

Case

87歳女性. 認知症、貧血、高血圧症にて外来通院していた。RBC 330万/ml、Hb 10.3 g/dlと持続的に貧血を認め、血圧は130/80前後にコントロールされていた。半月前にも血液検査を行っており、Hb 10g前後であったが、ここ数日全身倦怠感を訴えているとのことで採血検査を行った。Hb 6.2 g/dl、MCV 92、MCHC 30.3と貧血の急速な進行を認め、入院となった。



最初に認めた貧血の原因は何か？
急速に進行した貧血の原因は何か？

入院後、濃厚赤血球液6単位を輸血したところ、Hbは11g/dlと回復した。便潜血陽性であったため、胃内視鏡検査を行ったところ、12指腸潰瘍を認めた。



最初に認められた貧血は、小球性低色素性貧血なのか正球性正色素性貧血なのか大球性貧血なのかによって判断が変わる。

小球性貧血の場合には、鉄欠乏性貧血（消化器癌や消化器疾患が多い）、慢性炎症に伴う貧血が多い。

正球性貧血の場合には、老人性貧血や腎性貧血が多い。老人性貧血とは、貧血の原因が見つからない、貧血の進行も長期間認められない高齢者の正球性正色素性貧血をさしている。

Case

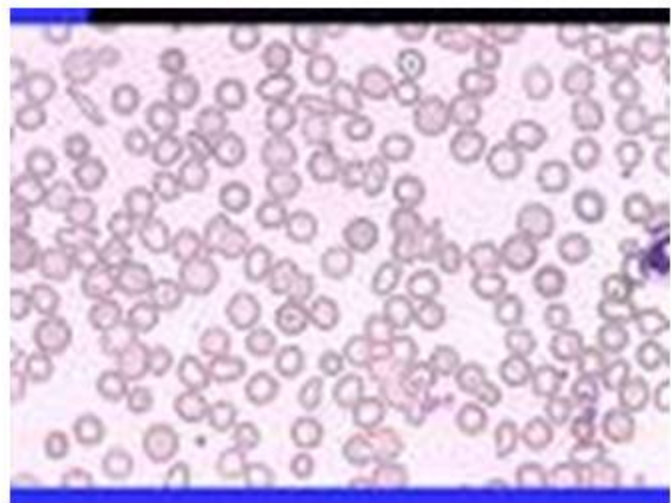
66歳女性. 糖尿病、高脂血症、軽度の貧血(Hb10g/dl程度)にて外来通院していた. 糖尿病と高脂血症は、食事療法、オイグルコン、リピトールにて順調にコントロールされていた. 最近便の色が黒っぽいのに気付いており、2-3日前から全身倦怠感に気付いたとのことで採血検査を行った。Hb 6.0 g/dl、MCV 87、MCHC 30.3と貧血の急速な進行を認め、入院となった。



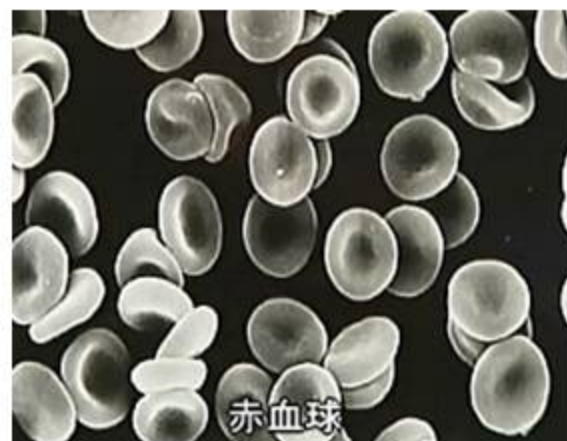
最初に認めた貧血の原因は何か？
急速に進行した貧血の原因は何か？

入院後、濃厚赤血球液4単位を輸血したところ、Hbは10g/dlと回復した。便潜血陽性であったため、胃内視鏡検査、大腸内視鏡検査を行ったところ、S状結腸に大腸癌を認めた。

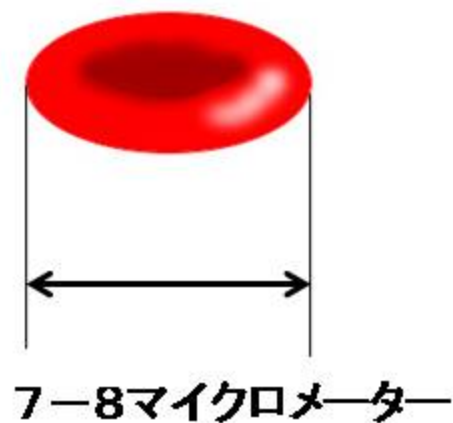
赤血球の形



血液をスライドガラスの上に載せて染色したもの。
ピンク色した円盤が赤血球。

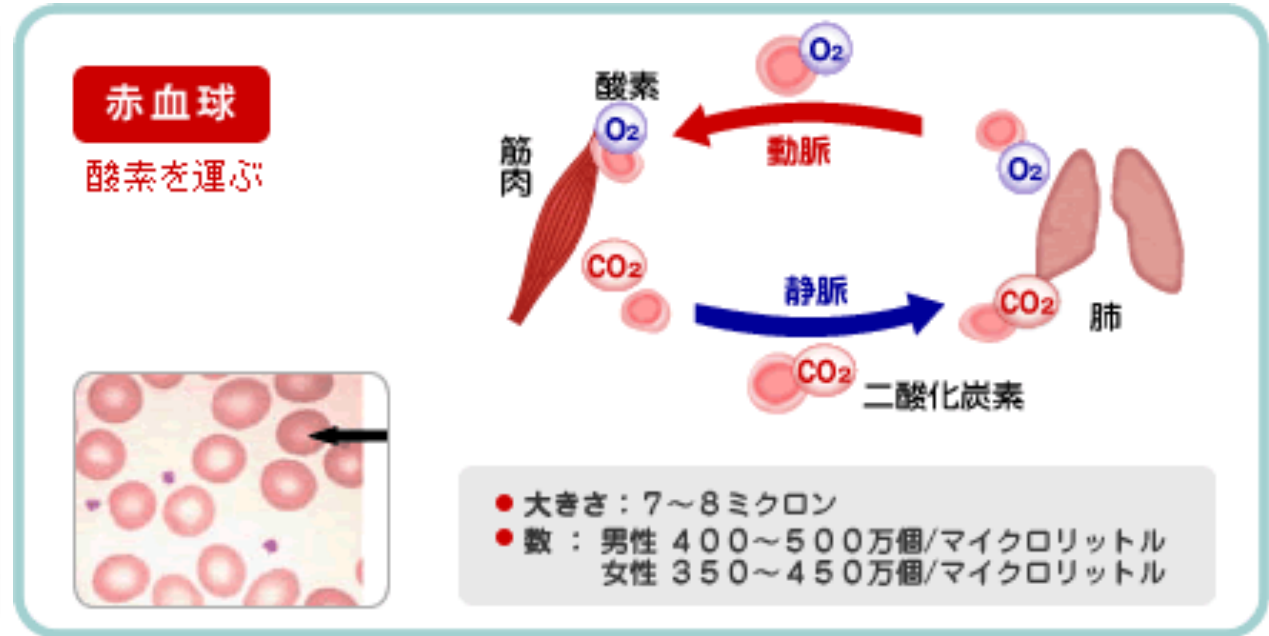
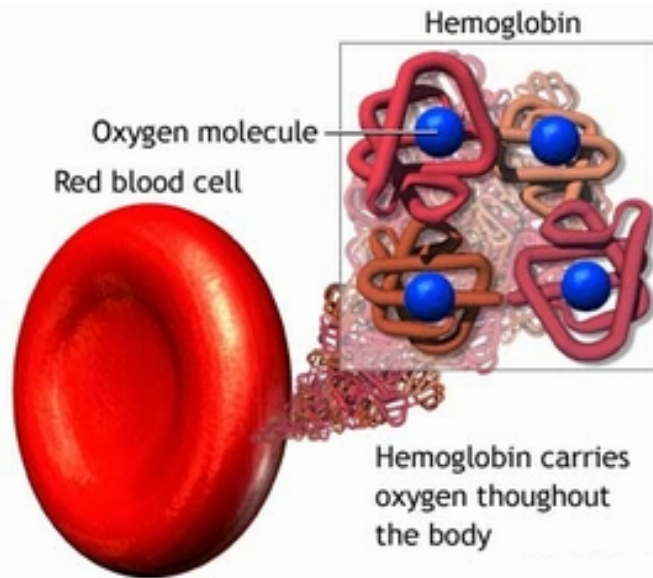


直径が7-8マイクロメートルぐらい、そして中央が薄くなっていて、男子は500万女子は450万/マイクロリットルぐらいあって、酸素の運搬の働きをしているわけなんです。



マイクロリットル(): 1立方mm (高さ1mm、幅1mm、縦1mm)

赤血球の働き



全身に酸素を運搬して、エネルギー産生を支持して、あらゆる細胞の生存をサポートしている。

赤血球はなぜ赤い？

貧血とは何か？

〈ヘモグロビン濃度でみた貧血(WHO基準)〉

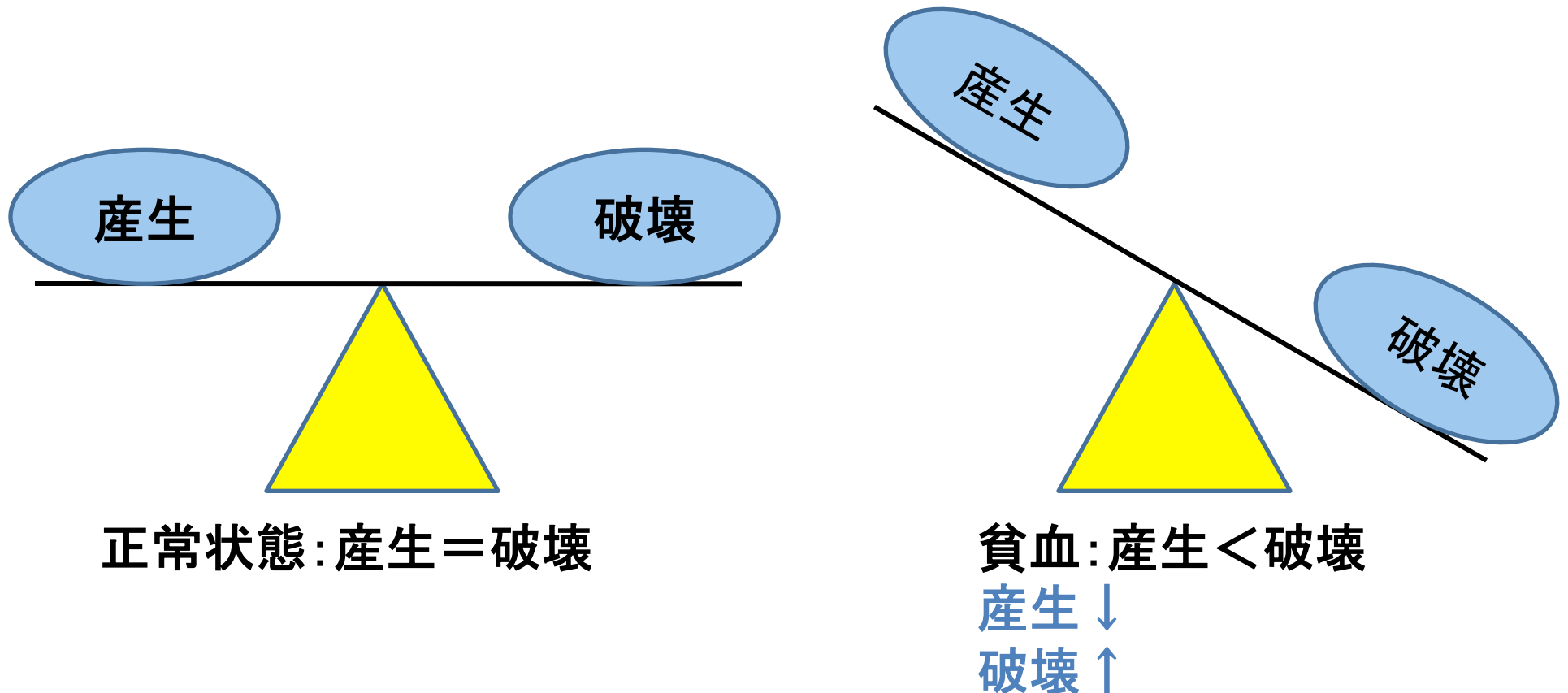
11 g/dl 75g/L 以下	 幼児 妊婦
12 g/dl 以下	 小中学生 成人(女)
13 g/dl 以下	 成人(男)



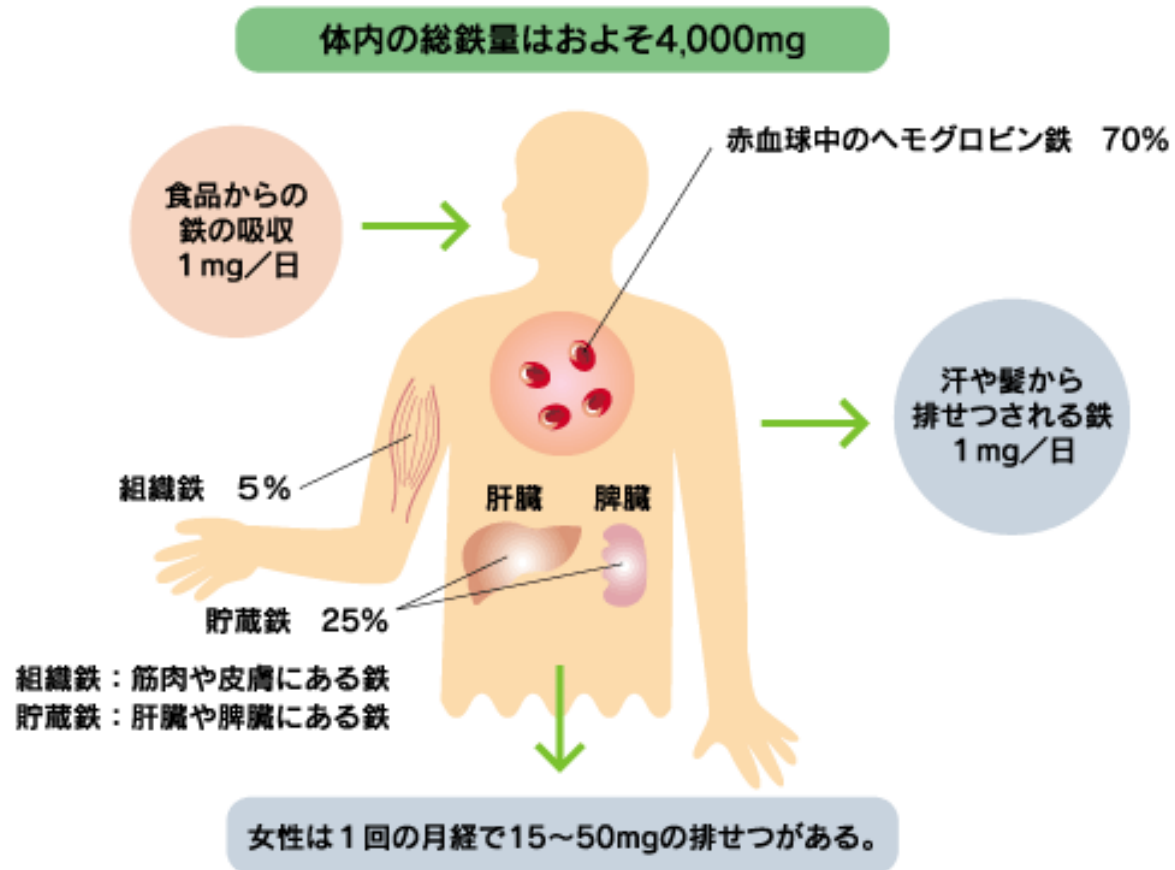
末梢血中のヘモグロビン濃度が減少した状態を貧血と呼ぶ。
(赤血球の役目は酸素の運搬であり、酸素を運搬するのはヘモグロビン)

