

## —血液内科— 医学の進歩を日常臨床へ反映するために

津下 圭太郎

### I. はじめに

私たち臨床医の使命は、何らかの器官が変調したために危機に瀕している人たちに対して、現代の医療に可能な範囲で最も適切な対策を提供することによって、より元気になっていただくことです。血液内科のように特別な検査や手術などの特殊な技術をあまり必要としない科では、患者さんに理解していただく病状の精度とそれに基づいて決定される治療方針の善し悪しが医療のレベルを決定します。これらのベースは間違いなく情報です。情報には、他者から得る知識と、自分で収集した経験があります。当然のことですが、現在、より重視されているのは前者です。科学的に処理されたデータから得られた情報に基づいた医療が EBM (Evidence based medicine) であり、その科学的情報の最大のソースが各種の医学雑誌であることは間違いありません。

### II. 自己紹介

私は、医者になってまもなく20年になります。現在は名古屋市南部にある約650床の総合病院の血液内科で患者さんの診療を行っています。それ以前は某国立病院の臨床研究部に所属しており、血液内科の診療と血液学に関連する臨床研究に携わっていました。もちろん臨床研究部は研究機関ですから、何らかの新しい情報を提供する側でなければなりません。そのため

には常に現時点での最新情報を把握しておく必要があります。臨床研究部に所属していたときは幸せなことに、関連の強い新着雑誌は部内で回覧されていました。それらは“Blood” “Nature” “New England Journal of Medicine” “Journal of Clinical Oncology” “Lancet” などでした。なぜ、これらの雑誌がセレクトされたのでしょうか。

### III. 血液内科と血液疾患の特徴

「先生のご専門は何ですか?」「血液内科です。」「はあ〜」という会話に慣れっこになっています。血液内科の仕事を少し説明してから本題に入りたいと思います。血液内科で診療している最も多い疾患は、悪性リンパ腫と急性白血病です。その他、多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群なども多い疾患です。また、慢性白血病やめずらしい貧血なども診ています。これらの疾患は、骨髄または骨髄由来の細胞の病気です。骨髄は文字通り骨の中心部にあり、血液中の細胞成分、すなわち赤血球・白血球・血小板を生産する組織です。そのため血液疾患を造血器疾患と呼ぶこともあります。多くは白血球のうちの顆粒球やリンパ球の病気で、骨髄、末梢の血液、リンパ節、脾臓などに主病変を持ちます。

これらの疾患の多くは、いわゆる悪性腫瘍の範囲に入ります。しかも、体の隅々まで流れる血液の病気ですから早い時期から全身に広がります。しかし、幸いなことにほとんどの血液悪性腫瘍は抗がん剤によく反応します。ですから、治療は抗がん剤を用いた化学療法が中心になり

つした けいたろう: 社会保険中京病院 血液内科主任部長  
keitaro\_tsushita@chukyo-hosp.jp

ます。また、内科であるにもかかわらず、骨髄移植や末梢血幹細胞移植などの移植医療も行います。

抗がん剤の開発やその使用法が進歩したため、抗がん剤を用いた化学療法により急性白血病や悪性リンパ腫でも病型によっては50%近くの方が治るようになりました。しかし、まだ患者さんも医者も決して満足できる状況ではありません。1980年代以降臨床研究の場では、より良い治療法を科学的に証明する方法である多施設によるランダム化試験法が確立し、それを実践するための研究組織が整備されてきました。血液内科の分野はこれらの研究が早くから積極的に行われている分野の代表で、長期の研究期間を必要とする臨床研究の結果から重要な情報が次々と発表されています。

もうひとつの血液内科の特徴は、試験管レベルでの病気の研究が進んでいることです。がんの発症メカニズムを細胞や遺伝子のレベルで研究しようとすれば、そのがん細胞自体を患者さんから頂く必要があります。血液がんは末梢血や骨髄など患者さんにあまりご負担をかけずにがん細胞を提供していただける数少ない腫瘍のひとつなのです。最近ではこれらの研究の成果から、がんの原因になる遺伝子や、その遺伝子から作られるタンパク質そのものを攻撃して病気を治してしまう分子標的薬といった、夢のような薬も開発され始めました。

#### IV. 新しい治療法に関する情報

最近、我々の領域の慢性骨髄性白血病 (Chronic Myelocytic Leukemia ; CML) という有名な病気で、めざましい治療の進歩がありました。この病気は、白血球という血液の中の細胞が最初は何年かかけてゆっくりと症状もなく増えていきます。それがある時、急に原因もわからず、急性白血病という治療しなければ1~2ヶ月

で生命を失ってしまう病気に転化してしまいます。この病気がなぜ有名かというと、フィラデルフィア染色体 (通常 ph1 と表記) と呼ばれる9番染色体と22番染色体の相互転座 (染色体の1部分ずつが入れ替わること) が、90%以上の患者さんの腫瘍細胞に存在するからです。この染色体の転座部位には bcr 遺伝子と abl 遺伝子がそれぞれ存在し、転座によりこれらの遺伝子が結合し、bcr-abl という正常では存在しない遺伝子が形成されるということがわかりました。この遺伝子から p210 とよばれるタンパク質が形成されると、このタンパク質はチロシンキナーゼという一種の酵素であるため、いろいろな細胞内の情報経路を活性化します。さらに、このタンパク質の合成を阻害すると白血病細胞はアポトーシス (プログラムされた細胞の死) を起こして死滅することもわかりました。

そこで、この bcr-abl 遺伝子から作られるチロシンキナーゼを阻害する薬が、コンピュータを用いて分子設計することにより合成されました。この薬は開発段階で STI571 と呼ばれ、初期の臨床研究で驚異的な効果をあげました (図1)。昨年末には日本でもグリベックという商品名で発売され、画期的な治療成績をあげて大変な反響を呼んでいます。しかし、発売後期間も浅く、このような経緯で開発された薬の前例

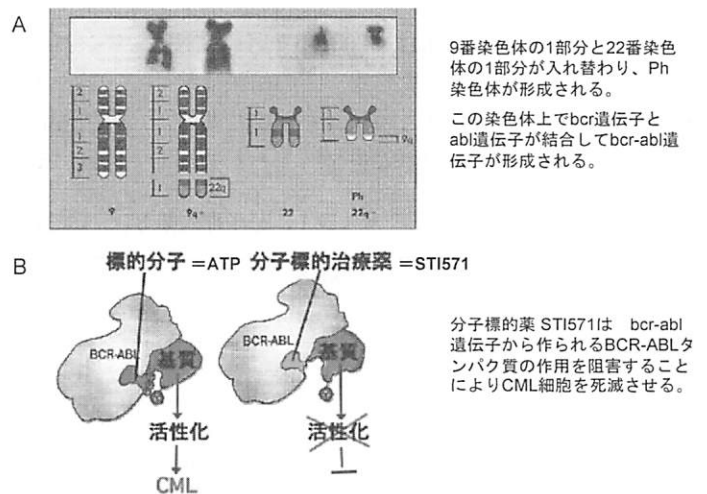


図1. Ph染色体と分子標的薬 STI571

もないため、どのような使用法が最も良いのかは現在まだわかっていません。

この開発の経緯を主要な論文で振り返ってみましょう (表1)。まず、1996年1月“Cancer Research”に、新しい化学合成薬である STI571 が Abl チロシンキナーゼを阻害できることが発表されました。しかし、この時点ではこの薬品が CML という病気を治せる可能性については何の根拠もないため、注目度は高くありませんでした。次に、同年5月“Nature Medicine”に、STI571 が CML の Bcr-Abl チロシンキナーゼを阻害し CML 細胞の増殖を試験管内で抑制できることが初めて発表され、STI571 は夢の薬になるかもしれないと一躍注目を集めるようになりました。その翌年の1997年には、STI571 に関して2本の論文が“Blood”に掲載されています。いずれも前年の“Nature Medicine”の論文の内容を検証するものです。このころから、これらの基礎データをもとに実際の患者さんにこの薬を試してもらう臨床試験が始まります。臨床試験の第一段階はPhase I といって、安全性を中心に薬剤の投与量を決定していく段階です。続いて有効性を確認するPhase II 試験が行われます。この間1998年に4本、1999年に8本、2000年には37本の論文が掲載されていますが、基礎的な研究ばかりで、注目度の高いものは少なかったようです。

最初の臨床試験の結果は、2001年4月に“N Engl J Med”に発表されました。この結果は衝撃的なもので、欧米ではこの情報を根拠に薬が発売となりました。国内でも患者さんたちが早

期発売を厚生労働省に陳情するほどでした。我が国でも臨床試験は順調に進み、同年末には STI571 はグリベックという商品名で発売され、当初より、CML の第一選択薬として使用されるようになりました。2001年に発表された臨床研究の論文は MEDLINE の検索では4本ですが、実質的には3本で、“N Engl J Med”に2本、“Lancet”に1本、いずれもPhase I, II の臨床試験の結果です。本年9月までにさらに10本の臨床研究が掲載されていますが、この薬の使用法がまだ定かではないこと、また、他の疾患でも有効なのかなど注目が高いことを反映して、“N Engl J Med”に2本、“Blood”に5本掲載されています。

このように、我々が新しい治療法について近未来の画期的変化を予測し、それらの治療を効率的に上手に導入しようとするれば、“N Engl J Med”“Lancet”“Blood”に目を通せばよいことがわかります。

#### V. 大規模ランダム化試験に関する情報

続いて悪性リンパ腫・急性白血病・多発性骨髄腫といった血液がんの化学療法の進歩に目を向けると、患者さんの治療法に影響を与える最も重要で豊富な情報は、種々の研究組織から発表された、多施設共同ランダム化臨床試験の結果です。表2に過去2年間に掲載された悪性リンパ腫に関連するランダム化臨床試験の掲載本数をあげてみました。圧倒的に“Journal of Clinical Oncology”が多いことがわかります。続いて“Blood”です。この2誌は質的にも定

表1. 分子標的薬 STI571 に関する論文

発行年	全論文数	臨床研究	主な成果
1996	2	0	STI571 が CML 細胞の増殖抑制 (Nat Med)
1997	3	0	特定のチロシンキナーゼを阻害し細胞増殖抑制 (Blood)
1998	4	0	
1999	8	0	
2000	37	0	
2001	162	4	CML 患者での安全性と有効性の証明 (N Engl J Med)
2002	172	10	遺伝子レベルでの有効性の証明 (N Engl J Med) 自己移植後の使用での効果と安全性の証明 (Blood)

表2. 主要誌の悪性リンパ腫に関するランダム化臨床試験論文数

雑誌名	論文数
Journal of Clinical Oncology	13
Blood	8
New England Journal of Medicine	2
Lancet	1
total	24

(過去2年間)

評があり、我々は専門家としてこれらの雑誌に掲載された論文の内容を把握した上で治療に当ることが義務と言っても過言ではないでしょう。さらに、“N Engl J Med” や “Lancet” は、医学すべての分野を網羅しており質的には最もインパクトの高い情報でもありますので、関連する情報は数的には少数ですが、絶えず注目が必要です。

#### VI. そのほかの雑誌からの情報

以上みてきたように、我々は日常的に “N Engl J Med” “Lancet” “Journal of Clinical Oncology” “Blood” に眼を通す必要があることが、再確認されました。しかし、たとえばリンパ腫に関するランダム化臨床試験はこれまでに全部で106本ありましたが、そのうち、この4誌でカバーされるのは24本です（その他の掲載雑誌を表3に示します）。テーマ的にインパクトが低くても良質な研究や、症例数や研究体制にやや難点があり、科学的価値に少し減点があるため主要誌に掲載されなかった論文など、情報として無視してはならないものが多数あるはずで、これらの論文については、レビューの専門家による評価を待つて活用するか、切実な問題に関しては MEDLINE などで検索して、遭遇したら批判的評価を行いな

表3. 主要誌以外の悪性リンパ腫に関するランダム化臨床試験論文数

雑誌名	論文数
Bone Marrow Transplantation	5
Annals of Oncology	4
Seminers in Oncology	4
Leukemia and Lymphoma	4
British Journal of Haematology	3
British Journal of Cancer	3
Cancer	2
Leukemia	1
European Journal of Haematology	4
Hematology Journal	4
Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research	4
Clinical Lymphoma	3
Cancer Chemotherapy and Pharmacology	2
Journal of the National Cancer Institute	2
Medical Oncology	2
Cancer Journal	1
Chemotherapy	1
Clinical Cancer Research	1
Critical Reviews in Oncology/Hematology	1
European Journal of Cancer	1
International Journal of Oncology	1
その他	29
total	82

(過去2年間)

がら活用することが現実的でしょう。

#### VII. おわりに

我々にとって医学雑誌を読むことは単に知的好奇心を満足させることが目的ではなく、日常の臨床に役立ってこそ価値があるという観点から、本稿を執筆しました。しかし、人間を含む生物は驚異に満ちたものであり、種々の病気の本質は何かといった問いかけにヒントを与えてくれる情報にむしろ惹かれてしまうのも事実です。