

# 白血 病

**【要 旨】** 白血病は、血液細胞の単クローン性腫瘍性疾患で、専ら末梢血液中、骨髓等において、腫瘍細胞がびまん性に増殖する疾患の総称である。白血病は、急性と慢性に二分され、さらに、骨髓性と広義のリンパ性に分類する。リンパ性白血病は、急性・慢性に限らず B-細胞由来と T-細胞由来の白血病に分類される。

臨床的には、血球算定 (CBC) の異常の原因が、白血病などの骨髓原発性か、或いは反応性のものかを、臨床像や各種検査所見を通して鑑別し、この時点で血液専門医へ紹介することが重要である。白血病の最終的な病型診断は、今日では染色体・遺伝子変異を中心とする WHO 分類に基づく。病型に応じた予後を予測し治療方針を策定するために、専門的な病型診断は必須である。

**【キーワード】** 造血器腫瘍, 急性白血病, 慢性白血病, 免疫学的形質, 遺伝子変異

## はじめに

白血病は、造血系細胞の単クローン性腫瘍性疾患で、専ら末梢血液中、骨髓等において、びまん性に増殖する疾患の総称である。

白血病を急性と慢性に大別するが、これは単に臨床経過の緩急のみを意味するというより、むしろ細胞生物学的特性によって分類されたものである。すなわち、前者は造血幹/前駆細胞レベルで腫瘍化し、分化能が停止して幼若ないわゆる芽球が増殖するものであり、後者は、分化・成熟能を保持しつつ自律性に増殖するものである。

白血病は腫瘍化した細胞の系統によって骨髓性とリンパ性に大別される。リンパ性白血病はさらに B 細胞性、T 細胞性、NK 細胞性等に分類される。

これらの病型は、その病態や治療と深い関連性を持つ。従来、その病型診断のために French-American-British 分類や REAL 分類といった診断基準が用いられてきた。その後、造血器腫瘍全体を包括した WHO 分類第 3 版が 2001 年に発表され、更に 2008 年に改訂第 4 版が公表され、今日広く用いられている。WHO 分類は、臨床像、形態、免疫学的形質、細胞遺伝学的所見等に加え、近年その研究成果が急速に蓄積されている遺伝子解析所見を統合し、疾患の本質に迫るとい根本思想を基盤としている<sup>1)</sup>。

一般診療での白血病の診断は、臨床徴候や検血所見の異常を発端として、反応性血液異常や他の骨髓原発造血異常やリンパ増殖性疾患等との鑑別を行い、血液専門医へ紹介する (基本 (一次) 検査)。以後は血液専門医が WHO 分類にそって確定診断し、病期分類をおこない、治療方針を策定・実践する (特異 (二次) 検査)。

## 白血病を疑うべき臨床症状

白血病の臨床症状はその病型・病態によって異なる (図 1)。

急性白血病では、骨髓不全に伴う症状が主体であり、これが受診・診断の端緒となる。正常白血球減少に伴う感染症徴候の臨床像は病態によって多様だが、時に感染巣が明確でない場合もある。出血傾向は、血小板減少によるものに加え、白血病細胞増殖や重症感染症合併に伴う DIC と重複する場合もある。また、肝脾腫やリンパ節腫大、皮膚や中枢神経への浸潤とそれに伴う徴候を呈する場合もある。

慢性白血病では、増殖性病態を反映した臓器腫大や消耗性症状・所見が特徴的である。しかし、しばしば自覚症状を欠き、健康診断や他の疾患の診療時に血液検査等で異常を指摘されて診断に至る事も多い。病期が進行すると、易感染性や造血障害特に貧血を呈する事もある。また、慢性リンパ性白血病においては、反応性の要因無く CBC の白血球分画でリンパ球実数が  $5000/\mu\text{L}$  を持続的に越える。また、その免疫学的変調によって時に自己免疫性溶血性貧血や M 蛋白血症を合併する事があり、この場合、各種免疫血清学的検査 (直接・間接 Coombs 検査、血清免疫電気泳動等) を要する場合がある。

## 確定診断に要する検査

初診スクリーニングの段階で、上記のような症状を把握した上で、一次検査を実施する (図 1)。病型診断は、まず急性/慢性および骨髓性/リンパ性に大別されるが、一次検査の段階である程度これを絞り込む事が可能である。

