

白血病



はじめに

白血病は小児がんの約40%を占める大きなグループです。小児白血病の約70%は急性リンパ性白血病（ALL：Acute lymphoblastic leukemia）、約25%は急性骨髄性白血病（AML：Acute myeloid leukemia）で、そのほかに慢性骨髄性白血病（CML：Chronic myelogenous leukemia）、骨髄異形成症候群（MDS：Myelodysplastic syndrome）、若年性骨髄単球性白血病（JMML：Juvenile myelomonocytic leukemia）などが少数ですが存在します。この冊子では、主にALLとAMLについて述べます。

．急性リンパ性白血病（ALL）

1．発病の仕組みと診断

私たち人間の血液細胞は赤血球、白血球、血小板の3つからなり、毎日骨髄で作られています。白血病は、これから血液細胞になる若い細胞（芽球 = 白血病細胞）が、赤血球、白血球、血小板に成熟・分化せず、骨髄に蓄積することによって起こります。芽球の増加により骨髄内で正常の造血を行うスペースがなくなると、血液細胞が作れなくなります。すなわち、赤血球の減少により貧血が、白血球の減少により感染症（発熱）が、血小板の減少により出血点あるいは紫斑が出現したり、出血した血液が止まりにくいなどの症状が出ます。

また、骨髄だけでなく肝臓や脾臓においても芽球が増加することがあり、肝脾腫が起こります。

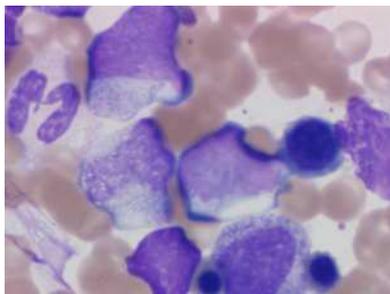
手足の指先などを流れる末梢血では、貧血と血小板減少がほぼ全例で見られます。しかし、芽球が末梢血に多く出るタイプとあまり出ないタイプがあるため、白血球は増加することもあれば減少することもあります。

診断は骨髄穿刺により骨髄細胞を採取し、白血病細胞を検査して確定します。小児では骨が軟らかいため、骨髄穿刺は大きな負担となる検査ではありませんが、痛みをともなうため、全身麻酔あるいは鎮静下に行われることも多くなってきました。

主な鑑別診断（紛らわしい病気との識別）は再生不良性貧血（3つの血液細胞すべてが減少し、芽球はみられない）ですが、ALLの診断は容易です。骨髄で正常細胞が減少し、ALL細胞が全体の30%（旧FAB分類、新WHO分類では20%）以上を占めていればALLと診断されます（図1A、B）。

図 1A: 正常の骨髄所見

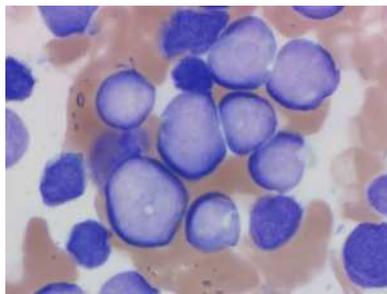
さまざまな系列の正常血液細胞がみられる。



(光学顕微鏡、1,000倍)

図 1B: ALL 患児の骨髄

正常細胞の減少とリンパ芽球の増加がみられる。



(光学顕微鏡、1,000倍)

1970年代から用いられてきた FAB分類では芽球の形態により ALL の細胞は L1、L2、L3 に分けられていましたが、現在ではその分類は大きな意味がないとされています。より重要なのは、芽球の細胞表面に出ている分子(抗原、マーカー)を調べることです。細胞表面には細胞系列によってそれぞれ特異なマーカーが出ています(次頁表1)。たとえば ALL か AML か、ALL の中で T 細胞型 ALL か B 前駆細胞型 ALL か、などが、現在では約 1 日でわかるようになっています。このほか細胞質内マーカーもあり、診断困難例では役に立つ検査法です。

表 1 白血病のマーカー分類

病名	型	細胞表面マーカー	細胞質内マーカー
ALL	T 細胞型 ALL	CD2、CD5、CD7	CD3
	B 前駆細胞型 ALL	CD19、(CD10)、HLA-DR	CD79a
AML		CD13、CD33、HLA-DR	MPO(骨髄ミエロペ ルオキシダーゼ