なぜ貧血は起こるのか？

赤血球は骨髄でガンガン産生され、脾臓でガンガン壊されている。赤血球の寿命は120日だから、毎日全赤血球の1/120が新しいものに入れ替わっている。

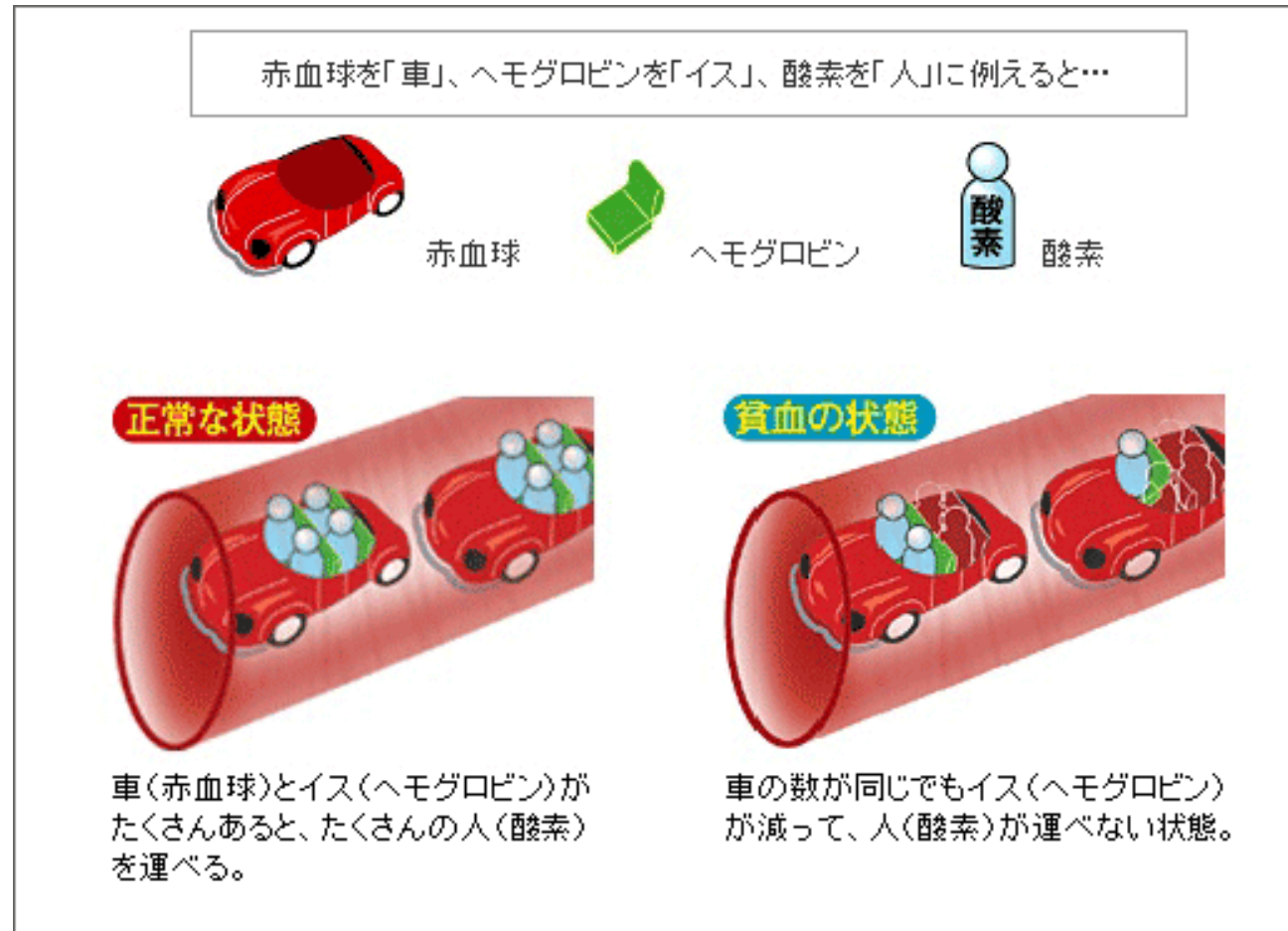


女性はなぜ貧血になりやすいのか？



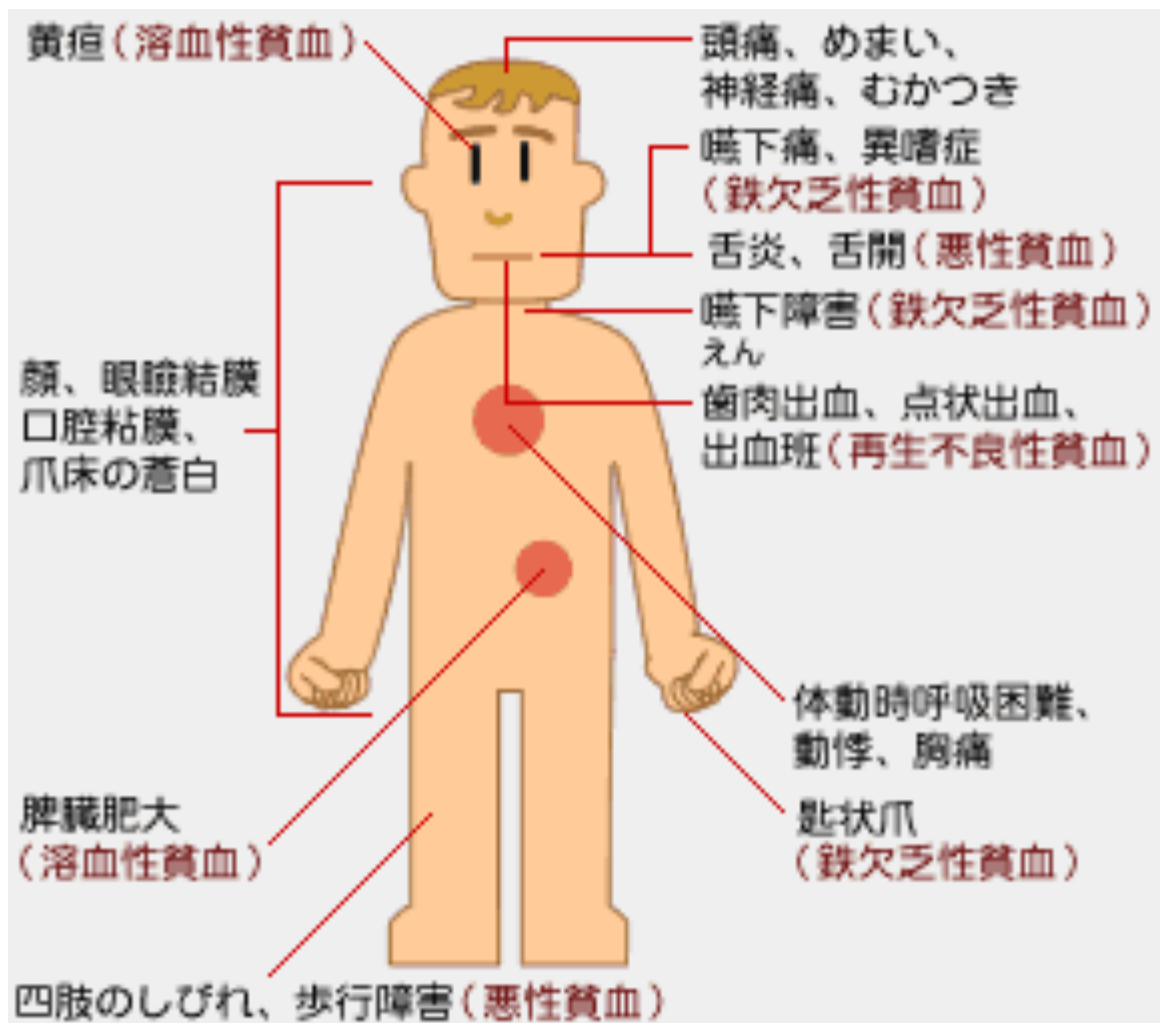
ヒトは一日におよそ1mgの鉄を吸収し、1mgの鉄を排泄しているが、女性の場合生理で月に30mgの鉄を失う。したがって女性の場合には1日に2mgの鉄を補給しなければ、貧血になってしまう。

貧血になるとなぜ具合が悪いのか？



図に示したように、酸素を運搬する赤血球が少なくなると、酸素の時間当たりの運搬量が減少し、組織は酸素欠乏になる。これが貧血の症状のほとんどのメカニズムである。

貧血はなぜいけないのか？



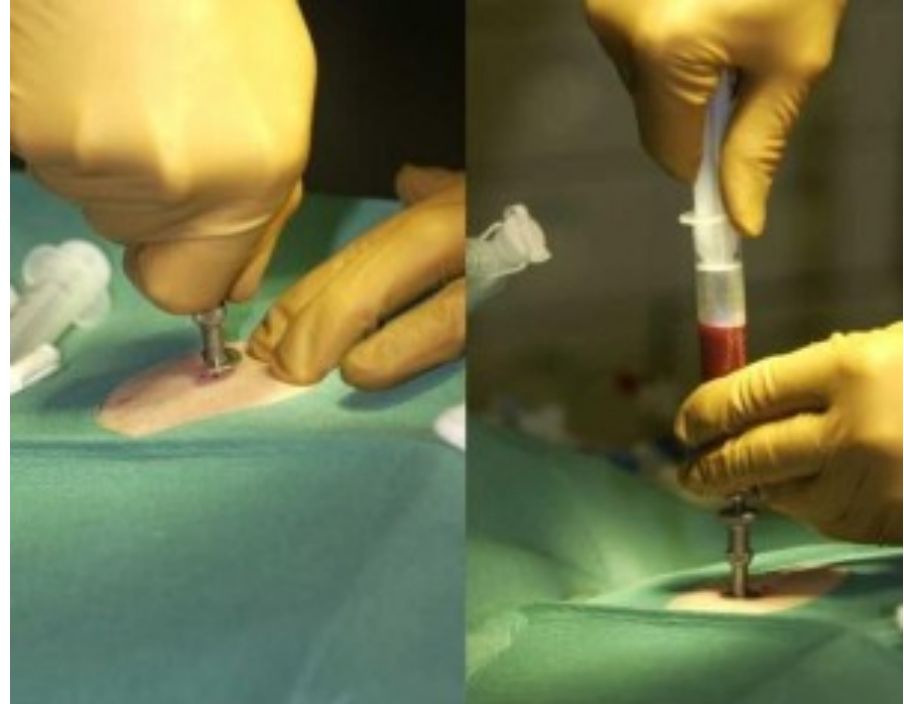
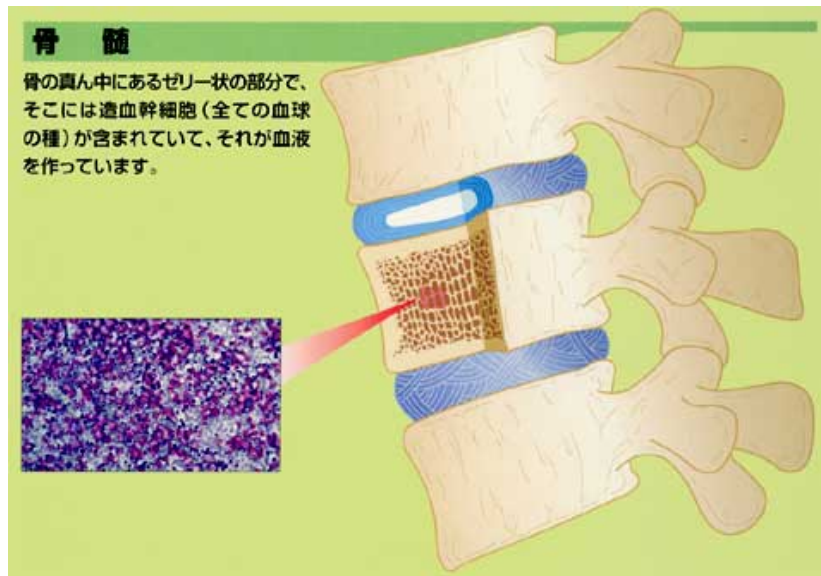
正常では、1分間に5リットルの血液が全身に送られ、およそ250mlの酸素が供給されている。

