2021年版

もっと

知ってほしい

慢性リンパ性白血病のこと

監修

コミュニティホスピタル甲賀病院 副院長、血液内科・内科
島根大学名誉教授
鈴宮 淳司

Know [≠No] More Cancer

ANSWER CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

自分の病気を理解するために、担当医に質問してみましょう

治療方針を決めたり、
健康管理をしたりするうえで、
自分の病気の状態をよく理解
しておくことが必要です。

次のような質問を担当医に
してみましょう。

私の病状と進行度について
教えてください

血液検査や
染色体・遺伝子検査の
結果を説明してください

すぐに治療を始める必要が
ありますか

治療の選択肢について、
その目的と利点、欠点を
教えてください

治療の期間は
どのくらいでしょうか

治療は日常生活
（仕事、家事、趣味）に
どのように影響しますか

治療に伴う副作用、
後遺症にはどのようなものが
ありますか

今出ている
症状や痛みを軽減する
方法はありますか

生活上の注意点があったら
教えてください

私が参加できる
臨床試験はありますか

治療にかかる費用を
教えてください。
自己負担を軽減する方法は
ありますか

私や家族が精神的、社会的な
サポートを受けたいときは
どこに相談すればよいですか

私がほかに確認しておくべき
ことはありますか

質問があるときや
問題が起こったときは、
誰に連絡すればよいですか

message

「慢性リンパ性白血病の疑いがある」「慢性リンパ性白血病です」といわれたあなたへ

あなたは、突然、「慢性リンパ性白血病」と告げられ、
どうしていいかわからず、戸惑っているのではないでしょうか。

白血病といわれて驚き、
「なぜ自分が」「これからどうなってしまうのか」と
自問自答したり不安に襲われたりするのは無理もありません。

でも、どうか希望を失わないでください。
かつて不治の病だった白血病の治療は日々進歩しています。
慢性リンパ性白血病は一般的にはゆっくり進む場合が多く、
病気とつきあいながら長生きできる人が増えています。

まずは自分の病気や病状について知り、
標準的な治療法について情報を集めることが重要です。
正確な情報があなたの不安を解消し、病気と向き合う勇気を与えてくれます。

心配なことや困っていることがあったら、担当医や身近な医療スタッフに
遠慮なく相談しましょう。

この冊子を納得のいく治療を受けるための情報源の一つとして
ご活用いただけたら幸いです。

CONTENTS

慢性リンパ性白血病とはどんな**病気**ですか …… 4
どのような**検査**で慢性リンパ性白血病と診断されるのですか …… 6
慢性リンパ性白血病の**病期**について教えてください …… 7
慢性リンパ性白血病ではどのような**治療**が行われるのですか …… 8
造血幹細胞移植について教えてください …… 11
薬物療法の主な**副作用**とその対処法について教えてください …… 12
再発とはどのような状態ですか。どのような治療が行われますか …… 14
苦痛を和らげてくれる専門家がいます …… 15
Patient's Voice …… 9、10、13

Q1 慢性リンパ性白血病とはどんな病気ですか

A. 慢性リンパ性白血病（CLL）は血液がんの一種で、骨髄やリンパ節の中で異常なB細胞がゆっくりと増殖する病気です。約半数の人は健康診断などの際、症状のない初期の段階で発見されます。

私たちの血液の中には、細菌やウイルスなどの異物を排除するリンパ球（白血球の一種）があり、体を外敵から守っています。慢性リンパ性白血病（Chronic Lymphocytic Leukemia：CLL）は、そのリンパ球のうち、がん化した異常なB細胞（Bリンパ球）が骨髄やリンパ節の中で増殖し、血液中に増える病気です。

白血病には、骨髄系幹細胞やリンパ系幹細胞ががん化して白血病細胞となり、急激に増殖して病気が進行する急性白血病と、ゆっくり進む慢性白血病があります（図表1）。CLLは慢性白血病の一つで、一般的には進行がゆっくりです。初期の段階では自覚症状はなく、CLL患者さんの約半数は健康診断で白血球数が異常に多いことを指摘されて発見されています。症状のない初期の段階で治療をする利点がないことがわかっているので、CLL患者さんの多くはあわてて治療をする必要はありません。進行のしかたは人によって異なりますが、中には10年以上無治療のまま経過観察を続けている人もいます。

日本ではCLLは白血病の中では少なく、全白血病の約3%※で、がん登録のデータから年間の発症者は1400人程度と推計されます。CLLは50歳以上での発症が多く、患者さんの多くは65歳以上で、男性の発症率は女性の約1.7倍です。アジアではまれな病気ですが、欧米では白血病の中で最も多く、発症率は日本の約10倍です。

CLLは、何らかの理由で体の中の遺伝子や染色体に傷がつくことによって発症します。ただ、CLLの原因や、なぜ人種によって発症率に差があるのかはわかっていません。

自覚症状としては全身倦怠感、寝汗を伴う微熱、食欲不振、体重減少などが挙げられます。38℃以上の発熱、肺炎などの感染症、脾臓や肝臓の腫れがみられることもあります。また、リンパ節が腫れ、首やわきの下、足のつけ根などリンパ節の多い部位にしこりが発生します。さらに、骨髄で異常なB細胞が増えると正常な赤血球や白血球、血小板が減ってしまうため、貧血になったり、出血しやすくなったり、感染症にかかりやすくなったりします。CLLでは、赤血球と反応を起こす抗体ができやすく、その抗体に反応して赤血球が破壊され自己免疫性溶血性貧血と呼ばれる重症の貧血を起こすこともあります。

図表1 白血病の種類

急性白血病	急性骨髄性白血病（AML：Acute Myeloid Leukemia）
	急性リンパ性白血病（ALL：Acute Lymphoblastic Leukemia）
慢性白血病	慢性骨髄性白血病（CML：Chronic Myeloid Leukemia）
	慢性リンパ性白血病（CLL：Chronic Lymphocytic Leukemia）

リヒター症候群とは

異常なB細胞がリンパ節や骨髄などの中で急激に増殖して、アグレッシブ（悪性度が高い）リンパ腫の一種であるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に移行する症候群です。CLLの約1割がリヒター症候群になると推計されます。

主な症状は38℃以上の発熱、体重や筋肉の急激な減少、リンパ節や肝臓、脾臓の急速な腫れなどです。リヒター症候群と診断されたら、できるだけ早く入院して、アグレッシブなびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と同じ多剤併用抗がん薬治療を受けることが必要です。可能なら、造血幹細胞移植を行うこともあります。

※Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. Br J Haematol. 2014; 164: 536-545.

