

フィラデルフィア染色体陽性

急性リンパ性 白血病

グリベック®を服用される方へ



監修：北海道大学大学院医学研究科
内科学分野 血液内科学教室 教授

豊嶋 崇徳 先生

はじめに

急性リンパ性白血病(ALL)は、血液のがんと言われる白血病の一種です。

白血病という病名を聞くと、不治の病と思われるかもしれませんが、治療技術が進歩し、薬の開発が進んだ現在では、治癒が期待できるがんの一つと言われるようになりました。また、「分子標的治療薬」と呼ばれる薬を用いることにより、より良好な経過が期待できる場合も増えてきています。

グリベック®(イマチニブメシル酸塩)は、フィラデルフィア染色体(Ph)と呼ばれる、通常にはない特殊な染色体に作用する「分子標的治療薬」の一つです。

この冊子では、ALLの特徴と治療法、グリベック®のはたらきと服用の仕方について紹介します。

病気に立ち向かっていくためには、病気や治療に対する理解を深めていただくことが大切です。分からないことや不安な点がありましたら、遠慮せず主治医や薬剤師、看護師に相談してください。

病気と立ち向かい、勇気を持って乗り越えていただくために、このガイドブックが少しでもお役に立てば幸いです。



目 次

1	急性リンパ性白血病(ALL)とはどのような病気ですか？	3
2	急性リンパ性白血病では、どのような症状が現れますか？	5
3	病気が疑われたら、どんな検査が必要ですか？	7
4	「フィラデルフィア染色体(Ph)陽性ALL」とは何ですか？	8
5	Ph陽性ALLの治療方法は？	9
6	グリベック®とはどのような薬ですか？	11
7	Ph陽性ALLの治療の進め方は？	13
8	治療のスケジュールと進め方は？	15
9	併用化学療法で起こりやすい副作用は？	16
10	グリベック®はどのように服用しますか？	17
11	服用にあたり、生活上注意することは？	18
12	グリベック®の副作用を教えてください	19
13	その他、注意することはありますか？	20
14	入院中の注意点とアドバイス	21
	グリベック®の概要	22

① 急性リンパ性白血病(ALL)とはどの

「血液のがん」と言われる白血病の一種です

血液の中には、赤血球や白血球、血小板といった血液細胞があります。これらすべての血液細胞は、「造血幹細胞^{ぞうけつかんさいぼう}」という細胞からつくられています。そのうち白血球の一種であるリンパ球は、細菌やウイルスからからだを守るはたらきをしています。

このリンパ球となる前の未熟な血液細胞(リンパ系前駆細胞)が、骨髄内で“がん化”して異常に増殖する病気が、急性リンパ性白血病(ALL[※])です。

ALLは小児に発症することが多いものの、どの年齢でも起こりうる病気です。日本における成人の年間発症率は、10万人に1人程度とされています。¹⁾

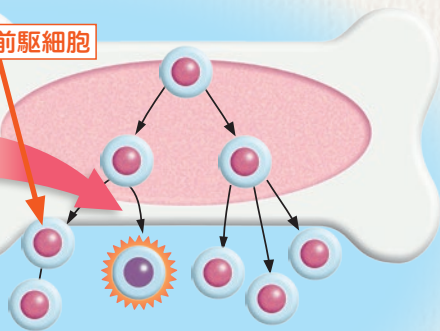
1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん情報サービス

National Cancer Center Japan, Center for Cancer Control and Information Services, Japan

<https://ganjoho.jp/public/cancer/ALL/index.html> (2020.10.01アクセス)

白血病は、骨髄中の造血幹細胞が分化・成熟する過程で“がん化”することで起こります。

リンパ系前駆細胞



(イメージ図)

