

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)」養成プラン』採択事業  
新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

# 令和3年度 九州がんプロ全体研修会 実施報告書

2021. **10/14** 木



# 令和 3 年度 九州がんプロ全体研修会 実施報告書 目次

タイトル	ページ
1. ご挨拶	1
2. 開催概要	2
3. 参加者一覧	3
4. 講演等の内容	5
講演 1 「キャリアパス ー細胞検査士を目指す臨床検査技師の視点からー」	5
講演 2 「PD-1 免疫チェックポイント阻害薬併用療法」	7
講演 3 「Fusobacterium nucleatum による NOD/NF-kB を介した食道扁平上皮癌親展機序の解明」	9
講演 4 「大分県における前立腺がん地域連携クリティカルパスの取り組み」	11
肺癌をテーマにした症例検討	13
特別講演 「ライフステージに応じた造血器腫瘍の治療」	17
5. アンケート集計結果	19
6. 参加者からの所感	23

## 1. ご挨拶

九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野 教授 馬場 英司  
(九州大学コーディネーター、北部エリア部会長、幹事コーディネーター)

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材(がんプロフェッショナル)養成プラン』の事業として、九州拠点では平成 29 年度より「新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン」を実施しており、九州・沖縄の10大学が連携して、がん医療・教育現場の新たなニーズに応えるがん専門医療人材の育成に取り組んでいます。この主な課題としては、小児がんや希少がんに対する医療の確立、ライフステージに合ったがん医療の提供、そして既に日常診療に浸透してきたがんゲノム医療が挙げられます。私たちは医療現場において、これらの課題に関わる具体的な数多くの問題を適切に解決し、より質の高いがん医療を提供する力を習得する必要があると考えられます。

その一環として各大学のがんプロ履修生と教員が一同に会し、がん医療・教育の新ニーズに関するテーマについて情報共有と議論を行うための「九州がんプロ全体研修会」を毎年開催してまいりました。本年度も新型コロナウイルス感染の状況を鑑み、昨年度に引き続いてオンライン開催となりました。しかし、がんプロ履修生や教員、多職種の専門家など多くの方々にご参加頂ける機会となり、講演やグループワークを通じて大学、職種、専門領域の異なるメンバーとの相互の交流を深め、より視野の広いがん医療専門家の育成に貢献できるものと期待しています。

今回、福岡大学の高松泰先生に「ライフステージに応じた造血器腫瘍の治療」に関するご講演をお願いしました。小児、AYA 世代、そして高齢者など、ライフステージに応じたきめ細やかながん診療を行うには、それぞれの世代に対して異なる職種のチームによる医療が必要です。これらのニーズに対応できる人材は不足しており、その養成は本プランの重要な課題といえます。また、地域におけるがん医療やがん専門医療人材のキャリアパスにも焦点をあてた演題を通じて、九州がんプロの目指す姿を再確認できると思います。

本研修会におきましてご講演を頂きました先生方、研修会の運営にご尽力下さいましたがんプロ事業担当の教員、事務担当の皆様にご心よりお礼を申し上げます。



## 2. 開催概要

【目的】がん治療に関して専門的な研修を行う。九州がんプロ各施設間の情報交換を行う。

【日時】令和 3(2021)年 10 月 14 日(木)13:00~16:30

【形式】Zoom meeting

技術協力:九州大学病院国際医療部アジア遠隔医療開発センター(TEMDEC)

【対象者】九州がんプロ参画大学の、がんプロコース大学院生・インテンシブコース履修生、  
がんプロコース担当者

【スケジュール】

司会進行:大田 恵一 助教(九州大学)

時間	内容
13:00~13:10(10分)	1. 開会式 ・開会の辞 九州大学 馬場 英司 教授
13:10~13:30(20分)	2. 講演「キャリアパスー細胞検査士を目指す臨床検査技師の視点からー」 座長:久留米大学 原 頼子 教授 演者:九州大学大学院医学系学府保健学専攻 中島 海 先生
13:30~13:50(20分)	3. 講演「PD-1 免疫チェックポイント阻害薬併用療法」 座長:琉球大学 福島 卓也 教授 演者:長崎大学大学院呼吸器内科学 臨床大学院生 梅山 泰裕 先生
13:50~14:10(20分)	4. 講演「Fusobacterium nucleatum による NOD/NF-kB を介した食道扁平上皮 癌進展機序の解明」 座長:佐賀大学 安藤 寿彦 准教授 演者:国立病院機構 熊本医療センター・外科 野元 大地 先生
14:10~14:30(20分)	5. 講演「大分県における前立腺がん地域連携クリティカルパスの取り組み」 座長:大分大学 杉尾 賢二 教授 演者:大分大学医学部腎泌尿器外科学講座 秦 聡孝 准教授・診療科長
14:30~14:45(15分)	休憩
14:45~15:45(60分)	6. 「肺癌をテーマにした症例検討」 座長:熊本大学 馬場 祥史 特任准教授 症例説明:九州大学 大田 恵一 助教 (症例説明 10 分、グループワーク 25 分、発表 5 分、まとめ・解説 20 分)
15:45~16:25(40分)	7. 特別講演「ライフステージに応じた造血器腫瘍の治療」 座長:久留米大学 赤木 由人 教授 演者:福岡大学 高松 泰 教授
16:05~16:15(10分)	7. 閉会式 ・閉会の辞 長崎大学 芦澤 和人 教授

### 3. 参加者一覧

No	大学名	氏名	※	職種	専門分野	身分
1	九州大学	馬場 英司	/	医師	血液・腫瘍内科	教授
2		有村 秀孝	/		基礎放射線科学領域	教授
3		渡邊 壽美子	/	臨床検査技師	細胞診断	教授
4		大田 恵一	/	医師	呼吸器内科	助教
5		有水 耕平	A	医師	腫瘍内科	大学院生
6		上原 康輝	/	医師	腫瘍内科	大学院生
7		上野 翔平	/	医師	腫瘍内科	大学院生
8		是石 咲耶	/	医師	腫瘍内科	大学院生
9		田口 綾祐	/	医師	腫瘍内科	大学院生
10		田ノ上 絢郎	/	医師	腫瘍内科	大学院生
11		吉弘 知恭	/	医師	腫瘍内科	大学院生
12		指宿 立	/	医師	呼吸器内科	大学院生
13		岡村 晃資	/	医師	呼吸器内科	大学院生
14		中西 喬之	/	医師	呼吸器内科	大学院生
15		中島 海	/		検査技術科学分野	大学院生
16		熊本 航大	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
17		佐藤 英昭	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
18		坂本 直哉	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
19		前田 英哉	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
20		兒玉 拓巳	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
21		江頭 舞	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
22		内野 恭美	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
23		追立 和久	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
24		松下 友基	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
25		末次 善紀	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
26		山中 宥樺	/	診療放射線技師	放射線	大学院生
27		長友 勇樹	/		放射線	大学院生
28		平川 勇也	/		医用量子線科学	大学院生
29		Huy Truong Gia	/		医用量子線科学	大学院生
30		森山 和俊	/			大学院生
31		二宮 健太	/			大学院生
32		品川 晴哉	/			大学院生

33		金 焜				大学院生
34		遠藤 誠		医師	整形外科	講師
35	福岡大学	高松 泰		医師	腫瘍・血液	教授
36		永森 しおり		教育技術職員		
37	久留米大学	赤木 由人		医師	腫瘍外科	教授
38		原 頼子			看護学科	教授
39		緒方 傑		医師	大腸外科	大学院生
40	大分大学	杉尾 賢二		医師	呼吸器内科	教授
41		秦 聡孝		医師	腎泌尿器外科	准教授
42		内匠 陽平	A	医師	呼吸器外科	大学院生
43		松成 修		医師	消化器内科	助教
44	長崎大学	芦澤 和人		医師	放射線診断	教授
45		福田 実	A	医師	呼吸器内科	准教授
46		本田 琢也		医師	消化器内科	助教
47		梅山 泰裕			呼吸器内科学	大学院生
48		道山 智子		事務職員		
49	佐賀大学	安藤 寿彦		医師	血液内科	准教授
50		佐野 晴彦		医師	血液腫瘍内科	助教
51		中村 秀明	A	医師	歯科	助教
52		川副 和紀		医師	血液内科	大学院生
53		原田 陽平		医師	血液内科	大学院生
54		井口 香里		看護師	腫瘍内科	
55		中村 秀明		医師	検査	助教
56		許斐 博		事務職員		
57	熊本大学	馬場 祥史		医師	許斐 博	准教授
58		中野 魁太			小児科学	大学院生
59		松成 裕子		看護師	放射線看護学	教授
60	琉球大学	福島 卓也		医師	血液内科	教授
61	熊本医療センター	野元 大地		医師	消化器外科	
62	九州がんプロ事務局	山本 益三		技術補佐員		
63		洞ノ上 真貴		事務職員		