なお、異常なB細胞がリンパ組織でのみ増えている場合には小リンパ球性リンパ腫（Small Lymphocytic Lymphoma：SLL）と呼ばれますが、広義では同じ疾患と考えられており、CLLと同じ治療が行われます。

また、血液中にB細胞が増えているものの、その数が少なく、リンパ節や肝臓、脾臓の腫れなどがない場合は、単クローン性B細胞リンパ球増加症（Monoclonal B-cell Lymphocytosis：MBL）と呼ばれます。MBLからCLLになることがあるので、定期的に検査を受け、慎重に経過をみる必要があります。

CLLの治療はほかの血液がんと同様に薬物療法が中心です。薬の効果が得られやすく、進行がゆっくりであることもあって、病気と共存しながら生きる人が増えています。

ただ、異常なB細胞が急激に増殖するリヒター症候群（p.4コラム）になってしまった場合には、CLLの治療ではなく、アグレッシブリンパ腫と同じ治療が必要です。

close-up

血液が作られる仕組みとCLL

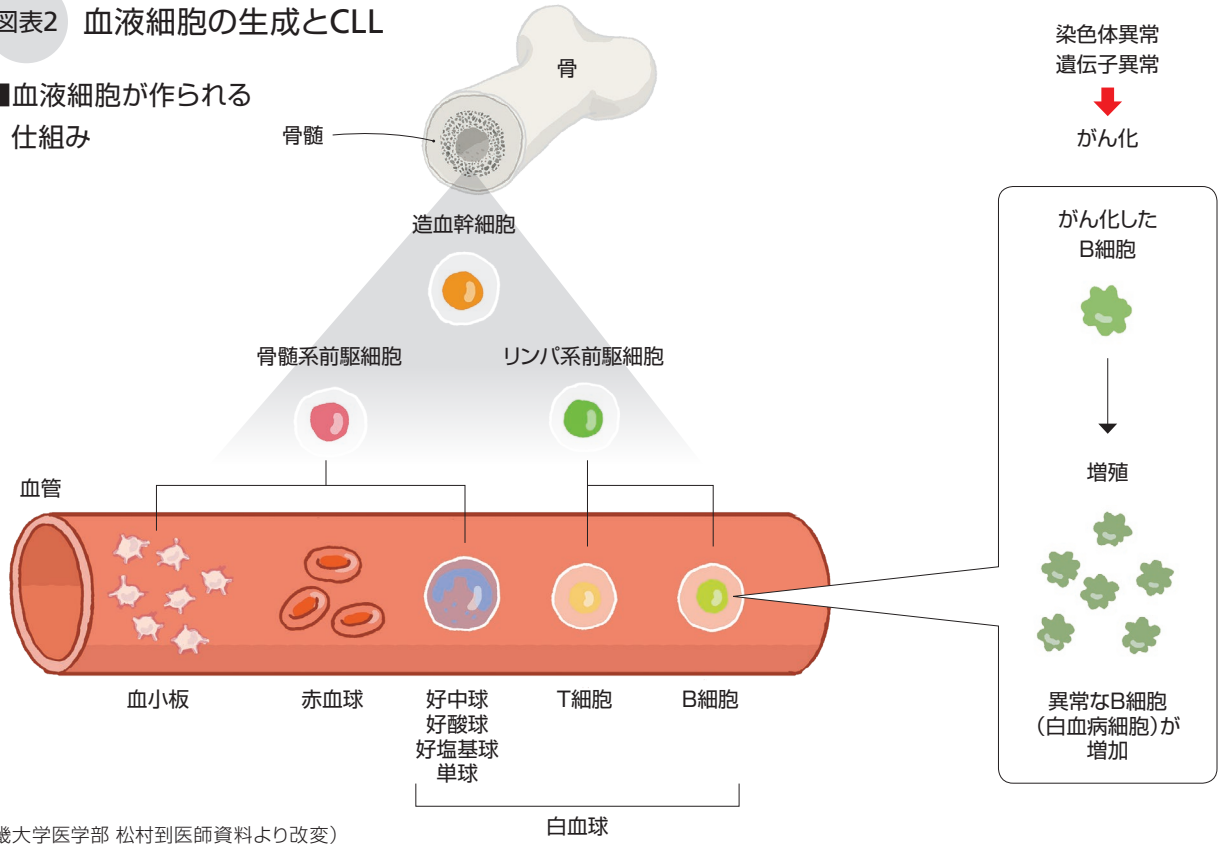
血液中には、赤血球、白血球、血小板といった血液細胞があります。白血球は、リンパ球、好中球、好酸球、好塩基球、単球の総称です。血液細胞は、骨の中にある骨髄で、造血幹細胞から骨髄系前駆細胞、リンパ系前駆細胞、そこからさらに機能を持つ細胞へと分化（変化）して作られます。

リンパ球は白血球の約35％を占める成分で、チームを作って細菌やウイルスなどの外敵や異物を攻撃する働きを担っています。そのチームを構成しているのが、リンパ系前駆細胞から分化したB細胞（Bリンパ球）、T細胞（Tリンパ球）とNK細胞です。B細胞は、異物と特異的に反応するタンパク質である抗体を介して異物の排除を行っています。

CLLは、成熟したB細胞の遺伝子や染色体に傷がついてがん化することにより発症する病気です。

図表2　血液細胞の生成とCLL

■血液細胞が作られる仕組み



（近畿大学医学部 松村到医師資料より改変）

Q 2

どのような検査で慢性リンパ性白血病と診断されるのですか

A. 血液中のリンパ球の数と形態、細胞表面マーカー検査の結果によってCLLと診断されます。必要に応じて、骨髄検査やリンパ節生検、画像検査などを行うこともあります。

確定診断に必須の検査は血液検査です。血液中の小型の成熟リンパ球の数が5000/μL以上の状態が少なくとも3か月以上続き、腫瘍細胞の表面にCD5、CD23などの抗原（細胞表面上の目印となるタンパク質）がみられた場合にCLLと診断されます。

腫瘍細胞の表面の抗原は、血液検査で採取した末梢血を用いる細胞表面マーカー検査（フローサイトメトリー検査）によって調べます。細胞表面マーカー検査は、フローサイトメーターという機器を使って行います。

CLLと診断された場合には、触診によって病期（進行度）を判断します。また、必要に応じて、骨髄検査やリンパ節生検、CT検査などを行います。リンパ節生検は、首やわきの下、足のつけ根のリンパ節などに腫れがあるときに、組織の一部を採取して、異常なB細胞の有無などを顕微鏡で調べる検査です。

一方、治療方針を決めるために重要なのが染色体や遺伝子の検査です。CLLの場合、血液や骨髄液を用いて、それらの異常を確認します。ヒトには、23対46本の染色体があり、男女共通の常染色体には1～22番まで番号がついています。17番染色体（17p）の一部が欠失（欠如）している場合や、17p上に存在する*TP53*遺伝子の変異や欠失がある場合には、CLLの標準治療が効きにくいことがわかっています。染色体の状態は変化することがあるので、再発したときなどにも染色体・遺伝子検査を行います。

