

ハンドブック

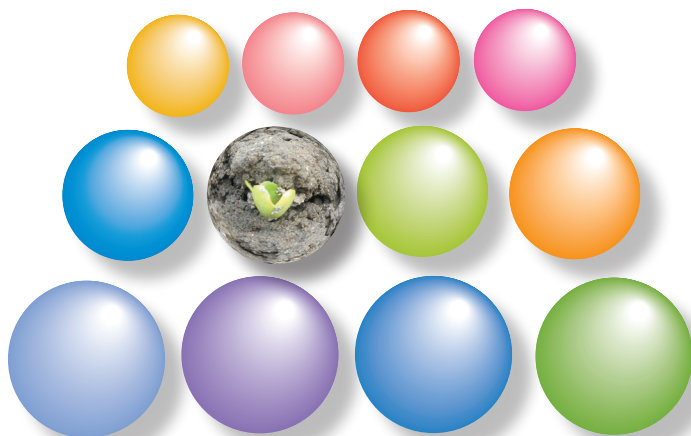
# 白血病と言われたら

改訂第6版

## 上巻 白血病と闘おう

監修

谷口修一・高橋聡



認定特定非営利活動法人  
全国骨髓バンク推進連絡協議会

私たちは1996年7月に患者闘病支援活動の一環として電話相談「白血病フリーダイヤル」を開設しました。以来、この窓口には数多くの方たちから、治療についての医学的な質問をはじめ、闘病にともなう数々の深刻な相談が寄せられてきました。この活動を通じて、患者・家族がかかえている疑問や課題の解決に役立てる情報をまとめた冊子がそれまでになかったことに気づき、1999年8月にハンドブック『白血病と言われたら』一病初期の患者さんとそのご家族に向けて一を発行しました。その後、進歩する医療技術や変化する社会環境に対応して改訂を重ね、2014年6月に第5版を発行しました。

このハンドブックは患者さんや家族だけでなく、医師や看護師、メディカル・ソーシャル・ワーカー、コーディネーターの医療従事者にも活用していただいています。また、一部の看護学校では教材としても使われています。第5版の発行から5年が経過し、最新の情報を盛り込んだ内容に改訂して欲しい旨の要望が関係者から多く寄せられ、このたび、改訂第6版を発行する運びになりました。

第6版は、上下巻の2巻構成とし、上巻「白血病と闘おう」は、発病初期の患者さんがこれから白血病と闘うために必要な情報を多岐にわたって掲載しています。まずは上巻から目を通していただければと思います。また、下巻「血液の病気を知ろう」は、病気についてのさらに詳細な解説や治療法についての情報を集めています。

さらに、第6版からは印刷物だけでなく、誰でもがホームページから無料でダウンロードできるように公開することにしました。多くの患者さんとそのご家族の皆さまに、本書をご活用いただき、闘病のためにお役に立てば望外の喜びです。

本書の編集発行につきましては、第一線でご活躍中の監修者をはじめ多忙な執筆者の皆さまに無償でのご協力をいただきました。心より感謝いたします。また、私たちの趣旨に賛同いただき、協賛してくださった皆さまのご厚志があって、発行が実現しましたことにも重ねて感謝申し上げます。

2020年5月

認定特定非営利活動法人  
全国骨髄バンク推進連絡協議会

## 上巻●白血病と闘おう



|                     |      |
|---------------------|------|
| はじめに                | 上 3  |
| もし、白血病と言われたら        | 上 6  |
| 白血病治療 2020 年最新トピックス | 上 12 |
| 白血病フリーダイアル          | 上 18 |

### 闘病のためのアドバイス

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| インフォームドコンセント                      | 上 21 |
| セカンドオピニオン                         | 上 22 |
| 主治医との上手なつきあい方                     | 上 26 |
| 患者会から                             | 上 33 |
| 患者さんから ●あなたは 1 人じゃない              | 上 35 |
| 患者家族から ● AYA 世代患者の 16 年間を振り返って    | 上 40 |
| 移植コーディネーターの役割                     | 上 44 |
| 小児白血病治療の影響と教育                     | 上 49 |
| ●伝えたい！ 多くの人の支えで今がある               | 上 50 |
| ●伝えたい！ 医師や看護師さんとの出会いがあったから今の自分がある | 上 52 |

### 専門家からのアドバイス

|                              |      |
|------------------------------|------|
| 成人の専門医から                     | 上 54 |
| 小児の専門医から                     | 上 58 |
| AYA 世代の専門医から                 | 上 64 |
| 看護師から                        | 上 69 |
| メディカルソーシャルワーカーから             | 上 75 |
| 整形外科医から                      | 上 78 |
| 栄養士から                        | 上 80 |
| 歯科口腔外科医から                    | 上 82 |
| ●伝えたい！ 果てない暗闇に思えても必ず光が待っています | 上 86 |



### 闘病に役立つ情報

|                   |       |
|-------------------|-------|
| 気になる医療費「医療保険の仕組み」 | 上 88  |
| 「公的な各種助成制度」       | 上 96  |
| 「移植の費用」           | 上 102 |
| 「所得税の医療費控除」       | 上 103 |

|              |       |
|--------------|-------|
| 障害年金         | 上 106 |
| 患者と家族への基本情報  | 上 112 |
| 患者付き添い家族宿泊施設 | 上 123 |

### 造血細胞移植

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| 骨髄バンク                         | 上 131 |
| さい帯血バンク                       | 上 142 |
| ドナーの役割                        | 上 145 |
| ●ドナーの気持ち いのちのバトン              | 上 151 |
| ●ドナーの気持ち 54 歳で届いたラストチャンスの適合通知 | 上 153 |
| 認定病院の状況・情報                    | 上 155 |



