



Newsletter ひろば

2020年12月

Newsletter ひろば 2020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 血液医療の最前線：血液がんより良い治療とより良い治療 つばさフォーラムin奈良「血液疾患～基本をおさえよう、なんでも訊こう」より 吉井 由美 先生、小杉 智 先生、花本 仁 先生、久保 政之 先生、進藤 岳郎 先生、魚嶋 伸彦 先生、後藤 千英 さん、中澤 智子 さん	2 P
特集 Interview：さい帯血中の造血幹細胞があることを発見 やがて iPS細胞研究の設立へ参加	中畑 龍俊 先生 48 P
正会員のページ	53 P
ひと：「献血と骨髄バンクの支援を広げる都市宣言」を福知山市に要請 －社会に必要なこと。私にできることを地道に進めてきて、今も	藤岡 八重子 さん 54 P
Series 大災害と日本骨髄バンク「日常力」－ 4	小川 一英 先生、安斎 紀 さん 58 P
長期医療と治療費	64 P
コーヒータイム：にぎやかな大通り	橋本 明子 64 P
妊孕性	65 P

巻頭言

NPO 法人血液情報広場・つばさ 理事長 橋本明子

○新型コロナウイルス感染症問題で全てが混乱する中、2020年内のつばさフォーラム・セミナーに多くのご協力をいただきました。医療・創薬・経験者の皆さま、支援者の皆さまに心よりお礼を申し上げます。

8月までのフォーラム・セミナー開催につきましてはNewsletterひろば2008号で報告、また9月5日開催の奈良フォーラムWEB版を本紙に再現しました。

○小児がん・若年者のがん（一部非がんを含む）治療前の卵子・精子・卵巣保存などに、2021年度から助成が開始します。

だれもが安心して治療を受けられるよう、第一歩が踏み出されます。

つばさは2019年6月1日に厚生大臣宛てに「小児・若年がん治療者の妊孕性（精子・卵子保存）に保険適用を」お願いしました。まずはこの度の助成開始に感謝し、これからも保険適用のお願いを続けます。※関連記事42ページ・後藤さん発言、65ページ「妊孕性」

○ジェネリック薬のメーカーの一部が「厚生労働省・薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報」に記載されない事について、厚生労働省に「問い合わせ、全てのメーカー記載のお願い」をしました。

それについて厚生労働省医政局経済課と保険局から説明を受け、お願いを伝えました。64ページ「長期医療」

○薬のメーカーが作成し医師を通して配布される「患者向け資料」に、薬の商品名の記載を希望します。患者は自分が購買する薬の副作用について知りたいとき、説明資料の薬の一般名だけでは理解が難しいです。

市民（患者・家族）向け講演会でも、副作
用対策の理解にとつて「医師の説明で商品名
が出せない」ことは、理解促進と情報発信と
して、とてももったいないことです。改善を
求めます。

○両親のどちらかが血液がん（本来は全てのがん）の家庭と、自らが血液がんの治療中の学生に、ぜひとも経済支援を。学ぶこと、夢を追うことをやめないでほしい。

つばさ支援基金の蓄財は続けています。53ページ寄附名簿

○白血病を移植で克服した俳優の樋口大悟さんが、経験を映画化することを決意。映画「みんな生きていく」監督・両沢和幸氏（「ナースのお仕事」など）は2021年に製作開始です。

経験者自らが演じる映画。つばさと共にご支援をお願いします。樋口大悟 - Facebook
<https://ja-jp.facebook.com/daigo.higuchi.12>

特集

血液医療の最前線

血液がんーより良い治療とより良い治療

つばさフォーラムin奈良「血液疾患く基本をおさえよう、なんでも訊こう」より

フォーラムin奈良WEB開催

(2020年9月5日)を再現しました。

血液がんの基本理解から各疾患の治療のいま、次世代の薬まで、掘り下げて説明いただきました。質疑応答も掲載しましたので、改めて一緒に考えましょう。

疾患と治療の基本理解

奈良県立医科大学 腫瘍センター

フォーラムin奈良・座長

吉井 由美先生



吉井 由美 先生

プロフィール

【経歴】

2006年奈良県立医科大学を卒業。奈良県立医科大学附属病院で初期研修後、大阪市立総合医療センター血液内科、パナソニック健康保険組合立松下記念病院血液内科を経て2013年より奈良県立医科大学腫瘍内科助教。2018年より大阪府立大学大学院看護学研究科非常勤講師を兼任。2015年JTOP(Japan Team Oncology Program)においてJME(Japanese Medical Exchange program)に選抜され、米国MD Andersonがんセンターにて5週間研修。現在、血液内科および固形がんの化学療法、がんゲノム医療に携わる。趣味はお寺めぐり、おーいお茶の俳句に応募すること、海外ドラマの一気見。

はじめに

最初に私から血液がんの総論と基本についてお話しいたします。それぞれの疾患についての解説は、8ページ以降でエキスパートの先生方にお願ひしてありますので、そちらをぜひご覧ください。

そもそも血液とは？

腕の血管などから採取した血液を試験管の中に入れておくと、図1のように血球と血漿に分かれます。血球の中で一番重いのは鉄を含む赤血球で、図1の右上にあるように核が抜けてへこんだ形をしています。液体部分の血漿には、アルブミンやグロブリンといった大事な血漿タンパク質が溶け込んでいます。その液体と赤血球との間にすぐ薄い白い膜が見えますが、ここには血小板と白血球が含まれます。

腕の血管などから採取した血液を試験管の中に入れておくと、図1のように血球と血漿に分かれます。血球の中で一番重いのは鉄を含む赤血球で、図1の右上にあるように核が抜けてへこんだ形をしています。液体部分の血漿には、アルブミンやグロブリンといった大事な血漿タンパク質が溶け込んでいます。その液体と赤血球との間にすぐ薄い白い膜が見えますが、ここには血小板と白血球が含まれます。

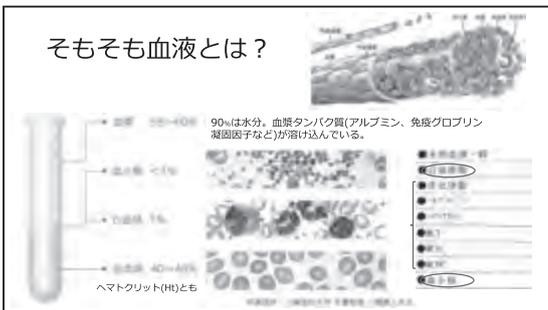


図 1

白血球には種類がいっぱい

好中球	白血球の中で最多。細菌や真菌が侵入するとアメーバのように接近し、貪食、殺菌、分解する
好酸球	寄生虫に対する生体防御機能をもち、アレルギー反応に関与
好塩基球	ヒスタミンを放出し即時型アレルギーに関与
リンパ球	B細胞、T細胞、NK細胞からなる。抗体産生や細胞障害など様々な免疫能を有する
単球	組織中ではマクロファージに。異物を貪食し抗原提示

図 2

白血球の分化



図 3

生まれてすぐに大人になる人がいないのと同じで、白血球も小学生、中学生、

血液のがん≡白血球の異常

- 塊を作るか作らないか？
塊を作る：悪性リンパ腫など
塊を作らず骨髄で増殖：白血病など
- 白血球のうちでどの細胞が癌化したのか？
顆粒球？リンパ球？その他？
- どの分化段階の細胞が癌化したのか？
若い細胞？成熟した細胞？



悪性リンパ腫
白血病

図4

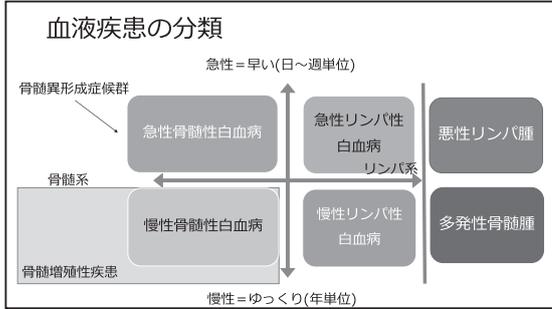


図5

急性白血病の病態

メディックメディア 病気がみえる Vol.5より引用

図6

急性白血球の症状

- 汎血球減少
白血球減少：易感染、発熱
赤血球減少：貧血、動悸、息切れ、心不全
血小板減少：出血
- 中枢神経症状 リンパ性白血病は中枢神経浸潤しやすい
- 播種性血管内凝固(DIC) 急性前骨髄球性白血病(APL)で高頻度
- その他 浸潤部位はほぼ全身のため、多彩な症状あり

図7

急性白血球の治療

- 多剤併用化学療法が基本
- 骨髄抑制が高度で輸血や感染予防などの支持療法が必要ため基本入院
- 骨髄性とリンパ性では薬剤の組み合わせが異なる

メディックメディア 病気がみえる Vol.5より引用

図8

骨髄系腫瘍

- 急性骨髄性白血病
- 骨髄異形成症候群
- 骨髄増殖性疾患
 - 慢性骨髄性白血病
 - 真性多血症
 - 本態性血小板血症
 - 原発性骨髄線維症

※多発性骨髄腫は「骨髄」が入ってるがリンパ系



図9

高校生、大学生という順で次第に大人になっていきます。末梢血は大人の世界です。図3の右端にいる大人の細胞は、どこにいるかという、いわば細胞の実家、骨髄の中で成長します。そのため、採血による血液検査で大人の細胞の情報はわかりませんが、若い細胞の状態が知りたい場合は骨髄検査が必要になります。(図3)

さて、血液の病気の中でも悪性疾患は、ほとんどが白血球の異常であるといえます。たくさん種類があるので、それらを大きく3つの視点からみていきましょう。一つ目の視点はかたまりを作るか作らないかです。かたまりを作る疾患の代表格は悪性リンパ腫です、かたまりを作らず骨髄で増殖する病気の代表格が白血病です。2つめは、白血球のうち、好中球などの顆粒をもった細胞が増えているのか、あるいはリンパ球が増えているのか、という分類です。前者を骨髄系、後者をリンパ系といいます。3つめは、増えているのが若い細胞なのか成熟した細胞なのかです。急性白血病では若い細胞が増えていることが多いですが、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫は成熟した細胞が増えていることがほとんどです。(図4)

さて、まずは白血病を例にとって4つに図解してみます。上半分が急性の病気が骨髄系、右半分がリンパ系の病気です(リンパ系の病気には白血病以外にもあり)。急性は、例えば先週まで元気だったのに今週しんどくなって病院に行ったら突然、白血球が増えていることがほとんどです。(図4)

然、白血病と診断されたというぐらい、非常に早く進行する経過をいいます。逆に慢性は非常にゆっくりで、時には本人に症状の自覚がまったくないまま健康診断でみつかる、というようなこともあります。(図5)

急性白血病(急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)

正常な骨髄の中では赤ちゃんの細胞(骨髄芽球)から順調に大人になって、その大人になった細胞が末梢血に出ていきます。しかし急性白血病の骨髄の中では何が起きているかというと、大人になる過程の中でグレしてしまう細胞がいて、大人にならないかわりにすごい勢いで増えていきます。限られた骨髄のスペースでこの悪い細胞がどんどん増えま

ペースでこの悪い細胞がどんどん増えま



図 16

悪性度による分類(自然経過で増悪する速度)

悪性度	B細胞腫瘍	T/NK細胞腫瘍
高悪性度 (週単位)	B前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫 バーキットリンパ腫/白血病	T前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫 成人T細胞性白血病/リンパ腫
中悪性度 (月単位)	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 マンツル細胞リンパ腫	末梢性T細胞リンパ腫 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
低悪性度 (年単位)	ろ溶性リンパ腫 MALTリンパ腫 原発性マクログロブリン血症/ リンパ形質細胞性リンパ腫	菌状肉腫/セザリ-症候群

B細胞性かT/NK細胞性か、また悪性度によって戦略が異なる
B細胞性であればリツキシマブ(抗CD20抗体)が適応になることも
高悪性度なら短期集中化学療法、低悪性度ならWatchful Waitingも

図 17

悪性リンパ腫治療の概要

- ・薬物療法の感受性・有効性が高く、化学療法で治癒を目指す
- ・放射線感受性は高く、治療において重要な位置を占めるが、近年化学療法に比べて照射頻度・領域は減少してきている
- ・リンパ組織は全身に分布しており、限局期でも原則としてリンパ節廓清や根治手術療法は行なわない
(例外:消化管原発などで出血・閉塞・穿孔などの理由による姑息的緊急手術)

図 18

悪性リンパ腫の治療(組織型によって変わる)

- ・化学療法
 - ・抗がん剤、分子標的治療剤 (R-CHOP療法など)
- ・放射線療法
 - ・分子標的治療剤 (抗体) +β線 (ゼヴァリン®)
- ・造血幹細胞移植
 - ・自家移植併用超大量化学療法
 - ・同種移植 (免疫療法: 現時点では研究的治療)
- ・Watchful Waiting
- ・免疫療法 (CAR-T細胞療法)

図 19

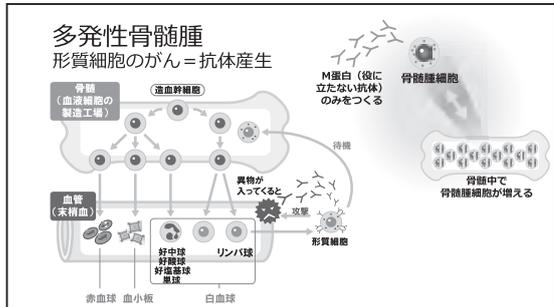


図 20

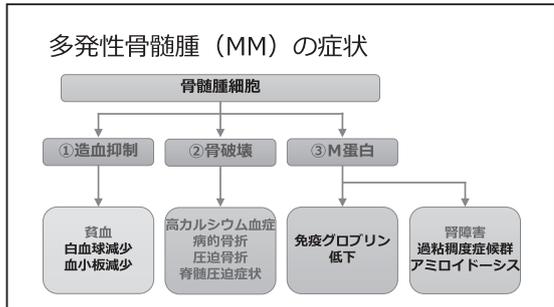


図 21

血病に近い状態から次第に白血病そのものに移行しています。(図9・図10)(前頁掲載)

骨髄異形成症候群については、15ページで花本先生が詳細に解説されています。

・慢性骨髄性白血病

「慢性」とついているように、とてもゆっくり進むタイプの白血病です。こちらも骨髄の中にある造血幹細胞の染色体にフィラデルフィア染色体と呼ばれる染色体異常が起こります。するとそこから出てくる細胞は全て、フィラデルフィア染色体を持った細胞になってしまいます。このフィラデルフィア染色体を持った細胞は、しばらくの間はそれほど悪い細胞でもないのですが、ともかくすぐく増えやすい特徴があります。やがて骨髄の中ですごい数になって、末梢血の方でも白血球や赤血球、血小板などが多い状態が続きます。まだこの時期には特に症状がないことが多くて、「慢性期」と呼ばれます。ただこの慢性期は無治療の状態では数年しか続かず、やがて急性転化するという状態になってしまいます。急性転化すると、図11の可愛らしい顔をしているフィラデルフィア染色体異常を持った細胞が、悪い顔になり急性白血病の状態に移行します。かつては骨髄移植しか完治の道がありませんでしたが、20年ほど前にイマチニブという薬が出てきて、慢性期の段階でその薬をきっちり飲めばそこから何十年と慢性期のままで維持できるようになっていきます。今はさらに進化した薬もできていて、将来的には治療も夢ではないところまでできています。(図11)

・骨髄増殖性疾患

慢性骨髄性白血病以外にも、血球がどんな増えてしまう病気があります。主に真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症の3つです。主としてどの細胞が増えるかで区別されますが、治療はだいたい同じです。血液の中で細胞が増えすぎて渋滞を起こした結果、流れが滞って「血栓」がでやすくなるので、血液をサラサラにする治療をします。リスクによっては、血液の中で増えすぎた細胞を減らす治療(細胞減少療法)も追加されます。(図12)

慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性疾患につきましましては、21ページで久保先生が詳しく解説されています。

リンパ系腫瘍

リンパ系腫瘍にはリンパ性白血病の他にもたくさんあります。(図14)ここからは悪性リンパ腫と多発性骨髄腫について

・悪性リンパ腫

リンパ腫ときいてすぐに思い浮かぶのが「リンパ節が腫れる」という症状だと思います。悪性リンパ腫でのリンパ節腫脹は、あまり痛くないのが特徴です。お腹にある脾臓もリンパ組織ですが、その脾臓が腫れてしまうこともあります。冒頭で身体のどこを切っても血が出ると言いましたが、血管に沿って全身くまなくいろんなところにリンパ管があります。従ってリンパ球が浸潤してしまった部位の局所症状としても実に多彩なものがあります。(図14・図15)

なかでもB症状といわれるのが発熱、すごく寝汗をかき盗汗、体重減少です。一方、ほとんど無症状のリンパ腫もあります。(図16)

どん増えてしまう病気があります。主に真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症の3つです。主としてどの細胞が増えるかで区別されますが、治療はだいたい同じです。血液の中で細胞が増えすぎて渋滞を起こした結果、流れが滞って「血栓」がでやすくなるので、血液をサラサラにする治療をします。リスクによっては、血液の中で増えすぎた細胞を減らす治療(細胞減少療法)も追加されます。(図12)

慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性疾患につきましましては、21ページで久保先生が詳しく解説されています。

リンパ系腫瘍

リンパ系腫瘍にはリンパ性白血病の他にもたくさんあります。(図14)ここからは悪性リンパ腫と多発性骨髄腫について

・悪性リンパ腫

リンパ腫ときいてすぐに思い浮かぶのが「リンパ節が腫れる」という症状だと思います。悪性リンパ腫でのリンパ節腫脹は、あまり痛くないのが特徴です。お腹にある脾臓もリンパ組織ですが、その脾臓が腫れてしまうこともあります。冒頭で身体のどこを切っても血が出ると言いましたが、血管に沿って全身くまなくいろんなところにリンパ管があります。従ってリンパ球が浸潤してしまった部位の局所症状としても実に多彩なものがあります。(図14・図15)

なかでもB症状といわれるのが発熱、すごく寝汗をかき盗汗、体重減少です。一方、ほとんど無症状のリンパ腫もあります。(図16)

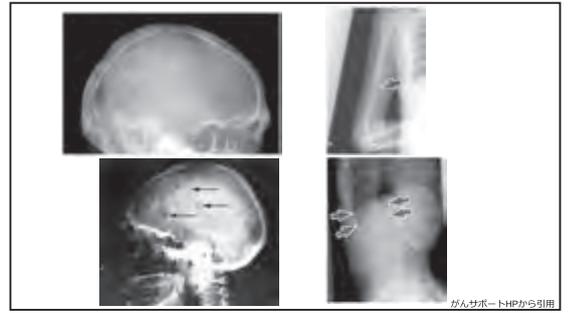


図22

がんサポートHPから引用

分類と治療

リンパ腫はたくさん種類があります。中には全く何も治療をしなくても数年にわたってほとんど進行しないというものから、日単位、週単位で進んでしまうものまであります。さらに、そのリンパ腫がB細胞由来なのか、あるいはT細胞NK細胞由来なのかによって治療が変わってきます。(図17) (前頁掲載)

悪性リンパ腫は基本的にかたまりを作る腫瘍になります。その意味では固形がんといわれる胃がんや肺がんなどと似ています。しかし一般的に固形がんよりも薬物療法の感受性、有効性が非常に高く、化学療法で治るところまで目指せるリンパ腫も存在します。同様に放射線にも感受性が高くて、昔は放射線が治療の中心を占める時代もありました。限局期のリンパ腫においては、放射線は非常に今も

骨髄腫の種類

名称	特徴	治療法
意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)	少量のM蛋白あり 骨髄腫細胞の増加なし	経過観察
無症候性・ くすぶり型骨髄腫	骨髄腫の症状なし	経過観察
症候性多発性骨髄腫	骨髄腫の症状あり	化学療法
非分泌型骨髄腫	M蛋白が検出されない	化学療法
骨の孤立性形質細胞腫	骨に1か所の腫瘍塊ができる	放射線療法 化学療法
髄外性形質細胞腫	骨以外の臓器に腫瘍塊ができる	放射線療法 化学療法
形質細胞性白血病	血液中に骨髄腫細胞が出現する	化学療法

図23

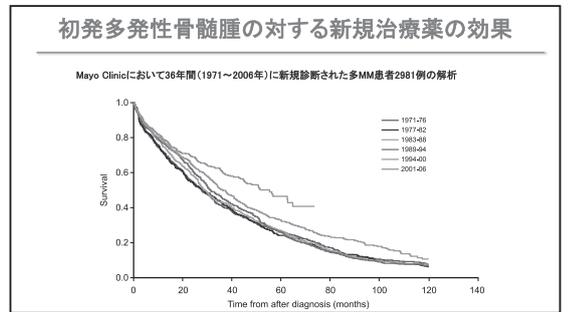


図24

剤でがんが攻めますが、ゆっくり大きくなるリンパ腫では経過観察が一番の治療になるようなこともあります。さらに最近では、化学療法でどうしても治らないリンパ腫にはCAR-T細胞療法という最新の免疫療法も出てきました。これについても32ページの進藤先生のお話で詳しく解説されると思います。(図19) (前頁掲載)

・多発性骨髄腫

多発性骨髄腫は、形質細胞という抗体を作る細胞ががん化して、ひたすら1種類の抗体だけを大量に作ってしまう病気です。名前の中に「骨髄」が入っていますが、骨髄系の腫瘍ではなくリンパ系の腫瘍です。「骨髄」が付くのは、骨髄が主な増殖の場となるためです。(図20) (前頁掲載)

症状

多発性骨髄腫の症状には以下のようなものがあります。まず骨髄の中で異常な形質細胞がどんどん増えるので正常な細胞が増えるスペースが取られてしまい、貧血や時には白血球減少や血小板減少まで起きることもあります。また骨髄腫細胞が破骨細胞を活性化するので、骨が壊されてしまったり骨折しやすくなります。カルシウムは体によいイメージで、たしかに骨の中にあると体によいわけですが、骨が壊れることで溶け出てしまうと血液の中に入ってきてしまいます。そうすると高カルシウム血症になり、吐き気

や意識がぼーっとするなどの症状が出ます。またこの病気は役に立たない抗体(M蛋白)を際限なく作るため、血液中にM蛋白があふれてしまったり血液がドロドロになり、腎臓に詰まったり他の臓器に沈着したりして臓器障害が出てしまうことがあります。さらに役立たずな抗体を大量に作るあまり、ちゃんと病原体をやっつけてくれる正常な抗体が作られず免疫状態が低下してしまいます。(図21) (前頁掲載)

骨髄腫の患者さんには、診断の日にたくさんレントゲンを撮ってきてくださいとお願ひすることがありますが、それは図22のようなことをみるためです。左の頭蓋骨の写真で矢印が示しているところは、「パンチドアウトリージョン」といって、穴があいてしまっています。また右上の写真は腕の骨のレントゲンで、矢印の部分では今にも折れそうなくらい骨が壊されています。このような状態を早く見つけて骨折しないよう先回りして負荷を除いていくことは、多発性骨髄腫患者さんの生活の質を保つために、非常に大切です。(図22)

種類

骨髄腫とひとことでもいっても、たくさん段階があります。中にはしばらく経過観察でいいものもあれば、急いで化学療法あるいは放射線療法が必要になるものもあります。(図23)

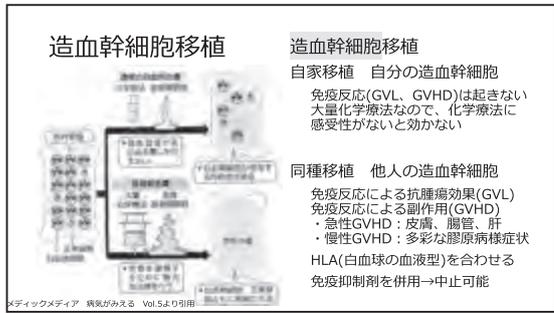


図 25

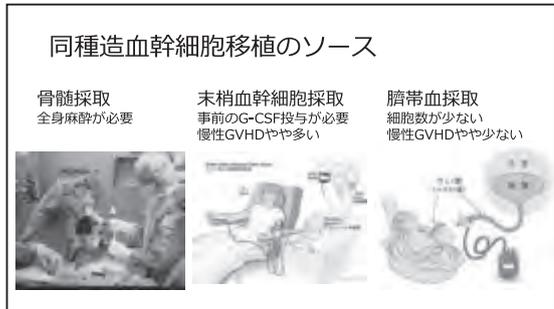


図 26

治療薬

多発性骨髄腫の新しい治療薬は毎年複数出てきており、特に2000年に入ったくらいから喜ばしいことに長生きされる患者さんが増えてきています。現在2020年ですけれども、これらの治療薬の進歩のおかげで図24のグラフのカーブがこれからもっともっと上の方に行く予想です。(図24)

多発性骨髄腫の治療に関しては、33ページで魚嶋先生が詳しく解説されています。

造血幹細胞移植

さて最後のトピックスとして造血幹細胞移植について少し触れたいと思います。

造血幹細胞移植は、通常の化学療法だけではちょっと威力が低すぎて骨髄の中

に悪い細胞が残ってしまふことが予想される時に行います。化学療法や時に放射線治療を大量に用いて、いったん骨髄の中をからっぽにしてみたいです。これを移植前処置といいます。そこに造血幹細胞を移植する、つまり血液細胞の種をまくことによって、新しくできた血液で骨髄の中を入れ替えてしまふ治療です。

この造血幹細胞移植は「誰の造血幹細胞を移植するか」によって2種類あります。

ひとつ目は自家移植です。患者さん自身の造血幹細胞を採って置いて、前処置後に戻す方法です。自家移植では免疫反応は起きませんが、大量に抗がん剤を使った後に起こる骨髄抑制に対し、幹細胞を戻すことで血球回復をサポートする、いわば輸血のような感じです。通常の輸血では、輸血された赤血球や血小板

は輸血後ある程度すると身体の中で消費されてしまい血球回復まで何度も輸血しなければなりません。造血幹細胞は移植後に骨髄の中で増えるので、一度入れてしまえば2週間ぐらいで自力で血球を回復できます。この方法を使えば通常では骨髄抑制がネックになってできないような大量の化学療法を安全に行うことができます。ですので、自家移植は抗がん剤に感受性が残っているということが条件になります。

もうひとつは同種移植です。これは他人の造血幹細胞をいれる方法です。「免疫」という言葉が今さかんに聞かれますが、「免疫」は基本的には、自己か非自己かを判断し、相手が非自己、つまり自分じゃないと認識すると攻撃する、ということなんです。ですから他人の造血幹細胞を移植するとそこから出てきた他人由来のリンパ球は、移植された先の患者さんの中にある病的な細胞を自分ではないと認識して攻撃します。この免疫反応による抗腫瘍効果を移植片対腫瘍効果(GVL)と呼んでいます。このように同種移植には、抗がん剤の威力に加えて免疫の効果によっても病気を治すことができるという利点があります。またGVLを見込んで抗がん剤の量を減らしたミニ移植では、従来より年齢の高い方にも移植という選択肢が広がってきています。ただし、免疫反応が悪い細胞にだけ効いてくれればよいのですが、時に正常な皮膚、腸管、肝臓や全身の臓器を間違っ

て攻撃してしまふことがあります。

その副作用を移植片対宿主病(GVHD)と呼んでいます。同種幹細胞移植では、この免疫反応であるGVHDが過剰に起きないように免疫抑制剤を併用します。心臓移植や肝移植などの臓器移植では終生免疫抑制剤を飲まなければなりません。造血幹細胞移植では免疫そのものを入れ替えるのでいざれ中止することも可能です。(図25) 同種移植では幹細胞をどのように採取するかによって、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、そして臍帯血移植、の3つのソースがあります。それぞれに長所短所がありますが、詳細は各疾患のところまで理解を進めてください。(図26)

まとめ

ここまで、主な血液疾患についてどんな病気なのか、どんな治療があるのか、そして最後に造血幹細胞移植について概要をお話しました。近年、血液疾患の診断や治療は本当に目覚ましい進歩をとげています。このあと各疾患の治療に精通された講師の方々に、詳細な解説をお願いしてあります。各項のお話が、治療を頑張っている患者さんと、患者さんを支える全ての方々のお役に立てましたら幸いです。

急性リンパ性白血病

市立豊中病院血液内科

小杉智先生

はじめに

急性リンパ性白血病は、Acute Lymphoblastic Leukemiaを略してALLと呼びれます。今回は、このALLの理解について先ずお話しします。次に小児ALLと大人のALLの治療と成績の違いについて解説し、そして最後に最新の治療について触れたいと思います。

急性リンパ性白血病とは何か

みなさんが知識を得ようとすると、今はネットでウィキペディアなどにアクセスすると思います。そして、その情報から、「白血病は血液中に悪い細胞がいて全身を回っている病気で、リンパ腫

は固まりをつくってそこに留まっている病気」であり、「急性白血病は急に悪くなる白血病で、慢性白血病はゆっくり悪くなる、もしくは安定している白血病なんだろう」というふうな理解されると思います。(図1・図2・図3)

大まかには以上の考え方でよいのですが、実際にはこういう症例にも巡り会います。図4の70代の男性は血液中にリンパ系の悪性細胞がいて、これだけでは白血病とみられません。しかし調べていくと甲状腺にMALTリンパ腫があつて、結果的にこれはリンパ腫が白血病化したものということがわかりました。(図4)

また、急性白血病は急速に悪化するから安定した時期はない、と言い切れないときもあります。図5はやはり実際に経験した患者さんですが、診断から1年間経過観察しても安定していて「慢性的経過」を呈しました。しかし、抹消血液中のリンパ系の悪性細胞の示した「細胞の性格」は、急性リンパ性白血病のものでした。(図5)

リンパ性白血病の分類

このようにALLは、見た目や経過からリンパ腫や慢性リンパ性白血病と区別することが難しいのです。

以前は細胞を顕微鏡で観察して、その形をみて分類されていきました。図6の左にあるように末梢血や骨髓をスライドグラスの上にぬつて、それをいろいろな染色液(ミエロペルオキシダーゼなど)で染めます。そして、その形態や染色性で分類していく、という方法がFAB分類で、長くこの方法で診断されてきました。(図6)

この分類法は非常に安くて、誰にでも、どこでもできるといって長所がありました。しかし徐々に短所がわかってきます。すなわち、異常な細胞が同じ形態(見た目で同じ)であっても、異なる発生源や臨床経過を示す症例もある、ということがわかってきたの



小杉 智 先生

プロフィール

【経歴】

1988年大阪大学医学部医学科卒業。大阪大学医学部附属病院第二内科にて初期研修、財団法人住友病院内科で内科研修の後、1991年阪大第二内科入局。1995年大阪大学附属病院輸血部医員、1997年りんくう総合医療センター市立豊中病院内科副医長～1998年医長、2000年大阪大学血液・腫瘍内科医員を経て、2003年に市立豊中病院に赴任。2009年より内科(血液内科) 副部長、2010年より同部長、現在に至る。日本血液学会評議員、日本血栓止血学会評議員、近畿血液学地方会評議員、関西骨髄腫フォーラム運営委員。

末梢血液中のリンパ系悪性細胞が長期間にわたって安定していても……

自験例
30代男性
血液中に小型のリンパ系悪性細胞
慢性リンパ性白血病ではないか?
↓
細胞の性質を解析し、結果的には急性リンパ性白血病
本人が治療を拒否したため、1年間経過観察
その間ほとんど末梢血に変化なし

図5

さらに、やっぱりこう思いますよね

きっと、急性白血病は急に悪くなる白血病で、慢性白血病はゆっくり悪くなる、もしくは安定している白血病なんだろうな

図3

白血病とリンパ腫は異なった病気かという点、白血病

白血病(はげつびょう、Leukemia)は、「血液のがん」ともいわれ、遺伝子変異を起こした造血細胞(白血球細胞)が骨髓で自律的に増殖して正常な造血を阻害し、多くは骨髓のみにとどまらず、末梢血やリンパ系組織に広がる血液疾患である。(ウィキペディア)

リンパ性白血病⇔骨髄性白血病

ナバルイスフォーラム「血液腫瘍学フォーラム」
悪性リンパ腫(あくせいリンパしゅ、ML: Malignant Lymphoma)は、血液のがんで、リンパ系組織から発生する悪性腫瘍である。(ウィキペディア)

図1

「急性白血病」のFAB分類(1976年)

骨髓塗抹標本を光学顕微鏡により観察した形態的観点を中心に、免疫学的あるいは特殊染色による検査を加えた分類法。

MPO染色陽性(陽性芽球≥3%)
急性骨髄性白血病 AML (M1-M4, M5b, M6a)

MPO染色陰性(陽性芽球<3%)
さらにエステラーゼ二重染色、PAS染色を追加
急性リンパ性白血病 ALL(L1-L3)
急性骨髄性白血病AML (M0, M5a, M6b, M7)

ミエロペルオキシダーゼ(MPO)染色による鑑別

エステラーゼ陽性 PAS陽性

病気がたまたまシリーズ(血液)第1巻: MEDIC MEDIA, 2015年参加に特許

図6

血液中にリンパ系の悪性細胞があつてもリンパ腫と診断されることは結構あります

自験例
70代男性
血液中にリンパ系の悪性細胞
白血病ではないか?
結果的には甲状腺にリンパ腫(MALTリンパ腫)

低悪性度リンパ腫の白血病化

当院症例(提供 臨床検査部 天守医師)

図4

やっぱりこう思いますよね

なるほど、白血病は血液中に悪い細胞がいて全身を回っている病気で、リンパ腫は固まりをつくってそこに留まっている病気なんだな

図2

は、ウイルス感染、過去に受けた放射線治療化学物質（有機溶媒など）の影響、他の悪性腫瘍治療で使用した抗がん剤などいろいろな言われていますが、今のところ残念ながらよく分かっていません。（図20）

ALLの症状は、小児であろうが成人であろうが変わりません。すなわち、骨髄のALL細胞によって正常な造血がおこなえなくなることで、ALL細胞そのものがいろいろ重要な臓器に浸潤すること、主にはこの二つによって起こってくる症状です。特にALLの場合は中枢神経に浸潤することがよくありますが、それが急性骨髄性白血病との大きな違いとして挙げることが出来ます。（図21）

成人のALLの75%がB細胞性で、高齢者になればなるほど予後不良であり、フィラデルフィア染色体陽性率も年齢とともに高くなります。生存例でも再発再燃はほぼ必発であり、生命予後はあまり良くありません。再燃時の救済療法の治療成績も良くないために、できれば第一寛解期に同種移植に導くことが推奨されています。（図22）

ところが小児領域では図23で見られるように、急性骨髄性白血病よりもはるかにALLの生命予後は良く、小児ALLは治る病気として認識されているのです。（図23）

ではなぜ成人での成績が小児と比べてこれほど悪いのか、と不思議になってきます。薬が違うのでしょうか？実はそんなことはなくて、使われる薬は一緒に

す。つまりALL治療の基本は今でも古典的な、殺細胞性の抗がん剤です。DNA合成や細胞分裂の阻害により抗腫瘍効果を発揮する、さまざまな薬剤です。（図24）

治療のコンセプトはTotal Cell Kill Theoryと呼ばれます。寛解導入療法、続いて地固め療法を繰り返して腫瘍細胞の数をできるだけ減らしていくという治療で、使われている薬はだいたい図26の5種類です。代謝拮抗薬、抗腫瘍抗生物質、アルカロイド、アルキル化剤、それからL-アスパラギナーゼなどです。（図25・図26）

また、中枢神経に浸潤するということを前述しましたが、それに対する予防をおこなうことは成人も小児も一緒です。（図27）

ところがなぜか大きく成績に差があります。そこで、それぞれの研究グループで行われた臨床研究の中で、成人レジメンで治療された群と小児レジメンで治療された群の成績を比べました。すなわち、小児レジメンで治療した16歳から29歳の年齢に属する人たちの成績と、成人レジメンで治療した同じ年齢に属する人たちの成績を比較したわけです。すると、明らかに小児レジメンで治療した人の成績が良い、ということがわかりました。このことから、この年齢群、すなわち若年成人のグループを、「若い大人」というよりも、「年をとった子ども」として扱う方が正しいのではないか、という認識がされることになりました。（図28）

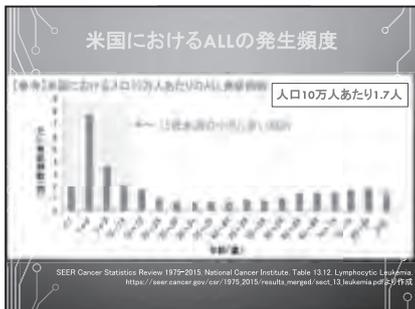


図 19

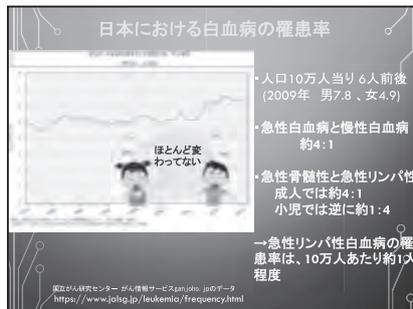


図 16

ALLをFAB分類からWHO分類にそって。まどめなおすと

分類	認められることのある主要な染色体遺伝子異常	細胞表面マーカー
前駆細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 (s-ALL/LBL)	t(9;22) [BCR-abl] t(11;22) [MLL rearranged] t(1;19) [TCF3-PBX1] など	CD19+ CD279a+ Tdt+
前駆細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 (T-ALL/LBL)	t(1;14) [TCRα/δ] t(1;7) [TCRβ]	CD3+ CD57+ Tdt+
成熟B細胞性腫瘍	t(8;14) [c-Myc]	CD19+ CD279a+ Tdt- Ilg+

これは別の独立した疾患として扱います

図 13

急性リンパ性白血病(ALL)の原因

造血幹細胞や前駆細胞に遺伝子異常を引き起こす要因として、下記項目が考えられていますが、多くの場合、原因は不明です。

ALLの発症への関与が考えられる事項

- ウイルス感染
- 過去に受けた放射線治療
- 化学物質(有機溶媒など)の影響
- 他の悪性腫瘍治療で使用した抗がん剤 など

図 20

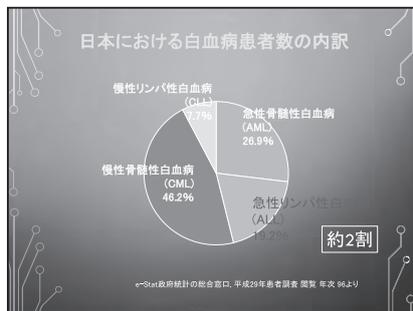


図 17

急性リンパ性白血病(ALL) = 「前駆リンパ細胞性腫瘍」

未熟なリンパ球が無制限に増えるようになった病気で、骨髄の中で増えて血液の中に出てくることもある。塊をつくることもある。

リンパ芽球性リンパ腫

図 14

急性リンパ性白血病(ALL)の症状

<症状>
正常な造血が行えなくなる症状
・発熱、貧血、出血傾向

白血病細胞の浸潤による症状
・リンパ節腫脹、肝脾腫、縦隔腫瘍
・中枢神経症状 (頭痛、嘔吐、精神症状) など

図 21

急性リンパ性白血病(ALL)と報じられた方々

- ・ 中島忠幸さん(33) タレント
- ・ 大塚竜一さん(63) フリーアナウンサー
- ・ 友寄蓮さん(16) タレント
- ・ 池江璃花子さん(18) 競泳選手
- ・ 早川史哉さん(22) プロサッカー選手
- ・ 上原宏一さん(52) プロゴルファー

図 18

慢性リンパ性白血病(PLL) = 「小リンパ球性リンパ腫」

成熟したリンパ球が無制限に増えるようになった病気で、主に骨髄中で増え血液の中を巡るが、脾臓やリンパ節に集まって腫大をきたすことも。

図 15

小児レジメンと成人レジメンを比較しますと、一目瞭然の違いがあります。つまり使われている抗がん剤の種類は同じですが、その量と強度が全く違うということです。特にステロイドとアスパラギナーゼの量が際立って違います。さらに治療スケジュールが小児レジメンの方がずっとタイトで、リスク別に細かく分かれていく、ということが目を引きま

す。(図29)

そこから、いわゆるAYA世代と言われる16から39歳のALL患者を小児レジメンで治療したかどうか、という研究がなされました。アメリカの報告ですが、無病生存率においても3年全生存率においても、以前この同じグループが成人レジメンで治療した場合の倍以上の良好な成績が出ています。(図30)

その結果を受けて日本でも、小児白血病研究会で行われている小児のプロトコルを15歳から25歳までの若年成人でやってみたらどうなるか、という臨床試験がおこなわれました。(図30) 結果は、アメリカのグループと同様に、過去の成績よりもはるかに良好な成績を得ることに成功しました。この成果は現行の日本血液学会の治療ガイドラインに反映されています。(図31・32) (次頁掲載)

新しい薬

・チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)

小児レジメン、成人レジメンの研究がガイドラインを変えるに至ったのと同じ

ように、ガイドライン自体を根本的に変えるに至った治療薬が、分子標的薬剤であるチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)です。分子標的療法とは大きく二種類に分けられますが、TKIはその中でもがんに特異的な過程をブロックする、という治療法(治療薬)に属します。(図33)(次頁掲載)

TKIは、フィラデルフィア染色体陽性白血病に生じるBCR-ABL融合遺伝子産物の働きを阻害(ブロック)する薬です。(図34) (次頁掲載) かつては著しく不良であったフィラデルフィア染色体(BCR-ABL)陽性ALLの予後が、TKIでの治療で、明らかに過去の成績よりも良い成績を得られるようになりました。(図35) (次頁掲載)

