

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 |
| 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 | 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 |
| 講師：矢萩 裕一 | 血液腫瘍学 |
| 講師：武井 豊 | 血液腫瘍学 |
| 講師：小笠原洋治 | 血液内科学 |
| 講師：杉山 勝紀 | 血液腫瘍学 |

教育・研究概要

I. 臨床研究

1. 血液疾患

当教室の基本方針は、臨床研究に関しては多施設共同研究に優先的に参加することである。造血器悪性腫瘍については、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) に参画してきた。また多発性骨髄腫に対しては、適宜多施設共同臨床試験に参加するとともに、近年有用な新規薬物が導入されたことより当科独自のものも計画実施している。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も実施している。

2011 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：AML 20 例、急性リンパ性白血病：ALL 4 例、骨髄異形性症候群：MDS 9 例、慢性骨髄性白血病：CML 5 例、非ホジキンリンパ腫：NHL 69 例、ホジキンリンパ腫：HL 1 例、多発性骨髄腫：MM 13 例、慢性リンパ性白血病：CLL 3 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 (2012 年 4 月～2013 年 4 月)

AML/MDS-HR CS-07 (新規 AML, RAEB-II 全例登録：参加施設に新たに発生する全 AML, 高リスク MDS 症例を対象とした生存に関する観察研究 (前向きコホートスタディー)：2007 年 7 月開始～登録終了：8 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) 2007 年 6 月～登録終了 (追跡中)：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) 2010 年 2 月～登録中：3 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) 2010 年 2 月～登録中：1 例

研究参加施設に新たに発生する全ての成人 ALL 症例を対象とした 5 年生存率に関する前向き臨床観察研究 ALL-CS-12：6 例

参加施設に新たに発生する全 AML, 全 MDS, 全 CMML 症例を対象とした 5 年生存率に関する観察研究 (前向き臨床観察研究) JALSG-CS-11：12 例
JCOG (2011 年 1 月～2011 年 12 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) 2008 年 6 月 1 日～登録終了；登録：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) 2007 年 12 月 1 日～2013 年 10 月現在登録中。

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) 2010 年 2 月 1 日～2012 年 10 月現在登録中。

JCOG0908 (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) 2010 年 6 月 1 日～2013 年 9 月現在登録中。

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。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 1 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) 造血幹細胞移植

臨床試験、実地臨床の双方を合計すると、2011 年は造血幹細胞移植総計 29 件、内訳は同種造血幹細胞移植 23 件、自家造血幹細胞移植 6 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、展開している。

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 trastuzumab や EGFR の dual inhibitor である lapatinib などの適応病態が拡大し、regimen が多彩かつ強力となった。また anthracycline 系薬剤とタキサン系薬剤後の有用なサルベージ療法薬として eribulin が導入された。

2) 食道癌

2008 年度から消化管外科、放射線治療部と共同して、DCF 療法と RT による化学放射線療法 (DOC+CDDP+5FU+RT) の臨床研究を開始し、feasibility を昨年癌治療学会で報告した。第Ⅱ相研究として第二世代 DOC+CDDP+5FU+RT を開始した。薬剤耐性・感受性探索のため、遺伝子発現も併せて研究する。高リスク症例には、化学放射線療法として low dose FP 療法を施行した。

3) 胃癌

切除不能進行・再発胃癌患者を対象とした S-1/LV 療法と S-1/LV/L-OHP 療法と S-1/CDDP 療法の臨床第Ⅱ相ランダム化試験を施行した。S-1+LV, S-1+LV+L-OHP の有用性を検証する期待される試験である。

実地医療として 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、ベバシズマブ既治療進行再発大腸癌に対する 2 次治療ベバシズマブ併用 FOLFIRI 療法におけるベ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次治療としての SOX-cetuximab 併用療法の検討 (臨床第Ⅱ相試験) を 2010 年 10 月から開始している。

5) 支持療法

多施設共同前向きコホート研究として癌化学療法時の悪心嘔吐観察研究を固形癌、リンパ腫で行った。

4. 緩和治療

緩和医療チームは毎週水曜日午前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。兼科依頼は病院各科から寄せられ、横断的な活動を展開している。疼痛管理は各症例の病状病態を勘案の上、最適治療を適応している。クモ膜下腔への持続的疼痛緩和薬の投与などを試み、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。

