

郎, 大橋謙之亮, 鈴木博史, 林 毅, 東條克能, 宇都宮一典. 2型糖尿病ではHbA1cと圧受容器反射感受性が逆相関し, 圧受容器反射感受性の低下は血圧短期変動増大に繋がる. 第38回日本高血圧学会総会, 松山, 10月.

IV. 著 書

- 1) 宇都宮一典編. SGLT2 阻害薬入門. 東京: 診断と治療社, 2014.

V. その他

- 1) 田嶋尚子, 石原寿光, 西村理明, 野見山崇. 2型糖尿病における最適な血糖降下薬の選択とは? Pharma Med 2015; 33(7): 67-72.
- 2) 西村理明. 糖尿病 臨床分野での進歩糖尿病治療におけるCGMの有効性と今後の展望. Annu Rev 糖尿病・代謝・内分泌 2015; 45-51.
- 3) 宇都宮一典. 【糖尿病と腎疾患 2015】糖尿病の食事療法・経口薬治療 糖尿病における食事療法の在り方. 腎と透析 2015; 78(増刊): 176-9.
- 4) 宇都宮一典. 【糖尿病の食事療法 up to date】低炭水化物食と糖尿病およびその合併症. 月刊糖尿病 2015; 7(9): 34-40.
- 5) 東條克能, 坂本昌也. II. 疾患と薬物 第9章: 内分泌疾患 4. カルシウム代謝異常. 市田公美¹⁾ (¹東京薬科大), 細山田真 (帝京大) 編. 薬学生のための新臨床医学: 症候および疾患とその治療. 第2版. 東京: 廣川書店, 2015. p.541-4.

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画するとともに, 近年有用な新規薬物が臨床導入されたことより当科独自の臨床研究も計画し実施している. 高齢者急性骨髄性白血病, 骨髄異形成症候群, 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.

2015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: 26例, 急性リンパ性白血病: 9例, 慢性骨髄性白血病: CML 6例, 非ホジキンリンパ腫: 81例, ホジキンリンパ腫: 4例, 多発性骨髄腫: MM 11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: 累積症例数

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: 21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。

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, 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: 80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: 13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: 11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: 3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): 5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): 3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): 2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。

再発および難治の成人急性リンパ芽球性白血病に対するクロファラビン, エトポシド, シクロホスファミド併用化学療法 (CLEC 療法) の第Ⅰ/Ⅱ相試験 (JALSG PR-ALL214): 0例。

(2) JCOG

JCOG1105 高齢者または移植拒否若年者の未治療症候性骨髄腫患者に対する melphalan + prednisolon + bortezomib (MPB) 導入療法のランダム化第Ⅱ相臨床試験。

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) 多施設共同研究

重症再生不良性貧血患者に対するウサギ抗胸腺細胞グロブリンの前方視的ランダム化用量比較多施設共同試験 (APBMT AAWG-01)。

未治療進行期 MALT リンパ腫および Nodal marginal zone B-cell lymphoma (NMZL) に対する抗 CD20 抗体 (Rituximab) と cladribine 併用療法 (R-2CdA) 臨床第Ⅱ相試験。

同種造血幹細胞移植における移植後鉄キレート療法: デフィラシロックスの安全性の検討多施設共同臨床試験。

アジアにおけるくすぶり型骨髄腫患者の臨床経過に関する後方視的研究。

難治性濾胞性リンパ腫に対する bendamustine を併用した前処置による同種造血幹細胞移植療法の安全性と有効性の検討 (第Ⅰ/Ⅱ相試験)。

再生不良性貧血に対する低用量抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン (ATG) を用いた同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性の検討。

GVHD 予防法に抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた graft-versus-host 方向 HLA 一抗原不適

合血縁者からの造血幹細胞移植療法の実施共同第Ⅱ相試験。

難治性造血器悪性腫瘍に対する HLA Ⅱ抗原以上不適合血縁者間移植の検討。

(4) JIKEI

血液腫瘍性疾患における網羅的遺伝子及びタンパク質解析のための検体保存。再発・難治性 B 細胞リンパ腫に対する GDP 療法の有用性に関する臨床第Ⅱ試験。成人未治療多発性骨髄腫に対する Cyclophosphamide + Bortezomib + Dexamethasone 併用療法 (CVD 療法) の有効性と安全性の検討、第Ⅱ相臨床試験。

再発性・治療抵抗性多発性骨髄腫に対する Cyclophosphamide + Lenalidomide + Dexamethasone 併用療法 (CRD 療法) の有効性の検討。

Aged Double-7 (新規高齢者 AML : phase Ⅱ)。
VEGA (新規 MDS : phase Ⅱ)。

多発性骨髄腫における症例特異的免疫グロブリン超可変領域を標的とした新規微小残存病変検出の有効性の検討。

遺伝子解析による食道癌化学療法の有効性および副作用予測に関する臨床研究。再発・難治性悪性リンパ腫に対してシスプラチンを含む化学療法を施行した際の有害事象予測因子としての L-FABP 測定の有効性の検討。

シスプラチンを含む化学療法の有害事象予測因子としての尿中 L 型脂肪酸結合蛋白質測定の有効性の検討。

Myeloma Cast Nephropathy に対する単純血漿交換療法に関する前向き介入研究。顆粒の有する骨髄腫細胞の臨床的意義に関する検討 (後方視的研究)。

多発性骨髄腫における化学療法の有害事象である疲労と HHV-6 再活性化の関連性の検討。

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ソ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) 骨髄非破壊の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の前処置の研究, (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) 骨髄非破壊の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の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の前処置の研究