幼若・異常細胞の末梢血への出現とこれに伴う白血球増加は、白血病診断の重要所見である。一方、急性白血

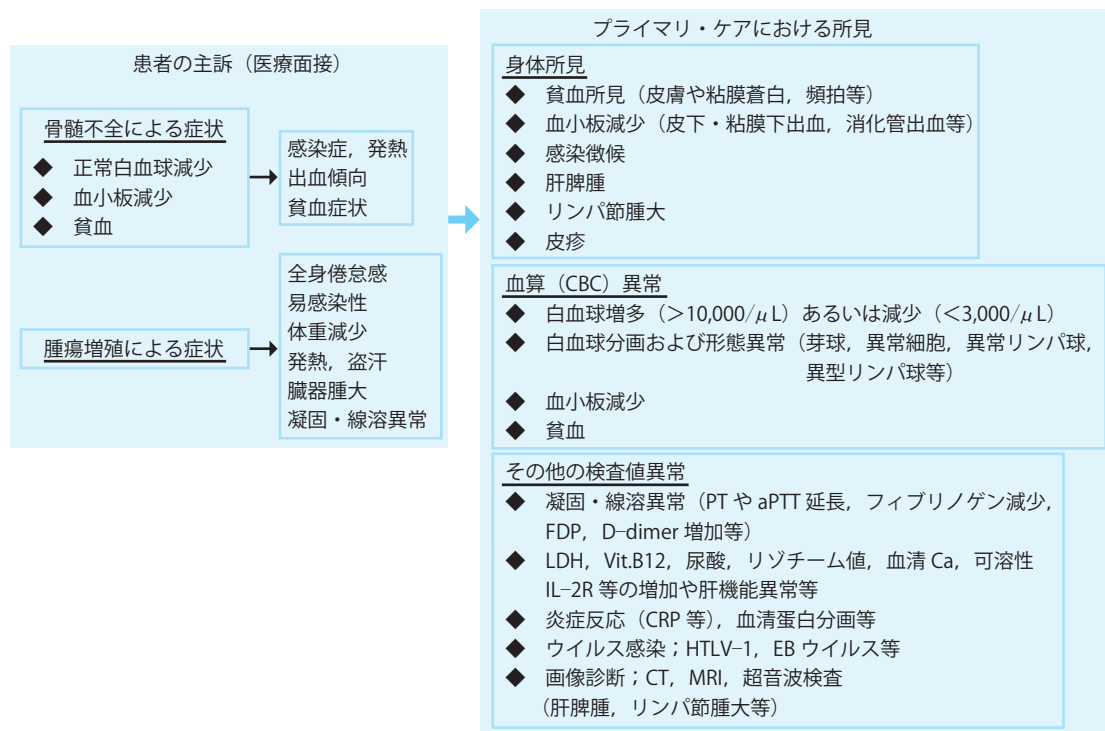


図1 白血病が疑われる臨床症候

病症例の約20%において、白血球増多ではなく汎血球減少のかたちで発症するので、その鑑別のために白血球分画検査は不可欠である。

幼若細胞や芽球の出現は、急性白血病診断の端緒となる。ここでは、反応性の白血球増加や幼若細胞が出現する他の造血器疾患を鑑別する必要があり、確定のために血液専門医による二次検査としての骨髄検査を要する。ここで得られたサンプルを用い、病型診断のためのプロセスを実行する(図2, 3, 4)。骨髄標本では一般に芽球の増加に伴い過形成であるが、WHO分類ではその有核細胞に対する比率が20%以上を白血病と定義している。一部の病型では、骨髄中の赤芽球系細胞の比率と分化傾向を勘案して芽球比率を算定する必要がある。また、芽球の大きさ、核/胞体比、核クロマチン構造、胞体内顆粒、Auer小体の有無等白血病芽球の形態観察に加え、分化した血球の異形成像の観察も必要である。この形態異常や芽球比率の点で、骨髄異形成症候群との慎重な鑑別を要する症例がある。

免疫学的形質には、フローサイトメーター (FCM) を用いた解析が広く行われている<sup>1,2)</sup> (表1, 図4, 図6)。白血病芽球解析には、CD45弱~中等度陽性・SSC弱~中等度陽性領域にゲートした方法が良く用いられている。遺伝子検査は、キメラ遺伝子の発現や存在を、それぞれ reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法や fluorescent in situ hybridization (FISH) 法で検出することが一般的である。

実際の診断プロセスでは、これら形態、細胞化学および免疫学的形質はサンプル採取後比較的早期に結果を得ることが可能であり、この段階でAMLやALL、あるいはFAB分類を用いた診断を行い、治療方針を決定する。また、PML-RARAやBCR-ABL等一部の分子異常を検出することで、分子標的療法の選択が可能となる。染色体検査や遺伝子検査の多くは結果判明まで期間を要するので、最終的なWHO病型は、これらすべての結果を統合することにより確定する。

増加している白血球が成熟した血球が主体であれば、慢性白血病の鑑別を念頭に置いて、これが顆粒球・単球系からリンパ球系かを鑑別することがポイントとなる<sup>2)</sup> (表1, 図5)。この場合も反応性増加を見分ける必要がある。

慢性骨髄性白血病 (Chronic myelogenous leukemia; CML) 慢性期は、CBCでの白血球増加、好塩基球や好酸球を含む顆粒球の増加、顆粒球系幼若細胞の出現、血小板増加、骨髄検査における顆粒球系過形成骨髄等が特徴的であるが、染色体検査におけるフィラデルフィア染色体ならびに遺伝子検査によるBCR-ABL遺伝子ならびにその発現の検出が確定診断のhallmarkとなる。さらに、移行期や急性転化を表に示すポイントに注目して診断することも求められる<sup>3)</sup> (表2)。

慢性リンパ性白血病 (CLL) は、形態学的には成熟リンパ球様で、軽鎖に偏在した表面免疫 (Surface Membrane Immunoglobulin; SmIg) Ig D+M を弱発現し

