

平成20年度鹿児島市内科医会例会講演会（平成21年3月18日）

血液疾患治療の進歩

— 30年の足跡 —

鹿児島市内科医会幹事 財団法人メディポリス医学研究財団 シーピーシークリニック 武元 良整

「白血病」という響きは「致死の病」というイメージを漂わせていましたが、今では「白血病はなおせる」と言えるまでになりました。しかし、血液疾患の頻度は低いため、白血病の一部は寛解維持後に再発なく完治するという事実が知られていないようです。ここでは血液がんにおける治療の進歩を解説します。さらにセカンドオピニオン外来の役割についても紹介します。

< 血液疾患のイメージ >

1980年代の白血病へのイメージを以下にまとめました（表1）。

表 1

-
- ・ 不治の病
 - ・ 小児と高齢者に多い
 - ・ 入院したら退院出来ない
 - ・ 吐き気の強い抗がん剤の赤い点滴
 - ・ 家族や知人からの献血が必要
 - ・ 入院中は面会謝絶
 - ・ 治療後に脱毛
 - ・ 治療費が高額
 - ・ 骨髄移植を希望してもドナーがない
-

ところが、最近の白血病治療では 病態の解明が著しい。抗体医薬、分子標的薬の恩恵を受けている。固形がんよりもなおやすい。そして 白血病から現場への復帰を成し遂げた芸能人がいるなど明るい話題が豊富です。

< 血液疾患治療の特異性 >

白血病に対する80年代の治療は 抗がん剤

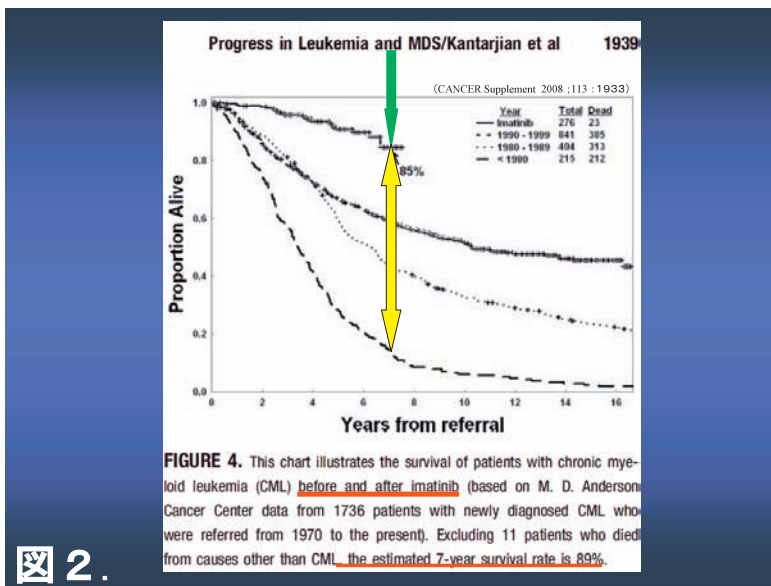
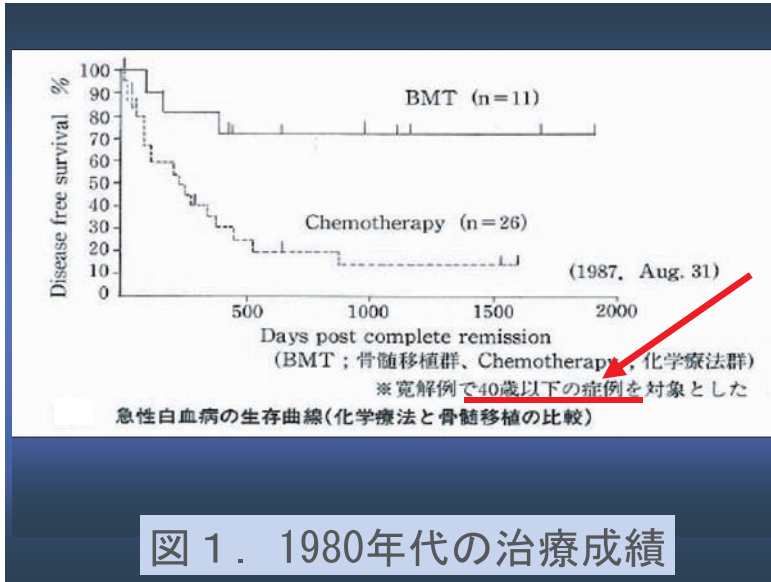
による化学療法と その10倍程度の大量抗がん剤を移植前に使用する骨髄移植の二つがありました。約1/3の方が化学療法で治療を終了し、その後ほとんど再発します。次の1/3の方は骨髄移植が適応ですが、諸事情で移植を受けられる方は一部でした。さらに残りの1/3の方々は高齢やその他の理由で化学療法が行えません。結局、40歳以下に限定した80年代の白血病生存率は化学療法で5%程度、骨髄移植まで進めば図1のように長期生存がおよそ70%でした（図1，文献1.）。

< 治療の問題点と近年の進歩 >

さて、80年代は以下のような治療上の問題点がありました。高齢者（血液領域では50歳前後からは高齢）へは十分な化学療法を行えない。高齢者はその抗がん剤毒性のため、若年者よりも薬剤使用量が制限されその結果、有効性が低い。 外来治療不可。ほとんどの治療薬が点滴製剤。以上の問題点が解決されたのは以下の治療法の出現に負うところが大きいと言えます。

