

研究課題：NK 細胞腫瘍に対する東アジア多国間治療研究

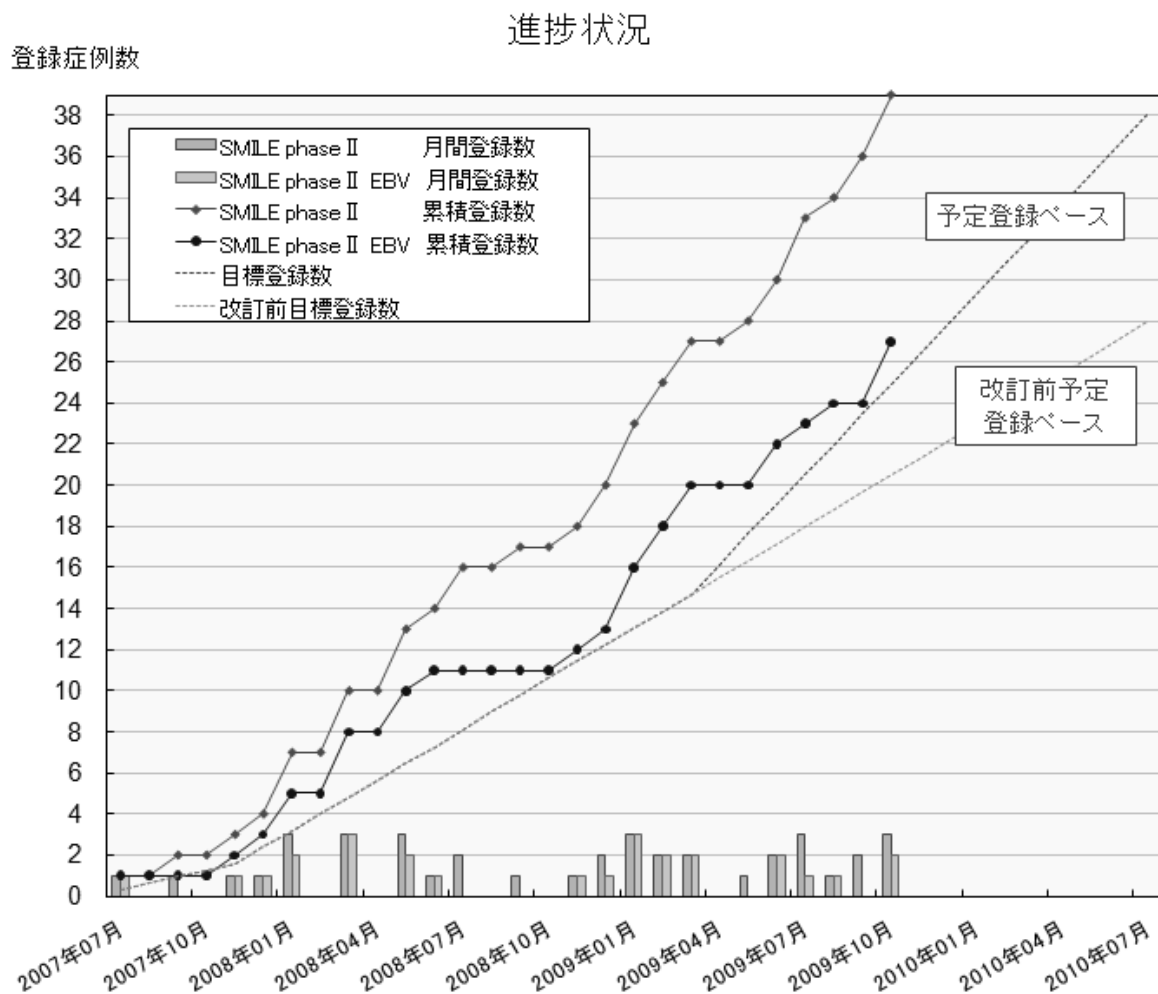
課題番号：H19-がん臨床・一般-023

研究代表者：名古屋大学大学院医学系研究科 造血細胞移植情報管理・生物統計学
准教授 鈴木律朗

1. 本年度の研究成果

(1) NK/T 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法の第 II 相試験

世界でも東アジアで頻度の高い NK 細胞腫瘍に対する有効な治療法を開発するため、日本・韓国・香港・中国の 4 カ国の施設で「未治療 IV 期、再発・難治 NK/T 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法の第 II 相試験」を平成 19 年 7 月より開始した。当初、目標登録患者数は 28 例であったが、予想の約 2 倍の集積ペースで患者登録が進捗したため、統計学的検出力を当初の 80%から 90%に引き上げるプロトコル改訂を平成 21 年 3 月に行った。目標登録患者数は 10 例増加し 38 例となったが、症例集積ペースは引き続き順調に推移した。昨年度までに 27 例が登録され、本年度には 12 例が登録され、本年 10 月に予定より 9 カ月早く症例登録を終了した (図)。登録患者全 39 例中、東アジア諸国からの登録患者は 12 例 (31%)であった。



研究開始当初、grade 4 の好中球減少に引き続く感染症による 2 例の治療関連死亡があり、患者登録を一時中断したが、安全性を高めるプロトコル改訂後には治療関連死亡は出現していない。Grade 4 の有害事象は 4 例に発生したが、いずれも既知の有害事象であり、適切な臨床的対応で軽快した。試験の最終解析はまだであるが、現在のところ重大な安全上の問題は生じていない。

多国間治療研究では、相互のコミュニケーションおよび国別の医療・臨床試験実施状況の把握が重要である。本研究における海外共同研究者は、本臨床試験開始以前より NK 細胞リンパ腫の国際共同研究会に参加しており、英語も堪能であるためコミュニケーションに関する問題は特に認めていない。海外施設からの有害事象報告も規定通り行われている。

