

Ricetta

特集

薬物療法の基本知識とアドヒアランス
[対談]

慢性骨髄性白血病における 現状(基礎知識)

伊藤 琢生

Vol. 18
2014 No.1

座談会

薬物治療における地域連携・薬薬連携

「波と風ネットワーク」を利用し患者さんとの関係強化

小川 喜通×小川 弘太×平本 敦大



。 特 集 。
薬物療法の基本知識と
アドヒアランス

慢性骨髄性白血病に おける現状(基礎知識)

呉医療センター 血液内科

伊藤 琢生



国内の現状(疫学)

慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia: CML)は、ヒトの染色体の9番目と22番目が途中から切れてしまうことで、染色体が入れ替わる相互転座(※1)を起こし、フィラデルフィア染色体(BCR-ABL融合遺伝子)と呼ばれる異常な染色体に変化することが原因で発症する骨髄増殖性疾患である(図)。

CMLは骨髄増殖性疾患のなかで最も一般的な疾患であり、全白血病の約20%を占める。年間発症率は10万人あたり約1〜1.5人とされ、男女比はやや男性に多い。発症率は加齢によって増加し、発症年齢の中央値は45〜55歳である。放射線被ばくなどが発症原因となるが、多くの症例で原因は明らかではない。

病期

数年の慢性期(chronic phase: CP)を経て、移行期(accelerated phase: AP)、急性転化期(blast phase: BP)へと病期が進行していく。

「慢性期」

末梢血で白血球増加がみられ、貧血と血小板増多を伴うことが多い。症状としては髄外造血の結果生じる肝脾腫、腹部膨満感、消化器症状、脾臓梗塞

たインターフェロンα+低用量シタラビン療法より明らかに優れ、その劇的な治療効果はCML治療を一変させた。本試験でのイマチニブ投与群の5年時点での全生存率は89%、無イベント生存率は83%、移行期・急性期への病期進行はわずかに7%と画期的成績であり、その後同薬は初発慢性期CMLに対する第一選択薬となった。

(イマチニブ抵抗性慢性期CMLの治療)

イマチニブ抵抗性の原因として、血中濃度低下、BCR-ABL遺伝子の点突然変異(※2)、BCR-ABL以外のチロシンキナーゼの活性化などがあげられる。これまでイマチニブ抵抗症例に対してイマチニブ増量(600mg/日)という選択肢がとられていたが、2009年よりイマチニブ抵抗性、不耐容症例に対して第二世代チロシンキナーゼ阻害薬であるニロチニブ、ダサチニブが市販された。第二世代チロシンキナーゼ阻害薬は高用量イマチニブに比べてそれぞれ有意に治療効果が優れていることが示された。

(初発慢性期CML治療におけるチロシンキナーゼ阻害薬3剤の使い分け)

2010年より初発慢性期CMLに対する一次治療としての第二世代チロシンキナーゼ阻害薬(ニロチニブ、ダサチニブ)が認可され、イマチニブに比べてより速やかで深い分子遺伝学的効果をもたらすことが示された。しかしこの効果がイマチニブ治療

(移行期・急性期CMLの治療)

で得られる9割を超える長期生存割合をしのぐ結果に結び付くかどうかはいまだ不明であり、現時点ではイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブの3剤とも初発慢性期CMLの第一選択薬となり得る。

(移行期・急性期CMLの治療)

ニロチニブはBCR-ABL選択性が高く、ダサチニブは様々なキナーゼも阻害するといった異なる特性を示す。移行期・急性期はBCR-ABL以外のキナーゼなどが活性化していることが多いため、イマチニブの治療効果は限定的であり、ダサチニブが候補となる。一方、イマチニブ抵抗性慢性期CMLでは、高いBCR-ABL選択性をもつニロチニブが候補となる。またそれぞれの薬剤によって有効性を示すBCR-ABLの点突然変異が異なるため、治療抵抗性症例の場合、BCR-ABL遺伝子の点突然変異を調べる必要がある。また、非血液毒性のプロファイルも異なり、ニロチニブでは血糖値上昇、膵酵素上昇、ダサチニブでは胸水貯留、出血傾向などがある。