表 2 治療方法の進歩

-
- A. 分子標的薬剤
(慢性骨髄性白血病へのイマチニブなど)
 - B. 免疫療法
(再生不良性貧血への抗胸腺細胞グロブリンやシクロスポリン)
 - C. 抗体医薬
(悪性リンパ腫へのリツキシサン)
 - D. 造血細胞移植
(高齢者へのミニ移植)
-



高齢者に対して抗がん剤投与すると有害事象が多くみられますが、上記の治療方法の進歩により、従来報告されていた有害事象が大幅に減少しました。次に内服薬の登場により、外来治療も可能となりました。

高齢で治療出来ないという年齢制限がなくなりました。イマチニブは内服薬ですので、外来治療も可能です。最新報告では慢性骨髄性白血病のイマチニブ内服による7年生存率が89%です(図2、文献2.)。1980年代のそれが10%でしたから飛躍的な進歩です。

<慢性骨髄性白血病へのイマチニブ>

慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ投与例では、吐き気や脱毛はありません。しかも、

<多発性骨髄腫への新規治療法>

多発性骨髄腫の疫学は 発症率2人/10万人、

図3.

多発性骨髄腫の治療法

—目まぐるしい変遷—

1. ボルテゾミブ—————1998年から臨床研究
2. サリドマイド—————1999年頃から臨床研究
- 3. 自家移植(Tandem)—————2000年の標準治療**
4. 同種移植(ミニ移植) — 2000年頃から臨床研究
5. レナリドマイド—————2002年から臨床研究
- 6. ボルテゾミブ—————2006年、再発例に承認**

表3.

ボルテゾミブと標準治療比較

	VMP	MP	
3年全生存率	72 (%)	59 (%)	P<0.0032
TTNT (Time to subsequent therapy)	28. 1 ヵ月	19. 2 ヵ月	P<0.000001
TFI (Treatment free interval)	16. 6 ヵ月	8. 4 ヵ月	P<0.00001

VISTA研究:ボルテゾミブ群(VMP)344例と標準治療群(MP;メルファラン、プレドニン)338例、年齢中央値は71歳

発症年齢中央値が66歳， 生存期間中央値は3.3年， 10年生存率は4.7%と高齢発病の難治性血液疾患です。約30年間，標準治療は不変でした。しかし，図3.に示すように2000年以後は新規治療法が開発されてきています。

現在では標準治療としての 自家移植 (5年無進行生存率35%，文献3)，2008年承認された サリドマイド，再発例に新規分子標的薬 (ボルテゾミブ) そして研究的治療として

の ミニ移植など治療選択肢が増えました。表3.では標準治療と新規標的薬剤のボルテゾミブ群との比較です。3年全生存率がそれぞれ59%と72%。したがってボルテゾミブ群が明らかに良好でした (文献4)。

さらに，初診時から計画的に移植治療を行えば，表4に報告されたように5年全生存率が71.6%です (文献5)。これはまだ研究的治療ですが，今後の成果が期待出来ます。

表4.

多発性骨髄腫の治療法

— 移植により多発性骨髄腫が治せるようになる? —

	症例数	5年全生存率
A群	25	71.6%
B群	16	46.7%
C群	10	0.0%

A群：初診時から自家/同種移植を施行した20例と自家移植後の再発例に同種移植した5例

B群：化学療法後再発・難治例に同種移植した16例

C群：自家移植後再発・難治10例

文献5

<セカンドオピニオン外来の役割>

近年の医療の進歩は目覚ましく専門領域の最新情報の獲得はセカンドオピニオン外来の役割と言えます。がん治療だけでなく、すべての診療科でのセカンドオピニオン外来の活用が医療従事者と患者双方に求められています。「がんと言われた時」から考えるのではなく、遠い将来に備え、危機管理の1つとして、学校教育の現場から「がんについて考える機会」をつくる事も必要な教育だと私は感じています。すでに東京の一部の中学では「がん教育」が実践されています。これは将来の社会の成熟度を上げるひとつの試みとして期待できるものです (文献6)。

文 献

1. 武元良整：すぐに役立つ初期診療ノウハウ 血液疾患 2. 急性白血病 P127. クリニックマガジン. 1990年. 東京
2. Kantarjian H et al Therapeutic advances in leukemia and myelodysplastic syndromes over the past 40 years. Supplement to Cancer 2008; 113: 1933-1952.
3. Rosinol L et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2008; 112: 3591-3593.
4. San Miguel JF et al. Updated follow-up and results of subsequent therapy in the phase VISTA trial: Bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed multiple myeloma. Abstract # 650 appears in Blood, volume 112: 2008.
5. 中世古知昭 他 多発性骨髄腫 (MM) に対する同種造血細胞移植の治療成績 - 関東造血幹細胞移植共同研究グループ (KSGCT) における後方視的解析 - 第31回日本造血細胞移植学会抄録集 WS1-3-2, 180ペ - ジ
6. 産経ニュー - ス, 2008年11月19日 - 学校で「がん教育」, 予防と早期発見を啓発, 失望せず向きあうために <http://sankei.jp.msn.com/life/body/081119/body0811190815001-n1.htm>