

腫瘍・血液内科

教授：相羽 恵介	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
教授：小林 直	臨床腫瘍学, 癌の化学療法
教授：溝呂木ふみ	血液腫瘍学
准教授：薄井 紀子	血液腫瘍学, 癌の化学療法
准教授：井上 大輔	臨床腫瘍学, 緩和医療学
講師：柵山 年和	臨床腫瘍学, 医学教育学
講師：島田 貴	血液内科学
講師：浅井 治	血液腫瘍学, 造血幹細胞移植学
講師：増岡 秀一	血液内科学
講師：土橋 史明	血液腫瘍学, 癌の化学療法
講師：西脇 嘉一	臨床腫瘍学, 造血幹細胞移植学
講師：矢野 真吾	血液内科学, 造血幹細胞移植学

教育・研究概要

I. 臨床研究

1. 血液疾患

当教室では多施設共同臨床試験に積極的に参加する方針で臨んでおり、造血器悪性疾患では、日本成人白血病治療共同研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group: JALSG) に参加し、リンパ腫では日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) に参加している (JCOG リンパ腫グループ (LSG))。そして高齢者急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、再発・難治性 B 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫に対しては当科独自の臨床試験を策定実施した。

2009 年に附属病院当科を受診した初診未治療造血器悪性疾患は、急性骨髄性白血病：AML 8 例、急性リンパ性白血病：ALL 6 例、骨髄異形性症候群：MDS 7 例、慢性骨髄性白血病：CML 2 例、非ホジキンリンパ腫：NHL 48 例、ホジキンリンパ腫：HL 4 例、多発性骨髄腫：MM 8 例、であった。

1) 臨床試験

施行された主な臨床試験は以下の通りであった。JALSG

AML/MDS-HR CS-7 (新規 AML, RAEB-II 全例登録：コホート研究), 2007 年 7 月～

AML-201 VLA 4 研究 (新規 AML 予測因子としての研究), 2008 年 12 月終了

AML-206 DNR 群 (再発・難治 AML: phase I)

APL-204 (新規 APL: phase III), 2004 年 4 月～

APL-205R (再発・難治 APL: phase II), 2006 年 1 月～2009 年 6 月

ALL-202 (新規 ALL: phase III)～2009 年以降 JCOG

JCOG0211-DI(新規鼻腔 NK/T リンパ腫: phase I/II),

JCOG0203-MF(新規濾胞性リンパ腫: phase III)

JIKEI

Aged Double-7 (新規高齢者 AML: phase II),

VEGA (新規 MDS: phase II),

Bi-weekly R-EPOCH (再発・難治 B 細胞リンパ腫: phase II),

Thalidomide + Dexamethasone (難治 MM: pilot study)

Others

THP-COP (新規 T 細胞性リンパ腫: phase II),

Nilotinib (難治 CML 治験: phase I/II),

Dasatinib (難治 CML 治験: phase I/II),

Enzastaurin (新規 NHL 治験: phase III double blind)

JALSG においては AML-206 プロトコールの事務局が当科に設置されており、順調に症例が登録された。ALL202 の登録も順調であった。次期プロトコール委員として、AML208 (薄井), ALL208 (矢萩), Ph + ALL208 (土橋) が選出され、委員会活動に参加した。Ph + ALL208IMA は 2008 年度に開始された。JCOG においては、JCOG0203-MF は登録が終了し、diffuse large B-cell リンパ腫に対する次期プロトコールが完成し、2008 年度より開始された。慈恵独自の臨床試験では、aged Double-7 が 2007 年日本血液学会総会の中間報告を経てその後も症例登録が進んでいる。PKC-b 阻害剤である Enzastaurin は米国、ヨーロッパを中心としたグローバル研究であり、リンパ腫の寛解維持を目的とした治験であるが、国内で選ばれた 14 施設の一つとして参加し、症例登録中である。

2) 実地臨床

上記のような多施設共同試験以外にも実地臨床として多くの血液疾患を診療した。現在新規プロトコール作成中の AML に対しては、これまで当科で施行してきたオリジナルプロトコール DCTP (III), Double-7, および昨年度で登録終了された JALSG の AML201 を修正し、modified AML201 として施行した。また、CD33 に対するヒトモノクローナル抗体に calicheamycin を結合させた新規抗癌薬 gemtuzumab ozogamicin (GO) も積極的に研究した。GO の分割投与方法など投与スケジュールの検討も行った。B 細胞性リンパ腫に対しては、標準的

