



Newsletter ひろば

2016年12月

Newsletter ひろば 2016年12月号 編集/発行 特定非営利活動法人血液情報広場・つばさ
 電話：03-3207-8503 メール：staff@tsubasa-npo.org URL：http://tsubasa-npo.org/

もくじ

巻頭言	1 P
特集：ALL（急性リンパ性白血病）の治療成績向上に向けて	薄井 紀子 先生 2 P
ひと：小児血液腫瘍を克服して大人になる人たちをずっと支えたい	石本 浩市 先生 10 P
血液医療 最前線のリーダーを訪ねる：慢性骨髄性白血病のより深い理解のために	松村 到 先生 12 P
特集：血液がん暮らしながらの治療とより良い長期療養のために そのI 地域の内科クリニックで可能なこと	中川 靖章 先生 25 P
つばさ理事会 27年度	28 P
つばさ支援基金 2016：経験則の束を造るために	29 P
いま必要な人に「間に合ってこそ」日本骨髄バンクのコーディネート期間短縮への取り組み、本格化	31 P
コーヒータイム：共感から力を	橋本 明子 32 P

巻頭言

日本骨髄バンク

事業体としての改善推進を

日本骨髄バンクが財政的に厳しいことを、前回（7月号）のNewsletterひろばでお知らせしました。その状況は変わらず赤字は蓄積していますが、骨髄バンクを支えたいというご寄附も続き、また職員の報酬の減額初め諸経費節約など関係者の改善努力も継続しています。

一方、赤字を生み出している理由のひとつに、患者負担金（特に検査料部分）を骨髄バンクが肩代わりして支払う仕組みがあります。これがある限り毎月およそ270万円の財政負担が続きます。骨髄バンクは、造血細胞移植を希望する患者さんの治療が円滑に進むようにバックアップするための事業体です。そこで、「検査料の肩代わり」を経営的視点から改定する、という考え方ではなく、基本的に運営上の視点として整理して速やかに改定すべきと思います。

日本骨髄バンク理事会では、経済状態逼迫のいま速やかにこの「検査料の肩代わり」を止めるべく結論を出しました。私も理事として、経済状態が厳しい患者さんには用意されているセイフティネット「患者負担金免除」の制度（平成27年度末の患者支援基金残高…1億5500万円）をご利用いただく前提で、検査料改定に賛同しました。

NPO法人血液情報広場・つばさ 理事長 橋本明子

これに対し厚生労働省臓器移植対策室より、平成28年4月と28年10月に待たがかりました。主な理由は、第一に各方面からの理解を得たい、同時に平成30年度の診療報酬改定を待ちたい、とのことです。

しかしこうしている間にも、月々の赤字は累積し続けます。いまは何よりも期待されている「コーディネート期間の短縮」の取り組みにも、豊かに人材やシステム改善技術を投入してほしいと切に願います。※関連記事31ページ

繰り返しになりますが、経済状態が悪化したから負担を止める、という舵の切り方ではなく、本来の事業体の在り方として見直す時が来ている、と思われれます。

障害年金・認定基準の改定

医療水準の向上を前提に障害年金の見直しを検討されます。見直しの検討には血液・造血器疾患もあり、既に専門家会合が開始しています。血液・造血器疾患は三種（造血器腫瘍群、貧血群、出血傾向群）です。本件につきましては順次報告が公開されていきますので、関心を持って見つめて行きましょう。

特集

ALL

(急性リンパ性白血病)

AYA世代への治療強化がポイントに

東京慈恵会医科大学附属第三病院
輸血部・腫瘍・血液内科 薄井紀子 先生

はじめに

今夏つばさ定例フォーラムと9月に行われたファイザー社との共催フォーラムで、薄井先生よりALLの成績改善について詳細にお話を伺うことができました。成人のALLは、小児ALLと違って薬による治療効果が高くないという印象が続きましたが、近年その病態と治療方法が大きく見直されてきた、とのこと。

振り返れば、薄井先生には患者さん向けの急性白血病に関する講演を10年以上前から何度もお願いしてきました。この間の成績の変化は、当事者・医・薬の「治りたいと治したい」熱意が徐々に効果を押し上げてきた歴史そのもの、と感じました。(橋本明子)

白血病の年間新患者は、2015年は13,800人でした。その白血病でALLが占める割合は25%ですから、ほぼ4分の1です。ただこの内訳の多くを小児が占める、つまりALLは小児の白血病と考えると良い疾患です。さらにALLはB細胞性が多くを占め(82%)、T細胞性は10%程度です。また多剤併用化学療法で完全寛解(CR)に至る割合は80%以上ですが、CRが8割を超える割には、長期に生存する割合が40%程と決して高くないのが現状です。表1

Introduction

- ▶ 白血病の年間新患者数(2015):13,800人(男性:7,900/女性:5,900)
- ▶ 年間死亡者数(2014):8,196人(リンパ性1985,骨髄性5253,単球性46,細胞型不明889,その他23)
- ▶ 2016年・年間予測:罹患数14,200人/死亡数8,200人
(cf: ML:31,200人/11,700人、MM:8,700人/4,200人)
- ▶ 急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia:ALL)は全白血病の約25%⇒年間発症 3550人/死亡 1985人
- ▶ 小児>>成人
- ▶ B細胞性(82%), T細胞性(9.4%) (JALSG ALL97)
- ▶ 多剤併用化学療法(寛解導入療法/地固め療法/維持療法)で、成人ALLの完全寛解率(CR)>80%
がんの長期生存割合を40%
国立がんセンターがん情報情報センターganjoho.jp
Jinnai et al. Int J Hematol. 92:490-502,2010

表 1

・診断

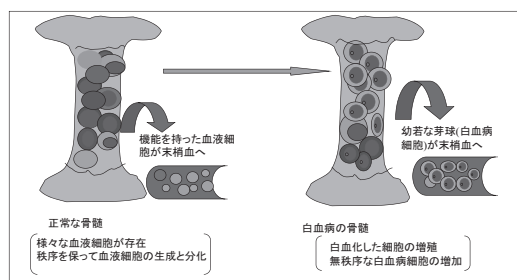
ALLなのか他の疾患なのかについての診断では、まず骨髓における白血病細胞浸潤の有無を検索します。次に白血病細胞の起源(どの細胞が白血病化しているか)、FAB分類とWHO分類に基づいた診断をします。次に、合併症がどの程度あるかを診て、全身状態を調べます。症状は、自覚症状としては全身の倦怠感があり、他覚的徴候として発熱・出血傾向(口内や皮膚や消化管)・貧血があります。表3

病態と診断

・急性リンパ性白血病とは

ALLは、急性リンパ芽球性白血病とすることもあります。骨髓で幼稚なリンパ系前駆細胞(リンパ芽球)が無秩序・無制限に増殖するのが特徴の造血器腫瘍です。この無秩序な増殖によって、正常な血球(赤血球、白血球、血小板)が障害されてしまいます。このために骨髓不全状態になることと、骨髓から溢れ出た白血病細胞が全身の臓器へと浸潤することとで様々な病状を呈してきます。表2

白血病的病態



増殖する白血病細胞による
正常造血の破綻(汎血球減少+その合併症)および
白血病腫瘍浸潤に伴う多彩な症状をあらわす症候群
適切な治療を施行しなければ致死性転帰をたどる

表 2

うすい のりこ
薄井 紀子 先生東京慈恵会医科大学 教授
東京慈恵会医科大学附属第三病院輸血部診療部長
同腫瘍・血液内科診療医長

学歴および職歴

S54年3月 東京慈恵会医科大学卒業
S57年7月・S59年6月 癌研究会附属病院癌化学療法科臨床部 医員
S63年10月・H4年9月 米国国立衛生研究所国立癌研究所(NIH/NCI) 留学
H5年4月・H7年6月 大森赤十字病院(第2内科部長)
H8年6月 東京慈恵会医科大学附属病院血液・腫瘍内科医長
H10年8月 東京慈恵会医科大学内科学講座第3, 講師
H12年4月 東京慈恵会医科大学内科学講座 血液・腫瘍内科講師
H12年4月 東京慈恵会医科大学附属病院血液・腫瘍内科診療部長
H13年12月 東京慈恵会医科大学内科学血液・腫瘍内科助教授
H19年4月 東京慈恵会医科大学内科学(腫瘍・血液)准教授
H20年4月 東京慈恵会医科大学附属第三病院腫瘍・血液内科
診療部長
現職

H25年4月より

所属学会評議員・専門医等

日本内科学会認定内科医、日本血液学会専門医・指導医、日本血液学会評議員、日本造血細胞移植学会評議員、日本臨床腫瘍学会協議員、日本癌学会評議員

趣味

クラシック鑑賞、旅行、ドライブ

そして、治療のためのALLの診断ではいくつかポイントがあります。まず「フィラデルフィア（Ph）染色体があるかどうか」です。このPh染色体があるかどうかで治療成績は大きく変わります。そしてT細胞性なのかB細胞性なのか、成熟B細胞腫瘍（バーキットリンパ腫）なのかを鑑別します。表4

・ALLの分類FAB分類とWHO分類

私が学生だった頃から一般的に使われてきたのがFAB分類でした。白血病細胞を形態学で分ける方法です。しかし近年は、前述したように細胞の起源で分けるようになりました。ここでFAB分類のL3について触れます。L3は以前、成熟B細胞性の急性リンパ芽球性白血病と言っていました。バーキットリンパ腫（BLL 悪性リンパ腫の一種類）とALLのL3は別々の病気と捉えていたの

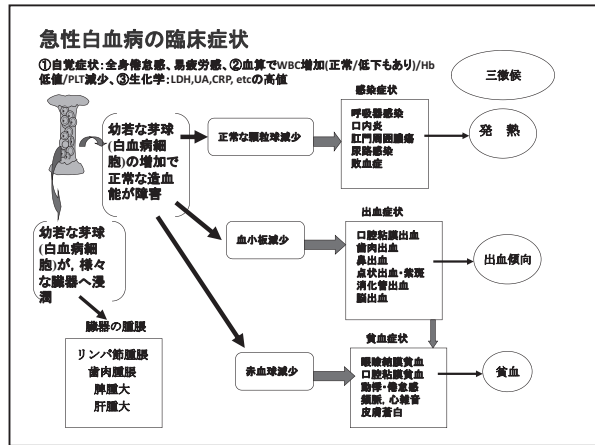


表 3

ALLの診断

急性白血病的診断

1. 骨髄における白血病細胞浸潤の診断

2. 白血病細胞の起源の診断

3. FAB / WHO分類に基づく白血病的診断

4. 白血病細胞の細胞遺伝学的・分子遺伝学的サブタイプの診断

合併症の診断

ALL診断のポイント

Philadelphia(Ph)染色体陽性ALL(Ph+ALL)とPh陰性ALL(Ph-ALL)を鑑別

T細胞性ALLとB細胞性ALLを鑑別

成熟B細胞腫瘍のBurkitt Leukemia/Lymphoma(FAB分類ではL3)を鑑別

表 4

治療の目的

・寛解導入療法

初発ALLで行われる治療、その目的について述べます。治療の目的は4つありますが、その第一は、ALL細胞を完全に除去して正常な造血細胞を回復させます。第二は治療抵抗性クローンが出てこないように抑制することです。第三はサンクチュアリー（中枢神経）に入らないよう予防します。第四は微小残存白血病細胞をしつかり除去することです。以上はALLに限らず、AMLなどでも同じです。ともかく悪性細胞（白血病細胞）を残さないように治療を行うことが大事です。その為に多剤併用化学療法を行って完全寛解を目指します。

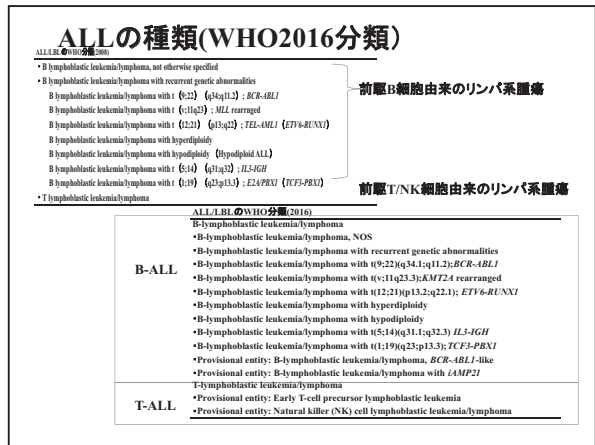


表 5

初発ALLの治療方針

ALLの治療目的

1. ALL細胞の除去と正常造血能の回復

2. 治療抵抗性クローン発現の抑制

3. サンクチュアリー部位(中枢神経)の予防

4. 微小残存白血病的長期に亘る除去

表 6

以上が初期の寛解導入療法ですが、ここで終わってしまうと充分ではありません。なので、次に地固め療法を加えて、寛解を強固なものにさせ、維持療法で長期に寛解を維持し、やがて治癒へと持っていく、というのがALL治療の目的であり考え方です。表6

・地固め療法・維持療法

次に、寛解導入療法の後で地固め療法から維持療法へと続く治療がなぜ必要なのかについて触れます。

初期治療で終わってしまいますと必ず再発してきます。白血病は白血病細胞が全身に広がった状態で診断されますが、全身の白血病細胞は初期治療でほぼ駆逐されて、ひとまずは白血病の状態ではないところ（完全寛解）までになります。これを繰り返し治療することで、やがて白血病細胞が100個未満になってくる

と、本来の免疫機能が働いて白血病細胞を除去できると想定されます。これで治療に至ることが期待されるわけです。

したがって、寛解導入療法から地固め療法、強化療法、維持療法を行ってしっかり治療を進めることが大切。表7

・支持療法

以上の多剤併用化学療法は、どうしても正常細胞もダメージを受けやすく、そのダメージから副作用が発生します。そのダメージを最小限に抑えようとするのが支持療法です。支持療法は、治療と言うある意味攻撃から患者さんを守る方法です。この守りと治療が良いバランスを保つように様々な工夫しますが、本日は治療（攻撃）の話を中心にしていきます。表8

治療の実際

・治療の前提として

ALLのキードラッグは現在いくつもありますが、その代表にビンクリスチン/プレドニン、アントラサイクリン、L-アスパラギナーゼがありますが、急性骨髄性白血病（AML）に使うキードラッグと共に、これらALLに使う薬が癌の化学療法を前進させたと言っても言い過ぎではないほど、どれも効果的です。表9

表10の成績を見ると海外と比べて悪いのではないかと、思われるかもしれませんが、決してそんなことはありません。世界のどのグループが治療をしても、完全寛解（CR）率は7割〜9割、長期生

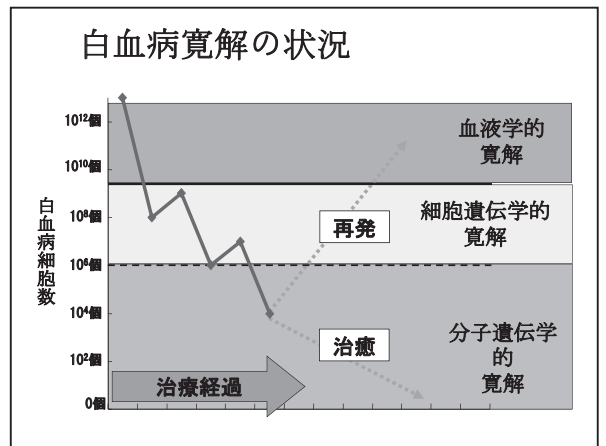


表7

存率は2割〜5割です。これは成人の成績です。ところがこれが小児のALL成績になりますとCR率が9割、治療率も8割〜9割と非常に高いです。つまり小児と成人の間では成績に大きな差があります。表10

ALLはいろいろな病気の塊（総称）とも言えますので、治療成績の違いについて一言で語るのにはむずかしいです。ただ、ALLは細胞遺伝学的・分子遺伝学的特徴に基づいて分類されますが、さらに年齢、発症時の状態なども治療成績を左右する因子として捉えられ、研究がなされています。その結果、小児ALL治療の予後因子や成人ALLの予後因子がいくつか抽出されてきています。すなわち診断時の年齢、白血球数、白血病細胞がTなのかBなのか、CR到達時期（初回の寛解導入療法で速やかに寛解に入っ

たか、否か）等が因子に挙げられてきています。またどのような染色体異常があるかも、たいせつな予後因子です。これらの因子をいくつ持っているかに

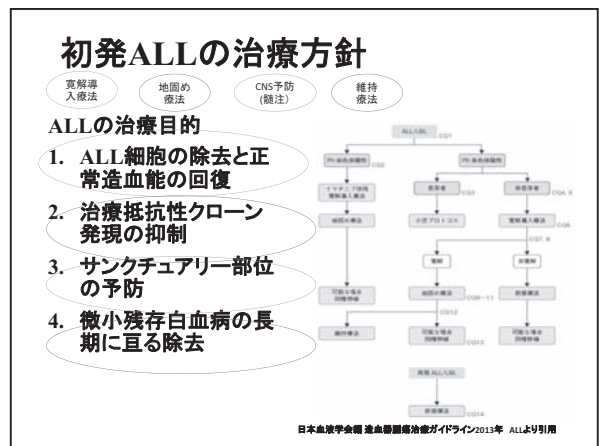


表8

初発ALLの治療方針

- 1. ALL細胞の除去と正常造血能の回復
- 2. 治療抵抗性クローン発現の抑制
- 3. サククチュアリー部位の予防
- 4. 微小残存白血球の長期に亘る除去

日本血液学会 造血腫瘍治療ガイドライン2013年 ALLより引用

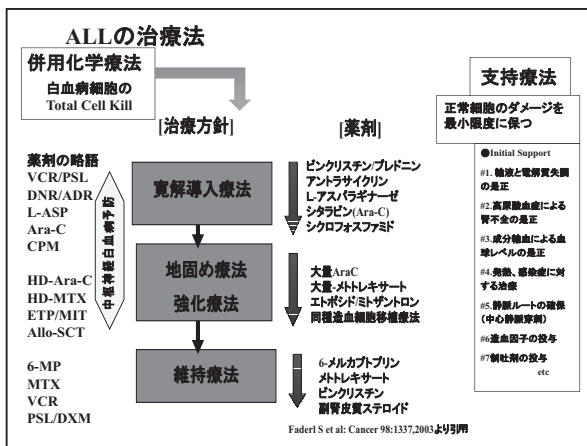


表9

たか、否か）等が因子に挙げられてきています。またどのような染色体異常があるかも、たいせつな予後因子です。これらの因子をいくつ持っているかに

国内外ALL治療成績比較

	No of Pts	Median Age (range)	%CR	%ED	%OS
CALGB 8811	197	32 yo (16-80)	85	9	50 (3Y)
CALGB9711	198	35 yo (16-83)	82	8	40 (3Y)
JALSG ALL-93	263	31 yo (15-59)	78	6	30 (6Y)
LALA 94	922	33 yo (15-55)	84	8	33 (5Y)
MRC NH/ECOG E2993	1521	NA (15-59)	83(NR) 66(HR) 53(Pb)	91	38 (5Y)
	293		83(Pb+)		26(5Y)
	533		93 (Pb+)		41(5Y)
	590		97 (NR)		54 (5Y)
			90 (HR)		29 (5Y)

