

市民公開講座
よくわかる、血液がんの治療
-白血病と悪性リンパ腫について-

白血病の治療

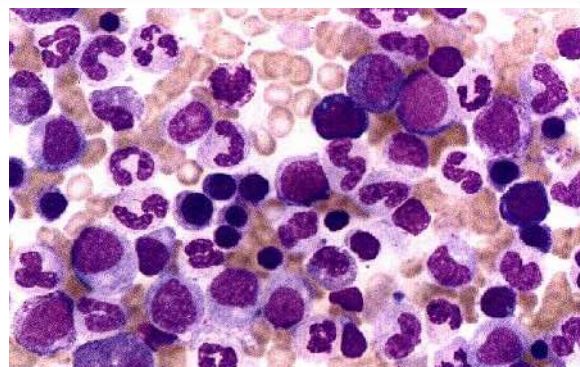
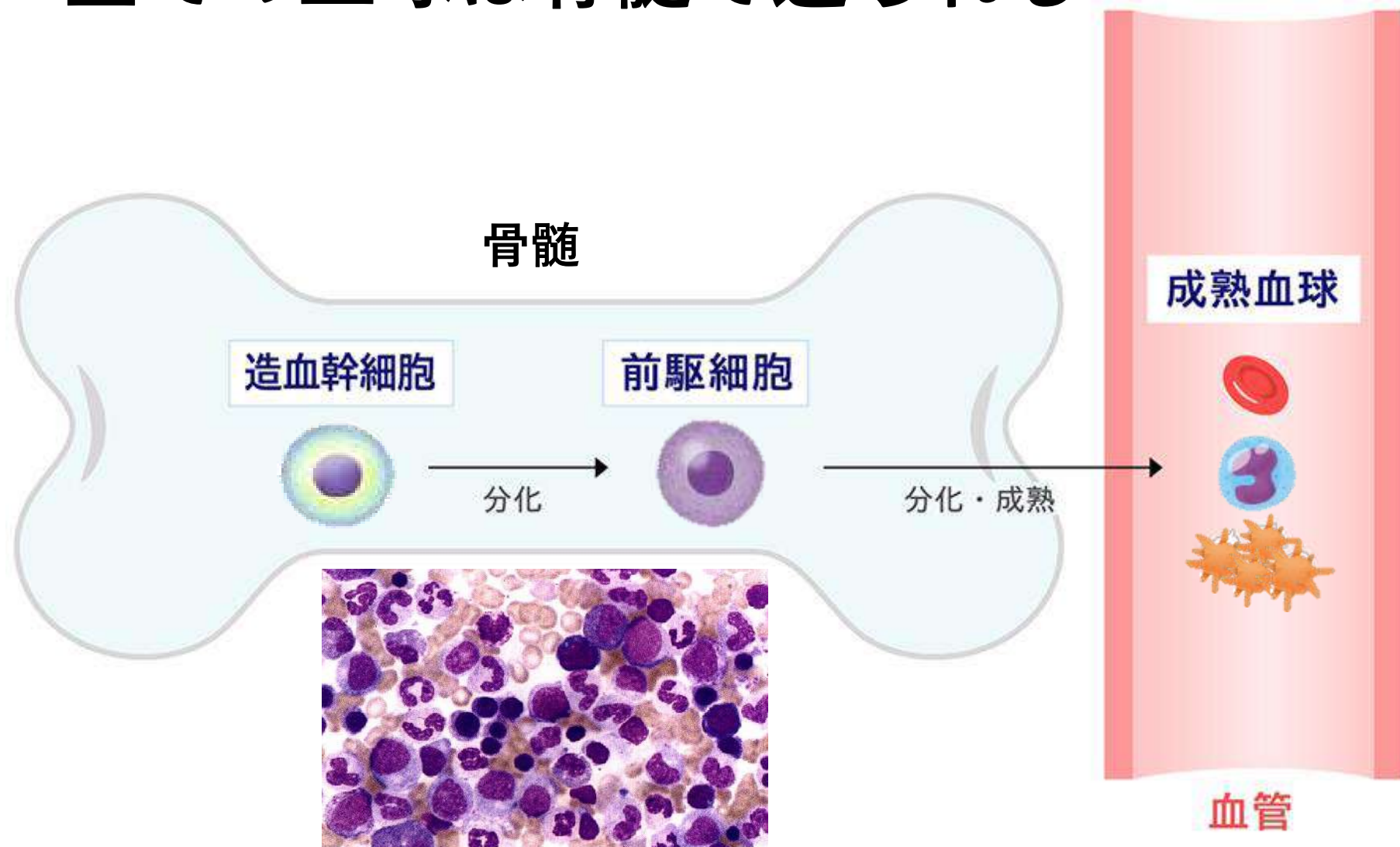
大分大学医学部附属病院
血液内科
高野久仁子

令和6年9月29日 J:COM ホルトホール大分

白血病ってどんな病気？

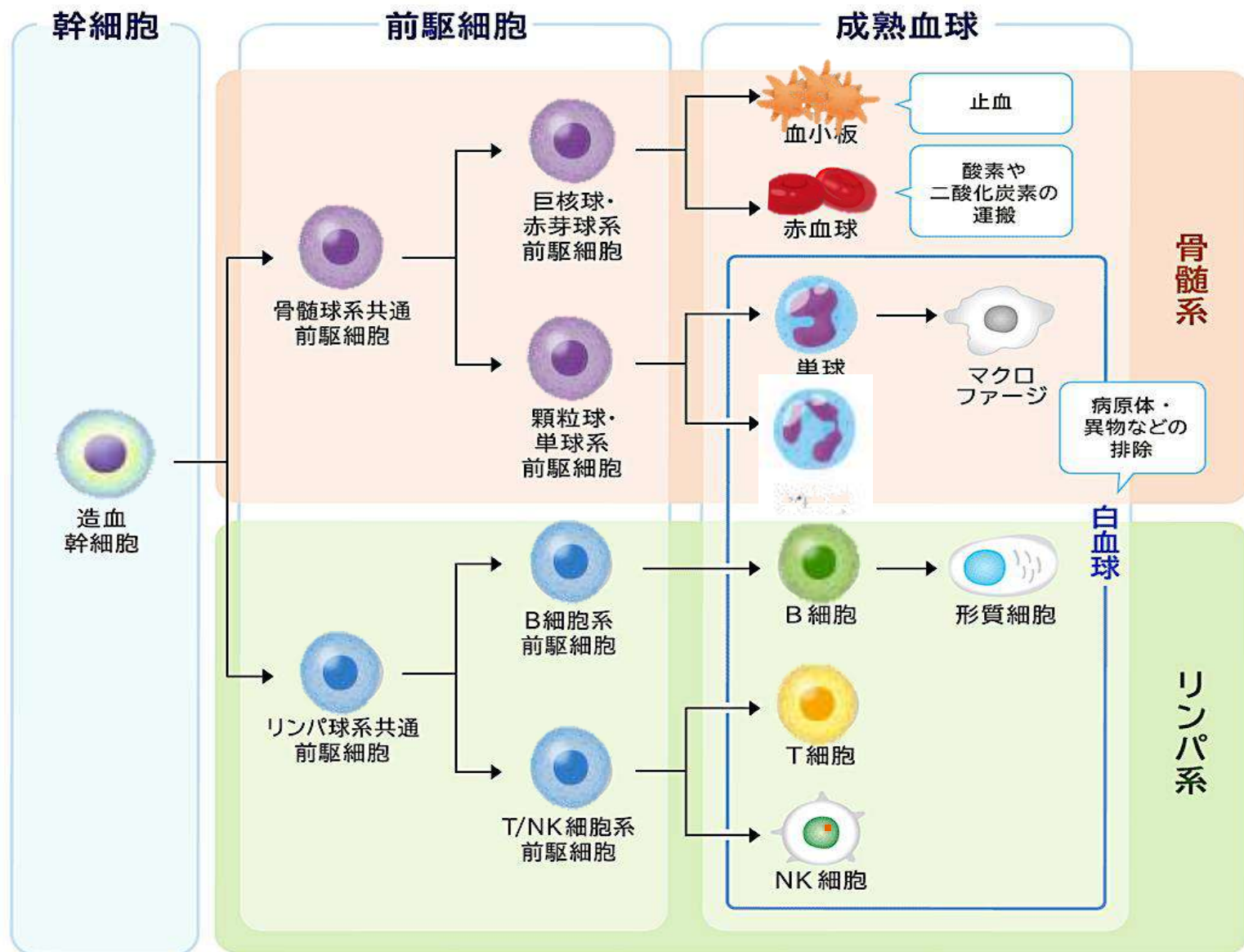
不治の病？

全ての血球は骨髄で造られる

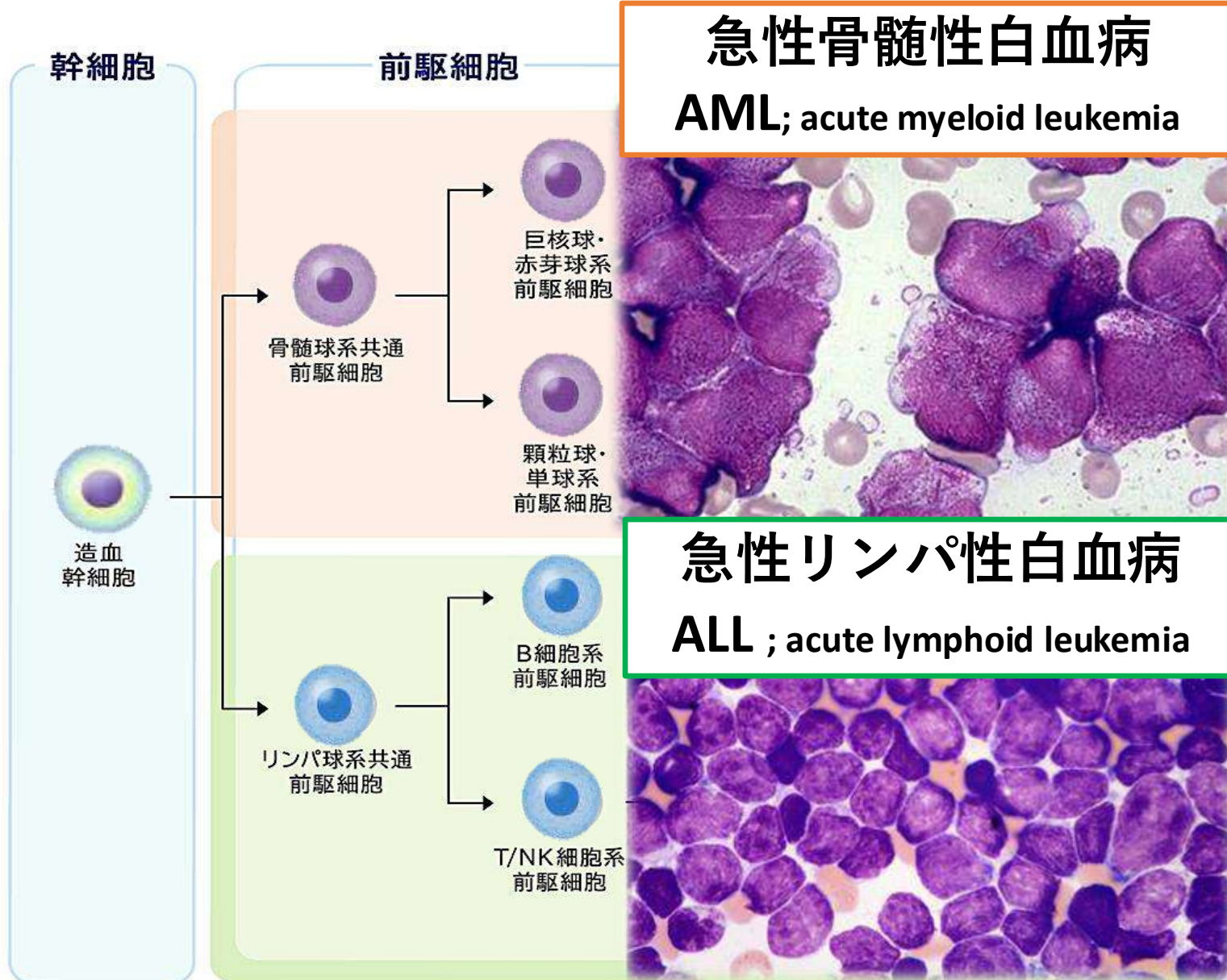


正常な骨髄像

血球の分化と成熟



血球の分化と成熟



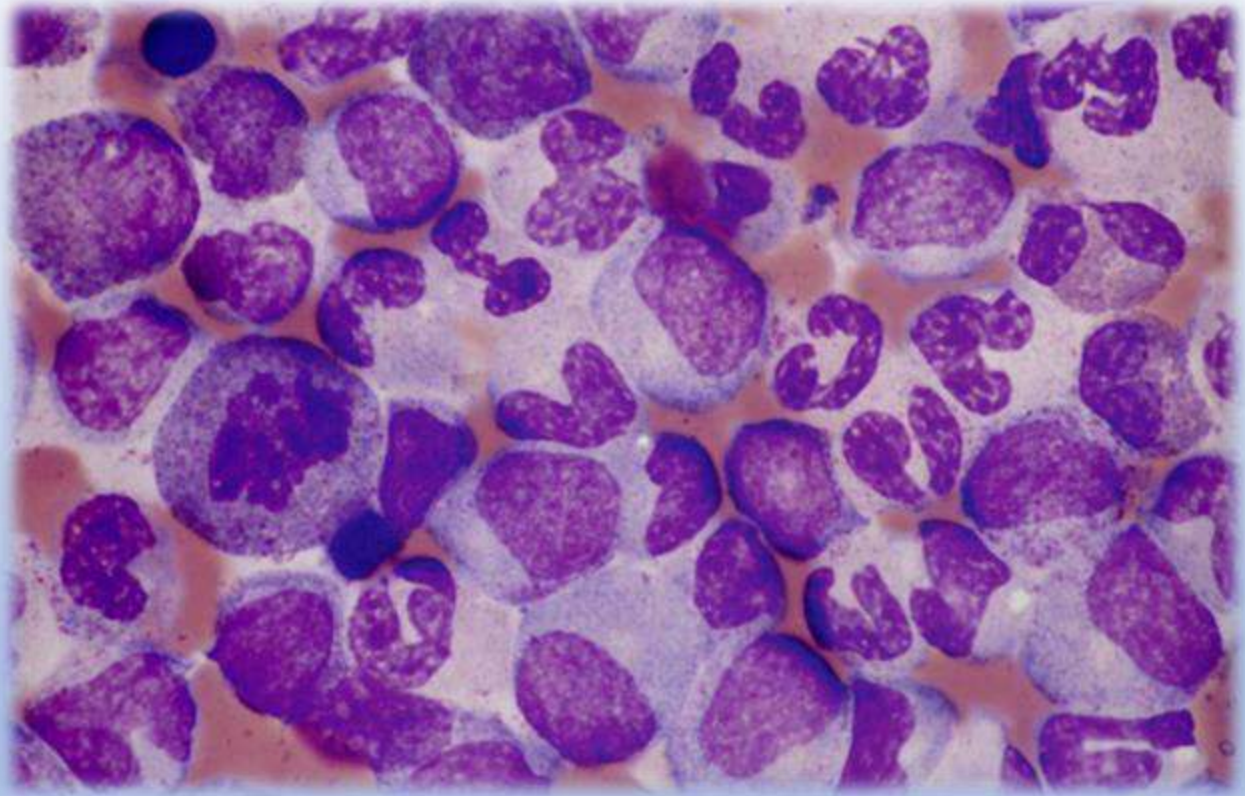
血球の分化と成熟

幹細胞

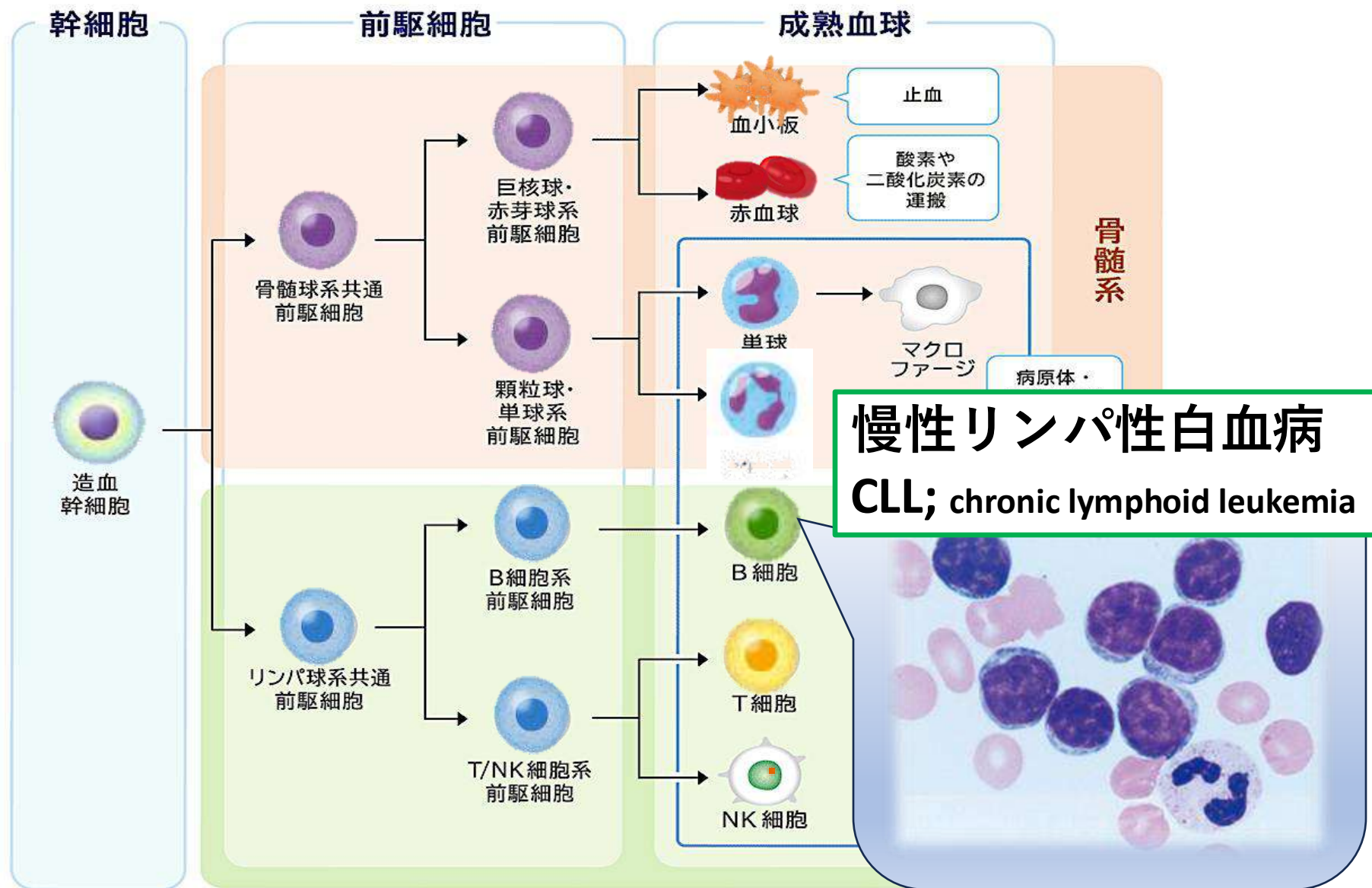
慢性骨髄性白血病 CML; chronic myeloid leukemia



造血
幹細胞



血球の分化と成熟



日本人の白血病の病型分類と頻度(成人)

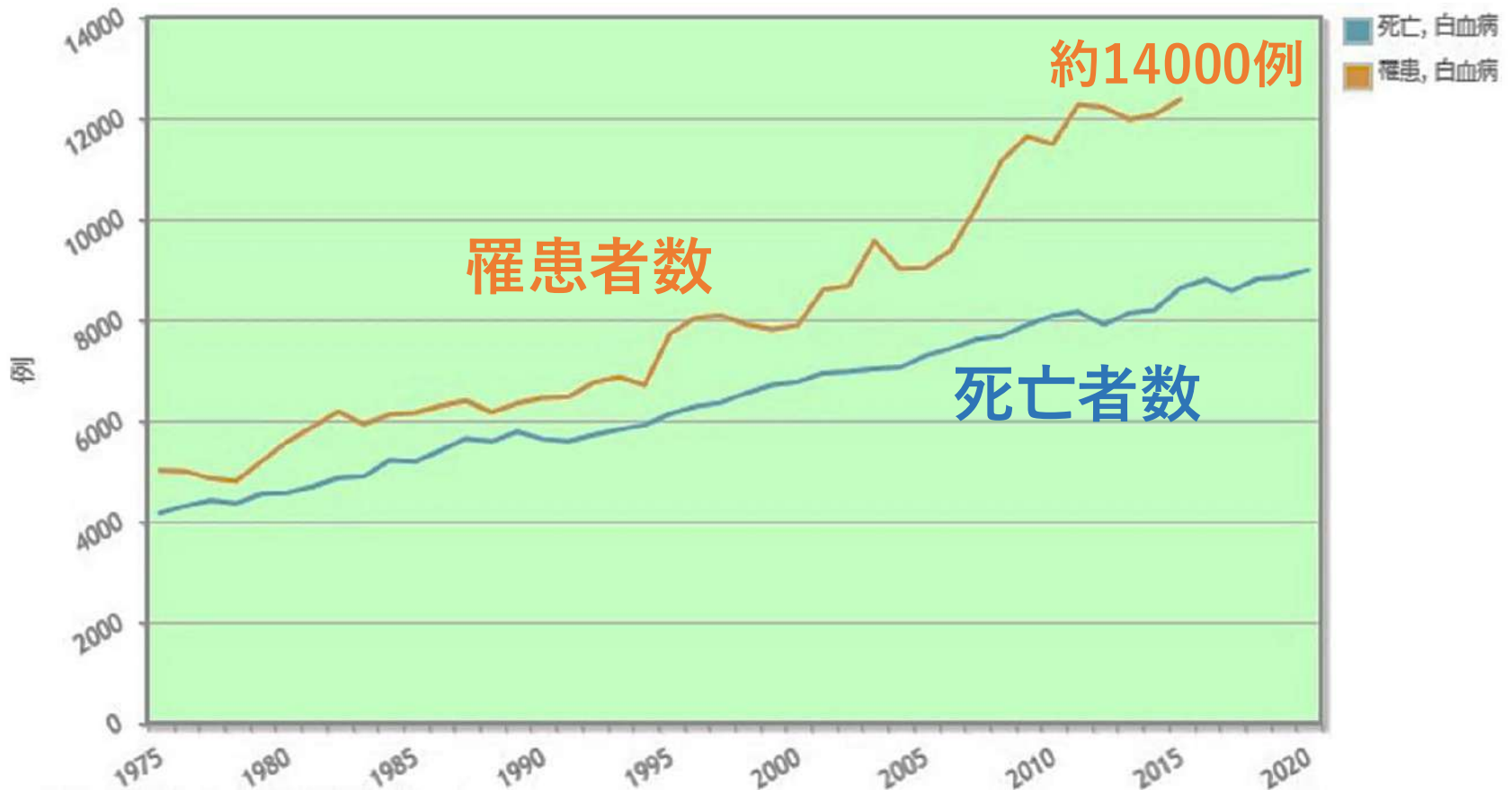
急性白血病 約80%		慢性白血病 約23%	
AML 約60%	ALL 約20%	CML 約20%	CLL 約3%

