

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の開発研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成21(2009)年 4月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告

成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対するインターフェロン α (IFN)とジドブジン(AZT)併用療法の開発研究

1

塚崎 邦弘

II. 分担研究報告

1. プライマリーATL細胞を用いた分子病態の解析研究

7

瀬戸 加大

2. 臨床病態の解析に関する研究

13

鈴宮 淳司

3. 日本における悪性リンパ腫、特にATLLリンパ腫型の地域分布に関する研究

17

大島 孝一

4. ATLに対するIFNとAZT併用療法の開発研究

19

鶴池 直邦

5. ATLにおける末梢血中HTLV-1プロウイルス量に関する研究

25

宇都宮 與

6. ATLに対するIFNとAZT併用療法の開発研究

29

飛内 賢正

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・別刷

41

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

別添 3

成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の開発研究

研究代表者 塚崎邦弘 長崎大学

研究要旨：成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)はHTLV-1ウイルス感染から多段階を経て発症する極めて難治の疾患で、わが国ほかに多発する。わが国では臨床試験により化学療法と造血幹細胞移植療法が開発されてきた。欧米では抗ウイルス薬のインターフェロン α (IFN)とジドブジン(AZT)併用療法が標準治療とされるが、わが国では両剤が本疾患へ適応外のため用いられていない。本研究では、IFN/AZT療法の有用性をATLの臨床・分子病態に基づいて検証し、その層別化治療への応用を目指し、IFN/AZT療法の臨床試験の立案、プライマリーATL細胞の分子病態解析、患者の臨床病態調査、ATL診療の国際的合意形成を行った。高度医療評価制度により日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)でATLに対するIFN/AZT療法の臨床試験を実施するために、厚生労働省医政局研究開発振興課、製薬企業、JCOGとの調整を行った。

A. 研究目的

インターフェロン α とジドブジン(IFN/AZT)併用療法の有用性を成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の臨床・分子病態に基づいて検証し、その層別化治療への応用を目指すために、臨床試験のプロトコールを作成する。

B. 研究方法

1) 臨床試験プロトコールの立案

臨床試験に用いるIFN/AZT併用レジメンの決定は、既報のATLにたいするIFN/AZT併用療法の結果を評価し、さらに海外の研究者と協議し決定する。

病型・リスク群などの層別化および適格規準は、IFN/AZT療法の既報での有効性を病型・予後因子別に解析し設定する。

効果判定規準の作成は、ATLが極めて多様性に富む臨床病態を示すため、リンパ腫と慢性リンパ性白血病での規準を参考に、本疾患に特化した効果判定規準を作成する。

試験デザインと必要症例数/登録・追跡期間の設定は、無治療経過観察により長期追跡されたindolent ATLをhistorical

controlとして統計学的に決定した。

2) プライマリーATL細胞を用いた分子病態の解析

リンパ節腫脹のある急性型と腫脹のない急性型、リンパ腫型、慢性型ATLの末梢血腫瘍細胞を解析対象とする。末梢血検体から、CD4陽性細胞を磁気ビーズ法により純化した腫瘍細胞からRNAならびにDNAを精製する。

oligo comparative genomic hybridization (CGH)グラスを用いたアレイCGHとともに遺伝子発現解析を行い、臨床的に意義のある新しい分子マーカーを確立する。

3) ATL患者の臨床病態調査

調査対象は本研究に参加を表明した医療施設で、2000年以降に診断および治療されたATL患者が対象で、ATLの病型は問わない。調査対象となるデータはATL患者の臨床データと予後に関するデータである。

4) ATL 診療の国際的合意形成

2007 年の国際レトロウイルス HTLV 会議で集った国内・海外の ATL 研究者と継続的に協議し、これまでの報告と診療経験に基づいて ATL 診療の国際的合意形成を図る。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言およびヒトゲノム・遺伝子解析研究、疫学研究、臨床試験に関するわが国の倫理指針に従って研究を実施する。

C. 研究結果

1) 臨床試験プロトコールの立案

A) JCOG リンパ腫グループで以下に関して合意を得た。

a) 患者選規準

- i) 細胞学的または組織学的に末梢 T 細胞腫瘍
- ii) 抗 HTLV-1 抗体陽性
- iii) くすぶり型あるいは慢性型
- iv) 15 歳以上、75 歳未満。
- v) Performance status (PS) 0-2。

vi) 化学療法・IFN 療法未治療

vii) 主要臓器機能が保たれている。

viii) 患者本人からの文書同意

b) プロトコール治療

IFN と AZT を併用し、28 日毎に反復する。

i) Interferon α (IFN) 療法

スミフェロン DS 600 万単位を連日皮下注

(最初の 1 週間は半量：600 万単位週 3 回もしくは 300 万単位連日)

ii) Zidovudine (AZT) 療法

レトロビルカプセル (100 mg) 6 カプセルを分 3 で連日内服

奏効が 3 サイクル (12 週) 以上持続すれば、両薬剤とも 50% に減量する。

c) エンドポイントと統計学的考察

本試験の primary endpoint は 2 年生存割合、secondary endpoints は 2 年無増悪生存割合、

全奏効割合、有害事象発生割合、増悪様式とする。

無治療経過観察による長期追跡例のうち年齢と病型で本試験の適格規準を満たした 67 例の 2 年生存割合 65% を閾値とし、IFN/AZT 併用療法の 2 年生存割合の期待値を 80% とした場合、有意水準片側 5%、検出力 80% での二項分布に基づく必要症例数は 54 例となる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年、総研究期間 5 年とする。

B) 上記第 II 相臨床試験計画のプロトコールコンセプトを作成し、JCOG プロトコール審査委員会に提出し、審査が開始された。プロトコール審査委員会による予備審査、JCOG 運営委員会による本審査を経て本プロトコールコンセプトの承認を目指して検討作業を継続中である。また、高度医療評価制度により本試験を実施するために、厚生労働省医政局研究開発振興課、製薬企業、JCOG との調整を行った。

2) プライマリー ATL 細胞を用いた分子病態の解析

ATL 急性型における subtype ごとに末梢血から CD4 要請細胞を精製し、予備的に検討したところ、末梢血中腫瘍細胞はリンパ節病変と共通するゲノム異常を持っていることが明らかとなった。今後は急性型の中で、リンパ腫型由来のものと白血球型とも言うべき真の急性型との違いを差別できる分子マーカーを明らかにし、治療反応性との相関を明らかにしたい。