### 期待の治療最前線

|                      |       |
|----------------------|-------|
| CAR-T 療法を中心とした免疫細胞療法 | 上 164 |
| 分子標的療法               | 上 168 |
| 抗体療法                 | 上 173 |
| 免疫チェックポイント阻害剤        | 上 177 |
| ●伝えたい！ 娘と私と白血病と      | 上 181 |
| 全国協議会の患者・ドナー支援活動     | 上 184 |
| 全国協議会加盟団体一覧          | 上 186 |

## 下巻●血液の病気を知ろう

|           |     |
|-----------|-----|
| はじめに (下巻) | 下 3 |
|-----------|-----|

### 血液疾患の種類と治療法

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| 造血機能と白血病              | 下 6   |
| 急性骨髄性白血病              | 下 13  |
| 急性リンパ性白血病             | 下 27  |
| 慢性骨髄性白血病              | 下 36  |
| 再生不良性貧血               | 下 49  |
| 骨髄異形成症候群              | 下 62  |
| 悪性リンパ腫                | 下 70  |
| 多発性骨髄腫                | 下 91  |
| 小児白血病                 | 下 104 |
| 小児再生不良性貧血             | 下 117 |
| 遺伝性疾患の移植適応            | 下 123 |
| 高齢者の白血病               | 下 132 |
| 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) | 下 138 |
| ●ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型   | 下 149 |
| 発作性夜間ヘモグロビン尿症         | 下 153 |
| 移植治療後の血球貪食症候群         | 下 158 |

|            |       |
|------------|-------|
| EB ウイルス感染症 | 下 161 |
| 輸血療法       | 下 165 |

### 移植療法

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| 骨髄移植・末梢血幹細胞移植            | 下 168 |
| ハプロ移植                    | 下 177 |
| さい帯血移植                   | 下 182 |
| 前処置の強度を弱めた移植             | 下 188 |
| 移植後の長期経過における<br>問題点とその対策 | 下 194 |

### 合併症とその治療

|                  |       |
|------------------|-------|
| 急性 GVHD          | 下 199 |
| 慢性 GVHD          | 下 206 |
| 妊娠性の温存           | 下 212 |
| 晩期障害             | 下 219 |
| 使用する薬剤一覧         | 下 223 |
| 用語解説             | 下 233 |
| よく行われる血液検査とその正常値 | 下 259 |
| あとがき             | 下 260 |

## もし、白血病と言われたら

風邪かな、と思って近くのお医者さんへの受診や、あるいは地域や会社の定期検診の結果など、人によってきっかけはさまざまです。

そして医師から「あなたは白血病です」とか「白血病の疑いがあります。大きな病院を紹介しますから、くわしい検査をしてください」などと言われると、多くの人は自分の耳を疑い、次に「目の前が真っ暗」になったり「頭の中が真っ白」になったりするといいます。その時、その患者たちは自らの死を意識し、絶望的な思いを感じたに違いありません。どうしてそんな思いに襲われるのでしょうか。それは「白血病」という言葉が、イコール「やがて死に至る病」という昔からの間違ったイメージ＝固定観念がすでに頭の中にもできあがっているからです。

### 白血病のイメージ今昔

かつては、医師から直接本人に「あなたは白血病です」と言われるようなことはありませんでした。白血病に限らず、がん患者に本当の病名が告げられる病名告知は、わずか30年ほど前から少しずつ行われるようになったのです。今でも「本人には言わないでください」という家族の強い要望で、患者にはがんであることを秘しているケースもあると聞きます。しかし、病名告知は医師や家族の「裁量」から「義務」へと時代は変わってきたのです。医師に任せる治療から、患者の自己決定を重視する治療へ——治療方針につ

いて患者への説明が求められ、インフォームドコンセント（説明を受けた上での同意）が重視されるようになるなど、医師と患者の関係性はこの30年で大きく変化してきました。

昔の白血病患者には、正式には存在しない「骨髄不全症」などといういい加減な病名や、ひどい貧血などと告げられ、患者はつらい抗がん剤治療などを受け、次第に闘病に対して疑心暗鬼になって治療を拒否したり、精神的にも苦しんだりする患者さんが少なくありませんでした。でも、今の時代は違います。白血病は不治の病ではなく、医学とそれを取り巻く社会のシステムによって治せる病気になったのです。

確かに、無治療のままなら、ほとんどすべての白血病患者は、間違いなく死を迎えることになるでしょう。また、かつては医師たちがいろいろと手を尽くしても、薬石効なく、不治の病でした。少なくとも、50年前まではそうだったのです。

今では、病気の進行状況にもよりますが、適切な時期に、適切な治療を行えば、白血病はもはや死ななくて済む病気になりました。ただし、それには病気と正面から向き合い、病気について学ぶと同時に治療方針を正しく理解していく姿勢が欠かせません。まさに闘病なのです。病と闘う意欲が不可欠です。そうすることで、白血病を乗り越えることができるようになりました。それだけではありません。治ったあとの生活の質（QOL）を考え、治

癒後の社会復帰をも視野に入れた治療が行われるようになってきています。希望を持って、病に打ち克つ姿勢が重要です。

### 血液のがん

白血病はよく「血液のがん」といわれます。私たちの体は生まれる前の母親の胎内にいる時から血液を造り始め、一日たりとも休むことなく、造血を続けて血液中の細胞組織が、生きていく上で欠かせない成分を全身に送ることによって私たちは生きています。その血液ががん化して増殖し、正常な造血を妨げる病気が白血病です。一口に白血病と言っても、血液中のどの細胞や組織ががん化しているのかによって、いくつかの種類があります。また、白血病の前段階や造血機能を担う骨髄が異常となってやがて白血病に移行する病気など病種や病型もさまざまです。さらには、ウイルスの感染が原因の白血病もあります。

