



Newsletter ひろば

2024 年 12 月

Newsletter ひろば 2024 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/

巻頭言	1 P
特集 骨髄異形成症候群：セミナー＜骨髄異形成症候群のより良い治療とより良い治癒＞	2 P
骨髄異形成症候群・MDSとはどのような疾患か-MDSの病態と治療、治療薬開発の状況-	鈴木 隆浩 先生 3 P
MDSに対する移植治療の適応と成績	立花 崇孝 先生 8 P
大学病院連携によるクリニックでの診療：外来診療、訪問診療、在宅輸血	翁 祖誠 先生 14 P
質問とアドバイス	18 P
特集 血小板の病気を知ろう：セミナー＜血小板の病気を知ろうin 山梨＞	22 P
血小板と凝固の基本	大石 沙織 先生 23 P
血小板由来の疾患-今後の治療動向	井上 克枝 先生 28 P
免疫性血小板減少性紫斑病 ITP (immune-thrombocytopenia)	川島 一郎 先生 34 P
骨髄増殖性腫瘍 MPN(Myeloproliferative neoplasms)	桐戸 敬太 先生 40 P
質問とアドバイス	46 P
セミナー「血小板の病気を知ろう」に参加して	MPN-JAPAN 滝 香織 さん 47 P
「共に生きる尊さ」を心に-家族、命、仲間たちのこと	りょうくんパパ さん 48 P
つばさ支援基金	50 P
長期闘病に寄り添うⅠ：検査技師から移植コーディネーターになって	清水 雅代 さん 52 P
長期闘病に寄り添うⅡ：仲間と共に、楽しい会をしよう-これまでも、そしてこれからも	吉岡 邦彦 さん 56 P
長期闘病に寄り添うⅢ：楽しいこととしてます！-夏、青空、パーベキュー、乾杯、そして笑顔	長谷川 万寿弥 さん 58 P
つばさ主催・共催フォーラム	60 P
正会員のページ	61 P
コーヒータイム：残される言葉	橋本 明子 61 P
広報のページ	62 P

巻頭言

NPO 法人血液情報広場・つばさ 理事長 橋本 明子

○特集・骨髄異形成症候群

セミナー「骨髄異形成症候群のより良い治療とより良い治癒」(24年6月29日)より

疾患と治療について、基幹病院と地域クリニックの連携、訪問診療と在宅輸血など、先生方の解説と質疑応答でのアドバイスを共有してください。

○特集・血小板の病気を知ろう

セミナーin山梨「血小板の病気を知ろう」(24年6月8日)より

血小板とはどのような存在なのか、そしてその果たす役割、増える疾患と減ってしまう疾患を合わせて理解することのでかったことなど、掘り下げて学ぶことができました。

○長期闘病に寄り添うⅠⅡⅢ

倉敷中央病院のHCTCの清水さん、島根県立中央病院の「むくの木」の吉岡さん、むくの木のイベントに参加する人々たちの笑顔が写真やポスターで映えています。

セミナー「造血細胞移植の現在とこれから」in倉敷中央病院を吉岡さん達が聴きに参加し、むくの木の夏のイベントには清水さんも応援で駆けつける等、交流の様子も再現されています。

お報せ…つばさ支援基金Ⅱが企画開始
真性多血症、本態性血小板血症の一定条件に合う患者さんへの経済支援が行われます。

つばさ支援基金の趣旨に賛意が寄せられたことから、真性多血症、本態性血小板血症の患者さん対象に経済支援の企画が開始しております。

ひろば前号(24年7月号)の支援基金のページでは、発行少し前に開催された「血小板の病気を知ろう」で医療費の高さについて率直に述べたAさんの実情をもとに、「経済弱者の支援の必要性」をお伝えしました。これについて理解と賛同が寄せられ、つばさとしてはそれをしっかり受け止め、2025年の遅くとも3月からはつばさ支援基金Ⅱとして助成する準備を始めました。

助成の条件、給付の申し込みフォーム、問い合わせ方法などは現在整理中。追ってつばさのサイトなどで公開します。

※つばさ支援基金のページを参照ください(P.50)

— 2024年6月29日開催 —

セミナー＜骨髄異形成症候群のより良い治療とより良い治癒＞



疾患の詳細解説と最前線の治療、MDSと造血幹細胞移植の実際、基幹病院と地域のクリニックとの連携医療、在宅で対応されている輸血や診療、輸血を受け続けている星崎さんと移植でMDSを克服した後藤さんの経験、長期闘病者の声（相談電話）を受け止め続ける立場からのアドバイスをご紹介します。

●鈴木隆浩先生 座長としてプログラムの企画と講師ご人選をお願いし、基本解説「MDSはどのような疾患か」MDSの病態と治療、治療薬開発の状況」でご講演いただきました。質疑応答の進行とアドバイスを願いました。



●立花崇孝先生 「骨髄異形成症候群のたいせつな治療の造血幹細胞移植の実際」をお話いただきました。「われわれも頑張るから、患者さんも頑張る」と熱いメッセージが満載です。



●翁祖誠先生 「大学病院連携によるクリニックでの診療（輸血、化学療法）」やぐちメデイカルクリニックは、暮らしながらのがん長期闘病に寄り添う地域医療の可能性を拓き続けます。



●大橋晃太先生 「訪問診療と在宅輸血の実際」ご講演の大橋先生はトータス往診クリニック院長です。往診・在宅輸血の草分け的クリニックは2016年に開設されました。在宅診療／輸血のネットワークNPO血液在宅ねつと代表世話人。※1



●荒木光子さん 元国立がんセンター中央病院・造血幹細胞移植病棟の看護師長さん。今は日本対がん協会のがん相談ホットラインに相談員としてご参加中です。つばさのセミナーではいつも会場スタッフとしてご参加いただいております。※2



●星崎達雄さん 赤芽球癆の発症から15年目。MDS連絡会を起ち上げて仲間の皆さんと語り合い・分かち合いを続けてきました。輸血を受けながら体調を維持しつつ、今回のセミナーにはZOOM参加で笑顔をみせてもらいました。



●後藤千英さん 骨髄異形成症候群を非血縁移植で治して、今はつばさの理事としても元氣にご活躍です。

質疑応答の中で「髪の毛がふさふさのまま移植を受けるのがMDSの特徴（立花先生）の写真も掲載しましたので、移植中の後藤さんと囲む医療者やご家族の笑顔も併せてご覧ください。※3



これまで大橋先生、荒木さん、後藤さんにご登場いただいた記事は、つばさのサイト<http://tsubasa-npo.org/>の「Newsletter」でお読みいただけます。

※1 大橋先生の在宅輸血はひろば2008号で、「在宅ねつ」は2108号に掲載。つばさのサイトで是非ゆとりとお読みください。

※2 荒木さんのインタビュー記事はひろば2010年12月号掲載です。

公益財団法人日本対がん協会のがん相談ホットラインは03-3541-7830です。

※3 後藤さんの記事は2023年7月号のActivity、2021年08号のMessage、2020年8月号のActivityでお読みいただけます。

特集：骨髓異形成症候群



骨髓異形成症候群・MDS とはどのような疾患か —MDS の病態と治療、治療薬開発の状況—

北里大学医学部血液内科

鈴木 隆浩 先生

はじめに

本日の講演では、骨髓異形成症候群（MDS：Myelodysplastic syndromes）がどのような疾患か、MDS はどのように診断され、どのように治療されるのかについて説明します。

どのような疾患か

骨髓異形成症候群という病名は日本語としても難しく、初めて聞いた時になかなか理解できないところがあると思います。MDS は血液を作る種になる造血幹細胞あるいは造血前駆細胞の遺伝子に突然変異が入った病気である、といえます。

この突然変異が発生した細胞は、白血病の腫瘍細胞ほどではないものの、生き残りやすくて増えやすいという特徴があります。そのためにMDSは知らないうちに徐々に進行し、気が付いた時には骨髓中の多くの細胞がMDSの異常細胞に置き換わっていることになります。

MDSの異常細胞は増えるという特徴があるといいましたが、もう1つ、細胞が正常に成熟できないという特徴があります。本来造血幹細胞は赤血球、白血球、血小板になるなど、いろいろな細胞にならねばならないわけですが、この機能が大きく落ちてしまいます。また、一部の細胞は途中で死んでしまいます。例えば1個の細胞から本来100個の赤血球ができるはずであるところ、1個の細胞か

ら10個くらいしかできない、などということが起きてしまうわけです。さらに、MDSの異常細胞はたとえ赤血球や白血球になれたとしても機能が中途半端で、成熟した細胞としての働きが不十分、などの特徴があります。

つまりMDSとは、造血幹細胞に突然変異が発生して細胞が腫瘍化した腫瘍性疾患です。そして腫瘍細胞は自分自身がうまく血液細胞になることができない上に、自分自身が増えることで正常細胞を駆逐してしまうため、全体の造血能力が低下する疾患だということになります。赤血球の元になる赤芽球、血小板の元になる巨核球、白血球の元になる骨髓系細胞などが皆おかしくなると、血液の数が減ってしまう上に、機能も異常ですから貧血症状や肺炎を繰り返すなどの症状が起りやすくなります。図1と図2にMDSと正常造血についての説明をまとめました。

さて、MDSは腫瘍です。白血病も腫瘍です。では、MDSと白血病は何が違うのでしょうか？両者は造血細胞の腫瘍という点では同じですが、2つには微妙な差があります。まずMDSですが、MDSは見かけ上、ゆっくりくすぶって増えるように見えます。一方で白血病は、通常異常細胞が急速に際限なく増えます。白血病は1個の異常細胞が短期間で2個、4個、8個、16個・・・と短期間で急速に増えます。一方MDSは見かけ上くすぶって増えるように見えます。増え方はゆっくりであり、あるところで増

殖が止まったように見えることもあります。これがMDSの腫瘍細胞の特徴です。また、さきほど述べたようにMDSでは成熟血球を作る能力が低下しています。一方で白血病は、成熟血球を作る能力が低下どころか全く作れません。さらにMDSと白血病では抗がん剤の利き具合がちがうとされています。白血病は一部の方では抗がん剤がよく効いて根治が期待できます。しかし、MDSの腫瘍細胞は抗がん剤には抵抗性があることが多く抗がん剤だけで治すのは困難です。MDSと白血病にはこのような違いがあります。では、MDSと白血病のこのような差は何故生じているのでしょうか？これ

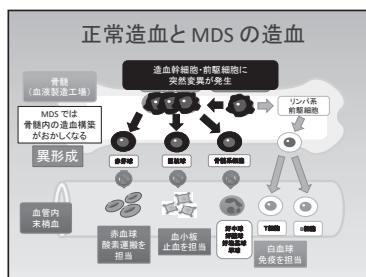


図 2

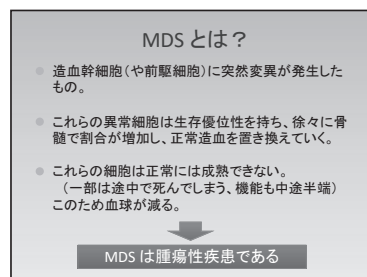


図 1

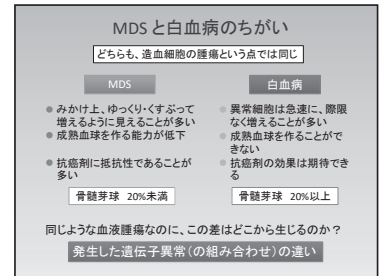


図 3

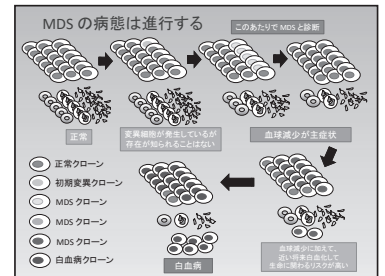


図 4

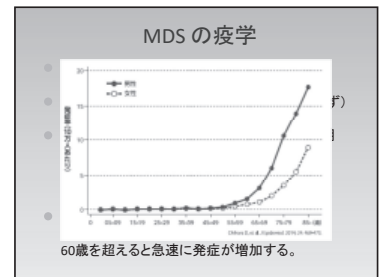


図 5

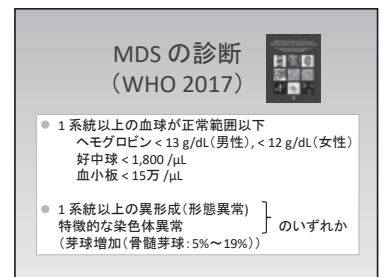


図 6

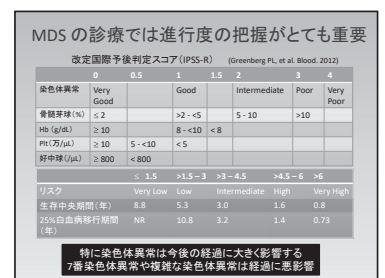


図 7

は突然変異を起こした遺伝子の違いのためだろうと考えられています。ある遺伝子がおかしくなったらMDS、別の遺伝子がおかしくなったら白血病になるのではないかと考えられています（図3）。

MDSは残念ながら徐々に進んでいきます。MDSの進行を図4に表してみました。MDSはある細胞に突然変異が発生することで始まります。しかし、最初の突然変異では異常細胞の性格は大人しく、細胞があまり目立って増えることはありません。つまり、この状態では異常細胞は存在するものの、その存在に気付くことはありません。この状態では健康な人として普通に生活していることになります。

しかし、異常細胞には徐々に突然変異が積み重なっていきます。そうすると突然変異が入った細胞は少しずつ悪性度が上がります。悪性の細胞が増えると徐々に骨髄の状況も悪くなり、正常の赤血球数、白血球数、血小板数が減っていきま

ことになります。そして悪性化（突然変異の蓄積）がさらに進行すると白血病と同様の悪性細胞（芽球）が末梢血にも顔を出すようになってきます。そして最終的には急性白血病の状態になるわけです。ですから、MDSは正常と白血病の間にある存在であり、突然変異の蓄積によって最後に白血病化のスイッチが押されて白血病になる、ということをご理解いただけたと思います。

MDSは段階によって状況が異なります。早い段階で見つかった患者さんはまだ突然変異はそれほどでもなく腫瘍細胞の勢いは強くありませんが、血液が減ったことで貧血や感染症など生活に差し支えるのが一番の問題点といわれています。一方でもう少し進んでしまうと、血球減少はもちろんありますが、白血病の一手手前で近い将来に白血病になって命にかかわるリスクがある、という問題を抱えることになります（図4）。

MDSの罹患率は年間10万人あたり2人から3人といわれていますが、実際もう少し多いはず。そして、MDSの

診断

原因、つまり遺伝子が突然変異を起こす原因は残念ながら今でも分かっていません。ただし加齢が原因になるのは明らかです。また、癌化学療法が原因になることもよく知られています。すなわち他の癌で抗がん剤を使った場合や放射線による治療は確実にリスク因子になります。また、MDSは高齢者の病気ともいわれていて、60歳を超えると急速に発症が増加します。診断年齢の中央値は65歳です。図5にあるように60歳まではあまり発症しませんが、60歳を超えると発症率が突然上がり、70歳代80歳代で急速に増えていきます（図5）。あと、この病気は不思議なことに男性に多いのが特徴です。

診断基準は2つです。2017年にWHO（世界保健機構）が定めたものですが、まずヘモグロビン、好中球、血小板のどれかが減っている必要があります。そして、もう1つの条件として、骨髓検査で1系統以上の血液細胞で形がおかし

いことが挙げられます。これらの二つの条件を満たせば、基本的にMDSの診断となります。その他、特定の遺伝子異常を認めた場合にもMDSの診断となります（演者注…講演後にWHOの新バージョンが確定し、染色体異常ではなく、特定の遺伝子異常を認めた場合にMDSは診断されることになりました）（図6）

診断がつくと次は進行度の把握をおこないます。染色体異常の種類や骨髓の中の芽球数は白血病化の指標になります。またヘモグロビン、血小板、好中球がどのくらいあるかも進行度に関係します。これらを点数化することで進行度が把握できます。通常は改定国際予後判定スコアIPSS-Rと呼ばれる表を元にスコアを算定します（図7）。

判定スコアでの数値が合計で1.5以下であればリスクは少ない、超低リスクと判断します。逆に合計6点をを超えてくるとリスクは非常に高い、超高リスクということになります。一般に超低リスク〜低リスクでは、まだ病気は大人しい状態です。リスクが高くなると白血化が問

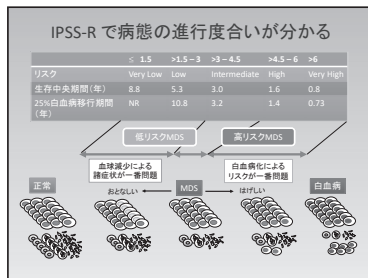


図 8

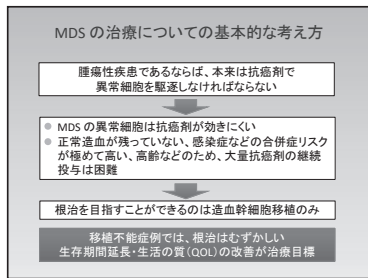


図 9

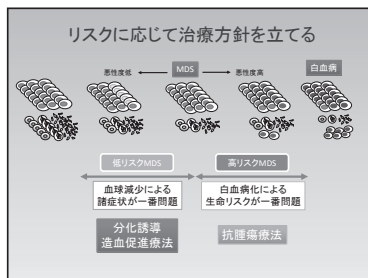


図 10

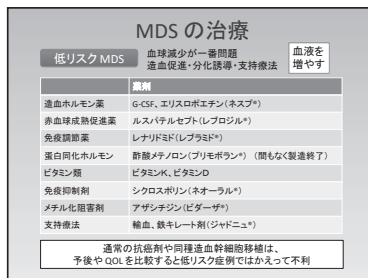


図 11

腎臓からこのホルモンが出てきて骨髄の中に入ると赤血球が増えるという仕組みです。この薬は元々は腎臓病の患者さんに使われてきた薬ですが、MDSでもエリスロポエチンがあまり増えてないタイプの患者さんでは、ネスプ（これはエリスロポエチン製剤の一つです）を注射すると赤血球が増えることがわかっていきます。輸血依存から離脱したり、輸血が始

題になってきて、病気が進んだ状態といえます。私たちは初診時には必ずこまめに診断して、今後の治療方針を決めていきます（図8）

最初に説明したようにMDSは腫瘍です。したがって、MDSは抗がん剤で異常細胞を駆逐すべき疾患であると言えます。しかし、実際には抗癌剤を十分に使うことができないことがほとんどです。

その1つ目の理由として、MDSの異常細胞は抗がん剤が比較的効きにくいという特徴があります。つまり見つかった時には、異常細胞には既に突然変異がかなりたくさん存在していて、抗がん剤が効きにくい可能性が高いということです。そしてもう1つは、実はこの理由の方が大きいのですが、MDSは進行が遅く、発見された時には骨髄の多くがMDSの異常細胞に乗っ取られているような状態になっていることが多く、正常な血液が十分に残っていないため感染症や出

血などの合併症リスクが非常に高いことが挙げられます。また患者さんは高齢者が多く、高齢者に大量の抗がん剤を投与すること自体そもそも難しいことが挙げられます。これらのことから、現時点では残念ながら化学療法だけではMDSは根治が目指せないと考えられています。

唯一の根治療法は一回の大量化学療法で根治を目指す造血幹細胞移植のみです。しかし、高齢者では造血幹細胞移植は困難な場合が多いため、このような患者さんに対しては、できるだけよい状態で生活していただくことを目指して治療方針を立てていくことになります（図9）。

治療方針はリスクを考慮した上で立てていきます。低リスクのMDS患者さんは血球減少による症状が問題になりますので、血液を増やすことを主眼に治療方針を立てます。一方で高リスクは白血病の一手手前ですから、腫瘍細胞をやっつける目的で抗腫瘍療法を用います（図10）。

ここからは、MDSに用いられる薬剤について説明します。

低リスク患者さんの治療は血球を増や

すことが最大の目標です。ちなみに根治療法の造血細胞移植はどうか、と思われるかもしれませんが、低リスクMDSの患者さんは比較のお元気で、普段の生活ではほぼ問題がありません。造血細胞移植は治療合併症の多いとても強い治療ですから、移植に進んだことでもかえって寿命を縮めてしまうリスクがあります。ある海外の研究で、低リスクで移植をいきなりやるか、あるいは悪くなるまで移植は待った方がよいか、を統計的に計算したものがありません。それによると、低リスクでは移植は早まらない方がよい、病気がある程度悪くなるまで待つても大丈夫という結果になっています。そのような理由もあって、私たちは特別な事情が無い限り基本的には低リスクのMDS患者さんに移植は行っていない。薬による治療法の1つは造血刺激療法です。エリスロポエチン（商品名ネスプ）という赤血球を増やす薬剤、G-CSFという白血球を増やす薬剤が使われます。また6月（2024年）には新薬のルスポエチン（商品名レプロゾル）

が使えます。図12にありますように、腎臓からこのホルモンが出てきて骨髄の中に入ると赤血球が増えるという仕組みです。この薬は元々は腎臓病の患者さんに使われてきた薬ですが、MDSでもエリスロポエチンがあまり増えてないタイプの患者さんでは、ネスプ（これはエリスロポエチン製剤の一つです）を注射すると赤血球が増えることがわかっていきます。輸血依存から離脱したり、輸血が始

が使えるようになりました。特殊なタイプのMDSではレナリドミドという骨髄腫でも使う薬がとてよく効きます。

蛋白同化ホルモンとしてプロモボランという男性ホルモン薬を使う場合がありますが、残念ながらことに発売元の都合で間もなく製造終了となります。プロモボランはMDSだけでなく再生不良性貧血でよく使われる薬剤であるため、かなり問題になっています。

またビタミンKやビタミンDが効くことがあります。シクロスポリンは本来再生不良性貧血で用いられる薬剤ですが、MDSでも効く場合があります。アザシジン（商品名ビダーザ）という薬を使うケースもあります。その他、必要に応じて輸血もおこないます。輸血によって体内に鉄がたまりますが、その時には鉄キレート薬を用います（図11）。

ここからは、薬剤の中で重要なものをいくつか詳しく説明します。

まずエリスロポエチンです。エリスロポエチンは貧血の時に腎臓で作られるホルモンで、この働きで赤血球を増やすことができます。図12にありますように、腎臓からこのホルモンが出てきて骨髄の中に入ると赤血球が増えるという仕組みです。この薬は元々は腎臓病の患者さんに使われてきた薬ですが、MDSでもエリスロポエチンがあまり増えてないタイプの患者さんでは、ネスプ（これはエリスロポエチン製剤の一つです）を注射すると赤血球が増えることがわかっていきます。輸血依存から離脱したり、輸血が始

が使えるようになりました。特殊なタイプのMDSではレナリドミドという骨髄腫でも使う薬がとてよく効きます。

蛋白同化ホルモンとしてプロモボランという男性ホルモン薬を使う場合がありますが、残念ながらことに発売元の都合で間もなく製造終了となります。プロモボランはMDSだけでなく再生不良性貧血でよく使われる薬剤であるため、かなり問題になっています。

またビタミンKやビタミンDが効くことがあります。シクロスポリンは本来再生不良性貧血で用いられる薬剤ですが、MDSでも効く場合があります。アザシジン（商品名ビダーザ）という薬を使うケースもあります。その他、必要に応じて輸血もおこないます。輸血によって体内に鉄がたまりますが、その時には鉄キレート薬を用います（図11）。

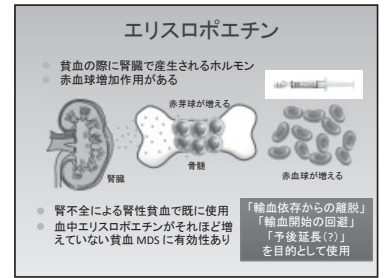


図 12

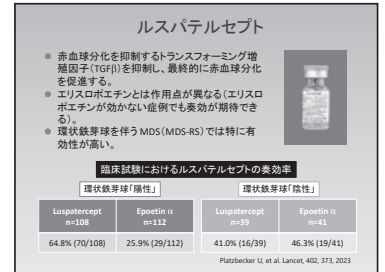


図 13

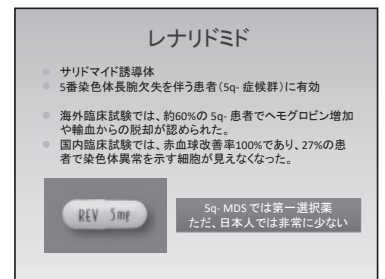


図 14

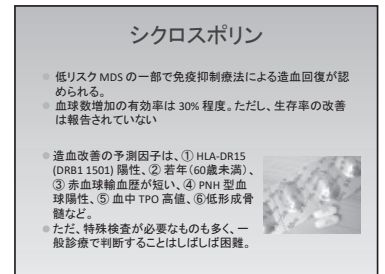


図 15

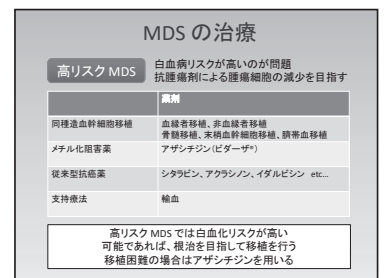


図 16

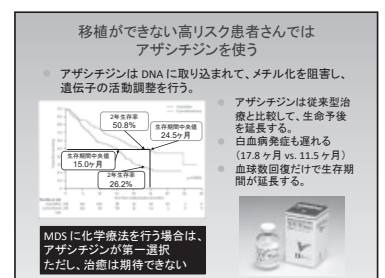


図 17

まるのを遅らせたり、予後も延長されそうだという報告が出ています(図12)。

ルスパテルセプトは最近の最も大きな話題だろうと思います。ルスパテルセプトという薬剤は、赤血球になるのを抑える TGFβ という物質を抑えます。ちょっとややこしいですが、赤血球が増えるのを抑える作用を抑制しますので、最終的に赤血球を増やすことになります。エリスロポエチンとは作用点異なりますので、エリスロポエチンが無効だった患者さんでも、効く可能性があるといわれています。ルスパテルセプトは環状鉄芽球を伴う MDS で特に有効性が高く、このタイプの MDS の治療ではルスパテルセプトが第一選択になっていくと思います。

ルスパテルセプトとエリスロポエチンの効果を比較した臨床試験の結果によると、環状鉄芽球がある患者さんでは、ルスパテルセプトの有効性は65%、エリスロポエチンは25%であり、ルスパテルセプトがとても良く効いています。このため、環状鉄芽球がある患者さんにはルス

パテルセプトが第一選択になると思います。しかし、環状鉄芽球がないタイプではエリスロポエチンとルスパテルセプトの有効性はほぼ同等と考えられますので、環状鉄芽球がない患者さんにはどちらを使うか、悩ましいところですね。このような場合は、費用の問題などもありまので、患者さんと主治医との間でよく検討してどの薬をつかうか判断してもらえればと思います(図13)。

レナリドミドは以前からある薬で、5番染色体の異常である5q マイナス染色体があるタイプの患者さんには非常によく効きます。ただ日本人にはこのタイプの MDS がなぜか少なく、私たちの病院でもこれまで1人か2人です。一方で欧米には多いという特徴があります(図14)。

シクロスポリンは免疫抑制薬で、再生不良性貧血でよく使われている薬です。MDS の一部には再生不良性貧血と似たような機序で発症するものがあるように、シクロスポリンが効くことが判っています。対象になるのは低形成骨髄といわれる状態の患者さんで、骨髓検査で細

胞があまりないような患者さんです。有効率は30%を超えるくらいと言われています。シクロスポリンは MDS に対して保険適用にはなっていませんが、条件に合った患者さんの場合、担当の先生から使ってみようという提案があるのではないかと思っています(図15)。

一方、高リスク MDS は既に遺伝子異常が進行していて比較的悪性度が高くなっていますので、白血病になるリスクが高いのが問題ですから、抗がん剤を第一選択にします。年齢、ドナーの問題、合併症の有無などの条件をクリアした患者さんでは、根治を目指して移植をおこなうのが現時点でのコンセンサスです。これらの条件が合わず、移植ができない場合はアザシチジンを用いるのが現在の標準治療とお考えください(図16、17)。

つまり高リスク患者さんでは、移植あるいはメチル化阻害薬のアザシチジンを用いる、そして必要に応じて輸血を行うということになります。アザシチジンが使いにくい、あるいは効かなくなった患者さんにはシタラビン、アクリン、イダルビシンな

どの従来からある一般的な抗がん薬を使って治療していくことになります(図16)。

図17はアザシチジンと従来型最良治療で予後を比較した臨床試験の結果を示していますが、2年後の生存率はアザシチジンが50%、一般の普通の治療では25%くらいでおおよそ倍の差がついたことが報告されています。生存期間の中央値は15ヶ月が24.5ヶ月に伸びています。高リスク MDS で生存期間を延ばすことが証明された薬剤はアザシチジンしかないので、高リスク患者さんに対しては、アザシチジンが推奨されています。ただ、残念ながらアザシチジンでも根治は期待できません。

以上のことから MDS の治療薬をまとめると、血液を増やすための薬としては造血ホルモン、ルスパテルセプト、蛋白同化ホルモン、ビタミンK、ビタミンDがあり、これらは主に低リスクの患者さんに使います。また一部の患者さんでは免疫抑制剤のシクロスポリンやレナリドミドが選択されます。高リスクの患者さんを含め抗がん剤を使わなければならな

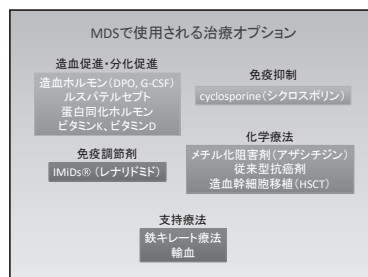


図 18

現在の MDS の治療方針

基本的には、リスクによる層別化を行い選択する

	低リスク	高リスク
造血ホルモン (DPO, G-CSF)	S (DPO) CO (G-CSF)	
赤血球成熟促進薬 (ルスバルセプト)	S (MDS-RS) CO (non-MDS-RS)	
蛋白同化ホルモン (アリモラン)	CO	
ビタミンK、D	CO (優待)	
免疫抑制剤 (シクロスポリン)	CO (優待)	
IMiDs (レナリドミド)	S (del(5q))	
メチル化阻害剤 (アザシチジン)	CO	S
化学療法 (従来の抗がん剤)		CO
造血幹細胞移植	CO	S
支持療法 (輸血・鉄剤療法)	S	CO (鉄剤)

S (standard): 標準的治療 CO (clinical option): 選択可能

図 19

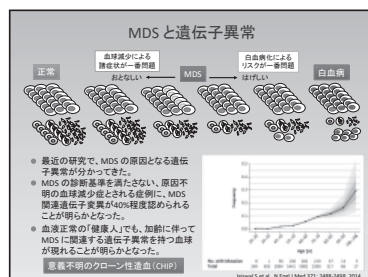


図 20

まとめ

病 態

- MDSは造血幹細胞に発生した突然変異による腫瘍。
- 知らないうちに徐々に骨髄中で増えていく。
- 異常細胞は十分に成熟血球が作れず、一方で正常血液は抑制されるため、血球減少が主症状となる。
- 血液の形態と機能どちらも異常になる。
- 突然変異が蓄積して、時間が経過すると白血病に進行する。

● 遺伝子異常を持った異常血液細胞は血球減少の前から潜在している場合があり、さらに「健康人」でも加齢に伴って、「MDS 性異常細胞」を持つ確率が高くなっていく。

図 21

まとめ

診 断

- 形態異常と芽球の増加、染色体異常で診断される。
- 血球減少が主症状の低リスク MDS と、白血化によるリスクが主症状の高リスク MDS に分けられる。

治 療

- 低リスク症例では「造血促進」治療、高リスクでは「抗腫瘍剤」による治療が行われる。
- しかし、根治を目指すのは造血幹細胞移植のみ。
- 移植が困難な場合、生活の質と生存期間の延長を目標に治療を行う。
- 有効性の高い薬剤開発が求められている。

図 22

い時には、アザシチジンあるいは従来型の抗がん薬、そして造血幹細胞移植が可能であれば移植へと進むのが現在の日本における標準的な治療方針です。支持療法の一つとして輸血をおこないますが、その輸血で鉄が溜まってしまえば鉄キレート療法をおこなう必要があります(図18、図19)

MDSの発症経過について、10年前にとっても大きな発見がありました。MDSは最初に1個の突然変異が発生し、そこから第2、第3、第4・・・の突然変異が入るうちに悪くなっていく、と述べましたが、最近の遺伝子研究でMDSと診断される前の「原因不明の血球減少」とされている段階の患者さんの中にMDSと同じような突然変異が存在することが分かりました。さらに、これがなかなか衝撃的ですが、血球減少のない正常の健康人と思われる人でも、歳を取ってくるとMDSの突然変異が血液細胞に発生していることが明らかになってきました。50歳までは突然変異を持つ人は多くありませんが、60歳になるとなんと20人

に1人はMDSの突然変異を持っています。70歳になると10人に1人が変異を持つことが分かりました。このような現象は意義不明のクローン性造血(CHIP)と呼ばれます。このような説明を聞くと、少し怖く感じるかもしれませんが、幸いなことに、突然変異があっても本物のMDSに進行するのは年間1%に過ぎないと言われています。このCHIPの存在は、MDSや白血病が高齢者に多いことの理由の一つだと考えられています(図20)。

