

2022年度 がん登録塾
部位別セミナー

第12回

2コマ

部位別セミナー

白血病他の造血器腫瘍



JA長野厚生連 佐久総合病院
総合医療情報センター

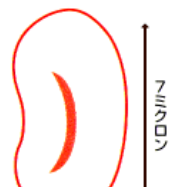
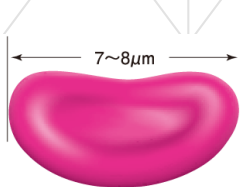
西本 寛



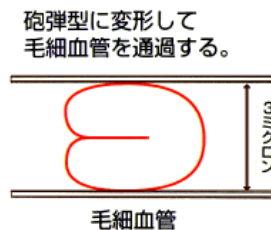
骨髓の解剖・生理

赤血球

- 扁平な円盤状構造（核を持たない）
 - 表面積増加→ガス交換に有利
 - 変形能を持ち、毛細血管内を通過
- ヘモグロビンが主成分で酸素を運搬
 - ヘム（鉄を含む） + グロビン

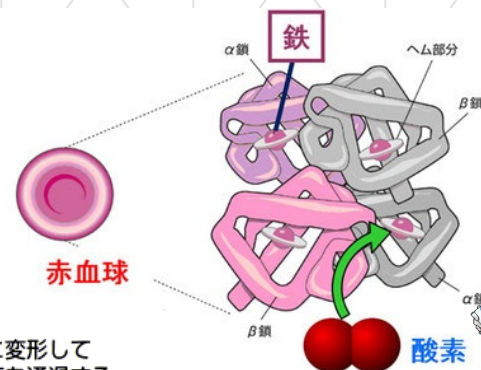


赤血球



砲弾型に変形して
毛細血管を通過する。

毛細血管



はたらく細胞



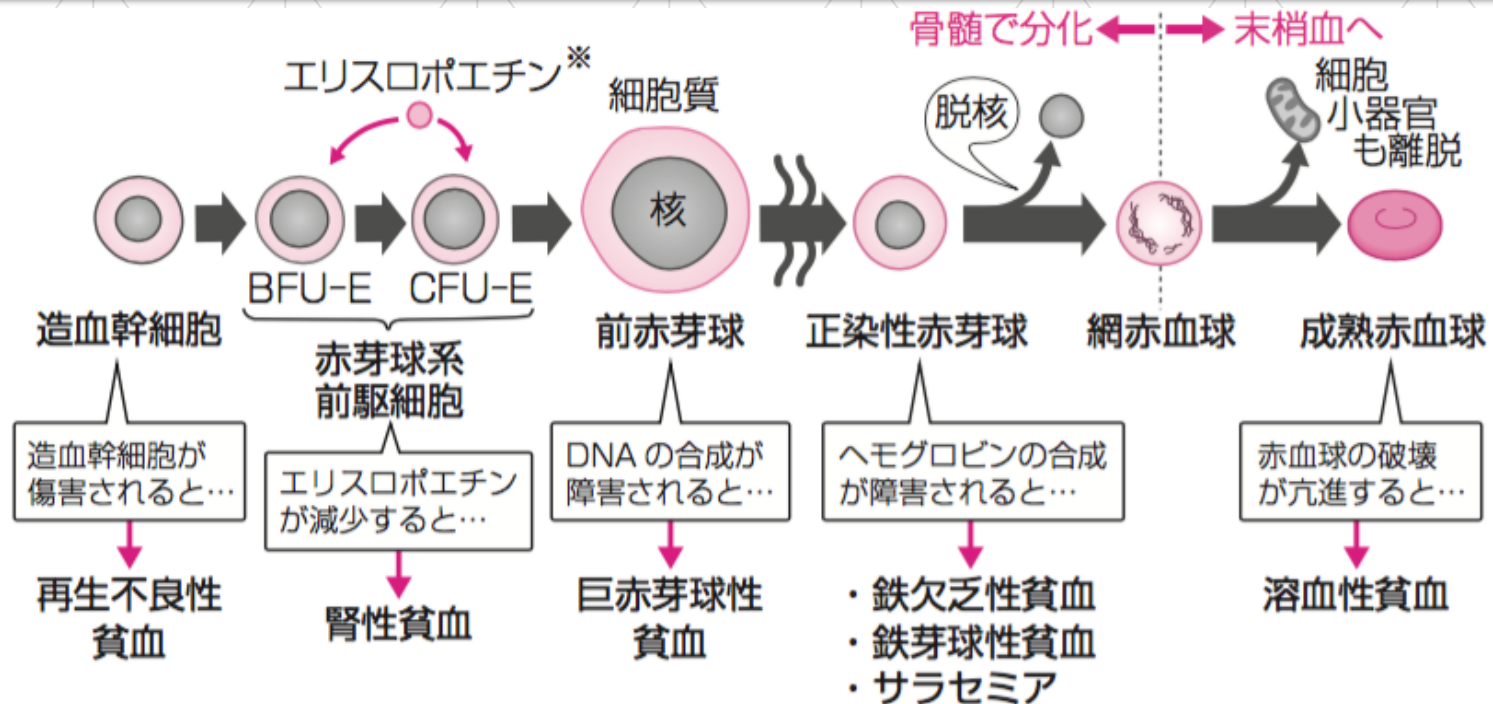
赤血球の分化

●腎から出るエリスロポエチンの作用で分化

■脾臓で分解 → ビリルビンが作られる

貧血 赤血球数 または ヘモグロビン量の減少(原因はさまざま)

多血症 赤血球数の増加 (真性多血症、二次性多血症)



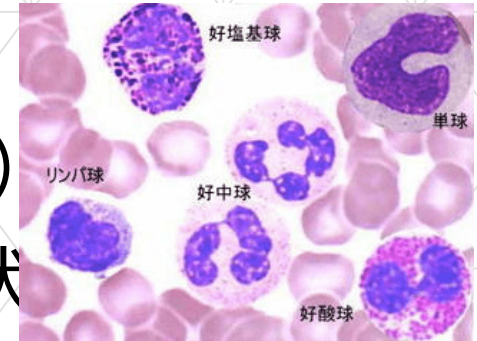
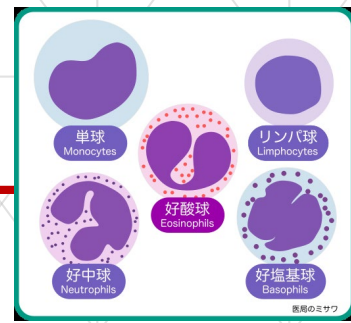
白血球