目次  
巻頭

検査値  
アプローチ

症候  
一般

症候  
循環器

症候  
呼吸器

症候  
消化器

症候  
血液

症候  
腎臓・尿路

症候  
疼痛

疾患  
神経

疾患  
呼吸器

疾患  
循環器

疾患  
消化器

疾患  
腎臓・尿路

疾患  
内分泌

疾患  
代謝・栄養

疾患  
乳腺・  
女性生殖器

疾患  
血液・  
造血器

疾患  
免疫・  
結合織

付録

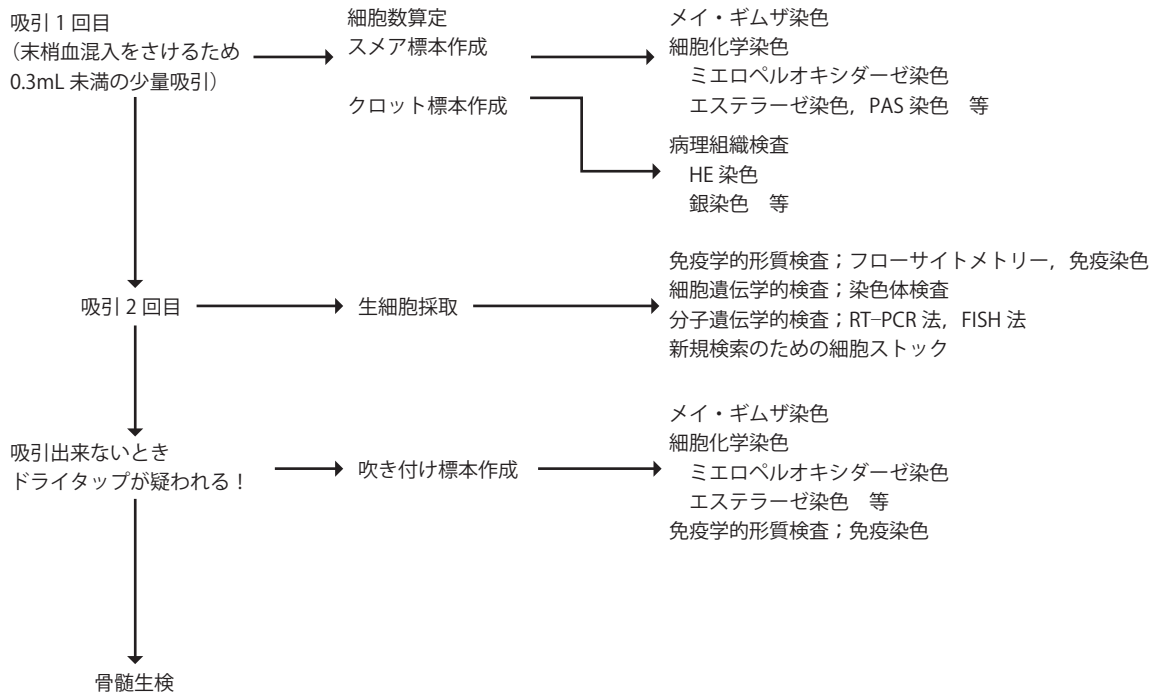


図2 白血病診断における骨髄穿刺検査の実際

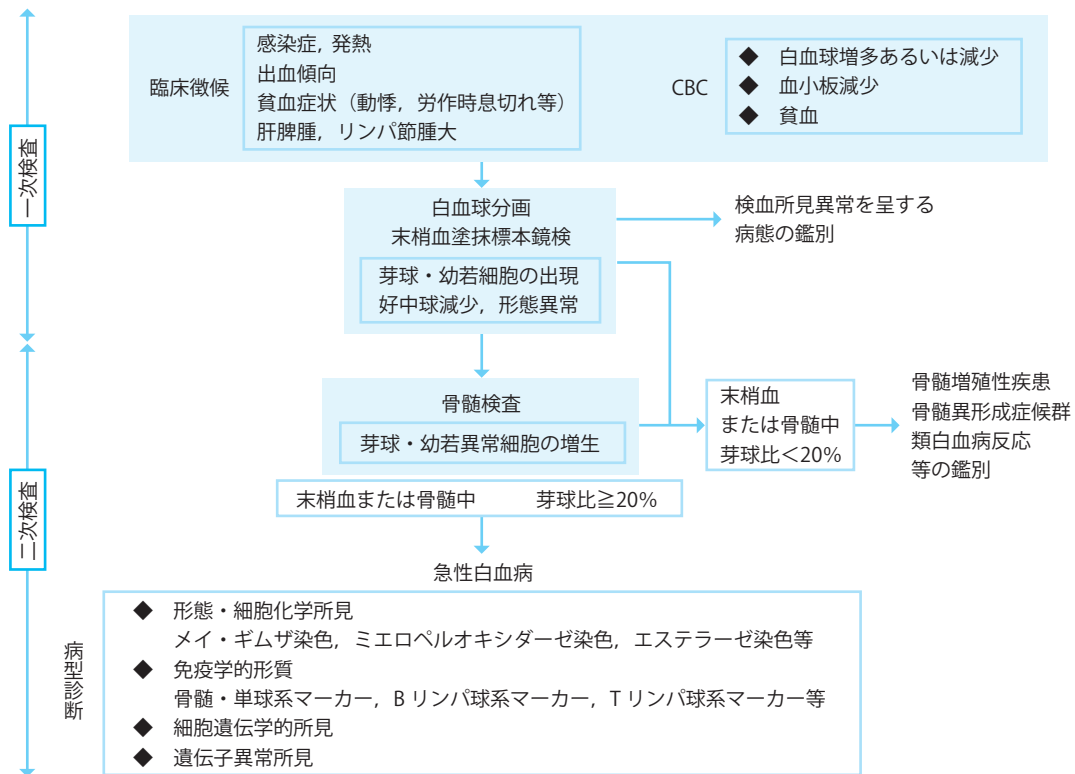


図3 急性白血病の確定診断のための検査フローチャート

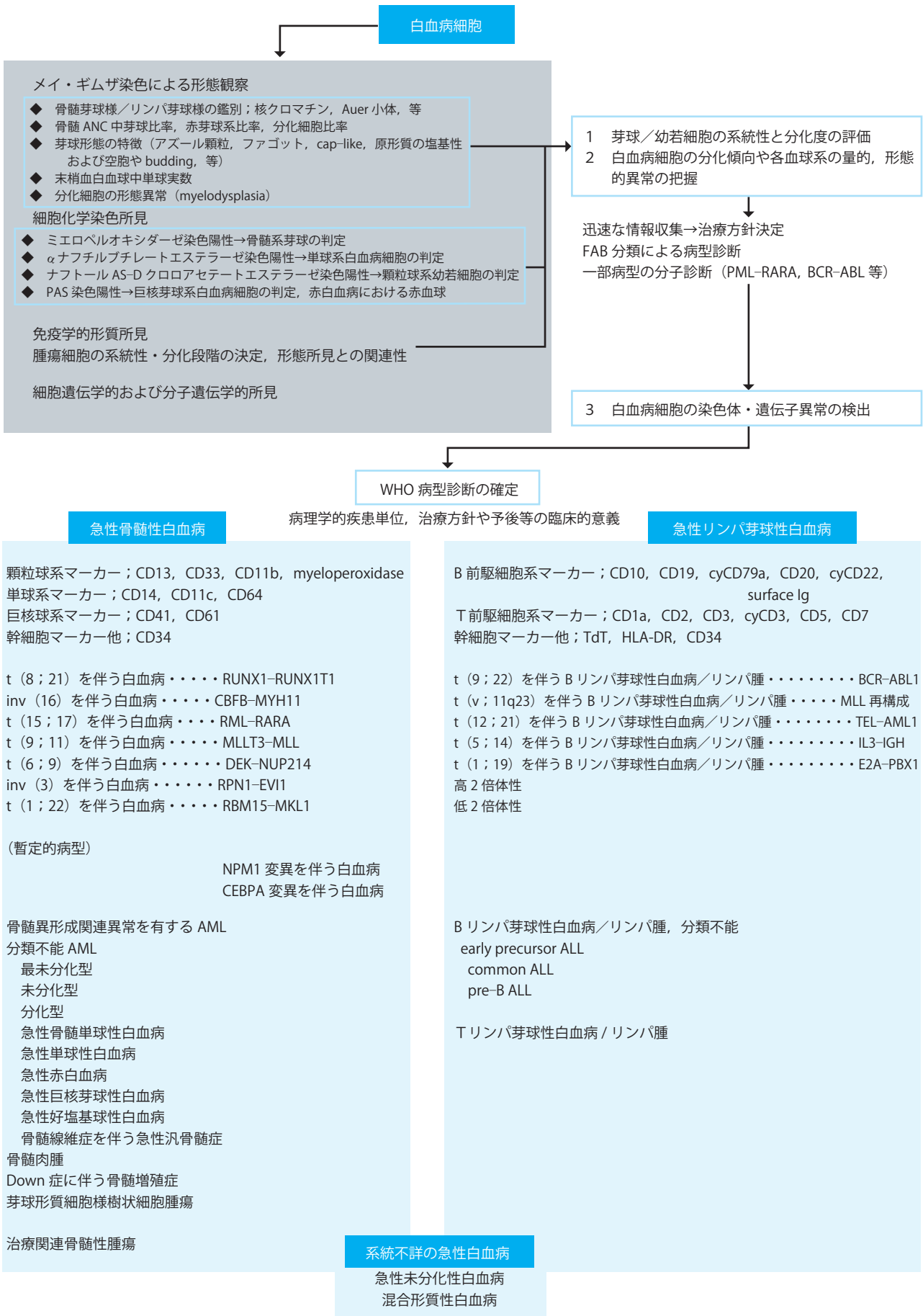


図 4 急性白血病の病型診断プロセス

表1 白血病の免疫学的形質決定に用いられる抗原パネル

cyCD3/cyMPO/cyCD79a	: T細胞系, 骨髄系, B細胞系の系統特定
CD133/CD34/CD45	: 未熟細胞の鑑別
CD38/CD117/CD45	: 未熟細胞の鑑別
CD13/CD33/CD45	: 骨髄系の同定
CD15/HLDR/CD45	: 骨髄系の同定
CD14/CD64/CD45	: 単球系の同定
CD11c/CD11b/CD45	: 単球系の同定
CD41/CD61/CD45	: 巨核芽球・巨核球系の同定
CD235a/CD36/CD45	: 赤芽球の同定
CD5/CD10/CD19	: B細胞系の同定 (CLL, MCL, FL の鑑別)
CD103/CD22/CD20	: B細胞系の同定 (HCL の鑑別)
FMC7/CD23/CD19	: B細胞系の同定 (CLL, MCL の鑑別)
Ig k/Ig l/CD19	: B細胞系の同定 (clonality の鑑別)
CD38/CD56/CD19	: 形質細胞の同定
CD2/CD7/CD3/CD5	: T・NK細胞系の同定 (T細胞の分化)
CD3/CD4/CD8	: Tサブセットの同定
CD16/CD56/CD57	: NK細胞の同定