まとめ

MDSは遺伝子突然変異による腫瘍であり、異常細胞は知らないうちに増えていきます。その異常細胞は十分に血液細胞をつくることができず、また、異常細胞が増えることで正常造血が抑制されるとさらに正常な血液が減っていきます。MDSでは突然変異のために細胞の形と機能の両方が異常になりますが、突然変異が蓄積して時間が経つと悪性化が

進行し、最終的には白血病になります。突然変異をおこしたMDSの種となる細胞は健康人の中にも存在し、歳を取ると誰しもがこの細胞をもつリスクがあることも分かっています(図21)。

MDSは形態異常と染色体異常などで診断され、低リスクと高リスクに分けられます。低リスクでは造血促進治療、高リスクでは抗がん薬で治療します。ただ残念ながら治療が目指せるのは移植のみです。患者さんが持つ年齢などの条件によって移植が難しい場合は、生活の質と生存期間の延長を目的とした治療をおこないます。

治療の現況はここまで述べた通りですが、さらに有効性の高い薬剤の開発が求められているのがMDSの状況です(図22)。

2024年6月29日 特集セミナー「骨髄異形成症候群のより良い治療とより良い治療」で収録



特集：骨髄異形成症候群



MDS に対する移植治療の適応と成績

神奈川県立がんセンター血液・腫瘍内科（血液）

立花 崇孝 先生

はじめに

神奈川県立がんセンターは1985年に神奈川県内で最初の成人の同種造血幹細胞移植をおこないました。図1の左はその骨髄移植の実施開始が載った新聞記事です。骨髄移植の成功が新聞で報道される、という当時はそんな時代でした。その頃は神奈川県立がんセンターという名称でしたが、骨髄移植に成功、1ヶ月で正着確認という今の移植ではもう当たり前になっていることがニュースになったわけです。その頃は移植されたドナーの細胞が患者さんに定着することが特に大事でした。記事では6月移植で来年早々退院の見込み、と書いてありますからつまり半年以上入院していたということになります。40年くらい前の話です。

図1の右はその患者さんの経過表です。熱が出たとか、骨髄検査の結果がどういう状況か等ですが、現在も私のパソコンのデスク上にこの患者さんの経験は記録として保管しています。（図1）

骨髄移植の歴史と現在

移植技術の発展史もたいせつだと思えますので、骨髄移植医療の歴史に触れてみます。骨髄移植は図2の写真のドナル・トーマス先生が1956年に始めました。トーマス博士は1991年にノーベル医学生理学賞を受賞されました。日本で骨髄移植を始めたのは1974年、それから約10年経って神奈川県立がんセンターでようやく移植1例目がおこなわれたことになりました。その後骨髄移植バンク（骨髄移植推進財団）が稼働する1991年まではHLAが一致するきょうだい間だけで移植が可能でした。図1の記事中の写真は当時（2000年）の神奈川県立がんセンターの無菌室です。その後は無菌病棟ができて、今はさらに病床が拡張されて、新病院へと拡張されております。（図2）

神奈川県立がんセンターは横浜のやや西部に位置し、主に移植センターとして機能しています。鈴木先生がおられる北

里大学、横浜や神奈川の三浦半島の方からも骨髄移植適用の患者さんが当院に紹介されて来ます。（図3）

骨髄移植は非常に進歩している領域だと思います。図4は神奈川県立がんセンターの移植動向です。1985年の1例目から2023年くらいまで1年単位で移植が急速に増えて、今は1年間でおよそ70数例の造血幹細胞移植がおこなわれております。年齢でも大きく向上しました。1985年は20代から30代くらいまでしか移植はできませんでしたが、移植可能年齢は40代になり50代になり、現在は72歳（図5の棒グラフ上部）まで可能となっています。（図4）



図 1

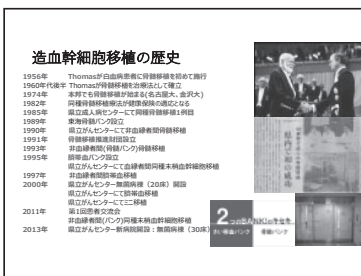


図 2

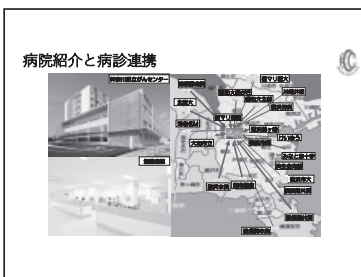


図 3

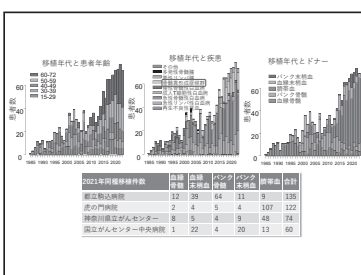


図 4

MDSと移植

MDSの患者さんは年間10例から20例近くが造血幹細胞移植を受けております。移植全体で最も多いのは急性骨髄性白血病、そして急性リンパ性白血病の患者さんです。ドナーは前述の通り1980年代〜90年までは血縁者しかいなかったわけですが、骨髓バンクが稼働して少しずつ非血縁移植ができるようになり、近年は当院でも臍帯血のドナーソースを使って移植がおこなわれるようになってきております。(図5)

図6下は2021年の病院ごとの統計です。全国で一番多く移植をおこなったのが都立駒込病院・135例、虎の門病院・122例、当県立がんセンターが74例です。ドナーソースでは駒込病院は骨髓バンクからの移植が最多、虎の門病院は臍帯血が最多です。県立がんセンターも多いのは臍帯血移植です。何が多いかは病院によって何を得意とするかという移植チームの事情によると思います。(図

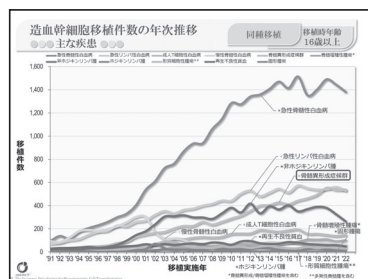


図5

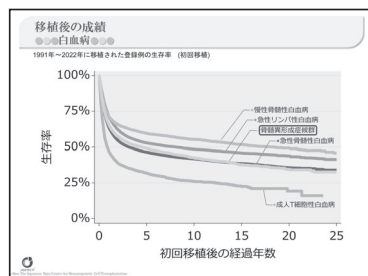


図6

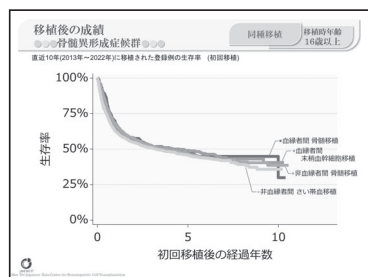


図7

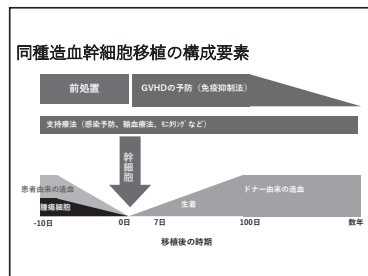


図8

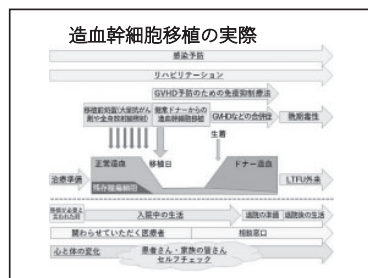


図9

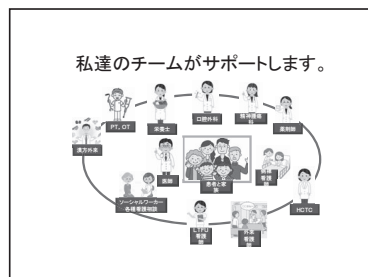


図10

6)

ドナーソースによる移植成績の実際は、近年はほぼ同列になっている、といえます。しかし確かに当初は、使われるドナーソースによって違っていているという特徴がありました。図7は全国のデータ(1991年から2022年くらいまで)

です。移植は急性骨髄性白血病が最も多く、次が急性リンパ性、3番目くらいに骨髓異形成症候群です。ご覧のようにMDSの患者さんの移植数は年々、全国的に増えていきます。これはやはり全体に移植年齢が上がっていることが主な要因だと思えます。疾患別の移植成績では慢性骨髄性白血病が一番上で、次が急性リンパ性白血病、そして骨髓異形成症候群は急性骨髄性白血病とあまり大きな移植成績の差がありません。これには患者さんの容態のリスクなど条件がいろいろありますので、一概にどちらの疾患が成績がよい、とは言えないと思います。

では骨髓異形成症候群の成績を見てみます。ドナー別に血縁、臍帯血、骨髓バンクとすべて成績が出ていますが、どれ

をとっても変わらないといって良いかと思えます。10年前〜20年前の臍帯血移植は合併症が多いなどのネガティブなイメージを持たれている方も多いかもしれませんが。しかし今は臍帯血も移植成績良くなってきていて、基本的にはドナーソースによっての差はないとご理解いただければと思います。(図7)

造血細胞移植では前処置として、MDS患者さんの病的細胞や白血病細胞などの無効造血細胞を放射線や強い抗がん剤で破壊します。しかし破壊してしまうと血液が作られなくなってしまうので、ドナーさんの骨髓液や抹消血や臍帯血から採った造血細胞を移植します。すると早ければ3週間、通常は1ヶ月くらいで患者さんの血液がドナーさんの血液に置き換わります。それが造血幹細胞移植の基本的な治療の仕組みです。(図8)

しかし移植の原理そのものはシンプルですが、移植のために使う抗がん剤が強かったり、GVHDといわれる拒絶反応が起きることがあります。GVHDはずっと続くこともあり、中には慢性化す

ることもあります。(図9)

そこで移植の前後はずっと感染に注意しますし、入院中はいろいろな種類の看護師さん、薬剤師、栄養士、リハビリ、歯科口腔ケアなどいろいろなコ・メディカルをサポートが必要です。また患者さんのご家族のサポート支援も必要です。1人の患者さんの治療には主治医1人だけでなく多くの医療者が携わっています。HCTCは骨髓バンク、臍帯血バンク、家族からの移植のためのコーディネーターさんです。そして入院中は病棟の看護師さんがつきっきりでケアを続けます。移植中はとても体力が落ちますので、移植後はリハビリが必要です。そしてまたうまくいって退院しても急に仕事は無理で、ゆっくり回復してもらうように例えば外来のフォロー体制もしっかり作られています。(図10)

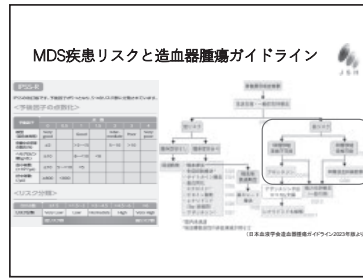


図 14

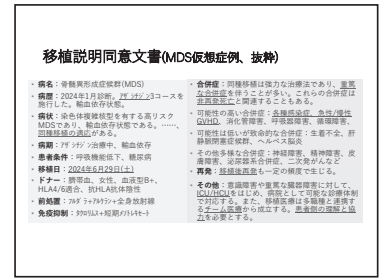


図 11

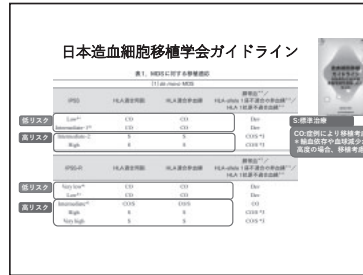


図 15

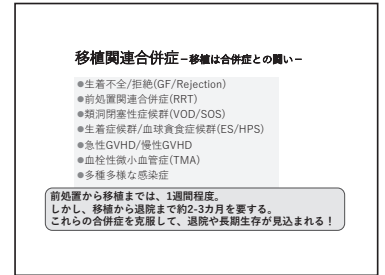


図 12

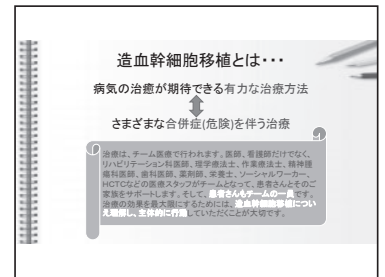


図 13

図11は私が実際に移植患者さんに用いている説明同意文書の一部を抜粋したものです。病名、治療としてアザシチジン投与をした、高リスクなので移植をした方がよいという移植の適用など、本当に説明が多くなります。移植日、ドナーソースの条件、前処置、抗がん剤や放射線、GVHD予防、免疫抑制剤などなどの治療レジメンの説明があります。図の右側にスペースを多く取っている問題が合併症です。移植の入院は3ヶ月です、と私は説明しておりますが、やはり3ヶ月間は合併症が多く出ます。合併症が非再発死亡という表現になっていますが、命を

奪ってしまう合併症があることが移植医療の最大の負の一面です。(図11)
残念ながら移植をしても再発はあります。移植をしたら治ることは移植治療の魅力ではありますが、100%治るかというところもいかず、一部は再発してしまいます。なによりこの治療法は簡単ではありません。ICU／HCUは集中治療室ですが、合併症が重くなると人工呼吸機を使ったり、透析をしたりというケースも多くなっているのです。以上のような移植の状況を多職種と連携するチーム医療として患者さんとそのご家族を支えます、というメッセージとし

て説明しております。(図12)
移植には感染症などの様々な合併症が伴い、時にそれが重篤化すると命に関わります。そのために移植前処置の放射線と抗がん剤はから移植まではわずか1週間です。ただその後の移植をしてから退院までは早くても2ヶ月から3ヶ月くらいかかります。この間ずっと発熱、下痢、食欲不振、吐き気などのいろいろな症状と付き合いながら入院を続けます。移植は完治するということと、少し都合の良い解釈になるかもしれませんが。移植は治療が期待できる反面、深刻な合併症のリスクもあって、我々はそれらのリスクを減らすべくチームで取り組んでおります。その上でもっともたいいせつなのは患者さんからの理解と協力が必要であると思っております。(図13)

移植可能な病態と年齢
ではMDS患者さんがもっとも気にされる移植が薦められる病態と、何歳までに移植をした方がよいかという移植可能な年齢の説明をいたします。まず第1に重要となるのはIPS Sという指標です。(図14)
図15は日本血液学会のガイドラインからの引用になりますが、これは全国の血液内科の先生が参照にしております。基本的には低リスクと高リスクというように分かれて、低リスクの患者さんは例えばアザシチジンや輸血などでまず治療を進めていきます。そして高リスクの患者さんは、移植が実施できる状態であれば移植をおこないます。中間リスクは、造血細胞移植学会では基本的に高リスクと同じように移植を考慮してください、というのが標準的です。
低リスクは絶対に移植をやらないかという、中には輸血からなかなか離脱できないとか、かなり白血球が少ないなどの患者さんもいますので、その場合は考慮してもよいとなっています。以上のよう移植適用はMDSの患者さん1人1人の状態に応じて考えられています。
例えばさすがに80歳の方には移植はお勧めいたしません。また例えば重い腎臓病があるとか、ほかの癌の治療をしているなどですと、さすがに若くても移植は薦めません。つまり患者さんの状態、そしてご自身の希望も大事です。最終的な

判断は患者さんの人生観、価値観がたいせつなこととなります。移植に進むか否かの決定は主治医の先生と患者さんご家族とで話し合って、丁寧に決めてください。（図15）

先に施設（駒込病院、虎の門病院など）によってドナーソースなどの移植方法が違っていることを述べましたが、移植の基準もまた施設によって変わります。例えば移植年齢が神奈川県立がんセンターは70歳まででしたが、ここ最近では75歳まで引き上げられております。もちろん75歳までは必ずやるというわけではありませんが、70代で元気に仕事をされていたり、合併症がなかったり、認知に問題がなかったり等チーム医療に協力が得られそうだという方は70代でも移植をしております。（図16）

一方ネガティブな要素としては、ひとつは治療のための協力が得られにくい患者さんです。例えばタバコを吸っている場合は肺の合併症リスクになりますので、タバコはやめてくださいという指導をおこないます。それでも中にはやめられないと言う患者さんもありますので、その場合は当院では移植は引き受けておりません。（図17）

連携する移植医療施設

他の施設から時折最初から「この患者さんは移植適用ですので、宜しく」というご紹介を受けますが、最初はやはり当院はセカンドオピニオンで対応します。主に血液内科部長の田中先生が患者者さんを診て、お話もして、本当に移植を受けて良いかどうか確認をします。そしてその施設でもう一度その患者さんを再評価してから、当院で正式に移植患者さんとしてお引けをします。以上のような形をとって移植治療は慎重に吟味して決めます。（図18）

最終的に移植しようとして診断されたら、いつ移植をするのかも非常に気になります。例えば移植をすると決まったとして、次はドナーが得られるかが問題になってきます。MDSの患者さんは年齢的にも兄弟姉妹がいなくて多く、骨髄バンクか臍帯血バンクを考えます。施設によっては先ず骨髄バンクに登録してドナーを待つと思いますが、当院では臍帯血の方を選びます。その点は施設によってそれぞれだと思います。

いずれにしてもドナーからの提供を待つて移植に進むことになりますが、それまでは病気のコントロールをします。うまくいけば輸血だけで移植できる患者さんもありますし、アザシチジンで維持しながら移植できる場合もあります。ともかくMDSは進行する、悪くなる病気ですので、アザシチジンでコントロール中

に白血病に移行してしまうこともあります。そうするとそこで強力な抗がん剤治療をおこなう必要があって、移植は難しくなるかと思えます。原則として移植をしましょうと決めただけで速やかにドナーを調整して移植に進むことを推奨しております。（図19）

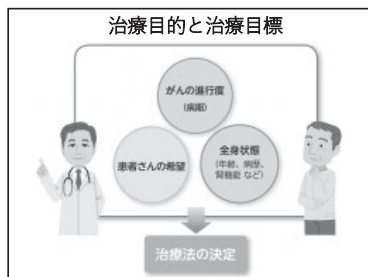


図 16

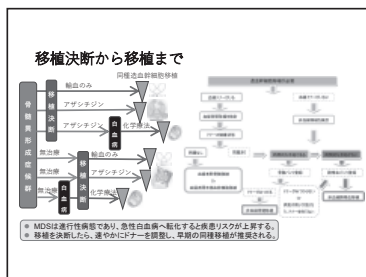


図 19

当院におけるMDS移植適応									
因子	移植適格			化学療法または移植不適格					
疾患因子	疾患リスク	IPSS-中・高リスク	低リスク	疾患リスク	疾患リスク	疾患リスク	疾患リスク	疾患リスク	疾患リスク
患者因子	年齢	75歳以下	75歳以上	年齢	75歳以上	75歳以上	75歳以上	75歳以上	75歳以上
合併症	軽度	軽度	軽度	重度	重度	重度	重度	重度	重度
入院適応	適応	適応	適応	不適応	不適応	不適応	不適応	不適応	不適応
ドナー因子	HLA適合	適合	適合	HLA適合	適合	適合	適合	適合	適合
移植細胞数	十分	十分	十分	十分	十分	十分	十分	十分	十分

図 17

入院中の多様な症状									
項目	症状	症状	症状	症状	症状	症状	症状	症状	症状
熱	発熱	発熱	発熱	発熱	発熱	発熱	発熱	発熱	発熱
出血	出血	出血	出血	出血	出血	出血	出血	出血	出血
貧血	貧血	貧血	貧血	貧血	貧血	貧血	貧血	貧血	貧血
骨痛	骨痛	骨痛	骨痛	骨痛	骨痛	骨痛	骨痛	骨痛	骨痛
体重減少	体重減少	体重減少	体重減少	体重減少	体重減少	体重減少	体重減少	体重減少	体重減少
食欲不振	食欲不振	食欲不振	食欲不振	食欲不振	食欲不振	食欲不振	食欲不振	食欲不振	食欲不振
便秘	便秘	便秘	便秘	便秘	便秘	便秘	便秘	便秘	便秘
下痢	下痢	下痢	下痢	下痢	下痢	下痢	下痢	下痢	下痢
浮腫	浮腫	浮腫	浮腫	浮腫	浮腫	浮腫	浮腫	浮腫	浮腫

図 20

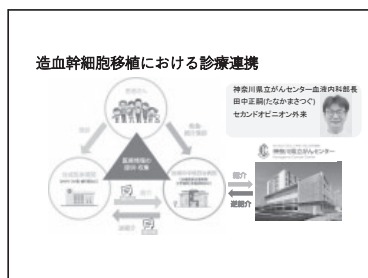


図 18

入院期間

移植が決まると私はおよそですが入院期間は3ヶ月という説明をしております。しかし中には4ヶ月5ヶ月、あるいは本当にわずかですが1年かかってしまう場合もあります。それはやはり移植が開始したら何が起るかわからないからです。

図20に入院中、よくある症状を列挙してみました。もつとも多いのが発熱です。その熱も38度くらいが1日だとなんとか耐えられるかもしれませんが、それが1

週間続いたら、あるいは1ヶ月続いたら、さすがに相当消耗します。力も出ないし、食べられない、という非常にきつい入院生活になります。抗がん剤で気持ち悪い、口が乾くはまだいいとして、必ず出てくるのが消化器系の症状になります。あるいは薬とか水を飲んだだけでも吐いてしまったり、下痢をしてしまうなど胃腸の症状も多いです。しかしそれが起きるのがこの造血幹細胞移植でもあります。

むくみや息切れが現れたり、口内炎がひどくなりすぎてモルヒネを使うこともあります。なにより痛みなどの辛い症状で夜眠れない、いわゆる心身ともに負担がかかる治療です。移植を受けた患者さんにとって1日がとても長く感じるようです。事前の我々の説明が不十分と言われればそれまでですが「こんなに大変だとは思わなかった」というのは比較的良好に聞かれる声です。そこで以上のようなことを十分にご理解の上、移植医療を受けていただきたいと思っています。

退院3ヶ月経って味覚が戻らず何を食べても美味しくないし、すぐお腹いっぱいになって食べられないので体重が増えない、動くともすぐに息が切れる、疲れてすぐに横になってしまうなど等、退院の時でもこれが平均的な体調ですので、仕事に戻るまでにはそこからまだ最低3ヶ月くらいかかります。移植して1年して復職できれば、まあ合格くらいのイメージでいてください。(図21)



図 21

移植をすれば再発はしないのではないかと、という質問も時々されます。MDSの移植成績は年々少しずつ生存率が上がっており、しかしでは再発しないかという、長期的に見ると2割くらいが再発するといわれています。辛い移植治療に3ヶ月以上耐えて過ごしても、中には再発してしまう場合もあることを念頭においてください。

以前は合併症で命を落としたケースが非常に多くて、4割くらいありました。それが今はこの合併症の治療が改善されてきています。それでも感染症とかGVHDで命を落とされる方が2割います。また3年生存率が今は6割くらいです。(図22)

ではどうしたら移植はうまくいくのですか、という質問もとても多くて、それが患者さんにしてみれば自然な疑問だと思います。しかしそれは逆で、何をしなければならなくいくか、という発想がとても大事だと私は感じております。医療者の指示・指導をしつかりと守ることがとても大事になります。例えば、動かな

いでください、勝手にトイレ行つてはダメです、お薬間違えないで飲んでください等々、是非しつかり守ってください。(図23)

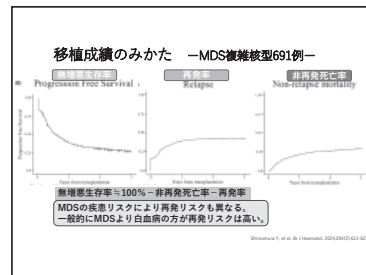


図 22

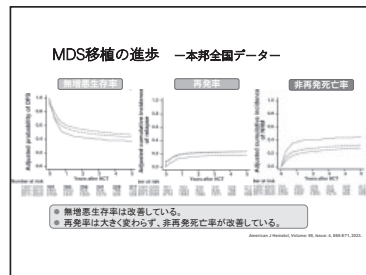


図 23

再発の予防法はありませんが、非再発死亡は努力すればまだまだ減らせるはずだ、と思っております。うまくいくかどうかは逆に言えば死亡しないことです。生着した後、合併症とそれが重症化しないことは我々医療者と患者さんで協力できることのひとつです。我々がこうしてくださいますと指示していることを、患者さんにいかに守ってもらえるかはたいせつ

です。例えば、退院したらよいと言うまで家から出ないでください、何々と何々は食べてはダメです、と指導しても、外出してしまつて感染症になったり、「食べないと元気にならないから」とご家族がたくさん料理して食べさせてしまつてお腹壊して入院したり等がけっこう頻繁に起こります。これらの失敗を極力しないことが最終的に成功につながるのではないか、といつも考えております。(図24、図25)

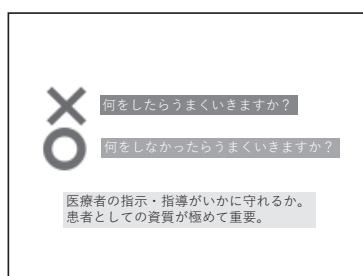


図 24

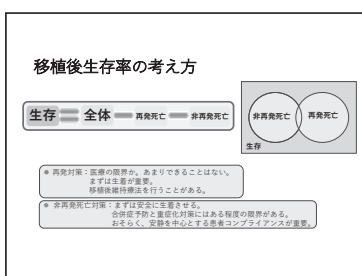


図 25

患者-医療の関係

- チーム医療への協力
- 施設基準や機能(ルールと限界)
- 病状の理解と情報共有
- 医療相談や社会支援
- 自立と自己責任



図 26

当然ですが患者さんには治療を選択する権利と病院を選ぶ権利があります。しかし同時にぜひとも、治療への協力という責務を頑張って守ってほしいと思います。医師や看護師ほか医療スタッフはその患者さんの頑張りをしっかりと応援していきます。(図 26)

まとめ

神奈川県立がんセンター血液腫瘍内科



地方独立行政法人 神奈川県立病院機構
神奈川県立がんセンター
Kanagawa Cancer Center



血液内科スタッフ
部長 田中 正嗣
医長 立花 崇孝
医師 穂本 昌寛
医師 香月 健吾
医師 斎藤 道城



無菌(7W)病棟30床

HCTC 平野 弘美
HCTC 本田 さやか
7W科長 山崎 愛
薬剤科 福田 真弓
栄養士 伊藤 洋平
栄養士 飯塚 みさき
検査科 金 錦麗
検査科 田島 正輝

2024年6月29日 特集セミナー「骨髄異形成症候群のより良い治療とより良い治療」で収録

特集：骨髄異形成症候群



大学病院連携によるクリニックでの診療： 外来診療、訪問診療、在宅輸血

北里大学医学部血液内科学 / やぐちメディカルクリニック（相模原）
翁 祖誠 先生

はじめに

私が2005年に医師になった頃、相模原市とその周辺地域（人口100万人以上）には、北里大学病院と相模原共同病院の2施設しか血液内科がありませんでした。この2病院が地域全体の血液疾患患者を担っていた状況です。（図1、図2）



図 1

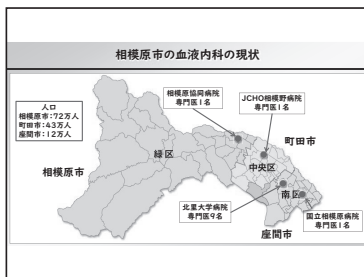


図 2

クリニック開設の背景

血液疾患が疑われた患者さんは、大学病院やがんセンターなどの基幹病院へ紹介され、そこで治療が始まります。急性

期治療が落ち着けば一般クリニックへ、治療が困難になり終末期医療が必要となれば、近隣の病院へ転院するのが一般的です。しかし、10年以上前から、血液専門医が不在、あるいは輸血体制が整っていないなどの理由で、基幹病院からの紹介を受け入れてくれる病院や施設が少なく、大きな課題となっていました。（図3）

その結果、基幹病院の入院ベッドは困窮し、外来患者は増加し続け、2〜3時間待ちの「3時間待ちの3分診療」という状況が長年続いていました。私は北里大学血液内科に17年間在籍し、この問題を目の当たりにしてきました。そこで、この状況を改善する方策として、2020年に血液内科クリニックを開設し、血液がん患者の外来診療と訪問診療を開始しました。（図4）

図5は北里大学病院の診療実績を示していますが、2018〜2019年頃は近隣の施設との医療連携が不十分で、年間入院患者数は500名に満たない状況でした。急性骨髄性白血病や急性リンパ性白血病など、突然発症する病気では、迅速な対応が求められます。しかし当時、ベッド不足のため入院を断らざるを得ない状況が何年も続きました。（図5）

2020年、当院が開設したことで、既に訪問診療を行っていた別の病院との連携も強化され、地域の急性期医療体制が徐々に改善し始めました。しかし、2020〜2022年は新型コロナウイルス感染症の影響で入院ベッド数が10%削減されるなど、当初の計画以上に患者

対応が困難な状況に陥りました。それでも、入院患者数を増やし、急性期医療にも対応することができました。この連携による地域医療への貢献は大きかったと感じています。（図5）

北里大学の診療実績											
人数	2019	2020	2021	2022	2023	人数	2018	2019	2020	2021	2022
内訳	34	36	36	35	40	内訳	5	13	13	11	11
患者	485	528	556	556	579	患者	3	8	7	5	3
						血液内科	41	42	61	73	79
						血液内科	16	15	28	19	26
						血液内科	35	40	25	24	15
						血液内科	0	3	4	7	2
						血液内科	1	2	4	3	4
						血液内科	282	297	295	311	281
						血液内科	0	6	3	6	4
						血液内科	27	42	68	80	83
						血液内科	12	13	14	13	14
						血液内科	17	4	10	14	10
						血液内科	449	485	528	556	579

図 5

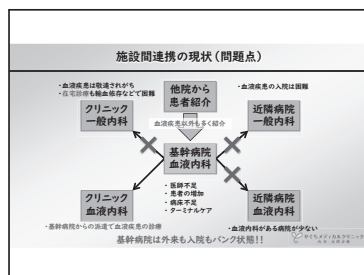


図 4

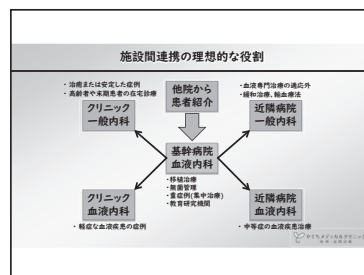


図 3

当院は血液疾患の外來診療と訪問診療を併設しています。医療スタッフは常勤医師3名（血液専門医を含む）と大学病院からの応援医師6名です。在宅輸血を支えるため、輸血専門資格を持つ看護師2名も在籍しています。また、クリニックでは珍しいことですが、常勤の薬剤師がいます。抗がん剤調整が必要な上、レナリドマイドなどの薬害問題のある薬剤を取り扱うには薬剤師の存在が不可欠です。血液診療クリニックにおいて薬剤師は重要な役割を担っています。（図6）

も取り扱っており、造血幹細胞移植を受けた患者さんへの予防接種も可能です。移植後、小児期に接種した予防ワクチンの免疫が低下している場合、相談に応じて必要な予防接種を実施しています。(図7)

開業3年で約350名の血液疾患患者が来院し、その約15% (39名) がMDS患者です。骨髓検査は診断に非常に重要ですが、施設基準などの問題からクリニックでは実施できず、大学病院に依頼しています。ただし、低リスク患者であれば、輸血、サイトカイン、エリスロポエチン製剤、一部抗がん剤などの治療は当院で全て行えます。(図8)

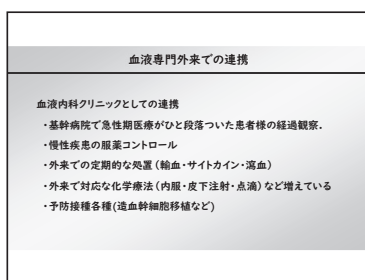
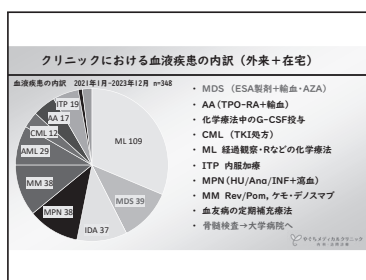
造血幹細胞移植や入院が必要な化学療

法は当院では実施できません。そのような治療が必要な患者さんは北里大学病院やがんセンターへ紹介しています。(図9)

サイトカイン療法の一つであるダベルポエチンは、赤血球を増やし輸血依存度を下げる薬ですが、週1回の投与が必要です。大学病院の外来では、この注射1本のために2時間待つこともあります。当院では患者さんの待ち時間を最小限に抑え、通院負担の軽減に努めています。通院が困難な方には訪問診療も提供しています。また、2024年6月から使用可能になったルスパテルセプトは3週間ごとの投与で効果が期待でき、エリスロポエチン製剤に比べて通院負担を大幅に

軽減します。中には、投与を3ヶ月以上スキップできたという報告もあるなど、効果も高いことが期待されています。(図10)

图 7



初診患者はほとんどが基幹病院からの紹介です。大病院などで急性期治療が落ち着き、経過観察が必要な方、服薬コントロールが必要な方、低リスクMDSの治療が必要な方などが多く来院されます。療が必要な方などが多く来院されます。輸血、エリスロポエチン、ルスパテルセプトなどの治療薬の処方も行っています。また、安全性の高い一部の抗がん剤

行った患者さんのカルテです。9時18分
来院、10時15分会計という流れで、大学
病院での半日かかる治療と比べ、大幅な
時間短縮を実現しています。当院では、

全ての処置がシームレスに行われるため、患者さんの負担を大幅に軽減でき、「とても満足度が高い」という声を多くいただいています。(図12)

赤血球輸血も同様です。大学病院では輸血に2〜2.5時間かかり、部署間を

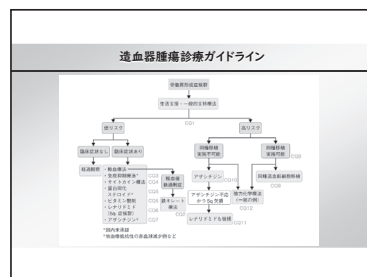
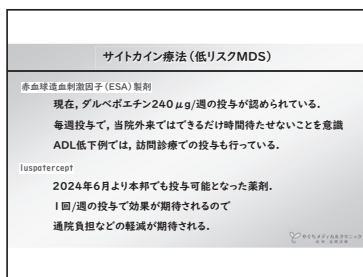
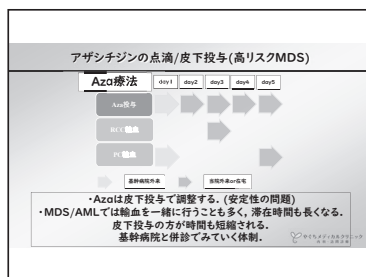


图 9

移動する必要もあり、丸一日かかります。当院では半日以内で輸血を終えることを目標としており、在宅輸血であれば移動時間や負担がさらに軽減されます。(図13)

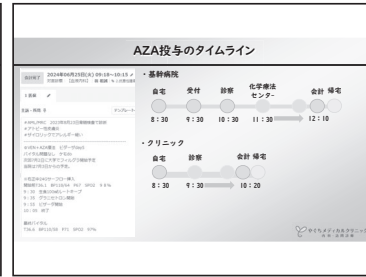
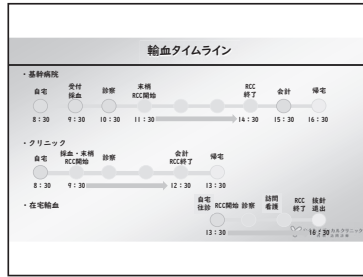


図 13

図 12

新型コロナウイルス感染症拡大後、注目を集めた訪問診療ですが、計画的に患者さん宅を訪問し、必要時には24時間体制で電話相談に対応、訪問診療を行います。これは、具合が悪くなった時に医師が訪問する「往診」とは異なります。(図14)

近年、がん患者において、入院ではなく自宅で終末期医療を希望する方が増えています。

ます。高齢化や歩行困難、肺炎など、通院が困難な患者さんのサポート、持病管理なども行っています。当院の場合ですと、自宅での輸血、一部の化学療法、サイトカイン療法なども提供することができます。(図15)

当院では、大学病院と連携し、役割分担を行う「二人主治医制」を目指しています。基幹病院で治療方針が決定され、介護が必要な場合は在宅医療で介護をサポートします。複雑な服薬スケジュールについても、自宅訪問で時間をかけて説明、サポートします。(図16)

病院でないとできなかった輸血や化学療法を自宅で行うことで患者さんの負担を軽減し、治療期間を通じて関わっていくことで信頼関係を構築することを大切にしています。そして、終末期においても安心して治療を任せてもらえる関係を目指しています。(図17)

症例：MDS高リスク患者 (60歳代男性)

図18は、MDS高リスクの60歳代男性の患者さんです。終末期医療の依頼から始まり、自宅での輸血体制を整えました。食道がん治療の影響でMDSを発症したと考えられ、アザシジン治療20コース後、輸血依存となり白血病芽球が出現したため、自宅での輸血による療養を希望されました。輸血に加え、緩和医療にも力を入れています。(図18)

悪性腫瘍患者は、一般的に緩やかに生活レベルが低下していきますが、血液疾

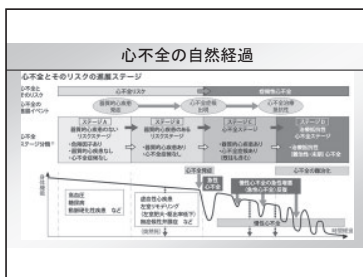


图 20

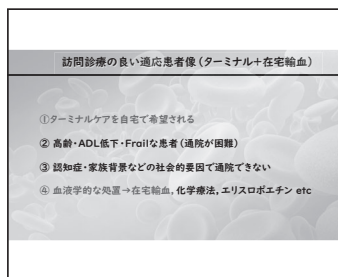


图 17

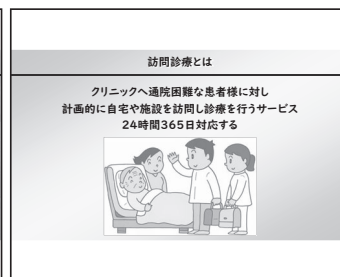


图 14

患患者は感染症や心不全を併発し、突然亡くなる場合が多いです。終末期においては、入院を希望する患者さんいれば、自宅で治療と緩和医療を受けたいと希望する方もいます。(図19、図20)

ターミナルケアにおける麻薬の使用

ターミナルケアにおいて麻薬は重要な役割を果たします。内服困難になった場合は注射による鎮痛剤投与を行います。在宅では、血管内ではなく皮下への注入を行い、機械を用いて24時間ゆつくりと薬剤を注入する方法をとっています。(図21)

当院では、終末期医療の8割以上の患



图 21

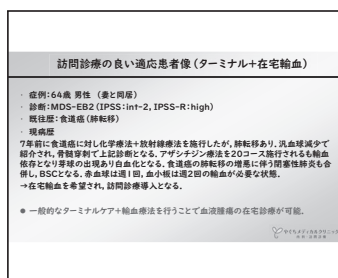


图 18

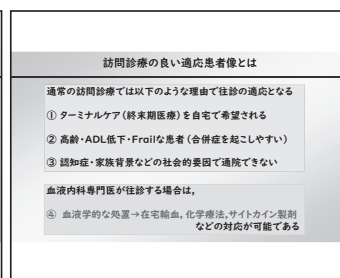


図 15

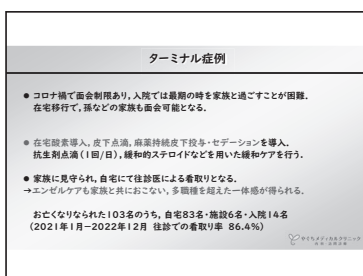


图 22



図 19

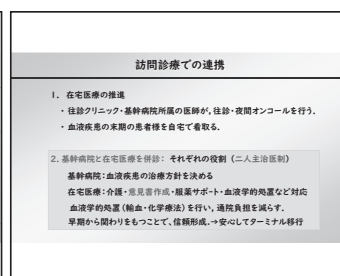


图 16

者さんが自宅で最期を迎えられました。入院となった患者さんは、患者自身の状態よりも、ご家族の介護負担が大きくなったことが主な理由です。(図22)

在宅輸血の実例(白血病患者例)

図23は、白血病に移行した患者さんの在宅輸血の例です。アレルギー予防薬、血小板、赤血球の投与を行い、医療従事者が最初から最後まで立ち会います。クラウドカルテを使用し、訪問看護ステーションと情報共有を行っています。(図23)

多職種連携による在宅抗がん剤治療

急事態にも対応できるマニュアルを作成し、適切な対応で乗り越えています。(図24)

在宅輸血を受けた約20名へのアンケート結果では、時間・疲労度の軽減、費用(交通費節約を含む)の削減、マンツーマンでの安心感などが挙げられました。

一方で、長期に渡る輸血により、「輸血によって生かされている」と感じる方もいるようです。輸血中は十分な時間を取れるため、アドバンス・ケア・プランニングを行い、輸血を中止する選択をする方も出てきています。(図25)

高リスクMDSから白血病に移行した80歳代女性(認知症あり)の症例です。アザシチジンとベネトクラクスの併用療法を行い、大学病院と連携し、治療スケジュールを調整しました。(図26、図27)

4週間サイクルのアザシチジンのうち、初日は大学病院、2〜7日目は当院外来、その後は訪問看護師による自宅でのG-CSF投与を行い、大学病院への通院回数を大幅に削減しています。(図28)

「引き算」の医療

高齢者で認知症がある場合、服用する薬が増え、飲み間違いのリスクも高まり

ます。そこで、本来に必要な薬かどうかを吟味し、「引き算」の医療を行うことで、転倒や死亡リスクの軽減にも繋がります。大学病院では、このような細かい対応にまで手が回らないケースも多いですが、在宅医療では患者さんの時間を確保することができます。(図29)

高齢化に伴い、複数の病気を抱え、多くの薬を服用する患者さんは増加しています。そこで、多職種が連携し、必要ない薬を減らすことで、患者さんにかかる時間を増やすことが大切です。訪問診療を通じて、病気の理解を深め、治療スケジュールを確認し、リハビリなども行うことで、患者の「レジリエンス(自己回復力)」を高めることができます。(図30)

まとめ

クリニックと基幹病院の連携により、急性期病院の適正な運用が可能になります。患者さんは、身近なクリニックで輸血や抗がん剤治療を受けられることで、時間的・身体的負担を大幅に軽減できます。訪問診療によるG-CSF投与による通院回数の短縮、介護面の強化などにより、治療継続の可能性が高められます。包括的なサポートには、基幹病院とクリニックの「二人主治医制」による連携が不可欠です。(図31)

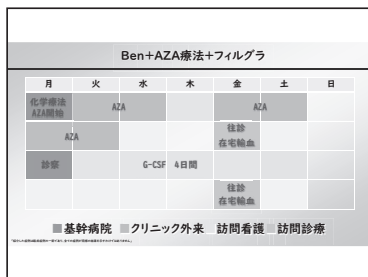


図 28

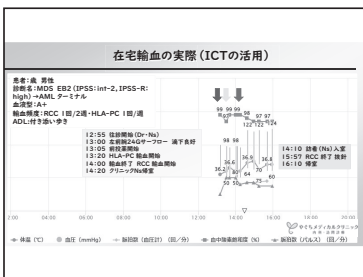


図 23

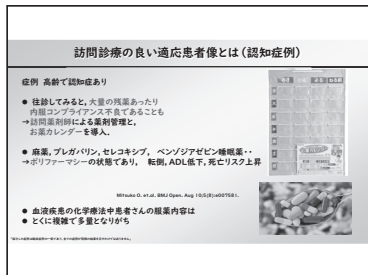


図 29

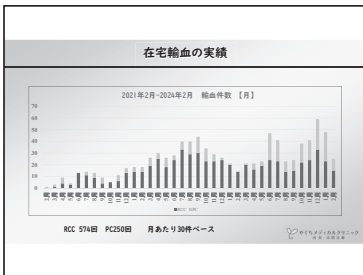


図 24

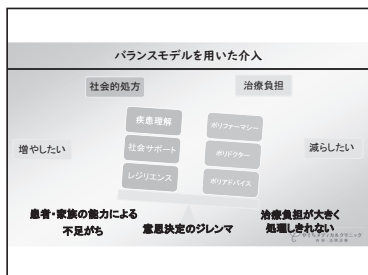


図 30

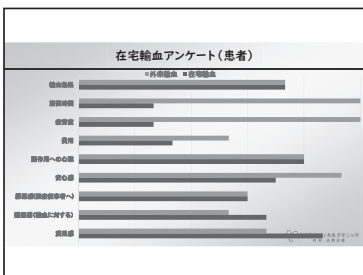


図 25

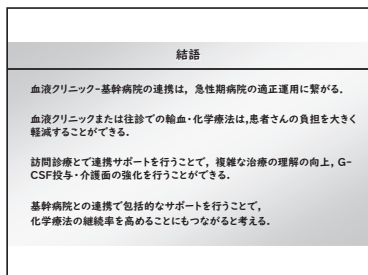


図 31

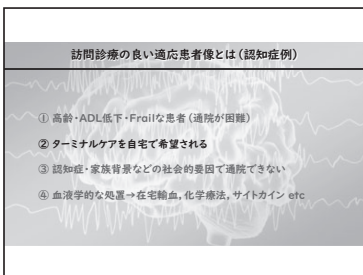


図 26

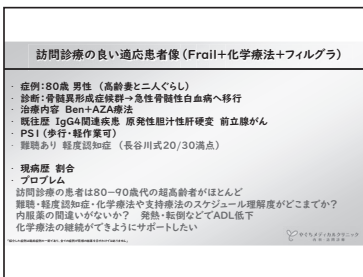


図 27

2024年6月29日 特集セミナー「骨髄異形成症候群のより良い治療とより良い治療」で収録

質問とアドバイス

セミナーの最後の質疑応答では、検査のタイミング、治験情報の探し方、医療費のこと、セカンドオピニオン等に質問に先生方からアドバイスをいただきました。ご回答は鈴木隆浩先生、立花崇孝先生、翁祖誠先生、大橋晃太先生、荒木光子さんです。

※質問者さんの診断・治療歴などのデータはセミナー開始前に先生方にお渡しし、その上で質疑に対応してもらいました。

一、骨髄異形成症候群（低リスク）

男性 73歳

経過…2021年に70歳で診断されました。血液検査は3か月に1度、WT1mRNAの検査は6か月に1度です。数値に大きな変化はなく、現在、経過観察中です。

質問（一）検査項目にあるWT1mRNAがどのような数値になったら骨髄検査をすべきなのでしょう。この検査は保険診療だから、毎月、と言われたのですが、検査費用が高いため6か月に1度にしてもらっております。

鈴木先生

WT1がずっと陰性できたとのこと、経過の上では重要な情報で、これが

大前提ということかと思っています。先ず本日ご参加の先生方にご意見をうかがいます。立花先生、いかがですか。

立花先生

WT1はMDSの患者さんにとって大事なマーカーです。ただこの患者さんは低リスクで陰性です。陰性であれば確かに毎月はさすがになくてよいと思います。今の主治医からの「WT1の検査を6ヶ月に1度、血液検査を3ヶ月に1回」は適当な間隔ではないでしょうか。

翁先生

私も毎月はさすがに多いと思います。最初の2回のデータでWT1が陰生というのですが、もしかしたら、悪くなってもWT1が上がらないケースということもあり得ます。ただ経済的な問題で回数多くは避けたいと言う患者さんで、半年に一度という方も実際おられます。しかしWT1よりも血算（血球算定の略）の方を重要として白血球数、貧血の値の方を見ているとしたら、3ヶ月程度に1度でよいと思います。

大橋先生

このローリスクの方だったら私も3ヶ月に1回くらいです。ただ患者さんの方が気にして検査を求められて、リスクでも1ヶ月に1回にしていた経験もあります。

鈴木先生

先生方、ご意見ありがとうございます。私の意見は先生方がおっしゃったことをミックスしたような形がちょうどよいかと思います。まずWT1陰性のこと

ですが、基本的にWT1を測っている時は動きに注意します。つまり、数値がいくつだからどうこうという問題ではなくて、大きく上る時はあるいは何かしら変化が起きている可能性があります。そこでその動きがわかったときは追加の検査、具体的には骨髄検査を提案します。つまり我々が骨髄検査の提案をする時は、翁先生がおっしゃったように血算値が動いた時です。例えばヘモグロビンがずっと9くらいで安定していたが突然に6くらいまで落ちてしまったとか、白血球の数が明らかに減った等です。このような時は骨髄を採って、例えば染色体の変化や芽球が増えてないか、などを調べます。

ところでこのWT1は検査の結果は例えば1.5×10の何乗という数字で返ってきます。患者さんに説明するときに、先月は1.5だったとしてそれがその次に3.2だとすると、今月は上がったということで結構がっかりされることがありますが、実はこの数字は、倍くらいは簡単に動いてしまします。この程度の細かい動きには一喜一憂されずに少し気をつけるという風に理解すればよいと思います。例えば1.5×10の2乗は150です。それがコンスタントに次2.3×10の3乗で2300になれば桁が変わったわけですから、要注意ということになります。

ろ、主治医の先生があまりよくわからないようで「紹介状を書くのでどこへ出するか調べてほしい」と言われました。治験はどのようなルートで参加可能になるのでしょうか。

鈴木先生

私から答えます。治験の場合は、治験に入っている施設が周辺の施設に対して「治験を開始します。参加者をご紹介ください」という案内が回ることがあります。ただ全ての治験がそのような形ではなくて、時には患者さんの主治医側から治験を探すしかない、というケースもあります。また、たとえばこのルスパテルセプトの治験として、製薬会社のコールセンターに電話をして治験をしている施設の情報を得る、という方法もあります。以上のように治験はいくつかのパターンがあります。

橋本

私たちのような支援団体も製薬企業さんから依頼されて治験情報をサイトに掲載することがあります。掲載するときは「ぜひ必要な患者さんの目に留まりますように」と祈るような気持ちです。でもなかなか現在治療中の患者さんたちが治験情報を手に入れるのは難しいと思いますので、私たちも頑張る、治験をしてもらえるメーカーさんもぜひぜひ広報を頑張って、先生方のネットワークにも速やかに流してほしい、と思います。

鈴木先生

そうですね。最近ご存のように薬がた

くさん出てきて、治験が本当に多く行われています。それはよいことですが、私は血液の中では主にMDSを専門にしているのでMDSの情報は入ってきますが、骨髄腫の治験どこでやっているか、リンパ腫はどこでやっているか、などの情報は入って来ないことが多いです。そのようなことで、ご質問の方の担当医の先生も情報が届きにくかったのかもしれませんが。

橋本

ちなみに、鈴木先生、この方は治験の情報を的確に掴んでいたらこの治験を逃さなかったのではないかと、残念に思っているようですが、その点はどうお考えになりますか。

鈴木先生

事前にいただいたデータを拝見して、この方はおそらく治験の対象になっていたなかつた、と思われるます。それはつまりデータが悪いからではなく、逆に結構いい状態です。数字を見ると治療介入がからなくらいの低リスクです。

またルスパテルセプトはMDSの中でも環状鉄芽球が入っている方の治験、という意味で、治験に入れなかった可能性もあります。いただいているデータを見る限りは、後悔はなさらなくてよいのではないかと思います。

質問 (3)

ルスパテルセプトは現在、承認されていて使えるようです。私のヘモグロビン値の場合、この薬を使えますか？ただ先生から処方されても、価格が

高いと思われ、躊躇しそうです。

鈴木先生

もし私がこの患者さんの担当医だとしたら、この薬はいま使わず治療として何もせず様子を見ていく、そもそも治療自体が必要ないのではないかと、言うと思います。いただいている数字からのみの判断ですが、薬を使って副作用が出るよりは様子見でよい状況です。

橋本

先生方、ありがとうございます。ご質問者さん、これまでの先生方のアドバイスを参考になさってくださいね。

次に質問に何回か出てきた検査費用とか薬代ですが、闘病のある暮らしで、経済的に迷われることや不安を持っておられる人も多いと思います。対がん協会・ホットラインの荒木さんとがん闘病と医療費についてお話ししたいと思います。

荒木さん

私は看護師で、国立がん研究センター造血幹細胞移植病棟の看護師長を長く勤めておりました。定年退職してから現在の癌の電話相談をやっております。

橋本

ご質問の検査費用、「承認されて薬価がついた場合ちよつと躊躇しそうだ」と書いておられます。がん治療には経済毒性があるといわれるような時代ですが、荒木さんの電話相談にも経済問題はあります。

荒木さん

お金の相談はやっぱり非常に多いで

す。担当直入に何か、援助金が出るところがありませんかと、そういうお尋ねもありますが、それは現実にはないものですから、公的なものなら高額療養費制度を使う、そして病院との相談で分割にしてもらう等を薦めます。そして担当の医師との相談で、どのお薬であれば金銭的にも使えるか、などを相談していただく、です。

患者様方はどうも先生から提案されると一応「そうですね」「はい」とお返事してお帰りになるんです。そして家に帰ってからご家族と相談すると「この薬って高いんじゃないの？」という話になるとそこから深刻です。これから払っていくのか、家族が言うようによく考えてみれば、ずっと続くと払うのはきついよ：となつて。ひと月くらいと限度額が決まっていますが、物価は上がっているし、じゃあどうしようか、ということに困っています、というような相談をされます。

このような場合はもう一度先生に事情をお話して、自分にいちばんよい選択は何かという相談を直して、もし本当に高いお薬でもその時に使つて効果が出るようならばそれはやつてみる価値はあると思います、とお話します。自分で納得してやるのが大事じゃないでしょうか。でも先生にうまく言えない、とおっしゃる人もおいわけですが、そのときは「こんな風に喋つたらどうでしょうか」というようなアドバイスをお伝えしたりします。

鈴木先生

患者さんから医療費の問題は出てきて

います。ただ例えばこの薬を使うといくらかかると明確に返事ができる先生は、正直おられないと思います。でも「これを使えばいくらかかる」という大体のところの情報は持つてらっしゃるはずで、われわれも最近の薬が非常に高くなっていることは問題視しています。とにかく出てくる薬みんな高いものなんです。ですから、何年使つたらいくらかかるというのは北里大学病院では必ず出すようにしております。また、この薬を使うと少なくとも高額療養の限度額までは間違いなく行つてしまう可能性が高いでしょう、などのお話をした上で処方するようにしています。ただやはり、いい薬出たからこれを使つてみようということだけで、費用のことをおっしゃらない先生もおられるとも思います。

そこで患者さんへの私からの提案ですが、医療費が高くなっていることを医師はみんな分かっていますので、患者さんから費用について聞くのは失礼なことでも何でもないで、ぜひ聞いてください。先生、この薬はどのくらいかかるんでしょう、と話してもらつて、中には答えられない先生もいらっしゃるかもしれませんが、その時は例えば病院のソーシャルワーカーなどほかの部署に相談してください。もし費用について気分を悪くする先生がいたら、私は正直なところその先生のところはやめた方がいいと思います。先ほど出てきたルスパテルセプトはフルサイズで使いますと3週間に1回で80万円かかります。エリスロポエチン製

剤は3週間に1回で6万円です。費用に圧倒的に差があります。ただ効果も出てくる人は出ますので、その差を埋めるに余りあると個人的には思っています。やはりこれだけ高い薬を気にしないでやる医療だとしたら、そこには少し疑問を持った方がよいと思います。

橋本

使える薬があることは本当にありがたいです。ともかく効果的な薬をたくさん開発してほしいと思います。そしてその薬を費用の面でも使いやすい制度であってほしいです。日本には国民皆保険制度があつて、高額療養費制度もあるし、つばさもつばさ支援基金をなんとか維持しようとしてきています。荒木さん達のように、ああだろう、どうだろうと共に考える人たちがいてくださる。そして鈴木先生がおっしゃったように医療は誰にとっても使いやすくあるべき、と医療者の方々も考えてくださっています。そういう支える医療として、薬もみんなが使えるようにしようとして、各関係者が尽力・推進していると思います。めげず臆さず話題にしつつ効果的な薬を使ってより良く治療していこう、というおつもりで、先生とお話してください。

二、骨髄異形成症候群

男性 69歳

経過…2014年に59歳で診断されました。

2年半前にMDSの治療で服用していた免疫抑制剤が原因で悪性リンパ腫にな

り、抗がん剤治療で寛解して1年半になります。

質問…血球の値が1年前から徐々に正常値近くまで増えてきて、体調が非常に良くなっています。しかし、3か月ほど前から芽球が増えてきていて、主治医から移植を考えるように言われました。現在69歳ですので、70歳過ぎると移植してもらえない病院が少なく聞きました。一方、病院によつては80歳を過ぎても移植をおこなっている病院もあるようです。

病院によつて移植適用年齢がちがうのはなぜでしょうか。いま移植を受けた方が良いか、迷っています。

鈴木先生

これは立花先生にご解答いただきます。

立花先生

芽球が増えてきて、主治医から移植を考えるように言われた、ということですが、その芽球が増えるということは白血球へ進行しつつある、ということですが、鈴木先生の解説にもありますが、この場合は高リスクMDSと考えてよいと思います。疾患を理由として、やはり同種造血幹細胞移植を考えたほうがよい、と判断できるかもしれません。ただそのタイミングが非常に難しいです。患者さん側の因子としては合併症がどの程度あるかないか、いまドナーはだいたい見つかると思えますが、そのドナーさんがどの程度のタイミングの調整とができるか、ということもあります。私の解説の

ページでお伝えしてありますが、ぜひ移植施設でセカンドオピニオンを受けられるようお奨めします。後藤千英さんの移植の写真が印象的なのですが、移植している時に髪の毛がサッパリです。あれはいわゆる抗がん剤治療を受けてない患者さんの移植日です。MDSの患者さんはあのような様子が多くて、抗がん剤治療を受けずにいきなり移植を受ける人が多いです。多くの患者さんは白血病患者さんで、抗がん剤治療を受けて、髪の毛が抜けてから移植を受ける人が多いので、白血病患者さんは移植後のトラブルやや少ないです。トラブルが比較的多いのがMDSの患者さんで、今まで髪の毛が抜けるようなすごく大変な治療を受けてないので、移植を受けるとものすごい下痢だとか発熱だとか、なんでこんななるんだ、というところがあります。この方は悪性リンパ腫で抗がん剤治療歴があるようですので、大丈夫かなと思います。ともかくトータルな理由で移植は考えてもいいかと思っております。

もう1つの質問の病院によつて移植年齢の制限が違うか、ということに関してですが、東京では80歳を過ぎても移植をおこなっている病院はあるようです。しかしごくごく少ない1か所2か所の施設だと思っています。神奈川県では、80歳以上の方はどこでも移植はしないと聞かれると思います。いま芽球が増えているので、さすがに10年は待てないと思いますので、移植するのであればタイミングをみて踏み切る、これがアドバイスの1つ

です。病院で移植適応の年齢が違うか、ということですが、これも本文の解説で触れています。施設によって得意とする移植方法があるということです。また施設によつてマニュアルが違いますし、医師やスタッフの経験が違います。移植施設が変わると少し移植方法も変わるとすればそれはある意味問題点かもしれませんが、それが現状であると思います。

鈴木先生

ありがとうございます。いまの立花先生のご意見は、医学的そして患者さん側の条件が揃っていれば移植でしょう、ということだと思います。もうひとつ非常に重要なことは、このような場合こそセカンドピニオンを受けてくださいという点です。主治医の先生とは長いお付き合いもあつて患者さんがもっとも信頼されている方だとは思いますが。ただ逆に疑問を持った時に、それがなかなか言えないかもしれません。その時にあるのがセカンドオピニオンだと思います。ですので、このような時には遠慮なく、悩んでいるので、セカンドオピニオン受けていいですか、と担当医におっしゃってください。ほとんどの先生はセカンドオピニオンと言われたら、行く必要はないと言ったり怒るような先生は血液内科ではないのではないか、と私は思っています。担当の先生にセカンドオピニオンの要請をしていただいて、紹介状書くのに手間がかかるかもしれませんが、是非ともセカンドオピニオンを受けていただくことをお勧めします。

逆に私のところへも、MDSや再生不良性貧血の患者さんからご意見を聴きに來られます。

翁先生

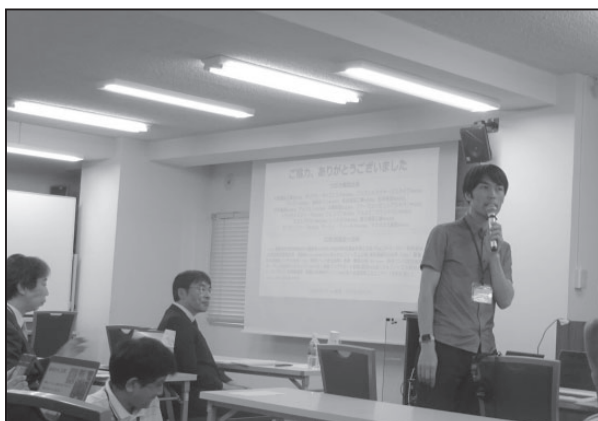
私は移植をやっていないので、患者さんにセカンドオピニオンを薦めます。移植に関わる部分のセカンドオピニオンは、おそらく血液内科の先生もはっきりと決められないケースが結構あるんじゃないですか。移植に関してはセカンドオピニオンを嫌がる先生はいないと思います。むしろ返って喜ぶ先生が多いかもしれません。

鈴木先生

特に移植施設ではない先生はセカンドオピニオンに積極的に出してくださると思います。自分のところで移植をやっている先生はご自身の思うところがありますので、やや抵抗感があるかもしれません。それでも他の施設に話を聞きに行きたいと言っていたのはとてもありがたいと思います。

大橋先生

私も東京医療センターという大きな病院に勤務していたことがあります。が、患者さんが国立がんセンターとか虎の門病院とかでセカンドオピニオンを聴いてくると、こちらもむしろ得ることが多いくらいでした。ともかく主治医の先生の事、遠慮したり心配なすることはないと思います。



特集：血小板の病気を知ろう

— 2024 年 6 月 8 日開催 —

セミナー＜血小板の病気を知ろう in 山梨＞



血小板についてたくさん勉強できた一日を再現いたします。疾患の詳細解説と最前線の治療法初め、血小板という血球、その役割と意外なほどの存在感。臨床現場の様子と既に使えるようになっていく薬まではひとまず理解できていると思ってきましたが、検査と解析の現場からのお話には、そうだったのか！と得心し、血小板の病気についての理解が大きく進みました。

●大石沙織先生 「血小板と凝固の基本」の演題に「少し」と加えてお話されました。その理由を知ること、血小板についての基本理解がとも進み、同時に「血小板は地味な存在ではない」ことが実感されます。



●井上克枝先生 解析や基礎研究と臨床現場（日々の治療）の関心の近さを知ることができました。血小板の中の新しい受容体・CLEC-2の発見物語はとても感動的です。



●川島一郎先生 血小板が減る疾患「免疫性血小板減少症（ITP）」を詳しく丁寧にお話され、合わせて「全額ではないが医療費補助もあります」と公的サイトのご紹介も。疾患解説と共に、長期の闘病を余儀なくされた人たちへのメッセージが満載です。



●桐戸敬太先生 セミナーの座長とご講演「骨髄増殖性腫瘍の基本理解」をお願いしました。桐戸先生は骨髄増殖性腫瘍患者・家族の会（MPN-JAPAN）の顧問です。またセミナー会場で出された質問に答えていただきました。

※46ページの質問とアドバイスに掲載。



●瀧香織さん 患者さんのグループ「骨髄増殖性腫瘍患者・家族の会（MPN-JAPAN）」の代表です。血小板が増える疾患のグループ運営者ですが、セミナーの締めのご挨拶では「減少する疾患ITPの解説も聴いて、除外診断について理解が進んだ」と述べられました。



●りょうくんパパさん 当日は本名でご登場でしたが、職場との関係などで掲載は仮名にしましょう、ということに。送られてきた「りょうくんパパ」の仮名に、「こうして元気に過ごせていることが私にとっては尊いです」と添えられていました。最愛の家族と共に前に進もうとするパパのその想いが、尊いです。



特集セミナー 血小板の病気を知ろう



少し

血小板と凝固の基本

山梨大学医学部附属病院検査部

大石 沙織 先生

はじめに

今回は、「血小板と凝固の基本」というテーマをいただきました。この後、血小板が減る病気・増える病気に関する話題が続きますので、本日のメインテーマは「血小板」であると理解しています。血小板には血液をかためる働きがあると聞いたことがある方もいらっしゃるかもしれませんが、血液がかたまるとする際には、「凝固」についても触れなければなりません。ただし、「凝固」は役者がとても多くて、しっかり説明しようと思うとかなり時間がかかってしまいます。そこで本日は、血小板を中心に、少しでも凝固のお話をしていきたいと思っています。

血小板は地味な存在？

血液の中には白血球、赤血球、血小板の3種類の細胞があります。学生時代に生物の授業で習った方もいるかと思いますが、血液内科に通院する中で、血液検査の結果を見ながら担当の医師から説明を受けたことがある方もいらっしゃるかもしれません。白血球は、体内に侵入した病原体に対する免疫機能を担っています。好中球や好酸球など、いくつかの種類に分かれています。赤血球は、ヘモグロビンという物質を含んでいて、酸素運搬役を担っています。これがなくなると貧血という状態です。血小板は、出血した際に穴をふさいで止血をする役割

があります。このような調子で、私もいつも患者さんに説明する時には、どうしても白血球、赤血球、血小板という順番で説明する癖があります。なぜか血小板は3番手のイメージがあつて、白血球や赤血球に比べると後回しにされがちながあしてしています(図1)。図2は、自身の血液検査の結果です。このように検査結果の並びもやはり血小板は3番手です(病院によって異なります)(図1)。

では、ここですっかり血液検査の結果が出てきましたので、それぞれの細胞がどれぐらいあるのかを確認したいと思います。白血球が3,340、赤血球が4,620、という数字が並んでいます。単位が違いますので単純に比較はできません。そこで、単位を1μL(マイクログリットル)あたりに揃えてみます。赤血球が一番多くて1μLあたり462万個、その次が血小板で1μLあたり21万5,000個、そして白血球が1番少なく1μLあたり3,340個です。1μLというのはかなり少ない量で想像しにくいと思いますが、1

