

プリンシプル血液疾患の臨床

ここまできた 白血病/MDS 治療

骨髄異形成症候群

総編集●金倉 譲
専門編集●松村 到

中山書店

序

白血病，MDS（骨髄異形成症候群）は造血幹細胞レベルの未分化な細胞に染色体・遺伝子異常が生じることによって発症する造血器腫瘍である。これまでにいくつかの染色体異常が明らかにされ，日常診療においても白血病/MDSの診断やリスク分類に用いられてきた。また，特定の遺伝子異常も明らかにされ，一部の研究機関においては解析されてきた。さらに，近年では次世代シーケンサーを用いた全エクソン解析により白血病細胞のゲノム異常の全容が解明されつつある。全エクソン解析は，日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）で実施中のいくつかの臨床試験ではすでに実施されており，個々の症例のデータが日常診療における予後予測などに反映される日も遠くはない。そして，ゲノム異常のみでなく，プロモーターのメチル化・脱アセチル化などのエピゲノムの異常や microRNA の発現異常が，白血病/MDS の発症・病態・予後に影響することも明らかにされつつある。今後，これらを統合した予後解析システムの構築を期待したい。

白血病/MDS の治療については，慢性骨髄性白血病（CML）にはチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）のイマチニブが承認され，CML の治療成績は画期的に改善した。その後も，第二世代 TKI が開発・承認され，CML 治療においては病期進行の回避という最大の課題はほぼ解決された。さらに，イマチニブで高い治療効果を達成・維持した症例の半数弱はイマチニブ中止後も無再発を維持することが報告され，現在の課題は TKI によって CML が治癒するかどうかということに移っている。MDS には全生存期間を延ばすことのできる有効な治療法はこれまでなかったが，アザシチジンが開発・承認され，新規分子標的薬の開発も進んでいる。一方，急性白血病については，これまでいくつかの分子標的薬の開発が試みられてきたが，依然として有効な分子標的薬は開発されていない。また，分子病態に応じた個別治療ではなく画一的な多剤併用療法と同種造血幹細胞移植が治療の中心となっている。移植ソースの多様化，支持療法の進歩により同種移植の成績は徐々に改善しつつあるが，移植の必要のない新規薬剤の開発が望まれる。

本書では，白血病/MDS のそれぞれの領域におけるわが国の第一線の先生方にご執筆いただいた。本書が白血病/MDS の分子病態の理解に役立ち，さらに日常診療の一助となれば幸いである。

2013 年 9 月

近畿大学医学部 血液・膠原病内科
松村 到

第1章 総論

疾患概念と症候・病態	大竹 茂樹	2
Pitfall AMLとMDSの鑑別		6
疫学	大竹 茂樹	8
発症機構		
白血病幹細胞	富田 章裕	12
分子異常	富田 章裕	16

第2章 分類

分類	波多 智子	28
----	-------	----

第3章 検査・診断

一般検査	通山 薫	40
Basic Point 自動血球分析装置による特殊細胞の検出		41
骨髄穿刺 / 骨髄生検	通山 薫	43
形態診断	波多 智子	46
細胞化学的検査	米山 彰子	54
細胞表面形質検査	米山 彰子	57
遺伝・分子生物学的検査		
染色体検査	知念 良顕, 名越 久朗, 谷脇 雅史	63
クロナリティ解析	知念 良顕, 名越 久朗, 谷脇 雅史	67
分子生物学的検査	南谷 泰仁	70
Basic Point <i>WT1</i> 遺伝子と予後		71