3) ATL 患者の臨床病態調査

2009 年 3 月 9 日の時点での登録症例は 1237 症例である。現在、送付された CRF を事務局においてデータの欠落部分の確認作業を実施している。追加症例の集積後に、すべてのデータの統計解析を実施する予定である。

4) ATL 診療の国際的合意形成

ATL に対する治療開始時期の決定と化学療法、IFN/AZT 併用療法、造血幹細胞移植療法、さらには分子標的療法などの新規治療の中からの治療法の選択について、臨床病型、他の予後因子、初期治療効果を組み合わせるための推奨される戦略を作成した。さらにはリンパ腫と慢性リンパ性白血病に対する治療効果判定規準を参考にして、ATL に特化したその規準を作成した。

D. 考察

HTLV-1 キャリアのうち毎年数千人に1人がATLを発症すると考えられる。我が国に100万人以上現存するHTLV-1キャリアの高齢化に伴い、新規ATL患者は増加している。欧米ではATL治療にIFN/AZT併用療法が汎用されてきた。一方、わが国では両剤が本疾患へ適応外のため本療法の有効性、安全性などに関するデータがない。本研究ではATLの臨床・分子病態とIFN/AZT療法の有効性の関連について検討した。

本試験は欧米でATL治療に汎用され、ATL診療の国際的合意で推奨されたIFN + AZT併用療法の国内indolentATL患者に対する有用性評価を目的として第II相試験として実施することとし、プロトコールコンセプトを作成した。これは患者発生が多く、臨床試験実施体制の整った日本ではできない研究である。今回立案した本臨床試験は、新たに設けられた高度医療評価制度に基づいてJCOGで実施する計画である。

ATLの臨床病型は有用であるが、各病型でIFN/AZT併用療法に対する反応性の違いも想定されるので、治療研究が試行されたら付随研究としてその分子病態を解析し、治療反応性との関連を調べるための予備実験は順調に準備できた。今後は、得られたデータについて、どのような特徴があるかを検

討していく。

ATL患者の臨床病態調査で集積中のデータの疫学的検討・統計学的解析を行い、ATLの臨床病態とその治療法・予後の現状を把握し、既報の1980年代の本疾患の実態と比較検討する。さらにATLの多段階発がんに関連または本疾患の予後因子となる臨床異常を同定し、新たな病型分類と予後予測モデルを作成する。次いでATLに対する初期治療効果に基づく層別化治療に有用な効果判定規準の項目となる臨床データを見出すことを目指す。

E. 結論

欧米でATL治療に汎用され、ATL診療の国際的合意で推奨されたIFN + AZT併用療法の国内indolentATL患者に対する有用性評価を目的とする第II相試験を実施すべく、JCOG、厚生労働省、医薬品・医療機器審査機構、製薬企業などと精力的な検討を積み重ね、プロトコールコンセプトを作成し、JCOGプロトコール審査委員会に提出した。

IFN/AZT併用療法のATLに対する有用性を臨床・分子病態に基づいて検証するための予備的調査・実験を準備した。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Usui T, Yanagihara K, Tsukasaki K, Murata K, Hasegawa H, Yamada Y, Kamihira S, Characteristic expression of HTLV-1 basic zipper factor (HBZ) transcripts in HTLV-1 provirus-positive cells. *Retrovirology*, 22, 34, 1-11, 2008
- 2) Abe M, Uchihashi K, Kazuto T, Osaka A, Yanagihara K, Tsukasaki K, Hasegawa H,

- Yamada Y, Kamihira S, Foxp3 expression on normal and leukemic CD4(+)CD25(+) T cells implicated in human T-cell leukemia virus type-1 is inconsistent with Treg cells, *Eur J Haematol*, Jul 7. [Epub ahead of print], 2008
- 3) Onimaru Y, Tsukasaki K, Murata K, Imaizumi Y, Choi YL, Hasegawa H, Sugahara K, Yamada Y, Hayashi T, Nakashima M, Taguchi T, Mano H, Kamihira S, Tomonaga M. Autocrine and/or paracrine growth of aggressive ATLL cells caused by HGF and c-Met, *Int J Oncol*, 33, 697-703, 2008
- 4) Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo T, Yokota KI, Miyazaki Y, Fukushima T, Hata T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Momita S, Kamihira S, Tomonaga M, Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors, *Blood*, Oct 10. [Epub ahead of print], 2008
- 5) Nagai K, Jinnai I, Hata T, Usui T, Sasaki D, Tsukasaki K, Sugahara K, Hishikawa Y, Yamada Y, Tanaka Y, Koji T, Mano H, Kamihira S, Tomonaga M. Adhesion-dependent growth of primary adult T cell leukemia cells with down-regulation of HTLV-I p40Tax protein: a novel in vitro model of the growth of acute ATL cells, *Int J Hematol*, 88, 551-564, 2008
- 6) Tsukasaki K, Olivier Hermine, Ali Bazarbachi, Lee Ratner, Juan Carlos Ramos, William Harrington Jr, Deirdre O'Mahony, John Janik, Achiléa L. Bittencourt, Graham P Taylor, Kazunari Yamaguchi, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Toshiki Watanabe, Definition, Prognostic Factors, Treatment and Response Criteria of Adult T-cell Leukemia-Lymphoma: A Proposal from an International Consensus Meeting, *J Clin Oncol*, 27, 453-9, 2009
- 7) Tsukasaki K, Nakashima M, Matsuda N, Introduction of Atomic Bomb Disease medical Research in Global COE Program : Radiaton Health Risk Sciences. Nakashima M, Takamura N, Tsukasaki K, Nagayama Y, Yamashita S, Editors, 51-56, . Springer Tokyo Japan, ISBN978-4-431-88658-7, 2008
- 8) Ishitsuka K, Ikeda S, Utsunomiya A, Saburi Y, Uozumi K, Tsukasaki K, Etou KI, Muta K, Ohno Y, Kinoshita KI, Tamura K, Smouldering adult T-cell leukaemia /lymphoma: a follow-up study in Kyushu, *Br J Haematol*, Aug 28. [Epub ahead of print], 2008
- 9) 森脇祐司、堤千寿子、宮崎泰司、塚崎邦弘、朝長万左男：近距離被爆後60年を経て発症し、寛解期の骨髓細胞と末梢血T細胞に多彩な染色体異常を認めた急性骨髄性白血病。 *広島医学* 61(4):363-366, 2008
- 10) 今泉芳孝、塚崎邦弘，成人T細胞白血病リンパ腫(ATLL)の予後と分子病態， *臨床血液*，49，147-152，2008
- 11) 塚崎邦弘，成人T細胞白血病の治療。 *総合臨床* 57(4):694-701, 2008
- 12) 塚崎邦弘，ATL患者の治療選択に関する国際的合意形成の試み。 *血液・腫瘍科* 56(5):535-542, 2008
- 13) 高崎由美、塚崎邦弘，成人T細胞白血病/リンパ腫。病気の話、検査と技術 36(8):686-690, 2008
- 14) 塚崎邦弘、清水和宏：【シリーズ/感染症における皮膚病変】ATL (adult T-cell