(2) NK/T 細胞リンパ腫・白血病の全国調査

悪性腫瘍の治療成績の向上には前方視的臨床試験も重要であるが、その理論的根拠となるデータを得るための後方視的な病態解析も重要である。研究者らは 2001 年に NK 細胞系リンパ腫に対する全国調査を実施したが、本年度には同腫瘍に対する 2 回目の全国調査を実施中である。比較対象のため、T 細胞リンパ腫のうち NK 細胞リンパ腫と類似した腫瘍細胞学的特徴を呈する稀な病型のデータも収集している。11 月末現在で限局期例も含めて 611 例 (NK 細胞系リンパ腫 350 例、T 細胞リンパ腫 250 例) のデータが集積されており、まもなく解析の予定である。得られたデータは臨床試験への登録が見送られた、あるいは不適格であった症例における治療選択や予後を把握することで次期スタディの計画の際に参考とするとともに、新規治療の次期臨床試験での historical control にするなどして活用する予定である。

2. 前年までの研究成果

本研究は平成 19 年度より開始しており、「未治療 IV 期、再発・難治 NK/T 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法の第 II 相試験」の患者登録は平成 19 年 7 月に開始された。昨年度までに 27 例の症例が登録された。また昨年度には、稀少疾患であるがゆえに情報が不足しがちな社会・患者さんを対象に、班員により NK 細胞腫瘍の診断と治療について多くの図を用いつつ平易に解説された小冊子「NK 細胞腫瘍の患者さんにご家族へ」(全 24 ページ、A5 版)を作成し、患者会などに配布するとともに、Web 上で自由にダウンロード可能な状態で公開した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究は(1)造血器腫瘍におけるアジア間の多国間臨床研究、(2)稀少疾患に対する前向き臨床試験、という 2 つの点で、これまでにないきわめてユニークな臨床研究である。迅速なプロトコル作成と順調な患者登録により、きわめて早期に試験を完遂し得たことは、試験結果の迅速な臨床導入に貢献することが期待される。また同時に、東アジアにおいてリンパ腫に関する質の高い国際臨床研究を遂行できるグループを本研究により構築できたことは大変意義深い。

