

- 髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植の治療成績。日本血液学会総会、2002年（横浜）、workshop.
5. 堤千寿子、宮崎泰司、上田真寿、山下義博、小澤敬也、朝長万左男、間野博行：Blast Bank を用いた AML with trilineage dysplasia の DNA チップ解析。日本血液学会総会、2002年（横浜）、workshop.
 6. 田口 潤、宮崎泰司、山崎励至、本多幸、福島卓也、吉田真一郎、波多智子、森内幸美、松尾辰樹、栗山一孝、朝長万左男：AML の初診時芽球ヘルオキシダーゼ陽性率は同種造血幹細胞移植における予後と相関する。日本血液学会総会、2002年（横浜）、poster.
 7. 原澤仁美、山田恭明、池田柊一、早田央、跡上直、高崎由美、朝長万左男、上平憲：成人 T 細胞白血病の臓器浸潤と Chemokine receptor の発現。日本血液学会総会、2002年（横浜）、poster.
 8. 波多智子、宮崎泰司、塚崎邦弘、陣内逸郎、山田恭明、朝長万左男：無治療の原発性マクログロブリン血症に合併した急性骨髄性白血病の一例。日本臨床血液学会総会、2002年（横浜）、poster.
 9. 高崎由美、草野幸、塚崎邦弘、朝長万左男、山本泰弘：自己免疫的機序により発症した後天性 von Willebrand Syndrome の一例。日本臨床血液学会総会、2002年（横浜）、poster.
 10. 井上順子、長井一浩、本多幸、福島卓也、塚崎邦弘、早田央、朝長万左男：HIV、HHV-8、EBV 非関連 primary effusion lymphoma の一例。日本臨床血液学会総会、2002年（横浜）、poster.
 11. 松尾 江美、波多智子、宮崎泰司、長井一浩、福島卓也、淵上健吾、陣内逸郎、栗山一孝、朝長万左男：当科における急性骨髄性白血病の病型分類—FAB 分類と WHO 分類の比較—。日本臨床血液学会総会、2002年（横浜）、poster.
 12. 鯉田智、福島卓也、塚崎邦弘、陣内逸郎、朝長万左男、原澤仁美、山田恭明、上平憲、土屋健史、大島孝一：白血化を伴う甲状腺原発 CD3、CD4 陽性、CD25 陰性 T 細胞性リンパ腫の一例。日本臨床血液学会総会、2002年（横浜）、poster.
 13. 山崎二郎、淵上健吾、波多智子、福島卓也、宮崎泰司、陣内逸郎、栗山一孝、朝長万左男ほか：腎移植後 14 年して発症した急性骨髄性白血病の一例。日本臨床血液学会総会、2002年（横浜）、poster.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金

(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)

難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬
を用いた薬物療法の研究

分担研究者： 上田龍三

名古屋市立大学医学部第2内科教授

難治性B細胞リンパ腫に対する分子標的治療
の確立(臨床試験の実施)

平成14年度分担研究報告書

1. 本研究班全体で取り組むJCOG0203-MF「未治療進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法[Rituximab+standard CHOP(R・CHOP) vs Rituximab+biweekly CHOP(R・bi-CHOP)]のランダム化比較臨床第II/III相試験」については、施設内IRBの承認が平成14年10月8日に得られ、さらに施設内倫理委員会での承認が平成14年11月21日に得られた。
2. 本邦におけるB細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)/びまん性小細胞性リンパ腫(SLL)症例のMUM1発現から見た臨床病態の解析
目的：B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)/びまん性小細胞性リンパ腫(SLL)症例は欧米に多く本邦では稀な疾患である。臨床的にはindolent lymphomaに分類され緩慢な経過をたどる症例が多いが、一部に比較的急激に進行し数年で致死的な経過をたどる症例も認められる。したがって幾つかの疾患単位を含む可能性が示唆されているがその詳細に関しては不明である。我々はB-CLL/SLL症例における原癌遺伝子産物MUM1の発現の有無

からその臨床病態を解析した。

方法：B-CLL由来細胞株4株ならびにリンパ節生検が成されその表面抗原解析と病理組織診断にて確定診断されたB-CLL/SLL症例29症例の生検リンパ節組織を用いてMUM1発現をウエスタンブロット法もしくは免疫染色にて検討した。同時にリンパ球の活性化マーカーであるCD38や増殖マーカーであるKi67抗原に対する免疫染色とDNA抽出が可能であった症例においては免疫グロブリン遺伝子可変領域(IgV)のCDR3領域を含む体細胞変異の有無についても検討し、MUM1発現ならびに症例の臨床病態との関連を統計学的に解析した。

結果：MUM1発現は4細胞株中2株で認められ、29症例中14症例で認められた。MUM1発現はCD38、Ki67発現やIgV領域の体細胞変異の有無や診断時の臨床病態との相関は認められなかった。しかし診断時にMUM1発現陽性であった症例は有意に予後不良であった($P=0.0008$)。すなわちMUM1発現陽性例および陰性例の50%生存期間はそれぞれ22ヶ月と82ヶ月であった。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析においては、年齢、MUM1発現陽性、IgVの体細胞変異陰性の3因子のみが独立した予後不良因子として抽出された。

結論：B-CLL/SLL症例においては診断時よりMUM1発現に関して陽性例と陰性例を認め、疾患の進展に伴って発現陽性となるわけではない。またMUM1発現はB-CLL/SLL細胞の起源(すなわち前胚中心由来あるいは後胚中心由来)とは関係しておらず、B-CLL/SLLの病態ならびに予後予測に有用なbiological prognostic factorとなる可能性が高い。

1. Yamaguchi M, Ueda R, et al.: De novo CD5⁺ positive diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002; 99: 815-21.
2. Kato M, Ueda R, et al.: Superior mesenteric venous thrombosis associated with a familial missense mutation (pro626leu) in the SHBG-like domain of the protein S molecule. *Int J Hematol* 2002; 75: 100-3.
3. Naoe T, Ueda R, et al.: Prognostic significance of the null genotype of glutathione S-transferase-T1 in patients with acute myeloid leukemia: increased early death after chemotherapy. *Leukemia* 2002; 16: 203-8.
4. Inagaki H, Ueda R, et al.: Primary thymic extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type exhibits distinctive clinicopathological and molecular features. *Am J Pathol* 2002; 160: 1435-43.
5. Sanda T, Ueda R, et al.: Successful treatment of nasal T-cell lymphoma with combination of local irradiation and high-dose chemotherapy. *Int J Hematol* 2002; 75: 195-200.
6. Kato M, Ueda R, et al.: Lack of Ku80 alteration in multiple myeloma. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 359-62.
7. Kiyoki H, Ueda R, et al.: Mechanism of constitutive activation of FLT3 with internal tandem duplication in the juxtamembrane domain. *Oncogene* 2002; 21: 2555-63.
8. Tsuboi K, Ueda R, et al.: Lymphoid blastic crisis of chronic myelogenous leukemia with inv(16)(p13;q22). *Leuk Res* 2002; 26: 771-4.
9. Ito M, Ueda R, et al.: MUM1/IRF4 expression is an unfavorable prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL). *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 685-94.
10. Tsuboi K, Ueda R, et al.: Lineage conversion from acute lymphoblastic leukemia on rearrangement of the IgH gene in a patient with Down syndrome. *Int J Hematol* 2002; 76: 69-73.
11. Minami Y, Ueda R, et al.: Selective apoptosis of tandemly duplicated FLT3-transformed leukemia cells by Hsp90 inhibitors. *Leukemia* 2002; 16: 1535-40.
12. Shimizu S, Ueda R, et al.: The appearance of S-100 protein-positive dendritic cells and the distribution of lymphocyte subsets in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Respiratory Med* 2002; 96: 770-6.
13. Nomura K, Ueda R, et al.: Detection of t(11;18)(q21;q21) in marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphocytic tissue type on paraffin-embedded tissue sections by using fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2003; 140: 49-54.
14. Luo JM, Ueda R, et al.: Possible dominant-negative mutation of the SHIP gene in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2003; 17: 1-8.
15. Niimi T, Ueda R, et al.: Myofibroblasts proliferation of idiopathic and collagen vascular disorders associated nonspecific interstitial pneumonia. *Acta Med Okayama* 2003; 57: 33-8.

H14 年度 学会発表

石田高司、宇都宮 與、飯田真介、稲垣 宏、高塚祥芝、楠本 茂、加藤美幸、花村一郎、速水芳人、伊藤公人、小松弘和、坂野章吾、脇田充史、竹内元二、上田龍三：成人 T 細胞白血病リンパ腫における CCR4 発現の意義。第 64 回日本血液学会総会、第 44 回日本臨床血液学会総会、臨床血液、43(8):87, 平成 14 年 9 月 12 日、横浜。

竹下明裕、内藤健助、大西一功、宮脇修一、岸本裕司、三谷絹子、岡田昌也、高橋正知、木村之彦、小松弘和、麻生範雄、田口博国、大竹茂樹、上田龍三、大野竜三：成人急性骨髄性白血病（AML）における多剤薬剤耐性因子発現量の前方向性研究。第 64 回日本血液学会総会、第 44 回日本臨床血液学会総会、臨床血液、43(8):87, 平成 14 年 9 月 12 日、横浜。

加藤美幸、小松弘和、粥川 哲、石田高司、花村一郎、速水芳人、伊藤公人、飯田真介、脇田充史、大槻剛巳、清水史郎、上田龍三：ヒト多発性骨髄腫細胞における転座関連原癌遺伝子発現の定量解析。第 64 回日本血液学会総会、第 44 回日本臨床血液学会総会、臨床血液、43(8):141, 平成 14 年 9 月 12 日、横浜。

三浦和久、飯田真介、花村一郎、稲垣 宏、

野村憲一、石田高司、小松弘和、坂野章吾、脇田充史、楠本 茂、竹内元二、三輪啓志、仁田正和、谷脇雅史、上田龍三：早期 plasma cell dyscrasia の発症に關与する 14q32 転座の同定。第 64 回日本血液学会総会、第 44 回日本臨床血液学会総会、臨床血液、43(8):187, 平成 14 年 9 月 13 日、横浜。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進研究事業）

分担研究報告書

難治性悪性リンパ腫に対する分子標的治療薬を用いた薬物療法の研究

(H14-効果（がん）-019)

分担研究者 鈴木孝世 滋賀県立成人病センター 第2内科主任部長

研究要旨

我々が施行してきた、再発・再燃 B 細胞リンパ腫症例に対するキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブの多施設共同による臨床第 I 相試験および臨床第 II 相試験の結果、[再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する奏効率 61% (37/61); 95% 信頼区間 47-73%] に基づいて、リツキシマブが 2001 年 9 月に厚生労働省に承認され、本邦において保険診療下での使用が可能になった。

平成 13 年度当初より、本臨床試験（未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブと CHOP 療法併用のランダム化臨床第 II/III 相試験）のプロトコールの立案・作成作業を行ない、フルプロトコールが JCOG 臨床試験審査委員会による承認が得られた。これを受け、滋賀県立成人病センター倫理委員会においても、リツキシマブと CHOP 療法併用のランダム化臨床第 II/III 相試験実施の承認を得た。現在 1 症例を登録し臨床試験を行っている。

A. 研究目的

本研究の目的は、近年開発され臨床に導入された分子標的治療薬リツキシマブを用いて、難治性悪性リンパ腫の有効な薬物療法を確立することであり、ひいては難治性悪性リンパ腫患者の生命予後と生活の質を改善させることを目指す。

未治療進行期 CD20 陽性・低悪性度 B 細胞リンパ腫患者を対象として、マウス/ヒトキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ と CHOP 療法の併用療法を対照群 (R・CHOP)とし、化学療法の用量強度増強および顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF)併用による抗体療法の効果増強が期待される biweekly CHOP 療法とリツキシマブの併用療法 (R・Bi-CHOP)とのランダム化比較第 II/ III 相試験を行う。

第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合 [complete response (CR) rate]、secondary endpoints は (1) 奏効率、(2) 無増悪生存、(3) 生存、(4) 治療の短期安全性とする。第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存、secondary endpoints は生存および安全性とする。第 II 相から第 III 相部分への移行の可否は、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)データセンターによる中間解析結果に基づいて、JCOG 効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

本研究は JCOG との共同研究として施行している。プロトコールの作成には以下の過程を経て作業を進めて来た。

- 1) JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会で本臨床試験の基本方針を検討し、合意を得た。
- 2) プロトコールコンセプトを作成し、JCOG リンパ腫グループの全施設に送付してアンケート調査を行った上で、JCOG リンパ腫グループの班会議においてグループ全体の合意を得た。
- 3) JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会にプロトコールコンセプトを提出して審査を受け承認された。
- 4) 21 世紀型医療開拓推進研究の応募課題として本臨床試験の研究計画書を厚生労働省に提出し、研究課題として採択された。
- 5) JCOG Protocol Review Committee において、他分野の臨床腫瘍医、統計学者、デ

- 一タマネージャーが参加して、臨床試験研究としてプロトコルの細部を検討した。
- 6) 2001年9月7日にリツキシマブの本邦での発売が開始された。
 - 7) JCOG Protocol Review Committee における検討に基づいて完成したフルプロトコルを2002年3月4日にJCOG臨床試験審査委員会に提出し、承認が得られた。
 - 8) 2002年7月31日に滋賀県立成人病センターの倫理委員会による審査・承認を経た。
 - 9) start-up meeting に参加した後、1症例を登録し臨床試験を開始した。

倫理面への配慮

適切な症例選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保している。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守している。

- 1) 研究実施計画書の institutional review board (IRB) による審査・承認が得られた施設のみが症例を登録する。
- 2) 説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。
- 3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) 臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による、臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

滋賀県立成人病センターでは1症例を登録し、A群(3週間毎のCHOP療法群)に割り付けられている。治療計画に従って治療を行っているが、報告すべき有害事象はおこっていない。登録症例は下記の登録条件を満たしている。

症例登録条件

- (1) 病理組織診断にて悪性リンパ腫と診断され、免疫組織染色もしくは flow cytometry 法により CD20 陽性の低悪性度 B 細胞リンパ腫と診断された症例。
- (2) Ann Arbor 臨床病期：III 期もしくは IV 期。
- (3) 年齢は 20 歳以上、74 歳以下。
- (4) Eastern Cooperative Oncology Group の performance status (PS) 0-2。
- (5) 測定可能病変を有する症例。

- (6) 以前に化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法を受けていない症例。
- (7) 緑内障の既往のない症例。
- (8) 十分な骨髄・肝・腎・心・肺機能を有する症例。
- (9) リツキシマブ の第 1 回目投与時に入院可能な症例。
- (10) 文書による同意が得られた症例。

治療計画

6 コースの CHOP 療法は 3 週間毎行い、規定の 4 コースでリツキシマブを併用する。

リツキシマブ 375 mg/m² の 1 回点滴静注は第 1, 2, 4, 6 コースの各 CHOP 療法施行予定日の 2 日前 (day 1) に投与する。

CHOP 療法

薬剤	投用量 (投用法)	投与日 (day)
Cyclophosphamide (CPA)	750 mg/m ² (DIV)	3
Doxorubicin (DOX)	50 mg/m ² (DIV)	3
Vincristine (VCR)	1.4 mg/m ² (IV) (Max. 2.0 mg)	3
Prednisolone (PSL)	100 mg/body (PO)	3-7

D. 考察と E. 結論

臨床試験の症例登録中のため、現在は本研究の結論を導き出せる状況ではない。しかし、進行期中高悪性度 B 細胞リンパ腫においてリツキシマブと CHOP 療法併用の有効性が CHOP 療法単独の有効性を凌駕することを示したランダム化第 III 相比較試験の成績が公表されるなど、B 細胞リンパ腫全体においてリツキシマブと CHOP 療法併用が標準治療もしくは基準治療と見なされつつある状況を考慮すると、本研究によって、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫においてもリツキシマブと biweekly CHOP 療法の併用がより優れていることが証明できれば、新たな標準治療確立と当該疾患患者の予後改善につながり、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 西尾久明、川村(榊原)和子、鈴木孝世、内海貴彦、木下承：播種性 *Fusarium solani* 感染症を合併した Ph1 陽性急性リンパ芽球性白血病の一部検例。感染症学雑誌 2002; 76: 67-71.

2) 大野仁嗣、石川隆之、北島弘之、野村昌作、鈴木孝世、小西 博、大野陽一郎、田端理英、小中義照、有馬靖佳、土井章一、那須 芳、高橋隆幸、通堂 満、福原資郎、内山 卓：悪性リンパ腫診療における可溶性インターロイキン受容体 α 鎖の重要性—多施設共同研究—。臨床血液 2002; 43: 170-5.

3) 鬼頭敏幸、鈴木孝世、長藤宏司、原田実根、森 清、押味和夫、山口素子、珠久 洋、中村栄男、Sheldon M Schuster: L-Asparaginase に感受性を持つ Nasal NK/NK-Like T Lymphoma : Asparagine Synthetase 免疫染色法の有用性について。血液・腫瘍科 2003; 46: 108-9.

4) Ohno T, Ueda Y, Nagai K, Takahashi T, Konaka Y, Takamatsu T, Suzuki T, Sasada M, Uchiyama T, and the Members of the Kyoto University Hematology/Oncology Study Group: The serum cytokine profiles of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a comparative analysis between B- and T/NK-cell lymphomas. Int J Hematol, *in press*

2. 学会発表

1) Suzuki T, Takenaka T, Shimoyama M, Fukuda H, Itoh K, Utsunomiya A, Chou T, Matsuda S, Sai T, Sano M, Hotta T. : A randomized phase III trial of Ranimustine-COP-MP as induction therapy in multiple myeloma; Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9301). The 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orland, 2002.

2) 鈴木孝世、竹中武昭、下山正徳、福田治彦、伊藤國明、宇都宮與、張 高明、松田 信、齋 敏明、佐野雅之、堀田知光：多発性骨髄腫に対する Ranimustine-COP-MP 療法と COP-MP 療法のランダム化第 III 相比較試験。日本血液学会・日本臨床血液学会合同総会、2002年(横浜)。ワークショップ発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

20020501

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
総括報告書および各分担報告書内の記載をご参照ください。