

Point

- 末梢血球数、分画、赤血球恒数などから、造血障害の原因疾患や病態が推測できる。貧血は小球性・正球性・大球性貧血に分類され、網赤血球数上昇の有無によって骨髓造血能が評価できる。血球の異形成や白血球分画から造血器腫瘍の存在を推測することができる。
- 造血器腫瘍において、フローサイトメトリーにより細胞表面マーカーを測定することで、腫瘍細胞の起源を明らかにし診断が可能になる。さらに、特徴的な染色体・遺伝子異常を検索することによって、予後の予測や治療法の選択に役立てることができる。
- 出血傾向では、血小板数、出血時間、血小板機能検査、フォン・ヴィレブランド因子を検索し一次止血の異常の有無を判断する。プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン値の測定により二次止血の異常を推定する。
- フィブリン/フィブリノゲン分解産物 (FDP)、D-ダイマーの上昇は、凝固線溶系の亢進を意味し、それぞれの上昇の程度から、一次あるいは二次線溶の亢進が推測できる。

Keywords ▶ 赤血球恒数, フローサイトメトリー, 表面マーカー, 染色体検査, 遺伝子検査, 出血・凝固検査

1 血液検査

血液は体重の約8%を占め、液体成分と細胞成分より構成されており、液体成分にはフィブリノゲンなどの血液凝固因子および線溶因子を含む血漿 (plasma) あるいはこれを含まない血清 (serum) がある。血球は赤血球、白血球および血小板に区別される。血球検査では、血球数と形態の情報が重要となる。通常、全血球数算定 (CBC^{*}) には、EDTA^{*}管で採血した末梢血を用いて、自動血球計数器で算定する。

●赤血球

意義と方法：赤血球は直径約7~8 μmの無核の血液細胞である。基本的指標として赤血球数 (RBC^{*})、ヘモグロビン (Hb^{*})、ヘマトクリット (Hct^{*})、赤血球恒数 (red blood cell constant)、網赤血球数 (Ret^{*}) などがある。貧血の診断を行う際は、RBC・Hb・Hctから貧血の存在を判断し、さらに赤血球恒数とRetから病態を探る。網赤血球とは、幼若赤血球のことを示し、骨髓における赤血球産生状態を反映する重要な指標となる。Hb濃度は、血球数測定時に溶血処理し、シアンメトヘモグロビン法により比色させ測定する。Hct値は、全血液容積あたりの赤血球容積を占める比率である。自動血球計数器では、RBCと平均赤血球容積 (MCV^{*}) より算出する。赤血球恒数とは、Wintrobeが、RBC、Hb、Ht

CBC^{*}

complete blood counting.

EDTA^{*}

ethylenediamine tetra-acetic acid : エチレンジアミン四酢酸.

RBC^{*}

red blood cell count.

Hb^{*}

hemoglobin.

Hct^{*}

hematocrit.

Ret^{*}

reticulocyte count.

4) 慢性骨髄性白血病と慢性リンパ性白血病

Point

慢性骨髄性白血病 (CML) とは

- 造血幹細胞レベルの幼若な細胞に Ph 染色体とよばれる染色体転座 t(9;22) が起こり、BCR-ABL 融合遺伝子が形成されて細胞増殖活性をもつ BCR-ABL チロシンキナーゼが産生されることで発症する血液腫瘍である。

CML の病態と治療

- 慢性期には Ph クローン陽性細胞の増殖と分化により異常な血液細胞が産生され、白血球増加や血小板増加をきたすが、正常の血球は抑制される。患者は無症状なことも少なくないが、微熱や全身倦怠感、脾腫による症状を訴えることもある。移行期を経て急性転化を起こすと、Ph クローンは分化能を失い急性白血病に類似した芽球の増加と貧血、出血、感染症状を示す。
- 慢性期では BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) が特異的に作用し、10 年生存率は 85~90%以上である。
- TKI としてはイマチニブ、ダサチニブなど 5 剤が使用可能で、患者の状況、効果や副作用によって使い分ける。急性転化の治療は困難で予後が悪い。

