

臨床懇話会

## 第 496 回東京医科大学臨床懇話会

### 肥大型心筋症および感染性心内膜炎合併のため治療方針に難渋した フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

#### Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with hypertrophic cardiomyopathy and infective endocarditis

司 会：後藤 守孝 准教授  
担 当：東京医科大学血液内科学分野  
関連診療科：東京医科大学循環器内科  
東京医科大学リウマチ・膠原病内科  
東京医科大学感染症科

後藤（司会）：皆さん、こんにちは。夕方のお忙しいところ、第 496 回東京医科大学臨床懇話会にご参加いただき、誠にありがとうございます。本日は、当科・血液内科より、重篤な基礎疾患と合併症を持った急性リンパ芽球性白血病の患者様の治療方針に難渋した症例を提示させていただきます。

あわせて、循環器内科、リウマチ・膠原病内科と感染症科よりコメントをいただきまして、最後に当科・血液内科より、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病診療の総論並びに治療技術の発達について簡単なレクチャーをさせていただきます。

これからプレゼンテーションをさせていただきますけれども、質問は随時、チャットにご記入いただけますと、後ほどお答えさせていただきます。

それでは、大月先生、プレゼンテーションをお願いします。

演題名は「肥大型心筋症および感染性心内膜炎合併のため治療方針に難渋したフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病」です。

大月（血液内科）：血液内科の大月俊輔です。よろしく申し上げます。

症例は 59 歳男性、主訴は頸部から大腿部にかけ

での全身痛や骨痛、既往は 45 歳で肥大型心筋症（以下、hypertrophic cardiomyopathy : HCM）、45 歳で心房細動、53 歳で心原性脳梗塞です。

家族歴は、兄が 40 歳で突然死を起こしております。

生活歴は、喫煙を 1 日に 20 本、飲酒は HCM の診断後に断酒を続けております。

アレルギー歴は、ジクロフェナク座剤でショックを起こしております。

現病歴です。

1995 年に HCM と診断され、その 11 年後に失神歴や VT/VF の致死的不整脈歴から、植え込み型除細動器（implantable cardioverter-defibrillator : ICD）植込術を行いました。

2020 年 4 月、発熱を伴う筋・骨痛などの全身痛及び CRP 高値から、巨細胞性血管炎と診断され、副腎皮質ステロイド薬やメトトレキサートでの治療を行いました。

2020 年 8 月、*Enterococcus faecalis* による ICD リード感染や感染性心内膜炎を合併し、アンピシリンとゲンタマイシンを併用した抗菌薬治療を行いました。

2020 年 10 月、感染性心内膜炎治療中に急激な血

小板低下と末梢血中に病的細胞の出現があり、白血病の疑いで、当科受診となりました。

後藤：ここまでの経過について、共同発表者の先生方から、何かご質問、あるいは追加発言等があればお願いします。

それではまず、循環器内科の寶田先生から、本例のHCM マネジメントを踏まえて、コメントとレクチャーをいただければと思います。

## ① 肥大型心筋症のマネージメント

- 非閉塞性肥大型心筋症では、β遮断薬やカルシウム拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）が肥大型心筋症の拡張障害に起因する自覚症状を改善する対症療法として使用される
- 閉塞性肥大型心筋症では、β遮断薬（使用できない場合はカルシウム拮抗薬）がその陰性変力作用および陰性変時作用により、左室内圧較差を改善および拡張障害改善のため使用される
- Ia群抗不整脈薬はNaチャンネル阻害作用により強い陰性変力作用があるため、圧較差改善に用いる
- 非薬物治療として、圧較差改善のため中隔心筋切除、経皮的な中隔心筋焼灼、DDDペースティングがある

JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies

寶田（循環器内科）：循環器内科の寶田です。肥大型心筋症のマネジメントについて、少しお話をさせていただきます（図1）。

肥大型心筋症（HCM）は、非閉塞性肥大型心筋症と閉塞性肥大型心筋症の2つに大別されますが、非閉塞性HCMのマネジメントとしては通常、β遮断薬やカルシウム拮抗薬を用いた薬物療法を行います。

HCMは、心筋が厚くなりますので、心臓、特に左室の拡張する能力がすごく落ちます。従って、β遮断薬やカルシウム拮抗薬で、わざと心拍数を減らし、拡張する時間をつくってあげる、こういった目的で治療薬を投与します。

閉塞性HCMでも同じように拡張障害を改善させる必要があるのですが、それに加えて左室内の圧較差を改善する必要もあります。β遮断薬には陰性変力作用と陰性変時作用の2つの作用がありますので、治療に適った薬剤であると言えます。

それに加えて、Ia群の抗不整脈薬というのは、ナトリウムチャンネル阻害作用がありますので、強い陰性変力作用より、圧較差の改善目的に使用します。

また、薬物以外の治療法として、外科的に行う中隔心筋切除、あるいはカテーテルを用いて心室中隔を栄養する血管、冠動脈、中隔枝に高濃度のエタノー

ルを注入し、人為的に心筋梗塞を起こして心筋を薄くするという経皮的な中隔心筋焼灼、さらには、ペースメーカーを用いた右室ペースティングで圧較差を改善するという方法もご紹介します。

本例の左室造影検査では心室中部がかなり肥大しており、過収縮もみられ、心室中部の閉塞もみられました。心尖部の収縮は低下しており、瘤のような形になっていることより、心室中部の閉塞性肥大型心筋症の診断に至っております。

従って本例には、β遮断薬を用いて治療を行っておりました。

肥大型心筋症のマネジメントについては以上になります。

後藤：寶田先生、ありがとうございます。

本例では、β遮断薬を用いて心拍数を減らすといったマネジメントを主にやっていたということですが、次に、DDDペースティングについてもご解説をいただければと思います。

## ② 植込み型除細動器の適応

- HCM関連死の約40%が突然死
- 心室性不整脈による心停止の既往や持続性心室頻拍の既往がある場合は適応（二次予防）
- 以下のうち1つを有する場合、不整脈突然死のリスクが高いためICD植込みを考慮（一次予防）
  1. HCMに伴う突然死の家族歴
  2. 心原性あるいは原因不明の失神
  3. 著明な左室肥大(> 30 mm)
  4. ホルター心電図による非持続性心室頻拍
  5. 運動中の血圧異常反応（最大運動時の収縮期血圧が安静時より20 mmHg以上上昇しない or 運動中に20 mmHg以上低下する）