特に、TKIを含む治療の後に同種移植を受けた症例での予後改善効果は歴然としています。なので、TKIを含む治療で良好な反応が得られた場合も、同種移植を行った方が良いことがわかります。イマチニブ(TKIの一つ)併用化学療法後にBCR-ABL融合遺伝子mRNAが陽性のままの場合には、特に同種移植をした方がよいとされています。(図36・図37) (次頁掲載)

ここまでお話したこと、すなわち若年成人における小児プロトコルと成人プロトコルの成績の歴然とした差とTKIの登場が、結果としてALLの治療ガイドラインを大きく変えるに至りました。(図38) (次頁掲載) にありますように、ALLと診断の後、まずフィラデ

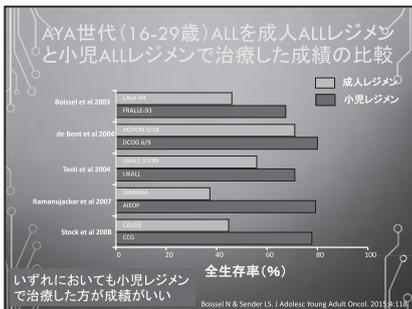


図28

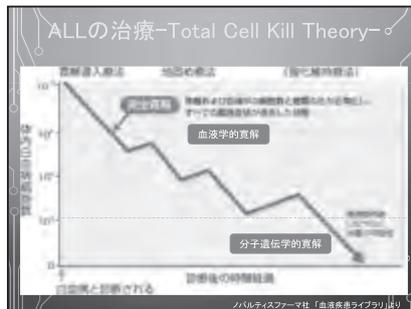


図25

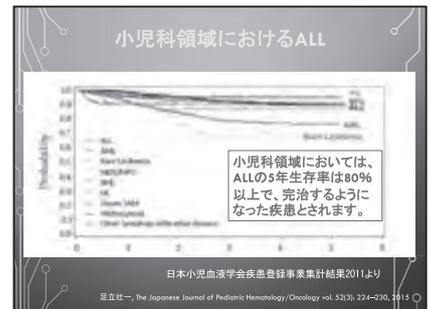


図22

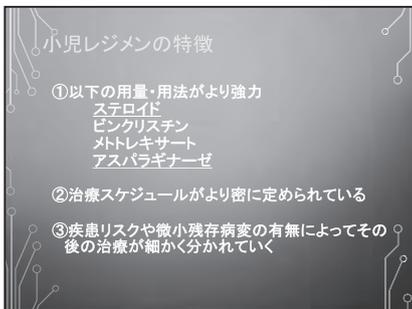


図29

ALL治療でよく使われる抗がん剤

薬剤名(略称)	投与方法
代謝拮抗薬	
シタラビン (Ara-C)	静脈注射・点滴静注
メトトレキサート (MTX)	点滴静注
ロイケリン (6-MP)	内服
抗腫瘍抗生物質	
アドリアマイシン (ADR)	静注・点滴静注
ダウノルビシン (DNR)	静注・点滴静注
ミトキサントロン (MIT)	静注・点滴静注
アルカロイド	
エトポシド (ETP)	点滴静注・内服
ピンクリスチン (VCR)	静注
ビンデシン (VDS)	静注
アルキル化剤	
シクロホスファミド (CPM)	静注・点滴静注
その他	
L-アスパラギナーゼ(L-ASP)	点滴静注

これらに副腎皮質ステロイド剤(プレドニゾン: PSL、デキサメサゾン: DEX)を併用します。

図26

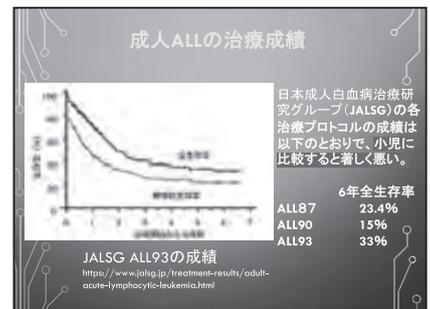


図23

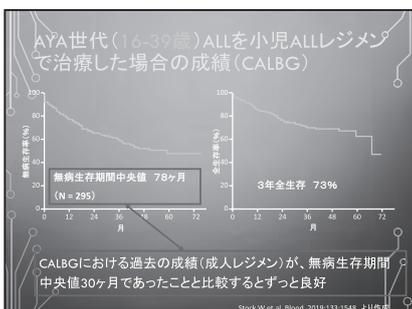


図30

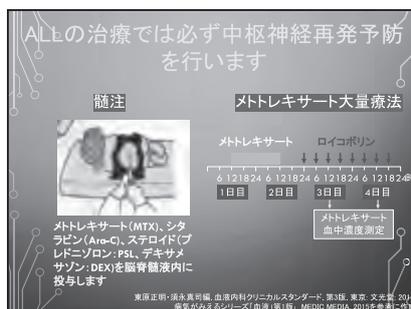


図27

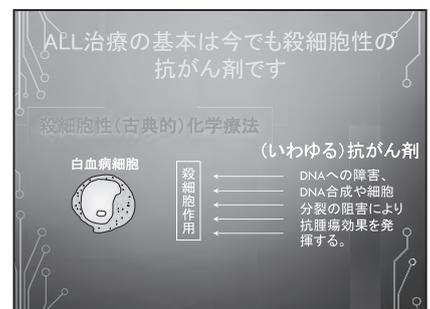


図24

ルフィア染色体が陽性なのか陰性なのかによって大きく2つに分けます。さらに、若年者なのか非若年者なのかで分けます。そのうえで、フィラデルフィア染色体陽性では、若年、非若年者のいずれでもまずTKIと抗がん剤を併用した治療をおこないます。そして若年者で寛解に入ったとき、可能であれば同種移植治療に進む戦略です。非若年者では、TKIと抗がん剤の併用治療をおこない、寛解しなかった場合は救療療法をおこなう、という流れになっています。(図39)フィラデルフィア染色体陰性の場合には、若年者では小児プロトコルで治療をし、非若年者では従来通りの成人プロトコルで治療をして、どちらも可能であれば同種移植にもっていくと、いう考え方が現在の治療プロセスとして広く受け入れられています。(図40)

・二重特異性抗体と抗体薬物複合体

さて、最近ではTKI以外にも、ALLに対する新規治療薬が出てきています。それを、ふたつ挙げる事ができます。ひとつは二重特異性抗体(BiTE抗体)です。BiTE抗体とは、図41のようにT細胞抗原に結合する部位と、B細胞抗原に結合する部位をくっつけたキメラ抗体です。(図41)これを投与することで、ALL細胞はほとんどB細胞由来ですので、そこに体内のT細胞を寄せ寄せることができます。その寄せ寄せてきたT細胞が、B細胞の腫瘍を攻撃することで効果を発揮するという薬です。(図42)

このBiTE抗体を使うことで、再発難治例において明らかに通常の化学療法よりも良い成績が得られた、という結果が報告されています。(図43)

もうひとつは、白血病細胞表面の抗原に対する抗体に抗がん剤をくっつけた、抗体薬物複合体という薬剤です。(図44)この薬剤は、まず白血病細胞表面にあるタンパク質に抗体がついて、さらにその抗体にくっついた抗がん剤が細胞の中に入って抗腫瘍効果を発揮するという仕組みです。この薬剤が救療療法としておこなわれた場合、一般的に行われる救療療法に比べて有意に良い成績が得られたということがわかりました。(図45)

「分子標的療法」というと、TKIのような腫瘍に特異的な過程をブロックするものと、細胞表面に特異的に存在するタンパク質(抗原)を攻撃することで作用を發揮するものと二種類があるので、今あげたふたつの新規治療薬は、ALLにおけるこの二種類目の分子標的療法として、今後重要な治療戦略になるのではないかと思っております。

・CAR-T療法

その他に、最近話題になっているCAR-T療法があります。これは、BiTE抗体に作用機序が似ています。T細胞そのものにT細胞受容体とB細胞にくっつく部分を人工的に結合させたタンパク質を埋め込んだものです。このタンパク質を埋め込まれたT細胞が、B細胞にくっつく部分を介してB細胞で

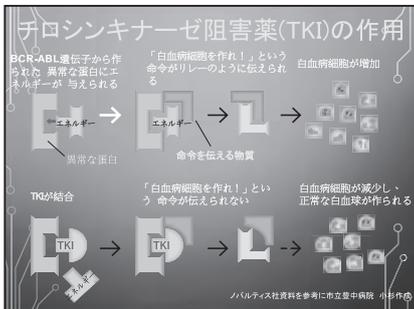


図 37

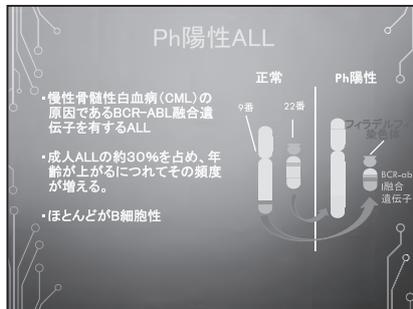


図 34

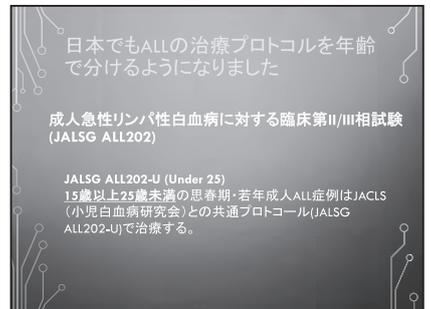


図 31

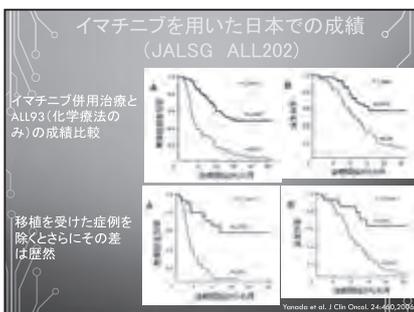


図 38

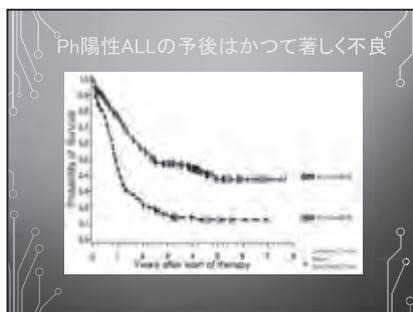


図 35

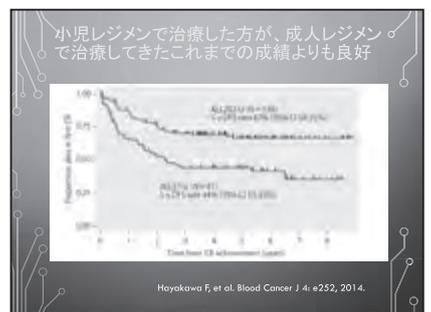


図 32

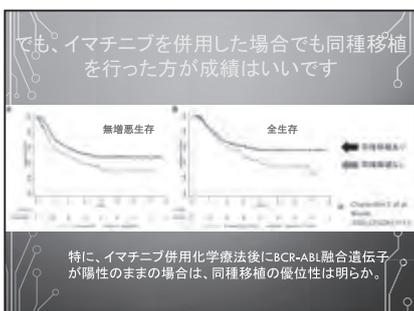


図 39

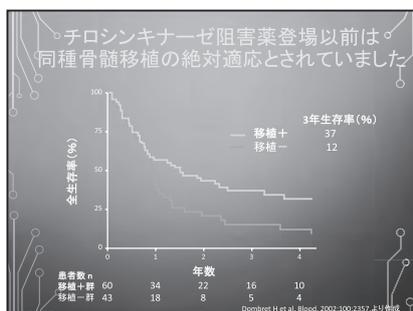


図 36

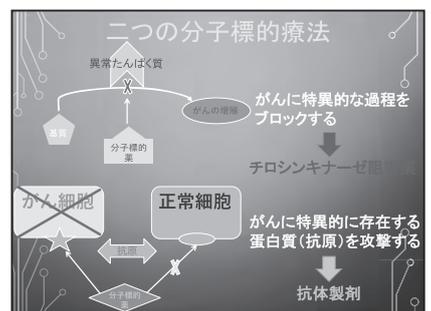


図 33

あるALL細胞に寄って行き、攻撃をするというものです。BiTE抗体療法は薬を媒介してT細胞にALL細胞を攻撃させますが、これはALL細胞にくっつくT細胞そのもので攻撃するという治療法になります。(図46)

CAR-T療法は非常に有効であるといわれていますが、細胞を作成するのにかかる時間がかかるというのが難点です。患者さんから細胞を採って、それに処理をしてタンパク質を埋め込むために6〜7週間かかります。その間、患者の主治医はなんとか病状をコントロールする必要があります。(図47)

それでもCAR-T療法剤であるチサゲンレクルユーセルは保険適応になり、その薬価が約3300万円と高価なことでも話題になったことは記憶に新しいところです。この治療の効果は、非常にインパクトのあるもので、完全寛解率が81%、その全員がMRD(微小残存病変)陰性、半年後の全生存率が90%に達している、という驚異的なものでした。(図48)

ただ、有害事象が多いことも特徴です。報告では、チサゲンレクルユーセルに由来するサイトカイン放出症候群(悪心、倦怠感、頭痛、発熱、頻脈、など)の管理のために47%がICUにいかねばいけなかったこと、13%が人工呼吸器を使用したこと、などが挙げられています。治療段階で見られた19例の死亡のうち、投与に関連する有害事象によると考えられたのは3例のみであるとされていますが、必ずしもまだ夢の治療とは

言えないのが現状です。

また、現在の日本でCAR-T療法がおこなえるのは、いくつもの厳しい条件を満たす施設に限られていて、関西では大阪大学、京都大学、兵庫医科大学の3施設に限られています(講演日現在)。また、再発難治ALLについては25歳以下に適応が限定されていること、日本ではCAR-T細胞を作成できないので世界規模での製造枠割り当てに従わざるを得ないこと、などの制限があるのも事実です。

まとめ

急性リンパ性白血病は、新しいWHO分類によって「前駆リンパ細胞性腫瘍」という考え方になりました。そして若年ALLに対しては治療を小児レジメンで行うこと、Ph陽性ALLに対してはチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)を併用することで、治療成績が向上しています。再発難治ALLに対しては、BiTE抗体や抗体薬物複合体が使用できるようになっています。

そして、CAR-T療法が夢のある治療として出現しました。再発難治ALLの70〜90%に寛解をもたらしますが、副作用が激烈であり、さまざまな制限からなかなか行うことのできる症例が増えないという限界があることをご理解いただきたいです。(了)



図46

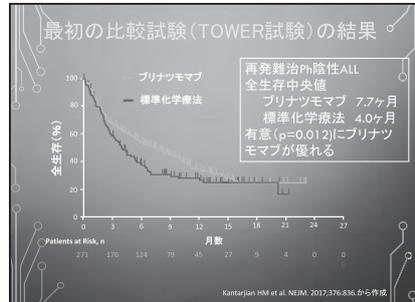


図43

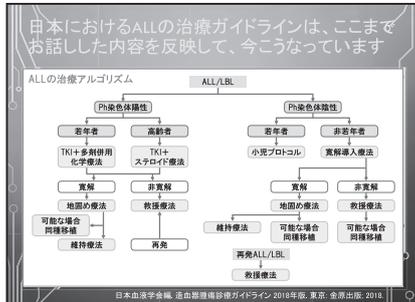


図40

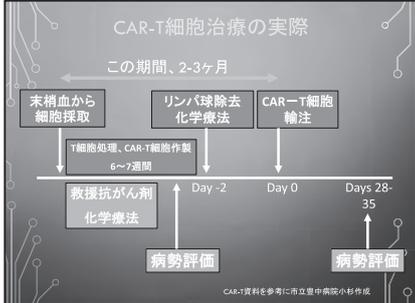


図47

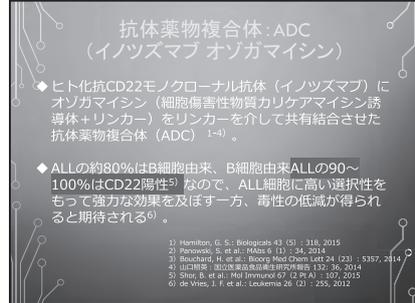


図44

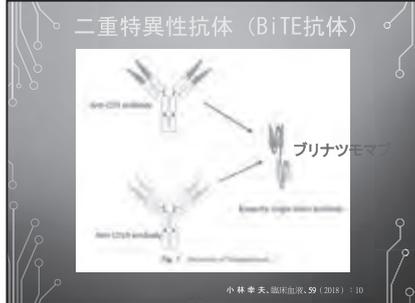


図41

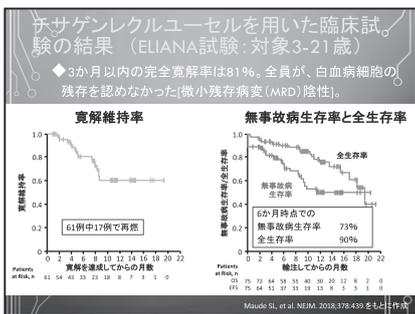


図48

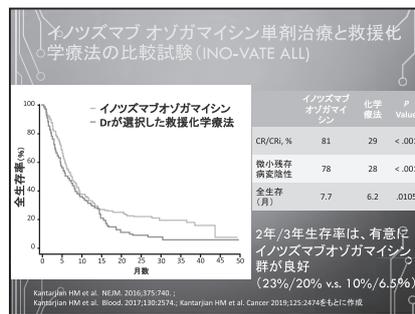


図45

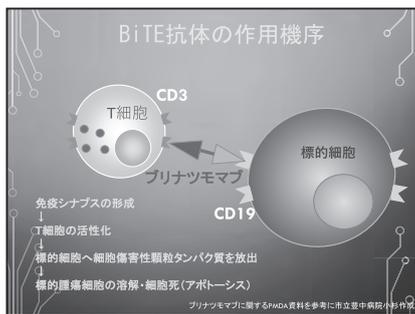


図42

骨髄穿刺検査は、自分でお尻を触るとちよつと出ている出っ張りのところが「上後腸骨棘」ですが、ここに図6. 右の針を刺しておこないます。(図6)

痛いのでまずは骨髄に麻酔をして、本穿刺の針を回しながら刺していった、内筒を抜いてから注射器をつけて骨髄を抜いてきます。(図7)

その抜いた血液をガラスのスライドにこすりつけて、骨髄の状態を調べることとなります。(図8)

図9が骨髄の中にある正常な細胞です。それぞれが赤血球、白血球、血小板などの血球に成長して末梢血へと出て行きます。ここに異常な細胞である芽球が増えてないかどうか、形が変なものがないか、などを技師さんがみてくれます(図9)

図10の顕微鏡で見たAMLの骨髄像です。同じような細胞がたくさんみえますが、これが芽球といわれる細胞で80-90%あります。芽球が20%以上あればAMLと診断されます。(図10)

骨髄像

— 骨髄異形成症候群

図11の写真がMDSの細胞像です。しかしこれを見ていただいても、どれがどれなのかよくわからないと思います。

吉井先生の基本解説にあった「細胞核」ですが、ここでみる赤血球の、核の形が変だったり、少し核が溶けているような感じがあったり、いくつかに分かれてた

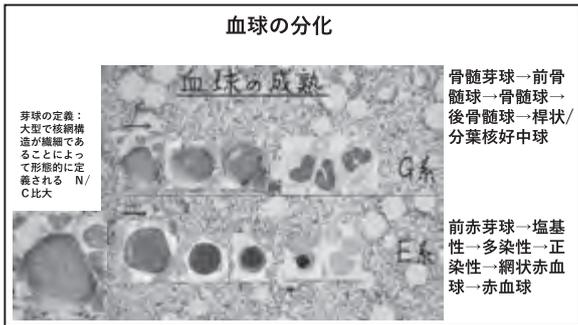


図9

急性白血病の診断

- 血液検査
白血球、赤血球および血小板の数や凝固機能、臓器障害の有無、血球の形態、白血球の種類や白血病細胞の存在
- 骨髄穿刺(こつずいせんし)・生検
局所麻酔後に、腸骨に細い針を刺して、骨髄液を数ml吸引採取した骨髄液・・・
顕微鏡で観察するための塗抹(とまつ)標本、有核細胞数検査、細胞の表面抗原解析、染色体検査、遺伝子解析や病理学的検査など

診断のためには必須の検査

国立がんセンター がん対策情報センター がん情報サービスより一部改変

図5

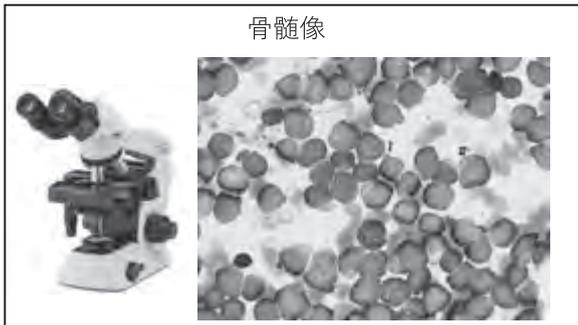


図10

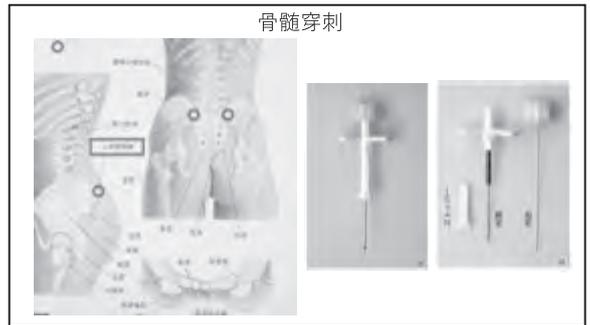


図6

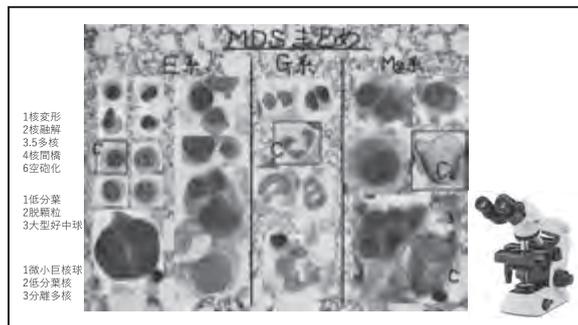


図11

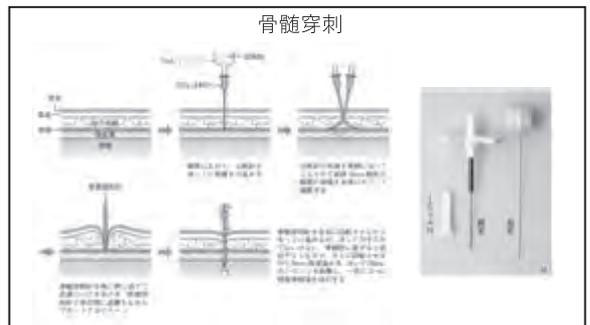


図7

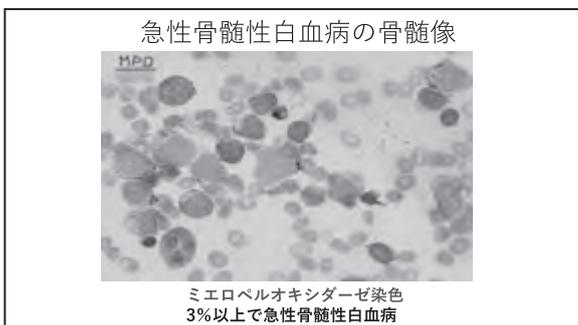


図12



図8

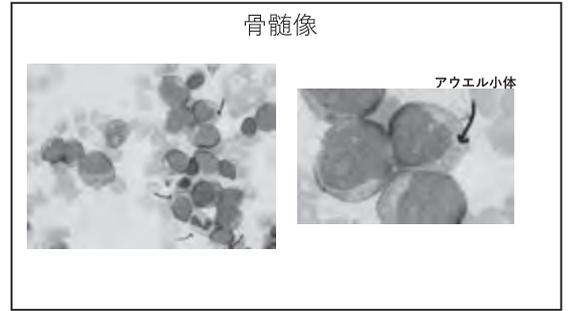


図 13

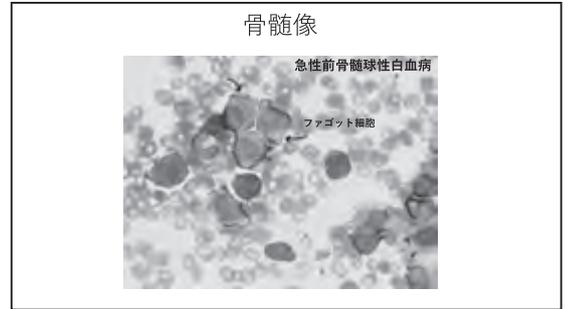


図 14

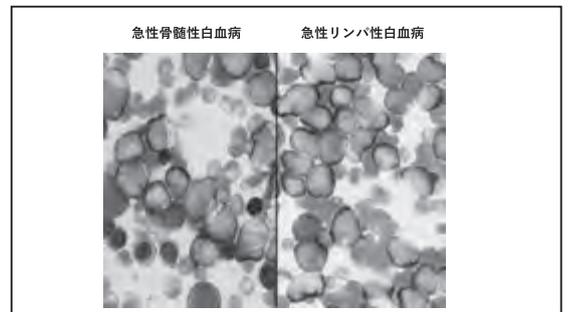


図 15

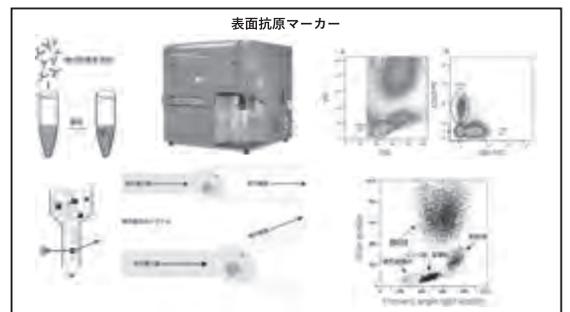


図 16

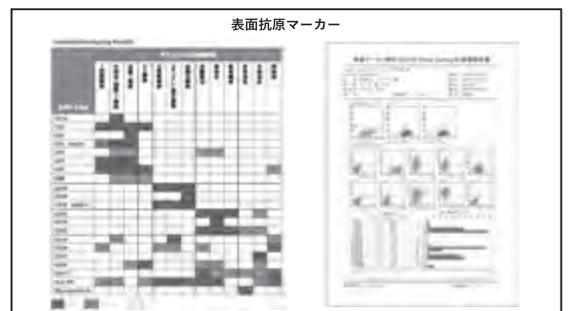


図 17

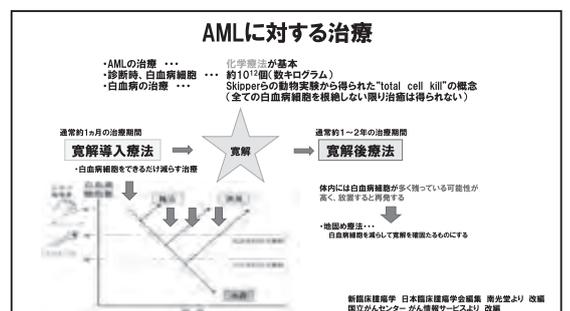


図 18

り(多核)、などがあります。ほかに核と核が繋がっているものもありますが、このような状態では「赤血球系の異形がある」ということになります。また白血球系ですが、細胞質が真っ白になっていて顆粒がないと脱顆粒という変形です。二核になっていたり、多核になっていたり、大きくなくなったりというのがあります。血小板系の変化では、細胞が通常よりも小さくなっているものがあります。基本的に核の系統で10%以上の異形成があると、骨髄異形成症候群と診断されます。(図11)(前頁掲載)

骨髄像

急性骨髄性白血病
 骨髄性白血病の診断には、ミエロペルオキシダーゼ染色をおこないます。その

結果、芽球が3%以上陽性であればAMLという診断となります。(図12)(前頁掲載)

図13はAMLの骨髄像ですが、骨髄性白血病に特徴的なアウエル小体があります。右側の拡大した写真で、棒状にちよつと出ているのがアウエル小体です。(図13)

そのアウエル小体に重なっているような細胞が見えると思いますが、これはファゴット細胞といってAML M3に特徴ある細胞です。(図14)

ただ診断は見た目だけではかなり難しいです。図15の左がAML、右がALLですが、ほとんど識別できません。(図16)

そこで表面抗原マーカーでの診断をわれわれも実施しています。これは抗体を細胞にくっつけて、細胞の特徴をみる方

法です。(図17)

この表面マーカー(CDマーカー)に番号が書いてあって、細胞の特徴がある程度分かれます。T細胞であれば2, 3, 4, 5, 7, 8の辺りが陽性になっています。B細胞は19, 20, 79Aの細胞が陽性になっています。ここでテーマの骨髄系では、図19の右下の1333で数値が大きく伸びています。このように骨髄系のマーカーが出ていたのであれば、画像ではAMLとALLなのか判断できなかったものが、AMLであるという正確な診断ができるわけです。(図19)

治療

急性骨髄性白血病
 AMLの治療はまず抗がん剤による化学療法が基本です。AMLは初診のとき

細胞数が10¹²個あるといわれています。これができるだけ減らして血液学的寛解にもついでいて、正常な造血を戻すことが第一目標です。この目標に進むための治療を、寛解導入療法といいます。この治療で使う抗がん剤の量や投与間隔などは日本の化学療法グループで決められています。そして、血液検査でもほとんど正常になって、本人もとても元気であってもまだしんどい治療を続けなければならない、というのが地固め療法です。理由は、図18のグラフのように、末梢血で寛解になっても深いところでは白血病細胞がかなり残っていることから、ここで抗がん剤治療をやめてしまうと時間の経過と共に再発してしまふからです。そこで治療を繰り返して、白血病細胞がゼロに近づくような治療が必要になるわけです。特異的遺伝子があれば、より詳細

ずれにしてもFLT3阻害剤は単剤でずっとつける薬ではありませんので、その点では注意が必要です。(図26)

Venetoclax (ベネトクラクス) は、慢性リンパ性白血病に最近保険適用されて使われている薬です。私はこの薬にとっても期待しています。腫瘍細胞にはBCL-2というタンパク質が異常に発現してくる特徴があります。BCL-2タンパク質は細胞を死なないようにするたんぱく質なので、これがあると細胞が死ぬことなく増えていきます。VenetoclaxはBCL-2をブロックするので、やがて細胞が自滅していくという仕組みです。もう少しすると急性白血病でも保険適用が取れて使えると思います。(図27)

実際に海外では図28にあるように、AMLの高齢者への試験がおこなわれています。高齢者のAMLではLow-Dose Cytocide (キロサイド) の「キロサイド療法」がありますが、これだけでは十分な成績が得られないため、Venetoclaxを加えることにより治療の向上を期待できます。(図28)

その試験では、中央値が4ヶ月が、8ヶ月と倍に伸びています。Venetoclaxを加えることには非常にメリットが高いといえます。(図29)

アザシチジンは日本ではMDSで使える薬ですが、海外では白血病でも使えます。アザシチジンを白血病に使うと、通常の抗がん剤では6.5ヶ月のところを10.4ヶ月と生存が伸びています。(図30)

そこで当然、この薬にVenetoclaxを付け加えたらどうなるか。臨床試験では、4.3ヶ月が7.6ヶ月とCR率も、寛解率もかなり増えています。このように今後アザシチジンが白血病に適応が通って、このVenetoclaxも白血病に適応が通れば、この併用療法はより多くの患者さんの助けになるのではないかと私は期待をしております。(図31)

治療—骨髄異形成症候群

I P S S、I P S Rは骨髄中の芽球の割合、染色体の異常、減少している血液細胞の種類などを点数化して、合計して低リスク群、高リスク群、決めるスコア表です。仮に白血球が1000で、ヘモグロビンが9、血小板が15、そうなる基準というのは、好中球は1800以下に対して1000、ヘモグロビンが10以下で9、血小板が10万以下で15万なので、2つが減少しているということになります。そうすると0.5点の範囲になります。染色体が46XYは正常なので、これは良好ということになりますね。芽球が9%は0.5点、ゼロ点、0.5点で

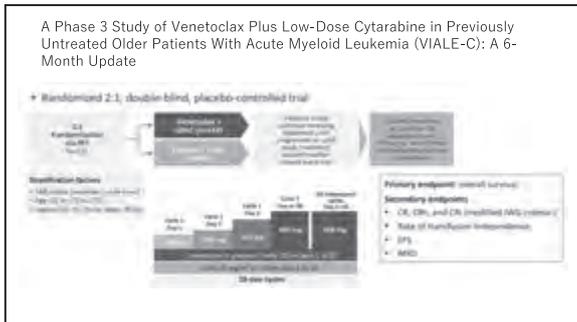


図 28



図 25

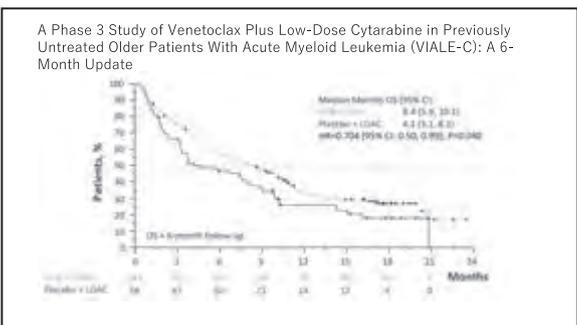


図 29

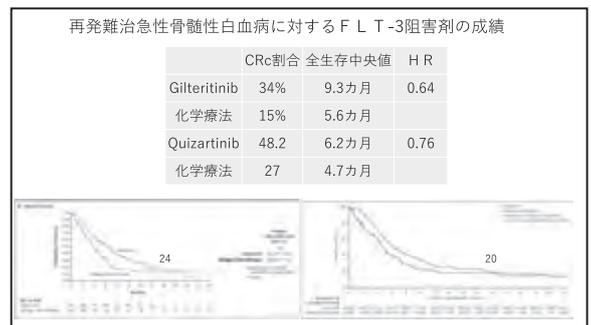


図 26

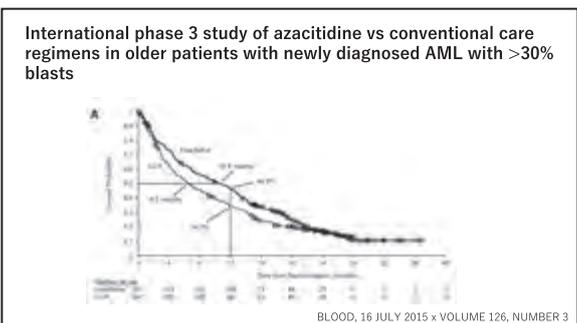


図 30



図 27

あなたの点数は1点です、となります。つまり1点だと「Low」で低リスク群です。(図32)

治療を決めるために国内のガイドラインを前提にして、私は患者さんと一緒に計算するようにしています。低リスクは症状がなければ経過観察ですし、なにか貧血などの症状があればサイトカイン療法とか、場合によってはレナリドミドという薬とかアザシチジンなどあります。高リスクになると基本的に移植できる人であれば骨髓移植に進んでいきます。しかし移植できない人には、先程のアザシチジンがファーストチョイスになります。(図33・図34)

低リスクで貧血が一番の障害になっているのであれば、ネスプという腎性貧血で使われる薬が非常に有効です。ネスプはMDSでも保険が通っています。図35はネスプ240ミリを毎週毎週打つ臨床試験の図ですが、打っていると貧血がどんどん良くなっていくのがわかります。外来で投与しているのですが、とても効果があって、ネスプは治療の効果が実感できる薬だ、と私は思っています。同じ35の左下に示した86歳の女性ですが、IPSSではINT-1の低リスクで、いくつかの症状があるのでサイトカイン療法(エリスロポエチン投与)をしましょうということになりました。エリスロポエチンが82と低いので、だいたい500以下、特に250以下になればネスプが非常に効きやすいと言われているのでこの人はネスプを選択しました。ヘモグロ

ビン8くらいあったものが10と、ほぼ正常に近いところまで改善をして、患者さんの自覚症状も取れて良好になっています。(図35)

ハイリスクのMDSについては、図36の臨床試験があります。ハイリスクの患者さんにアザシチジンを使うと15ヶ月から24ヶ月間は、今までおこなっていた抗がん剤よりも治療成績が良いということ。第一選択にはなっていますが、効果のある人もいますし、効果のない人もいますし、途中でだめになる場合もあります。以上のようなことから、私はハイリスクのMDSにたいしてもVenetoclaxに期待しています。ただMDSハイリスクにVenetoclax使えるようになるのは、まだ少し先かもしれません。ある研究報告では、アザシチジ治療抵抗性の患者さんの細胞を使って、試験管でVenetoclaxを入れてみるという実験があります。するとVenetoclaxを入れると細胞が少し減ることがわかります。つまりアザシチジンだけの療法で効果がなくなっても、このVenetoclaxを足すことによってまたその治療の効果が



図 34

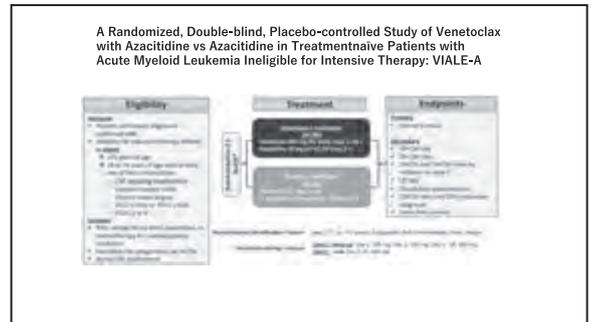


図 31

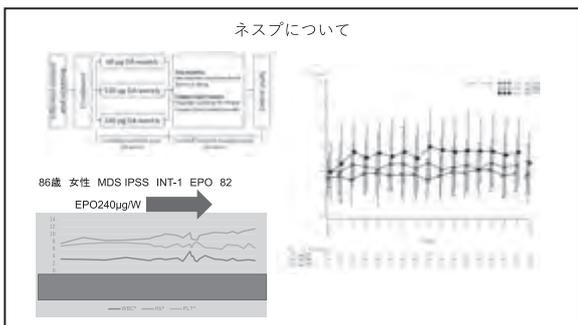


図 35

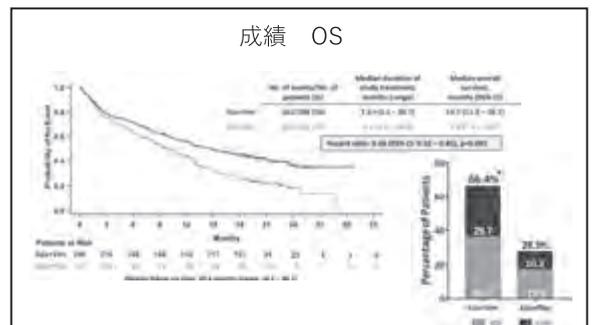


図 32

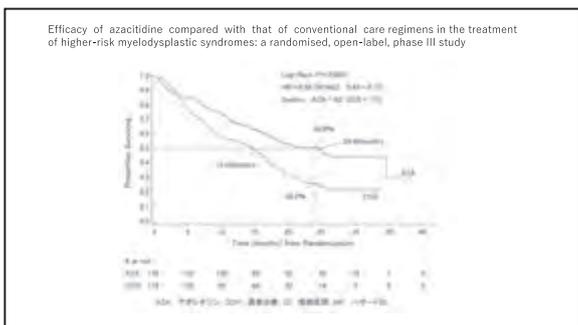


図 36



図 33

戻ってくる、とっております。(図36)
(前頁掲載)

実際にアザシチジンVenetoclaxの患者さんに、アザシチジンとVenetoclaxを投与している試験があります。その結果は奏効率が41%で比較的良好成績です。一年生存率も66%で、しかも輸血フリーになる症例が3割から5割くらいあります。輸血依存になってきて、血小板輸血では週一回、場合によっては週二回の通院が必要で、赤血球も二週間に一回、一週間にも一回と必要になる場合もあります。また、赤血球輸血は鉄が溜まってしまいうことでいくつかの臓器にダメージを受けてしまいます。輸血フリーになることは、臨床上も非常にありがたいことです。さらに次の手につながるという意味でも、現在使われているアザシチジンには期待できるのではないかと考えています。(図37・図38)

たいせつなこと

○栄養療法

抗がん剤で治療をするとしんどくて、食欲不振になることは非常に多いです。それで食事が摂れなくなるときに、点滴で栄養補給を、となることは多いと思います。しかし腸管には微生物がいっぱいいて、粘膜がバリアになって外の菌を身体の中に入れないようにしてくれています。絶食と点滴での栄養だけだと、この腸管の粘膜が萎縮して弱くなってしまふ、つまりはばい菌に対するバリアが弱

くなるわけです。そうなると例えばここから腸内細菌が身体の中に入って敗血症になった、などということが起きてきます。食べられないのは理解できるのですが、可能であれば少しでもいいので口から栄養を摂ってもらうと直接腸に栄養が届いて、腸管の粘膜が維持できます。化学療法を一生懸命に受けていて、それで気持ち悪くて食べられない、いうときでも、感染症から自分を守るというような意味で、がんばってご飯を食べていた

だきたいな、と私は思います。(図39)

○妊孕性

白血病の治療はかなり進んできていて、長期生存される人もとても増えてます。そうなると特に若い患者さんでは、妊娠の可能性がおおきな問題になってきます。白血病と診断されたばかりの人に、直ぐに子どもうんぬんというのは言いにくかったりもしますが、たいせつな問題です。それでも患者さんが若ければ、子どもを持つこと(妊孕性)について「どうですか」とこちらからお話する場合もあります。慌ただし診察の間では抜けてしまうこともあり得ます。この問題については、42ページで触れられていますが、若い人が白血病になった時、ご本人が気づかなかつたらご家族でも、妊孕性について念頭において頂きたいと思えます。われわれの施設も、図40の一覧にあるIVF大阪クリニックに相談することが増えつつあります。(図40)