慢性リンパ性白血病 (CLL) とは

- CD5・CD23 陽性の成熟 B 細胞腫瘍で、末梢血中に 5,000/ μ L 以上の単クローン性の B 細胞増加を認める。発生機序は明らかではないが、多くの場合緩徐に進行し予後は良好である。一部進行が早く予後不良な症例がある。

CLL の病態と治療

- リンパ球増加はあるが無症状で、それ以外の検査所見に異常を認めないことがある。CLL 細胞は骨髄、リンパ節で増殖するため、症状としては正常造血の抑制による出血、感染、貧血やリンパ節腫大、脾腫などがある。全身倦怠感、発熱などの全身症状も少なくない。
- 治療が必要かどうかの判断は、国際的な治療開始基準が参考になる。標準的な治療は化学免疫療法 (FCR 療法や BR 療法) と考えられていたが、イブルチニブなどの経口シグナル伝達阻害薬が導入され、同等以上の効果を上げている。

Keywords▶ 慢性骨髄性白血病 (CML), 慢性リンパ性白血病 (CLL)

1 慢性骨髄性白血病 (CML*)

1.1 病因・疫学

CML は、骨髄に存在する造血幹細胞、多能性造血前駆細胞に近い段階のきわめて幼若な細胞の腫瘍化によって発症する疾患である。CML の幹細胞では、9 番染色体と 22 番染色体転座によりフィラデルフィア (Ph) 染色体が形成され、



CML*

chronic myeloid leukemia.

A 総論 ③ 感染症に関する薬剤

1) β -ラクタム系抗菌薬

Point

- β -ラクタム系薬とは、基本構造に β -ラクタム環を有する抗菌薬の総称であり、ペニシリン系、セファロスポリン系、セファマイシン系、モノバクタム系、ペネム系およびカルバペネム系が含まれる。
- 細菌の細胞膜のペニシリン結合タンパク質 (PBPs) と結合して細胞壁の合成を阻害する薬剤であり、その抗菌作用は殺菌的である。
- 臨床効果は作用時間に依存し、PK/PD パラメータとしては TAM に依存する。
- 各種細菌の主要な耐性機構には、 β -ラクタム系薬に対する結合親和性が低下した新たな PBP の獲得や、組み換えや突然変異による結合親和性が低下した PBP の出現、 β -ラクタマーゼによる加水分解および作用点付近での抗菌薬濃度の低下などがある。



Keywords▶ ペニシリン結合タンパク質 (PBPs), 細胞壁合成阻害, 殺菌的抗菌作用, 時間依存性, time above MIC (TAM)

1 β -ラクタム系抗菌薬とは

基本構造に β -ラクタム環*を有する抗菌薬の総称であり、隣接する環状構造の相違により、ペニシリン系、セフェム系 (セファロスポリン系およびセファマイシン系)、モノバクタム系、ペネム系およびカルバペネム系に分類される (表 1)。

豆知識
 β -ラクタム環*



表 1 β -ラクタム系薬の分類と基本構造

分類	基本構造	特徴
ペニシリン系		β -ラクタム環に 5 員環のチアゾリジン環を有する (ペナム)
セフェム系	セファロスポリン系 	β -ラクタム環に 6 員環のジヒドロチアジン環を有する
	セファマイシン系 	
モノバクタム系		1 つの β -ラクタム環のみを有し、隣接する環状構造を有しない
カルバペネム系		ペナムの 2-3 位間に二重結合を有し (ペネム), 1 位の S を炭素 (C) に置換したもの

β -ラクタム系薬は、有効性や安全性を高めるために、基本構造にさまざまな側鎖を導入した薬剤が開発された。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

Point

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) とは

- 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染により起きる急性熱性疾患で、2019年12月、中華人民共和国湖北省武漢市において確認された後、世界に急速に拡散し、WHOは2020年3月、COVID-19をパンデミック (世界的な大流行) とみなせると表明した。

