

## 急性白血病治療における最近の進歩

血液内科 診療教授 塚田 順一

白血病は、骨髄に存在する造血幹細胞ががん化したと考えられています。発病原因として、放射能被ばく、化学物質、ウイルスなどが知られていますが、その大部分の原因は依然不明です。患者年齢分布において、中高年だけではなく、小児期から若年成人にも発症することが広く知られており、若い人のがんの代名詞にもなっています。正確なデータはまだありませんが、日本における年間死亡者は推定人口10万人あたり6人程度と考えられており、100万都市では年間60人と換算されます。従来から白血病は難治で不治の病として例えられてきました。しかし、近年の医学進歩によって、白血病は治る(治癒可能な)病気となりました。これは、この病気の重要な特徴であり、現代医学においても薬だけで治癒可能な数少ないがんの一つです。

### 白血病化学療法の変遷

発症時、腫瘍(白血病)細胞は少なくとも患者体内に1兆個は存在すると考えられています(図1)。これを治癒させるには、腫瘍細胞を限りなくゼロに近づける必要があります。ここにおいて、治療の基本は抗がん薬による多剤併用強力治療で、病初期に寛解導入療法として多種類の抗がん薬によって腫瘍量を一気に1,000分の1以下に減少させることが重要です(図1)。これに成功すると、正常な血液が回復し、病状は改善します。これを寛解導入成功と言います。寛解到達後は、地固め療法、強化維持療法を順次行っていき、腫瘍細胞の根絶を目指します。しかし、従来からこのような治療は行われており、実は大きく変わっていません。では、近年急性白血病の治療が急速に進歩した大きな理由として、多くの方は抗がん薬が改良されたためと考えるかもしれません。しかし、これは間違いで、支持療法の革新が大きなインパクトを与えています。無菌管理、抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、G-CSF製剤などの感染症やその他の内臓臓器合併症への対策が数段効果的となり、強い抗がん療法を行っても重い

合併症を起こさず、十分量の抗がん薬が投与できるようになったことが最も大きな変化です。これらの支持療法を行う血液内科医の臨床力も同様に格段向上しました。以前は、強い抗がん治療を行うと、臓器合併症のため、次のコースで十分量の抗がん薬が投与できなくなり、治療が上手くいかないことがしばしばありました。支持療法の進歩は、単に安全に抗がん薬を投与できるようになっただけでなく、支持療法を中心とした臨床医学全体の進歩が白血病の予後を大きく押し上げています。

### 分子標的薬の登場

従来の抗がん薬に対して強い味方も登場しており、これらが多くが分子標的薬です。がん治療における創薬として、がん分子を標的としたがん細胞に特異的な薬の総称です。有名なものに、BCR・ABL融合遺伝子陽性急性白血病に対するBCR・ABL特異的チロシンリン酸化酵素阻害薬や急性前骨髄球性白血病に対するレチノイン酸があり、内服薬(飲み薬)であり飲むことよって80から90%の患者が寛解となります。注意点として、これら分子標的薬にはまだ白血病を治癒させる力はなく、分子標的

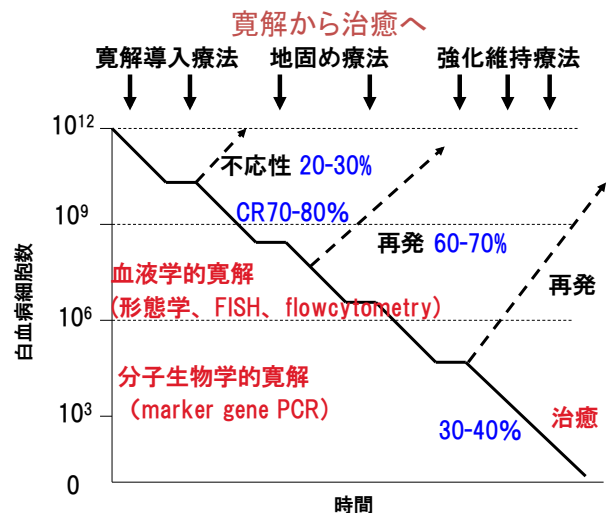


図1 □□□□□□□□□□□□□□□□

薬だけではなく従来の抗がん薬を併用して治療を目指します。また、BCR・ABLなどの標的となる特異的な遺伝子異常を持った白血病にしか効かないため、これらが使える白血病は一部です。しかし、分子標的薬を使用できる患者の予後は、従来の治療と比較して各段に向上しました。

