

200925023A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 律朗

平成22(2010)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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 律朗

平成 22 (2010) 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	3
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	中村 栄男
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)	21
島根大学医学部附属病院 腫瘍センター	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	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)	31
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 ウイルス量測定)	41
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 内科学血液学	磯部 泰司
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
IV. 研究成果の刊行物・別刷	59

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

「NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班

研究課題 「NK 細胞腫瘍の治療研究と東アジア研究組織の構築」

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65施設の参加で「未治療IV期、再発・難治NK/T細胞リンパ腫に対するSMILE療法の第II相試験(SMILE-II)」を実施した。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れ、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た。症例登録は予測より遥かに早いペースで進行し、当初の試験の予定症例数は28例であったが、 β エラーを0.20から $\beta=0.10$ とするプロトコール改訂を行い、改訂後の総登録症例数は38例とした。試験は順調に推移し、2009年10月に39例で症例登録を完遂した。Primary endpointの解析では、全奏功割合は74% (90%信頼区間: 60-85%)と閾値奏功割合の35%を大幅に上回り、SMILE療法の有効性が確認された。SMILE療法は、これまで標準治療のなかった未治療IV期、再発・難治NK/T細胞リンパ腫の標準治療と結論された。本試験の成功は、稀少腫瘍性疾患であっても多くの参加施設を募れば完遂可能で、エビデンスを創出できることを意味しており、大変意義深いものと考えられる。

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	島根大学医学部附属病院腫瘍センター 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での治療効果、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ール委員会でフルプロトコールが承認され、同月内に NK 腫瘍研究会の参加施設に試験案内が通知された。

臨床試験計画の概要は以下の通りである。

[症例選択規準]

以下の全てを満たすものを適格例とする。

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

[プロトコール治療]

登録後 7 日以内にプロトコール治療を開始する。

化学療法 (SMILE 療法)

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

[予定症例数と研究期間、データ管理、附随研究]

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

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

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言を遵守し、わが国での臨床研究に関する倫理指

針あるいは海外各国ではそれに相当する指針に則って実施する。登録に際しては、予め参加施設の IRB 承認が得られた説明文書を渡し、臨床試験の内容を口頭で詳しく説明する。試験登録後は、プロトコ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。

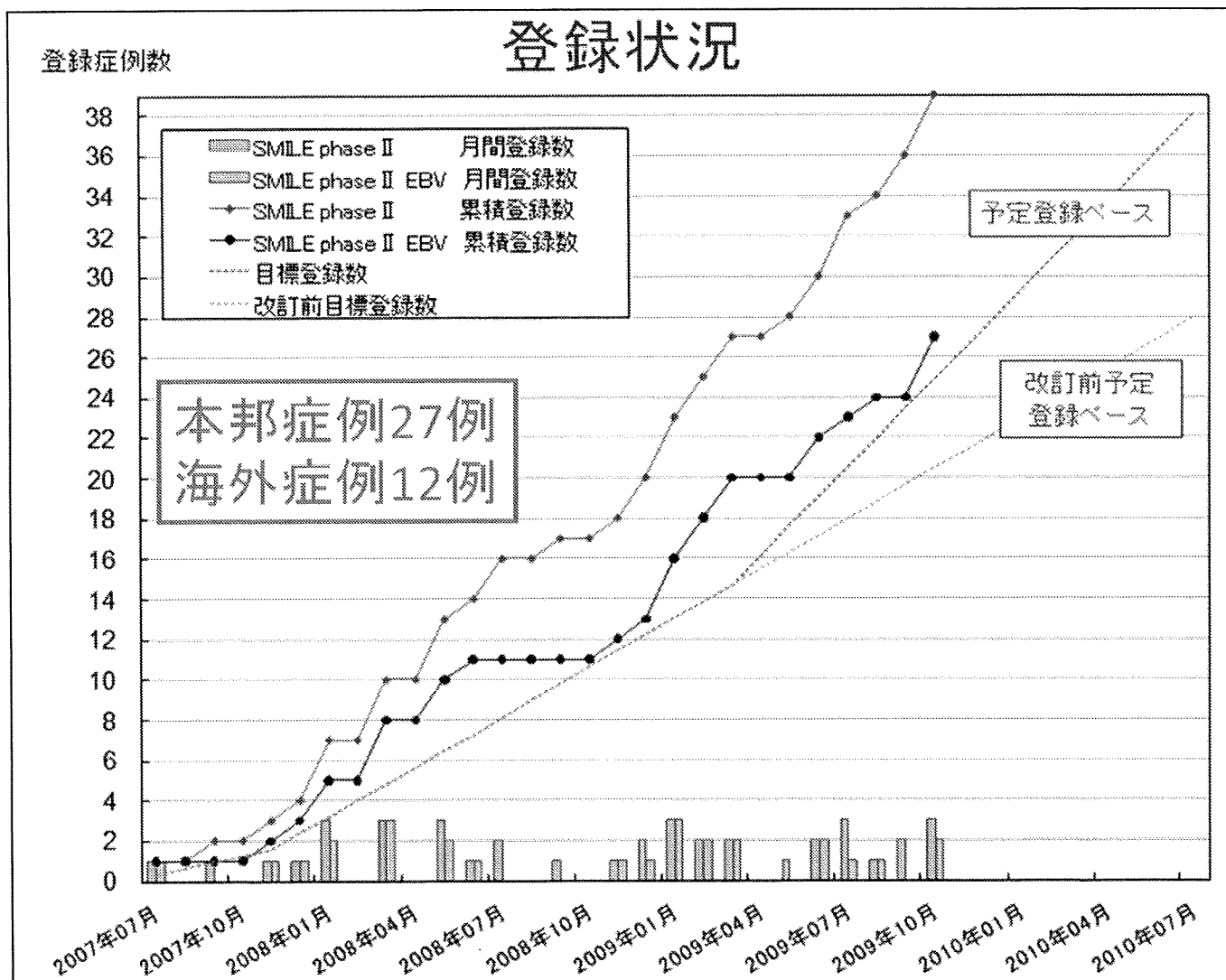
C. 研究結果

本臨床試験は 2007 年 7 月から症例登録が開始された。最終的な試験の参加施設 (IRB 承認施設) は国内外の 65 施設であった。

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た。症例登録は順調に進み、予測の約 1.5 倍という早いペースであった。当初より、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 $\beta = 0.10$ とするプロトコル改訂を実施した。この数値で計算すると改訂後の総登録症例数は 38 例となったが、それにも関わらず 2009 年 10 月に予定の 39 例を登録して試験は完遂した (図)。

主な登録患者背景は年齢 16-67 歳 (中央値 47 歳)、男 : 女 = 21 : 18、初発 IV 期 21 例、初回治療後再発 13 例、初回治療抵抗例 5 例であった。29 例 (74%) がプロトコル治療の 2 コースを完遂した。WHO 効果判定基準による総合効果は完全寛解 (CR) が 15 名、部分寛解 (PR) が 14 名、不変 (NC) 3 名、増悪 (PD) 3 名であり、早期死亡 (ED) は 4 名であった。Primary



endpoint である奏効率は 74% (90% CI: 60-85%) であり、90%信頼区間の下限は閾値奏功割合の 35% を大きく上回った。毒性に関しては、grade 4 の好中球減少が全例で認められ、grade 4 の非血液毒性は感染症 5 例、肝障害 3 例、脳症 1 例であった。最も頻度の高い grade 3 の非血液毒性は感染症であった(41%)。早期死亡のうち 2 例は感染症によるものであったが、残り 2 例は腫瘍の進行によるものであった。

この他に本年度は、NK 細胞腫瘍の本邦での実態を把握する目的で、「NK 細胞腫瘍および関連 T 細胞腫瘍に関する多施設共同後方視的研究」を、疫学研究に対する倫理指針に則り実施した。データ収集は進行中であるが 866 例の症例情報が集積されている。このうち NK 細胞リンパ腫は 275 例であり、現時点での化学療法別の奏効割合は(表)の通りであった。既存の CHOP 療法、DeVIC 療法と比較して、SMILE 療法の高い抗腫瘍効果が明らかとなった。

(表) 初回治療レジメン別 奏効割合 (%)

	CHOP	DeVIC	SMILE	Others
限局期	69	83		70
進行期	14	44	73	25

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、共通の認識に基づいた臨床試験を継続して行くことであり、それによって臨床研究グループが形成可能と考える。実際には、NK 細胞リンパ腫と類似する特性を持つ T 細胞リンパ腫に対しても SMILE 療法の有効性が期待されることから、本研究組織で「末梢性 T 細胞リンパ腫の再発・難治例に対する SMILE 療法の第 II 相試験」を計画し、すでに実施中である。

E. 結論

NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究は、当初の目的を完遂して終了した。本研究で検討した SMILE 療法は、これまで標準治療のなかった未治療 IV 期、再発・難治 NK/T 細胞リンパ腫の標準治療と結論された。本試験の成功は、稀少腫瘍性疾患であっても多くの参加施設を募れば完遂可能で、エビデンスを創出できることを意味しており、大変意義深い。

臨床試験も国際化の時代を迎え、今後東アジアでの国際共同研究グループを構築する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 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., Kodaera 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** 113 (8): 1631-1638, 2009
- (2) 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** 113 (9): 2096-2103, 2009
- (3) Suzuki R., Suzumiya J. and Oshimi K.: Differences between nasal and extra-nasal NK/T-cell lymphoma. **Blood** 113 (24): 6260-6261, 2009
- (4) 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** 44 (1): 43-49, 2009
- (5) 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. **Cancer Sci** 100 (5): 920-926, 2009
- (6) Shimada K., and Suzuki R.: Concurrent chemoradiotherapy for limited-stage extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. **J Clin Oncol** 2010 (in press)
- (7) 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)
- (8) Inamoto Y., Murata M., Katsumi A., Kuwatsuka Y., Tsujimura A., Ishikawa Y., Sugimoto K., Onizuka M., Terakura S., Nishida T., Kanie T., Taji H., Iida H., Suzuki R., Abe A., Kiyoi H., Matsushita T., Miyamura K., Kodera Y., Naoe T.: Donor single nucleotide polymorphism in the CCR9 gene affects the incidence of skin GVHD. **Bone Marrow Transplant** 2010 (in press)
- (9) Suzuki R., Suzumiya J., Yamaguchi M., Nakamura S., Kameoka J., Kojima H., Abe M., Kinoshita T., Yoshino T., Iwatsuki K., Kagami Y., Tsuzuki T., Kurokawa M., Ito K., Kawa K., and Oshimi K. for The NK-cell Tumor Study Group: Prognostic factors for mature natural killer (NK)-cell neoplasms: aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type. **Ann Oncol** 2010 (in press)
- (10) Suzuki R., Ohtake S., Takeuchi J., Nagai M., Kodera Y., Hamaguchi M., Miyawaki S., Karasuno T., Shimodaira S., Ohno R., Nakamura S. and Naoe T.: The clinical characteristics of CD7+ CD56+ acute myeloid leukemias other than M0. **Int J Hematol** 2010 (in press)
- (11) Yoshimi A., Suzuki R., Atsuta Y., Iida M., Lu D.-P., Tong W., Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Lie A.K.W., Liang R., Chan L.L., Haipeng L., Tan P.-L., Hwang W.Y.K., Chiou T.-J., Chen P.-M., Binh T.V., Minh N.N., Min C.-K., Hwang T.-J., and Kodera Y. on behalf of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT): Hematopoietic stem cell transplantation activity in Asia: A report from the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group. **Bone Marrow**

Transplant 2010 (in press)

- (12) Asano N., Suzuki R., Oshima K., Kagami Y., Ishida F., Yoshino T., Morishima Y. and Nakamura S.: Linkage of expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T-cell lymphoma, unspecified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. **Int J Hematol** 2010 (in press)
2. 学会発表
- (1) Kodera Y., Kim S., Nagafuji K., Hino M., Miyamura K., and Suzuki R. for the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Preregistration and five-year follow-up system for bone marrow and peripheral blood stem cell family donors: the interim report. The 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, 2009 (Oral presentation) April 1, 2009, Goteborg, Sweden
- (2) Kodera Y., Iida M., Atsuta Y., Yoshimi A. and Suzuki R.: Current status, history and future prospects of blood and marrow transplantation in Japan, and the progress of WBMT since the last February. The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Oral presentation) August 27, 2009, Seoul, Korea
- (3) Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Prospective measurement of EBV-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Oral presentation, Abstract #135), New Orleans, USA
- (4) Suzuki R., Terakura S., Kohno A., Sawa M., Kuwatsuka Y., Atsuta Y., Murata M., Miyamura K., Fukumoto M. and Morishita Y. Individual dose adjustment of oral busulfan in conditioning regimen coupled with cyclophosphamide. The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Poster) August 27, 2009, Seoul, Korea
- (5) Iida M., Suzuki R., Atsuta Y., Min C.-K., Wu T. Nivison-Smith I., Khatami F., Bihn T.V., Lie A., Chan L.L., Jootar S., Hwang W., Srivastava A., Tesneem F. and Kodera Y.: Activity survey of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT). The 14th Congress of the Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group 2009 (Poster) August 27, 2009, Seoul, Korea
- (6) Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Prospective measurement of EBV-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Oral presentation, Abstract #135), New Orleans, USA
- (7) Terakura S., Sawa M., Ohashi H., Kato T., Nishiwaki S., Imahashi N., Murata M., Miyamura K., Atsuta Y., Suzuki R., Naoe T., Ito T. and Morishita Y.: Optimization of fludarabine + melphalan conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with hematopoietic malignancies: a prospective dose-finding trial using modified continual reassessment method. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2273), New Orleans, USA
- (8) Kim S.W., Yoon S.S., Suzuki R., Yi H.G., Ago H., Imamura M., Wake A., Yoshida T., Lee J.J., Kim J.S., Maeda Y., Izutsu K., Kang

- H.J., Lee J.H., Kim H.C., Suzumiya J., Matsuno Y., Kim C.W., Nagafuji K., Takaue Y., Harada M. and Kim C.S.: Autologous versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT) for peripheral T-cell lymphomas (PTCLs): Japan and Korea cooperative study with 330 patients. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2284), New Orleans, USA
- (9) Shigematsu A., Tanaka J., Suzuki R., Kawase T., Akiyama H., Fukuda T., Kumano K., Yoshida F., Kanamori H., Kobayashi N., Fukuhara T. and Imamura M.: Superior outcomes using medium-dose VP-16/CY/TBI to CY/TBI as a conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2306), New Orleans, USA
- (10) Hyo R., Abe Y., Nosaka K., Taniguchi K., Sakai R., Noda N., Shimono M., Sunami K., Usui N., Ohshima K. and Suzuki R.: Proposal of progressive adult onset EBV-associated lymphoproliferative disorder (PAEBV) as a rapid-onset neoplastic disease. The 51th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec. 6, 2009 (Poster, Abstract #2920), New Orleans, USA
- (11) Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K., Yamamoto G., Takada K., Harabuchi Y., Isobe Y., Gomyo H., Koike T., Okamoto M., Suzumiya J., Nakamura S., Kawa K. and Oshimi K.: Prospective evaluation of EBV-DNA in peripheral blood of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
- (12) 兵 理絵、安部康信、野坂生郷、谷口享子、酒井リカ、野田鎮彦、下野玄英、角南一貴、薄井紀子、大島孝一、鈴木律朗 : Progressive adult onset EBV-LPD (PAEBV). 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月23日(金)、京都市 京都国際会議場
- (13) 石川裕一、清井 仁、宮村耕一、中野祐往、北村邦朗、河野彰夫、杉浦 勇、横澤敏也、花村明利、山本一仁、飯田浩充、恵美宣彦、鈴木律朗、大西一功、直江知樹 : Imatinib 血中トラフ濃度は in vitro BCR/ABL キナーゼ阻害効果を反映し治療効果と相関する. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月23日(金)、京都市 京都国際会議場
- (14) 澤 正史、福本真理子、寺倉精太郎、鋤塚八千代、安田貴彦、稲本賢弘、宮村耕一、齊藤繁紀、島田和之、河野彰夫、村田 誠、鳥野隆博、谷口修一、長藤宏司、熱田由子、鈴木律朗、森下剛久 : 用量調節経口ブスルファンとシクロホスファミドを用いた造血幹細胞移植におけるブスルファン血中濃度解析. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
- (15) Kohno A., Terakura S., Saito S., Shimada K., Kuwatsuka Y., Yasuda T., Inamoto Y., Miyamura K., Sawa M., Murata M., Karasuno T., Taniguchi S., Nagafuji K., Atsuta Y., Suzuki R., Fukumoto M. and Morishita Y. Phase II study of hematopoietic stem cell transplantation with targeted busulfan + cyclophosphamide. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
- (16) 熱田由子、鈴木律朗、山下卓也、福田隆浩、宮村耕一、坂巻 壽、小寺良尚 : 成人血縁者間造血幹細胞移植における二次性固形腫瘍. 第71回日本血液学会総会(口演)2009年10月25日(日)、京都市 京都国際会議場
- (17) Miyazaki K., Yamaguchi M., Suzuki R., Kobayashi Y., Niitsu N., Ennishi D., Tamaru J., Ishizawa K., Kashimura M., Kagami Y., Sunami K., Yamane H., Nishikori M., Kosugi H., Yujiri T., Nakamura N., Masaki Y., Itoh K., Nawa Y., Hyo R., Sakai A., Tsukamoto N., Yano T., Katayama N., Kinoshita T. and Nakamura S. Retrospective analysis of CD5+ DLBCL treated with

chemotherapy with or without rituximab. 第
71 回日本血液学会総会（口演）2009 年 10 月
25 日(日)、京都市 京都国際会議場

- (18) Shiba N, Tamura K., Kanazawa T., Tsukada
S., Nakagawa A., Tanaka F., Suzuki R.,
Kawa K. and Arakawa H. Pediatric nasal
NK/T-cell lymphoma treated with RT-DeVIC
and a review of the literature. 第 71 回日本血
液学会総会（口演）2009 年 10 月 25 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

慢性活動性EBウイルス感染症（CAEBV）は、EBウイルス関連 T/NK-cell LPD の代表的疾患であり、小児～青年期に多くみられる。基本的にT細胞型、NK細胞型に分類されるが、いずれの病型も死に至る予後不良の疾患である。既知の化学療法では70%前後の有効率であり（発熱もなく、肝機能その他の検査値が正常化した場合が有効）、完治のためには、ほぼ全例に同種移植が必要となる。より有用な新規化学療法を開発する目的で、Ara C 大量療法を含む ESCAP(Etoposide+Pred+Ara C+L-Asp)を考案し、毒性ならびに有効性について検討した。CAEBV 患者 10 例に ESCAP 療法を行ったところ、7 例に有効で、骨髄抑制は変法 SMILE より強かったが、著効例が 3 例あり、新規化学療法としてその有用性が示唆された。

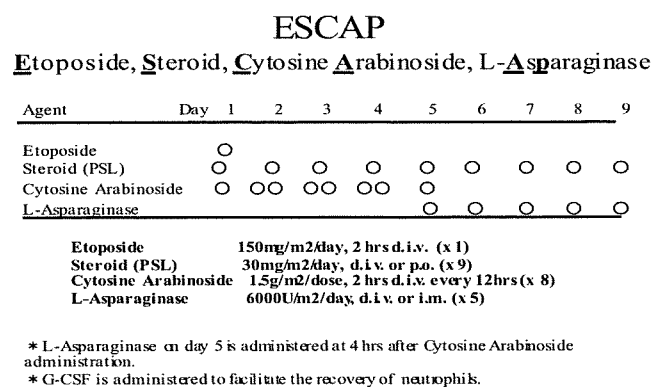
A. 研究目的

EBV-associated T/NK-cell LPD には反応性増殖のものから腫瘍性増殖のものまで異質性がみられ、その臨床像も多岐にわたるが、いずれも予後不良の疾患である。とりわけ進行性の鼻性NKリンパ腫の予後が不良であるが、SMILE 療法の有効性が実証されつつあり、今後の治療研究の進展が期待されている。しかし一方では、新規化学療法の開発も大きな課題として残されている。慢性活動性EBV感染症（CAEBV）に有効な化学療法はいくつか知られているが、決定的なものではなく試行錯誤の状態が続いている。ほぼ全例が同種移植を受ける時代ではあるが、有用な化学療法が開発されれば、移植しなくても治癒が期待できる可能性は残されている。有効な新規化学療法が開発されれば、鼻性NK腫瘍など他のT/NK-LPDにも適応が拡大されよう。以前行った変法SMILEは、CAEBVに対して有用性を見出せなかった。そこで、Ara C大量とL-Aspを組み合わせた新規化学療法である ESCAP の有効性を検討した。

B. 研究方法

ESCAP の投与方法を図1に示した。

(図1)



これまでの化学療法で有用性が高いと思われる薬剤を組み合わせたものである。エトポシド(150mg/m² x 1)とプレドニン(30mg/m²/day x 9)、サイトシンアラビノシド(Ara C)(1.5g/m² x 2/day x 4)、L-アスパラギナーゼ(6,000u/m² x 5)の4剤併用療法である。対象疾患は10例で、うちCAEBVが7例(T型1例、NK型4例、T+NK型2例)、EBV-HLHが1例、EBV-associated lymphomaが1例、T-LBL

が1例であった(表1)。

(表1)

[Patient Characteristics]

Pt. age[yr] /sex	disease	clinical symptoms	treatment before ESCAP
1. 8/F	CAEBV(T)	none	uCBSCTx2, cooling, CHOP
2. 21/M	CAEBV(NK)	none	cooling, CHOP
3. 30/F	CAEBV(NK)	none	cooling, CHOP, VPL, uCBSCT
4. 1/F	EBV-AHS(T)	none	cooling, CHOPx2
5. 38/F	CAEBV(NK)	fever	CHOPx2
6. 7/M	CAEBV(NK)	fever	cooling, CHOP
7. 42/F	CAEBV(T, NK)	fever, liver dysfunction	cooling, CHOP
8. 11/M	T-LBL	mediastinal tumor	NHL, ALL protocol
9. 9/F	CAEBV(T, NK)	none	CHOP
10. 14/M	EBV-associated NK lymphoma/leukemia	mediastinal tumor	CsA+Etp+DEX, L-asp

(倫理面への配慮)

化学療法の必要性や予想される副作用、中止基準などは、口頭と文書で説明し同意を得て施行した。

C. 研究結果

ESCAPの骨髄抑制は強く、赤血球輸注を必要としたものが5例(5/10でそれぞれ1回のみ)、血小板輸注を必要としたものが10例あり、うち7例には3回の輸注を必要とした。白血球減少症も全例で無顆粒球症を呈したが、FN(febrile neutropenia)をきたしたものはなかった。Ara-Cによる発熱が4例にみられうち2例は中止。L-Aspの中断、中止例、投与経路の変更(筋注か静注か)が3例にみられた。著効例が3例(臨床症状も検査値も安定し、EBV DNA量が治療前後で1 log以上減少した場合)、有効例(発熱はなく、肝機能異常などの血液検査が正常化した場合; stable)が4例、無効例が3例であった(表2)。

(表2)

2. Efficacy

The efficacy of treatment was evaluated by EBV-DNA load. 'Effective' is defined as when EBV-DNA load decreases more than 1 log, 'stable (asymptomatic)' as when EBV-DNA load doesn't decrease more than 1 log without any symptoms, and 'active' as when EBV-DNA load doesn't decrease with some clinical symptoms.

Pt	EBV-DNA load[copy/ml] before ESCAP → after ESCAP	efficacy
1	2x10 ⁴ → 5x10 ³	stable
2	6x10 ³ → 4x10 ⁴	stable
3	3x10 ⁴ → 1x10 ³	effective
4	3x10 ³ → 2x10 ³	stable
5	1x10 ⁴ → 2x10 ³	active(fever)
6	1.8x10 ⁶ [copy/10 ⁶ WBC] → 1.6x10 ⁵	active(fever)
7	2x10 ⁶ → 2x10 ⁵	active(liver dysfunction)
8	mediastinal tumor → 1/3に縮小	effective
9	8x10 ⁵ → 1x10 ⁵	stable
10	2.55x10 ⁵ [copy/μgDNA] → 2.42x10 ⁴	effective

⇒ effective rate: 30% (3/10)

D&E. 考察および結論

ESCAP療法を10例(CAEBVが7例、EBV-HLHが1例、BV-infected lymphomaが1例、T-LBLが1例)に施行した。著効例の2例はリンパ腫で、1例はEBV-infected peripheral T cell lymphoma、もう1例はlymphoblastic lymphomaで共に縦隔腫瘍を伴っていた。これらは既存の化学療法に抵抗性のものであり、勇気づけられる結果であった。CAEBVにおいては、1例が著効、3例がstable、3例がactiveであった。ESCAPを治療介入早期に行うことにより、本症に対する同種造血幹細胞移植の適応ならびに決断時期をより適正に行うことが可能となり、このことが入院期間の短縮にも繋がった。今後症例数をさらに集積し、ESCAPの有用性を検討したい。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kimoto T, Kawa K, et al. Growth deceleration in a girl treated with imatinib. Int J Hematol 2009;89:251-252.
- (2) Kikuchi A, Kawa K, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. Int J Hematol 2009 ;90: 492-500.

- (3) Atsuta Y, Kawa K, et al. Disease specific analyses of unrelated cord blood transplantation compared with unrelated bone marrow transplantation in adult patients with acute leukemia. Blood 2009;113:1631-1638.

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

「NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究」班

分担研究課題 「NK 細胞腫瘍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牀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戴き、同様の措置を取る。研究対象となることへの同意の取得に関しては、参加施設の倫理委員会の規定に従い、同委員会で承認された研究のみ実施可能である、という原則に則って行なわれるシステムが既に構築されている。

C. 研究結果

分担研究者は、過去 10 年間、日本国内の病理学者、韓国の Chul Woo Kim 教授 (Seoul National University)、ドイツ国 Hans Konrad Müller-Hermelink 教授 (University of Würzburg, Germany) など欧亜の病理学者らと悪性リンパ腫について、相互の診断の検証など、緊密な連携を以って臨床病理学的解析を継続中である。これら研究の過程で、NK 細胞腫瘍を含む T および NK 細胞腫瘍全体を俯瞰する国際比較研究が必要との認識が高まり、2004 年から現在に至る共同研究体制が構築されることとなった。具体的には、アジア、欧州および北米に各地域センターを設置し、地域毎にまず 500 症例の T および NK 細胞腫瘍の集積を予定し、欧亜の病理学者による中央診断により解析を進めることとなった。地域センターは名古屋 (アジア地域)、Würzburg および Leeds (欧州地域)、Nebraska (北米地域) である。最終的にアジア 535 症例、欧州 452 症例、北米 333 症例、総計 1320 例について中央診断が持たれた。その結果、NK 細胞腫瘍は T および NK 細胞腫瘍全体の 12% を占めることが明らかにされた。注目すべきは、頻度的に欧米の 5.1~5.5% に対しアジアで 22.3% と高く、明らかに地理病理学的偏在傾向を示すものであった。さらにアジアの中でも Bangkok 56%、Hong Kong 32%、Seoul 41% に対し、名古屋、岡山では 19% であった。また、NK 細胞腫瘍の診断者間における診断一致率は、免疫染色、EBV 検索結果、臨床情報を feed back 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されるとともに、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あてられることとなった。一方、NK 細胞腫瘍は、東アジアにおいても地域間で相当の頻度差が確認された。NK 細胞腫瘍は、その発症に EBV が深く関与しており、個体間の免疫機能の差、EBV 初感染年齢との相関、それらの背景としての社会公衆環境、他の EBV 関連腫瘍、特に活動性 EBV 感染症との関連など、今後に解明されるべき多くの問題点が指摘された。さらに、中央診断の過程で、諸般の検索結果が利用可能であったにも拘わらず、診断一致率が約 80% に留まった。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) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Yamaguchi K, Yamada Y, Hanada S, Tamura K, Nakamura S, Inagaki H, Ohshima K, Kiyoi H, Ishida T, Matsushima K, Akinaga S, Ogura M, Tomonaga M, Ueda R. Phase I Study of KW-0761, a Defucosylated Humanized Anti-CCR4 Antibody, in Relapsed Patients With Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2010 Feb 22. [Epub ahead of print]
- (2) Shimoyama Y, Asano N, Kojima M, Morishima S, Yamamoto K, Oyama T, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. Pathol Int. 2009 Dec;59(12):835-43.
- (3) Iqbal J, Weisenburger DD, Greiner TC, Vose JM, McKeithan T, Kucuk C, Geng H, Deffenbacher K, Smith L, Dybkaer K, Nakamura S, Seto M, Delabie J, Berger F, Loong F, Au WY, Ko YH, Sng I, Armitage JO, Chan WC; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Blood. 2010 Feb 4;115(5):1026-36.
- (4) Chihara D, Oki Y, Ine S, Yamamoto K, Kato H, Taji H, Kagami Y, Yatabe Y, Nakamura S, Morishima Y. Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy. Leuk Lymphoma. 2009 Dec;50(12):1999-2004.
- (5) Miyata T, Yonekura K, Utsunomiya A, Kanekura T, Nakamura S, Seto M. Cutaneous type adult T-cell leukemia/lymphoma is a characteristic subtype and includes erythema/papule and nodule/tumor subgroups. Int J Cancer. 2010 Mar 15;126(6):1521-8.
- (6) Honma K, Tsuzuki S, Nakagawa M, Tagawa H, Nakamura S, Morishima Y, Seto M. TNFAIP3/A20 functions as a novel tumor suppressor gene in several subtypes of non-Hodgkin lymphomas. Blood. 2009 Sep 17;114(12):2467-75.
- (7) Kojima M, Nakamura N, Motoori T, Shimizu K, Haratake J, Nakamura S. IgG4-Related Disorder of the Retroperitoneum Resembling Castleman's Disease Plasma Cell Type: A Report of 2 Cases. Int J Surg Pathol. 2009 Apr 15. [Epub ahead of print]
- (8) Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, Gascoyne RD, Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD; 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 Apr;20(4):715-21.

- (9) 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.
- (10) Asano N, Yamamoto K, Tamaru J, Oyama T, Ishida F, Ohshima K, Yoshino T, Nakamura N, Mori S, Yoshie O, Shimoyama Y, Morishima Y, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood.* 2009 Mar 19;113(12):2629-36. Epub 2008 Dec 15.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし