



白血病の病型

● 骨髄増殖症 / 腫瘍

- 骨髄性前駆病変
 - クローン性造血
- 骨髄増殖性腫瘍 (MPN)
 - 骨髄増殖性腫瘍
- マスト細胞症
- 骨髄異形成腫瘍 (MDS)
 - 遺伝子変異で定義された骨髄異形成腫瘍
 - 形態で定義された骨髄異形成腫瘍
 - 小児期骨髄異形成腫瘍
- 骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN)
- 急性骨髄性白血病 (AML)
 - 遺伝子変異で定義された急性骨髄性白血病
 - 分化で定義された骨髄異形成腫瘍
 - 骨髄性肉腫

● 骨髄増殖症 / 腫瘍

■ 二次性骨髄性腫瘍

- 細胞傷害性治療後または生殖細胞系列の素因に関連する骨髄性腫瘍

■ 骨髄性／リンパ性腫瘍

- 好酸球増多と遺伝子再構成を伴う骨髄系/リンパ系腫瘍

■ 混合系統型あるいは分化系統不明瞭な急性白血病

- 遺伝子変異で定義された分化系統不明瞭な急性白血病
- 免疫表現型で定義された分化系統不明瞭な急性白血病

● 組織球／樹状細胞腫瘍

■ 形質細胞様樹状細胞腫瘍

- 形質細胞様樹状細胞腫瘍

■ ランゲルハンス細胞/その他の樹状細胞腫瘍

- ランゲルハンス細胞腫瘍
- その他の樹状細胞腫瘍

■ 組織球／マクロファージ腫瘍

- 組織球腫瘍

骨髓增殖性腫瘍 (MPN)

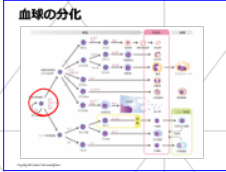
● 骨髓增殖性腫瘍

myeloproliferative neoplasm: **MPN**

- 慢性骨髓性白血病 (BCR-ABL1陽性 CML) 9875/3
- 慢性好中球性白血病 (CNL) 9963/3
- 真性赤血球增加症 (PV) 9950/3
- 原發性骨髓纖維症 (PMF) 9961/3
- 本態性血小板血症 (ET) 9962/3
- 慢性好酸球性白血病、非特異的 (CEL, NOS) 9964/3
- 分類不能型 **MPN** (MPN,U) 9975/3

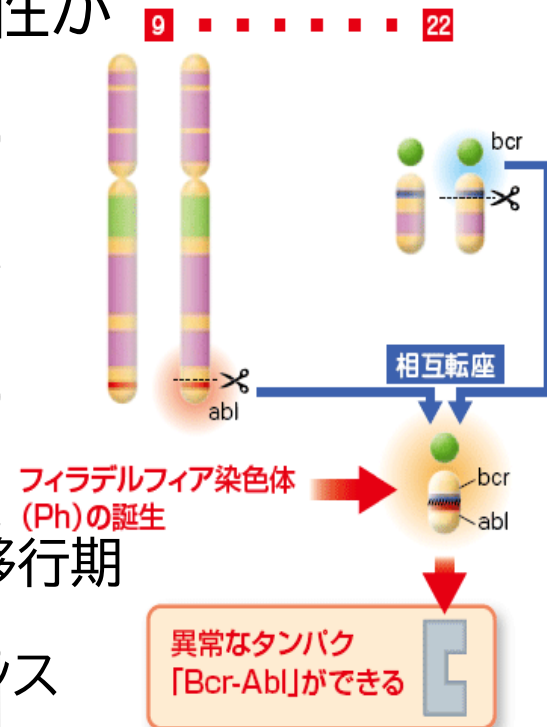
慢性骨髄性白血病（CML）

- 多能性造血幹細胞の単クローン性造血器腫瘍
- 異常クローンは $t(9;22)(q34;q11)$ のフィラデルフィア染色体(Ph1)を持つ
- 好中球アルカリフォスファターゼ(NAP)活性が著明に低下した未熟な好中球が増殖

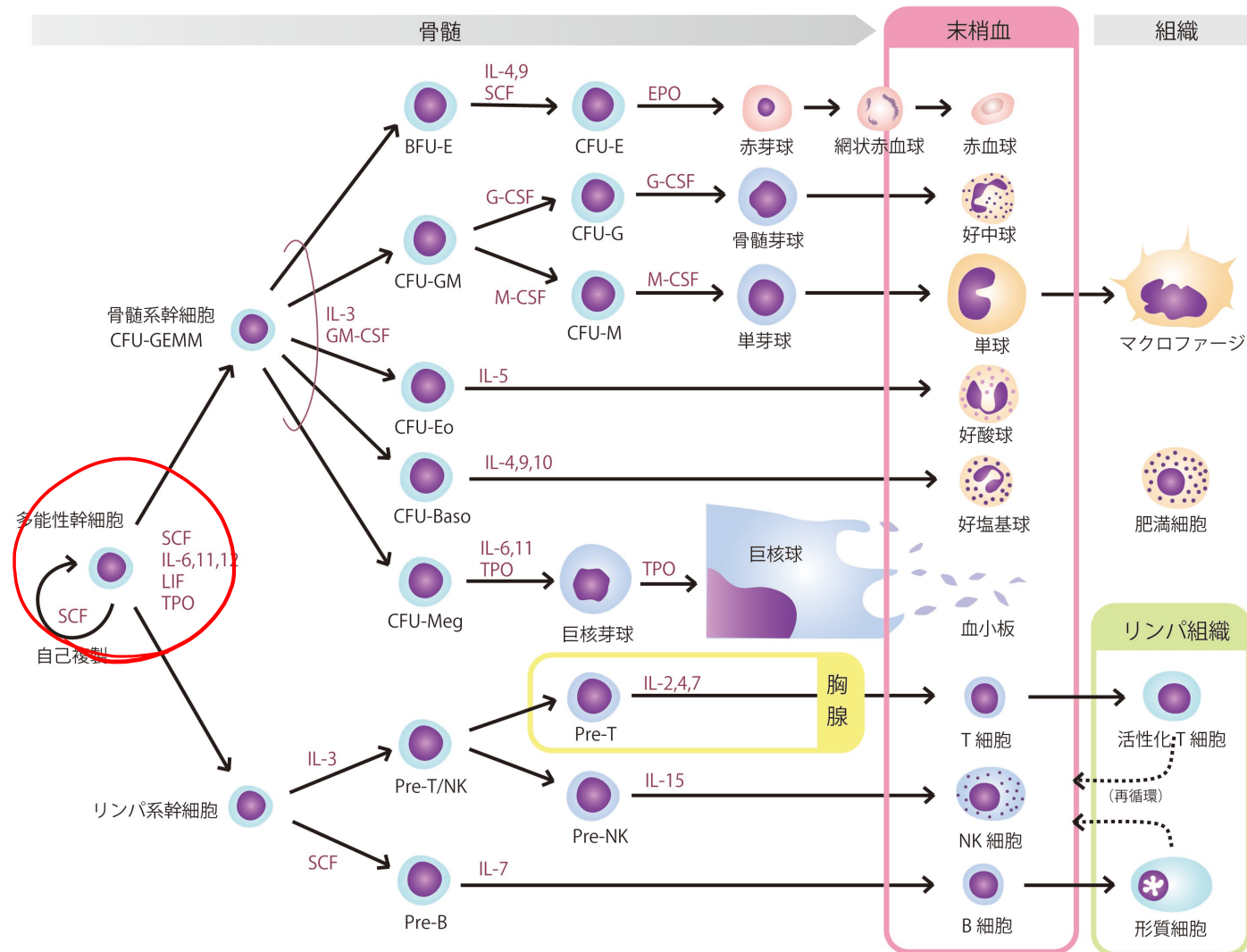


- 病期

- 慢性期(Chronic Phase)
- 加速期(Accelerated Phase)移行期
- 急性期(Blastic Crisis)芽球クライシス



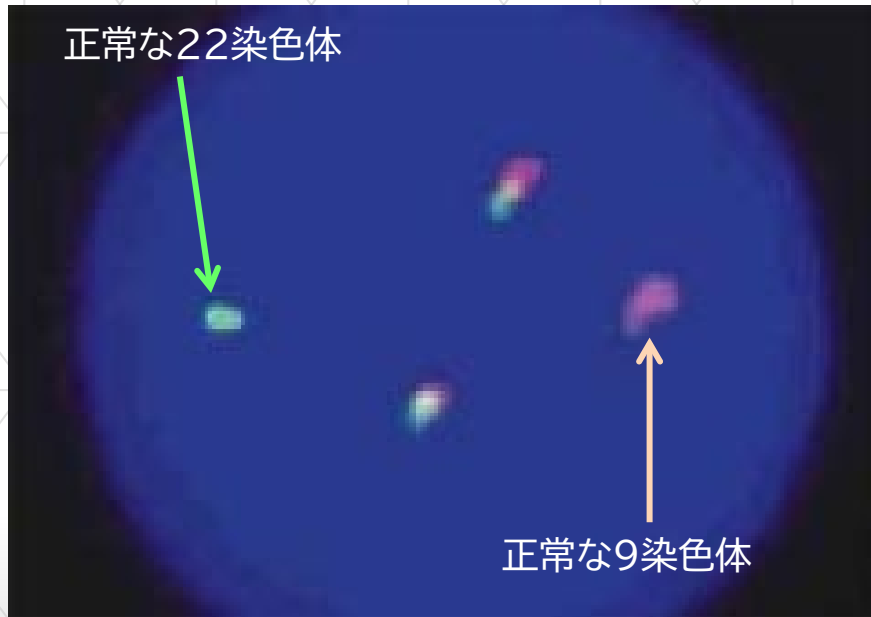
血球の分化



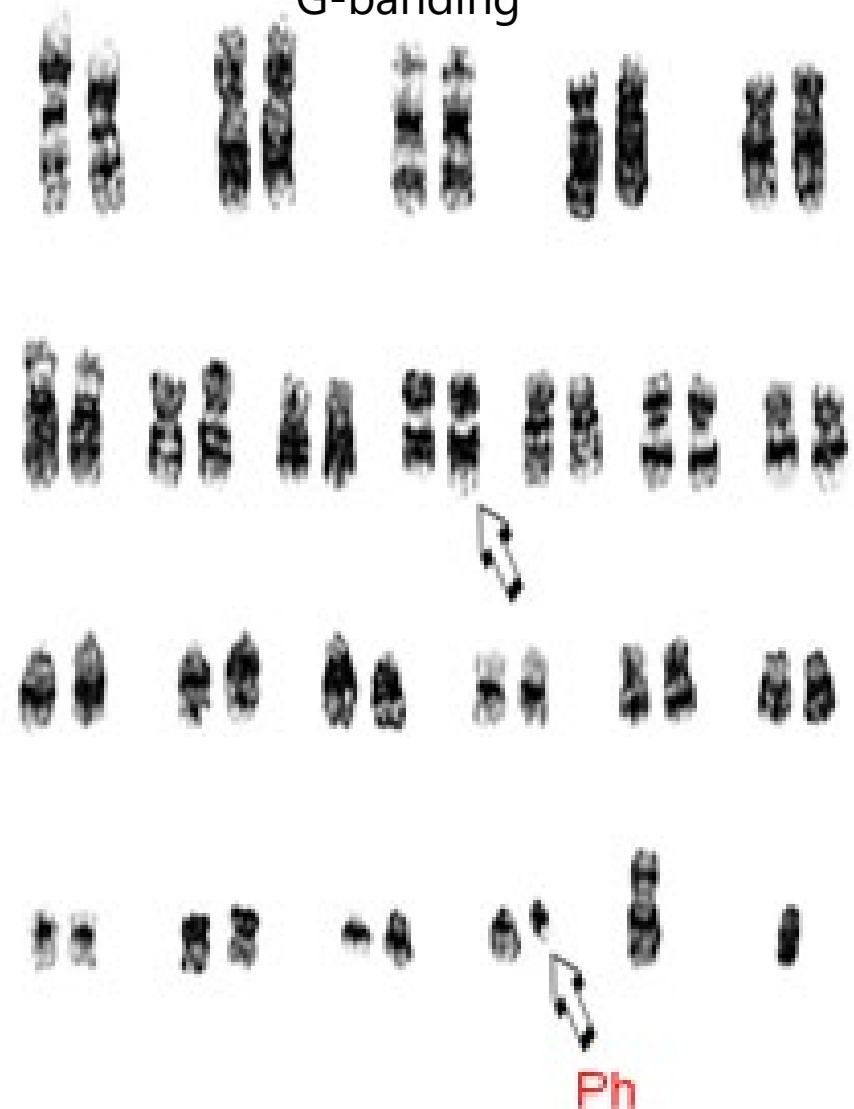
フィラデルフィア染色体

- 異常遺伝子を直接見ることも可能に

FISH



G-banding



慢性骨髄性白血病（CML）

●治療

■ イマチニブ（**グリベック®**）、ニロチニブ（**タシグナ®**）
ダサチニブ（**スプリセル®**）

- 分子標的薬（BCR-ABLタンパクを阻害する）
- 治療成績は格段に向上
- 外来での内服治療

■ 造血幹細胞移植

<体内の白血病細胞>

10^{12} （1兆）個

$10^{10\sim11}$ 個

$10^{9\sim10}$ 個

$10^{8\sim9}$ 個

$10^{6\sim7}$ 個



<治療効果>

・・・発症時

・・・血液学的寛解

・・・細胞遺伝学的完全寛解

・・・分子学的大寛解

・・・分子学的完全寛解

（治癒にとっても近い状態）

PV, PMF, ET

● 真性赤血球増加症(PV)

- 赤血球以外のものも増加する
- 診断には”JAK2 V617F”の変異が必要
- 血栓症を起こすことがある、20%は白血病にもなる

真性赤血球増加症 (PV)

- 診断基準
 - 大基準①②③、大基準①②+小基準
- 大基準
 - ① Hgb > 16.5(男)、> 16.0(女)
または Hct > 49(男)、> 48(女)
または RCM増加
 - ② 骨髓生検で、細胞密度の増加を認め、赤血球、顆粒球、巨核球の著明な増殖を含む3系統の増殖と、多形性の成熟した巨核球を認める
 - ③ JAK2 V617F または JAK2 exon12 変異の存在
- 小基準
 - 血清EPOが正常下限未満

● 本態性血小板血症(ET)

- 多くは無症状だが、血栓症で発見されることがある
- JAK2 V617Fの変異を伴うことがある

本態性血小板血症 (ET)

- 診断基準
 - 大基準①②③④、大基準①②③+小基準
- 大基準
 - ① 血小板数 $\geq 45.0 \times 10^9/\text{mm}^3$
 - ② 骨髓生検で、巨核球系統主体の増殖を認め、過分葉核を持つ巨大化した成熟巨核球の増殖を認める
好中球・赤血球造血の著明な増加・左方移動を認める、
③ JAK2 CALR または MPL 変異の存在
- 小基準
 - ④ クロニン性マーカーが存在
または 反応性血小板増加の所見が見られない

● 原発性骨髓線維症(PMF)

- 血球の増加に線維化を伴う
- JAK2 V617Fの変異を伴うことがある

真性赤血球増加症（PV）

●診断基準

大基準①②③、大基準①②＋小基準

●大基準

① Hgb >16.5(男)、>16.0(女)

または Hct >49(男)、>48(女)

または RCM増加

② 骨髓生検で、細胞密度の増加を認め、
赤血球、顆粒球、巨核球の著明な増殖を含む
3系統の増殖と、多形性の成熟した巨核球を認める

③ JAK2 V617F または JAK2 exon12変異の存在

●小基準

■ 血清EPOが正常下限未満

本態性血小板血症（ET）

●診断基準

大基準①②③④、大基準①②③＋小基準

●大基準

- ① 血小板数 $\geq 45.0 \times 10^6/\text{mm}^3$
- ② 骨髓生検で、巨核球系統主体の増殖を認め、
過分葉核を持つ巨大化した成熟巨核球の増殖を認める
好中球/赤血球造血の著明な増加・左方移動を認めず、
ごく稀にレチクリン線維の軽度増殖を認める（**MF-1**）
- ③ JAK2 CALR または MPL変異の存在

●小基準

- クローン性マーカーが存在
または 反応性血小板増加の所見が見られない

肥満細胞症

- 肥満細胞症 Mastcytosis
 - 2017年改訂で、**MPN**から独立したカテゴリー
 - 皮膚肥満細胞症(CM) 9740/3
 - 全身性肥満細胞症(SM)
 - 慢性全身型肥満細胞症(ISM) 9741/1
 - くすぶり型全身型肥満細胞症(SSM) 9741/3
 - 造血器腫瘍を伴う全身型肥満細胞症(SM-AHN) 9741/3
 - 進行性全身型肥満細胞症(ASM) 9741/3
 - 肥満細胞白血病(MCL) 9742/3
 - 肥満細胞肉腫(MCS) 9740/3

好酸球増多と遺伝子再構成を伴う骨髓系・リンパ系腫瘍

- **PDGFRA再構成を伴う骨髓系・リンパ系腫瘍**
 - FIP1L1-PDGFRA融合遺伝子を認める
- **PDGFRB再構成を伴う骨髓系・リンパ系腫瘍**
 - t(5;12)(q31~q33;p12) or その亜型
または ETV6-PDGFRB融合遺伝子 or PDGFRB再構成
- **FGFR1再構成を伴う骨髓系・リンパ系腫瘍**
 - 骨髓芽球/リンパ芽球にFGFR1再構成を誘導する
t(8;13)(p11;q12) または その亜型の染色体転座
- **PCM1-JAK2融合遺伝子を伴う骨髓系・リンパ系腫瘍**
 - t(8;9)(p22;p24.1) または その亜型の染色体転座

	新ICD-O
PDGFRA再構成を伴う骨髓系・リンパ系腫瘍	9965/3
PDGFRB再構成を伴う骨髓系・リンパ系腫瘍	9966/3
FGFR1再構成を伴う骨髓系・リンパ系腫瘍	9967/3
PCM1-JAK2融合遺伝子を伴う骨髓系・リンパ系腫瘍	9968/3

骨髓異形成 / 骨髓増殖性腫瘍

- 慢性骨髓増殖性疾患 **MDS/MPN**
myelodysplastic / myeloproliferative Neoplasm
- MDSとMPNの臨床所見・検査所見・形態的特徴をあわせもつ骨髓系腫瘍
 - 慢性骨髓単球性白血病(CMML) 9945/3
 - BCR-ABL1陰性非定型慢性骨髓性白血病 9876/3
 - 若年性骨髓単球性白血病(JMML) 9946/3
 - 環状鉄芽球と血小板増加を伴うMDS/MPN 9982/3
9975/3
 - 分類不能のMDS/MPN

骨髄異形成症候群（MDS）

- 多能性造血幹細胞の形質転換で生じたクローン性の造血障害
 - 血液系細胞の異形成
 - 骨髄の無効造血
 - 1～3系統の血球減少
 - 骨髄あるいは末梢血の芽球比率が低い
 - 急性骨髄性白血病(AML)へ転化リスク高い
 - 従来はFAB分類が用いられたが、1999年からWHO分類が用いられる

骨髓異形成症候群（MDS）

● 骨髓異形成症候群 MyeloDysplastic syndrome(MDS)

「不応性貧血」「血球減少」を用いず、原則「骨髓異形成症候群」

- 単一系統の異形成を伴うMDS(MDS-SLD) 9980/3
- 環状鉄芽球を伴うMDS(MDS-RS) 9982/3
MDS-RS-SLDとMDS-RS-MLDに細分 9993/3
- 多血球系異形成を伴うMDS(MDS-MLD) 9985/3
- 芽球増加を伴うMDS(MDS-EB) 9983/3
- 単独の5q欠失を伴うMDS 9986/3
- 骨髓異形成症候群、分類不能(MDS-U) 9989/3
- 小児骨髓異形成症候群
 - 小児の不応性血球減少症

急性骨髄性白血病（AML）

- 反復性遺伝子異常を伴うAML
t(8;21)、t(15;17)、inv(16)またはt(16;16)
RUNX1-RUNX1T1、PML-RARA、CBFB-MYH11
t(9;11)、t(6;9)、inv(3)、t(3;3)、t(1;22)
KMT2A-MLLT、DEK-NUP214、GATA2,MECOM、RBM15-MKL1
- 骨髄異形成関連変化を伴うAML C92.8
- 治療関連骨髄系腫瘍
- その他のAML C92.0
- 骨髄性肉腫 C92.3
- ダウン症候群関連骨髄増殖症 C94.2/D47.7
- 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 C86.4

急性骨髄性白血病と関連前駆細胞腫瘍

- 反復性遺伝子異常を伴うAML
- 均衡型染色体転座/逆位を有するAML
- 遺伝子変異を有するAML
 - t(8;21)、t(15;17)、inv(16)またはt(16;16)
RUNX1-RUNX1T1、PML-RARA、CBFB-MYH11
 - t(9;11)、t(6;9)、inv(3)、t(3;3)
KMT2A-MLLT、DEK-NUP214、GATA2,MECOM
 - t(1;22)、BCR-ABL1を伴うAML、遺伝子変異を伴うAML
RBM15-MKL1
- 骨髄異形成関連変化を伴うAML
- 治療関連骨髄性腫瘍
- 急性骨髄性白血病、非特定型
- 骨髄性肉腫
- Down症候群に関連した骨髄増殖症

急性骨髄性白血病（AML）

● AMLの診断

- 骨髄系芽球が20%以上
- 特徴的な遺伝子変異があれば、AML
t(8;21)、t(15;17)、inv(16)、t(16;16)

● 細分類の方法

- 放射線・化学療法治療歴を有する（治療関連AML）
- 2系統以上の血球系異形成を伴う（MDS関連）
- 染色体・遺伝子異常（特異的染色体転座 など）
← 結果が出るのは初回治療終了後ぐらい
- 芽球の性状・背景細胞の形態
← FAB分類に準じて細分類

急性骨髄性白血病（AML）

- 頻度の多い（反復性）遺伝子異常を伴うAML
- 骨髄異形成関連変化を伴うAML
- 治療関連骨髄系腫瘍
- その他のAML
- 骨髄性肉腫
- ダウン症候群関連骨髄増殖症

急性骨髄性白血病（AML）

- 基本的に、骨髄系芽球が20%以上がAML
- 特徴的な遺伝子変異の有無を確認
 - 結果が出るのは初回治療終了後ぐらい
- 放射線・化学療法治療歴を有するものは治療関連AML
- 2系統以上の血球系異形成を伴うもの
- それ以外はFAB分類に準じて細分類

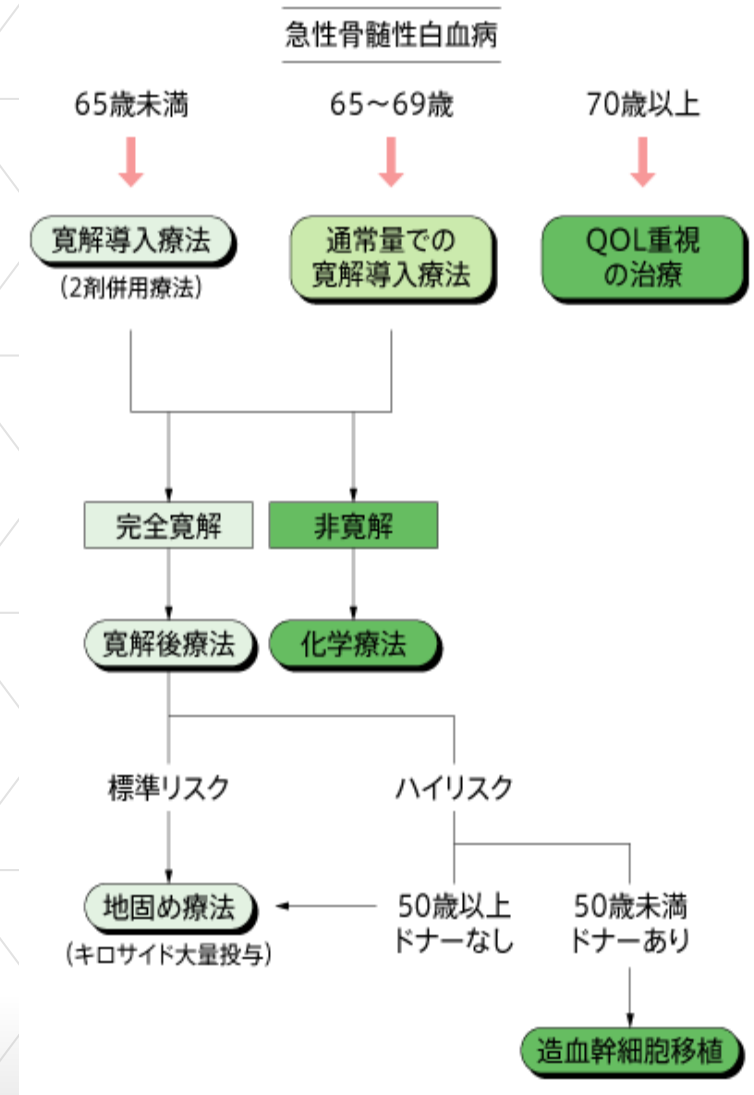
急性骨髄性白血病（AML）

●症 状

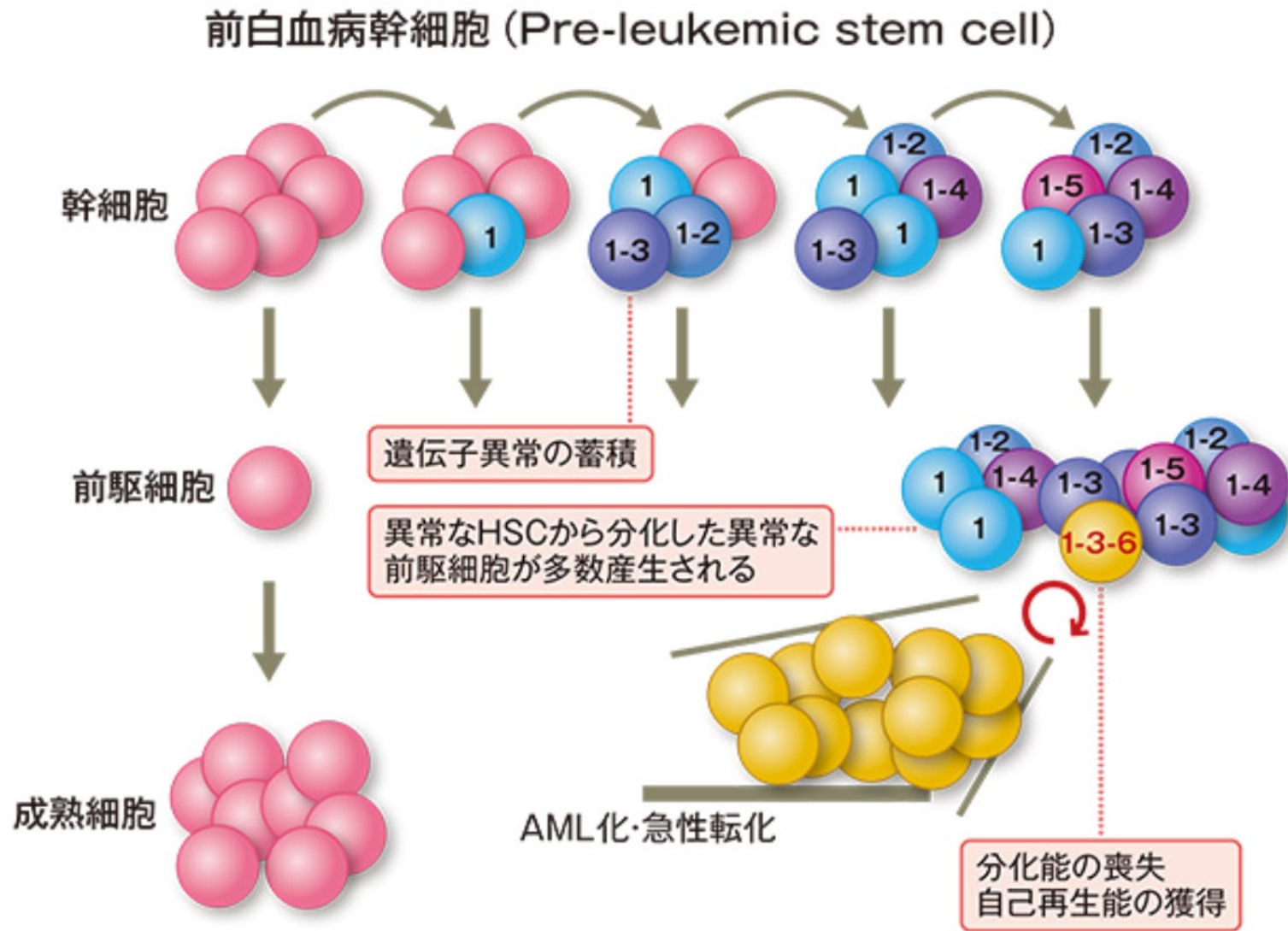
- 発熱
- 肝腫大、脾腫大、リンパ節腫脹
- 皮膚浸潤、歯肉腫大

●治 療

- 化学療法
イダルビシン(IDA) & ARA-C
キロサイド大量
- 同種造血幹細胞移植



急性骨髄性白血病の発症モデル



芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍

- 2017年改訂で、独立したカテゴリーに
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
 - 芽球型NK細胞リンパ腫と呼ばれていた
 - 皮膚に発生することが多い
 - 免疫表現型で診断される