### 造血幹細胞移植の整備

では、抗がん薬が効きづらい白血病はどうすべきかが問題となりますが、これには更に強い味方である同種造血幹細胞移植(図2)があります。同種造血幹細胞移植という言葉は聞きなれないと思いますが、骨髄移植と言えば、多くの方が一度は聞いたことがあると想像します。確かに、白血病に対する移植は骨髄移植から始まりましたが、現在では他に末梢血幹細胞移植や臍帯血移植も行われています。血縁間(患者と血のつながったドナー)では骨髄移植と末梢血幹細胞移植が行われ、非血縁間(患者と血のつながっていない他人)に関しては、これら全てにバンクが整備されコーディネートが可能です。この治療法の原理は、患者の病気になった造血幹細胞を取り除き、健康なドナーから提供された造血幹細胞に入れ替えることです。例として、抗がん薬や分子標的薬での治療をしても腫瘍細胞が残ってしまった患者が、同種造血幹細胞移植の適応となります。しかし、腫瘍細胞の残存量が多すぎる場合は、移植をしてもすぐに再発することが判っており、医学的に移植適応はなく、適応となるのは残存腫瘍量が少ない場合とされています。注意点として、同種移植

を受けると、多くの場合拒絶反応であるGVHD反応が皮膚、胃腸や肝臓などに生じ、また、病気の造血幹細胞を取り除くために大量の抗がん薬や放射線照射を必要とし、この副作用は通常の抗がん薬治療よりもとても重篤です。このため、同種造血幹細胞移植は患者の生命に関わるハイリスク治療と位置づけられており、移植を受けなくても治療が望めるのであれば、それがベストです。

### 現在の課題と展望

ご存じのように、日本は高齢社会を迎えています。このため、高齢者の白血病が増加しつつあります。高齢者の臓器機能は必然的に若い時に比べて低下しており、若い患者に行うような十分量の抗がん薬治療が不可能です。その結果、抗がん剤で白血病を取り除くことは難しく、移植をすることも困難で、一般的に高齢者白血病の予後は不良です。しかし、これを打開するために、高齢者に適した抗がん薬治療も開発されつつあり、移植に関しても、ミニ移植という患者への負担を軽減し、高齢者でも実施可能な移植方法が登場しています。

一方、血縁間移植でのドナーは、両親からの白血球型式であるHLAが遺伝するため兄弟姉妹が最適です。しかし、両親からの遺伝子形式を考えると、兄弟姉妹間でHLAが一致する確率は25%(兄弟姉妹間の赤血球型ABOの一致率と同じ)であり、現代日本の兄弟姉妹の少ない家族構成には合わなくなっています。このため、HLAが合わない血縁ドナーからも可能な移植方法が近年登場しています。これによって、ドナー範囲が拡大し、患者はドナーがいなくて移植を受けられない事態を回避できるようになってきています。

このように、白血病の治療法は急速に進歩し、現在では長期生存の治療率は40%から50%とされています。しかし、依然さまざまな課題が存在し、専門施設での適切な判断が重要です。

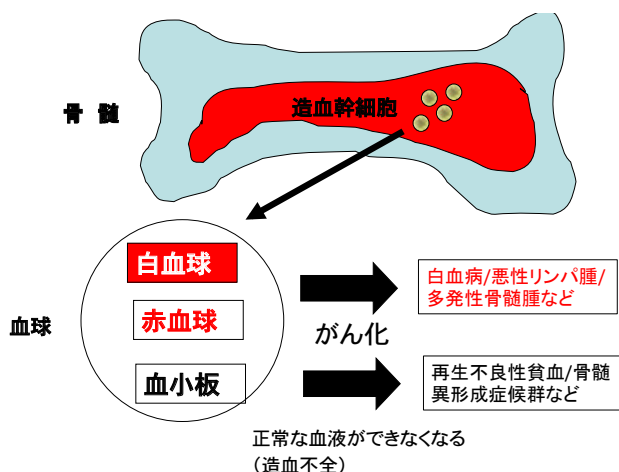


図2 造血幹細胞移植の必要な病気