

兵庫県立がんセンターと地域の医療関係者をつなぐ



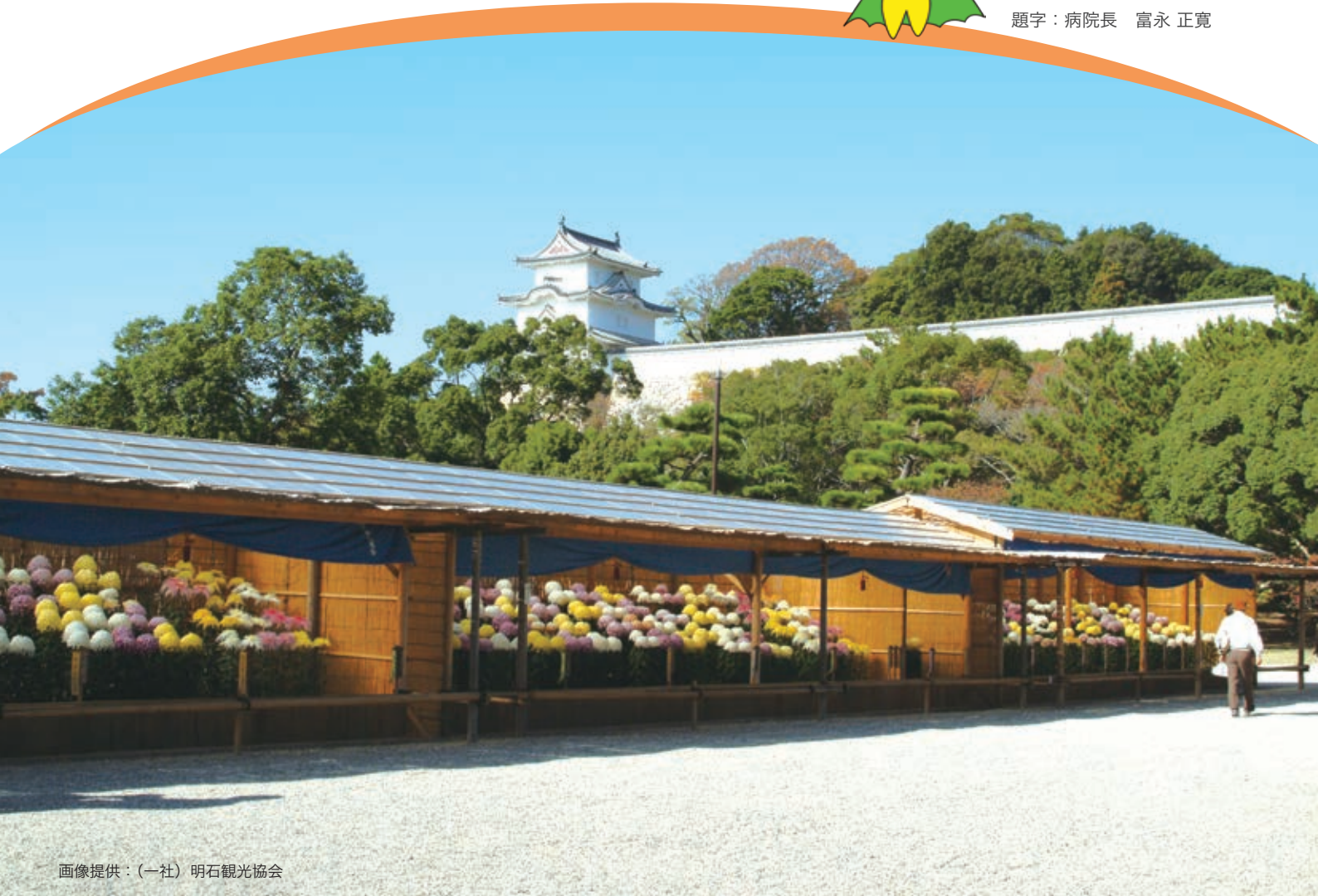
都道府県がん診療連携拠点病院
兵庫県立がんセンター

かけはし



vol.
86
2023 09

題字：病院長 富永 正寛



画像提供：(一社) 明石観光協会

特集

薬剤関連性顎骨壊死の現状

多発性骨髄腫の治療の進歩

トモシンセシス搭載乳房撮影装置2台目導入しました！

- がんセンのチームだより-irAEチーム-
- 第10回放射線セミナー「肝臓がんの診断と治療 -update-」
- 第3回地域公開講座in播磨を開催！





特集1

薬剤関連性顎骨壊死の現状

歯科口腔外科

■ 薬剤関連顎骨壊死とは？

骨吸収抑制作用のあるビスフォスフォネート製剤、テノスマブ製剤、血管新生阻害剤など、さまざまな骨修飾薬 (BMA) からなる薬剤に関連して、口腔、顎顔面領域に骨露出や骨を触知可能な瘻孔を生じた顎骨疾患を薬剤関連性顎骨壊死 (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MRONJ) と言います。

初期には口腔内に骨露出を生じても無症状のこともあります。感染を伴うとステージが進み疼痛や排膿を認め、さらに進行すると口腔外瘻孔や病的骨折を生じ著しい患者のQOL低下の原因となります。



MRONJにより口腔内に生じた骨露出



MRONJが進行して生じた外歯瘻

■ MRONJ発症のリスク因子として手術侵襲よりも顎骨の感染の存在を重視する傾向に

抜歯などの侵襲的歯科治療は、かつてはMRONJ発症の最大のイベントとされてきました。しかし最近では、

MRONJ患者さんの歯周炎、根尖病巣等がある歯の周囲には、抜歯前にすでに潜在的に顎骨壊死を発症していることが分かってきています。骨修飾薬を投与中の患者だからといって感染兆候のある歯の抜歯をできるだけ避けていると、歯周炎から骨髄炎と進んで顎骨壊死へとつながる可能性があります。MRONJのリスクがある場合でも感染兆候を重視し、診断を付ける目的をかねて、侵襲を最小限に心がけた抜歯を行います。

■ MRONJに対する治療において外科的治療の優先度が高まる傾向に

MRONJは難治性の疾患とされてきましたが、近年治癒可能なケースも見られるようになってきました。大きくわけて保存的治療、外科的治療に分けられますが、特にステージ2、3の症例に関しては外科的療法が良好な治療成績を収めていることが明らかになってきています。当科でもMRONJの患者さんに対する外科的治療を実際に行っています。

■ 当科でMRONJに対して外科的治療を施行した症例①

患者(71歳/女性) BMAの使用歴:乳がん術後にゾレドロン酸、デノスマブを7年間使用

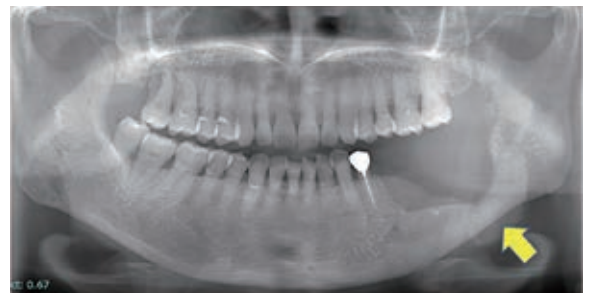
臨床診断名 薬剤関連顎骨壊死(ステージ2)



術前口腔内写真
プローブにて骨を触知し排膿を認める



術後口腔内写真
炎症所見が消失し上皮化

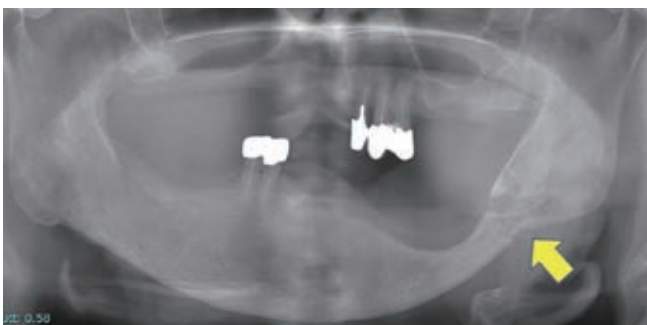


術後パノラマX線写真
ひだり下顎腐骨除去(下顎辺縁切除)

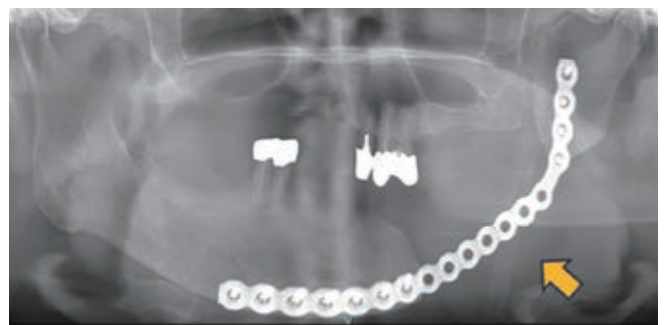
■ 当科でMRONJに対して外科的治療を施行した症例②

患者(78歳/女性) BMAの使用歴:骨粗鬆症に対しデノスマブを5年間使用

臨床診断名 薬剤関連顎骨壊死(ステージ3)



術前パノラマX線写真
MRONJにより左下顎骨が病的骨折



術後パノラマX線写真
下顎腐骨除去(左下顎区域切除)+プレート再建

手術後は術前に認めていた疼痛症状も緩和され、プレート感染やMRONJの再発は無く、経過は良好です。食事もある程度の制限はあるものの、常食を食われているようです。

MRONJに関する最近のいくつかのトピックスについて述べましたが、その病態や対応方法については検討すべき課題もいくつかあり、今後さらなるデータの蓄積が必要とされています。

骨粗鬆症や悪性腫瘍に対するBMAによる治療も継続し、同時にMRONJを予防するためには、医師、歯科医師、薬剤師の医歯薬連携が極めて重要ですが、うまく情報を共有し連携体制を構築できるかも課題の一つです。

歯科的観点からは、BMA投与時には感染病変の除去を行っておくことが必要であり、投与開始「前」に歯科へ受診頂けるような患者への啓発や、MRONJを発症した患者のQOL改善など、MRONJの予防と治療に今後も当科として積極的に取り組んでいきたいと考えています。

多発性骨髄腫の治療の進歩

血液内科

多発性骨髄腫はリンパ球の成長した形質細胞が腫瘍化した血液悪性疾患です。早期ではM蛋白のみを認める意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS) の状態で見つかる場合もあり、その一部は数年の経過をたどって多発性骨髄腫に進展します。多発性骨髄腫は無症状の無症候性多発性骨髄腫と症状の出た症候性多発性骨髄腫とに分けられ、原則的に症候性多発性骨髄腫が治療の対象になります。多発性骨髄腫の代表的な症状は、高カルシウム血症、腎機能障害、貧血、骨折などの骨症状であり、まとめてCRAB症状と呼ばれます。それに加え臨床検査では、高タンパク血症、Mタンパク血症、蛋白尿を認めます。高タンパク血症があり、タンパク電気泳動でMタンパクが見つかり紹介していただく症例も多いです。加齢による腰痛と思われていた患者にMタンパクが見つかり多発性骨髄腫の診断に至った例もあります。身近な症状の後ろに多発性骨髄腫が隠れていることがありますので、疑われましたらご紹介ください。

多発性骨髄腫の疑いで受診されると、血液検査と尿検査でMタンパクの種類も含めた同定と臓器障害の程度の評価を行い、病期診断を行います。病期分類は血清アルブミンと血清 β_2 ミクログロブリンで決定されるInternational Staging System (ISS) やISSにLDHと染色体異常を加えたRevised- International Staging System (R-ISS) で行い治療法の決定に役立ってます (表1)。さらに最近ではdel(17p)や1q+とLDH高値をISSに加えたR2-ISSも使われるようになってきました。染色体異常は予後に大きく影響し、治療方針を決定するのに重要なため、当科では病理診断科、検査部の協力を得て、初診時にFISH検査で6種類の染色体異常を一気に検査しております (表2)。

多発性骨髄腫の治療は、2000年以降新薬の登場とともに治療成績が改善し、予後も改善して長生きできるようになりました。新薬はプロテアソーム阻害剤 (PI)、免疫調整薬 (IMiDs)、抗体薬が使用できるようになり、それぞれ3種類の薬剤が開発されました (表3)。それらを1~2個とステロイドを組み合わせる治療を行います。多発性骨髄腫の治療は、自家造血細胞移植施行可能症例と不可能症例に分けて治療計画を行います (図1)。年齢では65歳までで主要臓器に障害のないことが自家造血細胞移植施行可能の条件になります。導入療法で腫瘍量を減らしたのち、G-CSFとブレリキサホルで造血幹細胞採取を行い、大量化学療法+自家造血細胞移植を行います。その後、残存腫瘍量で地固め療法や維持療法を行います。現在当科では65歳以上の症例について自家造血細胞移植を行うことで治療成績を向上させられることを確かめるための臨床試験を施行中です (研究番号:jRCTs071210084)。自家造血幹細胞移植を行わない症例については、抗CD38抗体薬を中心とした多剤併用療法を行っています。

ISS		R-ISS	
Stage	基準	Stage	基準
I	血清 β_2 ミクログロブリン < 3.5 mg/L 血清アルブミン \geq 3.5 g/dL	I	ISS stage I かつ iFISHにて standard-risk CA かつ血清 LDH正常範囲
II	IでもIIIでもないもの	II	R-ISS stageのIでもIIIでもない
III	血清 β_2 ミクログロブリン \geq 5.5 mg/L	III	ISS stage III かつ iFISHで high-risk CA または血清 LDH高値

CA, chromosomal abnormalities (染色体異常); iFISH, interphase fluorescence in situ hybridization (間期核FISH); ISS, International Staging System (国際病期分類); LDH, lactate dehydrogenase; MM, multiple myeloma; R-ISS, revised International Staging System

表1: International Staging System (ISS)

染色体異常	関連遺伝子	予後
t(4;14)	IgH-FGFR3	不良
t(11;14)	IgH-CCND1	良好
t(14;16)	IgH-MAF	不良
1q21増幅	CKS1Bなど	不良
del(13q)欠損	DIS3など	不良
del(17p)欠損	TP53	不良

表2: 当院初診時の多発性骨髄腫のFISH検査

治療効果の判定や再発の診断について長らくCRAB症状などを使用してきましたが、近年Mタンパクの測定精度が上がり、Mタンパクの増減で治療の再開などが決められるようになりました。特にFree Light Chain (FLC)が測定できるようになり治療方針の決定に非常に役立ってきました。しかし治療薬の進歩で、より深い寛解の評価が必要となり、表面マーカー解析(Flow cytometry :FCM)や遺伝子解析(Next generation sequencing :NGS)による微小残存病変(Minimal residual disease :MRD)測定がなされるようになりました。FCMによるMRD測定は当科では検査部と協力して院内で測定をしており、検体の時間的劣化をきたさずにMRDの測定が可能です。

再発難治症例に対しては、初回治療で使用しなかった薬剤を使用して治療を行います。当院では使用できませんが、最近、多発性骨髄腫の治療にもキメラ抗原受容体T細胞(CAR-T細胞)療法が可能になり、BCMA抗原を標的としたイデカブタジェン ビクルユーセルが使用可能となりました。現在ではまだ供給量や施行可能施設に制限がありますが、他のCAR-T細胞も開発されており、今後期待される治療法です。また多発性骨髄腫の治療については抗体薬物複合体や二重特異性抗体の開発が進んでおり、更なる治療成績の向上は期待できます。多発性骨髄腫は腰痛や貧血など他の病態でも起こりうる症状ですが、疑われましたらご紹介いただきますようよろしくお願いいたします。

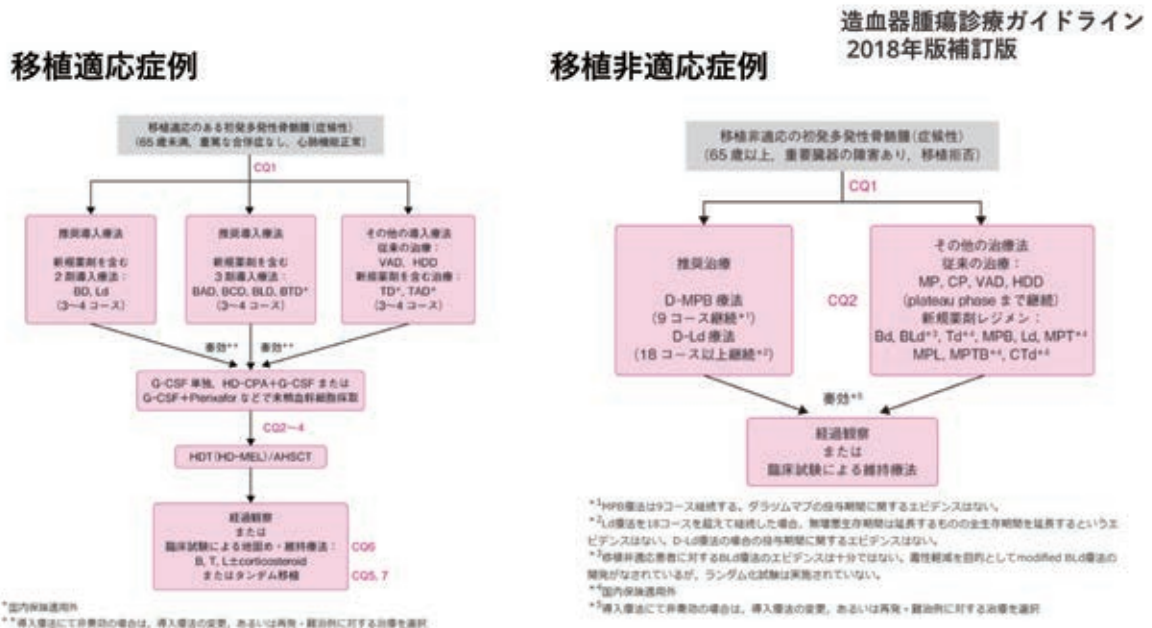


図1:多発性骨髄腫の治療方針

プロテアソーム阻害薬		免疫調整薬		抗体薬	
薬品名	剤型	薬品名	剤型	薬品名	剤型
ボルテゾミブ	注射薬 (静注・皮下注)	サリドマイド	錠剤	ダラツムマブ	注射薬 (静注・皮下注)
カルフィルゾミブ	注射薬 (静注)	レナリドミド	錠剤	イサツキシマブ	注射薬 (静注)
イキサゾミブ	カプセル	ポマリドミド	錠剤	エロツズマブ	注射薬 (静注)

表3:多発性骨髄腫の新規薬剤

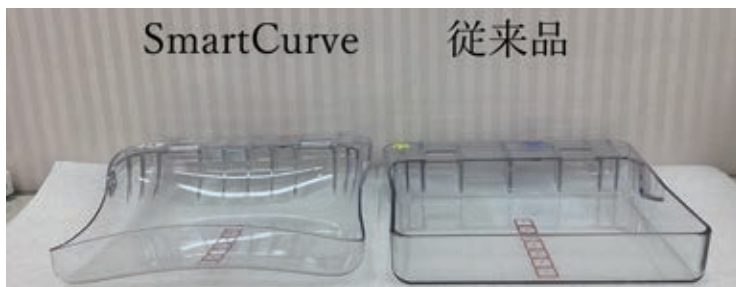
特集3

トモシンセシス搭載乳房撮影装置 2台目導入しました!

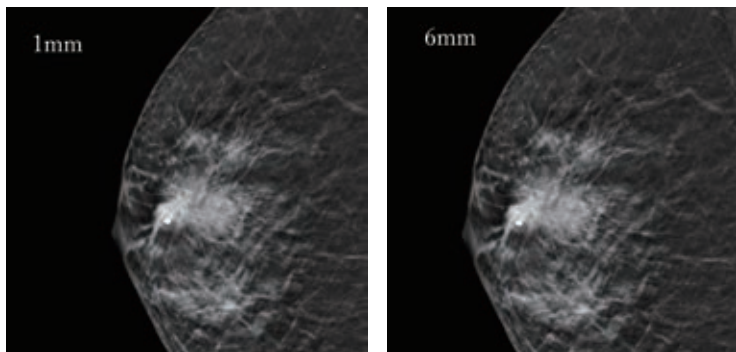
放射線部

兵庫県立がんセンターでは、令和5年6月にホロジック社製の最先端技術を搭載した乳房撮影装置3Dimensionsを導入しました。これで既存のSelenia Dimensionsと合わせてトモシンセシス搭載の乳房撮影装置が2台体制になりました。トモシンセシス撮影は -7.5° ~ $+7.5^{\circ}$ の範囲で15回の撮影を3.7秒の速さで行い、撮影された投影データは高精細な画像に再構成されます。2D画像では乳腺の重なりで隠れてしまう病変が3Dで撮影することで病変の確認が容易になります。

3Dimensionsでは乳房を圧迫する圧迫板の形状が緩やかな曲線状のもの(SmartCurve)が備わっており、圧迫時の痛みや不快感の軽減も期待できます。さらに、トモシンセシス画像を従来の1mm厚のスライス画像から画像情報を欠損させることなく6mm厚の画像が作成されます。これにより画像枚数が66%減少され、読影時間の短縮、さらにサーバ容量が軽減されました。2台体制になり、混雑時の待ち時間の緩和と生検時のダウンタイムの解消に繋がります。これからも、患者さんに安心・安全に検査を受けていただけるように心がけてまいります。



圧迫板



トモシンセシス画像



撮影装置とスタッフ

PICK UP
09がんセンの
チームだより

irAEチーム



「抱え込まない」をキーワードに…

診療科や職種を越えて積極的に経験を共有しよう！

【免疫関連有害事象 (irAE) とは】

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は、従来の抗がん薬には見られなかった副作用の発現が報告されています。主に自己免疫疾患に類似した症状を呈し、免疫関連有害事象 (irAE) と呼ばれています。

【チームの役割】

ICIは、多くのがん種において適応が拡大され、単剤治療だけでなく、ほかの抗がん剤との併用に広がり使用頻度が急速に高まってきています。ICIにおいて、重要なことは免疫関連有害事象 (irAE) の管理です。そのため、院内全体のirAEが起こっている患者さんの状況を把握し、情報を共有して病院全体で経験を積み、今後の対応策など検討を行っています。そして、患者さんの苦痛を最小限により良い対応へと繋げられるよう活動を行っています。

【構成メンバー】

腫瘍内科医師1名、呼吸器内科医師1名、薬剤師2名、看護師1名 (がん化学療法看護認定看護師)

【活動内容】

■ irAEチームラウンド：月1回、金曜日

- 入院加療を要したirAE事例の情報収集
- 収集した情報をもとに情報提供
- 対応に難渋している症例の相談応需





第10回放射線セミナー「肝臓がんの診断と治療 -update-」

INFORMATION

- 会場** 兵庫県民会館11階「バルテホール」
- 開催日時** 令和5年10月14日(土) 14:00~17:00 (開場13:30)
- 開催方法** 会場での講演と同時にZOOMを用いたWebセミナー(ハイブリット方式)
- 対象** 一般市民、患者・家族、医療関係者(会場:定員75名)
- 申込方法** 【講演会場に来場される方】
事前に兵庫県がん診療連携協議会事務局
(兵庫県立がんセンター総務課)にFAX又は電話で申込ください。
FAX:078-929-2380 TEL:078-929-1151

【Webで参加される方】

下記のURLもしくは二次元コードから事前に登録をお願い致します。
URL: <https://x.gd/VeW8K>

プログラム

- | | |
|-----|--|
| 講演1 | 「CT・MRIの造影検査はなぜしないといけないか？
エラストMRIにて肝臓癌になる前の状態を調べる」
北播磨総合医療センター 放射線室副室長 後藤 吉弘 |
| 講演2 | 「肝細胞癌の画像診断とカテーテル治療 ~最新の知見を踏まえて~」
神戸大学医学部附属病院 放射線診断・IVR科 上嶋 英介 |
| 講演3 | 「肝がんの外科治療について ~開腹から腹腔鏡、ロボット手術へ~」
兵庫県立がんセンター 消化器外科部長 田中 基文 |
| 講演4 | 「ここまで進んだ肝細胞癌の治療」
姫路赤十字病院 肝臓内科部長 多田 俊史 |
| 講演5 | 「肝がんを切らずに治す放射線治療」
神戸低侵襲がん医療センター 放射線治療科部長 馬屋原 博 |



第3回 地域公開講座in播磨を開催！

REPORT

「がんセンターにおける最新の外科治療」をテーマに7月29日(土)に開催。当日は100名近くの方にご参加いただきました。



都道府県がん診療連携拠点病院

兵庫県立がんセンター

〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70
TEL: 078-929-1151 FAX: 078-929-2380

ホームページ <https://hyogo-cc.jp/>

