

白血病の種類および造血幹細胞移植の意義

稲本 賢弘

国立がん研究センター 中央病院 造血幹細胞移植科

第30回がん登録協議会学術集会 June 9, 2021

白血病の種類および 造血幹細胞移植の意義

稲本 賢弘
Yoshihiro Inamoto MD PhD


 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科
 Division of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
 National Cancer Center Hospital, Tokyo

1

日本がん登録協議会 第30回学術集会

COI開示

筆頭演者名：稲本 賢弘

当演題発表に関し、開示すべきCOIはありません。

2

白血病とは何か

白血病 (Leukemia) は、「血液のがん」ともいわれ、遺伝子変異を起こした造血細胞 (白血病細胞) が骨髄で自律的に増殖して正常な造血を阻害し、多くは骨髄のみにとどまらず血液中にも白血病細胞があふれ出てくる血液疾患である。

白血病細胞が造血の場である骨髄を占拠するため造血が阻害されて正常な血液細胞が減るため感染症や貧血、出血症状などの症状が出やすくなり、あるいは骨髄から血液中にあふれ出た白血病細胞がさまざまな臓器に浸潤 (侵入) して障害することもある。

<https://ja.wikipedia.org/wiki/白血病>

3

白血病とは何か

白血病は遺伝子変異の結果、増殖や生存において優位性を獲得した造血細胞が骨髄で自律的に増殖するクローン性の疾患群である。白血病は分化能を失った幼若細胞が増加する急性白血病と、分化・成熟を伴いほぼ正常な形態を有する細胞が増殖する慢性白血病に分けられる。分化の方向により骨髄性とリンパ性に大別される

■急性白血病

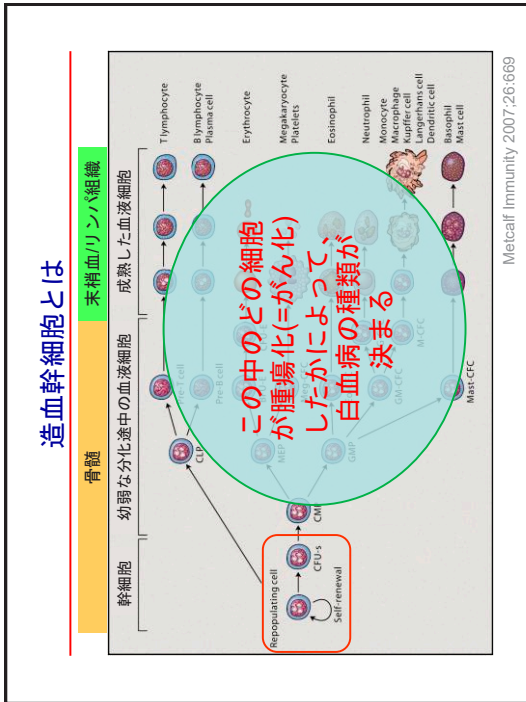
- └─ ■骨髄性
- └─ ■リンパ性

■慢性白血病

- └─ ■骨髄性
- └─ ■リンパ性

日本血液学会・日本リンパ網内系学会編『造血器腫瘍取扱規程』2010年

4



5

白血病分類の歴史

1976年 FAB (French-American-British)分類
細胞形態+免疫学的マーカーを用いた分類

2001年 WHO (World Health Organization)分類 第3版
2008年 WHO (World Health Organization)分類 第4版
2017年 WHO (World Health Organization)分類 改訂第4版

細胞形態、免疫学的表現型 + 臨床像と遺伝子異常の分類
臨床的、生物学的に均質な疾患群を抽出し、個々の患者
に対して最適の治療法を行うことを基本理念
網羅的遺伝子変異解析技術(NGS: next generation sequence)
の進歩により、近年大幅に分類が進歩→複雑化

6

がん診療連携拠点病院等院内がん登録全国集計

- 血液がんは2017年報告書において初めて詳細集計を実施
- WHO2017年の血液がん分類を使用

国立がん研究センター
がん情報サービス ganjoho.jp

がん登録・統計

全国のがん診療連携拠点病院等において、1) 専門的ながん医療を提供する医療機関における各がん種、進行度、その治療の分布を把握し、国や都道府県のがん対策に役立てる、2) 各施設が全国と比較した自施設のがん診療状況を把握し、がん診療の方向性を検討する、3) 院内がん登録情報等を適切に公表することにより、がん患者さん及びご家族等の医療機関の選択等に資することを目指す、その基礎資料として院内がん登録のデータを集計した報告書です。2011年診断例からは、都道府県から推薦された施設(以下、都道府県推薦病院)、2017年診断例からは本集計に任意で参加を希望された施設からもデータの提供をいただきます。集計を行っています。

https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/hosp_c_registry.html

7

WHO2017年:血液がんにおける白血病の大分類

骨髄系腫瘍
■ 骨髄増殖性疾患、肥満細胞症
■ 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍
■ 骨髄異形成症候群
■ 急性骨髄性白血病及び関連前駆細胞腫瘍
■ 分化系統不明瞭な急性白血病
リンパ系腫瘍
■ 前駆型リンパ球系腫瘍
■ 成熟B細胞腫瘍

8

WHO2017: 骨髓増殖性疾患、肥満細胞症

疾患名	ICD-O
慢性骨髓性白血病, BCR-ABL1陽性	98753
慢性好中球性白血病	99633
慢性好酸球性白血病, 非特定型	99643
慢性骨髓性白血病, NOS	98633
異型性慢性骨髓性白血病, BCR/ABL1陰性	98763
肥満細胞白血病	97423

9

WHO2017: 骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍

疾患名	ICD-O
慢性骨髓単球性白血病	99453
BCR-ABL1 陰性非定型慢性骨髓性白血病	99763
若年性骨髓単球性白血病	99463

10

WHO2017: 骨髓異形成症候群(MDS)

疾患名	ICD-O
単一系統の異形成を有するMDS*	99803
多血球系異形成を伴うMDS	99853
環状鉄芽球を伴うMDS (単一系統異形成)	99823
環状鉄芽球を伴うMDS (多血球系異形成)	99933
芽球増加を伴うMDS	99833
単独の5番染色体長腕欠失を伴うMDS	99863
MDS、分類不能型	99893
小児MDS	99853
治療関連MDS、NOS	99873

*WHO 2008では不応性貧血(99803)、不応性好中球減少症(99913)、不応性血小板減少症(99923)

11

WHO2017: AML及び関連前駆細胞腫瘍

疾患名	ICD-O
反復性遺伝子異常を伴うAML	
■ RUNX1-RUNX1T1 t(8;21)(q22;q22.1)	98963
■ CBFB-MYH11 inv(16)(p13.1q22)	98713
■ PML-RARA t(15;17)(q24.1;q21.2)	98663
■ KMT2A-MLL T3 t(9;11)(p21.3;q23.3)	98973
■ DEK-NUP214 t(6;9)(p23;q34.1)	98653
■ GATA2, MECOM inv(3)(q21.3q26.2)	98693
■ RBM15-MKLI t(1;22)(p13.3;q13.1)	99113
■ BCR-ABL1 t(9;22)(q34.1;q11.2)	99123
■ NPM1変異	98773
■ CEBPA両アレル変異	98783
■ RUNX1変異	98793

12

WHO2017: AML及び関連前駆細胞腫瘍

疾患名	ICD-O
AML, NOS	98723
FAB M0	98733
FAB M1	98743
FAB M2	98673
FAB M4	98913
FAB M5	98403
FAB M6	99103
FAB M7	98703
Acute basophilic leukemia	98953
骨髄異形成関連変化を伴うAML	99203
治療関連骨髄性腫瘍	

13

WHO2017: AML及び関連前駆細胞腫瘍

疾患名	ICD-O
AML, NOS	98613
急性未分化白血病	98013
混合形質性急性白血病, B 細胞/骨髄性, NOS	98083
混合形質性急性白血病, T 細胞/骨髄性, NOS	98093
<i>BCR-ABL1</i> を伴う混合表現型急性白血病	98063
<i>KMT2A</i> 再編成を伴う混合表現型急性白血病	98073

14

WHO2017: 前駆型リンパ球系腫瘍

疾患名	ICD-O
B-ALL/LBL, NOS	98113
特異的遺伝子異常を伴う B-ALL/LBL	
■ <i>BCR-ABL1</i> t(9;22)(q34.1;q11.2)	98123
■ <i>KMT2A</i> 再編成 t(v;11q23.3)	98133
■ <i>ETV6-RUNX1</i> t(12;21)(p13.2;q22.1)	98143
■ Hyperdiploidy	98153
■ Hypodiploidy	98163
■ <i>IGH-IL3</i> t(5;14)(q31.1;q32.1)	98173
■ <i>TCF3-PBX1</i> t(1;19)(q23;p13.3)	98183
■ <i>BCR-ABL1</i> -like	98193
■ <i>iAMP21</i>	98113
T-ALL/LBL	98373
芽球 NK 細胞性白血病/リンパ腫	
ALL/LBL, 急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫	