貧血で酸素供給量が減ると、心臓が頑張って拍出する血液量を増やそうとする（心負荷の増大）。全身の臓器の細胞の機能低下がもたらされる（酸欠）。

貧血の分類と症状

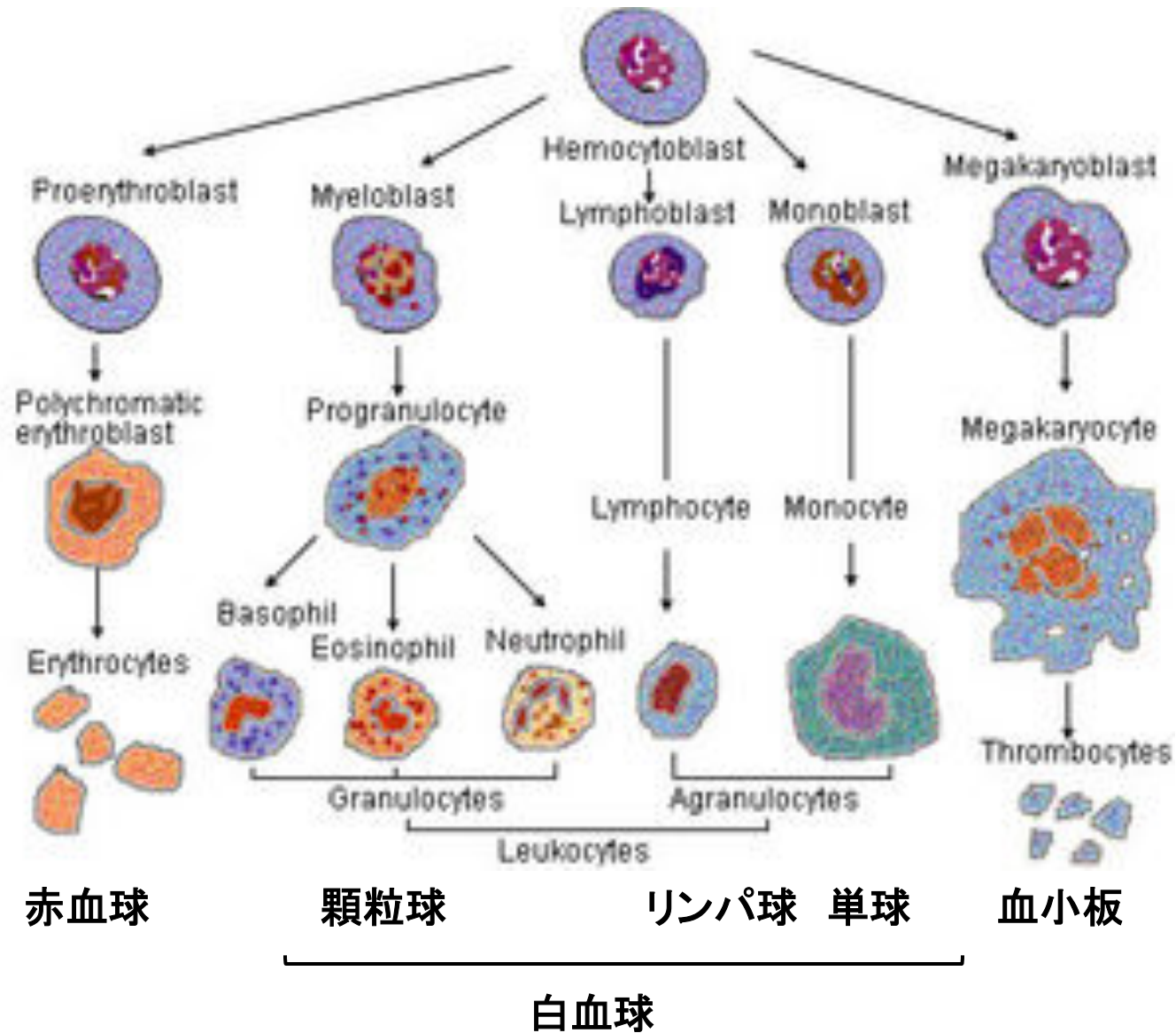


骨髓

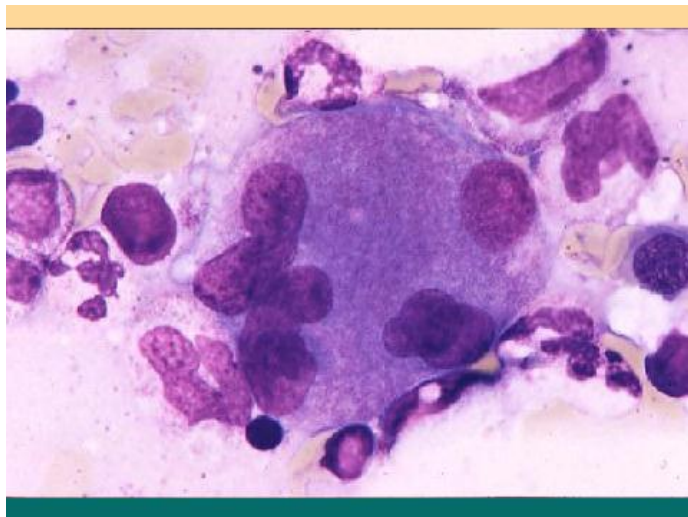
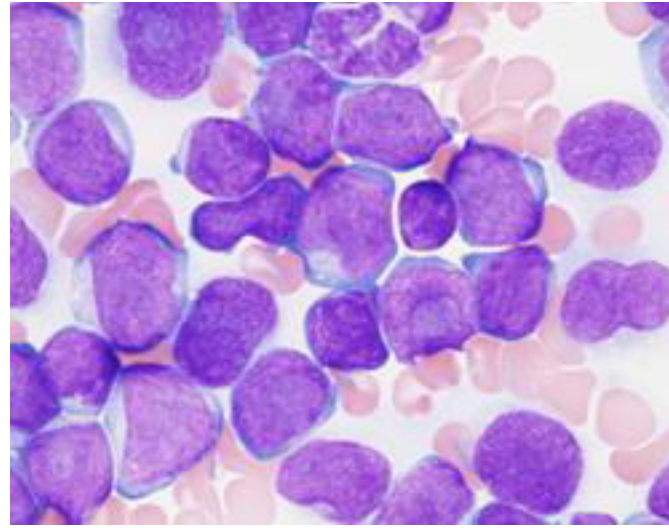
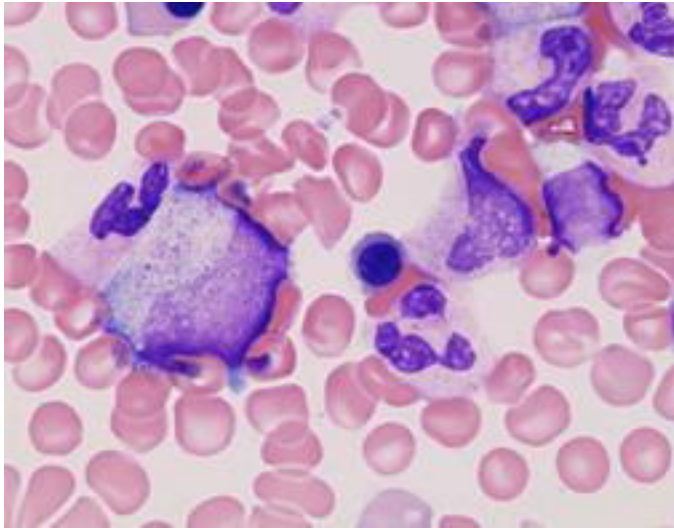


骨髓は骨の真ん中にあるゼリー状の部分で、成人になると長管骨は脂肪髄となっている。成人では平坦な骨例えば骨盤などから、骨髓細胞を採取して骨髓移植に使用する。

造血幹細胞の分化



骨髓像



正常骨髓

白血病骨髓

均一な細胞集団に注目

巨核球

他の細胞と比較して大きさに注目

どんな貧血があるのか？（貧血の分類）

1. 産生の低下（産生に必要なものは？）

(1) 正常な幹細胞と骨髄支持細胞（厨房）

再生不良性貧血、赤芽球癆

(2) 鉄（食材）

鉄欠乏性貧血……………もつとも頻度が高い

(3) VitB12・葉酸（調味料）

巨赤芽球性貧血（悪性貧血など）

(4) ヘモグロビン合成酵素など（コック）

鉄芽球性貧血

2. 破壊の亢進

溶血性貧血

3. 出血

出血性貧血

貧血の頻度

貧血の頻度(%)

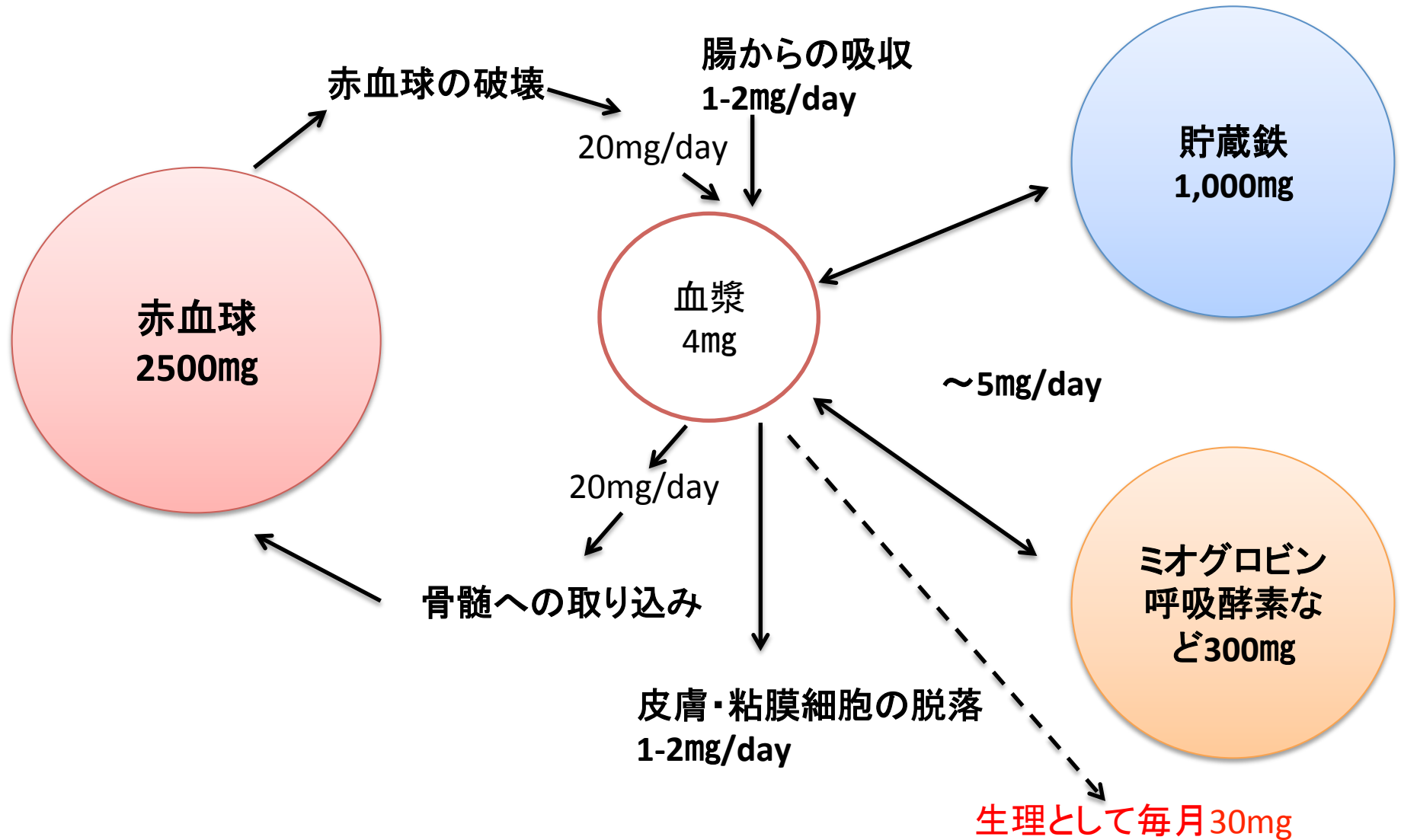
	男性(<13g/dl)	女性(<12g/dl)
20-29	1.8	19.8
30-39	1.2	26.3
40-49	3.0	26.6
50-59	3.4	14.2
60-69	12.1	14.5
70～	29.0	30.7
総数 (n=5,282)	11.1	21.7

フェリチン低下(<10ng/dl以下)の頻度(%)

	男性	女性
20-29	0.6	29.2
30-39	1.5	33.5
40-49	1.1	32.3
50-59	1.4	9.6
60-69	2.3	2.3
70～	3.0	6.0
総数 (n=5,311)	1.9	15.5

女性では貧血が20歳代から70歳代まで幅広く認められる。一方フェリチン低下は、生理がある50未満で多い。男性では60歳過ぎから貧血を認めるようになる。

鉄代謝



高齢者の貧血

1. 小球性低色素性貧血(約1/3)

1) 鉄欠乏性貧血

消化管の悪性腫瘍などの慢性出血が原因

2) 慢性炎症に伴う貧血

炎症性サイトカインであるIL-6などによって骨髄造血の低下や鉄吸収の低下、鉄運搬能の低下などがおこるため。

2. 正球性正色素性貧血(1/2以上)

1) 腎性貧血

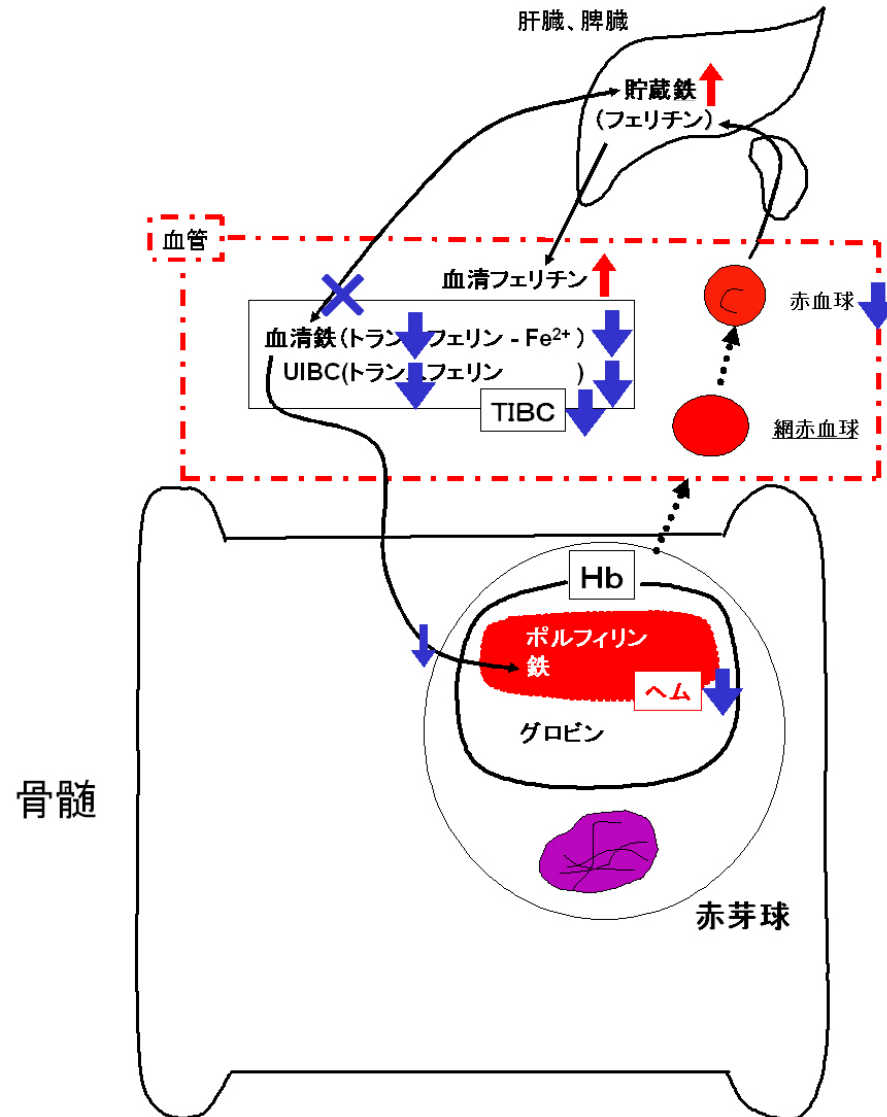
2) いわゆる老人性貧血

3) 血液疾患(骨髄異型性症候群など)

3. 大球性高色素性貧血(約1/6)

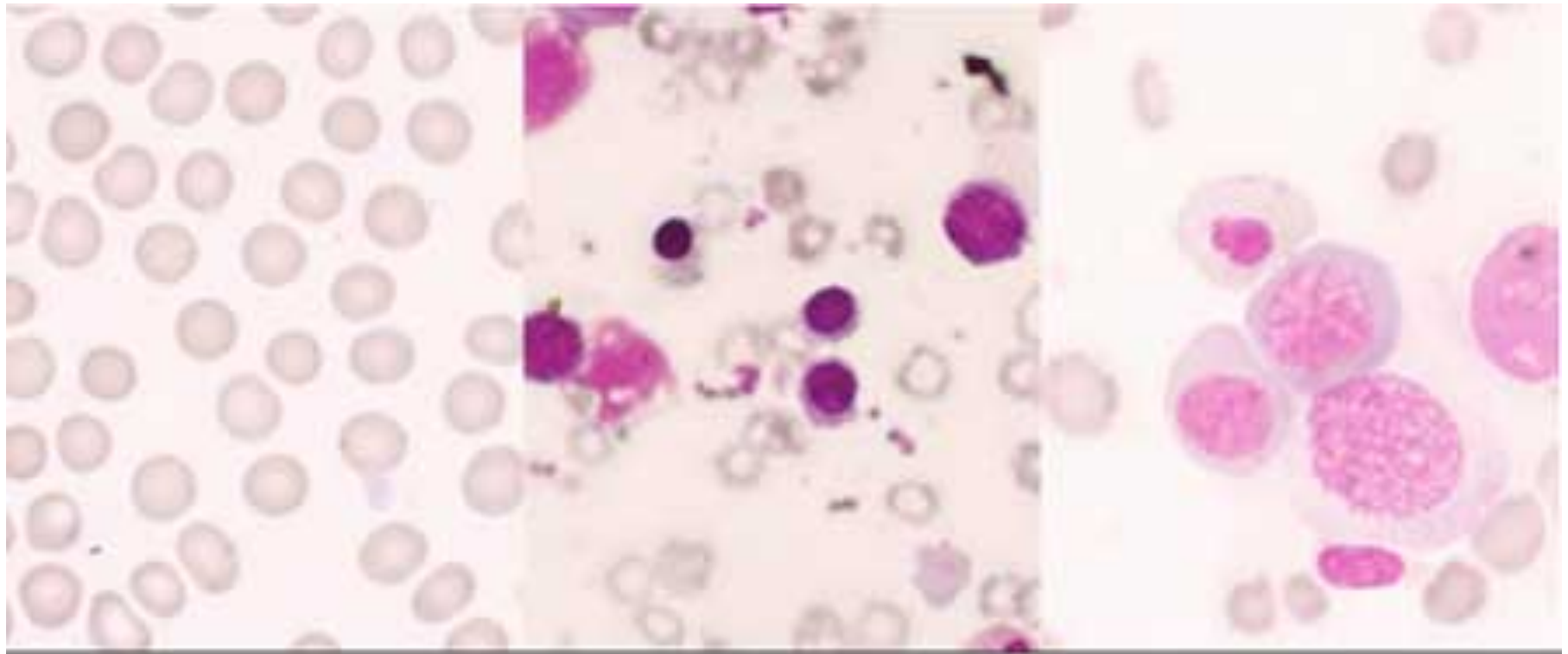
1) VitB12欠乏

慢性炎症性疾患に伴う貧血のメカニズムは？



慢性疾患にともなう貧血では、貯蔵鉄（フェリチン）が動因されないために増大し、血清鉄は減少する。総鉄結合能, total iron-binding capacity (TIBC) は、基本的にはトランスフェリンの量だから、無トランスフェリン血症では、大きく減少する。鉄を結合していないトランスフェリンである不飽和鉄結合能, unbound iron-binding capacity (UIBC) も、当然、減少する。2次的な変化として、（フェリチンが増大するため）血清フェリチンが増大する。