低用量の ATG による骨髄非破壊の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) Comorbidity の移植成績に及ぼす影響に関する研究

Comorbidity 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、2015年は造血幹細胞移植総計54件、その内ハプロ移植は12例にのぼった。

3. 固形癌

関連各科とCancer 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

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)、抗体医薬ペルツズマブ(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。また副作用としてCDDPの腎障害をL-FABP測定による有用性の検討を開始した。

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も臨床導入され、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、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。サルベージ療法として、レゴラフェニブ、TAS102が臨床導入され、予後の改善が期待

された。

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。悪心の経時的解析を通し、レジメン、抗がん薬によって特徴的なパターンが認められた。

6) TAS-118 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。現在結果解析中である。

Ⅱ. 基礎研究

1. 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。

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. がん性疲労とHHV-6再活性化の関連性を、ウィルス学教室と共同で進めている。

4. 遺伝子解析による食道癌化学療法の有効性および副作用予測を検討している。

「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プロトコル小委員会参画。

(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) 教室独自の研究プロトコルが年々増加し、

若手研究者の活性化が顕著である。

(4) 学会発表は盛んであるが、論文執筆が不十分である。若手医師の症例報告論文を礎に推進する。

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、人力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、基礎分野との協同の持続的活性化が必要である。

2. 基礎研究における点検・評価

基礎研究は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た。海外留学から帰局した教室員らが骨髄腫や腫瘍免疫を中心として共同研究を遂行している。これらの研究成果の論文を積極的にに行う必要がある。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, 名取一彦 (東邦大)。【Second-Line Therapy の進歩】大腸癌の Second-Line Therapy の進歩。癌と化療 2015; 42(4): 394-7.
- 2) Arakawa Y, Tamura M, Sakuyama T, Aiba K, Eto S, Yuda M, Tanaka Y, Matsumoto A, Nishikawa K. Early measurement of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase helps predict severe hyponatremia associated with cisplatin-containing chemotherapy. J Infect Chemother 2015; 21(7): 502-6.
- 3) 相羽恵介, 名取一彦 (東邦大)。【抗がん剤の副作用と支持療法—より適切な抗がん剤の安全使用をめざして—】臓器別副作用と対策 消化器系 悪心・嘔吐, 下痢。日臨 2015; 73(増刊2 抗がん剤の副作用と支持療法): 355-9.
- 4) 佐伯俊昭¹⁾, 田村和夫 (福岡大), 相羽恵介, 青儀健二郎 (四国がんセンター), 飯野京子 (国立看護大学校), 今村知世²⁾, 江口研二 (帝京大), 沖田憲司³⁾, 加賀美芳和 (昭和大), 田中竜平¹⁾ (¹埼玉医科大), 中川和彦⁴⁾, 藤井博文 (自治医科大), 朴 成和 (国立がん研究センター中央病院), 松浦一生 (広島県立病院), 和田 信 (大阪府立成人病センター), 明智龍男 (名古屋市立大), 角道祐一 (近藤病院), 金 容彦 (聖隷浜松病院), 佐々木秀法 (関門医療センター), 志真泰夫 (筑波メディカルセンター), 武田真幸⁴⁾ (⁴近畿大), 永崎栄次郎, 西館敏彦³⁾, 齊藤光江 (順天堂大), 足利幸乃 (日本看護協会), 谷川原祐介²⁾ (²慶應義塾大), 平田公一³⁾ (³札幌医科大), 石岡千加史 (東北大), 西山正彦 (群馬大), 制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ。制吐薬適正使用ガイドラインに関するアンケート調査。癌と化療 2015; 42(3): 305-11.
- 5) Inui Y¹⁾, Matsuoka H¹⁾, Yakushijin K¹⁾, Okamura A¹⁾, Shimada T, Yano S, Takeuchi M¹⁾, Ito M¹⁾, Murayama T¹⁾²⁾ (²Hyogo Cancer Ctr), Yamamoto K¹⁾, Itoh T¹⁾, Aiba K, Minami H¹⁾ (¹Kobe Univ). Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: management by watchful waiting and observation of early lymphocyte recovery after methotrexate withdrawal. Leuk Lymphoma 2015; 56(11): 3045-51.
- 6) Tamura K (Fukuoka Univ), Aiba K, Saeki T (Saitama Med Univ), Nakanishi Y¹⁾, Kamura T (Kurume Univ), Baba H (Kumamoto Univ), Yoshida K (Gifu Univ), Yamamoto N (Shizuoka Cancer Ctr), Kitagawa Y (Keio Univ), Maehara Y¹⁾ (¹Kyushu Univ), Shimokawa M (Kyushu Cancer Ctr), Hirata K (Sapporo Med Univ), Kitajima M (Int Univ Health Welfare); CINV Study Group of Japan. Testing the effectiveness of antiemetic guidelines: results of a prospective registry by the CINV Study Group of Japan. Int J Clin Oncol 2015; 20(5): 855-65.
- 7) 小笠原洋治, 町島智人, 島田 貴, 鷹橋浩幸, 福永真治, 溝呂木ふみ, 土橋史明, 薄井紀子, 相羽恵介. t (8; 14) (q24; q32) を認めた HHV-8 陰性 primary effusion lymphoma-like lymphoma. 臨血 2015; 56(8): 1082-8.
- 8) Uwagawa T, Sakamoto T, Abe K, Okui N, Hata D, Shiba H, Futagawa Y, Aiba K, Yanaga K. Phase I trial of S-1 every other day in combination with gemcitabine/cisplatin for inoperable biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 75(1): 191-6.