

難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

(H16-がん臨床-037)

分担研究者 木下朝博 名古屋大学大学院医学系研究科 助教授

研究要旨

平成 13 年度から未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する抗 CD20 モノクローナル抗体、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(JCOG0203-MF)の立案・作成を進めてきた。本分担研究者は JCOG リンパ腫グループプロトコール作成小委員会の委員として本研究計画作成に貢献してきた。

本試験は 2002 年 7 月に JCOG 臨床試験審査委員会によって承認された(JCOG0203-MF)。名古屋大学医学部附属病院でも 2002 年 8 月に IRB で承認された。また、リツキシマブが保険で 8 回投与可能になったことを踏まえて、本試験でもリツキシマブ投与回数を 4 回から 6 回に変更するプロトコール改訂が行われた。第 II 相部分の中間解析結果について JCOG 効果・安全性評価委員会で審査が行われた結果、試験の続行が承認された。さらに症例数を 300 例、登録期間を半年延長するプロトコール改定が 2005 年 9 月 21 日に JCOG 効果安全性評価委員会によって承認された。その後も症例登録は順調に進み、2007 年 2 月 28 日で予定症例数である 300 例が登録されて登録が終了した。名古屋大学医学部附属病院では 2006 年度に 3 例、合計 13 例が登録された。

A. 研究目的

濾胞性リンパ腫に代表される低悪性度 B 細胞リンパ腫は、化学療法剤によって治癒が望める中高悪性度非ホジキンリンパ腫とは異なり、化学療法に対する感受性が劣るため、生命予後を改善することが証明された。化学療法は確立しておらず、難治性リンパ腫とされている。

本研究の目的は、近年開発され臨床に導入された B

細胞リンパ腫に対する新規分子標的治療薬であるマウス/ヒトキメラ型抗 CD20 抗体、リツキシマブを低悪性度 B 細胞リンパ腫の治療に導入することによって、当該疾患患者の予後を改善できるようなより有効な薬物療法を開発し、本疾患に対する新たな標準的治療を確立することにある。以下、本臨床試験の目的・概要を述べる。

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、リツキシマブと CHOP 療法の併用療法(R・CHOP)を対照群とし、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検討を進めてきた。本分担研究者は JCOG リンパ腫グループプロトコール委員会の委員として本研究作成に貢献してきた。プロトコールコンセプトは JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会で承認され、JCOG Protocol Review Committee における検討に基づいてフルプロトコールを完成した。これを 2002 年 3 月 4 日に JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、7 月 19 日に承認された。また、リツキシマブが保険で 8 回投与可能になったことを踏まえて、本試験でもリツキシマブ投与回数を 4 回か

ら 6 回に変更するプロトコール改訂、および症例数を 300 例、登録期間を半年延長するプロトコール改訂が行われた。

臨床試験研究計画の概要は次の通りである。

対象症例

- (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 週間毎または 2 週間毎に行い、各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 各コースの各 CHOP 療法施行予定日の 2 日前 (day 1) に投与する。

Biweekly CHOP 群の場合は、各コース day 8 (CPA・

DOX・VCR 投与日を day 3 とする) より次コースの biweekly CHOP 開始予定日の前々日 (リツキシマブ併用コースではリツキシマブ投与当日) まで G-CSF を使用する。

リツキシマブ併用 CHOP 療法

薬剤 投用量 (投用法) 投与日 投与日 (day)

Rituximab	375 mg/m ² (DIV)	1
Cyclophosphamide	750 mg/m ² (DIV)	3
Doxorubicin	50 mg/m ² (DIV)	3
Vincristine	1.4 mg/m ² (IV)	3
(Max. 2.0 mg)		
Prednisolone	100 mg/body(PO)	3-7

予定症例数と研究期間

[第 II 相部分]

各群 41 例、計 82 例。予定登録期間 2 年、第 II 相で終了の場合、追跡期間 5 年 (総研究期間 7 年)。

[第 III 相部分]

各群 150 例、計 300 例。登録期間 4 年 6 ヶ月 (第 II 相部分の 2 年に追加して第 III 相部分で 2 年 6 ヶ月)、登録終了後の追跡期間 3 年。総研究期間 7 年。

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する。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従う。

C. 研究結果

本臨床試験は 2002 年 9 月 1 日から JCOG データセンターにおいて症例登録が開始された。名古屋大学附属病院では 2002 年 8 月 19 日の IRB にて本研究実施が承認された。

第 II 相部分の中間解析結果について JCOG 効果・安全性評価委員会で審査が行われた結果、試験の続行が承認された。本試験は当初の予定よりも症例集積ペースが速く、臨床仮説の再検討、並びにそれに伴う必要例数、試験期間の再設計を行なった。その結果、臨床的に意味のある無増悪生存率の差として 10 数%程度が適当であり、仮にこの差を 12%とすると $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.20$ の条件下で必要症例数が 300 例と計算された。以上から症例数を 300 例、登録期間を半年延長することとして JCOG 効果安全性評価委員会にプロトコール改定を申請して、2005 年 9 月 21 日に承認された。その後も症例登録は順調に進み、2007 年 2 月 28 日で予定症例数である 300 例が登録されて登録が終了した。名古屋大学医学部附属病院では 2006 年度に 3 例、合計 13 例が登録された。今後も引き続き登録症例のフォローや調査を通じて試験の円滑な遂行に努めていく。