症状

- 潜伏期間は1~14日 (5日間が最多) で、発熱・咽頭痛・鼻汁・咳嗽などの呼吸器症状、全身倦怠感、嘔気・下痢などの消化器症状などで発症し、これらの感冒様症状が1週間前後 (4日以上) 持続することが多い。
- 80%以上の症例は軽症のまま軽快するが、感冒様症状に引き続いて肺炎を併発し、労作時の息切れや呼吸困難等の症状を呈する場合がある。また一部はさらに重症化して急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の状態となる。
- 経過中多くの症例に味覚障害・嗅覚障害が出現することも特徴的である。

検査・診断

- 流行状況の把握、胸部X線、胸部CTの撮影による肺炎の確認が有用で、遺伝子診断 (PCR検査など)、抗原検査により確定診断する。

治療

- 肺炎を伴うような中等症以上の症例に対して、レムデシビル、デキサメタゾン、バリシチニブが有効である。未承認ではあるがファビピラビルも使用されている。
- 凝固能が亢進した症例に対しては、抗凝固療法を行う。労作時の息切れや呼吸困難などの症状を呈する症例に対しては酸素吸入、さらに重症化した場合は、気管挿管による人工呼吸管理や、人工肺とポンプを用いた体外循環回路による治療 (ECMO) を行う。

予防

- 新型コロナウイルスワクチンの接種のほか、マスク着用、手指衛生励行による飛沫・接触予防、密集・密接・密閉の3つの密を避ける行動が重要である。

Keywords ▶ 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)、飛沫感染、接触感染、レムデシビル、デキサメタゾン、バリシチニブ、新型コロナウイルスワクチン

1 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) とは

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease-19: COVID-19) は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2*) の感染により起きる急性熱性疾患である。

コロナウイルス自体は鳥類や哺乳類などに感染するウイルスとしてよく知られているが、ヒトに感染するコロナウイルスでは、かぜ症候群の原因の30%を占めているという4種類のヒトコロナウイルス (HCoV*) があり、またヒトに重症



SARS-CoV-2*

severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. ベータコロナウイルス属の SARS 関連コロナウイルス (SARSr-CoV) という種に分類される RNA ウイルスである¹⁾。

A 総論 ④ 抗悪性腫瘍薬総論

2) 分子標的治療薬, 免疫チェックポイント阻害薬, その他

Point

- 分子標的治療薬は、がん細胞の増殖・浸潤・転移の原因となる標的分子に選択的に作用する薬物であり、高分子型と低分子型が含まれる。
- 高分子型は、細胞外でリガンド、受容体または抗原に結合して作用し、低分子型は、細胞内に輸送され、細胞質あるいは細胞核内で標的分子に作用することで、抗腫瘍作用を示す。
- 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫逃避機構を解除し、がん抗原特異的なT細胞を活性化させて抗腫瘍作用を示すと考えられている。



Keywords ▶ 分子標的治療薬, 遺伝子変異, 免疫チェックポイント阻害薬, 免疫関連有害事象

1 分子標的治療薬

分子生物学の発展に伴い、がん細胞の増殖・浸潤・転移にかかわる分子機構が明らかになり、2000年代から分子標的治療薬 (molecular target drug) が登場してきた。分子標的治療薬は、がん細胞の増殖や転移の原因となる標的分子に選択的に作用することで、抗腫瘍作用の増強と副作用の軽減を期待して創出された薬剤である。2020年の時点でおよそ80種類の分子標的治療薬が臨床で使用されている。分子標的治療薬の多くは、コンパニオン診断により投与前に腫瘍組織における標的分子の遺伝子変異 (genetic mutation)、遺伝子増幅または染色体再編成を確認したうえで、治療効果が期待される患者を選択して投与される。