leukemia-lymphoma)における皮膚病変. 化学療法の領域, 24, 1299-1303, 2008

15) 塚崎邦弘, 【特集 悪性リンパ腫診療 update in 2008】免疫異常に伴う悪性リンパ腫と悪性リンパ腫に伴う免疫異常. 内科, 102, 229-231, 2008

16) 塚崎邦弘: 解説: 成人T細胞白血病・リンパ腫に対するVCAP-AMP-VECP療法. 血液・腫瘍科 57(3), 366-372, 2008

17) 塚崎邦弘, What's going on, VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801, *Mebio Oncology* 5, 115-117, 2008

18) 今泉芳孝, 塚崎邦弘, 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL), *がん薬物療法学*, 日本臨床, 67, 778-782, 2009

2. 学会発表

1) Tsukasaki K, K. Tobinai, K. Yamamoto, N. Uike, A. Utsunomiya, K. Uozumi, M. Tomonaga, K. Matsushima, K. Shitara, S. Akinaga, R. Ueda, PHASE I STUDY OF KW-0761, A HUMANIZED ANTI-CCR4 ANTIBODY, IN PATIENTS WITH RELAPSED ADULT T-CELL LEUKEMIA-LYMPHOMA (ATL) AND PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA (PTCL), 9th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2008, *Annals of Oncology*, 19 (Suppl), 255, 2008

2) 塚崎邦弘, Recent Advances in the Pathophysiology and Treatment of Adult T-cell Leukemia-Lymphoma, International Sessions, Recent Progress in Malignant Lymphoma Research, 第69回日本癌学会総会, 名古屋, 日本癌学会誌, 19, 2008

3) 塚崎邦弘, 渡辺隆, 吉村健一, 木下朝博, 鏡味良豊, 伊藤国明, 小椋美知則, 加幡晴

美, 山口素子, 黒澤光俊, 笠井正晴, 飛内賢正, 鈴木孝世, 薄井紀子, 正木康史, 末岡榮三郎, 張高明, 永井宏和, 安藤潔, 大西一功, 畑裕之, 吉田功, 松田信, 前田義治, 向井清, 中村榮男, 大島孝一, 堀田知光, 下山正徳 (JCOGリンパ腫グループ), 多施設共同臨床試験併合解析による末梢T/NK細胞リンパ腫の新たな予後予測モデル

(JCOG0108A), プレナリーセッション, 第70回日本血液学会総会, 横浜, *臨床血液* 48, 698, 2008

4) 塚崎邦弘, ATLL診療の国際的コンセンサス形成の試みと新規治療開発, シンポジウム リンパ増殖性疾患診療の新展開, 第48回日本リンパ網内系学会総会, 日本リンパ網内系学会会誌, 北海道, 48, 51, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当事項なし
2. 実用新案登録
該当事項なし
3. その他
該当事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の開発研究
(分担研究課題：プライマリーATL細胞を用いた分子病態の解析)

分担研究者 瀬戸 加大 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部長

研究要旨:成人T細胞白血病リンパ腫(ATLL)に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法に適する群を見出し、層別化に有用な分子マーカーを明らかにすることを目的とし、予備実験を行った。まず、ATLLの分子病態をアレイCGHで解析したところ、急性型とリンパ腫型でゲノム異常様式が異なること明らかにしていたので、比較検討のために、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL-U)をアレイCGH解析、ならびに免疫病理学組織学検討を行いPTCL-Uの中にATLとよく似た疾患単位が存在する可能性を示唆した。すなわち、ATLLリンパ腫型は進展すると急性型となるが、ゲノム異常を調べればリンパ腫型か否かを推測できることが明らかとなった。今後は治療反応性との関連を検討する必要がある。

A. 研究目的

成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法に適する群を見出し、層別化に有用な分子マーカーを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

リンパ節腫脹のある急性型と腫脹のない急性型、リンパ腫型、慢性型の末梢血腫瘍細胞を解析対象とする。末梢血検体から、CD4陽性細胞を磁気ビーズ法により positive selection した腫瘍細胞から RNA ならびに DNA を精製する。

oligo CGH グラスを用いたアレイCGHとともに遺伝子発現解析を行う。得られたデータを BioInformatics で解析することにより、ATLの各病型の分子病態を明らかにするとともに臨床病態と比較検討し、臨床的に意義のある新しい分子マーカーを確立する。

C. 研究結果

1. ATLLリンパ腫型のゲノム異常の特徴

これまでの解析により、我々はATLLリンパ腫型と急性型のゲノム異常様式が異なることを明らかにしていた(Oshiro et al., Blood, 2006)。HTLV-1が関与するゲノム異常を明らかにすることを目的とし、HTLV-1ウイルスの関与しないことが明らかな末梢性T細胞リンパ腫分類不能型(PTCL-U)についてアレイCGH解析をしたところ、PTCL-U症例の半数以上にゲノム異常が見出され、そのゲノム異常様式はATLLリンパ腫型によく似ていた。

2. ATLLリンパ腫型とPTCL-Uの免疫組織学的特徴

PTCL-Uのうち、ゲノム異常が認められる群では核が大型で異型性に富むことが特徴であり、CCR4が陽性であるものが多かった。これは、ATLLリンパ腫型の組織像ならびに表現型とよく似ており、HTLV-1ウイルスの情報がなければ両者は区別がつかないと考えられた。一方、PTCL-Uのゲノム異常の認められないものは炎症像を背景に持ち、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)とよく似ていることが明らかとなった。