①JALSOG: AML206 治療研究

②JALSOG: 新規 Ph+ ALL プロトコール小委員会 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 のプロトコール作成にも関与できた。

2) 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。

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、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) 相羽恵介, 小林 直, 荒川泰弘, 永崎栄次郎, 安藤尚美, 川久保孝, 大腸癌に対する FOLFOX4 療法施行時のコルチコステロイド非併用制吐療法の効果. 日内会誌 2013; 102(Suppl.) : 199.
- 2) 佐野公司, 西脇嘉一, 神山祐太郎, 福島僚子, 森川哲行, 石井敬人, 増岡秀一, 相羽恵介. 当院での急性前骨髄球性白血病による播種性血管内凝固症例 6 例への Recombinant thrombomodulin の使用経験. 臨血 2012; 53(9) : 1393.
- 3) 武井 豊, 薄井紀子, 土橋史明, 大場理恵, 山口祐子, 溝呂木ふみ, 相羽恵介. 再発・難治性の低悪性度リンパ腫または mantle cell lymphoma に対する bendamustine 救援療法. 臨血 2012; 53(9) : 1237.
- 4) 大内 彩, 矢野真吾, 齋藤 健, 横山洋紀, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 高原 忍, 笠間絹代, 勝部敦史, 神山祐太郎, 鈴木一史, 郡司匡弘, 石井敬人, 土橋史明, 島田 貴, 薄井紀子, 相羽恵介. 同種造血幹細胞移植の再発後, dasatinib の少量投与で分子生物学的寛解を維持している Ph 陽性 ALL の 1 例. 臨血 2012; 53(12) : 2045.
- 5) 大場理恵, 山口祐子, 武井 豊, 溝呂木ふみ, 土橋史明, 薄井紀子, 島田 貴, 相羽恵介. アザシチジン (azacitidine) が奏効した 5q-MDS 症例. 臨血 2012; 53(12) : 2040.
- 6) 木下翔司, 井上大輔, 柵山年和, 吉澤明孝, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 宇和川匡, 小林和真, 小林 直, 斉藤庸博, 相羽恵介. 硬膜外カテーテル/皮下ポート在宅管理中に MRSA 敗血症を来し, 在宅ケアを中止した stage IVb 期膀胱癌の 1 症例. 癌と化療 2012; 39(Suppl.I) : 61-3.

呼吸器内科

| | |
|-----------|-------|
| 教授：桑野 和善 | 呼吸器病学 |
| 教授：児島 章 | 呼吸器病学 |
| 准教授：中山 勝敏 | 呼吸器病学 |
| 講師：高木 正道 | 呼吸器病学 |
| 講師：荒屋 潤 | 呼吸器病学 |

教育・研究概要

I. 教育

かつて結核蔓延の時代は、呼吸器内科医イコール肺結核医であった。肺結核の減少とともに、近代の呼吸器病学は、肺生理学の全盛となった。主要な呼吸器疾患が、肺生理学、肺機能によって疾患概念、病態、治療が理解あるいは解明されていた。その後、生化学、分子生物学の導入によって、感染症、肺癌、気管支喘息、COPD、間質性肺炎といった呼吸器病学の主要な疾患の病態解明が飛躍的に進んだ。しかし依然として有効な治療が確立されたとは言えない。そのために、WHO の報告によれば、2020 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。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ことが予想される。

呼吸器疾患は多彩であり、性格の全く異なった疾患が混在し、それぞれが急増しているために、その病態解明と治療を確立あるいは実行する呼吸器内科医は、世界的にも国内でも不足し、深刻な社会問題となっている。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、内科全体を幅広くカバーしている。実力ある呼吸器内科医を育てることが当科の果たすべき役割である。当科のカリキュラムは、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できる指導体制と研修システムを確立している。呼吸器疾患は、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。また、腫瘍学、免疫学、生理学、生化学、分子生物学など基礎知識の習得と、肺癌、アレルギー疾患、COPD、間質性肺炎、感染症などの専門各分野のいずれかのエキスパートとなるために、大学院、留学などによる研究を奨励している。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。