

92(3 Suppl):e37-e40,2007

3. Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, Kusuno M, Sugahara K, Yamada Y, Kumihira 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* 31(6): 751-757, 2007

4. Yamasaki R, Miyazaki Y, Moriuchi Y, Tsutsumi C, Fukushima T, Yoshida S, Taguchi J, Inoue Y, Matsuo E, Imaizumi Y, Imanishi D, Fujimoto T, Tsushima H, Honda S, Hata T, Tsukasaki K and Tomonaga M: Small number of HTLV-1-positive cells frequently remains during complete remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 21(6): 1212-1217, 2007

5. Hasegawa H, Yamada Y, Komiyama K, Hayashi M, Ishibashi M, Sunazuka T, Izuhara T, Sugahara K, Tsuruda K, Masuda M, Takasu N, Tsukasaki K, Tomonaga M and Kamihira S: A novel natural compound, a cycloanthranilylproline derivative(Fuligocandin B), sensitizes leukemia cells to apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand(TRAIL) through 15-deoxy- $\Delta$  12,14 prostaglandin J2 production. *Blood* 110(5):1664-1674, 2007

6. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, Ikeda S, Masuda M, Nagoshi H, Ueda R, Tamura K, Sano M, Momita S, Yamaguchi K, Kawano F, Hanada S, Tobinaga K, Shimoyama M, Hotta S and Tomonaga M : VCAP-AMP-VECP Compared with Biweekly CHOP for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 25(34):1-7, 2007

7. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Kamihira S and Tomonaga M : Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Study of 52,802 Persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 82(12):1474-1479, 2007

8. Kohno T, Yamada Y, Tawara M, Takasaki Y, Kamihira S, Tomonaga M, Matsuyama T : Inactivation of p14ARF as a key event for the progress of adult T cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res* 31(12):1625-1632, 2007

## 2. 学会発表

1. Kunihiro Tsukasaki, Atae Utsunomiya, Haruhiko Fukuda, Masato Masuda, Yasuaki Yamada, Kensei Tobinai, Masao Tomonaga, Masanori Shimoyama, Tomomitsu Hotta : 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses : Clinical Trials for the Treatment of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma(ATLL) by the Japan Clinical Oncology Group(JCOG), 2007

2. Reishi Yamasaki, Yasushi Miyazaki, Koji Ando, Yasushi Sawayama, Yoriko Inoue, Emi Matsuo, Chizuko Tsutsumi, Jun Taguchi, Yoshitaka Imaizumi, Daisuke Imanishi, Miyuki Honda, Takeshi Fujimoto, Hideki Tsushima, Takuya Fukushima, Shinichiro Yoshida, Sumihisa Honda, Tomoko Hata, Yuki Yoshi Moriuchi, Kunihiro Tsukasaki, Masao Tomonaga : 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses : Rare Minimal Residual Disease(MRD)and small Amount of Carrier Lymphocytes in Adult T Cell Leukemia/Lymphoma(ATLL)Patients after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation(allo-HSCT),2007
3. Takuya Fukushima, Yasushi Miyazaki, Tetsuya Etoh, Michihiro Hidaka, Yuki Yoshi Moriuchi, Kohji Nagafuji, Masao Ogata, Eiichi Otsuka, Eizaburo Sueoka, Koichiro Muta, Yuju Ohno, Shinichiro Yoshida, Mine Harada, Masao Tomonaga : 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses : Retrospective Analysis of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for ATLL of Kyushu Area in Japan:Comparison Between CST and RIST,2007
4. Atae Utsunomiya, Ryuji Tanosaki, Naokuni Uike, Masao Masuda, Yoshio Saburi, Masao Tomonaga, Tetsuya Etoh, Hiroshi Kikuchi, Mine Harada, Fumio Kawano, Ilseung Choi, Masao Matsuoka, Mari Kannagi, Shunro Sonoda, Jun Okamura : 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses: Kinetics of HTLV-1 Proviral Loads after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Reduced Intensity Conditioning for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma,2007
5. 宇都宮 興、田野崎隆二、鶴池直邦、増田昌人、佐分利能生、朝長万左男、衛藤徹也、菊池 博、原田実根、日高道弘、崔 日承、松岡雅雄、神奈木真理、園田俊郎、岡村 純 : 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 : ATLL に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植後の HTLV-1 プロウィルス動態, 2007
6. 山崎励至、森内幸美、宮崎泰司、今泉芳孝、福島卓也、吉田真一郎、塚崎邦弘、朝長万左男 : 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 : ATLL に対する同種造血幹細胞移植後の HTLV-1 陽性細胞の推移とその起源 2007
7. 福島卓也、宮崎泰司、森内幸美、吉田真一郎、澤山 靖、山崎励至、松尾江美、田口 潤、今泉芳孝、朝長万左男 : 中枢神経浸潤を来した成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植療法の成績, 2007
8. 田野崎隆二、鶴池直邦、宇都宮興、佐分利能生、増田昌人、朝長万左男、衛藤徹也、日高道弘、崔 日承、高田 豊、原田実根、神奈木真理、松岡雅雄、木村暢宏、岡村 純. : 第29回日本造血細胞移植学会総会 : J WS6-4 : 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する減量前処置法による血縁同種末梢血幹細胞移植 : 多施設第 I 相臨床試験(第 2 期 ; ATL-NST-2)の報告 2007
9. 山崎励至、宮崎泰司、衛藤徹也、日高道弘、長藤宏司、大野裕樹、大塚英一、森内幸美、牟田

