

- 42) Dervite I, Hober D, Morel P: Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 344:68–9, 2001
- 43) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630–6, 1989
- 44) AJCC Manual for Staging of Cancer (ed 6th), Springer, 2002
- 45) JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル作成委員会: JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル (ed 第1版), 長寿科学振興財団, 2003
- 46) Oki Y, Ogura M, Kato H, et al: 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* 99:179–84, 2008
- 47) Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al: Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579–86, 2007
- 48) Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17:1244, 1999
- 49) Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al: Whole-body 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 9:1117–22, 1998
- 50) Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al: Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood* 98:2930–4, 2001
- 51) Castellucci P, Nanni C, Farsad M, et al: Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nucl Med Commun* 26:689–94, 2005

8. 付表 Appendix

- ・説明文書・同意書
- ・体表面積表
- ・毒性規準 (CTCAE v3.0)
- ・CRF 一式
- ・付表 6(生検材料の取り扱い)-付表 7(リンパ系(節)領域)

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の確立（研究計画作成と総括）

研究分担者 森島泰雄 愛知県がんセンター中央病院 副院長・部長

研究協力者 鏡味良豊 豊田厚生病院

研究協力者 山本一仁 愛知県がんセンター中央病院

研究要旨

再発ハイリスクのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）とマンツル細胞リンパ腫（MCL）の初回治療症例を対して、治療強度を強めた導入化学療法と自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法（APBSCT-HDC）を確立することを目的として、2つの臨床試験を計画し、プロトコルを完成させた。後者は登録を開始し、20症例が登録されている。DLBCL 及び MCL の予後は不良で、この臨床試験により治癒率の向上と安全性が示され、標準療法となりうる効果的で安全な導入療法の確立が期待される

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、未治療マンツル細胞リンパ腫（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相試験を計

画し、臨床試験を実施し、総括することを目的とする。

B. 研究方法

日本臨床腫瘍グループ（JCOG）のリンパ腫研究グループ（Lymphoma Study Group：LSG）に所属する 47 施設の多施設臨床試験として、研究代表者、臨床試験事務局として愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部と名古屋第 2 赤十字病院血液内科をそれぞれ事務局とする 2 つの臨床試験のプロトコルを JCOG データセンターの支援を得て作成し、臨床試験を遂行する。

（倫理面への配慮）

研究実施計画書の IRB 承認が得られた施

設のみが症例を登録する。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、自由意志による同意を、患者本人より文書で得る。本研究は JCOG において臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会が組織され、研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

A) 未治療マンツル細胞リンパ腫 (MCL) を対象として、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 相試験を実施している。このプロトコールの症例選択基準は(1)組織学的に核 cyclin D1 陽性マンツル細胞リンパ腫、(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 III 期、IV 期などで、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)二次がん発生割合である。必要症例数は、閾値 2 年無増悪生存割合を 30%、期待 2 年無増悪生存割合を 50% とし、予定登録数は 45 例とした。平成 20 年 6 月に、完成された本プロトコールに基づく臨床試験実施体制が JCOG リンパ腫グループにおいて整い、平成 20 年 7 月に JCOG 参加予定 46 施設が参加して、スタートアップミーティングを開催し、本臨床研究につき周知した。その後、各施設での倫理審査委員会の承認がされ平成 20 年 4 月

46 施設で得られ、症例登録が開始され、平成 22 年 3 月現在 20 例が登録され、予定された症例集積ペースで臨床試験が進捗しており、重篤な有害事象の報告はない。予定症例 (45 症例) 登録終了まで今後 2 年間 (平成 23 年度中) を要すると予測される。

B) 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 相試験を計画した。このプロトコールは症例選択基準は(1) CD20 陽性の DLBCL と診断され、(2) 年齢調節国際リスク分類 (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 歳以下などである。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。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。平成 20 年前半に参加予定施設から最終の意見聴取を行い、本プロトコルの最終了解が得られ、CRF 作成など臨床試験実施に向けて、計画書の詳細な詰めやデータセンターとの打ち合わせ、CRF 作成など臨床試験実施に向けて最終案を完成させた。次年度の試験開始を予定している。46 施設が本試験参加の予定である。目標症例数は 70 例としており、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（平成 24 年度登録終了）が必要であると見込まれる。

