

厚生労働省科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）
成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する新規治療を開発する
医師主導臨床試験に関する研究
担当責任者 今泉 芳孝、 長崎大学病院 講師

研究要旨：成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)は難治性の造血器悪性腫瘍である。標準治療は確立しておらず、発症年齢の高齢化に伴い、特に高齢者における治療法の開発は重要な課題となっている。今回我々は、高齢者ATLに対して、短期の多剤併用化学療法後に維持療法を行った際の成績について後方視的に検討した。

A. 研究目的

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)は難治性の造血器悪性腫瘍である。多剤併用療法の強化や、同種造血幹細胞移植の導入により治療成績の改善が期待されているが、特に高齢者においてはこれらの治療の適応は限られており、標準治療は確立していない。一方で、発症年齢の高齢化が報告されており、高齢者ATLに対する治療戦略の検討は喫緊の課題となっている。ATLの治療においては、奏効率の改善に比較して、無増悪生存期間や全生存期間の改善が不十分であり、いかにして奏効例において再発・再燃を防ぐかということが大きな課題の一つとなっている。そのための戦略の一つに維持療法の施行があり、強力な化学療法の実施が困難な高齢者を中心として、実臨床でも実施されている。しかし、その成績に関する報告は少なく、有用性については十分に検討されていない。今回我々は、短期間の多剤併用化学療法後に維持療法を施行した高齢者ATL症例の成績について後方視的に検討した。

B. 研究方法

1994年から2013年に長崎大学病院において診療を受けたATL症例のうち、多剤併用化学療法(VCAP-AMP-VECP療法:mLSG15療法)を1から3コース施行後に

内服の維持療法に移行した症例を対象として、臨床データおよび生存期間について検討した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従い研究を行った。

C. 研究結果

対象症例は15例認めた。病型は急性型が12例、リンパ腫型が3例、年齢の中央値は76歳(70~80)、性別は、男性7例、女性8例であった。先行するmLSG15療法のコース数は、1-2コースが5例、3コースが10例であった。維持療法への移行の主な理由としては、骨髄抑制、PSの低下、せん妄症状などがあげられた。維持療法に用いられた薬剤は、VP-16単剤が12例、VP-16とMST-16の併用療法が3例であった。維持療法後の増悪に対して1例でモガムリズマブを投与されていた。解析時点で生存は6症例であり、治療関連死亡は認めなかった。全例の維持療法開始後の全生存期間の中央値は31.1ヶ月、1年の全生存割合は66%で、2年以上の生存を7例認めた。維持療法開始時の病勢が完全寛解であった症例(7例)において、それ以外の症例と比較し全生存期間が良好な傾向を認めたが、統計学的有意差は認めなかった。

D. 考察

本研究は後方視的解析であり、mLSG15療法継続群や維持療法未施行群との比

較もなく、維持療法の有用性について結論はえられない。しかしながら、初回の多剤併用化学療法で病状のコントロールが可能であった高齢者 ATL に対して維持療法が有効な可能性が示唆された。今後、観察期間を延長し、さらに検討する必要がある。

現在、抗体医薬が保険適応を取得しているが、その至適使用方法については今後の検討課題となっている。高齢者 ATL に対しては、標準治療は確立しておらず、今後は、高齢者に特化した治療方法の開発も検討する際には、化学療法単独で寛解導入療法を行い腫瘍量の減少を図った後に、抗体医薬による地固め・維持療法を行うといった治療戦略の可能性も示唆する結果と思われた。

E. 結論

短期の多剤併用化学療法とそれに引き続く内服維持療法の維持療法の実施は、強力な多剤併用化学療法の継続が困難な高齢者に対する治療の選択肢となりうると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

- 1.Taguchi M, Imaizumi Y, Sasaki D, Higuchi T, Tsuruda K, Hasegawa H, Taguchi J, Sawayama Y, Imanishi D, Hata T, Yanagihara K, Yoshie O, Miyazaki Y. Molecular analysis of loss of CCR4 expression during mogamulizumab monotherapy in an adult T cell leukemia/lymphoma patient. Ann Hematol. [Epub ahead of print],2014 Oct 23
- 2.Taniguchi H, Hasegawa H, Sasaki D, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Tsukasaki K, Uno N, Morinaga Y, Yanagihara K, Miyazaki

- Y. Heat shock protein 90 inhibitor NVP-AUY922 exerts potent activity against adult T-cell leukemia-lymphoma cells. Cancer Sci.105(12):1601-8.2014
- 3.Makiyama J, Imaizumi Y, Tsushima H, Taniguchi H, Moriwaki Y, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y. Treatment outcome of elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma: Nagasaki University Hospital experience. Int J Hematol.100(5):464-72.2014
 - 4.Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M, Tsuzuki S, Kinoshita T, Ohshima K, Seto M. Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Res.74(21):6129-38.2014
 - 5.Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, Tomoyose T, Uozumi K, Kobayashi Y, Fukushima N, Utsunomiya A, Tara M, Nosaka K, Hidaka M, Uike N, Yoshida S, Tamura K, Ishitsuka K, Kurosawa M, Nakata M, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). Br J Haematol.166(5):739-48.2014

2. 学会発表

1. 新野大介、谷口広明、今泉芳孝、佐々木大介、長谷川寛雄、三好寛明、郭英、加藤丈晴、柳原克紀、宮崎泰司、大島孝一：Clinical significance of overexpression of MALT1 in adult T-cell

- leukemia/lymphoma, 第76回日本血液学会, 大阪, 2014年10月31日～11月2日(口演) なし
2. 野坂生郷、岩永正子、石澤賢一、石田陽治、内丸薫、石塚賢治、天野正宏、石田高司、今泉芳孝、鵜池直邦、宇都宮與、大島孝一、河井一浩、田中淳司、戸倉新樹、飛内賢正、渡邊俊樹、塚崎邦弘: A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011, 第76回日本血液学会, 大阪, 2014年10月31日～11月2日(口演) 2. 実用新案登録
なし
3. 加藤丈晴、今泉芳孝、谷口広明、牧山純也、上条玲奈、北之園英明、小林裕児、田口正剛、松尾真稔、安東恒史、澤山靖、新野大介、田口潤、今西大介、波多智子、大島孝一、宮崎泰司: Maintenance therapy in elderly patients with adult T-cell leukemia-lymphoma, 第76回日本血液学会, 大阪, 2014年10月31日～11月2日(ポスター) 3. その他
なし
4. 谷口広明、今泉芳孝、高崎由美、北之園英明、中島潤、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、長谷川寛雄、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司: Analysis of acute crisis of smoldering and chronic adult T-cell leukemia-lymphoma, 第76回日本血液学会, 大阪, 2014年10月31日～11月2日(ポスター)
5. 谷口広明、今泉芳孝、北之園英明、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、波多智子、長谷川寛雄、新野大介、大島孝一、宮崎泰司: 末梢血と肝臓の病変で発症しindolentな経過をたどった成人T細胞白血病リンパ腫, 第54回日本リンパ網内系学会総会, 山形, 2014年6月19日～6月21日(ポスター)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得