治療 CHOP 療法にキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab を併用した R-CHOP 療法を、HL に対しては ABVD 療法を施行した。難治性 MM に対してはプロテアゾーム阻害薬である新規抗がん薬である bortezomib を upfront で試みた。非腫瘍性血液疾患では重症再生不良性貧血に対しては抗胸線リンパ球グロブリン (ATG) + cyclosporine を施行した。

2. 造血幹細胞移植の臨床研究

1) 臨床試験

安全で至適である造血幹細胞移植療法確立を目指し、a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究、b) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究、c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験、d) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究、e) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究を行ってきた。

a) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究：70 歳以下の難治性の骨髄性白血病、悪性リンパ腫を対象に、フルダラビン、メルファラン、少量の全身放射線照射による骨髄非破壊的前処置後に臍帯血を移植する第 II 相臨床試験を行っている。これは当科独自の臨床研究である。

b) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究：低用量の ATG による骨髄非破壊的前処置の安全性と有効性を検討する臨床試験を開始した。これは平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業による多施設共同臨床試験である。

c) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の比較試験：非血縁者間骨髄移植における最適な急性 GVHD 予防法を検討するため、シクロスポリン持続静注とタクロリムス持続静注の非盲検無作為割付比較試験 (関東造血細胞移植共同研究グループ) に参加した。

d) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究：臓器障害が移植成績に及ぼす影響を前向きコホートスタディーで検証する多施設共同研究 (関東造血細胞移植共同研究グループ) で、8 例の登録を行った。

e) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究：造血幹細胞移植後に発症する GVHD のメカニズムを解明するため、移植後の患者から T 細胞を採取し、*in vitro* で増幅させて、T リンパ球の表面抗原、NFAT など T リンパ球の活性に関わる核蛋白の発現を調べる基礎的臨床研究を行った。

2) 実地臨床

造血幹細胞移植療法の適応があるが登録条件から

上記臨床試験に参加できない患者に対して、実地臨床として移植療法を行なっている。対象は急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫と多岐にわたる。当科で行った移植療法の結果はすべて、日本造血細胞移植学会に報告した。

3) 造血幹細胞移植

臨床試験、実地臨床の双方を合計すると、造血幹細胞移植は総計 29 件、内訳は血縁者間 10 件、骨髄バンク 5 件、臍帯血 8 件、自家末梢血 6 件であった。骨髄採取では、骨髄バンク 15 件、血縁 1 件であった。

3. 固形癌

関連各科と Tumor board を通し、協同して積極的に臨床研究を推進している。

1) 乳癌

再発予防補助化学療法として、FEC100±TXT 療法を、また術前化学療法として FEC100 療法→TXT100 療法を、さらに再発進行癌には、AT 療法→TXT+HER 療法を行った。HER2 のキメラ抗体である Herceptin や EGFR の dual inhibitor であるラパチニブなどの適応病態が拡大し、regimen が多彩かつ強力となった。

2) 食道癌

2008 年度は消化管外科、放射線治療部と共同して、DCF 療法 (DOC+CDDP+5FU) と RT による化学放射線療法の臨床研究を開始した。サルベージ療法として TXT 単独毎週法を施行した。Poor risk 症例には、化学放射線療法として low dose FP 療法を施行した。

3) 胃癌

S-1+CDDP 療法を再発進行例に行った。サルベージ療法としてパクリタキセル (PAC) 単独療法を施行した。

4) 大腸癌

FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法を再発進行例、補助化学療法例に行った。昨年 2007 年 6 月には VEGF 抗体である bevacizumab (アバスタチン®; Bev) が上市されたため、FOLFOX 療法、FOLFIRI 療法と Bev との併用を行っている。

4. 緩和治療

緩和医療チームの主体として井上が中心となり、毎週水曜日に全体カンファレンスを開催し、病棟回診、コンサルテーションを行った。

兼科依頼は極めて多岐にわたり、文字通り病院横断的な活動を展開している。疼痛管理ではクモ膜下腔への持続的疼痛緩和薬の投与など当院では従来に

ない試みを行い、効果を上げている。

II. 基礎研究

1. ドナーT細胞に誘導されるGVHD発症機序の解明：同種造血幹細胞移植時GVHDの発症に、ドナー由来のT細胞がどのような役割を果たしているかを解明し、治療への応用を検討している。

2. プロテアソーム阻害剤により蓄積する新規標的蛋白質の同定：MMの有望な新規薬剤の作用機序の解明を分子レベルで検討している。

「点検・評価」

1. 臨床研究

1) 当教室は多施設共同研究に積極的に参加し、一部の結果は共同研究者として世界的に評価の高いjournalへ掲載された。

① JALSG：AML206治療研究

② JALSG：新規Ph+ALLプロトコル小委員会参画

③ JCOG（リンパ腫）：附属病院と第三病院が治療研究に参加し、JCOGのプロトコル作成にも関与できた。

2) 当教室独自の臨床研究

① 精力的に施行され、症例研究も多くの学会発表を行ってきた。これは臨床家にとって非常に重要な研究であることを自覚し、積極的に論文化する姿勢を今後も維持する必要がある。

② 問題解決志向の小規模パイロット研究を積極的に推し進めることも重要である。それらの研究に基づき、多施設共同研究での検討へとつなげることが重要と考える。

3) 固形腫瘍では関連各科と共同して臨床研究が推進されている。乳癌、食道癌を中心に有機的展開が図られているものの人員的要因から全病院的要求には応えられていない。主たる国内外での学会発表、論文発表はなされているが、さらに相互交流を進めるとともに、DNA研究所など基礎分野との協同の活性化が必要である。

2. 基礎研究における点検・評価

基礎研究は、生化学講座、細菌学講座、DNA医学研究所など関連する講座や慶応大学薬学部との共同研究が推し進められている。研究結果の幾つかは論文化されている。海外のNIA/NIHの研究所とは、リンパ系腫瘍（骨髄腫を含む）を中心とした共同研究を遂行してきた。これらの研究成果の論文化を積極的に行う必要がある。

研究業績

- 1) 矢萩裕一, 薄井紀子, 山口祐子, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 杉山勝紀, 高原 忍, 小笠原洋治, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 横山洋紀, 小林達之助, 相羽恵介. Gemtuzumab ozogamicin 単剤投与における標準投与法と分割投与法. 臨血 2009; 50(9): 1259.
- 2) 小笠原洋治, 海渡 健, 高原 忍, 南 次郎, 小林達之助, 町島智人, 横山洋紀, 笠間絹代, 大川 豊, 齋藤健, 杉山勝紀, 矢萩裕一, 矢野真吾, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. 輸血後鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤 deferasirox 使用症例の解析. 臨血 2009; 50(9): 1253.
- 3) 高原 忍, 矢野真吾, 土橋史明, 矢萩裕一, 武井 豊, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 山口祐子, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 南 次郎, 横山洋紀, 小林達之助, 神山祐太郎, 勝部敦史, 薄井紀子, 相羽恵介. 骨髄異形成症候群に対するVEGA療法の検討. 臨血 2009; 50(9): 1235.
- 4) 町島智人, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 高原 忍, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 荒川泰弘, 横山洋紀, 小林達之助, 森川哲行, 相羽恵介. 濾胞性リンパ腫に対し骨髄非破壊的臍帯血移植施行後発症した進行性多巣性白質脳症(PML)の一部検例. 臨血 2009; 50(9): 1078.
- 5) 島田 貴, 小笠原洋治, 永崎栄次郎, 大川 豊, 町島智人, 溝呂木ふみ, 薄井紀子, 相羽恵介. 再発・難治性低悪性度B細胞性リンパ腫に対するリツキシマブ・クラドリビン療法. 臨血 2009; 50(9): 1057.
- 6) 矢野真吾, 南 次郎, 西脇嘉一, 土橋史明, 矢萩裕一, 高原 忍, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 横山洋紀, 薄井紀子, 相羽恵介. 造血器悪性腫瘍に発症した接合菌症8人の経験. 臨血 2009; 50(9): 959.
- 7) 合地美奈, 高原 忍, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 横山洋紀, 町島智人, 相羽恵介. 中枢性尿崩症を合併した骨髄異形成症候群の一例. 臨血 2009; 50(8): 678.
- 8) 横山洋紀, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 武井 豊, 杉山勝紀, 山口祐子, 齋藤 健, 神山祐太郎, 相羽恵介. 当院で診療した乳腺原発の悪性リンパ腫8名の報告. 日リンパ網内系会誌 2009; 49: 97.
- 9) 岩下紗子, 杉山勝紀, 土橋史明, 矢萩裕一, 大川 豊, 相羽恵介. 急性骨髄性白血病に対する初回寛解導入療法後に発症したreversible posterior leukoencephalopathy syndrome(RPLS). 日化療会誌 2009; 57 (Suppl. A): 169.