耕一郎、緒方正男、牧野茂義、高松 泰、吉田真一郎、原田三根、朝長万左男：第29回日本造血細胞移植学会総会：九州地区における急性骨髄性白血病(AML)に対する同種造血幹細胞移植療法(allo-HSCT)の現状. 2007

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

「進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した効果的治療に関する臨床研究」森島班（H19-がん臨床—一般-027）

分担研究者 張 高明 新潟県立がんセンター新潟病院 内科

研究要旨：初発進行期かつ国際予後指標高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）及びマントル細胞リンパ腫においては、悪性リンパ腫の標準治療である R-CHOP をおこなった場合、その予後は不良である。これらの疾患に対し、将来的な標準的治療を見据えた効果的治療法を検討する目的で、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を組み入れた治療法のランダム化第Ⅱ相試験と臨床第Ⅱ相試験をそれぞれの疾患群で実施する。

A. 研究目的

初発進行期かつ国際予後指標(IPI)高リスク群びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を対象として、rituximab 併用寛解導入化学療法+自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）を標準的治療として確立するため、導入化学療法である R-biweekly CHOP 療法(A 群)と R-biweekly CHOP/CHASER 療法（B 群）のランダム化第Ⅱ相試験をおこなう。また、未治療マントル細胞リンパ腫（MCL）に対して、rituximab 併用寛解導入療法（R-high-CHOP/CHASER）+自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（LEED 療法）の臨床第Ⅱ相試験をおこなう。

B. 研究方法

A) DLBCL に対するランダム化第Ⅱ相試験

症例選択基準は(1) CD20 陽性の DLBCL と診断され、(2)年齢調節 IPI で H-I 群、もしくは H 群と判定され、(3)臨床病期Ⅱ

bulky, Ⅲ, Ⅳ期、(4)年齢が 20 歳以上 65 歳以下、(5) ECOG PS 0-2 で十分な臓器機能を有し、(6)測定可能病変が存在し、(7)文書による同意が得られている患者。