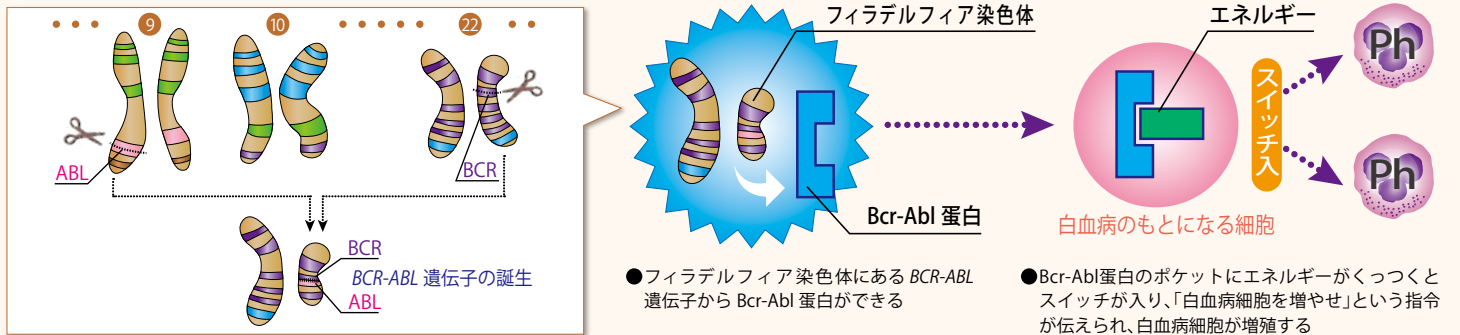
(移行期・急性期CMLの治療)

また、1日1回投与のイマチニブ、ダサチニブに対し、ニロチニブは1日2回投与であり、服薬コンプライアンスにも若干影響する。また第二世代は第一世代(イマチニブ)に比べ一日当たりの薬価は1.3倍程度である。

(移行期・急性期CMLの治療)

以上より、初発慢性期CMLの治療は効果、合併症、患者の生活、経済的観点などを総合的に判断して薬剤選択が行われる。

図 フィラデルフィア染色体と白血病細胞の増殖



による疼痛などを呈する。

「移行期」

治療抵抗性の白血球増加、血小板増加、治療と関連のない血小板10万個/μL以下の低下、末梢血や骨髄での未成熟な血液細胞である芽球増加などがみられる。

「急性期」

末梢血および骨髄で芽球20%以上の増加がみられ、急性白血物の病像となる。急性転化すると予後数カ月以内の予後不良の転帰をとる。

検査所見と診断

フィラデルフィア染色体あるいはBCR-ABL融合遺伝子の検出はCMLの診断に必須である。染色体転座を細胞遺伝学的検査で検出するか、分子遺伝学的検査でBCR-ABL融合遺伝子を検出することで診断し、モニタリングを行う。

治療・薬物療法と予後

(イマチニブの登場)

BCR-ABL阻害剤イマチニブは、CMLの腫瘍化の機序をターゲットとする分子標的治療薬である。初発慢性期患者を対象とした欧米のIRIS試験において、細胞遺伝学的効果(CyR)、無増悪生存率(PFS)において、それまでの標準療法であつ

分子標的療法と チーム医療

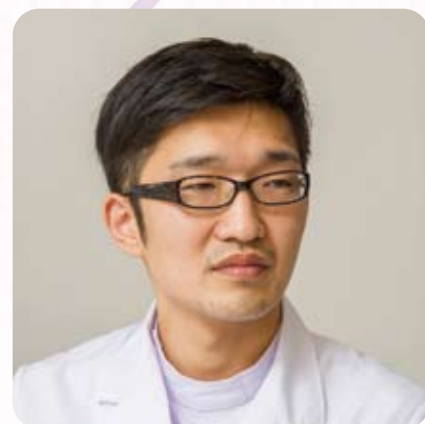
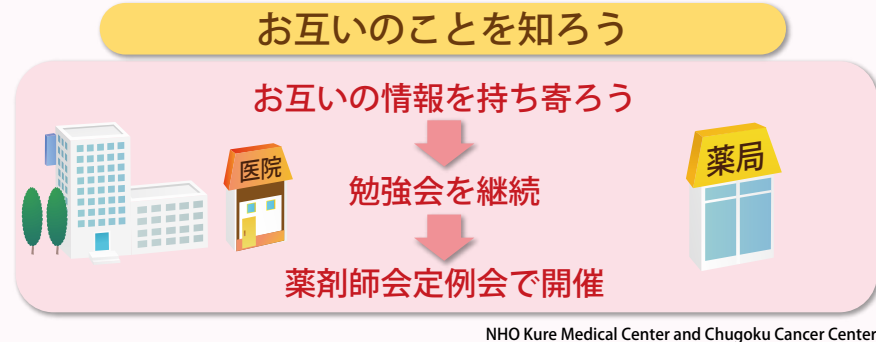
呉医療センター・中国がんセンター 血液内科
高蓋 寿朗

