

これからの医師に求められるもの

～次世代を担う先生方へのアドバイス～

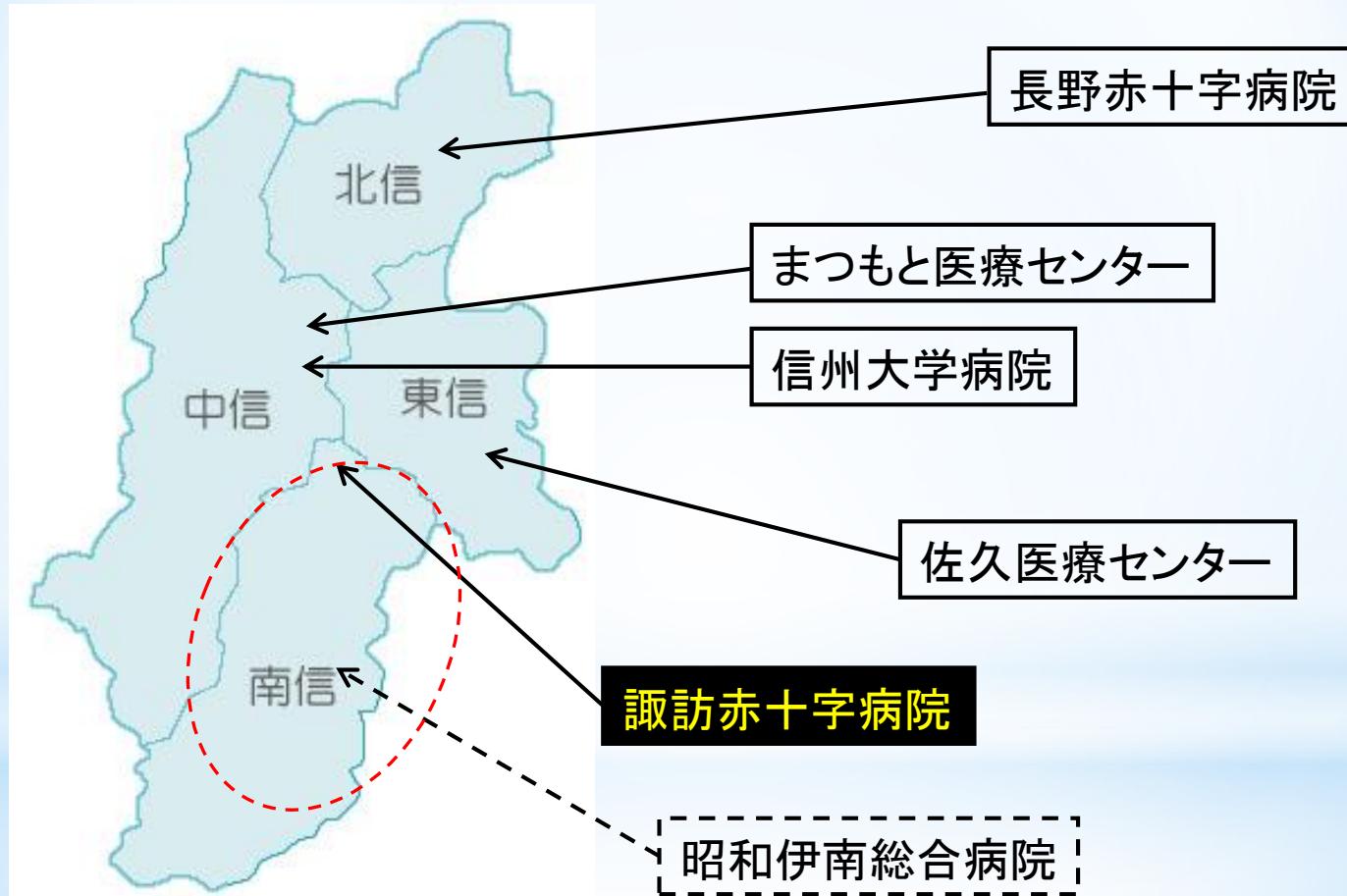
諏訪赤十字病院 血液内科

内山 優宏

研修を行う上で大事なこと

- 研修する病院はどこでも関係ない
 - 自分が置かれた環境で最高の働きをする
- 尊敬する上司を見つける
 - 将来の選択肢は上司で選ぶという発想もある
- 人との出会いを大事にする
 - 一期一会
- 知識と経験は嘘をつかない

長野県下での血液内科を標榜している病院



血液内科診療立ち上げの際の問題点

- 診療知識の絶対的不足(経験不足)
- 新たな取り組みへの積極性の欠如
- 周辺医療機関の協力体制の欠如
- 医師不足



- 標準治療の確立
- 看護師、薬剤師、検査技師にやりがいを与える

当科診療の特色

- 豊富な症例及び多彩な疾患群を対象
- 診断から治療までのスピード感
 - * 骨髄検査…>検査日に暫定的な報告
 - * 病理検査…>2日後には診断結果判明
 - * 組織生検…>針生検:当日
 摘出生検:遅くとも翌日
- 看護師の迅速な受け入れ態勢
(緊急入院でも快く対応)

診療規模拡大に必須の要素

- 紹介は絶対に断らない(開業医からの明らかに血液疾患とは違うと思われる症例であっても断らない)
- 看護師を絶対的にサポート(休日、時間外いつでも電話連絡可)
- 担当している患者に関しては責任を持つ(救急外来受診時も極力対応)
- 看護師、検査技師、薬剤師への積極的な指導

診療規模拡大に必須の要素

- 診療の質を落とさない、最新の治療をいち早く導入(積極的に新薬を導入、治験に参加)
- 患者と同じ視点での医療の展開
- 若手医師の育成
(当科ではこれまで4人の血液内科医を育成)

院内における取り組み

- 外来診療は月曜日から金曜日(毎日)
- 紹介患者さんは断らない
(時間外救急患者さんも必ず受け入れ)
- 院内紹介は速やかに対応
- 血液検査による血液疾患スクリーニング
(血液分画異常、MCV高値の貧血等)
- 輸血業務サポート

諏訪赤十字病院 血液内科



常勤医師数:1名

入院患者数:40~50人(無菌ベッド7床)

外来患者:600人以上/月

年間移植件数:自家移植 1~2件/月
(同種移植は血縁者間移植のみ施行)

➤ 非血縁者間同種移植は国家公務員
共済組合連合会虎の門病院に依頼

血液の病気は難治で重症が多いですが骨髄移植や薬の進歩で治すことが出来るようになりました。信州大学を中心とした基幹病院との連携や家庭医としての診療所の先生方と連携しながら、地方にいても最も優れた治療が提供できるように又は方針を提供できるように心掛けて診療します。かつて白血病だった人 びとがどんどん社会復帰し活躍する時代になっています。前向きに闘病することを期待しています。(諏訪日赤HPより)

病棟体制

入院患者 40～50名

疾患		年齢	
白血病	10名	50歳代	0～5名
悪性リンパ腫	15名	60歳代	10名
多発性骨髓腫	15名	70歳代	20名
感染症	5名	80歳代	15名
移植関連	5名	90歳代	0～5名
その他	0～5名		

- 血液3大がんを中心多彩な症例を診療
- 入院患者の平均年齢は70歳代

血液検査の見方 (症例提示を中心に)

症例 89歳女性 貧血精査

検査所見

<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Coagulation</u>	
WBC	5700 / μ l	TP	5.9 g/dl	PT-INR	1.00
Neu	71.0 %	Alb	3.0 g/dl	APTT	22.4 sec
Mono	11.0 %	AST	18 IU/l	FBG	383 mg/dl
Lym	15.0 %	ALT	9 IU/l	D-dimer	1.57 μ g/ml
Baso	3.0 %	LDH	208 IU/l		
RBC	$194 \times 10^4 / \mu$ l	ALP	258 IU/l	<u>Serology / Others</u>	
Hb	5.5 g/dl	γ -GTP	12 IU/l	BNP	226.8 pg/ml
Ht	17.2 %	T.Bil	0.45 mg/dl	ferritin	22 ng/ml
MCV	89 fl	BUN	22.4 mg/dl	CEA	2.9 ng/ml
PLT	$29.4 \times 10^4 / \mu$ l	Cr	1.12 mg/dl	CA125	51.5 U/ml
Reti	25.3 %	AMY	83 IU/l	U-protein	-
				U-occult blood	-

診断 悪性疾患に伴う貧血

本症例は進行胃癌にて受診日当日に消化器内科紹介。

中年以降の貧血において網赤血球の上昇を認める貧血を認めた場合には第一に悪性疾患を除外する(特に消化器系、婦人科系)。

診断までの期間が長くなれば、検査上は鉄欠乏性貧血の所見を呈する(網赤血球比率も低下)。漫然と鉄剤処方をする前に検査が必要。

悪性疾患のスクリーニングにて明らかな問題を認めない際には骨髄検査検討。

症例 49歳女性 貧血精査

検査所見

<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Serology / Others</u>	
WBC	6660 / μ l	TP	6.6 g/dl	ferritin	8 ng/ml
Neu	82.0 %	Alb	3.6 g/dl	CEA	34.3 ng/ml
Mono	1.0 %	AST	11 IU/l		
Lym	14.0 %	ALT	7 IU/l		
Eos	3.0 %	LDH	107 IU/l		
RBC	304 $\times 10^4$ / μ l	ALP	199 IU/l		
Hb	8.4 g/dl	γ -GTP	13 IU/l		
MCV	93 fl	T.Bil	0.24 mg/dl		
PLT	42.2 $\times 10^4$ / μ l	BUN	13.7 mg/dl		
Reti	51.2 %	Cr	0.45 mg/dl		

鉄剤を1年程度内服しても貧血改善せず…>診断 大腸癌

症例 71歳男性 貧血精査

検査所見

<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Serology / Others</u>	
WBC	2690 / μ l	TP	6.6 g/dl	ferritin	39 ng/ml
Neu	49.0 %	Alb	4.1 g/dl	Hpt	10> mg/dl
Mono	5.0 %	AST	22 IU/l	VitB12	50> pg/ml
Lym	43.0 %	ALT	19 IU/l	FA	7.4 ng/ml
Eos	3.0 %	LDH	204 IU/l		
RBC	250 $\times 10^4$ / μ l	ALP	208 IU/l		
Hb	10.5 g/dl	γ -GTP	9 IU/l		
Ht	29.2 %	T.Bil	1.51 mg/dl		
MCV	117 fl	BUN	11.5 mg/dl		
PLT	11.9 $\times 10^4$ / μ l	Cr	0.65 mg/dl		
Reti	9.9 %o	AMY	54 IU/l		

症例 68歳男性 貧血精査

検査所見

<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Serology / Others</u>	
WBC	1830 / μ l	TP	5.0 g/dl	Hpt	10> mg/dl
Neu	54.0 %	Alb	3.2 g/dl	VitB12	50> pg/ml
Mono	1.0 %	AST	19 IU/l	FA	5.5 ng/ml
Lym	44.0 %	ALT	9 IU/l		
Eos	1.0 %	LDH	1227 IU/l		
RBC	$64 \times 10^4 / \mu$ l	ALP	117 IU/l		
Hb	3.2 g/dl	γ -GTP	9 IU/l		
Ht	9.3 %	T.Bil	1.03 mg/dl		
MCV	145 fl	BUN	12.9 mg/dl		
PLT	$2.7 \times 10^4 / \mu$ l	Cr	0.67 mg/dl		
Reti	10.4 %o	AMY	38 IU/l		

症例 65歳男性 貧血精査

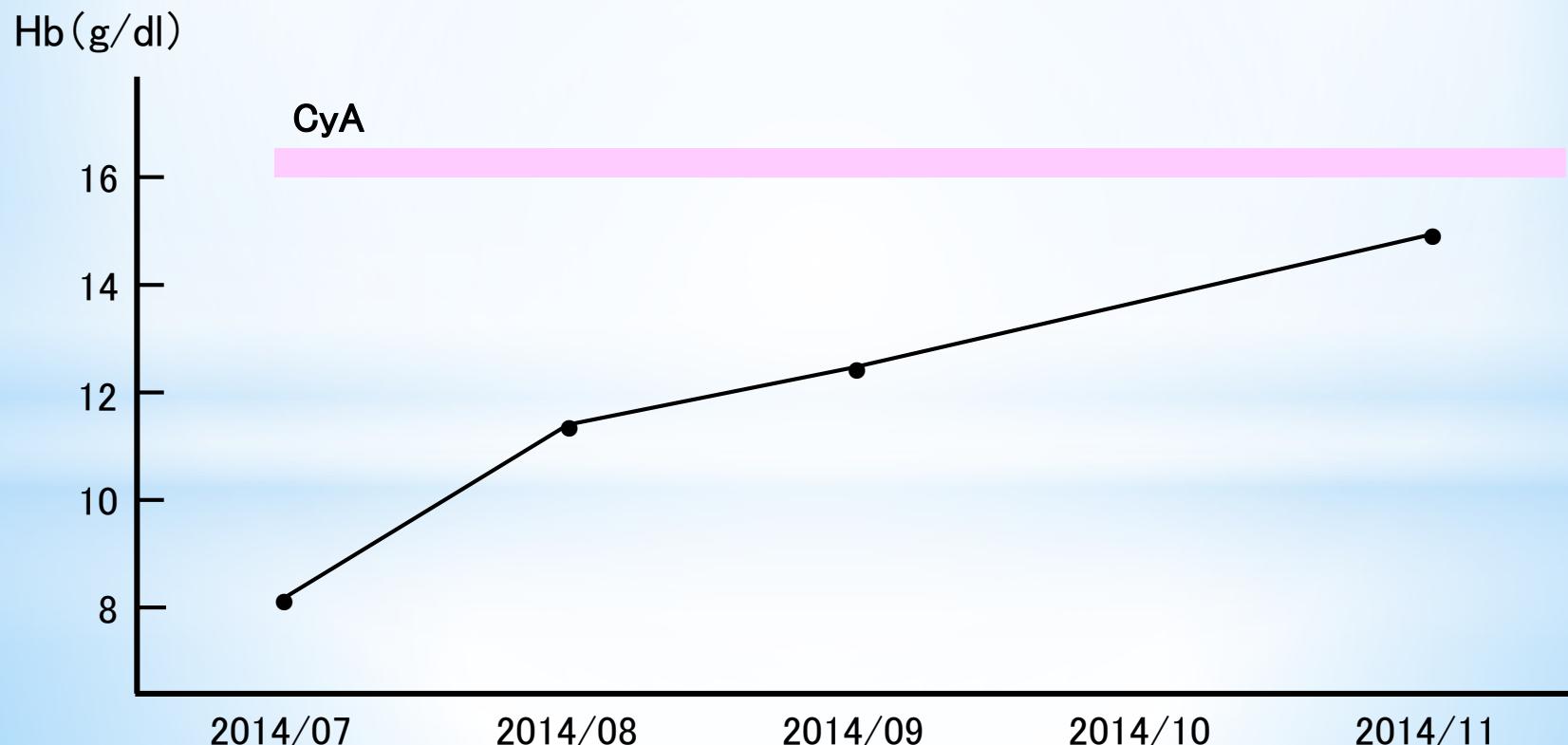
検査所見

<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Serology / Others</u>	
WBC	5800 / μ l	TP	6.7 g/dl	Hpt	10> mg/dl
Neu	70.0 %	Alb	5.0 g/dl	VitB12	1500< pg/ml
Mono	2.0 %	AST	21 IU/l	FA	6.3 ng/ml
Lym	28.0 %	ALT	14 IU/l	ferritin	261 ng/ml
		LDH	632 IU/l		
RBC	$179 \times 10^4 / \mu$ l	ALP	164 IU/l		
Hb	8.1 g/dl	γ -GTP	12 IU/l		
Ht	22.2 %	T.Bil	2.07 mg/dl		
MCV	124 fl	BUN	15.2 mg/dl		
PLT	$21.5 \times 10^4 / \mu$ l	Cr	0.54 mg/dl		
Reti	11.6 %o	AMY	60 IU/l		

診断 骨髓異形成症候群

骨髓検査を施行し、MDS(RCMD)と診断。

シクロスルホリン内服にて速やかに貧血改善。



症例 34歳女性 白血球数增多精査

検査所見

<u>Hematology</u>		<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>	
WBC	27490 / μ L	RBC	443×10^4 / μ L	Alb	4.5 g/dL
Myelo	15.5 %	Hb	12.2 g/dL	AST	23 IU/L
Meta	3.5 %	Hct	37.6 %	ALT	10 IU/L
Band	11.5 %	Ret	15.8 %	LDH	983 IU/L
Seg	50.5 %	PLT	188×10^4 / μ L	AL-P	347 IU/L
Baso	5.5 %			γ -GTP	13 IU/L
Eosino	2.5 %			T-Bil	0.52 mg/dL
Mono	3.0 %			UA	7.3 mg/dL
Lymph	8.0 %			BUN	12.0 mg/dL
				Cre	0.53 mg/dL
				CRP	0.11 mg/dL

