

- ell leukemia-lymphoma. In *Rare Lymphomas* (Editors: Dreyling M, Williams ME) 99-110, 2014.
14. Tateishi U, Tatsumi M, Terauchi T, Ando K, Niitsu N, Kim WS, Suh C, Ogura M, Tobinai K. Prognostic significance of metabolic tumor burden in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*, in press.
 15. Kusumoto S, Tobinai K. Screening for and management for hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti B-cell therapy. *Hematology*, 2014 (ASH Education Book) 576-83, 2014.
 16. Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell leukemia virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clin Cancer Res*, 20:5217-25, 2014.
 17. O'Connor OA, Tobinai K. Putting the clinical and biological heterogeneity of non-Hodgkin's lymphoma into context. *Clin Cancer Res*, 20:5173-81, 2014.
 18. Ishida T, Joh T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive A-TL: a randomized phase 2 study. *Br J Haematol*, in press.
2. 学会発表
 1. Yuda S, Maruyama D, Maeshima A M, Makita S, Kitahara H, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kobayashi Y, Tajima K, Taniguchi H, Tobinai K. Influence of the watch and wait strategy on the clinical outcome in patients with follicular lymphoma in the rituximab era. Poster Presentation, 56th Annual Meeting, American Society of Hematology, San Francisco, 2014.
 2. Saito H, Maruyama D, Maeshima AM, Makita S, Kitahara H, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kobayashi Y, Taniguchi H, Tobinai K. Prolonged lymphocytopenia after bendamustine with or without rituximab treatment in patients with relapsed or refractory indolent B-cell and mantle cell lymphoma. Poster Presentation, 56th Annual Meeting, American Society of Hematology, San Francisco, 2014.
 3. Kawajiri A, Maruyama D, Maeshima AM, Makita S, Kitahara H, Miyamoto K, Fukuhara S, Suzuki T, Munakata W, Kobayashi Y, Tajima K, Itami J, Taniguchi H, Tobinai K. The impact of concurrent expression of MYC and BCL2 on outcomes of localized primary gastric diffuse large B-cell lymphoma undergoing rituximab-containing chemotherapy with or without radiotherapy. Poster Presentation, 56th Annual Meeting, American Society of Hematology, San Francisco, 2014.
 4. Maruyama D, Ueno T, Tokunaga T, Nagai H, Usami T, Tobinai K, Ueda R. Early oral care potentially ameliorates mucositis by pralatrexate: preliminary results in the Japanese

- phase I/II study for relapsed/refractory PTCL. 7th Annual T-cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2015.
5. Kamiyama Y, Maruyama D, Maeshima AM, Kitahara H, Yamazaki N, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kobayashi Y, Tobinai K. Clinicopathologic features of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) with extracutaneous progression: long-term follow-up results. 7th Annual T-cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2015.
 6. Kitahara H, Maruyama D, Maeshima AM, Makita S, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kobayashi Y, Tajima K, Terauchi T, Kurihara H, Taniguchi H, Tobinai K. A retrospective analysis of 88 patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) who underwent CHOP/CHOP-like chemotherapy. 7th Annual T-cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2015.
 7. Dang NH, Ogura M, Castaigne S, Fayad LE, Jerkeman M, Radford J, Pezzutto A, Bondarenko I, Stewart D, Shnaidman M, Sullivan S, Vandendries E, Tobinai K, Ramchandren R, Hamlin P, Soca EG, Ando K: Randomized, phase 3 trial of inotuzumab ozogamicin plus rituximab (R-InO) versus chemotherapy for relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL), Poster Highlights Session, Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2014.
 8. Terui Y, Ogura M, Uchida T, Hayakawa F, Kobayashi Y, Taniwaki M, Takamatsu, Naoe T, Tobinai K, Munakata W, Kitamura K, Usui N, Komatsu K, Yamauchi T, Kageyama A, Hatake K. Phase I study of OPB-51602, an inhibitor of STAT3 phosphorylation, in patients with hematological malignancies. Poster Presentation, Eur Hematol Assoc, Milan, Italy, 2014.
 9. Fukuhara S, Nomoto J, Kim S-W, Taniguchi H, Maeshima AM, Tobinai K, Kobayashi Y. Partial deletion of the ALK gene in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. Poster Presentation, ASH Meeting on Lymphoma Biology, Colorado Springs, CO, 2014.
 10. Tobinai K. Novel treatment of HTLV-1-associated ATL. In Session “Improve standardized treatment level, broaden international perspective”, Invited lecture at the 2014 Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology & 17th Chinese National Clinical Oncology Conference, Xiamen, China.
 11. Iida S, Iwasaki H, Cho T, Tobinai K, Sunami K, Ogawa Y, Kurihara M, Midorikawa S, Zaki M, Doerr T, Matsue K: MM-004: A phase 1, multicenter, open-label, dose-escalation study in Japan to determine the maximum tolerated dose and evaluate safety, efficacy, and pharmacokinetics of pomalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Poster Presentation in the Annual Meeting of

the American Society of Hematology,
San Francisco, CA, 2014.

12. Tobinai K. Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti B-cell therapy. In the Education Program Session “Viruses and Lymphoma”, the Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, 2014.
13. Tobinai K, Kim W-S, Sonehara Y, Nagahama F. Phase II study of darinaparsin in Asian patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Poster Presentation, 7th Annual T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2015.
14. Tobinai K. Clinical research on T-cell lymphoma in Japan. Keynote address, 7th Annual T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2015.

H. 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

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：臨床試験）

臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究

担当責任者 宇都宮 與 今村病院分院 院長

研究要旨：2014年に当院を初診した成人 T 細胞白血病/リンパ腫（ATL）患者について背景と治療の実態について検討した。初診 ATL 患者が 29 名で、未治療患者 20 名、既治療患者 9 名であった。未治療患者は、男性 11 名、女性 9 名で、年齢中央値は 70 歳であった。急性型とリンパ腫型は、それぞれ 4 名であったが、65 歳以下の患者は 4 名のみであった。65 歳以下の未治療 aggressive ATL は少なかったが、未治療例、既治療例ともに 65 歳以下では同種造血幹細胞移植が中心に治療が行われていた。Indolent ATL のなかで皮膚病変を有するくすぶり型 ATL は、早期に急性転化する例が多く、早期の治療介入が望まれる。慢性型や皮膚病変を有するくすぶり型 ATL 患者においては、欧米でエビデンスのあるインターフェロン α /ジドブジン併用療法の臨床試験参加が望まれる。

A. 研究目的

ATL の臨床試験を遅延なく遂行するためには施設の ATL 患者の実態を把握することが重要である。臨床試験の適格症例を考慮しながら当院初診の ATL 患者の実態を把握することを目的とした。

B. 研究方法

2014年1月1日から12月31日までの1年間に当科に初診したATL患者29名について患者背景と治療についての実態調査を行った。

（倫理面への配慮）

ATL 患者の診療にあたっては、患者は不安を抱えることが多く、病状や治療の説明においても十分な注意を払って行った。

C. 研究結果

調査期間内に初診したATL患者29名のうち未治療患者は20名、既治療患者は9名であった。未治療患者の内訳は、男性11名、女性9名、年齢中央値70歳（42-87歳）で、臨床病型は、急性型4名、リンパ腫型4名、慢性型4名、くすぶり型8名であった。既治

療例の内訳は、男性4名、女性5名、年齢中央値61歳（52-83歳）で、臨床病型は、急性型2名、リンパ腫型3名、慢性型2名、くすぶり型2名であった。

65歳以下の急性型とリンパ腫型の未治療患者は8名中4名と少なく、以前よりATL患者が高齢化していた。4名の治療は1名が同種造血幹細胞移植を施行し、2名が同種移植準備中であった。1名は巨大腫瘍を有し、十分な寛解も得られなかった。66歳以上は、4名で2名が化学療法を施行した（そのうち1名はその後モガムリズマブを使用）。1名は病変が胃に限局し胃全摘術を行った。残りの1名は87歳と超高齢で化学療法を希望されなかった。

未治療患者のくすぶり型と慢性型の12名中9名は皮膚症状を有する皮膚科初診の患者であった。慢性型は4名であったが、皮膚病変を有する2名が紫外線治療を行い、皮膚病変のない2名は経過観察となった。慢性型4名のうち皮膚病変を有する2名で、軽度のLDH値の上昇（予後不良因子）がみられた。一方、くすぶり型は8名であったが、6名に皮膚症状がみられた。65歳以下の3名中2

名に急性転化がみられ、1名は同種移植を施行し、1名は同種移植準備中であった。66歳以上のくすぶり型 ATL 患者においても4名中2名に急性転化がみられた。

既治療患者9名のうち1名を除いて急性型（急性転化例3名を含む）もしくはリンパ腫型であった。65歳以下の急性型とリンパ腫型の5名中4名が同種移植を受けていた。1名のみが病勢のコントロールがつかず移植が実施できなかった。

D. 考察

当院における初診 ATL 患者の実態調査を行った。初診 ATL 患者のうち aggressive type の65歳以下の未治療患者は4名と少なかった。一方、既治療例は aggressive type が多く、年齢も未治療例に比し若い傾向がみられた。

2014年に当院に紹介された既治療 ATL 患者で65歳以下が5名で、そのうち4名が同種造血幹細胞移植を受けていた。残りの1名も移植目的での紹介であったが、病勢進行のため実施できなかった。当院での ATL 患者の実態調査では、ATL 患者が高齢化しており、同種造血幹細胞移植を含んだ臨床研究に対しての適格例が減少してきているものと考えられる。

Indolent ATL の未治療例の12名のうち9名は皮膚病変を伴っていた。慢性型4名のうち2名は予後不良因子を持たず年齢も75歳以下であり、インターフェロン α /ジドブジン併用療法の適格例と考えられた。くすぶり型は8名でそのうち6名に皮膚病変がみられたが、3名は早期に急性転化し、皮膚病変を有するくすぶり型 ATL は決して予後良好な疾患とはいえない。急性転化のみられていない3名は1名が86歳の超高齢で紫外線治療中である。残りの2名は、無治療とエトレチナート内服治療中である。いずれも年齢は75歳以下であり、インターフェロン α /ジドブジン併用療法の適格例と考えられる。

ATL 患者は高年齢であることに加え、容易に臨床病型が変化する疾患であり、同意が得られた患者においては適切なタイミングで臨床試験に参加することが必要である。

E. 結論

ATL 患者の臨床試験の実施に当たっては、患者の実態把握とともに患者がタイムリーに臨床試験に参加できる体制作りが求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Tokunaga M, Uto H, Oda K, Tokunaga M, Mawatari S, Kumagai K, Haraguchi K, Oketani M, Ido A, Ohnou N, Utsunomiya A, Tsubouchi H. Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*, 49(12):1567-77, 2014.
2. Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Masaki A, Ge Y, Ri M, Ishida T, Ueda R, Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H. Prognostic impact of microRNA-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hum Pathol*, 45(6):1192-8, 2014.
3. 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 prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol*, 166(5):739-48, 2014.
4. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi T, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*, 124(8):3431-42, 2014.
 5. Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of EVC confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*, 105(9):1160-9, 2014.
 6. Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. *Biol Blood Marrow Transplant*, 20(12):1968-74, 2014.
 7. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. High incidence of CMV infection in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 49(12):1548-9, 2014.
 8. 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.
 9. Takekiyo T, Dozono K, Mitsuishi T, Murayama Y, Maeda A, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, 2014.
 10. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type 1-infected CD8+ and CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 211(2):238-48, 2015.
 11. Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and anti-sense viral RNA in the constitutive NFκB activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leukemia*, 2015.
 12. Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, Seto

- M. Recent advances in treatment of adult T-cell leukemia- lymphomas. *Cancer Sci*, 2015.
13. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol*, 2015.
2. Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takatsuka Y, Utsunomiya A. EBMT score only predicts day 100 overall survival and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)

和文雑誌

1. 宇都宮興、崔日承、鷗池直邦:ATLに対する同種造血幹細胞移植と細胞療法に関する研究の現状. *血液内科* 68(1):51-7,2014.
2. 宇都宮興:オンコロジーエマーゲンシーとしての代謝異常—特に, 高カルシウム血症と低ナトリウム血症について—*癌の臨床* 60(1):1-8,2014.
3. Nakano N, Kubota, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Efficacy and feasibility of umbilical cord blood transplantation with myeloablative non-TBI conditioning regimen using Flu180/ivBU12.8/Mel80 for adult patients with advanced hematological diseases. 40th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, Italy, 30 March - 2 April, 2014. (Poster)
4. 佐藤妃映、岡剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、村上一郎、大内田守、宇都宮興、高橋聖之、吉野正:成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)細胞株における特異的DNAメチル化の解析, 第103回日本病理学会, 広島, 2014年4月24日~26日.(ポスター)

和文書籍

1. 宇都宮興:成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL). 白血病と言われたら—発症間もない患者さんとご家族のために—疾患・治療編.特定非営利法人全国骨髓バンク推進連絡協議会(東京), p131-139, 2014.
2. 宇都宮興:[Ⅲ. リンパ系腫瘍 F. 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)] ATLの治療方針. *EBM 血液疾患の治療 2015-2016* (金倉譲・木崎昌弘・鈴木律朗・神田善伸編集), (株)中外医学社(東京), pp 309 -313,2014.

2. 学会発表

1. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T,

5. Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N. Unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, feasibility study with twoyear follow up data. 19th Congress of the European Hematology Association, Milan, Italy, June.12-15, 2014.(Poster)
6. 正木彩子、石田高司、前田康博、稲垣淳、鈴木進、伊藤旭、成田朋子、榊原健夫、滝野寿、李政樹、楠本茂、小松弘和、上田龍三、稲垣宏、宇都宮與、飯田真介:成人 T 細胞性白血病/リンパ腫における indoleamine 2, 3-dioxygenase の臨床的意義. 第 54 回リンパ網内系学会総会, 山形, 2014 年 6 月 19 日~21 日.(口演)
7. 佐藤妃映、岡剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、村上一郎、大内田守、宇都宮與、高橋聖之、吉野正:成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL) 関連細胞株における特異的 DNA メチル化の解析. 第 54 回リンパ網内系学会総会, 2014 年 6 月 19 日~21 日.(ポスター)
8. Utsunomiya A . Possible proposal of an extranodal primary gastric variant of lymphoma type ATL / リンパ腫型 ATL における節外性胃原発亜型の提案. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会(ワークショップ Progress in basic research and treatment for ATL/ATL 基礎と治療の進歩), 福岡, 2014 年 7 月 17 日~19 日.(口演)
9. 米倉健太郎、川上延代、神崎保、徳永雅仁、高塚祥芝、宇都宮與:モガムリズマブによる治療後に TEN を発症した急性型 ATL の 1 例. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 福岡, 2014 年 7 月 17 日~19 日.(ポスター)
10. 勝屋弘雄、石塚賢治、天野正宏、河井一浩、日野亮介、宇都宮與、花田修一、山中竹春、鈴木淳司、田村和夫:本邦における慢性・くすぶり型 ATL の後方視的解析. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 福岡, 2014 年 7 月 17 日~19 日.(口演)
11. Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M, Tsuzuki S, Kinoshita T, Nakamura S, Ohshima K, Seto M. Molecular characterization of chronic-type adult T-cell leukemia/lymphoma: discovery of molecular biomarkers for acute transformation 2014. American Society of Hematology Meeting on Lymphoma Biology, Colorado Springs, CO, USA, August.10-13, 2014. (Poster)
12. 中野伸亮、糸山貴浩、窪田歩、徳永雅仁、徳永真弓、牧野虎彦、竹内昇吾、高塚祥芝、宇都宮與:染色体異常が成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対する同種移植の成績に及ぼす影響. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日~24 日.(口演)
13. 徳永雅仁、吉田稚明、中野伸亮、窪田歩、徳永真弓、糸山貴浩、牧野虎彦、竹内昇吾、高塚祥芝、瀬戸加大、宇都宮與:ALK 陰性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) の治療後に慢性型成人 T 細胞性白血病 (ATL) を発症した症例. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014 年 8 月 22 日~24 日.(ポスター)
14. 米倉健太郎、徳永雅仁、川上延代、武田浩一郎、神崎保、高塚祥芝、中野伸

- 亮、窪田歩、竹内昇吾、宇都宮與：ATL患者に対するモガムリズマブ投与後の皮膚障害の検討。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(口演)
15. 吉森みゆき、西垂水和隆、登美奈子、室屋朗子、高塚祥芝、宇都宮與：当院における HTLV-1 感染者の針刺し皮膚粘膜曝露後のフォローアップ。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(ポスター)
 16. 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、外丸詩野、Ariella Coler-Reilly、八木下尚子、山内淳司、長谷川温彦、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久：HTLV-1 による Th-like CD4⁺CCR4⁺T 細胞の発生機構の解析。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(口演)
 17. 中武彩子、小林行治、中畑新吾、西片一朗、岩永正子、相良康子、北中明、天野正宏、前田宏一、末岡榮三朗、瀬戸山充、岡山昭彦、宇都宮與、下田和哉、渡邊俊樹、森下和広：血中可溶性 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(口演)
 18. 金原秀一、斉藤愛記、長谷川温彦、宇都宮與、増田昌人、宮崎泰司、松岡雅雄、中村正孝、山岡昇司、増田貴夫、神奈木真理：ATL 細胞内 NF- κ B 経路活性化に対する PKR 分子と HTLV-1 LTR 領域由来転写産物の寄与。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(口演)
 19. 山内淳司、新谷奈津美、安藤仁、國友康夫、高橋克典、Ariella Coler-Reilly、八木下尚子、佐藤知雄、宇都宮與、山野嘉久：HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4⁺CD8⁺T 細胞の異常に関する検討。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(口演)
 20. 石原誠人、新谷奈津美、佐藤知雄、藤井理沙、最知直美、宇都宮與、山野嘉久、菅野純夫、植田幸嗣：CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(口演)
 21. 石垣知寛、小林誠一郎、大野伸広、中野伸亮、宇都宮與、山崎聡、渡辺信和、東條有伸、中内啓光、内丸薫：急性型 ATL における細胞表面抗原のクラスタリング解析と ATL 幹細胞マーカーの探索。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(口演)
 22. 佐藤妃映、岡剛史、神農陽子、鷺尾佳奈、村上一郎、大内田守、宇都宮與、高橋聖之、吉野正：成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (ATL) 関連細胞株における DNA 異常メチル化の解析。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(ポスター)
 23. 岡剛史、阪田真澄、水野初、宇都宮與、藤田洋史、升島努、吉野正：成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 発症・進展に於ける代謝異常に関するメタボローム解析。第1回日本 HTLV-1 学会学術集会，東京，2014年8月22日～24日。(ポスター)
 24. Kinpara S, Saitoh Y, Hasegawa A, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M. Involvement of PKR and anti-sense HTLV-1 transcripts in the constitutive NF- κ B activation in ATL cells. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association,

- September.25-27,2014.(Oral)
25. Yamochi T, Morita Y, Yamochi T, Firouzi S, Sasaki Y, Watanabe N, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Charactelization of putative ATL tumor initiating cells. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, September.25-27, 2014.(Poster)
 26. Ishigaki T, Kobayashi S, Nakano N, UtsunomiyaA, Uchimaru K, Tojo A. Comprehensive analysis of surface antigens on acute-type ATL cells and search for ATL-initiating cell markers. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, September.25-27, 2014.(Poster)
 27. Ishihara M, Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, Ueda K . Comprehensive membrane-proteome analysis for discovery of novel therapeutic targets against adult T-cell leukemia. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, September.25-27, 2014.(Oral)
 28. Ito S, Okano Y, Izumida W, Shimoyama T, Sugawara T, Takatsuka Y, Takeuchi S, Fujisawa Y, Tsukushi Y, Shimosegawa K, Ikuta K, Oyake T, Murai K, Kakinoki Y, Utsunomiya A, Ishida Y. Phase 2 study of dose-adjustment of lenalidomide and dexamethasone in unfit myeloma patients. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(口演)
 29. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A . UCBT with myeloablative non-TBI regimen using Flu/Bu/Mel for advanced hematological diseases. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(口演)
 30. Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujikawa D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamochi T, Nakano K, Uchimaru K, Utsunomiya A. Tumor-specific gene expression leads to p38 and Hedgehog activation in adult T cell leukemia. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(口演)
 31. Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, Ueda S. Membrane proteome analysis to discover therapeutic targets for HTLV-I associated diseases. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(口演)
 32. Nosaka K, Iwanaga M, Ishizawa K, Ishida Y, Uchimaru K, Ishitsuka K, Amano M, Ishida T, Imaizumi Y, Uike N, Utsunomiya A, Oshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Tsukasaki K . A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11月2日.(口演)
 33. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A . Prognostic significance of EBMT score and sIL-2R on outcomes after allo-HSCT for ATL. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成26年10月31日~11

- 月 2 日.(ポスター)
34. 竹内昇吾、中野伸亮、窪田歩、徳永雅仁、徳永真弓、糸山貴浩、牧野虎彦、高塚祥芝、宇都宮與：成人 T 細胞性白血病/リンパ腫に対する高齢者移植の検討. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 平成 26 年 10 月 31 日～11 月 2 日.(ポスター)
35. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A. Recent significance of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL). 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, December.6-9, 2014.(Poster)
36. Tanosaki R, Choi I, Shimokawa M, Utsunomiya A, Tokunaga M, Nakano N, Fukuda T, Nakamae H, Takemoto S, Kusumoto S, Tomoyose T, Sueoka E, Shiratsuchi M, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimen with fludarabine and busulfan from HLA-matched related donor for elderly adult T-cell leukemia/lymphoma: results of multicenter phase II study (ATL-NST-3). 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, December.6-9, 2014.(Poster)
37. Ishigaki T, Kobayashi S, Ohno N, Nakano N, Utsunomiya A, Yamazaki S, Watanabe N, Uchimaruk K, Tojo A, Nakauchi H . Comprehensive analysis of surface antigens on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) cells and search for ATL-initiating cell markers. 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, USA, December .6-9, 2014.(Poster)
38. Nakano N, Itoyama T, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Tokunaga M, Makino T, Takatsuka Y, Utsunomiya A . Impact of chromosomal abnormalities in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with adult T-cell leukemia/lymphoma. 2015 BMT Tandem Meeting. San Diego, CA, USA, February. 11-15, 2015. (Oral)
39. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Uchida N, Moriuchi Y, Nagamura-Inoue T, Mori S, Sakamaki H , Atsuta Y, Utsunomiya A. Risk stratification of outcomes among patients with adult T-cell leukemia/lymphoma receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective analysis of the JSHCT ATL working group. 2015 BMT Tandem Meeting. San Diego, CA, USA, February.11-15, 2015.(Oral)
- H. 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

臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究

担当責任者 鵜池 直邦 九州がんセンター血液内科部長

研究要旨：ATL に対する抗癌化学療法±同種移植療法を行った後、二次がんを発症した 4 症例を経験した。ATL に続発する二次がんの特徴について検討したので報告する。ATL 治療後の二次発がんは、疾患自体の持つ免疫異常に基づく **susceptibility** の関与が想定されるが、同種移植療法などの導入によりその予後が改善してきたことが大きく影響していると思われた。今後長期生存者が増えるにつれ、二次がんの発症により注意を払う必要がある。

A. 研究目的

成人T細胞白血病（ATL）は、その治療への同種移植や新薬の導入により、その予後は著明に改善されてきている。一方、以前ではまず考慮する必要のなかった治療に関連すると思われる二次がんの発症も散見されるようになった。今回われわれは、ATL の治療後に二次がんを合併した 4 症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

九州がんセンター血液内科で ATL としてこれまでに何らかの積極的な治療を受けた ATL 症例（227 例）をレトロスペクティブに検討した結果、4 症例（4/227=0.18%）に二次がんの合併が認められ、その臨床的特徴を解析した。

（倫理面への配慮）

レトロスペクティブな研究であり、当院の包括同意書に基づき個人のプライバシーに十分配慮した。

C. 研究結果

1) 症例；①66 歳男性 ②43 歳女性 ③59 歳女性 ④66 歳男性で、4 例とも急性型またはリンパ腫型の aggressive type であった。
2) すべての症例で CHOP-like 抗癌化学療法で寛解導入を施行、さらに症例③を除く 3 症例は引き続き同種移植（①；HLA 一致同胞からミニ移植、②；HLA 一致同胞からフル

移植、④HLA 一致臍帯血でミニ移植）を受けている。

3) 二次がん診断日；①2005 年 1 月 6 日 ②2005 年 3 月 11 日 ③2009 年 9 月 2 日 ④2013 年 9 月 16 日

4) ATL 診断から二次がんまでの潜伏期間；①19 ヶ月 ②89 ヶ月 ③109 ヶ月 ④18 ヶ月

5) 二次がんとその治療；①大腸癌、根治切除術 ②食道癌、放射線+化学療法 ③胸腺癌；根治手術 ④肺癌、根治手術

6) 転帰；①無病生存（11 年 8 ヶ月+） ②死亡（7 年 11 ヶ月、二次がん診断から 8 ヶ月；直接死因 食道癌[ATL は完全寛解]） ③無病生存（7 年 5 ヶ月） ④無病生存（8 ヶ月）

D. 考察

ATL はその疾患概念が提唱された時代には極めて予後不良の疾患であり、一旦発病するとほとんど全例 ATL で死亡していた。HTLV-1 キャリアーの時期から免疫異常（低下）が指摘されておりキャリアーには ATL 以外の悪性疾患が合併しやすいという報告も一部にみられたが、少なくとも疾患概念提唱から 10 年程度は、ATL 治療後の二次がんの合併報告例は皆無であった。

2000 年代に入り、主に同種移植がその予後を改善する可能性が提唱され、さかんに移植療法が行われるようになった。そのころから ATL 治療後の二次がん症例の報告が散見されるようになった。

われわれの解析でも、全例二次がん診断日は2005年以降であった。潜伏期間はATL診断から7.5年から9年と長期間におよぶ症例(②③)と約1.5年と短い症例(①④)に分かれた。また二次がんは全て固形がんであり、根治手術が可能な時期に発見された3症例(①③④)はその後全例無病生存しているが、根治手術が不可能であった症例(②)は二次がん(食道がん)が原因で短期間で死亡している。

最近では移植療法や免疫療法に加え、新規抗癌剤(Mogamulizumab・SGN35・Lenalidomide・Votomezomibなど)が導入され、ATLの予後はさらに改善するものと推測される。ATL治療に際しても二次がんの発症を念頭において経過観察をし、早期発見に努めることが大切である。

E. 結論

ATL治療後に二次がんを合併した4例を報告した。ATLの治療が成功裡に進んでいる症例こそ二次がんの合併に注意を払うことが必要であることを認識する必要がある。この報告が警鐘を鳴らし、ATLの予後がさらに改善されること期待する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Ogura M, Ishida T, Hatake K, Taniwaki M, Ando K, Tobinai K, Fujimoto K, Yamamoto K, Miyamoto T, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R. Multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761), a Defucosylated Anti-CC Chemokine Receptor 4 Antibody, in Patients With Relapsed Peripheral T-Cell Lymphoma and Cutaneous T-Cell Lymphoma. *JCO*, 32(11):1157-1163, 2014.
2. Chinen Y, Taki T, Tsutsumi Y, Kobayashi S, Matsumoto Y, Sakamoto N, Kuroda J, Hotiike S, Nishida K, Ohno H, Uike N, Taniwaki M. The Leucine Twenty Homeobox (LEUTX) Gene, which Lacks a Histone Acetyltransferase Domain, is Fused to KAT6A in Tehrapy-Related Acute Myeloid Leukemia with t(8;19)(p11;q13). *Genes, Chromosomes & Cancer*, 53:229-308, 2014.
3. Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Ishizawa K, Uike N, Uchida T, Suzuki T, Aoki T, Watanabe T, Maruyama D, Yokoyama M, Takubo T, Kagehara H, Matsushima T. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Sci*. Article first published online, 2014.
4. Takamatsu A, Abe Y, Suehiro Y, Choi I, Toyoda K, Shiratsuchi M, Uike N. Successful treatment with allogeneic hematopoietic stem cell transplant in a mature B-cell leukemia with MYC and BCL2 translocation. *Leuk Lymphoma*. Jul, 55(7):1663-4, 2014.
5. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto, E Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F,

- Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*, 28: 1586-1595, 2014.
6. Uike N, Choi I, Tsuda M, Haji S, Toyoda K, Suehiro Y, Abe Y, Hayashi T, Sawamoto H, Kaneko K, Shimokawa M, Nakagawa M. Factors associated with effects of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory low-grade B cell non-Hodgkin lymphoma: single-institution experience with 94 Japanese patients in rituximab era. *International Journal of Hematology*, 100(4):386-392, 2014.
 7. 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):6129-6138, 2014.
 8. Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of Patients with Adult T Cell Leukemia/Lymphoma with Cord Blood Transplantation: A Japanese Nationwide Retrospective Survey. *Biology of Blood and Marrow Transplant*, 20(12):1968-1974, 2014.
 9. Kaneko K, Choi I, Nakagawa M, Shinozaki K, Uike N. Does tumoral ¹¹¹In-ibritumomab accumulation correlate with therapeutic effect and outcome in relapsed or refractory low-grade B-cell lymphoma patients undergoing ⁹⁰Y-ibritumomab radioimmunotherapy? *European Radiology*, 24(12):3191-3198, 2014.
- 和文雑誌
1. 宇都宮與、崔 日承、鵜池直邦:ATLに対する同種造血幹細胞移植と細胞療法に関する研究の現状. *血液内科* 68(1):51-57,2014.
 2. 竹下盛重、二村 聡、菊間幹太、山田梢、石橋英樹、中村昌太郎、中山吉福、岡村精一、鵜池直邦、米増博俊、卜部省悟、内藤慎二、村上聖一、定平吉都:消化管原発 aggressive lymphoma—その他のリンパ腫:T細胞リンパ腫 成人 T細胞白血病・リンパ腫を含む消化管 T/NK 細胞リンパ腫の臨床病理学的特徴 リンパ腫の細胞起源についての考察を含む. *胃と腸* 49(5):769-781,2014.
 3. 鵜池直邦:アドバンス・ケア・プランニング (ACP) と私の緩和ケア観との出会い. *JPOS News Letter* 76:2, 2014.
 4. 豊田康祐、安部康信、津田麻理子、土師正二郎、崔 日承、末廣陽子、喜安純一、大島孝一、鵜池直邦:リツキシマブを併用した経口ソゾブキサン、エトポシド少量療法が奏効した高齢者ヒトヘルペスウイルス 8 陰性 Primary effusion lymphoma-like lymphoma. *臨床血液* 55(7):815-819,2014.
 5. 鵜池直邦 :3. 放射免疫療法 ibritumomab tiuxetanによるB細胞リンパ腫治療進歩と展望. *BIO Clinica* 29(9):24-28, 2014.
- 学会発表
1. Kimura S, Imagawa J, Okada M, Nakamae H, Hino M, Murai K,

- Ishida Y, Kumagai T, Sato S, Ohashi K, Sakamaki H, Wakita H, Uoshima N, Nakagawa Y, Minami Y, Ogasawara M, Takeoka T, Akasaka H, Utsumi T, Uike N, Sato T, Ando S, Morita S, Sakamoto J, Tanaka H. DISCONTINUATION OF DASATINIB IN PATIENTS WITH CML WHO HAVE MAINTAINED COMPLETE MOLECULAR RESPONSE FOR AT LEAST ONE YEAR: RESULTS FROM A PROSPECTIVE DISCONTINUATION (DADI) TRIAL. the 19th Congress of the European Hematology Association, Milan, Italy, June.12-15, 2014. (ポスター)
2. Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N. UNRELATED BONE MARROW TRANSPLANTATION WITH REDUCED INTENSITY CONDITIONING REGIMEN FOR ELDERLY PATIENTS WITH ADULT T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA, FEASIBILITY STUDY WITH TWO-YEAR FOLLOW UP DATA. the 19th Congress of the European Hematology Association, Milan, Italy, June .12-15, 2014. (ポスター)
 3. Suehiro Y, Iino T, Hasegawa A, Watanabe N, Matsuoka M, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Shiratsuchi M, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Excellent quality of lives for preciously treated adult T-cell leukemia/lymphoma patients after autologous dendritic cell vaccine therapy targeting HTLC-1 Tax antigens, European Society for Medical Oncology, Madrid, Spain, September.26-30,2014. (ポスター)
 4. Tanosaki R, Choi I, Shimokawa M, Utsunomiya A, Tokunaga M, Nakano N, Fukuda T, Nakamae H, Takemoto S, Kusumoto S, Tomoyose T, Sueoka E, Shiratsuchi M, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N. Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Using Reduced Intensity Conditioning Regimen with Fludarabine and Busulfan from HLA Matched Related Donor for Elderly Adult T Cell-Leukemia/Lymphoma Results-of-Multicenter-Phase-II Study (ATL-NST-3). (poster) 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA, Dec.6-9, 2014. (ポスター)
 5. 豊田康祐、安部康信、津田麻理子、土師正二郎、崔日承、末廣陽子、鵜池直邦：HHV8 陰性であった PEL-like lymphoma の1例,第304回日本内科学会九州地方会例会,福岡,2014年1月19日(口演)
 6. 土師正二郎、安部康信、津田麻理子、豊田康祐、崔日承、末廣陽子、鵜池直邦:小リンパ球様携帯を有し B cell lymphoma との識別に苦慮した Small Lymphocyte-Like Plasma Cell Myeloma の1例,第4回日本血液学会九州地方会,福岡,2014年3月15日(口演)
 7. 鵜池直邦、安部康信、末廣陽子、崔日