3) 愛知県がんセンター中央病院血液・細胞療法部における症例を解析することにより、悪性リンパ腫の化学療法・自家末梢血幹細胞移植に関する有用な知見を得ることができた。

1. 自家造血幹細胞移植以前の化学療法におけるリツキシマブ投与が移植後の好中球回復に与える影響（論文 1）。
2. 胃原発 DLBCT の予後因子と移植前の FDG-PET の有用性の検討（論文 2）。
3. 再発・難治ろ胞性リンパ腫に対する L-PAM+TBI を前治療とする自家末梢血幹細胞移植の有用性（論文 4）。
4. 末梢性 T 細胞性リンパ腫の予後因子として血清アルブミンと縦隔リンパ節腫大の重要性（論文 8）。

D. 考察

IPI で高リスク群 DLBCL 及び MCL の予後は不良で、治療強度を強めた導入化学療法と自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法 (APBSCT-HDC) により治癒率の向上が示唆されている。この試験をおこなうことにより、将来標準療法となりうる効果的で安全な導入療法を選択できる。

E. 結論

難治性悪性リンパ腫である進行期マントル細胞リンパ腫とハイリスクび慢性大細胞性 B 細胞性リンパ腫に対する初回治療法として、わが国での初期臨床試験・経験に基づくオリジナリティの高い末梢血造血幹細胞移植併用大量化学療法のプロトコルを完成し、臨床試験を開始している。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato H, Yamamoto K, Matsuo K, Oki Y, Taji H, Kuwatsuka Y, Seto M, Kagami Y, Morishima Y. Clinical impact and predisposing factors of delayed-onset neutropenia after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for B-cell non-Hodgkin lymphoma: association with an incremental risk of infectious events. Ann Oncol. 2010 Feb 19. [Epub ahead of print]
- 2) Chihara D, Oki Y, Ine S, Kato H, Onoda H, Taji H, Kagami Y, Yamamoto K, Morishima Y. Primary gastric diffuse

- large B-cell Lymphoma (DLBCL): analyses of prognostic factors and value of pretreatment FDG-PET scan. *Eur J Haematol.* 2010 Feb 9. [Epub ahead of print]
- 3) Uchiyama S, Suzuki Y, Otake K, Yokoyama M, Ohta M, Aikawa S, Komatsu M, Sawada T, Kagami Y, Morishima Y, Fukui K. Development of novel humanized anti-CD20 antibodies based on affinity constant and epitope. *Cancer Sci.* 2010 Jan;101(1):201-9.
- 4) Kato H, Taji H, Ogura M, Tsujimura A, Fuwa N, Kodaira T, Seto M, Yamamoto K, Morishima Y. Favorable consolidative effect of high-dose melphalan and total-body irradiation followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation after rituximab-containing induction chemotherapy with in vivo purging in relapsed or refractory follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009 Dec;9(6):443-8.
- 5) 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.
- 6) Kanda J, Matsuo K, Suzuki T, Hosono S, Ito H, Ichinohe T, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka H. Association between obesity and the risk of malignant lymphoma in Japanese: A case-control study. *Int J Cancer.* 2010 May 15;126(10):2416-25.
- 7) Watanabe T, Kato H, Kobayashi Y, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Yokoyama H, Morishima Y, Ricker JL, Otsuki T, Miyagi-Maesima A, Matsuno Y, Tobinai K. Potential efficacy of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in a phase I trial in follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2010 Jan;101(1):196-200.
- 8) Chihara D, Kagami Y, Oki Y, Kato H, Onoda H, Ine S, Taji H, Yamamoto K, Morishima Y. R-CHOP therapy for MALT lymphoma of the rectum. *Eur J Haematol.* 2010 Jan 1;84(1):84-6.
- 9) Kanda J, Matsuo K, Kawase T, Suzuki T, Ichinohe T, Seto M, Morishima Y, Tajima K, Tanaka H. Association of alcohol intake and smoking with malignant lymphoma risk in Japanese: a hospital-based case-control study at Aichi Cancer Center. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Sep;18(9):2436-41.
- 10) 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.
- 11) Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Yamamoto J, Uchida T, Nakata M, Terauchi T, Nawano S,

Matsusako M, Hayashi M, Hotta T. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2009 Oct;100(10):1951-6.