3. ATLL リンパ腫型と PTCL-U の臨床病態の特徴

PTCL-U のうち、ゲノム異常のある群とゲノム異常のない群では、免疫組織学的にも形態学的にもよく似ているだけでなく、予後不良である点もよく似ており、それぞれの予後曲線は重なり合っていた。また、ゲノム異常のない PTCL-U は、それらに比較して予後がよいことが明らかとなった。つまり、ゲノム異常のある PTCL-U は HTLV-1 ウイルスの組み込み以外では区別がつかないことが今回の検討で明らかになった。

4. ATLL 急性型における subtype の検討

これまでに ATLL 急性型とリンパ腫型のゲノム異常が異なることを示してきたが、ATLL リンパ腫型が進展し、末梢血中に腫瘍細胞が出てくると ATLL 急性型と診断される。すなわち、ATLL 急性型にはリンパ腫を主症状としないものと ATLL リンパ腫型から進展したものの 2 つを含んでいる可能性がある。これらの違いを判別するマーカーを見出すべく、末梢血から CD4 要請細胞を精製し、予備的に検討したところ、末梢血中腫瘍細胞はリンパ節病変と共通するゲノム異常を持っていることが明らかとなった。今後は急性型の中で、リンパ腫型由来のものと白血病型とも言うべき真の急性型との違いを差別できる分子マーカーを明らかにし、治療反応性との相関を明らかにしたい。

D. 考察

HTLV-1 ウイルス感染を契機とする ATLL には臨床的に 4 つの病型に分けて考えられてきた。また、臨床的にもその有用性が示されてきたが、ゲノム異常の解析により急性

型のなかに二つの疾患単位が混在している可能性が示唆された。そのため、インターフェロン α とジドブジン併用療法に対する反応性の違いも想定されるので、治療研究が試行されたら付随研究としてその分子病態を解析し、治療反応性との関連を調べるための予備実験は順調に準備できた。今後は、得られたデータについて、どのような特徴があるかを検討していく必要がある。

E. 結論

1. 末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL-U)をアレイ CGH 解析、ならびに免疫病理学組織学検討を行い、PTCL-U の中に ATL とよく似た疾患単位が存在する可能性を示唆した。
2. リンパ腫を伴う急性型の末梢血中腫瘍細胞のゲノム異常様式はリンパ節のものと同様であり、リンパ腫型から進展した急性型が存在することが明らかとなった。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Karube, K., Guo, Y., Suzumiya, J., Sugita, Y., Nomura, Y., Yamamoto, K., Shimizu, K., Yoshida, S., Komatani, H., Takeshita, M., Kikuchi, M., Nakamura, N., Takasu, O., Arakawa, F., Tagawa, H., Seto, M., Ohshima, K.: CD10(-)MUM1(+) follicular lymphoma lacks BCL2 translocation and shows characteristic biological and clinical

- features. *Blood*, 109: 3076-3079, 2007.
2. Tsuzuki, S., Karnan, S., Horibe, K., Matsumoto, K., Kato, K., Inukai, T., Goi, K., Sugita, K., Nakazawa, S., Kasugai, Y., Ueda, R., Seto, M.: Genetic abnormalities involved in t(12;21) TEL-AML1 acute lymphoblastic leukemia: Analysis by means of array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci.*, 98:698-706 2007.
 3. Taniguchi, T., Karnan, S., Fukui, T., Yokoyama, T., Tagawa, H., Yokoi, K., Ueda, Y., Mitsudomi, T., Horio, Y., Hida, T., Yatabe, Y., Seto, M., Sekido, Y.: Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32. *Cancer Sci.*, 98:438-446, 2007.
 4. Fukuhara, N., Nakamura, T., Nakagawa, M., Tagawa, H., Takeuchi, I., Yatabe, Y., Morishima, Y., Nakamura, S., Seto, M.: Chromosomal imbalances are associated with outcome of *Helicobacter pylori* eradication in t(11;18)(q21;q21) negative gastric malt lymphomas. *Genes Chromosomes and Cancer*, 46: 784-790, 2007.
 5. Kim, W-S., Honma, K., Karnan, S., Tagawa, H., Kim, Y-D., Oh, Y-L., Seto, M., Ko, Y-H.: Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of ocular marginal zone b cell lymphoma: comparison with pulmonary and nodal marginal zone b cell lymphoma. *Genes Chromosomes and Cancer*, 46:776-783, 2007.
 6. 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*, 51:119-123, 2007.
 7. Tagawa, H., Karube, K., Tsuzuki, S., Ohshima, K., Seto, M.: Synergistic action of the microRNA-17 polycistron and Myc in aggressive cancer development. *Cancer Sci.*, 98:1482-1490, 2007.
 8. 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*, 21: 2549-2551, 2007.
 9. Honma, K., Tsuzuki, S., Nakagawa, M., Karnan, S., Aizawa, Y., Kim, WS., Kim, YD., Ko, YH., Seto, M.: TNFAIP3

- is the target gene of chromosome band 6q23.3-q24.1 loss in cular. Adnexal marginal zone B cell lymphoma. *Genes Chrom. Cancer*, 47:1-8, 2008.
10. Nakamura, T., Seto, M., Tajima, 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*, 103:62-70, 2008.
- 2) 学会発表
- 1 福原 規子, 中村 常哉, 田川 博之, 中川 雅夫, 谷田部 恭, 森島 泰雄, 中村 栄男, 瀬戸 加大: 胃 MALT リンパ腫の *H. pylori* 除菌反応とゲノム異常. 第 47 回日本網内系学会総会, 2007, (淡路) [ポスター] 2007.5.24-5.26
- 2 中村 常哉, 福原 規子, 瀬戸 加大: 胃 MALT リンパ腫の病態とゲノム異常. 第 13 回日本ヘリコバクター学会総会, 2007, (滋賀) [シンポジウム] 2007.6.21-6.22
- 3 Tsuzuki, S., Seto, M.: Functional analysis of the t(12; 21)-associated TEL-AML1 fusion gene. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, (横浜) [ポスター (示説)] 2007.10.2-5
- 4 中川 雅夫, 中川 綾, シバスンダラン カルナン, 田川 博之, 中村 栄男, 竹内 一郎, 大島孝一, 瀬戸 加大: Comparison of PTCL-U and lymphoma-type ATLL in terms of genomic imbalance by using array CGH analysis. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007 (横浜) [口演] 2007.10.2-5
- 5 Honma, K., Karnan S., Tagawa, H., Masao Seto: Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma showed distinct genomic profile. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, (横浜) [ポスター (示説)] 2007.10.2-5
- 6 Lee, S-Y., Kumano, K., Nakazaki, K., Sanada, M., Suzuki, R., Ota, S., Hangaishi, A., Yagita, H., Fukayama, M., Seto, M., Kurokawa, M., Ogawa, S., Chiba S.: Activating mutations and copy number gains of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007, (横浜) [ワークショップ] 2007.10.2-5
- 7 加留部 謙之輔, 郭 英, 田川 博之, 瀬戸 加大, 竹下 盛重, 大島 孝一: 濾胞性リンパ腫の臨床病態・分子病態. 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, (横浜) [シンポジウム] 2007.10.10-13
- 8 鏡味 良豊, 中川 綾, 大城 一郁, 森島 泰雄, 瀬戸 加大: HUVEC および IL-2 依存性 ATLL 腫瘍細胞株の樹立. Growth of ATLL cells by HUVEC and IL-2. 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, (横浜) [シンポジウム] 2007.10.10-13
- 9 中川 雅夫, 瀬戸 加大: アレイ CGH 解析による PTCL-U 再分類の可能性. 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, (横浜) [ポスター]
一] 2007.10.10-13

