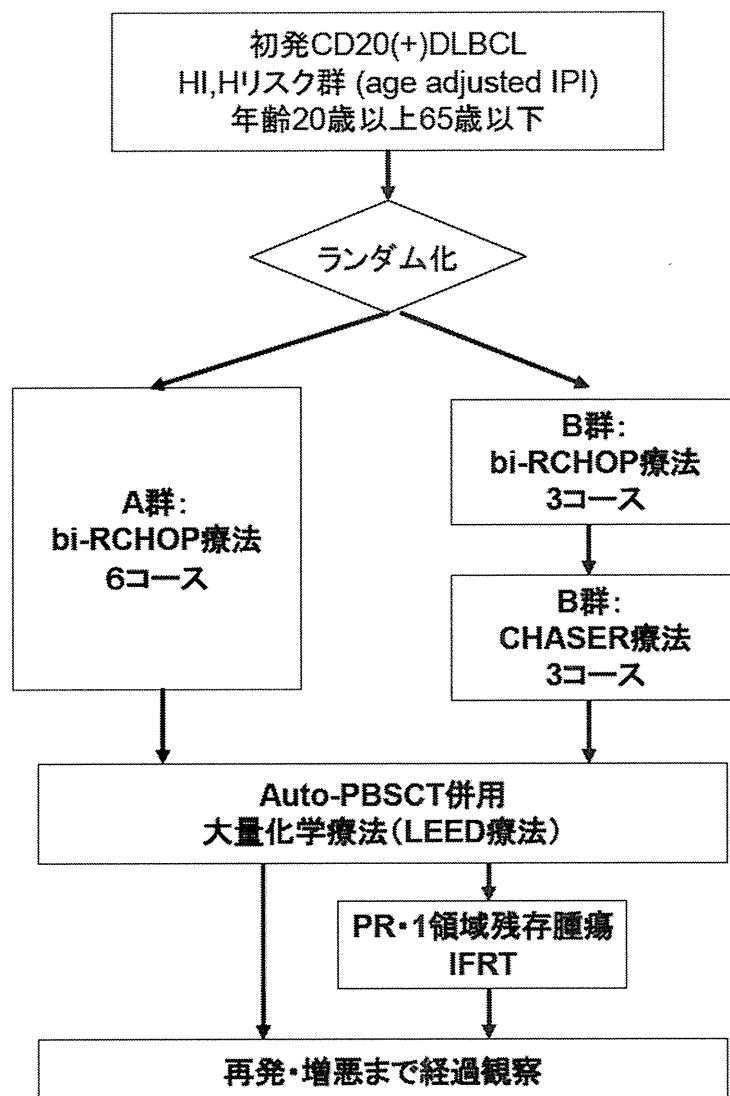


0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

進行期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、自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法 (LEED 療法) に先だって行うリツキシマブ併用導入化学療法として、Biweekly-R-CHOP 療法 (A 群) と Biweekly-R-CHOP/CHASER 療法 (B 群) のいずれがより有望かを判断する。

Primary endpoint : 2 年無増悪生存割合

Secondary endpoints: 治療全体の CR 割合と奏効割合、導入化学療法の CR 割合と奏効割合、2 年生存割合、5 年生存割合、5 年無増悪生存割合、有害事象、重篤な有害事象、二次がん発生割合

0.3. 対象

- 1) WHO 分類における diffuse large B-cell lymphoma (subtype を含む)、lymphomatoid granulomatosis, Grade 3, primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma のいずれかと病理組織学的に診断されている。intravascular large B-cell lymphoma は対象としない。
- 2) 生検標本もしくは外科切除標本の、免疫組織化学染色またはフローサイトメトリーにて、腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性である
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上、65 歳以下である
- 4) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) の performance status(PS) が 0~2 である
- 5) 登録日前 28 日以内の最新の画像診断にて AJCC 臨床病期分類規準(3.2.)の bulky II 期、III 期、IV 期のいずれかである
- 6) AA-IPI (Age-adjusted International Prognostic Index) による層別化で HI、もしくは H と判定された
- 7) 登録日前 14 日以内の最新の末梢血液中腫瘍細胞数(3.4.4 参照) $\leq 10,000/\text{mm}^3$
- 8) 臨床診断で精巣や、中枢神経系(脳・脊髄・髄腔)浸潤がない(髄液検査・脳 MRI は必須ではない)
- 9) 測定可能病変 (11.1.3 参照) を有する
- 10) 以前に化学療法・放射線治療・インターフェロン・抗体療法のいずれも受けていない
- 11) 十分な骨髄・肝・腎・肺・心機能を有する
- 12) 本人から文書による同意が得られている

0.4. 治療

0.4.1. STEP 1: 導入化学療法

A 群 X→X→X→X→X→X (bi-R-CHOP 療法 6 コース)