- 骨髄球系、リンパ球系に大別される

- 骨髄球系は、

- 顆粒球（好中球・好酸球・好塩基球）
- 単球（マクロファージ：Mφ）、樹状
- マスト細胞

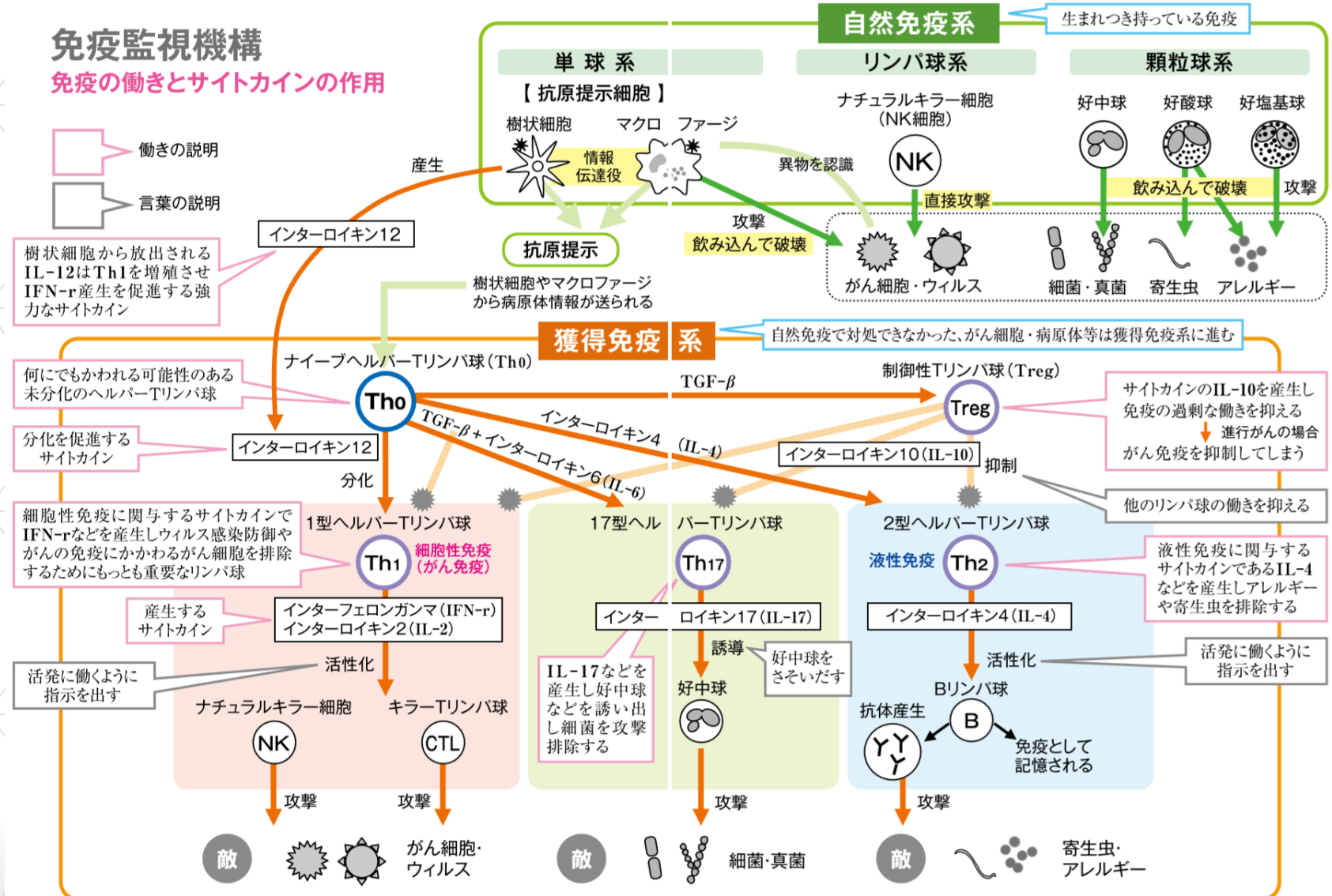
- リンパ球系は、Tリンパ球・Bリンパ球・NK細胞



免疫の働き（白血球系）

免疫監視機構

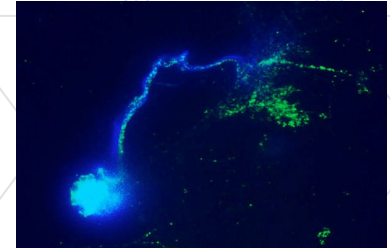
免疫の働きとサイトカインの作用



好中球 (Neutrophil)

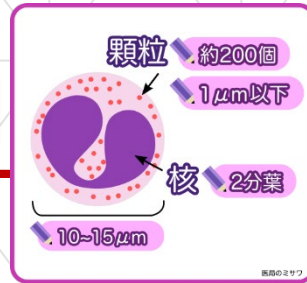
細胞性免疫

- 炎症巣の細菌や異物を貪食→消化処理
 - 血管内皮に接着 → 組織へ走化できる
- 末梢血白血球の60%程度
- 細菌を認識→好中球細胞外トラップを放出
 - 細菌の閉込め、炎症亢進
 - ときに抗好中球細胞質抗体(ANCA)形成

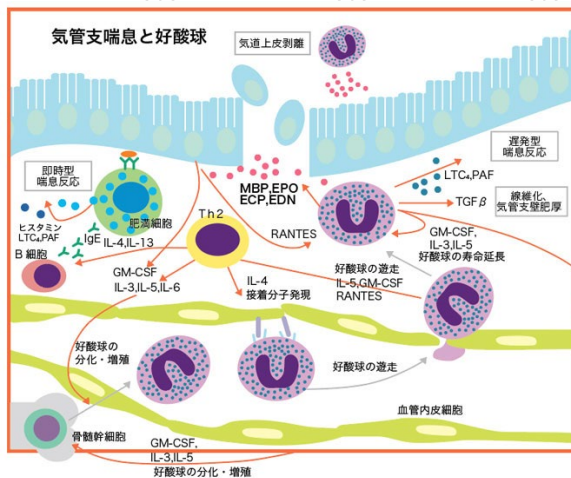


好酸球 (Eosinophil)

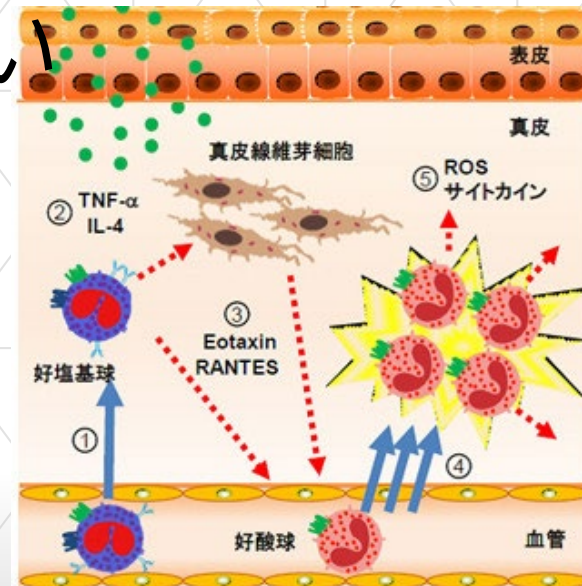
免疫制御



- 寄生虫を含むアレルギー反応に関与
 - 遊走して、皮膚・肺・腸などの組織内に分布
 - 弱いながら貪食能も持つ
 - 顆粒内の物質で、線維化を促進
 - ときに エトーシスを起こして、周囲を粘着
- 末梢血白血球の5%くらい



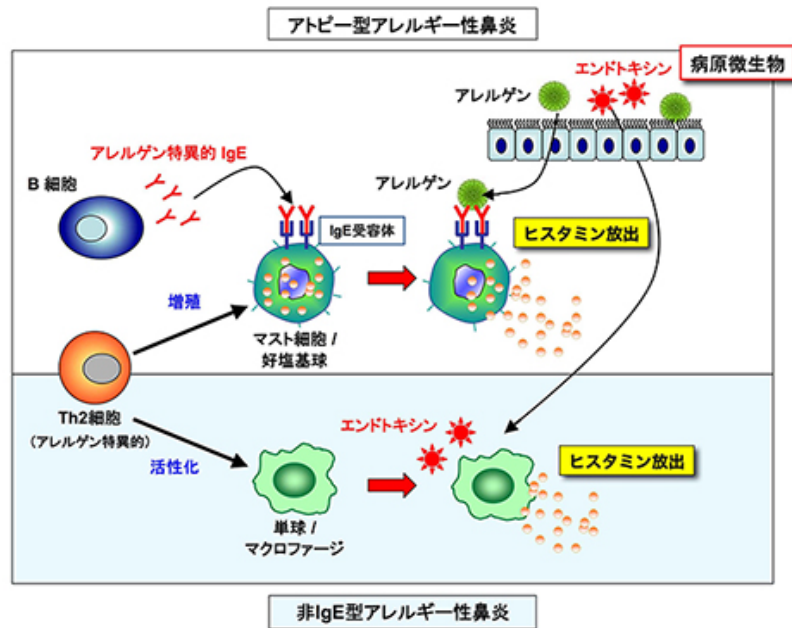
喘息では、
遅発性に
1) 気道の収縮
2) 壁の肥厚
を来している



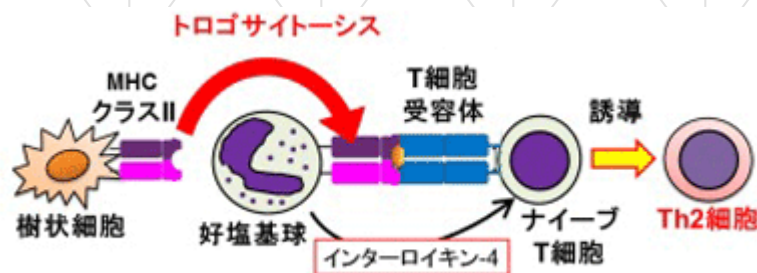
好塩基球

免疫制御

- I 型アレルギー(即時型)に関与
 - マスト細胞(肥満細胞)と同様に、IgEに反応アレルギー原因物質の侵入に対してヒスタミンを分泌して血管拡張などを行う
 - T細胞のTh2(ヘルパーT)により増殖



未だ、その実態は謎に包まれている

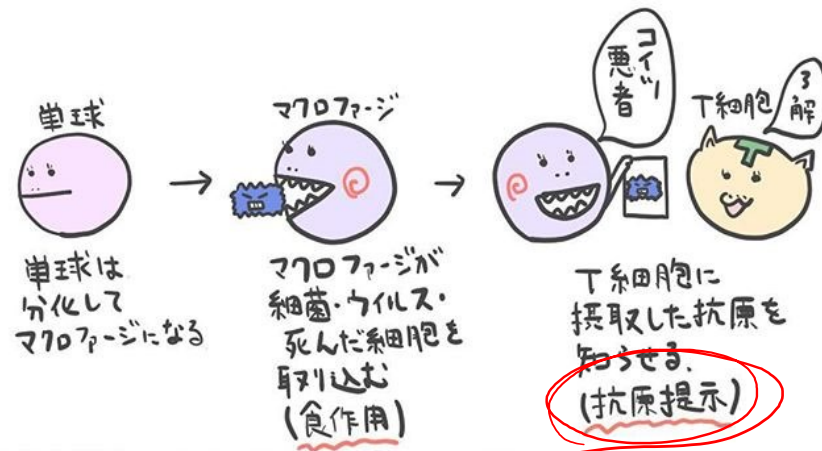


マクロファージ (Mφ)

