

## 患者さんへの説明 第四回

### 慢性骨髄性白血病

当科で、患者さんに説明する際にお渡ししている資料です。インターネット (<http://medwebsv.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/index.html>) でも見ることができます。

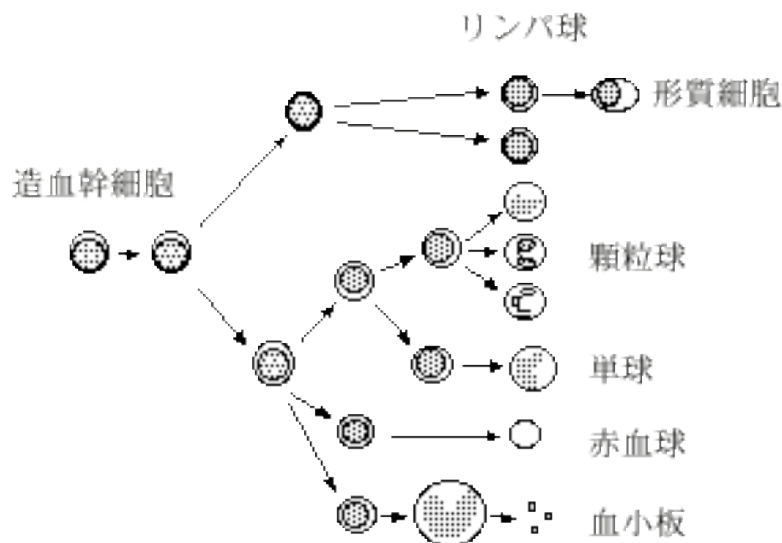
大阪市立大学 血液内科 日野雅之

患者さんの病気に対する理解を助けるための資料

#### 1. 慢性骨髄性白血病とは

血液は、白血球や赤血球、血小板などの血球成分と血漿成分からなっており、成人では、体重の約 13 分の 1 存在します。血球は、骨の中にある骨髄で造血幹細胞（血液の元となる細胞）より分化して血管の中に出てきます。赤血球は酸素を全身に運び、白血球は細菌などから体を守り、血小板は血を止める働きをしており、それぞれ寿命が来ると死んでいきます。

白血病はこのような造血機構に異常が生じて、血液細胞ががん化したために発病します。白血病は、腫瘍細胞の由来により骨髄性とリンパ性に分けられており、また、症状が急激に現われてくる急性白血病と徐々に進行してくる慢性白血病に分けられています。慢性骨髄性白血病は、種々の細胞に分化する能力を持った血液細胞ががん化し、各成熟段階の白血球（特に顆粒球）が異常に増加し、ゆっくり進行する白血病です。慢性骨髄性白血病細胞は**フィラデルフィア染色体**と呼ばれる特殊な染色体異常を持っています。慢性期には脾臓が大きくなる以外は、ほとんど自覚症状のない患者さんもありますが、数年の後、未熟な芽球が増加してくる急性転化をおこすと、発熱や骨の痛みが出たり、急性白血病のように貧血や出血、感染などの症状が現われ、病気のコントロールが難しくなります。



#### 2. 慢性骨髄性白血病の治療について

慢性骨髄性白血病は、慢性期の間は特別な治療をしなくても数年間症状を自覚し

ないこともあります。しかし、患者さんによって時期はまちまちですが、数年後には急性転化をおこし、急性白血病と同じような病態になって、病状のコントロールが非常に困難となり、亡くなってしまいます。そのため、状態の良い慢性期に造血幹細胞移植を行うのが、治癒を期待できる最良の方法と考えられていました。しかし、造血幹細胞移植では大量の抗がん剤や免疫抑制剤を使用するため強い副作用により亡くなってしまう可能性もあります。最近では、グリベックという新しい薬により約 50%の患者さんではフィラデルフィア染色体を持った白血病細胞が検査上認められなくなります。一方、サイトカインの一種であるインターフェロン療法も病期の進行を遅らせたり、約 10%の患者さんでは白血病細胞が検査上認められなくなります。これらの薬で病気が完全に治るかどうかは、現時点では不明です。その他ハイドレアという薬を白血球数を減らすために投与する場合があります。現在、慢性骨髄性白血病の治療方針は、患者さんの年齢、HLA 一致ドナーの有無、病期、治療に対する反応性、フィラデルフィア染色体の有無を考慮して決定されていますが、初期治療にはグリベックが用いられています。