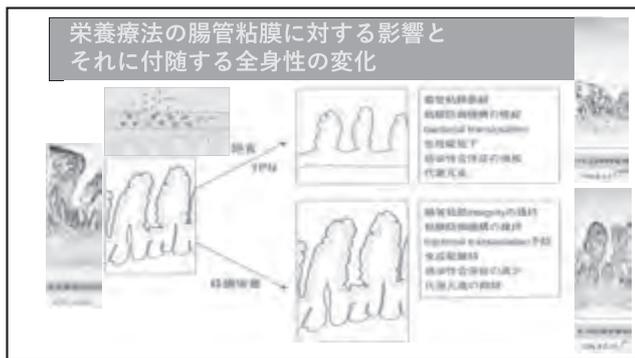


図 39

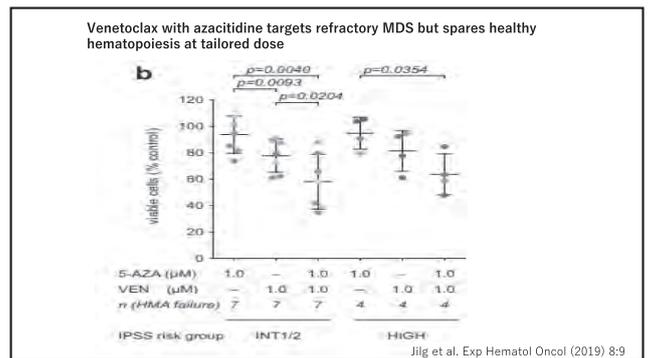


図 37



図 40

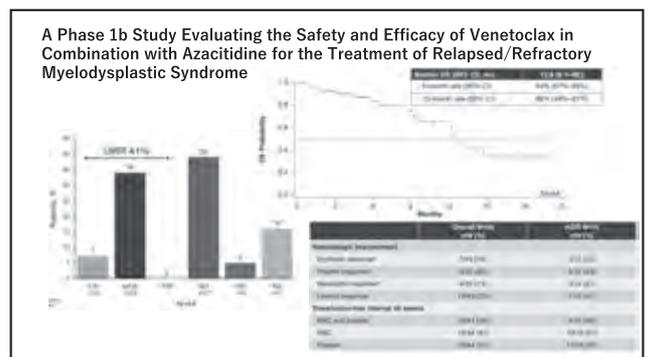


図 38



久保 政之 先生

プロフィール

【経歴】

2009年奈良県立医科大学を卒業し、2012年奈良県立医科大学第二内科学講座に入局。2013年済生会中和病院内科を経て2015年から奈良県立医科大学附属病院呼吸器・アレルギー・血液内科にて勤務。2019年から同輸血部診療助教となり現在に至る。現在は輸血部に勤務および研究活動に従事するとともに、血液内科にて診療に携わる。

慢性骨髄性白血病／フィラデルフィア染色体陰性MPN（真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症）

奈良県立医科大学輸血部

久保政之先生

はじめに

骨髄増殖性腫瘍（以下、MPN）は、造血幹細胞レベルでの腫瘍化によって発症する疾患であり、骨髄系細胞の著しい増殖を特徴とします。そのため血液中に白血球や赤血球、血小板といった血液細胞の増加が認められる病気です。MPNには図1に記載されるような複数の疾患が含まれます。MPNはフィラデルフィア染色体の有る無しで大別され、そのひとつである慢性骨髄性白血病（以下、CML）は、フィラデルフィア染色体を有することを特徴とします。一方で、後半で解説する真性多血症や本態性血小板

血症などはフィラデルフィア染色体陰性のMPNに分類されます。（図1）

慢性骨髄性白血病（CML）

機序と経過

血液中に多数の白血病細胞が見られることがCMLの特徴のひとつです。このCML発症のキーとなるのがフィラデルフィア染色体です。染色体転座によってこの染色体が生じた結果、BCR-ABLというタンパク質がつくられます。そのBCR-ABL蛋白は、図2にあるようにATPという物質がくっつくことで活性化して白血病細胞の増殖につながります。（図2）

CMLは基本的にはゆっくりと進行する病気です。最初に慢性期と呼ばれる時期があり、この時期は血液検査をすると白血球数が非常に多いものの、症状はほとんど認められません。この慢性期は通常約3〜5年続きます。近年は健診の普及によって、この時期にCMLと診断されるものが多くなりました。慢性期が過

ぎると進行は徐々に早くなって、移行期となり、貧血や発熱などの症状が認められるようになります。さらにその後病気はさらに進行して、急性転化期に入ります。この時期になると急性白血病のような状態となり、感染症にかかりやすくなり、出血症状や貧血などの症状が強くなってきます。（図3）

そのため、治療のコンセプトとしては特に慢性期に治療を行うことで、白血病細胞を減少させ、病気を進行させないようにすることが重要となります。（図4）

治療

慢性期の治療

CMLの治療については、日本血液学会から造血器腫瘍ガイドラインが示されています。CMLの診断がつくと、まずはチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の内服で治療を行います。（図5）

TKIの作用は、CML発症のキーとなるBCR-ABL蛋白にくっつくことで、そのはたらきを抑制し、

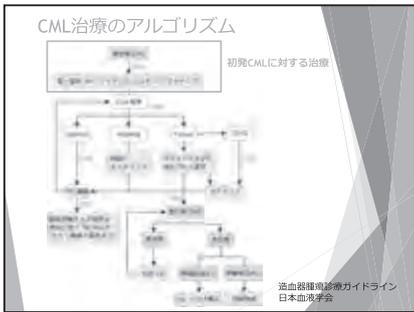


図5

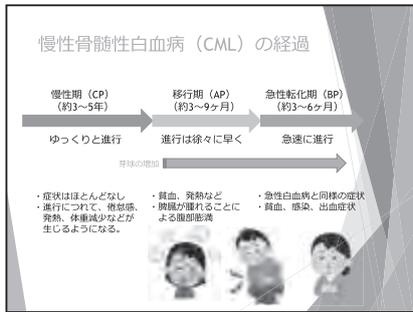


図3

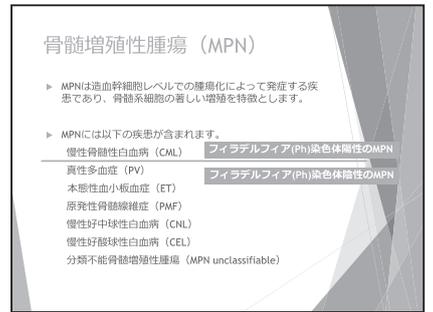


図1

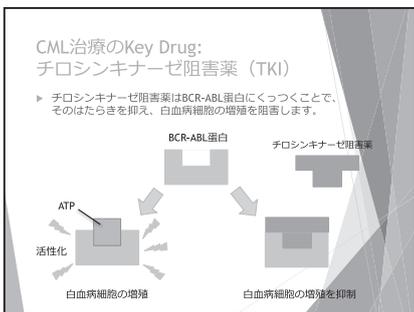


図6

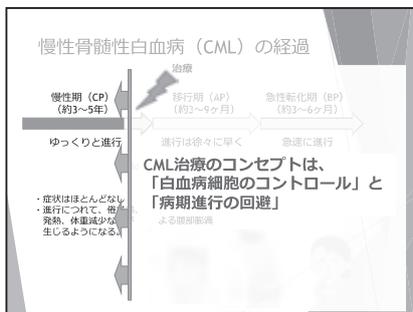


図4

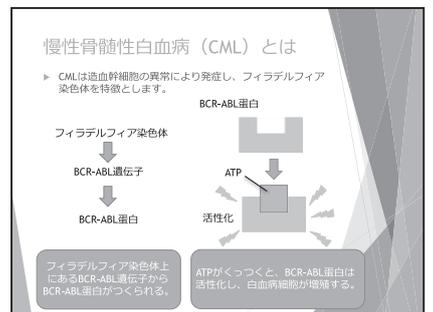


図2

国内で承認されているTKI

	イマチニブ (グリベック)	ダサチニブ (タシグナ)	ニロチニブ (ボシユリフ)	ボサチニブ (ボスチニブ)	ボナチニブ (アイクルシグ)
年代	第1世代	第2世代	第2世代	第2世代	第3世代
製造薬	ATP製薬有限会社	ATP製薬有限会社	ATP製薬有限会社	ATP製薬有限会社	ATP製薬有限会社
イマチニブを併用したABLに対する標準用量	1日 1回	25分 2回	24時間 1回	24時間 1回	1日1回 1回
標準用量	400mg	400mg	240mg	240mg	225mg
主な副作用発現率	BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者 BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者	BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者 BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者	BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者 BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者	BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者 BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者	BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者 BCR-ABL陽性患者 BCR-ABL陰性患者
CP: 400-600mg 1日1回 AP: 500mg 1日1回 AP/ BP: 70mg 1日1回 または540mg 1日1回	CP: 100mg 1日1回 CP/ AP: 400mg 1日1回	CP/ AP: 400mg 1日1回	CP/ AP/ BP: 500mg 1日1回	CP/ AP/ BP: 45mg 1日1回	

CP: 慢性期, AP: 移行期, BP: 急性転化期
副作用はTKIごとに異なることから、合併する疾患など患者さんの背景を考慮して薬剤を選択する。

図7

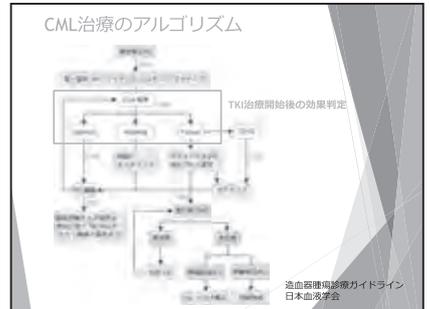


図8

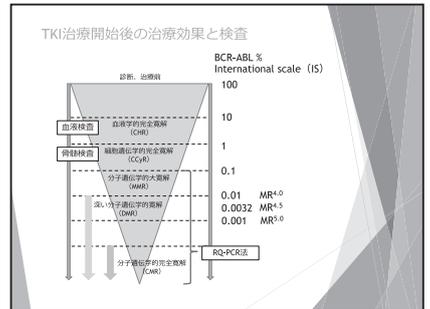


図9

CMLに対する初回のTKI治療の効果判定 (European Leukemia Net 2013年版)

評価時点	至適効果Optimal	警告Warning	不成功Failure
治療前 (ベースライン)	指標なし	高リスク付加的染色体異常 高リスク付加的染色体異常	指標なし
3か月	BCR-ABL ^{1.0} ≤ 10%, またはPh+ ≤ 35%	BCR-ABL ^{1.0} > 10%, またはPh+ > 35-45%	CHRに未達済, またはPh+ > 45%
6か月	BCR-ABL ^{1.0} < 1%, またはPh+ < 0%	BCR-ABL ^{1.0} 1-10%, またはPh+ 1-35%	BCR-ABL ^{1.0} > 10%, またはPh+ > 35%
12か月	BCR-ABL ^{1.0} ≤ 0.1%	BCR-ABL ^{1.0} > 0.1-1%	BCR-ABL ^{1.0} > 1%, またはPh+ > 35%
その後の どの時点でも	BCR-ABL ^{1.0} ≤ 0.1%	CCA/Ph+ (-7または7+)	CHRの喪失, CCyRの喪失, 難化したMMR喪失, ABL1変異, CCA/Ph+

*MRはBCR-ABL^{1.0} 1%以下でありMR^{4.0}は0.01%以下、MR^{4.5}は0.0032%以下、MR^{5.0}は0.001%以下を示す。また、Ph+はBCR-ABL^{1.0} 1%以下であり、Ph+はBCR-ABL^{1.0} 1%以下を示す。CCA/Ph+はPh+付加的染色体異常、CCA/Ph+ (-7または7+)はPh+付加的染色体異常を示す。

(Hochhaus et al. Blood 2013; 122: 472-84.)

図10

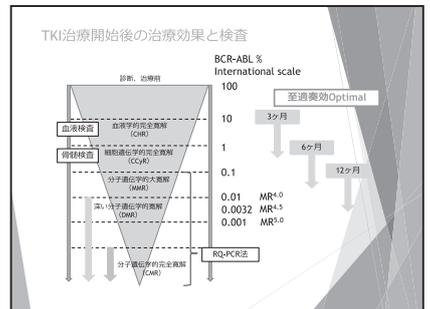


図11

CMLに対するTKI治療の効果判定 (European Leukemia Net 2020年版)

評価時点	至適効果Optimal	警告Warning	不成功Failure
治療前 (ベースライン)	指標なし	高リスク付加的染色体異常 高リスク付加的染色体異常	指標なし
3か月	BCR-ABL ^{1.0} ≤ 10%	BCR-ABL ^{1.0} > 10%	BCR-ABL ^{1.0} > 10%
6か月	BCR-ABL ^{1.0} ≤ 1%	BCR-ABL ^{1.0} > 1-10%	BCR-ABL ^{1.0} > 10%
12か月	BCR-ABL ^{1.0} ≤ 0.1%	BCR-ABL ^{1.0} > 0.1-1%	BCR-ABL ^{1.0} > 1%
その後の どの時点でも	BCR-ABL ^{1.0} ≤ 0.1%	BCR-ABL ^{1.0} > 0.1-1%, AMMRの喪失	BCR-ABL ^{1.0} > 1%, 遺伝的異常, 高リスク付加的染色体異常

治療効果はBCR-ABL^{1.0}で判定。

(Hochhaus et al. Leukemia 2020; 34:966-984.)

図12

白血病患者が増殖するのを抑えます。(図6) (前頁掲載)

現在、国内では5種類のTKIを使うことができます。第1世代のイマチニブ(グリベック)、そして第2世代にダサチニブ(スプリセル)、ニロチニブ(タシグナ)、ボスチニブ(ボシユリフ)の3種類があります。そして第3世代のボナチニブ(アイクルシグ)です。現在、アイクルシグを除いた4種類の薬が初発時から使用可能となっています。ただし、図7のように薬剤毎に、それぞれの飲み方や副作用が異なるため、患者さん毎にどの薬剤が良いかを担当の先生が判断して、最初の治療を開始することになります。(図7)

次に最初の治療を開始したあとですが、ガイドラインの基準に照らし合わせ、効果がしっかり出ているかどうかを判定していきます。(図8)

治療後の慢性骨髄性白血病患者の減少を示したのが図9です。治療の効果が出ると当然ながら白血病患者はどんどん

減っていきます。そこでまずは血液検査を行って、データが正常化したことを確認します。この血液検査の結果が正常化した状態を血液学的完全寛解(CHR)といいます。さらに白血病患者の細胞が減ると、骨髄検査でフィラデルフィア染色体がみられなくなる細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)となります。その後はさらに詳しい検査であるPCR検査を用いて、BCR-ABLを定量的に測定してどれだけ白血病患者が減っているのか、治療が効いているのか、について調べます。その結果、BCR-ABL(IS)が0.1%未満で、分子遺伝学的大寛解(MMR)に達します。このように、治療を行うことで白血病患者をどんどん減らしていきます。(図9)

それを踏まえて、European Leukemia Netでは治療開始後の期間に応じた、効果判定の基準を設定しています。図10の楕円に囲んだ中にあるのが、それぞれの期間にどの程度まで白血病患者が減っていれば良いかという指標であり、「至適

奏功 Optimal」と呼ばれます。3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、その後、にかけて、それぞれの時点でこの表に照らし合わせて治療効果の判定を行います。至適奏功に達していない場合は、「要注意 Warning」「不成功 Failure」と判断します。(図10)

European Leukemia Netの効果判定の「至適奏功」を図9に当てはめてみると、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月での目標はそれぞれ図11のようになります。つまり、治療開始から一年後には少なくともMMRよりも減らすことが目標であるといえます。(図11)

現在の日本血液学会の造血器腫瘍ガイドラインはEuropean Leukemia Net 2013年度版をふまえて記載されていますが、今年(2020年)にEuropean Leukemia Netから新しい指標が提唱されました。ポイントとしては、①治療効果をBCR-ABLで判定するということ、②3ヶ月の時点でBCR-ABLが10%を超えている場合は不成功に該当す

る、という点が挙げられます。(図12)では最初の治療が残念ながらうまくいかなかった「不成功」Failureの場合どうすればよいでしょうか。その際には基本的に他の薬に変更することになります。(図13)

治療がうまくいかない理由としては、大きく分けて二つのパターンがあります。治療効果が不十分である「治療抵抗性」の場合と、副作用によって治療の継続が難しい「不耐容」の場合です。一つ目の治療抵抗性は特にABL1遺伝子の突然変異が影響している可能性があります。(図14)

それぞれのABL1遺伝子変異に対してどの薬剤が効きやすいか、効きにくいのかについて表したのが図15です。緑は感受性がある(効きやすい)、赤は抵抗性(効きにくい)ことを表しています。例えば有名な遺伝子変異として、T315Iという変異があります。図をみますとこの変異は多数の薬剤に抵抗性であり、最も効果が期待できる第3世代のアイクルシグが

選択されます。実際にこのような解析を行うことで次の治療選択の参考にすることが、一般の臨床の現場でも行われています。(図15)

次に「治療不耐容」は副作用によって治療の継続が難しい状態であり、TKIごとに生じやすい副作用は様々です。図16はTKIごとの副作用の出やすさを表しており、プラスの数が多いほど頻度が高いことを示しています。たとえばグリベックでは、浮腫、筋肉痛が比較的高頻度に認められます。スプリセルの代表的な副作用では、胸水貯留がよく知られています。タシグナでは肝障害、そしてボシユリフでも肝障害がみられます。また下痢はボシユリフで比較的高頻度に認められる副作用です。このような副作用によって特定のTKIの継続が困難な場合には用量の減量や別の薬剤への変更を行います。(図16)

次に治療中の長期モニタリングについて解説を行います。(図17)

治療がうまくいっているときにも注意点があります。特に注意が必要なのが、第2、第3世代のTKIの長期投与に伴う狭心症や心筋梗塞といった心血管系の有害事象や末梢動脈閉塞症、脳梗塞の合併です。そのため、動脈硬化のリスク因子(年齢、性別、血圧、脂質異常や糖尿病、喫煙歴)を評価することが推奨されています。(図18)

図19は第2、第3世代のTKIに伴う血管閉塞性合併症のリスクをイマチニブと比較したものです。いずれも第2、第

3世代で発生頻度が高いことが示されており、注意が必要といえます。(図19)

では具体的にどのようなリスクを評価すればいいのでしょうか。本邦の研究から、図20のような表が報告されています。ここにお示ししたのは男性の場合のみですが、血糖値、喫煙歴の有無、コレステロール、血圧、年齢ごとに心血管疾患のリスクが示されています。このようなツールを用いてリスク評価するとともに、動脈硬化が進んでいないかを頸動脈エコー検査などによりモニタリングすることが望ましいといえます。(図20)

移行期、急性転化期の治療

慢性期から進展した移行期には、それまで未使用のTKIで治療を行います。また、急性転化期ではTKI単独もしくは急性白血病に準じた化学療法を併用します。さらに移植適応があれば、同種造血幹細胞移植を行うことが推奨されています。(図21・図22)(次頁掲載)

TKIの中止試験

最後に、診断時から飲み続けている治療TKIはずっと飲み続けるのでしょうか?それとも途中でやめることができるのでしょうか?その点について解説を行います。(図23)(次頁掲載)

TKIの中止についても日本血液学会のガイドラインに記載があります。それによると、「現時点では原則として臨床試験以外でTKIは中止すべきではな

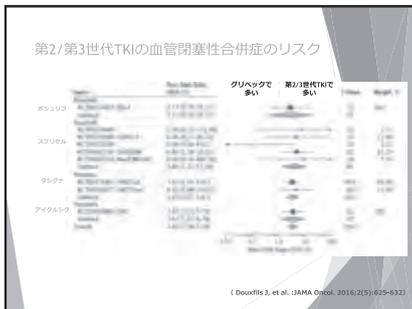


図19

TKI治療に関連した有害事象

	グリベック		ボシユリフ		タシグナ		ボシユリフ		アクテルシグ	
	AI grade	Crash/HL								
全身性浮腫	****	***	***	-	****	-	NR	NR	****	**
発熱	***	**	****	-	****	-	****	**	****	**
腹痛	***	-	****	-	****	-	****	**	****	**
低血圧	****	-	****	-	NR	NR	**	-	NR	NR
骨痛	***	**	NR	NR	NR	NR	**	-	NR	NR
下痢	****	**	****	-	****	-	****	**	****	**
嘔吐	****	-	****	-	****	-	****	**	NR	NR
腰痛	**	-	NR	NR	NR	NR	****	**	****	**
浮腫	+	-	NR	NR	**	NR	NR	**	NR	NR
胸水貯留	**	**	****	**	**	-	NR	NR	NR	NR
リバーエンザイム	****	**	NR	-	****	-	****	**	****	**
肝障害	****	**	NR	-	****	-	****	**	****	**
貧血	****	***	****	***	****	***	****	***	****	***
血小板減少	****	***	****	***	****	***	****	***	****	***
中性球減少	****	***	****	***	****	***	****	***	****	***

* Patinib以外は初回投与でのデータ
 * S1, **+1-SL, ***+5-10%, ****+10-50%, *****50-100%
 NR, not reported (García-Gutiérrez V, et al. Front Oncol. 2019; 9:482)

図16

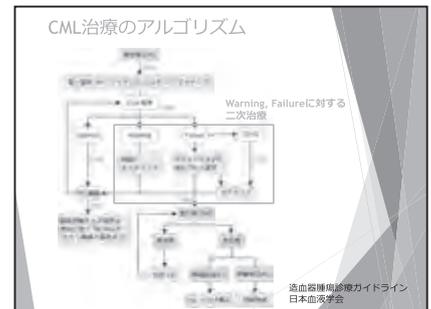


図13

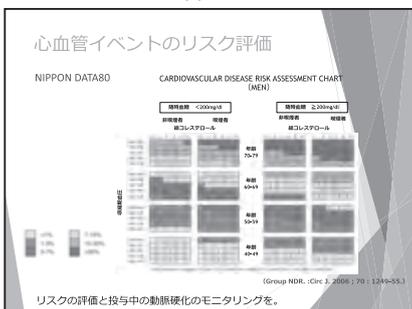


図20

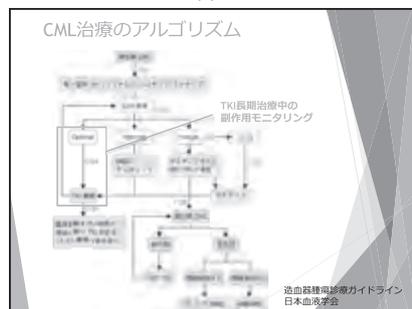


図17

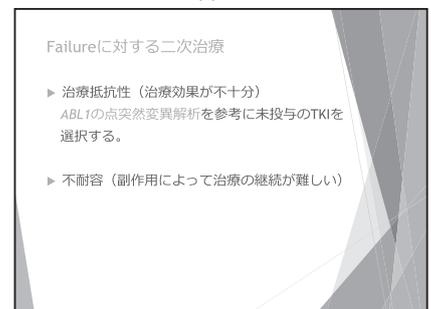


図14

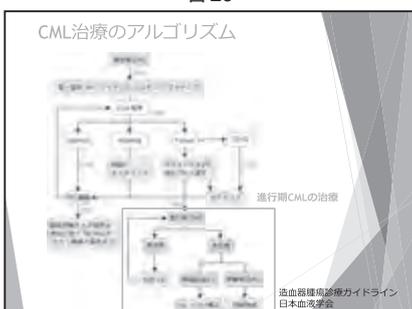


図21

TKI長期治療中の副作用モニタリング

- ▶ 第2世代TKI長期投与によって、心血管系有害事象(虚血性心疾患、肺高血圧症、末梢動脈閉塞症、脳梗塞)の合併が認められることがある。
- ▶ 推奨グレード: カテゴリー2B
TKI治療前および治療中には心血管系有害事象(虚血性心疾患、肺高血圧症、末梢動脈閉塞症、脳梗塞)を評価し、動脈硬化や肺高血圧に対する定期的な検査が必要である。

図18



図15

い」と明記されています。しかし、TKIは催奇形性があることから、妊娠の場合や重篤な副作用で継続がどうしても難しい場合には治療中止を考慮してもよい、とただし書きが追記されています。(図24)

無治療寛解 TFR (Treatment free remission) という言葉があります。この言葉は、TKIを中止しても分子遺伝学的に再発・再燃してこない寛解状態ということを表しており、これがTKIストップの目標になります。これまでの臨床試験では、長期的にイマチニブ治療を受けた患者さんの約40〜60%で、このTFRを達成できたことが報告されています。中止の前提条件をこれらの試験からみると、長期間のTKI治療(目安として3年以上)、長期間の深い寛解の維持(MR4.5よりも深いDMRを達成し、2年以上継続)が挙げられます。その上で中止後は頻回にBCR-ABL1測定によりモニタリングし、MMRを失った場合には速やかにTKI治療を再開します。(図25)

日本国内でのTKI中止の臨床試験の結果が報告されています。この試験ではグリベックを用いて少なくとも3年以上治療を受け、2年以上DMRを維持している患者さんを対象とし、TKI服用が中止されました。その結果、3年時点で64・6%の患者さんが治療中止を継続できています。その一方で、残念ながらMMRよりも白血球細胞が増えてしまった患者さんではTKIが再開されま

た。その結果は、全ての患者さんでMMRが再獲得できています。今後さらに研究が進み、どのような患者さんであればしっかりと安全にTKIを中止できるか、明確な基準が明らかになることが望まれます。(図26)

真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症がフィラデルフィア染色体陰性腫瘍

真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症がフィラデルフィア染色体陰性のMPNの代表的な疾患です。真性多血症(PV)は赤血球を中心に白血球、そして血小板も増加する汎血球増加を特徴とします。本態性血小板血症(ET)は、血小板の過剰な産生が特徴です。原発性骨髄線維症(PMF)は骨髄の線維化と、それに伴う髄外造血による脾腫を特徴とします。これらの疾患ではいずれも発熱、体重減少、倦怠感、掻痒、骨痛などの全身症状が共通してみられ、PVとETでは特に血栓症の合併に注意が必要です。(図27)

真性多血症、本態性血小板血症、原発性骨髄線維症の3疾患は原因となる特徴的な遺伝子異常が同定されていますが、この遺伝子異常は腫瘍細胞がもつ異常であって、生まれ持った異常や子どもに遺伝するわけではありません。PVではほとんどの患者さんでJAK2遺伝子の異常が認められます。そしてJAK2遺伝子の異常はET、PMFの半数でも認められます。その他にはCALRやMPLと

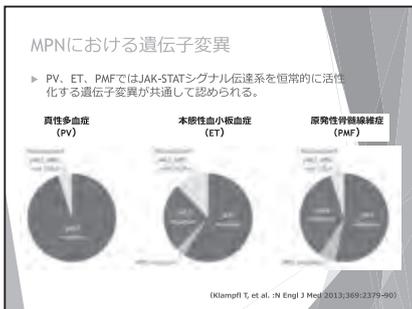


図 28

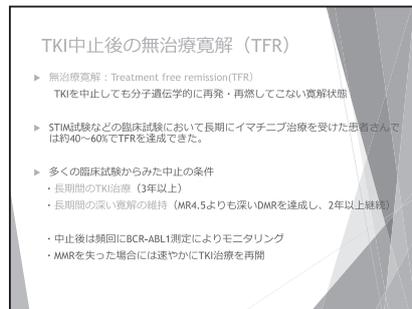


図 25

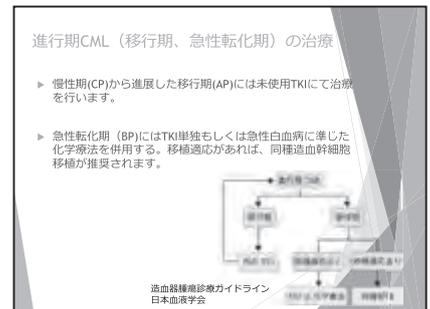


図 22

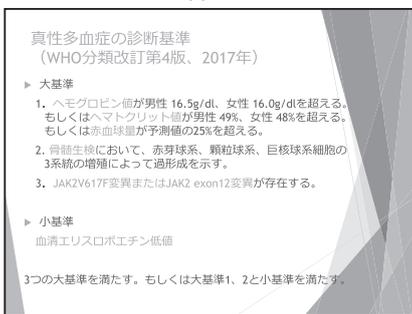


図 29

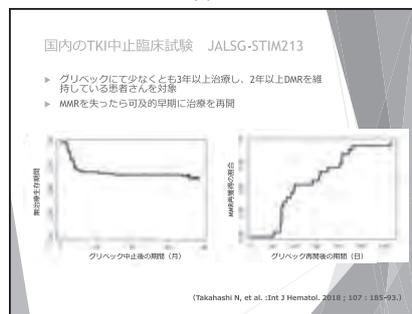


図 26

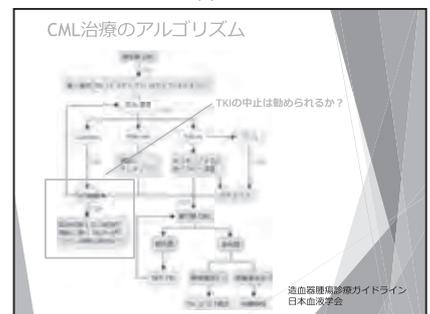


図 23

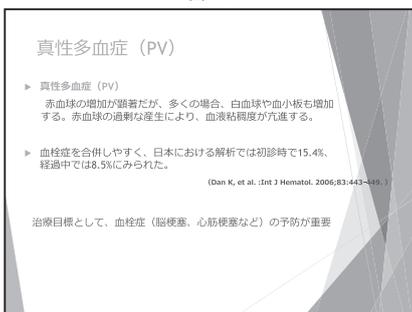


図 30

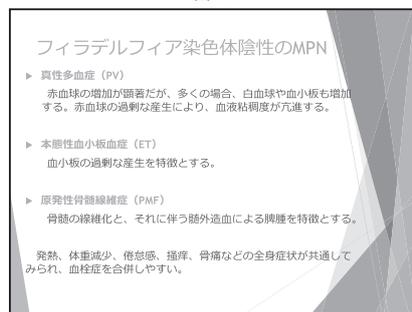


図 27

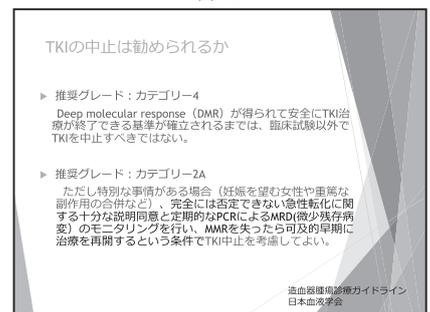


図 24

いった遺伝子異常が同定されています。これらの異常は診断においても重要な役割を果たします。(図28)

真性多血症 (PV)

診断基準 (WHO分類2017年版) に基づいて診断を行います。この診断基準は大基準と小基準にわけられています。大まかには赤血球が多いこと、JAK2遺伝子異常があることに加えて、骨髓検査で診断に至ります。(図29)

さらに真性多血症の重要なポイント は、脳梗塞や心筋梗塞など血栓症の合併が多いことが挙げられます。実際日本における解析によると、初診時ですでに15・4%、経過中で8・5%に血栓症がみられたということが報告されています。そのためこの疾患では、血栓症の予防が非常に重要となります。(図30)

治療については、やはりここでも造血器腫瘍診療ガイドラインをもとに解説いたします。(図31)

真性多血症においてまず血栓症のリスクが高いか低いかを判定します。判定基準としては年齢が高いこと、以前に血栓症を経験された患者さんでリスクが高いことが知られています。(図32)

そして低リスク、高リスクともに真性多血症の治療の中心は瀉血とアスピリン療法です。(図33)

瀉血療法は、ヘマトクリット値で45%未満を目標に1回200〜400mlを月に1〜2回の頻度でおこないます。図はヘマトクリットの目標値を検討した研究結果ですが、ヘマトクリット値を45%未

満に目標とした「低ヘマトクリット群」の方が、生存率が高いことが報告されています。また、アスピリンに代表される抗血小板薬は血小板の機能を抑えて血栓をできにくくします。通常、出血や消化器症状などの禁忌がなければ、75〜100mgのアスピリン経口投与を併用します。(図34)

細胞減少療法は、

ハイドレア、ジャカビ、インターフェロンαなどの薬剤が用いられますが、一般的に最も使用されるのがハイドレアです。しかし、ハイドレアは抗がん剤の一種であり、発がん性はきわめて低いと考えられますが、明確な結論は得られておらず、若年者での使用は注意が必要です。そして、ハイドレアが効果不十分な場合にはジャカビという薬を使用します。これはさきほどお示したJAK2を抑制する効果があります。特に脾腫の縮小効果がみられます。他に妊娠中や育児希望者では催奇形性がないインターフェロンαが考慮されます。(図35)

本態性血小板血症 (ET)

ETは血小板数の増加、特徴的な遺伝子変異に加えて、骨髓検査で診断されます。(図37)

このETでも真性多血症と同様に血栓症がポイントとなります。日本における解析では初診時で17・6%、そして経過

本態性血小板血症の診断基準
(WHO分類改訂第4版、2017年)

- ▶ 大基準
 1. 血小板数 45万/ μ l以上
 2. 骨髓生検において、大型で成熟し分裂した核を有する巨核球の増生を伴った主に巨核球系細胞の増殖を認める。顆粒球または赤血球系細胞の増加は認めない。骨髓の線維化は原則として認めないが、きわめてまれにグレード1までの細網線維の増加が見られる。
 3. CML、PV、PMF、MDS、他の骨髓系腫瘍の診断基準に合致しない。
 4. JAK2、MPL、またはCALR遺伝子変異が存在する。
- ▶ 小基準

クローン性の増殖を示す所見がある。または反応性血小板増加を否定できる。

4つの大基準を満たす。もしくは大基準1〜3と小基準を満たす。

図 37

PVに対する治療

- ▶ 瀉血療法

ヘマトクリット値45%未満を目標に1回200〜400mlを月1〜2回の頻度で行う。
- ▶ 抗血小板薬 (低用量アスピリン)

出血や消化器症状などの禁忌がなければ、75〜100mgのアスピリン経口投与を併用する。

図 34

真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) の治療アルゴリズム

図 31

本態性血小板血症 (ET)

- ▶ 本態性血小板血症 (ET)

血小板の過剰な産生を特徴とする。
- ▶ 血栓症を合併しやすく、日本における解析では初診時で17.6%、経過中では8.7%にみられた。(Dan K, et al. Int J Hematol. 2006;83:443-449.)

治療目標として、血栓症 (脳梗塞、心筋梗塞など) の予防が重要

図 38

真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) の治療アルゴリズム

図 35

真性多血症における血栓症のリスク分類

報告者	予備因子	リスク分類
Barbuti T, et al. (J Clin Oncol. 2011; 29: 763)	年齢 < 60歳, カン血栓症の既往なし	低リスク
	年齢 ≥ 60歳, または血栓症の既往がある	高リスク
Teffari A, et al. (Semin Hematol. 2005; 42: 206)	年齢 < 60歳, 血栓症の既往なし, 血小板数 < 150万/ μ l, 心血管病変の危険因子 (喫煙, 高血圧, コレステロール値異常) が少ない	低リスク
	低リスク群にも高リスク群にも属さない	中間リスク
	年齢 ≥ 60歳, または血栓症の既往がある	高リスク

高齢、血栓症の既往が高リスク

図 32

真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) の治療アルゴリズム

図 39

PVに対する治療

- ▶ 高リスク群に対しては瀉血療法、アスピリン療法に加えて、細胞減少療法を行う。
- ▶ 細胞減少療法
 1. ヒドロキシウレア (HU) (ハイドレア)

細胞減少療法の第一選択薬。有害事象としては、肌の色を沈着、発疹、長期服用に伴う皮膚萎縮などがある。発がん性はきわめて低いと考えられるが、明確な結論はできていない。
 2. ルキソリチニブ (ジャカビ)

HU不耐容、抵抗性の場合に使用される。脾腫の縮小効果がみられる。
 3. インターフェロンα

催奇形性がないことから妊娠中や育児希望者で考慮される。(保険適用外)
 4. その他: ブスルファン、ラムシマスチン

図 36

真性多血症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) の治療アルゴリズム

図 33

中では8・7%に血栓症がみられたと報告されています。そのためこの疾患でもやはり血栓症予防が重要となります。(図38)(前頁掲載)

本態性血小板血症の治療ですが、ここでもまずは血栓症のリスクが高いか低いかを判定します。(図39)(前頁掲載)

判定基準の要点として年齢が高いこと、以前に血栓症をされた患者さんでリスクが高いことが知られています。加えて、他の遺伝子変異と比較してJAK2遺伝子陽性ではリスクが高いことが知られています。(図40)

低リスクの場合は経過観察かアスピリンによる治療がおこなわれますが、高リスク群ではアスピリンに加えて血小板を減らすための細胞減少療法をおこないます。(図42)

ETに対する細胞減少療法としてはハイドレアまたはアグリリンが用いられます。アグリリンは頭痛や動悸といった副作用がみられることがある一方で、発がん性は認められないという利点があります。(図43)

このような本態性血小板血症ですが、血栓症の他にも出血にも注意する必要があります。特に血小板数が150万を超えると、出血傾向が強くなり、出血が問題となることがあります。そのため、このような場合にアスピリンだけで治療をしようとするとう出血がひどくなってしまいう可能性があり、まずは細胞減少療法によって血小板数を減らすことが重要です。(図44)

原発性骨髄線維症 (PMF)

PMFは骨髄検査で線維化がみられることに加えて、特徴的な遺伝子変異で診断されます。(図45)

PMFの治療でもやはり、まずはリスクの評価を行います。他のものに比べるとPMFのリスク分類は複雑ですが、要点としては高齢、症状、貧血、白血球増多、芽球ありなどが高リスクとなります。(図46・47)

低リスク、中間リスク群では予後が比較的良好のため、経過観察または症状がある場合には輸血療法などに応じた治療を行います。一方で、高リスクの場合には、可能であれば同種造血幹細胞移植、そうでない場合は輸血やルキソリチニブ(ジャカビ)による治療を行います。(図48)

PMFに対するジャカビの使用によって脾腫の縮小効果が期待され、腹部膨満感や早期満腹感の改善につながります。また、PMFでは様々な症状がみられることが知られていますが、その改善につながります。

さらには長期観察の結果からはルキソリチニブが全生存期間の改善にも寄与することが示唆されています。(図49)

まとめ

駆け足になりましたが、それぞれの病気の基本的な説明をさせていただきました。患者さんがご自身の病気をさらに理解いただく一助に少しでも貢献できたとしたら幸いです。(了)

原発性骨髄線維症における予後予測モデル

予後予測モデル	予後不良因子 (スコア)	予後評価	リスク分類
DIPSS (Blood, 2010; 115; 170)	年齢 > 65歳 (1)	0	低リスク
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (2)	1~2	
	Hb < 100g/L (2)	3~4	
	WBC > 25,000/μL (1)	5~6	
Age-adjusted DIPSS (AS改良版) (Blood, 2010; 115; 170)	年齢 > 65歳 (1)	0	低リスク
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (2)	1~2	
	Hb < 100g/L (2)	3~4	
	WBC > 25,000/μL (1)	5~6	
DIPSS plus (J Clin Oncol, 2011; 29; 392)	年齢 > 65歳 (1)	0	低リスク
	発熱・夜間盗汗・体重減少の持続 (2)	1~2	
	Hb < 100g/L (2)	3~4	
	WBC > 25,000/μL (1)	5~6	

高齢、症状、貧血、白血球増多、芽球ありなどが高リスク

図 46

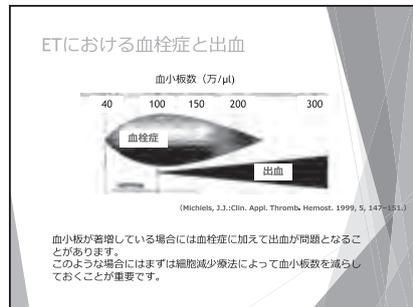


図 43

本態性血小板血症における血栓症のリスク分類

報告者	予後因子	リスク分類
Barbui T, et al. (J Clin Oncol, 2011; 29; 791)	年齢 < 60歳、かつ血栓症の既往なし	低リスク
	年齢 > 60歳、または血栓症の既往あり	高リスク
Ruggieri M, et al. (Br J Haematol, 1998; 103; 772)	年齢 < 60歳、かつ血栓症の既往なし、かつ血小板数 < 150万/μL	低リスク
	年齢 > 60歳、または血栓症の既往あり、または血小板数 > 150万/μL	高リスク
Barbui T, et al. (Blood Cancer J, 2015; 5; e369)	年齢 < 60歳、かつ血栓症の既往なし、かつJAK2変異なし	低リスク
	年齢 > 60歳、かつ血栓症の既往あり、かつJAK2変異あり	高リスク

高齢、血栓症の既往、JAK2変異ありが高リスク

図 40



図 47

- 原発性骨髄線維症 (線維化期) の診断基準 (WHO分類改訂第4版, 2017年)
- ▶ 大基準
 1. 白血球の増加と異形成が認められる。通常は間質性腫瘍もしくははコロナーゲン様細胞の増生 (グレード2,3) を伴う。
 2. CMF、PV、PMF、MDS、他の骨髄系腫瘍の診断基準に合致しない。
 3. JAK2、CALR、MPLいずれかの遺伝子変異を認める。これらの遺伝子変異がない場合は、他のクローナルマーカーが存在するか、クローナルマーカーを認めない場合には、反応性の骨髄細胞増生の所見がないこと。
 - ▶ 小基準 (下記いずれかを2回連続して認める。)
 - a. 併存症によらない貧血、b. 白血球数 > 11,000/μL
 - c. 熟知可能な脾腫がある、d. 血清LDH上昇
 - e. 白赤芽球症
- 3つの大基準すべてと小基準を1つ以上満たす。