慢性骨髄性白血病(CML)に対するチロシンキナーゼ阻害薬を用いた分子標的療法が開発されて以降、CMLの治療は希望に満ちた新しい時代に入ったと言っても過言ではない。一方、それぞれの分子標的薬が呈する副作用のプロファイルも、「標的分子」の違いによって非常に多様であることが明らかとなってきた。したがって、分子標的薬を使用する際には、従来の殺細胞薬で経験したことのないような多様な副作用に対応するために、医師、薬剤師、看護師といった様々な職種がチームとして協力しながら、一人一人の患者さんに対応していくことが重要となっている。特に、薬剤師からの患者さんと医療スタッフへの適切な情報提供と治療に関する助言は非常に大切である。チーム医療を充実させることによって、それぞれの患者さんが安心して新規薬剤による治療を受けることが可能となり、さらに良好な治療効果が得られるようになることが期待される。

小川(弘) 勉強会では医療センターと保険薬局の薬剤師がそれぞれの症例を提示して、積極的に発表します。保険薬局の薬剤師は学会での発表の機会が少なく、勉強会発足時は若干の躊躇もあったようですが、いまでは双方に発表の機会が豊富に与えられることで、若手の薬剤師が勉強するよい場に

保険薬局への情報提供
「波と風ネットワーク」システム

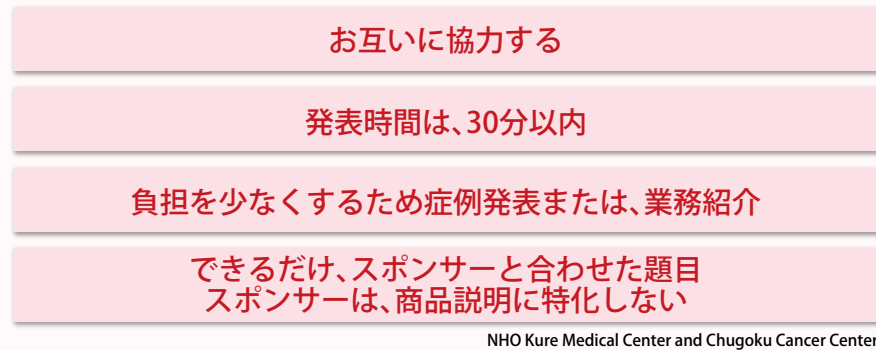
図2 まず薬・薬連携を行うには？



■小川 弘太

なっています。
小川(喜) 医療センターの薬剤師にとって、知識はあっても人前で話すとなると、改めて勉強をし直す必要があります。自分自身の頭を整理することにもなります。参加する保険薬局薬剤師にとっては、疾患について学ぶ機会であるとともに、同じ地域の保険薬局が業務内容を紹介することでよい刺激になると思います。
勉強会ですが、病院側、薬剤師会側のどちらかに運営を一任すると負担がかかるため、相互に協力し発表時間も30分程度にとどめています(図3)。在宅での服薬管理や検査値を見た上での病棟指導など、お互いに活動内容を理解すれば協力もしやすくなります。
小川(弘) 結果として保険薬局側から医療センターの薬剤科に、そして、医療センターから保険薬局への確認がなされ、お互いの情報交換が密になりました。