その他 3 名

(※A:症例検討グループワーク参加者)

■参加者合計:66名

## 4. 講演等の内容

### 講演 1 「キャリアパス – 細胞検査士を目指す臨床検査技師の視点から –」

九州大学大学院医学系学府保健学専攻 検査技術科学分野 2 年 中島 海

#### 【はじめに】

私は現在がんプロに所属し、九州大学病院病理部で細胞検査士資格取得に向けた研修を行うと同時に、病理細胞研究室で二核細胞に関する研究に従事しています。研究では、細胞培養・免疫染色などを実施し、細胞とくに二核細胞の性質に関する知識の取得を目的としています。

#### 【医療における細胞診の役割】

腫瘍の診断における病理診断は非常に重要な役割を担っており、病理診断なしでは腫瘍の治療に進むことができないといわれています。その病理診断において細胞診は従来補助的診断として用いられてきました。細胞診では主に細胞の形態に関する顕微鏡的所見により、病変の有無の判定や、異常がある場合には病名の推定を行います。細胞診業務は、検体採取、標本作製、スクリーニング、判定という流れで行われ、細胞検査士は標本の作製とスクリーニングを担っています。

#### 【細胞検査士について】

細胞検査士は細胞病理検査(細胞診)を専門業務とする病理検査室の臨床検査技師をいい、がんの早期発見や早期診断を目的として細胞の検鏡のみならず、採取の介助から標本作製、管理などの多岐にわたる業務を担当します。また、細胞検査士は日本臨床細胞学会(JSC)と日本病理学会の認定資格であり、細胞検査士試験は臨床検査技師資格取得後、1年間の病理などの業務につくことで受験が可能で、最終合格

率は約30%となっています。現在6000名が登録されており、その人数はこの20年間ほとんど変化が無いのに対して、細胞診検体量はその間、約2倍に増加しています。

#### 【細胞診の現状】

悪性細胞の判定では、約90%の精度を有していますが、再現性や客観性に欠けるという指摘もあります。また、二核・多核細胞などの意義はいまだに解明されておらず、有意義な細胞所見の生物学的意義を研究することは客観的判断などにつながる可能性があります。よって病理細胞研究室において、二核細胞の生物学的意義を研究することにしました。

#### 【二核細胞に関する研究】

二核細胞は通常出現率が低いものですが、様々な悪性腫瘍において出現数が増加すると報告されています。また、心臓や肝臓、膀胱などの正常組織においても観察されることがわかっています。しかし、その生物学的意義は明らかになっていません。そこで、二核細胞の出現機序や生物学的意義の解明のために出現を誘発する条件の検索を行いました。

実験の結果、二核細胞は細胞質分裂の異常により形成されること、さらに二核細胞はアポトーシスを起こすものと分裂を再開するものに分かれることが明らかになりました。また、FBS欠乏によりその出現率が増加し、その後FBSを加えると二核細胞の再分裂が誘発されること、グルコース取り込みに関与するGLUT1の

ノックダウンによって二核細胞の出現率が増加することなどがわかりました。

以上のことから、「様々な悪性腫瘍で二核細胞が増加する」ということは、増殖における厳しい環境を生き延びるための腫瘍細胞の戦略の1つである可能性が示唆されました。

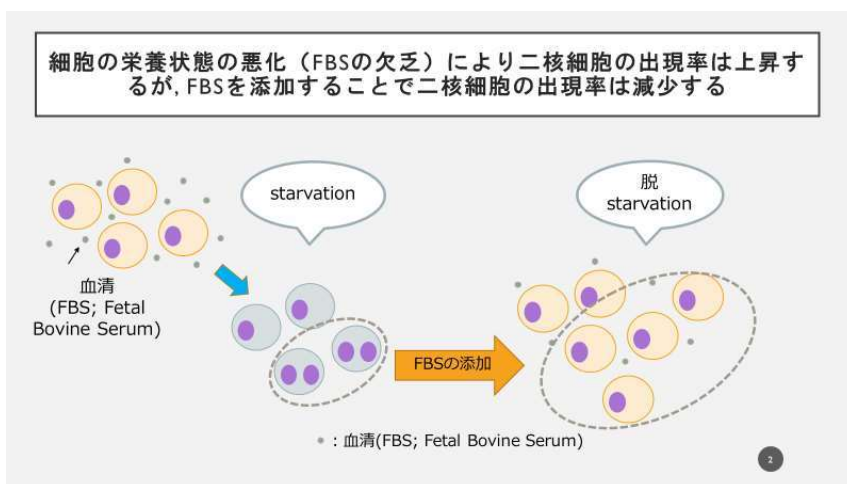
### 【臨床検査技師としての今後】

今後はさらに病理・細胞診の知識を学び、分子生物学的知識を深め、エビデンスをもとに細胞を理解できるように努力していきたいと考えています。さらに、九大病院での実習などから検査技師間のみではなく、他職種とのコミュニケーションを十分にとること、病理・細胞診の知

識のみでなく、医療全般の知識を持っていることの重要性を学びました。がんプロに所属し学んだことを、今後印象検査技師としてチーム医療に貢献し患者様のための正確な検査を行うことで医療に還元して行きたいと考えています。

### 【さいごに】

がんプロの支援の下、これまで抱いていた形態学と考えていた細胞診の仕事を、より深く追求することが出来るようになりました。これから社会にでてもよりよい診断のために、努力を惜しまない医療人となっていきたいと思えます。ご支援、誠にありがとうございました。





## 講演 2 「PD-1 免疫チェックポイント阻害薬併用療法」

長崎大学大学院呼吸器内科学 臨床大学院生 梅山 泰裕

日本では 2014 年 7 月に切除不能な悪性黒色腫に対する PD-1 免疫チェックポイント阻害薬であるオプジーボの使用が許可された。しかし、PD-1 免疫チェックポイント阻害薬の奏効率は必ずしも満足できるものではなく、劇的な効果とはいうものの、その奏効率は 20~30% であり、半分以上の症例では奏功しないということが現実であり、その結果は決して満足できるものではない。そこで単剤では無く、免疫チェックポイント阻害薬併用療法へと時代は舵を切っている。

実際に日本では免疫チェックポイント阻害薬併用療法が主流となってきており、化学療法を含むさまざまな併用療法が行われて、併用による相乗効果と弊害について一定の知見が得られている。殺細胞性の抗がん剤を併用する化学療法はしばしば免疫細胞機能の低下をもたらす、抗腫瘍効果が相殺されてしまいかねないという懸念もあり、従来とは異なる視点からのアプローチが必要と考えた。

そこで免疫エフェクター細胞の賦活化と細胞数を増やすことにより免疫チェックポイント阻害薬の効果をより高めることが出来るのでは考えた。

リンパ球の増殖に IL-18 が関与している可能性が示唆されており、結腸がんのマウスの細胞株である CT26 を Balb/c マウスに腹腔内投与後に、抗 PD-L1 抗体と IL-18 を day3、7、11、15 と腹腔内投与した。結果はコントロール群、抗 PD-L1 抗体群と比較し良好な治療効果を認め、この結果より IL-18 は抗 PD-L1 抗体と相乗効果を示すと考えられた。NK 細胞を

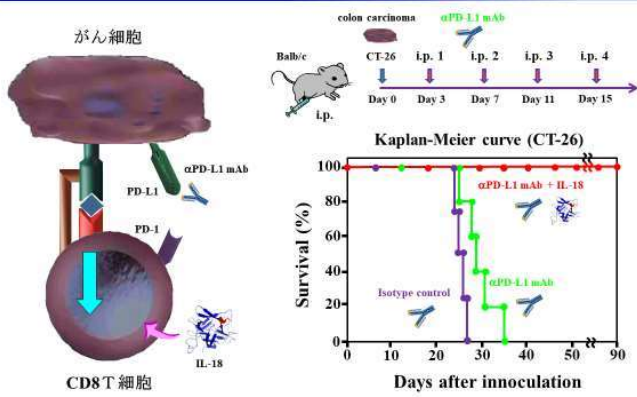
除去できる抗アシアロ GM1 抗体を投与したマウスで同様の実験を行い、抗アシアロ GM1 抗体を投与したマウスではコントロール群とほぼ同様の結果となっており、抗がん作用は認めず、この結果より抗 PD-L1 抗体/IL-18 の抗がん作用には NK 細胞が重要な役割を持つと考えられた。

健康な成人ボランティアに由来する CD3-PBMC を IL-2 または IL-18 と培養し、CD56 陽性細胞上の細胞表面マーカーの発現をフローサイトメトリーによって検出すると IL-2/IL-18 で誘導された CD3-CD56 陽性細胞は CD80、CD86、HLA-DR、HLA-DQ の発現が陽性であることが判明した。この結果より、IL-2/IL-18 誘導 CD3-CD56 陽性細胞は抗原提示細胞関連の細胞表面マーカーを発現する NK 細胞であり、抗原提示細胞様に変化していることと考えられた。

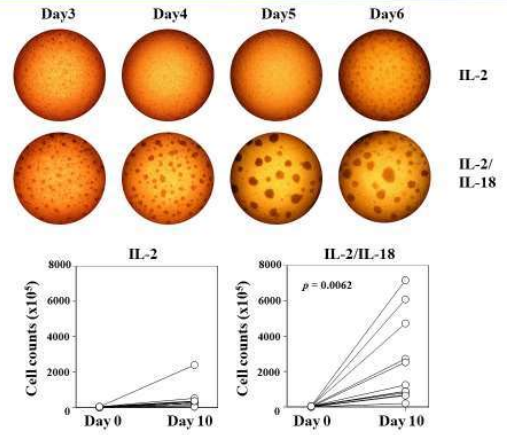
抗原提示細胞のような表現型を持つ IL-2/IL-18 誘導 NK 細胞は NKG2D、DNAM-1、CD16 などの従来の NK 関連受容体やリガンドを介して腫瘍細胞を傷害するだけでなく、腫瘍特異的キラーT 細胞の増殖を促進する。この場合、抗原提示様 NK 細胞は自然免疫と適応免疫の架け橋として機能し、IL-2/IL-18 誘導 NK 細胞が免疫チェックポイント療法における抗腫瘍効果を増強する可能性がある。

今後は、この結果を踏まえ、免疫チェックポイント阻害薬と IL-2/IL-18 との併用療法でのより詳細な機序など明らかにしていきたいと考え、現在も実験を継続中である。

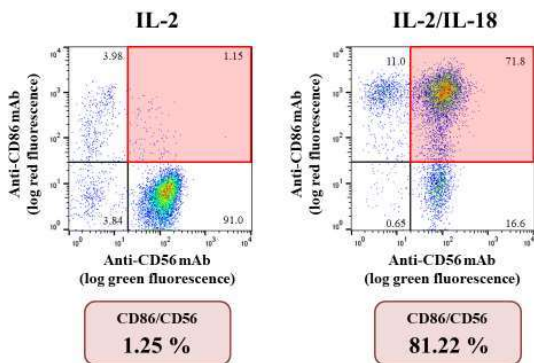
## 抗PD-1/PD-L1抗体と相乗効果を示す がん免疫療法：IL-18



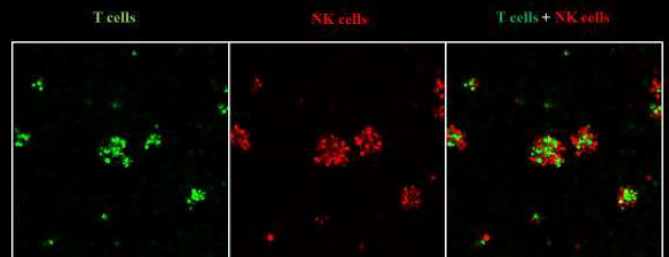
## IL-18はNK細胞のIL-2による増殖を亢進する



## IL-18はCD86陽性のNK細胞を増加させる



## NK細胞とT細胞との相互作用解析



### 講演3 「Fusobacterium nucleatum による NOD/NF- $\kappa$ B を介した 食道扁平上皮癌進展機序の解明」

国立病院機構熊本医療センター 外科 野元 大地

#### 【背景】

*Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) はヒトの口腔・腸管内に存在するグラム陰性菌で、歯周病の原因菌として知られてきた。我々は、300 例を超える食道癌切除症例の解析を行い、*F. nucleatum* 陽性症例では陰性症例と比較して予後不良であることを過去に報告したが、その機序はまだ明らかでない。

#### 【方法】

食道癌細胞株を *F. nucleatum* と共培養し、DNA microarray で得られた発現変動遺伝子を KEGG pathway 解析し、上位にランクした NF- $\kappa$ B signaling pathway と NOD-like signaling pathway に着目した。*In vitro* で *F. nucleatum* と共培養した食道癌細胞株を電子顕微鏡で観察し *F. nucleatum* の局在を評価した。さらに食道癌細胞株と *F. nucleatum* を共培養し、増殖・浸潤・遊走能を評価した。NOD-like signal に関わる NOD1, NF- $\kappa$ B について共培養に伴う蛋白・mRNA 発現変化を細胞蛍光染色, Western Blot, PCR で評価した。さらに NOD1, NF- $\kappa$ B をノックダウンした食道癌細胞株と *F. nucleatum* を共培養し、増殖能の変化を評価した。Xenograft

mouse model を用いて、*in vitro* で得られた結果の再現性を検証した。

#### 【結果】

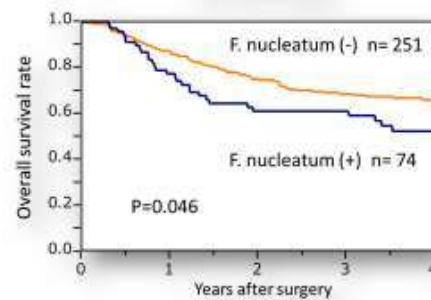
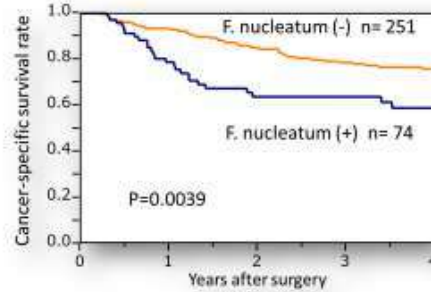
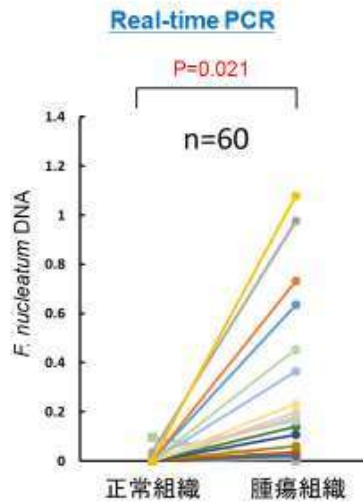
電子顕微鏡で *F. nucleatum* は癌細胞の細胞質に存在していた。この結果と KEGG 解析の結果を併せて、細胞質に発現する細菌の受容体である NOD1 をターゲットとした。

食道癌細胞株を *F. nucleatum* と共培養する癌細胞の増殖能は亢進し、かつ NOD1, リン酸化 NF- $\kappa$ B の発現が上昇した。さらに *F. nucleatum* と共培養した食道癌細胞株で増殖能が亢進した。しかし NOD1 もしくは NF- $\kappa$ B をノックダウンした食道癌細胞株と *F. nucleatum* を共培養しても、癌細胞株の増殖能亢進は認められなかった。Xenograft mouse model においても、*F. nucleatum* を投与した腫瘍において NF- $\kappa$ B 活性化と増殖能亢進を確認した。

#### 【まとめ】

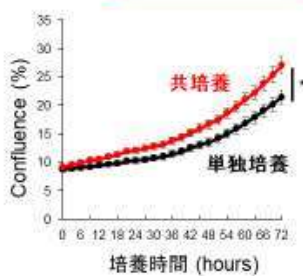
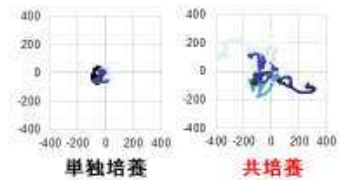
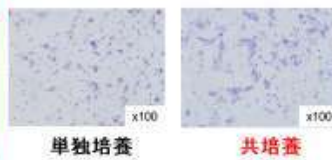
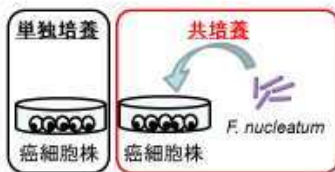
*F. nucleatum* は食道癌細胞株において NOD1/NF- $\kappa$ B 経路を活性化し、食道癌細胞株の増殖能を亢進させる。

## 食道扁平上皮癌組織中の*F. nucleatum*が多い症例は予後不良

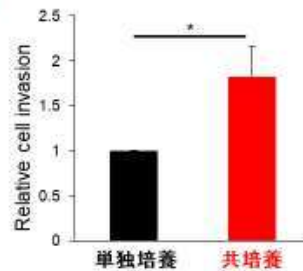


Yamamura K et al. *Clin Cancer Res.* 2016

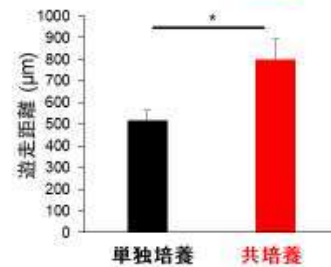
## *F. nucleatum* 共培養により、食道癌細胞株の増殖、浸潤、遊走能が亢進する



Growth assay



Invasion assay



Migration assay

\*;  $P < 0.05$

### 【はじめに】

2006 年のがん対策基本法において、全国どこにいても適切な医療を受けられる「がん医療の均てん化」が謳われ、その前線基地としてのがん診療連携拠点病院が整備されました。がん診療連携拠点病院には、診療機能としての地域連携クリティカルパスの活用が求められ、2007 年のがん対策推進基本計画において、5 年以内(2012 年)に 5 大がんのパスを整備することが定められました。

### 【地域連携クリティカルパスとは】

地域連携クリティカルパスは、専門医(がん診療連携拠点病院)と地域のかかりつけ医が連携パス(ノート)を用いてともに 1 人の患者さんを診ていく、いわゆる「二人主治医制」を実現し、地域密着型の共同診療体制を構築することを目的としています。がん診療においては、特に専門医とかかりつけ医の両方を定期的に受診する循環型の連携パスが基本となります。患者さんには通院時間・診療待ち時間の短縮や一元的な健康管理をかかりつけ医で実施してもらえなどのメリットがあり、専門医は逼迫する外来患者数の抑制が期待されます。また、かかりつけ医にとっては役割の向上や拠点病院との連携強化へもつながります。加えて、連携拠点病院は開始時に「がん治療連携計画策定料」(750 点)を、かかりつけ医側は月 1 回を上限として「がん治療連携指導料」(300 点)をそれぞれ算定できる点も重要な推進因子です。

### 【大分県における前立腺がん地域連携クリティカルパス】

大分県では、まず 5 大がんである胃・大腸・肺・乳・肝臓がんのパス運用が、2011 年より県内統一の連携ノートを作成して開始されました。その後、本邦における前立腺癌罹患数の増加もあり、2016 年より前立腺がんのパス運用を開始しました。現在、大分県における前立腺がんのパスは全摘手術後の経過観察を目的とする「手術後 PSA パス」として実施しており、かかりつけ医は定期的な PSA 採血を行って、基準値(0.2ng/mL)を超えた場合に連携拠点病院の受診を勧めるようになっていました。PSA 基準値内でも間隔をあけて連携拠点病院を受診する循環型の連携パスとなっており、不安なく経過観察していくことが可能です。

当院(大分大学医学部附属病院)の前立腺がんパス導入件数はここ数年増加傾向で、適用率も上昇しています。かかりつけ医は、地域の泌尿器科医が 58%、内科などの他科の医院・クリニックが 36%となっています。

### 【おわりに】

大分県内の連携拠点病院・連携協力病院は複数ありますが、現在のパス運用状況は病院によりさまざまです。パス運用を拡大してスムーズに運用するためには、各連携拠点病院で患者さんへのケアや医療機関間の調整、データ管理、さらには啓蒙活動などを行うコーディネーターの役割が重要だと考えています。今後の大分県の前立腺癌パスについても、コーディネーターの協力のもと、現在の手術後パスの適用向上に努め、さらには放射線治療後パスや内分泌療法後パスなどにも拡大していきたいと思っています。

## 地域連携クリティカルパスがもつ役割

### ▶二人主治医制の構築

#### ー かかりつけ医の先生

患者さんの家庭状況も含めた、全人的な医療の提供

#### ー 専門医の先生

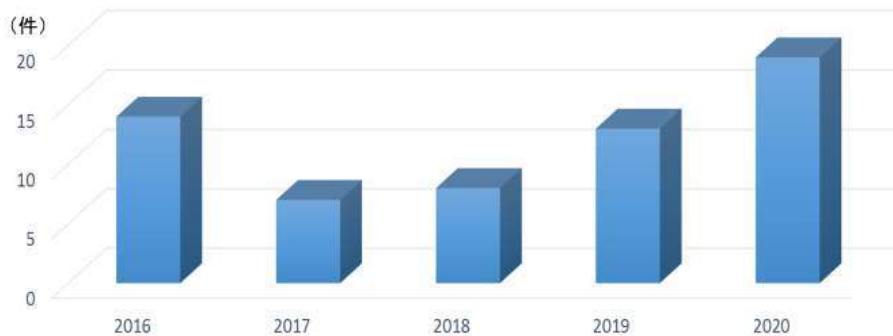
専門的な医療の提供



二人の主治医が連携パス（ノート）を用いて共に患者を診ていく関係を構築  
（地域密着型の共同診療体制の構築）

## 当院の前立腺がん地域連携クリティカルパスの状況

パス新規導入件数



## 1. 症例

【年齢・性別】68歳男性

【主訴】右半側視野欠損

【現病歴】以前から肺気腫を指摘されていたが禁煙しなかった。健診胸部X線異常ありX年10月に近医受診し胸部CTにて右上葉に辺縁不整な腫瘍および縦隔リンパ節腫大を認めた。11月に肺癌腫瘍マーカー上昇を指摘され、12月2日に気管支鏡検査を受け扁平上皮癌の診断となった。12月8日には視野異常を主訴に近医受診し右同名半盲を認め、頭部MRIにて左後頭葉に腫瘍を認めた。肺癌原発の脳転移が疑われ同院脳神経外科へ相談したが原発巣のコントロールがついていないため手術適応ないと判断となり、急ぎ放射線照射が必要と判断されたため12月25日九州大学病院呼吸器科へ紹介受診となった。

【既往歴】特記事項なし

【生活歴】喫煙歴:14-68歳×20本/日、飲酒歴:機会飲酒、アレルギー:なし、職業:理容(休職中)、キーパーソン:内縁の妻

【家族歴】悪性腫瘍の家族歴なし

【入院時現症】PS0、SpO2 97%(RA)、右半側視野欠損

【胸部CT】両肺に気腫性変化、右肺上葉に不整形の腫瘍、右肺門・縦隔・両側鎖骨上窩リンパ節腫大、右副腎腫大を認めた。

【FDG-PET】上記CTのそれぞれの病変に異常集積あり。

【頭部MRI】多発脳転移あり、特に左後頭葉には巨大な腫瘍あり。

【入院後経過】当院で追加した画像検査の結果、右上葉肺癌(Sq, cT3N2M1c, BRA, ADR, LYM, stageIVB)と診断した。1月6日-20日に全脳照射(30Gy/10Fr)を行い、視野障害の改善を認めた。

前医の気管支鏡検査にて扁平上皮癌の診断がついていたが遺伝子検査はなされておらず、当科で検査提出したが有意な遺伝子異常を認めなかった。一方で、PD-L1 TPS<1%であった。2月16日より、1次治療として、CBDCA(AUC=6)+PTX(200mg/m<sup>2</sup>)+Nivo(360mg/body)+Ipi(1mg/kg)療法を開始。Day2よりGrade3食欲不振とGrade1倦怠感が出現した。Day5には掻痒を伴うGrade1皮疹も出現した。Day11にはGrade4好中球減少あり。倦怠感はday18頃に改善あったが食欲不振は残存したため上部下部消化管内視鏡検査施行したが特記なかった。2コース目も治療を継続し、胸部CTにて、原発巣・リンパ節転移巣・副腎転移巣のいずれも縮小を認め、4コース目施行後にはさらなる縮小を認めた。頭部MRIにて、多発脳転移に関しては全脳照射で縮小し、4コース後も縮小を維持していた。しかしながら、9月13日頃より嘔吐、食欲不振、脱力感、筋肉痛、腰痛が出現し増悪し歩行困難となり、9月20日に当院へ救急搬送となった。その後意識レベルも低下し一時的に痙攣が出現した。胸部CTにて、肺腫瘍・リンパ節・副腎転移は縮小を維持していることを確認した。頭部MRIにて、脳腫瘍は経時的に縮小し壊死および一部出血の所見あり、脳浮腫は拡大傾向であった。

## 2. 問題点と検討事項

検討事項① 治療計画の立案

右上葉肺癌(Sq, cT3N2M1c, BRA, ADR, LYM, stageIVB) PD-L1 TPS<1%で全脳照射(30Gy/10Fr)後の症例に対する治療方法について、冒頭の症例説明時にはレジメン名を伏せて紹介し、議論を行った。

検討事項② 化学療法中の食欲不振、体重減少、倦怠感への対応

本症例において、薬物療法開始後に著明な食欲不振、体重減少、倦怠感を来した。特に食欲不振と体重減少が顕著で、体重は治療前の58.1kgから2コース目開始前には44.6kgまで減少していた。対応および有効性の期待できる支持療法について挙げていただくよう議論を行った。

検討事項③ 意識障害などへのアプローチ、鑑別診断、治療

脳腫瘍はまずまずコントロールがついていた。原因不明の意識障害に対して、鑑別診断、必要な検査、治療などについて挙げていただくよう議論を行った。

### 3. 会場からの回答

#### ①治療計画の立案

StageIVであることからまずは薬物療法を選択された。その中でも、プラチナ併用化学療法+免疫チェックポイント阻害剤療法や、免疫チェックポイント阻害剤2剤併用療法などが挙げられていた。本症例では、CBDCA(AUC=6)+PTX(200mg/m<sup>2</sup>)+Nivo(360mg/body)+Ipi(1mg/kg)

療法を選択しており、肺扁平上皮癌に対する治療戦略(図1)をまず説明した。さらにCheckmate 9LA試験の概要およびPD-L1陰性例のサブグループ解析での良好な成績について紹介した。本症例では高齢者ではないこと、PSが良好であったことからCheckmate 9LAレジメンを選択し、実際に著明な腫瘍縮小を得た。

②化学療法中の食欲不振、体重減少、倦怠感への対応

化学療法の中止や減量・再開などが議論の中心となっていた。本症例では、我が国でアナモレリンが承認されたばかりのタイミングであり、良い

適応であったためにアナモレリン100mg/day内服療法を開始した。42kgまで減少していた体重は治療開始後の食欲増進に伴い2週間で45.2kgに増え、2ヶ月後には51.6kgまで回復した。PSも3まで悪化し化学療法を中断していたが体重増加に伴いPSも回復しPS1となったため化学療法も再開出来た。アナモレリンの使用がなければCheckmate 9LAレジメンは中止しレジメン変更を余儀なくされていた可能性が非常に高いことを強調し経過のスライドを用いて説明した(図2)。さらに、アナモレリン(グレリン様作動薬)の作用機序や適応となる癌腫(非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌)などについて説明を行った。

③意識障害などへのアプローチ、鑑別診断、治療

前2つの検討事項に対する議論が白熱したため十分な時間を確保することが叶わなかったものの、転移性脳腫瘍の増悪に対する放射線療法などの案が出ていた。本症例では、実際に下記の検査、鑑別、治療を検討した。

- ・検査:髄液検査、頭部MRI、脳波、各種採血等
- ・鑑別:irAEとしての脳炎・髄膜炎、放射線脳壊死および脳浮腫等

- ・治療:ステロイド、マンニトール、抗痙攣薬、手術、ペバシズマブ投与等

具体的には下記のようにアプローチを行ったことを説明した。

WBC, CRP上昇、発熱あったため、Focus不明だが髄膜炎含めた感染症の可能性を考えた。追加した検査・治療としては、血液培養検査で特記なし、髄液培養検査で特記なし、抗生剤治療で明らかな改善を認めなかった。

原因不明の発熱(不明熱)としてirAE含めた膠原病関連事象の可能性を考えた。追加した検査・治療としては、膠原病内科コンサルトし各種特異抗体検査を行ったが特記なかった。



食欲不振、倦怠感に対してはChemo+ICIによるAE再燃の可能性を考えた。追加した検査・治療としては、上部消化管内視鏡検査施行し特記なく、アナモレリン再投与を行なったが改善なかった。

筋力低下、倦怠感については、irAEとしての筋炎の可能性を考えた。追加した検査・治療としては、抗MuSK抗体、抗ACR結合抗体を測定したがいずれも陰性であった。

倦怠感、意欲低下、意識障害に対してirAEとして甲状腺機能障害、副腎機能障害の可能性を考えた。追加した検査・治療としてはTSH, fT3, fT4を検査したが正常値で、ACTH, コルチゾールも測定したが正常値であった。

倦怠感、意欲低下、意識障害について精神疾患の可能性を考えた。追加した検査・治療としては、リエゾン依頼し精査いただいたが精神的因子は否定的とのことであった。

意識障害、筋力低下、痙攣、嘔吐、発熱、MRIで脳浮腫増悪あることから、irAEとしての脳炎・

髄膜炎の可能性を考えた。追加した検査・治療としては、まず化学療法中止し神経内科コンサルトを行った。髄液検査では特記なく、脳波検査では左後頭葉からてんかん波あり抗てんかん薬を開始した。さらに、ステロイドパルス療法開始し、マンニトール療法も開始した。脳神経外科からは切除術の適応はないことおよびバシズマブ療法の打診があった(図3)。

以上、様々な角度からアプローチを行ったが現時点での明らかな症状改善には至っていないことを報告した。いくつかのirAEの可能性が考えられたが当院では他科との連携が取りやすい環境にあることや独自のアルゴリズムがあることを説明した。最後に、症候性放射線脳壊死診療ガイドラインを用いて、ペバシズマブのエビデンスについて紹介した。