図 44

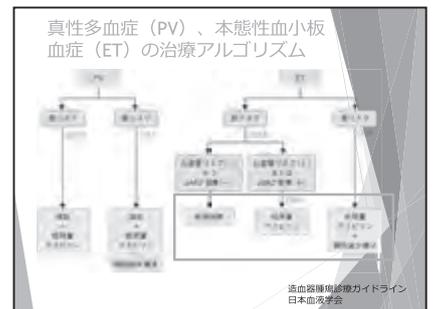


図 41

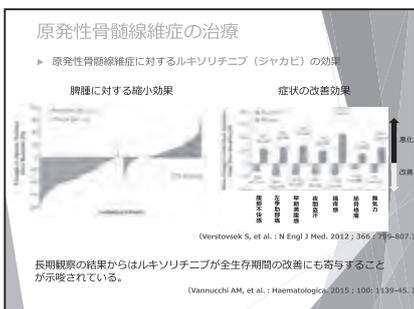


図 48

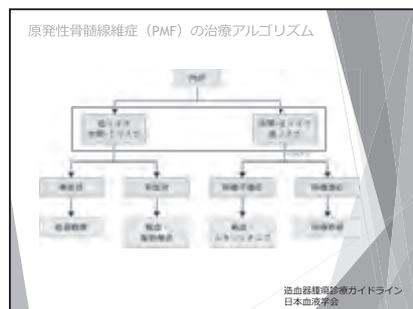


図 45

- ETに対する治療
- ▶ 高リスク群に対してはアスピリン療法に加えて、細胞減少療法を行う。
- ▶ 細胞減少療法
1. ヒドロキシシウレア (HU) (ハイドレア)

有害事象としては、爪の色変沈着、発疹、長期限内に伴う皮膚潰瘍などがある。発がん性はきわめて低いと考えられるが、明確な結論はでない。
 2. アナグレリド (アグリリン)

有害事象としては、頭痛や動悸などがある。
 3. インターフェロンα

催奇形性がないことから妊娠中や学児希望者で考慮される。(保険適用外)

図 42

悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫）／慢性リンパ性白血病

京都大学医学部附属病院 血液内科

進藤 岳郎 先生

まえがき

悪性リンパ腫（ML）と慢性リンパ性白血病（CLL）について、概説します。

8ページの急性リンパ性白血病は若い未熟なリンパ球が腫瘍化（がん化）する病気ですが、MLやCLLは主に成熟リンパ球が腫瘍化する病気です。MLもCLLも腫瘍化した細胞が全身をめぐるため、初発症状は多彩で、病気は全身のどこにでも起こります。（図1）

悪性リンパ腫／慢性リンパ性白血病 について



進藤 岳郎 先生

プロフィール

広島県広島市出身、広島カープファン。1997年京都大学医学部を卒業し、神鋼病院・市立長浜病院で研修後に京都大学大学院で医学博士を取得。2009年に渡米し、フレッドハッチソン癌研究センターではHLAの免疫学、マイアミ大学ではMEK阻害剤を用いたGVHD抑制の研究に従事。2012年より佐賀大学医学部血液・呼吸器・腫瘍内科助教、2016年からは京都大学医学部附属病院血液内科助教として、診療と研究に携わる。HTLV-1/ATLの臨床と啓発に注力する一方、造血幹細胞移植を始めとした臨床現場の課題を基礎免疫学で解決することを目指している。趣味はランニングと山登り、司馬遼太郎を読むこと、たまにギター。

ヒトの白血球は何種類かに分類され、

全体で『免疫』という大きなネットワークを構成し、外敵からヒトを守ります。

リンパ球はその1つの種類で、ウイルスをやっつけるとか、免疫に司令を出す働きを持っていきます。リンパ球は大きくB細胞、T細胞、NK細胞の3種類に分け

られますが、それぞれ腫瘍化することがあります。どの集団が腫瘍化しても、免疫のネットワークに『揺らぎ』を生じ、厄介な感染症や合併症を起こします。（図2）

悪性リンパ腫の分類は医学の進歩に伴って数年毎にどんどん変わり、現在少なくとも50種類以上に分類されています。大きくはまずホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分けられ、非ホジキンリンパ腫はさらにB細胞性とT/NK細胞性に分けられます。（図3）

ホジキンリンパ腫

悪性リンパ腫

発症年齢には、若い人と高齢者という2つのピークがあります。リンパ節の腫れで発症することが多いですが、それ以外のところに出ることもあります。大きくは古典的ホジキンリンパ腫と結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫とに分けられます。治療法としては、4種類の抗癌剤を組み合わせたABVD療法が最近まで第一選択でした。この治療法は今でも広く行われ、とても有効ですが、プレオマイシンで肺が傷つくことがあり、ダカルバジンで血管痛を生じるなど、いろいろな副作用があります。一方最近複数の新薬が承認されて、複数の新しい選択肢が開発されました。CD20という蛋白質を標的とした治療薬ブレンツキシマブベドチン、また2018年ノーベル賞の対象となったニボルマブやペムブロリズマブなど、がん免疫の力を使った治療法も登場しています。（図4）（次頁掲載）

非ホジキンリンパ腫

悪性リンパ腫以外の悪性リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫と呼ばれます。種類が多いのですが、図5のように大きく分類されます。B細胞性とT/NK細胞性のそれぞれはさらに低悪性度、中悪性度、高悪性度の3種類に分けられます。低悪性度B細胞リンパ腫には濾胞性リンパ腫、MALTリンパ腫、慢性リンパ性白血病などが含まれます。原発性マクログロブリン血症は、医学的には形質細胞性リンパ腫と同じ病気です。中悪性度B細胞リンパ腫には濾胞性リンパ腫のグレード3、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫などが含まれ、月単位で増悪することが一般的です。高悪性度B細胞リンパ腫には、リンパ芽球性リンパ腫とバーキットリンパ腫などが含まれます。低悪性度T細胞リンパ腫には菌状息肉症やセザリ―症候群などが含まれます。成人T細胞白血病／リンパ腫は、低悪性

・ホジキンリンパ腫

発症年齢には、若い人と高齢者という2つのピークがあります。リンパ節の腫れで発症することが多いですが、それ以外のところに出ることもあります。大きくは古典的ホジキンリンパ腫と結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫とに分けられます。治療法としては、4種類の抗癌剤を組み合わせたABVD療法が最近まで第一選択でした。この治療法は今でも広く行われ、とても有効ですが、プレオマイシンで肺が傷つくことがあり、ダカルバジンで血管痛を生じるなど、いろいろな副作用があります。一方最近複数の新薬が承認されて、複数の新しい選択肢が開発されました。CD20という蛋白質を標的とした治療薬ブレンツキシマブベドチン、また2018年ノーベル賞の対象となったニボルマブやペムブロリズマブなど、がん免疫の力を使った治療法も登場しています。（図4）（次頁掲載）

・非ホジキンリンパ腫

悪性リンパ腫以外の悪性リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫と呼ばれます。種類が多いのですが、図5のように大きく分類されます。B細胞性とT/NK細胞性のそれぞれはさらに低悪性度、中悪性度、高悪性度の3種類に分けられます。低悪性度B細胞リンパ腫には濾胞性リンパ腫、MALTリンパ腫、慢性リンパ性白血病などが含まれます。原発性マクログロブリン血症は、医学的には形質細胞性リンパ腫と同じ病気です。中悪性度B細胞リンパ腫には濾胞性リンパ腫のグレード3、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫などが含まれ、月単位で増悪することが一般的です。高悪性度B細胞リンパ腫には、リンパ芽球性リンパ腫とバーキットリンパ腫などが含まれます。低悪性度T細胞リンパ腫には菌状息肉症やセザリ―症候群などが含まれます。成人T細胞白血病／リンパ腫は、低悪性

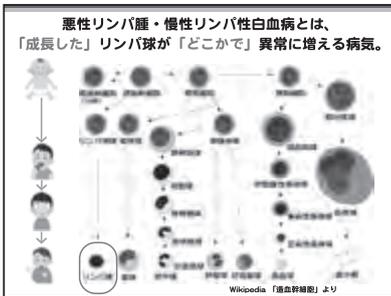


図1

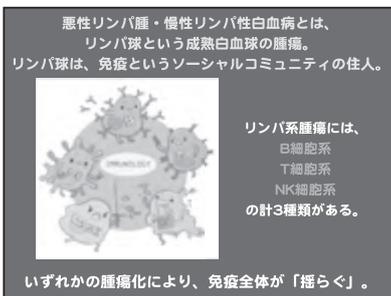


図2

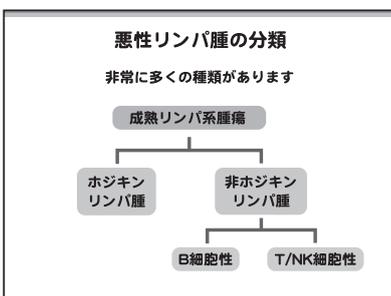


図3

ホジキンリンパ腫

○好発年齢は若年者と高齢者の2峰性分布をとる
○多くの例はリンパ節を中心に発症する

・ホジキンリンパ腫の組織分類

○古典的ホジキンリンパ腫
結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型

○結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫

長らくABVD療法が主流であったが、近年複数の新薬が承認された。

ブレキシザマブ	ベドチン	抗CD30抗体製剤
ニボルマブ		抗PD-1抗体
ペムブロシマブ		抗PD-1抗体

図 4

非ホジキンリンパ腫の分類

	B細胞性	T/NK細胞性
低悪性度 (年単位で増悪)	慢性リンパ性白血病 濾過性リンパ腫(グレード1, 2) MALTリンパ腫 原発性マクログロブリン血症(リンパ形質細胞性リンパ腫)	鼻状鼻肉腫 セザリ-症候群 成人T細胞白血病/リンパ腫 (慢性型、くすぶり型)
中悪性度 (月単位で増悪)	濾過性リンパ腫(グレード3) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 マンタル細胞リンパ腫	末梢性T細胞リンパ腫 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 未分化大細胞リンパ腫 鼻型NK/T細胞性リンパ腫
高悪性度 (週単位で増悪)	リンパ芽球性リンパ腫 パーキットリンパ腫	リンパ芽球性リンパ腫 成人T細胞白血病/リンパ腫 (急性型、リンパ腫型)

図 5

悪性リンパ腫の広がり(臨床病期)

下記の症状を伴う場合「B」、ない場合「A」をつけます。(例: II B)

- ・寝たまま体重が減少している。
- ・寝汗をかく場合
- ・発熱が繰り返す場合

リンパ節外が原発の場合、「E」をつけます。(例: II E)

図 6

パフォーマンス・ステータス (PS) : 元気さの指標

グレード	
0	なんら制限なく社会活動を行うことができる。
1	肉体的労働は制限されるが、軽作業(軽い家事・事務仕事)は可能。
2	歩行や身の回りのことはできるが、労働はできない。日中の50%以上はベッドで過ごしている。
3	身の回りのことは若干できる。日中の50%以上はベッドで過ごしている。
4	身の回りのことはできず、一日中ベッドで過ごしている。

図 7

予後因子

・患者さんの体の状態を評価する項目
・因子数に応じて治療の方法を選ぶ

例えば、IPIスコア

年齢 (61歳以上) 血清LDH値 (正常以上) * ステージ (3か4) * PS (2以上) リンパ節以外の病変数 (2箇所以上)	因子の数	
	全年齢	60歳以下*
低リスク	0.1	0
低-中間リスク	2	1
高-中間リスク	3	2
高リスク	4.5	3

*組織型に応じて様々な予後指標がある

図 8

成熟リンパ系腫瘍の治療選択

病気の組織型

リンパ腫の広がり(病期・ステージ)

患者さんの状態 PS, 合併症など

治療方針の決定 (経過観察、化学療法、放射線照射、自家移植、同種移植)

図 9

度に分類されるものと高悪性度に分類されるタイプの2種類に大きく分けられます。この他末梢血T細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫などがあります。(図5)

・悪性リンパ腫の診断

患者さんを悪性リンパ腫と診断すると、我々は全身のPET-CT検査や骨髄の検査を行い、病気の広がり(I期からIV期のいずれに相当するかを調べます。I期はリンパ節領域1カ所、II期は2カ所以上、ただし横隔膜より上もしくは下にのみに限局している場合です。III期は横隔膜を挟んで上と下の両方に分布する場合、IV期はリンパ節以外のところ、肺や骨などに広がっている場合です。そして体重減少や寝汗、発熱といった症状はB症状と呼び、ステージII BやIII Aという呼び方をします。(図6)

次に重要なのはパフォーマンス・ステータス(Performance Status: PS)です。PSは「患者さんの元気さを表す指

標」です。PS 0から4までの分類がありますが、日常生活に何も制限がなく、仕事も家庭での活動も普通にできている状態はPS 0です。逆に身の廻りのことともほとんどできず、元気がなくなるとベッドで過ごしていなければならぬ状態はPS 4に相当します。PSがなぜ大事かというと、同じ抗がん剤で治療を行ったとしても、0と4の患者さんとは副作用の出方が大きく違います。PS 4の人では重い副作用や合併症を生じやすいので、注意して治療にあたらなければなりません。(図7)

初診時の治療方針決定には予後因子も重要です。年齢が高い、血液検査でLDHの値が高い、病期が進行期である、PSに制限がある、リンパ節以外のところに病変がたくさんある場合などは、高リスクとされます。例えばこの因子が陽性を示す数をInternational prognostic index (IPI) スコアと呼びますが、このスコアによって想定される予後が変わってきます。これらの情報を全部統合

して、副作用や合併症のリスクなどをはかりにかけた上で、治療法を決めることとなります。(図8)

・治療法の概要

ここまでをまとめます。成熟リンパ系腫瘍の悪性リンパ腫と慢性リンパ性白血球病の治療選択では、病期の組織型、50種類以上ある中でどのタイプかということが、まず大事です。次にリンパ腫の広がりがあるのかを検査することも、とても大切です。そして本人の年齢や元気さ、肝臓・心臓・腎臓の働きなどに鑑みて最終的に方針を決定します。また方針の1つとして、「無治療経過観察」があります。経過観察は、すぐに抗がん剤治療は行わずに慎重に様子を見ろというもので、ある種のリンパ腫で一定の条件を満たした場合に選択されます。悪性リンパ腫の治療法としては抗がん剤治療が中心ですが、病気によっては放射線照射だけで良好な経過を取ることもあります。治療に難渋する場合には、自家末梢血幹細胞移植や同種造血幹細胞移植を行うこと

もありです。初診時の状態と治療反応性をみた上で、個々のケースでどの方針が適切なかを判断します。(図9)

悪性リンパ腫の治療の基本は化学療法ですが、その中心となるのは細胞傷害性抗がん剤です。薬がリンパ腫細胞に入り込んで細胞分裂を邪魔し、その細胞をやっつける治療法です。歴史的に多くの薬が開発されてきましたが、これらの薬は正常細胞にも毒性を發揮するため、いろいろな副作用があります。よってPSが低下した患者さんや高齢の患者さんの治療にはなじまないという問題がありました。それで次世代の治療法が期待され、多くの新薬が開発されました。(図10)

2000年以降の新規薬

・モノクローナル抗体

2000年頃に登場したモノクローナル抗体は、リンパ腫の治療を変えた革命的な薬です。その代表はリツキシマブで、

免疫の力でリンパ腫細胞を傷害します。

B細胞リンパ腫細胞の多くはCD20という蛋白質を持っていて、ここに抗体がくっついてリンパ腫細胞をやっつける仕組みです。リツキシマブはB細胞リンパ腫全般、特に濾胞性リンパ腫やびまん性大細胞性B細胞リンパ腫などに広く使われますが、近年はオビヌツズマブを始めとした新薬が登場しています。この他成人T細胞白血病リンパ腫ではCCR4という分子に対する抗体製剤モガムリズマブがあり、ホジキンリンパ腫にはブレントキシマブベドチンやニボルマブ、ペムブロリズマブが使えるようになりました。(図11)

・シグナル阻害剤

最近登場した新薬が、シグナル阻害剤です。例えばBTKやBcl-2という蛋白質を介した化学シグナルはリンパ腫細胞にとって「増える」という指令となります。ここにイブルチニブや、最近承認されたベネトクラクスという薬が作用することで、このシグナルを阻害して細胞が増えることを邪魔する、という仕組みです。代表的な薬剤として、イブルチニブ、ベレキシブル、ベネトクラクスが挙げられます。(図12)

以上の3種類の、いわゆる抗がん剤、モノクローナル抗体、そしてシグナル阻害剤を、病気と患者さんの状態によって組み合わせる治療を行います。

・疾患と治療法

— MALTリンパ腫

胃や肺などで発生するリンパ腫の一部は、MALTリンパ腫と診断されます。MALTリンパ腫は低悪性度リンパ腫に分類され、診断されても経過観察とすることがあります。この他放射線で治療したり、R-CVP療法といった比較的強度の弱い抗がん剤治療を行うことがあります。(図13)

— 濾胞性リンパ腫

低悪性度B細胞リンパ腫の代表が濾胞性リンパ腫です。経過観察とする場合もあります。長い間リツキシマブとCVPないしCHOP療法で治療されてきました。2010年にトレアキシン、2020年にレブラミドも使えるようになりました。(図14)

進行期と診断された濾胞性リンパ腫では、症状があまりない場合はすぐに治療を開始したからといって生存率が向上するわけではないことが分かっています。よって病気があると分かっている場合でも、無治療で経過観察とすることがあります。これは患者さんの生活の質を保ちつつ、治療が必要なきを見極める方法です。決して我々が手を抜いているのではなく、十分な根拠のある治療選択肢です。(図15)

— マントル細胞リンパ腫

かつて低悪性度リンパ腫とされていたマントル細胞リンパ腫は現在、やや悪性度が高いリンパ腫に分類されています。

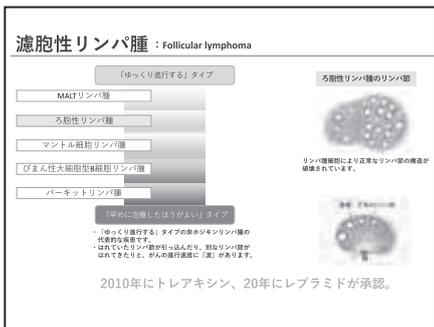


図 14

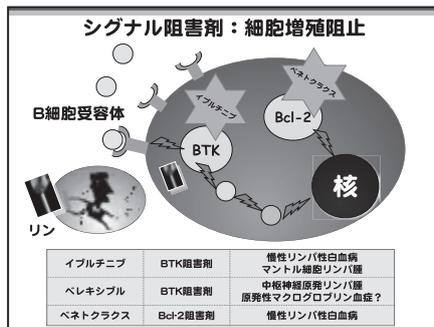


図 12

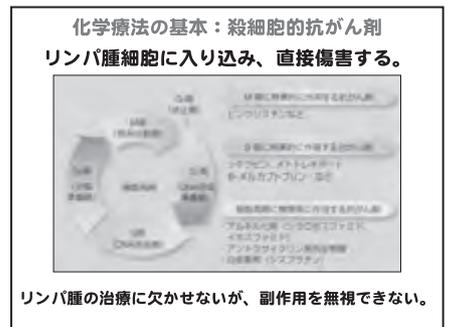


図 10

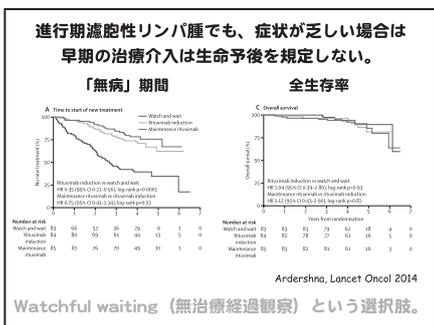


図 15

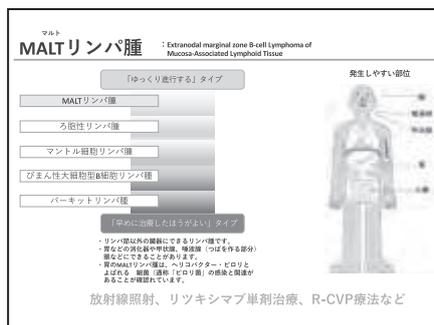


図 13

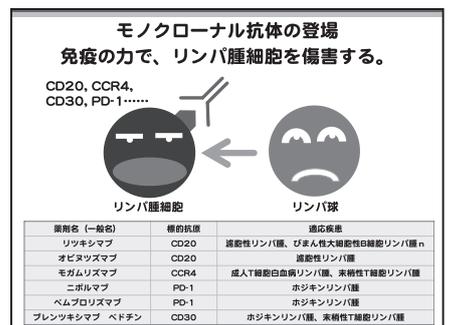


図 11

2016年にイムブルピカが保険収載されて、この病気の治療も大きく変わっています。(図16)

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

悪性リンパ腫の中で最も多いのが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫です。長らくR-CHOP(リツキシマブ+CHOP)療法が行われてきましたが、それだけでは治りきらない、再発するケースも全体の1/3ぐらいあります。そのケースには別の強力抗癌剤で治療を行うことがあり、あるいは自家末梢血幹細胞移植という大がかりな治療を行うことがあります。さらに最近では、キムリア(CAR-T細胞療法)も治療選択肢の1つとなりました。(図17)

バーキットリンパ腫

高悪性度B細胞リンパ腫の中に、バーキットリンパ腫が含まれます。Modified-CODOX-M/IVAC+R、R-Hyper-CVADなど多数の薬を組み合わせて、強力な治療を行なうことで治療を目指します。発症の頻度は多くないのですが、悪性リンパ腫の中ではとても重要な病気のひとつです。(図18)

成人T細胞白血病リンパ腫

主に生まれたときに母乳を介してHTLV-1というウイルスに感染した人の一部が、60才ないし70才くらいで発症するリンパ腫です。腫瘍細胞が血液に多くみられ、白血病のような病像を示すこともあるため、成人T細胞白血病リンパ腫、略してATL/ATLLとも呼ばれます。九州や沖縄に多いとされてきました

が、関東や関西でもしばしばみられます。血液の中に特別な形のリンパ球が出現して増える、リンパ節が腫れる、血中のカルシウムが高くなって強い吐き気をもよおすなどの異常がみられます。現在日本でこのウイルスの感染者(キャリア)は約80万人と見積もられていますが、ATLを発症するのはこのうち約5%で、逆に95%の人は一生ATLを発症しません。すなわちウイルスを持っていることと白血病を発症することは、大きく異なります。(図19)

京大病院では「HTLV-1キャリア外来」を開設しています。HTLV-1キャリアであると分かって、自分が白血病になるのではないかと悩む方は多くおられます。本人、家族を問わず、毎週水曜日の外来でそういう方々のよろず相談を受け付けています。該当される方がありましたら、どうぞご来院下さい。(図20)

慢性リンパ性白血病

慢性リンパ性白血病は、末梢血や骨髄の中で異常なリンパ球が増える病気で、ただ正確にはいくつかの病気をひっくるめてこう呼ぶため、慢性リンパ性白血病と診断されたら自分がどのタイプに相当するか、担当医に尋ねてみて下さい。一般に高齢者に多く、無症状で発見されることもしばしばあります。数年から10年以上の間にゆっくり進行することが一般的です。進行するとリンパ節腫脹や肝脾腫、貧血がみられます。自己免疫

HTLV-1キャリア外来@京大病学

「HTLV-1キャリア外来」は、キャリアの方とご家族の不安に寄り添います。

京大病院広報@2019年11月

図20

バーキットリンパ腫 : Burkitt lymphoma

「ゆっくり進行する」タイプ

- MALTリンパ腫
- ろ悪性リンパ腫
- マンタル細胞リンパ腫
- びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- バーキットリンパ腫

「早くに診断したほうがよい」タイプ

Modified-CODOX-M/IVAC+R, R-Hyper-CVAD……

図18

マンタル細胞リンパ腫 : Mantle cell lymphoma

「ゆっくり進行する」タイプ

- MALTリンパ腫
- ろ悪性リンパ腫
- マンタル細胞リンパ腫
- びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- バーキットリンパ腫

「早くに診断したほうがよい」タイプ

2016年に、イムブルピカが保険収載。

図16

慢性リンパ性白血病 (CLL)

診断 末梢血中に小型成熟リンパ球が増加する。高齢者に多く、健診で発見されることも多い。

経過 数年から10年以上かかって、非常にゆっくり進行する。

病像 リンパ節腫脹、肝脾腫、貧血を来す。自己免疫疾患、また免疫不全による感染症を来す。びまん性大細胞型リンパ腫に病型移行することがある。

治療 治療 数年から10年以上かかって、非常にゆっくり進行する。Golden standardと言えるものはない。進行期でない限り、治療を開始しない。

一般名 商品名

シクロフォスファミド	エンドキサン
フルダラビン	フルダラ
ベンダムスチン	トリアキシン
リツキシマブ	リツキサン
オプゾマブ	アーゼラ
イムブルピカ	イムブルピカ
ベネクトラクス	ベネクトラクス

図21

成人Tリンパ球向性ウイルス (HTLV-1) の感染者の約5%が、成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL/ATLL) を発症する。

リンパ節の腫れ

高カルシウム血症による吐き気

ただし、HTLV-1感染者の大部分は一生ATL/ATLLを発症しない!

図19

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 : Diffuse large B-cell lymphoma

「ゆっくり進行する」タイプ

- MALTリンパ腫
- ろ悪性リンパ腫
- マンタル細胞リンパ腫
- びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
- バーキットリンパ腫

「早くに診断したほうがよい」タイプ

R-CHOP/R-EPOCH/自家移植/キムリア……

図17

や免疫不全といった『免疫の揺らぎ』を来し、感染症にかかりやすくなる可能性があります。

この病気のゴールデンスタンダードと言える治療戦略は、決まっています。進行期でない限り治療を開始しないことが一般的です。薬の種類はこれまで多くなかったのですが、つい最近新薬が相次いで承認されました。フルダラビンやリツキシマブといった旧来の薬に加え、トレアキシン、アーゼラ、イムブルピカ、ベネトクラクスといった新薬が保険収載されました。今後さらに薬の開発が進むことでCLLの治療法がどう変わるか、まだ分からないところがあります。患者さんと医師との間でしっかりとコミュニケーションを取りながら、もつとも相応しい治療法を選択することが重要です。(図21) (前頁掲載)

さまざまな治療法

・新薬

悪性リンパ腫は疾患の種類も多いですが、近年は新薬の開発がとてみさかんです。未分化大細胞リンパ腫の一部に対しては、ALK阻害剤アレクチニブが保険収載されました。ホジキンリンパ腫と末梢血T細胞リンパ腫の一部では、抗CD30抗体製剤ブレソキシマブベドチンの適応が認められています。後述しますが、新しい治療法であるCAR-T療法もありです。BTK阻害剤で保険収載された2剤、イブルチニブは慢性リンパ性

白血球とマントル細胞リンパ腫に、チラブルチニブは中枢神経系原発悪性リンパ腫と原発性マクログロブリン血症に、それぞれ適用が認められました。Bcl-2阻害剤ベネクレクスタは、最近慢性リンパ性白血病に対して保険収載されました。レナリドמידは以前から成人T細胞白血病リンパ腫に使いましたが、現在は濾胞性リンパ腫にも保険適用が認められました。このように悪性リンパ腫と慢性リンパ性白血病は現在、新薬の開発ラッシュです。ただ全てが個々のケースで使えらるるとは限りませんので、担当の先生の話をよく聴いて納得した上で適切な薬で治療を受けて下さい。(図22)

・化学療法

ホジキンリンパ腫に対する化学療法の中心は、長らくABVD療法でした。しかし最近アドセトリスとAVDを使って、肺に毒性を来すブレオマイシンを省略する治療法も選択できます。濾胞性リンパ腫の治療の第一選択は長らくR-CHOP療法でしたが、今ではベンダムスチンを使った治療(BR療法)やレブラミドを使った治療もできるようになりました。現在はこのような多くの治療選択肢がありますが、個々の患者さんの背景によって最適な治療法は異なるので、それぞれ何がベストか担当の先生とよくご相談下さい。(図23)

・自家末梢血幹細胞移植

抗がん剤治療だけでは治りにくい悪性

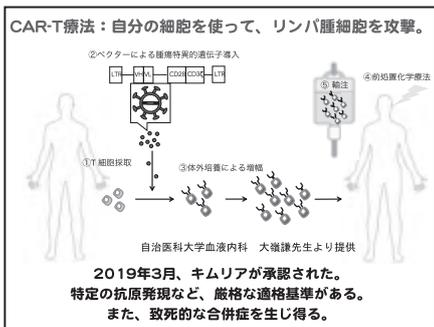


図26

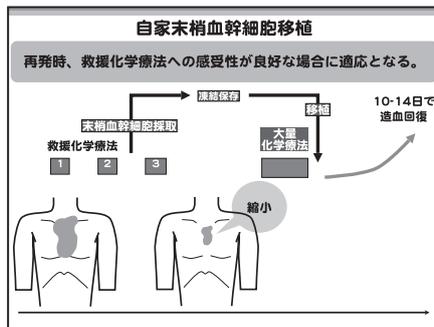


図24

薬剤名 (一般名)	作用機序	適応疾患
アレクチニブ	ALK阻害剤	未分化大細胞リンパ腫
ブレソキシマブベドチン	抗CD30抗体製剤	ホジキンリンパ腫 末梢性T細胞リンパ腫
ゼヴァリン (商品名)	抗CD20抗体 (化学放射線治療)	びまん性大細胞性B細胞リンパ腫
キムリア (商品名)	CD19抗原に対するCAR-T	びまん性大細胞性B細胞リンパ腫
ロミデプシン	HDAC阻害剤	末梢性T細胞リンパ腫
イブルチニブ	BTK阻害剤	慢性リンパ性白血病 マントル細胞リンパ腫
チラブルチニブ	BTK阻害剤	中枢神経系原発リンパ腫 原発性マクログロブリン血症
ベネクレクスタ	Bcl-2阻害剤	慢性リンパ性白血病
レナリドמיד	免疫調節薬	濾胞性リンパ腫 成人T細胞白血病リンパ腫

図22

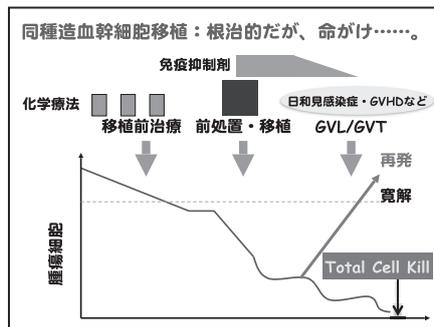


図25

ホジキンリンパ腫	ABVD, A+AVD
濾胞性リンパ腫	R-CHOP, R-E, R2
原発性マクログロブリン血症 (リンパ形質細胞リンパ腫)	RCD, R-B, R-FC
びまん性大細胞性B細胞リンパ腫	R-CHOP, R-EPOCH, CHASE-R, R-DeVIC
成人T細胞白血病リンパ腫	mL-SG15, CHOP, モガムリズマブ, レナリドמיד
血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	CHOP, A+CHP, 免疫抑制剤

各患者さんの背景により最適な化学療法レジメンは異なります。

図23

リンパ腫に対して、自家末梢血幹細胞移植という治療が行われることがありますが、この治療の適応となるのは、初回治療に抵抗性を示す場合ないし再発時であつて、救援化学療法が有効である場合です。まず化学療法後の末梢血（血管内を流れる血液）から造血幹細胞を採ってきて、それを凍結保存しておきます。その後で大量化学療法を行った後で凍結された造血幹細胞を体内に戻します。化学療法の後、造血幹細胞の採取と自家移植とで合わせて2か月ほどを要します。「移植」という名前がついていますが、自分の細胞を使った治療です。致命的な合併症のリスクは存在しますが、他人から移植する場合（同種移植）に比べるとその危険性はやや低い治療法です。（図24（前頁掲載））

・同種造血幹細胞移植

ここまで説明してきたさまざまな治療を行なつても、どうしても治りにくい場合に行われるのが同種造血幹細胞移植です。抗がん剤治療である程度腫瘍細胞を減らしておき、移植のための前処置（通常の治療より多く抗がん剤を投与）を行い、免疫抑制剤を併用した上で他人の骨髄または末梢血造血幹細胞を移植（輸注）します。つまり腫瘍細胞を前処置化学療法で減らした上で、新しい造血幹細胞の力で異常細胞を完全になくすという治療法です。他人からもらう細胞が患者さん本人とよい相性の場合もありますが、相性が合わない場合もあり、そのときは

GVHDという重篤な合併症を生じます。免疫抑制剤を使うため、感染症で命を失う危険もあり、いわば命がけの治療です。よつてこの治療法を選択するのは、他の治療への反応性が不十分であるときに限られます。（図25）（前頁掲載）

・キムリア・CAR-T療法

画期的な新規治療法として新聞などで報道もされたので、ご存知の方も多いと思います。患者さんの体からT細胞というリンパ球を採ってきて、そのT細胞を「リンパ腫細胞をやっつける細胞」に作り替え、それを増やします。この作業に1ヶ月ぐらいをかけ、その細胞を患者さんの体内に戻すことによつて、リンパ腫の細胞をやっつけてしまう治療法です。現在日本国内で承認されたCAR-Tはキムリアだけですが、続々と同じような治療薬が開発されています。ただし熱発や血圧低下など、重篤な状態に陥ることも多く、致命的となることもあります。よつてこの治療法を選択できるかどうかは、厳格な適格基準があります。（図26）（前頁掲載）

まとめ

悪性リンパ腫・慢性リンパ性白血病には非常に多くの種類があり、各々によつて行う治療・化学療法が異なります。そのため適切な治療法を選択するには、病型診断と病変の広がり、全身状態の把握が重要です。また、近年は多くの分子標

的薬が開発され、治療法は日々進歩しています。（図27）

たいせつなこと

私が尊敬する徳永進先生の言葉を添えて、結びにしたいと思います。患者さんをごんと診断したとき、本人に「告げるのが正しいのか、隠すのが正しいのか」という「問い」について激しく議論した時代がありました。でも結局、この「問い」そのものが無意味であつて、「告げる」でもよい、「隠す」でもよい、どちらでもよいから、患者、医療者、家族の皆がよく悩んで考えて、一緒に試行錯誤することが大切ではないかと、徳永先生は書かれています。（徳永進 「医療の現場で考えたこと」より）

なぜこのようなことを申し上げるかという、患者さんは皆、自分にとつて一番正しい治療法が何かという1つの答えを求めたいと思ひ、それはどこかに書いてあるのではないかと考える人が多いと思います。しかし最初の方で申し上げた通り、病気のタイプや患者さんの元氣さ、もつと言えば生活環境や考え方によつても、最適な治療はそれぞれ異なります。必ずしもメディアや論文に出ていることが、皆さん個々にとつて正しいとは限りません。主治医の先生に自分の思ひや考えを伝えた上で十分に相談され、納得のいく治療を受けていただきたいと思います。（図28）

座右の銘

そうして気が付いた。「告げるのが正しいのか、隠すのが正しいのか」というあの「問い」そのものが間違っていたのだ、と。これは、「告げる」か「隠す」のどちらかに正しい答えがある、のではなく、「告げたり」「隠したり」あるいはその他の方法をとりながら、一緒に試行錯誤する、そのことの中に大切なものが隠されている、ということではないのか。

徳永進 「医療の現場で考えたこと」

図28

まとめ

- ✓ 悪性リンパ腫・慢性リンパ性白血病には様々な種類があり、各々によつて行う治療・化学療法が異なる。
- ✓ 適切な治療法を選択するには、病型診断と病変の広がり、全身状態の把握が重要。
- ✓ 近年様々な分子標的薬が開発され、治療法は日々進歩している。

図27

多発性骨髄腫

京都第二赤十字病院 血液内科

魚嶋 伸彦先生

はじめに

抗体（免疫グロブリン）という蛋白質を作って、通常は人間の身体を守ってくれている形質細胞という細胞が、骨髄（骨のなか）に存在します。この細胞が、なぜかがん化して骨髄腫細胞になってしまふ病気が多発性骨髄腫です（図1）。

罹患率と生存曲線

多発性骨髄腫の罹患率は、2014年と少し古いデータですが人口10万人あたり5人程度で、白血病や悪性リンパ腫に比べると男女ともに少ない疾患です。図2の右は年齢別の罹患率ですが、年齢が高くなるほど罹患率は高く、70代、80代になると10万人あたり20人〜30人の方が



魚嶋 伸彦 先生

プロフィール

京都府立医科大学附属病院、大阪府立成人病センター（現大阪国際がんセンター）、パナソニック健康保険組合松下記念病院などを経て、京都第二赤十字病院血液内科に勤務。多発性骨髄腫をはじめとする血液腫瘍にオールラウンドに対応できることを目指してきた。2015年より毎年夏に京都で開催されるつばさフォーラムでは座長を務めさせていただいている。

多発性骨髄腫を発症してしまいます（図2）。

診断のあと生存できる年数を見るのが生存曲線です。図3左は日本のデータを示していますが、上の線が2001年〜2012年までの生存曲線で、生存期間がそれまでに比較して明らかに延長しています。しかもこれは8年前までのデータであり、このあとさらに様々な新薬が出ましたので、骨髄腫の患者さんが生存できる年数は著明に延びている状況にあるといえます。右の図はアメリカのメイヨークリニックのデータですが、生存曲線の延長に大きく貢献しているのが新薬であることがわかります（図3）。

基本解説

造血とがん化

改めて多発性骨髄腫についてお話しします。血液細胞は、骨髄の中にある造血幹細胞が様々な細胞に分化・成長して作られています。その中の一部がリンパ球に

成長します。リンパ球はさらに形質細胞という細胞になって、生まれ故郷である骨髄の中に戻ります。そこで形質細胞は抗体という蛋白質を作って、身体の外から来る外敵をやっつけてくれています。

リンパ球や形質細胞は日本という国でいうと自衛隊にあたります。例えば形質細胞は、新型コロナウイルスが身体に入ってきたら、ウイルスに感染した細胞をやっつけてくれる抗体といういわゆるミサイルを造って人間の身体を防御してくれているわけです。その細胞がなぜかがん化して骨髄腫細胞になってしまい、骨髄の中でどんどん増え、しかも外敵をやっつけるミサイルという抗体を作る本来の役割を忘れて役に立たないM蛋白（後で解説します）というものをばかりを作って、その結果さまざまな症状を起こしてしまうのが多発性骨髄腫という病気です（図4）。

抗体

形質細胞は、先ほども述べましたように外敵をやっつけるミサイルのようなものである免疫グロブリンという抗体を産生します。免疫グロブリンはY字型の構造をしていて、重鎖（ヘビーチェーン）と軽鎖（ライトチェーン）で構成されています。免疫グロブリンには、IgG、IgA、IgM、IgD、IgEの5種類があり、それぞれ軽鎖はカッパーとラムダのいずれかで構成されています。通常は形質細胞が様々な外敵に対抗するためにいろいろな種類の免疫グロブリン（抗体）を用意しているのですが、骨髄腫の細胞になってしまふと、その中の一種類だけしか作らなくなってしまいます。この単一の免疫グロブリンのことをモノクローナル蛋白（M蛋白）といいます。たとえばIgG型骨髄腫なら、IgGばかり、しかもカッパーとラムダのどちらか一方のみ構成された免疫グロブリンを作ってしまう（図5）。

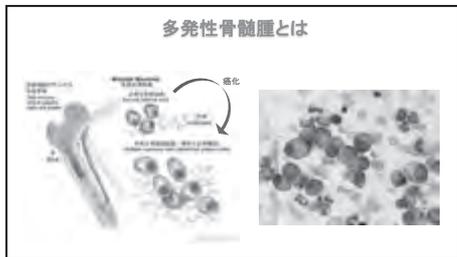


図1



図2

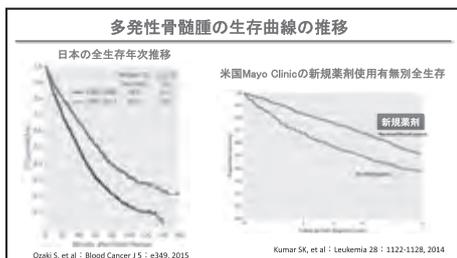


図3

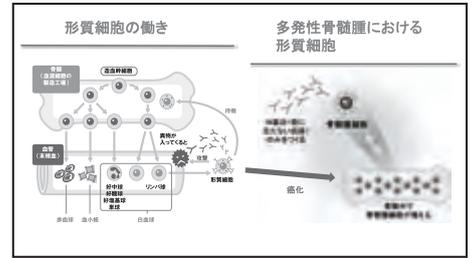


図4

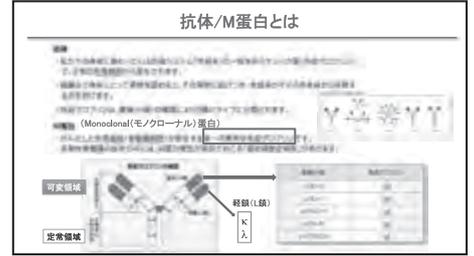


図5

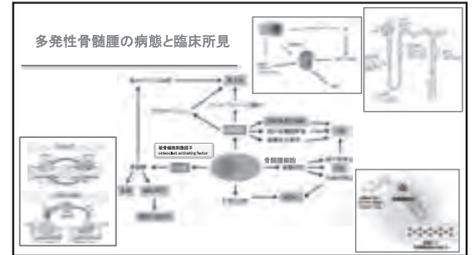


図6

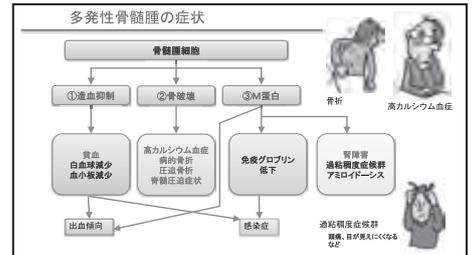


図7

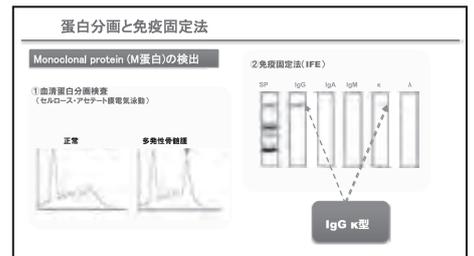


図8

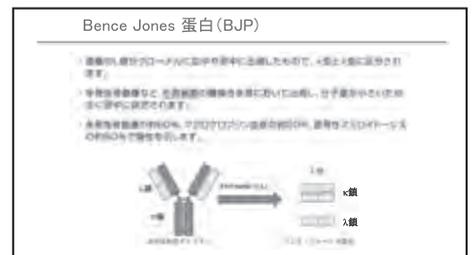


図9

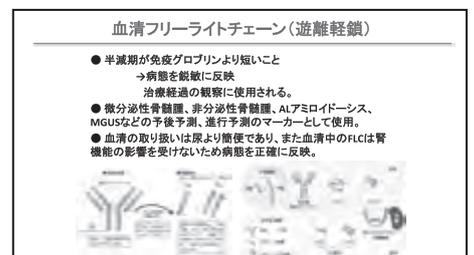


図10

多発性骨髄腫の特徴と治療

症状

骨髄腫細胞が大量にM蛋白を作る結果、その蛋白質が腎臓に詰まって腎臓が悪くなることが起きます。M蛋白はアミロイドという物質にもなって、これも腎臓に溜まって腎臓の働きを悪化させます。M蛋白が増えることで血液がドロドロになっていくことも起こります。さらに骨髄腫細胞は骨髄の中で増えるので、それに邪魔をされて他の細胞が作られなくなるため貧血になり、血小板や白血球も減ります。また、きちんとした抗体を作れないので感染症に弱くなる、それこそ新型コロナウイルス感染症にも非常に弱くなるなどということもなります。さらに厄介なことに、骨がとて

も弱くなってしまいます。本来、骨は破骨細胞と骨芽細胞でバランスをとって新陳代謝しています。破骨細胞で古くなった骨を掃除し、骨芽細胞が新しい骨をつ

くります。それが骨髄腫細胞は、掃除する方の破骨細胞ばかりを刺激してしまうので、骨がもろくなって非常に折れやすくなってしまいます(図6・図7)。

多発性骨髄腫の診断

M蛋白の検出が診断の第一番目のきっかけで、その存在は蛋白分画でみることでできます。正常な蛋白はいろいろな種類がありますが、M蛋白だけが過剰に作られていると蛋白分画検査で鋭利なピークを示します。さらにどの種類のM蛋白かは、免疫固定法で調べます。たとえば図8ではこの患者さんの形質細胞はIgGのκ型ばかり作っているということがわかります(図8)。Bence Jones(ベンスジョーンズ)型という骨髄腫もあります。このタイプの骨髄腫は、免疫グロブリンの重鎖を作らなくなって、軽鎖ばかりを作ります。尿中に排泄されたこの軽鎖をベンスジョーンズ蛋白といいます。産生された軽鎖は本来血液にもあ

りませんが、すぐ尿に排泄されるため以前は測定できませんでした。しかし測定技術が進歩し、血液中の軽鎖を測定できるようになったのが血清遊離軽鎖(フリーライトチェーン)検査です。現在、血清遊離軽鎖検査は、診断の時にも効果判定の時にも有用に使われています(図9・図10)。

さらに骨髄腫細胞は骨髄の中にありますので、骨髄検査(「マルク」)と一般的に呼ばれています)を行って、骨髄中にある骨髄腫細胞の比率を検査します(図11)。

画像診断

症状のところでも述べましたが、多発性骨髄腫では骨がもろくなっています。図12左図では頭蓋骨の一部が薄く写っていますが、これらを打ち抜き像(パンチドアウトリージョン)といいます。中上図では、上腕骨が骨折しています。中下図では、背骨が圧迫骨折しています。

MRIを撮ると、よりはっきり骨がもろくなっていることがわかります(図12)。またMRIでは骨髄腫細胞が背骨から飛び出して背骨のうしろの神経を圧迫していることを確認することもできます(図13左図)。この場合、足がしびれるなどの症状があり、さらに膀胱や直腸の方に行く神経も圧迫していますので尿意・便意がわからないなどの症状があり、緊急的な処置が必要であるという情報を提供してくれます。PET/CT検査も有用で、図13右図のPET/CT画像では肋骨にも病変があることがよくわかります。

骨損傷のメカニズム

骨は硬いものですが、実際は絶えず入れ替わっています。破骨細胞が古くなった部分を削ってくれて、骨芽細胞が新しい骨をきちんと埋めてくれます。こうして骨は常に新しくなっていますが、骨髄腫細胞は破骨細胞だけを刺激するので削るばかりになって骨が脆くなつてし

まうというのが多発性骨髄腫における骨病変のメカニズムです(図14)。

髄外病変

骨がもろくなるだけでなく、骨髄の中の骨髄腫細胞は増殖しつづけることで自分のまわり骨を溶かして、骨の外にまで出てきます。これを髄外病変といいますが、図15の患者さんのレントゲン写真に白いものが写っていますが、CTを見ると肋骨突き抜けて腫瘤を作っていることがわかります(図15)。

診断基準

多発性骨髄腫であることを最終的に診断するには、骨髄検査(マルク)で10%以上の骨髄腫細胞が存在することを確かめる必要があります。また、骨が溶けているのでカルシウムの値が高くなる、腎臓が悪くなる、貧血が起こる、骨がもろくなっているなどの症状が一つ以上あることで症候性(活動性)多発性骨髄腫との診断が確定されます(図16)。

多発性骨髄腫の種類と分類

骨髄腫細胞が骨髄中に10%以上存在し、血液中にM蛋白があり、上述のいずれかの症状があると症候性(活動性)多発性骨髄腫と診断されます。また、骨髄中に10%以上の骨髄腫細胞は存在するがそのような症状のない時はくすぶり型(無症候性)骨髄腫とされます。さらにその前段階の状態をMGUS(意義不明の単クローン性免疫グロブリン症)とい

います(図17)。

すなわち、健康診断でM蛋白があることがわかって、精密検査をしても形質細胞(骨髄腫細胞)は10%未満という段階をMGUSといいます。次に、10%を超しているが骨の障害や貧血が全くなく、腎臓も悪くない状態がくすぶり型です。MGUSからくすぶり型に移行する人が年に1%、そしてくすぶり型から症候性多発性骨髄腫への移行は年10%です。現在では、くすぶり型から症候性多発性骨髄腫へと移行した段階で治療を開始します(図18)。

診断がつくと国際病期分類でどのステージに進行しているかをみます。β₂ミクログロブリンとアルブミンとを組み合わせて病期1・2・3とどこまで進行しているかを診断します(図19)。さらに染色体検査を行い、骨髄腫細胞でどのような遺伝子の異常が起きているかを判定することで、生存期間を推定します(図20)。このような染色体検査とLDHの値を病期分類に組み込んだのが、改訂国際病期分類(R-ISS)です(図21)。

多発性骨髄腫の治療

多発性骨髄腫は、完全に治癒するということですが難しいのが現時点での実情です。くすぶり型(無症候性)から症候期骨髄腫になった時点で治療を開始して、骨髄腫細胞が順調に減少すると寛解状態になります。その後残念ながら再発すると二次治療を行うことになり、治療を実施するたびにできるだけ悪い細胞を

形質細胞腫瘍の病型分類

	M蛋白血症	骨髄の形質細胞	骨髄腫診断事象	腫瘍形成	末梢血の形質細胞
意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)	< 3g/dL < 0.5 g/dy	< 10%	-	-	-
くすぶり型多発性骨髄腫	≥ 3g/dL ≥ 0.5 g/dy	10-60%	-	-	-
多発性骨髄腫	+	≥ 10%	+	+/-	-
非分泌型多発性骨髄腫	-	≥ 10%	+	+/-	-
骨孤立性形質細胞腫	+/-	-	-	骨1か所	-
骨外性(髄外)形質細胞腫	+/-	-	-	骨髄外	-
形質細胞性白血病	+/-	+	+/-	+/-	+

図17

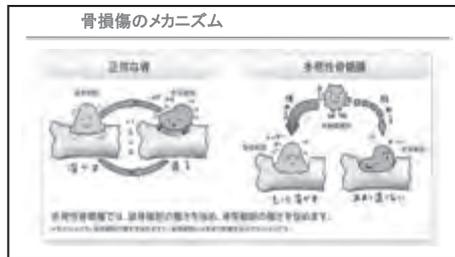


図14

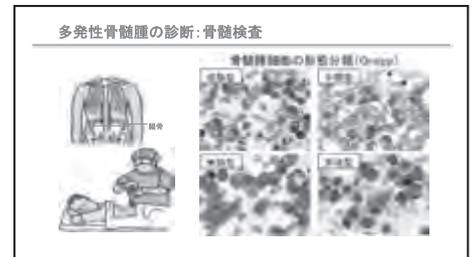


図11

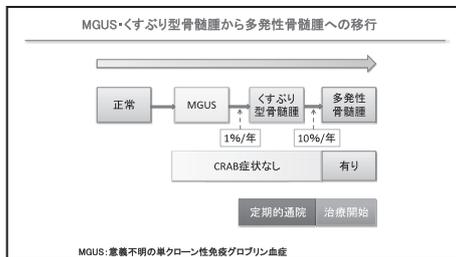


図18

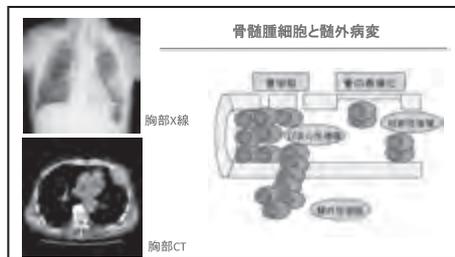


図15

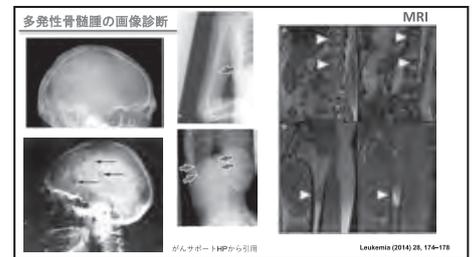


図12

国際病期分類 (ISS)

病期	基準
1	血清β ₂ -MG < 3.5 mg/dL かつ血清アルブミン ≥ 3.5 g/dL
2	病期 1, 3 いずれにも属さないもの
3	血清β ₂ -MG ≥ 5.5 mg/dL

図19

多発性骨髄腫の診断基準(改訂)

- 骨髄中の形質細胞が10%以上、または生検で確認された形質細胞腫
- 以下の1つ以上の所見
 - 1つ以上の臓器症状 (CRAB)
 - C: Calcium: 血清カルシウム高値 (> 11.0mg/L or ULN)
 - R: Renal dysfunction: 腎不全 (serum creatinine > 2 mg/dL)
 - A: Anemia: 貧血 (Hb < 10 g/dL or 2 g/dL < normal)
 - B: Bone disease: 骨病変 (lytic lesions or osteoporosis)
 - 1つ以上の検査所見
 - 骨髄中の形質細胞が60%以上
 - 遊離軽鎖比が100以上
 - MRIで確認された2つ以上の局所病変(6mm以上)

図16

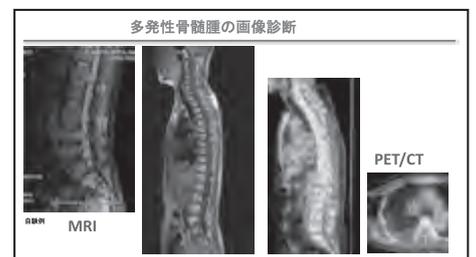


図13

減らして深い寛解状態に持ち込んで、少しでも再発するまでの期間を延ばそうとするのが現在の治療方針です。近年はいろいろな新薬が出てきたので、それらを順次うまく組み合わせ使用し治療を目指せないのかというのが、今我々が考えていることです(図22)。

多発性骨髄腫の治療経過には様々なパターンがあります。多発性骨髄腫と診断されたときは、たくさんの骨髄腫細胞が体内に存在します。治療を開始するとこれらの細胞が千分の一くらいに減ります。これを完全寛解といいますが、現在はもっと微小な数の細胞まで調べられるようになり、これを微小残存病変といえます。これをもっと減らすと、人間の免疫力で腫瘍細胞をやっつけることができるのではないかと期待されます。

一方、骨髄腫の特徴的な治療経過のひとつに、深く減ったあとと少し悪くなって、そのまま横ばいの状態が続くMGUS様(MGU S-like)という病態もあります。私が診させていただいている患者さんでも、免疫固定法で調べると少しだけM蛋白が検出される(完全寛解未到達)ものの、3年も4年もそのままという方もおられます。このように治療経過に様々なパターンがあるのも多発性骨髄腫の大きな特徴です(図23)。

治療の効果判定基準と治療法の選択
治療過程では、どのくらい薬剤が効いているかを判定しながら治療を進めます。免疫固定法で調べてもM蛋白が検出

されない状態を完全寛解(CR)といいます。血清遊離軽鎖の比が正常になると、厳密な完全寛解(stringent CR: sCR)とされます。そしてもっと減って微小残存病変が検出されない状態を目指し、さらに可能であれば治療することを目指します(図24)。

また、治療前および治療経過中には予後(生存期間)に影響する因子も確認していきます。その因子とは、患者さんの年齢、全身状態、合併症の有無、骨髄腫細胞の遺伝子異常などの性質、腫瘍の量、治療に対する反応性などです(図24・図25・図26)。

近年の新しい治療法
今、本場に様々な新薬が使われるようになってきています。プロテアソーム阻害剤、免疫調整剤(免疫修飾薬)、抗体医薬などです。抗体医薬では、つい最近(2020年9月)発売された薬剤もあります。ステロイドや従来から使われている抗がん剤と、これら新薬を組み合わせて治療をしていきます(図27)。

治療開始のタイミング
いつから治療をするかは、それぞれの患者さんの状態をみながら判断していきます。

・多発性骨髄腫の前癌病態であるMGUSは
↓無治療経過観察(watch and wait)が原則であり、症候性骨髄腫に移行した時点で化学療法(薬物療法)を開始します

多発性骨髄腫の予後因子

- 患者
 - 年齢、全身状態、合併症、社会的支援
 - 臓器機能(心、肺、肝、腎、精神)、アルブミン
- 骨髄腫細胞
 - 細胞遺伝学的異常: t(4;14), t(14;16), 17p-
 - 増殖能、LDH、芽球型、劇症型
- 腫瘍量
 - 病期、髄外病変、白血化、β2ミクログロブリン
- 治療の反応性
 - 奏効の深さ、期間、治療関連毒性

図 26

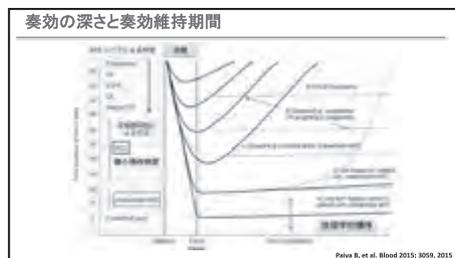


図 23

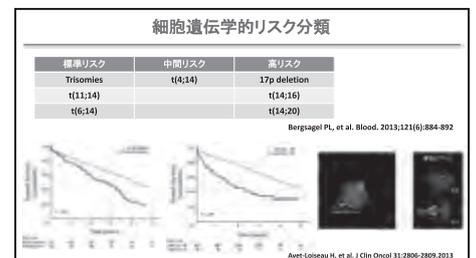


図 20

多発性骨髄腫の主に使用される薬剤

- プロテアソーム阻害薬
 - ボルテゾミブ(ベルケイド)
 - カルフィルゾミブ(カイボロリス)
 - イキサゾミブ(ニラーロ)
- 免疫調整薬
 - サリドマイド(サレド)
 - レナリドミド(レプラミド)
 - ボマリドミド(ボマリスト)
- 抗体医薬
 - エトツズマブ(エンブリシテ)
 - ダラムマブ(ダラザレックス)
 - イサツキシマブ(サクリサ)
- HDAC阻害薬
 - パノピノスタット(ファリーダック)
- ステロイド
 - プレドニゾン
 - デキサメサゾン(デカドロン、レナデックス)
- 従来薬
 - メルファラン(アルケラン)
 - シクロホスファミド(エンドキサン)
 - アドリアシン

図 27



図 24

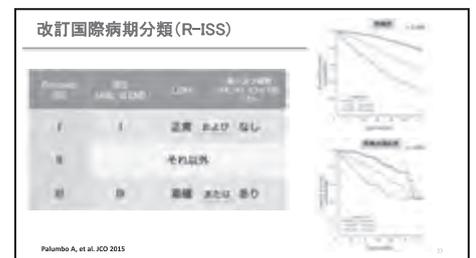


図 21

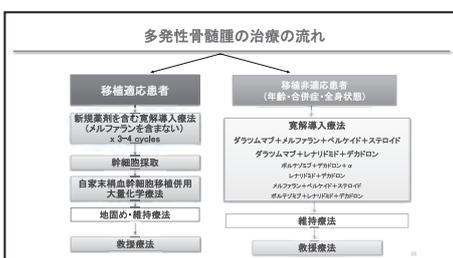


図 28

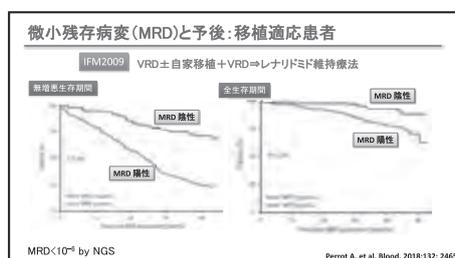


図 25

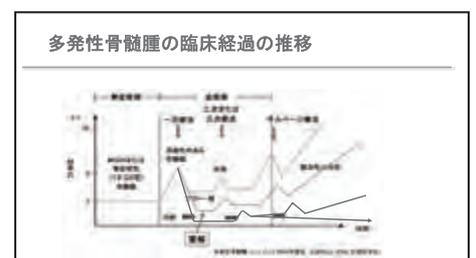


図 22

す。

・くすぶり型（無症候性）骨髄腫患者さんに対して

↓診断後直ちに化学療法を実施することは、臓器障害発現時まで化学療法の開始を待つ戦略に比べて、生存期間の延長効果は認められないとされています。

以上、多発性骨髄腫の治療は治療を目指すのではなく、症状が発現した時点で適切な治療を開始し、できるだけ長く生きていただくことを当面の目標にしながら行います。ただし、我々は今でできれば治療を目指せるのではないかと期待し、模索しているところです。

治療目標

- 治療目標を以下に列挙します。
- 骨髄腫細胞とM蛋白をできる限り減少させる。
- 貧血・腎障害・骨痛などの症状を改善させる。
- 生活の質（QOL）改善を保った長期生存を目指す。
- 一部の患者さんにおいては治療を目指す。

治療の流れ

65歳から70歳を境として、二つの大きな流れに分かれます。一方は移植適応、もう一方は移植非適応の患者さんです。年齢の境界は実年齢だけではなく、非常に元気で今まで何も病気をしたことがない患者さんは、例えば72歳でも移植適応に入ることもあり、65歳でも糖尿病があ

る、心臓が悪いなどの患者さんは移植非適応に入ります。各施設が独自の基準を設けていると思います（図28）。

治療薬とその特徴

現在使われている薬剤を図29に示しました。それぞれの特徴があり、ここまで述べてきたように患者さんの状態などを考えたうえで、どの薬剤を使うかを決めていきます。

免疫調整薬（免疫修飾薬）には、サレド、レブラミド、ポマリストの3つがあります。図30のようなメカニズム、作用機序で骨髄腫細胞を攻撃します。

図31は免疫調整薬の詳しい作用メカニズムです。ある年齢以上の方は記憶にあると思いますが、サレドは「サリドマイド」のことで、この薬剤は睡眠薬として発売されましたが、悪阻（つわり）に有効ということで妊婦さんが妊娠初期に飲んでしまい、赤ちゃんの手足が伸びない（催奇形性がある）という重大な薬害を発生させてしまいました。以後販売は中止されていましたが、2000年代になって骨髄腫に効果があることがわかり、近年になって再び使われるようになりました。そのような歴史的背景もあって、この薬剤を処方するときは厳密な管理が求められています（図31）。

プロテアソーム阻害薬には、ベルケイド、カイプロリス、ニンラーロがあります。健康な細胞の中にも骨髄腫細胞にもプロテアソームという装置が備わっています。このプロテアソームは細胞の中の



図 35

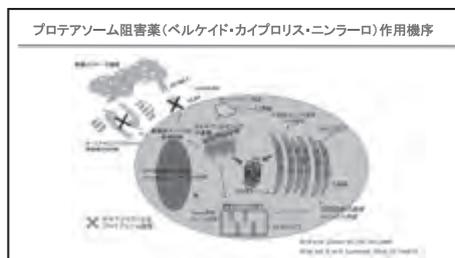


図 32

	ボルテゾミブ (ベリゾミブ)	カルフルジブ (カイプロリス)	イキサゾミブ (ニンラーロ)	レナリドミド (レファミド)	ボマリドミド (ボマリス)
移植適応	○VMP				
寛解導入	BD, PAD, VCD, VTD, VRD			D-Rd, RD, RAD, VRD	
移植前処置	Bo+MEL				
投与の頻度	VTD, VRD, VRD	KRd, Kd		RD, VRD	
維持	2週間、毎週			IXA単剤	5-5mg
救済療法	BD, Dvd	KRd, Kd	IRd	DRd	Pd, CpD, EPd, IPd
高齢者	VMP (週1回), VCD, VRD	KRd, Kd	IRd	VRD, Rd, VRD, MPR-R	Pd
t(4;14)	有効	有効	有効	不明	不明
del(12), t(12;16)	有効?	有効?	有効?	不明	不明
腎障害	投与不可	投与不可	投与不可	投与不可	投与不可
末梢神経障害	あり/可逆	少ない	少ない	少ない/不明	少ない
高血圧	なし	なし	なし	有	有
幹細胞移植	影響なし	影響なし	影響なし	骨髄移植患者にのみ	骨髄移植患者にのみ
骨病変	骨芽細胞活性 破骨細胞抑制	骨芽細胞活性 破骨細胞抑制	骨芽細胞活性 破骨細胞抑制	破骨細胞抑制	破骨細胞抑制

図 29

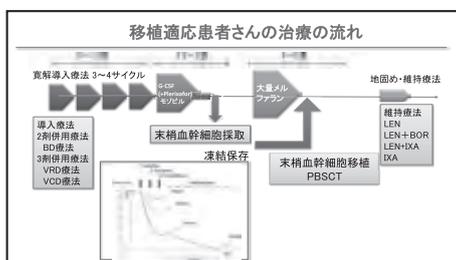


図 36

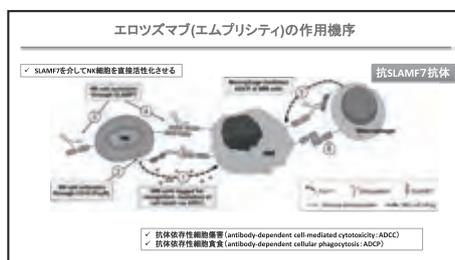


図 33



図 30

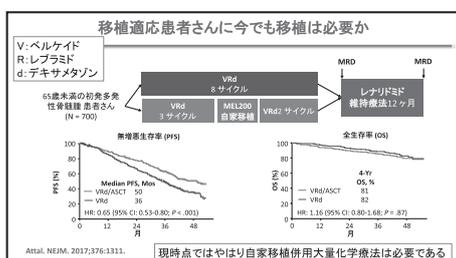


図 37



図 34

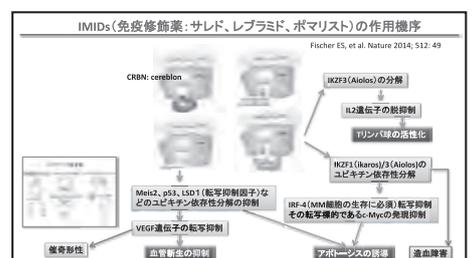


図 31

掃除機のようなもので、細胞が生きていくうちに細胞質内に溜まってきた変性蛋白というゴミみたいなものを掃除してくれる装置であり、これがあるからこそ細胞が元気に生きていけるわけです。骨髄腫細胞の中のこの掃除機をつぶしてしまえば、骨髄腫細胞が生きていけなくなる薬剤がプロテアソーム阻害薬です(図32)。

抗体医薬の一つが、エムプリシテイです。骨髄腫細胞の細胞表面に発現しているSLAMF7という蛋白質にエムプリシテイが結合し、ここにマクロファージが結合して、骨髄腫細胞と一緒に食べてくれます(図33)。

また、骨髄腫細胞の細胞表面にはCD38という蛋白質も発現しています。このCD38にも一つの抗体医薬であるダラザレックスが結合すると、様々なメカニズムで骨髄腫細胞が攻撃されます。さらにCD38は免疫を抑制する細胞にも発現しているので、そこにも結合して細胞を減少させるので、最終的には免疫力が高まり、その高まった免疫力が骨髄腫細胞をやっつけてくれるという間接的なメカニズムも考えられています(図33・図34)。

移植適応患者さんの治療

ガイドラインではいくつかの方法が推奨されています。初発の移植適応の患者さんでは、まず寛解導入療法を行います。ベルケイド、レブラミド、デキサメタゾンなどの薬剤を組み合わせる3〜4サイクル寛解導入療法を実施してから、

CGSとモズビルという薬剤で骨髄から血液中に誘導してきた自分の造血幹細胞を特殊な装置(血球成分分離装置)を用いて採取して保存します。その後、大量のメルファラン(アルケラン)で骨髄腫細胞をもう一回しっかり減らします。この大量化学療法は正常な細胞も強く障害してしまうので、採っておいた自分の造血幹細胞を血液中に戻してその障害を克服して2週間くらいで白血球が増えてくるのを待ちます。さらにその後、地固め・維持療法を続けるというのが自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法という強力な治療法です(図35・図36・図37)。

一方でたくさん新しい薬剤が登場してきている現在、このような大変な治療を本当に実施する必要があるのかということが問題になってきました。この疑問に答えるために、ベルケイド、レブラミド、デキサメタゾンを組み合わせた治療を開始して、途中で自家移植を組み込んだ方が良いのか、移植はしないで化学療法を継続するのが良いのかという研究が行われました。研究の結果である図38の左図が示すように、現時点でもやはり自家移植併用大量化学療法は必要であると考えられています。また、自家移植後の維持療法が必要なのかということも長く問題になってきました。自家移植後にレブラミドによる維持療法をしたグループとしなかつたグループの無増悪生存率(再発せずに生きている比率)をみると、明らかに維持療法をしたほうが良かったと報告されています。維持療法をした患

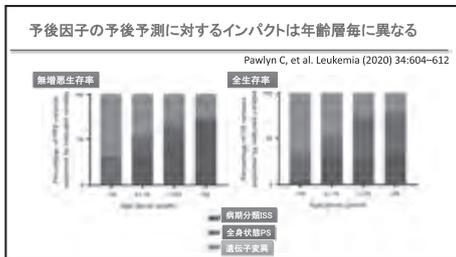


図 44

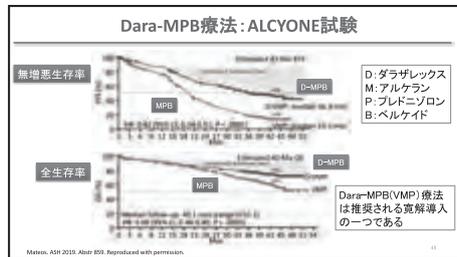


図 41

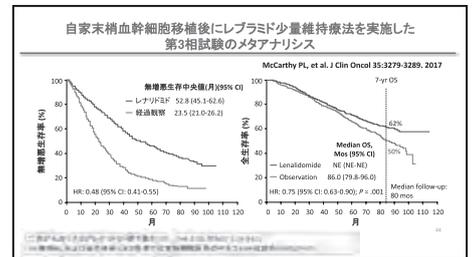


図 38



図 45

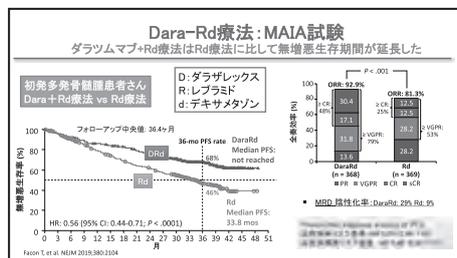


図 42

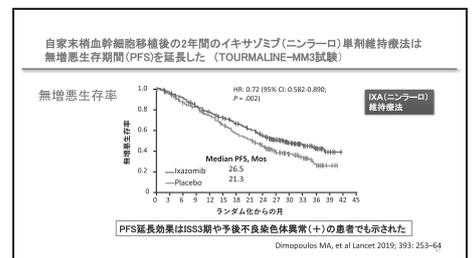


図 39



図 46

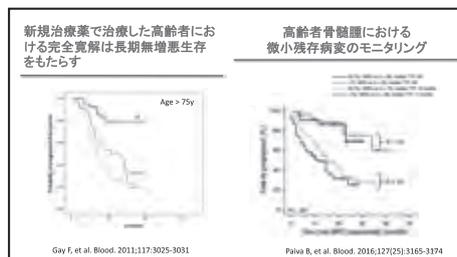


図 43



図 40

図42)。
用することが勧められています(図41・
図42)。

移植非適応の治療
新しく改訂された日本血液学会のガイドラインでは、移植非適応の高齢の患者さんの初期治療として二つの治療法が推奨されています(図40)。

ただし、すべての患者さんに必要なのか、維持療法の期間はどのくらいが適切なのかなど未解決も問題も多くあります。

者さんにわずかに二次発がんの発症があり、この点には十分な注意が必要ですが、レブラミドで維持療法を行うが一般的になっていきます。(図38) さらに最近では、ニンラロ(プロテアソーム阻害薬)で維持療法をやったほうがよいかを調べると、維持療法をしたほうがよらなかった群に比べて無増悪生存率が延長したと報告されました。どういう患者さんには維持療法としてレブラミドが良いのか、どういう患者さんにはニンラロが良いのかについては議論されているところですが、一般的には維持療法はやったほうが良いとされているのが実態です(図39)。

再発に対する治療
これまでお話ししたように工夫して治療しても、残念ながら再発してくるのが骨髄腫の特徴です。移植適応で若い患者さんでは、2回目の自家移植も考慮しながら、新しい薬剤を使って治療します。移植非適応の患者さんも、救済療法として違う薬剤を使って治療します(図46)。

選択や薬剤の量を考えるようするのが重要です。すなわち、それぞれの患者さんの状態に合わせて、治療薬の種類、量を選ばなければなりません(図45)。

合併症も多くあります。年齢層ごとに生存期間を決定するのに重要な因子は何かをよくみる必要があります。図44は最近報告された論文で、年齢が高くなればなるほど、細胞の遺伝子の変異がどうかという点と難しいことではなく、全身状態、つまり患者さんの元気さや、病期分類(ISS)でいう病気がどれだけ進行しているかという要素のほうが重要だとわかります(図44)。特に、患者さんがどれだけ元気なのか、どのような合併症を持っておられるのかを踏まえて、薬剤の選択や薬剤の量を考えるようするのが重要です。すなわち、それぞれの患者さんの状態に合わせて、治療薬の種類、量を選ばなければなりません(図45)。

これらの治療法は高齢の骨髄腫患者さんには少し強すぎるのではと感じられるのも事実です。しかし高齢の方においても完全寛解や微小残存病変が陰性になった場合において生存期間が延びることがわかっており、やはり寛解率が良好なこのような強力な治療が推奨されています(図43)。

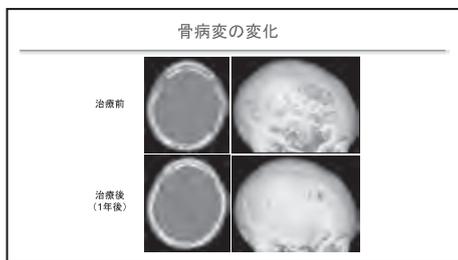


図 53

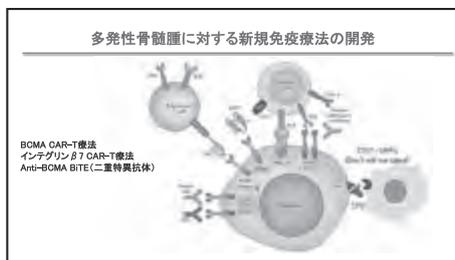


図 50

レジメン	薬剤	利点・特徴	注意すべき有害事象
Bd	ベルケイド/デキサメタゾン	副腎皮質抑制作用 効果発現が早い 染色体異常患者にも効果	全脳神経障害 両側性肺炎 血小板減少
Kd	カイプロス/デキサメタゾン	副腎皮質抑制作用 効果発現が早い 染色体異常患者にも効果	心臓管理 腎障害 血小板減少
Rd	レブラミド/デキサメタゾン	経口薬のみ 継続治療に向いている 腎障害に反応した減量が必要	高カルシウム血症、肺血栓症 感染、発熱 好中球減少 二次発がん
Td	サラリマイド/デキサメタゾン	経口薬のみ 腎障害でも減量不要 血球減少が少ない	高カルシウム血症、肺血栓症 感染、発熱 好中球減少 感染症合併
Pd	ボマリスト/デキサメタゾン	経口薬のみ 腎障害でも使用しやすい レブラミド併用時にも有効 17b-阻害にも一定の効果	高カルシウム血症、肺血栓症 感染、発熱 好中球減少 感染症合併

図 47

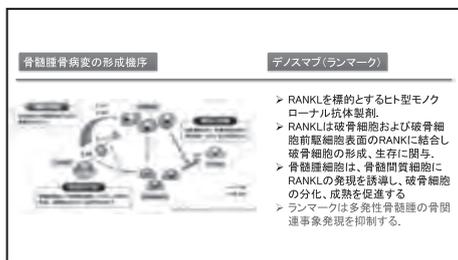


図 54

図 51

図 48

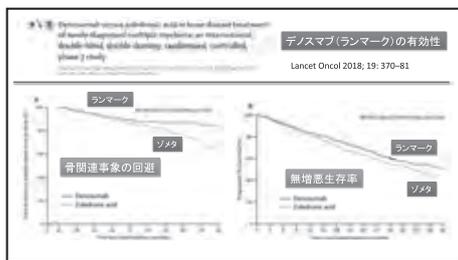


図 55

薬剤	骨溶解抑制	疼痛抑制	骨折抑制	骨密度改善
Bel	++	++	++	++
Len	+	+	+	+
Plac	-	-	-	-

図 52

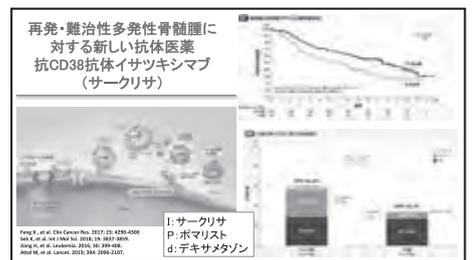


図 49

再発・再燃に対してはいろいろな薬剤の組み合わせがあります。それぞれ利点欠点があって、個々の患者さんの状態に合わせて選んで使用します(図47)。最も重要なのは、一回目の治療でどの薬剤を使って奏効したのか、反対にどの薬剤に抵抗性になっているかを見極めることです。それらを踏まえて、次の治療を選んでいくことになります。現在はベルケイドもレブラミドも使って、さらにダラザレックスも使用してきて再発した患者さんはどうするかということが一つの大きな問題になっています(図48)。

つい最近新しい抗体医薬のサークリサ(抗CD38抗体)が発売されました。サークリサとポマリストという免疫調節薬を併用する治療法です。作用メカニズムがちよっと違うので、同じ免疫調節薬であるレブラミドが効かなくなった患者さんでも有効な症例があります。サークリサとポマリストとデキサメタゾンとを併用すると、サークリサを併用しなかった患者さんよりも奏効率が高く生存期間も延長されたことが報告されて、日本でもこの薬剤が使えるようになりました(図49)。

多発性骨髄腫に対してはまだ治験段階ですが、CAR-T療法、BiTE療法という新しい免疫療法も開発中です(図5)。

支持療法
骨髄腫は骨病変(骨がもろくなる)が発生して、これが一番患者さんのQOL(生活の質)を落してしまいます。骨病

変による疼痛に対しては鎮痛剤を適切に使う、放射線を照射するなど対応します。そして、骨を守る手段の一つとして、ゾメタ(ビスホスホネート製剤)を使って補助的な治療を行うこともあります(図51)。

骨病変がある場合、プロテアソーム阻害薬を使うと有効だといわれています。図52は、プロテアソーム阻害薬の一つであるベルケイドを使った患者さんについての有名な論文から引用したものです。これをみると、骨が薄くなっているところが、ベルケイドを使うことによって骨が再生していることがわかります。ただし、最近では抗体医薬であるダラザレックスにも破骨細胞を抑制する作用があり、骨病変のある患者さんにも使用する意義があるといわれています(図52・図53)。

骨髄腫細胞は、破骨細胞を活性化します。そこでその働きを抑えることができなにかということが開発された薬剤がランマークです。ランマークは破骨細胞の働きを抑えることによって骨病変の増悪を抑制します。最近、先ほど述べたゾメタと比べて効果はどうなのかという試験結果が報告されました。その報告では骨病変に対してゾメタよりやや有効で、生存期間にも影響するかもしれないとされました(図54)。ただし、ランマークという薬剤も良いことばかりでなく、血清中のカルシウムが下がり過ぎてしまうという副作用があつて嚴重な注意が必要です(図55)。

さらに、ゾメタ、ランマークのいずれ

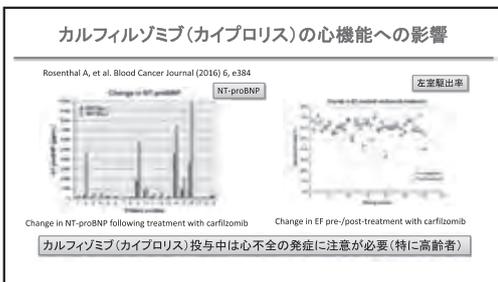


図 59

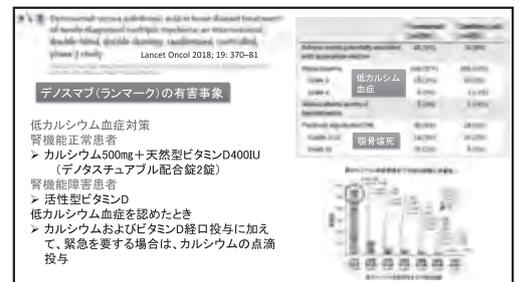


図 56

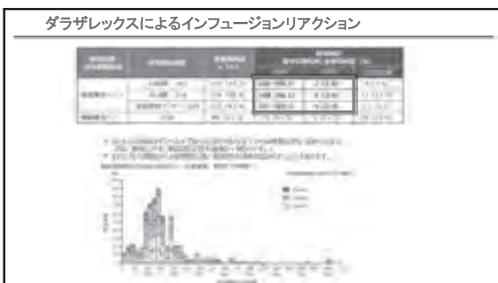


図 60

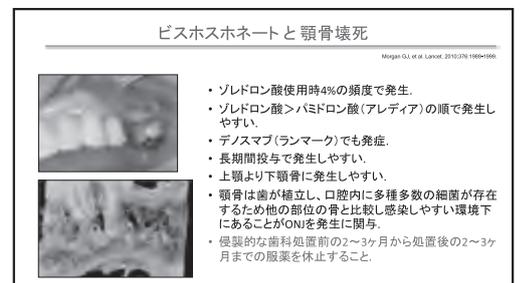


図 57

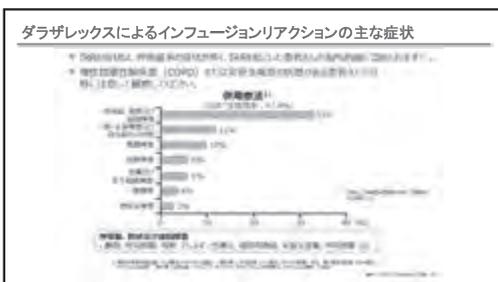


図 61

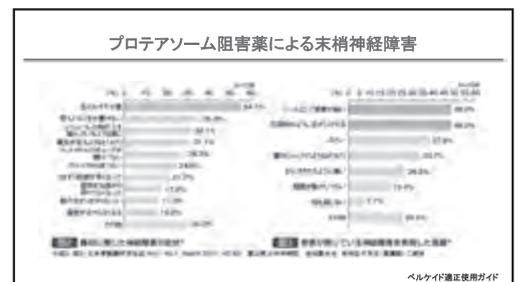


図 58

もそうですが、顎骨壊死が起きることがあります。これらの薬剤を使っている最中に抜歯してしまうと傷がなかなか治らないということがあるので、歯科や口腔外科の先生としっかり連携をとる必要があります（図56・図57）。

副作用対策

プロテアソーム阻害薬を使用すると末梢神経障害が起こることがあります。末梢神経障害には、手先や足底がしびれる、スリッパが履きづらい、足がムズムズするなどの症状があります。進行すると力が入りにくい、箸が持てない、つかんだものを落とす、歩きづらいなどの症状に進展します。血液検査などには表れない副作用ですので、我々医療者がこれらの症状を患者さんからしっかり聞いて対応する必要があります（図58）。

また、プロテアソーム阻害薬の一つであるカイプロリスを使うと心臓の動きが悪くなる場合があります。心臓への影響があるとそれを反映して血液検査でBNPが上昇します。慎重に血液検査などをモニタリングしながら、カイプロリスの投与は行われます（図59）。

免疫調節薬は静脈血栓症・動脈血栓症発症のリスクがあります。注意と対策を整理すると次のようになります。

- ・ 深部静脈血栓症、肺塞栓症などの静脈血栓症及び脳梗塞などの動脈血栓症があらわれることがある。
- ・ 静脈血栓症は、長期臥床、脱水、心不

全、静脈血栓症の既往などを有した患者さんで発現しやすい。

- ・ 動脈血栓症は、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者さんで発現しやすい。

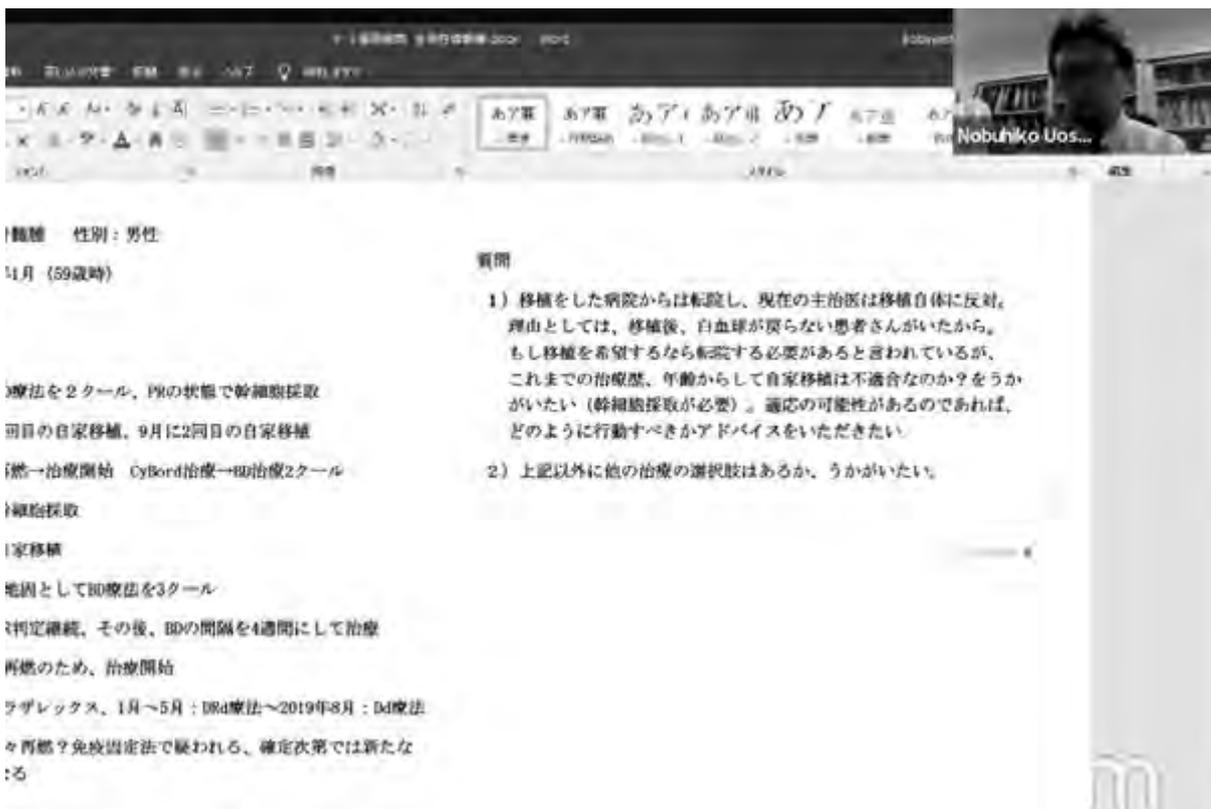
・ 患者さんのリスクの評価を行った上で、抗血栓薬又は抗凝固薬の予防内服を考慮する。すなわち発症前からリスクを持っている患者さんには、血栓予防のためにバイアスピリンなどを飲んでいただく必要がある。（図60・図61）

抗体医薬にはインフュージョンリアクションという点滴投与時のアレルギー反応の副作用があります。発現時期は初回投与時の点滴開始後60〜90分くらいが多く、症状としては呼吸器症状が多い傾向にあります。この副作用に関しては点滴投与前に適切なアレルギー予防を実施する必要があります。（図60・図61）

おわりに

多発性骨髄腫の診断と治療は、劇的に進歩しています。通常の治療は、骨髄腫細胞とM蛋白をできるだけ減らして、症状を改善し、QOL（生活の質）を保った生活をできるだけ長く維持していただくことを目指します。そして今、皆さんの新薬が出てきたことによって、生きていただける年数は明らかに延長しており、さらに一部の患者さんでは治癒が目指せるのではないかと我々も期待しています。（了）

講演は全て、2020年9月5日のつばさフォーラム in 奈良 WEB開催で収録掲載順は、ページ数の関係でフォーラムのプログラムと入れ替わっております。



△質疑応答は参加申し込み用紙に書かれた事前質問と、当日の講演進行中に寄せられた質問をテキスト化し、視聴者と画面共有しながら対応いただきました。写真は多発性骨髄腫の質問にご回答中の魚嶋先生。



MDSと骨髄移植と妊孕性温存

治療も副作用対策も保険適用に

29歳で移植前に卵子保存を経験

後藤千英さん

私は香川県高松市で育って、今も同じ街で暮らしています。

子供の頃からとても元気な女の子で、そのまま元気な高校生になって部活はバスケットボールを楽しんでいました。それが17才の時に突然、骨髄異形成症候群と診断されました。何がなにやら、ほんとうにびびくりでした。ある日、ケガで打撲したような状態になって病院の形成外科へ行ったのですが、これは血液内科へ行つてくださいと言われました。それが始まりとなって、間もなくこの病気を診断されました。当時はすごく元気だったので、そのときの担当の先生から最初に「後藤さん、貧血がなかったら空を飛べたんちゃう」といわれたのが印象に残っています。いまこうして貧血が治って

振り返ってみると、この病気じゃなかったら、本当に空を飛べたのではないかと、思うくらい基本的に元気な子でした。(図1)

ところが診断後は、不思議と症状が悪くならず、高校、大学と卒業し社会人となって10年ほど何事もなく、本格的に治療するまで長い自由な時間を過ごすことができました。でもこの病気が甘くなくて、20代後半から体調が徐々に悪くなっていった、「これは間違いなくあのMDSという病気が悪くなってきたのだな」と自覚せざるを得ない状態になります。それで否応もなく病院へ行って、治療を開始しました。そこでもう一つわかったことは、残念ながらMDSは今のところ完治を目指すのは移植しか方法しかない、ということでした。それで、年齢が20代後半で若かったこともあり、移植を受けることにしました。でもドナーは、兄と弟がおりますが、残念ながらHLAが一致しませんでした。そこで骨髄バンクに依頼して、バンクのドナーさんから骨髄を提供してもらって移植を受けることになりました。でも、移植治療を受ける上での説明を聞いたとき、放射線や抗がん剤の副作用で高い確率で生涯子供が産めなくなると聞いて、ほんとうに驚き、ショックを受けました。「それなら治療は受けない」と思い、そのように言いました。病気が良くなる、元の身体に戻る、という希望をもって移植をするのに、それで子供が産めないのであれば、そんな治療は受けられない、受けた

くない。それほどショックでした。(図2)

それでも血液内科の先生から、妊孕性の温存という方法があることを提案していただきました。「妊孕性」なんて普通は聞かない言葉ですが、「男性も女性もともに、子供を授かることができる能力」をいうそうです。最近のSNSのウイキペディアには、妊孕性温存療法というのは、がんなどの疾病の治療のために行う放射線療法や化学療法、ホルモン治療による副作用で、生殖能力が失われてしまわないように、あらかじめ保護すること、と書いてあります。血液内科のそのときのお話を聞いて、ぜひ卵子の温存をしたい、そして温存できるのであれば骨髄移植を受けようと決意しました。(図3)

こう大変でした。私の症状は3系統(赤血球、血小板、白血球)すべてが減っていったこともあって、完全に輸血依存になっていて、移植を受けるころには、少なくとも週に一回の輸血に通っていました。20ページの花本先生のお話にもある大阪のIVFクリニックで採卵をしたのですが、採卵のために卵子を育てるため、排卵日の10日前から毎日病院へ通ってお腹や腕に注射をします。この注射が太くて、頻回に打つので、腕やお腹に痣がいっぱいできましたが、何とか頑張って注射を受けて、採卵日の3日前に移植病院の血液内科に入院しました。血小板が1万ないような状態でしたので、血小板をしっかりと輸血して、感染症とか出血の対策をして、採卵日の朝に血小板が「5万ある」ことを確認し、病院から難波のク

自己紹介

後藤 千英(ごとう ちえい)
大阪府大阪市生まれ
うどん県高松市在住

- 17歳 とっても元気な高校2年が骨髄異形成症候群と診断
『後藤さん、貧血なかったら空飛べたんちゃう?』
- 32歳 体調の不良を徐々に感じつつ治療開始
『後藤さん、性格はとっても良いけど、血液細胞はめっちゃ悪い!』
- 34歳 同種造血幹細胞移植(骨髄/バンク一座不一致ドナー)
『絶対元気になって帰ってもらって! 僕らには自信と経験がある!!』

図1

先生からMDSの治療についての説明を受ける中で
抗がん剤や放射線の副作用で
高い確率で
生涯子供が産めなくなること聞き
**え、
だったら治療受けない!**

図2

血液内科の先生から妊孕性温存の提案

妊孕性温存療法 (にんようせい おんぞん りょうほう)

がんなどの疾病の治療のために行う放射線療法や化学療法、ホルモン療法による副作用で生殖能力が失われてしまわないようにあらかじめ保護したりまたは生殖能力を失うことが避けられない場合には将来人工授精などによって子供を残せるように治療の開始前に生殖細胞(精子や卵子)を採取・保存したりまたは人工授精によって受精させた受精卵を保存しておくことである。

引用: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

図3

採卵に備えて血液内科へ入院・採卵クリニックへ

- *採卵10日前よりクリニックへ毎日通院
 - ・・・お腹や腕に注射を打つ
- *採卵3日前より移植病院へ入院
 - ・・・血小板輸血、体調を整える
 - ・・・前日20:40に注射をうつ
- *当日の早朝、採血して血小板確認
 - 血小板5万!

合格

図4

採卵と費用 ——— 卵子凍結保存報告

*採卵後、血液内科へ戻り安静

- ・赤血球、血小板の輸血、抗生剤の点滴
- ・婦人科受診

*費用

- ・初診料、診察料、検査、クスリ → 保険適用なし
- ・採卵に関する費用 → 保険適用なし
- ・凍結保存費用（一年ごとに更新手続きが必要） → 保険適用なし
- ・移植病院での入院、輸血など → 保険適用あり

高額療養費の対象外
50万程度
(わたしの場合)

8万程度

全国の各自治体で特定不妊治療（体外受精や顕微鏡受精）を行った場合に治療費の一部を助成する制度があるが対象外である

いくつかの自治体でがん患者妊孕性温存に関する治療費助成金ができています

図5

無事卵子保存して移植をうけることができたけれど・・・

- ・保存ができなかった友人の存在
- ・薬の副作用で起きる不妊である
- ・治療を受ける前も受けたあと長い未来への希望
- ・日本全国各地にいても平等な医療が受けられるように

図6

誰もが日本全国でどこでも妊孕性を温存できるように
公的健康保険の適応にならない？

橋本さ——ん

2019年6月 「小児・若年がん治療者の妊孕性（精子・卵子保存）保険適用」に関する要望書を厚生労働大臣宛てに提出

2019年8月 署名活動開始

2019年12月末 第一次署名カウント(11,029名)

2020年1月30日 つばさ「がん妊孕性」セミナー開催

2020年5月末 第二次署名締め切り

2020年近日中 第三次署名活動開始

図7

2019年9月から開始した手書きでの署名

第1次 11,029名

第2次以降現在カウント中です

手書き署名と並行し

電子署名開始しました

小児がん・若年がん治療者の妊孕性（精子・卵子保存）に保険適用を請願する署名

こちらのQRコードよりアクセス可能です

<https://forms.gle/oGicMv69G8Vka986>

図8

リニックに行きました。IVFクリニックの先生方も、緊張感をもって採卵をしていただきました。(図4)

おかげさまで卵子は7個採れて6個保存できました。この時、はてな疑問に思ったのが採卵のために保存した費用が実費だったことです。採卵前に血球が少ないことや感染症対策で受ける治療は、全て保険医療です。それが、治療の一つとして抗がん剤や放射線の影響で不妊になる対策、そのための卵子保存なのに、保険の適用がないと知ったことです。抗がん剤や放射線の副作用で吐き気がするとか、お腹が痛いとか、頭が痛いとか、熱がでるなどに対しては、すべて健康保険の適用があり高額療養費の対象になるのに、これだけが対象になりませんでした。その時は仕方ない感じで支払いまし

たが、のちのち、これは納得がいかないと思うようになりました。(図5)

やがて移植が無事終わって元気になってから、知り合いになった患者さんで卵子保存ができなかった人たちの存在を知りました。担当の先生からなぜかまったく説明がなかった、だから知らなかった、という人もいます。若い世代が受ける治療なので、費用負担の問題があつて保存できなかった人もいました。そのうちの一人が「私の人生は、後悔ばかりや」と言ったことが、私の心に重く響きました。しだいに保険の適用があれば違っていたのではないかと、思うようになりました。

先ほども述べましたが、薬の副作用で起きる不妊なのに、何で保険の適用が受けられないのか、ということと、若い患

者が移植や抗がん剤治療を受けて辛さに耐えて行くうえで、妊孕性が温存されていることは、これからの自分の人生を想ってモチベーションになります。そして、日本全国で同じことが起きているはずですが、あの手紙のとき、クリニックで料金表を見せられたのですが「保険適用がないのでこの料金です」と言われてとても違和感を持ちました。(図6)

幸運なことに私は保存ができて、移植がうまくゆき元気になりました。それからそれは、つばさのボランティアアスタッフとしてフォーラムなどに参加してきました。でも少しずつ保険適用の必要性を感じて来て、代表の橋本さんに「どうして妊孕性の保存に対する保険適用が受けられないのか」と相談するようになりました。その結果、昨年6月に厚生労働大臣あてに「小児・若年がん治療者の妊孕性（精子・卵子保存）保険適用」に関する要望書を提出しました。続けて8月には署名活動を開始し、12月にそれを集約したところ一万一千二百九名分でした。2020年の1月には「がん妊孕性セミナー」、現在も署名活動を継続しています。(図7)

日本全国どこでも、誰もが、がん治療を受ける前に妊孕性の温存ができることを心から願って、これからも請願活動を続けていきます。(図8)

※Newsletterひろば2008号に、後藤さんが妊孕性保険適用の請願に立ち上がるまでの経緯、その日々の想いなどが掲載されています。

Q & A 相談とアドバイス

奈良フォーラムに寄せられた質問に、ご講演の先生方からアドバイスをいただきます。

Q…急性リンパ性白血病 60才 女性

経過…今年(2020年)2月に診断されました。治療(地固め療法)のため入院中です。

質問…①副作用による手足のしびれに悩んでいます。いずれ治りますか？

②今後は非血縁移植ということで納得していたのですが、治癒率や後遺症について詳細説明を聞いてから、不安になりました。このまま薬で治せないでしょうか。

A…小杉智先生

①手足のしびれは、ALLの地固め療法で使われるビンカルカイドによる末梢神経障害で、しばしば経験される副作用です。ビンクリスチン、ビンデシン(フィリデシン)などのトータルの投与量に比例して、症状の程度や頻度が増えることが知られています。投与されている間は続きますし、残念ながら完全に無くなることは難しいですが、ビンカルカイドの投与が終了すれば、一か月単位で症状が少しずつ軽減していくことも知られています。私の経験では、一年くらい経つと、感じなくなりました、という患者さんが多いように思います。ただ、人によ

ては軽い痺れや後遺障害が残る人がおられます。

②移植については、治癒率や後遺症の詳細説明を聞くと不安になるお気持ちは、よくわかります。移植片対宿主病・GVHDが残る可能性があり、また60才という年齢では治癒率が約40%~50%などと説明されていると想像します。しかしALLが長期に渡って再発することなく寛解を維持する可能性は、10%~20%と見積もられています。日本造血幹細胞移植学会でも高リスクのALLに対しては、HLA適合同胞移植や非血縁移植も含めて同種移植を積極的に考えるべきと推奨しています。不安は大きいと思いますが、日本の移植成績は欧米と比べてはるかに良い成績ができています。一縷の望みをかけるよりも、日本人であることは非常に有利ですので、それも考慮に入れて、積極的に考えていただけたらと思います。

Q…急性骨髄性白血病 男性 44才

経過…家族から骨髄移植をしてもうすぐ1年になります。外来に毎月行っておりませんが、そろそろ近くの病院(移植センターがない)へ戻ってもよい、と言われて

質問…転院するにあたっての留意点を教えてください。

A…花本仁先生

たとえば私の病院(近畿大学奈良病院)

でも、遠方から受診されている患者さんが移植後の経過観察をお近くの開業医の先生とタッグを組んで、普段は開業医の先生に診ていただき、私の病院へ、6か月あるいは1年に1回の受診にしています。日本造血細胞移植学会から造血細胞移植患者手帳が配られていて、そこにGVHDの状態(皮膚の状態が判る写真付きのページ)や、ワクチンをいつ打ったのか打っていないのか等を詳細に書くようになっていて、移植をあまり診たことのない開業医の先生でも分かり易いようになっています。そこに記入してもらい、ご自分で移植の条件をよく確認して地元

A…花本仁先生
基本的には、おそらくどこかの時点で説明をされていると思います。私は、診察の場で説明をしても患者自身が短時間で覚えるのは困難と考えられるので、製薬会社で作っているパンフレットを使って、その中にある疾患のタイプ、IPSS(症状スコア)の表などを一緒に見ながら説明しています。のちに自分自身で振り返ることもできます。しかし十分に時間が取れない時や治療のことの説明に重点を置いてしまい、説明が十分でない時もあると思います。気になるようなら積極的にご自身で主治医に確認するのが良いと思います。

Q…慢性骨髄性白血病 女性 44才

診断…2012年9月

質問…①休薬できるかどうか知りたい。②ジエネリック薬、ありますか？

A…久保政之先生

①現時点では、原則的に臨床試験以外でのTKI(チロシンキナーゼ阻害剤)中止は、積極的には推奨されておりません。ガイドラインでは、妊娠を希望する、重篤な副作用のために継続が困難である、など特別な場合に一定の条件の下でTKI中止が考慮されるという記載があります。その際、中止によって急性転化してしまう可能性を完全には否定できないため、そのリスクを含めて患者さんに

Q…骨髄異形成症候群 女性 74才

経緯…診断は2018年です。

質問…いろいろな資料で、骨髄異形成症候群は疾患が3つに分かれる、とのことです。通常、自分自身のタイプがどれなのか、主治医から説明されますか。私は一度も骨髄異形成症候群の中の何々、と言われたことはありません。

対して説明する必要があります。さらに中止後は定期的な検査によるモニタリングを行って、悪化した場合、つまりMMR（分子遺伝学的大奏効）を失った時はできるだけ速やかに治療を再開するという条件が記載されています。中止の必要条件としては、これまでの治験での条件から、長期間のTKI治療（目安としては3年以上）、長期間の深い寛解維持（MR4.5よりも深い寛解を達成し、それが2年以上継続していること）、などが参考になると思います。いずれにしても現時点では、積極的にどんどんTKIを止めていいです、と推奨することはできません。今後、臨床試験によってエビデンスがさらに蓄積されていけば、近い将来TKIの休止条件が明確になるものと期待されます。

②第一世代のTKI阻害薬であるイマチニブに関しては、ジェネリック医薬品が存在します。ジェネリック医薬品では従来の先発薬と比較して効果に関して心配される患者さんもおられるようですが、しっかり品質の管理もされていますし、有効性も十分に確認されている、ということをお知らせしておきます。

Q：慢性骨髄性白血病 男性 55才

経過：2013年4月です。2年前に一度断薬しましたが、再発して、いまはスプリセルを服用中です。先生からは、完全寛解と言われております。私にとって、グリベックに比べてスプリセルは副作用

が少ないです。質問：でも、できれば断薬したいと希望しております。可能でしょうか。

A：久保正之先生

休業については前問への答えと同じです。やはり特別な場合を除き、原則的にTKI中止を積極的に推奨することは難しいです。さらにこの方は、現在ダサチニブ（スプリセル®）で副作用が少ないというところから、中止の選択は難しいところだと思います。ただ、少ないとはいえ、副作用を自覚しておられます。また、第二世代TKIの長期治療に伴う合併症として心血管系や肺高血圧の有害事象も報告されており、将来的には、臨床試験の結果によってTKI中止の条件が明確化されれば、中止は考え得るものと思います。参考までに、イマチニブ（グリベック®）を含む前治療に抵抗性不耐容のためダサチニブ（スプリセル®）に切り替えて、そのダサチニブ（スプリセル®）を中止した場合の安全性と有効性を調べた臨床試験があります。その試験ではDMR（分子遺伝学的に深い奏功）が一年以上継続していることが中止の条件となっており、63例中30例（49%）が中止後6ヶ月時点でDMRを維持していたことが報告されています。

Q：CML 男性 64才

経過：2013年4月に診断。CML-CPと診断されてから5年目にスプリセルか

らボシユリフ3錠へ変薬して一年半が経過。IS（国際標準値）は、当初順調に下がっていたが、最近OSI前後で横ばい。

質問：ボシユリフ4錠に増やしたほうがよいか？アイクルシルなどに変薬するべきか？

アドバイスをいただきたい。

A：久保政之先生

現在ボスチニブ（ボシユリフ®）3錠を内服されていてIS 0.007ということですので、効果基準のMR4.0を達成できている状態かと思えます。そういった点で病気の進行の回避は確実という状態だと考えられます。そのため治療を変えるというのは、将来的なTKI中止、TFR（無治療寛解）を見据えて、MR4.5よりも深い寛解を目指すかどうかについて意図したご質問かと思えます。つまり、TKI中止は先ほど申しましたように現時点では積極的に奨められないけれども、将来を見据えて、今の内から更に数値を下げるかどうかの判断かと理解します。非常に難しいところですが、現在、MR4.0という比較的良好な状態ですが、得られていることから、現在の量でもうしばらく様子を見るのも良いかと思えます。一方で、現時点でやはりもう少し深い奏功を望まれるのであれば、更なる治療効果を期待してボスチニブ（ボシユリフ®）を増量することも考慮されるかと思えます。

Q：十二指腸原発の濾胞性リンパ腫 男性 75才

経過：診断は2009年12月。治療は、リツキサン単剤6クール（3クール終了後の内視鏡検査で十二指腸の粒子状腫瘍は消失）、リツキサン維持療法を2年間8クール行い、治療終了。その後10年間再発はありません。

検査：半年毎の腫瘍マーカー血液検査と一年毎の内視鏡とPET/CT検査をしました。

質問：濾胞性リンパ腫は再発を繰り返すタイプのリンパ腫と聞きますが、十二指腸原発でステージAの濾胞性リンパ腫は、予後が良いタイプで再発が少ないとも聞きます。

びまん性リンパ腫のように、5年間再発がなければ完治と聞きますが、私の場合、10年間再発していませんが、完治しないのでしょうか？他の濾胞性リンパ腫と同じように15年、20年後の再発を心配した検査を継続するのでしょうか？

A：進藤岳郎先生

とても難しい質問です。治ってしまった可能性が高いのは事実です。しかし治ったということと再発しないということとは、厳密には意味が違います。たしかに十二指腸にできた濾胞性リンパ腫は、ほかの濾胞性リンパ腫と違ってたいへん予後が良く、10年以上にわたって再発しないままというケースが多い病気です。なぜだろうかとわれわれの間でも話題に

なってきました。最近では、十二指腸には免疫担当細胞が多く存在するため、濾胞性リンパ腫をやっつける働きを持った免疫細胞がリンパ腫を抑えているのではないかと、という説があります。まだ証明されたわけではありませんが、濾胞性リンパ腫が治っているわけではないが、再発しないように免疫の細胞を抑えてくれている、という説です。そういうことからすれば、気になるとは思いますがあまり気にせず、気持ちよい程度に運動する、美味しく食事をする、普段通りの生活を繰り返すことで免疫の働きを落とさないようにすることがたいせつです。その上で、定期的な検査は受けていただいた方がよいと思います。

Q…多発性骨髄腫 男性 68歳

経過…2011年1月・VAD療法を2クール実施後に幹細胞採取（2回分）。同6月1回目の自家移植、9月に2回目の自家移植後にCR状態となり、無治療で経過観察。2014年3月・再燃して治療開始。CyBord治療を3クール後BD治療2クール実施。2014年10月・幹細胞採取で移植2回分の幹細胞採取。同11月に自家移植。2015年2月末・地固めとしてBD療法を3クール実施し、sCRとなる。維持療法としてBDを2〜3週間毎に治療し、2016年7月sCR判定継続。その後、BDの間隔を4週間にして治療。2017年8月、再燃確定しカイプロリス（KR D

療法）、12月下旬にVGPR（ほぼCRに近い）。2018年1月〜5月・DRd療法。2019年8月・Dd療法（2020年8月現在・Dvd療法でCR状態。2020年6月に再々再燃が免疫固定法で疑われていて、確定次第新たな治療をすることになります。

質問…①移植をした病院からは転院し、現在の病院にいます。いまの主治医は移植自体に反対で、その理由は、移植後に白血球が戻らない患者さんがいたから、だそうです。もし自家移植を希望するならば転院する必要がある、と言われていますが、これまでの治療歴、年齢からして自家移植は不適合でしょうか？必要があるとしたら、どう行動すべきかアドバイスをいただきたい。

②上記以外に他の治療の選択肢はありますか。

A…魚嶋伸彦先生

非常に長い経過ですね。初期にVAD療法、2回の自家移植、そのあと再発して3回目の自家移植です。2回目の時に幹細胞を2回分採って、その後ベルケイドの治療、また再発してカイプロリスでの治療、次にダラザレックス、レブラミドの治療、その後また再発し3回目の移植をして6年経っていますが、今後4回目の自家移植をするかどうかという質問です。

とても難しい選択です。68才なので自家移植という選択肢もないわけではありません。ただ、3回の自家移植をしたこ

と、いろいろな薬を使って6年間治療したという経過を考えたとき、もう一度自家移植をしたから治るといふ訳ではないというのも事実ですし、おそらく今回の自家移植後の寛解期間はそれほど長くはないと思われます。そこでこの時点で自家移植を積極的に推奨する施設は少ないのではないかと、私は思います。

またこの経過を見させてもらって、はたして今、治療をせひとも変えなければいけないかどうかという点もまず問題になります。免疫固定法で陽性になったとのことですが、私の講演録の36ページにもありますように、免疫固定法で少しMTXパクが出たからと言って、急速に状態が悪化する訳ではない患者さんもおられます。この点を主治医の先生に確認し、ご相談されることをお勧めします。さら

に、文面だけでは詳細はわからないのですが、免疫調節薬（レブラミドなど）を使っても、どれも短期間しか使用していない理由がわかりません。副作用があつて、継続できなかったのかもしれないですが、すぐにプロテアソーム阻害薬（ベルケイド、カイプロリスなど）に移っている傾向があります。もし副作用で使い続けられなかったのではないのであれば、免疫調節薬を有効に使うことによって、また寛解期間を伸ばせる可能性があります。

最近ですが、新しい抗体薬が出ました。新しいCD38抗体薬のサークリサという薬がポマリストを併用して使えるようになりました。今までレブラミドを使って

再発したということを見ると、免疫調節薬を使うとしたら、ポマリストが一つ候補になりますし、その際抗体薬をサークリサに変更するのも一つの方法です。今までの経過をもとに主治医の先生と相談されたうえで、次の治療方針をお決めになられたらいかがでしょうか。

△質疑応答は2020年9月5日フォーラム奈良WEB版で収録。参加申し込み用紙に書かれた事前質問と、当日の講演進行中に寄せられた質問をテキスト化し、視聴者と画面共有しながら対応いただきました。



奈良フォーラム、豊前よりレポート中（2020年9月5日16時過ぎ）
 上段左より 橋本（ボランティアの皆さん）、花本先生、小杉先生
 中段左より吉井先生、魚嶋先生、久保先生
 下段左より 後藤さん、進藤先生、奈良の若草山（中澤さん撮影）

奈良フォーラム（WEB開催）のために

「薨」前よりレポート

奈良市在住・中澤智子さん

※写真へ若草山、鹿の親子、木々と東大寺
▽中澤さん撮影（2020年9月5日）

奈良フォーラムの企画進捗中に新型コロナウィルス感染症が発生。春から夏へと状況が一進一退する中、講師の先生方と「中止も延期もせず、全面WEBで開催しましょう」と決めました。でも準備が進む中、視聴して下さる皆さまに「奈良フォーラム」の雰囲気だけでもお伝えできないか、と模索しました。

そして！抜けるような晴天のもと、プログラム終了と同時に「薨」前から中継が開始されました。おかげさまで鹿さん達にも会えて、楽しい締めとなりました。

橋本：中澤さん、お待たせしました。

吉井先生：同じ奈良ですが、私たちはクーラーが効いている院内。こちらは戸外ですから、暑いでしょうね。

中澤：はい暑いですが、でも本当に青い空が美しく、若草山がきれいです。いままで薨の前にいたのですが、いまは薨を背にして進んで来ています。

少し離れたところに鹿がいますので、そちらに歩きながらお話しします。



若草山



鹿



木々と東大寺

私は、悪性リンパ腫の患者家族として過ごした9年半、つばさのフォーラムに参加して病気のことを勉強したり、励まされたりして、「明日からを過ごす力」をいただいています。

そしていつの間にか、自分にできることを続けたいなと思って、こうしてボランティアで参加させていただくようになりました。参加してみると、毎回背筋が伸びるような気持ちになって、それで1年に1回だけのことですが、とても大切な時間になっています。

鹿が目の前に。ちっちゃな子鹿もいます。この先、この木々の向こうが東大寺大仏殿です。

吉井先生

とても素晴らしい会場の「薨」。今回は会場開催ができず残念でしたが、その前から中継していただけて、本当に良かった。中澤さん、ありがとうございます。

中澤
はい、お見せできて私もうれしいです。

中澤智子さん 職業 学校司書



劇団四季アラジン劇場海）を観に：
（シアター電通四季2019年3月16日

奈良女子大学音楽部
定期演奏会（大和郡
山城ホール）／大学
時代のクラブでOG
合同ステージに参
加・2019年12月
1日



終了後の打ち上げ伊東理恵先輩と



楽屋 門田雅子先輩と

薨 奈良春日野国際フォーラム



特集
Interview

さい帯血中の造血幹細胞があることを発見
やがてiPS細胞研究の設立へ参加

京都大学iPS細胞研究所(CiRA) 顧問 中畑龍俊 先生



プロフィール

- 1970年 信州大学医学部医学科卒業
信州大学医学部附属病院、市立甲府病院、国立東信病院で小児科研修
- 1975年 信州大学医学部附属病院小児科助手
- 1978年 飯田市立病院小児科医長
結婚
- 1980年 米国南カロライナ医科大学 research fellow
(Makio Ogawa 教授)
長男誕生
- 1982年 飯田市立病院小児科医長
- 1983年 信州大学医学部小児科助手
- 1985年 信州大学医学部小児科講師
- 1991年 信州大学医学部小児科助教授
- 1993年 東京大学医科学研究所癌病態学研究部教授
附属病院輸血部長、小児細胞移植科科長兼務
- 1999年 京都大学大学院医学研究科発達小児科学教授
- 2010年 京都大学iPS細胞研究所副所長、臨床応用研究部門教授

初めて私が中畑先生とお話したのは、1988年頃でした。当時は骨髓バンク設立運動の真っ最中で、骨髓移植に関与されている医師や研究者にお会いして、そのお立場からのコメントをいただこうとしていました。

その2年前から、私は白血病の長男のために骨髓バンク設立を切望していました。当時まだ、白血病は不治の病の代名詞でした。「骨髓移植」「骨髓バンク」「HLA」という言葉も概念も社会は知りません。同じく「骨髓バンクは絶対必要」と思う母達、支える友人達、領域の医師や研究者の方々と出会い、繋がって行き

ながら、皆でたくさん専門用語を読み解いていきました。

当時は今のようにSNSがあつたわけでもなく、面談の申し込みは手紙が電話でした。厚かましくも病院に電話した私に、中畑先生の穏やかな声の最初の一言は、「そろそろ橋本明子さんという人からお電話があるかと思ってましたよ」でした。骨髓バンク設立に奔走する私たちの様子を、他人ごとではないたいせつな事としてみてくださったと感ずいています。

「さい帯血中に造血幹細胞が含まれていること」を発見し、いまはiPS研究所顧問となつておられる中畑龍俊先生。さい帯血移植数がとも増えているいま、あらためて「さい帯血幹細胞発見」についてお話を伺いたいと希望して、京都大学にあるiPS細胞研究所を訪ねました。

(文責：橋本明子)

はじめに

さい帯血バンクから移植数が骨髓バンクからの移植数を越えたいま、私がさい帯血中に造血幹細胞があることを発見し

てから28年。この機に発見の経緯を振り返ってみたいと思います。

小川研究所

(アメリカ・チャールストン)へ

血液学の研究者として名が聞こえていた小川真紀雄教授の研究室で学ぶため、私がアメリカのチャールストンに身重の妻と共に到着したのは、1980年7月1日でした。チャールストンは17世紀から18世紀にかけて綿花の積出港として栄えた、歴史の古い街です。この街の河口近くに建っているサウスカロライナ医科大学に隣接したVA Hospital (退役軍人病院)の一角に小川研究室がありました。(図1) (次頁掲載)

2009年に小川先生が日本血液学会の特別講演で来日された折、留学生で歓迎の集まりを持ちました。写真の中央(右から4人目)が小川先生ご夫妻、右隣が私とその右が私の妻です。(図2) (次頁掲載)



図 1



図 2

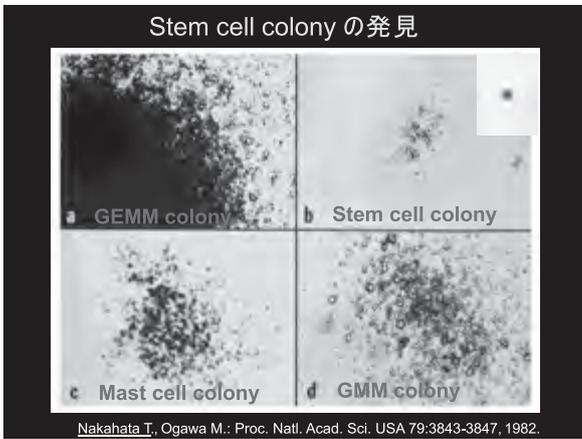


図 3

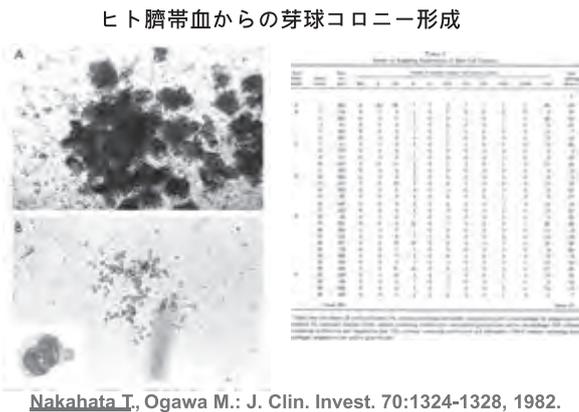


図 4

さい帯血中に造血幹細胞を 発見するまで

—マウス骨髓細胞の培養から—

当時の小川研ではマウスを使った実験は行われていなかったのですが、私が希望すると先輩研究者がマウスを使えるように手配してくれて、マウス骨髓細胞の培養が開始できました。やがて、培養で形成されたコロニーを染色、植え替えなどの実験を繰り返すうちに、コロニー中の芽球比率が高いコロニーほど二次コロニーを作りやすいことが解かっていきます。そこで芽球だけで構成されるコロニーがないかどうか調べていると、そのようなコロニーの発見に至りました。(図3)

通常、マウスの細胞はヒトの細胞に比べて増殖が速いので、コロニーの判定も培養7〜8日目で行い、判定された培養皿は廃棄されていました。しかしこれを廃棄せずに観察を続けていくと、ほとんどのコロニーが死滅した培養14日以上経ったころに出現してくる全く新しいコロニーがあることに気づきました。このコロニーを採り出して染色してみると、構成細胞はリンパ芽球様の形態をした細胞のみで構成されていました。

このコロニーを取り出して致死量放射線照射マウスに移植すると、造血幹細胞(CFU-S)が多数含まれていること、*in vitro*で再び培養すると最初とおなじようなコロニーを形成します(自己再生能)。このコロニーを構成細胞のほとんどは造血幹細胞や造血前駆細胞であることが

ら、従来報告されてきたコロニーよりもはるかに未分化な段階の細胞に由来すると考えられました。

このコロニーは、当時はstem cell colony(幹細胞コロニー)と命名され、コロニーを作ったもとの細胞は限りなく造血幹細胞に近い細胞であろう、ということになりました。この方法は、小川研の中でしばらくの間部外秘として扱われ、やがて造血幹細胞や造血前駆細胞の単細胞培養、種々のサイトカインの作用機序の解析に用いられるようになりました。

さい帯血中の造血幹細胞の存在

以上のようなマウスの実験を繰り返すうちに、ヒトでも同じようなコロニーが

できるのではないかと考えました。そのころすでに骨髓移植は確立された治療法として世界中で行われていたのが、骨髓(造血の場)以外の組織に未分化な造血幹細胞が存在するとは誰も考えていませんでした。

小川教授は胎児型から成人方へのヘモグロビンのスイッチング機構で世界的に著名になった研究者で、ヒトの末梢血中に存在する赤血球のもとになる前駆細胞(BFU-E)を用いた研究を盛んに行っていました。そこで何人かの末梢血を使って実験をしてみました。マウスで見られたようなコロニーは全く形成されませんでした。そこで次に骨髓を用いての実験を行うことを考えましたが、当時すでにインフォームドコンセント(説明と同

Blast cell colony の基になる細胞は造血幹細胞に近い未分化な細胞である。

- 根拠
- 1) 細胞周期の静止期にある。GEMMコロニー等が変性してから出現する
 - 2) 細胞回転がゆっくりである
 - 3) 培養後長期にわたり未分化な細胞のみで構成されるコロニーを形成する
 - 4) 自己複製能を持っている
 - 5) 植え替え実験においてGEMMなど多くのコロニーを産生する
 - 6) 臍帯血で検出されるが、骨髓や末梢血中では極めて低頻度で検出が難しい

- ヒト造血幹細胞に関する現在の知見
- 1) 長期骨髓再構築能を持つ: NOGマウス移植実験
 - 2) 細胞周期の静止期にある
 - 3) CD34⁺CD38⁻細胞分画に存在する
 - 4) 骨髓に比し臍帯血中で頻度高い

図 5

意) の定着していたアメリカの大学ですぐに骨髓を手に入れるのは困難でした。そこで、さい帯血を使うことになったのですが、実はこの時なぜ「さい帯血でやってみようか」ということになったのかは、いま思い出してみても定かではありません。たまたま私の長男がこの実験を行う半年前に大学のすぐ横にあるローパー病院で生まれ、この病院の医師や助産師と知り合いになっていったことと関係があるかもしれません。小川研究室の先輩研究者に頼んでローパー病院からさい帯血をもらってほしい、さっそく実験を行いました。

すると、マウスで見られたのと同じようなコロニーがさい帯血から形成されたのです。ほとんどのコロニーが変性したり消滅した、培養18日以上たった期に出

現する新たにコロニーを発見したので、このコロニーを取り出し、染色みると、コロニーを構成している細胞は小型リンパ芽球様の未分化な細胞のみから構成されていることが判明しました。(図4)

取り出したコロニーを別の培養皿に植え替え培養すると、再び多くのコロニーが形成され、また、多くの混合と呼ばれる種々の血球を含む2次コロニーが形成されました。このコロニーは芽球コロニーとして (blast cell colony) とし、コロニーのもとになった細胞はCFU-Blastと命名され、in vitroで測定できるもつとも造血幹細胞に近い細胞と考えられるようになりました。その後、正常骨髄を手に入れることができるようになり、同様の実験を行ってみたのですが、予想

造血幹細胞移植

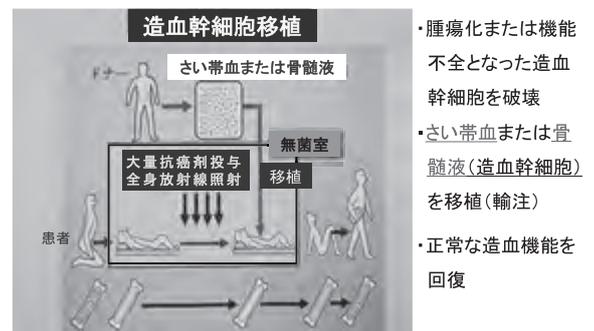


図 6

Hemopoietic Colony-forming Cells in Umbilical Cord Blood with Extensive Capability to Generate Mono- and Multipotential Hemopoietic Progenitors

TATSUOHI NAKAHATA and MARIO OGAWA, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina 29425, Veterans Administration Medical Center, Charleston, South Carolina 29507

J. Clin. Invest. 70:1324-1328, 1982.

臍帯血中に自己複製能をもった未分化造血幹細胞の存在を示唆した論文

図 7

に反して芽球コロニーは骨髓からはほとんど形成されませんでした。われわれの実験ではCFU-Blastはヒトさい帯血では測定できるが、骨髓では検出が難しいことから、より未分化な造血幹細胞はさい帯血の方が骨髓よりも高頻度に存在する可能性を示唆したのです。(図5・図6)

※この研究成果は、1982年発行の医学雑誌「J. Clin. Invest.」の70巻に、題名「Hemopoietic colony-forming cells in umbilical blood with extensive capability to generate mono-and multipotential hemopoietic progenitors」として掲載されました。(図7)

さい帯血移植

以上のわれわれのさい帯血造血幹細胞

さい帯血移植と骨髓移植の比較

	骨髓移植	さい帯血移植
ドナーの負担	有(入院、全麻)	無
移植までの必要期間	3~6 ヶ月	1ヵ月未満
コーディネイト	必要	不要
保存の必要性	無	有(LN ₂)
HLA適合度の必要性	6座	4座以上
GVHD発生頻度	高	低
血球の回復	早	遅
追加免疫療法	可能	不可
再移植	再度調整要	すぐに可能
移植細胞数	通常確保可能	さい帯血による

図 8

の発見に注目した、インディアナ大学のブロキシマイヤー博士らが、1回の分娩のさい帯から何mlのさい帯血採取が可能か、など「さい帯血を実際の移植に用いるための研究」に発展させます。

1988年、ブロキシマイヤー博士の採取したさい帯血は、ファンコニー貧血の患児とともにパリのグルックマン (Gluckman) 博士の下へと送られて、世界最初の同胞間(きょうだい間)さい帯血移植が施行されました。(図8)

この移植は彼らの予想通り成功し、さい帯血中の造血幹細胞により患者の骨髓は完全に再構築されることが証明されました。この最初の成功例を「New Engl. J. Med.」誌上で見た時の感激は今でもはっきりと覚えています。実はわれわれもさい帯血が移植に使えるのではないかと秘

臍帯血(さい帯血)造血幹細胞の発見と臍帯血移植

- 1982年 Nakahata 臍帯血中に自己複製能をもった未分化造血幹細胞の存在を示唆
- 1986年 Broxmeyer 臍帯血移植に向けての基礎研究を進展
- 1989年 Gluckman (仏) が世界で初めてさい帯血移植に成功。
- 1992年 New York Blood Center に Cord Blood Bank の発足 (FDAの助成)
- 1993年 Rubinstein 非血縁者間臍帯血移植報告

図9

日本さい帯血バンクネットワーク：さい帯血バンクの歴史
<https://www.j-cord.gr.jp/ja/bank/index.html>

- 1982年 中畑龍俊氏がさい帯血中に造血幹細胞を発見
- 1988年 フランスで世界初のさい帯血移植を実施
- 1991年 日本骨髓バンクが発足
- 1994年 東海大学で日本で最初のさい帯血移植(血縁者間)
- 1995年 わが国で最初の神奈川臍帯血バンク設立
- 1997年 横浜市大病院でさい帯血バンクを介した最初の非血縁者間さい帯血移植
- 1998年 厚生省(当時)が臍帯血移植検討会を設置して中間まとめ発表
- 1999年 日本さい帯血バンクネットワーク発足で公的さい帯血バンク事業開始
- 2001年 非血縁者間さい帯血移植が500例を突破(10月)
- 2003年 非血縁者間さい帯血移植が1,000例を突破(6月)
- 2004年 日本さい帯血バンクネットワーク設立5周年大会を開催(10月)
- 2008年 非血縁者間さい帯血移植が2,000例を突破(11月)
- 2008年 非血縁者間さい帯血移植が5,000例を突破(12月)
- 2008年 同時期に骨髓移植も10,000例を突破
- 2009年 日本さい帯血バンクネットワーク「設立10周年大会」を開催(8月)
- 2012年 「移植に用いる造血幹細胞の適切な供給の推進に関する法律」が成立
- 2013年 非血縁者間さい帯血移植が10,000例を突破
- 2014年 日本さい帯血バンクネットワークは3月末で事業を終了、4月より日本赤十字社が引き継いで運営

図10

2020年のいま、造血細胞移植(骨髄移植や末梢血幹細胞移植、自家移植、さい帯血移植)は、血液がんの治療にとつて欠かせない治療法となっております。さい帯血移植はドナー側への負担がゼロであり、コーディネートの時間がほとんど要らないという利点があります。一方で、血球数が少ないこと、そのために生着までの時間が長くなること(血球回復の遅延)など弱点もありますが、移植数の伸びと共に対応方法も工夫されて成績も向上してきております。

さい帯血移植のこれから

イン博士らがさい帯血バンクを開始し、やがて多数の国外の患者さんにもさい帯血幹細胞を送り出していきます。日本では、1994年に最初のさい帯血移植(血縁)が東海大学医学部附属病院で行われたのを機に、翌95年に神奈川さい帯血バンクが発足しました。さい帯血採取の協力をたくさん産婦人科にお願いしていき、1997年に日本で最初の非血縁のさい帯血移植が神奈川県横浜市立大病院で行われます。同時期に日本各地で9カ所のさい帯血バンクが立ち上がり、翌98年には厚生省(当時)が臍帯血移植検討会を発足させ、各地で稼働しているさい帯血バンクがネットワークされていきます。(図10)

iPS細胞研究に参加

私の研究のひとつの柱が、造血幹細胞のex vivo増幅を中心とした基礎研究です。それを発展させた成果をもとに、さい帯血移植が成人にも応用可能になり、それがより安全性の高い治療手段となるよう尽力してきました。やがて、iPS細胞が無限の可能性がわかって、2006年に私に研究に参加するよう声がかった次第です。また機会がありましたら、iPS細胞とそれを用いた医療の可能性についてお話できたらと思います。

以上のお話は、新型コロナウイルス感染症拡大のためiPS研究所に入れませんでしたので、京都大学前にある教育会館の会議室でお話を伺いました。2020年10月10日

お話を聴いて(会議室から研究所前へと一緒しながら)

囲碁やマージャンが好きなんですよ、でも新型コロナウイルスの拡大から、機会があまりなくて、とお話いただきました。おそらく超お忙しいことも理由かも、と拝察しながら、研究所の建物を見上げつつ感慨をいただきました。

かに考えていたのですが、実際に移植に踏み切る勇気を持ってませんでした。ところで、2007年に世界におけるさい帯血移植の発展に尽くした功績に対して、ドナルド・トーマス賞を送られたブロキシマイヤー教授は、受賞講演の冒頭で「私の研究は中畑氏らの発見を進展させたものであり、さい帯血移植の基礎となる中畑氏らの偉大な研究成果がなければ私の研究はなかった」と、われわれに敬意を表してくれました。彼の言葉を聞いて胸がいっぱいになったこともまた、昨日のことのように覚えております。このようにして始まったさい帯血移植は、その後のニューヨーク血液センターを中心に開始されたさい帯血バンクからの非血縁のさい帯血移植に発展し、HLA(ひと白血球型)が1〜2座不一致でも重症のGVHDが少ないこと、ド

ナー(さい帯血の提供者)への負担が全く無いこと、コーディネイトに時間を要しない、など骨髓移植に比べて数多くの利点を持っていることから、世界中に広がって行きました。(図9)

世界と日本のさい帯血バンクの経緯

1992年に、アメリカのニューヨーク血液センターで、非血縁のさい帯血移植が行えるようにバンクを創る研究を開始されました。既に1987年に全米骨髓バンクが稼働していて、92年には登録ドナー数が200万人ありましたが、アメリカという多民族国家ではHLA一致ドナーを見出すことが難しい人種(特に黒人やアジア系)の患者さんがどうしても問題となります。そこでルビンシユタ

あとがきに代えて

胎児がおかあさんのお腹の中にいるあいだ、母体と胎児を結んで血液を交換しているのが臍帯です。(図1)

臍帯と胎盤は、出産後は不要となって母体から娩出されますが、この中の血液には骨髓液と同じように、血液細胞を造り出すことになる造血幹細胞が豊富に含

まれています。この臍帯血の幹細胞を血液がんなどの治療のために使うことがさい帯血移植です。図は臍帯からさい帯血を採取する方法です。(図2)

日本骨髓バンク(前身・骨髓移植推進財団)が稼働したのが1991年、日本さい帯血バンクネットワークが稼働したのが1999年ですが、2015年を境に、骨髓バンクを通しての移植数をさい帯血バンクを通しての移植数が越えて実施されています。

△解説文は、つばさのホームページ「講演」2019年7月 つばさ特集セミナー「さい帯血移植」高橋美乃子先生・「さい帯血バンクについて」を参考にさせていただきます、図1と図2は文中より転載しました。

さい帯血移植経験者で元気にご活躍中の矢田江梨子さんが、Newsletterひろば1907号に登場されています。また、セミナーさい帯血移植の講演詳細は、Newsletterひろば1912号「血液医療最前線の医師を訪ねる 生着不全を解決し、さい帯血移植に市民権を」(虎の門病院・谷口修一先生)に掲載しました。どちらもぜひご覧下さい。



記念碑



記念碑の前で



記念植樹の枝垂桜の下で

臍帯血

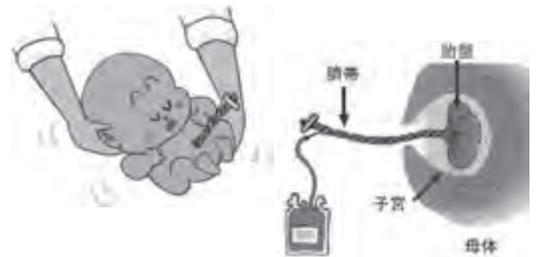


図1

骨髓

末梢血幹細胞



全身麻酔のうえ、腰の骨(腰椎)に針を刺し造血幹細胞を採取します。

専用の機器を使って血液中の造血幹細胞を採取します。

図2

つばさの正会員

— 2020年度（2020年6月～2021年5月）の正会員募集中

専門家（医師、看護師、コ・メディカルや研究者）による医療や創薬の情報を、より良い闘病生活を望む人々に真つすぐに届けたい。それがつばさの理念です。フォーラムやセミナーの開催、Newsletterひろばの発行が、より良い情報発信の場になりますよう、多くの方々の正会員ご登録を心からお願い申し上げます。橋本明子

つばさの正会員

会費 1万円

- 総会に出席し事業計画について発言する権利を有します
- 総会では事業計画と予算、事業報告が提出されます
- 正会員で総会欠席者には、総会で承認された事業計画と予算、事業報告が送られます

郵便振替口座：00190-6-370078 加入者名 特定非営利活動法人 血液情報広場・つばさ
銀行口座：三菱UFJ銀行 市川駅前支店 普通 3812109（トクテイヒエイリ ケツエキ ツバサ）

※お名前とご連絡先が明記される郵便振替が助かりますが、再登録いただく方は銀行振り込み後にご連絡ください。

※郵便口座振込の場合

- ・正会員登録完了通知書をお送りします。通知書の発行をもって会員手続き完了となります。

※銀行口座振込の場合

- ・お名前・ご住所・連絡先お電話番号をメールまたはFAXでつばさ事務局までお知らせください。正会員登録完了通知書をお送りします。通知書の発行をもって会員手続き完了となります。

お申込み・お問い合わせ先

特定非営利活動法人血液情報広場・つばさ

〒162-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町533 早稲田大学前郵便局々留

staff@tsubasa-npo.org 03-3207-8503（月～金 12時～17時）03-3203-2570（Fax）

2021年 つばさ主催・共催フォーラム予定（2020年12月1日時点）

現時点では、2020年中に「延期」とされた企画をほぼそのまま順送りの予定としております。2020年は、WEBのみで、会場＋WEBの混合型など、いろいろなかたちで開催できました。2021年も判断切り替えを求められる事態が次々に出てくると思いますが、皆さまのご協力を仰ぎながら、元気に推進していきます。

5月～10月	つばさフォーラムin旭川 血液疾患～より良い治療とより良い治療～ 座長：市立旭川病院血液内科 柿木 康孝先生 会場：旭川市民会館 大会議室（予定）
5月～6月	つばさ定例フォーラム（都内）血液疾患～より良い治療とより良い治療～
6月～10月	（公財）日本骨髄バンク/NPO法人つばさ/東北大学病院 血液内科 共催市民公開講座 「造血細胞移植医療の成果と課題を共有しよう」 座長：東北大学病院 血液内科 張替 秀郎先生 会場：東北大学病院6号棟講義室（予定）
7月	つばさフォーラムin関西 血液疾患～より良い治療とより良い治療～ 詳細未定
9月	つばさフォーラムin大阪 血液疾患～より良い治療とより良い治療～ 詳細未定
7月～10月	特集・骨髄系腫瘍 企画中 特集・リンパ系腫瘍 企画中
11月	つばさフォーラムin愛知 血液疾患～より良い治療とより良い治療～ 座長：愛知医科大学病院 血液内科 高見 昭良先生 会場：愛知医科大学病院講義室（予定）

◆つばさ支援基金寄付者名簿

2020年8月7日～12月2日

支援基金は、長期にかけ続ける医療費支払いのために、いつの間にか経済弱者になっている人を支援したいという希望で設けられています。現在は資金規模がまだ小さいために具体的支援が開始できませんが、大事に蓄財しております。さらにご援助いただけましたら幸いです。

宮川 亜希子
八木橋 孝輔
角田 実・ひろみ
石川 淳子

鈴木 基仁
相場 栄利
板倉 稔
梅田 恵子

待山 圭子
橋本 昭治・雅子
ほか、匿名希望の方

敬称略で失礼します。
本当にありがとうございます。

ひと

「献血と骨髄バンクの支援を広げる都市宣言」を福知山市に要請

—社会に必要なこと。私にできることを地道に進めてきて、今も…



NPO法人献血と骨髄バンクの和を広げる会理事長、
NPO法人関西骨髄バンク推進協会専務理事

藤岡八重子さん

まえがきにかえて

—2020年・初秋

「骨髄バンク設立への想いと情熱は、いまもこうして受け継がれてますね」と、飯田真作さん（※白血病研究基金を育てる会）から両丹日日新聞の記事がメール添付で送られて来た。その記事の藤岡八重子さんの名を見て、温かい想いがこみ上げた。そしてすぐに私は電話を取り上げていた。

それから間もなくの10月半ば。京都府福知山市のJR駅前で待つと、真っ赤なプリウスが停まって、変わらない笑顔の藤岡さんが降りて来た。開口一番「あの頃のことを話し出すと、3年くらい止まらないわよ（笑）。私もそう思うが、「ごめん、今日は3時間だけね（笑）」。最愛の子の命を求めて、骨髄バンクを求めて、暮らす街は離れてめったに会う機会はなかったが「共に走った」母同士である。インタビュアーの名目を借りた、語り合い・分かち合いの半日となった。

出会い

私と藤岡さんとの出会い（最初の電話での挨拶）は、1987年だったかもしれない。前年に長男が10歳で慢性骨髄性白血病を発病し、骨髄バンクの必要性和設立の可能性を求めて医師や研究者を訪ね始めていた。ある小児科の先生から「京都の福知山市というところで、同じように骨髄バンクの必要性を訴えているお母さんがいます」と電話番号を渡されました。

当時の藤岡さんは、既に娘の貴子さんが5年間にわたる治療が終って1年以上過ぎて、ようやく白血病を克服したと思いはじめたところで7年目にして再発。

上のふたりのきょうだいとはHLAが合わないことが判明し、骨髄バンク設立を訴え始めていたのだった。私が電話で、「私にも白血病の子がいて、骨髄バンクの必要性を感じています」と言った私に、藤岡さんは「がんばってとか、応援します、という言葉は要りません」ときっぱり。母として、望んでそう言ったわけではない社会活動家として、心身が緊張感いっぱいだったのだと（後になって）深く理解できる。私は「いえ。私は私でがんばります、という挨拶をしたくてかきました」というと、「嬉しいですよ。そういう言葉を待っていました」と藤岡さんの声が軽くなった。それから、京都府福知山市と東京新宿に離れて住む母たちは、それぞれに適した、可能な限り力いっぱい、設立要求運動を開始したのであった。共に、白血病の子とそのきょうだいを両脇に抱えて。

あの日々

——三人きょうだいの末っ子・貴子さん——
が急性リンパ性白血病の再発が確定し、闘病しながら骨髄バンク設立の訴えを開始：

上の2人は年子の兄と姉で、4年離れて生まれたのが貴子です。発病したときは3歳でした。

長男・長女が次々と带状疱疹にかか

って、さあ次は貴子だ、と構えていたところ、貴子に針の先ぐらいの疱疹を見つけてきました。早く見つけたので軽く済むと思いましたが、貴子の带状疱疹の症状は2人の上の子らの症状とは比較にならない重いものでした。皮膚の症状が消えた数日後、肩が痛いと言いました。それで市内の総合病院（当時は国立）の整形を受診しました。でも骨の異常はありませんでした。直ぐに小児科を受診しました。

私は見慣れている我が子の顔なので、顔色が悪いことに気が付きませんでした。でも耳たぶから採血でヘモグロビン検査をしたところ、貧血の症状がありました。それから定期的に検査に行っていたのですが、貧血は改善せず輸血が必要となつて、入院することになりました。輸血のために、10人以上の知人に血液検査をしていただきました。

20日間ほどの入院でした。その入院中、面会に来る夫の目が真っ赤に充血しているの、私は夫に昨晩の飲酒のせいだとなじりましたが、彼は何も言いませんでした。後に、夫が病室に入る前に泣いていたのを見た、と人知人から聞かされました。夫にだけ病名が告知されていたのです。この重篤な病気は、父親にだけ告げて母親への詳細説明は父親に任せ、その頃はまだそういう時代でした。貴子は輸血のおかげで痛みはなくなり、顔色もよくなりました。薬を処方されていましたが、当時は患者・家族に薬の説明などもなくて、私は何度目かの診察の



むかえられないと思っていた小学校の卒業式 校門の前で(1990年3月)



再発後の治療の前 無菌ベッドで大好きなナースと(1986年10月)

時に処方されている薬について質問しました。それでわかったのですが、プレドニンが処方されていました。母親として、小さい子供にホルモン剤が投与されることに驚き、本で病名を探しました。それで、「白血病ではないですか」と訊きましたが、否定されました。その時の経験から、病名告知は患者の権利だと考えるようになりました。

病名の説明もなく、改善しない症状に、私は転院を希望しました。転院は神

戸の子供病院でしたが、子供病院への紹介状に「白血病」と書いてあって、私はすべてを納得することができませんでした。しかし数か月の治療の遅れは大きく、治療の可能性をゼロにしたといわれてしまいました。それでも5年間の治療を終えることができたのですが、治療はゼロと言われたことを忘れていなかった私たちは、さらに1年を緊張して過ごしました。そして、再発は7年目のことでした。治療が続いているなかで、貴子は5歳のときに幼稚園に通うことになったのですが、そのときに病名の告知をしました。再発をしたとき貴子は10歳になっていました。再発したことも、病氣と闘うために告げる必要があると思いい、私から説明しました。

そのころ骨髄移植の文字を新聞の片隅に見つけ、家族のHLA検査をしました。でも上の二人は一致したのですが、貴子は全部違っていました。次にラジオからの情報で、東海大学医学部附属病院に数十人のHLAプールがあることを知りました。片道400kmの病院を訪ねました。もちろんあるはずはありません。東海大学病院では、親族も検査をして提供できる可能性を探りました。その間にも3回目の再発は、間隔を短くしてやってきました。いっぽう福知山東ライオンズクラブでは、骨髄バンク設立のための活動として、東大輸血部の教授十字孟夫先生の講演会開や署名、募金などが始まっていました。でも私たちの娘にとってバンク設立を待つ時間はないことが想像

できました。そこで、名古屋第一赤十字病院で自家移植を受けることになりました。貴子の第一赤十字病院への入院では、NHKの科学番組「人体・免疫」に協力することになり、それは結果的に東海骨髄バンク設立のきっかけになりました。同時に十字先生はNHKのクルーと一緒に、当時すでにアメリカにできていた骨髄バンクの取材に行かれました。

そんな中で、橋本さんからも連絡があったことになりました。

——貴子さんと私の長男知(さとる)は、同じ1976年生まれ。貴子さんは3歳で急性リンパ白血病、知は10歳で慢性骨髄性白血病。この疾患と発病年齢の違いが、母達の活動パターンの違いとなります。橋本は「骨髄バンク設立のための意見やアドバイスを求めて」、日本中の医師や研究者を訪ね歩きました。知は慢性骨髄性白血病でしたから、いったん慢性期となると普通の子として暮らすことができ、母親が社会活動をするための時間的猶予がありました。また、住まいが東京駅まで20分という地の利もあり、国会にも厚生労働省にも近いこともあって、過密スケジュールに抵抗がありませんでした。

そう、当時の私も「橋本さん達のような形で動けるひとには、それなりにやっていた方がいい」と思っていました。貴子は再発、再々発と十数回の入院を繰り返してました。そんななかでライオンズクラブ、生協活動のような地元のネッ

トワークに理解と協力をいただき、同じように白血病で闘病する人達との絆を育てて、骨髄バンクが必要という声を広げていったことになりました。

ところで現在の話になりますが、あの頃つながった方々と協力しながら、骨髄バンクの登録会や献血の必要性を広げる活動を続けています。それをずっと両丹日日新聞が地道に取り上げ続けてくださって。同社の『愛の基金』(市民からの浄財)も毎年和を広げる会にいただいています。今回の福知山市の「献血と骨髄バンクの支援を広げる都市宣言」も記事に。本当に嬉しかったですよ。

私は、おそらくあの頃としては珍しく実名で行動してました。そんなことから、NHKが「人体」という番組のために無菌室を撮影させてほしいと頼んできたことがありました。撮影には、「骨髄バンク設立の必要性を盛り込んでくれるなら」という条件で協力することになりました。放送は約一年後。退院してから撮影クルー3、4人が来福しましたが、貴子には撮影は楽しいものではありませんでした。でも、「骨髄バンク設立を社会に訴えるためだから」と私は話しました。貴子はまだ13歳でしたが、入院中の病院では、急にいなくなつて病棟に帰つてこない友達「帰つてこない理由」に気がついてたのです。つらい撮影でした。でも放送された番組では、撮影されたところは全てカットされていました。

「そのころ私も十字先生から「NHKの『人体』に期待している」と聞いた記憶があります。でも放映された内容に「骨髄バンクの必要性」は皆無で、かなり落胆したことを覚えています。

そして、自家移植後3度目の再発が確定し、同種骨髄移植だけが生きられる希望となりました。骨髄バンクがどうしても必要です。プレスリリースのため橋本さんにも東京から来てもらったりして、近畿でも動き出していた骨髄バンク活動に患者の立場としての役割を果たしました。

「ところで、1990年に当時の厚生大臣・津島雄二議員を大臣室に訪ねた時も一緒にいました。

東京へ出ていくことって、私にとっては本当に大変だったのよ（笑）。でも当時はともかく「国に骨髄バンクを創ってもらわない」と思っていましたから、必要と思うことは何でもやっただけです。橋本さん達が始めて77万人に至った請願署名にも、可能な限り協力しました。そうして日本中でたくさんの方ががんばった結果が、1991年12月の日本骨髄バンク（当時・骨髄移植推進財団）の出発となりました。でもその稼働の前年（大臣室を訪問した年の）2月7日に貴子は旅立ってしまいました。

「大臣室を訪ねるために集まって、その後のおしゃべりのときだったと思うが、藤岡さんは私に「いま、私ね、貴子に会

いたくて、会いたくて」と涙を浮かべて話してくれました。そんな想いの中で、藤岡さんは厚生省への陳情に上京したのでした。

話は少し戻りますが、白血病をいったんは治療で克服して、再発後は自家移植をして、という日々の中、「この子は成人しても自立して家を出て行くのは無理かもしれない」と思って、地続きに家を一軒買ったんです。そこで手仕事をする暮らしも考慮したわけです。私が、手仕事が好きだったこともあって、草木染めや機織りなどもできたらいいなあ、など。その頃の想いを込めて、ずっと手仕事を続けているんです。



1990年秋 津島厚生大臣（当時）と骨髄バンクの必要性について会話
左から藤岡さん、コロムビア・トップ参議院議員、橋本

「それからの日々も、骨髄バンクを育てるためのボランティアに関わり続け、藤岡さんは一時期、骨髄バンク（骨髄移植推進財団）の企画管理委員会のメンバーとしても参加。やがて福知山市で活躍するNPO法人献血と骨髄バンクの和を広げる会を結成、一方でNPO法人関西骨髄バンク推進協会も組織して行きます。あれから29年が過ぎようとしています。骨髄バンクの登録会や献血活動も続けて、その合間に6000ピースのジグソーパズルを何回もしたり、針仕事に精を出したり。いまでも辛くてたまらない時があります。それでもわりと最近「もう貴子にこだわって過ごすのはやめよう」と決意して、でもつい最近になって「いいのよ、貴子との思い出に生き抜こう」と思い返したり、です。そんな風には行ったり来たりだけど、それにしても骨髄バンクも気になって、捨てて置けない存在じゃないですか？時折、骨髄バンクのない世界に行ってしまったら楽でしょうに、と思ったりもしますよ（笑）。そんなこと、ない？

「同感（笑）。でも私、思うのですが、骨髄バンクは共に社会に造り出した「でき過ぎ君」。世界にたまにいるじゃないですか、芸術やら学問の世界に、才能がものすごくあつてすばらしいことやつてのけるけど、手間やお金がかかり続けるタイプ。たいていの人助けのシステムは、そういうものじゃないかな。

手をかけて応援しつづけなくちゃな

らない、ということ？それなら、しょうがないわねえ（笑）。

それにしても、骨髄バンクはまだ6割の人にしか提供できていない、と私は感じています。それなのにドナー登録の活動はボランティアに委ねられています。稼働から30年も経っているのに、です。ドナー募集の責任はだれが持つのか、それがはっきりとした時が私の貴子への思いが断ち切れるときかな、と思います。



仕事部屋で



巾着袋（献血謝礼用）

巾着袋作成
1万枚を超えて
いまは献血バスでドナー登録ができるようになりました。私もずっと続けている登録支援活動ですが、巾着袋は、献血してくださる方へのプレゼントとして、息子さんを亡くされた方と一緒に作り始めました。作り始めて10年くらいになるでしょうか。数年前から、日赤や行政などで作成費用を負担して下さるようになりました。それをいまは活動資金に繰り入れることができています。大学生などに特に喜ばれます。もう一万枚以上製作しました。



藤岡さん自作のタペストリー

あとがき
当時から「声が優しいひと」だと感じていたが、笑顔とともにいまも変わらない。骨髓バンクや献血支援の活動に集うひと達に向ける「母の心根」の眼差し、語り口。同じ骨髓バンク設立を心から願った母として、そう思った。
貴子ちゃんと草木染や機織りをしようとして予定した家はつぶして、いまは畑にしているという。帰りがけに、そこで採れたというプリプリに新鮮なミヨウガと、手作りのブルーベリージャムを持たせてくれた。ミヨウガは一週間かけてありがたく少しずついただき、ジャムはもったいなくていまだにチルドルームの奥にしまっている。

両丹日日新聞
2020年(令和2年)9月10日 木曜日

都市宣言成立支援を前に 献血バスと きょう市議会で

福知山市の「献血と骨髓バンクの支援を広げる都市宣言」が10日、市議会9月定例会本会議で全議員賛成の議決を得て、成立した。福知山は骨髓バンク発祥の地の一つとされる。地方自治体による献血と骨髓バンクに特化した都市宣言は全国的にも珍しく、更なる支援の広がりへの決意を表す。

1991年に藤岡八穂子さん（11期市議）と藤岡さん（13期市議）が白鳳町で亡くなった。当時、藤岡さんを救ったとした市民の取り組みが国を動かし、その中で大...

同日、NPO法人「献血と骨髓バンクの和をひろげる会」の理事として活動されている藤岡さんと同会理事の大畑江美さんの2人が、市役所の議場傍で、都市宣言の成立を期待した。

藤岡さんは「福知山の新たな風が、また全国に広がってほしい」と思っています。市内でも何か残していかねばならないと考えて、思の長い取り組みになっ...

市は福知山東ラオンスクラブと連携して13日に献血と骨髓バンクのための市民大会を開き、その中で大...

夫市長が都市宣言文を掲げ上げる。新型コロナウイルス感染症予防のため無観客で行われ、当日の様子は動画配信サイト「ユーチューブ」の同クラブチャンネルでライブ配信する。市や同クラブのホームページからも見られる。

都市宣言成立を報じる
両丹日日新聞

※両丹新聞でいただいた縁から、次号で公益信託 白血病研究基金（運営委員長・水谷修紀先生）とその支え手のNPO法人白血病研究基金を育てる会（会長・飯田真作氏）にご登場いただきます。

Series 大災害と日本骨髄バンク
— 4 —
日常力

シリーズ「日常力—大災害と日本骨髄バンク」は今回で完結です。来年は東日本大震災から10年目となります。このレポートが、当時といま、そしてこれからへと想いを馳せる小さな一助になれば、と思います。

なお、前回から引き続きのお願いです。ドナーさんと患者さんのより良いその後のために、日本骨髄バンクでは、お互いが直接つながらないよう決められております。このレポートからドナーさんと患者さんのお名前を特定されないように希望いたします。(取材：文責 橋本明子)

第5回 小川一英先生 震災当時、福島県立医科大学附属病院血液内科

——震災発生時…JR福島駅新幹線ホーム

日本中の大病院や地域の基幹病院の血液内科がそうであるように、福島県立医科大学附属病院血液内科もいま治療中の患者さんともうすぐ治療予定の患者さんでいっぱい입니다。多くの血液がんが薬で治せるようになったものの、薬だけでは治せないタイプの白血病などを根治に導くため、造血細胞移植はたいせつな医療です。その移植という治療法の成績をさらに上げていくために、移植医療に関わる医師や研究者が研

究成果を寄せ合って学び合うのが日本造血細胞移植学会・学術集会です。松山で開催された本学会に小川先生も参加され、福島へと帰着し新幹線を降り立ったその時、震災に遭遇したのです。

※移植の大まかな経過

患者さん、入院（一方で、提供応諾済みのドナーさんの準備進行）↓移植前処置開始（放射線、大量化学療法などで、患者さんの骨髄をカラにしてい）く およそ3日間↓移植当日（Day zero）↓ドナーさんの細胞が生着（骨髄内で働き始めてくれること）を待ちつつ、無菌室で滞在

2011年3月11日 福島駅で地震に遭遇

私はその時、造血細胞移植学会から福島へ新幹線で帰着したところでした。ちょうど福島駅に降り立ったところで、激震に見舞われました。福島駅の駅舎が大きく揺れ、身の危険を感じる地震というのを始めて経験しました。それでも揺れがおさまる駅の外に出てみると、建物の被害はほとんどないことがわかりました。交通機関が混乱する前に病院に向かったほうがよいだろうと考え、車を置いていた駐車場に急ぎました。病院に到着すると、病院も見かけ上は被害がなさそうでした。しかし医局の混乱ぶりは予想を超える状態で、書架から本や資料が飛び出して散らばり、ありとあらゆるものが転倒して、足の踏み場もない状態になっていました。何より病棟の状態が心配でした。血液内科の病棟は10階にあります。エレベーターは停止して使えませんから階段を駆け上がりました。しかし病棟は心配した程の被害はなく、入院患者さんにも大きな混乱はありませんでした。

激震を受けた駅から、病棟が心配で急いで来ましたが、医局が物で散乱している程度だったので、安心と同時に何か拍子抜けの感覚でした。(写真①)

ところが、患者さんの状態の確認のため回診している時にテレビに映る光景を目にして、その思いと安堵感は一変しました。津波が、沿岸部の街を飲み込もうとしている映像です。これは大変なことが起きている、と慄然としました。そういえば、来週早々にはAさんの移植が控えています。ここで初めて、事態の深刻さに気付きました。さらに3月下旬には、2日前に入院したばかりのBさんの移植も予定されています。この事態で、2名の患者さんの移植が予定通りできるのか。大急ぎで情報収集する必要に迫られました。

まずは15日に移植を予定されているAさんです。放射線照射も含めた移植前処置の2/3はすでに終了しており、もう移植を行わないという選択肢はありませんでした。ただ問題は、被災の状況下、当院でこのまま移植が可能かどうかです。もう一つ重要な問題は、関東地区に住むドナーさんからの骨髄採取が行われるかどうかでした。幸いなことに、断水状態ではありませんでしたが、移植に必要な最低限の検査は可能であることがわかりました。また薬剤の当面の在庫も確認できましたので、Aさんについて、移植は当院で何とか可能だろうと判断しました。もちろんこの状況下で移植を進めることが患者さんにとって本当に良いのか、という迷いはありましたが、平時と違い、いくつもの選択肢の中からより良い方へと考えるような余地がありません。

12日 ドナーさんからの採取可能な報せ

厳しい一筋の道を何とか確認している中、骨髄バンクの小瀧さんから「予定通りドナーさんからの骨髄採取は可能です」と、連絡を受けました。大変ありがたいことだと思いつつ同時に、ひと安心しました。おそらく採取施設周辺も地震の影響はあつたらうと思っておりました。そこに届いた、ドナーさんの応諾と採取決定の報せでした。ところがこの日、福島第一原子力発電所の事故が起きて、事態がまた一変します。地震に加えての原発事故のために交通網が



震災直後の医局の様子



地震後4時間半で断水。

寸断されて、骨髄液の陸路の公共交通機関での運搬が不可能であることが判明したのです。空路は、採取施設のある東京から福島へは（近すぎて）飛行機の定期便はありません。ではヘリコプターが使えないかと県の災害本部、県警など様々な部署と交渉しましたが、震災からまだ間もなくで、しかも週末ということもありどの部署も混乱を極めています。ヘリ輸送の確約を得るのは困難な状態でした。結局、我々の側が東京の採取施設に赴いて骨髄液を持ち帰ることは不可能である、という判断に至りました。どうするか、本当に袋小路です。患者さんの前処置は進行していきます。

14日 「骨髄は骨髄バンク職員が運びます」

週明けに骨髄バンクの小瀧さんに、取りに行く手段がどうしても手配できない旨をお伝えしました。すると小瀧さんより、今回は例外的に骨髄バンクの職員が運搬します、という大変有り難い提案をいただきました。15日に羽田から福島空港までANAの臨時便が運航されることが判明したため、そのチケットを何としても確保しますから、とのことでした。それからしばらくして、チケットが確保できました、との連絡があった時には心底ホッとしました。

15日 採取病院のスタッフから「災害に負けず、頑張ってください」

採取病院でドナーさんから採取された骨髄液を、骨髄バンクの折原さんが、採取病院から福島空港まで運んでもらい、それを我々が空港まで行って受け取ることになりました。前日に原発事故が再度発生して放射性物質が飛び交う中、折原さんには本当にご苦労をおかけしました。そして、届い

た骨髄液が納められたboxを開けてみると、「福島県立医大の皆さんへ 災害に負けず、頑張ってください」と題した採取病院のスタッフの皆様からの励ましの寄せ書きが、何枚も添えられていました。医師、看護師、薬剤師、事務、学生まで30名を超える皆様からの署名入りの寄せ書きです。集合写真が添付されたA4のコピー用紙5枚のシンブルな寄せ書きでしたが、一つ一つのメッセージに心がこもっており、激しく心を揺すぶられ、勇気づけられました。ドナーさんからの骨髄液には、移植に携わる人々の真心が込められていることを改めて実感させられました。(写真2)



写真2

こうしてたくさんの方の協力を得て3月15日、予定通りAさんに対する骨髄移植が行われました。Aさんは、地震直後は予定通り移植が受けられるのかを心配しておりましたが、我々は余計なことはいわず、ただ「大丈夫ですよ」と励まし続けました。また無菌室において様々な雑音も入らなかったことも幸いしてか、概ね平常心で過ごされていたと記憶しています。

3月下旬まで 国立がん研究センター中央病院・福田隆弘先生「患者さん、何人でも引き受けます」

そして、3月下旬に移植を予定していたBさんです。移植のため震災の2日前に入院していました。震災直後、テレビなどからの情報で自宅が津波で流されたことを知りました。さらにご家族とも全く連絡が取れずBさんは激しく動揺し、自分の移植どころの話ではなくなっていました。移植前処置で用いる全身放射線照射が震災の影響でできなくなったことや、何よりこの状況下でAさんに加えBさんの移植はとも無理だろうと判断しました。幸いBさんは寛解状態であったため、移植はひとまず延期することとして、骨髄バンクにも連絡を入れました。

連絡が取れなかったBさんの奥様の無事が、震災から3日後の14日になって確認できました。それからBさんの移植に対する意欲は戻ってきましたが、当院では移植はできません。するとその日の午後、国立がん研究センター中央病院の幹細胞移植科の福田先生から、今回の震災で移植ができなくて困っている患者さんがいたら何人でも引き受けるといふ、とてもタイムリーで勇気づけられる電話が入りました。Bさんと

再度話し合ったところ、がんセンターで移植を受けたい、とのことでした。そこで福田先生に移植をお願いすることになりました。いったんは移植中止の決定をしてそれを連絡してしまつたものの、ドナーさん、採取施設とも当初の日程で心よく再調整に依っていたが、準備を整えることができませんでした。そして3月22日に福島から高速バスで東京・築地にあるがんセンター中央病院へ行くことになりました。しかしその日が近づいても本人の顔色が今一つさえません。緊張のせいかなと思っていました。転院直前になって、自宅が津波で流されてしまったことではほとんど現金が手元がない、ということも打ち明けてくれました。東京までのバス代もないのです。そこで病棟スタッフの有志から数万円を募り、餞別の形でBさんに差し上げました。Bさんはまさに着の身着のまま、手荷物一つでがんセンターに向けて高速バスに乗り込みました。そして当初の予定通りの日程で、がんセンターで移植を受けることができました。

ここからは、Bさんについての後日談です。Bさんはがんセンターを7月6日に無事退院しました。そしてそれから間もなく奥様と2人で突然私の外来を訪ねて来られました。移植後の元気な姿を私に見せたかったのと、がんセンターに行く際に借りたお金をどうしても返したいとの理由からでした。もちろん貸したお金ではなく差し上げたお金です。受け取りませんが、私にとって忘れられない「餞別」となりました。もう1名、福田先生に移植をお願いした患者さんがいます。急性骨髄性白血病のCさんです。Cさんは震災の2年前、妊娠後期に白血病を発症し、出産後すぐに始めた化学療法で完全寛解となりましたが、残念な

ことにその後再発。生まれた子供のために決意を新たに2月1日から再寛解導入療法を受けました。ところが3月に入っても全く白血球が立ち上がらず、骨髄にもほとんど有核細胞がみられなかったため、緊急的な臍帯血移植の準備をしていた矢先に震災に遭遇しました。震災のため移植は困難となりましたが、それでも一縷の望みをかけ白血球の回復を待つことにしました。しかし3月11日に300/μだった白血球が14日には200/μと下がってしまい、もはや移植治療は避けられないと判断し、がんセンターにCさんへのさい帯血移植をお願いすることにしました。ただCさんは骨髄の機能がほぼゼロの状態ですから、自分で出かけていくことはできません。搬送の必要があります。搬送に際しては、震災から一週間ほど経っていたこの頃には県の対策本部も機能し始め、すぐに県警のヘリを準備して



写真3

くれることになりました。3月17日、私やスタッフが見守る中、Cさんはがんセンターに向けて出発しました。そしてBさんと同じ日に無事さい帯血移植が行われました。Cさんの搬送について、は翌日の読売新聞の社会面に記事として掲載されました。(写真3・4)

それから

震災からすでに8年が経過しました。当時私は診療科の責任者として何度も重い決断に迫られました。原発事故の最悪の事態も想定し、それが起きた時に責任者として果たすべき役割について家族とも話し合いました。精神的につらい日々でしたが、そのような中、困っているといつも誰かが助けてくれました。なにより福島医大の医療スタッフは、今振り返っても私が自慢したくなります。例えばAさんとCさんの主治医の高橋先生は、15日に届いた骨髄液を受け取りに空港まで骨髄液を取りに行き、Cさんの搬送では防災ヘリでがんセンターまで付き添いました。そして医局の先生方と看護師さん達は震災後誰一人として福島を



写真4

離れず、放射線の恐怖の中で懸命に共に働きました。骨髄バンクの皆さんと羽田から福島まで臨時便を飛ばしてくれたANAにも感謝の想いが尽きません。ドナーさんからの骨髄を採取して送ってくれた2つの採取施設のスタッフの皆さん、患者さんを受け入れてくれた福田先生初め国立がんセンター中央病院のスタッフの皆さん。そして何より見ず知らずの2名のドナーさんと、さい帯血を提供してくれたお母さん。皆さんに本当に助けられました。

この8年の間に私の立場も代わり、今は移植治療そのものには係らなくなりましたが、当時の感謝の気持ちを込めて、もうしばらく、命のリレーにほんの少しでもかわっていたいので、今でもドナーさんからの骨髄採取はお手伝いをさせていただいております。

いま振り返って

―試されたチーム力

あの震災で試されたのは「チーム力」でした。それは大きくは骨髄バンクを含めた日本中の移植関連施設のチーム力であり、小さくは我々診療科のチーム力です。想定外の事態が生じたときにいかにチーム力を発揮できるかは、平時の日常にあるのだと改めて感じます。

震災から10年がたとうとする中で、私を取り巻く環境も変わり、患者さんに対する移植医療からは離れて久しくなっています。移植調整医師としては、もうしばらく働けそうですので、ドナー候補者の方に安心してドナーになってもらえるようチームの一員として、これまでの経験を生かしたいと思っております。

小川一英先生…2020年12月1日

第6回 安齋紀さん 震災当時 福島 県立医科大学附属病院小児科外来看護師

前日まで日本造血細胞移植学会に参加し、3月11日は午後のフライトで羽田を経由して福島へ帰る予定でした。午前中はせっかくの自由行動の機会、私は医師1名、同僚看護師2名の仲間と瀬戸内海を見ながらドライブを楽しみました。学会は、日頃はそれぞれの現場でお互いに忙しい関係者が一か所に集まります。同じ大病院に勤務していても、いつもはそれぞれの持ち場で走り回っています。必要あって顔を合わせてもそれは仕事です。学会での空き時間はお互いに本当の意味で自由ですから、貴重なたいせつな息抜きの時となります。

松山空港から羽田行きの便へと搭乗したのが14時台でした。その機内で、15時過ぎた頃でしょうか、ラジオを聴いていた同僚が「東北が大変なことになっています」と叫ぶように言いました。私も急いでラジオを聴いたのですが、聞こえてきたのは中部方面のラジオ局のニュースです。羽田空港に向かっているはずなのに…。

3月11日14時46分、私は日本の空の上で震災に会ったのです。

飛行機は中部空港にいったん降り立ち、燃料を補充するとそのまま松山空港へと引き返しました。私たちは福島へ帰れなかったのです。松山空港で急遽、ホテルを手配しました。市内のホテルへ入り、テレビで流れる被災した東北一帯の映像に言葉を失いました。その夜は当然、朝までほとんど眠りませんでした。

3月12日 羽田から福島まで歩く覚悟で

朝はともかく急いで松山空港へ向かい、予約の長い列に並びました。そして予約が取れると同時に、得も言われぬ不安や危機感に苛まれつつ飲物やパンなどを購入してから、「この金額があればいいかな」という程度の現金を引き出して手にしました。こうしてようやく羽田空港へ向かう飛行機に搭乗することが出来ました。でも羽田空港からどうやって福島へ帰るかを決めていたわけではありません。予約しようとしたレンタカーはまったくだめでしたから、最終的には福島まで歩く覚悟でした。日頃は本当におしゃべりな私たちですが、同行の間同士、機内では言葉少なに座っていました。とにかくどうやって福島へ帰るかという事で頭がいっぱいでした。

でも、ちょうど私たちが羽田空港に着いた頃にモノレールが動き出していました。そこでもかかっても満員のモノレールで東京駅まで移動しました。そして東京駅からは、なんとか動き出したローカル線の東北本線を乗り継いで、宇都宮までたどり着きました。その時は既に夜でした。しかし宇都宮から先の公共交通機関はまったく動いていません。東北一帯が被災して、交通網が全て壊滅状態だったのです。でも幸いなことに、同行の医師のご両親が福島から車で迎えに来てくれました。高速道路は使えませんが、その車で国道の一般道をひたすらうねうねと走りました。

車中では、松山で買ったパンをかじったり水を飲んだりしながらの移動でした。でも夢中だったからか食べた事もよく覚えていなかったのですが、後日同行の後輩から「安齋さんはずいですよ。あんなときでもパン食べていました」と言われ、非常時の

人間のすごさを実感しました。車の中での会話も本当に少なく、とにかく無事につき事だけを祈っていました。

頻回に鳴り続ける携帯電話の緊急警報を聞きながら、福島の実家へたどり着いたのは夜中の3時を過ぎていました。

ところで1人娘が当時大学生で、関東圏に住んでいました。その娘に一度だけ電話をして、安全に過ごしていることを確認できると、それで済ませてしまっておりました。あとで思えば心細かったろうな、と親として反省しています。

3月13日 原発事故から本当の混乱開始

少し仮眠をとってから、病院へ向かいました。病院は思ったほど混乱してないと思いがちで、当時の私の勤務部署である小児外来へと直行しました。しかし行ってみると、外来機能は完全にストップ状態でした。急ぎ外来の緊急体制を整えることと、小児外来患者への対応でその日を過ごしました。小児には医療ケアの必要な子どもがいますから、そのための物品の調達や準備が必要です。治療のためにカテーテルが入ったまま退院中の子ども数名いましたので、自宅でのカテーテルの消毒やテープ類が間に合っているかを確認しました。また、沿岸部の病院に通院中の子どもたちの親から、「飲み薬が足りなくなつた」と処方依頼があり、薬の種類や量を、担当関係者を探して確認しました。

しかし本当の意味で混乱が始まったのは、13日の原発事故の後です。必要あつての外来治療中でも、避難のために福島を離れざるを得ない子どもが数名いました。その子らのご両親に、治療に必要な情報が書かれた紹介状を渡しながら、私は「どうか

無事に治療が完遂できますように」と心から願いました。

看護師としてできることを

地域でのボランティア―避難所での様々な光景

外来機能が復活するまでは、夜勤もやりました。原発事故が発生してから、勤務医や看護師に対して「40歳以下は避難するよ」に」という指示がありました。私はそれには該当しませんでしたので残りました。そうなる手薄となった部署・体制を皆で補う必要があります。それでも規定にしたがって休日もいただきました。しかし、休日といつても被災前のようにゆつくりする気分になれません。少しだけ身体を休めると、同僚と一緒に近くの避難所を回りました。血圧計や体温計、自分の食糧（おにぎりとお茶）を持って出かけました。

避難所で小学生や中学生の子どもたちに何が欲しいか尋ねた時、その子たちが「服」と答えたことが印象的でした。着替えもなく非難している子供もたくさんいたのです。そこで同僚と、自宅にある衣類を持って行ったりしました。またある避難所では、入院治療中だったという男性が胸を開けて見せてくれたのですが、その胸元にはテープが貼ってありました。たぶんCVCカテーテルだと思われる点滴チューブを抜き去られただけで、ともかく避難してきたようです。また、寝たきりのご老人が段ボールで囲われた中で横になっていました。ご家族がおむつ交換などする際に周囲の人に気づかなくて、段ボールで囲んでいたのです。数日後にそのご老人が遠方に住む子どもさんの所に移った、と避難所の管理の方から聞いて、とてもホッとしました。また、体育館の避難所

には、犬などのペットと一緒に避難している方々もたくさんいました。ペットもたいせつな家族なのだと思います。ある避難所を訪れた時には、全員がマイクロバスで近くの温泉に入浴に行っておりました。お風呂に入れて、と思つて本当に安堵しました。小学校に避難していたおばあちゃんが「食べ物もあるし、戦争の時よりいいよ」と、家族からの差し入れの針仕事をしながら、やさしい笑顔で話されていました。

私が訪問した避難所はほんの一部であり、そこで出会った方々も、避難された膨大な数の方々の中のほんの少しの人でしたが、たくさんの方々の得難い経験をさせて頂きました。

院内患者会

「雪うさぎ10西の会」は2006年6月に設立した、移植患者と家族と医療者の会です。設立から毎年、総会や芋煮会などを行ってきました。重大な病気や厳しい治療を乗り越えた患者さんたちというのは強いものです。震災から3か月後の2011年6月には、いつものように総会を開催しました。でも思えば「いつものように」というのは少し違っていたかもしれません。それ以上に、その年の開催にはたいせつな意味があつた気がします。そしてその後も年1回の総会と、がん患者チャリティイベントであるリレー・フォー・ライフ福島に毎年参加しています。2016年には10周年の記念イベントも開催され、記念誌も発行されました。その記念誌は、患者さん達が闘病に関する事、今の自分のことなどを寄稿しているのですが、震災当時に移植治療を受けた患者さんからの寄稿もあります。一部を紹介します。

『東日本大震災が発生した当時、私は数週



例会（14回目の記念写真） リレーフォーライフに参加 10周年記念誌



間後に移植を控えた渦中にいた。未知なる手術へと取り巻く状況を直視しながら、抱いていた不安がさらに増殖している自分。今でも鮮明に覚えている。しかし、そんな思いを拭拭するかの如く医療スタッフが一丸となり震災前と変わらぬ対応により不安を一掃させてくれた』

当時の病棟スタッフの患者さんに対する思い、そしてそれを感じとってくれている患者さん。その絆が表れていると思っ、感慨深いです。前出の小川一英先生の内容と繋がっています。

小児病棟の被災

当時の小児病棟は現在のきぼう棟4階にありました。震災直後は棚から物が落下した等はありませんでした。ただ、水が止まり、検

査が出来なくなり、治療などの延期もありました。震災当日は家族からの移植予定のAちゃんがクリーンルームに入室しました。翌日から前処置開始の予定でしたが、震災を受け移植延期となりました。主治医からの丁寧な「安全に移植を行うために、環境がある程度整ってから」という説明に、母親もAちゃんも不安を感じている様子もなく、前処置が始まるまでの期間もクリーンルームで穏やかに過ごしていました。Aちゃんの母親によれば、自分たちの今の状況よりも、ともかく震災の被害の大きさに驚いていたそうです。Aちゃんはその後数日遅れて前処置を開始し、移植も無事に終えることが出来ました。入院中の子どもたちは、

治療中や、治療を予定していた子たちでしたが、カテーテルの管理や感染予防などの意味からも、家に帰るより病院の環境の方が安全であったこともあり、多くの子どもたちはそのまま入院を継続していました。13日には原発事故もあって、特にご家族は病院の環境に安堵されていました。

では、医療者側の特に医師はどのような思いだったか、現小児腫瘍内科の佐野秀樹医師から当時のお話を伺いました。小児科の医師たちは、入院患者、外来患者の対応以外にも、県内の医療派遣にも参加し、避難所などでの乳幼児の問題への対応にも取り組んでいました。また、県内の小児科医師間でメーリングリストを活用し、県内各地の情報の共有や、間違った情報のチェック、正しい情報の提供などに努めたということです。その当時のメールをいただきましたので、一部ご紹介します。

小児科先生各位様

各所から続々とメールが寄せられ、熱い思いを持った同志が子供たちを救おうとそれぞれの立場で懸命に働いております。グループの垣根を越えて、さらに病院の壁を越えて協力しあう体制となり、ともすると各専門分野でバラバラになりがちであった小児科が、熱い思いでひとつにまとまったよう、軽い高揚感を感じます。

ところで、我が血液腫瘍グループの近況を報告するのを忘れていましたので、簡単にご報告申し上げます。現在、病棟に22名の血液腫瘍疾患の患児が残っており、治療を継続中です。菊田敦先生（現小児腫瘍内科部長）を中心に、先生方が交代で診療に当たっております。さすがに、

今週化学療法をおこなったのは数人ですが、来週から本格的に、化学療法を再開したいと思っております。

また、造血細胞移植予定の児もおります。この子はMLL遺伝子関連の急性リンパ性白血病で骨髄移植後再発し、その後化学療法に抵抗性でしたが、ボルテゾミブという薬剤を使用した化学療法でやっと寛解にはいったところです。もちろん深い寛解にはいつているのは間違いないので、早急に移植治療を行いたいと考えております。また、この方はA県のほうから、当科でのHLA半合致造血細胞移植を目的に、福島まで来られた方で、この移植法自体が東日本においては当科でしかできない治療ですので、患者さんのほうからも地元へ帰るとい話はありません。そこで、断水が回復し、薬剤の見込みがたつたら来週から移植前処置を開始したいと思っております。

この時期に、何で移植なんか？と思われる方もおられるかもしれませんが、わずかなタイミングを逃すと駄目になってしまう人もいます。我々のチームは菊田先生を中心に、世界水準での治療を行うべく日夜奮闘しております。震災や、原発の件はすでに起こってしまったことなのでいくら悔やんでもしょうがありません。

我々のできることは目の前の患者さんの治療です。これからは攻めの姿勢で、治療が後手にならないようにしていきたいと思えます。避難所への物資の調達などは、B先生を中心に、腎グループの先生方、および大学院研究生の皆さん、Cさんなどが手分けして活動していらっしゃいますし、D先生やNICUの先生方も積極的に動いていらっしゃいます。私自身は、病棟や外来の対応などでだんだん動きがとれなく

なっていました。

心苦しいかぎりですが、協力できる範囲で協力していきたいと思っております。ただ、これからやることは山ほどあります。PTSDや急性のストレス障害に対する対応。避難所での感染予防。

母親の育児不安への対処。予防接種。薬不足によるアレルギーの増悪への対処。放射線による健康被害の発生のチェック。etc.:

どんな医療介入が必要になるかよく考え、問題が発生する前のある程度予測的に対応していければと思います。これからもみなさんのご協力が大変重要になります。

福島に希望の光が灯るまで頑張っていきたいと思います。

振り返つて思ふ事。これからへの想い。

震災後から、私はHCTC（造血細胞移植コーディネーター）として働いています。移植治療には不思議な魅力（と言っては語弊があるかもしれませんが）があります。患者さんだけでなく、患者さんのためにHLAの検査を受けてくださる方、そしてドナーになってくださる方、そしてご家族からの熱意というエネルギーを深く感じます。看護師生活の多くの時間を、移植医療のチームの一員として関わらせて頂いている事に感謝しています。しみじみ、移植治療は平和の上に成り立つのだと思います。震災の時に感じたことをずっと忘れることなく、今後も微力ながら移植医療に貢献できたら幸せです。

いま、世界中が新型コロナウイルス感染症の脅威にさらされています。化学療法や移植治療で免疫が低下している患者さんは、

どんなにか不安な日々を送っている事でしょう。一時も早く平和な日々が戻ることを願って止みません。



あれから10年 —移植医療現場でこれからも

もう10年なのか、まだ10年なのか、気持ちそれぞれだと思いますが、10年後のコロナ禍の今を誰も想像などしていなかったはず。どの学会もそうであるように11月に開催された日本小児血液・がん学会もWEB開催となってしまい、多くの方に福島に来ていただく事が叶いませんでした。会議や研修もWEBになってきた中で、パソコンの画面だけの繋がりがりってどうなんだろう？と直接会えないギャップに不安を感じていました。しかし、私の予想に反して、パソコンの画面から届く、あるいは届ける「言葉」の力に私だけでなく、多くの方が「言葉と共に届く気持ち」を感じていると思います。

東日本大震災、その後も日本各地で多くの災害があり、そして今のコロナ渦・・・直接会えなくとも、人との繋がりを感知取れる環境でこそ、人は生きていくことが出来るのだと思っております。私自身も移植治療

に関わる中で、なるべく接触の機会を回避しながらも、患者様、ドナー様、ご家族が、今までと変わらず安心できる環境で過ごせるようにと心掛けています。移植医療の現場にいる限り、感謝の気持ちを忘れずに、微力ながら貢献していきたいと思っております。

安齋 紀さん…2020年12月1日

インタビューに応じていただきました方々、本当にありがとうございました。

これまでの登場…(所属は全て震災時)

一回目(ひろば1907号)

折原勝巳さん(日本骨髄バンク・ドナーコーディネーター部、ドナー安全

ディネーター部、ドナー安全

末梢血幹細胞移植担当)

二回目(ひろば1912号)

瀧美加さん(日本骨髄バンク移植調整部長)

三回目(ひろば2008号)

坂田薫代さん(日本骨髄バンクコーディネーター部

ト部長)

石澤郁子さん(東北地区事務局/コーディネ

ネーションスタッフ)

つばさのホームページ「日常力」でもご覧いただけます。

<http://tsudasa-no.org/>

日常力 —大災害と日本骨髄バンク たいせつな骨髄バンクネットワークを支える人とシステム まえばがき

非血縁移植によってしか治療法がない血液疾患の患者さんの救命のために、日本全国の移植施設、日本造血細胞移植学会、厚生労働省、世界の骨髄バンクなどの緻密な連絡機構の一部として日々の業務をこなしているのが日本骨髄バンクというシステ

ムです。そのネットワークにとっても突然の混乱をもたらした東日本大震災でしたが、当時骨髄バンクシステムの両翼(ドナーコーディネーター部、移植調整部)にいた職員初め、移植医療のネットワークの大切なポジションにおられた方々に、その時をどう切り抜けたのか、お話を伺いました。

311と日本骨髄バンク —略—

混乱の中で、福島県内で予定されていた非血縁移植は遂行されます。それができたのは、もちろん、混乱の中でありながらドナーさんが提供してくださったからです。その提供者さんと移植を受ける患者さんを無事に繋いだのは、骨髄バンクと移植医療現場とを、伝え、委託し、実際に運ぶ、人々たちでした。混乱の中ではここに関係する人々も、「どうしたらいいか?」と深く逡巡したと思います。しかし直ぐにその迷いや不安感をポケットにねじ込み、ともかく今ベッド上にある患者さんの救命のために、それぞれが足を前に進めました。骨髄バンクが発行するマンスリーレポートVol.38でもその経緯は淡々と報告されましたが、私は可能な限り皆さんに「その時の想い」も交えてもらって、その「どうしたらいいか」のところから語ってもらいました。

そうしてお一人お一人にお話を伺っているうちに見えてきたのは、組織相互のネットワークで成り立つ事業にとって大切なのは「平時」ということでした。日本骨髄バンク事務局の職員も、移植医療の医師や看護師や職員も、それまでの日々営々として日常力を蓄えていたからこそ、いざという時に小回りも大回りもできたのだ、ということを感じさせていただきました。

※「伝え、託し、届ける」へ

長期医療と治療費

—分子標的薬のジェネリックを安心して使い続けるために (3)
分子標的薬のジェネリックの社名無記載について

ＣＭＬ治療のためにジェネリック薬を使用中の三鍋さんから「私が服用しているジェネリック薬だけが、『厚生労働省・薬価基準収載品目リスト』及び後発医薬品に関する情報」に記載されないのはなぜか」という疑問が寄せられました。そこで厚生労働省に「1社だけ社名が掲載されていない理由の解説と、今後はぜひ掲載してほしい」旨の手紙をお送りしました。

へつばさからの質問とお願い文
○「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について（令和2年8月26日）」に、薬価基準医薬品コード429101F1010はメーカー名が記載されていない。

①メーカー名無記載の理由をお知らせください。
②服用する患者が、自身が希望する薬を選ぶために、メーカー名の記載をお願いします。

Newsletterひろば1712号、同1912号を添付※つばさのHPに手紙のPDF掲載

△厚生労働省からの連絡（電話）と会話

まず医政局経済課より「（社名はないが）薬品コードとイマチニブ（一般名）として収載されている」とし、「当事者が薬局などで要望を伝えるために、全社名の記載を」というお願いには、保険局が適当として電話が保険局の担当官に廻されました。以下、保険局担当者さんを「保」、橋本は「橋」。

保 お手紙と添付資料を受け取り、疑問とご要望について理解したと思

います。まず「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報」のご指摘の欄は、最高額の30%以下の統一名収載品として扱うので社名は入らない規定です。1社だけを除外しているように見えますが、それは（この薬で）この範囲に入る金額のジェネリックが1社からしか出ていないから。厚生省としてはジェネリック使用が増えることを歓迎しております。ほかの多くの疾患で、ここに入る薬が複数あるジェネリックもあって、その場合はどの会社も掲載してありません。

また、この一覧は患者さん向けではなく、処方する医師や薬局のような専門家向けです。本来、薬の一覧や値段などの照合は保険薬辞典などが向いています。

橋 理解しました。しかし二つご記憶ください。一つは、これはがん治療薬ですから、自身の服用薬を確認したくて一覧を見た当事者が「メーカー名が無い」ことに不安を感じるのは無理からぬことです。ここに全社名を記載すれば良い事ですから、改善を求めたく、お手紙を差し上げました。もう一つは、これは専門家向けだから、ということなら、当事者はどこをみれば自分により合っていると思う値段（そのメーカー）のジェネリックを確認すればよいのでしょうか？保険薬辞典を見ることがない、医療の素人である患者にはほぼ無理です。一方、知りたいことがあればSNSで検索するのが一般的な時代です。先ず「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報」にたどり着くのは（その気があれば）自然です。

保 この度つばさからのお手紙を読み、その観点を初めて勉強させていただきました。この一覧の改善は2年に1度で、最近完了したばかり。「次には改善」と、いま約束できませんが、認識し、記憶に留めたいと思います。

橋 同時にこれは、血液がんだけではなくがん治療全体を大きく変えた素晴らしい先行薬（分子標的薬）が登場したこと、しかしそれが非常に高く、しかも長期に（人によっては生涯）飲み続けなくてはならない、という「診断と同時に、医療・経済弱者になってしまう人」がたくさん派生した問題でもあります。その流れの中、先行薬の特許が切れたのちに「ジェネリックへの不安を解消しつつ、できるだけ安い値段に設定して発売」された薬があると知ったときには、良い意味で本当に驚きました。それで、この薬について木村先生にご寄稿いただいたり、三鍋さんは「オーハラのイマチニブを使用している当事者として」発信を続けたりしております。

保 要望と経緯を理解しました。「リスト及び情報」は保険局作成ですが、値段も含めた薬の情報発信は医政局です。ご要望は2局にかかるテーマですので、お話は医政局へも伝えます。

橋 ご対応いただき、ありがとうございます。全社名がリストアップされるよう改善をお願いすることは、私達にとつての継続課題でもありません。今後も要望を発信しつつありますので、宜しく願います。

（2020年9月2日、3日）



にぎやかな大通り

橋本明子

9歳で小児ＣＭＬを移植で克服した宮城順さんは、成長期から成人に至るまで「どことなく不調で、体調にも、メンタルにも自信が持てない」日々だったという。それが、小児がん治療後の長期フォローアップに出会い、ホルモン補充療法へとたどり着いた。それで宮城さんは、なんと34歳で声変りを迎えたという。

小児がんもAYA世代も、成人の血液がんも全体が治るようになった。ただ血液がんは「完治」という言葉がなかなか聞けない。それは不調も再発への不安感も長く抱えるということだろう。そして治療を受けて暮らして還っても、心身がいつまで経ってもとに戻らない。周囲を見渡せば予定通りの人生を歩んでいる人ばかり、と見えるかもしれない。

だからこそ、と思う。宮城さんがホルモン補充療法に出会えたのも、仲間たちとの語らいがヒントになったという。支援団体も増え、がん治療を行う病院には院内患者会がある。かつて血液がんを経験した人達も、静かに現在のがん治療の現状を見つめてくれている。つばさの支え手の多くはそのような方々だ。

そして、多くの薬が登場した。でも薬は全疾患の全遺伝子変異や悪化をカバーできるわけではないから、多ければ多いほど成績向上につながる。だからこそ、創薬の領域で尽力している方々になお期待したい。

そうやって見渡すと、血液がんと闘いは、あんがい「孤独な細い道」ではないかもしれない。気づけば私たちは、わりと広くて賑やかな大通りを歩いているようだ。

妊孕性

治療前卵子・精子・卵巣保存 2021年度から国による助成の開始へ

治療前の妊孕性温存に対し、厚労省は21年度から研究事業として助成を開始することを決定しました。これで見せました」という手紙がある。がん治療にお金がかかり、加えて卵子や精子の保存をするとさらに負担がかかる。少子化対策として考えるのはいかがか、という思いもあるが、ともかく若い人たちをサポートしたい。若いがん患者が希望を持つことが出来るように。菅総理がせっかく不妊治療の保険適用を掲げられているので、これまであまり政治的課題に取り上げられていないこの問題も、ぜひ検討を。

つばさの取り組み

「急性白血病の治療の現況」の講演で、血液がん治療は妊孕性が損なわれることが多いこと、治療前の卵子保存について問題意識が高まっていることを聴きました（Newsletterひろば201607号）。そこで、血液がん治療と婦人科の対応についても学習を開始（Newsletterひろば202019号）。また「移植が保険医療で行われる中での妊孕性温存であるから、保険適用であってほしい」という声を受け始めました。（Newsletterひろば202008号）

○2019年6月1日 請願署名提出し、同月厚労省記者クラブで記者会見。

「小児・若年がん治療者の妊孕性（精子・卵子保存）保険適用」の請願を根本匠厚生労働大臣（当時）に提出しました。

○同8月1日より、請願署名を開始。署名数16,253筆（2020年12月1日現在）。

署名は、多くの個人の方からとたくさんの方の移植も行っている病院や小児病院の封筒でも送られてきました。

○2020年1月30日 セミナー：がん治療と妊孕性温存の必要と支援の動き

○2020年11月4日の国会質問

国民民主党の玉木雄一郎議員が「がん治療前の妊孕性温存に保険適用を」の希望に理解を示し、以下のように国会で質問。対して厚労大臣と総理大臣が答弁した記録です。

玉木議員

菅内閣の看板政策の一つ、不妊治療の保険適用に取り組むときに、併せてがん治療による妊孕性温存の保険適用について検討いただきたい。若い世代ががん治療することによって妊孕性が失われることもあり得る。治療する際に精子・卵子の凍結保存がおこなわれることがあるが、卵子では50万円以上かかる場合がある。また、15歳以下だと妊娠や結婚をイメージできないまま治療に突き進んでしまい、卵子や精子を保存できることを知らないこともある。きちんとした助成や保険適用があれば若い世代も希望を持つことができる。小児がんや若年性のがんの治療の卵子や精子の保存も、広い意味での不妊治療ととらえて、併せて保険適用の検討対象に加えるべきではないか。総理はどうお考えか。

田村厚労大臣

がん治療における妊孕性の低下は、大変大きな課題として認識している。いま厚生労働科学研究事業で、妊孕性温存療法を行った方の妊娠や分娩数、妊孕性温存療法の長期検体の保存の体制など情報収集している。受精卵は不妊治療である程度エビデンスがあるが、がん治療ではまだエビデンスが確立されていない。もちろん、妊孕性を温存する必要性はある。これからどう支援をするか、考えて行く。

玉木議員

ぜひ検討していただきたい。卵子保存をした人から「私は、運よく卵子が保存出来ました。でも同じ病気の友人は、保存できませんでした。友人は、私の人生は後悔ばかりと涙を

見せました」という手紙がある。がん治療にお金がかかり、加えて卵子や精子の保存をするとさらに負担がかかる。少子化対策として考えるのはいかがか、という思いもあるが、ともかく若い人たちをサポートしたい。若いがん患者が希望を持つことが出来るように。菅総理がせっかく不妊治療の保険適用を掲げられているので、これまであまり政治的課題に取り上げられていないこの問題も、ぜひ検討を。

菅 総理大臣

田村大臣が答えたように、エビデンスの確立、実際行われている様々な処置の把握・研究を行ったあとで、それを踏まえて保険適用ができるかを検討して行きたい。

○11月12日 東京新聞朝刊に、妊孕性温存と費用の詳細な記事が掲載されました。

記事（右） 東京新聞11月12日朝刊

○11月16日 現厚生労働大臣に保険適用請願書を再提出

「小児・若年がん治療者の妊孕性（精子・卵子保存）保険適用のお願い」なお本請願書は、2016年6月1日に当時の厚生労働大臣の根本匠議員宛て提出した請願と同じものです。写真（右下）東京新聞11月17日朝刊

○また16日は自民党議員連盟による要望書の提出もありました。議連による要望は①不妊治療をおこなうための職場等の環境整備支援②不妊治療と仕事の両立できるよう社会的機運を高めるよう支援③小児・AYA世代の妊孕性温存の助成を国としても支援④不育症について経済的支援、精神的負担をケアの充実、の4点です。

○11月17日：助成開始の報道

「厚労省は21年度から研究事業として助成を始める。がんに限らず再生不良性貧血など治療で生殖機能の低下が予想される疾患の患者が対象」（毎日新聞：11月17日朝刊）。同じ記事に「国が経済支援に踏み切るならありがたい。最終的には公的医療保険の適用を目指してほしい（後藤千英さんのコメント。紙上では匿名）」と囲みで添えられています。

経済的な問題ももちろんですが、精子・卵子・卵巣は温存できるという「可能性」、その情報に気づかないまま治療が開始してしまう人があってはならないと思います。助成が決定されたことは素晴らしいことです。日本は国民皆保険制度がある国。やがて妊孕性温存が保険適用されるよう、つばさはこれからも願い続けていきます。



署名の封筒



要望書提出：左から伊藤孝恵参議院議員、日比美咲名古屋市長議員、玉木雄一郎衆議院議員、田村憲久厚生労働大臣、NPO法人つばさ・橋本、後藤千英さん

2020年 つばさ主催・共催フォーラム&セミナー

○9月5日(土)

NPO法人血液情報広場・つばさ主催フォーラムin奈良WEB版
血液疾患～基本をおさえよう、なんでも訊こう～

※本紙に全記録を掲載

参加方法：YouTube つばさチャンネル

座長：奈良県立医科大学附属病院腫瘍センター 吉井 由美先生

司会：NPO法人 つばさ 橋本明子

講演：「血液がんの基本理解」 吉井由美先生 / 「急性リンパ性白血病」小杉 智先生(市立豊中病院)「骨髄性腫瘍(骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病)」花本 仁先生(近畿大学奈良病院) / 「慢性骨髄性白血病・MPN(真性多血症、骨髄線維症、本態性血小板血症等)」久保 政之先生(奈良県立医科大学附属病院)「多発性骨髄腫」魚嶋伸彦先生(京都第二赤十字病院)「リンパ腫(非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病)」進藤岳郎先生(京都大学医学部附属病院)

発言：「がん治療経過中に必要あって行う精子保存・卵子保存適用を」後藤千英さん

技術協力：小林洋大さん(マルコテクノロジー株式会社) 進行協力：小瀬良克也さん(骨髄増殖性腫瘍患者・家族の会(MPN-JAPAN)) / 新井辰雄さん(院内患者会世話人連絡協議会(HosPac)) / 田村英人さん(慢性骨髄性白血病(CML)患者・家族の会)

○8月22日(土)

ヤンセンファーマ株式会社/NPO法人つばさ・共催セミナー
「血液がんを学ぶ

～多発性骨髄腫・医療者とのコミュニケーション」

司会進行：NPO法人血液情報広場・つばさ 橋本明子

講演：「多発性骨髄腫の検査の見方とポイントについて」竹迫直樹先生(国立病院機構 災害医療センター) / 「医療者とのコミュニケーションのヒント」渡邊清隆先生(帝京大学医学部内科学講座) / パネルディスカッション(司会：橋本)

○7月11日(土)

つばさフォーラムin大阪

血液疾患～より良い治療とより良い治療

座長：近畿大学医学部附属病院 血液・膠原病内科

松村 到先生

司会進行：NPO法人つばさ 橋本明子

講演：「血液がんとはどのような病気か」松村 到先生 / 「急性リンパ性白血病」小杉 智先生(市立豊中病院) / 「骨髄性腫瘍(AML、MDS)」花本 仁先生(近畿大学奈良病院) / 「CML、MPN」石川 淳先生(大阪国際がんセンター) / 「多発性骨髄腫」柴山浩彦先生(大阪大学医学部附属病院) / 「リンパ腫」伊藤量基先生(関西医科大学附属病院)

経験：宮城 順さん(小児CML) / 齊藤治夫さん(CLL) / 稲葉 恵美さん(CML) / 小瀬良克也さん(MPN) / 後藤千英さん(MDS)

○11月7日(土)

特集セミナーALL

「急性リンパ性白血病」～基本から学ぼう&じっくり考えよう

会場：フクラシア八重洲 つばさチャンネルで同時発信

司会進行：NPO法人血液情報広場・つばさ 橋本明子

進行協力：院内患者会世話人連絡会(HosPac) 新井辰雄さん

I 基本を学ぼう — ALLの特性とその最適な治療選択について

講演：造血と疾患の基本、治療法の現況、新薬の開発動向
金沢医科大学病院 血液免疫内科 水田 秀一先生

講演：小児ALLの特性と治療

国立成育医療研究センター・小児がんセンター 移植・細胞治療科 加藤元博先生

II 情報を得よう、共に考えよう

○乗り越えて、いま

・9才で移植後、悩み続けた心身の不調に性腺ホルモン投与“34歳で声変わり?!”そして今フルマラソンにも挑戦中 宮城 順さん

・16歳でALLを化学療法で克服。無我夢中で乗り越えた日から18年。いまスポーツや再開したピアノを楽しんでいます。 齊藤裕子さん

・61歳でT細胞リンパ芽球性白血病を罹患。さい帯血移植で克服しました。いまワクチン再接種の環境改善に取り組んでいます。若尾直子さん

・17歳でALLを診断。非血縁骨髄移植で克服した後、あとに続く人たちの支えになろうと理学療法を志しました。

新潟医療福祉大学ロコモティブシンドローム予防研究センター / 新潟リハビリテーション病院 北村 拓也さん

講演：ホルモン補充療法 心身の不調とホルモン不足の関係、対策としてのホルモン補充療法

北里大学病院内分泌代謝内科 高野幸路先生

○質疑応答：疑問や不安を言葉にしよう、共に考えよう

講師の先生方、ご参加の皆さん

NPO法人血液情報広場つばさ 2020年特集セミナー
基本から学ぼう&じっくり考えよう
急性リンパ性白血病

WEB開催に変更する可能性があります。
変更の場合はつばさのホームページ、
Facebookでお知らせします。

日時 2020年11月7日(土) 13時~17時
会場 フクラシア八重洲

参加費：お1人1,000円
※おとなでもご参加いただけます。
※お子様は無料です。
※参加申し込みが定数です(要予約)。
※新型コロナウイルス感染症に注意してください。

血液疾患は病気本体も治療法も複雑でわかりにくく、治療期間が長いのが特徴です。急性リンパ性白血病(ALL)も複数の遺伝子の異常がみつかり、単一の病態ではありません。ここではALLについて疾患の基本から学び、治療法の現況、新薬の開発動向、そして年代により必要な対応などについて掘り下げてお話しします。
基本を理解した上で様々な疑問や不安感も遠慮せず質問用紙に書いてください。ほかの方からの質問への講師による応答・アドバイスを皆で共有しましょう。そして、疾患を克服し自分らしい暮らしを送る仲間のお話からも、たくさん情報を得てください。

司会進行 NPO法人血液情報広場つばさ 橋本明子
進行協力 院内患者会世話人連絡会(HosPac)代表 新井辰雄さん
(37歳でALLに、造血幹移植で克服して18年目に社会復帰)

I 基本を学ぼう — ALLの特性とその最適な治療選択について

講演：造血と疾患の基本、治療法の現況、新薬の開発動向 金沢医科大学病院 血液免疫内科 水田 秀一先生
講演：小児ALLの特性と治療 国立成育医療研究センター・小児がんセンター 移植・細胞治療科 加藤 元博先生

II 情報を得よう、共に考えよう

○乗り越えて、いま
・9才で移植後、悩み続けた心身の不調に性腺ホルモン投与“34歳で声変わり?!”そして今フルマラソンにも挑戦中 宮城 順さん
・16歳でALLを化学療法で克服。無我夢中で乗り越えた日から18年。いまスポーツや再開したピアノを楽しんでいます。 齊藤 裕子さん
・61歳でT細胞リンパ芽球性白血病を罹患。さい帯血移植で克服しました。いまワクチン再接種の環境改善に取り組んでいます。 若尾 直子さん
・17歳でALLそして非血縁骨髄移植。これからは理学療法士として、大学教員として、返して。
新潟リハビリテーション大学/新潟医療福祉大学ロコモティブシンドローム予防研究センター/新潟リハビリテーション病院 北村 拓也さん

講演 ホルモン補充療法
心身の不調とホルモン不足の関係、対策としてのホルモン補充療法
北里大学病院内分泌代謝内科 高野 幸路先生

○質疑応答 疑問や不安を言葉にしよう、共に考えよう 講師の先生方、ご参加の皆さん

NPO法人血液情報広場つばさ
03-3207-8503(複製日を除く月~金 12時~17時) http://tsubasa-npo.org/
セメダイン株式会社、アリスコム・マイケル・スワイブ株式会社、ハルティスファーマ株式会社、アソビ(合同)株式会社、協和ケイヨーエス株式会社、新田薬品工業株式会社、大塚薬品工業株式会社、アムジオン株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、大塚製薬株式会社、日本製薬株式会社、中外製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社、シノバイオ製薬株式会社、富士製薬工業株式会社、ムフアファーマ株式会社、マッシュフィールド株式会社

○1月30日(木)

つばさ「がんと妊孕性」セミナー

第1回：がん治療と妊孕性(精子・卵子保存)の
必要性と支援の動き

総合司会：NPO法人つばさ・橋本明子

講 演：中塚幹也先生(岡山大学大学院保健学研究科教授、
岡山大学病院リプロダクションセンターセンター長)
/大杉夕子先生(兵庫医科大学医学部附属病院血液内
臨床准教授)/宮川サトシさん(漫画家『母を亡くし
た時、僕は遺骨を食べたいと思った』作者)/ほかに
乳がん経験者/

発 言：日比美咲さん(名古屋市長議員)

○5月30日(土)

フォーラムWEB配信版

「血液疾患～基本理解と診断からの過ごし方」

座 長：東京女子医科大学病院血液内科 田中 淳司先生

司会進行：NPO法人つばさ 橋本明子

講 演：「骨髄性腫瘍」志関雅幸先生(東京女子医科大学病院血
液内科) / 「リンパ性腫瘍」萩原将太郎先生(東京女子
医科大学病院血液内科) / 「ホルモン補充療法」関 康
史先生(東京女子医科大学病院高血圧・内分泌科) / 「血
液がん治療後の過ごし方」濱口香菜子看護師(北海道
大学病院血液内科病棟)コメント：小寺良尚先生(公財)日本骨髄バンク理事長/高梨美乃
子先生 日本赤十字社血液事業本部技術部次長お 話：山本 京さん(AML) / 宮城 順さん(小児CML) / 後藤千英さ
ん(MDS) 矢萩淳さん(MM) / 吉村美恵子さん(CML)ひ と 言：(田村英人さん(CML・いずみの会) / 齋藤治夫さん(CLL
患者会) / 若尾直子さん(ワクチン再接種・山梨がんフォー
ラム) / 小瀬良克也さん(MPN-JAPAN) / 新井辰雄さん
(HosPac)

つばさへのご寄附、いつも本当にありがとうございます。

誰にとっても想定外となった2020年。つばさも時に逡巡して、立ち尽くすこともありました。でもこうして温かいエーに支えられて、医・薬の情報発信のためのフォーラム開催やNewsletterひろばの発行、新規治療薬開発のための治験のお知らせへの協力、待ち望んでいる薬の「早期承認の行政へのお願い」、骨髄バンクや献血推進の啓蒙、等々を進めることができている。つばさにとって正会員は力、ご寄附は温かい励みです。これからもつばさに関心を寄せ一緒に歩いてください。

◆つばさ寄付者名簿

2020年8月7日～12月2日

柿木 康孝	鈴木 基仁	朝比奈 恵津子	鈴木 智
宮川 亜希子	金子 靖子	鳴海 久代	関根 隆博
大谷 秀和	金子 英子	古谷 一美	高野 幸路
北村 生夫	田代 貴代	木野 豪	ALL セミナー参加者有志
原 雅道	蓮原 慶典	前田 和治	竹谷 なおみ
牛尾 茂	荒木 光子	中畑 龍俊	北川 誠
阿部 昭利	高久 史磨	大原薬品工業株式会社	

つばさの振込先

・郵便局 00190-6-370078

・銀行 三菱UFJ銀行市川駅前支店(普通)3812109

ほか匿名希望の方々
敬称略で失礼いたします。

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
技術協力：マルコテクノロジー株式会社

〒162-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町533
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、 Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社、
大原薬品工業株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、協和キリン株式会社、
アッヴィ合同会社、アムジェン株式会社、日本新薬株式会社、大塚製薬株式会社、
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、武田薬品工業株式会社、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、
マーシュ・フィールド株式会社、アステラス製薬株式会社

広報のページ

共に明日へ



**アムジェン株式会社、
2020年4月1日誕生。**

アムジェンは、1980年に米国カリフォルニア州で創業し、
本年40周年を迎えます。今日、全世界のアムジェングループ企業では、
22,000人のスタッフがアンメット・メディカル・ニーズの
高い領域において挑戦を続けています。

AMGEN 40
Our Mission **To Serve Patients**
患者さんのために、今できるすべてを

会社概要はwww.amgen.co.jpをご覧ください



たった一度の
いのちを
歩く。

Gyowa KIRIN

協和キリン株式会社



命を明日につなぐ。希望は世界中にある。
課題と国境を超えて、人々の明日をひらく製薬会社、ヤンセンファーマ。

ヤンセンファーマ株式会社
www.janssen.com/japan

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Janssen-Cilag

オンコロ がんと・ひとを・つなぐ

がん情報サイト「オンコロ」
は、治験・臨床試験を中心と
する、がん医療情報を患者さん・ご家族・またがん医療に
関わる方々に対し発信してい
ます。



オンコロ <https://oncolo.jp/>

オーファン
ドラッグ事業

ジェネリック事業の発展と共に
難病治療薬の開発へ

ジェネリック
医薬品事業

慢性骨髄性白血病(CML)においても

ジェネリック医薬品で**医療費が
軽減**される時代です。

白血病とジェネリック
慢性骨髄性白血病とジェネリック <https://cml.ohara-ch.co.jp>

医療現場の願いを形にかえて

大原薬品工業はオーファンドラッグの
開発を推進いたします



OHARA 大原薬品工業株式会社

■本 社 〒520-3403 滋賀県甲賀市甲賀町鳥居野121-15 TEL.(0748)88-2200(代)
■東京本社 〒104-6591 東京都中央区明石町8-1 聖路加タワー36階 TEL.(03)6740-7701(代)

お客様相談室 **0120-419363** 9:00~18:00 (月~金曜日(祝祭日を除く))
(フリーダイヤル)

<http://www.ohara-ch.co.jp>