

200824050A

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 律朗

平成 21 (2009) 年 3 月

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 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 律朗

平成 21 (2009) 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) ……	13
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) ……	17
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) ……	21
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) ……	27
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) ……	30
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) ……	35
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) ……	40
名古屋大学大学院医学系研究科 微生物免疫学	木村 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) ……	45
順天堂大学医学部 血液内科	磯部 泰司
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……	47
IV. 研究成果の刊行物・別冊 ……	53

I . 総括研究報告

「NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班

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」

研究代表者 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実施中である。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、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。症例登録は順調に進んでおり、本年度中に 15 例が登録され、予測より早いペースで試験は進行している。試験の予定症例数は 28 例であったが、これは β エラーを 0.20 とした場合の予定症例数であり、 $\beta=0.10$ とするプロトコール改訂を考慮している。改訂後の総登録症例数は 38 例となる予定である。

研究代表者

鈴木 律朗 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理・生物統計学 准教授

研究分担者

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
鈴木 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 三重大学医学部付属病院 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
磯部 泰司 順天堂大学医学部 血液内科 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ル委員会でフルプロトコルが承認され、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) 生検または骨髓液・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

[プロトコル治療]

登録後7日以内にプロトコル治療を開始する。

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。2009年3月現在の参加施設（IRB承認施設）は国内外の60施設である。

本研究はもともと、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相試験ということで、全奏成功率(overall response rate)を主評価項目として設定している。閾値奏成功率を35%、期待奏成功率を60%と見込み、 α エラー0.05、 β エラーを0.20として28例を要する試験として計画していた。本年度の症例登録は順調に進んでおり、2008年度中に15例が登録され、予測の約1.5倍という早いペースで試験は進行している。試験対象が稀少疾患であったため、試験のパワーより完遂可能性を優先させて β エラーを高めに見積もったが、症例登録のペースが速いことか

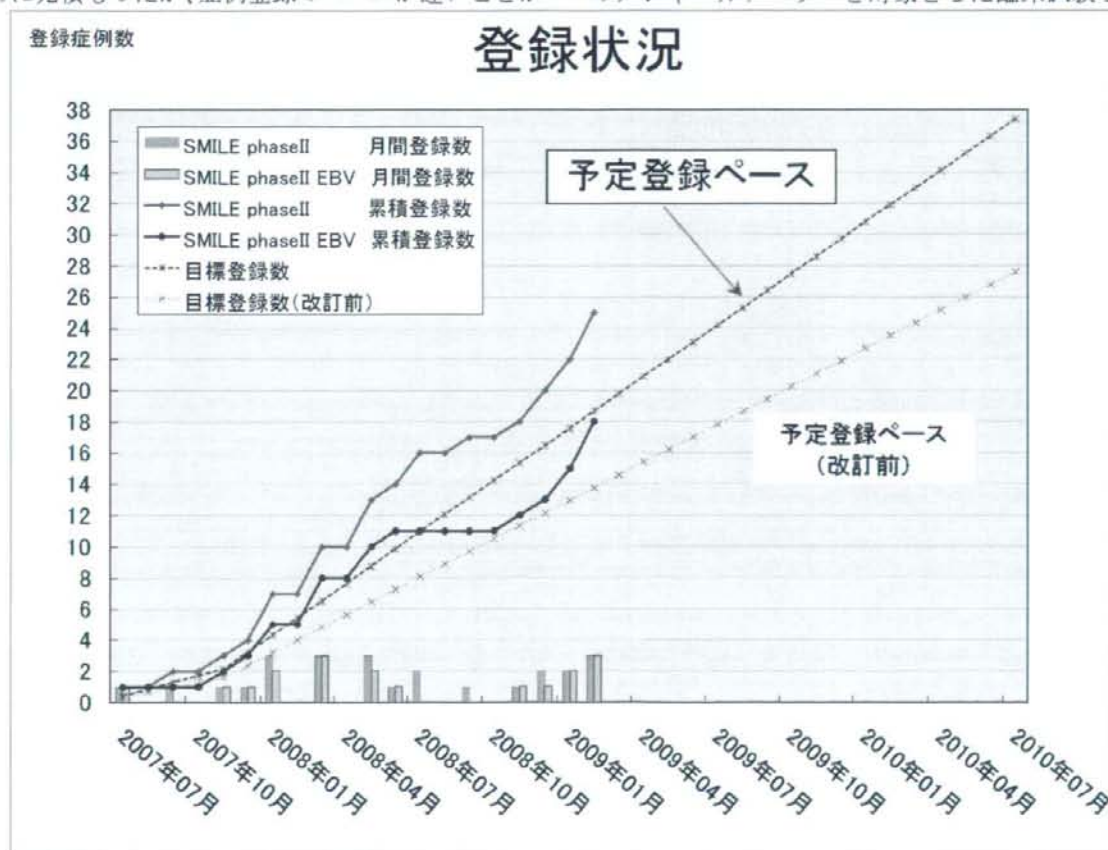
ら $\beta=0.10$ とするプロトコール改訂を考慮している。この数値で計算すると改訂後の総登録症例数は38例となり、これでも試験期間中に集積可能であると考えている。

昨年度はプロトコール改訂後でも4例のgrade4の非血液毒性が見られたが、本年度は3月現在一件のみであった。この例はMTXの排泄遅延に伴う脳症で、既知の有害事象であった。本年度は試験を安全に遂行できている。

この他に本年度は、患者向けパンフレットの作成を行った。現在、校正・印刷中であり、本年度中に完成の予定である。

D. 考察

本研究におけるSMILE療法の臨床試験の重要な点は以下の2点である。第一点は、本試験は稀少血液疾患を対象とした臨床試験であり、これまで遂行不可能と考えられていた。臨床研究グループは血液疾患の領域でもいくつか存在するが、血液腫瘍のメジャーカテゴリーを対象とした臨床試験しか



行われていなかった。しかしながら血液腫瘍には多くの病型が存在し、中でも本研究の対象となるNK細胞腫瘍は(1) P糖タンパクの発現による抗がん剤耐性、(2) 欧米に存在しない腫瘍のためエビデンスを本邦で作るしかない、というユニークな特徴を有する。本研究が順調に推移していることは、こういった稀少血液腫瘍に対しても前向き臨床試験が可能であることを意味しており、稀少疾患を対象とする今後の臨床試験を考える上で意義深い。

第二点は、前項と関係するが、本試験が東アジアにおける国際共同臨床試験である点である。これはNK細胞腫瘍の地誌学的な分布にもよるが、これまで言語の違いが壁となつてなし得なかった共同研究が可能になった点は意義深い。理由として考えられるのは、海外の参加施設とは5年以上前から交流を続けてきた点が大きく、言語を超える意思疎通が可能であったと思われる。第一点とも共通するが、「物理的な距離より、考え方の距離」が近かった点が重要で、これまでの本邦の臨床研究の一部は地域的グループによってなされてきたが、電子技術の進歩により物理的な距離は乗り越えられるようになってきている。本試験で培った共同研究意識を高めるために、まずは本試験を完遂することが重要であるが、今後につなげる共同研究も次年度以降考えて行く予定である。

本年度の本研究の成果のもう一つは、患者向けパンフレットの作成である。NK細胞腫瘍が医師にとって稀少な疾患であるということは、患者にとっても情報の欠乏を意味し、これまで顧みられることの少ない分野であった。本研究の分担研究者は世界でも最先端のNK細胞腫瘍の研究者であり、こういった最先端の研究者が患者向けパンフレットを直接作成するというのも、意義が大きいと考える。次年度以降、このパンフレット等を通じて、社会に対する情報発信にも努めたいと考える。

