

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

NK細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鈴木 律朗

平成20(2008)年3月

目 次

I. 総括研究報告書	
NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築 (研究の計画と総括)	1
名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学	鈴木 律朗
II. 分担研究報告書	
NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築 (臨床試験の実施)	11
大阪府立母子保健総合健康センター	河 敬世
NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築 (病理中央診断の計画と実施)	15
名古屋大学医学系研究科 臓器病態診断学	中村 栄男
NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築 (臨床試験の実施)	19
福岡大学筑紫病院 内科第二	鈴宮 淳司
NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築 (臨床試験の実施)	23
栃木県立がんセンター 血液内科	加納 康彦
NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築 (臨床試験の実施)	25
信州大学医学部 血液内科	石田 文宏
NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築 (臨床試験の実施)	29
三重大学医学部付属病院 血液内科	山口 素子
NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築 (末梢血 EB ウィルス量測定)	35
名古屋大学大学院医学系研究科 微生物免疫学	木村 宏
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
IV. 研究成果の刊行物・別冊	47

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

「NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班

研究課題 「NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築」

主任研究者 鈴木 律朗 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学 准教授

研究要旨

世界でも東アジアに多い NK 細胞腫瘍に対する有効な治療法を開発するため、多国間国際臨床研究を開始した。日本・韓国・香港・中国のセンター施設の参加で「未治療 IV 期、再発・難治 NK/T 細胞リンパ腫/白血病に対する SMILE 療法の第 II 相試験 (SMILE-II)」を計画し、2007 年 7 月から症例登録を開始した。薬剤投与量はコアとなる少数施設により第 I 相試験で決定した推奨用量を用いた。NK 細胞腫瘍は EB ウイルスが腫瘍細胞中に存在するため、ウイルス量の測定が腫瘍量を反映すると考えられる。このため「SMILE 療法における末梢血中 EB ウイルス DNA 定量に関する研究」を附随試験として実施している。当初登録の 2 例で治療関連死亡が発生したが、安全性に配慮したプロトコル改訂を行った後では発生していない。本年度中に 8 例の症例登録があり、予測より早いペースで試験は進行している。

主任研究者 (2008 年 2 月まで)

押味 和夫 順天堂大学医学部 血液内科 教授

分担研究者

河 敬世 大阪府立母子保健総合健康センター 院長

中村 栄男 名古屋大学大学院医学系研究科 臓器診断学 教授

鈴宮 淳司 福岡大学筑紫病院 内科学第二 准教授

加納 康彦 栃木県立がんセンター 血液内科 副病院長

石田 文宏 信州大学医学部 第二内科 准教授

山口 素子 三重大学医学部附属病院 血液内科 講師

木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科 微生物免疫学 准教授

A. 研究目的

節外性 NK 細胞リンパ腫(extranodal NK-cell lymphoma, nasal type, ENKL)は、鼻腔を中心とする節外性臓器に発症する悪性リンパ腫である。腫瘍細胞が p 糖タンパクなどの多剤耐性因子を発言することから化学療法抵抗性で、他のタイプのリンパ腫より予後不良な難治性リンパ腫である。限局期例に対しては放射線照射療法の工夫により、近年予後は改善されつつあるが、ENKL の約 20%を占める

進行期および再発・難治例では有効な治療法がなく、長期生存者はいないのが現状である。これらの NK 細胞腫瘍は日本など東アジア諸国では全悪性リンパ腫の 3~8%を占める一方、欧米では 1%未満であり、有効な治療法の開発を行うことがわが国を含む東アジア地域に期待されている。

本邦では主任研究者らにより 1998 年に設立された NK 腫瘍研究会で、香港・韓国・台湾の共同研究者と検討を重ね、近年の基礎研究の成果から ENKL

および急速進行性 NK 細胞白血病 (aggressive NK-cell leukemia, ANKL) に対し有効性が期待されるエトポシド、L-アスパラギナーゼに、多剤耐性 (MDR) 非関連薬剤であるイホスファミド、メトトレキサート、およびデキサメタゾンを加え、これら 5 剤の薬物動態を考慮して薬剤投与順序を決定した新規レジメン (SMILE 療法) を考案した。ENKL の未治療 IV 期・再発・難治例および ANKL 例を対象として、SMILE 療法の推奨投与量の決定と安全性の評価を行うアジア多国間第 I 相試験 (SMILE-PI; UMIN 臨床試験登録番号 C000000018) を実施した。その結果、投与レベル 1 において完全寛解を含む奏効が得られ、毒性は許容範囲内であることが確認された。

本研究では第 I 相試験で登録のなかった ANKL を除外した対象において SMILE 療法の第 II 相試験を行い、SMILE 療法 2 コースの寛解導入療法としての有効性と安全性を評価する。Primary endpoint は奏効率 (overall response rate)、secondary endpoints は完全奏効率 (%CR)、1 年生存率、初発/再発/難治別の治療効果、再発例での先行レジメン別の治療効果、有害事象発生率とした。登録期間 3 年で 28 名の登録を予定し、日本・香港・韓国・台湾・中国のセンター施設 (日本 計 30 施設、海外各国あたり 1-2 施設) の参加による国際間多施設共同研究として企画した。

B. 研究方法

2007 年 5 月に NK 腫瘍研究会のプロトコール委員会でフルプロトコールが承認され、同月内に NK 腫瘍研究会の参加施設に試験案内が通知された。

臨床試験計画の概要は以下の通りである。

[症例選択規準]

以下の全てを満たすものを適格例とする。

- (1) 生検または骨髄液・末梢血検査により WHO 分類の ENKL と診断
- (2) 以下のいずれかであること
 - ① Ann Arbor 病期分類 IV 期の新規診断例
 - ② 初回治療で寛解 (CR または PR) 後の再発例
 - ③ 初回治療で NC または PD であった例
- (3) 年齢 15 歳～69 歳
- (4) Performance status (ECOG) 0-2
- (5) 評価可能病変を有する
- (6) 登録時前にステロイド投与を中止できる

- (7) 十分な骨髄・肝・腎・心・肺機能
- (8) 患者本人よりの書面同意が得られている

[プロトコール治療]

登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。

化学療法 (SMILE 療法)

薬剤	投与量	投与日 (Day)
メトトレキサート	2 g/m ²	1
ロイコボリン	15 mg/回 x4	2, 3, 4
イホスファミド	1,500 mg/m ²	2, 3, 4
メスナ	300 mg/m ² x3	2, 3, 4
デキサメタゾン	40 mg/body	2, 3, 4
エトポシド	100 mg/m ²	2, 3, 4
L-アスパラギナーゼ	6,000 u/m ²	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
G-CSF	適応承認量	Day 6 より開始 (28 日毎をめぐりにくり返し 2 コース施行する。)

[予定症例数と研究期間、データ管理、附随研究]