B 群 X→X→X→Y→Y→Y (bi-R-CHOP 療法 3 コースと CHASER 療法 3 コース)

X: bi-R-CHOP 療法(2 週 1 コース)

薬剤	用量・用法		投与日
リツキシマブ	375 mg/m ²	DIV	day 1
シクロフォスファミド(CPA)	750 mg/m ²	DIV	day 1,
ドキシソビシン(DXR)	50 mg/m ²	DIV	day 1,
ビンクリスチン(VCR)	1.4 mg/m ²	IV(max 2 mg/body)	day 1,
プレドニゾン(PSL)	100 mg/body	PO	days 1 to 5
G-CSF	通常量	SC	day 8 より day13 まで

(PBSC の動員のための高用量は、day 8 より PBSCH まで)

Y: CHASER 療法(3 週 1 コース)

薬剤	用量・用法		投与日
リツキシマブ	375 mg/m ²	DIV	day 1
シクロフォスファミド(CPA)	1,200 mg/m ²	DIV	day 2
シタラピン(Ara-C)	2,000 mg/m ²	DIV	day 3, 4
エトポシド(VP-16)	100 mg/m ²	DIV	day 2, 3, 4
デキサメタゾン(Dexa)	40 mg/body	DIV	day 2, 3, 4
	(エステル化物量として)		
G-CSF	通常量	SC	day 8 より(白血球数 >5,000/mm ³ まで)

(PBSC の動員のための高用量は、day 8 より PBSCH まで)

- 1) G-CSF の通常量とは、化学療法後の好中球減少症に対して保険適用のある投与量であり、高用量とは自家末梢血幹細胞動員のため薬事法上承認のある適応内の投与量である。
- 2) G-CSF は、bi-R-CHOP、CHASER とともに通常量を day 8 より投与する
- 3) G-CSF は PBSC の動員の際には、両群とも高用量を day 8 より薬事法上承認のある適応内で使用し、末梢血幹細胞採取(PBSCH)後中止する。
- 4) PBSCH: A 群では、bi-R-CHOP の 4 コース目、B 群では CHASER の 1 コース目に PBSCH を行い、CD34

陽性細胞総数として 2×10^6 個/kg(実体重)以上[目標は 4×10^6 個/kg(実体重)]の末梢血幹細胞を採取する(細胞数が不足する場合は次コース目にも採取する)。

0.4.2. STEP II/PBSCT 併用大量化学療法

導入化学療法により①PR以上の効果が得られ、②PS 0-1、③かつ主要臓器機能が保持され、④ 2×10^6 個/kg以上のCD34陽性末梢血幹細胞が採取・保存できた場合に行う。

第6コースの開始日から起算して22日目から49日目以内にLEED療法を開始する。

大量化学療法 (LEED 療法)

薬剤	用量・用法		投与日	総投与量
メルファラン (L-PAM)	130 mg/m ²	DIV	day -1	130 mg/m ²
シクロフォスファミド (CPA)	60 mg/kg	DIV	day -4, -3	120 mg/kg
メスナ	72 mg/kg	DIV	day -4, -3	144 mg/kg
エトポシド (VP-16)	500 mg/m ²	DIV	day -4, -3, -2	1,500 mg/m ²
デキサメタゾン (Dexa)	40 mg/body	DIV	day -4, -3, -2, -1	160 mg/body
	(エステル化物量として)			
PBSCT		DIV	day 0	
G-CSF	通常量	DIV	day 1 から白血球数>5,000/mm ³ まで	

0.4.3. Involved-field radiotherapy (IFRT) 30-40 Gy

PRの残存腫瘍のうち、1領域で放射線照射が可能な病変部に対しinvolved field radiotherapyを施行する。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 両群計 70 名

登録期間: 3 年

追跡期間: 主たる解析は登録終了後 2 年、さらに登録終了後 10 年まで追跡

総研究期間: 13 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.13.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

研究組織(平成 23 年度)

本試験の主たる研究班

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業(H22-がん臨床-一般-029)

「進行期難治性B細胞リンパ腫に対する治癒を目指した自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の確立に関する研究」班

班研究代表者: 山本一仁(愛知県がんセンター中央病院)

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-17

「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

班研究代表者: 飛内賢正(国立がん研究センター中央病院)

研究グループとグループ代表者

JCOG リンパ腫グループ

グループ代表者: 塚崎邦弘

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設

〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-7-1

TEL: 095-819-7111

FAX: 095-819-7113

E-mail: tsukasak@net.nagasaki-u.ac.jp

グループ事務局: 渡辺 隆

国立がん研究センター中央病院

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 7119)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: takawata@ncc.go.jp

研究代表者

山本一仁

愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111 内線 6166

FAX: 052-764-9891

E-mail: kyamamoto@aichi-cc.jp

研究事務局

山本一仁

愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL: 052-762-6111 内線 6166

FAX: 052-764-9891

E-mail: kyamamoto@aichi-cc.jp

鏡味良豊

豊田厚生病院 血液内科

〒470-0396 愛知県豊田市浄水町伊保原 500-1

TEL: 0565-43-5000

E-mail: y-kagami@toyota.jaaikosei.or.jp

病理中央診断事務局

松野吉宏

北海道大学病院 病理部

〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目
TEL:011-706-5716
FAX:011-707-5116
E-mail:ymatsuno@med.hokudai.ac.jp

病理判定委員

中村栄男(名古屋大学)
中村直哉(東海大学)
大島孝一(久留米大学)

データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦
国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-3373
FAX:03-3542-3374
E-mail:jcogdata@mljcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一
国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL:03-3542-2511(内線 2404)
FAX:03-3542-7006
E-mail:jcogoffice@mljcog.jp
公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門 柴田 大朗
DM 部門 渡部 裕子

JCOG 運営事務局

研究支援部門 高島淳生/金戸啓介

プロトコール作成

プロトコール作成

JCOG リンパ腫グループプロトコール検討委員会
国立がん研究センター中央病院 飛内 賢正
国立がん研究センター中央病院 渡辺 隆
国立がん研究センター東病院 伊藤 國明
札幌北楡病院 中田 匡信

国立病院機構名古屋医療センター	堀田 知光
東海大学医学部	大間知 謙
愛知県がんセンター中央病院	森島 泰雄*
名古屋第二赤十字病院	小椋 美知則
名古屋大学医学部	木下 朝博*
三重大学医学部	山口 素子
新潟県立がんセンター新潟病院	張 高明
滋賀県立成人病センター	鈴木 孝世
長崎大学医学部	朝長 万左男*
長崎大学医学部	塚崎 邦弘
国立がん研究センター中央病院	下山 正徳

※所属はプロトコール作成時

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当) 柴田 大朗

DM 部門(CRF 作成) 加幡 晴美

JCOG 運営事務局

研究支援部門 齋藤 勇

研究支援部門(IC 文書担当) 松原 聖子

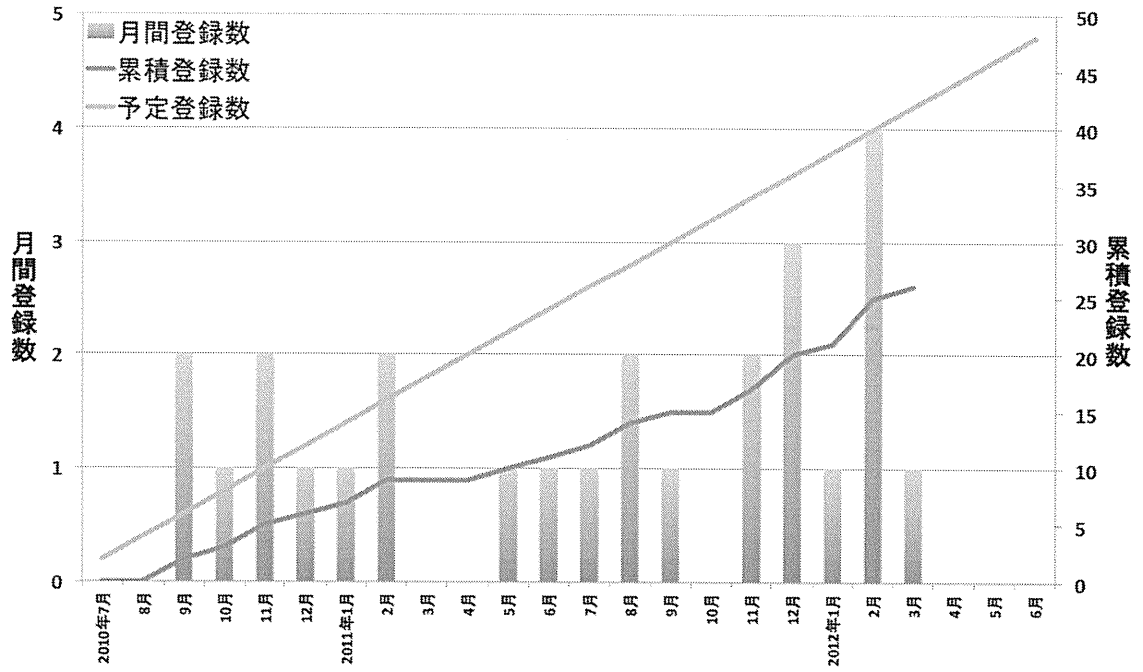
JCOG0908 参加施設(平成 24 年 3 月 1 日現在)