鉄欠乏性貧血



正常赤血球

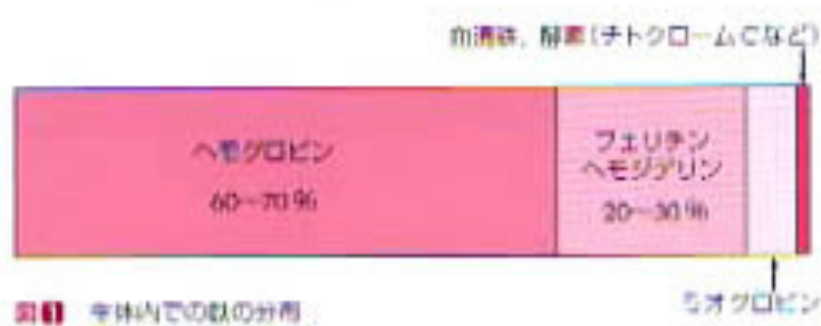
鉄欠乏製貧血

ビタミンB12欠乏性貧血

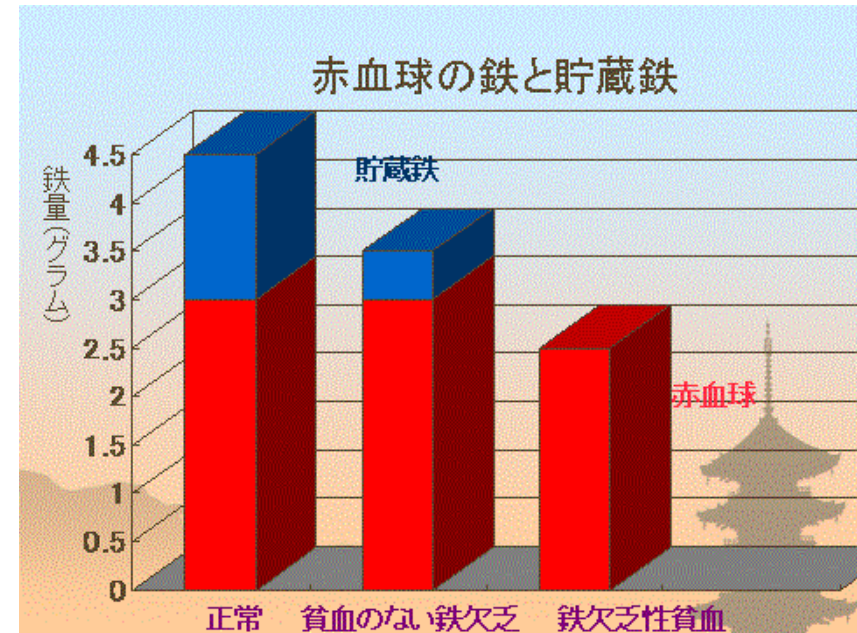
図6. 鉄欠乏性貧血とビタミンB12欠乏性貧血

上の図にあるように、赤血球は中心部がへこんだ円盤状を呈している。鉄欠乏性貧血では赤血球が小型になっていること、薄くなっていることに気づく。

鉄動態と貧血



生体内の鉄には、ヘモグロビン中の鉄、貯蔵鉄(フェリチン)、血清鉄、組織鉄(ミオグロビン)がある。



鉄の喪失は、貯蔵鉄、血清鉄、ヘモグロビン中の鉄、組織鉄の順番に失われていく。

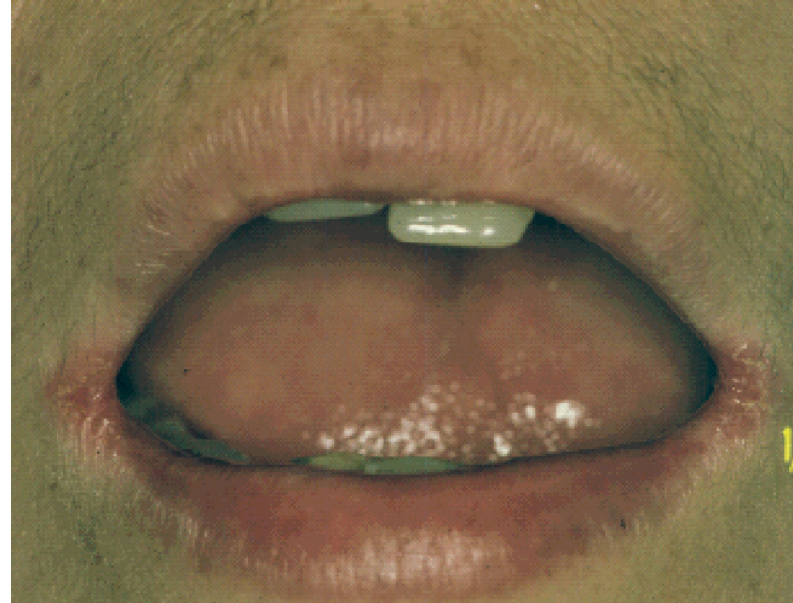
したがって、鉄欠乏は貧血のない状態から始まり、貧血が出現し、最後には組織鉄が失われて、組織損傷が出現する。その例が、口角炎、嚥下障害などである。

鉄欠乏による症状

1. 匙状爪
2. 口角炎、舌炎
3. 嚥下困難



匙状爪



口角炎

鉄欠乏性貧血の治療

1. 鉄の補充(目標を15g/dlとした場合)

鉄投与量(mg) = (15 - 患者のHb{g/dl}) X 体重(kg) X 3

2. 鉄剤

1) 経口剤(少量から開始する)

クエン酸第一鉄

フマル酸第一鉄

硫酸鉄

(制酸剤の同時投与はさける(胃内pH上昇によって難溶性鉄重合体が形成される。キノロン系抗菌剤やテトラサイクリン、甲状腺ホルモン製剤などとの併用もさける(高分子鉄キレート形成)。)

2) 静注剤(消化管病変のため経口摂取不能、吸収不良など)

1回に1-2アンプル(40mg/アンプル)をゆっくり静注。

鉄欠乏性貧血患者の治療で注意すべき事項は？

1. 重症度に応じて治療法を考えるべきであるが、鉄欠乏性貧血は徐々に進行するため、身体が貧血になれている場合がある。若い女性の場合など、輸血を急ぐ必要もないし、静注をする必要もない。
2. 経口剤での治療を原則とする。
3. 心不全などがあれば、輸血を急ぐ必要がある。
4. 鉄剤投与後2ヶ月で改善しなければ、別の診断も考える必要がある。

Case

72歳男性. 高血圧症にて外来通院していた。5年前に胃癌のために胃全摘術を受けており、貧血の定期的検査を行っていたところ、RBC 224万/ μ l、Hb 8.2 g/dl、Ht 24.3、MCV 108、MCHC 33.7と貧血の急速な進行を認め、入院となった。

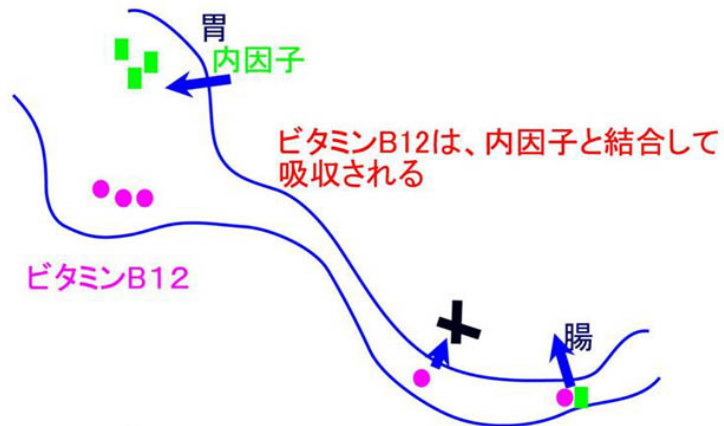


進行した貧血の原因は何か？

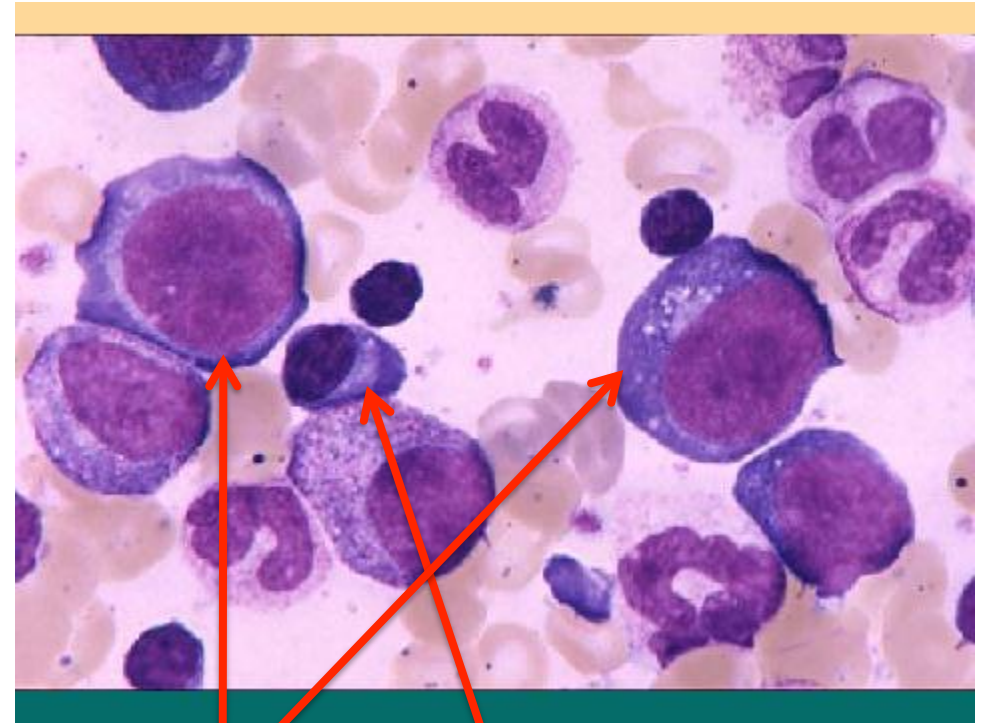
胃切除後の貧血

1. 鉄欠乏性貧血
2. 巨赤芽球性貧血
(VitB12欠乏)