厚生労働省の「全国がん登録の概要」によると、2016年の1年間に日本で新たに白血病と診断された患者は1万3789人だったそうです。決してまれな病気ではありません。何年かの間に、知り合いの中に1人や2人の白血病患者が出現しても不思議なことではないでしょう。

白血病の治療法は、その白血病の種類によっていろいろと異なります。これまで先人たちが積み上げてきた臨床の経験と、次々と開発されている薬剤や治療法によって、その病態を見極め、有効な選択肢がわかるようになってきました。飛躍的に白血病治療は進歩を遂げているのです。

### 白血病と抗がん剤

がんの治療には広く抗がん剤が使われます。がん細胞を駆逐する薬で、血液のがんには抗がん剤が比較的よく効くことがわかっています。時には致死量に相当するような大量の抗がん剤投与を行う治療法を選択することもあります。化学療法と呼ばれる投薬治療だけで白血病細胞が消えて治ってしまう白血病もあります。とはいっても、抗がん剤の作用はがん細胞だけでなく、正常な細胞にもダメージを与えて、厳しい副作用を引き起こすこともありますから、経験豊かな血液専門医による副作用のコントロールや「薬のさじ加減」が重要になってきます。子どもの白血病などでは、化学療法だけで治癒に至る症例が多く見られます。

一般的にがんは若い患者は比較적으로少なく、高齢者ほど発症の頻度が高くなる傾向があります。白血病も高齢になるほど増えるのですが、年齢に関係なく若い人も、赤ちゃんを含む子どもも白血病にかかります。小児がんと呼ばれるがんの約半数は白血病や悪性リンパ腫など血液のがんなのです。

医療の世界で小児と呼ばれるのは15歳までで、白血病の治療にあたる診療科は「小児科」が担当になります。それ以上は成人となり「血液内科」が担当します。いずれにせよ、これから本格的に白血病の治療を行うためには、白血病治療に精通した血液内科や血液専門医のいる小児科がある病院を受診することになります。

### 骨髄移植と骨髄バンク

白血病の有効な治療法として「骨髄



移植」があることは、今の時代なら多くの方が聞いたことがあるに違いありません。骨髄とは全身の骨の中央部分にあるゼリー状の組織で、血液を造る工場の役割を果たしています。骨髄移植は、がん細胞に冒されて正常な造血機能を失った骨髄を、健康な骨髄と置き換えて造血機能を取り戻す治療法です。近代的な骨髄移植術は、1970年代前半にアメリカのE・D・トーマス博士によって開発されました。骨髄移植は世界各地で実施されるようになり、多くの白血病患者に福音をもたらし、トーマス博士は1990年にノーベル生理学医学賞を受賞しました。

わが国でも、1975年に最初の骨髄移植が行われました。そして、これまで白血病の治療に当たってきた血液専門医たちの熱意により、骨髄移植にチャレンジする医療機関が全国に現れ、移植症例が次々と報告されるようになりました。それまで、化学療法では治療が難しかった類いの白血病や病態の患者にも、完全治療の道が拓かれたのです。

しかしながら、当時の骨髄移植は血縁者間の移植、多くの場合は患者の兄弟姉妹がドナー（骨髄を提供する人）でした。というのも、骨髄提供者は誰でも良い、というわけにはいかないからです。移植患者とドナーのHLA（Human Leukocyte Antigen：ヒト白血球抗原）が適合していることが移植の成否には重要な条件でした。HLAは白血球の血液型とも呼ばれるもので、両親からそれぞれ一つずつ受け継いだ二つの型が1対になっています。したがって、両親が同じ兄弟姉妹なら4人に1人の確率で同じHLA型を持っていることになります。骨髄移植はこ

うして、血縁者間の移植で積極的に行われるようになりました。

でも、時代はすでに少子化が進展し、血縁者にドナーを得られない白血病患者がたくさんいます。そんな患者を救うため、非血縁者間の骨髄移植を実現するため、骨髄バンクを作る必要がある、という一部の血液専門医・血液学者からの提言があり、患者や家族そしてボランティアの声があがりました。一般市民にHLA型を検査してもらってそのデータを蓄積したバンクを作り、移植を希望する患者のHLA型と適合した場合には、骨髄を提供してもらう骨髄バンクという社会システムです。その声と粘り強い運動が実り、日本でも1991年に公的な骨髄バンクが発足し、非血縁者間でも広く骨髄移植が行われるようになりました。

## 造血幹細胞

骨髄移植という治療法で、不可欠なものは移植する骨髄であることは間違いありません。しかし、本来の移植目的からすると、骨髄全体ではありません。骨髄は血液を造る工場である、と前述しましたが、骨髄中には血液を構成する赤血球、白血球、血小板などに加えて、造血幹細胞と呼ばれる細胞が存在しています。造血幹細胞はまさに血液の幹となる細胞で、あらゆる血球などに分化して血液全体を造るとともに、自ら造血幹細胞を複製する機能を持っています。移植に必要な細胞は、まさしくこの造血幹細胞なのです。ドナーの健康な造血幹細胞が患者に移植されることによって、患者は正常な造血機能を取り戻すことができるのが、骨髄移植の仕組みです。

この造血幹細胞が、骨髄中にたくさんあることは昔から知られていました。しかし、骨髄以外にも造血幹細胞が存在することがわかってきました。私たちの全身を流れる末梢血にもごくわずかですが造血幹細胞が存在しています。この末梢血中の造血幹細胞は、造血刺激因子によってたくさん増えることから、ドナーに白血球を増やす薬を投与して、必要な造血幹細胞を採取して移植する末梢血幹細胞移植という治療法も開発され、現在では盛んに行われるようになりました。