図3 薬・薬連携勉強会を継続するために



■平本 敦大

平本 医療センターの患者さんからの急な副作用の訴えの際には、医療センターの薬剤科に電話で相談します。保険薬局で対応できない緊急の場合もあるからです。
小川(喜) 本来ならかかりつけ薬局で対応するのが理想ですが、まだすべての副作用に対応するようには至っていません。まずは病院に確認するほどではないことを、患者さんが保険薬局で聞けるようになればよいですね。
平本 ええ、その通りですね。なるべく保険薬局で対応するという姿勢で臨んでいます。
薬剤師会は会営薬局を持っていて、保険薬局がいつでも連絡が取れるようになっていきます。また、医療センターの処方には、すべて対応できるように医薬品を揃えています。
小川(喜) このように勉強会を通して保険薬局とのコミュニケーションが図られていますので、お互いプラスになっていると思います。保険薬局側からは、病名や患者背景などさらに情報を得たいという要望も出てきました。
そこでより一層の情報提供を可能とするため、診療情報を複数医療機関で共有する「波と風ネットワーク」というネットワークを最大限活用することになりました。「波と風ネットワーク」には種々の機能がありますが、実質的には患者情報の閲覧が目的です。各医療機関で検査、診断、治療内容などすべて確認可能です。

座談会 薬物治療における地域連携・薬薬連携

「波と風ネットワーク」を利用し患者さんとの関係強化

独立行政法人国立病院機構呉医療センター
・中国がんセンター 副薬剤科長

小川 喜通

独立行政法人国立病院機構呉医療センター
・中国がんセンター 薬剤科

小川 弘太

ひらもと 薬局

平本 敦大

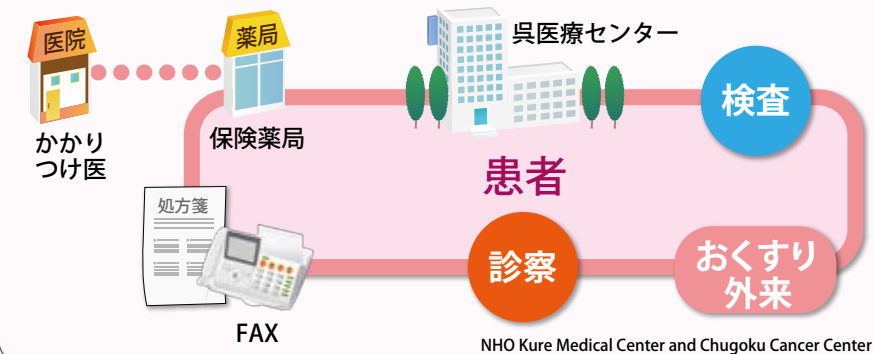


がん薬物治療の
質の向上を目指し
薬薬連携の勉強会を実施

小川(喜) 呉医療センター・中国がんセンター(医療センター)では経口抗がん剤領域で薬薬連携を実施しています(図1)。また化学療法などの抗がん剤領域について、近年は医師の専門分野化が高まってきた関係で、抗がん剤の支持療法などは、むしろ専門薬剤師のほう詳しい場合もあります。投与に関してはレジメン管理が確立しているため、問題は非常に少ないのですが、支持療法に関してがん化学療法看護認定看護師を含

めた、われわれメディカルスタッフにより細かい患者さんの観察に基づく提案をしています。
医療センターでは、医師の負担軽減を図るところから、チーム医療は始まりました。施設では外来化学療法専門薬剤師を配置し、がんの化学療法看護認定看護師とともに、最適な治療が提供できるよう患者さんをサポートしています。医師には外来診療や手術があり、患者さんの服薬状況などを把握する時間は限定されます。週1回開催するカンファレンスも、すべて薬剤

図1 薬・薬(地域)連携で患者をサポート



師が準備しています。
本来、保険薬局が外来をフォローするというのが国の方針です。「おくすり外来」では、われわれ病院薬剤師が診察前に患者さんの訴えを聞いて、その情報を医師にもれなく伝えます。情報共有化によってさらに処方方が適正化され、「おくすり外来」とのつながりを保ち、保険薬局も経口抗がん剤処方に対する態勢を整えることを目的に、薬薬連携に取り組んでいます。
外来経口抗がん剤の内服治療の質を上げるには、保険薬局が積極的に患者さんに関わることが重要です。医師には患者さんの情報がフィードバックされていないのが現実です。そこで、薬薬連携を進めようと呉市薬剤師会会長と調整して取り組みました。呉地区はがんチーム医療研究会が地域連携パスの会を設置していましたが、抗がん剤についてはあまり対応できなかったため「薬薬連携勉強会」を開催することにしました(図2)。



■小川 喜通

ずっと笑顔で

グリベックは、慢性骨髄性白血病患者さんに、笑顔の時間を提供します

抗悪性腫瘍剤 (チロシンキナーゼ阻害剤)

グリベック® 錠100mg

【剤型】 処方せん医薬品

注意一医師等の処方せんにより使用すること

glivec® Tablets 100mg

イマチニブメシル酸塩

【警 告】

本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

【効能又は効果】

- 1.慢性骨髄性白血病
- 2.KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍
- 3.フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
4. FIP1L1-PDGFRα陽性の下記疾患
好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病
＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞
(1)慢性骨髄性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用する。
(2)消化管間質腫瘍については、免疫組織学的検査によりKIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍と診断された患者に使用する。なお、KIT (CD117) 陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
(3)急性リンパ性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病と診断された患者に使用する。
(4)好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病については、染色体検査又は遺伝子検査によりFIP1L1-PDGFRα陽性であることが確認された患者に使用する。

【用法及び用量】

- 1.慢性骨髄性白血病の場合
(1)慢性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回400 mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日1回600mgまで増量できる。
(2)移行期又は急性期：通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜増減するが、1日800mg (400 mgを1日2回) まで増量できる。
- 2.KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍の場合
通常、成人にはイマチニブとして1日1回400mgを食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜減量する。
- 3.フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の場合
通常、成人にはイマチニブとして1日1回600mgを食後に経口投与する。なお、血液所見、年齢・症状により適宜減量する。
- 4.FIP1L1-PDGFRα陽性の好酸球増多症候群又は慢性好酸球性白血病の場合
通常、成人にはイマチニブとして1日1回100mgを食後に経口投与する。なお、患者の状態により、適宜増減するが、1日1回400mgまで増量できる。
＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞
(1)消化管刺激作用を最低限に抑えるため、本剤は食後に多めの水で服用すること。
(2)慢性骨髄性白血病については、重篤な有害事象がなく、白血病に関連がない重篤な好中球減少や血小板減少が認められず、下記に該当する場合は、【用法及び用量】に従って本剤を増量することができる。
①病状が進行した場合（この場合はいつでも）
②本剤を少なくとも3ヵ月以上投与しても、十分な血液学的効果がみられない場合

③これまで認められていた血液学的効果がみられなくなった場合
(3)肝機能検査と用量調節：本剤投与中に肝機能検査値（ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)）の上昇が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。

慢性骨髄性白血病 (CML)、消化管間質腫瘍 (GIST)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL)、好酸球増多症候群 (HES) 又は慢性好酸球性白血病 (CEL)	ビリルビン 値／AST (GOT)、ALT (GPT) 値	投与量調節
慢性期CML、移行期CML又は急性期CML、GIST、Ph+ALL、HES又はCEL	ビリルビン値>施設正常値上限の3倍 又は AST、ALT値>施設正常値上限の5倍	①ビリルビン値が1.5倍未満に、AST、ALT値が2.5倍未満に低下するまで本剤を休業する。 ②本剤を減量して治療を再開する。

(4)血液検査と用量調節：本剤投与中に好中球減少、血小板減少が認められた場合は次表を参考に投与量を調節すること。

慢性骨髄性白血病 (CML)、消化管間質腫瘍 (GIST)、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (Ph+ALL)、好酸球増多症候群 (HES) 又は慢性好酸球性白血病 (CEL)	好中球数／血小板数	投与量調節
HES又はCEL (初回用量100mg／日)	好中球数<1,000／mm ³ 又は 血小板数<50,000／mm ³	①好中球数1,500／mm ³ 以上及び血小板数75,000／mm ³ 以上に回復するまで休業する。 ②休業前(重度の副作用の発現前)と同用量で治療を再開する。
慢性期CML、GIST (初回用量400mg／日)、HES又はCEL (用量400mg／日)	好中球数<1,000／mm ³ 又は 血小板数<50,000／mm ³	①好中球数1,500／mm ³ 以上及び血小板数75,000／mm ³ 以上に回復するまで休業する。 ②400mg／日で治療を再開する。 ③再び好中球数が1,000／mm ³ を下回るか、又は血小板数が50,000／mm ³ を下回った場合は、①へ戻り、300 mg／日で治療を再開する。
移行期CML、急性期CML又はPh+ALL (初回用量600mg／日)	※1 好中球数<500／mm ³ 又は 血小板数<10,000／mm ³	①血球減少が白血病に関連しているか否かを確認(骨髄穿刺)する。 ②白血病に関連しない場合は400mg／日に減量する。 ③血球減少が2週間続く場合は更に300mg／日に減量する。 ④白血病に関連しない血球減少が4週間続く場合は好中球数が1,000／mm ³ 以上、及び血小板数が20,000／mm ³ 以上に回復するまで休業し、その後300mg／日で治療を再開する。

注1:原則として、少なくとも1ヵ月治療を継続後(患者の全身状態に十分注意すること)

(次頁へ続く)



「波と風ネット」は地域医療連携に非常に有効なネットワークシステムです(図4)。医療センターにはいわゆる門前薬局がなく、処方せん発行から来局まで一定の時間が確保されており、「波と風ネット」から引き出した家族歴や検査値データなどを確認し患者さんを待つことができます(図5)。実際の服薬指導では処方歴や通院歴などが分かるので、説明の時に会話の幅が広がり、患者さんも自分の検査データを知っていることで薬剤師を信頼します。通常なら相当の時間をかけて収集すべき情報が、一瞬で呼び出せることが可能です。その結果、より多くの情報を持った状態から患者さんへの説明がスタートできます。すると、患者さんは処方せんがなくても心配事があれば薬剤師を頼って来局してくれます。現在、このシステムが地域で普及するように取り組んでいるところだ。

小川(弘) 今後、「波と風ネット」を利用して退院時のカンファレンスも薬剤師同士でできるとよいと思います。

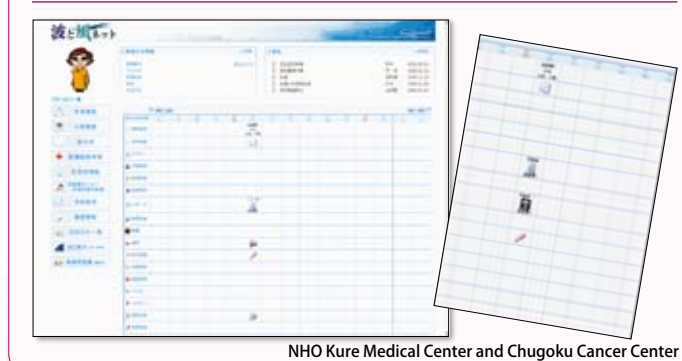
図4 波と風ネットを利用した服薬指導



現在は病院薬剤師がカルテに記載している入院中のSOAP(標準業務手順書)は「波と風ネット」で閲覧できない状態ですが、今後、薬業連携を推し進め、SOAPの閲覧が可能となれば、入院中の患者さんの様々な状況



図5 患者基本情報画面



把握することができ、さらにはより簡単に保険薬局と医療センターの間の情報伝達が可能になります。それにより、地域に患者さんが戻られたあと、よりよい医療が継続して提供できると考えています。

平本 薬業連携が順調に行えるのは、医療センターの薬剤科が非常に協力的で、保険薬局に対して期待をしていたでいるからです。保険薬局はそれに応えないわけにはいけません。そのモチベーションを絶やさなければ、両者は良好な関係を保ち、相互にレベルアップしていくでしょう。

小川(弘) 医療センターのケースでは、いわゆる門前薬局がないことで逆に薬業連携が良好に進んだのではないかと思います。特定の保険薬局と密

に連携するのではなく、すべての保険薬局に院外処方方を応需していただいでいることで、地域すべての保険薬局との間で連携、情報交換、意思統一が必要となってくるからです。この関係をさらに推し進め、病院やクリニック、その他の多職種と連携を深めていきたいと考えています。その中で、昔からある「町の薬局」は患者さんの憩いの場であり、処方せんがなくとも気軽に相談できる場でもあるため、地域の中では各医療機関などのパイプ役になりうる存在だと思っています。そして、そのような保険薬局薬剤師と今後も連携を密に取ることにより、患者さんにより質の高い医療の提供が可能になると思います。

小川(喜) より質の高いがん診療の提供には、病院と保険薬局の薬剤師が、同じレベルで活動することができるのが理想です。医療センターは急性期病院なので、患者さんが後方病院に転院することが非常に多いのも大きな特徴です。がんの患者さんでは在宅療養を望まれることもあり、次の担当医が見つからない場合もあります。そうしたときには患者さんの地域にある保険薬局が頼りです。