図表3 CLLの検査

●確定診断に必要な検査

- 血液検査（リンパ球の数、末梢血を塗布した標本の顕微鏡検査、細胞表面マーカー検査）

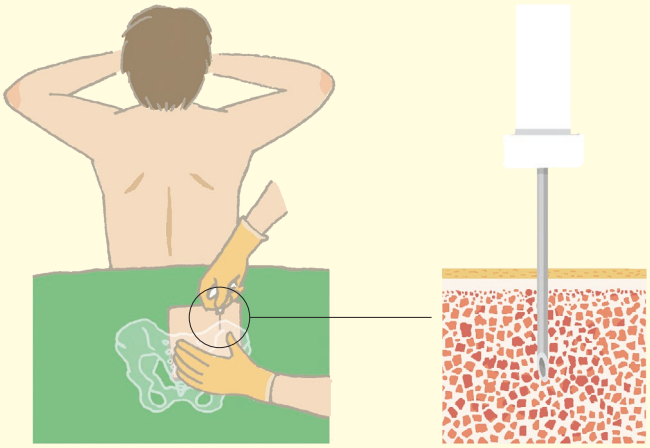
●治療方針を決めるための検査

- 触診
- 血液検査（赤血球・血小板の数）
- 骨髄検査
- リンパ節生検
- 染色体検査・遺伝子検査（血液や骨髄液を用いて染色体や遺伝子の異常を確認）
- CT検査などの画像検査

骨髄検査とは

局所麻酔の後、腸骨（骨盤、腰の骨）に骨髄穿刺針を刺し、骨髄液を採取する検査です。採取した骨髄液を用いて、その中に含まれる細胞の数や種類、染色体、遺伝子を調べます。麻酔薬は骨の中までは届かないので、骨髄液を吸引するときに、一時的に痛みを感じます。

場合によっては、生検針を使って骨髄組織を塊で採取し、病理標本にする骨髄生検を行うこともあります。



Q 3

慢性リンパ性白血病の病期について教えてください

A. CLLの病期（進行度）は、改訂Rai分類では低リスクから高リスク、Binet分類ではA～Cの3段階に分けられます。すぐに治療が必要かどうかは、病期と活動性病態の有無で判断します。

CLLの進行度を表す病期分類は、米国では改訂Rai分類（図表4）、欧州ではBinet分類（図表5）を使っており、日本では2つの分類を使用しています。どちらの分類でも、血液検査で調べた末梢血モノクロナールBリンパ球やヘモグロビン（Hb）の数、貧血や血小板減少の有無、触診によって確認したリンパ節の腫れの有無や個数によって病期が決まります。自分の病期を知ることは、治療の必要性の有無や今後の見通しを知るうえで重要です。

改訂Rai分類では低リスク、Binet分類ではAが最も初期の段階で、予後（病気の見通し）がよいことを示します。Rai分類で高リスク、Binet分類でCの場合には、図表6のような活動性病態がなかったとしても、薬物療法の適応になります。

すぐに治療が必要な状態（図表6）かどうかは、病期のほかに、38℃以上の原因不明の発熱、6か月以内に10%以上の体重減少、寝具を交換しなければならないほどの寝汗などの活動性病態の有無によって判断します。

CLLの治療は日進月歩であり、改訂Rai分類で高リスク、Binet分類でCの人でも長期生存が可能になってきています。

図表4 改訂Rai分類

改訂Rai分類	Rai分類病期	分類規準
低リスク	0	末梢血モノクロナールBリンパ球>5,000/μL +骨髄リンパ球>40%
中間リスク	Ⅰ	病期0+リンパ節の腫れ
	Ⅱ	病期0かⅠ+肝臓か脾臓の腫れ
高リスク	Ⅲ	病期0～Ⅱ+貧血（Hb<11g/dLまたはHt※<33%）
	Ⅳ	病期0～Ⅲ+血小板<10万/μL

※Htはヘマトクリット値。血液中の赤血球の割合を示す。
（「造血器腫瘍診療ガイドライン2018年補訂版［2020年4月］」日本血液学会編、金原出版を参考に作成）

図表5 Binet分類

病期	分類規準
A	Hb≧10g/dL+血小板≧10万/μL+ リンパ領域腫大が2か所以下
B	Hb≧10g/dL+血小板≧10万/μL+ リンパ領域腫大が3か所以上
C	Hb<10g/dLまたは血小板<10万/μL リンパ領域腫大の数は問わない

（「造血器腫瘍診療ガイドライン2018年補訂版［2020年4月］」日本血液学会編、金原出版を参考に作成）

図表6 CLLの国際ワークショップで示された治療開始基準

右の項目のいずれかに該当すれば、活動性とし、治療を考慮する。

1）進行性の骨髄機能低下による貧血や血小板減少の進行・悪化
2）左肋骨弓下6㎝以上の脾腫（脾臓の腫れ）、進行性または症候性の脾腫
3）長径10㎝以上のリンパ節の塊、進行性または症候性のリンパ節の腫れ
4）2か月以内に50%を超える進行性リンパ球の増加、6か月以内にリンパ球が倍になった
5）副腎皮質ホルモンや他の標準治療に反応の悪い自己免疫性貧血や血小板減少症
6）CLLに起因する以下のいずれかの症状があるとき
①減量によらない過去6か月以内の10%以上の体重減少　②労働や日常生活が困難である（ECOG PS2※以上）倦怠感
③感染症の所見なしに2週間以上続く38℃以上の発熱　④感染症徴候のない寝汗

※ECOG（米国東海岸がん臨床試験グループ）が決めた全身状態の指標で、PS2は歩行や身の回りのことはできるが介助が必要な状態。
（「造血器腫瘍診療ガイドライン2018年補訂版［2020年4月］」日本血液学会編、金原出版を参考に作成）