D. 考察

マウス・ヒトキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である Rituximab は B 細胞表面の分化抗原である CD20 を標的とする新規リンパ腫治療薬であり、B 細胞リンパ腫に対して高い治療効果を示す。本薬剤は通常の化学療法剤と薬物有害反応が重複せず、CHOP 療法に代表されるような化学療法に併用することが可能である。我

が国でも 2001 年 9 月に低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して 4 回投与が認可され、また 2003 年 9 月には中高悪性度非ホジキンリンパ腫を含む B 細胞リンパ腫に対して 8 回投与が承認され、広く臨床の場で使用されている。

Rituximab 併用 CHOP 療法

低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して行われた Rituximab を併用した CHOP 療法 (R-CHOP 療法) では、完全寛解は 40 例中 22 例 (55%)、部分寛解は 16 例 (40%)、奏効率は 95% と極めて良好な抗腫瘍効果が報告され、R-CHOP 療法が本疾患に対する極めて有望な治療方法であることが示された。

高齢者 DLBCL を対象とした R-CHOP 療法と CHOP 療法の無作為化比較試験が Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) によって行われた。この試験では奏効率、生存期間などで R-CHOP 療法が CHOP 療法に勝った。同様の試験結果は米国やドイツからも報告されている。これらの結果から現在では R-CHOP 療法が CHOP 療法に替わって進行期 DLBCL に対する標準的治療法とされる。しかし、低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP 療法の比較試験の成績は乏しいことなどから、本試験の意義は大きいと考えられる。

DLBCL に対する Bi-weekly CHOP 療法

ドイツでは 61 歳上の高齢者 aggressive NHL を対象として、CHOP-21 (標準的 CHOP 療法) と G-CSF 使用によって治療間隔を 2 週間に短縮し治療強度を増強した CHOP-14 (bi-weekly CHOP 療法) の比較試験が行われた。この結果では CHOP-14 は CHOP-21 に対して

奏効割合、無増悪生存期間、全生存割合で勝り、CHOP-14 が高齢者 aggressive NHL に対する標準的治療であるとされた。

一方 JCOG では 70 歳未満の未治療 DLBCL に対して CHOP 療法と Bi-weekly CHOP 療法のランダム化比較試験を施行していたが、2002 年 12 月に行われた中間解析の結果、無事故生存割合において Bi-weekly CHOP 療法が CHOP 療法に勝らないことが明らかとなって症例登録が中止となった。この結果は 2003 年の第 40 回 American Society of Clinical Oncology において報告された。

CHOP-14 を報告したドイツでは 61 歳上の高齢者 DLBCL を対象とした R-CHOP-14 と CHOP-14 のランダム化試験が施行され、R-CHOP-14 が CHOP-14 に勝ることが報告された。

以上のように rituximab 併用 CHOP 療法や 2 週間隔で行う CHOP 療法に関する臨床試験はいくつも報告されている。しかし、これまで R-CHOP-14 と R-CHOP-21 の比較試験は indolent B-NHL および DLBCL ともに報告されていない。DLBCL については現在 GELA が高齢者 DLBCL を対象とする R-CHOP-14 と R-CHOP-21 のランダム化試験を施行中だが、結果は未発表である。

このように DLBCL に対する治療成績としては、CHOP 療法と Bi-weekly CHOP 療法の優劣については現在まだ十分に確定していないといえる。また、indolent B-NHL に対する Bi-weekly CHOP 療法の成績はこれまで報告されていない。

E. 結論

低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する標準的治療の確立を目指して、リツキシマブと CHOP 療法の併用療法(R・CHOP)を対照群とし、化学療法の用量強度増強および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 JCOG との共同研究として計画した。第 II 相部分の primary endpoint は完全奏効割合、第 III 相部分の primary endpoint は無増悪生存である。

本分担研究者はプロトコル検討小委員会のメンバーとしてプロトコル作成に貢献してきた。本研究のフルプロトコルは 2002 年 7 月 19 日に JCOG 臨床試験審査委員会に承認され、2002 年 9 月 1 日から症例登録を開始した。

保険用法の改正に伴い、リツキシマブ投与回数を 4 回から 6 回に変更するプロトコル改訂が行われた。第 II 相部分の中間解析結果について JCOG 効果・安全性評価委員会では審査が行われた結果、試験の続行が承認された。さらに症例数を 300 例、登録期間を半年延長するプロトコル改定が 2005 年 9 月 21 日に JCOG 効果安全性評価委員会によって承認された。その後も症例登録は順調に進み、2007 年 2 月 28 日で予定症例数である 300 例が登録されて登録が終了した。名古屋大学医学部附属病院では 2006 年度に 3 例、合計 13 例が登録された。

本研究によってリツキシマブ併用 Bi-weekly CHOP 療法の有用性が明らかとなり、低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する新たな標準的治療が確立し、我が国のみ

ならず国際的にも大きな医学的貢献を達成することが期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asano, N., Oshiro, A., Matsuo, K., Kagami, Y., Ishida, F., Suzuki, R., Kinoshita, T., Shimoyama, Y., Tamaru, J., Yoshino, T., Kitamura, K., Fukutani, H., Morishima, Y., Nakamura, S. Prognostic significance of T-cell or cytotoxic molecules phenotype in classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study. *J Clin Oncol*, 2006;24:4626-4633.
- 2) Hiraga, J., Kinoshita, T., Ohno, T., Mori, N., Ohashi, H., Fukami, S., Noda, A., Ichikawa, A., Naoe, T. Promoter hypermethylation of the DNA-repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase and p53 mutation in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol*, 2006;84:248-255.
- 3) Li, Y., Nagai, H., Ohno, T., Ohashi, H., Murohara, T., Saito, H., Kinoshita, T. Aberrant DNA demethylation in promoter region and aberrant expression of mRNA of PAX4 gene in hematologic malignancies. *Leuk Res*, 2006;30:1547-1553.
- 4) Ninomiya, M., Abe, A., Katsumi, A., Xu, J., Ito, M., Arai, F., Suda, T., Ito, M., Kiyoi, H., Kinoshita, T., Naoe, T. Homing, proliferation and survival sites of

- human leukemia cells in vivo in immunodeficient mice. *Leukemia*, 2007;21:136-142.
- 5) Ninomiya, M., Kajiguchi, T., Yamamoto, K., Kinoshita, T., Emi, N., Naoe, T. Increased oxidative DNA products in patients with acute promyelocytic leukemia during arsenic therapy. *Haematologica*, 2006;91:571-1572.
 - 6) Ogura, M., Morishima, Y., Kagami, Y., Watanabe, T., Itoh, K., Igarashi, T., Hotta, T., Kinoshita, T., Ohashi, Y., Mori, S., Terauchi, T., Tobinai, K. Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci*, 2006;97:305-312.
 - 7) Ohno, T., Hiraga, J., Ohashi, H., Sugisaki, C., Li, E., Asano, H., Ito, T., Nagai, H., Yamashita, Y., Mori, N., Kinoshita, T., Naoe, T. Loss of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression is a favorable prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol*, 2006;83:341-347.
 - 8) Suzuki, M., Abe, A., Kiyoi, H., Murata, M., Ito, Y., Shimada, K., Morishita, Y., Kinoshita, T., Naoe, T. Mutations of N-RAS, FLT3 and p53 genes are not involved in the development of acute leukemia transformed from myeloproliferative diseases with JAK2 mutation. *Leukemia*, 2006;20:1168-1169.
 - 9) Yanada, M., Matsushita, T., Suzuki, M., Kiyoi, H., Yamamoto, K., Kinoshita, T., Kojima, T., Saito, H., Naoe, T. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol*, 2006;77:282-287.
 - 10) Hiraga J, Kondoh Y, Taniguchi H, Kinoshita T, Naoe T : A case of interstitial pneumonia induced by rituximab therapy. *Int J Hematol* 2005;81:169-70.
 - 11) Iwai M, Kiyoi H, Ozeki K, Kinoshita T, Emi N, Ohno R, Naoe T : Expression and methylation status of the FHIT gene in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2005;19:1367-75.
 - 12) Mitsuma A, Asano H, Kinoshita T, Murate T, Saito H, Stamatoyannopoulos G, Naoe T : Transcriptional regulation of FKLF-2 (KLF13) gene in erythroid cells. *Biochem Biophys Acta* 2005;1727:125-33.
 - 13) Suzuki T, Kiyoi H, Ozeki K, Tomita A, Yamaji S, Suzuki R, Koderu Y, Miyawaki S, Asou N, Kuriyama K, Yagasaki F, Shimazaki C, Akiyama H, Nishimura M, Motoji T, Shinagawa K, Takeshita A, Ueda R, Kinoshita T, Emi N, Naoe T : Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106:2854-61.
 - 14) Yanada M, Suzuki M, Kawashima K, Kiyoi H, Kinoshita T, Emi N, Saito H, Naoe T : Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. *Eur J Haematol* 2005;74:418-23.
 - 15) Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kobayashi Y, Taniwaki M, Ogura M, Kinoshita T, Hotta T, Aikawa K,

- Tsushita K, Hiraoka A, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y: Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004;15:821-30.
- 16) Kinoshita T: Epigenetic inactivation of tumor suppressor genes in hematologic malignancies. *Int J Hematol* 2004;80:108-19.
- 17) Kinoshita T, Hotta T, Tobinai K, Kobayashi T, Ishizuka N, Tomonaga M, Sai T, Ohno Y, Kasai M, Ogura M, Mikuni C, Toki H, Sano M, Masaki Y, Ohtsu T, Matsuno Y, Takenaka T, Shirakawa S, Shimoyama M, on behalf of the members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-LSG): A randomized controlled trial investigating survival benefit of dose-intensified multidrug combination chemotherapy (LSG9) for intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9002. *Int J Hematol* 2004;80:341-50.
- 18) 木下朝博: 造血器腫瘍の診断と治療のトピックス, *medicina*, 43, 1072-1074, 2006
- 19) 直江知樹、木下朝博: 造血器腫瘍の治療と最近の進歩, *日本内科学会雑誌*, 95, 534-537, 2006
- 20) 木下朝博: 腫瘍マーカー 造血器腫瘍—基礎・臨床における最新の研究動向—, *日本臨床増刊号*, 65, 299-303, 2007
- 21) 木下朝博: 細胞内分子を標的とした分子標的療法。 *内科* 2005;96:316-20.
- 22) 木下朝博、弓削征章、大野稔人: 多発性骨髄腫治療におけるサリドマイドの役割。 *血液・腫瘍科* 2005;50:374-81.
- 23) 木下朝博、直江知樹: 悪性リンパ腫: 内科診療最前線—この1年の動向を踏まえて。 *内科* 2005;96:1037-45.
- 24) 大野稔人、木下朝博: 5.4 ホジキンリンパ腫 研修医・看護師・薬剤師・MRのための血液がんの標準的 chemotherapy の実際 大野竜三編 pp121-127 ティーアンドピー 2004
- 25) 木下朝博: 分子標的治療 8. 治療 悪性リンパ腫のすべて 血液腫瘍科特別増刊号 Vol.49 Suppl.4 pp444-449 科学評論社 2004
- 26) 木下朝博: 悪性リンパ腫の治療 内科疾患 Q&A 38 326-327 2004
- 27) 木下朝博: 進行期 aggressive リンパ腫に対する dose intensity の今日的意義 *Modern Physician* 24 1603-1607 2004
2. 学会発表
- 1) Katsumi A, Hiraga J, Iwasaki T, Abe A, Kiyoi H, Matsushita T, Kinoshita T, Naoe T. Prognostic Analysis of Aberrant Somatic Hypermutation of RhoH in Diffuse Large B Cell Lymphoma. Poster Session, American Society of Hematology, Atlanta, 2006.
- 2) Kinoshita T, Hotta T, Shibata T, Mukai K, Yamaguchi M, Tsukasaki K, Kagami Y, Kasai M, Tobinai K, Shimoyama M. Peripheral T-Cell

- Lymphoma-Unspecified (PTCL-U) and NK/T-Cell Lymphoma Showed a Significantly Poor Prognosis in a Randomized Controlled Trial (RCT) JCOG9002 with Multidrug Combination Chemotherapy for Aggressive Lymphoma. Poster Session, American Society of Hematology, Atlanta, 2006.
- 3) Naoe T, Ninomiya M, Abe A, Katsumi A, Xu J, Kiyoi H, Kinoshita T. Homing, Proliferating and Surviving Sites of Human Leukemia Cells In Vivo in Immunodeficient Mice. Publication Only American Society of Hematology, Atlanta, 2006.
 - 4) Tomita A, Hiraga J, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Restoration of Rituximab Sensitivity in CD20 Negative B-Cell Lymphoma Cells; Epigenetic Change of CD20 Expression after Treatment of Rituximab. Publication Only, American Society of Hematology, Atlanta, 2006.
 - 5) Kinoshita T, Hanyu K, Yuge M, Nagai H, Naoe T, Morishima Y, Itoh K, Hotta T, Enami J, Tobinai K: Quantification of MRD in rituximab plus CHOP (R-CHOP) therapy in follicular lymphoma (FL): Results of a randomized trial comparing the concurrent and sequential administrations. 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004.
 - 6) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Itoh K, Igarashi T, Hotta T, Kinoshita T, Mori S, Ohashi Y: Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab (R) plus CHOP (R-CHOP) in untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL). Poster presentation, 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004.
 - 7) Hanyu K, Yuge M, Nagai H, Nagata T, Tsukada Y, Sasaki T, Enami J, Kinoshita T: Quantitative measurement of t(14;18)-chromosomal translocation in B-cell lymphoma by real-time PCR: Assay optimization and validation. Poster presentation, 10th Congress of the International Society, Asian-Pacific Division. Nagoya, 2004.
 - 8) Hiraga J, Ohno T, Kinoshita T, Noda N, Ichikawa A, Naoe T: Epigenetic inactivation of MGMT gene is a good prognostic marker in diffuse large B-cell lymphoma. Poster presentation, 10th Congress of the International Society, Asian-Pacific Division. Nagoya, 2004.
 - 9) Li Y, Nagai H, Ohno T, Kinoshita T, Naoe T Aberrant DNA demethylation of PAX4 gene in hematological malignancies. Poster presentation, 10th Congress of the International Society, Asian-Pacific Division. Nagoya, 2004.
 - 10) 富田章裕, 平賀潤二, 清井仁, 伊藤雅文, 木下朝博, 直江知樹: CD20 陰性 B 細胞性リンパ腫細胞における CD20 表面抗原の再発現。日本癌学会総会、横浜、2006。
 - 11) 大野稔人, 木下朝博, 直江知樹: 再発・難治性低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する rituximab 維持療法の後方視的解析。日本癌学会総会、横浜、2006。

