

## 疾患情報ウェブサイトのご案内

### 疾患情報 CMLステーション

CMLの疾患や治療について、専門医が分かりやすく解説する動画や、患者さんからのよくある質問にお答えるQ&A、CMLとかかわりながら活躍されている方々の体験談などをご覧ください。

<http://www.cmlstation.com>



## 服薬手帳アプリのご案内

検査値、副作用などを入力し、毎月の医療費を管理できるスマートフォン用アプリです。服薬時間を知らせるアラーム機能やカレンダー機能もあり、手軽で便利にご利用いただけます。

App Store、Google Playから無料でダウンロードいただけます。



かかっている医療施設

施設名：

連絡先：

主治医：

# 慢性骨髄性白血病

～グリベック®を服用される方へ～

監修：愛知県がんセンター 名誉総長 大野 竜三 先生



## 『白血病＝不治の病』ではありません

白血病というと、ひと昔前までは『不治の病』の象徴でした。でも、最近の医学の発達により、白血病は『治る病気』となってきました。

もちろん、病気の進行度や患者さんの体の状態によって、病気はさまざまな経過をたどり、必ずしもすべての白血病が治せるわけではありません。しかし少なくとも、白血病は『治すつもりで闘う』べき病気です。

白血病と闘うには、まずその正体をよく知ることが非常に大切です。どうか、この小冊子をよく読んでください。もし少しでも疑問点、不明点があれば、迷わず主治医に相談してください。そして、納得した上で、安心して治療を受けるようにしましょう。



## 1. 白血病について

白血病は、遺伝子が傷つくことによって、起こります	3
白血病の基礎知識 一血液の成り立ちと骨髄の役割一	4

## 2. 慢性骨髄性白血病について

慢性骨髄性白血病は初期の段階ではゆっくりと進行します	5
慢性骨髄性白血病は、進行度により3つに分けられます	6
慢性骨髄性白血病の原因遺伝子は、すでに見つかっています	7

## 3. 慢性骨髄性白血病の治療

化学療法薬による治療	8
インターフェロン- $\alpha$ (アルファ)による治療	9
造血幹細胞移植(骨髄移植)による治療	10

## 4. グリベック® について

グリベック®は、慢性骨髄性白血病の原因蛋白に作用します	11
グリベック®の副作用について知っておいていただきたいこと	12
グリベック®の主な副作用とその対処法をよく理解しましょう	13
グリベック®を服用するに当たって、注意すべきことがあります	15
慢性骨髄性白血病(CML)に対するグリベック®の概要	17

<b>参考</b> 治療による経済的負担を減らすための高額療養費制度について	18
--	----

# 1 白血病について

## 白血病は、遺伝子が傷つくことによって、起こります

白血病は『**血液のがん**』といわれています。骨髄<sup>1)</sup>の中にある、造血幹細胞<sup>2)</sup>と呼ばれる血液細胞のもとになる細胞が、がんになる病気です。白血病にかかると、体内で2つのことが起こります。まず第1に、**異常な白血球**が作られます。第2に、体が**異常な白血球を作り続け**て血液中にこの異常な白血球が増えていき、正常な白血球が作れなくなります。白血球は、体内に入ってきた細菌やウイルスなどを攻撃し、体を守る働きがあるため、白血病になると体を守る働きが失われてしまいます。

白血病をはじめとしたがんの原因は、まだはっきりとはわかっていませんが、最近の研究では、さまざまな原因により**遺伝子に傷**がつき、傷ついた遺伝子から初期のがん細胞が発生することがわかっています。遺伝子を傷つける原因は、放射能や紫外線、タバコをはじめ、日常の中にたくさんあり、**初期のがん細胞**は、私たちの体内では常に作られています。

多くの場合、この初期のがん細胞はまもなく消えてしまい、正常な状態に戻ります。しかし、ごく一部の人ではそのまま増殖し続けて、本当のがんになってしまいます。初期のがん細胞が増殖し続けるか消えてしまうかは、まったくの偶然によるものようです。