※ ALL: Acute Lymphoblastic(Lymphocytic) Leukemiaの略語

ような病気ですか？

血液の成り立ちと仕組み

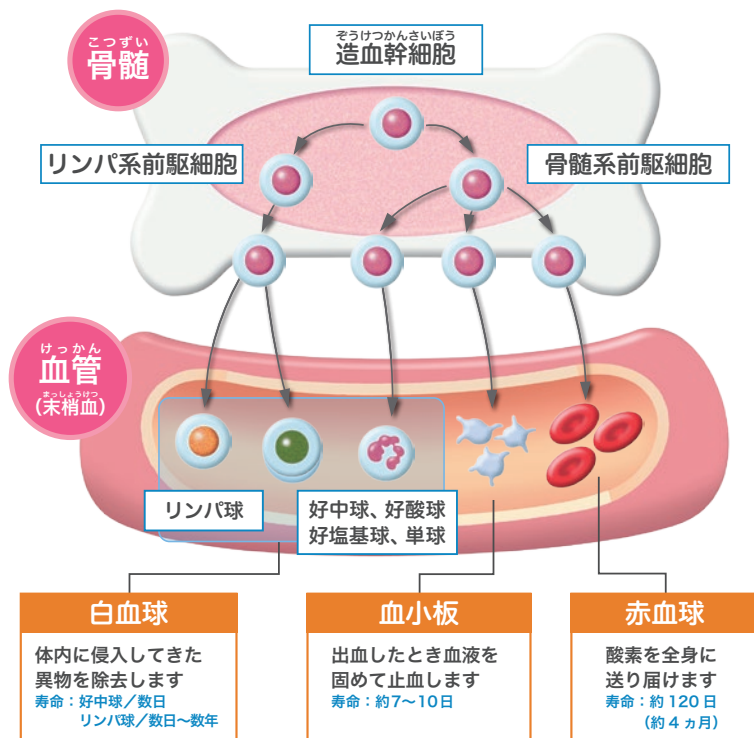
図解ノート

血液中には、赤血球、白血球、血小板という3種類の血液細胞があり、白血球はさらに好中球、リンパ球などに分けられます。

これらすべての血液細胞の基^{もと}になっているのが、骨髄中にある造血幹細胞です。

造血幹細胞は「骨髄系前駆細胞」と「リンパ系前駆細胞」とに分かれ、さらにいくつにも分化(枝分かれすること)、成熟(機能を持った血液細胞に成長すること)したあと、血液中に送り出されます。

通常、血液中の血液細胞の数は一定範囲になるよう、からだのいろいろな仕組みで調整されていますが、白血病になると、がん化した白血球が異常に増殖した状態になります。



(イメージ図)

② 急性リンパ性白血病では、どのような

めまいやだるさ、発熱などさまざまな症状が現れます

ALLになると、白血病細胞(がん化したリンパ系前駆細胞)が骨髄内で増殖し続け、骨髄内を埋め尽くすようになります。その結果、骨髄は正常な血液細胞をつくることができなくなり、次のような症状が現れやすくなります。

- 「赤血球」が減少すると…貧血状態になり、めまいやだるさ、動悸、息切れなどの症状が現れます。
- 「白血球」が減少すると…感染症が起こりやすくなり、発熱しやすくなります。
- 「血小板」が減少すると…血が止まりにくくなったり、出血しやすくなります。何もしていないのにあざがでたりします。

さらに、白血病細胞が血液の流れによって全身に拡がると、肝臓や脾臓、リンパ節など、いろいろな臓器に侵入するため、リンパ節や臓器が腫れたり、頭痛が起きることもあります。

こうした症状は、ALLに特有のものではないため、最初は単なるかぜと思って病院を診察し、血液検査の結果から病気が見つかることもあります。

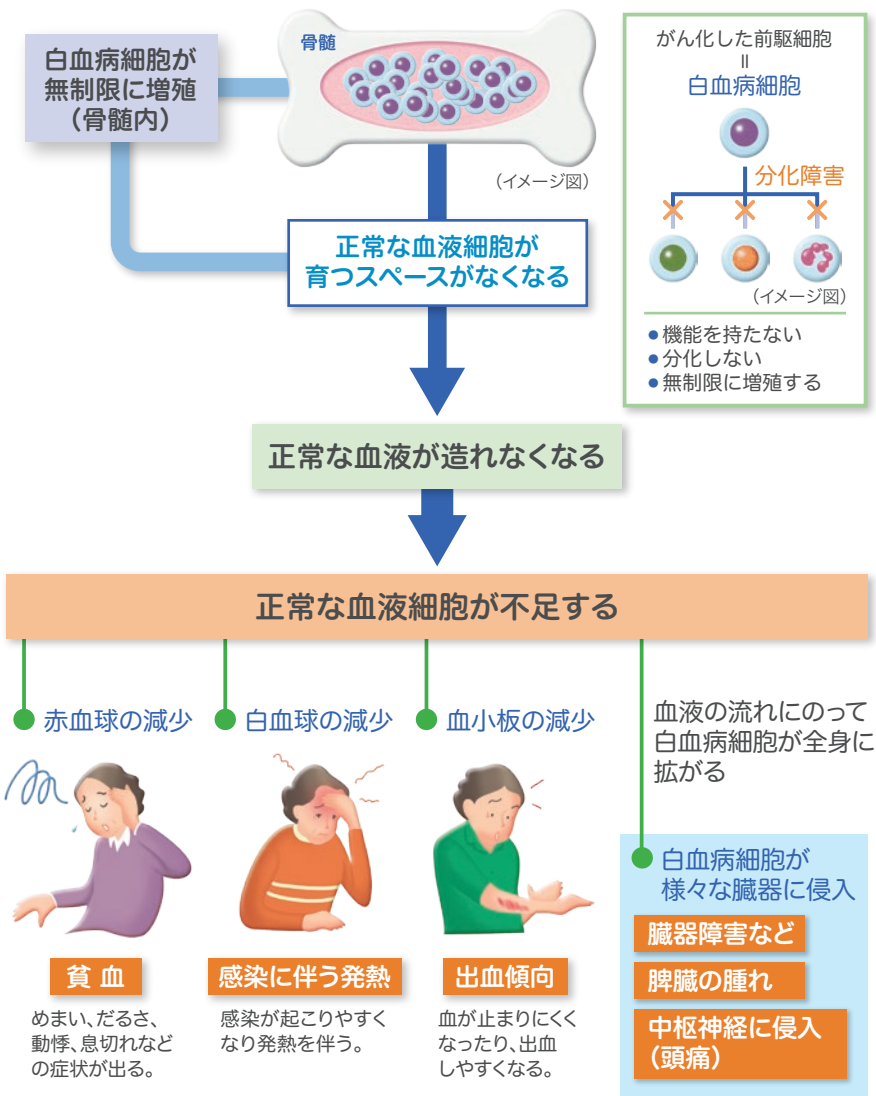
急性白血病の原因は？

なぜ急性白血病になるのか、その原因はまだよく分っていません。抗がん剤や放射線などの治療のあとで起こる「二次性白血病」などもありますが、大部分の白血病の原因は不明です。効果的な予防法についても現時点では明らかになっていません。

症状が現れますか？

骨髓内の変化とALLの主な症状

図解ノート



③ 病気が疑われたら、 どんな検査が必要ですか？

まずは、血液細胞の状態を詳しく調べます

診察をして全身状態についてお話を伺うとともに、下記の検査を行って血液細胞の状態を詳しく調べます。

● 血液検査

血液細胞(赤血球、白血球、血小板)の数や形態に異常がないかを調べます。ALLでは多くの例で、赤血球や血小板が不足しています。また、がん化した白血病細胞がみられます。



● 骨髄検査

骨の中(腸骨など)に針をさして、骨髄液や骨髄組織を採取し、顕微鏡で調べます。



骨髄検査で白血病細胞が見つかったら、染色体検査や遺伝子検査、抗原検査を行って白血病細胞のタイプや性質をさらに詳しく調べます。

● 染色体検査について

ALLには、特徴的な染色体異常を伴うものと伴わないものがあります。こうした染色体異常の有無は、病気の予後にかかわる重要な要素であり、適切な治療方法を選択する大きな判断材料となります。このため、染色体検査はALLの確定診断に必須の検査として行われています。

4 「フィラデルフィア染色体(Ph)陽性ALL」とは何ですか？

染色体異常を伴った特殊なタイプのALLです

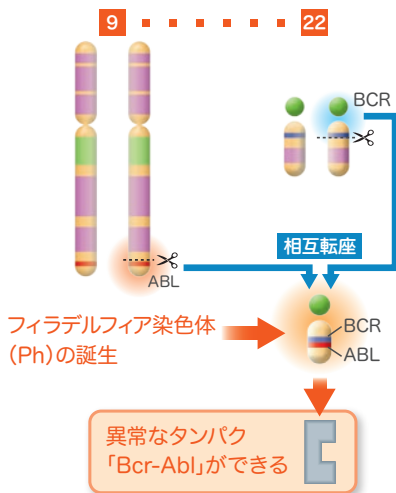
ALLでは、いくつかの特徴的な染色体異常がみられます。このうち、成人のALLの染色体異常として最も多いのがフィラデルフィア染色体(Ph)で、成人ALLの約4人に1人の割合で見られます。このように、Phを持つタイプのALLを、**Ph陽性ALL**※といいます。

Ph陽性ALLの場合は、Phを持たないもの(Ph陰性ALL)に比べて再発しやすく、抗がん剤による化学療法だけでは治療しにくいことが分っています。このため、Ph陽性ALLと診断された場合は、Ph陽性に対応した治療戦略が選択されます。

※他の略号として「Ph⁺」や「Ph1」が用いられることもあります。

異常なタンパクをつくり出すフィラデルフィア染色体

- 染色体とは、遺伝子の束をいい、人の場合は22ペア(44本)と2本の性染色体、計46本があります。このうち、9番目と22番目の染色体が途中から切れ、互いに入れかわってしまったためにできる特殊な染色体を、フィラデルフィア染色体(Ph)と言います。
- フィラデルフィア染色体ができると、異常なタンパク(Bcr-Ablタンパク)がつけられます。この異常なタンパクのはたらきが、Ph陽性ALLの治療を難しくしている大きな要因となっています。



(イメージ図)

⑤ Ph陽性 ALLの治療方法は？

「薬物療法」と「造血幹細胞移植」が柱となります

治療方法や進め方については、個々の患者さんの状況や年齢、希望などを踏まえて選択されます。

薬物療法では、「化学療法」と「グリベック[®]」による併用化学療法が標準的な治療法となっています。また、患者さんの適応条件*が満たされれば、「造血幹細胞移植」が行われます。これらの治療に加えて、治療による副作用の軽減や合併症の対処などを目的とした「支持療法」もあわせて行われます。

■ 薬物療法

化学療法

化学療法剤（抗がん剤など）を投与して白血病細胞を殺し、その増殖を抑える治療法です。主に点滴で投与します。



グリベック[®]（分子標的治療薬）

化学療法剤とは異なるはたらきで白血病細胞の増殖を抑えることが期待されます。内服で治療できます。



■ 造血幹細胞移植

大量の抗がん剤、放射線療法などの強力な治療で白血病細胞を破壊したあと、正常な造血幹細胞を移植して骨髓機能を回復させる治療法です。高い効果が期待できる反面、副作用が強く、からだへの負担が大きい治療です。このため、化学療法を行ったあと、患者さんの適応条件*などを見極めながら選択されます。

*患者さんの年齢、ドナーの有無、からだの状態など



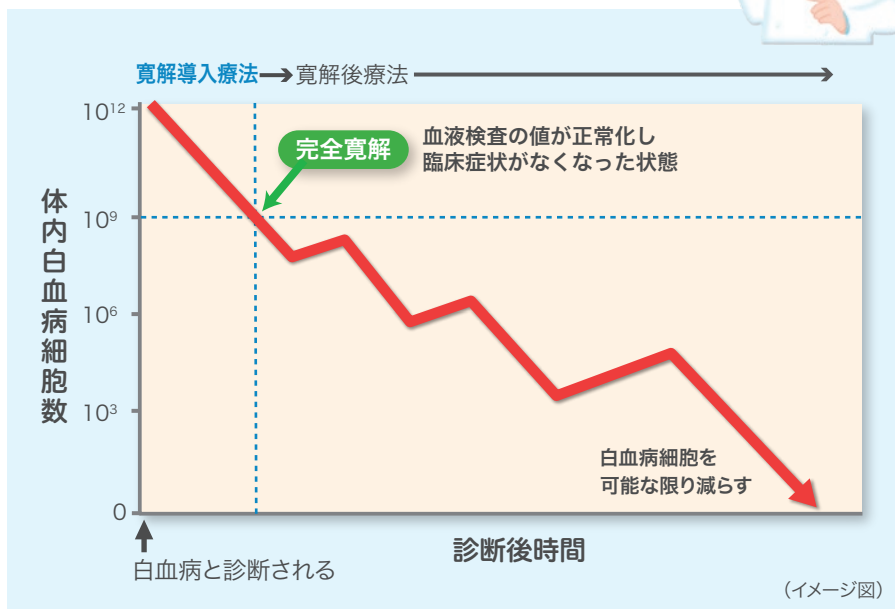
支持療法

- ・感染症対策
- ・出血対策
- ・貧血対策
- ・悪心、嘔吐、消化器症状の緩和 など

急性白血病治療の基本的な考え方

図解ノート

治療後に白血病細胞が残っていると再び増殖してしまいます。
このため、急性白血病の治療では、体内の白血病細胞を
なるべく減らすことを目標に治療を進めることが原則です。



かんかいどうにゅうりょうほう 寛解導入療法とは…

Ph陽性ALLと診断されたとき、患者さんの体内には約1兆個(10^{12} 個)の白血病細胞があると言われています。この白血病細胞を1000分の1以下(顕微鏡ではみつからない状態)にまで減らし、正常な血液細胞をつくれる状態(完全寛解)を目指す治療のことを「寛解導入療法」といいます。

⑥ グリベック®とはどのような薬ですか？

フィラデルフィア染色体(Ph)がつくり出す 異常なタンパクに作用して、白血病細胞の 増殖を抑えるはたらきをする薬です

異常な染色体であるフィラデルフィア染色体(Ph)からは、「Bcr-Ablタンパク」と呼ばれる異常なタンパクがつくられます(8ページ参照)。Bcr-Ablタンパクは、エネルギーを得ることで活動が活発になり、「白血病細胞を増やせ!」という指令を絶え間なく出し続けます。これによって、白血病細胞がどんどんつくられ続けます。

グリベック®は、この異常な「Bcr-Ablタンパク」をターゲットとして作用する薬(分子標的治療薬)です。「白血病細胞を増やせ!」という指令を遮断することで白血病細胞が増殖し難くなります。



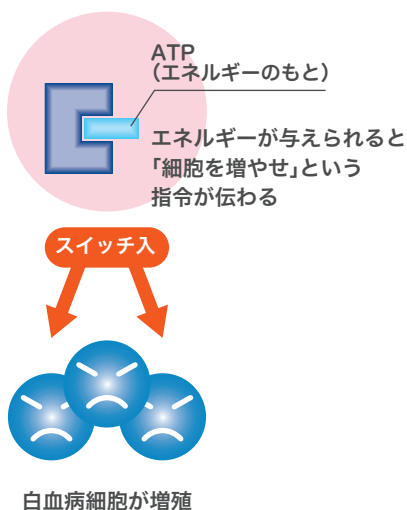
グリベック®の作用とはたらき

図解ノート

グリベック®は白血病細胞を増殖させる Bcr-Abl タンパクに作用して、異常な細胞増殖の指令を遮断するはたらきがあります

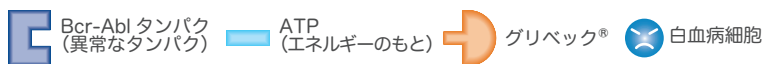
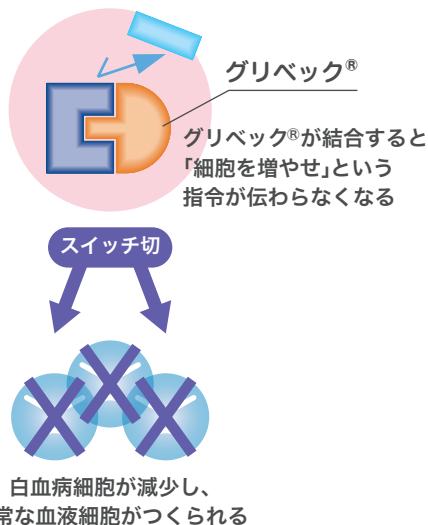
病気の進行

- 異常な「Bcr-Ablタンパク」にエネルギーが与えられると、「白血病細胞を増やせ!」という指令が出て、白血病細胞が増殖します。



グリベック®による治療

- 「Bcr-Abl タンパク」にグリベック®が結合すると、「白血病細胞を増やせ!」という指令が伝わらなくなり、白血病細胞が増殖し難くなります。



(イメージ図)

⑦ Ph 陽性 ALLの治療の進め方は？

体内の白血病細胞をゼロにすることを目標に
次のような治療を行います

第1段階：併用化学療法で「完全寛解」を目指します

最初に、グリベック®と化学療法を組み合わせた「寛解導入療法」を行って、白血病細胞を減らします(10ページ参照)。

完全寛解になると、血液検査の値が正常化し、臨床症状もなくなります。しかし、完全寛解に達しても、体内には白血病細胞が残っているため、ここで治療を止めると高い確率で再発することが分っています。そこで完全寛解に達したら、第2段階の治療(寛解後療法)に進みます。寛解に達しない場合は、同じ治療を何度か繰り返すことがあります。

第2段階：寛解後は「造血幹細胞移植」を積極的に考慮します

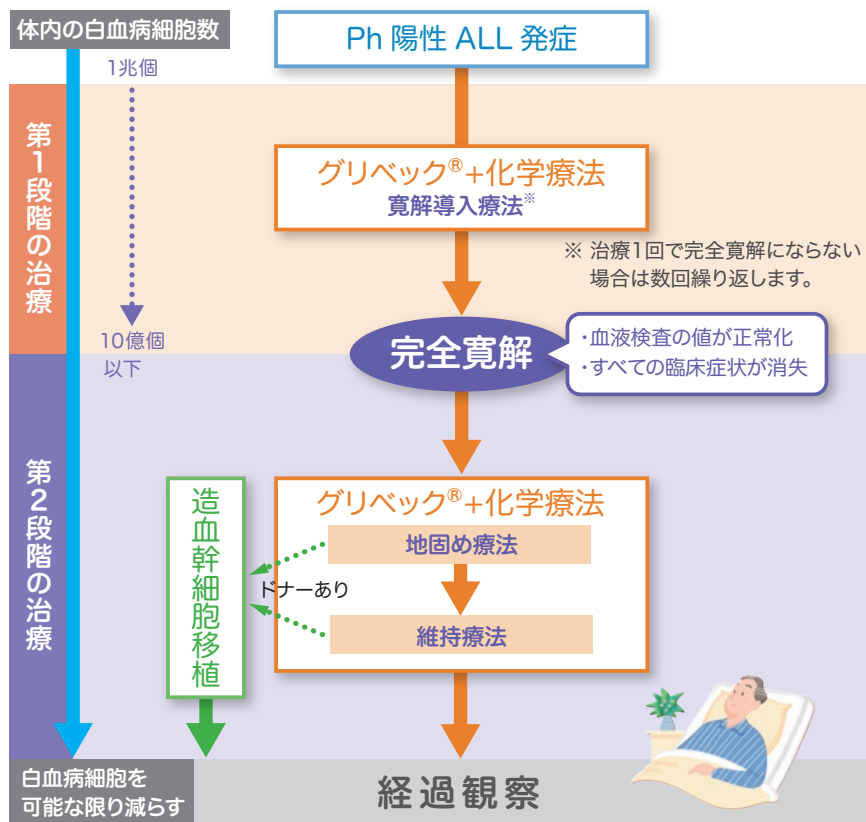
寛解後療法としては、「造血幹細胞移植」が重要な治療法となります。ただし、すべての人が移植の適応となるわけではなく、年齢やドナーがいるといった条件を満たす必要があります。また、移植に関連したリスクも十分考慮する必要があります。

移植が適応とならない患者さんについては、寛解後は寛解状態を維持し再発を防ぐため、強めの化学療法にグリベック®を組み合わせた「^{じがた}地固め療法」を行い、その後もグリベック®を主体とした「維持療法」を続けます。ドナーが得られ、移植を行う場合には、そうした治療を中断して移植へと移行します。



治療の進め方(大まかな流れ)

図解ノート



- Ph陽性ALLの治療戦略としては、早い時期に完全寛解に到達させ、できるだけ良好な状態で造血幹細胞移植に持ち込むことが、もっとも有効と考えられています。
- 治療は数ヵ月～数年を要します。また、治療後も定期的に観察を行い、合併症が起きていないか、再発していないか、などを調べます。

⑧ 治療のスケジュールと進め方は？

治療はプロトコルに基づいて行われます

ALLの治療では、薬の組み合わせ方や投与の仕方などが決められた治療計画がいくつかあります。これを**プロトコル**といいます。

プロトコルによっては、投与する薬の種類が増減したり、しばらく薬を投与せず、からだを休ませる期間があったり、同じ治療を繰り返したりすることがあります。

Ph陽性ALLの患者さんを対象とした「寛解導入療法」の1つの例として、下記に化学療法剤に**グリベック®**を組み合わせる併用化学療法を示します。治療1回で完全寛解にならない場合は数回繰り返します。ただし、患者さんの年齢や病気の経過、副作用の程度などによっては治療法を調整することもあります。

〈寛解導入療法の治療例〉

薬 剤	投与法	スケジュール／(日)									
		1	2	3	…	8	15	21	22	29	………
くすり A	点滴	↓									
くすり B	点滴	↓	↓	↓							
くすり C	静注	↓					↓	↓		↓	
くすり D	経口	→									その後 一週間で漸減
グリベック®	経口	→									

*実際の治療法はプロトコルや患者さんによって異なりますので、詳しくは主治医にご確認ください。



⑨ 併用化学療法で起こりやすい副作用は？

グリベック®と化学療法を併用した場合、さまざまな副作用が現れます

副作用の種類はある程度予測できますので、対策を講じながら治療を進めます。

治療期間	起こりやすい副作用（おおよその目安）	
当日	● 吐き気・嘔吐 ● 発熱・発疹（アレルギー症状）	● 不整脈・めまい など
2日目	【消化器症状】 ● 下痢	【全身の症状】 ● むくみ、体重増加
3日目	● 食欲不振、吐き気・嘔吐、胃の不快感 ● 口内炎	● 筋肉痛・筋肉のけいれん ● 全身のだるさ、貧血・出血
1週目	【皮膚の症状】 ● 皮膚の発疹（皮膚が赤くなる、かゆみ）	【眼の症状】 ● 結膜炎・角膜炎
2週目	● 発熱	● 皮膚の黒ずみ・発疹・かさつき ● 脱毛 ● 神経症状（手足のしびれなど） ● 腎・肝の障害
3週目		● : グリベック®で起こりやすい ● : 化学療法で起こりやすい ● : グリベック®, 化学療法ともに起こりやすい
4週目		

これらの症状が現れたときや、
気になる症状が現れたときは、
主治医や看護師、薬剤師にご相談ください。

ここに示した症状以外の副作用が現れることもあります。

10 グリベック®はどのように服用しますか？

グリベック®は、1日1回、食後に毎日服用します

飲むときは食後にコップ1杯(200cc 程度)の
多めの水、またはぬるま湯と一緒に飲んでください。

グリベック®100mg錠は、通常6錠服用します。
ただし、服用する量を調節する場合がありますので、
必ず主治医に従ってください。



服用上の注意点

- 飲み忘れた場合は、気づいてもすぐに服用せずに、次回の服用時に1回分を飲んでください。絶対に2回分を一度に飲んではいけません。
- 誤って多く飲んだ場合は、医師や看護師、薬剤師に相談してください。
- 医師の指示なしに、自分の判断で飲むのを止めないでください。

11 服用にあたり、 生活上注意することは？

グリベック®を服用するときには、
下記の点に注意してください

- 指示された検査日は必ず守ってください。また、定期的に体重を測り、異常な増加がみられた場合には、医師に連絡してください。
- グレープフルーツジュースを飲むと、この薬の血中濃度が上昇することがありますので、治療中はグレープフルーツジュースを飲まないでください。
- セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む健康食品と一緒に飲むと、この薬の作用が弱くなることがありますので避けてください。
- めまいや眠気、目のかすみが見れることがありますので、高いところでの作業、自動車の運転や危険を伴う機械を操作するときには注意してください。
- 妊娠が可能な場合、この薬を使用しているあいだは避妊するようにしてください。
- 服用をやめた後に、筋肉痛や関節痛に気づいた場合は、医師や看護師、薬剤師に相談してください。



12 グリベック®の副作用を教えてください

グリベック®を服用中は、下記のような副作用が出ることがあります。

治療中は主治医が定期的に検査をし、患者さんの状態を十分チェックしながら慎重に治療を進めていきますので、いつもと違う症状が現れたら遠慮せず、すぐに医師や看護師、薬剤師に相談してください。



よくある副作用

- 嘔気(吐き気)・嘔吐
- 浮腫(むくみ)
- 発熱
- 発疹
- けん怠感
- 下痢、食欲不振
- 好中球減少症
- 貧血
- 筋けいれん
- 血小板減少症
- 白血球減少症

注意すべき副作用

まれに下記の副作用が現れ、[]内に示した副作用の初期症状である可能性があります。このような場合には使用をやめて、すぐに医師の診察を受けてください。

- 貧血症状、発熱、出血傾向[骨髓抑制]
- 頭痛、意識障害、腹痛[脳・硬膜下・消化管などの出血]
- 下血・吐血、腹痛、腹部膨満感[消化管穿孔、腫瘍出血]
- 体重増加、胸痛、呼吸困難[重篤な体液貯留]
- 発熱、から咳、呼吸困難[間質性肺炎、肺線維症]

これらの副作用は、すべてを記載したものではありません。

ほかにも気になる症状が現れた場合は、医師や看護師、薬剤師に相談してください。

13 その他、注意することはありますか？

下記に該当する方は、必ず担当の医師や薬剤師に伝えてください

- 以前に薬を使用して、かゆみ、発疹などアレルギー症状が出たことがある。
- 妊娠または授乳中、妊娠している可能性がある。
- 他の薬などを使っている（お互いに作用を強めたり、弱めたりする可能性もありますので、市販の一般用医薬品や食品も含めて注意してください）。



薬を保管するときは、
下記の点に注意してください

- 湿気や高温、直射日光を避け、子どもの手の届かないところに保管してください。
- 薬が残った場合は、保管しないで破棄してください。破棄については、受け取った薬局に相談してください。



14 入院中の注意点とアドバイス

治療を行っているあいだは、白血球が低下して感染しやすくなりますので、からだを清潔に保ち、うがいや手洗いをこまめに行って感染を防ぐようにしましょう。また、体調がいいときは、無理のない程度にからだを動かして体力の低下を防ぐことも大切です。主治医や看護師などに相談し、できるだけよい状態で治療を続けられるようにしてください。

感染症にかからないようにする

- 手洗い、着替え、うがいなどをこころがけましょう。
- 歯ブラシは柔らかめのものにし、口腔内を清潔に保ちましょう。



食事の工夫とアドバイス

- 十分な水分摂取をこころがけましょう。
- 生ものや消化に悪いものは避けましょう。
- たくさん食べられないときは少しずつ。



体力の維持

- 規則正しい生活をこころがけましょう。
- 無理のない程度にからだを動かして体力の低下を防ぐことも大切です。



脱毛について

化学療法開始から1～3週間後に脱毛が起こる場合があります。気になる場合は、帽子やかつら、スカーフなどを上手に使うといいでしょう。



ご家族の注意点

- 雑菌をうつさないように、お見舞いのときは、手をよく洗いましょう。
- かぜなど感染症の兆候があるときは、うつさないようにお見舞いを控えましょう。
- 差し入れできるものは事前に医療スタッフに確認しましょう。



Ph 陽性急性リンパ性白血病に対する グリベック®の概要

商 品 名

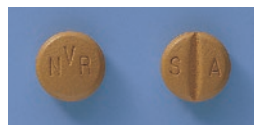
グリベック® 錠 100mg

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～濃い黄赤色の錠剤)



(実寸大)

適 応 症

フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

用法・用量

600mg(6錠)を1日1回服用します。ただし、状況によって、主治医が減量することもあります。

保存方法

- 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。

必ず主治医の指示に従って服用してください。

病医院名：

.....

担当医師：

.....

緊急時の連絡先：

.....