参考：T 細胞型 ALL では細胞質内 CD3 が陽性になる。

B 前駆細胞型 ALL では細胞質内 CD79a が陽性になる。

AML では細胞質内 MPO (骨髄ミエロペルオキシダーゼ) が陽性になる。

細胞表面マーカーの検索とならんで重要なのが遺伝子検査および染色体検査です。がんはすべて細胞の核内にある遺伝子に変異して起こると考えられていますが、白血病は骨髄細胞のがん化によって起こります。遺伝子異常は染色体異常として検出されることもありますが、DNA あるいは RNA を調べることでわかります。通常ヒトの染色体は 46 本ですが ALL 細胞では 50 本以上あることも多く、また数は 46 本でも、その一部が入れ替わっている (= 転座という) 場合があります。この入れ替わって新しくできた遺伝子の融合は RNA の検査で調べることができます。表 2 に代表的な染色体異常と遺伝子異常を示します。これらの情報は白血病を分類する上で重要なだけでなく、それぞれの患児の治りやすさを予測し、病気が治ってゆく様子を把握し見守る手段にもなります。

表 2 ALL の代表的な染色体異常・遺伝子異常

	染色体異常*	遺伝子異常	治りやすさ
B 前駆細胞型 ALL	t(9;22) フィラデルフィア染色体	BCR/ABL 融合	治りにくい
	t(4;11)	MLL/AF4 融合	治りにくい
	染色体数 45 本未満		治りにくい
	t(12;21)	TEL/AML1 融合	治りやすい
	t(1;19)	E2A/PBX1 融合	治りやすい
	染色体数 50 本以上		治りやすい
T 細胞型 ALL		TAL1 変異	治りにくい
	t(11;19)	MLL/ENL	治りやすい
		HOX11 高発現	治りやすい
		NOTCH1 変異	不明

* t(9;22)は9番の染色体と22番の染色体の間の転座を示す。

2 . 発病の原因

小児の急性リンパ性白血病（ALL）のほとんどは原因が不明です。ただし、放射線被曝、ある種の抗がん剤の使用などの環境要因が白血病を引き起こすことは分かっています。また、ダウン症候群においてAMLの頻度が高いなど、体質要因が白血病を引き起こす例も知られています。

一卵性双生児では胎生期に子宮内で胎盤の血管を介して白血病になる可能性をもった細胞が一方の胎児からもう一方の胎児に移ることが報告されています。しかし、白血病患児の二卵性の双生児、あるいは兄弟姉妹において白血病の発症が多いということはありません。

なお、小児の白血病を引き起こすウイルスは発見されていません。

3 . 治りやすさを決める予後因子

1970年代に10%台だった急性リンパ性白血病（ALL）の治癒率は、現在では80%台になっています。その過程でALLの治りやすさ（=予後）はそれぞれの症例で異なることが明らかになってきました。すなわち、同じ治療を行っても治りやすい群と治りにくい群があるのです。たとえば発症時に白血球数が少ない症例は多い症例より治りやすい、発症時の年齢が1歳未満と10歳以上は1～9歳よりも治りにくい、など。これらを予後因子といいます。現在までに多数の予後因子が明らかにされてきました（表3）。

表3 急性リンパ性白血病(ALL)の予後因子

白血病の細胞生物学に基づくもの

試験管内での芽球の増殖性

試験管内での芽球の薬剤に対する感受性

特定の染色体異常

特定の遺伝子異常

患児の体質に基づくもの

薬剤代謝、薬物の解毒の個人差（薬物代謝酵素の遺伝子多型）

治療に対する反応性

発症後1週間での芽球の減少

発症後約3ヶ月での微小残存病変

そのほか

初診時の白血球数

患児の年齢

患児の性別

予後因子の発見・解析から明らかになったことは、すべての患児を同じ方法で治療しなくともよいということです。予後良好な症例はより弱い、安全な治療を行い、予後不良な症例はより強い、比較的危険な治療を発症後早期から行うことにより、各患児における最適の治療法を選択することが可能になっています。このことを患者の「層別化」といいます。

4．治療

急性リンパ性白血病（ALL）治療の基本は化学療法です。3段階で行います。

（1）寛解導入療法

ステロイド剤（副腎皮質ホルモン）と抗がん剤を3～4種類用います。期間は4～6週間です。この期間は白血病細胞の崩壊に伴う問題や治療に伴う合併症が起こりやすく、厳重な管理が必要です。