リンパ腫とリンパ球

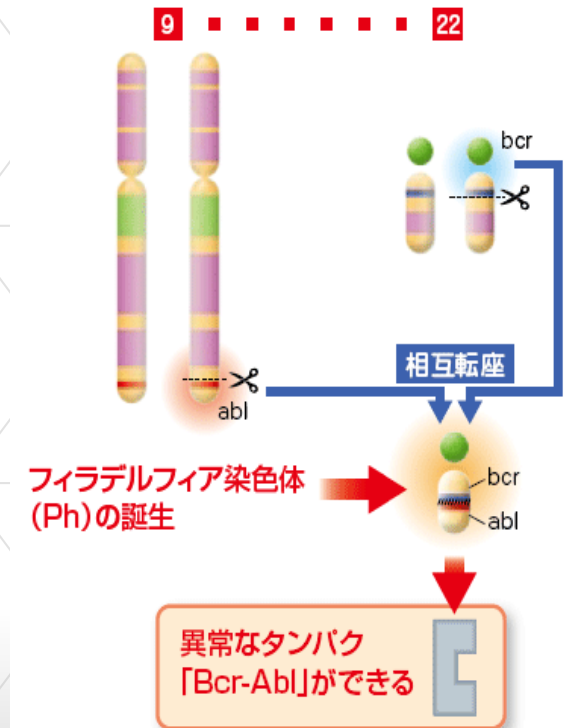
- 分化の段階のいずれかで腫瘍化する
- 一般的に初期の分化段階(芽球)で腫瘍化すると悪性度が高い
- 急性リンパ性白血病もリンパ腫も基本は同じ
 - 骨髄主病変か、リンパ節主病変か
 - リンパ球は、リンパ節以外にも分布するので、いわゆる節外性病変を形成することがある

リンパ系腫瘍の分類（WHO分類）

- 前駆型リンパ球系腫瘍
 - 急性リンパ芽球性白血病/リンパ腫
- 成熟B細胞腫瘍
 - 慢性リンパ性白血病(CLL)
 - 多発性骨髄腫(MM)
- 成熟TおよびNK細胞腫瘍
- ホジキンリンパ腫
- 免疫不全関連リンパ増殖異常症
- 組織球および樹状細胞腫瘍

急性リンパ性白血病（ALL）

- リンパ系細胞が形質転換により単クローン性増殖
- B細胞性:T細胞性 3:1
- Ph1陽性は25%程度
 - Ph1陽性の方が予後が悪い
- 急性骨髄性白血病とよく似る
- 治療
 - 化学療法
 - 同種造血幹細胞移植



その他のリンパ性白血病

WHO分類では、
リンパ腫と白血病とを明確に分けてはいない

●成熟B細胞

- 慢性リンパ性白血病/小細胞性リンパ腫
- B細胞前リンパ球性白血病
- 脾濾胞辺縁帯リンパ腫
- 有毛細胞白血病
- 脾B細胞リンパ腫/白血病、分類不能型
- リンパ形質性リンパ腫
- ワルデンストレームマクログロブリン血症
- 形質細胞腫瘍
- 単クローン性免疫グロブリン沈着病
- ○○○○○

その他のリンパ性白血病

● 成熟T細胞腫瘍

- T細胞性前リンパ性白血病 9834/3
- T細胞大顆粒リンパ白血病 9831/3
- NK細胞慢性リンパ増殖症 9831/3
- 侵攻性NK細胞白血病 9948/3
- 小児期全身性EBV陽性T細胞リンパ増殖症 9724/3
- 成人T細胞白血病/リンパ腫 9827/3

形質細胞性骨髓腫（多発性骨髓腫）

- 形質細胞が悪性腫瘍化
- 単一の免疫グロブリン過剰産生
 - M蛋白
- 骨（骨髓）に病変をつくる
- 治療
 - 化学療法
 - サリドマイド（サレド®）、レナリドミド（レブラミド®）
 - 造血幹細胞移植