急性転化期もしくは急性転化にいたる移行期には、グリベックを増量したり、急性白血病と同様の化学療法が行われ、慢性期に戻る場合もありますが、すぐに悪化するため、できるだけ早く同種造血幹細胞移植を行う必要があります。

### 3. グリベック、インターフェロンの副作用について

グリベックの副作用は比較的軽いのですが、筋肉の痙攣や筋肉痛、むくみや発疹などが見られます。なお、相互作用のためグレープフルーツは食べないようにして下さい。インターフェロンの副作用は、注射初期は感冒様症状（発熱、悪寒、筋肉痛、全身倦怠感、食欲不振など）がみられ、長期には脱毛やうつ症状が見られることもあります。

### 4. HLA について

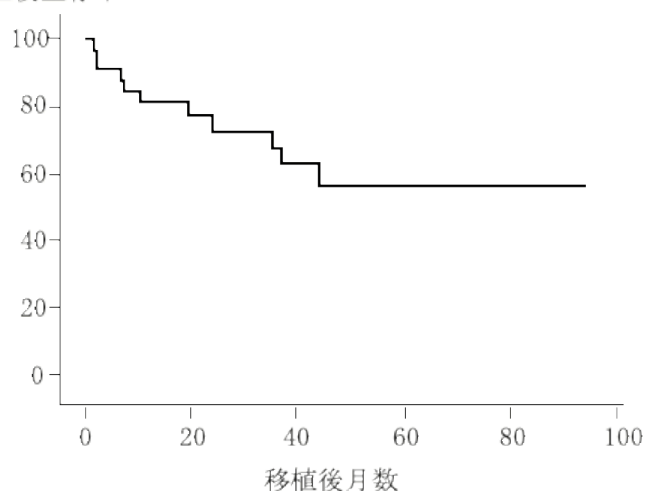
赤血球に ABO 式の血液型があるように、白血球にも HLA 型があります。HLA 型は、両親から各座半分ずつを遺伝的に受け継ぐため、兄弟姉妹間では 4 分の 1 の確率で一致しますが、非血縁者間（他人）では、数百～数万分の 1 の確率でしか一致しません。HLA 型の一致しない造血幹細胞移植は、拒絶反応や移植片対宿主病（GVHD）が高頻度に認められます。日本をはじめ多くの国で、血縁者間で HLA が一致したドナーが見つからない患者さんのために骨髄バンクが設立されており、現在、約 15 万人のドナーが登録されています。なお、最近では、母児間に免疫寛容（お互いの細胞を拒絶せずに受け入れること）が成立している場合があることが、報告されており、その場合は HLA が一致していなくても移植が可能な場合があります（研究的治療）。

### 5. 造血幹細胞移植について

白血病に対する治療を強力に行なえば、より多くの白血病細胞が死滅しますが、正常の血球に分化する造血幹細胞も死んでしまい、血球が自力で回復できなくなります。そこで大量の化学療法または放射線療法との組み合わせによって、骨髄を含めた体内にあるすべての白血病細胞と残存する正常の血液細胞を死滅させ、ドナーから採取した正常な骨髄を、静脈から輸血のように体内に入れ、破壊された骨髄と入れ換え、白血病を治してしまう治療が骨髄移植（BMT）です。造血幹細胞は、骨髄だけにあるのではなく、G-CSF を数日間注射することにより血管の中（末梢血）