全体を通して活発に意見交換が行われており、ディスカッションの時間をもっと多めに確保すべきであったと感じた。

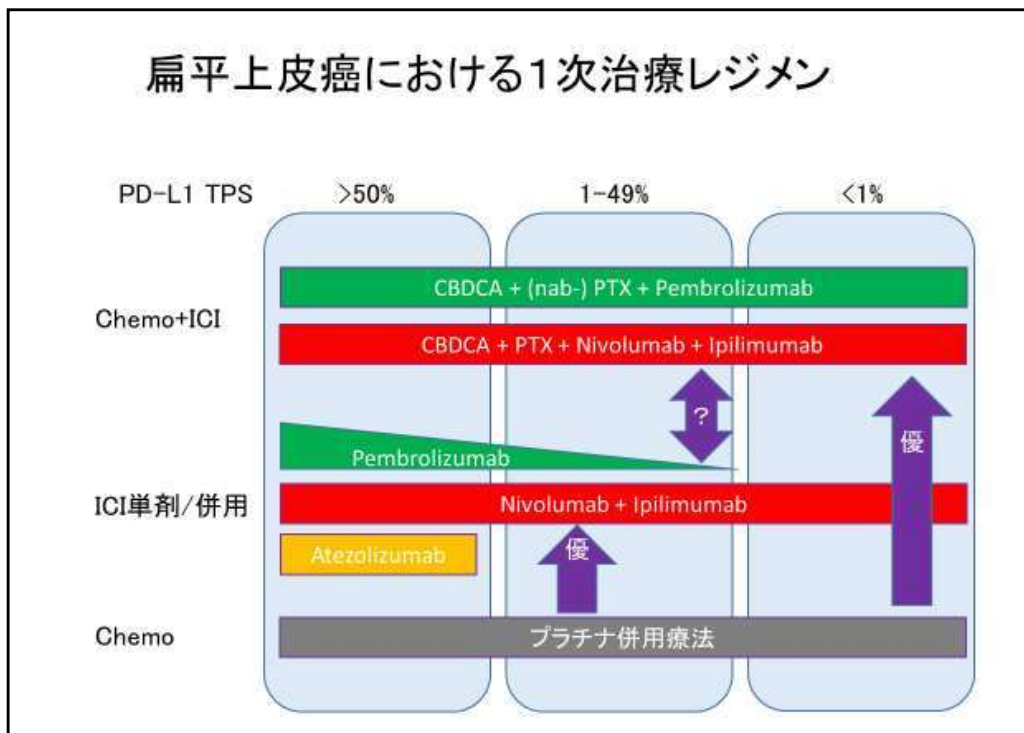


図1

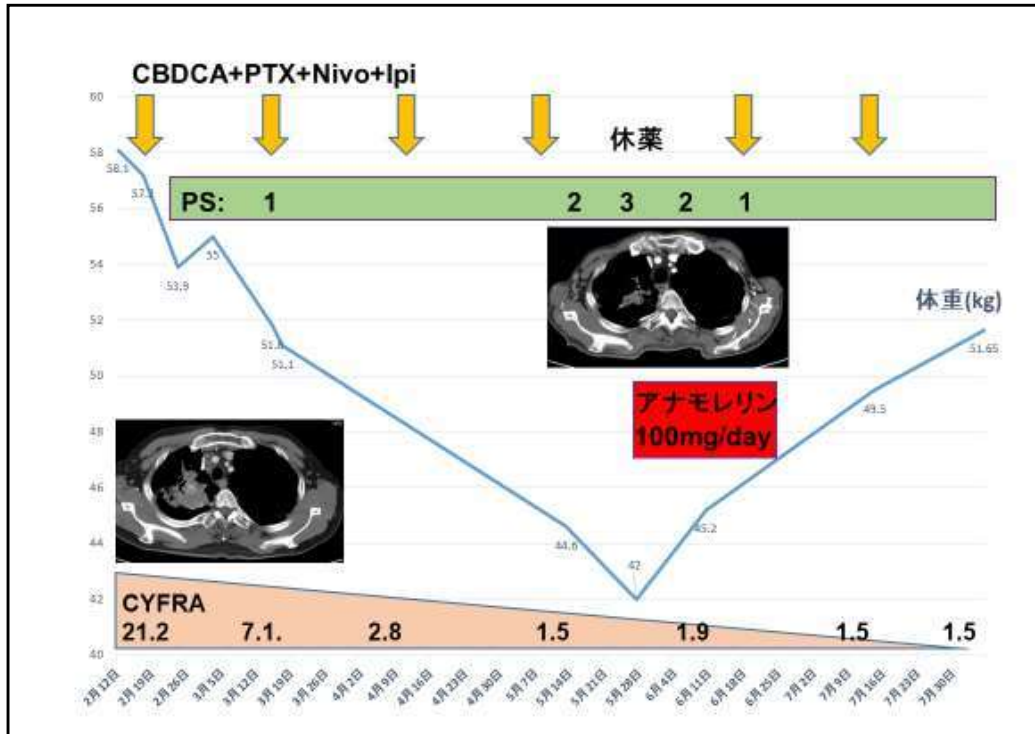


図2

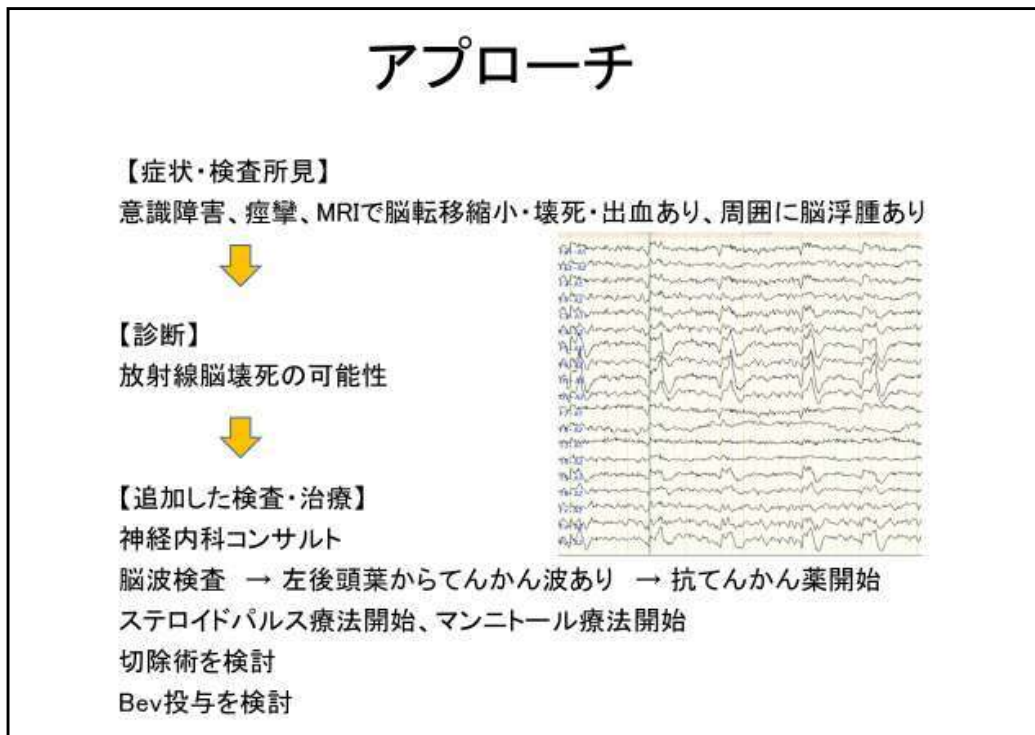


図3

白血病や悪性リンパ腫は、全年齢層にわたって発症するが、病型により好発年齢が異なる。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫や急性骨髄性白血病は 60 歳以上の高齢者に発生のピークがあるが、ホジキンリンパ腫や急性リンパ性白血病は幼少～青年層に多く発症する。同じ白血病や悪性リンパ腫であっても、ライフステージに応じた治療戦略を考える必要がある。

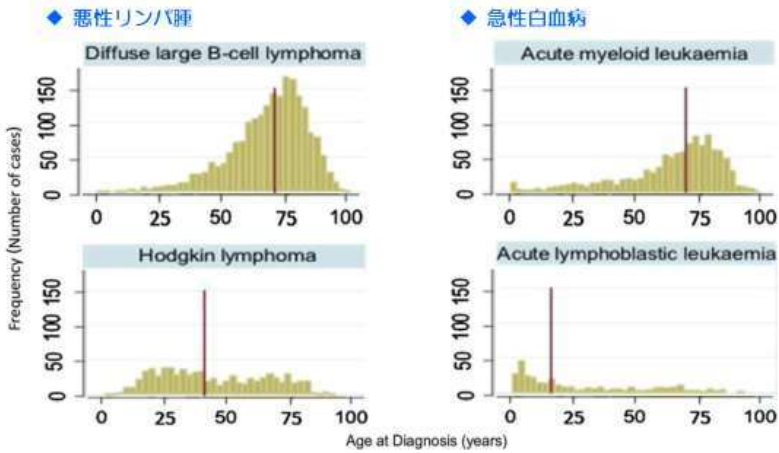
びまん性大細胞 B 細胞リンパ腫は、日本人の悪性リンパ腫の 35～45%を占める最も代表的なリンパ腫で、高齢者に多く発症する。全生存率のハザード比は年齢に伴い上昇し、50 歳の患者に比べて 80 歳では死亡リスクが 3 倍高くなる。高齢になると身体・臓器機能が低下するため治療関連毒性が強くなるが、暦年齢別に画一的な治療を行っても良好な治療成績は得られない。高齢者でも若年者と同じ強度の治療に忍容性があり同等な効果が期待できる患者がいる。一方、治療関連毒性が強くと治療の延期や減量、中止を余儀なくされる患者もいる。治療法の層別化には高齢者機能評価が有用で、Fit な患者は若年者と同様の標準治療を行うことで全生存期間が延長する。しかし Frail な患者に標準治療を行っても、palliative な治療と比べて予後は変わらない。高齢者悪性リンパ腫患者には、高齢者機能評価に応じて治療法を選択することが重要である。リンパ腫の細胞生物学的特徴にも年齢による違いがあり、高齢者では ABC type や Double hit lymphoma といった予後不良な病型が若年者より多い。抗 CD79b 抗体薬ポラツズマブやキメラ抗原受容体 T 細胞(CAR-T)療法は、これらの予後不良なリンパ腫にも有効で、かつ高齢者でも若年者と同様の治療効果および忍容性が報告されている。分子標的療法や免疫療法の開発に伴い、

高齢者悪性リンパ腫の予後が改善すると期待されるが、一方で医療費がさらに高くなることが懸念される。

ホジキンリンパ腫の好発年齢は、15～35 歳と 60 歳以上にピークがある。縦隔に好発し、限局期の場合は化学放射線療法を行うことで 9 割の患者で長期無進行生存(= 治癒)が得られる。一方、ホジキンリンパ腫のサバイバーは、乳癌、肺癌などの固形がん(二次がん)および心血管障害を発症するリスクが高い。これらの晩期毒性による死亡を減らす目的で、従来の頸部～胸部～腋窩に広く照射する Mantle field RT から Involved-field RT (IFRT)、Involved-node RT(INRT)と放射線照射方法が変更されている。また予後良好群の限局期ホジキンリンパ腫を対象に、抗がん薬治療および放射線療法の強度を減弱する臨床試験が行われ、ABVD 療法を 2 コース、IFRT を 20Gy に減弱しても、標準治療(ABVD 療法 4 コース + IFRT 30Gy)と比較して治療成績が変わらないことが示された。さらに ABVD 療法より強度を高めた eBEACOPP 療法を行い、PET が陰性化した場合は放射線療法を中止できる可能性が示唆された。一方、抗がん薬治療の強度が高くなると、妊孕性が失われる危険が上昇する。ABVD 療法で女性が無月経になるリスクは 30%未満だが、BEACOPP 療法では 70%以上と高く、生殖細胞の保護や保存に対する取り組みが必要である。思春期・若年成人に対してがん薬物療法、放射線療法を行う場合は、十分な抗がん効果を得ることのみならず、二次がんや心血管障害など治療関連の晩期毒性、妊孕性の温存、就労支援など社会的、経済的あるいは精神的な問題に対する配慮が必要である。

白血病や悪性リンパ腫は、病型により好発年齢が異なる。

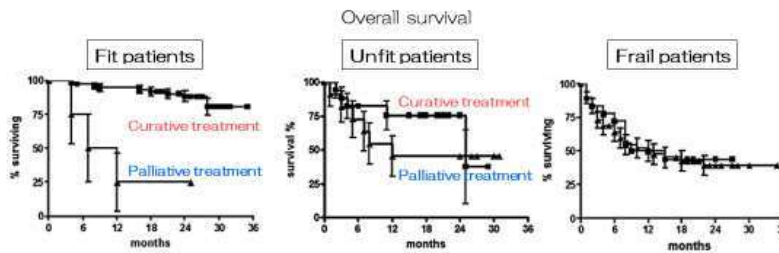
英国のHaematological Malignancy Research Networkで2004年～2011年に診断された造血器腫瘍の年齢分布



Li J. Cancer Causes Control 27, 1019, 2019

高齢者機能評価により、高齢DLBCLの予後を層別化できる。

- 担当医の判断でCurative treatment(70%以上の治療強度のR-CHOP-like治療)もしくはPalliative treatmentを選択した。Fit群の94%、Unfit群の61%、Frail群の27%にCurative treatmentが行われた。
- Fit群では、Curative treatmentを行った患者の全生存期間はPalliative treatmentに比べて優れていた。Frail群では差が見られなかった。

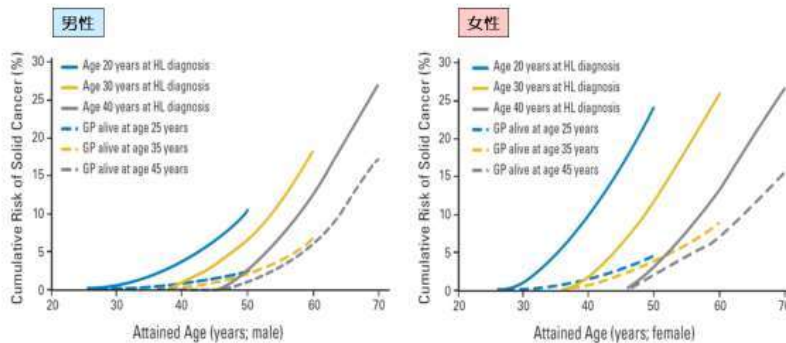


2y-OS of patients treated with curative or palliative intent  
 88% vs. 25%, p=0.0001      75% vs. 45%, p=0.32      44% vs. 39%, p=0.75

Tucci A. Leuk Lymphoma 56, 921, 2015

ホジキンリンパ腫のサバイバーは、固形がん（二次発がん）を発症するリスクが高い。

- 治療後5年以上生存しているホジキンリンパ腫患者と、同年代の一般住民との間で、固形がんの発症頻度を比較した。



Hodgson DC. J Clin Oncol 25, 1489, 2007

## 5. アンケート集計結果

回答者数 28 名

【設問 1】 全体研修会への参加は、今回が何回目ですか？

	合計
今回が初めて	12
2回目	7
3回目	3
4回目	3
5回目	1
6回目以上	2
計	28

【設問 2】 ご参加の理由をお聞かせください。※複数回答可

	合計
症例検討に興味があったから	4
講演内容に興味があったから	16
他大学との交流に興味があったから	8
誘われた・参加の推薦があったから	12
計	28

【設問 3】 講演 1（講師：中島 海 先生）に関するご感想

	合計
非常に有用だった	8
有用だった	14
どちらともいえない	4
参加していない	2
計	28



[具体的な感想]

- ・がん医療に臨床検査技師がどのように関わっていくか、一つの方向性が示された。
- ・多職種の業務を知れて勉強になった。
- ・細胞診の重要性を再確認できた。
- ・オンデマンドで講演を聞けるとありがたいです。
- ・オンサイトでの細胞検査士が当院でも欲しいと思った。
- ・他施設の研究内容は興味深い。
- ・医師以外のキャリアパスの話は貴重。

【設問 4】 講演 2（講師:梅山 泰裕 先生）に関するご感想

	合計
非常に有用だった	9
有用だった	16
どちらともいえない	3
計	28



【具体的な感想】

- ・ICI 治療における NK 細胞の関与について知ることができた。
- ・なんとなくしか知らなかった免疫チェックポイント阻害薬の知識の整理ができた。
- ・着眼点はいいが、乗り越えるべき課題が多いと感じた。

【設問 5】 講演 3（講師:野元 大地 先生）に関するご感想

	合計
非常に有用だった	8
有用だった	13
どちらともいえない	6
参加していない	1
計	28



【具体的な感想】

- ・フソバクテリウムが癌細胞に直接作用することは大変興味深かった。
- ・あたらしい見地で興味深かった。
- ・研究への地道な取り組みや結果が示していて堅実かつ興味深かった。
- ・結果に期待の出来る内容だった。

【設問 6】 講演 4（講師:秦 聡孝 先生）に関するご感想

	合計
非常に有用だった	8
有用だった	14
どちらともいえない	4
参加していない	2
計	28



【具体的な感想】

- ・地域連携パスの有用性。問題点を確認することができた。
- ・大分の他の病院の状況も知ることができ、課題認識ができた。
- ・他地域の取り組み、苦勞、視点について学べた。
- ・パスの運用の有益性が学べた。

【設問 7】 症例検討についてのご感想

	合計
非常に有用だった	5
有用だった	7
どちらともいえない	1
参加していない	15
計	28



【具体的な感想】

- ・アバスチンの病名をどうするか気になりました。施設で iRAE マニュアル整備の必要を感じました。
- ・検討内容が多岐にわたり有用でした。
- ・肺癌の治療、アナモレリンの効果、放射線脳壊死の機序・治療について学ぶことができた。
- ・最新の考え方がわかり、有益であった。
- ・オンラインでのディスカッションは難しいと感じた。
- ・最新の化学療法+免疫療法や支持療法について学べた。

【設問 8】 特別講演（講師：高松 泰 先生）に関するご感想

	合計
非常に有用だった	8
有用だった	13
どちらともいえない	3
参加していない	4
計	28

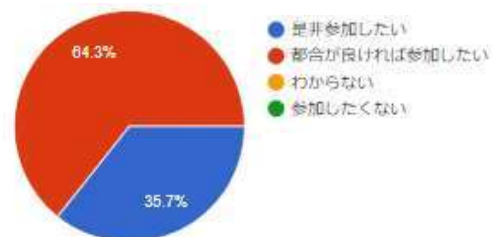


【具体的な感想】

- ・薬物治療のみならず、geriatric assessment(高齢者機能評価)の重要性、AYA 世代のホジキンリンパ腫の薬物治療後のサバイバーの二次発がん、縦隔への RT による心血管障害(マントル照射野)、妊孕性温存の問題など、多くのことをご教授頂きました。
- ・ライフステージにおける治療の内容がわかったことと、高齢者の治療効果、AYA の人たちへの治療後の副作用について学ぶことができた。
- ・晩期合併症、放射線障害など、長期成績の報告があり、有益であった。
- ・造血器腫瘍の治療の変遷について学べた。

【設問 9】 次回、また参加したいと思われませんか？

	合計
是非参加したい	10
都合が良ければ参加したい	18
計	28



【理由】

- ・様々なテーマの情報を得ることができる。
- ・九州内でがんに対する勉強を続けることが貴重に思えます。
- ・講演を聞かせていただき、多職種それぞれの視点からのディスカッションができると良いと思った。
- ・専門分野のみならず、幅広く知識を得られるので、有益である。
- ・オンラインではなく対面であると、より有意義な会になるのではと感じた。
- ・平日の日勤帯のため都合があいにくいため。
- ・他癌種について学べる。

【設問 10】 全体研修会について、今後取り上げて欲しいテーマや改善した方が良いと思われる点がありましたら、ぜひご意見をお聞かせください。(例：開催時期・場所、スケジュールなど)

- ・オンライン開催が参加しやすいです。
- ・ハイブリッド形式、週末。
- ・治療としてのがんリハビリの効果。
- ・症例検討が毎回、肺癌ですので違う癌種もされてはいかがでしょうか？
- ・対面が良いと思いました。
- ・がんゲノム医療について。オンラインが便利。



## 6. 参加者からの所感

### 原 頼子(久留米大学コーディネーター)

令和3年度九州がんプロ全体研修会は、2021年10月14日(木)に、九州大学の太田恵一先生の進行のもと、4つの講演、肺がんに関する症例検討、特別講演が行われました。この講演会は、平成25年から専門医療人育成という目的のもと継続されており、大学院生の講演や特別講演においては、専門知識・内容の深さにいつも学びを頂いております。

私は、「キャリアパス-細胞検査士を目指す臨床検査技師の視点から-」というご講演をされた九州大学大学院の中島海先生の座長を務めました。中島先生は細胞質分裂における、二核細胞の生物学的意義について講演されました。先生のお話を通し、臨床の場で、医師と連携し正確な診断を行い、患者の利益の追求をすることがキャリアの向上に繋がることが理解できました。また、福岡大学の高松泰先生の「ライフステージに応じた造血器腫瘍の治療」の特別講演は、治療を受ける患者の年代毎の特徴と留意点について知識を頂き、ケアの充実に繋がりたいと強く思いました。

この研修会を企画頂きました九州大学がんプロ事務局関係者に感謝いたしますと共に、がん研究、人材育成の機会となるがんプロ事業の継続・発展の必要性を再認識しました。

### 杉尾 賢二(大分大学コーディネーター)

2021年10月14日に開催されました令和3年度の九州がんプロ全体研修会に参加いたしました。昨年度と同様にweb開催となりましたが、がんプロ研修としてよく練られた企画であったと思います。私自身は、大分大学腎泌尿器外科の秦聡孝先生が講演された、地域連携に関する「大分県における前立腺がん地域連携クリティカルパスの取り組み」の座長をいたしました。地域連携クリティカルパスが全国に導入されて随分経過してきましたが、5大がんについて導入された前立腺がんについての導入経験についてご講演いただきました。

今回のプログラムでは、キャリアパスを臨床検査技師の視点から解説された九州大学の中島海先生の講演はとても印象的でした。また、後半の肺癌に関する症例検討ではグループワークがあり、診断や治療の考え方など教育的な見地からもよい企画となりました。Face to faceであればもっと活発な意見交換ができたと思いますので、早くコロナ禍が収束することを願っております。

最後に、コロナ禍のなか、昨年に引き続いてのwebでの研修会を準備・運営されました九州大学の馬場英司先生をはじめ関係者の皆様に御礼申し上げます。

#### 安藤 寿彦(佐賀大学コーディネーター)

令和3年度九州がんプロ全体研修会で、私は、熊本医療センター・外科 野元 大地 先生が、「Fusobacterium nucleatum による NOD/NF-kB を介した食道扁平上皮癌進展機序の解明」というご演題で講演され、その座長を務めました。腸内細菌叢は癌の領域にも様々な形式で関係していることが知られていますが、参加の先生からご質問が出ていましたが、細菌が(液性因子や他の炎症細胞、代謝産物を介するのではなく)直接的に癌の進展や薬剤抵抗性に関与する可能性があるというデータをお示しになり興味深く拝聴させていただきました。その他の先生方のご講演も興味深いもので、九州がんプロ参加の先生方の日々の研鑽を実感できるものでありました。特別講演では福岡大学 高松 泰先生から「ライフステージに応じた造血器腫瘍の治療」について、高齢者の DLBCL, 若年者のホジキンリンパ腫を参考にエビデンスの積み重ね・治療の進展につきわかりやすくご講演いただきました。例年と同様に非常に有意義な会であったと思います。

#### 馬場 祥史(熊本大学コーディネーター)

2021年10月14日にZoomを用いたオンラインミーティングとして開催された令和3年度九州がんプロ全体研修会に参加いたしました。私は、「肺癌に関する症例検討」の座長を担当させていただきました。最初に、九州大学 大田 恵一 助教が症例を分かりやすく提示され、その後グループでのディスカッションを行っていただきました。オンライン会議ですのでディスカッションが成立するのか不安な面がありましたが、グループの医師間で活発な討議が行われました。免疫チェックポイント阻害剤による irAE やがん悪液質など多くのポイントが含まれた症例であり、非常に教育的な内容であったと思います。

最後に、今回もオンラインでの開催となりご苦労も多かったと思いますが、研修会の準備、運営にご尽力いただいた九州大学大学院医学研究院九州連携臨床腫瘍学講座の馬場英司教授をはじめ関係者の方々に深謝いたします。

---

---

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がんプロ専門医療人材(がんプロフェッショナル)養成プラン』採択事業  
新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン 令和3年度 九州がんプロ全体研修会 実施報告書

編集・発行 令和4(2022)年1月 九州がんプロ事務局  
<http://www.k-ganpro.com/>

---

---

文部科学省『多様な新ニーズに対応する「がん専門医療人材（がんプロフェSSIONAL）」養成プラン』  
採択事業 新ニーズに対応する九州がんプロ養成プラン

令和3年度 九州がんプロ全体研修会 実施報告書

---

発行 令和4（2022）年1月  
編集・発行 九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座、九州がんプロ事務局  
ijsganpro@jimu.kyushu-u.ac.jp  
<http://www.k-ganpro.com/>