## さい帯血バンク

また、1982年には、日本人研究者がさい帯血中に大量の造血幹細胞があることを発見しました。さい帯血とは、赤ちゃんがお母さんのお腹の中にいる時、へその緒が母胎の胎盤と結ばれていますが、そのへその緒と胎盤にある血液のことです。出産の時、このさい帯血は廃棄されているのが普通ですが、分娩時にさい帯血を採取して、凍結保存されるようになりました。これがさい帯血バンクです。HLA型を検査して現物が保存されているさい帯血は、移植を希望する患者とHLAが一致すれば、すぐに解凍して患者に移植することができます。そうです、造血幹細胞は、凍結保存することが可能なのです。このさい帯血バンクを介したさい帯血移植は今では、日本が世界一の実績をあげるほどに一般的な治療法に位置づけられています。

「骨髄」「末梢血幹細胞」「さい帯血」とその出自は違っても、移植に必要なのは造血幹細胞であることに違いはありません。したがって、これらの

造血幹細胞を移植することを総じて「造血細胞移植」といわれるようになりました。さらに、移植が行われた場合、骨髄・末梢血・さい帯血の造血幹細胞は移植後の経過がそれぞれ特徴を持っています。移植して現れるさまざまな反応なども微妙に差があります。そうした特徴を勘案し、患者の状況に合わせて、移植するのはどの造血幹細胞を使うのがいいか、といった選択肢も検討できるようになりました。

## 進化する造血細胞移植

造血細胞移植は、化学療法（抗がん剤の投与）だけでは治すことができない患者を救う唯一の治療法として、これまでに実績を積んできました。今では白血病治療には重要な位置を占める確立した医療へと成長しました。造血細胞移植はこれまでに積み上げてきた経験に、血液専門医たちの工夫や改良が加えられ、大きく進化を遂げています。移植によって引き起こされる阻害要因となる合併症の克服も着実に進歩しています。移植によって生じる様々な症状を、経験豊富な移植医が見極め、的確な対応をすることで移植成績も格段に向上してきました。

移植に伴う合併症にGVHD（移植片対宿主病）という病気があります。移植されたドナーの造血幹細胞が血液を造り出すことで、ドナー由来の免疫機能が移植患者の体を異物と認識して攻撃する免疫反応です。重症のGVHDは時に致命的になるのですが、これを着実にコントロールできるノウハウを持った経験豊富な移植医たちもいるようになりました。また、GVHDは厄介な副作用ですが、GVHDが起こる

ことで患者に残存している白血病細胞も攻撃するというGVL（移植片対白血病）効果があることもわかってきました。GVL効果を期待する新しい移植法も開発されるなど、造血細胞移植は今なお進化を続けています。

## 非血縁者間移植環境の充実

造血細胞移植は医療という技術的な側面だけではなく、それを推し進めていくための社会環境も大きく変化を遂げてきました。それまで骨髓バンクとさい帯血バンクとはまったく独立したかたちで運営されてきたのですが、2012年にはわが国で造血幹細胞移植推進法が制定されて、お互いに連携して情報を共有し、医療者や患者家族にとって、より使い勝手の良い体制が整備されるようになりました。

この法律で、日本赤十字社が統一的な造血幹細胞提供支援機関に指定され、骨髓バンクのドナーやさい帯血バンクの保存状況が一括で公開管理され、骨髓バンクドナーと保存さい帯血のHLAが同時に検索できるようになりました。移植を必要とする患者には瞬時に、骨髓ドナー候補が何人いて、その患者に移植可能なさい帯血がどこにあるのかなどの情報を得られるようになりました。加えて、日赤には造血幹細胞の提供や移植について国民の理解を向上させる役割も与えられ、骨髓バンクのドナー募集の拡大やさい帯血提供者確保といった広報も担うようになりました。

さらには、日本造血細胞移植学会が骨髓移植・末梢血幹細胞移植・さい帯血移植を行うことができる移植施設の認定基準を定めて移植病院・診療科の

認定を行っています。また、日本全国で行われた造血細胞移植の症例ごとの医学的データは、造血細胞移植データセンターにすべて登録され、一元的に管理されるようになりました。こうして集約された移植データを解析することにより、これから行われる造血細胞移植の成績向上のために役立てるようになっていきます。

## 目覚ましい新薬開発

移植関連の記述が長くなってしまいましたが、科学の進歩は治療法の分野だけではなくありません。新薬の開発も目覚ましいものがあります。

現在、広く使用されている抗がん剤はがん細胞だけにとどまらず、正常な細胞も攻撃してしまいます。それによって激しい倦怠感や嘔吐、髪の毛がすべて抜け落ちるなど投与された患者には耐えがたい苦痛を与える重篤な副作用を引き起こします。がん患者はこの苦痛に耐えて闘病しています。もちろん、効果的な吐き気止めの薬が登場するなど、昔に比べれば随分と楽になってきていることは事実です。でも、白血病細胞だけをやっつけてくれる薬はないのでしょうか。実はあるのです。

それが分子標的薬という薬です。白血病細胞にターゲットを絞って駆逐するのが分子標的薬で、個人差もありますが、ある種の白血病には極めて効果的きれいに悪い細胞が消えるというのです。しかしながら、分子標的薬は開発に莫大な経費を要するため非常に高価であることが問題です。しかも、この薬は常に服用を続けなければならないので、健康保険が適用されるとはいえ、永遠にその薬を飲み続けて、い

つまでも決して少額ではない支払いが続くのは経済的に大きな負担です。一方で、この分子標的薬も登場から時間が経つことによって、服用を中止してみる治験も検討されるようになってきました。その間に、新たな分子標的薬も開発されてきています。その他、新しい考え方によって開発される薬も明らかになるなど、新薬の分野でも患者には朗報が続いています。

2019年春には白血病に有効とされる「CAR-T細胞療法」は3349万円という高額な保険適用となったことが世間の話題になりました。こうした免疫細胞療法など新たな治療法も登場しています。白血病患者が病氣と闘うには好都合な環境が形成されてきていることは間違いありません。

## 希望を持って闘病を

白血病と診断され、白血病と闘っていくと決意する時に、これからの生活はどうなってしまうのだろうか、と誰もが不安になってしまうのは当然のことです。患者は闘病に専心することになります。病気になる前と、それまで毎日過ごしていたいつもの状況は一変します。家族やパートナー、友人の支えがあるのは心強いことです。単身生活者の場合は比較的身軽かも知れませんが、家族と同居している場合は、それまで支え合っていた家庭内の役割分担を変えることになります。すべては闘病のためのスケジュールが最優先となり、家族は融通しながら協力して新たな生活を築かねばなりません。

治療費がどうなるのか、支払はどうか、治療費がどうなるのか、支払はどうか、闘病で仕事を休み収入が絶たれたらどうしようか、経済的な

問題も心配です。でも、あまり不安になることはありません。この国は、社会福祉の制度が結構使えるのです。まず、日本には国民皆保険制度があります。国民全員が何らかの健康保険に加入していて、誰もが安心して高度な医療でも受けることができるのです。自己負担分の医療費も上限が定められていて、その金額以上は保険が負担してくれることになっています。

また、公的にも民間にもさまざまな患者支援のためのプログラムや制度があって、うまく利用することで、安心して闘病に専念することができるはずです。必要なのはどこに何があって、どうしたらそれを活用できるのか、という情報を集めて闘病に臨む姿勢です。本書「白血病と言われたら」も、患者が闘病できる情報を多岐の分野にわたり、できるだけ多く掲載しています。

最後にもう一度、もしも「あなたは白血病です」と言われたとしても、それは不運なことではありますが、ひどく落胆する必要はありません。絶望することだけはやめましょう。これから、白血病と正面から向き合い、克服していくのだ、という強い信念を持ってください。それには、自分の白血病がどのような病気であるのかを学んで行く努力が必要です。

そして、白血病治療に精通した主治医とともに、どのような治療法を選択するのかを納得した上で希望を持って挑んでいってください。そこから、明るい未来が拓けることにかけてはどうでしょうか。

（全国骨髓バンク推進連絡協議会

副会長 野村正満）



# 白血病治療 2020 年最新トピックス

## 1. クリニカルシーケンス

ゲノムとは遺伝情報の全体を表しますが、10年以上の歳月をかけたヒトのゲノムを解析するプロジェクト、すなわち国際ヒトゲノム計画によって2003年に人間の全遺伝子の99%以上の塩基配列（遺伝情報）が解読されました。このプロジェクトには3000億円の費用を要したと言われていましたが、その後の技術の進歩により現在は1日程度あれば一人のゲノムを解読できる時代となり、費用も1~2万円で済むようになりました。

さらには、がんの遺伝子異常についての情報も集積され、臨床現場で診断や治療を考える際にも多くのがんゲノム情報が組み入れられるようになってきました。わが国でも固形がんを対象として、がん遺伝子パネル検査（数百に及ぶがん関連遺伝子の異常を次世代シーケンサーという高速で遺伝子情報を解読できる機械を用いて網羅的に解析する検査）を保険診療として、全国のがんゲノム医療中核拠点病院またはがんゲノム医療連携病院で受けることが可能となっています。

このように患者さんのゲノム情報や疾患関連遺伝子を次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析し、検出された遺伝子変化の結果を最新の臨床エビ

デンスと照らし合わせることで、疾患の診断や治療方針選択の補助とする新しい検査のことをクリニカルシーケンスと呼んでいます。

白血病などいわゆる造血器腫瘍においても、すでに多くの遺伝子異常が、診断、治療法の選択、病気の予後の予測に有用であることが判っています。白血病では、採血検査や骨髄検査など、固形がんに比べて患者さんの負担が比較的少ない方法で病気の細胞を採取することが可能であるというのは、他のがんに比べて有利な点といえるでしょう。発症した際に採取した白血病細胞からDNAやRNAを取り出して遺伝子パネル検査を行うことで、従来の検査法では診断できなかったような病気や、診断に迷うような場面でも特徴的な（つまり、その疾患にだけ認められる）遺伝子の異常を確認できるなど、正確な診断が可能になりました。

また、疾患名が確定した場合でも、より詳細な遺伝子異常のパターンによって、その部分に直接作用する分子標的薬を見つけだすことができたり、遺伝子解析結果によって候補になっていた治療法の効果が期待できるのか、あるいは副作用のリスクが高いのか、などの情報が得られたりして、より効果的で安全な治療法の選択が可能となりました。さらには、化学療法に対する

反応性や病気の予後との関係が明らかでない遺伝子異常が判明した場合、例えば化学療法が効きにくい（治りにくい）ことが判った場合などでは造血細胞移植のような危険性を伴うが、より効果が期待できる治療を早めに選択する根拠を得ることができます。

また、予め遺伝子異常のパターンが判っていれば、治療後に体内に残存している病的細胞の有無を、より精緻なレベルで確認することができ、例えば急性リンパ性白血病では、たとえ寛解状態であったとしても、この残存する白血病細胞の有無が病気の再発のリスクと相関があることが判っており、その後の治療方針の決定に有用な情報となります。急性骨髄性白血病ではどの遺伝子が異常かによって、残存細胞の有無が予後に影響するかについては異なることも明らかになっています。

これまで得られているさまざまな知見によって、白血病など造血器疾患でもクリニカルシーケンスは有益であることが予想されますが、遺伝子の解析結果からどのような臨床情報を導くかという部分など、臨床現場で多くの患者さんに対して展開するためにはまだ課題が多く、現在の研究段階からさらに一歩進む必要があります。しかし、研究結果から得られつつある多くの情報を整理し臨床現場に還元される

のは、さほど遠い未来ではないと考えられています。

## 2. 急性骨髄性白血病に対する新規薬剤

急性骨髄性白血病の治療は、数十年にわたってシタラビンとアントラサイクリン系の抗がん剤の組み合わせを中心とする化学療法が主体となっていました。さらなる治療成績の向上のために、急性骨髄性白血病の治療における新しい薬剤の開発が長年、待たれていましたが、最近になって待望の新規治療薬がいくつか出てきました。

### (1) FLT3阻害剤

日本人の急性骨髄性白血病の遺伝子異常の中で最も頻度の高いのはFLT3遺伝子の異常です（図1、赤枠）。この変異によって細胞の増殖が促進され、白血病細胞の発生・進展において直接的に重要な役割を果たしていることが知られています。この遺伝子異常には遺伝子内縦列重複（ITD）変異とチロシンキナーゼドメイン（TKD）変異の2種類がありますが、ITD変異のほうが頻度が高いことが知られています。さらに、重要なことはこの遺伝子の変異がある急性骨髄性白血病は予後が不良、すなわち従来の治療法では治りにくい、ということが判っている

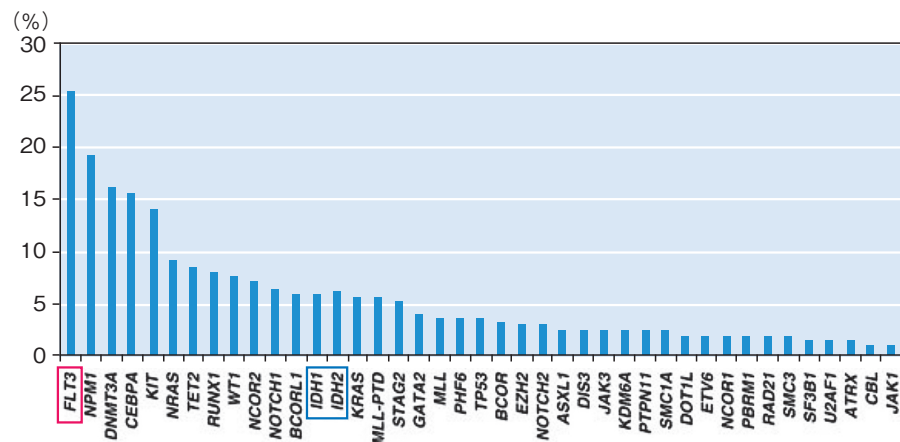


図1 わが国における急性骨髄性白血病患者の遺伝子変異の割合  
(Kihara R, 他. Leukemia.28:1586-95,2014)

ことです。

最近、わが国ではこのFLT3遺伝子を標的とした2種類の治療薬が保険に収載されました。最初に使用できるようになったのはギルテリチニブ（ゾスパタ<sup>®</sup>）です。現在は治療後再発または難治性で、FLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病が保険適応として認められています。現在、移植後の維持療法として投与する臨床第Ⅲ相試験、および初発時に標準化学療法に併用する第Ⅰ相試験などが行われており、今後、適応が拡大することも予想されています。

その後、ゾスパタと同じく「再発又

は難治性のFLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病」を効能・効果として、キザルチニブ（ヴァンフリタ<sup>®</sup>）が承認されました。こちらはITD変異にのみ有効で、TKD変異には効果はない点がギルテリチニブとは異なる点です。現在、初発の成人急性骨髄性白血病を対象として標準化学療法にキザルチニブあるいは偽薬を併用する臨床第Ⅲ相試験が行われています。

その他のFLT3阻害薬としては、ミドスタウリンが化学療法との併用で有効であることが臨床試験で明らかになり、FLT3-ITD変異陽性の急性骨髄性白血病の治療薬としては初めて米国

FDAからの承認を受けています。さらには、ミドスタウリン同様ITD変異およびTKD変異の双方に阻害活性をもつクレノニブも、再発例や初発例に対して化学療法との併用での臨床試験が行われていますが、この2剤はまだ、日本では認可されていません（2020年4月）。

## (2) IDH阻害剤

IDH遺伝子は、その変異によって細胞の分化に異常をきたすことが知られています。急性骨髄性白血病では比較的高い頻度で認められ、日本人では5-10%の患者にIDH1あるいはIDH2遺伝子変異がみられます（図1、青枠）。すでに米国ではIDH2変異遺伝子の阻害薬であるenasidenibが米国FDAの認可を得ており、白血病細胞の好中球への分化作用があることが明らかになっています。また、変異IDH1遺伝子を標的とした薬剤としてはivosidenibが臨床試験に進んでいますが、日本ではまだ臨床開発は進んでいないようです（2020年4月）。

## (3) BCL2阻害剤

慢性リンパ性白血病は日本人には少ない病気ですが、欧米では成人の中では最も多いタイプの白血病です。白血病細胞はなかなか死なないため患者さ

んの身体の中で増え続けるのですが、その仕組みの一つに自然死に抗うタンパク質であるBCL2という物質が白血病細胞内のミトコンドリアという器官で過剰に発現していることが知られています。このタンパクを抑制するBCL2阻害剤という種類の薬剤でベネトクラクス（ベネクレクタ<sup>®</sup>）が最近、日本でも慢性リンパ性白血病に対して保険収載されました。一方で、高齢の急性骨髄性白血病患者に対してこの薬剤と少量のシタラビンとの併用療法を初回治療として行うという臨床第Ⅲ相試験が米国で行われ、その安全性と有効性が試験結果として得られたことが最近、報告されました。

また、最近、骨髄異形成症候群に対して使用されている治療薬としてアザシチジン（ピダーザ<sup>®</sup>）がありますが、脱メチル化という作用機序で働くアザシチジンのような薬剤をベネトクラクスとの併用する方法が、高齢の急性骨髄性白血病に対する治療法として期待されています。ベネトクラクスは遺伝子ではなくタンパクに作用する薬剤ですが、臨床試験では比較的安全性に優れているという結果が得られており、高齢者に多い急性骨髄性白血病に対する有力な治療薬剤として臨床開発が進められています。



### 3. 難治性の急性リンパ性白血病に対する標的抗原特異的治療法

急性リンパ性白血病の中で、フィラデルフィア染色体が陽性のタイプは従来から非常に治療が難しく、予後不良として知られていましたが、近年はこの白血病細胞の発生・進展に重要な役割を果たしている bcl-abl 遺伝子に対するチロシンキナーゼ阻害剤が開発され、化学療法と併用することにより、寛解を維持できる期間が長くなっています。また、造血細胞移植を積極的に併用することにより、大きくその予後は改善してきています。一方で、フィラデルフィア染色体陽性以外の急性リンパ性白血病の治療成績は長年、大きな改善が得られず、特に化学療法の効果が認められない再発・難治例では、移植成績も不良で、その予後は極めて厳しいものでした。

急性リンパ性白血病はリンパ球が、がん化した疾患ですが、成人ではその約75%がBリンパ球系です。近年、Bリンパ球の表面に発現しているCD19やCD22などの抗原を標的とした治療法が開発され、再発・難治例に対しても高い寛解導入率を示しており、期待されています。

#### (1) イノツズマブ オゾガマイシン (ベスボンサ®)

イノツズマブ オゾガマイシンは抗体-薬物の複合体で、オゾガマイシンという細胞内に入ると細胞を殺してしまう薬物がCD22 (Bリンパ球の表面にある抗原) に対する抗体と結合した状態で投与され、標的とする白血病細胞のCD22抗原に結びついて細胞内に取り込まれ、抗腫瘍効果を発揮します。CD22を発現している再発または難治性の急性リンパ球性白血病に対する臨床試験では通常化学療法に比べて明らかに良好な成績を得たため、わが国でも既に使用できるようになりました。ただし、この治療だけで治癒が得られる可能性は高くはないため、寛解が得られた後に早い時期に同種移植を行うなどの治療戦略が必要となります。また、肝障害をきたす割合が高いため、副作用の対応が必要になります。

#### (2) ブリナツモマブ (ピーリンサイト®)

ブリナツモマブは、B細胞性腫瘍細胞の表面に発現するCD19抗原と、エフェクターT細胞の表面に発現するCD3抗原に結合する二重特異性抗体からなる新しいがん免疫治療薬です。この抗体によりB細胞上のCD19とT

細胞表面のCD3が結合し、T細胞を腫瘍細胞に誘導して抗腫瘍効果を発揮させると同時に、T細胞の活性化と増殖が生じて、免疫の力で腫瘍を減少させることができます。再発または難治性の急性リンパ球性白血病に対する臨床試験では通常化学療法に比べて寛解期間が数カ月伸びることが証明され、従来の治療と比べて劇的な変化ではないものの、寛解後に同種移植の予定が可能となるなどにより治癒率の向上に寄与するものと考えられています。

#### (3) キメラ抗原受容体遺伝子導入 T細胞 (CAR-T)

キメラ抗原受容体 (CAR) は、抗原を特異的に認識する抗体由来の部分と、T細胞受容体由来の細胞傷害性機能部分を結合させて人工的に作製された、がん抗原を特異的に認識できる受容体です。この遺伝子を、予め取り出しておいた患者のT細胞に入れ込み、白血病細胞を特異的に自分のT細胞で殺してしまおう、というのがCAR-T療法です。

B細胞性悪性疾患を標的としたCD19特異的CARを用いた遺伝子改変T細胞療法 (CD19 CAR-T療法) は臨床試験が進められ、その成果として米国食品医薬品局 (FDA) が2017年にキムリア®を細胞製剤として薬事承認

しました。わが国でもキムリア®が2019年に再生医療等製品として承認されています。CD19陽性急性リンパ性白血病に対して高い臨床効果を示している一方で、サイトカイン放出症候群や腫瘍崩壊症候群などの重篤な副作用に注意が必要で、特に治療開始時の腫瘍量が多いことなどがリスク因子であることが判っているため、治療中は慎重にモニタリングをしながら、副作用が出現した場合には早期に対応を行う必要があります。

いずれの治療法も同種移植と組み合わせることによって、これまで治癒を望むことが極めて難しかった化学療法抵抗性の急性リンパ性白血病の治療成績が向上することが期待されており、臨床経験を蓄積することが重要となっています。

(東京大学医科学研究所附属病院

血液内科 准教授 高橋 聡)



一人で悩まず何でもご相談ください

## 白血病フリーダイヤル

やまい こくふく  
電話番号 **0120-81-5929** (通話無料)

開設日 毎週土曜日 10:00~16:00  
専門医相談日 第2・4土曜日

※年末年始(12月31日~1月3日)はお休みします

### 1 開設の目的

白血病フリーダイヤルは、難治性の血液疾患全般の患者さん、ご家族などのための常設の無料電話相談窓口です。全国骨髓バンク推進連絡協議会の活動の目的である患者支援活動の中軸として1996年7月に開設して以来、2020年3月末現在8,655件の相談に応じ、多くの皆様の支えとなるよう活動しています。

### 2 現状と運営

現在は病名告知が主流となっているため、患者さんご自身からの相談が多くなっています。相談者は患者本人が約38%、次いでそのご家族が約36%です。相談内容は治療や今後の見通しが68%で最も多くなっています。

最近の特徴として、インターネットで得た情報と自身の状況の関係が正しく理解できない不安、誤解による相談が多くあります。主治医には質問がし

くにいからという動機も見受けられます。お一人お一人に寄り添って、相談者の状況を対話で把握し、適切に情報提供することで相談者を支えられるよう努めています。相談員は定期的に研修も受けています。

### 3 電話相談の特徴

第一線で活躍している首都圏の血液の内科・小児科専門医十数名、病気を克服された患者本人や家族と医療情報に詳しいボランティアなど17名が交代で対応しています。1件当たりの相談時間は30分前後が多くなっていますが、相談者の納得がいくように一件一件に十分、時間をかけています。

#### ①第2・4土曜日は専門医に直接相談

国立がんセンターのがん電話相談は医療的な相談が過半数といわれます。当会の相談も同様で、相談者が医療情報を求めていることが分かります。医

師が相談に乗ることで診療経験から来る生きた情報が得られ、また、やりとりすることで納得のいく相談になっていると考えています。

気軽に相談できる簡単なセカンドオピニオンとしてご利用いただけます。

#### ②経験豊富な相談員が対応

患者やその家族の相談員が多いため、経験から相談者の気持ちに寄り添うことができます。相談員に話し、会話をしていく中で安心していくケースも多くみられます。

### 4 電話相談の特長

病気を得た時は、いろいろな悩みが生じます。そんな時、一方通行ではない電話相談は大いに力強い味方になってくれると思います。

#### ①声が聞こえる安心感

会話によって気持ちが良く通じ合い、心が和み、話を聞いてもらうことの安心感があります。たとえ明快な答えはなかったとしても解決の糸口が見つかり、少し気持ちが楽になるかもしれません。

#### ②より良い情報を選択する方向性

やり取りする中で次第に良いところに向かっていきます。特に医療相談では、専門医の適切な質問と回答で、より確かなところに落ち着いていくでしょう。

#### ③日進月歩の治療法にも対応

治療法は日々進化しており、こうした変化により対応できるのも電話相談の強みだと考えています。

### 5 どのようなことでもご相談ください

病気や治療のことばかりでなく、生活のこと、仕事のことなど、どこに相談していいのかわからないとお困りの時には、白血病フリーダイヤルをご利用ください。

医療相談の場合、今までに受けた主治医の説明、検査データなどお手元に用意しておく、正確な相談、説明ができます。

#### 《相談内容の例》

##### ○病気

- ・病名を知らされたがどのような病気なのか詳しく知りたい
- ・検査、検査結果の意味を知りたい
- ・今後の病気の経過を知りたい
- ・GVHDが強く出てつらい
- ・再発が不安
- ・インターネット情報を見て、不安になった

##### ○治療

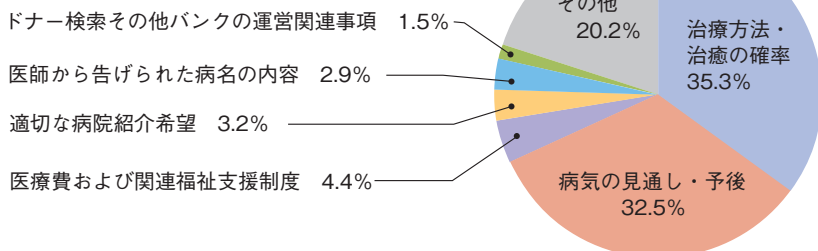
- ・移植を勧められたが決断ができない
- ・薬の副作用を知りたい
- ・薬の副作用で困っている
- ・治療についてセカンドオピニオンを受けたいがどのようにしてよいかかわからない
- ・ほかに治療法はないのか

##### ○経済的なこと

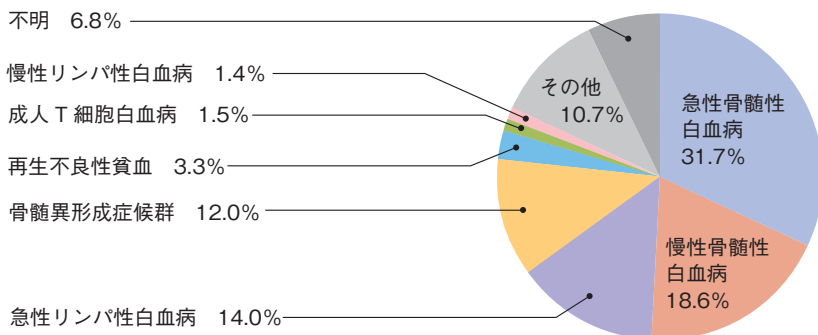
- ・移植の患者負担金について知りたい
- ・治療のため仕事をやめてしまい、生活費が不安
- ・生活保護を受けているが医療費ばかりでなく生活も不安
- ・経済的な支援制度について聞きたい

# 白血病フリーダイヤルに寄せられた相談内容分析（累計）

## 相談内容（複数回答）



## 病名



## ○医療者との関係

- ・主治医とのコミュニケーションがうまくいかない
- ・主治医が忙しそうで質問がしにくい

## ○生活面

- ・職場復帰が不安
- ・治療を受けながら仕事を続けられるのか

## ○気持ち

- ・不安で気持ちが落ち込んでいる
- ・辛い状況を家族や周囲の人に話づらい
- ・移植経験者や闘病経験者の話を聞きたい

## ○患者の家族（配偶者、子ども、親、親戚）からの相談

- ・患者をどのように支えていけばよいかわからない

- ・幼いお子さん、高齢者の親の治療法の選択について悩んでいる

※相談で知れた個人情報を外部に漏らすこと、活動に利用することは一切ありません。

※第2・4土曜日が日本血液学会学術集会（通例10月）と重なった場合、専門医の対応日を変更いたします。その際は実施日の2か月前から全国骨髄バンク推進連絡協議会のウェブサイトでお知らせします。

※相談医、相談員とも匿名で相談をお受けしています。

（フリーダイヤル相談員）