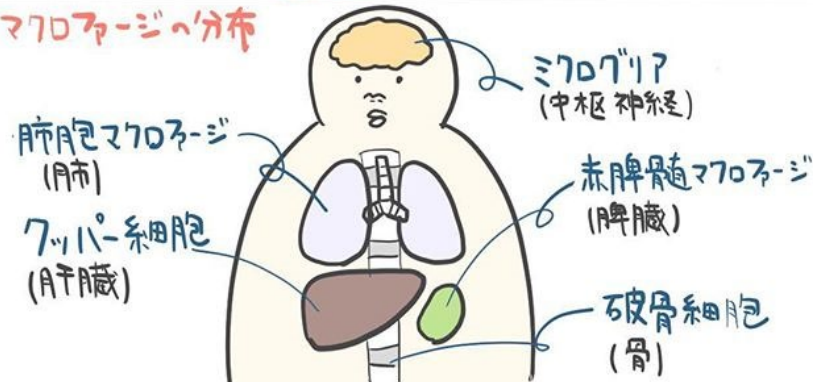
免疫制御

● 単球系の細胞

- 単球:末梢血に存在→ Mφ:遊走して組織内に
クッパー細胞、ミクログリア、破骨細胞、肺胞Mφ
- 異物を貪食して
殺菌・溶解
- 病原体を認識
→ 免疫制御
- 抗原を
T細胞に提示



マクロファージの分布



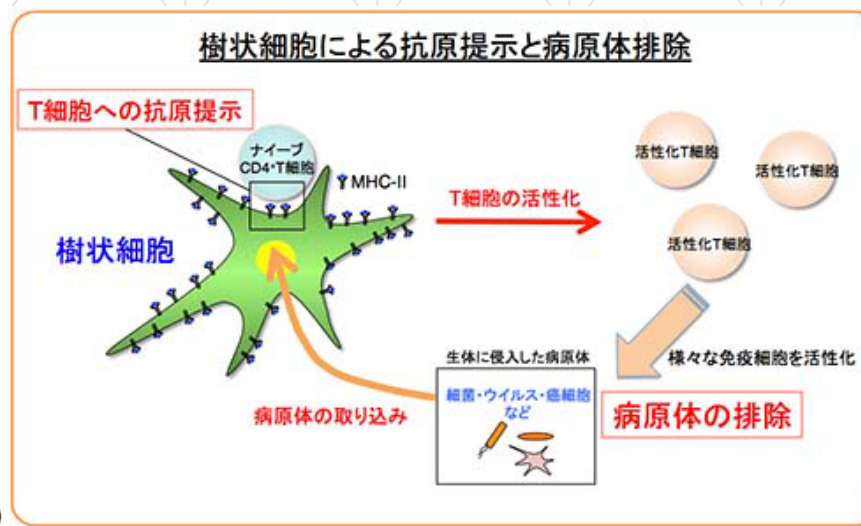
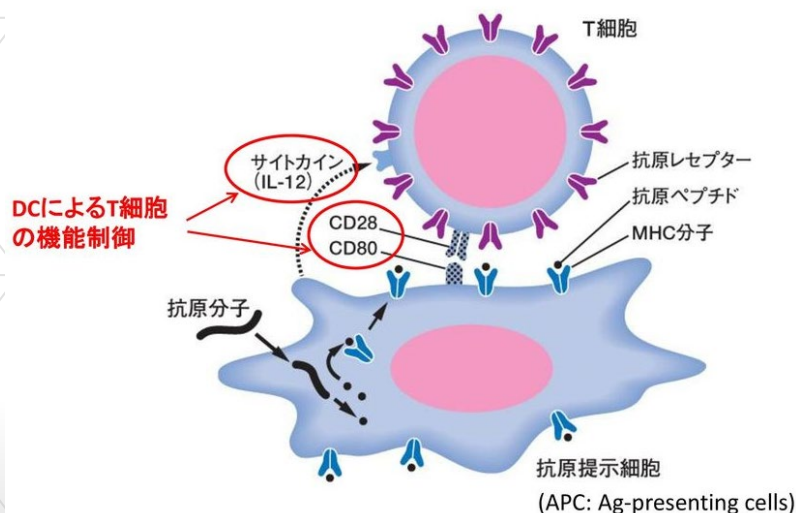
樹状細胞

免疫制御

● 抗原提示細胞

- 皮膚・呼吸器・胃腸管に存在
- 抗原を取り込むと、二次リンパ器官に移動
→ 抗原特異的ヘルパーT細胞が活性化

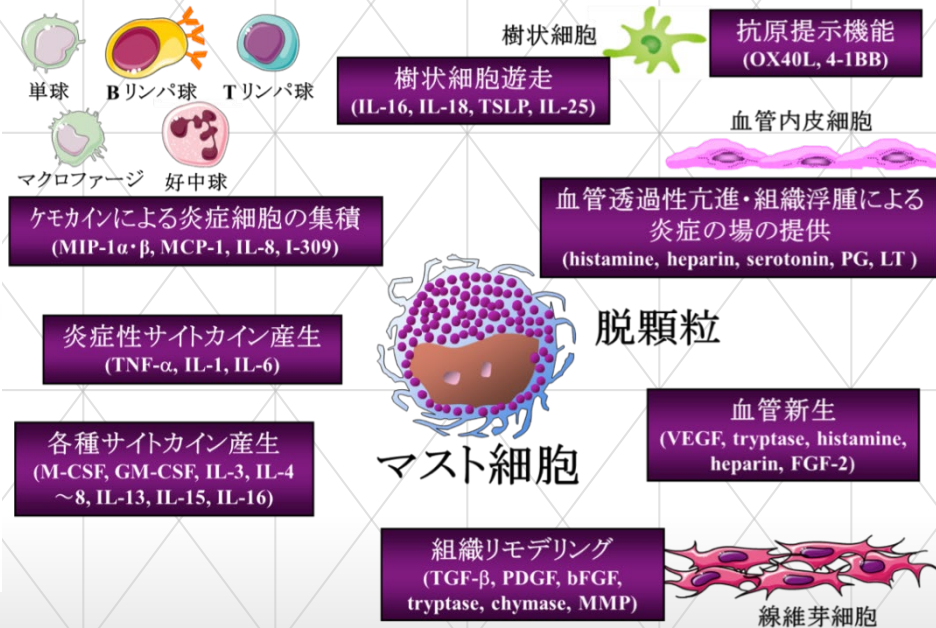
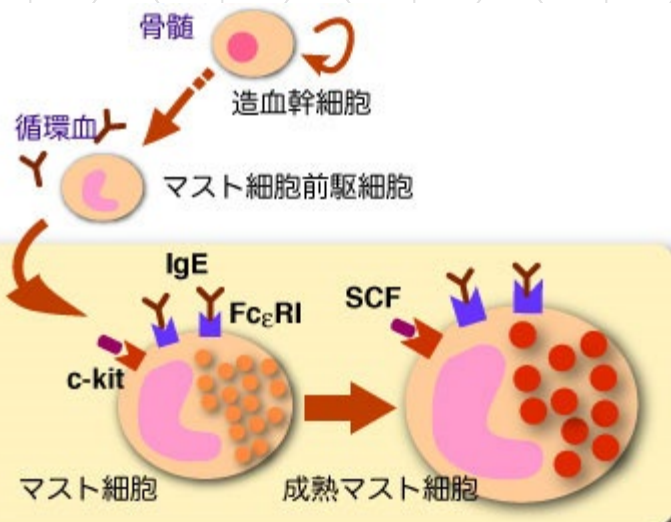
皮膚の樹状細胞は
ランゲルハンス細胞



肥満細胞（マスト細胞）

免疫制御

- IgEと結合したアレルギー物質に反応してヒスタミンなどの化学伝達物質を放出
- 粘膜や結合組織に存在して、免疫を制御
- 血管拡張を含み、I型アレルギーを引き起こす



白血球の分化

●造血幹細胞(**HSC**)→多能性前駆細胞(**MPP**)

→ { 骨髓系共通前駆細胞(**CMP**)
リンパ系共通前駆細胞(**CLP**)