寶田：本例は、植え込み型除細動器を植え込みました。

HCM関連死の約40%が突然死と言われており、特に若い方に突然死が多いと言われております。心室性不整脈、例えば心室頻拍や心室細動といった致死的不整脈による心停止の既往がある場合、あるいは持続性の心室頻拍がある場合には、DDD型ICDの絶対的な適応になります。要は二次予防というものです。

それ以外にも、以下の5項目のうち、1項目でも該当する場合には、不整脈による突然死のリスクが高いと言われており、ICDの植え込みを考慮する必要があります（図2）。

すなわち、HCMに伴う①突然死の家族歴、②

心原性あるいは原因不明の失神、③ 著明な左室肥大、④ ホルター心電図による非持続性心室頻拍と、⑤ 運動中の血圧の異常反応、こちらの5項目のうち1つでも当てはまれば、一次予防の植え込み型除細動器の適応を考慮する必要があります。

先ほどDDDというお話がありましたが、DDDは心房と心室の両方にリードが入っておりますので、両方の電位を感知あるいはペースングできるものです。

本例に関するDDDのメリットは、もともとある心房細動と心室性不整脈との判別ができる可能性があるということになります。その他にも、β遮断薬による徐脈、いわゆる洞徐脈といいますが、その場合には植え込み型除細動器、DDD型のものを選択すれば、心房をペースングする、脈拍数を回復させることが出来るというメリットも考えられます。

あとは、先ほどもお話ししましたが、心室にわざとペースングさせることで、圧較差を改善させることも可能になります。リードが心室1本だけだと、心房との調律・連携、すなわち生理的な連携が不十分になってしまいますので、逆に、ペースメーカー症候群という、ペースングによる不調を来す場合があります。

よって生理的なペースングを実現する上で、DDDの植え込み型除細動器は、本例にはかなり良い適応であったらと思います。

後藤：ありがとうございます。

続きまして、リウマチ・膠原病内科の林先生に伺います。本例が巨細胞性動脈炎という診断に至った根拠、並びにその診断基準等について、レクチャーをいただきまして、さらに本例に照らし合わせた上でのコメントをいただけたらと思います。

### ③リウマチ性多発筋痛症の診断基準 (Birdによる、1979年)

1. 両側の肩の痛み、またはこわばり
2. 発症から症状完成まで2週間以内
3. 初診時、赤沈40 mm/h以上
4. 朝のこわばり1時間以上
5. 65歳以上発症
6. うつ状態もしくは体重減少
7. 両側上腕の圧痛

上記7項目のうち3項目を満たすもの、もしくは1項目以上を満たし臨床的あるいは病理的に側頭動脈炎を認めるものをリウマチ性多発筋痛症とみなす。

林（リウマチ・膠原病内科）：リウマチ・膠原病内科の林です。よろしく申し上げます。

この方は循環器内科に最初に入院された際に、38°C台の発熱と最大20 mg/dL程度のCRP高値、四肢などの体の痛みもあり、私どもにコンサルテーションがありました。

入院後に解熱傾向、CRPも低下したので、ご本人の希望もあり一時退院されています。

しかし退院後に四肢の痛みとCRPの再上昇もあり、その段階でリウマチ性多発筋痛症を疑って副腎皮質ステロイド薬、プレドニゾン（PSL）が開始となりました。

リウマチ性多発筋痛症（polymyalgia rheumatica : PMR）の診断は、1979年のBirdらによるかなり古い診断基準になります。基本的には除外診断に加えて、① 両肩の痛み、またはこわばり、② 発症から症状完成までの期間が2週間以内、③ 赤沈は40 mm/H以上、この方の赤沈は100 mm/H程度でした。

朝のこわばりは、確実に聴取出来ていませんが、恐らく痛みは持続性であり、こわばりがあったという認識です。両側上腕の圧痛もありましたので、診断基準は満たしていました（図3）。

非典型的なのは、PMRの好発年齢が多くはかなりの高齢者、特に70代から80歳代の発症が多いのですが、この方は50歳代であり、年齢としてはやや若年であることと、CRPが高すぎる点、リウマチ性多発筋痛症でCRPは20 mg/dLでも問題ないのですが、かなり高値であったことと、LDが1,643 U/Lとかなりの高値であったので、当初は悪性リンパ腫なども鑑別に挙げられました。

入院後の血液培養を含めた諸検査でも感染症を含めて否定的であったこと、年齢こそ若年ではありましたが、もともとの肥大型心筋症もあり、ICDも埋め込まれているなど、基礎疾患のある方に強い炎症反応が続くこと自体が良いことではないので、この時点ではPMRと暫定診断しPSLは20 mgで開始しました。

#### ④ 巨細胞性動脈炎(GCA) GCAの分類基準 (ACR 1990年)

1. 発症年齢が50歳以上(臨床症状や検査所見の発現が50歳以上)
2. 新たに起こった頭痛(新たに出現した、または新たな様相の頭部に限局した頭痛)
3. 側頭動脈の異常(側頭動脈の圧痛、または動脈硬化に起因しない)
4. 側頭動脈の拍動の低下
5. 赤沈の亢進(赤沈が50mm/時以上)
6. 動脈生検組織の異常(単核球細胞の浸潤または肉芽腫を伴う炎症があり、多核巨細胞を伴う)

上記5項目のうち少なくとも3項目を満たす場合にGCAと分類する。

当初は解熱し、CRPも低下したのですが、およそ3カ月後に疼痛などの再燃がみられたため、メトトレキサートを併用しています。通常PMRは副腎皮質ステロイド薬が著効しますが、関節症状の残存など、効果不十分の場合は、最近では関節リウマチに準じてメトトレキサートを併用します。

PSL減量中に疼痛の再燃を認めたこと、CRPも完全には陰性化せず、さらに再上昇していた点など、PMRと考えるには症状が強過ぎる印象でした。

この時点で活動性感染症や悪性腫瘍などが否定的であり、PMRに近い病態で診断基準に合致する疾患として、巨細胞性動脈炎(giant cell arthritis: GCA)が最も適していると判断し、GCAと診断の見直しを図った上でPSLを40mgに増やしました(図4)。

ただし、GCAの診断基準は年齢と赤沈の亢進だけで、典型的な頭痛や側頭動脈の異常、圧痛はなく、診断基準は満たしていませんでした。通常は、動脈の生検が確定診断となり、FDG PET-CT検査も補助診断として有用ですが、これらが出来る状況にはなく、病態的な診断としてGCAと考え、PSL増量を行いました。

リウマチ科からは以上です。

後藤：林先生ありがとうございます。

今、林先生がお話ししてくださったとおりで、かつては当科にも鑑別診断をするがためのコンサルテーションもあって、一通りの検査をさせていただきました。この時点では悪性リンパ腫や急性白血病などの血液疾患は見いだせませんので、リウマチ・膠原病科において、GCA-likeなPMRという言葉が妥当かどうかは難しいですが、そのような病態としてPSL介入をしていただいたということでもあります。

他、何か質問は大丈夫ですか。

すみません、うちの片桐から、寶田先生に質問があるのですが、戻ってもよろしいでしょうか。

寶田：はい。

片桐(血液内科学分野)：今回のこの患者様について教えていただきたいのですが、この患者様の冠動脈には、特に問題がなかったかどうか1つと、2つめには、現在の除細動器の装着にて、致死的な不整脈はコントロール出来るのでしょうかという2点です。この方の心臓としての予後はいかがでしょうか、長期生存は望めるのでしょうか。

寶田：この方は、実はICDを植め込んで以降、一度も心室頻拍が出ておりません。β遮断薬などによって不整脈の良好なコントロールができていますので、現状では突然死のリスクは少ないのではないかと考えられます。あとは、冠動脈造影では、特に虚血性心疾患を示唆するような所見もございません。

一方で、僅かな懸念材料としては、やはり閉塞性のHCMであるということですね。心尖部がちょっと瘤になっているので、例えばそこに血栓が合併するとか、心室瘤になると、同部が進行して瘤の部分が線維化してしまうケースがかなり多いですね。その線維化した部分から、また新たに不整脈が出現して、それが原因で突然死する可能性は否定できません。現時点の我々のとらえ方としては、ICDが装着されているので、突然死の予防は出来るはずですが、一抹の不安は拭えません。でも、今の状況であればうまくコントロール出来るとは思いますが、経過中に明らかな心不全症状もなかった方なので、それほど悪くはないと考えています。

片桐：ありがとうございました。後ほど私のプレゼンでも触れますが、今使っているチロシンキナーゼ阻害薬剤がどうしても冠動脈や動脈硬化へのリスクがあるものなので、確認させていただきました。どうもありがとうございました。勉強になりました。

後藤：片桐先生、寶田先生、ありがとうございます。

続きまして、感染症科の中村先生からもプレゼンテーションをお願いします。本例は、2020年8月に*Enterococcus faecalis*を起因菌とした感染性心内膜炎(infective endocarditis: IE)の合併をされ、抗生物質治療をし、寛解したので、私どもの治療に移らせていただいた経緯があります。

本例は、結果から言えば、この抗菌薬治療で十分コントロールが出来たわけですが、一般的なIEのマネジメント、それから手術適応について、あわせ

てコメントをいただけたらと思います。よろしくお願ひします。

中村（感染症科）：こんにちは。感染症科の中村です。私からは、腸球菌の感染性心内膜炎がどういふものかということをお話します。腸球菌は基本的には弱毒な菌で、 $\alpha$ 溶連菌に似たような病像をとることがほとんどです。

今回、腸球菌のIEでしたが、少し情報を聴取すると、恐らくは先行する尿路感染症とか胆道感染症、腸管感染症などが、症状出現の1カ月から2カ月ぐらい前に起きていたと考えられます。

薬剤性を含む免疫不全の方ですと、腸管からの bacterial translocation が臨床的に診断できないまま菌血症が起きていることもありますので、発症時期が明確ではない人もいますかと思ひます。

一方で、口腔内の感染症があつて侵入する菌ではありませんので、あまり口の中の感染症というイメージではないかと思ひます。

あとは、先行するカテーテル血流感染症、CRBSI (catheter-related blood stream infection) といひますが、それがあつたとすると、CRBSI が原因でリードに付着した可能性はあり得ると思ひます。

### ⑤ 腸球菌に対する抗菌薬治療

- *Enterococcus* sp.は、抗菌薬に自然耐性
- セフェム系、カルバペネム系に耐性

	セフェム	アンピシリン ABPC(>PCG)	バンコマイシン VCM
<i>E. faecalis</i>	耐性	感性	感性
<i>E. faecium</i>	耐性	耐性	感性

- DAPはVCMよりもMICは高い 時に耐性

抗菌薬治療についてですが、基本的に多くの腸球菌は抗菌薬に自然耐性する事が多いのですが、ポイントはセフェム系やカルバペネム系抗生物質が効かないというところです。治療する場合は、ペニシリン系で治療するか、またはバンコマイシン、抗MRSA薬を使用することになります(図5)。

本例は、*Enterococcus faecalis* という腸球菌の中では比較的素直な菌でしたので、ABPC (aminobenzylpenicillin: ampicillin) がファーストチョイスになるかと思ひます。*faecalis* ではなくて、*Enterococcus*

*faecium* 等だと、ABPCも効きませんので、バンコマイシンをメインに使ひます(図5)。

あと、血液内科など、免疫不全がベースにある方ではよくダプトマイシンを使うことがありますが、腸球菌はダプトマイシンには一応、感受性ありの結果でかえってくることが多いですが、高いMICを必要としますので、標的治療をする場合には、確実にMICを測定してから治療するのが望ましいとされています。

抗菌薬治療には、追加でゲンタマイシンというアミノ配糖体を併用すると、ABPCの作用が増強する相乗効果、相加効果があるといわれていますので、特に感染性心内膜炎は致死的な疾患ですので、ABPCにゲンタマイシンを併用することが一般的です。

アミノ配糖体の中で、ほかにもトブラマイシンやアミカシンなどがありますが、相加効果についてはゲンタマイシンで証明されておひますので、ほかのアミノグリコシドではなくゲンタマイシンが推奨されます。相加効果を期待する場合、ゲンタマイシンは量が少なく、1 mg/kgを1日3回投与するレジメンになります。

ゲンタマイシンは敗血症にも有効ですが、敗血症には5 mg/kgで使ひますので、感染性心内膜炎の相加効果のときは少量を3回に分けて、または、最近では1回でもいいのではないかという話がありますけれども、少量で有効性が期待できます。

いずれにしても主となる薬剤は、ABPCとなることが多いのですが感染性心内膜炎の治療においては薬剤の増量も重要なポイントです。通常の感染症では2 gを1日4回、6時間ごとに投与して、1日量8 gで治療しますが、それを増量して、感染性心内膜炎では12 g、すなわち2 gを1日6回4時間毎が有効とされています。

ゲンタマイシンの併用については、腎障害の出現が特にポイントで、ほかの感染性疾患よりも感染性心内膜炎では、治療による腎機能障害が最終的な予後に影響するといわれています。ほかの感染性疾患ではあまり抗菌薬による腎障害で、大きく予後が変わると思ひませんが、感染性心内膜炎のゲンタマイシン併用時にはかなり注意してコントロールする必要があります。

あとはここ5年~10年で急速にエビデンスが出てきているのが、ゲンタマイシンが併用できない症

例に、ABPCと第3世代セフェム系抗生物質であるセフトリアキソンを併用することで、相乗効果が得られるのではないかとされています。原則的にβラクタム系抗生物質を2剤使うことはないと考えられていましたが、腸球菌の感染性心内膜炎においてのみ、なぜかこの2剤併用が良いのではないかとという臨床データが出てきています。

先ほど後藤先生からご要望いただいております外科治療については、循環器のほうからもコメントがあるかもしれませんが、一般的には5つの要素で判断します。すなわち①弁破壊がある心不全症例や、②弁周囲膿瘍に進展している症例、さらには③穿通や心タンポナーデがある、④病原体自体が抗菌薬に効きにくい病原体、真菌や多剤耐性菌、MRSAを除く多剤耐性菌と言われていますが、さらにESBL産生菌や多剤耐性緑膿菌（multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* : MDRP）などの場合には手術のほうが良いと言われています。

加えて、⑤疣贅が大きいと菌塊が血流にのって、敗血症性梗塞を合併するリスクがあるので、早期に手術したほうがよいのではないかという意見が一般的かと思えます。

まず、これで終了になります。

後藤：中村先生、ありがとうございます。また後ほど振らせていただきますので、そのときはよろしくをお願いします。

それでは、また経過に戻らせていただきまして、当科の大月より続きをお話しさせていただこうと思います。

### ⑥ 当科初診時の検査結果

X年10月 血液検査

WBC	9,100	/μL	TP	5.2	g/dL	IgG	636	mg/dL
blast	50	%	Alb	2.6	g/dL	IgA	65	mg/dL
Neu	4.5	%	AST	11	U/L	IgM	19	mg/dL
Lmph	44	%	ALT	8	U/L	CRP	6.64	mg/dL
Mono	0.0	%	γ-GT	18	U/L			
RBC	243万	/μL	LD	444	U/L			
Hb	7.7	g/dL	T-bil	0.40	mg/dL			
Plt	2.4万	/μL	UA	6.0	mg/dL			
Ret	2.3	%	BUN	12.3	mg/dL			
PT	12.3	Sec	Cr	0.96	mg/dL			
APTT	35.8	Sec	Na	144	mEq/L			
Fbg	560	mg/dL	K	3.2	mEq/L			
FDP	36.1	μg/mL	BNP	659	pg/mL			

大月：よろしくをお願いします。

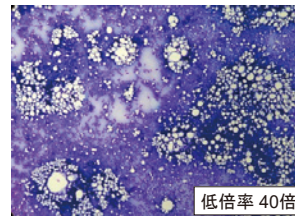
当科初診時の血液検査です（図6）。

白血球数は9,100/μL、芽球様細胞の出現が50%

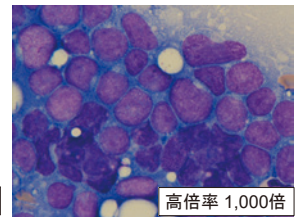
あり、血色素量は7.7 g/dL、血小板数は2.4万/μLと低値を認めます。総蛋白は5.2 g/dL、アルブミンは2.2 g/dLと消耗があり、ALTは8 U/Lですが、LDは444 U/Lと高値、ビリルビン値は正常でした。腎機能に異常なく、BNP高値、IgG 636 mg/dL、IgA 65 mg/dL、IgM 19 mg/dLと全てに抑制され、CRPは6.64 mg/dLの高値を認めております。

### ⑦ 骨髓標本・末梢血細胞表面マーカー

骨髓生検(スタンプ標本)



低倍率 40倍



高倍率 1,000倍

細胞表面マーカー(FCM法) : CD10+CD19+CD34+HLA-DR+CD22+TdT+  
 染色体(Q分法) : t(9;22)(q34;q11.2)  
 遺伝子異常(PT-PCR法) : minor BCR-ABL mRNA 1.7 × 10<sup>5</sup> copy

骨髓穿刺では骨髓液を吸引できず、骨髓生検を施行しました。骨髓スタンプ標本では、N/C比が高く、核小体は不明瞭で、好塩基性に富む細胞質を有する核網繊細な芽球様細胞を90%に認めました（図7）。

後藤：ここで1つ、少し補足をしておきます。本骨髓像がスライドに映っていますが、低倍率の標本においては非常に細胞密度が高いのが見てとれると思います。また、高倍率においては、一様に同じような形をした細胞が見られており、この細胞は、N/C比、核/細胞質比が高い、すなわち、細胞質の中に核が目一杯入っている状態であり、このような所見が病的と認識をしてください。また核網繊細な芽球様細胞というコメントが入ってきますと、リンパ性の病的細胞、言い換えればリンパ性の白血病を示唆する所見ということになります。

大月：末梢血の細胞表面マーカーでは、CD10陽性、CD19陽性、CD22陽性、TdT陽性。

染色体検査では、9番、22番の相互転座。

遺伝子検査では、minor BCR-ABL変異を認めました。

以上より、本例をフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病と診断しました。

後藤：追加でレクチャーさせていただきます。細胞表面マーカーは、白血球の膜表面にこういったタイプの抗原が発現しているかというものをみる検査

です。

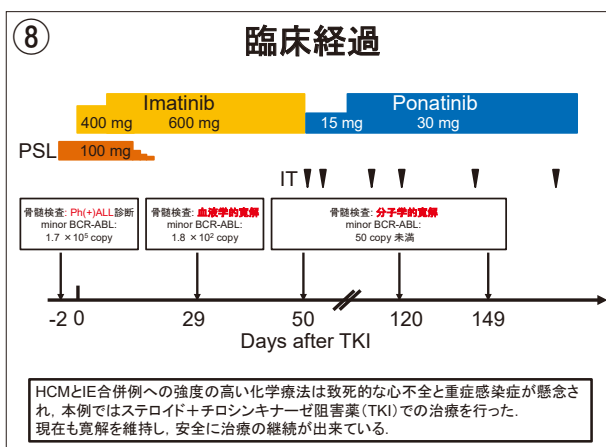
一般的に白血病の診断では、ペルオキシダーゼ染色が急性骨髄性白血病とそれ以外の病態、例えば急性リンパ性白血病ですけれども、これを鑑別するために特殊染色を行うわけですが、ここは、あえて特殊染色の話を除いてしまった細胞表面マーカーでの検討ということになります。ゲートをかけてみますと、CD10、CD19と呼ばれるB細胞系のマーカーが強く発現している。さらに、CD34という若い細胞レベルでの高発現が見られている。加えて、TdTという、リンパ性腫瘍のマーカーの1つが強発現しているという点において、この症例は急性リンパ性白血病ではなかろうかということが示唆されるわけです。

さらに、染色体解析をしてみますと、9番と22番の染色体相互転座があり、こちらは、端的に言うとフィラデルフィア染色体と言いますが、あわせて遺伝子検査でminor BCR-ABLなのか、あるいはmajor BCR-ABLなのかを鑑別します。

これでMajorという遺伝子変異が見られた場合には、もちろん急性リンパ性白血病でも良いのですが、あるいは慢性骨髄性白血病の急性転化した病態といったものも鑑別に挙げられます。

多くの場合、急性リンパ性白血病ではminor BCR-ABLが陽性になりますので、これらの形態と、細胞表面マーカーの特徴等々をあわせて、先ほど言っていたとおりですが、フィラデルフィア染色体を伴うB細胞性の急性リンパ芽球性白血病という診断になります。

では、続きをお願いします。



大月：臨床経過です（図8）。

本例は、肥大型心筋症と感染性心内膜炎合併例で

あり、強度の高い細胞傷害型化学療法は致死的な心不全や重症感染症が懸念され、副腎皮質ステロイド薬であるPSLとチロシキナーゼ阻害薬で治療を行いました。治療開始40日目に第1世代チロシキナーゼ阻害薬であるイマチニブで分子学的寛解を得ましたが、治療強度を高めるため、その時点で第3世代チロシキナーゼ阻害薬のポナチニブへ変更し、現在も寛解を維持、安全に治療を継続しております。

後藤：大月先生、ありがとうございます。

ここで再度、寶田先生に質問ですが、先ほどの片桐の質問とも少し被ってくると思いますが、本例の現在の心機能はどの程度と考えておけばよろしいでしょうか。

寶田：心機能として、心尖部瘤の合併はありますが、左室機能は比較的保たれていると判断できます。ただ、右室に心室のリードが入っていますので、若干の三尖弁逆流があり、見かけ上、左室機能が良くなっています。本例は、感染性心内膜炎を合併しており、若干の肺高血圧は合併していると思います。従って、右心系についてはやや心不全になりやすい状況にあると思います。

後藤：ありがとうございます。

先ほど片桐からもコメントがあったとおり、現状使っているチロシキナーゼ阻害薬が心機能、心臓への副作用があるということも1つですし、チロシキナーゼ阻害薬で治療して分子学的寛解ではありませんが、再燃して、あるいは細胞障害性化学療法を行わなければいけなくなってしまった場合があるならば、そのときは再度、コンサルトさせていただこうと思います。

それから中村先生、抗菌薬治療が奏効して現在IEはほぼ寛解、あるいは完治している状態と認識しておりますが、もしもこの症例に、強い骨髄抑制のある治療（白血球がなくなってしまうような化学療法）をした場合に、IEの再燃リスクというのはどういうふうと考えておいたらよろしいでしょうか。

中村：IEと白血病、それぞれの病状に拠るところが大きいと思います。IE病初期のまだ血液培養が陽性の時点で白血球がなくなるような治療を行いますと、疣贅が器質化して菌が消失しない、さらには重症化する可能性が高く、そうなると通常の著しい免疫不全を招く化学療法は困難かもしれないで

す。

感染性心内膜炎は大体6週間治療しますが、後期の、例えば4週間後までいくと、基本的に菌はほぼいなくなっていて、healedしてきますので、その時期では白血球が下がるようなことが起きるのは恐らく大丈夫だろうと思います。

お答えになっていますでしょうか。

後藤：中村先生、どうもありがとうございます。

それでは、この症例についてのプレゼンテーションは一通り終わりますが、続きまして、当科の片桐より、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療戦略等につきましてミニレクチャーをさせていただきます。

片桐：血液内科学分野の片桐です。

今回は、内服薬で寛解しているフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の症例を呈示させて頂きましたが、このように内服薬だけでコントロールできているというのは、実は、この10年間ぐらいで出来るようになった、本当に新しい治療で、本例はこの恩恵を預かった症例だと思いますので、そのあたりを含めて、お話をさせていただこうと思います。

本日は学生さんの視聴が多いと聞いていますので、少し教科書的なところを中心にお話ししたいと思います。

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病といっても、学生さんにはなかなかイメージしにくい部分もあると思いますので、最初は急性白血病についてお話したいと思います。

長して、血管の中に流れていきます。

白血病という病気は、その幹細胞レベル、もしくはそこから少しだけ成長したぐらいの細胞レベルが病気になり、それ以降の成長ができない（それ以降の細胞分化が進まない）、結果、腫瘍細胞が増えてくる病気です（図9）。このあたりの感覚は、学生さんにはぜひ覚えてほしいところですが、白血病とはいろんな細胞のもとになるところ、幹細胞レベルに異常が起こって発病するということです。

では、どのような異常によって病気になるのかというと、遺伝子の異常というのが起こっています。遺伝子というと、目にもみえないですし、何か分かりにくいですが、我々の身体の設計図なわけです。

私たちの細胞は、常に新しい細胞ができ、生まれ変わっているわけですが、その新しい細胞をつくる設計図が遺伝子になります。

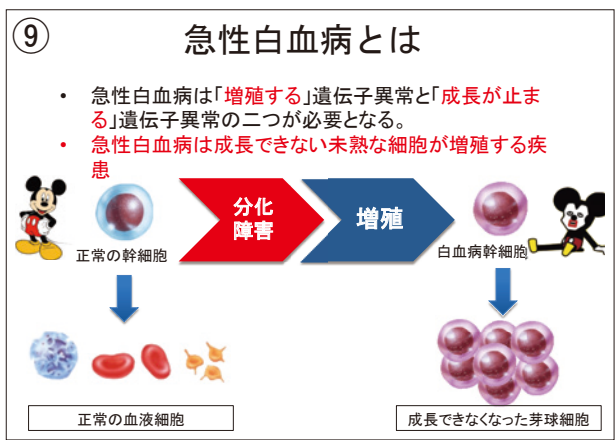
これは皆さん、学生さんも、お父さん、お母さんから遺伝子をもらって、その方の遺伝子が組み上がっていますが、それが生きていく中でいろんな要因で傷がついてきます。その傷のつき方によっては病気が起こります。

本来、私たちの血液のもとになる幹細胞は、自分を増やして成長させていくという、「増殖と分化」機能がありますが、そこにかかわる遺伝子の異常が起こる。つまり、成長ができなくなってしまうような遺伝子異常が起こるし、さらに異常細胞を無秩序に増やしてしまうような遺伝子異常が起こると、白血病という病気になります。

慢性の白血病という病気もありますが、慢性白血病は、どちらかというと、増殖能が異常になっているが、成長はできるようなものになります。

慢性骨髄性白血病では、長期に経過すると、そこに成長ができなくなる異常も加わり、急性転化という形になります。急性白血病で重要なのは、成長できなくなるような遺伝子異常と、勝手に増えてしまう（無秩序な増殖）遺伝子異常が起こることです。

白血病ではどのような症状があるのかというと、先ほどの大月先生のスライドにもありましたが、血液を造っている工場を悪い細胞が埋めつくします（占拠されます）。埋めつくされることによって、正常な血液、すなわち赤血球や血小板がつかれなくなり、貧血や血をとめる細胞、血小板が少なくなって、



私たちの血液は骨髄で造られています。骨の中にある骨髄という臓器でして、その中に造血幹細胞という、もとになる細胞があり、その細胞が分化・成



出血しやすくなる、あるいは止血困難が起きます。

その他にも、白血病細胞自体が身体を巡って、発熱や肝臓、腎臓、さらには中枢神経系などの臓器にダメージを与えてしまう臓器障害がみられます。

ここは学生さんにとっては非常に重要なところですが、白血病の症状は、正常な血液がつかれないが故の症状と、白血病細胞自体の症状があるということです。

このような白血病を、我々血液内科医がどのような過程で診断するかですが、やはり骨髄検査が重要です。骨髄穿刺は後腸骨棘に穿刺して、骨の下にあるスポンジ様の臓器、骨髄という臓器より血液を抜いてきます。

採取した骨髄液で行う検査は、まず標本の作成、目で見て、悪い細胞があるかどうかを判断します。次に先ほどのレクチャーにもありましたが、フローサイトメトリー（細胞表面マーカー）検査による、細胞の目印をみて、そこにいる細胞がどのような起源の細胞なのかを判断します。あとは、白血病が先ほど申し上げたように遺伝子の傷、遺伝子が集まったものが染色体になりますので、傷のつき方を見る染色体検査や遺伝子検査を行います。

次に、このようにして診断した白血病をどうやって治療していくかです。これは白血病の治療コンセプトですが、大原則はと言えば、全ての細胞をやっつけることを目指す、「Total Cell Kill」と言いますが、これを行います。

白血病が少しでも残っていると、経時的に再発しますので、全部の細胞をやっつける事が目標になります。

白血病診療で一番難しいところ、厄介なところは何かというと、白血病細胞を全部やっつけた、腫瘍細胞がゼロになったよという証明が今の医学ではできないというところです。

世界中の多くの先生方が頑張って研究していますが、白血病がゼロになったという証明は、現状達成されていません。従って、白血病が落ち着いている状態、治療目標をつくる必要があり、それが寛解と呼ばれる状態です。

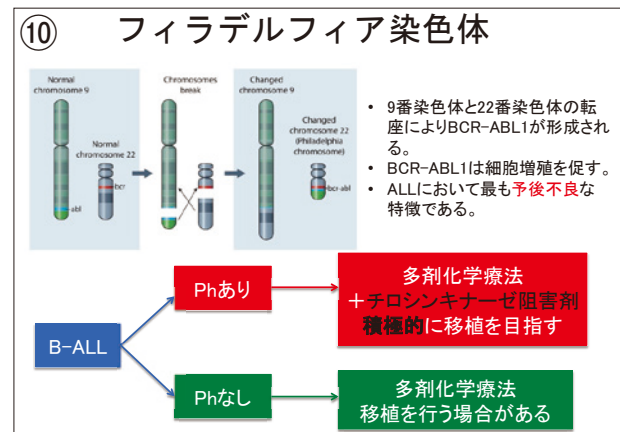
寛解の定義は、昔から見た目、我々血液内科医が顕微鏡でみて、骨髄中の腫瘍細胞が5%未満まで減っていて、かつ、正常な血液がつかれる状態を言います。