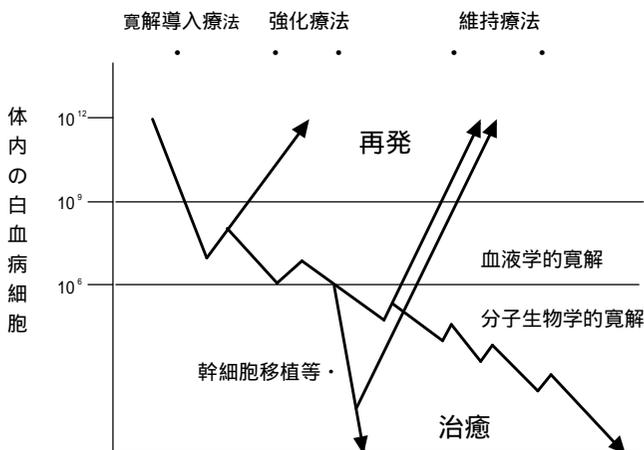
治療後、骨髄に正常細胞が現れ、輸血が不要になり、白血病細胞が5%未満に減少すると、「完全寛解」と判断されます。現在では全症例の98%が完全寛解に到達します。患児は見かけ上、完全によくなります。しかし、ここで治療を中止すると必ず再発することがわかっています。

（2）強化療法

化学療法により、寛解の程度を深める治療です。急性リンパ性白血病（ALL）発症時に体内にある白血病細胞の数は、約1兆個と概算されます。寛解導入療法により、これが約千分の一に減少しますが、まだ残っている細胞は多数あります。ALL治療の根本はこれを段階的に減

らすことです（図2）。アルキル酸やシタラビン、メソトレキサート（MTX）などの抗がん剤の点滴治療が中心で、6～12か月間行われます。

図2 急性白血病における体内白血病細胞量の推移の模式図



ALL細胞は中枢神経系あるいは精巣（睾丸）など、薬剤の届きにくい部位（聖域という）に逃げ込むことがあります。それを予防するために、頭蓋照射、薬剤の髄注（腰椎穿刺を行い抗がん剤を注入する）、抗がん剤の大量点滴治療などが行われます。中枢神経再発に対する頭蓋照射の予防効果は抜群で、70年代にはすべての症例に対して行われました。しかし、年少児に行われると、知能発達の遅延や低身長などを引き起こすことがあるため、現在、頭蓋照射は中枢神経再発のリスクの高い10%ほどの症例に限って行われるようになりました。大量抗がん剤療法により、精巣再発はきわめてまれになっています。

（3）維持療法

外来で、主に経口抗がん剤を用いて1～2年間行われます。この時期

は、学校生活など通常の生活を送ることができます。維持療法を省略すると再発が多くなることがわかっています。

(4) 造血幹細胞移植

きわめて強い治療で、治療効果も大きいのですが、早期の合併症が多く、また晩期障害も多いため、その適応は厳しく制限され、上記の寛解導入療法・強化療法・維持療法を行っても効果がない場合などに行われます。

骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植などさまざまな方法があり、また本人の細胞を用いる自家移植と他人の細胞を用いる同種移植に分かれます。

5 . 小児ALLが成人に比較して治りやすい理由

治療が困難なフィラデルフィア染色体陽性例が約3%と、成人に比べて少ない。小児は肝臓や腎臓などの内臓が健康であり、また糖尿病などの内臓疾患が少ないため、薬剤を減量する必要が少ない。母親など保護者が治療に協力的であり、薬剤の飲み忘れが少ない、などの理由があります。

症例数が少なく各施設で独自に治療を決めることができないため、30年前から日本を含む世界中で、多施設共同研究が行われてきました。そのことが幸いし、豊富な症例が蓄積されて現在の層別化治療（各症例の予想予後に添った治療）に結びついています。

6 . 乳児 ALL

12か月未満の乳児のALLは、1歳以上の小児のALLと白血病細胞そのものの性質が異なり、また薬剤投与に際して細心の注意が必要であ

るため、世界的に別立ての治療計画が用いられています。なかでも 6 か月未満の乳児 ALL は、MLL 遺伝子の変異を伴うことが多く、中枢神経に浸潤しやすく、また薬剤がたいへん効きにくいいため、国内では造血幹細胞移植が行われています。欧米では強力な化学療法が試みられていますが、満足できる成果は得られていません。

7 . フィラデルフィア染色体陽性 ALL

小児 ALL の約 3% を占める病型です。通常の ALL に対する薬剤は効きにくく、第 1 寛解での造血幹細胞移植が適応すると考えられています。ただし、後述する慢性骨髄性白血病 (CML) におけるがん遺伝子 BCR/ABL に対する分子標的薬剤であるイマチニブがある程度効果があることもあり、今後は移植の不要な症例を選んで取り出すことが可能になると思われます。

8 . 再発 ALL

現在でも全 ALL 症例の約 20% は再発します。再発の時期により、その後の予後は変わってきます。例えば第 1 寛解期間が 30 か月以上の症例に骨髄再発が起こった場合には、再び化学療法だけで治癒する可能性があります。診断後 18 か月以内に骨髄再発が起こった場合には造血幹細胞移植を用いて治療しなければなりません。また、中枢神経系や精巣など、骨髄以外に再発 (髄外再発) した場合にはさらに別の方法が必要になります。幸い ALL の再発例はどんどん減少していますが、再発例の治療はかえって困難になってきているため、研究グループを超えた臨床試験が必要と考えられています。

．急性骨髄性白血病（AML）

1．診断

急性骨髄性白血病（AML）は骨髄で芽球 = 白血病細胞（AML 細胞）が増加する疾患です。1970 年代から芽球の形態により AML の細胞は M0 から M7 まで 8 種類に分類されていました（FAB 分類と呼ばれる。表 4）。骨髄細胞のうちどのタイプの細胞が白血化したかによって AML を細かく分けたのです。

表4 急性骨髄性白血病(AML)の分類(FAB分類)

M0	骨髄球系細胞への分化傾向がほとんどない骨髄芽球
M1	成熟傾向のない骨髄芽球
M2	成熟傾向のある骨髄芽球
M3	前骨髄球、APL
M4	骨髄単球性芽球、AMMoL
M5	単球性芽球、AMoL
M6	赤芽球系細胞
M7	巨核芽球

一方、染色体・遺伝子研究の進歩により、AMLの多くの症例で特徴的な染色体異常があり、それが予後と関連することが分かってきました。現在用いられているWHO分類では、4つの染色体異常を独立したグループとして扱っています（次頁表5）。

表 5 染色体異常のある AML (WHO 分類)

t(8;21)のある AML

inv(16)または t(16;16)のある AML

t(15;17)のある AML

11q23 異常のある AML

2 . 原因

急性リンパ性白血病 (ALL) 同様、急性骨髄性白血病 (AML) の大多数の症例の原因は不明です。ただし前述のように、ダウン症候群では M7 タイプの AML が多く、また通常の AML に比べて弱い化学療法で治癒します。

ALL や神経芽腫などの小児がんの治療後に AML が起こることがあり、それらは「治療関連性 AML」あるいは「二次性 AML」と呼ばれます。放射線照射、アルキル化剤やトポイソメラーゼ阻害剤などの抗がん剤などが用いられた症例にみられることがあります。化学療法で治癒させることは難しく、移植療法が行われます。

3 . 治りやすさを左右する予後因子

ALL に遅れて AML においても予後因子が明らかになってきました。t(8;21)、t(15;17)、inv(16)は予後良好因子であり、-7 や複雑核型異常は予後不良因子です。Flt3 遺伝子の増幅は染色体異常から独立した予後不良因子です。また、治療の効き具合も予後に相関する可能性が示されていますが、まだ証明はされていません。AML は症例数が多いこともあり、ALL のような患児の層別化は進んでいませんでしたが、最近の治療計画では上記の予後因子を組み込んだ層別化治療が試

みられています。

4．治療

急性骨髄性白血病（AML）治療の基本は化学療法ですが、ALLと異なり、効果の明らかな薬剤（キードラッグ）が少ない一方、治療期間は短くてすみます。

（1）寛解導入療法

アントラサイクリン系薬剤（ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン）とシタラピンの2剤あるいはそれにエトポシドを加えた3剤を用います。強力な治療であり、重篤な感染症を起こす頻度は高いのですが、約90%の症例が完全寛解に入ります。

（2）強化療法

上記の寛解導入で用いられたキードラッグが再び用いられます。シタラピンは大量療法として用いられることもあります。強化療法は4～5回、3～4週間に1回繰り返されます。ALLと異なり、維持療法は必要ないとされています。

（3）造血幹細胞移植

急性骨髄性白血病（AML）において同種移植は化学療法に優るとする報告もありましたが、ALLと同様、AMLにおいても移植の適応は狭められる方向にあります。ただし各国のプロトコールにおいて移植の適応は異なっています。

過去においてはAMLに対して自家移植が用いられたこともありましたが、現在では化学療法に優る治療ではないと考えられています。

5 . APL の治療

t(15;17)の染色体異常のある AML を APL といいます。治療に当たっての大きな問題は、DIC（播種性血管内凝固）を高頻度に伴うことです。1990 年代に、血液の凝固を抑えるビタミン A の誘導体である all-trans-retinoic-acid が用いられるようになり、安全に治療が行えるようになりました。

6 . ダウン症候群を合併した AML の治療

ダウン症候群は前述の M7 型 AML に合併することが多いのですが、化学療法で約 90%が治癒します。ただし、ダウン症候群患児にはメソトレキサート（MTX）やシタラピンなどの抗がん剤の毒性が強くなるため、薬剤量を大幅に減量した治療が行われています。

7 . 再発 AML

ALL に比べると明確な方針は得られていません。ほとんどの症例で造血幹細胞移植が適応（効果のある治療方法）となります。最近 CD33 抗体と化学療法剤を組み合わせた薬剤である Mylotarg が登場し、成人同様小児においても再発例に試されています。

・慢性骨髄性白血病（CML）

小児にはきわめてまれです。2000年に入り、慢性骨髄性白血病(CML)の白血化に重要な役割を果たしているがん遺伝子BCR/ABLを標的にしたイマチニブという小分子薬剤が開発されて以後、CMLの治療法は一変しました。

従来はインターフェロンを用いて病状を安定させた後に同種移植が行われていましたが、現在ではまずイマチニブ治療を行い、染色体検査または遺伝子検査で異常細胞の数をモニターしながら治療戦略を練るようになってきました。イマチニブに続く、他の低分子化合物も得られてきており、成人では同種移植の適応は少なくなっています。しかし、本当に同種移植なしに治癒する症例があるかどうかは分かっていません。移植死亡率が成人に比べて格段に低い小児に対してどのような戦略を取るべきかは、まだ決まっていません。今後は、晩期障害がより軽いと考えられるミニ同種移植が行われるようになるかもしれせん。

・骨髄異形成症候群（MDS）

小児における頻度はきわめて低い疾患群です。国内で15歳以下の発生数は1年間に50～100例です。このうちJMML（若年性骨髄単球性白血病）は、最近10年間に確立された概念です。主に2歳以下の年少児に発症します。脾臓の腫大、白血球の増加、血小板減少などがあり、遺伝子検査で診断を確定します。現在のところ大多数の例で同種移植が適応です。そのほかのMDSは、世界的にも一定の治療方針は得られていません。小児血液学会のMDS委員会が診断と治療の標準化を目指した活動を行っています。

おわりに

以上、小児の白血病についての診断と治療の基本を大まかに述べました。近年、多施設共同研究による統一治療（プロトコール治療）を用いることにより、全体の予後が大幅に改善されてきました。しかしながら、治療に伴う合併症や晩期障害の発生は、依然として無視できない大問題です。これまで同様、全症例登録による臨床研究の推進が肝要と考えられます。

（真部 淳 聖路加国際病院小児科）

財団法人がんの子供を守る会 発行：2007年7月 改訂：2007年11月14日

〒111-0053 東京都台東区浅草橋1-3-12 TEL 03-5825-6311 FAX 03-5825-6316 nozomi@ccej-found.or.jp

この疾患別リーフレットはホームページからもダウンロードできます（<http://www.ccej-found.or.jp>）。

白血病 悪性リンパ腫 脳腫瘍 神経芽腫 肝がん・腎がん・胚細胞腫
横紋筋肉腫 骨肉腫・ユーイング肉腫 網膜芽細胞腫 その他の腫瘍
腫瘍に関わる(遺伝性)疾患 造血幹細胞移植 晩期障害

カット：永井泰子