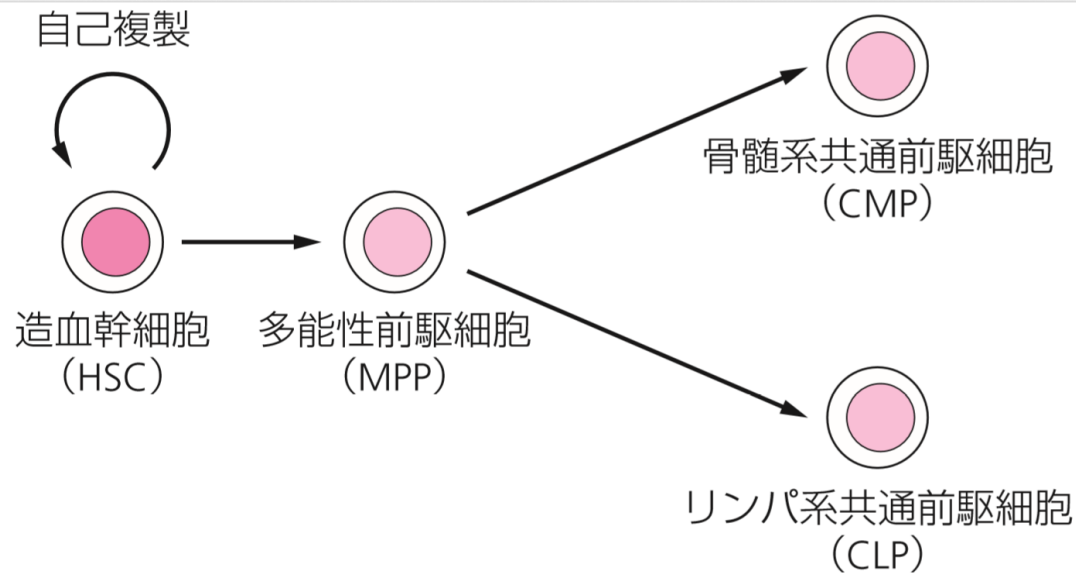


図2 造血幹細胞の自己複製能と初期分化

略語: HSC; hematopoietic stem cell, MPP; multipotent progenitor, CMP; common myeloid progenitor, CLP; common lymphoid progenitor

骨髄系細胞の分化 その1

- 骨髄系共通前駆細胞(**CMP**)



- 顆粒球・Mφ前駆細胞(**GMP**) の分化

- 顆粒球・Mφコロニー形成細胞(**CFU-GM**)
- 好酸球コロニー形成細胞(CFU-Eo)
- 好塩基球コロニー形成細胞(CFU-Baso)
- 肥満細胞コロニー形成細胞(CFU-Mast)

- **CFU-GM** の分化

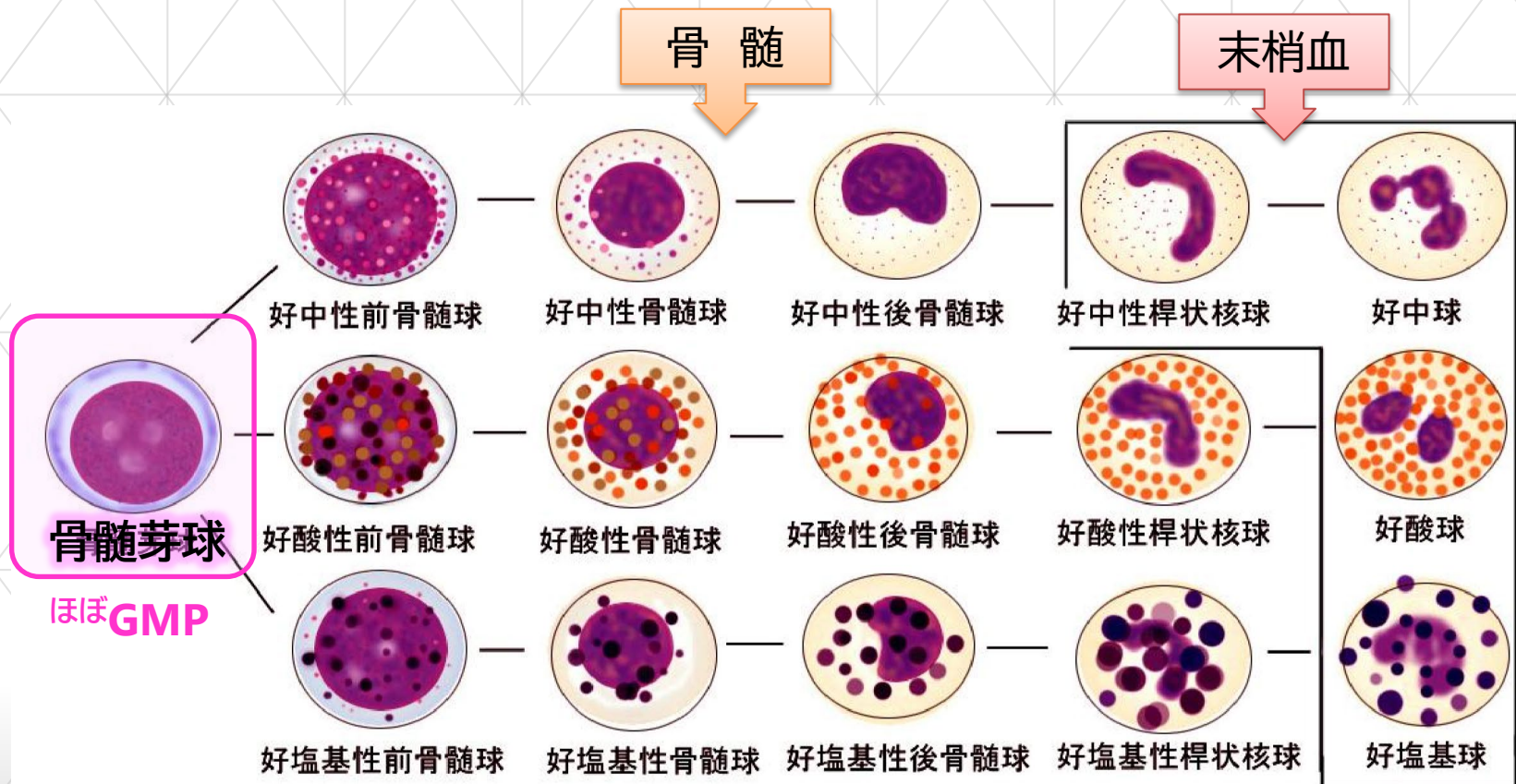
- 好中球コロニー形成細胞(**CFU-G**)
- Mφコロニー形成細胞(**CFU-M**)

→ 一部は樹状細胞コロニー形成細胞(CFU-DL)に分化

骨髓球の分化

● HSC → MPP → CMP → GMP

GMPが ほぼ骨髓芽球に相当する



骨髄系細胞の分化 その2

- 骨髄系共通前駆細胞(**CMP**)

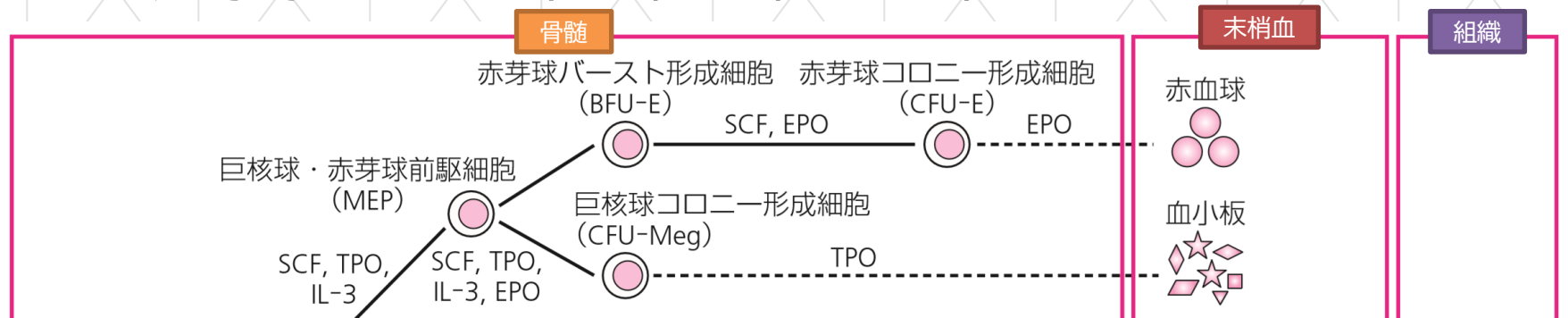


- 巨核球・赤芽球前駆細胞(**MEP**) の分化

- 巨核球コロニー形成細胞(CFU-Meg)
- 赤芽球バースト形成細胞(**BFU-E**)

- **BFU-E** の分化

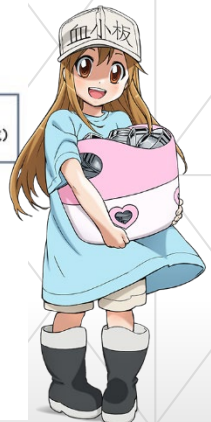
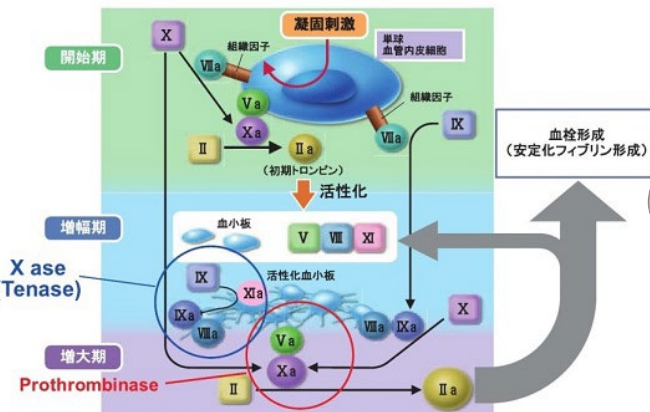
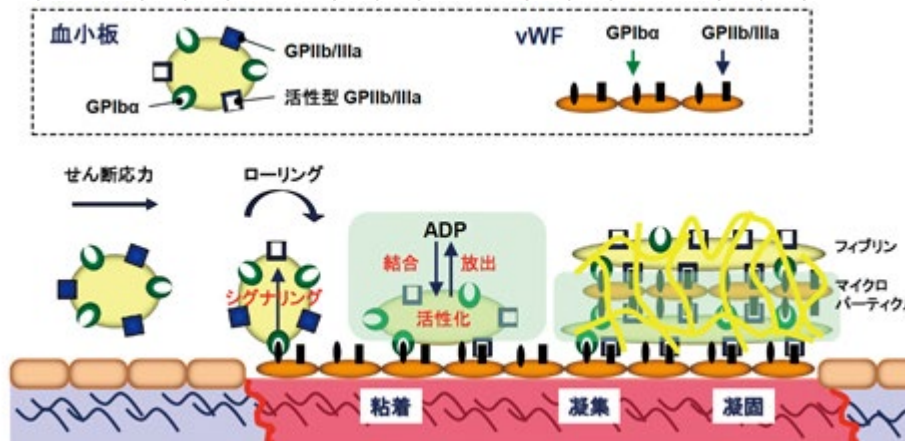
- 赤芽球コロニー形成細胞(CFU-E)



血小板

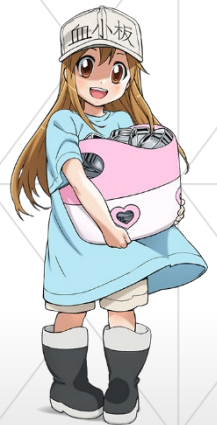
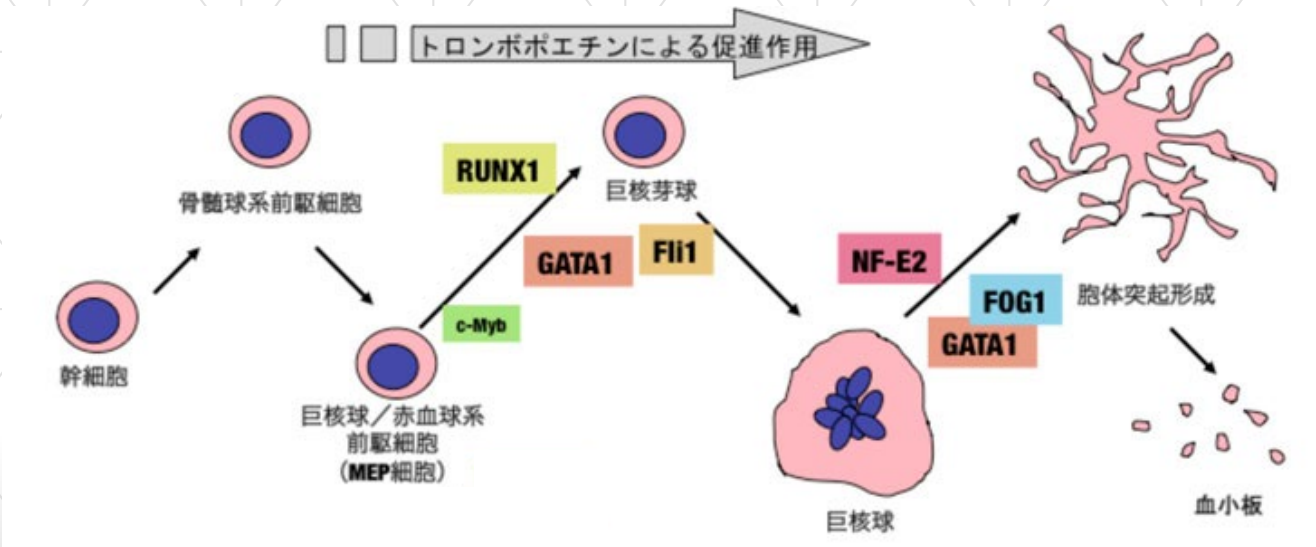
- 血栓形成に必要な血液細胞の一つ
 - vVW(フォン・ヴィレブランド因子)が血管内皮に結合
 - vVWに血小板が結合し、血小板血栓を形成
 - さらに凝固因子により、フィブリン血栓を形成
 - その後、線溶系が活性化して、血栓が溶解

細胞性凝固反応



血小板の分化

- 肝臓で産生されるトロンボポエチンで分化
 - 顆粒球系の巨核球から分化
 - 脾臓で分解される
 - **ET**(本態性血小板増加症)では150万までは血栓形成、それ以上で出血傾向



造血系腫瘍の分類

造血器腫瘍（血液がん）の分類

●FAB分類

French-American-Britishグループによる分類

1982年 **MDS**の分類

1985年 急性白血病の分類

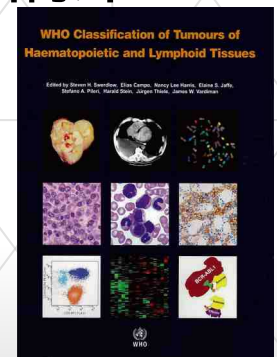
●WHO分類

FAB分類を遺伝子学的な観点などから再構築

2001年 第3版

2008年 第4版

2017年 第4版第2巻



急性白血病のFAB分類（1985）

- 骨髓の有核細胞の内、芽球が30%以上→急性白血病
- リンパ性 芽球のペルオキシダーゼ陽性率が3%未満
 - L1 芽球が小型で均一
 - L2 芽球が大型で不均一
 - L3 Burkittリンパ腫型 芽球が大型で均一
- 骨髓性 芽球のペルオキシダーゼ陽性率が3%以上※
 - M0 芽球のPO陽性率3%未満だが、他検査で骨髓性
 - M1 成熟傾向のない骨髓芽球
 - M2 成熟傾向のある骨髓芽球性(芽球30%以上)
 - M3 前骨髓球性
 - M4 骨髓単球性
 - M5 単球性 a:未熟型、 b:成熟型
 - M6 赤白血病 赤芽球以外の細胞中、芽球が30%以上
 - M7 巨核芽球性

造血・リンパ組織の腫瘍WHO分類

- 骨髄の有核細胞の内、芽球が20%以上
→ 急性白血病

芽球：未熟な血液細胞 = 前駆細胞
⇕
成熟細胞

- 従来の方法に加えて、
CD抗原や遺伝子変異も使用する

単クローン性増殖が多い

形質転換することもある

- 分類は多岐にわたる

固形がんの多くはモザイクパターン

- 遺伝子検査は時間がかかるので
治療前には正確な組織診断が未確定のこともある

『造血・リンパ組織の腫瘍』のWHO分類（2008改訂）

- 骨髄増殖性腫瘍
 - 好酸球増多およびPDGFRA、PDGFRB
またはFGFR1異常を伴う骨髄系とリンパ系腫瘍
 - 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
 - 系統不明な急性白血病
 - 前駆リンパ球系腫瘍
 - 成熟B細胞腫瘍
 - 成熟TおよびNK細胞腫瘍
 - ホジキンリンパ腫
 - 免疫不全症関連リンパ増殖症
 - 組織球および樹状細胞腫瘍
- 骨髄増殖性疾患
～骨髄異形成症候群
- 骨髄球系腫瘍
- リンパ球系腫瘍
- その他の造血系腫瘍

『造血・リンパ組織の腫瘍』のWHO分類 (2017改訂)

- 骨髄増殖性腫瘍
 - 肥満細胞症
 - 好酸球増多と遺伝子再構成を伴う骨髄系・リンパ系腫瘍
 - 骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍
 - 骨髄異形成症候群
-
- 急性骨髄性白血病および関連前駆細胞腫瘍
 - 分化系統不明瞭な急性白血病
-
- 前駆型リンパ球系腫瘍
 - 成熟B細胞腫瘍
 - 成熟TおよびNK細胞腫瘍
 - ホジキンリンパ腫
 - 免疫不全症関連リンパ増殖異常症
-
- 組織球および樹状細胞腫瘍

『造血・リンパ組織の腫瘍』のWHO分類（2017改訂）

- 骨髄増殖性腫瘍
 - 肥満細胞症
 - 好酸球増多と遺伝子再構成を伴う骨髄系・リンパ系腫瘍
 - 骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍
 - 骨髄異形成症候群
 - 急性骨髄性白血病および関連前駆細胞腫瘍
 - 分化系統不明瞭な急性白血病
-
- 前駆型リンパ球系腫瘍
 - 成熟B細胞腫瘍
 - 成熟TおよびNK細胞腫瘍
 - ホジキンリンパ腫
 - 免疫不全症関連リンパ増殖異常症
 - 組織球および樹状細胞腫瘍

骨髄増殖症/腫瘍

B細胞
リンパ増殖性疾患/
リンパ腫

T細胞/NK細胞
リンパ増殖性疾患/
リンパ腫

組織球・樹状細胞
腫瘍

WHO分類 第5版 (2022)

● 骨髄増殖症/腫瘍

- 骨髄性前駆病変
- 骨髄増殖性腫瘍(MPN)
- マスト細胞症
- 骨髄異型性腫瘍(MDS)
- 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN)
- 急性骨髄性白血病(AML)
- 二次性骨髄性腫瘍
- 骨髄性/リンパ性腫瘍
- 混合系統型/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
- ランゲルハンス細胞/その他の樹状細胞腫瘍
- 組織球/マクロファージ腫瘍

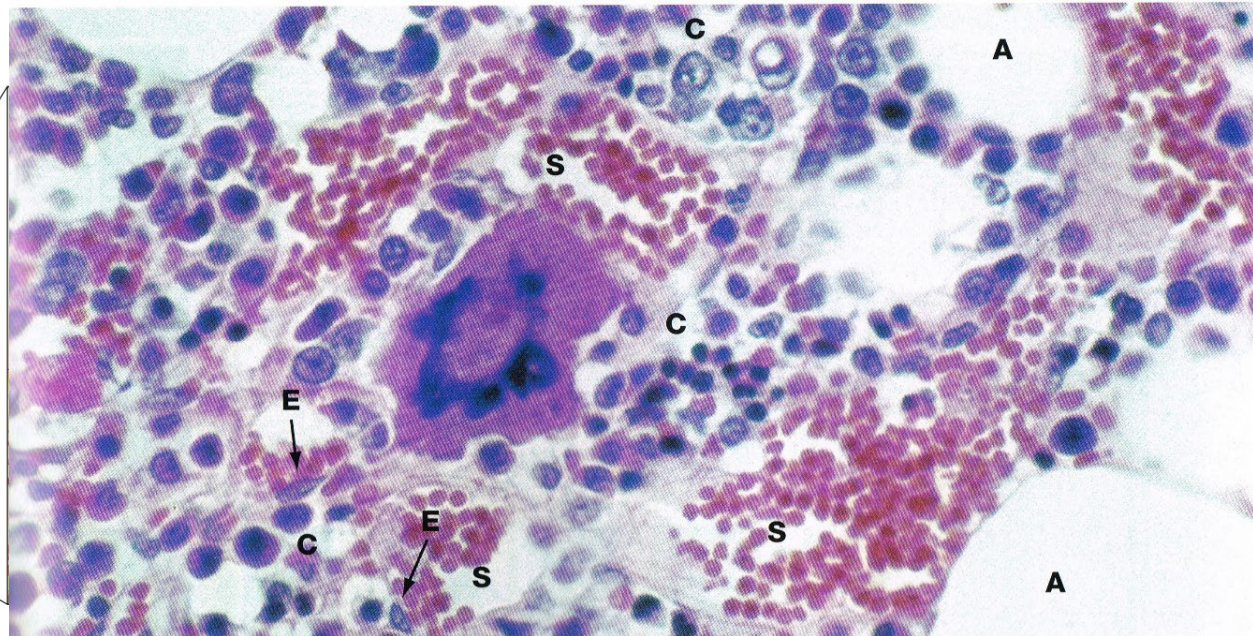
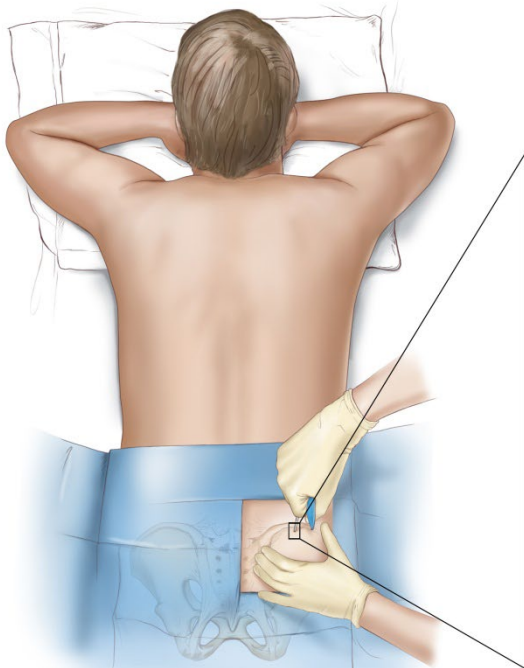
WHO分類 第5版 (2022)

- B細胞リンパ球増殖性疾患・リンパ腫
 - B細胞優位な腫瘍様病変
 - 前駆B細胞腫瘍
 - 成熟B細胞腫瘍
 - ホジキンリンパ腫
 - 形質細胞腫瘍および関連蛋白増加を伴う疾患
- T細胞/NK細胞性のリンパ球増殖/リンパ腫
 - T細胞優位な腫瘍様病変
 - 前駆T細胞腫瘍
 - Tリンパ芽球白血病/リンパ腫
 - 成熟T細胞/NK細胞腫瘍
- リンパ組織の間質由来腫瘍
- 遺伝性腫瘍症候群

骨髓穿刺（マルク）

- 血液の異常は骨髓の異常の可能性
- 腸骨または胸骨に骨髓針で穿刺吸引
- 同時に骨髓生検も行うことがある

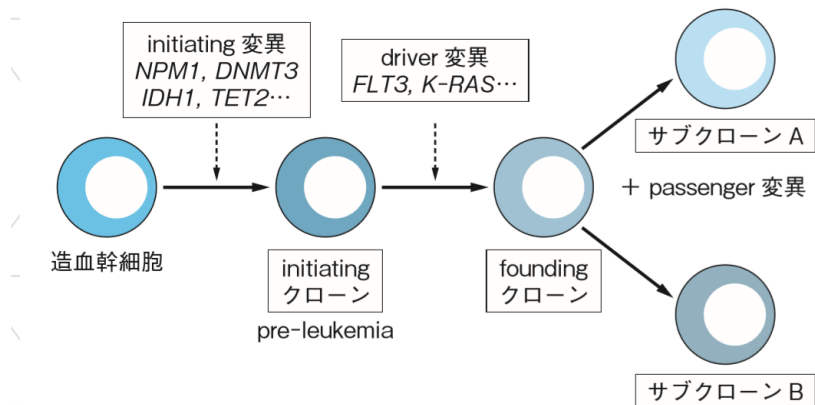
正常骨髓像



血液がんの区別の方法

- 血球形態
- ペルオキシダーゼ反応
- CD抗原 (Cluster of Differentiation)
- 遺伝子変異

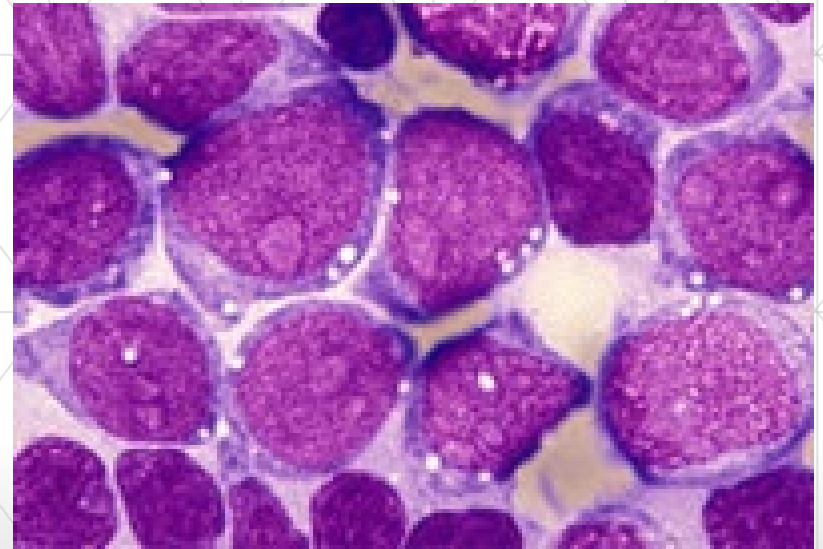
遺伝子	変異した遺伝子の機能分類	頻度
<i>FLT3</i>	シグナル伝達	28%
<i>NPM1</i>	細胞増殖の制御	27%
<i>DNMT3A</i>	DNA メチル化	26%
<i>IDH1/IDH2</i>	DNA メチル化	20%
<i>NRAS/KRAS</i>	シグナル伝達	12%
<i>RUNX1</i>	転写因子	10%
<i>TET2</i>	DNA メチル化	8%
<i>TP53</i>	がん抑制遺伝子	8%
<i>CEBPA</i>	転写因子	6%
<i>WT1</i>	がん抑制遺伝子	6%
<i>PTPN11</i>	シグナル伝達	4%
<i>KIT</i>	シグナル伝達	4%
Loss of 5 / del (5q)	染色体欠失	8%
Loss of 7 / del (7q)	染色体欠失	10%
11q23	クロマチン修飾	4%
t (15;17)	転写因子キメラ	9%
t (8;21)	転写因子キメラ	4%
Inv (16)	転写因子キメラ	6%