方法は、step I の導入化学療法として、無作為化割付後、R-biweekly CHOP 療法を 6 コース（A 群）もしくは R-biweekly CHOP/CHASER を各 3 コースの計 6 コース（B 群）を実施し、PR, CR 症例に対し Step II として自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法（LEED 療法）を実施する。大量療法終了後、PR 症例の残存腫瘍には Step III として治療前の病変部位への照射を施行する。主要評価項目は、登録時からの 2 年無増悪生存割合とする。副次的評価項目は、(1)step I 終了後の完全奏効割合(CR)、(2)step II 終了後の(CR+CRu)、(3)登録時からの 2 年全生存割合、(4)5 年無増悪生存割合、(5)5 年全生存割合、(6)治療の安全性とする。必要症例数は、Simon の選択デザイン

ンに基づき、有効性が低い方の治療群での2年無増悪生存割合が65%で、高い方の治療法がこれを10%以上上回っていた場合に、良い方の治療群を正しく選択する確率を80%以上とすると各群それぞれ30例、計60例が必要となる。以上より、病理中央診断などによる不適格例を計10%弱と見込んで目標症例数は両群合わせて70例とした。この症例数を集積するために、これまでにJCOG-LSGでおこなった臨床研究から3年が必要であると見込まれる。

#### B) MCLに対する第Ⅱ相試験

症例選択基準は(1)組織学的に核 cyclin D1 陽性マントル細胞リンパ腫、(2)年齢が20歳以上65歳以下、(3)ECOG PS 0-2で十分な臓器機能を有し、(4)臨床病期Ⅱ bulky、Ⅲ期、Ⅳ期、(5)測定可能病変が存在し、(6)文書による同意が得られている患者。主要評価項目は、2年無増悪生存割合。副次的評価項目は、(1)無増悪生存期間、(2)全生存期間、(3)R-high-CHOP/CHASER/LEED療法全体のCR及び全奏効割合(ORR)、(4)R-high-CHOP/CHASERのCR及びORR、(5)有害事象発現割合、(6)二次がん発生割合。

#### C. 研究結果

##### 1) DLBCL, MCLに対する自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法

平成19年1月-12月において、当科で14例のH-I, H riskのDLBCLおよび2例のMCLに対して自己末梢血幹細胞移植併用R-LEED療法を実施した。症例の内訳を表1に示す。年齢中央値は59(31-77)才、男女比は13/3、初発時のIPIは、H-I risk:12例、High risk:4例であった。また、移植時の状況はCR1:10例、CR2:1例、PR1:3例、

PR2:1例、1例、REL3:1例であった。なお、70歳以上の症例では体表面積=1m<sup>2</sup>として化学療法薬を減量した。

##### 2) R-LEED療法による有害事象

R-LEED療法実施時の血液毒性以外の有害事象を表2に示す。消化器毒性はgrade3の出現は無く、grade2が16例中10例(食欲不振、下痢)、ASL/ALTはgrade3が4例、grade2が8例に見られた。発熱性好中球減少症が10例認められたが、全例が抗生剤、抗真菌剤の経静脈的投与にて軽快した。腎機能、心機能、肺機能は全てgrade0であり、治療関連死亡は認められなかった。

##### 3) 自己末梢血幹細胞移植後の血球回復

自己末梢血幹細胞移植後の血球回復および輸血状況を表3に示す。移植されたCD34陽性細胞数の中央値は5.86(1.56-14.6)x10<sup>6</sup>/kgであった。移植後の血球回復の中央値は好中球数500以上が9(8-10)日、血小板数2万以上が10(8-12)日と迅速であった。移植後の輸血に関しては、赤血球輸血中央値が2(0-4)単位、PC輸注が20(0-50)単位であった。

#### D. 考察

IPIがhigh-intermediateあるいはhigh riskの中等度悪性非ホジキンリンパ腫に対する治療戦略はRituximabの登場により大きく変貌している。しかしながら、予後不良群に対する強化療法としての自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の役割はphase IIレベルでは検証されているが、比較試験での明確な有効性は未だに確立されていない。今回の臨床研究においては、導入化学療法からRituximabを併用し、かつ大量化学療法による治療効果の強化を検証する予定であるが、ほぼ同様の治