- 10 Nakagawa, M., Nakagawa-Oshiro, A.,
Karnan, S., Tagawa, H., Nakamura,
S., Takeuchi, I., Ohshima, K., Seto M.:
Array CGH analysis for PTCL-U
revealed a distinct subgroup with
pathological and clinical relevance. 第
49 回米国血液学会総会, 2007, (米国)
[誌上発表] 2007.12.8-12.11

- 11 Honma, K., Tsuzuki, S., Nakagawa, M.,
Karnan, S., Kim, W-S., Ko, Y-H., Seto
M.: Ocular adnexal marginal zone B
cell lymphoma has characteristic
deletion at chromosome band 6q23.3-
24.1 whose target is TNFAIP3. 第 49
回米国血液学会総会, 2007, (米国) [ポ
スター (示説)] 2007.12.8-12.11

- 12 Honma, K., Tsuzuki, S., Nakagawa, M.,
Karnan, S., Kim, WS., Kim, YD., Ko,
YH., Seto, M.: Ocular adnexal
marginal zone B cell lymphoma has
characteristic deletion of *TNFAIP3*,
suppressor of NF- κ B. KeyStone
Symposia NF- κ B (B6), 2008, (米
国) [ポスター (示説)] 2008.2.13-2.16

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

国際特許出願審査請求中 (2007 年)

発明の名称: リンパ腫の病型および予後
診断方法

出願番号: PCT/JP2004/014305

発明者: 瀬戸加大(愛知県がんセンター)、
田川博之(愛知県がんセンター)、吉田安子
(日本ガイシ㈱)、吉良茂樹(日本ガイシ

㈱)

出願人: 愛知県、日本ガイシ㈱

出願日: 2004 年 9 月 22 日

国際特許分類: C12N 15/11

成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の開発研究

（分担研究項目：臨床病態の解析）

研究分担者 鈴宮 淳司 福岡大学筑紫病院内科第二 准教授

研究要旨

ATLはHTLV-1ウイルス感染から多段階を経て発症する極めて難治の疾患で、本邦の他に一部の国で多発する。本邦では臨床試験により化学療法と骨髄移植療法が開発されてきた。欧米では抗ウイルス薬のインターフェロン α とジドブジン併用療法が標準治療とされるが、わが国では両剤が本疾患へ適応外のため用いられていない。本研究では、本療法の有用性をATLの臨床・分子病態に基づいて検証し、その層別化治療への応用を目指す。さらに分担研究としてATLの予後予測モデルの開発を行う。この研究の前に国際共同研究（International peripheral T cell lymphoma project）が実施され、国際予後指標（IPI）がaggressive ATLの予後予測モデルとして有用であることを示した。しかしこの国際研究にはindolent ATLは含まれず、その多くはリンパ腫型ATLであった。そのためすべての病型を含んだ登録研究が必要と考え実施している。現在1237症例が登録されており、統計解析のためのデータ整理を行っている。全国的な登録研究は20数年ぶりであり、最近のATLの治療の進歩にともなった病態の把握や予後予測モデルが開発できると考えられる。

A.研究目的

成人T細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia・lymphoma; ATL）はhuman T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1)により引き起こされる末梢性T細胞性腫瘍で、造血器腫瘍の国際分類（WHO分類）でも独立した病型としてとりあげられている。わが国、中南米、アフリカ、さらに中南米やアフリカからの移民の多い欧米の都市に多くみられる難治性リンパ系腫瘍である。ATLはHTLV-1感染から多段階を経て発症するため、その臨床病態は多様であり、臨床病型はくすぶり型、慢性型、急性型、リンパ腫型の4型に分けられる。この分類が治療方法の決定に有用で、日本での継続的な臨床試験により急性型とリンパ腫型のaggressive ATLには化学療法また

は骨髄移植療法が開発され、その治療成績に進歩が見られるが、慢性型とくすぶり型のindolent ATLは急性転化するまではwatchful waitingが原則とされてきた。一方、本邦以外では欧米を中心として、HTLV-1が病因であることから、抗ウイルス薬のインターフェロン α とジドブジン(IFN/AZT)併用療法が汎用されている。しかし、わが国では両剤が本疾患へ適応外のため本療法の有効性などのデータもなく、治療導入の是非を判断するための研究が必須である。

またHTLV-1による細胞増殖機構の解明は進んだが、ウイルス以外のゲノム異常の観点によるATL発症の分子基盤や分子病態に基づく臨床病態の把握と治療戦略の研究はあまりされていない。さらに

ATL/HTLV-1の全国的な実態調査は1980年代に実施されて以来、実施されていない。このため臨床病態と分子病態に基づくATLの解析ならびにこれに基づく治療方法の開発が急務である。

