

生存の改善は得られていない。同種造血幹細胞移植が実施できれば一定の長期生存が期待されるが、慢性期と比較して明らかに予後は悪く、さらにドナー選択、患者年齢や全身状態などにより移植に到達できる例は限られている。

〔宮崎泰司, 朝長万左男〕

〔文献〕

- 1) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds) : Lyon : IARC : 2008.
- 2) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (eds) : World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press : 2001.
- 3) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al : for the IRIS Investigators : Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2408.

慢性リンパ性白血病
chronic lymphocytic leukemia

■ 概念

◎ 広義には成熟 B 細胞, T 細胞あるいは NK (natural killer) 細胞の慢性白血病である。ここでは最も頻度が高い B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-cell chronic lymphocytic leukemia : B-CLL) について

記載する。

- ◎ 末梢血液, 骨髄およびリンパ組織において成熟 B 細胞が浸潤, 増殖する。
- ◎ 日和見感染症や自己免疫疾患あるいは他の癌を併発しやすい。
- ◎ 慢性に経過するが, 予後不良の疾患で臨床病期と予後がよく相関する。

■ 病因

まったく不明である。白人に多く, アジア人に少ないので人種差がある。

■ 病態生理

末梢血液と骨髄に成熟小リンパ球の増加を認める (図 101a, b)。進行とともにリンパ節腫大, 肝脾腫をきたす。さらに骨髄浸潤の進展により貧血や血小板減少を呈する。成熟 B 細胞の単クローン性の増殖に伴い, 正常の液性免疫および細胞性免疫の破綻をきたし, 日和見感染症や自己免疫疾患あるいは他の癌を併発しやすい。

■ 疫学

50 ~ 80 歳代の高齢者に多い。欧米人では全白血病の約 30 % を占めるが, 日本では約 2.5 % と少ない。欧米では 2 : 1 と男性に多い。

■ 臨床症状

臨床病期によって症状は異なる (表 61)。リンパ球増加のみの場合は無症状で検診などで見つかる。リンパ節腫脹や肝・脾腫が出現した場合も症状は乏しい。表在リンパ節はリンパ腫と同様に弾性硬で平滑, 無痛

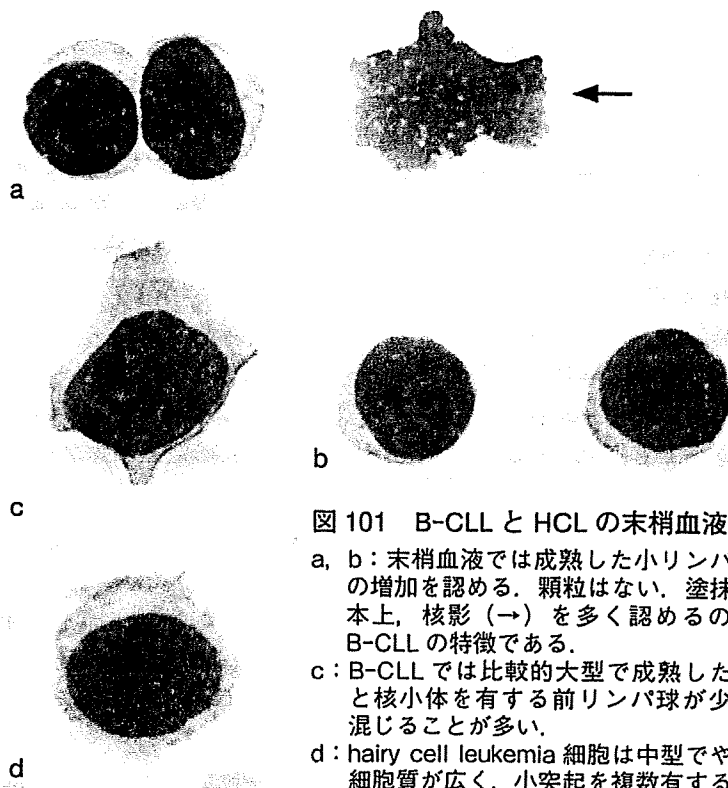


図 101 B-CLL と HCL の末梢血液像

- a, b : 末梢血液では成熟した小リンパ球の増加を認める。顆粒はない。塗抹標本上, 核影 (→) を多く認めるのも B-CLL の特徴である。
- c : B-CLL では比較的大型で成熟した核と核小体を有する前リンパ球が少数混じることが多い。
- d : hairy cell leukemia 細胞は中型でやや細胞質が広く, 小突起を複数有する。

ないかがくしょ
内科学書 改訂第7版 (全7冊)

2009年11月10日 初版第1刷発行 © [検印省略]

全訂第4版 1995年4月28日 第1刷
1997年8月31日 第2刷
改訂第5版 1999年3月1日 第1刷
改訂第6版 2002年10月10日 第1刷

総編集 おがわ 聡
発行者 平田 直
発行所 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>
本文デザイン 藤岡雅史 (プロジェクト・エス)
装丁 白井デザイン事務所
印刷・製本 三松堂印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd. Printed in Japan
ISBN 978-4-521-73173-5 (分売不可)
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む)
は株式会社中山書店が保有します。

JCOPY ((社) 出版者著作権管理機構委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写
される場合は、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, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得
てください。

臨床病態学

総編集 北村 聖

1

整理ノート付

- | | |
|------------|------------------|
| 1 脳・神経系疾患 | 編集：楠 進 |
| 2 呼吸器疾患 | 編集：貫和敏博 |
| 3 循環器疾患 | 編集：後藤英司
藤代健太郎 |
| 4 血液・造血器疾患 | 編集：北村 聖 |

②Int-I or II：高度の血球減少の場合は免疫抑制療法，たんぱく同化ホルモン．芽球が増加している場合は化学療法や分化誘導療法を行う．

③High：移植が可能ならば造血幹細胞移植．移植適応外は化学療法を行う．

(7) 予後

骨髄異形成症候群患者の予後は，白血病化と血球減少による出血や感染などの合併症によって決まる．グリーンバーグ (Greenberg) らは816例の骨髄異形成症候群を解析し，4つのリスクグループに分類した．中間生存率は全年齢および60歳以下で，それぞれLow 5.7年：11.8年，Int-1 3.5年：5.2年，Int-2 1.2年：1.8年，High 0.4年：0.3年であり，白血病化による死亡率および白血病以外での死亡率は，それぞれLow 9.4%：38.7%，Int-1 18.6%：42.7%，Int-2 28.7%：57.3%，High 39.7%：48.3%であった²⁾．