AML: 急性骨髄性白血病
CML: 慢性骨髄性白血病

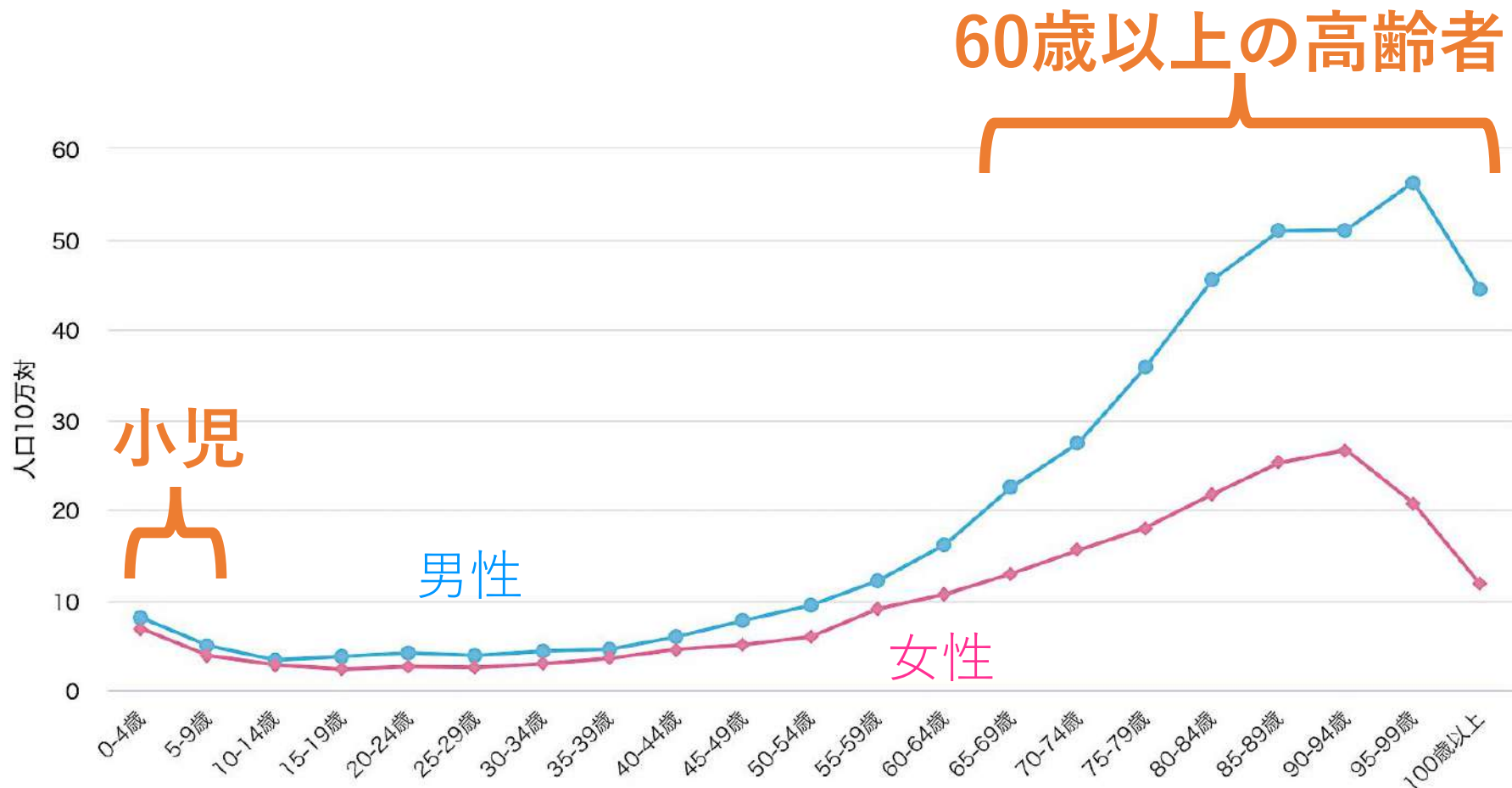
ALL: 急性リンパ性白血病
CLL: 慢性リンパ性白血病

日本での白血病罹患率は？

人口10万人あたり 11人



白血病はどの年齢層で多い？



2019年 年齢階級別 白血病罹患率

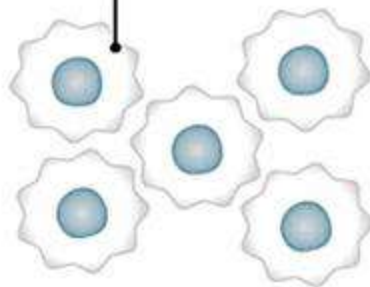
白血病発症の原因は？

正常な
血液細胞



遺伝子異常

異常な血液細胞



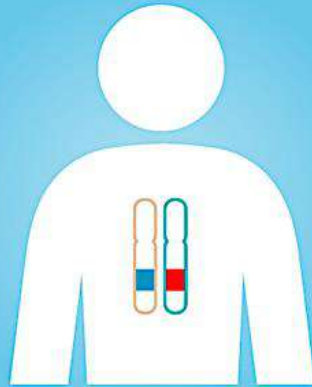
異常な血液細胞が
増加する



血液がんの種類に応じた
さまざまな症状が起こる

遺伝子の異常はなぜ起こる？

遺伝要因

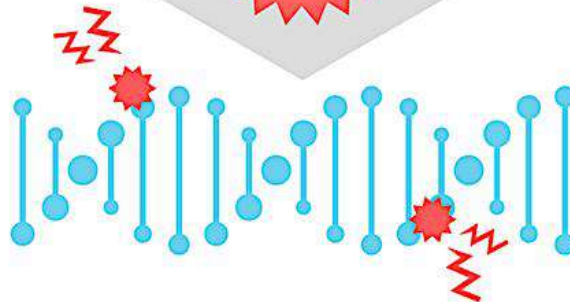


両親から受け継いだ
遺伝情報に基づく要因

環境要因

- たばこ 
 - 紫外線 
 - ウイルス 
 - 放射線 
- など

遺伝子
異常

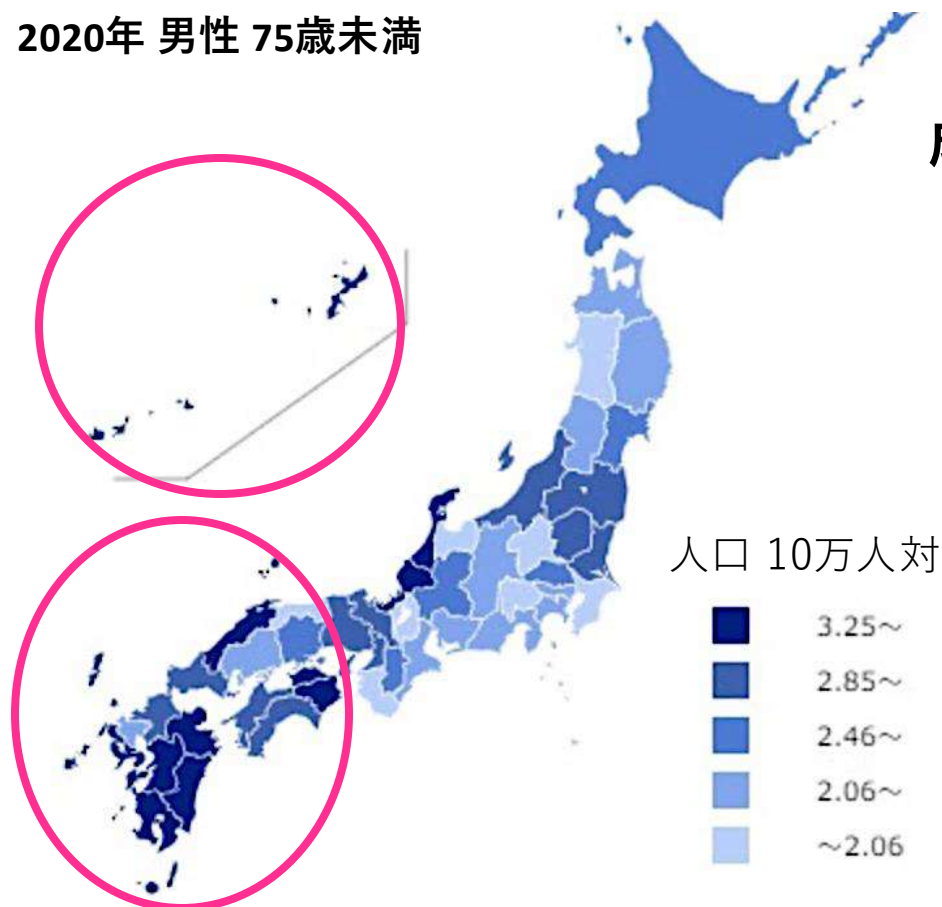


以前受けたがん治療
(抗がん剤や放射線治療)
も原因に

ウイルスが原因の白血病

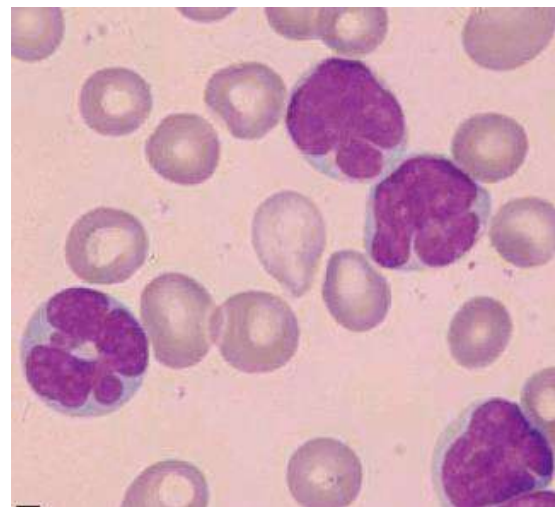
白血病 都道府県別 年齢調整死亡率

2020年 男性 75歳未満



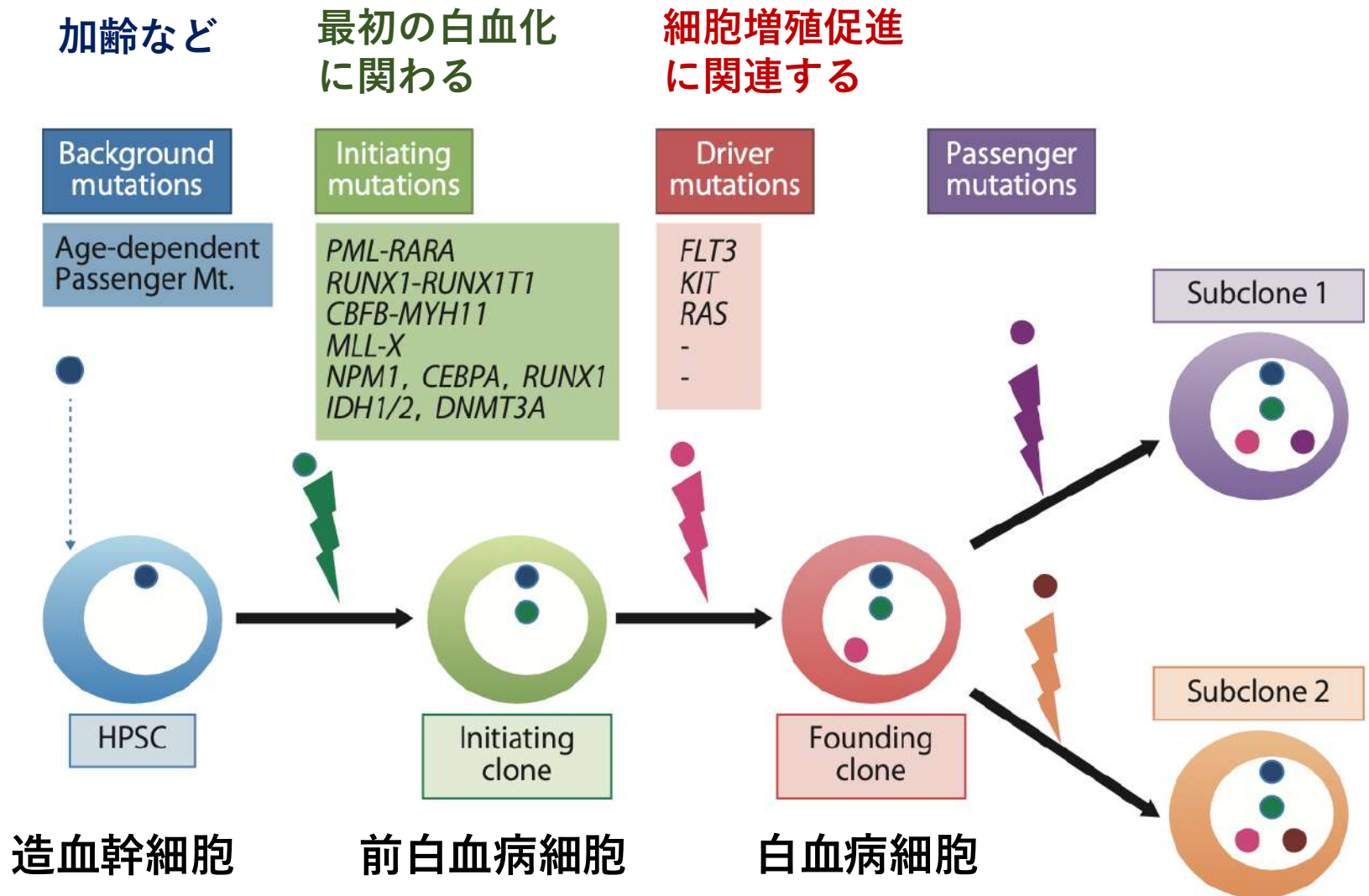
西日本、九州に多い

HTLV-1ウイルスが原因
成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)



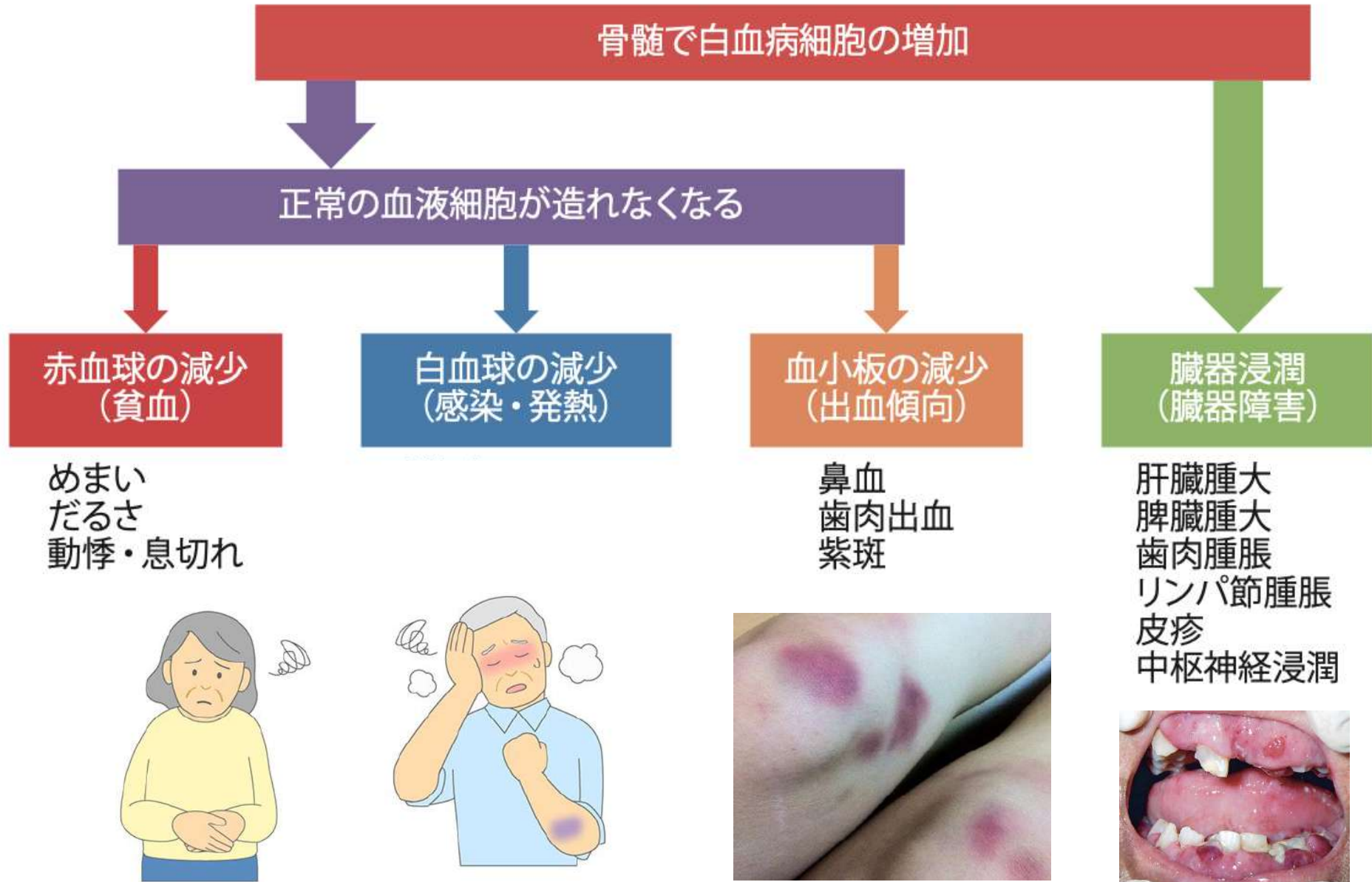
検査と技術 44巻10号2016

AMLの発症過程における遺伝子変異の獲得

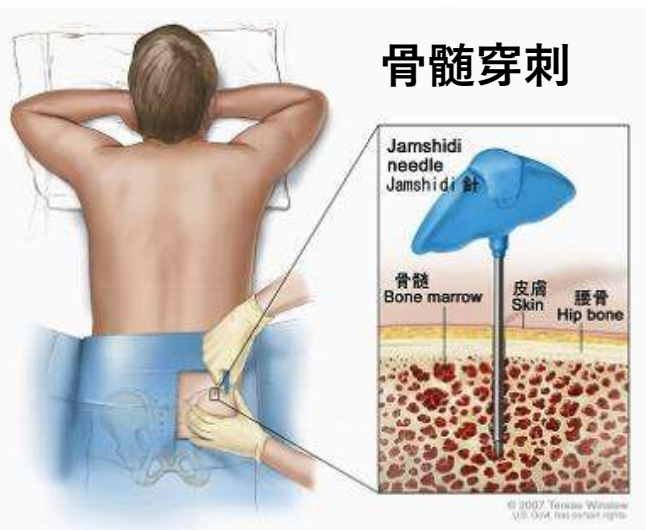


白血病の症状と診断

白血病の症状

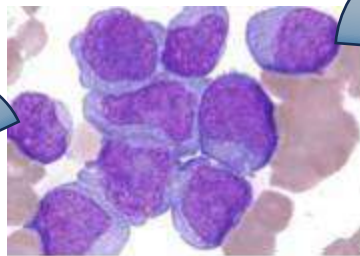


白血病の診断のために行う検査



May Giemsa染色
芽球 20%以上(WHO分類)