造血器悪性腫瘍に関しては予後予測モデルに基づく、リスク評価により最適の治療を選択する層別化治療が導入されるようになってきている。Hodgkinリンパ腫では予後因子による層別化治療は標準治療であり、またリンパ腫で最も患者の多いびまん性大細胞B細胞リンパ腫は国際予後指標(International Prognostic Index; IPI)に基づく治療戦略がとられてきている。本研究では、IFN/AZT併用療法の有用性をATLの臨床・分子病態に基づいて検証し、その層別化治療への応用を目指すために、臨床試験のプロトコルを作成する。分担研究として、この20数年間の治療の進歩にともなうATLの臨床病態を解明するために、全国調査を行い、層別化治療を可能にする予後予測モデルの開発を行う。

B. 研究方法

調査対象は本研究に参加を表明した医療施設で、2000年以降に診断および治療されたATLL患者が対象で、ATLの病型は問わない。ATLは定義ではプロウイルスの単クローン性の組み込みのあるものとしているが、今回の調査研究ではサザンブロット法によるプロウイルスの検索は必須ではなく、抗HTLV-1抗体陽性で、末梢性T細胞腫瘍が証明されていれば対象とする。調査対象となるデータはATL患者の臨床データと予後に関するデータである。

調査方法としては、事務局より各施設に送付された症例調査用紙に必要事項を記載し、事務局へ書留郵便で郵送する。症例調査用紙は、各施設にて記入され、施設内でのみ連結可能な状態で匿名化されたものである。匿名化作業と、連結リストの管理は各施設で行う。この調査研究は、患者の情報は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、個人情報を除いたデータのみ収集する。施設内でのみ患者個人情報との連結が可能となっている形式での匿名登録とした。

この研究の前に末梢性T細胞およびNK細胞性リ

ンパ腫のよりよい理解のために、International Peripheral T-cell Lymphoma Projectが北米、欧州、アジアの13カ国、22施設が参加し、米国ネブラスカ大学に事務局を置いて実施された。菌状息肉症など一部の疾患を除き、病理学的に検討可能なATL症例を含む1320症例が登録され、4名の血液病理専門医による診断を経て1159症例が解析された。

「倫理面への配慮」本研究はすべて個人情報を除いたデータのみ収集し、施設内でのみ個人情報との連結が可能な匿名登録とし、個人情報の保護には注意してある。本登録研究は福岡大学病院ならびに福岡大学筑紫病院の機関審査委員会(IRB)で承認を得ており、他の参加施設においてもIRB承認が必要な施設はすべて承認を得ている。

C. 研究結果

1) International Peripheral T-cell Lymphoma Project に関して (Suzumiya J, et al. Ann Oncol. 2009 Jan 15. [Epub ahead of print])

本研究はATLにおいてはじめての国際共同研究である。ATLは126(10.9%)例で、全例aggressive ATL(急性型とリンパ腫型)で、下山分類により87%がリンパ腫型であった。年齢中央値は62歳、男女比は1.21である。Ann Arbor病期分類のIII/IV期72.8%、B症状あり31%、PS3以上23%、骨髄浸潤あり28%、2個以上の節外病変34%。IPIスコア0/1点19%、2点33%、3点32%、4/5点16%。5年全生存率(OS)14.4%、5年無病生存率12.1%であった。OSに対する予後因子は単変量解析ではB症状($p=0.018$)、PS($p=0.0022$)、stage($p=0.019$)、2個以上の節外病変($p=0.045$)、国際予後指標(IPI)($p=0.019$)であったが、多変量解析ではIPIのみ有意な因子であった。アントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用療法は109/120例(91%)に施行され、全奏効率70%、完全奏効率34%であったが、アントラサイクリン系薬剤を含む多剤併用療法は予後に影響を与えなかった。

2) 全国調査：登録研究

2009年3月9日の時点での登録症例は1237症例である。地区別にみると北海道13症例(1%)(4施設)、

東北・北陸 11 症例(1%) (5 施設)、関東 61 症例(5%) (9 施設)、東海 54 症例 (4%) (8 施設)、関西 48 症例 (4%)、中国・四国 29 症例 (2%) (4 施設)、九州 1021 症例 (83%) (24 施設) である。現在、送付された CRF を事務局においてデータの欠落部分の確認作業を実施している。また本登録研究に参加を表明している九州内の数施設よりの CRF が送付された後に、すべてのデータの統計解析を実施する予定である。

D. 考察

International Peripheral T-cell Lymphoma Project の研究で、IPI は aggressive ATL の予後予測に有用であることが明らかになったが、本研究は主にリンパ腫型の解析であり、急性型のみでは IPI では層別できなかった。このことから本研究でえられた IPI が予後予測モデルとなるのはリンパ腫型の ATL だけで、IPI が ATL 全体の予後予測モデルとなるかは明らかではない。

下山らによる本邦での ATLL 全国調査が実施されて 20 年が経過しており、その後は全国調査はなされていない。この 20 数年間に Japan Clinical Oncology Group(JCOG)を中心とする研究により VCAP-AMP-VECP 療法が標準治療となり、また骨髄非破壊的造血幹細胞移植の導入など ATL 治療の進歩がみられている。このようなことから、1980 年代に実施された全国調査で得られた結果と比較して病態・予後にどのような変化があるのか大変注目される。またこれらの治療法の進歩によって予後因子も変化していると考えられることから、本登録研究が貴重なデータを提供できると考えられる。北海道から九州・沖縄をはじめとする全国の施設の協力が得られていることと予定症例を超える症例登録が得られていることから、本研究のデータが期待されていることが伺える。これらのデータをもとに層別化治療として IFN/AZT 併用療法がどのような症例に対して有用なのかが予測できると考えられる。

E. 結論

国際共同研究である International Peripheral T-cell Lymphoma Project の研究より、aggressive

ATL は IPI により予後予測が可能であるが、リンパ腫型 ATL に限られる可能性が高い。ATL は病型が多様であり、indolent ATL を含む ATL 全体の予後予測モデルとして IPI が有用であるかどうかは不明である。そのため、本研究の分担研究による登録研究で、最近の ATL の病態解析とあわせて予後予測モデルの開発が可能と考える。

F. 健康危険情報

特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, Gascoyne RD, Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD; for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Ann Oncol. 2009 Jan 15. [Epub ahead of print]
- 2) Lee J, Au WY, Park MJ, Suzumiya J, Nakamura S, Kameoka J, Sakai C, Oshimi K, Kwong YL, Liang R, Yiu H, Wong KH, Cheng HC, Ryoo BY, Suh C, Ko YH, Kim K, Lee JW, Kim WS, Suzuki R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 ;14(12):1356-64.
- 3) 鈴宮淳司: NK 細胞リンパ腫: 病因と病態. 臨床血液 2008 ;49(8):545-52.
- 4) 高松 泰, 鈴宮淳司, 田村和夫: 九州地区での血液疾患に対する臨床研究および臨床教育のあゆみ. 臨床血液 2008; 49 (7):483-488
- 5) Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R,

- Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Ohshima K, Nishikori M, Tamaru J, Taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica*. 2008 ;93(8):1195-1202.
- 6) 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 ;99(5):1016-20.
- 7) 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 ;21(5):617-25.
- 8) 勝屋弘雄, 石塚賢治, 佐々木秀法, 若松信一, 高松 泰, 鈴宮淳司, 田村和夫, 井上展聡, 坪井義夫 傍腫瘍性辺縁系脳炎による突発性睡眠を発症した急性型成人 T 細胞白血病の 1 例 *日本内科学会雑誌* 2008; 97(2):144-146
- 9) 鈴宮淳司:非 Hodgkin リンパ腫④(節外性NK/T細胞リンパ腫) ; 内科必携画像診断。内科 2008;101 (Suppl. 6) :1574-1577
- 10) 鈴宮淳司 : 慢性リンパ性白血病 ; 内科必携画像診断。内科 2008;101 (Suppl. 6) :1552-1556
- 11) 尾畑由美子, 鈴宮淳司 : 悪性リンパ腫に伴う血球貪食症候群、病態と診断。血液・腫瘍科 2008;57 (Suupl.6) 162-169
- 著書
- 1) 鈴宮淳司 : 慢性リンパ性白血病 山口徹、北原光夫、福井次矢総編集今日の治療指針 2009 年版 医学書院、東京 2009、504-506
2. 学会発表
- 1) 鈴宮淳司、大島孝一、加留部謙之輔、鶴池直邦、田村和夫、Julie M. Vose JM、James O. Armitage、Dennis D. Weisenburger、the International T-cell Lymphoma Study Group. 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 : International Peripheral T-cell Lymphoma Project のまとめ 第 48 回日本リンパ網内系学会 2008 年 6 月 13 日、14 日。札幌
- 2) 鈴宮淳司、伊豆津宏二、鈴木律朗、竹尾高明、奥富慶子、村重直子、但馬史人、丸山聡一、青木定夫、田村和夫 : 日本の血液診療医の現状 : 2005 年アンケート調査より 第 70 回日本血液学会総会 2008 年 10 月 10 日~112 日、京都
- 3) 鈴宮淳司、田村和夫 : 高齢者腫瘍学 第 46 回日本がん治療学会教育シンポジウム 2008 年 10 月 30 日~11 月 1 日、名古屋
- 4) Takamatsu Y, Suzumiya J, Utsunomiya A, Maeda K, Matsuoka H, Suzushima H, Tsukada J, Tamura K. THP-COP regimen for the treatment of peripheral T-cell lymphoma and adult T-cell leukemia/lymphoma: A multicenter phase II study. 50th American Society of Hematology. December 6-9, 2008, Sanfrancisco. *Blood*2008;112(11)1272(abstrac t #3616)
- 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（〇〇〇研究事業）
（総括・分担）研究報告書

日本における悪性リンパ腫、特にATLLリンパ腫型の地域分布に関する研究
研究代表者又は研究分担者 大島 孝一 久留米大学医学部 病理 教授

研究要旨：悪性リンパ腫の本邦の分布に関しては、ATLLリンパ腫型、節外性NK/T細胞リンパ腫は、九州、沖縄で独特の分布を示すが、その他、特にB細胞リンパ腫については、欧米と同様の分布を示す。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

（分担研究報告書の場合は、省略）

A. 研究目的

悪性リンパ腫は地理病理学的に多様性に富むが、日本における悪性リンパ腫の疫学的分布を、特にATLLの分布を含め再検討した。

B. 研究方法

診断は形態、免疫染色、フローサイトメトリー、染色体検査、EBV-EBER1-ISH、FISH、遺伝子検査を併せた総合診断により2001年の新WHO分類に基づき分類を行った。地域分布に関しては、提出病院を地域として判定した。

（倫理面への配慮）

今回の研究は診断を行ったものに対する疫学的研究であり、個人を特定できないデータとして解析を行っている。

C. 研究結果

九州・沖縄以外の地域では悪性リンパ腫の分布傾向はほぼ同じであったが、ATLL (Adult T-cell leukemia/lymphoma) のリンパ腫型は九州・沖縄に多かった。また、節外性NK/T細胞リンパ腫は沖縄に多かった。沖縄のATLLの発生年齢は他地域に比べやや若い傾向であった。
($p < 0.05$)

D. 考察

日本における悪性リンパ腫の地域分布を検討すると、やはりHTLV-1流行地域である九州・沖縄では、ATLLのリンパ腫型が多いことが確認できた。節外性NK/T細胞リンパ腫が多い沖縄は近隣地域の韓国、香港の報告に類似していた。濾胞性リンパ腫は従来の報告より多く欧米に近い頻度になってきている。

E. 結論

悪性リンパ腫の本邦の分布に関しては、ATLLリンパ腫型、節外性NK/T細胞リンパ腫は、九州、沖縄で独特の分布を示すが、その他、特にB細胞リンパ腫については、欧米と同様の分布を示すと思われる。悪性リンパ腫を診断するにあたり、地域特性を理解すること重要であることが分かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, Hashikawa K, Suefuji N, Kikuchi M, Ohshima K. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006. Pathol Int. 2008, 58: 174-82.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働省科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α と
ジドブジン併用療法の開発研究

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

非ホジキンリンパ腫のサルベージ療法として考案された EPOCH 療法 (Wilson et al, JCO, 1993) を改変した modified(m) EPOCH 療法を初回寛解導入として用いた成人T細胞白血病 (ATL) の治療成績を、九州がんセンター単一施設で後方視的に検討したので報告する。

A. 研究目的

3種類の抗癌化学療法剤を96時間持続点滴する EPOCH 療法の特徴を生かし、さらに cyclophosphamide(CPA)の代わりに非交差耐性薬剤である carboplatin (CBDCA)を採用した mEPOCH 療法の ATL に対する初回寛解導入療法としての有用性を検討する。

