がん県民公開セミナー

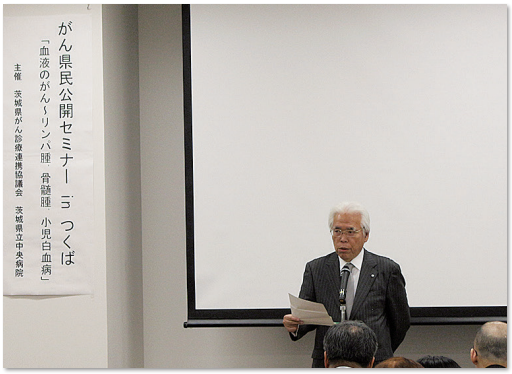
inつくば

日時：平成29年10月28日（土）
13：30～16：00
場所：筑波メディカルセンター
ＴＭＣホール

プ　ロ　グ　ラ　ム

13：30　開　会

13：30～13：35　あいさつ
茨城県がん診療連携協議会会長
茨城県立中央病院
病院長　吉川　裕之



協議会会長　吉川先生あいさつ

13：35～16：00　講　演

講演１（13:35 ～ 14:20）

司　会　　筑波大学 医学医療系 准教授
茨城県立中央病院 輸血細胞治療部長
大越　靖 先生

テーマ　「悪性リンパ腫」
講　師　　筑波記念病院 副院長 血液内科診療部長
佐藤　祐二 先生

講演２（14:20 ～ 15:05）

司　会　　茨城県立中央病院 血液内科部長 臨床検査部長
堀　光雄 先生

テーマ　「多発性骨髄腫」
講　師　　土浦協同病院 血液内科部長
鴨下　昌晴 先生

会場の様子

休　憩（15:05 ～ 15:15）

講演３（15:15 ～ 16:00）

司　会　　筑波大学 医学医療系 教授
茨城県立中央病院 副院長兼化学療法センター長
小島　寛 先生

テーマ　「小児の白血病」
講　師　　筑波大学 医学医療系 准教授
福島　敬 先生

16：00　閉　　会

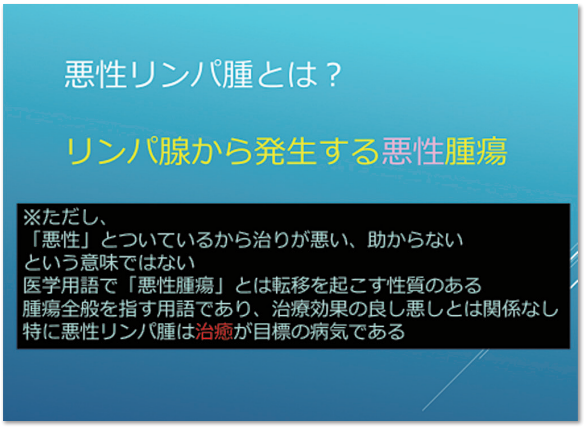
【講演１】

「悪性リンパ腫」

筑波記念病院　副院長　血液内科診療部長
佐藤　祐二 先生

司会　筑波大学　医学医療系　准教授
茨城県立中央病院　輸血細胞治療部長
大越　靖　先生

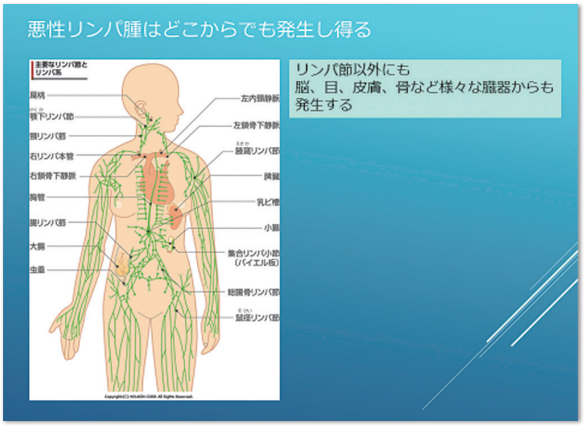
よろしくお願いします。私の担当は悪性リンパ腫ということでお話をさせていただきます。



スライド１

【スライド１】

まず、悪性リンパ腫とは、というところから入りますが、簡単に言えばリンパ腺から発生する悪性腫瘍ということになります。ただ、いつも患者さんにご説明しているんですが、悪性とついていると治らないんじゃないか、すごく悪いんじゃないか、治療が効かないのではないかという印象があるかと思いますが、これは別にそういう意味ではなくて、医学用語で悪性とついた場合、基本的に、転移を起こすものは悪性腫瘍と呼んでおりますので、病気のよしあし、治りのよしあしとは全然関係がありません。特に、悪性リンパ腫という病気は、一部の病気を除いて治すというのが目標になる病気であるので、わざわざ悪性とつけなくてもいいと常に思っております。だから希望を持って治療して、治すことを目標にできるということを最初に強調させていただきます。



スライド２

【スライド２】

悪性リンパ腫はリンパ腺から出るということなんです。リンパ腺というのは、扁桃腺もリンパ組織に入っていまして、あと、首とか、脇の下とか、脚のつけ根には外から触れるんですが、それ以外にも胸の中とかおなかの中にもいろいろあるので、体中どこからでも出てきます。それ以外にも、脳とか、目、皮膚、骨、ほかの臓器からも出てくるので、リンパ腫の出るところ、かまわず出てくるという病気であります。

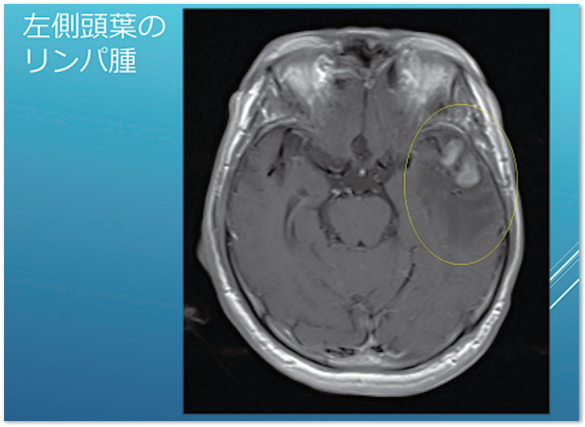
（スライド省略）

一例ですけれども、これはあごの下のリンパ腺が腫れてこのようになっています。こちらは皮膚の悪性リンパ腫です。

スライド３

【スライド３】

次、これは骨で、黒いところは骨が溶けている部分、ここへリンパ腫が出ています。ここは折れそうな状況です。

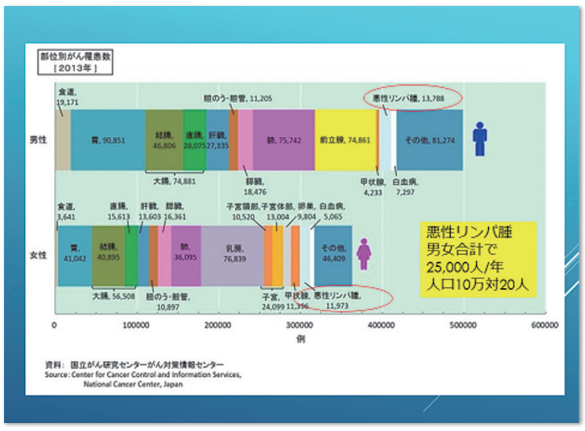


スライド４

【スライド４】

これは脳のリンパ腫で、左の側頭葉というところ、白いところがリンパ腫の本体で、うっすら周りに黒く見えているところまではリンパ腫の侵襲が及んでいる、これは脳のリンパ腫です。

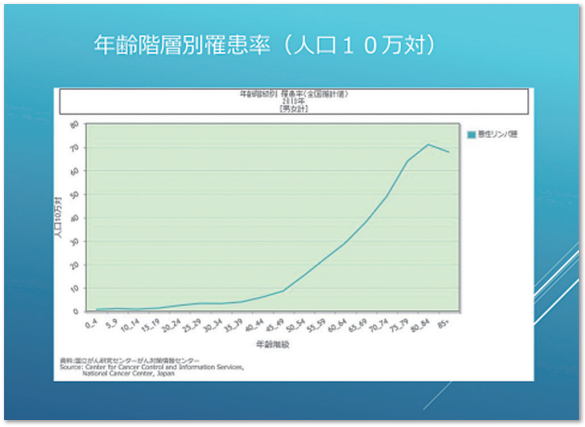
スライド５



スライド６

【スライド５･６】

次に、日本でどれぐらい発生しているかというお話をします。これは国立がんセンターがネットで公開しているデータなので誰でも見られるのですが、2013年の１年で、この期間何人の患者さんが発生したかという統計です。男の人が13,788人で、女性が11,973人ということで、若干男のほうが多い。合わせて、この年は25,000人で、人口10万当たりで見ると20人くらいです。これがおおむねの発生の頻度になりまして、これは年々ふえています。例えば、ほかの病気、肺とかに比べると大分少ないんですけれども、これぐらいの頻度で発生しているということになります。



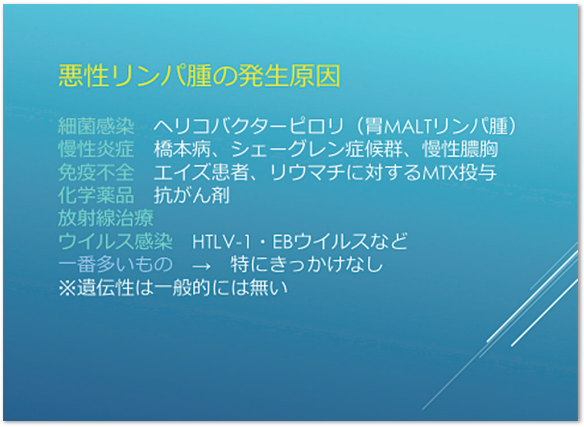
スライド７

【スライド７】

年齢別に見ていきますと、10万当たりの罹患率ですけれど、若い人にはあんまり多くない。ここが50歳ぐらいなので、中年過ぎて急にふえて、大体70～80歳の方で多い病気ということになります。50歳ぐらいを10としますと、70だから７倍ぐらいで、高齢者にやっぱり多い病気ということになります。

（スライド省略）

全国的に見ると、これは死亡率ですけれども、茨城県は、人口10万当たりで2.87までということで、５段階でいくと上から２番目ぐらいで、べらぼうに多くはないけれども、多いということになりますが、地域的には、どこが特に多いというのはあんまりないと思います。



スライド8

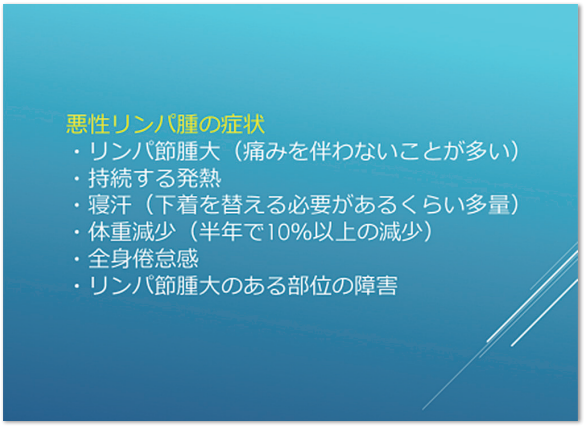
【スライド8】

悪性リンパ腫の原因というのはいろいろわかっているものもあって、例えば有名なのはヘリコバクターピロリ菌というばい菌がつくと、胃にMALTリンパ腫というタイプのリンパ腫ができるということがわかっており、ばい菌をやっつけるとリンパ腫もいなくなるという特徴的な病気がよく知られております。そのほか、慢性の炎症の病気とか、免疫不全、エイズ患者さんには結構リンパ腫が多いというのがあります。

あとは、ほかの病気で使った抗がん剤が原因になって、後でリンパ腫が出てくるというのはこれもよくあることです。

そのほか放射線、ウイルス感染もあって、HTLV-1というのは、ヒト成人白血病リンパ腫ウイルスというのがおりまして、これによる悪性リンパ腫、これは九州地方に割と多いということで知られています。EBウイルスなども原因になるということがわかっております。ただ、実際に一番多いのは、原因がよくわからない、特にきっかけがなくて発症したという方が実際には一番多い。

一般的に悪性リンパ腫は遺伝性がないということになっておりまして、だから親がリンパ腫だったら、お子さんはどうかというと、通常遺伝性はないと考えていいとされています。



スライド9

【スライド9】

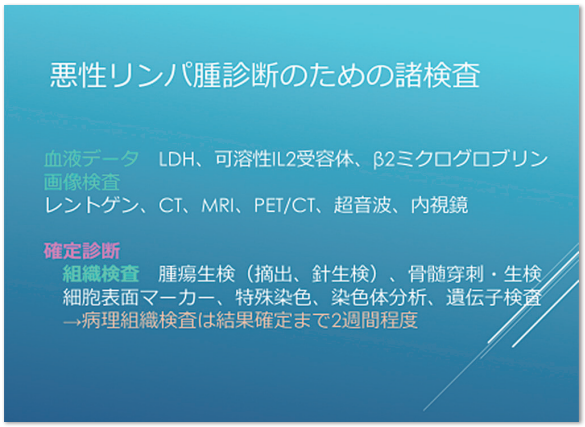
悪性リンパ腫がどんな症状で出るかですが、本来、リンパ腺から出る腫瘍ということもありまして、やっぱりリンパ腺が腫れてきて気づくということが多いです。偶然ひげをそっていて、あごの下が腫れていたとか、脇の下を触ったら腫れていたとか、そういうことで見つかることが多いんですけれども、一般には、炎症ではないので、痛みは伴わない、痛くないリンパ腺が腫れていることで発症することが多いと思います。

そのほか、37度台の微熱が何週間も続くとか、場合によっては38度を超えるんですが、熱があります。

寝汗というのもあるんですけれども、ちょっと汗をかくくらいじゃなくて、夜中に下着を取りかえないといけないぐらいびっしょりかくというのが、割と特徴的です。

何もしてないのに体重が減るとか、かったるくて動くのがおっくうとか、リンパ腺がどこで腫れたかによっては症状が違ってくるわけで、例えば扁桃腺が腫れると、のどの食べ物の通りが悪くなるとか、または、どこかで血管を押しつぶしてしまうと、そのところで循環が悪くなって、脚とか手が腫れる、そういう症状でいらっしゃる方もいます。検診で、エコーで診て、おなかのリンパ腺が腫れた、レントゲンで肺の中にとか、そういうことで見つかる方もいらっしゃいます。

スライド10



スライド11

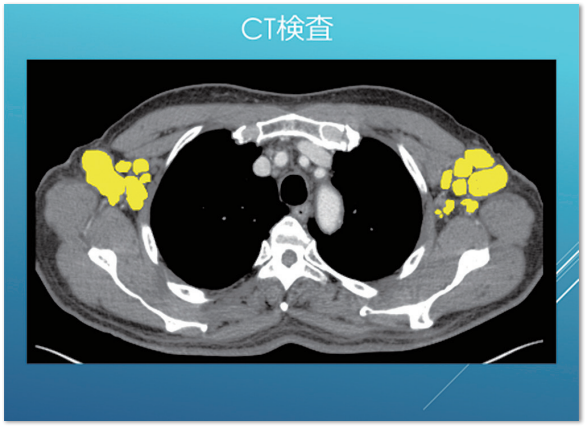
【スライド10･11】

診断というところにいきますが、悪性リンパ腫の診断のための検査は、こんなところでありまして、血液データでは後でも出てくるんですが、LDHや、β２ミクログロブリンというものがあります。可溶性IL２受容体というのはリンパ腫の治療効果の判定にも使う腫瘍マーカーです。

画像診断としては、CTとか、後でお見せするPETとか、いろいろあります。

確定診断は、基本的に組織、腫れているものを取って調べるということで確定します。腫瘍生検、リンパ腺が腫れていれば取って調べる、そこにさまざまな検査を加えて診断に至るんですが、この辺りは今回は割愛します。

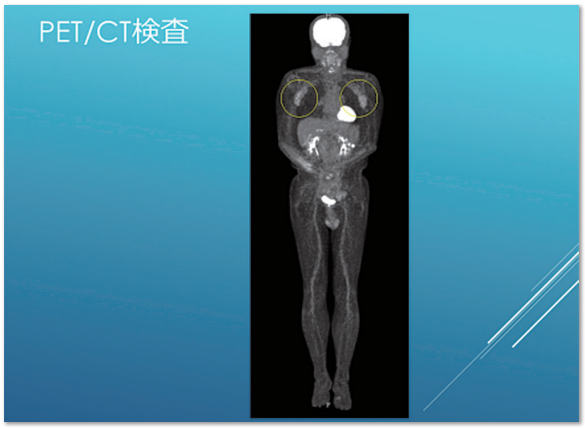
病理組織診断は、うちの病院で頼む場合にはおおむね２週間ぐらいで結果が確定に至る。それから治療という話になります。



スライド12

【スライド12】

画像を幾つか出しますけれども、リンパ腺が腫れているところがあります。これは胸のCTなんですけれども、リンパ腺があるのは、左右の脇の下、腋窩リンパ腺、目盛りがないですが、これで３センチぐらい腫れていまして、色をつけるとこんな感じになります。こんな具合にCTで見えます。



スライド13

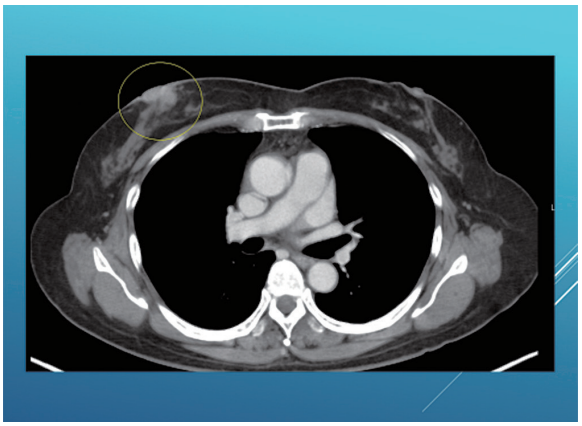
【スライド13】

これはPET/CTという画像で、PET/CTというのは放射能を使って、リンパ腫があるところが白く光って見えるという検査でして、さっきのCTの方なんですけれども、PETで見るとこう見えます。右の腋窩と左の腋窩のリンパ腺が腫れています。

PETは昨今筑波大学に入ったので、筑波記念病院からだと非常に近いので頼みやすくなって、最近リンパ腫の方では必ず行っている検査です。

PETの説明ですけれども、こちらのは頭のてっぺんから足の先まで一遍に写るというのが一番の利点です。普通、CTだと首とかおなかとかですけれども、足の先までなかなか撮らないので、全部一遍に見られるということで、全身のリンパ腫

がどこにあるかがわかります。ただ、弱点は、脳みそと心臓と腎臓と膀胱はもともと映ってしまうので、ここに病気があっても紛れてわからないというのは欠点ではあります。こんな具合に、リンパ腺が腫れているところは白く写る。正常なリンパ腺は、この人は扁桃腺ですが、ちょっと写ってしまうので、どっちが本当か、なかなか区別が難しいというのが弱点ではあります。



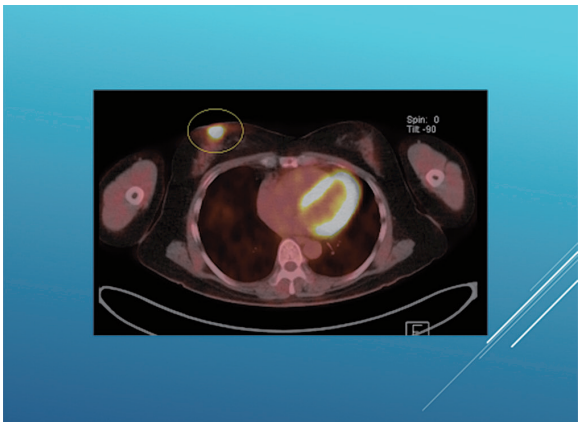
スライド14

【スライド14】

次に、またCTですけれども、どこに腫瘍があるかという話なんですが、女の方で実はここにあるんです。右の乳房、乳腺にあります。

（スライド省略）

これをPETで言いますと、ここですね。乳腺のところにあったのが、実はここにも小さいのがあって、左の脇の下の小さい病変がこんな具合で写っています。ここは手から注射して、放射能のお薬を入れているんですけれども、それがちょっと残って写っています。

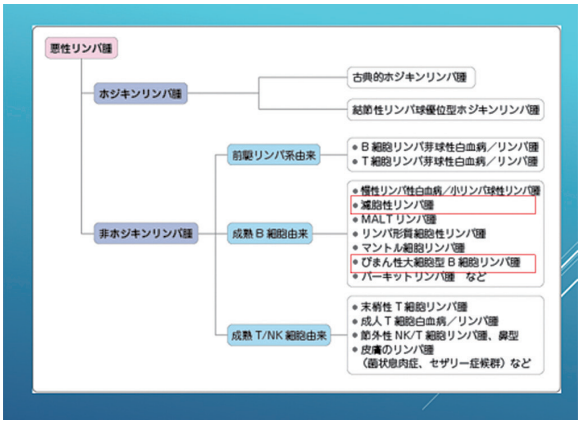


スライド15

【スライド15】

今度は輪切りで見ますと、さっきの胸のところですけれども、これは心臓です。この白いところは心臓で、ここはCTでは、ゴチャッとして見づらかったものがPETで見ると、白く光って見えるので、ここにあるんだとすぐにわかるということで、最近有用な検査となっています。

スライド16



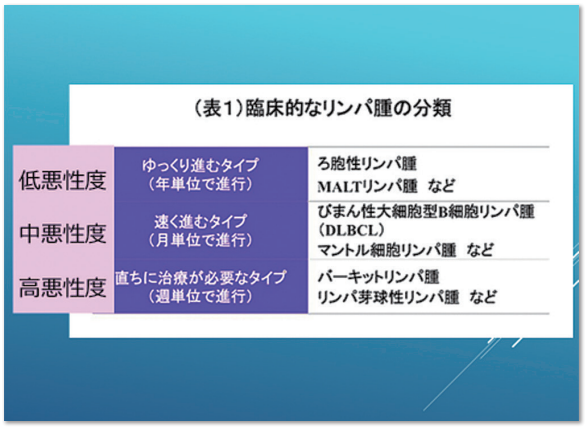
スライド17

【スライド16･17】

次に、悪性リンパ腫にもいろいろ種類があるという話をします。悪性リンパ腫は、大きく分けてホジキン病という病気と、それ以外の非ホジキンとに分かれます。非ホジキンでは、この分類では、前駆リンパ系由来と書いてありますが、これは白血病に近い状況のものがここにあって、そのほかＢ細胞リンパ腫、Ｔリンパ球、NKリンパ球由来のリンパ腫ということでいろいろ分類がありますが、ここに書いてないものもあって、何十種類も細かく分類されています。

日本人では、後でもお話ししますが、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫というのが一番多く、次に、この濾胞性リンパ腫というのが２番目に多いリンパ腫ということになります。ここではＢとか