血液中にある細胞3種類

- 白血球 体内に侵入した病原体に対する免疫機能を担う
好中球・好酸球...などいくつか種類がある
- 赤血球 ヘモグロビンを含み酸素を運ぶ
少なくなると貧血といわれる状態
- 血小板 出血時に穴をふさいで止血する

図 1

血小板はいつも3番手

白血球	3,340個/μL
赤血球	4,620,000個/μL
血小板	215,000個/μL

1μLとは

小さじ1 = 5,000μL
目薬1滴 = 50μL

図 2

やはり主役は赤血球と白血球



図 3

mL(ミリリットル)の1,000分の1です。大きさを言うと1mm×1mm×1mmが1μLになります。比較のため、小さじ1杯は5,000μL、目薬の1滴が50μLです。血小板はこの1mm×1mm×1mmの中に20万個とか30万個入っている、ということになります(図2)。

今回、血小板について医療関係でない方にご説明する機会をいただきましたので、皆さんも見ることがあるかもしれない「はたらく細胞」というアニメ(漫画)を観てみました。「体内で、年中無休で働いている数十兆個もの細胞を擬人化した物語。新米の赤血球AE3808と、白血球U-1146などを中心に、群集劇の形で細胞たちの日常を描いた作品」ということです。なかなか面白いので、よかったら観ていただきたいのですが、ここでもやはり主役は赤血球と白血球のようです(図3)。血小板は、幼稚園児風に描かれていて、「血小板ちゃん」と、ちゃん付けで呼ばれています。働く血小板ちゃんというスピンオフ漫画があるよ



図 4

うで、人気キャラクターであることがうかがえますが、基本的にはやはり脇役的な存在として描かれているようです(図4)。

ここで、血小板ちゃんがなぜ幼稚園児として描かれているのかを実感を持ってご理解いただくために、血液の写真を持ってきました。図5は検査のために採血した血液を1滴だけ取ってガラスの板の上に乗せ、薄く広げて、見やすいように染色したものです。まず大きくて目立つ細胞が白血球、次に丸くてたくさんある細胞が赤血球です。最後に、塵が混ざったのかと思って見過ごしてしまいそうな、さりげなく存在している、これが血小板です。具体的なサイズで言うと、白血球が10から15 μm (マイクローメートル)、赤血球が7から8 μm 、血小板が2から4 μm 、このように血小板は他の細胞に比べてかなり小さいのです。血小板の有能さを知っている身からすると、子供のよう描かれていることには何となく悔しさを感じますが、圧倒的に小さいのでそこは良しとしましょう。ところが、「はた

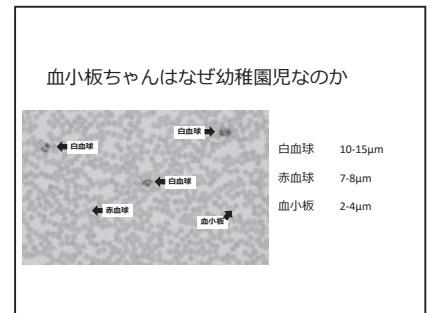


図 5

らく細胞」を一緒に観ていた夫(同じく医師)から、こんなことを言われてしまいました。「はたらく『細胞』って言うているけど、血小板はそもそも細胞じゃない?」。登場人物(?)としての適格性まで問われる事態となってしまったわけですが、これは非常に痛いところ突かれたと思いました。言葉を厳密に使うとすれば、確かに血小板は「細胞」ではなく、「細胞のカケラ」なのです。それを実感していただくために、血小板ができるまでの過程をご紹介しますと思います(図5)。

血小板ができるまで

では、実際に血小板ができるまでの過程をお示しします。血液の細胞は大きく分けて3種類あるとお話しましたが、細かく分けると実際は10種類以上の機能が異なる細胞が存在します。これらの細胞は、大元を辿っていくと全て造血幹細胞造血幹細胞とは血液

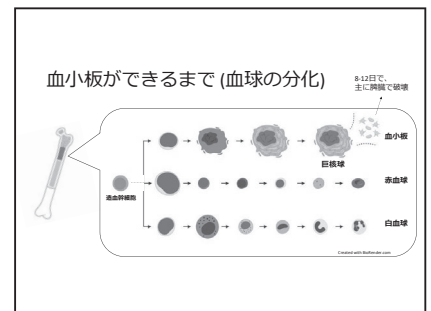


図 6

を作る幹になる細胞ということです。造血幹細胞は骨の中の骨髄という場所について、この細胞からいろいろな種類の細胞に分かれていきます。いろいろな種類の細胞になることを、「分化」と呼びます。図6はかなり簡略化していますが、分化の様子だと思ってください。血小板は図6の1番上にいます。大元である造血幹細胞からまずは若い巨核球になります。そこからトロンボポエチンという物質の刺激を受けて増殖、成熟していきます。やがて成熟した巨核球の一部がちぎれて血小板ができる、というのが、血小板ができるまでの流れです。通常は1個の巨核球から数千個の血小板ができると言われています。できた血小板が血液中に流れていって、1〜2週間、脾臓で処理をされて人生を終えます(図6)。

血小板の親玉である巨核球は、名前からも想像が付きませんが、数千個の血小板を生み出すくらいなのでかなり大きな細胞です。実際に見てみましょう。先ほど、血液を1滴垂らして引き延ばした写真を

見ていただきましたが、実は巨核球は血液の中には出てきません。巨核球を見た場合は血液の工場である骨髄を見る必要があります。これを読んでおられる方の中も、骨髄の検査を受けたことがあるかもしれません。腰の骨に針を差し、骨の中にある骨髄液を採ってきて、血液と同じくガラスの板に薄く広げます。見やすいように染色をして顕微鏡で見たのが図7です。先ほどの血液の写真よりも少しズームしていますので大きめに写っています。血液の写真と同じく、丸くてたくさんあるのが赤血球、それより少し大きく、核が見えるのが白血球です。血小板が10個ほど集まっているのも見えます。それに対して巨核球はかなり大きいサイズ感です。見えている巨核球が大体70 μm ですが、大きなものでは100 μm を超えることもあります(図7)。

血小板と凝固系の働き

血小板は出血を止めるのに必要だとい

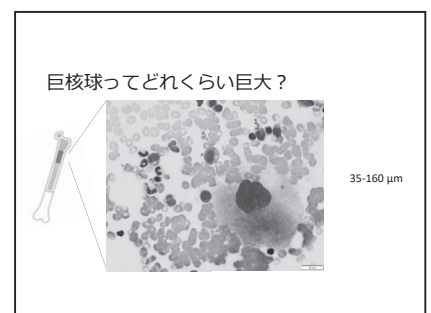


図 7

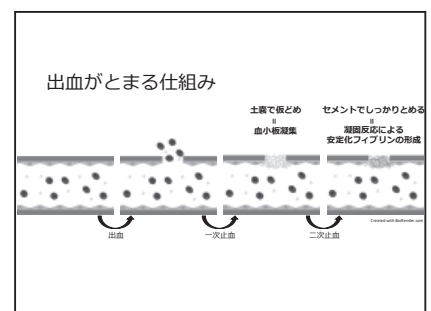


図 8

うことはご存知の方が多いと思います。ただ「出血を止める」といっても、実はいくつかステップにわかれていきます。図8に血管の絵が並んでいます。上と下が血管の壁だと思ってください。中を赤血球や血小板が流れています。出血というのは、血管の壁が破綻して血液が外に出してしまう状態です。その状態から最初に起こる反応を「一次止血」と呼んでいます。一次止血では、血管が破綻したところに血小板が集まってきて塊を作ります。これを「血小板凝集」と呼びますが、イメージとしては、堤防が決壊した時に土嚢を作って応急処置をする感じですね。応急処置だけでは不十分ですので、引き続いて「二次止血」が起こります。二次止血は血小板を反応の場として凝固因子が集まってきて起こります。図では黒い編み目のように表現した安定化フィブリンと呼ばれるものができるのが止血のゴールです。「安定化フィブリン」は、決壊した堤防をセメントでしっかりと固めるようなもので、ここまで出来て止血が終了ということになります(図8)。

血小板が活躍する一次止血をもう少し詳しく見ていきましょう。図9の縦長のマルが血小板とってください。血小板の表面には様々な役割を持つ蛋白が存在します。血管が破れると外にあるコラーゲンが露出して、血小板とコラーゲンが出会える状態になります。するとコラーゲンと血小板が緩く繋がります。この時には血小板に生えている GPIIb (ジーピーワンビー) という蛋白とコラーゲンの間を、小さな楕円で描かれている VW F (ヴォン・ヴィレブランドファクター) が、のりのような役割をして繋いでくれます。ただ、ここではがっちり繋がるというよりは、なんとなく緩く繋ぎ止めているというようなイメージになります。血小板とコラーゲンが緩く繋がった状態になると、血小板上の別の蛋白 GPIIb/IIIa (ジーピーシックス) がコラーゲンとがっちり結合します。そうすると血小板の中に「出番だから働いてね！」という矢印のような刺激が入って、血小板が活性化状態になります。この活性化状態になった時、血小板に2つのことが起こっています。1つは図に「糊代が開く」と書いてあるように、 $\alpha IIb\beta 3$ (アルファツービーベータスリー) という、また別の蛋白がパカッと開いて、糊がくっつける状態になります。もう1つは「刺激物質を放出」と書きましたが、ADP や トロンボキサン A₂ (TXA₂) などの物質を外に放出します。放出された物質により、周りにいる仲間の血小板も活性化していきます。すると活性化した血小板同士が、 $\alpha IIb\beta 3$ という糊代、フィブリノゲンという糊を介して、ベタベタとくっつくようになります。これが「血小板凝集」で、一次止血の完了です(図9)。

次に凝固が主役の二次止血について、もう少し詳しくお話しします。二次止血では血小板の上で凝固因子と呼ばれるものが活性化していきます。図10は結構簡略化した図ですが、それでも見ての通り役者がかなりたくさんいて複雑な経路です。凝固反応の役者たちのことを凝固因子と呼びますが、凝固因子には発見された順番に数字がついています。ギリシャ数字で表現されることが多いです。例えば FXI I は、12 番目の凝固因子で、その横に a がついているのは活性化した12番目の凝固因子ということです。FXI I a によって FXI が活性化されて FXI a になり、さらに FXI a が FXI X を活性化する... というような形で、各凝固因子がリレーをしながら最終的なゴールである安定化フィブリンに向けて反応が進んでいきます。これが凝固反応と言われるものです。この反応はリレーになっているので、リレーのどこかの役者が欠けてしまうと凝固反応がうまく進まなくなってしまう(図10)。

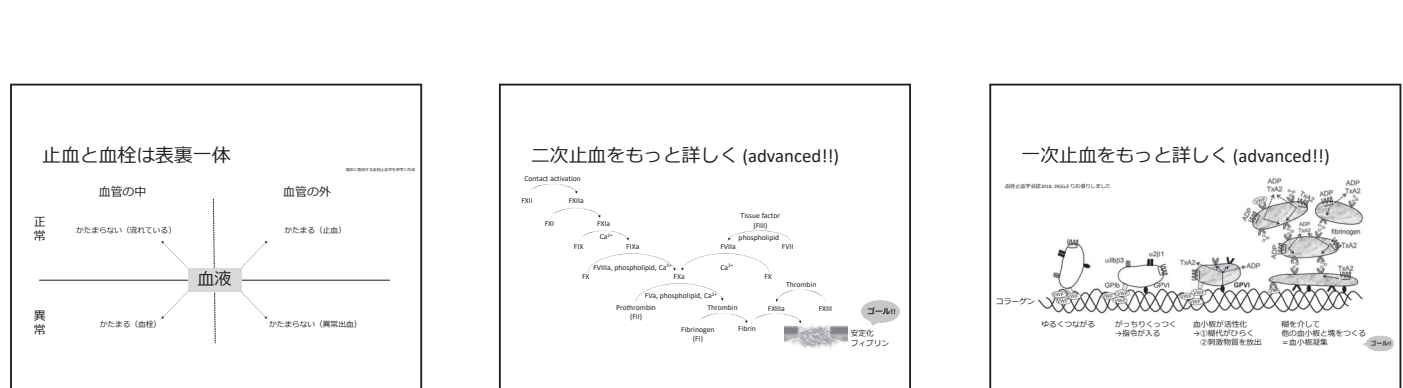


図 11

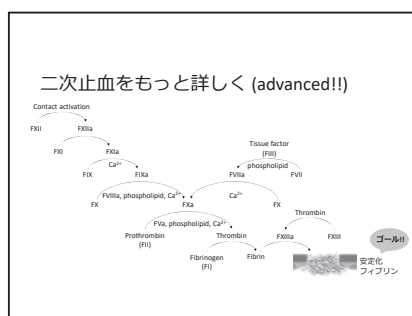


図 10

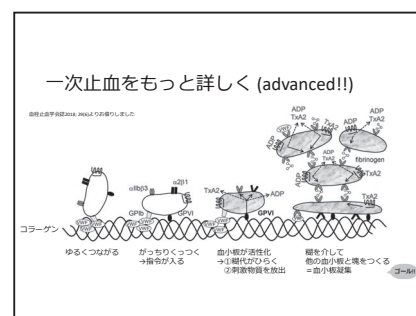


図 9

のもののなのです(図11)。

さて、血小板と凝固が止血という「機能」だけでなく、血栓という「病気」にも関わっていることを知っていただいたところで、血液をサラサラにする薬についてお話しします。血栓ができたことのある人やできるリスクの高い人で、血液をサラサラにする薬を飲んでいる方がいらっしゃると思います。先ほど、止血と血栓は表裏一体とお話ししました。つまり、血液をサラサラにする薬は、血栓を防ぐ効果がある一方で、止血機能が損なわれるリスクを伴います。色々な薬がありますが、実は大きく2つの種類にわかれます。先ほど、血液がかたまるのには血小板と凝固の2つの働きがあるとお話ししました。これに対応して、血液をサラサラにする薬にも、①血小板の働きを抑える薬と、②凝固の働きを抑える薬があるということです。これらはどのように使い分けるのでしょうか？まず、血栓は、動脈にできる血栓と静脈にできる血栓の大きく2つにわけられます。動脈は心臓から全身に血液を送る血管ですが、この血管は流れが早くて、そこにできる血栓は血小板の関与が大きいと言われています。具体的な病気の名前で言うと、心筋梗塞、脳梗塞などです。これらの病気の場合は血小板の関与が大きいので、血小板の働きを抑える薬(抗血小板薬)が有効とされています。具体的な薬の名前では、バイアスピリン、バファリン、パナルジン、プラビックス、プレタールなどです。一方、静脈は全身から心臓に戻る血管です

が、こちらは流れが遅くて、できる血栓は凝固の関与が大きいと言われています。具体的な病名としては、深部静脈血栓症、心房細動やそれに伴う脳梗塞などです。こちらは凝固の働きを抑える薬が有効で、具体的には、ワーファリン、プラザキサ、イグザレルト、リクシアナ、エリキュースなどの薬があります。「脳梗塞」が動脈の方にも静脈の方にも出てきて混乱した方がおられるかもしれませんが、脳の動脈のまさにその場所で血栓ができる場合は、血小板の関与が大きいと判断されます。しかし、心房細動などの不整脈で心臓が不規則に動くことによって流れが悪くなり、それで心臓の中でできた血栓が頭にとんで脳梗塞になることがあります。このタイプは血栓の働き方としては凝固の関与が大きいので、凝固の働きを抑える薬が有効と言われます。同じ血栓症でも、血小板と凝固のどちらの働きを抑えるのが有効か考えて、薬が処方されているということです(図12)。

血小板の異常と病気

最後に、川島先生や桐戸先生のお話につなげるために、血小板の異常と病気についてお話しします。図13に血小板が多くなる病気、少くなる病気を書き出してみました。多くなる方の代表的な病気は桐戸先生が担当される骨髄増殖性腫瘍、逆に少なくなる方の代表的な病気は川島先生ご担当の免疫性血小板減少症です。ただ、多くなるとか少なくなると言っ

ても、実際にはその理由は様々なので、理由ごとに病気をグループピングしてみました(図13)。

まず、血小板が多くなる病気には、骨髄増殖性腫瘍のグループがあります(図14)。このグループでは、先程「血小板ができるまで」で説明した、大元になる造血幹細胞の遺伝子に異常が生じること、血液の細胞が過剰に作られてしまう病気で、その結果血小板が増えるわけです。大元に異常があるので、血小板だけではなく、赤血球や白血球と一緒に増えるということもしばしばあります(図14)。

次に、血小板が反応性に増えるグループがあります(図15)。例えば、炎症反応や出血、血液以外の癌などによって「血小板を増やして！」という刺激が体の中で生じて、それに反応して血小板が増えるグループです(図15)。

血小板が少ない方を見てみますと、まずは血小板を作るのに何らかの問題があるグループです(図16)。例えば、大元の細胞に何らかの傷害が加わったとか、腫瘍が骨髄に入り込んで増えてしまったために血小板が作れないとか、血小板を作るための栄養が不足しているとか、理由は様々ですが、そもそも血小板をうまく作ることができない病気があります(図16)。血小板の消費や破壊が増えることで血小板が少なくなってしまうグループもあります(図17)。これは、しっかりと金を稼いでいても散在したり、盗まれたりしたらお金が無くなってしまう、ということと似ています。このグループは、基本

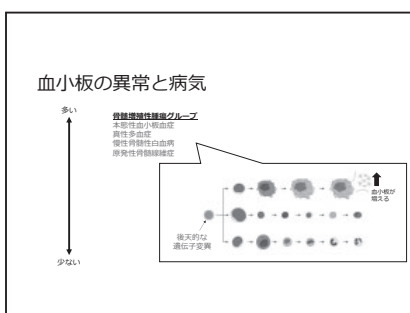


図 14

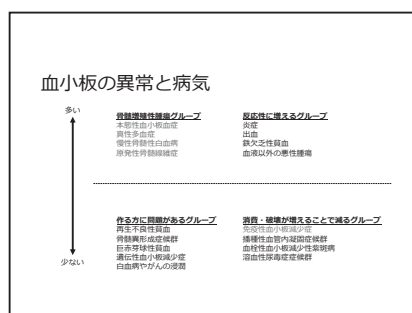


図 13

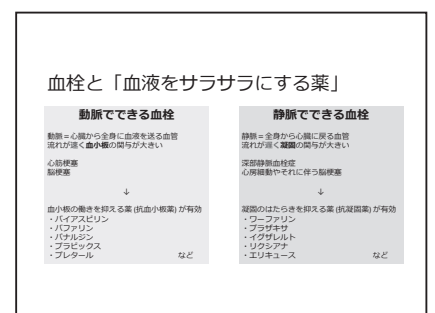


図 12

的には骨髄で血小板を作るという機能には問題がないのに、流れていった先で血小板が破壊されてしまったり、小さな血栓が全身にできて消費されてしまったりして、結果的に検査をしてみると血小板が少なくなっています（図17）。

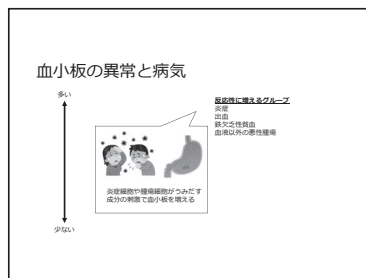


図 15

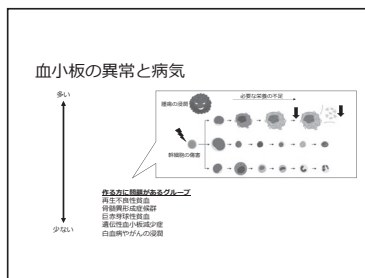


図 16

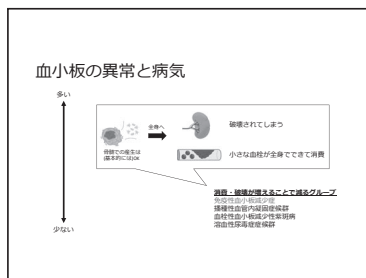


図 17

以上のように血小板が多くなる理由、少なくなる理由から病気を分類することができですが、多い・少ないの軸に、もう1つ軸を増やしたいと思います。図18では、血小板が多い・少ないという検査結果から分かる縦の軸に、血栓ができやすい・出血しやすいという症状を示す横の軸を足してみました。血小板が多ければ多いほど血栓ができやすくて、血小板が少なければ少ないほど出血しやすい、というイメージ通りになっていれば話はシンプルですが、実際はもう少し複雑です。この十字に、血小板の数が多くなったり少なくなったりする病気を当てはめてみます。まず左下（血小板が少なく、出血しやすい）には、血小板が壊されてしまった結果少なくなる免疫性血小板減少症があてはまります。また、そもそもうまく血小板を作れないグループは、イメージ通り出血のリスクが高まりますので、同じところにきます。血小板が少なくなるので出血しやすい、という理解しやすい病態です。次に、播種性血管内凝固症候群や血栓性血小板減少性紫斑病は、体の中で小さな血栓がたくさんできることによって血小板が減ってしまう病気で、そもそも血栓がたくさんできてしまうことが、血小板が減る原因なので、血栓ができやすいという症状があります。しかし、結果的に血小板が減ってしまうので、使いたい時に血小板を使えない、それで出血の症状も出やすいわけです。血栓ができるだけとか、出血が起きるだけとは言えない、どちらの症状も呈する

ような複雑な病気です。反応性の血小板増加は、数はそこまで多くなることはありませんし、血栓ができるとか出血するという症状が出ることはあまり多くありません。最後に、骨髄増殖性腫瘍です。桐戸先生のお話にも出てくるかと思いますが、この病気では血栓が重要な合併症のひとつです。血小板が多くて血栓ができやすいことは理解しやすいのですが、実際には出血の症状もみられることがあります。血栓もできやすいし出血もしやすい、という困った状況です。血小板がたくさんあるのになぜ出血しやすいのでしょうか？先ほど、図9で、説明した一次止血のメカニズムと関係しています。血小板が最初にコラーゲンとくっつくときには、糊の役割をするVWFが必要で、血小板があまりにも多くなってしまうと、このVWFが消費されてしまつて、使いたいところで糊を使えない、それが出血しやすい理由の一つであると考えられています。このように、血小板が多ければ血栓ができやすい、少なければ出血しやすい、というだけではなくて、背景にある病態によって様々な症状があらわれます（図18）。

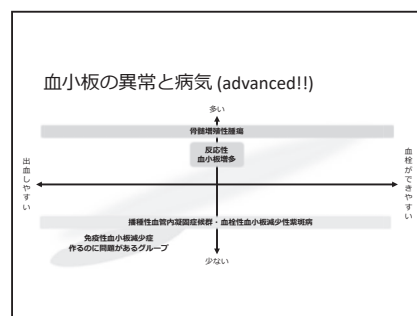


図 18

まとめ

巨核球がちぎれてできる細胞のかけら、血小板についてお話しました。小さくて地味な存在ではありますが、止血という体の働きにも、血栓という病気にも深く関わっていることがお伝えできたでしょうか。血小板が増えたり減ったりする病気はたくさんありますが、そのメカニズムは様々で、その結果起こる症状もまた様々です。ご自身やご家族の病気を理解する上で、少しでも参考になりましたら幸いです。

2024年6月8日 つばさ特集セミナー「山梨」血小板の病気を知らろう」で収録

特集セミナー 血小板の病気を知ろう



血小板由来の疾患 — 今後の治療動向

山梨大学医学部附属病院臨床検査医学科検査部・輸血細胞治療部

井上 克枝 先生

はじめに

私は学生のころから基礎研究のシグナル伝達という分野をやりたいと思っておりました。卒業してからご縁があったて臨床経済学講座に参加していたのですが、研究を続けるうちにしばらくして講座名に「臨床」が付いていることに気づきまして、臨床検査医の資格も取って検査部に関わるようになりました。そして今は検査部と臨床の先生方をつなぐ検査医として仕事をしております。ところでその臨床検査専門医ですが、日本では530人しかいないかなりマイナーな職で、なかなかニッチな役どころといえるかもしれません。

これから血小板由来の疾患、今後の治療動向というテーマでお話します。この題と即さない話も出てくるかもしれませんが、私が今までしてきた研究のご紹介のつもりでお話します。

最初に血小板について、次に興味を

持つて研究しているクレック2という血小板上のタンパクの話、そしてその臨床応用について話を進めていきます。

血小板について

図1にあるのは、大石先生のお話でも紹介されている血小板ちゃんの絵です。血小板は100年前にはDust of the blood、血液のゴミと散々いわれようをしていたわけですが、今は非常に大事な細胞であることが分かっております。(図1)

図2は生理的な止血の様子です。穴が空いたところにまず血小板が土嚢を積んで、それからセメントで固めて硬い血栓になる様子です。(図2)

図3は病的血栓です。心筋梗塞や脳梗塞になる時も止血自体は通常の止血と全く同じです。その血管を裏打ちする内皮細胞が傷んだ血管のところに血小板がくっついて、ADPとかトロンボキサンA2など血小板をさらに活性化させる物質を出して、そして固まってしまう。

怪我ではなくて動脈硬化で痛んだ血管の中で起こると、そこが詰まって、心臓で起これば心筋梗塞、脳で起これば脳梗塞という病態になります。これらの動脈でできる血栓症には、血小板が最初に活性化されますので、予防には抗血小板薬を使います。つまり血小板が固まって凝集を作るためには、これらの分子とそこに付いて血小板を活性化する様々な生体内物質が関わっているわけです。(図3)

血小板の中にはα顆粒、濃染顆粒、ライソゾームという3つの袋があって、その袋の中にいろいろな生理活性物質が入っています。例えばα顆粒の中には傷薬のようなものが入っています。漫画の血小板ちゃんもこのバックの中にいろんなものを持って、漫画でも「フィブリノゲンを持った？」なんて言っています。そのα顆粒というバッグの中には、フィブリノゲン、フォン・ヴィレブランドファクターなど、ちょうどバンドエイドみたいなものが入っております。機序としては、傷ついた血管の内皮細胞がまた元の

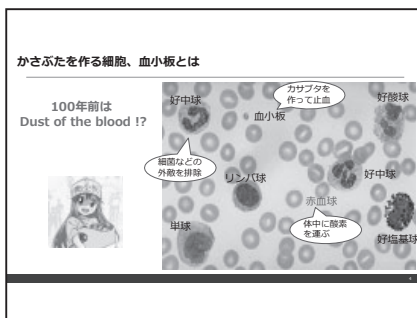


図 1

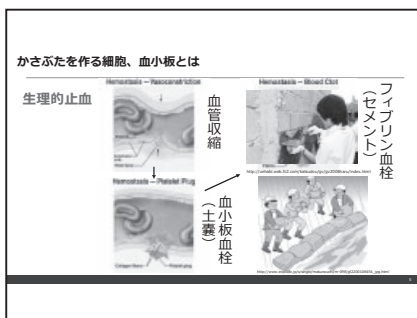


図 2

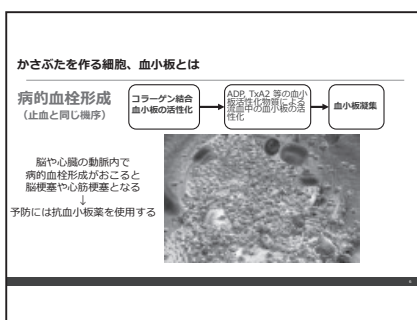


図 3

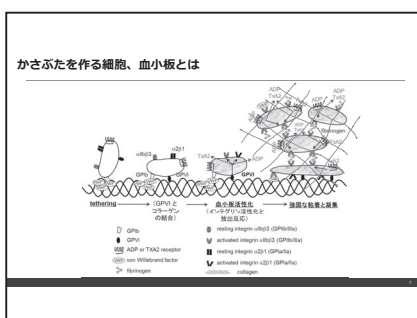


図 4

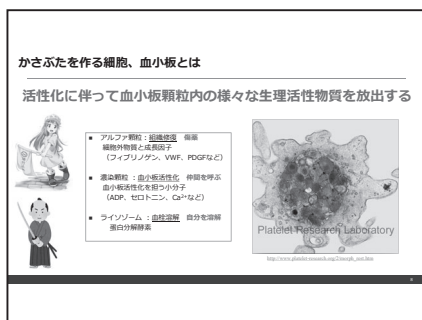


図 5

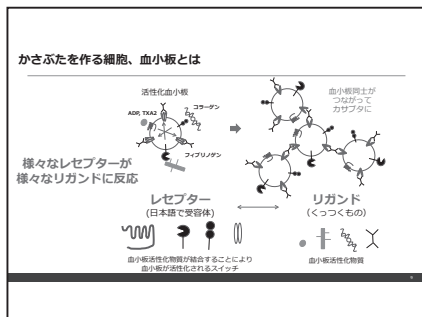


図 6



図 7

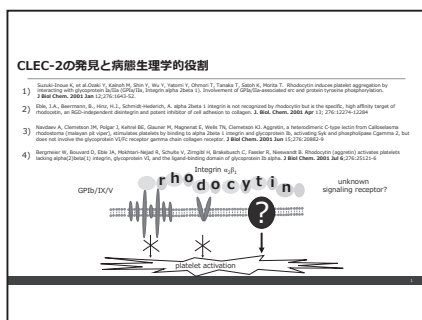


図 8

ように増えるように、ここにベタベタしたフィブリノゲンを置いてこれに足場にして増えてください、ということを出すわけです。(図4)

成長因子は血管内皮細胞が成長するための栄養をくれます。それだけでなくこの濃染顆粒という中には、ADPとかセロトニンといった血小板自身を活性化させる物質があります。これは「ここに傷があるから来て」と仲間を呼ぶわけです。それで血液の中を流れている血小板も活性化されて、傷のところに集まることできます。そのように仲間を呼ぶ物質を濃染顆粒は持っています。三つ目の袋のライソゾームはタンパク分解酵素が入っていて、血栓ができただけでは後で血液が通れなくて困るので、自分を溶かして消えていくといわれています。

以上のように血小板は傷ついた内皮細胞に傷薬をあげて、そして仲間を呼んできて一生懸命に土嚢を作って血を止めて、用が済んだら自分を消して消していきます。そこが本当にけなげで、なんて

かっこいい細胞だと思って、研究を始める間もなく血小板のことがとても好きになりました。私の中の血小板は、血小板ちゃんというかわいい感じを超えて、武士道精神を持つサムライかもしれません。(図5)

血小板の表面の上には色々なタンパク質が生えています。これをレセプターと呼びますが、レセプターには1対1だったり1対2だったりいろいろあります。これに特異的にくっつく何らかの物質があつて、それで血小板が活性化されてフィブリノゲンを介して糊のりようになります。このレセプターを日本語で受容体といいます。くっつく方の物質をリガンドといいます。血小板にはレセプターがたくさん生えていて、それに対応するリガンドもたくさんあります。(図6)

CLEC-2の発見

私たちは血小板の中でこれまで知られていなかった新しい受容体であるCLEC-2という分子を見つけました。この発見物語の触りを少しお話いたします。

いきなりヘビの気持ち悪い写真で恐縮ですが、このSnakes know everything about human hemostasisという蛇毒を実験の試薬として使っているペンタファームという会社があります。その会社のキャッチコピーが、「蛇は人の止血のことは何でも知っている」。蛇のこの毒性の中には、人の血小板や凝固因子に作用してその活性を上げたり下げたりする物質がたくさん含まれていて、この蛇毒を研究することで血栓止血学が発展してきたという歴史があります。しかしなぜ蛇の中に人間のタンパクにくっつくものがあるのかは謎です。おそらく獲物をガブッと噛んだ時に血液が凝固してフラフラになったと

ころをパクッと食べる、ということ、生存に有利に進化してきたのではないかと思います。

写真の蛇はマレーマムシで、学名がCalloselasma rhodostomaというマムシの一種です。この毒が血小板を活性化することを明治薬科大学の先生がイタリアの国際学会で発表した時、ちょうどそれを私のボスの尾崎先生が聴いていました。それで「ではその毒をもらってきてもう研究しよう」ということになり、私がこの毒について研究することになりました。(図7)

細かい図で恐縮ですが、この蛇毒をいろいろ研究した結果、ロドサイチンというこの蛇毒は血小板の上のインテグリン $\alpha 2 \beta 1$ というタンパク質にくっついて血小板を活性化するという研究結果を出しました。この研究は私の学位論文で、2001年にJBC・Journal of Biological Chemistry (JBC) ジャーナルオブバイオロジカルケミストリーという雑誌の1月号に載りました(図8(1))。ところが、これで学位も取れそうだと安心していたところ、そのわずか3ヶ月後の同じ雑誌に、いやロドサイチンは $\alpha 2 \beta 1$ にくっつかない、という論文がドイツのグループから出されてがっかりしました(図8(2))。しかしその2ヶ月後にスイスのグループが、いやいやIntegrin $\alpha 2 \beta 1$ にくっつく、しかしGPIIb/IIIaというタンパクにもくっつきます(図8(3))、という論文を出してきて、混迷を極めました。そして最