- 予定症例数 28 例
- 予定登録期間 3 年
- 追跡期間 1 年
- 総研究期間 4 年

日本国内の施設では「SMILE 療法における末梢血中 EB ウイルス DNA 定量に関する研究」を附随試験として実施する。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言を遵守し、わが国での臨床研究に関する倫理指針あるいは海外各国ではそれに相当する指針に則って実施する。登録に際しては、予め参加施設の IRB 承認が得られた説明文書を渡し、臨床試験の内容を口頭で詳しく説明する。試験登録後は、プロトコールを遵守し有害事象発生の防止に努めるとともに、対象患者のプライバシーの保護に十分な配慮を行う。

C. 研究結果

本臨床試験は 2007 年 7 月から症例登録が開始された。2008 年 3 月現在の参加施設 (IRB 承認施設) は国内外の 51 施設である。

最初の 2 例が Grade 4 の好中球減少に引き続く

感染症で死亡したため、登録を一時休止し、2007年10月12日（日本血液学会・日本臨床血液学会合同総会会期中）に海外参加施設を含むコアメンバーを招集し緊急会議を英語で開催した。討議の結果、適格規準に関するプロトコル改訂を行った上で試験継続することが決定された。プロトコル改訂の要旨は以下の通りである。

- A. 2例における致死的な感染症で特に注意すべきとされた条件、すなわち①発症から診断までの期間が長い患者、②ステロイド剤の継続投与が行われていた患者、③感染症を有する患者、④多剤耐性菌の保菌者、についてプロトコルに注意喚起を促す記載を追加する。
- B. ②に関する除外規定の設定が困難であるため、かわりにリンパ球数を適格条件に追加する。
- C. G-CSFは国外では各国の事情に合わせて適応承認量内で増量してもよいことにする。
- D. 評価不能 (not evaluable; NE)の定義を加えるとともに、単なる検査もれのためNEと判定された症例と早期死亡例とを区別するため、「早期死亡 (early death; ED)」の定義を追記する。

この研究者判断は効果安全評価委員会の審査を受け承認された。2007年11月26日より症例登録が再開され、2008年3月現在で計8例が登録されている。

D. 考察

本試験においては第I相試験と同様に患者の安全を守る目的で、通常よりも厳格な有害事象報告規定とした（例；予期されるGrade4の非血液毒性は急送報告対象とする）。第I相試験では有害事象報告の遅れが問題となったが、本試験では、国内および国外参加施設メーリングリストを通じた継続的な注意喚起、および班会議などでの直接指導により、参加施設数が多いにもかかわらず、現在のところ規定通りに有害事象報告は実施され、研究体制の質は保持されている。

本試験では治療関連死亡が2例生じた。うち一例は診断までに3か月以上の間、数種類の抗生剤が投与され、鼻腔のMRSA保菌が確認されていた。また、ステロイド剤も継続的に投与されていた。他の一例でも診断までに長期間を要し、病変は全身に播種しプロトコル治療開始数日後の髄液検査で中枢神経系浸潤が確認され、適格性に疑問がもたれる

症例であった。第I相試験でプロトコル治療の毒性が許容範囲内であることが確認されたにもかかわらず、治療関連死亡が観察されたのは登録時の不良な全身状態が主因であると考えられた。現在、これに対応したプロトコル改訂を行い、試験は継続しているが、今後も引き続き登録患者の全身状態と有害事象に注意しながら慎重に試験を進める必要がある。

迅速な試験準備を進めた結果、第I相試験の登録終了から1年以内に本臨床試験の症例登録を開始できた。対象疾患は稀少疾患であるため多くの参加施設を確保することが重要であると考え、国内の血液学会参加施設を中心に広く参加を呼びかけた結果、当初の想定よりも多くの施設から参加申請が得られた。このことが、予定集積ペースの約1.5倍以上と順調な登録状況に繋がっているものと考えられる。

E. 結論

NK細胞腫瘍は1990年代に疾患概念が確立した新規疾患単位であり、標準治療は未確立である。ENKLの限局期例では放射線治療の工夫により予後は改善しているが、本研究の対象となる進行期・再発・難治例では有効な治療法は存在しない。本格的な前向き臨床試験は、SMILE療法の第I相試験が世界初であり、本臨床試験はそれに続くものである。

同時に血液内科領域では本邦初の日本が中心となった国際多施設共同試験である。研究計画書本文をはじめとするすべての文書を英文でも用意する必要があり、研究における議論もすべて英語で行う必要があることから困難も多いが、国際化の時代を迎えた今日においてこれは必要不可欠なステップである。今後血液疾患領域で多国間臨床研究の基盤を形成することが、本研究に課せられた使命の一つであると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Murase T., Yamaguchi M., Suzuki R., Okamoto M., Sato Y., Tamaru J., Mori N.,

- Yoshino T. and Nakamura S. on behalf of the refractory lymphoma study group in Japan: Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. **Blood** 109 (2): 478-485, 2007
- (2) Narimatsu H., Ota Y., Kami M., Takeuchi K., Suzuki R., Matsuo K., Matsumura T., Yuji K., Kishi Y., Hamaki T., Sawada U., Miyata S., Sasaki T., Tobinai K., Kawabata M., Atsuta Y., Tanaka Y., Ueda R. and Nakamura S.: Clinicopathological features of pyothorax-associated lymphoma; a retrospective survey involving 98 patients. **Ann Oncol** 18 (1): 122-128, 2007
- (3) Inamoto Y., Nishida T., Suzuki R., Miyamura K., Sao H., Iida H., Naoe T., Maruyama F., Hirabayashi N., Hamaguchi M., Iseki T., Kami M., Yano K., Takeyama H., Morishita Y., Morishima Y. and Kodera Y.: Significance of additional high-dose cytarabine in combination with cyclophosphamide plus total body irradiation regimen for allogeneic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant** 39 (1): 25-30, 2007
- (4) Asano N., Suzuki R., Matsuo K., Kagami Y., Ishida F., Tamaru J.-I., Jin G.-S., Sato Y., Shimoyama Y., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Cytotoxic molecule expression is predictive of prognosis in Hodgkin's-like anaplastic large cell lymphoma. **Histopathol** 50 (6): 705-715, 2007
- (5) Li C., Takino H., Eimoto T., Ishida T., Inagaki A., Ueda R., Suzuki R., Yoshino T., Nakagawa A., Nakamura S. and Inagaki H.: Prognostic significance of NPM-ALK fusion transcript overexpression in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. **Mod Pathol** 20 (6): 648-655, 2007
- (6) Tamaru J.-I., Tokuhira M., Niitsu N., Nakamura S., Ichinohasama R., Suzuki R., Mori H., Takagi T., Suzuki T., Itami J., Itoyama S. and Mikata I.: Hodgkin-like anaplastic large cell lymphoma (previously designated in the REAL classification) has same immunophenotypic features to classical Hodgkin lymphoma. **Leuk Lymphoma** 48 (6): 1127-1138, 2007
- (7) Saito A.M., Kami M., Mori S.-I., Kanda Y., Suzuki R., Mineishi S., Takami A., Taniguchi S., Takemoto Y., Hara M., Yamaguchi M., Hino M., Yoshida T., Kim S.-W., Hori A., Ohashi Y. and Takaue Y.: A prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan. **Am J Hematol** 82 (10): 873-880, 2007
- (8) Oyama T., Yamamoto K., Asano N., Oshiro A., Suzuki R., Kagami Y., Morishima Y., Takeuchi K., Izumo T., Mori S., Ohshima K., Suzumiya J., Nakamura N., Abe M., Ichimura K., Sato Y., Yoshino T., Naoe T., Shimoyama Y., Kamiya Y., Kinoshita T. and Nakamura S.: Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. **Clin Cancer Res** 13 (17): 5124-5132, 2007
- (9) Atsuta Y., Suzuki R., Yoshimi A., Gondo H., Tanaka J., Hiraoka A., Kato K., Tabuchi K., Tsuchida M., Morishima Y., Mitamura M., Kawa K., Kato S., Nagamura T., Takanashi M. and Kodera Y.: Unification of hematopoietic stem cell transplant registries in Japan and establishment of the TRUMP system. **Int J Hematol** 86 (3): 269-274, 2007
- (10) Oba T., Suzuki R., Miyamura K. and Kodera Y.: Huge mass of cutaneous-type adult T-cell leukemia which responded to interferon gamma. **Intern Med** 46 (3): 147, 2007
- (11) Inamoto Y., Suzuki R., Kuwatsuka Y., Yasuda T., Takahashi T., Tsujimura A., Sugimoto K., Oba T., Terakura S., Atsuta Y., Murata M., Ito M., Kodera Y. and Miyamura K.: Long-term outcome after bone marrow transplantation

for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. **Biol Blood Marrow Transplant** 14 (1): 43-49, 2008

- (12) Nomura Y., Karube K., Suzuki R., Ying G., Takeshita M., Hirose S., Nakamura S., Yoshino T., Kikuchi M. and Ohshima K.: High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathologic study of 72 Japanese patients. **Cancer Sci** 99 (2): 246-252, 2008
- (13) Narimatsu H., Yokozawa T., Iida H., Tsuzuki M., Hayakawa M., Takeo T., Iino M., Ichihashi T., Kato C., Sawamoto A., Sao H., Yanada M., Emi N., Kiyoi H., Yamaguchi T., Naoe T., Suzuki R. and Sugiura I.: Clinical characteristics and outcomes in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. **Leukemia** 22 (2): 428-432, 2008
- (14) Yamaguchi M., Suzuki R., Kwong Y.-L., Kim W.S., Hasegawa Y., Izutsu K., Suzumiya J., Okamura T., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Phase I study of SMILE chemotherapy for advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma/leukemia. **Cancer Sci** 2008 (in press)
- (15) Suzuki R., Takeuchi K., Ohshima K. and Nakamura S.: Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. **Hematol Oncol** 2008 (in press)

2. 学会発表

- (1) Kwong Y.L., Yamaguchi M., Suzuki R., Kim W.S., Hasegawa Y., Izutsu K., Suzumiya J., Okamura T., Nakamura S., Kawa K., Oshimi K.: Phase I study of smile chemotherapy for advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma/leukemia. The 12th Congress of the European Hematology Association, 2007 (Poster), Vienna, Austria
- (2) Murase T., Suzuki R., Yamaguchi M., Okamoto M., Sato Y., Tamaru J., Kojima M.,

Miura I., Mori N., Kawakami K., Kosugi H., Kinoshita T., Yoshino T., Nakamura S.: Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: Is hemophagocytosis mandatory for its diagnosis? The 12th Congress of the European Hematology Association, 2007 (Poster), Vienna, Austria

- (3) Suzuki R., Atsuta Y., Yoshimi A. and Kodera Y.: Toward the APBMT HSCT registry: Search for the survey items. The 12th Meeting of the Asia Pacific Bone Marrow Transplantation Group, 2007 (Oral presentation), Beijing, China
- (4) Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Chan L.L., Lie A., Tan P.L., Hwang W.Y.K., Van Binh T., Kim D.J., Issaragagrissil S., Ghavamzadeh A., Lu D.P., and Kodera Y.: Survey of hematopoietic stem cell transplantation activity in APBMTG 2007. The 12th Meeting of the Asia Pacific Bone Marrow Transplantation Group, 2007 (Oral presentation), Beijing, China
- (5) Atsuta Y., Suzuki R., Mori S., Yoshimi A., Ogawa H., Taniguchi S., Takaue Y. and Kodera Y.: Increase of fludarabine based reduced intensity conditioning for hematological malignancies in Japan: comparable outcome with conventional conditioning. The 12th Meeting of the Asia Pacific Bone Marrow Transplantation Group, 2007 (Oral presentation), Beijing, China
- (6) Inamoto Y., Ito M., Suzuki R., Sawa M., Iida H., Morishita Y., Naoe T., Kodera Y. and Miyamura K.: Clinicopathological manifestations and prognostic factors of intestinal transplant-associated microangiopathy (i-TAM). The 12th Meeting of the Asia Pacific Bone Marrow Transplantation Group, 2007 (Oral presentation), Beijing, China
- (7) Suzuki R.: Future perspectives of research and clinical studies for NK-cell malignancy in Asia. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (シンポジウム) 2007 年 10