血球形態

- 顕微鏡にて観察
- 塗抹標本とクロット(病理)がある
- 芽球増加、リンパ腫細胞、骨髄腫細胞は異常

芽球増加→



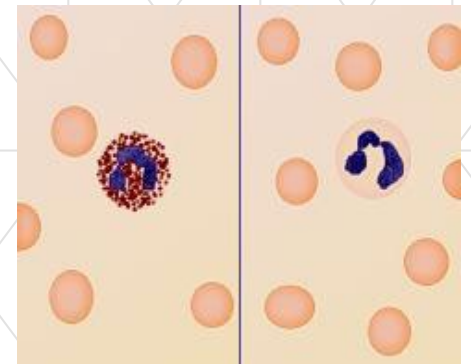
ペルオキシダーゼ反応

- ペルオキシダーゼ (Peroxidase: PO)

- 抗酸化酵素の一種

- 白血球などの細胞質に含まれる

- ミエロペルオキシダーゼ (MPO)



- 骨髄球系細胞とリンパ球系細胞を区別する際に用いられる

- ペルオキシダーゼ陽性ならば骨髄球系細胞

CD抗原 (Cluster of Differentiation)

■ Cluster of Differentiation

- 様々な分化段階の白血球表面に発現する抗原

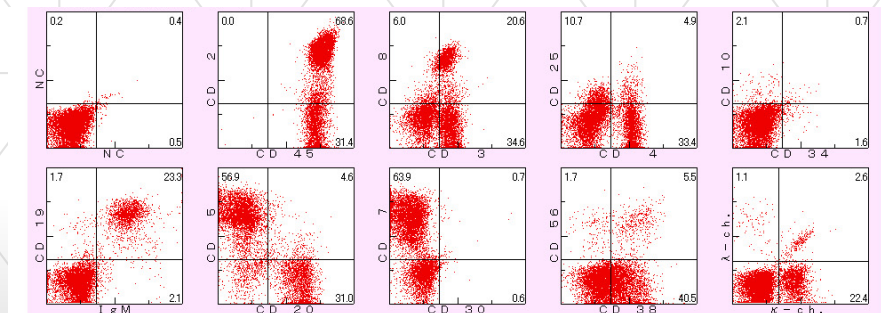
■ 分化段階により発現するCD抗原が異なる

- 白血球を分類するのに有効

■ モノクローナル抗体を使用して、 フローサイトメトリーや病理組織で確認可能

- Bリンパ球 CD20など
- Tリンパ球 CD3など
- 骨髄球系 CD13、CD33など

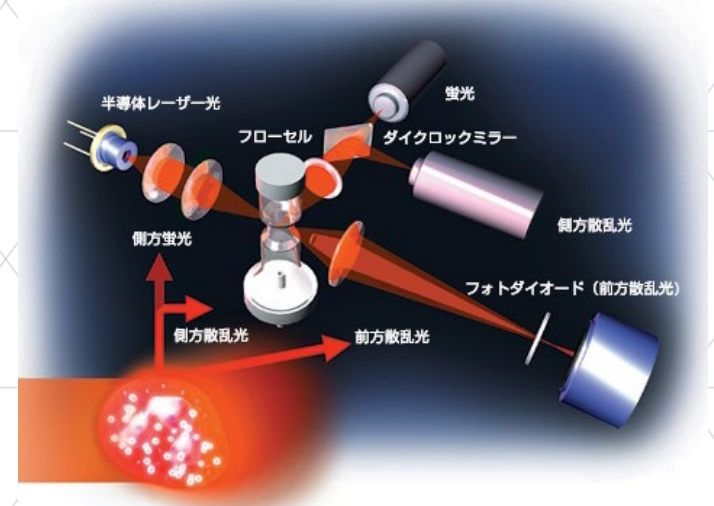
フローサイトメトリー



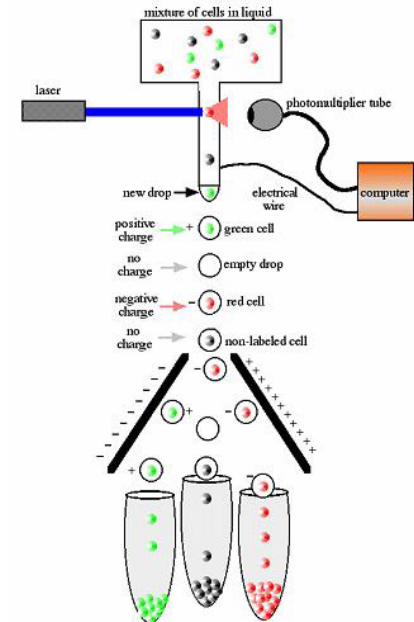
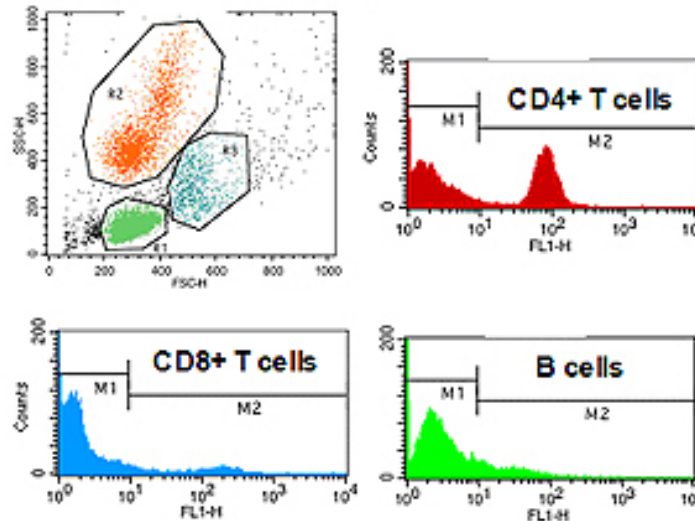
フローサイトメトリー (FCM)

Flow Cytometry

- 細胞にレーザーを当て
その反射などの光を分析
- 細胞の種類を判別したり、
細胞を分別したりできる



peripheral blood lymphocyte phenotyping



FCM解析の概略



FCM解析の概略

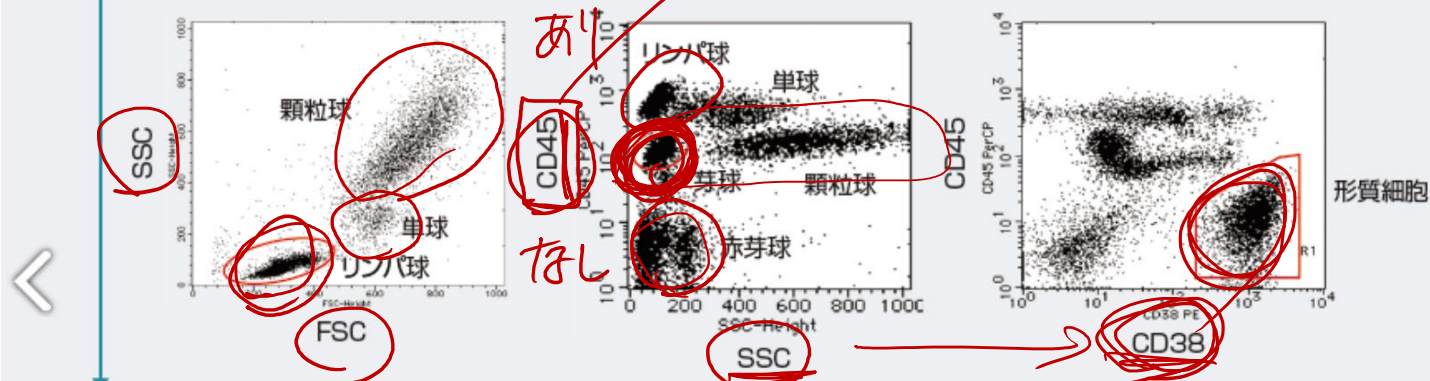
検出されるパラメーター

FSC (前方散乱光: 細胞の大きさを反映)

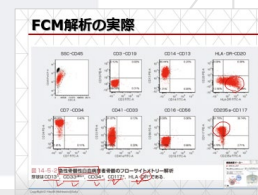
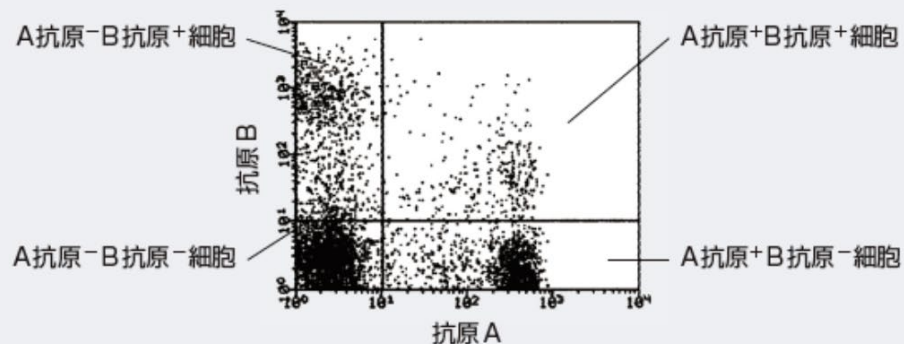
SSC (側方散乱光: 内部構造を反映)