た CD5+/CD19+/CD23+/HLA-DR+/- という免疫学的形質ならびに IgH 遺伝子の単クローン性再構成等が特徴的所見である。WHO 診断基準では、この狭義の CLL と共に、前リンパ球性白血病 (Pro-lymphocytic Leukemia; PLL), 毛様細胞白血病 (Hairy cell leukemia HCL), 白血化したリンパ腫 (特に, leukemic follicular & mantle cell lymphoma) 等, 末梢血液に小型成熟リンパ球様細胞が増生する病型が記載されており, これらの病型を血液専門医の元で確定診断するのが実際的である<sup>1,2)</sup> (表1, 図5, 図6-1, 3, 4)。さらに, 末梢血における異常リンパ球の出現が悪性リンパ腫の白血化 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, マントル細胞リンパ腫, ろ胞性リンパ腫等) として認められ, リンパ節生検組織診断や各種画像診断を要する場合がある。また, 成人 T 細胞白血病/リンパ腫では, 特徴的な核の花弁状切れ込みを形態的特徴とする異常リンパ球の増生をみとめるが, CD4+CD8-CD25+ を典型的な免疫学的形質として, HTLV-1 プロウイルスゲノムの単クローン性組込みをサザンブロット法で証明することが重要である。

## 入院治療の判断

急性白血病の場合, 骨髄不全症状が急激且つ重篤な合併症を引き起こしうる事, 初期治療が強力な化学療法を要する事等から, 全例可及的早期の入院治療を要する。

CML 慢性期の治療は, チロシンキナーゼ阻害剤による分子標的療法が第一選択となる。本治療は皮膚症状や体液貯留などに重篤な有害事象を伴う事があるため, 当初は入院治療を要する事が多い。CLL およびその類縁疾患では, 病型や病期によっては無治療経過観察とな

る場合もあり, 入院時期については全身状態や合併症発症等を勘案し総合的に判断する。

## 治療方針決定のために必要な検査

白血病の治療方針は, その病型によって大きく異なる。詳細な病型診断によって予後予測に資するリスク評価を行い, 治療適応, 治療に用いる化学療法レジメンの選択, 造血幹細胞移植の適応と戦略を策定することが出来る。また, 近年大きな進歩を遂げている分子標的療法の適応にも, 病型特異的な分子 (異常) を検出することが重要である (表3)。

一方, 臨床病期や予後因子等を臨床検査や画像診断によって適確に評価することは, 同じ疾患単位 (病型) の症例毎の治療方針を決定するうえで不可欠である。

急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia; AML) の予後因子については, 従来年齢, 初診時白血球数, 芽球のミエロペルオキシダーゼ陽性率, 染色体所見等が挙げられていた。分子レベルの新知見集積や数々の臨床研究の成果から, 現時点では染色体所見および遺伝子異常が寛解後大量化学療法や造血幹細胞移植を組み込んだ治療戦略構築のためのリスク分類上, 重視されている (表4)。

CLL では, 従来 Rai 分類や Binet 分類が治療適応の判断に用いられてきたが, 近年では更に CD38 発現や Ig 遺伝子 VH 領域変異およびそのサロゲートマーカーと考えられている ZAP-70 発現等が, 新たな要因となっている<sup>2)</sup> (表5)。

白血病では骨髄不全による合併症を伴いその治療を要することもしばしばであるが, 合併症の重症度によっては白血病に対する治療の内容や強度, 開始のタイミング

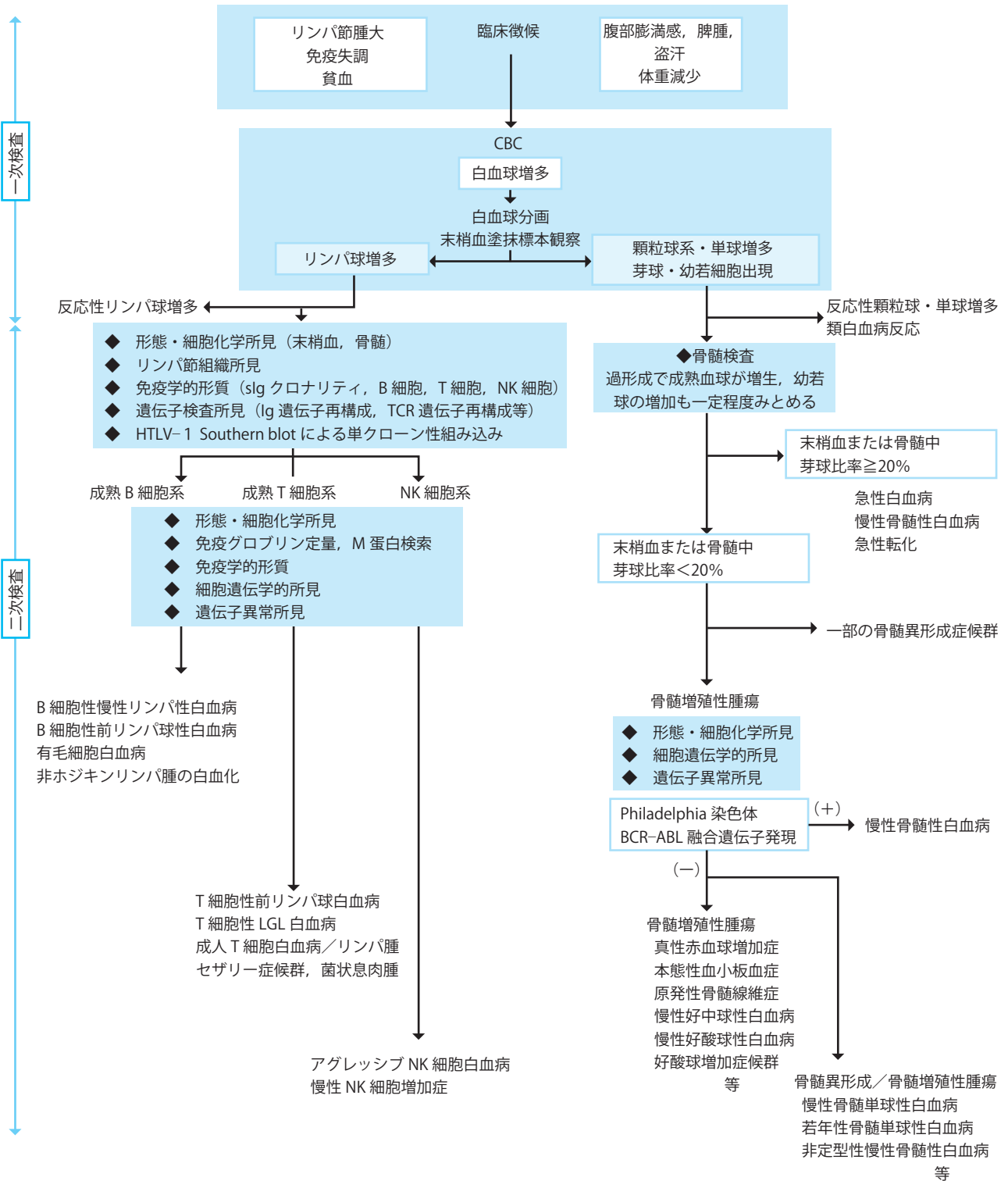


図 5 慢性白血病の確定診断のための検査フローチャート

等について十分に検討する必要がある。従って、感染症や出血傾向、貧血、臓器障害等に関連する各種臨床検査、画像検査を実施しなければならない。

### フォローアップおよび退院後に必要な検査

白血病の場合、治療期間中や外来経過観察のフォロー

アップも、血液専門医によってなされる。

CBC および白血球分画観察による血液所見のフォローは勿論、免疫学的形質検査、骨髄検査や病型特異的な染色体・遺伝子異常等を適宜実施することで、再発の兆候や病勢の変化を早期に検出する。

急性白血病治療は、その「治癒」を目標として、まず寛解状態を目指し多剤併用化学療法や造血幹細胞移植療

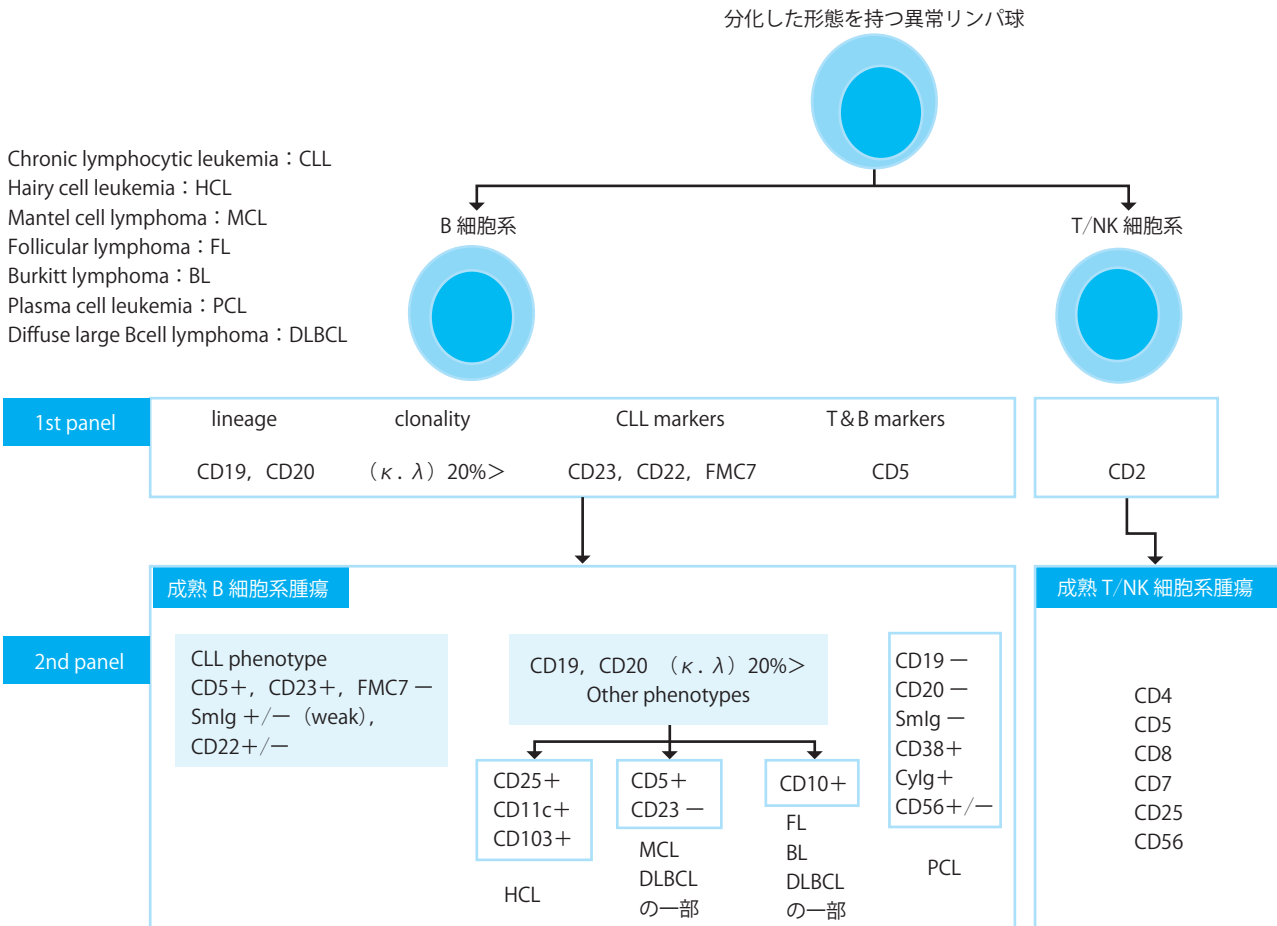


図 6-1 リンパ性白血病の免疫学的形質

B 細胞系	HLA-DR	CyCD79a	CD19	CD10	CD20	Cyμ	Smlg	TdT	
early precursor-B ALL	+	+	+	–	–	–	–	+	
common ALL	+	+	+	+	–/+	–	–	+	
pre-B ALL	+	+	+	+	+	+	–	+	
T 細胞系	CD2	CD7	CD1a	CyCD3	SmCD3	CD5	CD4	CD8	TdT
immature T ALL									
prothymocytic	+	+	–	+	–	–	–	–	+
immature thymocyte	+	+	–	+	–	+	–	–	+
common thymocytic T ALL									
SmCD3 –	+	+	+	+	–	+	+	+	+
SmCD3 +	+	+	+	+	+	+	+	+	+
mature T ALL	+	+	–	+	+	+	–/+	–/+	+

図 6-2 リンパ性白血病の免疫学的形質 (急性リンパ芽球性白血病)

法が行われる。寛解の判定は、造血能が回復し且つ末梢血および骨髄検査で白血病芽球が十分に抑制され、病型特異的分子異常が検出出来なくなることによってなされる。

CML では、BCR-ABL を定量 RT-PCR 法によってモニターすることが、チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果を評価し長期予後を予測する上で重要である<sup>3)</sup> (表 6)。

### 治療による副作用チェックのための検査

治療実施期間のフォローアップは血液専門医によってなされる。

特に、化学療法後や造血幹細胞移植前後の骨髄抑制期には、感染症合併や臓器障害、薬剤による有害事象、急性移植片対宿主病等の複合的な問題が発生する。これらはしばしば致命的となり得るため、早期から対応出来る

Neoplasm	slg ; clg	CD5	CD10	CD23	CD43	CD103	BCL6	IRF4/MUM1	CyclinD1	ANXA1
CLL/SLL	+ ; - / +	+	-	+	+	-	-	(+ PC)	-	-
LPL	+ / - ; +	-	-	-	- / +	-	-	+	-	-
SplenicMZL	+ ; - / +	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCL	+ ; -	-	-	-	-	+	-	-	+ / -	+
Plasma cell myeloma : PC	- ; +	-	- / +	-	- / +	-	-	+	- / +	-
MALT lymphoma	+ ; + / -	-	-	- / +	- / +	-	-	+	-	-
Follicular lymphoma : FL	+ ; -	-	+ / -	- / +	-	-	+	- / + #	-	-
MCL	+ ; -	+	-	-	+	-	-	-	+	-
Diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL	+ / - ; - / +	-***	- / + ##	NA	- / +	NA	+ / - ##	+ / -**	-	-
Burkitt lymphoma : BL	+ ; -	-	+	-	+ / -	NA	+	- / +	-	-

90%を超える症例で陽性：+ / -，50%を超える症例で陽性：- / +，50%未満の症例で陽性：-，10%未満の症例で陽性。IRF4/MUM1, interferon regulating factor 4 ; ANXA1, annexin A1 ; PC, proliferation centres ; \*, plasma cell component positive ; #, grades 3a and 3b の一部 ; ##, germinal centre B - cell (GCB) の DLBCL は CD10 と BCL6 を発現する ; \*\*, activated B - cell (ABC) type の DLBCL は典型例で IRF4/MUM1 陽性である ; \*\*\*, DLBCL の一部は CD5 陽性である ; NA, not applicable ; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma ; MZL, marginal zone lymphoma ; MCL, mantle cell lymphoma. (Jaffe ES, et al.Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In Swerdlow SH, et al. (eds) : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.Fourth Edition, pp.160, IRAC Press ; Lyon, 2008. より引用)

図 6-3 リンパ性白血病の免疫学的形質 (成熟 B 細胞系白血病)

Neoplasms	CD3	CD4	CD8	CD7	CD5	CD2	TIA1	GrB/Per	CD30	CD25	CD56	CD16	CD57	BCL6	CD10	EBV	EMA
T-PLL	+	+	+ / -	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T-LGL	+	-	+	- / +	- / +	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
ATLL	+	+	-	-	+	+	-	-	- / +	++	-	-	-	-	-	-	-
AggNK	+ cy	-	- / +	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-
MF/SS	+	+	- / +	- / +	+ / -	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T-PLL, T-cell polymorphocytic leukaemia; T-LGL, T-cell large granular lymphocytic leukaemia; ATLL, adult T-cell leukaemia/lymphoma; Agg NK, aggressive NI-cell leukaemia; MF/SS, mycosis fungoides and Sezary syndrome.

GrB, granzyme B; Per, perforin. (Jaffe ES, et al.Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In Swerdlow SH, et al. (eds) : WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition, pp.163, IRAC Press; Lyon, 2008. より引用)

図 6-4 リンパ性白血病の免疫学的形質 (成熟 T 細胞系白血病)

表 2 CML の各病期の臨床病理学的特徴

	慢性期 (chronic phase)	移行期 (accelerated phase)	急性期 (acute phase)
血液・形態所見	顆粒球増多 幼若顆粒球の出現 好塩基球や好酸球増加 血小板増多	治療抵抗性の白血球増多 (≥ 10,000ML) 治療抵抗性の血小板増多 (≥ 1,000,000ML) 治療と関連のない血小板減少 末梢血好塩基球・好酸球 ≥ 20% 偽ベルゲル核異常好中球出現 治療と関連のない貧血の進行	末梢血/骨髓 ANC 中の芽球 ≥ 20% 芽球増殖をみとめる髓外病変 骨髓生検組織における芽球集ぞく像
芽球比率	芽球 < 2%	末梢血/骨髓 ANC 中の芽球 10-19%	
その他の所見		治療抵抗性の脾腫増大 付加的染色体異常の出現	



表 3 代表的な白血病の分子異常と分子標的療法

急性白血病	分子異常	分子標的薬
t(15; 17) (q22; q21) を伴う AML	PML-RARA	all-trans retinoic acid, 三酸化ヒ素, Am80
t(9; 22) (q34; q11.2) を伴う B-ALL/LBL	BCR-ABL	イマチニブ, ニロチニブ, ダサチニブ
AML (CD33 陽性)	CD33	ムツズマブ・オゾガマイシン
慢性白血病	分子異常	分子標的薬
CML	BCR/ABL	イマチニブ, ニロチニブ, ダサチニブ
CLL	CD20	リツキシマブ
ATL	CCR4	モガムリズマブ

表 4 急性骨髄性白血病の予後リスク分類における細胞分子遺伝学的所見

	染色体核型	遺伝子異常
予後良好群	inv16, t(16; 16), t(8; 21) t(15; 17)	NPM1, CEBPA 変異 (正常核型で FLT3-ITD を伴わない)
予後中間群	正常核型 + 8 t(9; 11) 良好群、不良群に属さない異常	t(8; 21), inv(16), t(16; 16) における c-kit 変異
予後不良群	複雑な核型 -5, -7, 5q-, 7q-, 11q23, inv3 t(3; 3), t(6; 9) t(9; 22)	正常核型における FLT3-ITD 変異

表 5-1 CLL のリスク評価と臨床検査

		低リスク	高リスク
臨床病期	Binet 分類	A	B, C
	Rai 分類	O	I, II, III, IV
骨髄浸潤	生検組織	非びまん性パターン	びまん性パターン
	穿刺吸引	リンパ球 < 80%	リンパ球 ≥ 80%
白血球数 (/μL)		< 50,000	≥ 50,000
末梢血前リンパ球比率 (%)		< 10%	≥ 10%
リンパ球倍加時間		12ヶ月以上	12ヶ月未満
LDH		正常	上昇
β2 ミクログロブリン		正常	上昇
可溶性 CD23 抗原		正常	上昇
染色体異常		正常, del(13q) isolated	del(11q), del(17p)
CD38 発現		< 30%	≥ 30%
IgVH 遺伝子変異		あり	なし
ZAP-70 発現		なし	あり

ように、それぞれの病態に応じた臨床検査や画像検査を、項目によっては定期的（免疫抑制剤の血中トラフ濃度や監視培養検査等）あるいは予知的（サイトメガロウイルス C7HRP 等）に実施して、迅速に情報を収集することが肝要である。

造血幹細胞移植後であれば、寛解達成後も免疫抑制剤使用等が長期にわたって続行されるため、慢性移植片対宿主病や感染症等移植関連合併症の早期発見対応が不可欠である。従って、免疫抑制剤血中トラフ濃度は勿論、病態に応じた臨床検査や画像検査を要する。

### 専門医にコンサルテーションするポイント

図 1 で示した症候を端緒として、白血病を含む鑑別を一次検査で挙げた検査所見を中心に進め、その段階で白血病をより強く疑う場合に血液専門医へのコンサルテーションを要する。この際、急性/慢性、骨髄性/リンパ性の大別を一次検査によってある程度出来る場合もある。

表 5-2 CLL 病期分類

◆ Rai 病期分類	
0 期	リンパ球絶対数の増加 (末梢血 > 15,000/μL、骨髄中リンパ球 ≥ 40%)。 リンパ節腫脹、肝脾腫、貧血、または血小板減少はみられない。
I 期	リンパ節腫脹を伴うリンパ球絶対数の増加。肝脾腫、貧血および血小板減少はみられない。
II 期	肝腫または脾腫のいずれかを伴うリンパ球絶対数の増加を特徴とする。リンパ節腫脹の有無を問わない。
III 期	貧血 (Hb < 10 g/dL または Hct < 33%) を伴うリンパ球絶対数の増加。リンパ節腫脹、肝腫または脾腫の有無を問わない。
IV 期	血小板減少 (< 100,000/μL) を伴うリンパ球絶対数の増加。リンパ節腫脹、肝腫、脾腫または貧血の有無を問わない。
◆ Binet 分類	
臨床病期 A 期	末梢血リンパ球数 ≥ 4,000/μL および骨髄中リンパ球 ≥ 40%。 貧血も血小板減少も認められず、リンパ系浸潤領域が 2 箇所以下。
臨床病期 B 期	末梢血リンパ球数 ≥ 4,000/μL および骨髄中リンパ球 ≥ 40%。 貧血も血小板減少も認められず、リンパ系浸潤領域が 3 箇所以上。
臨床病期 C 期	末梢血リンパ球数 ≥ 4,000/μL および骨髄中リンパ球 ≥ 40%。 リンパ節腫大領域の数に関係なく貧血 (Hb < 10 g/dL) および/または血小板減少 (< 100,000/μL) を特徴とする。

表 6-1 慢性骨髄性白血病の治療効果フォローアップのための検査計画

	血液学的効果	細胞遺伝学的効果	分子遺伝学的効果
効果の定義	血液学的完全寛解 (CHR) 血小板数 < 450 × 10 <sup>9</sup> /L 白血球数 < 10 × 10 <sup>9</sup> /L 白血球分画に幼若顆粒球をみとめない 好塩基球比率 < 5% 触知可能な脾腫なし	メジャー寛解 (MCyR) 完全 (CCyR) : Ph <sup>+</sup> 0% 部分 (PCyR) : Ph <sup>+</sup> 1-35% マイナー寛解 : Ph <sup>+</sup> 35-65% 微小寛解 : Ph <sup>+</sup> 66-95% 効果なし : Ph <sup>+</sup> 95%	PCR 陰性 (CMR) BCR-ABL キメラ RNA が定量且つ定性不能 大寛解 (MMR) BCR-ABL キメラ RNA コピーのコントロール遺伝子に対する比率 ≤ 0.1%
検査方法	血算 (CBC) 白血球分画	染色体核型分析 (G 分染法) FISH 法	定量的 RT-PCR
検査頻度	CHR 達成まで 2 週毎 達成後は 3 ヶ月毎	CCyR 達成までは少なくとも 6 ヶ月 達成後は少なくとも 12 ヶ月毎	3 ヶ月毎

表 6-2 慢性骨髄性白血病の治療効果フォローアップのための検査計画 ;  
European Leukemia Net によるガイドライン

	Optimal response	Suboptimal response	Failure	warnings
治療前				ハイリスク症例付加的染色体異常
治療開始後 3 ヶ月	血液学的完全寛解 細胞遺伝学的マイナー寛解以上 (Ph ≤ 65%)	細胞遺伝学的非寛解 (Ph ≥ 95%)	血液学的完全寛解非到達	
治療開始後 6 ヶ月	細胞遺伝学的部分寛解以上 (Ph ≤ 35%)	細胞遺伝学的部分寛解非到達 (Ph > 35%)	細胞遺伝学的非寛解 (Ph ≥ 95%)	
治療開始後 12 ヶ月	細胞遺伝学的完全寛解	細胞遺伝学的部分寛解 (Ph1%—35%)	細胞遺伝学的部分寛解非到達 (Ph > 35%)	分子遺伝学的大寛解非到達
治療開始後 18 ヶ月	分子遺伝学的大寛解	分子遺伝学的大寛解非到達	細胞遺伝学的寛解非到達	
随 時	安定した経過ないし分子遺伝学的大寛解への改善	分子遺伝学的大寛解の消失 BCR-ABL 変異	血液学的完全寛解消失 細胞遺伝学的寛解消失 BCR-ABL 変異 付加的染色体異常	BCR-ABL mRNA 量の増加

**保険診療上の注意**

遺伝子検査の一部には、保険診療として現時点では未掲載のものがある。また、免疫学的形質検査や染色体検査、遺伝子検査は保険収載されているものであっても適切な頻度で実施される事が望ましい。これらは病型診断や治療反応評価、経過フォロー上不可欠であることは論を待たないが、留意すべきである。

**参考文献**

- 1) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, et al. editors. World Health Organization. 2008.
- 2) Clinical Hematology Theory and Procedures 4th eds. Turgeon ML, et al. editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- 3) Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol 2009; 27. 6041-51.

(長井一浩, 上平 憲)