- 承、豊田康祐、土師正二郎、津田麻理子:自家移植後の再発・再燃骨髄腫に対する Lenalidomide/Dexamethazone 療法, 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄,2014 年 3 月 7~9 日 (ポスター)
8. 崔 日承、津田麻理子、土師正二郎、豊田康祐、末廣陽子、安部康信、鵜池直邦:成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する非寛解期同種造血細胞移植の検討, 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄,2014 年 3 月 7~9 日 (ポスター)
 9. 豊田康祐、安部康信、津田麻理子、土師正二郎、崔 日承、末廣陽子、鵜池直邦:組織球浸潤を主体とした全身性炎症性疾患を合併した 5q-症例群の一例, 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄,2014 年 3 月 7~9 日 (ポスター)
 10. 土師正二郎、安部康信、高松明子、津田麻理子、豊田康祐、崔 日承、末廣陽子、鵜池直邦:Mogamulizumab 投与後に同種造血幹細胞を行った成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL), 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄,2014 年 3 月 7~9 日(ポスター)
 11. 津田麻理子、安部康信、土師正二郎、豊田康祐、崔 日承、末廣陽子、鵜池直邦:当院における自家末梢血幹細胞移植後ウイルス性出血性膀胱炎の経験, 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄,2014 年 3 月 7~9 日 (ポスター)
 12. 加藤光次、鵜池直邦、和氣 敦、吉満誠、東梅友美、高塚祥芝、森内幸美、内田直之、衛藤徹也、坂巻 壽、森島泰雄、加藤剛二、鈴木律朗、宇都宮 與:成人 T 細胞性白血病/リンパ腫(ATL)の同種移植後再発に対する治療およびその予後に関する検討: JSHCT-ATL ワーキンググループの解析(一般口演), 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄,2014 年 3 月 7~9 日 (口演)
 13. 渡壁恭子、宮村耕一、岡田昌也、山下卓也、村田 誠、石川隆之、鵜池直邦、日高道弘、小林良二、今村雅寛、田中淳司、大橋一輝、谷口修一、池田宇次、衛藤徹也、森 政樹、室井一男、小澤敬也:ステロイド抵抗性の急性 GVHD に対するヒト間葉系幹細胞投与の有効性, 第 36 回日本造血細胞移植学会総会, 沖縄,2014 年 3 月 7~9 日 (口演)
 14. 野坂生郷、岩本正子、石澤賢一、石田陽治、内丸薫、石塚賢治、天野正、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:全国医療機関における成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 患者の実態調査: 2010 年~2011 年, 第 4 回日本血液学会九州地方会, 福岡,2014 年 3 月 15 日 (口演)
 15. 崔 日承、鵜池直邦:Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会 ワークショップ, 福岡,2014 年 7 月 17 日 (口演)
 16. 渡辺恵理、佐藤奈津子、末廣陽子、鵜池直邦、渡辺信和:成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する樹状細胞療法後の ATL 細胞と免疫細胞動態の同時解析. 第 24 回日本サイトメトリー学会, 大阪,2014 年 6 月 28~29 日 (口演)
 17. 飯野忠史、末廣陽子、長谷川温彦、渡辺信和、田野崎隆二、宇都宮與、松岡雅雄、豊嶋崇徳、赤司浩一、鵜池直邦、岡村純、神奈木真理:成人 T 細胞性白血病に対する樹状細胞ワクチン療法. 第 18 回日本がん免疫学会総会, 松山,2014 年 7 月 30 日~8 月 1 日 (口演)
 18. 渡辺信和、佐藤奈津子、渡辺恵理、崔日承、鵜池直邦:ATL に対する臍帯血移

- 植後の ATL 細胞と免疫細胞の 12 カラーFACS 解析. 第 1 回 HTLV-1 学会学術集会,東京,2014 年 8 月 23~24 日(口演)
19. 佐藤奈津子、渡辺信和、渡辺恵理、崔日承、鵜池直邦:ATL に対する臍帯血移植後の ATL 細胞における HLA クラス I の欠失. 第 1 回 HTLV-1 学会学術集会, 東京,2014 年 8 月 23~24 日(口演)
 20. 渡辺恵理、佐藤奈津子、渡辺信和、末廣陽子、鵜池直邦: ATL に対する樹状細胞療法後の ATL 細胞と免疫細胞動態のマルチカラー FACS 解析. 第 1 回 HTLV-1 学会学術集会,東京,2014 年 8 月 23~24 日(口演)
 21. Uchida T, Ogura M, Uike N, Ishizawa K, Tobinai K, Nagahama F, Sonehara Y, Nagai H. Phase I study of darinaparsin in Japanese patients with relapsed or refractory PTCL, The 76th Annual meeting of the Japanese Society of Hematology, Osaka, October.31-November.2, 2014. (口演)
 22. Nosaka K, Iwanaga M, Ishizawa K, Ishida Y, Uchimaru K, Ishitsuka K, Amano M, Ishida T, Imaizumi Y, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Tsukasaki K. A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: 2010-2011, The 76th Annual meeting of the Japanese Society of Hematology, Osaka, October .31 –November.2, 2014. (口演)
 23. Tsuda M, Abe Y, Haji S, Toyoda K, Choi I, Suehiro Y, Uike N. Relapsed primary cancer successfully treated by radiation after azacitidine treatment for t-MDS, The 76th Annual meeting of the Japanese Society of Hematology, Osaka,October .31 – November.2, 2014. (ポスター)
 24. Toyoda K, Abe Y, Tsuda M, Haji S, Choi I, Suehiro Y, Kiyasu J, Ohshima K, Uike N. PEL-like lymphoma, successfully treated by oral sobuzoxane, etoposide combined with rituximab, The 76th Annual meeting of the Japanese Society of Hematology, Osaka,October.31-November.2, 2014. (ポスター)
 25. Haji S, Abe Y, Choi I, Toyoda K, Tsuda M, Suehiro Y, Yamasaki S, Uike N. Five cases of ATLL who received allogeneic stem cell transplantation after Mogamulizumab therapy, The 76th Annual meeting of the Japanese Society of Hematology, Osaka, October.31- November.2, 2014. (ポスター)
 26. Uike N, Tsukamoto Y, Utsunomiya H, Nakashima Y, Choi I, Suehiro Y, Abe Y. Long-term experience of second primary malignancy; Retrospective analysis of 174 patients, The 76th Annual meeting of the Japanese Society of Hematology, October.31-November.2,2014. (口演)
 27. 武本重毅、福島卓也、鵜池直邦、河野文夫、吉田真一郎、山村政臣、前田宏一、鈴島 仁、小川大輔、宮崎泰司、朝長万左男:成人T細胞白血病・リンパ腫の微小残存病変に関する第3次研究(ATL-MRD3)、第76回日本血液内科学会学術集会,大阪,2014年10月31日~11月1日。(ポスター)