15

WHO2017: 成熟 B 細胞腫瘍

疾患名	ICD-O
慢性リンパ性白血病・小細胞性リンパ腫	98233
B 細胞前リンパ球性白血病	98333
有毛細胞白血病	99403
形質細胞性白血病	97333
T 細胞性前リンパ球白血病	98343
T 細胞大顆粒リンパ球性白血病	98313
アゲレッジブ NK 細胞白血病	99483
成人 T 細胞性白血病・リンパ腫	98273
リンパ性白血病, NOS	98203

16

WHO2017: 廃止・統合されたICD-O

疾患名	ICD-O
骨髓異形成症候群に伴う急性白血病 (MDS overt leukemia)	99883
白血病移行期芽球過剰性不応性貧血 (RAEB-t)	99843
→ 骨髓異形成関連変化を伴うAML	98953
急性多形質性白血病	98053
	98083
	98093
	98063
	98073
治療関連MDS、NOS	99873
→ 治療関連骨髓性腫瘍	99203

17

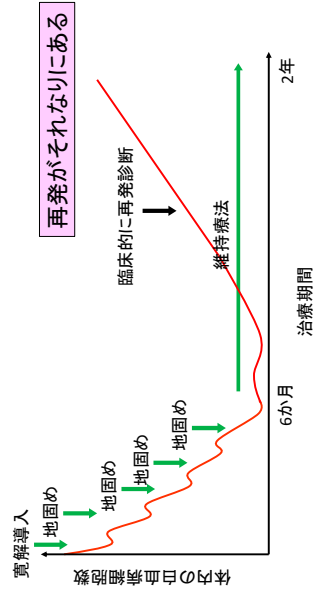
白血病分類のまとめ

- 研究の進歩により、白血病の臨床的・生物学的特性に基づき、個々の患者に最適な治療法を行うことが可能になってきた
- 正確に臨床的・生物学的特性を定義するために、従来の細胞形態と免疫学的表現型に加え、臨床像と遺伝子異常の情報を加味して分類する必要がある
- WHO分類によって、詳細な分類が可能になった反面、がん登録に要する知識が増加している
- 実臨床では保険承認の問題などから、WHO分類に必要な全ての検査が実施されない症例も多く、がん登録時やそのデータ解析時に留意が必要である

18

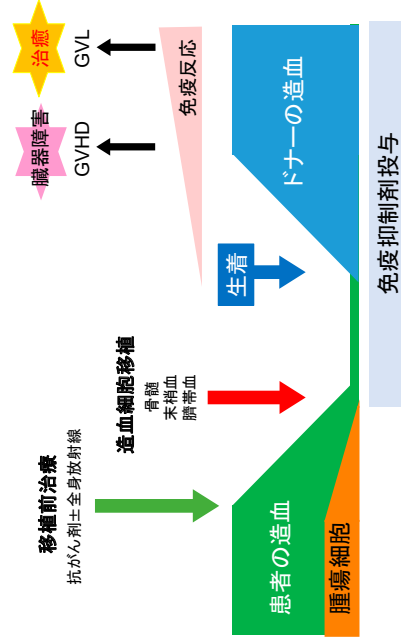
急性白血病の治療(概論)

基本は化学療法(抗がん剤)
 寛解導入 → 地固め → 維持療法
 地固めまでが6か月程度、維持療法は1-1.5年程度



19

同種造血細胞移植

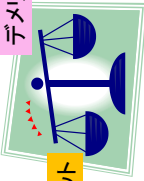


20

移植適応の考え方

移植適応 = 移植を行う価値がある・妥当性がある
 適応決定時に考慮する因子

- ①原疾患: 化学療法のみでどのくらい治るのか
 化学療法(あるいは無治療)での期待余命
 移植によって期待できる治癒割合・余命
- ②患者要因: 移植に耐えられる臓器機能・精神状態か
- ③ドナー条件
- ④患者・家族の価値観



デメリット

メリット

21

移植適応を決定する時に考慮する因子

- ① 原疾患の予後予測
- 原疾患の種類: 化学療法による完治の可能性
 GVL効果がどのくらい期待できるか
- 予後予測因子: 臨床情報(スコアリング)
 + 染色体・遺伝子
- 治療反応性:

寛解

⊖

⊕

非寛解

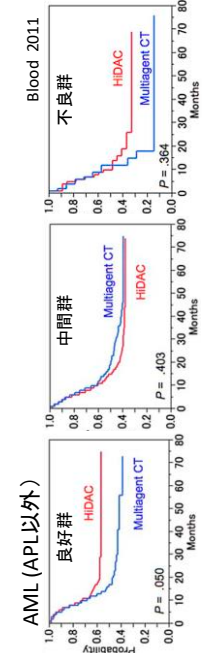
微小残存病変 (MRD) → より悪い

22

AMLにおける予後予測と移植適応の例

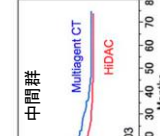
化学療法のみでどのくらい治癒が期待できるか?

AML (APL以外)



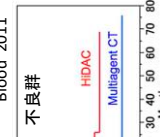
第一寛解期での移植適応なし

中間群



第一寛解期での移植適応は他の因子も検討

不良群



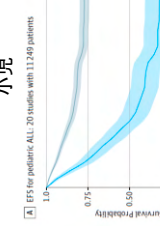
第一寛解期での移植適応あり

23

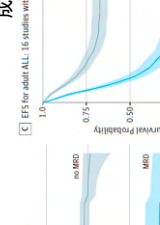
急性白血病の治療法(概論)

ALL: 微小残存病変(MRD: minimal residual disease)に基づく予後推測

小児



成人



JAMA Oncol 2017

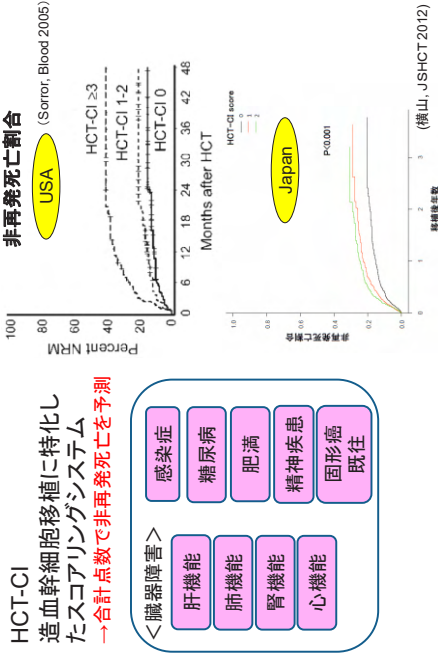
24

移植適応を決定する時に考慮する因子

- ② 患者要因
 - 年齢: <50 50-60 60-65 65-70 >70
 ↑
 高齢になるほど合併症リスクは増加
 - 併存疾患・合併症 (Comorbidity index)
 (例) HCT-CI
 - 全身状態 (Performance Status: PS)
 (例) ECOG-PS

25

移植適応を決定する時に考慮する因子



26

日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン

- 疾患、成人/小児ごとに移植適応および治療法が記載
- 急性骨髄性白血病 (成人) 第3版
 - 小児急性骨髄性白血病 第3版
 - 急性リンパ性白血病 (成人) 第3版
 - 小児急性リンパ性白血病 第3版
 - 骨髄異形成症候群・骨髄増殖性腫瘍 (成人) 第3版
 - 骨髄異形成症候群・骨髄増殖性腫瘍 (小児) 第3版
 - 悪性リンパ腫 (成人) 第3版
 - 悪性リンパ腫 (小児) 第2版
 - 成人T細胞性白血病・リンパ腫
 - 多発性骨髄腫および類縁疾患 第3版
 - 小児固形腫瘍 第2版 (2019年5月)



日本造血・免疫細胞療法学会
 Japanese Society for Hematology and Cellular Therapy
<https://www.jshct.com/modules/guideline/>

27

造血幹細胞移植のまとめ

- 造血幹細胞移植は白血病をはじめとする血液疾患が化学療法のみで治癒困難となった際の実施する
- 同種造血幹細胞移植はGVL (graft-versus-leukemia) 効果が期待できる反面、合併症のリスクがある
- 移植適応は原疾患の状況、患者の臓器機能、ドナー条件、患者・家族の価値観を含めて決定する
- 造血幹細胞移植の適応や期待できる成績は、疾患の種類や成人・小児によって異なる

28

