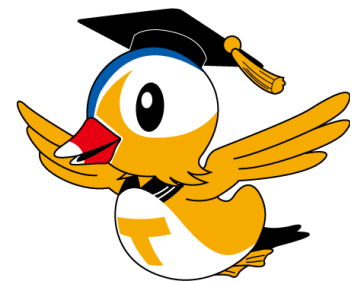


# 造血器腫瘍診療の進歩

鳥取大学医学部附属病院

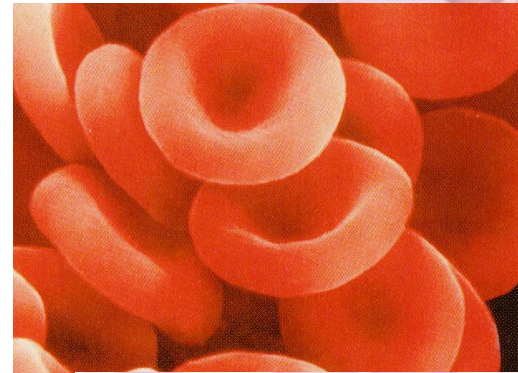
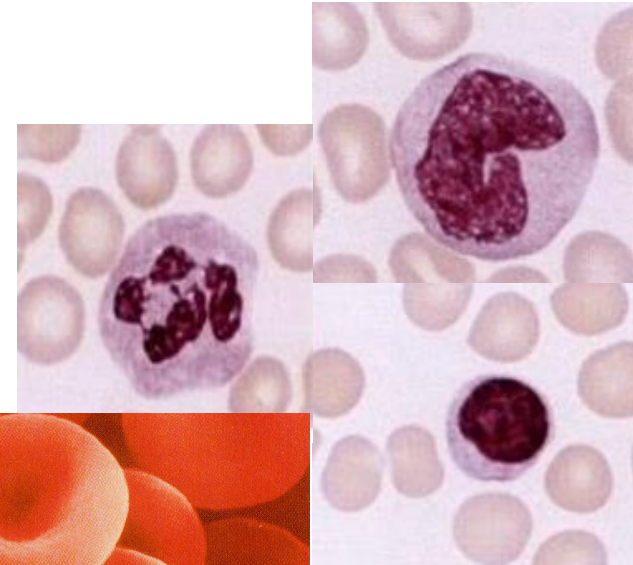
血液内科

福田 哲也

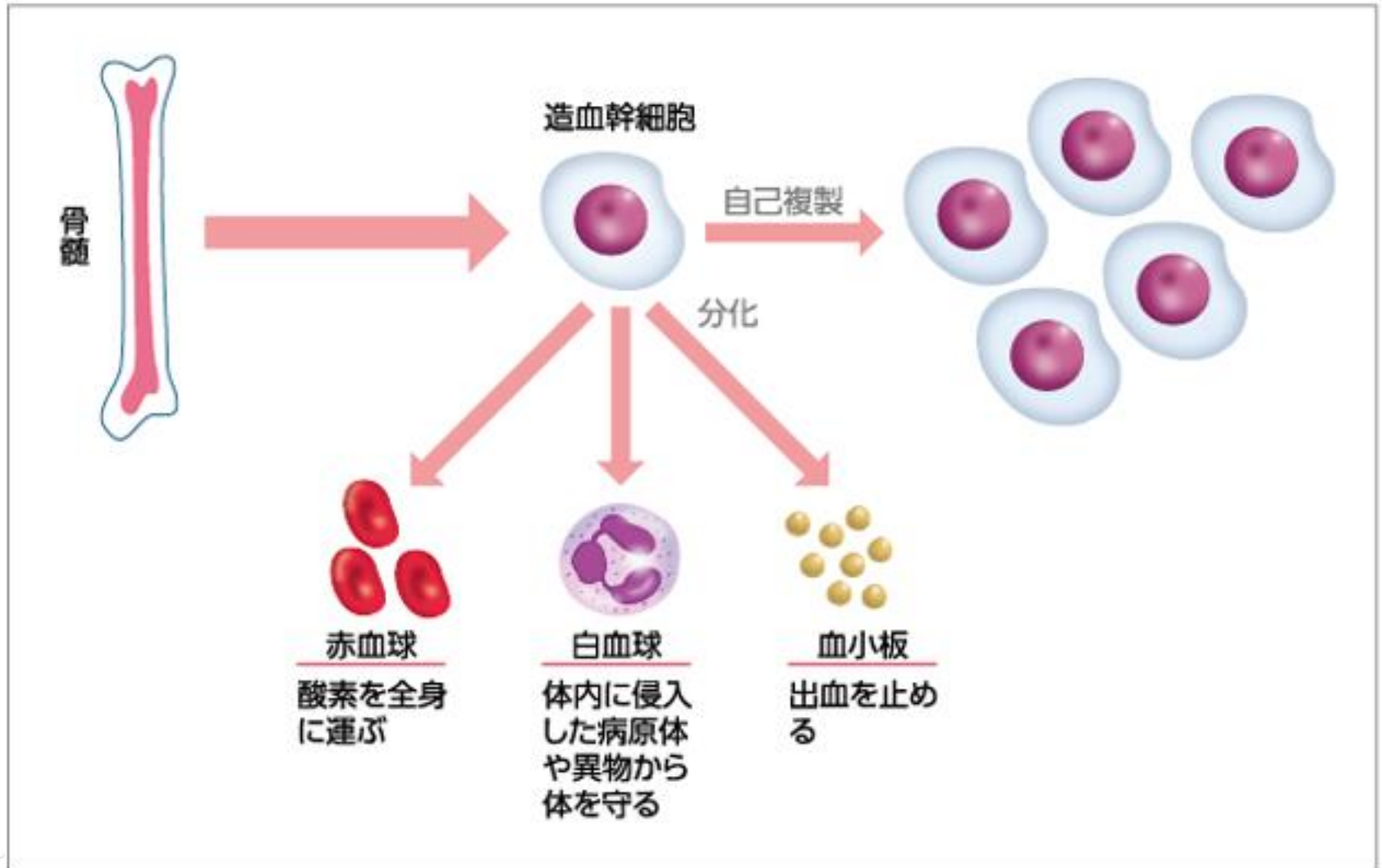


# 血液細胞（血球）

- 白血球 (4000~9000/ $\mu\text{l}$ )  
抵抗力(細菌、カビ、ウイルス  
から身を守る)
- 赤血球 (400~500万/ $\mu\text{l}$ )  
酸素を運ぶ
- 血小板 (15~40万/ $\mu\text{l}$ )  
止血(出血を防ぐ)



# 血液細胞（血球）は骨髄で作られる



# 造血器腫瘍＝血液のがんって？

血球（主に白血球、もしくはその未熟な段階での細胞）  
が勝手に増える病気

白血病

悪性リンパ腫

多発性骨髄腫

多くは手術では治らない、血液内科医の出番

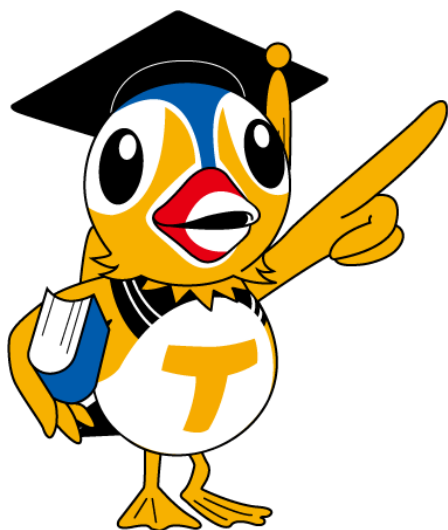


# 血液のがんって？

## 白血病

悪性リンパ腫

多発性骨髄腫



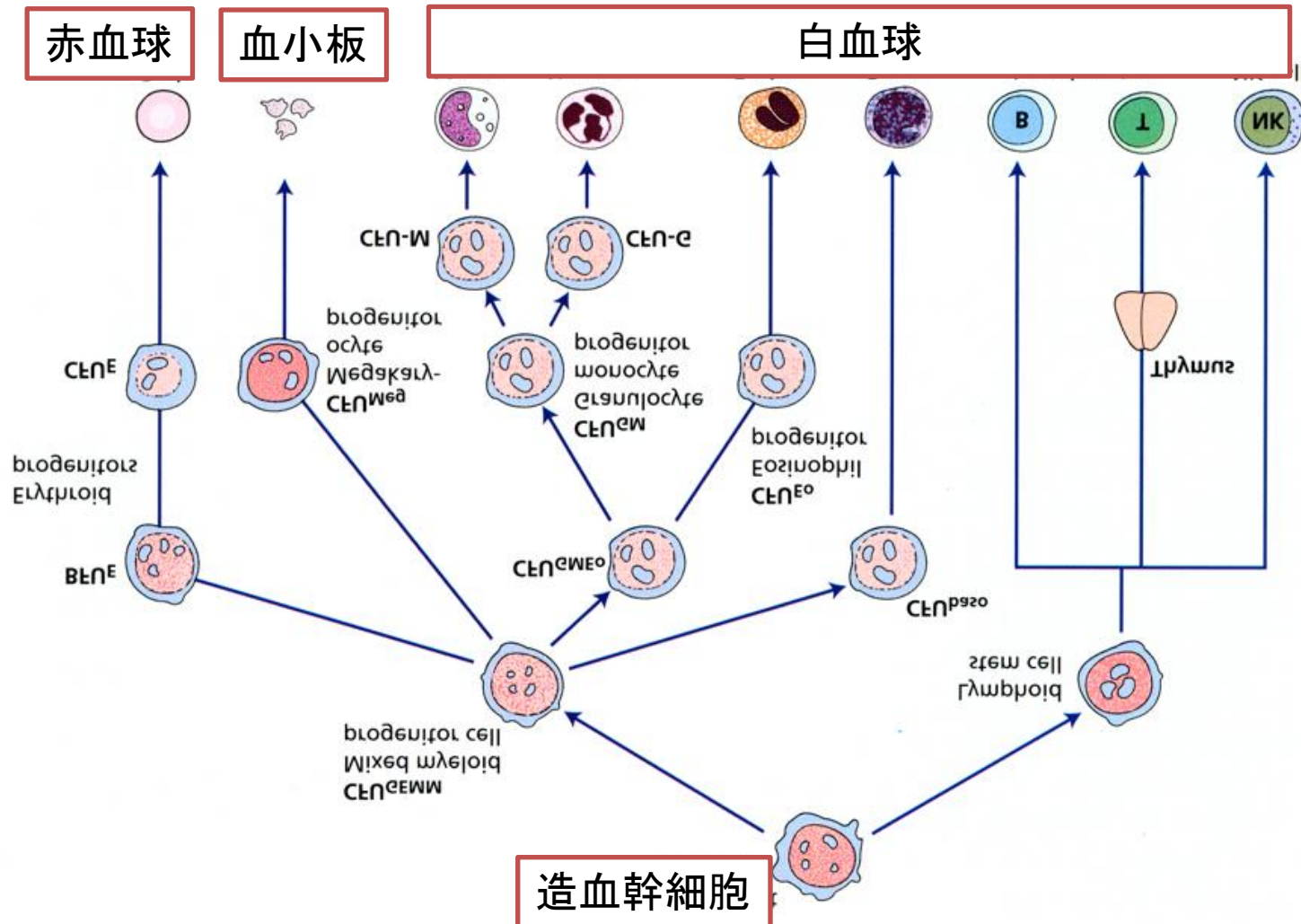
# 白血病の種類

骨髓、血液中に白血病細胞が増える病気

- 急性白血病 急いで対処することが必要
  - 急性骨髄性白血病 日本成人では最頻
  - 急性リンパ性白血病 小児にも多い
- 慢性骨髄性白血病 適切な治療が必要
- 慢性リンパ性白血病 経過観察だけで良いことも
- 成人T細胞白血病 HTLV-1ウイルスが原因

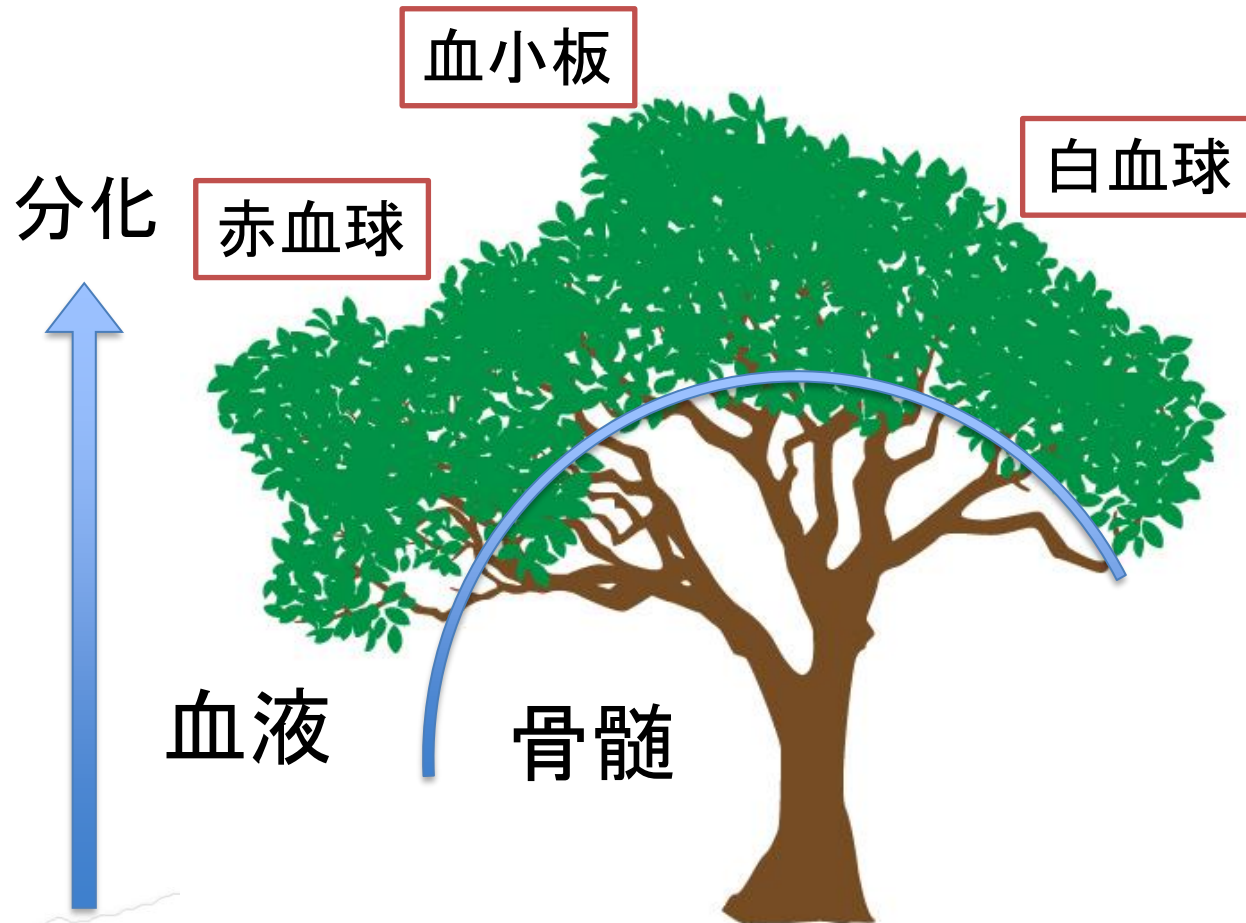


# 血球の産生





# 造血幹細胞（血液細胞の種）



血液細胞は元々一種類の造血幹細胞から生まれてくる。

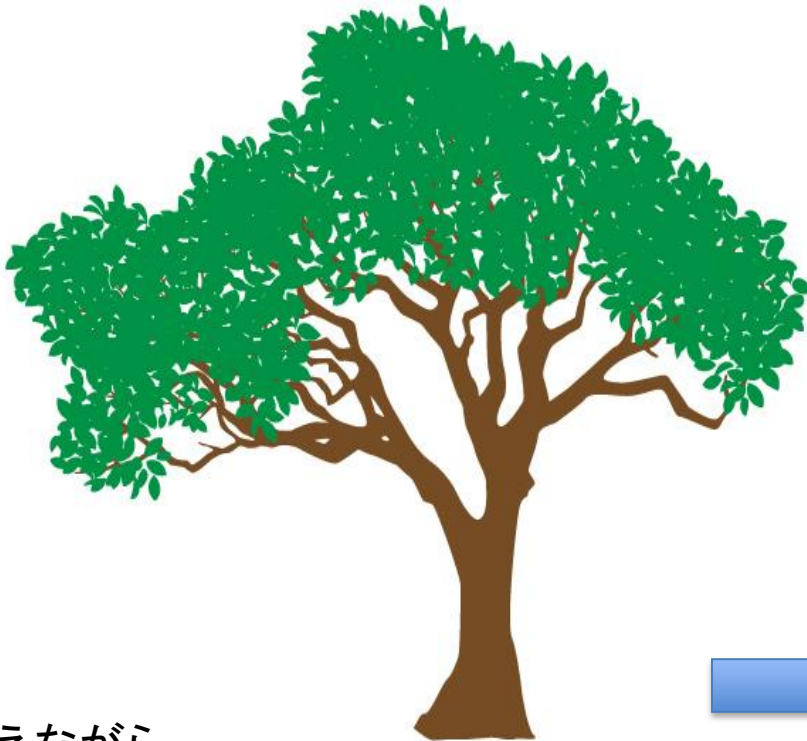
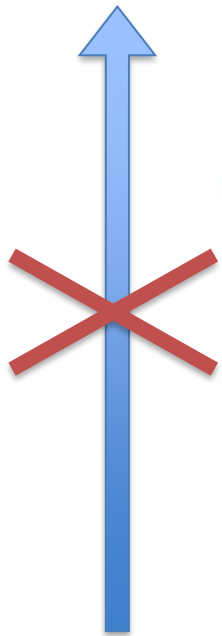
幹細胞は、増えながら、変化していき(分化)、それぞれの細胞に成熟していく

成熟した白血球、赤血球、血小板は血液の中に流れて行く。

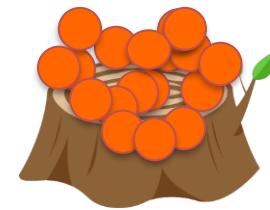


# 急性白血病

分化



増えながら、  
変化(分化)していく



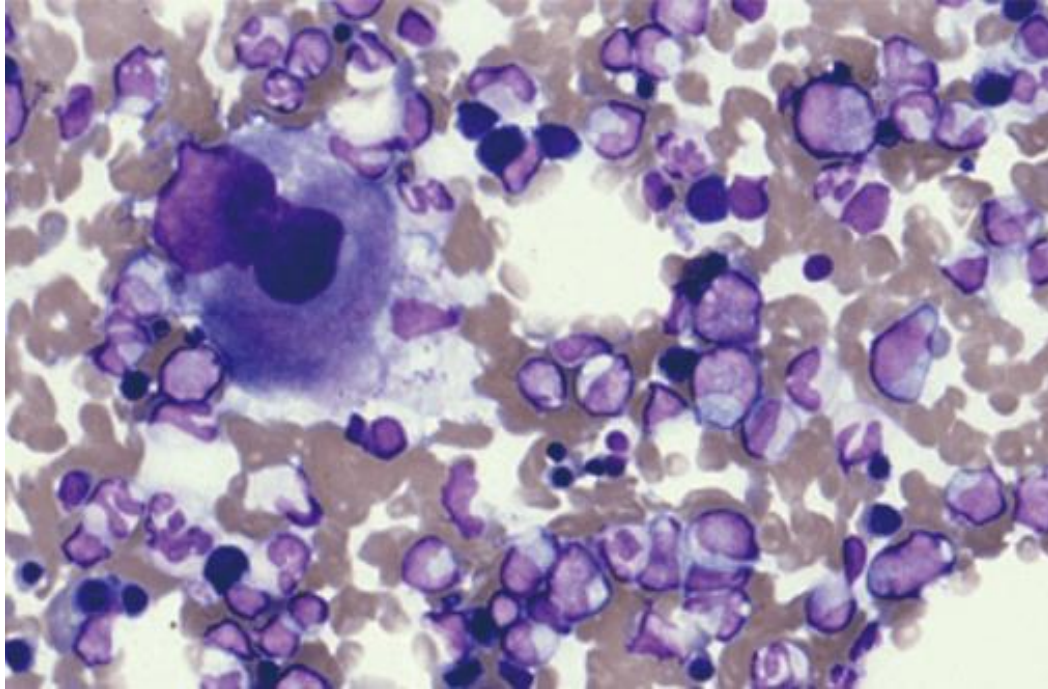
造血幹細胞に傷がついて、  
増殖するだけで、分化しなくなる。

白血球の赤ちゃん細胞(芽球)  
が骨髄内で増えていく。

正常な血液(白血球、血小板、  
赤血球)が作れなくなる。

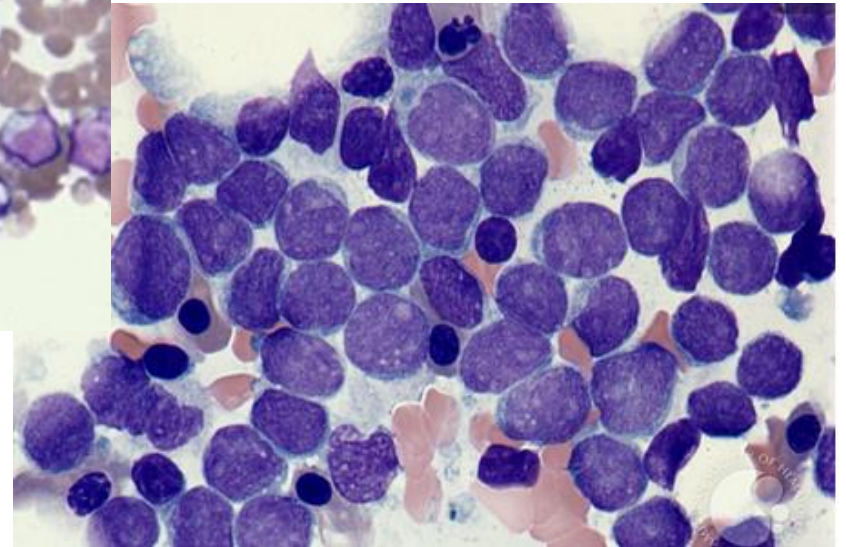
芽球が血液中に溢れ出て、白血球数が  
増加することも、逆に減少することもある。

# 骨髓塗抹標本



正常骨髓

急性骨髓性白血病



# 急性白血病になると、、

## 正常造血能の低下

- 白血球↓、抵抗力↓  
→感染症（肺炎、敗血症など）
- 赤血球↓、酸素運搬↓  
→貧血（息切れ、疲労）→臓器不全
- 血小板↓、止血↓  
→出血（青あざ、鼻血、消化管出血）

## 腫瘍細胞の増加

- 発熱、体重減少など
- 骨痛、臓器腫大、臓器障害

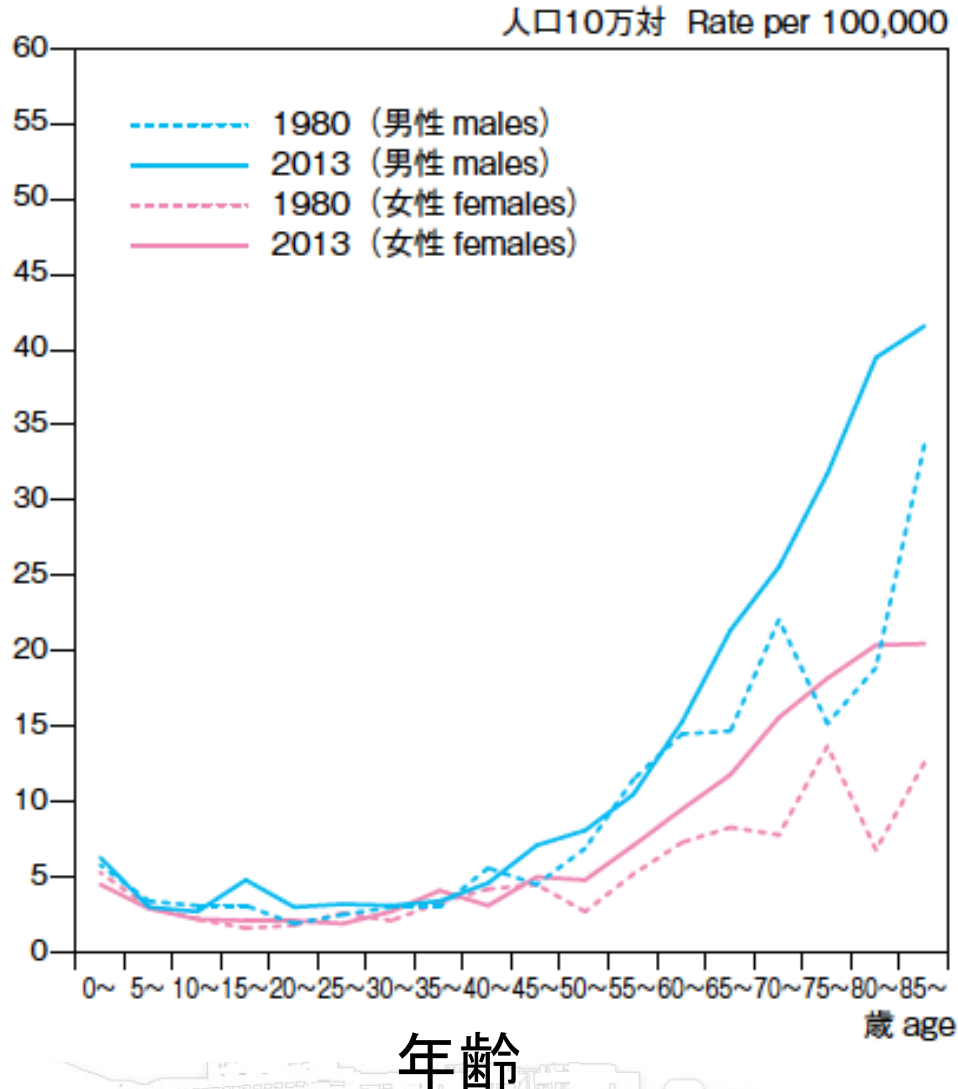


# 急性白血病で誤解されていること

- 若い美人がなる病気である。
- 不治の病である。



# 白血病の年齢別罹患率



他の部位に比べて14歳未満で罹患率が高い。男女とも70歳以上では罹患率が増加している。

がんの統計'17  
公益財団法人 がん研究振興財団

# 急性白血病

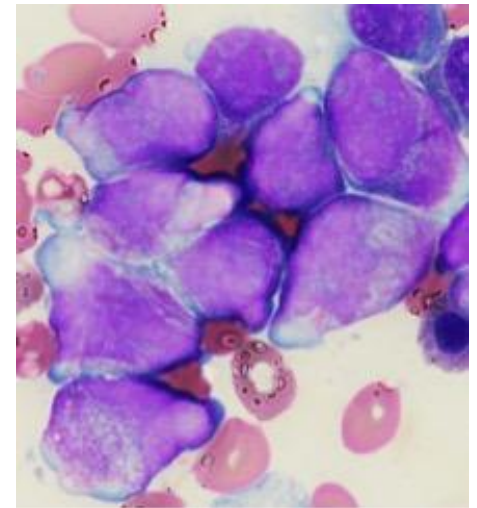
- FAB分類 (M0~M7, L1~L3)
- WHO分類
- 骨髄性とリンパ性の区別はペルオキダーゼ染色
- 単球性はエステラーゼ染色で区別
- 成人は骨髄性が多く、小児はリンパ性が多い
- 寛解導入療法→地固め療法(→維持療法)





# 急性前骨髄球性白血病 (APL)

- FAB分類 M3
- アズール顆粒、アウエル小体、ファゴット細胞
- 播種性血管内凝固 (DIC) の合併
- $t(15; 17)$
- → PML/RARA 融合遺伝子
- ATRA (全トランス型レチノイン酸)  
→ 分化誘導  
(副作用として分化症候群)





# 急性リンパ性白血病

- 多剤併用化学療法
- フィラデルフィア染色体(Ph)陽性例(成人1/4)
  - チロシンキナーゼ阻害薬の併用
- 中枢神経浸潤予防
- 小児例に比し、成人例は予後不良
  - 若年者には小児用プロトコール
  - 同種造血幹細胞移植

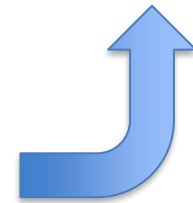
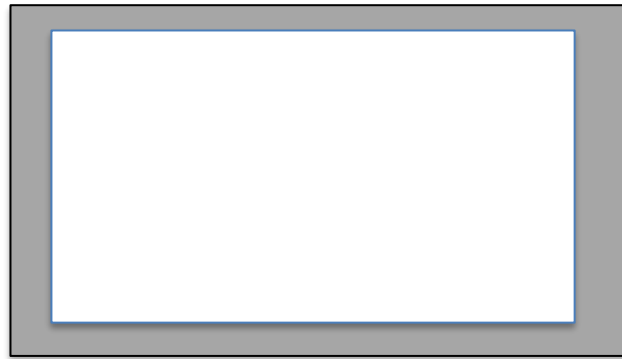
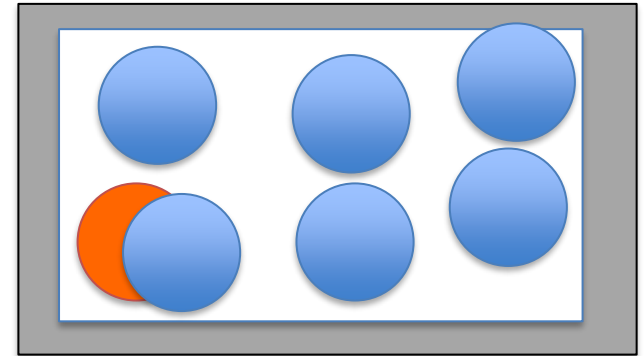
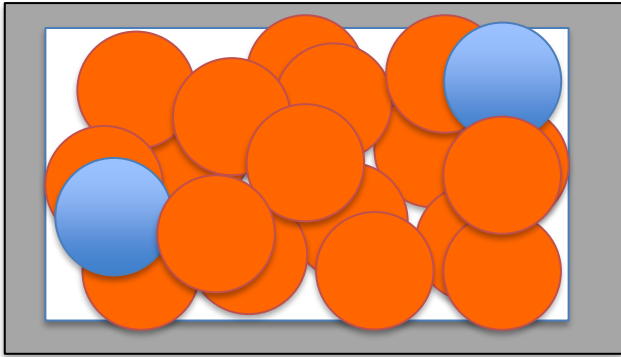


# 骨髓異形成症候群

- 造血幹細胞の遺伝子の傷がもとで、不良品が作られる。
- 骨髓は頑張っているのに品薄(無効造血)
- 汎血球減少
- 急性白血病への進展
- 高齢者に多い
- 2次発癌(化学療法、放射線)
- アザシチジン



# 白血病の化学療法（抗がん剤）



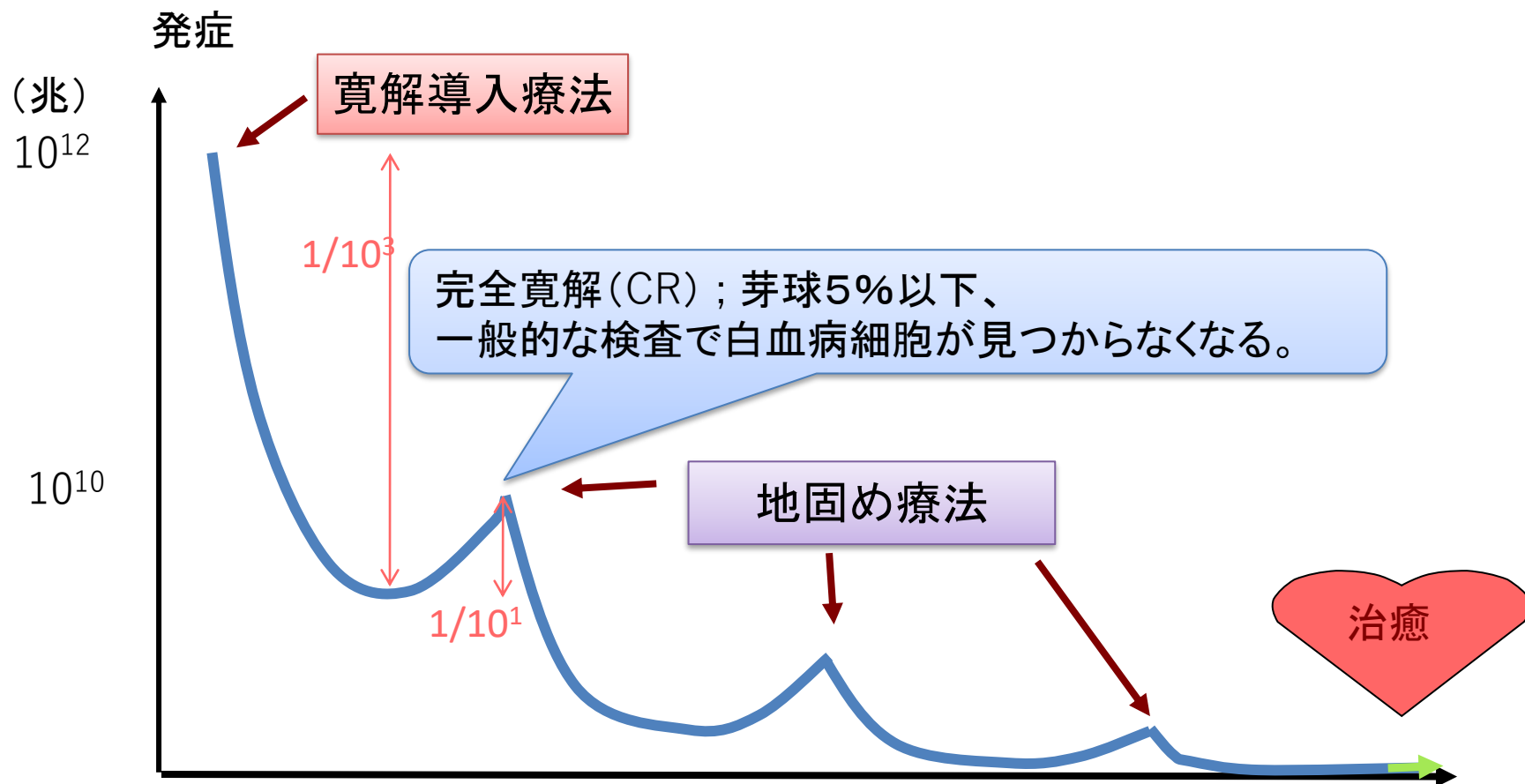
抗がん剤で白血病細胞をやっつけると正常の良い細胞もいなくなる

よりダメージの少ない正常な血液細胞が回復

**骨髄抑制**

赤血球輸血、血小板輸血が必要

# 白血病の化学療法

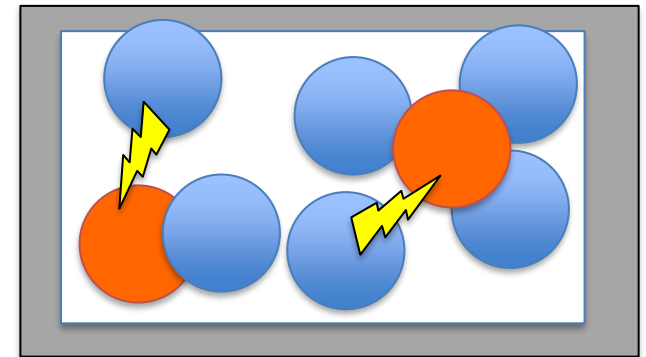
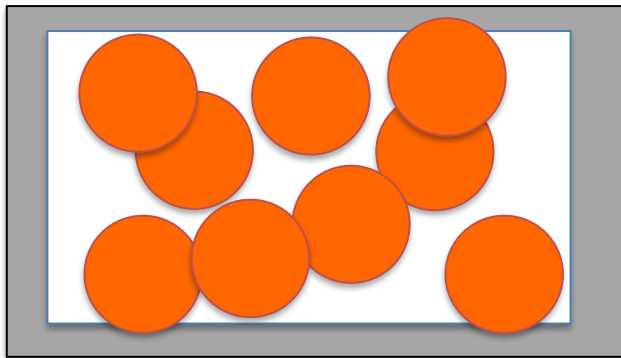


一般的に抗癌剤は間欠的に多量の薬剤投与を行うのが基本。  
理論的には、毎回同じ割合で細胞死がもたらされる。  
誘導される細胞死の割合が再増殖より多ければ治癒に向かう。

# 同種造血幹細胞移植

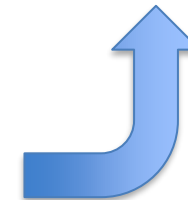
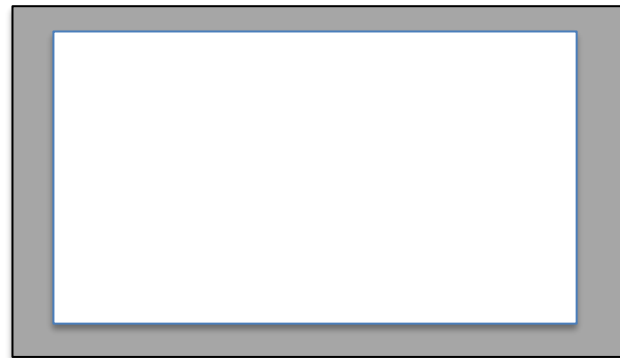
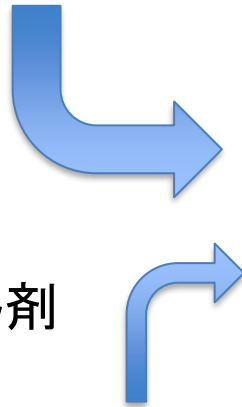
## 骨髄移植など

### 移植片対白血病反応 (GVL)

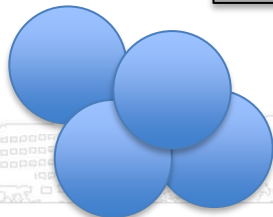


前処置

大量の抗がん剤  
全身放射線



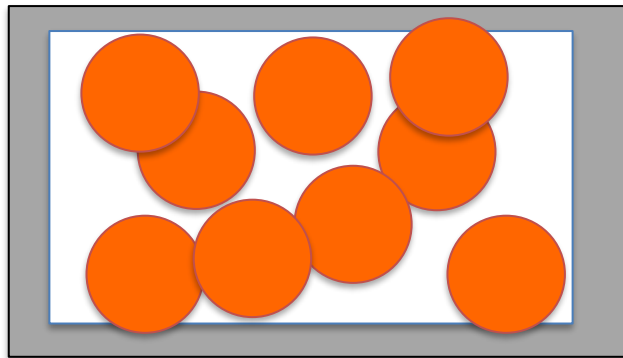
生着したドナーの  
免疫細胞が  
がん細胞を攻撃



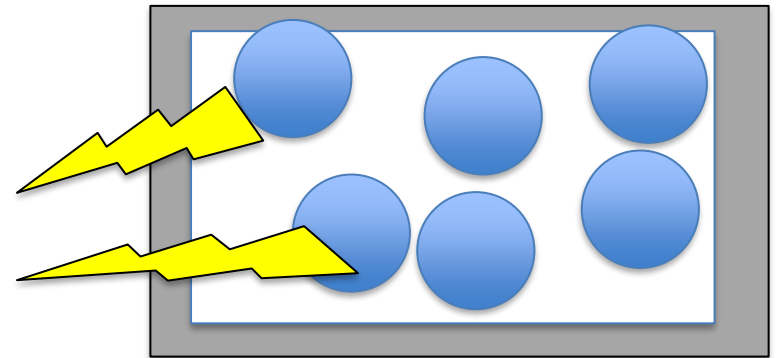
他者(ドナー)の造血幹細胞

# 同種造血幹細胞移植

移植片対宿主病 (GVHD)

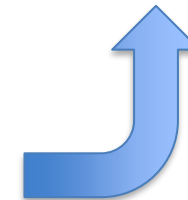
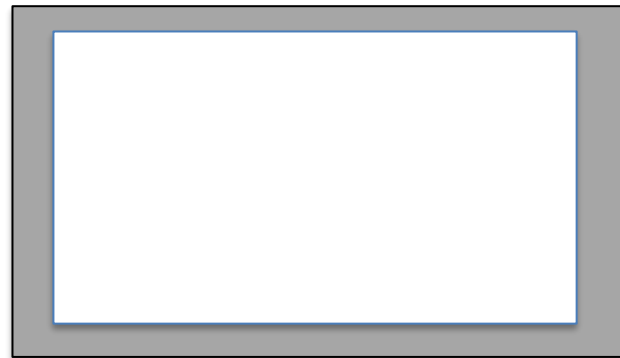
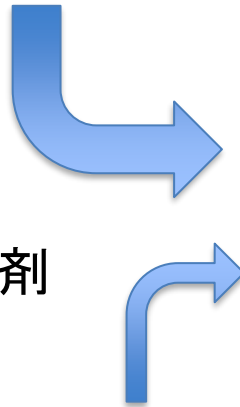


皮膚  
肝  
胃腸

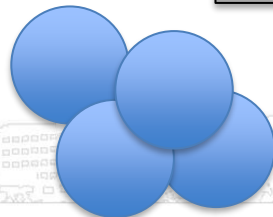


前処置

大量の抗がん剤  
全身放射線



生着したドナーの  
免疫細胞が  
患者の体を攻撃



他者(ドナー)の造血幹細胞

# 同種造血幹細胞移植

## 移植前処置による分類

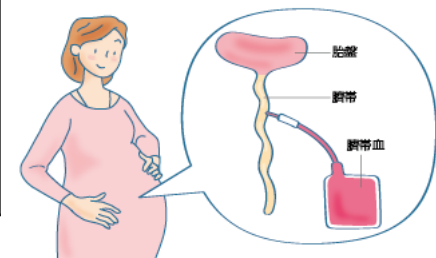
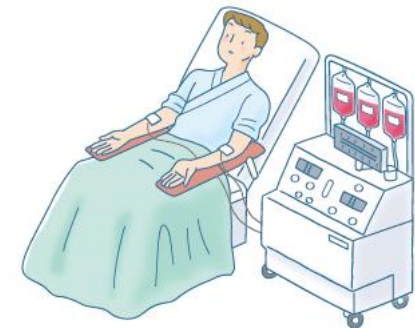
前処置（大量の抗がん剤や全身放射線照射）  
（病気をやっつける＋移植幹細胞の生着の場を作る）

- 骨髄破壊的（フル移植）  
強力な前処置 骨髄を空にする  
病気のコントロールが良い。  
副作用が強い。 → 55歳ぐらいまで
- 骨髄非破壊的（ミニ移植）  
強度減弱前処置（RIC）を用いた同種造血幹細胞移植（RIST）  
病気が残る。 → 移植片対白血病反応（GVL）に期待  
副作用が弱い。 → 70歳ぐらいまで、合併症のある患者さんも



# 同種造血幹細胞移植

<p>骨髄移植</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・通常1回の採取で移植に必要な細胞数を確保できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液をあらかじめ採取する自己血貯血の必要があり、採取時の全身麻酔、採取後の痛みなど、ドナーの負担が大きい</li> <li>・好中球回復(生着)が末梢血幹細胞移植に比べて遅い(3週間前後)</li> </ul>
<p>末梢血幹細胞移植</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ドナーに全身麻酔や自己血貯血が不要であり、負担が少ない</li> <li>・好中球回復(生着)までの期間が短い(2週間前後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・採取前にG-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）の投与を要し、また1回の採取で必要な細胞数を確保できないことがある</li> <li>・慢性GVHDが多い</li> </ul>
<p>臍帯血移植</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ドナーへの負担がない</li> <li>・HLA型の適合範囲が広い</li> <li>・凍結保存された細胞のため、提供申請から臍帯血入手までの期間が短い</li> <li>・慢性GVHDが起こりにくい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・採取できる細胞数が少ない</li> <li>・好中球回復(生着)までの期間が長い(3-4週間)</li> <li>・生着不全のリスクが高い</li> </ul>



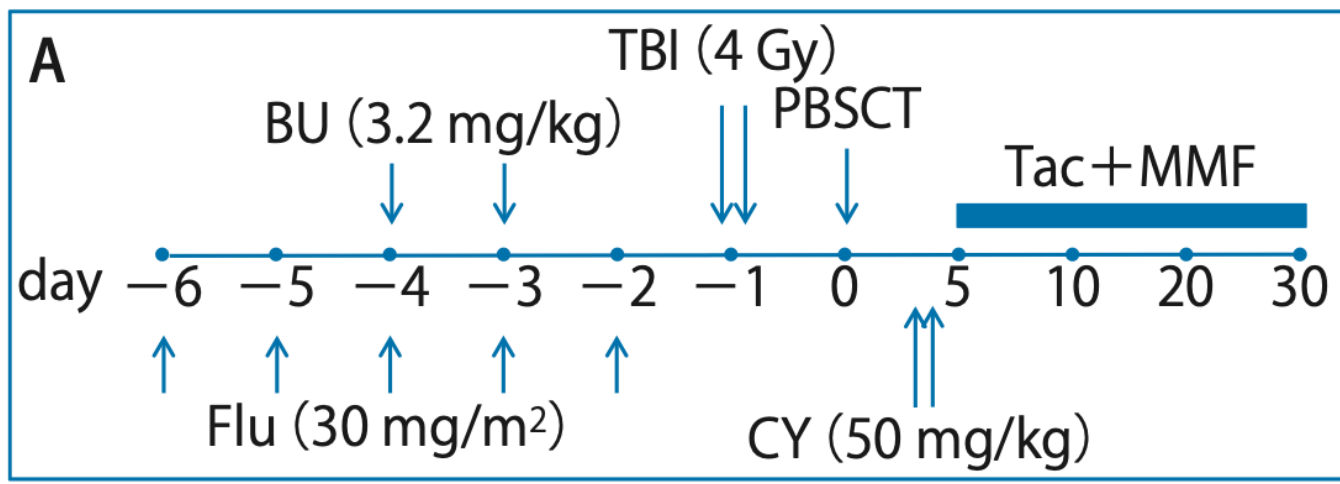
# 同種造血幹細胞移植

## HLA半合致移植（ハプロ移植）

血縁者間のHLA

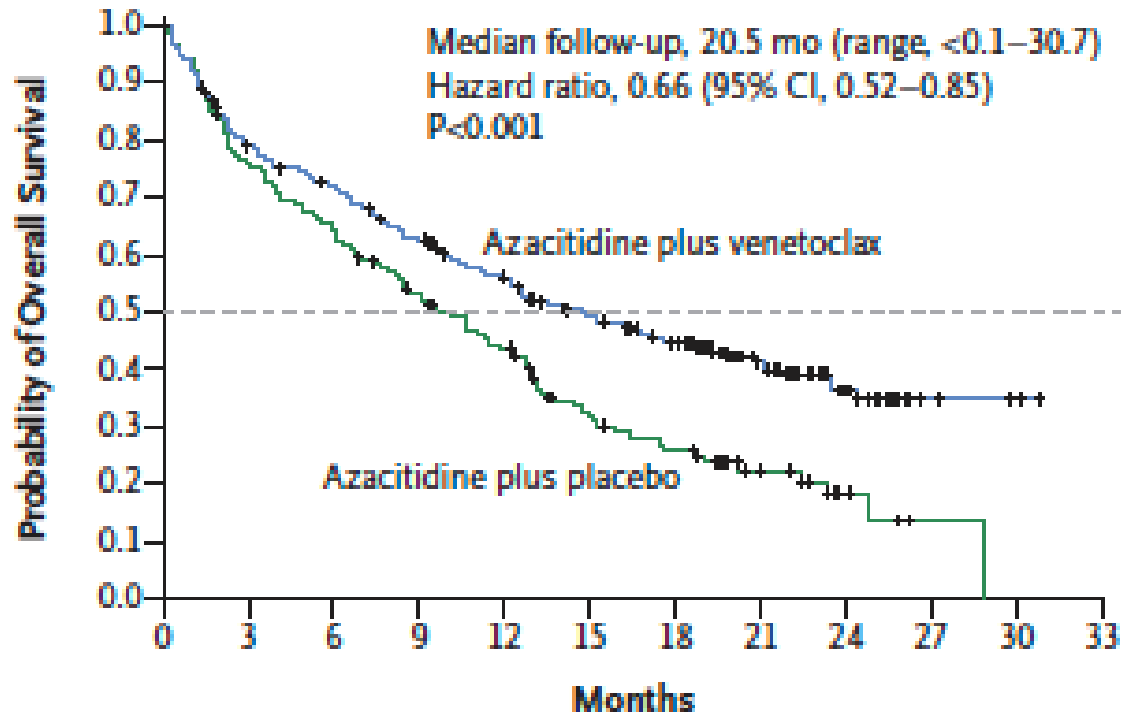
兄弟 1/4 完全一致 1/2 半分同じ(ハプロ) 1/4 完全不一致  
親子 少なくとも、半分同じ(ハプロ)

### 移植後シクロフォスファミド(PTCY)法



# 急性骨髄性白血病の新たな治療法 ベネトクラクス＋アザシチジン

ベネトクラクス（経口薬） BCL2阻害剤 —— 腫瘍細胞に細胞死をもたらす  
アザシチジン（皮下注製剤） DNAメチル化阻害 —— がん抑制遺伝子をオンにする



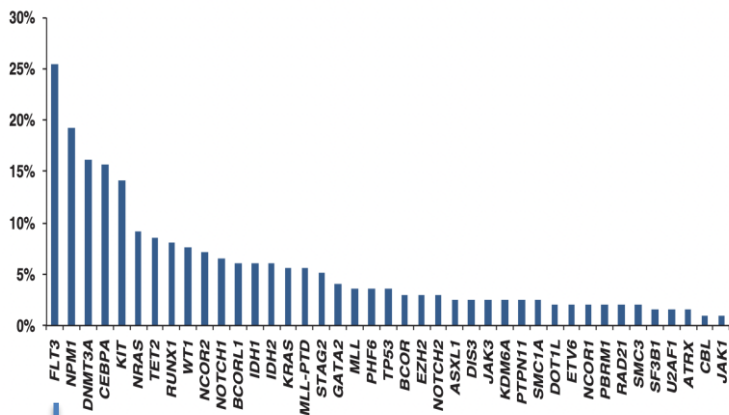
通常の化学療法に  
耐えられないような  
高齢者などにも  
施行可能

ただし、、  
骨髄抑制はある



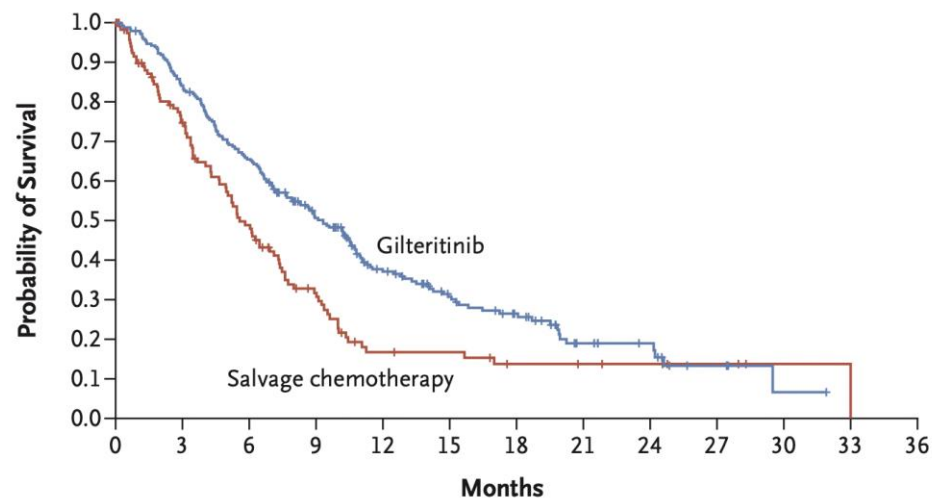
# 再発難治性の急性骨髄性白血病に対する新しい飲み薬 FLT3阻害剤

次世代シーケンサーで  
急性骨髄性白血病の遺伝子変異を  
網羅的に解析すると、、、



**FLT3** の変異が最も高頻度で、  
ITD変異があると予後が悪い

2種類の薬が発売済み  
ギルテリチニブ ITD, KD変異  
キザルチニブ ITD変異



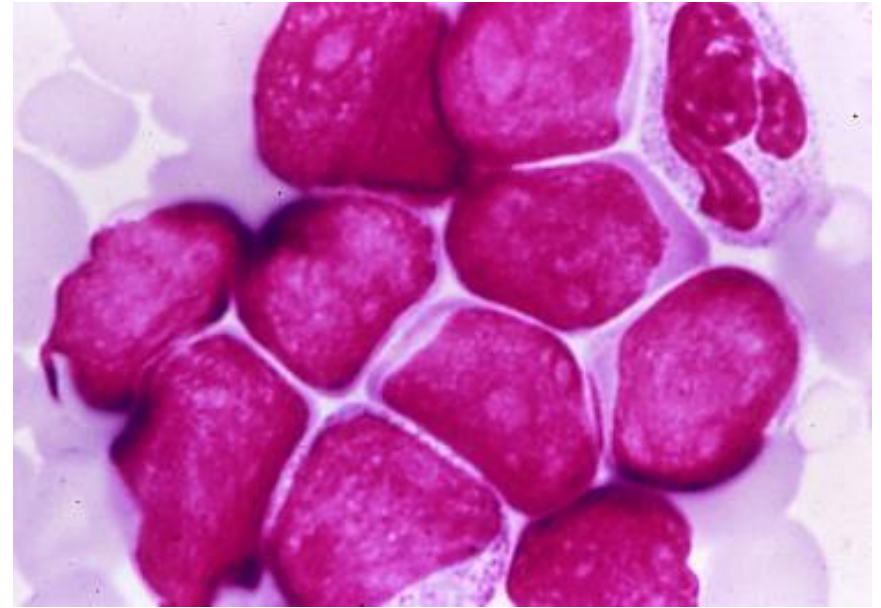
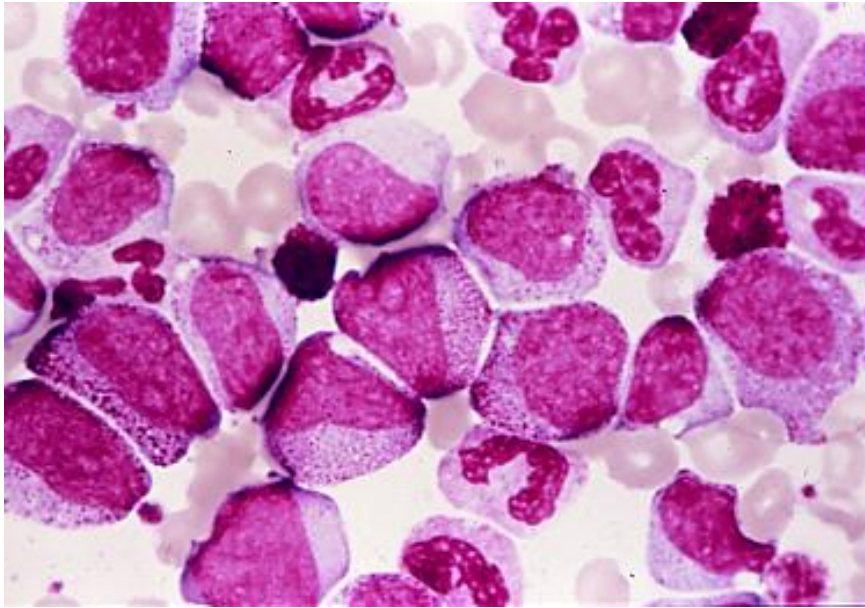
ギルテリチニブの方が化学療法より成績が良かった。

Leukemia.28:1586-95,2014

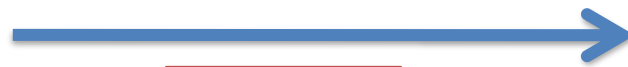
N Engl J Med 2019; 381:1728-1740



# 慢性骨髄性白血病 (CML)



慢性期



移行期

急性転化

慢性期には無症状のことが多いが急性転化すると、急性白血病と同様骨髄不全で生命の危険につながる。

# CMLの症状、身体所見

- 慢性期

症状がないことが多い。(検診で発見)

易疲労感、発熱、体重減少、貧血症状など

肝脾腫(巨大脾腫も)→腹部膨満

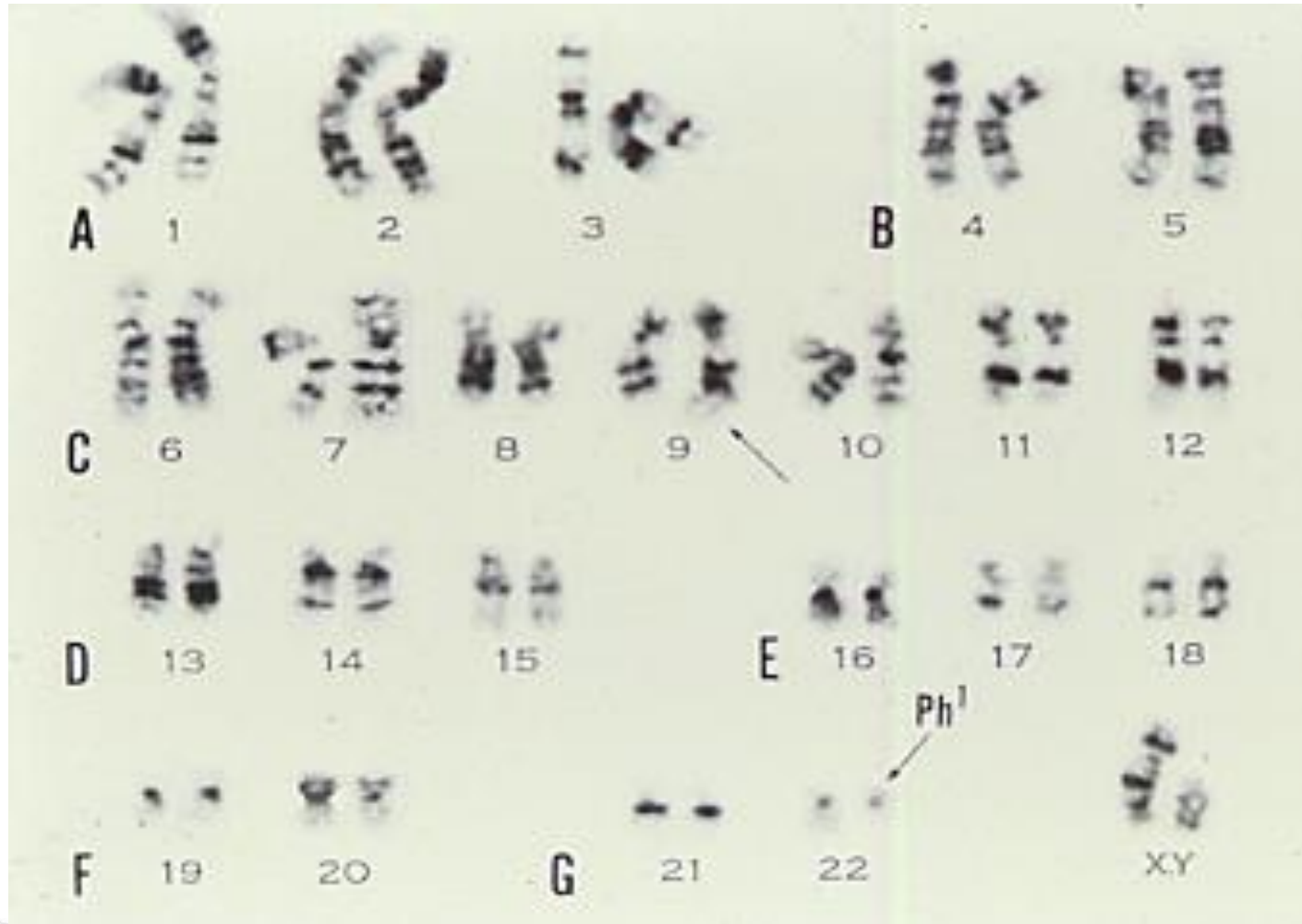
- 移行期、急性転化

発熱、骨痛、肝脾腫増大、リンパ節腫大など



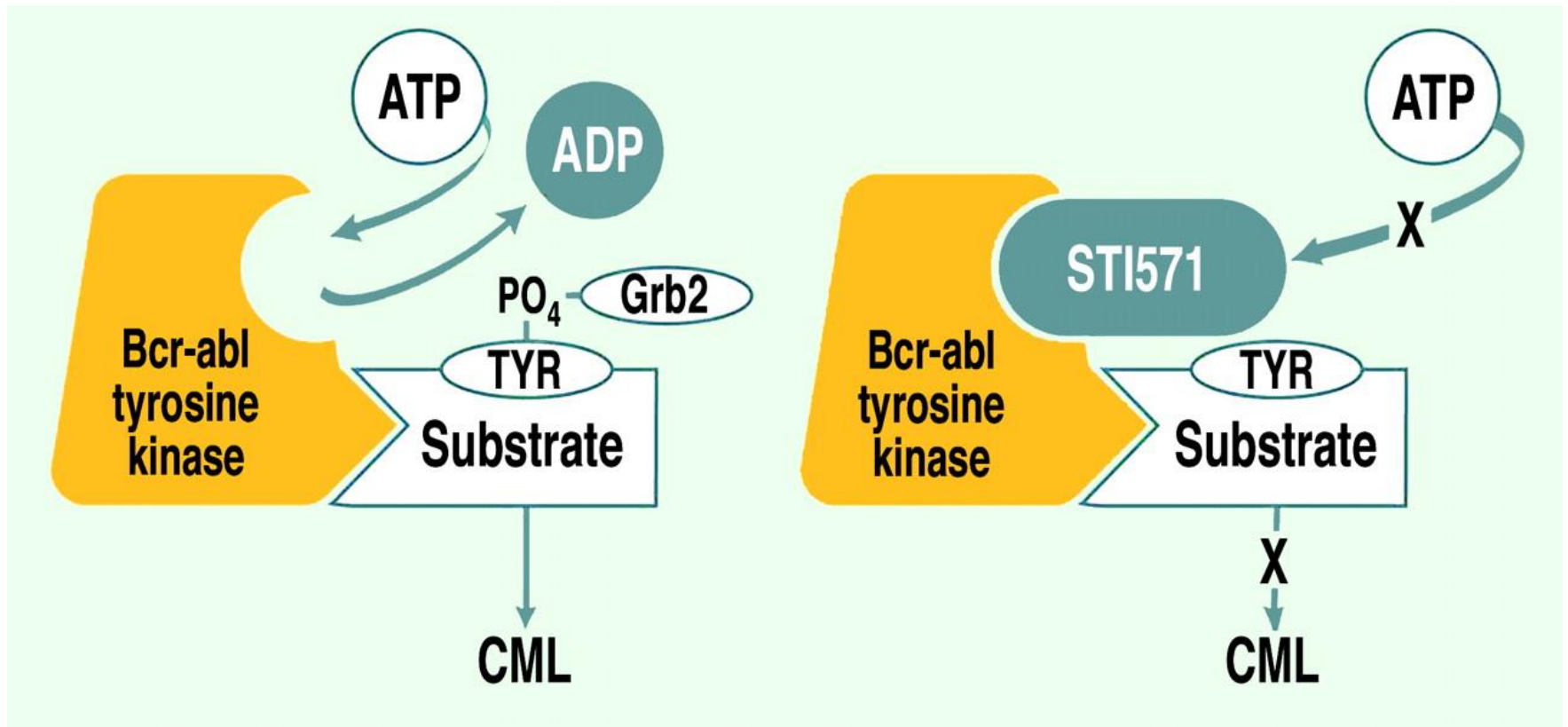


# フィラデルフィア染色体 $t(9;22)(q34;q11)$





# 分子標的薬 チロシンキナーゼ阻害薬

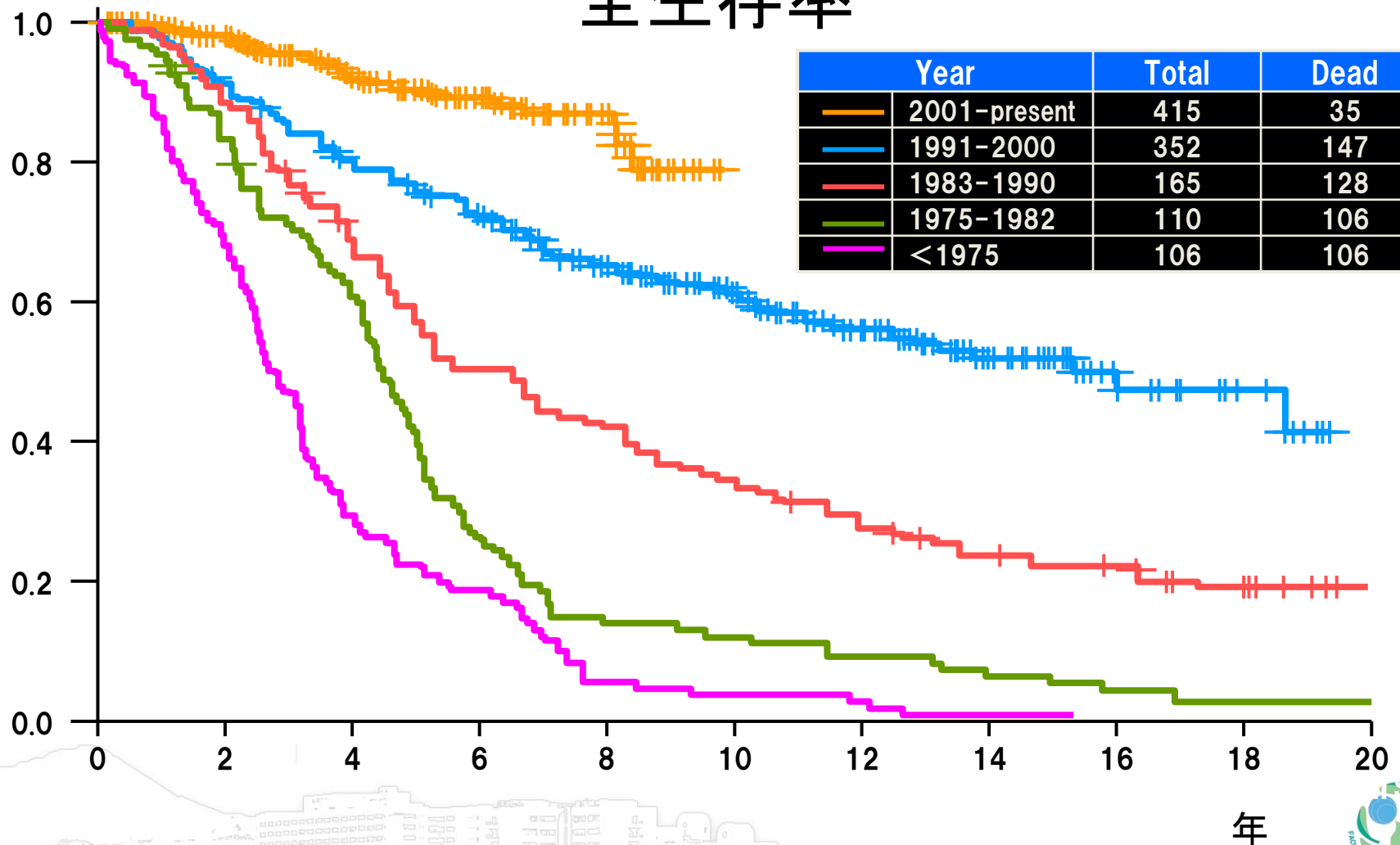


The oncologist 2003, 8: 531-538

薬剤が異常なタンパクにくっついて邪魔をする

# 慢性骨髓性白血病 慢性期年代別治療成績

## 全生存率



# BCR/ABL チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI)

- イマチニブ (グリベック) 第1世代
- ニロチニブ (タシグナ) 第2世代
- ダサチニブ (スプリセル) 第2世代
- ボスチニブ (ボシュリフ) 第2世代
- ポナチニブ (アイクルシグ) 第3世代



# CMLの検査

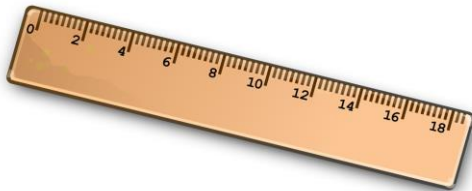
染色体検査、FISH法 ———— Ph染色体の割合

0% CCyR(細胞遺伝的完全寛解)

35%以下 PCyR(細胞遺伝的部分寛解)

分子学的検査(BCR/ABL遺伝子の測定)

定量RT-PCR(国際指標 IS)



CMLの治療効果を測る世界共通の物差し

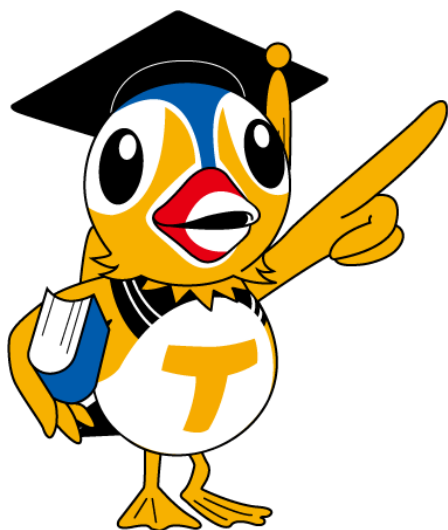


# 血液のがんって？

白血病

**悪性リンパ腫**

多発性骨髄腫



# 悪性リンパ腫とは？

白血球の一種のリンパ球ががんになって、塊りを作る病気

- 胃がんは 胃にできる
- 肺がんは 肺にできる
- 悪性リンパ腫は 何処にでもできる  
節性、節外性(消化管、脳、肺、精巣、、、)

悪性リンパ腫はリンパ球が腫瘍になったもの  
場所は問わない

でもやっぱり、リンパ節が多い。



# 悪性リンパ腫の症状

- 通常、**無痛性**のリンパ節腫脹  
急速な腫脹、神経の圧排を伴えば痛くなる
- 胸水、腹水を伴い、呼吸困難を来したり、臓器浸潤による症状を呈することもある。
- **B症状**と呼ばれる、**発熱**、**寝汗**、**体重減少**などや、倦怠感、食欲不振などの全身症状を来す場合もある。





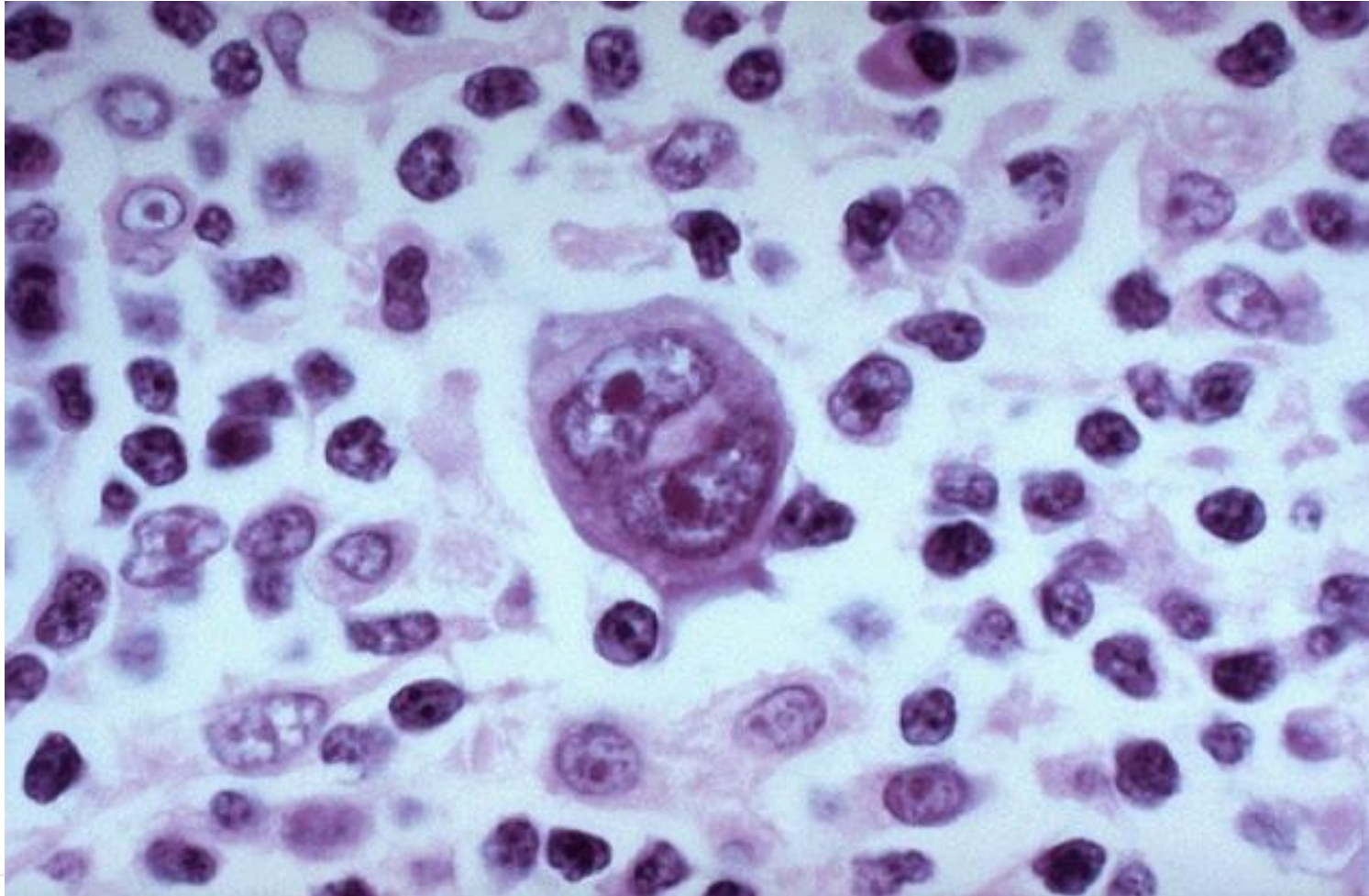
# 悪性リンパ腫の分類

- 大きく分けて、  
Hodgkin(ホジキン)リンパ腫、非Hodgkinリンパ腫
- Hodgkinリンパ腫は節性のことが多く、非Hodgkinリンパ腫は節外性のことも。
- Hodgkinリンパ腫は1割程度、非Hodgkinリンパ腫の多くはB細胞性。

正確な診断が大事



# Hodgkin (ホジキン)リンパ腫 Reed-Sternberg Cell



# Hodgkinリンパ腫の予後

- 限局期では9割ほどの長期生存。
- 全体でも75%以上が治癒可能。

→ 晩期の副作用(不妊、2次発ガン)が問題



# 非Hodgkinリンパ腫の分類

## WHO分類（リンパ系腫瘍のみ、Hodgkinリンパ腫は除く）

### Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma  
B-cell prolymphocytic leukemia  
Splenic marginal zone lymphoma  
Hairy cell leukemia  
Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable\*  
    Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma\*  
    Hairy cell leukemia-variant\*  
Lymphoplasmacytic lymphoma  
Waldenström macroglobulinemia  
Heavy chain diseases  
    Alpha heavy chain disease  
    Gamma heavy chain disease  
    Mu heavy chain disease  
Plasma cell myeloma  
Solitary plasmacytoma of bone  
Extraosseous plasmacytoma  
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)  
Nodal marginal zone lymphoma  
Pediatric nodal marginal zone lymphoma\*  
Follicular lymphoma  
Pediatric follicular lymphoma\*  
Primary cutaneous follicle center lymphoma  
Mantle cell lymphoma  
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS  
    T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma  
    Primary DLBCL of the CNS  
    Primary cutaneous DLBCL, leg type  
    EBV+ DLBCL of the elderly\*  
DLBCL associated with chronic inflammation  
Lymphomatoid granulomatosis  
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma  
Intravascular large B-cell lymphoma  
ALK+ large B-cell lymphoma

Plasmablastic lymphoma

Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castlemans disease

Primary effusion lymphoma

Burkitt lymphoma

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

### Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells\*

Aggressive NK cell leukemia

Systemic EBV+ T-cell lymphoproliferative disease of childhood

    Hydroa vacciniforme-like lymphoma

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-associated T-cell lymphoma

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides

Sézary syndrome

Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders

    Lymphomatoid papulosis

    Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma

Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma\*

Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma\*

Peripheral T-cell lymphoma, NOS

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma, ALK+

Anaplastic large cell lymphoma, ALK-



# 非Hodgkinリンパ腫の分類 WHO分類

覚えきれない  
ぐらい一杯ある



# リンパ腫の大雑把な分け方

## Working Formulation(WF)分類 (1982)

低悪性度 (Indolent lymphoma)  
年単位で病気が進行

濾胞性リンパ腫、  
MALTリンパ腫など

中悪性度 (Aggressive lymphoma)  
月単位で病気が進行

びまん性大細胞型  
B細胞リンパ腫  
(DLBCL) など

高悪性度  
週単位で病気が進行

バーキットリンパ腫など

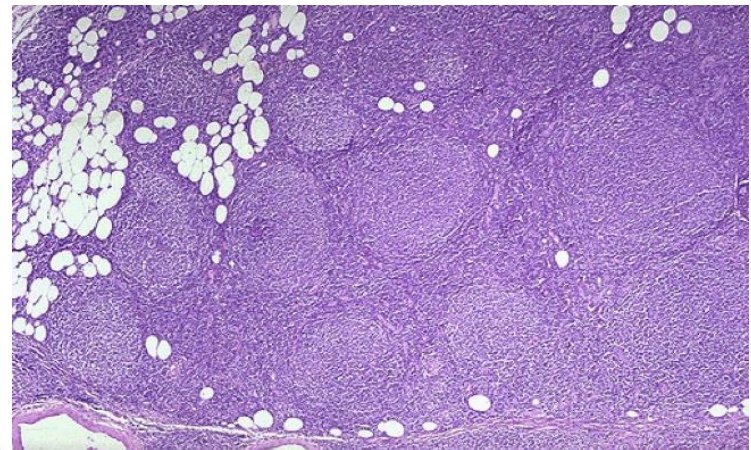




# 低悪性度 濾胞性リンパ腫

## Follicular Lymphoma

- リンパ節から発症することが多い.十二指腸などの腸管にも
- 無症状のことが多く、発症時病期が進んでいることがほとんど(Ⅲ,Ⅳ期(特に骨髄))
- 治療に反応するが、再発を繰り返す
- より悪性度の高いタイプ(DLBCL)への形質転換
- t(14 ;18)転座
- IgH/BCL2



# びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

- 最も頻度が高いリンパ腫のタイプ
- 節外性のこともしばしば(40%程)
- 1/3ではB症状も
- 胚中心B細胞型と活性化B細胞型に分けられる
- 脳、精巣等原発も

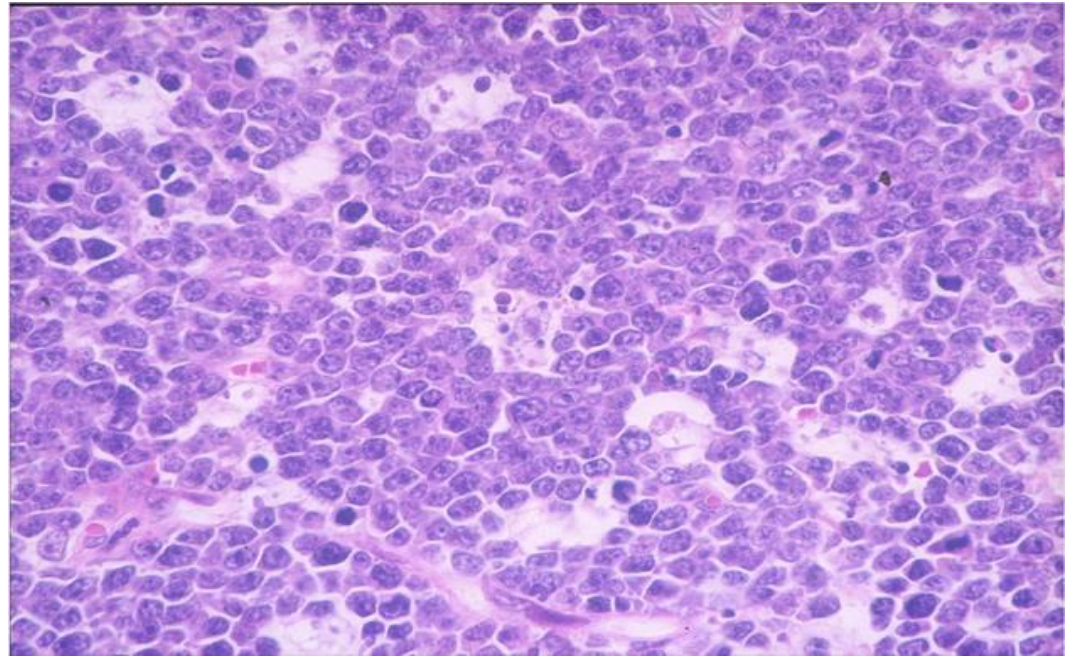




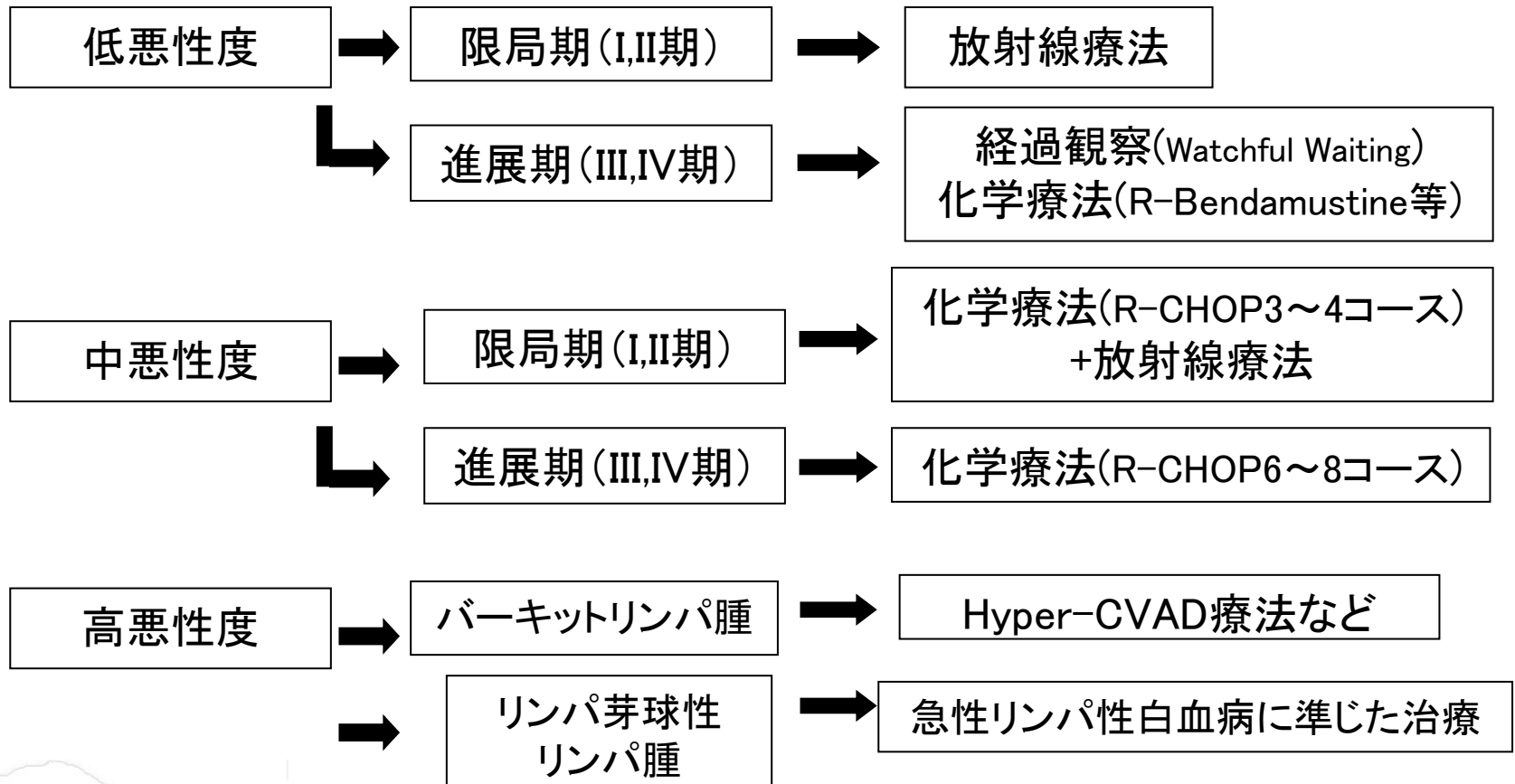
# 高悪性度 Burkittリンパ腫

Starry sky appearance

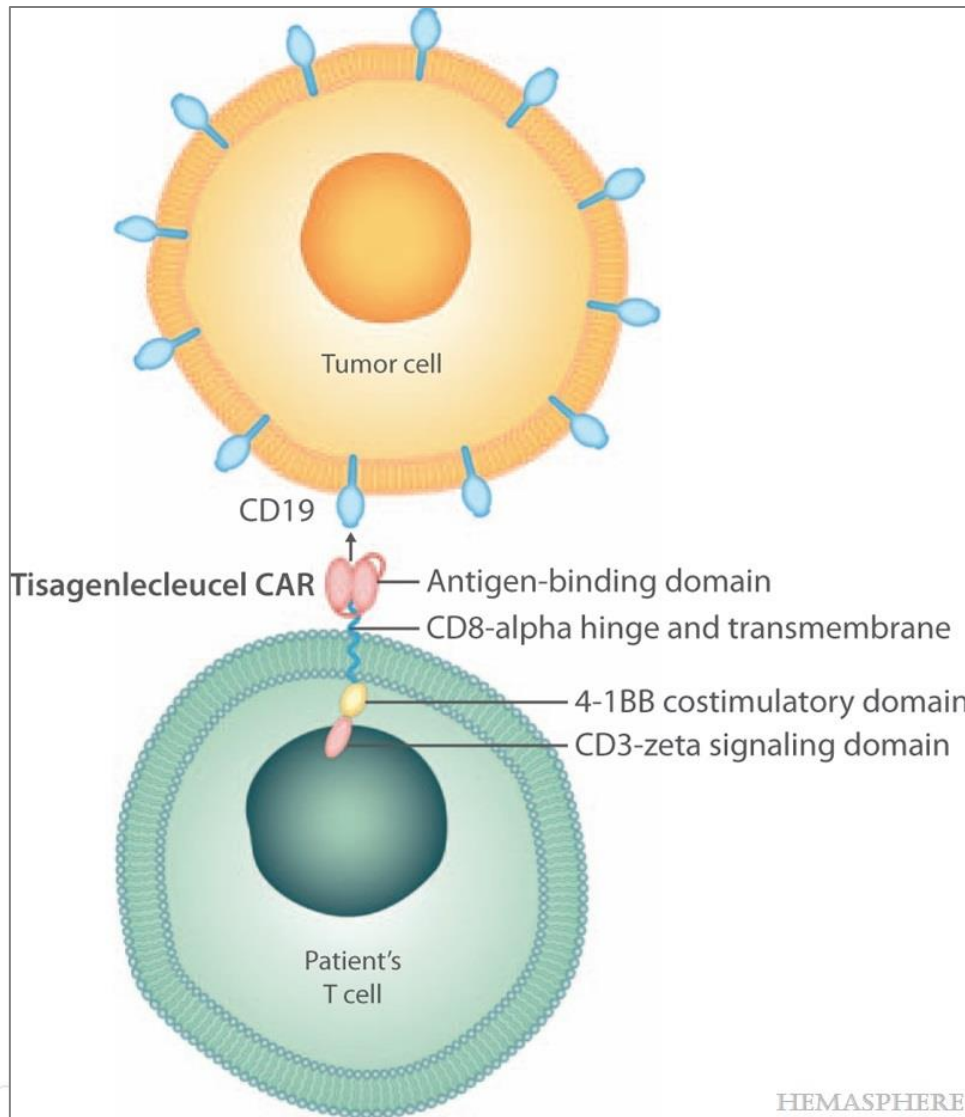
- 腫瘍崩壊症候群の合併
- t(8;14)
- c-MYCの過剰発現
- 治療強度強めて中枢神経浸潤予防で予後改善



# 非Hodgkinリンパ腫の治療



# CD19 CAR-T (Tisagenlecleucel)



## [Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy: Practical Considerations for Implementation in Europe](#)

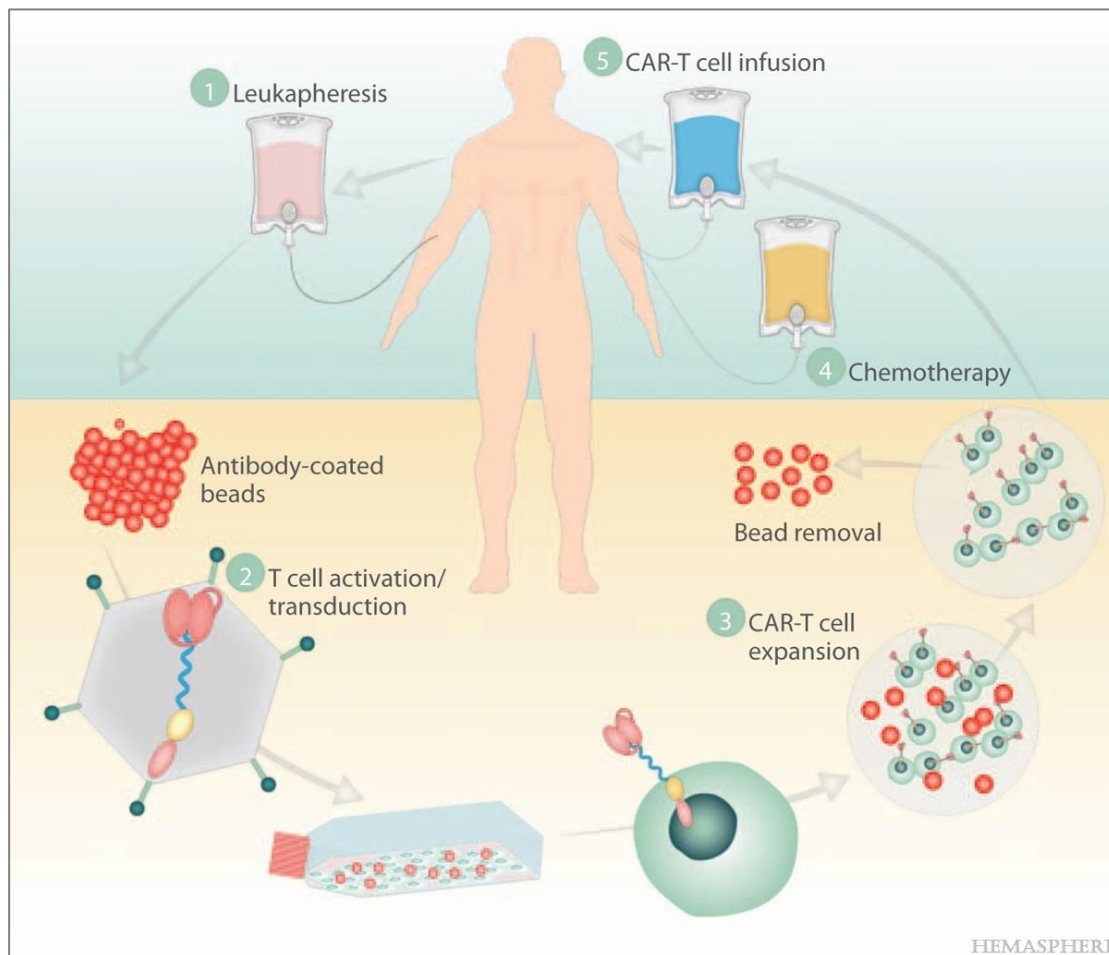
Buechner, Jochen; Kersten, Marie José; Fuchs, Miriam; Salmon, Florence; Jäger, Ulrich

HemaSphere2(1):e18, January-February 2018.

doi: 10.1097/HS9.000000000000018

Structure and mechanism of action of tisagenlecleucel.

# CD19 CAR-T ( Tisagenlecleucel)



[Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy: Practical Considerations for Implementation in Europe](#)

Buechner, Jochen; Kersten, Marie José; Fuchs, Miriam; Salmon, Florence; Jäger, Ulrich

HemaSphere2(1):e18, January-February 2018.

doi: 10.1097/HS9.000000000000018

Manufacturing of tisagenlecleucel.  
Reprinted with permission from reference 49.

# チサゲンレクルユーセル キムリア®

承認取得日：

2019年3月26日

薬価基準収載日：

2019年5月22日

薬価：

1患者あたり 3349万3407円

(投与は1回のみ) → 3264万7761円



# 増えるCAR-T療法

	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
Study populations	DLBCL, TFL, PMBCL	R/R DLBCL	CORE DL2*
Target antigen	CD19	CD19	CD19
Lymphodepletion	Flu/Cy	Flu/Cy	Flu/Cy
Costimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
T-cell composition	Unspecified	Unspecified	1:1 CD4:CD8
Cell dose	$2 \times 10^6$ cells/kg	$5 \times 10^8$	$1 \times 10^8$
OR (best)	82% (N = 108)	53% (N = 81)	81% (N = 27)
OR (6 mo)	41% (N = 101)	37% (N = 46)	50% (N = 14)
CR (best)	58% (N = 108)	40% (N = 81)	63% (N = 27)
CR (6 mo)	36% (N = 101)	30% (N = 46)	50% (N = 14)
Any grade CRS/NT†	94%/87% (N = 108)	58%/21% (N = 99)	24%/17% (N = 29)
≥Grade 3 CRS†	12% (N = 108)	23% (N = 99)	0% (N = 29)
≥Grade 3 NT†	31% (N = 108)	12% (N = 99)	7% (N = 29)
Grade 5 AEs	4% (N = 108)‡	None	—

イエスカルタ  
第一三共

キムリア  
ノバルティス

ブレヤンジ  
セルジーン(BMS)

骨髄腫に対する、抗BCMA CAR-T アベクマ idecabtagene vicleucel 1/20承認





# 血液のがんって？

白血病

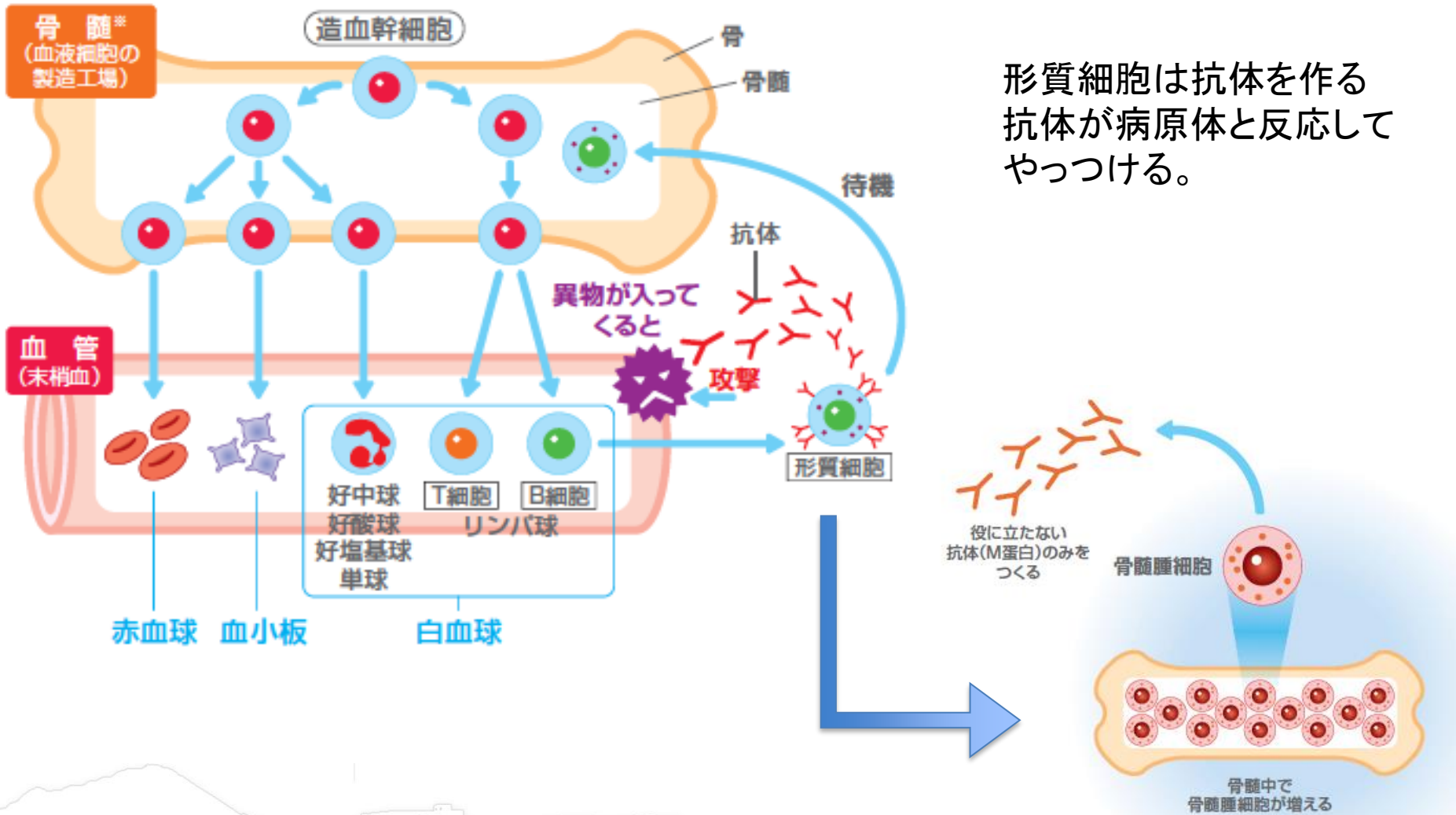
悪性リンパ腫

**多発性骨髄腫**





# 多発性骨髄腫



形質細胞は抗体を作る  
抗体が病原体と反応して  
やっつける。

# 多発性骨髄腫の症状

## 形質細胞の腫瘍

骨髄の中で、**骨**を融かしながら増える。

- 骨の変化 ——— 腰痛、病的骨折
- 高カルシウム血症 ——— 多飲多尿、意識障害
- 貧血、(血小板減少、白血球減少)

異常な免疫グロブリン(**M蛋白**)を産生する。

- 腎障害 ——Myeloma Kidney
- 過粘稠度症候群 ——— 頭痛、眼底出血
- 易感染性 ——— 正常グロブリンの低下
- 続発性アミロイドーシス



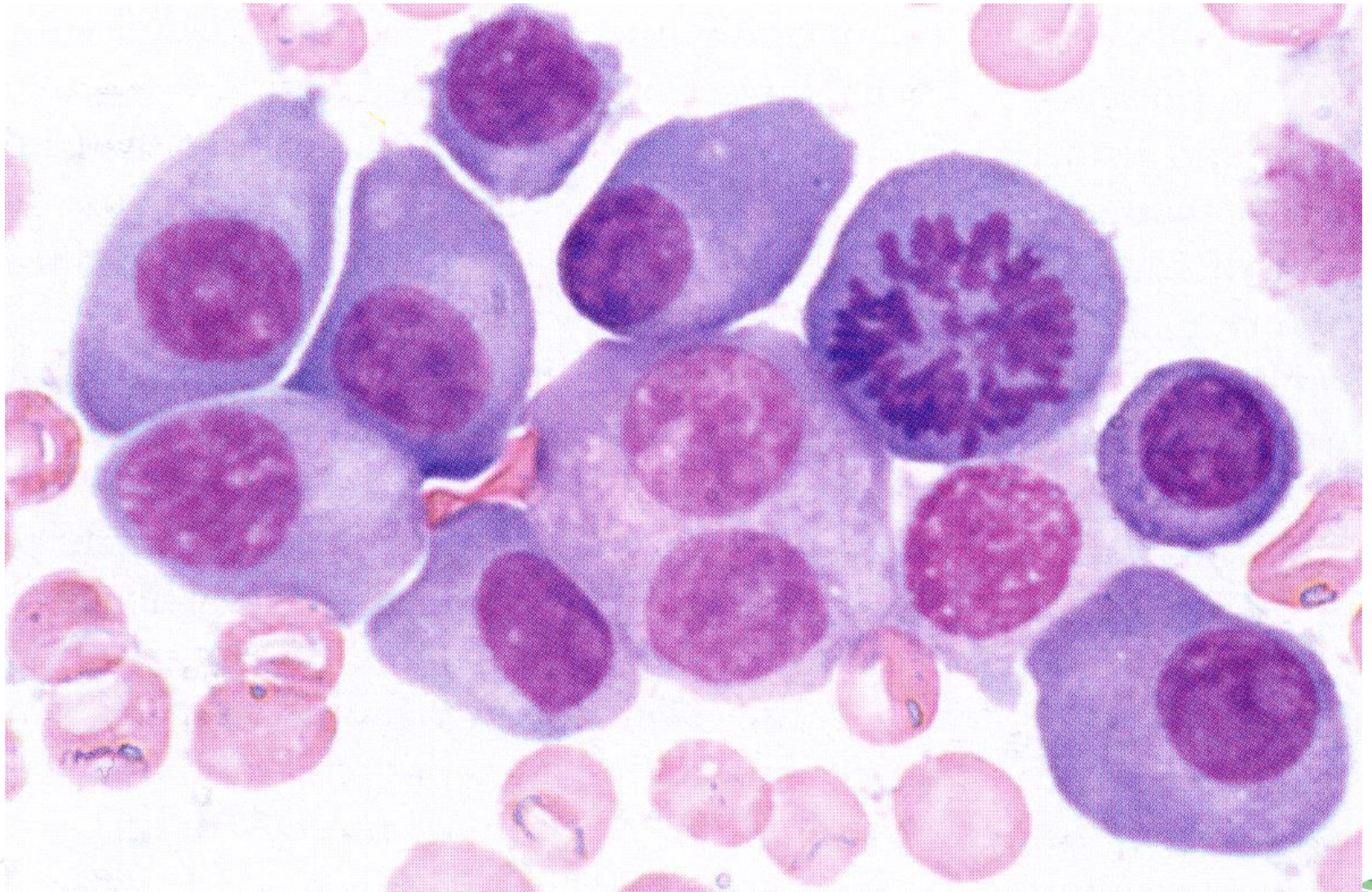
# 多発性骨髄腫関連臓器障害 (CRAB(O))

- C Calcium 高カルシウム血症
- R Renal insufficiency 腎不全
- A Anemia 貧血
- B Bone lesions 骨病変
- O Others その他（過粘稠症候群、続発性アミロイドーシス、年2回以上の細菌感染症）





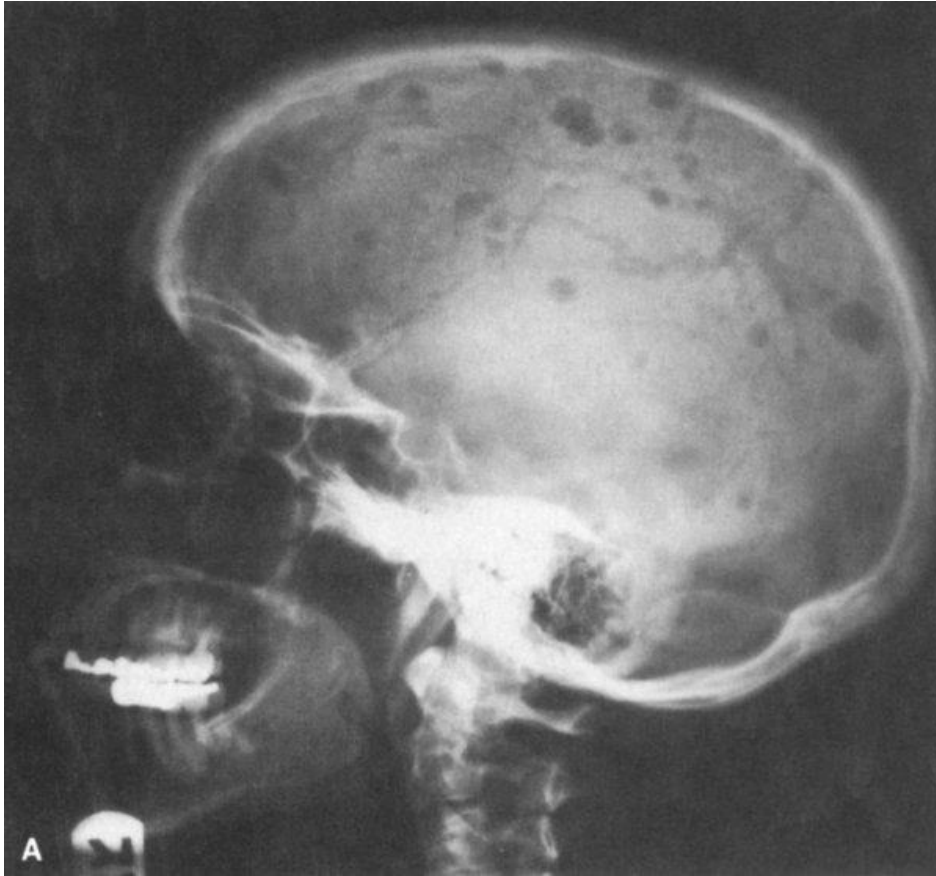
# 多発性骨髓腫；骨髓所見



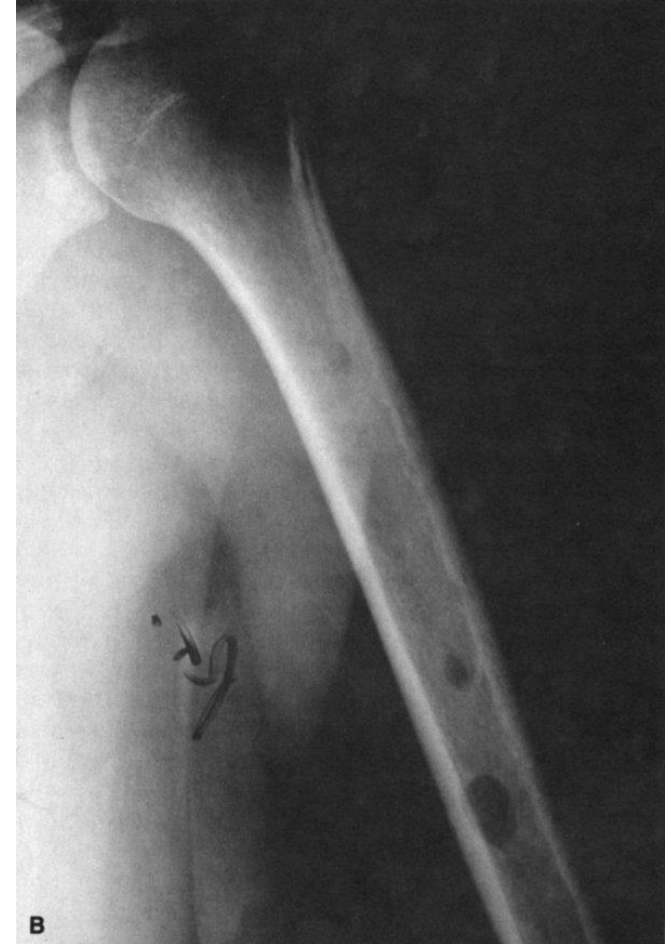


# 多発性骨髄腫 骨打ち抜き像

Punched out lesion



再生像を伴わない骨融解像



# 多発性骨髄腫の治療

- 化学療法

- 抗がん剤（アルキル化剤）
- 副腎皮質ステロイド剤
- プロテアソーム阻害剤
- IMiDs（免疫調整薬）
- モノクローナル抗体薬

- 放射線療法

形質細胞腫による脊髄圧迫、骨痛に対して

- 造血幹細胞移植療法

自家末梢血幹細胞移植 —— 比較的若年者に多く行われている

同種造血幹細胞移植（ミニ移植、RIST） —— 長期生存例も



# まとめ

- 血液細胞は骨髄の中で造血幹細胞から増殖、分化して成熟していく。
- その過程の中で主に白血球とその未熟細胞から血液のがんが発生する。
- 血液のがんには、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫などがある。
- 適切な治療のためには、正確な診断が必要である。
- 多くの新たな治療法が開発され、適切な治療により、寿命の延長、生活の質の向上が期待できる。





血液内科診療にとって、輸血は欠くことができません。

血液事業に携わる皆様に感謝申し上げます。



ご静聴ありがとうございました。