28. 渡辺恵理、佐藤奈津子、末廣陽子、崔日承、鵜池直邦、渡辺信和:12カラー・フローサイトメトリーによるATLに対する樹状細胞療法後のATL細胞と免疫細胞の同時解析、w第76回日本血液内科学会学術集会,大阪,2014年10月31日～11月1日。(ポスター)
29. 大久保芙美、迫田真明、染矢賢俊、北里謙二、鵜池直邦:Cup-like 白血病の3例,第53回日本臨床細胞学会秋期大会,下関,2014年11月7～9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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし。

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：臨床試験）

臨床試験、発症ハイリスクコホート、ゲノム解析を統合したアプローチによる
ATL標準治療法の開発に関する研究

担当責任者 石塚賢治 福岡大学 医学部 講師

研究要旨：予後不良な疾患である成人 T 細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL）の治療成績改善のため、indolent ATL 患者に対する天然型インターフェロン α （IFN α ）製剤とジドブジン（AZT）の併用療法（IFN α /AZT 療法）による早期治療介入の有用性を検討する多施設共同臨床試験（JCOG1111 試験）を先進医療 B 制度下に実施した。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL）は human T-lymphotropic virus type I（HTLV-1）キャリアの 3~5% に 60 歳台後半をピークに発生する予後不良な末梢性 T 細胞腫瘍である。

本邦で実施された全国調査（ATL-PI プロジェクト）に登録された ATL 症例で血液内科から収集された急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型、予後不良因子を有さない慢性型、くすぶり型 ATL の MST は、それぞれ 8.3 か月、10.6 か月、未到達、24.4 か月、36.7 か月であった。indolent ATL は予後不良因子を有さない慢性型とくすぶり型 ATL が含まれるが、特にくすぶり型 ATL の予後は、これまで考えられていたものより不良である。

ATL の予後改善のため、indolent ATL 患者に対する早期治療介入の有用性を検討することが、本研究の目的である。

B. 研究方法

症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない ATL に対する初回治療として、天然型インターフェロン α （IFN α ）製剤とジドブジン（AZT）の併用療法（IFN α /AZT

療法）が、標準治療である Watchful Waiting（無全身療法経過観察）に対して優れていることを日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）、リンパ腫グループでのランダム化比較試験（JCOG1111 試験）により検証する。

試験の実施にあたって、IFN α 、AZT とも本邦で既承認であるが、ATL に対しては適応外であるため、先進医療 B 制度下に実施する。

（倫理面への配慮）

「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）に従って実施する。

C. 研究結果

先進医療 B 制度の規制により、早期・探索的臨床試験拠点整備事業の対象病院である国立がん研究センター東病院（申請医療機関）と国立がん研究センター中央病院（調整医療機関）で試験を開始し、臨床研究中核病院整備事業の対象病院である名古屋大学医学部附属病院、東北大学病院、群馬大学医学部附属病院、国立病院機構名古屋医療センターを協力医療機関として追加した。

これまで標準治療群 4 例、試験治療群 5 例が登録された。試験治療群の 1, 2 例目について JCOG 効果・安全性評価委員会の審査承認を受け、安全性情報レポートを厚生労

働省医政局研究開発振興課へ提出し、平成27年1月22日に先進医療技術審査部会の承認が得られた。今後JCOGリンパ腫グループの他の参加施設を協力医療機関として追加する予定である。

D. 考察

これまでの臨床試験では、安全性に関する大きな問題もなく、試験の継続は可能である。今後も早期完遂を目指す。

E. 結論

IFN α /AZT療法の有用性を検証する多施設共同臨床試験を実施した。安全性に大きな問題はなく、患者登録継続中である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol*, 15(11):517-26, 2014.
2. 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.

3. Kunami N, Katsuya H, Nogami R, Ishitsuka K, Tamura K. Promise of combining a Bcl-2 family inhibitor with bortezomib or SAHA for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Anticancer Res*, 34(10):5287-94, 2014.

2. 学会発表

1. Ishitsuka K. Is watch and wait still standard for indolent ATL? 7th annual T-cell lymphoma forum, San Francisco, Jan .29-31,2015. (口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当事項なし
2. 実用新案登録
該当事項なし
3. その他
該当事項なし