

低下症. 山口 修 (虎の門病院), 北原光夫 (農林中央金庫) 監修. 今日の治療指針: わたしはこう治療している. 2015年版. 東京: 医学書院, 2015. p.739-41.

2) 東條克能. II. 疾患編 8. 内分泌疾患 異所性ホルモン産生腫瘍. 金澤一郎 (東京大), 永井良三 (自治医科大) 総編集. 今日の診断指針. 第7版. 東京: 医学書院, 2015. p.1224-6.

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, がん薬物療法
准教授: 島田 貴	血液内科学
准教授: 土橋 史明	血液腫瘍学, がん薬物療法
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: 西脇 嘉一	血液内科学, 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
講師: 矢萩 裕一	血液腫瘍学
講師: 小笠原洋一	血液内科学
講師: 杉山 勝紀	血液腫瘍学
講師: 齋藤 健	血液内科学, 造血幹細胞移植学
講師: 塩田 祐子	血液腫瘍学, がん薬物療法

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。

2014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: 22例, 急性リンパ性白血病: 5例, 慢性骨髄性白血病: CML 8例, 非ホジキンリンパ腫: 88例, 多発性骨髄腫: MM 12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～)

AML209-GS (染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄球形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方法に関する臨床第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。

初発フィラデルフィア染色体陽性成人急性リンパ性白血病を対象としたダサチニブ併用化学療法および同種造血幹細胞移植の臨床第Ⅱ相試験 JALSG Ph+ ALL213：1例。

イマチニブで分子遺伝学的完全寛解を2年間以上維持した慢性期の慢性骨髄性白血病症例に対する薬

剤中止試験 JALSG-STIM213 Study：0例。

(2) JCOG (2013年1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日登録開始, 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日登録開始。

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日登録開始。

(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、(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、2014年は造血幹細胞移植総計34件、内訳は同種造血幹細胞移植28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。有用なサルベージ療法薬としてeribulinが導入された。新しい内分泌薬としてフェソロデックス(2011年)、抗体医薬ペルツマブ(2013年)、抗体薬物複合体カドサイラ(2014年)、小分子薬エベロリムス(2014年)などが導入されている。

2) 食道癌

消化管外科、放射線治療部と共同して、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、遺伝子発現も併せた研究である。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

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)を施行した。またnab-paclitaxelも使用可能となり、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二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行った。2014年1月のASCO-GI (ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium) 年次総会にて消化器癌における化学療法誘発嘔吐に関する成績を相羽が報告した。

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。当科では主に膵臓がん、胆管系のがんに対して検討できた。

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。

3. 多発性骨髄腫における微小残存病変の新しい検出法を検討している。

〔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 プロトコール小委員会参画

(3) JALSG: 新規プロトコー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、人間的要因から全病院の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、総合医科学研究センターなど基礎分野との協同の持続的活性化が必要である。

2. 基礎研究

基礎研究は総合医科学研究センター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

I. 原著論文

1) Suzuki K, Terui Y¹⁾, Nishimura N¹⁾, Ueda K¹⁾, Mishima Y¹⁾, Sakajiri S¹⁾, Yokoyama M¹⁾, Aiba K, Hatake K¹⁾ (¹Japanese Foundation for Cancer Research). Rapid progression of anemia related to tumor-lysis syndrome associated with bortezomib treatment in myeloma patients. Jpn J Clin Oncol 2014; 44(5): 435-41.

2) 永崎栄次郎, 柵山年和, 林 和美, 坂路ゆき恵, 青木雅子, 内藤安子, 荒川泰弘, 宇和川匡, 小林 直, 相羽恵介. 当科におけるがん患者の在宅緩和ケア導入の現状. 癌と化療 2014; 41(Suppl.1): 63-5.

3) Yamakawa H, Yoshida M, Morikawa N, Fujimoto S, Ishikawa T, Sano K, Nishiwaki K, Takagi M, Hayashi M, Kuwano K, Aiba K. Pulmonary Nocardia nova infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Intern Med 2014; 53(12): 1391-5.

II. 総 説

1) 杉山勝紀, 相羽恵介. 造血器腫瘍の治療におけるベグフィルグラスチムの有用性. 血液内科 2014; 69(4): 577-83.

2) 土橋史明, 相羽恵介. 【悪性リンパ腫の診断と治療】化学療法 ホジキンリンパ腫の化学療法. 臨放 2014; 59(11): 1565-72.

IV. 著 書

1) 相羽恵介. 第II章: 消化器癌化学療法の実際 消化器癌化学療法の副作用対策 5. アレルギー反応. 大村健二(上尾総合中央病院)編. 消化器癌化学療法: オンコロジークリニカルガイド. 改訂4版. 東京: 南山堂, 2014. p.354-62.

- 2) 相羽恵介. メモするだけでラクになる「がん手帳」
のつけ方. 東京: WAVE 出版, 2014.

V. その他

- 1) 相羽恵介. ガン手帳の勧め. 安心 2015; 1月号:
110-4.

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
准教授: 荒屋 潤	呼吸器病学
講師: 高木 正道	呼吸器病学
講師: 原 弘道	呼吸器病学

教育・研究概要

I. 教育

かつて結核蔓延の時代には、呼吸器内科医は肺結核への対処で忙殺されていたが、肺結核の治療が確立するとともに、近代の呼吸器病学は、肺生理学を基盤として、さまざまな呼吸器疾患の発見と病態解明への時代へと移行した。その後、遺伝学、生化学、分子生物学の進歩によって、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における現在の主要な疾患の病態解明が飛躍的に進んだ。しかし多臓器の疾患に比較すると圧倒的に歴史の浅い呼吸器疾患は、有効な治療のない疾患も多く残されている。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。これらの疾患をはじめとして呼吸器疾患は加齢と関連する疾患が多く。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。

呼吸器疾患は疾患の種類が多岐であることが特徴の1つである。その多くが急増しているにもかかわらず、病態を解明し、治療を確立するためのマンパワーは、世界的にも国内でも不足している。呼吸器疾患は腫瘍学、感染症学、免疫学、分子生物学、病理学、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ために臨床でも研究面でも魅力的である。それだけに、十分な実力を身に着けるには、指導医が、若手を育てる意思を持って教育する必要がある。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の資格を取得できる研修システムと指導体制とを確立している。呼吸器疾患は、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サブスペシャリストとなるために、それぞれの