Q 4

慢性リンパ性白血病では どのような治療が行われるのですか

A. 抗がん薬による薬物療法によって異常なB細胞を可能な限り減らし、よりよい状態が長く続くことを目指します。治療方針は、年齢や全身状態、本人の希望、特定の染色体・遺伝子の異常の有無によって異なります。

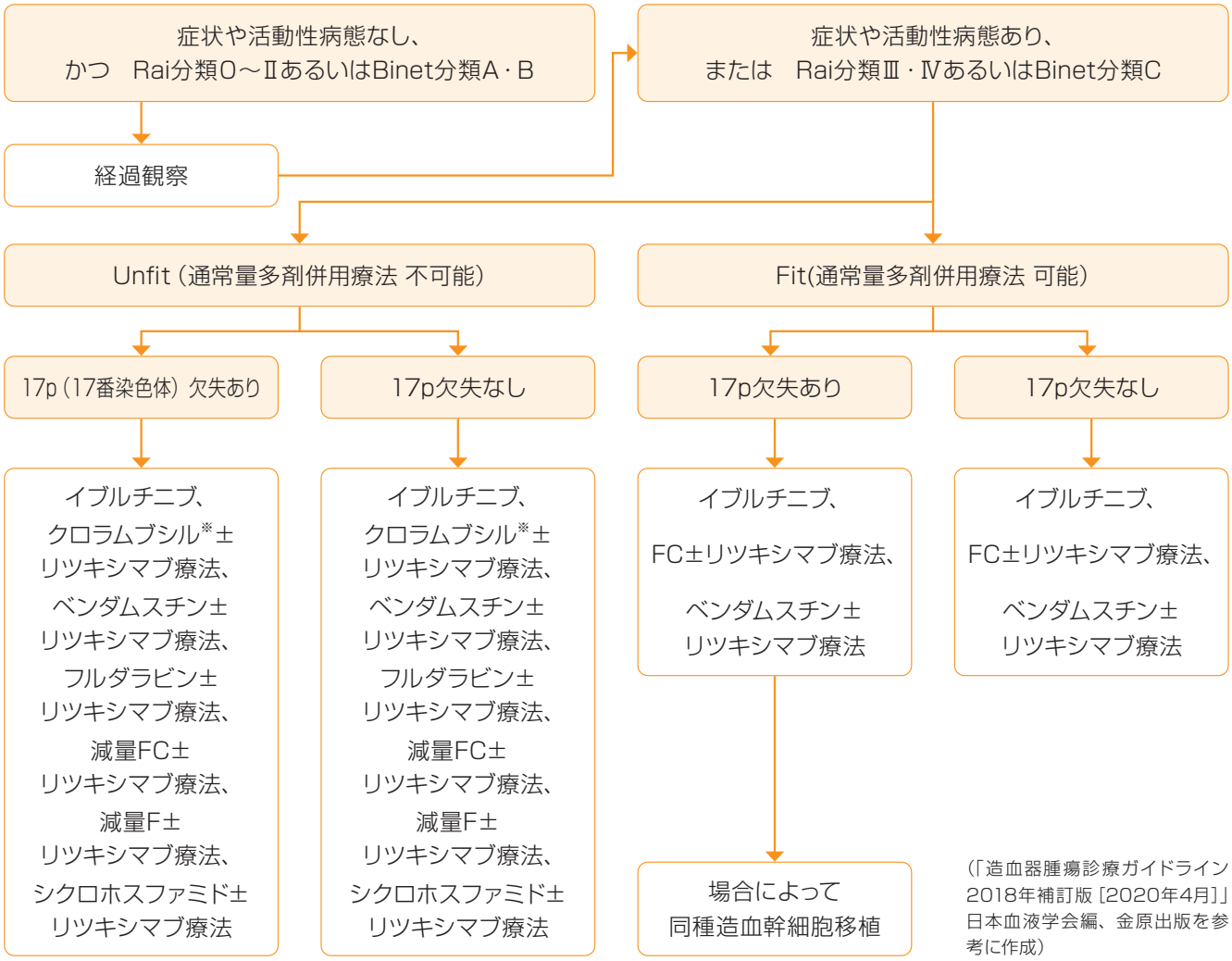
白血病の治療は日本血液学会やNCCN（世界の主要ながんセンターの同盟団体）、ESMO（欧州臨床腫瘍学会）が作成したガイドラインによって標準化されています（図表7）。標準治療は、国内外の臨床試験の結果をもとに科学的に検証され、専門家の間で合意が得られている、現時点で最適な治療法です。

◆治療を開始せずに経過観察

改訂Rai分類で低リスクか中間リスク、あるいはBinet分類AかBで、なおかつ活動性病態がない場合には、すぐに治療を開始せず、経過観察で様子をみます。CLLの患者さんの中には、治療をせずに経過をみているだけでは不安だという人もいるかもしれません。しかし、CLLの場合、初期で活動性病態がない状態で治療を受けても、生存率を改善する効果がないことがわかっています。

ただし、病気は徐々に進行しますので、2

図表7 慢性リンパ性白血病の標準治療の流れ（初回治療）



（「造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年補訂版［2020年4月］」日本血液学会編、金原出版を参考に作成）

※2021年9月現在、承認されていません。

～3か月に1回程度病院へ通い、必要に応じて検査を受けながら経過をみることが大切です。図表6（p.7）のような活動性病態がみられた場合には治療を開始します。経過観察中でも、リンパ節の腫れ、発熱、腹痛といった症状が出たら受診するようにしましょう。

◆初回治療は標準治療が可能かどうかで選択

薬物療法は、年齢、身体的および社会的状態、そして病気の状態によって決められます。標準治療が実施可能な状態（Fit）、そうではない状態（Unfit）、また薬物治療のメリットが少ない状態（フレイル）といったFitnessを考慮して選択することが一般的です。

Fitnessは、年齢、心臓、肺、肝臓、腎臓などの機能、併存疾患や感染症の有無、全身状態などによって総合的に判断されます。特に高齢者では高血圧症や糖尿病といった併存疾患の有無や病状をCIRS-G（併存疾患指数）を用いて評価することが多くなっています。CIRS-Gは14領域を各5段階で評価するもので、数字が大きくなるほど重症度が上がります。この尺度は臨床試験でも使われます。

一方で、治療内容によりFitnessの基準は変わっていきます。

◆標準治療ではイブルチニブが第1選択に

CLLの治療で従来からよく用いられてきたのが、フルダラビンとシクロホスファミド、リツキシマブを併用するFCR療法、イブルチニブ、ベンダムスチンにリツキシマブを併用するBR療法です。これらの治療法を相互に比較する臨床試験の結果から、現在は年齢にかかわらずイブルチニブが選択されることが多くなりました（イブルチニブとリツキシマブの併用も有効とされますが、この併用療法は保険適用になっていません）。

イブルチニブは異常なB細胞の増殖を阻止するブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害薬で、１日１回毎日服用する薬です。入院が不要で、重い副作用が比較的少ないため、高齢者にもすすめられる治療です。ただ、イブルチニブは心房細動のような不整脈、血小板機能の抑制、脳出血などの重大な出血の副作用が出やすいので、抗凝固薬や抗血小板薬を服用している人は注意が必要です。

FCR療法は入院治療で、28日を1サイクルとし、1～3日目にフルダラビンとシクロホスファミド、1日目にリツキシマブを点滴投与し25日間休薬、これを4～6サイクル繰り返します。ただ、骨髄抑制（白血球などの減少）のような重篤な副作用が出やすいため、比較的体力があって持病のない人に向きます。若年者で、Fitの患者さんでは標準治療の一つです。また、免疫グロブリン重鎖（*IGHV*）

CLLの遺伝子診断

CLLでは、染色体や遺伝子の異常の有無によって治療方針が変わってくるため、その有無を調べる遺伝子や染色体の検査が重要です。特に、17p欠失や*TP53*遺伝子の変異や欠失があると、FCR療法が効きにくく、完全寛解が得られても、比較的早い段階で再発しやすい傾向があります。また、*NOTCH1*遺伝子、*SF3B1*遺伝子の変異がある場合にも予後が悪いことがわかっているので、17p欠失や*TP53*遺伝子の変異や欠失がある人と同じような治療を検討します。

肺がん、消化器がんなど固形がんの治療では、次世代シーケンサーでがんの組織や血液の遺伝子異常の有無を解析し、治療法を選択するゲノム医療が実用化されています。CLLの治療も、遺伝子や染色体の検査の結果によって、個々の患者さんに合った治療法を選択する時代になりつつあります。

Patient's Voice 1

告知は解決への一歩。前向きに治療し、やりたいことをあきらめない

CLLは日本人に少ないと告知されても怖くはありませんでした。病名がわかれば治療の道筋が見えるので、告知は解決への一歩と前向きに受け止めました。FCR療法中は味覚障害や便秘になりましたが、治療が終わると回復しました。現在はアシクロビルなど3種の薬を服用。体質の変化なのか、特定の食べ物にアレルギー反応が出ますが、体調は安定し、病院には検査のために2～3か月ごとに通っています。

インスタグラムで病名を公表すると、他の病気の方からも「前向きな考え方や生き方に救われた」とコメントをもらいました。病人らしくする必要はないけれど、一方で元気に見えても病気の人がいることを知ってほしい。周りに病名を伝えると、体調がすぐれず急に仕事を休むときも気持ちが楽ですよ。

CLLになってやめたのはお酒と夜更かし程度で、病気を理由に何かをあきらめたことはなく、仕事も充実しています。将来の夢は海外移住です。

（38歳男性・診断から2年目）

遺伝子の体細胞遺伝子変異がある場合、FCR療法は長期間にわたる効果があります。ただ、感染症の流行下では、骨髄抑制やBリンパ球の機能を低下させるFCR療法を実施するかどうか、担当医との相談が必要です。

BR療法では28日を1サイクルとし、1～2日目にベンダムスチンを点滴投与し、26日休薬して、4～6サイクルで繰り返します。リツキシマブは1日目に併用します。1サイクル目の初回投与時は入院治療、2回目以降は通院治療が一般的です。

◆Fitで17p欠失、*TP53*遺伝子変異・欠失がある人の治療

17p欠失、あるいは*TP53*遺伝子に変異や欠失がある場合もイブルチニブが第1選択です。イブルチニブが使えないときにはBR療法かFCR療法になりますが、効きにくい傾向があります。また、再発・難治性の場合はBTK阻害薬第2世代のアカラブルチニブが使用できます。ただし、アカラブルチニブはイブルチニブと同じ分子に作用するため、イブルチニブが効かなくなった場合には効果を発揮しにくいことが知られています。

17p欠失あるいは*TP53*遺伝子の変異や欠失があると、完全寛解（左下コラム）が得られたとしても早い段階で再発しやすいため、同種造血幹細胞移植も選択肢となります。ただ、最近では再発後のBCL-2阻害薬ベネトクラクスとリツキシマブの併用療法が効果を上げており（p.14）、同種造血幹細胞移植の適応患者さんは少なくなってきています。

◆Unfitの人の治療

Unfitと判断された場合もイブルチニブで治療できます。そのほか、ベンダムスチン単剤療法、減量FC療法、フルダラビン（F）療法、減量F療法、シクロホスファミド（CPA）療法のいずれかを行います。いずれの治療もリツキシマブと併用する場合があります。

F療法には、内服薬の選択肢もあります。1日1回5日間フルダラビンを内服し23日休薬して1サイクルです。CPA療法は1～3日目にシクロホスファミドを投与して25日間休薬します。

65歳以上の高齢者や持病がある人で、かつイブルチニブが使いにくい場合は、減量FCR療法、BR療法、ベンダムスチン単剤療法などを行います。

再発・難治の場合はアカラブルチニブ、ベネトクラクス＋リツキシマブ療法もあります。

Unfitで17p欠失か*TP53*遺伝子の変異や欠失がある人はFitの人と同じようにイブルチニブの単剤投与が第1選択になります。

完全寛解（完全奏功）とは

白血病による症状がなくなり、血液検査、骨髄検査、画像診断で調べる限り白血病細胞がなくなって造血機能が回復した状態が完全寛解です。以下の5つを満たす状態が3カ月以上継続すると、「血液学的完全寛解」（完全奏功）と判定されます。

①血液中に異常なB細胞がない（4000μL以下）、②直径1.5㎝以上のリンパ節がない、③肝臓と脾臓の腫れがない、④体重減少、発熱、寝汗などの症状がない、⑤血球が回復（好中球が1500／μL超、血小板10万／μL超、輸血しない状態でHbが11.0g／dL超）

血液中または骨髄中のリンパ球1万個中に異常なB細胞は1個未満で、微小残存病変（MRD）が陰性になった状態が「分子生物学的完全寛解」です。治療ではできるだけ深い寛解である分子生物学的完全寛解を目指します。

Patient's Voice 2

無症状なので、検査時以外は患者であることを忘れています

関節リウマチの治療のために定期的に血液検査を受けていたところ、白血球とリンパ球の増加を指摘され、血液内科へ。すぐにCLLと診断されました。

経過観察で1年経ったころ、リンパ球の急増やリンパ節の腫れなどがみられて入院、標準治療が効かない難治性CLLと判明しました。前年に認可されたイブルチニブを服用し、今は正常値に戻りました。

告知から今まで体調の変化はなく、忙しく仕事をしていると患者であることを忘れてしまい、実感のない病気という印象です。イブルチニブの副作用もなく、多少の食事制限はありますが、生活に不便は感じません。

情報収集はインターネットが中心です。ネットを通じて知り合ったCLL患者さんと情報交換し、障害年金がもらえることも患者仲間から教えてもらいました。罹患者が少ないので情報が乏しく、一般向けの専門書や患者会が増えてほしいです。

（59歳女性・診断から3年目）

Q 5

造血幹細胞移植について教えてください

A. 血液細胞のもととなる造血幹細胞を移植し、CLLを完治させる可能性のある治療法です。体への負担や副作用が大きいため、移植の実施やその方法の選択は、患者さんごとに慎重に検討する必要があります。

造血幹細胞移植は、CLLの完治を目的として行う治療です。大量の抗がん薬投与と放射線照射によって異常なB細胞を最小限にする前処置を行った後、造血幹細胞を移植して患者さんの造血機能を回復させます。

造血幹細胞移植には、ドナー（提供者）の造血幹細胞を移植する同種造血幹細胞移植（同種移植）と、あらかじめ採取して保存した本人の造血幹細胞を抗がん薬投与や放射線照射後に移植する自家移植があります。CLLに対する自家移植は推奨されません。ただし、リヒター症候群（p.4コラム）ではアグレッシブリンパ腫の治療として自家移植が行われることがあります。

CLLに対する同種移植の対象になるのは、Fitで17p欠失か*TP53*遺伝子の変異や欠失がある、あるいはこれらの異常がなくても早い時期に再発した場合です。移植を実施するか否かは、年齢、合併疾患の有無、全身状態など個々の患者さんの状態に応じて判断します。

同種移植の方法には、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植の3種類があります（図表8）。最もよく行われる骨髄移植に比べ、末梢血幹細胞移植は移植後の造血機能、免疫機能の回復が早いのが利点ですが、合併症である急性の移植片対宿主病（GVHD、後述）のリスクが比較的高くなります。また、臍帯血移植はGVHDは比較的軽いものの、移植後の造血幹細胞の生着が遅いのが欠点です。

造血幹細胞移植では、通常の抗がん薬治療よりも強い副作用が出たり、感染症やGVHDを発症したりするリスクがあります。GVHDは移植片の中にあるドナーのリンパ球が患者さんの体をよそ者とみなして攻撃するために、皮膚、肝臓、腸などに起こる合併症です。口腔内の痛みや違和感、眼や皮膚の乾燥、下痢など慢性GVHDを発症する人もいます。

