

◎特集

進歩した白血病の治療



血液内科 講師 程原佳子

不治の病というイメージで捉えられがちな白血病も、抗がん剤による化学療法や移植療法が進歩して、今ではさまざまな治療法を組み合わせることで、治癒が期待できるようになりました。

白血病の主な治療法と、滋賀医科大学での取り組みについてご紹介します。

白血病の分類

白血病は血球を作る細胞が、骨髄中でがん化して無制限に増殖し続ける病気です。大きく分けると急性白血病と慢性白血病があり、また、骨髄球系の細胞を起源とする「骨髄性白血病」と、リンパ球系の細胞から発生する「リンパ性白血病」とに分類されます。急性白血病は急速に進行するため急性に経過し、治療しなければ数か月以内に死亡します。慢性白血病は未治療でも数年間生存し慢性経過をとりますが、数年以内に急性転化（急性白血病になる）します。

骨髄の中で白血病細胞が異常増殖するため、正常な血液をつくれなくなり、正常の赤血球が減少すると、貧血や全身のだるさ、動悸や息切れといった症状が現れます。また正常な白血球が少なくなるなど、感染症にかかりやすくなったり、血小板が減ると青あざができやすくなったり、鼻血や歯ぐきからの出血が起これたりします。

白血病の原因は不明ですが、ある種の白血病では一定の遺伝子に異常が起こり、そ

の結果、正常に分化せずに増殖し続ける白血病細胞になることがわかっています。

白血病の治療

急性骨髄性白血病では、できるだけ早く抗がん剤を用いた治療（化学療法）を開始します。全身状態が極めて悪い場合には、まず感染症などの治療を優先して病態をある程度改善してから、初回寛解導入療法として、いくつかの抗がん剤を併用した治療を行います。「寛解」とは、顕微鏡検査をしても見た限りでは骨髄中に白血病細胞が見つからず、白血球、赤血球、血小板の数が正常に戻っている状態を言います。しかし、例えば骨髄検査をして白血病細胞が見つからなくても、体内にはまだまだ多くの白血病細胞が残っています。

そこで再発を防ぐため、さらに白血病細胞を減らす目的で「地固め療法」や、寛解を維持するための「維持・強化療法」を行います。さらに化学療法だけでは予後が不良な場合には、造血幹細胞移植が行われます。

抗がん剤による治療では、

白血病細胞だけでなく残っている正常の細胞もダメージを受け、一時的ですが血球は著しく減少します。化学療法中には白血球減少による重症感染症の予防や治療、貧血、血小板減少などに対する輸血などの「支持療法」も併せて行っています。

慢性骨髄性白血病のケースは、発病に関与する特徴的な遺伝子が同定されており、さらにその遺伝子産物に対する薬剤（グリベック）が臨床応用され、標準的治療となっています。しかし、このグリベックに対する反応性が悪かったり、耐性を生じた場合などには造血幹細胞移植の適応となります。

造血幹細胞移植による血液悪性疾患の治療

移植には幹細胞のソースによつて骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植がありますが、それぞれの長所、短所をふまえた治療法の選択が必要です。

造血幹細胞移植では、化学療法、または化学療法と放射線療法によつて患者さんの骨髄細胞をすべて破壊する「前処置」を行つてから、白血球



の型（HLA）が一致するドナーから採取された骨髓細胞を輸注します。

以前は造血幹細胞が骨髓にしかないと思われていましたが、ある一定の条件下では末梢血中にも骨髓から末梢血へ動員されることがわかり、骨髓に替わる幹細胞のソースとして移植に用いられています。顆粒球コロニー因子（G-CSF）という白血球を増やす薬を連日注射すると、幹細胞が骨髓から末梢血へ動員されます。その血液に放出された造血幹細胞を、成分献血と同じ方法で採取して、患者さんに移植します。

骨髓移植では移植可能なHLAが一致するドナーは、兄弟では4人に1人であり、骨髓バンクでドナーを探しても日程調整などに3カ月以上

かかります。また全身麻酔を用いるためドナーに大きな負担がかかるといった問題がありました。

これに比べ、末梢血幹細胞採取は全身麻酔を使用しないことから、ドナーへの負担が少ないと言われています。しかし、使用するG-CSFによつて白血球数がかかり高値になることから、心筋梗塞や一過性脳虚血発作などの合併症も報告されています。移植された末梢血幹細胞からの造

血の回復は、骨髓のそれに比べ有意に早いこと、再発率があり有意に低いことなどの長所があります。しかし日本では血縁者間の末梢血幹細胞移植は認められていますが、まだ非血縁者間末梢血幹細胞移植は認められていません。

臍帯血移植は、出産後に臍帯と胎盤に残

っている血液を採取したものです。臍帯血に含まれる造血幹細胞の量が少ないため、大人への移植には細胞数が不十分であること、骨髓由来の幹細胞に比べると未熟である

ため、移植後の免疫の回復が遅れたり、ウイルスなどの感染に弱いと考えられています。しかし、未熟であるがために、HLAがある程度一致しなくても移植できるという利点があり、また冷凍保存されているので患者さんの状態に合わせて移植時期を選択することが可能です。

破壊的移植から非破壊的移植へ

造血器疾患については、基礎と臨床が密接に連携して、エビデンスを蓄積し、情報を共有できたことで、早いスピードで有効な治療法が解明されてきました。現在では若年の患者さんだけでなく高齢者や合併症のある患者さん、いかに有効な治療を行っていくかが課題になっています。

そんな経緯の中、高齢者や合併症のある患者さんに対して、いかに安全かつ有効に幹細胞移植を行うかということから開発されてきたのが、骨髓非破壊的幹細胞移植（RIS/reduced-intensity stem cell transplantation）、ミニ移植とも呼ばれる新しい造血幹細胞移植法です。それまで移植したドナーの

造血幹細胞を生着させるためには、全身放射線照射や抗がん剤の大量投与により、患者さんの骨髓を空っぽにする必要があると考えられていました。その前処理はかなり強力な治療に関連した合併症が多いため、50歳以下でコントロール不可能な感染症や重篤な合併症などのない患者さんしか骨髓移植の対象にはなりませんでした。

しかし最近、免疫抑制効果の強い薬剤を中心とした骨髓非破壊的前処置法でも、しっかりとドナー造血幹細胞が生着し、従来より安全に造血幹細胞を移植できることがわかりました。この方法であれば、移植後の急性期の臓器障害などの危険性が比較的少なくな行えるため、高齢の患者さんや臓器障害のある方においても、合併症を少なくして移植を行える可能性が高まりました。

滋賀医科大学の取り組み

滋賀医科大学医学部附属病院血液内科では、比較的早い1989年頃から骨髓移植治療を行ってきました。また、日本骨髓移植推進財団（骨髓バンク）の設立当時から骨髓移植

および採取認定病院に認定され、県下の非血縁者間骨髓移植を一手に引き受けてきました。

現在、白血病や悪性リンパ腫、骨髓腫などの造血器悪性腫瘍に対する集学的化学療法を行うとともに、病気のタイプや患者さんの年齢、症状、生活などさまざまなファクターを考慮して最善の治療法を検討し、その治療によつてもたらされる効果や有害事象などを分かりやすく説明し、かつ、患者さんの意見や希望をも尊重したいわばオーダーメイドの治療を行っています。

また、以前は治療の対象にならなかった高齢の患者さんや、糖尿病などの合併症のある患者さん、予後の悪い症例についても、積極的にミニ移植を導入するなど、治療に取り組んでいます。

白血病の治療には時間がかかるため、医師や看護師のみならず薬剤師や検査技師、輸血専門技師などの関連するスタッフ全員が週に一度ミーティングを行い、一人一人の問題点や治療経過などを話し合いながら、スタッフ全員が患者さんをサポートする体制で、まさに全人的な医療の提供をめざしています。