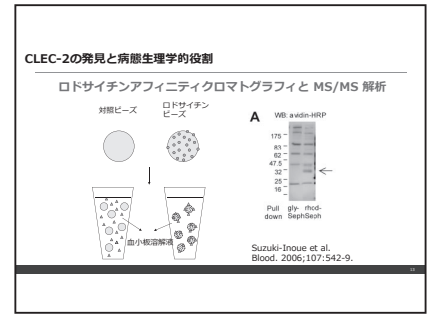


図 9

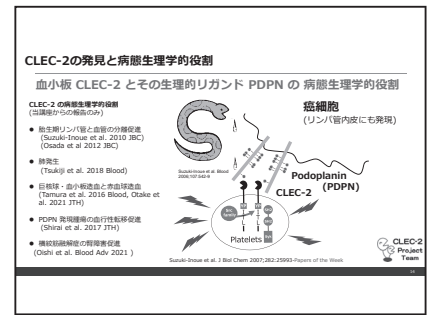


図 10

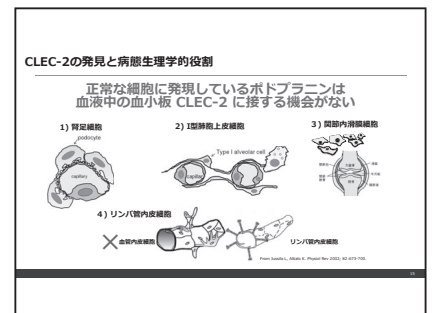


図 11

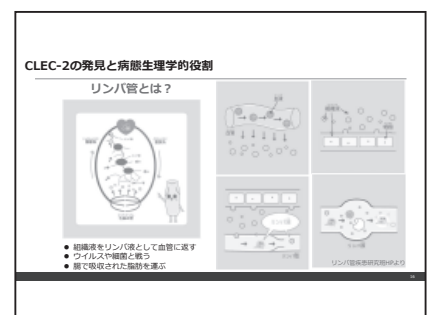


図 12

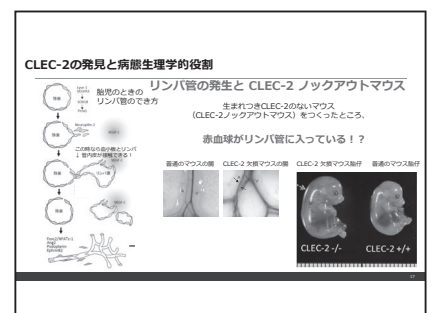


図 13

後にやはり同じJBCの7月号に、 $\alpha 2\beta 1$ とGP1bが無いように遺伝子改変マウスの血小板にロドサイチンを振りかけても活性化するという報告が別のドイツのグループから出てしまいました(図8(4))。これで結局、ロドサイチンは $\alpha 2\beta 1$ とかGP1bにくっつくかもしれないけれども、血小板を活性化する受容体は他にあるということが決定的となっていました。そういうことで、私の学位論文は半年で否定されてしまったことになり、もう失意のどん底でした。(図8)

その後はいろいろな手法で研究をつづけて、詳細説明は省略しますが、最終的にC-type lectin-like receptor-2 (CLEC-2)というタンパクがロドサイチンの受容体であるということを見つけました。それが2006年にBloodという雑誌載って、私は実に5年越しでリベンジを果たしました。(図9)

もう1つの課題が、通常蛇毒は体の中に無いわけですから、CLEC-2は体の中にある何か別のタンパクが何かの物質にくっついて血小板を活性化させているはずだということです。そこで今度は体の中のリガンド探しに行きました。このCLEC-2というタンパクは血小板にしか入っていないタンパクで、きつと血を止める作用が強いに違いない、血管の壁の中の何かがCLEC-2にくっつくのではないか、と思いました。そこで三沢にある食肉処理工場へ行って、牛の大動脈をもらい、それで実験を重ねました。やり方はまず大動脈をすりつぶします。それでCLEC-2にくっつくものがないかを調べていきましたが、なかなかありません。そうこうしているうちに、ある友人の研究者が、がん細胞に入っているPodoplaninというタンパクは血小板を活性化させるという話があるんだが、どうも何ガリガンドなのか分かっていないらしい、という話してくれました。私はその論文を出した研究

者に連絡を取って共同研究をさせていただいたところ、ポドプランンというタンパクがCLEC-2のリガンドであるということが分かりました。この論文が2007年のJBCに出て、最初の掲載から6年後にそのリガンドまで見つけることができたということで、非常に嬉しかったことを記憶しております。(図10)

このレセプターとリガンドの関係にあることが分かってからは、血小板はかさぶたを作るだけじゃなくて本当に色々な作用をしていることが分かりました。例えばこのポドプランンはがん細胞のある種のものに発現しているの、ポドプランンに発現しているがん細胞のこの血行性転移を促進してしまう、というような作用があることもわかりました。またリンパ管や肺の発生にも関係あること、横紋筋融解症という病気が腎障害を促進すること等もということもわかりました。CLEC-2はがん細胞以外にも、また正常な組織にも入っています。例えば腎臓の足細胞、1型肺胞上皮細胞、関節の

滑膜にも発現しています。リンパ管内皮細胞に非常にたくさん入っています。しかし血管の中には入っていないのです。見ていただくと血小板って血液の中にあるくせに、およそ血液と直接触ることのないところにばかり生きていて、体の中では何をしているのだろう、ということが非常に疑問でした。(図11)

まずリンパ管に注目してみました。リンパ管はご存知のように、血液から染み出した組織液をもう1回りリンパ管の中に戻して血液に戻す、というための管です。(図12)

リンパ管は免疫にも非常に重要な役割を果たしております。人とかマウスができてくるお腹の中、つまり胎生期の段階では、血管の一部がリンパ管内皮に変わったところだけがニユウツと出てきてリンパ管になるということが知られています(図13左)。「この時期だったら血液が少しくらいは流れてきて、リンパ管とくっつくね」と教室の人たちとしていて、もしかしたら血小板のCLEC-2をなく

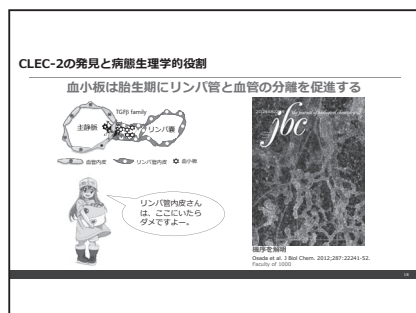


図 14

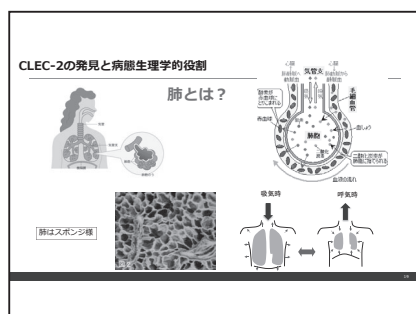


図 15

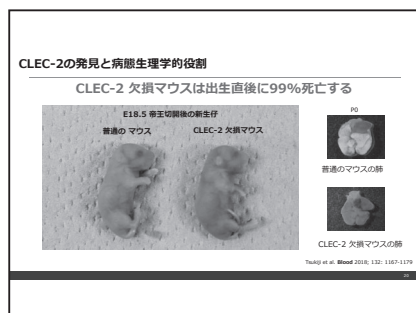


図 16

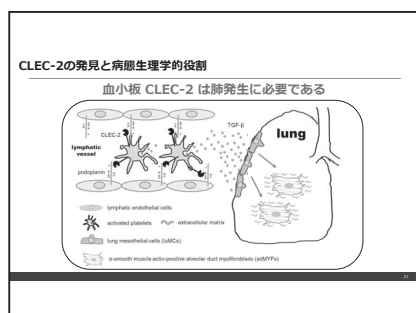


図 17

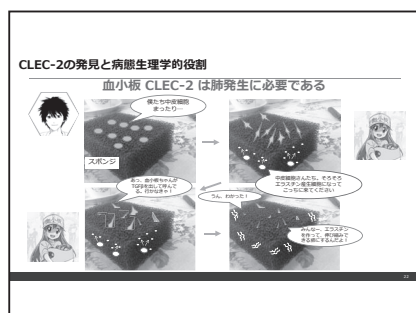


図 18

したマウスを作るとリンパ管に異常が出るのではないかと考えて、そして作ってみました。それで生まれつきCLEC-2のないマウスは赤血球がリンパ管に入っている、という変なマウスが生まれてきました。これは腸間膜のところの血管ですが、普通のマウスは動脈と静脈が2本あって、リンパ管がこの間に通っています(図13中)。しかし透明なリンパ液が入っている(見た目では)分からないです。しかしCLEC-2欠損マウスはこの間にもう1本スジのような赤い管があります(図13中)。つまりこれは、リンパ管の中に血液が入っている状態です。(図13)

もうひとつ、CLEC-2血小板は肺の発生にも関わっているということを見つけてきました。肺は酸素と二酸化炭素を交換する役割を果たす重要な臓器です。図の中の2のようにスポンジ状で、胸郭の中に入っています。横隔膜の動きで胸郭が縮むとスポンジが縮んで息が出て、広がると空気(息)が入ってくるという仕組みです。(図15)

これをうちの講座で色々調べたところ、結論だけで恐縮ではありますが、血小板は胎生期にリンパ管の中に一部存在していて、そしてCLEC-2とポドプラニン結合でPGFβが出ると、肺の表面に中皮という細胞がありますが、この中皮がTGFβを上げると細胞の性質が線維芽細胞という細胞に変わって、肺の中にどんどん入って行ってコラーゲンとかエラスチンとかいう伸び縮みさせるよ

うな物質を作ってくれる、そのような作用があることが分かりました。CLEC-2が無いとこのTGFβが出ないので、いつまでたっても中皮が肺の表面にいて、エラスチンなどを作ってくれませんか。それで伸びたり縮んだりができないということが分かりました。(図17)

模式的な図でもう1度説明いたします。肺(スポンジ)の上に中皮細胞があります。血小板がTGFβを出して「中皮細胞さんそろそろ中に入ってきてエラスチンを作ってください」と言うと、中皮細胞が肺の奥に入っていくってエラスチンを作り出します。んですね。そんな細胞があることが分かりました。(図18)

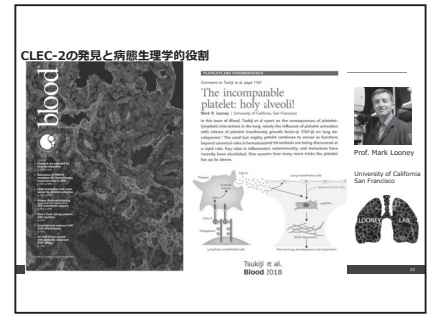


図 19

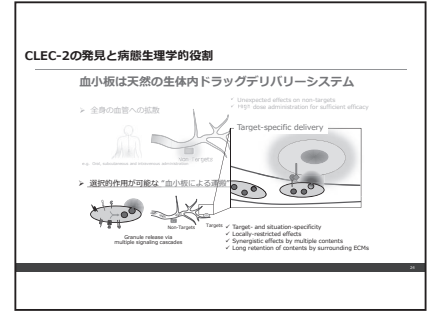


図 20



図 21

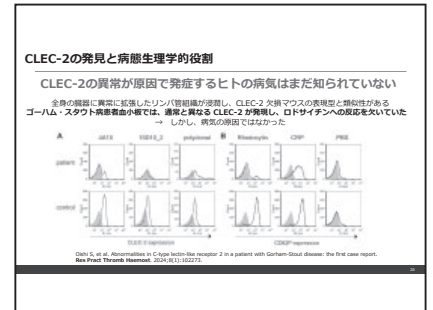


図 22

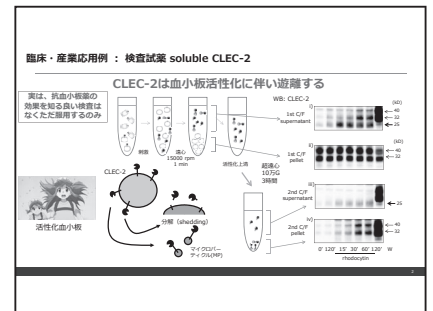


図 23

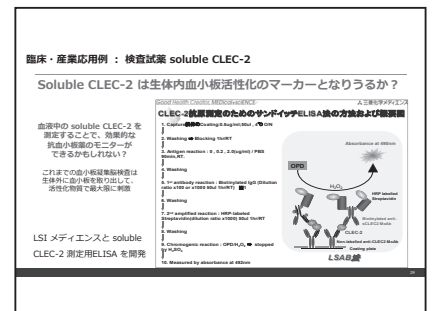


図 24

ブラッドという雑誌の表紙に掲載され、解説記事も書いてもらいました。書いたのはアメリカの肺の研究所の人です。The incomparable platelet: holy ailed!、これを日本語に訳すと「血小板、やばいー」みたいな感じでしょうか。とても感動的なタイトルをつけてくれました。(図19)

血小板は袋の中にいっぱい必要な薬を詰め込んで体の中の必要なところに運ぶ、そういう役割をしていると考えています。例えば血管の中に必要な物質を注射すると、必要なところ、つまりターゲットですが、作用させたいところに到達する前にいろいろと別のところにも作用してしまうし、かなり高濃度の物質が必要なんです。しかし血小板の中に詰め込んでいけば必要なところ(ターゲット)のところに来た時に、その受容体とリガンドの結合で活性化させて高濃度に浴びせることができます。(図20)

ここまでをまとめると、血小板はかさふたを作るだけではなくてリンパ管の発

生や肺の発生にも必要な細胞である、ということ、ますます血小板ってすごいと思って惚れ込んできた次第です。(図21)

CLEC-2の異常で発症する人の病気はまだ実は知られていません。ただひとつゴースト・スタウト病という全身の臓器に拡張したリンパ組織が侵入して、浮腫が起きたりする病気があるのですが、それが少しCLEC-2欠損マウスと似ていると思ってCLEC-2を調べさせてもらったことがあります。

そうするとCLEC-2の生え方がおかしくて、ロドサイチンに反応しないのです。しかし大石先生がよく調べたところ、それはどうもこの病気の原因ではなくて結果としてそれが起きてきている、ということが分かりました。このように私たちは、何かリンパ管の異常があつて血小板が減っているような患者さんがおられると、CLEC-2に異常がないか調べてみるようにして研究を続けております。(図22)

CLEC-2の臨床応用例

CLEC-2は血小板が活性化すると一部がちぎれたり、膜に生えているところがギョツとちぎれて血液中に遊離してくることが分かりました。血小板ちゃんの髪の毛がちよつとずつちぎれて飛んでくる、みたいな、そんなイメージです。それにしても抗血小板薬は、実はその効果を知る良い検査がありません。例えば感染症で抗菌薬を飲んだら白血球数やCRPを測りながら、それらが減ってきたら、では薬をやめましょう、などの指標があります。でも抗血小板薬は、効いているか効いていないかわからないけどとりあえず飲んでいる、というのが現状です。(図23)

そこで私たちは、遊離してきたSoluble CLEC-2がその生体内の血小板活性化のマーカーとなるのではないかと、思って開発をしております。これ

Iメディエンスという試薬会社と一緒にこのSoluble CLEC-2を測定するELISAという仕組みを作りました。最初はだいぶ前に作ってもらったのですが、今は自動分析器で、10分くらいで機械で測れる方法も開発してもらいました。(図24)

生体内での血小板活性化を見る検査方法もあります。PF4βTGというマーカーで、検査は保険適用にもなっています。しかしかなりそおと採血しないとすぐに偽高値になって、本当は活性化されていないのに活性化されたという変な結果が出てしまいます。そのためこのPF4βTGを測る時の採血は、普通は真空採血管というのを使いますがそれでは活性化してしまうからだめで、駆血帯も使っちゃいけない、20ゲージの太い針とシリンジを使って採血してすぐに専用の抗血小板薬が入っているチューブに入れて氷で冷やして、と、かなり手間暇がかかります(図25中)。朝

のあの戦場のような採血室ではこの条件



26

思いました。

(図30右下)。(図29、図30)

1. **CLEC-2とは**：血小版活性化受容体CLEC-2は、血小版活性化蛇毒ロドクトリンの受容体としてと発見され、生体内では、癌細胞やリンパ管内部の腫瘍ポドプラズマに結合して、癌転移の促進、リンパ管や肺の発生といった多様な役割を持つ。つまり血小版はかきふたを作る以外の多彩な役割を持つ。

2. **臨床応用**：soluble CLEC-2は、通常の採血条件で測定可能な、生体内血小版活性化マーカーとなる。臨床研究としてCLEC-2のCRGが行われている。

(圖 25)

ある検査値と、Soluble CLE

測っていて、今年（2024年）いっば

つばさ特集

それがCLEC-2だったら普通の真

療法が違います。心源生の場合はワル

を表すストロークの、CLEC-2+

以外にもたくさんの役割があること、そ



免疫性血小板減少性紫斑病 ITP (immune-thrombocytopenia)

山梨大学血液・腫瘍内科
川島 一郎 先生

はじめに

免疫性血小板減少性紫斑病にはこれまで特発性血小板減少性紫斑病と呼ばれていました。「特発性」はつまり原因不明という意味で、この病気の原因は不明とされてきたわけです。それが最近になって免疫の異常が原因であるということが発見され、免疫性の名前に変わっています。

病態

まず病気・ITPの前に、抗体というタンパク質の働きを理解してください。よくコロナ抗体やインフルエンザ抗体など、抗体があると感染しにくいとか重症化しにくい等という話を聞くと思います。抗体は、端的に言うくと細菌やウイルス、バイ菌に対して生成されるタンパク質です。

図1にある病原体（細菌、ウイルスなど）が体の中に入ってくると、Yの字のような抗体がくっつきます。抗体がくっつくところを白血球が認識して、それが病原体で排除するべきものだ、攻撃する対象だ、と認識してくれます。抗体は、要は病気をラベリングをするようなタンパク質のことである、と言えます。

ITPはその抗体の生成過程に異常が起きて病気になってしまった病態です。自分の細胞やタンパク質に対して抗体が生成されてしまう、つまり自己抗体ができてしまった病態です。自己抗体はほか

にもいろいろありますが、この場合は血小板に対する自己抗体です。ただ血小板に対してくっついただけでは血小板は破壊されず、数は変わらないのですが、抗体のついた血小板が血液の中に入って全身を巡っている間に左の上腹部・肋骨の下にある脾臓という臓器を通った時に、マクロファージという白血球にこの抗体が認識されて血小板が攻撃されて（食べられて）数が減ってしまいます。これがITPの病態です。以上のように自分の免疫が関与する病態のことを自己免疫疾患と言いますが、ITPはその自己免疫疾患という病気の1つになります。（図1）

ITPは10万人あたり2.16人くらい発症するといわれています。山梨県は人口80万人ですから、年間の発症数は16人くらいかと思えます。年齢では小児から妊娠可能年齢の女性、また高齢者に多いといわれます。しかし男性でも発症することがありますので、どの年齢層でも発症することはあり得ることになります。

ITP発症のきっかけ（原因）は、はっきりわからない場合が一番多いです。ただCOVID-19やインフルエンザ等のウイルスの感染で熱が出たことがトリガーになって血小板が下がることがあります。またCOVID-19のワクチンがきっかけになって発症するといわれていますが、実際に診療していてワクチンでの発症頻度はあまり高くないかなという印象です。一方で意外に多いのが妊娠や出産です。産科の先生から「血小板が低く

なってしまった」ということで、妊娠さんや産後のお母さんが紹介されてくるケースが多いです。そして一部の薬がきっかけになることもあります。

しかしほとんどの場合、原因やきっかけは分からないことが多い病気で、「これを排除すれば絶対にならない」ということはわかっていません。（図2）

診断

患者さんしてみると、症状は自覚できることです。とても気になると思っています。血小板は止血に関与する細胞ですので、その数が減ってきてしまうと出

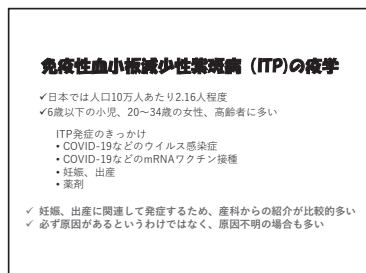


図 2

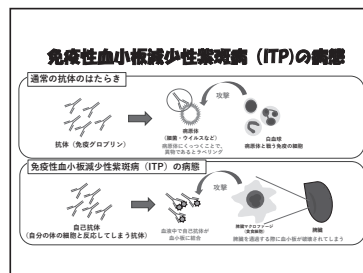


図 1

血の症状が出ます。出血は皮下点状出血と口腔内出血が多いです。点状出血は足の膝から下のところに多く出ます。図の写真だと見分けが難しいと思いますが、ちょっと押してみても赤いのが消えれば紅斑という皮疹の類いで出血ではありません。しかしそれが消えない場合は皮下での出血ということになり、点状出血という所見になります。

また血小板数が少なくなるとちよつと硬い歯ブラシでゴシゴシやれば少し血が出るという程度のことでは普段でも起きることでも問題ありませんが、特にそういうことをしなくても常に血の味がしている、あるいは歯肉からいつの間にか血が滲んできってしまう、というような症状がITPでよくある症状です。(図3)

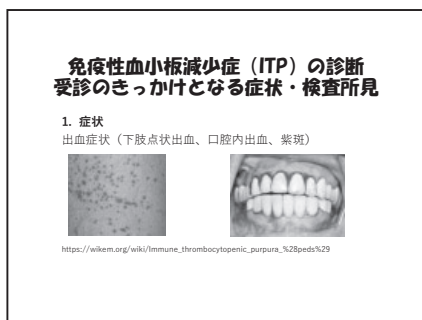


図 3

ただ前述の症状を訴えて病院に来てITPがわかる、ということはありません。検査値の異常で指摘されることが多いです。血小板数は15万から20万くらいが正常の範囲ですが、血液検査で10万を

切るくらいのあるところにあると、これは血小板数が低下しているとわれわれ医師は捉えます。

ITPの血液データの特徴は、原則的には白血球や赤血球や他の血球の数が正常の範囲にあるのに血小板だけがものすごく落ちていくというパターンが多いです。何かの理由で出血があり、それで貧血になってヘモグロビン値が落ちていくことや、他の病気を合併しているなどでは白血球の数値にも異常が出ることはありますが、白血球と赤血球は正常でありながら血小板だけ落ちていく、という状態がITPの典型的な所見となります。

ただ出血症状の足の点状出血や歯肉出血が出るときは、けっこう血小板数が落ちなければ出ない症状です。わずかに低下しているだけでは無症状のことが多いです。血小板数は、1万以上くらいあれば、あまり重篤な出血は起きない、ということが多くです。実際は、教科書とかネットに出てくる症状を伴ったITPよりも、症状は軽くて無症状で、検診とか、風邪を引いた等で具合が悪くてかかりつけの先生の所で採血して、それで血小板が低かったことから紹介されてくる患者さんの方がずっと多い印象です。

脳梗塞とか心筋梗塞などの血栓予防のために、血液をサラサラにする薬が処方されている方が多いと思います。この血液サラサラのための薬は血液を固めるタンパク質の機能を落として血栓を起さにくくする薬ですので、これを飲んでいて人の血小板値が下がれば、血小板だけが

下がっている人よりは出血症状が出やすくなります。通常1万、2万くらいにならないければ出血症状は出ませんが、この薬を飲んでいて、もう少し高めの5万、2万くらいでも強い出血症状が出ることもあります。

血小板が下がった人は皆がITPというわけありません。言ってみれば、喉が痛い人が皆コロナ感染者じゃない、ということと同じく、似た症状を呈する病気は世の中にはいろいろあります。そこを鑑別していく作業をわれわれ医師は頭の中でやっております。ITPは「除外診断」で、他の血小板が下がる病態をひとつずつ否定していくことが求められます。ITPを疑える患者さんが来た場合は、まず図にある病気も想定して検査して、それらを除外していった最終的にITPであると診断する、という過程を経ています。(図4)

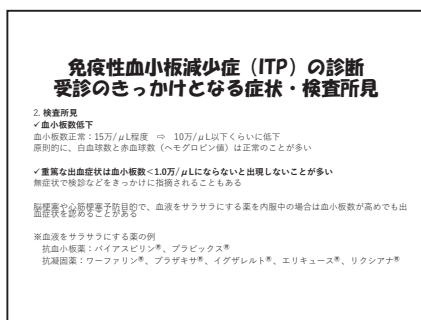


図 4

鑑別すべきほかの病気

血小板が少なくなると、結果的にITPの診断のために除外が必要となるのは、図5の4つの病気です。

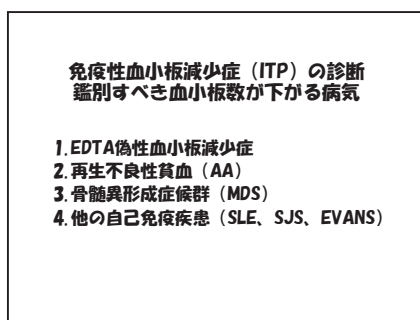


図 5

1つ目は、これが1番軽いと言える状態で、病気ではありませんが、EDTA偽性血小板減少症という病態です。偽性と書いてある理由は、実際の血小板は低くないのに検査結果は低く出てしまうからです。採血で見たことあると思います。採血した血液を入れる容器をスピッツといいます。血球数を測定する採血スピッツの中にはEDTAという血液を固まりにくくする薬・粉が入っています。血液が固まってしまおうと血小板の数が測れなくなってしまうので、この薬・粉によって血液を液体のままにして検査をしていきます。一定の頻度で、体質としてEDTAと血小板が反応してスピッツの中で凝集して消耗されてしまう人がいま

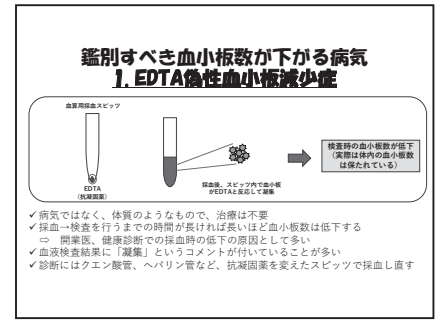


図 6

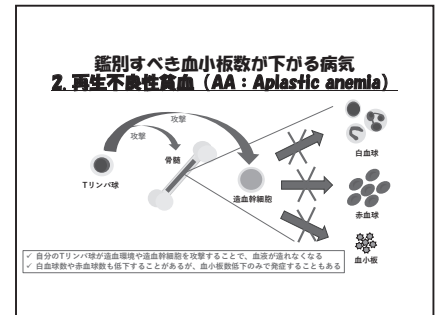


図 7

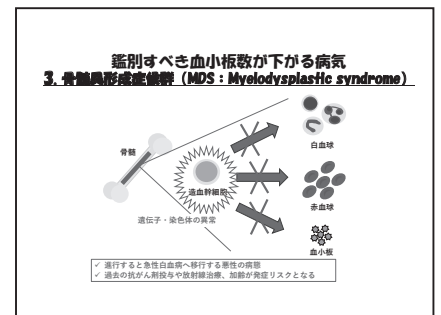


図 8

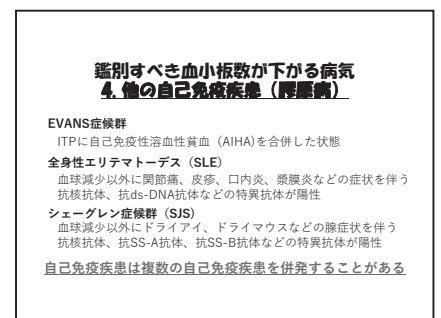


図 9

す。検査に出すのはこのスピッツ内の血液ですから、スピッツ内で血小板が消耗されてしまっていますので、検査結果として血小板が少ない数値が出てきます。これは体の中の血小板数は問題ないけどもEDTAと反応するがゆえに数値が低くなってしまいう状態ですので、特に治療は必要ありません。これは採血してから長く反応させればさせるほど凝集が進んで、どんどん血小板が少ない数値になりますので、クリニックや集団検診などの採血で別の検査会社で検査のように、採血から検査までの時間が長いほど低下の程度が強くなります。最近の採血の機器は血液検査結果に「凝集」というコメントを付けてくれることも多くなりました。血小板が少ないと指摘された時にこの凝集コメントがあれば、まずはこれを疑うこととなります。(図5)

EDTA偽性血小板減少症を診断するには、通常使うEDTA管の採血管ではなく、クエン酸やヘパリンなど別の抗凝固薬が入ったスピッツを使います。そ

れで正常の血小板数になりますので、それをまず確認しております。血小板数が少ないということでも来院した患者さんは、まずこの状態を除外するようにしています。(図6)

次は再生不良性貧血です。この再生不良性貧血と次の骨髓異形成症候群の診断は難しいです。病態は骨髓＝血液を作る場所に問題があることで、血小板数が下がってしまいます。ITPは、骨髓は正常で血小板は作れますが、作られた血小板が消耗してしまって血小板の絶対数が下がってしまう病気ですが、再生不良性貧血はどちらかというと骨髓が異常で、血小板の生成自体に問題がある病気です。図にありますが、骨髓の中に造血幹細胞がいてそれが白血球、赤血球、血小板、という3つの血球に分化していきます。再生不良性貧血は自分のリンパ球のひとつのTリンパ球が異常になってしまって、自分の骨髓での造血環境を免疫的に攻撃してしまって、それによって血球が作れなくなる病態です。これも自己

免疫疾患ではありませんが、造血環境を攻撃するので白血球や赤血球も数値が下がってきてしまいます。ただ病型によっては血小板ばかり下がってしまうことがありますので、しっかり鑑別すべき病気として我々は認識しています。(図7)

そしてもう1つは骨髓異形成症候群で、骨髓が異常になる病気です。造血幹細胞に遺伝子や染色体レベルでの異常が起きて、血球が作れなくなってくる病態です。これもITPのように血小板ばかり下がって、実はMDSでした、という場合もあるので、慎重に鑑別する必要があります。特にこのMDSという病気はどちらかというと悪性の病気です。進行すると急性の白血病になることもあります。(図8)

自己免疫疾患はITP以外にもいろいろな病名があります。例えばよく聞かれる病名ではリウマチがあります。自分の免疫が自分の体を攻撃する病態全てを自己免疫疾患としますが、その自己免疫疾患にはいろいろな病態があります。ITPは血小板が減る状態で発症することが

多い疾患ですが、実は他の自己免疫疾患も隠れている場合があります。例えば血小板に対する抗体ができるのがITPですが、赤血球に対して抗体ができて貧血になってしまうのが自己免疫性溶結性貧血です。そしてこの自己免疫性溶結性貧血ですが、それを合併するとEVANS症候群という名前になりますし、あとは関節痛や皮疹、口内炎などを伴っているSLE(全身性エリトマトーデス)という別の病気になることもあります。涙腺や唾液腺組織に対する抗体ができるとドライアイやドライマウスになります。それがそれらの病態を伴うとシェーグレン症候群という病態になります。この自己免疫疾患で血球の自己免疫性溶血性貧血やITPになると血液内科で診療することがほとんどです。しかしSLEやシェーグレンなどは膠原病内科が専門の病態になりますので、治療の仕方や管理の仕方が変わってきます。そこでITPを伴っていてもこれらのような病態がある場合は注意が必要です。(図9)

以上のように病態がオーバーラップしているケースもあって、ITPの診断は簡単なようで難しいところがあります。特に図10の真ん中にあるように検査値や症状などで判定していくわけですが、どうしても割り切れない場合があります。とりあえず今の状態だとITPと見られるが少々割り切れない、ITPと言い切れない、あるいはMDSかもしれないがMDSと言い切れないなどという状態になる場合もあります。特に血小板数の

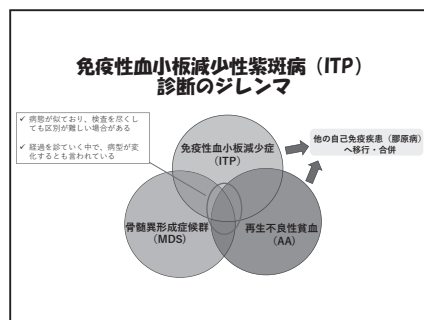


図 10

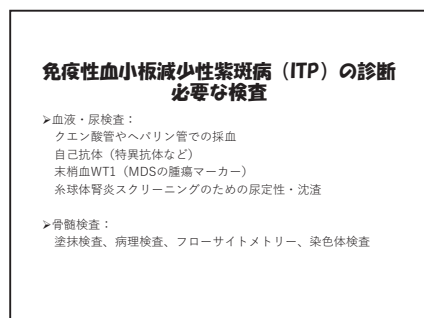


図 11

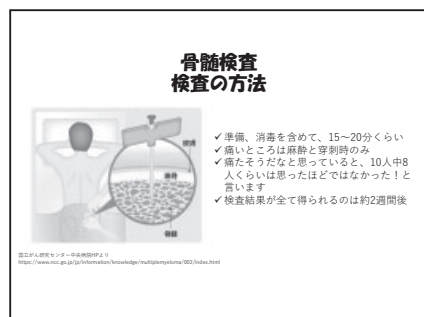


図 12

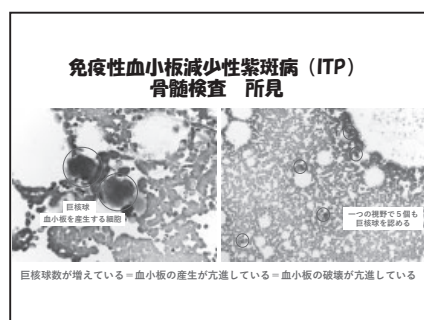


図 13

血液検査や尿検査に加えて骨髄の検査が必要です。骨髄の検査は図のようにベッドにうつ伏せになって、腰のところだけ出してもらって、腰骨の腸骨に痛み

10、図11) 減っていないか確認します。この数が減っていると骨髄での造血自体に問題がある可能性があつて、再生不良性貧血なども鑑別になってきます。(図13)