白血病細胞



細胞表面
マーカー検査



染色体検査

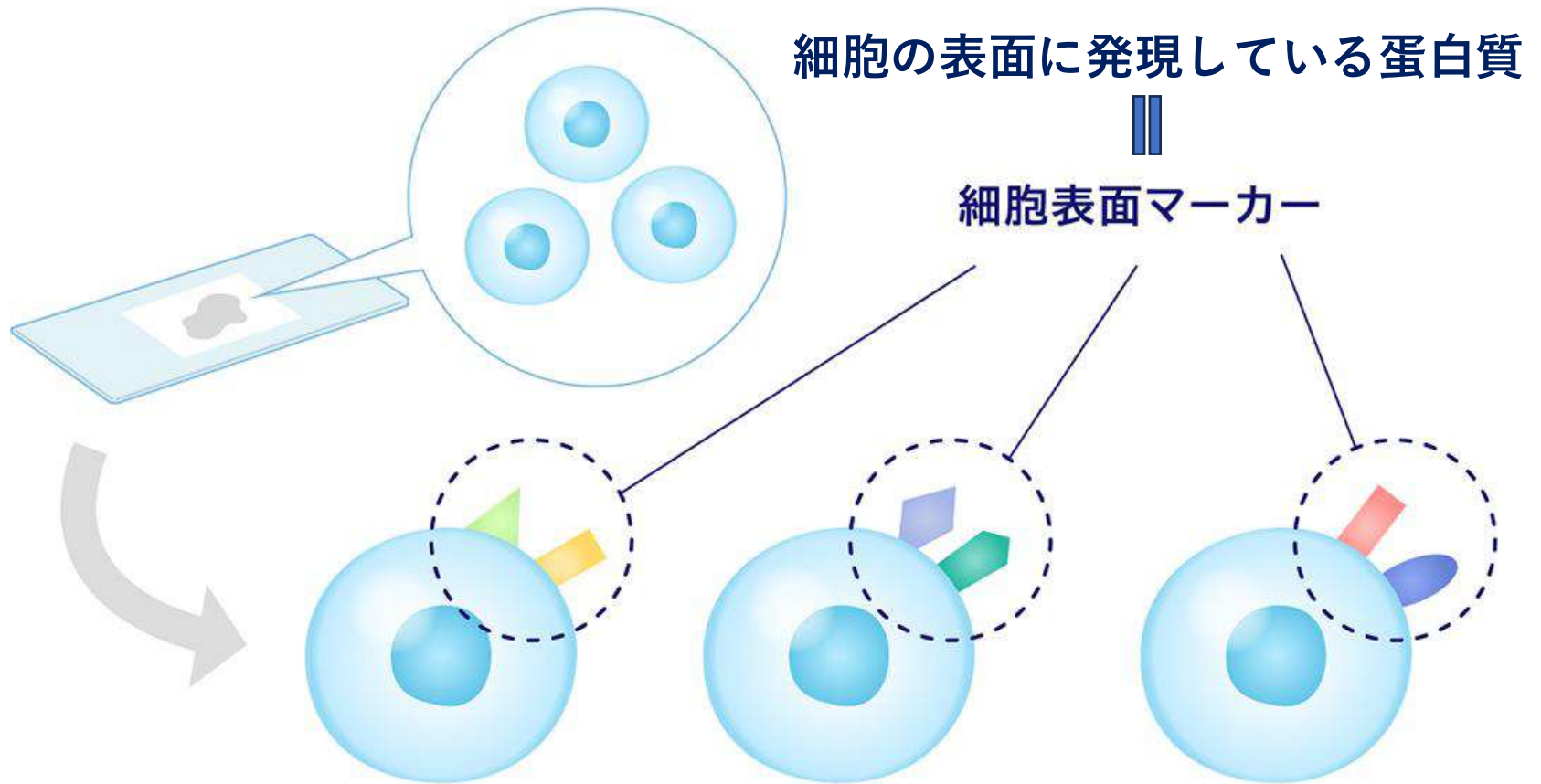


遺伝子検査

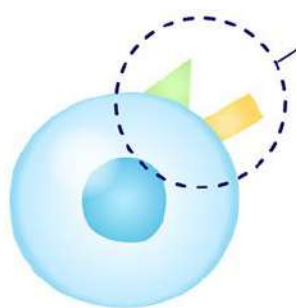


診断だけでなく
予後予測
治療方針の決定
治療効果判定に有用

細胞表面マーカー検査



顕微鏡では同じ細胞のように見えても
細胞表面マーカー検査によって別の細胞であることがわかる

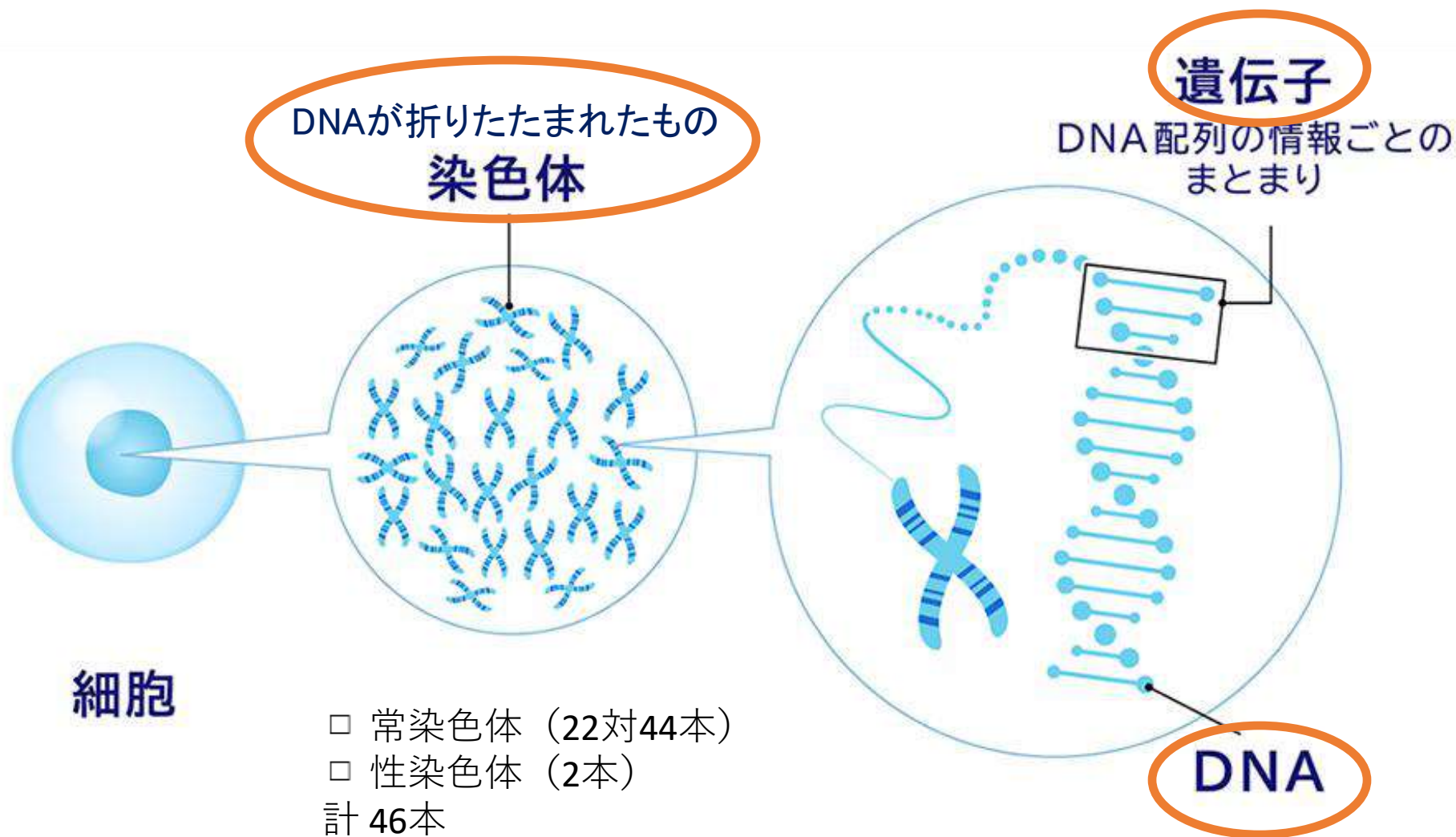


細胞表面マーカーは

白血球細胞の起源, 治療薬の選択
治療後モニタリング に有用

未分化細胞	CD34, HLA-DR, TdT, CD45
骨髓系	CD13, CD33 , CD117, 細胞質MPO
単球系	CD11c, CD14, CD15
赤芽球系	Glycophorin A
巨核球系	CD41, CD42, CD61
B細胞系	CD10, CD19 , CD20 , cyCD22 , CD79a
T細胞系	CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8

細胞、染色体、遺伝子の関係



染色体の異常とタンパク質

正常



遺伝子A からタンパク質Aが作られる

転座が起こった場合

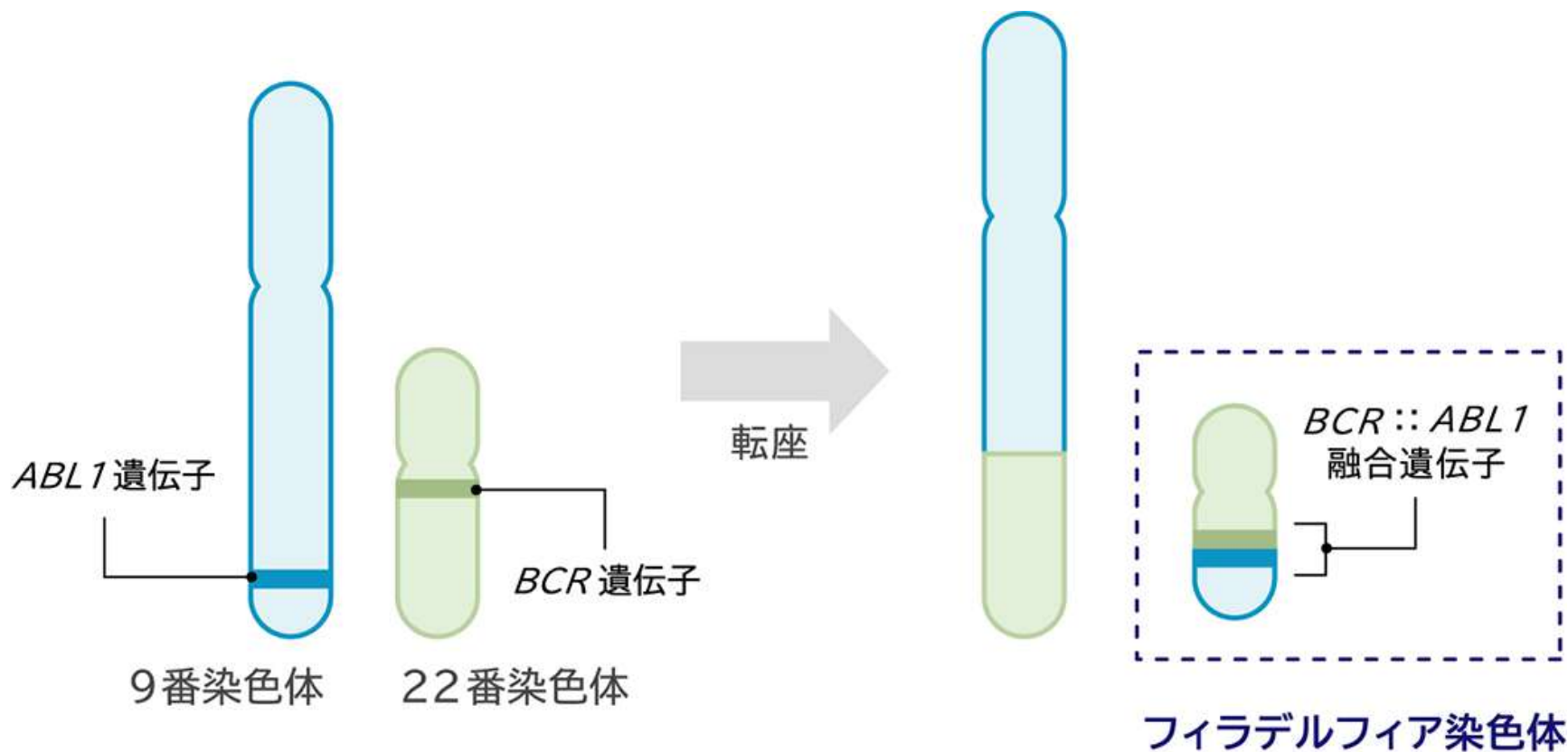


染色体の一部が他の染色体と入れ替わり、
融合遺伝子がつくられる

異常なタンパク質が
つくられる

慢性骨髄性白血病(CML)の原因

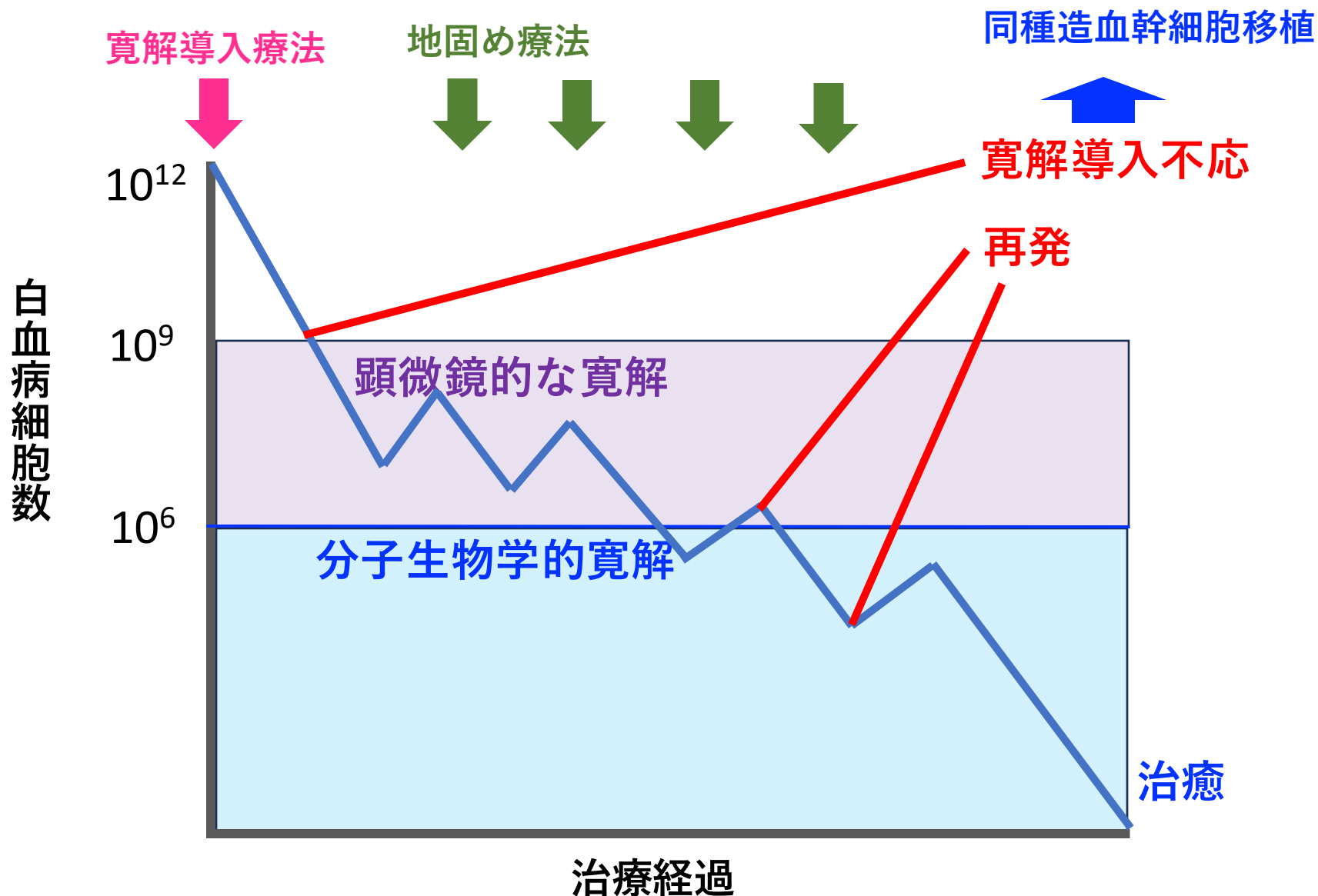
フィラデルフィア染色体と融合遺伝子



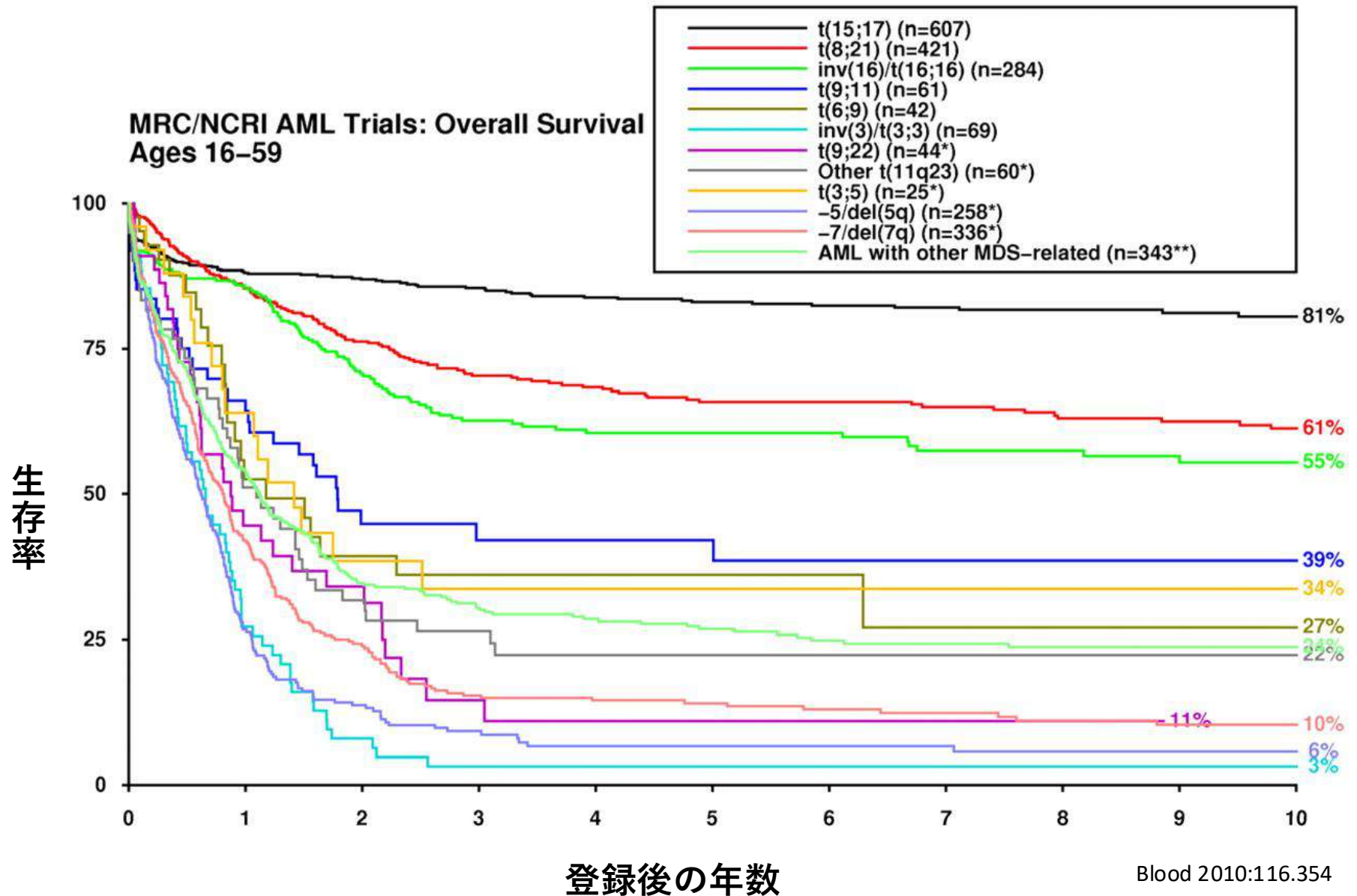
9番染色体と22番染色体が相互に転座することで、
BCR::ABL1 融合遺伝子がつくられる

急性白血病の治療

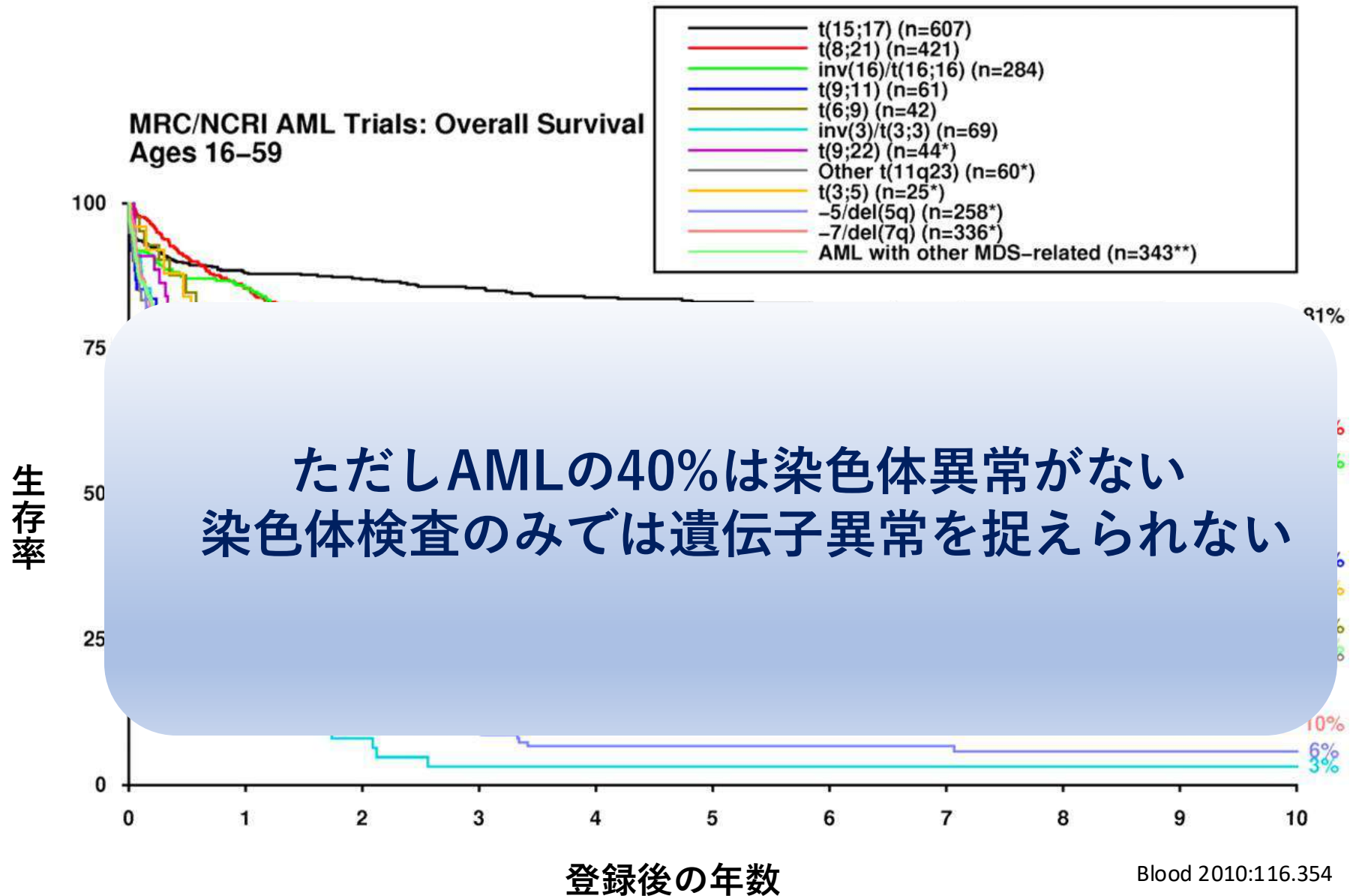
急性白血病の治療経過と体内の白血病患者細胞数



AMLにおける染色体異常と予後



AMLにおける染色体異常と予後



AMLにおける遺伝子変異

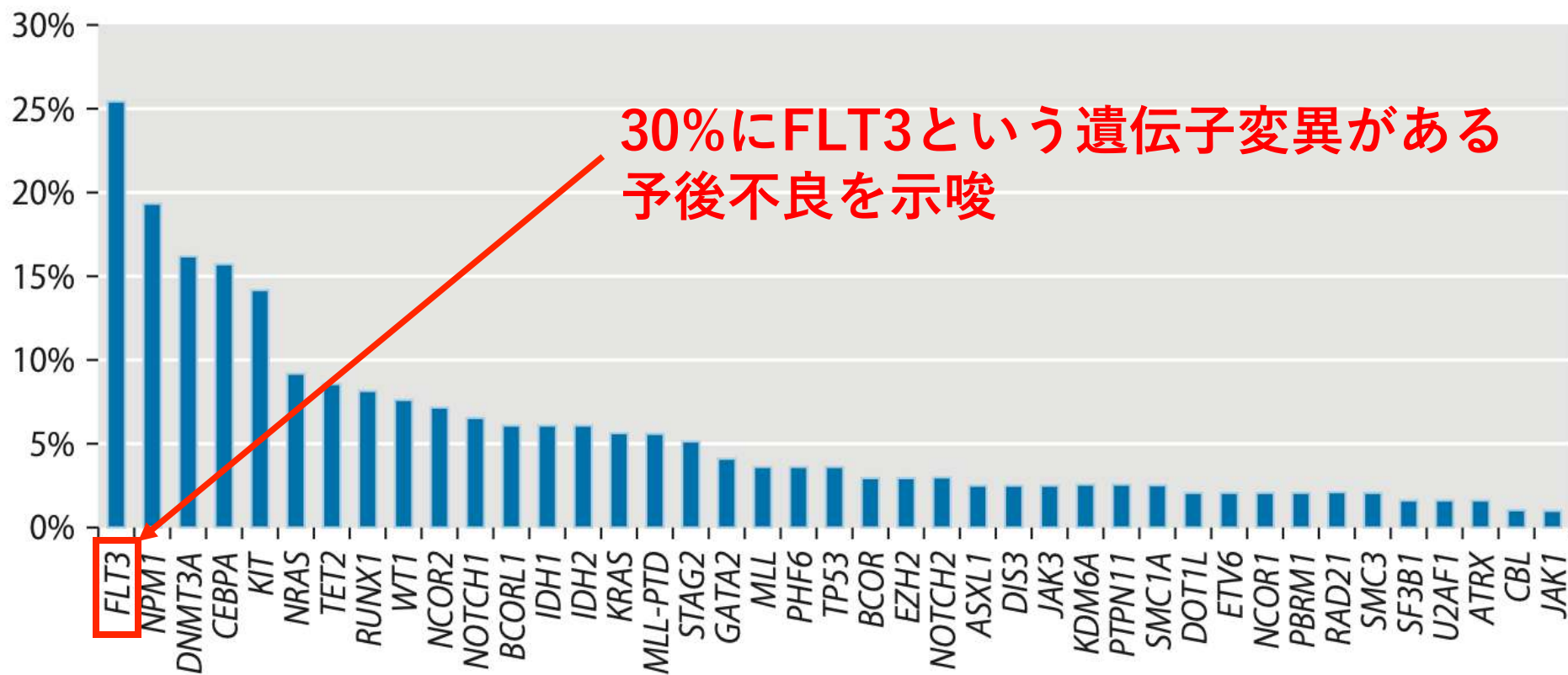
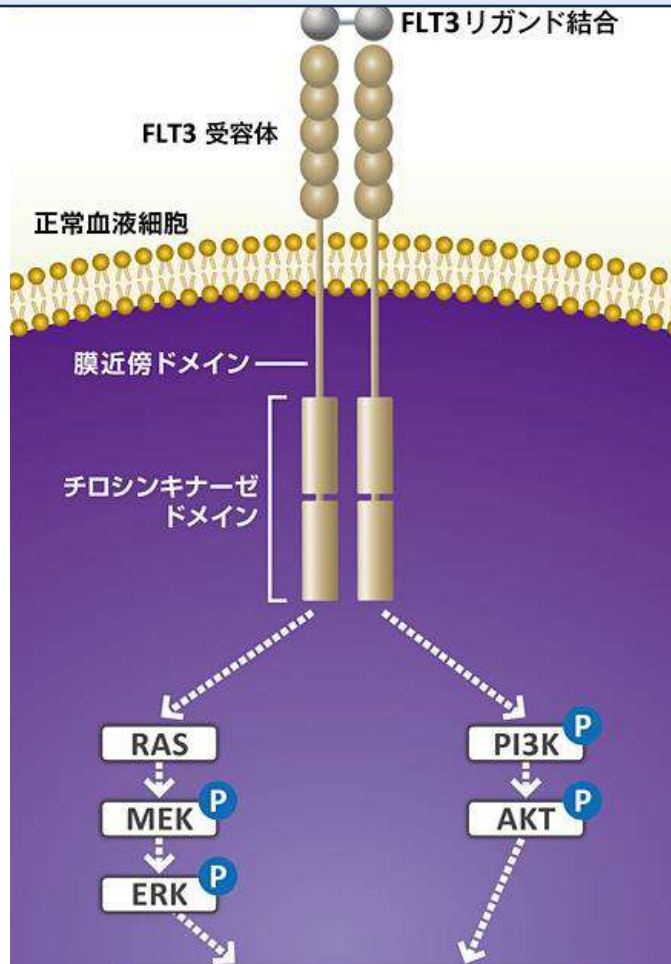


図1 JALSG AML201 試験登録例における遺伝子変異

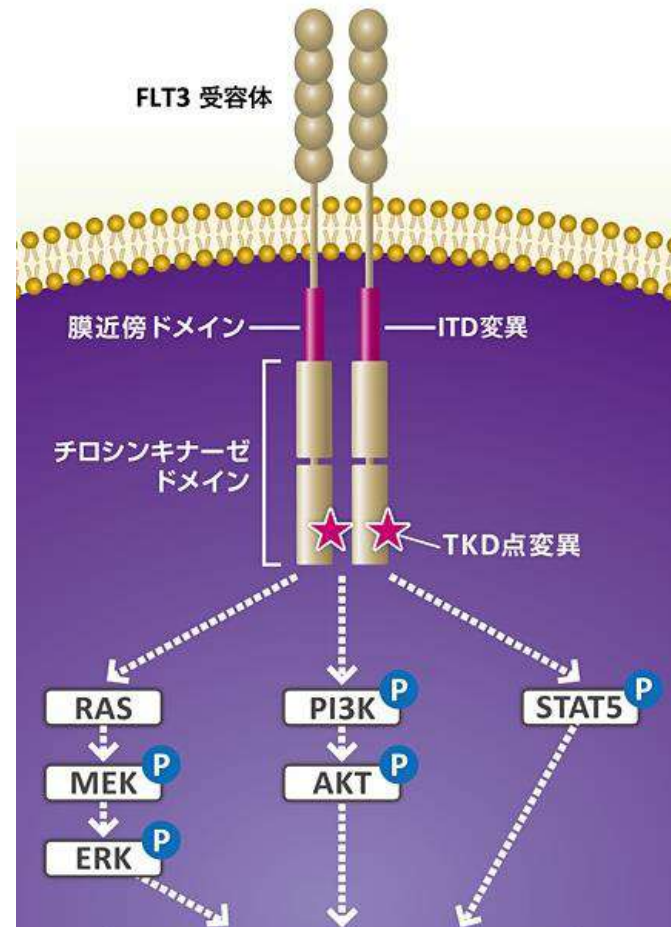
FLT-3 遺伝子変異があると常に細胞増殖が亢進

正常なFLT-3遺伝子の場合



正常な血液細胞の分化・増殖

FLT-3遺伝子に異常がある場合



常に細胞増殖シグナルを発し
白血病細胞が増殖

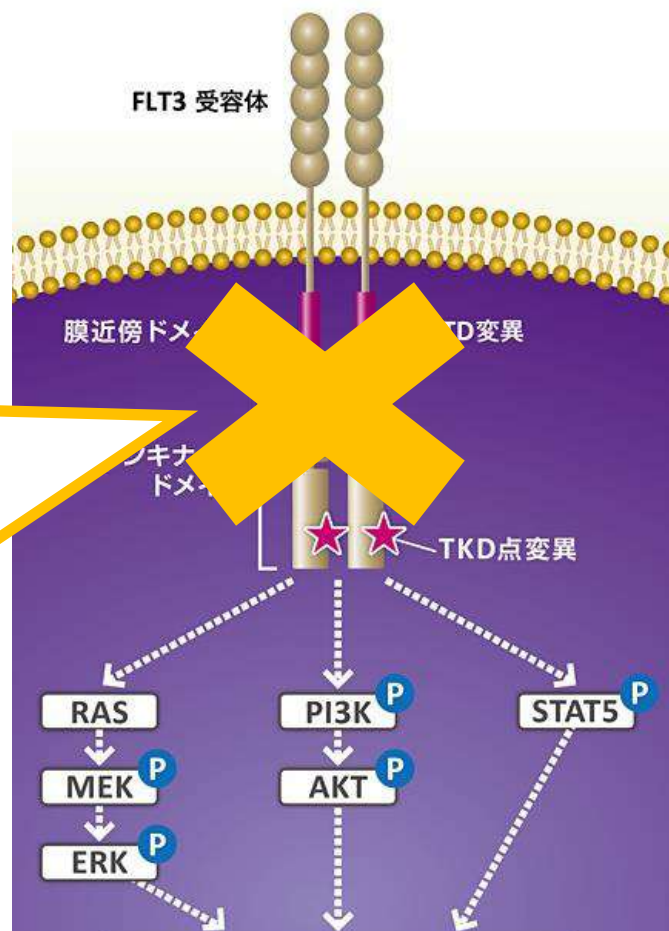
FLT3阻害薬の登場

FLT-3遺伝子に異常がある場合

ギルテリチニブ
(商品名：ゾスパタ)



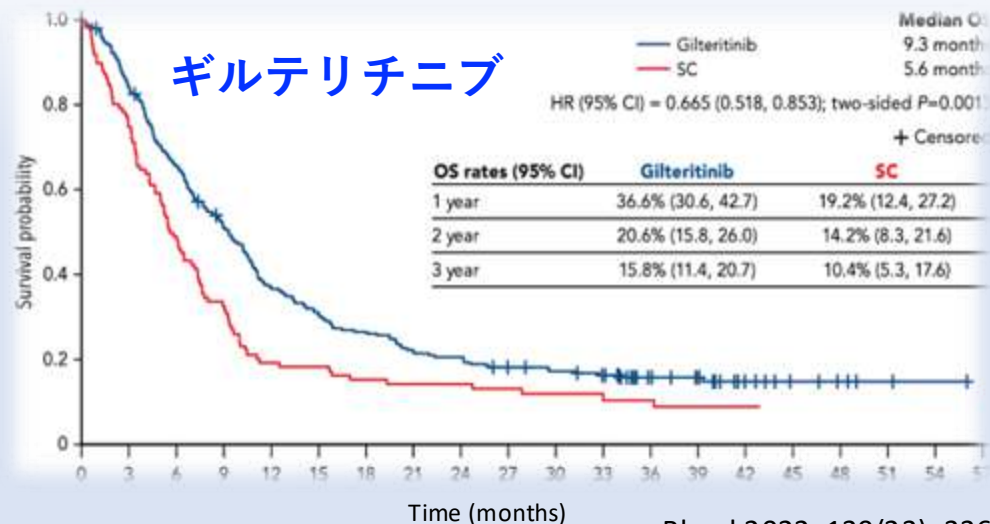
キザルチニブ
(商品名：ヴァンフリタ)



正常な血液細胞の分化・増殖

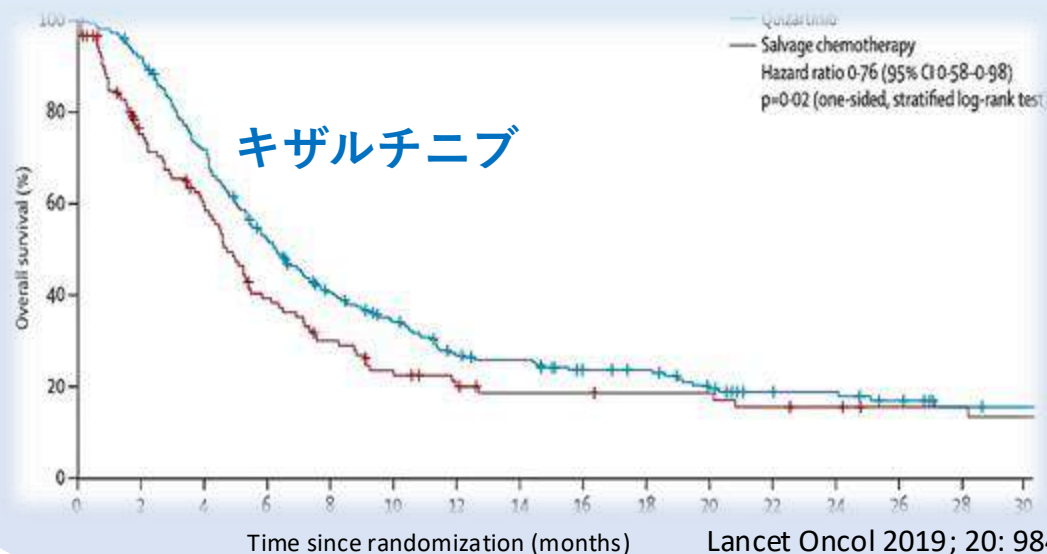
FLT-3阻害薬により再発難治AMLの成績が改善

ギルテリチニブ
(商品名：ゾスパタ)



Blood 2022; 139(23): 3366-3375

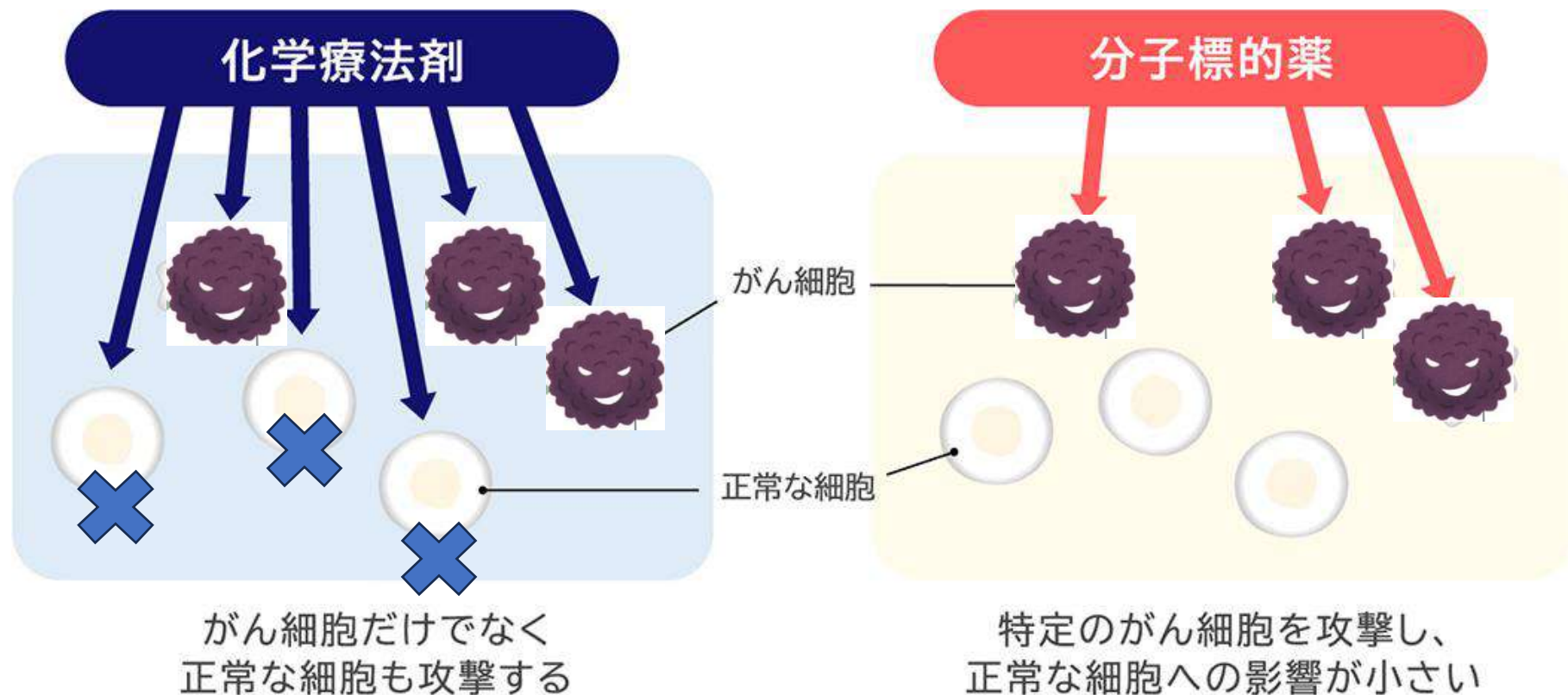
キザルチニブ
(商品名：ヴァンフリタ)



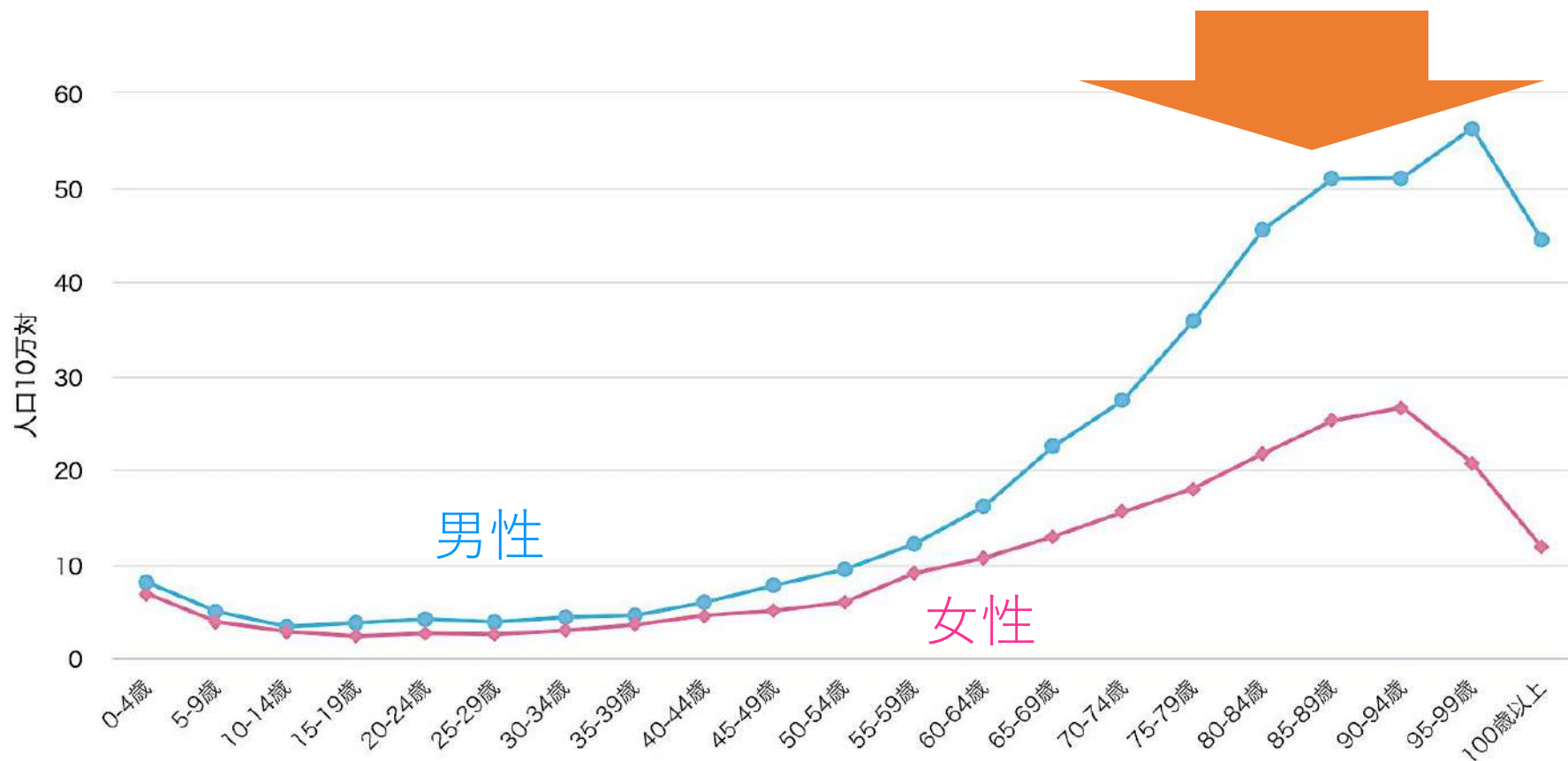
Lancet Oncol 2019; 20: 984-997

分子標的薬

特定の遺伝子、タンパク質を標的として
がん細胞を攻撃する薬



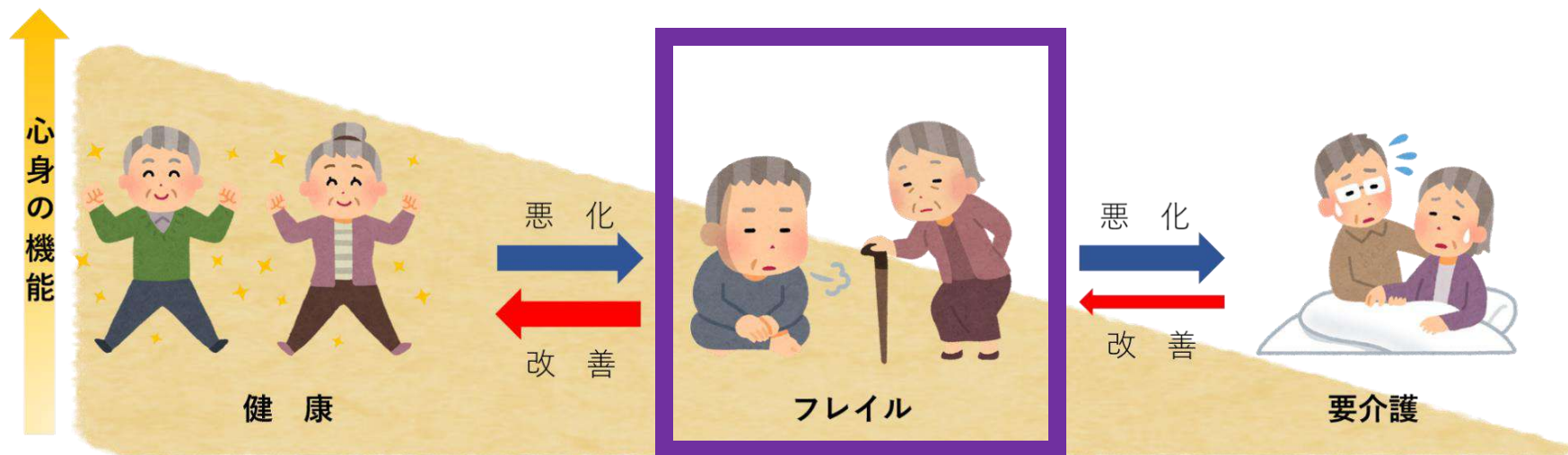
白血病発症年齢の中央値は70歳 65歳以上が過半数を占める



2019年 年齢階級別 白血病罹患率

フレイル

年齢とともに、筋力や心身の活力が低下した、健康な状態と要介護状態の間の虚弱な状態



参考)

フレイルの主なチェック項目

体重減少

半年で 2、3 kg 減



握力が弱い

男性 26 kg、女性 16 kg 未満



疲労感がある

わけもなく
疲れた感じがする



歩くのが遅い

歩行速度 1.0m/ 秒 未満



運動習慣がない



白血病の予後因子，患者の身体機能，患者・家人の希望，介護等社会的サポートの有無により治療強度を決定する

CQ 8

強力化学療法が適応とならない高齢者（65歳以上）AMLに対してどのような治療が勧められるか

推奨グレード

カテゴリー1

強力化学療法非適応高齢者AMLにおいては、ベネトクラクス+アザシチジンまたはベネトクラクス+低用量シタラビン併用療法が勧められる。しかし、高齢者AMLでは全身状態（PS），併存疾患などの程度により，治療強度の減弱やbest supportive careの選択を検討することが必要である。

白血病の予後因子，患者の身体機能，患者・家人の希望，介護等社会的サポートの有無により治療強度を決定する



新たな分子標的薬： BCL-2阻害薬

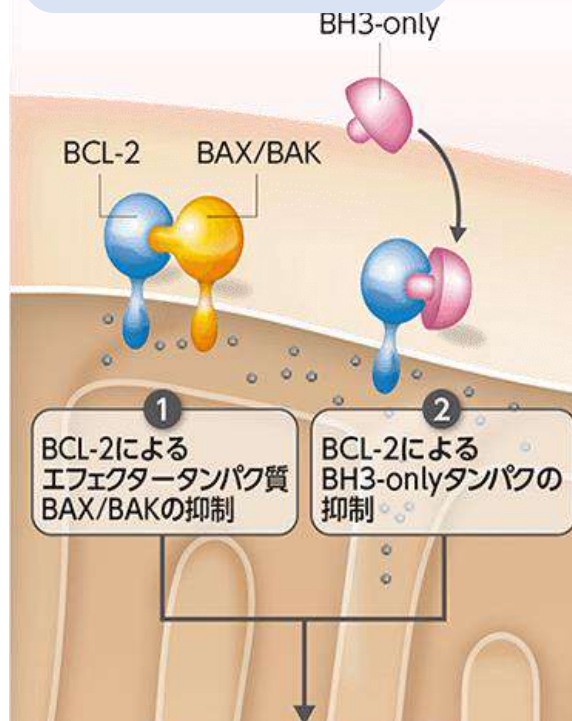
ベネトクラクス：商品名ベネクラスタ

推奨グレード

カテゴリー1

強力化学療法非適応高齢者AMLにおいては、ベネトクラクス＋アザシチジンまたはベネトクラクス＋低用量シタラビン併用療法が勧められる。しかし、高齢者AMLでは全身状態（PS），併存疾患などの程度により，治療強度の減弱やbest supportive careの選択を検討することが必要である。

元々のBCL-2 の役割



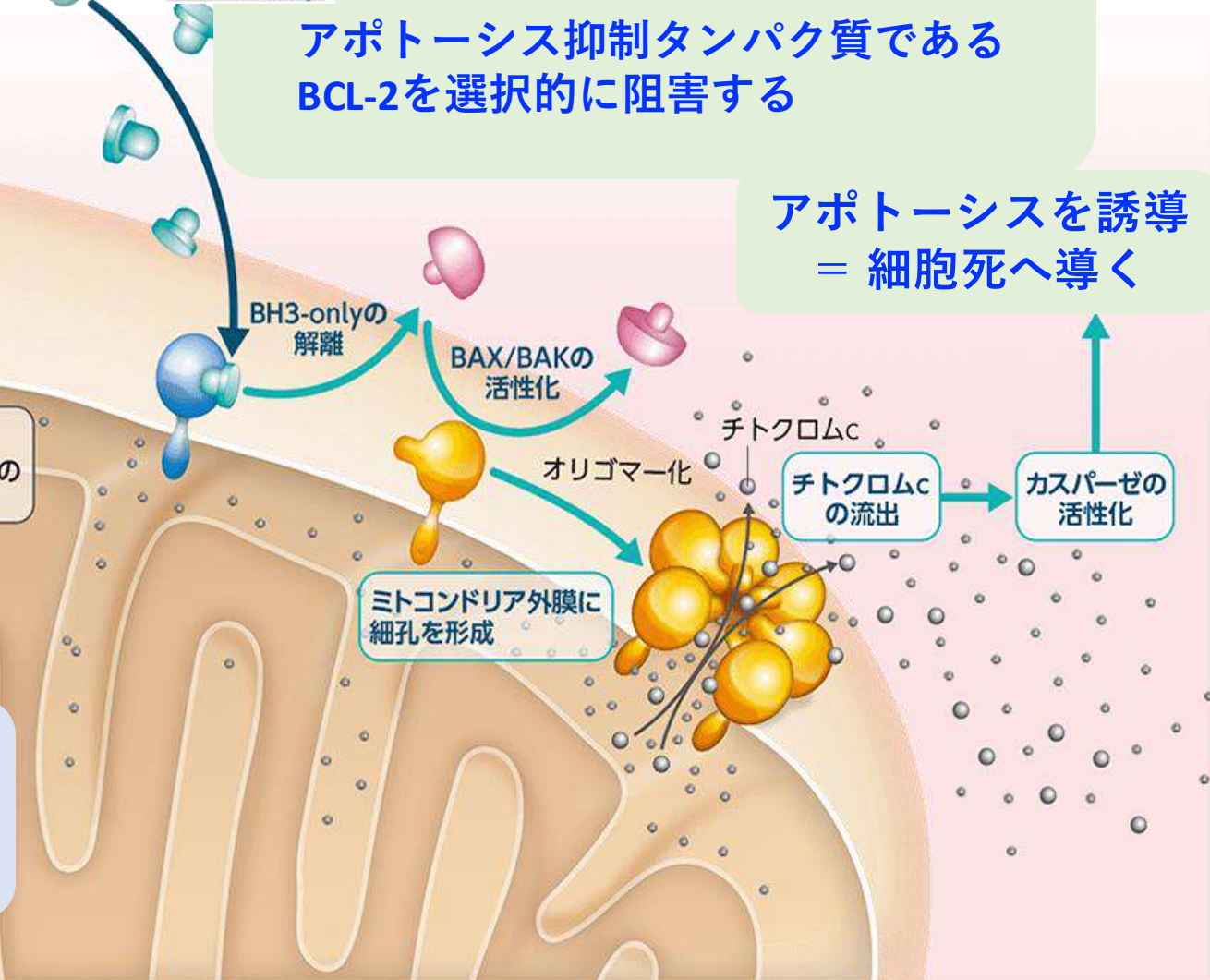
アポトーシスを抑制
＝細胞が死なない
がん細胞が増殖する



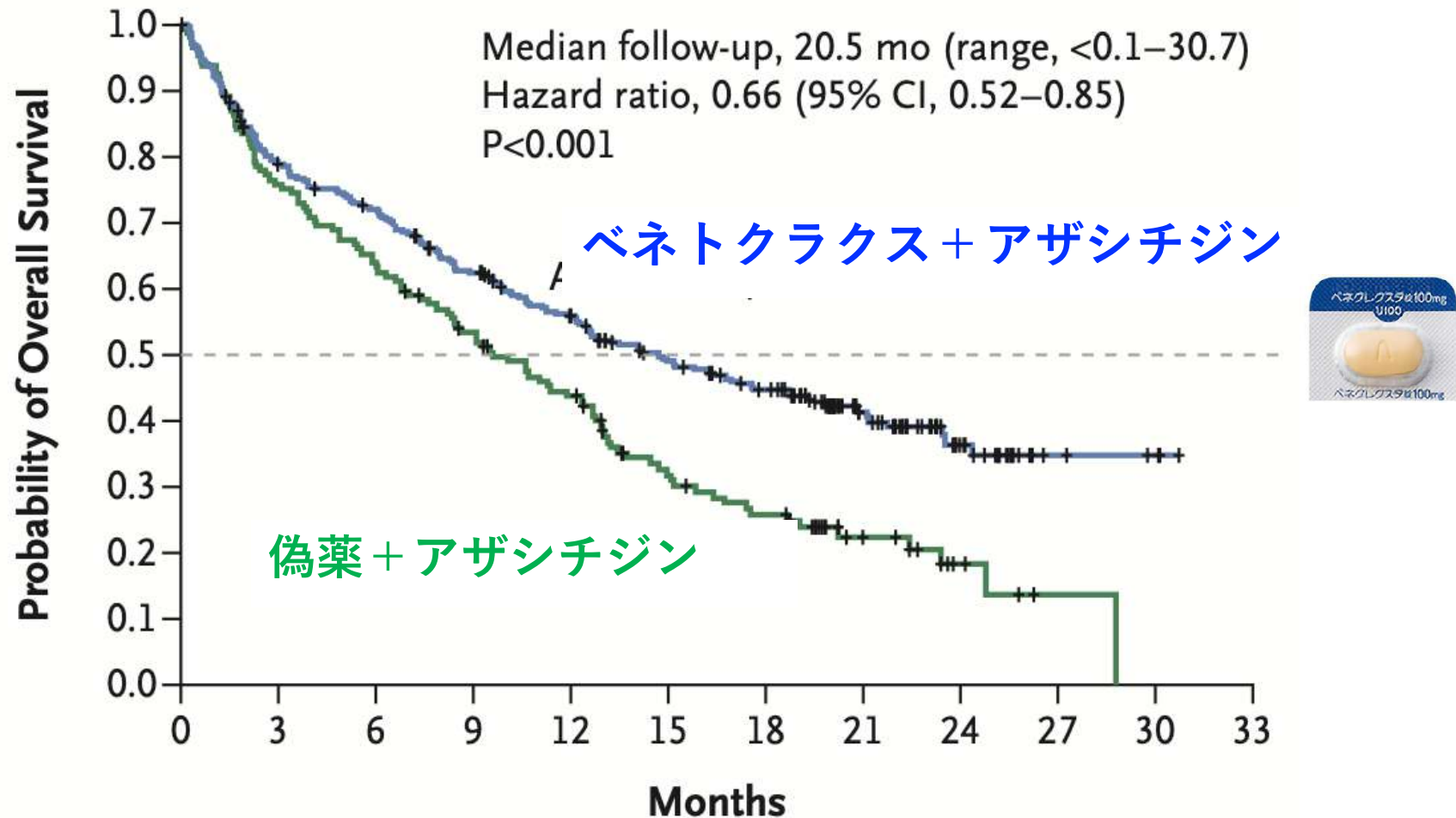
ベネトクラクス

アポトーシス抑制タンパク質である
BCL-2を選択的に阻害する

アポトーシスを誘導
＝細胞死へ導く



75歳以上AML ベネトクラクスの治療成績



ベネトクラクスを併用した方が 既存の抗がん剤治療よりも治療成績がよかった

慢性骨髄性白血病(CML)の治療

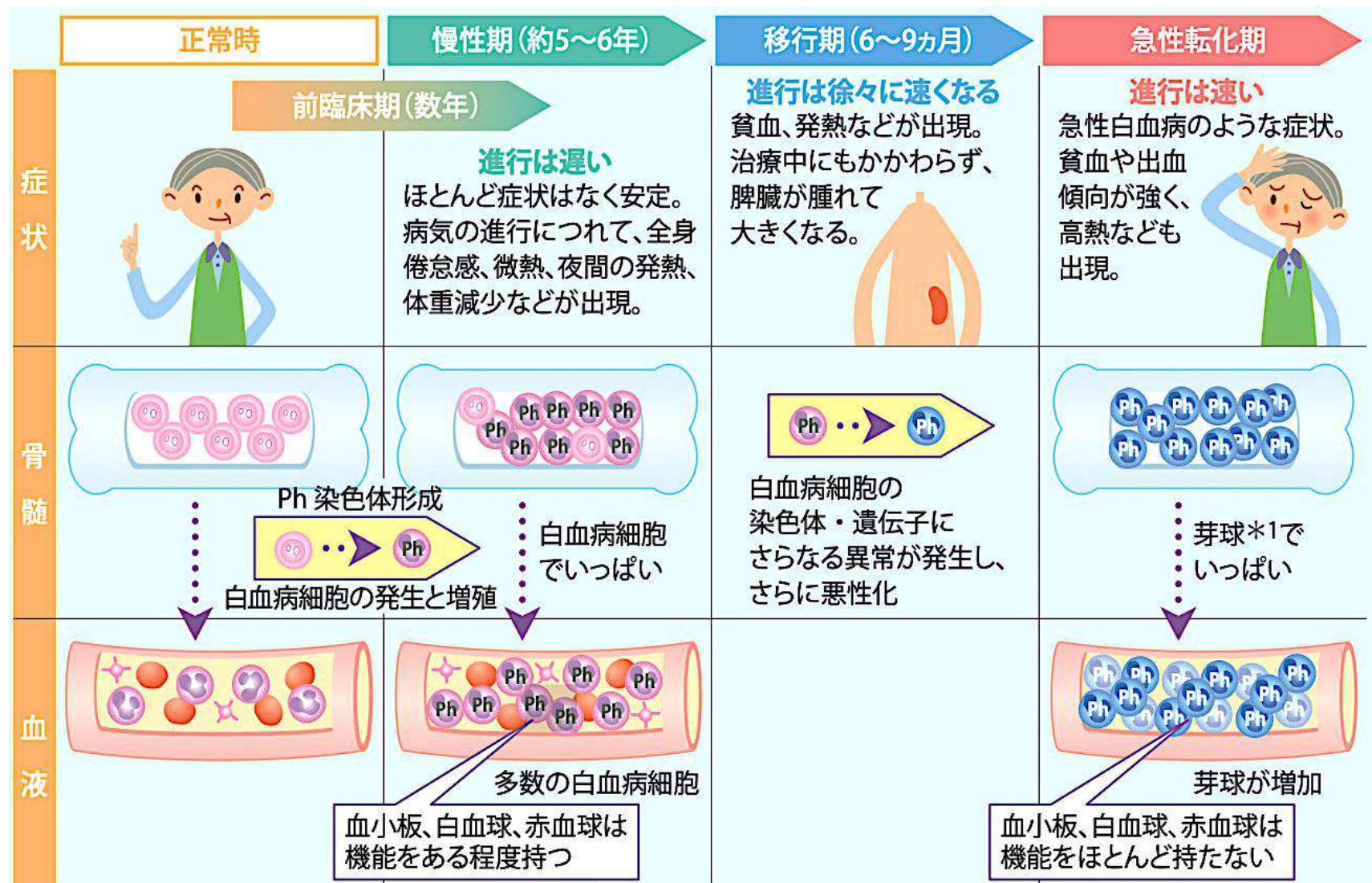
慢性骨髄性白血病(CML)

◆疫学

- 発症率：日本では1年間に**10万人あたり1人程度**
- 50代に多く(年齢中央値 56歳)、やや男性に多い
- 成人白血病の20%を占める 約1万5000人の有病者と推定
- 末梢血にて、白血球増加、血小板増加、脾腫を来す
- **8割以上が無症状で健康診断で発見される**

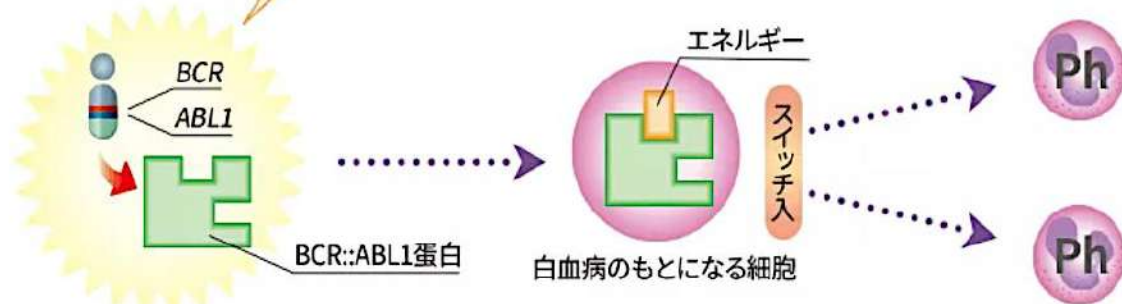
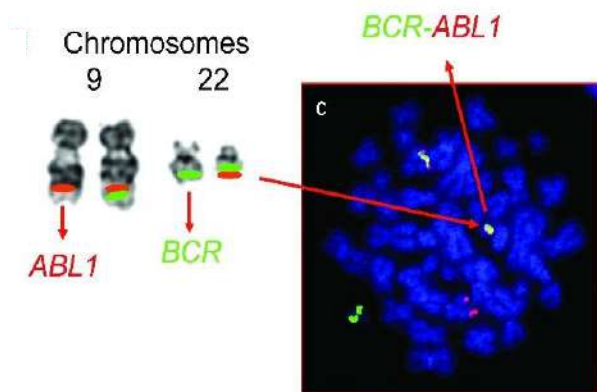
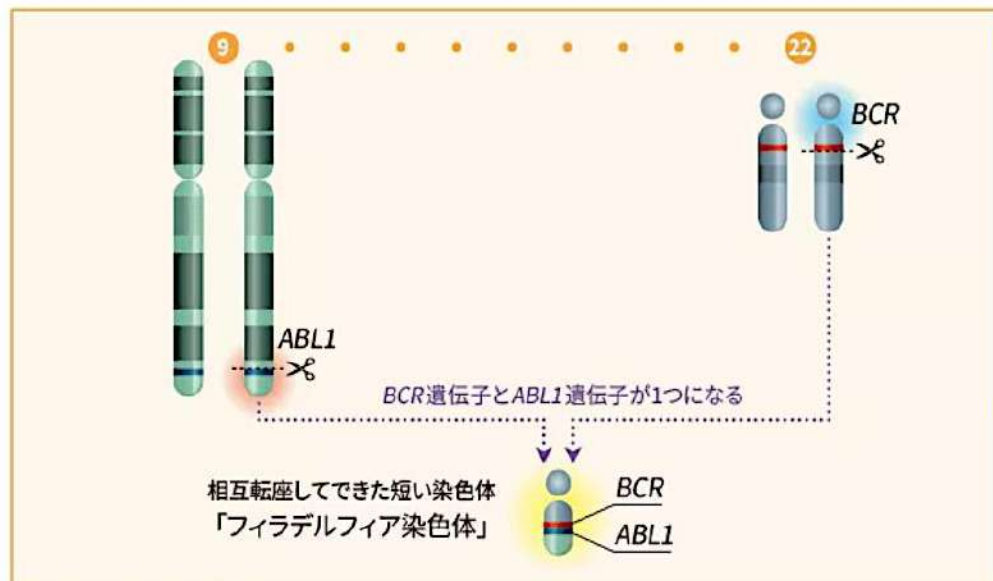
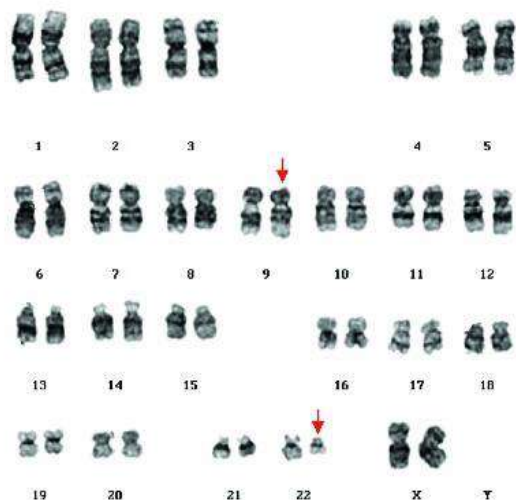
CMLの進行と状態

➤ 無治療では数年以内に急性転化（急性白血病への移行）を来し、致命的となる。



慢性骨髄性白血病(CML)の原因

フィラデルフィア染色体



●フィラデルフィア染色体にあるBCR::ABL1遺伝子からBCR::ABL1蛋白ができる

●BCR::ABL1蛋白のポケットにエネルギーがくっつくとスイッチが入り、「白血病細胞を増やせ」という指令が伝えられ、白血病細胞が増殖する

CML治療の変遷

2022年	STAMP阻害分子標的治療薬
2021年	
2016年	第3世代分子標的治療薬
2012年	
2009/2014年	第2世代分子標的治療薬
2006/2007/2012年	
2001年	第1世代分子標的治療薬
1992年	ハイドロキシウレア
1991年	インターフェロン製剤
1983年	BCR/ABL 融合遺伝子の発見
1975年	骨髄移植
1972年	
1968年	フィラデルフィア染色体発見
1957年	ブスルファン
1953年	

2001年以前は課題多き治療方針

強い副作用で継続も難しい。。

根治が期待できる一方、治療関連死亡リスクが高い

血球数コントロールが主体で進行を遅らせることができない

STAMP: Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket

CML治療の変遷

TKIの登場



アシミニブ

ポナチニブ

ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ

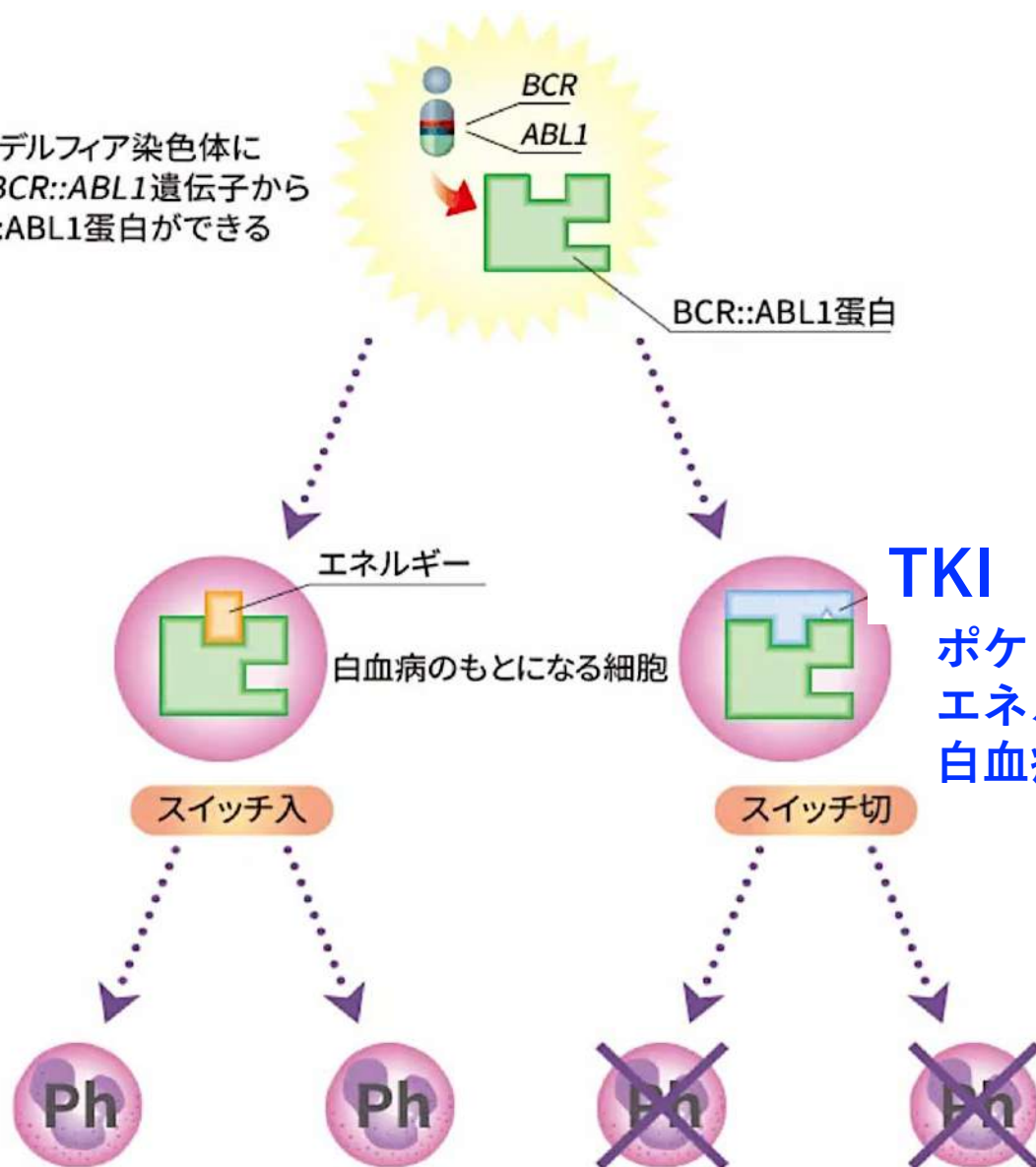
イマチニブ

(根治できる治療だが治療関連死亡のリスク)

(血球数コントロールが主体で進行を遅らせることができなかった)

チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)

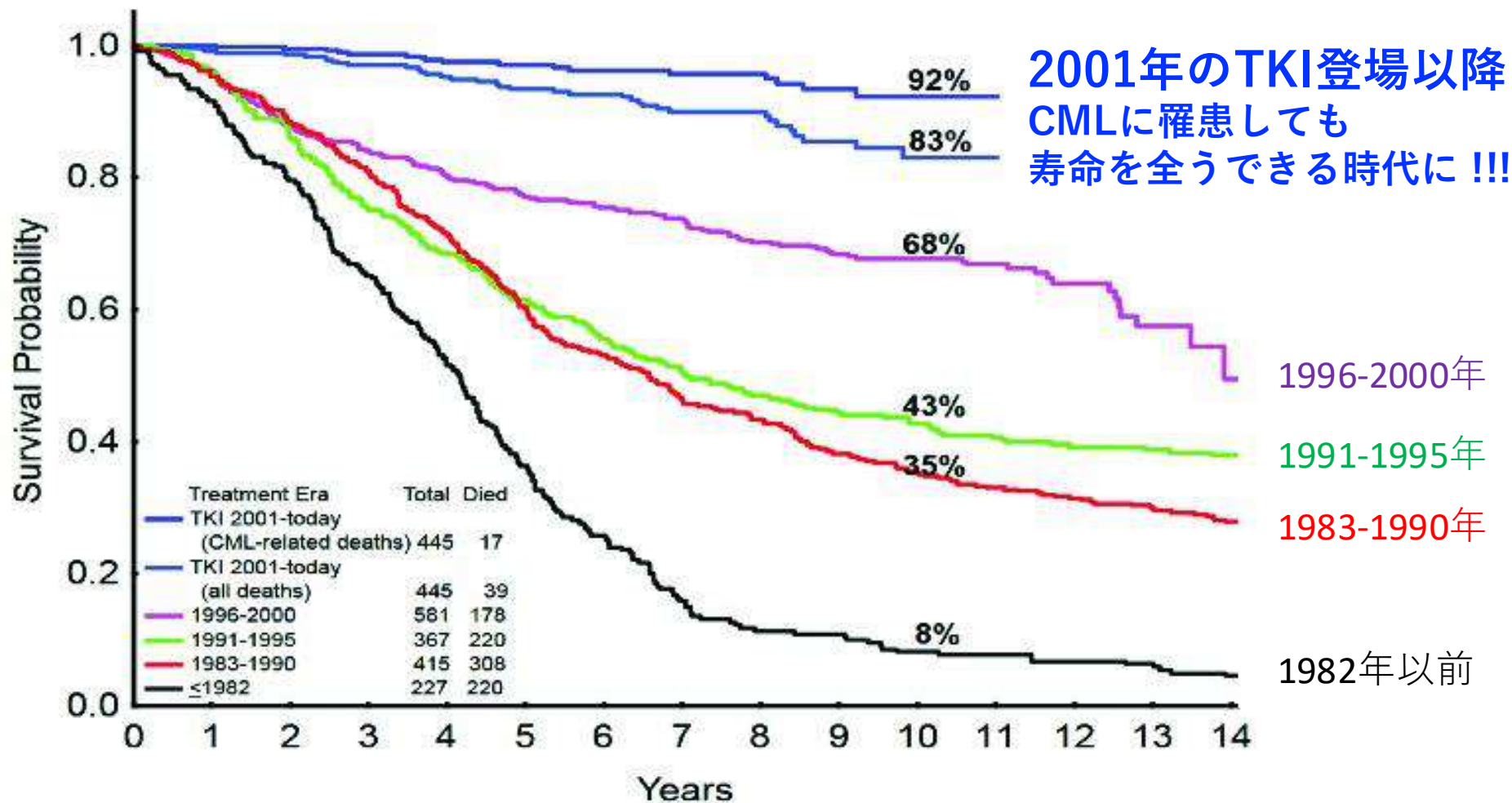
- フィラデルフィア染色体にあるBCR::ABL1遺伝子からBCR::ABL1蛋白ができる



TKI

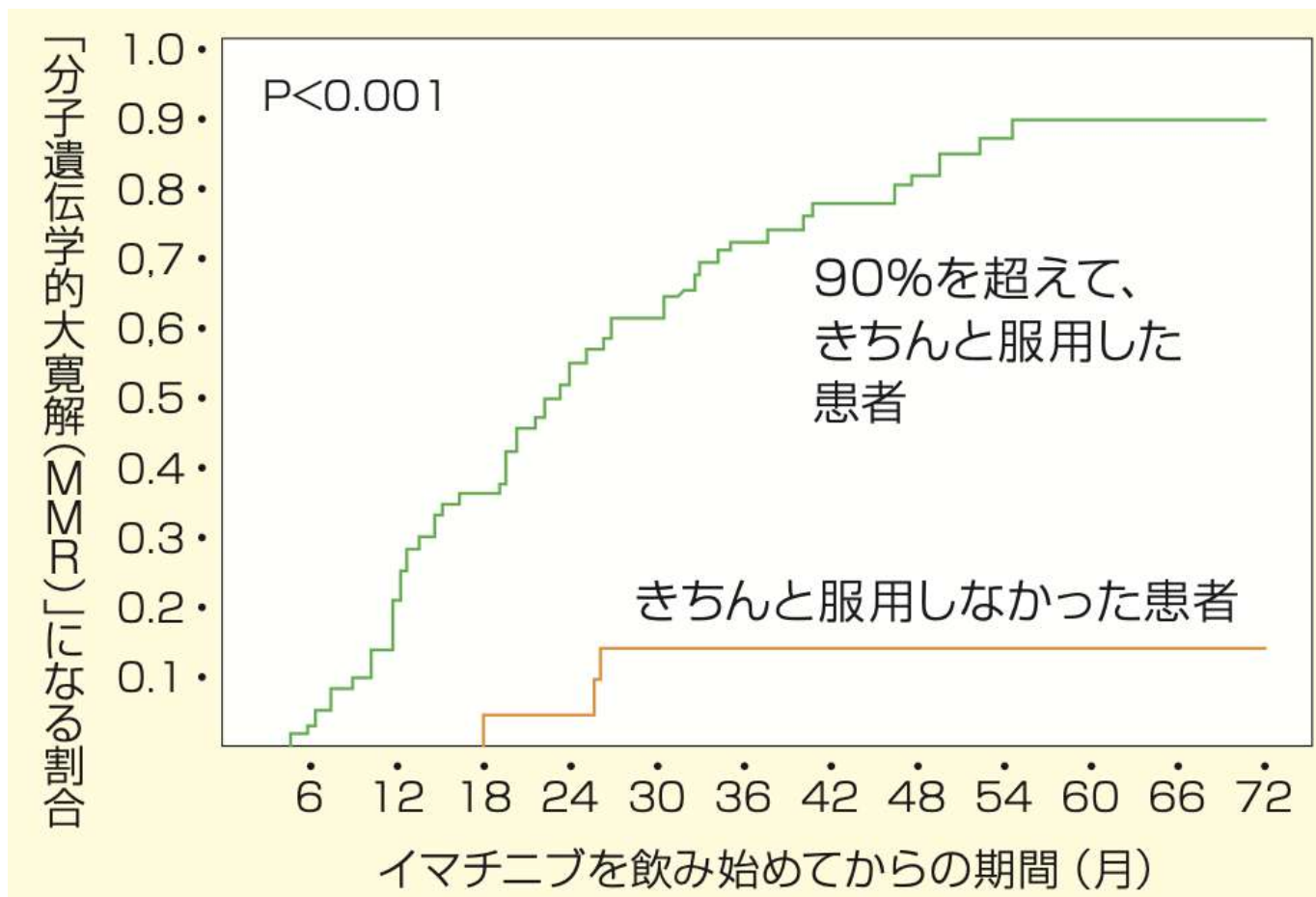
ポケットにくっついてふたをし、エネルギーが入らないようにして白血病細胞の増殖を食い止める

治療年代別の慢性期CMLの生存率



TKIは飲み忘れが多いと効果が出ない

TKIの服用遵守率と治療効果

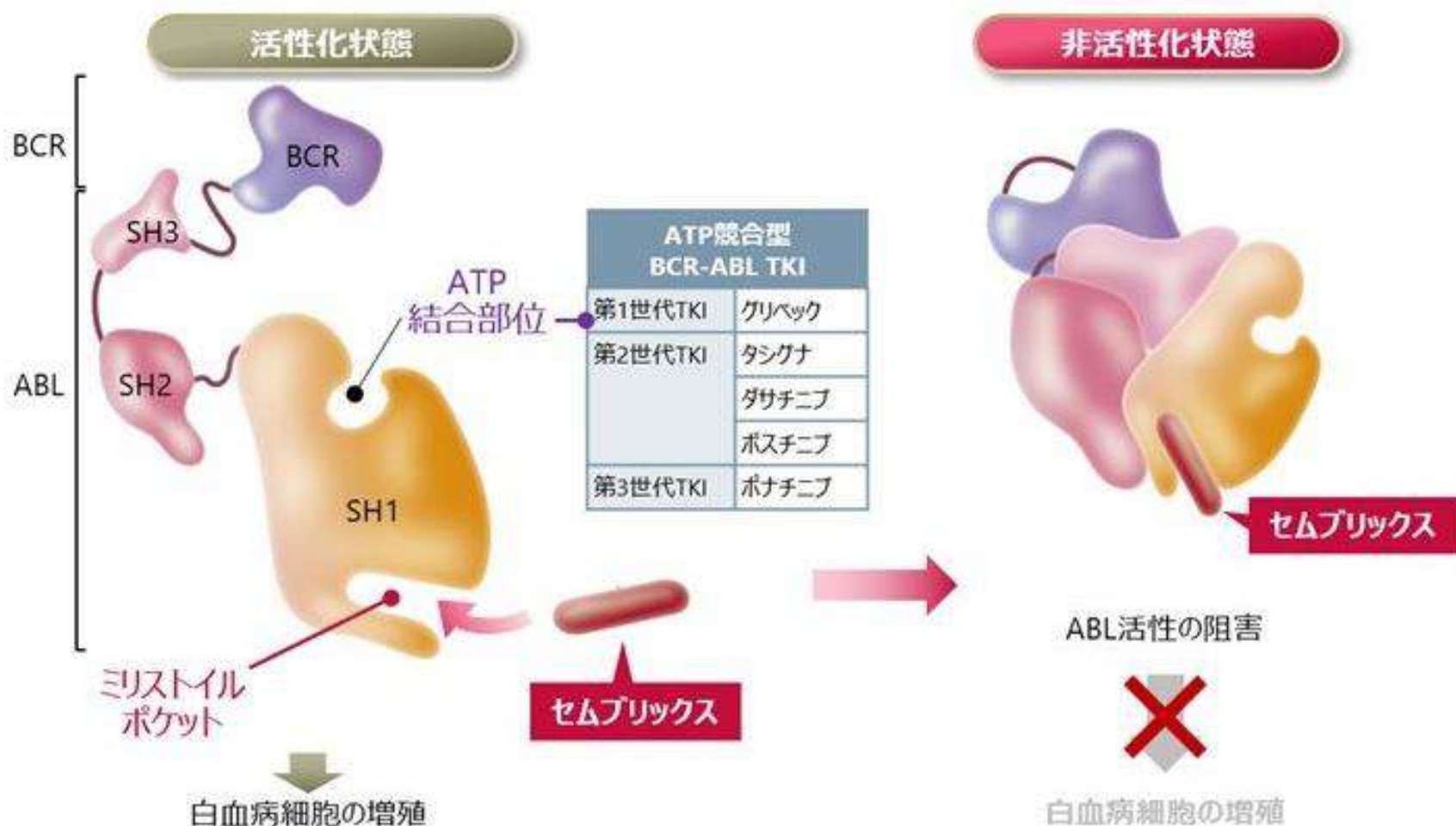


月に4回以上イマチニブを飲み忘れた人は白血病細胞が減少しにくく、治療の効果が出なかった

参考) CMLに対するTKIの比較

	第1世代	第2世代	第2世代	第2世代	第3世代
	イマチニブ (グリベック)	ニロチニブ (タシグナ)	ダサチニブ (スプリセル)	ボスチニブ (ボシュリフ)	ポナチニブ (アイクルシグ)
ABL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 T315	V299L, F317L/I, T315I	T315Iなど	T135Iを含む 変異に有効
有害事象	皮疹 体液貯留 肝障害 筋肉攣縮 関節痛	動脈閉塞事象 QTc延長 皮疹 アミラーゼ↑ リパーゼ↑ 血糖値↑	胸水貯留 心嚢液貯留 消化管出血	下痢 嘔気 皮疹 全身倦怠感	皮疹 倦怠感 脾炎 高血圧 動脈閉塞事象
承認状況	CML Ph+ALL	CML	CML Ph+ALL	CML	CML Ph+ALL

新作用機序 STAMP阻害作用を有する アシミニブ「セムブリックス®」

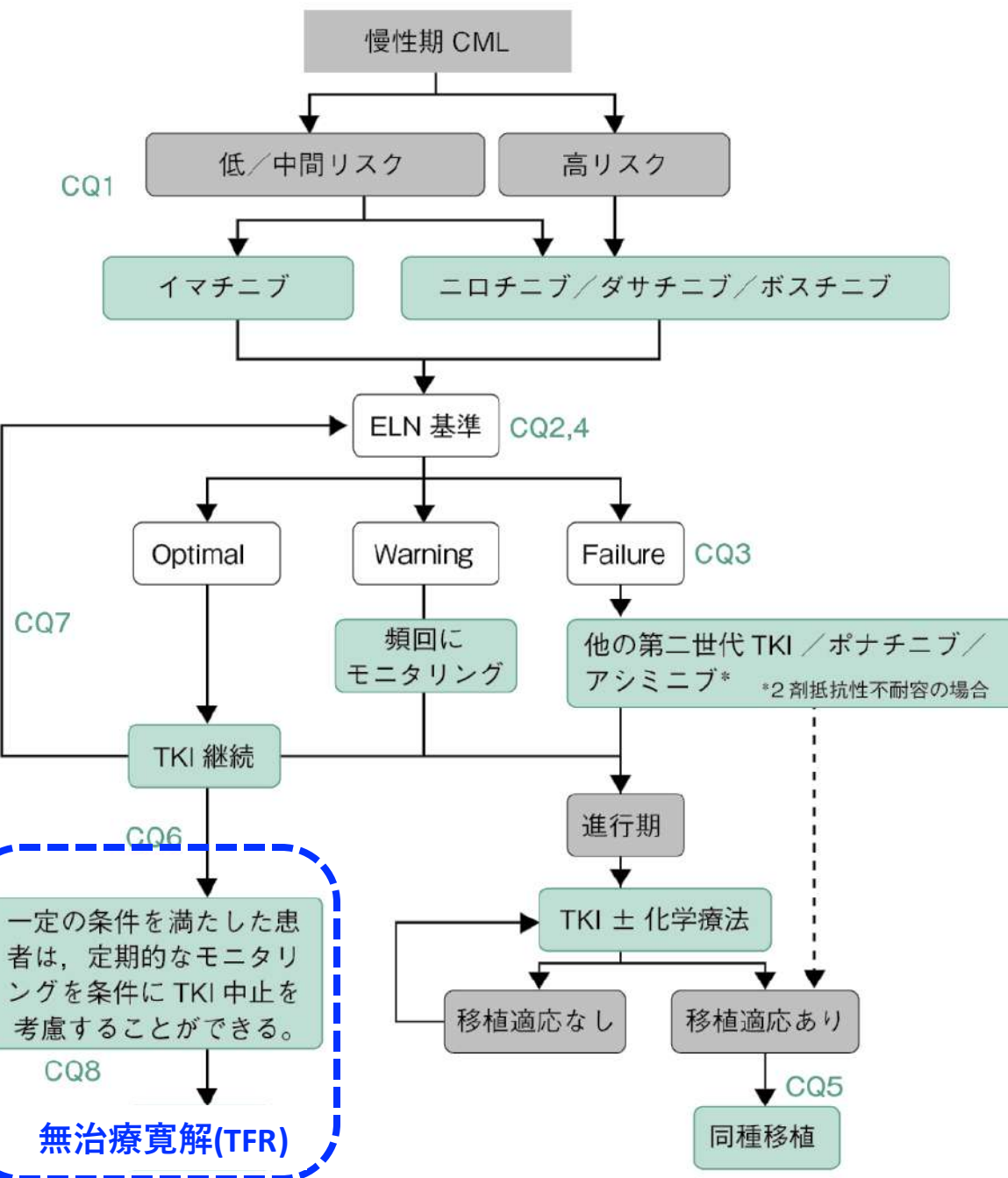


2023年造血器腫瘍ガイドライン

注目すべき変更点！

一定の条件を満たせば、
定期的なモニタリングを条件に
TKI中止を考慮することができる

無治療寛解をめざせる
(treatment free remission; TFR)



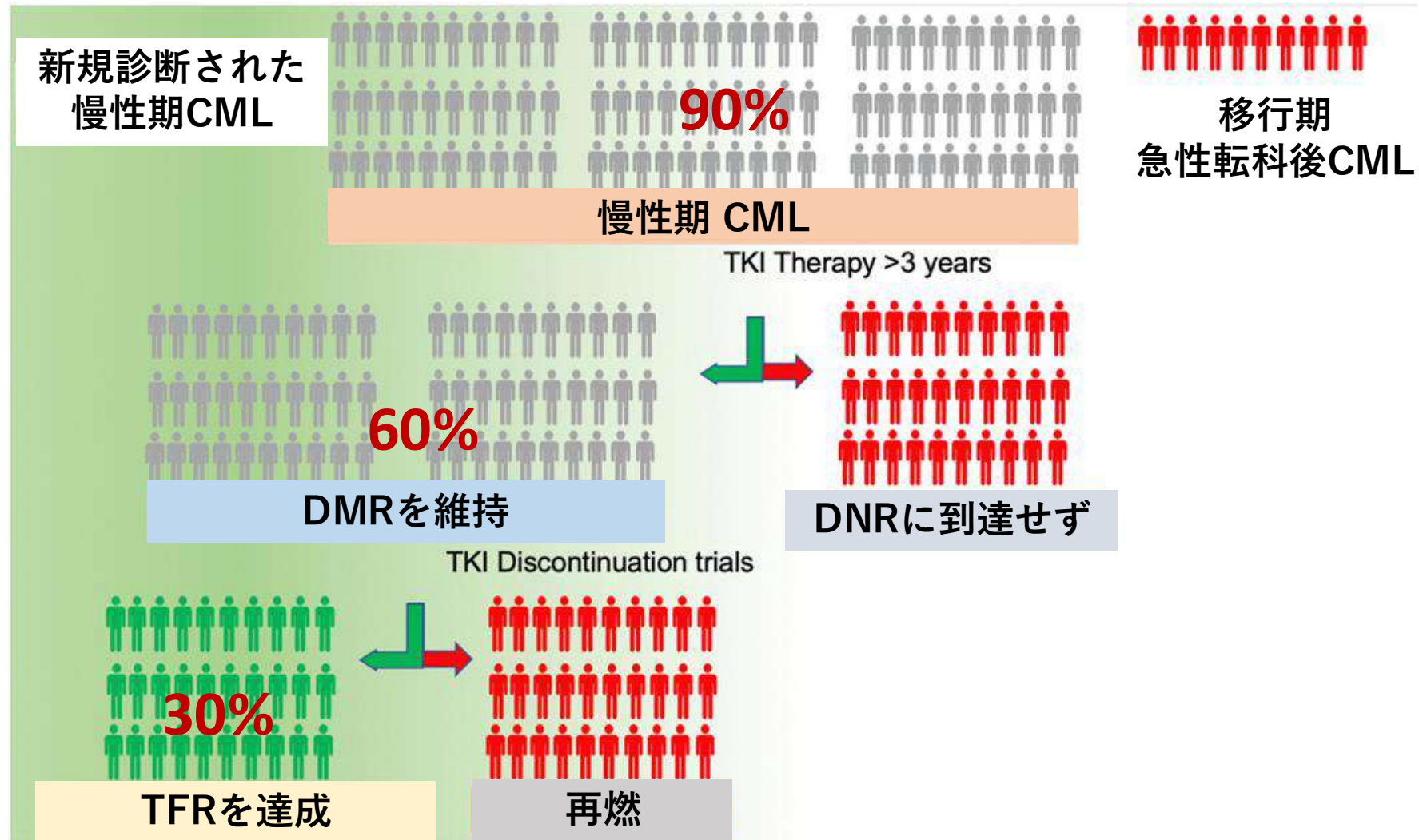
CMLに対するTKI中止基準

NCCN guideline

①	18歳以上
②	移行期・急性転化期の既往のないCML患者
③	最低3年以上のTKI治療歴
④	3カ月以上の間隔を置いて、少なくとも4回以上の検査を実施し、 <u>最低2年以上安定したDMR ($MR^{4.0}$: $BCR::ABL1$ mRNA (IS) $\leq 0.01\%$)</u> を維持している。
⑤	$MR^{4.5}$ ($BCR::ABL1$ mRNA (IS) $\leq 0.0032\%$) を確実に検出できる検査を利用でき、結果を2週間以内に知ることができる。
⑥	中止後最初の6カ月間は毎月1回の $BCR::ABL1$ mRNA (IS) の測定、7～12カ月は2カ月に1回の測定をした上でMMRを維持している患者には、その後、継続して3カ月ごとに $BCR::ABL1$ mRNA (IS) の測定ができる。
⑦	MMRが失われた後にTKI治療を再開した患者には、MMRが再び確立されるまで毎月 $BCR::ABL1$ mRNA (IS) を行い、MMRに再度達成した後は継続して3カ月ごとに $BCR::ABL1$ mRNA (IS) を測定できる。TKI再開後3カ月経過してもMMRが達成できない患者に対しては、 $BCR::ABL1$ の変異検査を実施し、毎月1回の $BCR::ABL1$ mRNA (IS) 測定をさらに6カ月間継続する必要がある。

※IS＝国際指標

現状、無治療寛解（TFR）を達成できるのは 30%程度にとどまる



これからのCMLの治療目標

進行抑止

病期の進行抑制

速やかに疾患のコントロールを行い、急性転化を抑止する

QOL維持

治療中も「できるだけいつもの生活を」

TKIによる副作用で生活の質を落とさないように

TFR

治療の中止

2023ガイドラインでは、一定の条件を満たす場合には、TKIの中止も可能であることが明らかになっている

TFR: treatment free remission (無治療寛解)

同種造血幹細胞移植

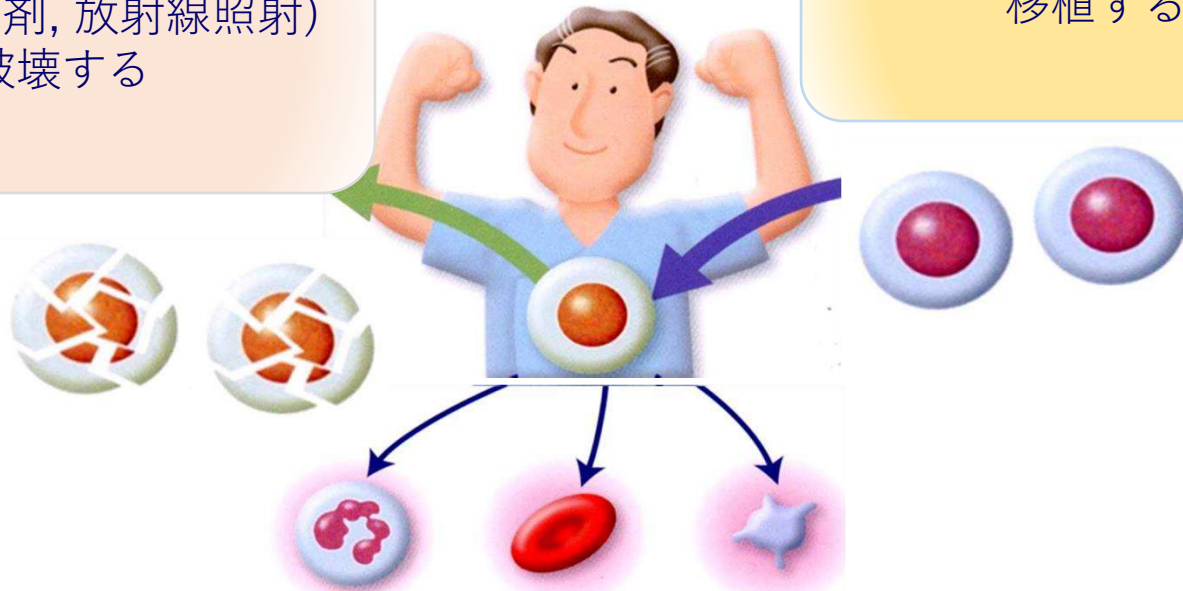


当院での骨髓バンクドナー骨髓採取

造血幹細胞移植とは

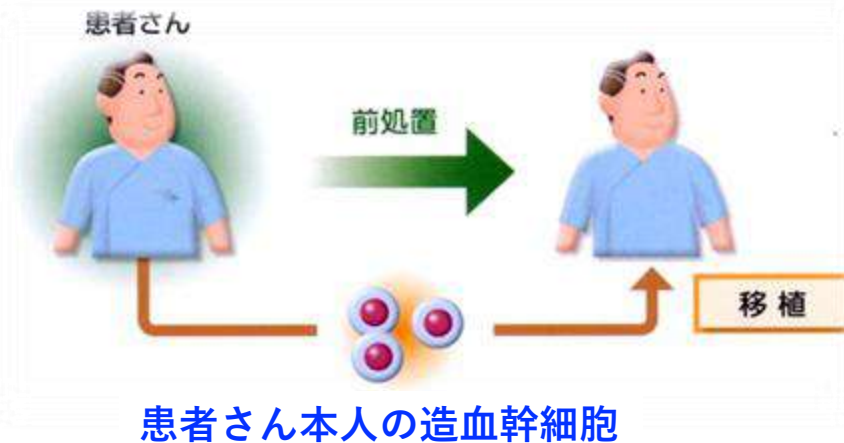
① 病気+正常な血液を
前処置(抗癌剤, 放射線照射)
で破壊する

② 健康な造血幹細胞を
移植する



③ 正常な血液細胞が造られる

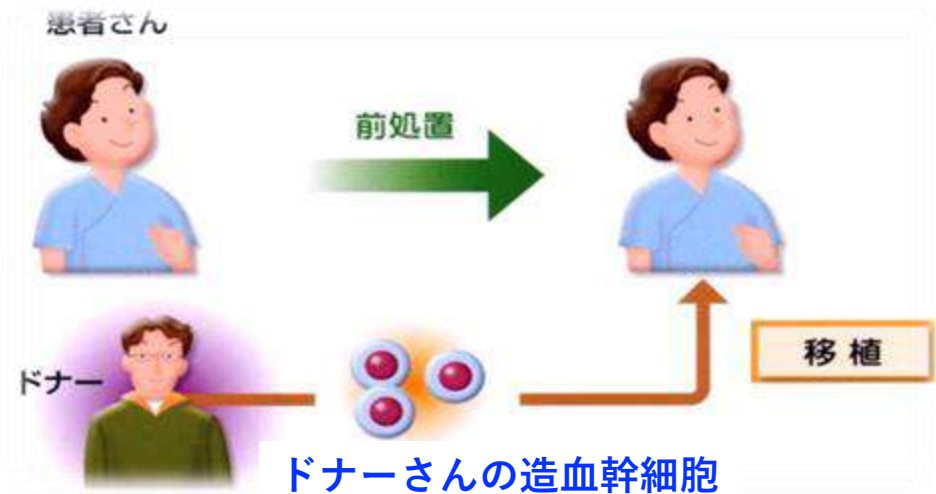
自家移植



大量抗がん剤治療

適応：抗がん剤が効く腫瘍
多発性骨髄腫、悪性リンパ腫

同種移植



大量抗がん剤治療

+

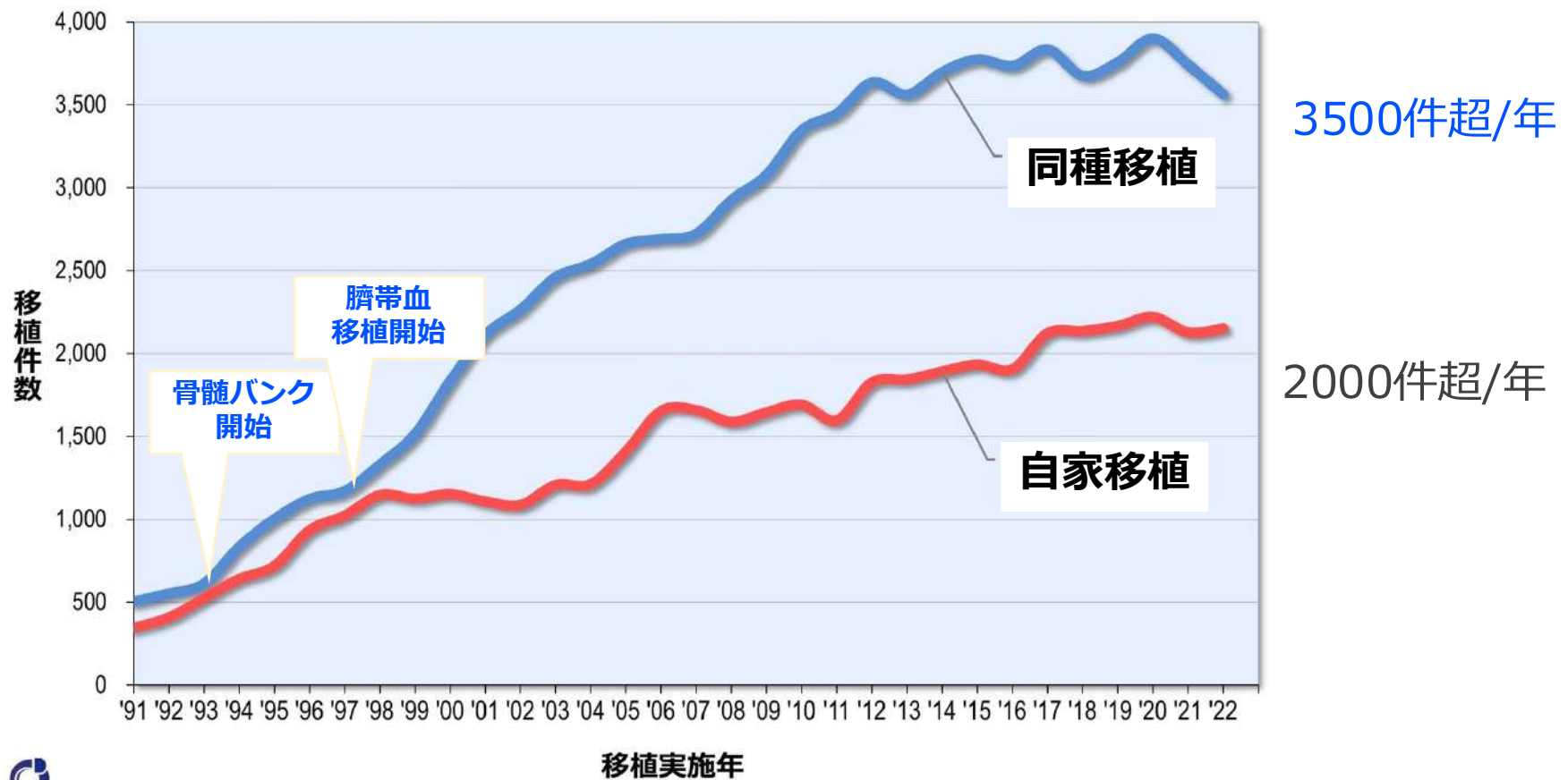
免疫療法

Graft-versus-Leukemia (GVL) 効果

適応：抗がん剤では治せない

白血病、悪性リンパ腫
成人T細胞リンパ腫白血病ATL

造血幹細胞移植の件数の年次推移

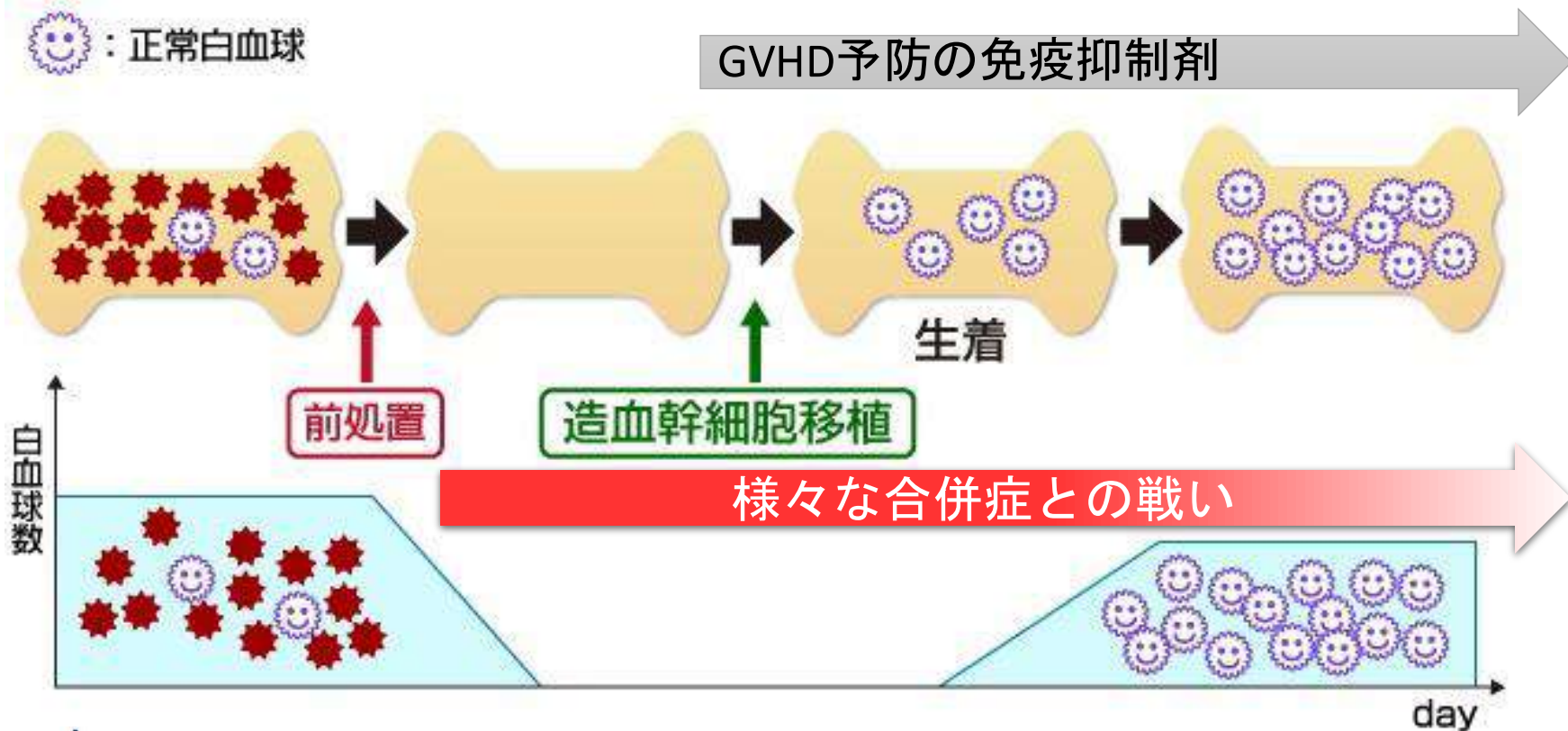
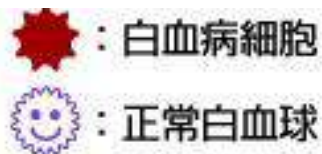


血縁末梢血, 骨髄バンク, 臍帯血移植が増加



同種造血幹細胞移植件数の年次推移

同種造血幹細胞移植の流れについて

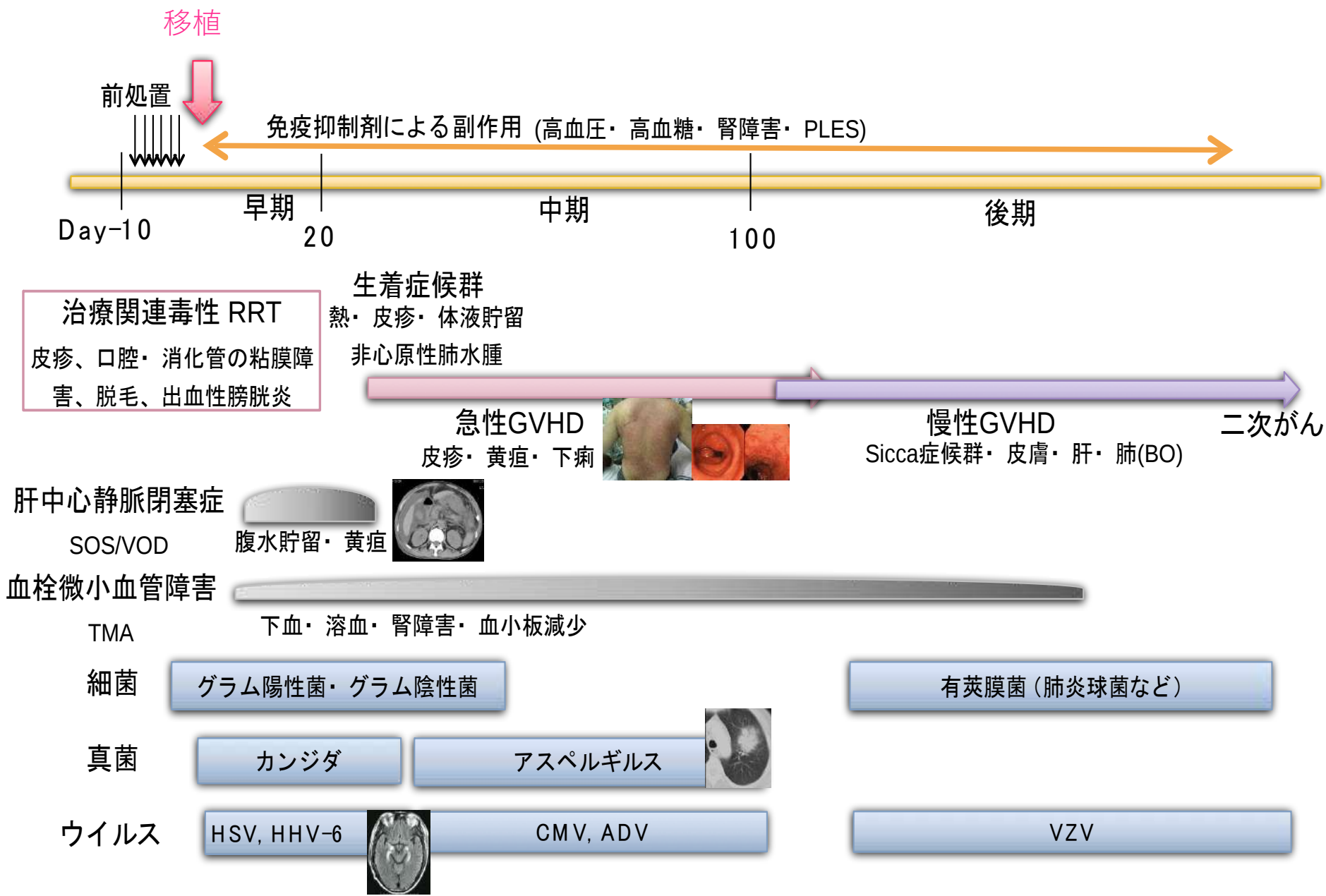


- ・ 感染
- ・ 肝・腎障害
- ・ GVHD(皮膚・下痢・黄疸)
- ・ 出血性膀胱炎 etc.

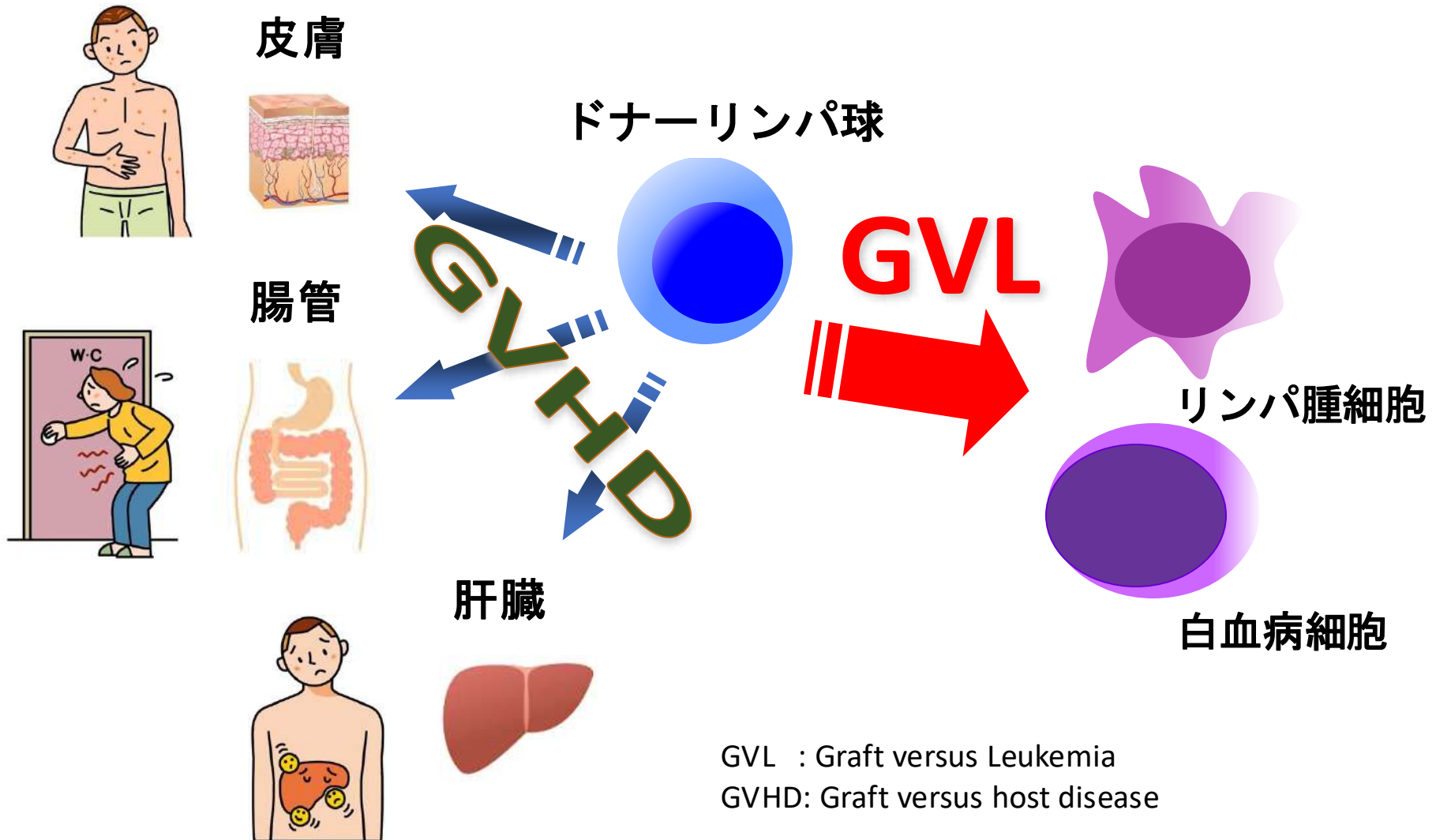


乗り越え
退院☆

同種移植の合併症と出現時期

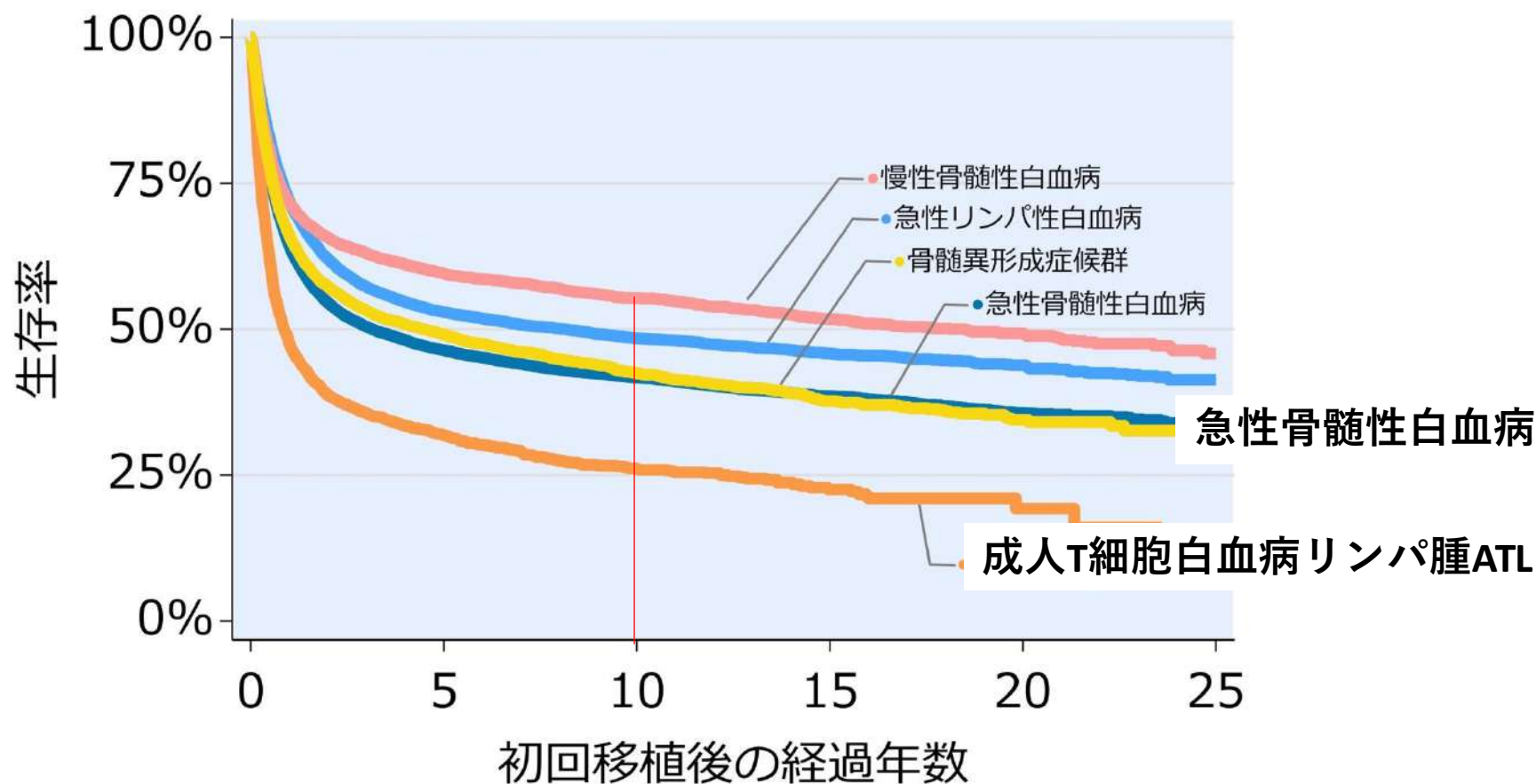


移植のジレンマ ～GVHD vs GVL効果～



白血病疾患別 同種移植成績

1991年～2022年に移植された登録例の生存率（初回移植）

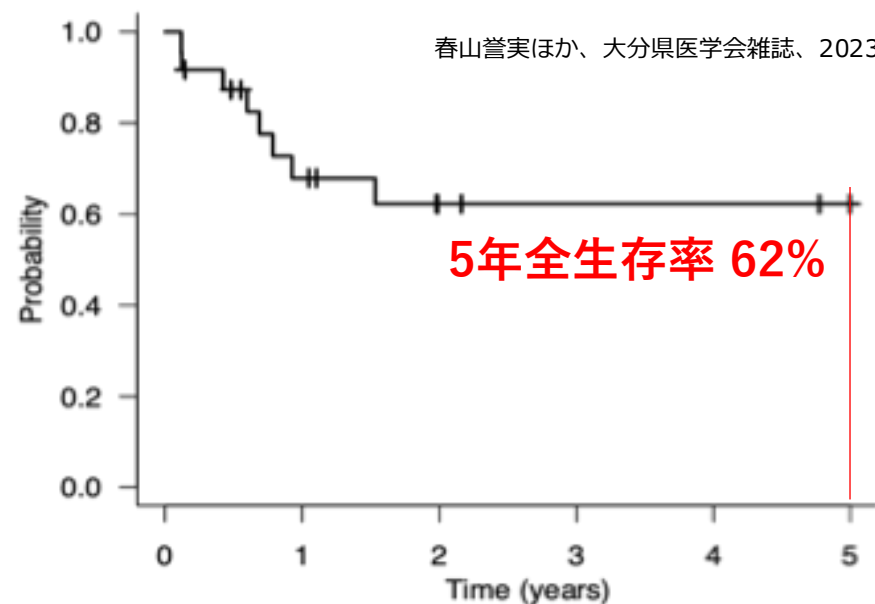




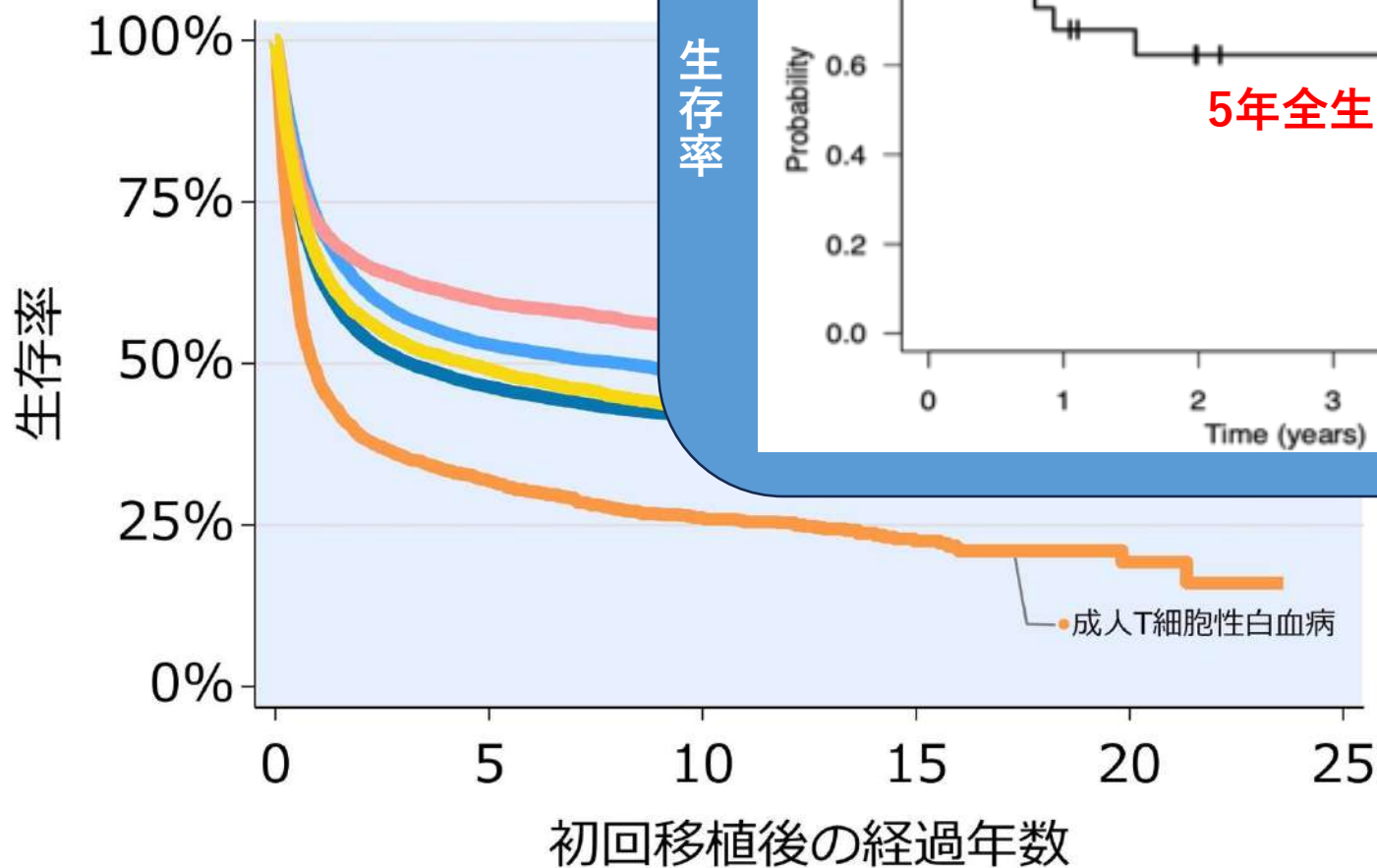
春山先生

当院でのATL移植成績 2009-2022

春山誉実ほか、大分県医学会雑誌、2023

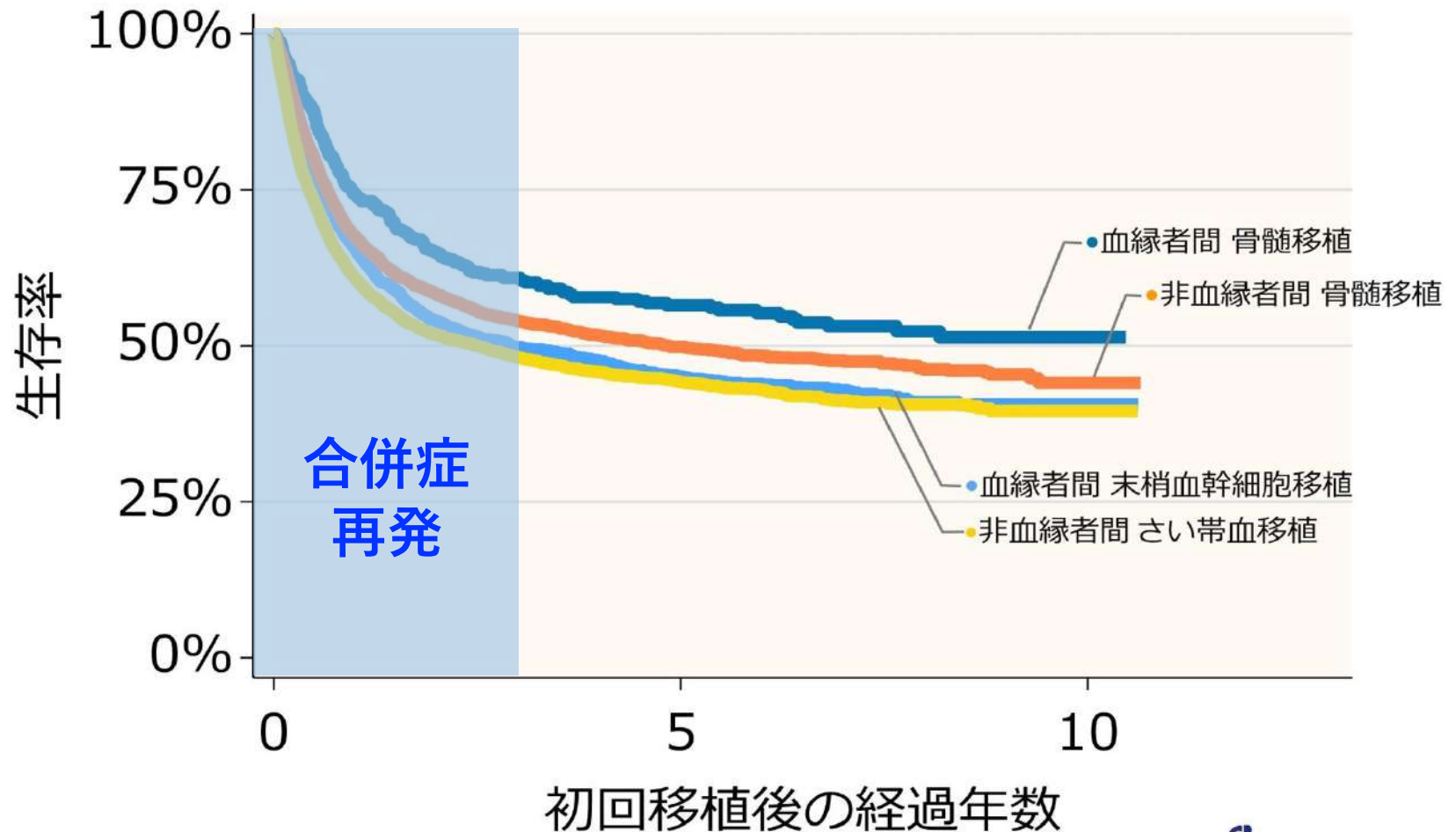


1991年～2022年に移植された登録例の生存率 (初



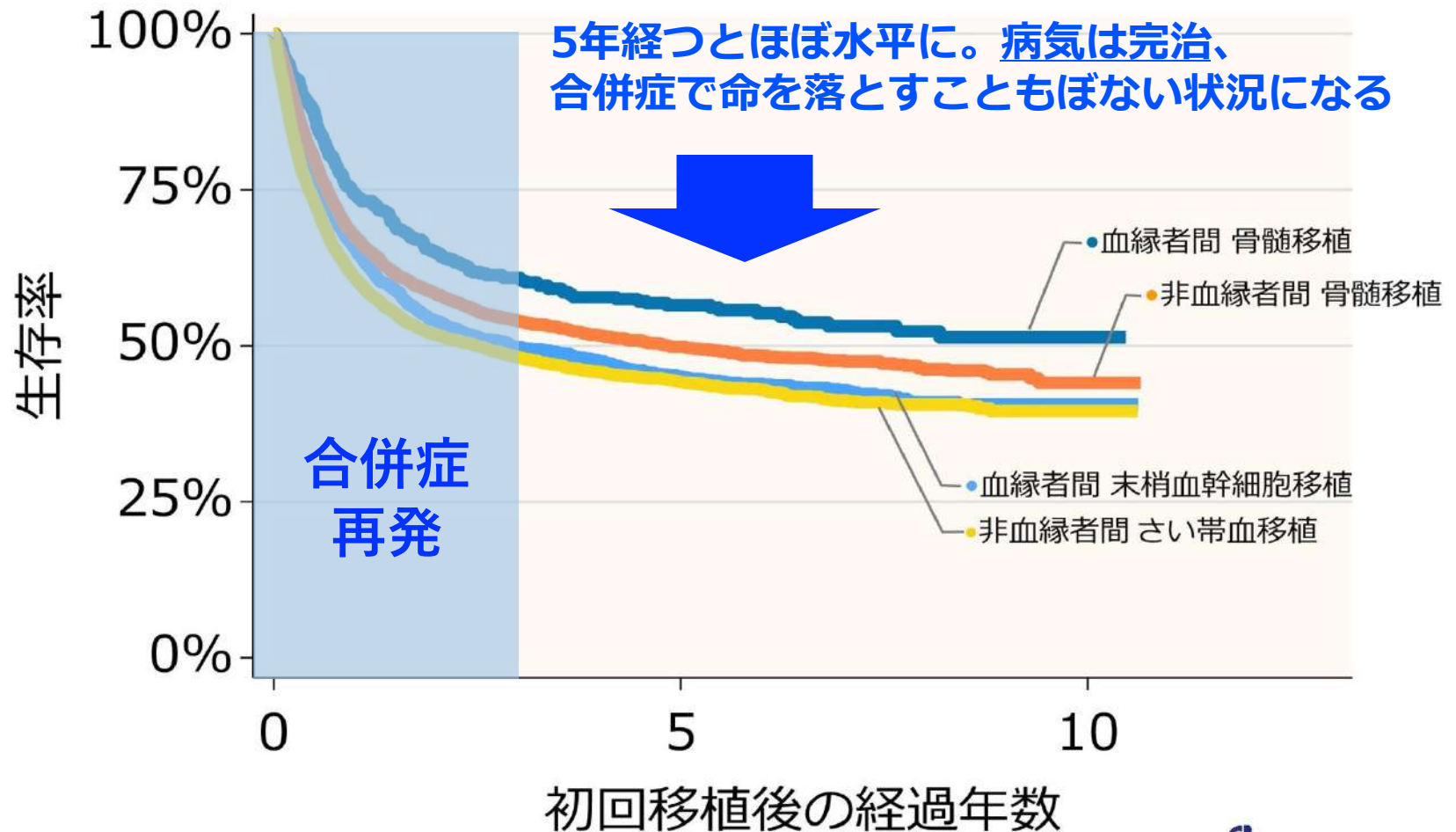
16歳以上AML 同種移植後の成績 生存率

直近10年(2013年～2022年)に移植された登録例の生存率 (初回移植)



16歳以上AML 同種移植後の成績 生存率

直近10年(2013年～2022年)に移植された登録例の生存率 (初回移植)

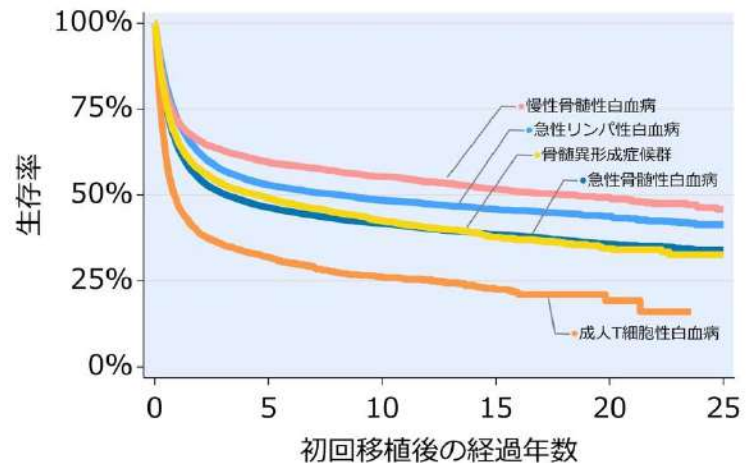


同種移植件数



年間3,500件超の同種移植

移植後 生存率



2年生存割合 5割

移植後サバイバー
年間1,700人超ずつ増加

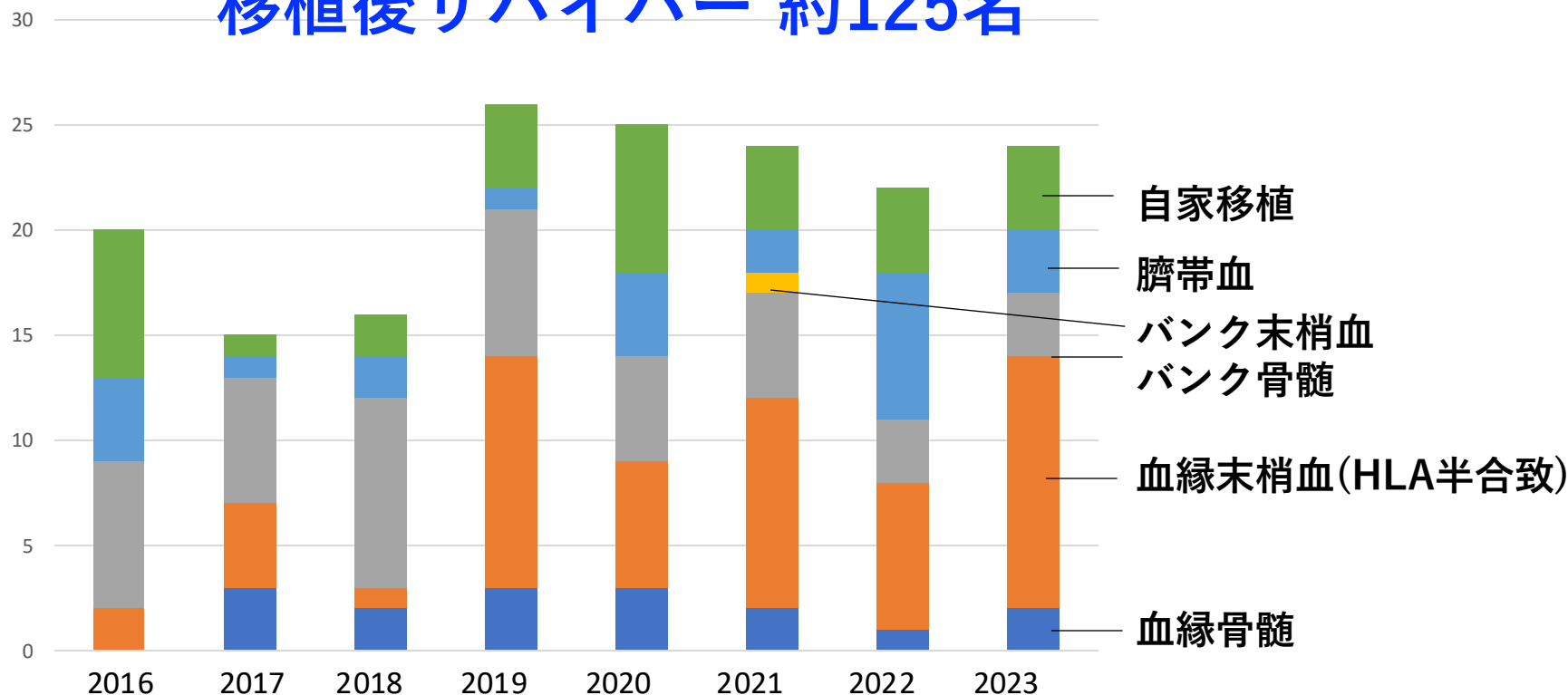
当院での 同種移植件数

- 非血縁者間造血幹細胞移植施設
認定基準：カテゴリー1取得
- 無菌病床：6床



移植件数 約25例/年

移植後サバイバー 約125名



メッセージ

- ある日突然、白血病と宣告された患者さんにとって、希望の光となる 画期的な新規薬剤が次々と開発されています。
- 白血病はもはや「不治の病」ではありません。
- 生きたいという思いに応えるべく、これからも患者さん一人一人にとって、最善の医療を提供していきたいと思います。



待ち望んだ生着日！

患者さんと記念写真と
るのも嬉しい瞬間