最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で 1 か月に 1 度更新されているので、確認可能である。下記の JCOG リンパ腫グループのうち、本試験への参加施設は以下の 47 施設である。IRB 承認施設は○で示した(平成 24 年 3 月 1 日時点)。本研究班の研究代表者施設及び研究分担者施設は☆で示した。登録症例数は平成 24 年 3 月 15 日時点で集計した。

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	登録症例数
○	国立病院機構北海道がんセンター	血液内科	黒澤 光俊	三上 祥博	0
☆	札幌北榆病院	血液内科	中田 匡信	中田 匡信	0
○	東北大学病院	血液・免疫科	張替 秀郎	石澤 賢一	1
○	秋田大学医学部	血液腎膠原病内科	澤田 賢一	亀岡 吉弘	0
○	太田西ノ内病院	血液疾患センター	松田 信	斉藤 由理恵	0
○	群馬大学医学部附属病院	第3内科	塚本 憲史	横濱 章彦	0
○	埼玉県立がんセンター	血液内科	小林 泰文	久保田 靖子	2
○	国立がん研究センター東病院	化学療法科	伊藤 國明	伊藤 國明	0
○	千葉県がんセンター	腫瘍血液内科	熊谷 匡也	辻村 秀樹	0
☆	国立がん研究センター中央病院	血液腫瘍科	飛内 賢正	小林 幸夫	6
○	杏林大学医学部	第2内科	高山 信之	高山 信之	0
○	東京医科大学病院	第1内科	大屋敷 一馬	後藤 明彦	0
○	がん・感染症センター都立駒込病院	化学療法科	前田 義治	岡元るみ子	0

○	東京慈恵会医科大学附属病院	腫瘍・血液内科	矢萩 裕一	齋藤 健	0
○	東京慈恵会医科大学第三病院	腫瘍・血液内科	薄井 紀子	土橋 史明	0
☆	癌研究会有明病院	血液腫瘍科	梶 清彦	横山 雅大	0
○	NTT 東日本関東病院	血液内科	臼杵 憲祐	半下石 明	0
○	東海大学医学部	血液・腫瘍内科	安藤 潔	植田 いずみ	0
	新潟県立がんセンター新潟病院	内科	張 高明	張 高明	-
○	金沢医科大学	血液リウマチ・膠原病科/ 血液免疫制御学	正木 康史	正木 康史	0
○	福井大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	上田 孝典	岸 慎治	0
○	浜松医科大学	腫瘍センター	大西 一功	大西 一功	0
☆	愛知県がんセンター中央病院	血液細胞療法部	木下 朝博	山本 一仁	4
○	国立病院機構名古屋医療センター	血液内科	永井 宏和	永井 宏和	0
○	名古屋大学医学部	血液内科	富田 章裕	徳永 隆之	1
○	名古屋市立大学病院	血液・膠原病内科	飯田 真介	楠本 茂	0
☆	名古屋第二赤十字病院	血液・腫瘍内科	小椋 美知則	内田 俊樹	4
○	愛知医科大学附属病院	血液内科	仁田 正和	花村 一朗	0
○	三重大学医学部	血液内科	山口 素子	宮崎 香奈	0
○	滋賀県立成人病センター	血液・腫瘍内科	鈴木 孝世	内海 貴彦	0
○	京都府立医科大学	血液内科	谷脇 雅史	黒田 純也	1
○	兵庫県立がんセンター	血液内科	村山 徹	五明 広志	1
○	国立病院機構四国がんセンター	血液腫瘍科	吉田 功	吉田 功	0
○	愛媛大学医学部附属病院	第1内科	安川 正貴	薬師神 芳洋	0
☆	国立病院機構九州がんセンター	血液内科	鶴池 直邦	末廣 陽子	2
○	福岡大学医学部	腫瘍・血液・感染症内科	田村 和夫	高松 泰	0
○	国立病院機構九州医療センター	血液内科	岡村 精一	原田 直樹	0
○	産業医科大学	化学療法センター・血液科	塚田 順一	森本 浩章	0
○	佐賀大学医学部	血液・呼吸器・腫瘍内科	木村 晋也	福島 伯泰	0
○	国立病院機構長崎医療センター	血液内科	吉田 真一郎	吉田 真一郎	0
○	佐世保市立総合病院	内科	森内 幸美	森内 幸美	0
☆	長崎大学病院	原研内科	塚崎 邦弘	福島 卓也	3
○	熊本大学医学部	血液内科	畑 裕之	野坂 生郷	0
○	国立病院機構熊本医療センター	内科	日高 道弘	井上 佳子	1
○	大分県立病院	血液内科	佐分利 能生	大塚 英一	0
○	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	血液・膠原病内科	魚住 公治	魚住 公治	0
○	今村病院分院	内科	宇都宮 與	宇都宮 與	0