12) Tobinai K, Watanabe T, Tanimoto K, Maruyama D, Nakata M, Itoh K, Morishima Y, Ogura M, Usui N, Kasai M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y. Phase I/II and pharmacokinetic study of cladribine with 2-h infusion in Japanese patients with relapsed indolent B-cell lymphoma mostly pretreated with rituximab. *Cancer Sci.* 2009 Jul; 100(7):1344-50.

13) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y. et al. Japanese phase II study of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2009, 100:158-64.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

「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 福島 卓也 長崎大学病院講師

研究要旨

分担研究者は、本臨床研究「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」で、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）とマン
トル細胞リンパ腫（MCL）に対する大量化学療法を併用した自家造血幹細胞移植療法の臨床
試験のプロトコールの立案・作成作業に参加してきた。

これらのうち MCL に対しては臨床試験が進行中で、当施設でも倫理委員会の承認が終了し
おり、症例登録の準備は完了している。また DLBCL に対しては日本臨床腫瘍研究グループ
（JCOG）委員会によりプロトコール コンセプトが承認され、現在フルプロトコールの作成
が間近である。当施設でも臨床試験の開始に向けて準備は整っている。

A. 研究目的

本研究の目的は、近年開発された大量化学療法を併用した効果的治療法を用いて、進行期難治性B細胞リンパ腫のより有効な薬物療法を確立して、当該疾患患者の生命予後と生活の質を改善させることにある。以下、本臨床試験における研究目的を述べる。

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）とマントル細胞リンパ腫（MCL）に対する大量化学療法を併用した自家造血幹細胞移植療法の第II相試験を行う。MCLに対してはR-high-CHOP/CHASER/LEED + APBSCT療法の有用性を検証するため、臨床試験が進行中である。DLBCLに対してはLEED+APBSCT前治療としてのbiweekly R-CHOPx6療法とbiweekly R-CHOPx3に引き続いてのCHASERx3療法の有用性の比較検証を行う。

B. 研究方法

本研究での2つの臨床試験は日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）において、以下のステップを踏んで作業を進めて来た。

1. JCOGリンパ腫グループのプロトコール検討委員会で本臨床試験の基本方針を検討し、合意を得た。
2. プロトコールコンセプトを作成し、JCOG

リンパ腫グループの全施設に送付してアンケート調査を行った上で、JCOGリンパ腫グループの班会議においてグループ全体の合意を得た。

3. JCOG委員会にプロトコールコンセプトを提出して審査を受け承認された。
4. MCLに対するフルプロトコールがJCOGの臨床試験として承認され、秋冷登録が開始された。
5. 上記試験について当施設の倫理委員会承認で承認され、症例登録の準備が完了した。
6. 厚生労働科学研究費補助金によるがん臨床研究事業への応募課題として2つの臨床試験の研究計画を合わせて提出し、研究課題として採択された。

（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、個人情報保護を厳守する。
4. 臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による、臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

現在 MCL に対する臨床試験は現在症例登録中である。DLBCL に対する臨床試験はフルプロトコールの完成が間近である。

当施設では MCL に対する臨床試験が院内の倫理委員会で承認され、症例登録準備が完了した。また DLBCL に対する臨床試験の開始に向けて、試験治療を検証するための準備を進めている。

D. 考察

本研究の対象疾患である進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対して現在まで、大量化学療法と自家造血幹細胞移植療法の有用性が示唆されてきたが、至適治療をめぐってこれまで議

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, Matsuo

論が多かった。

今回我々は MCL と DLBCL 患者を対象に、数年先に標準治療となる確率の高い大量化学療法の中でも、日本で開発された CHSAER・LEED 療法の有用性を検証するための 2 つの第 II 相試験を計画し、一つは試験が進行中である。