蛍光 = 抗原の発現 (3 種類~)

解析対象とする細胞集団をスカットグラム上で指定 (=ゲーティング)



ゲート中の細胞の抗原の陽性率を求める



FCM解析の実際

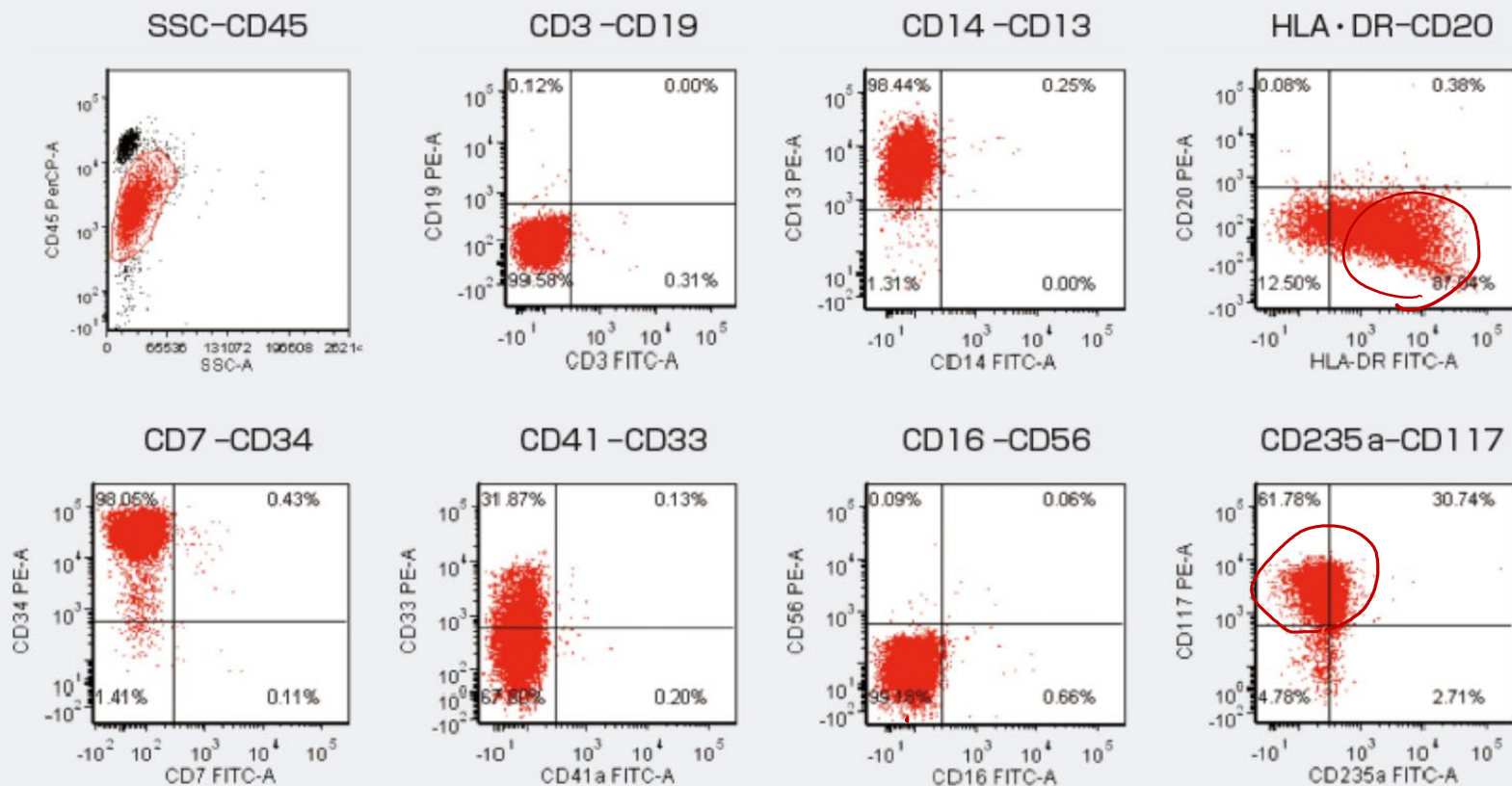
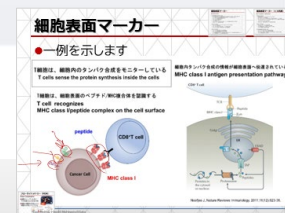


図 14-5-2 急性骨髄性白血病患者骨髄のフローサイトメトリー解析
芽球はCD13⁺, CD33^{dim}+, CD34⁺, CD117⁺, HLA-DR⁺である。



細胞表面マーカー

急性白血病のための抗体

おもに骨髄系細胞と反応するもの、その他

CD13 および/またはCD33：骨髄性白血病のほとんど全例で発現。しばしばALL（T細胞，B細胞）でも。

CD14：単球系への分化を示す骨髄性白血病でしばしば陽性。リンパ性白血病の一部でも。

CD41，CD61：巨核芽球性白血病の診断に有用。

グリコホリン：赤白血病の診断に有用。

CD16，CD56：NK細胞と反応。

CD34：幹細胞のマーカー。

HLA-DR：AML，B-ALLのほとんどで陽性。T-ALL，急性前骨髄性白血病ではしばしば陰性。

antiMPO，CD117：骨髄性白血病で陽性。

おもにBリンパ球と反応

CD19：Bリンパ球系ALLのほとんどすべてに発現。AMLでもしばしば陽性。

CD20：CD19よりは低頻度。

CD10：Bリンパ球系ALLの多数に発現。T-ALLの相当数でも発現。

CD79a：Bリンパ球系ALLの大部分に発現。AMLでも発現例あり。

おもにTリンパ球と反応

CD2：T-ALLの大部分に発現。AMLでも発現例あり。

CD5：T-ALLの大部分に発現しているがしばしば弱陽性。

CD7：T-ALLで最も高頻度に発現。AMLの一部にも。

CD3：発現頻度は高くないがTリンパ球に特異的。細胞質内CD3はT-ALLの最も特異的で感度の高いマーカー。

CD1：しばしば発現。CD4，CD8を同時に発現することも。

遺伝子変異

- 先天的なものと後天的なものがある

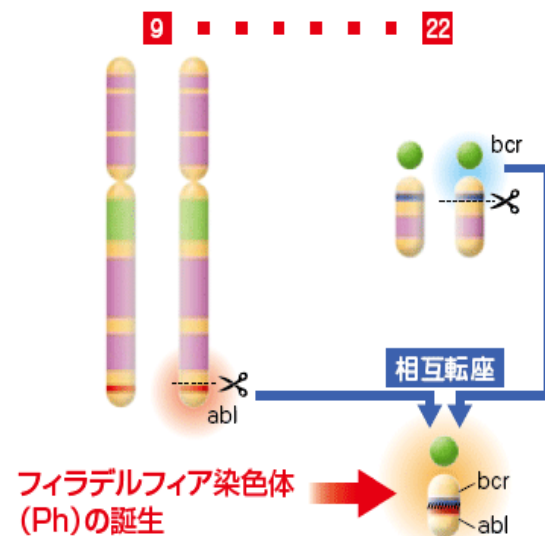
- がん細胞にのみ遺伝子変異が起こることがある

- 染色体レベルの異常の分類

- トリソミー（一本多い）
- モノソミー（一本少ない）
- 転座（入れ替わる）

- G-band、FISH、PCRで確認

染色体転座の例



白血病の一般的症状

- 汎血球減少
 - 貧血症状 息切れ、動悸、倦怠感
 - 発熱(腫瘍熱、易感染性)
 - 出血傾向 点状出血
- 播種性血管内凝固症候群(DIC)
- 脾腫大、肝腫大、リンパ節腫大
- 皮膚浸潤 単球系白血病(M4、M5)が多い
- 中枢神経白血病 髄膜刺激症状(ALLが多い)

血液がんの治療

- 抗がん剤が主

- 抗がん剤のみで根治できる、多剤を併用する

- CHOP、ABVDなど

- 分子標的薬の出現で治療成績向上

- リツキサン®(CD20抗体)、
グリベック®(イマチニブ)

- 手術をすることはほとんどない

- 放射線治療

- 限局したリンパ腫で抗がん剤と併用

- 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植

●造血幹細胞移植

大量の抗がん剤と放射線を使用

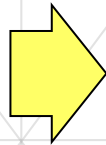
他人の血液に入れ替わることによる抗腫瘍効果

ミニ移植(RIST)の登場により高齢者でも可能

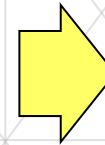


大量化学療法(前処置)

大量の化学療法剤により強い
治療を行い、腫瘍細胞を破壊する



造血幹細胞移植



治 癒

健康な幹細胞が新たに
健康な血球を作るようになる

造血幹細胞移植の種類