『遺伝子の病気』と聞くと、「遺伝するのでは…?」と考える方もいるかもしれませんが、通常、**白血病が遺伝することはありません**。

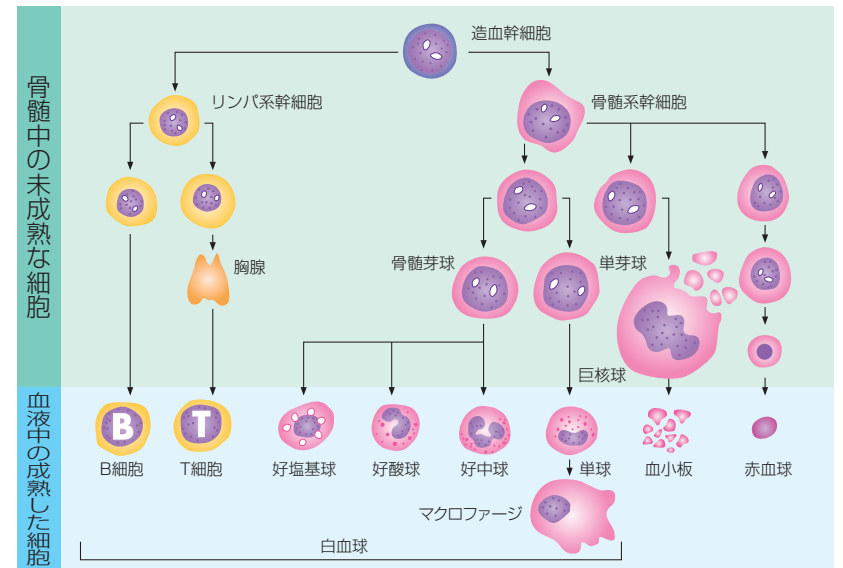
### ことばの説明

- 1) **骨髄**: 骨の中心部にある柔らかなゼリー状の組織で、ここで血液細胞が作られる。
- 2) **造血幹細胞**: 血液細胞を生み出す一番のもととなる細胞。骨髄中のほか、末梢の血液や、さい帯血(へその緒の中に含まれる血液)にも存在する。

## 白血病の基礎知識 血液の成り立ちと骨髄の役割

血液は、血漿(けっしょう)と、その中に浮かんでいる血液細胞とでできています。血液細胞は、赤血球<sup>1)</sup>、白血球<sup>2)</sup>、血小板<sup>3)</sup>に分けられ、白血球はさらに好中球、好塩基球、好酸球、単球、リンパ球に分けられます。

血液細胞は、骨髄という、骨の中心部分にあるゼリー状の組織で作られます。骨髄中には、すべての血液細胞のもととなる「**造血幹細胞**」があります。造血幹細胞は、まず**骨髄系幹細胞**と**リンパ系幹細胞**とに分かれ、さらにいくつにも枝分かれしながら、最終的に一人前の血液細胞に成熟し、骨髄から血液中に出ていきます。この過程を、**血液細胞の分化・成熟**といいます。



### ことばの説明

- 1) **赤血球**: 酸素や栄養分を体の各組織に送り届ける。
- 2) **白血球**: 体内に進入した細菌などと戦い、体を守る。
- 3) **血小板**: 細い血管の破れたところをふさぎ、出血を止める。

## 2 慢性骨髄性白血病について

### 慢性骨髄性白血病は初期の段階ではゆっくりと進行します

慢性骨髄性白血病(CML)は、白血病の一種です。「慢性」とは、この病気が初期の段階では**ゆっくりと進行**することを示しています。「骨髄性」とは、白血球のうち骨髄系幹細胞から作られる好中球、好酸球、好塩基球などが増加することを示しています(詳しくは4ページをご覧ください)。

慢性骨髄性白血病では、血液細胞のもととなる造血幹細胞に異常が起こり、ふつうは2週間くらいで自然に死んでゆく白血球がなかなか死ななくなります。そのため**骨髄の中で白血球がどんどん増え続け**、血液中に、芽球と呼ばれる**未成熟な白血球**が増えていきます。ただし慢性白血病では正常に近い白血球が作られるため、白血球の数は非常に増えますが、これだけでは症状は少なく、病気の進行もゆっくりしています。一方急性白血病では、未熟な白血球だけが作られるため、正常な白血球や血小板、赤血球がまったく作られなくなり、病気が急速に進みます。

急性白血病と慢性白血病とでは、病気の起こり方や仕組みがまったく違いますので、急性の白血病が慢性化することはありません。

#### 【主な白血病の種類と特徴】

白血病の種類	白血病細胞の種類	病気の進行
急性骨髄性白血病	未成熟な骨髄芽球	はやい
慢性骨髄性白血病	正常に近い骨髄系白血球	ゆっくり
急性リンパ性白血病	未成熟なリンパ芽球	はやい
慢性リンパ性白血病	正常なリンパ球	ゆっくり

### 慢性骨髄性白血病は、進行度により3つに分けられます

慢性骨髄性白血病(CML)は、病気の進行度によって、**慢性期**、**移行期**、**急性転化期**に分けられます。

慢性期は、病気がゆっくりと進行している時期で、症状は安定しています。急性転化期になると、病気の進行が速くなり、症状が強くなるようになります。移行期はちょうどその中間です。

ほとんどの患者さんは、慢性期の段階で病気がわかります。慢性期に治療を開始するとよい結果が出やすいことがわかっていますので、慢性期のうちに適切な治療を開始し、移行期、急性転化期に進行するのを防ぐことが大切です。

#### 【CMLの進行度と症状】

	白血球の状態	主な症状
慢性期	白血球は増加しているが、芽球はまだ少ない。	初期はほとんど症状なし。次第に、全身倦怠感、微熱、夜間の発汗、体重減少などが出現。
移行期	治療が効かず、芽球が徐々に増加してくる。	脾臓 <sup>1)</sup> が腫れて大きくなる。貧血、発熱などが出現。
急性転化期	白血球の30%強が芽球となる。	急性白血病のようになる。貧血、出血傾向、発熱なども強くなる。

#### ことばの説明

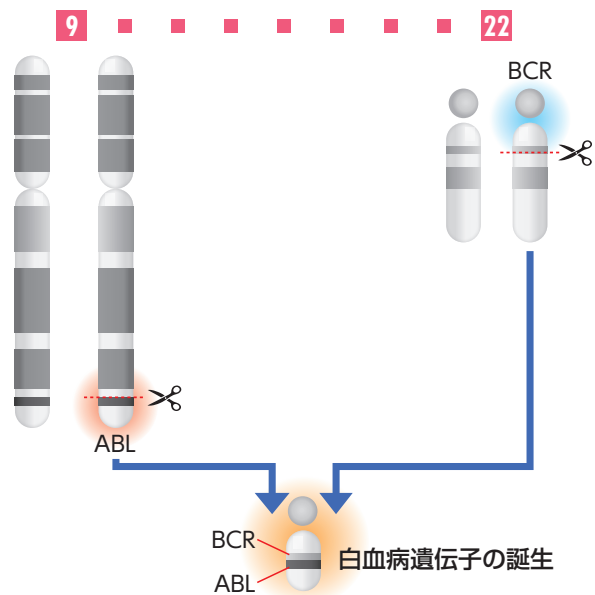
1) 脾臓: 左上腹部にあり、古くなった血球細胞を血液中から取り除く働きをする。

### 3 慢性骨髄性白血病の治療

#### 慢性骨髄性白血病の原因遺伝子は、すでに見つかっています

慢性骨髄性白血病(CML)の原因となる遺伝子は、すでに分かっています。CML患者さんの95%以上で、**フィラデルフィア染色体**と呼ばれる特殊な染色体が見つかっており、CMLの原因となる異常な遺伝子はこの染色体の上にあります。

染色体というのは遺伝子の束です。遺伝子は我々の体の働きに重要な蛋白を作っています。人には46本の染色体がありますが、フィラデルフィア染色体は、このうち9番目の染色体と22番目の染色体が途中から切れて、入れ替わってつながった(相互転座といいます)ものです。2つの染色体がつながるとき、それぞれの染色体の切り口にあった、BCRという遺伝子と、ABLという遺伝子が1つになって、BCR-ABL遺伝子という新しい遺伝子ができます。これがCMLの原因となる異常な遺伝子です。BCR-ABL遺伝子によって作られる蛋白は、「白血病細胞を作れ」という指令を絶え間なく出しています。そのため、体内では白血病細胞がどんどん作り続けられてしまうのです。



慢性骨髄性白血病(CML)の治療法は、大きく分けて、

- 化学療法薬
- インターフェロン- $\alpha$
- 造血幹細胞移植
- 分子標的治療薬

の4つがあります。

これらの方法を、病気の状態により使い分けたり、時には組み合わせたりして治療を行います。

#### 化学療法薬による治療

CMLと診断された患者さんの多くは、白血球の数が非常に多くなっています。そこで、『ヒドロキシカルバミド』または『ブスルファン』という化学療法薬を投与して白血球を減らします。

化学療法薬を投与すると、白血球数は**正常値まで減少**し、CMLのさまざまな症状が軽くなって、患者さんはふつうの生活を送れるようになります。

しかし、化学療法薬だけでCMLを<sup>ちゆ</sup>治療させることは難しく、しばらくたつと、再発してしまいます。そこでふつうは、化学療法薬の投与により白血球の数が正常値近くまで減少したら、**次の治療**に入ります。



## インターフェロン- $\alpha$ (アルファ)による治療

インターフェロン- $\alpha$ は、もともと誰もが体の中にもっている物質です。インターフェロン- $\alpha$ は、増えてしまった白血球数を減らすだけでなく、**フィラデルフィア染色体をもっている細胞、つまり白血病細胞を減少させて**、病気の進行を何年も遅らせることができます。化学療法薬で白血球数を減らしてから投与されることもありますが、もともとあまり白血球数が多くない患者さんには、はじめから投与されることもあります。インターフェロン- $\alpha$ が使われるようになってから、慢性骨髄性白血病(CML)の治療成績は飛躍的に向上しました。

すばらしい効果をもつインターフェロン- $\alpha$ ですが、欠点がいくつかあり、そのため投与を中止しなければならないこともあります。

インターフェロン- $\alpha$ 中止の原因として、次の2つがあげられます。

### ●注射剤である

インターフェロン- $\alpha$ は注射剤で、治療開始当初は毎日注射しなければなりません。白血球数が減って安定してきたら、その状態に応じて投与量や投与間隔を調整しますが、頻繁に自分で注射を打つのはなかなか大変なことです。

### ●副作用が出ることがある

インターフェロン- $\alpha$ の副作用として、治療を開始した当初はほとんどの人に発熱や筋肉痛などがあらわれます。その程度は次第に軽くなりますが、その後、肝臓の機能低下や脱毛、またごく少数ですが『うつ』の症状が出たり肺炎を起こすことがあり、このような場合はインターフェロン- $\alpha$ による治療が続けられなくなることがあります。



## 造血幹細胞移植(骨髄移植)による治療

造血幹細胞移植とは、患者さんの異常な白血球を大量の化学療法薬や放射線の全身照射で全滅させてから、**元気な人の造血幹細胞を移植**して、患者さんの体の中で正常な血液細胞を作らせる方法です。以前は、造血幹細胞は骨髄から取り出さなければならなかったのですが、現在は体内を流れる血液や、さい帯血の中から取り出すことができるようになりました。

造血幹細胞移植は、現在、慢性骨髄性白血病(CML)を**治癒する**可能性がある唯一の方法といわれています。

この治療を受けるためには、移植のリスクに耐えられる年齢・全身状態であること、移植を受けた方が良好な予後が得られると考えられること(分子標的治療薬が無効または無効と予想される場合)、造血幹細胞の**提供者(ドナー)**がいるという条件を満たさなければなりません。患者さんがこれらの条件を満たす場合は、化学療法薬やインターフェロン- $\alpha$ によって白血球数を正常値近くまで減らしたあと、造血幹細胞移植を行います。

ドナーは、HLA<sup>1)</sup>と呼ばれる白血球のタイプが患者さんと一致しなければなりません。まず、最も一致する可能性の高い兄弟のHLAを調べます。もし兄弟や家族の中にHLAが一致する人がいなければ、**骨髄バンク**に登録して、一致する人を全国から探します。この場合、実際移植できるまでには、通常約6ヵ月ほど待たなくてはなりません。

しかし、いくらHLAが一致しても、他人の細胞を体内に入れるわけですから、**免疫反応**を起こす危険性があります。また、患者さん本人の白血球を全滅させるためにかなり強い化学療法薬を投与したり、全身に放射線を照射したりするので、吐き気や脱毛に加え、移植した造血幹細胞により血液細胞が回復するまでの間に感染症などがほぼ全例にあらわれます。

### ことばの説明

1) HLA : 白血球の血液型。これに対して、よく知られているABO血液型は赤血球の血液型。HLA型が合わないと移植ができない。

## 4 グリベック®について

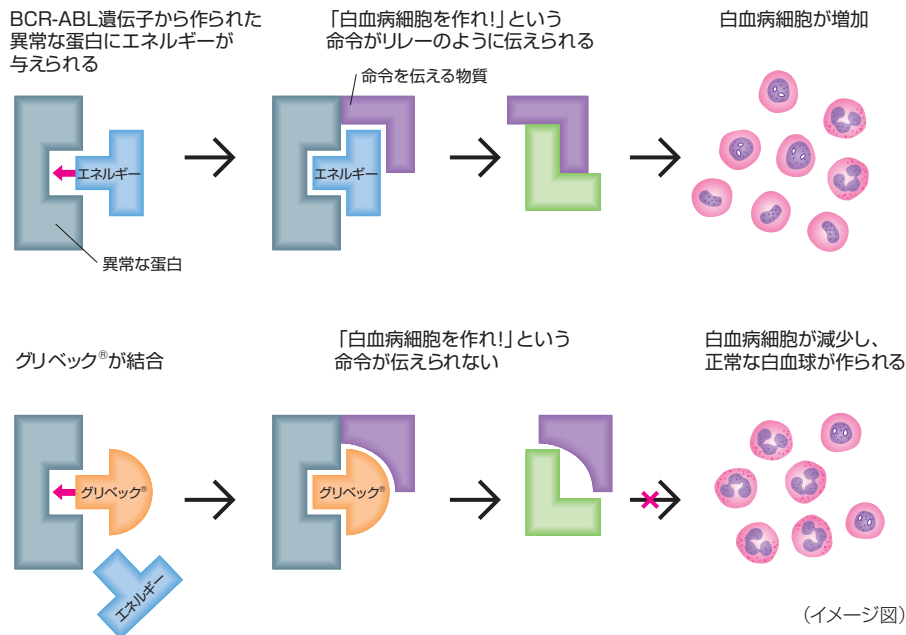
### グリベック®は、慢性骨髄性白血病の原因蛋白に作用します

グリベック®は、「分子標的治療薬」と呼ばれるお薬です。グリベック®を服用する際には、グリベック®について正しい知識を身につけることが重要です。

慢性骨髄性白血病(CML)の原因は、BCR-ABLという遺伝子であることはすでにお話ししましたが(詳しくは7ページをご覧ください)、グリベック®は、このBCR-ABL遺伝子が作っている異常な蛋白を標的とし、この蛋白が出し続けている「異常な白血球細胞を作れ」という指令を遮断します。

グリベック®は、フィラデルフィア染色体をもっている白血球細胞を減少させることによりCMLに対する効果を発揮します。

グリベック®は錠剤を1日1回(場合によっては2回)服用します。



### グリベック®の副作用について知っておいていただきたいこと

グリベック®服用中は、副作用が出る場合がありますので、副作用についてはよく理解しておくことが重要です。

#### よくある副作用

- 嘔気(吐き気)
- 好中球減少症
- 血小板減少症
- 発疹
- 白血球減少症
- 貧血
- 嘔吐
- 浮腫(むくみ)
- 筋肉痛
- 発熱

#### 重大な副作用

- 骨髄抑制(汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血)
- 出血(脳出血、硬膜下出血)
- 消化管出血、胃前庭部毛細血管拡張症
- 消化管穿孔、腫瘍出血
- 肝機能障害、黄疸、肝不全
- 重篤な体液貯留(胸水、腹水、肺水腫、心膜滲出液、うっ血性心不全、心タンポナーデ)
- 感染症(肺炎、敗血症など)
- 重篤な腎障害
- 間質性肺炎、肺線維症
- 重篤な皮膚症状(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群<スティーブンス・ジョンソン症候群>、多形紅斑、剥脱性皮膚炎など)
- ショック、アナフィラキシー
- 心膜炎
- 脳浮腫、頭蓋内圧上昇
- 麻痺性イレウス
- 血栓症、塞栓症
- 横紋筋融解症
- 腫瘍崩壊症候群
- 肺高血圧症

グリベック®服用中は、副作用があらわれていないかどうか、主治医が定期的に検査を行います。これらの副作用は、多くの場合グリベック®を中断したり、ほかの薬を飲むことで対処が可能です。

ここに示した副作用はもちろん、これ以外についても、少しでもおかしいと思う症状があらわれた場合には、**すぐに主治医に連絡してください。**

## グリベック®の主な副作用とその対処法をよく理解しましょう

### 吐き気

グリベック®の副作用で最も多いのは軽度の吐き気で、ときに嘔吐や腹痛を伴います。食後に、コップ1杯(200cc程度)の水でグリベック®を服用すると、このような副作用を起こすことは少なくなります。それでも改善しない場合は、**主治医に連絡**してください。

### 皮膚の発疹

皮膚に発疹が出る場合があります。皮膚が赤くなったり、かゆみが出たりした場合は、**主治医に連絡**してください。抗ヒスタミン薬<sup>1)</sup>(かゆみ止め)などによる治療で改善します。もしそれでも発疹が悪化する場合は、グリベック®を中断することもあります。

### むくみ・体重増加

体重が増加したり、眼の周り、太ももなどにむくみが起こる場合があります。これは、体内に水が溜まってしまうためです。このような症状が出た場合は、**主治医に連絡**してください。尿を出しやすくする利尿薬と呼ばれる薬で治療することもあります。

### 下痢

下痢を起こすことがあります。おなかの調子が悪くなったときは、**主治医に連絡**してください。多くの場合、**下痢止め**で対処が可能です。

### 発熱

血液中の白血球数が過剰に減少して、かぜなどの感染症にかかりやすくなる可能性があります。発熱、重度の悪寒、のどの痛み、口内炎など、かぜを思わせる症状があらわれたら、すぐに**主治医に連絡**してください。

### 筋肉痛・筋痙攣

軽度の筋肉痛や筋痙攣が起こることがあります。通常はひどくなることはありませんが、症状があらわれたら、**主治医に連絡**してください。

### ことばの説明

1) 抗ヒスタミン薬: アレルギーによるかゆみや発疹を治療する薬。ここでは、CMLの治療に関連して生じた発疹を治療する目的で使用する。

グリベック®にはここにあげたような副作用があります。

グリベック®を服用して副作用が出た場合は、すぐに主治医に連絡し、よく相談して、副作用をうまくコントロールするようにしてください。





## グリベック®を服用するに当たって、注意すべきことがあります

●服用する際は、PTPシートから錠剤を取り出して、食後にコップ1杯(200cc程度)の水またはぬるま湯といっしょに飲んでください。

●以下に該当する場合はグリベック®を服用できませんので、主治医に相談してください。

○イマチニブ(グリベック®の主成分)または本剤のその他の成分に対して過敏症のある場合

○妊娠している、またはその可能性がある場合

○ロミタピドを服用している場合

●以下に該当する人はグリベック®の服用に当たって特に注意が必要です。主治医に相談してください。

○肝臓の病気にかかっている人

○高齢者

○心臓の病気にかかっている、またはかかったことがある人

●めまいやねむ気、目のかすみが起こることがありますので、高いところでの作業、車の運転など、危険を伴う機械の操作には注意してください。

●飲み忘れた場合、誤って多く飲んだ場合

飲み忘れに気づいてもすぐに服用せずに、次回の服用時間に1回分を飲んでください。また、多く飲んでしまった場合は、すぐに主治医に連絡してください。

●主治医の指示なしに自分の判断で服用をやめたり、量を変えたりしないでください。

●グレープフルーツジュースといっしょに飲むと、この薬の作用が強くなることが考えられますので、避けてください。

●ほかの薬を飲んでいる場合は、必ず主治医に相談してください。

グリベック®は、ほかの薬といっしょに飲むと、お互いに影響を与えあって、うまく効果が発揮できない場合や、効果が強く出たりすることがあります。現在、ほかの薬を飲んでいる場合、また、今後飲みたいと思ったときは、必ず主治医に相談してください。

●服用をやめた後に、筋肉痛や関節痛に気づいた場合は、主治医や薬剤師に相談してください。



### [ グリベック®と併用してはいけない薬剤 ]

薬剤名	薬の種類	臨床症状
ロミタピド	家族性の高コレステロール血症の薬	ロミタピドの血中濃度が上昇する可能性があります。

### [ グリベック®との併用に注意する必要がある薬剤など ]

薬剤名	薬の種類	臨床症状
ルーアスバラギナーゼ	急性白血病、悪性リンパ腫の薬	肝臓障害が起こりやすくなる可能性があります。
アゾール系抗真菌剤	水虫などカビによる感染症の薬	グリベック®の血中濃度が上昇し、グリベック®の作用が強くなる可能性があります。
エリスロマイシン	抗生物質	グリベック®の血中濃度が低下し、グリベック®の効果が落ちる可能性があります。
クラリスロマイシン		
フェニトイン	抗てんかん薬	グリベック®の血中濃度が低下し、グリベック®の効果が落ちる可能性があります。
デキサメタゾン	副腎皮質ホルモン剤	
カルバマゼピン	てんかん、躁病などの薬	
リファンピシン	抗結核薬	
フェバルピタール	不眠症や不安などの薬	グリベック®により、これらの薬の代謝が抑えられ、これらの薬の血中濃度が上昇する可能性があります。
セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	不安や気分の落ち込みによいとされている健康食品	
シンバスタチン	高脂血症(高コレステロール血症)の薬	グリベック®により、これらの薬の代謝が抑えられ、これらの薬の血中濃度が上昇する可能性があります。
シクロスポリン	免疫機能を抑える薬	
ピモジド	統合失調症や自閉症の薬	
トリアゾラム	不眠症の薬	グリベック®の作用が強くなる可能性があります。また、ニロチニブの作用が強くなる可能性もあります。
シドプロピリジン系カルシウム拮抗剤	高血圧や狭心症の薬	
ニロチニブ	慢性骨髄性白血病の薬	ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性があります。
ワルファリン	血液を固まらないようにする薬	
アセトアミノフェン	非ピリン系の解熱鎮痛薬(市販のかぜ薬に多く含まれています)	肝臓障害が起こりやすくなる可能性があります。
グレープフルーツジュース	—	グリベック®の血中濃度が上昇し、作用が強くなる可能性があります。

## 慢性骨髄性白血病(CML)に対するグリベック®の概要

### 商品名

グリベック®錠100mg

### 一般名

イマチニブメシル酸塩

### 剤形

片面割線入りのフィルムコート錠(くすんだ黄赤色～濃い黄赤色)

### 適応症

慢性骨髄性白血病

### 用法・用量

#### (1)慢性期

400mg(4錠)を1日1回、食後に服用します。600mgまで増量されることもあります。

#### (2)移行期または急性期

600mg(6錠)を1日1回、食後に服用します。800mgまで増量されることもあります。

ただし、服用量や回数は、病気の進行度や薬の効き具合によって、主治医が最もよい方法を患者さんごとに指示します。必ず主治医の指示に従ってください。

### 保管方法

- 小児の手の届かない場所に保管してください。
- 室温で保存してください。

## 治療による経済的負担を減らすための 参考 高額療養費制度について

医療機関へ支払う**医療費が自己負担限度額を超えた場合**に、払い戻しが受けられる「高額療養費」という医療保険制度があります。

このような医療保険制度\*をご利用されていない方は、加入されている保険者(保険証に記載されています)に相談してみてもいいでしょうか。

高額療養費について、詳しく解説した小冊子もご用意していますので、主治医もしくは医療従事者にご相談ください。

\*加入されている医療保険、市区町村によって異なる場合があります



### 主な内容

- ・高額療養費が適用される条件
- ・自己負担限度額、払い戻し金の算出方法
- ・払い戻しを受けるための申請方法など