

血液内科 治療の トリセツ

【監修】 高折晃史
山下浩平

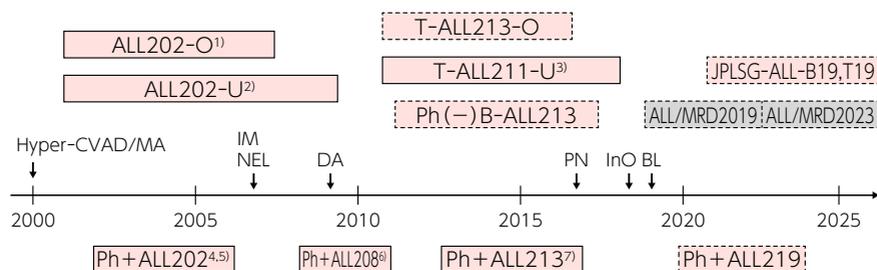
【編集】 新井康之

京都大学医学部附属病院

4 急性リンパ芽球性白血病（ALL）

急性リンパ芽球性白血病（acute lymphoblastic leukemia: ALL）の治療は Philadelphia (Ph) 染色体の有無で治療方針が異なり、①チロシンキナーゼ阻害薬の登場、②小児レジメンの拡大、③新規抗体医薬・免疫細胞療法の登場で大きな変化を遂げた（図1）。

Ph 陰性 ALL 治療のレジメン骨格は小児 ALL レジメンを基本とし、ステロイド、VCR, L-Asp を高用量含む多剤併用化学療法と、シクロホスファミドの分割投与を含む 4 剤の投与と高用量メトトレキサート (MTX) とシタラビン (AraC) 投与の交替療法である MD Anderson cancer center (MDACC) の hyper-CVAD/MA 療法の 2 つに大きく分けられる。Ph 陽性 ALL に関しては TKI+ステロイドあるいは強度の弱い化学療法 (non-intensive chemotherapy: non-IC) を併用した寛解導入療法が本邦では主流になりつつあり、可能な限り同種移植を行うことが勧められる。



■ JALSG □ Published
 ■ JSCT □ Not published

IM: imatinib, DA: dasatinib,
 PN: ponatinib, AraG: nelarabine,
 InO: inotuzumab ozogamicin,
 BL: blinatumomab

- 1) Leukemia. 2018; 32: 626-32
- 2) Blood Cancer J. 2014; 4: e252
- 3) Lancet Haemato. 2023; 10: e419-32
- 4) J Clin Oncol. 2006; 24: 460-6
- 5) Ann Hematol. 2018; 97: 1535-45
- 6) Am J Hematol. 2017; 92: 367-74
- 7) Blood Adv. 2022; 6: 624-36

図1 2000年以降の主な本邦 ALL study の変遷と新規治療薬の登場

Ph 陰性 ALL に対する治療法

▶ ALL/MRD 2023 プロトコール

PSL prephase (全年齢共通)

		day	1	2	3	4	5	6	7
MTX (メソトレキサート [®]) DEX (デカドロン [®])	15mg } 髄腔内 3.3mg }								
			1 回投与 (day1-7の間)						
PSL (プレドニン [®])	60mg/m ² (最大 100mg) 静注/経口		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

PSL prephase の間に、髄注を 1 回行う。この間にキメラ遺伝子スクリーニングおよび FISH による BCR-ABL の有無を確認する。

ステロイド投与により播種性血管内凝固 (DIC) やその他、合併症を発症した場合は髄注は延期する。初発時の中枢神経浸潤の有無の評価のため、寛解導入療法前に髄液検査と合わせて髄注を行うことが望ましい。

寛解導入療法 (A-1)

		day	1	2	3	5	6	7	8	9	11	13	15	16	18	20	21	22	
VCR (オンコピン [®])	1.3mg/m ² (最大 2mg) 静注		↓						↓				↓					↓	
DNR (ダウマイシン [®])	50mg/m ² 30 分点滴		↓	↓	↓														
CY (エンドキサン [®])	16-55歳 1000mg/m ² 56-65歳 500mg/m ² } 点滴		↓																
L-Asp (ロイナーゼ [®])	16-35歳 6000U/m ² 36-65歳 3000U/m ² } 4時間点滴								↓	↓	↓		↓	↓	↓				
PSL (プレドニン [®])	16-55 歳 60mg/m ² (最大 100mg) 経口 or 静注		↓ day1-21 連日													↓ T		
	56-65 歳 60mg/m ² (最大 100mg) 経口 or 静注		↓ day1-7 連日							↓ T								
Filgrastim (グラン [®])	150 μg/300 μg 皮下注 or 点滴							↓ day5以降連日、好中球≥5000 まで										

L-Asp 投与 30 分前からヒドロコルチゾン 100mg を点滴投与。

T: tapering

容され、例えば虚血性心疾患を伴う場合にはトリガー値はHb 8~10g/dLが推奨されている。

- 一方、鉄、ビタミンB₁₂、葉酸欠乏、あるいは溶血性貧血など、輸血以外の治療がある場合には原則として輸血は実施しない。

自己血輸血

- 同種血輸血の安全性は向上し、特に感染症伝播のリスクは低減されたが、同種抗原に対する不規則抗体が作られる可能性があり、胎児および新生児の溶血性疾患の原因になりうる。
- 輸血を必要とした待機的手術の80~90%は2000mL以内の出血量で手術を終えている²⁾ことから、これらの手術症例の多くは、術前貯血式などの自己血輸血を活用することで同種血輸血を回避できる可能性がある。
- 予定手術や予定出産で実施されることが多い。
- 血液内科の診療においては、ドナーからの骨髄採取ではリスクを極力回避するべく貯血式自己血輸血が実施されている。
- ドナーのHb値と体重、レシピエント体重を基に骨髄採取予定量と必要な貯血量を決定する⁶⁾。

血小板輸血

- 血小板輸血は血小板を補充することにより止血や出血予防をすることが目的で、血小板輸血は使用ガイドライン⁴⁾に則り実施する。
- 濃厚血小板1単位は全血200mL由来に相当し、10単位には $2\sim 4 \times 10^{11}$ 個の血小板が含まれる。
- 血小板輸血後は、その3分の1は脾臓に捕捉される。
- 患者体重50kgと仮定すると、濃厚血小板10単位輸血によって約4万/ μ Lの血小板増加が期待できる。
- 造血器腫瘍に対する化学療法や造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値は1万/ μ Lとされる。一方で、再生不良性貧血(AA)などの慢性的な造血不全で化学療法や移植を受けない状況で出血傾向がなければ血小板輸血トリガー値は5千/ μ Lとされている。ただし製剤供給の状況と患者の状態や医療環境に即して臨機応変に計画的に実施する。
- 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)では、血小板破壊が病態の中心であり、原則として予防的輸血は行わず、他の治療を優先する。
- 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群(TTP/HUS)やヘパリン起因性

血小板減少症（HIT）では、血栓症誘発の可能性があり予防的な血小板輸血は避ける。

- 外科手術前のトリガー値は5万/ μL 以上である。中心静脈カテーテル留置の際は血小板数2万/ μL 、腰椎穿刺には5万/ μL を目指して輸血する。活動性の頭蓋内出血を認める場合には10万/ μL を目指すことが推奨されている。
- 血小板輸血終了後10分から1時間後の補正血小板増加数（CCI）が低値の場合、免疫性血小板輸血不応を疑い、HLA抗体の有無を調べる。HLA抗体が陽性の場合には、HLA適合血小板を用いる。
- 血小板輸血では、製剤に含まれる血漿タンパクや血小板自体から分泌される生理活性物質に起因するアレルギー反応が多くみられる。
- アナフィラキシーなどの重篤な副作用あるいは、種々の薬剤の前投与によって予防できない反復する副作用がみられる場合には、製剤中の血漿成分を除去した洗浄血小板輸血の使用を考慮する。

新鮮凍結血漿（FFP）

- FFPの輸血は主に凝固因子補充を目的に実施する。
- FFP輸血の基準としては、①PTでINR 2.0以上もしくは、30%以下、②APTTでは上限の2倍以上、または25%以下であるが、臨床所見を考慮して実施する。
- 肝障害、L-asparaginase投与、播種性血管内凝固（DIC）に伴うフィブリノゲン低下（150mg/dL未満）、大量出血時の希釈性凝固障害、濃縮製剤のない凝固因子欠乏症および複合欠乏症などで適応がある。
- 凝固因子の血液中レベルを20~30%上昇させるのに必要なFFPは体重50kgの場合には約500mLである。
- TTPではFFPを置換液とした血漿交換を行う⁵⁾。
- 急性の大量出血などでは希釈性凝固障害では、FFP輸血のみで止血を得ることが難しいことも少なくなく、フィブリノゲンを効率よく補充するためにフィブリノゲン製剤やFFPから作製されたクリオプレシピテート製剤の使用を検討する。例えば血漿フィブリノゲンを100mg/dL上昇させるのに必要なフィブリノゲンは約4gで、これをFFPで補充するには2000~2400mLが必要になるが、フィブリノゲン製剤では200mLの投与で上昇が期待できる。
- ただしフィブリノゲン製剤の保険適応は、2024年3月現在、「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」と「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」となっていることに留意が必要である。

げられた。

▶ 痛みのマネジメント

血液内科の緩和ケアでは、化学療法や移植による粘膜障害、腫瘍浸潤によるリンパ節・骨病変、ウイルス感染や化学療法に伴う神経障害、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) などが身体症状の原因となる主要病態で、痛み、悪心・嘔吐、下痢、便秘、食欲不振、呼吸困難、倦怠感などを呈する可能性があるが、本項では頻度の高い痛みに関する薬物療法やケアについて述べる。

ポイント

- 痛みを評価し、原因を鑑別する。
- 鎮痛薬の調整と並行して薬物療法以外の方法（原疾患の治療、非薬物療法）も検討する (図1)。

マネジメントの基本

- 薬物療法は WHO 方式がん疼痛治療法の原則に従うことが推奨される³⁾。
 “by mouth” 経口的に
 “by the clock” 時刻を決めて規則正しく
 “for the individual and with attention to detail” 患者ごとに個別的で細かい配慮を
- 痛みのマネジメントの開始から、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)、アセトアミノフェン、オピオイドを単独使用あるいは併用を検討する。
- 中等度または重度の痛みに対しては、NSAIDs やアセトアミノフェンのみの使用は推奨されず、当初よりオピオイドの併用を検討する。
- 痛みの治療開始時に患者と痛みの治療のゴールについて話し合う。痛みは主観的で感覚体験かつ情動体験であり、NRS (Numerical Rating Scale) などの評価指標

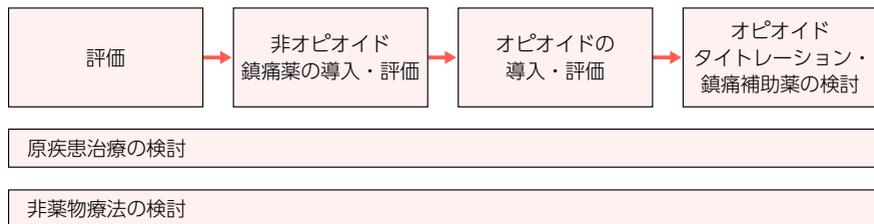


図1 痛みのマネジメントの基本フロー