

- 2) 宇都宮一典. 糖尿病性腎症. 日本病態栄養学会編, 病態栄養専門医テキスト. 東京: 南江堂, 2008. p.139-44.
- 3) 東條克能. 内分泌障害. 望月正武監修. 術前患者評価・管理の手引き: 臨床的ナリスク評価と質の向上に向けて. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2008. p.133-6.

V. その他

- 1) 阪本要一, 糖尿病治療の新しい見方～メタボリックメモリーを中心に～. 医療スタッフのための糖尿病情報BOX & Net 2009; 19: 1.
- 2) 阪本要一, インスリン療法でHbA1c6.5%を目指すコツ, 経口糖尿病薬との併用のコツ. DITN 2009; 370: 5.
- 3) 佐々木敬. 厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業・難治性疾患克服研究の評価ならびに研究の方向性に関する研究・平成20年度総括・分担研究報告書. 2009.
- 4) 佐々木敬. 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業・2型糖尿病患者のQOL, 血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究 (Japan Diabetes Complications Study; JDCS) 平成20年度総括研究報告書. 2009.
- 5) 東條克能. 今日から始める一生ものの“骨美人”計画. 食とキレイの健康マガジン La Healthy (ラヘルシー) 2008; 2月号: 20-1.

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: 土橋 史明	血液腫瘍学, 癌の化学療法
講師: 増岡 秀一	血液内科学
講師: 西脇 嘉一	血液内科学, 造血幹細胞移植
講師: 矢野 真吾	血液内科学, 造血幹細胞移植

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。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。

2008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 11例, 急性前骨髄性白血病: APL 1例, 急性リンパ性白血病: ALL 8例 (Ph+ 3例), 骨髄異形性症候群: MDS 9例, 慢性骨髄性白血病: CML 9例, 非ホジキンリンパ腫: NHL 61例, ホジキンリンパ腫: HL 4例, 多発性骨髄腫: MM 6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 VLA4研究 (新規AML予測因子としての研究),

AML-206 DNR群 (再発・難治AML: phase I) APL-204 (新規APL: phase III), 2004年4月～2008年3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10月

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- β 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施設の中の一つとして参加し、症例を2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に対するヒト化モノクロー

ナル抗体にcalicheamycinを結合させた新規抗腫瘍薬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剤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腺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. 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。EGFR の dual inhibitor であるラパチニブの第 II 相試験に参加して 3 例登録した。

2) 食道癌

化学放射線療法として low dose FP 療法を施行し、5-FU は隔日 24 時間投与とする独自の研究を展開してきた。2008 年度は消化管外科と共同して、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。

3) 胃癌

S-1+CDDP 療法を再発進行例、補助化学療法例に行った。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。2007 年 6 月には VEGF 抗体である bevacizumab (Bev, アバスタチン®) が上市されたため、FOLFOX 療法, FOLFIRI 療法と Bev 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。兼科要望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. MM における免疫グロブリン産生の制御: 治療による免疫グロブリンの産生修飾により MM 細胞の増殖動態の変化を分子レベルで検討している。

2. MM と MGUS の M タンパクの違いの検討: MGUS の M タンパクと骨髄腫のそれとの構造的な差異について共立薬科大学との共同研究プロジェクトとして遂行中である。検体は採取され、分析を開始した。

3. 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。

4. 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 JALSOG の AML206 治療研究では薄井が責任者となり、プロトコルの立案・作成に関わり、第三病院に事務局が移設された。

② JALSOG の新規 Ph+ALL プロトコル小委員会委員に土橋が選出され、新規プロトコルの作成に大きく関与した。

③ リンパ腫グループ (JCOG) では、附属病院と第三病院が治療研究に参加し、グループ内で高い評価を得てきた。溝呂木、島田、薄井、土橋は、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は精力的に施行され、附属病院リンパ腫の治療成績について、その成果が peer journal に掲載された。症例研究も多くの学会発表を行ってきた。症例研究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。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

I. 原著論文

- 1) Kitajima K, Kobayashi S, Shiba H, Uwagawa T, Ishida Y, Aiba K, Kawakami M, Yanaga K. Successful treatment of advanced gallbladder cancer with an anticancer drug S-1: assessment based on intratumoral gene. *Int J Clin Oncol* 2008; 13 (6): 545-51.
- 2) 小西敏郎(NTT 東日本関東病院), 佐々木常雄, 相羽恵介, 福富隆志, 掛川紀美子, 大久保憲アンケート調査からみた再発・進行がん患者の疼痛管理における主治医の役割の重要性. *癌と治療* 2009; 36(3): 453-60.
- 3) 神山祐太郎, 森川哲行, 小林達之助, 南 次郎, 山口祐子, 杉山勝紀, 高原 忍, 武井 豊, 矢萩裕一, 矢野真吾, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. Imatinib mesylate を含む寛解導入療法中に腸管気腫症を発症した Ph 染色体陽性急性リンパ芽球性白血病の 1 例. *臨血* 2008; 49(2): 125.
- 4) 横山洋紀, 斎藤 健, 矢野真吾, 小林達之助, 南 次郎, 笠間絹代, 高原 忍, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 矢萩裕一, 土橋史明, 浅井 治, 薄井紀子, 相羽恵介. 骨髄非破壊の前処置を用いた同種造血幹細胞移植で長期生存した転移性腎癌. *臨血* 2008; 49(7): 530.

II. 総 説

- 1) 荒川泰弘, 斎藤 忍, 山田 尚, 相羽恵介. カンプトテシン, パルプロ酸併用は MCF-7 細胞株で Bcl-XL 誘導を抑制しアポトーシスを引き起こす (Combination of camptothecin and valproic acid suppresses the induction of Bcl-XL and induces apoptosis in MCF-7 cells). *日癌会総会記* 2008; 67 回: 53.
- 2) 細山寛代(慶應義塾大学), 三橋純子, 塚原里美, 野口耕司, 片山和浩, 伊藤良則, 畠 清彦, 相羽恵介, 高橋俊二, 杉本芳一. MDR1 遺伝子治療の患者末梢白血球におけるレトロウィルス挿入部位の同定 (Identification of EVI1 and PRDM16 as retroviral integration sites in a clinical study of MDR1 gene therapy).

日癌会総会記 2008; 67 回: 240.

- 3) 市場 保, 宇野真二, 吉澤いづみ, 城戸秀倫, 荒川泰弘, 井上大輔, 安保雅弘, 小林 直, 内田 賢, 相羽恵介. 複合理学療法が奏功した進行癌下腿浮腫(リンパ浮腫)症例. *日癌治療会誌* 2008; 43(2): 724.
- 4) 荒川泰弘, 城戸秀倫, 市場 保, 柵山年和, 高橋直人, 石橋由朗, 柏木秀幸, 矢永勝彦, 小林雅夫, 兼平千裕, 相羽恵介. 進行・再発食道癌に対する毎週ドセタキセル療法. *日癌治療会誌* 2008; 43(2): 696.
- 5) 柵山年和, 荒川泰弘, 市場 保, 井上大輔, 小林 直, 相羽恵介, 石山 哲, 衛藤謙, 渡部通章, 小川匡市, 矢永勝彦. 進行・再発大腸癌 FOLFOX 療法の検討. *日癌治療会誌* 2008; 43(2): 597.
- 6) 南 次郎, 市場 保, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 神山祐太郎, 土橋史明, 相羽恵介. 造血管悪性腫瘍の治療中に発症した接合菌症の 4 例. *日化療会誌* 2008; 56 (Suppl. A): 174.
- 7) 井上大輔, 吉田和史, 市場 保, 柵山年和, 毛利順一, 小林 直, 相羽恵介. オピオイドの疼痛管理に対する化学療法の有効性 化学療法中に緩和ケアチームに依頼された症例から. *日化療会誌* 2008; 56(2): 251-2.
- 8) 神山祐太郎, 土橋史明, 矢萩裕一, 薄井紀子, 相羽恵介. Imatinib mesylate を含む寛解導入療法中に腸管気腫症を発症した Ph 染色体陽性急性リンパ芽球性白血病の 1 例. *日化療会誌* 2008; 56(2): 251.
- 9) 矢萩裕一, 薄井紀子, 神山祐太郎, 土橋史明, 相羽恵介. ゲムツズマブオゾガマイシンの分割投与が有効だった治療抵抗性急性骨髄性白血病の 2 例. *日化療会誌* 2008; 56(2): 251.
- 10) 毛利順一(共立薬科大学), 吉山友二, 松山賢治, 鳥海弥寿雄, 内田 賢, 兼平千裕, 荒川泰弘, 市場 保, 柵山年和, 井上大輔, 小林 直, 相羽恵介, 名取一彦, 倉石安庸. 肝動注療法による肝転移病巣制御にて長期生存の得られた原発進行乳癌の 1 例. *日化療会誌* 2008; 56(2): 250-1.
- 11) 荒川泰弘, 小林 直, 井上大輔, 柵山年和, 市場 保, 柏木秀幸, 小川匡市, 倉石安庸, 名取一彦, 相羽恵介. メソトレキセート/5-フルオロウラシル時間差療法が奏効した大腸低分化型腺癌症例の検討. *日化療会誌* 2008; 56(Suppl. A): 175.
- 12) 土橋映仁, 矢萩裕一, 土橋史明, 相羽恵介. Streptococcus mitis による劇症型連鎖球菌感染症から横紋筋融解症にいたった急性骨髄性白血病の 1 例. *日化療会誌* 2009; 57(2): 149.
- 13) 小林 直, 柵山年和, 市場 保, 荒川泰弘, 井上大輔, 相羽恵介, 倉石安庸, 内田 賢, 兼平千裕. 限局性再発進行乳癌 (Oligometastatic breast cancer: OMBC) に対する化学療法基軸集学的治療の長期成績.