E. 結論

NK細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究は、順調に進行している。主たる臨床研究の症例登録例数では、本邦：海外が約2：1とバランスよく推移している。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) 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
- (2) 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
- (3) 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* 99 (5): 1016-1020, 2008
- (4) 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
- (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. and Nakamura S.: De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detail clinicopathologic review in 120 patients. *Haematologica* 93 (8): 1195-1202, 2008
- (6) Suzuki R., Takeuchi K., Ohshima K. and Nakamura S.: Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol* 26 (2): 66-72, 2008
- (7) Kimura H., Ito Y., Suzuki R. and Nishiyama Y.: Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: its significance and application in each EBV-associated disease. *Rev Med Virol* 18 (5): 305-319, 2008
- (8) Narimatsu H., Iino M., Ichihashi T., Yokozawa T., Hayakawa M., Kiyoi H., Takeo T., Sawamoto A., Iida H., Tsuzuki M., Yanada M., Naoe T., Suzuki R. and Sugiura I.: Clinical significance of minimal residual disease in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. *Int J Hematol* 88 (2): 154-158, 2008
- (9) Ennishi D., Takeuchi K., Yokoyama M., Asai H., Mishima Y., Terui Y., Takahashi S., Komatsu H., Ikeda K., Yamaguchi M., Suzuki R., Tanimoto M. and Hatake K.: CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. *Ann Oncol* 19 (11): 1921-1926, 2008
- (10) Lee J., Au W.Y., Park M.J., Suzumiya J., Nakamura S., Kameoka J.-I., Sakai C., Oshimi K., Kwong Y.-L., Liang R., Yiu H., Wong K.-H., Cheng H.-C., Ryoo B.-Y., Suh C., Ko Y.H., Kim K., Lee J.-W., Kim W.S. and Suzuki R.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant* 14 (12): 1356-1364, 2008
- (11) Atsuta Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. *Blood* (in press)
- (12) Inamoto Y., Ito M., Suzuki R., Nishida T., Nishiwaki S., Iida H., Kohno A., Murata M., Sawa M., Oba T., Yanada M., Naoe T., Ichihashi R., Fujino M., Yamaguchi T., Morishita Y., Hirabayashi N., Kodera Y. and Miyamura K.: Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy (i-TAM). *Bone Marrow Transplant* (in press)
- (13) Kuwatsuka Y., Miyamura K., Suzuki R., Kasai M., Maruta A., Ogawa H., Tanosaki R., Takahashi S., Koda K., Yago K., Atsuta Y., Yoshida T., Sakamaki H. and Kodera Y.: Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood* (in press)
- (14) Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., Suzuki R. and Ishigatsubo Y.: The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* (in press)
- (15) Lee S.Y., Kumano K., Nakazaki K., Sanada M., Matsumoto A., 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.

2. 学会発表

- (1) Atsuta Y., Suzuki R., Nagamura-Inoue T., Taniguchi S., Takahashi S., Kai S., Sakamaki H., Kouzai Y., Kasai M., Fukuda T., Azuma H., Takanashi M., Okamoto S., Tsuchida M., Kawa K., Morishima Y., Kodera Y., and Kato S. for the Japan Marrow Donor Program and the Japan Cord Blood Bank Network. Disease-specific analyses of unrelated cord blood transplant compared with unrelated bone marrow transplant in adult patients with acute leukemia. The 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 (Oral presentation), Florence, Italy
- (2) Kodera Y., Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Chan L.L., Li A., Tan P.-L., Hwang W.Y.K., Binh T.V., Chiou T.J., Ghavamzadeh A., Dao-Pei L., Chen P.-M. on behalf of APBMT. Current status of the APBMT registry. The 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 (Oral presentation), Florence, Italy
- (3) Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Chan L., Lee A., Tan P., Hwang W., Binh T., Chiou T., Ghavamzadeh A., Dao-Pei L., Chen P. and Kodera Y. on behalf of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). Difference in disease indication and its trend for haematopoietic stem cell transplantation among Asian countries/regions: a report from Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). The 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2008 (Oral presentation), Florence, Italy
- (4) Atsuta Y., Suzuki R., Yamamoto K., Terakura S., Iida H., Kohno A., Naoe T., Yano K., Wakita A., Taji H., Hamaguchi M., Kodera Y., Sao H., Morishima Y., Hamajima N., Morishita Y. and Miyamura K. for the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Favorable response to low dose steroid treatment in Japanese patients with chronic GVHD. The 13th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2008 (Oral presentation), Taipei, Taiwan
- (5) Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Lu D.-P., Ghavamzadeh A., Lie A., Chan L.L., Tan P.L., Hwang W.Y.K., Chiou T.-J., Chen P.M., Binh T.V. and Kodera Y. for the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT): Transplant activity survey of APBMT 2007, updated. The 13th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2008 (Oral presentation), Taipei, Taiwan
- (6) Hyo R., Tomita N., Takeuchi K., Aoshima T., Fujita A., Kuwabara H., Hashimoto C., Takemura S., Taguchi J., Sakai R., Fujita H., Fujisawa S., Ogawa K., Motomura S., Suzuki R. and Ishigatsubo Y.: Rituximab for CD5-positive & CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #208), Lugano, Switzerland
- (7) Izutsu K., Yamaguchi M., Suzuki R., Takada K., Harabuchi Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood and extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #229), 2008, Lugano, Switzerland
- (8) Asano N., Suzuki R., Ohshima K., Ishida F., Kagami Y., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T-cell lymphoma, unspecified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster,

Abstract #235), 2008, Lugano, Switzerland

- (9) Kim W., Au W., Lee J., Suzumiya J., Nakamura S., Kameoka J., Sakai C., Oshimi K., Kwong Y., Liang R., Yiu H., Wong K., Cheng H., Ryoo B., Suh C., Ko Y., Kim K. and Suzuki R.: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: A multinational, multicenter, matched controlled study. The 10th International Congress on Malignant Lymphoma (Poster, Abstract #239), Lugano, Switzerland

- (10) 山口素子、中村直哉、鈴木律朗、鏡味良豊、岡本昌隆、一迫 玲、吉野 正、鈴木淳司、村瀬卓平、三浦偉久男、大島孝一、錦織桃子、田丸淳一、谷脇雅史、平野正美、森島泰雄、上田龍三、珠玖 洋、中村栄男: De novo CD5 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫: 120 例における詳細な臨床病理学的検討の結果. 第 70 回日本血液学会総会 (口演) 2008 年 10 月 10 日(金)、京都市 京都国際会議場

- (11) 吉見礼美、熱田由子、飯田美奈子、鈴木律朗、小寺良尚: アジア諸国・地域における造血細胞移植適応疾患の動向の比較. 第 70 回日本血液学会総会 (口演) 2008 年 10 月 10 日(金)、京都市 京都国際会議場

- (12) 村田 誠、稲本賢弘、寺倉精太郎、鈴木律朗、小寺良尚、直江知樹: 成人血液悪性腫瘍に対する減量強度前処置を用いた骨髄内臍帯血移植法の有効性に関する研究. 第 70 回日本血液学会総会 (ポスター) 2008 年 10 月 10 日(金)、京都市 京都国際会議場

- (13) 浅野直子、鈴木律朗、大島孝一、鏡味良豊、石田文宏、吉野 正、森島泰雄、中村栄男: 節性末梢性 T 細胞リンパ腫におけるケモカインレセプターおよび細胞傷害性分子の発現における関連性について. 第 70 回日本血液学会総会 (口演) 2008 年 10 月 12 日(日)、京都市 京都国際会議場

- (14) 鈴木淳司、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 (ポスター) 2008 年 10 月 12 日(日)、

京都市 京都国際会議場

- (15) 熱田由子、鈴木律朗、長村登紀子、谷口修一、高橋 聡、甲斐俊朗、坂巻 壽、香西康司、福田隆浩、東 寛、高橋美乃子、岡本真一郎、土田昌宏、河 敬世、森島泰雄、小寺良尚、加藤俊一: 成人急性白血病における非血縁者間骨髄移植と非血縁者間臍帯血移植成績の白血病型別の比較. 第 70 回日本血液学会総会 (プレナリー) 2008 年 10 月 12 日(日)、京都市 京都国際会議場

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（臨床試験の実施）」

研究分担者 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

EBウイルス感染症は急性型（伝染性単核球症；IM）と慢性型に分けることができる。慢性型の代表が慢性活動性EBV感染症（CAEBV）と呼ばれているが、その本態はEBV-associated T/NK-cell LPD(lymphoproliferative disease)であり、多くが単クローン性の増殖パターンを示す。本症は小児～青年期に多くみられるリンパ増殖症と考えられてきたが、認知度が上がるにつれ、壮年期～高齢者の診断例も近年増えつつある。予後はきわめて不良で、対症療法では～100%の致死率である。約10年前から、化学療法や造血幹細胞移植(HSCT)によりEBV感染したTやNK細胞の根絶を目指す治療を行うようになり、治癒成績の改善が得られてきた。しかし化学療法（CHOP, Capizzi, high-dose Ara-C など）の有効率が低く、新規の開発が急がれている。昨年度は、mSMILEの有用性を3例のNK型CAEBVで検討した。副作用は問題なかったが、著効例はなく3例ともstableであった。今年度はESCAP(VP-16+steroid+CA+L-asp)を4例(5回)に行い、effectiveが1, stableが3, activeが1であった（effective: EBV-DNA decrease more than 1 log, stable: asymptomatic, active: symptomatic）。

A. 研究目的

EBV-associated T/NK-cell LPDの慢性型にはCAEBVや種痘様水疱症(Hydroa vacciniiform;HV)、蚊アレルギー(hypersensitivity to mosquito bite:HMB)などが含まれるが、化学療法のみでEBV感染T/NK細胞を根絶できたのはHMBの2例のみで、急性型の血球貪食症候群(EBV-HLH)と比べると化学療法の有効率が低い。より有効で有用な化学療法の開発が本研究の目的である。

B. 研究方法

SMILE療法を、小児用にmodifyしたmSMILEを用いて3例のNK型CAEBVに投与したが、著効例はなく有用性が高いとは思えなかった。そこでこれまでに著効例がみられたAra-C大量療法とL-aspを組み込んだESCAP(VP-16, pred, Ara-C,

L-asp)を考案し、4例に5コース施行した。

<投与方法> Etoposide 150mg/m²をday 1に、Ara-C 1.5g/m²を12時間間隔で8回(day 1~5)、L-asparaginase 6,000 U/m²をday 5~9に、prednisolone 30mg/m²をday 1~9に投与する。

Agent	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Etoposide			○							
Steroid (PSL)		○	○	○	○	○	○	○	○	○
Cytosine Arabinoside		○	◎	◎	◎	○				
L-Asparaginase							○	○	○	○

Etoposide 150mg/m²/day, 2 hrs d.i.v.
 Steroid (PSL) 30mg/m²/day, d.i.v. or p.o.
 Cytosine Arabinoside 1.5g/m²/dose, 2 hrs d.i.v.
 every 12hrs
 L-Asparaginase 6000U/m²/day, d.i.v. or i.m.

* L-Asparaginase on day 5 is administered at 4 hrs after Cytosine Arabinoside administration.

* G-CSF is administered to facilitate the recovery of neutrophils.

(倫理面への配慮)

他に有効な治療法がないことを説明し、口頭で同意を得た。

C. 研究結果

ESCAP の副作用は、骨髄抑制が mSMILE より強いが、その他の粘膜障害や臓器障害の程度は著変なく、安全に施行できた。4例{CAEBV 3例(T型1, NK型2)、EBV-HLH 1例}に5回施行したが、CAEBVのNK型の1例は1コースが著効で2コース目は stable であった。他の3例では2例が stable で1例が無効であった。

D&E. 考察および結論

今回の4例の経験から ESCAP の優位性は見えてこないが、他施設で EBV-HLH と HMG に効果がみられており、今後症例を集積して有用性を判断したい。これまでは既存の化学療法の効果を順次判定していたため、造血幹細胞移植への移行のタイミングが遅延する傾向にあった。ESCAP を導入することで化学療法の有効性判断を早期に行うことが可能となり、移植の時期をより適正に設定できるメリットも考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kawa K. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease. Rinsho Ketsueki 49: 390-396, 2008.

- (2) Sato E, Ohga S, Kuroda H, Yoshida F, Nishimura M, Nagasawa M, Inoue M, Kawa K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease in Japan. Am J Hematol 83:721-727, 2008.
- (3) Wada T, Yasui M, Toma T, Nakayama Y, Nishida M, Shimizu M, Okajima M, Kasahara Y, Koizumi S, Inoue M, Kawa K. Yachie A. Detection of T lymphocytes with a second-site mutation in skin lesion of atypical X-linked severe combined immunodeficiency mimicking Omenn syndrome. Blood 112: 1872-1875, 2008.
- (4) Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, Kim WS, Hasegawa Y, Izutu 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 99: 1016-1020, 2008.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.

- (8) 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 restration of von Willbrand factor plasma levels. Bone Marrow Transplant 40: 251-259, 2007.

2. 学会発表

なし

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
(病理中央診断の計画と実施)」

研究分担者 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 教授

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 分類の実際へ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 University、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置き、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。これらの結果は、2008年Blood (publication ahead)にて公表され、今後のSMILEなど新たなNK細胞腫瘍に対する治療法開発の礎となるものと期待される。また、研究の過程で、特に若年発症例における

慢性活動性EBV感染症chronic active EBV infection (CAEBV)との関連性が指摘され、2008年9月NIH (Bethesda)において国際的なシンポジウムが持たれた。現在、これらEBV関連T/NK細胞リンパ増殖異常症を含む疾患単位毎の明確な診断基準の策定、病理学者間での診断一致率の向上を目指し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、および関連するCAEBVとしてのEBV関連T/NK細胞リンパ増殖異常症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。これらの努力は、2008年9月に公刊されたWHO分類第4版においてNK細胞腫瘍に関する記載がより詳細なものとなるとともに、正式項目としてEBV関連T/NK細胞リンパ増殖異常症が新たに掲載されることに結実した。まさに東アジアにおいてNK細胞治療研究、および関連疾患を進めることの重要性に光が当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、特に活動性EBV感染症との関連など、今後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。今後、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、啓蒙活動を通じて一層の向上を目指すべきものと考えられた。さらに、全研究過程を通じて、NK細胞腫瘍と生物学的に比較的近縁関係にあると思われる節外性細胞傷害性分子陽性リンパ腫群の理解の深化が図られ、その難治性が明確に立証されつつある。今後の治療研究の対象として、それら腫瘍群の重要性が特筆される。

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亜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) Nakagawa M, Nakagawa-Oshiro A, Karnan S, Tagawa H, Utsunomiya A, Nakamura S, Takeuchi I, Ohshima K, Seto M. Array comparative genomic hybridization analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. Clin Cancer Res. 2009 Jan 1;15(1):30-8
- (2) Asano N, Yamamoto K, Tamaru JI, Oyama T, Ishida F, Ohshima K, Yoshino T, Nakamura N, Mori S, Yoshie O, Shimoyama Y, Morishima Y, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in elderly patients. Blood. 2008 Dec 15. [Epub ahead of print]

- (3) Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, Nakamura S, Kim WS, Sng I, Vose J, Armitage JO, Liang R. Clinical differences between nasal and extranasal NK/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Blood. 2008 Nov 24. [Epub ahead of print]
- (4) Suzuki N, Katsusihma H, Takeuchi K, Nakamura S, Ishizawa K, Ishii S, Moriya T, DeCoteau JF, Miura I, Ichinohasama R. Cytogenetic abnormality 46,XX,add(21)(q11.2) in a patient with follicular dendritic cell sarcoma. Cancer Genet Cytogenet. 2008 Oct;186(1):54-7.
- (5) Kikuchi A, Nakamura N, Kuze T, Sasaki Y, Abe M, Ohno H, Akasaka T, Nakamura S, Ohshima K, Ando K. Characterization of de novo diffuse large B-cell lymphoma with a translocation of c-myc and immunoglobulin genes. Leuk Res. 2008 Aug;32(8):1176-82.
- (6) Tokuda Y, Oma T, Nakamura S. A case of primary Epstein-Barr virus-associated cutaneous diffuse large B-cell lymphoma unassociated with iatrogenic or endogenous immune dysregulation. J Cutan Pathol. 2008 Jul;35(7):666-71.
- (7) 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 JI, 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 Aug;93(8):1195-202.
- (8) 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. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma

treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3189-95.

- (9) Kojima M, Yokoo H, Yoshida T, Jinbo T, Nakamura S. Peripheral T-cell lymphoma resembling Kimura's disease. *APMIS*. 2008 Mar;116(3):212-4
- (10) Takahashi E, Asano N, Li C, Tanaka T, Shimada K, Shimada S, Yoshino T, Kojima M, Hara K, Eimoto T, Nakamura S. Nodal T/NK-cell lymphoma of nasal type: a clinicopathological study of six cases. *Histopathology*. 2008 Apr;52(5):585-96.

2. 学会発表

なし

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 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究(臨床試験の実施)」

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

節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型(ENKL)は難治性であり、その理由の一つとして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ことがあげられる。このリンパ腫は東アジアに多いという特徴があるため、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。本臨床研究への患者登録は予定より早いペースで進んでおり、現在 25 症例となっている。またこの稀少リンパ腫の患者への情報提供のためパンフレットを作成した。

A. 研究目的

ENKL を含む NK 細胞性白血病・リンパ腫（以下、NK 細胞リンパ腫）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本リンパ腫が比較的頻度が高いといわれる東アジアでも、患者数の少ないリンパ腫の一つであり、また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%未満とさらに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。

本リンパ腫は進行期および再発・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。日本の研究者がこのリンパ腫の病因、病態、診断方法などの確立ならびに限局期の治療方法の開発に中心的な役割を果たしてきた。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。

日本の NK 腫瘍研究者で構成される NK 腫瘍研

究会では、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治療法(SMILE 療法)を考案し、香港・韓国・台湾の共同研究者との十分な事前検討後、ENKL の未治療 IV 期・再発・難治例および ANKL 例を対象とした、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。この結果により日本の研究者が中心となり、東アジアの多国間治療研究として進行期 ENKL の治療法開発のため 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 SMILE 療法の第 II 相試験を実施することにした。

本リンパ腫は症例数の少ないリンパ腫(稀少リンパ腫)であるため、患者へ提供するこのリンパ腫に関する情報は極めて少ない。本臨床試験に参加されている患者だけでなく、本リンパ腫に罹患している