

201119054A

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 -031)

成人T細胞白血病リンパ腫に対する

インターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成24(2012)年3月

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 -031)

成人T細胞白血病リンパ腫に対する

インターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成24 (2012) 年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の
有用性の検証に関する研究 1
長崎大学 塚崎 邦弘

II. 分担研究報告

1. 成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法
の有用性の検証に関する研究 7
福岡大学 石塚 賢治
2. HTLV-1 陽性者に発症した二重がん患者の検討
-九州がんセンター単一での検討- 9
国立病院機構九州がんセンター 鵜池 直邦
3. 成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法
の有用性の検証に関する研究 17
慈愛会 今村病院分院 宇都宮 興
4. 「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法
の有用性の検証」臨床試験の実施に関する研究 22
国立がん研究センター中央病院 飛内 賢正

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 30

IV. 研究成果の刊行物・別刷 32

I. 総括研究報告書

総括研究報告書

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

有用性の検証に関する研究

研究代表者 氏名 塚崎邦弘 所属 長崎大学

研究要旨：未治療 indolent 成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）患者に対するより有用な治療法を開発するため、それぞれ欧米伯と日本で標準治療とされているインターフェロン α （IFN）/ジドブジン（AZT）療法と watchful waiting 療法との第Ⅲ相比較試験を日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫班（LSG）で行うためのプロトコルを作成した。さらには本研究の附随研究として、IFN/AZT 療法の効果と関連する分子異常について患者検体を用いて網羅的に発現解析とゲノム異常解析をおこない、治療反応性と相関させ、治療反応性を予測するバイオマーカーを解明する計画を立案した。本試験を高度医療評価制度によって実施するために、厚生労働省へ事前面談に出向き、申請医療機関と協力医療機関による高度医療申請後の JCOG 試験として JCOG-LSG 施設で本研究を開始するまでのタイムスケジュール、さらには各医療施設が行う JCOG 内と高度医療の枠内での急送報告を含む有害事象報告の手順などについて協議した。また来年度早期に予定している本臨床試験（JCOG1111）への患者登録を推進するために、他の HTLV-1 関連班と協同で、患者、医療機関への情報提供を行った。IFN/AZT 併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）、保険適用を目指している。

A. 研究目的

ヒトTリンパ球向性ウイルスI型（HTLV-1）が病因である成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）は、多様な病態をとる難治性の造血器腫瘍である。

未治療 indolent ATL 患者に対するより有用な治療法を開発するため、高度医療評価制度によって、それぞれ欧米伯と日本で標準治療とされているインターフェロン α （IFN）/ジドブジン（AZT）療法と watchful waiting 療法との第Ⅲ相比較試験を日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）リンパ腫班（LSG）で行う。IFN/AZT 併用療法の有用性が検証された

場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）と保険適用を目指す。

昨年度までは上記試験のプロトコルの作成、高度医療評価制度による本臨床試験の開始準備、他の HTLV-1 関連疾患についての研究班との交流を行い、以下の成果を上げている。

1) 本臨床試験のプロトコルコンセプトによりプロトコル案を作成した。

2) 厚生労働省医政局研究開発振興課の担当者との第1回事前面談をおこない、高度医療評価制度によって本試験を実施するタイ

ムスケジュールを作成した。

3) ATL に対する臨床試験を実施中の班を含めて、他の HTLV-1 関連疾患研究班と連携しいくつかの合同班会議をおこない、本研究班の臨床試験への協力を依頼した。

4) 他の HTLV-1 関連疾患研究班と連携し、HTLV-1 キャリア、HTLV-1 関連疾患の医療者、患者、家族を対象としたホームページを立ち上げ、いくつかのパンフレット・マニュアルを作成した。

B. 研究方法

(1) 臨床試験プロトコルの作成を、分担研究者、JCOG データセンター、製薬企業と附随研究の研究協力者と協同で、以下の項目を検討しつつ行う。

- A) 臨床試験に用いる治療レジメンの決定
- B) 病型・リスク群などの適格規準及び層別化の設定
- C) 主評価項目の規準の設定
- D) 薬剤量変更規準の設定
- E) 効果判定基準の設定
- F) 試験デザインと必要症例数/登録・追跡期間の設定

G) 検体を用いた附随研究の計画立案

(2) 高度医療評価制度による本臨床試験の開始準備

分担研究者と研究協力者が協議のうえ、厚生労働省の担当者と事前面談を行う。

(3) 他の HTLV-1 関連疾患の研究班との交流

本臨床試験への患者登録を速やかにするため、他の HTLV-1 関連疾患の研究班と班会議・研究会等で協議する。

(倫理面への配慮)

患者選択規準・治療中止規準を慎重に検討して個々の患者の安全性を確保し、試験参加による不利益が最小限になるよう配慮する。また、ヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺

伝子解析研究に関する倫理指針」に従い以下を遵守する。

(1) プロトコルの施設倫理委員会の承認を必須とする。

(2) すべての患者に説明文書を用いた十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後、自由意志による同意を本人より文書で得る。

(3) データの取り扱い上、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（プラバシー）保護を厳守する。

(4) プロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

C. 研究結果

昨年度に引き続いて以下のように研究を行った。

1) プロトコルの作成

平成 20 年の単年度の厚労科研医療技術実用化総合研究事業で立案したプロトコルコンセプトによって、フルプロトコルを以下のように作成した。

対象は、20 歳以上、75 歳以下の未治療 ATL で、症候を有するくすぶり型または予後不良因子を持たない慢性型であり、全身状態と主要臓器機能が保たれており、文書同意を取得した患者。治療内容は、スミフェロン DS 600 万単位皮下注/レトロビル 600mg 内服。奏効が 12 週以上持続すれば、両薬剤とも 50%に減量する。当初は第 II 相試験を計画していたが、WW 療法のヒストリカル・コントロールとして信頼に足るデータがないため、また WW 療法の起算日の設定が困難であることから、WW 療法と直接比較するランダム化第 III 相試験を行う。本試験では WW 療法群の 2 年無イベント生存割合を 60%と仮定し、IFN/AZT 療法群はこれに 20%上回る必要があるとした。有意水準片側 5%、検出力 70%、登録期間 3 年、追跡期間 2 年とし、74 例を予定患者数とした。プロトコルコンセプト作成時に懸案とな

っていた主評価項目であるイベント（増悪）の定義は、多数例での調査結果に基づいてより明確なものに変更した。

2011年9月に完成したフルプロトコール第1版をJCOGプロトコール審査委員会にJCOG1111試験として提出したところ、11月にマイナーな修正を求める第1回審査結果を受けた。これによって現在、JCOG-LSG施設に登録前再調査を行い、プロトコールの修正版を作成し、2012年3月に再申請をした。

さらには本研究の附随研究として、末梢血を用いて網羅的に発現解析とゲノム異常解析をおこない、ATLの予後因子、各治療法の効果予測因子と各治療法後の増悪マーカーとなる分子異常の解明を目指す。このプロトコール案をJCOG-LSG、DCそして解析施設の研究協力者と協議して作成し、上記の試験本体プロトコールの承認後に附随研究のフルプロトコールを作成する準備を進めている。

2) 高度医療評価制度による本臨床試験の開始準備

主任研究者と分担研究者、JCOG-DCと製薬企業の研究協力者が厚生労働省医政局研究開発振興課の担当者と昨年度に事前相談し、上記のプロトコールがJCOGプロトコール審査委員会で承認された後に速やかに主任研究者と分担研究者の施設がそれぞれ申請医療機関と協力医療機関となって高度医療の申請をおこない、高度医療評価制度下でIFNとAZTを用いた臨床試験をJCOG-LSGで実施するための申請書作成にあたっての注意点、タイムスケジュールを共有した。フルプロトコール完成間近となった本年度には、第2回の事前面談を上記メンバーで行った。今回は、各JCOG-LSG医療施設が行うJCOG内と高度医療の枠内での急送報告を含む有害事象報告の手順、本試験最終解析後においてIFN/AZT療法が有用であった患者での本療法継続について協議した。参加した研究者と協力者は、この事前面談で高度医療の申請にあたっての共同作業の手順についての指導を受け、上

記のプロトコール作成と並行して申請の準備を進めている。製薬企業の研究協力者と協議し、それぞれ薬剤を研究費で購入する研究代表者と薬剤を搬送してもらうJCOG-LSG施設が、覚書と宣誓書を企業へ提出することとした。

3) 他のHTLV-1関連疾患についての研究班との交流

妊婦へのHTLV-1指導に当たる医療者の啓発、ATLなどのHTLV-1関連疾患に対するキャリアの不安への対応、さらには関連疾患の診療の向上のため、HTLV-1関連疾患についての他の研究班との交流を行った。具体的には2011年9月に開催されたHTLV-1研究会で各班長報告を行い、研究の進捗状況と今後の対応について情報を共有した。さらには2012年3月に開催された合同班会議では本研究班の臨床試験への協力を依頼し、HTLV-1関連疾患患者とも共同してHTLV-1関連疾患総合対策にあたっている。

D. 考察

研究成果の意義及び今後の発展性

本ランダム化第Ⅲ相試験は、ATL患者発生が多く臨床試験実施体制の整った日本ではできない研究である。今年度は、作成したフルプロトコールのJCOG委員会での審査・承認、引き続いての高度医療評価会議及び先進医療専門家会議での審査・承認までの迅速化を図った。製薬企業との協議で薬剤の購入と管理にあたっては、それぞれ研究代表者とJCOG1111試験参加施設が文書を提出することとした。来年度早々には本試験の患者登録を開始し、有害事象についてはJCOG内と高度医療の枠内で報告し、安全に留意して試験を行う。試験結果がよく標準治療の確立というエビデンスを創出できれば、企業、学会、患者団体に働きかけてATLに対するIFNとAZTの薬事法上の適応拡大の承認、保険適用を目指す。さらには附随研究として治療前後の検体で分子生物学的な研究を行い、層別化

治療法の開発も試みる。その結果を踏まえて HTLV-1 関連疾患についての他の研究班とも共同し、HTLV-1 関連疾患の総合対策に寄与することを旨とする。

E. 結論

未治療 indolent ATL 患者に対するより有用な治療法を開発するため、それぞれ欧米と日本で標準治療とされている IFN/AZT 療法と watchful waiting 療法との第Ⅲ相比較試験を高度医療評価制度によって JCOG-LSG で行うための、プロトコールを作成した。来年度早期に予定している本臨床試験への患者登録を推進するために、他の HTLV-1 関連班と協同で、患者・医療機関への情報提供を行った。IFN/AZT 併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）、保険適用を目指している。

F. 健康危険情報

臨床試験登録を開始していないため、該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Ishida T, Tsukasaki K, et al. Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study. J Clin Oncol. [Epub ahead of print], 2012.
2. Tsukasaki K, Tobinai K, Clinical Trials and Treatment of ATL in “HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases”, Leukemia Research and Treatment, 2012.
3. Norimura D, Tsukasaki K, et al. Gastric involvement by mantle cell lymphoma observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. Gastrointest Endosc.

75(2):421-2, 2012.

4. Tsukasaki K, et al. Lymphoma Study Group of JCOG. Jpn J Clin Oncol. 42(2):85-95, 2012.
5. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al. LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. Leukemia, 25(4) : 575-587,2011.
6. Chou T, Tsukasaki K, et al. the Lymphoma Study Group (LSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Japan: 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(4):586-589.2011.
7. Hieshima K, Tsukasaki K, et al. c-Maf suppresses human T-cell leukemia virus type 1 Tax by competing for CREB-binding protein. Cancer Sci, 102(4) : 890-894,2011.
8. Umino A, Tsukasaki K, et al. Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. Blood, 117(20):5473-5478,2011.
9. Sasaki D, Tsukasaki K, et al. Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. Haematologica;96(5): 712-719,2011.
10. Hasegawa H, Tsukasaki K, et al. Aberrant overexpression of membrane-associated mucin contributes to tumor progression in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. Leuk Lymphoma. 52(6):1108-17,2011.
11. Ishitsuka K, Tsukasaki K, et al. Interferon alfa and antiretroviral agents: a treatment option for adult T-cell leukemia/lymphoma. Drugs Today (Barc).47(8):615-23,2011.

12. Watanabe T, Tsukasaki K, et al. Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial. J Clin Oncol. 2011 Oct 20;29(30):3990-3998.
- Chagan-Yasutan H, Tsukasaki K, et al. Involvement of osteopontin and its signaling molecule CD44 in clinicopathological features of adult T cell leukemia. Leuk Res. 35(11):1484-90,2011.

和文雑誌

1. 塚崎邦弘：【悪性リンパ腫（かかりつけ医から専門医への質問）】成人 T 細胞白血病リンパ腫の抗がん剤治療について教えて下さい．治療 93(4 月増刊号)：1156-1158,2011.
2. 塚崎邦弘：HTLV-1 母子感染予防対策について ATL について．日本医師会雑誌 140(4)：805-807,2011..
3. 塚崎邦弘：【トピックス I. 病因・病態—最近の知見】4. リンパ系腫瘍とウィルス．日本内科学会雑誌 100(7)：1781-1786,2011.
4. 高崎由美、塚崎邦弘ほか：【特集 リンパ系腫瘍診療の research questions】くすぶり型・慢性型成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する無治療経過観察は適切な選択か？血液内科 63(1)：40-45,2011.
5. 塚崎邦弘：【特集(1)：HTLV-1 感染の検査と臨床】4.ATL の病態と治療．医療と検査機器・試薬 34(4):467-471, 2011.
6. 塚崎邦弘：【特集 身近になる血液疾患の治療—専門医から実地医家へ】成人 T 細胞白血病／リンパ腫と抗体薬治療．日本医師会雑誌 140(7)：1465-1469,2011.
7. 塚崎邦弘：【73 回日本血液学会学術集会教育講演 S-2 基本シリーズ】ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進．臨床血液 52(10)別冊：1448-1453,2011.
8. 今泉芳孝、塚崎邦弘：【特集 ウィルス感染による造血器疾患の病態と治療】ATL

の予後による層別化と治療の進歩．血液内科 63(4)：399-405,2011.

9. 糸永英弘、塚崎邦弘ほか：【症例報告】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(12):1870-1875,2011.
10. 塚崎邦弘：【特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)】6. ATL に対する化学療法．血液フロンティア 22(2)：215-221, 2012.
11. 森脇裕司、塚崎邦弘：【特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)】8. 症例提示 1)CCR4 抗体投与後の late and long responder. 血液フロンティア 22(2)：231-233, 2012.

和文書籍

1. 上平 憲、塚崎邦弘ほか：成人 T 細胞白血病(ATL)の深まる理解と新たな謎．(上平 憲編著者,仲井里枝,越智康浩,田中千晶編集,榊シスメックス(神戸))2011.
 2. 今泉芳孝、塚崎邦弘：成人 T 細胞白血病・リンパ腫．専門医のための薬物療法 Q&A 血液(小松則夫,片山直之,富山佳昭編集,榊中外医学社(東京),265-272,2011.
 3. 福島卓也、塚崎邦弘：IV. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫．現場で役立つ 血液腫瘍プロトコール集 改訂版 (直江知樹編集,榊医薬ジャーナル社(大阪・東京), 95-101,2011.
 4. 塚崎邦弘：[II. 白血病と白血球異常]8. 成人 T 細胞白血病／リンパ腫～その白血病細胞形態の多様性～ (溝口秀昭,齊藤英彦,吉田彌太郎,小澤敬也編集,私のこの一枚 標本に学ぶ血液疾患症例 榊医薬ジャーナル社 (大阪) ,113-118,2012.
2. 学会発表
1. 牧山純也、塚崎邦弘ほか：骨髄の再検査で診断した Hepatosplenic T cell lymphoma (HSTL). 第 51 回日本リンパ網内系学会総会, 2011
 2. Ishida T, Tsukasaki K, et al : A Multicenter Phase II Study of KW-0761 for Relapsed ATL,

- 第9回日本臨床腫瘍学会学術集解, 2011
3. 塚崎邦弘 : ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進. 第73回日本血液学会学術集会, 2011
 4. Nagai H, , Tsukasaki K, et al : 第73回日本血液学会学術集会 : Phase I Study of Forodesine in Patients with Relapsed or Refractory T/NK-Cell Malignancies, 2011
 5. Taniguchi H, , Tsukasaki K, et al : Outcome of adult T-cell leukemia-lymphoma(ATL) after salvage therapy, 第73回日本血液学会学術集会, 2011
 6. Uchimaru K, , Tsukasaki K, et al : Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier, 第73回日本血液学会学術集会, 2011.
 7. Yamamoto K, Tsukasaki K, et al. : Plenary Session. Phase II/III trial of RCHOP-21 vs. RCHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell lymphoma : JCOG0203, 第73回日本血液学会学術集会, 2011
 8. Makiyama J, Tsukasaki K, et al : Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis, 第73回日本血液学会学術集会, 2011
 9. Maruyama D, Tsukasaki K, et al : Phase I study of forodesine(BCX1777), an oral purine nucleoside phosphorylase inhibitor in patients with relapsed or refractory T/NK-cell malignancies, T-CELL LYMPHOMA FORUM, 2011.
 10. Tsukasaki K : Pathogenesis of Adult T cell Leukemia-Lymphoma. XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, 2011.
 11. Tsukasaki K : International consensus on the management of ATL. XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, 2011.
 12. Tsukasaki K : Clinical Trials for the Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). XI Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, 2011.
 13. Utsunomiya A, Tsukasaki K, et al : Promising Results of an Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL). 15th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, 2011
 14. K. Tobinai, , Tsukasaki K, et al: Promising Results of an Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma(ATL), 11th International Conference on Malignant Lymphoma, 2011.
 15. Katsuya H, Tsukasaki K, et al: A Prognostic Index for Acute and Lymphoma Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. 53rd ASH Annual Meeting, 2011.
 16. Fukushima T, Tsukasaki K, et al. 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. 4th Annual T-cell Lymphoma Forum, 2012.
 17. Fukushima T, Tsukasaki K, et al. 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 ASH Annual Meeting, 2011.
 18. Tsukasaki K, et al. JCOG studies for ATL. 4th Annual T-cell Lymphoma Forum, 2012.
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
なし

Ⅱ. 分担研究報告書

分担研究報告書

「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証」に関する研究

分担研究者 氏名 石塚 賢治 所属 福岡大学

研究要旨：くすぶり型・慢性型成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）患者に対するインターフェロン（IFN）／ジドブジン（AZT）療法による早期治療介入が急性型あるいはリンパ腫型 ATL への進行を抑制し、予後の改善につながることを検証するための多施設共同臨床試験のプロトコール作成を行った。高度医療評価制度下で多施設共同臨床試験を実施するための体制整備に時間を要したが、平成 24 年度上半期には臨床試験を開始できる見込みである。

A. 研究目的

未だに予後不良な疾患である成人 T 細胞白血病／リンパ腫（ATL）の予後を改善するために、新規治療を開発する。

B. 研究方法

ATL の新規治療の開発のために、indolent ATL に対するインターフェロン（IFN）／ジドブジン（AZT）療法の多施設共同臨床試験のプロトコールを作成する。

ATL の新規治療薬の探索的研究を行う前臨床試験を行う。

（倫理面への配慮）

臨床試験のプロトコール作成に当たっては、ヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。また、前臨床試験において患者検体を使用する場合は、事前に説明と同意を行う。

C. 研究結果

塚崎班をコアとして、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）で実施予定の IFN/AZT 療法のプロトコールを作成した。JCOG 臨床試験では初めての高度医療評価制度下で行う臨床試験であるため、その企業との交渉を

含めた体制整備に想定を大きく超える時間を要した。計画では本年度上半期中に臨床試験を開始する予定であったが、大きく遅れており、今年度末までに JCOG プロトコール審査委員会承認（現在二次審査中）を得て、施設倫理委員会承認ののち、高度医療評価会議に申請し、平成 24 年度夏までには臨床試験を開始できると考えている。

IFN/AZT 療法に関する総説をまとめ、欧文誌に掲載された。

D. 考察

ATL に対する IFN/AZT 療法が有用であることは本年度中にも欧米のグループから報告されたが、本邦と欧米の治療成績を比較すると、現時点では急性型に対して IFN/AZT 療法を導入することに魅力は感じられないが、慢性型・くすぶり型に対しては十分に計画された前向きな臨床試験によって科学的な検証を行う必要性があることを再認識した。

E. 結論

残念ながら本研究の進捗は予定を大きく遅れているが、JCOG のフレームワークの中で多施設共同臨床試験を高度医療評価制度下

で行う体制の確立には大きく貢献しており、
今後の未承認薬・適応外薬を使用した他の臨
床試験を行う際の体制を構築できたと自負
している。

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①Ishitsuka K, Tsukasaki K, Tamura K.
Interferon alfa and antiretroviral
agents: a treatment option for adult
T-cell leukemia/lymphoma. *Drugs Today*
(Barc). 2011 Aug;47 (8) :615-23.

②Nakano D, Ishitsuka K, Hatsuse T,
Tsuchihashi R, Okawa M, Okabe H, Tamura
K, Kinjo J. Screening of promising
chemotherapeutic candidates against
human adult T-cell leukemia/lymphoma
from plants: active principles from
Physalis pruinosa and
structure-activity relationships with
withanolides. *J Nat Med.* 2011
Jul;65 (3-4) :559-67. Epub 2011 May 14.

2. 学会発表

石塚賢治、第 52 回日本リンパ網内系学会総
会、シンポジウム：T/NK 細胞腫瘍：診療と研
究の新たな展開、Indolent ATL：診療の現状
と今後の課題”

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題名：HTLV-1 陽性者に発症した二重がん患者の検討

- 九州がんセンター単一での検討 -

分担研究者：鷗池 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

研究要旨：HTLV-1 陽性者に発症した二重がん患者の頻度や臨床病態について後方視的に検討した。女性に頻度が高かった。HTLV-1 陰性者の二重がん患者との比較では、他の病態に大きな差は認めなかった。ATL 患者を含む HTLV-1 陽性者の診療においては、他のがんの発症にも十分注意する必要がある。

A. 研究目的

我々は ATL 患者においては、がんの発生率が高いことを報告した (Cancer, 1996)。今回、九州がんセンターにおける HTLV-1 陽性者 (ATL 患者を含む) に発症した二重がん患者の解析を試みたので報告する。

B. 研究方法

①1987 年～2008 年までに当施設で 266 人の HTLV-1 陽性者に二重がんを発症した患者を診療した。

②同期間における HTLV-1 陽性がん患者 (単一がん患者) もピックアップした。

③その①と②の両群におけるインシデンスと臨床像を比較検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C. 研究結果

①HTLV-1 陽性者における二重がんと単一がん患者とのインシデンスはおのおの 15.4%、11.5%であった。このう

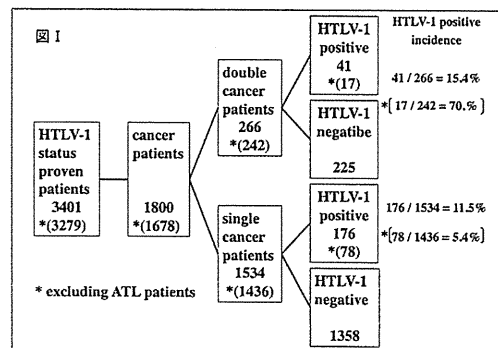
ち ATL 患者を除くとそのインシデンスはおのおの 7.4%、5.4%であった。

(表 I)

②男女間では、女性の方が男性よりインシデンスが高かった (14.6%:6.1%)。

(表 II)

③二重がん患者の他の病態は、HTLV-1 陰性二重がん患者と大きな差は認めなかった。



	HTLV-1 sero-status		
	positive	negative	total
	patient number	41	225
age	65 (34-92)	67 (4-93)	67 (4-93)
gender M / F	17 / 24	155 / 70	172 / 94
latent period (month)	77M	57M	60M
incidence	19%	14%	15%
	*(18%)		*(14%)
20-year cumulative incidence	76%	45%	49%
	*(57%)		*(46%)

* excluding ATL patients

D. 考察

HTLV-1 陽性者に発症する二重がん患者は比較的頻度が高かったが、その頻度はATL患者を除外すると低下した。

女性に頻度が高かったのは、HTLV-1 キャリアー率の差以外にも要因はあると思われたが、今回の解析では明瞭にできなかった。

HTLV-1 キャリアー多発地域では、とくにATL以外のがんの発症にもとくに注意して診療することが必要であろう。

E. 結論

HTLV-1 陽性二重がんは男性に比し、女性により高頻度に発生した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

- Chou T, Tobinai K, Uike N, 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
- 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
- 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 (公刊 2011. 10. 20)
 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. 鵜池直邦. 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 (2011年2月1日発行)、エーザイ株式会社
 8. 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 (2011年3月25日発行)、医学書院
 9. 鵜池直邦. トレアキシン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* 2011年7月発行、エーザイ株式会社
 10. 宇都宮與、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, September 2011, メディカルビュー社 (東京都)
 11. 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
 12. 小島勝己、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例における細胞学のおよび免疫組織化学の検討. *J. Jpn. Soc. Clin. Cytol.* 2011;50 (5): 270-278
- 2 学会発表
- 【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 (Thu)-17 (Sat), 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.

- 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】

- 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
- 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

- 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 に対する骨髄非破壊的非血縁間骨髄移植後の 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
- N Uike, Y Suehiro, Choi I, K Miyashita. 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
- 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
- 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
- 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、鶴池直邦、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I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、鶴池直邦. 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、鶴池直邦、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I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