日乳癌会プログラム抄集 2008 ; 16 回 : 254.

- 14) 杉山勝紀, 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 小笠原洋治, 高原 忍, 山口祐子, 斎藤健, 笠間絹代, 南 次郎, 横山洋紀, 小林達之助, 相羽恵介. 臨床病期 III/IV の Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) における R-CHOP 療法の成績. 臨血 2008 ; 49(9) : 1174.
- 15) 小林達之助, 海渡 健, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 武井 豊, 高原 忍, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 大坪寛子, 山口祐子, 笠間絹代, 南 次郎, 横山洋紀, 神山祐太郎, 森川哲行, 薄井紀子, 相羽恵介. 当院における後天性血友病 3 例の検討. 臨血 2008 ; 49(9) : 1155.
- 16) 山口祐子, 土橋史明, 矢野真吾, 武井 豊, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 高原 忍, 南 次郎, 小林達之助, 神山祐太郎, 森川哲行, 溝呂木ふみ, 薄井紀子, 相羽恵介. 臍帯血移植後の再発に対し GO 単独療法で寛解を維持している AML 症例. 臨血 2008 ; 49(9) : 1004.

呼 吸 器 内 科

教授: 桑野 和善	呼吸器病学
准教授: 田井 久量	呼吸器病学
准教授: 児島 章	呼吸器病学
准教授: 中山 勝敏	呼吸器病学
講師: 矢野 平一	呼吸器病学
講師: 竹田 宏	呼吸器病学
講師: 野元 吉二	呼吸器病学
講師: 荒屋 潤	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教育概要

高齢化社会の到来に伴い、呼吸器疾患は人類が取り組むべきもっとも重要な課題になると予測されている。外界と直接接する肺は、感染症、肺癌、気管支喘息、COPD、間質性肺炎といった、全く性格の異なる病気が増加し続けている。しかもいずれも加齢と深く関連するために、WHO の報告では、2030 年には、これらの疾患のうち、COPD、肺炎、肺癌が、全世界における死亡原因の 3, 4, 5 位になることが予想されている。

しかし、呼吸器疾患の急増にもかかわらず、世界的にも国内でも呼吸器内科医は不足しており、深刻な問題となっている。実力ある呼吸器内科医を育てるために、カリキュラムの中で内科認定医の取得に始まり、呼吸器専門医から呼吸器指導医資格取得まで責任を持った指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は腫瘍学、感染症学、免疫学、生理学などその内容はバラエティに富み、幅広く内科全体をカバーし、直接生死に関わる領域であり、気管支鏡、胸腔ドレナージ、人工呼吸器など体得すべき専門的技術も多い。臨床と研究を通じて、幅広く内科学を習得し、呼吸器内科学を専門とすることで社会に貢献できる内科医を育成することを目標としている。

具体的には、学生、研修医、レジデント、スタッフ一体となった新入院・退院患者症例のカンファレンスと、回診、呼吸器内視鏡カンファレンス、放射線科、呼吸器外科合同のカンファレンス、著名な講演者を迎えての講演会、Up to Date の抄読会、リサーチカンファレンスなど定期的に行うことにより呼吸器疾患についての教育と、理解を深めている。

II. 研究概要

研究室における基礎研究、臨床研究だけでなく、