JCOG0908登録状況
(平成24年3月15日時点)



II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

「進行期難治性 B 細胞リンパ腫に対する治癒を目指した自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の確立に関する研究」

研究分担者 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治癒を目指した自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の確立に関する研究」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。

現在両疾患に対する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症例登録中で、2012年2月現在 DLBCL に対する臨床試験に対して 3 例を登録している。

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。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. まず MCL に対する臨床試験が、次いで DLBCL に対する臨床試験が JCOG で承認され、症例登録が開始された。
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、2012 年 2 月現在 DLBCL に対する臨床試験に 3 例登録している。
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

当施設ではいずれの疾患に対する臨床試験も院内の倫理委員会で承認され、症例登録準備が完了した。2012年2月現在、DLBCLに対する臨床試験に3症例を登録している。

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、現在進行中である。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y. Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts. *Int J Hematol* 94: 81-89, 2011
- ② Fukushima T, Taguchi J, Moriuchi Y, Yoshida S, Itonaga H, Ando K, Sawayama Y, Imaizumi Y, Imanishi D, Hata T, Miyazaki Y. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with central nervous

system involvement: The Nagasaki Transplant Group experience. *Int J Hematol* 94: 390-394, 2011

③ Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y, Taguchi J, Yoshida S, Tomonaga M: High expression of 67-kDa laminin receptor relates to the proliferation of leukemia cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol* 31: 179-186, 2011

④ Itonaga H, Tsushima H, Hata T, Matsuo E, Imanishi D, Imaizumi Y, Kawaguchi Y, Fukushima T, Doi Y, Mori S, Kamihira S, Tomonaga M, Miyazaki Y. Successful treatment of a chronic-phase T-315I-mutated chronic myelogenous leukemia patients with a combination of imatinib and interferon- α . *Int H Hematol*, in press

⑤ 糸永英弘、福島卓也、田口潤、今西大介、今泉芳孝、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司. 顆粒リンパ球増多症に続発した急性単芽球性白血病. *臨床血液* 52: 1870-1875, 2011

2. 学会発表

①Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Tsushima H, Taguchi J, Imanishi D, Imaizumi Y, Fukushima

T, Tsukasaki K, Tomonaga M. Chromosomal complexity in primary myelodysplastic syndromes (MDS) in Nagasaki atomic bomb survivors. 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS), *Leuk Res* 35 (supplement1): S17, 2011

②Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Characterization of long term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A, 53rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition

③福島卓也、森内幸美、吉田真一郎、糸永英弘、田口潤、宮崎泰司. Ws1-7-4: 長崎県における成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する臍帯血移植(CBT)の治療成績. 第33回日本造血細胞移植学会総会 プログラム・抄録集 p230.2011

④田口正剛、田口潤、今西大介、今泉芳孝、波多智子、福島卓也、塚崎邦弘、宮崎泰司 : Coexistence of renal AL amyloidosis and gastrointestinal AA amyloidosis in multiple

myeloma patient. 臨床血液,51(9),p1177,2011

⑤牧山純也、今泉芳孝、今西大介、田口潤、対馬秀樹、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、新野大介、大島孝一. P11-6: 骨髄の再検査で診断した heptosplenic T cell lymphoma (HSTL).第 51 回日本リンパ網内系学会総会 日本リンパ網内系学会雑誌 p118, 2011

⑥谷口広明、今泉芳孝、牧山純也、糸永英弘、佐藤信也、土屋健史、田口潤、今西大介、対馬秀樹、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、上平憲、林徳眞吉、大島孝一、宮崎泰司. Outcome of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) after salvage therapy. 第 73 回日本血液学会学術総会 臨床血液 52 プログラム・抄録集 p1214, 2011

⑦佐藤信也、対馬秀樹、安藤恒史、糸永英弘、今泉芳孝、今西大介、田口潤、福島卓也、吉田真一郎、波多智子、森内幸美、朝長万左男、宮崎泰司. PS-1-202 Analysis of relationship between MPO positive rate and genemutations (FLT3, NPM, CEBPA) in AML

cells. 第 73 回日本血液学会学術総会 臨床血液 52 プログラム・抄録集 p1224, 2011

⑧牧山純也、今泉芳孝、土屋健史、今西大介、田口潤、対馬秀樹、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司、新野大介、大島孝一. PS-2-91 Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis. 第 73 回日本血液学会学術総会 臨床血液 52 プログラム・抄録集 p1286, 2011

⑨糸永英弘、波多智子、佐藤信也、松尾江美、今泉芳孝、今西大介、田口潤、川口康久、対馬秀樹、福島卓也、上平憲、朝長万左男、宮崎泰司. OS-3-91 Successful treatment for a CML patients with T315I BCR-ABL mutations by imatinib plus interferon- α . 第 73 回日本血液学会学術総会 臨床血液 52 プログラム・抄録集 p1130, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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：再発難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する自家末梢
血幹細胞移植