(8) 患者指導

病型や治療の方法によって指導は異なるが，血球減少に対しては感染予防のためにうがい，手洗いをまめに行うように指導し，また出血予防のために歯磨きや身体を洗うときに強く擦らないなどの指導を行う．血球機能異常があるため同程度の顆粒球数・血小板数でも感染，出血が起こりやすい．また，予後不良タイプにおける化学療法，造血幹細胞移植施行時は急性白血病に準ずる指導が必要である．血球減少が高度でなく，また化学療法のような強力な治療を行わない患者では，外来での経過観察が通常である．この場合にも血球機能異常があるため感染，出血には十分に注意が必要である．

[引用文献]

- 1) Hurtado, R.M., et al. (1993) Refractory anaemia (RA) type I FAB treated with oxymetholone (OXY) : long-term results, Br. J. Haematol, 85, p.235-p.236
- 2) Greenberg, P., et al. (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes, Blood, 89, p.2079-p.2088

3 慢性骨髄性白血病 (chronic myelocytic leukemia ; CML)

(1) 概念，病因・病態生理・発生機序

慢性骨髄性白血病は造血幹細胞の形質転換によって生じる造血器悪性腫瘍で，顆粒球系細胞の分化・成熟をとまなう無制限な増殖をきたす骨髄増殖性疾患の一つである．腫瘍細胞は，9番染色体と22番染色体の相互転座によってできるフィラデルフィア染色体(転座を起こした22番染色体)をもつ(図4-30)．フィラデルフィア染色体上ではBCR遺伝子(正常では22番染色体上に存在)とABL遺伝子(正常では9番染色体上に存在)が融合し，正常細胞には存在しないBCR-ABL融合遺伝子が形成される．そして，そこからBCR-ABL融合たんぱく質がつくられる．さまざまな検討により，このBCR-ABL融合たんぱく質が造血細胞の悪性転化(無限増殖能の獲得)とその維持に重要な役割を果たすことがわかっている．末梢血中で成熟をとまなう顆粒球(好中球中心)の増加する比較的症状の乏しい「慢性期」が数年続いた後，ほぼ全例が中間的な「移行期」を経て，分化能を失った未熟な細胞(芽球)が増加する「急性期」へと至る(図4-31)．原爆被爆者に本疾患が多発したことはよく知られており，放射線被曝が誘因となることは明らかになっているが，一般にはその原因は明らかではない．

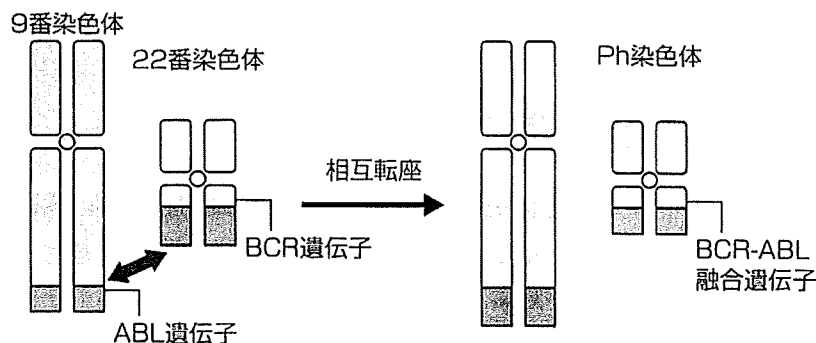


図4-30 フィラデルフィア染色体の形成とBCR-ABL融合遺伝子

9番染色体と22番染色体の相互転座によってフィラデルフィア染色体（Ph染色体）が作られる。Ph染色体上ではBCR-ABL融合遺伝子が形成されている。

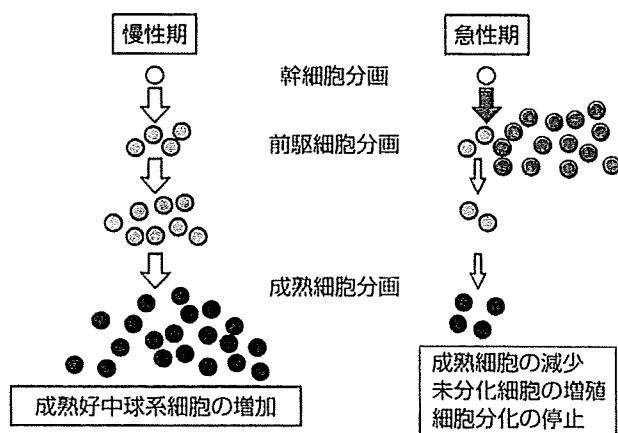


図4-31 CMLにおける病期の進展

(2) 症状、診断

慢性期には症状に乏しい。最近では検診や他病の診療のために血液検査を受けて偶然白血球増加を指摘され、それを契機として診断に至る例が増えている。こうした例はほとんどが無症状である。白血球数が数十万にもなる典型例では白血病細胞の増加による肝腫大、脾腫大がみられ、それによる腹部膨満感や腫瘍細胞の増加にともなう体重減少・消耗がみられる。急性転化時には幼若白血球の急激な増加とともに肝・脾の増大、発熱、全身痛をみる。また、正常造血が抑制されるため貧血、出血傾向、易感染性といった「骨髓不全」症状がでてくる。診断は、慢性期であれば血液検査における好塩基球増加をともなう白血球増加（各成熟段階をともなう好中球増加）と好中球アルカリフォスファターゼ低値、骨髓における好中球系細胞の著増とフィラデルフィア染色体の証明によってなされる。BCR-ABL融合遺伝子の証明もフィラデルフィア染色体と同等の診断的意義をもつ。

(3) 治療、経過・合併症、予後

CMLに対しては、化学療法剤による単なる白血球数のコントロールは予後を改善しないことが知られている。慢性期の診断から3～5年を経て急性転化し、その後は極めて治療抵抗性となり予後は全経過で5年程度とされていた。しかし近年BCR-ABL融合たんぱく質のもつ酵素活性を阻害する薬剤（イマチニブ）が開発され、国内でも2001年より臨床応用されている。正常細胞にはな

く白血病細胞のみがもつ異常たんぱく質を標的とする治療法で、分子標的療法とよばれる。慢性期に用いられると70～80%に細胞遺伝学的完全寛解（フィラデルフィア染色体をもつ白血病細胞が骨髄から消失し、正常造血が回復すること）が得られる。異常細胞（白血病細胞）に対する特異性が高いため、古典的な抗腫瘍薬と異なり重篤な有害事象は極めて少ない。臨床応用されてからの期間が短いため、現時点での長期使用経験は不十分であるが、有効率が極めて高く若年者であっても本薬剤が第一選択と考えられている。これまでのところ、イマチニブ治療中の病状進展は1年で約4%の患者にみられるとされている。イマチニブによってCMLの治癒が得られるか明らかではないが、長期生存率の改善が強く期待されている。

CMLに対してはインターフェロンも有効であり、およそ10～15%で細胞遺伝学的寛解が得られる。比較試験によってイマチニブの有効性がよりすぐれることが明らかとなったからは、第一選択薬とは考えられていないが、長期予後としてCML患者の生存を延長させる薬剤であることが証明されている。

CMLに対する治療法の中で確実に治癒をもたらす得るのは、同種造血幹細胞移植のみである。しかし、治療関連有害事象が高率にみられるため移植後早期の死亡率は高く（移植後100日までにおよそ15%の死亡率）、イマチニブの極めて高い有効性と比較して、若年であっても第一選択の治療とは考えられていない。比較的若年者（40歳以下）の慢性期に同胞間の同種造血幹細胞移植が実施されれば、およそ70%の長期生存が得られる。イマチニブ抵抗性の例に対しては、可能であれば同種造血幹細胞移植が行われる。イマチニブがCMLに治癒をもたらす得るかを含めた長期治療成績が明らかとなったから、同種造血幹細胞移植の位置づけを含めたCML治療戦略が再考される必要がある。

4 骨髄増殖性疾患

造血幹細胞の異常による腫瘍性疾患で、白血球、血小板、赤血球の成熟をともなう増殖を特徴とする一群の疾患をまとめて骨髄増殖性疾患とよぶ。ここには、①主に赤血球系細胞の増殖を特徴とする真性多血症、②血小板の増加をきたす本態性血小板血症、③骨髄の広汎な線維化と肝脾での髄外造血をきたす骨髄線維症、④慢性骨髄性白血病が含まれるが、前述のように慢性骨髄性白血病はBCR-ABL遺伝子異常（フィラデルフィア染色体）によって特徴づけられるため、現在では独立した疾患として取り扱われる。真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症は互いの病型移行がみられ、それぞれの中間的な病像を示す症例がある。また、頻度は低いものの慢性骨髄性白血病と同様、経過中に急性白血病への転化もみられる。

1) 真性多血症

(1) 概念、病因・病態生理・発生機序

末梢血中の赤血球が増加した状態を赤血球増加症（多血症）とよぶが、真性多血症はその一つである。多血症は、赤血球数の増加はないが見かけ上赤血球数が増加している相対的多血症と、血液中の赤血球数が増加している絶対的多血症とに分類される（表4-23）。赤血球造血はエリスロポエチンとよばれる液性因子（造血因子）によって調節されている。絶対的多血症の中で何らかの原因によりエリスロポエチンの産生が増加し、その結果、赤血球が増加しているものを二次性多血症とよぶ。真性多血症は絶対的多血症の中で、造血幹細胞の腫瘍性変化により生じているもので、極めて低濃度のエリスロポエチンに反応して、赤血球系細胞が増殖することが知られてい

表 4-23 赤血球増加症の分類

1 相対的赤血球増加症	2 絶対的赤血球増加症
1) ストレス多血症 2) 脱水	1) 真性多血症 2) 二次性多血症 a 組織の低酸素血症による 高地在住 慢性呼吸器疾患 先天性心疾患 異常ヘモグロビン症 b エリスロポエチン産生異常 エリスロポエチン産生腫瘍 腎虚血(腎嚢胞など)

る。エリスロポエチンの受容体から細胞内にシグナルを伝えるたんぱく質(JAK2)に高頻度に変異がみられ、受容体からのシグナル伝達が亢進している。これは真性多血症もまた遺伝子の変異によって生じる腫瘍であることを示している。

(2) 症状, 診断

赤血球の増加にともないヘモグロビン値, ヘマトクリット値が増加し皮膚, 粘膜が紅潮し, 赤ら顔になる。循環血液量が増加し, 血液の粘稠度が上昇するため血圧が上昇する。循環障害も加わって頭重感, 耳鳴り, めまい, 視覚異常など中枢神経系の症状がみられる。また, 静脈血栓症, 消化管出血, 虚血性心疾患, 高尿酸血症を合併しやすい。診察上は皮膚紅潮, 脾腫がみられる。診断基準としては赤血球の増加があり, それが家族性あるいは二次性でない場合に診断される(表4-24)。血中のエリスロポエチンは低値となるが, ヒスタミン, ビタミンB₁₂は上昇する。好中球アルカリフォスファターゼは高値をとる。

表 4-24 真性多血症の診断基準

A1	赤血球量が正常の25%より増加または, ヘモグロビン値が18.5g/dl(女性では16.5g/dl)を超える
A2	以下の疾患を含む二次性赤血球増加が否定できる 家族性赤血球增多症 エリスロポエチン上昇をともなう疾患 低酸素血症 ヘモグロビン異常 エリスロポエチン受容体異常 エリスロポエチン産生腫瘍
A3	脾腫
A4	骨髄細胞におけるフィラデルフィア染色体以外の染色体異常
A5	in vivoにおける自律的赤芽球系コロニーの形成
B1	40万/μlを超える血小板数
B2	12000/μlを超える白血球数
B3	赤芽球系, 巨核球系細胞の増殖をともなう骨髄細胞の増加
B4	血清エリスロポエチン低値

(注) A1 + A2とその他のA項目, またはA1 + A2とB項目2つが存在。

(3) 治療, 経過・合併症, 予後

二次性の赤血球増多はその原因を取り除くことが最も重要であるが, 真性多血症に対しては根治療法は確立されていない。経過を通じて血栓症を起こさないことを目標として, ヘマトクリット値を55%未満とするように瀉血を行う。瀉血により鉄欠乏となり, 赤血球容量が小さくなると検査値上MCV(平均赤血球容積)が小さくなり, 血液の粘稠度が低下する。瀉血のみでは十分に対応できないときには, ハイドロキシカルバミド内服などの化学療法を追加する。予後を決定するのは経過中の血栓症の合併である。長期になると骨髓線維化を生じる例や, 一部には急性白血病へ転化する例もみられる。

2) 本態性血小板血症

(1) 概念, 病因・病態生理・発生機序

本態性血小板血症は慢性骨髓増殖性疾患の中で, 血小板数の増加を主体とする。血小板数はしばしば100万/ μl を超える。造血幹細胞の異常に起因すると考えられている。反応性に血小板増加をきたすものを二次性血小板増加症とよぶ(表4-25)。本疾患においても約半数で真性多血症にみられるJAK2遺伝子の変異が報告されており, 両疾患の類似性を表している。

表4-25 血小板増加をきたす疾患

血液疾患	本態性血小板血症, 真性多血症, 慢性骨髓性白血病, 骨髓線維症, 急性骨髓性白血病(稀), 鉄欠乏性貧血(軽度)
急性出血後	外傷, 手術, 出産
摘脾術後	
悪性腫瘍	
慢性炎症	慢性関節リウマチ, 結節性動脈周囲炎, 潰瘍性大腸炎
薬剤	エピネフリン, ビンクリスチン

(2) 症状, 診断

増加した異常血小板のために血栓症状と出血症状の両方がみられる。また, 血小板の増加と同時に白血球増加や赤血球数増加もみられる。中には, 真性多血症との区別が難しい例もある。骨髓細胞にはフィラデルフィア染色体はみられない。慢性骨髓性白血病との重要な鑑別点である。診断のためには, 二次性血小板増加症を否定する必要がある。一般に二次性血小板増加症で血小板数が100万/ μl を超えることは稀である。

(3) 治療, 経過・合併症, 予後

治療は血栓症の予防が第一となるが, 血小板は増加していても出血がみられる例もあり, 抗血小板薬の使用には注意が必要である。血小板数が高い例ではハイドロキシカルバミド内服によるコントロールがなされる。急性白血病転化もみられるが, 頻度は低い。

5 慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia ; CLL)

(1) 概要, 病因・病態生理・発生機序

広義の慢性リンパ性白血病は成熟リンパ球の単クローン性増殖性疾患であり, 高齢者に好発し

型24ヶ月、くすぶり型は3年以上である。くすぶり型や慢性型の多くは経過中に急性型へ転化する。

HTLV-1のキャリア率が数%と高くATLLが多発する地域は、日本の南西地方、中央アフリカ、カリブ諸島、オセアニアなどである。

HTLV-1は、非腫瘍性疾患であるHTLV-1関連痙性麻痺とHTLV-1関連ブドウ膜炎の病因ウイルスであることも明らかになった。

(2) 症状, 診断

ATLL細胞の臓器浸潤, 合併する日和見感染症, 高Ca血症により多彩な症状を初診時から示す。この3つはATLL患者の死因としても重要である。浸潤する臓器としてはリンパ節, 肝臓, 脾臓, 皮膚が高頻度で消化管, 肺, 中枢神経, 骨などへ浸潤する場合もある。同じくT細胞性免疫不全が強いAIDS同様, カリニ肺炎などさまざまな感染症が起こる。くすぶり型や慢性型は無症状の時期に検診などで, 末梢血液像異常により発見される場合も多い。

末梢血, リンパ節, その他の臓器へ浸潤するATLL細胞は, 典型例では花弁状の核を有する。血清LDHと可溶性(インターロイキン)IL2受容体はATLLの病勢を示す最もよいマーカーであり, 患者の予後因子ともなる。高Ca血症も同様のマーカーとなり得る。血清学的には, キャリアと同じく抗HTLV-1抗体が陽性である。腫瘍細胞が成熟T細胞の表面マーカーを有し, またHTLV-1遺伝子を有することを証明することにより確定診断する。

(3) 治療, 経過・合併症, 予後

無治療でも長期生存(5年以上)することのあるくすぶり型や慢性型では, 急性転化するまでB-CLL同様に経過観察が原則である。急性型やリンパ腫型は非ホジキンリンパ腫に準じて治療されるが, CHOP療法では早期再発が多く, より強力な化学療法の有用性が明らかとなっている。それでも生存期間中央値は14ヶ月と不良である。同種造血幹細胞移植の有用性も示唆されている。ATLLの予後因子としては, 年齢, 全身状態, 総病変数, 高Ca血症, 高LDH血症が重要である。

合併症対策としては高Ca血症と日和見感染症(カリニ肺炎, 全身真菌症, 結核, サイトメガロウイルス感染症など)が重要である。

HTLV-1の感染経路としては母子間感染, 性行為による異性間感染, 輸血による感染などがある。現在, 日本では献血時に抗HTLV-1抗体のスクリーニングが実施されており, 輸血感染は予防されている。HTLV-1に異性間感染した後にATLLを発生したとの報告はこれまでにない。母子間感染は主に母乳中に含まれるHTLV-1感染リンパ球による。HTLV-1キャリアが多い地域の一部では, 母子感染予防対策として妊婦へ母乳遮断と人工栄養の指導を行い, 感染率を約30%から3%へ低下させている。このようにウイルスの感染予防は可能となったが, HTLV-1キャリアにおけるATLL発症予防法やATLLの治療法は確立していない。

7 白血球増加症

末梢白血球数が1万/ μl を超える場合を白血球増加症とよぶ。この場合, 増加している白血球成分を同定することが重要で, 白血球分画を調べる必要がある。好中球増加, リンパ球増加, 好酸球増加, 単球増加, 好塩基球増加, 異常細胞の増加などそれぞれに応じて原因を検索する。最も多いものは感染症による好中球増加である。表4-26にその分類を示す。

白血球増加症をみる場合, 造血器悪性腫瘍であるかどうかを鑑別することはたいへん重要である。白血病との鑑別が問題になる白血球増加を類白血病反応とよぶ(類白血病反応参照)。

表 4-26 白血球増加症の分類

好中球増加	感染症	細菌性, 真菌性
	組織壊死	心筋梗塞, 肺梗塞, 熱傷
	出血	消化管出血, 脳出血
	薬物	副腎皮質ステロイド, アドレナリン
	血液悪性腫瘍	白血病, 骨髄増殖性疾患
	固形腫瘍	G-CSF 産生腫瘍, 肺がん, 膀胱がん, 副腎腺腫
	その他	運動後, 妊娠, 温度刺激
好酸球増加	アレルギー疾患	気管支喘息, じんま疹, 鼻アレルギー, 薬物アレルギー
	寄生虫疾患	鉤虫症, ジストマ, フィラリア, 回虫
	皮膚疾患	湿疹, 天疱瘡, 多形滲出性紅斑
	血液疾患	好酸球増多症 (hypereosinophilici syndrome), 白血球, 悪性リンパ腫
好塩基球増加	血液疾患	慢性骨髄性白血病, 真性多血症
	その他	アレルギー, 潰瘍性大腸炎
単球増加	感染症	結核, 痘瘡, 水痘, 麻疹, カラアザール, リケッチア
	血液疾患	急性骨髄性白血病, 慢性骨髄単球性白血病, 真性多血症, 骨髄線維症
	その他	サルコイドーシス, ゴーシェ病
リンパ球増加	生理的	乳幼児期
	感染症	百日咳, 伝染性単核球症, HIV 感染初期, 水痘, ウイルス性肝炎
	血液疾患	慢性リンパ性白血病, 成人 T 細胞白血病・リンパ腫, 急性リンパ性白血病
	内分泌疾患	アジソン病

好中球増加は細菌性, 真菌性感染症で増加する。感染症が重篤な場合には, 幼若な好中球が末梢血中へ出現してくる (「核の左方移動」とよぶ)。

好酸球増加は, 寄生虫疾患からアレルギー疾患まで極めて幅広い鑑別が必要となる。原因不明の場合は好酸球増多症として慎重に経過を追う必要がある。

好塩基球増加の多くは骨髄増殖性疾患にみられ, 特に慢性骨髄性白血病, 真性多血症に多いので診断的価値が大きい。リンパ球増加の鑑別には, リンパ球表面マーカーまで用いた詳細な検討が必要である。数万に至るリンパ球増加の多くはリンパ増殖性疾患である。

8 白血球減少症

白血球数が $3000/\mu\text{l}$ を下回る状態を白血球減少症とよぶ。この場合も白血球分画が重要で, 末梢血中の実数として白血球のどの成分が減少しているのか確実にとらえる必要がある。それぞれの原因を表 4-27 に示す。その中で臨床的に最も問題となるのは好中球減少である。好中球実数が $500/\mu\text{l}$ を下回ると感染症 (細菌性, 真菌性) を起こしやすくなり, さらに $100/\mu\text{l}$ 以下では必発となる。一旦発症した感染症は容易に重篤化し, 適切な処置がとられなければ予後は不良である。好中球実数が $500/\mu\text{l}$ 以下となるものを無顆粒球症とよぶ。

好中球減少は種々の原因で生じるが, 薬物による無顆粒球症も起こり得るので注意が必要である。また, 再生不良性貧血, 急性白血病などの血液疾患においても好中球減少はみられる。

表 4-27 白血球減少症をきたす疾患

好中球減少症	35%以下, 実数 2000/ μ l以下 感染症 重症細菌感染症, 粟粒結核, 腸チフス, ウイルス感染症 血液疾患 薬剤による無顆粒球症, 再生不良性貧血, 骨髄異形成症候群, 急性白血病, 発作性夜間ヘモグロビン尿症 薬物 抗悪性腫瘍剤投与, 放射線照射 脾機能亢進症 肝硬変による脾腫大
好酸球減少症	1%以下 感染症 腸チフス 血液疾患 再生不良性貧血, 無顆粒球症 内分泌疾患 クッシング症候群 その他 副腎皮質ステロイド投与
リンパ球減少症	20%以下, 実数 1500/ μ l以下 感染症 腸チフス, 急性ウイルス感染症 血液疾患 進展した悪性リンパ腫, 再生不良性貧血 その他 後天性免疫不全症候群 (AIDS), 免疫抑制剤投与

リンパ球減少は急性ウイルス感染症でみられるが, リンパ球増加の場合と同じくリンパ球表面マーカーを用いた検討が必要である。後天性免疫不全症候群 (AIDS) では, リンパ球の中でも特に CD4 陽性の T 細胞が減少する。

白血球減少に貧血, 血小板減少をあわせもつ場合は汎血球減少症として取り扱われる。白血球減少をみた場合には, ほかの血液成分が減少しているか検討する必要がある。

9 白血球機能異常症

白血球は好中球, 好酸球, 好塩基球, 単球, リンパ球の5種類の細胞からなるが, 白血球機能異常症としては好中球とリンパ球の異常が重要である。

1) 好中球の機能異常

好中球は感染症の中でも細菌感染による化膿性疾患の防御に重要である。好中球の機能異常は遊走能, 貪食能, 殺菌能の異常に分類され, それぞれの先天異常として Chediak-Higashi 症候群, 白血球粘着不全症, 慢性肉芽腫症などがあり, いずれも乳幼児期から皮膚化膿症, 中耳炎, 肺炎などをくり返す。反復する化膿性疾患に加えて, そのほかの身体的先天異常や血球異常, 家族歴などを有することからそれぞれの疾患を疑うことができる。遊走能, 貪食能, 殺菌能などの好中球の機能検査で特徴的な異常を認めること, さらには原因遺伝子が同定されている場合にはその異常を確認することにより診断する。日常生活における感染予防の指導と, 感染症発症時における起炎菌に対する適切な早期治療が重要である。多くは重篤な感染症のため予後不良なことが多いが, 造血幹細胞移植療法により治癒が期待できる場合もある。

後天性の好中球機能異常症は, 白血病, 糖尿病, やけどや感染症に続発すると報告されている。

2) リンパ球の機能異常

リンパ球のうちBリンパ球の機能異常があると抗体が減少し、好中球の機能異常の場合と同様に、肺炎球菌などの化膿菌に感染しやすくなる。一方、Tリンパ球の機能異常があるとウイルス、真菌、結核などの感染症が問題となることが多い。

リンパ球の量的または機能的異常を免疫不全と総称する。先天性免疫不全の多くはTまたはBリンパ球の量的減少をとまなう。

後天性の免疫不全としてはAIDSが重要である（9章感染症のウイルス感染症の項を参照）。この場合、HIVに感染したヘルパーTリンパ球が著減する。後天性のリンパ球機能異常の原因としては、免疫抑制剤が重要である。ステロイド、サイクロスポリンAなどの免疫抑制剤を膠原病などの自己免疫性疾患に対して使用中には、B/Tリンパ球ともに機能が低下しており、さまざまな感染症を合併するリスクが高まっている。このため日常生活における感染予防の指導と、感染症発症時における起炎菌に対する適切な早期治療が重要である。

10 骨髄線維症

(1) 概念、病因・病態生理・発生機序

骨髄線維症は骨髄増殖性疾患の一つで、骨髄の線維化と巨核球の増加が生じ、骨髄での造血ができなくなり、それにとまなう肝、脾、リンパ節での造血（髄外造血）をきたす疾患である。本態は造血幹細胞の異常であるが、骨髄の線維化は二次的に生じたものであることがわかっている。骨髄の線維化はほかの骨髄増殖性疾患でも生じるが詳細な機序は不明である。また、造血幹細胞にどのような異常が起こっているのかも明らかではない。

(2) 症状、診断

ほぼ全例に脾臓腫大がみられ、巨脾を呈する。肝臓腫大も高頻度に認める。約半数に貧血があり、白血球数は数万/ μl 程度の上昇を示す。血小板数もときに数百万/ μl にまで上昇する。白血球分画では幼若顆粒球や赤芽球の出現もある。赤血球では涙滴状赤血球とよばれる変化が特徴的である。骨髄の線維化により骨髄穿刺吸引は不能であり、dry tapとよばれる。診断には骨髄生検やMRIによる骨髄細胞成分の検討が必要となる。好中球アルカリフォスファターゼ値は上昇するが、血清中ビタミンB₁₂は低値である。

(3) 治療、経過・合併症、予後

無症状例では経過観察を行うが、貧血が強い例にはたんぱく同化ステロイド投与がなされ、適宜輸血を行う。脾臓腫大による腹部圧迫、白血球増加の強い例ではヒドロキシカルバミド投与が行われる。化学療法による治癒はのぞめないが、造血幹細胞移植の適応も定まっておらず一般的な治療ではない。出血、感染、急性白血病化などにより生存期間中央値は5年程度である。

11 伝染性単核球症 (infectious mononucleosis ; IM)

(1) 概要、病因・病態生理・発生機序

伝染性単核球症はEpstein-Barrウイルス (EBV) の初感染によって起こる、発熱、リンパ節腫大、咽頭炎を三主徴とし、末梢血では異型リンパ球が増加する急性発熱性疾患である。サイトメガロウイルス (CMV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) などのEBV以外の病原体の初感染によっても同様の病態が起こるため、IM症候群 (IMS) として包括的に記載されることも多い。

臨床病態学 1 卷
定価3,150円（本体3,000円＋税）

総編集	北 村 聖	平成18年11月30日 初版発行 © 平成22年 2 月 1 日 4 刷発行
発行者	廣 川 恒 男 東京都千代田区九段北 1 丁目12番14号	
制作	株式会社桂樹社グループ	
組版	株式会社広英社	
印刷	図書印刷株式会社	

発行所

ヌーヴェルヒロカワ

〒102-0073 東京都千代田区九段北 1 丁目12番14号

電話 03 (3237) 0221 FAX 03 (3237) 0223

ホームページ <http://www.nouvelle-h.co.jp>

NOUVELLE HIROKAWA
12-14, Kudankita-1, Chiyoda-ku, Tokyo

WHO分類第4版による 白血病・リンパ系腫瘍の病態学

監修

押味和夫

エーザイ・ボストン研究所顧問

編著

木崎昌弘

埼玉医科大学総合医療センター血液内科教授

田丸淳一

埼玉医科大学総合医療センター病理部教授

AML (megakaryoblastic variant) with *t(11q23;22q11)* (MLL/MLL2)

Provisional entity: AML with mutated NPM1

Provisional entity: AML with mutated CEBPA

Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

Acute myeloid leukemia, not otherwise specified

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Erythroid monoblastic/monocytic leukemia

Erythroid leukemia

Pure erythroid leukemia

Erythroleukemia, erythroid/myeloid

Erythroblastic leukemia

Myeloid leukemia

Myeloid leukemia with myelofibrosis

中外医学社

- (p23;q34) AML emphasizes the need for a prospective, multicenter initiative for rare 'poor prognosis' myeloid malignancies. *Leukemia*. 2006; 20 (7) : 1295-7.
- 31) Lahortiga I, Vazquez I, Agirre X, et al. Molecular heterogeneity in AML/MDS patients with 3q21q26 rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004; 40 (3) : 179-89.
 - 32) Raza A, Buonamici S, Lisak L, et al. Arsenic trioxide and thalidomide combination produces multi-lineage hematological responses in myelodysplastic syndromes patients, particularly in those with high pre-therapy EVI1 expression. *Leuk Res*. 2004; 28 (8) : 791-803.
 - 33) Ma Z, Morris SW, Valentine V, et al. Fusion of two novel genes, RBM15 and MKL1, in the t(1;22)(p13;q13) of acute megakaryoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2001; 28 (3) : 220-1.
 - 34) Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood*. 2007; 109 (2) : 431-48.
 - 35) Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005; 352 (3) : 254-66.
 - 36) Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, et al. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood*. 2007; 109 (3) : 874-85.
 - 37) Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2006; 107 (10) : 4011-20.
 - 38) Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005; 106 (12) : 3740-6.
 - 39) Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008; 358 (18) : 1909-18.
 - 40) Frohling S, Schlenk RF, Stolze I, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (4) : 624-33.
 - 41) Leroy H, Roumier C, Huyghe P, et al. CEBPA point mutations in hematological malignancies. *Leukemia*. 2005; 19 (3) : 329-34.
 - 42) Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, et al. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood*. 2002; 100 (8) : 2717-23.

〈清井 仁, 直江知樹〉

■ 2) 骨髄異形成に関連した変化を有する AML

Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes (AML/MRC)

定 義

急性骨髄性白血病 (AML) のなかで, 1) 多系統に形態的異形成をもつ AML 例 (AML with multilineage dysplasia: AML/MLD), 2) AML の発症前に骨髄異形成症候群 (MDS) または骨髄異形成 / 骨髄増殖性新生物 (MDS/MPD) の既往を有する例 (AML arising from previous MDS or MDS/MPN), 3) MDS 関連の染色体異常 (表 6-2) を有する AML 例 (AML with MDS-related cytogenetic changes) がこのカテゴリーに分類される. FAB 分類での RAEB-t もここに入る. 今回の改訂で 3) が新たに追加になっている. 治療関連白血病は多くの場合異形成を有するが, このカテゴリーには入れない.

表6-2 AML with myelodysplasia-related changes と診断できる染色体異常*

Complex karyo type **	Unbalanced	Balanced
	+ 8	t(11;16) (p23;q13.3) ***
	- 7 or del(7q)	t(3;21) (q26.2;q22.1) ***
	- 5 or del(5q)	t(1;3) (p36.3;q21.2)
	i(17q) or t(17p)	t(2;11) (p21;q23) ***
	- 13 or del(13)	t(5;12) (q33;p12)
	del(11q)	t(5;7) (q33;q11.2)
	del(12p) or t(12p)	t(5;17) (q33;p13)
	del(9q)	t(5;10) (q33;p21)
	idic(X) (q13)	t(3;5) (q25;q34)

* AML with recurrent cytogenetic abnormalities に含まれる異常をもたないこと

** 3個以上の独立した異常があること

*** 治療関連の場合に多い。治療関連 AML はこのカテゴリーではなく、別カテゴリーに含まれることになるので注意すること。

疫学

国内の初発白血病では 20% 程度が AML/MLD と診断されている¹⁾。MDS, MDS/MPN の既往をもつ例がどの程度かについては少なくとも国内では明らかな疫学データはない。また、MDS 関連の染色体異常を有する AML の一部は AML/MLD と重なっている。

臨床像

WHO 分類には汎血球減少を示す例が多いと記載されているが、少なくとも AML/MLD に限れば国内データは他病型と比較して必ずしも血球減少が強いとはいえない²⁾。しかし、一般にここに含まれる 3つの病型はいずれも化学療法不応である。特に、3) は予後不良傾向が強い。

形態学・細胞化学

白血病芽球の背景に存在する成熟血球に異形成がみられる。AML/MLD には、2系統以上で 50% 以上の細胞（判定可能な細胞の内）に異形成が存在する。異形成は MDS にみられるものと同様である。

細胞表面マーカー

細胞表面マーカーに一定の傾向はない。CD34 陽性、CD13, 33 など骨髄系マーカーが発現していることが多い。CD7, CD56 についても発現例もあるが、必ずしも多数例ではない。

鑑別診断

赤白血病 erythroleukemia (M6) との鑑別が問題となる (表 6-3)。M6 例は血球異形成を伴うことが多いが、今回の改訂では全有核細胞 all nucleated cell (ANC) の 20% 以上が芽球でなければ AML/MRC とはしないことになっている。すなわち、ANC の 50% 以上が赤芽球であれば、非赤芽球細胞 non-erythroid cell (NEC: リンパ球, 形質細胞なども含まない) で 20% 以上の芽球をもって M6 と診断されるが、そこにたとえ異形成があっても芽球が ANC の 20% 未満であれば AML/MRC ではなく M6 と診断される。

表6-3 赤芽球割合が50%以上の際の診断について

骨髄中の赤芽球系細胞%	末梢血・骨髄所見	その他の所見	診断
50%以上	末梢血または骨髄ANCの20%以上が芽球	AML with MDS-related changes に適合	AML with MDS-related changes
80%以上がほとんど成熟傾向のない未分化な赤芽球	骨髄芽球はほとんどない、あっても少数	顆粒球系成分はあっても少ない	Pure erythroid leukemia
50%以上	骨髄のANC, 末梢血で芽球が20%未満	芽球がNECの20%以上	Acute erythroid/myeloid leukemia
50%以上	骨髄のANC, 末梢血で芽球が20%未満	芽球がNECの20%未満	MDS: MDSの病型は末梢血中または骨髄ANCにおける芽球割合で分類する

ANC: 全骨髄有核細胞

染色体・遺伝子異常

この群の染色体異常はMDSにみられるものと重複し、-7/del(7q), -5/del(5q), i(17q)/t(17q), del(11q)などがみられる。通常11q23 (*MLL* 遺伝子異常)はAML with recurrent genetic abnormalitiesに含まれるが、t(11;16)(q23;p13.3), t(2;11)(p21;q23)は、治療関連症例でなければその存在によってAML/MRCとすることとなっており、注意が必要である。最近このカテゴリーの遺伝子異常に関して研究が進んでいる³⁾。

細胞起源

多能性の幹細胞レベル、少なくとも共通骨髄系前駆細胞より未分化なレベルが想定されている。

予後

AML/MLDは寛解率が低いことがいわれており、また5番・7番染色体異常をもつ例は化学療法不応性が知られている⁴⁾。新たなカテゴリーを用いての予後検討をされた報告はまだ少ないが、最近予後不良が報告された⁵⁾。

文献

- 1) Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, et al. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. *Int J Hematol.* 2008; 87: 1445-51.
- 2) Kuriyama K, Miyazaki Y, Arimura K, et al. Morphological comparison of dysplastic changes between *de novo* acute myeloid leukemia (AML) with trilineage myelodysplasia and AML developed from *de novo* myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research.* 1995; 19 (2): 121-5.
- 3) Ishikawa Y, Kiyoi H, Tsujimura A, et al. Comprehensive analysis of cooperative gene mutations

- between class I and class II in *de novo* acute myeloid leukemia. Eur J Haematol. In press.
- 4) Miyazaki Y, Kuriyama K, Miyawaki S, et al. Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukemia (AML) with trilineage dysplasia: Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study. Br J Haematol. 2003; 120 (1): 56-62.
 - 5) Weinberg OK, Seetharam M, Li Ren, et al. Arber Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. Blood. 2009; 113: 1906-8.

〈宮崎泰司〉

■ 3) 治療関連骨髄性腫瘍

Therapy-related myeloid neoplasms (t-MN)

定 義

化学療法、放射線照射後に生ずる骨髄性腫瘍をまとめてこのカテゴリーに分類することになった。芽球の%や血球減少・増加の程度によって治療関連 MDS (therapy-related MDS: t-MDS), 治療関連 AML (therapy-related AML: t-AML), 治療関連 MDS/MPN (therapy-related MDS/MPN: t-MDS/MPN) のいずれかに分類されることになるが、治療にかかわらず発症機序は類似するとして今回統合されている。注意点として、骨髄増殖性腫瘍 myeloproliferative neoplasms (MPN) からの急性転化はたとえ化学療法後であってもここには含めず、それぞれの MPN カテゴリーにおくとなっている。

疫 学

t-MDS と t-AML は全 MDS, AML の 10~20% 程度を占め、t-MDS/MPN も MDS/MPN の 10% 程度という報告がある¹⁾。それぞれの頻度は患者背景、治療内容に依存しており、一概に想定することはできない。今後固形腫瘍に対する化学療法の進歩により、国内においても増加すると考えられる。