分子標的治療薬は、高分子薬と低分子薬に分けられる。高分子型分子標的治療薬は主に抗体薬であり、細胞外においてリガンド、膜受容体または膜上抗原に結合することで作用する。一方、低分子型分子標的治療薬は、細胞内に輸送され、細胞質あるいは細胞核内で標的分子に作用する (表1)。

1.1 高分子型分子標的治療薬 (表2)

標的分子により、①リガンド標的薬、②受容体標的薬、③抗原標的薬に分類される。モノクローナル抗体のほか、抗体-薬物複合体 (ADC*)、放射性物質標識抗体、可溶化デコイ受容体がある。モノクローナル抗体の名称は、抗体の分類に基づいており、完全ヒト抗体は -umab、ヒト化抗体は -zumab、キメラ抗体は -ximab、マウス抗体は -omab である。

表1 分子標的治療薬

高分子型 分子標的治療薬
1) リガンド標的薬 2) 受容体標的薬 3) 抗原標的薬
低分子型 分子標的治療薬
1) 受容体型チロシンキナーゼ標的薬 2) 非受容体型チロシンキナーゼ標的薬 3) セリンスレオニンキナーゼ標的薬 4) その他 (マルチキナーゼ阻害薬, プロテアソーム阻害薬, CDK4/6 阻害薬, PARP 阻害薬, レチノイド)



ADC*

antibody-drug conjugate.

B 疾患各論

6 悪性黒色腫

Point

- 悪性黒色腫は皮膚および粘膜から発生する悪性腫瘍である。
- 人種により罹患率、病型が異なるのが特徴である。
- 従来の殺細胞性抗悪性腫瘍薬による薬物療法の有効性は低かったが、新規の薬物療法による切除不能および術後補助化学療法の有効性が報告されている。
- 分子標的薬としては *BRAF*^{V600} 遺伝子変異陽性に対する *BRAF* 阻害薬と *MEK* 阻害薬の併用療法が標準治療として確立している。
- 免疫チェックポイント阻害薬では、抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体の有効性が報告されており、切除不能・再発例では抗 CTLA-4 抗体と抗 PD-1 抗体の併用療法が用いられている。また、抗 PD-1 抗体による術後補助療法が有効である。



Keywords ▶ **BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬、抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体**

悪性黒色腫 (malignant melanoma) は皮膚癌の一つで、皮膚の色素細胞 (メラノサイト) や、ほくろの細胞 (母斑細胞) から発生する悪性腫瘍である。

末端黒子型、表在拡大型、結節型、悪性黒子型などに分類される (表1)。白人では表在拡大型の頻度が高いが、日本人では半数は末端黒子型である。色素細胞は皮膚以外の眼球 (脈絡膜) や、鼻腔、口腔、外陰部、肛門、腸管などの粘膜 (粘膜型) にも分布しているため、これらの部位からも発生する。

1 疫学・予後

悪性黒色腫の罹患率、死亡率は地域差が大きい。2014年のデータによれば、日本人の罹患率は人口10万人対1.7人であるが、米国7.7人、オーストラリア34.9人である。危険因子としては、過度の日光や紫外線への曝露、母斑の存在、黒色腫の既往・家族歴などがあげられる。

TNM分類により臨床病期が決定される。2008~2012年診断例の悪性黒色腫の相対5年生存率は、臨床病期 (UICC) I期90%、II期80%、III期50%、IV期10%未満と報告されている (全国がんセンター協議会生存率調査)。

表1 悪性黒色腫の主な病型と特徴

病型	日本人での頻度	特徴
末端黒子型	42%	手掌、足底の皮膚、爪に発生する
表在拡大型	20%	白人では最も多い病型であり、体幹や四肢に多い
結節型	10%	全身に発生しうる
悪性黒子型	8%	顔面、頸部、手背などの日光裸露部の皮膚に発生する
粘膜型	8%	口腔、副鼻腔、消化管、外陰部などの粘膜に発生する
脈絡膜型	1%	眼球の脈絡膜に発生する