第4章 治療総論

抗がん剤	高松 泰	78
------	------	----

Pitfall 抗がん剤の血管外漏出	83
分子標的薬	水木 満佐央, 金倉 譲 85
Basic Point 分子標的薬の命名法	86
Basic Point type I, type II チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI)	88
放射線療法	笹井 啓資 94
造血幹細胞移植	
HLA 適合とドナー選択	神田 善伸 99
Basic Point HLA の不適合	101
Basic Point 末梢血幹細胞移植と骨髄移植	102
移植前処置	神田 善伸 106
Basic Point 通常強度の前処置 (MAC) と強度を減弱した前処置 (RIC) の比較	111
GVHD と GVL	豊嶋 崇徳 112
合併症	中前 博久 122
Advice from Expert 侵襲性糸状菌感染症 (IMI) の発症予測のための D インデックス	125
Advice from Expert VOD の診断, 重症度の予測	127

5 第5章

治療各論

急性骨髄性白血病 (non-APL) 一寛解導入療法	清井 仁 132
Basic Point AML の診断時に必要な遺伝子検査	136
Topics AML 治療におけるゲムツズマブオゾガマイシン	137
急性骨髄性白血病 (non-APL) 一寛解後療法	清井 仁 139
Basic Point HDAC 療法施行時の注意事項	143
Basic Point AML 治療中の微小残存病変 (MRD)	145
再発・難治性急性骨髄性白血病 (non-APL)	宮脇 修一 146
Advice from Expert AML の早期再発は予測可能か?	149
Basic Point FLAGM 第II相臨床試験の成績は?	154
急性前骨髄球性白血病—初発	竹下 明裕 157
Basic Point Sanz score	159
Basic Point APL の MRD	160
急性前骨髄球性白血病—再発	竹下 明裕 165
Basic Point ATO の QT 延長と併用薬	167

Basic Point MRD のモニタリング	168
二次性（治療関連）白血病	大場 理恵, 薄井 紀子 171
Basic Point t-MN の分類	172
Advice from Expert t-MN の前疾患	174
混合表現型急性白血病	齋藤 健, 薄井 紀子 176
Advice from Expert 混合表現型白血病の移植適応	178
急性リンパ性白血病（non-Ph）一寛解導入療法	早川 文彦 179
Basic Point L-アスパラギナーゼ製剤の活性の違い	183
急性リンパ性白血病（non-Ph）一寛解後療法	早川 文彦 186
Basic Point pediatric protocol と pediatric inspired protocol	191
再発・難治性急性リンパ性白血病（non-Ph）	押川 学, 秋山 秀樹 193
Basic Point 微小残存病変（minimal residual disease ; MRD）	201
フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病	秋山 秀樹, 大橋 一輝 203
高齢者白血病	宮腰 重三郎 210
Basic Point mCCI と HCT-CI	211
低リスク MDS	松田 光弘 217
高リスク MDS	対馬 秀樹, 宮崎 泰司 226
小児急性骨髄性白血病	足立 壯一 233
小児急性リンパ性白血病	堀部 敬三, 秋田 直洋 242
Basic Point リスク層別化治療	243
Advice from Expert 初期治療反応性と微小残存病変（MRD）評価の意義	244
初発慢性期の慢性骨髄性白血病	田中 宏和, 松村 到 250
Basic Point Sokal スコア, Hasford スコア	255
Basic Point 効果の評価法	257
Advice from Expert CMR 達成後に TKI を中止してよいか?	258
イマチニブ抵抗性・不耐容の慢性期の慢性骨髄性白血病	田中 宏和, 平瀬 主税, 松村 到 260
Advice from Expert 治療効果の改善を目指して—ENESTcmr 試験	264
Advice from Expert 第二世代 TKI に抵抗性・不耐容 CML-CP に対する 第三世代ポナチニブの効果	265
移行期, 急性転化期の慢性骨髄性白血病	平瀬 主税, 田中 宏和, 松村 到 268

Basic Point 急性転化期 (BP) の芽球の表面形質	270
Advice from Expert 第三世代ボナチニブの CML-AP/BP に対する効果	271
慢性リンパ性白血病	鈴木 淳司, 井上 政弥 273
Advice from Expert リツキシマブ使用の注意点	277
骨髄線維症	亀田 拓郎, 下田 和哉 280
本態性血小板血症	小松 則夫 286
真性赤血球増加症 (真性多血症)	小松 則夫 290
Basic Point 治療目標の設定値をヘマトクリット (HCT) 値 45 % 未満にする必要があるのだろうか	291

第6章

支持療法

輸血

輸血製剤とその適応	芦田 隆司, 松村 到 296
輸血合併症	芦田 隆司, 松村 到 301
Basic Point ABO 不適合赤血球輸血量と予後	302
Basic Point 輸血後 GVHD と血液製剤の放射線照射	304
Basic Point 発熱性非溶血性輸血副作用とアレルギー反応	304

感染症対策

クリーン管理	大島 久美 307
Basic Point 化学療法による易感染症への対応	308
サイトカイン	大島 久美 311
Basic Point サイトカインの特徴	312
感染症の予防	森 毅彦, 外山 高朗 315
感染症の治療	森 毅彦, 小橋 澄子 320
その他の合併症対策	高松 泰 325
Basic Point DIC の病型分類	326

索引	335
----	-----

初発慢性期の慢性骨髄性白血病

Point

- ▶ 慢性期の慢性骨髄性白血病（CML-CP）の治療目的は病期進行の回避である。
- ▶ CML-CP に対する標準治療はチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）である。
- ▶ 病期進行を回避するには分子遺伝学的大寛解（MMR）を維持する必要がある。
- ▶ 第二世代 TKI のニロチニブ、ダサチニブは第一世代のイマチニブより高い治療効果を示す。
- ▶ TKI によって分子遺伝学的完全寛解（CMR）が得られても、日常診療においては TKI を継続することが肝要である。

慢性骨髄性白血病（CML）は放置すると、ほぼ全例が3～5年後の慢性期（CP）の後に移行期（AP）/急性期（BP）へと進行し、予後不良となる。このため、CML-CP の治療目標は、より早期に CML 細胞を減少させ、病期進行を回避することである。

イマチニブ

従来の治療との比較

以前に用いられたブスルファン、ヒドロキシウレア（HU）は、血球数をコントロールできるが病期進行を遅らせることができず、またインターフェロン α （IFN α ）は一部の症例で高い治療効果を示すものの、多数例でみると10年全生存率（OS）は約25%にすぎなかった。その後開発されたチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であるイマチニブは、CMLの原因分子BCR-ABLとATPの結合を阻害してBCR-ABLのシグナルを遮断する(1)。

初発のCML-CPを対象とした欧米のIRIS試験では、イマチニブ400 mg、1日1回投与（qd）群はそれまでの標準薬物療法であったIFN α + 低用量シタラビン（Ara-C）投与群に細胞遺伝学的効果、無増悪生存率（PFS）で明らかに優れた。本試験でのイマチニブ投与群の5年時点のOSは89%、無イベント生存率（EFS）は83%、AP/BPへの病期進行はわずか7%と画期的な成績であった(2a)¹⁾。また、その後の報告でも、イマチニブ投与群では、8年時点でもOSが85%（死亡15%のうちCML関連死亡は7%のみ）、EFSが81%と良好な成績が維持されている〔アメリカ血液学会総会（ASH）2009、#1126〕。

一方、同種造血幹細胞移植術（allo-HSCT）は現在でもCMLを治癒できる

◆ IRIS : International randomized study of interferon and ST1571

① CML に対して国内で承認済み・臨床試験中 / 予定の TKI

	イマチニブ	ニロチニブ	ダサチニブ	ボスチニブ	ポナチニブ
阻害機序	ATP 競合的阻害	ATP 競合的阻害	ATP 競合的阻害	ATP 競合的阻害	ATP 競合的阻害
イマチニブを対照とした ABL に対する阻害効果	1 倍	20 倍	325 倍	50 ~ 200 倍	130 倍
抵抗性の点突然変異	各種	Y253F/H, E255K/V, T315I	V299L, F317L/I, T315I	T315I など	<i>in vitro</i> ですべてに有効
阻害効果の特異性	PDGFR > c-KIT > ABL	ABL > PDGFR > c-KIT	Src ファミリー (Src, Lyn, Lck, Fyn など), Ephrin ファミリー, Tec ファミリー, PDGFR, c-KIT を阻害	Src ファミリー (Src, Lyn, Hck など) を阻害. PDGFR, c-KIT の阻害作用は弱い	ABL > VEGFR > FGFR, PDGFR, c-KIT, FLT3
血中半減期	18 時間	24 時間	3.6 時間	8.6 時間	18 時間
主な非血液毒性	皮疹 体液貯留 肝障害 筋痛または関節痛	QTc 延長 アミラーゼ上昇 リパーゼ上昇 血糖値の上昇	QTc 延長 胸水貯留 心嚢液貯留 消化管出血	下痢 皮疹 嘔吐 全身倦怠感	肺炎 腹痛 リパーゼ上昇 皮疹
標準投与量・方法	CP : 400 ~ 600 mg (qd) AP/BP, PhALL : 600 mg (qd) または 400 mg (bid)	CP, AP : 400 mg (bid)	CP : 100 mg (qd) AP/BP, PhALL : 70 mg (bid)	CP : 500 mg (qd)	CP/AP/BP : 45 mg (qd)
承認状況	CML-CP/AP/BP PhALL に承認	IM 耐性・不耐容の CML-CP/AP に承認	IM 耐性・不耐容の CML-CP/AP/BP 難治性 PhALL に承認	国内で第 I / II, III 相試験中	国内で第 I / II 相試験予定

CP : 慢性期, AP : 移行期, BP : 急性転化期, PhALL : Ph 染色体陽性急性リンパ性白血病
qd : 1 日 1 回, bid : 1 日 2 回

唯一の治療法である。しかし、10 年 OS が 10 ~ 70 % と移植時点での病期、年齢、移植ソースにより治療成績が大きく異なり、早期の治療関連死亡が大きな問題となる。比較試験は実施されていないが、初発 CML-CP に対して TKI の治療成績は allo-HSCT の成績を明らかに上回っており、CML-CP に対してアップフロントでの allo-HSCT の適応はなく、TKI 治療が標準治療である。

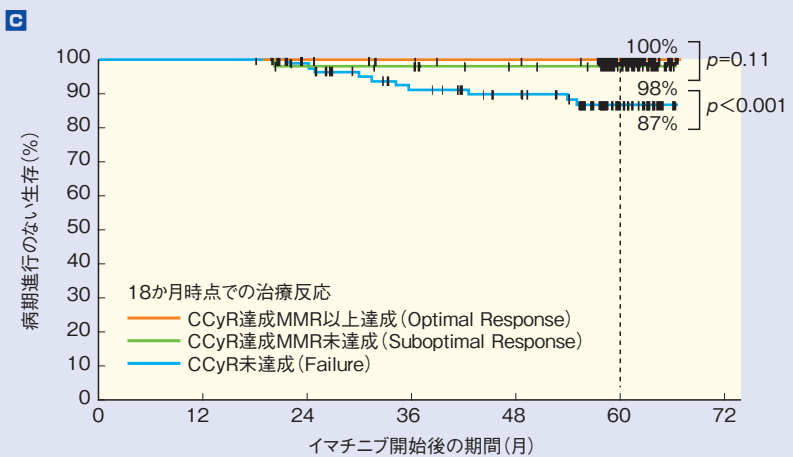
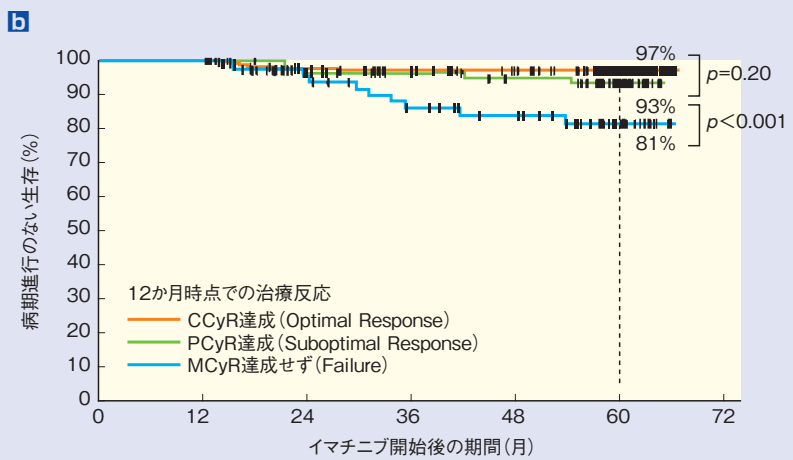
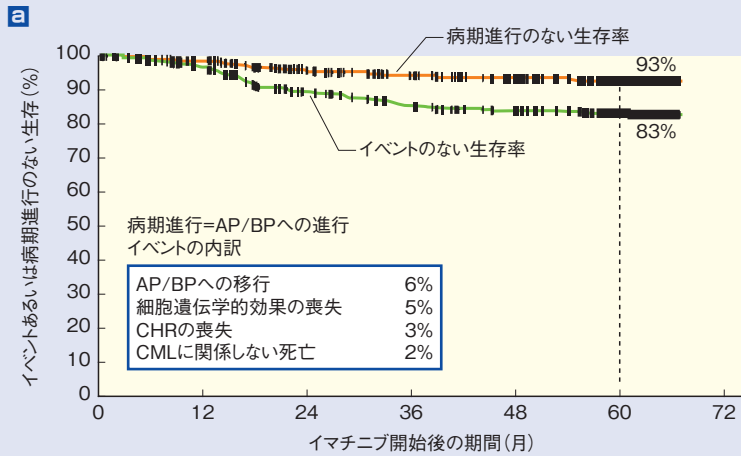
治療効果判定とその後の治療選択

初発 CML-CP を TKI で治療すると、まず血液学的完全寛解 (CHR), 続いて細胞遺伝学的完全寛解 (CCyR), 分子遺伝学的大寛解 (MMR), 分子遺伝学的完全寛解 (CMR) が得られる (③) (治療効果の略語については④を参照)。イマチニブ 400 mg (qd) で治療した際の 3, 6, 12, 18 か月後の治療効果判定基準が European LeukemiaNet (ELN) から発表されている (④)²⁾。イマチニブ

MEMO

CML-CP の治療目標は？

TKI 治療により病期進行を回避するには CCyR 達成は必須である。しかし、CCyR 達成 MMR 未達成例の 20 ~ 30 % はその後 CCyR を喪失してしまう。また、これらの症例の一部は病期進行することも報告されている。このため、病期進行を確実に回避するためには MMR を維持することが必要である。一方、若年者で将来の TKI 中止を希望する場合には CMR を目指す必要がある。



2 IRIS 試験の成績

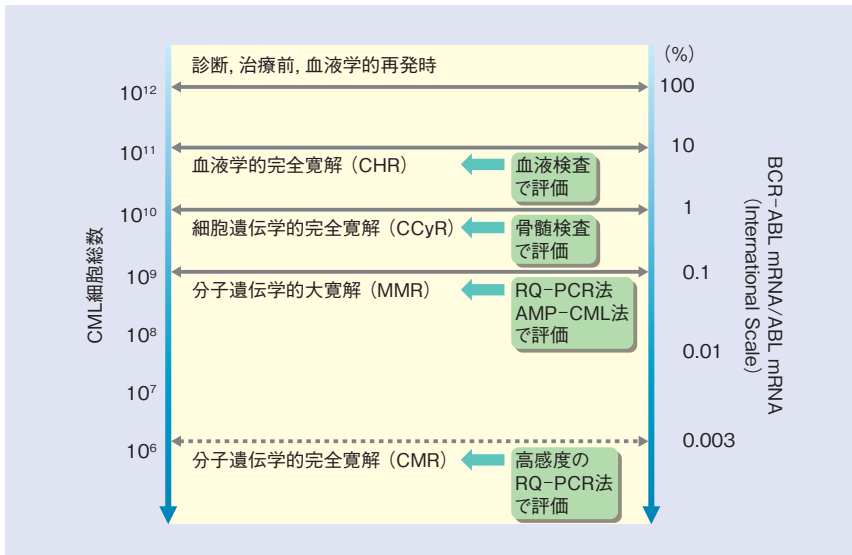
a: イマチニブ投与群の無イベント生存率と無増悪生存率。

b: イマチニブ治療 12 か月後の治療効果別の病期進行のない生存率。

c: イマチニブ治療 18 か月後の治療効果別の病期進行のない生存率。

(Druker BJ, et al. N Engl J Med 2006¹⁾ より)

に対する反応は、治療継続により良好な長期予後が期待できる Optimal Response、イマチニブは奏効しているもののその効果が十分でない Suboptimal Response、イマチニブが有効でない Failure に分類される。また、各時期にお



③ TKI 治療中の残存 CML細胞数と治療効果

④ 未治療慢性期 CML に対してイマチニブ 400 mg (qd) で投与した際の治療効果判定

判定時期	Optimal Response	Suboptimal Response	Failure	Warning
診断時	該当せず	該当せず	該当せず	高リスク ^{*1} ; CCA/Ph+ ^{*2}
3 か月	CHR 達成 かつ minor CyR (Ph+ ≤ 65 %) 達成	CHR 達成 ただし CyR なし (Ph+ > 95 %)	CHR 未達成	該当なし
6 か月	PCyR 達成 (Ph+ ≤ 35 %)	PCyR 未達成 (Ph+ > 35 %)	CyR なし (Ph+ > 95 %)	該当なし
12 か月	CCyR 達成	PCyR (Ph+1 ~ 35 %)	PCyR 未達成 (Ph+ > 35 %)	MMR 未達成
18 か月	MMR 達成	MMR 未達成	CCyR 未達成	該当なし
どの時点においても	MMR を維持あるいはそれ以上の改善	MMR の喪失; イマチニブ感受性の点突然変異の出現	CHR の喪失, CCyR の喪失; イマチニブ抵抗性の点突然変異の出現; CCA/Ph+ ^{*2}	BCR-ABL mRNA の発現上昇 ^{*3} ; CCA/Ph- ^{*4}

血液学的反応
細胞遺伝学的反応
分子遺伝学的反応

CHR (complete hematologic response) : 末梢血データの正常化, 骨髄外病変なし
CCyR (complete cytogenetic response) : 染色体検査で Ph+ 細胞 0 %
MCyR (major cytogenetic response) : 染色体検査で Ph+ 細胞 0 ~ 35 % (=CCyR+PCyR)
PCyR (partial cytogenetic response) : 染色体検査で Ph+ 細胞 1 ~ 35 %
CMR (complete molecular response) : RQ-PCR または nested PCR にて 2 回連続で検出感度以下 (検出感度 > 10⁴)
MMR (major molecular response) : 国際基準で BCR-ABL mRNA/ABL mRNA ≤ 0.1 % (ABL の代わりに他のハウスキーピング遺伝子の mRNA でもよい)

*1 : Sokal あるいは Hasford スコアによる高リスク群。
*2 : CCA/Ph+, clonal chromosome abnormalities/Ph+ : Ph+ 細胞におけるクローナルな染色体異常。
*3 : 臨床的意義のある上昇の閾値は測定感度により 2 ~ 10 倍と差がある。
*4 : CCA/Ph-: Ph- 細胞におけるクローナルな染色体異常。
(Baccarani M, et al. J Clin Oncol 2009²⁾ より)