

序

「EBM 血液疾患の治療」は 2003-2004 年版より続くシリーズで、血液疾患の日常診療で遭遇するさまざまな疑問に対し、論文のエビデンスで答える書として長年多くの読者に愛読されてきた。今回、2023-2024 年版をお届けすることになった。このシリーズは、以前は血液疾患以外の分野でも多く出版されていたが、現在は血液疾患のみとなっていると聞く。血液内科医がエビデンスを大切にしていることの反映と受け止めているが、本書を手にしていただいた読者の方々には、御礼申し上げたい。

今回の版でも前回同様、金倉先生監修の下、5 人の編集者が知恵を絞ってコンテンツを考えた。しかしながら、時はコロナ禍であるため編集会議はリモートで開催された。例年通りの、「赤血球系疾患」、「白血病」、「リンパ系腫瘍」、「多発性骨髄腫と関連疾患」、「出血・血栓性疾患」、「支持療法・輸血」、「造血幹細胞移植」の各領域という構成は変わらないが、2023-2024 年版では冒頭に、「話題」として COVID-19 関連のテーマを 3 つ設定した。タイムリーな企画として、読者のお役に立てば幸いである。

いずれの血液分野においても、昨今の進歩は著しい。多くの有効な新薬が登場する一方で、キメラ抗原受容体改変 T 細胞療法 (CAR-T 細胞療法) がリンパ腫に続いて骨髄腫でも導入された。抗体療法、小分子化合物に続いて、第 3 の分子標的療法として細胞療法が一分野を築くのが焦点となるが、他の腫瘍や他の標的抗原への拡大が期待される場所である。他方、選択肢が増えるということは、それだけ治療選択の悩みが増えることも意味し、論文エビデンスの重要性も増すものと言えよう。また造血器腫瘍の分野では、本書発刊の直前に WHO 分類第 5 版が公表された。Web 公開という新形態での販売方法もさることながら、旧版の編集者たちが ICC (International Consensus Classification) という別分類を Blood 誌上で公表したことも話題となっている。疾患分類が今後どのような顛末をたどるのかは、現時点ではまだわからない。

これまでの慣習通り、執筆は前回版とは異なる先生方をお願いした。類似の項目でも、治療法の進歩・変遷とともに、エキスパートの個人の意見の違いなどにも興味を持っていただければ幸いである。編集者としては、本書が臨床現場で活用され、患者さんの診療に貢献することを祈念する。この改訂版が、医師のみならず様々な医療スタッフにも役立つ一冊になれば幸甚である。最後に、ご多忙の中、素晴らしい原稿をご執筆くださった先生方への感謝を申し上げたい。

2022 年 9 月

編者一同

1 新型コロナウイルス感染症流行下における造血器腫瘍の治療

A 序論

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックは社会の様相を一変させ、造血器腫瘍の治療にも多大な影響を与えている。造血器腫瘍自体やその治療に伴う免疫不全は感染リスクおよび重症化リスクを増大させるのみならず、ワクチンの効果も減じる。さらに病院クラスターの発生、医療体制ひっ迫による入院、通院加療の困難といった根本的な問題も発生した。このような中で、各医療現場では手探りで診療が行われてきたが、最近では多くのデータやエビデンスが集積してきた。本稿ではさまざまな学会からの提言¹⁾も参考にし、現状の指針を紹介する。

B 指針

造血器腫瘍患者はとくに治療中であれば COVID-19 重症化のリスクが高い。なかでも造血幹細胞移植、CAR-T 細胞療法、抗 CD20 抗体などの B 細胞除去療法を受けた B 細胞性腫瘍ではリスクが高い。抗 CD20 抗体投与後に COVID-19 を発症した場合、予後不良であり、またウイルスの排除に時間がかかり、いったん PCR が陰性化した後に再陽性化することもある²⁾。感染回復後もより慎重に治療再開を考慮する必要がある。造血器腫瘍患者の COVID-19 死亡率は高齢者ほど高率となり、成人で 34%、小児で 4% と報告されている³⁾。造血幹細胞移植に関しては自家移植後の重症化率は 13%、リスク因子は悪性リンパ腫とされる。同種移植後では重症化率 15%、リスク因子は 50 歳以上、男性、移植後 1 年以内などである。感染後の死亡率は自家、同種ともに約 30% で差はない⁴⁾。感染状況に応じて通院や画像検査の頻度を減らすことが推奨される。治療中に感染した場合、PCR 陰性化、症状消失後に治療再開する¹⁾。

造血器腫瘍患者は感染リスク、重症化リスクが高いため、ワクチン接種の最優先対象で強く推奨される。患者に接する家族、医療関係者もワクチン接種が推奨される¹⁾。ワクチンの効果は治療中の患者では低く、とくに B 細胞除去療法（抗 CD20 抗体投与後 6～12 カ月、CAR-T 細胞療法後 3 カ月以内）、同種造血幹細胞移植（移植後 3 カ月以内および GVHD に対しステロイド投与例）後にはワクチンの効果は期待しにくい⁵⁾。移植後、CAR-T 療法後には以前のワクチン効果は消失するため、再ワクチンが必要となる。一方、抗 CD20 抗体の場合は、抗体投与前のワクチン効果はある程度残存する⁶⁾。可能であれば、低腫瘍量で進行の遅いインドレントリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、MDS などでは治療開始前のワクチン接種先行を考慮し、抗 CD20 抗体投与はワクチン接種 1 カ月後を目安とする¹⁾。また抗 CD20 抗体による維持療法のリスク、ベネフィットを考慮する必要がある。そのほか、抗 CD38 抗体や JAK 阻害剤などさまざまな治療中もワクチン効果は不良であることが続々と明らかにされており、

1 再生不良性貧血と HLA

A 序論

再生不良性貧血 (aplastic anemia: AA) は、様々な機序で造血幹細胞が枯渇した結果、低形成骨髓と汎血球減少を呈する症候群である¹⁾。特発性 AA の多く (成人発症の重症 AA のほとんど) は、T 細胞による自己免疫性疾患 (免疫性 AA) であり、抗原提示を行う HLA と深い関係にある。特発性 AA では複数の HLA クラス I および II アリルが高頻度に認められ、さらに約 25% の症例では、体細胞変異により特定のクラス I アリルを細胞表面から欠失させ細胞傷害性 T 細胞から免れたクローン性造血が検出される²⁻⁴⁾。これまで本邦での解析結果から、HLA 欠失血球を認める症例は、免疫抑制療法 (immunosuppressive therapy: IST) への高い反応性を示す予後良好な AA の一群であると考えられてきた。ところが最近米国 NIH から、HLA 欠失があっても IST の奏効率は変わらず、むしろ骨髓系腫瘍へのクローン進展が増加するという、一見相反する報告がなされた⁵⁾。しかし、欠失している HLA アリル毎に検証すると、本邦と米国における HLA 欠失の臨床的意義は一貫しており、AA の免疫病態に関わっている HLA アリルの種類によって、臨床像が異なることが明らかになりつつある。

B 指針

特発性 AA において、*HLA-B*14:02* を保有する、もしくは *HLA-A*02:01* 欠失血球が認められる場合は、骨髓系腫瘍へのクローン進展をきたすリスクが高いため、慎重に経過観察する必要がある。*HLA-B*40:02* や *HLA-A*02:06* を欠失した血球が認められる症例では、IST への高い反応性が期待でき、クローン進展が明らかに増加することはない。

C エビデンス

1) Savage SA, et al. (Am J Hum Genet. 2020; 106: 264-71)⁶⁾

目的▶ AA の疾患感受性遺伝子を同定する。

方法▶ 米国 CIBMTR に非遺伝性の重症 AA として登録された 534 症例を対象として genome wide association study (GWAS) を行い、AA の疾患感受性遺伝子を検索した。

結果▶ 全ゲノム領域のうち、重症 AA の発症と最も強く関連していた一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) は、HLA クラス II 領域の *HLA-DPB1* に位置していた (odds ratio [OR] 1.75)。次いで関連の強かった SNP 群は、HLA クラス I 領域の *HLA-B* 近傍に認められた (OR 1.66)。

結論▶ HLA アリル頻度解析から推定されてきた AA における HLA クラス I および II の役割が、

2

本態性血小板血症の治療

A 序論

本態性血小板血症 (essential thrombocythemia: ET) は、骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms: MPN) の一つで、特に血小板増多を主徴とする疾患である。診断基準は WHO 分類に基づいており、現在は WHO 分類第 4 版改訂 (2017 年) によって診断を行う。WHO 分類第 4 版改訂からは *JAK2* 変異に加えて、*CALR* 変異、*MPL* 変異についても言及され、実臨床の中でも保険収載され検査が可能になった。診断には骨髄生検が必須で、原発性骨髄線維症 (primary myelofibrosis: PMF)、特に前線維化期 PMF (prefibrotic PMF: pre-PMF) との鑑別が大切である。WHO 分類第 4 版改訂 (2017 年) には、ET の骨髄病理における軽度の線維化について言及があり、血液病理医による正確な診断が求められる。ET に対してはアナグレリドの臨床的有効性は既に実臨床でも認められているが、ET の一部においては正確な診断により pre-PMF と診断される症例も含まれていることが指摘されている。アナグレリドは骨髄の線維化を進行させる可能性があり、また PMF に対してはルキソリチニブによる治療の選択が可能であることから、初診時の診断を正確に実施することが重要である。ET の臨床経過においては、血栓症、出血のイベントの管理、また白血化や、線維化の病型移行に対しての適切な評価と治療が望まれる。

B 指針

国内の保険診療を実施する上では、日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版に準拠する。基本的には予後に対する最も重要なファクターである血栓症の発症予防が課題である。予後評価としては、IPSET-thrombosis (International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia) や revised IPSET-thrombosis^{1,2)}を参考に治療適応、方針を立案することが推奨される。血栓症低リスク群に対しては経過観察を中心とする。血栓症高リスク群に対しては、血栓症の予防に低用量アスピリンの投与を行う。その際には血小板増多に由来する二次性フォン・ヴィレブランド病の発症について配慮をする必要がある。細胞減少療法としてはヒドロキシウレアとアナグレリドがあり、年齢や背景に存在する合併症の有無により適応を判断する。ET は比較的若年の女性にも発症のピークがあり、20%程度が 40 歳未満と言われており、妊娠に際してはインターフェロン α の投与についても保険適用外ではあるものの検討する必要がある³⁾。

4

アグレッシブ NK 細胞白血病の治療方針

A 序論

アグレッシブ NK 細胞白血病 (aggressive NK-cell leukemia: ANKL) は、稀な成熟 NK 細胞由来の白血病である。1986 年に米国の Fernandez らにより、末梢血と骨髄における大顆粒リンパ球 (large granular lymphocyte: LGL) の増加と脾腫を伴い急速な病勢の悪化により死に至った一例が ANKL として最初に報告された¹⁾。“Aggressive” NK-cell leukemia という名の通り、急速に病勢が悪化することが特徴で、最初の報告例においても、わずか 10 日で末梢血中の腫瘍細胞数は約 2000 倍に増加した¹⁾。一方で、比較的緩徐な経過を示す ANKL も一部では報告されている²⁾。同じく成熟 NK 細胞由来の腫瘍である節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: ENKL) との相違に関しては以前より議論されてきたが、遺伝子異常や染色体異常などの特徴の違いに関する知見が蓄積され^{3,4)}、現在は互いに異なる細胞起源に由来した、独立した疾患単位として考えられている^{5,6)}。ANKL の発症年齢中央値は 40 歳、性差は 2~3 倍男性優位で⁷⁾、ENKL と同様、Epstein-Barr virus (EBV) と強い関連を有する。いずれも日本、中国、韓国などの東アジアにおける罹患率が高いが、ANKL の発症頻度は ENKL の約 6 分の 1 で、悪性リンパ腫全体の 1% 未満と非常に稀である。多くは診断時より、発熱、肝機能障害、血球貪食症候群を呈し、間もなく播種性血管内凝固症候群を伴い、急速に多臓器不全に至り死亡するため、診断後の 50% 生存期間 (median overall survival: median OS) は 2~3 カ月程度と⁸⁾、血液悪性腫瘍の中で最も予後不良な病型である。標準治療は確立しておらず、同種造血幹細胞移植が現在唯一根治可能な治療手段である。類縁疾患である ENKL との鑑別が難しい場合や、不明熱や原因不明の肝炎として診断に難渋する例も稀ではなく、最終的に剖検で診断が明らかとなることもあるが、ANKL は病勢の進行が非常に速いため、このような診断の遅れが致命的となり得る。化学療法の有効性が得られている適切なタイミングに同種造血幹細胞移植を実施しなければ、ひとたび化学療法抵抗性となると以降の病勢コントロールがつかなくなることも多く、早期診断と適切なタイミングでの治療介入が本疾患の治療には不可欠である。

B 指針

1) ANKL の診断

ANKL の明確な診断基準はないが⁵⁾、骨髄や末梢血中に NK 細胞の表面免疫形質を有する LGL の増加を認めることが第一の条件である。最も鑑別の対象となる進行期 ENKL と対比しながら、病変の局在や臨床経過、検査値異常なども加味し、総合的に判断することとなる。

ANKL は大半が *de novo* で発症するが、小児期や思春期の若年者では慢性活動性 EBV 感染症

原発性形質細胞性白血病の治療

A 序論

形質細胞性白血病（plasma cell leukemia: PCL）は、多発性骨髄腫の稀で予後不良の亜型である。IMWG の診断基準では従来、末梢血中の形質細胞数が $2,000/\mu\text{L}$ 以上かつ形質細胞比率が 20% 以上と定義されていた。しかし、この診断基準では白血球数が低値であれば末梢血中の形質細胞数に合致しないため PCL と診断できない場合があるなど、問題点も指摘されていた。大規模な後方視的解析の結果が報告され、末梢血中の形質細胞が 5% 以上では 20% 以上の場合と同様に予後不良であることが明らかとなったため、最近、IMWG は PCL の診断基準として末梢血中の形質細胞比率が 5% 以上と再定義することを推奨するに至った¹⁾。形質細胞性白血病には、多発性骨髄腫の既往がなく発症する原発性形質細胞性白血病（primary plasma cell leukemia: pPCL）と、多発性骨髄腫の進行に伴って出現する二次性形質細胞性白血病（secondary plasma cell leukemia: sPCL）がある。そのうち pPCL は多発性骨髄腫の 0.5% から 2% を占めその予後は極めて悪く、米国 SEER のデータベースでは全生存期間中央値は 1973~1995 年で 5 カ月、1996~2000 年で 6 カ月、2001~2005 年で 4 カ月、2006~2009 年で 12 カ月と報告されている²⁾。pPCL は頻度も低く経過が急速であるため多発性骨髄腫に対する大規模な臨床試験の対象とはなっていないため、病態解明や臨床経過などの報告は後方視的に解析したものが中心となっている。その中で pPCL に対しても多発性骨髄腫と同様にプロテアソーム阻害薬（proteasome inhibitors: PI）、免疫調節薬（immunomodulatory drugs: IMiDs）による寛解導入療法と自家造血幹細胞移植（自家移植）が有効であることが明らかになっている。また、治療効果を高めるため抗体治療薬を使用した治療、PI と IMiDs を使用した強力な維持療法、同種造血幹細胞移植（同種移植）による地固め療法を導入する試みも行われている。

B 指針

後方視的解析から PCL においても多発性骨髄腫と同様にキードラッグである PI と IMiDs を継続的に行うこと、移植適応年齢であれば地固め療法をとして自家移植を行うこと、PI と IMiDs による強力な維持療法を行うが肝要であると考えられる³⁾。現在、前向き試験として、カルフィルゾミブ、レナリドミド、デキサメタゾンによる寛解導入療法後に地固め療法としてタンデム自家移植あるいは自家移植と同種移植を行い、移植例にはカルフィルゾミブの維持療法を、移植非適応例にはカルフィルゾミブとレナリドミドによる維持療法を行う非ランダム化第 2 相試験（EMN12/HOVON129 試験）が行われている。15 例の予備評価では 33% が CR 以上を、80% が VGPR 以上の奏効を認めており最終解析結果が待たれる⁴⁾。グラツムマブなどの抗体治療薬の効果も後方視的解析によって示されている。しかし、造血幹細胞採取前の抗

6

同種造血幹細胞移植後のメチル化阻害薬 維持療法

A 序論

ハイリスク急性骨髄性白血病（AML）および骨髄異形成症候群（MDS）の根治療法は同種造血幹細胞移植である。しかし、同種移植に伴う非再発死亡率（non-relapse mortality: NRM）は年々改善している一方で、原疾患の再発率は30%~50%と改善に乏しく、移植後の死亡の主因である。大量抗がん剤と全身放射線照射による移植前処置は、これまでに様々な改変が加えられてさらなる改善の余地は乏しく、また高齢者や合併症のある症例への適応拡大に伴い、高い再発率を許容して前処置強度を減弱する場合も多い。そこで、移植後寛解期に治療を追加する維持療法が注目されている。

DNAメチル化阻害薬アザシチジン（azacitidine: AZA）は、MDSに対し第3相試験で生存期間改善を認めた本邦唯一の保険適応薬剤¹⁾で、2021年にはAMLにも適応拡大となり、臨床現場で頻用されている。移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）を制御し移植片対白血病（graft-versus-leukemia: GVL）効果を増強する機序も示唆されており、国外で移植後維持療法の報告が散見される。de LimaらによりAZAを用いた移植後維持療法の臨床研究の有望な結果が報告されて以降²⁾、様々な形で移植後維持療法の試みが行われてきている。

B 指針

AML/MDSに対する移植後維持療法の確固たるエビデンスはない。しかし、近年急速に普及しつつある概念である。前処置による抗腫瘍効果と、ドナー免疫の確立に伴うGVLが発揮される時期との合間を縫って、再発は移植後1年以内がもっとも多いため、多くの維持療法は移植後2~3カ月を目標に開始される。同種移植後微小残存病変（minimal residual disease: MRD）が検出される前に予防的に開始する場合（prophylactic）と、MRDの検出をトリガーとして治療を開始する場合（pre-emptive）がある³⁾。後者はPh⁺ALLのように、確立されたMRDモニタリング法がある疾患に対しては有効性が高く、必ずしも維持療法を必要としない群への介入を避けられるメリットがあるが、維持療法に用いる薬剤の抗腫瘍効果が不十分であれば再発が防ぎきれない。現時点ではすべてのAMLの症例に対して深いレベルまで測定可能な確立されたMRDモニタリング方法はなく、再発ハイリスクの症例を対象にMRDが陰性の状態から開始する前者の方法まで含めて維持療法が計画されることが多い。様々な合併症を起こしやすい同種移植後早期に治療を行うため、用いる薬剤は、原疾患に有効、臓器毒性や骨髄抑制が軽微で移植後早期に投与可能、GVHDは増悪させずに理想的にはGVL効果が増強される、などの条件が求められる。HMAや、Ph⁺ALLに対するTKIなどはある程度このような条件に当てはまる薬剤と考えられている。Ph⁺ALLではNCCNガイドライン2022年版からは移植後維持療