

がん県民公開セミナー

inみと

日時：平成29年11月18日（土）

13：30～16：00

場所：茨城県立健康プラザ

大会議室

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

13：35～16：00 講 演



協議会会長 吉川先生あいさつ

講演1 (13:35 ～ 14:20)

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 「悪性リンパ腫」
講 師 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

講演2 (14：20 ～ 15：05)

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 「多発性骨髄腫」
講 師 独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 副院長
米野 琢哉 先生

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 小児統括局長
鴨田 知博 先生

テーマ 「小児の白血病」
講 師 茨城県立こども病院 第一医療局長 医療技術局長
小池 和俊 先生

16：00 閉 会



会場の様子

【講演1】

「悪性リンパ腫」

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

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

茨城県立中央病院血液内科の大越と申します。
私からは、悪性リンパ腫についてお話をさせていただきます。

悪性リンパ腫

- 血液のがん？ → Yes
- 癌？がん？
- リンパ節が腫ればリンパ腫？

スライド1

【スライド1】

悪性リンパ腫、最近、血液のがんという言い方がよく言われますが、これはもう間違いありません。漢字で書いたり、ひらがなで書いたり、あと、リンパ節が腫れていればリンパ腫なのかということで、心配されて外来にお見えになる方もいらっしゃいますが、この辺りを最初に触れたいと思います。

Cancer

①癌（がん） ②（C〜で）かに座
ギリシャ語のカニ、karkinos

癌

江戸時代の医学書に「乳岩」記載があるそうです
岩の異体字+病垂れ

スライド2

【スライド2】

英語だとCancerと言います。がんの一般的な英語、医学の用語ですけれども、大文字で書くと

蟹座ということだそうです。インターネット等で調べた知識なんですけれども、私としては、カニの甲羅がゴツゴツ堅くて、いかにもがんの表面はこんなものかなというふうに思います。脚の形が乳がんの進行したがん、そんなふうに見えるというようなことも書いてありました。その辺は定かではありません。

日本語で書くと、こういう癌という漢字があるわけなんですけれども、江戸時代の医学書、これはインターネットから取っただけですが、がんの異体字だそうです。やまいだれがついてくるということで、いかにも悪いできもの、腫瘍という感じがします。

悪性リンパ腫

狭義の「癌」との違い（リンパ腫の特徴）

- （通常）痛くない
- つるっとしていて、ガチガチではない
- 境目がはっきりしている
- 神経や血管に食い込んで、組織を破壊することは少ない

「癌」との共通点

- 放置すると進行、手遅れになることも
- 抗がん剤（化学療法）、放射線治療、（癌ではしばしば行われますが）時に手術が必要

スライド3

【スライド3】

悪性リンパ腫の特徴です。漢字で書きました狭義の「癌」との違いですが、余り痛いことはないです。結構腫れていても、痛くはない。つるっとしていて、よく動かし、何となく大きくなっていくのに気がついた、という患者さんもいらっしゃいます。境目がはっきりしていて、他のがんですと神経とか血管に食い込んで出血したり、痛むこともあるんですけれども、そういったことは比較的少ない。

他の「癌」との共通点ですけど、これはやっぱり悪性の腫瘍ということで、放置してしまうとよろしくない。抗がん剤による化学療法、あとは放射線治療などを用います。手術が、治療としてはあまり使われないという特徴があります。

最近は悪性腫瘍のことをおしなべて、ひらがなで「がん」と書くことが増えています



ひらがな

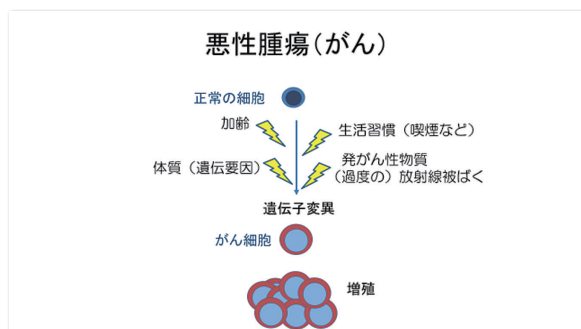
「血液（の）がん」と言われることが多くなっています
悪性リンパ腫は、代表的な血液のがん

スライド4

【スライド4】

最近は、イメージのことがありますし、あとは医学的に細かいことを言うと、漢字で癌と書かないです。悪い病気がたくさんありまして、血液がんもそうですし、あと、脳腫瘍や、骨肉腫とか、そういうものも含まれる、ひらがなで「がん」と書くことがふえています。私の働いているところも、茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンターという名前がついています。

最近はわかりやすく、血液のがん、ひらがなで書きますが、悪性リンパ腫はその代表的な血液のがんということになります。



スライド5

【スライド5】

悪性腫瘍一般についてですけれども、よくどうして病気になったのか、ということ聞かれます。皆さん、「どうして」と聞く理由は、若いとき無理して働いた、とかお酒を飲み過ぎた、そういうことを聞かれてるのかなと思います。一般の答えとしては、わからない、原因不明ということになるんですけれども、いろいろなことを考えていくと、年齢の要素がやはり大きいようです。喫煙などの生活習慣や、遺伝的なものがいわれているものもあります。極端な場合になるかと思いますが、発がん性物質に暴露される、最近問題になったアスベストとかいうものもあります。これはリンパ腫でなく、一般のがんです。あとは、過去に大量の被曝をして、細胞の中にある遺伝子のDNAに傷がついて、遺伝子の変異が起こってがんを生じるというふうに最近理解されているかと思っています。

(スライド省略)

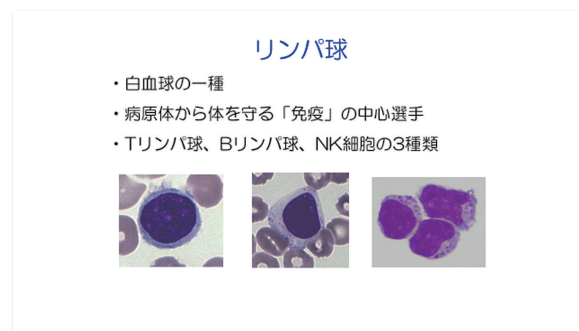
悪性リンパ腫はどういうものなのか、ということですが、リンパ節とか、リンパ管など、リンパ系といわれるものについて簡単に説明いたします。

例えば、手をけがしたという場合に、そこから

ばい菌、細菌が入ってきます。免疫の細胞が何種類かあって、こういう細菌とか病原体を食べて処理してくれる細胞が、皮膚や体内いろいろなところにいるんですが、そういったものが、体にこういう病原体が入ってきたという情報を伝えるために、食べながらウニウニと動いて、ばい菌を細胞の中で処理しながらリンパ管に入っていくわけです。毛細リンパ管に入ると、リンパ管のシステムで、リンパ節に集まるようになっていきます。リンパ節というのは、脇の下とか首、脚のつけ根など、体から出っ張っている部分のつけ根や、あと、内臓にもあります。

リンパ節には、こういう病原体を処理した細胞がありますが、一方においては、病原体をやっつけてくれる細胞、リンパ球を含めたそういう細胞が集まる場所なんです。リンパ節は、免疫応答といわれる体を守るシステムで働く細胞がたくさん集まるところなんですけれども、そこに病原体をためた細胞も運ばれていくというシステムになっています。

ここには血流やリンパ管に乗って、リンパ球が集まってきて、リンパ節で病原体の情報がリンパ球に伝わり、体の中で免疫応答といわれる体を守る働きが、ひと頑張りするということになります。



スライド6

【スライド6】

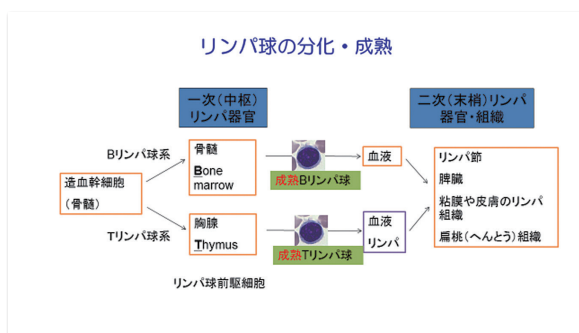
リンパ球ですけれども、顕微鏡で見るとこういう形をしています。後ろにあるのは赤血球ですが、赤血球より一回り、二回り大きいサイズです。白血球といわれる免疫に携わる細胞の一群があって、その半分くらいがリンパ球といわれており、大まかに分けると、Tリンパ球、Bリンパ球、NK細胞という3種類があります。

(スライド省略)

リンパ球が集まるリンパ節は、「効果的な出会いの場」と書きましたけれども、リンパ球のほうは病原体

の情報が欲しい、それを見つけてやっつける情報がほしいわけです。一方こちらは情報を与えたいということなんですけれども、お互いグルグル体内を無目的に回っていると、その情報の受け渡しがなかなか効率的に進みません。例えて言うと、ここで血液がんの情報をお伝えしたいときには、皆さんにここに集まっていたいてお話しするというのにちょっと似ています。病原体の情報を持っている細胞はこっち、病原体の情報がほしい細胞もこっち、ここに集まるような仕組みになって、そこでやり取りをして、今度は情報を受け取った細胞がまた体内に出て行ったり、ここでふえたりして、体を守っていくということになります。

TとBというのは圧倒的にパーセンテージが多いんですけれども、これをうまくきれいに色分けしてみると、Bリンパ球というのは外側に、Tリンパ球というのは中のほうにあります。ここは専門的な用語になりますが、リンパ濾胞とか、濾胞構造、濾胞と呼ばれるところにBリンパ球というものが集まっています。



スライド7

【スライド7】

もう少し専門的な話が続きますが、おつき合ってください。リンパ球の分化、成熟ということについてです。幹細胞という言葉、最近話題のiPS細胞にも日本語にするとついていますが、造血幹細胞という血球のもとになる細胞が、骨髓の中にあります。ここから我々分化と言うんですけれども、Bリンパ球のもとになる細胞、Tリンパ球の元になる細胞というのが発生します。なぜBリンパ球というかという、骨髓は英語でBone marrowというんですが、その頭文字のBです。ここに移動して、というか、もともとの場所で成熟します。Tリンパ球というのは胸腺、胸骨の後ろにある組織、器官でThymusというんですが、その頭文字をとってTですけれども、そこで成熟するというものです。

成熟って何が起きているのかというと、分裂し

て数がふえるということもあるんですけれども、病原体の情報が来たらちゃんと攻撃できるようにするとか、あと、自分の体は攻撃はしないとか、そういう必要な機能を持つように、ここで教育を受けてふえていくんです。一人前に働ける細胞は成熟リンパ球といいまして、病原体の情報が来たら働きましようというものです。まだ病原体の情報はなくても、もう働ける状態の細胞が血中にいたり、リンパ管に乗って、体の二次リンパ組織というところに行く。その一つの代表がリンパ節ですけれども、脾臓という左のおなかの後ろのほうにある臓器、または粘膜とか、皮膚のリンパ組織と呼ばれる、ばい菌の情報とか、そういうものを集めて応答するような場所、あとは喉の扁桃腺と呼ばれるところに、分布するようになります。

悪性リンパ腫(略して、リンパ腫)

- ・主に成熟リンパ球のがん化

⇨リンパ節が腫れるとは限らない

- ・リンパ腫はすべて悪性(がん)、良性はない

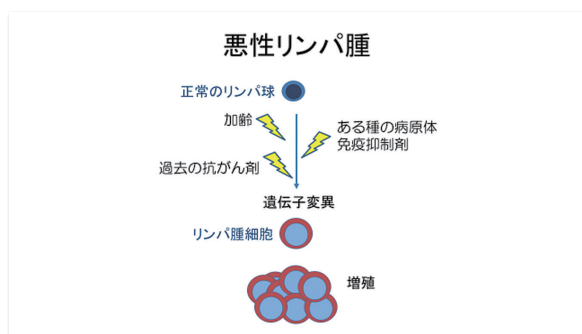
⇨ただし、治らない、必ずすぐに悪化する、という訳ではありません

スライド8

【スライド8】

悪性リンパ腫はどういう病気かということをごここでまとめますと、成熟リンパ球、病原体の情報を得て、やっつけられる機能を持ったリンパ球が、無限に増殖してがんになってしまうというような病気です。ですから必ずしもリンパ節だけでふえるわけではなく、いろいろなところにリンパ球があるので、いろいろなところで病変ができます。

悪性リンパ腫といきなり言われても、言われた方はショックを受けるかと思います。単純に略してリンパ腫と言うこともあります。基本的に、リンパ腫というのは全てがんで、良性リンパ腫というのはない。しかし、悪性だから絶対治らない、直ちに治療しなければいけないかという、必ずしもそういうわけではありません。この辺りをこれから説明します。

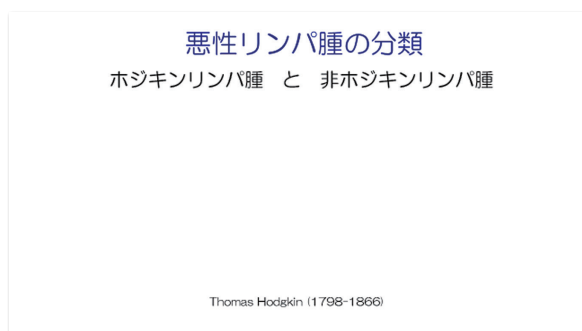


スライド9

【スライド9】

悪性リンパ腫の原因はと言われると、やはりこれは最初にお話しましたが、「不明です」と答えることが多いです。結構、お歳を重ねていくことが一番のリスクファクターなんです。一部、ある種の病原体とか、必要があって行われた免疫抑制療法、必要があって行われた過去の抗がん剤とか、放射線治療の結果、遺伝子の変異で生じることもあります。けれども一番には、一生体を守っていく、分裂してはふえて、ばい菌と闘っている細胞なので、それがつくられていく過程で、遺伝子の変異が生じてリンパ腫ができてしまうということが多いといわれているかと思います。

こう言ってもなかなかイメージが湧きにくいところなので、リンパ腫の画像をごらんにいれたいと思います。余り毒々しいものは入れてないですけど、少し臓器の写真なども出てくるので、苦手な方はご容赦いただくか、あまり一生懸命見ないようにしていただければと思います。



スライド10

【スライド10】

悪性リンパ腫を語る上では、ホジキンリンパ腫という言葉がまず必ず出てくるんです。あと、非ホジキンリンパ腫ですね。ホジキンというのは何かということですけども、19世紀のロンドンの偉いお医者さんだそうです。

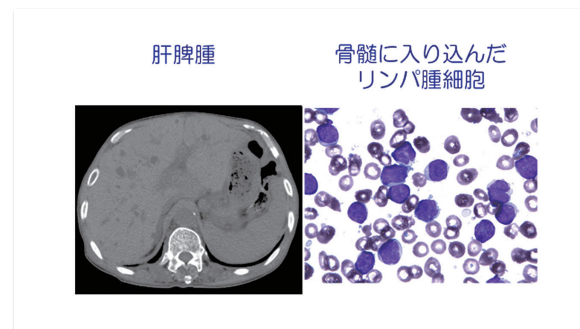
(スライド省略)

教科書の肖像画を見ると、こういう立派な、爵位をお持ちだったというの方が、悪性リンパ腫を最初に、きちんと病気として報告したという方として、名前が残っているということになるかと思います。

ホジキンリンパ腫ですけども、これは、最初にホジキン先生が報告した論文の表紙だそうです。実際にそのときの病理標本が、ホルマリン漬けて今も残っているそうで、リンパ節がボロボロと固まっています。これはそのときにこのご病気のために亡くなった患者さんを解剖したときのスケッチですけども、ホジキンリンパ腫の特徴をよくあらわしてしまっていて、一個一個、最初に言ったように、境界が分かれています、ガチガチに固まっているんじゃないで、クルクルと一個一個分かれています感じになります。例えがいいか悪いかかわらないですけども、ジャガイモがゴロゴロと固まっている感じです。あとは、首から右の脇の下にかけて連続して広まってまして、ホジキンリンパ腫の特徴をこの1枚のスライドでよくあらわしているかと思います。

非ホジキンリンパ腫なんですけれども、実際はこちらのほうが圧倒的に頻度は多いんです。病気の特徴とか、顕微鏡で見たときの細胞の形とか、そういうものが全然違うわけなんです。非ホジキンリンパ腫は、すごくたくさん種類があるんですが、実際の写真を見ると、これは濾胞性リンパ腫の方で、首とか脇の下、左の扁桃腺が腫れています。

リンパ節というのは、よく風邪のときに首が腫れることなどあるかと思いますが、大体は扁平で、グリンピースくらいの大きさといわれているんですけども、リンパ腫は丸々としています。メスで切ってみると、中は私ども充実性と言いますが、中が均一で細胞がギッチリ詰まっている形態になります。



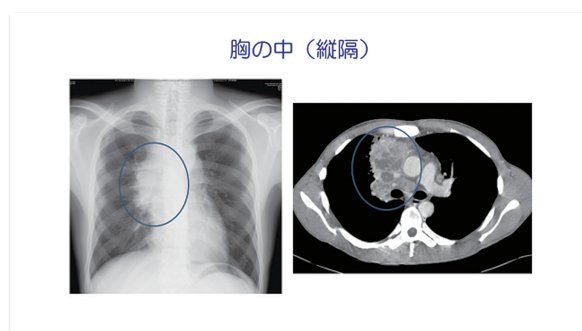
スライド

【スライド11】

さっきお話した脾臓、これはCTの像で、輪切

りにして下から見ているところです。これが背骨で、肋骨がこう見えています。通常の右左と逆になっているんですけども、これが脾臓と呼ばれるものです。通常だとこれくらいの大きさですけども、腫れているんです。これは肝臓で、肝臓も腫れています。こういったところにリンパ腫が入り込んでいて、大きくなります。

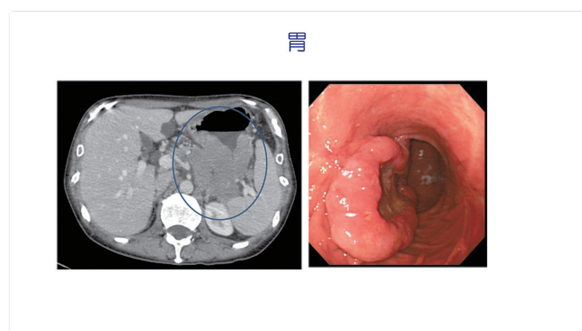
あと、骨髓に入り込んだリンパ腫の細胞、これはマントル細胞リンパ腫というものが、骨髓に入り込んでいる写真です。



スライド12

【スライド12】

胸の中です。縦隔、これは心臓で、普通なんですけれども、こここのところに普通ではないような大きな陰が見られる。これをCT像で撮ってみると、血管が白く写っていますけれども、その周りに大きなリンパ節があります。

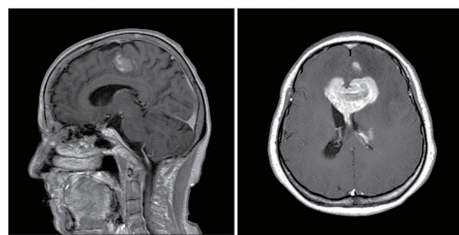


スライド13

【スライド13】

あと、これは胃のリンパ腫で、胃の壁がここ厚くなっていて、胃カメラで見ると、こういう大きな塊があって、真ん中に潰瘍ができていてというようなリンパ腫です。

脳



スライド14

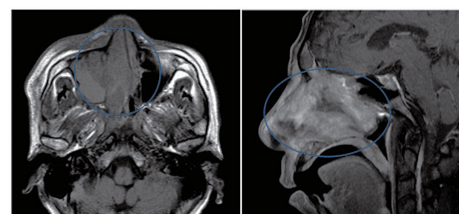
【スライド14】

通常、リンパ球は脳にはないんですけれども、脳にもリンパ腫ができる場合があります。

（スライド省略）

これは皮膚にできたものです。

鼻



スライド15

【スライド15】

お鼻にできることもあるんです。鼻のリンパ腫というのもあります。

どのような症状で発症するか？

- ◆リンパ節腫脹（痛くないことが多い）
- ◆リンパ節以外の病変（**節外病変**）非ホジキンリンパ腫に多い
 - ・リンパ組織：脾臓、扁桃（腺）、腸の粘膜にあるリンパ組織など
 - ・その他：皮膚、骨髓、肝臓、脳、卵巣、精巣など
- ◆発熱、体重減少、寝汗を伴うことがある（**B症状**）

スライド16

【スライド16】

どのような症状で発症するかまとめてみますと、リンパ節が腫れる場合、痛くないことが多いです。リンパ節以外に、先ほどお見せした写真のようにできる場合もありまして、リンパ節の外にできる病変ということで、節外病変と我々は言ったりしますが、これは非ホジキンリンパ腫に多いです。リンパ節以外のリンパ組織や、そのほか、精巣や卵巣など、そういうところにもできる場合があります。

B症状という言葉があります。熱とか体重が減るとか、寝汗があるリンパ腫の場合は、B症状があるといいます。なぜかこれはB症状で、A症状とはいわないです。

ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫の比較		
頻度 (本邦)	ホジキンリンパ腫	非ホジキンリンパ腫
好発年齢	20歳代と60歳代にピーク	年齢とともに頻度が増す
初発部位	体表のリンパ節 くびや胸の中(縦隔)の リンパ節が多い	リンパ節以外に病変を来す ことが多い ・リンパ節 60% ・リンパ節以外 40%
進展様式	リンパ節、連続性	非連続性
B症状	しばしばある	ない場合が多い

スライド17

【スライド17】

比較してまとめたものですが、日本だと非ホジキンのほうが圧倒的に多いです。ホジキンリンパ腫は若い方と、あと60歳ぐらい、二つのピークがあると言われていますが、非ホジキンリンパ腫というのは年とともに増えていきます。

初発部位ですが、先ほどホジキン先生の報告のスケッチにあったように、ホジキンリンパ腫は首とか脇の下、胸の中とかのリンパ節が多い。非ホジキンはリンパ節のこともありますけれども、リンパ節以外のこともあります。

進展様式は、連続性、首から脇の下というのはホジキンに多いんですけど、非ホジキンですと非連続性です。リンパ節の場合も首と脚のつけ根が腫れる、首と首のつけ根に病変がというようなことがあります。お熱とか寝汗とか体重減少、ホジキンだと比較的多いですが、非ホジキンだと、ない方のほうが多いです。

(スライド省略)

実際、どれぐらいの頻度かということですが、これはがんセンターの「がん情報サービス2015年」からインターネットで取ってきた死亡率です。一番上が胃がんで、男性で一番高いのが肺です。一番下が大腸がんで、女性では最も高くなります。悪性リンパ腫は、これぐらいの山で、男性ですと、前立腺がんの半分よりは多く、今日これからお話のある多発性骨髄腫より多い。女性の場合は、子宮がんよりは少ないけれども、比較的それと同じぐらいという情報があります。

ろ胞性リンパ腫とびまん性リンパ腫	
ろ胞性リンパ腫	びまん性リンパ腫
リンパ腫細胞が網状構造を保ちつつ増殖	大型のリンパ腫細胞がリンパ節全体に(=びまん性)に増殖
悪性リンパ腫の病型	
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma)	頻度 40%
ろ胞性リンパ腫 (follicular lymphoma)	15%
ホジキン・リンパ腫 (Hodgkin lymphoma)	5%

スライド18

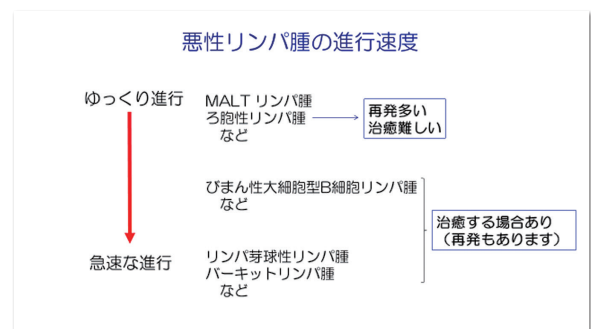
【スライド18】

悪性リンパ腫にはいろいろな種類があると申し上げましたが、頻度の高いものとして、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫という長い名前のものと、濾胞性リンパ腫というもので結構多くを占めています。濾胞性リンパ腫の場合、先ほど緑と赤のT細胞とB細胞の写真がありましたが、その細胞表面にある濾胞という構造と関連しています。

最初に述べたホジキンリンパ腫というのは大体5%、先ほどのスライドでは10%でしたが、5から10%と思っていただければと思います。

正常なリンパ節の場合、表面に濾胞構造というものがあるんですけど、中の方にまでこの濾胞というのがギッチリ詰まってしまっているようなタイプを、濾胞性リンパ腫といいます。正常に近い濾胞構造というのを保ちつつ増殖するのが、濾胞性リンパ腫です。

びまん性リンパ腫というのは、悪性の細胞がギッチと、同じような細胞がこういう構造をとることなく、一様に広がっている、それをびまん性と我々言いますが、びまん性に大型の細胞が広がっています。この細胞由来を調べてみると、先ほどのTとNKとBのうち、B細胞由来ということで、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、略してDLBCLと言いますが、これが日本人の中で一番多いという形になります。



スライド19

【スライド19】

リンパ腫の分け方ですが、顕微鏡で見た所見を組織型と言いまして、その分け方が基本ですけれども、やっぱり性格もさまざまです。ゆっくり進行するものから急速に進行するものまであります。ゆっくりというのは年の単位とよくいわれています。最近はインドレントリンパ腫というものを、一般の方向けの説明でも言われることが多いかと思ひます。

去年の検診のときからおなかのリンパ節が腫れている、人間ドックで言われるまで放っておいて、いよいよ行ってみようと思って来ましたが、と言う方もいます。

急速な進行のほうは高度アグレッシブリンパ腫と言ったりしますが、これは週単位で進行します。先週腫れたかと思うと、どんどん大きくなって、こちらに来たときはすぐ、今日あすには診断をつけてすぐ治療しないと、というほど進んでいる場合もあります。

先ほど一番日本人に多いと申し上げた、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫というのは、ちょうど真ん中で、大体月の単位で進行するといわれていますけれども、アグレッシブリンパ腫と言ったりします。

特徴ですが、進行が早いほうは最初の診断から治療まで、結構大変なこともありますけれども、しっかり治療すると治癒する場合があります。必ず治ると申し上げられないのが申しわけないところで、再発する場合も治らない場合もあるんですが、しっかり治療すると治る方がいらっします。

一方で、ゆっくり進むタイプ、濾胞性リンパ腫など比較的多いタイプのほうなんですけれども、こちらは治療反応も最初はいいいことが多いんですけど、再発が多い、完治するというのがなかなかない、というような特徴があります。

(スライド省略)

専門的な話が続いたので、こぶとり爺さんのお話をします。こぶとり爺さん、鬼にこぶを取られる話ですけれども、この人が仮にリンパ腫だったら、何リンパ腫か、考察を加えていきます。お爺さんですので、高齢者。こぶの症状はあるけれども、それ以外は多分ない。鬼に捕まって、舞を舞ったら鬼が大層喜んで、「明日も来い」と言ってこぶを取られた。大事なものと鬼は思ったのか、「あした来れば返してやる」と。この絵にあるみたいな腫れ方は、普通リンパ腫はしませんが、境

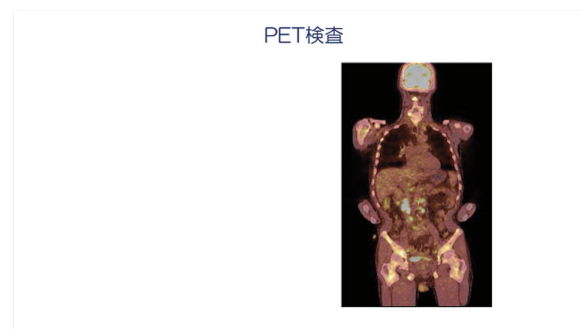
界明瞭で取りやすい。進行はゆっくりで、リンパ腫は首のリンパ節が腫れることがある。仮に、こぶとり爺さんがリンパ腫の場合は、低悪性度リンパ腫かと。こぶを持ったお爺さんがもう1人隣にいて、翌日その話を聞いて取ってもらおうと思っで行ったら、踊りが下手で鬼が怒ってしまい、こぶをこっちにつけられたという話が落ちだったそうで、そういう話だったかと、久しぶりに思い出しました。気分転換になりましたでしょうか。

Stage (ステージ、病期)			
I	II	III	IV
ステージ I (1)	1リンパ節領域		
ステージ II (2)	2つ以上のリンパ節領域、横隔膜の片側		
ステージ III (3)	横隔膜の両側のリンパ節領域		
ステージ IV (4)	臓器浸潤(肝臓や骨髄などリンパ組織・器官以外の臓器)		

スライド20

【スライド20】

悪性リンパ腫、診断や治療で大事なものは、最初にリンパ腫の種類をきちんと決める、診断をしっかりつけるということなんですけれども、それと並行して、またはその後に、病気の広がりを決めるということも大事になります。ステージ、病期を決めるという作業があります。仮に、例えば右の首だけ腫れているという場合は、ステージ I、これ1個だけということではなくて、1領域が腫れている場合、Iになります。横隔膜の上か下のどちらかに留まっているが、2領域以上ある場合はステージ II、横隔膜の上下両方に病変がある場合はステージ III。ステージ IVですと、リンパ節以外の臓器、肝臓とか骨髄とか、先ほど申し上げた節外病変というものがあった場合はステージ IVになります。

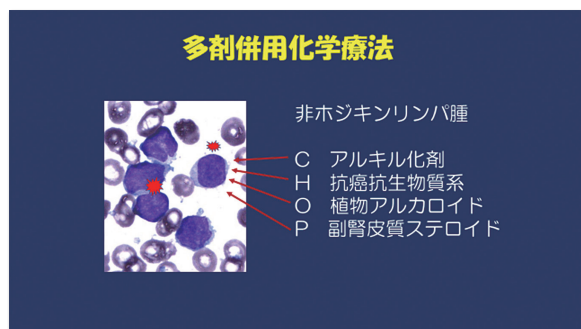


スライド21

【スライド21】

病変がどこにあるかを見る上では、いろいろな検査、骨髄やCTの検査などをして見ていくわけなんですけれども、最近よく行われる病期を決めるための検査としては、PET検査というのがあります。ご存じの方も多いと思いますが、例えば、実際この像を見てみると、このPET-CTのPETのほうでは、おなかにピカピカ、またこの人は骨もピカピカ光っているのです、骨髄にも病変があるのかもしれません。

こういった仕組みなのかと言いますと、ブドウ糖とよく似た化学構造のFDGという物質を先に注射します。がん細胞は見分けがつかなくて、ブドウ糖だと思ってFDGを細胞の中に取り込む、それが光っているのを検出器で検出して、病変がどこにあるかわかるという検査法です。

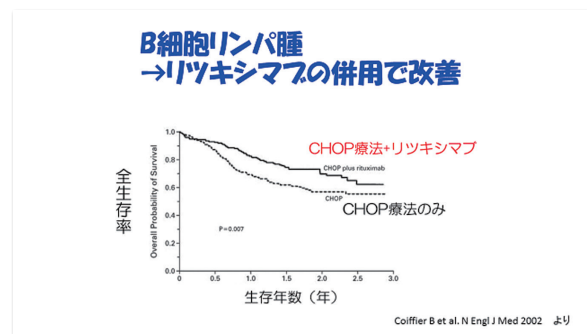


スライド22

【スライド22】

実際、診断がついて病気の広がりがあったら、次は治療ですけれども、多剤併用化学療法というのが基本になります。簡単に言うと抗がん剤です。細胞に毒性がある薬を、何種類か組み合わせで投与して、がん細胞、リンパ腫細胞をやっつけるという治療法になります。

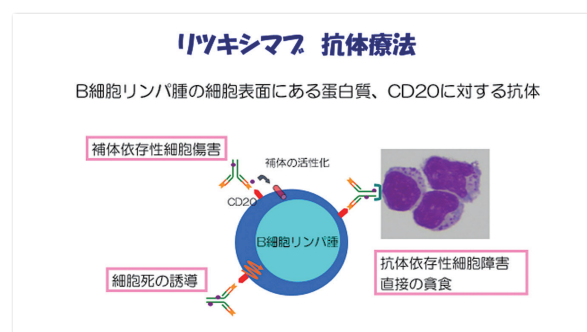
非ホジキンリンパ腫、圧倒的にこれが多いわけなんですけれども、長年CHOP療法というのが代表的な治療法ということになっています。CHOPというのは抗がん剤の頭文字です。日本人だとわかりやすいですし、海外でもCHOP療法で通じます。Cはアルキル化剤です。Hというのは抗癌性抗生物質という種類の抗がん剤、Oというのは植物アルカロイドという種類の抗がん剤、Pというのは副腎皮質ステロイド、これは抗がん剤でもあるし、ほかの病気や炎症、アレルギー性疾患を治すのにも広く使われている薬です。これは比較的大量に使います。こういったものを同時にがん細胞に浴びせかけて、できれば根絶やしにするという治療法です。



スライド23

【スライド23】

治療の進歩としては、20年ほど前ですが、日本のリンパ腫の3分の2くらいを占めるB細胞リンパ腫、びまん性大細胞型とか濾胞性リンパ腫が含まれますが、このリンパ腫にはリツキシマブというお薬を併用すると、治療成績が改善するということがいわれまして、現在では広く使われています。実際に、2002年の報告ですが、国際的に有名な雑誌で、高齢者のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を対象にした臨床研究なんですけれども、従来のCHOP療法にリツキシマブというお薬を加えると、全生存率が上がるという成績があります。



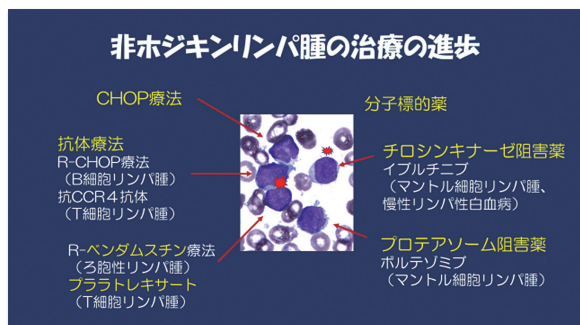
スライド24

【スライド24】

どういう薬かと言いますと、抗体療法と呼ばれる薬です。専門的な話になりますけれども、B細胞リンパ腫の細胞表面にあるタンパク質で、CD20というタンパク質がある。普通は顕微鏡では見えませんが、ここにリツキシマブという抗体薬が作用して、いろいろな仕組みでがん細胞をやっつけます。

この抗体薬のいいところは、点滴すると血中だけでなく、体液にしみ渡って、体の中にあるがん細胞にくっつくんですけれども、これを目印みにして、そこに特異的に、ほかのところには原則くっつかないで、がん細胞に出ている目印のところだけにくっつきます。従来の抗がん剤ですと、ほかのところにも影響が出てしまうことがあ

るわけですが、がん細胞を狙い撃ちにする、細胞標的療法と言ったりしますけれども、ここにだけダメージを加えることができるという治療法です。これは人工的に抗体と呼ばれる薬をつくって、治療に使っているという形になります。



スライド25

【スライド25】

非ホジキンリンパ腫の治療法の進歩ですけれども、代表的な抗がん剤であるCHOP療法に、抗体療法と呼ばれるものが加わって、R-CHOP療法というのがあります。

また、T細胞リンパ腫は今回余りお話ししませんでしたでしたが、T細胞リンパ腫にもいろいろな治療がされており、抗体薬としては抗CCR4というお薬が使われるようになっていきます。

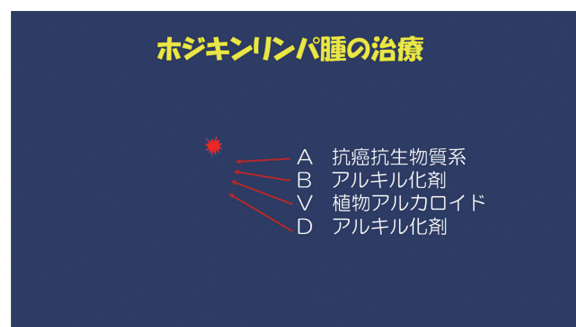
従来からある化学療法薬、抗がん剤も新しいものが出てきていまして、濾胞性リンパ腫、R-CHOP療法も有効なんですけれども、最近ではベンダムスチンという抗がん剤が使われるようになっていきますし、T細胞リンパ腫にプララトレキサートという薬が使えるようになっていきます。

あとは、最近、分子標的薬という言葉をお聞きになったことがある方もいるかもしれませんが、がん細胞がふえる細胞の中の仕組みを、そこだけ抑えてくれるような分子標的薬という薬も、リンパ腫のみならず、広く他のがん腫にも使われるようになってきているかと思います。

悪性リンパ腫に対しても、分子標的薬が使われるようになってきていて、マンツル細胞リンパ腫や、白血病という名前がついていますけれども、リンパ腫の一つである慢性リンパ性白血病という病気に、イブランチニブという薬が使われるようになってきています。

これからお話しのある骨髓腫に主に使われるボルテゾミブという薬があるんですけれども、これもマンツル細胞リンパ腫に有効であるということがわかって、非常に広まっているというわけでは

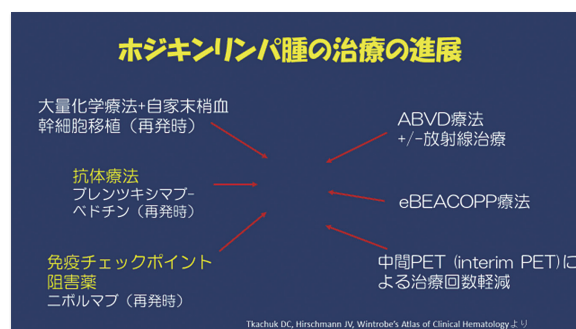
ないかと思うんですけれども、有効性がいわれています。



スライド26

【スライド26】

ホジキンリンパ腫ですけれども、ホジキンリンパ腫は顕微鏡で見ると、大きな巨細胞と呼ばれる細胞が出ることが特徴の一つなんですけれども、従来、多剤併用化学療法ということで、頭文字を取ってABVD療法というのが標準療法、一番いい治療法として行われていました。



スライド27

【スライド27】

治療の進歩ですけれども、従来、この治療プラスさきほどの病期がⅠ期とかⅡ期などの、限局期と呼ばれる、体中に広がっていないようなタイプでは、放射線治療を組み合わせたりして治療されてきたわけですが、化学療法の組み合わせ、増量BEACOPP療法、これは結構強い治療です。こういうものが開発されました。

ただ、強い治療を余りやり過ぎると、抗がん剤の長期の副作用もあります。若い方にも多いご病気なので、早めに切り上げることはできないかということで、先ほどのPET-CT、通常は規定の6回なり、8回なり、治療した後にPETで評価するんですけれども、中間PETという評価法で、すごくよく効いた人には早めに治療を切り上げるというような方法も出てきました。どちらかというと、この辺は従来の治療法なんですけれども、再

発してしまった場合、若い方ですと特に、大量化学療法プラス末梢血幹細胞移植という方法があります。

さらに最近では、先ほどのリツキサンのような抗体薬ですけれども、ブレンツキシマブベドチンという、再発のときの薬があります。ホジキンリンパ腫に出ているCD30というタンパクがあるんですけれども、標的としてそこに抗がん剤がくっついていくという薬が使われています。

あとは、よく新聞を高額医療で賑わせている、チェックポイント阻害薬があります。肺がんや、ほかのがん腫でよく使われていますけれども、高額で、できればあまりこの薬を使うような目には遭いたくないと自分でも思っていたんですけれども、ホジキンリンパ腫には免疫チェックポイント阻害薬が効くということがわかってきて、使えるようになってきています。もちろん使えることは、大変いいことなんです。

治療効果の判定

病変が十分に小さくなって症状がなくなり落ち着いた状態→**寛解**
・完全奏効 (CR) : 病変を認めなくなるまで縮小 (細胞レベルでは残っている可能性あり)
・部分奏効 (PR) : 一部残るが十分縮小

何年間も (少なくとも5年以上、10年くらい) 再発しない場合
→ 治癒、治った、完治した可能性が高い、と判断される
後から振り返って判断

治療に無反応か悪化、再発の場合は別の治療レジメンなど

スライド28

【スライド28】

治療効果の判定ですけれども、よく治療が終わって、治りましたかと聞かれることがあります。治りましたと直ちには実は言えないんです。私もその時点で治ったか、治ってないか、わかれば本当にいいなと思いますけれども、なかなかその時点で正確に判定することはできません。

かわりに、腫瘍が十分小さくなって落ちついた状態であるときは「寛解」という言葉を使います。完全奏効 (CR) という言葉がありまして、PET-CTとか、必要があれば骨髄の検査とか、胃に病変があった人は胃カメラなどをして病変が認められなくなれば、CRといい、一部残っているけれども十分小さくなっているときは部分奏効 (PR) と、こういう判定をします。その後、慎重に経過観察するなり、追加治療するなりして、結果的に何年間も再発しない場合は治った、完治したというふうに、後から振り返って判断することになる

ので、患者さんにとってもつらいと思いますけれども、我々としても再発しないしてほしいと思いながら、慎重に経過観察する期間が必要です。悪化したり、再発した場合は、別の治療法で治療が行われます。

悪性リンパ腫と生活

食生活 良い影響があるもの	なし
食生活 悪い影響があるもの	なし
タバコ、飲酒との関連	関連あり (?)
肥満ややせとの関連	なし
放射線被ばく	関連あり (?)
過去の抗がん剤治療	関連あり
化学薬品 (ベンゼン、トリクロロエチレンなど)	関連あり
人にうつる? (感染性)	なし
遺伝性	なし

スライド29

【スライド29】

リンパ腫を防ぐための方法や、再発を防ぐための方法、これもよく聞かれるので、何年か前にちょっと、というか、それなりに調べて自分なりにまとめてみました。食生活、防いだり再発を抑えたりする薬というのは、実はないんです。だからどんな生活してもいいというわけではなく、健康でバランスのいい食生活をしていただくのが一番かと思いますが、これを食べれば抑えられるというのは残念ながらない。

たばこ、飲酒、どんどんどうぞというわけではないですが、リンパ腫では、別にたばこを吸っていた人がリンパ腫になりやすいというのはあまりない、肺がんみたいには言われてません。関連あるという報告もあるので、一応ありにしています。肥満や痩せとの関連というの、これも賛否両論あるかと思いますが、なしにさせていただきます。放射線被曝は、一応関連ありにしましたけれども、ほかの白血病などに比べると、関連はすごく低いほうなんです。過去の抗がん剤や一部の化学薬品には、関連があるといわれます。人にうつりますか?、これはないです。遺伝性もないです。一つの家系の中にリンパ腫ばかりできるという家系は、普通はない。あと、親がリンパ腫だったから私なりやすい、そういうことは心配しなくていいです。

(スライド省略)

リンパ腫の情報なんですけれども、こういったセミナーを利用させていただくほかに、例えば、国立がん研究センターのホームページなどがありま

すし、冊子等もよく病院などに置いてあるかと思っています。病院によっては患者会などをされている所もありますので、ご興味のある方はのぞいていただいたらよろしいのではないかと思います。

悪性リンパ腫まとめ

- ・大変な病気。治療が効かない、それによって命を落とされる方もいらっしゃいます。
- ・長期間にわたり寛解を維持している方も多くおられます。
- ・正確な診断、病態や病状の把握が必要です。
- ・抗体医薬品など新規薬剤が治療効果をより高めています。

スライド30

【スライド30】

まとめですけれども、実際、悪性リンパ腫は治ることはあるんですけれども、抗がん剤や放射線治療が必要で、大変な病気かと思っています。うまくいった人の話もありますけれども、治療が効かないとか、うまくいかなかった方もいらっしゃいます。一方で、長期間うまくいっている方もいらっしゃる。最初に正確な診断とか、病状の把握というものがが必要です。新しい薬剤が出て、治療効果が高まるとされます。

以上です。ご静聴ありがとうございました。

○司会 堀 先生

大越先生、ありがとうございました。

では、まず、事前にいただいた質問からこちらで選ばせていただきます。大越先生、復習の意味も兼ねて、手足をけがしてもリンパ節は腫れますが、悪性リンパ腫でもリンパ節は腫れます。これはやっぱり病院で診てもらわなきゃいけないというふな、リンパ節の腫脹の特徴を言っていましたか。

○大越 先生

ありがとうございます。全部病院に来てくださいと言いたいところですが、それだと病院がパンクしてしまいます。怪我をして、その後ひどくなくて治っていくようであれば、痛いかもしれないんですけれども、リンパ節が腫れても、じきに治っていくかと思っています。ただ、ずっと腫れたのが続くとか、痛くないリンパ節が数日ではなく、1週間、2週間、どんどん大きくなって、明らかに体調がおかしい、高い熱もあるし、寝汗もある、そ

ういった場合は、病院に相談されるのがよろしいかと。

○司会 堀 先生

リンパ腫の診断には先ほどのように病理診断が必要かと思われませんが、必ず切らなければいけないでしょうか。

○大越 先生

原則としては、必ず切るなり、胃に病変があれば、胃カメラでそこをつまむとか、生検というのが必要になります。全部取る必要はありません。逆に全部取らないんですかと聞かれますが、一部ですが、きちんとその組織を取って、がんである、悪性リンパ腫である、ほかの病気ではないという診断をつけるのがよろしいかと思っています。

○司会 堀 先生

では最後に、治療のお話をいただきましたが、この10年でリンパ腫の治療は進歩したでしょうか。

○大越 先生

したのは間違いないと思います。ただ、逆に言うと、そういった治療が効かなくて、その後に再発して、患者さんも苦勞されているのを目の当たりにしているのも事実です。

○司会 堀 先生

では、この場で大越先生に質問、聞きたいという方は手を挙げていただければ、マイクを持って参じます。

きょうのお話は、レベルとしては非常に難しいです。話を聞いて全部は理解できません。何回も何回も同じ話を聞いて、だんだん理解されるのがよいと思われませんが、この場で100%の理解は難しいお話だったかなと思います。

最後に私がした三つの質問ぐらいが皆さんにとっては非常に重要で、リンパ節が腫れて、病院に行かないで治療機会を逃したとか、手遅れになってしまったとか、そういうことがなければ、この話を聞いた成果があったと思っておりますので、今の話を参考にしていただいて、周りの方にもこういう話を聞いたんだと言っていただければ幸いです。

○会場

先ほどのスライドの中に慢性リンパ性白血病が出てきましたが、私の家族も、一種の抗がん剤だと思うんですけども、商品名フルダラビンという抗がん剤を使っているんですけども、フルダラビンに限らず、抗がん剤というのはある程度回数を使うと、もうそれ以上は使えないということはあるんですか。

実は、治療を受けている先生のほうから、「もうちょっと、これ以上は」というお話が出てきたので、その辺のところを教えてくださいたいんですが。

○大越 先生

ご家族が慢性リンパ性白血病ということで、フルダラビンの治療を含めて上限があるかということかと思いますが、一言で言うと、上限がある抗がん剤もありますし、原則回数に制限なく使えるものもあります。ただ、フルダラビン、安全性の高いお薬ですけども、長期に使っていくと、免疫力が下がったりとか、いろいろな合併症が出る場合もありますし、実際に、慢性リンパ性白血病に効かなくなることもあるので、主治医の先生はもしかしたらそういうことを勧告されて、これ以上はやらないほうがいいとおっしゃったのかもしれませんが。

○司会 堀 先生

ほかにご質問はありませんか。なければ、終わりにいたします。

【講演2】

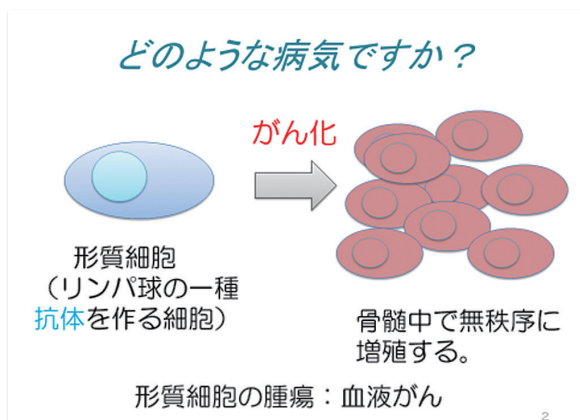
「多発性骨髄腫」

(独)国立病院機構水戸医療センター 副院長
米野 琢哉 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。水戸医療センターの血液内科の米野です。リンパ腫は、非常に範囲が広いですが、骨髄腫は比較的狭い範囲なので、私としてはリンパ腫をお話するよりは骨髄腫のほうがはるかにありがたかったかなと思います。

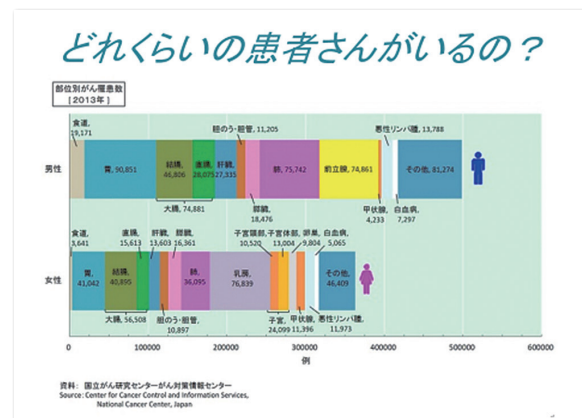


スライド1

【スライド1】

先ほど、リンパ腫はリンパ球の腫瘍だというのが、最初にありましたが、骨髄腫も実はリンパ球の腫瘍なんですね。リンパ球の中にBリンパ球というのがあって、さらにそれが最終的に形質細胞という名前のリンパ球に変化するんです。形質細胞は、もともとは細菌やウイルスなどが来たときに、それをやっつける抗体という物質をつくる非常に重要な細胞なんですけど、この形質細胞が、どういうわけだかがん化してしまって、しかも骨髄の中で何だか勝手にふえてしまっているというのが骨髄腫という病気です。そういうわけで、これは血液がんの一種ということになっています。

この形質細胞という名前を覚えていただけると良いかと思います。

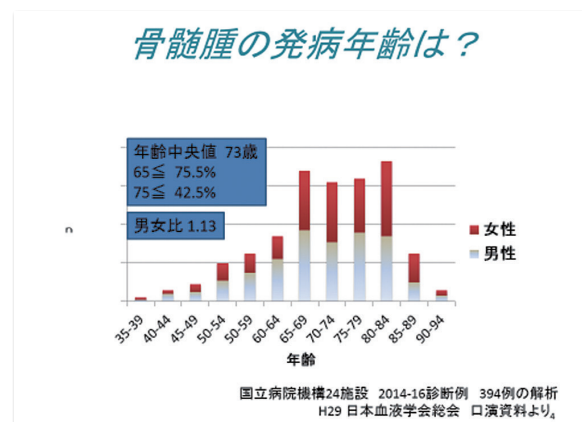


スライド2

【スライド2】

では、どのくらい患者さんがいるのかなということで、罹患数のデータです。よく見ていきますと、男性は胃がん、女性は乳がんが目立ちます。リンパ腫はここに出てきて、白血病はここにありますが、骨髄腫はどこを探しても出てこないんですね。骨髄腫は、実は「その他」というところの非常に少ない病気です。がん全体から見ると、発病する数が非常に少ない病気ということになります。

実際数字的には、大体罹患患者が、10万人患者さんがいますと13人、水戸の人口20万人ぐらいですが、そうするとリンパ腫の患者さんが年間26人、骨髄腫の患者さんが12人ぐらいだそうです。当院のデータだと、大体白血病と骨髄腫は同じくらいの数の患者さんがいらっしゃいます。



スライド3

【スライド3】

リンパ腫だと若い人がいますが、骨髄腫は若い人ってまず見ないです。これは国立病院機構の調

査研究ですが、一番下が32歳ぐらいだったんですね。20代の骨髄腫も経験したことはありますが、年齢中央値という、年齢の真ん中辺の人が大体75歳に届きそうな、73歳です。80歳以上の人もざらにいらっしゃる。いわゆる会社を定年されるような65歳前後から上が全体の4分の3ということで、非常に高齢の方に多い病気、ひょっとしたら老化というメカニズムと骨髄腫の発病は関連しているかもしれません。

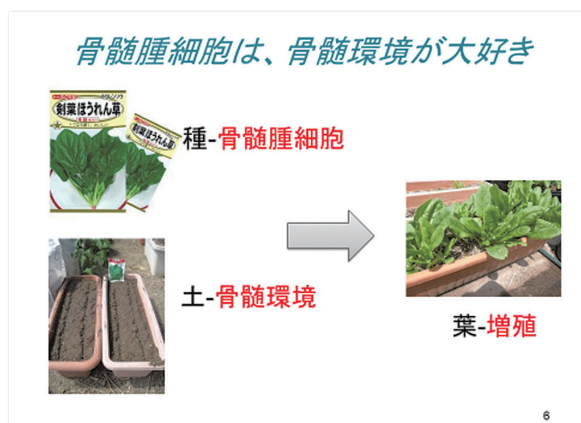
男女比では、男性のほうが女性よりちょっぴり多い。これはずっと、過去の研究でも男性のほうが少し多いということで変化がないようです。



スライド4

【スライド4】

骨髄って先ほども出てきましたが、よく患者さんは脊髄と間違いますが、脊髄というのは神経のことで、背骨の中を走っている神経です。骨髄というのは骨の中、中身そのもののことを言っています。



スライド5

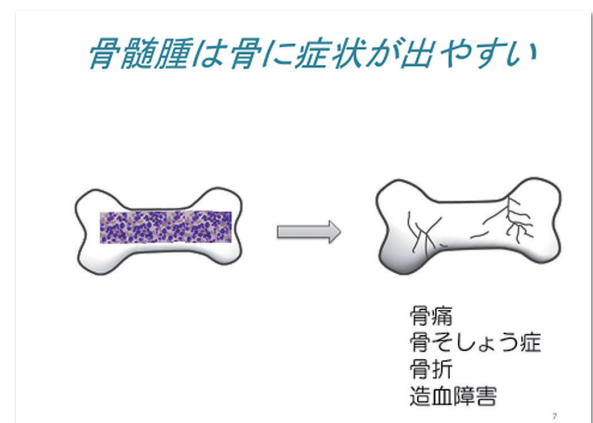
【スライド5】

骨髄腫細胞は骨髄環境が大好きなんです。骨髄

なしでは生きていけないと言っても、過言ではありません。プランターのお野菜づくり、例えばよくないかもしれませんが、それに例えると、種を骨髄腫細胞としますと、これが増殖するには骨髄環境という土がないと増殖しないんです。先ほどのリンパ腫は、リンパ節というところで主に増殖するのですが、骨髄腫は骨髄環境がないとうまく育たない、ここが同じリンパ球の腫瘍でもちょっと違うところかなと思います。リンパ節が腫れる患者さんもいますが、多くはないです。

(スライド省略)

これが実際の骨髄腫細胞の写真です。この青い染色液に染まっています。特徴は、核が寄ったように見えます。二つの核三つの核の細胞もある、こういう異常な細胞が骨髄の中でジワジワとふえてきてしまいます。



スライド6

【スライド6】

そうしますと、骨髄の中で骨髄腫細胞がふえるものですから、簡単に言うと、骨に症状が出やすいのが特徴です。一つは、骨が痛くなります。あばら骨とか脇、肋骨の痛みとか、頑固な腰痛、頑固な背部痛などの中に骨髄腫が隠れていることもあります。

それから、骨が弱くなる、骨そしょう症です。普通のお年による骨そしょう症かなと思って診てみると、実はそれが骨髄腫の症状であったということもあります。骨そしょう症もひどくなると、骨折を起こすことがあります。

骨髄は血をつくる工場ですから、その仕組みが悪くなって貧血などの造血障害を起こすこともあります。最近ではこういったこともありますので、整形外科の先生には、頑固な腰痛があったら

血液検査してくださいということをお願いして、整形外科からの紹介患者さんが今ふえてきているような状況です。

(スライド省略)

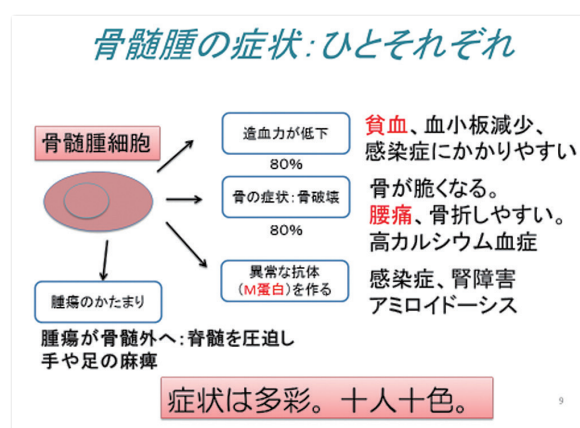
先ほど、大越先生もカニを紹介してくださいました。Cancer、カニですが、骨髄腫とカニの関係は何か。ちなみに、このカニ、皆さんご存じですか。これ、ズワイガニです。ズワイガニは取れる所で名前が違います。山陰で取れると松葉ガニですが、これは越前ガニです、福井県で取れると越前ガニ。なぜ越前ガニが出ているかという、僕が福井県の出身だからです。ふるさとの宣伝です。でも、こんな高いカニ、私も食べたことないです。ちなみに地元の人は、セイコガニというメスのカニを食べます。ちょっと安いです。

CRAB Sign (クラブサイン)		
・ 代表的な4つの症状		
C Calcium	高カルシウム血症	口が渇く、便秘になる ボーっとする
R Renal Failure	腎機能障害	体がだるく、尿の出かたがおかしい。 顔や手、足がむくむ
A Anemia	貧血	めまい、だるさ、動機、 息切れ
B Bone	骨病変	腰痛、背部痛、あばらの痛み。 病的骨折

スライド7

【スライド7】

カニのことを英語でCRAB（クラブ）と言いますが、骨髄腫症状の覚え方でクラブという覚え方があるので、これを今日ぜひ覚えてください。CRAB Sign（クラブサイン）といいます。CRABのCは高カルシウム血症のCです。骨が溶けるので、カルシウムが高くなってしまいます。骨が弱いと思って牛乳なんかをどんどん飲んでいると、かえって悪くなる、高カルシウム血症のC。Rは腎機能障害のRです。Aは造血障害による貧血のA、Bが先ほど申し上げた骨の症状のBということで、これらが代表的な四つの症状ということになります。



スライド8

【スライド8】

四つの症状全部出る人も確かにいますが、出方は全く人それぞれです。症状多彩で、十人十色と書きましたけど、まず、貧血になる人が全体の大体80%ぐらいです。骨の症状が出る人も80%ぐらい。そのほか、変わった症状としては、後でご説明しますが、Mタンパクというおかしなタンパク質をつくりますが、これによる臓器障害、腎障害とか、アミロイドというような障害があります。こういった症状が1割弱ぐらい。あと、骨髄腫もさすがにがん細胞ですので、塊をつくってこくこともあるので、塊による障害ですね、こういったものをつくる人もいます。ですので、骨髄腫の患者さん同士で話をしている、全然話が噛み合わなかったり、貧血だけあって症状が全くない人とか、その逆に、貧血も何もないのですが、腫瘍の塊だけできたりすることもあります。

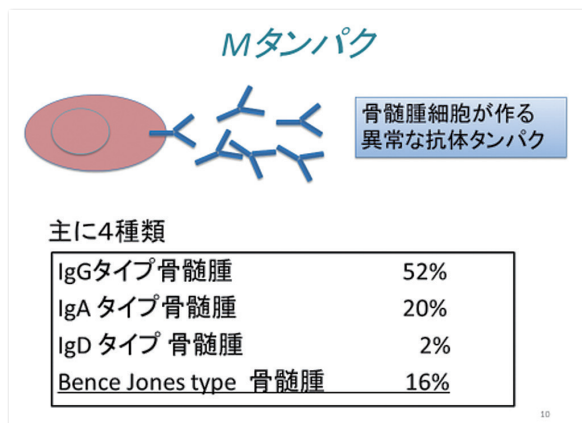
(スライド省略)

これは骨の溶けている写真を出しましたが、どこが溶けているかわかりますか？ これは、頭蓋骨で、ここに、入れ歯があります。こういうところ。ほかにも穴が空いていますが、薄く丸くあるような。これは骨溶解像で、医学生の実験問題でいう、パンチドアウトリージョンですが、骨打ち抜き像ということです。こういうものが出てきます。

これは、左腕です。ここ、おかしいのがわかりますか？ よく見ると、ここです、骨が抜けているように見えますでしょ、ちょっと薄く。この人はこの後、骨が折れてしまいました。骨髄腫もひどくなると、例えば立ち上がろうとして手をついただけで骨がポキッと折れてしまったり、車椅子に移ろうとただけで脚の骨がポキンと折れてしまうということがありますね。ちょっと怖い面が

あります。

これはCT検査の写真です。体を輪切りにしています。ここに肩甲骨があって、肋骨が写っていて、これは気管で、大動脈があります。こぶができると先ほど申し上げましたが、これは腫瘤を写しています。これ、どこかわかりますか？これがわかったら、お医者さんになれますよね、皆さん。ここです。ここにこぶができてしまう。特に背骨の中に、ここに脊髄が走っていて、骨から脊髄にかけてこぶができてしまうと、脊髄を圧迫してしまいます。そうすると背中が痛いだけではなくて、そこから下の脚が麻痺したり、お小水や大便をするときの感覚がなくなってしまうという、このような写真を見たら、僕らは大慌てで治療を始めるということになります。腫瘤のあるケースはちょっとおっかないですね。



スライド9

【スライド9】

あと、ぜひ用語として覚えていただきたいのはMタンパクというものです。骨髄腫がつくるタンパクです。もともと、骨髄腫は最初に申し上げましたように形質細胞という細胞なので、正常な形質細胞はばい菌をやっつける抗体をつくりますが、それががん化すると、全く役に立たないような異常な抗体をどんどんつくり続けてしまうわけです。これ、四つありまして、詳しくはもうちょっとありますが、一番多いのはIgGタイプというもので、大体50%以上です。IgA、ペンスジョーンズというものが次に多いということで、もし患者さんがこの中にいらっしゃいましたら、ぜひご自分が何タイプのMタンパクを持っているかというのを覚えてください。

Mタンパク

- 血液・尿検査で、測定（定量）が可能です。
- 治療が効くと、Mたんぱく量が減る
治療が効かなくなると、Mたんぱく量が増える
- 何タイプの骨髄腫であるか把握しておきましょう。

11

スライド10

【スライド10】

それが何で重要かといいますと、Mタンパクは血液とかお小水の検査で測ることができますので、治療を受けていく段階で、治療が効くとMタンパクも減っていきまし、治療が効かなくなると、またふえていきます。外来に通っている人は、お医者さんから検査結果の紙をいただきたいと思います。その中でMタンパク、大体月1回測れますから、血液、尿の検査結果でご自分の病状を確認することが可能になるわけです。なので、もし患者さんがいらっしゃいましたら、何タイプの骨髄腫であるか把握して、検査結果の意味がわからなければ、どこを見たらいいんですか？ということをお先生に遠慮なくお聞きいただけるといいかなと思います。

骨髄腫：治療の目的

治療目的

- 治ること（治癒すること）は、まだ難しい。
- できるだけ長い期間、骨髄腫の活動性を抑え込み、骨髄腫症状を改善・消失させることが治療目的。

12

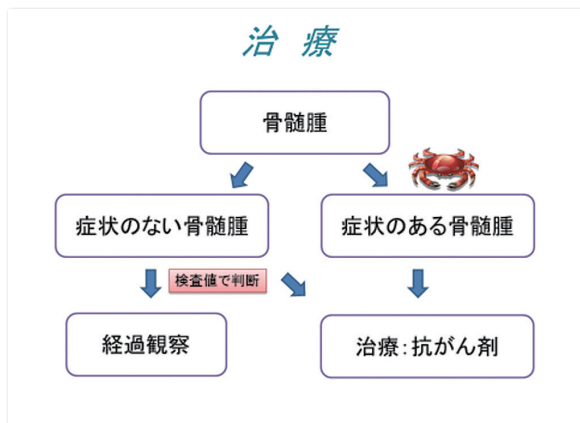
スライド11

【スライド11】

骨髄腫にも病期とかいろいろありますが、あまりリンパ腫ほど凝ったところはありません。ここは飛ばして、治療の話をしたいと思います。治療の目的、我々医療者としては、病気を治して、もう来なくていいですよ申し上げたいところですが、骨髄腫は実はなかなかそうはいかない病気で、

治ること、治癒するのは残念ながらまだ難しい病気ですということをまず最初に申し上げます。

治療の目的は、できるだけ長い期間骨髄腫の活動性を抑え込んで、先ほどのCRAB Signがありましたけれども、ああいった症状を改善させて、社会復帰していただけるような状態にもっていきというのが、医療的な治療のゴールになっています。ここをまず、医療者と患者さんで共有していく必要があるのかなと思います。

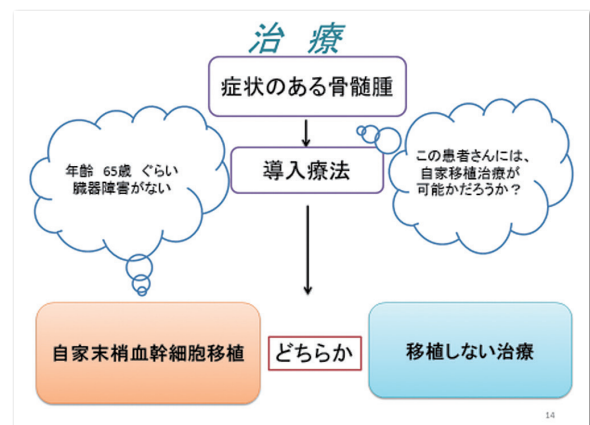


スライド12

【スライド12】

では、どういうふうな治療をしているかというと、最近、骨髄腫は健康診断などでもちょっと早めの人が見つかるようになってきました。主に血液検査で、Mタンパクをよく見つけてくる検診施設もあります。そういったものをきっかけに診断に至るケースがあります。

骨髄腫と診断されても、症状のない患者さん、CRAB Sign がない患者さんが5%ぐらいいます。そういった人は何もしないで様子を見てというのが、結構あります。ただ、症状がなくても、骨髄検査とかいろいろ検査をしますが、その中で症状のない骨髄腫だけでも、割と早めに症状のあるほうに変化しそうだという方が大体わかってきてまして、そういう方は症状がない骨髄腫であっても、検査値で、いわゆるハイリスクという診断をして治療に入っていくことがあります。残りの95%は何らかの症状があるということで、いわゆる抗がん剤治療、化学療法を行うという、こういうまず大きな流れがあります。

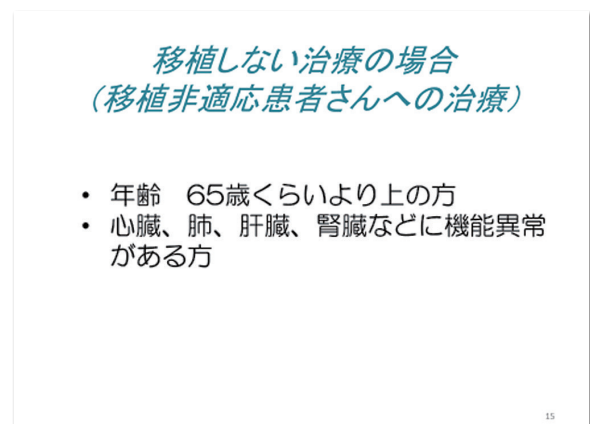


スライド13

【スライド13】

症状のある骨髄腫、あるいは症状がなくてもハイリスクの骨髄腫に対しては、最初にやる治療、ここでは導入療法と呼びますが、導入療法をやって、その後に、骨髄腫独特の治療法ですが、移植をするか・しないかという大きな二つの流れがあります。移植というのは、自家末梢血幹細胞移植という、簡単に言うと、骨髄を一回洗いざらいやってしまって、新しいものに入れかえる、そういうイメージの治療ですが、これを導入療法後実施するか・しないかということを考えながら、導入療法をやっていきます。

移植治療はその目安として、年齢的には65歳ぐらいまで、あとは心臓、肺、肝臓とか腎臓、いわゆる大きな臓器に異常があるか・ないかというのがポイントになります。導入療法を進めて、効果を見て、全身状態を見て、移植するかしないかというのを決めていく流れになります。ここが先ほどのリンパ腫とは違う、骨髄腫独特の治療法です。

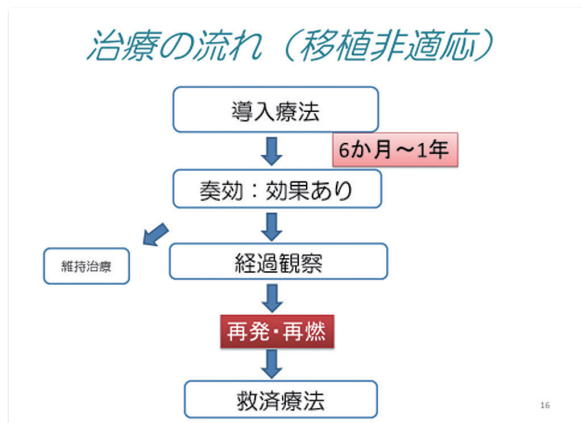


スライド14

【スライド14】

最初に、移植をしない場合の治療です。移植非適応患者さんへの治療をお話しします。大体、年

年齢が65歳くらいより上の方、施設によっては70歳と言っているところも大分ふえているみたいですが、それでも、それより上の方、あるいは65歳より若くても臓器障害がある方は、移植をしない治療に進んでいきます。

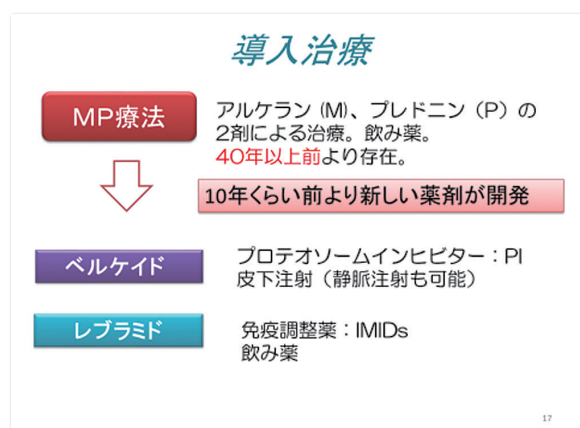


スライド15

【スライド15】

その場合の流れですが、導入療法を6カ月～1年と書きましたけれども、実際はもうちょっと長いものもあります。当院の患者さんですと、最近は大体1年以上やっていますが、かなり長いこと導入療法をやっています。そこで効果ありの場合、先ほどのCRAB Sing というのが消失して、Mタンパクがすごく減ったような状態になった場合は、その治療をそのまま続けるときもあります。この辺が医師によってかなり違うんですね。そのまま続けるか、あるいは1年治療したので、患者さんも疲れてきてということもあって、様子を見るか、あるいはもうちょっと軽い維持治療にするか、こういう流れがあります。

経過を見た場合とか治療を続けた場合でも、どこかで、やはり骨髄腫というのは治らない病気なので、最初に申し上げたように、悪くなってきてしまいます。それを「再発・再燃」と言いますが、その場合には「救済療法」という治療の変更を行っていく、こういう形になっています。移植非適応では、とにかく導入療法を少し長めに、1年前後くらいやっている施設が多いのではないかと、ここは施設間格差がある部分ではないかと思えます。



スライド16

【スライド16】

導入療法はどういうものがあるかということ、MP療法というのが代表格で、昔からあったんですね。我々が医学部の学生だったころは、骨髄腫の治療というのはMP療法だけ覚えておけば、試験に通っちゃう時代でした。アルケラン、プレドニン、これだけです。ずっとこれだけでしたが、10年くらい前から、医学も進歩するもので、新しい薬が出るようになりました。全部商品名で出しましたけれども、ベルケイドというお薬がまず出てきました。先ほどの大越先生のスライドにボルテゾミブという名前で出てきましたけれど、これはプロテオソームインヒビターという種類の薬で、皮下注射あるいは静脈注射で行うものです。もう一つはレブラミドというお薬で、これは免疫調整薬、IMiDsと呼ばれるもので、飲み薬です。この二つに、簡単に言うと大きくシフトしてきています。

（スライド省略）

ベルケイドというお薬は何で効くかというのが、僕は何回聞いてもよくわからないんです。医者ですが、何回聞いてもすぐ忘れてしまう、私の頭が悪いのか、説明している人が悪いのか、とにかく複雑怪奇な薬です。まず、腫瘍細胞のいろいろな信号に働いて、腫瘍そのものをやっつけます。そのほかに、特徴として、骨髄腫細胞は骨髄が大好きだと言いましたが、骨髄の環境、土の部分ですね、そういったところにも働いて、例えば骨をつくる細胞とか、壊す細胞とか、その間を埋めている細胞とかにも働いて腫瘍細胞を抑え込んだり、破壊したりすることができるという薬です。非常に難しい機序の薬です。

最後の免疫調整薬、IMiDsです。これはもっともっと複雑です。免疫調節作用というものがあって、免疫機能によって腫瘍細胞を攻撃するほかに、

腫瘍細胞そのものに働きかけて腫瘍細胞の増殖を抑制、こういう機能が想定されるとされています。いまだに研究が続いています。

導入療法薬剤の選択

- ・ 病状、社会状況による選択

例 腎障害がある → ベルケイド > レブラミド

例 毎週の通院が困難 →
レブラミド > ベルケイド

- ・ 骨髄腫細胞の持つ遺伝子異常の種類による選択

薬は高額！

高額療養費制度の利用は必須
医療機関のケースワーカー、がん相談窓口
を活用しましょう。

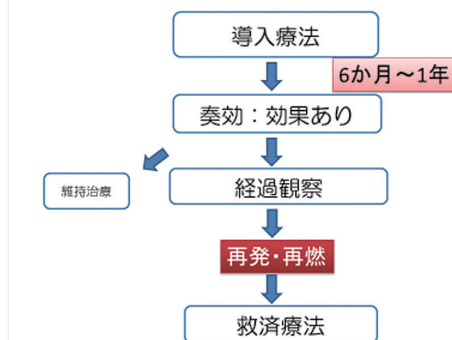
スライド17

【スライド17】

どういうふう導入療法の選択をしているかというと、例えば腎機能が悪いような人では、医学的にベルケイドのほうが安全に使えるので、レブラミドよりも選択されとか、骨病変が強いと、ベルケイドがいいかなという感じで選んだりするのですが、ベルケイドは注射で、しかも週に1回とか2回注射しないといけません。対してレブラミドというのは飲み薬で、状態が安定すれば月に1回の通院で済みます。ベルケイドで最初に治療すると、患者さんは毎週1～2回病院に来ることになり、結構大変です。骨が痛かったりするわけですからね。そうすると、通院が大変そうかなと思える人にはレブラミドをお勧めしたりします。社会的な適応での選択と医学的な適応での選択をあわせて決めていくということです。

ただ、ポイントは、このお薬、非常に高いです。今の抗がん剤、安い薬なんて一つもないです。高額療養費制度の利用というのは必須になっているということと、各がん拠点病院には必ずがん相談窓口とか、専門のケースワーカーさんがいらっしゃいますので、こういった相談のサポートをする人たちと協力して治療を継続していく必要があります。これは骨髄腫に限った話ではないかと思えますので、療養費制度とか、もし、知らない人がいらっしゃいましたら、ぜひ覚えていってください。

治療の流れ（移植非適応）



スライド18

再発・再燃時の治療（救済療法）

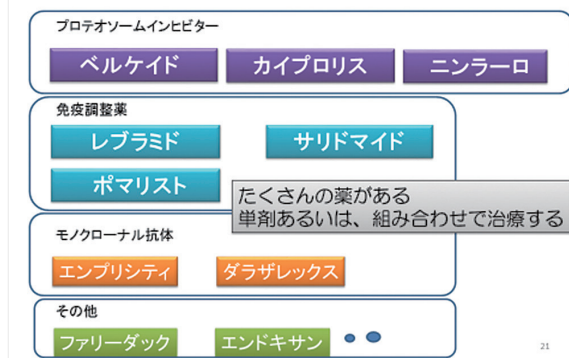
- ・ 導入時治療を繰り返す
- ・ まだ使っていない薬剤で行う

スライド19

【スライド18・19】

移植非適応で、最初にやる導入療法の後に、不幸にして、やはり再発・再燃してきた場合、この場合に行う救済療法のお話をいたします。救済療法は大きく分けると二つありまして、一つは、その前の治療、大分、例えば1年とか2年とか治療しないで済んでいるような人の場合は、もう1回同じ治療を繰り返すことでも結構効果が出ることがあります。そのほかには、当然まだ使っていない薬剤で行うという選択肢が出てくるわけです。

再発・再燃時の治療薬



スライド20

【スライド20】

再発・再燃時の治療薬というのが、ここ数年でたくさん出てきています。それは患者さんにとって非常に喜ばしいことだと思いますが、先ほどのプロテオソームインヒビターの仲間の場合、ベルケイドの他にも、商品名で全部書きましたが、カイプロリス、これは注射ですね、ニンラーロ、これは飲み薬、こういったものが出てきています。免疫調整薬もレブラミド、それを改良したボマリスト、あと、レブラミドのもとになったサリドマイド。サリドマイド皆さんご存じですかね。もともとは、免疫調整薬はサリドマイドの研究で開発されましたが、妊婦さんがサリドマイドを飲んで、赤ちゃんが短肢症という手足がうまくつけない状態になったわけですね。研究を進めていくと、そのメカニズムにがんを抑える力があるのではないかということで、骨髄腫にこれが応用された、そういう変わった歴史のある薬です。こういう三つの免疫調整薬があります。

最近出てきているのがモノクローナル抗体といって、細胞に直接くっつくようなタイプの薬です。エンプリシティという薬とか、グラザレックス、これはかなり期待される薬ですが、こういったものです。

そのほか、分類上違うものとしてはファリーダックとか、昔からあるようなエンドキサン、あるいはアルケラン、そういったものを単剤や組み合わせでやるわけですね。ですからたくさんの組み合わせが、論理上は生まれるということです。

(スライド省略)

これは外国の有名ながん雑誌からいただいてきました。昔ながらの再発・再燃時の治療でDexというステロイド大量投与がありますが、それと比べて新しい薬の効果を見ています。新しい薬は昔ながらの再発・再燃時の治療と比べて、全部成績はいいですよ、というデータです。ですから、極端な話、どれを選んでもおおよそ効果を得られそうですけれども、これが今13か14種類ぐらいですね、その中から、ではどれを選ぼうかなと言われると、結構大変です。医者も迷うし、患者さんもわからないですよね。なので、この再発・再燃の治療でどの治療をやるかというのが、今骨髄腫診療の中で腕の見せどころというか、難しくなっているところです。でも、いずれの治療も非常に効果はすばらしくよくなっています。それは本当にいいことだと思います。

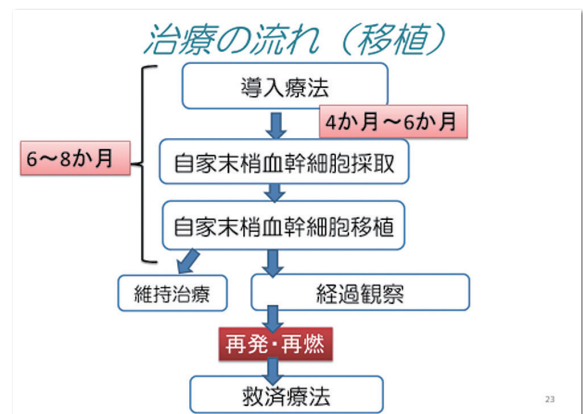
移植治療の場合 (移植適応患者さんへの治療)

- 年齢 65歳くらいより下の方
- 心臓、肺、肝臓、腎臓などに機能異常がない方

スライド21

【スライド21】

次に、移植治療、移植適応患者さんの場合です。繰り返しになりますが、年齢が65歳くらいより下、70歳より下でもいいかもしれません。それから臓器機能が正常な方です。



スライド22

【スライド22】

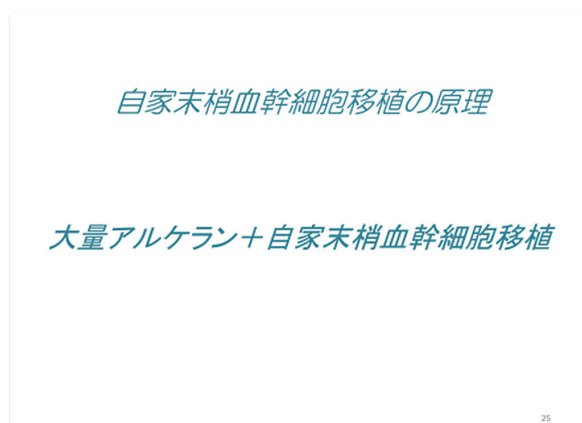
治療の流れとして、導入療法は一緒ですが、短いです。大体半年ぐらい。それよりちょっと短いかもしれません。あと、移植の場合は、自家末梢血幹細胞移植という特殊な工程が入ってきます。そこまで終わって、大体8カ月ぐらいかかりますが、その後様子を見るか、あるいは再発しないように維持療法を少しやるということになっています。移植治療は骨髄を入れかえるような治療で非常に強力ですので、このあとの経過観察期間は、当院の外来ですと、長い人だと5年とか6年ぐらいの人もあります。ただ、短い人ですと、残念ながら半年ぐらいで再発・再燃という状態になる人もいます。これもまた、骨髄腫の遺伝子変異の状態とか、個人によって差があります。



スライド23

【スライド23】

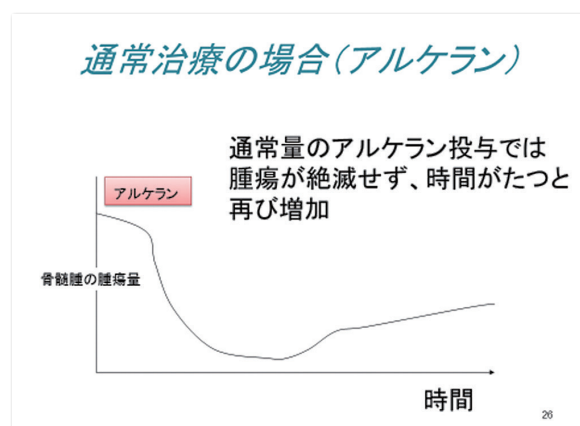
導入療法は、移植治療の場合、何をやっているかといいますと、ベルケイド、レブラミドという、大体ここは同じですが、最近はベルケイドとレブラミドを足して、合わせて治療してしまう、副作用のマネジメントは大変になりますが、併用療法というのが非常に重宝される時代になってきました。



スライド24

【スライド24】

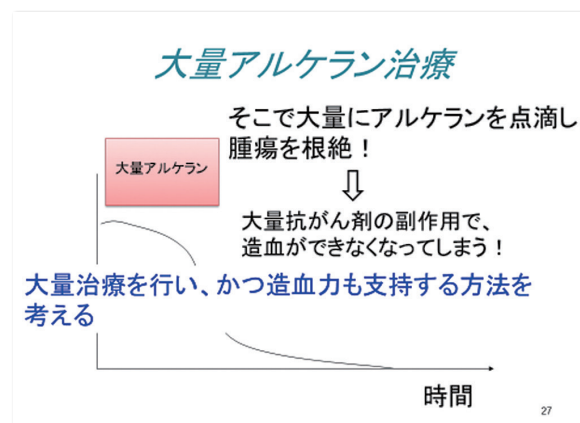
移植と言っていますが、正しくは自家末梢血幹細胞移植というものを行っています。この原理、さらに細かく言うと、大量アルケラン+自家末梢血幹細胞移植、これについて少しお話しします。



スライド25

【スライド25】

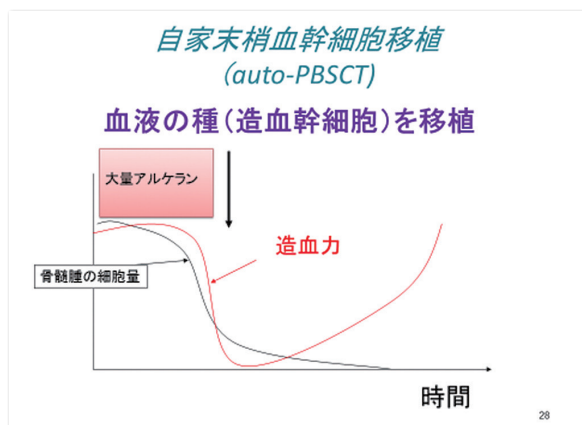
いわゆる抗がん剤を飲んだり、注射したりしても、骨髄腫の腫瘍量ってある程度減りますが、しばらくするとふえてきてしまうわけです。そうすると病気がなかなか封じ込められないということです。



スライド26

【スライド26】

そこで、発想としては、いっぱい薬を投与しましょうということです。大量アルケランを投与する、通常飲む量の10倍ぐらいの量を一遍に入れてしまうわけです。アルケラン点滴を実際は1日ないし2日間行いますが、大量にこのお薬を点滴して、腫瘍を根絶やしにする発想です。そうすると聞こえはいいのですが、必ず副作用が起きるわけです。大量の抗がん剤を使うと、特に骨髄に住んでるような細胞をやっつけるわけですから、骨髄の中の正常な細胞まで巻き添えを食ってしまいます。そうすると血をつくれなくなってしまうわけです。骨髄腫の細胞はいなくなりましたが、血はつくれなくなりましたでは、生きていけないわけです。となると困りますということで、大量治療を行って、かつ血をつくる力も失わない方法というのを考えた人がいるんです。すごいですね、医学の力でこういう方法を考えるわけです。



【スライド27】

そこで考え出された方法が、このアルケランというお薬を投与した後に、大越先生の講演でもありましたけれども、血液の中に造血幹細胞というものがあるということがわかっているので、こいつを移植してやる。移植といっても、造血幹細胞を点滴するだけです。点滴すると、造血幹細胞が体の中をグルグルと回って、骨髓にくっついて、また血をつくり始める。不思議なことに、そういうことが起きるわけです。そうすると骨髓腫の腫瘍量はゼロ近くなって、造血力は一時的には落ちますが、1週間か2週間ぐらいでまた回復してきて、何とか生活できる。この間は病室です。いわゆる無菌室みたいな所に入って、患者さんはじっと耐えるわけです。こういう治療を我々はしています。

造血幹細胞はどうするの？

- ・ 移植治療前に、あらかじめ採取し、保存する。
- ①白血球を増やす薬や、ある種の抗がん剤治療を組み合わせで投与。
- ②末梢血液中に造血幹細胞が豊富に出現。
- ・ 専用の機械で採取。
- ・ 冷凍庫で保存。

29

スライド28

【スライド28】

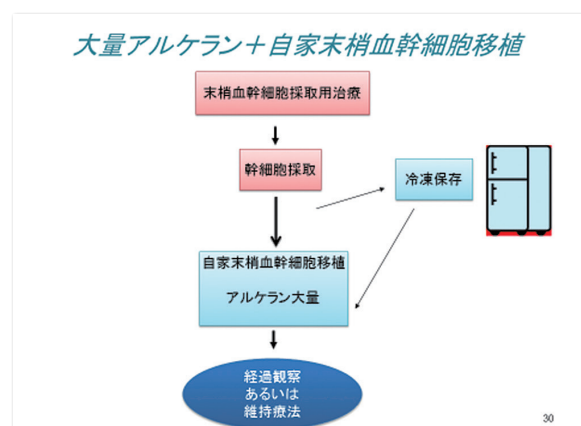
では、この幹細胞どうするか。骨髓腫の世界では、自分の幹細胞を使います。骨髓バンクとか、小池先生が後で話をするようなものは同種移植、人さまのものです。我々の世界は自家移植といって、自分の造血幹細胞、しかも末梢血に出ている細胞を使うので、自家末梢血幹細胞移植といいます。これは治療前にあらかじめ採っておい

て、保存するわけです。白血球をふやすお薬とか、ある種の抗がん剤治療を組み合わせで投与すると、末梢血液中に造血幹細胞が出てくるんですね。これを専用の機械で集めて、冷凍庫で保存する、こういうことができるようになりました。

(スライド省略)

これは、当院での自家末梢血幹細胞採取の風景です。輸血室でやる施設もあります。血液をこっちから引っ張り出して、機械にかけてこっちのほうに戻す、簡単な透析というか、簡単な献血というか、そういう感じでやります。1回の採取に、三、四時間かかります。

こちらが機械で、血液がこう入ってくると、ここに洗濯機なんて言っていますが、グルグル回るモーターがついています。血液を比重の力で分離します。そうすると、幹細胞が多そうところだけを自動的に選んでくれる仕組みの装置で、その必要な部分を、ここのバックの中に詰めてくれます。100CCぐらい取れるので、これを冷凍して保存します。

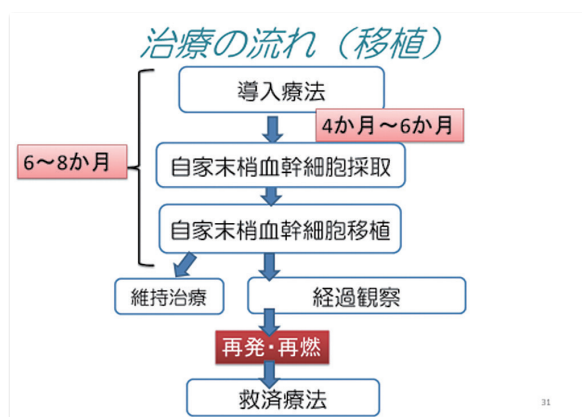


スライド29

【スライド29】

そのまま保存すると細胞は死んでしまいます。イクラみたいに、冷凍保存して、解凍しておいしく食べられるのとは違うので、血液幹細胞は凍害保護液というものと混ぜ合わせて保存します。一般には大きな病院ですと輸血室というところでその作業をしますが、マイナス80度で保存、あるいは施設によっては液体窒素で保存し、移植のときに冷凍庫から取り出してきて、どうやって溶かしているかという、なんとお湯で溶かしているんです。37度のお湯の中に袋ごとジャボンと漬けておいて、ちょっと溶けたところで、患者さんに点滴

します。点滴後なぜだか細胞が骨髓までぐるぐるっと回ってまた働き始める、こういうことをやっています。

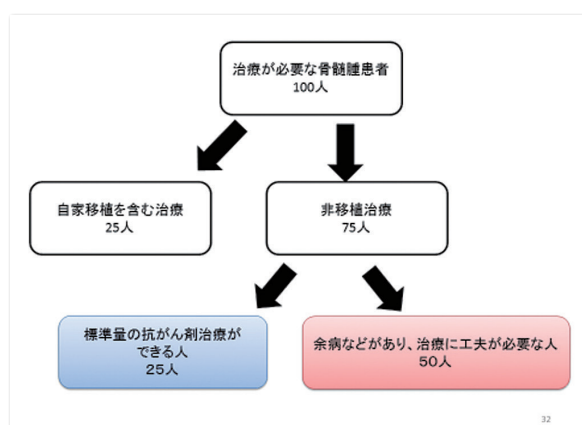


スライド30

【スライド30】

移植をする場合の治療は、しない場合の治療と比べると、治療期間がやはり短くて済むということがありますし、原理的にも強力だということは何となく皆さんもわかっていただけるかなと思います。

再発・再燃した場合の治療は、場合によってはもう1回移植する人もいます。ただ、もう二度とやりたくないという人が結構多くて、なかなか2回移植する人は最近いないのですが、その場合は救済療法という、先ほどのたくさんの種類の抗がん剤からどれかを選んでやるということになっています。

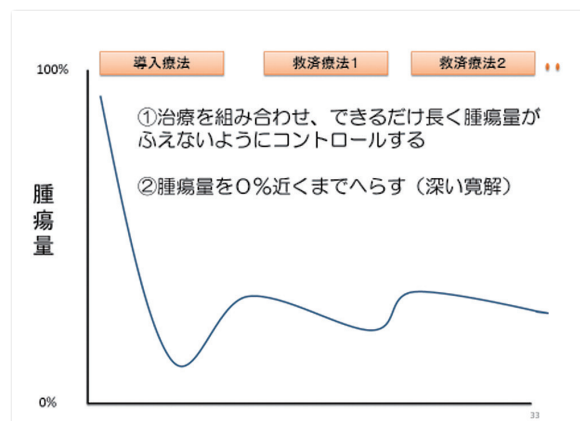


スライド31

【スライド31】

実際、100人骨髓腫の患者さんがいますと、移植ができる人は大体25人ぐらい、4分の1です。残りの75%は高齢者なので、その中でいわゆる元気な高齢者はいろいろ統計を取ってみますと25人

ぐらいです。残りの人は、心臓などの動きが悪かったりとか、がんがほかにもあったりとか、そういうこともあって、骨髓腫100人いると、2人に1人ぐらいはいわゆる標準的な治療をがっちりできますが、残りの半分ぐらいの人は治療を工夫しないとイケないかなというのが、今の骨髓腫治療の現場の状況になっています。



スライド32

【スライド32】

これは腫瘍量と時間経過を別のイメージで表しています。いわゆる導入療法というのをやって、腫瘍量が100あるとしたら、ここをなるべく減らしてゼロ近くまでもっていききたい。しばらくすると、また骨髓腫がふえてくるので、次に救済療法をやって落ちついて、またふえてきたら救済療法をやってという、このような流れになります。ですから、治療を上手に組み合わせて、できるだけ長く腫瘍量がふえないようにコントロールするのが治療の目的になっています。最近では、腫瘍量をゼロ近くまでもっていくと、かなり長期間治療しなくても済むのではないかというようなことが言われ始めていて、腫瘍量をゼロ近くまで持っていきたいというような考え方で診療する先生も大分ふえてきているようです。

現在の状況

- 新しい薬が導入され、複数の薬を組み合わせるようになってきている。
- 骨髄腫患者さんの寿命は、確実に延長した。
- 多くの患者さんは、治療から離脱することができないでいる。
- しかし、治療後長期間治療を必要としない患者さんも少しずつふえてきている(長期寛解症例)。

治る

>

コントロール

34

スライド33

【スライド33】

まとめますと、新しい薬が導入されて、複数の薬を組み合わせるようになってきているということで、患者さんの余命は恐らく10年前と比べると2倍ぐらいに確実に延長しています。

ただ、やはり治療からなかなか離脱することができない人も多くて、病院通いをやめられないということです。一部の患者さん、特に移植患者さんでは、長期間無治療で経過を見られる人もふえてきているというところで、今のところ、コントロールするというイメージの強い骨髄腫ですが、あと5年とか、そのぐらいしたら何とか治るところにもっていけないかなというのが我々の夢であります。もう、来なくていいですよと、やっぱり医者である以上、どこかで言いたいというのがあります。患者さんもそれが一番だと思います。

最後に

- 骨髄腫は症状、経過の個人差が大きい疾患
- 経過が長くなり、社会的負担も大きくなる傾向

⇒ 個人に合わせたテーラーメイド的治療

- セカンドオピニオンの活用

⇒ 十分に納得してから治療を受けましょう



スライド34

【スライド34】

最後ですけれども、骨髄腫は症状、経過の個人差が大きい疾患で、個人に合わせたテーラーメイド的治療が行われています。一応ガイドラインはありますが、治療の種類がさまざまということで、患者さんと医療者の信頼関係をきちっと築いて、

その上で治療していくのが大切です。

あとはセカンドオピニオンですね。こういったものを活用して十分に納得してから治療を受けましょうということを話しております。

以上でございます。ご静聴ありがとうございます。

○司会 小島 先生

米野先生、ありがとうございます。それでは、何かご質問ございましたら、挙手をお願いします。よろしいですか。事前にいただいている質問から、米野先生にお聞きしますが、骨髄腫にかかりやすい体質とか遺伝について教えてくださいということなんです。

○米野 先生

インターネットのいわゆる医学データベースでそういうキーワードを調べられるんですけども、骨髄腫の発症には、特定のものは同定されてないです。ただ、中でも肥満とたばこというのは出てきており、あとは、いわゆる化学物質とか、放射線というものがいわれています。これをやると必ずよくないとか、そこまでのものは同定されていないということになっているようです。

○司会 小島 先生

いろいろな治療のお話がありましたけれども、療養中の注意点について教えてください。

○米野 先生

まず、骨の症状が強い方ですね、そういった方は病的骨折という問題がありまして、病状がかなり抑えられても、骨がしっかりしてくるのに相当時間がかかります。ですから、茨城の人は庭仕事や野良仕事好きだと思いますが、鍬を持って耕したりとか重い物を持ったりすると、せっかくよくなっていた骨が圧迫骨折する要因になることもあります。

あとは、感染症に関しては、リンパ腫も同じだと思いますが、100%防ぐというのはなかなかないです。やはり手洗い、うがい、ここはしっかりやってほしいなと思います。

○司会 小島 先生

本題から外れるかもしれませんが、米野先生、検診の話をされましたが、具体的な質問

が来ていて、検診でヘモグロビンが8.5と言われたということで、紹介状がなくても県立中央病院とか水戸医療センターなど受診は可能でしょうかという質問です。

○米野 先生

当院の場合は、検診のデータを持ってきたとしますと、紹介患者さんとして受診できます。

○司会 小島 先生

いつでも受診可能ですか。

○米野 先生

データをお持ちください。

○司会 小島 先生

ほかにご質問ございませんか。なければ、このセッションを終わりにしたいと思います。

米野先生、ありがとうございました。

【講演3】

「小児の白血病」

茨城県立こども病院 第一医療局長 医療技術局長
小池 和俊 先生

司会 筑波大学 医学医療系 教授
茨城県立中央病院 小児統括局長
鴨田 知博 先生

茨城県立こども病院小児血液腫瘍科の小池です。
ご出席いただきました皆様には、「小児の白血病」
について、何か1つでも「ああ、聞いてよかった
な」と思っていただき、「職場の同僚や部下の方々
の中に、小児がんを克服した方々が徐々にふえて
いる」現実を知っていただけたらと思います。よ
ろしくをお願いします。

■本日この会場にお越しの方で、
「お子さんやお孫さんに白血病の方がおられて参加」
という方は、いらっしゃいますか？

■小児白血病のイメージは……いかがでしょうか？

1. 治らないことが多い。
2. 再発したら、治らない。
3. 治療には数年かかる。そして、つらい。
4. その間は、家にも帰れない。入院したまま。
5. そのため、学校に行けず、進学・就職は難しい。
6. 結婚・出産は望めない。

スライド1

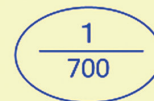
【スライド1】

この会場に、お子さんやお孫さんが小児白血病
である方もおられます。その方々へのお話もいた
します。さて、小児白血病のイメージは、皆さん
いかがでしょう。昔であれば山口百恵さんのTV
ドラマ。“治らないことが多い・治療には数年か
かる、治療はつらい、家には帰れず入院したま
ま・学校に行けない・再発したら治らない・進学
や就職は難しい・結婚や出産は望めない”などと
、これが多くの方々が持たれるイメージだと思
います。「それは、違う！」ことを、ご理解して
お帰りいただくことが、本日の目標です。

(スライド省略)

この写真は、私の外来に年1回受診される患者
さんご家族です。赤ちゃんを抱く中央のお母さん
が、20数年前、乳児白血病でこども病院に入院さ
れた患者さん。化学療法（抗がん剤）だけで治癒
し、大学生で好きな人ができ、お子さんが誕生。
学生結婚でした。後ろは、赤ちゃんのおじいちゃん、おばあちゃん。今は、こうした、とても嬉しい状況になっています。

1. こどもたちの命を守る。
2. 健やかに、成人へ。
3. 若い父母、兄弟にも配慮。
4. みんなで、Child First！



日本の年間 小児白血病 新患者数

日本の人口に占める小児がん経験者

スライド2

【スライド2】

私たち小児科医の目標は、「子どもたちの命を守り、そして健やかに成人にする。若いお父さん・お母さんとその兄弟のことも考えながら診療する。みんなで、Child First!」です。子どもの数はどんどん減り、老人がんが増えてきていますが、「子どもたちを守らないで、小児科医は他に何をするのか!」というのが前院長土田先生の変わりなき姿勢でした。

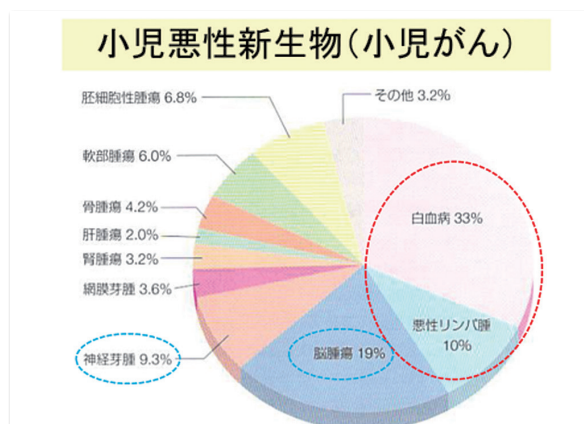
スライドに、「700分の1」とあります。大越先生に伺います。700人という、どんなイメージを持たれますか？

○大越 先生

700人ですか。今の小学校の平均的な児童数でしょうか。

ありがとうございます。こどもたちは減っていますので、平均的な小学校（30人学級、1学年3クラス、6学年で540人）では700人にはなりません。一つの答えです。東京駅から博多へ向かう新幹線のぞみ号1列車の乗客数が、大体700人です。この「700人」は、日本で1年間に発症する小児白血病の患者数です。そして、「700分の1」は、

同世代に、白血病を含む小児がんの経験者が含まれる割合です。15分ごとに発車する“のぞみ号1便に、小児がん経験者が1人いる”感じ です。

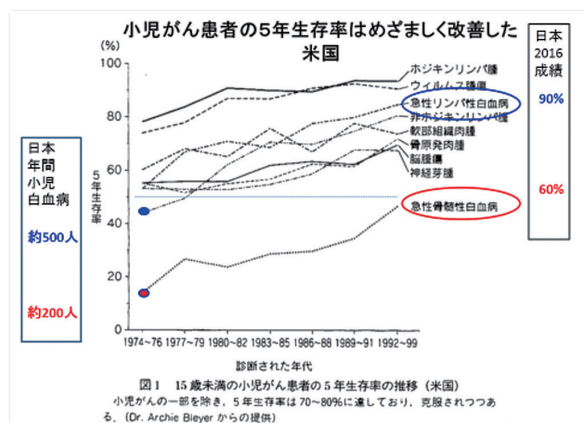


スライド3

【スライド3】

15歳以下の小児がん＝小児悪性新生物の内訳です。成人とは全く違います。大越先生が示された、肺がん、大腸がん、乳がん、米野先生の話された骨髄腫はありません。

白血病と悪性リンパ腫などの血液がんが半分近くを占めます。続いて、脳腫瘍と神経芽腫など、なかなか治りにくい病気となります。



スライド4

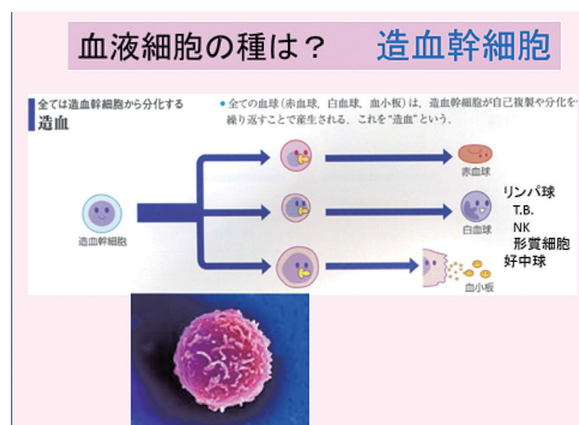
【スライド4】

小児がん患者の5年生存率の変化です。5年生存率とは、「病気が始まってから5年時点で生存している患者さんの割合(率)」です。図は米国の成績です。1976年頃から、だんだんと成績は向上してきました。急性骨髄性白血病の5年生存率は、小児でもこれくらい。まだ治りにくい病気です。急性リンパ性白血病は、80%を超えています。日本でも同様の成績です。“年間発症は、急性

リンパ性白血病500人で90%が治る、急性骨髄性白血病200人で、治癒はまだ6割が現状です。小児がん全体では、約7～8割が治癒して、成人になれるのです。

(スライド省略)

こども病院“こどもまつり”の風景です。こども達が、病院職員を病棟内のプレイルームで歓待してくれます。屋台などが出て、こども達にとっても職員にとっても、楽しいひとときです。



スライド5

【スライド5】

血液細胞の種は、「造血幹細胞」と呼ばれます。下は、造血幹細胞の写真です。この細胞1個が、二つに分裂して、倍々に数を増やします。そして、様々な能力を身につけます。「赤血球」と呼ばれる酸素を運ぶトラック、ばい菌やがんをやっつける「白血球」、出血をとめる「血小板」へと大まかに3種類の細胞へと成長します。その分裂、成長の過程で、白血病細胞が出てきます。

(スライド省略)

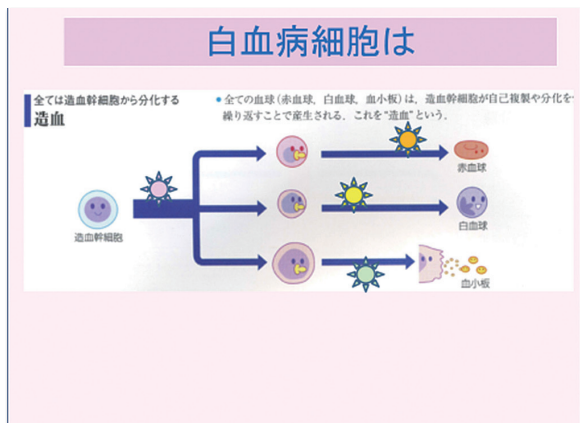
白血病の症状は、①白血球(体を守る細胞)が減り、感染症を起こしやすくなります。②赤血球が少なくなると、唇や顔色が白く貧血になります。③血小板が少なくなると、皮膚に“あおなじみ”や“ぶんず”ができ、鼻血は止まらなくなります。

血液細胞の一生はどうなっているのでしょうか。まず、「骨髄(こつずい)」という工場で血液細胞は作られます。パイプラインを通して体中をめぐる、それぞれの専門の仕事をします。役目を終えると、脾臓(左わき腹)で処理されます。脾臓は、働きを終えた血液細胞などのごみ処理工場です。

白血病細胞が増えた時も、その細胞を処理する

ために、脾臓はとても大きくなり、おなかが腫れます。肝臓（右わき腹）も腫れることが多いです。

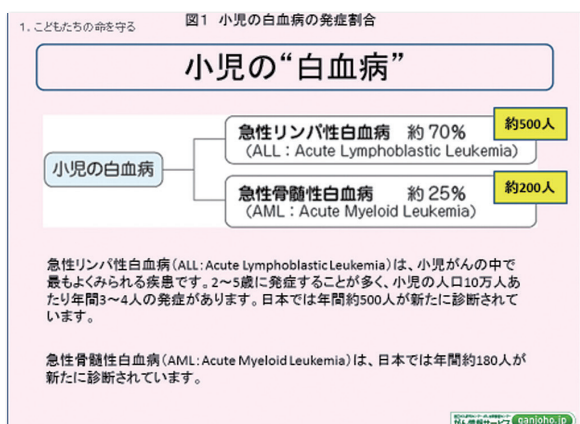
乳児検診で、「肝臓と脾臓が腫れている」ことを見つけ、こども病院に紹介してくださる、素晴らしい小児科の先生たちがおられます。



スライド6

【スライド6】

白血病細胞は、「正常の造血幹細胞から少し成長（分化）し、さらに二つに分かれて増える時」に、“できそこない細胞”として骨髄などに出てきます。その“できそこない”細胞は、いずれ赤血球、白血球、血小板のいずれかになる細胞でしたので、正常細胞の性格や目印を一部持っています。でも、仕事はできないので、ただ数がふえます。そのため、工場（骨髄）のなかで正常な細胞を作るスペースが少なくなり、正常細胞は血液から少なくなります。



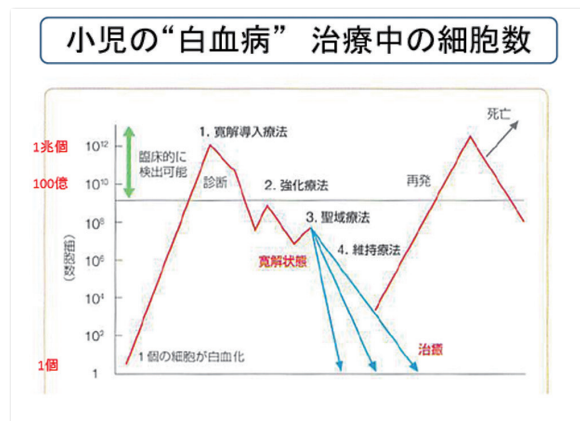
スライド7

【スライド7】

小児白血病の年間発症は、おおまかにリンパ性が500人（70%）、骨髄性が200人（25%）です。

（スライド省略）

小児白血病治療には、詳細な診断が必須です。血液細胞の工場（骨髄）検査が最重要です。骨髄穿刺で採取した白血病細胞を、短期間で徹底的に調べあげ、詳しい診断をつけます。骨髄検査は、鎮静薬で十分寝た状態で行いますので、こども達は痛くありません。



スライド8

【スライド8】

小児白血病治療中の細胞数の変化です。縦軸の一番下が1個。一番上は1兆個です。白血病細胞が1個生まれ徐々に増えます。その数が、100億とか1兆個になって、初めて症状が出てきます。

診断がついて、治療の1番目・2番目が行われるにつれて、白血病細胞は減少します。骨髄に、白血病細胞が顕微鏡で観察していない（5%以下）状態が“寛解”です。こども達100人のうち、95人はこの状態になり外泊できます。まだ治療は必要です。その後も、入院・外来治療を繰り返し、青い線のように、白血病細胞数を下がりさせます。すべての治療終了後5年で再発がないと、“治癒”と判断します。

しかし、白血病細胞が再び増えてくることがあり、これが“再発”です。命にかかわる事態です。

造血細胞移植という治療がありますが、...

スライド13



スライド14

【スライド13・14】

残念ながら再発してしまった場合、治療選択肢の1つに、造血幹細胞移植があります。

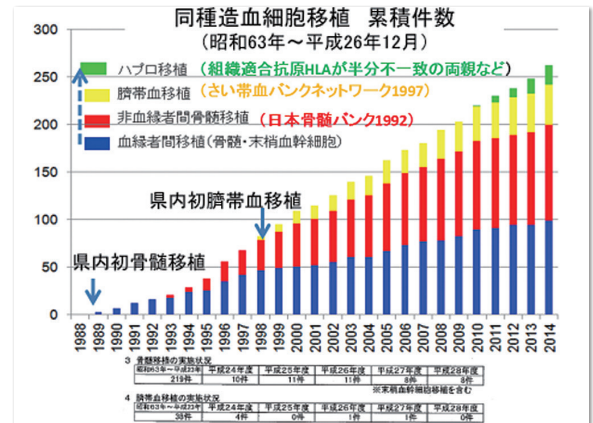
こども病院の宣伝です。1987年、土田前院長が成人・小児にかかわらず、茨城県内で初めての骨髓移植を開始。自分ではない人からもらう骨髓移植です。その後、県内初の臍帯血移植を行いました。これらは、8つの組織的適合抗原をドナーと患者で合わせての移植でした。ドナーは兄弟、骨髓バンクや臍帯血バンクのドナーでした。



スライド15

【スライド15】

その後、組織的適合抗原が6-7個しか合っていないドナーからの移植に取り組みました。現在は、8個中の4つ（半分）が合った、父や母をドナーとする「ハプロ移植」を、難治再発例など必要なケースに行っています。

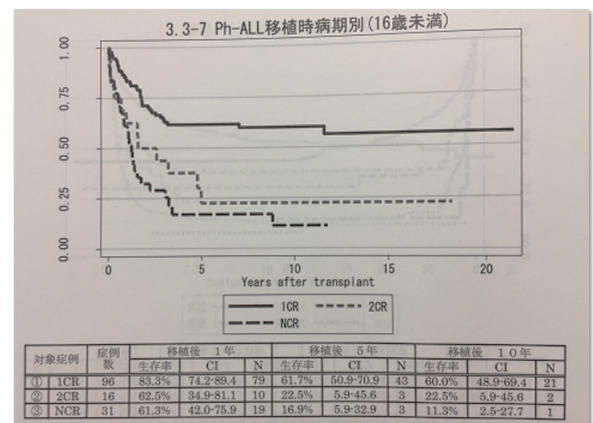


スライド16

【スライド16】

こども病院の2014年までの累積造血細胞移植（以下、移植とします）の件数です。青色が兄弟から、赤色が骨髄バンクからの移植。10年目から黄色の臍帯血移植が始まり100例を超えました。2011年震災の年から、緑色のハプロ移植を開始。

抗がん剤治療だけでは治しきれない1割のお子さんを守るため、新しい移植に挑戦しています。



スライド17

【スライド17】

先ほど出てきたフィラデルフィア染色体急性性リンパ性白血病の日本全体の移植成績です。患者さんは16歳未満。140人が最高で20年間追跡されています。第一寛解（良い状態）で移植をすると、6～7割のお子さんを守ることができます。統計学的に

推定したのですが、治療選択上大切なグラフです。
全国の小児科医が移植に取り組んでいます。

1. こどもたちの命を守る

ここで、時間があれば、クイズです。

小池さん(女性15歳、AB型)は、
バンクドナー鴨田さん(男性55歳、O型)から
移植を受けました。

30年後、小池さんは元気になっています。

さて、30年後、小池さんの血液型は？

スライド18

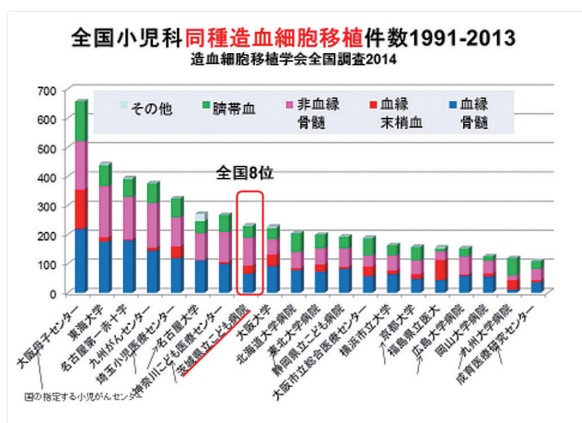
【スライド18】

ここでクイズです。

- ・小池さんは女性、15歳、血液型はA B型。
- ・バンクドナーの鴨田さんは男性、55歳、O型。

小池さんは鴨田さんから移植を受け順調です。30年後、45歳の小池さんは元気です。この時、

- 1) 小池さんの血液型は何型でしょう？
 - 2) 小池さん45歳の時に採血して血液細胞を調べると、その細胞は男性、それとも女性、どちら？
- 答えです。小池さんは30年後、血液型はドナーの血液型のO型になっています。血液細胞の性別も男性に変わっています。体は女性ですが、血管の中には、男性の血液細胞が流れています。臓器移植と同じです。心臓を移植したら、その細胞は変わることなくそのまま生き続けます。移植後、ドナーの移植された細胞が体を生涯守ってくれています。生きた細胞が守ってくれるのです。免疫力で守ってくれるのです。



スライド19

【スライド19】

再発した場合には、移植という治療選択肢があります。成人の患者さんで、チャレンジしたいという方々は、大越先生や米野先生にお話していただければと思います。

1. こどもたちの命を守る

CAR-Tキメラ抗原受容体発現T細胞療法

- ・がん免疫療法
- ・白血病細胞の表面にある特定の抗原にたいして、それを認識する「キメラ抗原受容体」Chimeric antigen receptorを発現させた遺伝子改変T細胞による治療。
- ・がん細胞表面抗原を認識する一本鎖抗体とT細胞の活性化を誘導する分子の細胞内シグナル伝達領域を融合させたキメラ抗原受容体(CAR)を自家Tリンパ球に遺伝子導入。
- ・患者自身のT細胞(=Tリンパ球)を採取し、試験管内でウイルス(レトロ、レンチ)によって遺伝子を導入し、白血病特異的な抗原「印」を認識するように遺伝子を改変し、腫瘍に対する攻撃力(抗腫瘍効果)を高めた「CAR-T細胞」を患者に投与する。
- ・米国:アメリカ食品医薬品局(FDA)は、小児および成人の再発・難治性急性リンパ性白血病(ALL)に対して『画期的な治療薬』として承認している。
- ALLの再完全寛解率は70-90%。
- ・心配されること: 催発がん、CRS(サイトカイン放出症候群)
- ・造血器腫瘍に対する日本の臨床試験

成人・再発・難治性B細胞性リンパ腫	CD19	自治医科大学
小児・信州大学小児科 中沢先生、piggyBac transposonシステムを用いて		
急性リンパ性白血病	CD19	名古屋大学
急性骨髄性白血病・骨髄系腫瘍	GMR (GM-CSF receptor)	信州大学

スライド20

【スライド20】

再発後の治療に、移植以外にCAR-Tキメラ抗原受容体発現T細胞治療法という新しい治療があります。慢性リンパ性白血病の場合に、日本国内で始まっている治療です。こども病院ではまだ行っていません。小児・国内では、治験・臨床試験という厳しくコントロールされた中で、開発が進んでいます。

(スライド省略)

慢性リンパ性白血病の細胞には、こういう目印が出ています。顕微鏡では見えない目印です。目印を認識する受容体を遺伝子技術で作り、取り出した自分の細胞にその受容体をくっつけ・加工して体に戻します。その細胞は、腫瘍細胞を認識して攻撃・退治をはじめるという治療です。小児では、信州大と名古屋大での臨床研究が始まります。

先ほど、米野先生がセカンドオピニオンは大切ですよと言われました。「えっ、セカンドオピニオン?じゃあ、うち来なくていいよ」なんて言う医師は、今はいないはずですよ。セカンドオピニオンはきちっと聞きに行きましょう、ご自身、あるいは大切なお子さんを守るため遠慮はいりません。私たち医師は資料を提供することを学んできました。

イマチニブ(分子標的薬)

- 小児慢性骨髄性白血病 全患者に同種造血幹細胞移植が必要だった。→ イマチニブを内服することで、移植を回避できる可能性が高まった。
- 小児急性リンパ性白血病の一部 強力な化学療法 + 移植を行っても、治療効果は不十分だった。
→ ・今までの標準化学療法に、イマチニブを上手に組み込む工夫をおこなっている。・新世代の同効薬の開発・実用化。

スライド21

【スライド21】

そのほかにも、分子標的薬が最近治療に加わっています。イマチニブのおかげで、フィラデルフィア染色体陽性の白血病は、移植をしなくて済むようになりました。医学は進歩します。いろいろな情報を集めていただく事はとても大切だと思います。

閑話休題

1. 骨髄移植後の血液型と性別
2. 鼻出血の止血方法
3. こどもで、足が痛い！
4. AYA(思春期・若年成人)のこと
5. 小児白血病・がんと妊孕(にんよう)

スライド22

【スライド22】

閑話休題。鼻出血の止血方法の確認です。鼻血が出たら、皆さんどうやってとめますか？冷やしてつまむ。つまむ場所は鼻の根元、硬いところ、柔らかいところ？

正解は、「抑える場所は、鼻翼の柔らかい所。硬い所や根っこは間違い。お子さんやお孫さんを、座らせて、前屈みにして、ティッシュを詰めないで、やわらかい小鼻全体を指の腹で平たく圧迫。時間は10分か15分。止まったようでしたら、出血していない方の指を外し、次に出血していた側をゆっくり外す」です。これで普通は止血されます。それで止まらなければ異常です。病院受診です。

また、小鼻を圧迫していても、血液が喉の奥を回って口に流れ込んでくる場合、すぐ耳鼻科を受

診しましょう。

(スライド省略)

子どもが、「脚が痛い」と毎日言い続ける時は異常です。“成長痛”という言葉がしばしば言われます。私は“成長痛”は無いと考えています。おそらく、動きすぎた後の筋肉や腱の痛みです。寝入ってすぐ「脚が痛い」と言っても、あやしていると暫くして寝てしまい、翌朝痛みはなくなり元気に走り出します。痛みが、1週間以上、あるいは3～4か月続くことは、筋肉や腱の痛みではありません。「一晩中痛がる・学校にも行けない時」は、白血病の可能性あります。骨髄で白血病細胞が1兆個に増える時、内圧が上がってジンジンと痛くなります。整形外科の単純レントゲンで異常は見つかりません。小児科で血液検査が行われても、異常がない事も多いです。茨城県の小児科医は、こんな時白血病を疑ってくれるはずです。小児科にご相談ください。

健やかに、成人へ

- ・“白血病”の告知
ご両親に理解をしていただき、できるだけ早く行います。

入院して治療しているのは、血液の病気といわれた。
髪の毛も抜けている。
「自分がお父さんお母さんのいう事をきかなかったから、きっと、神様から罰をうけているんだ」
「こんなつらいことは、もうやだ。たぶん、パパ、ママは、嘘をついている。」
「白血病だと僕は知っているけど、パパ、ママは言わない。心配してくれているからなのはわかるけど、僕を信じてくれないのかな」

スライド23

【スライド23】

健やかに、成人へ。最初のハードルは白血病の告知です。今は、ご両親にご了解いただき、できるだけ早く病名を子どもさんに伝えます。15年、20年前は“血液の病気”とだけ伝えていました。その時、お子さんは一人、「お父さん、お母さんの言うことを聞かなかったから、神様から罰を受けているんだ」「こんなつらいことはもう嫌だ。多分、ママ、パパは僕に嘘をついている」「白血病だと僕は知っている。この間、説明書に書いてあった。パパ、ママは言わない。心配してくれているのはわかるけれど、僕を信じてくれない」と悩み、耐えています。

2. 健やかに、成人へ

健やかに、成人へ

- ・“白血病”の告知
ご両親に理解をしていただき、できるだけ早く行きます。
- ・精神的につぶれてしまうことはありません。
「医師・看護師」の時代から、様々な職種がサポートへ。
- ・CLS(チャイルド・ライフ・スペシャリスト)
- ・臨床心理士
- ・理学療法士、作業療法士
- ・病棟保育士
- ・小児専門看護師
- ・院内学級の先生 ・クリニックラウン ・スタッフ犬 ・ボランティア

スライド24

【スライド24】

20年前は私も、こども達に病名を伝えることは不安でした。でも、今は「こどもたちは、精神的につぶれることはない」と言い切れます。こども病院には、チャイルドライフスペシャリスト（闘病の中で成長を支援してくれる職種）、心理士、理学療法、作業療法、保育士、専門看護師、そして院内学級があります。クリニックラウンというピエロが楽しませてくれます。スタッフ犬が癒してくれます。パパ、ママには、病名をお子さんに伝えることをお勧めします。大丈夫です。

2. 健やかに、成人へ

晩期合併症

成長や時間の経過に伴って治療の影響によって起こる症状のことです。どのような晩期合併症が出現するかは、病気の種類・受けた治療・治療を受けた年齢などに関連し、症状の程度も異なります。

- ①成長障害(低身長、やせ)
- ②内分泌障害(成長ホルモン分泌障害、不妊)、
- ③神経障害(運動障害、けいれん、知能障害、認知能力・記憶力・集中力の障害など)、④心機能障害(心筋症、不整脈、心不全など)、
- ⑤骨・歯の異常(骨密度の低下、歯の欠損)、
- ⑥二次がん(二次性脳腫瘍、二次性白血病)などがあります。

急性リンパ性白血病治療で使用する抗がん剤での晩期合併症は、プレドニゾンによる骨密度低下や成長障害、メトトレキサートによる認知機能障害や骨粗しょう症など。

中枢神経系再発や精巣再発では放射線治療を行った場合、晩期合併症を少なくするため腫瘍がある部分に限局して弱い線量で行うなどの工夫がされています。

急性骨髄性白血病の場合は、アントラサイクリン系薬剤による心機能障害、シタラビンによる認知機能障害などの可能性があります。

治療後、合併症の有無や成長に異常がないか確認するため定期的に経過観察します。

スライド25

【スライド25】

治療終了後に問題となる晩期合併症をスライドに示します。こども病院が開院して30年、筑波大学附属病院が始まって40年あまり。小池がかつて担当していたお子さんは今30歳後半になってきています。ということは、がん年齢に近づいてきます。その際は、また大越先生たちをお願いすることになります。

3. 若い父母、兄弟にも配慮

若い父母、そして兄弟

- ・若い父母
経済的負担 公費負担(小児慢性特定疾病など)
精神的負担 自責の念
近所、親戚、会社への配慮
学校などへの説明
- ・兄弟
自分は病気でないけど、なぜ父母は家にいないの？
“がまん”は、当たりまえ？

スライド26

【スライド26】

若いお父さん、お母さんの事も知っておいてください。経済的負担は、小児慢性特定疾病と呼ばれるもので国が半分、県が半分と公費負担になり、家族の負担はほぼゼロになります。しかし、精神的な負担(親としての自責の念、近所・親戚・特に会社への配慮、学校への説明など)はあります。若い世代の親を是非サポートしてください。今日来ていただいている方々にお願いします。

そして、兄弟も悩んでいます。「自分は病気じゃない。父さんや母さんはなぜ、家にいないの？運動会に来てくれないの？どこかに連れていってくれないの？」と思っています。そして我慢が当たり前という気持ちになります。こども病院では、兄弟支援も行っています。でも、病院を離れた自宅のときには、パパ・ママには、“あなたも我慢するのよ、と言わないで、力いっぱい抱っこしてあげる”こと大事かなと思います。

そして、社会へ

- ・成人医療への移行(トランジション; Transition)
つくば大開学40年、こども病院30年がすぎ…。模索中。
- ・社会に貢献する成人へ
会社の同僚、部下に、小児がん経験者がいても当たり前の社会になっています。普通に接していただければよいと思います。心配りはお願いします。さらに立派な、大人にしてください。

スライド27

【スライド27】

小児期を乗り越えた子どもたちは、成人医療への移行(トランジション)が課題となります。そして、“社会に貢献する成人へ”というのは、医療

みんなで、Child First！茨城

茨城県

人口
・290万人
・全国11位

 **茨城県立こども病院**
造血細胞移植・ハプロ移植

 **筑波大学附属病院**
University of Tsukuba Hospital
脳腫瘍・陽子線

【スライド28】

全国小児科同種造血細胞移植件数1991-2013

造血細胞移植学会全国調査2014

全国8位

その他 脾蒂血 非血縁骨髓 血縁末梢血 血縁骨髓

大阪母子センター
東京大学
名古屋第一小児科
九州小児医療センター
小島小児医療センター
徳島県立小児医療センター
愛媛県立中央病院
大阪大学
北海道大学
東北大学病院
静岡県立小児病棟
大阪市総合医療センター
横浜市大学
京都府立医科大学
福岡県立大
岡山大学病院
九州大学病院
長崎県立総合医療センター

国の指定する小児がんセンター

【スライド19(再掲)】

たいと考えています。Child First！子どもたちの命を守るため、健やかな成人になれるように、そして若い父さん・母さんと兄弟にも配慮をして、700分の1の人たちに対して、皆さんのご配慮をいただけたらいいかなと思っています。

■ 小児白血病のイメージは……変わりましたか？

1. 治ることが多い。
2. 再発したら、治療選択肢があります。
3. 治療には数年。つらさは、様々なことで改善。
4. 入院期間短縮。学業など考慮して。
5. 学校は登校、配慮は必要。進学・就職はふつう。
6. 結婚・出産はふつう。(移植治療後では難しい)

【スライド29】

○司会 鳴田 先生

○会場

今の時代、ネットで調べるといろいろな情報が入ってきます。日本で認証される前の治験について、全国のどこでどれくらい行われているかなどの情報は、病院に行かなくても調べることはできますか？病院で張り紙等を見ることはありますが。

○小池 先生

診療試験や治験についての情報は、小児科では担当医師しか分からないことが多いと思います。担当医に直接聞かれることが良いと思います。成人のほうはどうでしょうか。

○大越 先生

成人でも、情報は開示しないことがあります。しかし、インターネットで治験情報を得ることは結構できるようになってきていると思います。

○米野 先生

治験情報は、僕らも実は自分の患者さんが治療に行き詰まったときに、何か治験がないかなと探すことを自分自身もしていて、相当、詳しく検索しないとなかなかわからないようになっていることが多いのかなと。製薬会社さん通じて聞いたりして、なかなか情報を開示してくれないこともあって、その辺は確かに課題だとは思いますがね。多くの病院では、審査して治験名は公開していますけれども、それをかなり掘り下げて検索しようとする、一般の方にはちょっと無理なところが多いのかなと思います。

○小池 先生

国立がんセンターのがん相談窓口では、情報を持っているかもしれません。メールよりも電話でご相談いただくのは一つの方法だと思います。

○司会 鴨田 先生

よろしいでしょうか。

○会場

ありがとうございます。

○司会 鴨田 先生

ほかにどうでしょう。どなたか、子どものことにかかわらず、前の2題、演題に関しましても、もし何かありましたら。よろしいでしょうか。

それでは、時間も押していますので、小池先生、どうもありがとうございました。