

慢性白血病

Chronic Leukemia

[要旨] 白血球が増加する疾患は数多くあり、その鑑別は重要な臨床推論である。腫瘍性増殖と反応性増殖に大きく分けられ、前者は急性白血病と慢性白血病に分けられる。慢性白血病はさらに、慢性骨髄性白血病と慢性リンパ性白血病に分けられる。本稿ではこれらの診断にいたるまでの検査の流れを示した。実際は、白血病を疑うことが最も重要で、確定診断は血液内科の専門医が行うことが多い。

[キーワード] 白血球増多症、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病

慢性白血病は慢性骨髄性白血病と慢性リンパ性白血病に大別される。本邦では圧倒的に前者が多い。

慢性骨髄性白血病(CML)

慢性骨髄性白血病は多能性造血幹細胞レベルでの異常による骨髄系細胞増殖を本態とする造血器腫瘍である。慢性期、移行期、急性転化期の病期に分けられる。多くは慢性期に確定診断され、その後のフォローアップの要点は治療効果の判定に加えて、移行期あるいは急性転化期への移行があるかどうかという点になる。

なお、診断の検査から慢性期の治療までは外来で行うことができる。

インターフェロン療法の初期による治療、急性転化時の治療は入院して行うことが多いが、最近では、Abl キナーゼ特異的阻害剤イマチニブが第1選択薬の治療薬として用いられ、外来治療が基本となっている。

確定診断に要する検査

自覚症状で多いのは、全身倦怠感、易疲労感、腹部膨満感などであるが、しばしば自覚症状を欠き、健康診断や、他の疾患の検査時に偶然、白血球数増加を指摘されて診断に至ることも多い。

理学所見では脾腫大と肝腫大を見ることが多い。理学検査で脾を触知し得ない早期例でも、超音波

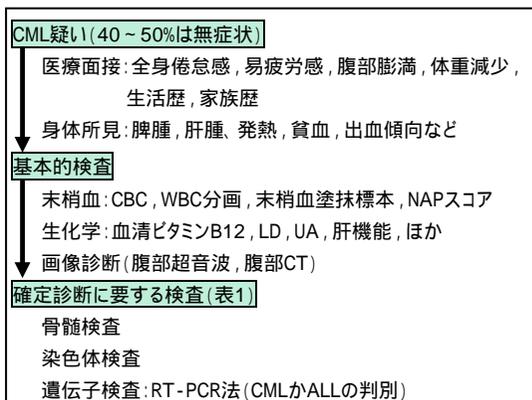


図1 慢性骨髄性白血病が疑われた場合の検査のフローチャート

検査などで肝・脾腫大を認める。合併症として消化性潰瘍が多い。

臨床検査では末梢血血液学的検査が基本である。すなわち白血球の増加と、白血球分画において各成熟段階の好中球系細胞の増加が中心的所見で、好酸球、好塩基球、血小板数も増加することが多い。赤血球数は正常か軽度減少している。この時点では白血球増多を来たす疾患全てが鑑別の対象となり、より詳細な検査で確定診断に至る。表1に慢性骨髄性白血病慢性期に特徴的な検査所見を示す。

鑑別のポイントは慢性骨髄増殖性疾患と本症は同じく造血幹細胞のモノクローナル増殖による疾

表1 慢性期(chronic phase : CP)に特徴的な検査所見

<ul style="list-style-type: none"> ・ Ph 染色体 (t(9;22)) : 陽性 ・ BCR/ABL 融合遺伝子 : 確認される ・ 白血球数 : 著明な増加 (好塩基球, 好酸球増加) ・ 幼若顆粒球 : 段階的出現 ・ 白血病裂孔 : 認められない ・ 好中球アルカリホスファターゼ (NAP) スコア : 低値 ・ 骨髄検査 : 顆粒球系中心の著明な過形成, M/E 比上昇・巨核球増加 ・ LD, ビタミンB12 : 上昇 ・ 腹部画像 : 脾腫を認める
--

表2 慢性骨髄増殖性疾患(WHO 分類)

慢性骨髄性白血病 慢性好中球性白血病 慢性好酸球性白血病 真性多血 (赤血球増多) 症 慢性特発性骨髄線維症 本態性血小板血症 分類不能な慢性骨髄増殖性疾患
--

表3 フォローアップに必要な検査

<ol style="list-style-type: none"> 1) 末梢血液検査 : CBC, WBC 分画 --- 4 ~ 8 週ごと 2) 染色体分析・遺伝子検査 (末梢血または骨髄血) --- 3 ~ 6 ヶ月ごと 3) 血液生化学検査 : LD, その他 --- 4 ~ 8 週ごと
--

患であり, 本態性血小板血症, 特発性骨髄線維症と鑑別を要する(表2)。Ph 染色体の有無, bcr 遺伝子の再構成の確認が診断の決め手である。慢性好中球性白血病はまれな疾患で, 成熟好中球を主体とする腫瘍性白血球増加を示すが, Ph 染色体陰性, NAP 高値である。反応性白血球増加症が鑑別の最も重要なもので, 代表的なものが類白血病反応で, 固型腫瘍, 感染に随伴する。一般的な検査所見から鑑別はそれほど困難ではなく, Ph 染色体陰性, NAP 高値を呈する。

確定診断に至るまでの手順を簡単に示す。各種成熟段階の顆粒球系細胞の増加による白血球数増加があれば, まず好中球アルカリホスファターゼ (NAP) スコアを検査して低下を確認する。ついて骨髄検査を行い, 通常の形態学的検査に加えて, 染色体分析(必須)と遺伝子検査(保険適応でない施設がある)を行う。骨髄の形態検査では過形成。

顆粒球系と骨髄巨核球が増加, 赤血球系は相対的に抑制され M/E 比は上昇。染色体検査でフィラデルフィア染色体 [t(9;22)] が陽性, 遺伝子検査で BCR/ABL 融合遺伝子が陽性であれば診断が確定する。

随伴する所見として白血球系の増殖を反映して, 血清ビタミン B12, LD, 尿酸が高値を示す。

フォローアップに必要な検査(表3)

フォローアップの目的は治療効果の判定と移行期あるいは急性転化期(芽球期)への変化があるかどうかを見極めることにある。

治療効果の判定は, 主に白血球数で行う。したがって, 必要最低限の検査は, CBC と WBC 分画(末梢血塗抹標本)である。安定している場合は, 4 ~ 8 週間隔で, 末梢血と生化学的検査を行う。近年, イマチニブが慢性期の治療に用いられるよ

表4 移行期(accelerated phase: AP)を診断する所見

1. Blast の比率が 10 ~ 19%と増加(CBC の WBC 分画 and/or 骨髓有核細胞数)
2. 末梢血の好塩基球: 著増(20%以上)
3. 血小板数: 治療に関係しない著減または著増(10 万以下または 100 万以上)
4. 慢性期治療に抵抗する白血球数増加と脾腫の増大
5. 染色体付加異常

上記 5 項目のうち 1 項目 以上あれば CML-AP と診断する。
(但し、骨髓線維化を伴う巨核球増多や顆粒球の異形成出現時に AP を疑う)

表5 急性転化期(blast crisis)または芽球期(blast phase: BP)

1. Blast の比率が 20%以上増加(CBC の WBC 分画 and/or 骨髓有核細胞)
2. 髄外における blast の増加
3. 骨髓生検にて blast が巣状または塊状

上記 3 項目のうち 1 項目以上あれば CML-BP と診断する。

うになってきたので、その場合は Ph 陰性クローンの出現が重要な治療効果判定材料になる。そのためイマチニブで末梢白血球数が $5,000/\mu\text{l}$ 以下に保たれている場合は、1 回/3 ヵ月程度の頻度で骨髓検査を行い染色体分析および bcr-abl キメラ遺伝子の解析を行う。末梢血染色体 FISH 法でもよい。移行期、あるいは急性転化期の特徴的な所見を表4, 5に示す。これらの病期への移行は、末梢血液の血算と白血球の形態学的観察が最も重要で、末梢血で病期の進展が疑われた場合は速やかに骨髓検査を行う。移行期、あるいは急性転化と診断された場合、その後の検査計画は急性白血病に準じたものとする。

慢性リンパ性白血病(CLL)

狭義の慢性リンパ性白血病は、B 細胞性成熟小リンパ球の形態を呈する異常クローン細胞が増殖する疾患である。広義には、慢性リンパ性白血病類縁疾患として、T 細胞性と B 細胞性などのすべてのリンパ系細胞の増加する疾患を含める場合もあるが、鑑別すべき疾患として重要である。WHO 分類では、慢性リンパ性白血病は悪性リンパ腫：小細胞型と同一疾患として位置づけられている。大きく成熟 B 細胞性腫瘍と成熟 T/NK 細胞性腫瘍として分類され、慢性リンパ性白血病は悪性リンパ腫や多発性骨髓腫などと一緒に分類されている。

日常診療では、白血球数が増加する疾患として、しばしば自覚症状を欠き、健康診断などの検査で診断されることが少なくない。米国 NCI のガイドラインでは、末梢血成熟リンパ球の絶対数が、 $5,000/\mu\text{l}$ 以上で本症を疑う。本邦では圧倒的に少ない白血病であり、本症を疑った場合は、専門家に紹介すべきであろう。

確定診断に要する検査

中年以降に多く、初診時自覚症状がないことも多い。理学所見では全身リンパ節腫、肝脾腫をみる。検査では、1)末梢血でリンパ球の増加をみる。赤血球・血小板数は初期には正常範囲内にあり、次第に貧血、血小板減少が出現する。2)骨髓は初期にはリンパ球増加が著明でないこともあるが、病期の進行とともにリンパ球浸潤が著しくなる(有核細胞の 30%以上)。

確定診断のためには、増殖しているリンパ球がモノクローナルであるかどうかが決め手となる。B 細胞性では表面軽鎖が κ 鎖または λ 鎖のいずれかであるか、IgH 遺伝子の再構成、T 細胞性では TCR 遺伝子の再構成を確認する。これらは、増殖細胞の表面形質検査、遺伝子検査で決定され、極めて専門的検査である。

B-CLL の表面形質は、CD5dim+/CD19+/CD20+/CD23+/DR+ で、表面重鎖(IgM/IgD/IgG)や軽鎖(κ/λ -chain)は弱く発現しているのが特徴で

ある。

鑑別すべき代表的疾患は、1) hairy cell leukemia は細胞表面に毛髪状突起の目立つリンパ球が増殖し、ほとんど B 細胞性で、脾腫が著明である。末梢血で白血球数は増加することもあるが、しばしば 3 系統とも減少する。表面形質で CD103 や FMC7 を発現しているのが特徴的である。2) 慢性型成人 T 細胞白血病は末梢血塗抹標本で花弁状核リンパ球が見られ、血清 HTLV-I 抗体陽性である。表面形質では、CD3+/CD4+/CD25+ を発現し、CD7 が欠失しているのが特徴的といわれる。3) 悪性リンパ腫(NHL)の白血化は臨床所見、リンパ節の生検所見から鑑別する。とくに、マントル型リンパ腫(MCL)と濾胞型リンパ腫(FCL)は白血化しやすいリンパ腫であり、CLL との鑑別は重要である。鑑別には末梢血の形態学的特徴と表面形質などで行う。同じ CD5 を発現する MCL との鑑別は、核膜の切れ込みや blast 用の形態と CD23 の発現の有無で行う。FCL との鑑別は核膜の切れ込みと CD10 との発現の有無で容易である。

いずれの疾患も専門的領域であり、専門家に紹介すべきであろう。

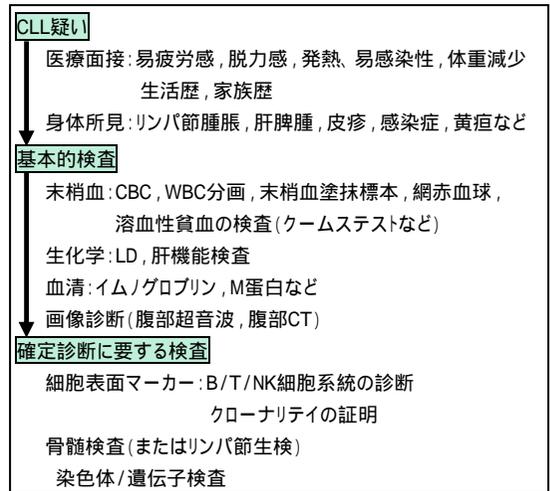


図2 リンパ性白血病が疑われた場合の検査のフローチャート