

②⑩当科で行っているビダーザ®治療について

1) ビダーザ®の適応について

ビダーザ®は有効成分をアザシチジン（AZA）と呼びます。上で述べましたように、芽球の増えるタイプの骨髄異形成症候群（MDS）は放置すると、急性白血病に移行する可能性が高く、治療する必要があります。若く、造血幹細胞移植に耐えられる患者様では、移植が第一選択となりますが、高齢者では専らビダーザ®が第一選択となるのです。

2) ビダーザ®の目的

まず断っておかねばなりません、AZAの目的は「病気を治すこと」ではありません。

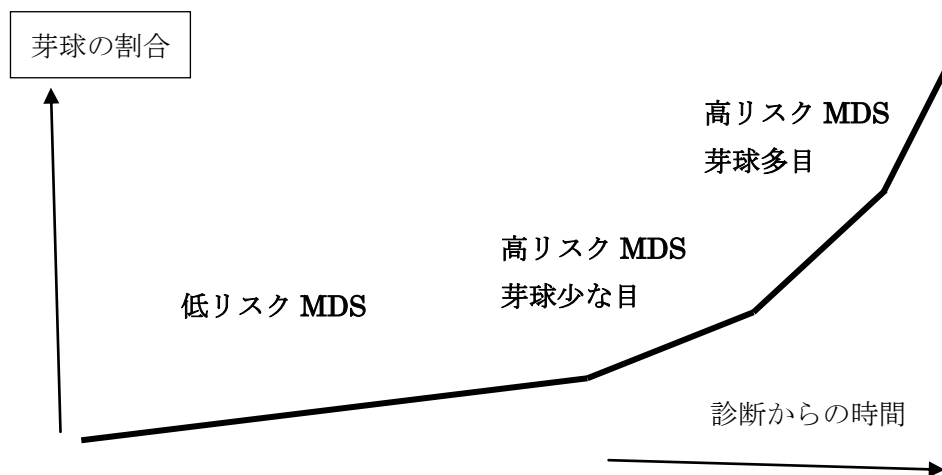
我々の考えるAZAの目的は

- (1) 急性白血病化を遅らせる
- (2) できる限り元気に治療して頂く

と考えております。

まず、(1)の急性白血病化を遅らせる目的についてお話いたします。

MDSから白血病への移行を、急性白血病化への坂道を上ることに例えます。患者様は、MDS発症時に坂道の下の方におりますが、年余をかけて坂道を上り、いつしか白血病へとたどり着きます。



MDS 患者様は、始めは緩やかな坂道を上ります。大抵の患者様は緩やかな坂のまま天寿を全うしますが、20-30%の患者様では、遺伝子異常の蓄積などによって坂道が急になり芽球が増えて参ります。ここで放置すると芽球はさらに増加し、骨髄中の芽球が20%を超えると白血病化となります。

いったん芽球が増えてくると、多くの場合、比較的短期間に芽球の増加が見られ（坂道が急になり）、急性白血病化に至ります。芽球が5-10%の場合（RAEB1、ラエブ1）は、まだ

芽球の勢いが強くないことが多いと考えられますが、芽球が10-20% (RAEB2、ラエブ2) では、やや勢いが強いと予想されます。走っている車にブレーキをかける場面を想像した時に、ゆっくり走っている車にブレーキをかけることは容易ですが、国道にて60kmくらいで走っている車を止めるのは少しエネルギーと時間が必要です。さらに高速道路で時速100kmを走っている車では、強いエネルギーと時間が必要です。癌細胞の増殖を止めるのも同じようなことが言えるのではないかと思います。増殖の勢いが弱い状態で治療すると、薬剤の量も投与期間も比較的少なく済む可能性があるのに対して、思いっきり増えている癌細胞にブレーキをかけるのには、抗がん剤も大量に長期間投与しないとイケないと考えられます (ただし、この考えは、AZA治療では証明されていませんので、検証しないとイケません)。AZAの投与量と投与期間は決まっていますので、同じ量で治療するならば、効くであろう時期に投与する必要があると考えます。

我々が考えるAZA単独治療の最適な投与時期は、骨髄芽球5~10%のRAEB1の時期です。染色体異常との関連もあると思っており、複雑型染色体異常を有する例では効果が乏しいと考えられ、強くはお勧めできないと考えています。

3) ビダーザ®の投与方法、投与スケジュール

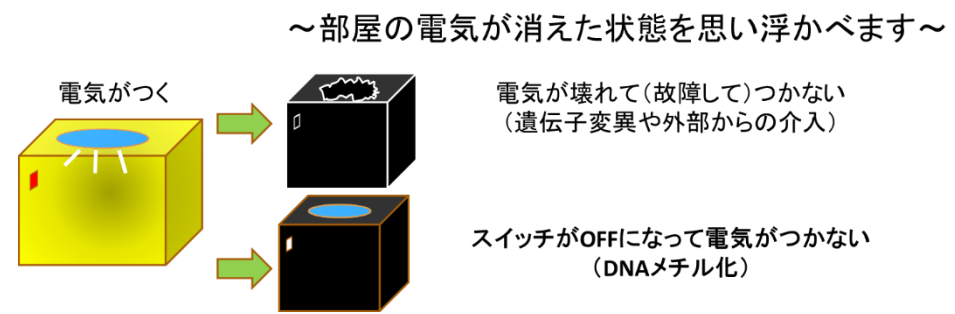
AZAの投与方法、投与スケジュールについては、まだ定まった方法がありません。一般的には体重あたり75mgを皮下注射もしくは点滴にて7日間連続投与いたします。AZAは外来で行われることが多く、その場合週末にかかりますので、月曜日から金曜日までの5日間投与方法や月曜から金曜投与し、土日は休んで、翌週の月火曜に埋め合わせする (5-2-2療法) 方法が報告されております。海外の報告ですが、現時点で7日間投与、5日間投与、5-2-2投与間で有効率に差異は認められておらず、どの方法をとっても構わないと言われております。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
当院	○	○	○	○	○	○	○		
5日投与	○	○	○	○	○				
5-2-2	○	○	○	○	○			○	○

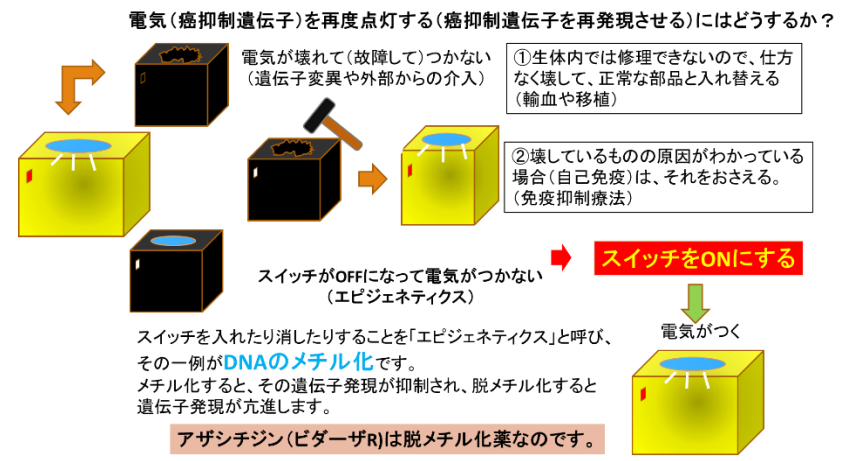
4) そもそもビダーザ®はどのようにして効くの？

AZAは「メチル化阻害剤」とも呼ばれます。メチル化とは何でしょうか？話は少しおいておきます。そもそも遺伝子というのは身体を構成しているタンパク質の設計図のことで、ヒトで約は2万種類存在が確認されています。これはDNAという遺伝情報が詰め込まれている場所に埋め込まれております。身体の場合 (肝臓や腎臓など臓器によって異なる)、年齢、環境などによって必要な遺伝子がDNAから適宜読み取られることによって、適材適所に必要であるタンパク質がつくられるのです。遺伝子の発現は厳密に制御されているのですが、この歯車が狂うと身体の細胞は癌化の方向に向かいます。例えば、細胞が増えるのに必要

な遺伝子が過剰に働いてしまうと、その細胞は無尽蔵に増え続けようとし、これを腫瘍とよびます。さて、話を戻しますと、メチル化とは、DNAのメチル化のことを指します。DNAがメチル化されると、まるで部屋の明かりのスイッチを消した科のように、遺伝子が発現しなくなり、目的タンパク質が造られなくなるのです。



事実MDSでは、発癌を抑えてくれている遺伝子がDNAのメチル化によって抑えられているという事実があります。そしてAZAはメチル化を阻害することによって、抑えられている遺伝子の発現を回復させてくれるのです。あまり深く知る必要はないと思われる方は「MDSの癌細胞を殺す特殊な薬」と覚えて頂ければよいと思います。



実際には、このメチル化阻害作用以外にも、RNA結合によるタンパク質合成阻害作用や、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害作用など、癌細胞に直接作用して傷害してしまう機序も報告されており、まだまだ未開拓な部分の多い、謎を秘めた薬剤です。

5) ビダーザ®の治療成績は？

現在最も信頼できるAZAのデータとして、ヨーロッパの試験で、ビダーザは従来の抗がん剤治療と比較して9か月間生存期間を延長させた(15か月 vs 24か月)という報告があります。これは効いた患者様も効いていない患者様も併せてのデータですので、効いた方だけを集めるともう少しよくなるのではないかと期待しています。急性白血病化を遅らせるためには、白血病細胞の勢いを抑えないといけません。

当科では、9か月生存期間を延長させるためにというよりは、AZAの効果を最大限に発揮

できる患者様に、最大限の効果を発揮させたいと願います。当科で経験したAZA単独治療の解析では、最初の3-4コースの治療で半数以上の患者様で白血病細胞の割合が減少しました。当院においてAZAで治療したMDS患者様において、骨髄内の白血病細胞が5-10%の患者様でよく効いている印象があり、10%を超えてしまうと効果がやや悪くなる傾向がありますので、病期の勢いがついていない状態（芽球5-10%）での治療を推奨しております。当院でのビダーザ治療は、まず1コース目は入院で行い、その後は、相談の上、外来加療と入院加療を選択していただいております。観音寺や三豊市、四国中央市からお越しの患者様では、三豊総合病院と連携して、治療にあたっています。

AZA単独で白血病細胞が減少しない患者様でも、スタラシド[®]（SPAC）とラステット[®]（VP16）という内服抗がん剤を併用することによって完全寛解に導入できた例も経験しました。また白血病細胞を抑えるだけでなく、特にハイドレア[®]（HU）という抗がん剤を併用することで、巨大な脾腫を縮小させる効果も複数例で確認しております。このようにAZAを軸とした治療によって白血病細胞の勢いを抑え、できる限り急性白血病化を遅らせる治療法を開発すべく精進しております。

6) ビダーザ[®]治療を元気に受けて頂くために

いくら長く生存できたとしても、寝たきりになったり、ずっと入院しているよりは、自宅で元気に過ごして頂いた方が、患者様の満足が得られるのではないかと考え、当科ではより質の高い生活（QOL）を目指しています。ビダーザ治療では、一部の患者様で血球が上昇し、輸血が不要になります。ビダーザ治療を行い、白血病細胞の勢いが減弱しても、血液が増えてこない患者様はおられます。この場合、骨髄内の白血病細胞がしっかりと減少しているのを確認したうえで、G-CSF製剤を積極的に使用して感染症の防止に努めています。現時点では、G-CSF製剤を投与している方で急性白血病化した患者様はおられませんので、安全に投与できていると考えています。