近年、主に56歳以上の人に対して「ミニ移植」（強度減弱前処置）が行われるようになってきました。前処置の抗がん薬投与と放射線照射を少なくして副作用を軽減させ、ドナーの細胞が白血病細胞を攻撃する移植片対白血病効果（GVL効果）を促す方法です。ただし、やはりGVHDや感染症になるリスクはあるので、そのことを知ったうえで検討する必要があります。

再発難治CLLに有効な分子標的薬の使用で、造血幹細胞移植を受ける人は減りつつあります。実施については担当医とよく相談しましょう。

移植にはHLAの一致が必要

HLAはヒト白血球抗原のことで、白血球の型を示します。同種造血幹細胞移植ではA座、B座、C座、DR座という4座（8抗原）のHLAの型が一致する人から造血幹細胞の提供を受ける必要があります。HLAが全て一致する確率は兄弟姉妹で4分の1、それ以外の血縁者では約100分の1、非血縁者では数百～数万分の1です。HLAが全て一致する人がいないときにはHLAの一部が一致していないバンクドナーや実子、親など半分の型が一致する人から同種造血幹細胞移植を受ける場合もあります。

図表8　同種造血幹細胞移植の種類

骨髄移植	ドナーの腸骨から採取した骨髄液を移植する
末梢血幹細胞移植	ドナーに白血球を増やす薬G-CSFを投与した後、ドナーの腕の血管から採取した血液に含まれる造血幹細胞を移植する
臍帯血移植	分娩後に新生児のへそ（臍）の緒や胎盤の血液（臍帯血）から採取した造血幹細胞を移植する

（国立がん研究センター がん情報サービス「造血幹細胞移植」を参考に作成）

Q6 薬物療法の主な副作用とその対処法について教えてください

A. 出やすい副作用は薬物療法の内容によって異なります。薬物療法の選択肢が複数ある場合には、出やすい副作用も考慮する条件の一つになります。主な副作用の出現時期と対処法についても知っておきましょう。

CLLの薬物療法では、多くの場合、大量の抗がん薬を投与するため、さまざまな副作用が出ます。症状の出方や出現時期には個人差がありますが、CLLの薬物療法によって起こる可能性の高い副作用とその出現時期が、ある程度わかっています（図表9、10）。

FCR療法（p.9）やFC療法で出やすい副作用は、骨髄抑制（白血球・血小板・赤血球減少）です。特に頻度が高いのは重度の白血球の減少です。貧血、吐き気・嘔吐、脱毛も頻度の高い副作用です。抗がん薬は2剤あるいは3剤を併用すると、1剤で投与するときよりも強い副作用が出やすくなります。

イブルチニブの主な副作用は、下痢、吐き気、好中球減少、関節痛で、まれではあるものの間質性肺炎や高血圧、心房細動、出血（特に抗凝固薬服用中）に注意が必要です。イブルチニブの服用中は、心電図や心エコーなどの検査を定期的に実施します。

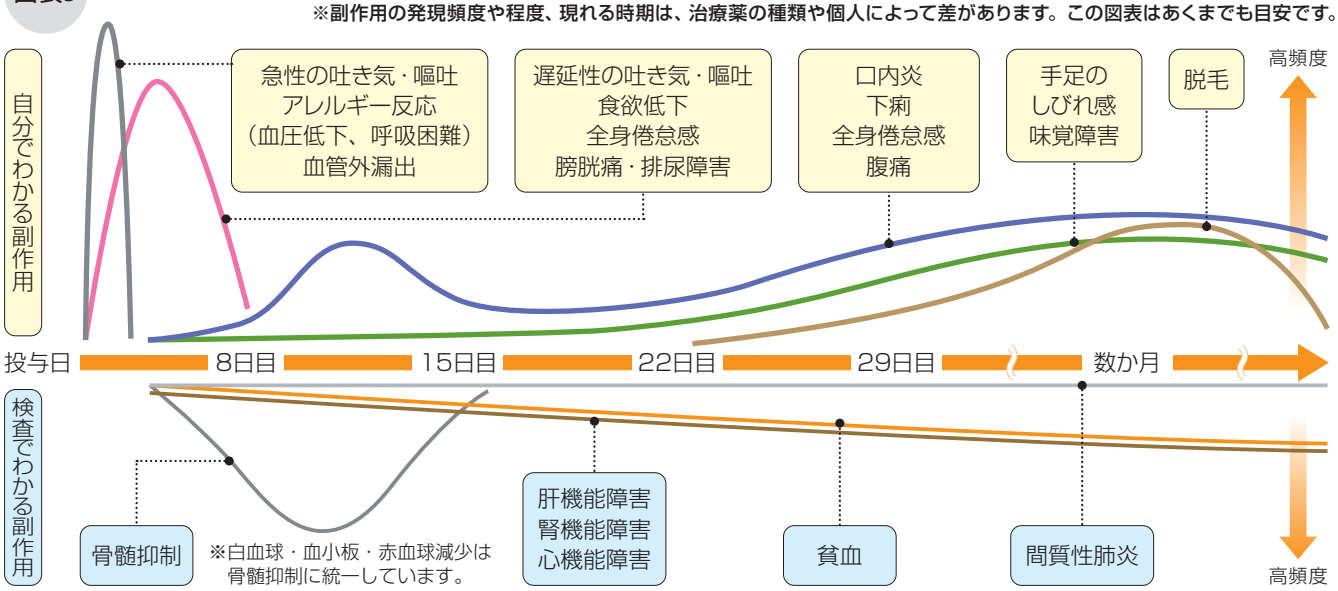
ベンダムスチン療法では、FCR療法より頻度は低いものの、骨髄抑制、吐き気・嘔吐、食欲不振、便秘が起こりやすくなります。

再発時に使われるアカラブルチニブに多い副作用は、頭痛、骨髄抑制、下痢、肺炎、高血圧などです。リツキシマブ、アレムツズマブで頻度の高い副作用は、インフュージョン・リアクションと呼ばれるアレルギー反応（輸注関連反応）で、血圧低下や発熱、呼吸困難、発疹などの症状が出ます。治療後12～72時間以内に体内の尿酸が増え、カリウム、カルシウム、リンなどの電解質のバランスが崩れる腫瘍崩壊症候群が出現することもあります。ベネトクラクスで最も注意すべき副作用は腫瘍崩壊症候群、白血球減少、感染症です。

吐き気・嘔吐、好中球減少などは、事前に予防薬を服用したり対策を取ったりすることで、ある程度軽減できるようになってきています。貧血がひどいときには輸血が必要になることがあります。CLLの患者さんは、ただでさえ正常な血液細胞が減少している状態で

図表9 FCR療法やBR療法で、どのような副作用がいつごろ現れるのかを知っておきましょう

※副作用の発現頻度や程度、現れる時期は、治療薬の種類や個人によって差があります。この図表はあくまでも目安です。



図表10 慢性リンパ性白血病の主な薬物療法の副作用

薬物療法の種類／薬剤名		主な副作用
イブルチニブ		下痢、吐き気、好中球減少、関節痛、高血圧が起こりやすい。ほかに消化管出血、間質性肺炎、不整脈（心房細動）などが起こることがある。
アカラブルチニブ		頭痛、下痢、挫傷、疲労、高血圧が出やすく、出血、肺炎、不整脈（心房細動）、骨髄抑制などが起こることがある。
FCR療法	フルダラビン	吐き気・嘔吐、脱力感、肝障害、腎障害が起こりやすい。骨髄抑制、間質性肺炎、精神神経障害、腫瘍崩壊症候群などが起こることもある。
	シクロホスファミド	吐き気・嘔吐、脱毛が起こりやすい。ほかにショック、骨髄抑制、出血性膀胱炎、排尿障害などが起こることがある。
	リツキシマブ	咽喉頭炎、鼻炎、喉や口腔の不快感、血圧上昇、頻脈、吐き気・嘔吐、腹痛、発熱、ほてり、かゆみ・発疹、全身の痛みや倦怠感、貧血が出やすい。インフュージョン・リアクション、腫瘍崩壊症候群、肝炎などが起こることがある。
BR療法	ベンダムスチン	骨髄抑制、貧血、吐き気・嘔吐、下痢、便秘、食欲不振が起こりやすい。間質性肺炎、腫瘍崩壊症候群が起こることがある。
	リツキシマブ	上記参照
ベネトクラクス＋リツキシマブ	ベネトクラスクス	好中球減少、貧血、血小板減少、吐き気・嘔吐、下痢、食欲減退、肺炎のような感染症が起こりやすい。腫瘍崩壊症候群が起こることがある。
	リツキシマブ	上記参照

感染症にかかりやすいので、骨髄抑制が出やすい治療中は、いつも以上に手洗い、うがい、マスクの着用、人混みを避けるといった感染症対策を心がけることが大切です。

CLLの治療薬には脱毛が起こりにくい薬が多いのですが、シクロホスファミドなど脱毛を生じやすい抗がん薬を使うと、治療開始から2〜3週間くらいで髪、眉毛、まつ毛などが抜け始めます。髪の毛や体毛は、脱毛しやすい抗がん薬の投与が終われば数か月から半年くらいで元の状態に戻ります。

内服するタイプの抗がん薬を使っているときには、副作用を恐れて勝手に減量したり中止したりしないようにしましょう。

重篤な副作用が出たときには、医師の判断によって、いったん薬物療法を中止し、抗がん薬の減量や薬の変更を検討します。

副作用には、自分で対処でき、ある程度様子をみてもよいものと、すぐに病院へ連絡するべきものとがあります。薬物療法を受ける際には、副作用の対処法と、どういうときに病院へ連絡すべきかを確認しておきましょう。

こんな症状が出たときにはすぐ病院へ連絡を！

下記のような症状が現れたときには命に関わる危険性があります。
治療を受けている医療機関へ連絡しましょう。

●38℃以上の発熱・悪寒　●呼吸困難　●動悸や息苦しさ、空咳が続く
●下痢がひどく水分もとれない　●片脚だけむくみがひどい　など

夜間・休日の緊急時の連絡先と連絡方法を担当医、看護師、薬剤師に確認しておき、電話の横などすぐわかる場所に電話番号などをメモして貼っておくと安心です。

Patient's Voice 3 告知から5年、不安な気持ちと折り合いを付けて心穏やかに

人間ドックで白血球値が高いことがわかり、大学病院で調べたらCLLとの診断。数値以外に異常はなく、ずっと無治療です。健康には自信があったので、診断と同時に説明された余命の話が受け入れられず、精神腫瘍科にも通いました。将来のことを考えると不安で、情報収集に駆け回り、人生の残り時間が少ないと感じて海外旅行にも行き、とにかくじっとしていられませんでした。また、白血病患者の支援者に会い、骨髄バンクの集まりにも参加。そのご縁で信頼できる医師を紹介していただき、人のつながりに助けられました。

不安を抱えて生きるのに疲れたとき、「人はもっと強い。自分の強さを信じていい」という精神腫瘍医の言葉が救いになりました。血液内科と精神腫瘍科に2人の主治医がいることは心の安定につながっています。告知から5年、これからは穏やかな当たり前の生活を取り戻したいです。

（58歳女性・診断から5年目）

Q 7

再発とはどのような状態ですか。どのような治療が行われますか

A. 治療によって目に見えない状態になった異常なB細胞が再び出現することです。再発後の治療は、初回治療からの期間と染色体・遺伝子異常の有無によって異なります。再治療によって、よい状態を保てる人も少なくありません。

現時点では薬物療法だけでCLLを完治させることは難しく、最初の治療で完全寛解したとしても多くの患者さんは再発を経験します。

最初の薬物療法が終わってから24～36か月以上経ってから再発した場合、17p欠失か*TP53*遺伝子の変異や欠失がなければ、前回と同じ治療、BTK阻害薬が一次治療として使用されていなければ、イブルチニブもしくはアカラブルチニブも選択できます。あるいはベネトクラクスとリツキシマブの併用療法を行います。分子標的薬のベネトクラクスは異常なB細胞に過剰に発現しているBCL-2タンパクの働きを阻害する内服薬で、食後に毎日1回服用します。1～5週目まで徐々に量を増やし、5週目以降は同じ量のベネトクラクスをリツキシマブと併用して服用します。この治療はイブルチニブと異なり、2年間継続します（リツキシマブは半年間のみ）。

初回治療でFCR療法かFC療法を受けた人は、イブルチニブ単剤投与、アカラブルチニブ単剤投与、ベネトクラクス＋リツキシマブ療法、BR療法も選択肢になります。アカラブルチニブはイブルチニブと同じくBTK阻害薬で、1日2回服用する内服薬です。

従来の免疫化学療法に対してUnfitの人も、イブルチニブやアカラブルチニブ、ベネトクラクス＋リツキシマブ療法が可能であれば実施します。ほかには分子標的薬のアレムツズマブや減量FC療法、減量フルダラビン療法、シクロホスファミドにリツキシマブを組み合わせた治療も選択肢です。

アレムツズマブは、異常なB細胞の表面に発現しているタンパク質のCD52抗原に結合し、がん細胞を溶かして破壊する注射薬です。2日間少量連日投与した後、週3回1日おきに投与し、最大12週間まで投与します。

17p欠失や*TP53*遺伝子の変異・欠失がある場合や、最初の治療から1～2年以内に再発した場合には、イブルチニブが使用されていなければイブルチニブ、アカラブルチニブ、またはベネトクラクス＋リツキシマブ療法が選択肢となります。イブルチニブが使用されている場合はベネトクラクス＋リツキシマブ療法で治療します。Fitの人で再発治療によって異常なB細胞が消えた場合、可能ならば同種造血幹細胞移植の実施を検討します。

このように化学療法が中心の時代から分子標的薬治療の時代になり、内服薬が中心となって、fitnessの基準も変化しています。担当医やセカンドオピニオンの医師とよく相談し、自身の考えや生活スタイルに沿った治療方法を選択しましょう。

再発治療では、最初の治療からの経過期間にかかわらず、臨床試験への参加も選択肢の一つになります。

再発したときや期待していた薬物療法が効かなかったときには、CLLの告知を受けたとき以上にショックを受けるかもしれません。しかし、CLLの場合は、再発後の治療で完全寛解が得られる人もいますし、薬物療法を続け、病気とつきあいながら仕事や趣味などを継続する人も少なくありません。

不安やつらい気持ち、痛みなどは一人で抱え込まずに担当医や看護師、ソーシャルワーカーなどに伝えましょう。CLLとつきあいながら、できるだけ長く自分らしい生活が送れるように、担当医などの医療スタッフと話し合い、納得して治療を受けることが重要です。

体の痛みや心のつらさを我慢しないで!

苦痛を和らげてくれる専門家がいます

体の痛みに対するケア

がんの痛みにはがんそのものが原因となる痛み、治療に伴う痛み、床ずれなど療養に関連した痛みなどがあります。がん対策基本法では「初期からの痛みのケア」の重要性が示されており、痛みのケアはいつでも必要なときに受けられます。痛みがあったら我慢せずに、まずは担当医や看護師に伝えましょう。在宅療養中も含め、痛みの治療を専門とする医師、看護師、薬剤師、リハビリの専門家などが、心の専門家（下欄）とも連携して、WHOのがん疼痛治療指針に沿ってがんに伴う苦痛を軽減するケアを行っています。

・緩和ケア外来

外来治療中、またはがんの治療が一段落した患者さんと家族を対象に、がんや治療に伴う痛みやつらさのケアを行う外来です。

・緩和ケア病棟（ホスピス）

積極的治療が困難になり、入院して痛みや苦痛のケアを必要とする患者さんを対象にした病棟です。

・緩和ケアチーム

一般病棟の入院患者さんに対して、緩和ケアの専任の医師・看護師・薬剤師などのチームががんに伴う心身の苦痛の軽減を行います。

・在宅緩和ケア

痛みのケアは自宅でも入院中と同じように在宅医や地域の在宅緩和ケアチームから受けられます。

心のつらさに対するケア

「がんの疑いがある」といわれた時点から患者さんとその家族は不安になったり怒りがこみ上げてきたりと、さまざまな心の葛藤に襲われます。家族や友人、医師、看護師、相談支援センターのスタッフにつらい気持ちを打ち明けることで徐々に落ち着くことが多いものの、2～3割の患者さんと家族は心の専門家（下欄）の治療が必要だといわれています。眠れないなど生活に支障が出ているようなら担当医や看護師に相談し心の専門家を紹介してもらいましょう。

・精神腫瘍医

がん患者さんとその家族の精神的症状の治療を専門とする精神科医または心療内科医のことです。厚生労働省や日本サイコオンコロジー学会を中心に精神腫瘍医の育成や研修が行われています。

・心をケアする専門看護師

がん看護専門看護師や精神看護専門看護師（リエゾンナース）、緩和ケア認定看護師が、患者さんと家族の心のケアとサポートも行います。不安や心配ごとは我慢せずに伝えましょう。

・公認心理師・臨床心理士

公認心理師は心のケアを行う心理職の国家資格で、臨床心理士は臨床心理学に基づく知識や技術を用いて心のケアをする専門職です。医師や看護師と連携して、患者さんや家族の心のケアとサポートをしています。

経済的に困ったときの対策は?

治療費や生活費、就労の問題などで困ったときはかかっている病院の相談室、または近くのがん診療連携拠点病院の相談支援センターに相談しましょう。相談支援センターでは、地域のがん患者さんや家族からの相談も受け付けています。

公的医療保険には、高額な治療費がかかったときの自己負担を軽減する高額療養費制度があります。公的医療保険の窓口に申請して「限度額適用認定証」を受け取り、事前に病院に提出すれば、外来でも入院でも窓口の支払いが自己負担限度額の範囲内で済みます。

知っておきたい

慢性リンパ性白血病用語集

骨髄
骨の中心にある造血組織。白血球、赤血球、血小板を産生する。

造血幹細胞
主に骨髄の中にあり白血球、赤血球、好中球、血小板のもととなる細胞。

好中球
白血球の6～7割を占め、細菌感染症から体を守る働きをしている。

リンパ球
白血球の一種で、ウイルスなどの感染や病気から体を守る。

Bリンパ球（B細胞）
T細胞と協力しながら、病原体を排除するための抗体を作り出す。

Tリンパ球（T細胞）
感染した細胞を見つけて排除し、他の免疫細胞に指令を出す役割も担う。

NK（ナチュラルキラー）細胞
リンパ球の一種で、生まれつき病原体を殺傷する能力を持った免疫細胞。

染色体
細胞の核にあるDNAとタンパクからなる構造で、遺伝情報のもととなる。

染色体欠失
突然変異で、染色体の一部が欠如すること。

抗原
細胞の成熟段階や系列に応じて細胞表面に発現するタンパク。抗CD20抗体薬など、白血病細胞を攻撃する分子標的薬の治療標的とされることがある。

分子標的薬
白血病発症の原因となっている分子の機能を抑制する小分子化合物と、白血病細胞の表面に発現する抗原を標的として白血病細胞を攻撃する抗体薬とがある。

支持療法
白血病による症状や治療による副作用を軽減するために行う治療。

寛解
血液検査、骨髄検査などで白血病細胞が確認できなくなった状態。まだ体の中に白血病細胞が残っていることが多く、治癒とは異なる。

治療抵抗性
その治療が効かない、あるいは効果がなくなった状態。

GVL効果
同種造血幹細胞移植で移植されたドナーのリンパ球が、白血病細胞を攻撃する効果。抗がん薬で完治できない白血病が同種造血幹細胞移植で完治するのは、この効果によるとみられる。

予後
患者がどのような経過をたどるのかという見込みや予測。

生存率
診断や治療開始から一定期間（1年、5年など）経過したときに生存している患者の割合。白血病治療などのがん治療においては最も重要な治療効果の指標となる。

オレンジリボンとは?

米国をはじめとする海外では、
白血病啓発のシンボルとしてオレンジリボンが使われています。

この冊子は、企業や個人のみなさまからの支援で作成・改訂しました。

後援

MBS Jump Over Cancer

●JUMP OVER CANCER　https://www.mbs.jp/joc/

日本血液学会
JSH JAPANESE SOCIETY OF HEMATOLOGY

●一般社団法人日本血液学会　http://www.jshem.or.jp

一般社団法人
日本造血・免疫細胞療法学会

●一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会　https://www.jshct.com/

CancerNet Japan

冊子はみなさまからの寄付・遺贈・支援で制作しています。
制作・増刷・改訂へのご支援をお願いします。寄付金控除等の税制優遇を受けることができます。
寄付・遺贈の申し込み ▶ https://www.cancernet.jp/donation
その他の冊子一覧 ▶ https://www.cancernet.jp/category/publish

※本冊子の無断転載・複写は禁じられています。
内容を引用する際には出典を明記してください。

2021年10月作成

●この冊子は下記URLからダウンロードできます。
https://www.cancernet.jp/cll