B. 研究方法

1993年～2007年2月の期間に初回寛解療法として mEPOCH 療法を受けた67例（年齢中央値58歳[36-85歳]、男/女 45/22例、急性型/リンパ腫型 32/35例）を対象とした。また、現在標準療法と考えられている VCAP-AMP-VECP 療法 (Tsukasaki et al, JCO, 2007) と比較するため、同療法と同じ対象年齢（69歳以下）の症例55例（年齢中央値56歳[36-68歳]、男/女 35/20例、急性型/リンパ腫型 28/27例）におけるサブ解析も行った。

VP-16 50mg/m²、VCR 0.4mg/m²、DXR 10mg/m²;d1-4civ、CBDCA AUC(3) ×

3(GFR+25)mg/body;d6div、PSL 40mg/m²;d1-4 d5以降漸減、以上を mEPOCH 療法の1コースとして3～4週毎に2～6コース繰り返した。一部の症例(26例)は VP-16±sobuzoxane の維持投与を行った。16例が同種造血幹細胞移植を受けた。

C. 研究結果

- ① 全奏効割合 (ORR)・完全奏効割合 (CRR)は各々76%・25%であった。69歳以下の症例(52例)のみを抽出すると各々75%・31%であった。
- ② 平均生存期間(MST)・3年全生存率(OS)は各々8カ月・22%であった。69歳以下の症例では各々10カ月・26%であった。
- ③ 移植例の5年OSは47%と高かった。
- ④ 有害事象; Grade(G)4の好中球減少・血小板減少が各々71%・13%。非血液毒性ではG3+4の感染症24%、低Na血症18%、高血糖5%、末梢神経障害5%など

でその頻度は低く、治療関連死は1例(肺炎が直接死因)のみであった。

D. 考察

mEPOCH療法はEPOCH療法(Wilson et al JCO,1993)のCPAをCBDCAに代えることにより、また他の3剤を持続点滴することによりATL細胞に発現しているP-glycoproteinの克服を目指している。

VCAP-AMP-VECP(mLSG-15)療法の治療成績と、同試験の対象である69歳以下の症例で比較すると、CRR(mEPOCH:mLSG-15 31%:40%)やMST(10.0カ月:12.7カ月)では劣るものの、ORR(75%:72%)と3年OS(26%:24%)では同等以上であった。有害事象はmEPOCH療法が明らかに少なく、同種移植を引き続き受けた症例の5年生存率も良好であり、移植前提の寛解導入療法としても適している。

E. 結論

ATLは発症時から免疫抑制状態にあると考えられている。骨髄抑制などの有害事象が少なくORRが高いmEPOCH療法は、同種移植を行うことを予定されているATL患者さんにとって有用な初回寛解導入療法である。

F. 研究発表

1.論文発表

1. Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Masuda M, Tomonaga M, Eto T, Hidaka M, Harada M, Choi I, Yamanaka T,

Kannagi M, Matsuoka M, Okamura J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: Impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biology of blood and marrow transplantation* 14: 702-708, 2008.

2. Nagai H, Yano T, Watanabe T, Uike N, Okamura S, Hanada S, Kawano F, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Nishiura T, Hotta T, Horibe K. Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 143: 672-680, 2008.

3. Frequent microsatellite instability in non-Hodgkin lymphomas irresponsive to chemotherapy. Miyashita K, Fujii K, Yamada Y, Hattori H, Taguchi K, Yamanaka T, Yoshida MA, Okamura J, Oda S, Muta K, Nawata H, Takayanagi R, Uike N. *Leukemia Research* 32:1183-1195, 2008.

4. 油布祐二, 岡村 純. 特集 ATL と HTLV-1 研究の最近の進展 ATL 患者に対するミニ移植研究に関する研究成果と今後の課題. *血液・腫瘍科*, 56(5):549-555, 2008 5月

5. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, R.D.Gascoyne, J.M.Vose, J.O.Amitage, D.D.Weisenburger and for the international peripheral T-cell lymphoma project. The

international prognostic index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the international peripheral T-cell lymphoma project. *Annals of oncology* doi:10. 1093/annonc/mdn696, 2009.

6. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, Uike N, Niuro H, Takenaka K, Nagafuji K, Miyamoto T, Harada M, Takatsu K, Akashi K. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J. Exp. Med.* Vol206 No.1 183-193, 2009.

7. 小島勝己、竹下盛重、神原 豊、大神明子、松本慎二、鍋島一樹、川本研一郎、鶴池直邦。縦隔大細胞型 B 細胞性悪性リンパ腫 11 例の細胞学および浸潤パターンの検討。 *J.Jpn.Soc.Clin.Cytol*, 47(3):177-182, 2008 5 月

8. 飛内賢正、亀岡淳一、鶴池直邦、品川篤司、瀧田盛仁。座談会 悪性リンパ腫の診断と治療 (2007 年 12 月 27 日、日本内科学会事務局会議室) *日本内科学会雑誌*, Vol.97,p125-142,2008 7 月

9. 油布祐二、鶴池直邦。《悪性リンパ腫を極める：各病理組織型に基づく治療法》末梢性 T 細胞リンパ腫。 *内科* Vol 102, p326-329, 2008 8 月、株式会社南江堂、東京都

10. 鶴池直邦。悪性リンパ腫治療後の晩

期障害と二次癌。よくわかる悪性リンパ腫のすべて (編者：飛内賢正) p372-381,2008 9 月、株式会社永井書店、大阪市

11. 崔 日承、岡村 純。成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対する移植。みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 (下巻) (編者：神田善伸) II 臨床編 c 疾患各論 p157-161,2008、医薬ジャーナル、大阪市

12. 鶴池直邦。がん医療におけるコミュニケーション・スキル 実践編-血液腫瘍(男性)におけるコミュニケーション・スキル。 *医薬の門* (監修：内富庸介) 49 巻 1 号 p38-45, 2009 1 月、鳥居薬品株式会社、東京都

2.学会発表

【国際学会】

1. Okamura J, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yamanaka T. Long-term survival of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) by reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) from HLA-matched sibling donors (MSD); The Japanese ATL-RIST study. 33th European Society for Medical Oncology Congress, September, 12-16, 2008 Stockholm.

2. Uike N, Tsukasaki K, Utsunomiya A, Tobinai K, Morishima Y, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R. Phase I Study of KW-0761, a Humanized Anti-CCR4 Antibody, in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATLL) and Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL):