Newsletter ひろば

2021 年 12 月

Newsletter ひろば　2021 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 血液がん治療：
血液がん（造血器腫瘍）の治療－過去・現在・そして未来 A Story of My Forty Years as Hematologist ..... 岡本 真一郎 先生　2 P

がん・生殖医療　最前線の医師を訪ねる：
産婦人科医として、がん治療医として　為すべきことに全力で取り組み続けて、現在 ..... 鈴木 直 先生　14 P

特集 妊孕性と小児がん：
小児がん治療における妊孕性温存のタイミング －男子と女子、それぞれの妊孕性と治療の影響 ..... 清谷 知賀子 先生　34 P

特集 移植とドライアイ：
血液がん治療による眼科的合併症への対応 ..... 小川 葉子 先生　42 P

特集 再生医療 難治性脱毛症：
再生医療による革新的な脱毛症治療の開発　一般の脱毛症治療から難治性脱毛症への発展可能性について ..... 武尾 真 先生　50 P

血液がん闘病の手引き ..... 56 P
2021 年つばさ主催・共催フォーラム ..... 60 P
正会員のページ ..... 62 P
コーヒータイム：順送り ..... 橋本 明子　62 P
ALL の会（仮称）ができました　目指すのは、ALL 仲間たちとの交流、つばさ支援基金の再興、みんなの再生医療の応援 ..... 63 P
広報のページ ..... 64 P

巻頭言

NPO 法人血液情報広場・つばさ　理事長　橋本 明子

○岡本真一郎先生に「血液がん（造血器腫瘍）治療－過去・現在・未来－」についてお話いただきました（7／17つばさ定例フォーラム）。血液がんとは何か、いまの治療法の最前線、未来（近い将来）の展望など、理解が進みます。（2ページ～）

「しかし、どんなに医療が進歩にしても、・・・個々の患者さんの人生に最適な医療を考えてくことを忘れてはならないと思います」と結ばれていることが、とても印象的です。

○血液がん治療中の患者さんが、自分の薬の情報に簡易にたどり着けるよう、「血液がん薬剤一覧表」を作成し、WEBサイトに公開しました。その一部を見ていただけるように56ページに掲載しました。

本一覧は、つばさ理事の吉村さんが手間と時間をかけて作成しました。この一覧は定期的に見直し、新しい薬剤が登場すれば直ぐに加えていく予定です。「この薬もあった方が良いのでは？」など、お気づきの点がありましたらご連絡ください。

○つばさでは、骨髄異形成症候群・MDSについての情報サイト、「Tsubasa Round Table MDS」を作成しました。http://mds.co-suite.jp/（58ページ）

サイトはまだ出発したばかりです。これも掲載したらどうか、「血液がんの患者さんも診ます」というクリニックのご紹介など等、ぜひお寄せください。

○第2回・つばさ「がんと妊孕性セミナー」でお聴きした、鈴木 直先生の「がん・生殖医療　取り巻くさまざまな環境、解決すべき課題」（14ページ～）、**清谷知賀子先生の「小児がん治療における妊孕性温存のタイミング」**（34ページ～）**が掲載されました。**

がん治療の妊孕性温存に関わるたくさんの医療やシステムについて、理解を深めて、政治、行政、報道にも協力をもとめながら、がん治療における妊孕性温存への保険適用を求めていきたいと思います。

○「GVHDのドライアイには、免疫抑制剤入りの点眼薬が効果的ですが、いまは未だGVHDによるドライアイの治療としての保険適用はありません」（慶應義塾大学病院 小川先生 7／17つばさ定例フォーラム）。（42ページ～）

せっかくの効果的な点眼薬、できるだけ早期に保険適用されるよう皆で働きかけて行きましょう。

○理化学研究所の武尾真先生より、「毛根再生は数年以内に実用化され、小児がん治療などで発生する難治性脱毛症にも遠くない時期に適応されると思います」と心強い研究成果を伺うことができました（7／17つばさ定例フォーラム）。また武尾先生は「みんなの再生医療」という考え方で研究を進めてきました、ともお話されました。（50ページ～）

長年の私たちの願いが実ろうとしています。ただ研究開発にはたくさんの費用が必要であることは想像できます。結成されたばかりのALLの会（仮称）の仲間達も、この「みんなの再生医療」という軽やかなフレーズのもと、協力の環を広げていこうとしています。（63ページ）

特集
血液がん治療

血液がん（造血器腫瘍）の治療 ―過去・現在・そして未来
A Story of My Forty Years as Hematologist

慶應義塾大学医学部
岡本真一郎先生



岡本先生のお話で楽しいのが、慶應義塾大学への母校愛。この度のフォーラム会場がたまたま早稲田だったこともあって、ご講演の開始は「早慶戦」でした。「今日はこうして早稲田に来ていますが、私は小学校から慶應なので早稲田の地域に入り込むと敵地侵入の気分です。早稲田に来るのもたった2度目。早慶戦でも早稲田の席にはまず座りません(笑)」。

ちなみに、その「たった2度」の1度目もつばさのフォーラムでした。（橋本明子）

プロフィール
1979年慶應義塾大学医学部卒業。1983年慶應義塾大学大学院医学研究科 博士。85年よりエモリー大学（米国）留学、86年米国医師免許取得、87年より臨床に携わる。89年フレッドハッチンソン癌研究所研究員を経て、慶應義塾大学内科学に復帰。90年東京大学医科学研究所病態薬理学研究部、93年慶應義塾大学医学部血液・リウマチ内科、2002年同准教授、09～20年慶應義塾大学血液内科教授。20年より医学部名誉教授。

まえがき

小血液がんの治療について理解を進めていただくために、血液がんの治療の歴史を振り返ってみようと思います。ちなみに図1の左の写真は1979年（私は右端）、右の写真は2019年（私は左中央）で私が退任するころです。この間が40年ですが、人によく髪は白くなったけれどもあまり変わってないね、と言われます。このように、私はあまり変わりませんでしたが、造血器腫瘍の治療は大きく進歩しました。

造血機能と血液がん

・血液細胞はなぜ枯渇しないのか

血液は、骨髄という骨の中の空間にある組織で造られます。骨髄の中に、図2の左下に描かれている多能性造血幹細胞と呼ばれる細胞があります。これが、皆さんもよくご存じの白血球、血小板、赤血球、そして形質細胞やリンパ球など生命の維持に極めて大切な細胞に分化増殖して様々な血液細胞が作られます。つまり、多能性幹細胞から直ぐに成熟した細胞ができるわけではなく、図のように白血球、血小板、赤血球に成長する細胞とリンパ球に成長する細胞に分かれて、それがだんだん枝分かれをしていってさまざまな細胞ができていきます。

それなりの数の多能性造血幹細胞があり、必要に応じて血液を造っているわけです。さらに造血幹細胞にはもうひとつ非常に重要な機能があります。それは自分自身を複製する能力です。ですから盛んに血液を造っていても、血液の病気にならなければ人間の体は死ぬまで、様々な血球の数を一定に保つことができるわけです。

骨髄の中で多能性造血幹細胞から成熟

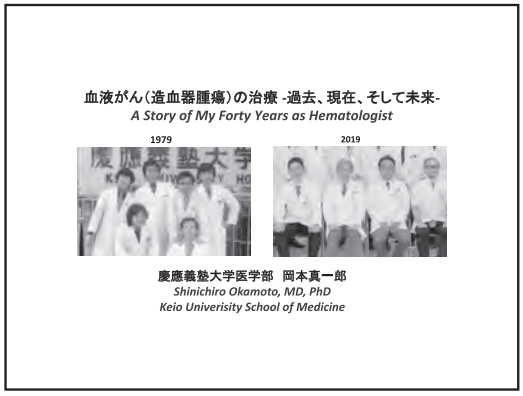


図1

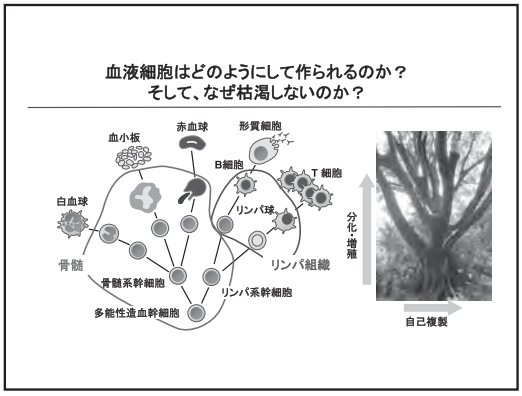


図2

した血球ができる過程は、小学校、中学校、高校、大学へと成長し、大学卒業すると社会に出るのと似ています。その中で、赤血球、白血球、血小板よりもいろいろな機能を持っているリンパ球という細胞は、骨髄を離れてリンパ節や胸腺といったリンパ組織でより高次な教育を受けて、体の中で活躍することになります。図2の多能性造血幹細胞が分化・増殖する過程を見ていただくと、横に大きな枝が育っていって、実がいっぱいになるイメージになります。その意味で、多能性の造血幹細胞、つまり幹の細胞、と呼ばれるようになりました。（図2）

・血液がんの発症

この正常な血液細胞が造られる過程で異常が起こると「血液のがん」を発症します。（図3）具体的にはなんらかの後天的な遺伝子の異常です。

例えば遺伝子の異常が起こって、その細胞の成長が初期の段階で止まって、その成長の止まった細胞が骨髄の中で増えてしまうのが急性白血病です。そのがん化した細胞が増えすぎて、骨髄の中で正常な血液細胞を造る場所がなくなってしまうので、結果として貧血、出血、感染症等が起きて致命的な結果になります。

それが少し成長した段階で同様のことが起きると、悪性リンパ腫という病気になります。悪性リンパ腫はリンパ組織の中で細胞が増殖するので、図3の中の写真のようにリンパ節の腫れや腹部の腫瘤等の症状を起こしてくる病気です。さらに成長を続けてほぼ成熟した細胞（形質細胞）が無秩序に増殖するのが多発性骨髄腫という病気です。多発性骨髄腫以外の血液がん細胞は、ただどんどん増えるだけですが、この多発性骨髄腫の細胞は、もともと形質細胞が持っている免疫グロブリンを造る機能やその他の機能を維持しているという特徴があります。また、グロブリンだけでなく、骨を壊す細胞を活性化する物質を賛成して骨を破壊します。（図3）

以上のことを図2には当てはめてみると、図4のようになります。これで造血器腫瘍は造血のどの段階の異常で起きるかが理解できると思います。急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病は比較的若い骨髄系の幹細胞やリンパ系の幹細胞で起こりますし、少し成長した段階で起こるのが悪性リンパ腫や慢性リンパ性白血病という病気です。そして本当に成熟した細胞に起こる病気が骨髄腫や成人T細胞性白血病ということになります。しかし図の下のほうの多能性造血幹細胞のあたりに、慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性腫瘍という病気があります。これらも造血器腫瘍のひとつですが、その病態はその他の血液がんと比べると少し変わっています。

骨髄増殖性腫瘍には、骨髄線維症、真性多血症、本態性血小板血漿、そして慢性骨髄性白血病があります。これらの血液がんでは、成熟した血液細胞が必要以上に沢山作られるようになります。しかし、それがしばらく続くと、次の遺伝子の異常が起きて、細胞の成長が止まり急性骨髄性白血病の病態になっていきます。つまり、細胞の増殖と分化（成長）の異常が段階を分けて起こるということです。（図5）

たとえて言うと、急性白血病は不良少年です。たちは悪いが、ガツンとやればまだ更生の道はあります。悪性リンパ腫はヤクザです。一見は不良よりはおとなしいけど、実は悪い連中なので、ちょっとうまくやらないといけない。しかしいろいろな方法で抑え込めます。これに対して一番たちが悪いのが骨髄腫で、これはマフィアのイメージです。警察の中に起こった不祥事のようなもので、そう簡単には治せません。

血液がんの治療

私が1979年に医者になったころは、治療法はほとんどありませんでした。その時にあったのは限られた抗がん剤です。図6は抗がん剤がどのようにしてできたかを示したものです。第一次世界大戦の時にドイツ軍が開発をしたマスタードガスという毒ガスがあります。そのナイトロジェンマスタードの分子構造を少し変えて作った薬が、リンパ腫などの治療に広く使われているエンドキサンです。つまり毒から作った薬ということになります。また、オンコビン（ビンクリスチン）はキョウチクトウ科ニチニチソウという植物からとれる毒物ですが、昔はシャーマン（呪術師）が、この毒の量を調整して薬として使ったようです。つまり、最初の抗がん剤は基本的に毒から創られて来たことになります。（図6）

・細胞修復のメカニズム

現在までに、沢山の抗がん剤が開発されました。ただ基本的な作用機序は同じです。これらの抗がん剤が、なぜ血液が

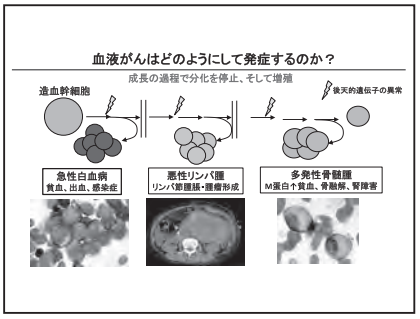


図3

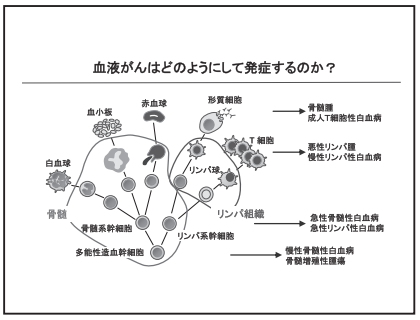


図4

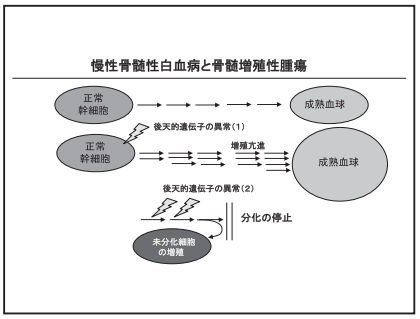


図5

ん細胞により効果を発揮するのかを説明します。

先ず、細胞が分裂するメカニズムを説明します。（図7）細胞には細胞質と核があり、核の中に染色体（DNA）があります。細胞が増殖するときには、染色体が2倍になります。その染色体が細胞の赤道面に2列にまっすぐ並ぶと、それが細胞の両側に引っ張られていき、徐々にふたつに分かれます。そして最後にふたつの細胞になります。実際の細胞の写真をみると、上の左から右へ、そして下へと分裂していく様子がわかると思います。いろいろな抗がん剤があると言いましたが、すべての抗がん剤は、この染色体のDNAを障害するか、あるいは赤道面に並んで染色体を両極に引っ張る糸（微小管）を障害するか、いずれかのメカニズムで血液がん細胞を殺します。（図7）

分裂している細胞を障害するのが抗がん剤ですから、基本的に元気に増殖している毛根や口の粘膜など正常細胞も当然ダメージを受けます。しかし、毒から作った抗がん剤が、正常な細胞より悪い細胞により効くのかはよくわかっていませんが、次のようなメカニズムが考えられています。図8は、正常の細胞が分裂してふたつになる過程（サーキット）を示してあります。細胞のDNAが2倍になり、それが2つの細胞に分配されて分裂が起こる過程には4つのチェックポイントがあります。ここで、DNAに異常が検知されると、その細胞はこのサーキットを回ることができません。異常がある場合は、チェックポイントで止まり、異常が修復されたあとで再びサーキットに戻ってきます。鈴鹿サーキットを回っているレーシングカーがエンジントラブルを起こせば、必ずピットインしてそれを治さないとレースに戻れないのと同じです。できるだけ正確に元の細胞をコピーする力を人間の正常な細胞は持っているのです。（図8）

では、血液がんの細胞でこの機能はどうなっているのでしょうか。図9の上が正常な細胞、下が血液のがん細胞です。先ほど述べた〝チェックポイント〟を壁で示してあります。正常細胞では、DNAに障害がある細胞は高い壁を超えることができずにそこで止まってしまいます。しかし血液がん細胞ではその壁自体が低くて、DNAに障害があっても「まあいいや」として、その細胞が分裂するところまで進んでいきます。DNAに異常がある細胞が細胞分裂のステージに入ると、赤道面にきれいに並ぶことができずウロウロしてるうちに細胞は死んでしまいます。つまり同じように細胞のDNAを障害するわけですが、それを修復するメカニズムが正常細胞と異常細胞の違いをうまく利用して、抗がん剤はより強く血液のがんに効くと考えられています。（図9）

この仕組みを利用したのが化学療法です。経験のある方はおわかりと思いますが、化学療法は1ヶ月、2ヶ月などと長期に渡ってやることはありません。ほとんどの場合が1週間の投与、しばらく間が開いて、また次に1週間というように間欠的におこなわれます。その理由は、正常細胞の修復に必要な時間を稼ぐということにあります。つまり、化学療法は、正常の細胞はDNAの障害を修復できるが血液がんの細胞は修復ができないことを利用して、最終的に最終的に血液がん細胞を根絶することを目指す治療法ということです。（図10）

化学療法の投与法も進歩しました。図11の球の中に5つの楕円があります。これは急性骨髄性白血病に使うシタラビンとダウノマイシンという薬剤で、リポゾームという脂肪の玉の中に組み込まれています。リポゾームの外側と中側の膜

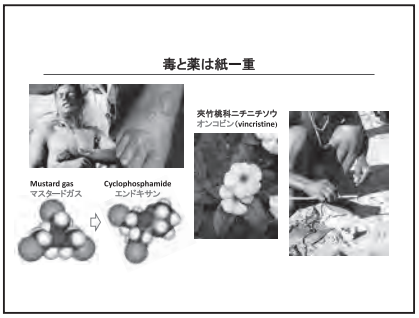


図6

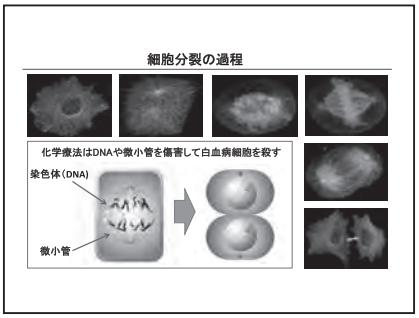


図7

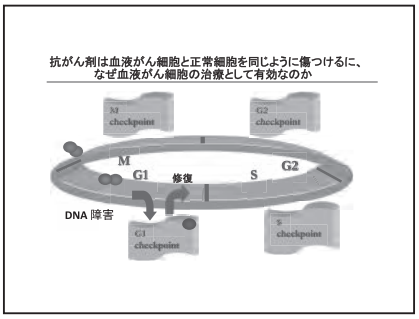


図8

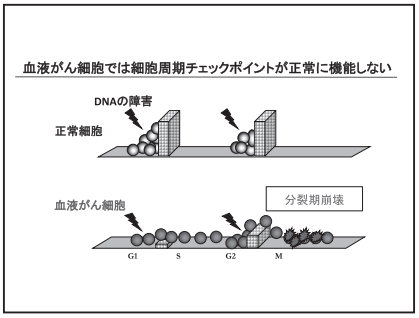


図9

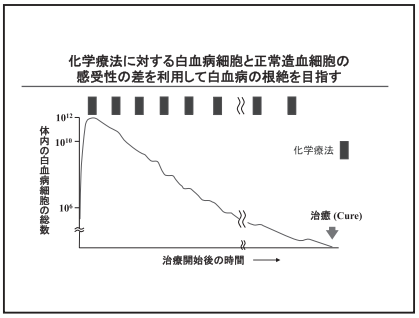


図10

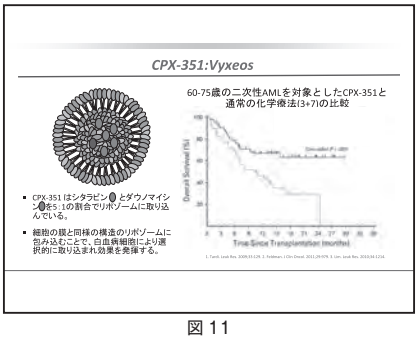


図11

は、正常そして血液がん細胞の細胞膜とほぼ同じ構造ですので、増殖している血液がん細胞に比較的選択的に取り込まれるので、増殖しているすべての細胞がダメージを受けることはないわけです。実際に強い化学治療を受けられないとされていた高齢者使ってみると、臓器や粘膜障害の程度を低下させ、比較的安全に治療ができることができるようになりました。（図11）

造血幹細胞移植

化学療法とともに、今でも盛んに行われているのが造血幹細胞移植です。この移植という治療のアイデアは実にシンプルです。図で説明します。（図12）図の縦軸が治療の効果、横軸が治療の強さです。いわゆる固形がん等の治療では、この図の線が横に寝てしまいます。それは固形がんでは、抗がん剤の量を増やしても、その治療の効果が上がらないことを示しています。しかし、多くの血液がん細胞は抗がん剤に対する感受性が高く、その投与量と抗腫瘍効果の間には相関があります。当然そこにはmore is betterの期待が出てきます。しかし、超えることができない壁がありました。図12のグラフで言えば、左3分の1のあたりにある縦の境界線です。この線を越えると、正常の造血機能を全く失うので、この線を越えて治療を強めることはできませんでした。これまでは、この線を越えない量の治療を繰り返し行い、段階的に細胞を減らしていったわけです。しかし、血液細胞をつくる力を後で取り戻すことができれば、もっと抗がん剤を骨髄以外の臓器に致命的な傷害を起こす手前まで増やすことができます（右3分の1の縦線）。それを可能にしたのが造血幹細胞移植という方法です。（図12）

造血幹細胞を移植する前に、まず非常に強い抗がん剤を大量に投与します。投与時は、体の中には血液がん細胞、正常な造血細胞、その人の体をウイルスなどの悪いものから守っている免疫系の細胞、そして正常な臓器組織があります。この強い治療によって白血病細胞が根絶をされ、その代償として正常な造血細胞も全て破壊されてしまいます。免疫系も造血系の一部なので、当然これも破壊されてしまいます。一方、正常な臓器組織はダメージを受けるけれども、自力で回復できるように量をうまく調整します。次に、大量の抗がん剤投与に続いて、造血幹細胞を点滴で輸注し、破壊された本人の破壊された血液を作る力を、健常な造血幹細胞によって修復するという方法です。（図13）

移植のための造血幹細胞は、骨髄、末梢血、そして臍帯血から採取することが出来ます。採取した細胞はそのまま、あるいは造血幹細胞を多く含む分画を分離し、輸血と同じ要領でバックに入れて患者さんに点滴します。血管に入った造血幹細胞は、自分が行くべきところがわかっていて、骨髄に到達し、そこで造血を開始します。臍帯血の場合は、移植まで凍結保存されます。骨髄や末梢血も凍結保存される場合があります。

造血幹細胞移植が始まったころは、造血幹細胞の提供者（ドナー）は、ＨＬＡという白血球の型が適合した家族に限られていました。しかし今では、公的な骨髄バンクや臍帯血バンク、さらにはＨＬＡが完全に一致していない提供者からの移植も可能となり、移植を必要とするほとんどすべての患者さんにドナーが得られる時代になりました。（図14）

・植片対宿主病（ＧＶＨＤ）

造血器腫瘍の起死回生の治療として、造血幹細胞移植は既に長いことおこなわれてきました。その過程で、唯一克服することができなかったのが移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）という病気です。

移植ではドナーから正常な造血幹細胞をもらって患者さんに入れますが、造血幹細胞と一緒に様々な血球が輸注されます。その中にはＴ細胞が入っています。免疫を司るＴ細胞は自分の体を守る大切な細胞で、ウイルスなど自分でないものをみつけると攻撃を開始します。移植では、このＴ細胞がある日突然、ドナーの体から患者さんの体に入ってしまいます。Ｔ細胞には、その状況を認識する力がないので、患者さんの肝臓や皮膚や腸管、口、肺などを「これは自分のものではない、悪い相手」と認識して攻撃してしまいます。その結果起こるのが移植片対宿主病です。これは移植後の早期死亡、生活の質の低下につながり移植の成功を大きく妨げる合併症です。

・造血細胞移植が創ったもの

それでも造血幹細胞移植は社会に非常に大きなインパクトを与えたと思います。昔の化学療法の時代は、治療は医者と患者さんだけで行っていました。移植が始まって、様々なメンバーがこの医療に加わりました。医者はもちろん、移植医療はナースが大きな役割を果たしますし、眼科や消化器の先生方など多くの診療科の医師、さらに日本に骨髄バンクと臍帯血バンクを立ち上げてくれた多くの民間人と行政の参加と尽力があります。それらが一つに纏まり、素晴らしいチームとして移植医療を確立したことは、非常に大きなことだったと思います。私の40年の医者としてのキャリアの中で、日本全体が一つになって行われた移植治療

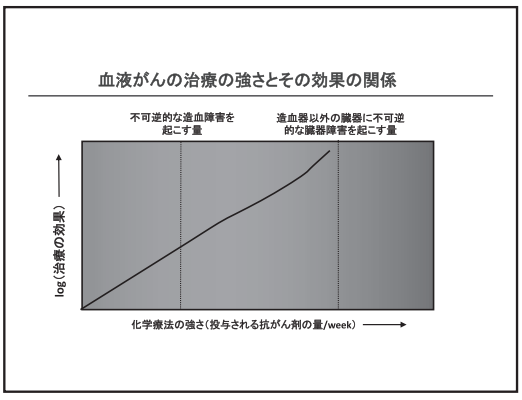


図12

に係われたことは、とても有意義だったと思っています。（図15）

分子標的療法の登場

しかし、造血器腫瘍の治療はさらに進歩しました。その理由の一つは、診断技術の進歩にあります。昔は悪性細胞の形態を診て診断をしていました。それが大きく変わって、形態を見ただけではなく、その細胞の表面抗原、染色体、そして遺伝子がどうなっているかが簡単にわかるようになりました。主観的ではなく客観的に診断ができるようになったわけです。また、固形がんとは異なり、血液がん細胞は末梢血、骨髄、そしてリンパ節などから、比較的簡単に採取して検査にかけられることも、診断技術の進歩に大いに貢献しました。そして、単に診断だけではなく、これらの異常が明らかになることによって、それを標的とした治療法も開発されるに時代がやってきました。（図16）

全ての細胞の構造は同じで、細胞の外側に細胞膜が、中に核があります。細胞膜にはリセプターがあり、何らかの分子が李セプターにつくと、その刺激（シグナル）が細胞の中にある幾つかのタンパクを介して、ＤＮＡがある核に届きます。そして、核に入ったシグナルによって細胞の機能が調整されます。血液がんを含む悪性腫瘍では、様々なＤＮＡの異常によって、シグナル伝達系の分子の機能更新や低下を介して、細胞の分化・成長や増殖・不死化のアンバランスが起こります。その異常となった分子を標的した治療が分子標的療法です。この分子標的療法は、分子量の小さい化合物、抗体製剤、細胞治療の大きく3つに分けることができます。（図17）

・慢性骨髄性白血病／骨髄増殖性腫瘍

分子標的療法最も成功したのは、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）の治療薬（ＴＫＩ）です。ＣＭＬでは、9番の染色体が22番の染色体の一部が相互に入れ替わることで、正常細胞にはないＢＣＲ-ＡＢＬ遺伝子ができ、そこから作られるＢＣＲ-ＡＢＬ蛋白が血液細胞の不死化、異常な増殖を誘導し、ＣＭＬの臨床像が完成します。

これに対して開発されたのがグリベックというチロシンキナーゼ阻害剤です。図18に示すようにＢＣＲ-ＡＢＬ蛋白が異常な増殖を誘導する最初のステップは、ＢＣＲ-ＡＢＬにＡＴＰという分子が結合するところから始まります。その後で、様々な分子が活性化されて、細胞が不死化、異常増殖をきたします。グリベックはＡＴＰがＢＣＲ-ＡＢＬ蛋白に結合する場所にスポッと入り込んで、それから先の様々な分子の活性化を完全に止めてしまいます。（図18）

血液がんの治療では、グリベック後も様々な分子標的薬が出てきますが、これほど成功した薬剤ははまだありません。それはなぜかというと、ＢＣＲ-ＡＢＬがトロイア戦争のアキレスの踵のようなもので、ここを攻めるによってＣＭＬの進行を完全に抑え込めるからです。ＣＭＬでは、すでに同じような分子標的薬が5つほど開発されています。それぞれ副作用もありますが、これらの薬剤によって、ＣＭＬで死ぬことはなくなりました。今は薬による高血圧や腎障害などの注意することが大事な疾患になっています。がん治療薬史上最も成功した薬だと思います。（図19）

骨髄増殖性疾患は細胞が増殖因子を受け取るリセプターの異常によって発症します。増殖因子のリセプターは細胞膜を貫通して細胞外と中に位置しています。エリスロポエチンは赤血球に成長する前駆細胞にくっついて赤血球への分化・増殖を促す増殖因子、トロンボポエチンは血小板への分化・増殖を促す増殖因子です。そのリセプターにはＪＡＫ2というたんぱく質が付いていて、リセプターがエリスロポエチンやトロンボポエチンを受け止めると活性化し、細胞を赤血球や血小板の分化・増殖させていきます。しかし、骨髄増殖性腫瘍では、これらのリセプターに増殖因子が付かなくてもＪＡＫ2が勝手に活性化しているので、無秩序な血液細胞の増殖が起こってしまいます。このＪＡＫ2を抑えようということでできたのが、ＪＡＫ2阻害剤のジャカビという薬です。

図の右は慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）の細胞です。Ｂ細胞は病原体の抗原を認識すると増殖し、その病原体に対する抗体を作ります。その場合、病原体の抗原

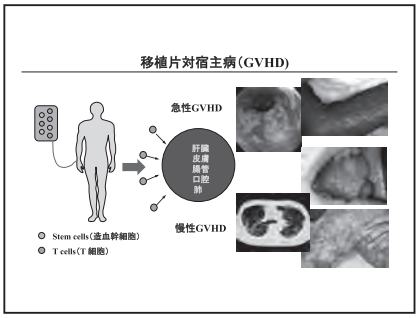


図15



図14

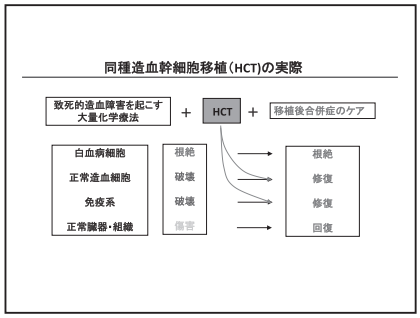


図13

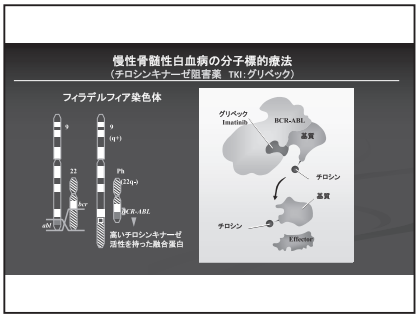


図16

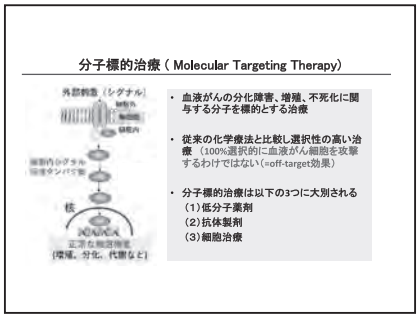


図17

図18

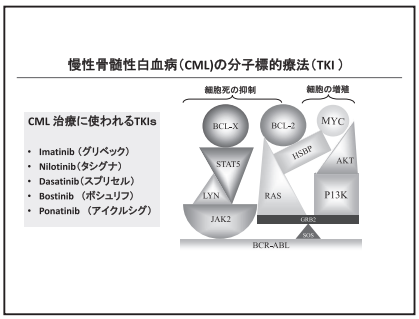


図19

を受容体が認識した後、様々な分子が活性化し、情報がリレーのバトンの様にして核に届き、B細胞が抗体を作るようになります。この過程に位置するBTK分子を選択的阻害するのがブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤であるイブルチニブという薬です。このようにピンポイントで、その細胞が増殖を依存している分子を抑えて、病勢をコントロールする薬剤が開発されるようになりました。（図20）

・急性骨髄性白血病（AML）

急性骨髄性白血病に対する分子標的薬も出てきました。正常の白血球に分化・増殖する幼若な細胞には、FLT-3という受容体があります。この受容体は2つのパートからできています。普段はそれぞれ離れていますが、細胞の分化・増殖が必要な場合には、二つのパートがくっついて誘導する分子を受けとめ、細胞の分化・増殖のシグナルが核に伝わります。しかし、骨髄性白血病細胞では、このパートに異常が起こり、分子が最初からくっついてしまい、必要がないにもかかわらず勝手に増殖するシグナルを出すことで白血病が発症します。（図21）

このFlT-3の活性を阻害する薬剤が開発されています。グリベックと同じような低分子で、ゾスパタとヴァンフリタなどが臨床的に使われています。（図22）しかし、慢性骨髄性白血病に比べて少し違いがあります。急性骨髄性白血病細胞はなかなか強力な細胞で、慢性骨髄性白血病細胞のように、その異常増殖が増殖BCR-ABL遺伝子の異常だけで起こっているわけではありません。骨髄の間質細胞から直接・増殖のシグナルを受け、自分で新たな生存を担うルートを作って増えることもできます。もともと急性骨髄性白血病細胞は、いくつかの増殖のパスを持っていて、ひとつのルートが遮断されても、他にルートに依存してまた増えていくコタができるので、敵としてなかなか戦いにくい血液がんだと言えます。（図23）

最近、増殖を抑えるのではなく、白血病細胞が死ななくなっている（不死化）メカニズムを解除する治療が導入されました。細胞というのは人間と同じで、ある時期まで成長していってやがて静かに死んでいきます。それをアポトーシス（細胞死）といいます。それは異常なプロセスではなく、加齢とともにおこる自然な経過です。それを調整するタンパクが図24にあるBH3、BAX/BAKです。これらの分子はミトコンドリアという細胞小器官にあって、ここで細胞死があり、ここで細胞の死が調整されています。アポトーシスを抑制するのがbcl-2、促進するのがBAX/BAKです。これらの分子のバランスによって細胞死がコントロールされています。白血病の細胞では、BCL-2が過剰発現していることが多く、簡単には死ななくなっています。そこで、BCL-2タンパクを抑えて、その細胞を死に誘導するbcl-2阻害剤（ベネトクラックス）が開発され、実臨床で使われています。（図24）

他にも、血液がん細胞のDNAの状態を改善する方法があります。DNAは細胞の核の中でプカプカ浮いているわけではなく、図25の上のように、ヒストンというタンパク質に糸が糸巻きに絡みつくようにして存在しています。そして必要な時がくるとこの糸がほぐれて、そこから細胞の分化・増殖に必要な情報が読み取られていきます。急性白血病細胞では、図25のように、糸がガチガチに糸巻きに絡んでいる状態で、なかなか解きにくくなっています。この糸を解さないようにしてしまうのが、メチル化されたヒストンというタンパク質です。DNA情報をヒストンからはがして、細胞を自然に成長させ、自然に死ぬようにする薬として、ビダーザとイストダックが開発されました。（図25）

これらの治療で、急性白血病がすべて

治せるところまで来ておりません。しかし、これらの併用療法は、従来の化学療法と比較して穏やかな治療です。図26の左の生存曲線は、従来の化学療法で65歳から75歳の予後不良な急性骨髄性白血病を治療した成績です。同じ65歳以上の急性骨髄性白血病でも、糸巻きを解して成長させるアサシチジンと、細胞の不死化を元に戻すベネトクラックスを併用すると、図26の右のグラフのように生存率がよくなることが分かります。この併用療法の良い点は、よく効くだけではなく、副作用が少なく、高齢者にも比較的安全に使えてということです。（図26）

抗体製剤

ある特殊な抗原に対して付く免疫グロブリンを造って、それによって血液がん細胞を攻撃するのが抗体製剤です。現在、抗体製剤の多くはリンパ性の腫瘍の治療に使われています。図27はB細胞性リンパ腫の細胞です。悪性細胞の表面にCD20というタンパクが付いています。ここに抗体がたくさん付くことで細胞に穴が開いて、この細胞は死んでしまいます。あるいは結合した抗体の一部分をNK細胞が認識すると、リンパ腫細胞を攻撃する物質を放出し、リンパ腫細胞を死滅させます。悪性リンパ腫に対するリツキサン／ガザイバ、多発性骨髄腫に対するダザラレックス、エムプリシティ、成人T細胞性白血病に対するポテリジオなど、沢山のものが開発されています。（図27）

