

## 腫瘍・血液内科

教授：相羽 恵介	臨床腫瘍学, がん薬物療法
教授：薄井 紀子	血液腫瘍学
准教授：島田 貴	血液学一般
准教授：土橋 史明	血液腫瘍学
講師：増岡 秀一	血液学一般, 輸血療法
講師：西脇 嘉一	血液学一般, 造血幹細胞移植
講師：矢野 真吾	血液腫瘍学
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	血液学一般
講師：杉山 勝紀	血液腫瘍学
講師：塩田 祐子	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。

2013 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 23 例、急性リンパ性白血病：ALL 6 例、骨髄異形性症候群：MDS 13 例、慢性骨髄性白血病：CML 1 例、非ホジキンリンパ腫：NHL 77 例、ホジキンリンパ腫：HL 7 例、多発性骨髄腫：MM 10 例、慢性リンパ性白血病：CLL 2 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。

## (1) JALSG (2013 年 1 月～2013 年 12 月)

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄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：14 例。

JALSG CBF AML209-KIT Study (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：4 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 JALSG-ALL-CS-12：8 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-11：27 例。

FLT3/ITD 変異陽性成人急性白血病を対象とした同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性に関する臨床第Ⅱ相試験 JALSG AML209-FLT3-SCT Study：(AML209-FLT3-SCT) 0 例。

初発慢性期の成人慢性骨髄性白血病に対するニロチニブとダサチニブの分子遺伝学的完全寛解達成率の多施設共同前方視的ランダム化比較試験 JALSG CML212 Study：3 例。

急性前骨髄性白血病に対する亜ヒ酸, GO を用いた寛解後治療第Ⅱ相臨床試験 A Phase II JALSG APL212 study：1 例。

65 歳以上の急性前骨髄性白血病に対する亜ヒ酸による地固め療法第Ⅱ相臨床試験 JALSG APL212G：1 例。

高リスク成人骨髄異形成症候群を対象としたアザシチジン投与法に関する臨床第Ⅲ相試験-検体集積事業に基づく遺伝子解析研究を含む-JALSG MDS212 study および厚生労働科学研究費補助金による検体集積事業との合同研究-JALSG MDS212 Study (MDS212)-：1 例。

成人フィラデルフィア染色体陰性 precursor B 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験 (JALSG Ph(-)B-ALL213)：0 例。

成人 Burkitt 白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験 (JALSG Burkitt-ALL213)：0 例。

成人 precursor T 細胞性急性リンパ性白血病に対する多剤併用化学療法による第Ⅱ相臨床試験 (JALSG T-ALL213-O)：0 例。

## (2) JCOG (2013 年 1 月～2013 年 12 月)

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 12 月現在登録中で新規 1 例登録, 総計 4 例。

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。

### (3) JIKEI

Aged Double-7（新規高齢者 AML：phaseⅡ）、VEGA（新規MDS：phaseⅡ）、Bi-weekly R-EPOCH（再発・難治 B 細胞リンパ腫：phaseⅡ）、Thalidomide + Dexamethasone（難治MM：pilot study）

### (4) Others

THP-COP（新規 T 細胞性リンパ腫：phaseⅡ）

#### 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腫瘍 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、(1) 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の研究、(2) ATG を用いた骨髄非破壊的前処置の研究、(3) 非血縁者間骨髄移植における GVHD 予防法の

比較試験、(4) 臓器障害 (Comorbidity) の移植成績に及ぼす影響に関する研究、(5) GVHD 発症に関わる T リンパ球の基礎的研究を行ってきた。

### (1) 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。

### (2) 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。

### (3) 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。

### (4) 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。

### (5) 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、2013 年は造血幹細胞移植総計 28 件、内訳は同種造血幹細胞移植 18 件、自家造血幹細胞移植 10 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)の臨床研究を終了し、第二世代のDOC+CDDP+5FU+RTの第Ⅱ相研究を開始した。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相ランダム化試験は終了した。胃癌におけるS-1+LV, L-OHPの有用性が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。HER2陽性胃癌に対しては、XP+HER(Xeloda+CDDP+Herceptin)を試行した。またnab-paclitaxelも使用可能となった。Paclitaxelを凌駕する治療係数の向上が期待されている。

