

Grade 2 以上の中枢神経障害がみられた場合には、HDAC 療法は中止する。

(10) 有害事象による減量規定

JALSG の臨床試験では、HDAC 療法によって生じた有害事象の程度によって次の回の HDAC 療法で減量規定を設けている。

〈10-1〉 4 回減量 (3 日間投与)

直前の HDAC 療法によって発熱性好中球減少症以外の非血液毒性で Grade 4 の有害事象がみられた場合。

〈10-2〉 2 回減量 (4 日間投与)

- ① 直前の HDAC 療法で発熱性好中球減少症以外の Grade 3 の有害事象がみられた場合 (食欲不振, 悪心, 嘔吐は含めない)
- ② Grade 4 (生命を脅かす敗血症) がみられた場合
- ③ 造血回復遅延: Day 35 までに好中球 1,000, 血小板 10 万までの回復がみられなかった場合
- ④ 治療開始時に好中球数 2,000 未満, 血小板数 10 ~ 15 万の場合

● G-CSF の使用

寛解後の治療であり、白血病細胞は一定の割合以下に減少していると考えられる。一方で、本治療法は骨髄抑制が強く感染症の合併が多いと考えられるため、治療後の積極的な G-CSF 使用が推奨される。

● HDAC による中枢神経障害

40 歳以上、クレアチニン 1.2mg/dL 以上、アルカリフォスファターゼ値 3 倍以上の 3 因子のうち 2 つ以上を有する場合に危険性が高い。小脳失調、傾眠、痙攣などが認められた場合には直ちに投与を中止する。また、開頭術、全脳照射を受けた例では有害事象が予想されるので HDAC は実施しない。中枢障害は年齢が上がるほど頻度が増す。そのため、65 歳以上の例に対して HDAC は推奨されず、60 歳以上に対して実施する場合には前述の減量規定に従う。JALSG AML201 試験ではこの減量規定を用いたところ、中枢神経障害の多発はみられなかった。

○高齢者に対する治療

はじめに

高齢者AML患者では患者側要因のために、前述の強力化学療法を全例に実施することは困難で、さらに高齢者白血病の持つ治療抵抗性という特性もあって、全例に強力化学療法を実施するという治療戦略は予後の改善にはつながらない。高齢者患者の一部には強力化学療法が予後を改善する集団があると思われるが、全体としては合併症が多発し早期死亡が増加する。高齢者が耐えられる程度の有害事象でかつ高齢者AMLに十分な抗腫瘍効果を持つ治療は、少なくとも、全例を対象とできるものは確立されておらず、現状の薬剤では十分な対応がとれていないといえる。したがって現状の治療戦略として、強力化学療法が有効かつ実行可能な集団を確実に同定することが求められており、現状では染色体所見がその重要な因子の1つとなっている。強力化学療法が第一適応とならないそれ以外の例に対しては、治癒を目指すという点では十分な対応がとれているとは言い難い。この分野でも新たな薬剤・治療戦略の導入が求められている。

1 概要

高齢者AMLは、加齢による患者背景の変化とともに、発症してくるAMLの生物学的特性の点でも若年齢と比較して治療反応不良が予測される例が多い。身体機能、特に内臓機能として心・肺・肝・腎機能低下がみられ、強力化学療法への耐性が低い。AML細胞の核型では予後良好のものが少なく、多剤耐性遺伝子発現例が多いなど、AMLそのものの特徴においても治療抵抗性を持っている。こうした要因を反映し、高齢者AMLでは一般に寛解率が低く、かついったん寛解しても再発率が高い。

高齢者に対する臨床試験の報告はあるが、患者選択に関する因子が強く働いていると考えられており、実地医療としてどのような対応が最もよいのかについてはさまざまな意見がある。若年成人例と異なり、高齢者AMLに対する治療プロトコールとして世界標準となるようなプロトコールは確立していない。

前向き比較試験ではないが、最近スウェーデンから発表された全国レベルでの登録・観察研究の結果からは、治療を受けた（もしくは受けることが可能であった）高齢者AML例は治療を受けなかった例より予後が良好であるとの報告がなされた⁶⁾。また、通常量の化学療法(表4)はより高率の寛解をもたらし、予後を改善するとの報告もある^{7,8)}。こうした報告より、少なくとも予後良好の染色体を持ち、PSがよく、臓器予備能から化学療法が可能であれば実施するという方針に問題はないと考えられる。ただし、こうした例は決して多くはない。

一方で、支持療法のみと比較して少量化学療法の有効性を支持するレポートもあるが、通常量の化学療法と少量療法のどちらが優れているかについて結論は出ていない^{9,10)}。本項では扱わないが、APLの場合は、高齢者であっても可能な限り分化誘導療法を中心として寛解を目指した治療が実施される。

投与プロトコールの例として、通常量の化学療法とシタラビンの少量療法の例を挙げる(22頁)。少なくとも国内では、高齢者を対象とした化学療法において若年成人と同量(総投与量としてIDR 36mg/m², またはDNR 250mg/m²)のアントラサイクリン系薬剤を用いた多数例の報告はなされておらず、前述の量での十分な使用経験はないと思われる。

表4 55歳以上のAML患者における強力化学療法と減弱化学療法、支持療法のみと比較

研究	年	年齢中央値 (years ; Range)	患者数 : n	IC : n (%)	NIC : n (%)	Supp. : n (%)	IC : 完全寛解率 (%)	生存期間 中央値 (週) IC	生存期間 中央値 (週) NIC	生存期間 中央値 (週) Supp.
Sebban	1988	70 (n.g.)	69	35 (50)	22 (32)	12 (18)	48	30	34	4
Löwenberg	1989	> 65 (65 ~ 85)	71	31 (51)	n.g.	29 (49)	58	21	n.g.	11
Orlandi	1990	67 (60 ~ 85)	103	52 (50)	28 (27)	23 (22)	34	14	n.g.	n.g.
Bassan	1992	n.g. (60 ~ 82)	118	78 (66)	40 (34)	0	29	n.g.	13	n.g.
Baudard	1994	72 (60 ~ 94)	235	108 (46)	127 (54)	n.g.	33	-35	3	n.g.
Ferrara	1998	79 (76 ~ 86)	70	22 (31)	7 (10)	41 (58)	32	16	16	20
Baudard	1999	71 (60 ~ 99)	372	207 (56)	92 (25)	72 (19)	29	22	n.g.	n.g.
Spataro	2000	74 (65 ~ 88)	74	51 (69)	23 (31)	0	57	36	6	n.g.
Lopez	2001	70 (60 ~ 98)	265	176 (67)	89 (33)	n.g.	36	n.g.	n.g.	n.g.
Yoshihira	2001	72 (60 ~ 92)	112	29 (26)	58 (56)	19 (17)	69	n.g.	n.g.	n.g.
Wahlén	2001	73 (60 ~ 90)	211	27 (48)	27 (48)	2 (4)	43	n.g.	n.g.	n.g.
Behringer	2003	67 (56 ~ 89)	138	73 (53)	65 (47)	n.g.	47	34	11	n.g.
Vey	2004	72 (65 ~ 91) 69 (65 ~ 74) 78 (75 ~ 91)	310 200 110	156 (78) 62 (56)	34 (17) 40 (36)	10 (5) 8 (7)	49 45	40 16	n.g. n.g.	n.g. n.g.

IC : intensive chemotherapy, NIC : non-intensive chemotherapy, Supp. : supportive care only, n.g. : not given

(文献7より引用改変)

I. 急性白血病

2 プロトコールレジメン

1. DNR + Ara-C 療法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル [®] 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL ダウノマイシン [®] 50mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓	↓	↓				
③	CIV	生理食塩液注 500 ~ 1,000mL キロサイド [®] 80 ~ 100mg/m ²	24 時間	—————→						

2. 少量キロサイド[®] 療法

プロトコール1：持続投与方法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	…	Day 14	
①	CIV	生理食塩液注 250 ~ 500mL キロサイド [®] 10 ~ 20mg/m ²	24 時間	—————→					

プロトコール2：皮下投与方法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	…	Day 14
①	SC	キロサイド [®] 10mg/m ²		↓↓	↓↓	↓↓	…	↓↓

SC：皮下注

3 投与のポイント

●前述のように高齢者では、臓器機能、合併症など患者背景が個々の例によって大きく異なるため、単に年齢のみによる画一的な治療の設定は困難である。一般的に若年成人と比較して化学療法後の合併症に対する耐性が低く、治療関連有害事象が高率となる。そのため、特に強力化学療法においては慎重な適応の見極めと同時に十分な合併症対策が必要である。

●点滴量の調節、感染症予防、臓器機能保全の対応について、若年成人例以上に配慮が求められる。

○再発難治例に対する治療

はじめに

化学療法で寛解に到達した例においても、半数以上で白血病が再発する。再発例に対しての化学療法は、一定数の治癒例をもたらすには明らかに不十分であり、再発例へは可能であれば同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : allo-HSCT) が第一適応となる。化学療法の目的の1つは、移植予定症例では移植までの白血病細胞集団の縮小・コントロールである。一方、移植が実施できない例では、可能であれば化学療法による再寛解導入とその維持が求められる。

再発例では、本来 AML が持つ疾患の多様性に加えて、再発時の白血病細胞の特性、患者背景などその病態はさらに複雑で多様となっている。初発 AML のように統一された形での対応は困難で、実際には個々の症例が持つさまざまなファクターを考慮して治療が選択されることになる。コントロールを中心的な目的とした少量化学療法も実施される。国内では、種々の抗腫瘍剤に加えてゲムツズマブオゾガマイシン (GO) が使用可能である。

1 概要

寛解導入療法に不応の例や、いったん寛解に到達したもののその後再発した例は、再発・難治例としてサルベージ療法を受けることになる。いったん寛解に到達したものの、その後に長期にわたって寛解が維持できるのは全体の 30～40% に過ぎず、多くは再発を来すことになる。こうした例に対して化学療法によるサルベージ療法が実施されるが、非交差耐性薬剤の使用や大量療法の組み込みなどが試みられているものの、未だに確立されたものはない。また、再発・難治例においては化学療法のみで長期生存を得られる例は稀で、可能であれば allo-HSCT が適応となる。サルベージ療法にて白血病の病勢をコントロールしつつ、場合によっては第二寛解到達後に allo-HSCT を目指すのが一般的な治療戦略となる。

しかし、年齢や病状、合併症や幹細胞源などさまざまな問題のために移植が実施できない例が多く、そうした場合は化学療法での再寛解 (新たな寛解) や、第二寛解期の長期維持を目標として治療を行う。これまでに強力サルベージ療法として HDAC を組み込んだ多剤併用療法が試みられており、一定の効果が上がっている^{11, 12)}。また、国内ではカリキアマイシンを共役した抗 CD33 抗体であるマイロターゲット® (GO) が AML 再発難治例に対して適応となっており、通常の抗がん剤とは異なる治療反応性が得られることがある¹³⁾。ただし、allo-HSCT の前に GO が投与された例では肝静脈閉塞症 (veno-occlusive disease of liver : VOD) の頻度上昇も報告されており、治療戦略を考慮した薬剤の選択が必要となる。

I. 急性白血病

2 プロトコールレジメン

1. サルベージ療法

プロトコール1 : s-HAM 療法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day1	Day2	Day3	Day4	Day8	Day9	Day10	Day11
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15分 200mL/時	↓↓	↓↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注* 500mL** キロサイド® 2,000mg/m ²	3時間 (12時間毎)	↓↓	↓↓			↓↓	↓↓		
③	DIV	生理食塩液注 100mL ノバントロン® 注10mg/m ²	30分 200mL/時			↓	↓			↓	↓

* 5%ブドウ糖溶液でもよい。

**キロサイド® 原液で 150mL を超える場合があり、輸液バッグ内に混注できるように生理食塩液注をあらかじめ減量する。

プロトコール2 : GO 療法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day 1	…	(15)*
①	PO	カロナール® 400mg ポララミン® 3 mg	GO 開始前 1 時間	↓		↓
②	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15分 200mL/時	↓		↓
③	DIV	生理食塩液注 100mL マイロターグ® 9 mg/m ² **	2時間 50mL/時	↓		↓

*必要に応じて、少なくとも 14 日の間隔をあけて 2 回目の投与を行う。

** 1 バイアルに日局注射用水 5 mL を加え、泡立えないように溶解。光による影響を受けるため、キャビネット内の蛍光灯を遮蔽。

2. CAG 療法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	…	Day 14
①	SC	キロサイド® 10mg/m ²		↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	…	↓↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL アクラシノン® 14mg/m ²	30分 200mL/時	↓	↓	↓	↓		
③	SC	グラン®* 200μg/m ² または ノイトロジン® 5μg/kg		↓	↓	↓	↓	…	↓

*好中球減少がみられてから投与されることもある。

3 投与のポイント

● s-HAM 療法¹⁴⁾

連続的な大量 Ara-C とノバントロン® の投与に伴い、強い白血球減少と粘膜障害が予想されるため、十分な支持療法を必要とする。寛解導入療法や、HDAC 療法実施時に準じた支持療法に加え、オリジナルの報告で下痢が多発しているため、中心静脈栄養による全身管理が必須となる。原法では Ara-C 投与量が $3 \text{ g/m}^2 \cdot 1 \text{ 日 } 2 \text{ 回}$ であるが、国内では保険診療上は適応外の量となる（国内では 2 g/m^2 まで）。その報告によると Grade 3/4 の下痢、口内炎がそれぞれ 34%、18% にみられている。対象となった患者年齢の中央値は 37 歳（17～66 歳）と若く、再発・不応例の AML 全例に実施可能な治療であるかは注意を要する。実地医療としては患者年齢、PS や臓器予備能などを含め、総合的に適応を判断する必要がある。

● マイロターグ®¹³⁾ (GO 療法)

ヒト化マウス抗 CD33 モノクローナル抗体を用いた分子標的薬剤であり、国内では単剤投与として再発・難治 AML でかつ CD33 陽性例に対する適応がある。異種蛋白質を含む製剤であるため、投与時に infusion reaction が起こり得る。その予防のため、投与 1 時間前にポララミン®（クロルフエミラミン）、カロナール®（アセトアミノフェン）の前投与が必要となる。

薬剤の調整は注射用水にて 1 mg/mL に溶解し、必要量（ 9 mg/m^2 ）を 100mL 生理食塩液に混注して点滴投与する。投与にあたっては、孔径 $1.2 \mu\text{m}$ 以下の蛋白結合性の低いメンブランフィルターを使用する（遮光）。infusion reaction がみられた場合は、ステロイド投与など適切な処置を行う。

強い血球減少が予想されるため、上記の血球減少に対する対応が必要となる。また、本剤では遷延する血小板減少が報告されており、出血などの有害事象に注意を要する。

本剤投与から 115 日以内に allo-HSCT が実施された例、あるいは移植後の再発例に対する投与では重篤な VOD の合併が高率にみられており、注意を要する。

● CAG 療法¹⁵⁾

上述の少量キロサイド® 療法を骨格として、G-CSF による白血病細胞のプライミングを加えた形の治療が実施されることがある。ただし、G-CSF のこうした使用法は保険適応ではないので注意が必要である。American Society of Clinical Oncology (ASCO) からのガイドライン上も、プライミングとしての G-CSF は日常臨床としては推奨されていない¹⁶⁾。

少量キロサイド® 療法にアクラシノン® を加えた治療法として、G-CSF を除いた形での治療も実施されている。この場合は、好中球減少がみられてから G-CSF が用いられることがある。この治療法は、難治性白血病にも一定の効果があるとの報告がみられ、PS 等で十分な薬剤投与が困難な場合や、高齢者での AML コントロールを主目的とする治療に用いられている。

4 治療効果の判定・予後

1. 血液学的効果判定¹⁷⁾

AML に対する化学療法の効果判定は、血液学的効果が最も重要で、特に初回治療に対する反応性は長期予後にも関連する重要な効果判定ポイントである。

初回治療後に、正常造血の回復と末梢血からの白血病芽球の消失および骨髄中での芽球 5% 未満

1. 急性白血病

が達成され、かつ髄外病変がない場合を、完全寛解 (complete remission : CR) と呼ぶ。以前は、その状態が一定期間持続することという条件が付随していたが、実地医療では CR 到達後は速やかに次の治療が開始されるために持続期間についての条件は重視されていない。一般に、好中球数 1,000、血小板数 10 万以上へ回復し、かつ骨髓条件が満たされれば CR と呼んでいる。CR を得られない AML では長期生存は望めないため、CR 到達がまず、長期生存の最低条件である。

末梢血液検査値が上記のレベルに回復し、骨髓中の芽球が 50% 未満に減少しているものの 5% 以上残存している状態を、部分寛解 (partial remission : PR) と呼ぶ。化学療法による一定の抗白血病効果の現れと考えられるが、無治療で PR 状態を長期間維持できることはほとんどなく、特殊な場合を除いて PR が有意な生存延長につながるとは考えられていない。したがって PR は、治療効果判定の基準として取り入れられることはあるものの、実地医療では可能であれば常に CR を目指した治療が行われる。

特殊な血液学的治療効果判定基準として、「不完全な末梢血回復を伴う CR (morphologic CR with incomplete blood count recovery : CRi)」がある。形態的に骨髓では CR 基準を満たしているが、末梢血中の血球回復が十分でない場合を指す。前述のマイロターグ[®] 治療後は骨髓中の芽球が 5% 未満となり、白血球が回復しているにもかかわらず、血小板の回復が遅延する例がみられる。こうした例は CRi の 1 つで CRp と表現され、CRp が得られた患者は非寛解例と比較して有意に生存期間の延長がみられていた。そのため、マイロターグ[®] の臨床試験では CR に準ずる抗白血病効果として解釈された。しかし、この基準がすべての治療に対して CR と同等の治療効果としてよいかについては結論が出ていない。また、CRi の中で血小板以外の血球回復遅延をどのように扱うかは、十分な議論がなされていない。

AML 治療における治療効果の消失は、白血病の再発として現れてくる。CR 後に末梢血または骨髓中に 5% 以上の白血病芽球が出現した場合、あるいは髄外白血病病変が出現した場合に、再発とされる。ほとんどは骨髓が再発の場となっており、経過とともに正常造血が抑制されてくる。正常血球減少の程度によって、それに伴う感染、出血、貧血の症状が現れる。

2. 微少残存病変による効果判定

近年、フローサイトメーター (FCM) や分子生物学的技術の進歩に伴って、形態学的レベル (1%) をはるかに超えた感度で AML 細胞の残存 (微少残存病変, minimal residual disease : MRD) を同定できるようになっており、いくつかの臨床試験ではこうした MRD が長期予後と相関し、治療効果判定に有用であると示されている。FCM では白血病芽球に異常に発現する抗原を同定することで 1/1,000 程度の感度があるとされており、AML 特異的な遺伝子異常、中でも AML 特異的融合遺伝子を遺伝子増幅 (polymerase chain reaction : PCR) によって同定する手法では、1/10,000 以上の感度が得られる。AML の病型によってはこうした手法を応用し、CR であっても微量の残存白血病を同定できるようになってはいるものの、AML 全例に適応できるとは限らないことや、AML 症例によって MRD の持つ意味が一定ではないことなどから、あらゆる治療において信頼できる治療効果判定基準とはなっていない。

3. 予後

AML の予後は、患者年齢、白血病細胞の核型や遺伝子異常、初診時白血球数、発症形式等により異なる。JALSG 臨床研究からのデータでは、65 歳未満の初発 AML (APL を除く) に対して JALSG プロトコールが実施されると、5 年生存率 (overall survival : OS) は 40% 程度が得られている。しかし、高齢者になると予後は低下し、若年初発 AML でも染色体核型によって治療反応性

は大きく異なっている。

二次性白血病や先行する血液異常がある場合には、一般に初発白血病と比較して予後は不良とされている。

現在、初発若年成人 AML, 高齢者 AML, MDS (myelodysplastic syndromes : 骨髄異形成症候群) 由来 AML を通じて白血病細胞の核型が最も強力な予後因子と考えられている。JALSG 研究では、AML92 試験でのデータが発表されている。APL を除く予後良好核型の長期 OS は 55.6%, 中間群, 不良群でそれぞれ 31.1%, 9.9% となっている¹⁸⁾。染色体核型を除くと患者年齢, PS が予後と強く関連してくる。さらに、初診時白血球数や LDH, AML の病型など多くの臨床的因子が治療反応性を予測するのに用いられている。

また、JALSG AML201 試験の成績も報告されている。登録 1,064 名のうち評価可能症例は 1,057 例で、Ara-C + IDR または Ara-C + DNR に無作為割り付けを受けて寛解導入療法を受けた。両者による CR 率に有意差はなく、全体としては 78% が CR に導入されている。CR に到達した 823 例のうち 781 例が地固め療法に際して無作為化を受け、JALSG スタイル寛解後療法 (4 コースの化学療法) と HDAC の治療を受けた。HDAC による治療成績は 5 年 OS で 57.8%, JALSG スタイル寛解後療法は 55.9% で有意差はなく ($p = 0.96$)、5 年無再発生存もそれぞれ 42.7%, 38.9% と差はなかった ($p = 0.73$)。染色体グループ別のサブグループ解析では、CBF 白血病群の無再発生存において HDAC 群が 56.5% と有意差を持って JALSG スタイル (38.7%, $p = 0.05$) より良好であった。ただし、全生存率では両者に有意差はなかった (HDAC 75.0%, JALSG スタイル 65.8%, $p = 0.17$)¹⁹⁾。

今後は、こうしたサブグループ解析の結果などを参考にして治療法が選択される可能性があるが、前述のように有害事象は HDAC 群で多く、血球減少に対する G-CSF 製剤の適切な使用など十分な対策を取りつつ、治療実施していく必要がある。

(宮崎泰司)

文 献

- 1) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al : Randomized clinical trial induction therapy comparing intensified daunorubicin with idarubicin in patients with previously untreated de novo acute myeloid leukemia (JALSG AML201 study). *Blood* 108 : 567a, 2006
- 2) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al : Updated results of JALSG AML201 study comparing intensified daunorubicin with idarubicin in patients with de novo acute myeloid leukemia : effect of hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 112 : 757a, 2008
- 3) Miyawaki S, Sakamaki H, Ohtake S, et al : A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer* 104(12) : 2726-2734, 2005
- 4) Miyawaki S, Ohtake S, Fujita H, et al : Postremission therapy in adults acute myeloid leukemia (AML) : a randomized comparison between high dose Ara-C therapy and conventional consolidation therapy (JALSG AML201 study). *Blood* 108 : 566a, 2006
- 5) Miyawaki S, Ohtake S, Fujita H, et al : Long-term follow-up of the randomized JALSG AML201 study comparing high dose Ara-C therapy with conventional consolidation therapy in adults acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 112 : 56a, 2008
- 6) G Juliusson, Antunovic P, Åsa Derolf, et al : Age and Acute Myeloid Leukemia. Real World Data on Decision to Treat and Outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood on-line publica-*

I. 急性白血病

- tion.
- 7) Dashler B, de Witte T, Merteismann R, et al : Treatment decision-making for older patients with high-risk Myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia : problems and approaches. *Haematologica* 91 : 1513-1522, 2006
 - 8) Yoshida S, Kuriyama K, Miyazaki Y, et al : De novo acute myeloid leukemia in the elderly : a consistent fraction of long-term survivors by standard-dose chemotherapy. *Leukemia Research* 25 (1) : 33-38, 2001
 - 9) Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, et al : Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation. *Int J Hematol* 71 (3) : 238-244, 2000
 - 10) Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al : A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 109 (6) : 1114-1124, 2007
 - 11) Kern W, Schleyer E, Unterhalt M, et al : High Antileukemic Activity of Sequential High Dose Cytosine Arabinoside and Mitoxantrone in Patients with Refractory Acute Leukemias Results of a Clinical Phase II Study. *Cancer* 79 : 59-68, 1997
 - 12) Estey E, Thall P, Andreeff M, et al : Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes : comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 12 (4) : 671-678, 1994
 - 13) R Stasi, ML Evangelista, F Buccisano, et al : Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer Treatment Reviews* (2008) 34, 49-60
 - 14) W Kern, E Schleyer, M Unterhalt, et al : High Antileukemic Activity of Sequential High Dose Cytosine Arabinoside and Mitoxantrone in Patients with Refractory Acute Leukemias Results of a Clinical Phase II Study. *CANCER* 1997/Volume 79/Number 1.
 - 15) Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, et al : Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation. *Int J Hematol* 71 (3) : 238-244, 2000
 - 16) TJ. Smith(Chair), J Khatcheressian, GH. Lyman, et al : 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors : An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 24 : 3187-3205, 2006
 - 17) BD. Cheson, JM. Bennett, et al : Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.
 - 18) Miyazaki Y, Kuriyama K, Miyawaki S, et al : Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia (AML) with trilineage dysplasia : Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study. *British Journal of Haematology* 120, 56-62, 2003
 - 19) Miyawaki S, Ohtake S, Fujiwara S, et al : *Blood* 112 : abstract No. 135, 2008

現場で役立つ

血液腫瘍治療プロトコール集

定価 3,990 円 (本体 3,800 円 + 税 5%)

2009年 8月20日初版発行

編者 直江 知樹

発行者 長山 泰男

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪府中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル 21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル

TEL 03-3265-7681

<http://www.iyaku-j.com/>

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構 (**JCOPY**) に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム (**JCLS**) に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に (社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979) の許諾を得てください。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。

株式会社 医薬ジャーナル社

Standard Textbook of Internal Medicine

第7版

内科学書

Vol.

6

血液・造血器疾患
神経疾患

●総編集

小川 聡

●部門編集

小澤 敬也

祖父江 元

中山書店

表 59 biphenotypic leukemia 診断のためのスコアリング

点数	B 細胞	T 細胞	骨髄系
2	CD79a cyt IgM cytCD22	CD3 (m/cyt) anti-TCR α/β anti-TCR γ/δ	anti-MPO
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117 (c-kit) CD13 CD33 CD65s
0.5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

表面抗原および細胞質内抗原の発現を検討し、骨髄系およびリンパ系の形質がそれぞれ 2 点以上認められる場合、biphenotypic leukemia と診断する。

(EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukaemias) : The value of c-kit in the diagnosis of biphenotypic acute leukemia. *Leukemia* 1998 ; 12 : 2038. を改変)

■ 診断

非定型的白血球の診断は、通常の AML および ALL の診断基準に準じて行われる。骨髄異形成を伴う急性白血球や治療関連白血球については、過去の病歴および治療歴が重要である。また、細胞系統不明の白血球の診断には、表面抗原および細胞質内抗原の結果から白血球細胞の形質を明らかにすることが必要である。特に、biphenotypic leukemia については、診断のためのスコアリングが提示されている (表 59)。

■ 治療

化学療法を基本とするが、骨髄異形成症候群から白血球化したものや低形成性白血球は通常の寛解導入療法に対して抵抗性のことが多く、また化学療法施行後の正常造血の回復も不良である。したがって、シタラビンなどの抗癌剤による芽球数のコントロールを目的とした治療を選択する場合もある。biphenotypic leukemia および bilineal leukemia に対しては、一般的に骨髄性の形質が優位の場合は AML の治療を、リンパ性の形質が優位のときは ALL の治療を初めに行う。治療効果が不十分の場合は、反対の形質に対する治療を行うことがある。

一般的な AML や ALL と同様に、疾患そのものや化学療法に伴う合併症に対して、十分に対応することが必要である。特に、低形成性白血球や骨髄異形成を伴う急性白血球の場合、化学療法後の造血機能の回復が不良のことが多いため、感染症や重症出血の危険性が高くなる。好中球減少時に重篤な感染症を併発したときには、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の投与も考慮される。

■ 予後

低形成性白血球や骨髄異形成を伴う急性白血球では

治療抵抗性のことが多く、また化学療法に伴う合併症の危険性も高いことから、治療成績は不良である。治療関連性白血球については、アルキル化薬関連の白血球は治療抵抗性のことが多く予後不良である。一方、II 型トポイソメラーゼ阻害薬およびアントラサイクリン系抗生物質関連の白血球は一定の治療反応が得られる場合も多い。しかし、予後については明らかでない。Ph 染色体陽性の biphenotypic leukemia および bilineal leukemia の予後は不良である。

[永井 正]

[文献]

- 1) 浅野茂隆, 池田康夫, 内山 卓 (監) : 三輪血液病学, 第 3 版. 東京 : 文光堂 ; 2006. p.1374, p.1430, p.1443.
- 2) Jaffe ES, et al : World Health Organization Classification of Tumors : Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press ; 2001.
- 3) Greer JP, Baer MR, Kinney MC : Acute myeloid leukemia in adults. In : Wintrobe's Clinical Hematology, 2nd edition. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins ; 2004. p.2097.
- 4) 高久史磨 (監), 小澤敬也, 坂田洋一 (編) : 血液内科診療マニュアル, 第 2 版改訂新版. 東京 : 日本医学館 ; 2008. p.106.

慢性骨髄性白血球

chronic myelogenous leukemia (CML)

■ 概念

- 慢性骨髄性白血球 (CML) は、多能性幹細胞レベルの細胞に形質転換が生じて発症する造血器悪性腫瘍で、第 9 染色体と第 22 染色体の相互転座によって形成されるフィラデルフィア (Ph) 染色体 (t(9;22)(q34;q11) によってできる第 22 由来の染色体, 図 97) を特徴とする。第 9 染色体上にコードされている *abl* 遺伝子と第 22 に存在する *bcr* 遺伝子が Ph 染色体上で *bcr-abl* 融合遺伝子を形成する (図 98, 99)。
- すべての CML 細胞は Ph 染色体すなわち *bcr-abl* 融合遺伝子とそれに由来する BCR-ABL 融合蛋白質をもつ。
- 発症後の数年は慢性期と呼ばれる比較的症状に乏しい時期が続く。この間はほぼ正常な分化を示しつつ顆粒球が著明に増加する。すなわち白血球増加と脾腫がみられるものの症状は腹部膨満程度である。
- 無治療では数年の後にほぼ全例で、分化能を失った幼若芽球が増加する急性期を迎え、死に至る。
- 多くの場合慢性期、急性期のあいだに移行期と呼ばれる時期を経る。

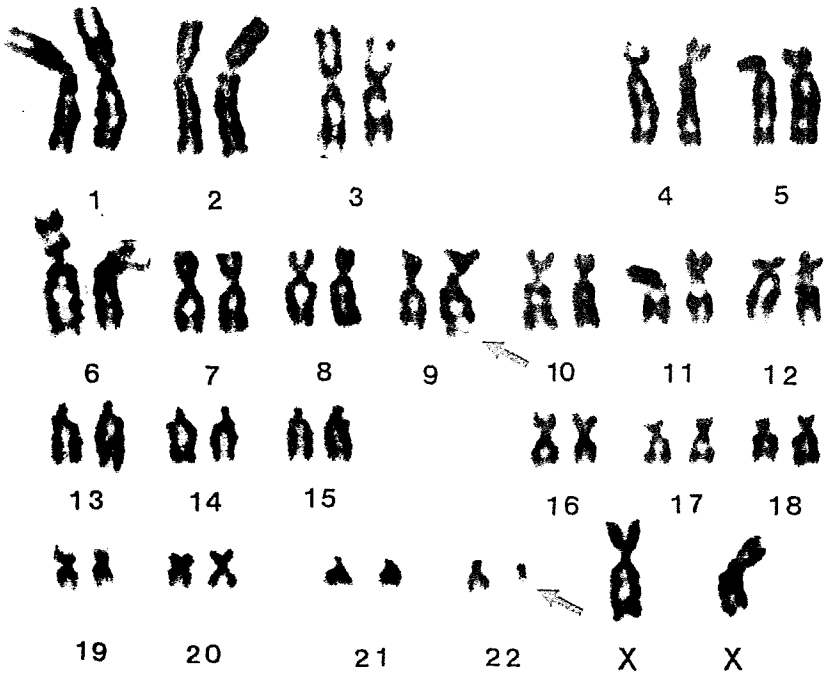


図 97 CML 症例の Ph 染色体 (15 歳, 女性)

骨髓直接法により得られた第 9 染色体と第 22 染色体長腕の相互転座を有する核型 46, XX, t(9;22)(q34;q11) を示す. Ph 染色体は転座により短くなった第 22 染色体を指す. (Giemsa 染色) (長崎大学医学部原医研・雨森龍彦先生より提供)

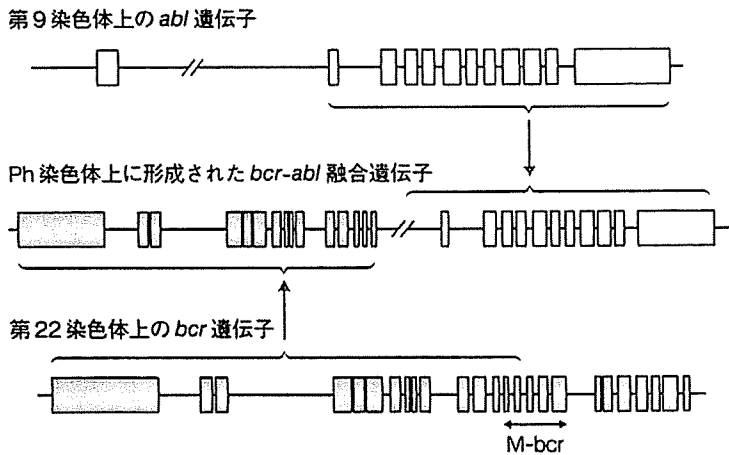


図 98 Ph 染色体上での *bcr-abl* 融合遺伝子の形成

■ 歴史・疫学

慢性骨髄増殖性疾患の一つとしてとらえられていたが, Ph 染色体, *bcr-abl* 融合遺伝子の存在, 特徴的な臨床経過などより, 現在では分子異常のレベルで定義される独立疾患としてとらえられている. 慢性リンパ性白血病と異なり日本人と欧米人とで発症頻度に大きな差はないとされている (1 人/10⁵ 人/年). 患者の多くは 40 歳以降であるが, まれに小児にもみられる. 詳細な機序は不明であるが, 広島および長崎の原爆被爆者で 0.5 Gy 以上の線量を被曝した人々に数十倍の発生率上昇が認められた.

■ 病態生理

bcr-abl 融合遺伝子から作られる BCR-ABL 融合蛋白質は異常に亢進したチロシンキナーゼ活性をもち, さまざまな研究結果よりこの活性が造血幹細胞の腫瘍

化とその維持に重要であることが知られている. 現在の CML 治療戦略はこのキナーゼ活性を阻害し, CML 細胞の増殖を選択的に抑制することにある.

CML の慢性期は分化能を維持した顆粒系細胞の著明な増殖がみられ, 特に好中球系細胞の増殖が中心となるが, 白血球数の増加を伴うため一般には好酸球, 好塩基球実数も増加する. 一方で慢性期には赤芽球系細胞, 巨核球系細胞, B 細胞にも Ph 染色体が観察されることから, 顆粒球系細胞のみではなく, 赤芽球, 巨核球, リンパ球の一部も CML のクローンに含まれることになり, つまり, 白血病化は造血幹細胞レベルで生じていると考えられる. 一部の症例では T 細胞にも Ph 染色体が証明されている.

急性転化は幼若芽球の増加で特徴づけられるが, 症例の 2/3 では骨髄系芽球が, 1/3 ではリンパ系芽球

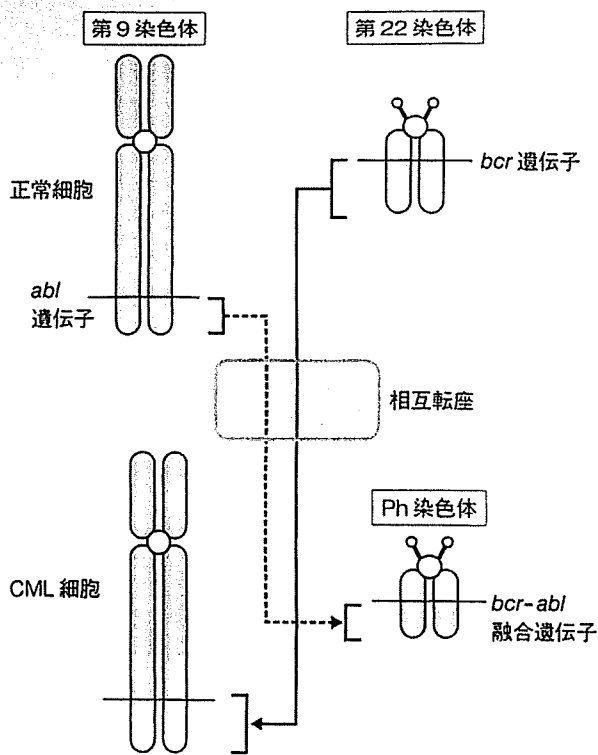


図99 相互転座によるPh染色体形成

第9染色体と第22染色体のそれぞれ長腕が相互転座することによってPh染色体が形成される。Ph染色体上で*bcr*と*abl*との融合遺伝子が形成される。

が増殖する。こうした急性転化の形式もCMLが幹細胞に由来する白血病であることを支持している。急性転化時にはPh染色体以外に付加的な染色体異常 (additional chromosomal change) が生じる場合が多く、急性転化が新たな遺伝子異常を伴うCMLクローンのさらなる形質転換であることを示している。

■ 臨床症状

慢性期には著明な好中球増加と好塩基球、好酸球の増加が認められる。そのため感染が多発することはない。比較的自覚症状に乏しい。白血球著増に伴う倦怠感、微熱、体重減少や、脾腫が著明となった場合の腹部膨満感が主な慢性期の症状である。この時期には貧血はあっても軽度であり、血小板減少はまれである。特に慢性期でも初期と考えられる例では、健康診断において無症状ながら白血球増加を指摘され、それがCML診断の契機となることがしばしば経験される。

慢性期 (chronic phase) から移行期 (accelerated phase)、急性期 (blast phase) と病期が進展するときにはさまざまな症状が現れる。移行期に進行すると発熱や全身倦怠感、正常造血抑制による貧血、出血症状が出てくる。また、成熟好中球が減ることで感染症も起こってくる。

急性期になるとこうした症状が強度となり、さらに白血病細胞が全身臓器に浸潤し、肝腫大や脾腫の増大

に加え、軟部腫瘤形成、皮膚浸潤、中枢神経浸潤など多彩な髄外白血病もみられる。細胞増殖が強いいため、るいそうも著明となる。

■ 検査

慢性期、特にその初期には白血球数は $10,000/\mu\text{L}$ 程度で、赤血球、血小板数値には異常を認めないことがある。白血球分画で好塩基球がやや増加していること (4~5%)、少数の幼若顆粒球を認めCML診断に結びつくことがある。慢性期も進行すると白血球数は数十万 $/\mu\text{L}$ となり、骨髓芽球以降の幼若顆粒球が各段階そろってピラミッド状に増殖してくる。ほとんどの例で好塩基球、好酸球は実数の増加がみられる。この場合、軽度の貧血 (ヘモグロビン11~13 g/dL) がみられるが、重度の貧血は移行期への進展を疑わせる。血小板数は時に増加し、百万 $/\mu\text{L}$ を超える場合もある。貧血同様、強い血小板減少がみられる例では移行期、急性期への進展を考える必要がある。骨髓は著明な過形成を示し、顆粒球系細胞の強い増殖がみられる。好塩基球、巨核球も増加している。

好中球アルカリホスファターゼ (neutrophil alkaline phosphatase : NAP) 活性は慢性期CMLでは低下しているが、他の骨髓増殖性疾患、移行期・急性期CMLで上昇している。ビタミン B_{12} やLDH (乳酸デヒドロゲナーゼ) 上昇、尿酸高値は細胞増殖を反映していると考えられる。

CMLの診断に結びつく特徴的な検査所見は骨髓細胞染色体検査でのPh染色体である。*bcr-abl*融合遺伝子の同定も同じ意義をもっており、FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法やPCR (ポリメラーゼ連鎖反応) 法による融合遺伝子証明も大きな診断的意義をもつ。病期の確定には染色体所見 (付加的染色体の有無) が重要であり、CML治療反応性の判定と長期モニタリングには血液学的所見、染色体所見に加えて*bcr-abl*融合遺伝子の定量が必要となっている。

■ 診断

顆粒球系幼若細胞から成熟細胞までを含むピラミッド状の白血球増加、好塩基球増加、NAP低値、脾腫大などがあればCMLを疑い、骨髓穿刺にて特徴的な骨髓像とPh染色体がみられればCMLと診断できる。しかし、数%の例で染色体は正常であるが、遺伝子レベルでは*bcr-abl*融合遺伝子が確認されるCMLが存在する。こうした例では染色体上は正常に見えるものの、分子レベルでは*bcr*、*abl*遺伝子間にt(9;22)転座によって生ずるのと同じ遺伝子再構成が生じていると考えられ、“masked Ph”と呼ぶ。CMLとしての病態はPh陽性例と差はなく、同一疾患と考えてよい。さらに、急性リンパ性白血病、特に成人例では20~30%でPh染色体が陽性である。CMLの初診時急転

表 60 CML の病期診断

- A. 移行期：以下の1つ以上がみられるとき
1. 末梢血または骨髄中で芽球が10～19%
 2. 末梢血中の好塩基球が20%以上
 3. 治療と無関係な持続する血小板減少(10万/ μ L未満), または治療に反応しない持続性の血小板増加(100万/ μ L以上)
 4. 治療に反応しない脾の増大と白血球数の増加
 5. 付加的染色体の出現
- 注) 巨核球のシート状の造生と線維化, 顆粒系細胞の異形成も移行期を疑わせる所見である. しばしば上記と同時にみられる
- B. 急性期：以下の1つ以上がみられるとき
1. 末梢血または骨髄中で芽球が20%以上
 2. 髄外での芽球の増殖
 3. 骨髄生検にて芽球の集団が存在する

(WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, et al (eds): IARC; 2008./Jaffe ES, et al (eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press; 2001.)

例との鑑別が, 時に問題となる.

CMLの病期判定はWHO分類基準によると, 表60のようになる. 成熟に伴って増殖していた好中球系細胞が分化能を失うこと, 細胞増殖力の増加, CMLクローンの形質転換がみられることで移行期, 急性期が特徴づけられる.

■ 治療

BCR-ABL融合蛋白質がもつ異常なチロシンキナーゼ活性を抑制することが現在の治療戦略であり, 分子標的療法としてイマチニブが高い臨床効果を示している(図100). キナーゼ活性に必要なATP(アデノシン三リン酸)とイマチニブが融合蛋白上で拮抗することで亢進しているチロシンキナーゼ活性を阻害し, CML細胞をアポトーシスに導く. 初発慢性期CMLに投与されると, 治療後5年で98%の血液学的寛解, 87%の細胞遺伝学的寛解(Ph染色体がみられなくなる)が示されており, CMLクローンを縮小させ, 正常造血を回復させる薬剤であることがわかる. イマチニブによってCMLが治癒するかには懐疑的な意見が多いが, 他の治療法より明らかに生存が改善されていること, 多くの例でPCR法でも**bcr-abl**融合遺伝子が同定できなくなるレベル(分子生物学的寛解)にまでCML細胞は抑え込まれており, 慢性期の例ではイマチニブが第一適応とされている. 一方で, イマチニブ結合部位に突然変異をもつCML細胞が出現し, イマチニブ耐性が誘導されることも知られている. 現時点で第二世代のキナーゼ阻害薬が開発されており, そうした例に用いられる.

他の薬物療法としてはインターフェロン α (IFN- α)

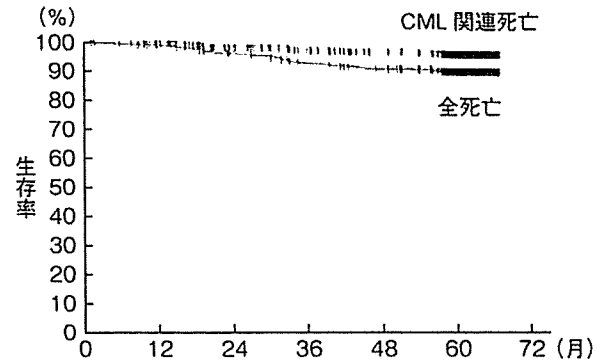


図 100 イマチニブ治療による生存率

(Druker BJ, et al: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408.)

が用いられる. イマチニブよりは明らかに少ないが, 細胞遺伝学的反応が得られる薬剤である.

同種造血幹細胞移植はCMLに治癒をもたらすことが確認されている唯一の治療である. しかし治療関連有害事象のため慢性期での実施例における長期生存は60%程度と考えられる. 条件がよい移植であっても5年生存率は70%程度であり, 若年者に対しても慢性期の第一選択とは考えられていない.

病期進展例に対してはイマチニブ, IFN- α は限定的な効果しかなく, 同種造血幹細胞移植のみが有効な治療法と考えられている. しかし, 慢性期に実施される場合より効果は明らかに低い.

現在の治療スキームでは, イマチニブ治療開始後の導入期では, 一定期間での血液学的寛解(血液検査の正常化), 細胞遺伝学的完全寛解(Ph染色体消失), 分子生物学的的主反応(**bcr-abl**融合遺伝子転写量が初診時の1/1,000以下に減少)到達がなされるかを治療経過に沿って判定し, 治療効果が不十分な場合は早期に適切な治療へと移行する方法がとられる. さらに, 分子生物学的寛解到達後も**bcr-abl**融合遺伝子を定量的にモニタリングすることで経過を観察し, 治療継続にもかかわらず定量感度限界(1/1,000)以下まで低下していた融合遺伝子が定量可能域にまで増加すれば, CML細胞集団が大きくなる前に次の治療法が考慮されている.

■ 予後

CMLは無治療で放置すると数年の慢性期の後にほぼ全例が急性転化し, その後は数か月で死亡に至る. 慢性期CMLに対するイマチニブ治療成績は, 5年生存率がほぼ90%に達している. イマチニブは明らかに慢性期CML治療成績を改善したといえる. 一方で移行期, 急性転化例ではイマチニブを用いても大きな