この寛解という状態、目で見て判断出来る状態は、

実は、もっと細かい部分では腫瘍細胞がかなり多く残っているとご理解ください。慢性骨髄性白血病を例に挙げますが、診断時には大体腫瘍細胞量は1kgぐらい、サッカーボール1個分ぐらいの悪性細胞があるとされています。それが目で見えなくなるのが、1g以下、すなわち1,000分の1になると、見た目では寛解の基準を達成と言うことになります。

多くは、診断時から治療後にどの程度腫瘍細胞が減ったかがわからない、評価が難しいのですが、例えば本例のようなフィラデルフィア染色体、かつ、BCR-ABL 遺伝子異常があると、染色体や遺伝子を検査することで、目に見えないレベルまで病気の残存を追っていくことが可能になります。フィラデルフィア染色体陽性の白血病には非常にメリットになるところかなと思います。

でも、やはりゼロになったというのがわからないのが難しいわけですね。



次にフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療について示します（図10）。

現時点でこの疾患であれば、造血細胞移植を必要とします。それは、本疾患の治療の歴史から、フィラデルフィア染色体異常や、BCR-ABL 遺伝子異常があると、抗がん剤だけでは治らないだろうと考えられていた経緯があります。造血細胞移植を目的とした場合、できる限り腫瘍量を減らした状態で移植を行うのが唯一病気を治癒させる治療になります。

白血病の治療は非常に戦略的で、最初にどのような白血病なのかを明らかにし、それによって移植が必要なのか、移植が必要ではないのかを考えながら治療をすすめていくのが治療戦略になります。

話をこの症例に戻します。

急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ性白血病は、

もともと小児に多いタイプです。成人では、骨髄性白血病のほうが多いのですが、このフィラデルフィア染色体異常があるか、ないかによって治療方針は大きく変わってきます。

先ほどからお話ししているフィラデルフィア染色体は、学生さんには慢性骨髄性白血病と急性リンパ性白血病でみられる、試験（テスト）的にも非常に重要な遺伝子異常になります。これは、9番染色体と22番染色体の一部入れ替わってしまうことによって（相互転座）、本来はあり得ない遺伝子が手をつないでしまう。本来はあり得ないような遺伝子同士がペアになってしまうわけです。

それによって発現するBCR-ABLという遺伝子が細胞の増殖を著しく促すといった異常になります。

この遺伝子異常はかなり病気の根幹に近い異常で、この部分をしっかり抑えてあげることで近年の治療成績が向上しています。

従って、急性リンパ性白血病では、フィラデルフィア染色体がある場合には、チロシンキナーゼ阻害剤という薬が治療をする上で非常に重要になります。フィラデルフィア染色体が伴わない場合は、従来の抗がん剤で治療を行います。

本邦で使えるチロシンキナーゼ阻害剤、5種類です。多くは慢性骨髄性白血病に適応ですが、日本の保険診療では、急性リンパ性白血病に投与できるのは、イマチニブとダサチニブ、あと難治例でポナチニブというお薬になります。

ニロチニブ、ボスチニブは、慢性骨髄性白血病だけに適応です。

慢性骨髄性白血病では、これらの薬を駆使することによって、5年生存率が90%を超えていて、入院すら必要としなくなっています。ただ、非常に薬の値段も高く、長期に内服しなければいけないのが大きな問題点になります。

フィラデルフィア染色体異常を伴う急性リンパ性白血病においても、これらの薬剤の登場によって大きく治療成績が改善されています。

まずグリベックですが、これはイマチニブという一般名の薬剤です。急性リンパ性白血病におけるフィラデルフィア染色体陽性の症例は、従来予後不良、ほとんどの方が亡くなってしま病気で、1990年代はほとんどの方が亡くなられています。5年生存率は2割程度で、10人の患者さんがいたら、2人しか助からない病気だったのですが、この内服薬の

イマチニブ登場したことによって、たった10年で、6割程度にまで改善しているわけです。

さらに現在では、ダサチニブというお薬が中心になっています。これは、2014年から日本で行った臨床試験ですが、さっきのイマチニブでは6割ぐらいだった生存率が、ダサチニブの登場によって8割近い生存率が得られるようになってきています。

ただし、この8割を達成するには、やはり移植が必要です。ダサチニブでは、腫瘍細胞を劇的に減らしますが、ゼロにはできなくて、最後は移植でしっかり仕上げる必要があるというのが現状です。

この症例も使っていますが、さらに最近では、ポナチニブという新しいお薬が登場しています。海外のデータではもしかすると、このポナチニブと化学療法を組み合わせることで、移植療法を凌駕する可能性も出てきています。

飲み薬が移植をなくしてしまう、非常に夢のある治療となっていますが、このようにフィラデルフィア染色体を抑える治療の発達によって治療が変わってきています。

話はここで終わりではなく、今、世界の最先端は、このチロシンキナーゼ阻害剤と免疫系に作用する薬剤を組み合わせることによって、もう普通の抗がん剤すら使わない時代がやってくるかもしれないということが期待されています。

ブリナツモマブというのは免疫系に作用します。腫瘍細胞の目印と結合して、そこに免疫細胞の目印にくっつくアンカー、いかりみみたいなものがあって、要は、腫瘍細胞と免疫細胞を繋いでしまうお薬です。ダサチニブとブリナツモマブを一緒に使うことによって、移植どころか、髪の毛すら抜けない時代もやってくるかも知れません。このブリナツモマブは、実は既に日常診療、難治ALL例に保険収載されていますので、今後は非常に期待できる治療になります。

本例は、現在外来でポナチニブの内服で半年以上寛解を維持しています。これは、我々血液内科医にとっては非常にすごいことです。私は今、医者13年目ですけれども、10年前はほとんど入院してないと治らないし、入院して移植しても亡くなっていた方のほうが多かったのですが、この症例は、心臓の合併症等があって、どうしても移植を目指すことが難しい訳です。過去においては、そのような症例は数カ月でお亡くなりになっていたのですが、ポ

ナチニブを使うことが出来るようになった今では、外来で普段の生活をしながら寛解を維持出来ているのは非常に素晴らしいことだと思います。

しかし、やはりこの治療がどれくらい維持できるかというのは、まだ不明であり、今は半年ですけれども、1年先はどうか、2年先はどうかというのは、やはり分かりません。

もし再発した場合は、ブリナツモマブなど、まだ新しいお薬がありますので、引き続き心臓をケアしながら頑張っていけるかなと思います。

今後もこのポナチニブは、出来るだけ長期に使っていきたいのですが、長く使う事によって、やはり怖い部分もあります。

慢性骨髄性白血病の治療ガイドラインですが、ポナチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤を長く使うことが増えてきて、生存期間が延長します。そうしますと、ポナチニブによる心臓への負担、特に動脈硬化を悪化させるというリスクが懸念されます。

慢性骨髄性白血病の症例へのニロチニブというチロシンキナーゼ阻害剤を使っていくと、足の血管、動脈が狭くなってきます。中止して経過をみると回復するという症例ですが、本例に戻ると、まず、病気として長期にしっかりとコントロールができるかどうか、もしくは長く続けることができるかどうか、この2つの面でも今後とも注意して経過をみる必要があると思います。

学生さん向けの Take home message ですが、白血病というのは、先ほどお話ししたように、血液の基になる細胞レベルの遺伝子の異常によって起こります。その遺伝子の異常によって病気の特徴が決まってきます。

貧血などに代表される症状は、正常な血液がつかれないことと、腫瘍による症状がみられます。

遺伝子異常が同定されている一部の疾患では、そこに対する特異的な薬剤で治療することによって、5年後、10年後にはもっと良い治療が患者さんに提供できるのではないかなと思っています。

以上です。ありがとうございました。

後藤：片桐先生、ありがとうございました。

白血病診療、白血病診断の基礎的な部分から、本当に夢のある白血病治療の for the future まで解説いただきました。

先ほど片桐先生は医師経験13年とおっしゃいましたけれども、私は概ね30年で、私が移植医療を

学んだのもおよそ30年前ということになりますが、とりわけフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の移植成績は惨憺たるもので、こんな日が来るのを夢見つつ、鍛錬をした経験がございます。

最後になりますけれども、本例は致死的な不整脈の既往があり、慢性心不全等の基礎疾患を持つ予後不良であるフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病の患者様でした。先ほどからプレゼンテーションをしていただいた寶田先生の循環器内科、中村先生の感染症科、さらに管理をしていただきましたリウマチ・膠原病科の林先生方々の集学的治療において、また、昨今にはチロシンキナーゼ阻害薬という新規薬剤もあって、現在まで寛解を維持しております。

ひとえにご協力いただいている各診療科の先生方のご尽力によるものと考えておりますけれども、私たちが今後とも管理をし、引き続き循環器内科、リウマチ・膠原病科、感染症科の先生方ともご協力をいただいて、さらに質のよい、そして長期的な予後が得られる治療をこの症例にも行っていきたいなというふうに考えております。

私からは以上でございます。

質問は特になかったようですので、そのほか、林先生、中村先生、寶田先生、何かコメント等はございますか。

林：リウマチ科の林です。

非常に興味深い症例であったと思います。1つ、リウマチ科としては、リウマチ性多発筋痛症としてはちょっと年齢が若かった、巨細胞性動脈炎とするにも適確に診断基準を満たしている症例ではありませんでした。大切なのは、確定しきれない診断で、副腎皮質ステロイド薬治療を開始し、効果不十分など治療がうまくいかなかったときは、もう一回立ち止まり、振り返って、本当に診断が正しいかどうかを考えることだと思います。

この方は、発熱など再び調子が悪くなって再入院をした際に、血液培養で陽性が認められ、IEがわかったということがあるので、やはり我々、リウマチ・膠原病科医は、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤を使うので、診断が典型的でない場合や治療がうまくいってないときは、感染症を含めて、しっかりそこで精査し直すことが重要だと感じております。

あとは、どの時期で白血病があったかですが、い

まだに難しいと思いますが、当初からその要素があったのかも分かりませんが、この患者様に関して言えば、LDが非常に高かったというのが、一つ、もしかしたらそういう関連があったのかなと個人的には思っています。

以上です。

後藤：林先生、ありがとうございます。

寶田：循環器内科の寶田です。少し追加させていただきます。実はこの症例は、感染性心内膜炎を起こされて、外科的な治療、手術をするかどうかちょっと迷ったケースではあります。先ほど感染症科の中村先生からご提示がありました通り、外科的な治療に移行する判断基準がありますが、弁の破壊は思った以上に重篤でなく、心不全の進行がなかったことと、あとは、比較的抗菌薬が奏効してくれたということ、さらに、三尖弁に付着した菌塊、すなわち疣贅が7 mmで、10 mm未満であったことも考慮して、薬物療法で治療を継続しました。

あと、心不全になりやすいのではないかというご

質問があったかとは思いますが。左心系心内膜炎では剥がれた疣贅が脳梗塞や脾梗塞などを起こすことも多いのですが、この方は、右心系の感染性心内膜炎で、疣贅は肺に飛びます。従って、先ほどは肺高血圧と三尖弁逆流が合併していることで、心不全になりやすいというお話もしましたが、肺高血圧を来した要因として、一時的に小さい菌塊による肺塞栓が起きていた可能性も否定できないと考えられました。

後藤：ありがとうございます。

中村先生はよろしいでしょうか。

中村：特に追加はありません。先生方のご指摘のとおりです。

後藤：ありがとうございました。

聴講者の方々からの質問はないようですので、これで終わらせていただきます。本日はご聴講いただきましてありがとうございました。

(三輪 隆編集委員査読)