

血液内科グリーンノート

第  版

編著

木崎昌弘

埼玉医科大学名誉教授 / よみうりランド慶友病院 副院長

中外医学社

目次

I. 造血器腫瘍の分類

WHO 分類と ICC	〈木崎昌弘〉	2
-------------------	--------	---

II. 造血の仕組みと造血因子の基本

造血の仕組みと造血因子の基本	〈東 守洋〉	10
----------------------	--------	----

III. 血液疾患の診断に必要な形態アトラス

1. 末梢血・骨髓塗抹標本	〈三ツ橋雄之〉	18
2. 骨髓生検	〈百瀬修二〉	34
3. リンパ節生検	〈百瀬修二〉	41

IV. 血液診療に必要な検査とその解釈

1. 骨髓検査（穿刺，生検）	〈川田泰輔〉	52
2. リンパ節腫脹の鑑別疾患	〈山下高久〉	59
3. フローサイトメトリー	〈山下高久〉	63
4. 染色体検査（G-banding）/FISH 検査	〈岡村大輔〉	71
5. 血液診療に必要なゲノム情報	〈前田智也〉	79
6. 病態解析に必要なウイルス検査	〈齋藤晟太郎〉	92
7. 造血器腫瘍の画像診断	〈久慈一英〉	98
8. 止血検査	〈石川真穂〉	110

V. 主要な徴候の鑑別診断

1. 発熱・不明熱	〈荒井祐太〉	118
2. リンパ節腫脹	〈高橋直樹〉	122

3. 貧血	〈松永洸昂〉 128
4. 出血傾向	〈石川真穂〉 136
5. 白血球減少	〈坂田憲幸〉 140
6. 白血球増加	〈坂田憲幸〉 145

VI. 造血器腫瘍に対して必要な治療総論

1. 治療計画の立て方	〈木崎昌弘〉 152
2. 抗がん薬と化学療法	〈多林孝之〉 158
3. 造血幹細胞移植の実際と合併症対策	〈吉藤康太 森 毅彦〉 171
4. 免疫細胞療法（CAR-T 細胞療法と二重特異性抗体）の 実際と注意点	〈永沼 謙〉 192
5. 放射線治療の計画の立て方と実践	〈高橋健夫〉 203
6. 造血器腫瘍の治療に伴う感染症に対する対策	〈川村隆之 岡 秀昭〉 209
7. 安全で適正な輸血療法	〈山崎理絵〉 225
8. Hematological emergency への対応	
I ▶ 腫瘍崩壊症候群	〈川田泰輔〉 234
II ▶ 脊髄腫瘍性病変についての対応（脊髄圧迫症候群）	〈川田泰輔〉 238
III ▶ 大量出血への対応	〈平田公美〉 240
IV ▶ 抗がん薬漏出時の対応	〈平田公美〉 244

VII. 疾患各論

1. 鉄欠乏性貧血（IDA）	〈松永洸昂〉 250
2. 自己免疫性溶血性貧血（AIHA）	〈高橋康之〉 256
3. 寒冷凝集素症（CAD）	〈高橋康之〉 261
4. 二次性貧血	〈岡村大輔〉 265
5. 巨赤芽球性貧血	〈岡村大輔〉 274
6. 再生不良性貧血（AA）	〈山崎宏人〉 281
7. 赤芽球癆（PRCA）	〈山崎宏人〉 289
8. 発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）	〈高橋康之〉 294
9. 骨髄異形成症候群（MDS）	〈前田智也〉 301
10. 急性骨髄性白血病（AML）	〈黒川峰夫〉 315

11. 急性前骨髄球性白血病 (APL)	〈黒川峰夫〉 326
12. 急性リンパ性白血病 (ALL)	〈黒川峰夫〉 332
13. 慢性リンパ性白血病 (CLL) と類縁疾患	〈高橋直樹〉 340
I ▶ 慢性リンパ性白血病 (CLL) / 小リンパ球性リンパ腫 (SLL)	340
II ▶ 有毛細胞白血病 (HCL)	344
14. 慢性骨髄性白血病 (CML)	〈高久智生〉 346
15. 骨髄増殖性腫瘍 (MPN)	〈後藤明彦〉 356
I ▶ 真性多血症 (PV)	357
II ▶ 本態性血小板血症 (ET)	360
III ▶ 原発性骨髄線維症 (PMF)	363
16. ホジキンリンパ腫 (HL)	〈照井康仁〉 369
17. 非ホジキンリンパ腫 (NHL)	〈永沼 謙 照井康仁〉 379
18. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL)	〈塚崎邦弘〉 398
19. 多発性骨髄腫 (MM)	〈多林孝之〉 406
20. 原発性マクログロブリン血症 (WM), 原発性アミロイドーシス, キャッスルマン病 (CD)	〈渡部玲子〉 416
I ▶ 原発性マクログロブリン血症 (WM)	416
II ▶ 原発性アミロイドーシス	420
III ▶ キャッスルマン病 (CD)	423
21. 血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)	〈永沼 謙〉 426
22. 慢性活動性 EB ウイルス病 (CAEBV)	〈永沼 謙〉 430
23. 伝染性単核球症 (IM)	〈齋藤晟太郎〉 435
24. 免疫性血小板減少症 (ITP)	〈宮川義隆〉 440
25. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	〈宮川義隆〉 447
26. 播種性血管内凝固 (DIC)	〈池添隆之〉 453
27. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)	〈池添隆之〉 459
28. 血友病 (hemophilia)	〈川口(肥谷)うちな 大森 司〉 463
29. フォン・ヴィレブランド病 (VWD)	〈川口(肥谷)うちな 大森 司〉 470
30. 現場で役に立つ血栓症の診断と対応	〈川口(肥谷)うちな 大森 司〉 475

VIII. 実践に役立つ造血器腫瘍治療レジメン

1. 急性骨髄性白血病（AML）	〈多林孝之〉 484
2. 急性前骨髄球性白血病（APL）	〈多林孝之〉 492
3. 急性リンパ性白血病（ALL）	〈多林孝之〉 496
4. 慢性リンパ性白血病（CLL）とヘアリー細胞白血病（HCL）	〈多林孝之〉 500
5. 非ホジキンリンパ腫（NHL）	〈多林孝之〉 506
6. ホジキンリンパ腫（HL）	〈多林孝之〉 525
7. 成人T細胞白血病・リンパ腫（ATLL）	〈多林孝之〉 528
8. 多発性骨髄腫（MM）	〈多林孝之〉 531
9. 腎障害，肝障害の際の抗がん薬減量規定	〈多林孝之〉 543

付録

1 体表面積換算表	546
2 血液診療に役立つアプリ集	〈坂田憲幸〉 552
3 CTCAE 最新版の利用の仕方	〈高橋康之〉 554

索引	565
----	-----

造血の仕組みと造血因子の基本

まとめ

- ▶ 造血は骨髄の自己複製能と多分化能を有する造血幹細胞が段階的分化を経て各種血液細胞を産生するシステムで、1日に1,000億個以上の血球が新たにつくられる。
- ▶ 分化制御には転写因子ネットワーク、造血因子、エピジェネティック制御、シグナル伝達経路が協調してはたらく。
- ▶ 造血因子は血球産生を調節し、貧血や好中球減少症などの治療に臨床応用されている。

血球の産生・分化

- 造血はおもに骨髄に存在する造血幹細胞 (hematopoietic stem cell: HSC) から段階的な分化過程を経て各種の血液細胞を産生するシステムである。ヒトでは毎日赤血球が 1.5×10^{11} 個、白血球が 6.0×10^{10} 個、血小板が 1.5×10^{11} 個産生されていると推定され、1日に1,000億個以上の血球が新たにつくられることになる。血液細胞の寿命は、赤血球は120日、好中球は半日から1日、血小板は7～10日である。これらの血液細胞は、共通のHSCが骨髄で分化、増殖し、各種造血前駆細胞を経て産生される。

造血幹細胞

- HSCは、自己複製能と多分化能をもつ細胞である。骨髄のニッチ内では主に静止期 (G0) を保ち、必要時に活性化して生涯にわたり各系統の前駆細胞を供給する。HSCは骨髄の全有核細胞の約0.001～0.01%とわずかしき存在せず、ヒトで一般に $\text{Lin}^- \text{CD34}^+ \text{CD38}^- \text{CD90}^+ \text{CD45RA}^-$ の分画に濃縮される。定常状態ではHSCの分裂は低頻度で、日常の血球産生は主として下流の前駆細胞が担っている。

造血幹細胞とニッチ

- HSCは、骨芽細胞、血管内皮細胞、間葉系幹細胞などからなる特別な微小環境、ニッチによって取り囲まれている **図1**。このニッチは、HSCの維持と活動の

09

骨髓異形成症候群 (MDS)

まとめ

- ▶ 骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes: MDS) は造血幹細胞が腫瘍化したクローン性疾患であり、複数の遺伝子変異が発症に関与する。
- ▶ 無効造血と前白血球状態を特徴とし、血球減少に由来する症状・所見を認めるが、無症状の場合もある。
- ▶ 治療目標は予後予測スコアに基づくリスク分類で大きく異なり、高リスク群では生存期間の延長、低リスク群では生活の質の維持が重視される。
- ▶ 治癒が期待できる唯一の治療は同種造血幹細胞移植であり、移植非適応の高リスク群は低メチル化剤が標準治療となる。
- ▶ 低リスク群の治療は輸血回避や輸血依存脱却を目的とし、患者背景に応じてレナリドミド、ルスパテルセプト、赤血球造血刺激因子製剤、免疫抑制療法などが選択される。

疫学

- 診断時の年齢中央値は 70 歳を超え、一般に高齢男性に多い。

病因・病態

- 複数の遺伝子変異が発症に関与し、変異は症例ごとに多様である。
- 病態形成に関与するドライバー変異は、診断の前より胚細胞や正常造血細胞に存在する。変異の種類や数は診断や病期進行時にも増加し、クローンの多様性が拡大する。
- 再生不良性貧血 (AA) や発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) など、他の骨髓不全症と病態的な重複を示す。
- 主な分子異常に、スプライシング複合体、エピジェネティック制御 (DNA メチル化やヒストン修飾)、転写因子、コヒーシ複合体、シグナル伝達経路、DNA 傷害チェックポイントに関わる遺伝子変異があり **表1**，予後や治療反応性に影響する。
- *SF3B1* 変異は WHO 分類第 5 版や国際コンセンサス分類 (ICC) の診断基準に組み込まれている。

3. 高リスク MDS の治療法

- 支持療法のみでの自然経過は極めて不良である。適応があれば治癒が期待できる唯一の治療法である同種造血幹細胞移植を速やかに行う。
- 高齢者での発症が多い MDS では移植適応外となる場合も多い。適応は暦年齢だけでなく、PS、併存症、臓器予備能、ドナー源の有無を踏まえて判断する。
- 移植非適応例では HMA が延命に最も有効な第一選択薬である。アザシチジンは本邦で唯一使用可能な HMA であり、DNA 脱メチル化作用と蛋白合成阻害作用を併せもつ。Pivotal 試験において生存期間中央値を 9.4 カ月延長し、2 年 OS が約 2 倍に改善した。芽球比率 20 ~ 30% の AML (FAB 分類の RAEB-t) に対しても 8.5 カ月の延命効果を示した。
- アザシチジンの効果発現は一樣でないため、病勢増悪がない限り 4 ~ 6 サイクル継続する。効果が得られても中断により多くが再発するため、可能な限り継続投与する。

処方例

- ビダーザ[®]注 1 回 75mg/m² 1 日 1 回 皮下注または 10 分かけて静注 7 日間投与と 21 日間休薬を 1 サイクルとし、これを繰り返す。



診断、治療のコツ

- ▶ 経過観察を経て MDS と診断される例や AML の初期段階が MDS と判定される場合があることに留意する。
- ▶ クローン性造血を認め、平均赤血球容積 (MCV) および赤血球粒度分布幅 (RDW) が増大している場合は MDS など骨髄性腫瘍への進展リスクが高い³⁾。
- ▶ 鉄キレート療法では、薬剤を少量から漸増し、肝腎機能障害などの副作用に注意しながら継続可能な用量に調整する。
- ▶ ESA 製剤は血清 Epo < 500 IU/L でその効果が期待できる。腎機能保持されている場合、Hb < 8.3g/dL で血清 Epo が 500 IU/L を超える (日本人データ⁴⁾) ことから貧血進行前に開始する。
- ▶ 将来の治療動向を見据える意味でも、本邦だけでなく、保険診療の枠組みを踏まえつつ、米国のガイドライン (年次更新)⁵⁾ も参考とする。