減っていないか確認します。この数が減っていると骨髄での造血自体に問題がある可能性があつて、再生不良性貧血なども鑑別になってきます。(図13)

血小板数から、治療したほうがよいか自己管理ができるかについて判断することになります。ここまでで血小板数の正常値は15万くらいと説明しましたが、実際は3万以上あれば出血症状は出ないことが多いです。例えば別の病気で大きな手術をする等というようなことがなければ、基本的には日常生活に問題は生じませんので、様子を見るだけにすることが多いです。しかし1万、2万くらいを下回ってくると出血のリスクが高くなってきますので、その辺りから治療をどうしようかという相談になってきます。しかし患者さんの中には急に強くなつて血小板数0に近いカウントになつてしまい、出血症状を伴うことがありますので、その場合はすぐ治療管理にします。ゆっくり下がってくる場合はこういった基準で判断しています。

治療期間は一概には言えませんが、一

ITPの治療

度治療を始めると少しずつ薬を調整して減らしていきますので、最低でも数ヶ月、ときには年単位のことが多いです。こういう状態になったら治った、と言えない病気で、血小板数が上がっても薬を減らすとまた下がることもあり、何らかのきっかけで再燃することもありますので、なかなか完全には病院との付き合いが切れない病気だと思います。(図14)

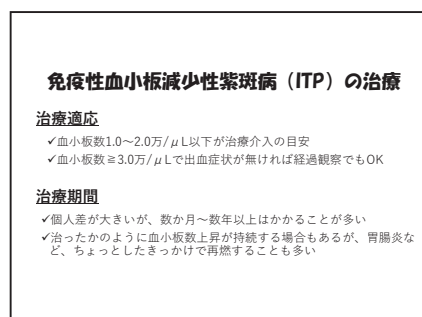


図 14

ITPの治療は初回の治療と、それが効かなかった場合にやる二次治療、そして緊急的な場合に血小板数をとりあえず上げるための治療、おおよそ以上の3つに分けられています。初回の治療でまず必ず検査するのはピロリ菌です。ピロリ菌がいるとなぜかITPが起きて、ピロリ菌を除菌するだけで血小板数が上がると言われています。ピロリ菌の検査は経験した人も多いと思いますが、薬を飲んで、袋にふうと息を吐くだけで痛いことは無いですし、除菌にしても抗生剤などを1週間内服する

だけなので比較的侵襲性低く治療できます。これで半分以上の人の血小板数が上がります。しかしピロリ菌の除菌で血小板数上昇が得られないようであれば、ステロイド薬を使います。ステロイドはいろいろな病気の治療で耳にする薬だと思いますが、体の中の副腎皮質ところで生成されているホルモンで、免疫を抑える効果があります。つまりは免疫を抑える治療をする、ということです。ステロイドにはいろいろな効果がありますが、ITPでは自己抗体を作ってしまったっている病態への治療です。白血球の中の形質細胞とBリンパ球を一度に壊して、自己抗体自体を作る能力を少し落とします。しかし当然、自己抗体を作る細胞だけを壊すわけじゃないので、正常な免疫力も落ちてしまうというのが難点です。使い方としては、ステロイドの高容量を4日間点滴や内服して、その後プレドニンというすごく苦い薬を飲むステロイドパルスという治療法があります。プレドニンを体重あたり1mgから0.5mgの量で内服を開始して、血小板数が上がったらしちよつとずつ下げていく、というやりかたを行うことが多いです。少しずつ減らすので、プレドニンが0になるまでがかなり時間がかかってしまいます。治療期間が長くなると、長期合併症としての高血糖とか骨粗しょう症、体型の変化も出てきてしまいますので、治療管理がどうしても必要な人以外はむやみに投与したくはないところです。

次に二次治療ですが、近年は新しいITPの二次治療薬がたくさん出てきています。私も使ったことがない薬もありますが、1つにまとめて説明します。1つ目がトロンボポエチン受容体作動薬です。トロンボポエチンは血小板を作れ、という刺激を出すもので、レボレードという飲み薬とロミプレートという注射の薬があります。これらは造血幹細胞に作用して、壊す量は変わらないけれど血小板をたくさん作ってその結果、血小板数をプラスに持っていくという発想の薬です。

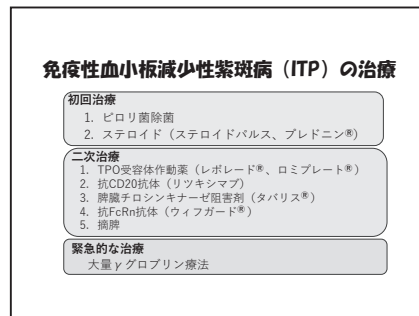


図 15

そして図の右上の抗CD20抗体・リツキシマブという薬は、CD20というタンパク質に対する抗体です。これはBリンパ球に発現しているもので、Bリンパ球をこのリツキシマブで壊すということになります。そうすると結果的に自己抗体の生成が落ちてITPの状態が改善すると言われています。ただリツキシマブは自己抗体を生成するBリンパ球のみを攻撃するわけではなくて、一般的なBリンパ球も壊してしまうので抗体全般が作られ

にくくなるという問題が生じます。特に近年ではCOVID-19・新型コロナウイルス感染症が重症化しやすくなってしまうこと等があつて、最近では本当に他に治療の選択肢がないときに選択するようになってきています。(図16)

図17の右下にある薬・ウィフガードはつい最近出た薬で、これは自己抗体を分解する機序があります。その作用機序を促進して、自己抗体はできるだけその分解を促進します。点滴で投与される薬です。タバリスは内服の薬です。ITPは自己抗体のつかか血小板が脾臓内を通った際にマクロファージに攻撃されることで血小板数が低下することが問題なので、マクロファージが血小板を攻撃することをブロックする薬がタバリスという内服薬です。また血小板が壊される場所が、脾臓がメインということであれば、脾臓を外科的に手術で取ってしまうという方法です。これは昔からよくやられている脾臓摘出という方法です。つまり手術で臓器を1個取るわけですが、脾臓は心臓とか腎臓とか肝臓のように、なければ生きていけないというほどの重要性のある臓器ではないので、やや免疫力が落ちてしまいますが、現在もある治療選択肢の一つです。(図17)

緊急的な治療として大量ガンマグロブリン療法があります。免疫グロブリンを5日間かけて点滴する治療です。ITPの人や病気ではないがいつも血小板が少ない人が、事故などで手術しなければならい、あるいは、妊婦さんで血小板が

免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療

緊急的な治療

大量ガンマグロブリン療法 (IVIg)

- ✓ 重篤な出血を合併している腫や手術・出産時などに、可及的速やかに血小板数を上げたいという際に施行する治療法
- ✓ 高容量の免疫グロブリン製剤を5日間かけて点滴
- ✓ 約60%の患者が血小板数10万/ μ L以上に、約80%の患者が血小板数5.0万/ μ L以上に上昇したという報告がある
- ✓ 即効性があるが、効果は一時的
- ✓ 薬剤性の無菌性髄膜炎やアレルギーが副作用

成人特発性血小板減少性紫斑病の治療の参考文献(2019改訂版より)

図 18

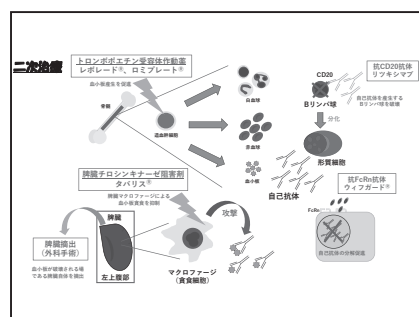


図 17

免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療

初回 (一次) 治療

- 1. ピロリ菌除菌**
 - ✓ 臨床研究で確性で、まず、除菌を試みる
 - ✓ 除菌に成功すると血小板数が増える
 - ✓ アモキシシリン、クラリスロマイシン、プロトンポンプ阻害剤の3剤を1週間内服
- 2. ステロイド**
 - ✓ 副腎皮質ホルモンで、免疫抑制作用がある
 - ✓ メスロイドパルス
 - ✓ デキサメサゾン20~40mg/日を4日間点滴または内服
 - ✓ プレドニン (プレドニゾン)
 - ✓ 患者さんの体重あたり0.5~1.0mg/日で投与開始し、漸減
 - ✓ 完全に中止できるのは10~20%という報告もある

高血圧、骨粗鬆症、体系変化、体重増加、満月性顔面腫、中心性肥満、などの長期間投与による副作用

正常な免疫細胞を壊してしまふ

図 16

少なくなる人が多いのでその人が出産をする時や帝王切開の時など、血小板数を上げなくてはならない場合に使用したりします。この治療法で血小板が上がる事が多くて速効性がありますが、効果は一時的です。効果が継続しないため、ここぞという時にこの治療で血小板数を高めて対応します。(図19)

免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) の薬価 (治療費用) の概算						
初回治療		二次治療			緊急時の治療	
プレドニン ※ 1回あたり 費用	プレドニン ※ 約118円	レボレード ※ 約492円	ロヒプレート ※ 約2211～ 4,366円	リタキシマブ ※ 約68,259～ 204,750円	タリスス※ 約106,200 円	ワイファゴード ※ 約777,584 円
2週間 おきに 費用 ※	約826円	約3,444 円	約15,477 ～ 30,492 円	同上	同上 約58,632 ～ 87,171 円	約777,584 円
投与 方法	連日内服	連日内服	連日内服	連日内服	連日内服	1～2週間 に1回点滴
治療 期間	改善後に 減量し 数ヶ月～ 数年	7日間のみ	改善後に漸 減し数ヶ月 ～数年	4週間 (週1 回点滴のみ)	改善後に漸 減し数ヶ月 ～数年	約946,775 (5日投与)

※本表は概算であり、実際は患者の病状や年齢により異なります。

初回治療以外はどれも高額！

図 19

まとめー医療費のこと

当然ですが治療費は気にはなると思いますが。図19に対応する薬の薬価を並べてみました。初回治療のプレドニンやピロリ菌の除菌はそれほど値段ではありませんが、二次治療薬になると、新しい治療薬はものすごく高い金額になります。もちろん医療保険が効くので高額医療制度で一定額になりますが、それにしてもITPが改善するよう血小板数が上がっても少しづつ量を減らしていく治療法など、高額な治療が何年も続いてしまうことがあります。

図に難病情報センターのホームページを掲載しました。ITP・免疫性血小板減少性紫斑病は、まだホームページ上では特発性の名前になっていますが、「特定難病」で申請できることになっています。申請すると全額ではありませんが医療費の補助が受けられます。この病気があっても申請してない患者さんがいたら、手続きを検討してください。申請は保健所に診断書を出すのだと思いますが、ただ一点注意が必要です。ITPに限らないですけど、病状が軽くて無治療の経過観察だけで数ヶ月ごとに採血するだけ、というような場合、この病気と診断されていて申請が通らないこともあります。診断されても医療費が掛かっていないのでしたら、申請に値するかどうか、率直に主治医の先生とご相談ください。(図20、図21)

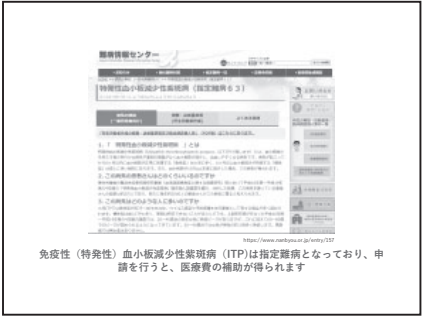


図 20



図 21

2024年6月8日 特集セミナー「血小板の病気を知らう」



骨髄増殖性腫瘍

MPN (Myeloproliferative neoplasms)

山梨大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

桐戸 敬太 先生

はじめに

糖尿病や高血圧で長く医療機関にかかっている中で、「最近、血小板が多い」と主治医から指摘されたことがある人や、健康診断で血小板の数値が高いという指摘を受けた人があるかもしれません。しかし血小板が増えている状態がすべてそのまま骨髄増殖性腫瘍というわけではありません。

血小板が増える状態にはいろいろな可能性が考えられます。特に若い女性などが健康診断で血小板が増えていると指摘される場合は、鉄分不足による貧血に伴う変化であることがほとんどです。またリウマチなどを代表とする慢性的な炎症性の疾患であっても高くなります。稀ですが体の中のどこかに癌ができていて、それが原因で血小板が増えている場合もあります。

以上のような要因による血小板増加を除外して、ここでは本態性血小板血症などの骨髄増殖性腫瘍(MPN)について詳しく説明します。

血液

血小板も含めて血液は骨髄で作られています。骨の中に血液の元になる造血幹細胞が存在していて、そこから全ての血液が作られてきますが、その一つの巨核球を経由して血小板が産生されています。通常では、血液が作られていく過程

は厳密にコントロールされています。しかし骨髄増殖性腫瘍になると造血幹細胞の中で遺伝子異常が出現し、それが原因となり血球がたくさん増えるという状態を呈します。(図1)

血液はどのように作られる？

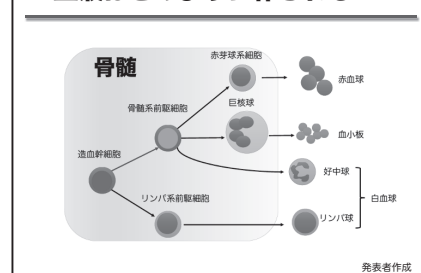


図 1

本態性血小板血症・MPN

本態性血小板血症の診断を受けた患者さんは、遺伝子変異であるJAK2変異があると指摘されたことがあるかと思いますが、このJAK2遺伝子の異常とは、造血幹細胞から血液をたくさん作らせてしまう働きをもっています。

血液が増えてくる病気の代表的な一つに急性白血球病があります。では急性白血球病とこの骨髄増殖性腫瘍とが違うのかといいますが、急性白血球病もやはり遺伝子の異常で起こりますが、細胞が未熟な赤ちゃんの段階で増えてしまうのが急性白血球病です。ところが本態性血小板血症などは細胞が若い段階ではなくて、最後の成熟した段階まで増えてしまう病気です。

あることを理解してください。(図2) 図3のように骨髄増殖性腫瘍はおよそ7種類わかっております。その代表的なものに血小板増加症・ETがあります。

骨髄増殖性腫瘍(MPN)とは

造血幹細胞に生じた遺伝子の異常により、血液細胞が歯止めなく増える病気

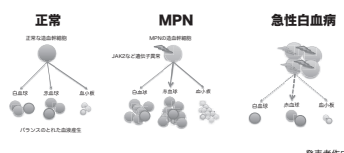


図 2

骨髄増殖性腫瘍に分類される病気

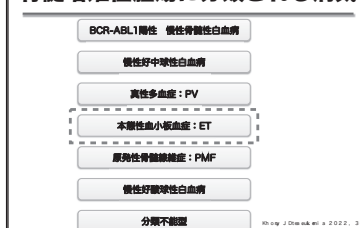


図 3

真性多血症と本態性血小板血症も同じMPNです。JAK2の遺伝子の異常があつて、白血球・赤血球・血小板が増えて、血栓症を起こしやすいくなり、白血球が増えてくるので体の中で炎症が常に起こっている状態になります。それで倦怠感が出る、全身が痒くなるなどの症状が出てきます。白血球から痒みの物質が出てくることから、私は診察している時に、「シャワー浴びていて痒くないですか」あるいは「お風呂から出た

あとで痒くないですか」などとお尋ねすることがあります。また、骨髄増殖性腫瘍の患者さんは脾臓が大きく腫れてくることがあります。それで時々、外来診察の時にお腹を触らせていただくことがあるわけです。(図4)

私と同じような病気の人が、どのくらいいますか、と質問されることがあります。図5は日本の血液学会でおこなわれている疾患登録で、これをみますと日本のここ数年間の本態性血小板血症の発症数はおよそ1500人です。しかしこれが日本の骨髄増殖性腫瘍の全ての患者さんを

網羅しているかという点、実際に把握できている率は半分くらいと推定されていますので、実際には全国で約3000人の本態性血小板血症という病気が発症していることになると思います。(図5)

中高年以上に多い病気ではありますが、少なからず若い人に発症することもあります。特に20代30代の女性で小さなピークがあるので、若い女性の血小板が増えていく場合の多くは前述の鉄分不足なのですが、中には血液の病気が混じることもありますので、血液内科医は注意しながら診察することになります。図6は20年く

診断

本態性血小板血症の診断は、国内でも

らい前に日本医科大学から発表されたデータですが、輪で囲んだところですが、30代のところに小さな山があります。この小さなピークは今も同じです(図7)。例えば健康診断で血小板がちよつと多いと言われたら、若いうちに血液の病気になることなんてないだろうと思わずに、きちんと専門のお医者さんを受診するようおすすめします。

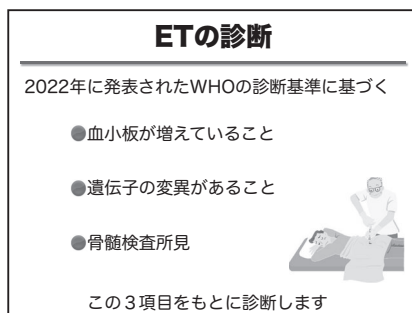


図 8

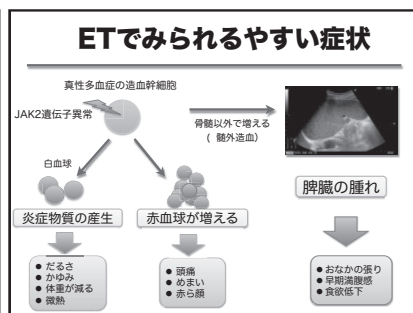


図 4

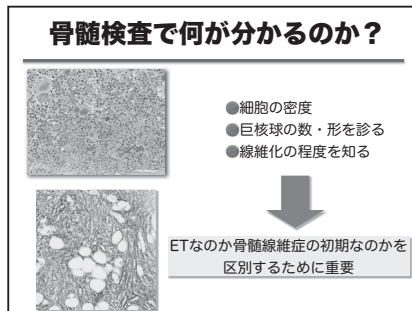


図 9

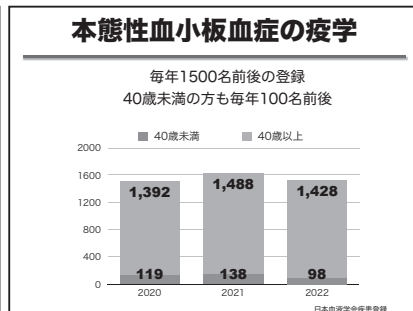


図 5

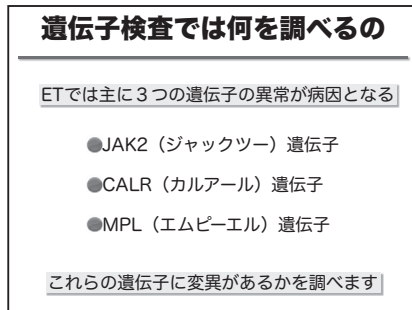


図 10

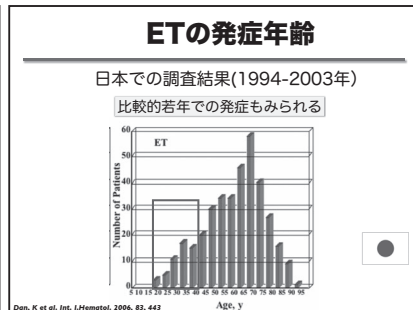


図 6

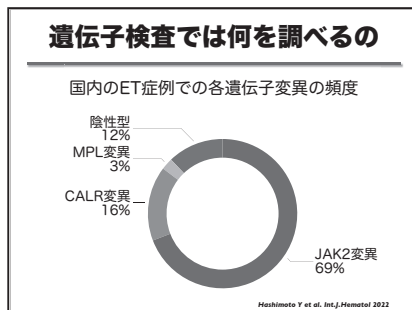


図 11

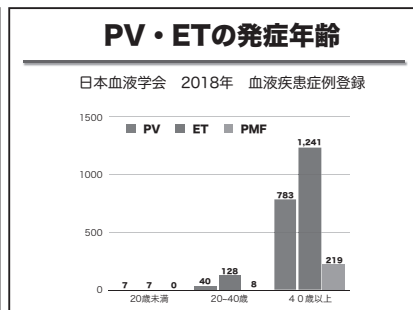


図 7

世界保健機構・WHOが出している診断基準に従うことが一般的です。ポイントになるのは3つです(図8)。まず血小板が増えていることを確認します。血小板数では45万を超えていることが1つの条件になっています。また、遺伝子の変異の有無の確認も必須です。もう1つは骨髄の検査で他の血液などの病気の可能性を除外しながら診断に進みます。

骨髄の検査では、採取した骨髄液をスライドグラスで広げてそれを染色した像である塗抹標本を見ます。図にもぎっしり細胞が詰まった像が見えます。これをもとに、検査部および病理の先生方に判断をしていただきます。(図9)

それから遺伝子の検査も重要です。本態性血小板血症に関わる遺伝子は次の3つがあります。

ひとつはJAK2 (ジャックツー)、そしてCALR (カルアル)、MPL (エムピーエル) というタイプの遺伝子です。3年くらい前から国内でも保険でこの検査をうけられるようになりました。10年くらい前に診断された人はこの遺伝子の検査が保険でできず、その後の治療の過程のどこかで確認をされたかと思えます。それが今は全て初診時に保険適用でできます。(図10)

1000人以上日本の国内の患者さんの調査を2年くらい前に、日本血液学会が主導になってその結果報告です。これが日本の国内の現在のデータです。これによると半分以上はJAK2の遺伝子を持つていて、そのほかがCALRかMP

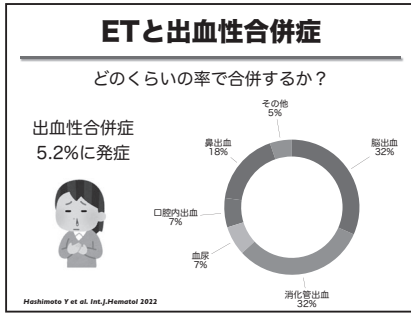


図 15

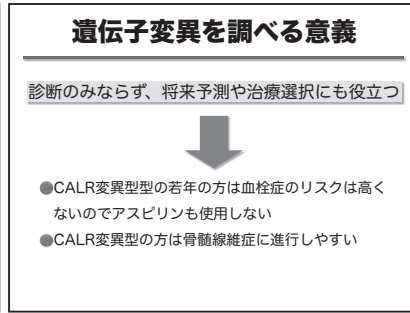


図 12

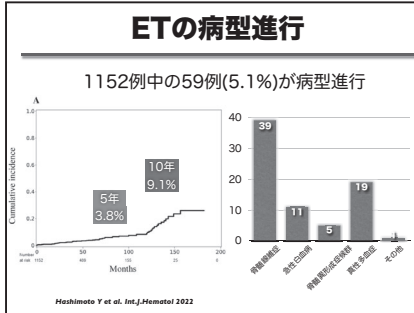


図 16

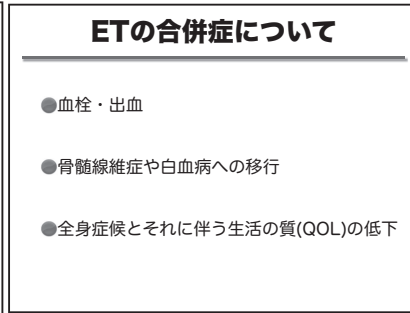


図 13

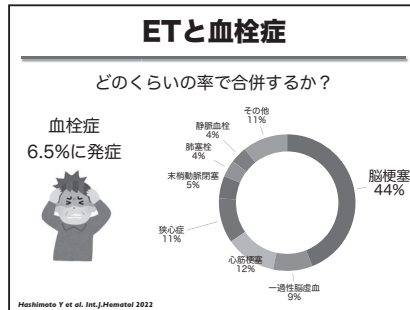


図 14

しという結果です。(図11)

この遺伝子の異常を調べることは、病気の診断以外にもとても大切な意義があります。遺伝子のタイプによって同じ本態性血小板血症の人でも、病気の進み具合いや血栓の起き方が違ってくるからです。JAK2遺伝子異常を持っていると、他のCALR型の遺伝子変異を持っている人よりも血栓症を起こしやすいことがわかっていきます。そのためにより治療をよりしつかり行う必要があると考えられています。一方で、CALR型変異のタイプの方は、骨髄線維症へと病気が

進みやすいことが指摘されています。(図12)

合併症

次に本態性血小板血症の合併症についてお話しします。

合併症の第一は、血栓と出血です。骨髄増殖性腫瘍は血小板が増える病気ですから、血栓症など血が詰まりやすいというイメージがあると思います。しかし実は出血も同じくらいの頻度で起きやすく、出血にも注意しなければいけない病気です。特に日本の患者さんは出血を起

こしやすいといわれていますので、注意しなければいけません。また痒みやだるさ(倦怠感)、全身の関節が痛くなる、熱が出るなどの少し取り止めもないような症状が出る場合があります。このような状態を全身症状、全身兆候などと呼んでいます。血小板が増えることと体が痒くなることがイメージしにくいかもしれませんが、医師はこれらを大事な合併症であると認識しておりますので、もしご自身で身体が痒い、なんだかだるいな、等が出て来ましたら担当の先生に相談してください。

症は起こしません。糖尿病や高血圧があると血栓症を起こしやすくなるといわれていますが、それでも1%未満の頻度だと思っています。つまり本態性血小板血症の人は将来にわたって血栓症を起こす危険性がある、という認識を持つことはたいせつだと思っています。(図14)

血栓性の合併症の中でも特に多いのが脳梗塞です。一過性脳虚血を合わせると半分以上が頭のトラブルを起こしてしまいます。次に多いのは心臓で、心筋梗塞や狭心症です。時にはお腹の中に血栓ができることもあります。それは超音波で見つけることもあるという程度です。(図14)

出血もやはり5%くらいですから、血栓と同じくらいの頻度で起こります。これも頭で起こる脳出血が多くて、次に消化管系出血、鼻血も比較的多く発症します。出血も注意しながら見ていく必要があります。(図15)

そして次に気にしなければならないのが、骨髄線維症や白血病に進む場合があることです。これも日本の国内の調査の結果ですが、10年くらい経つと約1割が骨髄線維症や白血病に進みます。血液の異常が出てきていないか等、これらの病気の進行の観点からも常に注意をしております。(図16)

日本の本態性血小板血症の患者さんでは、6%か7%くらいで血栓症が起るといわれています。これは日本の患者さん1000人以上を調査した結果ですが、一般の健康な人たちではこの割合で血栓

は、骨髄増殖性腫瘍全般にいえることですが、血液の病気だけではなくて他の悪い病気、特にがんが比較的出やすいことです。遺伝子の異常を持った血液が体の中をいつも巡っていますので、体中に炎

治療

本態性血小板血症の治療の第1目標は、血栓や出血の合併を防ぐことです。そして全身的な症状をやわらげることと考えます。そして最後に白血病や線維症

症を引き起こしてしまつて、いろいろな臓器のがんも引き起こしやすいこととなります。図17は日本の調査結果ですが、消化器系や泌尿器系のがんなどがあります。やはり健康診断をきちんと受けることが大切です。血液の病気の方々は血液内科専門医の所に通つてもらうのはもちろん大事ですが、それ以外にも年に1回は例えば胃カメラ検査してもらうとか、PET検査を受けるとか、ほかの血液がんもチェックをするとか、してください。女性だったら子宮や乳腺のチェックをすること、男性だったら前立腺のチェックをすること。そういう日々の生活の中で注意を払うこともたいせつだと思えます。(図17、図18)

に進行しないよう注意します。一部の昔の薬では、それを使うことによつて逆にほかの病気に進ませてしまう薬がありました。今はそれらの薬を使うことはまずありません。(図19)

血栓・出血を防ぐ治療では、もちろん薬を使いますが、何よりも日常的な管理が大事です。タバコはこの病気と重なりと血栓をさらに起こしやすいからです。禁煙してください。糖尿病、高血圧、高脂血症を指摘されている人は、そちらも一緒にきちんと対処する必要があります。血液の病気を治すことだけでなく、日々の生活習慣にもしっかりと注意をする必要があります。(図20)

実際の治療では、血栓や出血を起こしやすい・起こしにくいかに応じて方針を決めます。血栓や出血をおこしやすいかのリスク因子としては、(1)年齢が60歳以上か否か、(2)以前に血栓や出血を経験しているか、の2点に注目します。このどちらかに該当する場合には、血栓・出血の合併症の危険性の高い群として扱

います。(図21)

遺伝子のタイプも重要です。JAK2変異を有する人は、より血栓症を起こしやすいくなりますので、治療もやや強めます。(図22)

治療には血液をサラサラにするアスピリンを使うことが一般的です。ただし、本態性血小板血症の患者さんの中には、出血もしやすい人もいらっしゃいます。出血をしやすい状態にあるのにアスピリンを使うと、より出血を起こしやすいさせる可能性もありますから、ここは注意しながら慎重に使います。では何を持つてそこを判断するかですが、血小板の数に注目します。血小板数がすごく高い人(一般には100万/μL以上)ほど出血をしやすくなります。これは、血小板数が非常に多い方では、血液中に存在する止血に必要なフォン・ヴィレブランド因子が減ってしまうことが原因と考えられています。主治医の先生とのお話でも、血小板がものすごく多くなっている状態ではアスピリンを使うことに非常に注意

が必要です、と言われることもあるかと思えます。(図22)

血小板を下げるために、国内で使える薬剤はハイドレアとアグリリンの2つです。(図23)

ハイドレアでは、注意しないといけないのが長く使っていると皮膚のトラブルが起こりやすくなることです。特に日光に当たるとより起こしやすくなるのが皮膚のがんです。ハイドレアを飲んでいる方は紫外線対策に気をつけてください。陽刺しが強い時は日傘を使うとか、肌が露出しているところを覆うなどが非常に

他のがんの合併にも注意

1152例中の36例(3.1%)で他のがんを合併

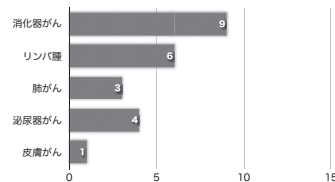


図 17

他のがんの合併率



デンマークのがん登録データ解析

ETでは、1.2倍、PVでは1.4倍
他のがんや血液腫瘍を合併しやすい

Frederiksen, H et al. Blood, 2011, 118, 6515

図 18

ET治療のゴール

- 血栓・出血の合併を防ぐ
- 全身症候を軽減し、QOLを回復する
- 白血病や線維症への進行を促進させない

図 19

血栓・出血を防ぐための治療

薬物療法の前に

- 喫煙はMPNでも血栓リスクとなるため、禁煙指導



喫煙はPVにおける動脈血栓のリスクを1.9倍に高める
Landsflog, H et al. Blood 2007, 109, 2446

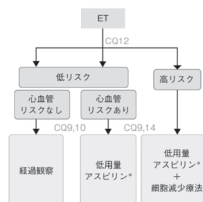
- 糖尿病、高血圧および高脂血症合併例ではその管理



心血管リスクはETにおける血栓のリスクを1.56倍に高める
Barbui, T et al. Blood 2012, 120, 5128

図 20

日本におけるET治療のガイドライン



日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版

図 21

高リスク群の治療

CQ14
高リスクETに対する細胞減少療法としてどのような治療が勧められるか

推奨グレード カテゴリー1

動脈血栓症や重篤な出血などを予防することを目的に、ヒドロキシウレアおよびアナグレリドが勧められる。

日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版

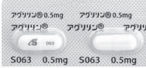


図 23

低リスク群の治療

- JAK2変異陽性例ではアスピリンを用いる
- CALR変異陽性例ではアスピリンを用いると出血合併症が増える場合があるので注意する
- 血小板数が非常に多い場合 (100万/μL以上程度) がある場合には、アスピリンを用いると出血合併症が増えることがある

図 22

大事です。(図24)

図25の写真是山梨のハイドレアを服用している真性多血症の患者さんです。農作業をとてもよくやられる方です。あるとき頭の上に何か出来てきたんですけれども、しょう、という相談を受けて皮膚科の先生に診てもらいました。結果はやはり皮膚がんでした。このように特に頭と顔にできやすいです。顔などに黒い何か出てきて気になることがあります。早め、早めに血液の主治医の先生に相談して、皮膚科に紹介してもらってください。この写真の方はこの頭の処だけの問題だったので、手術してその後は元気になるれています。(図25)

治療のこれから

現在の本態性血小板血症の治療や、ハイドレアやアドグリリンでの血栓予防にしても、伸びてくる草を刈り取ってそれが悪さをしないようにしているイメージです。つまり草の根は残っているのに刈り取りを止めるとまた直ぐに次々と生えてきてしまいます。ハイドレアなどもむやみに止めてしまうと多分すぐ血小板が元に戻ってしまいます。これで本当にいいのか、ということは、この病気を専門にしている医者の中ではもう何年も考えてきました。なんとか根をきちんと枯らす治療を開発しなければいけないだろう、ということで、いま新しい薬の開発が進んでいます。

海外での調査を見ても、医者は血栓症の予防を一番の目標に掲げますが、患者さんが何を望むかといえはやはり病気を治してほしい、進まないようにして欲しい、ということです。医療者側としては

新しい薬

この患者さんの願いこそが大事なポイントであるし、これに応えたいし、応えなければならぬと思います。(図27、図28)

いま国内で本態性血小板血症の方を対象とした試験が行われている薬剤としては、ロペグ・インターフェロン $\alpha 2b$ と、ボメデムスタットがあります。(図29)

ロペグ・インターフェロン $\alpha 2b$ は何年か前から試験がおこなわれています。また去年(2023年)、真性多血症ではロペグ・インターフェロン $\alpha 2b$ が治療薬として認可されています。この薬はただ血液数値を下げるだけではなく、遺伝子の異常を持っている細胞すなわち種の細胞をやっつける作用がある、ということで期待されています。

もう1つのボメデムスタットは今年(2024年)に新たに試験が始まります。これもやはり遺伝子を持った悪い細胞を減らす効果があるのではないかと

期待されています。(図30)

新しい薬の開発で最近よくいわれるPPIという概念は本当たにいせつだと思

ハイドレア使用時の注意

- 皮膚・粘膜障害がおこりやすい
- 長期間使用により、皮膚がんが発生することがある
- 顔面や頭部、手など露出しているところに多い
- 紫外線といっしょになると危険性が増す



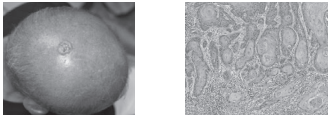
紫外線対策が大切
気になったら皮膚科にも相談

図 24

ハイドレア使用中の皮膚がん

71歳、男性
PVのために10年以上ハイドレアを服用していた

以前より頭頂部皮膚に腫瘍があったが、最近大きくなってきたとの訴えあり



皮膚科で検査を行い皮膚がんと診断

図 25

血小板をどこまで下げる？

Q12 ETの治療目標として血小板数40万/ μ Lを勧められるか

推奨グレード

カテゴリー2B

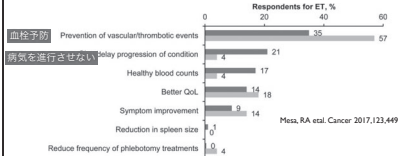
血小板数の治療目標値は明確ではない。臨床試験では40万~60万/ μ Lを目標にされることが多いが、40万/ μ L未満に設定する根拠は乏しい。

日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023年版

図 26

現在のET治療に満足できますか？

米国でのET患者さんと担当医への調査: 2017年
ET治療のゴールについての意識調査

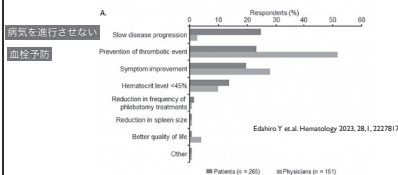


医師の多くは血栓予防のみと考えている。
患者さんは、病気を進行させないことも重要視している。

図 27

現在のET治療に満足できますか？

日本でのPV患者さんと担当医への調査: 2023年
PV治療のゴールについての意識調査



医師の多くは血栓予防のみと考えている。
患者さんは、病気を進行させないことも重要視している。

図 28

ETに対する新たな治療薬の開発の現状

現在試験中の薬剤：山梨大学も参加中

ロペグ・インターフェロン $\alpha 2b$

PVの患者さんでは、JAK2遺伝子異常を持つ細胞の比率が低下することが確認されている

ボメデムスタット

JAK2変異、CALR変異、MPL変異をもつ細胞を減らす効果が確認されている

図 29

血液疾患の新薬開発にもPPIを！

PPI: Patient-Public-Involvement
(患者・市民参加)



図 30

まとめ

- ETは骨髄増殖性腫瘍であるが、管理の主体は血栓の予防である
- また、白血病や二次がんのリスクもあり、慎重な観察が必要
- 全身症候も忘れてはならない
- 新たな薬剤の開発も進行中

図 31

います。かつては研究者が開発した薬を製薬会社が見つける形になっていたというところで製造に進む、というスタイルでした。それが最近では Patient-Public-Involvement (ペイシエンターパブリックインボルブメント) になりつつあります。この PPI は、患者さん達が開発して欲しい薬についてのニーズを出してきて、医療や創薬がそれに応えましようというのが今後の新しい薬の開発になります。本態性血小板血症でも、この PPI のポリシーに則ってニーズを発信していただくことがこれからさらに必要になってくると思います。(図30、図31)

写真は山梨大学の血液内科のスタッフです。血液内科は医者だけではなく看護士さんや病棟の薬剤師さん、患者さんが長く入院している場合はリハビリが非常にたいせつだということでリハビリのスタッフなど多職種連携の医療です。もう1つの写真は薬の開発をしている治験センターの看護士さんや薬剤師さんたちです。こういう多くの人達と共に治療が日々前に向かって進められています。

つばさ特集セミナー in 山梨「血小板の病気を知ろう」(2024年6月8日)で収録



山梨大学治験センタースタッフ



山梨大学血液内科病棟スタッフ



セミナー「血小板の病気を知ろう」in 山梨

質問とアドバイス

血小板が少しずつ増えているということですので、それにあたるとかと思っています。ただ現在の40万は治療の目標としてはほぼ良い量、と考えます。

セミナー最後のコーナー「質疑応答」に寄せられた参加者からの質問について、桐戸先生よりご回答・アドバイスをいただきます。

一、本態性血小板血症

男性 64歳

経過…2015年に診断されました。

質問(1) ハイドレアに薬剤耐性がありますか。

血小板数が少しずつ増えてきた為(23年4月約60万、同7月より隔月2カプセルに増量して、現在血小板は40万です。

桐戸先生

ハイドレアの薬剤耐性について国内ではデータはありませんが、海外では約1割から2割で出ているという報告があります。

このようにハイドレアを使っているも血小板が下がらなくなってしまう経験がある方、おられると思います。血小板をなんとか下げようとしてハイドレアを使ったことで同時に白血球やヘモグロビンが下がってしまった場合も含めて、このような状態を「薬剤の不合理」または「不対応」と言います。ご質問の方も血

質問(2) ETの症状として、足(footing)のむくみ、腎機能の低下がありますか。

桐戸先生

足のむくみ、いわゆる浮腫は、血小板血症そのものによるものではないと思われます。例えば足に血栓症ができてしまった場合は急に足が痛くなって腫れてきます。またハイドレアを飲んでいると副作用で足に潰瘍ができる、足に肌荒れが起きるなどがあります。もし特にくるぶしの辺りを中心に腫れている、痛みがあるなどの症状が出ていればハイドレアが悪さをしている可能性がありますので主治医の先生とご相談ください。

質問(3) 高血圧の治療中です。利尿剤を2剤に増やしても大丈夫ですか。

桐戸先生

腎機能の低下と本態性血小板血症とはあまり直接的には関係ないと思われます。利尿剤を増やしてもよいかは、腎臓の働きの状態との様子で担当の先生とご相談ください。

二、本態性血小板血症

女性 43歳

経過…2018年9月に診断されました。

状況…遺伝子検査はCALR Type1 like (De146)です。診断時から2022年6月までハイドレア1日3〜4錠(PLTは220〜80万ほど) / 2022年6月から6か月間アグリリン(試験にて服用後、副作用(動悸)で中止 / 2023年1月〜現在までハイドレア服用(PLT260〜180万)

現在は吐き気、下痢などの副作用がひどいです。

質問…ハイドレアの副作用と薬が効きにくくなったことから、今年3月にTIAにて入院をしました。その後からいままも脳梗塞や大出血が起きないか不安です。今後、ハイドレア以外で治療(保険適用で)できる薬はありますか。あるとして、どのくらい待てばよいでしょうか。

本態性血小板血症の女性からです。2018年9月に診断されました。診断時から2020年6月まで4年間ですかね。ハイドレア1日3錠で推移、2022年の6月から6ヶ月間

桐戸先生

まずTIA(一過性脳虚血発作)ですが、これは軽い濃梗塞のようは状況です。次に遺伝子型のCALR Type1型は本来あまり血栓症の危険性は高くないタイプといえます。ただ今年3月にTIAが起きています。そうなることややはり血

栓症の再発の危険性が高いくりに入るかと思っています。それでアスピリンだけではなくハイドレアやアグリリンなどの薬を併用する必要があります。ただアグリリンには動悸が出る副作用があるといわれていますし、ハイドレアは粘膜が障害される薬ですので、吐き気や下痢が比較的起こりやすくなります。しかし現在も血小板数も高く、状況として薬が使いようにで確かに治療をどうしたよい悩まれるところです。そこで1つは、アグリリンとハイドレアをうまく組み合わせるという方法があつて、実際に併用しながら治療している方もおられます。どちらも副作用を少しずつ抑えつつ、効果を併用するという考えです。

アグリリンで動悸が出る副作用ですが、お茶とかコーヒーなどカフェインを取るとこういう副作用はけっこう出ますので、もし(飲むならカフェインレスにするなど)、を知らないままこれらの薬を使っているようでしたら気を付けてみてください。

新しい薬が出てきて、それらが保険適用になることは、やはり皆さん非常に気になると思います。おそらくロペグインターフェロン(ベスレミ)っていうお薬が近いはずですが、しかしそれもまだ治療が終了していませんし、終了後には結果の解析もあつてあと数年はかかるかもしれないですね。それまではなんとか現在の薬をうまく組み合わせ、副作用を少しずつ減らすような生活スタイルに持っていくなどして治療を続けていただければ

と思います。

橋本

開発、急いで欲しいです。

桐戸先生

われわれも喫緊の課題として意識しております。

三、本態性血小板血症

女性 83歳

経過…2018年に診断されました。

質問…このような病気は家族の誰かに遺伝するでしょうか。

ちなみに私の両親は脳出血、脳卒中で亡くなっております。私自身はこの（現在の）治療を受けながら、やがて両親と同じようになるのかな、と考えてしまいます。

桐戸先生

疾患や治療法の解説では遺伝子の異常という言葉がたくさん出てきますし、私自身も使います。この「遺伝子」では親から伝わってきたとか、自分の子供に伝わるのではないか、という意味に受け取れると思います。しかしJAK2の異常とかCALRの異常はあくまでも後天的に出てくる遺伝子の異常です。原則的にはそれが次世代に伝わってしまうということではありません。実はJAK2の遺伝子異常は年を取るとけっこう多くの人に見られる異常であり、血液の病気が出てきていなくてもJAK2遺伝子の異常を持つている人がおよそ50人に1人はい

るといわれています。それがなぜ実際の病気になってしまうのか病気として出てこない人がいるのかはまだわかっていません。

セミナー「血小板の病気を知ろう」に参加して

疾患や治療の理解のたいせつさ

——これからも意識高く

骨髄増殖性腫瘍患者・家族会
(MPN-JAPAN)代表

瀧香織さん



今回はつばさのセミナーで初めての血小板の学習でした。血小板にフォーカスして勉強する機会がこれまでなかったの、とても良かったです。凝固系や止血のメカニズムについて、血小板の異常による疾患なども勉強できました。またITP（免疫性血小板減少性紫斑病）は抗体の働きに異常がある疾患であることや、発症数が10万人に2.16人ということでした。患者数はMPNと近いのかもしれないという事も知りました。

その他の血小板が減ってしまう病気も解説してただけて、ITPもET（血小板増加症）と似たような除外診断であるということが理解できました。臨床検査のマーカーsolubleCD2（ソルブルクレック2）について、また血小板がリンパ管や肺の発生にも役立っているというお話も、とても興味深く聴きました。

ところで桐戸先生のご講演にもありましたが、やはりMPNにも二次性の癌の心配はあるということで、皆さん、がん検診を受けつづけましょう。

MPN-JAPANからAさんに経験

を話してもらいましたが、薬の開発や医療費についてはもう長年、私たちMPNの患者が直面している問題です。私もアグリリンという治療薬を使っていますが、この薬がアメリカでは1997年に承認されていたのに日本で承認されたのは2014年の夏頃です。そして保険適用で使えるようになったのが2015年で、私自身はそれまで海外から取り寄せて10数年使っていましたし、医療費の問題や、薬の承認では本当に苦労しております。Aさんが使っているスミフェロンでは製薬会社は何度か要望したことがあります。そして他のMPNの治療薬でも患者会としていろいろ要望しています。ただ要望しただけではなかなか解決しません。スミフェロンでは医師主導型試験をしてもらえそうな段階にあるのですが、医師が試験を立ち上げるのですが、またハードルが高いのが現状だと思います。でも薬のことは患者を直撃する問題ですから、皆でいろいろな方面と話し合いをしてなんとか解決に向けて進んでいきたいと思っています。

桐戸先生もPPI (Patient-Public-Involvement = 患者・市民参加型) の治

療薬開発についてお話されています。患者・市民が開発段階や試験から参加するのは自分の病気についての知識も必要で難しいことではありますが、たいせつなことですので、ともかく自身の病気に対して関心と意識を高く持つて関わっていきたいと考えております。

特集セミナー 血小板の病気を知ろう



‘共に生きる尊さ’を心に 一家族、命、仲間たちのこと

骨髄増殖性腫瘍患者・家族会 (MPN-JAPAN) 会員
りょうくんパパさん

はじめに

201万6000円は私が健康に生きるためにかかる1年間の薬代です。私の病気と薬代と家族とのこれからについてお話いたします。(図1)

自己紹介

私、りょうくんパパは1976年生まれの47歳です。会社員で妻と今2歳の子ども(りょう)との3人暮らしです。会社で私の病気を知っているのは数人です。なんとか元気に働いていますので、社内に公表しないことにしています。

病気がわかるきっかけは2015年の健康診断でした。血小板の数が非常に多くて100万以上あったことから精密検査を勧められ、その結果、本態性血小板血症と判明しました。現在は3ヶ月ごとに病院に通って、血液検査と診察とあとご紹介する薬を打っております。(図2)

その後の骨髄生検で私の本態性血小板血症は遺伝子異常のCalr1型で、さらにこの型は1型と2型がありますが、私はCalr1型遺伝子異常だということになりました。桐戸先生のお話に、長期経過で二次性骨髄線維症への移行率が高く、白血病への転化もある、とのこと。それを私は恐れています。しかし血栓症はあまり無いそうですから、ともかく今は骨髄の線維化を防ぐのが1番の目標になっています。(図3)

診断、仲間との出会い

病気についてネットなどで調べていた最初の頃は、本当に暗澹たる気持ちになりました。広義には血液の癌で、自然治癒はしない、つまり治らない、保険にももう入れられないこと等が突き付けられてしまいました。実際に保険は全て断られて、住宅ローンが通りません。本来は高齢でかかる病気なのになぜ30代の働き盛りの自分がかかってしまったんだろう、と落ち込むばかりでした。

そんな辛い気持ちになっていたときにMPN-JAPANのサイトを発見しました。さっそく入会して似た立場の人たちとコミュニケーションできたことで、ネットで調べよりもはるかに有益な情報が得られて、やっと気持ちが軽くなりました。患者会は非常にありがたい存在です。今は定期的に会の仲間の皆さんと交流していて、今日もこうして会からの紹介でお話しています。(図4)

スミフェロン

本態性血小板血症の薬で保険適用されているのはハイドレアとアグリリンですが、私が使っているのはスミフェロン注射DS300というインターフェロンの一種の注射薬は保険適用されていません。自費です。この薬の目的は繊維化の抑制です。本態性血小板血症には使えない、本来は使えない薬です。注射器で2日に

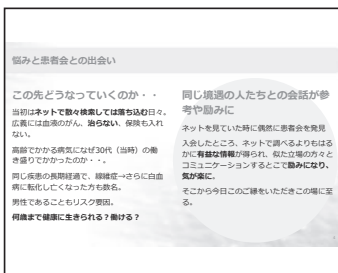


図 4

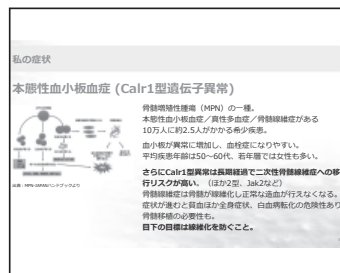


図 3



図 2



図 1

1 回お腹に刺して投与しています。これで唯一、線維化を抑制ができるという希望の薬です。ただ副反応が結構強くて、打つとインフルエンザの時みたいに全身がだるくなったり、関節痛が出て、辛いんですけれども、打ち続けないと線維症のリスクが上がるのが分かっているの
で、やむ無く、これを続けています。(図5)

スミフェロンは本来、妊婦に特別に許可されている薬だそうです。ハイドレア、アグリリンは妊婦さんに使うのは少しリスクが高い、ということでこれが使われているそうですが、それを私が使いたいと申し出たという経緯があります。それでいま男性で使っているのは私だけです。元々男性が使うことは想定されておらず、前例もほぼない状態でした。最初の病院で先生にこのスミフェロンを使いたいといったところ、前例がないので処方できないと言われました。それで「はい、そうですか」というわけにいかないです。自分の体が10年20年経って線維化していくとわかっていてそれを放置できません。そこでセカンドオピニオンを聴きに行ったわけですが、その病院ではスミフェロン処方可、だけど自費です、と言われました。自費でもともとかく治療を受けたいと希望して転院し、今もスミフェロンを打っています。(図6)

それにしても薬価が大問題です。200万円かかり、また、どんどん高くなってきています。最初おそらく1本6000円くらいだったと思いますが、これが90000円になって、次には

1万40000円まで上がってしまいました。いま1ヵ月12本、年間200万円を超えてしまいます。これを自費で打ち続けるのは、非常に苦しいです。お金が全然、足りません。貯金はある程度しているのですが、それは育児など家族を支えるために貯めていたお金です。でもそれがどんどん、どんどん減っていったら、この先も自分の治療のために使いまくるの
でいいのかな、と思います。しかし繊維化や白血病転化をしてしまえば、それは家計どころではない騒ぎになってしまいます。その判断の境目で私は大きなジレンマを抱えながら、この薬を買っています。(図7)

今の希望は、真性多血症には保険適用されているロペグインターフェロン(ベスレミ)です。これを本態性血小板血症にも保険適用してほしいと期待しています。治療が進んでいるらしくて、あと3年くらいで保険適用されるのではないかと、言われています。しかし「3年後」に確証はあるのかな、とも思います。スミフェロンに1年200万円、3年間で600万円くらい費やして過ごせば、3年後には保険適用されている、だから大丈夫、と保障されているわけではありません。保険適用がかなわないとなるとスミフェロンを一生涯、自費で払い続ける可能性もありますが、それは経済的にはかなり難しいです。(図8)

例えば子どもが成人するまでの20年間くらいスミフェロンを打つと、4千万円くらいかかってしまいます。そんな金額

はおそらく出せません。果して自分の線維化が止まるのか、健康でいられるのか。それが自分の今後の人生の肝になる問題です。

今の私の一番の希望はインターフェロンが早く保険適用されることです。そして患者申出療養制度などを使うとインターフェロン、ペグインターフェロンのペガシスもスミフェロンよりは安いので、もしそれが使えるのであればありがたいです。(図9)

家族を支えていくために

子供が成人するまでは元気に働きたい

疾患時に30代、今もまだ40代。
この先、まだまだ家族を支えていかなくてはならない。

- 今の一番の願いはインターフェロンが早く保険適用されること
- あるいは根治が見込める薬がさらに開発されること
- そして他の病気にもかからないようにすること
- お金をためておくこと

倒れてしまつては妻と子に物理的にも経済的にも多大な負担。
そうならば自分も辛い。
手探りの日々は続くが、やれるだけのことはしていきたい。

図9

まとめ

家族とこれからも共に元気に過ごしていくために、一番の願いはロペグインターフェロンが保険適用されること、そして根治が望める薬がさらに開発されてその薬が保険適用されてほしい、と心から願いながら、MPN-NETの仲間たちと共に歩んで行こうと思っています。

今の希望

保険適用に期待

ロペグインターフェロンのベスレミ。真性多血症には既に適用、本態性血小板血症にも期待。3年後くらいと言われているが果たして…。これが叶わないとこの先の人生に暗雲。スミフェロンを生体自費で打つことは経済的に難しい。ほかには患者申出療養制度などを使って、ペグインターフェロンのペガシスも検討したい。

図8

大きな問題

¥14,000

¥9,000

¥5,000

スミフェロンの薬価がどんどん上昇

※1本の値段
6000円程度→昨年9000円→今年から14000円。
14000×12本/月×12ヶ月→年間の200万円。
これを自費で打ち続けるのが大変らしい。
減り続ける年金。
多く家族を支えるための金を費やすのが、その金を
蓄計に回すべきなのか、大きなジレンマ。

図7

処方できる病院は限られる

男性で使っているのは自分だけ？

- スミフェロンは本来、**妊婦の方に特別に許可**されたもの
- 男性が使うことは想定されておらず、**前例もほぼない**
- ゆえに最初に通院していた病院では**処方NG**に
- はいそうですかと納得できない
- 別の院にセカンドオピニオンで相談、**処方OK**
- 転院

図6

自費でスミフェロン自己注射

	ハイドレア	アグリリン	スミフェロン
保険適用	○	○	×
線維化の抑制	×	×	○

本態性血小板血症には現在大きく3つの薬が使われている。うち、本態性インターフェロン→線維症の「スミフェロン(※S300)」を保険適用外で打っている。
自己注射、2日に1回。
現在、線維化を抑制することができ、国内で処方できる唯一の薬、希望。
打つと副反応で全身にだるさと関節痛が出て辛い。ただ打ち続けなければ線維症のリスクが上がる。

図5

『つばさ支援基金』にご協力をお願いいたします。

新型コロナウイルス感染症が世界を覆った 2020 年から現在へ、闘病を続けながらの学びや暮らしに経済困難の不安が広がっています。つばさは 2010 年から 5 年間、長期闘病（白血病や MDS 初め血液がん全般、GIST・消化管間質腫瘍など）の治療費助成の支援を続けました。

いま再び、不安を抱えながら闘病するパパやママを支える一助になりたい。つばさとその仲間たちは活動を続けています。

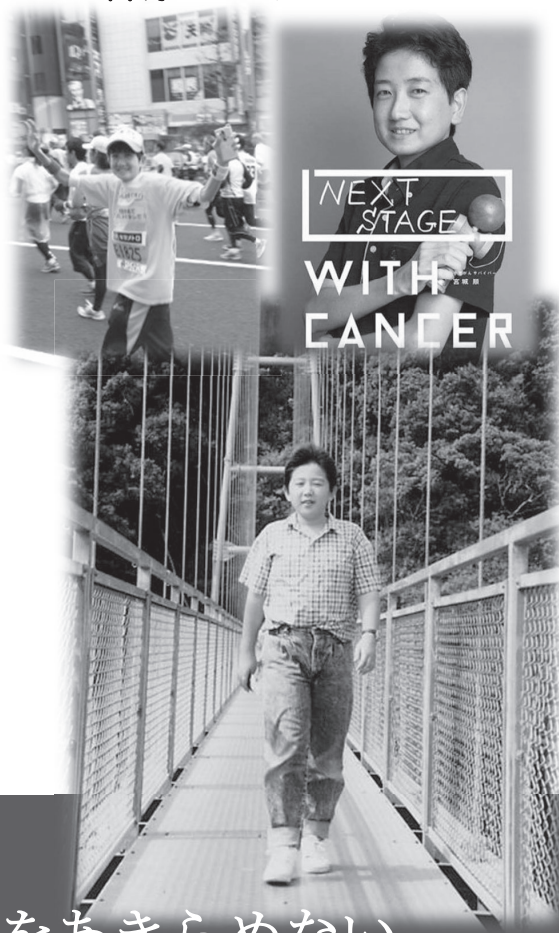


この子にとっての自分が、
『病気のパパ』だけであって欲しくないから。



友達と同じ学校に行きたいから。

もっと自分らしく生きていきたいから。



病気があっても 暮らし、教育、社会参加をあきらめない



三井住友銀行 高田馬場支店

普通口座 4586314

口座名：特定非営利活動法人血液情報広場・つばさ

郵便振替口座

口座番号：00160-8-763625

口座名称：つばさ支援基金

問い合わせ NPO 法人血液情報広場つばさ 03-3207-8503（月～金）12 時～17 時） Fax 03-3203-2570

〒162-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町 533 早稲田大学前郵便局

◆メール：sutaff@tsubasa-npo.org ◆ URL：<http://tsubasa-npo.org/>

◆つばさ支援基金寄付者名簿

2024 年 6 月 29 日～2024 年 12 月 5 日

林 康子
石川 淳子
下田 智子

酒見 佳代子
田島 清志
北尾 奈々

内田 裕之
橋本 昭治・雅子
磯部 英夫

直川 隆久
澤田 賢一
待山 圭子

ほかに匿名希望の方がおられます。

つばさ支援基金Ⅱ

—真性多血症、本態性血小板血症の患者さんへの経済支援—



前回(24年7月号)のつばさ支援基金の囲み記事に賛同が寄せられました。つばさとしてはこれをしっかり受け止め、2025年の遅くとも3月から真性多血症(真性赤血球増加症) Polycythemia Vera: PV、本態性血小板血症 Essential Thrombocythemia: ET の患者さんの一部を対象に経済援助ができるよう給付の条件作りなどを開始しました。

血液がん・小児血液腫瘍が長期闘病型になったことは、それだけ治療法や薬が進化したことですから、とてもありがたいことです。ただ一方で「長期闘病は治療費(薬代)を長期に支払う」ということでもあり、近年はその長期の支払いに対して「経済毒性がある」と表現されるようになりました。薬による身体への副作用と同じく、じわじわと患者さんの暮らしに影響してくる、という意味合いなのだと思います。

つばさは6月8日に「血小板の病気を知ろう」(協賛・MPN-JAPAN)で血小板が増える病気と減ってしまう病気についてセミナーを開催しました。血小板についてたくさんの学びがありました。そして同時に、経験講話のようくんパパさんの治療のおかげで仕事を続けることができ、とてもありがたいものの、まだ子どもも小さくてこれから教育費などもかかることを考えると、継続する治療費の負担がとても重いです」という率直なお話を伺いました。※本紙の特集「血小板の病気を知ろう」をご参照ください。

またその後に各地で開催したフォーラム・セミナーでの質問でも、経済的に辛いという相談が続きました。多くの長期闘病の方々が抱える本音でもあると思います。

つばさ支援基金Ⅱの給付条件、助成申し込みフォーム、問い合わせ方法などは現在整理中です。間もなくつばさのサイトなどで公開いたします。※つばさ支援基金も続けていきます。ぜひ上記ポスターをご覧ください。

つばさ支援基金Ⅱの口座は みずほ銀行 早稲田支店 普通 口座番号2367067

特定非営利活動法人 血液情報広場・つばさ

2025 年 つばさ主催・共催フォーラム(予定・2024年12月時点)

※開催はYouTube(つばさチャンネル)で同時配信。

YouTube(つばさチャンネル) <https://www.youtube.com/channel/UCiHgaJ-gOcMlenYixl-OtcQ>

7月26日(土) 14:00~16:30

CAR-T療法の最前線を学ぶin仙台

座長 東北大学病院血液内科 福原規子先生

会場 TKPガーデンシティPREMIUM仙台西口
(ソラプラザ)

講演: 対象疾患の基本理解 1) 悪性リンパ腫/2) 多発性骨髄腫/3) 急性リンパ性白血病

CAR-T療法を現場から学ぶ 1) CAR-T療法とはどのような治療か/2) CAR-Tが届くまで—リンパ球採取~輸注—

4月19日(土) 14:00~16:30

CAR-T療法の最前線を学ぶin名古屋

会場 ウィンクあいち(愛知県産業労働センター)

座長 名古屋大学医学部附属病院血液・腫瘍内科
寺倉精太郎先生

講演: 基本理解 1) 悪性リンパ腫とはどのような疾患か/2) CD19標的としたCAR-T療法の解説

現場から学ぶ 1) CAR-T療法とアフエレーシス/2) CAR-T療法と合併症の実例

9月6日(土) 13:30~17:00

フォーラムin東北「血液疾患 より良い治療とより良い治療」

座長 東北大学大学院医学系研究科血液内科学教授/
東北大学病院長 張替秀郎先生

会場 TKPガーデンシティPREMIUM仙台西口
(ソラプラザ)

※プログラムは企画中です。

5月24日(土) 14:00~16:30

CAR-T療法の最前線を学ぶin福岡

座長 九州大学病院血液腫瘍心血管内科 加藤光次先生

会場 JR博多シティ会議室

講演: 対象疾患の基本理解 1) 悪性リンパ腫/2) 急性リンパ性白血病/3) 多発性骨髄腫

現場から学ぶ 1) CAR-T療法の実際「アフエレーシス・リンパ球除去療法・輸注・副作用」/2) CAR-T医療と患者さんを結ぶ

6月28日(土) 14:00~16:30

CAR-T療法の最前線を学ぶin岡山

座長 岡山大学病院輸血・細胞療法部/血液腫瘍内科
藤井伸治先生

会場 岡山コンベンションセンター

講演: 基本理解 1) 悪性リンパ腫、急性リンパ性白血病/2) 多発性骨髄腫/3) CAR-T療法の基本解説

現場から学ぶ 1) アフエレーシスの実際/2) CAR-T医療と患者さんを結ぶ



検査技師から移植コーディネーターになって

倉敷中央病院血液治療センター 認定造血細胞移植コーディネーター
清水 雅代 さん



はじめに

私が所属する倉敷中央病院は、岡山県南西部の倉敷市にあります。病床数は1172床で診療科は37診療科、昨年100周年を迎えました。当院では第3者の視点から医療施設を評価するJCI (Joint Commission International) という世界でも厳しい基準と言われている国際非営利団体の認証を受けており、より安全かつ効率的な患者ケアを提供できるように日々診療を行っています。そのため造血細胞移植コーディネーター (Hematopoietic Cell Transplant Coordinator, HCTC) 2名が患者さん担当とドナーさん担当に分かれて、患者さんの権利とドナーさんの権利を担保しお互いに無理な移植が行われないようにサポートしています。(図1、図2、図3)

写真(図1、図4)は倉敷の美観地区の夕暮れです。昨年、岡山で移植経験者と仲間の交流会があり、それに参加したつばさの橋本さんも一緒に美観地区を散策しました。(図4)

臨床検査技師として

私は臨床検査技師として当院に就職しました。入職当時は生理検査の配属になり肺機能検査や心電図、心臓超音波など、検査を通して患者さんに関わりがありました。部署移動で染色体検査に配属になり約20年間、染色体分析や遺伝子検査を担当しました。(図5)

人の染色体は顕微鏡で見ると図8のよう

に見えます。血液内科の先生方のお話によく出てくる血液の細胞には、赤血球、白血球、血小板などがあり、核を持つ白血球や骨髄中の造血幹細胞の核の中には、その遺伝子の塊(染色体)があります。(図6)

左側は200倍の顕微鏡で見た細胞です。丸いものが細胞の核ですが、1つの細胞が2つに分裂する分裂中期の時、この染色体の糸状のものが見えます。200倍では分析が難しいので、1000倍に拡大して染色体を分析します。(図7)

図8左はGバンド染色で染めて見える像(メタフェーズ)です。

1本2本と染色体の本数を数えると同時に構造的な異常も確認します。実際の報告(図8右)は、1番染色体2本、2番染色体2本・・・というように染色体を対に並べて報告しています。

コーディネーターへ

骨髄検査は痛みを伴う検査で怖がる患者さんが多いため、ベッドサイトに骨髄を受け取りに行くときに少しでもリラックスしていたけように、採取準備が整うまでの間おしゃべりをして待つようにしています。



図4



図1

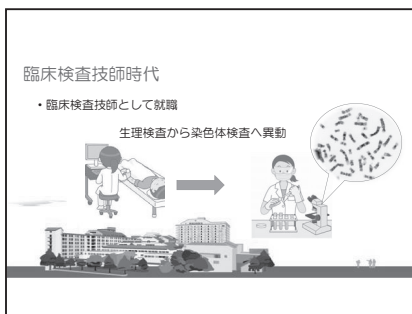


図5



図2

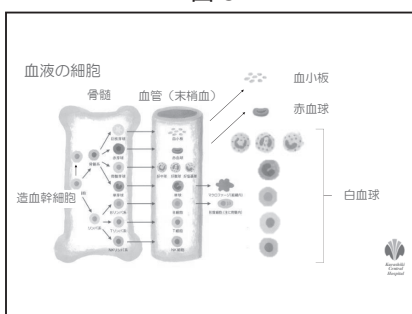


図6

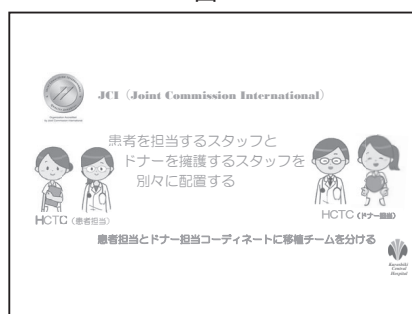


図3



図 10

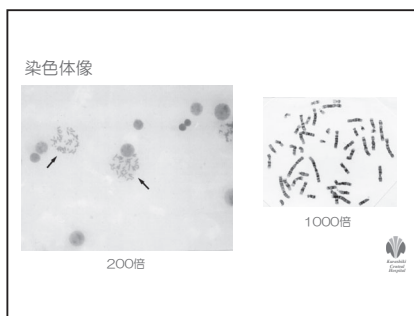


図 7



図 11

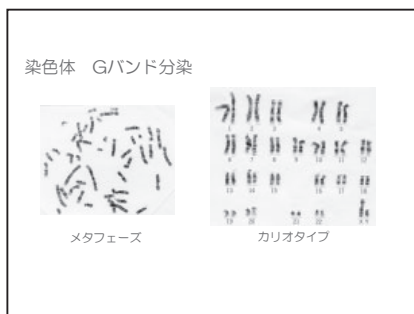


図 8

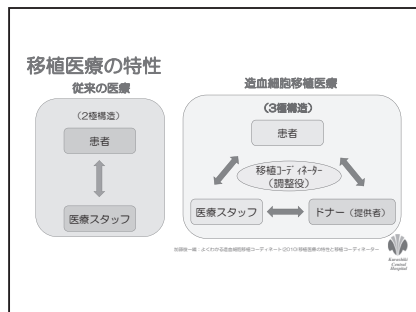


図 12



図 9

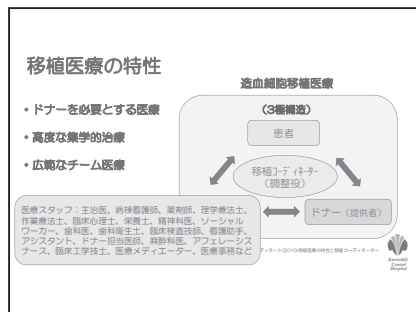


図 13

す。時折その待機中、患者さんから「検査が始まるまで手を握っていてもらえるかしら」と言われたりすることもありました。(図9)

一方で染色体検査の結果は直接的に治療に関わるため、スピーディーに報告するように心がけていました。図の染色体は9番染色体のお尻に22番染色体のお尻の部分が切れてくっついていきます。小さい方の22番染色体がPh染色体（フィラデルフィア染色体）で病気の細胞が増えるPh転座です。顕微鏡で見るとこのように見えます。(図10)

近年では、白血病や悪性リンパ腫に認め

られる染色体異常や遺伝子異常に対して分子標的治療薬や代替療法など治る可能性が高い時代になりました。特徴的な染色体異常が確認されれば、すぐさま治療を開始できるものもあります。ですから、異常が認められた場合には、いち早く医師に報告し、治療に役立ててもらいたいという気持ちで頑張りました。ところが、毎日沢山の細胞を分析していると異常を見落としていないか不安になることもありました。

検査技師として1番やってはいけないことが異常を見落とすことです。ですから、異常を見つけた、見落とさなかった、とい

うことで少しほっとしてしまう自分がいる反面、染色体異常があったと医師から言われた時の患者さんの気持ちを思うととてもジレンマを感じるようになってきました。

しかし、複雑型染色体異常や予後不良遺伝子が見つかった患者さんの中に同種造血細胞移植を受けて長期生存されている患者さんがおられます。そういった患者さんのベッドサイドで治療のサポートに関わってみたい、と思うようになりました。これがHCTCになろうと思ったきっかけです。(図11)

院内コーディネーターの役割

ではそのHCTCが具体的にどのような仕事をするのか、についてお話しします。通常の医療は、患者さんと医療スタッフ1対1の関係です。つまり患者さんとお医者さん、患者さんと看護師さんという2極構造です。しかし移植医療では患者さんの治療のためにドナーさんから提供を受けないと医療として成立しません。2極構造であった医療にドナーさんが入るという3極構造になります。そこで調整役として移植コーディネーターが必要とされ、職業として成立しました。(図12)

移植医療は高度な治療と広範囲にわたるチーム医療から成り立っています。1人の患者さんに関わるスタッフは、医師、看護師だけでなく薬剤師、理学療法士、臨床心理士、栄養士...など図にある職種はごく一部と言っているほどさまざまな職種が介入します。その人たちへの連絡、移植の段取りも含めて調整するのがHCTCです。(図13)

また院内スタッフだけでなく、ドナーさんへの連絡でも多くの関わりがあります。まず、血縁者間でドナーになってもらえるかどうかをお尋ねします。最近ではきょうだいが少ない場合もありますので、患者さんのご両親や子どもさん、おじさんやおばさんや従兄弟さんにまで検査をさせていただくこともあります。その方たちへの連絡もHCTCの役割です。

一方で、ドナー候補の方にもそれぞれご家族があれば、そのご家族にとってはドナー候補の方の体が心配になりますので、なかなか同意が難しい場合もあります。血

縁者だからドナーになるのは当然と思われるがちだったり、親戚だからという無言の圧力を感じたりすることもあります。ドナーさん・患者さんが、お互いが見える環境にあるがための特別な配慮が必要になります。そのため患者さん担当の医療チームとドナーさん担当の医療チームを完全に分離して、それぞれが継続的な支援をおこなっています。(図14)

血縁者の中でなかなかドナーさんが探せない場合には、骨髄バンクや臍帯血バンクなどの非血縁ボランティアドナーさんをお願いすることになります。その場合には、



図 18

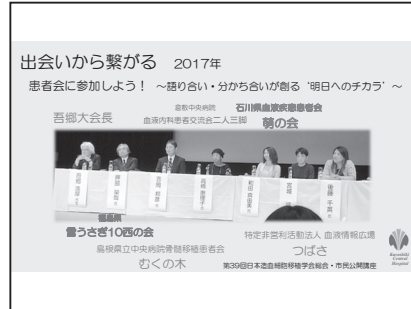


図 19

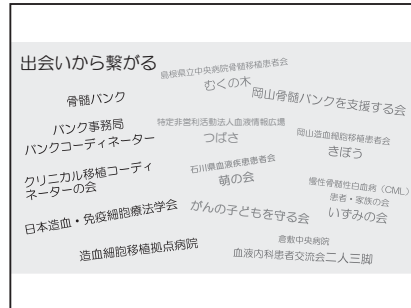


図 20

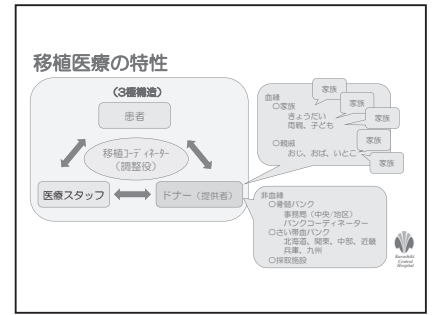


図 14



図 15

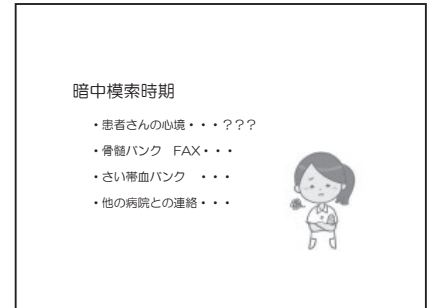


図 16



図 17

バンクコーディネーターさんやバンク事務局のスタッフ、そして移植施設や採取施設などと連絡を取り合いながら、安全に移植医療がおこなえるよう段取りをします。(図15)

そうして夢と希望を持って転職を希望しましたが、一緒に働きたかった前任のコーディネーターさんが退職した後の配属となり、業務を教わることもできずお先真っ暗になりました。

まず第1に、患者さんの気持ちに寄り添えていないと反省する毎日。医師から病気を告げられ悲しみのどん底にいる患者さんにかかる言葉が見つかりませんでした。また、骨髄バンクや臍帯血バンクでは書類が多く、採取施設との連絡のタイミングが遅

移植コーディネーターとなって

れたり何もかもがお手上げ状態になってしまいました。(図16)

そんな中で声をかけてくれたのが院内患者会・二人三脚の皆さんでした。患者さんの気持ちに寄り添えていないことを相談すると個人個人の体験を話してくださいました。初めて病気を告げられた時の病気の受け止め方や、治療の副作用、それへの対処の方法などがそれぞれ異なることを個々の意見・経験として伺い、メッセージ集にまとめあげました。(図17)

HCTCなりたての2014年に、患者会のTさんから岡山造血細胞移植患者会「きぼう」の代表山邊裕子さんや、岡山・骨髄バンクを支援する会の代表原田早苗さんを紹介していただき骨髄バンクのボランティア説明員として登録会に参加するようになりました。(図18)

2017年には島根県で行われた日本造血細胞移植学会の市民公開講座で、司会進行役のつばさから後藤千英さん、宮城順さんや小林洋大さん、島根県立中央病院骨髄移植患者会「むくの木」の吉岡邦彦さん、石川県血液疾患患者会「萌の会」の和田真由美さん、福島県「雪うさぎ10西の会」押部栄哉さん等々が参加され、その出会いからいまでも交流が続いています。(図19、図20)



図 24



図 25

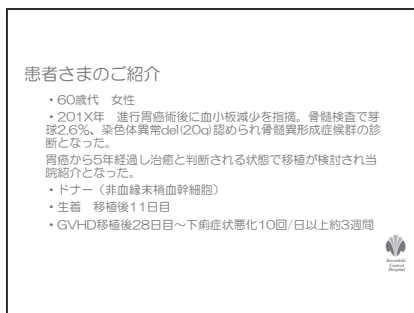


図 21

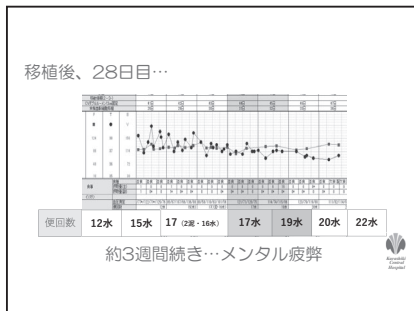


図 22



図 23

寄り添う日々

ここで記憶に残る患者さんをご紹介します。(図21)

この方は、進行胃癌の術後に血小板減少を指摘され骨髄検査で芽球と染色体異常が認められ、骨髄異形成症候群の診断となりました。その後、胃癌は5年経過して治癒と判断され、造血細胞移植が検討されたために当院に転院してこられました。ドナーソースは骨髄バンクからの末梢血幹細胞で、岡山から遠い東北地方のドナーさんが

入院する病院までHCTCが採取した細胞を受け取りに行きました。採取が2日かかることになり、1人目のHCTCがドナー細胞を受け取って帰路に向かうと同時に2人目のHCTCが岡山を出て東北に向かい、2日目のドナー細胞を抱えて帰ってきました。

移植後11日目には生着しましたが、28日目から移植片対宿主病(GVHD)が原因の症状が増え、下痢症状悪化。水様便が1日に10回から20回を超える日もあり、しんどい状態が3週間も続きました。(図22)

掛けにも反応が薄くお手上げの状態になってしまいました。食べたらず痢するのではないかという不安から食べる意欲もなくなり、寝たきりに近い状態になってしまった患者さんに毎日多職種で何回も訪問をして、食事の介助、リハビリをおこないました。毎日話しかけ少しずつベッドに座れるようになるとトランプやジグソーパズルをして、活動時間を増やすことで座れるようになりました。やがてご自身の足で立つこともできるようになり、車椅子に乗れるようにもなりました。彼女は独居でしたので、もう少し自立できるようにと様々な工夫して、移植から211日目にご自宅近くの病院に転院することができました。今ではご自宅に戻られてお友達とランチに行くこともできていると時々お電話をいただいています。(図23)

そして、今

検査技師からHCTCになって10年、「骨髄バンクにご協力ください」のたすきをかけて岡山マラソンを走る同僚と、街頭で大きな声で骨髄バンクのティッシュ配りをする孫とともにバンクの広報活動に参加しています。骨髄バンクの啓蒙活動もまたHCTCとしての私にできる移植患者さんへのサポートのひとつかな、と考えて楽しみながら参加しております。(図24、図25)

セミナーin倉敷「造血細胞移植の現在とこれからを共有しよう」(2023年11月25日)、フォーラムin沖縄「血液がんのより良い治療とより良い治療」(2024年3月15日)で収録



セミナーin倉敷
「造血細胞移植の現在とこれからを共有しよう」



講演中の清水さん
セミナーin倉敷
「造血細胞移植の現在とこれからを共有しよう」にて



フォーラムin沖縄
「血液疾患～より良い治療とより良いより良い治療」



講演中の清水さん
フォーラムin沖縄
「血液疾患～より良い治療とより良いより良い治療」にて



仲間と共に、楽しい会をしよう
—— これまでも、そしてこれからも

島根県立中央病院の骨髄移植患者会「むくの木」代表
吉岡 邦彦 さん



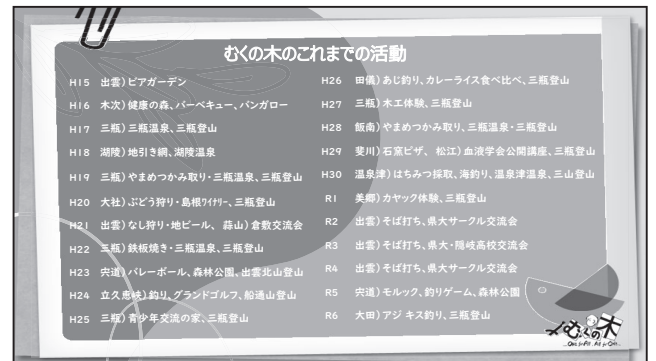
むくの木の目的は、楽しい会をしようということ、それだけです。会則も会費もありません。会長もいません。年に一度、夏の終わり頃にバーベキューパーティーや登山、釣り大会などをしております。参加者は、患者、患者経験者とその家族、ドナー経験者、そして医療関係者です。

毎年新たな会員が参加となりますが、候補者は県中病院から患者さんとドナーさんたちの名簿をいただいてダイレクトメールを送ります。それでいまの会員は180名です。

イベントの企画が始まると会員と病院のスタッフ、他に倉敷中央病院の二人三脚などいろいろな患者会にも参加を呼び掛けます。今年の夏は初めて「つばさ」の橋本さんにも参加していただきました。

私は2012年に骨髓移植を経験しました。その縁で2015年の4月に患者会の結成に加わりました。そのきっかけは県立中央病院の移植が100例を突破して、100例記念同窓会が開かれたことです。私が退院してから2年過ぎた頃でしたが、主治医だった吾郷浩厚先生が私をふくめた3人の移植経験者を集めて、「皆さんで幹事になって患者会を立ち上げて」と呼びかけられました。

そこから会の運営のお手伝いが始まったわけですが、われわれには何も経験がありませんから、ともかく最初は「患者会って何だろう」と思いました。ただ吾郷先生の



「楽しい会にしたい。患者会に参加したい人を集めよう」という提案に応じようと歩き出しました。先生の提案の「楽しい会」を念頭に、皆で楽しく集まるので参加しませんでした。アンケートを配布しました。そのアンケートには「何かの会があれば参加します」という回答が1000人でした。その1000人に企画や準備など深く考えずに「夏にビアガーデンに行きましょう」という案内を出したところ、当日は生憎どしゃ降りの雨。それでも40名の参加でした。平成18年に中央病院は移植200例を超えました。このときも記念大会ではなくて記念同窓会と呼んで開催しました。そして平成27年には500例を超えて、このときは記念式典がありました。この式典進行の半分くらいをむくの木で請け負いました。その時みなさんからたくさんのメッセージをいただきました。



むくの木の会は、平成15年の夏にピアガーデンで開催した時からずうといろいろなことをやってきました。ほぼ屋外で、山の中、海べり、川べり、河川敷、森林公園、いろいろなところでバーベキューをしています。エピソードも満載です。平成16年には木次町の健康の森でバーベキューやりましたが、吾郷先生が最初に「ここでテントを張って、キャンプをする」と言った時は「え？ほくら患者なんですけど」とびっくりしました。しかしそういうことにすぐに皆で慣れて、やがて得心しました。いいんだな、楽しくやれば、です。それから屋外で、みんなで楽しんでバーベキューを続けています。

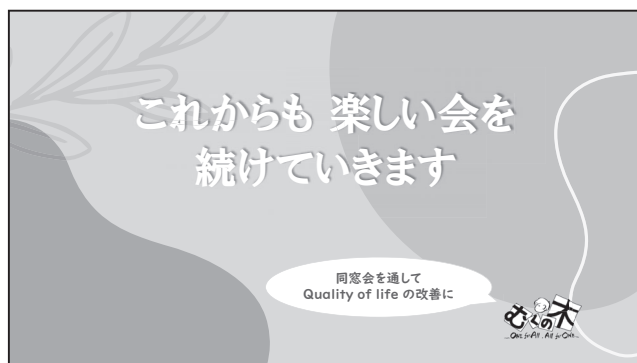
令和2年から3年、4年まではコロナ禍で、全体が集まるとの会ができませんでした。みんなで集まるのが前提のむくの木会なので、これはもうしょうがないなと思います。

ところで近年中央病院を卒業した患者経験者は、対応してくれた医師や看護師の顔を知っていると思います。でも私が移植した2015年という時代の関係もあるかもしれないし、私の状態が厳しかったせいもあって、ずっと個室でした。クリーンルー

ムで対応する医師も看護師も防護服を着て、眼鏡をかけて、マスクをしているので、誰が誰か分からない。胸の名札でしかそれぞれの違いがわかりませんでした。そんなわけで、私はいまだに移植中に対応してくれたの看護師さんのお顔がわかりません。まして、薬剤師さん、放射線技師さん、検査技師さんなど普段はまずわかりません。今日（2024年10月26日）の講演で河村先生（鳥取大学医学部附属病院）が「移植はチーム医療」というお話をされましたが、そのチーム医療をしていたら、むくの木のイベントです。その共に進む人達に会えるのが嬉しくて、楽しくて、イベント開催に取り組んでいます。



ムで対応する医師も看護師も防護服を着て、眼鏡をかけて、マスクをしているので、誰が誰か分からない。胸の名札でしかそれぞれの違いがわかりませんでした。そんなわけで、私はいまだに移植中に対応してくれたの看護師さんのお顔がわかりません。まして、薬剤師さん、放射線技師さん、検査技師さんなど普段はまずわかりません。今日（2024年10月26日）の講演で河村先生（鳥取大学医学部附属病院）が「移植はチーム医療」というお話をされましたが、そのチーム医療をしていたら、むくの木のイベントです。その共に進む人達に会えるのが嬉しくて、楽しくて、イベント開催に取り組んでいます。



セミナーin出雲「造血細胞移植の現在とこれからを共有しよう」(2024年10月26日)で収録

長期闘病に寄り添うⅢ

レポート

楽しいことをしてます！

——夏、青空、バーベキュー、乾杯、そして笑顔

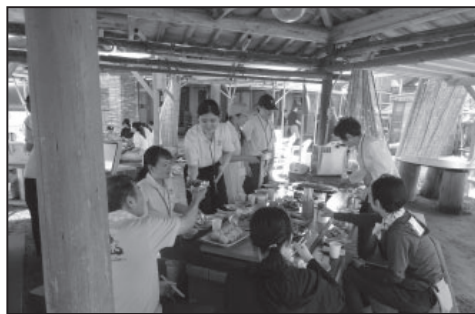
つばさ事務局 長谷川 万寿弥



むくの木夏のイベント(24年8月10日)に参加しました。朝は磯釣り、昼はバーベキュー大会、そのまま旅館での懇話会、夜も語り合いが続きます。長谷川は理事長の橋本と昼のバーベキュー大会とその続きの懇話会まで参加して、むくの木「楽しいことしよう」を初めて経験できました。

参加者は移植経験者とそのご家族、県立中央病院の若山先生、三宅先生、看護師さんなどの医療関係者、骨髄バンクのドナー経験者とそのご家族、倉敷中央病院のHCTCの清水さんと血液内科患者交流会「二人三脚」の皆さん、島根県立大学出雲キャンパスの献血サークル「あかえんぴつくん」の皆さん、等。笑顔と子供たちの元気な声が溢れる中で、おいしいバーベキューと楽しい会話で交流を満喫しました。





2024 年 つばさ主催・共催フォーラム

※開催は YouTube (つばさチャンネル) で同時配信、アーカイブはチャンネルで再公開中

YouTube (つばさチャンネル) <https://www.youtube.com/channel/UCiHgaJ-gOcMlenYixl-OtcQ>

発言：牧野おおりさん（愛知県在住）/我那覇 圭さん（東京新聞（中日新聞東京本社））

8月24日(土)フォーラムin札幌（かでの札幌）

血液疾患～より良い治療と長期闘病～

協賛 慢性骨髄性白血病（CML）患者家族の会「いずみ」、慢性リンパ白血病患者家族の会、骨髄増殖性腫瘍患者会・家族会（MPN-JAPAN）、認定NPO小児がんフロンティアーズ

企画・司会 NPO法人血液情報広場・つばさ 橋本明子

講演：金谷 穂先生（医療法人菊郷会愛育病院）/藤本勝也先生（北海道がんセンター）/岡田耕平先生（札幌北嶺病院）/平林真介先生（北海道大学病院）/宮下直洋先生（HOME CARE CLINIC N-CONCEPT）

発言：宮城 順さん（NPOつばさ）/清水弘子さん（CLL患者家族の会）/稲葉恵美さん（CMLいずみの会）

9月7日(土)フォーラムin和歌山（和歌山県立文化会館）

血液疾患～より良い治療とより良い治療～

座長 和歌山医科大学附属医院 医療情報部/

血液内科 西川彰則 先生

講演：畑中 一生先生（堺市立総合医療センター）/吉原 哲先生（兵庫医科大学病院）/西山実希先生（訪問看護ステーション ゆめか）/西川彰則先生

発言：稲葉恵美さん（CMLいずみの会）/川端章生さん（和歌山市在住）

9月28日(土)セミナーin東京（汐留ビジネスフォーラム）

多発性骨髄腫～疾患解明と治療法開発の最前線を学ぶ～

座長 日本赤十字社医療センター/血液内科/

骨髄腫アミロイドーシスセンター 石田禎夫先生

講演：高橋寛行先生（神奈川県がんセンター）/皆方大佑先生（自治医大付属病院）/鈴木利貴先生（東海大学）

発言：矢萩 敦さん（NPOつばさ）/小島亮子さん（千葉在住）

10月26日(土)造血細胞移植セミナー in出雲（出雲市民会館）

造血細胞移植の現在とこれからを共有しよう

協賛 むくの木（島根県立中央病院骨髄移植患者会）

座長 島根県立中央病院 血液腫瘍科 若山聡雄 先生

講演：河村浩二先生（鳥取大学医学部付属病院）/石田 瞳さん（島根県立中央病院）/中屋 藍さん（日本骨髄バンク）

発言：岡本まどかさん（倉敷中央患者交流会 二人三脚）/大山しのぶさん（山陽小野田市在住）/宮城 順さん（NPOつばさ）/上岡明雄さん（むくの木）/吉岡邦彦さん（むくの木監事）

11月30日(土)フォーラムin京都（京都リサーチパーク）

血液疾患～より良い治療とより良い治療～

協賛 CLL(慢性リンパ性白血病)患者・家族の会

座長 京都第二赤十字病院 血液内科 魚嶋伸彦先生

講演：新井康之先生（京都大学医学部付属病院）/古林 勉先生（京都第一赤十字病院）/藤野貴大先生（京都府立医大病院）/河田英里先生（京都第二赤十字病院）/吉井由美先生（奈良県立医科大学付属病院）

発言：樋口大悟さん（俳優）/斉藤裕子さん（ALL Town）/齊藤治夫さん（CLL患者家族の会）

血液疾患～より良い治療とより良い治療～（沖縄県男女共同参画センター・ているる）

座長 沖縄県赤十字血液センター所長 百名 伸之 先生

講演：浜田 聡先生（琉球大学病院）/森島聡子先生（琉球大学病院）/宮城 敬先生（ハートライフ病院）/内原潤之介先生（那覇市立病院）/大橋晃太先生（トータス往信クリニック）/仲宗根雅司さん（沖縄赤十字病院医療技術部）/清水雅代さん（倉敷中央病院血液治療センター）/宮本二郎先生（ゆずりは訪問診療所）

発言：チェ・ヘギョンさん（韓国血液がん協会）/後藤千英さん（NPOつばさ）/宮城 順さん（NPOつばさ）/田村英人さん、稲葉恵美さん（いずみの会）/井上富美子さん（認定NPOミルフィュー）

5月11日(土)協賛セミナーin大阪（大阪府立男女共同参画・青少年センター）

慢性リンパ性白血病～基本から学ぼう&仲間と共に考えよう～

主催 CLL(慢性リンパ性白血病)患者・家族の会

司会 NPO法人血液情報広場・つばさ 橋本明子

講演：柴山浩彦先生（大阪医療センター）/青木定夫先生（新潟薬科大学）

挨拶：代表 齊藤治夫さん

発言：会員・NTさん 質疑応答進行 副代表 麻生弘さん

6月8日(土)セミナーin山梨（山梨県民文化ホール）

血小板の病気を知ろう

協賛 骨髄増殖性腫瘍患者家族会（MPN-JAPAN）

座長 山梨大学医学部附属医院血液・腫瘍内科

桐戸敬太先生

講演：大石 沙織先生（山梨大学医学部附属医院）/川島一郎先生（山梨大学医学部附属医院）/桐戸敬太先生/井上克枝（山梨大学医学部附属医院）

発言：有馬和宏さん（MNP-JAPAN会員）/閉会の挨拶：瀧 香織さん（MPN-JAPAN代表）

6月29日(土)セミナー「MDS」in東京（汐留ビジネスフォーラム）

骨髄異形成症候群～より良い治療とより良い治療～

協賛 一般社団法人骨髄異形成症候群（MDS）連絡会

座長 北里大学病院 血液内科 鈴木隆浩先生

講演：鈴木隆浩先生/立花崇孝先生（神奈川県立がんセンター）/翁 祖誠先生（やぐちメディカルクリニック（相模原市））/大橋晃太先生（トータス往信クリニック（狛江市））

発言：星崎達雄さん（一社法人MDS連絡会）/後藤千英さん（NPOつばさ）

7月13日(土)共催セミナー「感染症」in東京（汐留ビジネスフォーラム）

家族と考えよう感染症予防

共催 アストラゼネカ株式会社/NPOつばさ

座長 東邦大学医学部 微生物・感染症学講座 舘田一博先生

講演：加藤英明先生（横浜市立大学附属病院）/発言：藤田 京さん（チーム血液がんサバイバー）

7月20日(土)セミナー「悪性リンパ腫」in愛知（ウインク愛知）

悪性リンパ腫～病気をよく知り安心して過ごすために～

座長 藤田医科大学病院 血液内科 富田章裕先生

講演：後藤尚絵 先生（藤田医科大学病院）/森下喬允先生（藤田医科大学病院）/富田章裕 先生

つばさの正会員

2024 年度（2024 年 6 月～2025 年 5 月）の正会員・募集中

つばさは血液がん・小児血液腫瘍と向き合っている人々に、医療や創薬の「現在（いま）」「より良い」情報を真っすぐに届けたいと願って活動しています。医・看護・コメディカル参加のフォーラムやセミナーの開催、Newsletterひろばの発行等の支え手・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（トクティヒエイリ ケツエキ ツバサ）

※お名前と連絡先が明記される郵便振替が助かります。銀行が便利な方はお振込み後にぜひご一報ください。

※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）

※前回発送同封振込用紙で、多くの方に今期分をお支払いいただいております。

二重にならないよう今回は振り込み用紙を同封しておりません。気にしてくださる方、新たに登録をご希望いただく方は是非お電話でお尋ねください。

残される言葉



コーヒータイム

橋本明子

フォーラム・セミナーで寄せられる質問は、本人（患者）だけでなくご家族から出され、電話相談でも患者さんと同じくらいご家族からかかってきます。癌診断と治療開始という人生の予定になかった事態が暮らしに加わるのですから当然だと思えます。「それぞれ」の想いはときには一つと感ぜられても、やはりそれぞれ。痛い・苦しいはどこまでも患者さんにあり、家族は支える・寄り添うという簡単には正解が示されない役割を受け入れることとなります。だからこそ少しだけナメから関わることになった支援者の私は、患者さんともご家族とも真つすぐに「それぞれとの会話」を続けたいと思っています。

ここから私事で恐縮ですが、父の話です。一生懸命。それが、父が二度目の脳溢血の昏睡から目覚めてからのち、数年後に亡くなるまで使えた唯一の言葉でした。「ご飯食べる?」「画材屋さんに行きましよう」「桜、咲いたね」。語り掛けや問いかけを肯定する返事は傾く以外はすべて「一生懸命」でした。

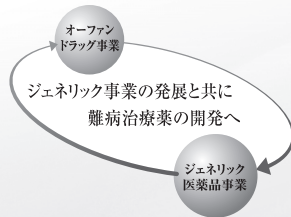
初めて脳溢血で倒れたのは42歳のとき、二度目は80歳でした。その40年近い年月、右半身は不自由になったものの周囲との会話は「普通」でした。でも実際は普通だったのではなかった、それ以前の勤め人だった父をよく記憶していないだけで、思い返せば寡黙な人だったかもしれません。

最初に倒れたときは働き盛りでした。だからこそもう社会復帰は無理だろうと認め

て受け入れるまでの本人の心中は厳しかったはずです。やがて父は左手で、もともと好きだった水彩画を描き始めます。大きめの画用紙に周囲の山々、庭の花などを豊かな色彩で表現して、近所でも少しづつ評判になっていきました。その父に「油絵」を奨めたのは高校生になった私でした。父の絵の趣味は生涯続き、時には近所の人たちから肖像画を依頼されて、県が主催する絵画展で受賞したこともあり、嬉しそうでした。大学生になってからの私が帰省すると、最近の作品が床の間に並んでいたものです。母が私に「あなたが帰る日は、朝から作品選びで忙しい」と耳打ちし、父は「どうかな?」とでも言いそうな顔でいつの間にか横に立っていました。

子らがすべて果立ち、それぞれが結婚して婚族との付き合いが始まり、孫が生まれそして成長していった年月。母が「短気でがんこ」と揶揄しても、それを黙って受け流しているようにみえた父でした。しかし短気でがんこにならざるを得ない心の深層の実情は自身が最ももてあましていて、でもついで言葉にはできず、絵を描くという表現手段だけが父にとつての会話術だったのだ、と今は少し理解できます。

父が残したのはたった一言の「一生懸命」とたぐさんの油絵。私はなにも、作品を残せませんが、つながる人たちと豊かな会話を続けて、その想いを聴き続け、誰かの心に艶やかな少し力のある言葉を残せたら良いな、と思っています。



<https://cml.ohara-ch.co.jp>

大原薬品工業はオーファンドラッグの
開発を推進いたします

You'll Never Walk Alone
君は一人ではない



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



**私たちは医療の未来を切り拓き
革新的な医薬品をお届けします**

未来に満たされない医療上のニーズを解決する
イノベーションは、患者さんの人生に革新をもたらします。
その信念のもと、私たちは、患者さんから学び、
科学の力をもって、未来の医薬品の可能性を切り拓いていきます。

ヤンセンファーマ株式会社
www.janssen.com/japan/



Johnson&Johnson



KYOWA KIRIN

私たちの未来は、
あなたの未来と共に歩きます。

協和キリン株式会社



Ahead Together

GSK

ともにその先へ
私たちはサイエンス、テクノロジー、人財を結集し、
力を合わせて共に先手を打ちます
グラクソ・スミスクライン株式会社

@ jp-gsk.com



AstraZeneca

**Reimagining medicine,
together**

ともに、医薬の未来を描く



NOVARTIS

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

2024 年 6 月 29 日～2024 年 12 月 5 日

富田 章裕	荒木 光子	西尾 みさ子	MDS セミナー参加者有志
後藤 尚絵	河 敬世	跡部 浩一	悪性リンパ腫セミナー参加者有志
森下 喬允	田島 清志	田中 健治・初江	札幌フォーラム参加者有志
我那覇 圭	権藤 久司	福田 健太郎	和歌山フォーラム参加者有志
牧野 かおり	平井 喜代子	松浦 典子	多発性骨髄腫セミナー参加者有志
下田 智子	神山 清子	猪浦 了	出雲セミナー参加者有志
北村 生夫	ナカジマ ユウスケ	若山 聡雄	京都フォーラム参加者有志
相場 栄利	北尾 奈々	河村 浩二	
宮地 陽輔	内田 裕之	石田 瞳	ほかに匿名希望の方々がおられます。
桑田 万里	上田 久子	山野上 喜美恵	敬称略で失礼いたします。
前田 朋子	木野 豪	小川 幾子	

◇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

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

U R L：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 100,000 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：大原薬品工業株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、
ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社、アッヴィ合同会社、
協和キリン株式会社、武田薬品工業株式会社、日本新薬株式会社、
中外製薬株式会社、アムジェン株式会社、大塚製薬株式会社、
ファーマエッセンシアジャパン株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、
ジェンマブ株式会社、アルジェニクスジャパン株式会社、
アストラゼネカ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、
シンバイオ株式会社、富士製薬工業株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、
マーシュ・フィールド株式会社、アステラス製薬株式会社