- 12) 二宮学, 安部明弘, 伊藤雅文, 新井文用, 須田年生, 伊藤守, 清井仁, 木下朝博, 直江知樹: NOG マウスへの白血病移植 4) 白血病細胞のホーミング、増殖、生残部位の病理学的解析。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 13) 鈴木百子, 安部明弘, 清井仁, 村田誠, 伊藤由恵, 島田和之, 森下剛久, 木下朝博, 直江知樹: 骨髄増殖性疾患ならびにその続発性白血病における分子細胞学的特徴の解析。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 14) 勝見章, 平賀潤二, 岩崎年宏, 大野稔人, 清井仁, 松下正, 木下朝博, 直江知樹: DLBCL における RhoH の somatic hypermutation に関する検討。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 15) 許京蘭, 安部明弘, 丹羽洋介, 長坂徹郎, 中村栄男, 伊藤雅文, 清井仁, 木下朝博, 直江知樹: 急性白血病と MDS における β -catenin の核移行。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 16) 平賀潤二, 富田章裕, 清井仁, 二宮学, 伊藤雅文, 木下朝博, 直江知樹: CD20 陰性 B 細胞性リンパ腫細胞における CD20 表面抗原の再発現。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 17) 平岡潤二, 富田章裕, 杉本恭子, 大野稔人, 木下朝博, 直江知樹: R-CHOP 療法後に PTCL-U として早期再発した DLBCL の 1 例。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 18) 服部登代子, 平賀潤二, 大野稔人, 木下朝博, 直江知樹: 再生不良性貧血の経過中に著明な低蛋白血症で発症した小腸 MALT リンパ腫の 1 例。日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 19) 大野稔人, 平賀潤二, 木下朝博, 直江知樹, 榊原綾子, 中村栄男: 非 HIV 者の副鼻腔に発症した plasmablastic lymphoma の一例。日本リンパ網内系学会総会、名古屋、2006.
- 20) 片山良仁, 松山幸弘, 吉原永武, 酒井義人, 中村博司, 伊藤全哉, 木下朝博, 石黒直樹: 多発性骨髄腫の脊椎病変について。日本脊椎脊髄病学会、東京、2006.
- 21) 木下朝博: 教育講演 3「Aggressive lymphoma に対する治療の進歩」日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会、福岡、2006.
- 22) 伊藤国明、五十嵐忠彦、渡辺隆、小椋美知則、森島泰雄、堀田知光、木下朝博、松野吉宏、大橋靖雄、飛内賢正: 未治療進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 療法同時投与と連続投与のランダム化第 II 相試験 ワークショップ 第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会合同開催 京都 2004
- 23) 木下朝博、羽生一秀、弓削征章、永井宏和、直江知樹、森島泰雄、伊藤国明、堀田知光、榎並淳平、飛内賢正: 低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 同時投与と連続投与の比較試験における MRD 定量 ワークショップ 第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会合同開催 京都 2004

- 24) 木下朝博、大野稔人、弓削征章、平賀潤二、足立達也、岡本充功、梶口智弘、満間綾子、杉崎千穂、浅野治彦、伊藤達也、松下正、安藤幸子、石黒直樹、直江知樹：再発・治療抵抗性多発性骨髄腫に対するサリドマイド＋デキサメサゾン併用療法の臨床第II相試験 ワークショップ 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会合同開催 京都 2004
- 25) 永井宏和、李英花、大野稔人、齋藤英彦、木下朝博：リンパ系腫瘍におけるPAX4遺伝子の発現とDNAメチル化 ポスターセッション 第66回日本血液学会総会・第46回日本臨床血液学会総会合同開催 京都 2004
- 26) 平賀潤二、大野稔人、木下朝博、直江知樹、野田鎮彦、市川篤：Diffuse large B cell lymphomaにおけるO6-methylguanine DNA methyltransferaseのプロモーター領域のメチル化とp53変異 第45回日本リンパ網内系学会 京都 2004
- 27) 大城綾、鏡味良豊、川瀬孝和、菊池我子、尾山卓、神谷悦功、田地浩史、小椋美知則、森島泰雄、中村栄男、木下朝博：ホジキン病寛解中にEBウイルス関連リンパ増殖性疾患を発症した一例 45回日本リンパ網内系学会 京都 2004
- 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）

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

分担研究者 朝長万左男 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授

研究要旨

分担研究者は平成 13 年度当初より、本臨床試験（JCOG0203-MF：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・作成作業に参加してきた。

本臨床試験は平成 14 年 7 月に JCOG 臨床試験審査委員会による承認が得られたので、倫理委員会による審査・承認を受けた施設から症例登録を開始した。長崎大学医学部附属病院も倫理委員会の承認を受け、臨床試験の実施を担当してきた。2007 年 2 月 28 日をもって 300 例が登録され、本試験の登録は終了した。長崎大学医学部附属病院では 2005 年度に 1 例、これまでに合計 4 例が登録されている。今後フォローアップを行って本試験の研究成果をまとめる。

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を用いて、難治性悪性リンパ腫のより有効な薬物療法を確立して、当該疾患患者の生命予後と生活の質を改善させることにある。以下、本臨床試験における研究目的を述べる。

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

本研究は JCOG との共同研究として、以下のステップを踏んで作業を進めて来た。

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、デー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ー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ールを 2002 年 3 月 4 日に JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、同年 7 月 19 日に同委員会から承認された。
8. 倫理委員会による審査・承認を受けた参加施設から症例登録を開始した。当施設も倫理委員会の承認を受けた。
9. 2003 年にリツキシマブの保険適応が 4 回から 8 回使用まで可能と変更になったのを受け、本試験計画では standard または bi-weekly CHOP 療法 6 コースのうち rituximab を 1,2,4,6 コースのみに併用していたところを、CHOP 療法全 6 コースに rituximab を併用するように変更すべく、本試験研究事務局より日本臨床腫瘍研究グループの効果安全性評価委員会に申請され、承認された。これを受け当施設でも倫理委員会へ報告の上、臨床試験の実施を担当して他の施設とともに研究を進めた。
10. 第 1 回中間解析が第Ⅰ相部分の症例数を達成後に各群の有効性と安全性を評価する目的で平成 17 年 8 月になされ、「試験の続行を認める」という審査結果で承認された。
11. 登録ペースが予定を上回っていることと

から試験の質を高めることを目的に、予定症例数を 200 から 300 へ増す改訂が平成 17 年 9 月に承認され、登録を継続した。

(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する。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守する。

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

プロトコール改訂に伴い登録ペースが一次停滞したが、その後回復し 2007 年 2 月 28 日をもって 300 例が登録されたので登録終了となった。

当施設からは、インフォームドコンセントの得られた適格例 4 名を本臨床試験に登

録し、プロトコールに従って治療を施行した。

今後フォローアップを行って、プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間ほかの結果を確定する。

D. 考察

本研究の対象疾患である進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対して、他の治療法に比し生存期間を有意に延長する初期治療の evidence が存在しないことから、至適治療をめぐってこれまで議論が多かった。

今回我々は本疾患患者を対象に、数年先に標準治療となる確率の高いリツキシマブと CHOP 療法との併用療法 (R-CHOP) を対照治療群とし、化学療法の用量強度増強と G-CSF 併用によるリツキシマブの効果増強が期待される biweekly CHOP 療法をリツキシマブに併用する併用療法 (R-Bi-CHOP) を試験治療群として採択する形のランダム化比較試験を計画した。

高齢者びまん性大細胞型 B リンパ腫に対する R-CHOP と R-Bi-CHOP の比較試験で後者が優れていることが 2005 年の第 47 回 American Society of Hematology においてドイツから報告された。一方、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-Bi-CHOP の成績はこれまで報告されていない。

本臨床研究はプロトコール改訂を複数回要したが、登録ペースは順調であった。

E. 結論

本臨床試験は、予定のペースを上回って登録を終了できた。本研究のフォローアップ後の最終解析によって、進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する、新たな標準的治療法の確立と当該疾患患者の予後改善が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Harasawa H, Yamada Y, Hieshima K, Jin Z, Nakayama T, Yoshie O, Shimizu K, Hasegawa H, Hayashi T, Imaizumi Y, Ikeda S, Soda H, Soda H, Atogami S, Takasaki Y, Tsukasaki K, Tomonaga M, Murata K, Sugahara K, Tsuruda K, Kamihira S. : Survey of chemokine receptor expression reveals frequent co-expression of skin-homing CCR4 and CCR10 in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk & Lymphoma*. 2006; 47(10):2163-73.

2) Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, Kusano M, Sugahara K, Yamada Y, Kamihira S, Ikeda S, Tomonaga M. Impact of visceral

- involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma(ATLL). *Leuk Res* 2006; Dec21;[Epub ahead of print].
- 3) Choi YL, Tsukasaki K, O'Neill MC, Yamada Y, Onimaru Y, Matsumoto K, Ohashi J, Yamashita Y, Tsutsumi S, Kaneda R, Takada S, Aburatani H, Kamihira S, Nakamura T, Tomonaga M, Mano H. : A genomic analysis of adult T-cell leukemia. *Oncogene* 2007; 22;26(8):1245-55.
- 4) Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, Kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H, Saburi Y: Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2005;105:4143-45.
- 5) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yoshida S, Okamura J, Tomonaga M: Allogenic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005;19:829-34.
- 6) Tawara M, Hogerzeil SJ, Yamada Y, Takasaki Y, Soda H, Hasegawa H, Murata K, Ikeda S, Imaizumi Y, Sugahara K, Tsuruda K, Tsukasaki K, Tomonaga M, Hirakata Y, Kamihira S : Impact of p53 aberration on the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Lett* 2005:1-7.
- 7) Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Ohashi T, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M, Tomonaga M, Okamura J: Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 2005;96:249-55.
- 8) Kohno T, Yamada Y, Akamatsu N, Kamihira S, Imaizumi Y, Tomonaga M, Matsuyama T : Possible origin of adult T-cell leukemia/lymphoma cells from human T lymphotropic virus type-1-infected regulatory T cells. *Cancer Sci* 2005;96:527-33.
- 9) Takeuchi S, Tomonaga M, et al.: Methylenetetrahydrofolate reductase genotype does not play a role in adult T-cell leukemia/lymphoma pathogenesis among human T-lymphotropic virus type 1 carriers. *Leuk Res* 2004;28:1039-41.
- 10) Mori N, Tomonaga M, et al.: Elevated expression of CCL5/RANTES in adult T-cell leukemia cells: possible transactivation of the CCL5 gene by human T-cell leukemia virus

type I tax. Int J Cancer 2004; 111:548-57.

11) Imaizumi Y, Tomonaga M, et al.: Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes ("pre-ATL") in a 20-year follow-up study. Blood 2005;105:903-4.

12) Tsukasaki K, Tomonaga M, et al.: Identifying progression-associated genes in adult T-cell leukemia/lymphoma by using oligonucleotide microarrays. Int J Cancer 2004;109:875-81.

13) Mori N, Tomonaga M, et al.: Apoptosis induced by the histone deacetylase inhibitor FR901228 in human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. J Virol 2004;78:4582-90.

14) 朝長万左男: 原子爆弾後障害研究の将来の展望—これからの10年間に期待される成果— 血液疾患のリスク—白血病・MDS・多発性骨髄腫—. 広島医学 2006 59(4): 302-306.

15) 朝長万左男: II. 染色体異常の臨床 1. [解説] WHO 分類: 造血・リンパ組織の腫瘍—疾患単位と染色体異常—. (イラスト解説 WHO 分類; 造血・リンパ組織の腫瘍)染色体異常の基礎と臨床, 48-75, 朝長万左男編集, (株) 医薬ジャーナル社 (大阪), 2006

16) 朝長万左男: 2. 血液疾患のリスク—白血

病・MDS・多発性骨髄腫. 第46回原子爆弾後障害研究会講演集, 2006 10-14, (財) 広島原爆障害対策協議会編集.

17) 朝長万左男, 坂巻壽、陣内逸郎、渡辺隆、清水一之、村上博和、大野竜三: 抗がん剤適正使用のガイドライン: 造血器腫瘍. Int J Clin Oncol 2005;10 (Suppl):1-15.

18) 玉井慎美、川上 純、岩永 希、和泉泰衛、田中史子、黄 明国、蒲池 誠、荒武弘一郎、有馬和彦、中村英樹、井田弘明、江口勝美、折口智樹、高崎由美、塚崎邦弘、朝長万左男、林徳真吉: 全身性エリテマトーデスに非ホジキンリンパ腫を合併した一症例. 九州リウマチ 2005;25:43-8.

2. 学会発表

1) Iwanaga M, Tomonaga M, Tagawa M, Suzuki M, Masuda M, Kita M, Tsukasaki K, Kamihira S, Tomonaga M: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and its malignant progression in radiation-exposed population. American Society of Hematology, Orlando, 2006.

2) Uike N, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Masuda M, Saburi Y, Tomonaga M, Etoh T, Hidaka M, Kannagi M, Harada M, Okamura J: Reduced-intensity stem cell transplantation for adult T-cell leukemia: the results of a second

multi-center prospective study and the impact of anithymocyte globulin on early relapse. American Society of Hematology, Orlando, 2006.

3) Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, Kusano M, Yamada Y, Kamihira S, Tomonaga M : Clinical significance of hematological abnormalities in adult T-cell

leukemia/lymphoma (ATLL). Poster session, 9th International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano, Switzerland, 2005.

4) Tsukasaki K, Fukushima T, Utsunomiya A, Ikeda S, Masuda M, Tobinai K, Fukuda H, Shimoyama M, Tomonaga M, Hotta T, Member of the Lymphoma Study Group of JCOG: Phase III study of VCAP-AMP-VECP vs. biweekly CHOP in aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL), Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9801. Oral session, 47th Annual Meeting of the American Society of Hematology in Atlanta, 2005.

5) Tsukasaki K, Takemoto S, Taguchi H, Masuda M, Ikeda S, Yoshida S, Suzushima H, Uike N, Saburi Y, Kawano F, Yamamura M, Sueoka E, Miyahara M, Tomonaga M: Minimal residual disease (MRD) in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) evaluated by HTLV-1 proviral load and soluble IL-2 receptor

level in peripheral blood. Poster session, 47th Annual Meeting of the American Society of Hematology in Atlanta, 2005

6) Kohno T, Yamada Y, Akamatsu N, Kamihira S, Tomonaga M, Matsuyama T : Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) is a malignant counterpart of regulatory/T Cells (Treg). American Society of Hematology (104): (abstract), 2004

7) Choi Y-L, Tsukasaki K, Onimaru Y, Yamada Y, Kamihira S, Tomonaga M, Mano H : DNA microarray analysis of stage progression mechanism in adult T-cell leukemia. American Society of Hematology (104): (abstract), 2004

8) Akamatsu N, Hasegawa H, Yamada Y, Makabe K, Asano R, Kumagai I, Murata K, Tsukasaki K, Tomonaga M, Tsuruda K, Sugahara K, Kamihira S : Selected IL-21R expression and apoptosis induction by IL-21 in follicular lymphoma. American Society of Hematology (104): (abstract), 2004

9) Hasegawa H, Yamada Y, Hayashi M, Ishibashi M, Komiyama K, Murata K, Matsuda M, Takasu N, Tomonaga M, Kamihira S : Dihydroflavonol BB-1, an extract of natural plant *Blumea Balsamifera*, abrogates TRAIL resistance in adult T-cell leukemia/lymphoma.

American Society of Hematology (104):

(abstract), 2004

10) 谷川寛雄、山田恭暉、菅原和行、鶴田一人、塚崎邦弘、朝長万左男、上平憲：健常人末梢血細胞と ATLL 細胞における TRAIL レセプター発現：第 16 回日本サイトメトリー学会，長崎，2006.

11) 森脇裕司、高崎由美、堀尾謙介、藤田みのり、鯉田 智、澤山 靖、山崎励至、今泉芳孝、川口康久、対馬秀樹、福島卓也、塚崎邦弘、朝長万左男：ポスターセッション，高齢者 aggressive 成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (ATLL) の治療成績：第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会，福岡，2006.

12) 小川大輔、福島卓也、玉井慎美、川上 純、加留部謙之輔、塚崎邦弘、朝長万左男：ポスターセッション，抗リン脂質抗体症候群と M 蛋白血症の経過中に DLBCL を発症し

R-CHOP 療法が奏功した一例：第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床血液学会総会，福岡，2006.

13) 新野大介、土屋健史、鬼丸康之、対馬秀樹、吉田真一郎、福島卓也、塚崎邦弘、朝長万左男：ポスターセッション，BCL-6 再構成を認めた心嚢水原発 HIV 陰性 HHV-8 陰性

Primary effusion lymphoma(PEL)の一例：第 68 回日本血液学会総会・第 48 回日本臨床

血液学会総会，福岡，2006.

14) 宇都宮 與、塚崎邦弘、福島卓也、池田 柊一、増田昌人、河野文夫、田村和夫、飛内賢正、福田治彦、下山正徳、堀田知光、朝長万左男：aggressive ATLL に対する

VACP-AMP-VECP 療法と biweekly CHOP 療法のランダム化第 III 相比較試験：JCOG9801. ワークショップ 2-3, 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会 横浜，2005.

15) 岩永正子、田川眞須子、塚崎邦弘、上平憲、朝長万左男：MGUS の疫学：長崎被爆者集団の M 蛋白血症スクリーニングに基づく解析. 優秀ポスター，第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会，横浜，2005

16) 福島卓也、宮崎泰司、森内幸美、吉田真一郎、田口潤、堀尾謙介、澤山靖、山崎励至、波多智子、朝長万左男：成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) に対する骨髄破壊的同種移植と骨髄非破壊的同種移植との比較(Clinical analysis of Allo-HSCT for ATLL with standard or reduced intensity conditioning). ワークショップ 30-3, 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会，横浜，2005.

17) 武本重毅、塚崎邦弘、田口博國、増田昌人、池田柊一、吉田真一郎、鈴島仁、鶴池直邦、佐分利能生、朝長万左男：成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) における微少残存病変

(MRD) 検査法の臨床応用についての研究
(Clinical methodology for detection of minimal residual disease in adult T-cell leukemia/lymphoma). ワークショップ 33-5, 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜, 2005.

18) 鬼丸康之、塚崎邦弘、今泉芳孝、雀 永林、村田健、山田恭暉、上平憲、間野博行、朝長万左男: 肝細胞増殖因子(HGF)/ C-MET のオートクライン / パラクライン機構による aggressive ATLL 細胞の増殖(Autocrine and / or paracrine growth of aggressive ATLL cells by HGF and c-MET). 優秀ポスター3-45, 第 67 回日本血液学会・第 47 回日本臨床血液学会合同総会, 横浜 2005.

19) 山崎励至、福島卓也、宮崎泰司、塚崎邦弘、堤千寿子、田口潤、本多幸、吉田真一郎、森内幸美、朝長万左男: 長崎県で行われた成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) に対する同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) の治療成績および微小残存病変 (MRD) に関する検討. 発表, 第 271 回日本内科学会九州地方会, 沖縄, 2005.

20) 崔永林、塚崎邦弘、朝長万左男、間野博行: 純化 ATL 細胞の大規模アレイ解析による病期進展機構解明、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 (京都)

21) 高崎由美、岩永正子、塚崎邦弘、池田柊一、原澤仁美、草野みゆき、山田恭暉、上平憲、朝長万左男: 成人 T 細胞白血病 / リンパ腫(ATLL)の血液学的異常: 好中球増多、好酸球増多、単球増多、血小板減少の臨床的意義、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 (京都)

22) 俵正幸、山田恭暉、高崎由美、HOGERZEIL SIMON、朝長万左男、上平憲: 成人 T 細胞白血病リンパ腫における p 53 遺伝子異常の解析: p 16 欠損解析と併せての検討、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 (京都)

23) 土屋健史、富永信也、新野大介、対馬秀樹、福島卓也、山田恭暉、塚崎邦弘、上平憲、朝長万左男: NK 細胞腫瘍が疑われた ATLL の 2 例、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 (京都)

24) 薦田みのり、塚崎邦弘、波多智子、福島卓也、田口潤、澤山靖、吉田真一郎、樫田三郎、朝長万左男: 先行する悪性腫瘍への放射線 / 化学療法施行後に発症した aggressive ATLL の 4 例、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学会総会、2004 (京都)

25) 城達郎、樫田三郎、朝長万左男: 再発・難治性 B 細胞性悪性リンパ腫 3 例に対する Rituximab & 2cd-A 併用療法の試み、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回日本臨床血液学

会総会、2004 日（京都）

26) 鯉田智、原澤仁美、土屋健史、福島卓也、
大島孝一、山田恭暉、塚崎邦弘、上平憲、朝長万左男：Th 1 細胞様ケモカインレセプター
を発現する甲状腺原発 T 細胞性リンパ腫の 2
症例、第 66 回日本血液学会総会・第 46 回

日本臨床血液学会総会、2004（京都）

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。