病 因

細胞毒性をもつ治療によって起こった遺伝子変異の結果、治療関連腫瘍が生じると考えられている。薬物代謝、DNA 損傷修復などの多型性が治療関連骨髄腫瘍の発生と関連する可能性もあるが、ほとんどの場合詳細な機序は明らかとなっていない²⁾。今回の改訂ではアルキル化剤、放射線治療、トポイソメラーゼ II 阻害剤、その他の 4 つが原因としてあげられた (表 6-4)。

臨床像

血液悪性腫瘍の既往と固形腫瘍の既往をもつ例がおおよそ半分ずつとされるが、5% 程度は非腫瘍性疾患に対する細胞毒性治療を受けている。また、化学療法と、自己造血幹細胞移植を受けた例が半分程度ある^{1, 3)}。t-MN を起こしてくる典型的な場合には、アルキル化剤治療 +/- 放射線治療後、5~10 年を経て発症し、血球減少を伴う造血不全の像をとってくる。こうした例は 5 番・7 番染色体の欠損を伴う。トポイソメラーゼ II 阻害剤を含む化学療法を受けた例では、1~5 年の期間の後に t-AML として発症してくるが、MDS 期をほとんど有さず、しばしば均衡型の染色体転座をもっている^{3, 4)}。

表6-4 治療関連造血器腫瘍を起こしうる細胞毒性治療

アルキル化剤

メルファラン, シクロフォスファミド, クロラムブチル, プスルファン, カルボプラチン, シスプラチン, ダカルバジン, プロカルバジン, カルムスチン, マイトマイシンC, チオテパ, ロムスチンなど

放射線照射

活動性の骨髄を含む広範な照射

トポイソメラーゼII阻害剤

エトポシド, テニポシド, ドキソルビシン, ダウノルビシン, ミトキサントロン, アムサクリン, アクチノマイシン

*これらは治療関連急性リンパ性白血病と関連しうる

その他

代謝拮抗剤: チオプリン, ミコフェノール酸, フルダラビン

抗チューブリン剤: ビンクリスチン, ビンブラスチン, ビンデシン, パクリタキセル, ドセタキセル

*通常, 他剤との併用として用いられる.

形態

治療関連骨髄腫瘍の大半の例は多系統にわたる形態異形性を示す. そうした場合の多くはアルキル化剤や放射線治療の既往があり, 5番や7番の染色体異常, 複雑核型を伴う. 均衡型染色体転座をもつ例においても異形成がみられる場合がある. 骨髄線維化も15%にみられる. 慢性骨髄単球性白血病などt-MDS/MPNの病態をとるのは5%程度である^{5,6)}.

細胞表面マーカー

t-MNとして特徴的な細胞表面マーカー所見はなく, *de novo*例と類似の所見が得られる. CD34はしばしば陽性で, CD56, CD7発現もみられる.

染色体・遺伝子異常

t-MNの90%以上の例で染色体異常がみられる. 染色体所見は発症までの期間や治療内容と関連がある. 5番・7番染色体の全体あるいは部分欠損にdel(13q), del(20q), del(11q), del(3p), -17, -18, -21, ;8などの異常を伴ってしばしば複雑核型を示す. 全体の70%がこうした例で, 長い潜伏期間, AMLに至る前のMDS期の存在または異形性を伴うAML, アルキル化剤や放射線治療の既往をもつ例が多い. 残りの20~30%は11q23 [t(9;11)(p22;q23), t(11;19)(q23;p13)], 21q22 [t(8;21)(q22;q22), t(3;21)(q26.2;q22.1)]に切断点をもつ例, その他にt(15;17)(q22;p12), inv(16)(p13.1q22)などの均衡型の転座を示す. こうした例は短い潜伏期間, MDS期をもたないAML発症様式, トポイソメラーゼII治療の既往などをもっている.

予後

予後は, 染色体異常と合併症に大きく左右されるが一般に不良で, 5年生存率は10%未満である. 特に5番・7番染色体異常や複雑核型をもつ例は, 病型がMDS, AMLにかかわらず予後不良で, 生存期間中央値は1年未満である. 均衡型染色体転座をもつ例は予後が良好であるが, t(15;17)(q22;q12), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1;q22)を除いては*de novo*例より予後が悪いとされている^{5,6)}.

- 1) Mauritzson N, Albin M, Rylander L, et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and *de novo* adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia*. 2002; 16 (12): 2366-78.
- 2) Rund D, Krichevsky S, Bar-Cohen S, et al. Therapy-related leukemia: clinical characteristics and analysis of new molecular risk factors in 96 adult patients. *Leukemia*. 2005; 19 (11): 1919-28.
- 3) Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003; 102 (1): 43-52.
- 4) Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006; 368: 1894-907.
- 5) Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood*. 1985; 65 (6): 1364-72.
- 6) Singh ZN, Huo D, Anastasi J, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127 (2): 197-205.

〈宮崎泰司〉

■ 4) 分類不能の急性骨髄性白血病

Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (AML NOS)

分類不能の急性骨髄性白血病 acute myeloid leukemia, not otherwise specified (AML NOS) とは、遺伝子異常との関連が未だ特定されず、骨髄異形成症候群との関連や治療関連性がはっきりしない、幹細胞由来の AML の総称である。細分類は、形態学と組織化学と免疫表現型を用い、白血病細胞の主なる細胞系統と分化段階を特定して白血病を診断する方法で、従来の FAB 分類の M0～M7 に属する AML の分類法とほぼ同じである。AML の定義は“末梢血または骨髄中に骨髄芽球が 20% 以上存在する状態”である。単球系の白血病では、前単球を芽球相当とし、純粋な赤白血病では、独特な異常赤芽球を芽球相当とする場合もある。骨髄血の芽球のカウントは、適切なギムザ染色による 500 個の細胞数のカウントにより決定することが推奨される。末梢血では 200 細胞をカウントし、白血球減少時には buffy coat のスメアを使用する。骨髄が線維化して吸引不能の場合や芽球が 20% 前後で診断に迷うときは、骨髄生検による CD34 免疫組織化学も有用である。AML の分類には、治療前の骨髄穿刺による骨髄塗抹標本が基本であるが、末梢血塗抹標本や生検組織も必要である。

a) 最未分化型急性白血病 Acute myeloid leukemia with minimal differentiation

定義

形態学および組織化学的に骨髄系への分化を認めない最も未分化な AML で、FAB 分類の M0 に相当する。細胞表面マーカーや電顕的組織化学により骨髄系の芽球であることが示されるが、免疫表現型診断で急性リンパ芽球性白血病 acute lymphoblastic leukemia (ALL) と区別することが基本である。