

沖縄県における血液外来診療の課題と実践的解決策

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科） 森近 一穂
 横田 雄太郎、上間 道仁、宮城 翔、宮城 理子、北村 紗希子、益崎 裕章

【要旨】
 —専門医不足の沖縄で地域の診療所が担う役割—
 沖縄県では人口当たりの血液内科専門医が全国平均の1/3以下である一方、高齢化に伴い、血液疾患は増加している。悪性リンパ腫や骨髄異形成症候群、免疫性血小板減少症、造血幹細胞移植後フォローなど専門性の高い疾患は地域の診療所では診断の難しさや新規治療の高度化への不安から敬遠され、紹介の遅れや血液診療病院に軽症例が集中する問題が生じている。こうした背景を踏まえ、琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）は地域の診療所の先生方が押さえるべき要点と相談基準を整理した診療マニュアルを作成し、啓発活動を展開している。シンプルで実践的な判断基準を共有することで、かかりつけの先生方が安心感を持ちながら血液内科医と連携でき、血液専門医不足の沖縄における診療体制を地域全体で支える体制の構築を期待したい。

【1. 沖縄県の血液診療の現状と課題】

沖縄県は人口当たりの血液内科専門医が少なく、2025年度の実働血液内科専門医の数は14名である。日本専門医機構の資料によると2024年度に登録されている血液内科専門医は全国で4,574名であり、人口10万人あたり約3.0人となる。一方、沖縄県ではわずか約0.9人とどまり、血液診療体制の逼迫が顕著であることが理解できる¹⁾。

沖縄県では高齢化の背景から血液疾患の患者数は年々増加しており²⁾、急性白血病や悪性リンパ腫など専門性の高い症例が地域に広く存在する。さらに、造血幹細胞移植、二重特異抗体療法、CAR-T細胞療法などの新規治療が急速に普及し始めており、病状が安定している症例であっても、かかりつけの先生方には「専門外」と感じられやすい。その結果、紹介の遅れや軽症例の基幹病院集中が生じ、地域診療所が紹介

したい時に血液内科側が受け入れられない状況が発生している。地域診療所と血液内科医の連携強化が喫緊の課題である。

【2. 地域の診療所の先生方が血液疾患診療を敬遠しがちな理由】

このような構図が完成された背景には、

- ①血液疾患は症状が非特異的であり、かかりつけの先生方は診断に不安を感じやすい。
- ②治療薬が急速に高度化した分野であり、副作用管理への不安が大きい。
- ③“再発の見逃し”への心理的負担がある。
- ④寛解後や造血幹細胞移植後・CAR-T細胞療法後の基本的な知識・情報が不足している。

などの現状が挙げられ、血液疾患が敬遠されやすいのは当然の感覚であり、構造的な問題を含んでいる。

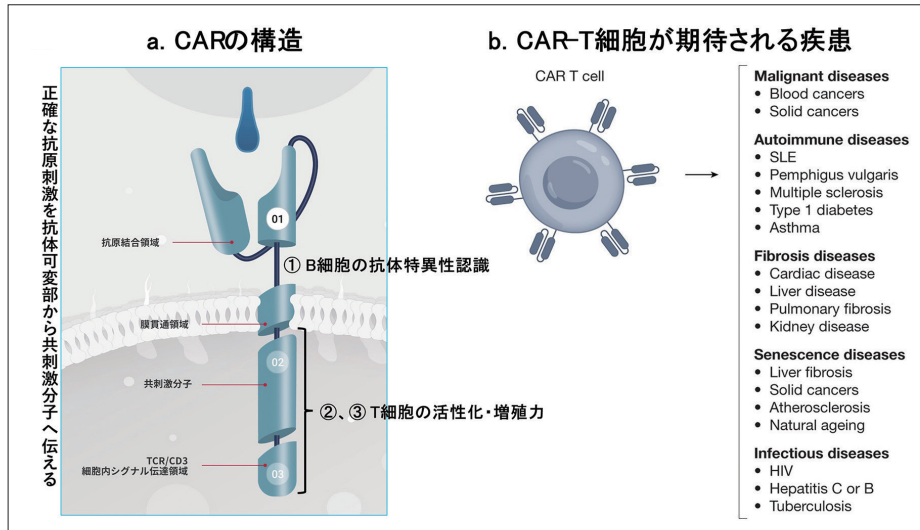


図 1

【3. CAR-T 細胞療法の原理と治療成績】

CAR-T 細胞療法は、患者自身の T 細胞を遺伝子工学的に改変して腫瘍細胞を特異的に認識・破壊させる「生きた治療薬」である。CAR (キメラ抗原受容体) は、細胞外の抗原認識ドメイン (通常は抗体由来の一本鎖可変領域) と、細胞内の T 細胞活性化シグナル伝達ドメイン (CD3 ζ 鎖) および共刺激ドメイン (CD28 または 4-1BB など) を組み合わせた合成受容体であり、CAR-T 細胞の最も重要な構造である (図 1a)^{3~5)}。CAR は MHC (主要組織適合遺伝子複合体) 非依存的に腫瘍細胞表面の抗原を直接認識できる⁶⁾。

製造プロセスは、白血球アフェレーシスで採取した T 細胞を製造工場へ送る。その後、ウイルスベクター (レトロウイルスまたはレンチウイルス) を用いて CAR 遺伝子を導入し、数週間培養する。数百万個に増殖した CAR-T 細胞は液体窒素による凍結下で治療施設へ運搬される。患者はシクロホスファミドとフルダラビンの化学療法を受け、CAR-T 細胞が居着きやすいよう前処置を施された後、CAR-T 細胞を点滴投与する^{7,8)}。

患者体内に戻された CAR-T 細胞は、腫瘍細胞を認識するとパーフォリン・グランザイム経路や Fas/FasL 経路を介して腫瘍細胞を直接破壊する。その過程で大量のサイトカインを放出

し、周囲の免疫細胞の活性化と CAR-T 細胞自身もさらに増殖する。一部は記憶細胞として残存し年単位の腫瘍監視機能を発揮する⁹⁾。現在は血液悪性疾患にのみ適応があるが、抗体可変部を調節して target を変更可能である。固形がんや自己免疫疾患の臨床試験において次々と高い効果が証明されており、近未来の保険収載が期待される (図 1b)¹⁰⁾。

2026 年 3 月現在、我が国では 4 種類の CAR-T 製品が承認されている。このうち 3 製剤が使用できるのは、琉球大学第二内科を含めて九州・沖縄地方では 4 施設しかない。主に CD19 標的 (B 細胞性悪性腫瘍) や BCMA 標的 (多発性骨髄腫) が臨床使用されており^{6,7)}、既存の標準的化学療法の治療成績に比べて大きな治療効果が期待でき、かつ 1 回の入院で治療を完結できることが大きな強みである (図 2、3)^{11,12)}。

【4. 血液疾患の診療で押さえるべき

“最低限のポイント”

極めて予後不良なイメージがあった血液疾患であるが、こうした最新治療によって寛解を達成し、社会復帰を果たす患者が増えた。慢性骨髄性白血病は、2000 年にイマチニブが登場して以降、10 年生存率が 95% を超え健常人とほぼ同等の生命予後が得られるまでになった¹³⁾。悪性リンパ腫では R-CHOP 療法によって 5 年

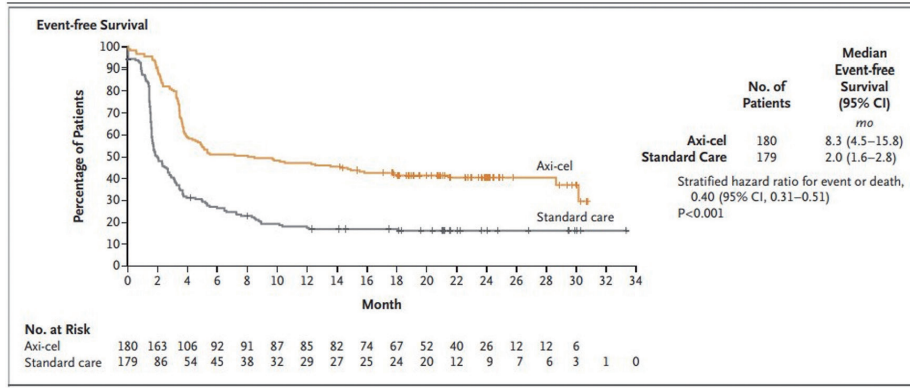


図2 再発難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における CAR-T 細胞の成績

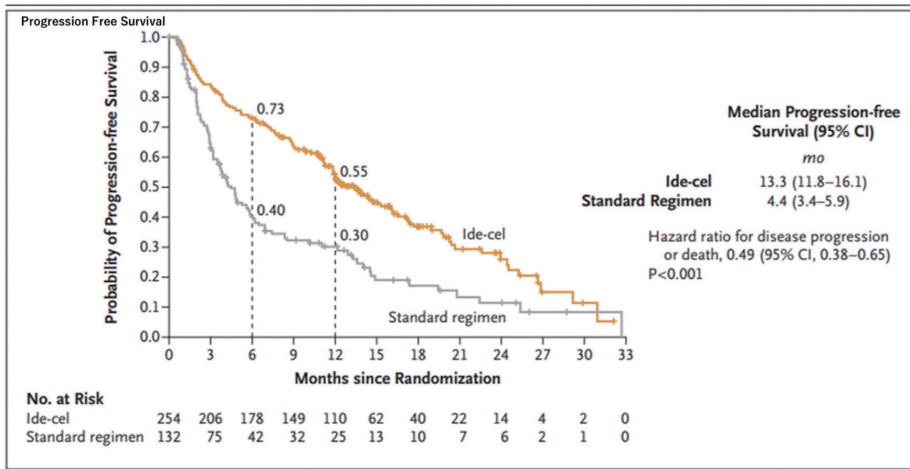


図3 再発難治性多発性骨髄腫における CAR-T 細胞の成績

生存率が大きく改善し、CAR-T 細胞療法をはじめとする新規治療によって従来は救命が困難であった再発・難治例でさえ5年生存率が70%に改善した¹⁴⁾。こうした治療成績の向上により、患者が長期に生活する時代に変化し、地域診療所によるフォローアップの重要性が年々高まっている。血液内科医はこういった症例を長期的に継続診療するのではなく、新規発症例や難治例の治療に注力する方が望ましい。ただし、この診療循環を円滑に機能させるためには体制整備が不可欠であり、例えば緊急時の相談体制の構築やダブル主治医制の導入による専門的な支援体制の確立などが必須である(図4)。我々はこの構造的な問題を少しでも解決に導くために、血液疾患診療マニュアルを作成した。琉球大学第二内科のホームページに掲載し、沖縄県医師会のホームページにも同様に掲示予定である。ここではその一例を紹介する。

◎急性白血病

- ・白血球数の極端な増加か低下に加え、貧血と血小板数低下があれば最も疑う。可能なら白血球分画を確認すべきである。
- ・マニュアルに掲載している「緊急時対応」の項目を参照し、該当の病院へ連絡を。

◎悪性リンパ腫 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・濾胞性リンパ腫・ホジキンリンパ腫など)

- ・B 症状 (37.5 度以上の発熱・寝具を換えるほどの寝汗・半年で 10% 以上の原因不明の体重減少)、リンパ節腫大の有無、LDH・sIL-2R 値の上昇を確認。
- ・発熱を呈する症例では感染症除外を優先する。悪性リンパ腫は殆どがある程度待機できるので数日で判断しない。

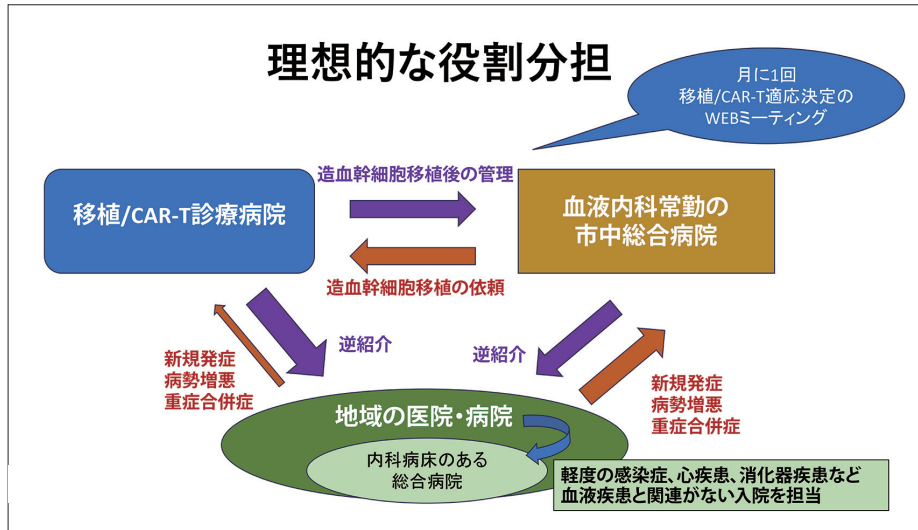


図4 理想的な役割分担

◎骨髄異形成症候群・再生不良性貧血

- ・ CBC・白血球分画・網赤血球数の推移が重要である。
- ・ 発熱持続や好中球 500/ μ L 未満の場合は当日中に該当病院への連絡を。

◎多発性骨髄腫

- ・ TP/Alb 乖離、免疫グロブリンの偏り（正常グロブリンは産生抑制のため低下する）。
- ・ M 蛋白血症の有無を確認する。
- ・ 貧血や腎障害、原因不明の骨折の有無を確認する。

◎免疫性血小板減少症

- ・ 出血傾向の有無、血小板数 3 万/ μ L 未満までは緊急ではない。
- ・ 薬剤性の除外（PPI など処方頻度の高い薬剤でも起こり得る）、ピロリ菌感染の確認。

◎造血幹細胞移植後・CAR-T 細胞療法後

- ・ 造血幹細胞移植後 移植変態宿主病（GVHD）は皮膚・消化管に起きやすい。
- ・ 造血幹細胞移植後 GVHD は移植後数年経過しても新規発症する可能性があるため、常に鑑別を。
- ・ 年 1～2 回の胸部 X 線・心エコー・呼吸機能検査が出来れば尚良い。

- ・ CAR-T 細胞療法後の寛解症例の診察は、健康人と同様に対応を。

マニュアルでは「少なくともこれだけ押さえれば大きな見逃しは防げる」というポイントを短い文章で纏めており、先生方の多忙な業務時にも読みやすいように工夫した。詳しくは下記の URL をご参照いただきたい。

血液外来診療マニュアル
<https://www.ryudai2nai.com/hematology/>

【5. 地域の診療所が担うべき役割と、

血液内科への相談タイミング】

“初期評価”と“再発徴候の拾い上げ”は地域診療所でも十分に対応可能である。血液内科医が求めているのは「早すぎず遅すぎない紹介」である。本マニュアルでは疾患ごとの相談基準を明確化し、地域診療所の判断負担を軽減することに重きを置いた。たとえば、地域連携室を通じた外来予約体制の整備や緊急疾患に対する紹介ルートの明確化を図った。これにより、地域診療所の実務的・心理的負担を軽減して診療の流れを円滑化することを目指す。

血液内科医不足の沖縄県では、地域診療所と基幹病院が互いに役割を補完し合うことが重要



である。本マニュアルによって、以下の事項を目指す。

- ・シンプルで実践的なフォロー基準の共有化
- ・紹介基準の明確化とスムーズでクリアな紹介を実現
- ・メール窓口の整備（琉球大学第二内科に設立予定）による気軽な相談体制の整備
- ・かかりつけの先生方が“すべてを診る必要はない”という安心感の提供

これらの取り組みにより、血液診療を「怖い領域」から「診れる領域」へと変えていくことができるはずである。

【6. まとめ：血液診療を

“怖くない領域” にするために】

血液疾患は専門性が高い一方、地域医療における初期評価と継続フォローを果たす役割は極めて大きい。地域医療の支えなしには新規症例の受け入れを維持することは困難である。血液内科専門医が不足している現状こそ、地域診療所と血液内科医が協働して診療の質を支える体制の構築が求められる。本マニュアルが地域診療所に対し「すべてを診る必要は無いという安心感」を提供しながら血液診療への参画を後押しする一助となり、ひいては患者さんにとってより良い医療につながることを期待する。

【参考文献】

- 1) 日本専門医制度概報【令和6年（2024年）度版】. https://jmsb.or.jp/wp-content/uploads/2025/04/gaiho_2024.pdf
- 2) 第3次けんこう沖縄21. <http://www.kenko-okinawa21.jp/090-docs/2024041000018/>
- 3) Gross G, Gorochoy G, Waks T, Eshhar Z. Generation of effector T cells expressing chimeric T cell receptor with antibody type-specificity. *Transplant Proc.* 1989;21(1):127-30.
- 4) Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Rivière I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor. *Nat Biotechnol.* 2002;20(1):70-5.
- 5) Imai C, Mihara K, Andreansky M, Nicholson CI, Pui CH, Geiger TL, Campana D. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2004;18(4):676-84.
- 6) Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer: A Translational Science Review. *JAMA.* 2024;332(22):1924-35.

- 7) Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, Ky B, Leja MJ, Lenihan DJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Cancer and Heart: JACC Council Perspectives. et al. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(25):3153-63.
- 8) Vandghanooni S, Eskandani M, Sanaat Z, Omidi Y. Recent Advances in the Production, Reprogramming, and Application of CAR-T Cells for Treating Hematological Malignancies. *Life Sciences.* 2022;309:121016.
- 9) Benmebarek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(6):E1283.
- 10) Baker DJ, Arany Z, Baur JA, Epstein JA, June CH. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug. *Nature.* 2023;619:707-15.
- 11) Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640-54.
- 12) Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, Patel K, Cavo M, Nooka AK, et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023;388(11):1002-14.
- 13) Russo D, Malagola M, Polverelli N, Farina M, Re F, Bernardi S. Twenty years of evolution of CML therapy: how the treatment goal is moving from disease to patient. *Ther Adv Hematol.* 2023;14:20406207231216077.
- 14) Pulte D, Jansen L, Brenner H. Changes in long term survival after diagnosis with common hematologic malignancies in the early 21st century. *Blood Cancer J.* 2020;10(5):56.

問題

次の設問1～5に対して、○か×でお答え下さい。

- 問1. 慢性骨髄性白血病や悪性リンパ腫の寛解例は、殆ど健常人として対応可能である。
- 問2. 沖縄県における人口10万人あたりの血液内科専門医数は全国の半分しかない。
- 問3. 血液疾患の緊急症例を診たとき、患者や診療所の住所によって相談先の総合病院を分けている。
- 問4. 好中球 500/μL以上の発熱は通常待機的に対応できることが多い。
- 問5. 新たに作成された血液診療マニュアルは琉球大学第二内科のホームページに掲載されている。

CORRECT
ANSWER!

3月号 (Vol.62)
の正解

関節リウマチ診療の進歩と課題

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 関節リウマチは関節症状が主であり、生命予後は良好である。
- 問 2. 血清反応陰性関節リウマチは、発症しても予後良好である。
- 問 3. ステロイド薬はリウマチ治療の主体である。
- 問 4. 治療薬の進歩により、寛解達成率は 5 割を超える。
- 問 5. 治療困難 RA (D2T RA) では JAK 阻害薬の治療効果が高い。

解説

- 問 1. RA は全身疾患であり、肺、腎などの合併症もきたして予後不良である。
- 問 2. 血清反応陽性関節リウマチと同様に関節破壊の可能性が高い。
- 問 3. 抗炎症作用 / 鎮痛作用は強いが、関節破壊の抑制効果は乏しい。
- 問 4. 寛解 55%、低疾患活動性 20% を達成している。
- 問 5. ただし、2 剤目までで使用の方が効果は高い。

正解 1. × 2. × 3. × 4. ○ 5. ○