月 12 日(金)、横浜市 パシフィコ横浜

- (8) 稲本賢弘、伊藤雅文、大庭 拓、柳田正光、市橋亮一、村田 誠、西田徹也、澤 正史、西脇聡、河野彰夫、飯田浩充、浜口元洋、鈴木律朗、宮村耕一、森下剛久、平林紀男、直江知樹、小寺良尚. 腸管移植関連微小血管障害(i-TAM)の臨床病理像と予後因子の解析：名古屋骨髄移植グループ. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (口演) 2007 年 10 月 11 日(木)、横浜市 パシフィコ横浜
- (9) 澤本品代、成松宏人、横澤敏也、飯田浩充、都築基弘、早川正哉、竹尾高明、飯野昌樹、市橋卓司、鈴木律朗、杉浦 勇. 日本人における t(8;21)急性骨髄性白血病の臨床像：多施設調査. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (口演) 2007 年 10 月 12 日(金)、横浜市 パシフィコ横浜
- (10) 熱田由子、鈴木律朗、吉見礼美、平岡諱、権藤久司、田中淳司、土田昌宏、加藤剛二、田淵健、河敬世、森島泰雄、三田村眞、加藤俊一、高梨美乃子、長村登紀子、小寺良尚. 日本国内の造血幹細胞移植登録一元化初年度の報告. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 (ポスター) 2007 年 10 月 12 日(金)、横浜市 パシフィコ横浜
- (11) 鈴木律朗：T/NK 細胞リンパ腫の臨床病態：特に NK 細胞腫瘍を中心に. 日本検査血液学会沖縄支部第 5 回学術集会・総会 (教育講演) 2007 年 12 月 1 日(土)、那覇市 琉球大学
- (12) Lee S.Y., Kumano K., Nakazaki K., Sanada M., Yamamoto G., Nannya Y., Suzuki R., Ota S., Ota Y., Izutsu K., Sakata-Yanagimoto M., Hangaishi A., Yagita H., Fukayama M., Seto M., Kurokawa M., Ogawa S. and Chiba S.: Gain-of-Function Mutations and Copy Number Increases of Notch2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2007 (Oral presentation, Abstract #695), Atlanta, USA
- (13) Yamaguchi M., Nakamura N., Suzuki R., Kagami Y., Okamoto M., Ichinohasama R., Yoshino T., Suzumiya J., Murase T., Miura I., Hirano M., Morishima Y., Shiku H., Ueda R. and Nakamura S.: De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: result of a detail morphologic evaluation and long-term follow up of 128 patients. The 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2007 (Poster, Abstract #1564), Atlanta, USA
- (14) Narimatsu H., Yokozawa T., Iida H., Tsuzuki M., Hayakawa M., Takeo T., Iino M., Ichihashi T., Kato C., Sawamoto A., Sao H., Yanada M., Emi N., Kiyoi H., Yamaguchi T., Naoe T., Suzuki R. and Sugiura I.: Clinical characteristics and outcomes in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. The 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2007 (Publication only, Abstract # 4269), Atlanta, USA
- (15) 熱田由子、吉見礼美、鈴木律朗：登録制度：日米欧の比較. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会 (シンポジウム) 2008 年 3 月 1 日(土)、大阪市 大阪国際会議場
- (16) 鈴木律朗、熱田由子、吉見礼美、小寺良尚：造血細胞移植登録の調査項目に関する検討：日本と欧米の比較. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会 (ポスター) 2008 年 3 月 1 日(土)、大阪市 大阪国際会議場
- (17) 吉見礼美、熱田由子、鈴木律朗、小寺良尚：アジア諸国における造血細胞移植件数の調査：アジアパシフィック造血細胞移植グループ (APBMT) の報告. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会 (ポスター) 2008 年 3 月 1 日(土)、大阪市 大阪国際会議場
- (18) 杉浦立尚、稲本賢弘、鈴木律朗、熱田由子、村田 誠、小寺良尚、直江知樹：日本造血細胞移植学会総会と日本血液学会総会・日本臨床血液学会総会との発表演題比較. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会 (ポスター) 2008 年 3 月 1 日(土)、大阪市 大阪国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

II. 分担研究報告

「NK細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班

分担研究課題 「NK細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築」

分担研究者 河 敬世 大阪府立母子保健総合健康センター 院長

研究要旨

慢性活動性 EBV 関連リンパ増殖症（CAEBV; chronic active EBV-associated lymphoproliferative disease）は、小児期～青年期に多くみられるリンパ増殖性疾患で、経過は緩慢であるが全例が死に至る予後不良の疾患である。CAEBV に対して多剤併用化学療法ならびに造血幹細胞移植が行われるようになり治癒例が増加しつつあるが、有効な化学療法の開発が求められている。CHOP, Capizzi, high-dose Ara-C, VPL など既存の化学療法では、著効率 1/3、有効率 2/3 程度であった。SMILE 両方を一部変更した modified SMILE 療法(mSMILE)では骨髄抑制の程度も軽く認容可能であった。化学療法の有効性を 1 log 以上の EBV-DNA コピー数の減少（前後を比較して）と規定すると、3 例とも有効ではなかった。症例数も少なく、以上の結果から mSMILE の CAEBV に対する有効性の有無を評価することはできないが、今後症例数を増やしながらかの工夫も必要であろう。mSMILE ではプレドニンを用いたが、SMILE の鼻性NK腫瘍における高い有効率を考えると、デキサメサゾンも試してみる価値がある。

A. 研究目的

EB ウイルス関連の T/NK 細胞増殖症（EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease; EBV-associated T/NK-LPD）には反応性増殖、一過性増殖のものから腫瘍性増殖のものまで異質性がみられ、その臨床像も多岐にわたる。もっとも悪性度が高く、進行例の予後が極めて悪い鼻性NKリンパ腫に対する化学療法（SMILE 療法）の phase I 研究が終了し、その有用性が注目されている（6 例に対する有効率が 67%、CR 率が 50%）。

一方、小児期～青年期に多くみられる慢性活動性 EBV 感染症（CAEBV; chronic active EBV infection）は、経過は緩慢であるが（5～15 年の経過）、全例が死に至る予後不良の疾患である。CAEBV の多くは、EBV 感染した T 細胞あるいは NK 細胞の単クローン性の増殖を示すが、増殖している細胞に悪性所見がみられず、形質転換してはじめてリンパ腫や白血病と診断される例が存在する。CAEBV に対して多剤併用化学療法ならびに造血幹細胞移植が行

われるようになり治癒例が増加しつつあるが、有効な化学療法の開発が求められている。CHOP, Capizzi, high-dose Ara-C, VPL など既存の化学療法での治療経験では、1/3 が著効、1/3 が有効、1/3 が無効であった（Koyama M, et al. Int J Hematol. 2005;82:437-440）。本研究の目的は EBV-associated T/NK-cell LPD に対する有効な化学療法を開発することである。

B. 研究方法

成人向けの SMILE 療法は、小児悪性腫瘍の通常の治療とは異なる点があるため、これを小児向けに modify した。具体的な変更点は以下の通りである。

- (1) Methotrexate (MTX) 2g/m² の投与は、成人向け SMILE では 6 時間点滴静注であるが、これを 12 時間点滴静注とした。
- (2) Leucovorin の投与は、MTX 投与開始後 42 時間目から 6 時間毎に 6 回投与と投与回数を減らした。
- (3) ステロイド剤は成人向け SMILE では

dexamethasone 40mg/body の静注を使用しているが、prednisolone 30mg/m² の静注または経口投与とした。(4) L-asparaginase は成人向け SMILE では 6000 U/m² を隔日で 2 時間点滴静注しているが、これを day 8～day 14 の連日 7 回投与とし、4 時間で点滴静注した。また、アナフィラキシーおよび抗 asparaginase 抗体形成の予防として prednisolone 30mg/m² を連日併用した。

Modified SMILE 療法のスケジュールを以下に示す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日 (Day)
メトトレキサート	2 g/m ²	DIV (6h)	1
ロイコボリン	15 mg/回 x4	DIV or PO	2, 3, 4
イホスファミド	1,500 mg/m ²	DIV (3h)	2, 3, 4
メスナ**	300 mg/m ² x3	IV	2, 3, 4
デキサメタゾン	40 mg/body	DIV or PO	2, 3, 4
エトポシド	100 mg/m ²	DIV (2h)	2, 3, 4
L-アスパラギナーゼ***	6,000 u/m ²	DIV (2h)	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
G-CSF	適応承認量	SC	Day 6より開始 28 日毎をめぐりにくり返し 2 コース施行する。

C. 研究結果

CAEBV の NK-cell type における mSMILE 療法の有効性を検討した。3 例の CAEBV (NK-cell type; 3y, 10y, 19y) に対して mSMILE 療法による治療を行い、副作用の種類や程度と骨髄抑制の有無、治療前後での EBV 感染細胞ならびに血中 EBV-DNA 量の推移をみた。

mSMILE 療法の場合、骨髄抑制の程度が軽く、3 例とも発熱など感染症発症はなく、RBC と血小板輸注が必要とされたのはそれぞれ 1 回のみであった。3 例とも、mSMILE 療法前後で臨床症状は安定し悪化した例はなかった。化学療法の有効性を 1 log 以上の EBV-DNA コピー数の減少 (前後を比較して) と規定すると、3 例とも有効ではなかった。

D&E. 考察および結論

mSMILE 療法のパイロット研究を CAEBV の NK-cell type 3 例で行なった。骨髄抑制の程度は軽く、他の重篤な有害事象もなく、きわめて安全に施行できた。EBV-DNA 量は mSMILE 療法前後で著変なく、今後のさらなる検討が求められる。Etoposide

150mg/m² を day 1 に投与し、引き続き Ara-C 1.5g/m² を 12 時間間隔で 8 回 (day 1～5) 投与、さらに L-asparaginase 6000 U/m² を day 5～9 に投与、prednisolone 30mg/m² を day 1～9 に併用して以降漸減する ESCAP 療法があるが、これが候補となる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, Yamamoto K, Horiuchi H, Takada K, Ohshima K, Nakamura S, Kinukawa N, Oshimi K, Kawa K. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 86: 58-65, 2007.
2. Kawa K, Sawada A, Koyama M, Inoue M. Epstein-Barr virus infection after unrelated cord blood transplantation: reactivation or reinfection? *Int J Hematol* 85: 267-269, 2007.
3. Koyama M, Sawada A, Yasui M, Inoue M, Kawa K. Encouraging results of low-dose etoposide in the treatment of early-onset hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 86: 466-467, 2007.
4. Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, Kato S, Ishizashi H, Isonishi A, Yagi H, Park YD, Takeshima Y, Kosaka Y, Hara H, Kai S, Kanamaru A, Fukuhara S, Hino M, Sako M, Hiraoka A, Ogawa H, Hara J, Fujimura Y. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant* 40: 251-259, 2007.
5. Shimada A, Hayashi Y, Ogasawara M, Park MJ, Katoh M, Minakami H, Kitoh T, Kojima S, Kawa K, Kimura H. Pro-inflammatory cytokinemia is frequently found in Down syndrome patients with hematological disorders. *Leuk Res* 31: 1199-1203, 2007.
6. Atsuta Y, Suzuki R, Yoshimi A, Gondo H, Tanaka J,

- Hiraoka A, Kato K, Tabuchi K, Tsuchida M, Morishima Y, Mitamura M, Kawa K, Kato S, Nagamura T, Takanashi M, Koderu Y. Unification of hematopoietic stem cell transplant registries in Japan and establishment of the TRUMP system. *Int J Hematol* 86: 269-274, 2007.
7. Oue T, Inoue M, Kubota A, Kuwae Y, Kawa K. Pediatric thyroid cancer arising after treatment for pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer* 50: 901-902, 2008.
 8. Sakata N, Toguchi N, Kimura M, Nakayama M, Kawa K, Takemura T. Development of Langerhans cell histiocytosis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Blood Cancer* 50: 924-927, 2008.
 9. Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, Kim WS, Hasegawa Y, Izutsu K, Suzumiya J, Okamura T, Nakamura S, Kawa K, Oshimi K. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci* 2008 (in press)

2. 学会発表

1. Kwong YL, Yamaguchi M, Suzuki R, Kim WS, Hasegawa Y, Izutsu K, Suzumiya J, Okamura T, Nakamura S, Kawa K, and Oshimi K: Phase I study of SMILE chemotherapy for advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma/leukemia. 12th Congress of the European Hematology Association, June 7-10, 2007, Vienna. (Poster session, #302)

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

「NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班

分担研究課題 「NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築」

分担研究者 中村 栄男 名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻高次医用科学講座
臓器病態診断学

研究要旨

NK 細胞腫瘍は、地理病理学的に東アジア地域に偏在する悪性リンパ腫であり、その発症に Epstein-Barr virus が深く関る。節外臓器を系統的に侵し、限局期例は放射線療法に感受性が認められる。一方、従来の多剤併用療法に抵抗性であり、進行期症例は極めて難治である。本分担研究、同腫瘍の治療研究を進めるにあたり、その礎となる病理診断の確定、中央診断による検証などを帰途する。至近の国際共同研究により NK 細胞腫瘍は、東アジアでは全 T および NK 細胞腫瘍の約 20% を占めるのに対し、欧米では約 5% に留まることが明らかにされた。さらに、東アジアの各地域間で、頻度的に 19~56% と大幅な差異が認められた。東アジア研究組織の構築が求められる所以である。

A. 研究目的

悪性リンパ腫は極めて多様性に富み、その本態の解明は真に学際的、地理病理学的な研究によってのみ可能である。2001 年に新訂公開された悪性リンパ腫 WHO 分類では、多面的に定義される“疾患単位”が重視された。当初、これにより、予後、病態などの科学的な比較検討が可能となるものと期待された。しかしながら、natural killer (NK) 細胞リンパ腫 WHO 分類の実際の適応にはしばしば大きな困難を痛感する。1) 同腫瘍がアジア地域に偏在傾向を示し、腫瘍としての認識が必ずしも一般的なものでない。2) 発症に Epstein-Barr virus (EBV) が深く関り、その検出が診断に必須といえ、検索可能な施設に限られる、3) 同時に、病態、病変が個体免疫機能との強い相関を有し、広汎かつ多彩な修飾を受け、全体の理解が容易ではない、など幾つかの点が指摘される。この現況に鑑み、国際治療研究を遂行するにあたり、礎としての多国籍間の病理中央診断を企図する。

B. 研究方法

本研究は、国際研究として構成される。NK 細胞

リンパ腫の診断と多様性を検証するため、参加施設の症例を集積し相互に診断を検証する。同時に後方視的な臨床病理学的研究を併せて行い、疾病理解の深化を図る。臨床疫学研究の一環をなす、腫瘍の地理病理学的特性の解明も併せて行なう予定である。

具体的に日本からは名古屋大学、岡山大学、久留米大学、愛知県がんセンター、韓国からは Seoul National University、Samsung Medical Center、香港からは Queen Mary Hospital、タイからは Chulalongkorn University の参加を得る。また、中華人民共和国、台湾の研究者の参加、さらに欧米症例との比較検討のためにドイツ国 Wurzburg Univeristy、また他の国際共同研究との緊密な連携も視野に入れる予定である。これにより、新たな国際標準の形成、得られた知見の即時的な臨床応用への展開も可能なものと期待される。

(倫理面への配慮)

患者検体の遺伝子解析・臨床情報に関しては、個人を特定できないようなコード番号を用いて行なう。患者名とコード番号の対応は守秘義務を有する

担当者のみがあたる。各施設においても対応表の担当者を決めて戴き、同様の措置を取る。研究対象となることへの同意の取得に関しては、参加施設の倫理委員会の規定に従い、同委員会で承認された研究のみ実施可能である、という原則に則って行なわれるシステムが既に構築されている。

C. 研究結果

分担研究者は、過去 10 年間、日本国内の病理学者、韓国の Chul Woo Kim 教授 (Seoul National University)、ドイツ国 Hans Konrad Müller-Hermelink 教授 (University of Würzburg, Germany) など欧亜の病理学者らと悪性リンパ腫について、相互の診断の検証など、緊密な連携を以って臨床病理学的解析を継続中である。これら研究の過程で、NK 細胞腫瘍を含む T および NK 細胞腫瘍全体を俯瞰する国際比較研究が必要との認識が高まり、2004 年から現在に至る共同研究体制が構築されることとなった。具体的には、アジア、欧州および北米に各地域センターを設置し、地域毎にまず 500 症例の T および NK 細胞腫瘍の集積を予定し、欧亜の病理学者による中央診断により解析を進めることとなった。地域センターは名古屋 (アジア地域)、Würzburg および Leeds (欧州地域)、Nebraska (北米地域) である。最終的にアジア 535 症例、欧州 452 症例、北米 333 症例、総計 1320 例について中央診断が持たれた。その結果、NK 細胞腫瘍は T および NK 細胞腫瘍全体の 12% を占めることが明らかにされた。注目すべきは、頻度的に欧米の 5.1~5.5% に対しアジアで 22.3% と高く、明らかに地理病理学的偏在傾向を示すものであった。さらにアジアの中でも Bangkok 56%、Hong Kong 32%、Seoul 41% に対し、名古屋、岡山では 19% であった。また、NK 細胞腫瘍の診断者間における診断一致率は、免疫染色、EBV 検索結果、臨床情報を feedback した上で、84% であった。これらの結果をもとに、SMILE など新たな NK 細胞腫瘍に対する治療法開発と連携させるべく、より明確な診断基準の策定、各地域の病理学者間での中央診断を開催すべく努力を継続中である。

D. 考察

上記研究の過程で、NK 細胞腫瘍が東アジア地域に偏在することが国際的にも認知・証明された。まさに東アジアにおいて NK 細胞治療研究を進めることの重要性に光があてられることとなった。一方、NK 細胞腫瘍は、東アジアにおいても地域間で相当の頻度差が確認された。NK 細胞腫瘍は、その発症に EBV が深く関与しており、個体間の免疫機能の差、EBV 初感染年齢との相関、それらの背景としての社会公衆環境、他の EBV 関連腫瘍、また活動性 EBV 感染症 chronic active EBV infection (CAEBV) との関連など、今後に解明されるべき多くの問題点が指摘された。さらに、中央診断の過程で、諸般の検索結果が利用可能であったにも拘わらず、診断一致率が約 80% に留まった。個々の症例の診断に有為な明確化された診断基準の策定、必須検査項目の選定、それらの検索方法・手技の平準化などにより一層の向上を目指すべきものと考えられた。また、病理中央診断のために病理学者を一同に介することは、日程調整、経済的なコストなど、多くの課題を抱えるものであった。その解決の一方として、バーチャルライドの活用、web 上での診断の可能性など、近年の IT 化の進歩を考えれば、幾つかの選択肢が開発しえるものと思われた。

E. 結論

分担研究者らは、本邦症例の臨床病理学的特徴について、長年、系統的に研究し、報告して来た。特に分子 (DNA, RNA) レベルから臨床に至る各段階での系統的なアプローチを継続的に試み、新たな疾患単位として blastic NK cell lymphoma (Am J Surg Pathol 1995;19:284), myeloid/NK cell precursor acute leukemia (Blood 1997;90:2417), intravascular lymphomatosis アジア亜型 (Br J Haematol 1997;99:656 & 2000;111:826, Blood 2007;109:478) を報告した。さらに、本邦悪性リンパ腫の全体像を把握することを目的として、国内主要 18 施設 3194 例の新訂 WHO 分類による再評価を行なった (Pathol Int 2000;50:696)。本研究の課題である東アジア地域に偏在する EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫は、これらの研究の過程で認識されたものである。新たな疾患単位、病態亜群の認識、病因の解明、あるいは予後予測因子を模索すると同時

に、治療体系の確立を目指した検討を継続的に遂行する予定である。本研究による成果は、悪性リンパ腫病学の発展に留まらず、腫瘍学、免疫学、人類学などの知見の深化に多大な貢献を為し得るものと推定される。また、今後長期に亘り継続されるべき欧米各国との緊密な共同研究体制の礎の一つとなることが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, Niitsu N, Kosugi H, Tsukamoto N, Miwa H, Asaoku H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T. A retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapies. *J Clin Oncol* 2008 in press.
- ② Takegawa S, Jin Z, Nakayama T, Oyama T, Hieshima K, Nagakubo D, Shirakawa AK, Tsuzuki T, Nakamura S, Yoshie O. Expression of CCL17 and CCL22 by latent membrane protein 1-positive tumor cells in age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder. *Cancer Sci.* 2008 Feb;99(2):296-302.
- ③ Nomura Y, Karube K, Suzuki R, Ying G, Takeshita M, Hirose S, Nakamura S, Yoshino T, Kikuchi M, Ohshima K. High-grade mature B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology: results of a clinicopathological study of 72 Japanese patients. *Cancer Sci.* 2008 Feb;99(2):246-52.
- ④ Xu J, Suzuki M, Niwa Y, Hiraga J, Nagasaka T, Ito M, Nakamura S, Tomita A, Abe A, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Clinical significance of nuclear non-phosphorylated beta-catenin in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol.* 2008 Feb;140(4):394-401.
- ⑤ Kojima M, Morita Y, Nakamura N, Shimizu K, Murayama K, Nakamura S. Plasmacytic hyperplasia in age-related Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders: A report of two cases. *Pathol Res Pract.* 2008 Jan 8; [Epub ahead of print]
- ⑥ Nakamura T, Seto M, Tajika M, Kawai H, Yokoi T, Yatabe Y, Nakamura S. Clinical Features and Prognosis of Gastric MALT Lymphoma With Special Reference to Responsiveness to H. pylori Eradication and API2-MALT1 Status. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jan;103(1):62-70.
- ⑦ Kojima M, Nakamura N, Otuski Y, Itoh H, Ogawa Y, Kobayashi H, Nakamura S. Pulmonary lesion of idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia appears to be a cause of lymphoplasmacytic proliferation of the lung: A report of five cases. *Pathol Res Pract.* 2008;204(3):185-90.
- ⑧ Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y, Morishima Y, Takeuchi K, Izumo T, Mori S, Ohshima K, Suzumiya J, Nakamura N, Abe M, Ichimura K, Sato Y, Yoshino T, Naoe T, Shimoyama Y, Kamiya Y, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res* 2007 Sep 1;13(17):5124-32.
- ⑨ Iwasaki T, Sugisaki C, Nagata K, Takagi K, Takagi A, Kojima T, Ito M, Nakamura S, Naoe T, Murate T. Wilms' tumor 1 message and protein expression in bone marrow failure syndrome and acute leukemia. *Pathol Int.* 2007 Oct;57(10):645-51.
- ⑩ Ashihara E, Nakamura S, Inaba T, Taki T, Haya shi Y, Shimazaki C. A novel AF10-CALM fusion transcript in gamma/delta-T cell type lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol.* 2007 Sep;82(9):859-60.

- ⑪ Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, Murase T, Pileri SA, Doglioni C, Zucca E, Cavalli F, Nakamura S. Definition, Diagnosis, and Management of Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Proposals and Perspectives From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3168-73.
- ⑫ Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, Yamamoto K, Horiuchi H, Takada K, Ohshima K, Nakamura S, Kinukawa N, Oshimi K, Kawa K. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 2007 Jul;86(1):58-65.
- ⑬ Kojima M, Kashimura M, Itoh H, Noro A, Akikusa B, Iijima M, Shimizu K, Masawa N, Nakamura S. Epstein-Barr virus-related reactive lymphoproliferative disorders in middle-aged or elderly patients presenting with atypical features. A clinicopathological study of six cases. *Pathol Res Pract*. 2007;203(8):587-91.
- ⑭ Tagawa H, Karube K, Guo Y, Takeshita M, Kikuchi M, Morishima Y, Nakamura S, Ohshima K, Seto M. Trisomy 3 is a specific genomic aberration of t(14;18) negative follicular lymphoma. *Leukemia*. 2007 Dec;21(12):2549-51.
- ⑮ Nakamura S, Murase T, Kinoshita T. Intravascular large B-cell lymphoma: the heterogeneous clinical manifestations of its classical and hemophagocytosis-related forms. *Haematologica*. 2007 Apr;92(4):434-6.
- ⑯ Tamaru J, Tokuhira M, Nittsu N, Nakamura S, Ichinohasama R, Suzuki R, Mori H, Takagi T, Suzuki T, Itami J, Itoyama S, Mikata A. Hodgkin-like anaplastic large cell lymphoma (previously designated in the REAL classification) has same immunophenotypic features to classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jun;48(6):1127-38.
- ⑰ Isaka T, Nakamura T, Tajika M, Kawai H, Imaoka H, Okamoto Y, Aoki M, Inoue H, Takahashi K, Mizuno N, Sawaki A, Yamao K, Seto M, Yokoi T, Yatabe Y, Nakamura S. API2-MALT1 chimeric transcript-positive gastroduodenal MALT lymphoma with subsequent development of adenocarcinoma as a collision tumour over a clinical course of 7 years. *Histopathology*. 2007 Jul;51(1):119-23.
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

「NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班

分担研究課題 「NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」

分担研究者 鈴宮 淳司 福岡大学筑紫病院内科第二 准教授

研究要旨

節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型(ENKL)は難治性で東アジアに多いという特徴がある。限局期の治療法は臨床研究が進んでいるが、進行期初発例と再発・難治例に対する有効な寛解導入療法がないため、東アジアのセンター施設の参加による「未治療 IV 期、再発・難治 NK/T 細胞リンパ腫/白血病に対する SMILE 療法の第 II 相試験 (SMILE-II)」を計画し、2007 年 7 月から症例登録を開始した。本分担研究者は本試験の立案・作成作業に参加し、現在臨床試験の実施を担当している。治療関連死亡が 2 例生じたため、一時中止しプロトコール改訂後、2007 年 11 月より登録を再開している。

A. 研究目的

ENKL は Epstein-Barr (EB) ウイルスと関連が強いリンパ腫で、日本、韓国、中国などの東アジアではリンパ腫全体の 3~8%と欧米に比べて多く発生する。このリンパ腫の病因、病態、診断方法などの研究の進歩に日本の研究者が中心的な役割を果たしてきた。

ENKL を含む T 細胞性リンパ腫や NK 細胞性リンパ腫は難治性であるが、標準治療が確立されていない。その理由のひとつは臨床試験を実施する体制の整っていない欧米では ENKL はリンパ腫全体の 1%未満と極めてまれなリンパ腫であるため、プロスペクティブな臨床試験はほとんど実施されず、治療法開発のための臨床研究は進んでいないことがあげられる。最近、日本を含む東アジアの国から限局期 ENKL に対しては病変部放射線照射の有効性が報告され、急速に予後が改善されつつあるが、進行期および再発・難治例では有効な治療法が皆無であり、造血幹細胞移植を実施した少数の症例を除き、1 年以内にほぼ全例が死亡し、長期生存者はいない。この疾患に対する治療法の開発のリーダーシップをとり、治療法の開発を進めることが、わが国に期待されている。

そのため日本の NK 腫瘍研究者で構成される NK 腫瘍研究会で、香港・韓国・台湾の共同研究者との十分な事前検討の結果、近年の基礎研究の成果から ENKL および aggressive NK-cell leukemia (ANKL) に対し有効性が期待されるエトポシド、L-アスパラギナーゼ、イホスファミド、メトトレキサート、およびデキサメタゾンの薬物動態を考慮し薬剤投与順序を決定した新規レジメン(SMILE 療法)を考案し、ENKL の未治療 IV 期・再発・難治例および ANKL 例を対象として、アジア多国間第 I 相試験 (SMILE-PI; UMIN 臨床試験登録番号 C000000018) を実施した。毒性は許容範囲内であり、さらに完全奏効を含む奏効が得られる結果を得た。

この結果を受け、進行期 ENKL の治療法開発のため SMILE 療法の第 II 相試験を実施することにした。SMILE 療法 2 コースの寛解導入療法としての有効性と安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

本臨床試験は NK 主要研究会で実施した第 I 相試験登録終了後よりプロトコールの検討ならびに作成を実施した。2007 年 5 月 12 日に NK 腫瘍研究会のプロトコール委員会でフルプロトコールの承認

を受け、NK 腫瘍研究会の参加施設に試験案内を通知した。

Primary endpoint は奏効率 (overall response rate)、secondary endpoints は完全奏効率 (%CR)、1 年生存率、初発/再発/難治別の治療効果、再発例での先行レジメン別での治療効果、有害事象発生率とする。登録期間 3 年で 28 名を登録することを予定している。本試験は日本を中心に、香港・韓国・台湾・中国のセンター施設 (海外各国あたり 1-2 施設) の参加による国際間多施設共同研究として実施する。

対象症例

以下の全ての基準を満たすものを適格例として対象とする。

- (1) 生検または骨髄液・末梢血検査により WHO 分類の ENKL と診断
- (2) 以下のいずれかであること
 - ① Ann Arbor 病期分類 IV 期の新規診断例
 - ② 初回治療で寛解 (CR または PR) 後の再発例
 - ③ 初回治療で NC または PD であった例
- (3) 年齢 15 歳～69 歳
- (4) Performance status (ECOG) 0-2
- (5) 評価可能病変を有する
- (6) ステロイド全身治療中の患者は登録時前にステロイド投与を中止できる
- (7) 十分な骨髄・肝・腎・心・肺機能
- (8) 患者本人よりの書面同意が得られている

治療計画

SMILE 療法を 28 日毎を 2 コース施行する。

化学療法 (SMILE 療法: Steroid, Methotrexate, Ifosfamide, L-asparaginase, Etoposide)

薬剤	投与量	投与方法	投与日 (Day)
メトトレキサート	2 g/m ²	DIV (6h)	1
ロイコボリン	15 mg/回 x4	DIV or PO	2, 3, 4
イホスファミド	1,500 mg/m ²	DIV (3h)	2, 3, 4
メスナ**	300 mg/m ² x3	IV	2, 3, 4
デキサメタゾン	40 mg/body	DIV or PO	2, 3, 4
エトポシド	100 mg/m ²	DIV (2h)	2, 3, 4
L-アスパラギナーゼ***	6,000 u/m ²	DIV (2h)	8, 10, 12, 14, 16, 18, 20
G-CSF	治療開始後 6 日目より使用		

予定症例数と研究期間、データ管理、附随研究

予定症例数 28 例、予定登録期間 3 年、追跡期間 1 年、総研究期間 4 年

データ管理業務は特定非営利活動法人血液疾患臨床研究サポートセンターに委託して実施する。

付随研究として日本国内においてのみ ENKL における末梢血 EB ウイルス DNA 量の臨床的有用性に関する研究を実施する。

(倫理面への配慮)

適切な症例選択基準と治療中止基準を設定することにより、被験者の安全性を確保する。またヘルシンキ宣言を遵守し、わが国での臨床研究に関する倫理指針あるいは海外各国ではそれに相当する指針に則って実施する。登録に際しては、IRB 承認が得られた説明文書により口頭で説明後に文書で同意をえる。試験登録後は、プロトコルを遵守し有害事象発生の防止に努めるとともに、対象患者のプライバシーの保護に十分な配慮を行う。

C. 研究結果

本分担研究者は第 I 相試験に続いて、プロトコルの立案、臨床試験の実施を担当している。2007 年 7 月 2 日から症例登録が開始された。2008 年 3 月現在の参加施設 (IRB 承認施設) は 51 施設である。福岡大学は 2007 年 6 月 12 日付で IRB 承認を得ている。

登録された最初の 2 例が Grade 4 の好中球減少に引き続き感染症で死亡したため、本試験の登録を一時休止した。2007 年 10 月 12 日に国内および韓国、香港のコアメンバーを招集し緊急会議を開催した。1) 発症から診断までの期間が長い患者、ステロイド剤の継続投与が行われていた患者、感染症を有する患者、多剤耐性菌の保菌者について登録ないし治療時に注意喚起を促す記載をプロトコルに追加、2) リンパ球数を適格条件に追加する。ただし前例がないため、妥当性に問題があると判断された場合はただちに見直しを実施、3) G-CSF は国外では原則的には日本の適応承認量とするが、海外では G-CSF の 1 回投与量の適応承認量の上限がわが国の 2 倍以上高いため、遷延する好中球減少などやむを得ない場合は倫理的観点から各国の適応承認量内で増量してもよいことを英語版プロトコルに追記し、さらに現行日本語版プロトコ

ールには G-CSF の用法・用量に関する厳密な規定の記載がないため、皮下注射または点滴静注で適応承認量を用いることを追記、4) 評価不能 (not evaluable; NE) の定義に加え、単なる検査もれのため NE と判定された症例と早期死亡例とを区別するため、「早期死亡 (early death; ED)」の定義を追記というプロトコル改訂を実施し、本臨床試験を継続することを討議の結果決定し、この研究者判断は効果安全評価委員会で承認された。それを受け 2007 年 11 月 26 日より症例登録を再開し、予定登録症例数より 1.5 倍以上早いペースで登録が進んでおり、2008 年 3 月 7 日現在で計 7 例が登録されている。

D. 考察

ENKL は東アジアに多く発生するとはいえ、肺癌や大腸癌、乳癌などの固形癌と比べると患者数は極めて少ない。欧米ではさらに頻度は少なく、そのため他の腫瘍と同じように欧米からの治療法開発の情報が発信されることは考えにくい。しかし、日本を含む東アジアには本疾患に苦しむ多くの患者がいることは事実であり、治療法の開発をすることはわれわれの責務である。そのためには症例数の関係で日本だけで臨床試験を実施することは困難である場合、地理的距離も人種も近い東アジアの国々と協力して臨床試験を実施することで新しい治療法の開発が可能と考えられた。

多国間で実施する臨床試験の最大の問題は研究体制の質を保てるのかということである。そのため、本試験でも第 I 相試験と同様に安全性確保のため、通常よりも厳格な有害事象報告規定を使用している。また、第 I 相試験では海外参加施設だけでなく国内参加施設からの有害事象報告の遅れが問題となったが、本試験では、現在のところ規定通りに有害事象報告がなされ、研究体制の質は保たれている。国内および国外参加施設へメーリングリストを通じた継続的な注意喚起、および厚生労働科研費の交付対象となり班会議を開催できるようになったことで各参加施設の研究者を集め、直接指導が可能になったことが改善の大きな理由であると考えられる。

本試験では長期間の抗生剤投与、鼻腔の MRSA 保菌と継続的なステロイド剤投与というリスクを有する例とプロトコル治療開始数日後に中枢神

経系浸潤が確認された例に治療関連死亡が 2 例生じている。第 I 相試験で本治療の毒性が許容範囲内であることを確認していたが、このような治療関連死亡は登録時の不良な全身状態が原因と考えられた。これに対応できるようにプロトコルを改訂し、試験を継続中であるが、有害事象を含む安全性の情報をすべての参加施設が共有できる体制を維持し、さらにより安全に本臨床試験を進める必要がある。

ENKL はまれな腫瘍であり、さらに本試験の対象となる患者は少なく、福岡大学では 2~3 年に一人である。今後も本臨床研究の分担研究員として、登録機関中に症例の登録を行うことを目標にし、また周囲の施設にも協力要請を継続していく。

E. 結論

症例数の少ないリンパ腫は、前向き臨床試験を実施することが不可能であり、また症例数を増やすためには参加施設を増やさないと不可能である。しかし参加施設を増やすと臨床研究の質を保持することが困難であった。それを解消するためには、参加施設を増やしても質を保つことが可能なシステムを構築することや地理的距離と人種が近く、質の高い臨床研究が可能である韓国、香港、台湾、中国のセンター病院と共同で臨床試験を組むことであると考えられた。本研究は、国内でも各施設に CRC を配置した臨床研究支援センターが設置されたこと、また各診療科内にも CRC が置かれ、臨床研究を実施する環境が整ったこと、メーリングリストなどでプロトコルの内容や、有害事象などの情報をリアルタイムで共有できること、厚生労働科研費の交付対象の研究となり公的にサポートを受けたことなどから、現在のように質を保持をした多国間の臨床治療研究が継続できており、今後同様に症例数の少ない腫瘍の治療法開発のモデルとなると考えられた。

限局期 ENKL は診断後早期の放射線治療と化学療法追加あるいは同時併用により予後が改善しているのに対し、進行期や再発・難治の ENKL に対する適切な研究計画に基づく前向き治療研究の報告は皆無であり、まだ有効な治療法はない。メキシコおよび中国から追試が困難と思われる治療の成績が報告されているが、本研究の対象症例に対するその有効性は疑問である。進行期ならびに再発・難治 ENKL に対する前向き臨床試験は本研究に先立