Tとか、NKというのがあるというのを一応知っていただくということです。



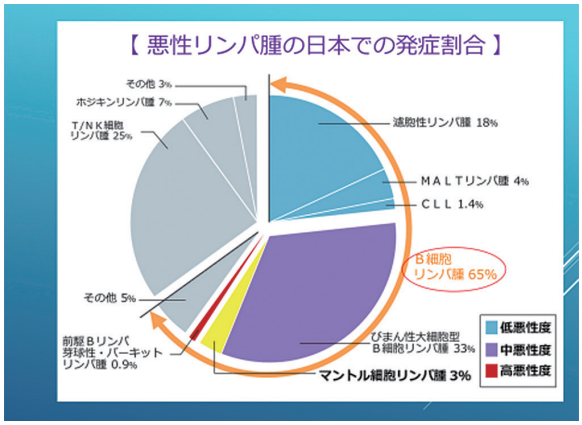
スライド18

【スライド18】

そのほかに、リンパ腫でも進行が速い、遅いがありまして、それによる分類というのもあります。さっき出てきた濾胞性リンパ腫というのは、非常に進行が遅いタイプで、通常、年の単位でだんだんに進んで行く。逆に言うと、病気を見つけても、５年放っておいてもほとんど変わりないなんていうことがよくある、非常に進行が遅いタイプのものがあります。

びまん性大細胞型、日本で一番多いものは、月単位で進む病気で、見つけて２～３カ月もするとかなり進んでしまうということですが、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫というものは、非常に進行も速くて、症状が出て診断を早くつけないと、１～２週で命がなくなってしまう、すぐに治療しないといけないというタイプの病気がありまして、これは進行度別に、低悪性度、中・高悪性度と分ける見方もあります。

ただ、これも最初に言った悪性度というのは病気の治りやすさとは全然別で、濾胞性は進行は非常に遅いので、低悪性度になっていますが、後でまた示しますが、なかなか治りきらないという点では余りよくない病気であると。逆に、高悪性度というのは診断を早くつけないと命にかかわるんですが、適切に診断するとかなり治るので、悪性度というのも、病気のたちのよしあしと別なところではあります。



スライド19

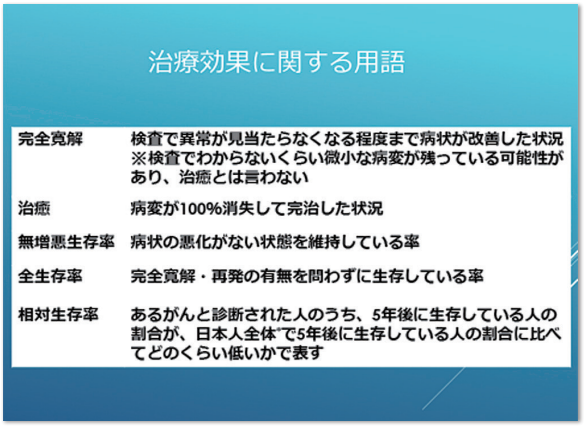
【スライド19】

リンパ腫でどういう種類が、というグラフですけれど、日本人では、グルッとだいだい色のこの部分がＢ細胞リンパ腫で、３分の２はＢ細胞のリンパ腫です。そのうちの33%、これがびまん性大細胞型で日本で一番多い。大体３分の１はこれで、次に濾胞性が約２割ぐらい、あとはその他というぐらいの頻度になっています。

スライド20

【スライド20】

予後、どれぐらいよくなるかという話を次にします。その前に、いつも患者さんに説明していて、わかりづらいところですが、医学用語についてお話しします。



スライド21

【スライド21】

まず一つは、完全寛解ということ、寛解とか言いますけれども、こういう言葉があります。これは検査で異常がもうわからない程度まで病状が改善したものということになっていまして、これは、例えばPETとかCTを撮って、それでわからないくらい小さくなった病原が残っている可能性はある状況です。治ったとは違うので、例えば、PETでもCTでもミリ単位になってしまうともう画像ではわからなくなるので、そういうふうになってしまうと、画像で病気が残っているかどうかわからないということになります。

それに対して、治癒という言葉があって、これは病変が100％消えて、本当に治った状況ということになります。画像とかの諸検査で、もうわからないくらいよくなったものでも、その後再発することがあるので、一般には治療終了後に５年間経過観察をして、５年して再発が出てなければ治ったと判断しますが、実際、病変が本当に細胞単位でゼロになったと証明することはできないので、寛解という言葉があって、治癒が本当にそうかどうかは長い期間みて判断するということになります。

そのほか、無増悪生存率というのは、ある程度治療効果があってから、再発がない状況を維持している率で、一般には完全寛解から再発してない率です。全生存率というのは、寛解とか、再発しているとかを問わず、あるいは濾胞性みたいに、病気があるのはわかっているんだけれども、何年か先で生きていらっしゃる患者さんの率ということで、そういう言葉があります。

（スライド省略）

相対生存率というのは、腫瘍と診断された方が５年後に生存している人の割合が、日本人全体で５年後に生存している割合に比べて多い・少ないということで、つまり、５年も経つと人口がだんだん減るので、その分を差っ引いてどれくらいという率であります。

これもがんセンターの統計ですけれども、男の人で、この期間で見ますと、悪性リンパ腫の５年先の相対生存率は６割ぐらいとなっています。女性は68.5％で、だから悪性リンパ腫とひとくくりに言えば、５年先生きている人は６～７割ということになります。

ただ、先ほど見ましたように、いろいろな病型が混ざっているので、濾胞性であれば、これはむしろ90％以上になりますので、個々の患者さんはまた違ってきます。

５年の相対生存率の推移を同じ統計から取りますと、1990年代から見ると男性でも女性でもだんだん上がってきていて、悪性リンパ腫自体は、予後が改善して生存率が上がっているという言い方になります。今日急いで話しているのは、この後に治療の話にかなり時間をかけようと思っているので、治療の進歩ということになるかと思います。

スライド22

【スライド22】

これは国立がんセンターが公表しているデータで、どれぐらい薬が効くかという話をしようと思います。さっき出てきたホジキン病というのはリンパ腫の中ではかなり治りのいいほうで、寛解率、治療して病気が検査で引っかからない程度によくなる率が８割ぐらいあって、５年の生存率が９割ぐらいあるので、この病型は治るほうがむしろ非常に多いとなります。

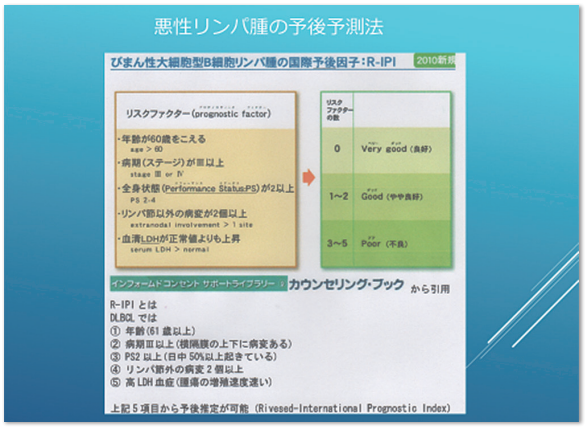
中悪性度非ホジキンリンパ腫というのは、さっき出たびまん性大細胞型を基本的には指すんですけれども、この危険群というのはこの後でご説明

をします。全危険群で、寛解率64％、８年生存率は56％ですから、この病型でも５年先まで６割ぐらいは大丈夫ということになります。

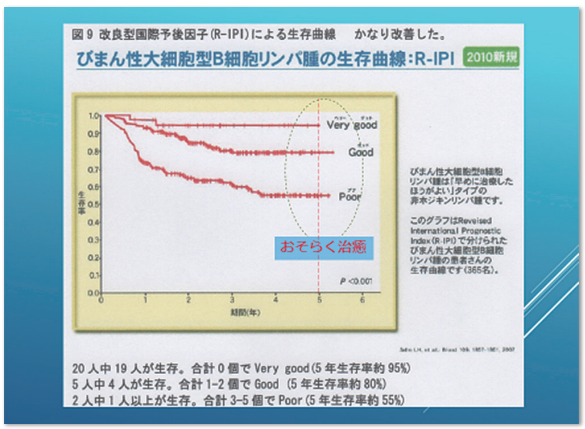
低悪性度Ｂ細胞リンパ腫というのは、さっき出た濾胞性が基本になるんですが、この病型は寛解率、病気が消えるところまでいく率はちょっと低いけれども、５年先まで生きている人は94％ということになるので、長期大丈夫だということにはなります。

成人Ｔ細胞性白血病というのは、これは非常に悪くて、３年生存率18％という具合になります。

こんな感じで、どれぐらい効くかと聞かれれば、病気によって大分違うんですけれども、目安ということではこういう数字があるということです。



スライド23



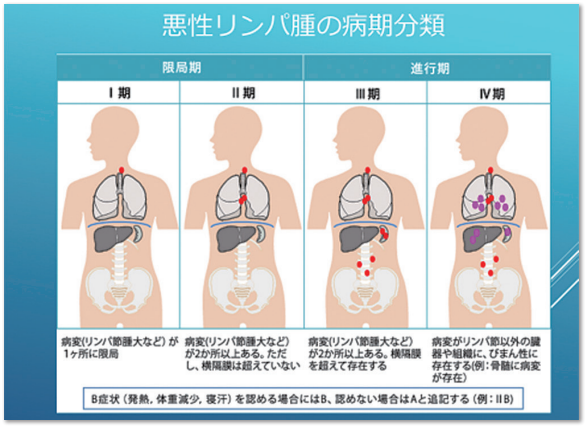
スライド24

【スライド23･24】

危険群というのは何かというのをご説明します。今の患者さんをたくさん集めて、調べてどうだという話なんですが、個々の患者さんについて先を予測することができないかというのが予後指標、予後の予測法というのがありまして、二つ紹介します。これはびまん性大細胞型のタイプの予後のやり方で、こういうふうにリスクファクターというのがあって、五つあります。年齢が61歳以上、ステージ、これはこの後また次のスライドでご説明しますが、ステージがⅢというのは、病期は四つに分かれていて、上から二つ目というか、ちょっと進んだ状況。全身状態PS、パフォーマンス・ステイタスと言うんですが、２以上はよくないと。２というのは寝たり起きたりの生活だけれども、日中は半分以上起きているというのは２で、寝たり起きたりで半分以上寝ているのが３で、４というのはすっかり起きられないという、寝たきりに近いとよくないということです。

リンパ節以外の病変が２個以上、あと、さっき出てきたLDHというという検査、正常値よりも上昇というのがリスク因子で、これはあるとよくないといわれます。リスクファクターの数がゼロ、１〜２、３〜５で、ベリーグッド、グッド、プアと分けまして、生存曲線を見ると、ベリーグッドというところに入りますと、５年先生きている方の率が95％、グッドに入ると80％、プアになるとそれでも55％ですから、６割近くあるということで、びまん性がどれくらいとなると、これくらいの数字ということになります。このリスクに入ると、例えばプアの人は５年先はこれぐらいの見通しとご説明することになります。

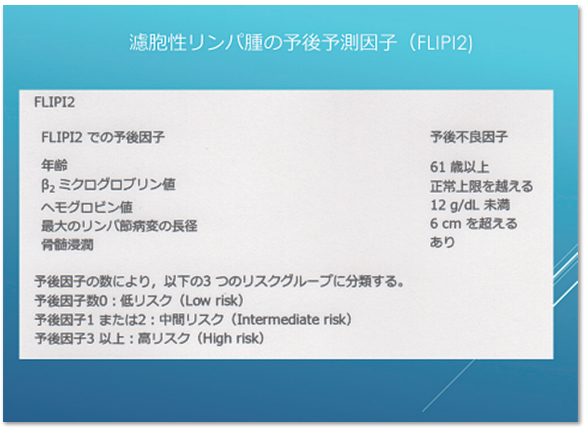
この生存率を見ていると気づくところですけれども、生存曲線を見ていくと、３年ぐらいすると平らになっている、以後減らないんです。病気が治らなくて亡くなられる方が減ってくるわけですが、この辺になると平らになるということは減らないということで、この辺の方々は恐らく治っている、治癒です。この病気は５年たって再発しなければ、このままずっと減らないでいくだろうということで、恐らく治癒でしょうと、そういう言い方になります。



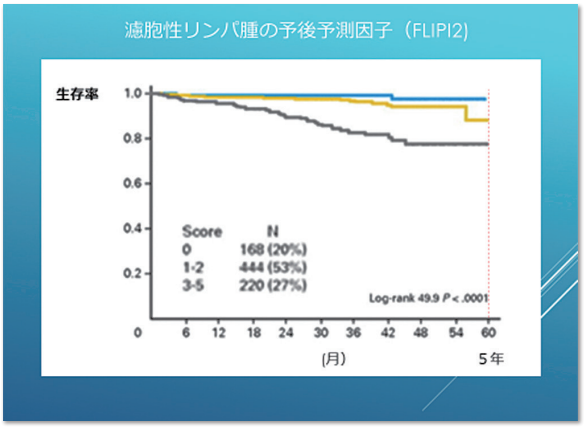
スライド25

【スライド25】

さっき飛ばした病期です。病期というのは病気の進行度合いで、Ⅳ期まであります。横隔膜を挟んで、上半身、下半身に分けて、どちらか、上でも下でもいいんですけれども、この場合、上半身１カ所だとⅠ、上半身に限られると２カ所ではⅡ、横隔膜を挟んで上下にあるとⅢという区分になります。Ⅳというのは肺とか、この場合肝臓とか、ほかのリンパ腺じゃない組織に転移が起こるとⅣということになります。一応、こういう病期分類があります。



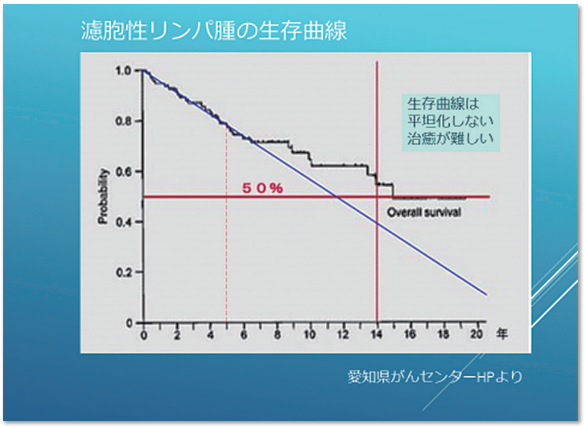
スライド26



スライド27

【スライド26･27】

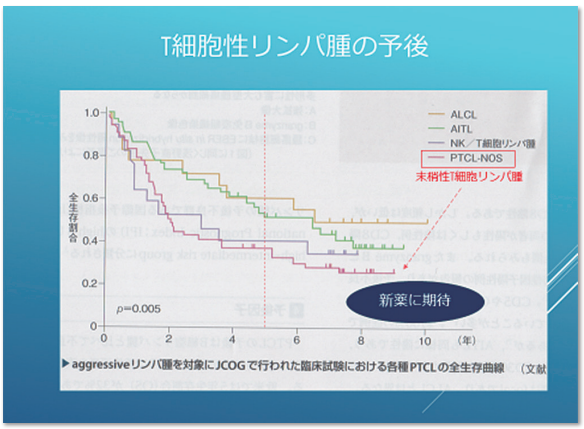
もう一つは濾胞性リンパ腫の予後予測因子というのがあって、FLIPI２というのがあるんですけれども、これは年齢がやっぱり61歳以上、β２ミクログロブリン、さっき出てきたものが正常を超えている、貧血がある、リンパ腫が６センチを超えている、骨髄に入り込んでいるのがあるといけないということで、またこれでリスク分類しますと、こんな感じになります。一番上はゼロで、１から２はここということで、さっきのびまん性に比べるとあんまり差がないです。



スライド28

【スライド28】

そもそも濾胞性リンパ腫自体は進行が非常に遅くて、すぐ命にかかわらないので余りリスク分けをしても差が出ないということになりますが、ただ、今の５年の後を見ていくと、これは愛知県のがんセンターのホームページから取ってきたんですけれども、濾胞性の場合、先ほどからお話ししているように、進行は遅いんだけれども、治らない、今の医療レベルでは基本的に治しきれないといいます。５年のところを見て、その後10年、14年、15年と見ると、どんどん生存率が右肩下がりに下がっていて、平らにならない、平坦化しないということで、これは病気が治りきらないので、何年か、10年、15年、病気が出てきて命にかかわってくるということで、低悪性度ではあるんですけれども、治る見込みはなかなかないという点では悪性と言ったほうがいいのかもしれません。



スライド29

【スライド29】

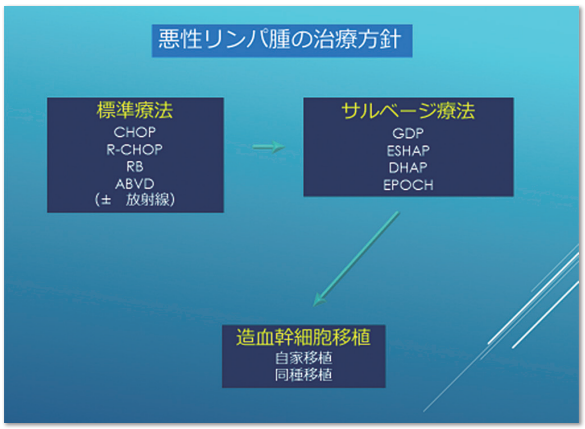
それから、予後予測因子があまり定まっていないT細胞リンパ腫というのがあって、その中でも

PTCLと書いてある末梢性Ｔ細胞リンパ腫という分類があるんですが、これは余りよろしくない。ここが５年ですね、５年生存率を見ていくと、ずっと落ちてきて、５年で４割を切っているんです。その後も下がり続けてなかなか平らにならないということは、これもやっぱり治りきらないという病気で、この領域の病気は今なかなか治すのは難しいんですけれども、後で触れますが、新薬が次々出てきているので、いずれはこれはよくなってくるだろう、という病気です。

スライド30

【スライド30】

治療のほうに時間を割こうと思って、駆け足で来ました。この講演会のサブタイトルが、“ここまで来たリンパ腫治療の成績”ですので、どこまで来たのかなという話、治療の話をします。



スライド31

【スライド31】

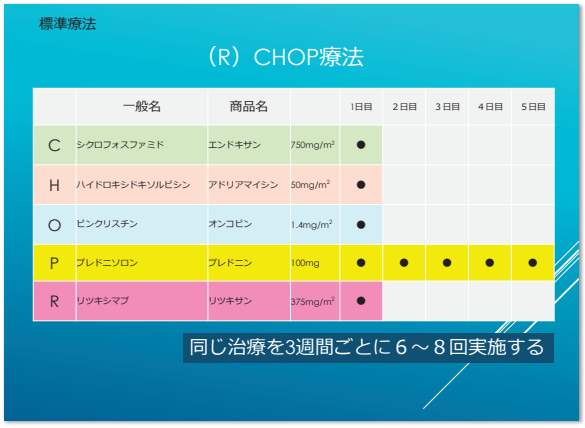
ただ、ここから先は話が非常に難しくなるので、何とか伝わるようにお伝えできればと思いますが、まず、悪性リンパ腫の治療方針は、基本的には抗がん剤治療です。標準療法といって、病気ごとに定まった治療があって、これは筑波記念病院でやっても、筑波大でやっても、がんセンターでやっても、どれも最初はこれで入るというのが決まった標準療法です。

ただ、ここから治療が効かない方は、サルベージ療法とか、救援化学療法というんですけれども、治療がまたあって、その後に65歳くらいまでの比較的年齢の若い方ですと、移植療法、骨髄移植みたいな移植が出てきます。

CHOPとかR-CHOPと書いてあるのは、何かということは次に話をしますけれども、R-CHOPというのはびまん性大細胞型の現在の標準療法で、RBというのは、リツキシマブとベンダムチシンという薬のＲとＢなんですけれども、これは濾胞性リンパ腫の多分これからの標準療法、ABVDはホジキン病の治療と、それぞれ決まります。

（スライド省略）

抗がん剤の説明をするとき、いつも非常にわかりづらいので申しわけないんですけれども、抗がん剤にはいろいろな種類があるんです。縦に書いてあるのは治療法の名前で、例えばCHOP、BRといろいろあり、CHOPは４種類の薬の組み合わせです。

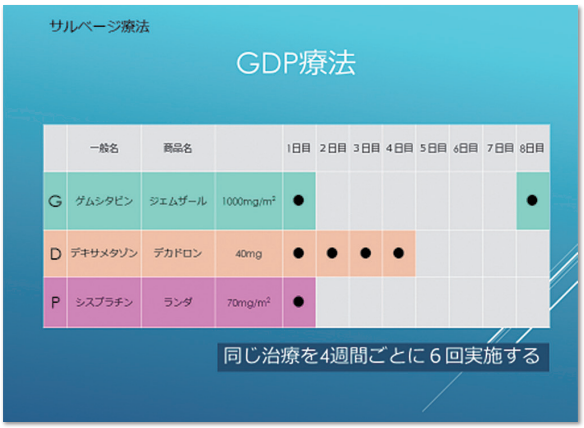


スライド32

【スライド32】

具体的な治療の内容を二つばかり紹介しますが、これがCHOP療法で、Ｂ細胞型の場合にはリツキサン、Ｒがくっついて、R-CHOPというのが標準療法なわけです。これは言葉には意味がなくて、CHOPというのはシクロフォスファミドという薬の英語の表記がＣで始まるのでＣ、ハイドロキシドキソルビシンのH、ビンクリスチンはＶですけれども、なぜかオンコビンという商品名のＯが

入ってO、それからプレドニンのP、これらが語呂よく並んでCHOPというわけです。さらに、リツキシマブがくっついてR-CHOPというのが治療の名前で、ですから治療法はいろいろあるというのは、結局抗がん剤の組み合わせがどうだ、というのを言っているだけです。この治療の場合には、同じ治療を３週ごとに６回から８回やっておしまい、というのが標準療法になります。



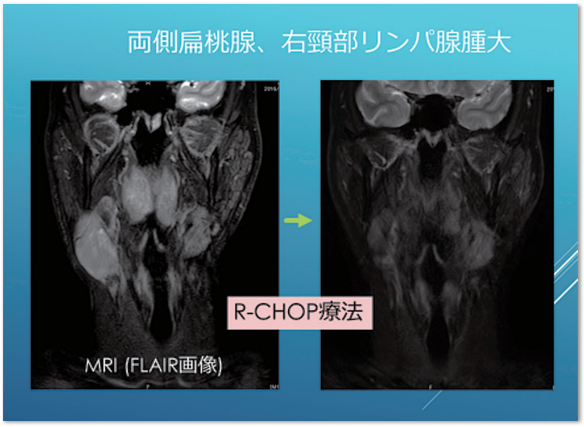
スライド33

【スライド33】

サルベージ療法です。昨今、筑波記念病院でこの治療をやることが多いんですが、GDPと書いてありますが、ゲムシタビンという薬とデキサメタゾンとシスプラチン、これはプラチナといって白金からつくる抗がん剤なのでプラチナのPがついています。この治療は一般には４週ごとに６回やっておしまいという、リンパ腫の治療です。