海外で進行中の同様の疾患に対する臨床試験結果と併せて、本研究結果が新たな標準的治療法の開発に寄与することが予想される。

E. 結論

本研究での二つの臨床試験によって、進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する、新たな標準治療確立と当該疾患患者の予後改善が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

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 113 : 1639-1650, 2009

2. Sakai M, Miyazaki Y, Matsuo E, Moriuchi Y, Hata T, Fukushima T, Imaizumi Y, Imanishi D, Taguchi J, Iwanaga M, Tsushima H, Inoue Y, Takasaki Y, Tsuchiya T, Komoda M, Ando K, Horio K, Moriwaki Y, Tominaga S, Itonaga H, Nagai K, Tsukasaki K, Tsutsumi C, Sawayama Y, Yamasaki R, Ogawa D, Kawaguchi Y, Ikeda S, Yoshida S, Onimaru Y, Tawara M, Atogami S, Koida S, Joh T, Yamamura M, Matsuo Y, Soda H, Nonaka H, Jinnai I, Kuriyama K, Tomonaga M : Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group. Int J Hematol 89(3):319-325, 2009

2. 学会発表

1. 上屋健史、糸永英弘、今泉芳孝、福島卓也、塚崎邦弘、朝長万左男、新野大介、大

島孝一、菊池昌弘：第 49 回日本リンパ網内系学会総会：骨破壊を伴う全身性の ALK-未分化大細胞リンパ腫（ALCL）の長期寛解中、初発から 5 年後に肺の MALT リンパ腫を発生し、1 1 年後に再発 ALCL で死亡した 1 剖検例。2009

2. 今泉芳孝、今西大介、田口潤、福島卓也、波多智子、宮崎泰司、塚崎邦弘、朝長万左男、小川大輔、新野大介、大島孝一：第 49 回日本リンパ網内系学会総会：リンパ節病変にクリプトコッカス感染症を伴った成人 T 細胞白血病リンパ腫。2009

3. 糸永英弘、今泉芳孝、堀尾謙介、土屋健史、新野大介、今西大介、田口潤、福島卓也、波多智子、宮崎泰司、塚崎邦弘、大島孝一、朝長万左男：第 49 回日本リンパ網内系学会総会：紅皮症と末梢血中に脳回様の核不整を有する異常リンパ球を認めた CD4,CD25,CCR4 陽性の Lennert 病変を伴う Perioheral T-cell lymphoma not otherwise specified. 2009

4. 谷口広明、田口潤、牧山純也、土屋健史、今西大介、今泉芳孝、福島卓也、波多智子、新野大介、大島孝一、宮崎泰司、塚崎邦弘、朝長万左男：第 71 回日本血液学会学術集会：当施設で経験した Enteropathy-associated T-cell lymphoma(EATL)の 3 例。2009

5. 糸永英弘、宮崎泰司、田口潤、今泉芳孝、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、朝長万左男：第 71 回日本血液学会学術集会：同種造血幹細胞移植後の ATL 及び AML,ALL 症例で生じた CMV 抗原血症の後方視的比較検討。2009

6. 牧山純也、田口潤、糸永英弘、今泉芳孝、今西大介、福島卓也、波多智子、宮崎

泰司、塚崎邦弘、朝長万左男：第 71 回日本血液学会学術集会：急性リンパ性白血病に対する同種末梢血幹細胞移植後寛解後に発症した多発性骨髄壊死。2009

7. 富永信也、宮崎泰司、糸永英弘、堀尾謙介、土屋健史、今泉芳孝、今西大介、田口潤、福島卓也、波多智子、長井一浩、塚崎邦弘：第 71 回日本血液学会学術集会：長期イマチニブ投与後にマントル細胞リンパ腫を合併した慢性骨髄性白血病の一例。2009

8. 福島卓也：第 19 回日本医療薬学会年会：シンポジウム 15「がん治療に貢献する専門薬剤師」：血液悪性腫瘍に対する治療と薬

剤師の役割。2009

9. 糸永英弘、田口潤、堀尾謙介、今泉芳孝、今西大介、吉田真一郎、福島卓也、波多智子、宮崎泰司：第 32 回日本造血細胞移植学会総会：骨髄線維化を伴った造血器悪性腫瘍 3 例に対する骨髄非破壊的臍帯血移植。2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

「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（H20-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）及びマンツ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(IPD)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、未治療マンツル細胞リンパ腫（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 Ⅰ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21年1月-12月において、当科で6例のH-I, H riskのDLBCL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。症例の内訳は表1に示す。年齢中

央値は46(33-70)才、男女比は4/2、初発時のIPIは、H-I risk:4例、High risk:2例であった。また、移植時の状況はCR1:2例、CR2:2例、PR1:1例、REL:1例であった。なお、70歳以上の症例では体表面積=1m²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6例中6例(食欲不振、下痢)、ASL/ALTはgrade3が1例、grade2が5例に見られた。発熱性好中球減少症が6例全例に認められたが、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2.23(1.21-5.40)×10⁶/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14(10-14)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(0-2)単位、PC輸注が40(20-60)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phaseⅡ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昨年と同様、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. 患者・家族会と関連する団体やさしい造血幹細胞移植後のQOLの向上 76-85, 医薬ジャーナル社 2009年1月10日 初版
2. 長谷川佳美、川原史子、長井春樹、廣瀬貴之、今井洋介、石黒卓朗、張 高明. ボルテゾミブ・デキサメタゾン併用療法時の帯状疱疹発症とアシクロビル予防投与の有用性。臨床血液 50(6):488-494, 2009
3. 張 高明. 特集：治療方針決定に苦慮する造血器腫瘍に対する治療方針分子標的時代の再発・難治多発性骨髄腫に対する治療。血液・腫瘍科 58(4):441-448, 2009
4. 張 高明. <Topics> 分子標的薬剤と化学療法の併用が初発の多発性骨髄腫の予後を改善する。内科 103(5):991-993, 2009

5. Natsue Igarashi, Takaaki Chou, Takayuki Hirose, Yousuke Imai, Takuro Ishiguro, Keiichi Nemoto. Donor cell-derived acute lymphocytic leukemia after allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. Int J Hematol 90:378-382, 2009
6. 張 高明. 多発性骨髄腫—最近の進歩— 多発性骨髄腫に対する化学療法. 最新医学 64:2556-2562, 2009
7. Kazutaka Sunami, Katsuji Shinagawa, Morio Sawamura, Akira Sakai, Yoshio Saburi, Yutaka Imamura, Ishikazu Mizuno, Shigehisa Takmaki, Tomohiko Kamimura, Hiroyuki Tsuda, Hisashi Gondo, Norihiko Hino, Chihiro Shimazaki, Akira Miyata, HUmihito Tajima, Yoshinobu Takemoto, Akiyoshi Miwa, Takaaki Chou, Mine Harada. Phase I/II study of tandem high-dose chemotherapy with autologous peripehral blood stem cell transplantation for advanced multiple myeloma. Int J Hematol 90:635-642, 2009

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	6
年齢中央値 (range)	46 (33-70)
男性/女性	4/2
組織型	
diffuse large, B	6
初発時 IPI	
H-I risk	4
High risk	2
移植時の状態	
CR1	2
CR2	2
PR1	1
REL	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	0	1	5	0	0
食欲不振	0	4	2	0	0
下痢	2	2	2	0	0
心機能障害	6	0	0	0	0
肝機能障害	0	0	5	1	0
腎機能障害	6	0	0	0	0
感染症	0	-	0	6	0

表 3 自己末梢血幹細胞移植後の血球回復(n=6)

移植 CD34 陽性細胞数 (x10 ⁶ /kg)	2.23 (1.21-5.40)
血球回復日数	
好中球数 > 500 / μl	9(8-10)
血小板数 > 20000 / μl	14(10-14)
赤血球輸血単位数	2(0-2)
血小板輸注単位数	40(20-60)

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：再発・難治性ホジキンリンパ腫(HL)に対する自己末梢血造血細胞移植
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 Hdgkin lymphoma(HL)の初回寛解導入に対する難治例または、抗癌剤感受性の再発例においては、自家移植の有用性が明らかにされている。
今回、九州がんセンターにおける HL に対する自家移植症例の成績を検討し、若干の知見を得たので報告する。

A. 研究目的

再発・難治性ホジキンリンパに対して自己末梢血幹細胞移植（auto-PBSCT）を施行し、長期間追跡（平均追跡期間 51 ヶ月）可能であった 6 例の臨床像・臨床効果などについて検討した。

B. 研究方法

1991 年 1 月から 2007 年 8 月の間に自己末梢血幹細胞移植を施行した再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫 6 例について検討した。年齢 17～61（中央値 39）歳、男/女 4/2、lymphocytic predominance（LP）/Nodular sclerosis（NS）/Mixed cellularity（MC） 1/3/2 例、臨床病期 IIA/IIB/IIIB/IVB 1/3/1/1 例（表 1）。

C. 研究結果

- ① 自己末梢血幹細胞移植直前の病状は、CR1/CR2/PR1/Rel3 1/3/1/1 であった（表 1）。
- ② HL 診断から移植までの期間は平均 37（11～67）ヶ月であった（表 1）。

- ③ 自己末梢血幹細胞採取は CHASE（4 例）ないしその他（2 例）で行い、十分な幹細胞が採取可能であった（表 2A, 2B）。
- ④ 移植前処置は MCEC/LEED/他 1/4/1 であった（表 2A, 2B）。
- ⑤ 幹細胞は速やかに全例生着を認め、移植中の大きな合併症はみられなかった。
- ⑥ 自家移植後の 5 年全生存率・平均生存期間はそれぞれ 44%・41 ヶ月（平均追跡期間 50 ヶ月）であった（表 1）。
- ⑦ 移植時 CR でなかった 2 例（Case4,6）は早期再発(day45, 118)を来し、移植後 1 年以内に原病死した（表 2B）。
- ⑧ 移植時 CR であった 4 例中 2 例（Case3,5）は各々移植後 5.3 年・1.8 年間無病生存中であり、他の 2 例（Case1,2）は各々移植後 3.5 年（EBV-TLPD）・12.8 年（心肺機能不全）で移植関連合併症にて死亡した。後者は移植後 9 年で乳癌（二次がん）にも罹患し、手術とホルモン療法で治癒した（表 2B）。

D. 考察

移植時に CR に持ち込めない症例は早期再発で死亡しており、自家移植の有用性には限界があると思われた。

移植 2 年後まで再発のない症例は、二次がんを含む晩期障害の発生に注意しつつ、長期間のフォローアップが必要であると考えられた。

HL の自家移植療法の成績のさらなる向上には、移植前 CR でない症例における移植前処置や晩期合併症の発生の可能性を念頭に置いた（再）寛解導入療法の工夫・改善が必要であろう。

E. 結論

寛解に導入できない HL 患者への自己末梢血幹細胞移植施行には、慎重であるべきである。

移植後寛解を持続している症例においても、二次がんを含む種々の晩期合併症に十分配慮しつつ、長期間の経過観察を怠ってはならない。

表1

Patients' characteristics and outcome	
age at diagnosis (median)	17 - 61 (39) y.o.
M/F	4/2
histology	LP/NS/MC/LD 1/3/2/0
stage	IIA/IIIB/IIIB/IVB 2/1/2/1
age at SCT (median)	21 - 62 (41) y.o.
period from diagnosis to SCT (mean)	11 - 68 (37) M
status at SCT	CR1/CR2/PR1/Rel3 1/3/1/1
5-year survival from SCT	44%
mean survival time from SCT	41M
mean follow-up period from SCT	51M

These 6 cases correspond to 21% of all HL cases (28 cases) during the period from Jan. 1991 to Aug. 2007 at National Kyushu Cancer Center.

表2A

Clinical course							
	age/sex	histology	stage	induction therapy	response/ duration	relapse	reinduction
1	47/M	LP	IIA	LSG6(ADVD-cMOPP)	CR/18M	yes	RT(50.0Gy)
2	19/F	NS	IIIB	LSG14(ABVD)→RT(50.2, 30.0, 50.0Gy)→DHAP	CR/-	no	-
3	17/M	NS	IIIB	ABV→RT(40.5Gy)→VP-16→RT(36.0Gy)	CR/50M	yes	CHASE
4*	54/M	MC	IIA	RT(30.0, 50.0Gy)	CR/44M	yes	CHASE
5	29/F	NS	IIIB	ABVd	CR/9M	yes	CHASE
6	60/M	MC	IVB	ABVd→CHASE	PR/-	-	CHASE

*second SCT was undergone in Case 4

表2B

Clinical course							
	status at SCT	conditioning	cell no. ×10 ⁶ /kg	relapse after SCT	complication after SCT	present status	cause of death
1	CR2	MCEC	1.39 (CFU-GM)	no	EBV-TLPD (day 1242; 3.4 year)	dead (day 1260)	EBV-TLPD
2	CR1	CVM**	8.6 (MNC)	no	breast cancer (day 3418; 9.4 year)	dead (day 4680)	cardio-pulmonary dysfunction
3	CR2	LEED	5.24 (CD34 ⁺)	no	no	alive (day 1918+)	-
4*	Rel3	LEED	5.15 (CD34 ⁺)	yes (day 45)	no	dead (day 352)	HL
5	CR2	LEED	2.95 (CD34 ⁺)	no	no	alive (day 637+)	-
6	PR1	LEED	2.48 (CD34 ⁺)	yes (day 118)	no	dead (day 152)	HL

*second SCT was undergone in Case 4 **CPA+VP-16+MCNU

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

2. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, Uike N, Niiro 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.* Vol 206 No.1 183-193, 2009.
3. Riko Kawano, Kenosuke Karube, Masahiro Kikuchi, Morishige Takeshita, Kazuo Tamura, Naokuni Uike, Tetsuya Eto, Koichi Ohshima, Junji Suzumiya. Oncogene associated cDNA microarray analysis shows PRAME gene expression is a marker for response to anthracyclin containing chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematopathol.* Vol 49 No.1 1-7, 2009.
4. Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Kunihiro Tsukasaki, Naokuni Uike, Kimiharu Uozumi, Kazunari Yamaguchi, Yasuaki Yamada, Shuichi Hanada, Kazuo Tamura, Shigeo Nakamura, Hiroshi Inagaki, Koichi Ohshima, Hitoshi Kiyoi, Takashi Ishida, Kouji Matsushima, Shiro Akinaga, Michinori Ogura, Masao Tomonaga, and Ryuzo Ueda. 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.* 25; 3575 2009.
5. 鵜池直邦 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（編者：内富庸介）49 巻 1 号 p38-45,2009 1 月、鳥居薬品株式会社（東京都）
6. 鵜池直邦 特集 再発・転移の最新治療 2 つの新薬で大きく変わる悪性リンパ腫 がんサポート、Vol.70 p44-47,2009 5 月、株式会社エビデンス社、東京都
7. 油布祐二、鵜池直邦 特集 Geriatric Oncology（老年腫瘍学）高齢者の造血器腫瘍の治療（ML、AML など）腫瘍内科、Vol.3 p519-524 2009 5 月
8. 油布祐二、鵜池直邦 成人 T 細胞白血病/リンパ腫の適切な初期治療は？臨床に直結する血液疾患診療のエビデンス（編者：神田善伸）、p295-298,2009 文光堂（東京）
9. 鵜池直邦 第 2 特集「悪性リンパ腫に対する RI 標識抗体療法的基础と臨床」4. 当院におけるゼヴァリ

ンの使用経験と施設内外における協力体制(1)、血液フロンティア 12月号、(株)医薬ジャーナル社、大阪府

10. 鶴池直邦 コミュニケーション・スキルをこれから学ぶ人たちに！血液腫瘍医からの熱いメッセージ続・がん医療におけるコミュニケーション・スキル-実践に学ぶ悪い知らせの伝え方- (編者：藤森麻衣子、内富庸介) p24-31, (株)医学書院、東京都
11. 小椋美知則、鶴池直邦、石澤賢一、織内 昇、座談会・低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する RI 標識抗体療法の臨床応用-¹¹¹In-および ⁹⁰Y-イブリツモマブチウキセタン療法の実際-血液・腫瘍科、Vol.59, p350-362、科学評論社、東京都

2.学会発表

【国際学会】

1. Michinori Ogura, Toshiki Uchida, Kiyoshi Ando, Ken Ohmachi, Kuniaki Itoh, Nobuko Kubota, Kenichi Ishizawa, Joji Yamamoto, Takashi Watanabe, Naokuni Uike, Ilseung Choi, Yasuhito Terui, Kensuke Usuki, Hirokazu Nagai, Nobuhiko Uoshima, Kensei Tobinai. Bendamustine is highly effective for relapsed or refractory

indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and Mantle cell lymphoma (MCL): final results of a Japanese multicenter phase II study. 51th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 5-8, 2009, New Orleans, LA, USA

2. Michinori Ogura, Toshiki Uchida, Dai Maruyama, Naokuni Uike, Ilseung Choi, Kenichi Ishizawa, Kuniaki Itoh, Kiyoshi Ando, Masafumi Taniwaki, Naomi Shimada, Ken Kobayashi, Kensei Tobinai. Phase I and pharmacokinetic study Everolimus (RAD001) in Patients with relapsed or refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). 51th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 5-8, 2009, New Orleans, LA, USA

【国内学会】

1. 鶴池直邦、本多絵美、宮下 要、崔 日承、油布祐二 再発・難治性低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) の有効性と安全性、第 49 回日本リンパ系網内学会総会、2009 年 7 月 9-11 日、兵庫
2. 崔 日承、本多絵美、宮下 要、

- 油布祐二、鶴池直邦 ATL に対する移植療法 (シンポジウム), 第 49 回日本リンパ系網内学会総会, 2009 年 7 月 9-11 日, 兵庫
3. 阿部光一郎、鶴池直邦 ゼヴァリン療法の実際-ゼヴァリン治療の施行経験「核医学治療の現在と未来」(シンポジウム), 第 49 回日本核医学会学術総会, 2009 年 10 月 1-3 日, 旭川
 4. 鶴池直邦、本多絵美、宮下 要、崔 日承、油布祐二 治療関連急性前骨髄性白血病 4 例の臨床的特徴と予後, 第 71 回日本血液学会学術総会 (一般口演), 2009 年 10 月 23-25 日, 京都
 5. 油布祐二、本多絵美、宮下 要、崔 日承、鶴池直邦 び慢性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の表面免疫グロブリンクラス別の特徴, 第 71 回日本血液学会学術総会, 2009 年 10 月 23-25 日, 京都
 6. 崔 日承、久家知子、本多絵美、宮下 要、油布祐二、織田信弥、鶴池直邦 本態性血小板血症における *JAK2 cMPL* 遺伝子変異-単一施設における解析-, 第 71 回日本血液学会学術総会, 2009 年 10 月 23-25 日, 京都
 7. 宮下 要、本多絵美、崔 日承、油布祐二、阿南憲一、麻生範雄、鶴池直邦 カップ様(cup-like)の核形態を呈する HLA-DR 陰性急性骨髄性白血病の臨床病理学的解析, 第 71 回日本血液学会学術総会 (一般口演), 2009 年 10 月 23-25 日, 京都
 8. 本多絵美、宮下 要、崔 日承、油布祐二、鶴池直邦、衛藤徹也、高瀬謙、加藤光次 *MLL/AF6* キメラ遺伝子を伴う急性骨髄性白血病の 3 例, 第 71 回日本血液学会学術総会 (一般口演), 2009 年 10 月 23-25 日, 京都
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし