

茨城県グローバル人材育成プログラム 研修報告書

筑波大学附属病院 血液内科 清木祐介

- ・ 研修科：血液内科・造血幹細胞移植部門
- ・ 期間：2018年1月4日～2月5日
- ・ 見学施設：Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center

はじめに：

上記の期間で造血幹細胞移植とその後のフォローアップ，移植片対宿主病 (GVHD) 管理に関して，入院・外来見学を中心に学んだ。

Hershey は Milton S. Hershey がミルクチョコレート製造で大成功を収め，従業員やその家族のため，公共施設や学校，博物館，アミューズメント施設などを建設した街である。その中で設立されたのが Hershey Medical Center である。Pennsylvania 州に安価で売却し，その後の Pennsylvania 州立大学の医学部門を担っている。牧場が多いのどかな田舎町であり，治安も良く，夜間でもそれほど身の危険を感じることはない。近辺の大都市には自動車で 1 時間半の Philadelphia や，3 時間程度の New York がある。

研修動機：同種造血幹細胞移植は治療抵抗性の造血器疾患に対し，根治を目指す唯一の治療法である。同種造血幹細胞移植施行前に完全寛解に至らない急性骨髄性白血病の予後は極めて不良であり，最適な治療法は定まっていない。また，近年分子標的薬を中心とした多数の新規薬剤が報告されているが，日本国内で使用可能な薬剤は限られている。今回，非寛解急性骨髄性白血病に対する造血幹細胞移植の世界的権威の一人である Dr. Mineishi の元，最新の知見を取り入れた造血幹細胞移植について学びたく，研修を希望した。

研修内容：

主に午前中は移植病棟，Infusion room を見学，午後は Dr. Mineishi を中心に様々な医師の外来を見学した。また，HLA Lab, Stem cell Lab の見学や Internal medicine lecture, Donor meeting, New patient meeting, Science meeting, Hematology tumor board conference, Hematology & Oncology meeting にも参加した。

病棟：

米国では Hematopoietic stem cell transplantation 部門が独立していることが多いが、Hershey では Hematology 部門の中に組み込まれていた。病棟は、Hematology/Oncology, Transplantation で 1 floor を占めており、同種造血幹細胞移植は年間 60 例程度施行されている。主な入院患者は自家移植、同種移植患者、急性 GVHD、慢性 GVHD 増悪、終末期患者の一部などである。

回診は Attending doctor 1 人、Clinical Fellow 1 人、Nurse practitioner (NP) 1 人、Physician assistant (PA) 2 人、薬剤師 1 人、病室担当の Nurse 1 人で行われていた。病棟の血液検査・内服薬処方・点滴のオーダー、骨髄穿刺、骨髄生検、画像検査オーダー、他科へのコンサルテーションなども主に NP、PA が行っており、医師は治療方針の決定を担っている。抗がん剤のオーダーなどはできないものの、NP、PA に与えられている権限は日本におけるレジデントとほぼ同様のよう感じられ、衝撃的であった。

患者の入院期間は、同種造血幹細胞移植では day-1 から day17 程度、自己末梢血幹細胞移植は入院でも外来でも施行可能とのことで、日本と比較するとかなり短期間である（日本では同種移植では早くても 2 ヶ月程度入院、自己末梢血幹細胞移植は 3-4 週間程度）。その分、退院直後の患者は Infusion room に連日来院し、採血、点滴で免疫抑制剤の調整、電解質補正などを行いながら徐々に来院間隔を広げていく。この細かい調整については主に PA が行っている。

外来診療：

外来患者数は医師 1 人あたり 1 時間に 2-3 名程度であり、16 室程ある診察室に待機している患者のところへ医師が訪室し診察する。日本と比較すると患者 1 人あたりにかける診察時間はかなり長い。日本ではあまりいない血液内科医の開業医と連携をとり、免疫抑制剤の調整や移植後維持療法として Azacitidine などの抗がん剤治療を開業医に依頼することが可能である。

また、後述するが日本では認可されていない薬剤が数多く使用されており印象的であった。

造血幹細胞移植：

年齢設定は上限 75 歳が目安（筑波大学附属病院では近年 65 歳より 70 歳に変更）

である。Hershey medical center ではドナー選択時に日本で多い臍帯血はほとんど用いられず、HLA 半合致移植を含めた血縁、非血縁の骨髄、末梢血幹細胞移植が主に行われている。前処置は外来主治医が主に決定しそれに対し conference で議論し、最終決定される。在住期間中では多くが Fludarabine +Busulfan (3.2mg/kg)×2-4days+放射線全身照射(TBI) 200cGy が用いられていた。年齢などにより Busulfan の投与量が決定されており、いわゆる骨髄破壊的前処置の代表的レジメンである Cyclophosphamide(Cy)+TBI 12Gy, Cy+Busulfan などは用いられていなかった。移植前処置を骨髄破壊的前処置とせず非再発死亡率を減少させる分、(移植前非寛解での移植時では特に)再発リスクを軽減するための移植後 maintenance が重視(特に分子標的薬の選択肢が多い米国では有用な薬剤の選択肢が豊富)されている。FLT3 変異陽性急性骨髄性白血病に対する Midostaurin, Gilteritinib, Sorafenib, 慢性リンパ性白血病に対する Ibrutinib, 骨髄異形成症候群に対する Azacytidine, Decitabine など、日本では認可されていない薬剤も多く含まれる。

また、HLA が full match でない場合の移植では、GVHD 予防のための移植後 Cy を用いることで GVHD による死亡率はかなり減少してきているという。GVHD に対する治療選択肢として Infliximab, Sirolimus, Ibrutinib, Rituximab, Ruxolitinib, Extracorporeal photopheresis (GVHD に対し日本では全て保険適応外)などがあり、選択肢の豊富さに驚かされた。その他抗真菌薬、抗ウイルス薬も含め、日本では使用できない多くの薬剤があり、遅れをとっていると言わざるを得ない。これらの具体的な使用方法や有害事象などについても非常に参考になった。

課題：

Medical drug lag は改善してきているとは言われるものの、米国と比較し各種予防薬・治療薬の選択肢が乏しいことは明らかであった。韓国や中国と比較しても遅いと言われており、GVHD 治療などにおいても、日本では別疾患、病名で認可されている薬剤があるものの、それらを使用できないという歯痒さも時に経験する。

個人として、Clinical fellow とも話をする機会があり、知識量の差というのはそれほど感じなかったものの、私の英語でのディベート力の乏しさを痛感した。米国で臨床医、attending として生計を立てるには英語で議論を交わすこと

ができることが最低限だが、過去の報告書の内容と同様、非常に高い壁である。米国で臨床医として活躍を希望するのであれば、若い時期からの相当な意気込み、努力が必要であることを強く感じた。

最後に：

秋山先生をはじめとした国際医療センターのスタッフの皆様方、病棟を守ってくださった先生方、多忙な体制の中でこのような貴重な機会を与えてくださった千葉先生をはじめとした上級医の先生方にこの場を借りて心より感謝申し上げます。ありがとうございました。今回の経験を活かし今後の臨床・研究に精進してまいります。



左より清木，外来NsのMs. Shiella，公私ともにお世話になったDr. Mineishi