研究分担者：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

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）再発・難治例または初回寛解導入抵抗性症例に対しては自家末造血幹細胞移植併用超大量化学療法（auto-SCT）の有用性が示されている。今回我々は、このような症例にauto-SCTを行なった成績について後方視的に解析した。

A. 研究目的

予後不良が予測されるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）に対して up-front に自家末造血幹細胞移植併用超大量化学療法（auto-SCT）の有用性を証明しようとするのが山本班の主目的であるが、再発・難治例に対してもその有用性が示されている。我々は九州がんセンター血液内科で治療した再発・難治例に対する治療成績を後方視的に解析した。

B. 研究方法

初回R-CHOP療法でCRになった後に再発し救済化学療法にて再寛解に至った症例（CR-CR）4例、初回R-CHOP療法後にPR（PR）の状態で行なった症例1例、初回R-CHOP療法に抵抗性で救済化学療法後にCRに至った症例

（ref-CR）1例、再発後に救済化学療法後にPRであった（CR-PR）3例、再発後救済化学療法に対してPDでauto-SCTを行なった症（CR-PD）1例の計11例であった。

C. 研究結果

CR-CR 4例のうち1例がauto-SCT後無再発生存中。1例は移植関連死亡。2例はauto-SCT後早期に再発し腫瘍死した。腫瘍死した2例の初診時International prognostic Index (IPI) はいずれもlow riskであった。1例は2nd CRを得たが、auto-SCT直前に再燃した例であった。CR-PRの3例とCR-PDの1例は全例腫瘍死した。PRとref-CRの2例はそれぞれ無再発生存中である。

D. 考察

少数例での限られた経験ではあるが、初診時IPIの低い例においてもR-CHOP療法に対して再発・難治であった場合はauto-SCTの効果は限定的であった。また、救済化学療法に対してある程度の薬剤感受性を示した症例に対しても、必ずしもauto-SCTは有用であるとは言えなかった。R-CHOP後の再発・難治例についての治療法の開発が望まれる。

E. 結論

再発・難治 DLBCL 症例の auto-SCT は、については、ある一定の有効性は認められた。しかし、その病態は heterogeneous であり、治療効果の予測は困難であると言わざるをえない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M and Okamura J. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. Bone Marrow Transplant, 46:116-8, 2011

2. Chou T, Tobinai K, Uike U, Asakawa T, Saito I, Fukuda H, Mizoroki F, Ando K, Iida S, Ueda R, Tsukasaki K, and Hotta T. Melphalan–Prednisolone and Vincristine–Doxorubicin–Dexamethasone Chemotherapy followed by Prednisolone/Interferon Maintenance Therapy for Multiple Myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. Jpn. J. Clin. Oncol., 41: 586-589, 2011

3. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, Kinoshita T, Uike N, Ogura M, Nawano S, Mori S, Ohashi Y and all collaborators of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients

with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. Cancer Science, 102: 1698–1705, 2011

4. Hirata H, Nakagawa M, Abe K, Okafuji T, Shinozaki K, Choi I, Uike N, Sakai S. Incidental Uptake of In-111 Ibrismomab Tiuxetan in Surgically Treated Fracture. Sci Res.1 ; 12-15, 2011

5. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III trial of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell Non-Hodgkin's lymphoma: JCOG0203 Trial. J. Clin. Oncol., 34: 3990-3998, 2011

6. Tsuboi K, Yokozawa T, Sakura T, Watanabe T, Fujisawa S, Yamauchi T, Uike N, Ando K, Kihara R, Tobinai K, Asou H, Hotta T, Miyawaki S. A Phase I study to assess the safety, pharmacokinetics and efficacy of barasertib (AZD1152), an Aurora B kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced acute myeloid leukemia. Leukemia Research, 35:1384-1389, 2011

7. 鶴池直邦. 疾患各論 慢性リンパ性白血病. クリニシアン Vol.58 No.595 179-184、エーザイ株式会社

8. 崔 日承、鶴池直邦. 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対するミニ移植の有効性は持続するか? 血液内科、63, 46-50, 2011

9. 岩下生久子、井野彰浩、鵜池直邦、内田耕栄、西牟田雄祐、上原 智. HTLV-1 感染者の上部消化管病変. 胃と腸 46, 264-274、医学書院
 10. 鵜池直邦. トレアキシソ治療のワンポイント解析『治療中留意すべき副作用・臨床症状の発現時期解析』. Clinical Management シリーズ、エーザイ株式会社
 11. 宇都宮典、石田高司、鵜池直邦、瀬戸加大. Round Table Discussion 成人 T 細胞白血病研究の進歩と今後の展望. Trends in Hematological Malignancies Vol3 No.2, 64-71, メディカルビュー社
 12. 鵜池直邦 「がん診療に携わる全ての医師のための心のケアガイド」を読んで. JPOS News Letter no.66 Aug 2011
 13. 小畠勝己、竹下盛重、松本慎二、神原 豊、大神明子、鍋島一樹、西山尚子、鵜池直邦、宮久 禎、中島 豊. 乳腺原発の悪性リンパ腫の 13 例における細胞学および免疫組織化学の検討. J. Jpn. Soc. Clin. Cytol. 2011;50 (5): 270-278
- 2) 学会関係
- 【国際学会】
1. Uike N, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Okamura J. Can allo-SCT with RIC cure ATLL? : Long-term survivors with excellent PS and with heterogenous HTLV-1 proviral load level. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Retroviruses. June 5-8, 2011, Leuven, Belgium.
 2. Nagai H, Uike N. IPI low risk patient of Mature T/NK cell lymphoma shows a poorer prognosis than that of DLBCL, but not in other risk groups. 11th International conference on malignant lymphoma. June 15-18, 2011, Lugano, Switzerland.
 3. Utsunomiya A, Uike N, Choi I, Tanosaki R, Kannagi M, Okamura J. Recent Advances in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. September 15-17, 2011, Tokyo, Japan.
 4. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, and Tsukasaki K. Characterization of Long-Term Survivors and a Predictive Model for Aggressive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL): An Ancillary Study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. Abstract #40341(oral sessions). 53th American society of Hematology annual meeting and exposition. December 10-13, 2011, San Diego, CA, USA. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; **118**: 881.
 5. Takeshita A, Ono T, Kojima Y, Kyo T,

Asou N, Suzushima H, Yagasaki F, Maeda T, Okada M, Nakaseko C, Kanbayashi H, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsuboi K, Yujiri T, Nannya Y, Uike N, Akiyama N, Fukuda T, Karimata K, Okumura H, Eto T, Izumiyama K, Watanabe A, Aotsuka N, Ito K, Ozaki K, and Naoe T. Efficacy of Gemtuzumab + Ozogamicin (GO) Monotherapy on Relapsed/Refractory Acute Promyelocytic Leukemia (APL). Abstract #615. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; **118**: 1532.

6. Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, Saburi Y, Miyahara M, Sueoka E, Uike N, Yoshida S, Yamashita K, Tsukasaki K, Suzushima H, Ohno Y, Matsuoka H, Jo T, Suzumiya J, and Tamura K. A Prognostic Index for Acute and Lymphoma Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. Abstract #622. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; **118**: 1582.

7. Eto T, Choi I, Tanosaki R, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N. A prospective Feasibility trial of unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). Abstract #40574. 53th American society of

Hematology annual meeting and exposition. December 10-13, 2011, San Diego, CA, USA. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2011; **118**: 4163.

【国内学会】

1. 末廣陽子、宮下 要、崔 日承、鵜池直邦. *CEBPA* 遺伝子変異を伴う家族性 AML の父子例に対する自己末梢血幹細胞移植療法の長期予後, 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011 年 3 月 9~10 日, 松山
2. 崔 日承、宮下 要、末廣陽子、鵜池直邦. 自己末梢血幹細胞移植を行った診断時転移を有するユーイング肉腫の成人例 2 例, 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011 年 3 月 9~10 日, 松山
3. 玉井洋太郎、長谷川温彦、田野崎隆二、高森絢子、曾 娜、笹田亜麻子、松岡雅雄、宇都宮與、崔 日承、鵜池直邦、岡村 純、神奈木真理. ATL に対する骨髓非破壊的非血縁間骨髓移植後の HTLV-1 特異的 T 細胞応答, 第 33 回日本造血細胞移植学会総会, 2011 年 3 月 9~10 日, 松山
4. Uike N, Suehiro Y, Choi I, Miyashita K. A Retrospective Single-Center Analysis of Clinical Pictures and Long-term Outcomes in Patients with Treatment-Related MDS/AML: Results at Kyushu Cancer Center. The 2nd JSH International Symposium 2011 in Nagasaki, April 23-24 2011, Nagasaki

5. 鵜池直邦. リンパ腫治療の進歩. 第 51 回日本リンパ網内系学会 (市民公開講座) 2011 年 7 月 1~2 日, 福岡
6. 末廣陽子、宮下 要、崔 日承、鵜池直邦. 低悪性度 B 細胞リンパ腫の患者数とその治療成績の推移 -単一施設における 20 年間の後方視的解析-. 第 51 回日本リンパ網内系学会 (優秀演題口演) . 2011 年 7 月 1~2 日, 福岡
7. 崔 日承、宮下 要、末廣陽子、鵜池直邦. Double-hit B-cell lymphoma の 3 例. 第 51 回日本リンパ網内系学会. 2011 年 7 月 1~2 日, 福岡
8. 笹田亜麻子、長谷川温彦、清水由紀子、末廣陽子、鵜池直邦、豊嶋崇徳、谷憲三郎、森尾友宏、三浦 修、宇都宮與、神奈木真理. 成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) に対する樹状細胞免疫療法に向けた、基礎解析と第 □ 相臨床試験コールドラン. 第 3 回造血器腫瘍免疫療法研究会. 2011 年 8 月 20-21 日, 大分
9. 池田元彦、崔 日承、山内拓司、竹中克斗、末廣陽子、安部康信、赤司浩一、鵜池直邦. 真性多血症への病態変化に伴って *TET2* 遺伝子が出現した *JAK2* 遺伝子変異陽性本態性血小板血症. 第 1 回日本血液学会九州地方会. 2011 年 9 月 3 日, 福岡
10. 笹田亜麻子、長谷川温彦、清水由紀子、末廣陽子、鵜池直邦、豊嶋崇徳、谷憲三郎、森尾友宏、福田哲也、三浦修、宇都宮與、松岡雅雄、岡村 純、神奈木真理. ATLL に対する新規ペプチドパルス樹状細胞療法に向けた基礎解析と第 □ 相臨床試験コールドラン. 第 4 回 HTLV-1 研究会. 2011 年 9 月 18-19 日. 東京
11. Uike N, Utsunomiya A, Choi I, Tanosaki R, Kannagi M, Okamura J. Stem cell transplantation -For pursuing the cure for ATL patients-. 70th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 30 years after discovery of HTLV-1: Recent advances. October 3-5, 2011, Nagoya, Japan.
12. Yamamoto K, Watanabe T, Shibata T, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Tsukasaki K, Hotta T, Tobinai K. Phase II/III trial of RCHOP-21 vs. RCHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell lymphoma: JCOG0203. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. October 14-16 2011, Nagoya
13. Kojima Y, Watanabe T, Kihara R, Uike N, Okamura S, Yano T, Hidaka M, Hanada S, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Horibe K, Hotta T, Nagai H (Clinical Hematology Group of National Hospital Organization (CHG-NHO), Japan). IPI low risk of T/NK lymphoma shows a poorer prognosis than that of DLBCL, but not in other risks. The 73rd Annual Meeting of the

Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya

14. Okamura T, Taguchi F, Uike N, Gondo H, Moriuchi Y, Hidaka M, Tsuda H, Suzushima H, Abe Y, Higushi M, Imamura Y, Eto T, Takamatsu Y, Tsuchiya K, Nosaka S, Iwahashi M, Utsunomiya A, Fujisaki T, Miyamoto T, Kamimura T, Seki R, Ohshima K. Impacts of the autologous PBSCT for DLBCL with high Skp2 expression. Plenary session. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya

15. Kasai M, Ogura M, Oki Y, Yamamoto K, Kobayashi Y, Watanabe T, Uike N, Ohyashiki K, Okamoto S, Ohnishi K, Tomita A, Miyazaki Y, Tohyama K, Hotta T, Tomonaga M. A phase I/II study of decitabine in Japanese patients with MDS: a phase II part. Plenary session. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya

16. Murayama T, Fukuda T, Okumura H, Sunami K, Sawazaki A, Maeda Y, Tsurumi H, Uike N, Hidaka T, Takatsuka Y, Eto T, Tsuda H, Fujisaki T, Miyamoto T, Tsuneyoshi N, Iyama S, Harada M. Efficacy of Biweekly R-CHOP Followed by Auto-PBSCT for DLBCL: JSCT Multicenter study (JSCT-NHL04). Plenary session. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya

17. Choi I, Ikeda M, Suehiro Y, Abe Y, Uike N. IgM myeloma presented as plasmacytoma of L-spine with BCL1/IgH fusion gene. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya

18. Uchimaru K, Yamano Y, Tsukasaki K, Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hamada T, Iwatsuki K, Watanabe T. Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya

19. Abe Y, Shiratsuchi M, Nagasawa E, Ohno H, Sada E, Honda E, Ikeda M, Choi I, Suehiro Y, Uike N. Analysis of plasma levels of thrombopoietin in patients with thrombocytopenia. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya

20. Suehiro Y, Choi I, Ikeda M, Miyashita K, Abe Y, Uike N. Mixed-phenotype acute leukemia following intensive chemotherapy for Endometrial cancer. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 14-16 2011, Nagoya

21. 武岡宏明、池田元彦、崔日承、末廣陽子、安部康信、竹下盛重、和田繁、松林直、鵜池直邦。Methotrexate(MTX)による間接リウマチ治療中に発症した、EBV陽性