ビタミンB12の吸収



胃切除後のビタミンB12の欠乏による貧血を**悪性貧血**とも呼びます

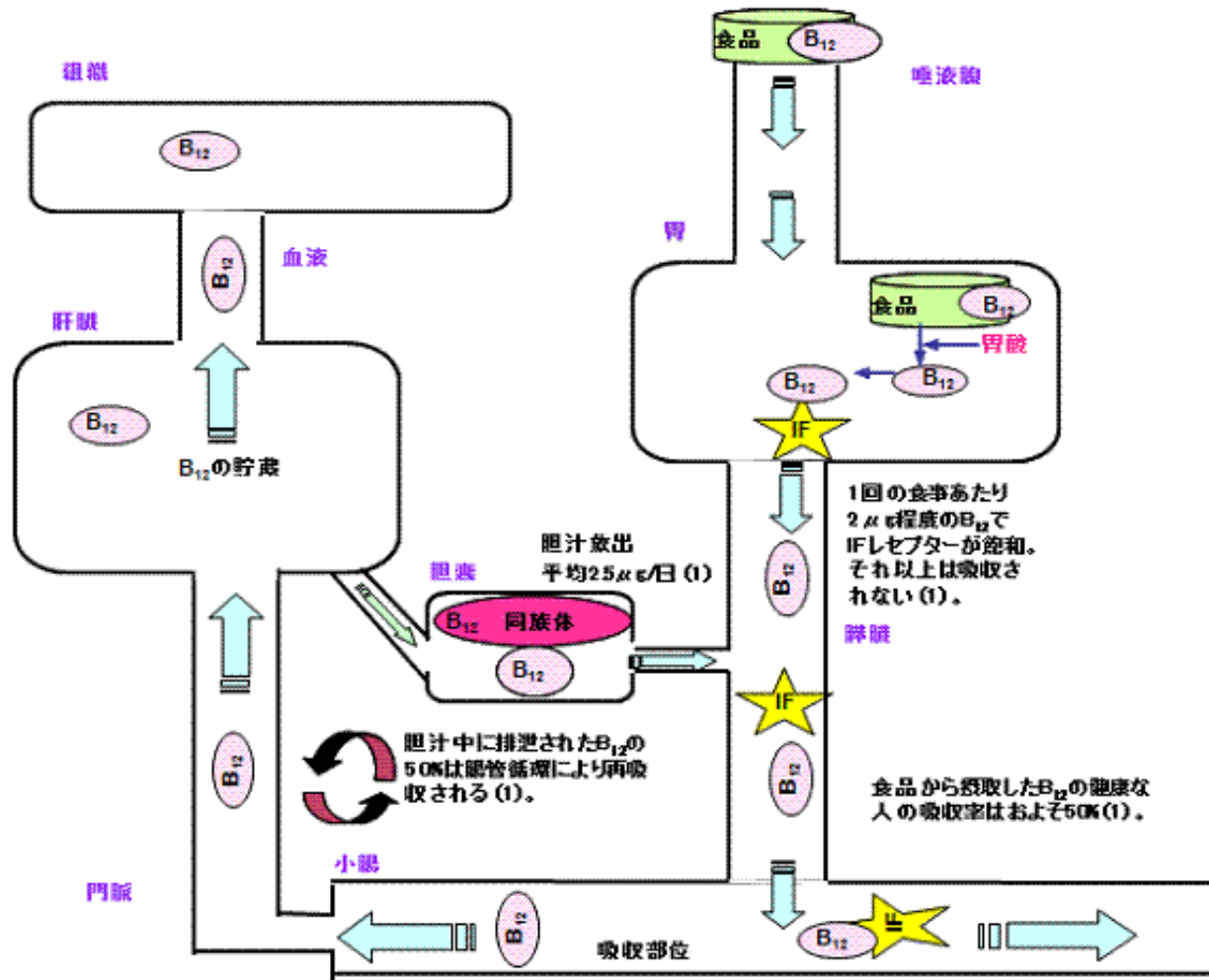


巨赤芽球

赤芽球

骨髓では赤芽球が増加しているが、無効造血のため末梢では貧血となる。

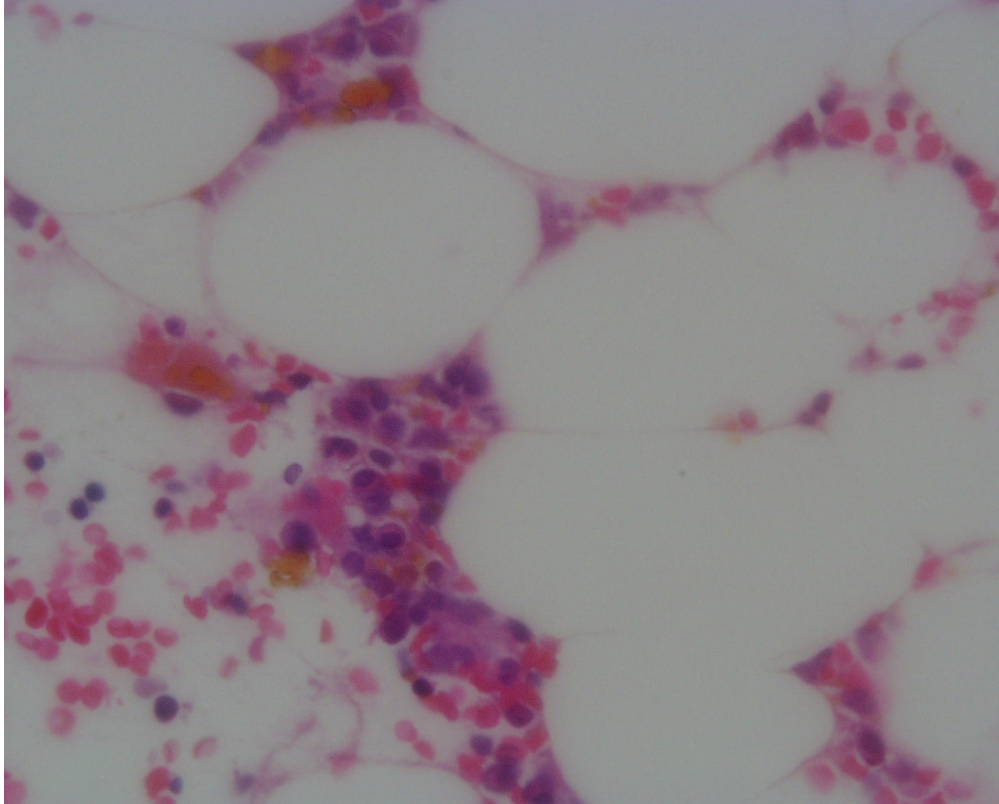
ビタミンB12吸収経路



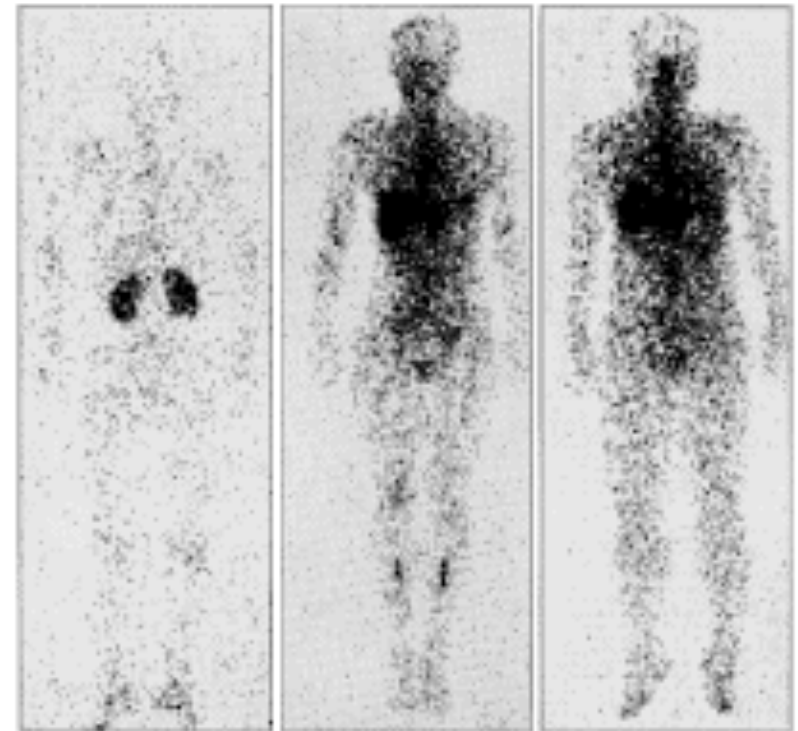
遊離したビタミンB12は、**胃壁細胞から分泌される糖タンパクの内因子(IF; Intrinsic Factor)と結合し**、内因子-ビタミンB12複合体となって腸管を下降し、回腸で吸収される。吸収されたビタミンB12は、血中の輸送タンパク(トランスコバリン)と結合し、肝臓や末梢組織・器官へ運搬されます。健康な成人における食品中ビタミンB12の吸収率はおよそ50% だが、これは内因子(IF)を含めた吸収機構が飽和するため、それ以上のビタミンB12を摂取しても生理的に吸収されない。

再生不良性貧血

造血を行う場である骨髄において造血に必要な骨髄幹細胞もしくは骨髄支持細胞のいずれかがだめになったために、造血が低下して汎血球減少を呈する疾患。



ほとんどが脂肪組織となっており、一部で造血が認められる。



重症

中等度症

軽症

骨髄シンチであるが、重症になるとほとんど骨への取り込みが亡くなっている。

溶血性貧血

I. 先天性

1. 膜に異常
2. 酵素異常
3. ヘモグロビンの異常

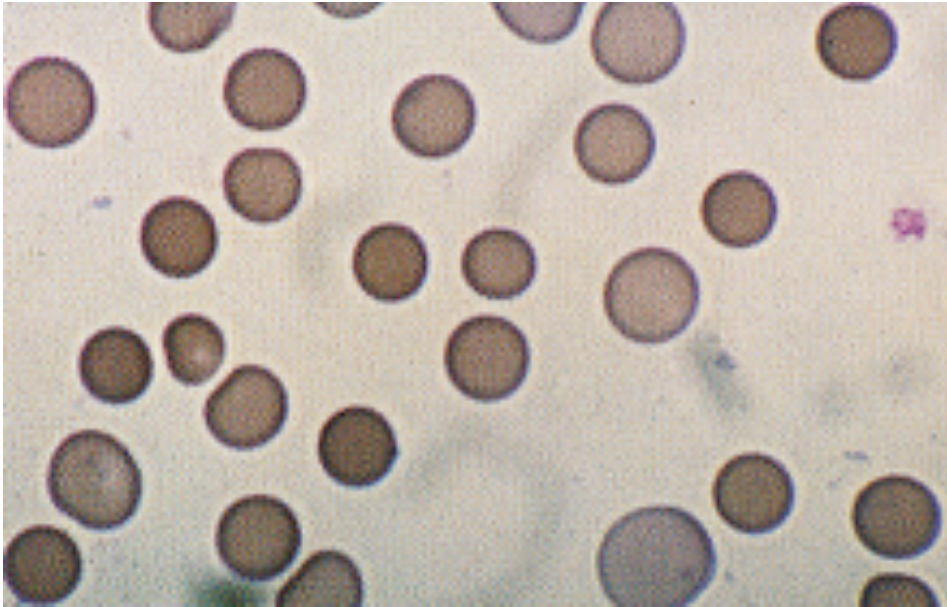
遺伝性球状赤血球症
G-6-PD欠損症
サラセミア
鎌状赤血球症

II. 後天性

1. 免疫機序
2. アンカー蛋白の異常
3. 物理的外力

自己免疫性溶血性貧血
発作性寒冷凝集素症
発作性寒冷血色素尿症
発作性夜間血色素尿症
赤血球破碎症候群

遺伝性球状赤血球症



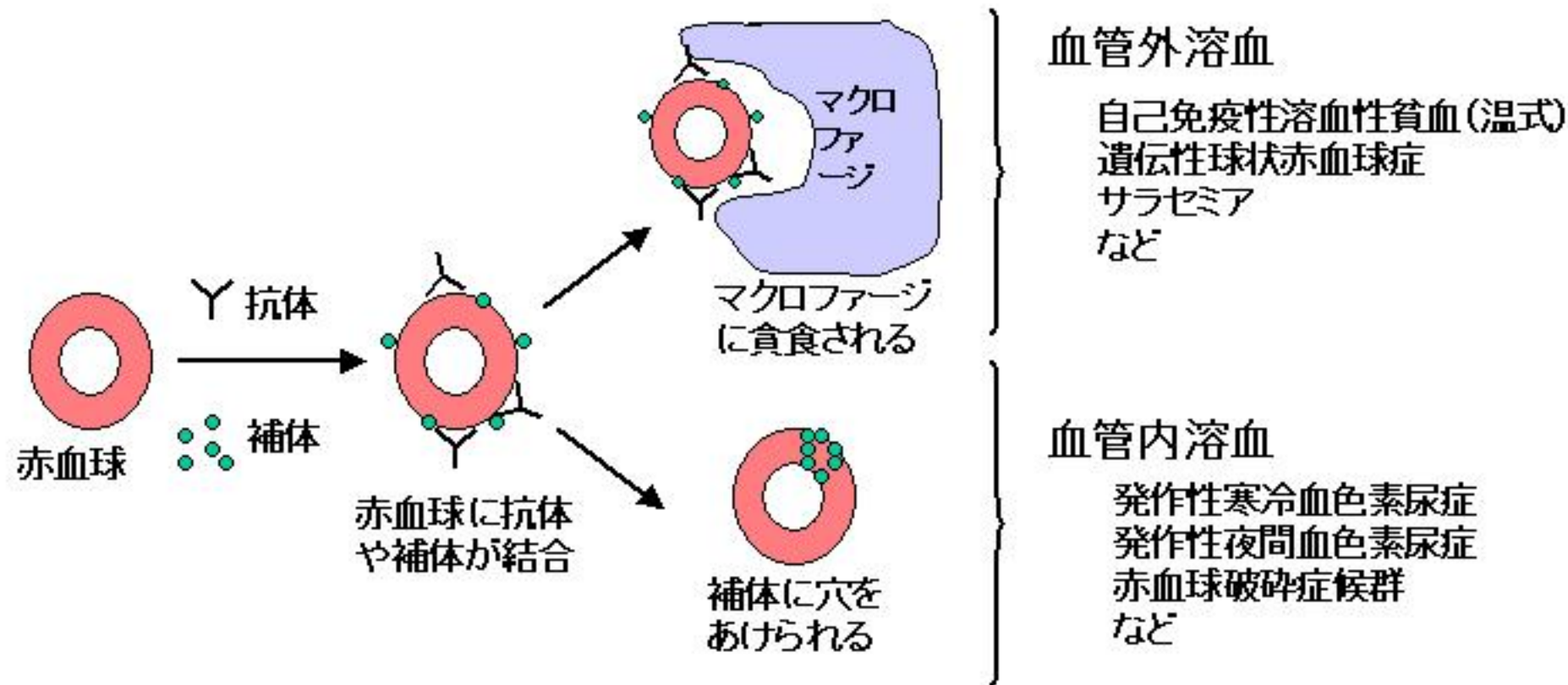
常染色体性優性遺伝(細胞骨格蛋白の遺伝子の異常)

日本で最も多い先天性溶血性貧血
貧血・黄疸・脾腫

胆石症を呈することもある

治療法: 摘脾

自己免疫性溶血性貧血



赤血球に反応する自己抗体ができて、赤血球が異常に早く破壊されておこる貧血。いろいろな病型があり、原因もさまざま。血管外溶血と血管内溶血の2種類がある。体温付近(37度)で抗体の反応が強いものを温式、4度で反応が強いものを冷式と呼ぶ。患者数は全国で1,300～1,700人、1年間の新発生は500人程度と推定されている。(昭和50年度、平成10年度調査)。

自己免疫性溶血性貧血の治療

1. 副腎皮質ステロイドホルモン

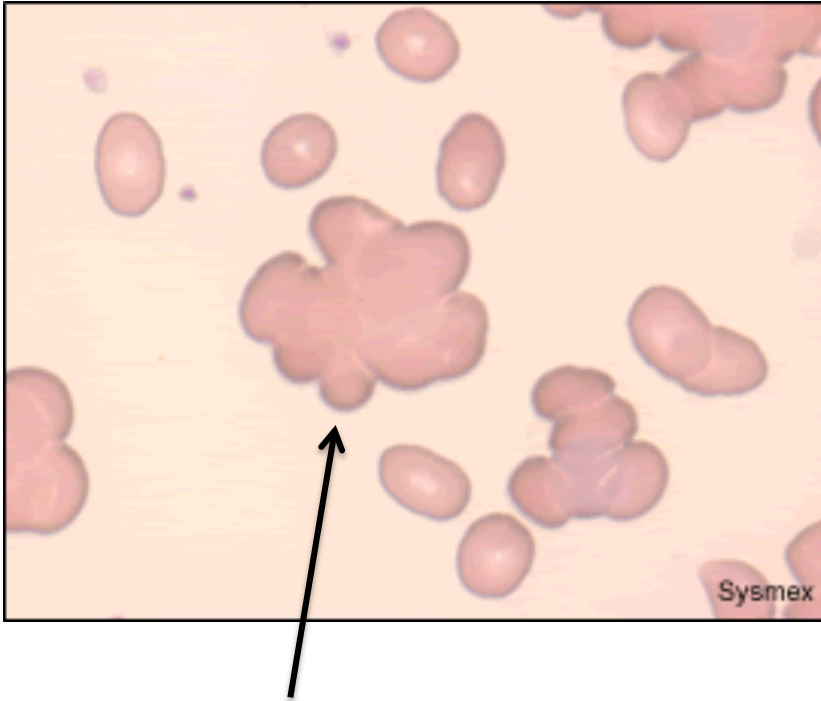
プレドニゾン換算で1.0 mg/kg/日（患者の状態や合併症によって、0.5mg/kg/日まで減量可）を連日経口4週間（反応を見て適宜2-6週に変更）投与する。約40%は4週間で血液学的緩解に達する。その後1ヶ月かけて0.5 mg/kg/日まで減量し、その後2週間で5 mg減量を目安に減量して、10-15 mg/日の初期維持量を目指す。維持量は5 mg/日。

2. 2次治療

免疫抑制剤（イムラン、エンドキサンなど）

摘脾

寒冷凝集素症



赤血球に対する自己抗体（冷式抗体、IgM）
寒冷曝露による感作→脾臓での破壊
続発性（悪性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、
伝染性単核球症、マイコプラズマ感染など）
軽度の溶血性貧血＋寒冷凝集素価の上昇

赤血球の凝集が低温になると出現する

Case

42歳女性。以前からぶつけた記憶もないのに手足に青あざができやすいことに気づいていた。最近になって、朝歯磨きをすると出血して止まりにくいことに気づき、心配になって来院した。検査所見にて血小板数が3.2万/ μl と著名に減少していたが、赤血球数や白血球数には異常を認めなかった。骨髄検査にて、巨核球数の増加が認められたがほかには異常を認めなかった。



何を疑ってどのような検査を行うべきか？

特発性血小板減少性紫斑病

1) タイプ

急性型: 血小板減少があってから6ヶ月以内に血小板数が回復する。

小児に多く、ウイルス感染が先行することが多い。

慢性型: 6ヶ月以上血小板減少が持続する。

成人に多く認められ、原因が不明な場合が多い。

2) 治療

- ・ヘリコバクターピロリ菌の除菌療法

約40-60%の症例で血小板数が増加する。

- ・副腎皮質ステロイドホルモン

約50-75%において血小板数の増加が認められるが、ステロイドの減量に伴って血小板数も減少する場合が多い。

- ・摘脾

緩解率は約60%。

64歳、男性。上腹部不快感のため近医で胃カメラを受けたところ、胃体部後壁に、浅い潰瘍を伴う3cm大の隆起性病変が認められた。生検の結果、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された。



病期は？

病期確定のための検査は？

治療法の選択は？

病期分類に必要な検査

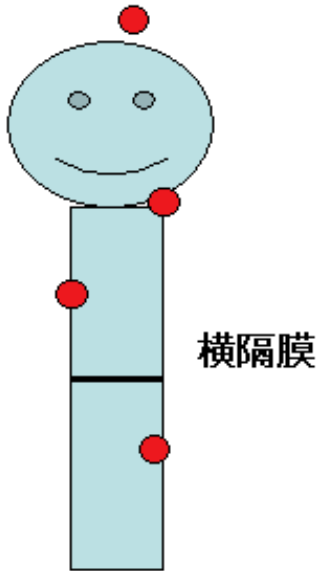
1. 胸部X線検査
2. コンピュータ断層撮影(CT)
3. 核磁気共鳴検査(MRI)
4. ガリウム(Ga)シンチグラフィー
5. ポジトロン・エミッション・トモグラフィー(PET)
6. 骨髄検査: 穿刺(せんし)吸引検査、生検
7. 腰椎穿刺(ようついせんし): 脊柱管(せきちゅうかん)の中にある液体(脳脊髄液)を採取する検査(中枢神経浸潤(しんじゅん)が疑われるとき、あるいは中枢神経への広がりが見えやすいタイプの病気のあるときに行われることがあります。)
8. 消化管検査: 胃内視鏡、大腸内視鏡等

悪性リンパ腫の病期分類(Ann Arbor分類)

病期	病変部位
I 期	1ヶ所のリンパ節領域又は節外性部位に腫れがある
II 期	2ヶ所以上の腫れがあるが、その範囲が横隔膜より上、又は下だけ
III 期	横隔膜の上下の両方に腫れがある
IV 期	1つ以上のリンパ節外臓器(肝臓や骨髄など)に悪性リンパ腫の細胞が浸潤している

国際予後因子

臨床病期



I期: 1カ所に限局している
II期: 横隔膜(おうかくま)を越えない
同じ側に限局

III期: 横隔膜を越えて逆側にもある
IV期: リンパ節以外にある

-
- ・年齢 ≥ 61 歳
 - ・節外病変 ≥ 2 カ所
 - ・LDHが高い
 - ・病期 $\geq$ III期
 - ・日常活動性(PS) ≥ 2
-

低危険群: 0~1

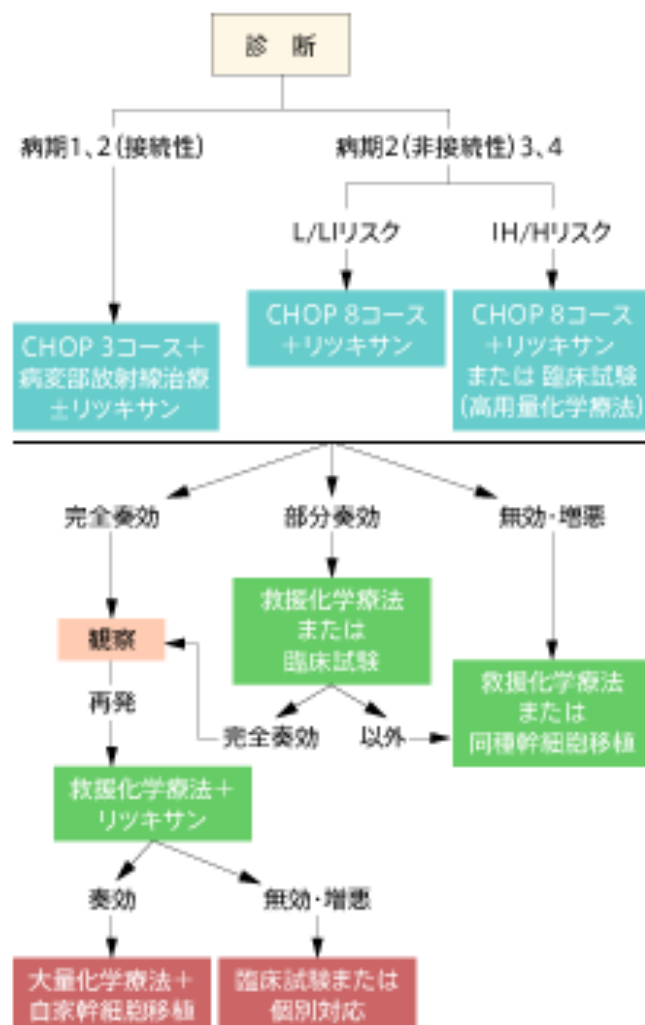
低中危険群: 2

高中危険群: 3

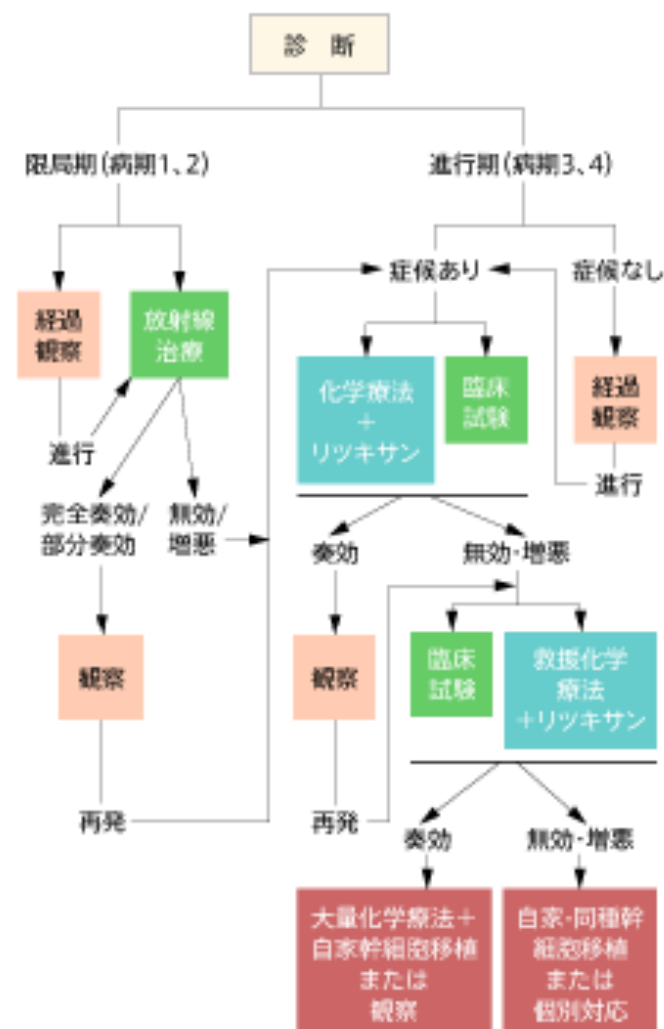
高危険群: 4~5

非ホジキンリンパ腫の治療選択

中・高悪性度群



低悪性度群



CHOP療法のスケジュール

化学療法薬剤名	略語	1日投与量	投与時間	投与方法	1	2	3	4	5
エンドキサン	CPM	750mg/m ²	3h	DIV	↓				
アドリアシン	ADM	50mg/m ²	1h	DIV	↓				
オンコビン	VCR	1.4mg/m ²		IV	↓				
プレドニン	PSL	100mg/body		PO	↓	↓	↓	↓	↓

1コース:3週間隔を原則に

総コース数:3-8コース

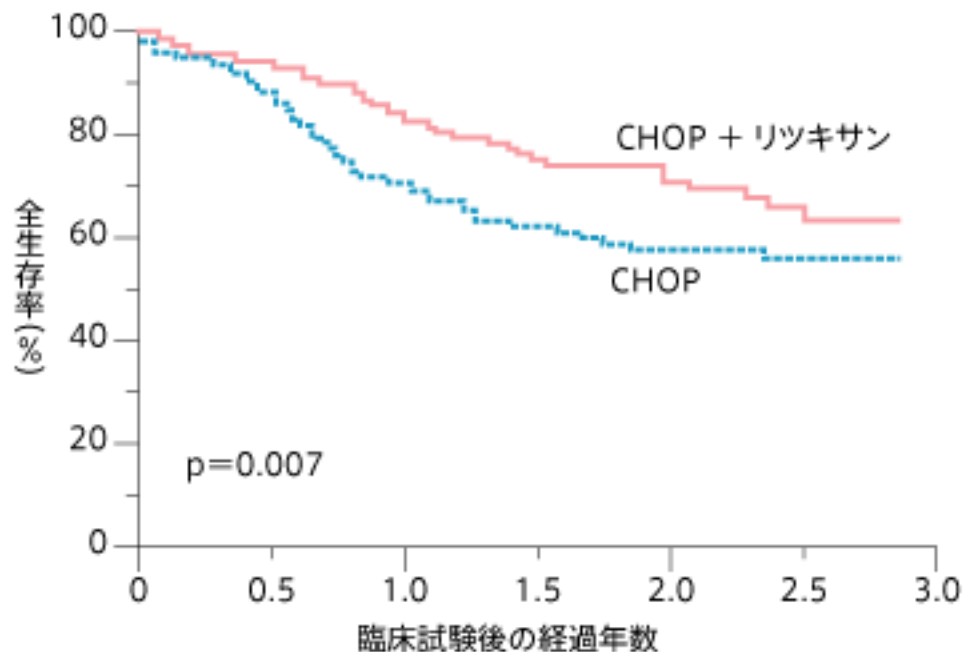
注意:オンコビンは2mg/bodyを上限とする

エンドキサン投与時には2リッターの点滴を

吐気防止にナウゼリンのIV

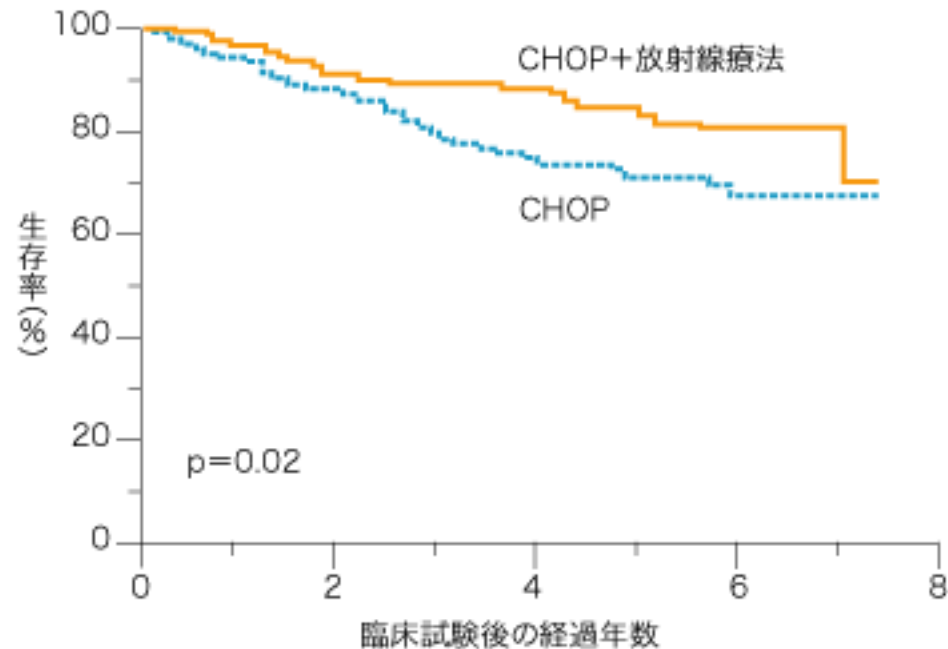
非ホジキンリンパ腫の治療成績

進行期の中・高悪性度群



CHOP療法にリツキサンを加えたR-CHOP療法を8クール行うのが標準治療になっている

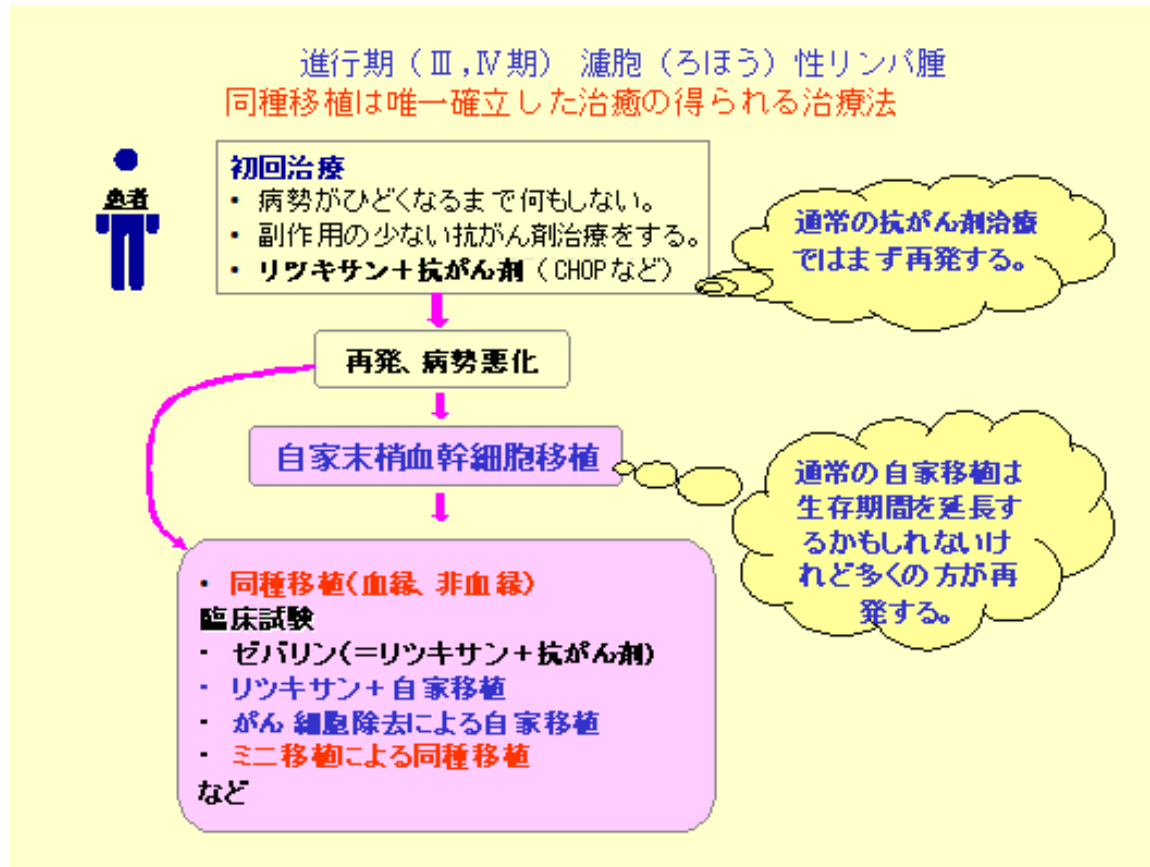
限局型の中・高悪性度群



CHOP療法を3週ごとに3コース繰り返したあと、放射線を病変のある局所に照射する

悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植は？

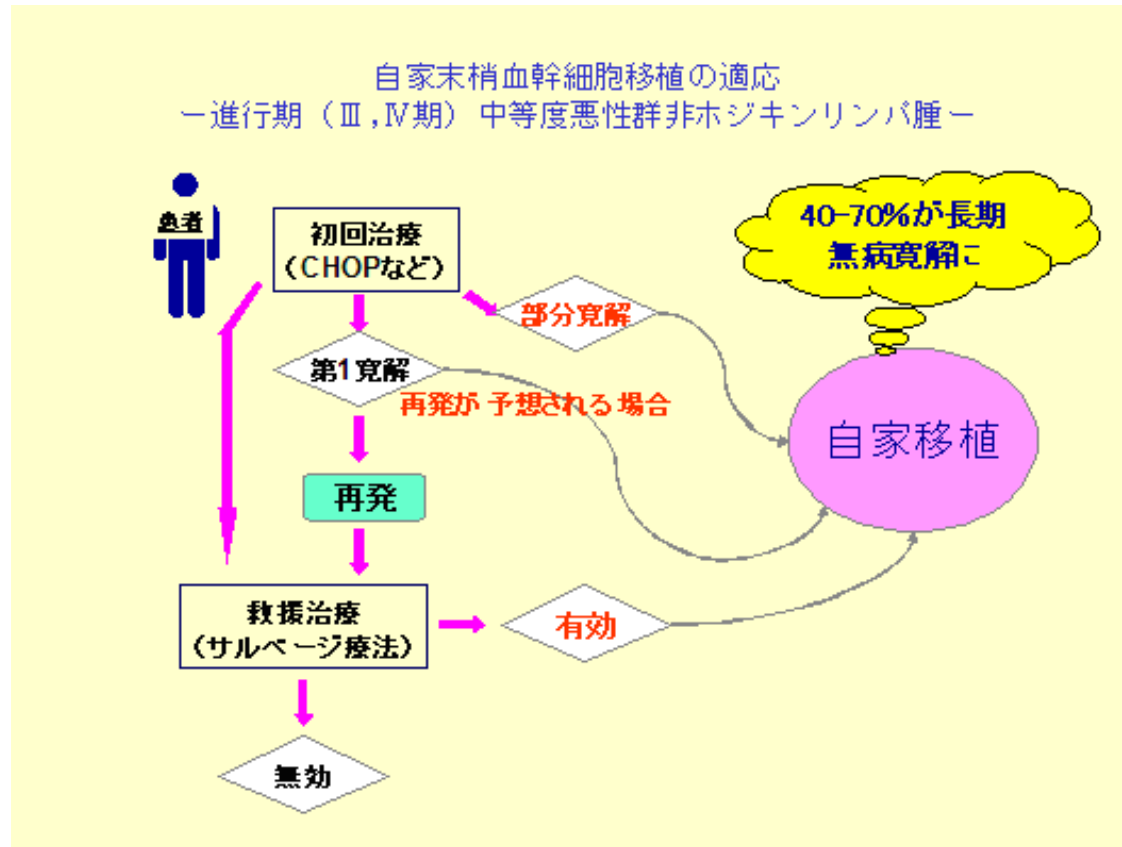
低悪性度群



ゆっくりと進むタイプの濾胞性リンパ腫は、自家移植を行ってもほとんどが再発し、治癒は期待できない。現在では、ミニ移植という同種骨髄移植が選択される。

悪性リンパ腫に対する造血幹細胞移植は？

進行期の中・高悪性度群



自家移植を行って治癒が期待できる代表格は、中等度悪性群の非ホジキンリンパ腫である。

CHOP療法で少し残ってしまった（部分寛解）場合、あるいはいったん再発し、「サルベージ療法」（がうまく効いた場合に末梢血幹細胞自家移植＋大量化学療法）が選択される。