療戦略を検証した今回の当科の検討でも大量化学療法の安全性が実証された。

#### E. 結論

Rituximab 併用導入化学療法および自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の集学的治療によって予後不良中等度悪性非ホジキンリンパ腫の治療成績が向上する可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 張 高明. 造血器腫瘍 -基礎・臨床領域における最近の動向- 臨床編 IV 治療の実際 多発性骨髄腫. 日本臨床 65 巻 増刊号 1: 580-584, 2007
2. 張 高明. 多発性骨髄腫に対する造血幹細胞移植の現状: 最も推薦される方法は?. 血液・腫瘍科 55(1) :125-130, 2007
3. Yutaka Tokuda, Tomoo Tajima, Masaharu Narabayashi, Kunihiko Takeyama, Toru Watanabe, Takashi

Fukutomi, Takaaki Chou, Muneaki Sano, Tadahiko Igarashi, Yasumasa Sasaki, Michinori Ogura, Shigeto Miura, Shin-ichiro Okamoto, Masami Ogita, Masaharu Kasai, Tadashi Kobayashi, Haruhiko Fukuda, Shigemitsu Takashima, Kensei Tobinai, and the members of the Autologous Bonem Marrow Transplantation study group and the Breast cancer study group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Phase III study to evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9208 Cancer Sci 99:145-151, 2008

学会発表: 該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1 症例のまとめ

患者数	16
年齢中央値 (range)	59 (31-77)
男性/女性	13/ 3
組織型	
diffuse large, B	14
mantle cell	2
初発時 IPI	
H-I risk	12
High risk	4
移植時の状態	
CR1	10
CR2	1
PR1	3
PR2	1
REL3	1

表 2 R-LEED 療法における有害事象のまとめ

有害事象	NCI-CTC(version 3.0) grade				
	0	1	2	3	4
嘔気	3	10	3	0	0
食欲不振	0	6	10	0	0
下痢	0	10	6	0	0
心機能障害	16	0	0	0	0
肝機能障害	0	4	8	4	0
腎機能障害	16	0	0	0	0
感染症	6	-	0	10	0

表 3 自己末梢血幹細胞移植後の血球回復

移植 CD34 陽性細胞数 ( $\times 10^6/\text{kg}$ )	5.86 (1.56-14.6)
血球回復日数	
好中球数 $> 500 / \mu\text{l}$	9 (8-10)
血小板数 $> 20000 / \mu\text{l}$	10 (8-12)
赤血球輸血単位数	2(0-4)
血小板輸注単位数	20(0-50)

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究補助金）  
分担研究報告書

分担研究課題名：進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した  
効果的治療に関する臨床研究

分担研究者：鶴池 直邦 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター血液内科部長

研究要旨

再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫は根治が困難な疾患である。今回われわれは 4 症例に対し、HLA 一致同胞から骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植 (RIST) を施行したので報告する。

A. 研究目的

再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する治療を目指した RIST を 4 例に施行（ドナーは HLA 完全一致同胞）、その安全性と有用性について検討する。

B. 研究方法

2003 年 8 月から 2005 年 6 月の間に HLA 一致同胞ドナーがから骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植 (RIST) を施行した再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫 4 例について検討した。年齢 47～55 歳、男/女 3/1、follicular/small lymphocytic 3/1 例。前処置は fludarabine+busulfan、GVHD 予防は CyA と短期 MTX を用いた。

C. 研究結果 (Table1,2)

① 前治療はすべての症例で Rituximab を含む 3 レジメ以上の化学療法が施行され、1 例は放射線治療を、別の 1 例は自家末梢血幹細胞移植も受けていた。4 例とも移植を目標とした時点の再寛解導入とし

てプリンアナログであるクラドリビン (2-CdA) を用いた。

② ドナーは 45～52 歳の HLA 完全一致同胞である。

③ 輸注細胞数は  $2.1\sim 5.49 \times 10^6/\text{kg}$  であった。

④ 全例 day12 で生着、day28 までに完全ドナーキメラ達成。

⑤ 急性 GVHD は 3 例で Grade I、1 例は Grade 0。慢性 GVHD は 1 例は認めず、1 例は limited (肝臓)、2 例は extensive で、そのうち 1 例は 49 ヶ月で閉塞性細気管支炎 (BO) を発症した。

⑥ 平均観察期間 4 年で、2 例は無病生存中、1 例は移植半年で再発したが現在 (移植後 51 ヶ月) 外来通院中、残りの 1 例は BO のため入院中。

D. 考察

4 例は移植後平均観察期間 4 年の時点で全例生存しており、HLA 一致同胞からの RIST は再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫の治療として有用な選択肢とし

て検討に値すると考えられた。しかし、  
1例は移植後再発（再発後2年間放射線  
治療とRituximab投与で社会生活継続中）、  
1例はBO（酸素吸入離脱できずQOLの  
低下あり）を合併しており、新規治療薬  
が多数登場してきている現在、その適応  
には十分な検討が必要である。

#### E. 結論

再発・難治性低悪性度B細胞リンパ腫  
に対するHLA一致同胞からのRISTは、  
完治を目指した治療選択として検討に値  
すると思われた。

Table 1

Case	Age/Sex	Histology	Stage	Prior therapy	(Regime No.)	Disease status at RIST
1	55/M	small lymphocytic	III A	CHOP+RT, auto PBSCT mEPOCH, Rituxan, 2-CdA	(4)	PR
2	50/F	follicular mixed	III A	VEPA+FEPP Rituxan, 2-CdA	(3)	CR
3	47/M	follicular mixed	IV A	CHOP, Rituxan, mEPOCH, Sobuzo+VP-16, 2-CdA, Rituxan	(6)	PR
4	54/M	follicular medium	II B	CHOP+Rituxan, RT, mEPOCH, 2-CdA, Rituxan	(5)	PR

Table 2

Case	Conditioning	Infused CD34 <sup>+</sup> cell number	Donor	Outcome after SCT
1	Flu + Bu	3.78×10 <sup>6</sup>	HLA identical sib. (51/M)	aGVHD GI on day 34 CR on day 1641
2	Flu + Bu	5.49×10 <sup>6</sup>	HLA identical sib. (52/M)	aGVHD GI on day 28 CR on day 1573 BO on day 1510
3	Flu + Bu	2.1×10 <sup>6</sup>	HLA identical sib. (45/F)	extensive cGVHD on day 83 PD on day 170 alive on day 1539
4	Flu + Bu	3.13×10 <sup>6</sup>	HLA identical sib. (52/M)	aGVHD on day 90 PR on day 977

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sanada M, Uike N, Ohyashiki K, Ozawa K, Lili W, Hagaishi A, Kanda Y, Chiba S, Kurokawa M, Omine M, Mitani K, Ogawa S. Unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10) defines a unique clinicopathological subgroup of myeloid neoplasms. *Luekemia* 21: 992-997, 2007.
2. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *International Journal of Hematology* 86 118 - 125, 2007.
3. 鶴池直邦, 岡村 純. 血液 5 潜伏感染ウイルスによる血液疾患 ATLL の治療法：(1)造血幹細胞移植. 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 46 p32～39、(株)最新医学社、大阪市, 2007.
4. 崔 日承、鶴池直邦. 造血器腫瘍 — 基礎・臨床領域における最新の研究動向— 臨床編VI. 予後 各造血器腫瘍の予後予測 悪性リンパ腫の予後予測. *日本臨床* 65 巻 増刊号 1、p662～665、(株)日本臨牀社、大阪市, 2007.
5. 油布祐二、鶴池直邦. 原発性マクログロブリン血症. 造血幹細胞移植のすべて 血液・腫瘍科 第55巻 特別増刊号(Suppl.5) p453～p456, 科学評論社, 東京都, 2007.

## 2. 学会発表

### 【国際学会】

1. Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M, Saburi Y, Tomonaga M, Etoh T, Kikuchi H, Harada M, Kawano F, Choi I, Yufu Y, Matsuoka M, Kannagi M, Sonoda S, Okamura J. Comparable Outcome of Reduced-Intensity Conditioning with or without Antithymocyte Globulin in Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult T-cell Leukemia: The Results of Two Prospective Studies. 13<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses. May, 21-25, 2007 Hakone Prince Hotel, Japan.

### 【国内学会】

1. 大野博文, 前川愛子, 喜安純一, 木附康, 崔 日承, 油布祐二, 鶴池直邦. 非血縁骨髄移植後、急性脱随性脳脊髄炎との鑑別が困難なアスペルギルス脳骨髄炎を合併した AML, 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日～17 日, 福岡
2. 喜安純一, 大野博文, 木附 康, 崔 日承, 油布祐二, 鶴池直邦. 非血縁骨髄移植後の VOD に対して recombinant tissue plasminogen activator(r-tPA)を使用した 2 症例, 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日～17 日, 福岡
3. 鶴池直邦, 藤本千夏, 大野博文, 喜安純一, 木附 康, 崔 日承, 油布祐二.

- 経口 Topo II 阻害剤による ATL 再寛解導入・寛解維持療法—造血細胞移植療法前の病勢制御療法としての有用性—, 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日~17 日, 福岡
4. Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Morishima Y, Uozumi K, Tomonaga M, Ueda R, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S. Phase 1 trial of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed ATLL and PTCL: preliminary results. 66<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5, 2007, Yokohama.
  5. 鶴池直邦, 油布祐二, 崔 日承, 大野博文, 喜安純一, 木附 康, 阿南建一. Bortezomib による再寛解導入後、治療関連 MDS クローンが消失した再発・難治性骨髄腫の一例, 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日~13 日, 横浜
  6. 崔 日承, 鶴池直邦, 油布祐二, 大野博文, 喜安純一, 木附 康, 久家知子, 織田信弥. **骨髄増殖性疾患における JAK2 遺伝子変異—単一施設における解析—** 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日~13 日, 横浜
  7. 大野博文, 鶴池直邦, 油布祐二, 崔日承, 喜安純一, 木附 康, 大島孝一, 滝 智彦, 谷脇雅史. MOZ 遺伝子関連 AML M4t(8;19)(p11;q13)の一例. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日~13 日, 横浜
  8. 喜安純一, 鶴池直邦, 油布祐二, 崔日承, 大野博文, 木附 康. **高齢者 B 細胞性悪性リンパ腫に対する rituximab, sobuzoxane, etoposide 併用化学療法の有効性.** 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日~13 日, 横浜
  9. 木附 康, 鶴池直邦, 油布祐二, 崔日承, 大野博文, 喜安純一, 大島孝一. **ホジキンリンパ腫と低悪性度 B 細胞性リンパ腫の composite lymphoma の一例.** 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日~13 日, 横浜
  10. 真田 昌, 王 莉莉, 鶴池直邦, 大屋敷一馬, 小澤敬也, 半下石 明, 神田善伸, 黒川峰夫, 千葉 滋, 小峰光博, 三谷絹子, 小川誠司. **不均衡型転座 der(1;7)(q10;p10)を有する MDS/AML の細胞遺伝学的特徴と臨床像・予後.** 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日~13 日, 横浜
  11. 宇都宮 與, 田野崎隆二, 鶴池直邦, 増田昌人, 佐分利能生, 朝長万左男, 衛藤徹也, 菊池 博, 原田実根, 日高道弘, 崔 日承, 松岡雅雄, 神奈

木真理、園田俊郎、岡村 純、  
ATL-RIST 研究グループ. **ATLL に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植後の HTLV-1 プロウイルス動態**. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜

12. 横澤敏也、矢野尊啓、鵜池直邦、井上信正、岡村精一、河野丈夫、嶋崎明美、花田修一、下村莊司、西浦哲雄、堀田知光、堀部敬三. **イマチニブの導入による慢性骨髄性白血病の治療成績の向上：国立病院機構血液ネットワーク共同的研究**. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜
13. 永井宏和、横澤敏也、渡辺智之、鵜池直邦、岡村精一、矢野尊啓、花田修一、河野丈夫、角南一貴、池田弘和、澤村守夫、西浦哲雄、堀田知光、堀部敬三. **B 細胞性リンパ腫の治療成績の後方視的解析（リツキシマブ導入前後の比較）** 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007
14. 鵜池直邦. 治療関連 MDS/AML を合併した骨髄腫症例の病態解析. 第 32 回日本骨髄腫研究会総会, 2006 年 11 月 10 日, 東京

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

進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した効果的治療に関する臨床研究

分担研究者 小椋美知則 名古屋第二赤十字病院 血液内科部長

研究要旨

通常の化学療法では極めて予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III~IV 期) マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma; MCL) を対象とし、新規に開発した R-high-CHOP/CHASER 療法による寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法の組合せである R-high-CHOP/CHASER/LEED 療法による治療を臨床第 II 相試験として実施し、無増悪生存割合、無増悪生存期間、全生存期間の延長、生存割合の向上、CR 割合および奏効割合、および導入療法の CR 割合および奏効割合の向上と、有害事象発現割合、重篤な有害事象発現割合、および二次がん (登録後の異時性重複がん) 発生割合について検討、評価する。平成 19 年度は、この臨床第 II 相試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の Lymphoma Study Group (LSG) において実施するために、本試験のプロトコール及び説明同意文書などの作成を行った。

A. 研究目的

通常の化学療法では極めて予後不良である、初発進行期 (bulky II 期および III~IV 期) マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma; MCL) の生命予後を改善するために、新規に開発した R-high-CHOP/CHASER 療法による

寛解導入療法と、それに引き続く自家末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法 LEED 療法を、JCOG-LSG において多施設共同臨床第 II 相試験として実施することで、有効性と安全性を評価する。

B. 研究方法

JCOG データーセンターと共同で、プロトコールおよび説明同意文書を作成した。本研究で使用される薬剤はすべて保険適応がある既承認薬であり、本研究での治療法は、愛知県がんセンターで実施した pilot study において有効性・安全性が検討されて多施設共同視県を実施することの妥当性が JCOG でも承認されたこと、また、説明同意文書でも詳細に目的、期待される有効性、予測される危険性、他の治療法などについて述べられており、倫理的問題は無いと判断される。

#### C. 研究結果

平成 19 年度は、試験実施のためのプロトコールおよび説明同意文書作成を行った。

#### D. 考察

本プロトコールおよび説明同意文書作成により平成 20 年度より、臨床試験を開始し予測通りの治療改善結果が得られることを期待する。

#### E. 結論

国際的な評価に十分値する研究に対する本研究遂行に必要なかつ十分な、論理的、倫理的、科学的に適切かつ妥当なプロトコールおよび説明同意文書作成を作成した。

#### F. 健康被害情報

プロトコール棟の必要文書作成作業であり、健康被害はない。

#### G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Ogura M, Kagami Y, Taji H, Suzuki R, Miura K, Takeuchi T, Morishima Y. Pilot phase I/II study of new salvage therapy (CHASE) for refractory or relapsed malignant lymphoma. Int J Hematol. 2003 Jun;77(5):503-11.
- ② Tobinai K, Takeyama K, Arima F, Aikawa K, Kobayashi T, Hanada S, Kasai M, Ogura M, Sueoka E, Mukai K, Tajima K, Fukuda H, Shirakawa S, Hotta T, Masanori S; Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9004. Cancer Sci. 2007 Sep;98(9):1350-7.
- ③ Ogura M. Recent progress in the therapeutic strategy for follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. Rinsho Ketsueki. 2006 Jun;47(6):495-512.
- ④ Oki Y, Ogura M, Kato H, Kikuchi A, Taji H, Kagami Y,

