

37. 慢性白血病

北 村 聖

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

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本邦では慢性白血病の大半を占める。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やグリベックによる治療、急性転化時の治療は入院して行うことが多い。

■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**に白血球増多を来たす疾患を一覧する。**表2**に慢性骨髄性白血病慢性期に特徴的な

表1 好中球数の増加を来たす疾患

- 1) 感染症 (特に急性感染症)
細菌感染症、真菌感染症、スピロヘータ、寄生虫、リケッチア、ある種のウイルス (痘瘡、水痘)
- 2) その他の炎症
火傷・術後の組織の損傷、心筋梗塞、過敏症、血管炎、痛風
- 3) 代謝異常
尿毒症、糖尿病性アシドーシス、子癇
- 4) 急性出血、急性溶血
- 5) 悪性腫瘍
- 6) 慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症、真性多血症、骨髄線維症、急性白血病
- 7) 中毒
銅、水銀
- 8) 薬物
副腎皮質ホルモン、エピネフリン

表2 慢性期 (chronic phase) に特徴的な検査所見

- ・フィラデルフィア染色体 [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
- ・骨髄検査 顆粒球系中心の著明な過形成、M/E 比上昇
- ・好中球アルカリホスファターゼ (NAP) スコア 低値
- ・LD, ビタミンB₁₂ 上昇
- ・腹部画像 脾腫を認める

検査所見を示す。

鑑別のポイントは慢性骨髄増殖性疾患は本症と同じく造血幹細胞のモノクローナル増殖による疾患であり、本態性血小板血症、特発性骨髄線維症と鑑別を要する。Ph1 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、Ph1 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、Ph1 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。ついで骨髄検査を行い、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、末梢血血液学的検査 (血算) である。安定している場合は、4～8 週間隔で、末梢血血算と生化学的検査を行う。近年、インターフェロンが慢性期の治療に用いられるようになってきたので、その場合はフィラデルフィア陰性クローンの出現が重要な治療効果判定材料になる。そのためインターフェロンで末梢白血球数が 5000/cmm 以下に保たれている場合は、1 回/3 ヶ月程度の頻度で骨髄検査を行い染色体分析を行う。

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髄検査を行う。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。

表3 フォローアップに必要な検査

- 1) 末梢血液検査 ; WBC, WBC 分画, その他血算 --- 4～8 週ごと
- 2) 骨髄検査 (含む染色体分析) --- 3～6 ヶ月ごと
- 3) 血液性化学検査 ; LD, その他 --- 4～8 週ごと

表4 移行期を示唆する所見

- ・ RBC 300 万以下 (原因不明の貧血)
- ・ 血小板数 著減または著増 (10 万以下, または 300 万以上)
- ・ 慢性期治療に抵抗する白血球数 増加 (5 万以上)
- ・ 末梢血または骨髄中の好塩基球 著増 (20% 以上)
- ・ 骨髄穿刺 dry tap
- ・ NAP スコア 上昇 (100 以上)

表5 急性転化期 (blast crisis)

- 急性白血病と同様の骨髄像, すなわち骨髄芽球と前骨髄球が有核細胞の 30% 以上を占める
- ・ 白血病裂孔 認められる (移行期には認めない)
 - ・ 幼若顆粒球 増加
 - ・ 著明なリンパ節腫大, その他腫瘤形成
 - ・ 移行期 (accelerated phase) を経ることも多い

□慢性リンパ性白血病

成熟リンパ球が増殖する疾患で、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。T 細胞性と B 細胞性があり、後者が多く、狭義には B 細胞性のもののみを慢性リンパ性白血病とする考えがある。

表6 リンパ球数の増加する疾患

- | |
|---|
| <p>1) 感染症：百日咳，伝染性単核球症，ウイルス性肝炎，サイトメガロウイルス感染症，風疹，麻疹，ブルセラ症結核，梅毒</p> <p>2) 血液疾患：急性リンパ性白血病，慢性リンパ性白血病，悪性リンパ腫の白血化</p> <p>3) その他：急性感染症回復期</p> |
|---|

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。表6にリンパ球が増加する疾患を一覧する。赤血球・血小板数は初期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。

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。鑑別すべき疾患は，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。2) 慢性型成人 T 細胞白血病は末梢血塗抹標本で花卉状核リンパ球をみ，血清 HTLV-I 抗体陽性である。3) 悪性リンパ腫の白血化は臨床所見，リンパ節の生検所見から鑑別する。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。

(平成 15 年 9 月脱稿)