→ CR率: 78-91% OS率: 20-50%

小児ALLでは CR率>90% OS率>80%

表10

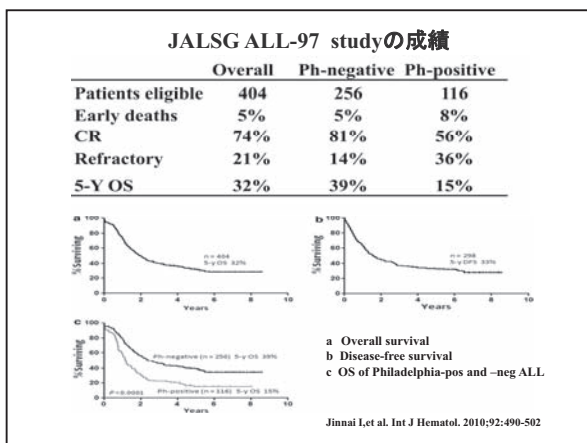


表11

よって、リスク定義がなされ、スタンダードリスク（SR）、ハイリスク（HR）、ベリーハイリスク（VHR）にわけられます。年齢のところを見ますと、35歳の

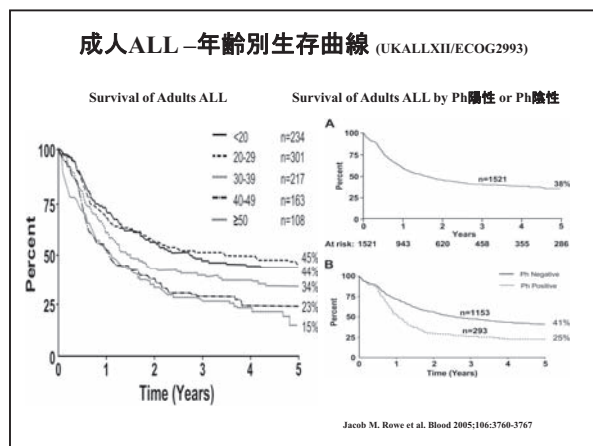


表 12

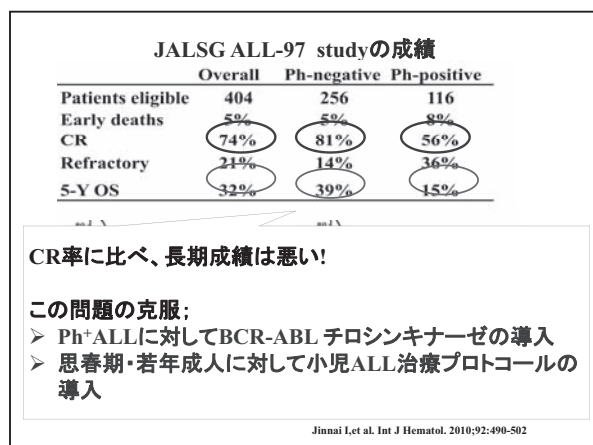


表 13

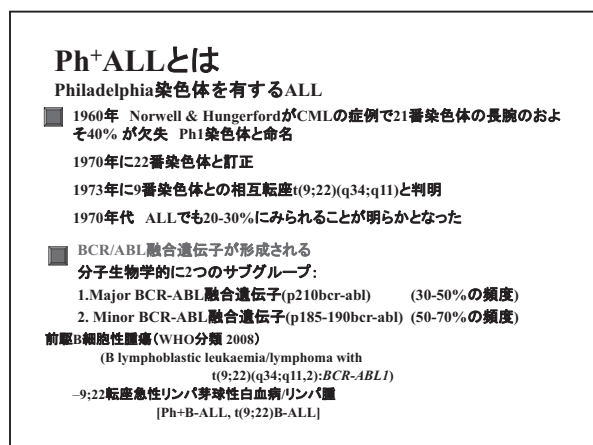


表 14



表 15

あたりで明らかに成績に違いがあります。表11

成人で最も成績が良いのが20歳〜29歳の処ですが、これで、同じ治療をしていても年齢により治療成績に違いが出ていくことがわかります。表12

フィラデルフィア染色体が陰性(Ph⁻)の患者さんと陽性(Ph⁺)患者さんの成績を比べると非常に大きな差があります。

以前は、Ph陽性ALLの治療成績は不良で、たとえ小児であっても治療成績が良くありませんでした。この染色体異常は成人ALLでは高齢になるほど発現頻度があります。同じ多剤併用療法を行ってもPh染色体を持つていと予後が良くありませんでした。ところが近年になって出てきたイマチニブ(分子標的薬、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤)によって大きく事情が変わります。表13

・Ph⁺ALLの治療

9番の染色体と22番の染色体が入れ替わっているのがPh染色体で、その上にBCR-ABLという融合遺伝子が発生します。これは慢性骨髄性白血病(CML)で見られる遺伝子異常として知られていますが、詳細には分子の大きさが違うなどCMLとALLでは少しだけ違いがあります。しかしいずれにしてもBCR-ABL融合遺伝子であることは同じです。つまりBCR-ABLという異常な融合遺伝子によりチロシンキナーゼという「がんたんぱく」が造り出され、がん化＝白血病化をきたします。表14

1990年代の後半に、CMLを対象にしたイマチニブという分子標的薬が登場した事はよくご存じと思います。イマチニブは、BCR-ABLをターゲット

にして働きチロシンキナーゼの活性を抑えることでCMLを分子のレベルの深い寛解に持ち込めるようになりました。同じようにしてイマチニブはPh⁺ALLの患者さんにも有効に働きます。表15

通常の治療をして再発した人にイマチニブを使うと、血液学的寛解が30%以上の人に得られ、中にはPh染色体を有する白血病細胞が消え、17%が細胞遺伝学的に完全寛解に至ります。これまでは再発したPh⁺ALLはまず治りませんでした。それがこの飲み薬で30%も治るようになったことは、とても大きな治療成績改善と言えます。では、Ph⁺ALLの患者さんに最初からイマチニブを使ったらどうか、という研究が開始されたのが2002年で、JALSG ALL202研究でした。65歳までの成人Ph⁺ALLの患者さんに、従来の多剤併用化学療法

にイマチニブを加えた治療の有効性と安全性を検討する研究です。当初は我々としてもそれまで使ったことのない薬ですから、どのような副作用が出るのか不明ですから緊張しました。しかし結果は非常に良くて、80人の患者さんにこの治療を行ったところなんと77人(90%)が完全寛解に入りました。この内の55人の患者さんを移植に持ち込むことができて、結果として5割の患者さんが長期に生存できています。JALSGはこのPh⁺ALLに対するイマチニブ併用治療プロトコルを非常に速い動きで開始したのですが、世界中のグループも同じように素早く取り組みました。その結果はどれも同じように、とても良い成績となっておりま。表16

また65歳を超えた高齢のPh⁺ALLの患者さんにも、いろいろな治療上の工夫

をしなからではありますが、初期よりイマチニブを併用する治療がおこなわれています。これもまた、とても良い結果が出ています。つまり Ph^+ ALL患者さんは、

高齢者 Ph^+ ALL

- 高齢者でも可能な限り若年者と同様の治療
- イマチニブvs化学療法ではCR率は有意に良好であったがOSの改善なし
- イマチニブをCONに導入(GRAALL) CR:72%,1Y-OS:66%
- INDでPSL+イマチニブ800mg(GIMEMA) CR100%,1Y-OS74%
- INDでPSL+ダサチニブ(GIMEMA);CR100%,20M-OS69%

Approach	Age	No of Pts	CR(%)	Early death(%)	Survival
Population-based studies	>65yo	NA	40		6-30%
Palliative chemotherapy	60-90 yo	94	43 (34-53)	24(18-42)%	7(3-10)M
Intensive Chemo	60-92 yo	519	56 (40-81)	23 (6-42)%	14 (3-29)%
Prospective Study	55-81 yo	447	71(43-90)	15(0-16)	33(16-71)%

Gökbuğut N. Blood 2013, Ottmann OG, Cancer2007, Delannoy A, Leukemia2006,Vignetti M, Blood 2007, Foa R, Blood 2011

表 17

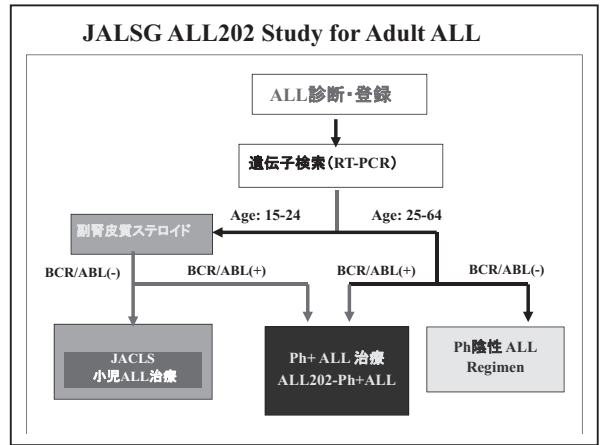


表 16

たとえ高齢であつても他に既往症などが無いのであればイマチニブ併用の強力な化学療法により完全寛解に持ち込むことができる、ということがわかったわけで

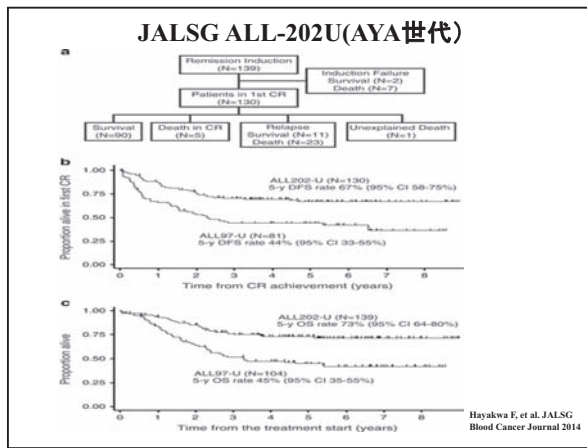


表 19

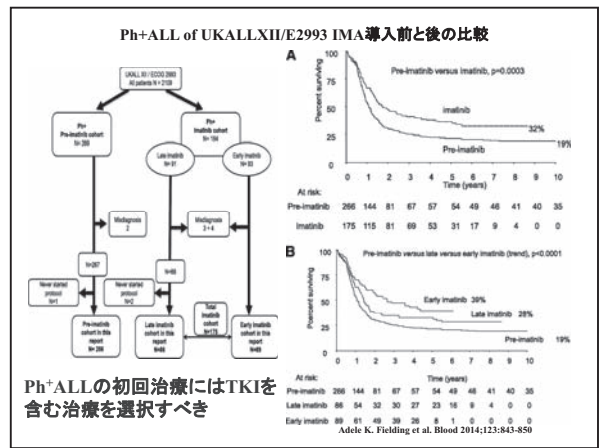


表 18

お話ししました。

表18はイギリスの研究ですが、イマチニブが出てくる前、出てきた後、早期にイマチニブを加えた群とそうではない群とを分けてデータを解析しています。これで見ると、イマチニブが出てくる前は19%、出てきてからの成績は32%、イマチニブを最初に加えると39%の長期生存です。遅くなつてから入れると28%ですから、早くに入れることの妥当性がこれで示されていると言えます。表18

とここで現在、イマチニブの次世代薬であるダサチニブがありますが、これもなかなか良い薬であるとは思いますが、副作用や安全性などについては試験の結果がやがて出てきますので、今回は評価がある程度出ているイマチニブについて

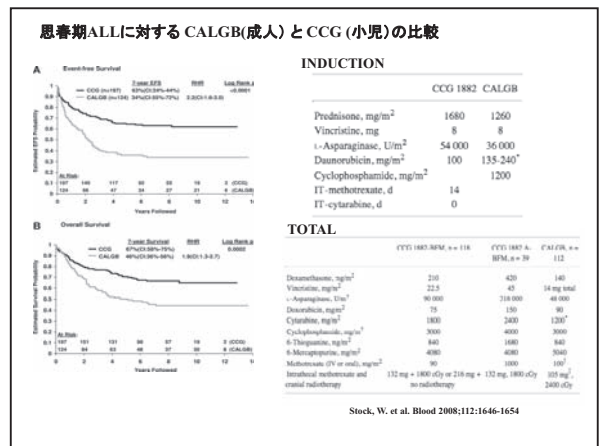


表 20

す。表17

表18はイギリスの研究ですが、イマチニブが出てくる前、出てきた後、早期にイマチニブを加えた群とそうではない群とを分けてデータを解析しています。これで見ると、イマチニブが出てくる前は19%、出てきてからの成績は32%、イマチニブを最初に加えると39%の長期生存です。遅くなつてから入れると28%ですから、早くに入れることの妥当性がこれで示されていると言えます。表18

とここで現在、イマチニブの次世代薬であるダサチニブがありますが、これもなかなか良い薬であるとは思いますが、副作用や安全性などについては試験の結果がやがて出てきますので、今回は評価がある程度出ているイマチニブについて

・AYA世代への治療
高校生から29歳までを思春期・若年成人(AYA—Adolescents Young Adult)世代と言います。この年代の特に若い方の年齢層は、小児科で診たり内科で診たりという過渡期にありますが、小児のプロトコルで治療をした結果をみるとかなりインパクトがあることがわかってきました。JALSGの2002年の研究(ALL202)では、AYA世代でPh染色体を持つている群は先ほどお話しした Ph^+ ALL202スタディーを行いました。したが、Ph陰性の群は、非AYA世代とは異なる小児のプロトコルで治療を行う研究を行いました(JALSG ALL202U)。その成績は従来の治療研究のAYA世代の成績と比べると極めて良い結果が得られています。表19

アメリカで1997年に、同じAYA世代で成人のプロトコルで治療を行う群と小児のプロトコルで治療をする群に分けるという研究がおこなわれました。その結果でも大きな差があることがわかりました。表20を良く見てみると、大人のプロトコル、小児プロトコル、同じ年代でもプロトコルが違うだけでこんなに生存期間が変わってしまう、ということがわかります。では、「いったいどこに問題があるのか?」というところにはステロイド(レアスバラギナーゼ)の量が違います。またアントラサイクリンの量が、小児は少ないです。逆に中枢神経の予防が小児は強力に行われます。そこでJALSGではこの以前のA

LL97研究をベースにして、もう少し治療強度を上げる、つまりステロイド、ビンクリスチンの量を増やしたプロトコルを作り、それを使って小児のグループと共同研究を行いました。表20

やってみてわかったことは、この治療は副作用が非常に厳しくてとても辛いということです。実は一般的な認識と違って、身体的には大人よりも子どもの方が強いのです。最後まで治療をやりきれず、内科医は後ずさりしてしまいました。同じ年代（20歳～29歳）に行う治療なのに、小児のプロトコルで治療を始めると使う薬を減らしたり、躊躇したり、ということがありました。しかし出てきた結果は小児のプロトコルの方がずっと良く、5年間の無病再発率は73%でした。同じ年代にそれまでの成人で使っていたプロトコルでは45%ですから、とても高い結果が得られることが実感できました。表19

結果として現在は、AYA（高校生～若年成人）世代のALLには小児のプロトコルが推奨されます。表21

・Ph-非若年ALLの治療

次にAYA世代ではない30才以上の成人のPh-ALL治療について触れてますが、あまり治療法の改善はありません。つまり標準治療が確立されてないわけですが、ALLに限らずがん治療では6割～7割の生存が得られないと標準とは言えません。そこで、AYA世代ではないが若い成人のPh-ALLの患者さんに対する治療では、まず寛解導入後の地固め

療法のところを工夫したらどうか、という検討を重ねました。たとえば代謝拮抗薬を大量に使う、その後に適応があれば同種移植を選択する、などです。表22

まだPh-ALLで非AYAに対するJALSG ALL2020の結果は出ておりませんが、当院におけるデータでざっくりお話しすれば、数多くはありませんがPh-ALLの患者さんは全員長期生存していて、ALL2020の治療成績はALL97に比べて良いと言えます。

・バーキット白血病／リンパ腫

これも当初はPhと同じ治療を行っていた、あまり良い成績は得られませんでした。しかし、アルキル化薬を大量に使うことで良い結果が出るのがわかってきました。さらに、このバーキットリンパ腫は成熟しているB細胞の白血病化です

Ph-AYA-ALLの治療方針

- ・思春期・若年成人(AYA世代)ALLは、小児治療プロトコルによる治療が推奨される
- ・国内では、小児治療プロトコルを用いて、15-24歳のPh-ALL患者の臨床研究が行われ従来の治療法より優れた成績が出された(JALSG ALL202-U)

表 21

Ph-非若年者ALLの治療方針

- ・30歳以上のPh-非若年者ALLは、標準的な治療法は確立していない
- ・アントラサイクリン、アルキル化薬、ビンカルカロイド、副腎皮質ステロイド、アミノ酸酵素阻害薬などの併用療法の寛解導入療法、代謝拮抗薬の大量療法を含む地固め療法と維持療法(CR後2年間)が基本
- ・地固め療法では、適応があれば同種造血幹細胞移植療法(Allo-HSCT)を選択する

表 23

AYA-ALL治療は何歳まで

- ・GRALL/PMH:小児プロトコルコンセプトを60歳まで適用; CR93.5%/89%, 61%(3Y-OS)/63%(5Y-OS)
- ・ただし、EDはGRALL-13%(年齢>45yo)/PMH 20%(年齢>50yo)
- ・15-30歳はAYA-protocol
- ・31-45歳はAYA-protocol(減量)

表 22

から、抗CD20モノクローナル抗体（リツキサン）が効きます。ドイツで行われた研究で見ると、大量のメソトキレートを組み込み、初回からリツキサン

を加えるという併用化学療法で寛解率88%です。ただし成績の中を見ると、55歳以上とそれ未満ではやはり成績に差が出ているようではあります。表24

高齢者ALLの治療方針

- ・Ph-高齢者ALLに対する標準的治療は確立していない
- ・合併症が少なくPS良好の高齢者ALLはPh-非AYA-ALLと同等の治療を選択
- ・糖尿病、高血圧、脳血管障害などの合併症を有する高齢者では、強力な併用化学療法は副作用のために十分な効果を得る事は難しい

表 25

バーキット白血病／リンパ腫の治療方針

- ・FAB分類でL3に分類されていたこのALLは、WHO分類では、Burkittリンパ腫と同じグループに属した成熟B細胞の白血病
- ・Hyper-CVAD療法やCODOX/IVAC療法など、アルキル化薬/代謝拮抗薬の大量療法を積極的に用いる
- ・抗CD20モノクローナル抗体薬を加えると更に治療成績が向上

表 24

・高齢者のALL治療

Ph⁺ ALL については、前述しましたようにイマチニブを用いて治療を開始していけば、それなりの成績が出ています。しかし Ph⁺ ALL の高齢者の治療は、今のところこれという治療法が確立しているとはいえません。しかし、もし全身状態が良好な高齢者であれば、先ほど示した AYA 以上の年齢の若年 ALL の患者さん達と同じ治療法を適用することで、同じような成績を収めることができそうです。

つまり AYA 世代への治療法が良い成績を収めたことから、できるだけこれを高齢者へも適用してしっかりと治療していく、という方向性が1つ見えたことになります。とは言え、合併症（糖尿病、高血圧、脳血管障害など）があれば無理ですから、ここはひとつそれぞれに工夫しながら、今後出てくる新しい治療薬の治療に積極的に参加していくということもたいせつかと思えます。表25

・再発・治療抵抗性ALLの治療方針

初回治療でいったん寛解に入ってもその後で再発した ALL、あるいは初回治療で寛解に入らない ALL は、なかなか難しいのが現状です。できれば再発後にもう一度初回と同様の治療を行い、可能であれば同種造血幹細胞移植を選択します。初回寛解から再発までに2年以上あれば、初回と同じ治療を試す価値はあります。再発 ALL の治療は再発させないこと、つまり初回治療をしっかりと行うことになります。

救療療法は、あまり良い成績とは言えません。欧米の成績をみても寛解率が7%程度です。つまり再発してしまうと、未だに良い治療は無いのが現状です。そこでもう一つの選択肢としては新規薬剤の臨床試験に参加して、新しい薬の開発を待つことになります。表26

ALL治療のこれから―新規治療薬

ではその期待される新しい薬の開発はどのような状況でしょうか。新規薬として期待されているものをまとめました。表27

比較的成功しているのは抗体薬かもしれませんが、ALL だけではなく CML でも、イマチニブに抵抗性になってしまいう遺伝子異常の患者さんに対して効果がある薬として、開発されたのがポナチニブです。現在治験中ですが、ただ副作用が

再発・難治性ALL治療の改善点

微小残存白血病 Minimal Residual Disease (MRD) の除去

1. 化学療法の治療強度を上げる
2. ALL細胞が有する分子を標的とした薬剤の導入
 - ・ 抗体薬
 - ・ アスパラギン酸の枯渇
 - ・ キナーゼ阻害薬 Kinase inhibitors
 - ・ JAK-STAT 経路の阻害薬/調整薬
 - ・ プリン誘導体 Purine nucleoside phosphorylase
 - ・ Liposome-VCR, etc

表 26

ALLの新規治療薬

急性リンパ性芽生性白血病(ALL)の表面抗原タイプとこれらに対する抗体薬

表面抗原	サブタイプ	白血病細胞の表面発出率>20%の患者割合	抗体薬
CD19	B-precursor	95~100%	Blinatumomab
CD20	Mature B-ALL	94~100%	Rituximab
CD22	B-precursor	23~41%	Epratuzumab
CD22	Mature B-ALL	60~96%	Inotuzumab Ozogamicin
CD33	B-precursor	69~100%	Gemtuzumab Ozogamicin
CD33	T-precursor	17~26%	
CD33	Ph-ALL	40%	
CD52	B-precursor	9%	
CD52	T-precursor	79%	Alentuzumab
CD52	Ph-ALL	77%	

B-precursor: 前駆B細胞, Mature-B: 成熟B細胞, T-precursor: 前駆T細胞, Ph+ALL: フィラデルフィア染色体陽性ALL

Ponatinib	BCR-ABL TKI	Ph+ALL T315Iにも有効
Nelarabine	代謝拮抗薬(プリンアナログ)	T-ALL
Cladribine	代謝拮抗薬(プリンアナログ)	R/R ALL

表 27

強く、血管障害（心筋梗塞や脳梗塞）が出る傾向にありますのでどう使っていくのが課題かなと思います。また CD 22 の抗体薬（表28）の他、核

Inotuzumab Ozogamicin (IO) イノツズマブ・オゾガマイシン

抗CD22モノクローナル抗体にカリキアマイシンが結合

ALL細胞内に入りカリキアマイシンが放出され、殺細胞効果をあらわす

カリキアマイシンはDNAの二重鎖を阻害

細胞死を誘導する

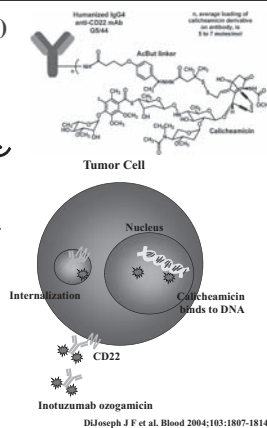


表 28

クロファラビン

- ・商品名 エボルトラ
- ・デオキシアデノシンの誘導体で、DNAポリメラーゼαおよびリボヌクレオチドレダクターゼを阻害
- ・第二世代のプリン拮抗薬
- ・小児&AYA RRALL(1-21歳) 52mg/m²/div x 5dで29.5%の奏効率(CR+CRp+PR)
- ・2013年6月 再発・難治性小児ALLに承認

表 30

ネララビン

- ・商品名 アラハンジー
- ・T-ALL/LBLの治療薬
- ・2005年10月FDA承認、2007年10月本邦承認
- ・Ara-Gのプロドラッグ ara-GTPとなりDNA合成阻害
- ・1500mg/m²/div D1,3,5 RRT-ALL:CR47%
- ・痙攣、神経毒性がDLT
- ・JALSG-T-ALL213のCONに組み込まれ有効性を検討中

表 29

酸代謝薬のネララビン（表29）、クロファラビン（表30）がありますが、おそらく間もなく使えるかと期待をしてみています。これらの薬剤は、小児では治療薬と



2016年7月31日
つばさ定例フォーラムにて、ご講演

して使っていますが、成人には使えない薬もいくつかあります。

まとめ

ALLの治療は、AYA世代ではとても成績が良くなっています。一方、非AYAについては工夫が必要ですが、まもなく前述したように新規薬が次々に出てくる予定ですのでこれに期待し、それぞれの患者さんが可能な限り良好な状態を保って過ごしてほしいと思っています。

質疑応答

Q. 治療の副作用で視力低下があるのですが、治療が終われば治りますか？

A. 視力低下の原因となったのが薬剤の副作用であれば、その薬剤によってもとに戻るものと戻らないものがあります。それが中枢神経に芽球が入って視神経にダメージを与えたのであれば、治療によってALLが治っても戻りにくいかもしれません。

もう1つ考えられるのは、治療で

骨髄抑制が起きたときに何らかのウイルス感染を起こして視力低下を起こしたのであれば、感染を治療すれば回復するかもしれません。いずれにしろ、眼科の先生にもご協力いただいてきちんと調べる必要があります。

Q. アメリカ在住です。日本の血液内科でもたくさん骨髄穿刺をしますか？

A. 骨髄穿刺（マルク）は、ALLに限らず血液がん治療では不可欠です。そこで診断時に細胞の遺伝子を見極めるためにまず1回、次に最初の寛解導入療法が終わった時にきちんと白血球細胞を叩いているかどうかを判断するために行います。場合によっては治療の途中でもマルクが必要なものもあります。私共としてもなるべく痛くないように工夫しつつ、最低限の回数は行います。ただ地固め後に1度マルクでCRを確かめてから、維持療法の期間にはほとんどやりません。つまり治療後のフォローアップの時期は末梢血液の状態だけを見て行き、もし血液に異常があればマルクで確かめることにしています。

Q. 男性・67歳です。60歳で最初の治療、64歳で再発して1年後に臍帯血移植を受けました。その後は順調に回復して元気ですが、再々発がとも気になります。移植後に完全寛解に

なっても再発した例はありますか？

A. 再発したものの幸い臍帯血移植が行えて、現在もお元気な様子ですね。ただ今後、残念ながらまた再発しないとははっきりとは言えません。これまで述べましたように、微小な白血球細胞が残っていれば再発してきます。臍帯血移植をしたことで得られた免疫機能がしっかりと働いていれば、その微小残存病変も押えてくれると思いますが、予測は難しいです。

ただ仮に再発しても、今は高齢者も元気なら若い人と同じプロトコルでしっかりと治療する時代ですから、ともかく全身の健康を保つように過ごしてください。

Q. 初期治療が完了した後、どのくらいの頻度で診てもらいに行くのが良いですか？

A. 私の施設では、1年間はしつこく毎月来てもらっております。そして2年目くらいから徐々に間を空けて、2か月おき、3か月おきになります。理由は先ほどからお話している通りで、白血病クロンが残っていれば最初に1年くらい出てくることが多いです。そして年々、再発のリスクは減って行きます。

2016年7月31日 本文、質疑応答共につばさ定例フォーラムで収録

あとがき

フォーラムでのご講演終了時、薄井先生が「2度目のMMSのチャリティーコンサートがありますので、皆さん是非おいでください」とお薦めになりました。MMSは、音楽と医薬の学生がたった1日のために組む交響楽団です。最初は2011年3月19日の予定でしたが東日本大震災があつたためその2年後の3月に延期され、桜が満開の上野で開催されました。そして今年は11月3日に東京オペラシティーでの公演でした。今回も若さ溢れるステージに、それぞれに違う立場で日々研鑽している人の集まりだからこそその一体感、一期一会の輝きを感じました。

ところで会場で配布されたパンフレットにあつた、薄井先生のプロフィール「好きな食べ物、ワインに合うもの。好きな漢字は、完全寛解」。わかる人にはわかる「漢字」に、同行した仲間達としばし談笑しました（橋本明子）

Information

がんを学ぶ

ganclass.jp
ひとりのがん、みんなの力を。

ファイザー（株）が提供しているがん患者さんとご家族向けのサイト「がんを学ぶ」でも、急性リンパ性白血病についてわかりやすく解説されています。スマートフォンからの閲覧も可能ですので、閲覧をお薦めします。

URL : <http://ganclass.jp/kind/all/>

ひと



小児血液腫瘍を克服して大人になる人たちを ずっと支えたい

あけぼのクリニック 石本 浩市 さん

治療の飛躍的な進歩により、小児がん患者の多くが治癒する時代となった今、晩期合併症などの身体的ケアから心理的なケアにいたるまで、長期フォローアップの重要性が問われています。高知県南国市のあけぼのクリニックで小児科医師として活躍する石本浩市先生は、長期フォローアップの先駆者。小児がん経験者を見守る石本先生の優しいまなざしが、今日も一人一人に優しく注がれています。

今や小児白血病は治癒する時代 とはいえ、様々な課題も

順天堂大学を卒業後小児科医になり、約20年にわたり子どもの白血病や小児がんの診療に従事してきました。この間、治療技術は目覚ましく向上し、多くの小児がん患者さんは治る時代になりました。中でも小児白血病は薬の投与のみで治った最初のがんであり、近年のがん治療のサクセス・ストーリーの最たるものとされています。喜ばしいことに、私たちが治療にかかわってきた子どもたちの多くが治癒し、今や成人になりつつあります。

ます。実際に社会人として活躍している人も少なくありません。中には看護師や医師になった人もいます。

その一方、様々な問題もあって苦労している患者さんも少なくありません。小児がんに対する社会の認識不足のため実際に治っているのに入学や就職の際にハンディーを負ったり、また治療による慢性的な副作用（晩期合併症）に苦しんだりしている人もいます。

晩期合併症は投与された抗がん剤や放射線照射が原因で起こりますが、具体的には輸血によるC型肝炎、成長障害、神経障害、側湾症、心理社会的問題など多岐にわたります。厳しい治療により治癒した後も様々な障害と闘わねばなりません。

日本初、順天堂大学に小児のための 長期フォローアップ外来を創設

私は1988年に順天堂大学に小児がん経験者のための長期フォローアップ外来を、日本で初めて開設しました。対象は高校生以上になった元小児がん患者

ですが、彼らのほとんどは元の病気が治っているものの、晩期障害や様々な心理社会的問題を抱えているために、この外来で診察のみでなく様々な相談にのっていました。

そんな東京での第一線の小児医療にピリオドを打ち、故郷の高知県南国市に戻ったのは、2010年です。故郷で内科小児科のあけぼのクリニックを開院し、地域医療に活動の軸足を置きました。

これまでの小児がんの患者さんとの付き合いは終わったと感じていたのですが、縁は続くものですね。例えば、「結婚します」と式に招待されたり、「子どもが生まれました」とうれしい報告があったり…。その一方、「二次がんを発症しました」という残念な相談もあります。ある意味、一生のお付き合いなのですね。

また、小児がん経験者の方々と新たなお付き合いも始まりました。地元で治療を受けていた小児がん経験者は、進学や就職で地元を離れることもあります。が、その際主治医とも離れてしまいま

すから、問

題が起きた

時、どこへ

行ったら良

いかかわら

ない、とい

う事態も起

きるのです

ね。そんな

中、こんな

四国の地方都市ですが、「長期フォローアップに詳しい医者がいる」ということを聞きつけた小児がん経験者の方々が来院されるようになりました。

日本全国どの地域でも 適正な治療を受けるため フォローアップ手帳を発行

小児がんの治療は長期にわたるケースが多く、小児期から思春期、成人期にいたるまで切れ目のない診療体制が求められています。とはいえ、小児科と内科の連携がなかなか難しく、ほとんどできていない状況です。小児科でずっと診療





した方がいいという意見もあるし、早めに内科にバトンタッチした方がいいという意見もありますが、一長一短でそのあたりも手探り

状態です。医療記録に関しては、愛媛県立中央病院小児科の石田也寸志先生が「フォロアアップ手帳」を提唱し、そこにすべての治療記録を掲載して、日本全国の地域でも適正な治療が受けられる、という活動がずっと始まったばかりです。私が日本で初めて創設した長期フォローアップ外来も全国的に開設の機運が高まりつつありますが、なかなかうまく機能していないのが現状です。小児がんが治癒したからいいんじゃないかという意識が医者にも患者にもあるのかもしれないですね。もちろん、何もなければいいのですが、特に、骨髄移植を受けられた晩期合併症のリスクの高い人が、かなりフォローアップから漏れ落ちているのが、現状だと思います。

同じ仲間が体験を語り合う 小児がんキャンプ

幼い子どもががんになった時、そのインパクトは本人はもとより、ご家族にとっても計り知れないものがあります。それだけに、家族全体を視野に入れたト

タルで継続的なサポートが必要で。そんなサポート活動をしていた順天堂時代の1997年夏、7人の小児がんの子どもたちが、俳優のポールニューマン氏（故人）が主催する米国コネチカット州のキャンプに招待されました。オープンから10年目を迎えていたこのキャンプには、先輩の小児がん経験者がカウンセラーとして参加しており、後輩の小児がん患者の面倒をよく見ていました。子どもたちは温かい雰囲気の中、同じ経験をした仲間にしからぬ思いを語り合い、短い間に強い絆が生まれていました。小児がんという過酷な体験をした子どもたちにとって、こういう語りの場は必要です。帰国の翌年、日本でも小児がんのキャンプが始まり、来年でそのキャンプも20年を迎えます。

自分の足で立ち、人生を拓くため 保護的ケアから自立支援へ

小児科のスタッフは、子どもや家族の方々を守るようにケアしていますが、やがて子どもは成長して大人になるわけで、そこをいつまでも保護的な立場で接しているのはよくない。小児科の保護的なケアに慣れきってしまふと、成人の内科の先生とうまくいかなかったりしますから、その点も難しいところですね。自立を促すような支援をしていかなければなりません。小児期から成人期の移行、バトンタッチを上手にこなすてはいけないのですが、難しい問題ですね。

小児がん経験者は、晩期合併症をはじめ、大人になって社会に出た時、自分の病気をどのように周りに伝えるか、理解を求め自分らしく生きていくのか、様々な心理的な課題を抱えています。医師、看護師、ソーシャルワーカーなど様々な専門職が連携した支援が必要だと思います。小児がん経験者もまた、自分の病気をきちんと理解して、自分の体調のことは、自己コントロールする。つまり自分の足で立ち、自分の人生を拓いていってほしいと願っています。

篤志家の寄附により地元で 小児がん経験者のシンポジウムを開催

2016年10月8日には、南国氏のJA高知病院コミュニティホールにおいて、「社会で活躍する小児がん患者」をテーマに、シンポジウムを開催しました。小児がん経験者がどのように病気に向き合ってきたのか、あるいは現在の仕事の内容や病気による影響など、小児がん経験者5名に本音のところを発表していただきました。愛媛県立中央病院の石田先生には、小児がんの合併症についてお話しただくとともに、支援者の立場として、つばさの橋本明子理事長に登壇していただき、語りつくせぬ経験談を社会にフィードバックすることで、小児医療の向上を目指すとお話していただきました。パネルディスカッションでは、様々な意見が飛び交いましたが、本当に有意義なシンポジウムになったと思います。

広がりゆく支援の輪 地域ならではの温かさ

このシンポジウムは、南国市在住のご夫婦の寄附により、開催することができました。そのご夫妻は、私が小児がんの支援をしていることをご存知で、「活動に使ってください」と、多額のお金を寄付されました。事情を伺うと、昭和20年代に当時中学生だったご主人の弟さんが、白血病で亡くなっているのです。そんな思いを小児がん医療の向上につなげようと、今回のシンポジウム開催となったのですが、おひざ元の南国市には地域ならではの温かさが息づいていると思います。育児放棄や虐待など、子どもや保護者をめぐって悲しいニュースも耳にするとありますが、南国市では母子手帳を発行する際に、保健師が時間をかけて妊婦から話を聞き、厳しい環境で育った母親や育児に不安を抱える母親には、行政と医療機関が連携して支援を行っています。また南国市の出生数は年間約400人で推移しており、厳しい環境の子供や親には小児科医、保健師、保育士や学校の先生方と連携して、きめ細かい支援を行っています。私も地域医療の一端を担う小児科医として、小児がん経験者のよき相談相手となりながら、支援してきたいと思っています。



血液医療

最前線の リーダーを 訪ねる

No.10

慢性骨髄性白血病のより深い理解のために

世界 CML デーの 9 月 22 日（2016 年）大阪でつばさのフォーラムが開催されました。CML の現状と今後の展望をわかりやすく講演されたのは、近畿大学医学部の松村到教授。今回は、フォーラムのテーマである「CML の深い理解」に加え、最善の治療について、お話を伺いました。（インタビュー：大原純子）



近畿大学医学部
血液・膠原病内科 主任教授

松村 到 先生

<プロフィール>

昭和59年大阪大学医学部卒業。大阪大学医学部附属病院第二内科研修医から、大阪大学医学部医学部付属病院血液内科・病院教授を経て、現職。専門は、白血病、分子標的治療、造血幹細胞移植。日本血液学会が実施する慢性骨髄性白血病の観察研究「新TARGET」の責任者を務める。

I. 慢性骨髄性白血病（CML）治療 の現状と今後の展望

はじめに

9 月 22 日は「世界 CML デー（慢性骨髄性白血病の日）」です。CML 患者さんの病気に対する認識を深める日として関連団体が制定しました。世界中の CML 患者さんが CML に向き合うこの日に、CML に対する理解を深め、よりよい治療生活を送っていただきたいと思います。

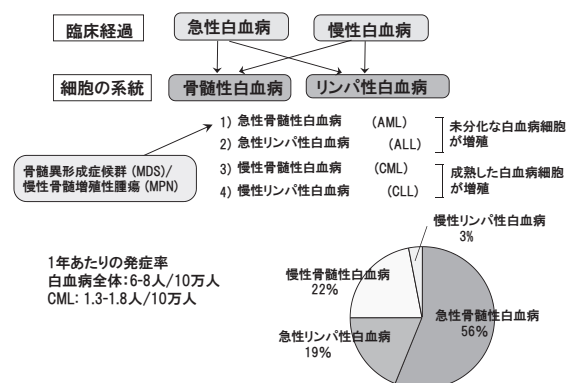
慢性骨髄性白血病（CML）とは

血液の中には、酸素を運搬する赤血球、細菌やウイルスを排除する白血球、血液を固める血小板があります。これらの血球は、すべて骨の中心にある骨髓の中に存在する造血幹細胞から作り出されます。

この造血幹細胞に染色体・遺伝子異常が起こること、白血病が発症します。白血病は、臨床経過から急性白血病と慢性白血病、細胞の系統から骨髄性白血病とリンパ性白血病に分類されます。この 2×2 の組み合わせで、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）の 4 つの病型があります。わが国の白血病の中で発症頻度が最も高いのが AML で、CML は 2 番目です。CML の発症率は 10 万人あたり、1.3～1.8 人で、正確な統計はありませんが、わが国の CML 患者さんは 20,000 人程度と予想されています。（図 1）

図1

白血病の分類



ヒトの染色体は 46 個あり、それぞれに番号がついています。CML は染色体の 9 番と 22 番が相互転座をきたすことで発症します。9 番染色体には ABL という遺伝子があります。9 番染色体には ABL という遺伝子があります。クロシンナーゼは、エネルギー伝達酵素の一つで、増殖因子の刺激などを受けて細胞を増殖、生存させます。一方、22 番染色体には BCR という遺伝子が乗っています。この 9 番と 22 番目の染色体がそれぞれ切断され、パートナーを替えてつながることを相互転座と呼びます。このようにしてできた派生 22 番染色体のことをフィラデルフィア染色体と呼びます。このフィラデルフィア染色体上に BCR-ABL というキメラ遺伝子が形成され、BCR-ABL 蛋白が産生されます。BCR-ABL 蛋白は ABL がも

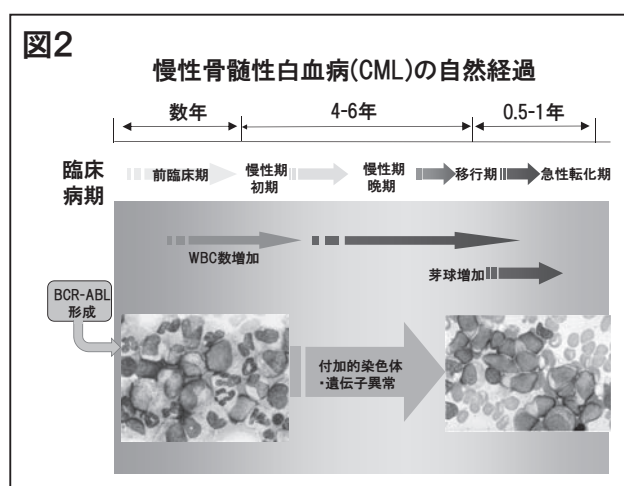
ともと持っていたチロシンキナーゼ活性を有し、しかも、常にスイッチが入った状態となりますので CML 細胞内で増殖・生存シグナルを発し続け、CML 細胞の過剰な増殖・生存の原因となります。

「CML が遺伝子の異常で起こるのであれば遺伝するのですか？」という質問をよく受けますが、フィラデルフィア染色体や BCR-ABL の異常は血液細胞にだけ見られ、遺伝する病気ではありません。フィラデルフィア染色体が形成される原因の一つとして放射線被爆が知られていますが、大多数の患者さんで原因は解明されていません。

次に CML の診断について説明します。末梢血の血液検査で CML が疑われたら、末梢血を用いて RQ-PCR 法という検査で BCR-ABL 遺伝子が存在するかどうかを調べます。RQ-PCR 法の結果が出るまでに約 1 週間かかります。それと同時にまたは RQ-PCR 法で BCR-ABL 遺伝子検査が陽性であれば、骨髓検査を実施し、G-バンド法という染色体検査を行います。患者さん方が嫌がられるマルクという検査です。G-バンド法は検査結果が出るまで約 3 週間かかります。フィラデルフィア染色体が存在するかどうか調べるだけなら、FISH 法という染色体検査もあります。この検査は、骨髓液だけではなく末梢血でも解析可能で、1 週間程度で結果が判明します。「FISH 法のような非侵襲的な検査がある

のに、なぜ G-バンド法を行うのでしょうか？」と疑問に感じられる患者さんが多くおられます。それは、FISH 法ではフィラデルフィア染色体しか評価できず、CML 細胞にフィラデルフィア染色体以外の染色体異常がある場合、病状評価が違ってくるためです。また、治療過程において、約 20% の患者さんで、CML 細胞でない細胞に染色体異常がみられるからです。こういった異常が起こっていないかどうか、また、一度見られた異常が消失しているかどうかを確認するために、骨髓検査による G-バンド法の検査は診断時だけでなく、治療経過中において年に 1 回行うことが推奨されています。

CML の自然経過について説明します。正常造血幹細胞にフィラデルフィ



ア染色体 (BCR-ABL) が形成されますと、この細胞が CML 幹細胞として増殖しつつ CML 細胞を産生し続け、数年後に末梢血で白血球増加が認められます。この時期を慢性期と呼びます。

慢性期は 4～6 年続き、その間に付加的な染色体や遺伝子の異常が蓄積されていきます。その結果、芽球という未熟な CML 細胞が増えるようになります。この時期を移行期と呼びます。移行期はおおよそ半年～1 年続き、その後、急性転化期となります (図 2)。急性転化期では、骨髓や末梢血中で芽球が増加し、急性白血病のような病状になります。脾臓や肝臓が腫れ、通常の血液細胞が減少し、感染症による発熱や血小板減少による出血傾向もみられます。急性転化してしまふとあらゆる治療に抵抗性となり、造血幹細胞移植を実施しても、予後は不良となつてしまいます。この病期進行を予測するためのリスク分類としては Sokal スコアが代表的です。年齢、脾臓の腫れ、血小板数、末梢血の芽球の比率を用いて計算され、低リスク、中間リスク、高リスクに分類されます。それ以外には Hasford 分類や EUTOS スコアなどのリスク門類が用いられることもあります。

CML 治療の現状

ここからは治療のお話です。今回のフォーラムは、製薬メーカーではなく、つばさの会の主催です。ご参加の患者さん・ご家族の皆さんには、一般名で

薬を説明されてもピンとこないと思いますので、聞きなれた商品名で説明させていただきます。ご了承ください。

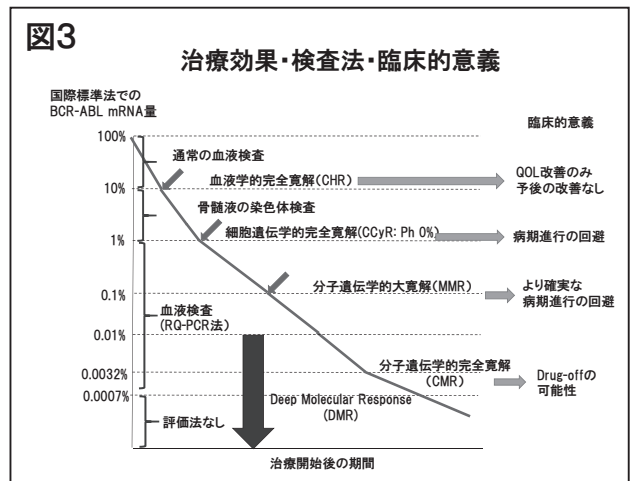
ほとんどの患者さんは、慢性期に診断されますので、CML 治療の最大の目的は、移行期／急性転化期への病期進行を回避することにあります。

では、慢性期 CML の従来の治療成績を振り返ってみましょう。従来、CML 治療には良い薬がなく、1970 年代までは、外来でハイドロキシウレアやブスルファンなどの内服薬による治療が行われていました。しかし、10 年以内にほとんどの患者さんが急性転化をきたし、亡くなつてしまいました。1980 年代にインターフェロンが開発されました。インターフェロンは、一部の患者さんには高い治療効果をあげましたが、多くの患者さんは依然として急性転化をきたしてしまいました。1980 年代後半になると造血幹細胞移植の治療成績が改善し、慢性期 CML に対する標準治療法に位置づけられ、広く行われるようになりました。とはいえ、造血幹細胞移植は命がけの治療です。移植後 5 年の生存率は 50～60% にすぎません。また、移植後が成功したとしても、一部の患者さんでは GVHD という移植片対宿主病が持続し、QOL が損なわれてしまいます。このようなリスクと不利益がありますが、造血幹細胞移植は現在でも確実に慢性期 CML を治癒させる治療法であるこ

とに変わりはありません。

そして、2001年にチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であるグリベックが登場しました。CMLの原因分子であるBCR・ABLという蛋白質にはATPというエネルギーのもとになる分子が入り込むポケットがあります。そのポケットにATPが入り込むことで、過剰な増殖・生存シグナルが発せられます。グリベックはこのポケットに入り込み、BCR・ABLのシグナルをブロックする薬剤です。日本血液学会が実施した「TARGET」という観察研究の結果によれば、わが国の日常診療におけるCML患者さんの5年生存率は95・1%と、画期的な治療成績です。グリベック以降に開発された第二代TKIも、その後実施中の「新TARGET」という観察研究において極めて高い有効性を示しており、慢性期CMLの患者さんはCMLが原因で亡くなることはほとんどなくなっています。

一方、それまで慢性期CMLに対する治療の主役であった造血幹細胞移植は、グリベックの市販以降、実施数が激減しました。現時点では、慢性期CMLに対する移植適応は、第二代TKIも効かないT315Iの点突然変異が認められる患者さんに限られます。しかし、後で説明しますようにT315Iの点突然変異にも有効なアイクルシグという新薬が2016年11月に発売されました。このためT315

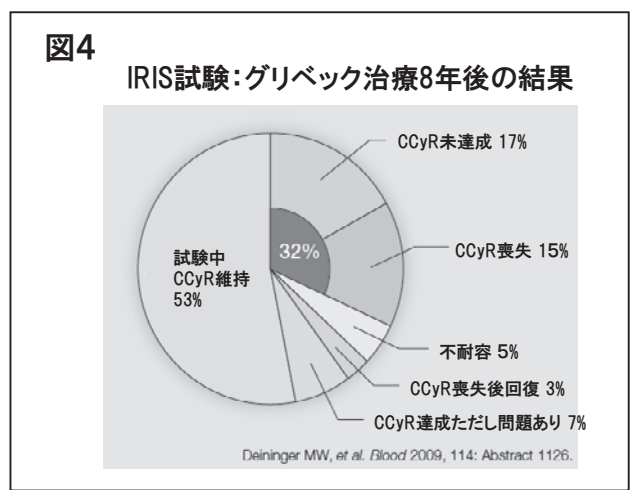


I変異を有する患者さんにも移植が必要なくなるかもしれません。

CML治療における治療効果を評価する検査法として、末梢血血液検査、染色体検査、RQ-PCR法があります。CMLではRQ-PCR法として国際標準法によるBCR・ABL (BCR・ABL IS) 値の測定が行われます。図3の横軸は治療開始後の期間、縦軸はBCR・ABL IS値を示し、それぞれの治療効果の深さに応じた検査法、各治療効果の臨床的意義を示しています。治療開始時のBCR・ABL IS値はおおよそ100%で、この時点では数kgのCML細胞が体内に存在します。TKI治療を開始後、CML細胞が減少し、末梢血の血液検査結果が完全に正常化した状態を血液学的完全寛

解（CHR）（BCR・ABL IS 10%に相当）と呼びます。しかし、この段階では骨髄中にCML細胞が依然として残っています。ここから治療を継続し、さらにCML細胞が減少し、骨髄液の染色体検査でCML細胞が検出でなくなつた状態が、細胞遺伝学的完全寛解（CCyR）（BCR・ABL IS 1%に相当）です。ここから先の治療効果はBCR・ABL IS値でしか評価できません。BCR・ABL IS値が0・1%以下の治療効果を分子遺伝学的大寛解（MMR）と呼びます。さらにCML細胞が減少し、RQ-PCR法でBCR・ABLを検出できないBCR・ABL IS値0・0032%未満（これまでの検出感度は0・0032%）を分子遺伝学的完全寛解（CMR）と呼んできました。しかし、RQ-PCR法の感度がさらに高まることが予想され（現在は日常診療で0・0007%まで測定可能）、分子遺伝学的効果はBCR・ABL IS値が低下したLogの大きさで表記することとなりました（0・01%であれば100%から4Log減少であるのでMR4・0と表記）。また、BCR・ABL IS値0・01%（MR4・0）より深い治療効果をDeep Molecular Response（DMR）と呼ぶことが一般的となりました。

各治療効果の臨床的意義について説明します。CHRを達成しますと患者さんのQOLは改善されますが、予後は全く改善されません。一方、CCyRを達成しますと、ほとんどの患者さんで病期進行が回避されます。さらに、MMRを達成・維持しますと、ほぼ確実に病期進行が回避されます。従って、MMRを達成・維持することでCMLの最も重大な治療目的が達成されたこととなります。さらに深いCMRあるいはDMRになりますと、将来のDrug-offの可能性があると考えられています。図4は、グリベック治療8年後の結果です。CCyR未達成の患者さんが17%、CCyR達成後に喪失した患者さんが15%、副作用のためグリベックを継続できなかった不耐容の患者さんが5%、CCyR達成後回復した患者さんが3%、CCyR達成後問題あり7%がいます。つまり37%の患者さんがグリベックの恩恵を十分受けていません。最も高頻度に見られるグリベック抵



抗性の原因はBCR・ABL遺伝子の点突然変異です。また、Srcファミリーとよばれるチロシンキナーゼの活性化もグリベック抵抗性の原因となります。

グリベックが効かない患者さんには、第二世代TKIであるタシグナ、スプリセル、ボシユリフの3種類の薬のどれかが投与されます(図5)。これらの第二世代TKIは、試験管の中でグリベックと比較して数十～数百倍の効き目があり、グリベックが効かない点突然変異にも有効性を示します。BCR・ABLに対する高い阻害作用に加えて、タシグナはグリベックよりもBCR・ABLに対する選択性を高めた薬剤です。一方、スプリセルとボシユリフは、BCR・ABL以外にSrcファミリー

図5 CMLに対して国内で使用可能なTKI

	グリベック ATP競合的阻害	タシグナ ATP競合的阻害	スプリセル ATP競合的阻害	ボシユリフ ATP競合的阻害	アイクルシブ ATP競合的阻害
イマチニブを対照としたABLに対する阻害効果	1倍	20倍	325倍	50-200倍	130倍
阻害効果の特異性	PDGFR>c-KIT>ABL	ABL>PDGFR>c-KIT	Srcファミリー(Src, Lyn, Lok, Fynなど), Ephrinファミリー, Tecファミリー-PDGFR,c-KITを阻害	Srcファミリー(Src, Lyn,Hokなど)を阻害PDGFR,c-KITの阻害作用は弱い	ABL>VEGFR>FGFR, PDGFR,c-KIT,FLT3も阻害
抵抗性の点突然変異	各種	Y253F/H, E255K/V, T315I	V299L, F317L/A, T315I	T315Iなど	In vitroでT315Sを含むすべての変異に有効
血中半減期	13時間	24時間	3.6時間	22.5時間	18時間
主な非血液毒性	皮膚 体液貯留 肝障害 筋肉痛または関節痛	心血管障害 QTc延長 肝酵素上昇 血糖値の上昇	胸水貯留 心室液貯留 肺高血圧症 消化管出血	下痢 皮膚 肝障害 全身倦怠感	心血管障害 肺炎 リバーゼ上昇 皮膚
標準投与量・方法	CP: 400-600mg, qd AP/BP, PhALL: 600mg, qdまたは400mg, bid	CP: 300-400mg, qd AP: 400mg, bid	CP: 100-120mg, qd AP/BP, PhALL: 70mg, bid	CP: 500mg, qd	CP/AP/BP: 45mg, qd
承認状況	CML-CP/AP/BP, PhALLに承認	CML-CP/APに承認	CML-CP/AP/BP, 難治性PhALLに承認	一次治療抵抗性のCML-CP/AP/BP	一次治療抵抗性のCML-CP/AP/BP, PhALL

のチロシンキナーゼも阻害します。

第二世代TKIの3種類の使い分けですが、投与中のTKIの効きが悪かった場合は、BCR・ABL遺伝子の点突然変異の有無を調べることが重要です。第二世代TKIであるタシグナ、スプリセル、ボシユリフはそれぞれ有効性を示す点突然変異が異なっていますので、最も相性の良いTKIを選ぶ必要があります。ただ、現時点では点突然変異の検査は保険承認されていません。外注検査として実施できますが、その際には4万5000円程度の患者さんの実費負担となります。また、どの第二世代TKIもT315I変異には有効ではありませんが、2016年11月にはT315I変異を含むすべての点突然変異に有効な第三世代TKIのアイクルシブが発売されました。

第二世代のTKIはそれぞれ服用の仕方も違います。タシグナは1日2回、1回400mgを食事の1時間以上前、または2時間以降、12時間毎を目安に内服していただきます。ただし、後で説明します初発慢性期CMLの場合には、1回服用量は300mgです。スプリセルとボシユリフは、1日1回食後に服用していただきます。

初発慢性期CMLをグリベックで治療した場合、第二世代TKIで治療開始するよりも、CML細胞は「ゆっくり」減少していきます。一方、第二世代TKIで治療開始した際にはグリベックで治療開始した時よりもCML細胞は

図6 初発慢性期CMLに対する第二世代TKIとグリベックのランダム化比較試験

治療効果	ENESTnd			DASISION	
	タシグナ 300mg, BID	タシグナ 400mg, BID	グリベック 400mg, QD	スプリセル 100mg, QD	グリベック 400mg, QD
CCvR					
12ヶ月までの累積達成率 (%)	80*	78*	65	83*	72
12ヶ月までの2回連続の累積達成率 (%)	NR	NR	NR	77*	66
MMR					
12ヶ月時点での達成率 (%)	44*	43*	22	39*	25
12ヶ月までの累積達成率 (%)	55*	51*	27	46*	28
36ヶ月までの累積達成率 (%)	73*	70*	53	68*	55
CMR					
12ヶ月までの累積達成率 (%)	11*	7*	1	3	2
36ヶ月までの累積達成率 (%)	32*	28*	15	34*	21
AP/BCへの移行					
観察期間36ヵ月 (%)	0.7*	1.1*	4.2	3.1	5
OS					
36ヵ月時点 (%)	95.1	97	94	93.7	93.2
36ヵ月時点 CML関連死亡のみを考慮 (%)	98.1*	98.5*	95.2	NR	NR

*グリベックと比較して統計学的有意差あり

のどちらが優れているのかを比較する臨床研究が行われました。図6は、タシグナとグリベック、スプリセルとグリベックの治療効果を比較した2つの試験、ENESTndとDASISIONの結果です。

ENESTnd試験ではタシグナの2通りの飲み方、300mg、1日2回(BID)、400mg、BIDと、グリベック400mg、1日1回(QD)が比較されました。その結果、主要評価項目であった、1年時点でのMMR(国際標準法でのBCR・ABL $\leq$ 0.1%)の達成率が、タシグナの300mg、BID群で44%、400mg、BID群で43%、グリベック400mg、QD群で22%とタシグナがダブルスコアでグリベックに勝ちました。この結果をもとに、タシグナの300mg、BIDが初発慢性期CMLに対して承認されました。

一方、DASISIONでは、主要評価項目とされた12ヵ月時点での2回連続のCCvRの累積達成率が、スプリセル100mg、QD群で77%、グリベック400mg、QD群で66%とスプリセルが勝ちました。その効果から、初発慢性期に対して、スプリセルも保険承認されました。では実際に早く減らすことにより、病期進行を回避できたのかという点ですが、ENESTndの36ヵ月時点での病期進行は、タシグナ300mg、BID群で0.7%、グリベック400mg、QD群は4.2%と、タシグナで治療した方がグリベックで治療するより

図7

ELN2013: 慢性期CMLに対する初回TKI治療の効果判定基準

*. すべてのTKI(グリベック, タシグナ, スプリセル)治療を対象

	Optimal	Warning	Failure
治療開始時	該当なし	以下のいずれか -high risk -Ph+細胞におけるCCA (Major route)	該当なし
3か月	以下のいずれかまたは両者 -BCR-ABL ≤10% -Ph+ ≤35%	以下のいずれかまたは両者 -BCR-ABL >10% -Ph+ 36-95%	以下のいずれかまたは両者 -OHR未達成 -Ph+ >95%
6か月	以下のいずれかまたは両者 -BCR-ABL <1% -Ph+ 0	以下のいずれかまたは両者 -BCR-ABL 1-10% -Ph+ 1-35%	以下のいずれかまたは両者 -BCR-ABL >10% -Ph+ >35%
12か月	BCR-ABL ≤0.1% (MMR = MR ^{1.0} or better)	BCR-ABL 0.1-1%	以下のいずれかまたは両者 -BCR-ABL >1% -Ph+ >0
12か月以降	BCR-ABL ≤0.1% (MMR = MR ^{1.0} or better)	Ph+ 細胞におけるCCA (-7または7q-)	-OHR消失, CCyR消失 -MMR消失の確認 -遺伝子変異 -Ph+細胞におけるCCA

Baccarani M, et al: Blood: Prepublished online June 26, 2013

も有意に病期進行が回避されました。DASISIONでは、スプリセル1000mg、QD群で3・1%、グリベック400mg、QD群で5%と、統計学的な差はないものの、スプリセル群の方が、病期進行が少ない傾向にありました。悪性腫瘍の治療において、最も重要な評価項目は、余命を伸ばせるかどうか、つまり全生存率が改善するかどうかです。タシグナとグリベック、スプリセルとグリベックを比較した場合、この3つのTKIで全生存率において有意な差は認められませんでした。ただし、病期進行を回避するという点においては、第二世代TKIの方がグリベックより有効と考えられています。

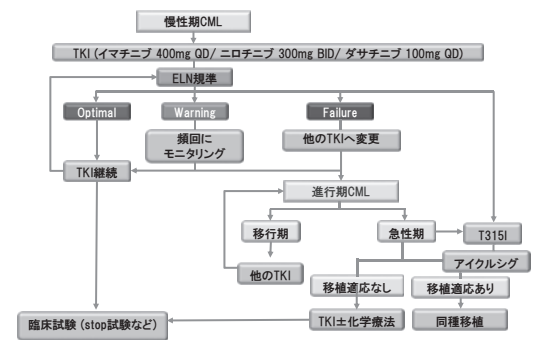
図7は、わが国の血液内科の多くが用いているヨーロッパ白血病グループ(ELN)が提唱した初発慢性期CMLに対するTKIの治療効果の判定基準の2013年版です。どのTKIで治療してもこの基準で判断されます。Optimalは理想的な治療効果で、このままの治療を継続すれば良好な予後が期待できます。Failureは、TKIが効いていないので、治療変更が必要です。Warningはすぐに治療を変える必要はないけれども、いつでも治療を変えられるように注意深く経過を見る必要があるという判断です。

Optimalな治療反応は、治療開始後3か月でBCR-ABL IS値10%以下か骨髄染色体検査でCML細胞が35%以下、6か月時点でBCR-ABL IS値1%以下か骨髄染色体検査でCML細胞が0%、12か月時点ではMMR (BCR-ABL IS値0.1%以下)の達成とされています。

第二世代TKIを使用しているわが国の患者さんの約半数は6か月時点でMMRを達成されます。このような基準を目安に、CML細胞の減少をモニタリングしながら、外来で治療を行っています。

図8は、日本血液学会の造血器腫瘍の治療ガイドライン2013年版に記載されている初発慢性期CMLの治療アルゴリズムです。グリベック、タシグナ、スプリセルのいずれかで治療することが推奨されています。この背景には、前述しましたように、第二世代TKIはCCyRやMMRの達成率で

図8 初発慢性期CMLの治療アルゴリズム



日本血液学会 編:造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版を改定

剤の安全性に注意する必要があります。また、軽度であっても副作用による患者さんのQOLの低下にも配慮することが必要です。TKIの副作用は、BCR-ABL以外のクロシキンナーゼを阻害することによって起こります。先ほど説明したように、タシグナはBCR-ABLに選択性の高い薬剤ですが、スプリセル、ボシユリフはScfアミラーゼといわれる多くのクロシキンナーゼも阻害します。このように説明しますと、スプリセルやボシユリフはBCR-ABL以外のクロシキンナーゼを阻害することで不要な副作用を引き起こすだけではと心配されるかもしれませんが、一方、この効果によって、より高い有効性を示したり、CML細胞に対する抗腫瘍免疫能を活性化するというメリットもあります。ですから、どちらがよいのかは簡単に判断することはできません。実際に薬剤を内服して、副作用の有無を観察していく必要があります。図5(15P参照)に示しましたように、各TKIで非血液毒性が異なっています。グリベックでは浮腫、皮膚、タシグナでは心血管系障害、糖尿病、スプリセルでは胸水貯留、肺高血圧症、ボシユリフでは下痢、肝障害、アイクルシグでは心血管障害が主な副作用として知られています。これらの副作用には、投与開始後早期に発症するものと長期内服後に発症するものがありますので、その違いを認識しておくことも重要です。これからそれぞれ

TKI治療の長期の安全性

これまでお話ししてきましたように、TKIは非常に高い治療効果を示します。しかし、TKI治療は長期にわたって継続する必要がありますので、薬

のTKIの副作用を詳しく説明していきます。

グリベックを内服されている患者さんの多くにとって、むくみ、浮腫、筋肉のけいれんが問題となりますので、症状に応じた適切な対症療法を受けていただく必要があります。また、一部の論文では、グリベックの長期投与による腎機能低下が報告されています。ただし、腎機能低下が全員に起こるわけではありませんし、10年も経ちますと、グリベックを内服していない方でも腎機能低下が起こることがあります。このため、腎機能低下が本当にグリベックの影響であるのかどうかの判断は難しいところです。しかし、グリベックを長期にわたって内服中の患者さんは、定期的に尿検査やクレアチニンなどの血液検査を受け、腎機能低下が起こっていないかどうかを確認してもらうことが重要です。

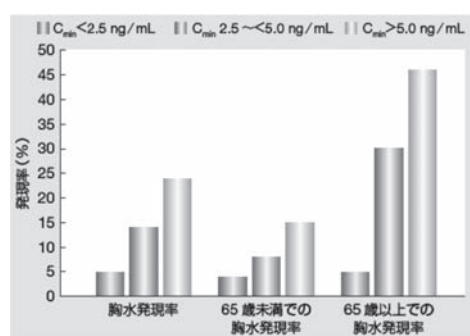
スプリセルで最も高頻度の副作用は、胸水貯留です。一般にスプリセルのトラフ濃度が高くなるほど、高齢になるほど、その発現頻度が増加します。トラフ濃度（IC50）とは最も低い血中濃度のことで、次の薬を飲む直前の濃度です。図9は、スプリセルのトラフ濃度別、年齢別に胸水貯留の発現頻度を示したものです。トラフ濃度が2.5 ng/ml未満（3つ並んでいるカラムの左端）、2.5～5.0 ng/ml（中央のカラム）、5.0 ng/mlを超えた（右端のカラム）患者さん別に胸水の発現頻度

を示しています。全年齢で見ましてもトラフ濃度が高くなるほど胸水の発現頻度は増えていきますが、65歳未満の患者さんと比べると、65歳以上の患者さんではより高頻度に胸水が出現します。例えば、トラフ濃度が5.0 ng/mlを超える場合、胸水の発現頻度は65歳未満の患者さんでは15%ですが、65歳以上の患者さんでは47%とその頻度が増加します。日常診療ではスプリセルのトラフ濃度を測定することができませんが、スプリセル内服中に胸水が貯留した高齢の患者さんではスプリセルの減量により胸水が改善することが期待できます。ただし、減量した場合に治療効果が損なわれていないかどうか確認する必要があります。

スプリセルについてももう1つの注意

図9

スプリセルによる胸水貯留のリスク因子



ASCO2008, #3590

すべき副作用は、肺高血圧症です。フランスの登録結果では、その頻度は最低でも0.45%と報告されています。しかし、0.45%というスプリセル服用中の患者さん200人中1人の頻度ですから、過度に心配する必要はありません。肺高血圧症を合併し、スプリセルを中止した患者さん9人のその後の変化についても報告があります。フォローアップ期間の中央値15か月（範囲8～38か月）の時点では、心不全と突然死が原因で2人の患者さんが亡くなっておられます。残りの7人の患者さんのうち、全員で呼吸困難の自覚症状は改善しました。また、6人で平均肺動脈圧も低下したことが確認されています。スプリセルによる肺高血圧症の発見にはBNPという心不全の血液検査や心エコー検査が有効ですので、スプリセル服用中の患者さんは、年に2回程度これらの検査を受けられたらよいと思います。

次にタシグナの安全性について説明します。図10は、タシグナとグリベックとの比較試験ENESTndの5年データです。タシグナ300mg、BID群と400mg、BID群のいずれもグリベック400mg、QD群と比較して総コレステロール値が高くなっています。また、300mg、BID群と比較して400mg、BID群ではより高値となっています。LDLコレステロール値についても同様の影響が認められます。これらのコレステロール値を管理するために、

患者さんによってはスタチン剤などのお薬を飲む必要があります。HbA1cが5.7%を超えると前糖尿病状態、6.5%を超えると糖尿病と判断されますが、HbA1cもタシグナの内服によって用量依存性に数値が高くなっています。こうした血清脂質や血糖値の上昇で最も懸念されるのが、心筋梗塞や脳梗塞などの心血管系イベントの合併です。ENESTndの5年間の追跡調査では、グリベック群での発症頻度は累積で2.1%です。この頻度は年齢を一致させた健康人よりも若干低く、グリベックが心血管系イベントの発生を抑制している可能性も考えられます。一方、タシグナの300mg、BID群では7.5%、400mg、BID群では13.3%とタシグナの用量を増やせば増やすほど、頻

図10

ENESTnd 5年データ: 心血管系に関わる検査値異常

評価項目	タシグナ		グリベック
	300mg, BID (n = 279)	400mg, BID (n = 277)	400mg, QD (n = 280)
治療後の総コレステロール値, n (%)			
>200mg/dl	144 (51.6)	164 (59.2)	46 (16.4)
>250mg/dl	119 (42.7)	125 (45.1)	21 (7.5)
>300mg/dl	44 (15.8)	41 (14.8)	4 (1.4)
治療後のLDLコレステロール値, n (%)			
>70mg/dl	48 (17.2)	55 (19.9)	35 (12.5)
>100mg/dl	107 (38.4)	120 (43.3)	52 (18.6)
>190mg/dl	65 (23.3)	61 (22.0)	11 (3.9)
治療後のHbA1c, n (%)			
>5.7% (前糖尿病状態)	61 (21.9)	67 (24.2)	51 (18.2)
>6.5% (糖尿病診断)	33 (11.8)	32 (11.6)	10 (3.6)

Leukemia advance online publication, 4 March 2016

* 初発CML-CPIに対してニロチニブ 400mg, 1日2回投与は本邦では未承認

図11

ENESTnd 5年データ: 心血管系リスク別のイベントの発生率

*年齢、性別、総コレステロール、HDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙の有無からリスクスコアの合計を求め、相当する心血管10年リスクを評価

Framinghamリスク分類*	タシグナ		グリベック
	300mg BID (n = 259)	400mg BID (n = 266)	400mg QD (n = 264)
低リスク群 (<10%)	n = 178	n = 176	n = 182
すべての心血管系イベント n (%)	3 (1.7)	11 (6.3)	2 (1.1)
虚血性心疾患	3 (1.7)	8 (4.5)	2 (1.1)
虚血性脳血管イベント	0	2 (1.1)	0
末梢動脈疾患	0	1 (0.6)	0
中間リスク群 (≥10% to <20%)	n = 41	n = 52	n = 49
すべての心血管系イベント n (%)	5 (12.2)	13 (25.0)	2 (4.1)
虚血性心疾患	3 (7.3)	8 (15.4)	1 (2.0)
虚血性脳血管イベント	1 (2.4)	5 (9.6)	1 (2.0)
末梢動脈疾患	1 (2.4)	1 (1.9)	0
高リスク群 (≥20%)	n = 40	n = 38	n = 33
すべての心血管系イベント n (%)	7 (17.5)	9 (23.7)	1 (3.0)
虚血性心疾患	1 (2.5)	5 (13.2)	1 (3.0)
虚血性脳血管イベント	2 (5.0)	1 (2.6)	0
末梢動脈疾患	4 (10.0)	4 (10.5)	0

Leukemia advance online publication, 4 March 2016

度は増えています。

図11は、ENESTndに登録された患者さんを、年齢、性別、総コレステロール、HDLコレステロール、収縮期血圧、喫煙の有無などから心血管系の高リスク群、中間リスク群、低リスク群に分類し、5年間のイベントの発生率を解析した結果です。低リスク群では、虚血性心疾患、虚血性脳血管イベント、末梢動脈疾患などのすべての心血管系イベントの発生率は、タシグナの300mg・BID群で1.7%、400mg・BID群で6.3%、グリベックの400mg・QD群で1.1%と、タシグナ400mg・bid群でやや高頻度でしたが、タシグナ300mg・BID群ではグリベック400mg・QD群とほとんど差はありませんでした。中間リスク

群でのすべての心血管系イベントの発生率は、タシグナ300mg・BID群で12.2%、400mg・BID群で25.0%、グリベック400mg・QD群で4.1%とタシグナ群でグリベック群より高頻度でした。高リスク群でも、タシグナの300mg・BID群で17.5%、400mg・BID群で23.7%とグリベック400mg・QD群の3.0%と比較して高頻度でした。また、心血管系イベントの発生率はいずれの群におきましてもタシグナの400mg・BID群で300mg・BID群より高頻度であったことから、タシグナの用量依存性に発生頻度が増加すると考えられました。

これらの結果から、タシグナの投与を受ける患者さんは、治療開始前に年齢、性別、血圧、コレステロール値、喫煙の有無などによる心血管系イベントのリスク評価と心電図、ABI（血圧測定による動脈硬化の検査）、頸動脈エコーなどの検査を受けるとともに、治療中もこれらの検査を定期的に受ける必要があると考えられます。また、中間リスクや高リスクの患者さんはアスピリンなどの抗血小板療法などを受けた方がよいと考えます。

このように、どのTKIにも副作用がありますので、初診時からTKIへの副作用への対処を行いながら、TKIの長期投与の安全性と患者さんのQOLを維持することが極めて重要です。

より深い寛解を目指して 治療効果良好な症例での切り替え

CMIL治療の最大の目標は、より速やかにCMIL細胞を減少させ、確実に病期進行を回避することです。そのためにはMMR（BCR・ABL IS値0.1%以下）を達成することが必要だということをお話してきました。しかし、すべての患者さんで治療目標が同じでよい（MMR達成が必要かつ十分）とは言い切れません。若年の患者さんでは、将来の薬剤の中止を目指して、より深いDMR/CMRを目指す必要があると思います。ここまでは、MMRを目指す標準治療について述べてきましたが、ここから先はDMR/CMRといったより深い治療効果を目指す治療について説明したいと思います。

日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版によれば、「グリベックにてOpinatalな効果が得られているCMLE・CP症例はグリベックを継続すべきか、第2世代TKIに変更するほうがよいか」という問いに対し、「グリベックの継続治療を推奨する。グリベックの副作用などにより、アドヒアランス（投薬されたとおりに薬剤をきちんと内服すること）の低下が危惧される場合は、副作用の異なる第2世代TKIに変更することも可能である」と答えています。

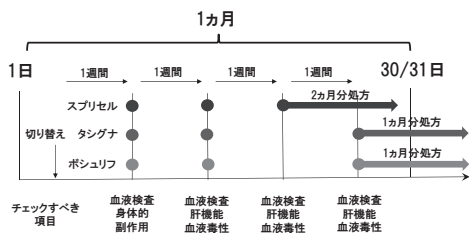
ここで重要なことは、アドヒアランスが治療効果に影響するということで

す。内服すべき薬の90%以上飲んだ人とそれに満たない患者さんでは、MMRの達成率が大きく違っています。また、内服すべき薬の90%未満のグリベックしか飲まなかった患者さんのほとんどが、CMRを達成できていません。アドヒアランスの低下の原因にはうっかり飲み忘れた場合とわざと飲まなかった場合の2通りがあります。海外的データによれば、意図的に服薬しなかった理由に、「気分が悪かった」「副作用を軽減したかった」「仕事の邪魔になる」があります。このように副作用によって長期にわたるアドヒアランスの維持が危ぶまれる患者さんでは、Opinatalな治療が得られていたとしても切り替えを考えてよいということになります。

一方、十分な治療効果が得られ、副作用もないのに、より深い寛解を目指して薬剤を切り替えるとするれば、それはガイドラインに反することになります。しかし、これはガイドラインを理解しつつも、患者さんそれぞれの目標に応じた治療戦略と考えてよいと思います。例えば、MMRを達成したが、それ以降に治療効果が深まらない患者さんがおられます。ガイドラインを型通りに適応すると、そのような患者さんに対する薬剤の切り替えは推奨されていません。しかし、それでは、ストッパ試験において休薬の基準とされているDMR/CMRをいつまでたっても達成できず、患者さんは一生薬を飲

薬剤の切り替えについて:私の処方例

- ✓10%程度の患者さんで切り替え後の薬がうまくいきません。
- ✓切り替え後1-2カ月は受診頻度が増えます。
⇒ 高額医療費の支払いが連月になる可能性があります。
- ✓切り替えがうまくいかなければ元の薬に戻せばよいだけのことです。



み続けなければなりません。例えば30歳でCMLを発症した患者さんは、以後50年以上も薬を飲み続ける必要があります、経済的にも身体的にも大きな負担となります。このような場合には、将来の展望まで視野に入れて、薬剤の切り替えについて主治医と相談されたいと思います。

薬の切り替えは患者さんにとってハードルが高いことですが、図12に示す「薬剤の切り替えについての私の処方例」をもとに説明させていただきます。

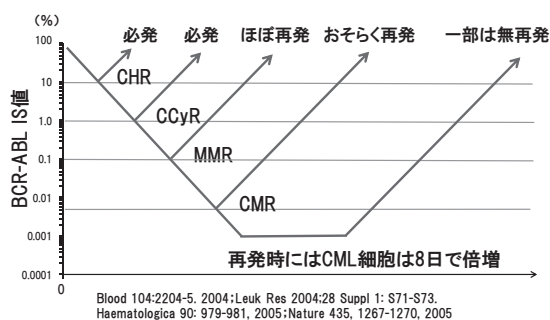
どの薬剤に切り替えたとしても10%程度の患者さんは、切り替え後の薬剤との相性が悪くてうまくいきません。とはいえ、切り替えがうまくいかなくても、元の薬に戻せばよいだけなので、過度に不安に感じられる必要はありません。

切り替え後1～2か月は受診頻度が増えると同時に、処方回数が増えます。

それまでおそらく1回の受診ごとに60〜90日分の処方を受けられて、高額医療の自己負担額の支払いが2〜3か月に1回に減っていたと思います。しかし、切り替え後数か月は支払いが連月となり、医療費が高額になります。私は医療費を安く抑えるための診療・処方スケジュールを組み立てています。

まづ月初め週の外来時に、薬剤を切り替えます。その1週間後、皮疹や吐き気、下痢などの身体的副作用の有無を確認し、血液検査も行います。問題がなければ1週間分の薬を処方して、1週間後に受診してもらいます。切り替え2週間後には、主に血液検査で白血球や血小板の減少のないことを確認し、肝機能検査なども行います。スプリセルに切り替えた場合、肝機能障害や脾機能障害がほとんど起こらないので、もう1週間後に来てもらって、問題なければ2か月分の薬を処方します。この1か月間でほぼ3か月分の薬が処方されますので、患者さんの負担はほとんど増えません。タシグナあるいはボシユリフへの切り替えの場合、肝機能障害が起きる可能性があるため、切り替え2週間後の来院で問題なければ、再度2週間後に来てもらって、問題なければ1か月分の薬を処方します。そして次月に問題がなければ、その時点で2〜3か月分の薬を処方して切り

グリベック休薬後の再発



替えを完了します。検査の仕方、来院の頻度は主治医の先生によって若干異なりませんが、患者さんの経済的負担をできるだけ軽くするためには、月初めに切り替えて、月末にはできるだけ多く処方することです。

薬剤中止の可能性

日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版では、「CMR到達後にTKI中止は勧められるか？」の問いに対し、「CMRが得られて安全にTKI治療が終了できる規準が確立されるまでは、臨床試験以外の実臨床でTKIを中止すべきではない」と答えています。

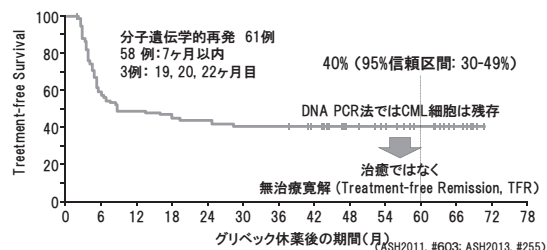
図13は、グリベック休薬後に予想されるBCR-ABL IS値の推移です。

薬剤中止の可能性

日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版では、「CMR到達後にTKI中止は勧められるか?」の問いに対し、「CMRが得られて安全にTKI治療が終了できる規準が確立されるまでは、臨床試験以外の実臨床でTKIを中止すべきではない」と答えています。

CMRから無治療寛解を目指して:STIM試験

- ・グリベックを少なくとも3年以上治療し、
2年間以上CMRを持続した症例でグリベックを休薬
- ・登録症例：100例
- ・フォローアップ期間の中央値(範囲)：58ヶ月(9-72)



CHRやCCR達成時点で休薬すると再発は必発です。MMR達成時点で中止してもほぼ再発します。また、CMRを達成してすぐに休薬するとおそらく再発しますが、CMRあるいはDMRを1・2年間維持して休薬した場合には、一部の患者さんで無再発が維持されます。

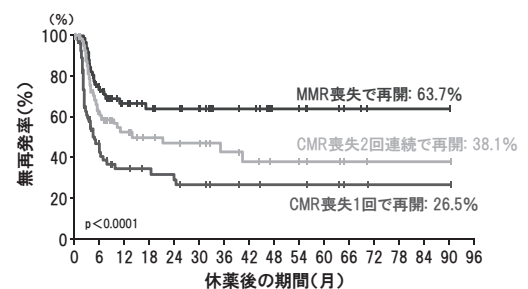
図14は、フランスのグループが行った最も有名なSTIM試験の結果です。グリベックを少なくとも3年以上内服して、2年以上CMRを維持した患者さん100例を対象としてグリベックが休薬されました。そして、休薬後、CMRの喪失が2回連続の検査で確認された場合に、分子遺伝学的再発としてグリベックが再開されました。なぜ2回連続でCMR喪失を確認する必要

があるかといえますと、実際にはCMRが維持されているにもかかわらず、1回の検査では間違つて陽性に出ていますことがあるからです。この試験の結果、休薬後6か月以内に約半数の患者さんが再発をきたしました。遅れて休薬後7か月、19か月、20か月、22か月に再発する患者さんが現れ、5年時点での無再発率（＝CMRの維持率）は40%と報告されました。この結果が報告された当時には40%の患者さんで「治癒」が得られたという言葉が用いられました。しかし、その後、DNA PCR法という別の検査法で調べてみると、無再発を維持している患者さんの多くにおいてもCMR細胞が残存していることが確認されました。このため、現在ではTKI休薬後の無再発の状況を「治癒」とは呼ばず、「無治療寛解（TFR）」と呼んでいます。

休薬後にCMRを喪失した患者さんの70～80%では、BCR・ABL・IS値が着実に増加していきます。一方、残りの20～30%の患者さんでは、BCR・ABL・IS値がCMRとMMRの間で動揺し、経過をみてもMMRを喪失しないことが報告されています。この原因として、抗腫瘍免疫（リンパ球などによるCMR細胞に対する攻撃）が働き、CMR細胞が増えないように抑制していることが考えられています。先ほど説明しましたように、MMRが維持されていれば、病期進行しませんので、このような患者さんは、TKI

図15

A-STIM試験:TKIの再開基準による無再発率



(ASH2013, #381; J Clin Oncol 32:424-30.2014)

を再開しなくてもよいという考え方もあります。

図15は、STIM試験とほぼ同じ条件の患者さんを対象として実施されたA-STIM試験の結果です。先ほどのSTIM試験ではCMR喪失を2回連続で確認したところでグリベックが再開されました。一方、このA-STIM試験ではCMRを喪失してもMMRを喪失するまでは休薬が続けられ、MMRを1度でも喪失した時点でグリベックが再開されました。その結果、休薬5年時点での無再発率（＝MMR維持率）は63・7%となりました。この試験におきまして、CMRを1回でも喪失するとTKIを再開するという基準を適応しますと、無再発率は26・5%まで下がってしまいます。また、CM

Rを2回喪失するとTKIを再開するというSTIM試験の基準を適応しますと、無再発率は38・1%となります。このため、最近開始されたあるいは計画中のストップ試験の多くでは、MMR喪失がTKIの再開基準として用いられています。

わが国で実施された試験の中から2つの臨床試験の結果を報告します。1つは、日本成人白血病治療共同研究グループ（JALSG）が実施したSTIM213試験の結果です。この試験では慢性期のCMR患者さんでグリベック治療3年以上、CMR期間2年以上の患者さんでグリベックが休薬されました。グリベックの再開の条件はMMRの喪失です。この試験での休薬1年後の無再発率（MMR維持率）は約70%でした。

もう1つはスプリセルのストップ試験です。最初にグリベックを内服して、様々な理由でスプリセルに切り替え、DMR（この試験ではBCR・ABL・IS値 $\leq 0.0069\%$ ）を達成した患者さんを対象とし、登録後DMRが1年間維持されていることを確認後、スプリセルが休薬されています。そして、休薬後DMRを1回でも喪失したらスプリセルを再開するという設定です。その結果、休薬後2年時点での推定無再発率が50%と報告されています。この研究で興味ある結果は、副作用が原因であるいは患者さんの希望でグリベックからスプリセルに切り替えた場

合の再発率は低く、グリベック抵抗性でスプリセルに切り替えた場合の再発率が高いという点です。グリベック抵抗性の患者さんは、CMR幹細胞に何らかの遺伝子異常が入りCMR幹細胞自体の性格が悪くなっている可能性が考えられます。これはあとで説明しますSokalリスク分類の高リスクの患者さんでは再発率が高いという結果と同じ原因によるものと考えられます。この結果から、最初のTKIに抵抗性を示した患者さんでは、その後DMR/CMRを達成・維持したとしても再発率を低下させるためにTKIをストップする前後に何らかの薬剤を追加する必要があります。

次に、TKIにインターフェロンを併用したINTERIM試験の結果を紹介させていただきます。インターフェロンはCMR細胞を直接攻撃するとともに、CMR細胞に対する抗腫瘍免疫機構を活性化します。グリベックとインターフェロンを少なくとも2年以上併用して、その後グリベックを中止してインターフェロンの維持療法のみとし、治療効果の推移を検討した試験です。グリベックを中止した時点でCMR程度の治療効果であった2例の患者さんはインターフェロンの維持療法中にどちらも再発してしまいました。一方、グリベックを中止した時点で、MMR以上の深い治療効果を上げていた18例中15例がインターフェロンの維持療法によって無再発を維持し、4年

図16

グリベック休薬後の無再発寛解 (TFR)に関わる因子

因子	統計学的有意差 (p値)				
	STIM試験		Twister試験		高橋らの報告
	単変量解析	多変量解析	単変量解析	単変量解析	多変量解析
性別	0.103	0.08	有意差なし	0.1164	有意差なし
Sokalリスク分類	0.0076*	0.0037	0.002*	0.2135	有意差なし
インターフェロンの治療歴	0.2426	NA	有意差なし	0.0102	0.006
インターフェロンの治療期間	NA	NA	0.042*	NA	NA
CMR達成までの期間	0.288	NA	NA	0.4852	有意差なし
CMRの持続期間	0.2345	NA	NA	0.0025	有意差なし
グリベックの治療期間	0.1357	0.1	有意差なし	0.0228	有意差なし
グリベックの用量	NA	NA	NA	0.0042	0.0035

NA, 解析なし

*, 低リスク vs. 中間/高リスク; †, 低/中間 vs. 高リスク; ‡, >12ヵ月 vs. ≤12ヵ月

(Haetologica:97,903-6,2012; Blood 122:515-22, 2013; BJH:166,3-11,2014)

時点での無再発率は75%でした。最近、この試験のその後の経過が報告され、インターフェロンの維持療法を数年間(中央値4.5年・範囲0.2-4.9・3年)行った後にインターフェロンを中止した10例中9例が無再発を維持していました。従って、少なくともMMR程度までCMLの細胞を減らしてしまえば、グリベックを休薬しても、インターフェロンで維持でき、将来、インターフェロンも中止できることが明らかにされました。ただし、この試験で使用されたインターフェロンは血中の安定性を高めるために、ペグ(ポリエチレングリコール)化されており、週に1回の投与で1週間効果が持続します。ペグ化インターフェロンは、わが国では慢性肝炎には承認されていますが、CMLには承認されていません。

週に1回のペグ化インターフェロンと同等の効果を得るためには、わが国で承認されている天然型のインターフェロンを週2〜3回程度注射する必要があります。

図16は、グリベック中止後のTFRに関わる因子を示しています。現時点では、Sokalリスクの低リスク群、インターフェロンの治療歴があること、あるいはインターフェロンの治療期間が1年を超える患者さんで無再発率が高いことが報告されています。それ以外に重要なのは、グリベックの治療期間、CMRの持続期間です。約800人の患者さんが登録されたヨーロッパの大規模なストップ試験EURO-SKIでは、治療期間あるいはCMR期間が1年伸びるごとに、無再発率が1.16倍高くなることが報告されています。この結果から、多くのストップ試験で規定されている条件を満たした後は、我慢すればするほど、無再発率が高くなると予想されますので、どこまで我慢するのかは患者さんとの相談となります。

TKI中止後に再発した場合、休薬前に内服していたTKIを再開することになります。ほとんどの患者さんが休薬前の治療効果を回復しています。これまでに全世界で2千人を超える患者さんでストップ試験が行なわれていますが、休薬後に再発し、TKIを再開したにも関わらず病期進行した患者さんは1人だけです。ただし、TKI

妊娠

をストップすることは、病期進行の危険を伴いますので、しっかりとリスクの認識と慎重な経過観察が必要です。

図17

グリベック内服中の女性の妊娠について

180名のうち146名が妊娠時期のどの時期にグリベックを内服したのか明らかである。

- 68%: 妊娠期間の最初1/3のみ
- 3%: 妊娠期間の最初2/3
- 26%: 妊娠期間を通してずっと
- 3%: 妊娠期間の後半2/3

結果が判明している
128名について

妊娠の結果	患者数	割合(%)
正常の子供を出産	63	50
人口妊娠中絶 [†]	35	28
胎児奇形	12	9.6
自然流産	18	14.4

[†]胎児奇形が判明してから的人工妊娠中絶3例を含む

グリベック内服中の妊娠可能な女性について

1. 胎児の奇形発症率は7-10% (臍帯ヘルニアは100倍の発症率)
2. 避妊を指導する。
3. グリベック内服中に妊娠が判明した場合には、原則休薬する。

タシグナ、スプリセル、ボシュリフもすべて同等のリスクを有する。

図17は、グリベック内服中の女性の妊娠についてのデータです。妊娠初期の3分の1の期間は胎児の器官が形成される非常に大事な時期ですので、この時期にTKIを服用すると胎児奇形が起こる可能性が非常に高くなります。これまでにグリベック内服中に妊娠されたCML患者さんが180人おられ、結果が判明している128人のうち、63人(50%)が正常のお子さんを出産されています。人工妊娠中絶が35人(28%)で、この中には超音波検査で胎児の奇形がわかってから中絶された方

図18

グリベック内服中の男性のパートナーの妊娠について

結果	医師が前もって知る	医師が後になって知る	合計
自然流産	-	1	1
人工妊娠中絶	-	-	-
胎児奇形あり	1	1	2
人工妊娠中絶	3	5	8
胎児奇形なしまたは不明	-	-	-
死産	-	-	-
胎児奇形なしまたはあり	-	-	-
出産	-	1	1
奇形あり	-	-	-
奇形なし	23	18	41
結果不明	40	-	40
合計	67	26	93

53例

胎児の異常の内容: 人工妊娠中絶 1) 胎児の成長遅延
2) 胎児死亡
生存して出産 3) 小腸の形成異常

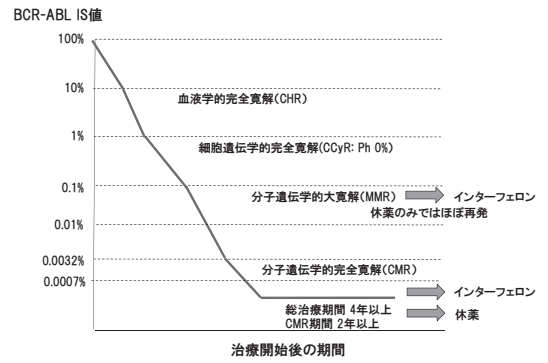
*スプリセル内服中の男性8例でパートナーが妊娠: 7例が正常, 1例が不明
ボシュリフ内服中の3例でパートナーが妊娠: 3例が正常

➡ NCCNのガイドラインでは精子保存も推奨されている

が3人含まれています。奇形を伴った出産が12人(9.6%)、自然流産が18人(14.4%)という結果でした。これらの結果から、グリベック内服中の女性の妊娠は、胎児の奇形発生率が高く、避けるべきだと考えられます。他のTKIにつきましても、ほぼ同等のリスクがあると考えられます。

図18は、グリベック内服中の男性のパートナーの妊娠についての報告です。結果がわかっていて53例のうち、41例(77.3%)で奇形なし、自然流産が1例(1.9%)、検査で胎児の奇形が発見されて人工妊娠中絶された方が2例(3.8%)、奇形の有無が不明な状態で人工妊娠中絶された方が8例(15.1%)、奇形を伴う出産が1例(1.9%)でした。つまり、約80%でまったく異常がなかったという結果です。

図19 妊娠を目指す際の治療選択肢



スプリセルについては、8 例中（男性のパートナーが妊娠）7 例が正常、1 例が不明です。ボシユリフ3 例については、3 例が正常でした。タシグナについて私の知りうる範囲で奇形の報告はありません。

これらを総合しますと、男性の場合は女性に比べて、絶対にダメだということがありませんが、100%安全ですというデータはないのが現状です。海外のMCCNのガイドラインでは、精子保存を推奨しています。従って、男性の場合のパートナーの妊娠は可能ではありますが、リスクは0ではないということをご理解していただきたいと思っています。

TKIを服用しながらの妊娠は無理ですので、女性患者さんが妊娠を希望された場合、どのような選択肢がある

のかを図19に示します。先ほど説明しましたようにCCyRの達成時点でインターフェロンに切り替えてもほとんどの症例が再発しますのでMMRの達成は必須です。MMR達成CMR未達成の患者さんでも、TKIを中止しますとほとんどの患者さんが再発します。従って、MMR達成CMR未達成の患者さんではインターフェロンへの切り替えが必要です。その後、MMRが維持されているかどうか治療効果をモニタリングしながら妊娠のチャンスをはうかがうのが1つの方法です。CMRを達成し、投薬期間4年以上、CMR期間2年以上の場合、ストップ試験と同様に休薬するというのが1つの選択肢です。一方、投薬期間やCMR期間が十分でない場合には、休薬だけでは高頻度に再発することが予想されますので、単なる休薬ではなくインターフェロンへの切り替えをお勧めしたいと思っています。

CMR治療を続けるにあたって

CMRは本当に怖い病気ですので、あなどることはできません。しかし、不必要に恐れる必要もありません。このためには病気をきちんと理解してください。そして、何より大切なことは、薬を忘れずに内服し、定期的に治療効果のモニタリングを継続してください。また、副作用があったり、気になることがあったら主治医の先生によく相談してください。

Q & A

フォーラム当日、会場から多くの質問が寄せられました。
その一部を紹介します。

Q タシグナからボシユリフに変更しました。治療費が高額で、負担となっています。いつ断薬できますか？
(61歳男性)

A 国際標準法でBCR-ABL値が0.1%以下のMMRを達成・維持し、副作用もなければ、薬剤を長期処方してもらうことで高額医療費制度によって医療費の負担が軽くなります。自治体（県）によって最大限処方できる日数が90日であったり、60日であったりと異なりますが、病状が落ち着いていればできる限り長期処方してもらえばよいと思います。また、BCR-ABL検査も高額ですので、薬剤処方と同一月内に検査をしてもらえば、薬剤費のみで自己負担の限度額を超えておりますので検査費の負担増はありません。薬剤の中止については日常診療では推奨されておらず、臨床試験として実施されているのが現状です。

Q 2008 年からグリベックを服用。数か月後にむくみが出たため、利尿剤を現在に至るまで服用しています。2016 年 7 月に市の検査を受けたところ、クレアチニンの値が 1.14、CKD ステージで 36 でした。とても心配です。(66 歳男性)

A グリベック服用で一部の患者さんの腎機能が低下することは、今回説明したとおりです。腎臓の専門医に診てもらい、腎生検でグリベックによる副作用なのか、それ以外の腎障害なのかをはっきりさせることができます。腎生検で結論がでなければ、グリベックを休薬し、腎機能障害が改善するかどうかをみるのも一つの方法です。蛋白尿は休薬後比較的早期に消失することが多いですが、クレアチニンの改善にはもう少し期間が必要だと思います。また、休薬が不安なら、薬を切り替えるのも一つの方法です。

Q 5 歳のとき、急性リンパ性白血病を発症。3 年間の治療終了後、片方の睾丸に再発したため、両方の睾丸に放射線治療をしました。その後、末梢血の造血幹細胞移植を行っています。今後、子どもを妊娠することは可能ですか？(31 歳男性)

A 泌尿器科を受診して、精子の量と運動性を検査する必要があります。両方の睾丸に放射線照射を受けておられますので、精子が作られていない可能性も考えないといけません。しかし、精子が作られ、ある程度の運動性があれば、健常の方と同じようにお子さんを作ることは可能です。以前に受けた抗がん剤や放射線照射が精子に影響を及ぼした場合には、ほとんどが初期流産になり、お子さんが生まれてきた場合には奇形の合併はほとんどありません。

Q スプリセル 100 mg を服用していましたが、便潜血や貧血のため、50 mg に減らして投薬中です。ピロリ菌除菌も必要だといわれました。スプリセルとの併用は可能でしょうか？(50 代女性)

A グリベックやスプリセルなどの TKI をピロリ菌除菌薬であるプロトンポンプ阻害薬と併用しますと TKI の吸収が阻害されます。とはいえ、ピロリ菌除菌の際のプロトンポンプ阻害薬の服用は 1 週間ですから、気にせずスプリセルを飲みながら、除菌してください。もし、逆流性食道炎などでプロトンポンプ阻害薬とスプリセルを長期併用する場合には、TKI とプロトンポンプ阻害薬を飲む間隔を空ければよいと思います。ただし、その場合には TKI の治療効果が損なわれていないか確認いただく必要があります。また、ご質問の便潜血はスプリセル服用中にしばしば起こります。スプリセルを内服する一部の患者さんでは免疫反応の活性化により腸管粘膜にリンパ球浸潤が起こり、これが便潜血の原因となります。この場合には一度に大量出血をきたすことは稀ですので、それほど心配されることはありません。そのほか、スプリセルで尿蛋白が陽性になることもあります。尿蛋白陽性でも (+) 程度であるなら、経過観察しながらスプリセルを継続して問題ありません。ただし、尿蛋白に加え、高血圧、高コレステロール血症が見られネフローゼ症候群と考えられる場合には、薬を切り替える必要があります。

Q 1 年 9 か月 TKI を休薬中です。この間妊娠をして、もしも再発したなら、中絶する必要があるのでしょうか？また休薬期間中に再発した場合、どのような治療がありますか？(26 歳女性)

A 休薬中に妊娠された場合、TKI は服用できませんが、必ずしも人工妊娠中絶する必要はありません。TKI 休薬のまま経過をみるか、インターフェロンの投与を開始することになります。TKI 休薬のままでは、CML 細胞が着実に増えていきますので、胎児の人工保育器内での生育が可能となったできる限り早い時点で出産される必要があります。インターフェロンを使用される場合、開始時には入院が必要です。その間に自己注射を覚えてもらいます。退院後は自宅で週に 2～3 回自己注射してもらうのが一般的です。妊娠初期の 3 分の 1 の期間は、インターフェロンの投与も本当は避けたいところですが、CML の危険性を考えると、投与せざるを得ないのが実情です。妊娠期間中はインターフェロンを注射して、できる限り BCR-ABL IS 値を低く保ち、CCyR（できれば MMR が望ましい）が維持されていれば通常出産でよく、CCyR を喪失されている際にはできる限り早くの出産が必要です。出産後は、早急に TKI を再開する必要があるため、授乳をあきらめていただかなければいけません。

Ⅱ. 最善の治療を求めて

造血器腫瘍治療の進化の軌跡

血液疾患の治療は、進化を続けています。1980年代後半に移植医療が確立し、2001年に分子標的薬が登場して、CMLや悪性リンパ腫については治療法も治療成績も大きく変わりました。その後、多発性骨髄腫にも新規薬剤が多数開発され、治療成績は大幅に改善してきています。

以前でしたら、まず患者さんに病名を告げて、「こういった治療をしますが、その予後は……程度です」としか説明できなかったのですが、今は、若い急性白血病患者さんなら「骨髄移植まで受ければ治る可能性が十分あります」、CMLであれば、「この病気で亡くなることはほとんどありません」と説明することが出来ます。悪性腫瘍であることを告知されることは患者さんにとってショックは大きいとは思いますが、しかし、それによって必ずしも将来が奪われるわけではありません。十分な治療効果と予後が期待できるからこそ「前向きに病氣と闘いましょう」と、本心からお話しできる状況に変わってきています。

CMLにも近い将来免疫賦活薬などの新たな治療法が登場

21世紀に入ってから約15年間はグリベックをはじめとする分子標的治療が、血液疾患だけでなく多くのがんの治療法を刷新し、大きな成果をあげて

きました。そして、今後10年は、これまでとは全く違った新たな免疫賦活薬が、がん治療の新時代を開拓していくことが期待されています。

免疫賦活薬とは、ヒトが本来持っている「がんをやっつける力」を活性化させる薬剤です。例えばヒトの体の中では日々遺伝子の異常を有するがん細胞のもととなる細胞が作り出されています。しかし、体の中にはこの異常細胞を攻撃するリンパ球などのがん免疫監視機構が存在し、異常細胞を殺傷しています。しかし、がん細胞には自身が生き抜くために、がん免疫監視機構を無力化する「免疫抑制」や「免疫回避」という働きが存在することがわかってきました。すでに、悪性黒色腫や非小細胞肺がんに対してわが国でも使用されているオプジーボは免疫チェックポイント阻害薬と呼ばれ、この腫瘍免疫抑制をブロックすることで、抗腫瘍効果を発揮します。

CMLについては、TKI単独ではCMLの源になっているCML幹細胞を殺すことができません。このため、本日お話ししましたインターフェロンだけでなく、ワクチンやオプジーボなどの免疫賦活薬の併用によって、CML幹細胞を死滅させることが期待されています（図20）。

また、骨髓微小環境の中でCML幹細胞の生存をサポートしているニッチシグナルを阻害する薬剤、CML幹細胞の維持に必須の細胞内分子を標的とした数多くの新規薬剤の開発が進められています。これらの薬剤をTKIと

併用することで、CMLの治療成績がさらに改善し、より確実にCMLを治癒させることが期待されています。

3年前のつばさフォーラムで、休業・断薬について「もう少しお待ちください」とお願いしましたが、この間、国内外で実施されたストップ試験の結果もかなり蓄積されてきました。また、治療を目指した新規薬剤の開発も進んできています。何年か先には、「これで治療はすべて終了です」とすべての患者さんと手を取りあつて喜べる日が必ず来ると信じております。

やっぴ

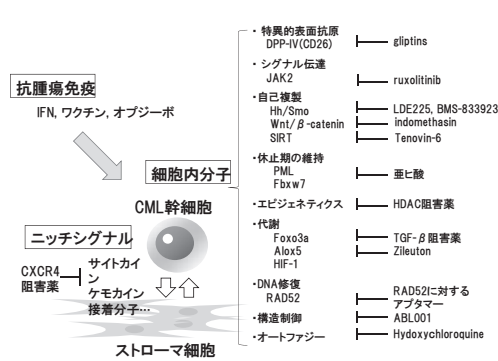
私が医学部を卒業した頃は、まだ白血病が不治の病といわれた時代でした。とはいえ、抗がん剤治療で患者さんの生存期間はずいぶん伸びてきていました。私は内科医を志望していて、「がん」

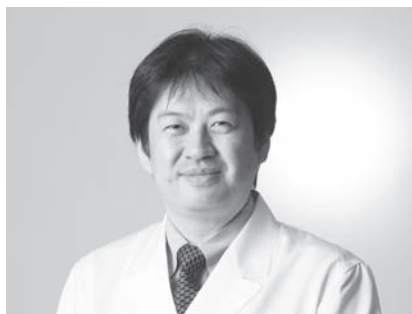
の治療に携わりたかったので、切らずに治せる血液内科の道を選びました。血液内科は患者さんの容態がいつ急変するかわからず、ほかの内科に比べれば、大変かもしれません。しかし、大変な治療を乗り越えれば、患者さんは良くなるし、その喜びを患者さんと分かち合うことができます。

血液内科になって良かったことは、元氣になった患者さんと再びどこかで出会えることです。私は7年ほど前、大阪大学から現在の近畿大学に異動しましたが、このつばさフォーラムに参加して、大阪大学時代に診療させていただいていた何人ものCMLの患者さんに再会することができました。皆さん今もお元氣に過ごされているようで、本当にうれしかったです。

私の好きな言葉に「I Have a Dream（私には夢がある）」という言葉があります。米国のキング牧師が奴隷制度の廃絶を目指していた頃に演説で用いた言葉です。私には「夢」がありますし、患者さんやそのご家族にも「夢」があると思います。その「夢」をCMLという病気に妨げられることのないよう、患者さんにはしっかり病氣と闘っていただきたいと思っています。そのために、私たちは全力を尽くします。そして、私は、近い将来に患者さん方から「夢の実現」のお話を聞かせていただくのを楽しみにしております。「夢は正夢」という言葉もあります。これから一緒に頑張つてまいりましょう。

図20 CMLの治療を目指した新規薬剤





中川 靖章 先生

平成 5 年 3 月 日本大学医学部卒業、卒業後、日本赤十字社医療センター血液内科勤務、平成 17 年 3 月東京医科歯科大学医学部大学院卒業、平成 17 年 4 月東京医科歯科大学医学部非常勤講師兼任、日本赤十字社医療センター輸血部副部長、外来化学療法室長、化学療法科部長を歴任。平成 27 年 5 月 なかがわ内科クリニック開院。平成 28 年現在も日本赤十字社医療センター血液内科で木曜日に外来担当。

特集

血液がん、暮らしながらの治療とより良い長期療養のために そのⅠ 地域の内科クリニックで可能なこと

ながわ内科クリニック院長
日本赤十字社医療センター血液内科外来担当

中川 靖章 先生

血液がんが長期闘病になったことは、

良い薬が増えて治療成績があがったお蔭です。ただ一方で、つばさがフォーラムや電話相談で聴くお話には、「ちよつとした風邪くらいは、仕事場に近いクリニックで診てもらいたい」「でも、実は血液がんです、とは言いにくい」などが増えて来ました。そんな時期に、血液がん治療に長く関わって来られた中川靖章先生が街にクリニックを開設されたと聞き、新しい状況の到来を感じました。ご連絡申し上げたところ、中川先生から「血液がんの方もどうぞおいでください」と心強いメッセージをいただきました。

開院への想い

血液疾患や他のがんでお悩みの患者さんが気軽に受診できる街のクリニックを、と考えました。わかりやすい説明を心がけ（インフォームドコンセント）、個々の患者さんに寄り添い、もっとも適切と思われる医療を提供することを目的の第一としました。

拝見した患者さんにとって、高度医療機関での検査、治療が望ましいと考えられる場合は、速やかに適切な医療機関へ紹介致します。

同時に、病気の治療だけでなく、患者さんが健康相談に気軽に訪れてもらえるクリニックでもありたいと思っています。

長期血液がん療養患者さんから届く声

近年は益々、血液の病気が長期にわたるようになりました。そうなりますと、日々の暮らしの中で悩むことも増えることになります。

風邪を引いた時に、わざわざ通院している病院に予約をとって行くほどではないし、普通の内科クリニックに行っても対応してもらえないか

もしれない。／治療は終了したが、その後の体調管理に時折不安を感じながら働いている。／元から健康な人と同じように、近くの内科でインフルエンザ予防をしてもらって良いか？／血液がん治療から10年。普通に婦人科で更年期の相談をするだけで良いのだろうか？／血液がんの治療薬は、大病院でしか処方してもらえないのだろうか？

大病院とクリニックの違い

血液がんは、専門科のある大病院で治療することが基本です。ただ、長期に寛解を維持していく過程では、常に混雑する大病院だけではなく、クリニックの良い面も利用してみてください。

紹介する医療機関

ときに、診断によっては大病院へご紹介しなければならぬこともあります。その時のために当院は、大久保病院、荻窪病院、河北総合病院、東京警察病院、総合東京病院、東京医科大学病院、東京通信病院、順天堂練馬病院、東京医科歯科大学病院、東京女子医科大学病院、日本大学医学部附属板橋病院、日本赤十字社医療センターなどと連携しております。

大病院とクリニックの違い



待ち時間が通常長いかかる
診察時間が短いことが多い
設備が充実
専門性が高い がんなどではかかりにくい
専門的抗がん剤、支持療法



待ち時間は大病院ほどではない
小回りが利く
がんなどではかかることはできるが、
原疾患の影響などが心配
通常のクリニックでは抗がん剤、支持療法は難しい

ながわ内科クリニック

ながわ内科クリニックでできること

・治療や検査

当院の診療科のひとつが腫瘍内科です。私は日本赤十字社医療センターで長年、血液疾患、悪性腫瘍の抗がん剤治療、緩和治療に取り組んできました。抗がん剤を使用中の患者さんには、副作用軽減や精神的なサポート、緩和治療なども含

めた治療を行います。

ほかに血液がんだけでなく、頭頸部がん、肺がん、縦隔腫瘍（胸腺がんなど）、乳がん、胃がん、大腸がん、腎がん、膀胱がん、前立腺がんなどの方も診させていただきます。また、通常の治療では基幹病院に定期通院している方でも、帯状疱疹ワクチンやインフルエンザの予防接種や更年期不安（男性でも女性でも）なども、仕事や学校の帰りに寄ってご相談ください。

検査は、血液検査・尿検査・超音波検査（エコー）・骨粗鬆症検査（予約制）などを迅速に結果が出るように機器を導入しました。血算、生化学検査、腹部、心臓、頸動脈、下肢静脈、甲状腺、乳腺超音波検査などが可能です。

・副作用緩和に漢方薬も

現在漢方治療も導入しており、西洋医学の薬剤と漢方の両面からの治療もこなっております。血液疾患、抗がん剤の治療で副作用に悩まれている方では、症状の軽減などでも有効な結果を認めております。中には漢方治療が有効であったことも多々経験しております。

これからさらに目指すこと

血液内科のあるクリニックとして、さらに可能な診療範囲を広げる所存です。

いま分子標的薬の進歩により抗がん剤も内服にシフトしています。採血、CRPなどの生化学検査結果がすぐにわかるようにして、原疾患の影響も把握し、分子標的薬などの抗がん剤に対応します。

大病院の患者さんが非常に多い処ではマインナーな副作用には目が届かないことがあります。そこでぜひ、ここでは副作用対策を細やかに行えるようにしたいと思っています。また移植後患者さんも含めて予防接種に対応します。設備面でも腹部エコー、心エコー、ホルター心電図などを導入し、合併症を早期発見していきます。医療経験と多くの患者さんとの対応の蓄積をもとに、さらにきめ細やかに患者さんに寄り添って行ける街のクリニックを目指しております。

中川クリニックの紹介

クリニック紹介

診療時間		月	火	水	木	金	土	日
9:00~	13:30	●	●	●	●	●	●	●
15:00~	20:00	●	●	●	●	●	●	●

※火曜日・土曜日・日曜日は午前みの診療
休診日 木曜・祝日

月、水、金曜日はお仕事帰りに午後8時まで診療しております。土曜、日曜日は午後1時30分まで診療しておりますので、風邪、胃腸炎などの体調不良の場合でもどうぞお気軽にご相談ください。

木曜日は休診となっておりますが、日本赤十字社医療センターで外来を行っておりますので、ご足労をおかけいたしますが、急なことがあった場合には日本赤十字社医療センターで対応が可能です。

ながわ内科クリニック

治療中、後のより良い日々のために 「地域医療をもっと上手に活用しよう」

つばさの理事やサポーターの皆さんで中川靖章先生を囲み、ご講演をお聴きした後いろいろお話ししました。お話しは血液がん治療後の心身の変化、それに対してクリニックで対応可能なこと、気になる漢方薬利用について等々、多岐に渡りました。

参加者の背景 AさんⅡ多発性骨髄腫（治療中、8年目）、BさんⅡ慢性骨髄性白血病（治療開始から17年目）。CさんⅡ急性骨髄性白血病を経験（移植治療から14年経過）、DさんⅡ骨髄増殖性腫瘍（治療中、15年目）、EさんⅡ慢性骨髄性白血病（治療開始から19年）、FさんⅡ小児慢性骨髄性白血病を経験（移植から25年目）、GさんⅡ急性リンパ性白血病を経験（移植から13年経過）、ほかに家族がALLを経験した人、骨髄提供のために採取経験がある人、など。

Aさん

多発性骨髄腫の治療歴8年になりました。私も含めて、街のクリニックで診てもらうことは可能ですか。

中川先生

私のところでは既にベルケードの治療をしておりますし、多発性骨髄腫だけではなく悪性リンパ腫や白血病なども症例によってはお受けしております。

Bさん

私は口内炎ができていて、今とても苦慮しています。ただこれは分子標的薬の副作用だと思えますので、一時的な断薬などで対応してもらいます。もう1つ関連してきになるのは、歯科です。白血病があると、まず街の歯医者さんは診療を嫌がります。※2文末に編集よりコメント

中川先生

確かに出血を伴う治療では、血小板値が低い場合は問題が起きます。逆に、歯科治療中に大出血を起こして白血病が発見された例もあるくらいですが、血小板さえある程度あつて全身が元気なら、虫歯の治療くらいは可能だと思います。

Cさん

走るのを趣味にできるくらいに、元気です。そろそろフルマラソンで完走できそうなどころまで来ました。体調に問題はないと思いますが、クレアチニン値が若干、高いようです。

中川先生

がん治療の経験がある以上、腎機能のチェックは怠らないようにしてください。肝臓でろ過した抗がん剤が腎臓を通して捨てられるわけですから、障害が起きやすいところです。

Dさん

私はMPNの中の本態性血小板血症・ETですが、昨年あたりから、ETが

骨髓線維症に移行したり、あるいは多血症になったり、というデータが出てきて不安になっています。以前は血小板数のコントロールができていればそれでいいと、割とのんびりしていたのが、ちょっと風邪を引いたりしても気になってしまいます。この間も風邪気味で近くの病院に行ったのですが、血液がんは専門外ですから、と診察を断られてしまいます。

中川先生

血液がんの分類が進み、いくつかの疾患の概念が徐々に変わりつつあります。MPNもその一種でしょう。それにしても風邪くらいでしたら、待たせないクリニックの方が良いと思います。

Eさん

19年間CML患者で、ほとんどの年月、分子標的薬でコントロールしてきました。実は今年になって脳梗塞になり、今も少し言葉が不自由です。この脳梗塞発症のときは、本当に大変でした。言葉が出なくなった時、急いで近くにある小さな病院や大学病院分院に診てもらおうとしたら「白血病があるなら、うちでは診られません」と。それで通っている遠方の大学病院へ救急車で行きまし。でもねえ、その脳神経科から血内の担当の先生に全く連絡をとってもらえなかった事がショックでした。診断をお願いして断られ、CMLを診てもらっている病院では、他科と

の連携が無かった…。

中川先生

基礎疾患に白血病があることで受け入れられないことを改善するには、病院相互に連絡を取り合える環境さえあれば良いことになります。少なくとも私が外来を担当している日赤医療センターではそのようにしております。

Fさん

私はながく移植後の不調に悩みました。移植の経験は小学生の時でしたが、それから思春期、青年期を通して心身の弱い状態が続きました。それが昨年のホルモン投与で本当に快適になり、食欲も増えて体力もつきました。

中川先生

がん治療はその後の体力回復に配慮が必要ですが、小児がん治療後のフォローは成長期との兼ね合いでたいせつです。自力でホルモン治療に辿り着いたようですが、誰にでも検査が行われ必要に応じて投与されるといいですね。血液検査程度なら私共のクリニックでできますので、気になる方がおられたらおいでください。

Gさん

移植治療が終わって1年後に社会復帰しましたが、それから何年か経つうちに、時々落ち込むようになりました。同じ経験者の仲間と会話したり、腫瘍外来（心療内科）を受診したり、など何と元気になることも、また自分を

維持するのがやっと、というほどに辛くなります。男性の更年期、という事もありますか？

中川先生

調べてみないとわかりませんが、仲間との会話をたいせつにしながら、漢方なども合うものに出会うといいですね。



参加者の話に耳を傾ける中川先生

あしがき

血液がん治療のいま、漢方薬の取り入れ方、インフルエンザのことやホルモン治療へ、話はゆっくり自由に発展してきました。雰囲気は終始穏やかで、長い闘病生活にはこういう時間もまた僥倖、と思いました。

ところで会話では、在宅医療※1に

についても話題となりました。血液がん治療でもこれから益々在宅ケアが必要になると思われませんが、血液がんが問題となるのは輸血。中川先生からも、在宅での輸血では越えなければならぬ壁があります、と次のようにコメントいただきました。

血液がんで輸血が必要な患者さんが最も多いのはMDSですが、MDSでは不規則抗体が発生する可能性が高くなり、不規則抗体ができていくことがわかれば取り寄せた血液製剤が使えなくなりま。血液製剤は一度取り寄せると返品はできませんから、たいへん困った事になります。先に赤十字でクロスマッチして合ったものを送ってもらうようにすれば、と希望しているのですが、1つのクリニクだけで直ぐに態勢が変えられるものでもありません。

輸血は赤十字社や血液学会あげて対応策を講じていただく必要があるテーマですから、皆でこれを大切に考えながら見守りたい、ということで懇談を終わりました。

※1 関連記事、Newsletterひろば2015年12号の特集「コメディカルチームを院外へ展開 粥川哲先生・名古屋記念病院血液化学療法科」もご参照ください。

※2「血液がん治療と歯科治療」は、次回Newsletterひろばに掲載（東北大学歯学部細川亮一先生）の予定です。

つばさ理事会 27 年度

これから2年間の態勢です。私達は皆、自身や最愛の家族が「ある日突然にがんの告知を受けた」経験を持っています。それだけに、今こうしている間にも、診断・告知後の不安感で立ちすくんでいる人達がいる事を感じることができます。

私達はつばさの広場から、あなたは孤独ではないという声を届けたいと思います。治療やケアの医療情報やより良い治療薬開発の情報などを発信します。つばさに集まるたくさんの人の「いま必要」を受け取り、より良い明日の医療のために社会にフィードバックしていきます。

ごとう ちえい
後藤 千英



1994 年 骨髄異形成症候群・MDS と診断／
20 代いっぱい経過観察／2009 年から体調不
良となる／2012 年骨髄バンクより骨髄移植
／2013 年～とても元気に社会人してます！

「あなたが MDS でも孤独じゃない」と伝えたい！つばさの理事として 'MDS 担当' のつもりでがんばります。
※ 2017 年 3 月 4 日、日本造血細胞移植学会・市民公開講座に参加します。

みやぎ じゅん
宮城 順



7 才、慢性骨髄性白血病を診断／9 才、兄から骨髄移植／33 才 初のテストステロン投与／34 才で声変わり、心身が安定したことを実感

移植治療後にずっと続いていた不調がホルモン療法で本当に楽に。適切なフォローを受ける大切さを是非とも社旗にフィードバックしたい。
※ 2017 年 3 月 4 日、日本造血細胞移植学会・市民公開講座に参加します。

やはぎ あつし
矢萩 淳



いわき市小名浜出身／国立音楽大学声楽科を卒業／卒業後は福島県立平工業高校で教鞭をとる／上海日本人学校在任中に『多発性骨髄腫』診断／最初の自家移植後の療養中、東日本大震災を経験

私は教師として、つばさ支援基金の「両親どちらかが癌で長期闘病中の子の進学支援」に関心を持ってつばさの活動に参加します。
※ 2017 年は春と秋にチャリティーコンサートで歌います。

その他の理事・監事

橋本 明子 理事長

1986年に長男が白血病に罹患したことから骨髄バンク設立運動を開始。1991年、骨髄バンク発足を見て、1992年より血液がんと小児がん患者・家族への情報提供活動を開始し、1993年に現在の血液情報広場・つばさの前身団体を発足し、今に至ります。

井上 富美子

認定NPO法人ミルフィーユ小児がんフロンティアーズ 理事長

1980年に次男が神経芽腫に罹患した経験から、千葉県内での小児がん患者家族支援を継続しています。つばさとは20年来の友誼関係。内科・小児科領域の実践家相互の情報交換のたいせつさをいつも確認している次第です。

下田 智子

明石市在住。1990年に長男が急性リンパ性白血病に罹患したことから、つばさの学習フォーラムに参加するようになりました。学びの場を提供されて本当に助かった、その想いを、いま情報を求めている人々に差し上げたくて、毎年大阪フォーラムを中心にお手伝いを続けています。

吉村 美恵子

慢性骨髄性白血病をイマチニブ等で寛解16年目です。元気に勤め人しつつ、PS操作の技術を生かしてつばさのフォーラム準備などの手伝いに参加しています。

高麗 信子 監事

1998年からイマチニブを輸入して使い始めました。それからずっと、断薬の試みもしつつ、寛解を維持しています。つばさの情報提供活動はとてもたいせつだと思しますので、監事として支えて行きます。

つばさ支援基金 2016

経験則の束を造るために

2010年から開始したつばさ支援基金は、長期治療によって経済困難を生じた血液がん患者さんへの医療費の一部支援をおよそ4年間継続して終了しました。その4年目の終わりに、ご支援者による篤志の残額を充てて、つばさよりNPO法人日本臨床研究支援ユニット・J-CRSU（代表・中央大学大橋靖雄先生）に委託して開始したのが「慢性骨髄性白血病患者 医療費と暮らしに関する調査」です。長期に医療費を払い続ける代表格であるCMLの皆さんから、暮らしながらの長期医療についての想いを聴き取らせていただこう、という調査です。

本調査には、血液内科では松村到先生（近畿大学医学部血液・膠原病内科教授）と秋山秀樹先生（多摩北部医療センター副院長）がご協力くださり、12の施設が調査に参加となりました。

調査はひとまずのまとめと報告を、本年10月に開催された日本血液学会学術集会で発表しました。ただ発表用データ全体では専門的な表現も多いため、またページ数との関係もあり、ここでは一部を抜粋してそのまま掲載いたします。図表下のコメントも併せてご参照ください。

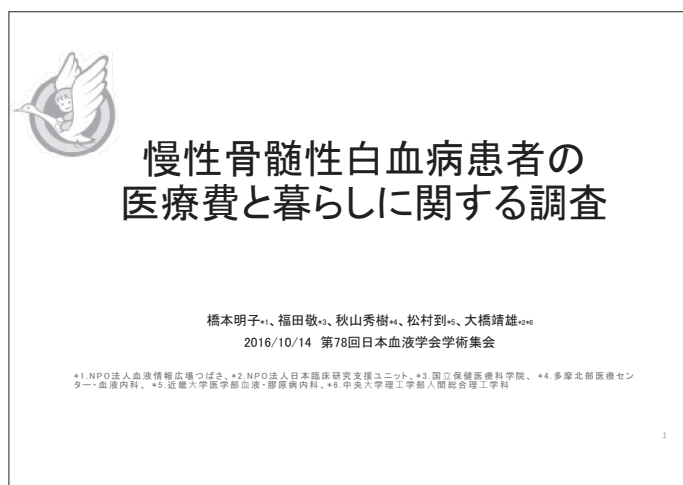


図 1

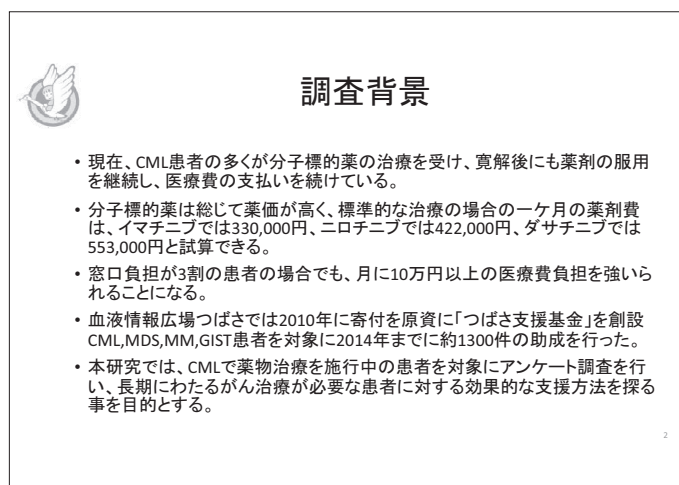


図 2

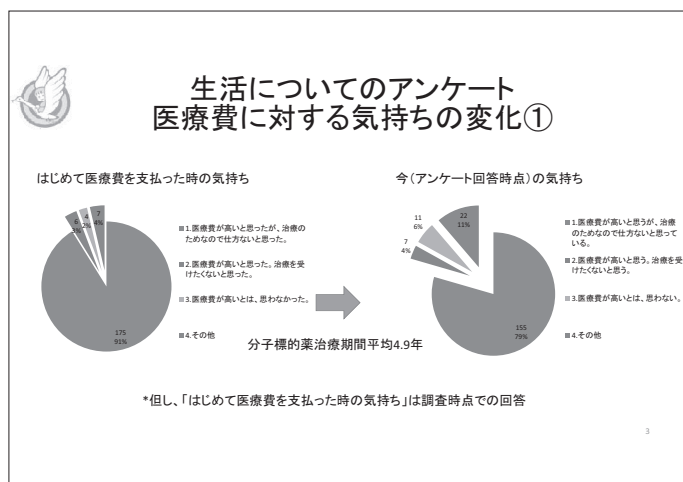


図 3

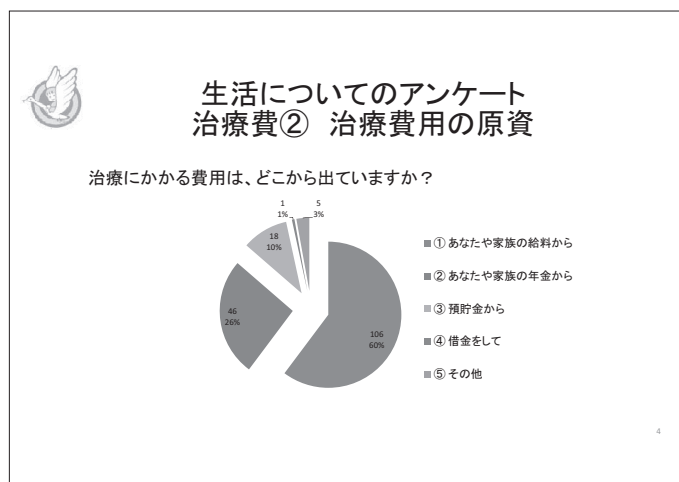


図 4



生活についてのアンケート 治療費③治療費用の原資 その他記載

但し共済組合から全額補填される
近い将来は預貯金からも治療費用となる
子供達に成人になりお金がかからなかったのが一番大きかったと思います。
不動産収入
後期高齢者保険
自営業(役員報酬)
過去には借金もしました。
保険金
自分の報酬から

5

図 5



生活についてのアンケート 医療費に対する気持ちの変化②その他記載

現在療養を中止(医師の指示)
CMLの薬は今中止している
今は薬をやめている
いまのところは、これからは心配です
年齢80以上の通院困難です。
身体障害者になり負担がなくなった。以下以前の状態で回答
高いと思うが補助があるので大丈夫
今は3ヶ月に1回4,000円なのではないと思う
治療による診療により
年金生活にはとても恵まれている
現在義父様と同居して後遺夫婦とも高齢者になりいつ迄働けるか不安で医療費が払えなくなり死んだらどうしようと思っている
高額医療費助成がありありがたい
年金生活をしていながら治療が中断したかもしれない。26年11月で治療が終る。経過観察です。まだ不安が残っている。
高額医療費制度のおかげ
老後、年金で払い続けられるかが心配。
高額医療費で軽減されるため
仕事もクビになり、友人もはなれ、外出もおっくう八方ふさがり
費用が高くなるため仕方ないが、副作用があるのでもやめたいと思った。
六年前から寛解状態ではあるが治療はありま
薬はのんでいない(3年以上前から)

遺伝子や細胞が見当たらず(ここ3年間)ブリアックを中止することを決しました。今日。
働くことが出来なくなったら(会社をやめたら)、治療は受けられないのでは
主人が退職後支払いが不安
治療中のみ、費用を止めている。薬の負担がなく再発せずにいけたらと思っている。
医療費を払わなくて済んでよかったと思う。そうでなかったら、治療を続けられたイメージはない。
医療費は高いが頑張って治療したい。
高額医療制度があるから
高額医療費負担の限度額制度の適用を受けておりますので、現在は助かっております。(後継者)
後継高齢者になったのでは負担には感じない
すばらしい家だと思う
なぜこれほど高が安いのか疑問に感じています。
薬代が高すぎる
いのちのために必要なのは仕方ないが、今回高額医療費のランクが上がり、額が2倍にふくれ上がり、苦労しています。
薬代の高額払いが辛い。無理をしている
医療費が高くて治療をやめたいと思う事もあるがもしやめたあとどうなるかと思うやめられない。
しかし薬の副作用がとてつもない

6

図 6



結語①

- 2010年～2014年に運営したつばさ支援基金では、医療費が月収のおよそ20%を占める暮らしの家族を経済支援しました。数か月、あるいは1年等、区切りがわかっている出費であれば何とかできるかもしれません。そして、家族が皆健康であって出費が家のローンや学費であれば、切り詰めるのも手応えがある事かもしれません。しかし、出費の理由が「いつまで続くかわからないがん治療費」となると、心理的にも辛いはず。事実、2008年～09年にかけて、CML患者さんの自殺などの報道が社会問題化しました。時は世界経済が一斉に悪化した頃です。そこで前述のような経済支援を行いました。
- また運営2年目からは、両親のどちらかがCML患者であり高校生か専門学校生がいる家庭への経済支援も行いました。本基金への大口出資が途絶えることになり運営は終了しましたが、その終了半年前に企画されたのが本研究でした。よって調査の設問が、①CML患者さんの家計と医療費、②CML医療費と子の進学を巡って、の2点へのこだわりが強かったかもしれません。
- ただ、「はじめて医療費を払った時の気持ち①への回答で、1.医療費が高いと思ったが治療のためだから仕方ないと思った」という回答が91%を占めていることには、診断初期に「CMLの診断と同時に医療費が大きく負担感を与えている事実」だと言えるはずです。2014年からは支払いの窓口負担が無くなりましたが、それまでは通常ではあり得ない金額の支払いでした。

7

図 7



結語②

- 今回の調査で思いがけず今後への大きな示唆を与えてくれたのが「医療費を支払った時の気持ち②その他の記載＝自由記載です。ここには、書いてくれた全ての人の物語があります。設問への回答は解析されている通りですが、この自由記載を読み解きつつ、日本臨床研究支援ユニットにて各調査項目の探索的解析を実施し、現在の血液がん患者さん達の暮らしと治療について考える予定です。
- 今後は自由記載を中心にしたアンケート等により、患者さん自身による物語を集積していきます。つばさは電話相談累積およそ2万件、フォーラム・セミナーへの参加者はおよそ8千人です。フォーラム・セミナーでは質問を全て用紙に自身で書いてもらう(挙手ではなく、記載)方式を取ってききました。しかしこれまでの電話相談やフォーラム参加者の質問は、事前に研究対象として断っていないために使えませんが、今後は研究対象としてのアンケート(主に自由記載の物語)を多数いただく企画は可能です。
- 人生途上の不意打ちであるがん診断とがん医療との出会い、それからの苦悶・疑問・格闘・発見・人生観の変化・社会と医療への個々の提言、などを、今回の調査の結果をもとに設問し、2017年のフォーラム・セミナー一般募集・研究協力施設での設置などで配布し募集していきたいと思っています。

8

図 8

Comment

「集積されたデータからまだまだ解析が可能なので、これから様々な角度から進めます。QOL値という数字を中心とした調査でしたが、小さく設けた自由記載欄への書き込みの多さに改めて驚きました。今回の様な、ある程度大がかりな調査研究の開始前には、患者さんや医療関係者の方々への聞き取りや自由記載による予備的なアンケートが必須である事を思い知らされます。つばさで定期的に開催されている各種フォーラムに参集する方々から自筆で寄せられる「治療や病状、副作用についての疑問や質問」というテキストは、まさに今後の調査/支援の方向を探る貴重なデータになり得ると考えます。「本当にいま必要」に踏み込んでいける調査活動を今後も目指していければと考えます」(解析にあたったJ-CRSU職員・田村正一郎さん)

上記のコメントを受け、血液がんのより良い暮らしと闘病のために、つばさらしい調査を継続していきたいと思えます。

つばさ支援基金へのご寄附、本当にありがとうございます。敬称略で失礼いたします。



◆つばさ支援基金寄付者名簿

2016年7月5日～12月9日

ヤノ サトシ	高田 忍	野地 秀義	テルモ BCT (株)
天野 稔子	吉野 伊知郎	杉田 文男	藤本 美由紀
山内 高弘	崎山 幸子	ムロフシ ユミコ	下田 智子
権藤 久司	青山 雅俊	名黒 二郎・美智子	(複数回の方がおられます)
山沖 古司江	青木 達夫	柴本 雄三	

※ 賜りましたご寄附はたいせつに有意義に使わせていただきます。

いま必要な人に ‘間に合ってこそ’ 日本骨髄バンクのコーディネート期間短縮への取り組み、本格化

そこにある良い治療法、良い薬、良いシステムなどが、時間の制約や値段などの理由で誰かに「間に合わない、届かない」ことがあってはなりません。医師・研究者・コーディネーターや骨髄バンク関係者などの精力的な努力で、コーディネート期間短縮への取り組みが進んでいます。「間に合わせてこそ」せっかくのドナーの善意も生きます。この願いと関係者の奮闘を見守ってください。文責：橋本明子

以下はコーディネート期間短縮に関する時機を得た記事ですので、ご紹介します。

2016/12/4 付 日経新聞記事

骨髄移植、素早く 患者登録から手術 「100日が目標」

白血病患者らが受ける骨髄移植は、患者の登録から移植を終えるまで150日前後かかることが多い。リスクを伴うため、ドナー（提供希望者）を含め検査や意思確認に細心の注意を要するためだ。ただこの「コーディネート期間」はここ10年ほとんど変わらず、病状から提供を待てない人もいる。手術を担う施設の空き状況の共有やドナーの実態調査など、短縮に向けた取り組みが広がってきた。

「骨髄バンクからの移植では間に合わない」。大阪府に住む50代の女性は今年10月、主治医からこう告げられた。昨年2月に白血病で抗がん剤治療を始め、約4カ月の入院の末、いったんは良くなった。しかし再発が判明。進行度合いから骨髄移植は選べず、やむなく治療成績が劣る別の治療法に進んだ。

欧米より長い期間

血液をつくり出す造血幹細胞を含む骨髄液を健康な人から採取し、治療が難しい血液疾患の患者に移植するのが骨髄移植だ。リンパ腫や再生不良性貧血でも選択される。移植後の感染症などで命を落とすこともありリスクが高い反面、根治が望める手段でもある。

ドナー由来の細胞が患者を攻撃しないよう、白血球の型が合わなければならぬ。ただ親族間でも合う確率は4分の1。このため多くの登録が欠かせず、日本骨髄バンク（東京・千代田）の仲介で親族外の移植が行われる。

街頭での呼び掛けなどに応じ、登録したドナーは10月現在で約47万人。その中から患者と型が合う人を最大5人選び、健康状態を確認するなどして1人に絞り込む。ドナーとその家族の最終同意や骨髄液の採取を含め、数多くの段階を経て移植に至る。

コーディネート期間は2015年度で147日（中央値）で、05年度以降、あまり変化がない。ドナー本人が同意すれば移植する場合が多い欧米に比べて長く、厚生労働省は「100日が目標」とする。

同省は関東や中部など全国8地区で、都立駒込病院（東京・文京）など計9カ所を骨髄移植の拠点病院に指定。各地区で短縮に向けた模索が始まっている。

近畿地区では7月、骨髄採取手術を担う34病院をメーリングリストでつないだ。3カ月先までの手術室の空きや担当医の状況を共有、仲介する骨髄バンク近畿地区事務局が確認できる。

事務局の担当者は「受け入れ可能かどうか判明するまで2週間以上かかることもあったが、2日以内に短縮された」と驚く。枠組みを提案した拠点病院・大阪市立大学病院（阿倍野区）の日野雅之教授（血液内科）は「関係者に積極的に受け入れようという意識が出てきた」と指摘する。

ネットで白血球型

ドナーから採血し、白血球の型などを管理する日本赤十字社（東京・港）は18年から、患者の主治医や骨髄バンクがイ

ンターネット上でこうした情報をやり取りできるシステムを運用する予定だ。従来は郵送やファクスで行い、手続きに時間がかかる一因だった。

ドナーが登録後に病気になるったり、連絡が取れなくなったりする場合がある。白血球の型が合ったドナーへの連絡は1度に5人までだが、実際に移植されるまでには10人以上の仲介が必要とされる。このため骨髄バンクは国と対応を協議。1度に10人まで連絡できるよう変更を求めている。

これまでの実績を詳細に調べ、短縮に生かそうという試みも。国立がん研究センター中央病院（東京・中央）の福田隆浩科長（造血幹細胞移植科）らは04～13年に骨髄バンクが仲介した約22万件を分析。連絡を受けたドナーの約6割が様々な理由で提供に至っていないことが分かった。

福田科長は「患者側の事情で移植しなかったが、ドナーは同意しつつあったケースもある。それぞれの状況が分かれば効率的に仲介できる」と話す。医師やコーディネーターら約1400人へのアンケートも実施、結果や提言を来年初めにも公表する予定だ。

患者支援のNPO法人「血液情報広場・つばさ」の橋本明子代表は、移植までの期間が長いために骨髄バンクを利用できない多くの患者を目にしていた。「今後は短縮が実現されると信じている」と話す。（藤井将太、辻征弥）

つばさへのご寄附、いつもありがとうございます。



◆つばさ寄付者名簿

2016 年 7 月 5 日～12 月 9 日

山内 高弘	鈴木 憲史	鈴木 公夫	武居 千津子	田村 澄香	ほか匿名希望の方々
伊賀 哲也	山下 卓也	北川 誠	本田 郁二	松村 到	
高林 カツヨ	伊豆津 宏二	中井 京子	後藤 英樹	吉岡 修	
田附 喜国	辻村 聡	杉田 文男	下田 智子	株式会社 グローウィング	
柴田 佐知子	八谷 時子	木野 豪	松本 定夫	株式会社 アデランス	
山沖 古司江	野地 秀義	羽場 利博	藤井 紀子	株式会社 スヴェンソン	
柳生 啓子	阿部 昭利	後藤 雄子	八木 貴代	株式会社 ベリー&ローズ	
岸本 陽子	吉田 文紀	名黒 二郎・美智子	絹村 泰隆	ユコー株式会社	
小松 則夫	朝比奈 恵津子	柴本 雄三	原田 正一	フェザー株式会社	

敬称略で失礼いたします。

共感から力を



コーヒータイム

橋本明子

人は自然界では弱い方に位置する生物の 1 つだと思っています。硬い爪も防寒になる毛皮も遠くへ飛び立つ羽もありません。だからこそ知能が発達して、狩りの代わりに食物を手に入れる方法を構築し、自然界ではあり得ない移動距離を動いています。その知能は、技術による病の克服という人間にしかできない医療という文明も拓きました。この時代に生き、この恩恵を受け、この到達を見ることができるとは僥倖としか言いようがありません。

それでも、本来は弱い生物である 1 人ひとりが、簡単には頭で理解できない高度で洗練された技術を受け入れて消化する辛さは本当に厳しい、としみじみ思います。フォーラムに事前に寄せられるたくさんの方の質問や、暮らしの調査に寄せられた自由記載の回答などに、闘病する人と家族の心身の困難さを感じます。

だからこそ、多・他施設の同じ立場の人たちが同じ空間を共有できる場を設けたくて、フォーラムの企画を続けています。いつもはそれぞれがそれぞれの歩み方で、懸命にしかし「その人らしく」前に向かっていくはず。でも時に 1 つの場に集まって、医師・創薬・看護・HCTC・ボランティアなど、同じ時代にいる仲間との縁（えにし）を感じ、そこから力を得てほしいと願います。

『日本の身体』（内田樹著、新潮社）に、人間は弱いからこそ共感・協働する知恵で、10 人 100 人があっても一体で大きく強いように感じることができるとあります。同書に、無数の蛍が同時に光り同時に消えることがある、とも。その蛍の現象は田舎育ちの私も目にした経験がありますが、それは共同で巨大動物を倒す、という現実利益のためではなく、孤独や不安に耐える心的エネルギーを得るための場、時間の共有なのだと思います。

時にシンクロ（共時）してしまう。そして心身に力を得て、また少しだけ前に進めたら幸いです。

発行・編集

特定非営利活動法人 血液情報広場・つばさ
代表：橋本明子
編集協力：大原純子 佐々木まなつ

〒162-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町 5 3 3
早稲田大学前郵便局々留
電話：03-3207-8503
(月～金 12 時～17 時)

メール：staff@tsubasa-npo.org
URL：http://tsubasa-npo.org/

ご寄付等振込先
・郵便局 00190-6-370078
・銀行 三菱東京UFJ 銀行市川駅前支店（普通）3812109
賛助・法人会費：一口 50,000 円
ご寄附：金額はおいくらでも嬉しいです。

会 期：6 月～5 月
賛助企業：セルジーン株式会社、プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、協和発酵キリン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、日本新薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、中外製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、シンバイオ製薬株式会社、富士フイルム RI ファーマ株式会社、富士製薬工業株式会社、ファイザー株式会社、ムンディファーマ株式会社、マーシェフィールド株式会社

賛助団体：NPO 法人白血病研究基金を育てる会