症例 60歳女性 白血球数增多精査

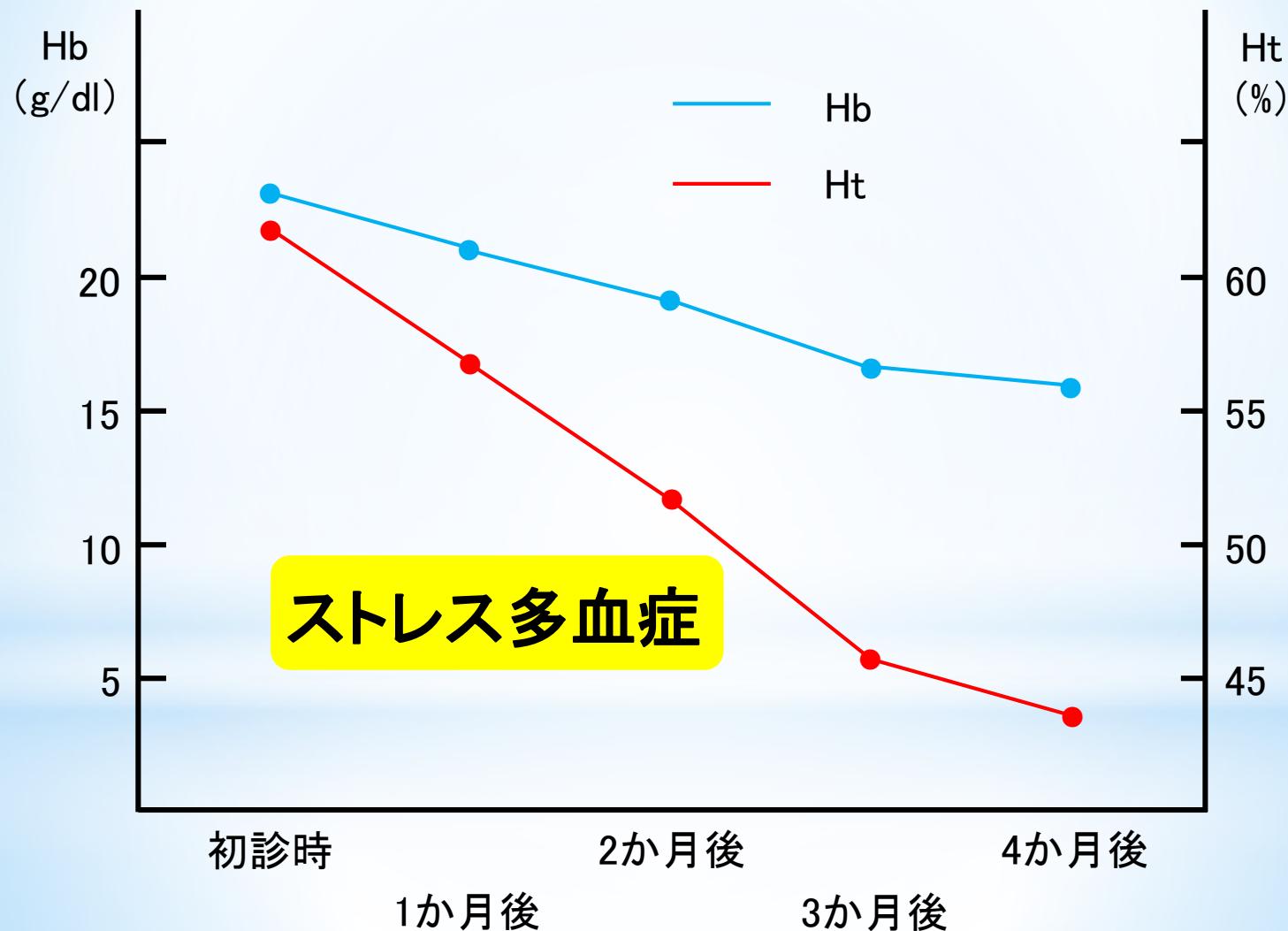
検査所見

<u>Hematology</u>		<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>	
WBC	26260 / μ L	RBC	458×10^4 / μ L	Alb	4.1 g/dL
Myelo	15.0 %	Hb	13.1 g/dL	AST	52 IU/L
Meta	1.0 %	Hct	38.8 %	ALT	39 IU/L
Band	4.0 %	Ret	15.4 %	LDH	1167 IU/L
Seg	34.5 %	PLT	43.2×10^4 / μ L	AL-P	279 IU/L
Mono	1.0 %			γ -GTP	42 IU/L
Lymph	9.5 %			T-Bil	0.60 mg/dL
Blast	35.0 %			UA	5.6 mg/dL
				BUN	17.9 mg/dL
				Cre	0.64 mg/dL
				CRP	1.81 mg/dL

症例 68歳男性 赤血球增多精査

<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Others</u>	
WBC	6780 / μ l	TP	7.7 g/dl	EPO	13.0 mIU/ml
band	2.0 %	Alb	4.7 g/dl		
seg	74.0 %	AST	33 IU/l	FBG	260 mg/dl
baso	1.0 %	ALT	41 IU/l	D-dimer	0.26 μ g/ml
eosino	6.0 %	LDH	262 IU/l		
mono	5.0 %	ALP	432 IU/l		
lymph	12.0 %	UA	6.1 mg/dl		
RBC	668 $\times 10^4$ / μ l	T.Bil	1.68 mg/dl		
Hb	22.9 g/dl	BUN	14.2 mg/dl		
Ht	62.1 %	Cr	0.73 mg/dl		
MCV	93 fl	AMY	88 IU/l		
PLT	15.4 $\times 10^4$ / μ l	Na	140 mEq/l		
Reti	9.9 %o	K	4.8 mEq/l		
		Cl	99 mEq/l		

ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の推移



症例 86歳男性 汎血球減少精査

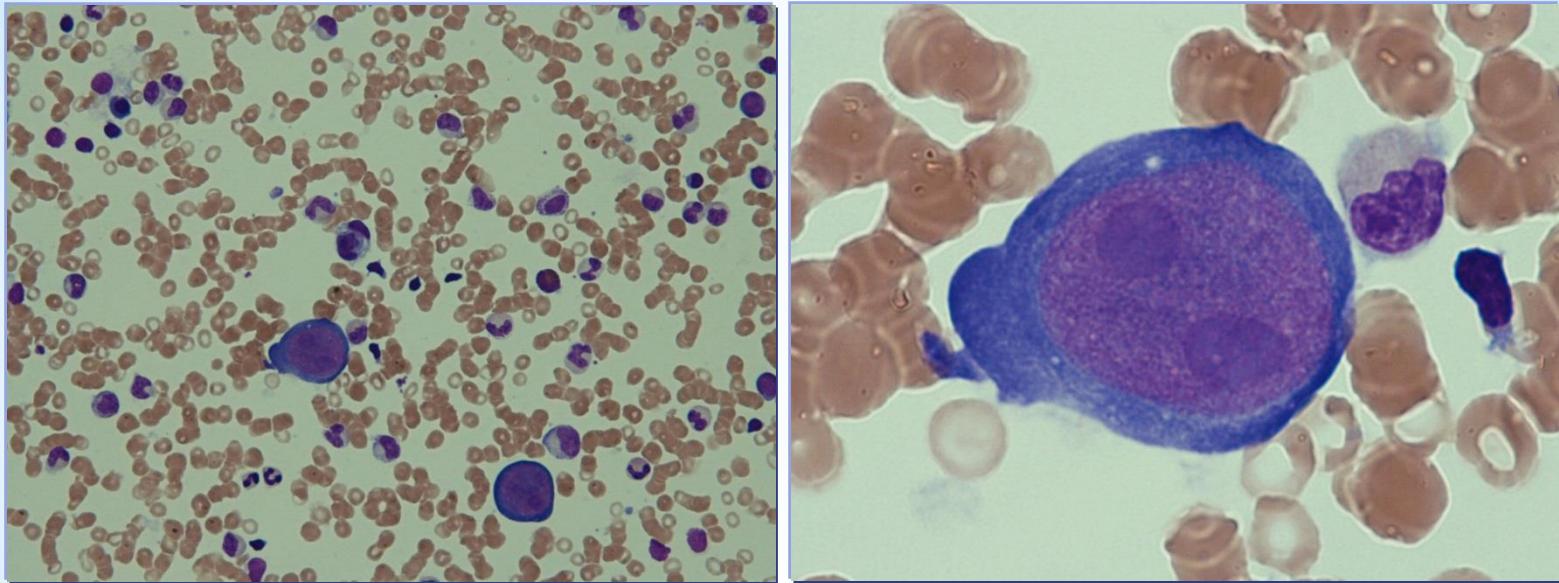
<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Coagulation</u>	
WBC	860 / μ L	Alb	4.3 g/dL	PT-INR	1.03
Myelo	4.0 %	AST	20 IU/L	APTT	23.4 sec
Seg	20.0 %	ALT	12 IU/L	FBG	176 mg/dL
Eosino	2.0 %	LDH	236 IU/L	FDP	61.80 μ /mL
Mono	3.0 %	AL-P	174 IU/L	D-dimer	19.45 μ /mL
Lymph	67.0 %	γ -GTP	35 IU/L		
Blast	4.0 %	T-Bil	0.87 mg/dL		
RBC	330×10^4 / μ L	UA	6.9 mg/dL		
Hb	11.6 g/dL	BUN	26.3 mg/dL		
Hct	34.2 %	Cre	0.96 mg/dL		
Ret	10.4 %	CRP	0.55 mg/dL		
PLT	3.1×10^4 / μ L				

症例 43歳女性 貧血精査

検査所見

<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Others</u>	
WBC	1820 / μ L	Alb	3.8 g/dL	CRP	0.14 mg/dL
Band	19.0 %	AST	34 IU/L	Ferritin	49 ng/mL
Seg	47.0 %	ALT	15 IU/L	Hpt	126 mg/dL
Eosino	11.0 %	LDH	402 IU/L		
Mono	9.0 %	AL-P	130 IU/L		
Lymph	14.0 %	γ -GTP	10 IU/L		
RBC	397×10^4 / μ L	T-Bil	0.49 mg/dL		
Hb	6.6 g/dL	UA	2.9 mg/dL		
MCV	59 fl	BUN	8.4 mg/dL		
Ret	1.0 %o	Cre	0.53 mg/dL		
PLT	9.6×10^4 / μ L				

検査所見（骨髄検査）



赤芽球の著減と巨大前赤芽球の出現

Parvovirus B19 IgM (+)

診断

赤芽球ろう(Parvovirus B19 infection)

症例

52歳 男性 BJ- κ / Stage III A

<u>Hematology</u>		<u>Blood chemistry</u>		<u>Others</u>	
WBC	4390 / μ L	TP	6.1 g/dL	Ferritin	953 ng/mL
Myelo	3.0 %	Alb	4.5 g/dL	IgG	455 mg/dL
Band	1.0 %	AST	27 IU/L	IgA	28 mg/dL
Seg	58.0 %	ALT	27 IU/L	IgM	<10 mg/dL
Mono	3.0 %	LDH	176 IU/L	FLC κ	9920 mg/L
Lymph	35.0 %	AL-P	274 IU/L	FLC λ	2.3 mg/L
RBC	420×10^4 / μ L	γ -GTP	116 IU/L	U-protein	132 mg/dL
Hb	15.6 g/dL	T-Bil	2.60 mg/dL		
MCV	103 fl	UA	7.3 mg/dL		
Ret	14.0 %o	BUN	10.4 mg/dL		
PLT	124×10^4 / μ L	Cre	0.54 mg/dL		
		Ca	9.4 mEq/L		

はじめに

“がん”と“癌”的違いを知っていますか？

“がん” [

- 上皮性 → 癌
- 非上皮性 → 血液のがん



血液領域のがんは“癌”と特徴が大きく異なる
先入観を捨てて理解することが重要

はじめに

血液領域のがん治療の特徴

- 発見の遅れを治療で挽回できる(手遅れという表現はない)
- 多くは治癒を目的とした治療を展開する(効果の高い治療が多い)
- 治療法、投与法を工夫することで年齢の枠を超えた治療が可能
- 最先端治療を地方においても受けることが可能

実地臨床における抗真菌剤の選択

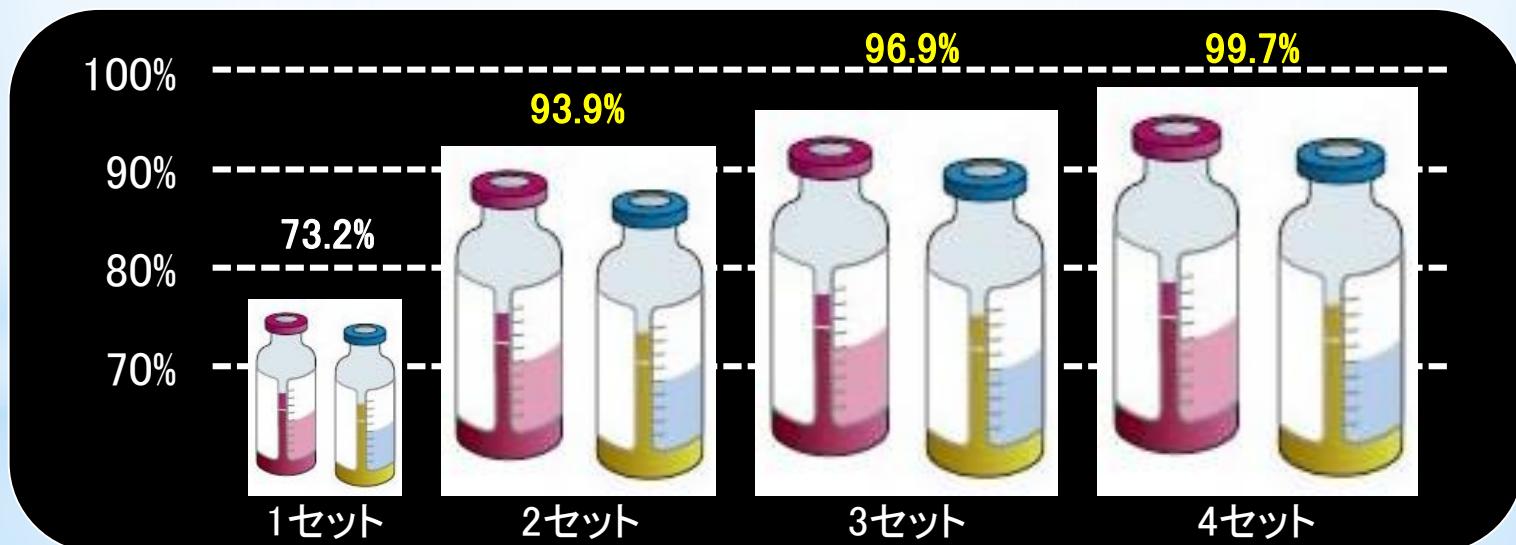
～各抗真菌剤の特性を活かした真菌治療戦略～

諏訪赤十字病院 血液内科

内山 優宏

血液培養について

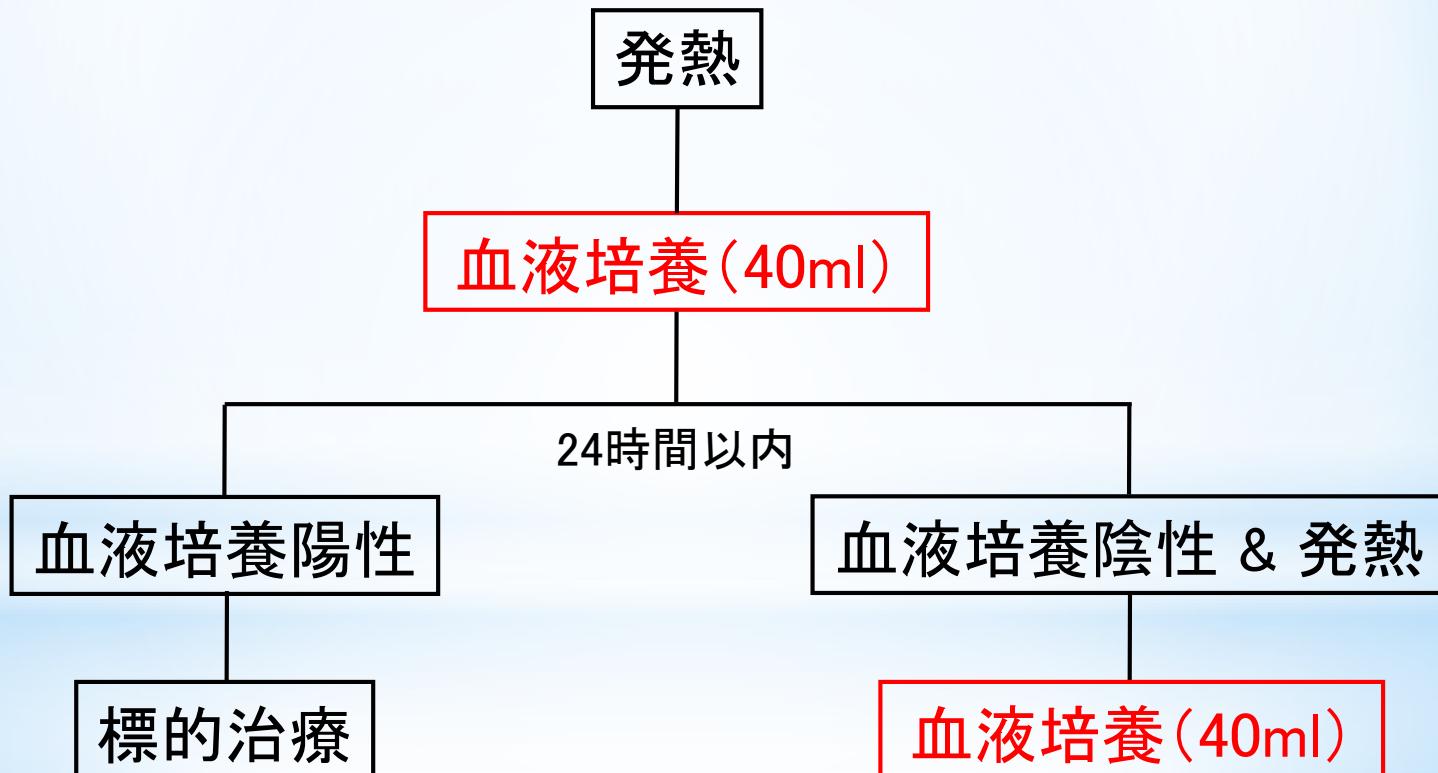
- 重要なのは採血量
- 必ずしも異なる2カ所から採血する必要なし



Lee A, et al. J Clin Microbiol, 2007.より作成

血液培養について

発熱性好中球減少症における血液培養採取



発熱性好中球減少症における抗菌薬選択 及び投与量

発熱性好中球減少症に適応となる薬剤

PIPC/TAZ 1回4.5g 1日4回

CFPM 1回2g 1日2回

MEPM 1回1g 1日3回

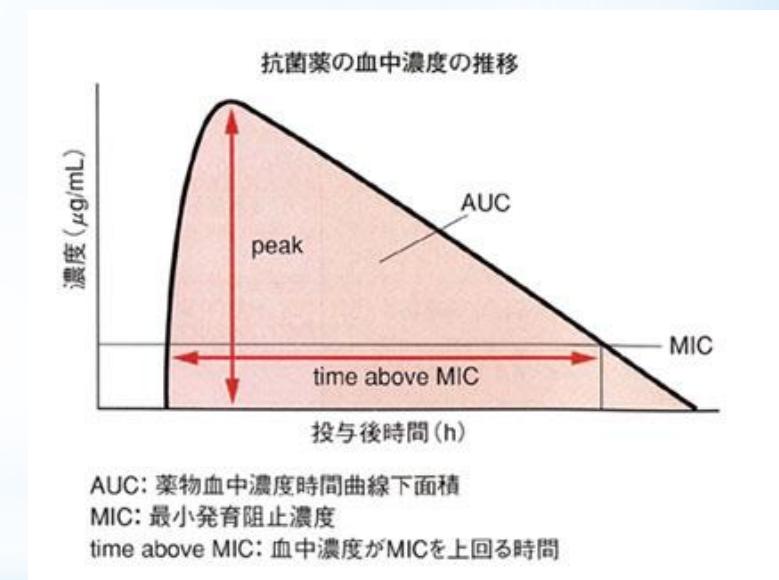


敗血症、肺炎、蜂窩織炎等

アミノグリコシド

抗MRSA薬（バンコマイシン、ダプトマイシン、リネゾリド）

フルオロキノロン



細菌感染症における支持療法

プロバイオティクス :

人体に良い影響を与える微生物

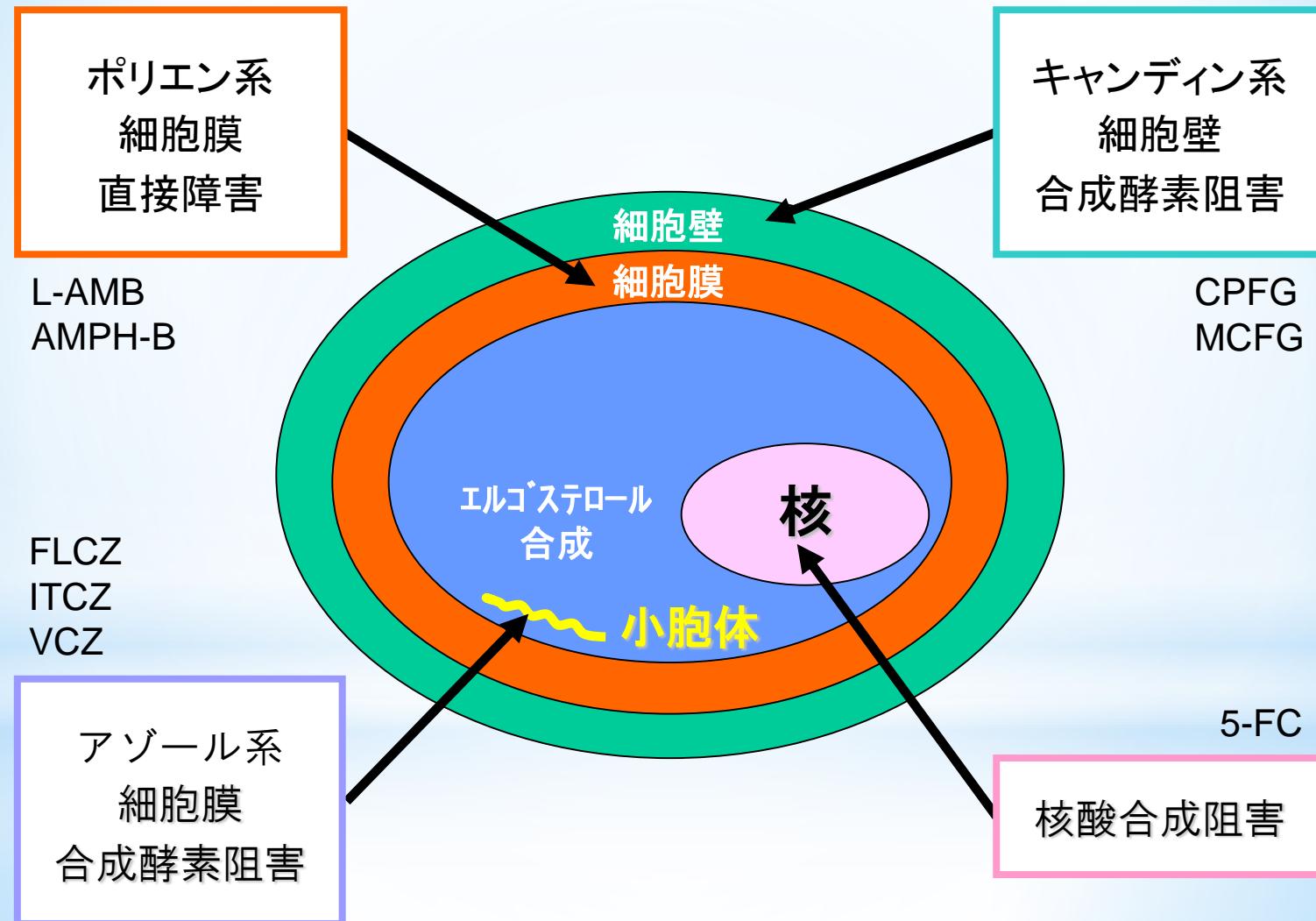
酪酸菌（ビオフェルミンRはフルオロキノロン、バンコマイシン内服の際には効果乏しい）

プレバイオティクス :

腸内の有用菌を増殖させる働きのあるもの

GFO（グルタミン、ファイバー、オリゴ糖）

各種抗真菌剤の作用機序

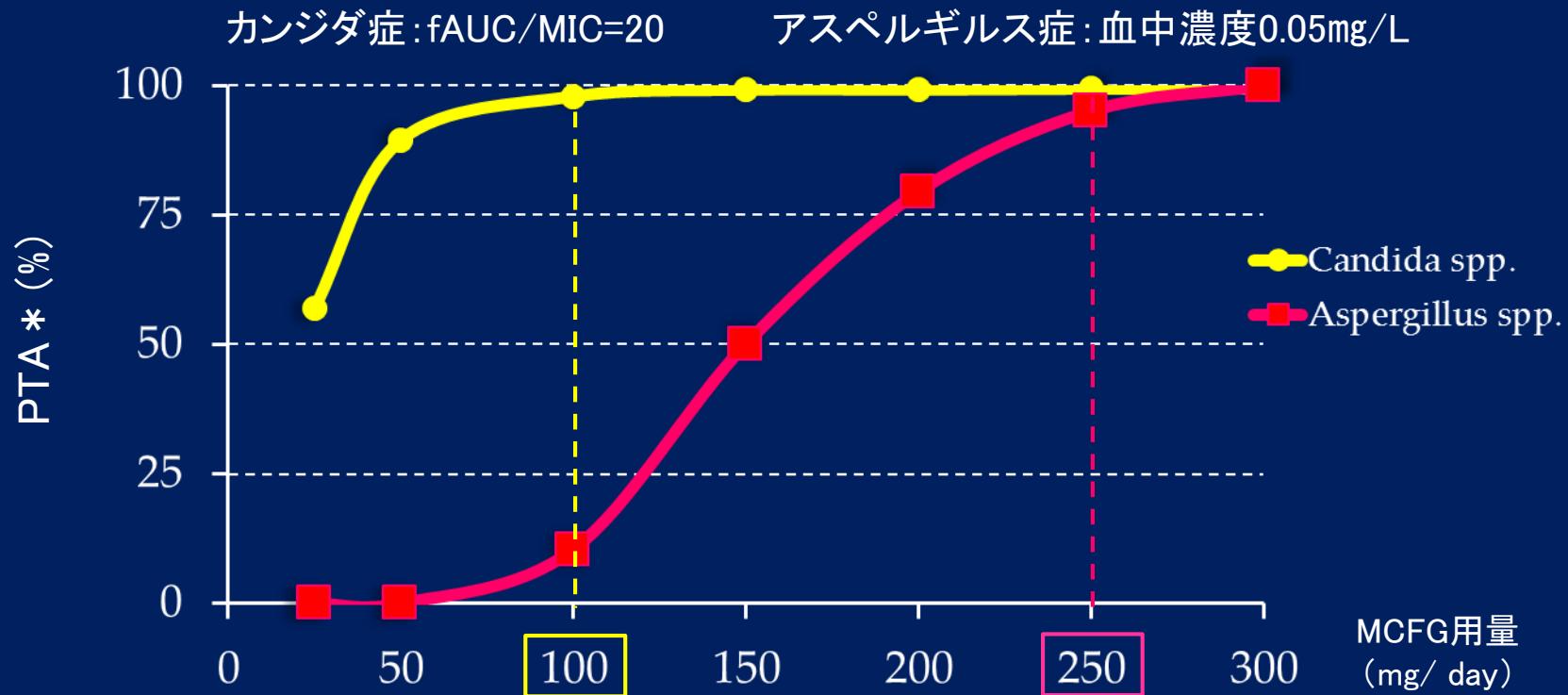


CPFGとMCFGの特徴①

Monte Carlo simulationによるミカファンギンの用量設定評価

- PTA: The probability of target attainment $\geq 95\%$ に到達するためのレジメン

* PTAターゲット



侵襲性アスペルギルスをターゲットにしたCPFGの用量設計と比較すると、MCFGでは糸状菌に対しては投与量を增量する必要あり

CPFGとMCFGの特徴②

[Primary Therapy]

Primary	IDSA 2008	BSH 2008	ECIL 3 2009	AGIHO 2009	GITMO 2009
Caspofungin	Not graded	Recommended	C II	Not graded	Not graded
Micafungin	Not graded	Not graded	Not graded	Not graded	Not graded

[Salvage Therapy]

Salvage	IDSA 2008	ECIL 3 2009	AGIHO 2009
Caspofungin	B II	B II	A II
Micafungin	B II*	Not graded	C III**

*Micafungin has been evaluated as salvage therapy for invasive aspergillosis but remains investigational for this indication, and the dosage has not been established.

**The relevance of micafungin for the treatment of IA cannot be assessed as of yet.

IDSA: Infectious Diseases Society of America, (Walsh TJ, et al. Clin Infect Dis. 2008;46(3):327-60.)

BSH: British Committee for Standards in Haematology, (http://www.bcsghguidelines.com/documents/fungal_infection_bcsgh_2008.pdf)

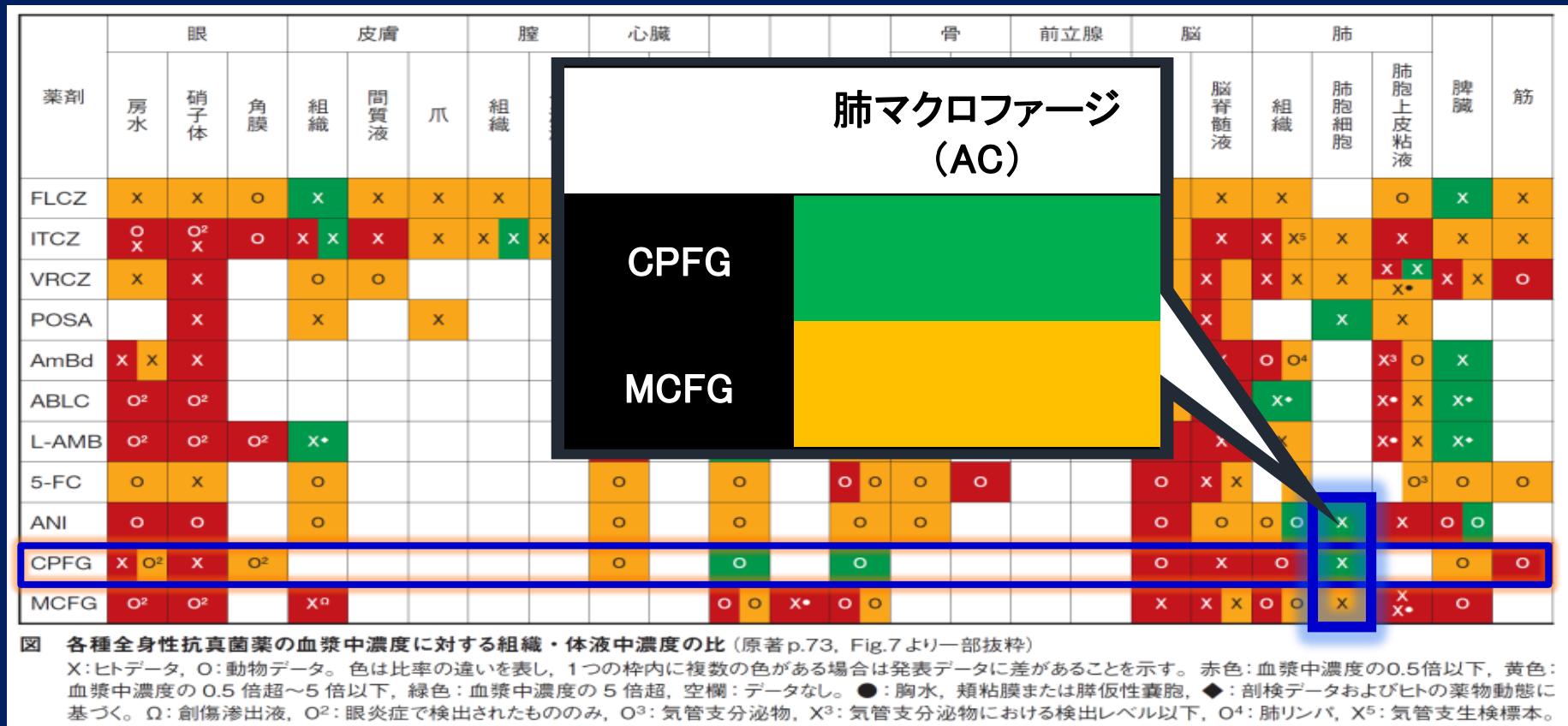
ECIL: European Conference on Infections in Leukemia, (Maertens J, et al. Bone Marrow Transplant. 2011;46(5):709-18.)

AGIHO: Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hamatologie/Onkologie der DGHO(Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Onkologie), (Böhme A, et al. Ann Hematol. 2009;88:97-110)

GITMO: Italian Group for Bone Marrow Transplant (Girmenia C, et al. Clin Infect Dis. 2009;49:1226-36)

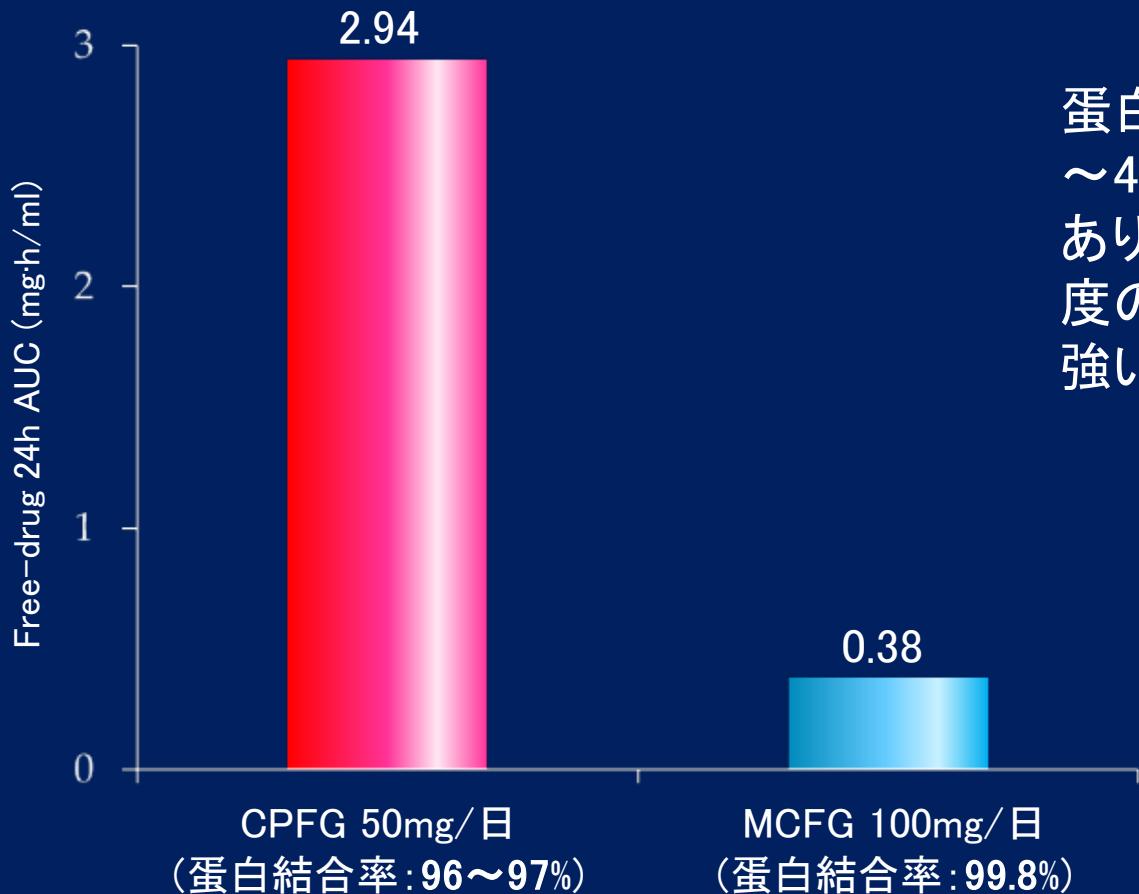
CPFGとMCFGの特徴③

各種抗真菌剤の組織移行性



CPFGとMCFGの特徴④

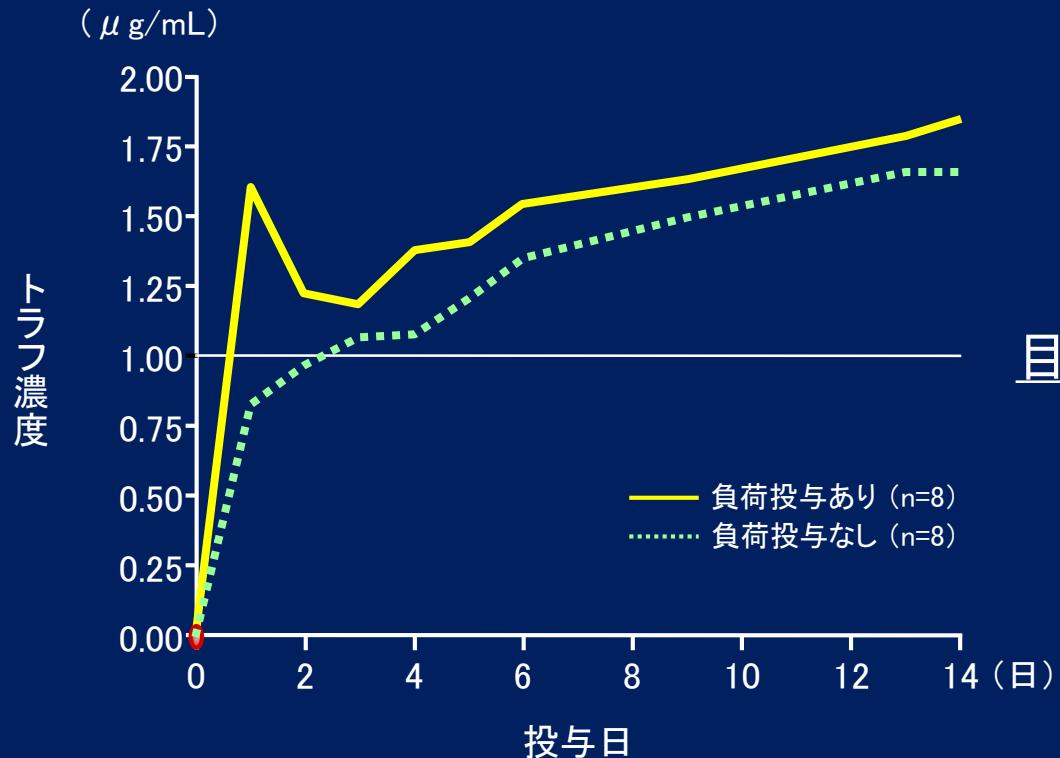
健康成人でのフリーア体AUC推計値



蛋白非結合率でいうとCPFG 3~4%に対してMCFGは0.2%であり、CPFGの方がフリーア体濃度の割合が高く、生体内で強い活性を示す

CPFGとMCFGの特徴⑤

非日本人健康成人におけるカンサイダス[®]50mg 1日1回60分間反復投与時の平均トラフ濃度
—投与初日の負荷投与 (70mg)の有無別(海外データ) —



【対象】健康成人男性16例。

【方法】カンサイダス[®]の安全性、忍容性、薬物動態を検討した。

※投与初日70mg、以降14日目まで50mg投与群8例、初日から14日目まで50mg投与群8例

目標濃度1 $\mu\text{g/mL}$

侵襲性肺アスペルギルス症の
動物実験で、AMPH-Bに匹敵
する効果を発揮する濃度を
確実に上回る

CPFGとMCFGの特徴⑥

■ 国内第Ⅲ相試験における肝機能検査値異常(グレード別)

CPFG群では肝機能に関する検査値の大きな上昇(Grade 3)は認められなかった

臨床検査値の有害事象	CPFG群 (n)		MCFG群 (n)	
	G2	G3	G2	G3
ALT 増加	3	0	4	2
AST 増加	4	0	2	3
ALP 增加	5	0	1	1

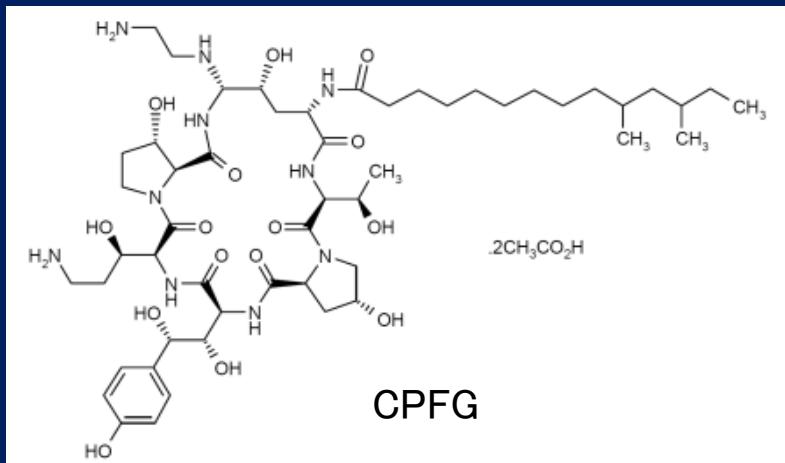
G2:基準値上限の2.5倍を超える～5倍以下、

G3:基準値上限の5倍を超える～20倍以下

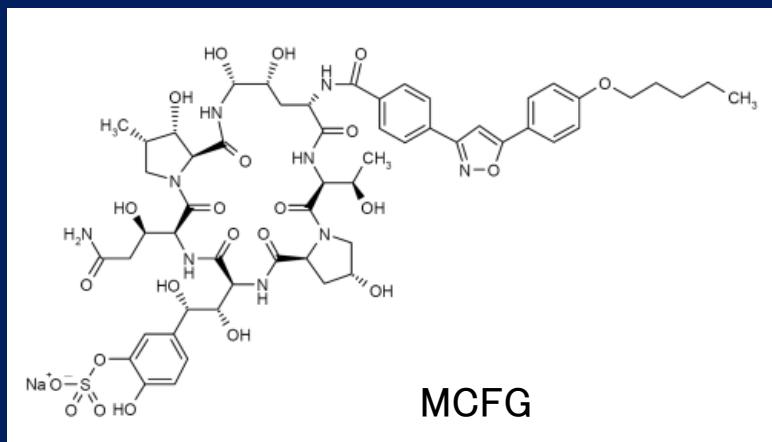
CTCAE:Common Terminology Criteria for Adverse Event ver.3に基づきグレード分け

CPFGとMCFGの特徴⑥

- Non-catechol candin group



- Catechol candin group



主な代謝経路	CPFG	MCFG
排泄率	肝: 35% 腎: 41%	肝: 43.8% 腎: 7.36%

薬剤	関与する代謝方法
CPFG	N-アセチル化 加水分解
MCFG	CYP3A4、 CYP1A2、CYP2B6 カルバターゼ COMT

症例 侵襲性肺アスペルギルス症

【患者】 50歳、女性

【診断】 AA, stage5

【臨床経過】

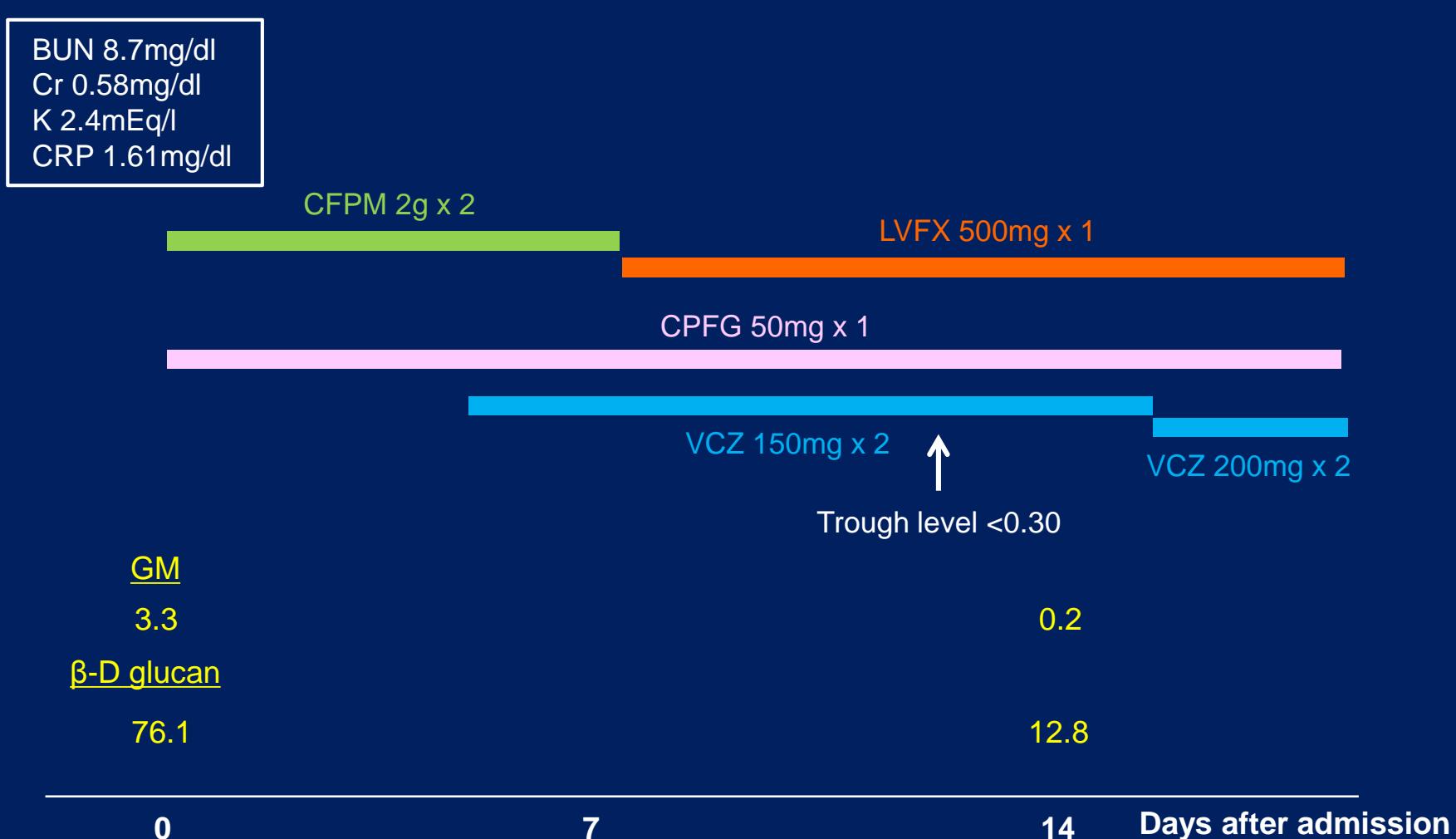
20XX年3月に入り発熱及び乾性咳嗽が持続しており、2週間経過しても改善しないことから近医受診。汎血球減少を指摘され、当科紹介。

【入院後経過】

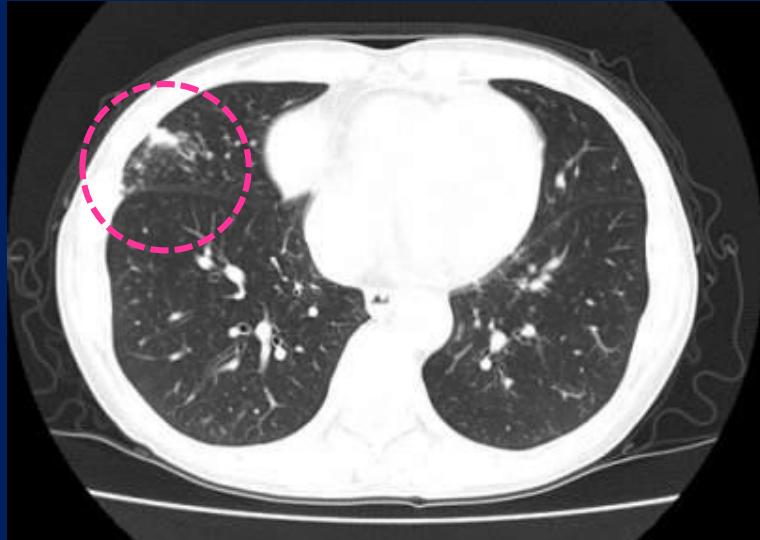
初診時、WBC 3530/ μ l(neutro 70/ μ l)、Hb 5.6g/dl、PLT 3.7万/ μ l。38°C台の発熱を認めていたことよりCPFGによる経験的抗真菌治療を開始した。

来院時のCTにて右肺野に異常影を認め、又後日血清真菌学的マーカーも陽性(β -D glucan 76.1pg/ml、GM 3.3)であることを確認した。

症例 侵襲性肺アスペルギルス症



症例 侵襲性肺アスペルギルス症



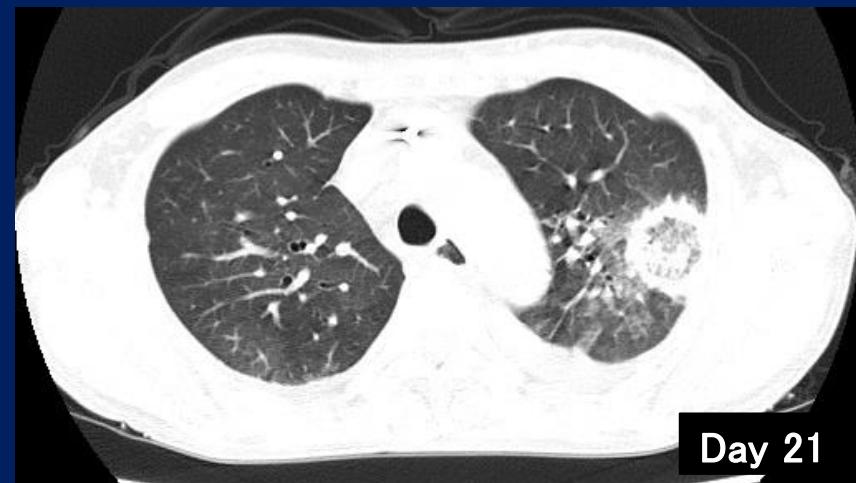
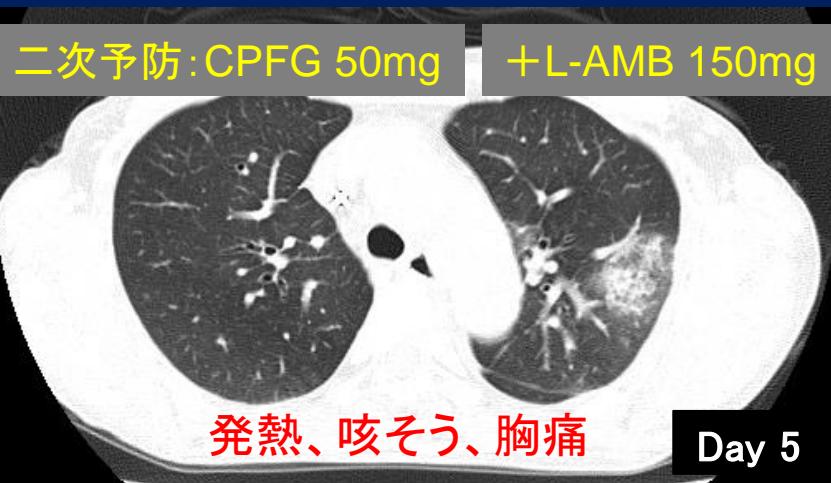
Chest CT at diagnosis



Two weeks after initiation of CPFG treatment

補足 同症例における接合菌感染症

血縁者間同種末梢血幹細胞移植後



症例 全身状態不良時の真菌性肺炎治療

【患者】 59歳、女性

【診断】 AML(FAB M3)

【臨床経過】

20XX年9月、発熱、関節痛、嘔吐等の症状を主訴に救急外来受診。白血球数及び血小板数の低下、又画像検査では左下肺野に肺炎像を認め、尿中レジオネラ抗原も陽性であったことからレジオネラ肺炎の加療目的で呼吸器内科に入院した。翌日に判明した末梢血液像にて白血病が疑われ、血液内科に転科となった。

症例 全身状態不良時の真菌性肺炎治療

WBC 890/ μ l (blast 52%)
CRP 40.0mg/dl以上

WBC 640/ μ l
CRP 22.39mg/dl

WBC 3210/ μ l (neutro 30%)
CRP 2.80mg/dl

ATRA

IDA ↓ ↓

AraC ↓ ↓ ↓ ↓ ↓

MEPM 1g x 3

PML RAR α mRNA PCR陰性

LVFX 500mg x 1

CPFG 50mg x 1

L-AMB 250mg x 1

GM

0.0

β -D glucan

5.0>

0

7

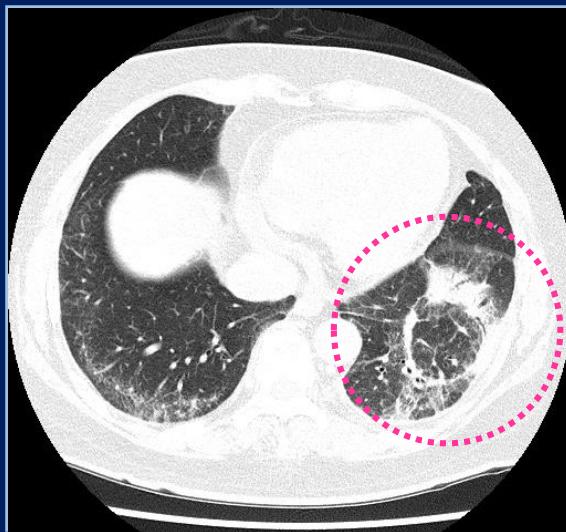
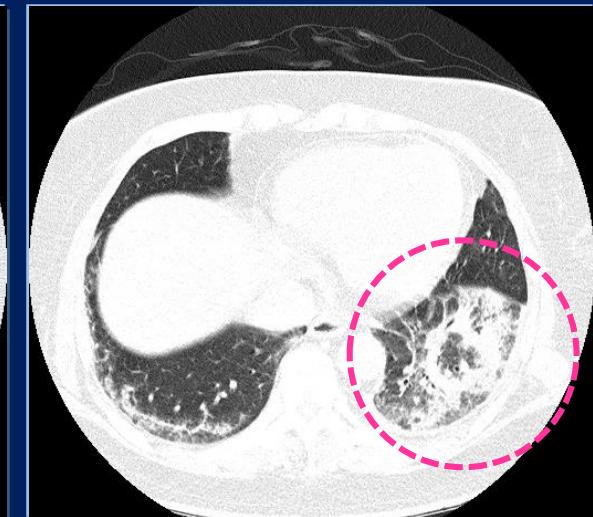
14

21

28

Days after admission

症例 全身状態不良時の真菌性肺炎治療



A Chest CT at diagnosis

B Two weeks after initiation of CPFG treatment

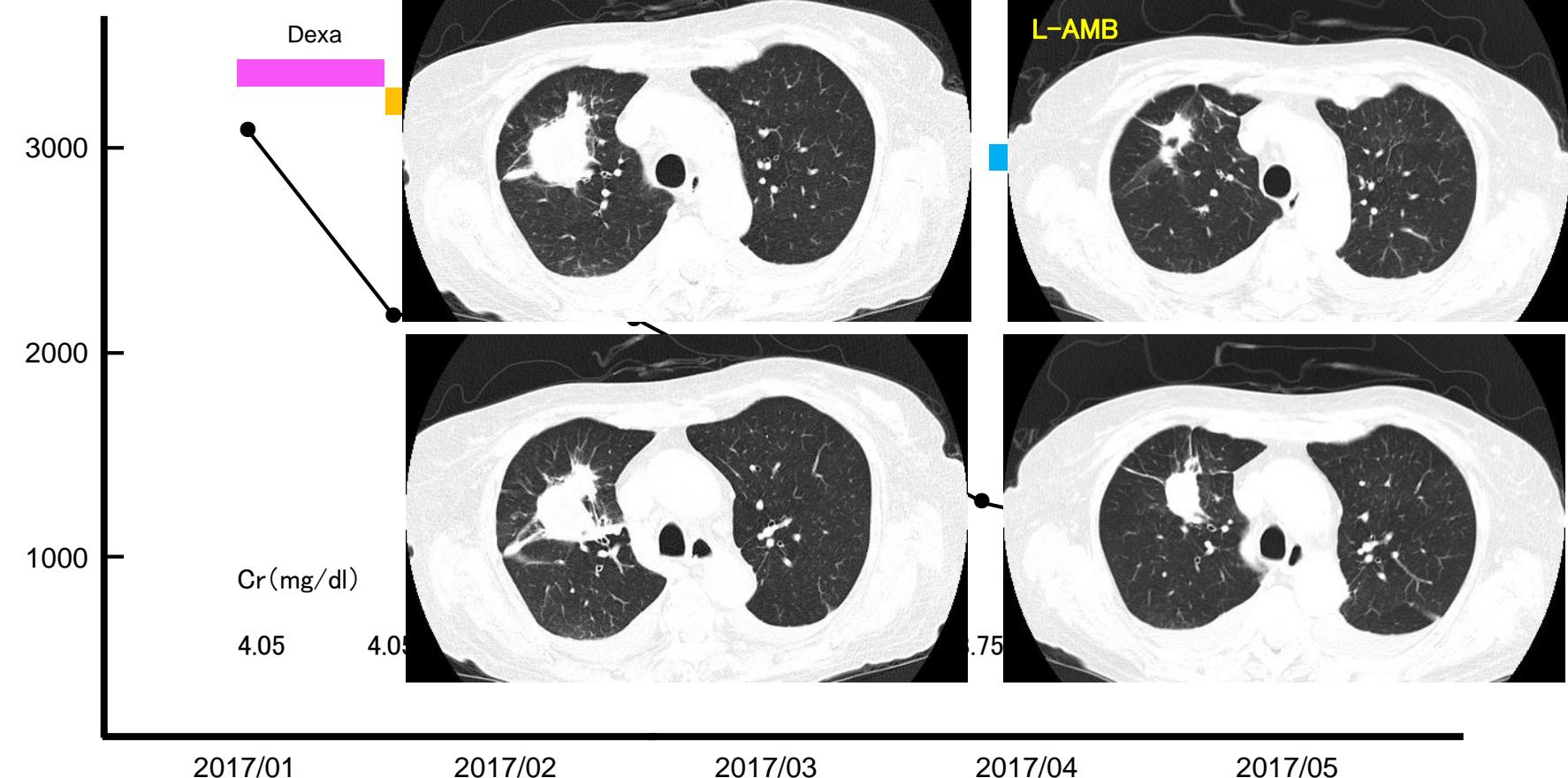
C Two weeks after initiation of L-AMB treatment

D Four weeks after initiation of L-AMB treatment

症例 多発性骨髓腫治療中の真菌性肺炎

86歳 女性 IgG- κ / Stage III B

IgG(mg/dl)



症例提示

【患者】 86歳、女性

【診断】 MM(IgG- λ)

【臨床経過】 2017年9月に上記診断にて治療導入。2018年12月よりダラツムマブによる治療開始。

ダラツムマブ2回目投与3日後に発熱、意識障害にて救急搬送。吸入酸素8L(マスク)にて動脈血酸素飽和度が90%程度の状態。

【採血所見】 白血球数 $9960/\mu\text{l}$ (好中球比率 95.5%)

ヘモグロビン 9.3g/dl

血小板数 $12.1\text{万}/\mu\text{l}$

BUN/Cr $14.3/0.72\text{mg/dl}$

CRP 1.19mg/dl

症例提示

【画像所見】



外注検査提出は2日後に可能(早くても3日目夜に結果判明)

→ 治療は？

PIPC/TAZ 2.25g × 4 + PZFX 500mg × 2 + L-AMB 150mg × 1 + CPFG 50mg × 1

→ 外注検査: β -D glucan 57.7pg/ml, GM 5.0<+

→ 入院時の血液培養陽性 (S. pneumoniae)

3日目に腎機能の相対的低下を認めるもL-AMBを1日休薬、PZFX減量にて治療継続。治療開始4日後には吸入酸素中止が可能であった。

実地臨床におけるPNH治療

諏訪赤十字病院 血液内科

内山 優宏

当院での治療症例

患者	年齢	性別	診断年齢	診断時LDH (IU/l)	輸血頻度 (治療前Hb値)	AA/MDSの併発 (治療前PLT値)
1	72	F	58	2210	10U/年(治療前) (8g～9g/dl)	AA-PNH (13.0万/μl)
2	90	F	69	1928	12～14U/年(治療前) (8g～9g/dl)	— (20.1万/μl)
3	53	F	45	555	— (6g/dl前後)	AA-PNH (2.4万/μl)
4	83	F	78	656	8～10U/月(治療前) (8g/dl前後)	AA-PNH (3.1万/μl)
5	48	M	41	842	— (10.4g/dl)	— (19.3万/μl)
6	72	M	69	571	10U/年(現在) (7g/dl前後)	MDS-PNH (7.7万/μl)
7	67	M	62	2222	— (10.1g/dl)	AA-PNH (9.3万/μl)

当院での治療症例

患者	赤血球 (CD55/CD59)	血栓既往	D-dimer (μ /ml)	腎障害 (Cr/Stage)	疲労感	ECU年数
1	43.0% / 55.0%	—	0.97	1.58/Stage4	+	62 months
2	48.4% / 49.5%	—	0.88	1.26/Stage3	+	62 months
3	68.5% / 70.3%	+	1.22	0.34/—	+	62 months
4	74.3% / 78.5%	—	0.73	0.46/—	+	49 months (Death)
5	58.8% / 62.9%	—	0.47	0.51/—	+	48 months
6	33.7% / 96.8%	—	0.59	0.91/Stage2	+	40 months
7	25.7% / 40.5%	+	2.65	1.46/Stage4	+	7 months

Efficacy of bendamustine with rituximab for mantle cell lymphoma in very elderly patients

Michihiro Uchiyama

Department of Hematology ,

Suwa Red Cross Hospital , Nagano , Japan

患者背景

症例	1	2	3	4	5	6	7
年齡	78	79	80	80	81	84	88
性別	男性	男性	男性	男性	男性	女性	男性
Performance status	2	2	3	3	3	3	3
Ann Arbor stage	II	III	IV	IV	IV	IV	IV
Bulky mass	—	—	—	—	—	—	—
B症狀	—	—	—	—	—	—	—
節外病變	—	—	—	—	—	—	—
骨髓浸潤	—	—	+	+	+	+	+
LDH(IU/L)	175	193	312	228	197	117	229
貧血(g/dL)	11.9	14.2	9.9	9.8	12.9	9.8	10.6
MIPI	6.83	6.80	7.24	10.21	7.10	6.85	10.78

Abbreviations : MIPI, Mantle-Cell Lymphoma International Prognostic Index

治療

R単独療法(2サイクル)
Rituximab (375mg/m² day1)
*1サイクル:7日

80歳未満

80歳以上

BR療法(6サイクル)
Bendamustine (90mg/m² day1-2)
Rituximab (375mg/m² day1)
*1サイクル:28日

BR療法(6サイクル):減量レジメン
Bendamustine (60mg/m² day1-2)
Rituximab (375mg/m² day1)
*1サイクル:28日

アレルギー対策

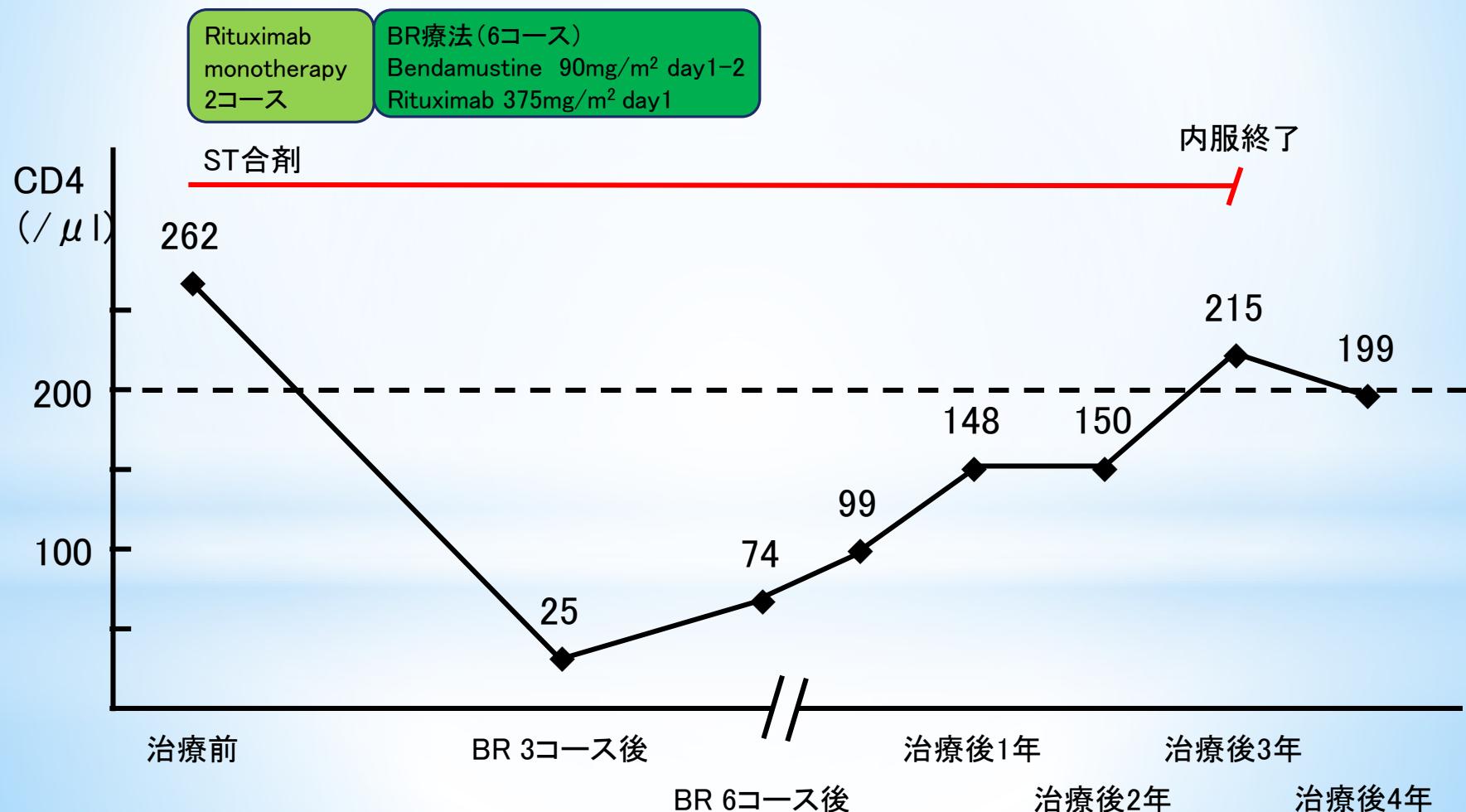
即効型ステロイド day1-2
抗ヒスタミン剤 day1-2

感染対策

ST合剤、アシクロビル内服
サイトメガロウイルス再活性化の検索
B型肝炎ウイルスマーカーの検索

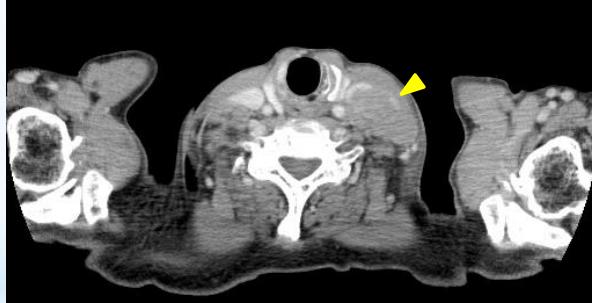
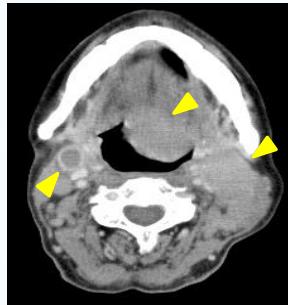
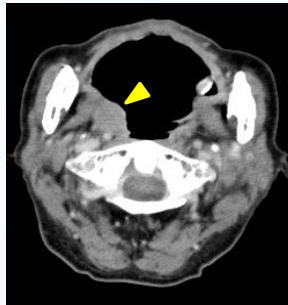
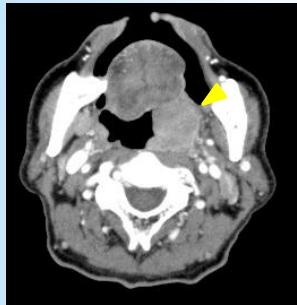
結果

CD4陽性細胞数の推移(症例 2)



結果

臨床経過(症例 1)



B-R療法

+

20XX年12月

VR-CAP療法

+

RT+Iburutinib

RT+**Ibritumomab tiuxetan**

20XX+4年5月

Ibritumomab tiuxetan(ゼヴァリン)

- 今年度より当院導入(治療可能施設は県内3施設のみ)
- 1症例300万円弱の病院利益(施行症例数は今年度全国1位)

自施設での治療成績を踏まえた 高齢者非ホジキンリンパ腫に対する治療戦略

諏訪赤十字病院 血液内科
内山 優宏

治療

70歳未満

Rituximab 375mg/m² at any point
Cyclophosphamide 750mg/m² on day1
Doxorubicin 50mg/m² on day1
vincristine 1.4mg/m² (max 2mg) on day1
Prednisone 100mg/body on days 1– 5

90歳

Rituximab 375mg/m² at any point
Cyclophosphamide 750mg/m² on day1
Doxorubicin 50mg/m² on day1
vincristine 1.4mg/m² (max 2mg) on day1
Prednisone 100mg/body on days 1– 5

× 50%

70–79歳

Rituximab 375mg/m² at any point
Cyclophosphamide 750mg/m² on day1
Doxorubicin 50mg/m² on day1
vincristine 1.4mg/m² (max 2mg) on day1
Prednisone 100mg/body on days 1– 5

× 80%

80–89歳

Rituximab 375mg/m² at any point
Cyclophosphamide 750mg/m² on day1
Doxorubicin 50mg/m² on day1
vincristine 1.4mg/m² (max 2mg) on day1
Prednisone 100mg/body on days 1– 5

× 60%

治療

Age-Adjusted EPOCH-R Regimen

70歳未満

Infusional Agents

Etoposide 50mg/m²

Vincristine 0.4mg/m²

Doxorubicin 10mg/m²

days 1-4

Bolus Agents

Prednisone 60mg/m² BID

days 1-5

Cyclophosphamide 750mg/m²

day 5

Biologic Agents

Rituximab 375mg/m²

at any point

70-79歳

Infusional Agents

Etoposide 50mg/m²

Vincristine 0.4mg/body

Doxorubicin 10mg/m²

days 1-4

Bolus Agents

Prednisone 60mg/m² × 80% BID

days 1-5

Cyclophosphamide 600mg/m²

day 5

Biologic Agents

Rituximab 375mg/m²

at any point

治療

Age-Adjusted EPOCH-R Regimen

80-89歳

Infusional Agents

Etoposide 50mg/m²

Vincristine 0.3mg/body

Doxorubicin 10mg/m²

days 1-4

Bolus Agents

Prednisone 60mg/m² × 60% BID days 1-5

Cyclophosphamide 450mg/m² day 5

Biologic Agents

Rituximab 375mg/m² at any point

投与量調整

If Nadir ANC 500/μl以上: 1 dose level up

If Nadir ANC 500/μl未満: Same dose level

If Nadir platelet 25000/μl未満: 1 dose level down

(mg/m²)

Doxorubicin	10	10	12	14.4
Etoposide	50	50	60	72
Cyclophosphamide	600	750	900	1080

(mg/m²)

Doxorubicin	10	10	10	12
Etoposide	50	50	50	60
Cyclophosphamide	450	600	750	900

症例提示

症例 89歳男性 PMBL PS3

主訴 食欲不振

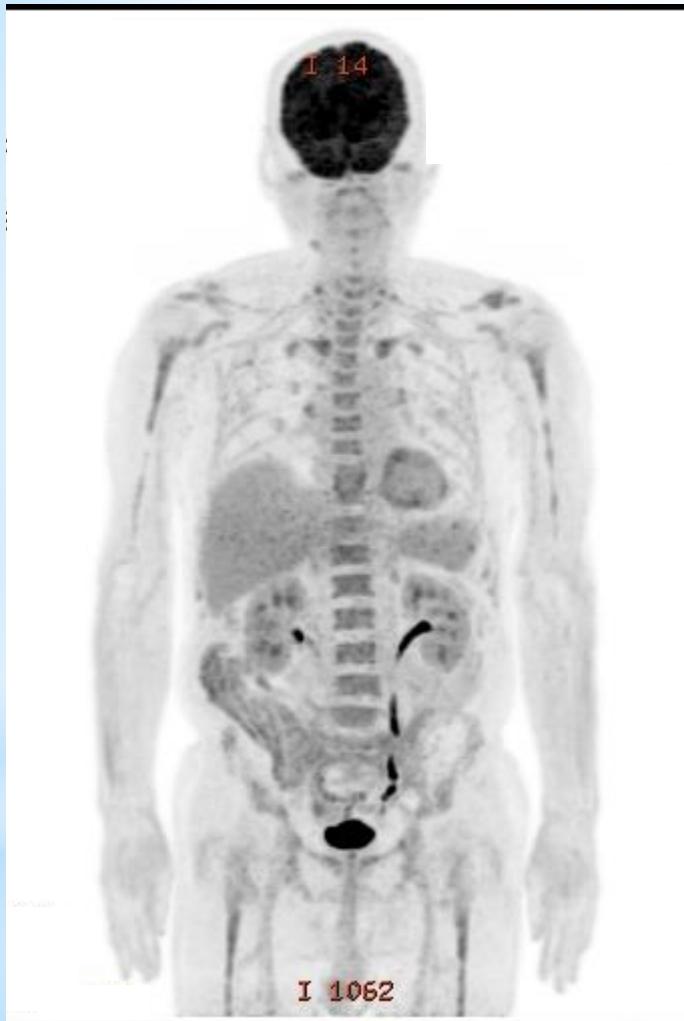
検査所見

WBC $5920/\mu\text{l}$, Hb 13.4g/dl, PLT $21.0 \times 10^4/\mu\text{l}$

Alb 3.9g/dl, LDH 289IU/l, FDP $31.3\mu\text{g/ml}$, sIL-2R 1830U/ml



症例提示



治療:Age-Adjusted EPOCH-R
8コース

- 1コース目より入退院を繰り返すことで化学療法を継続。
- 4コース終了後のPET-CTにてPRであり、8コース化学療法施行。
- 治療期間中に特記すべき有害事象なし。
- 現在、3年間寛解維持。
- 外来には一人で受診(独歩)。

症例提示

症例 86歳男性 DLBCL(病期ⅢB) PS4

主訴 全身倦怠感、食欲不振

検査所見 WBC $12000/\mu\text{l}$, Hb 11.7g/dl , PLT $34.9 \times 10^4/\mu\text{l}$

Alb 2.5g/dl , T-Bil 4.57mg/dl , AST 74IU/l , ALT 54IU/l , LDH 640IU/l

ALP 1440IU/l , γ -GTP 456IU/l , sIL-2R 1830U/ml



症例提示



治療: Age-Adjusted EPOCH-R
6コース

- 当初は消化管通過障害もあり食事摂取はできない状況。
- 2コース終了後に外泊、3コース終了後に退院。以後は入退院を繰り返す形で治療継続。
- 6コース終了後のPET-CTにてCR確認。
- 現在、3年間寛解維持。
- 外来には一人で受診(独歩)。

症例提示

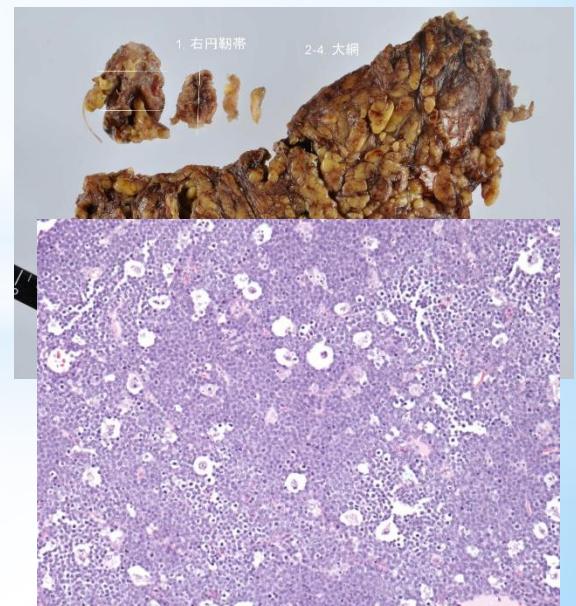
症例 85歳女性 Burkitt lymphoma(病期IVB) PS4

主訴 腹部膨満感

検査所見 WBC $8520/\mu\text{l}$, Hb 14.2g/dl, PLT $20.2 \times 10^4/\mu\text{l}$

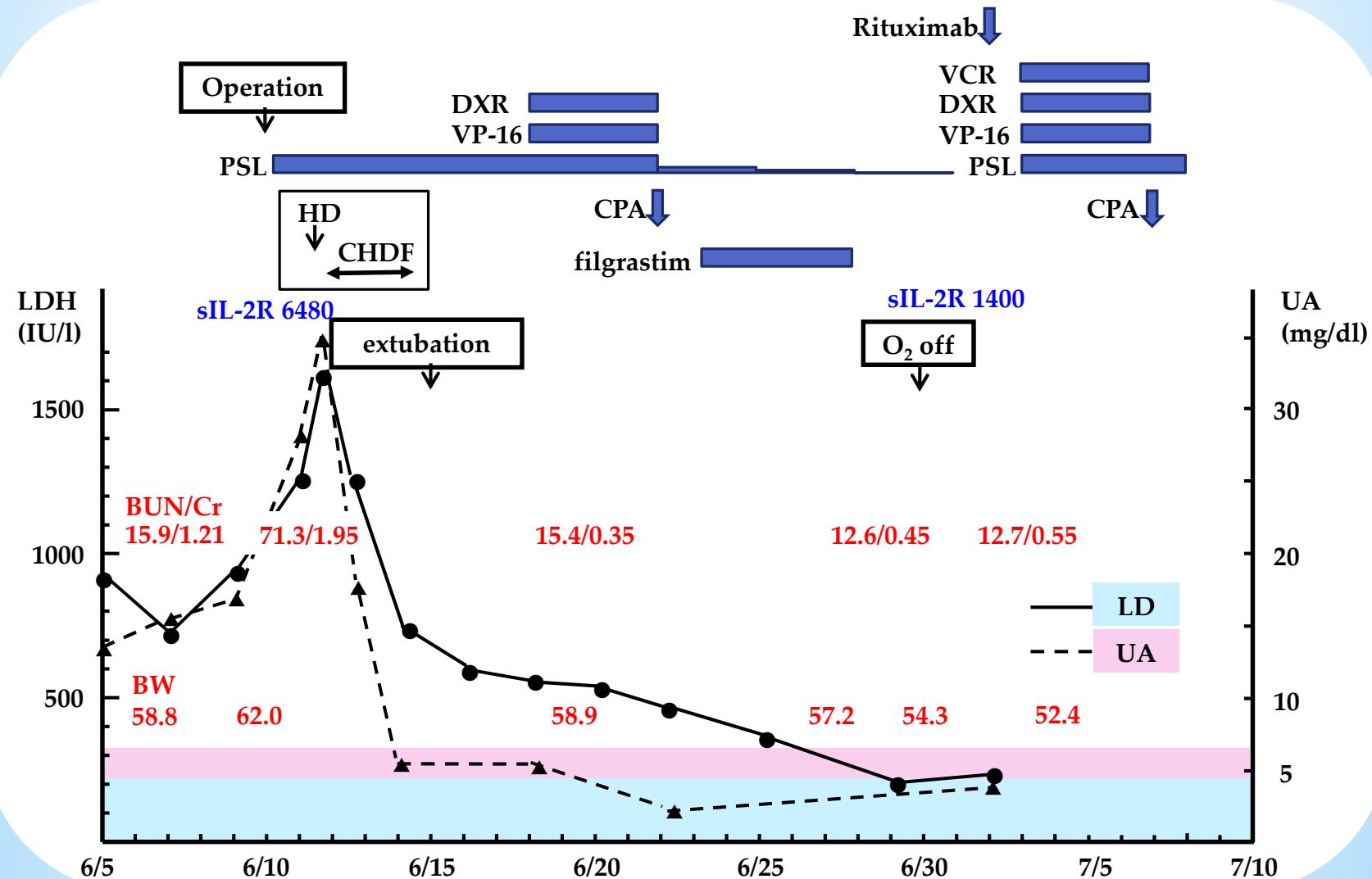
Alb 3.8g/dl, AST 57IU/l, ALT 15IU/l, LDH 918IU/l, Cr 1.21mg/dl

D-dimer $4.10\mu\text{g/ml}$, sIL-2R 6480U/ml



症例提示

治療経過

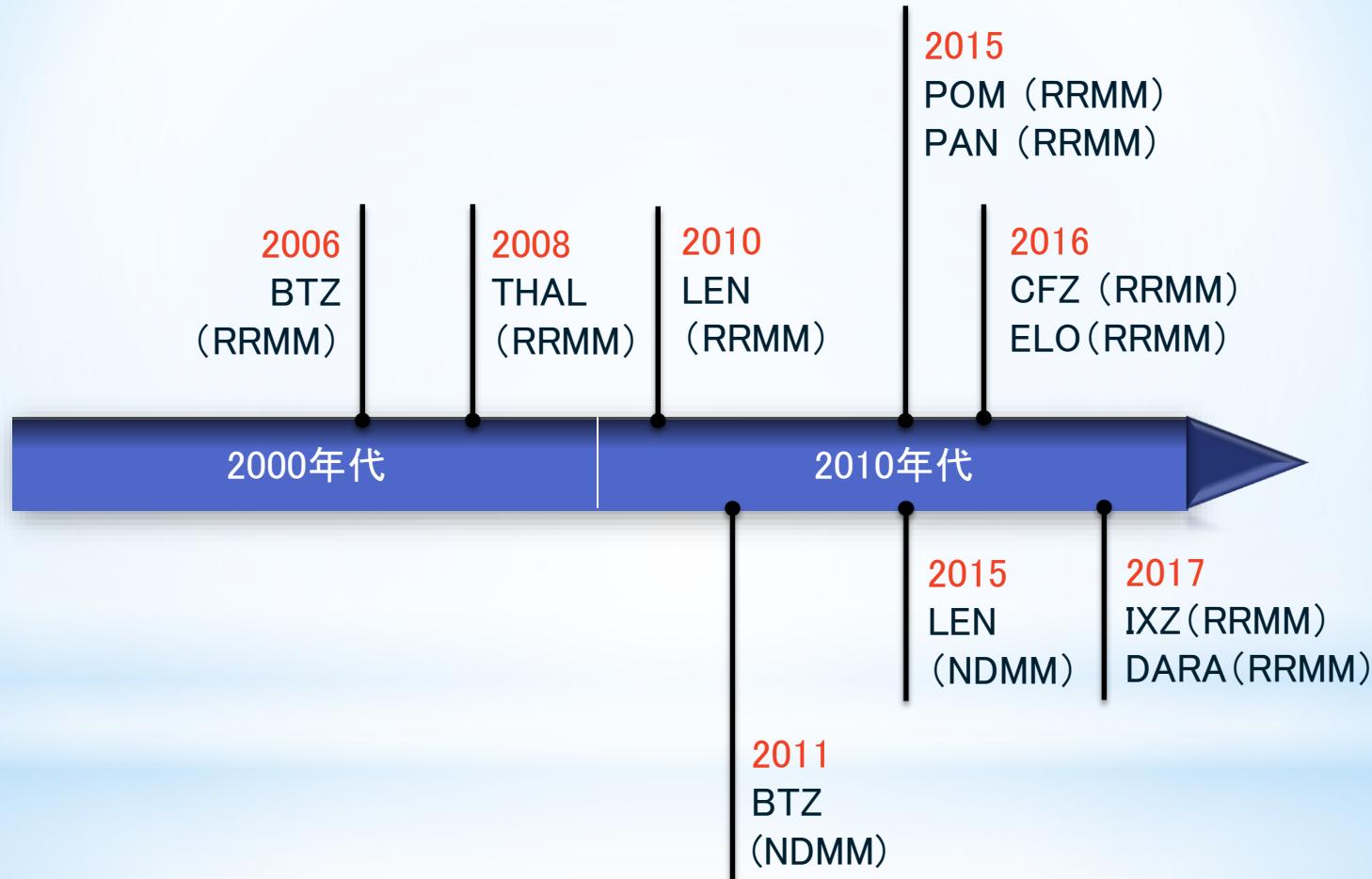


多発性骨髓腫治療における パラダイムシフト

諏訪赤十字病院 血液内科

内山 優宏

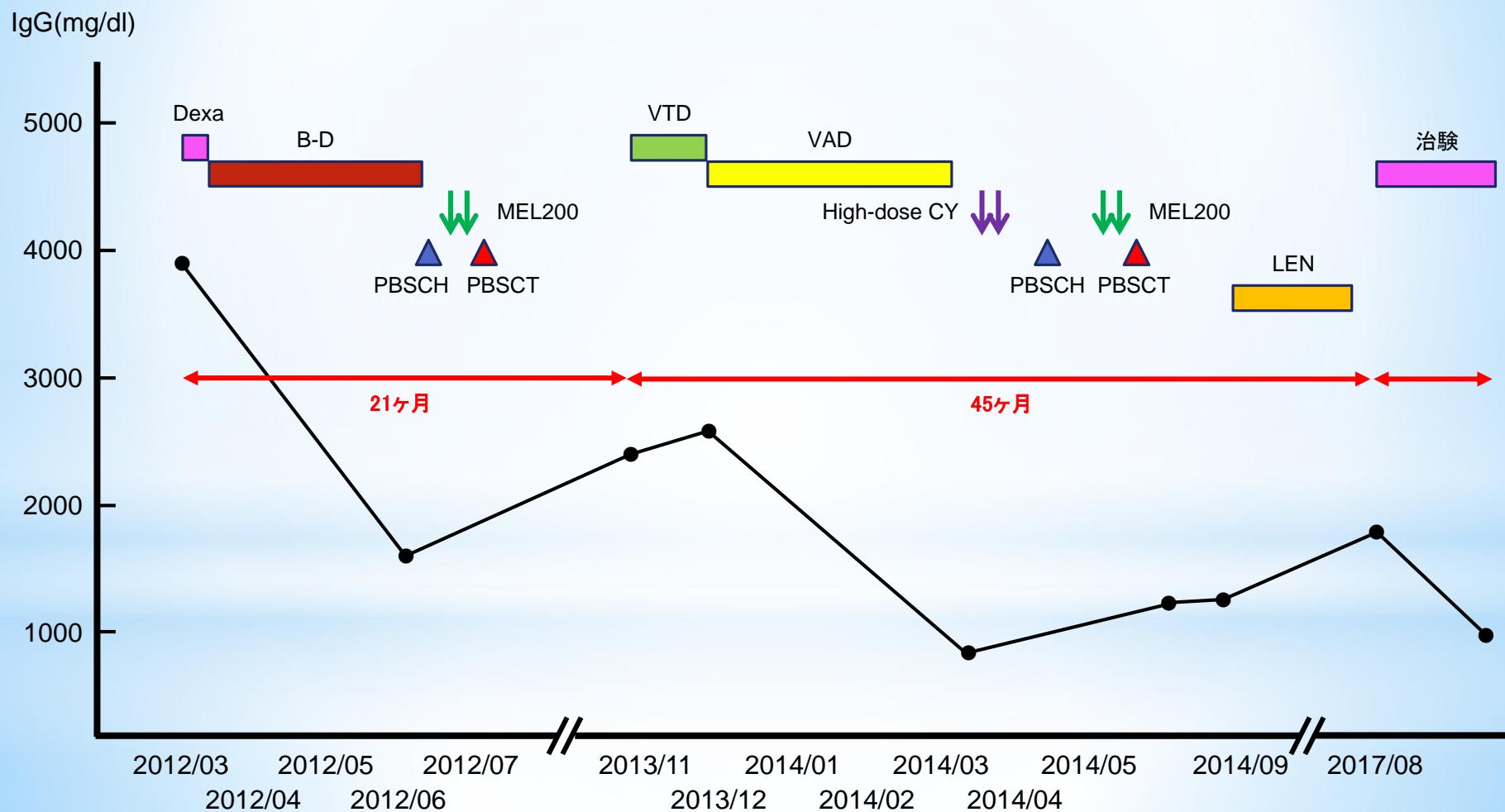
国内での多発性骨髓腫治療薬の承認状況



BTZ:ボルテゾミブ、THAL:サリドマイド、LEN:レナリドミド、CFZ:カルフィルゾミブ、POM:ポマリドミド、PAN:パノビノスタット、ELO:エロツズマブ、IXZ:イキサゾミブ、DARA:ダラツムマブ

自家末梢血幹細胞移植施行症例①

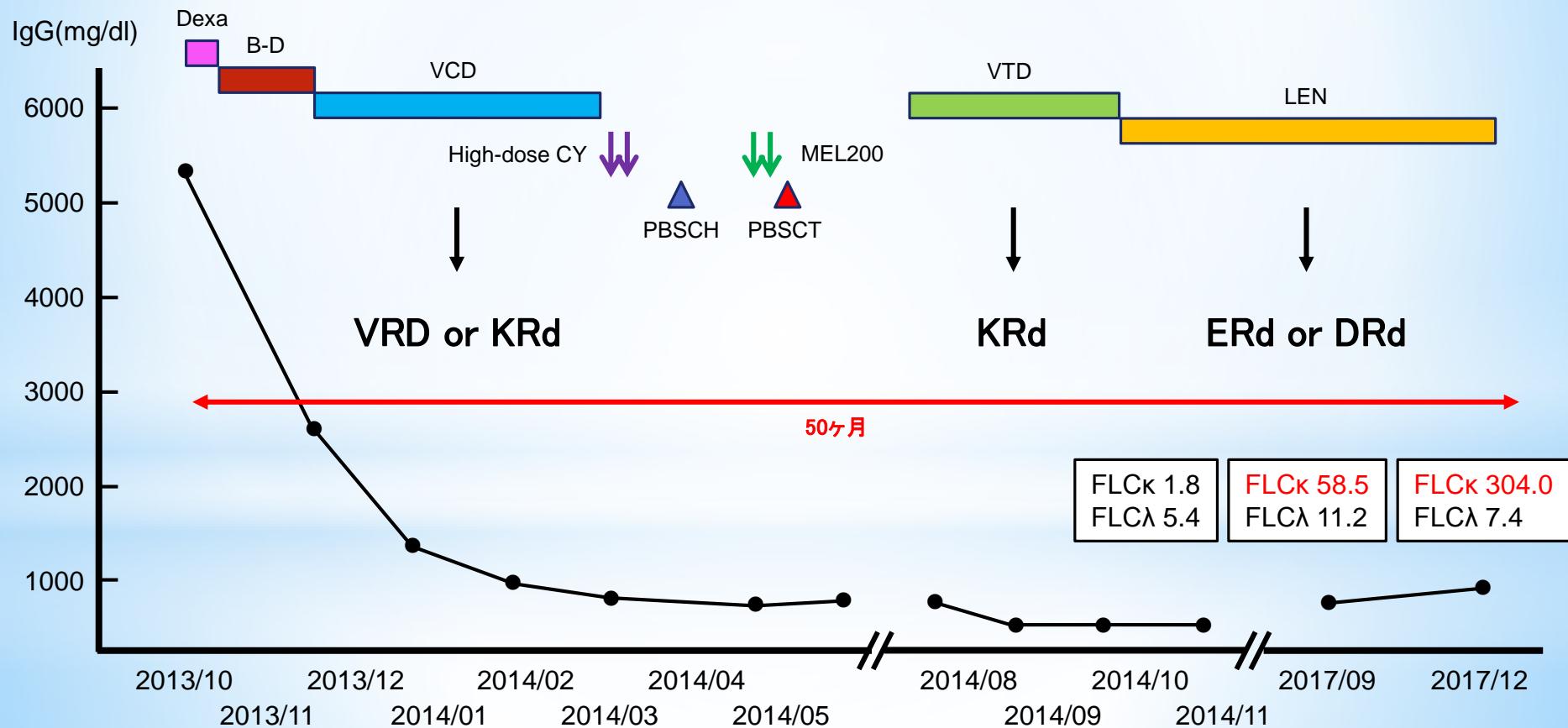
60歳 男性 MM IgG-κ / Stage III A



自家末梢血幹細胞移植施行症例②

53歳 女性 MM IgG- κ / Stage III A

Hb 9.0g/dl β 2MG 3.3mg/l BUN/Cr 11.2/0.71mg/dl FLC κ 1240.0 FLC λ 1.9



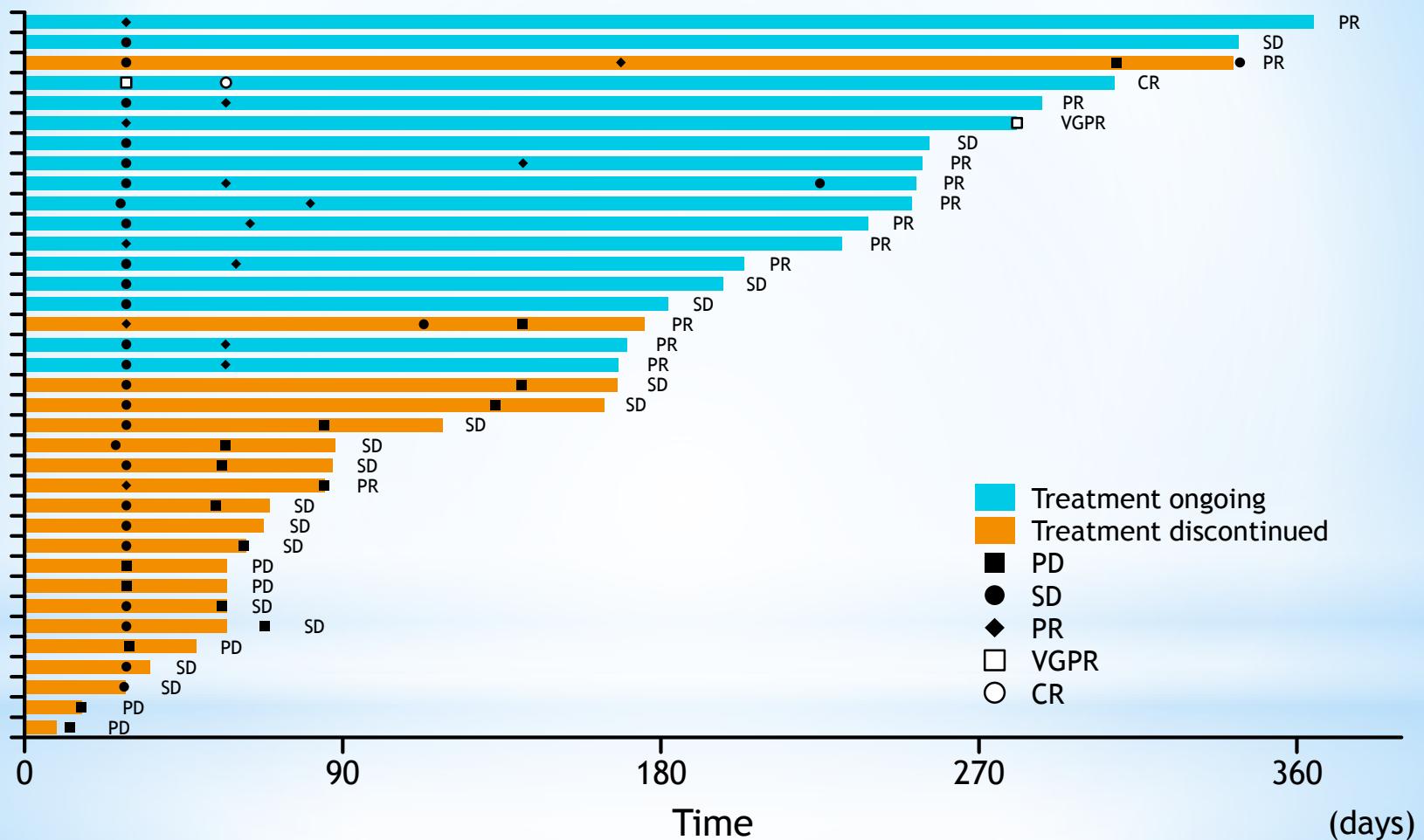
ボマリドミド使用症例(1)

	性別	年齢	MM診断	タイプ	D&S	POM 開始用量	前治療数	移植	最大 治療効果	治療期間 (month)	有害事象	その他
1	男性	64歳	2012年	IgA	III A	4mg	6	有	CR	9	肺炎	CDAD
2	女性	83歳	2012年	IgG	III A	4mg	5	無	PR	5	肺炎	
3	男性	62歳	2011年	BJ	III A	4mg	4	有	PR	10	–	
4	女性	78歳	2012年	IgG	III A	4mg	4	無	PR	22	–	レナリドミド皮疹
5	男性	84歳	2011年	IgG	II A	4mg	5	無	PR	21	肺炎	レナリドミド皮疹
6	男性	74歳	2013年	IgG	III A	4mg	2	無	PR	9	–	レナリドミド皮疹
7	男性	66歳	2013年	IgG	III B	4mg	3	無	SD	28	–	Cr 3.0mg/dl以上 レナリドミド皮疹
8	男性	78歳	2008年	IgA	II A	4mg	3	無	SD	10	–	CDAD
9	男性	63歳	2008年	BJ	III A	4mg	4	有	PD	1	–	
10	男性	79歳	2011年	BJ	III B	4mg	4	無	PD	2	–	
11	男性	73歳	2006年	IgG	III A	4mg	6	無	PD	1	–	膵がん
12	男性	79歳	2009年	IgG	II A	4mg	7	無	SD	15	–	
13	男性	67歳	2011年	BJ	III A	4mg	5	無	PD	1	–	
14	男性	88歳	2014年	BJ	II A	4mg	4	無	PR	4	–	レナリドミド不耐容
15	女性	78歳	2014年	BJ	II A	4mg	3	無	SD	3	–	レナリドミド皮疹

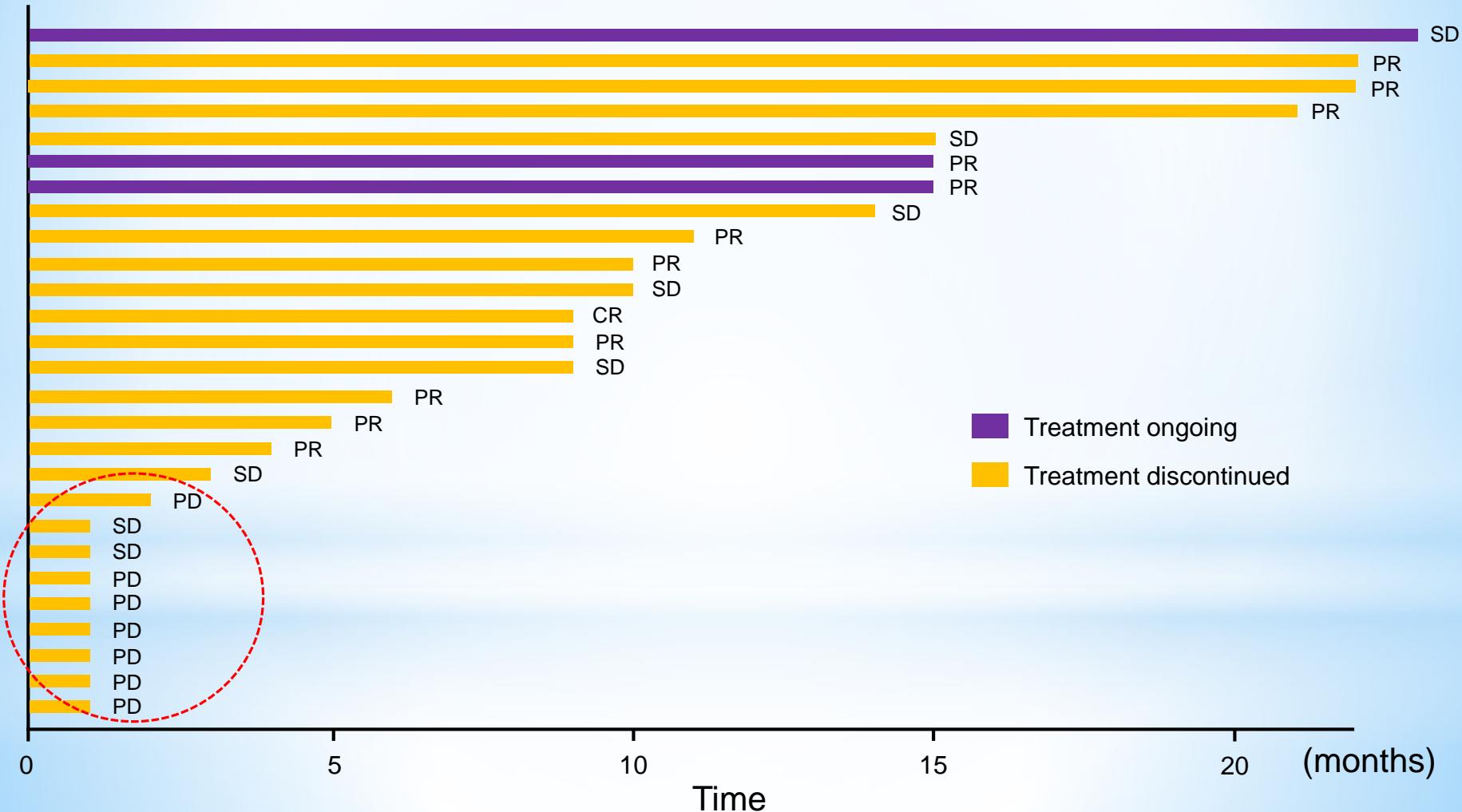
ボマリドミド使用症例(2)

	性別	年齢	MM診断	タイプ	D&S	POM 開始用量	前治療数	移植	最大 治療効果	治療期間 (month)	有害事象	その他
16	女性	73歳	2014年	IgA	ⅢA	4mg	4	無	PD	1	-	
17	男性	68歳	2014年	IgG	ⅢA	4mg	3	無	SD	9	-	
18	女性	81歳	2014年	IgA	ⅢA	4mg	4	無	PR	25	-	
19	男性	65歳	2015年	IgA	ⅢA	4mg	3	無	SD	1	皮疹	レナリドミド皮疹
20	女性	78歳	2014年	IgG	ⅢA	4mg	3	無	SD	14	-	レナリドミド皮疹
21	男性	76歳	2015年	Non- secretory	ⅢA	4mg	4	無	PR	11	-	レナリドミド皮疹
22	男性	62歳	2015年	IgG	ⅢA	4mg	3	無	PD	1	-	維持透析
23	女性	92歳	2011年	IgG	ⅢB	4mg	6	無	PR	6	-	
24	男性	82歳	2013年	IgG	ⅡA	4mg	3	無	PR	15	-	レナリドミド皮疹
25	男性	82歳	2015年	IgA	ⅡA	4mg	3	無	PR	15	-	レナリドミド皮疹
26	男性	80歳	2015年	IgG	ⅡA	4mg	3	無	SD	1	皮疹	レナリドミド皮疹
27	男性	61歳	2014年	Non- secretory	ⅢA	4mg	6	有	PD	1	-	
28	女性	86歳	2016年	IgG	ⅢB	4mg	3	無	SD	2		
29	女性	84歳	2015年	IgG	ⅢA	4mg	4	無	PD	1		
30	男性	65歳	2012年	IgG	ⅢA	4mg	7	有	PR	3		

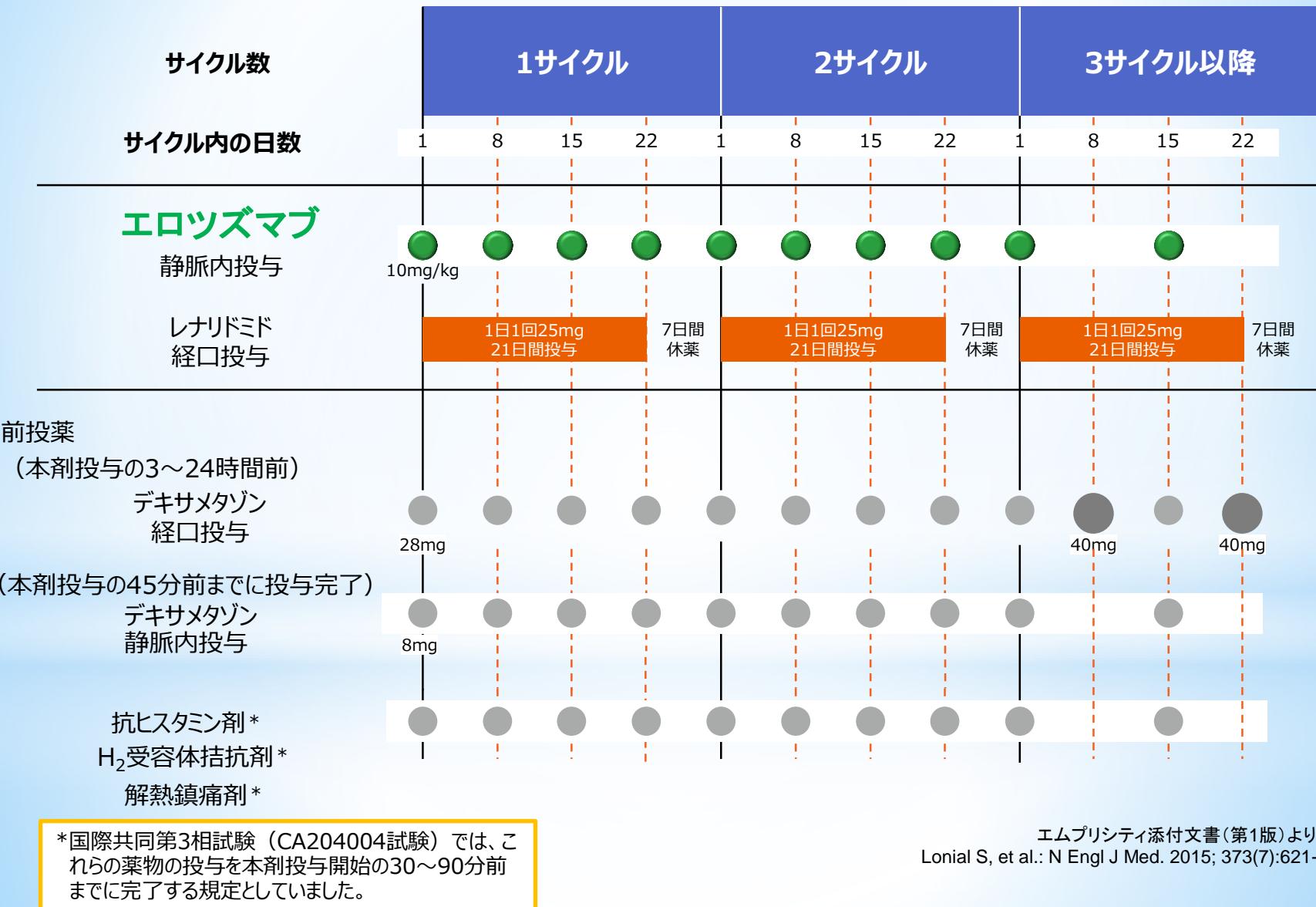
Treatment exposure and response duration



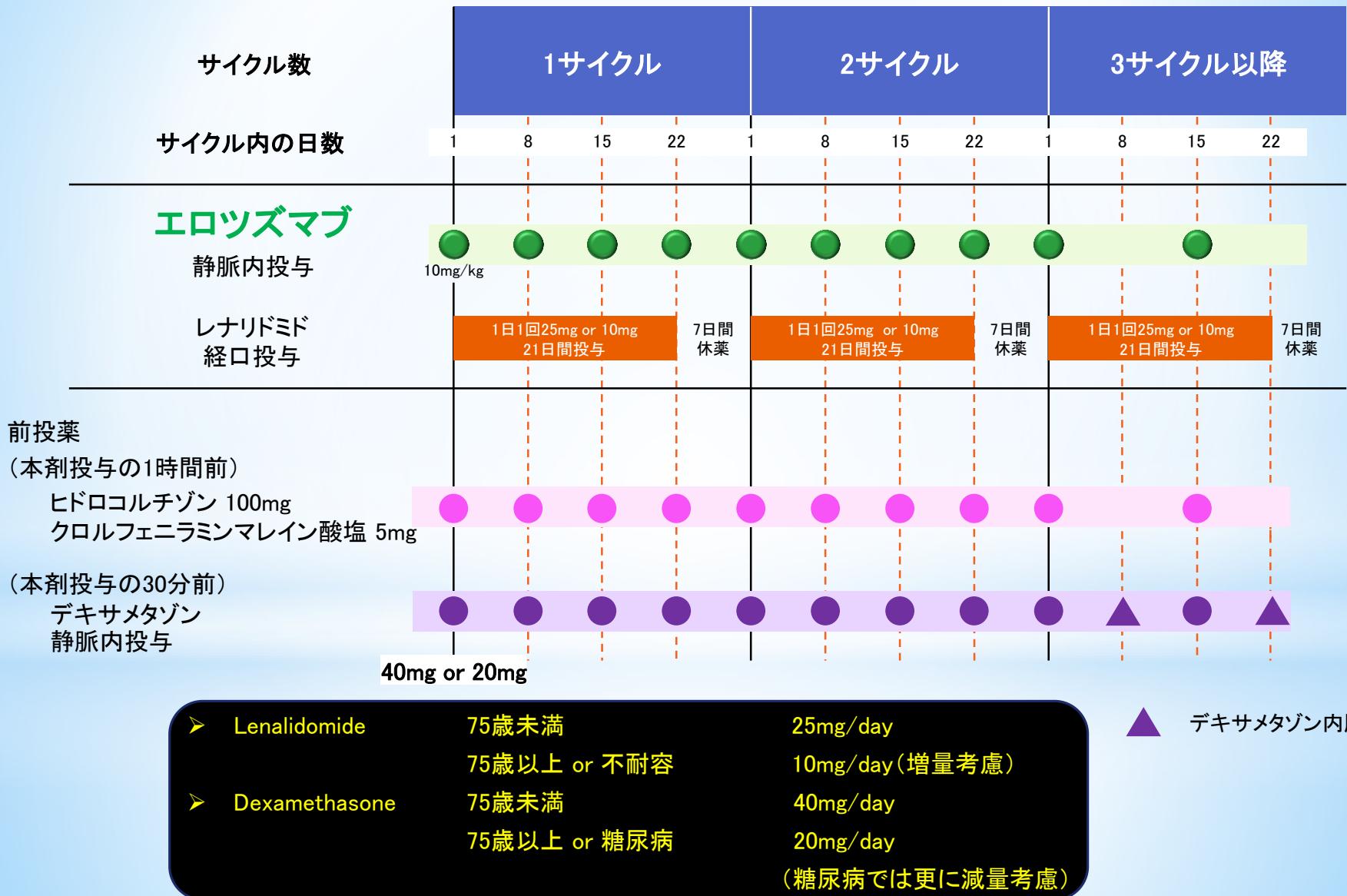
Treatment exposure and response duration



エロツズマブ投与スケジュール



エロツズマブ投与スケジュール(当院version)



カルフィルゾミブ使用症例

	性別	年齢	MM type	前治療数	移植	レナリドミド 投与量	治療期間 (month)	治療効果			
								治療前	1コース終了後	2コース終了後	3コース終了後
1	男性	61歳	Non-secretory	6	有	10mg (血球数低値)	4	LDH 619IU/l	LDH 226IU/l	LDH 305IU/l	LDH 228IU/l
2	男性	63歳	B-J κ	8	有	25mg	7+4	FLC κ 503.0mg/l	FLC κ 93.1mg/l	FLC κ 79.7mg/l	FLC κ 116.0mg/l
3	男性	66歳	IgA κ	6	無	10mg (不耐容)	12	IgA 1086mg/dl	IgA 417mg/dl	IgA 373mg/dl	IgA 362mg/dl
4	男性	69歳	IgG κ	4	無	25mg	11	IgG 1338mg/dl	IgG 525mg/dl	IgG 563mg/dl	IgG 500mg/dl
5	女性	74歳	IgA κ	8	無	25mg	5+3	IgA 3169mg/dl	IgA 1581mg/dl	IgA 700mg/dl	IgA 795mg/dl
6	男性	75歳	B-J κ	5	無	10mg (不耐容)	4	FLC κ 1780mg/l	FLC κ 1000mg/l	FLC κ 1226mg/l	
7	男性	76歳	Non-secretory	5	無	10mg	3	β ₂ MG 4.0mg/l	β ₂ MG 3.6mg/l	β ₂ MG 5.3mg/l	
8	男性	76歳	IgG κ	3	無	10mg (不耐容)	10	IgG 3910mg/dl	IgG 1625mg/dl	IgG 940mg/dl	IgG 708mg/dl
9	男性	79歳	IgA κ	6	無	10mg	14	IgA 1924mg/dl	IgA 911mg/dl	IgA 659mg/dl	IgA 613mg/dl
10	女性	79歳	IgG κ	4	無	10mg	14	IgG 1428mg/dl	IgG 1179mg/dl	IgG 818mg/dl	IgG 782mg/dl
11	男性	81歳	IgG κ	4	無	10mg	14	IgG 1149mg/dl	IgG 878mg/dl	IgG 854mg/dl	IgG 784mg/dl
12	男性	81歳	IgG κ	8	無	10mg	14	IgG 4295mg/dl	IgG 1823mg/dl	IgG 954mg/dl	IgG 812mg/dl
13	女性	84歳	IgG κ	7	無	10mg	6	IgG 4922mg/dl	IgG 2664mg/dl	IgG 1879mg/dl	IgG 1863mg/dl

75歳未満

	性別	年齢	MM type	前治療数	移植	レナリドミド 投与量	治療期間 (month)	治療効果			
								治療前	1コース終了後	2コース終了後	3コース終了後
1	男性	51歳	IgG κ	移植前	無	25mg	4	IgG 2819mg/dl	IgG 1688mg/dl	IgG 1061mg/dl	IgG 697mg/dl
2	女性	60歳	IgG λ	地固め	有	10mg	2	IgG 1085mg/dl	IgG 922mg/dl	IgG 916mg/dl	VGPR → CR
3	男性	61歳	Non-secretory	6	有	10mg (血球数低値)	4	LDH 619IU/l	LDH 226IU/l	LDH 305IU/l	LDH 228IU/l
4	女性	62歳	IgG κ	移植前	無	—	4	IgG 5358mg/dl	IgG 2230mg/dl	IgG 1207mg/dl	IgG 784mg/dl
5	男性	62歳	IgG κ	移植前	無	25mg (不耐容)	4	IgG 2110mg/dl	IgG 1073mg/dl	IgG 783mg/dl	IgG 459mg/dl
6	男性	63歳	B-J κ	8	有	25mg	7+7	FLC κ 503.0mg/l	FLC κ 93.1mg/l	FLC κ 79.7mg/l	FLC κ 116.0mg/l
7	男性	63歳	IgG κ	移植前	無	—	3	IgG 1184mg/dl	IgG 924mg/dl	IgG 745mg/dl	
8	男性	66歳	IgA κ	6	無	10mg (不耐容)	15	IgA 1086mg/dl	IgA 417mg/dl	IgA 373mg/dl	IgA 362mg/dl
9	女性	66歳	IgG κ	移植前	無	25mg (不耐容) ~10mg	7	IgG 2795mg/dl	IgG 818mg/dl	IgG 596mg/dl	IgG 588mg/dl
10	男性	69歳	IgG κ	4	無	25mg	10	IgG 1338mg/dl	IgG 525mg/dl	IgG 563mg/dl	IgG 500mg/dl
11	女性	69歳	IgG λ	5	有	—	3	IgG 2551mg/dl	IgG 1587mg/dl	IgG 1662mg/dl	IgG 1305mg/dl
12	女性	73歳	IgG λ	3	無	10mg	8	IgG 1519mg/dl	IgG 1152mg/dl	IgG 775mg/dl	IgG 507mg/dl
13	女性	74歳	IgA κ	8	無	25mg	5+6	IgA 3169mg/dl	IgA 1581mg/dl	IgA 700mg/dl	IgA 795mg/dl

75歳以上

	性別	年齢	MM type	前治療数	移植	レナリドミド 投与量	治療期間 (month)	治療効果			
								治療前	1コース終了後	2コース終了後	3コース終了後
1	男性	75歳	B-J κ	5	無	10mg (不耐容)	4	FLC κ 1780mg/l	FLC κ 1000mg/l	FLC κ 1226mg/l	
2	女性	75歳	IgG κ	3	無	—	2	IgG 944mg/dl	IgG 696mg/dl	IgG 672mg/dl	
3	男性	76歳	Non- secretory	5	無	10mg	3	β_2 MG 4.0mg/l	β_2 MG 3.6mg/l	β_2 MG 5.3mg/l	
4	男性	77歳	IgG κ	3	無	10mg (不耐容)	12	IgG 3910mg/dl	IgG 1625mg/dl	IgG 940mg/dl	IgG 708mg/dl
5	女性	77歳	IgG κ	2	無	10mg (不耐容)	5	IgG 5841mg/dl	IgG 1898mg/dl	IgG 2246mg/dl	IgG 2129mg/dl
6	男性	77歳	IgA λ	3	無	—	1	IgA 584mg/dl	IgA 139mg/dl		
7	男性	79歳	IgA κ	6	無	10mg	13	IgA 1924mg/dl	IgA 911mg/dl	IgA 659mg/dl	IgA 613mg/dl
8	女性	79歳	IgG κ	4	無	10mg	10	IgG 1428mg/dl	IgG 1179mg/dl	IgG 818mg/dl	IgG 782mg/dl
9	女性	80歳	IgG κ	2	無	—	5	IgG 5399mg/dl	IgG 936mg/dl	IgG 378mg/dl	IgG 249mg/dl
10	女性	80歳	IgG κ	4	無	—	2	IgG 2652mg/dl	IgG 1191mg/dl		
11	男性	80歳	IgG κ	8	無	10mg	16	IgG 4295mg/dl	IgG 1823mg/dl	IgG 954mg/dl	IgG 812mg/dl
12	男性	81歳	IgG κ	4	無	10mg	14	IgG 1149mg/dl	IgG 878mg/dl	IgG 854mg/dl	IgG 784mg/dl
13	女性	82歳	IgA κ	4	無	—	2	IgA 1457mg/dl	IgA 640mg/dl	IgA 343mg/dl	

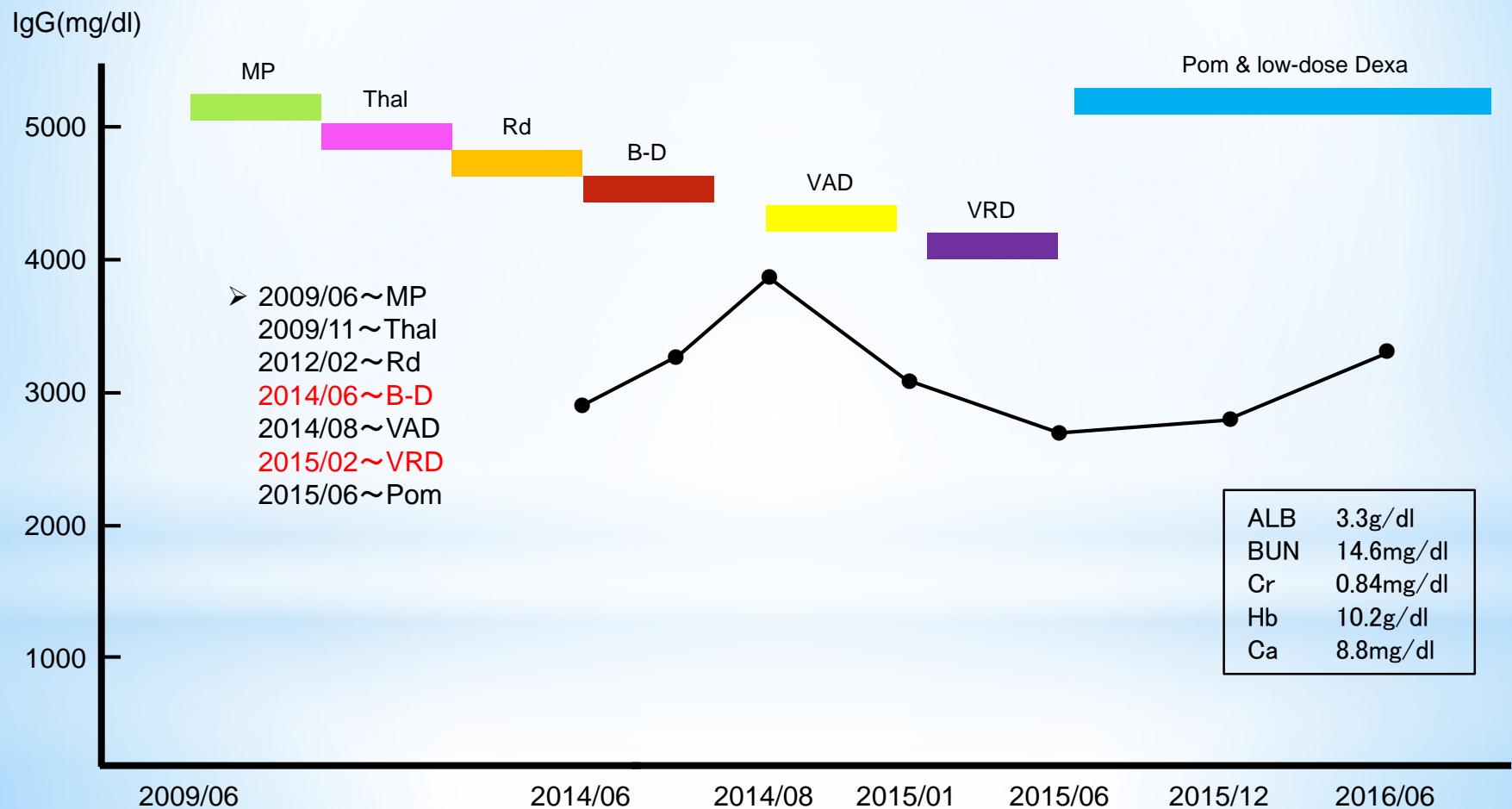
75歳以上

	性別	年齢	MM type	前治療数	移植	レナリドミド 投与量	治療期間 (month)	治療効果			
								治療前	1コース終了後	2コース終了後	3コース終了後
14	女性	83歳	IgG κ	4	無	10mg	2+3	IgG 2568mg/dl	IgG 2756mg/dl	(IgG 2066mg/dl)	
15	女性	84歳	IgG κ	7	無	10mg	6	IgG 4922mg/dl	IgG 2664mg/dl	IgG 1879mg/dl	IgG 1863mg/dl
16	女性	86歳	IgG κ	4	無	5mg	10	IgG 2059mg/dl	IgG 1237mg/dl	IgG 780mg/dl	IgG 637mg/dl
17	男性	86歳	IgA λ	2	無	—	1	IgA 695mg/dl	IgA 281mg/dl		
18	女性	86歳	IgG λ	2	無	—	5	IgG 1957mg/dl	IgG 1036mg/dl	IgG 474mg/dl	IgG 407mg/dl
19	女性	89歳	IgA κ	2	無	—	2	IgA 1457mg/dl	IgA 640mg/dl	IgA 343mg/dl	

◆
◆

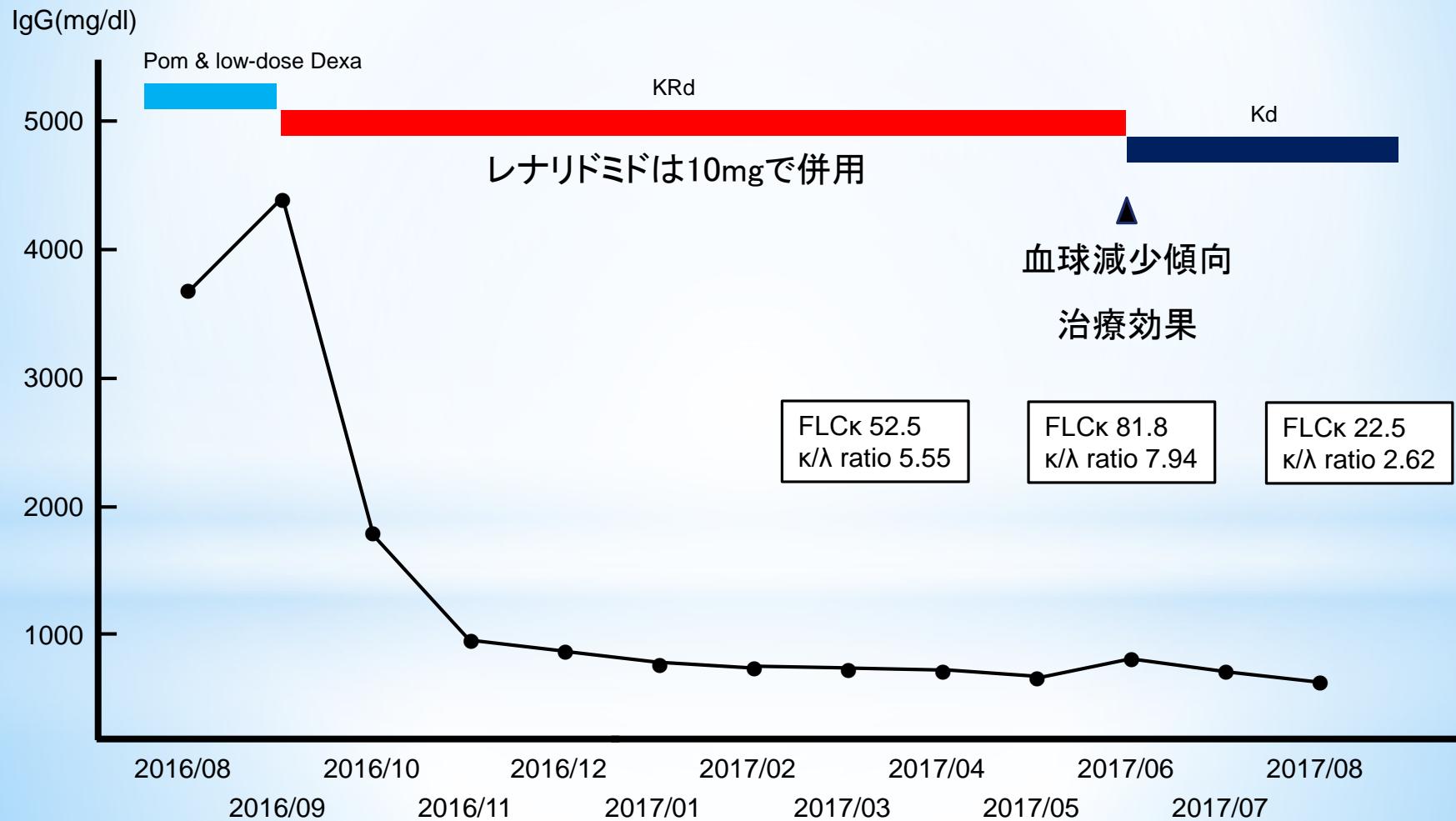
症例提示

81歳 男性 MM IgG-κ / Stage II A



症例提示

81歳 男性 MM IgG-κ / Stage II A



Take-home message

- 知識と経験は嘘をつかない
- 自分しかできることを見つける
- 全ては患者さんのために

“世界に羽ばたく医者を目指して！”