白血病に化学療法が効く理論的根拠は？

Skipperモデル

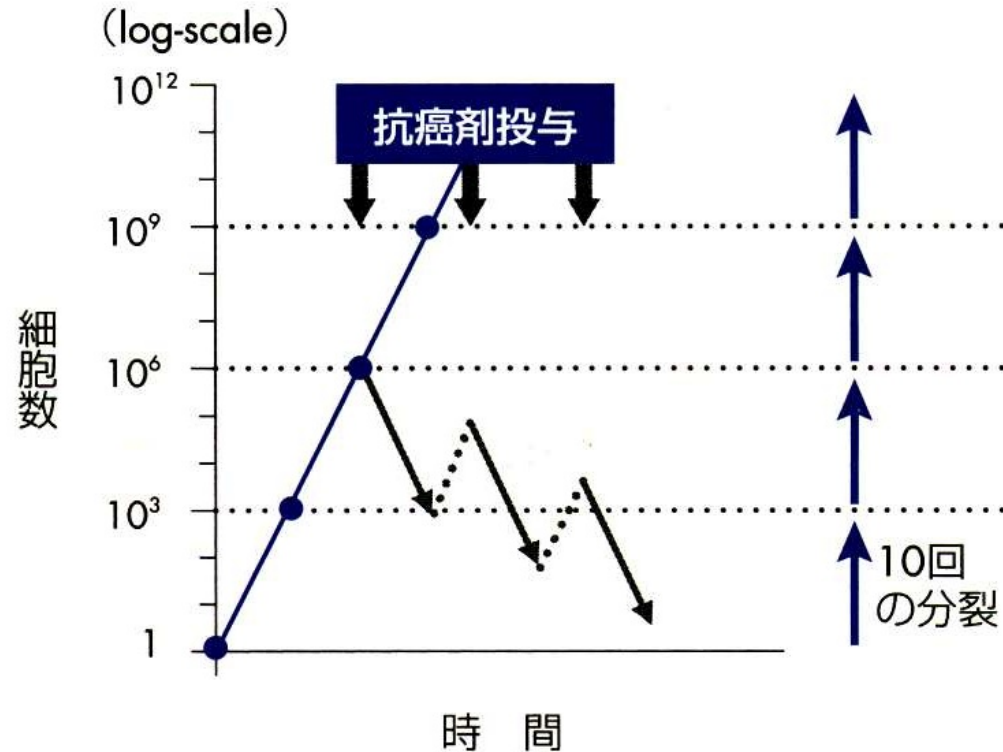


図3 Skipperモデルと抗癌剤によるlog-kill

Skipperらはマウス白血病細胞L1210を用いて検討した。この細胞株は、ほぼすべての細胞がDNA合成を行う増殖期にあり、腫瘍量に関わらず増殖期にある細胞の割合は変わらない。

抗癌剤を加えると指数関数的な殺細胞効果が認められる。

増殖速度が一定であるこのモデルでは、腫瘍量に関わらず抗癌剤による殺細胞効果は一定である。

この仮説は白血病のような腫瘍塊を作らず、抗癌剤に感受性を有する場合には比較的当てはまる。

この仮説によれば、固形腫瘍でも治癒することになるのか？

実際に白血病の化学療法は、この仮説に従って行われている。すなわち緩解導入療法を数回繰り返して緩解を導入後、強化療法を繰り返すことによって腫瘍量を減少させるという考えである。

Q：併用化学療法が効果を示す根拠は何か？

併用化学療法理論

1. 薬剤耐性がん細胞に対して交差耐性のない多剤を組み合わせる必要がある。
(臨床的に認識される段階ですでに薬剤耐性がん細胞が出現している。)
2. 個々の抗癌剤の毒性の許容内で最大の殺細胞効果を発揮できる。
3. 薬剤耐性細胞の新たな出現を防止または遅延させることができる。
4. 毒性の異なる薬剤を組み合わせることによって同一臓器に対する致命的な副作用を軽減して、dose intensityを高めることが可能となる。

がん化学療法が治癒に結びつく理論的条件

1. 標的の腫瘍に対して殺細胞効果のある薬剤＝確実なlog-kill
(固形癌に対して殺細胞効果の大きな抗癌剤がない。)
2. 至適な抗癌剤用量＝至適なlog-kill
3. 小さくて分裂の早い段階での治療開始＝log-killが大きく、耐性細胞が少ない。
(このような時期に化学療法を始めるのは、補助化学療法以外にはない。)
4. 至適な投与密度(density)＝log-kill後の再増殖期間の短縮
5. 単剤より多くの薬剤を使用＝耐性細胞を考慮

以上を考慮すると、手術不能の固形腫瘍に対して治癒を望める段階にはないと考えられる。

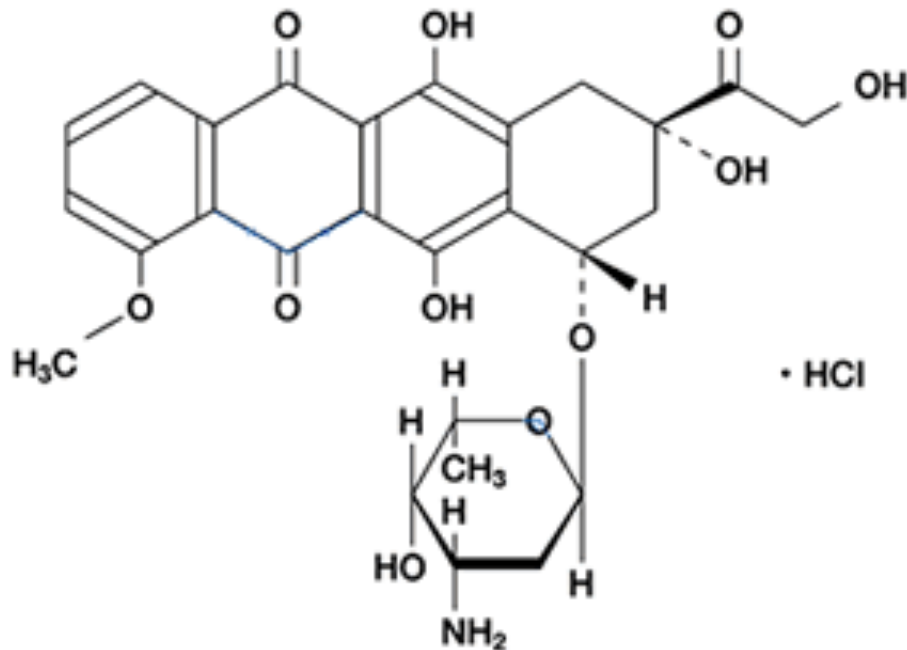
ビンクリスチン

日々草



1. 紡錘体を形成しているチューブリンの重合を阻害して、細胞周期を分裂中期で停止させる。
2. ツルニチニチソウ由来
3. 用量規定因子は、末梢神経障害

Doxorubicine hydrochloride (DXR)

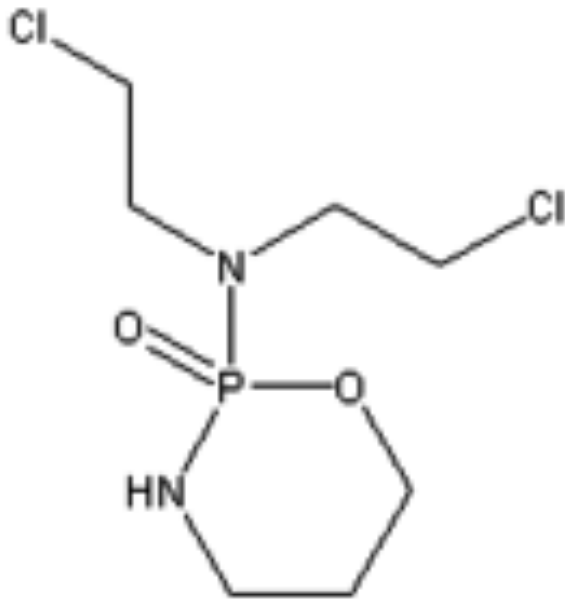


作用機序: Topo II阻害
DNAへの挿入
活性酸素

代謝経路: 肝臓で代謝されて胆汁中に排泄

副作用: 骨髄抑制
脱毛
悪心・嘔吐
粘膜炎
心筋症(500mg/m²以上投与で)

エンドキサン



1. ナイトロジェンマスタードの誘導体として開発
2. DNA特にグアニン基をアルキル化する
3. 副作用としては、骨髄抑制の他に出血性膀胱炎
(予防のためにメスナーを投与する)

副腎皮質ステロイド

1. 副腎皮質ステロイドホルモンはリンパ球に対する直接障害作用を有し、リンパ性白血病において最も重要な薬剤として使われる。
2. 他の血液細胞に対して直接的な障害作用はない。
3. 重大な副作用は、血糖の上昇、血圧上昇、精神症状（不眠やいらいら）、易感染症、胃・十二指腸潰瘍などがあげられる。

白血病の治療

治療理念

白血病細胞が1個でも残存すると再発するというマウスの白血病モデルで得られた成績から、**Total Cell Killの治療理念に基づいて白血病細胞をゼロにするまで徹底的に治療する。**

実際の治療

Total Cell Killの理念に基づいて以下の2相からなる化学療法を行なう

1) 寛解導入療法

普通の急性白血病では化学療法

急性前骨髄性ではレチノイン酸を主とし、化学療法を追加する

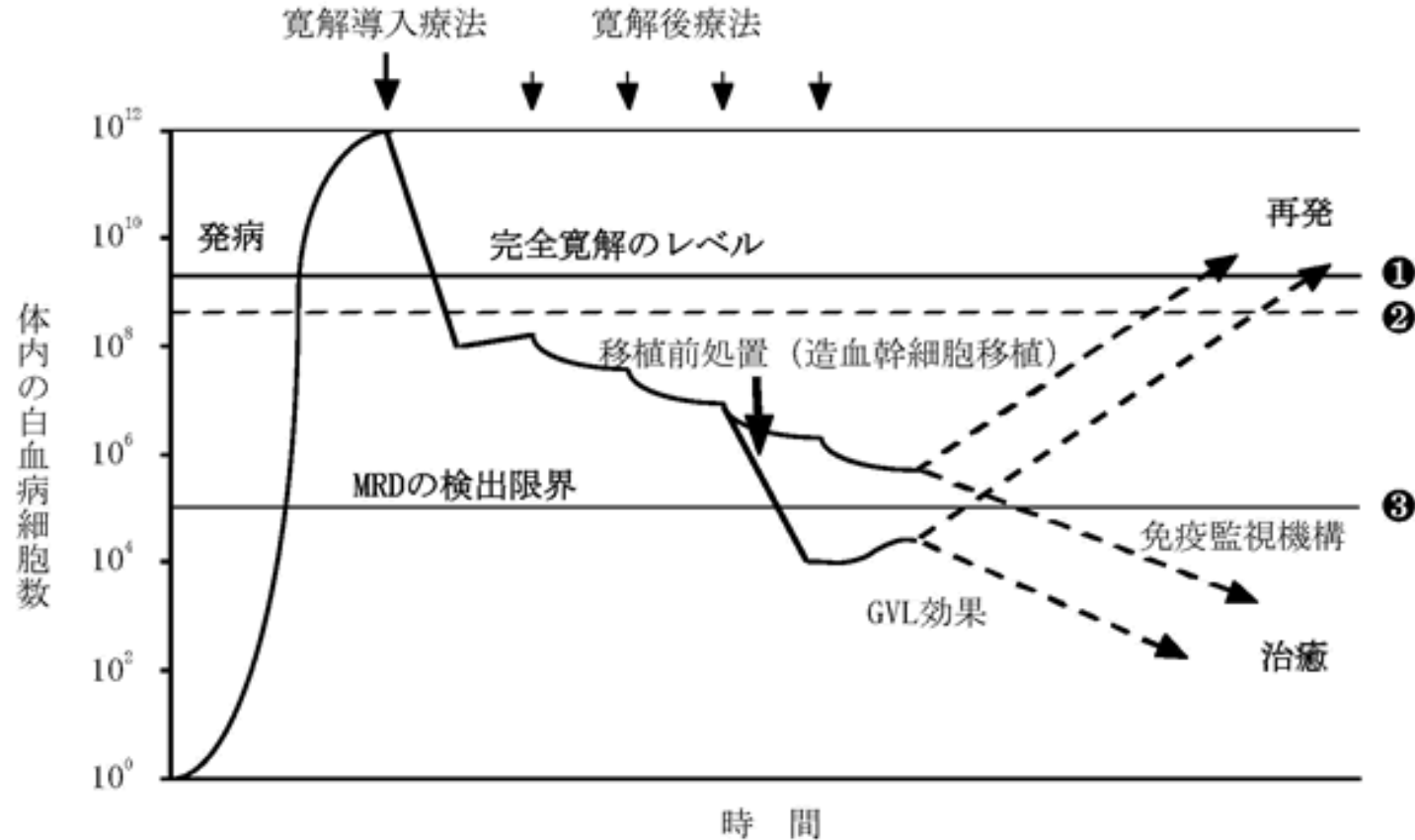
Ph1染色体陽性急性リンパ性白血病では、イマニチブと化学療法と一緒に

2) 寛解後療法

地固め療法

造血幹細胞移植

急性白血病の治療経過



① : Morphologic CR、② : Cytogenetic CR、③ : Molecular CR (CR : complete remission)

寛解導入療法がうまくいくと、 10^9 個以下になって完全寛解に到達する。その後、寛解後療法を繰り返して可能であれば骨髄移植をする。1億個くらいにまで減少して、このあとはGVL効果やアポトーシスで0になれば治癒する

JALSG AML201 プロトコール

寛解導入療法: IDRとDNR(増量)の比較試験

			day	1	2	3	4	5	6	7
A群	IDR	12mg/m ² 30分点滴		↓	↓	↓				
	Ara-C	100mg/m ² 持続点滴		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
vs										
B群	DNR	50mg/m ² 30分点滴		↓	↓	↓	↓	↓		
	Ara-C	100mg/m ² 持続点滴		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

寛解後療法: HD-ACとHLA一致同胞間造血幹細胞移植の評価

C群	HD-AC	:3コース行なう	day	1	2	3	4	5	
	Ara-C	2.0g/m ² 3時間点滴 12時間ごと		↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	
vs									
D群 強力寛解後療法:各コースを順次行なう									
	MIT	7mg/m ² 30分点滴		↓	↓	↓			
	Ara-C	200mg/m ² 持続点滴		↓	↓	↓	↓	↓	
	DNR	50mg/m ² 30分点滴		↓	↓	↓			
	Ara-C	200mg/m ² 持続点滴		↓	↓	↓	↓	↓	
	ACR	20mg/m ² 30分点滴		↓	↓	↓	↓	↓	
	Ara-C	200mg/m ² 持続点滴		↓	↓	↓	↓	↓	
	Ara-C	200mg/m ² 持続点滴		↓	↓	↓	↓	↓	
	ETP	100mg/m ² 60分点滴		↓	↓	↓	↓	↓	
	VCR	0.8mg/m ² 静注							on day8
	VDS	2mg/m ² 静注							on day 10

vs

E群 造血幹細胞移植(できるだけ早期に)
50才以下でHLA一致同胞が居る場合(染色体核型favorableを除く)