### 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。2012年末で終了し、この中間成績は2013年6月の

MASCC (Multinational Association of Supportive Care of Cancer) 年次総会にて相羽が報告した。

6) TAS118 血中濃度動態研究は標準治療を終了した固形癌に対して施行された。当科では主に膀胱がん、胆管系のがんに対して検討が進んでいる。

## 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。

(1) JALSG: AML206 治療研究

(2) JALSG: 新規Ph+ALLプロトコル小委員会企画

(3) JALSG: 新規プロトコルが数多く提出され、治療及び観察研究に広く参加している。

(4) 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) 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、留学の当教室員が骨髓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. がん化学療法の最近の進歩. 感染症誌 2014; 88(2): 210.
- 2) 高原 忍, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 齋藤 健, 横山洋紀, 神山祐太郎, 相羽恵介. 悪性リンパ腫に対する化学療法中に発症した表皮ブドウ球菌による化膿性脊椎炎に対してリネゾリドが奏功した1例. 日化療会誌 2014; 62(2): 278
- 3) 相羽恵介. がん化学療法の最近の進歩. 日化療会誌 2014; 62(2): 260.
- 4) 田村美宝, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 西川勝則, 小村伸朗, 柵山年和, 相羽恵介. 進行および再発食道癌に対する毎週ドセタキセル療法. 日内会誌 2014; 103 (Suppl.): 249.
- 5) 田村美宝, 宇和川匡, 後町武志, 永崎栄次郎, 荒川泰弘, 矢永勝彦, 相羽恵介. 腓神経内分泌癌術後再発に対してS-1にて完全寛解が得られた一例. 日癌治療会誌 2013; 48(3): 2825.
- 6) 永崎栄次郎, 柵山年和, 荒川泰弘, 宇和川匡, 宇野真二, 小林雅夫, 神尾麻紀子, 加藤久美子, 野木裕子, 鳥海弥寿雄, 武山 浩, 小林 直, 相羽恵介. 進行・再発乳がんに対するパクリタキセル+ベバシズマブ療法の検討. 日癌治療会誌 2013; 48(3): 1789.
- 7) 鈴木一史, 矢野真吾, 島田 貴, 矢萩裕一, 小笠原洋治, 杉山勝紀, 高原 忍, 齋藤 健, 横山洋紀, 神山祐太郎, 町島智人, 乾由美子, 海渡 健, 相羽恵介. 血小板減少と高LDH血症による多発性骨髓腫の予後解析. 日癌治療会誌 2013; 48(3): 1345.
- 8) 市田彰子, 西脇嘉一, 香取美津治, 佐野公司, 勝部敦史, 森川哲行, 郡司匡弘, 増岡秀一, 相羽恵介. IgG4関連疾患による硬膜下髄外腫瘍が認められた無症候性多発性骨髓腫の1例. 臨血 2013; 54(9): 1351.
- 9) 森川哲行, 西脇嘉一, 香取美津治, 佐野公司, 勝部敦史, 郡司匡弘, 市田彰子, 増岡秀一, 相羽恵介. 濾胞性リンパ腫による腫瘍随伴性天疱瘡に閉塞性細気管支炎を併発した症例に対してR-CHOP療法を行った1例. 臨血 2013; 54(9): 1351.
- 10) 柵岡さやか, 南 次郎, 大場理恵, 山口祐子, 武井豊, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. t (9; 22) (p24; q11.2) を有するびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と思われた1例. 臨血 2013; 54(11): 2108.
- 11) 山内浩文, 齋藤 健, 島田 貴, 横山洋紀, 杉山勝紀, 矢野真吾, 相羽恵介, 芝 弘明, 宇和川匡, 三澤健之, 矢永勝彦. CLL/SLLに合併した二次性免疫性血小板減少症に対して腹腔鏡下脾臓摘出術が有効であった1例. 臨血 2013; 54(11): 2100.
- 12) 相羽恵介. 外来化学療法のピットフォール. 都医雑誌 2013; 66(6): 624-7.
- 13) 齋藤 健, 相羽恵介. 【発熱性好中球減少症の診療】発熱性好中球減少症の病態と診断. 癌と化療 2013; 40(6): 684-7.
- 14) 真島清実, 横山洋紀, 矢野真吾, 島田 貴, 土橋史明, 矢萩裕一, 杉山勝紀, 小笠原洋治, 高原 忍, 齋藤 健, 笠間絹代, 神山祐太郎, 勝部敦史, 鈴木一史, 乾由美子, 薄井紀子, 相羽恵介. ATG療法後にEBV-B-LPDを発症し rituximab が奏効した再生不良性貧血の1例. 臨血 2013; 54(5): 480.