

って実施された SMILE 療法の第 I 相試験が世界初であり、本臨床試験がそれに続くものである。有望な寛解導入療法として期待されている SMILE 療法の第 II 相試験を、第 I 相試験に引き続き日本主導により東アジア共同研究として行うことにより、アジアに多い本腫瘍の基礎的研究を日本をはじめとした東アジアの研究者が主導してきたが、治療法の開発でも、アジアの患者のためにアジアで治療法を開発するということが可能であり、本臨床試験の成果が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 refractor extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci.* 2008 Feb 19; [Epub ahead of print]

Karube K, Aoki R, Sugita Y, Yoshida S, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, Hashikawa K, Takeshita M, Suzumiya J, Utsunomiya A, Kikuchi M, Ohshima K. The relationship of FOXP3 expression and clinicopathological characteristics in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Mod Pathol.* 2008 Feb 1; [Epub ahead of print]

Takamatsu Y, Sasaki N, Eto T, Nagafuji K, Abe Y, Choi I, Ogata K, Hara S, Suzumiya J, Tamura K. Individual dose adjustment of oral busulfan using a test dose in hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2007 Oct;86(3):261-8.

著書

鈴木淳司 悪性リンパ腫 カラーテキスト血液病

学 押味和夫編 2007 年 中外医学社 東京 361-391

鈴木淳司：非ホジキンリンパ腫 今日の治療指針 2008 年版 山口徹、北原光夫、福井次矢総編集医学書院、東京 2008 年、515-518

2. 学会発表

Suzumiya J, Ohshima K. Pathogenesis and clinical features. NK-cell lymphoma 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、横浜（平成 19 年 10 月）

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 加納 康彦 栃木県立がんセンター 副病院長

研究要旨

がん化学療法は通常、多剤併用療法が選択される。抗がん剤の併用効果(抗腫瘍効果)は併用する薬剤、投与スケジュールにより異なり、至適な組み合わせ、投与方法を知ることが、プロトコール作成上極めて重要である。進行した NK/T 細胞リンパ腫・白血病は予後が極めて悪く、臨床的に効果がある薬剤はわずか数種(methotrexate, etoposide, ifosfamide, L-asparaginase 等)にすぎない。現在、これらの薬剤を組み合わせた SMILE 療法の臨床試験が開始されている。私達は長年多くの抗がん剤の併用効果を Steel & Peckham の isobologram を用い分析してきたが、今回、SMILE 療法の併用投与スケジュールの合理性について検討した。SMILE 療法のプロトコールは、相乗・相加作用を示す抗がん剤の併用スケジュールがもちいられており、拮抗作用を示す併用はなく、基礎研究からは合理的な regimen と考えられる。しかし、強い抗腫瘍効果が期待できる反面、副作用がやや強くなる可能性がある。組織培養では副作用や薬理動態相互作用への影響は不明であり、SMILE 療法の臨床試験により、効果、副作用を詳細に検討する必要がある。

A. 研究目的

がん化学療法は通常、多剤併用療法が選択される。抗がん剤の併用効果(抗腫瘍効果)は併用する薬剤、投与スケジュールにより異なり、至適な組み合わせ、投与方法を知ることが、プロトコール作成上重要である。

進行した NK/T 細胞リンパ腫・白血病は予後が極めて悪く、臨床的に効果がある薬剤はわずか数種(methotrexate, etoposide, ifosfamide, L-asparaginase 等)にすぎない。現在、これらの薬剤を組み合わせた SMILE 療法の臨床試験が開始されている。

私達は長年多くの抗がん剤の併用効果を isobologram(Steel & Peckham)を用い分析してきた。SMILE 療法の併用投与スケジュールの合理性について報告する。

B. 研究方法

併用研究には種々のヒト白血病・リンパ腫株化細

胞を用いた。原則とし、抗がん剤 A と B の同時投与の場合は種々の濃度の抗がん剤の併用下で 24 時間また 3-4 日間培養をおこなった。時間差投与の場合は、A または B の抗がん剤を 24 時間先行投与し、培養液で洗浄後、B または A の抗がん剤を 24 時間(または 3-4 日間)加え培養し、24 時間投与の場合、培養液で洗浄、さらに 3-4 日間培養した。その後、MTT assay をおこない、生細胞数を求め、dose-response curve を得、 IC_{80} における併用効果を isobologram で分析し、統計処理した。

抗がん剤の基礎併用効果の分析については、現在、多くの研究者が納得する universal な方法はない。それは、抗がん剤の dose-response curve が様々で、研究者により相乗、相加、拮抗作用への考え方、アプローチが異なることによる。そのため、多くの分析方法が存在するが、私達は放射線・化学療法の併用効果を分析するために開発され、広く使用されている Steel & Peckham の isobologram を用いて、長年、

抗がん剤の併用効果を検討してきた。この方法は多彩な抗がん剤の dose-response curve に対応でき、相乗、拮抗作用の評価に厳格である特徴をもつ。

(倫理面への配慮)

ヒト株化細胞を用いた組織培養の研究であり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

Methotrexate は etoposide, fosfamide, L-asparaginaseを含む、殆どすべての薬剤と同時投与で拮抗作用を示した。しかし、methotrexateを先行投与するとetoposideや ifosfamideその他多くの薬剤と相乗（また相加）作用を示した。Etoposideと ifosfamideはmethotrexate以外の薬剤と相加作用を示し、Etoposideはsobusoxaneと強い相乗作用を示した。

D&E. 考察および結論

SMILE 療法に用いられる薬剤で最も併用がむずかしいのは methotrexate であり、殆どの薬剤と同時投与で拮抗作用を示す。しかし、methotrexateを先行させると etoposide、ifosfamide を含む多くの薬剤と相乗・相加に作用する。SMILE 療法ではこの併用スケジュールが用いられている。また、etoposide と ifosfamide は同時投与で相加的に作用した。L-asparaginase は NK/T細胞リンパ腫・白血病に対し、最も強力な抗がん剤であるが、重篤な副作用をもつため、他の抗がん剤投与後に単剤で用いられており、理にかなった投与方法といえる。以上より、SMILE 療法は基礎研究から、合理的な regimen と考えられる。しかし、強い抗腫瘍効果が期待できる反面、副作用がやや強くなる可能性がある。また、組織培養では副作用や薬理動態相互作用への影響は不明であり、SMILE 療法の臨床試験により、効果、副作用を詳細に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Izumi T, Kobayashi H, Mano H, Furukawa Y. Cytotoxic effects of histone deacetylase inhibitor FK228 (depsipeptide, formally named FR901228) in

combination with conventional anti-leukemia/lymphoma agents against human leukemia/lymphoma cell lines. Invest New Drugs 25:31-40, 2007

2. Furukawa Y, Vu HA, Akutsu M, Odgerel T, Izumi T, Tsunoda S, Matsuo Y, Kirito K, Sato Y, Mano H, Kano Y. Divergent cytotoxic effects of PKC412 in combination with conventional antileukemic agents in FLT3 mutation-positive versus -negative leukemia cell lines. Leukemia. 21:1005-1014, 2007
3. Mori K, Kamiyama Y, Kondo T, Kano Y, Kodama T. Phase II study of weekly chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer after treatment with platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 60:189-195, 2007
4. Miyawaki S, Kawai Y, Takeshita A, Komatsu N, Usui N, Arai Y, Ishida F, Morii T, Kano Y, Ogura M, Doki N, Ohno R. Phase I trial of FLAGM with high doses of cytosine arabinoside for relapsed, refractory acute myeloid leukemia: study of the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG). Int J Hematol. 86:343-347, 2007
5. Odgerel T, Kikuchi J, Wada T, Shimizu R, Futaki K, Kano Y, Furukawa Y. The FLT3 inhibitor PKC412 exerts differential cell cycle effects on leukemic cells depending on the presence of FLT3 mutations. Oncogene. 2007 Dec 10; [Epub ahead of print]
6. Murakami T, Sato A, Chun NA, Hara M, Naito Y, Kobayashi Y, Kano Y, Ohtsuki M, Furukawa Y, Kobayashi E. Transcriptional Modulation Using HDACi Depsipeptide Promotes Immune Cell-Mediated Tumor Destruction of Murine B16 Melanoma. J Invest Dermatol. 2008 Jan 10; [Epub ahead of print]
7. Nakajima TE, Yasunaga M, Kano Y, Koizumi F, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y, Matsumura Y. Synergistic antitumor activity of the novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, combined with 5-fluorouracil in a mouse model of colorectal cancer, as compared with that of irinotecan plus 5-fluorouracil. Int J Cancer. 122:2148-2153, 2008

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 石田 文宏 信州大学医学部内科（2） 准教授

研究要旨

節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型(以下、ENKL)の初発 IV 期・再発・難治例に対する有効な治療法を開発するため、東アジアの諸施設参加による「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計画に参加し、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、プロトコールに従い症例登録を一時中止、プロトコール改訂後に 2007 年 11 月より登録を再開している。国内外から 59 施設が参加し、7 例の症例が登録なされている。

A. 研究目的

ENKL は NK 細胞起源で鼻腔を中心に周辺破壊性に進行し、致死的なことが多い難治性の悪性リンパ腫である。限局期 ENKL は病変部放射線療法および化学療法によって有効な治療法が確立されつつあるに対して、進行期 ENKL および再発・難治例では有効な治療法が存在しない。NK 細胞腫瘍は日本、韓国、中国等東アジア諸国では全悪性リンパ腫の 5%前後を占めるのに対し、欧米では 1%未満であり、当地域での有効な治療法の開発が期待される。

本邦の NK 細胞腫瘍研究者と香港・韓国・台湾の共同研究者との討議の結果、ENKL およびアグレッシブ NK 細胞白血病例（以下 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、デキサメタゾンによる新規レジメン(SMILE 療法)を考案し、ENKL の未治療 IV 期・再発・難治例および ANKL 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第 I 相試験 (SMILE-I) を実施した。国内外から ENKL6 例が登録され、レベル 1 において完全奏効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。

以上をふまえ、本研究では SMILE-I で登録症例

がなかった ANKL を対象疾患からはずし、未治療 IV 期、再発・難治 ENKL を対象に SMILE 療法の第 II 相試験(SMILE-II)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。プライマリーエンドポイントは奏効率、セカンドリーエンドポイントは完全奏効率、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。3 年間で 28 名の登録を予定する。本試験は日本・香港・韓国・台湾・中国の諸施設の参加による国際多施設共同研究として実施し、国外参加施設は SMILE-II 参加施設を中心にし、日本以外は各国あたり 1-2 施設で構成する。

B. 研究方法

本臨床試験は 2006 年 10 月の SMILE-II 登録終了後よりプロトコールコンセプトおよびプロトコールの作成を開始、2007 年 5 月 12 日に NK 腫瘍研究会のプロトコール委員会でプロトコールが承認され、参加予定施設に試験案内が通知された。

試験計画の概要を以下に示す。

[症例選択規準] 適格例は以下の全てを満たす必要

がある。

(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) 副腎皮質ステロイド薬の全身治療中の患者は登録時前に同薬の投与を中止できること

(7) 十分な骨髄・肝・腎・心・肺機能

(8) 患者本人から文書による同意

[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: 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	適応承認量	SC	6 より開始 28 日毎に、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

日本国内では「ENKL における末梢血 EB ウィルス DNA 量の臨床的有用性」を附随研究として行う。

(倫理面への配慮)

本試験に関係する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に則って実施する。登録に際しては、参加施設の倫理委員

会承認が得られた説明文書を用いて、臨床試験の内容を口頭で詳細に説明し書面による同意を得る。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 2 日から症例登録を開始した。信州大学では平成 19 年 7 月 2 日付けで医倫理委員会の承認を得た。2008 年 3 月現在の国内参加施設は 52 施設、国外 7 施設である。

登録症例の 1 例目及び 2 例目が 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 日に国内外のコアメンバーによる検討委員会を開催した。討議の結果、適格規準に関するプロトコール改訂を行った上で試験継続を決定した。以下の 4 点に関してプロトコールを改訂することとした。

1. 2 例における致死的な感染症で注意すべきとされた事項、a.発症から診断までの期間が長い症例、b.副腎皮質ステロイド薬の継続投与が行われていた症例、c.感染症を有する症例、d.多剤耐性菌の保菌者、について注意喚起を促す記載を追加する。

2. b.に関する除外規定の設定が困難であるため、代替案としてリンパ球数を適格条件に追加する。妥当性に問題があると判断された場合は見直す。

3. G-CSF は国内では日本の適応承認量とするが、G-CSF の適応承認 1 回投与量上限が日本と異なる諸国では、遷延する好中球減少などの理由により必要と研究者が判断した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ールに追記する。また、現行日本語版プロトコールにも、G-CSF に関して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する。

4. 評価不能 (not evaluable; NE)の定義を加えるとともに、「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 7 例が登録されている。

D. 考察

本試験では治療関連死亡がこれまで 2 例生じ

ている。1例は診断までに3か月を要し、その間、数種類の抗菌薬が投与され、鼻腔のMRSAが陽性、副腎皮質ステロイド薬も継続的に投与されていた。他の1例も診断まで時間を要し、プロトコール治療開始数日後に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。鼻腔周囲の病変が存在しながら、組織学的診断に至るまでに時間を要した点はENKL診断の困難さを示すものであり、治療法の開発とともに的確な診断体制も必要と考えられた。また、SMILE-PIでプロトコール治療の毒性が許容範囲内であることが確認されているが、本試験で治療関連死亡が認められたのは全身状態不良が強く影響したものと推察された。プロトコール改訂の後、試験を継続し5例の新規症例の登録、プロトコール治療が行われているが現時点まで重篤な問題は生じていない。しかしながら、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。本試験においては、予想されるGrade 4の非血液毒性は急送報告といった、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、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連絡により、これまで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と考えた。

国内で52施設という多くの施設からの参加申請が得られたことおよび症例登録が予想を上回る早さで進んでいることは、ENKLが造血器腫瘍の中で頻度は高くないながらも最も難治である疾患の一つであり、有効な治療法開発に対する期待の表れと関心の高さによると考えられた。信州大学ではENKL再発症例が2例、期間中に認められたが、年齢が登録基準を満たさず登録できなかった症例と参加の同意が得られなかった症例であった。分担研究者として、症例登録のため近隣施設及び関連診療科への協力要請も継続していく予定である。

E. 結論

ENKLにおいては診断後早期の放射線治療と化学療法の追加あるいは同時併用により限局期例の予後が改善しているのに対し、初発IV期・再発・難治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なく、有効な治療法は存在しな

い。初発IV期・再発・難治ENKLに対する本格的な前向き臨床試験はSMILE-PIが世界初であり、本臨床試験がそれに続くものである。SMILE-PIIを、第I相試験に引き続き日本主導により東アジア共同研究として行うことにより、将来の標準治療確立ならびに患者の予後改善につながる可能性があり、試験の結果を待ちたい。

本試験ではこれまでのところ、規定を遵守した有害事象報告を含め、緊密な連絡体制により多国間の研究ではあるが、臨床試験運営の質は一定水準を確保している。東アジアに多い対象疾患での本臨床研究を通じて、今後の成人悪性リンパ腫における多国間治療研究の基盤形成が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Makishima H, Ito T, Momose K, Nakazawa H, Shimodaira S, Kamijo Y, Nakazawa Y, Ichikawa N, Ueno M, Kobayashi H, Kitano K, Saito H, Kiyosawa K, Ishida F. Chemokine system and tissue infiltration in aggressive NK-cell leukemia. *Leukemia Res* 2007 31:1245-1253
2. Asano N, Suzuki R, Matsuo K, Kagami Y, Ishida F, Tamaru J, Jin GS, Sato Y, Shimoyama Y, Yoshino T, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule expression is predictive of prognosis in Hodgkins-like anaplastic large cell lymphoma. *Histopathology* 2007 50:705-715
3. Momose K, Makishima H, Ito T, Nakazawa H, Shimodaira S, Kiyosawa K, Ishida F. Close resemblance between chemokine receptor expression profiles of lymphoproliferative disease of granular lymphocytes and their normal counterparts in association with elevated serum concentrations of IP-10 and MIG. *Int J Hematol* 2007 86:174-179
4. Miyawaki S, Kawai Y, Takeshita A, Komatsu N, Usui N, Arai Y, Ishida F, Morii T, Kano Y,

- Ogura M, Doki N, Ohono R. Phase I trial of FLAGM with high doses of cytosine arabinoside for relapsed, refractory acute myeloid leukemia: A study of the Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG). Int J Hematol 2007 86:343-347.
5. Makishima H, Komiyama Y, Asano N, Momose K, Nakamura S, Ishida F. Peripheral T-cell lymphoma following diffuse large B-cell lymphoma associated with celiac disease. Internal Med. 2008 47:295-298.
6. 牧島秀樹、石田文宏:NK 細胞腫瘍のケモカインシステム.血液・腫瘍科 54:367-372,2007
7. 樋口由美子、伊藤俊朗、松田和之、樋口 司、日高恵以子、今川英里、宇原美帆、中澤英之、石田文宏、山内一由、佐野健司、勝山 努. 骨髄移植後のキメリズム解析を不可能にした再発時付加染色体異常. 臨床血液 49:109-114,2008

2. 学会発表

- 1.百瀬佳代子、牧島秀樹、伊藤俊朗、中澤英之、下平滋隆、清澤研道、石田文宏. 顆粒リンパ球増多症におけるケモカインシステムの解析. 日血・臨血合同総会、口演 14-5、横浜、2007
- 2.中澤英之、牧島秀樹、伊藤俊朗、太田浩良、百瀬佳代子、関口 和、赤松泰次、石田文宏. 本邦におけるセリアック病に合併する悪性リンパ腫に関する検討. 日血・臨血合同総会、口演 85-2、横浜、2007
- 3.関口 和、牧島秀樹、中澤英之、百瀬佳代子、伊藤俊朗、石田文宏. 脾破裂を来した CD4 陰性 CD8 陽性 T cell prolymphocytic leukemia. 日血・臨血合同総会、示説 2-40、横浜、2007
- 4.石田文宏、小林光、伊藤俊朗、北野喜良、三石俊美、斉藤博. 医師不足地域とされた一地方県での成人血液疾患診療の現状. 日血・臨血合同総会、口演 80-4、横浜、2007

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 山口 素子 三重大学医学部附属病院 血液内科 講師

研究要旨

東アジアに多い難治性腫瘍である節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型(ENKL)の初発IV期・再発・難治例に対する有効な寛解導入療法を開発するため、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計画に参加し、現在研究事務局(国内)を担当している。治療関連死亡が2例生じたため、プロトコールに従い症例登録を一時中止しプロトコール改訂を実施した後、2007年11月より登録を再開している。51施設が参加しており、予定の1.5倍以上のペースで症例登録が進んでいる。

A. 研究目的

ENKLはかつて致死性正中肉芽腫などと呼ばれ、鼻腔を中心に周辺破壊性に進行し死亡する難治性リンパ腫である。限局期ENKLに対しては診断後早期での病変部放射線照射の有効性が報告され、近年急速に予後が改善されつつあるが、ENKLの約10%を占める進行期および再発・難治例では有効な治療法が皆無であり、1年以内にほぼ全例が死亡し、長期生存者はない。これらのNK細胞腫瘍は日本など東アジア諸国では両者合わせて全悪性リンパ腫の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に期待されている。

日本のNK腫瘍研究者で構成されるNK腫瘍研究会では、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、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において完全奏効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。

以上より本研究では第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、有害事象発生率とする。登録期間3年で28名を登録することを予定する。本試験は日本・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実施し、国外参加施設はSMILE第I相試験参加施設を中心に構成する。

B. 研究方法

本臨床試験は2006年10月の第I相試験登録終了後よりプロトコールコンセプトおよびフルプロトコールの作成を開始した。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: 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	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。

[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行う。

本試験では日本国内のみにおいて ENKL における末梢血 EB ウイルス DNA 量の臨床的有用性に関

する附随研究を実施する。

(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 2 日から症例登録が開始された。本分担研究者は第 I 相試験に続いて研究事務局 (国内担当) を担当している。三重大学では 2007 年 7 月 2 日付で IRB 承認が得られた。2008 年 3 月現在の参加施設 (IRB 承認施設) は 51 施設である。

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) に国内外のコアメンバーを招集し urgent meeting を開催した。討議の結果、適格規準に関するプロトコール改訂を行った上で試験継続することが決定された。プロトコー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、についてプロトコー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。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行う。
- c. G-CSF は国外では原則的には日本の適応承認量とするが、G-CSF の適応承認 1 回投与量上限がわが国の 2 倍以上と高い海外においては、倫理的観点から遷延する好中球減少などの理由によりやむを得ない場合は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ー

ルに追記する。また、現行日本語版プロトコルには G-CSF の用法・用量に関する厳密な規定の記載がないことから、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 7 日現在で計 7 例が登録されており、予定の 1.5 倍以上早い有責ペースで症例登録が進んでいる。

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を使用している (例; 予期される Grade 4 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を継続しているが、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。対象疾患は造血器腫瘍の中で最も難治である対象の一つであり、また厚生労働科研費の交

付対象に選ばれたことから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。三重大学ではこれまでに 1 例の進行期 ENKL が診断されたが、高齢のため本試験には登録できなかった。研究事務局施設として登録期間中に複数症例の登録を行うことを目標とし、近隣施設および関連診療科への協力要請を今後も継続していく。

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 において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限局期例の予後が急速に改善しているのに対し、初発 IV 期・再発・難治 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、有効な治療法は存在しない。メキシコおよび中国から高線量の局所照射を組み入れた治療法の単一施設における治療成績が報告されており、各々で CR 率が 55%を超えたことが報じられたが、そのように良好な治療成績の再現性は確認できず、全身播種病変を有する初発 IV 期および再発患者での照射併用療法の意義は限定的である。以上より、初発 IV 期・再発・難治 ENKL に対する本格的な前向き臨床試験は本研究に先立って実施された SMILE 療法の第 I 相試験が世界初であり、本臨床試験がそれに続くものである。有望な寛解導入療法として期待されている SMILE 療法の第 II 相試験を、第 I 相試験に引き続き日本主導により東アジア共同研究として行うことにより初めて、将来の標準治療確立ならびに患者の予後改善を果たすことが可能であり、試験の成果が期待される。

成人の悪性リンパ腫における日本と多国間での治療研究はこれまでほとんど行われていない。本試験では現在のところ、規定を遵守した有害事象報告を始めとして、質の高い臨床試験運営が実現されている。東アジアに多い対象疾患での本臨床研究を通じて、今後の成人悪性リンパ腫における多国間治療研究の基盤が形成され、今後さらに推進されるものと期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

国内

1. 山口素子: 鼻NK細胞リンパ腫の治療法は？
EBM 血液疾患の治療 2008-2009 押味和夫、別所正美、岡本真一郎、加藤 淳編、中外医学社、東京、pp398-403, 2007
2. 山口素子: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫.
専門医のための薬物療法 Q&A 血液 押味和夫、長澤俊郎、小松則夫編、中外医学社、東京、pp229-241, 2007
3. 山口素子: 悪性リンパ腫の病型別治療—治癒を目指した最適治療の選択—. *Medical Practice* 24: 1993-7, 2007
4. 山口素子、北 堅吉: リンパ節腫脹. 井村裕夫編、わかりやすい内科学 第3版 文光堂、東京、pp1162-9, 2007

国外

1. Miyazaki K, Yamaguchi M, Suguro M, Choi W, Ji Y, Xiao L, Zhang W, Ogawa S, Katayama N, Shiku H, Kobayashi T. Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphoma supervised by CD21 expression. *Br J Haematol* 2008 (in press)
2. 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)
3. 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 Feb 19; [Epub ahead of print]

2. 学会発表

国内学会発表

1. 山口素子. NK/T細胞リンパ腫. 第47回日本リン

パ網内系学会総会 シンポジウム 2007年5月25日 淡路

2. 山口素子. 悪性リンパ腫の基本治療方針と最近の話題. 第3回がんチーム医療研究会 2007年9月21日 津市
3. Yamaguchi M. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma (JCOG0211): a phase I/II study - study concept and results of a phase I portion. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, International Session. October 4, 2007, Yokohama, Japan
4. Yamaguchi M. Treatment of localized disease. JSH and JSCH Joint Annual Meeting 2007 Joint Symposium 3: NK-cell lymphoma in Asia. October 12, 2007, Yokohama, Japan
5. 飛内賢正、木下朝博、柴田大朗、向井 清、山口素子、塚崎邦弘、鏡味良豊、笠井正晴、堀田知光、下山正徳: 均一な治療を受けた aggressive lymphoma における WHO 分類の予後因子としての重要性—JCOG9002 study. 第69回日本血液学会総会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007年10月12日 横浜

国際学会発表

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)
2. 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, Nakamura S. *De novo* CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma: result of a detail morphologic evaluation and long-term follow up of 128 patients. 49th ASH Annual Meeting, December 8-12, 2007, Atlanta, USA. (Poster session, #1564)
3. Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Ichikawa N, Okamoto M, Niitsu N, Kosugi H, Tsukamoto N, Murase T, Miwa H, Asaoku H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Kashimura M,

Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T. Improved survival of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) by rituximab containing combination chemotherapies. 49th ASH Annual Meeting, December 8-12, 2007, Atlanta, USA. (Poster session, #3439)

4. Kagami Y, Kinoshita T, Watanabe T, Itoh K, Kaba H, Yoshimura K, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Matsuno Y, Mukai K, Hotta T, Shimoyama M. Low serum total protein and unfavorable pathological subtype are independent unfavorable factors in peripheral T-cell lymphoma (PTCL) treated in prospective clinical trials; Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0108A Study. 49th ASH Annual Meeting, December 8-12, 2007, Atlanta, USA. (Poster session, #3450)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

「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 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

東アジアに多い難治性腫瘍である節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 (ENKL) の初発 IV 期・再発・難治例に対する有効な寛解導入療法を開発するため、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-PII)」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、微小残存病変評価および予後予測因子としての末梢血 EB ウイルス量測定を担当している。2008 年 3 月 7 日現在で計 7 例が登録されており、登録症例に対してウイルス量測定を行った。今後症例を蓄積し、末梢血中 EBV-DNA 定量の臨床的有用性と、全血法と血漿法の優劣を検討していく。

A. 研究目的

Epstein-Barr virus (EBV) 関連腫瘍において、患者血清中に EBV-DNA が存在することは、腫瘍細胞中でほぼ全例に EBV が証明される鼻咽頭の扁平上皮がん (nasopharyngeal carcinoma) で最初に明らかとなった。これはその後様々な EBV 陽性腫瘍で確認され、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ENKL や胃がんなどでの報告がある。

末梢血検体における EBV 陽性細胞の同定には、これまで単核球 DNA を用いた PCR が行われてきている。さらにリアルタイム PCR 法で検討することにより、DNA の定量が可能となった。しかし、測定に用いる検体の種類については全血、細胞成分、血漿を用いた報告がある。全血 DNA を用いた場合、単核球 DNA と DNA 定量結果はよく相関するが、血清を用いた場合はいずれとも相関は低いと報告されている。バーキットリンパ腫・臓器移植後患者・HIV 感染者を対象とした血清と全血サンプルの比較研究で、全血の方がサンプルとして適当であるとする報告もあるが、これらの報告では単に検出感度のみを見ており、臨床的有用性が検討されているとは言い難い。EBV 関連リンパ増殖性疾患、慢性活動性 EBV 感染症、伝染性単核球症の診断に対する定量的 competitive

PCR の有用性の検討では、感度は単核球を用いた方が高いが (単核球 vs. 血漿 = 100% vs. 82%)、特異度では血清を用いた方が高い (単核球 vs. 血漿 = 57% vs. 92%) とする報告もある。

以上の背景から、ENKL における EBV-DNA 定量はまだ少数例での検討しかないものの、難治である本疾患において腫瘍細胞の特性を生かした将来有望な予後予測マーカーと考えられる。また ENKL において、検体として全血と血漿とでどちらが臨床的有用性において優れているかも不明である。よって、本試験においては EBV-DNA 定量の臨床的有用性と、全血法と血漿法の優劣を検討することとした。

B. 研究方法

末梢血 EB ウイルス量定量研究の概要は以下の通りである。

[症例選択規準]

以下の適格規準すべてを満たす患者を登録適格例とする。

1) SMILE phase II study の適格基準を満たす症例。

2) 附随試験への参加についても患者本人 (15 歳以上 20 歳未満の場合は患者本人および保護者) か

ら文書で同意が得られた症例。

[測定の時期]

本試験では SMILE 療法の反応性を見るためと、なるべく少ない検体採取回数で目的の結果を得るため、1 症例あたり計 3 回の検体採取を行う。時期は治療開始直前、SMILE 2 コース後、一連の治療（移植ありまたはなし）終了後とする。ただし、造血細胞移植を実施した症例では、移植後の免疫能低下に伴う EBV の再活性化を認めることがあるので、3 回目の測定時期は移植後 day 180 頃とする。

[測定方法]

患者より採取した EDTA 加全血を、測定施設である名古屋大学大学院医学系研究科まで送付してもらう。検体を受領後直ちに、全血分画と遠心後上清の血漿分画に分ける。全血・血漿それぞれ 200 μ l より QIA Blood Mini Kit (Qiagen) を用い DNA を抽出する。EBV の BALF5 領域に設定したプライマー・蛍光プローブを用い、リアルタイム PCR 法にて EBV-DNA を定量する。EBV-DNA 量は、全血・血漿の 1mL あたりの分子数（コピー/mL）で表記する。

[評価方法]

主要評価項目は全血法での SMILE 2 コース後の EBV-DNA の消失率とし、副次的評価項目は、一連の治療終了後（移植ありまたはなし）の EBV-DNA 消失率、EBV-DNA 量と 1 年生存率の相関、治療反応性との比較、検体の種類（全血 vs. 血漿）による各評価項目の比較とする。そのほか、病期、国際予後指標 (IPI)、LDH 値、B 症状などと治療前 EBV-DNA 量、1 年生存率との比較などを、探索的に評価する。

[試験中止の規準]

以下のいずれかの場合、試験を中止する。

- 1) 原病の悪化により、EBV 量測定の採血が困難と判断される場合
- 2) 患者が測定の中止を申し出た場合
- 3) 患者の転居等で、継続しての測定ないし追跡が不可能となった場合
- 4) 試験期間中の死亡

(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

本試験である SMILE SMILE 療法の第 II 相試験は 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。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) に国内外のコアメンバーを招集し urgent meeting を開催した。討議の結果、適格規準に関するプロトコール改訂を行った上で試験継続することが決定された。2007 年 11 月 26 日より症例登録が再開され、2008 年 3 月 7 日現在で計 7 例が登録された。

本分担研究では、これらの登録症例に対して末梢血の EBV-DNA 定量を行った。登録施設から搬送された治療開始前の検体について解析した。うち、一例については、登録時のみならず、SMILE 2 コース後の解析も行った。全検体が、採取後一両日以内に測定施設に搬送され、解析・評価可能検体と考えられた。

患者末梢血を全血・血漿分画に分けリアルタイム PCR 法により EBV-DNA 定量を行い、それぞれ 1mL あたりの分子数で表記した。この方法による EBV-DNA 検出限界は、概ね 50 コピー/mL であり、それ以下の EBV-DNA 量は測定感度以下と表される。

SMILE 治療開始前の全血中の EBV-DNA 量は、測定感度以下から 1.1×10^7 までに分布した。一方、血漿中の EBV-DNA 量は測定感度以下から 1.2×10^7 までに分布した。全例、いずれかの検体から EBV-DNA が検出されており、EBV 関連と考えられた。

D. 考察

ENKL はかつて致死性正中肉芽腫などと呼ばれ、鼻腔を中心に周辺破壊性に進行し死亡する難治性リンパ腫である。限局期 ENKL に対しては診断後早期での病変部放射線照射の有効性が報告され、近年急速に予後が改善されつつあるが、ENKL の約 10% を占める進行期および再発・難治例では有効な治療法が皆無であり、1 年以内にほぼ全例が死亡し、長

期生存者はない。これらのNK細胞腫瘍は日本など東アジア諸国では両者合わせて全悪性リンパ腫の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に期待されている。本研究は、ENKLの初発IV期・再発・難治例に対する寛解導入療法としてのSMILE療法の有効性と安全性を評価する試験である。

ENKLでは、ほぼ全例の腫瘍細胞でEBVが検出される特徴を有する。末梢血中EBV-DNA量は、EBV陽性腫瘍において体内の腫瘍量を反映する指標とされており、その変動を検索することは化学療法反応性を見るためには有益とされてきた。しかし、本邦では適応承認は未だ得られておらず自由に測定できない。また測定方法も、全血法と血漿法の2通りがありその優劣は決定していない。本分担研究により、以下の如くの研究成果が期待される。

1) 成熟NK細胞性腫瘍に対する末梢血中EBV-DNA定量の臨床的意義はいまだ確立されていない。今回の試験により微小残存病変評価としての有用性が示されれば、確実な腫瘍量判定に役立ち、一般臨床のみならず今後行われる臨床研究への貢献が期待できる。

2) 末梢血中EBV-DNA定量が予後予測因子となるのであれば、治療における層別化因子となる可能性がある。一般臨床のみならず、今後行われる臨床研究への貢献が期待できる。

E. 結論

東アジアに多い難治性腫瘍である節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型(ENKL)の初発IV期・再発・難治例に対する有効な寛解導入療法を開発するため、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、微小残存病変評価および予後予測因子としての末梢血EBウイルス量測定を担当している。

末梢血中EBV-DNA量は、EBV陽性腫瘍において体内の腫瘍量を反映する指標とされているが、本邦では適応承認は未だ得られておらず自由に測定できない。また測定方法も、全血法と血漿法の2通りがありその優劣は決定していない。よって、本試験においてはEBV-DNA定量の臨床的有用性と、全血法と血漿法の優劣を検討することとした。本分担研究に

おける主要評価項目は、全血法でのSMILE2コース後のEBV-DNAの消失率とし、副次的評価項目は、一連の治療終了後(移植ありまたはなし)のEBV-DNA消失率、EBV-DNA量と1年生存率の相関、治療反応性との比較、検体の種類(全血 vs. 血漿)による各評価項目の比較とする。そのほか、病期、国際予後指標(IPI)、LDH値、B症状などと治療前EBV-DNA量、1年生存率との比較などを、探索的に評価する。

2008年3月7日現在で計7例が登録されており、登録症例に対してウイルス量測定を行った。未だ登録症例に限られていること、ほとんどの症例からは治療前の検体しか得られていないことから、現時点では解析結果評価はできない。今後症例を蓄積し、末梢血中EBV-DNA定量の臨床的有用性と、全血法と血漿法の優劣を検討していく。

E. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ushijima Y, Luo C, Goshima F, Yamauchi Y, **Kimura H**, Nishiyama Y. Determination and analysis of the DNA sequence of highly attenuated herpes simplex virus type 1 mutant HF10, a potential oncolytic virus. *Microb Infect* 9:142-9, 2007
2. Wada K, Kubota N, Ito Y, Yagasaki H, Kato K, Yoshikawa T, Ono Y, Ando H, Fujimoto Y, Kiuchi T, Kojima S, Nishiyama Y, **Kimura H**. Simultaneous quantification of Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, and human Herpesvirus 6 DNA in transplant recipients by multiplex real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 45: 1426-32, 2007
3. Luo C, Mori I, Ushijima Y, Nawa A, **Kimura H**, Nishiyama Y. Replication-competent, oncolytic herpes simplex virus type 1 mutants induce a bystander effect following gancyclovir treatment. *J Gene Med* 9:875-883, 2007

4. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, **Kimura H**, Horikawa T, Nakajima K, Urano Y, Matsumoto K, Iijima M, Shear NH. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 157 : 934-940, 2007
5. Hatta K, Morimoto A, Ishii E, **Kimura H**, Ueda I, Hibi S, Todo S, Sugimoto T, Imashuku S. Association of transforming growth factor- β 1 gene polymorphism in the development of Epstein-Barr virus-related hematologic diseases. *Haematologica* 92:1470-4, 2007

2. 学会発表

1. Kimura H, Wada K, Kubota N, Ito Y, Yoshikawa T, Kojima S, Nishiyama Y. Simultaneous quantification of EBV, CMV, and HHV-6 DNA in transplant recipients by multiplex real-time PCR assay. 32th International Herpesvirus Workshop. Ashville, USA. 7.7.2007
2. Ito Y, Shibata-Watanabe Y, Kawada J, Kojima S, Kimura H. Oligonucleotide Microarray Analysis of Gene Expression Profiles Followed by Real-time PCR Assay in Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. Ashville, USA. 7.7.2007

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
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 Science		In press	2008
Suzuki R., Takeuchi K., Ohshima K. and Nakamura S.	Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues.	Hematological Oncology		In press	2008
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.	Journal of Clinical Oncology		In press	2008
Ando J, Sugimoto K, Ando M, Isobe Y, Sasaki M, Oshimi K.	CD20-positive extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type.	European Journal of Haematology		In press	2008
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.	Pathology, Research and Practice		In press	2008
Karube K, Aoki R, Sugita Y, Yoshida S, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, Hashikawa K, Takeshita M, Suzumiya J, Utsunomiya A, Kikuchi M, Ohshima K.	The relationship of FOXP3 expression and clinicopathological characteristics in adult T-cell leukemia/lymphoma.	Modern Pathology		In press	2008
Odgerel T, Kikuchi J, Wada T, Shimizu R, Futaki K, Kano Y, Furukawa Y.	The FLT3 inhibitor PKC412 exerts differential cell cycle effects on leukemic cells depending on the presence of FLT3 mutations.	Oncogene		In press	2008
Murakami T, Sato A, Chun NA, Hara M, Naito Y, Kobayashi Y, Kano Y, Ohtsuki M, Furukawa Y, Kobayashi E.	Transcriptional Modulation Using HDACi Depsipeptide Promotes Immune Cell-Mediated Tumor Destruction of Murine B16 Melanoma.	Journal of Investigational Dermatology		In press	2008
Miyazaki K, Yamaguchi M, Suguro M, Choi W, Ji Y, Xiao L, Zhang W, Ogawa S, Katayama N, Shiku H, Kobayashi T.	Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphoma supervised by CD21 expression.	British Journal of Haematology		In press	2008
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.	Biology of Blood and Marrow Transplantation	14	43-49	2008
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 Science	99	246-252	2008
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	428-432	2008
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.	British Journal of Haematology	140	394-401	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Oue T, Inoue M, Kubota A, Kuwae Y, Kawa K	Pediatric thyroid cancer arising after treatment for pleuropulmonary blastoma.	Pediatric Blood Cancer	50	901-902	2008
Sakata N, Tbguchi N, Kimura M, Nakayama M, Kawa K, Takemura T	Development of Langerhans cell histiocytosis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection.	Pediatric Blood Cancer	50	924-927	2008
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 Science	99	296-302	2008
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.	American Journal of Gastroenterology	103	62-70	2008
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.	Pathology, Research and Practice	204	185-190	2008
Nakajima TE, Yasunaga M, Kano Y, Koizumi F, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y, Matsumura Y	Synergistic antitumor activity of the novel SN-38-incorporating polymeric micelles, NK012, combined with 5-fluorouracil in a mouse model of colorectal cancer, as compared with that of irinotecan plus 5-fluorouracil.	International Journal of Cancer	122	2148-2153	2008
Makishima H, Komiyama Y, Asano N, Momose K, Nakamura S, Ishida F	Peripheral T-cell lymphoma following diffuse large B-cell lymphoma associated with celiac disease.	Internal Medicine	47	295-295	2008
Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, Mori N, Yoshino T and Nakamura S	Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5	Blood	109	478-485	2007
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.	Annals of Oncology	18	122-128	2007
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 Transplantation	39	25-30	2007
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.	Histopathology	50	705-715	2007
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.	Modern Pathology	20	648-655	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
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.	Leukemia and Lymphoma	48	1127-1138	2007
Saito AM, 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.	American Journal of Hematology	82	873-880	2007
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.	Clinical Cancer Research	13	5124-5132	2007
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.	International Journal of Hematology	86	269-274	2007
Oba T, Suzuki R, Miyamura K and Kodera Y	Huge mass of cutaneous-type adult T-cell leukemia which responded to interferon gamma.	Internal Medicine	46	147	2007
Oshimi K.	Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies.	British Journal of Haematology	139	532-544	2007
Isobe Y, Sugimoto K, Takeuchi K, Ando J, Masuda A, Mori T, Oshimi K.	Neural cell adhesion molecule (CD56)-positive B-cell lymphoma.	European Journal of Haematology	79	166-169	2007
Sasaki M, Sugimoto K, Kawahara S, Yasuda H, Suto H, Oshimi K.	Rapid elimination of circulating leukemia cells with a small dose of alemtuzumab in refractory aggressive NK-cell leukemia.	European Journal of Haematology	78	545	2007
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.	International Journal of Hematology	86	58-65	2007
Kawa K, Sawada A, Koyama M, Inoue M.	Epstein-Barr virus infection after unrelated cord blood transplantation: reactivation or reinfection?	International Journal of Hematology	86	267-269	2007
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.	International Journal of Hematology	86	466-467	2007
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 Transplantation	40	251-259	2007