

- 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 14) 西村理明, 森本 彩, 松平 透, 辻野大助, 瀧謙太郎, 石川眞一郎, 田嶋尚子. 地域の学童健診におけるインスリン抵抗性と肥満の関連についての検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 15) 伊藤洋太, 森 豊, 松浦憲一, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. 高脂肪・低糖質食と高糖質・低脂肪食の食後代謝異常に及ぼす効果の比較 自然発症糖尿病モデルを用いた検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 16) 塩崎正嗣, 森 豊, 松浦憲一, 伊藤洋太, 赤司俊彦, 横山淳一, 田嶋尚子. SU薬投与中2型糖尿病患者におけるSU減量/ピオグリタゾン15mg併用の効果とSU継続/ピオグリタゾン7.5mg併用の効果の比較検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 17) 辻野大助, 西村理明, 小林千顕, 瀧謙太郎, 森本 彩, 田嶋尚子. 薬物治療を受けていない2型糖尿病患者における24時間血糖変動の持続血糖モニター (CGM) による検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 18) 赤司俊彦, 森 豊, 有富 静, 新沼多美, 今田智之, 塩崎 誠, 松浦憲一, 伊藤洋太, 横山淳一, 田嶋尚子. シルニジピンは肥満糖尿病ラットにおける腎障害進展をアンジオテンシンII受容体阻害薬 (ARB) 併用下で相加的に抑制する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 19) 中神朋子 (東京女子医科大学), 西村理明, 田嶋尚子, 吉池信男. HbA1cと脳卒中, 冠動脈疾患死亡リスクとの関係. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.
- 20) 瀧謙太郎, 西村理明, 辻野大助, 田嶋尚子. 2型糖尿病患者におけるアンジオテンシンII受容体拮抗薬投与によるアディポカインの検討. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会. 岡山, 5月.

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: 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	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優先的に参加する方針で臨んでいる。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) のリンパ腫グループ (LSG) に参加している。また多発性骨髄腫に対しては、近年有用な新規薬物が導入されたことより多施設共同臨床試験に参加している。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細胞リンパ腫などに対しては当科独自の臨床試験を策定実施した。

2010年1月～12月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: AML10例, 急性リンパ性白血病: ALL6例, 骨髄異形性症候群: MDS6例, 慢性骨髄性白血病: CML8例, 非ホジキンリンパ腫: NHL82例, ホジキンリンパ腫: HL2例, 多発性骨髄腫: MM8例, 慢性リンパ性白血病: CLL2例であり, その他非腫瘍性疾患としてITP7例, AA3例などであった。

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 (2010年4月～2011年4月)
AML/MDS-HR CS-7 (新規AML, RAEB-II 全例登録: コホート研究), 2007年7月～ 8例
APL-204 (成人急性前骨髄球性白血病に対する臨床第Ⅲ相試験 新規APL: phase III), 2004年4月～ 2例

CML207 (慢性期慢性骨髄性白血病における標準的イマチニブ増量法と積極的イマチニブ増量法のランダム化比較第Ⅲ相臨床試験) 5例

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄球性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究) 1例

AML209-KIT (成人 core binding factor 急性骨髄性白血病に対するシタラビン大量療法の KIT 遺伝子型別反応性を評価する臨床第Ⅳ相試験) 1例

JCOG (2010年4月～2011年4月)

JCOG0406 (未治療マントル細胞リンパ腫に対する抗 CD20 抗体 (rituximab) 併用の寛解導入療法 (R-high-CHOP/CHASER) と自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 (LEED 療法) の臨床第Ⅱ相試験) 1例

JCOG0601 (未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する R-CHOP 療法における Rituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験) 登録中

JCOG0904 (再発・再燃・治療抵抗性の多発性骨髄腫に対する bortezomib + dexamethasone 併用 (BD) 療法と thalidomide + dexamethasone 併用 (TD) 療法のランダム化第Ⅱ相試験) 登録中

JCOG0906 (高リスク DLBCL に対する導入化学療法 (bi-R-CHOP 療法または bi-R-CHOP/CHASER 療法) と大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第Ⅱ相試験) 登録中

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登録終了した。

2) 実地臨床

上記の多施設共同試験以外に加え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。米国 FDA 勧告により GO は米国撤退を余儀なくされているが, 本邦症例には有用性が報告されている。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, dexamethasone との併用療法を開始した。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、2010年は造血幹細胞移植総計33件、内訳は血縁者間7件、骨髄バンク13件、臍帯血2件、自家末梢血11件であった。

骨髄採取では、骨髄バンク17件、血縁5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年年度から消化管外科、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症例が蓄積した。Feasibilityを癌治療学会で報告した。次期第Ⅱ相研究を立案中である。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製剤に関する薬物動態比較試験の治験を2010年6月から開始した。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

多施設共同研究として、オキサリプラチン、ペバシズマブ既治療進行再発大腸癌に対する2次治療ペバシズマブ併用FOLFIRI療法におけるペバシズマブ至適投与量の第Ⅲ相ランダム化比較試験を2010年9月から、また当院外科との共同研究であるEGFR陽性、K-ras wild type進行・再発大腸癌症例に対する一時治療としてのSOX-Cetuximab併用療法の検討(臨床第Ⅱ相試験)を10月から開始した。

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

a) 当教室は優先的に多施設共同研究に参加し、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。

①JALSG : AML206 治療研究

②JALSG : 新規 Ph+ ALL プロトコル小委員会 参画

③JCOG (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。

b) 当教室独自の臨床研究

①多くの学会発表を精力的に行ってきた。これは臨床医として非常に重要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。

c) 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、胃癌、大腸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な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 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。海外の研究所には、留学の当教室員が骨髄腫や腫瘍免疫を中心として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。また留学生が帰国後も継続研究可能な新たな研究基盤拡張も課題である。

研究業績

- 1) 薄井紀子, 土橋史明, 矢野真吾, 矢萩裕一, 武井 豊, 大坪寛子, 高原 忍, 山口祐子, 齋藤 健, 南 次郎, 神山祐太郎, 森川哲行, 町島智人, 大澤 浩, 相羽恵介. 中枢神経原発リンパ腫に対する高用量 Methotrexate 療法と追加放射線治療の複合療法 有効性と安全性の後方視的検討. 癌と化療 2010 ; 37(7) : 1277-82.
- 2) 横山洋紀, 薄井紀子, 土橋史明, 武井 豊, 山口祐子, 溝呂木ふみ, 相羽恵介. 肺のびまん性スリガラス影と著明な肝脾腫を認めた形質細胞白血病の 1 例. 臨血 2011 ; 52(3) : 158.
- 3) 佐野公司, 西脇嘉一, 南 次郎, 高原 忍, 林 和

美, 増岡秀一, 相羽恵介. 多発性骨髄腫に対して自家末梢血幹細胞移植後に IgG4 関連疾患を発症した 1 例. 臨血 2010 ; 51(9) : 1174.

4) 町島智人, 森川哲之, 山口裕子, 島田 貴, 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, 横山洋紀, 薄井紀子, 相羽恵介. 同種骨髄移植直後にフォスカビル投与を行い CMV 感染症の発症抑制に有用であった DLBCL の症例. 日化療会誌 2010 ; 58 (Suppl. A) : 365.

5) 齋藤 健, 矢萩裕一, 山口祐子, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 大川 豊, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. 同種造血幹細胞移植後早期に再発した急性骨髄性白血病に対しゲムツズマブ・オゾガマイシン単剤療法が有効であった 2 症例. 日化療会誌 2010 ; 58 (Suppl. A) : 281.

6) 吉本彩子, 相羽恵介, 大川 豊, 市場 保, 柵山年和, 井上大輔, 小林 直, 兼平千裕, 内田 賢, 池上雅博. 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 剖検例. 日乳癌会プログラム抄集 2010 ; 18 回 : 639.

7) 勝部敦史, 町島智人, 矢野真吾, 齋藤 健, 大川 豊, 笠間絹代, 荒川泰弘, 森川哲行, 薄井紀子, 相羽恵介. 初診時, 骨髄異形性症候群と鑑別を必要とした EB ウイルス関連血球貪食症候群の 1 例. 日内会関東会 2010 ; 571 回 : 21.