ほかにもいろいろ治療があるんですけれども、ものによっては５日間とか６日間とか３日で済むとか、治療によってばらばらということです。

スライド34

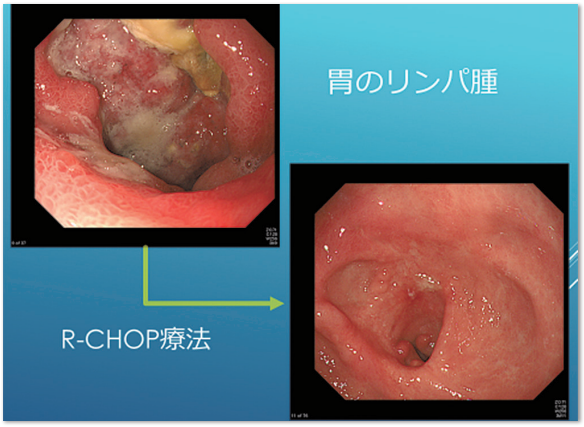


スライド35

【スライド34･35】

実際に、どれぐらい効いたかという、効いた例だけ３例ほどお示しします。

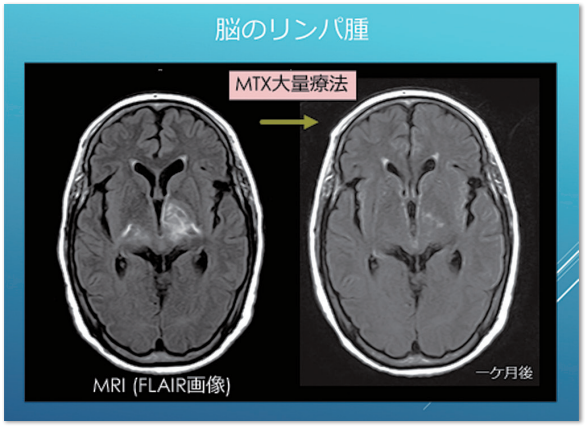
この方は、MRIの検査でFLAIRという撮り方の画像で撮ると、扁桃腺が白く写るんです。右側の首のリンパ腺、これが唾液腺ですけれども、これは脳みそが一部あるんですけれども、ここが声帯になります。びまん性大細胞型の方で、これはR-CHOPという治療で、きれいに白いところがなくなって、恐らく治ったんですね。



スライド36

【スライド36】

これは胃のリンパ腫の方で、この見えている範囲に白くついている、大きな腫瘍がある、ここは全部腫瘍ですが、この方もびまん性大細胞型ですが、R-CHOPをやったら、ちょっとひきつれは残っているんですけれども、腫瘍そのものは恐らくこの方も治っているんだろうと。



スライド37

【スライド37】

また、脳のリンパ腫で、右と左の視床という脳の一番根っこのところに腫瘍がある、白いところです。それからメソトレキセートという、名前が出てきてないような治療ですが、これをやったところ、１回やっただけでも、ちょっと残ってはいますが、ほとんど消えているという具合で、最初のほうで申しましたように、リンパ腫という病気は悪性とついていますが、治すのが目標にあって、特に薬が非常によく効くというのが特徴です。

例えば、ステージⅣで、病期がⅣで胃がんであれば、例えば肺とか肝臓に転移するとなかなか治すのが難しいんですが、リンパ腫の場合、ステージがⅣだろうが、何だろうが、治る人は治るというのが特徴であるので、悪性と言わないほうがいいんじゃないかなと常に思っています。

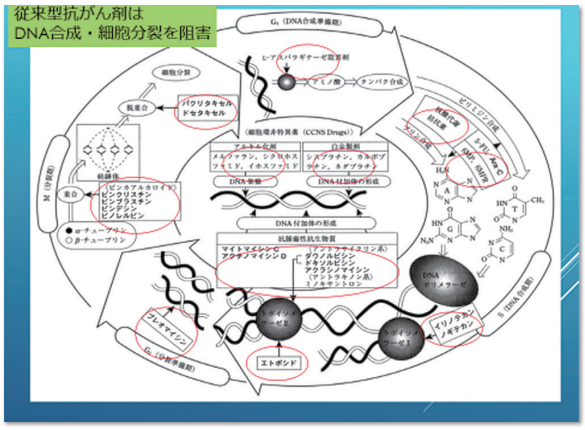
スライド38

【スライド38】

ここからきょうの本題ということになります。ここまで来た悪性リンパ腫の治療という話をすると、実は非常に難しい話になってしまうのですが、そもそも抗がん剤とは何かということをお話しします。

（スライド省略）

腫瘍細胞があるとすると、腫瘍細胞というのは昔学校で習ったと思うんですが、１個が２個、２個が４個と細胞分裂して倍々にふえていきます。そうやってどんどんふえていくんです。そのときに、細胞の中に隠れているのが染色体、その中にDNA、遺伝情報が入っているわけです。これが細胞分裂の前に複製、コピーを１個そっくり同じものをつくって、二つになって、これが分かれて二つの細胞になっていくんです。



スライド39

【スライド39】

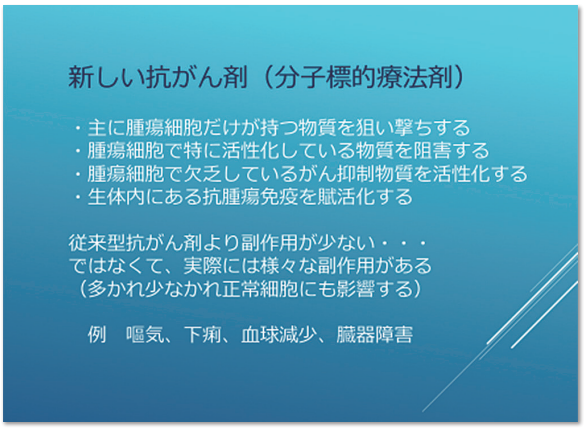
従来の抗がん剤というのはどうやって効くかなんですけれども、これは見づらいスライドなのですが、細胞は最初にDNAの合成準備期があって、グルッと回って、DNAを合成して、その後、細胞分裂準備期があって、実際に分かれて、これがグルグル回って、ここで細胞が２倍になります。またここに入ってきて、さらにグルッと回って、さらに２倍、２倍、グルングルン回る経路があります。

この中に、全然覚える必要はないんですけれども、いろいろな物質とか酵素とかがあって、細胞、DNAの合成とか細胞分裂に関与しているわけです。この赤字で丸をつけたところは、さっき出てきた抗がん剤がここに入ります。いろいろな薬がありますが、いずれにしても、DNA合成とか細胞分裂を邪魔して、そこを標的として腫瘍を殺すという薬です。

スライド40

【スライド40】

ただ、細胞分裂の仕組みはどの細胞も共通であるために、腫瘍以外のところにも悪さをしてしまうというのが抗がん剤のよろしくないところで、例えば、毛根細胞に作用して髪が抜けてしまうとか、口内炎ができるとか、血をつくる作用を邪魔して血液が減ってしまうとか、DNAに傷がついて後で発がん性がある、悪性リンパ腫はですから抗がん剤によるその後の発がんとして発生することはあるということです。

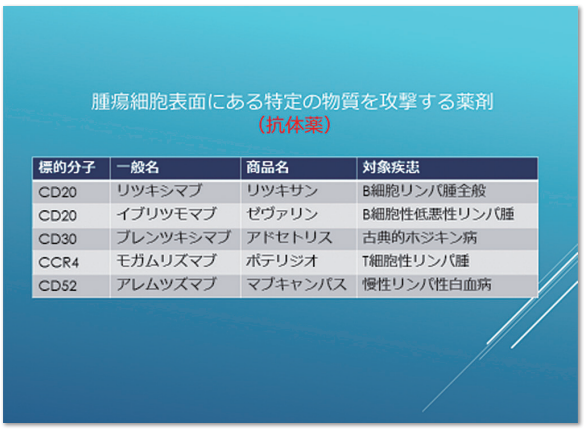


スライド41

【スライド41】

こういう欠点があるんですが、今は時代が変わってという話をします。新しい抗がん剤治療というので、分子標的療法剤という言い方をしています。どういう薬かというと、主に腫瘍細胞の表面にだけある物質を狙って、そこを狙い撃ちするミサイル療法とか言いますが、特定な物質を持っている細胞などをやっつける薬です。それから、腫瘍細胞の中で特に活性化している物質、実際にはがん遺伝子の増殖因子とかを阻害してしまいます。あるいは、欠乏しているものを補う、これはがん抑制遺伝子、がんを抑える物質になんとか頑張ってもらう薬とか、あるいは、体の中は本来悪性腫瘍を未然にやっつける腫瘍免疫という働きが誰でもあるんですけれども、それを強めて腫瘍をやっつけてもらう、こういう治療なので、従来型のDNAを壊す薬とは大分違うんです。なので、副作用が少ないとか、どうかなと思うんですが、実際にはこういう働きというのは正常細胞にも影響がある程度あるので、副作用は決して少ないわけではないんです。

スライド42



スライド43

【スライド42･43】

きょうの本題ですけれども、分子標的療法について話をします。

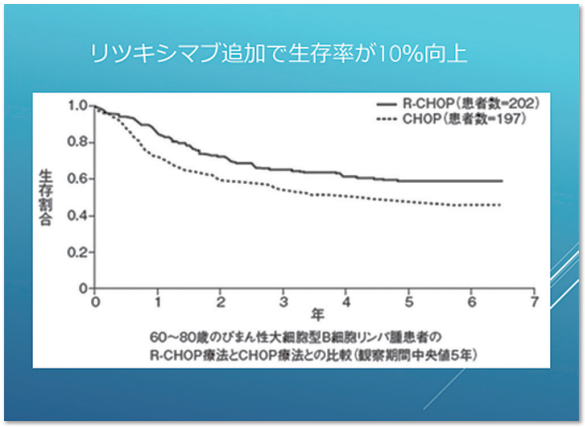
まず、わりとわかりやすいのが、腫瘍細胞の表面にだけ、主に腫瘍細胞にしかないような物質を狙ってやっつける薬で、抗体薬というくくりで呼びます。今日本で使われているのはこれくらいあるんですけれども、例えばさっきから出てきているリツキサン、この後説明しますが、CD20という物質を狙ってそれを持っている細胞を殺します。CD20は主にＢリンパ球という細胞にしかなくて、ほかの体の細胞にはない。だもので、Ｂ細胞由来のＢ細胞性リンパ腫全般に使う薬です。

ゼヴァリンという薬は、それに放射能をくっつけて放射能で殺すという機能を追加した薬、CD30という物質はホジキン病の表面にある物質、

CCR４はＴ細胞性リンパ腫の表面にある、CD52は慢性リンパ性白血病という、主にＢ細胞性のリンパ性白血病に使う薬という具合になっています。

（スライド省略）

治療の概念なんですけれども、Bリンパ球というのは、そもそもCD20という物質の表面を持っているというよりは、CD20を持っているのがBリンパ球だという具合に考えてもいいんですけれども、リツキシマブ、リツキサンという薬は、こうやってBリンパ球表面、CD20に飛びついて、これがくっつくと腫瘍が死んでしまうということで、これだけ狙ってやっつけるという薬なので、比較的わかりやすい作用機序です。



スライド44

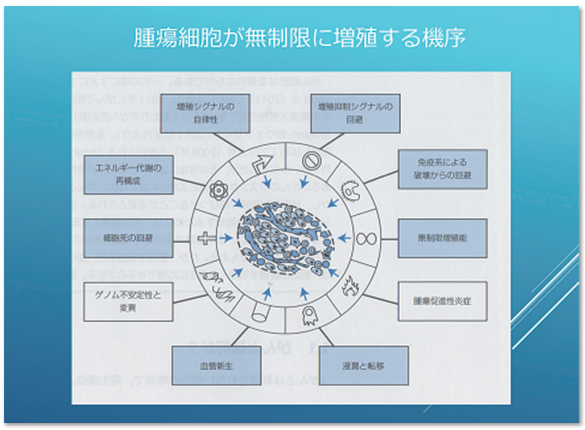
【スライド44】

リツキシマブが日本で発売になったのは2001年ですけれども、従来、これはCHOP療法が標準だったのが、リツキサンが入ったことで生存率が10%以上上がったということで、当時、画期的な薬だったんです。

（スライド省略）

ここから先がさらに難しくなるんですけれども、細胞増殖のシグナル伝達を阻害、何だろうというところです。そこに行く前に、これは本当に聞き流していただいていいところですが、例えば検診をすると白血球の数がこれくらい、血色素量がこれくらいという正常値ってありますね。これから外れると、多いとか少ないということになるんですけれども、逆に言うと、普通はこれくらいの数字のところで、ふえすぎず、減りすぎないように、一定数でずっとコントロールされているんです、血球の数って。なぜかという話です。

それはつまり、細胞をふやす働きとふえ過ぎないよう抑える働きがあって、ふえるほうのアクセルとブレーキをうまく調節することでスピードを一定に保つという車の運転に似ているんです。



スライド45

【スライド45】

こういうところが壊れてしまうと、腫瘍に増殖するわけですが、現在腫瘍細胞が際限なくなぜふえていくかというのはいろいろわかっています。例えば増殖シグナル、細胞がふえるときには、外からふえてくださいという指令が飛んでくる、それを増殖シグナルというんですけれども、それで細胞がふえましょうということでふえるんですけれども、それが指令が来ないで自立的に勝手にふえてしまうんです。もう増殖やめてくださいという、そういうシグナルを無視して、俺はもう突っ走るみたいになっているわけです。

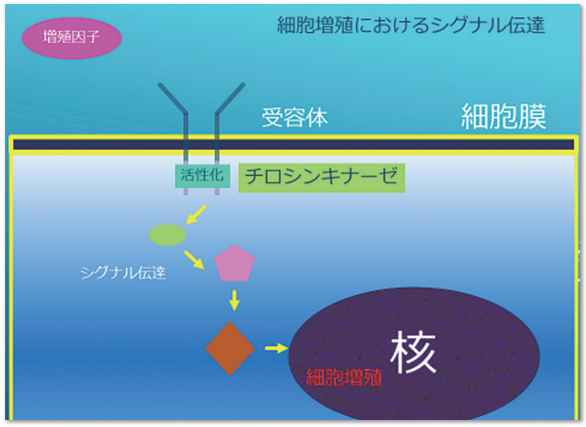
今回、余り触れないですけれども、エネルギー等余りなくても、低酸素でも増殖するとか、腫瘍免疫の攻撃を免れるような手段を用いるとか、あるいは、腫瘍も栄養がほしいので、腫瘍の中に血管を呼び込むような働きをするとか、あちこち転移をするような、そういう変化を起こしてくる、こういういろいろなところが異常を起こして腫瘍細胞が無限にどんどんふえていくという状況がありますが、現在はこの青地に書いてあるところのあちこちに対して、治療薬が開発されています。ですから、分子標的療法と一口で言っても、いろいろなものがその中に含まれるということです。

（スライド省略）

これは非常にわかりづらいですけれども、血液細胞は、骨髄で造血多能性幹細胞というものができて、例えば赤血球ができるんですけれども、このときに、エリスロポエチンという物質が細胞増

殖因子として働いて、赤血球を増産させる、これが増殖の因子とかシグナルを伝えるわけです。

血小板の場合はTPOというのがありますし、好中球、ばい菌を食べる細胞に関してはG-CSF、リンパ球にはILといいますけれども、インターロイキン３とか、こういういろいろな物質があって、細胞の増殖、分裂を調整しているということになるんです。



スライド46

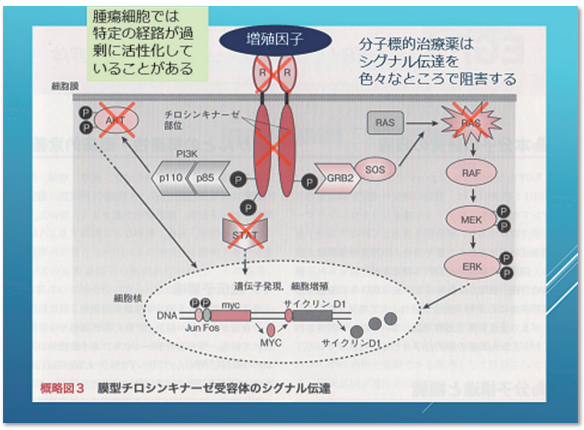
【スライド46】

この辺の話は聞き流していただいていいですが、シグナル伝達という話をしないと後に話がつながらないんですけれども、これは細胞と思っていただいて、ここが細胞の表面の膜で、上が細胞の外、下が細胞の中です。増殖因子、さっき言ったエリスロポエチンとかG-CSFとか、いろいろあるんですけれども、そういう物質がよそから飛んできて、これと１対１でくっつく受容体という仕組みがあります。これがこれにくっついて細胞増殖が始まるという話です。受容体とか増殖因子というのは、細胞ごとにそれぞれバラバラなので、細胞ごとに違っています。

増殖因子が受容体にくっつくと、受容体が構造変化を起こして、その後、細胞の中にチロシンキナーゼという、大体どの受容体にも共通の酵素の名前ですけれども、これが活性化して動き出すと、この下のいろいろな、多段階の経路を経て、最終的に細胞の核というDNAをためているところにシグナルが届くと。ですから、ふえてくださいという指令が来ると、ここでそれを受け取って、細胞の中を伝達していって細胞の増殖が始まる、これがシグナル伝達という話です。

（スライド省略）

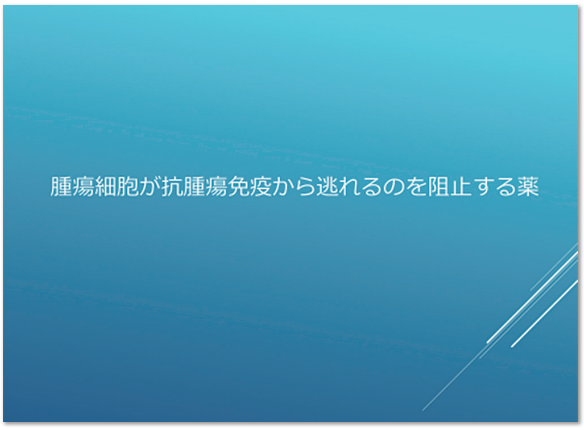
さっき言いましたように、受容体にはいろいろなものがあって、それにくっつく物質も増殖因子もさまざまであって、これは細胞ごとに違っています。



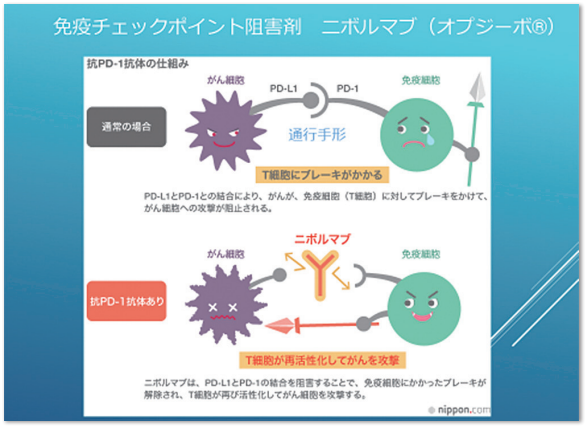
スライド47

【スライド47】

結局、この細胞増殖因子が受容体とくっついて、チロシンキナーゼが活性化し、その後、例えばAKTという経路とか、STATという経路とか、RAS、RAFという経路を通って、最終的に細胞の増殖につながるんですけれども、分子標的療法薬というのはあちこちを邪魔するんです。例えば、増殖因子が受容体にくっつけなくするとか、チロシンキナーゼというこの酵素の働きを邪魔するとか、あるいは途中のいろいろな経路を邪魔する薬がさまざま開発されていて、そういうものを総称して、分子標的療法剤と言います。だから一言で言うのは非常に難しく、何十種類も今あって、さらに開発中のものもあるので、説明しづらいんですけれども、細胞の中に増殖の信号が通っていくのをどこかで邪魔してやろうという、そういう発想の治療ということになります。



スライド48

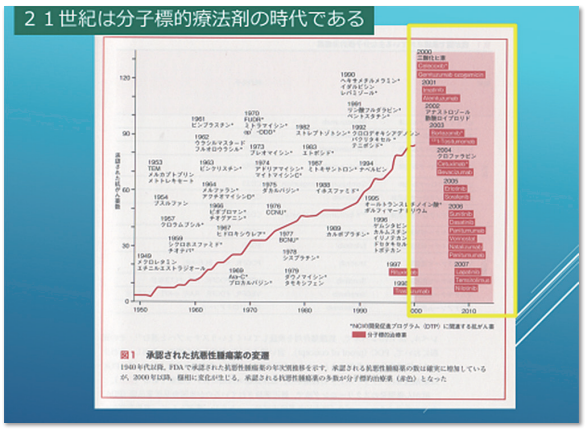


スライド49

【スライド48･49】

この話は一回置いておいて、抗腫瘍免疫から腫瘍細胞が逃れるのを邪魔する薬というのがあって、皆さんどこかで見られたと思うんですけれども、商品名で言うとオプジーボという薬です。ニボルマブが正式名称で、これはどういう薬かというと、がん細胞は通常腫瘍免疫を免れます。腫瘍免疫というのはＴリンパ球が担当しているんですけれども、腫瘍細胞がPD-L１という物質を持ってますと、免疫細胞のＴリンパ球は、これを持っているのは味方だなと思って攻撃しない、通行手形みたいなものですので、これを持っているのはスルーして通してくれる。

ニボルマブというのはくっつくのを邪魔するので、手形を提示できなくなるんです。がん細胞は、私は大丈夫ですという手形がなくなるので、これは悪者がいたというので、Ｔリンパ球が腫瘍をやっつけてくれる。ですからこれは抗がん剤というよりは、免疫の働きを利用して腫瘍をやっつけるという免疫療法ということになります。これは最近、肺がんなどで割と有名になってきています。



スライド50

【スライド50】

抗がん剤の歴史の表ですけれども、20世紀は抗がん剤がずっと開発されて、さっき出てきたシクロフォスファミドは1959年です。ここから先が21世紀で、赤っぽいのは全部分子標的療法剤で、もうドンドコできて、ほとんど分子標的療法剤、ところどころにいわゆる従来型の抗がん剤があります。

リツキシマブが日本で出たのは21世紀、下のトラスツズマブというのは、ハーセプチンで乳がんの薬ですが、それに続く薬がどんどん出てきています。

（スライド省略）

この表はもうスルーしていただいていいんですけれども、今日本で、一部漏れがあるんですけれども、分子標的療法剤いっぱい出ているということです。例えば、イレッサという薬は肺がんの薬として有名だと思います。

グリベックというのは慢性骨髄性白血病という病気の薬で、チロシンキナーゼというさっきの酵素の阻害剤です。これができるまでは、この病気は骨髄移植でしか治せなかったのが、今は薬で治せる時代になっている、非常に進歩したんです。

一番下、イブルチニブという薬はまだ慢性リンパ性白血病しか保険適用がないんですけれども、これから適用が広がるとＢ細胞系のリンパ腫のかなり有望な治療というのが出てきます。

この先は覚える必要ないんですけれども、ALK阻害剤、ヤーヌスキナーゼとか、こういうのはさきほどの増殖のシグナルが通るのを邪魔する薬です。この中で、一番下のプロテアソーム阻害剤というのが多発性骨髄腫の薬で、この後、鴨下先生がご説明してくれるはずです。

これは抗体薬ですが、特定の物質をめがけてそれだけをやっつける薬、今これだけ商品化されています。ちょっと面白いのが、クローン病、潰瘍性大腸炎とかぜんそく、ウイルス感染、網膜の黄斑変性症、コレステロール高脂血症の薬なんかでも、もう抗体薬があるんです。悪性腫瘍に限らず、何かの物質を特別これだけをやっつけるという薬が抗体薬であります。

そのほかもいろいろとあって、細胞の炎症を起こす物質、TNFという物質を邪魔する薬で、リウマチの炎症を抑える薬とか、いろいろあります。

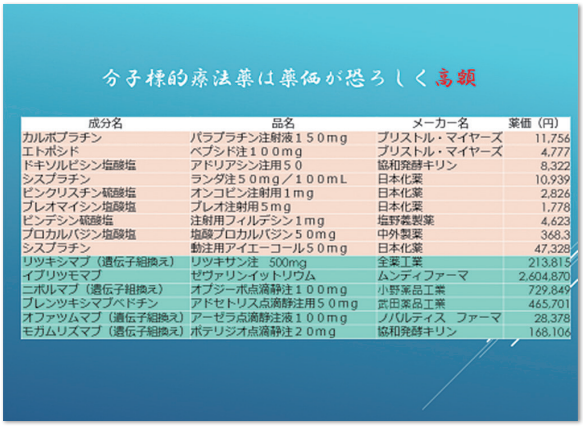
分子標的治療剤の説明は非常に難しいんですが、何となく、こんな薬だとわかっていただくといいと思います。

スライド51

スライド52

【スライド51･52】

21世紀は分子標的治療剤の時代で、これからも薬がどんどん出てきます。だからこれは夢の薬、いい薬かなというと、そうじゃないという話をします。単独で使うと、実はあんまり効果がなくて、寛解率、さっき言ったもので見ると、例えばリツキシマブは生存率が10%上がったんですが、単独で使うと２～３割しか効かないし、ほかのも５割とか、16%とか、実は単剤で使うとあんまり効果がない。だから分子標的療法剤で全部病気がきれいに治るかというと、そうでもなくて、これで効くこともあるから、生存率を上げるには寄与するけれども、これがあればもう大丈夫、全部治るという時代では今ない。ここの右下のPTCLというのは、さっき出てきた末梢性Ｔ細胞リンパ腫で、予後が悪いものに対する薬、このプララトレキサートは今年出た薬です。こういう具合にどんどん開発が進んでいるので、今後治療がどんどん進歩するんです。



スライド53

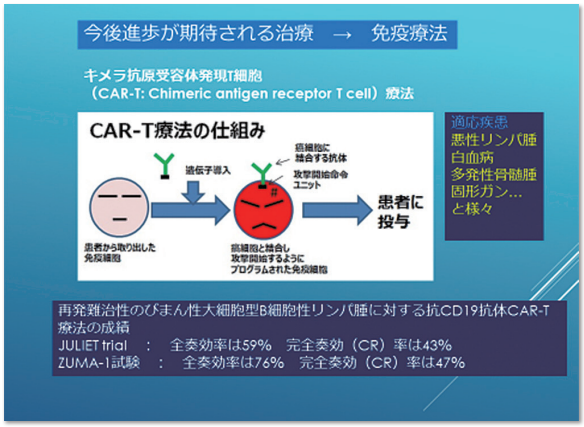
【スライド53】

問題は、奏効率以上に値段がどれも高くて、上のほうの白っぽいのは全部抗がん剤で、せいぜい１バイアル１万円前後の薬です。下が分子標的薬で、さっき出てきたリツキサンは１バイアル500ミリグラムで21万円します。ゼヴァリンは260万円するし、オプジーボは１回目で72万円、アドセトリス、ホジキン病の薬は46万円ということで、桁が二つ上なので非常に高いんです。

スライド54

【スライド54】

普通に治療するとどれぐらいかかるかというと、リツキサンという薬はCHOPで８コースすると、８回なので200万円、オプジーボは１年丸々使って2,900万円、最初、四千数百万していたのを値下げしてはいるのですけれど、2,000万です。アーゼラ、慢性リンパ性白血病、さっき出てはいないんですけれども、440万円。アドセトリスは1,490万円、ポテリジオが400万円ということで、100万単位どころではないです。オプジーボだけ見ても、１年治療すれば家が建つくらいの非常に高額な治療なので、医療が進歩するのはいいんだけれど、というところではあります。



スライド55

【スライド55】

これで最後ですが、まだ実用化されてない中で、これはいい、という治療がありまして、免疫療法、さっき言ったオプジーボもそうですけれども、このキメラ抗原受容体発現Ｔ細胞、CAR-T療法というものです。これが今、血液学会で一番注目されている治療です。

どんな治療か、簡単にお話しします。そもそもＴリンパ球というのが腫瘍免疫で、腫瘍をあらかじめ見つけて殺してくれるということで、一般の方は発がんに至らないんですけれども、腫瘍細胞が体の中でふえるときに、リンパ球の攻撃を避けるようになっているんです。それを無理やり攻撃させようという治療です。

患者さんの体からＴリンパ球を採血で取り、そこに抗体、例えばさっき言ったリツキサンを仮にここに無理やりくっつけてしまうんです、細胞に。そうすると、このリンパ球は体の中にもう一回戻すんですけれども、戻したときに腫瘍細胞に抗体がくっついてしまうので、無理やりくっつけられてしまうんです。そうすると、こいつがくっついた細胞を攻撃して殺してくれるという発想です。

これが、実際にはCD19という抗体で今臨床試験が進んでいます。二つ報告がありまして、上の報告ですと、完全奏効率、腫瘍が消える率が43%、下が47%ですが、これは対象になったのは、ほかの抗がん剤が効かなくなってしまったびまん性大細胞型の患者さんで、放っておくと通常の治療ではなかなか治る見込みがないような方を対象にして行って、これなんですね。

分子標的療法剤ってあんまり奏効率高くないと言ったんですが、単独でこれだけ効くというのは、実際驚異的な数字で、ですから非常に有望な治療である上に、ここにくっつける物質をいろいろ変えることで、例えばがんにくっつく物質とか、ほかの治療にも応用が効きます。ですから悪性リンパ腫、白血病、この白血病に関しては後で福島先生がご講演で言ってくださるそうですが、ほかのがんなんかにも応用が利くので、抗がん剤じゃない、免疫の力で治療するという点では非常に有望な治療が出てはいます。

ただ、問題としては、治療費が１回5,000万かかると書いてありまして、今は臨床試験中ですけれども、これが実用化されたときに、5,000万で家１軒ですね。ですから非常に大変です。医療経済の話は後で、また、どなたか言ってくださるそうなので、これくらいにしておきます。

これで話は終わりにします。ありがとうございました。

○司会　大越 先生

ご講演ありがとうございました。診断、治療、予後、最新の治療まで盛りだくさんの内容だったかと思います。

時間のほうも押していますので、事前にいただいたもの１題と、あと会場から１題、質問をお受けしたいと思います。事前にいただいている質問ですが、悪性リンパ腫再発時の対応を聞きたいと思っておりますということで、確かに、最初の治療について今お話がありましたが、再発時はどうするかというご質問です。佐藤先生、いかがでしょう。

○佐藤 先生

再発、先ほどお話ししましたように、短期的に治療終了後に５年間は経過観察するわけで、その間に患者さんのほうから、どこかが腫れたとか言われることもありますし、定期的に先ほどの可溶性IL２受容体とか、採血の腫瘍マーカーで見るとか、いろいろな方法で腫瘍の再発を監視するんですけれども、例えばどこかにリンパ腫が出てきたときにまずやることは、それが本当に最初と同じものかをできれば確認します。

全然違うものの可能性もあって、それだと治療が違ってしまうので、確認しなきゃいけないですね。そこでまたCT撮るとか、PETを撮るとか、そういう画像検査をして、取れるものであれば、例えばおなかの中にあれば、腹腔鏡で取るとか、手の届くところであれば、皮膚を切って取る

とか、そういうことで腫瘍の確定をして、同じものであれば、基本的に最初と同じ治療は、もう恐らく効かないんです。

というのは、治療をやって再発するということは、腫瘍細胞が最初の治療を免れて生き残ってしまったということなので、その細胞は最初の薬があんまり効ききらなかったから、もう一回やっても余り効かないんです。ですので、さっきちょっと出てきたサルベージ療法といって、違うタイプの抗がん剤を入れてまた治療します。大体６コースぐらい。抗がん剤、サルベージにはいろいろ種類があるので、それがだめならば、また次の治療、というふうにやっていきます。

若年の方で65歳ぐらいまでの方であれば、自家移植とか、場合によっては骨髄バンクからの移植とか、移植療法は現在一番強力な治療なので、そういう治療をする、そういう順番になります。

○司会　大越 先生

ありがとうございました。できるだけ再生検して最初と違う治療を考えるということになるのかと思います。

では、会場のほうからお１人だけお受けしたいと思います。何か、佐藤先生に悪性リンパ腫のことで聞いてみたいという方いらっしゃいますでしょうか。よろしいでしょうか。

おうちが建つような治療法というのは、今後どのような見通しなのでしょうか。

○佐藤 先生

どんどん出てきます。皆さんに言っているんですけれども、例えば高血圧の薬、１錠200円をいっぱい売って薄利多売で製薬会社がもうけるというのもあるんです。今、なかなかそういう薬の開発が行き詰まっていて、じゃあ次にもうかるのはというと、これなんです。分子標的で一山当てると、一つが何百万なので利益率が高いから、製薬会社が､昔抗生剤つくったような会社なんかも､こぞって悪性腫瘍の病気に手を突っ込んでいます。だもので、みんな集中してこの領域に開発を進めて、どんどん薬を出す、出た薬は大抵高い薬価がつくので、家がどんどん建つような薬がこれからどんどんふえてくると思います。

○司会　大越 先生

皆さん長時間ありがとうございました。佐藤先生もご講演ありがとうございました。

講演１のほうをこれで終了したいと思います。ありがとうございました。

【講演２】

「多発性骨髄腫」

土浦協同病院　血液内科部長
鴨下　昌晴 先生

司会　茨城県立中央病院　血液内科部長
臨床検査部長　　堀　光雄 先生

皆さん、こんにちは。土浦協同病院血液内科の鴨下といいます。

本日は多発性骨髄腫という血液疾患に関しての講演をさせていただきます。

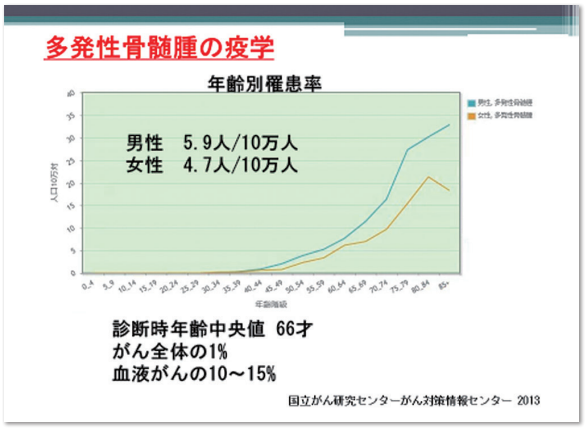
スライド1

【スライド１】

まず、こういう患者さんが外来にいらっしゃいましたということで想定します。Ａさん、65歳の男性、２、３日前から急に腰が痛くなったんですということで、外来にいらっしゃいました。お話を聞くと、実は健診で貧血というふうにも言われていた、ということでした。腰が痛いということで、レントゲンを撮ってみましたら、背骨がつぶれて折れてしまっている圧迫骨折が見られました。血液の検査も見てみましたら、血液中のタンパク質が増加していました。

こういう状況ですと、貧血もあるということで骨髄の検査をしてみましょうとなりますが、骨髄の検査を見てみましたら、多発性骨髄腫ですという診断がつきました。

実際には、なかなかこうストレートに診断まで至るということはなかったりしますが、貧血、骨の圧迫骨折、タンパクが増加するということは、骨髄腫についてのキーワード、注意しなければいけない点ですので、検査も大事ですがやはりお話をよく伺うということは、基本的な態度として大事であると思っています。



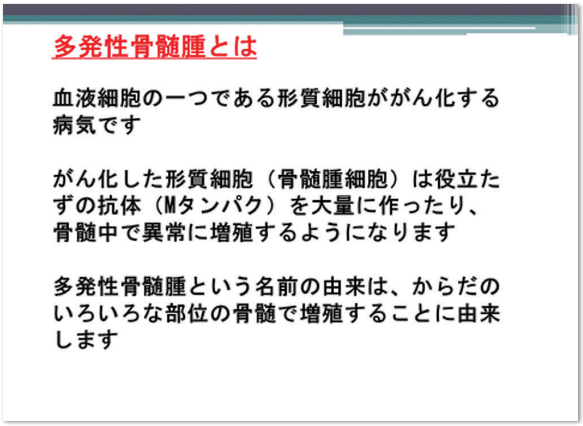
スライド2

【スライド２】

これは2013年に国立がん研究センターから公表されている多発性骨髄腫の統計データです。日本では、年齢別の罹患率、どのくらいの患者さんがいらっしゃるかということですが、男性が10万人当たり5.9人、女性が4.7人、やや男性に多いというふうにいわれていますけれども、10万人当たり大体5人ちょっとぐらいの患者さんがいらっしゃる病気です。

特徴としては、このグラフを見ると、35歳未満のところはほとんど患者さんいらっしゃいません。30代、40代を超えてから患者さんが出てきますが、診断されたときの年齢の中央値、平均的なところとしては、66歳で、その後、患者さんの数としてはふえていくという、比較的高齢の方に多い病気です。

がん全体の中で言うと１％ぐらい、先ほどの悪性リンパ腫は10万人当たり20人ぐらいということなので、少ない部類の疾患ではあります。血液がんで言いますと、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫という、この三つが代表的な疾患ですけれども、多発性骨髄腫は血液がん全体の10〜15％ぐらいを占めているという疾患です。

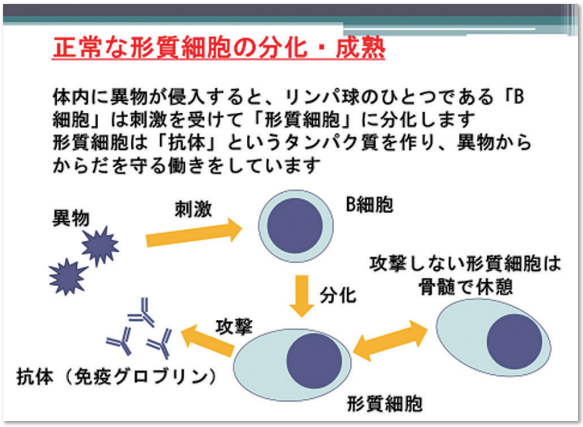


スライド3

【スライド3】

骨髄腫ってどういう病気なのかと言いますと、形質細胞という細胞ががん細胞化する病気というのが最も単純な話です。もともと形質細胞というのは、抗体と呼ばれるタンパク質をつくる役割を持っている細胞です。がん細胞化して、骨髄腫という病気になりますと、Mタンパクと呼ばれる異常なタンパク質が大量につくられるようになったり、骨髄の中で腫瘍細胞が異常に増殖します。

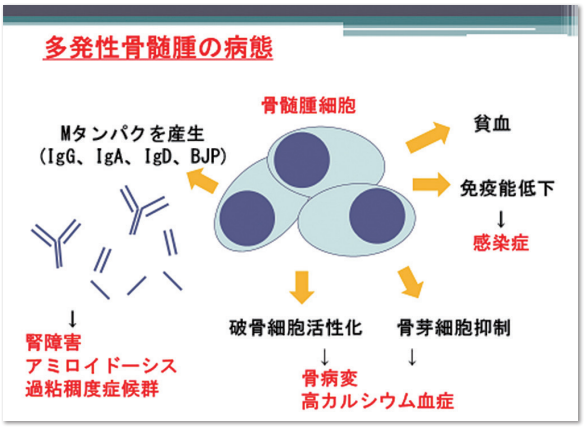
多発性骨髄腫という病名は、体の中いろいろな部分の骨髄で、腫瘍細胞が増殖するということに由来しています。



スライド4

【スライド4】

正常な体の中で形質細胞というのはどういう働きをしているかということですが、形質細胞はもともとリンパ球の一つであるB細胞というものが、分化して形質細胞というものになるわけです。体の中に異物が侵入すると、B細胞は刺激を受けてB細胞から形質細胞に分化していきます。この形質細胞は体に入ってきた異物に対して飛び道具に当たるような抗体、異物を攻撃する物質をつくります。これはタンパク質なんですけれども、抗体、免疫グロブリンといわれるタンパク質です。一方、攻撃に参加しない形質細胞もあって、これは骨髄の中でお休みしています。



スライド5

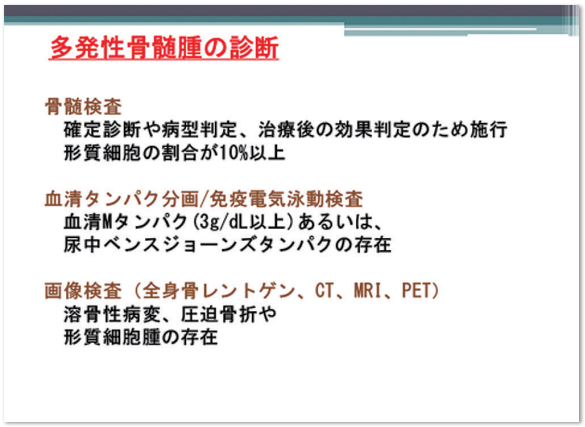
【スライド5】

腫瘍細胞になった形質細胞である骨髄腫細胞はいろいろなことを起こします。まず、もともと免疫グロブリンというタンパク質をつくるわけですが、これが異常につくられるようになって、Mタンパクと呼ばれるでき損ないのタンパク質を大量につくります。免疫グロブリンの種類によってIgGとかIgA、IgD、それからベンスジョーンズタンパク、こういう種類のMタンパクを産生します。これらのタンパク質が異常にふえて、腎臓に目詰まりを起こして腎障害を起こしたり、アミロイドーシスというような異常なタンパク質になったり、あと、タンパク質は水に溶けると、非常にネバネバしてしまう、粘り気が増してしまいますが、それによって血管が詰まってしまったりする過粘稠度症候群という症状を起こしたりもします。

一方、骨髄腫細胞がつくり出すいろいろな物質によって、骨を壊す細胞である破骨細胞が活性化する、破骨細胞が元気になってしまいます。一方、骨芽細胞という、骨を新しくつくり出す細胞の働きを抑えてしまうということが起こります。その結果、骨が非常にもろくなって折れやすくなってしまうことで骨髄腫による骨病変が起こったり、骨の中のカルシウムが溶け出すことによって、血液中のカルシウム濃度が上がる高カルシウム血症というようなことが見られたりします。

骨髄中に異常細胞がふえることで、正常な血液がつくれなくなって貧血状態になったり、免疫グロブリンというものに異常を来すので、免疫力が低下してしまって、感染症の合併ということにもつながってくるわけです。

骨髄腫という病気はいろいろな物質をつくり出すことによって、腎臓が悪くなったり、骨を傷めたり、いろいろな症状が同時に起こってきたりする疾患です。

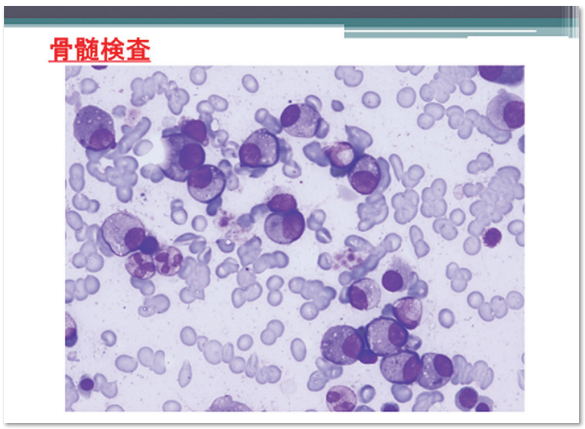


スライド6

【スライド6】

診断をするために、大事なのは骨髄の検査です。それから血液の検査の中では、タンパク分画とか免疫電気泳動などでMタンパクというタンパクの異常を証明します。

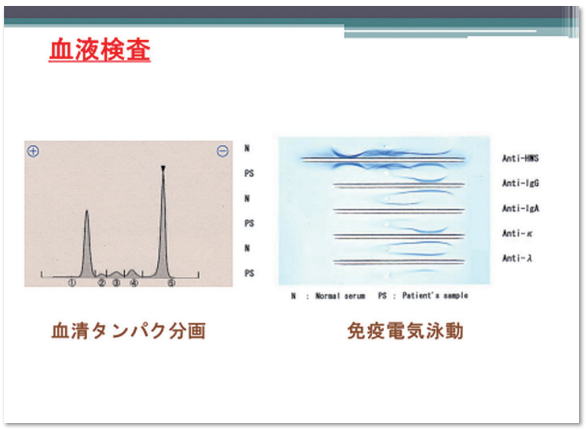
画像検査として、骨のレントゲン、CT、MRIなどをおこないます。これによって骨が溶けてしまっているところや、骨折を起こしているところ、骨髄腫細胞が骨髄以外に塊をつくっているような形質細胞腫がないかどうかを調べていきます。



スライド7

【スライド7】

具体的に見ていくと、これが患者さんの骨髄の検査の写真です。これ、見えている細胞はほとんど骨髄腫細胞です。特徴的なのは先ほどの絵にもありましたけれども、丸い細胞の中に、核という紫色の部分ありますが、これが細胞の片側に偏っている、そういう存在の仕方をしている細胞が形質細胞です。骨髄腫になってもそういう特徴は残っているので、このへんに見られる細胞は、みんな骨髄腫細胞です。



スライド8

【スライド8】

これは血液の検査でMタンパクの証明を行うための検査です。血清のタンパク分画というのは、血液の上澄み部分をプラスとマイナスの電極の間に流すと、プラス、マイナスの電気のくっつき具合によって、アルブミン、α１、α２、β、γグロブリンという五つの波がみられます。この場合は、一番右側のところ、γ-グロブリンというところの分画が、本当はこんなにとんがっているような感じではないはずなんですけれども、これはMピークと言いますが、こういう異常があると骨髄腫という病気を強く疑います。

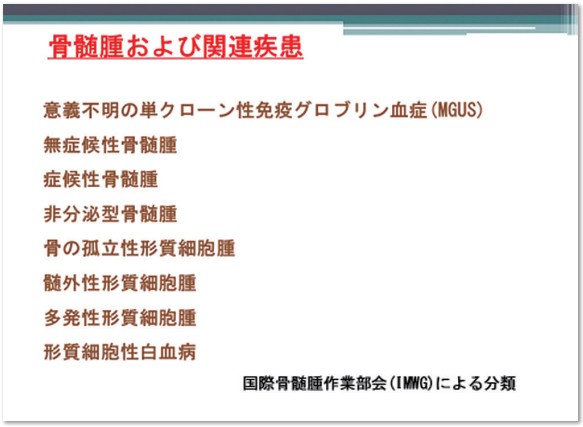
実際に、免疫電気泳動という検査で、そのMピークというところの異常のタンパクの種類を調べますが、このパターンでは、IgGとκ（カッパ）に反応がみられるので、IgG-κ型のMタンパクがこれで証明されるということになります。

スライド9

【スライド9】

さらに、画像検査で見ますと、これは患者さんの頭蓋骨ですけれども、こういうところに黒く抜けているようなところがたくさんできています。これは局所的に骨が溶けて、もろくなってしまっているところで、骨の打ち抜き像、パンチドアウトリージョンといいますが、多発性骨髄腫に特徴的な骨の所見です。

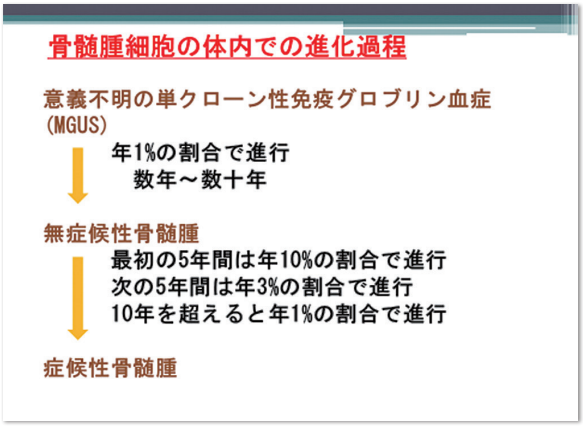
さらに、これは背骨の写真ですけれども、背骨が全体的に真ん中がへこんでしまっている、もしくはこの辺は完全につぶれてしまっていますが、圧迫骨折という所見です。骨が弱くなっているということを示します。



スライド10

【スライド10】

これらの検査によって、骨髄腫という診断をつけるわけですけれども、骨髄腫に関連する形質細胞系の腫瘍の疾患を分類すると、こういういろいろな種類の疾患があります。意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）、無症候性骨髄腫、症候性骨髄腫、非分泌型骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫、髄外性形質細胞腫、多発性形質細胞腫、それから形質細胞性白血病という、こういう分類があるんですけれども、現実的に臨床の場では、上から三つ、MGUS、無症候性、症候性、この辺のところの区別というものが、実際の治療を考える上では重要です。



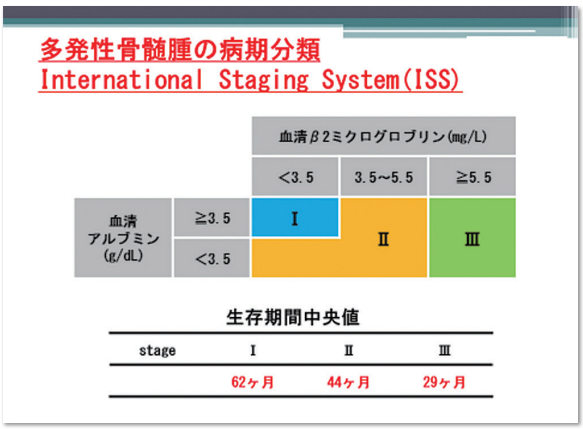
スライド11

【スライド11】

症候性骨髄腫、実際にいろいろな症状があらわれてくるような骨髄腫というものになる前に、前段階として意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症、これは免疫グロブリンに異常はあるんだけれども、多発性骨髄腫と診断がつくような状態ではないという、骨髄腫の前駆状態に相当するような疾患を経て、骨髄腫に進展していくというふうにいわれています。

MGUSと診断された方は、大体年に１％ぐらいの割合で骨髄腫に進行する、これが数年から数十年進行していくということなので、即骨髄腫です、悪性疾患ですということではありませんが、一定の割合では病気が発生してくることがあるので、定期的なチェックというものは必要な状態です。

それから、骨髄腫ではあるんだけれども、実際の症状がほとんどない状態、無症候性の骨髄腫ということもあります。これは診断がついて最初の５年ぐらいは年10％ぐらいの割合で症候性の骨髄腫に進行するというふうにいわれています。



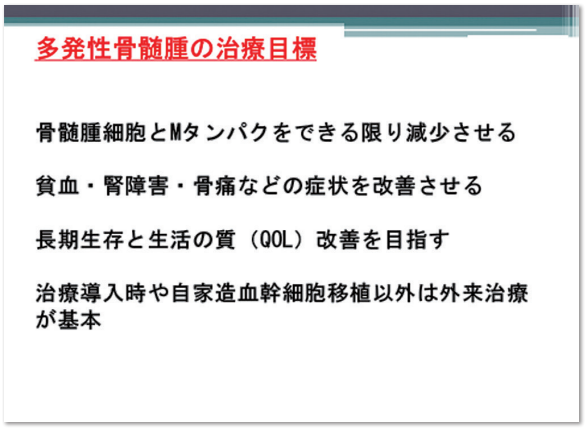
スライド12

【スライド12】

骨髄腫の病期がどういう状態なのか、ステージと言いますけれども、これを分ける定義としては、血

液中のアルブミンというタンパクの濃度、それから血液中のβ2ミクログロブリン、二つの検査項目でその病期を分けていきます。血液の中で骨髄腫がつくり出すγグロブリンというタンパク質とそれ以外のアルブミン、アルブミンというのはそれ以外のタンパクで多い部分を示しますけれども、異常なタンパクがふえてくると、逆に正常なアルブミンというタンパクが少なくなってくるので、これが多いか、少ないかということで、病気の進み具合を調べます。

β２ミクログロブリンというのは、これが多くなってくると、骨髄腫という悪い細胞が多いですよということです。これによって、ステージⅠ、Ⅱ、Ⅲというふうに三つの段階に分けます。三つに分けたステージそれぞれ、予測される生存期間の中央値というものが分かれてくるので、実際に治療の戦略を考える上で、このISS、インターナショナル・ステージング・システムというものに基づく病期分類というものが重要な情報になります。

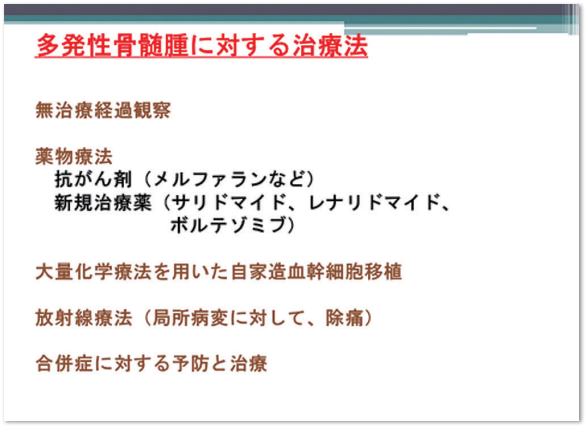


スライド13

【スライド13】

治療の目標ですが、大原則は骨髄腫細胞、悪い細胞と、そこからできるMタンパク、異常なタンパク質をできるだけ減少させるということがまず一つ、それから骨髄腫により起こってくる症状、貧血とか腎障害、骨の痛み、こういう症状を改善させることです。さらには、長期の生存、それから生活の質の改善を目指します。

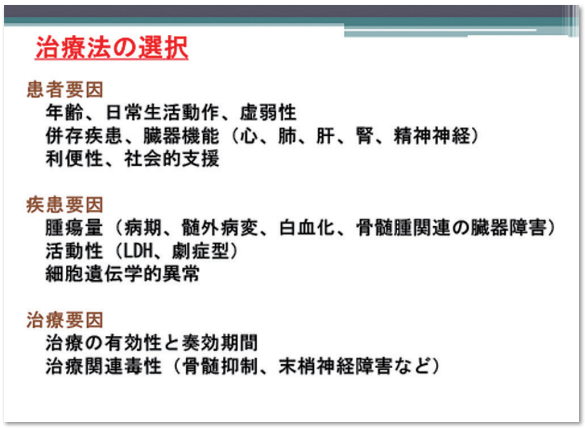
治療に関しては、基本的には外来治療が基本です。新たな治療を行ったり、造血幹細胞移植以外は外来治療が基本というのが、多発性骨髄腫における治療のスタンスです。



スライド14

【スライド14】

治療方法にどういうものがあるかということですけれども、無治療経過観察というものもあります。すぐに治療しなくてもよい、そういう状態もあるわけです。実際の治療としては、薬物療法、それから自家造血幹細胞移植、放射線療法、合併症に対する予防と治療、こういうものがあります。主に薬物療法、抗がん剤とか新規治療薬といわれている、後でご説明いたしますけれども、これが治療法としては大きな柱になります。



スライド15

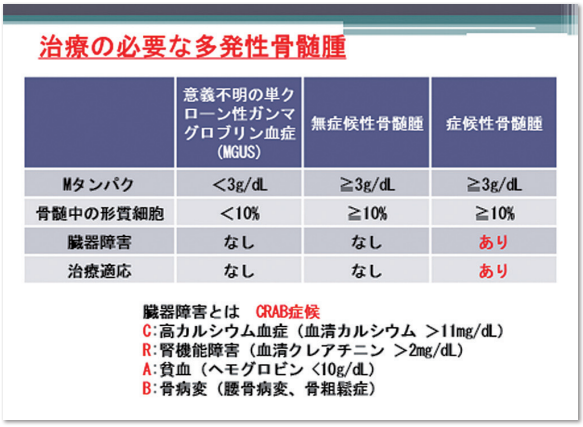
【スライド15】

その中でも、どういう治療を選択していくかというのを考える上では、まず、患者さんの状態がどうか、患者さん側の要因、それから病気がどういう病気なのか、どういう状態かという疾患の要因、そして選択する治療方法、それが患者さんにどう影響するか、適切かどうかという治療の要因、こういうふうに分けて考える必要があります。

患者さんの年齢とか、あとはどういう病気を合併しているか、ご高齢の方が多いので、いろいろな病気をほかに合併されている方もいらっしゃいますので、実際、治療の上では、利便性、例えば外来に通院する頻度とか、注射剤がいいのか、内

服薬がいいのか、そういう利便性というところも治療方法を考える上では大事なポイントです。

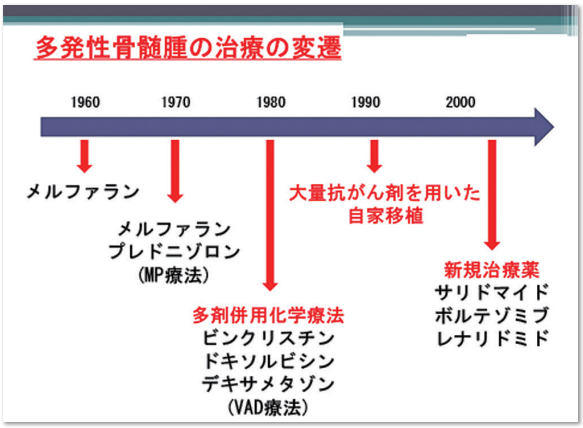
病気の要因としては、細胞遺伝学的情報、細胞の染色体、遺伝子などの検査によって、非常に薬が効きにくいんじゃないかというようなことが見られる場合には、最初からかなり強力な治療を要するとか、そういう病気の側の要因というものも考えます。



スライド16

【スライド16】

先ほどお話しした、無治療経過観察というケースがどういうところかということですけれども、実際に治療を要する多発性骨髄腫というのは、症候性、症状が現れてきているような骨髄腫というものが治療の対象になります。症候性というのは臓器障害がありますよということですけれども、骨髄腫という病気では、症状の頭文字を取ってCRAB（クラブ）症候といって、高カルシウム血症、腎機能障害、貧血、骨の病変、こういう症状がある場合、臓器障害ありということで、これは治療を行うべき骨髄腫であるというふうに判断します。それ以前のところであれば、その状況下で積極的に抗がん剤の治療等は考えないというのが基本です。



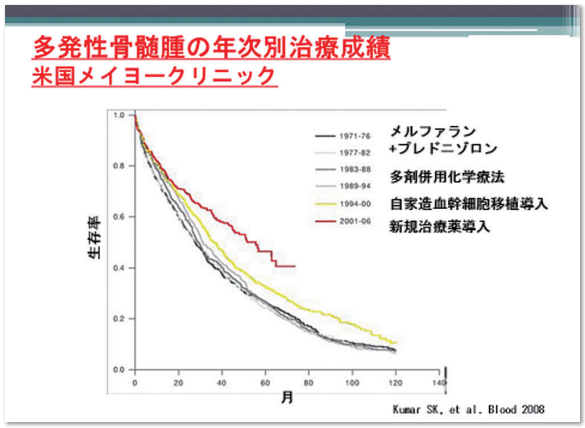
スライド17

【スライド17】

骨髄腫の治療は近年特に発達してきているんですけれども、歴史的な流れを見ていきますと、1960年代にメルファランという抗がん剤が開発されて、70年代ぐらいまではこのメルファランとプレドニゾロンという２種類の薬による治療、MP療法が主流でした。

80年代に入って、それ以外の抗がん剤を何種類か使うような治療、多剤併用化学療法と言いますが、こういうものができました。代表的なものを、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾンというお薬を使うVAD療法と言っております。

90年代に自家造血幹細胞移植というものが行われるようになって、これが一つのトピックだったんですけれども、2000年代になって、サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミドというような新規治療薬と呼ばれているものが使われるようになって、現在に至るという、こういう変遷を経ています。



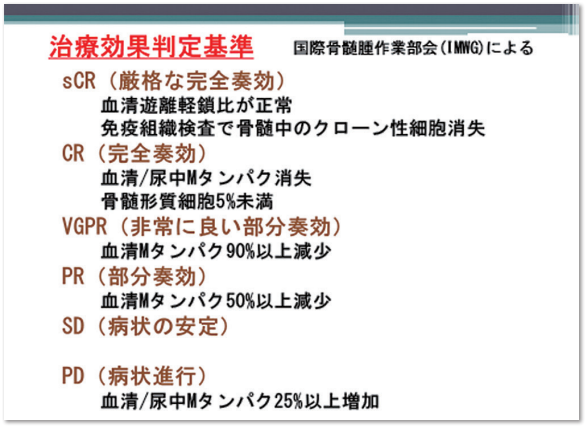
スライド18

【スライド18】

治療方法の変化によって、患者さん側の治療効果はどうだったのかというのを示した図です。これはアメリカのメイヨークリニックという、骨髄腫では非常に有名な病院での1970年代から2000年代までの患者さんに対する治療成績、治療の生存曲線を示したグラフです。赤い線が一番新しい時代、2001年から2006年までの治療経過、黄色いところは1994年から2000年まで、グレー、黒っぽいような色はそれ以前という時代ですけれども、90年代前半ぐらいまでのところでは治療の生存曲線はほとんど変わらないです。だからMP療法とか多剤併用の化学療法をやっていた時代というのは、多発性骨髄腫の患者さんの治療成績というのはなかなか改善しませんでした。

黄色いところは自家造血幹細胞移植が導入された年代で、これによって生存曲線が上側に振ってきたわけなので、生存率はよくなったということが言えます。

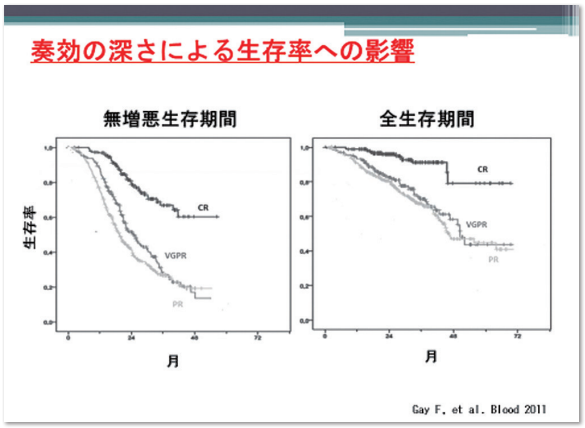
さらに、2000年代に入って、新規治療薬が導入されて、さらに生存率がよくなったということを示しています。年代ごとに使われる治療薬、治療方法によって治療成績が改善してきたということを示しています。



スライド19

【スライド19】

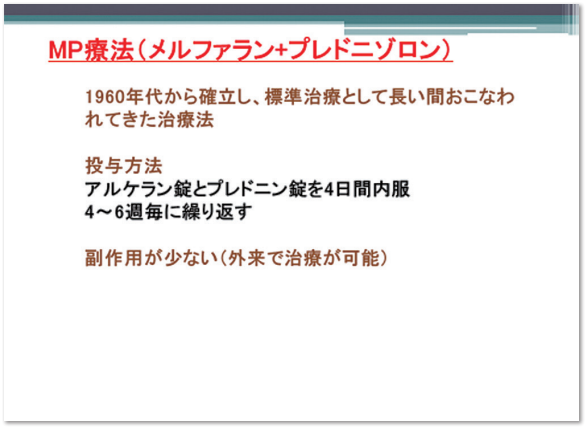
治療を考える上で、その治療の効き方、効果をどう判定するのかというもので、定義だけ簡単にご説明しますと、判定基準としては、まず、sCRとかCR、完全奏効というのがまずあります。それからPRには、部分奏効、非常に良い部分奏効というのがある。それから病気の状態が変わらない、病状の安定SDがあって、病気が悪くなってしまっている、病気が進行しているPDというものがありまして、もちろん、このCR、完全奏効、もしくは厳格な完全奏効というのを目指すわけですけれども、CRということになると、検査上、骨髄腫細胞がつくり出す異常なタンパク質というものは検出されませんよという、そういう状態です。



スライド20

【スライド20】

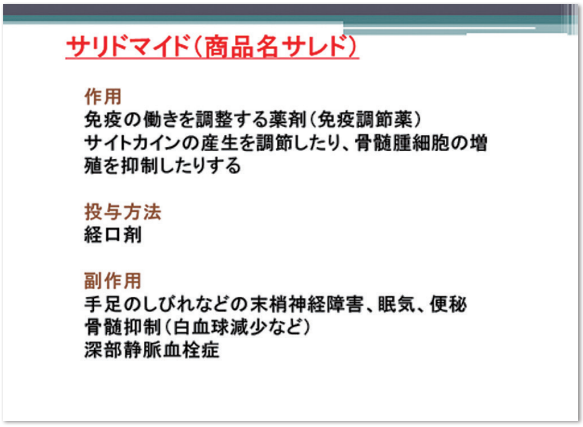
どのくらい薬が効いたかということによって何が大事かというと、CRになった方と、VGPRとかPRとかという、そういう状態の方で見ると、無増悪生存期間とか、全生存期間に、明らかに差があるということです。CR相当になると、そうじゃない方に比べて生存率が良好であるということをこのグラフは示しています。なので、骨髄腫に対する治療の戦略としては、できるだけCRを目指すような治療を考えるべきであるというのがここから言えます。



スライド21

【スライド21】

具体的な治療方法を見ていきますが、これがMP療法、メルファラン、プレドニゾロンというお薬を使っての治療です。60年代から確立された治療で、標準治療として長く行われてきた治療です。今でもMP療法やられている方もいらっしゃるかもしれません。これは両方とも内服薬で治療を行います。アルケランという抗がん剤とプレドニンというお薬、これを４日間内服して、大体４週から６週ごとに繰り返すという治療です。特徴としては、副作用が余り多くないので、外来で治療することが可能、基本的に無理なく治療ができるというような治療です。



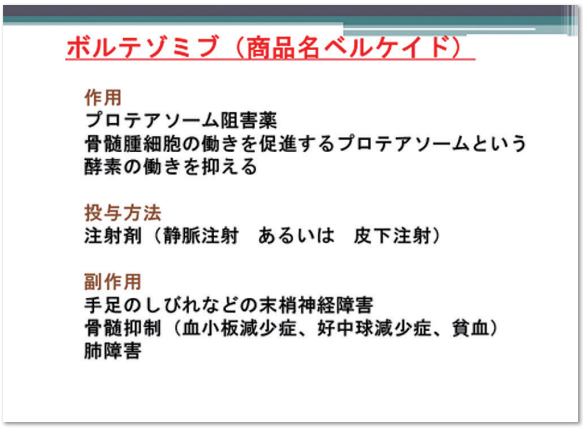
スライド22

【スライド22】

新規治療薬として出てきた薬剤がサリドマイド、商品名サレドですが、これは新規とは言いますけれども、もともと1950年代に睡眠導入剤、催眠鎮静剤というような形で、ドイツで開発されたお薬で、もう60年以上前に開発された薬です。けれども、これは妊婦さんが内服することによって胎児への影響が出て、全世界的には1960年代に一度は抹殺されたお薬ではあります。ただ、1999年に多発性骨髄腫に対して有効であるということが報告されて、その後多発性骨髄腫に対する治療薬として使われるようになっています。

作用としては、免疫調節薬というものに該当するお薬で、免疫の働きを調整し、それからサイトカインというのは細胞の分裂などを促す信号になるような物質ですけれども、この産生を調整したりすることによって、骨髄腫細胞を抑えていく、そういう作用を持っています。

サリドマイドは内服薬です。副作用としては、もともと開発の経緯から言って眠気というのはあるわけですけれども、手足のしびれなどの末梢神経障害というものはあります。それから深部静脈血栓、血液が血管の中で固まってしまうような血栓症とか、こういう副作用も知られています。

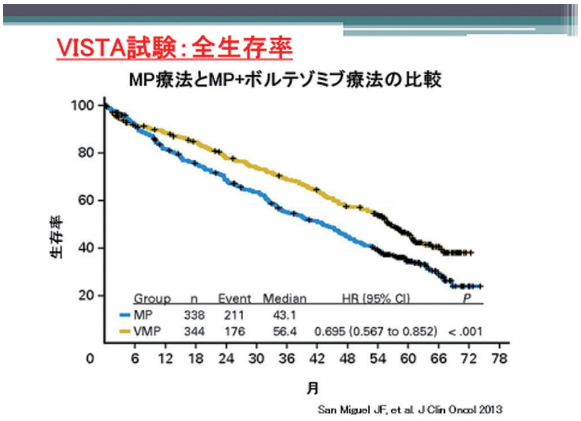


スライド23

【スライド23】

次のボルテゾミブ、商品名ベルケイドというお薬です。これも新規治療薬の一つです。これはプロテアソーム阻害薬というものに該当するお薬で、プロテアソームという細胞の中の酵素の働きを抑える、これによって骨髄腫細胞をやっつけてしまう、そういう作用をします。

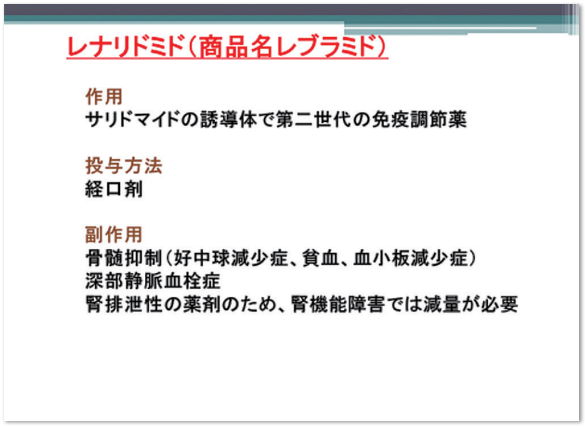
投与方法としては、注射薬です。当初は静脈注射で行われていましたけれども、現在はほとんど皮下注射になっています。静脈注射で行われたときには、副作用の中でも手足のしびれなどの末梢神経障害というのが非常に問題になりましたけれども、皮下注射にかえることによって非常に発生率が低くなりました。そうしたメリットがあって、今ではほぼ皮下注射で行なわれています。



スライド24

【スライド24】

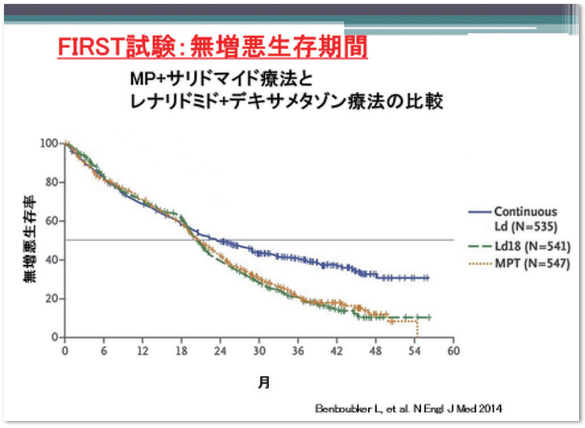
これはボルテゾミブの効果を示したグラフです。VISTA試験という海外で行われた有名な試験で、MP療法が水色、MP療法にボルテゾミブを加えた治療が黄色の線ですけれども、これを比較したものです。これを見ると、水色の線よりも黄色の線のほうが生存率が上がっているということを示していて、ボルテゾミブを上乗せした効果、ボルテゾミブの有効性が示されたという試験結果です。



スライド25

【スライド25】

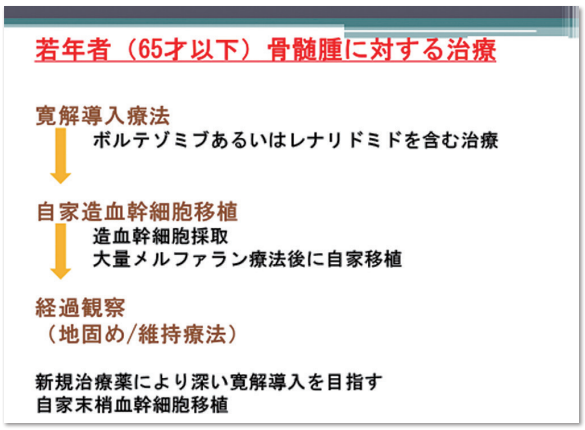
次が、レナリドミド、商品名レブラミドという薬です。このお薬はサリドマイドの誘導体に相当する薬です。第二世代の免疫調節薬という薬です。これも投与方法としては経口薬、内服薬で済みます。副作用はサリドマイドとはちょっと異なっていて、末梢神経障害はそれほどありませんけれども、好中球減少とか、血小板減少とか、骨髄抑制という骨髄の働きが弱ってしまうような副作用というものに注意が必要です。それからこのお薬は腎臓から排泄されるものですから、腎臓の働きが弱っているような患者さんでは、使うときにお薬の量を減量するという､そういう必要性もあります。



スライド26

【スライド26】

これはFIRST試験という、MP療法にサリドマイドを加えた治療と、レナリドミドとデキサメタゾンによる治療の比較を行った試験です。紫色の線はレナリドミド、デキサメタゾンというお薬をずっと飲み続けた方、それから緑色の線はレナリドミド、デキサメタゾンを18カ月でいったんおしまいにした人、オレンジはMPとサリドマイドの治療を行った方ということですけれども、こうやって見ると、レナリドミドとデキサメタゾンをずっと内服継続しているほうが、成績は、無増悪生存期間としてはよいということを示しています。

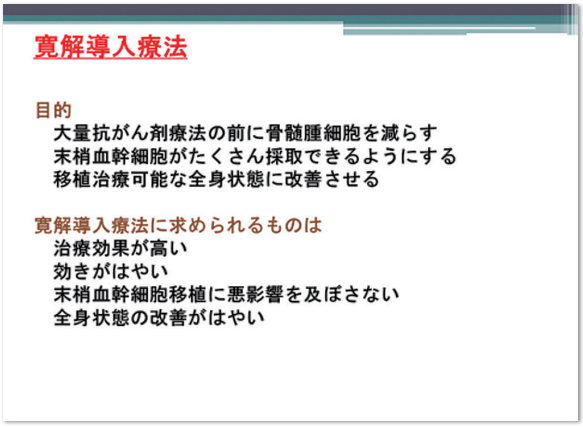


スライド27

【スライド27】

もう少し具体的な治療の戦略を見ていきますと、骨髄腫に対する治療でポイントになるところは、造血幹細胞移植を行うかどうかというところが治療戦略を考える上では非常に重要です。その一つの目安になるのは、一般的には65歳以下の若年者、骨髄腫は先ほどのとおり平均の発症年齢66歳ですから、65歳以下というのは、骨髄腫の世界ではお若い患者さんということになりますが、こういう方であれば、自家造血幹細胞移植というのを積極的に考慮します。もちろん、年齢がこれより上でもお元気な方であれば、こういう治療を考慮することもありますし､逆に､いろいろな合併症を持っておられるような方ですと、年齢62歳、63歳の方でも、移植自体は難しいかなというようなこともあります。　こういう治療を考慮するということになりますと、まずは寛解導入という治療、これはボルテゾミブ、もしくはレナリドミドを含むような治療というものがまず最初に行われます。これによって、骨髄腫細胞をある程度やっつけた後に、造血幹細胞移植というものを行う。その後は経過観察もしくは地固め、ないしは維持療法というのが試みられることもありますが、この辺の位置づけに関してはまだはっきりしておりません。

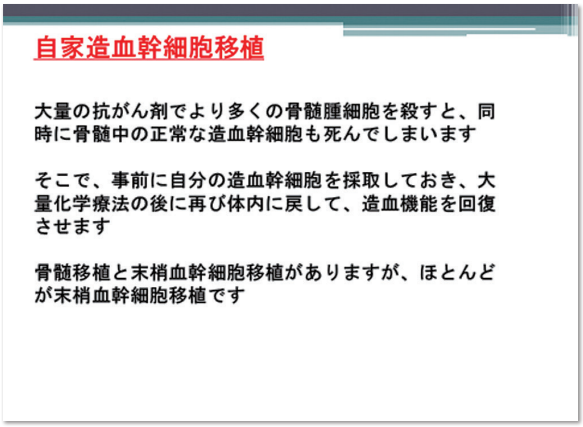
全体の流れとしては、まず、新規治療薬によってできるだけ深い寛解状態、CRに近いような寛解状態を目指して、その後自家末梢血幹細胞移植を行うというのが大きな戦略です。



スライド28

【スライド28】

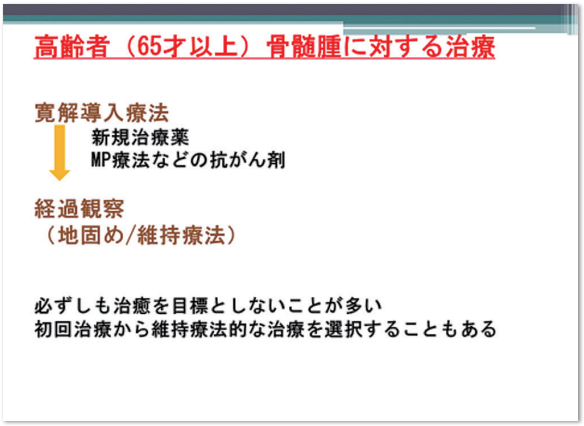
寛解導入療法というのは、抗がん剤治療、移植を行う治療の前に、できるだけ骨髄腫細胞を減らすというのが目的です。さらに、自家移植を行う際に、幹細胞という血液をつくる種になる細胞をあらかじめ患者さんから取っておかなければいけないので、これがたくさん取れるような治療が選ばれています。これに求められるものとしては、とにかくできるだけ早く、治療が十分効いてくれるような治療、効きが速いということです。それから幹細胞を採取するのに悪影響を及ぼさないような薬剤というものがこの寛解導入法には求められていて、ボルテゾミブ、もしくはレナリドミドがこれに該当します。



スライド29

【スライド29】

自家造血幹細胞移植は、前提として、まず骨髄腫細胞を殺すために通常使う抗がん剤よりもっと大量の抗がん剤をあらかじめ使います。そうすると骨髄腫細胞も死ぬかもしれませんけれども、同時に、患者さんの骨髄中の正常な幹細胞もダメージを受けて死んでしまいます。正常な造血幹細胞が死んでしまうと、その後正常な血液がつくれなくなってしまいますから、あらかじめご自分の幹細胞を採って、冷凍保存しておきます。大量抗がん剤を使った後に、それを体の中に戻して血液の回復を図るという治療が、造血幹細胞移植です。原理的には骨髄移植と末梢血幹細胞移植がありますが、末梢血幹細胞移植が今ほとんど主流で、末梢血という体を流れている血液の中から血液の種に相当する幹細胞というものを集めて保存しておきます。

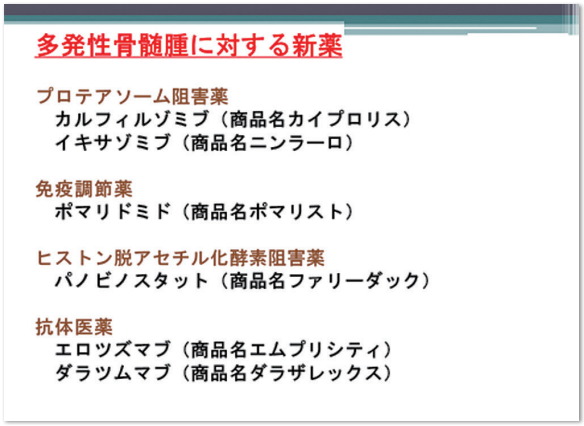


スライド30

【スライド30】

一方、造血幹細胞移植が対象にならない患者さん、一般的にはご高齢の方ということになりますが、治療の戦略としては寛解導入、これは新規治療薬を用いることもありますし、昔ながらのMP療法、長く標準療法とされていて副作用も少ないので、こういう抗がん剤などの治療を行うこともあります。これによってある程度反応が見られた場合は経過観察、もしくはこういう治療を長く継続していくというような戦略が考えられます。

基本的には、こういう治療の場合には、必ずしも病気を治癒させるということを目標とはしないことが多いです。もちろん、我々、治療する上で治らなくていいというつもりでいるわけではありませんけれども、治すためにはそれなりに強力な治療が必要、しかもそれがなかなか患者さんの状態としては行うのが難しいかなという場合には、体にできるだけ無理のないような治療を継続していくということでのメリットを重視していきます。



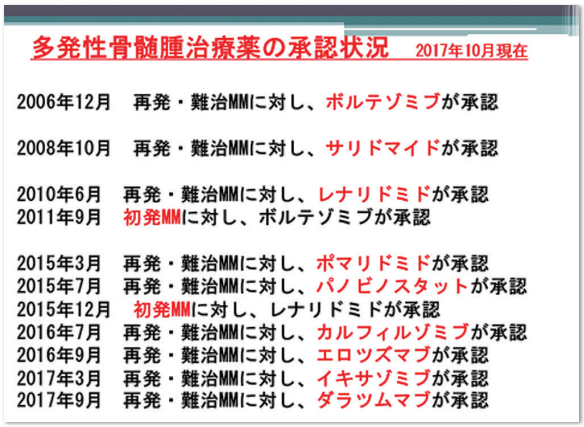
スライド31

【スライド31】

ここから先、新しいお薬の話題になりますけれども、今の新規治療薬では免疫調節薬であるサリドマイド、レナリドミドと、プロテアソーム阻害薬のボルテゾミブというものが３本柱というふうに位置づけられるわけですが、それに次ぐ多発性骨髄腫に対する新薬というものが相次いで開発されています。現在、使えるようになっている薬剤としては、これだけありまして、プロテアソーム阻害薬というものに該当する薬剤としては、カルフィルゾミブ、それからイキサゾミブ、商品名はカイプロリス、ニンラーロというお薬、それから免疫調節薬はポマリドミド、商品名ポマリストという内服薬ですが、こういうものが使われるようになっています。

ちょっと毛色の違うものとして、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬、パノビノスタットという薬剤が使えています。

あと、抗体医薬というもので、エロツズマブ、それからダラツムマブという薬剤が使われています。



スライド32

【スライド32】

こちらが10月現在までの日本における承認状況のまとめです。ボルテゾミブが2006年、サリドマイドは2008年、レナリドミドが2010年それぞれ日本では承認されたんですけれども、これを見ると、2015年、16年、17年、ここ３年ぐらいのところでそれ以降のものがどんどん出てきています。

2011年にボルテゾミブ、2015年にレナリドミドがそれぞれ初発の多発性骨髄腫に対して承認されたところは、治療戦略を考える上で重要なポイントです。

ほかのお薬に関しては、まだ病気が再発してしまったり、ほかの治療で効かなくなってしまっているような状態、こういうところで承認されているというところです。

（スライド省略）

一つ一つの薬剤のメカニズムを見ていきます。まず、免疫調節薬、現在はサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミドと３種類ありますけれども、この薬剤によって免疫反応を高めることで骨髄腫細胞の増殖を抑える、患者さん側のNK細胞や、本来持っている免疫機能の賦活化ということで骨髄細胞を抑えるということと同時に、骨髄腫細胞に対して直接免疫調節薬が働いて、腫瘍細胞の自然死、アポトーシスを誘導するという、こういう働きが考えられています。

プロテアソーム阻害薬はボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブとあります。プロテアソームというのは細胞内にできた不要なタンパク質を分解する装置、酵素の塊です。通常、細胞内でタンパク質が生産されて、不要になったものは、ユビキチン化される、細胞内で不要ですよという印がついたものはプロテアソームという物質がタンパク質を分解して、細胞の中をきれいにするんです。このプロテアソームの働きを阻害することによって、ユビキチン化された不要なタンパク質が細胞内から掃除できなくなってどんどんたまってしまう、そうすると、細胞の中がごみ屋敷状態になってしまって、きれいな環境でなくなることでその細胞が死んでしまう、アポトーシスを引き起こされるという、こういうふうなメカニズムがいわれています。

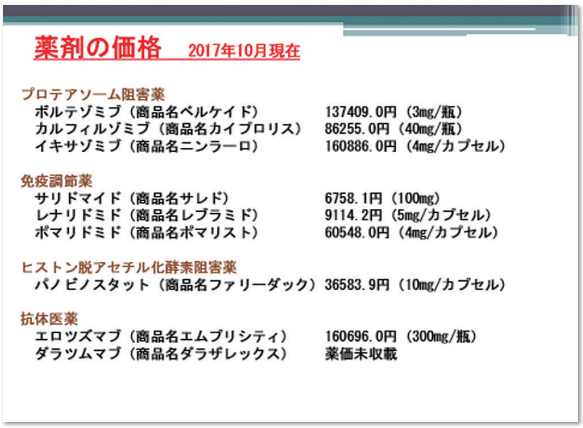
ユビキチン化されたタンパクがプロテアソームで分解されるという働きについては、2004年にノーベル化学賞を受賞されています。

次のヒストン脱アセチル化酵素阻害薬、これは現在パノビノスタットというお薬だけです。細胞内で

DNAという遺伝情報が存在するわけですけれども、これはこういう紐状のもので、これだけの状態で存在しているわけではなく、通常ヒストンというタンパク質に巻きついて存在しています。DNAはヒストンに巻きついた状態だと読み出すことができず、緩んだ状態になるとDNAが翻訳されて、必要な情報が得られるということになるんですけれども、ヒストン脱アセチル化酵素というのは、このDNAがヒストンに巻きつくというところを調整している物質です。パノビノスタットは、ヒストンとDNAがくっついたり、巻きついたりとか、離れたりとかというところの物資を阻害する薬剤で、結果的に遺伝子の転写、翻訳ですとか、あとは細胞が分化したり、細胞が分裂するような周期、こういうものを制御することによって、骨髄腫細胞をやはり自然死、アポトーシスに誘導するというメカニズムが考えられています。

プロテアソーム阻害薬とも相乗効果が確認されているので、パノビノスタットは実際に使う場合には、プロテアソーム阻害薬と一緒に使うということがより有効である、というふうにいわれます。

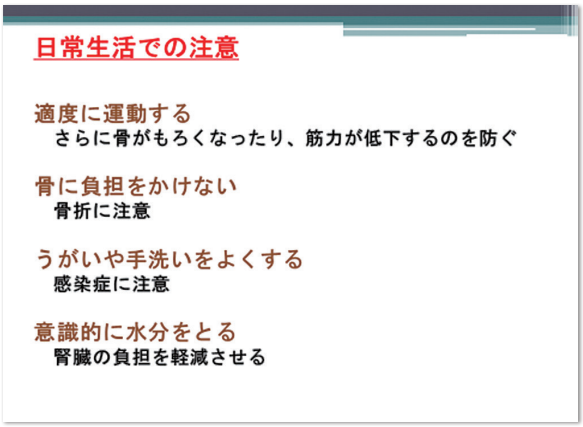
抗体医薬は、骨髄腫細胞にのみあらわれているような標識を狙い打ちにするような物質です。現在使われているエロツズマブというのは、SLAMF７というものに対する抗体、それからダラツムマブはCD38というものに対する抗体、それにくっついて働くというものです。エロツズマブは、SLAMF７にくっついて、骨髄腫細胞を死滅させるという働きが一つと、もう一つ、ナチュラルキラー細胞というのにも、SLAMF７というものが表面にあって、これにエロツズマブがくっつくと、NK細胞、ナチュラルキラー細胞が活性化されて、さらにこれが骨髄腫細胞を攻撃してやっつけてくれる、こういうメカニズムが考えられています。



スライド33

【スライド33】

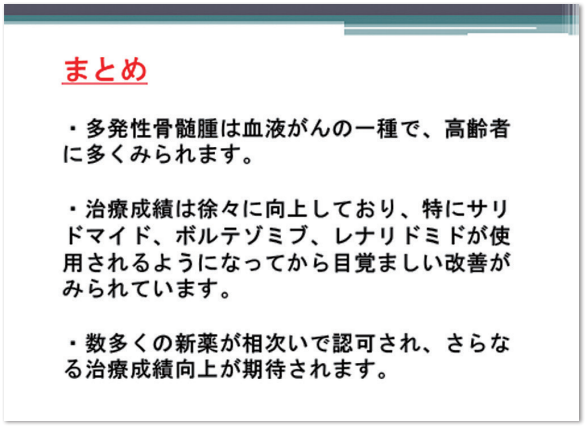
いろいろお薬はあるんですけれども、これらの薬剤というのはやっぱり非常に高いんです。エロツズマブなんていうのは、通常の体格の方だと１回当たり30万円ぐらいかかります。これを３週に１遍の間隔で使っていく。しかも、これ単独で使われることはなくて、ほかの新規薬剤というのも併用して使うので、さらに医療費としてはやはり問題になってしまう。パノビノスタットも、１錠で36,500円、これは標準的には１回２錠飲んでいただいて、これを４週間の間で６回、そのくらいの回数なので、やはり高額です。とにかく効いてくれるのはいいんですけれども、やはり医療経済的には、医療とはまた別の問題になるのかもしれませんけれども、こういうところが問題というふうにはなってしまうかもしれません。



スライド34

【スライド34】

暗い話になってしまいましたけれども、化学療法以外の治療、日常生活の注意としては、適度に運動していただく。これによって骨がもろくなったり、筋力が低下したりするのを防ぐ、けれども、骨折も注意しなければいけないので、過度に負担はかけないようにということです。それから感染症に注意していただくという点で、うがいとか手洗いをよくする、腎臓の負担を軽減させるという点で意識的に水分を取っていただく、こういう日常生活の注意というものも患者さんにはお願いしております。



スライド35

【スライド35】

まとめですけれども、骨髄腫という病気は血液がんの一種で、高齢者に比較的多い疾患です。治療成績は向上しています。サリドマイド、ボルテゾミブ、レナリドミドという薬剤が使えるようになってからは、治療成績についても目覚ましい改善が見られています。さらに、新しい薬剤が相次いで使えるようになっていて、さらに治療成績が向上するということが期待されています。

私のほうからの話は以上です。ありがとうございました。

○司会　堀 先生

鴨下先生、ありがとうございました。事前質問を幾つかいただいていますが、鴨下先生のお話の中に大体回答が出ておりますので、また時間も押しております。フロアからお一人誰かぜひ質問がという方があれば、質問をお受けいたしますが、いかがでしょうか。

なければ、多発性骨髄腫のセッションを終わりにいたします。

鴨下先生、どうもありがとうございました。

【講演３】

「小児の白血病」

筑波大学 医学医療系 准教授
福島　敬 先生

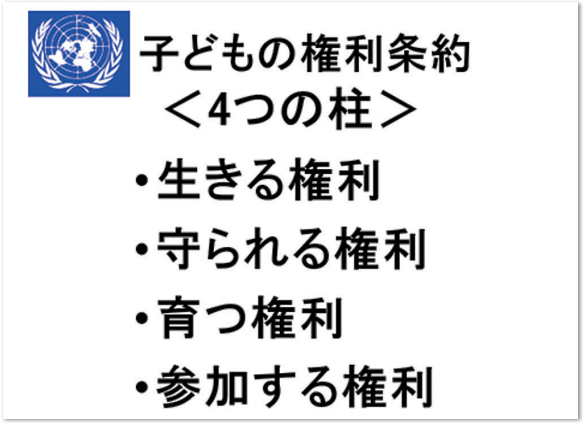
司会　筑波大学 医学医療系 教授
茨城県立中央病院
副院長兼化学療法センター長
小島　寛 先生

皆さん、こんにちは。筑波大学小児科の福島です。休憩を挟んでこんなにたくさんの方々に残っていただき、光栄です。

小児の白血病、または小児がんまで広げても、身近にそういう診断を受けた子どもがいる、またはそういう子どもを持っている家族がいるかといったら、ほとんどの皆さんがないと思います。そのくらい少ないですけれども、ついこの間の衆院選挙でも、教育費を無償化するなど、子どもに対する支援を社会としてどういうふうに提供していくかは、大きく取り上げられました。小児がんを含む小児の難病に対して、今日本の社会でどういうふうな支援をしているか、どういう状況にたどり着いているかについてお話しして、参考にしていただければ、と思います。

（スライド省略）

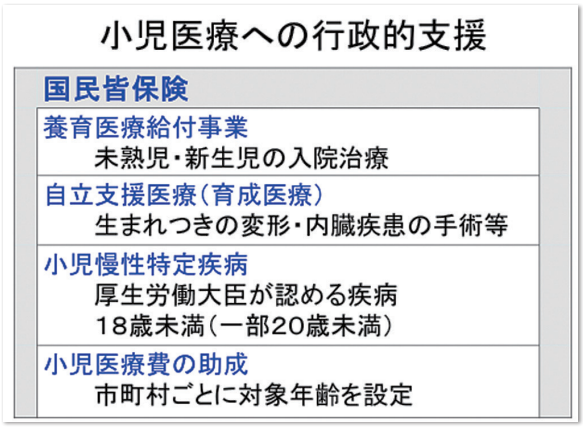
急に具合が悪くなる、逆に、すぐ元気になる、これは子どもの特徴の一つです。医学的には予備力が少ない、持ちこたえる力が少ない、いつも目いっぱいで活動しているということが、急に具合が悪くなることにつながります。逆に、すぐに元気になるのも一つの特徴で、具合が悪くなる悪循環を断ち切れば、今度は回復力がすごく旺盛に発揮されます。一度ダメージを受けた体も回復だけではなく、成長に伴ってその子のまたいい状況に向かっていくというようなことが加わります。



スライド１

【スライド１】

これは国連の条約ですけれども、子どもに保証する権利として、生きる権利、守られる権利、育つ権利、参加する権利とあります。参加する権利といっても、例えば小さい子どもの参政権は無理だと思いますが、生徒会などを例として、自分たちで決める機会を保証する役目が大人側には課せられているということでしょうか。



スライド２

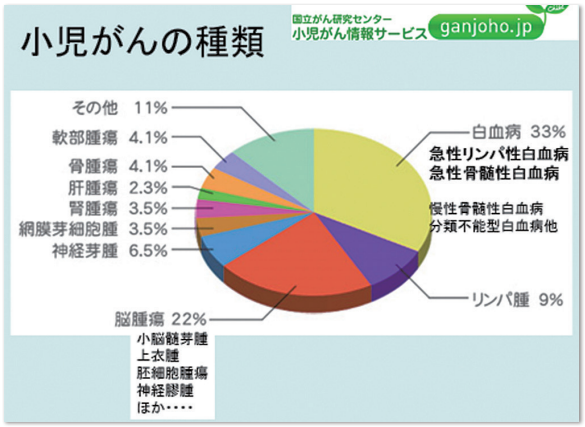
【スライド２】

成人のがんに関して、高額な新薬の登場によって保険診療の際の自己負担額に影響するというお話が、講演１、２においてありました。一方で、小児がんは、『小児慢性特定疾病』に指定されており、別途手続をすれば、保険で保証される範囲以外の自己負担分もきちんと税金に由来する財源で支援を受けることができ、自己負担がゼロになるという制度になっています。

小児がんの新薬にも、ひと瓶何十万円という薬もありますが、窓口負担を心配せずに、必要な治療を提供できる状況です。

（スライド省略）

小児がんの啓蒙的な活動で、ゴールドリボンというのがあります。乳がんでのピンクリボン活動は既によく知られていますが、ゴールドリボン活動もご承知いただければと思います。



スライド3

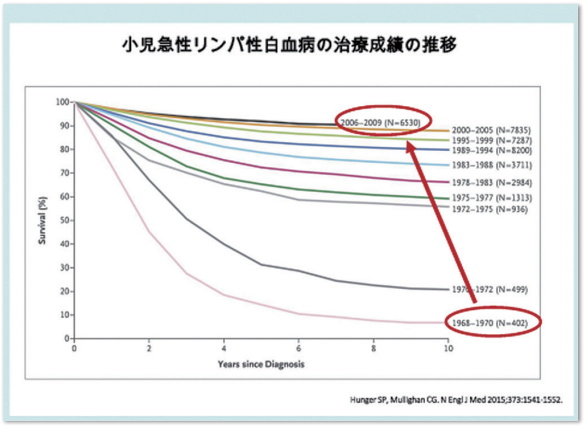
【スライド3】

国立がん研究センターでの集計ですけれども、リンパ腫と白血病を合わせると小児がん全体の約40％は血液のがんです。その中でも急性リンパ性白血病が、小児の白血病の３分の２程度あります。小児がんの中で一番患者数が多いのが急性リンパ性白血病ということになります。

集計上小児の脳腫瘍はひとくくりにされますけれども、その中にいろいろな各病系が含まれますので、脳腫瘍はまた、それぞれ細かく対応していかないといけないものです。

白血病またはリンパ腫以外の小児固形がんとして一番多いのが、神経芽腫です。

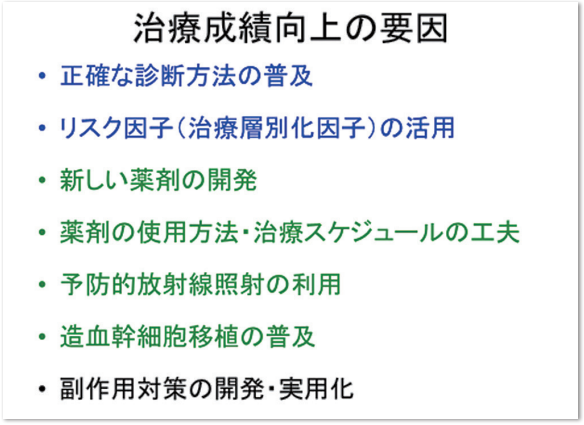
神経芽腫は、日本で1980年代から2000年代初めまでの間、生後６カ月の乳児全員に検診をしていました。詳しくは後で触れますけれども、その時期の母子健康手帳を見ると、神経芽腫のマススクリーニングの結果が貼りついているかもしれません。スライドに示します様に、小児がんの種類は成人のがんと全く違うということをご理解いただければと思います。



スライド4

【スライド4】

急性リンパ性白血病の生存率（救命率）が年代別に示されています。これは主に北アメリカのデータですが、一番下が1968年から79年の生存率です。この頃の救命率は数％という状態でしたけれども、最近は90％以上を救命できる段階にたどり着いています。一つのサクセスストーリーがここで実現されています。これをモデルとして、他の小児がんの救命率向上を目指して工夫を重ねているところです。



スライド5

【スライド5】

何が治療成績の向上に役だったのかというと、いろいろな要素がありますけれども、例えば正確な診断が第一と考えられます。何十年か前は、白血病なのか、それ以外のがんがたまたま骨髄に転移したのか、その区別する検査方法もなかったのですが、現在では、骨髄がまるで白血病のように見えても、実はこれは神経芽腫がそういうような病状を取っているだけだということが、すぐにわかります。

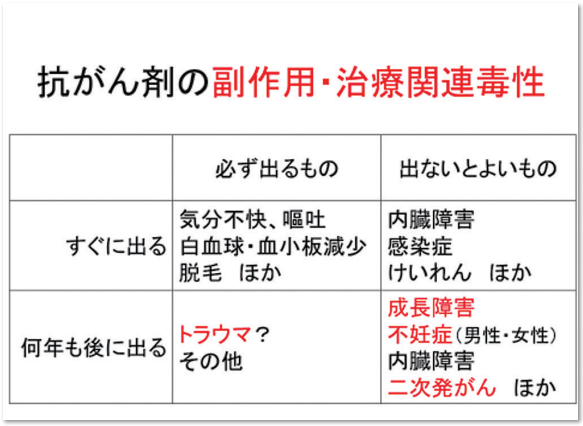
もう一つは、適切な治療方針を選ぶためのグループ化（リスク分類）です。強い治療をしたほうがよいグループと、それほどきつい治療をする

メリットがないグループとを分けることが可能となり、ケース毎にどのグループに分類されるかを判定し、治療方針を採用します。

新しい薬の開発ももちろんありますが、既に日常的に使われている薬の使用方法も重要です。小児の急性リンパ性白血病は、薬の組み合わせを調節したり、またはどういう順序でそれを使っていくか、それによって治療の成功率が高まってきました。

子どものリンパ性白血病は、脳の中に白血病細胞が入りやすいという特徴がありましたので、検査で白血病細胞が脳の中とか、または脳脊髄液に入っていなくても、とにかく全員に放射線を頭にあてていたという時代もありました。それによって再発率がすごく下がりました。小さい子は放射線の有害事象が出ることが予想されましたので、今は、やむを得ずそれをせざるを得ない子だけに、放射線の治療は限定されています。

造血幹細胞移植は骨髄移植を中心としますが、小児の領域でも治りにくい白血病の子たちに積極的に利用して、救命率を上げています。



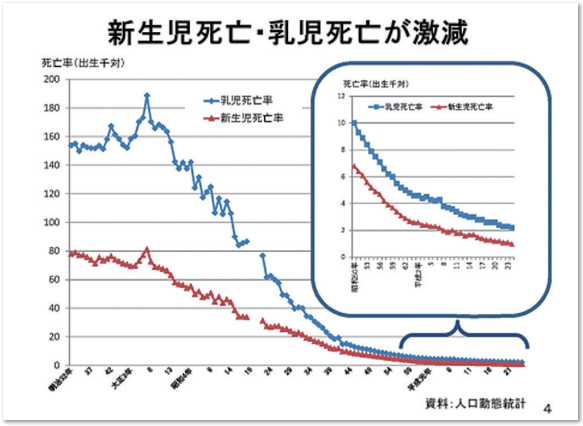
スライド6

【スライド6】

副作用対策を工夫することは、重要な要素です。副作用、あるいは治療に関連した毒性は、治療中にすぐに出るものもあれば、何年も経ってからその影響が出てくるものに分けられます。一方で、その治療をしたら、必ずその副作用は出るものもあれば、一部の患者さんにのみ出るものに、副作用の種類は分けられます。特に小児に特徴的なのは、成長障害で、発育期にきつい治療をしますから、その最中の成長は大分ブレーキがかかるわけです。より強力な治療をすると、治療が終わった後も成長が回復してこないこともあり得ます。また不妊症も、特に小さいうちに受けた強い化学療法や放射線治療の影響として、男の子ならば大人になっても精子をつくれないとか、女の子であったら卵巣の働きがきちんと成熟してこないこともあり得ます。これらは何とか予防できないかなという工夫をしながら、日々進めているところです。二次発がんも無視できない要素です。抗がん剤を使ったり、放射線治療を受けたり、そういうことがきっかけになって、何年も経ってから、別の種類のがんを発症する心配もあるということです。

発育期の子どもたちは、家族の中で成長して学校にも通っていますが、入院生活を余儀なくされたり、または一時的に髪の毛が全部抜け落ちたりしたことが、トラウマや心的外傷後ストレス症候群のきっかけになることも心配され、早期からのメンタルサポートも提供されています。

スライド7

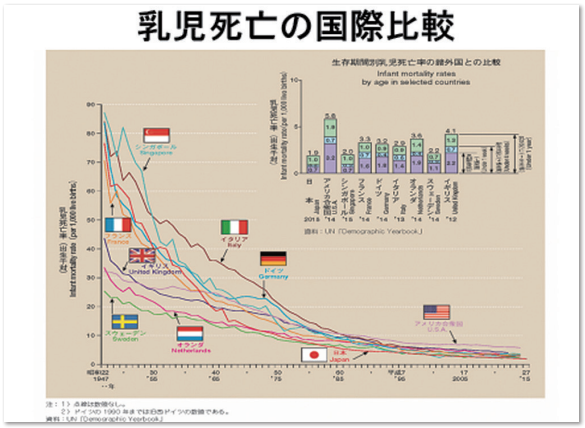


スライド8

【スライド7・8】

日本における小児全体の保健指数の例として死亡率をごらんいただきます。これは明治のころから平成20年代までの乳児死亡率と新生児死亡率で、厚生労働省の人口動態統計によるものです。乳児死亡は、満1歳の誕生日を迎えるその前の日までに死亡した数、率ということになります。新生児という

のは生後28日未満ですから、満４週になるよりも前に命を落とした率、これは1,000人生まれたとして、その1,000人の中で例えば１歳の誕生日を迎える前に何人が命を落とすか、または生後28日に達する前に、1,000人のうちに何人が命を落とすかという数値です。どちらも激減しています。

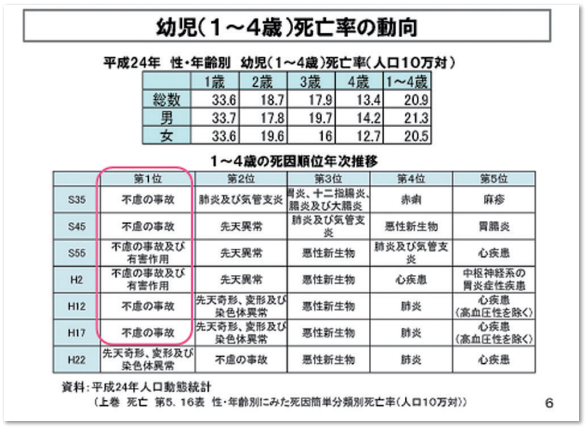


スライド９

【スライド９】

乳児死亡を国際比較する図です。日本の乳児死亡は1.9、出生1,000分の1.9です。

いろいろな先進国がここに挙がっていますけれども、シンガポールは2.0で日本と同レベルです。西洋の先進国は、低いところでスウェーデンが2.3と、日本に近い数値が出ますけれども、あとは３台、アメリカは5.8です。日本は、既に世界一優秀になっていますので、国際社会で助言するくらいの段階です。



幼児（１～４歳）死亡率の動向

平成24年　性・年齢別　幼児（1～4歳）死亡率（人口10万対）

	1歳	2歳	3歳	4歳	1～4歳
総数	33.6	18.7	17.9	13.4	20.9
男	33.7	17.8	19.7	14.2	21.3
女	33.6	19.6	16	12.7	20.5

1～4歳の死因順位年次推移

	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
S35	不慮の事故	肺炎及び気管支炎	胃炎、十二指腸炎、腸炎及び大腸炎	赤痢	麻疹
S45	不慮の事故	先天異常	肺炎及び気管支炎	悪性新生物	胃腸炎
S55	不慮の事故及び有害作用	先天異常	悪性新生物	肺炎及び気管支炎	心疾患
H2	不慮の事故及び有害作用	先天異常	悪性新生物	心疾患	中枢神経系の非炎症性疾患
H12	不慮の事故	先天奇形、変形及び染色体異常	悪性新生物	肺炎	心疾患（高血圧性を除く）
H17	不慮の事故	先天奇形、変形及び染色体異常	悪性新生物	肺炎	心疾患（高血圧性を除く）
H22	先天奇形、変形及び染色体異常	不慮の事故	悪性新生物	肺炎	心疾患

資料：平成24年人口動態統計
（上巻　死亡　第5，16表　性・年齢別にみた死因簡単分類別死亡率（人口10万対））

6

スライド10

【スライド10】

ここには、１歳から４歳の死亡率と、それがどんな死亡原因によるかについて、昭和35年から平成まで、書いてありますが、１歳から４歳で一番子どもの命を奪うのが不慮の事故です。日本を含めて、ほぼ世界中の先進国で同じ状況です。

十代の死亡順位

10～14歳の死因順位年次推移

	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
S35	不慮の事故	悪性新生物	心臓の疾患	腎炎及びネフローゼ	肺炎及び気管支炎
S45	不慮の事故	悪性新生物	中枢神経系の非炎症性疾患	肺炎及び気管支炎	先天異常
S55	悪性新生物	不慮の事故及び有害作用	心疾患	中枢神経系の非炎症性疾患	先天異常
H2	不慮の事故及び有害作用	悪性新生物	心疾患	先天異常	良性及び性質不詳の新生物
H12	不慮の事故	悪性新生物	自殺	心疾患（高血圧症を除く）	先天奇形、変形及び染色体異常
H17	不慮の事故	悪性新生物	心疾患（高血圧症を除く）自殺		肺炎
H22	不慮の事故	悪性新生物	自殺	心疾患（高血圧症を除く）	先天奇形、変形及び染色体異常

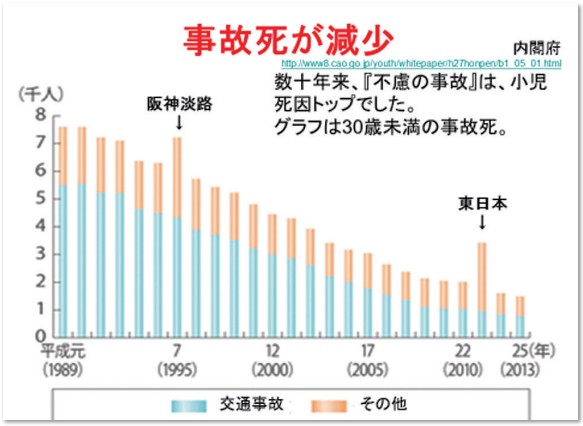
15～19歳の死因順位年次推移

	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
S35	不慮の事故	自殺及び自傷	心臓の疾患	悪性新生物	全結核
S45	不慮の事故	自殺	悪性新生物	腎炎及びネフローゼ	心疾患
S55	不慮の事故及び有害作用	自殺	悪性新生物	心疾患	中枢神経系の非炎症性疾患
H2	不慮の事故及び有害作用	悪性新生物	自殺	心疾患	先天異常
H12	不慮の事故	自殺	悪性新生物	心疾患（高血圧症を除く）	先天奇形、変形及び染色体異常
H17	不慮の事故	自殺	悪性新生物	心疾患（高血圧症を除く）	先天奇形、変形及び染色体異常
H22	自殺	不慮の事故	悪性新生物	心疾患（高血圧症を除く）	先天奇形、変形及び染色体異常

スライド11

【スライド11】

ほかの年齢区分を見てみますと、10～14歳、15～19歳と区切っていますが、大体昭和30年代から平成20年代まで、不慮の事故が10代の前半・後半とトップです。



スライド12

【スライド12】

事故対策の成果を示します。30歳未満の事故死で、内閣府がグラフにしたものですけれども、青い部分が交通事故死です。平成元年には、交通事故死が１年間に5,500人いたのが、最近は大体1,000人以内になりました。

交通事故以外の不慮の事故に関しても、住民の意識改革がこの成果に結びついていると思います。

年齢別死亡原因（H27、総数）

年齢	第1位			第2位			第3位		
	死因	数（人）	率	死因	数（人）	率	死因	数（人）	率
総数	悪性	370,131	295.2	心臓	195,933	156.3	肺炎	120,846	96.4
0歳	奇形等	708	70.4	呼吸	247	24.6	乳幼児突然死	93	9.2
1 - 4	奇形等	157	3.8	事故	108	2.6	悪性	68	1.6
5 - 9	悪性	100	1.9	事故	87	1.7	奇形等	31	0.6
10-14	悪性	107	1.9	自殺	88	1.6	事故	74	1.3
15-19	自殺	446	7.6	事故	289	4.9	悪性	147	2.5
20-24	自殺	1,051	17.5	事故	364	6.1	悪性	176	2.9
25-30	自殺	1,230	19.5	悪性	323	5.1	事故	304	4.8

スライド13

【スライド13】

その結果、平成27年の死亡原因を小児の年齢区分ごとに見ると、不慮の事故は１位から外れました。何が浮かび上がったかというと、例えば０歳児や１歳から４歳児の区分では先天奇形です。ここはなかなか対策が難しい要素もあります。５歳から９歳、10歳から14歳は悪性新生物です。

日本人総数の死亡原因が挙がっていますけれども、トップが悪性新生物、平成27年には37万人、次が心臓病、３位が肺炎です。

小児年齢の一部の区分でも、悪性新生物が死亡原因としてはトップになったわけです。10代の後半以降になると、事故や自殺が死亡原因の上位になり、10代になってくると、病気以外で命を落とします。事故が減ったとはいえ、対策を立て続けないといけないし、自殺に関しては、社会的な課題です。

年齢別死亡原因（H27、女）

年齢	第1位			第2位			第3位		
	死因	数（人）	率	死因	数（人）	率	死因	数（人）	率
総数	悪性	150,741	234.2	心臓	103,899	161.4	老衰	63,876	99.3
0歳	奇形等	364	74.3	呼吸	113	23.1	出血等	34	6.9
1 - 4	奇形等	81	4.0	事故	42	2.1	悪性	32	1.6
5 - 9	悪性	39	1.5	悪性	24	0.9	奇形等	19	0.7
10-14	悪性	55	2.0	自殺	27	1.0	事故	22	0.8
15-19	自殺	137	4.8	悪性	61	2.1	事故	57	2.0
20-24	自殺	271	9.3	事故	70	2.4	悪性	64	2.2
25-30	自殺	320	10.4	悪性	170	5.5	事故	64	2.1

スライド14

年齢別死亡原因（H27、男）

年齢	第1位			第2位			第3位		
	死因	数（人）	率	死因	数（人）	率	死因	数（人）	率
総数	悪性	219,390	359.6	心臓	92,034	150.9	肺炎	65,552	107.4
0歳	奇形等	344	66.7	呼吸	134	26.0	乳幼児突然死	60	11.6
1 - 4	奇形等	76	3.6	事故	66	3.1	悪性	36	1.7
5 - 9	事故	63	2.3	悪性	61	2.3	心臓	16	0.6
10-14	自殺	61	2.1	悪性	52	1.8	事故	52	1.8
15-19	自殺	309	10.2	事故	232	7.7	悪性	86	2.8
20-24	自殺	780	25.3	事故	294	9.5	悪性	112	3.6
25-30	自殺	910	28.2	事故	240	7.4	悪性	153	4.7

スライド15

【スライド14･15】

男女別にもこういう表が出ています。ここでおわかりいただきたいことは、例えば10代辺りで男性のトップの死亡原因は自殺になっていますけれども、15歳以降309人、20歳以降780人、25歳以降910人です。

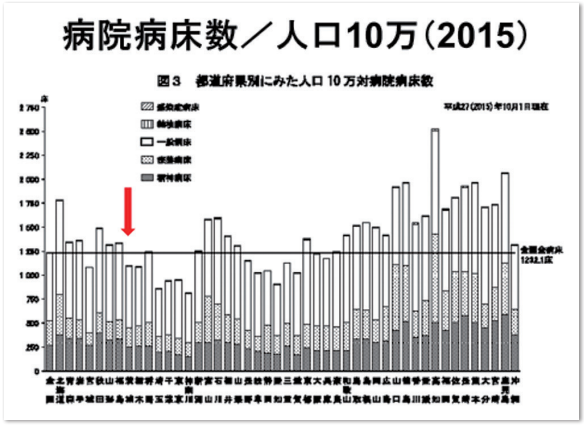
女性ではどうかというと、15歳以降137人、20歳以降271人、25歳以降320人となります。死亡原因として自殺がトップですけれども、男性のほうが明らかに女性の数倍自殺で命を落とす確率が高いわけです。小児～思春期を通じて、事故で命を落とす確率も男の子のほうが圧倒的に多いことがわかります。

（スライド省略）

男女差のことを言いましたけれども、身近な例として、「女性は冷房に弱い」とか、「冷え性は女性に多い」などと、よく言われます。これを医学的に説明がつくかと医学生に質問すると、勉強して得た知識から、女性は体格が小さいから熱を奪われやすいとか、熱を作る場所でもある筋肉が女性では少なめなので、冷え性になりやすいのではないか、などの回答があります。

生まれつきの男女差について考えた結果なのですが、もう一つ大きな要素として「環境」を無視することができません。夏に、女性は薄着になりますが、男性は長袖長ズボンです。男性の服装に合わせて冷房をかけると、女性が冷えてしまうという要素にも目を向ける必要があります。

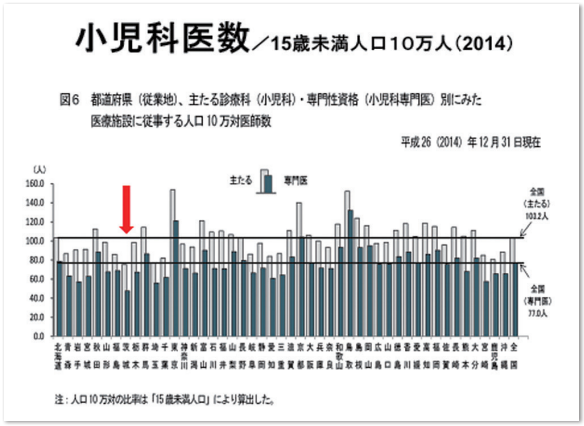
スライド16



スライド17

【スライド16･17】

医療資源の例として、例えば住民の人口あたり病院病床数を示します。西高東低の特徴があります。



スライド18

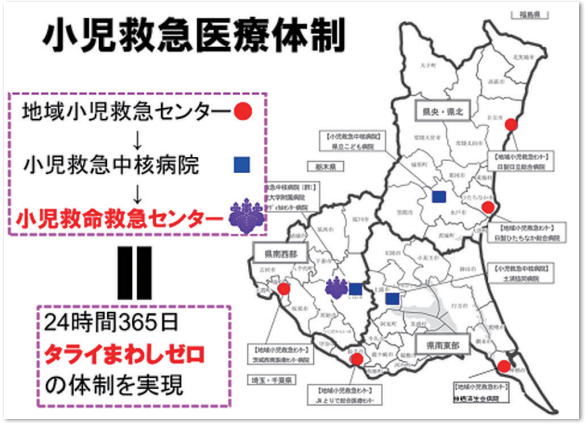
【スライド18】

小児科医の数では、これは15歳未満の人口当たりの小児科医の数が表示されています。茨城県は日本一少ないということになります。

スライド19

【スライド19】

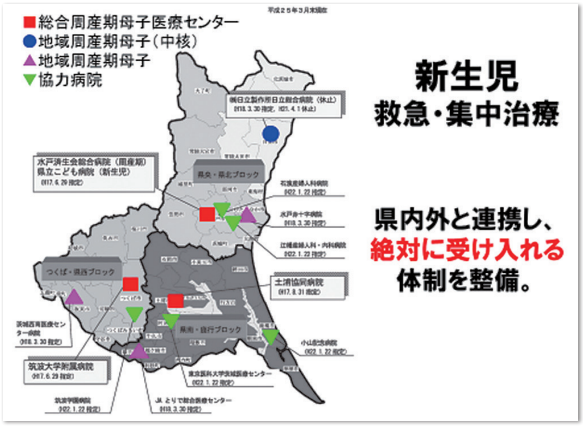
子どもの命を守るための体制として、厚生労働省指定の小児救命救急センターというのが全国に10カ所指定されています。小児専門の医療機関もあれば、筑波大学と九州大学は、特定機能病院の背景を持ちます。都道府県の枠を超えて、日本全体で子どもの命を救う体制を取っていこうという考えがあらわれています。



スライド20

【スライド20】

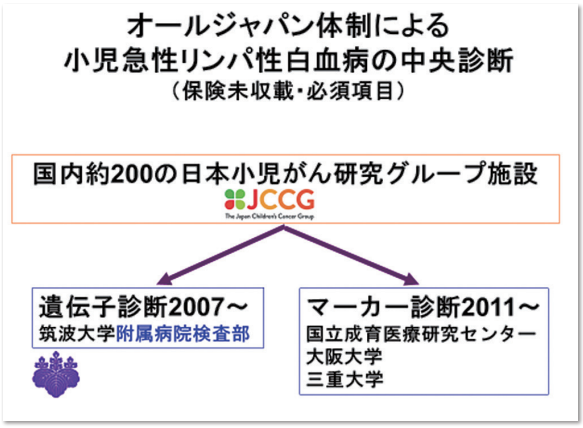
茨城県の小児救急医療体制としては、小児救急中核病院が３カ所、筑波メディカルセンター病院と土浦協同病院、茨城県立こども病院が茨城県の小児救急中核病院で、厚生労働省の指定する小児救命救急センターの筑波大学がこのすぐそばにありますから、この４病院で協力して、小児救急患者に関しては、たらい回しをしない体制が既に実現しています。



スライド21

【スライド21】

新生児に関しては、産科との兼ね合いがあって別枠になります。茨城県内では、メディカルセンターには産科はありませんので、筑波大学附属病院と土浦協同病院、茨城県立こども病院で、新生児の救急を絶対に断らない体制にしてあります。



スライド22

【スライド22】

全国ネットで日本小児がん研究グループというNPOをつくり、情報交換したり、協力して日本の小児がんの子どもたちの治療をより改善しようというプロジェクトが進んでいます。

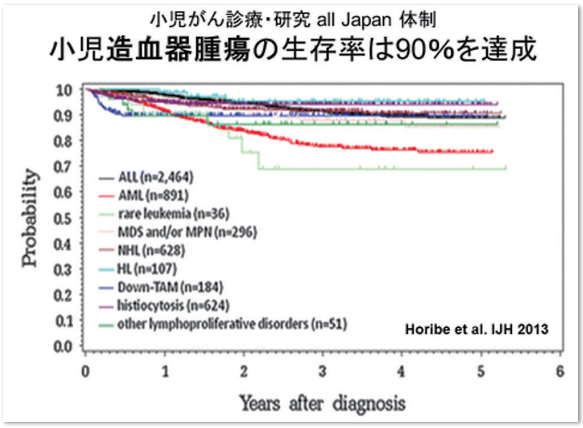
筑波大学附属病院の検査部では、全国から血液や骨髄が届けられて、遺伝子診断を行っています。その子、その子の治療に必要な遺伝子の分析結果を１週間以内に伝えます。まだ保険も通ってない検査ですが、どこの医療機関であっても、手続をすれば、きちんとした遺伝子診断が筑波大学附属病院の検査部で行えるという体制ができています。

それぞれの医療機関で、得意な技術を提供しあって標本を送り届けることによって、全国全ての小児がんの子どもが、最高水準の診断技術を利用できます。

スライド23

【スライド23】

関東甲信越地域に絞り込んでみると、小児がんを診療する施設はたくさんあるわけですけれども、小児がん拠点病院が４施設、小児の専門施設で、厚生労働省で指定したものがあります。それとは別に、茨城県では、県指定の小児がん拠点病院というのをつくりましたが、この考え方は日本初です。

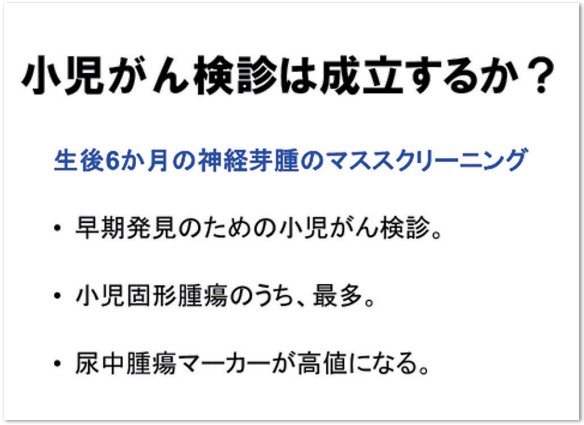


スライド24

【スライド24】

先ほど、北アメリカでの急性リンパ性白血病の治療成績が1960年代からどのように改善したかをご覧いただきましたけれども、これは最近の日本での小児の白血病です。最初は100%、1.0からスタートします。トータルでは白血病の生存率は90%以上に到達して、これも世界トップレベルです。

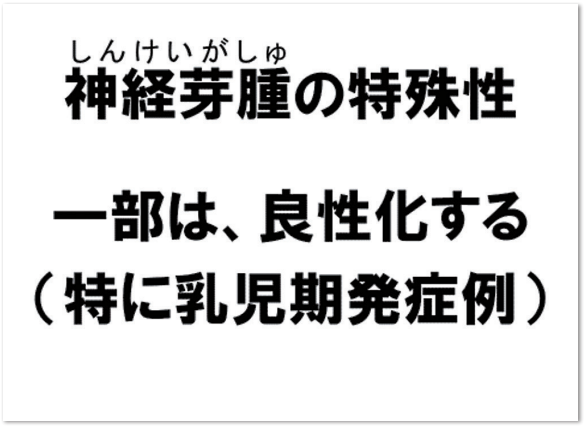
スライド25



スライド26

【スライド25･26】

５大がんに関しては、早期診断、早期治療をするために、がん検診を積極的に行っています。小児がんの領域では、先ほどお話しした神経芽腫が、小児固形がんの中では一番多いこともあり小児がん検診のモデルとしてチャレンジしました。子どもの血液検査は大変ですが、神経芽腫では、神経芽腫になったときにだけふえてくる物質（腫瘍マーカー）が尿に出てくることはメリットでした。三、四カ月乳児健診で親御さんに濾紙を渡し、６カ月になったら、その濾紙を赤ちゃんのおむつの中に入れておいて、おしっこが浸みたら、それを乾燥させて、健診センターに郵送するというものです。これは日本の研究者の発案で始まりました。



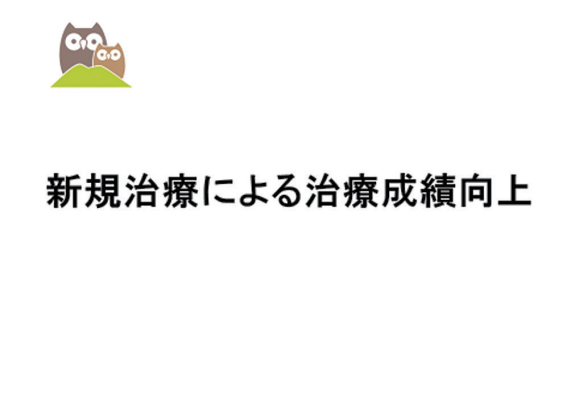
スライド27

【スライド27】

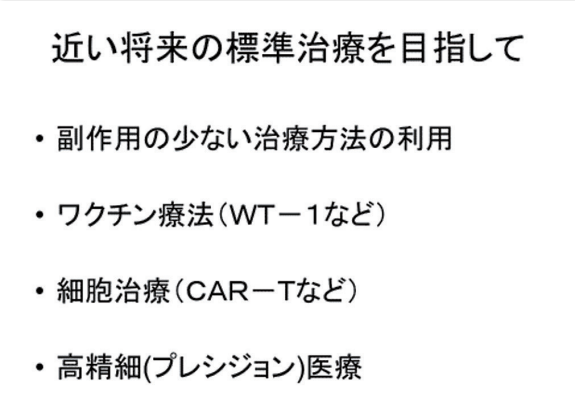
神経芽腫の最大の特徴が、小児がん検診へのブレーキにもなりました。日本以外にも、世界中の複数の地域で神経芽腫検診を始めましたが、見つかった時点では、それが命を奪う神経芽腫なのか、放っておいてもがんの病状に至らないで良性化してしまうものなのか、その時点での区別が非常に難しいこともわかりました。

大人の５大がんは、それぞれ年間約数万人が国内で発生しますが、神経芽腫は約二百何十人で、１歳以後に発症する場合も少なくありません。毎年生まれる赤ん坊100万人全員を調べて、見つかるのが100人いるか、多くて200人いるか、それを行政としてやり続けるかどうか、検討されました。少なくとも生後６カ月の時点で、生まれた子全員を対象にして続けるのは、メリットが明らかではないと考えられています。

小児がんの早期診断を早期治療に結びつけようとするがん検診は、今後はどういうふうに考えていけばいいのか。もちろん、早く見つかったその子、その子にとっては治療が簡単に済んだり、治療の成功率が高まりますが、症状のない人を片っ端から対象とするがん検診の考え方を、数の少ない小児がんにどう今後応用していけるのか、またはそれは無理なのか、みんなでいろいろアイデアを出していくべきものと考えます。



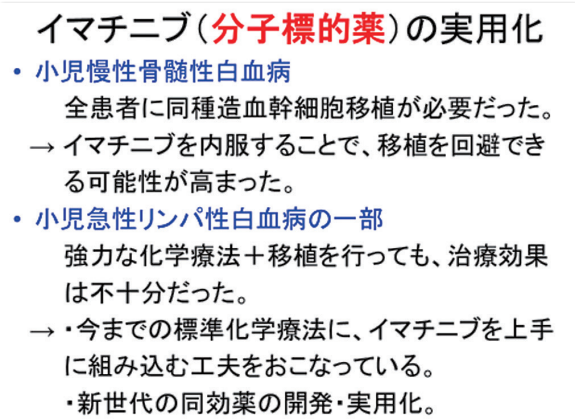
スライド28



スライド29

【スライド28･29】

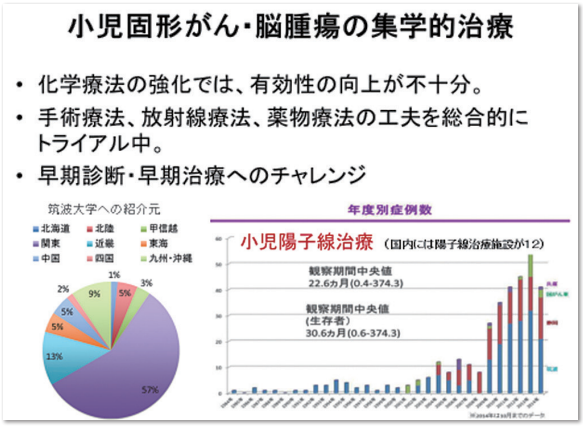
新しい薬の開発と同時に、免疫療法として、WT-１ワクチンやCAR-T療法が小児白血病・小児がんを対象として検討されています。高精細医療またはプレシジョン医療という考え方も普及し始まっています。実際には、それぞれの患者さんのがん細胞を詳しく分析して、どの遺伝子が働いているのか、またはどういう遺伝子の変化が起こっているのか見た上で、最適の治療を選ぶというものです。



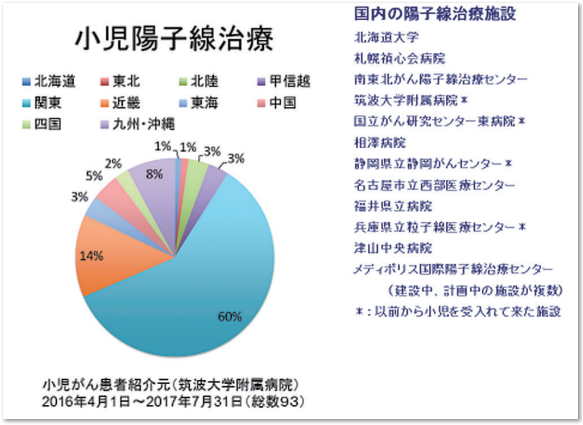
スライド30

【スライド30】

イマチニブという分子標的薬ですが、小児および成人の慢性骨髄性白血病の治療に革命を起こして、以前はほぼ必須だった骨髄移植を実施しないで済む可能性が高まりました。更に、小児急性リンパ性白血病の一部でも、従来の化学療法にこの薬を併用すると効果的なことが分かってきました。



スライド31



スライド32

【スライド31･32】

筑波大学では1980年代から陽子線の治療を、研究として行ってきましたけれども、昨年から小児がんに対しては保険診療ができるようになりました。国内に12カ所、陽子線の治療をする医療機関があります。保険適用になる前から利用していたのは、筑波大学が一番件数として多いですが、静岡県立静岡がんセンター、柏市の国立がん研究センター東病院、兵庫県立粒子線医療センターでも小児を対象にしてきました。

保険が使えるようにはなりましたけれども、たまたま、茨城県またはその周辺の人たちは筑波大学とか、または国立がん研究センター東病院に行けば、小児がんにも利用できます。けれども、全国的にはほかの施設がきちんと小児にも対応する

ための準備期間ということもあり、筑波大学では、全国から紹介されて来る小児例を受入れています。一時的であっても患者さんが遠くに移動するのも、小児がんの特徴の一つです。

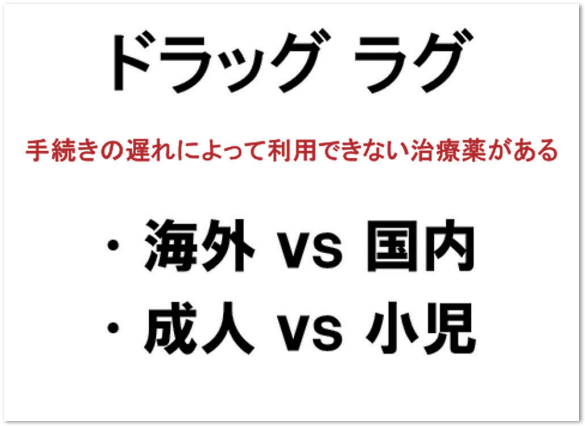
スライド33

【スライド33】

「インフォームドコンセント」は皆さんよくご存じだと思いますけれども、小児を対象にしては「インフォームドアセント」という医療用語を使います。英和辞典で調べると、コンセントもアセントも同じような日本語で、同意とか、うなずきという意味ですけれども、医療用語になると明らかに違います。インフォームドコンセントは絶対に必要な手続きで、小児患者の場合には親御さんや親権者からインフォームドコンセントを取ります。小児患者本人を対象としては、インフォームドアセントを取る努力が求められます。

（スライド省略）

例えば、子どもに注射をするときに、「痛くないよ」と言って、ブスッとする場面が結構あったと思いますが、インフォームドアセントの観点からは望ましくありません。「痛いぞ！」と言ってやるのも、よくないわけで、「ちょっと痛いかもしれないけれども、一緒に頑張ろうか」というような言い方をするのが、インフォームドアセントということになります。



スライド34

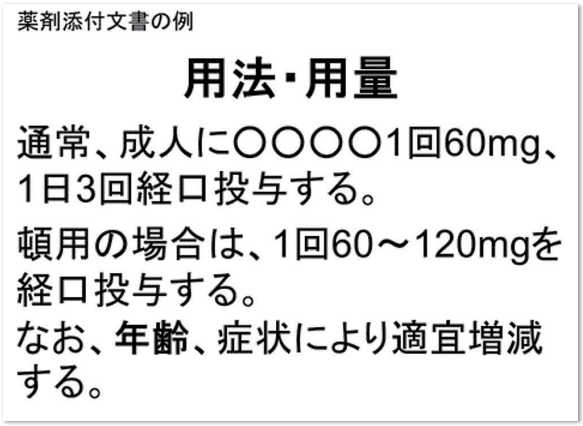
【スライド34】

ドラッグラグの解消も大きな課題です。海外では普通に使われるようになった薬が、国内でまだ使われないことをよくドラッグラグと言いますが、これは海外と国内だけではなくて、成人と小児の間にも差があります。ほとんどの薬がまず成人に使えるようになっても、小児は二の次になってしまっています。

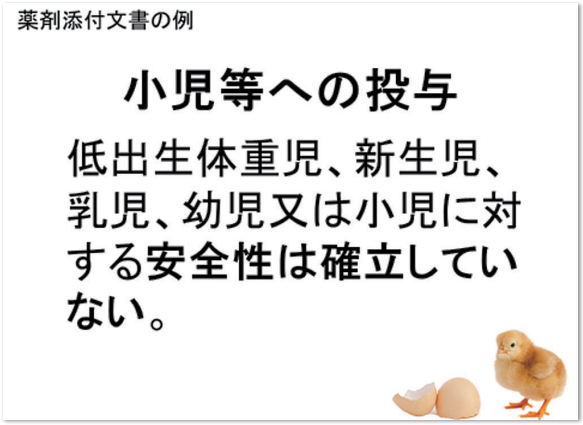
スライド35

【スライド35】

これは一つの集計ですけれども、新しく発売された医薬品で、当初から子どもに使用できるのは大体30%、現在、治療に使われていても、子どもに対する適用はまだきちんと定められてない薬で、現場の判断で使っている適応外使用が75%です。



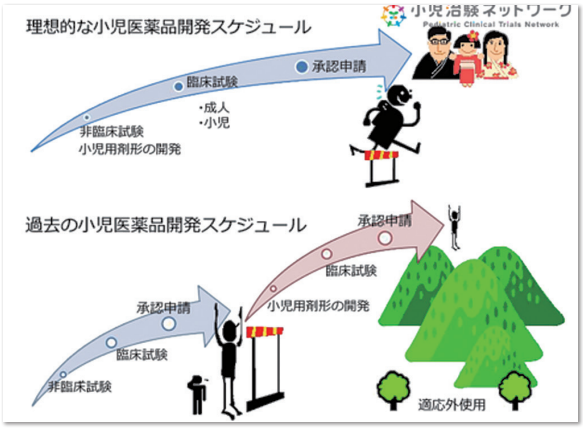
スライド36



スライド37

【スライド36･37】

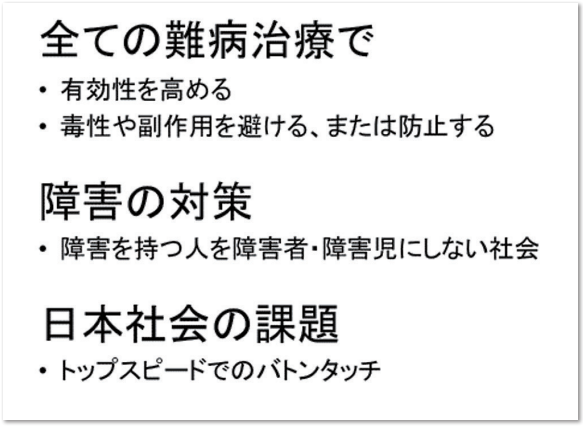
ある薬の添付文書を持ってきました。成人にはこの薬を１日に何ミリグラムを何回と、詳しく書いてあります。年齢、症状により適宜増減とありますが、小児等への投与となると、安全性は確立していない、と書かれています。こういう状況の薬を、現場の医師の裁量でさじ加減をして、何ミリグラムを１日何回として処方していることが少なくない状況であることを承知していただければと思います。



スライド38

【スライド38】

小児に対しても、成人に対しても同じように並行して行政手続が進むのが理想とはされています。多くの場合、まず成人で適応を取って、次のステップとして、一部の薬剤で小児への適応拡大が進められます。



スライド39

【スライド39】

今回、主に小児白血病に留めず、小児がん・小児難病ということでお話ししました。小児期の病気を、病気そのものが治ると、その後何十年もの人生がありますけれども、残念ながら、障害が残る場合もあり得ます。障害に対して世の中がどういうふうに向き合うかということ、障害を持つ人イコール障害者・障害児ではなくて、障害を持っていても、それが障害者にならないで過ごす社会をどうにか工夫できないかということが、大きな課題です。例えば最近、スマホでいろいろな文字でやり取りします。聴覚障害があっても、スマホはすごく便利な、障害を下げるツールになっていると考えます。そういうふうに、同じ障害があっても、それを障害者としての区分に入らないようにするにはどういう工夫がいるか、これは医療現場だけでは無理ですので、社会の皆さんのアイデアをいただきながらということになると思います。戦後日本は、ほかの国の人たちがびっくりするほどの変貌を遂げています。この中にもそれを支えていただいた世代の方々、たくさんおいでですけれども、ほぼ一世代で成し遂げましたので、それをバトンタッチするノウハウは、日本の社会では培われていません。それをいかに次世代にバトンタッチしていくかというのは、医療現場も含めての大きな課題と考えて、学生にも向き合っている日々です。

どうもありがとうございました。

○司会　小島 先生
福島先生、ありがとうございます。小児白血病、小児がんのみならず、小児医療のあり方、社会のあり方にも言及していただいて、非常に広範なお話をいただきましたが、皆さん何かご質問ありますか。はい、どうぞ。

○会場
ありがとうございます。先生の子どもに対する愛情がひしひしと伝わってきました。福岡市から来て、こういった先生が身近にいてくださるのは心強い限りだなと思って聞かせてもらいました。
私は別に家族が小児がんというわけではないんですけれども、途中副作用のところで、二次発がんについて言っておられました。子どもががんになって、親御さんからすると、がんを治療するはずの薬剤が逆にがんを起こす、そのリスクを聞かされると、ぞっとする思いになると思うんですけれども、でも、治療の選択肢がそれしかなければ、やっぱり、それ、あると思うんです。
一方で、発がんということに関して言うと、テレビでも保険会社の宣伝なんかを見ていると、３人に１人がんになる世の中ですよということで、発がんというのがふえてきていると思うんですけれども、通常のがんと、抗がん剤の二次発がんというのは、どうやって区別をつけられていますか。

○福島 先生
それは今までの経験論によってですけれども、抗がん剤とか、または放射線治療の直接の原因かどうかは別として、別の種類のがんが発生すれば、二次がんの扱いになります。最初のがんと比べて遺伝子のキズがふえたり、染色体異常が加わったりすることが多くみられます。

○会場
きょうのお三方の先生の中で、抗がん剤の説明というのをかなりたくさんしていただいたと思いますけれども、旧来の古典的な薬剤と、何人かの先生が言っておられた分子標的薬というので、発がんのリスクが改善されてきているとか、そういった知見とか情報というのは揃ってきているんでしょうか。

○福島 先生
二次発がんは結構長い期間を見ないとわかりませんので、今後それは明らかになるでしょうけれども、恐らく理論上では減るはずです。どうでしょうか、先生方。そういう理解でいいでしょうか。

○佐藤 先生
基本的に、分子標的のほうがDNAを直接障害しないので減るとは思いますが、慎重に見ていくべきであるという意見もあります。理論から言えば、DNAを直接損傷する薬よりは、発がん性は相当減るだろうと思います。

○会場
どうもありがとうございます。

○司会　小島 先生
全体を通しても結構ですけれども、何かご質問ありましたら、どうぞ。よろしいですか。
それでは、福島先生、ありがとうございました。