Oshiro A, Tsujimura A,  
Yamamoto K, Morishima Y.  
Phase II study of a salvage  
regimen using  
cyclophosphamide, high-dose  
cytarabine, dexamethasone,  
etoposide, and rituximab in  
patients with relapsed or  
refractory B-cell non-Hodgkin's  
lymphoma. Cancer Sci. 2008  
Jan;99(1):179-84.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

「進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する大量化学療法を併用した効果的治療に関する臨床研究」

(H19-がん臨床-一般-027)

分担研究者 笠井正晴 特定医療法人北楡会札幌北楡病院院長

研究要旨

予後不良因子を有する CD20 陽性びまん性大細胞型リンパ腫とマンツル細胞リンパ腫は、リツキサンが臨床導入された現在でも十分な治療成績が得られておらず、集学的な治療が必要と考えられている。そのため我々は、予後不良な CD20 陽性びまん性大細胞型リンパ腫とマンツル細胞リンパ腫それぞれを対象に、現在の標準療法とされるリツキサンと CHOP 療法の併用療法に加えて、非交叉耐性の薬剤を組み合わせた CHASER 療法と、自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を組み合わせた治療計画を立案し、プロトコールの作成作業を開始した。

今後、完成したフルプロトコールを JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、承認が得られ次第、施設内の Institutional Review Board (IRB)での審査承認を経て症例登録を開始する予定である。

## A. 研究目的

- a) 予後不良 CD20 陽性びまん性大細胞型リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を含む治療の有効性と安全性について検討する。
- b) マントル細胞リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を含む治療の有効性と安全性を検討する。

## B. 研究方法

- a) 組織学的に CD20 陽性のびまん性大細胞型リンパ腫と診断され、年齢調節国際予後分類で高リスク群または高中間リスク群と判定され、臨床病期が巨大腫瘍を有する II 期または III、IV 期、年齢が 20 歳以上 65 歳以下、ECOG のパフォーマンスステータス 0 から 2 で十分な臓器機能と測定可能病変を有し、文書による同意が得られている患者を対象に、導入療法としてリツキサンの併用療法を 6 コース施行する群と、リツキサンと CHOP 療法の併用療法を 3 コース施行後に CHASER 療法を 3 コース施行する群に無作為割付し、PR または CR が得られた患者を対象に LEED 療法による大量化学療法と自家末梢血幹細胞移植を施行する。その後腫瘍が残存する場合は同部位に放射線照射を施行する。主要評価項目は 2 年無増悪生存率、副次的評価項目は導入療法後の完全奏功割合、5 年無増悪生存率、5 年全生存率、安全性。予定症例数は両群合わせて 70 例。予定症例集積期間は 3 年。
- b) 組織学的に核サイクリン D1 陽性マントル細胞リンパ腫と診断され、年齢が 20 歳以上 65 歳以下、臨床病期が巨大腫瘍を有する II 期または III、IV 期、ECOG のパフォーマンスステータス 0 から 2 で十分な臓器機能と測定可能病変を有し、文書による同意が得られている患者を対象に、リツキサンの併用療法を 1 コース施行後に CHASER 療法を 3 コース施行し、その後に LEED 療法による大量化学療法と自家末梢血幹細胞移植を施行する。主要評価項目は 2 年無増悪生存率、副次的評価項目は、無増悪生存期間、全生存期間、全治療での完全寛解率および全奏功割合、リツキサンと CHOP 療法および CHASER 療法終了後の完全寛解率と全奏功率、有害事象発現割合、二次がん発生割合。予定症例集積期間および予定症例数は 4 年で 45 例。

## 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