A群対B群、C群対D群は無作為化割り付けを行なう

E群はHLA一致同胞を有する場合に割り付け

IDR: イダルビシン、Ara-C: シタラビン、DNR: ダウノルビシン、

HD-AC: 大量Ara-C療法

MIT: ミトキサントロン、ACR: アクラルビシン、ETP: エトボサイド

VCR: ビンクリスチン、VDS: ビンデシン

寛解導入療法

▪ Anthracycline系薬剤とシタラビン(Ara-C)の併用が基本

▪ Anthracycline系薬剤としては、イダルビシン(IDR)とダウノルビシン(DNR)のどちらも同程度の効果

寛解後療法

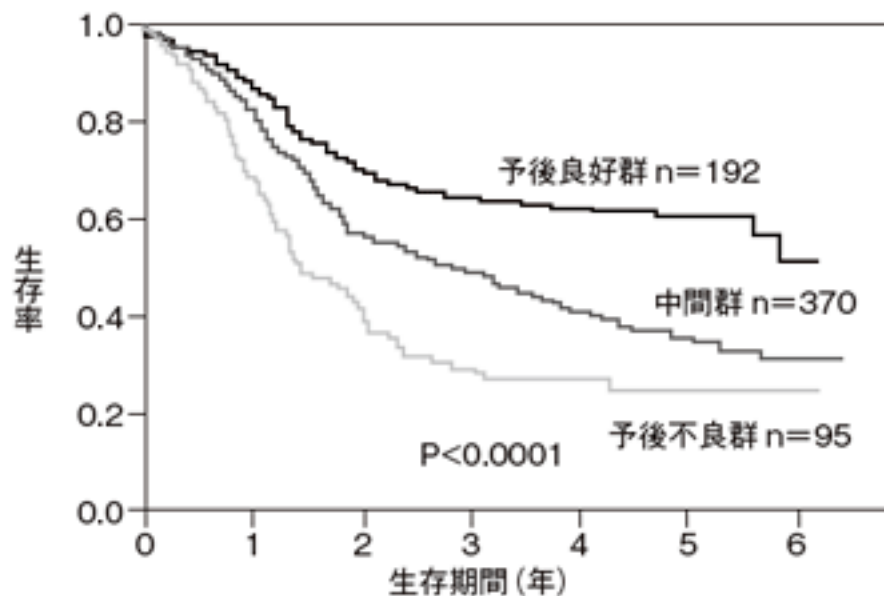
▪ HD-AC

▪ 逐次療法

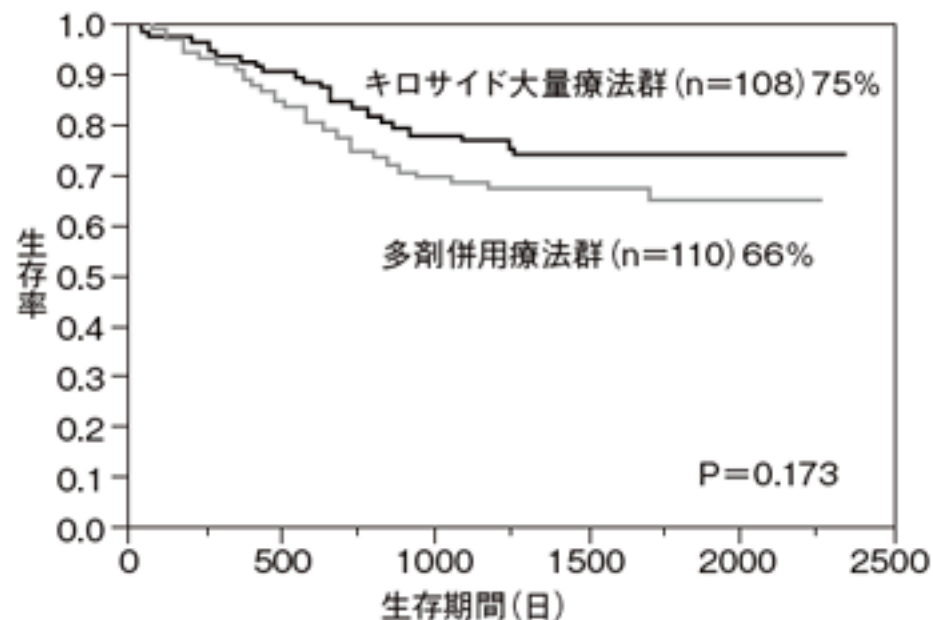
▪ 骨髄移植

急性骨髄性白血病の治療成績

JALSGの成績



予後良好群では5年生存率が約60%
予後不良群で約25%



寛解後療法としては、予後良好群では
キロサイド大量療法群の方が予後が
良い。しかし、HD-ACでは明らかに感
染症などの合併症も重篤である。

予後良好群では寛解後療法にHD-ACもしくは多剤併用療法とする根拠となっている。
それ以外のAMLの寛解後療法をどうするか？ 造血幹細胞移植??

予後分類による急性骨髄性白血病の治療戦略

治療時期	予後分類*		
	良好	中間	不良
寛解導入療法	アントラサイクリン + シタラビン		
寛解後療法	(初回寛解時、非寛解例、再発例は対象外)		
HLA一致血縁ドナーあり	HD-AC (2～3回) または、 強力寛解後療法	同種幹細胞移植 (できるだけ早期に)	
HLA一致血縁ドナーなし		HD-AC (2～3回) または、強力寛解後療法 HLA一致非血縁者間移植	HD-AC (2～3回) または、強力寛解後療法 HLA一致非血縁者間移植

* : 予後分類は複数の予後予測法を用いて行うのが良い

寛解導入療法は、アントラサイクリン+シタラビンが基本。

予後良好群では寛解後療法にHD-ACもしくは多剤併用療法

予後中間群や不良群では、ドナーがいれば同種幹細胞移植を第1選択に

造血幹細胞移植の適応

- ・予後良好群(t(8;21), inv(16)の染色体異常)AMLと急性前骨髄球性白血病(APL)を除く**標準リスクもしくは高リスクの急性骨髄性白血病**
- ・第1寛解期もしくは第2寛解期
- ・ドナーのいる若年者

病期	リスク	同種移植		自家移植
		HLA適合同胞	非血縁	
第1寛解期	t(15;17)	CRP	NR	R/CRP
	低リスク	CRP	CRP	R/CRP
	標準リスク	D	R	R
	高リスク	D	R	CRP
第2寛解期		D	R	CRP
第3寛解期～		R	R	CRP
第1再発早期		R	R/CRP	NR
再発進行期/ 寛解導入不応		R/CRP	R/CRP	NR

D:積極的に移植を進める、R:移植が一般的、CRP:研究的治療、NR:一般的に認められない

Case

67歳男性。食べ物が飲み込みずらいのに気づき来院。食道・胃内視鏡検査にて胸部食道中部に腫瘤を認め生検の結果食道扁平上皮癌であった。40年以上毎日たばこを40本／日すっており、肺気腫を指摘されているため、本人が手術以外の療法を希望した。



どんな治療法を選択するのか？

根治的化学放射線療法

対象病期: T1-4, N0-1, M0

シスプラチン	70-80mg/m ²	4-5 days
--------	------------------------	----------

5-FU	700-800mg/m ²	day 1
------	--------------------------	-------

放射線	2Gy X 30
-----	----------

5-FU

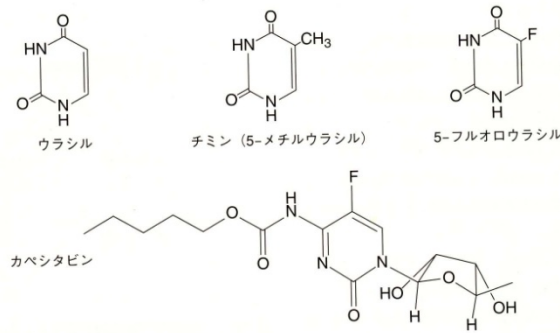


図 16.8 ウラシル、チミン、5-フルオロウラシル、およびカペシタビンの構造

5-FUは、それぞれRNAとDNAの構成要素であるピリミジン塩基のウラシルとチミンに似ている薬物である。

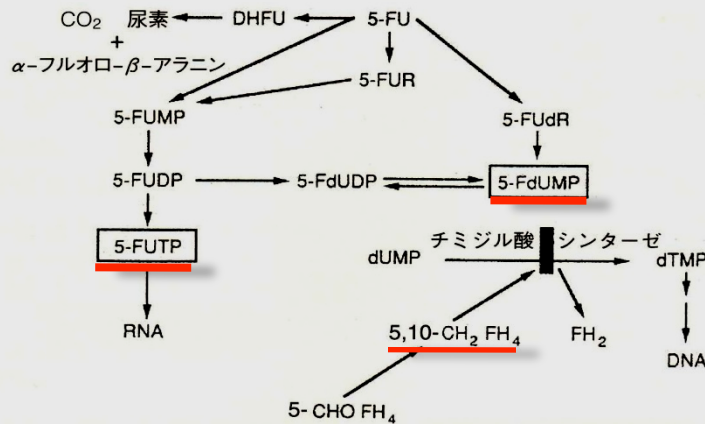


図 16.9 5-フルオロウラシルの代謝による活性化

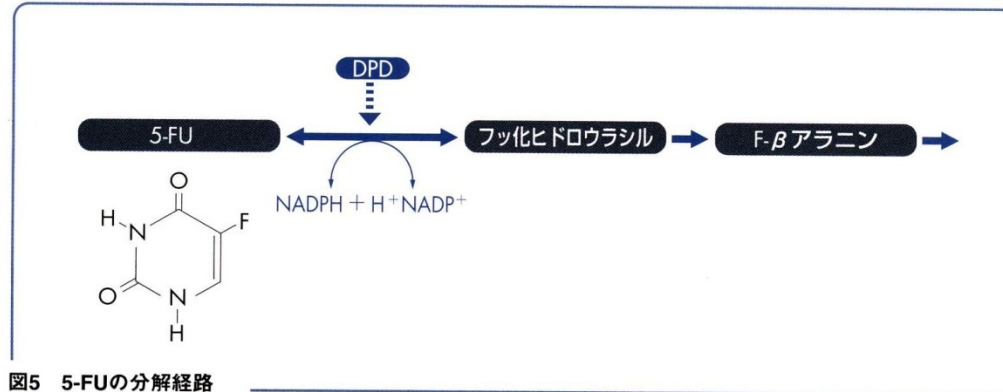
5-フルオロウラシル (5-FU) の代謝による活性化によって、チミジル酸シンターゼを阻害する 5-フルオロデオキシウリジンリン酸 (5-FdUMP) と、RNA に取り込まれる 5-フルオロデオキシウリジン三リン酸 (5-FUTP) が合成される。フォリン酸 (5-CHO FH₄) は代謝されて、5-FdUMP とチミジル酸シンターゼとの三元複合体を形成する補助因子の 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5,10-CH₂ FH₄) に変換される。5-FU はジヒドロウラシル (DHFU) へと代謝され、二酸化炭素、尿素、および α-フルオロ-β-アラニンとして排泄される。

5-FUTPまで代謝されると、RNAにとり込まれて、RNAのプロセッシングが阻害される。(この機序の場合には細胞周期に関係なく効く)

5-FdUMPはチミジル酸合成酵素を阻害してdTMPが減少してDNA合成が阻害される。この経路には還元型葉酸が必要である。(この機序では細胞周期依存性)

5-FU

1. チミジル酸合成酵素の阻害には還元型葉酸が必要であることから、ロイコボリン(還元型葉酸)と5-FUの併用療法が試みられている。
2. 5-FUの解毒は肝臓のdihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)の触媒を受けて解毒経路に入る。



約3%の患者でDPDの部分欠損があるために5-FUによる重篤な副作用が出る可能性がある。

5-FU

表1 5-FUボース投与時の副作用（グレード1～4）

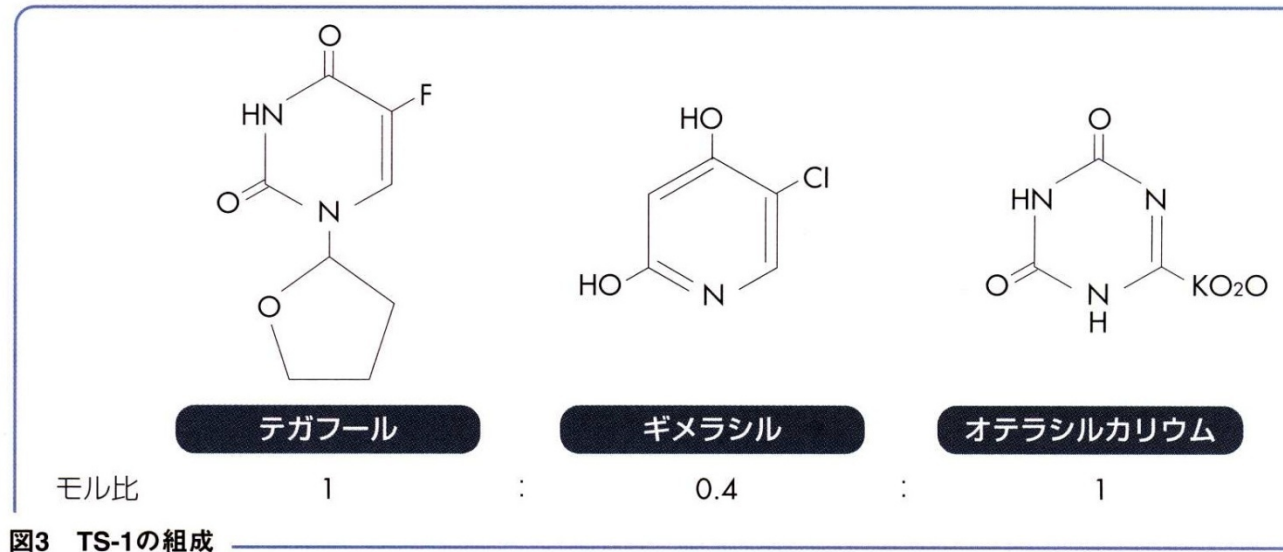
副作用		発現頻度 (%)	発現例数
消化器毒性	下痢・軟便	9.5	133
	食欲不振	13.8	193
	悪心・嘔吐	7.9	110
	口内炎	6.9	96
	味覚異常	2.2	31
血液毒性	白血球減少	8.0	112
	赤血球減少	2.6	36
その他	色素沈着	5.9	83
	全身倦怠	10.2	143

調査例数 = 1,399

(承認時以後)

主な副作用は消化管粘膜障害と骨髄抑制であるが、他に発疹、結膜炎、小脳運動失調、**手掌－足底紅斑異感覚症**などがある。

DIF (TS-1とUFT)



1. テガフルとギメラシルとオテラシルカリウムのモル比は1:0.4:1である。
2. ギメラシルはDPDの阻害剤で、阻害活性が高い。
3. オテラシルカリウムは5-FUの活性化を触媒する酵素の阻害剤で、消化管上皮にとどまる。
4. したがって、抗腫瘍効果は5-FUよりも強く、消化管毒性は弱い。

CDDP

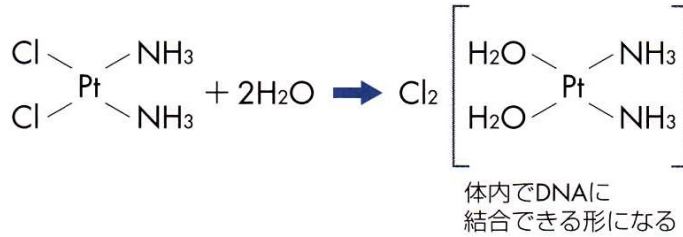


図2 シスプラチンの体内における変化

シスプラチンは、プラチナを中心に塩素とアンモニアが2つずつ隣同士に結合した平面四角形の構造体。
体内で水と置換してDNAと結合できるようになる。

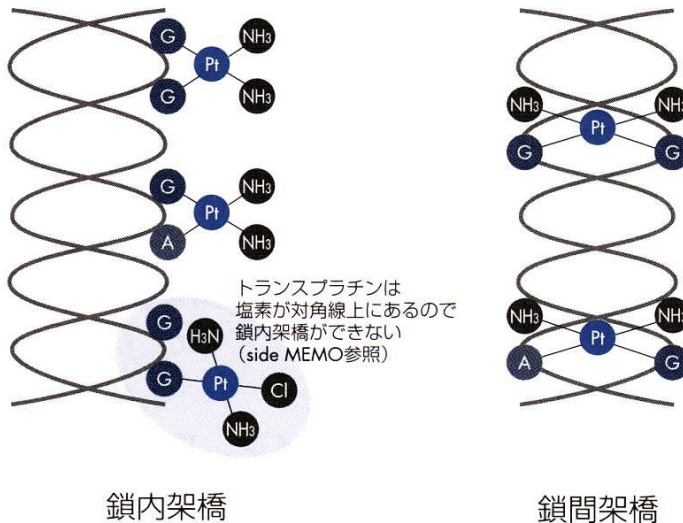


図3 シスプラチンによるDNA複製阻害の機序

CDDPはDNAを構成するグアニンとアデニンと結合するが、同じDNA鎖の中で架橋を形成するように働く。その結果、DNA合成を阻害する。
CDDPは体内ではほとんど分解されずに尿中に排泄される。
CDDPは細胞膜に働くことによって5-FUの効果を増強するとされている。

CDDP

表1 CDDP投与時の副作用（グレード1～4）の発現頻度（%）

		使用成績調査 (7448例)*	5-FU持続静注 /低用量CDDP (26例)**
消化器毒性	嘔気・嘔吐	72.2	34.6
	食欲不振	59.9	—
	下痢	5.7	0
血液毒性	白血球減少	35.6	73.1
	貧血	27.2	15.3
	血小板減少	27.1	34.6
その他	全身倦怠感	33.5	—
	BUN上昇	13.0	0
	クレアチニン上昇	6.1	0
	AST上昇	9.5	0
	ALT上昇	10.3	0

*：インタビューフォームより。

**：文献1) より

CDDPの高用量投与では近位尿細管壊死、聴覚障害がおこるので、大量の水分負荷（3-5 Litter）が必要である。

吐気、嘔吐、食欲不振などの発現率が非常に高い。