別の機能を持った抗体製剤もあります。リツキサンはCD20に結合しますが、結合した後は細胞膜上に留まります。しかし、抗体によっては、細胞表面の抗原に結合した後に、細胞の中に取り込まれるものがあります。このような抗体を利用して抗体に毒素を結合させ、標的とする細胞内に毒素を取り込ませて細胞を殺すことのも可能です。CD33という細胞表面の抗原に対する抗体に毒素を付けて血管内に投与すると、抗体は細胞に結合した後に細胞の中に抗体が取り込まれて、細胞内で毒素が外れ、細胞を破壊します。その他にも、急性リンパ性白血病に対するベスポンサ、ホジキン病に対するアドセトリス、びまん性大細胞型リンパ腫に対するポライビーなどの抗体製剤が実臨床で用いられています。では「その毒素を直接使えばよいのではないか」という疑問がわくかもしれませんが、それはできません。この毒素は1分子でも細胞の中に入れば細胞を殺してします、とても強力な毒素なので、この毒素を普通に血管の中に入れることができないからです。（図28）

細胞療法

これまでの分子標的薬、抗体製剤に続いて、細胞を使った治療も現在では盛んに施行されています。先ほどお話したように、移植は移植片対宿主病（GVHD）に妨げられて治療成績のさらなる改善は期待できませんが、そこから学んだこと

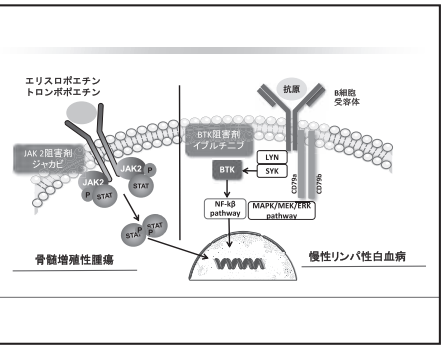


図20

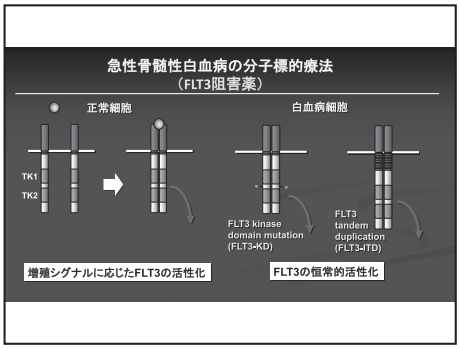


図21

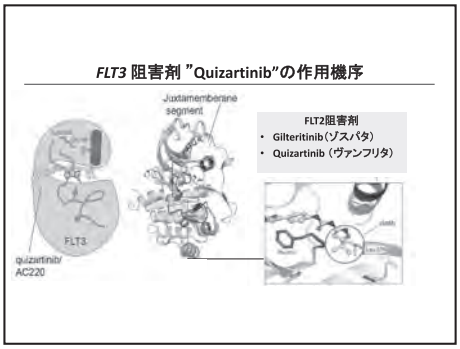


図22

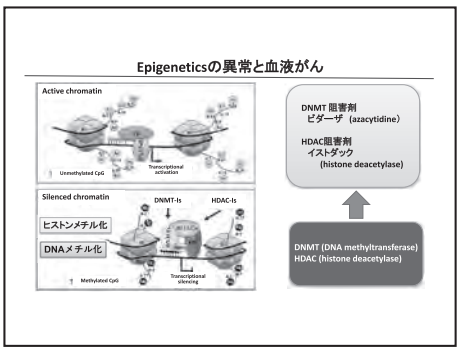


図25

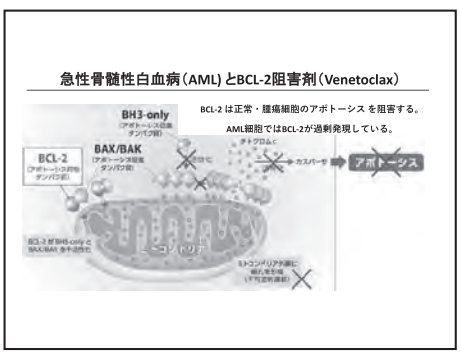


図24

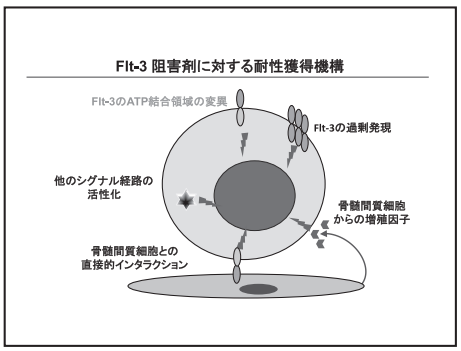


図23

があります。ＧＶＨＤが起こった人は、明らかに白血病の再発が少ないということです。つまりＧＶＨＤを起こすリンパ球の一部が白血病細胞を敵とみて攻撃し、それによって白血病の再発を抑えていることが明らかになっています。（図29）ＧＶＨＤに伴う免疫反応の抗腫瘍効果をうまく使うことは、今後の血液がんの治療の大きなカギになると思います。先ほど骨髄腫は血液がんの中では、とても質が悪いマフィアようだと例え話をしました。それは多発性骨髄腫の病態の複雑さを意味しています。骨髄腫細胞は、細胞表面に沢山のＰＤ-Ｌ1というタンパク質を持っています。これは、骨髄腫を攻撃するＴ細胞を不活化するタンパク質です、そして骨髄腫細胞は、攻撃しようとして寄ってくるＴ細胞に、サイトカインを放出してこれを不活化するとともに、骨髄の環境を支えている間質細胞に働きかけて、ここからもＴ細胞の攻撃を抑えるようなタンパク質を放出してもらいます。さらに免疫を抑制する細胞を積極的に自分の周りに呼び寄せ、自分を守っていきます。形質細胞自身が免疫をつかさどる細胞の一つですから、警察の中で出た不祥事みたいなものです。なかなかこれを叩くのは難しいことが理解できると思います。（図30）

しかし、骨髄腫の自己防衛システムを阻害する薬が出てきました。先ほど説明したＰＤ-Ｌ1に対する抗体です。これによってＴ細胞が骨髄腫細胞を攻撃する力を復活させることが出来ます。（図31）ダラツムマブは、骨髄腫細胞の細胞表面に付いて腫瘍細胞を壊すだけではなく、いろいろな免疫に抑制的に働く細胞に結合してそれを不活化する抗体薬です。一方で、ＣＤ８陽性Ｔ細胞というと骨髄腫細胞細胞を攻撃するＴ細胞を元気づける効果を持ち合わせています。（図32）

Ｔ細胞が血液がん細胞を攻撃しやすくする抗体製剤も開発されています。Ｔ細胞の表面にある抗原ＣＤ3を認識する抗体の一部と、急性リンパ性白血病細胞表面にできるＣＤ19というたんぱく質を認識する抗体の一部を組み合わせた分子が治療に使われています。それによってＴ細胞とリンパ性白血病細胞の距離を縮めるとで、Ｔ細胞が白血病細胞を攻撃しやすくするわけです。ビーリンサイト（ブリナツモマム）という薬です。（図33）

Ｔ細胞は非常によくできた細胞です。網膜認識と指紋認識の両方のシグナルが入らなければ攻撃をしない仕組みを持っている細胞です。（図34）そのＴ細胞を改変して治療に使うのがＣＡＲ-Ｔ療法です。図35の左が通常のＴ細胞です。ここに1つの抗原を認識する受容体を遺伝子工学の力を借りて埋め込んでできたのがキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）です。Ｔ細胞は腫瘍細胞の表面のタンパクをそのリセプターで認識をするとともに、腫瘍細胞の表面にあるＣＤ80をＴ細胞の表面にあるＣＤ28が鍵と鍵穴の関係で認識し、そこで初めて攻撃を始めます。それは原爆を搭載したミサイルを潜水艦から発射する際に、二人の指揮官が同時にスイッチを入れてて発射するのと同じメカニズムです。この面倒な手続きをしないで、Ｔ細胞がＢ細胞腫瘍の細胞表面にある抗原ＣＤ19を認識すると、直ちに活性化するように改変したのがＣＡＲ-Ｔ細胞です。

とても有効な治療法ですから、いろいろな腫瘍の治療に使うことが可能です。しかし、副作用が強いのも事実です。この細胞からはサイトカインという物質が出されて中枢神経症状や発熱を起こしますし、神経毒性もあります。また、ＣＤ19は正常なＢ細胞にもあることから、この治療でＢ細胞が激減し、免役グロブリングが減って感染のリスクが高まります。（図35）しかし最近では、ＣＡＲ-Ｔ細胞の標的を選択することで、より選択的に血液がんを攻撃するＣＡＲ-Ｔ細胞が作られています。インテグリンβ7というタンパクがあります。正常細胞とは異なり、骨髄腫細胞ではこのインテグリンβ7が恒常的に活性化しております。これを標的としたＣＡＲ-Ｔ細胞を作れば、骨髄腫細胞だけ攻撃できます。（図36）さらに遺伝子工学の技術は進歩し、腫瘍細胞にだけにある特異的なタンパクを同定することが可能となり、この特異的なタンパクを認識するＴ細胞を体外で作成増幅して治療に使うことも検討されたいます。これはまだ臨床応用が始まったばかりですが、このように血液がん特異的な標的を定めた治療法は、今後ますます進歩することが期待されます。（図37）

現在おこなわれているＣＡ-Ｔ細胞治療は、患者さんから採り出したＴ細胞を用いて作られますが、患者さんのＴ細胞は、それまでの治療で疲れています。そこで、患者さんとＨＬＡが一致したドナーの細胞から作成したＣＡＲ-Ｔ細胞を用いた治療も検討されています。ＨＬＡの一致したドナーがほぼ１００％

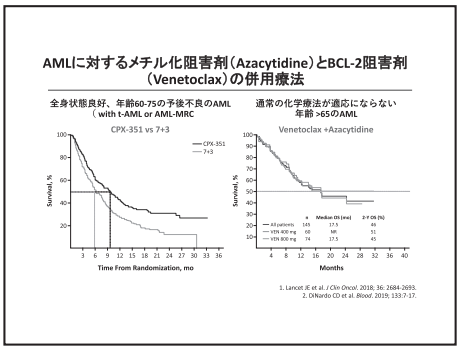


図 26

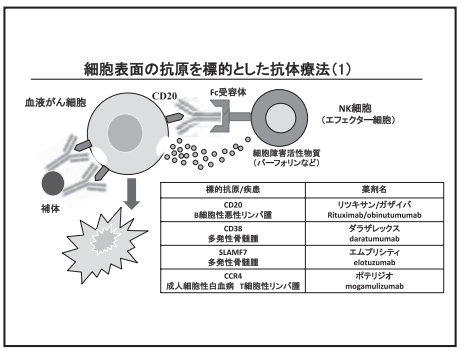


図 27

の患者さんに見つかる日本の骨髄バンクと連携すれば、将来的には期待できる治療となると思います。

わずか40年でここまで治療は進歩し、治療の選択肢は選び放題と言ってもよいほど拡大しました。一方で、CAR-T療法はじめ多くの先進医療はとても高額です。これから先は、これらの新しい治療を上手に組み合わせて、一人一人の患者さんに合った治療を選んでいくことが益々大切になると思います。そのためには患者さんの年齢、診断、病気、いろんな遺伝子情報、臓器予備能、そして人生観・価値観を総合的に判断して、最適な治療法を選択できる医師を育成することが、新たな治療法を開発する以上に大切なことと考えます。（図39）

まとめ

―何をたいせつにするか

倫理を度外視すれば、本当に何でも可能な時代になってきました。しかし、患者さんが、刻々と進歩する血液がんの治療に関する情報をキャッチアップしていくのはとても大変だと思います。最近、診療に携わる若い医師は、スマホを用いて様座な情報にアクセスするようになりました。それが今の常識的な情報収集の方法だと思います。最近では、患者さんの様々な情報をインプットすると、選択すべき治療法や期待される生存期間や治癒率を提示するプログラムも開発されています。

課題はその情報をどう考えるかです。若い先生は、そのデータを見て患者さんに「あなたの生存率は、Aの治療法では56％、Bの治療では何パーセントです。どれを治療しますか」という説明をするようになるのではないかと思います。それはそれで良いのかもしれません。しかし、予後判定まではコンピューターが簡単にできるとして、医者がやらなければいけないことは何かを考えなければなりません。膨大なデータの解析に基づいた予後予測に反映できない、患者さんの人生観、家族背景等を踏まえて総合的に治療の選択をする能力を持つ医師を育成することが大切な時代になったと私は考えています。（図40）

福澤諭吉が慶應義塾大学医学部を開設するにあたって、北里柴三郎先生（初代の医学部長）に贈った七言絶句あります。

無限（むげん）の輸贏（しゅえい）天また人／医師 道（い）いうを休（や）めよ自然の臣なりと／離婁（りろう）の明視と麻姑（まこ）の手と／手段の達するの辺ただこれ真なり

「医療は、医者と病気との永遠の戦いである。病気は自然の流れだと諦めないでほしい。魔女の千里眼（遠くが見える力）、なんでもできる杖。それらを駆使して、とにかく病気を治すことを考えてほしい」というような意味らしいです。おそらくこの時、福澤先生は柴三郎先生に「伝染病をなんとかしてほしい」という話もした思いますが、状況は今も同じだと思います。病気との闘い（治療）はずっと続いています。今後も次々に出てくる病気とそれとの闘い方を、高齢化が進む社会の中で、若い先生方にしっかりと教えていかなくてはいけないと思います。（図41）

―医療の未来への期待

私の大好きな映画『スタートレック』の一シーンの話です。ドクター・マッコイとカーク船長が出てくる最初のシリー

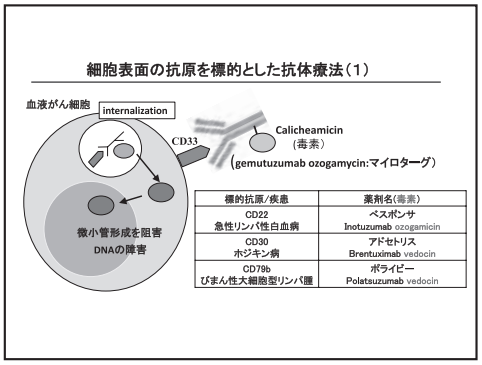


図28

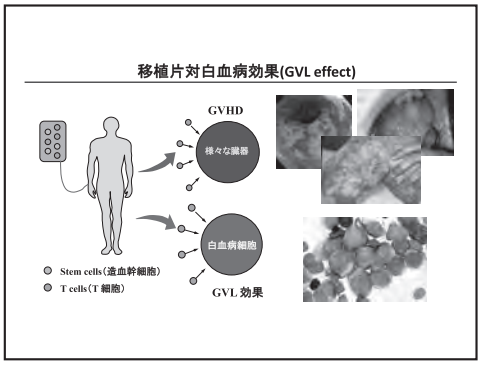


図29

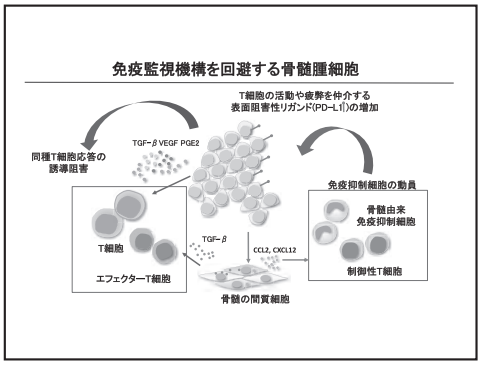


図30

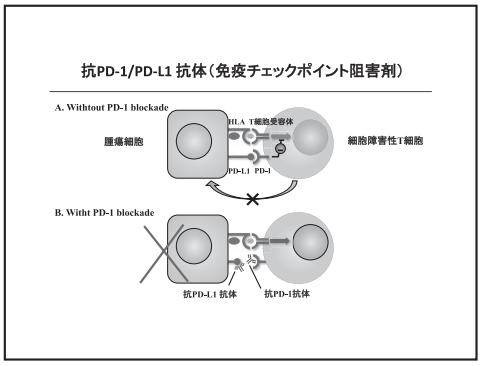


図31

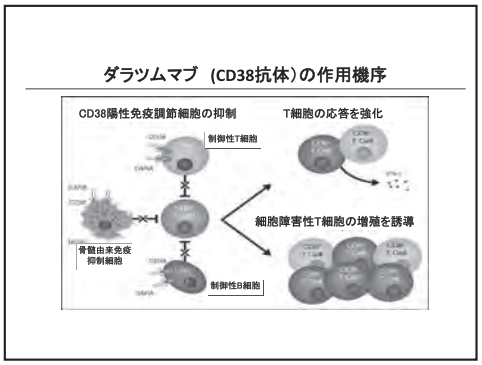


図32

ズで、エンタープライズが「23世紀から20世紀にタイムスリップをして、そこでクジラを見つけて23世紀に戻る」という話があります。そのエピソードの中で、クルーのドクター・マッコイが、20世紀のサンフランシスコの病院に紛れ込んで、その廊下でストレッチャーに寝ているおばあちゃん見つけます。ドクター・マッコイが「どうしたのか」と訊くと、おばあちゃんが「私、透析やってるの」と答えます。するとドクター マッコイが「なんて野蛮な時代なんだ」と言いながら「このピルを飲みなさい。で、何かあったら私を呼びなさい」と薬を渡します。そして15分後に、おばあちゃんが車いすに乗って「私の腎臓がすごくきれいになりました」というシーンが出てきます。

23世紀は、おそらくそういう時代になるのだと思います。医療は相当な勢いで進歩していることを考えると、そんな時代が来るのはもう少し早いかもしれません。しかし、どんなに医療が進歩にしても、医療は科学に支えられた芸術です。個々の患者さんの人生に最適な医療を考えてくことを忘れてはならないと思います。

〈了〉

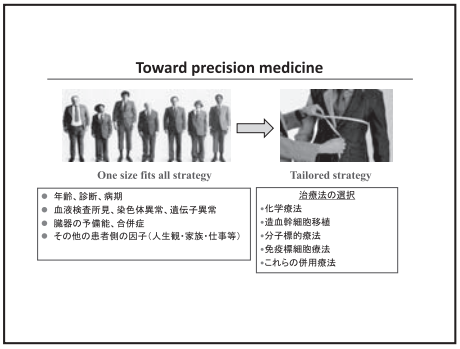


図 39

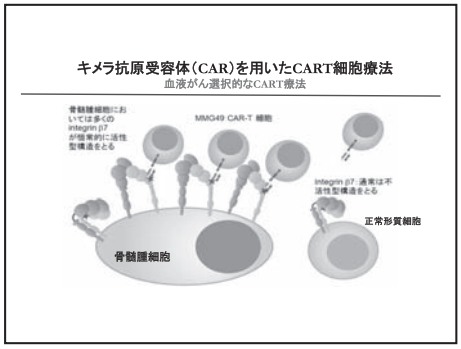


図 36

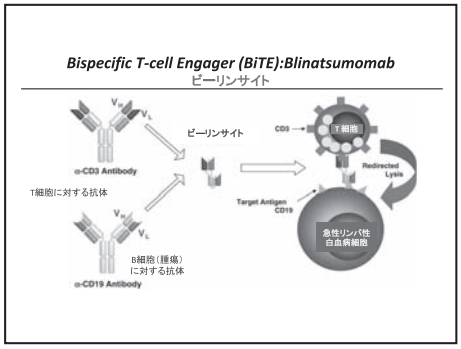


図 33

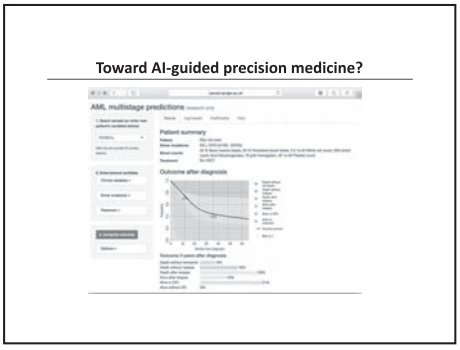


図 40

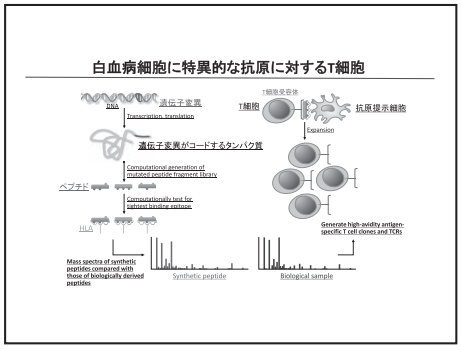


図 37

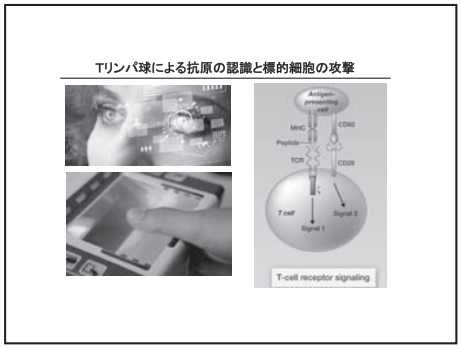


図 34

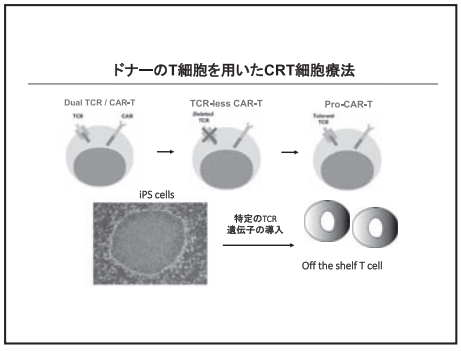


図 38

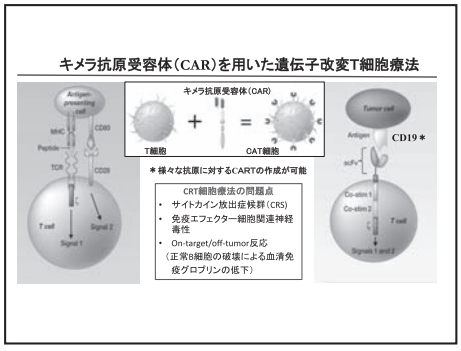


図 35



図41

Q&A

Q1

CML（男性）です。診断からグリベック、しばらくしてからスプリセルを服用してきました。

現在は間質性肺炎で休薬中です。分子標的薬は第1世代から第4世代と順次効果が高まり、同時に副作用も少なくなってきていると思います。薬の開発とともに副作用が減るという仕組みを教えてください。

岡本先生

少し誤解があるかも知れません。たしかに慢性骨髄性白血病のチロシンキナーゼ阻害剤は、現在5つ薬剤があります。後発薬はたしかにグリベックと比較して効果は強くなっています。ただし、副作用が減るというわけではなくて、各々の薬によって異なる副作用があり、それぞれ充分気をつけなくてはいけない、というのが臨床の考え方です。なにより各々の患者さんが元々持っておられるご病気、例えば心臓の病気、肺の病気など、CML以外の医学的な状態と薬の効果、治療の効果と副作用のバランスを総合的に判断して薬は適宜選択していきます。つまり、次々と出てきた薬を順次使うことで効果も良くなるし副作用もなくなる、ということではなくて、効果は全体的に高くなってきたし、持病をお持ちの方でもそれをあまり悪くすることなく薬の選択ができるようになった、とご理解ください。

Q2

急性リンパ性白血病の男子（質問はお母さんから）　2016年6月に診断

治療中に急性の白質脳症を発症。機能面の症状はまもなく消失しましたが、治療後に合併症が残っています。白質脳症は晩期障害としてもあるようですが、同じ合併症でも治療中のものと晩期に発症するものとで、何か違いがありますか。また、治療中に発症した合併症が治療後に晩期合併症として再度発症することもあるのでしょうか。もう一点、白質脳症の既往歴は将来認知症の危険因子として考えられますか。

岡本先生

治療して白質脳症が起きたが良くなって、MRI上で所見が残っていることだと思います。それはよくあることです。画像の異常が残っているからといって、必ずしも今後同じようなことが起ってくる、あるいは認知症を発症するわけではないと思います。ただ、小児科が専門ではないので詳細には答えられませんが、引き続き定期的なフォローをお受けになることは必要ですが、白質脳症を今何か治療するなどの必要はないと思いますし、将来的にこれは確実に悪くなるかもしれない、とはお考えにならなくてよいと思います。

2021年7月11日 つばさ定例フォーラムで収録

あとがきにかえて

岡本先生には、これまで数えきれない回数ご講演をお願いしました。おかげさまで「血液がんのより治療とより良い治癒」について、患者さんとご家族とご一緒に理解を進めることができました。この度のご講演も含めて、心から謝意をお伝えいたします。　橋本明子

NPO法人血液情報広場･つばさ定例フォーラム

血液疾患 ～より良い治療とより良い治癒～

参加費：一般の方、無料※
製薬会社の方、2,000円※
※すべての方、
参加申し込みが必要です（裏面）

日時 2021年7月17日(土) 13時~16時30分
会場 早稲田奉仕園

同時配信 つばさチャンネル(つばさYouTube)
https://www.youtube.com/channel/UCiHgaJ-g0cMlenYixI-OtcQ

多くの血液疾患に良い薬が開発されて、いまは治療しながら学び･働ける時代となりました。かつて不治の病といわれた白血病（小児血液腫瘍や血液がん）は、いま治る疾患になりつつあります。第一部の基調講演で、2021年に至る日本と世界の血液医療と創薬の開発史、そして次代に見えている新しい治療法についてお聴きします。第二部では血液がんや小児がんを診断された人たちの、診断と治療そしてその後の暮らしについて聴き、長期フォローの課題を考えます。また第三部では、長期に残る治療合併症への対策としての治療や研究開発のお話を伺います。

座長　慶應義塾大学病院 血液内科　岡本真一郎先生

総合司会　NPO法人血情報広場･つばさ理事長　橋本 明子

第一部　基調講演

血液がんの治療
―過去・現在・未来

慶應義塾大学病院 血液内科　岡本 真一郎 先生

第二部　血液がんの経験を語る　―診断と治療、そしてそれからの日々

- 2011年春にCMLと診断。直ぐに分子標的薬で治療を開始、海外留学も実現　ヘルシンキ在住　新國 信一 さん
- 2019年9月にAMLを非血縁移植で治療して、いまとても元気　チーム血液がんサバイバー 代表　山本 京 さん
- 小児CMLを9歳で移植。治療後、悩み続けた心身の不調にホルモン補充療法。　NPO法人つばさ 理事　宮城 順 さん
- 17歳でMDS診断、29歳で悪化。34歳で非血縁移植　つばさ･妊孕性温存保険適用を目指す会担当理事　後藤 千英 さん

第三部　‘がん治療のそれから’を支える医療、研究開発

血液がん治療による眼科的合併症への対応

慶應義塾大学病院眼科　小川 葉子 先生

再生医療による革新的な脱毛症治療の開発
一般の脱毛症治療から難治性脱毛症への発展可能性について

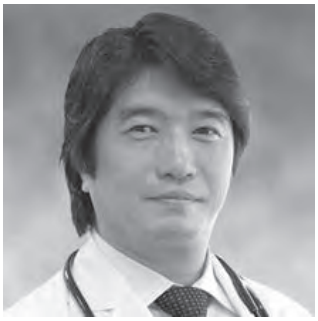
国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター　武尾 真 先生

質疑応答と意見交換　岡本先生、小川先生、武尾先生、そして会場においでの皆様と

※終了後30分間、経験者さんとご参加の製薬企業の社員さん達とのセッションがあります。
治療や服薬で経験した副作用、短期・長期のGVHDなどについて、追加で質問をお受けします。

お問い合わせ　NPO法人血液情報広場･つばさ http://tsubasa-npo.org/
03-3207-8503（祝祭日を除く月～金 12時～17時）
後援:公益財団法人日本骨髄バンク

賛助企業
大原薬品工業株式会社、アッヴィ合同会社、セルジーン株式会社、ブリストル･マイヤーズ スクイブ株式会社、
ノバルティスファーマ株式会社、協和キリン株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、アムジエン株式会社、日本新薬株式会社、
大塚製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、中外製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、シンバイオ製薬株式会社、
富士製薬工業株式会社、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



聖マリアンナ医科大学産婦人科
講座代表教授

鈴木 直 先生

がん・生殖医療 最前線の医師を訪ねる No.19

プロフィール

1990年 慶應義塾大学医学部卒業、慶應義塾大学医学部産婦人科学教室入局
1993年 慶應義塾大学大学院（医学研究科外科系専攻）入学（指導：野澤志朗教授）
1996年 米国カリフォルニア州バーナム研究所留学～1998年9月
1997年 慶應義塾大学大学院（医学研究科外科系専攻）博士課程修了
2000年 慶應義塾大学助手（医学部産婦人科学），同産婦人科診療医長を兼ねる
2005年 聖マリアンナ医科大学講師
2009年 聖マリアンナ医科大学准教授
2011年 聖マリアンナ医科大学教授（婦人科部長）
2012年 聖マリアンナ医科大学教授（産婦人科学講座代表）～現在に至る
2020年 厚生労働省小児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法に関する検討会
厚生労働省がん診療提供体制の在り方に関する検討会（構成員） ～現在に至る

つばさは、誰にとっても恩恵が届くことを願って「妊孕性温存はがん治療上必要なこと。ぜひ保険を適用してください」として、2019年6月に厚生労働大臣宛に請願を提出しました。同8月からは署名活動も開始し、明けて’20年1月にはセミナー「がんと妊孕性」（第1回）も開催しました。‘20年11月16日に多くの方々の協力のもと集まった署名を持って、厚生労働大臣に直接要望をお伝えしました。以上の経緯と関連記事が本紙1912号、2008号、2012号に掲載されておりますので、ご参照ください。

一方で2021年1月には、厚労省（国）によって「がん・小児がん患者の約妊孕性温存の費用を約20万円助成」の決定がなされました。この決定は助成であって保険適用ではありませんが、がん治療における妊孕性温存に予算が確保されたことは、とても大きな幸いです。

6月27日、つばさはセミナー「がんと妊孕性」（第2回）を開催し、その助成（政策）成立を進めた立役者とお見受けする鈴木直先生においでいただきました。セミナーでは鈴木先生に「妊孕性温存のための技術向上」と「厚労省（国）の政策を推し進めるにあたってのブレイクスルー」について詳細にお話いただきました。

（聴き手：橋本明子）

産婦人科医として、がん治療医として為すべきことに全力で取り組み続けて、現在（いま）

血液の役割と造血の仕組み

妊孕性は、「孕」（はらむ）という文字を見ておわかりのように、懐妊した女性を指す文字です。一方、男性はお腹に赤ちゃんを孕むことができないため、第3期がん対策推進基本計画においては、「妊孕性（妊孕能）」の文言の代わりに「生殖機能」が採用されました。妊孕性温存、妊孕能温存、生殖機能温存は皆同じことを意味すると理解していただいて結構です。（図1）

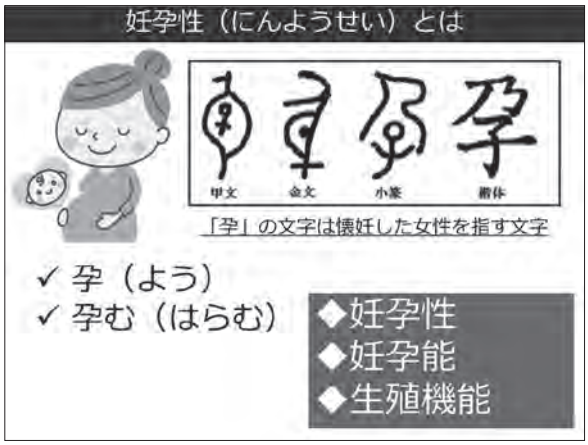


図1

がん・生殖医療とは

私は、産婦人科医であり、婦人科腫瘍学が専門のがん治療医（オンコロジスト）です。臨場の現場では、患者さんと共に子宮がんや卵巣がん等の婦人科がんと闘っています。したがいまして、妊孕性を温存するという観点からすれば、婦人科がんでは子宮や卵巣を摘出せざるを得ないことから、妊孕性温存がなかなか困難ながんと闘っているオンコロジストです。

さて、近年がん医療が明らかに進歩し、さらに受精卵や精子、卵子の凍結保存する技術を有する生殖医療も進歩したことに伴って、がん経験者が将来挙児を目指すことができる時代になりました。がん・生殖医療とは、「がん治療によって根絶してしまう可能性のある妊孕性を、何らかの手段で温存する医療」です。妊孕性温存については、「将来の選択肢（子供を授かる）を残す」ことがその目的になります。少し言葉を選んで説明しますと、人生において子ども授かることの可否は誰にも予想できないことであって、子供を授かることが人生の全てにはならないのだと思います。特に病気にかかっていないカップルにおいて、子に恵まれないカップルも少なくありません。そもそも、精子と卵子が出逢って成立する「妊娠」そのものが、「奇跡」の現象です。以上から、がん治療前の患者さんが、将来子供を授かる可能性＝「選択肢」

を残すことを考えることができるよう支援を行うことが、がん・生殖医療にとって大切なミッションになります。そして、がん・生殖医療は、将来子供を授かることを強く薦める医療ではありません。その「将来の可能性」を自身で選択できるようにするために、的確なタイミングで将来の妊孕性喪失や温存に関する正確な情報を提供し、「将来の可能性」を残すか否かを促す意思決定支援を行う医療が、がん生殖医療なのです。（図2）



図2

本邦における小児・AYA世代がんの罹患数

AYA世代とは、Adolescent and Young AdultのAとYAとの頭文字を合わせた言葉で、思春期・若年世代を示す言葉です。AYA世代の年齢の定義は国によって異なりますが、日本においては15歳から39歳と定義されています（厚労科研堀部班）。妊孕性温存を考える際、AYA世代よりも下の年代の0歳から14歳までの小児世代への対応も必要です。ChildhoodのCの頭文字も合わせて、0歳から39歳までをCAYA世代又は小児・AYA世代と呼びます。なお、男性がん患者さんにおいては高年齢でも精子凍結による妊孕性温存が行われることもあることより、男女ともに40歳を超えても妊娠の可能性があるため、妊孕性温存の対象となる小児・AYA世代の上限年齢である39歳はあくまでも目安の年齢となります。2021年4月から開始した国の研究促進事業においては、経済的支援の上限年齢を特定不妊助成金制度と同様に43歳までとしています。

近年、国のがんの統計の報告書に、小児・AYA世代のがん年齢階級別罹患率が報告されるようになりました。年間に、小児世代は約2100人、思春期世代は約9000人、YA世代は20代で約42000人、そして30代で約16300人ががんに罹患しています。小児・AYA世代がんの82％をYA世代が占めていて、男女比が同じCA世代と異なり子宮頸がんと乳がんの罹患が増えるためにYA世代は女性が男性よりも罹患者数が増加します。がん・生殖医療においてCA世代とYA世代に対する妊孕性温存療法等の対応が大きく異なることから、患者の年代に応じて対策が異なるということを理解した上で、生殖医療を専門とする医師は主治医であるがん治療医と連携する必要があります。（図3）



図3

がん患者さんに対する妊孕性温存療法の歴史

1990年代以降、欧米において卵巣組織凍結・移植に関する基礎研究が進み、いよいよその臨床応用が開始されました。卵巣組織凍結・保存という新しい妊孕性温存療法のブレイクスルーが、2006年以降世界中でがん・生殖医療が展開されたのが、そのきっかけとなりました。卵巣組織移植に関する最古の報告は、米国からの1890年の報告となります。当時は凍結技術が開発されておらず又免疫という概念がなかった時代でしたが、動物を用い基礎研究に基づく臨床応用が行われていました。1960年には、英国の研究者による卵巣組織凍結技術の開発によって、この研究領域はさらに前進しました。そして、40年後の2004年にベルギーで初めて、25歳の悪性リンパ腫の患者さんが凍結しておいた卵巣組織を融解し体内に移植した結果、生児獲得に成功した報告がLancet誌に報告されました。この患者さんは、抗がん剤（アルキル化剤）と放射線治療を受ける前に卵巣組織を体外に取り出して、凍結保存し、がんの寛解後、卵巣組織凍結から5年後に出産に至りました。卵巣移植に関する最初の試みから様々な研究段階を経て約100年が経過した2006年以降、小児・AYA世代がん患者さんに対する妊孕性温存等を考えるこの領域が大きく前進します。2006年に、この領域に特化した国際学会が設立され、世界で初めて米国の臨床腫瘍学会と生殖医学会によって妊孕性温存に関する指針が示されました。

一方、本邦においても古くから、がん治療に関わる医師と生殖医療に関わる産婦人科や泌尿器科の医師が、連携しつつがん・生殖医療を提供していたかとは思いますが、そのほとんどが患者さんを介したがん・生殖医療連携であったかのかもしれません。多くの職種の医療従事者のサポートのもと、がん治療医によって、がん治療開始前の的確なタイミング

で正確な情報が、生殖医療を専門とする医師との密な医療連携の中で、がん患者さんに提供されていたかどうかは定かではありません。本邦においては、本領域に特化した初めての学際的集団である日本がん・生殖医療研究会（現学会）が2012年11月に設立されました。そして2017年には、日本癌治療学会が本領域での初めての診療ガイドラインをつくりました。（図4）



図4

がん治療医による妊孕性に関する情報提供

日本癌治療学会による妊孕性温存の診療ガイドライン作成の主旨は、「がん患者さんが妊孕性を温存するべき」とか、「がん患者さんが簡単に妊娠できるようになった」ということではありません。がん・生殖医療における妊孕性温存療法の対象者は、一般不妊患者さんではなくがん患者さんであることから、本領域はがん医療の一環となるため、がん治療医が、いかに患者さんの命を守るとともに将来の妊孕性喪失と温存に関する情報提供ができるかが重要な鍵になります。本ガイドラインでは、「まずは何よりもがん治療を優先として、その上で、がん治療によって生殖可能年齢内に不妊となる可能性を伝え、できるだけ早期に生殖医療を専門とする医師を紹介して、その医療連携のもとに妊孕性温存療法の時期を考慮する」となっていて、主語はすべて「がん治療医」です。がん治療医に向けたこのがん領域横断的なガイドラインを何よりも日本癌治療学会が作ったということは大変意味があることです。

一方、2018年3月に国は、第3期がん対策推進基本計画が閣議決定しました。（図5）小児・AYA世代のがんに対するがん医療の充実や、就学・就労・生殖機能温存（妊孕性温存）に関するライフステージに応じたがんとの共生が国の方策に加わりました。「AYA世代は空白地帯」と厚労科研堀部班の研究代表者である堀部敬三先生は述べています。小児がんが希少がんであることから、臨床試験の参加者が少ないこと、又この世代特有の生物学的な社会的背景があるということがAYAの特徴であるとのことです。さらに、様々な医療費の公的助成がある中で、このAYA世代だけは助成がありません。これらが、「空白地帯」の由縁であります。そのような中、2021年4月から開始した小児・AYA世代がん患者等に対する妊孕性温存の経済的支援にかかる国からの公的助成金制度は対象は、この空白地帯に対する初めての公的助成金制度となりました。



図5

さて、2020年のJCO誌の報告によると、アルキル化剤に加えて、白金製剤も卵巣機能不全（妊孕性喪失）の可能性があると示されました。近年、海外ではがんサバイバーのQOLに関するコホート研究が多く報告されつつあり、この報告には心筋症や脳卒中など様々な晩期合併症に対するサポートの重要性も強調されています。アルキル化剤は古くから卵巣機能不全（妊孕性喪失）を有する抗がん薬であると認識されています。Greenらの報告によると、代表的なアルキル化剤であるシクロホスファミドの係数を1とした場合、イホスファミド、プロカルバジンの係数は1より少なく、卵巣機能不全（妊孕性喪失）の影響度が低く、一方ナイトロジェンマスタードやチオテパ、メルファランは係数が100倍、50倍、40倍となっていて卵巣機能不全（妊孕性喪失）の影響度が高くなっています。（図6）つまり、アルキル化剤の種類によって卵巣機能不全（妊孕性喪失）の程度が異なり、対象患者の年齢（特に女性の場合は卵巣予備能が年齢とともに低下する）と投与量からがん治療による性腺機能不全（男性であれば精巣、女性であれば卵巣）を予測することになるわけです。臨床で用いられるシクロホスファミドの量に換算して、男性の場合は7.5g/㎡、女性の場合は40歳を超えれば5g/㎡、20歳未満であれば7.5/㎡を超えた場合には妊孕性が喪失又は低下する可能性があると米国臨床腫瘍学会の指針に記されています。大事なことは、全ての抗がん薬が妊孕性を喪失又は低下を引き起こすわけではないことです。

男性においては、精巣の中に精子になる元となる幹細胞があり、精巣の中で分化し成長して精子が形成されます。アルキル化剤や放射線治療によって幹細胞がダメージを受けると、精子の数が減ってしまうわけです。しかし精子は約90日で形成されると考えられていて、ダメージを受けても新しい精子が産生されること

が女性との違いです。又、精子の遺伝子が抗がん剤のダメージを受けても、ダメージを修復する機構があるので、1回ダメージを受けたら終わりというわけではありません。ただし、可能であれば、ダメージを受ける前に精子を温存しておいた方が良いです。治療前、がん治療医からできるだけ早く、患者と生殖医療を専門とする医師に正確な情報が提供されることで、抗がん剤や放射線照射の侵襲なく精子が凍結保存されることがベストです。当然のこと、原疾患に対する治療が優先されることが何よりも大切です。



図6

卵巣の予備能について

抗がん薬の卵巣へのダメージによって、卵子の大元である原始卵胞ではなく、排卵までの6ヶ月の間に育つ発育卵胞にダメージが与えられることで間接的に卵子（原始卵胞）の数が減少すると考えられています。抗がん薬による原始卵胞へのダメージもあると考えられていますが、そのダメージが修復される機構を有しています。年齢が若いほど原始卵胞の数多く、抗がん薬のダメージによって数が減ったとしても、全ての原始卵胞が消失するわけではないですが、年齢によっては卵巣の予備能（原始卵胞の数＝将来妊娠する可能性）が低下してしまう場合もあります。

男性は生まれてからも精子を作れますが、女性は生まれてから新しい卵子を作れず、お母さんの身体の中にいたときに一生分の卵をもらって産まれ、それを使いつづけます。つまり女性は、40万個くらいの原始卵胞を平均的に母親から受け継ぎ、少ない人で約5万個、多い人で約200万個受け継ぐことになります。ただし、少ない5万個だったとしても心配ありません。「5万個もある！！」と思ってください。そして、初潮発来以降、月経で卵を常に使い続けることになります。原始卵胞の数は初潮から20代で半分減り、35歳になると9割が減ることになります。つまり、31歳超えたら妊孕性低下が始まる、41歳超えたら不妊の始まりと教えられます。おそらく社会一般では、41歳超えたら妊孕性低下、45歳になったら不妊の始まりというイメージがあるかもしれません。子どもを授かることが人生の全てではないですが、女性であれば誰もが卵巣の予備能に関する知識をもつ必要があると考えます。（図7）

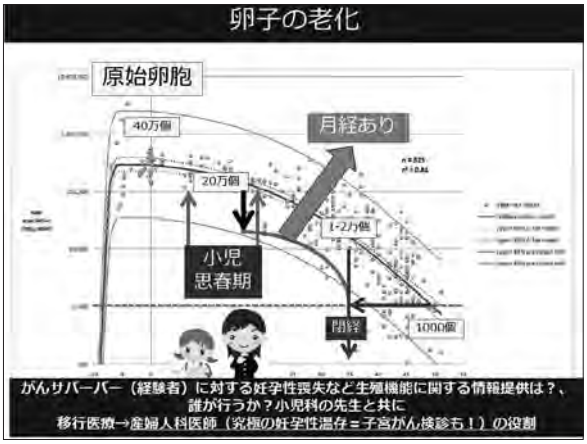


図7

さてここで、排卵の機構を説明します。卵子が1個排卵されるためには、まず約半年前に約500個の原始卵胞が選ばれます。それらが半年間かけて徐々に育ちつつ大きくなりながら数を減らしていき、月経の頃には数十個から数個（年齢によって違いますが）のよりすぐりの卵胞（卵子）が残ります。そして、月経が始まると、脳にあるホルモンによって1個の卵胞が選ばれて、約500個の原始卵胞から最終的に1個が排卵することになるわけです。一方、途中まで育った卵胞からＡＭＨ（抗ミュラー管ホルモン）が出て、このホルモンが原始卵胞をこれ以上無駄遣いしないように発育の抑制をかけていると考えられています。採血にて、このＡＭＨを測ることによって、間接的に卵巣の中にどのくらい原始卵胞（卵子）が残っているかを予測することが可能です（卵巣の予備能）。しかし、血液中のＡＭＨ値はあくまで卵巣の予備能を間接的に表している値ですので、この数値だけで一喜一憂しないでください。ＡＭＨ値がかなり低くても出産した人もいれば、高い値だから絶対妊娠できるというわけではありません。ただし、現在卵巣の予備能を完全に把握する手段がないことから、がん治療開始前のＡＭＨ値は、卵巣予備能の一つに指標になります。（図8）

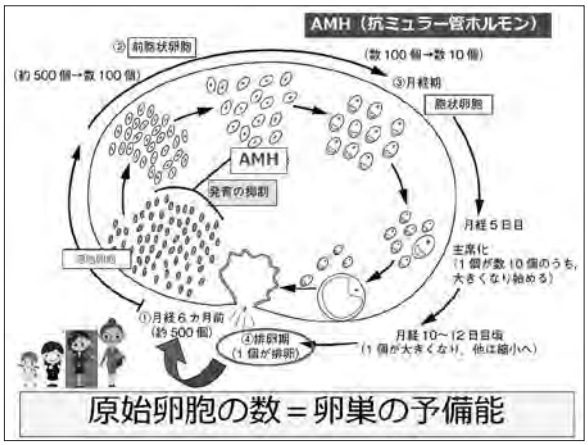


図8

一方、原始卵胞は血管と直接繋がっていないため、血流の交流が無いのに、抗がん薬による直接的なダメージがない原始卵胞の数が、何故抗がん薬によって減少してしまうのでしょうか？前述のように、約500個の原始卵胞が発育する過

程で、卵胞の周りが顆粒膜細胞で覆われるようになると、その顆粒膜細胞が血管と交流するようになります。以下にイスラエルの研究者が唱える説を説明します。抗がん薬は、血流を通じて顆粒膜細胞にダメージを与え、最終的に発育卵胞にダメージを受けてその卵胞は閉鎖することになります。卵胞が閉鎖することで、途中まで育った卵胞の顆粒膜細胞から産生されたＡＭＨによる原始卵胞発育の抑制が解除され、原始卵胞の発育が活性化され、無駄使いされずに卵巣内に残るべき原始卵胞がどんどん発育しては閉鎖する悪循環が進むことで、間接的に原始卵胞数が減少する説が、「燃え尽き説（バーンアウト説）」と呼ばれる、アルキル化剤等の抗がん薬による原始卵胞減少の機序であると考えられています。以上より、僅か数回程度のアルキル化剤による治療だけで、一気に原始卵胞が閉鎖し減少してしまうわけではありません。また、小児・思春期世代であれば、原始卵胞数がそれなりの数があるため、全ての原始卵胞が閉鎖してしまうことは滅多にありません。しかしながら、小児・思春期世代であっても、血液の小児・思春期世代がん患者さんが造血細胞移植を受ける場合には、それまでの治療でそれなりに原始卵胞の数が減少していること、又再度量が多いアルキル化剤による治療や全身の放射線照射によって、原始卵胞の数が一気に減少することで妊孕性が喪失してしまう可能性が考えられます。年齢が若くても、造血幹細胞移植が施行される場合や、若年世代の場合は半年間の抗がん薬による治療によって妊孕性が喪失してしまう場合もあります。本人の原始卵胞の数を規定する患者さんの年齢と、抗がん薬の種類によって、妊孕性が低下又は喪失することになります。逆に、全ての抗がん薬が妊孕性を低下又は喪失させるわけではないということです。（図9）

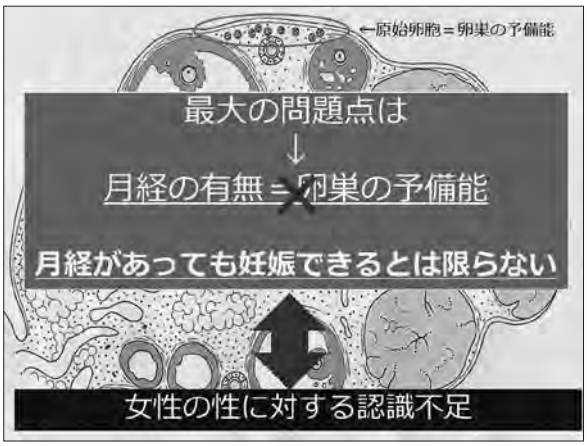


図９

小児・思春期のがん治療後の、早発閉経の可能性について

小児・思春期世代の造血器腫瘍に対する大変な治療を乗り越えて、現在元気に活躍されている方がたくさんいらっしゃるかと思います。アルキル化剤によるがん治療を受けると、卵子（原始卵胞）の数は一気に減ります（卵巣予備能の低下）。ただ、卵子（原始卵胞）の数がそれなりに減っていたとしても、がんを乗り越えた患者さんにとって卵巣予備能の低下による自覚症状を感じることはなく、逆に、順調に生理が戻っている状況が確認できるかと思います。その場合、ある程度の卵子（原始卵胞）の数が既にかなり減少してしまっているため、通常（50歳頃）よりも早く、例えば35歳から40歳の間に閉経を迎える可能性が予想されます。生理が戻ってきたから、確実に妊娠・出産できるというわけではありません。子供を授かることだけが全てではありませんが、アルキル化剤等によるがん治療を受けてがんを乗り切った小児・思春期がん経験者に、このような女性へルスケアに関する情報を提供する役割を、われわれ産婦人科医が担っていると考えています。究極の妊孕性温存となる、子宮頸がん検診やホルモンの状態を確認するなど、産婦人科医が果たすべき役割は大きく、小児科の主治医からの移行医療（小児科から産婦人科への移行）が今後重要な領域になると考えています。是非皆様、自身の身体を守るためにも、マザーキラーである子宮頸がんを予防するためにも、子宮がん検診を受診してください。また、現在国の予防接種の一つであるＨＰＶワクチンに関して、公費での国からの積極的勧奨が止まった状況ではあります。しかしながら、このまま国が積極的安定的な干渉をしないと、子宮頸がんを患う若い女性が減らないという世界の中でも異例な状況に陥る可能性があります。ワクチンの副反応に対する心配があると思いますが、昨年の10月に厚生労働省がweb site上に新たに掲載した、ＨＰＶワクチンに関する情報のチラシを是非ご一読いただければ嬉しい限りです。

妊孕性温存療法の最近のトピックス

◆男性の妊孕性温存

男性がん患者さんに対する妊孕性温存療法として、古くから精子凍結が行われてきました。この4月からの国の助成金制度においては、精子凍結とともに、精巣の中にある精子を採取して精子を凍結する方法（ＴＥＳＥ）ん対しても経済的支援が行われることが決定しています。一方、精巣組織凍結に関しては、ヒトへの臨床応用による成功例が報告されていない研究段階の技術となり、２０１９年に海外からサルでの成功例がやっと報告されたばかりです。精巣組織凍結は、精通前の男の子にとって唯一の妊孕性温存療法となりますが、臨床応用されるにはまだ時間がかかります。米国は大変に先進的です。研究段階の技術であったとしても将来の医学研究の進歩に期待して、妊孕性を温存できるチャンスが今しかない小児男性患者さんに対して、米国のシンシナティ小児病院等では10年前から既に精巣組織凍結が無償で行われています。（図10）

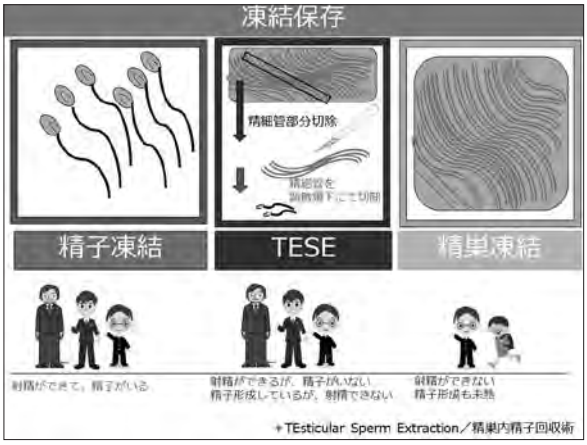


図10

◆女性の妊孕性温存

女性がん患者さんに対する妊孕性温存療法として、未婚では未受精卵子、パートナーがいる場合には受精卵凍結が行われます。(図11)また、初潮開始前の小児・思春期やがん治療開始まで時間的猶予がない患者さんに対する妊孕性温存療法として（採卵するには約2週間は必要)、卵巣組織凍結が行われます。研究段階の技術ではありますが、卵巣組織凍結は小児・思春期の患者さんにとって唯一の妊孕性温存療法となります。

さて、未受精卵子を凍結することができたとしても、その妊孕性温存率は決して高くはありません。海外の報告では。未婚女性が将来子供を授かるためには、一体何個の未受精卵誌を取っておけば確実に生児獲得できるのでしょうか？18～34歳の場合、20個の未受精卵子を凍結保存できたとしても、生児獲得率は40％になるとの海外からの報告があります。35～37歳の場合、38～39歳の場合、そして40歳を超える場合で20個の未受精卵子を凍結保存で生児獲得率は、それぞれは35％、27・5％そして17・5％になります。(図12) 日本の技術はもう少し高いので、少し差し引いて考えても良いかもしれませんが、まだ見ぬ相手の精子が少ないことや、特に理由がなくても子供を授かることができないカップルが世の中にはいることから、妊娠そのものが簡単ではないことも、妊孕性温存率が高くない理由の一つになります。そのため、がん治療開始までの短い期間内に妊孕性温存目的で未受精卵子を凍結保存するのであれば、少しでも数多く凍結保存できれば良いですが、技術的に困難な現状があります。しかしながら、妊孕性温存率が数字の上で低いとはいえ、選択肢を残すこと自体が患者さんにとって将来の希望に繋がる事になるのは間違いありません。臨床の現場では、生殖医療を専門とする医師は、がん治療を優先としつつ、生殖医療の限界（妊孕性温存率が高いわけではないこと）に関する情報も、患者さんに伝えることになります。



図11

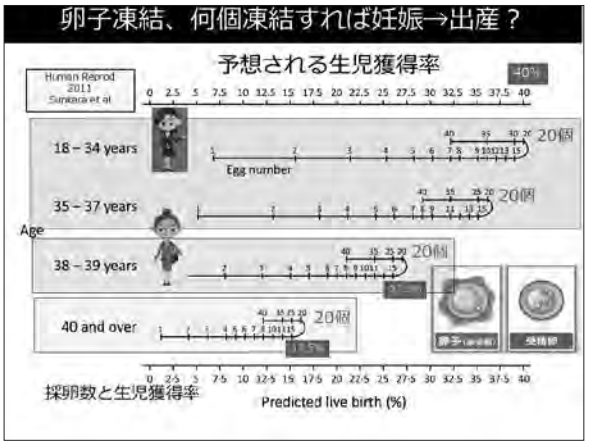


図12

排卵のチャンスは月に2回？

先ほど、月に1回の排卵の時に、その排卵の6ヶ月前に卵子の大元である原始卵胞が約500個選ばれて、6ヶ月かけて数を減らしながら発育・成熟していくということをお話しました。ところが、卵子の大元である原始卵胞が約500個選ばれて1個の卵が排卵する現象が、実は月に2回起きているという事実を発見し、海外の研究者がだいぶ前に報告していました。通常は、採卵のための卵巣刺激を月経開始ごろに開始するのですが、この発見によって、月経周期のどの時期からでも、採卵ができるってことが分かりました。この発見が、がん・生殖医療の領域の一つの大きな転換になりました。例えば、がん治療開始までの猶予期間がわずか1か月しかなかった場合、生殖医療の医師を受診した時の月経周期のタイミングによっては、採卵をチャレンジすることができず（がん治療開始を遅らせないために)、月経周期のタイミングのせいで妊孕性温存を諦めなければいけない場合が少なくありませんでした。月経周期のどのタイミングでも採卵できる、ランダムスタート卵巣刺激が臨床で応用されるようになってから、がん治療開始まで時間的猶予が無い患者さんにとって、この発見は大きな福音になりました。つまり、2週間あれば、なんとか採卵をチャレンジできるからです。しかしながら、スピーディーに対応できたとしても、やはり患者さんが妊孕性温存を受けるかどうかについて考える時間はとても大切です。がん・生殖医療においては、今後さらに患者さんの意思決定支援を担う医療従事者の人材育成が急務であり課題だと考えております。

さて、古くからがん患者さんに対する妊孕性温存が行われてきた海外の乳がん患者さんの報告では、妊孕性温存による安全性と有効性が示されています。何よりも、がん治療医と患者さんとの間のコミュニケーションや、生殖医療を専門とする医師による意思決定がうまくいっていることがその結果に現れているのだと思います。一方、大変残念ながら、がん治療を優先するために妊孕性温存を諦めざるを得なかった患者さんがそのデータの中に多く含まれているからこその報告なのだと思います。がん・生殖医療において、患者さんの命を守りつつ患者さんに寄り添いながら、将来の選択肢（妊孕性温存）を残すか否かに関する正確な情報提供を的確なタイミングで、我々医療従事者が行うことが大切です。そして、繰り返しになりますが、多くの職種の医療従事者による患者さんに対する意思決定支援が必須です。

卵巣組織凍結・移植

卵巣組織凍結保存においては、まずは腹腔鏡手術で片側の卵巣を一部体外に取り出して、その後卵巣組織を小く刻んでマイナス180度で凍結することになります。卵巣組織を移植するために、凍結保管した卵巣組織を使う際には、その一部を融解して、片側の体内のもう一つの卵巣に戻します。このように、体内に残したもう片側の卵巣の機能が戻る可能性も残しておくため、又卵巣組織凍結の技術はまだ研究段階なので、片側の卵巣のみを凍結保存している現状があります。

日本では、卵巣組織凍結は研究段階の技術であると認識されています。しかし欧米では、生児獲得の報告が増えてきたことから、卵巣組織凍結は研究段階の技術ではなく、特に小児や若年の造血器腫瘍や肉腫患者さんにとって唯一の妊孕性温存療法であるとの認識に変化しました。2017年の段階でこの技術で130名の生児獲得の報告があります。さらに本領域で先進する海外からの報告によると、凍結保存しておいた卵巣を移植した後の生児獲得率が低くないことが示されていて、これは凍結保存した患者さんが10～20歳代の若年であるのが理由です。2014年に、英国の小児がん専門の医師が、卵巣組織凍結の適応(決まり)として、エジンバラクライテリアを提案しています。5年生存率の可能性が高い患者さん。50％を超える確率で卵巣不全になる可能性がある患者さん等が適応の一つになっています。そして、エジンバラクライテリアを検証した結果、安全性と有効性がある程度示されたと報告しています。現在は、このエジンバラクライテリアを参考に、我々は卵巣組織凍結を行なっています。最近、この領域の先進国（ベルギー、イスラエル、米国）から卵巣組織凍結に関する新しい検証結果が報告されました。その報告によると、対象患者さんの年齢が若く卵巣予備能が高いことから、抗がん剤によるがん治療を受けた後に卵巣組織凍結が施行されても、抗がん剤の影響は無かったとのことです。凍結保存しておいた卵巣組織を融解して体内に卵巣移植された10人に9人に月経が回復し、10人に4人は出産に至りました。また、デンマークの研究者は、がん治療開始前に卵巣組織を凍結保存できた43％の小児・思春期世代がん患者において、がん治療後に卵巣機能が戻らなかったと報告しています。さらに、初潮開始前に造血幹細胞移植や高用量アルキル化剤投与を受けた場合、また腹部あるいは脊椎に放射線照射を受けた場合、がん治療開始前に卵巣組織を凍結保存できた約72％の患者さんに初潮が開始しなかったとのことです。これらの報告からも、卵巣組織凍結は小児・思春期世代のがん患者さんにとって、将来の可能性を期待できる唯一の方法なのです。

しかしながら、小児・思春期世代がん患者さんで、実際に凍結保存しておいた卵巣を融解後移植して生児を獲得した報告はごく僅かです。欧米では、卵巣組織凍結の臨床応用が2006年以降進んできたわけですが、小児・思春期世代が対象となることから、さらに10年以上経過しなければ多くの成果が出てこないと思います。卵巣組織凍結が妊孕性温存療法の一つとして100％確立された技術であると判断するには、まだ時間がかかります。そのため、日本においては依然研究段階の技術であると認識されています。それでは、実際に生児獲得に至った世界で初めての報告を紹介します。患者さんは、27歳の鎌状赤血球症です。5歳で診断を受けて、13歳の時に卵巣組織凍結が施行されました。その後、がん治療で大量のアルキル化剤が使用されました。寛解後に結婚した際、14年前に凍結保存しておいた卵巣組織を体内して移植した結果、2年後に自然妊娠に至りました!!

さて、卵巣組織凍結のための卵巣摘出は腹腔鏡を用いた1時間もあれば終了する手術であって、大手術ではありません。当然のこと、患者さんからすればどんな手術でも、大きな不安があるかと思います。近年日本においても、1歳前後の小さい患者さんから10～20代の若い患者さんに対する卵巣組織凍結が全国で施行されつつあります。ただ、造血幹細胞移植前の場合が多いため、患者さんの血液データが悪く、白血球が100、血小板が1万を切っていることもありました。又、がん治療開始まで限られた日数しかない場合がそのほとんどです。これらの実情から、小児・思春期世代がん患者さんに対する卵巣組織凍結を行う施設においては、チーム医療体制の構築が必須となります。麻酔科、小児科、小児外科、看護師、心理士など多くの医療従事者が参加するチームで対応する必要があります。医療が連携して、お子さんの将来にとって卵巣組織を凍結保存することにどのような意義と意味があるのか、時間的猶予がない中で充分に話し合いつつ進めることが大切です。（図13）

血液がんと卵巣組織凍結保存―将来の研究の発展に期待して

白血病や一部の非ホジキンリンパ腫などでは、残念ながら卵巣の中にがん細胞が入り込んでいる場合（微小ながん細胞）があります。このように卵巣内に微小ながん細胞がある状況で卵巣組織凍結・移植が行われると、卵巣内に微小ながん細胞が体内に再移入されることで、自分のがん細胞で再発させてしまう危険性が想定されます。そのため、白血病や一部の非ホジキンリンパ腫、又卵巣がんもそうですが、安全性を考慮して卵巣組織凍結の対象にはならないと考えが一般的でした。しかしながら、2017年のヨーロッパ造血細胞移植学会において、



図13

このチャンスを逃すと妊孕性温存が100％不可能になってしまうことから、卵巣内に微小ながん細胞がある状況でも、とりあえず卵巣組織を一部凍結保存しておく、という提案が出されました。（図14）あくまでも卵巣移植は行わ

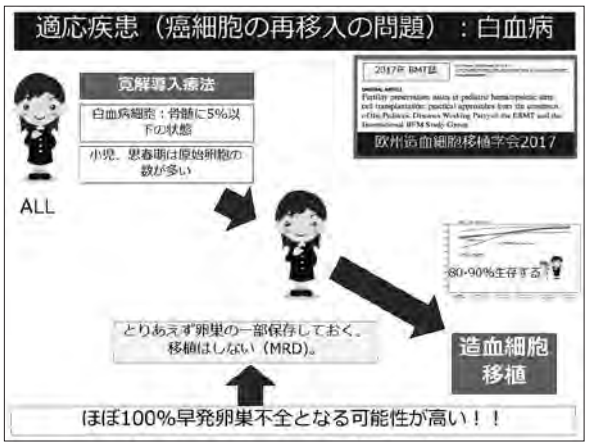


図14

ないという前提の「凍結保存」のみです。ヨーロッパ造血細胞移植学会の提言によると、がん治療の寛解導入療法が終わった後、かなりの数の体内の腫瘍細胞が減った状態で、造血幹細胞移植を受ける状態の患者さんにおいては、その後の生存率が高く一方ほぼ閉経（妊孕性喪失）になる可能性が高いため、将来の研究の発展に期待して卵巣組織を凍結保存しておく、ということです。

このヨーロッパ造血細胞移植学会の提言が出た2017年は、日本癌治療学会の妊孕性温存の診療ガイドラインの2017年版の完成直近の時でした。ガイドライン作成のメンバーは、この提言を推奨内容に取り入れることを決定し、「造血器腫瘍の場合、卵巣組織凍結しても今の技術では体内への卵巣移植はできない。しかし、将来の研究の発展に期待して、移植を前提としない卵巣組織凍結は可能である」という文言を最後に加えました。2017年の造血細胞移植学会の提言がなければ、日本では最も適応となる患者さんが多い、小児・思春期世代の造血器腫瘍患者さんに対する卵巣組織凍結は今でも行われていなかったと思います。そして、日本癌治療学会の妊孕性温存の診療ガイドライン2017年版のおかげで、国はこの度、移植を前提としない卵巣組織凍結に対する経済的支援を認めてくれました。（図15）

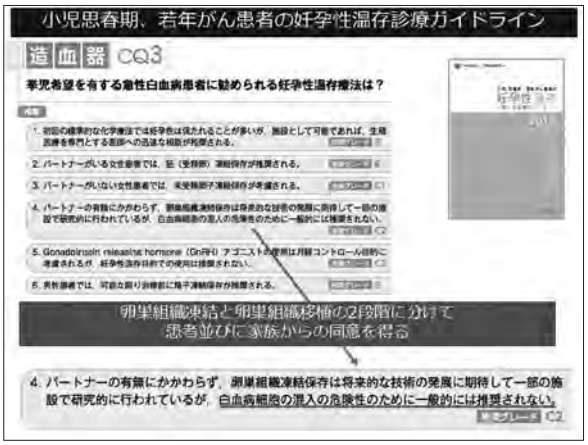


図15

では、卵巣内に微小ながん細胞がある白血病等の造血器腫瘍に対しする卵巣組織を、将来安全使う技術は開発されているのでしょうか?まだ、ヒトへの臨床応用の段階まで研究が進んでいませんが、二つの研究において、」その可能性が示されています。（図16）一つは、卵巣の



図16

中の卵子（原始卵胞やその他の卵胞）を取り出して、体外で培養して発育・成熟させて、パートナーの精子と体外受精する技術です。この技術は、横浜市立大学の研究者がすでにマウスを用いた実験モデルで成功しています。また英国の研究者は、ヒトへの応用が間近であるとする研究成果を報告しています。おそらく、この技術（原始卵胞の体外発育・成熟による体外受精）は、近い将来ヒトへの応用がなされると思います。期待を込め

て！この技術の開発が成功すれば、体外で凍結保存しておいた卵巣組織を体内に手術で戻す必要性がなくなります。患者さんへの負担が少しでも減ることになるわけです。さて、もう一つの技術は、人工卵巣の開発です。同様に、卵巣の中の卵子（原始卵胞やその他の卵胞）を取り出して、開発された人工卵巣に移し替えて、体内に人工卵巣を戻す技術です。または、その人工卵巣の中で、先程の技術と同じく体外で培養して発育・成熟させて、パートナーの精子と体外受精することができる可能性もあり得るかと思います。米国では、マウスによる人工卵巣の研究は成功しています。これら、医学における技術革新は、大変重要です。医学の領域で患者さんに役に立つ研究が継続できる環境が今後失われないことを強く願っています。

聖マリアンナ医科大学病院産婦人科におけるがん・生殖医療の実際

私どもは、2010年1月に、がん・生殖医療外来を開設しました。10年間の経験で、乳がんの患者さんが最も多く来院され、次に造血器腫瘍の患者さん、婦人科系患者さんが続きます。我々の外来を受診したがん患者さんの全てが妊孕性温存に至ったわけではありません。おおよそ50％の患者さんのみ実際に妊孕性温存療法が施行されています。妊孕性温存に至らなかった理由は様々です。その理由の1つは、がんの状態が予想以上に進んでいた事例、がん治療開始まで時間的余裕が全く無いためがん治療を優先した事例等です。患者さんと共に一緒に考えるわけですが、患者さんの気持ちに寄り添いつつも、患者さんの命を第1優先にするために心を鬼にして妊孕性温存を行わないよう希望をお断りした事例もあります。その他に、がん治療に対してそもそもお金がかかる上に、高額な生殖医療に対する費用に対する経済的負担から、妊孕性温存を諦めざるを得なかった事例が少なくありません。又、本人が話しを十分に聞いて納得した結果、妊孕性温存を選択肢なかった場合、親御さんやパートナーが妊孕性温存に反対した事例等がありました。（図17）

さて、乳がんを中心にした当院の10年間のデータでは、温存しておいた受精卵を使って妊娠トライした10人に4人の方が無事出産に至りました。一般不妊治療のデータと比較すると、36歳の方が妊娠に至るケースは27％です。そもそも不妊治療だから27％なのかもしれませんが、年齢に応じて妊孕性温存目的で治療開始前に受精卵凍結を行う意味は十分ありそうです。まだまだこの領域の医学的根拠（エビデンス）が多くない現状がありますが、可能な限りの正確な情報をできる限り患者さんに提供して、がん治療前の妊孕性温存について患者さんと一緒に考えていくことは、とても大切なことであると信じています。（図18）

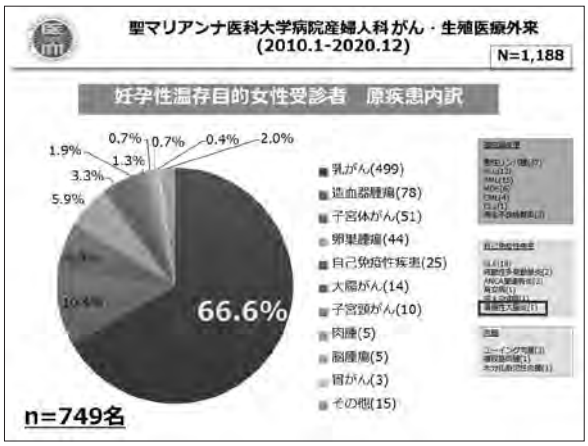


図17



図18

がん・生殖医療を取り巻く環境

2012年11月3日に、日本がん・生殖医療研究会を立ち上げたました。設立メンバーは、当時いくつかの学会や研究会で喧々諤々本領域に関する議論をたたかわせていた仲間の最初の14名です。現在は学会として、本領域に特化した日本初の集団として、がん・生殖医療に関わる様々な課題に取り組んでまいりました。特に、日本がん・生殖医療は、厚生労働科学研究費を獲得して、厚労科研研究班として歩んできたこの10年間でした。岐阜大学の古井先生は、森重教授とともに、日本初のがん・生殖医療地域ネットワークを構築しました。このネットワークは、岐阜大学を中心に県庁と協力しながら情報提供を効果的におこなう岐阜モデルとなります。一方、日本がん・生殖医療学会は米国のOncofertilityコンソーシアム（看護師がナビゲーターとなって患者さんと情報を共有する全米の連携システム）による医療連携の方式を学び、米国のコンソーシアムと密な連携をとりつつ、アジアにおける本領域のアジア16カ国から成る学会を設立し、アジアへの啓発活動も進めて参りました。

さて、日本でも本領域の啓発が進みつつありますが、現在本領域における超えるべき3つの壁（課題）があります。時間の壁、費用の壁、医療連携の壁です。全てそれぞれ連動する壁になります。「時間の壁」は、がん治療医から患者さんに

妊孕性喪失や温存に関する情報提供にかかる時間、がん治療医から生殖医療医への紹介に要する時間、そしてがん治療開始までの時間等の壁になります。最初の2つの時間の壁は、まさに医療連携の壁と連動する壁になります。「医療連携の壁」は、地域によるがん・生殖医療状況の格差による壁、施設内のがん・生殖医療状況による壁（生殖医療を専門とする産婦人科や泌尿器科がいない施設等）等となります。当初、「時間の壁」と「医療連携の壁」はとても高い壁でした。しかしながら、多くの医療従事者や行政の皆様のご尽力の賜物にて、「医療連携の壁」と「時間の壁」は低くなりつつあります。コロナ第1波の直前の2020年1月と2月に、全国の未整備地域、医療連携を有していない東京も含めた24地域の方々に集まって頂き、厚生労働省の厚労科研究班によるワークショップを開催することができました。

そして、「費用の壁」は、がん治療に加わる妊孕性温存にかかる高額な費用です。たとえ妊孕性温存療法が施行できたとしても、その後毎年凍結保存物の更新に費用がかかることになります。2016年の若年乳がん患者団体（Pink Ring）の御舩さんと北野先生（聖路加国際病院）による研究によって、AYA世代がん患者さんたちの経済問題の事実が明らかにされました。妊孕性温存に要した費用が50万円以上であった患者さんが46％もいて、生殖医療を用いた妊孕性温存に要した費用が高いと感じた患者さんは83％であったことから、がん患者さんに対する妊孕性温存療法に対する公的な助成金制度構築が国に提言されました。（図19）



図19

最後に―第4の壁を越えて

私達は、2016年度の厚労省子ども・子育て支援推進調査研究事業による研究班にて（岐阜大学の古井辰郎先生と埼玉医科大学の高井泰先生）、全ての小児・AYA世代がん患者さんに妊孕性温存が施行されたと仮定した際の総額費用に関するシミュレーションを行いました。その結果、年間の総額10.6億円（女性の26000名に対して8.8億円、男性30000人に対して1.8億円）になるとの試算を厚労省に提言いたしました。これは全員が妊孕性を温存すればという仮定の試算です。当然のこと、全て患者さんが妊孕性温存を行うことにはならないので、仮の総費用であるとして提言しました。しかしながら、母子保健課からいただいた研究費でもあったことから、厚労省母子保健課の課長等に報告並びにお願いに上がりましたが、「対象が、がん患者なのでがん・疾病対策課に相談するように」と、いとも簡単な指示のみに終わりました。その後、がん・疾病対策課に伺い、同様に提言しましたが、当時は様々な理由から研究を継続するよう指示をいただく結果に終わりました。まさに、行政の縦割りの壁（第4の壁）に阻まれたわけです。（図20）



図20

しかしながら、その後も多くの方々のご支援とご指導によって、この度第4の壁を乗り越えて、4月から公的助成金制度が開始されることになりました。小児・AYA世代がん患者等に対する妊孕性温存に係る国と全国の自治体による経済的支援開始に際して、立役者の三原じゅん子厚生労働副大臣と厚生労働省がん・疾病対策課の皆様には心から感謝を申し上げたいです。患者さんが希望を持ってがんと闘うことがやっとできる日が実現できました。（図21）



図21

橋本

ありがとうございました。たくさん勉強させていただきました。

第4の壁が出現した、というところから先の、鈴木先生がこの壁を大きく越えて妊孕性温存への助成金制度を立ち上げるに至るドラスティックな動きについては、この後のインタビュー記事をご覧ください。

Q&A

つばさ妊孕性セミナー（2）会場での質疑応答

Q1．2020年3月に造血細胞移植を行いました。まだ生理が戻ってないです。卵子保存しておけば妊娠できることを最近になって知りました。今から卵子保存お願いするとしたらまず血液内科の担当の先生に相談するのが良いでしょうか。

鈴木先生

まずは主治医の血液内科の先生に相談した後、産婦人科を受診してください。産婦人科では、エコーや採血等を行なって、卵巣の機能を確認することになると思います。卵巣予備能を評価した後、卵子凍結保存も一つの選択肢になるかもしれません。治療内容にもよりますが、治療後の時間が経過するにしたがって卵巣予備能も低下するため、妊娠・出産のチャンスが徐々に減っていくことになるかもしれません。がん治療によって卵巣予備能が低下している中での妊孕性温存療法は、この度の国の助成金制度の適応になります。公的助成金制度を受けることができる、日本産科婦人科学会が定める認定施設への受診をお勧めします。

Q2．橋本より

妊孕性温存のチャンスのためにも、全ての当事者に情報が届くことを願います。住んでいる地域によって医療や情報に格差がないこと、機会均等であってほしいと思います。

鈴木先生

情報の格差、地域格差の解消は、これからの重要な課題として捉えております。何よりも、がん・生殖医療はがん医療の一環であることから、患者さんへのがん治療側からの情報提供が重要です。第4期のがん対策推進基本計画には、がん診療拠点病院の指定要件にがん・生殖医療に関する内容が第3期の時から一歩踏み込んで取り上げられることを強く期待しています。私たちも厚労科研の研究班として、情報が必要なすべての患者さんに情報が届くよう、制度設計の必要性をさらに国に働き掛けていきたいと思っています。

一方、地域格差があることは事実です。産婦人科はお産のための周産期医療、がん治療、生殖医療、女性医学に関するヘルスケアに細分化されています。産婦人科医師不足と男性医師が少なくなっている現状もあり、地域の周産期医療を何よりも守ることに専念せざるを得ない地域の実情があります。また、全ての中規模から大病院や大学病院において、生殖医療が提供できない現状もあります。今回の国の研究促進事業においては、地域格差があった場合はほかの地域とブロックとして医療連携が可能か否か等検討していく予定です。

Q3．急性骨髄性白血病（28歳）2019年6月に卵巣組織凍結保存し、骨髄移植

中用量キロサイドで寛解せず、多用量キロサイドで再寛解導入をして寛解しました。それから卵巣組織凍結保存したのですが、治療でダメージを受けた卵巣を再移植しても妊孕性復活の希望あるのでしょうか。

鈴木先生

抗がん薬によるがん治療を受けた後の卵巣組織凍結・移植した場合でも、そうでない場合と比較して妊孕性温存の有効性は変わらなかったという海外の報告があります。卵巣予備能の詳細な情報がありませんが、30歳よりも前の年で卵巣組織が凍結されたので、希望はあるとお伝えしたいです。

付け加えますと、卵巣移植は簡単な手術のように一見して見えますが、それなりの技術を要する手術手技となります。難しいです。卵巣移植に関しては、全体の技術向上のためにも、デンマークや米国のように施設の拠点化が必要かもしれません。

Q4．前出の2019年9月に卵巣組織を凍結保存した者ですが、いつか卵巣組織を戻し妊孕性を取り戻したいと思っています。そのときに新しい助成金を受給できるのでしょうか。厚生労働者のホームページでは、記載されている内容が難しくわかりませんでした。

鈴木先生

2021年4月に開始した、新しい国の制度は、これから卵子や卵巣組織等を凍結保存した際の費用を助成することになります。そのため、2021年4月より前に遡っての助成はされません。一方、卵巣移植するのは今後のことですから、それに対しては将来何らかの助成金があることを願っています。

Q5．妊孕性復活のための手術は、根治といわれる移植から5年が経過してからおこなうべきでしょうか。状態が安定していれば早めに戻すことも可能か、リスクも含めて教えてください。

鈴木先生

経過年数は目安ですが、判断は難しいと思います。元気とのことですが、卵巣移植を受けることによる身体への負担も考慮する必要があります。5年を待たずに移植をして出産した事例、出産した後にもう一度腹腔鏡で卵巣を取り出した事例等もありますが、十分に慎重に考えるべきです。是非、主治医の先生に相談してください。

Q6．MDSを移植で治療（女性）

菅総理は、2020年中に不妊治療の保険適用を目指すと発言されておりました。この4月から開始された研究促進事業での助成のデータが蓄積されて、近い将来がん患者の妊孕性温存の保険適用につながると期待しても良いでしょうか。

鈴木先生

不妊治療が保険になることが、将来がん患者さんに対する妊孕性温存療法の保険適用に繋がるチャンスになると思います。不妊治療の保険適用は決まっていることですが、実際には解決すべきいくつかの障壁があります。それを越えていくために、われわれもエビデンスを創出する必要があります。その構築にはまだ少し時間がかかるかもしれません。今回の妊孕性温存療法に対する公的助成制度構築にあたっては、多くの議論や課題と障壁がありました。ブレイクスルーの契機の1つとして、子宮頸がんを経験された三原じゅん子厚生労働副大臣のお力添えがかなり大きかったと思います。同じように、これからも必要性を訴える当事者の方々の声、その支援団体の働き掛けが大変重要です。助成制度発足まで実にたくさんの議論があって、「MDSはがんそのものではないので助成金は対象にならない?」、「卵巣組織凍結技術はまだ研究段階なので助成金制度に含められない」等の議論がありました。SLE（全身性エリテマトーデス）などの膠原病疾患なども、妊孕性が低下する可能性があることから、結果としてその対象に含まれることになりました。やっとここまで来たというのが現在の実感です。さらに勢いよく前進させることが大切です。この度の経済的支援は、あくまでも国の研究事業による助成金制度です。妊孕性温存に関する診療は、一部を除いて保険適応として認められるだけのエビデンスが少ない領域なので、5年−10年かけて、皆で連携してこの研究事業を育てていく必要があります。妊孕性温存の診療が保険適用に結びつくためには、まだ時間がかかると思います。地道な努力が必要です。

（本文と質疑応答：2021年6月26日 がんと妊孕性セミナー 第2回「妊孕性温存療法に対する費用助成制度―生殖医療と始まった助成制度について学ぶ」にて収録）

インタビュー 〜第4の壁を越えて〜

婦人科のがんには、若くても子宮や卵巣を摘出しなければならない場合があります。それでも、将来子供が授かることができないという絶望の淵にいる若い患者さんに、「生きましょう」、「生きるために、この治療を受けてください」というメッセージを伝えつつ、患者さんと寄り添いながら、患者さんと一緒にがんと闘うのが私達婦人科がん治療医の役目です。

聴き手：橋本明子　2021年6月27日 第2回つばさ妊孕性セミナー終了後に



大学・図書館にて

―胎児治療を行う小児外科医を目指して

父が産婦人科医、母が小児科医という環境で育って、小さい頃から自分も大人になったら医者になるのだろうなと思って育ちました。私の家系は代々長男が医師で、記録を確認してみますと私が8代目になります。祖父も産婦人科医、その父親の代はまだ専門科という概念が無い時代なので広い領域を診ていましたが、やはり産婦人科を主な領域にしていたと聞いています。学生時代私は、妊娠中お母さんのお腹の中にいる赤ちゃんを外科的に救う（胎児治療）小児外科医になりたいと漫然と考えていました。現在は、新生児科の医療が進み、赤ちゃんに問題があれば、早く外に出して治療を考える時代になりました。しかしながら、当時は胎児の内にお腹の中で必要な胎児治療を行うという、「胎児外科」が将来必要になるであろうという考えがありました。色々と悩んだ末、卒業後に母校で小児外科医になる目標を定めるのが難しい事実を知り、最終的には小児科に進む道を考え、先輩小児科医に小児科入局宣言をしました。しかし、胎児外科に対する興味と希望は消えず、この医療の対象は妊娠中にお母さんのお腹の中にいる赤ちゃんになるため、つまり対象が妊婦さんでもあることから、父や祖父と同じ産婦人科に進んで周産期医療の観点から胎児医療に携わるという気持ちがかたまって

小児科の先輩に謝りにいきました。

がん医療と生殖医療-患者さんの命を守ることが優先です

産婦人科は大きく分けて、周産期医療（お産）、生殖医療（不妊治療）、婦人科医療（手術やがん治療等）、女性ヘルスケア診療（思春期や更年期）の4つの診療領域に分かれます。産婦人科医師になってからは、多くは、まずお産を学び産科医として一人前になるべく修行が開始します。胎児治療にもかかわりたいと考えていた私は、胎児と妊婦さんが対象となる周産期医療に興味をもちつつ、最初の3年間の研修を終えました。そして、4年目で大学に戻ってきた際、大学院に進んで基礎研究に従事するよう教授から提案を受けました。研究のテーマは、「胎盤の発生に関する研究」でした。当時の大学院生は、臨床の生活から完全に離れて基礎研究のみの生活になります。基礎研究に明け暮れる毎日を過ごしていた時、アメリカに留学して研究者としての道をさらに深めるよう教授から提案されました。精子と卵子が出会った受精卵は子宮内膜に生着（着床）し、その後、胎児となってお母さんの身体の中での生活が開始します。丁度その頃、留学先のアメリカの研究者が、着床という神秘的な現象が解明されるきっかけとなる素晴らしい研究成果を報告した直後でした。留学することで、臨床医としての生活から離れる時間がさらに長期になるに対して大きな不安を感じましたが、若い時期に医学の発展につながる基礎研究に従事する時間は大切であり、帰国後一生懸命臨床医として研鑽する時間を取り戻せば良いというポジティブな考えから、アメリカへの研究留学を決意しました。

小さな子供と家内との3人でのアメリカ西海岸での留学生活が始まり、研究にさらに明け暮れた毎日を過ごした後、3年弱の留学生活を終え、1人子供が増え4人で元気に帰国しました。帰国後は、留学時代の研究テーマであった着床に関係のある生殖医療への道へ進む気持ちが芽生えつつありましたが、教授からの提案（指示？）で、母校の大学に戻ってがん治療医（オンコロジスト）を目指すことになりました。大学では、主に卵巣がんに関する研究テーマで基礎研究も継続しながら、婦人科腫瘍医（オンコロジスト）として研鑽する毎日が始まりました。当時、子宮頸がんに対する新しい妊孕性温存手術が海外で報告され、同期の医師がその手術の日本への導入に着手していました。卵巣がんの研究チームに所属する私は、卵巣という臓器に対する妊孕性温存に関するアイディアが無いか模索していた矢先の2006年に、血液がん患者さんの新しい妊孕性温存技術（卵巣組織凍結・保存後の卵巣移植）による生児獲得に関する世界初の報告がヨーロッパから発信されました。その後、ご縁があって2005年から現在の聖マリアンナ医科大学産婦人科学講座に異動となり、新天地では海外の技術を凌駕する卵巣組織凍結・移植の開発を目指して新しい研究を開始しました。

その後、基礎研究から臨床応用へと進む過程で、様々な広い領域にわたるがん治療医からそれぞれのがん患者さんに、治療開始前に妊孕性喪失や妊孕性温存に関する情報提供が十分ではない事実を知ることができました。患者さんが、子供を授かることに対する強い希望をもつことを十分に理解しつつも、患者さんの命を守ることがまずは最優先であるという考えが、一部のオンコロジストや患者さんに欠けている実態も知ることができました。婦人科腫瘍医は、がん患者さんの子宮と卵巣を摘出せざるを得ず、妊孕性温存が最も困難なオンコロジストです。患者さんの命を守り又命を繋ぐことができる領域となるがん・生殖医療の領域には、お産がいかにリスクを有しているのか（周産期）又妊娠は奇跡の出来事であること（生殖）、を十分理解している産婦人科医であり婦人科腫瘍医が積極的に関わるべきであると考え、同じ志を有する仲間達と共に、2012年11月に日本がん・生殖医療研究会（現学会）をと立ち上げました。

世界中のがん・生殖医療に関わる団体の代表として婦人科腫瘍医やオンコロジストが関わっているのは、日本とドイツのみです。妊孕性温存を提供する側の生殖医療を専門とする医師が団体の代表者となっている場合がほとんどです。オンコロジストである私が、がん・生殖医療に関わる意味は、「がん治療＝患者さんの命」と「生殖＝患者さんの希望」のはざまで、患者さんに寄り添いながらも、何よりも患者さんの命を守ることが使命であると信じています。そして、まずは、「あなたが元気に生きてほしい」というメッセージをしっかりと患者さんに伝えることが大切だと考えています。

―妊孕性温存療法に対する公的助成と、皆で注意しなければならないこと

皆様のご尽力の賜物で、国からの小児・AYA世代がん患者等に対する妊孕性温存療法に係る経済的支援（公的助成制度）が4月から開始しました。2016年以降、滋賀県と千葉県いすみ市を皮切りに、一部の自治体ではすでに公的助成金制度が設けられていましたが、国からの支援ではなかったため、平等ではない地域格差が問題となっていました。そのような中、希望もってがんと闘うためのこの支援は、大きな勇気と希望を与えてくれることになります。しかしながら、お金が出るから（公的助成金制度があるから）、がん治療を遅らせてまでも妊孕性温存療法を行う等がん治療を優先としない考え方が浸透しないよう注意が必要です。そして、この点においても、私たちがんオンコロジストのこの領域への関与が重要となります。

日本がん・生殖医療学会は、厚労科研研究班と長らく歩んでまいりましたが、我々は、妊孕性温存に関する意思決定支援に従事できる医療従事者の人材育成

や、新しい家族の形を考えるきっかけとなる里親・養子縁組制度の支援、挙児が可能となるがん経験者が安心して妊娠・分娩できるためのプレコンセプションケア等、様々な課題に取り組んでまいりました。医療と福祉の含めて大きな枠組みの中で、がん・生殖医療に関わる課題と問題を捉えていくべき時期になったと考えています。

―技術革新と情報提供のはざまで、当事者の想いとがん治療の真ん中に立ちたい

聖マリアンナ医科大学病院では、がん患者さんに対する妊孕性温存に関する意思決定支援を行う外来（がん・生殖医療外来）を、2010年1月に開設し、これまで様々ながん種の患者さんとご家族に対する意思決定支援を行ってきました。がん・生殖医療は、子供を授かるという将来の選択肢を、がん治療開始前の不安と恐怖を有する患者さんと一緒に考える、「がん診療」の一環として行われる医療であり、不妊症の患者さんに対する生殖医療とは異なる側面があります。そのため、がん患者さんの命を守ことを最優先として医療を提供することになるため、患者さんの病状やがん治療開始までの時間的側面等から、患者さんが妊孕性温存を諦めざるを得ない場合が少なくありません。患者さんによっては、「私がいなくなっても、夫が子供を育てるので大丈夫です」とおっしゃる方がいます。オンコロジストとしては、これを全面的に受け入れるわけにはいきません。多くのリスクがある妊娠・出産を乗り越え生まれてくる、まだ見ぬ大切な命である子供の福祉に重点をおいて考えてみますと、出産がゴールではなく出発点です。妊孕性温存は、将来の選択肢を確かに残すことになりますが、現実的にはがんを乗り切った患者さんが将来子供を授かった場合、子供が社会に出て自立するまではたくさんの課題を乗り越える必要があります。時には、心を鬼にして、患者さんの気持ちを受け止めつつも、将来を見据えて情報を提供して、助言し、治療選択の方向を決めなくてはいけない場合があります。

以前、ある番組に出演した際のことです。当時、卵巣組織凍結保存に関する基礎実験の成果を患者さんの希望に繋げるべく番組で宣伝するようプロデューサーの方にリクエストされていました。この番組は、録画した内容を含めた全部で30分の生放送の番組でありましたが、事前に録画内容を確認し万全の準備体制で生放送に備えるべく、プロデューサーの方にお願いしたところ、「生放送の緊張感を大切にしている番組なので、事前に録画した内容をみせることができない」と断られてしまいました。人前で緊張せずに話をすることに慣れている身ですが、生放送でそれもカメラに向かった話をするなどという経験がないため、極度に緊張しながら放送局に向かいました。しかしながら、直前の打ち合わせで、がん患者さんのカップルのビデオを少しみせていただけることになりました。ビデオでは、AYA世代のがん患者さんが、『治療開始前に妊孕性温存のための受精卵凍結を行いたい』、とがん治療医に相談した結果、がん治療医が、『あなたは20歳代でまだ若いので、将来子供を授かる可能性が高いから、まずは治療をしましょう』、とのことから妊孕性温存を行わなかったとう回想シーンがありました。治療後数年経過して、患者さんが産婦人科を受診した結果、『早発卵巣不全、つまり閉経』、との診断を受けることになりました。するとその患者さんは、『私は、がんは治ったが、（閉経してしまったので）もう女性としては死んだも同然です』、と言うシーンが映されていました。繰り返しになりますが、プロデューサーには、「患者さんに希望を与える新しい妊孕性温存技術である卵巣組織凍結に関する話題を、番組の中でたくさん話して欲しい」、とリクエストされていました。事前にこの動画を観ることができたおかげで、生放送の緊張感はどこかにいってしまい、番組を観たがん患者さんに、間違った考え方が伝わらないよう、がん・生殖医療の考えをしっかり伝えるため、「がん治療が何よりも優先にならざるを得ない」、と言い続けました。生放送だからこそ、大切なメッセージを伝えることができたと、今ではあの時は生放送で良かったと思っています。この患者さんが主治医に相談した時代は、海外においてもがん・生殖医療に関する考え方が広まる前であって、日本においてもその時代でした。この出演をきっかけに、患者さんに寄り添って、正しい情報を的確なタイミングで患者さんに伝えることができる仕組みを世の中に広めることの必要性を痛感し、技術革新と情報提供のはざまで、当事者の想いとがん治療の真ん中に立ちたい、という気持ちが強くなりました。この10年間、私が妊孕性温存と最も距離が遠い婦人科腫瘍医であるオンコロジストとして取り組んできたテーマになります。マスコミを通じた情報提供は多くに人々に情報を広げるという点でとても重要な手段になりますが、「がん患者さん皆が、妊孕性温存できるようになった」「がん患者さんが妊孕性温存を行うべき」、という情報では、場合によっては患者さんの命を奪うことになってしまい本末転倒です。現在は厚労科研研究班にて、様々な事情から妊孕性温存ができなかったがん患者さんの心理社会的サポートのあり方を構築すべく、このテーマにも取り組んでいます。

―妊孕性温存療法の保険適用も、もちろん大切な目標ですが・・・

同様なことが、保険適用によって懸念されます。保険で認められているから、妊孕性温存を優先させよう、という考え方になるのは大変に危険です。4月からの国による研究促進事業においては、妊孕性温存療法の適応を厳格に定め、長年かけて妊孕性温存のエビデンスを創出す

ることが事業の目的になっています。そのため、患者さんにも、患者アプリ等を通じて研究促進事業に参加していただくことになります。受精卵凍結と精子凍結は、不妊治療における技術と全く同じなので、不妊治療が保険適応となった際には、がん・生殖医療におけるこれら凍結技術も保険適応となる技術で良いのかもしれません。あくまでも、「医療技術」の観点から考えると、です。国が考えるエビデンスの創出には、少なくとも5年以上、場合によっては10年近く要することになるため、果たしてがん・生殖医療における妊孕性温存がすぐに保険適応となるかは、個人的には懐疑的であります。対象が、不妊患者さんではなく、がん患者さんであることから、凍結しておいた受精卵や精子等を用いる際には、がん治療医とも医療情報の密な連携が必要になります。保険適用は慎重に慎重な議論を重ねて検討されるべきです。しかしながら、結果として妊孕性温存療法にも保険が適用されることになれば、医療にとっても、もちろん当事者においては経済的にも良いことになるでしょう。ベースにあるのは、がん患者さんの命をどう守って、その上で妊孕性温存をどう保障していくのか?その様な点からも、妊孕性温存に対する保険適応を一般不妊治療と単純に同列に考えることはせずに、患者さんを含む多くの関係者によって様々な議論を続けることが大切だと考えます。

辛い決断に向き合って-サポート体制の大切さ

今から20年近く前のことでした。当時中学生だった女子が、子宮の出口あたりに横紋筋肉腫があることがわかりました。診るとほんの小さなポリープでしたが、子宮を取る必要があることがわかりました。あとで抗がん剤治療も必要ですが、その前に原発部位の手術をしなければなりません。中学生ですから、それでもう子どもを授かることができなくなる、ということは理解できました。そしてこの領域のがん専門の医師との話し合いで、子宮全摘を行なった後しばらくの間抗がん剤を用いた化学療法が必要である、という判断になりました。私たちは心を鬼にして、本人とご両親に私たちは命を優先の治療方針を薦めました。でも本人は、なぜ?こんな小さなポリープなのに?将来お母さんになることができないことに対して簡単には納得できませんでした。当然の心境だと思います。その患者さんは、治療の説明している間もその後も、私の顔を見ることはせず、手術前に部屋から逃げようともしました。又、手術が終わったあとも私の顔を見ることはせず、話も聞いてくれませんでした。彼女にとって、私たちは彼女の子宮をとってしまった悪い人と同じですから。でもそれから16年経ちますが、現在は、今でも年に1回は残した卵巣の検診を続けていて、私の外来に来てくれて、福祉の仕事を始めたことなど報告してくれています。でも、やはりこれは年月が経ったからであって、当時は本当に大変な心境だったはずです。当時のご両親の気持ちも大変であったことを忘れません。成人になるまでは、毎回母親が一緒に外来についてきていましたが、社会人になってからは一人で外来に来るようになりました。いずれは、里親・養子縁組の話を説明するつもりでいます。

話は変わりますが、とある30歳手前のカップルがお腹に赤ちゃんを授かったことがわかってから結婚して、新婚旅行で楽しく時を過ごしてきた、という人生の絶頂の時に子宮頸がんの診断がくだされました。出血は前からあったそうですが、妊娠の状況も含めて診るともう4センチほどの子宮頸がんが見つかりました。がんが、この大きさになるにはそれなりの時間が経過していて、子宮頸がん検診に行ってさえいれば、がんになる前の段階で病気を見つけることができたかもしれません。昨日までは、このカップルは、「この子の次にあと何人子どもをつくる?」、など将来の夢をたくさん持っていたのだと思います。子宮頸がんの手術の前日の夜、ご主人も一緒に個室に寄り添って泊まってもらいました。様子を見に夜病室に覗きに行ったところ、三谷幸喜さんの新しい本を一緒に読んで、頑張って会話をしていました。どんな気持ちで過ごしていたのでしょうか・・・。子供を授かることだけが全ての人にとって最後のゴールではないかと思います。しかしながら、当事者にしか分からない辛い気持ちです。我々は、患者さんの命を守るオンコロジストとして、辛い決断を迫る立場でもあります。特に婦人科腫瘍医は妊孕性温存が難しいがんと闘っています。患者さんと一緒に長い間ずっとがんと闘うために、様々な職種の医療従事者が、どのように患者さんと家族の心に寄り添ってサポートを続けることができるかが医療全体の課題です。特に、がん・生殖医療においては!!

がん治療医だけではできないこと-医療連携の向上

がん・生殖医療においては、意思決定支援を担う多くの職種の医療従事者が、がん領域、生殖医療領域それぞれで関わることになります。日本がん・生殖医療学会は、厚労科研研究班と日本生殖心理学会と共同で、がん・生殖医療専門心理士を養成してきました。さらに、現在はがん・生殖医療に特化した看護師(ONN:オンコファティリティー・ナビゲーター・ナース)の養成事業を進めています。現在、厚労科研研究班は、日本がん・生殖医療学会と共にがん・生殖医療に携わる医療従事者の人材育成に力を注いでいます。

がん・生殖医療に関する医療連携は、がん治療医と生殖医療医の連携が何より密接な連携となります。がん治療医は、がん治療開始前に、がん治療を優先しつつ、患者さんに妊孕性温存等に関する情

報を提供し、可能な限り早期に生殖医療医に相談する連携です。しかしながら、がん治療医が所属する全ての施設に生殖医療医が常勤しているわけではなく、むしろ常勤していることの方が少なく、生殖医療医が常勤する地域の病院やクリニックとの連携が必要となりますが、このような施設内格差があるケースが存在します。さらに、近くに生殖医療医が常勤する地域の病院やクリニックがない地域内格差があるケースも存在します。日本がん・生殖医療学会は、施設や地域を超えて、がん・生殖医療ネットワークを設けるかに関して取り組んでまいりました。

　がん患者さんは、がん治療に要する費用だけでなく、高額な医療費が必要な生殖医療に対する経済的負担が大きいことが示されています。経済的負担が大きいために、妊孕性温存を諦めざるを得なかったか患者さんが少なくありません。厚労科研研究班では、適応があると考えられる全ての小児・AYA世代がん患者さんが妊孕性温存を行なった場合の総額費用を2016年に算出しました。厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業若年がん患者に対するがん・生殖医療（妊孕性温存治療）の有効性に関する研究班の試算を以下の如くです。未受精卵子、胚（受精卵）、卵巣組織凍結の妊孕性温存治療の対象となる年間の推定患者数は約2600人、年間の費用は総計約8・8億円となります。一方、精子凍結に関しては推定患者数が約3000人、年間の費用は総計約1・8億円が見込まれました。男性と女性を合わせて、総額10・6億円となります。

縦割り行政を飛び越えた〝2020年の政治との連携〟

　研究成果と小児・AYA世代がん患者さんに対する妊孕性温存に対する経済的支援に関して提言（総額10・6億円）する目的で、その後母子保健課の課長と面会していただく機会を得ることになりました。この研究班は、厚生労働省の母子保健課の研究班となります。特定不妊助成金制度を担当する母子保健課が企画した厚労科研研究班でありましたことから、かなりの期待をもって厚労省へと出向きました。しかしながら、この研究班の使命が妊孕性温存に係る経済的支援を行う際の総額等を検討すること、であったのですが、母子保健課での面談の結果は、「対象が、がん患者さんであることから、母子保健課では対応できないので、がん・疾病対策課で相談してください」、との簡単な指示のみでした。そこで、がん・疾病対策課に改めてアポイントをとり、別の日にがん・疾病対策課に出向いた結果、「妊孕性温存療法の生殖医療は、がん医療ではなく、妊孕性温存は予防的な側面があります。もし、将来この助成金によって保存した受精卵等を使用しなかった場合には、この助成金に対する取り扱いが必要かもしれません（つまり、将来使用しなかった場合に過去に遡って助成金を返却する?）。がん・疾病対策課ではこのような予算をつけたことがないので、すでにうまく機能している特定不妊助成金制度を担当する母子保健課で相談してください」、との指示でありました。振り出しに戻ってしまいましたが、まさに縦割り行政の壁です。しかしながら、がん・疾病対策課では、2018年に第3期がん対策基本計画が策定された際に、小児やAYA世代のがん医療の充実とライフステージに応じたがんとの共生に関する施策を取り入れました。その後も、がん・生殖医療に関する重要な課題に関して、がん・疾病対策課には、丁寧な助言と指導を継続して出していただきました。そして、がん・生殖医療において生殖医療の専門家との連携の必要性が、がん診療連携拠点病院の指定要件に明記されることになりました。

　国からの公的助成金制度がなかなか進まない中、2016年に滋賀県と千葉県いすみ市では、妊孕性温存に係る経済的支援の制度を独自に構築し、2017年には日本癌治療学会から本領域のガイドラインが発刊されたことから、ガイドラインに則ってがん・生殖医療を推進することで妊孕性温存に係る経済的支援の制度を構築するという動きが、京都府、埼玉県、広島県、岐阜県へと広がっていきました。しかしながら、地域格差が生ずることになるため、私の大学の先輩であり当時安倍内閣官房参与を担当され、国の特定不妊助成金制度構築に中心的役割でご尽力された吉村泰典先生（元日本産科婦人科学会理事長）、また岐阜県の産婦人科医の宮崎千恵先生（元岐阜県産婦人科医会会長）にご相談申し上げ、元厚労大臣の塩崎恭久代議士、当時総務大臣であった野田聖子代議士、自見はなこ代議士に面会させていただき、小児・AYA世代がん患者さんに対する妊孕性温存に対する経済的支援に関するお話しをさせていただきました。その後も、自治体独自の妊孕性温存に係る経済的支援制度が各地域で広がりを見せ、2019年には全国で14地域となりました。

　2019年の秋に一つの転機が訪れました。卒業後厚労省に入省し、2018年にWHO西太平洋地域事務局長に就任した、大学の親友の一人である葛西健先生には以前から本件を相談していました。「厚労省医務技官の鈴木康裕先生に面会する用事があるので、その時に一緒に来たらどうか」、と葛西先生が提案してくれたのです。そこで、2012年以降の日本がん・生殖医療学会と厚労科研研究班での活動に関して、又小児・AYA世代がん患者さんに対する妊孕性温存に係る経済的支援の地域格差等に関する課題に関して、厚労省にて鈴木先生に説明する機会をいただくことできました。当時、全国の1／2弱の自治体で、がん・生殖医療ネットワーク体制が構築されていました。鈴木先生からは、「公的助成金制度を全国展開するためにはまずは、47都道府県全体にがん・生殖医療ネットワークが構築されていないことに

は、国としては動けない。一方、現状では地域格差が生じていて、患者さんにとっては全国一律の制度設計が必要になる」、との大変前向きなご指摘をいただきました。さらに、鈴木先生から「まずは、厚労科研研究班で、がん・生殖医療ネットワーク未整備地域に対する啓発活動を早急に行い、47都道府県のがん・生殖医療ネットワーク構築を目指すこと。2020年の4月頃、報告に来て欲しい」、とアドバイスをいただきました。

そこで、2020年明けに、東京都を含む全国未整備地域25箇所の自治体の担当者、地域のがん診療拠点病院施設長からの推薦によるがん治療医、そして産婦人科部長からの推薦による生殖医療医にそれぞれ東京に集まっていただき、厚労科研研究班のワークショップを開催しました。ワークショップの結果、地域がん・生殖医療ネットワーク構築に向けた課題が各地域の参加者で共有され、構築に向けた議論を展開することができました。ところが、さらに目の前に新たな壁が出現しました。新型コロナウィルス感染症のパンデミックです。なかなか、未整備地域に対する2回目の厚労科研研究班のワークショップを開催することができず、さらにこの間に、厚労省医務技官の鈴木康裕先生が退職されてしまい、八方塞がりの状態になってしまいました。

しかしながら、次の転機が、新型コロナウィルス感染症拡大が少し落ち着いてきた頃の2020年9月にやってきました。9月に菅義偉内閣に変わり、その新内閣では野田聖子代議士が幹事長代行に就任されました。そこで、以前本件に関してご相談させていただいたことがある野田代議士にお目にかかる機会をいただき、本邦におけるがん・生殖医療のその後の進展と課題に関して、特に小児・AYA世代がん患者さんに対する妊孕性温存に対する経済的格差の問題等に関するお話をいたしました。野田代議士は、この課題を解決する必要性を覚えていてくださり、「この課題を解決するのに適した、絶好の適任者がいます！」、と言って、その場ですぐに三原じゅん子厚労副大臣に電話をしてくださりました。

子宮頸がんのサバイバーでもある三原厚労副大臣は、私からのこれまでの厚労科研研究班の活動や、縦割りの壁に阻まれたことに関する説明に対して、当事者の目線でかつ厚労副大臣の目線で、真摯にお話を聞いてくださりました。「子宮を失ったあと暫くは、子どもを連れて歩いている女性を直視できない時期があったこと」等、辛いお気持ちも表され、課題や問題に対して、質問を沢山してくださりました。これまで私は、本案件の説明に何回か厚生労働省に来ていましたが、長くて30分弱平均して15分程度の時間が、与えられた時間でした。三原厚労副大臣室でのこの日は、気がついたら1時間を超える時間が過ぎていました。2020年10月1日の出来事です。そして、小児・AYA世代がん患者さんの妊孕性温存に対する経済的支援に係る国の公的助成金制度構築の必要性を十分に理解して下さった三原厚労副大臣は、この時から猛スピードで、厚労省の縦割りを壊しつつ本案件に積極的に取り組んでいただくことになります。

三原厚労副大臣は、本案件の重要性を菅総理大臣に対してお伝えいただきました。そして、野田代議士からは、三原厚労副大臣と連携して、自見はなこ代議士と和田政宗代議士をご紹介いただき、自由民主党の不妊治療への支援拡充を目指す議員連盟での発言の機会をいただくことができました。そして、11月6日の本会において、「がん患者に対する不妊支援体制の必要性について-がんサバイバーシップ向上と少子化対策を志向して」と題して発言いたしました。

その後も、三原厚労副大臣と密な連携をとり、厚労省がん・疾病対策課の皆様の全面的協力と指導もいただき、さらに日本産科婦人科学会、日本生殖医学会、日本がん・生殖医療学会、そして日本泌尿器科学会から田村憲久厚労大臣への要望書を提出し、NPO法人血液情報広場・つばさの皆様をはじめとした多くの関係者のご尽力をいただき、当初予算22億円という予想を超える額による国の経済的支援が2021年4月1日から開始することが決定されました。2021年2月と3月に2回開催された小児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法に関する検討会において、制度設計に関する大変貴重な議論が行われ、助成額が増額され助成上限回数が2回まで増加し、がん以外で抗がん剤を用いたことによる妊孕性温存低下や喪失が予想される膠原病他疾患に対する適応が拡大されることになりました。

—より良い体制のために、たゆまぬ連携と働きかけを

さて、この国の研究促進事業は、肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業に次ぐ、患者さんに対する経済的支援を行う2番目の事業となります。研究促進事業として経済的支援がなぜ行われるか?、についてですが、まだ新しい領域であるがん・生殖医療における妊孕性温存の効果を検証する必要性があるからです。つまり、妊孕性温存を行なったおかげで、どのぐらいの患者さんが妊娠・出産に至ったのか?または、妊孕性温存した受精卵等を使用しなかったのか? その理由は?さらに、妊孕性温存によるがん等の元疾患に与える影響は何かあるのか?等を明らかにする必要性があります。そこで、国は、研究促進事業として経済的支援を行う代わりに、妊孕性温存実施医療機関（産婦人科や泌尿器科）が個人情報を守りつつ患者さんの情報を登録し、国（厚労省研究班）が管理する仕組みとなっています。登録を行う認定された妊孕性温存実施医療機関で妊孕性温存を行なった患者さんに対してのみ、国と自治体から経済的支援としての助成金を得ることができることになります。又、患者さん自身も、現在厚労科研研究班が鋭意作成中の患者アプリを通じて研究促進事業

に参加していただく制度になっています。助成の施行については、全国どこにおいてもがん患者さんにまずは情報がきちんと届くことが重要です。さらに、患者さんに対する妊孕性温存お意思決定支援に係る医療従事者の人材育成も急務となります。そして、国の助成金制度の仕組みを、当事者の方々にも共有し協力していただくことが大切です。なお、助成金制度があるからとりあえず妊孕性温存しておく」、「助成金制度があるから、がん治療を遅らせてでも妊孕性温存しておく」等の考え方は注意が必要です。

　がん治療医が生殖医療医と密に連携し、将来の選択肢を残すかどうかを患者さん自身が自己決定できる、意思決定支援の仕組み作り上げるには、がん診療連携拠点病院の整備が必須です。国の経済的支援が開始したことから、第4期がん対策基本計画策定時には、もう一歩踏み込んで国に本件を考えてもらいたいです。

―医療がすべきこと、市民層がすべきこと、妊孕性温存への保険適用の可能性

　これからも、これまでと同様に、患者団体の皆様やつばさのような支援団体による大きなうねりを創り続けることがとても大切です！この数年間、様々な領域の学術集団や研究班で検討を重ねたり、行政や政治家に働きかけたりして参りましたこの同じ時の流れの中で、つばさの皆様も公的助成金制度の構築や保険適用の要望を大臣に提出されるなど、地道な署名活動を展開こられてきたかと存じます。この度の国の研究促進事業による経済的支援は、多くの皆様のご尽力によって開始することになりました。不妊治療に対する保険適応が開始した後に、がん・生殖医療における妊孕性温存に関する保険適応は、技術としても医療としても確立されている精子凍結保存と受精卵凍結保存からになると予想しています。しかしながら、対象が不妊患者さんとがん患者さんは全く異なることから、どのような判断になるかは、つまり国の事業による医学的根拠（エビデンス）が創出されてからになるのかもしれません。この点は、全く予想がつきません。しかしながら、国民や当事者からの活発な動きは、より良い制度や体制作りにかかせません。皆様には、引き続き、「がん治療前の妊孕性温存への保険適用の要望」に関する活動を続けて行っていただきたいです。私はオンコロジストとして、引き続きがん・生殖医療の啓発活動を続けつつ、がん患者さんに寄り添う努力を続けて参ります。

―私の夢は、子宮頚がんの撲滅

　WHOは将来の子宮頸がんの撲滅を宣言しています。子宮頸がんの原因となるHPV（ヒトパピローマウィルス）は、天然痘ウィルスと同じDNAウイルスです。RNAウィルスのインフルエンザやコロナとは異なり、DNAウィルスは容易に変異しないため、ワクチンの効果が期待できます。天然痘ワクチン接種の拡大によって、WHOは1980年に天然痘根絶宣言を発しました。WHOは現在、2030年までにHPVワクチン接種と子宮頸がん検診、子宮頸がん治療の介入が増加することで、2060年には子宮頸がんの排除基準に達すると予測しています。そのためには、医療先進国でありワクチン接種後進国である日本の取り組みは、若い女性の命を守るという点で大変重要になります。副作用で苦労された方々に気持ちを考えると、HPVワクチンについては様々な意見があることは十分に理解しています。しかしながら、HPVワクチンの積極的勧奨が再開していない日本の現状に危惧しています。予防という観点から、一人でも多くの若い女性を子宮頸がんから守ることができない日本の現状に対して、大きな不安をいだいています。また残念に思っています。子宮頸がんの経験者である三原じゅん子厚労副大臣のご尽力のおかげで、昨年の秋の現内閣への移行後には、夏までの厚生労働省のHPVワクチン資材の内容と180度異なる内容のHPVワクチンに関する国民向けの資材として又「ワクチン接種の重要性」を盛り込んだ前向きな資材に変わりました。現在、三原厚労副大臣は、定期接種ワクチンの一つである、このHPVワクチンの積極的勧奨の再開に向けた活動も進めておられます。子宮頸がんは、進行した状態の子宮頸がんになる前に発見することが大切で、それ以前に予防が大切です。日本においても予防が可能な子宮頸がんを撲滅できる状態に戻すべきであると、強く望んでおります。



医局 居室で

―コロナ禍の功罪？休むことを覚えました

　新型コロナウイルス感染拡大によって、国内外の出張がほぼ無くなったため、自宅で夕食をとること、又休みの日は自宅で身体を休める時間を設けることができるようになりました。休み日には、運動不足であった鈍った身体に喝を入れるべく、自宅近くの公園の森の中を歩いたり、のんびりと読書やネットフリックスで映画を鑑賞する時間ができました。こんな過ごし方があったのだと再確認する毎日です。たまには大学病院での毎日からリセットし、「身体を休めるこ

とに大切さ」を気づくことができました。現在の役職についてからの10年間、休日を含めてほぼ休むことなく突っ走ってきました。この原稿を最終確認させていただいている現在は、コロナ第5波の災害レベルで医療が逼迫している状況のため、悠長なことは言っていられない状況ではありますが、これからの10年間をゆっくり考える時間ができたことはコロナ禍の功罪であったと考えています。コロナ後の新しい時代になっても、上手に休息をとりながら、オンコロジストとしてさらに前進していきます！For the patients！

インタビューを終えて

ご講演（本文）の中でも、「私はオンコロジストですから、患者さんの命を救うのが最優先です」、「だからこそ、患者さんの想いに寄り添う支え手もたいせつだと思っております」と繰り返されました。それがとても印象的で、何度も目頭が熱くなりました。（橋本）



外来にて



産婦人科学講座一同



聖マリアンナ医科大学



教育棟外観

つばさ「がんと妊孕性」セミナー



第2回：『小児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法に対する費用助成制度』　生殖医療と始まった助成制度について学ぶ

日時 2021年6月26日(土)　14時～16時30分

会場 フクラシア八重洲

同時配信　つばさチャンネル(つばさYouTube)
https://www.youtube.com/channel/UCiHgaJ-gOcMlenYixI-OtcQ

つばさは'19年6月1日に「小児がん・若年がん罹患者の妊孕性温存への保険適用」を厚労省に請願し、同年8月より署名活動を開始しました。それから第1回セミナー('20年1月30日)で「がん治療と妊孕性(精子・卵子保存)の必要性と支援の動き」として、医療と行政の対応の現状について学びました。一方、各方面の多大なご尽力によりこの4月から、妊孕性温存費用助成制度が発足しました。第2回は、妊孕性温存医療の実際と助成制度発足までの経緯や施行された制度の詳細を学び、保険適用について改めて考えます。

司会/経過報告　橋本 明子　NPO法人血液情報広場・つばさ理事長

講演

がん・生殖医療　―取り巻くさまざまな環境、解決すべき課題、これまでの進歩

鈴木 直 先生　聖マリアンナ医科大学産婦人科代表教授/厚生労働省「小児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法に関する検討会」構成員/「厚生労働省がん診療提供体制の在り方に関する検討会」構成員

小児がん治療における妊孕性温存のタイミング

清谷 知賀子 先生　国立成育医療研究センター小児がんセンター



経験者のお話

山本 京 さん
2019年11月、26歳で白血病治療のため造血幹細胞移植前に卵巣を保存しました。
費用は高額でしたが、自治体にあった助成制度で20万円受給しました。

後藤 千英 さん　つばさ妊孕性温存保険適用を目指す会担当理事
17歳でMDSと診断、29歳で悪化。2年間の輸血依存状態を経て、2012年に移植治療を前に卵子温存。
その費用の高さに驚いて、つばさに保険適用請願を提案しました。

質疑応答/意見交換　講師の方々と会場にご参加の皆さま



フクラシア八重洲
〒104-0028
東京都中央区八重洲2-4-1
住友不動産八重洲ビル(旧ユニゾ八重洲ビル)3F
- JR[東京]駅 八重洲地下街5番出口目の前
- JR[東京]駅 八重洲南口より徒歩3分
- 東京メトロ銀座線「京橋」駅7番出口より徒歩4分

※新型コロナウイルス感染防止対策は、6月時点の感染状況に応じて会場の対策法で行います。

NPO法人血液情報広場・つばさ
(03-3207-8503)
http://tsubasa-npo.org/

小児・若年がん罹患者の
妊孕性温存保険適用を目指す会
https://ninyousei.net/

特集
妊孕性と小児がん

小児がん治療における妊孕性温存のタイミング
―男子と女子、それぞれの妊孕性と治療の影響

国立小児成育医療研究センター小児がんセンター
清谷知賀子先生



まえがき

小児がんといえばよく知られているのは白血病ですが、ほかに固形腫瘍から脳腫瘍までとても多様な疾患があって、それぞれが希少疾患です。また罹患時の年齢も赤ちゃんから小学生、中学生、高校生までの多様な年齢が含まれていて、治療戦略も本当に様々です。（図1）

小児科は、生まれたばかりのあかちゃんから青年期の手前の年齢まで対応しているため現場のニーズは大きくて多様だということは、関わったことがない人にも容易にご想像いただけると思います。成長期の子らであるため、罹患して治療がいったん終了したとしても、それからの人生は「退院から70年後、80年後」もあるわけです。小児がん治療を受けながらも、その間に身体の成長、心の成長、知的成長もしながら、やがては自立して自身の人生を運営していく方法を家族と共に見据えていかなければなりません。

妊孕性温存は、治療後の人生でとても大事なテーマの一つですが、救命で手一杯だった時代には目を向けられませんでした。それが少しずつ可能となり、いまでは排卵前の女子でも温存できるようになりました。ただ基本はやはり「治すこと」。それを踏まえて、小児がん治療過程での妊孕性温存について、一緒に学んで考えたいと思います。（橋本明子）

妊孕性温存の必要性

その小児がんにおいて妊孕性温存を考えるとき、まずは、精子保存も卵子の保存も卵巣も決定的な治療の影響を受ける前に行うのが原則です。そこで何が決定的な影響となるのか、治療リスク量などを把握しておかなければなりません。一方、鈴木先生も述べておられる通り、生殖リスクの高くない疾患や治療法では温存する必要はないので、がんにかかってしまったら何が何でも妊孕性温存を考えなければならない、ということではありません。その点の正しい認識はたいせつです。つまりがんの治療の遅延によって治癒率に関わるリスクがあり、温存治療は合併症のリスクもありますので、すべてのことを考え合わせた上でのバランスで方針を検討することが重要です。

また、疾患の状態や年齢、合併症などによって温存の限界というものもあることを知っておく必要があります。（図2）

小児がん治療と妊孕性への影響

優先すべきはがんの治療です。小児がんの場合は、とても腫瘍の進行が早くて患児が病院に来たときにはもう腫瘍緊急症状が起きていた、腫瘍崩壊が起きていた、ということも少なくありません。ま

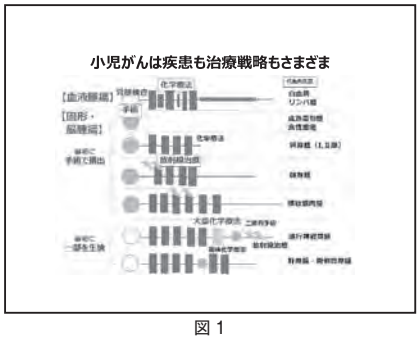


図1

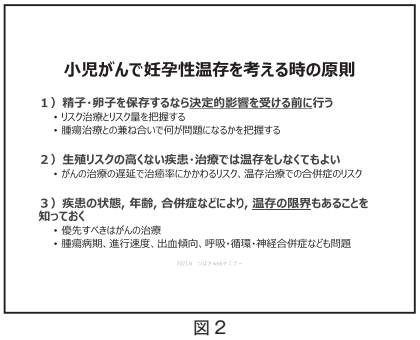


図2

た出血傾向がある、呼吸循環神経合併症などの問題が出ている、などがあります。それらを全て重ね合わせてどう対応できるかということを考えていくことになります。

　生殖機能リスクが高い小児がん治療は、やはり相当量以上のアルキル化剤です。シクロホスファミドが代表的ですが、イホスファミド、プロカルバジン、ブスルフェクス（ブスルファン）など様々な薬があります。そのため「シクロフホスファミド相当量」という考え方があります。リスクを計算する上で、シクロフホスファミドに換算した場合は全部でどのぐらいか、足し合わせる考え方です。これについてはまた後でご説明します。（図3）

　また放射線治療が、生殖機能リスクが高いのはもちろんのことです。ただ精巣・卵巣そのものが治療対象であった時はもちろん高リスクですが、局所照射が四肢・手足などの全く別の場所の場合は卵巣・精巣は関係ありません。つまり放射線治療がすべて生殖機能リスクと結びつくわけではなく、場所とそれから線量が大事だということを知っておく必要があります。ただ、骨髄移植のための全身放射線治療などでは、卵巣や精巣に当たってしまうことがありますし、腹部の腫瘍に照射するときに当たってしまうこともあり得ます。これらの場合は、線量はどのぐらいか、ということがたいせつになってきます。そして、精巣・卵巣に直接ではありませんが、脳脊髄照射や、頭部の照射の中でホルモンに司令を出す司令塔である脳下垂体が放射線治療を受けることで、ホルモンのバランスがおかしくなることもあります。また、子どもの場合は体が小さいので脊髄への照射といってもその近くにある性腺を含んでしまうこともありますし、当然ですが治療も時代時代によってやり方・照射の方法などがちがってきています。最近では陽子線照射などいろいろな方法が出ています。実際にどのぐらい影響を受けた可能性があるかは、時代によっても治療方法によっても変わります。

　造血細胞移植も、生殖機能リスクが高い小児がん治療として知られています。造血細胞移植は、大量化学療法をしたのちに自分の幹細胞を戻す自家移植と、人からもらう同種移植、またさい帯移植があります。移植の種類や前処置の内容によっては、必ずしもリスクが高いわけではない場合もありますが、今はまだすべての詳細は分かっていませんので、「造血細胞移植はリスクが高い治療」と考えて対応されています。

　図4はざっくりとしたイメージですが、ヨコに見ていってください。一番上の行のアルキル化剤を少ししか使わなくて、のちに放射線治療がなく、そして移植をせずに化学療法を長い期間やっていく場合では、たとえ治療が長くても妊孕性温存の必要はないです。

　2番目の行の、アルキル化剤がなくて放射線治療がなくて、しかし移植をする場合は、移植だけする方もいれば移植の前に化学療法が入る方もいると思いますが、移植をするのであれば温存治療を考える対象にはなります。温存は、妊孕性に影響が起きる化学療法をしているのでなければ、化学療法を始める前にもできるし、移植をする前までもチャンスがある、と考えられます。

　3番目の行です。アルキル化剤をたっぷり使ってしまう場合は、放射線治療がなくても移植はなくてもやっぱりこれは化学療法がリスク量入ってしまう前に温存を考えなければいけないです。後から手術などいろいろな治療が加わってくるとして、やはり最初に妊孕性温存は必要です。

　4番目の行、放射線治療が入ってくる場合は、卵巣、精巣に影響を受けるリスクはもっとも高いことはわかっていますので、治療開始前の妊孕性温存は必ず検討します。（図4）

温存のタイミング

　以上のように、手術の前や後、あるいは化学療法などのリスク条件などを考えながら温存のタイミングを選ぶことになります。例えば脳腫瘍などは、治療の侵襲性・体の機能や生殖機能に影響するリスクの高さを考えると、治療の前に行う

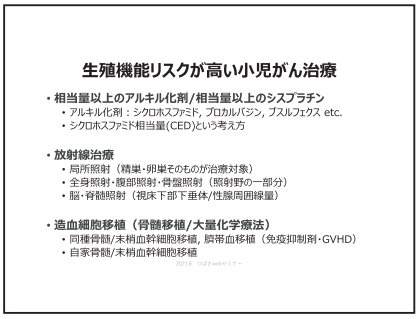


図3

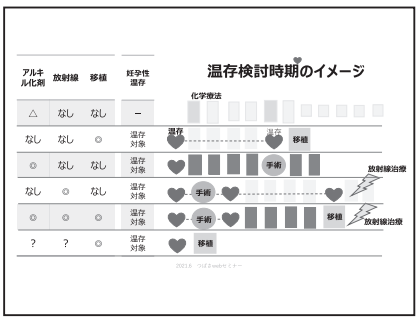


図4

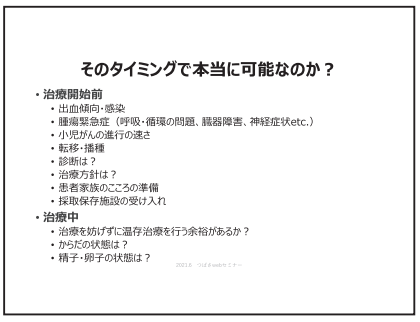


図5

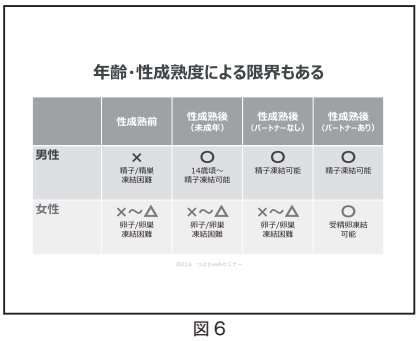


図6

ことになります。ただ小児がん治療の多くは、治療を短期間に急ぎやっていくことが重要ですので、妊孕性温存のタイミングはあります、と言っても実際は既に治療が始まっていることが多いです。その治療の合間に、わずかなタイミングを見つけながら生殖医療の先生と連携をしつつ考えていく、というのが実情です。（図5・前頁参照）

一方、本当にそのタイミングで本当に可能なのか、という問題も常にあります。例えば治療開始前だったら出血傾向や感染があり腫瘍緊急症があり、小児がんの進行の速さや転移や播種があるか、診断がつくまでに本当に温存治療が要る治療をするのかどうかもわからないことがあります。診断がつかないと治療方針もわからないし、病理検査が出るまで悶々とする場合もあるかもしれません。またその過程で患者さんご家族の心の準備も必要ですし、最終保存施設の受け入れと連携もしなければいけない。そしてそれで進めて行って、「やはりできませんでした」という結果になることもあります。保存施設にご迷惑をかけてしまうことも多々ありますが、それもまた小児がんの多くが進行が速いだけにいろいろなことを同時並行で進めなければならない、という特性にあるのだと思います。

繰り返しますが、治療中も治療を妨げずに温存治療を行う余裕があるかどうか、化学療法の最中に体の状態が必ずしもよいわけではないかもしれませんので、理屈としては温存のタイミングはありますが、本当にできるかどうかは全体の状況を考え合わせた上で結論を出すことになります。

また年齢・性成熟度による限界もあります。研究は始まっていますが、男の子は性成熟前の精巣凍結による妊孕性温存は事実上困難です。したがいまして小児がんの男子の親御さんには「ごめんなさい、難しいです」という話は最初からせざるを得ないのが実際のところです。では14歳くらいで性成熟はしてきたころなら精子凍結は可能になると言われても、中学生の男の子に病気の話をして、さあ採取と凍結に行ってらっしゃいと言って、できるかどうか、です。現実にはなかなか難しくて、温存をしに行ったけどできませんでした、何回か重ねたけどどうしてもダメでした、ということも現場では結構あります。もちろん成人に近い年齢や成人であれば冷静に受け止めて考えられるのかもしれませんが、小児がんではメンタル面も含めて難しいな、と思う事が多々あります。

女性でパートナーがいるところまで行っている性成熟度の方であれば、受精卵凍結が一番よいことになりますが、基本的に小児がんではそれはありませんので、今は卵巣凍結が希望の星です。必要な例においては、本当にできる限り卵巣凍結をお願いしている段階です。（図6・前頁参照）

ガイドライン

小児、思春期・若年患者さん、妊孕性温存診療ガイドラインというのに、小児の項目もあります。（図7）

これには、小児がん患者の妊孕性温存治療にはどういう方法があるか、思春期以降だったら未受精卵巣凍結が考慮される、思春期前の女性に対する妊孕性温存療法としては卵巣の組織凍結保存が唯一の方法である、などが書いてあります。また思春期以降でも治療開始まで時間がない・猶予がない場合は、卵巣組織凍結保存の対象になる、とあります。ただ現在は研究段階にあり、限られた施設で臨床研究として行われているだけです。（図8）

女子の場合、思春期前後とも問わず、

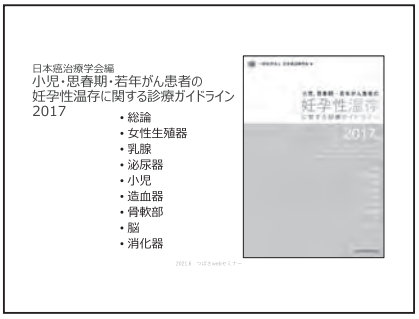


図7



図8



図9

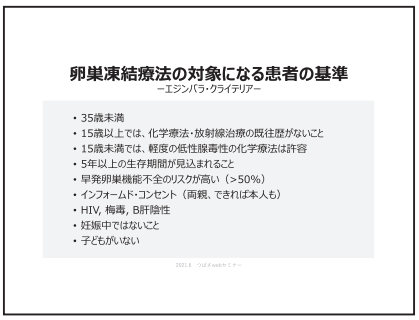


図10

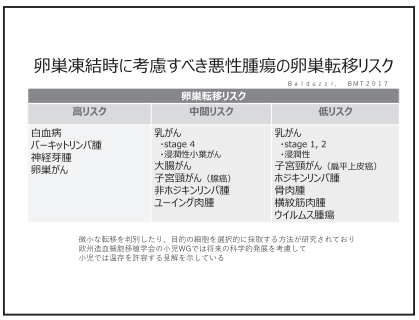


図11

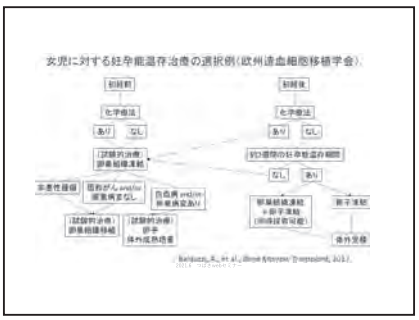


図12

骨盤内の放射線治療に関しては、放射線が当たらないように卵巣を移動、ずらしておこなうことも選択肢には入ります、と書かれています。男の子の場合は、思春期以降は精子凍結保存が推奨されますが、思春期前は現時点で適用できる妊孕性温存療法ないというふうに書かれています。（図9）

誰が卵巣組織凍結療法の対象になるかの指針には、エジンバラクライテリアがあります。

35歳未満で15歳以上では、化学療法、放射線治療などの既往歴がないこと。15歳未満では軽度の低性腺毒性の化学療法は許容されます。5年以上の生存期間が見込まれること。早発卵巣機能不全のリスクが高いこと。インフォームドコンセントが両親できれば本人にも行われていること。それから感染症がなくて、妊娠中ではなくて、子供さんがいないこと。以上が卵巣凍結にむけた対処基準になると言われていますが、卵巣凍結にはやはり悪性腫瘍の卵巣転移リスクを考える必要があります。小児がんでは白血病、リンパ腫が多いため、いずれも卵巣への転移リスクは高いです。また小児がんの固形腫瘍に多い神経芽腫も、高リスクであると言われております。（図10）

ただ小児は将来が長いことを前提に、将来の研究の発展も見据えて、欧州造血細胞移植学会ではできる限り卵巣の組織保存をしておいた方がよいのではないか、というコンセンサスがされています。チーム医療を進めながら、妊孕性に関するカウンセリングもおこなって正確な情報を伝える、ということです。（図11）

化学療法開始後に卵巣組織が取れないか、と訊かれることがありますが、一律にダメというわけではないようです。小児では情報はありませんが、成人の方で化学療法を開始した後に卵巣組織をとって妊娠できたという報告はあります。そこで最近では、治療内容はよくわからないが妊娠した例はある、と情報提供をするようになっております。つまり個々に生殖医療の先生とご相談しながら個別のケースケースで考えていくことになります。（図12、図13）

小児がん治療後は、卵子・精子だけではない様々な要因について考える必要があります。子供なのでこれから成長し、生きていくわけですから、心体発育としての骨格、二次性徴、思春期性腺機能、身体機能や臓器機能、また先々には恋愛のパートナーとなって、性交が実際できるか、受精できるか、妊娠の維持がどうか、それらの費用の問題、出産や仕事・就労、そこからの収入や心理社会等々の問題です。それを全てひっくるめての小児がん治療後の生殖医療の問題、ということになります。（図14、図15）

晩期合併症

小児がん罹患して治療してから、化学療法、放射線治療、外科治療などでさまざまに影響が出ます。また元々の患者さんの身体的背景や疾患自体から来る問題もありますし、遺伝的素因やその後の生活習慣、加齢などの要素によって臓器や成長発達や生殖に影響したり二次がんが起きたり、ということがあります。（図16）

アルキル化剤は性腺機能障害が有名ですが、その他に尿細管障害や二次がんを起こすこともあります。プラチナ製剤も性腺機能障害だけではなく腎障害や、子供とっては高音域聴力障害（高い音の聞こえが悪くなる）が出ると学習や心理社会面、場合によっては認知機能に影響することもあります。また小児がん患者ではおよそ半分くらいでアントラサイクリンを使いますが、これも大量に使うこと



図13

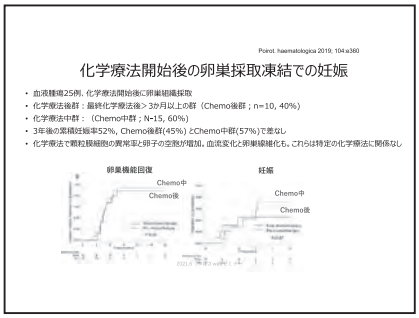


図14

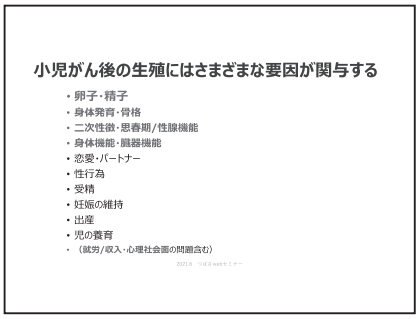


図15



図16



図17

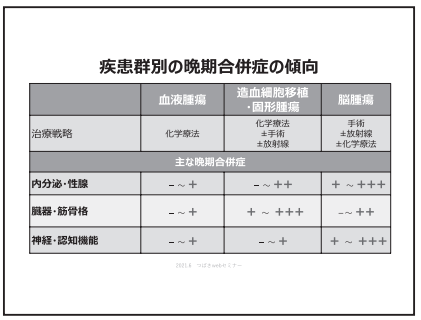


図18

によって先々に心不全、心筋障害が起きることがあり得ます。またそれは後で妊娠と係わってきますので、気をつけなければいけない問題です。（図17・前頁参照）

小児に多い白血病の化学療法では、それぞれの合併症がすごく強くないことが多いのですが、造血細胞移植や、固形腫瘍で化学療法や手術や放射線が必要になると、臓器や筋骨格系の問題が増えてきます。また内分泌・性腺の問題も起きやすいです。とくに脳腫瘍は病気ができる場所が場所だけに、内分泌性腺の問題と神経・認知機能に問題が起きます。（図18・前頁参照）

図19は、脳の中にある視床下部・下垂体への放射線治療や局所への放射線治療の影響をあらわしています。小児がん治療によって下垂体に18グレイ以上照射をされると、成長ホルモンの分泌が低下します。また30グレイから50グレイくらいかかると、中枢性の甲状腺機能や副腎機能低下症が起きます。甲状腺は局所で10グレイ以上かかっていると、甲状腺機能低下症が起きます。そしてまた視床下部下垂体は18グレイから24グレイくらいの照射で中枢性の思春期早発症が起きますが、30グレイ以上では逆に性腺機能低下が起きます。（図14）

精巣そのものへの局所照射では、6グレイ以上で精子の形成障害が起きやすいですし、卵巣では年齢によっても影響が違って、思春期前は少し多めの量でも大丈夫ですが、思春期すぎると5グレイもかかると卵巣機能が低下してしまうと言われています。（図19）

小児がん治療後は、二次性徴があるべき年齢に起きているかはとてもたいせつです。男子は9歳から14歳で思春期がスタートしてしますが、10歳から15歳で精巣や陰茎の成長、陰毛や体毛の成長、それから約1年半から2年かけて成長率がピークになって筋肉や骨格が発達し、咽喉（のどぼとけ）が出てきたり、声変わり、精通が起こる、などがありますが、それらがきちんとあるべき年齢であるべきパターンで起きているか、ということを確認していくことが大事です。（図20）

女の子の場合も同じです。だいたい8歳から13歳で思春期がスタートとします。10歳から11歳が乳房の発育、そして発毛し、10～12、3歳で初経があります。それらがなかなか起きない、あるいは早すぎることがないか、見ていく必要があります。（図21）

身長の伸びとともに身体の変化、乳房や発毛、陰茎の成熟段階をタンナー・ステージといいますが、これを見て行くことは非常にたいせつです。（図22）

小児がん治療による男の子の生殖機能障害は、アルキル化剤、プラチナ製剤、造血細胞移植、精巣照射が関係します。また手術などの影響で精路の通過障害が発生してしまう、あるいは骨盤の手術をしたことで性機能の障害である勃起障害や射精障害が起きることもあります。（図23）

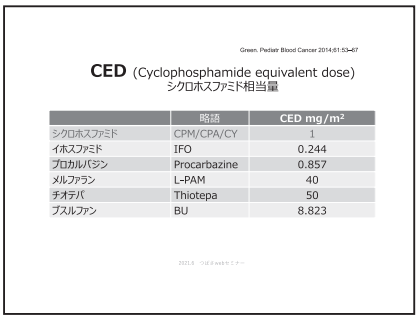


図25

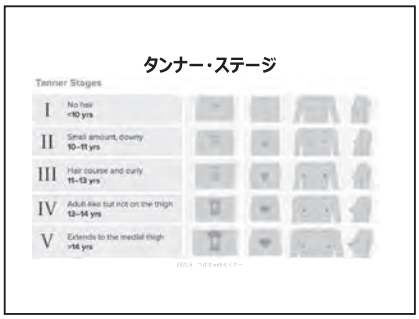


図22

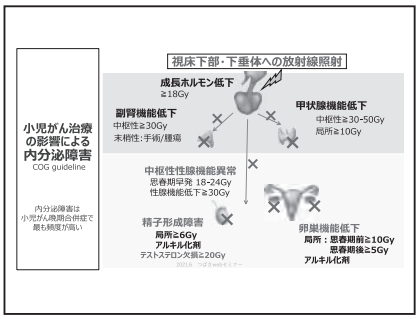


図19

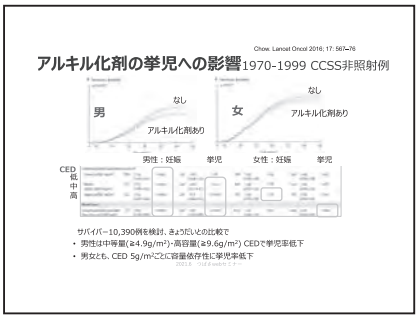


図26

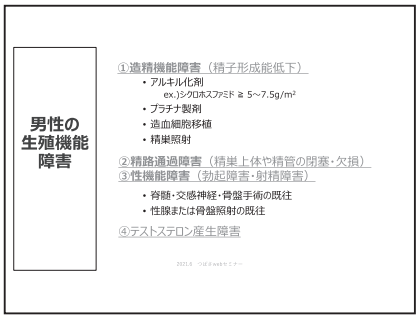


図23

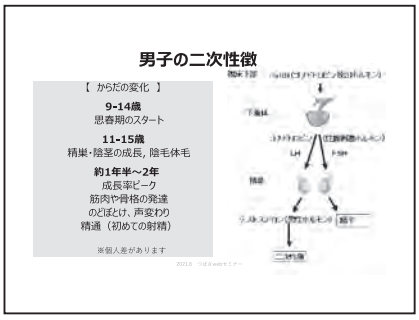


図20

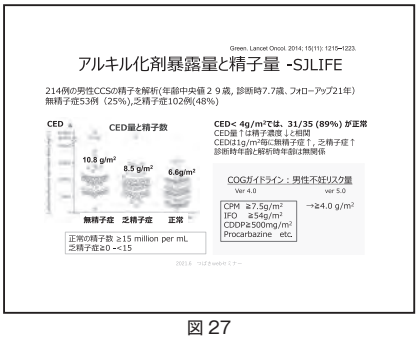


図27

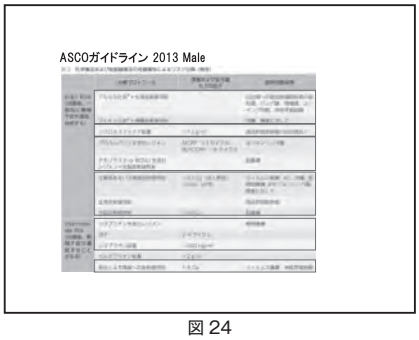


図24

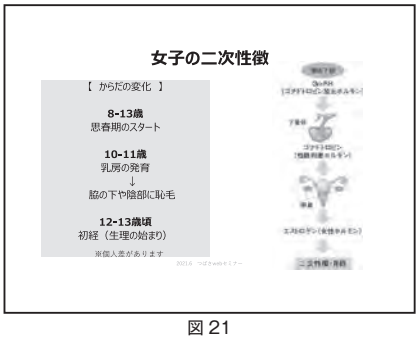


図21

ASCOのガイドラインでは、シクロホスファミドは7．5gでリスクが高いと書かれています。（図24）

CEDは、シクロホスファミドを1とした時、それぞれのアルキル化剤がどのくらいの割合になるかを係数にしたものです。実際の臨床では、ここではシクロホスファミドを1回あたり1．2g/㎡使うが、別のところではイソファマイドは1回1．8g/㎡を5回使うという風に、実際はいろいろな使い方が混在しているので、この係数を使って計算していくことができます。（図25）

これで計算した、アメリカの照射を受けていない小児がんのサバイバーでのアルキル化剤の挙児への影響を検討した報告があります。サバイバー1万人くらいを検討したところ、男性は中等量の4．9g/㎡と高容量9．6g/㎡で、CEDが高いほど挙児率が低下していたということと、男女ともCED 5g/㎡を越えるごとに、用量依存性に挙児率が低下したという報告があります。このようにアルキル化剤の有無だけで丸めてしまうと女性ではあまり変化は出ませんが、CEDに直すと少しこういう影響が見えたりすることもあります。（図26）

また、アルキル化剤曝露量と精子量の関係を調べたアメリカのセントジュード小児病院の報告があります。精子の数とCED量の関係を見たところ、無精子症の方は10．8g/㎡、乏精子症の方は8．5g/㎡、正常の方は6．8g/㎡でした。そしてCEDが4g/㎡より少ないと9割方が正常でした。アメリカの小児がんの長期フォローアップガイドラインの前のバージョンでは、男性不妊リスク量はシクロホスファミド7．5g/㎡以上でしたが、これらの研究を受けて、今はリスク量を4．0g/㎡に下げて注意深く見ていきましょう、となっています。（図27）

次に女性の生殖機能障害は、鈴木直先生のページで詳しく述べられていますが、卵巣の予備能と卵巣機能の2つに分けて考える必要があります。「卵巣予備能」は卵巣内の原始卵胞の数のことです。原始卵胞数は出生時が最多ですが、治療の影響で絶対数が減って早く卵胞がなくなってしまう、つまり枯渇して閉経が早く来ることをいいます。卵巣の機能は性ホルモンの産生能のことなので、中枢性の障害や原発性の障害がありえることも含めて、気をつけていく必要があります。（図28、図29）

ASCOのガイドラインでは、70％以上の方に影響がでるのが高リスク、30～70％に影響がでるのが中等度リスクとされていて、女性の場合、高リスク量のシクロホスファミドは、40歳以上では、5g/㎡、20歳未満では7．5g/㎡、中等度リスク量は、30～40歳では5g/㎡です。腹部骨盤への放射線治療は、高リスク量は初経発来前は15グレイ、初経発来後は10グレイ、成人女性は6グレイ、中等度リスク量は初経発来前は10～15グレイ、初経発来後は5～10グレイとあります。（図30）

小児では、移植の後では子宮容積や卵巣容量そのものが大きく下がっているという報告もあります。例えば腫瘍治療後の移植100例ですが、19歳の時に評価したら血液腫瘍の方の子宮の容積は正常の容量より64％、卵巣容積は83．6％も下がっていました。移植のコンディショニングでは、TBIの方が82％低下、ブスルファン67％低下で、非常に影響を受けていたという報告もあります。つまり単に精子・卵子だけの問題ではなく、全体として考えなければいけないということです。（図31）

卵巣予備能の評価は成人ではAMHで測りますが、小児ではAMH値がばらつくので卵巣予備能評価には推奨できないとされています。（図32）

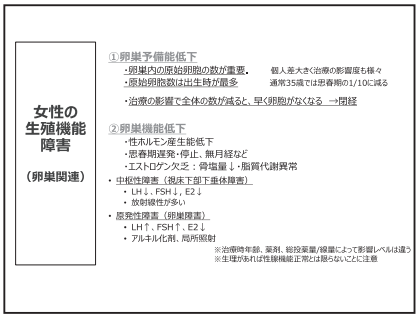


図28

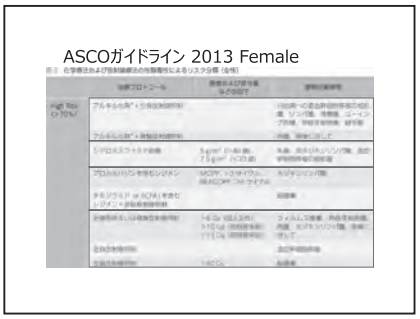


図29



図30



図31



図32

小児がん経験者の早発閉経

卵胞数は生下時が最大で、生まれて以降は次第に減って、健康女性でも35歳で思春期の10分の一になります。

小児がん治療によってこの卵胞数の減り方に影響が出ることがわかっていますので、最近では、治療が終わって思春期になって、生理があったとしても、早く閉経する可能性もあるから気をつけたほうがいい、という話をするようにしています。やっと治療が終わって人生はこれから、という時にそんな話をされたくないかもしれませんが、この情報を知らないと妊娠出産のタイミングを逸してしまう可能性があります。（図33）

また、放射線治療を受けた方、高CEDの治療を受けた方は早発卵巣機能不全のリスクがあるので、それも踏まえたうえで人生設計を一緒に考えましょう、というお話をするようにしています。（図34）

国際小児がん長期フォローアップ国際ガイドラインハーモナイゼーションでも、早発卵巣機能不全をきちんとサーベイランスをしていきましょう、と提唱しています。（図35）

女性の生殖に影響する合併症はほかにもあります。卵巣予備能低下や卵巣機能障害のほかに、母体の内蔵障害はいろいろあります。血管障害、心臓の障害、内分泌代謝障害、脳血管障害、心血管障害、高血圧もありますし、ずっと悪性度の高くない疾患で胆がん状態が続くケースでは胆がん状態で生殖を考える場合もあるわけです。もちろん胆がん状態といってもその時点では悪くなっていないという状態です。また二次性腫瘍が発生することもありますので、生殖年齢になって生殖を考えるときには、これらの検診もしながら関係する診療科と妊娠可能かを一緒に判断します。そのほか、放射線治療やGVHDによって、子宮や膣の障害、胎児発育障害、骨盤手術や骨盤への放射線照射によって骨盤形態や骨盤発育に影響を受けることもありますので、卵子・卵巣だけでなく、実際に妊娠・出産に至るためにどうしたらよいかを考える必要があることもあります。（図36）

そして、小児がん患者さんには本当に大事なこととして、心理社会的問題があります。経済的な問題だけでなく、メンタルの問題、社会的な問題、認知の問題、さらに最近は特に遺伝性の問題が大きくクローズアップされてきました。これらに対するカウンセリングも重要になってきます。（図37）

妊孕性温存ができたらすべて大丈夫というわけではありません。治療をしている時ご本人は子供で、これらのことは全く理解してないことも多いですし、治療選択にすら関わっていないということもほとんどです。治療が終わった後、ご本人の成長や理解力の発達に応じて、どのようなことが今後の健康管理に必要か、健康を維持していくうえでどのようなことをしておかないといけないか、思春期から若年成人のうちに改めて向き合っておかなくてはなりません。妊孕性・不妊について話をするとき、二次性徴や生殖のことをまず理解できているか、なによりがんだったことを知らない子もいるので、改めて認識してもらう必要があると思います。（図38）

さて、治療選択肢の意思決定に本人が参加していたかどうかは、その後の話し合いをする上でとても大事なポイントです。治療内容を知っているか、治療と妊孕性の因果関係が理解できるか、その結果を受容できるか、心理的サポートをどうするかということも踏まえ、ひっくるめて思春期での対応が必要になります。二次性徴や小児がん治療合併症の知識の情報提供は、いきなりすべて伝えるのではなく、体の勉強をしよう、というようなところから少しずつ入っていき、徐々に情報提供をしていきながら、将来の自己健康管理や生殖の問題に備えていくと

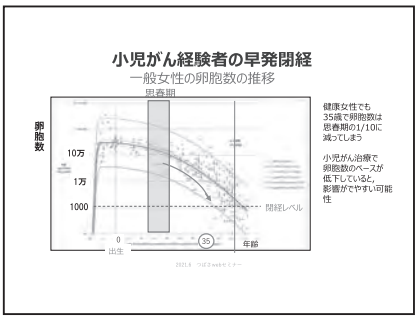


図33

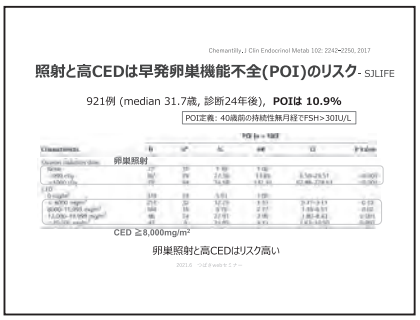


図34

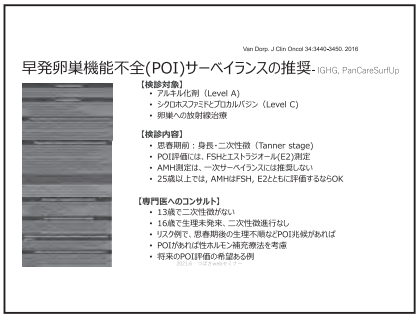


図35

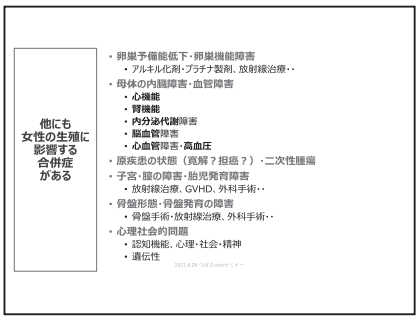


図36

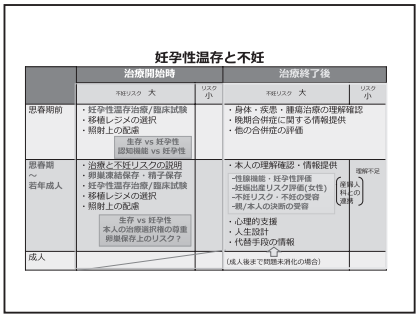


図37

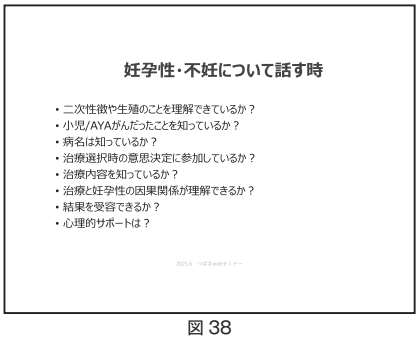


図38

いうような進め方をしています。繰り返しになりますが、少年がんはとても進行が速くて、緊急度が高いため、小児がん患者さんの妊孕性温存のハードルはとても高いです。診断時には時間的余裕がないこともありますし、全身状態が悪くて温存治療に耐えられないこともあります。ピンポイントの治療であれば温存治療ができる場合もありますが、日程調整、連携調整で現実的に対応が難しいことも少なくありません。患者さんご家族にも心理的・物理的・経済的な障壁があります。（図39）

妊孕性温存可能な医療施設との連携や、アクセスのし易さ、経済的サポートがあれば温存治療のためのピンポイントの日程調整や心理的・物理的・経済的障壁への対応がしやすくなります。急ぎの調整のために、鈴木先生はじめ生殖医療の先生方にはいつも無理を聞いていただいて、お世話になっております。（図40）

まとめ―小児がん経験者の、生殖の問題の改善のために

生殖機能に配慮した小児がん治療の開発、生殖以外の晩期合併症にも配慮した治療の開発、必要時の速やかな生殖機能温存治療、治療後の健康・合併症評価と管理と、長期フォローアップがますます必要とされています。また、小児がんには急性期から慢性期、小児がん医療から成人医療への2つのトランジションがありますから、今後はトランジションの対応としても、生殖医療・合併症妊娠管理・子供の養育など、時間空間を超えて多様な医療の連携や多職種、心理社会支援の充実が重要だと思います。（図41）

とても長い道のりではありますが、まずは一歩から、着実に進めていきたいと思っております。（図42）

Q&A　つばさ妊孕性セミナー（2）会場での質疑応答

Q1．2020年3月に造血細胞移植を行いました。まだ生理が戻ってないです。卵子保存しておけば妊娠できることを最近になって知りました。今から卵子保存お願いするとしたらまず血液内科の担当の先生に相談するのが良いでしょうか。

（24ページ参照　鈴木直先生にも回答いただきました）

清谷先生

造血細胞移植が昨年3月のことですので、まだ1年ちょっとですね。おそらくまだ移植後の管理があると思います。いろいろな事情があると思いますので、担当の先生に今の状況ともとの病気の状況をご相談されるをお薦めします。

橋本

どこの地域に住んでいる患者さんにも、卵子・精子の温存の機会恵まれるようにと願います。

清谷先生

卵子・精子の温存も含めて小児がん治療においても、地元の医療機関、成人医療機関などと連携しようとしたとき、結構ギャップが生じてしまうことがあります。ただ、それが現状ではありますが、お互いにそれを埋めていこうと努力はしています。そのために私達も、どのような問題が起き得るかということを広く研修会などを通して、定期的に年に何回も行っております。医療者間だけではなく、職者の方々や地域で活躍の方々などと、ともかく情報を発信し合って少しでも様々なギャップが埋められるように働きかけています。

橋本

ありがとうございます。医療相互の連携や情報交換が活発に行われていること、たいへん心強いことです。私たちも当事者の声を発信し続けることで、連携や情報交換に積極的に参加していきたいと思います。

（本文と質疑応答：2021年6月26日がんと妊孕性セミナー　第2回「妊孕性温存療法に対する費用助成制度―生殖医療と始まった助成制度について学ぶ」にて収録）

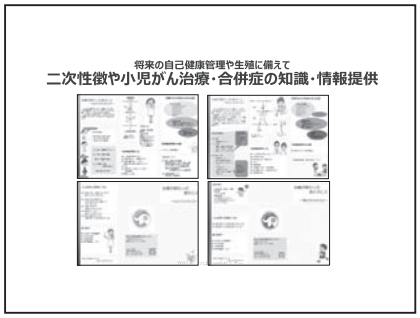


図 39

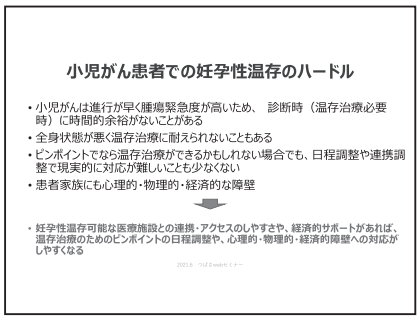


図 40

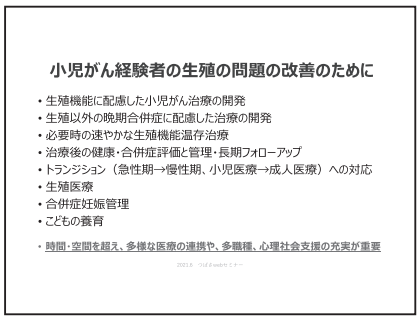


図 41

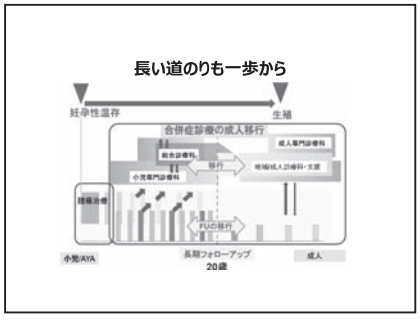


図 42

特集
移植とドライアイ

血液がん治療による眼科的合併症への対応

慶應義塾大学医学部眼科学教室
小川葉子先生



プロフィール
【経歴】
1980年慶應義塾大学医学部卒業　眼科医として臨床に従事。1990年より慶應義塾大学病院　眼科ドライアイ外来を担当し現在に至る。1998年より2021年3月まで慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報部門、新宿シティ眼科院長　慶応義塾大学病院眼科ドライアイ外来（火曜日）、現在眼科学教室にて基礎研究にも従事。

「あとがきにかえて」でも触れておりますが、つばさの電話相談やフォーラム・セミナーで、GVHDによるドライアイの大変さを聞く機会が時々ありました。その都度、なんとかならないのだろうか、と患者さんと一緒に悩んで来ました。それくらいGVHDによる重いドライアイは、とても辛そうです。

それでも、慶応義塾大学病院眼科では、「GVHDによるドライアイについて研究が続いているらしい」という朗報は少しずつ届いていました。

そして今夏の定例フォーラムでは座長・岡本先生にご紹介いただけて、ガイドラインなどでお名前を拝見していた小川先生においでいただくことができました。眼の仕組み、GVHDの影響、その対策などについて一緒に学んでください。

小川先生は新宿シティ眼科にも、また続けておられる慶応義塾大学病院の眼科外来へも、「血液がん治療後の方々も、お気軽に覗いてくださいね」とのことです。がん治療後の暮らしの中でふと気になったことで相談に立ち寄れるクリニックがあることは、とても心強いことだと思います。（橋本明子）

まえがき

いまは血液疾患に対する根治療法として確立されている造血幹細胞移植ですが、その後に発生する合併症の中で最も頻度の高いのがドライアイです。その対応について述べるとともに、涙の仕組み、次にドライアイの症状や原因診断、ドライアイの治療についてお話します。

造血細胞移植と眼科合併症

・眼の構造

眼はゴムボールのような丸い形をしています。角膜、虹彩、その後ろに水晶体があって、カメラと同じような構造をしています。いちばん後ろにはフィルムに相当する網膜があります。このフィルムの後ろに視神経がついていて、そこから脳に信号が送られていくと、ものが見えたと実感します。眼のまわりには、目の位置を正常に保つために上直筋、下直筋、

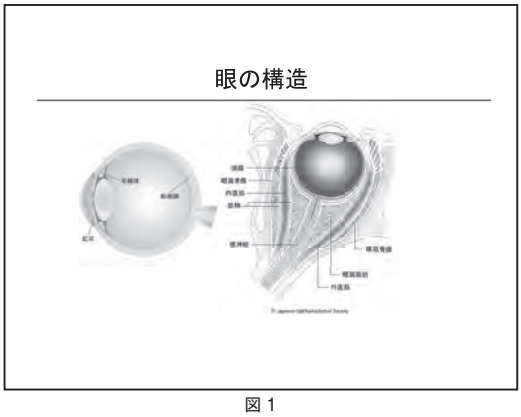


図1

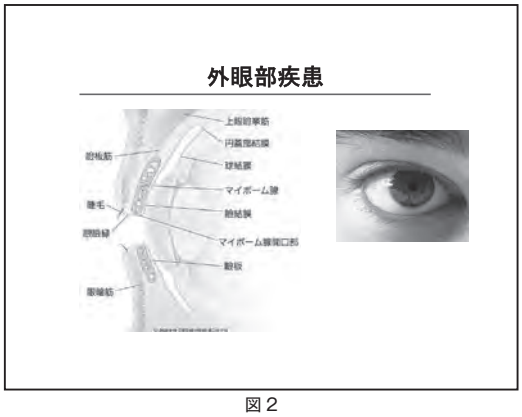


図2

外直筋、内直筋、そして上斜筋、下斜筋という6つの筋肉が付いています。（図1）

図2は眼の前の方です。まぶたにはたくさんの分泌腺が存在しています。また油を分泌するマイボーム腺と、まつ毛の目元にはツァイス腺があります。

白目には粘膜があり、粘膜にはゴブレット細胞というものがあって、そこからムチンという涙の成分の一つも分泌されています。結膜のいちばん奥のまぶたの外上方に涙腺があり、そこからも水分が分泌されます。（図2）

黒目は角膜と呼ばれていて、実に美しい構造をしています。5層構造でいちばん上が上皮層です。次が基底膜であるボーマン膜、角膜実質、デスメ層、そして内皮細胞層があります上皮はとても活発に代謝されていて、毎日剥げ落ちていきますし、再生されています。しかし外傷がボーマン膜に到達して実質などが障害されますと、瘢痕化が残って角膜が白濁したりします。内皮は増殖することのない細胞で、加齢に伴ってだんだん内皮細胞が減少していきます。（図3）

涙の層の模式図ですが、涙のいちばん表層は油の層です。とてもうまくできていて、神秘的な構造をしています。水の層を油で覆って、水分が蒸発しないように蓋をしている構造になっています。水分は水の層がほとんどですが、分泌型のムチンが分布して（混ざって）浮遊しているような状況です。そしてそのいちばん内側が膜型のムチンで、涙が外にこぼれ落ちないようにくっつける糊のような役割をしています。（図4）

ドライアイとは―涙の仕組み

造血幹細胞移植後の眼の合併症で頻度がもっとも多いのがドライアイです。次に多いのが、まぶたのところにあるマイボーム腺の機能不全です。眼の表面は感染症が起こりやすい場所です。結膜が線維化をおこすことによって、まつ毛の方向性が変わって逆さまつげになることがあります。角膜の潰瘍、角膜穿孔（せんこう）、粘膜の偽膜などが生じることがあります。

ほかに水晶体の濁りによっておこる白内障、そして緑内障、頻度は少ないのですが網膜というカメラでいえばフィルムにあたる部分である網膜への出血、ぶどう膜炎が生じることがあります。（図5）

造血幹細胞移植後の晩期合併症の一つである慢性移植片対宿主病（GVHD）は様々な臓器におこりますが、眼ではそれがドライアイとして現れてきます。このGVHDによるドライアイが、いま世界的に眼科や移植領域の先生方に注目されて、その対策についての論文数も急速に増えています。（図6）

一方、通常の免疫疾患はドライアイを伴うことがとても多くて、自己免疫疾患、シェーグレン症候群、SLE（全身性エリテマトーデス）等の疾患の患者さんにドライアイが多く生じます。GVHDによるドライアイがこのドライアイに非常に類似しているわけですが、ともかく通常の一般的なドライアイとはかなり病態が違うように思われます。免疫性疾患に伴うドライアイは重症化することが多くて、日常診療で治療に苦慮することが多

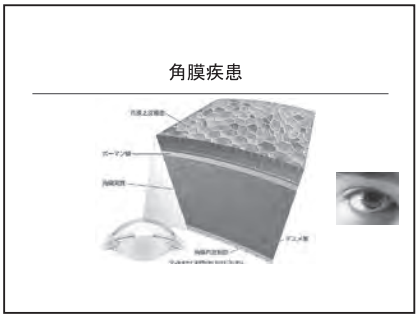


図3

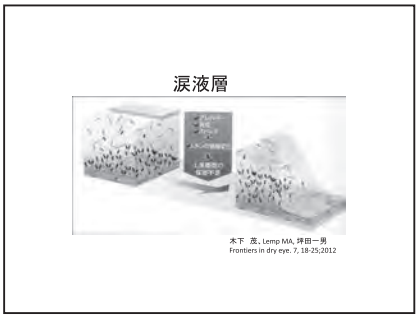


図4

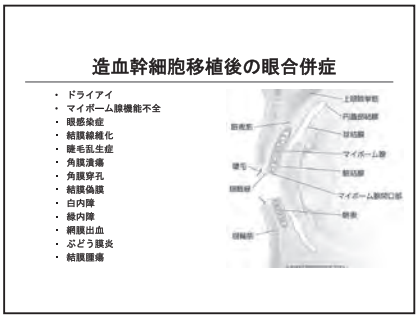


図5

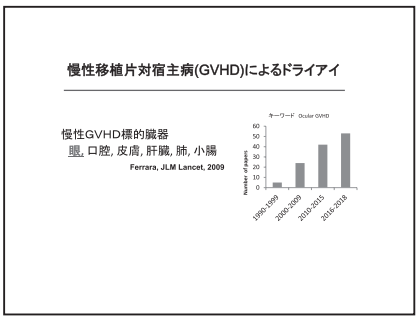


図6

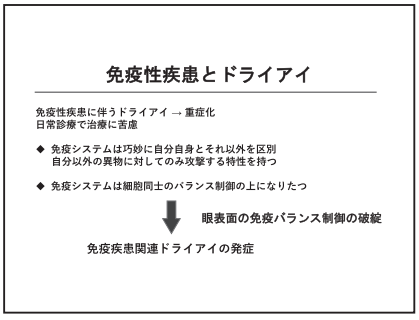


図7



図8

いです。免疫システムは巧妙に自分自身とそれ以外を区別しまして、自分以外の異物に対してのみ攻撃する特性を持ちます。免役システムは細胞同士のバランス制御の上に成り立っていますが、そのバランス制御が破綻しますと免疫性のドライアイ発症に至ると考えられます。（図7）

図8は眼表面の模式図です。免疫のバランスが破綻すると眼表面が標的になることが多くて、ひとたび免疫反応が亢進するとこの眼表面が免疫反応亢進部位になってしまいます。角膜、結膜、そしてマイボーム腺、涙腺、副涙腺、涙点、さらに鼻涙管も標的になることがあります。（図8）

免疫性疾患によるドライアイは、油の層とムチンの層と水の層と、すべてが障害されることが多くて、重症ドライアイになる確率が高いようです。（図9）

造血幹細胞移植後GVHDによるドライアイの特徴を図10にまとめました。ドライアイは、造血幹細胞移植後の主な合併症です。骨髄移植をはじめ、ほかのあらゆるタイプの移植で生じやすく、移植後約半年で半数に発症します。慢性GVHDとして発症しますけれども、急性GVHDと慢性GVHDのオーバーラップシンドロームにも発症します。その重症化の割合は、ドライアイが発症した方の約半数が急速に重症化するとされています。重症化の割合を移植全体で見ると、移植患者さんの4分の1くらいになると思います。病態は不明のままで、治療法も限られていますが、現在世界中の眼科医と移植医による対策が進んでいます。（図10）

ドライアイの症状 原因と診断

眼が乾くことがドライアイの症状、と考えがちですが、ドライアイの自覚症状でいちばん多いのは目が疲れることです。そして、眼が痛い、ゴロゴロする、眩しい、かすむ、目やにが出る等の症状をいくつか合わせもっているのが特徴です。（図11）

私たちの眼の表面の評価は、経時的に検査をするためにマイクロピペットを用います。フルオレセインとリサミングリーンを混合して、二重染色して調べています。図12の右は最重症のドライアイの所見ですが、眼表面に全体的に砂を撒いたような傷が生じるのが特徴です。そしてこの結膜（白目のところ）にも、上皮障害が生じています。（図12）

最近の日本のドライアイ研究会では、涙の涙液層破壊時間を調べることが非常に重要視されていています。涙液層破壊時間の検査は、瞼を開けてから表面（角膜上）の涙が何秒で乾くか、ということを調べる検査です。涙の安定性、眼表面の水濡れ性、というようなことを最近では重要視しています。（図13）

重症ドライアイでは、ちょっと痛いですが、シルマーテストで涙の量を測りますが、また、毎回ではないのですが、病態を知るために涙の量を測るために、ベビー用の綿棒を鼻腔に入れて刺激をしながら涙の分泌量を量るということを致します。この検査は意外に再現性があって、涙腺の障害の程度やドライアイの状態の予測に役立つことがあります。（図13）

慶應病院では、血液内科の先生方と、移植前から患者さん達の眼の状態を把握しましょう、ということで、移植前の状態から拝見し、移植開始から3カ月ごとに検査していきます。それで、移植後半

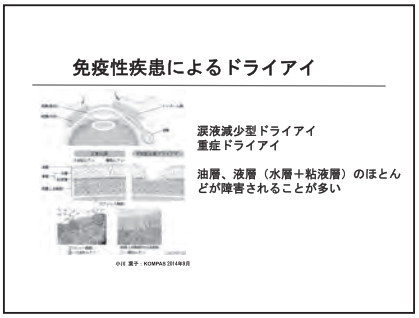


図9

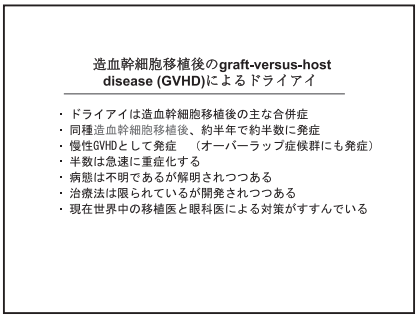


図10

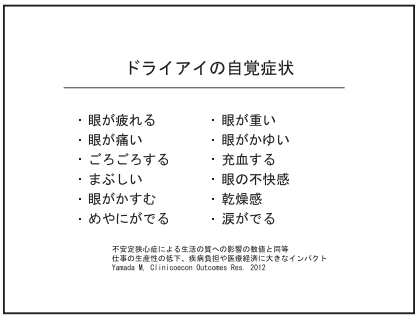


図11

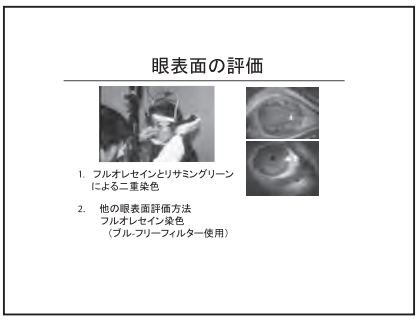


図12

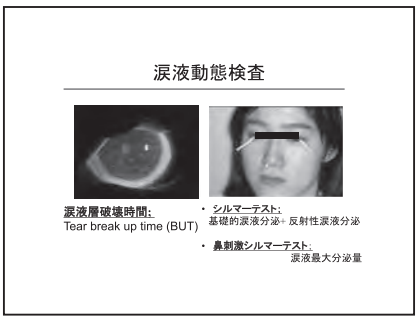


図13

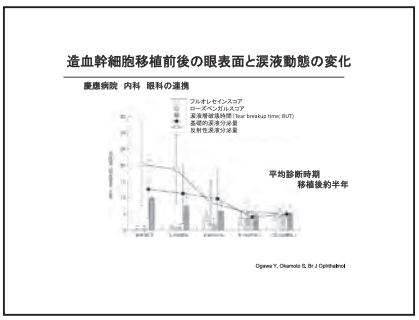


図14

年くらいでドライアイになる方が多いことがわかりました。図14にありますように、半年のあたりでドライアイの診断に至る、ということが明らかとなった次第です。（図14）

私たちも参加しているのですが、国際的にも眼科の治療を改善しようという研究が進んでおります。このグループが国際の診断基準の重症度スコアを制定しております。図15の上（Ｇｒａｄｅ０）は涙が十分にあって充血もなくて、異常のない所見です。次のＧｒａｄｅ１はＧＶＨＤの発症時ですが、まだその上皮の炎症はほんのわずかです。それから角膜の上皮障害変が半分ぐらい、となり、重症例は全体的に上皮障害変が生じます。このあとＧＶＤＨや免疫疾患によるドライアイの患者様の特徴として、充血が高度になります。この充血が炎症の指標ともされていて、通常のドライアイでは仮に重症例でもここまで充血は強くならないようです。（図15）

さらに重症の方で角膜の上皮のバリア機能が低下した時は、フルオレセインを染色すると上皮内に染み入っていきまして、バスクリーン（緑色）状の角膜炎と称される所見です。（図16）

ドライアイが発症する直前に、目やにが繰り返されることがあります。粘膜のところに偽膜が生じていることがあるのですが、これが目やにの本体です。この偽膜を早期に発見することが重要です。この偽膜を取ると、図17のような角膜の大きな潰瘍も速やかに回復していきます。偽膜の中には、変性上皮と多数のマクロファージが浸潤していますので、これを見た場合は早めに処置をします。（図17）

ドライアイが発症してまもなく、瞼の裏側と瞼の下側の粘膜に線維化が起こります。これも免疫が関与している線維化なので、比較的早く進行してきてしまうことがあります。定期的な早めの診察で予防していければ、と私たちは考えております。（図18）

まぶたのところを共焦点顕微鏡で調べたのが図19の右側4枚です。左側3枚の写真の下段左側はＧＶＨＤがある方、右が無い方です。右の正常の所見では分泌腺がありますが、ＧＶＨＤではそれが潰れてしまっています。そして炎症細胞が浸潤してきて、マイボーム腺の管が線維化で障害されています。（図19）

かなりの確率で、造血幹細胞移植後に白内障になることがあります。水晶体のいちばん後ろの皮のところに混濁が起きています。瞳からはなれた茶目の部位の後ろ側にある白内障であれば視力障害にならなくて、生活にも問題がありませんが、真ん中に起きてしまうと視力低下、かすみ目、まぶしい等の症状の原因になります。（図20）

・角膜

左はＧＶＨＤのない方の角膜です。中がＧＶＨＤのある方ですが、角膜の神経の周りに樹状細胞が浸潤しています。一番右側の写真の白目と黒目の境にある

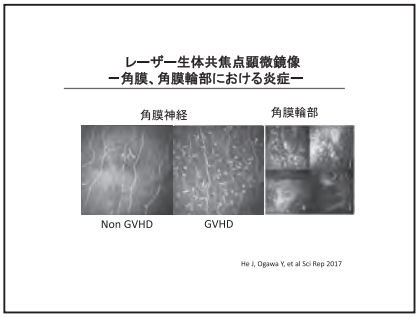


図21



図18

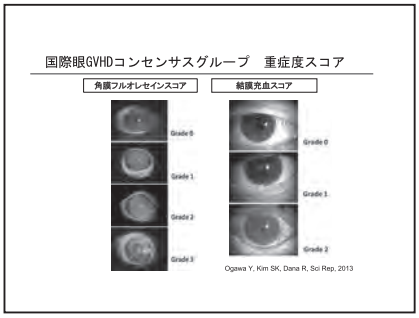


図15

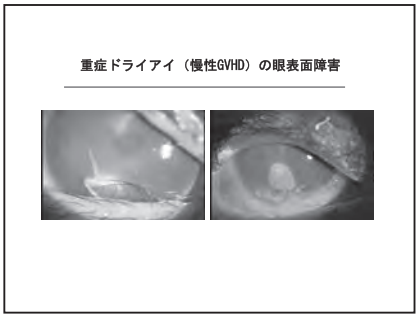


図22

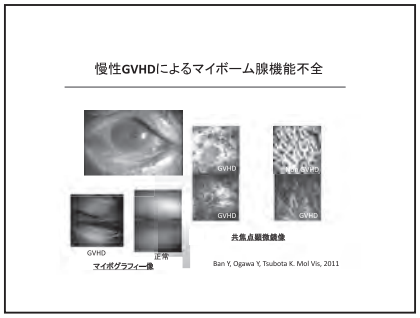


図19

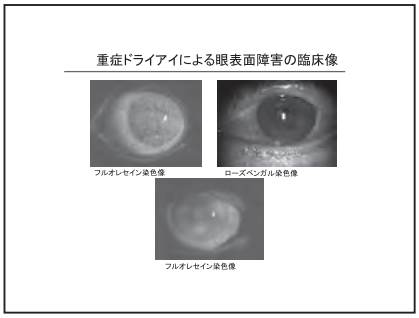


図16

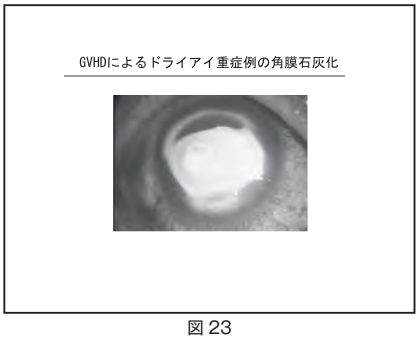


図23

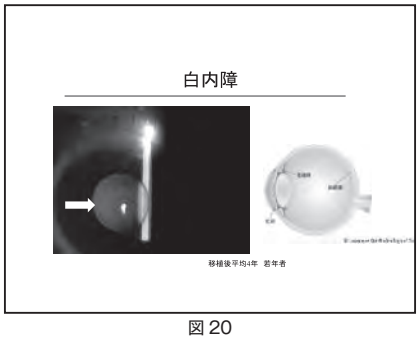


図20

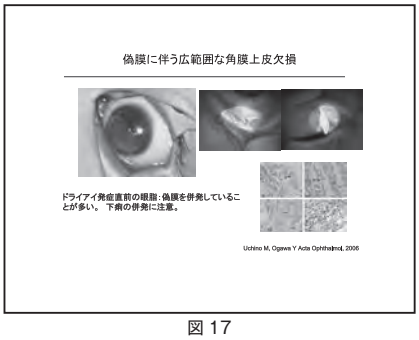


図17

角膜の輪部にも、炎症細胞があることがわかります。（図21）

眼表面で感染症が重症で起きてしまった角膜潰瘍です。まつ毛には常在菌がいますから、髪の毛などと同じように毎日洗浄してあげる必要があります。免疫抑制がかかっている場合、常在菌が病原性変化を起こすことがあります。まつ毛が当たったところに感染を起こしたり、新生血管を起こしたりします。そのため、瞼とまつ毛の洗浄は非常に重要です。（図22）

これは本当に稀で、30年間に2例の方しかありませんでしたが、角膜へ石灰沈着を起こしてしまった所見です。ドライアイによって涙が急に減ったことでカルシウム濃度が上昇して生じたと考えられます。角膜潰瘍と小円形の角膜穿孔（せんこう）が起きたケースもあります。（図23）

GVHDによる眼の障害部位は表面が多くて、網膜の方があまり障害されません。ですので、この角膜穿孔の方は、角膜移植をしまして、1.0まで視力回復しました。また一つ注意をしなければいけないのが、放射線照射等で角膜の感受性が低下していると、眼の症状を自分では感じられないことがあります。この方も無痛性で痛みは何もなかったのですが、涙が止まらないということで来られました。そこで診てみたところ、ピンホール状の穴が開いていたので緊急手術となったわけです。（図24）

涙は通常ですと感染防御のために働きますが、GVHDでは、ラクトフェリンが減少し、細胞内のDNAが放出された細胞外DNAが増えていると、壊れた細胞上皮の残骸が涙に溜まりやすくて、炎症の物質であるインターロイキン-6とかインターフェロン-γとかが上昇しているとされています。（図25）

ドライアイの治療

いま日本のドライアイ研究会で推奨されているのが、ジクアホソル（ジクアス）点眼薬です。これは保険適用されていますが、GVHDのドライアイにはこれに加えてそれ以上の治療が必要となってきます。

まずは基本的な治療として、瞼の治療法では温めることを薦めます。マイボーム腺の油が体温より低い温度では固まってしまっていますので、体温より少し高い温度の清潔な蒸しタオルなどで温めると分泌がよくなります。そしてやはり汚れやすい場所なので、綺麗に毎日洗浄することが大事です。さらに夜おやすみになる前に抗生物質入りの軟膏などをつけてください。

それから水分の治療としては人工涙液を点けることですが、人工涙液や様々な点眼でもっともたいせつなのは、防腐剤無添加のものを使う、ということです。軽症ドライアイでも、防腐剤が眼表面に貯留してしまうことで、かなり重症化に拍車をかける、といわれています。ぜひ防腐剤の無添加のものを使ってください。

また点眼薬のジクアスとレバミピド（ムコスタ）の二つは、涙の安定性を良くするムチンをたくさん分泌させる点眼薬で、日本発のお薬です。アジアでは広がっていますが、他ではまだ使われてい

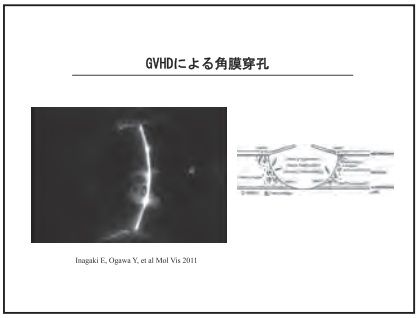


図24



図25



図26

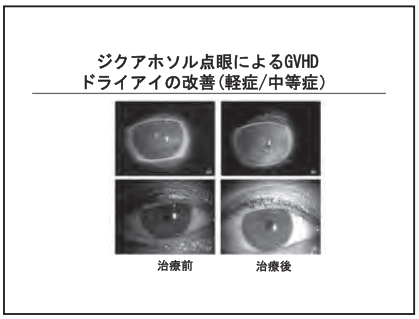


図27

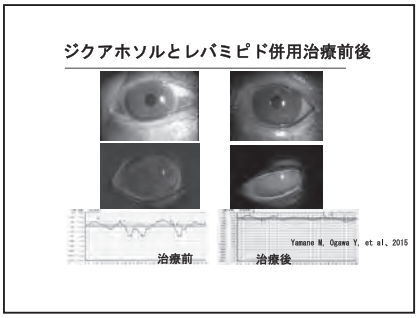


図28

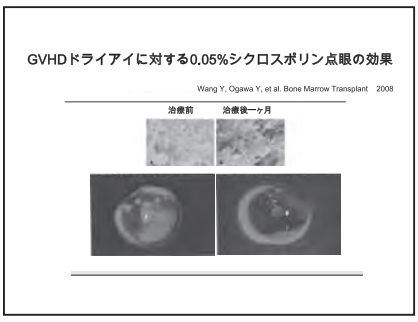


図29

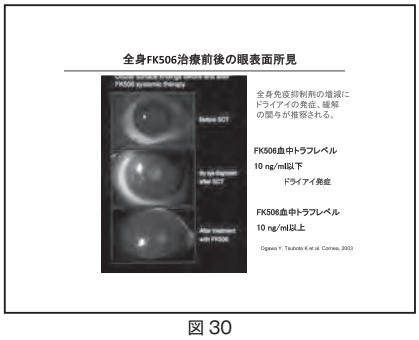


図30

ません。しかしこれは非常に良い治療法だと思います。そして、自己血清点眼という方法もあります。炎症に関しては点眼薬では、まだステロイドとムコスタだけしかないのが現状です。（図26）

軽症・中等症の方がジクアスの点眼によって、ＧＶＨＤのドライアイが改善にしている所見です。そしてジクアスとムコスタの併用療法で長期使用して、このように所見が改善しています。（図27）

図28の一番下の図は、一瞬の視力ではなくて1分間の視力を調べた結果です。ムコスタ、ジクアス治療前のドライアイの方では図28の一番下段の左のように、1分間の経時的な視力が変動します。治療後涙の層が安定しますと、ずっと１．０を保っているという改善が認められます。これはとてもたいせつな治療だと思います。（図28）

・シクロスポリン入り点眼薬

残念ながらこのシクロスポリン入り点眼薬は、日本では現在ドライアイに対して、保険適用外のお薬です。このような治療は、全身的なシクロスポリンを使っていくとき、血液内科の先生と連絡して眼科で局所的にも使えるようにする必要があると思います。シクロスポリンを点眼するとムチンの分泌細胞が増え、角膜の上皮障害が軽快いたします。（図29）

全身免疫抑制剤ＦＫ５０６（タクロリムス）の濃度によっても、ドライアイが改善することもあります。（図30）

・外科的治療

涙点プラグ挿入と涙点焼灼術

眼科では涙点プラグというシリコン製の物質を涙点に詰めて治療することがあります。涙は、このように涙腺から分泌されて、瞬きによって広がって、涙の吸収の入り口である涙点から吸収されて、鼻涙管を通っていって鼻腔のほうに流れていきます。この入口のところを涙点プラグでふさいであげる、という治療です。（図31）

涙点プラグがずっと入っていることもあれば、脱落を繰り返すこともあります。涙点プラグが入っている間は具合がいいという方は、手術用の止血器具を使って涙点を10秒ぐらい焼灼する治療をします。手術と言っても一分くらいで終わってしまうので、患者さんの負担は少ないと思います。またＧＶＨＤの患者さんは再発が少ないです。図32のように傷がありますが、涙点焼灼後右のように角結膜の図の一番下の2段左側の写真のように角結膜に傷が改善し、効果が認められています。（図32）

・羊膜移植

これは、重症ドライアイのスティーブンスジョンソン症眼類天疱瘡、眼ＧＶＨＤなどにとってたいせつな保険適応となっている治療法です。羊膜には抗炎症効果と抗線維化効果があります。図33のように最も重症な患者さんで、角膜のほうまで結膜の瘢痕化が押し寄せていて、炎症が強い状態でしたが（上段Ａ，

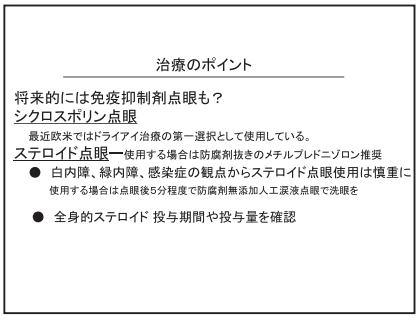


図35

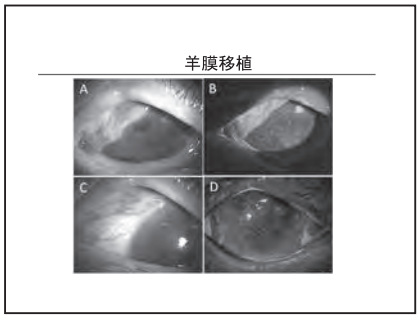


図33



図31

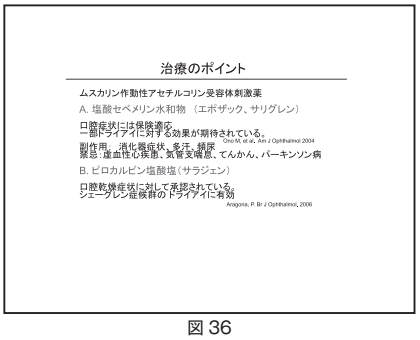


図36

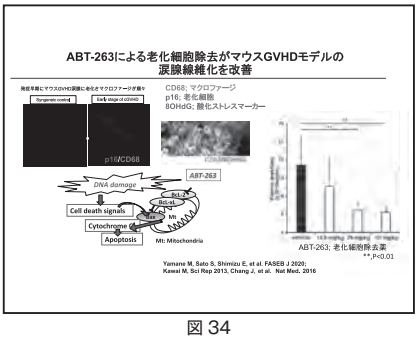


図34

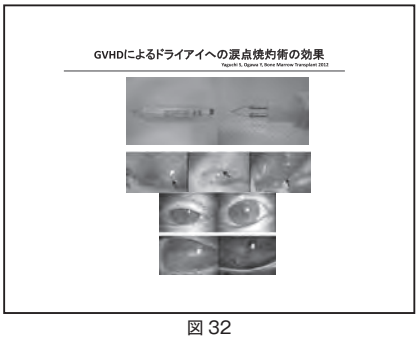


図32

B)、羊膜を移植することでこのように軽快しております（下段C，D）。（図33）

これからの治療

さてここで、一つだけ基礎研究の最近の結果をお示しいたします。マウスのGVHDモデルで、老化細胞も涙腺に浸潤していることがわかりました。（図左と中央上段）老化マーカーを発現する細胞を老化細胞除去剤というものを使って除去したところ、線維化が濃度依存的に抑制された（図右下）という報告です。まだ基礎研究の段階ですが、これは将来ぜひ臨床応用されるよう期待しております。（図34）

シクロスポリン点眼薬は、欧米ではドライアイの第一選択として用いられています。しかしこれが本邦では免疫疾患に関連するドライアイに対して保険適用になっていないのが現状です。タクロリムス点眼も同じく保険適用になっていません。両者はなんとかしなくては、と思います。（図35）

ステロイド点眼には、防腐剤無添加の点眼がありますのでそれが推奨されます。白内障、緑内障、感染症の観点からステロイド点眼使用は慎重にする必要があります。使用する場合は、点眼の5分後に防腐剤無添加の人工涙液で洗眼をしてください。（図36）

ドライアイを軽減するためにたいせつな生活上の工夫

一般的に推奨されていることと同じく、前向きで規則正しい生活のリズムをたいせつに、ストレスをためない日常生活を送りましょう。運動を取り入れて、緑黄色野菜を多く含んだ食事、ときにはサプリメントなども有効だと思います。そして、定期的な検査で合併症を予防してください。

また、エアコンの風に直接あたらないようにし、冬場は加湿器を置くこと。なによりパソコンの画面の明るさ文字の大きさの工夫、パソコンの作業時には意識して瞬きを増やすこともたいせつです。コンタクトレンズ装用者は定期検査を忘れないようにしてください。市販の点眼薬は、血管の収縮剤や防腐剤が入っているものもありますので、その乱用を避けてほしいと思います。（図37、図38）

現在使える保険適用内の治療薬は、図39の通りです。一方、まだ適用外の点眼薬やいま開発途上のものがありますので、これらが将来的に保険適用として皆様にお届けできればいいなあと思います。（図39、図40）

まとめ

造血幹細胞移植後の眼の合併症は、ドライアイが多いことはここまでお話しました。また、移植前より定期的に長期的に経過を拝見することは、眼の合併症予防につながります。角膜知覚が低下していることもあるかと思いますので、無症状でも定期検査をお勧めいたします。（図41）

ところで私は30年ほど前から、慶應義塾大学病院の眼科でドライアイ外来を担当してきました。また、今年（2021年）4月1日からは新宿シティ眼科に着任しております。これからも慶應義塾大学病院の眼科に、火曜日の午後おりますし、新宿シティ眼科には月曜日、木曜日、金曜の午前と金曜日の午後におります。ご相談においでくだされば、いつでも拝

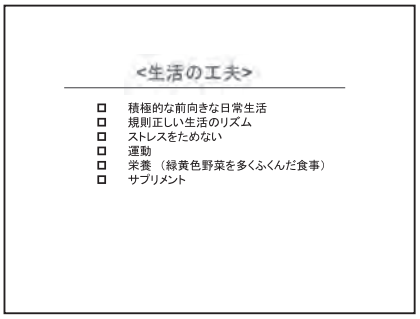


図37

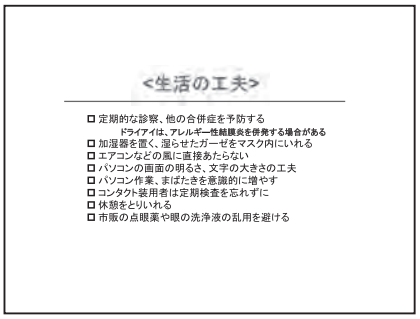


図38

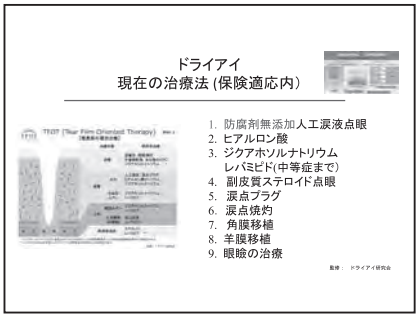


図39

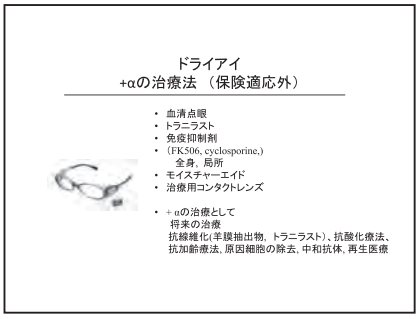


図40



図41

見させていただきます。
　両院の他の先生方もご紹介させていただきますので、どうぞお気軽に覗いてみてください。（図42、図43）

橋本
　ありがとうございました。
　シクロスポリンの点眼薬については、つばさにもたくさん相談があります。小川先生が「保険適用は必要なこと」とお話くださったことはとても心強く、患者支援の立場からも、ぜひ保険適用に向けて働きかけていきたい、と改めて思いました。

小川先生
　現在、免疫抑制剤の点眼薬は、春季カタル（アレルギー）に保険適用が通っていますが、病態から考えてGVHDによるドライアイに是非とも必要な免疫抑制剤の点眼が残念ながら保険適応になっていません。やはりきちんとGVHDのような免疫疾患関連のドライアイへの保険適用への働きかけをする必要があると思います。

〈了〉

2021年7月17日　つばさフォーラム「より良い治療とより良い治癒」にて収録



図42



図43

あとがきにかえて

　シクロスポリン入り点眼薬が保険適用されるように、私たちも働きかけていきます、という小川先生のお話に、司会をしていて本当に嬉しくなりました。
　5年前ころからつばさのフォーラム・セミナーに参加しておられたお一人、三品さんがある時、「造血細胞移植のおかげで血液がんは克服できました。でもGVHDによるドライアイで非常に苦しんでいます。ただ、造血細胞移植学会ガイドライン第3版に、GVHDでドライアイが長期に続く場合はステロイド入り点眼薬は控え、シクロスポリン点眼薬が推奨される、とあるんですよ。でも調べたところシクロスポリン点眼薬には保険適用がないために、もし使うとなるとても高くなってしまいます」とおしえてくれました。そして「保険適用になりませんかね」とのことなので、私は「それはたいせつなこと。皆で保険適用を求めて行きましょう」とお話しました。そんな三品さんとの会話から、Newsletterひろば1808号の巻頭言にシクロスポリン入り点眼薬に保険適用を、と書いたのでした。
　その後三品さんは涙腺にプラグを入れる手術を受けて、「いい感じです」とお電話があって一緒に喜びました。「でもシクロスポリン入り点眼薬の保険適用、ぜひ取りましょう。その働きかけの先頭に立ってください」と私が言うと「もちろんです」と約束しました。
　医薬品の保険適用には、治験から始まって多くの連携や手続きが必要であること。これまでたくさんのお薬の保険適用をお願いしてきたのでわかります。手数がかかります。でもそれが春季カタル（花粉症）に既に適用されているなら、三品さんのようにGVHDのドライアイで辛い状態の人のための保険適用もきっと叶うに違いないと思います。
　ただ、残念ながら今回のフォーラムに三品さんのお姿は見えませんでした。「念願の慶應大学病院の小川先生が講師です」と伝えたくて、6月頃にお電話をしたが繋がりません。そしてフォーラムも過ぎた夏の日に、三品さんの奥さまからご逝去のお手紙をいただきました。
　小川先生のお話を聴いて、シクロスポリン入り点眼薬がこれからも移植後の多くの患者さんのドライアイを楽にしてくれること、理解できました。心から期待して、つばさも保険適用のお願いをしていきます。三品さんとのお約束ですから。

特集
再生医療
難治性脱毛症

再生医療による革新的な脱毛症治療の開発
一般の脱毛症治療から難治性脱毛症への発展可能性について

国立研究開発法人 理化学研究所
生命機能科学研究センター
器官誘導研究チーム（辻 研究室）
武尾 真先生



がん治療の副作用で患者さんを悩ませるひとつが脱毛。ただ多くの人は治療が終了すると徐々に毛髪は戻ります。でも完全には戻らない人がいます。その人の悩みの深さはいかばかりでしょうか。「命が助かったのだから、あまりこだわってはいけないと思いつつも、本当に辛い」という想いを聴くこともあって胸を痛めていました。そんなところに届いたのが、再生医学の研究成果で毛髪再生が可能になりそうだ、という報せでした。（橋本明子）

プロフィール
国立研究開発法人理化学研究所
生命機能科学研究センター
器官誘導研究チーム（辻研究室）
上級研究員

2008年に「ヤマトヒメミミズの再生における分子生物学的研究」により北海道大学より博士号を授与（理学博士）。同年より、ニューヨーク大学（New York University）医学部皮膚科学科において、Postdoctoral Fellowとして毛包再生、毛包色素幹細胞、四肢再生研究に従事。2016年に国立研究開発法人理化学研究所多細胞システム研究センター（現生命機能科学研究センター）器官誘導研究チーム（辻研究室）に研究員として着任、2019年より現職。

青森県出身。最寄りの鉄道駅まで車で40分という自然豊かな田舎で育つが、子供の頃は生物に特段の興味を示すということはなかった。しかし、小学生のころに少年週刊誌の漫画で初めてプラナリアを知り、再生現象の不思議に魅せられプラナリア、ミミズ、マウスと実験材料を変えつつ再生研究を続ける。

はじめに

岡本先生のお話の映画の中で、おばあちゃんが「お薬を飲んだら新しい腎臓が生えてきた」と喜んでいました。私たちの研究室でやりたいのは、まさにそういうことです。病気や怪我でダメになってしまった臓器を丸々造り直したい、という目標をもって研究しています。

器官の再生（作り直し）

私たち一人一人の身体（からだ）は、様々な器官である肺や心臓、眼などの臓器が集まってできています。その器官はそれぞれが、組織と呼ばれる細胞が複数集まった構造になっています。さらにそれを細かく見ていくと細胞という単位になります。私たち大人の身体は、およそ200種類、60兆個の細胞からできているといわれています。そしてそれぞれの細胞は、種類によって寿命が数日、数年までの幅はありますが、常に新しく作り変えられています。その作り替えの時に新しい細胞を供給するのが幹細胞と呼ばれるもので、基本的にはそれぞれの組織や細胞に合った幹細胞が用意されています。

つまり細胞レベルでみれば、私たちの身体の中では日々作り替えが起きていることになります。しかしこれをもう一段視点を上げて、組織レベルで見るとどうでしょうか。ほとんどの人が擦り傷や切り傷をつけてしまった経験があると思いますが、その時の治る様子でお分かりのように、ある程度の傷であれば組織を修復できます。しかしそれより複雑な構造の器官となると、自然の状態では作り直すことができません。（図1）

ただ、広く自然の中を見てみると、体を作り直せる生き物が結構います。たとえばアカハライモリです。子供の頃に池で捕ったことがある、という方もあるかと思いますが、このアカハライモリはいろいろな部分で再生ができます。例えば眼のレンズ（水晶体）、顎も再生できます。実はこの再生現象は100年以上前から知られていて、たくさん研究されています。これがさらに最近になって、脳の一部や心臓の一部をとってしまっても生きていて、元に戻るということがわかってきました。

もっと凄いのが、プラナリアという小さな生き物です。図2の右でごらんいただけるように、かわいいつぶらな瞳がありますが、この体をいくつかに切り分けても、それぞれ頭と尻尾が生えてきて、眼もきちんとできて、それぞれが一匹一匹になるという凄い作り直しの能力を持っています。

このように世の中には体を作り直せるたくさんの動物がいるし、私たちも生まれる過程でいったんは体を作っているわけです。そこで、ひとの器官も絶対作り

直せるはず、と思って私たちは研究を進めています。（図2）

現在までの再生医療を振り返ると、いくつかのフェーズ・段階に分かれます。一つ目の段階では、細胞をそのまま体の中に戻す方法です。造血幹細胞移植もこの中に含まれます。二つ目の段階になるともう少し高度化して、組織を再生します。これはすでに実用化されていまして、例えば皮膚や軟骨など単一の種類の細胞で、シート状またはブロック状にしたものです。ただ皮膚や軟骨などの再生は私たちの体でも普段起こっていることで、いまはその次をめざそうとしています。それが器官をまるまる再生させることです。しかしここにはやはり、大きな壁が存在してしまうわけです。それでもここ十数年の間に2つほど大きなブレークスルーがありまして、この「器官再生」が現実味を帯びてきました。（図3）

ここで、作り直しのお話の前に、ひとの器官はどのようにしてできるのかについて簡単にご説明します。私たちの身体は、もともとは一つの細胞である卵です。それが2つに分かれて、4つに分かれて、8つに分かれて最終的に60兆個になるわけです。しかしある程度分かれていくと、体の前側後ろ側、右側左側という方向性が決まってきます。その方向性にしたがって、ここは頭になりなさい、胸になりなさい、お腹になりなさい、というボディプランが決まります。そのボディプランの中で、例えば頭であれば、ここに眼を作りましょう、ここに歯を作りましょう、という器官を作る器官形成場と呼ばれるものが作られます。この器官形成場という中で、器官を作り出す能力を持った上皮性の幹細胞と間葉性の幹細胞という2種類の幹細胞が、お互いにも作用することによって器官原基と呼ばれる「器官のたね」ができます。これはすべての器官のそれぞれにできます。歯でも眼でも毛でも、母体のおなかの中で発生が進むにつれて、それぞれが機能的特徴的な形や機能を持つようになって最終的に私たちが持っている器官になります。この過程の最初である受精卵は、体のすべての細胞を作れますので、〝たくさんの能力を持った多能性の幹細胞〟と言われています。しかし生まれた後はこれが体性幹細胞と呼ばれるようになって、寿命を持っている細胞を供給し続けるとか、ちょっとした組織の傷を修復などの能力しかもたなくなります。（図4）

器官再生へのブレイクスルー

では、ここ十数年の2つのブレイクスルーについてお話します。その一つが「器官のたね」にあたるものを人工的に再現しようという方法です。これは私たちのグループが2007年に開発した方法ですが、器官をつくる能力を持った2つの幹細胞を持ってきてくっつけることで、天然の状態で見られる器官のたねの再現ができます。この方法で現在までに歯や、これからお話しする毛包、そして唾液腺や涙腺などの機能的な再生に成功しています。ただ、この器官を作る能力を持った幹細胞が胎児期にしかなくて、生まれてしまうとその能力が失われてしまうことに課題があります。それでも例外があって、毛包だけはこの器官を作る能力を持った幹細胞を生まれた後もずっと維持しています。だから髪は常に生え代り続けることになります。（図5）

二つ目のブレークスルーは、2010年代に始まった研究の流れです。多能性の幹細胞のES細胞やiPS細胞などに、発生過程のボディプランや器官形成場をつくる情報を与えてやることで器官の構造と機能を再現したオルガノイドと呼ばれるミニ器官を作り出す技術の登場で、それが現在までほぼすべての身体の

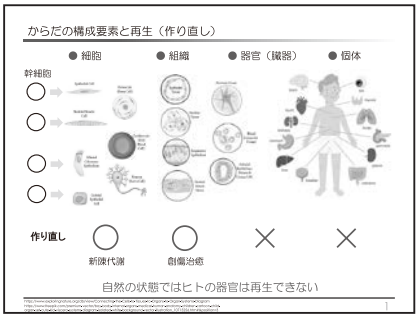


図1

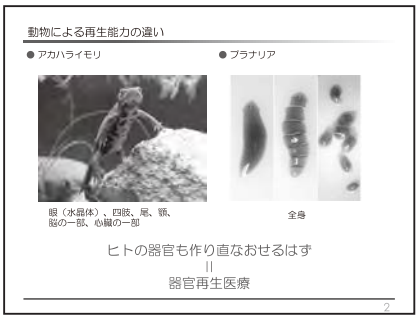


図2

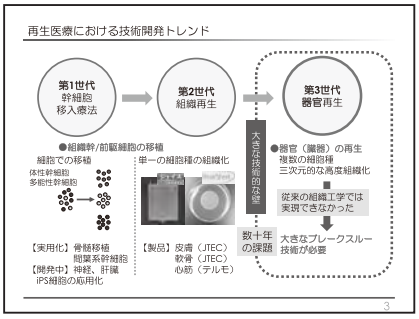


図3

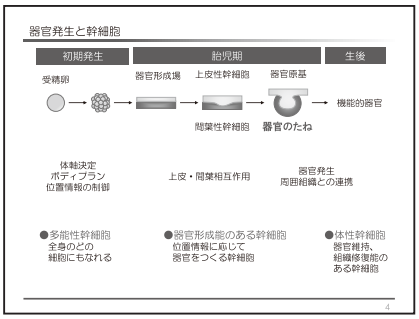


図4

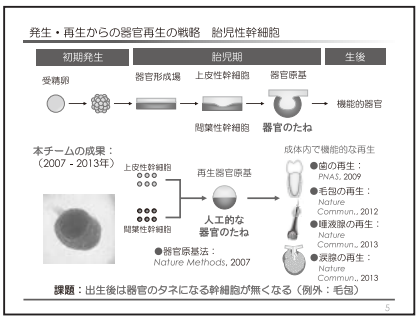


図5

器官のオルガノイドが作り出されています。2016年には毛髪に関しても私たちの研究室から発表しており、さらに去年（2020年）、ヒトのiPS細胞から毛包が作り出せることが報告されています。

ただこれにもまだ解決しなければならない課題があります。オルガノイドは数ミリ程度までにしか大きくなれませんので、肝臓や腎臓などのような大きな器官を作り出せるまでにはまだ至っていません。現在、私たち理研を含めて世界中でこれらの課題を解決しようとして、研究が進められています。

以上のように器官を再生させるためには様々に課題はありますが、毛包は「たね」を作れる幹細胞を持っていることに加え、サイズも小さく、大きく成長させてやる課題もクリアできます。そこで、私たちはまずは毛包をモデルにして器官再生を実現しようとしています。（図6）

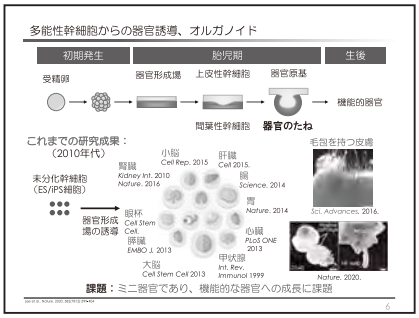


図6

毛包

先にも説明しましたが、毛包は上皮の幹細胞と間葉の幹細胞が相互作用をしてできます。

生まれたあとの毛包を模式的に表したのが図7です。いちばん下の毛乳頭に間葉性幹細胞がいます。この毛乳頭と、その上にある上皮性の毛母と呼ばれる細胞が相互作用することによって、毛がどんどん作られていきます。

毛を作り出す部分は毛球部と呼ばれるものですが、これは生まれた後ずっとここにあり続けるわけではなく、ある程度の周期性を持ってここがいったん壊されて休止期に入ります。それがまた上皮の幹細胞と間葉の幹細胞がお互いに反応して、「毛のたね」ができて、下に伸びていくとともに毛が作られるというサイクルを持ちます。これは毛周期と呼ばれていて、ヒトの毛髪の場合であればだいたい3年から7年の周期で生え代わっていると言われています。（図7）

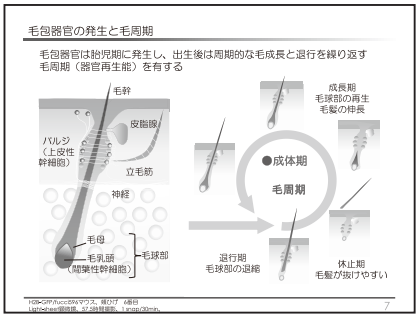


図7

脱毛症

その種類によって、脱毛症の原因は様々あります。例えば男性型の脱毛症の場合は、毛周期1回のサイクルが短くなることによって毛が薄くなります。女性の脱毛症によくある症状は、休止期脱毛といいますが、これは毛球部が一度壊された後に新しく作り直されるまでに長く時間がかかってしまって、脱毛症の症状を呈することになります。円形脱毛症は、ストレスや様々な原因で毛球部が攻撃されて毛をうまく作り出せなくなった状態です。そして薬剤性の脱毛症は、今まで述べた原因が複数重なって脱毛症になっている、といわれています。また脱毛症の中には元々生まれながらにして毛包がない方や、ケガや火傷で毛包がなくなってしまったがために脱毛症になってしまうという方もいます。

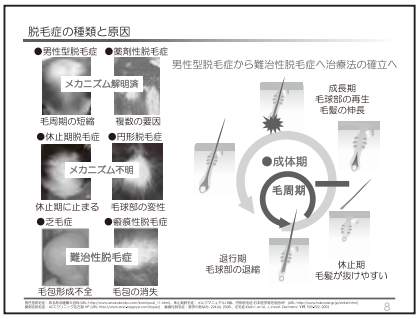


図8

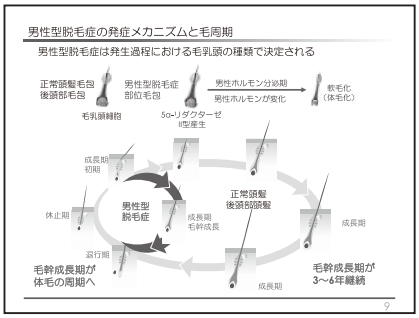


図9

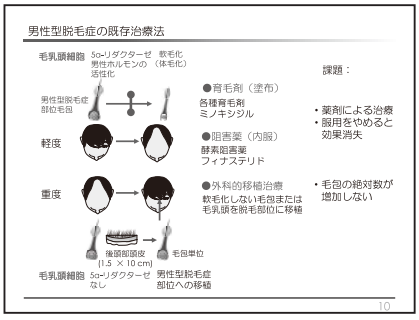


図10

脱毛症の中で男性型脱毛症と薬剤性脱毛症は、変化を引き起こすものが何かがわかっています。その逆の言い方をすると、これを引き起こす原因をとってやれば脱毛症から回復できることになります。一方、休止期脱毛や円形脱毛症については複合的な原因があるので、その脱毛のメカニズムや原因までは特定されていません。そこで私たちが毛包再生医療の実現をめざす上で、まずはメカニズムが分かっている男性型の脱毛症で方法を開発して、ノウハウを蓄積することによって、最終的には難治性の脱毛症の治療法を開発しようと考えています。（図8）

間葉性の幹細胞である毛乳頭には、2種類あることがわかっています。一つが普通の毛乳頭で、もう一つが5α-リダクターゼⅡ型という酵素を産生するもの

です。これが何をやるかというと、思春期に男性ホルモンが分泌され始めるとそのホルモンを悪い物質に変えてしまって、毛球部を攻撃してしまいます。そのせいで毛球部が十分成長できなくなって、短いサイクルを繰り返してしまいます。短いサイクルを繰り返すと、硬くて太かった毛が体毛のように細くなって産毛化してしまいます。そのため毛が抜けてしまったように見えていますが、よくよく見てみると産毛が生えています。つまり短いサイクルを繰り返していくことが、男性型の脱毛症のメカニズムです。（図9）

一般的な男性型脱毛症の治療法は、一つが育毛剤、一つが内服薬でこの5α-リダクターゼの働きを抑えてやるという方法があります。ただ薬は、飲み続けなければいけないというデメリットがあります。いい毛乳頭を持っているかいないかは遺伝的に決まっていて、日本人の場合は後頭部と側頭部は普通に毛乳頭を持っている割合が多く、現在の重度の男性型脱毛治療では、後頭部などから健常な毛包を持ってきて移植するという方法が取られています。しかし元ある毛包を移すだけですから、髪の量は増えないです。1回だけではなくて複数回、移植する患者さんもいますが、限界が生じることになります。

そこで私たちは解決方法として、患者さんからまず数十本の毛包を採取しまして、「毛のたね」になる上皮性の幹細胞と間葉性の幹細胞を培養して、増やした後に「毛のたね」をたくさん作って植えてやればよいのではないかと考えました。ただ、この方法を実現するためにいくつかステップがあります。一つは毛を生やす・再生させるという技術の確立が必要です。もう一つがその細胞を増やすという技術が必要です。さらには人に使いますので安全性や品質の管理と、臨床・非臨床試験を経なければなりません。（図11）

毛髪再生に向けて

一つ目のロードマップとしての毛包再生方法の確立で何をしたか、というと非常に単純です。バルジ領域の上皮性の幹細胞と、毛乳頭にある間葉性の幹細胞をそれぞれ取ってきて、2つをドッキングさせました。この2つを混ぜるという方法は、私たち以前にもたくさんやられてましたが、毛ができる割合が非常に少なかったわけです。その理由は、上皮の細胞と間葉の幹細胞が適切に相互作用しなければならないのですが、それがうまくできなかったことにあります。これをうまくいかせるために、私たちはコラーゲンのドロドロの液体の中に高い密度で上皮性幹細胞と間葉性幹細胞を入れます。さらにその境界面をピシッときれいに作ってやることによって、相互作用を効率的におこなわせることができました。（図12）

こうしてできた「毛のたね」をマウスの皮膚の中に入れます。しかしここでもちょっとした工夫が必要でした。「毛のたね」だけを入れてしまうと、皮膚の中でできた毛がグルグル巻いてしまいます。そこで「毛のたね」と一緒にナイロン糸入れ、それに沿って新しい毛が皮膚の外側に生えてくるようにしました。毛のないヌードマウスにこれを移植すると、移植した「毛のたね」の74％から、およそ21日目で毛の先ができて30日目には元気な毛が生えてきました。（図13）

ただし毛は生えることに成功したとはいっても、これを実用化するためには見

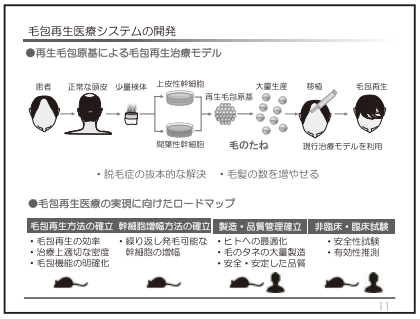


図11

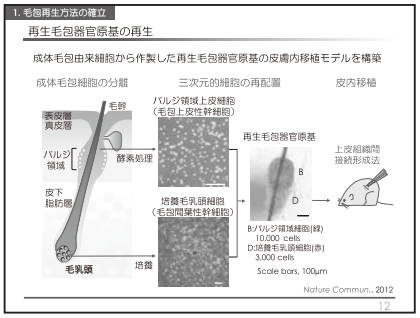


図12

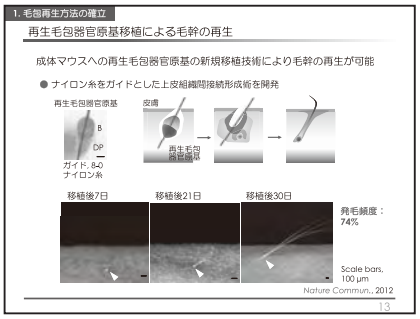


図13

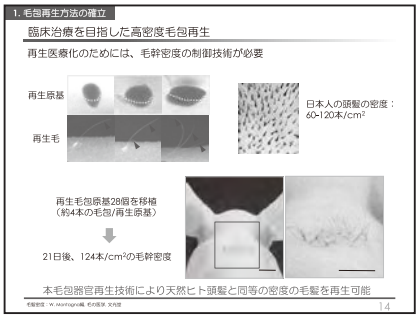


図14



図15

た目の美しさも考えなければなりません。見た目に大きく影響するのが、毛幹の密度です。つまりこの上皮と間葉の接地面積をコントロールすることによって、私たちは毛を1本生やしたり2本生やしたり3本生やしたりという風に、本数をコントロールできるようにしました。日本人の毛髪の密度は、一平方センチメートル当たり100本から200本くらいといわれています。そこで4個の毛を作る毛のたねを、20個マウスに移植してやりました。そうすると21日目は、およそ1センチ四方あたり124本という日本人平均の髪の密度を再現して生やすことができました。（図14・前頁参照）

この生えてきた毛はこの一回で終わるわけではなくて、このあとずっと観察を続けるとしっかり生え代わるということもわかっています。（図15・前頁参照）

こうして、綺麗な毛を生やす技術はできました。次はこれを増やさなくてはならないわけです。幹細胞というものは、体の中から取り出すとすぐ性質が変わってしまうものです。その性質を保ったままたくさん増やそうということで、足かけ7年かけて細胞に与える栄養や細胞が増えるための足場になる布団みたいなものの組み合わせを変えてみたりしたところ、ようやくひとつの毛包から100本の毛包を造れるくらいまで細胞を増やすことができました。その増やした細胞はきちんと毛を生やしますし、8割以上のものが3回以上の生え代わりを繰り返すということが確認できました。これで細胞を増やす技術も確立することができました。（図16）

ところで以上はマウスを使った実験でした。ではヒトの細胞で本当に増えるのか、ということで、人の毛包から上皮の細胞と間葉の細胞を取り出して増やしてみました。詳細は少し違う点もありますが同様の方法で、1毛包から100毛包以上の毛包が作れるぐらいの細胞というものに増やすことに成功しています。（図17）

品質と安全性

さて、「毛のたね」は作れるようになったし、「毛のたね」のもとになる幹細胞も増やせるようになりました。次に考えなければいけないのは、品質を保ったまま「毛のたね」をたくさん作らなければいけないということです。いつもこの研究で私たちがどうやって毛包を作っているかというと、細い針のようなスポイトで細胞を吸って、コラーゲンのゲルの中にちょっと出してやります。それでだいたい液量が0.5マイクロリッター、1マイクロリッターが1リッターの1/1000の1/1000ですので、かなり少ない量の細胞を扱って作っているわけです。したがって時間はかかるし、疲れます。疲れてくると当然品質は安定してこない。また、日本人の頭頂部をカバーしようとすると、およそ5千本分の毛包が必要といわれています。この5,000個の「毛のたね」を手で作る

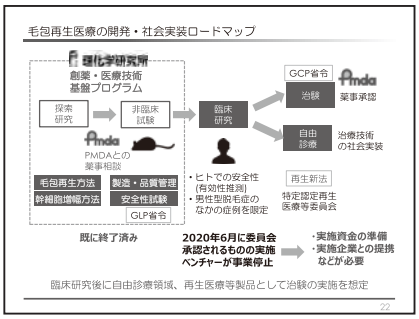


図22

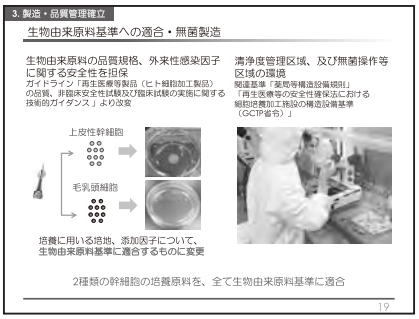


図19

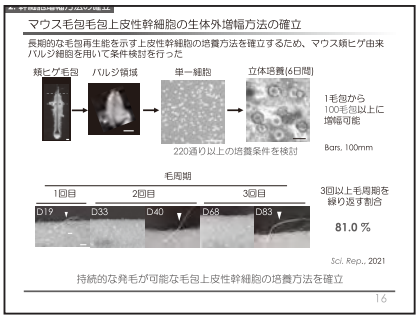


図16

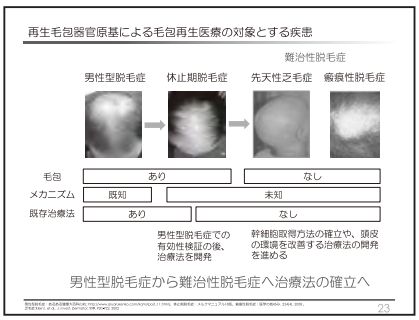


図23

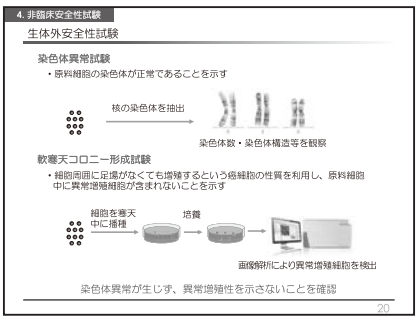


図20

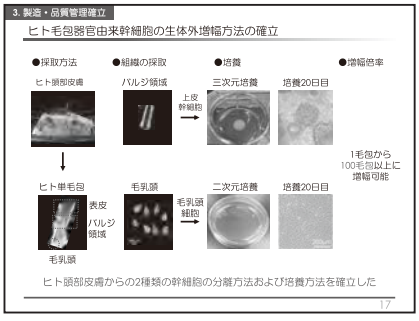


図17

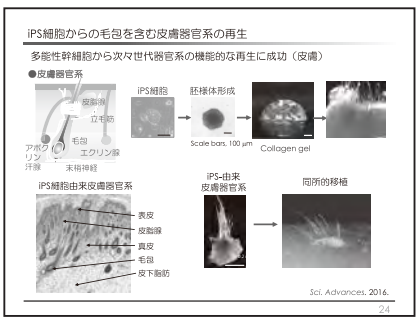


図24

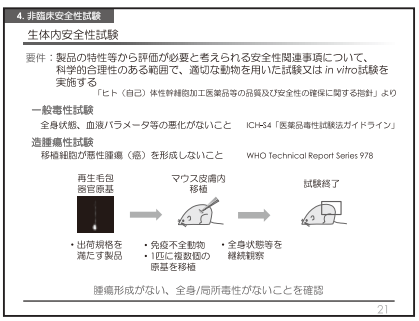


図21

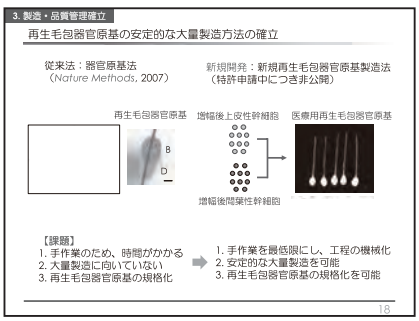


図18

のは現実的ではないということで、企業と共同研究を行いました。その結果、図18の黒い囲みにありますが、非常に揃った「毛のたね」をたくさん作る技術を開発しました。（図18）

これで均質なものが作れるようになりましたので、いよいよ体の中に入れてやるわけですが、その前にいろいろクリアしなくてはならないハードルがあります。その一つが、やはり体の中に入れますので安全な試薬や栄養を使ってやらなければいけないこと、もう一つは無菌的に作る必要があるということですが、それらは現在までに全てクリアしました。培養に使う試薬は、生物由来原料基準という国が定める基準に適合するようにして、無菌的に作る施設を立ち上げております。（図19）

また、体の中に入れる前に培養で増やした細胞が本当に安全かどうか、ということを見なくてはなりませんが、染色体に異常はないことと腫瘍は作らないことで、安全性を確認しています。（図20）

さらに細胞を体の中に、生き物の中に入れた時に悪さをしないか、毒性は出ないか、がん化をしないかということを確かめました。実際に私たちの「毛のたね」をマウスに入れて数ヶ月後に解析してみますと、全身性の毒性というものがない、さらには腫瘍も形成しないということで、マウスの実験ではありますが安全性というものは確かめられました。（図21）

臨床試験に向けて

ここまで述べましたように、毛包再生医療の実現に向けて基礎的な研究と非臨床の安全性試験は終わっています。これから私たちは臨床研究を行なって、まずは自由診療で技術を確立した後に治験をおこなって保険適用を目指していく予定です。

ただ臨床試験の手続きは去年（２０２０年）６月には終わっていたのですが、実はこの臨床試験を担当していた理研のベンチャー企業が業務停止になってしまいました。そのため現在（２０２０年７月）準備段階でストップしているところです。しかし私たちは、これを数年以内には臨床研究できるように準備を進めています。（図22）

私たちは、毛包がすでにありメカニズムが分かっていて、さらに既存の治療法がある比較的ハードルの低い男性型脱毛症をモデルに、そこからさらにハードルが高いものへと研究を進めて、最終的には難治性の脱毛症の治療法を確立していきたいと考えています。（図23）

難治性のもともと毛包がない患者さんについては、私たちはすでにｉＰＳ細胞から毛包やその他の皮膚の構造を作り出すということが可能であり、さらにそれらを移植することでマウスには生着することを示してきています。したがってこの方法を応用すれば、難治性疾患の治療法の開発につなげられると思っております。（図23）

まとめ

―まず「みんなの再生医療」から

以前の国の方針では、再生医療の主としたターゲットは治療法のない疾患の救命でした。いうなれば「命の再生医療」です。もちろん命を救うため、という目的は大切です。ただそれだけで進もうとすると、非常にハードルが高くなってしまいます。そこで私たちは、その手前の自由診療でできるような、主にＱＯＬにかかわる疾患についての再生医療の研究を進めてきました。これを私たちは「みんなの再生医療」と言っています。

この「みんなの再生医療」は、器官再生医療の技術的なアップデートにつながります。またそれ以上に社会システムを構築していき、一般の方々の再生医療に対する考え方を含めた社会基盤の醸成にもつながるはずです。そしてそこから生まれた理解によって、ゆくゆくはさらに高度な命の再生医療につながる。そう考えて日々の研究をおこなっています。

器官再生医療はまだ世界中で成功しておらず、この毛包再生医療がその先駆けとなろうとしています。この新しい再生医療のフェイズを日本から発信していきたいと思っております。（図24）

（了）

橋本

ありがとうございます。脱毛は命に関わらないから、といって看過されてきた後遺症のひとつ。お話にあった、そこにこそ対応することで技術の発達や社会の発展があるはず、という着目が心に響きました。

武尾先生

そうです。今はまだＱＯＬに対応するための再生医療の認知度が低い、というか、意識が向けられていないと感じています。「みんなの再生医療」で、誰もがＱＯＬを大切にできるようにしたいと思います。

橋本

男の子も女の子も、大人も子どもも、髪の毛が無いのは命に関わるくらい重いテーマだと感じて来ました。わかりやすくて優しい響きの「みんなの再生医療」という言葉。これを社会に広くシェアするために、それこそ「みんな」で声にしていきます。

武尾先生

私もこうして、このテーマに関心が深い皆さんとコミュニケーションをとることで、さらに使命感を高めて研究を進めていきたいと思います。

つばさ定例フォーラム「より良い治療とより良い治癒」（２０２１年７月17日）で収録

血液がん闘病の手引き！

ー つばさ・血液がん薬剤一覧

いま血液疾患全体にたくさんの薬が開発されて、本当に良い時代となりました。ただ診断されて闘病を続ける患者さんやご家族にとって、処方された薬には「一般名」「商品名」「分類」があって、さらにそれぞれで副作用がことなります。担当の先生が至適な薬を処方して、丁寧に説明もしてくださっていても、暮らしの中でふと詳細知りたくなることもあるかと思います。

つばさでは、理事の吉村さんがご自身の服薬経験から「必要ですね」と理解して、一念発起。治療開始から間もない人にも見やすいように、とSimple is Bestで作成しました。ぜひご参照ください。

本一覧はWEBサイト用です。つばさのサイトTOPのメニュー欄に掲載しました。http://tsubasa-npo.org/

もくじ内の疾患名をクリックすると当該の一覧に跳びます。

この度は、慢性骨髄性白血病7剤、ジェネリック17社（血液がんのジェネリックはCMLだけですので、2番目に表示）、真正多血症３剤、本態性血小板血症２剤、原発性骨髄線維症１剤、急性骨髄性白血病10剤、急性前骨髄性白血病9剤、骨髄異形成症候群３剤、急性リンパ性白血病18剤、慢性リンパ白血病11剤、多発性骨髄腫17剤、ホジキンリンパ腫（古典的リンパ腫）7剤、非ホジキンリンパ腫95剤を掲載しました。ほかに臨床で処方されている薬剤がありましたら、ご連絡いただけましたら幸いです。直ぐにサイトの方で加えていきます。

血液がんの治療に向き合う方々のために、共にこの一覧を充実させていきましょう。

つばさ・血液がんお薬一覧

1 慢性骨髄性白血病	11 〔ホジキンリンパ腫〕	古典的ホジキンリンパ腫
2 真性多血症	12 〔非ホジキンリンパ腫〕	濾胞性リンパ腫
3 本態性血小板血症	13 〔非ホジキンリンパ腫〕	MALTリンパ腫
4 原発性骨髄繊維症	14 〔非ホジキンリンパ腫〕	リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症
5 急性骨髄性白血病	15 〔非ホジキンリンパ腫〕	マントル細胞リンパ腫
6 急性前骨髄球性白血病	16 〔非ホジキンリンパ腫〕	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
7 骨髄異形成症候群	17 〔非ホジキンリンパ腫〕	バーキットリンパ腫
8 急性リンパ性白血病	18 〔非ホジキンリンパ腫〕	末梢性T細胞リンパ腫
9 慢性リンパ性白血病	19 〔非ホジキンリンパ腫〕	成人T細胞白血病/成人T細胞リンパ腫
10 多発性骨髄腫	20 〔非ホジキンリンパ腫〕	節外性NK/T細胞リンパ腫

★本表一覧利用にあたって

・ 本一覧表はがん情報サービス： https://ganjoho.jp/public/index.html を参照して作成しております。

・ 各頁のリンク先は変更・削除されている場合があります。その場合は下記検索サイトにアクセスをして下さい。
（2021年11月現在のリンク先を記載しております。）

※1 医薬品添付文書及び患者向け医薬品ガイドのリンク先
独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の検索サイト： https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

※2 ジェネリック薬については下記検索サイトにて検索できます。
ジェネリック薬品検索サイト：日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会ウェブサイト ： http://www.generic.gr.jp/index_sr.php
尚、現況では血液がん治療薬の長期処方はCMLのグリベックだけですので、ここでのジェネリックご紹介はグリベック（イマチニブ）に留めております。

★★本薬剤一覧表は、薬を服薬して闘病する血液がん患者さんとそのご家族のために作成いたしました。

皆さんは治療中に処方される薬剤について、何通りかの表現を耳にして戸惑ったこともあろうかと思います。
ここでは血液がんの薬を＜一般名と商品名とそれぞれの分類＞がひと目でわかるように作成しました。
そして、その薬を現在販その薬をより深く理解したい方のために、販売している製薬企業を掲載しました。
薬で治療している多くの仲間の皆さまのお役に立てましたら幸いです。より良く理解して治療を続けてほしいという思いを胸にとめて、本表は半年に一度ほど見直していきます。

NPO法人 血液情報広場つばさ

2021年12月 ver.1
薬剤一覧作成担当： 理事 吉村美恵子
発行責任者： 理事長 橋本明子
問い合わせ：事務局 03-3203-2570

1. 慢性骨髄性白血病　一覧に戻る
CML
chronic myeloid leukemia

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書 ※1	患者向け医薬品ガイド ※1	ジェネリックの有無 ※2
1	イマチニブ	グリベック	抗悪性腫瘍剤 (チロシンキナーゼインヒビター)	ノバルティス ファーマ株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300242_4291011F1028_1_26	https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/300242_4291011F1028_1_00G.pdf	あり

CML ジェネリック薬一覧表　一覧に戻る

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書	薬価
先発品	**イマチニブ**	**グリベック100mg**	**抗悪性腫瘍剤 （チロシンキナーゼインヒビター）**	**ノバルティス ファーマ株式会社**		2,090.50

2. 真性多血症　一覧に戻る
PV
polycythemia vera

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書 ※1	患者向け医薬品ガイド ※1	ジェネリックの有無 ※2
1	ヒドロキシカルバミド	ハイドレア	抗悪性腫瘍剤	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/670605_4229001M1027_2_18#WARNINGS	なし	なし

5. 急性骨髄性白血病　一覧に戻る
AML
Acute Myeloid Leukemia

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書 ※1	患者向け医薬品ガイド ※1	ジェネリックの有無 ※2
1	シタラビン	キロサイド	代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤	日本新薬株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530263_4224401A1035_1_13	https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/530263_4224401A1035_1_00G.pdf	なし
		キロサイドN	代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤	日本新薬株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530263_4224401A6037_1_12	https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/530263_4224401A6037_1_11G.pdf	あり

7. 骨髄異形成症候群　一覧に戻る
MDS
Myelo Dysplastic syndrome

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書 ※1	患者向け医薬品ガイド ※1	ジェネリックの有無 ※2
1	アザシチジン	ビダーザ	脱メチル化阻害薬	日本新薬株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/530263_4291419D1026_1_07#HDR_Warnings	https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/530263_4291419D1026_1_01G.pdf	なし

8. 急性リンパ性白血病　一覧に戻る
ALL
Acute Lymphcytic Leulemia

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書 ※1	患者向け医薬品ガイド ※1	ジェネリックの有無 ※2
1	ビンクリスチン	オンコビン	抗悪性腫瘍剤	日本化薬株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530191_4240400D1030_2_12	https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/530191_4240400D1030_2_00G.pdf	なし

10. 多発性骨髄腫　一覧に戻る
multiple myeloma
MM

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書 ※1	患者向け医薬品ガイド ※1	ジェネリックの有無 ※2
1	メルファラン	アルケラン	抗多発性骨髄腫剤	アスペンジャパン株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/112268_4219002F1034_2_04#CONTRAINDICATIONS	なし	なし

ホジキンリンパ腫_Hodgkin lympaoma_HL　一覧に戻る
11. 古典的ホジキンリンパ腫_Classial Hodgkin lymphoma_CHL

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書 ※1	患者向け医薬品ガイド ※1	ジェネリックの有無 ※2
1	ドキソルビシン	アドリアシン	抗腫瘍性抗生物質製剤	販売／サンド株式会社 製造販売／サンドファーマ株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/112268_4235402D1030_2_03#WARNINGS	https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/112268_4235402D1030_2_00G.pdf	あり

非ホジキンリンパ腫_non Hodgkin lymphoma_NHL　一覧に戻る
成熟B細胞由来
12. 濾胞性リンパ腫_Follicular lumphoma_FL

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書 ※1	患者向け医薬品ガイド ※1	ジェネリックの有無 ※2
1	リツキシマブ	リツキサン	抗悪性腫瘍剤 抗CD20モノクローナル抗体	全薬工業株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/380101_4291407A1035_1_09#HDR_Warnings	https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/380101_4291407A1035_1_00G.pdf	あり
				製造販売元／全薬工業株式会社 発売元／中外製薬株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/380101_4291407A1035_2_12#HDR_Warnings	https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/380101_4291407A1035_2_00G.pdf	あり

非ホジキンリンパ腫_non Hodgkin lymphoma_NHL　一覧に戻る
成熟T/NK細胞由来
20. 節外性NK/T細胞リンパ腫_extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type_ENKL

2021年12月 現在

	一般的名称	商品名	薬の分類	製薬会社	医薬品添付文書 ※1	患者向け医薬品ガイド ※1	ジェネリックの有無 ※2
4	カルボプラチン	パラプラチン	抗悪性腫瘍剤	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670605_4291403A1088_1_12	https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/GUI/670605_4291403A1088_1_00G.pdf	あり

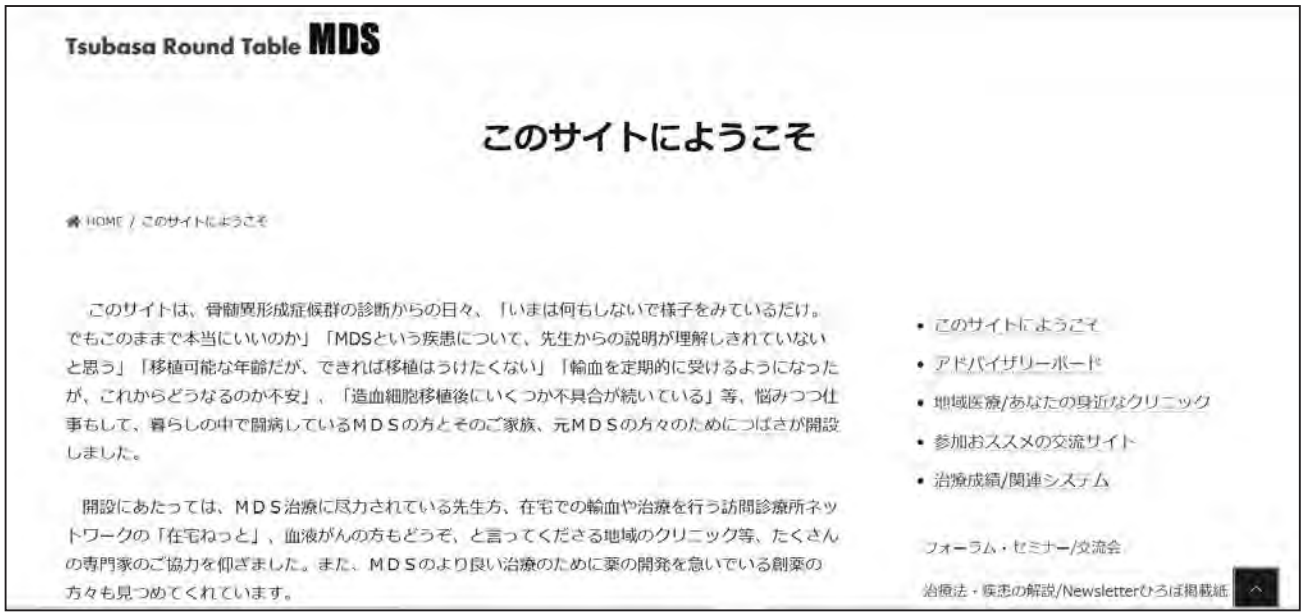
※各疾患のページ冒頭1行を掲示しました。

血液がん闘病の手引き Ⅱ

ー 骨髄異形成症候群・MDS のより良い闘病のために

骨髄異形成症候群・MDS は造血細胞移植以外にこれという治療法がないのが現状ですが、それでも囲む医療にはより良い闘病のために多大なご尽力いただいていて、薬の開発の様子は聞こえております。そんな様子を共有したくて、つばさはＭＤＳの情報サイトを開設しました。Tsubasa Round Table ＭＤＳ　http://mds.co-suite.jp/
つばさのサイトＴＯＰからも入れます。NPO法人つばさ http://tsubasa-npo.org/
疾患理解のためのセミナー情報、患者さん向け講演のYouTube配信、講演を読みやすく文字化して掲載したNewsletterひろば、血液がんの治療中の方もどうぞというクリニック等などが紹介されています。






Tsubasa Round Table MDS
地域医療/あなたの身近なクリニック
HOME / 地域医療/あなたの身近なクリニック
◆トータス往診クリニック（東京都狛江市）
https://totus-clinic.com/
在宅での輸血も。院長は大橋晃太先生
◆N-CONCEPT（北海道札幌市）
https://homecareclinic-nconcept.amebaownd.com/
札幌の訪問診療クリニック　院長は宮下直洋先生
◆新宿シティ眼科（東京都新宿区）
https://www.shinjuku-city-ganka.jp/
院長の小川菜子先生は、慶應病院眼科でも火曜日午後が外来
• このサイトにようこそ
• アドバイザリーボード
• 地域医療/あなたの身近なクリニック
• 参加おススメの交流サイト
• 治療成績/関連システム
フォーラム・セミナー/交流会
治療法・疾患の解説/Newsletterひろば掲載紙


Tsubasa Round Table MDS
治療成績/関連システム
HOME / 治療成績/関連システム
◆NPO血液在宅ねっと
https://hemato-homecare.net/
トータス往診クリニック院長・大橋晃太先生が代表
◆一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター
https://hemato-homecare.net/
◆日本骨髄バンク
https://hemato-homecare.net/
◆がん情報サービス
• このサイトにようこそ
• アドバイザリーボード
• 地域医療/あなたの身近なクリニック
• 参加おススメの交流サイト
• 治療成績/関連システム
フォーラム・セミナー/交流会
治療法・疾患の解説/Newsletterひろば掲載紙


フォーラム・セミナー/交流会
つばさフォーラムin岡山「血液疾患 ～より良い治療とより良い治癒」
2021-10-16
2021年10月16日 つばさフォーラムin岡山 日時：2021年10月16日（土）13時～17時会場：ゼントラルフォレスト（岡山県岡山市北区）
続きを読む
フォーラム・セミナー/交流会
つばさ特集セミナー「骨髄異形成症候群（MDS）」
2021-10-09
2021年10月9日 つばさ特集セミナー 日時：2021年10月9日（土）会場：フラクシア八重洲（東京都中央区）
続きを読む
フォーラム・セミナー/交流会
つばさフォーラムin阪神「血液疾患 ～より良い治療とより良い治癒」
2021-07-31
2021年7月31日 つばさフォーラムin阪神 日時：2021年7月31日（土）
• このサイトにようこそ
• アドバイザリーボード
• 地域医療/あなたの身近なクリニック
• 参加おススメの交流サイト
• 治療成績/関連システム
フォーラム・セミナー/交流会
治療法・疾患の解説/Newsletterひろば掲載紙
YouTube 講演記録
相談とアドバイス
治験・新薬・疾患

2021年　つばさ主催・共催フォーラム

7月31日(土)　13:00～17:00　フォーラムin大阪
会場：ティーオージー会議室（大阪駅前第3ビル17階）
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
総合司会　NPO法人血情報広場・つばさ 橋本明子

講演：松村到先生/日野雅之先生（大阪市立大学医学部附属病院 血液内科・造血細胞移植科）/今田和典先生（大阪赤十字病院 血液内科）/石川 淳先生（大阪国際がんセンター血液内科）/柴山浩彦先生（国立病院機構大阪医療センター血液内科）/伊藤量基先生（関西医科大学附属病院 血液腫瘍内科）/大杉夕子先生（兵庫医科大学病院血液内科）
経験口話：田村英人さん/稲葉 恵さん/宮城 順さん/齊藤治夫さん/斉藤裕子さん/後藤千英さん

10月9日(土)　13:00～17:00
つばさ特集セミナー 骨髄異形成症候群(MDS)
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
司会：NPO法人血液情報広場・つばさ　橋本明子

講演：原田浩徳先生（東京薬科大学生命科学部生命医科学科腫瘍医科学研究室/都立駒込病院骨髄異形成症候群（MDS）外来）/大橋晃太先先生（トータス往信クリニック/NPO法人血液在宅ねっと）/宮下直洋先生(HOME CARE CLINIC N-CONCEPT)
経験口話：後藤千英さん/加治由佳子さん

6月26日(土)　14:00～16:30
つばさ「がんと妊孕性」セミナー
第2回:「小児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法に対する費用助成制度」の現況を学ぶ
会場：フクラシア八重洲
総合司会：NPO法人血液情報広場・つばさ　橋本明子

講演：鈴木 直先生（聖マリアンナ医科大学産婦人科代表教授/厚生労働省「小児・AYA世代のがん患者等に対する妊孕性温存療法に関する検討会」構成員/「厚生労働省がん診療提供体制の在り方に関する検討会」構成員）/清谷知賀子先生（国立小児成育医療研究センター小児がんセンター）
経験口話：山本 京さん/後藤千英さん

7月17日(土)　13:00～16:30
つばさ定例フォーラムin東京
血液疾患～より良い治療とより良い治癒～
会場：早稲田奉仕園
座長：慶應義塾大学病院 血液内科　岡本真一郎先生
総合司会：NPO法人血情報広場・つばさ　橋本明子

講演：岡本真一郎先生/小川葉子先生（慶應義塾大学病院眼科）/武尾 真先生（国立研究開発法人理化学研究所 生命機能科学研究センター）
経験口話：新國信一さん/山本 京さん/宮城 順さん/後藤千英さん

つばさへのご寄附、いつも本当にありがとうございます。



◆つばさ寄付者名簿

2021年8月6日 ～ 2021年12月12日

佐々木　里絵
江藤　栄
金子　靖子
山野上　喜美恵
岸本　陽子
杉原　大輔
鈴木　直
宮城　順
梅田　恵子
妊孕性セミナー参加者有志
東京定例フォーラム参加者有志
以上前号記載漏れの方々

茂木　佳子
髙 梨　忠
星崎　達雄
宮川　亜希子
荒木　光子
小川　都紀夫・幾子
礪波　直人
内田　恵津子
櫻井　初枝
松園　正人
小川　葉子
後藤　雄子

下田　智子
岡田　元子
加治　由佳子
本田　郁二
大橋　晃太
フジシマ テルオ
吉田　文紀
金子　靖子
前田　和治
新田　義文
内布　洋子
金子　英子

藤田　優子
北川　誠
堀田　大
原　雅道
MDSセミナー参加者有志
岡山フォーラム参加者有志

複数回の方がおられます
ほか匿名希望の方々
敬称略で失礼します

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

2022年 つばさ主催・共催フォーラムの予定 (2021年12月時点)

6月11日(土)　13:00～17:00
つばさ定例フォーラム
血液疾患～より良い治療とより良い治癒～
会場　　フクラシア八重洲
座長　東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科
矢野真吾先生
総合司会　NPO法人血情報広場・つばさ　橋本明子

7月23日(土)　13:00～17:00　フォーラムin姫路
血液疾患～より良い治療とより良い治癒～
会場：アクリエひめじ
(姫路市文化コンベンションセンター)
座長：国立病院機構 大阪医療センター血液内科
柴山浩彦先生
総合司会：NPO法人血情報広場・つばさ 橋本明子

10月1日(土)　13:00～17:00 フォーラムin京都
血液疾患～より良い治療とより良い治癒～
会場：京都リサーチパーク
座長：京都第二赤十字病院 血液内科 魚嶋伸彦先生

10月16日(土)　13:00～17:00
つばさフォーラムin岡山
血液疾患～より良い治療とより良い治癒
会場：セントラルフォレスト（JR岡山駅前）
座長：岡山大学病院血液・腫瘍内科　前田嘉信先生
協力：岡山造血細胞移植患者会 きぼう 山邊裕子さん
司会：NPO法人血液情報広場・つばさ　橋本明子
講演：藤井伸治先生（岡山大学病院）/松岡賢市先生（岡山大学病院）/藤原英晃先生（岡山大学病院）/淺田　騰先生（岡山大学病院）/西森久和先生（岡山大学病院）/角南一貴先生（岡山医療センター）/遠西大輔先生（岡山大学病院）/鴨井千尋先生（岡山大学病院）
経験口話：宮城 順さん/齊藤治夫さん/斉藤裕子さん/田村英人さん/稲葉恵美さん/後藤千英さん

11月6日(土)　13:00～17:00
血液疾患～基本学習と語り合い･分かち合い
会場：上越文化会館
座長：新潟県立中央病院 血液内科　永井孝一先生
協賛:NPO法人骨髄バンクサポート新潟（齋木桂子さん）
司会：NPO法人血情報広場・つばさ理事長　橋本明子
講演：永井孝一先生（新潟県立中央病院）/植木俊充先生（長野赤十字病院）/桃井明仁先生（新潟県立中央病院）/大杉夕子先生（兵庫医科大学病院血液内科/小寺良尚先生（日本骨髄バンク）
経験口話：宮城 順さん/北村拓也さん/後藤千英さん/田村英人さん/稲葉 恵さん/齊藤治夫さん

◆つばさ支援基金寄付者名簿
2021年8月6日 ～ 2021年12月12日

支援基金は、長期にかかり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おります。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。

石川　淳子
廣瀬　好以
井口　貴美子
星崎　達雄
渡邉　信子
里見　昌彦
山下　昭美
宮川　亜希子
児玉　有子
松本　元延
小川　葉子
松本　元延
下田　智子
木野　豪
内布　洋子
鈴木　公夫
ほか匿名希望の方
敬称略で失礼します

つばさの正会員

―2021年度（2021年6月～2022年5月）の正会員・募集中

つばさは、医療や創薬の「いま」の情報を、血液がん・小児血液腫瘍と向き合っている人々に真っすぐに届けたい、と願って活動しております。フォーラムやセミナーの開催、Newsletterひろばの発行の支え手・正会員への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）

コーヒータイム

順送り

橋本 明子

今年は日本骨髄バンク設立から30年目。稼働宣言日の12月18日に30年記念誌が発行されました。

理事長の提案で、10年史誌、20年史誌に続いての30年史誌では、設立前夜にあたる5年間の「骨髄バンク設立要求運動」を4ページで描くことになりました。社会システムでも治療法の開発でも、それまでの積み重ねが必須。「骨髄移植」という治療法も医療用語も、充分に社会に認知される必要がありました。その認知活動のための時間となったのが、設立前の5年間でした。

しかし若い広報部の職員にとって、30年前も実感がないのに「その前」となるともう大昔。そこで「その5年間を熟知している理事」の私が、ページ編集に協力することになりました。

まず私がしたことは、格納してあった当時の記録・資料を開くことでした。30年間ほぼ封印したままだった段ボール箱、その数の多さ、出した資料（当時の連絡ツールの手紙の山、手作りの会報誌の綴り、記録写真など）が6畳間いっぱいに広がった様子に我ながらしばし圧倒されました。資料には「骨髄バンクがあれば、多くの患者さんを救える」という医師や研究者の講演時の写真、設立の必要性を社会に向けて報せる新聞や雑誌の記事、日本各地で開催された設立呼びかけのシンポジュウムの記録…。私も含めた母たちが「いのち求めて、骨髄バンクを求めて」走り続け、その周辺にたくさんの支援者がいてくれたのでした。

それにしても私は、骨髄バンクはわが子に間に合うのだろうか、という不安で常にいっぱいだったのですが、支援者のほかに私に走る気力と希望を与えてくれたのが「小児がん治療の無償」の制度でした。その医療券を手にしたとき、「ああ、この制度を作ってくれた人たちがいるんだ」と感激しました。やはり何事も、唐突に始まらないし変化もしない。歴史は連綿と「前があり、そして後へ」と人々が織りなす協働の継続、「想いの順送り」だと思います。

骨髄バンク30周年記念誌は、日本骨髄バンクのサイトでご覧いただけます。https://www.jmdp.or.jp/

ALLの会（仮称）ができました

目指すのは、急性リンパ性白血病・ALL 仲間たちとの交流、つばさ支援基金の再興、みんなの再生医療の応援・・・

AYA（16歳、17歳、24歳）期にALLを経験した私にできること、ないですか？期せずしてつばさに、3人の若い人たちが集って来ました。つばさとしては以前から「寛解になって、少し視線を周囲に向けられるようになったALLの患者さん達」にメッセージを発信できるグループがあったらいいのに、と願っておりました。
　いまこのALLの仲間たちは、命に向き合った厳しい経験をチカラに換えていこうとしています。つばさは歓迎して、寄り添っていこうと思います。

ALLの会（仮称）発足にあたって



池田悠輔さん（東京都）

私はいま、28歳です。21歳で海外留学していた時に発症しました。ALLがわかって、急遽留学を中止して帰国し、それからおよそ1年間の化学療法ののち、造血幹細胞移植を受けました。幸運なことに身内にHLA適合者がいて、移植後の経過も良好でした。現在は外資コンサルで日々忙しく働いています。
病気になるととかく不安で、理不尽を感じる時もありますが、「病気になったからこそ」のポジティブな何か、を見つけられたら良いなと思います。いま始めようとしているALLの会にも、そんな想いで参加しました。
2022年はALLを軸とした仲間の輪をどんどん広げたい。どうぞよろしくお願いします！



北村拓也さん（新潟県）

私は17歳でALLに罹患しました。元高校球児として、様々なことに耐えることは日常でしたが、それでも心の支えがなければこの病を乗り超えることはできませんでした。両親や家族を中心に、医療スタッフ、友人からの大きな支えや骨髄バンクからの非血縁者骨髄移植によって自分は生きてきました。この命を輝かせて、35歳となった今、理学療法士として、また大学教員として、そして今つながろうとしているALLの仲間たちとの活動を通して、多くのことに貢献していきたいと思います。



斉藤裕子さん（神戸市）

私は16歳でALLに罹患し、化学療法のみで治療しました。社会復帰してから15年ほどは患者と健常者の宙ぶらりんな中途半端な立ち位置がとても嫌でした。でも、消化不良のままの自分の気持ちとずっと闘いつづけてきて、今やっとこうして同じ病気、同じ世代の闘病仲間が見つかりました。同じ経験、同じ立場というのはとても心強いし、話が通じるのが早いです(笑)。
身内にしつこいくらい訴えても通じなかった苦しみや不安が、ここでは直ぐに皆が共感してくれます。これからもっと新しいALL仲間に会えるのを楽しみにしていますので、そこのあなた！待ってます！

※前号で、宮城順さんのお話を今号に掲載するお約束しましたが、同じ経験をした仲間との語り合いも含めて取材し、次号に掲載予定となりました。また少しお待たせしますが、楽しみにお待ちください。

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、ブリストル・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、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

Bristol Myers Squibb™
ブリストル マイヤーズ スクイブ


命を明日につなぐ。希望は世界中にある。
課題と国境を越えて、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 Johnson&Johnson



KYOWA KIRIN

治験に参加いただける患者さんを
募集しています。
**○MRD陽性の完全寛解または部分寛解の
急性骨髄性白血病（AML）の患者さん
○高リスク骨髄異形成症候群（MDS）の患者さん**
※他にも参加いただくための条件があります。
詳しくは、血液情報広場 つばさ HPの
「治験・新薬・疾患」ページをご覧ください。
http://tsubasa-npo.org/chiken/index.html?reload