このグループを維持・活用するためには、臨床試験を継続的に実施して行く必要がある。全身性NK/T細胞リンパ腫ではSMILE療法単独では治癒が望めないことから、今後行う臨床試験の候補のひとつとして、後治療としての造血幹細胞移植を含めた治療法の臨床試験が挙げられる。

またSMILE療法は、由来細胞が類似するT細胞リンパ腫など他のタイプのリンパ腫にも有用である可能性が高い。このことから対象を再発・難治性のT細胞リンパ腫としたSMILE療法の第II相試験を来年度から実施すべく、すでにプロトコールおよび関連書類の作成が終了しており、現在参加希望施設を募集中である。

進行期、再発・難治NK細胞リンパ腫に対するSMILE療法の有効性が高ければ、これは限局期NK/T細胞リンパ腫の初発例にも適用できる可能性がある。限局期患者は進行期より2倍以上多く、標準治療が確立しているため、国際間臨床試験であればランダム化比較試験の実施も可能である。今後その実現可能性を考えたい。

4. 倫理面への配慮

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言を遵守し、わが国での臨床研究に関する指針および疫学研究に関する倫理指針、あるいは海外各国ではそれに相当する指針に則って試験を実施した。患者登録に先立って、担当医は研究計画書の施設での倫理審査を受け、患者本人に説明文書を渡して内容を口頭で説明し、同意の署名を得た。臨床試験での情報管理には、登録時に発行される登録番号のみを用いて行った。研究結果の公表の際には、患者個人情報や施設が特定されないよう配慮して実施している。

5. 発表論文

- (1) Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, et al. Prognostic factors for mature natural killer (NK)-cell neoplasms: aggressive NK-cell leukemia and extranodal NK-cell lymphoma, nasal-type. *Ann Oncol* (in press)
- (2) Suzuki R, Suzumiya J, Oshimi K. Differences between nasal and extra-nasal NK/T-cell lymphoma. *Blood* 2009; 113: 6260-6261.
- (3) Kimura H, et al. Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J Infect Dis* 2009; 200: 1078-1087.
- (4) Cohen JI, Kimura H, Nakamura S, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease in non-immunocompromised hosts. *Ann Oncol* 2009; 20: 1472-1482.

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する 研究項目	③ 最終卒業校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④ 所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤ 所属研究 機関にお ける職名
鈴木律朗	NK 細胞腫瘍の治療研究と東 アジア研究組織の構築 (研究の計画と総括)	名古屋大学医学部 平成元年卒業 医学博士、内科	名古屋大学造血細胞移植 情報管理学、 血液内科学	准教授
河 敬世	同上 (臨床試験の実施)	大阪大学医学部 昭和 45 年卒業 医学博士、小児科	大阪府立母子保健総合 健康センター、 小児血液学	院長
中村栄男	同上 (病理中央診断の計画と実施)	名古屋大学医学部 昭和 54 年卒業 医学博士、病理学	名古屋大学大学院医学 系研究科臓器病態診断 学、病理学	教授
鈴宮淳司	同上 (臨床試験の実施)	宮崎大学医学部 昭和 55 年卒業 医学博士、内科	福岡大学筑紫病院内科 学第二、 血液内科学	准教授
加納康彦	同上 (臨床試験の実施)	福島県立医科大学 昭和 48 年卒業 医学博士、内科	栃木県立がんセンター 血液内科、 血液内科学	副病院長
石田文宏	同上 (臨床試験の実施)	信州大学医学部 昭和 60 年卒業 医学博士、内科	信州大学医学部 第二内科、 血液内科学	准教授
山口素子	同上 (臨床試験の実施)	三重大学医学部 平成元年卒業 医学博士、内科	三重大学医学部 附属病院血液内科、 血液内科学	講師
木村 宏	同上 (末梢血 EB ウイルス量測定)	名古屋大学大学院医学 研究科 平成 5 年修了 医学博士、小児科	名古屋大学大学院医学 系研究科 微生物免疫学、 ウイルス学	准教授
磯部 泰司	同上 (臨床試験の実施)	筑波大学医学専門学群 平成 5 年卒業、 医学博士、内科	順天堂大学医学部血液 内科、 血液内科学	准教授