にも流れ出てくることわかっています。また、赤ちゃんの臍の緒の中を流れている臍帯血にも存在していることが分かっており、これらを使って移植することも可能で、それぞれ末梢血幹細胞移植（PBSCT）、臍帯血移植（CBCT）と呼ばれています。移植には患者さん自身の造血幹細胞を用いる自家移植と他の人の造血幹細胞を用いる同種移植があります。造血幹細胞を移植する理由の一つは、大量の化学療法を行なった後に荒廃した骨髄の造血を再構築するためですが、同種移植を行なう利点は、ドナーの血球（特にリンパ球）を移植することにより、免疫の力を利用して白血病細胞が排除される（GVL）効果があることです。この作用は、移植後に再発したような場合にも利用され、ドナーのリンパ球のみを輸注すること（DLI）によって再発を免れる患者さんもあります。もちろんドナーのリンパ球は移植を受けた患者さん（レシピエント）の肝臓や消化管などの臓器に対しても、攻撃を仕掛ける場合があります。これが移植片対宿主病（GVHD）と言われる移植後の副作用で、感染と共に移植により命を失う原因の一つとなります。その他、移植には肝臓の静脈が詰まってしまう肝中心静脈閉塞症（VOD）、全身の細い動脈が詰まってしまう血栓性微小血管病変（TMA）等の重篤な合併症がたくさんあり、約20%（非血縁では30%）の患者さんが1年以内に亡くなっています（造血幹細胞移植を受けたため結果的に命が短くなってしまうこともあります）。移植した造血幹細胞が働かなくて血球が増えてこないことや、一度増えていたのになくなってしまうこともあります（生着不全）。これらの合併症を乗り越えた患者さん（慢性期の慢性骨髄性白血病）は、移植により50~60%が治癒しております。しかし、移植をしても30%程度の患者さんは再発します。なお、急性転化をおこした慢性骨髄性白血病の患者さんは、移植をしても95%以上が再発してしまいます。

移植後生存率



最近では、移植前投与する抗がん剤の量を減らした移植（ミニ移植）が考案され、抗がん剤の副作用を減らすことにより、今までは移植ができなかった高齢者（50~70才）や臓器障害をもつ患者さんも移植が可能となってきております。ただし、ミニ移植は、数年後の再発率などは、まだわかっていない研究的治療です。

## 6. 標準的治療と研究的治療（研究段階の治療）

造血器悪性疾患に対する治療には、標準的治療と実験的治療があります。標準的

治療とは、エビデンス（科学的な根拠）として臨床治験の結果、治癒率、再発率、治療関連死亡率などがわかっている治療で、多くの病院で行われています。研究的治療は治療効果を上げたり、副作用を減らしたりする目的で考案された新しい治療法で、当院をはじめとした高度先進医療機関で行われています。研究的治療と標準的治療の優劣は数年後にしか分かりませんので、新しい治療法が必ずしも良い結果になるとは限らないこともあります。医学、医療の進歩により研究的治療の一部は標準的治療になっていきます。なお、現時点での移植の適応は下記のようになっています。

## 造血幹細胞移植の適応（日本造血細胞移植学会 2002 年 4 月）

### 慢性骨髄性白血病

病期	治療反応性 ph 染色体	HLA 適合 同胞	非血縁	
			DNA 型適合	DNA 型非適合
第 1 慢性期	66%以上	R	R	R/CRP
	36-65%残存	R	R/CRP	NR
	35%以下	R/CRP	NR	NR
移行期/第 2 慢性期		D	D	D
急性転化期		R	R/CRP	CRP

（用語の説明）

D：積極的に移植を勧める場合

R：移植を考慮するのが一般的な場合

CRP：研究的治療（標準的治療にはなっていない）

NR：一般的に勧められない場合

\*ミニ移植は、すべて CRP です。

### 7. セカンドオピニオンについて

現時点で治療法が確立されていない（最も良い治療法が決まっていない）疾患に対しては、種々の大学病院で異なった治療法（多くは研究的治療）が行われている場合もあります。御自身が治療法の選択に迷われているのであれば、多くの情報を得て判断されることが重要です。そのために他の専門医にセカンドオピニオンを受けることが可能です。セカンドオピニオンを希望される場合は、紹介状を用意しますので主治医にお知らせ下さい。

大阪市立大学血液内科（平成 15 年 3 月改定）

外来 06-6645-3391  
病棟 06-6645-3070