

研究課題名：多発地帯における成人T細胞白血病リンパ腫に対する亜ヒ酸インターフェロン
およびジドブジン三者併用療法の第II相試験

課題番号：H25-がん臨床-一般-009

研究代表者：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

附属難治ウイルス病態制御研究センター血液・免疫疾患研究分野

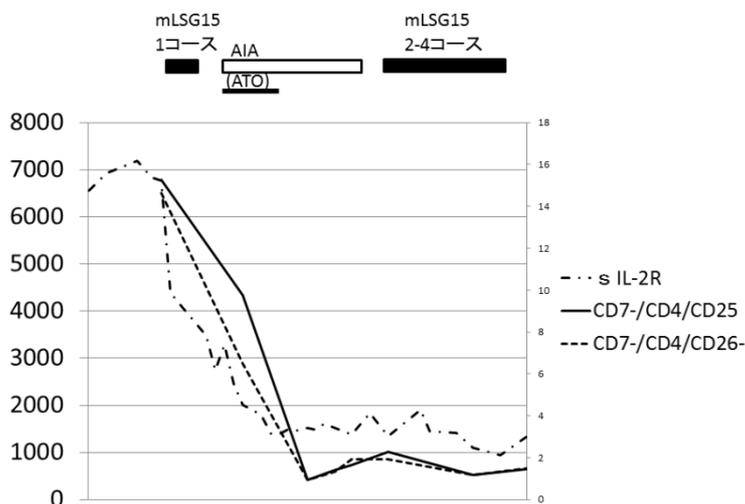
教授 有馬 直道

1. 本年度の研究成果

本研究は成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）の中で、特に予後不良である56歳以上の急性型やリンパ腫型に対する治療の向上を目的に、インターフェロンα（IFN-α）/ジドブジン（AZT）療法に亜ヒ酸（As）併用療法（As/IFN-α/AZT療法）の臨床効果・安全性を明らかにすることを目的としている。鹿児島大学病院と鹿児島医療センターからなる鹿児島県と、宮崎大学病院からなる宮崎県による、南九州連携の治療研究である。両県ともATL診療に当たる複数の協力施設を背景にしたATLL多発地帯である南九州を挙げての試みである。本研究の付随研究では、As/IFN-α/AZT療法の抗腫瘍機序を宿主免疫修飾作用の観点からも検討する。これまでに7名（急性型6名・予後不良因子も有する慢性型1名）の未治療ATL患者に本研究の説明をした上で、文書による同意を得た。以下にこれまでの登録症例のまとめと十分に観察できた第一症例と第二症例の臨床経過を図に示す。

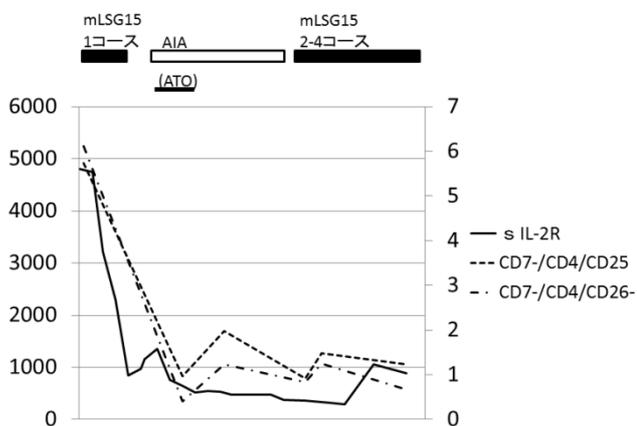
患者	下山分類	ATL-PI	進捗状況
59歳、女性	くすぶり→急性型	1.82 (int)	完遂後同種移植施行、完全寛解
62歳、女性	急性型	1.46 (low)	完遂後経過観察中、完全寛解
59歳、女性	急性型	2.43 (int)	病期進行により中止
59歳、女性	慢性型→急性型	2.04 (int)	病期進行により中止
63歳、女性	予後不良因子を持つ慢性型	-	感染症のため3者併用開始できずに中止
69歳、女性	急性型	-	3者併用療法開始
59歳、男性	急性型	3.73 (high)	初期化学療法中

第一症例の臨床経過



化学療法（mLSG15）後に三者併用療法を行った。3者併用療法の期間中はATLの増悪を示唆する所見なく、終了した。病勢の評価として、末梢血中CD7-/CD4+/CD25分画細胞数や血清sIL2R値を用いた（図）。後療法として予定通りmLSG15を3コース施行した。予定されていた全治療介入後に同種移植を希望されたためdrop outとなり、同種骨髄移植を施行した。現在無再発生存中である。

第二症例の臨床経過



化学療法(mLSG15)後に三者併用療法を行った。3者併用療法の期間中はATLの増悪を示唆する所見なく、終了した。病勢の評価として、sIL2R、末梢血中CD7-/CD4+/CD26-分画細胞数などを用いた(図)。後療法として予定通りmLSG15を3コース施行した。現在完全寛解を維持しており、経過観察中である。

これまでに3者併用療法が投与できた症例のまとめを示す。症例2では骨髄抑制のため亜ヒ酸の投与が7回で終了となった。症例3と4では病勢の悪化のため中止となった。

	症例1	症例2	症例3	症例4
病型	くすぶり型 →急性型	急性型	急性型	慢性型 →急性型
ATL-PI	1.82 (int)	1.46 (low)	2.43 (int)	2.04 (int)

投与量	症例1	症例2	症例3	症例4
ATO (亜ヒ酸)	20回 200mg	7回 53.9mg	14回 98.0mg	7回 37.8mg
IFN (インターフェロン)	11回 1980 μ g	11回 1980 μ g	4回 720 μ g	4回 720 μ g
AZT (ジドブシン)	71回 23200mg	71回 26900mg	25回 10400mg	27回 11600mg
投与期間	90日	88日	25日	27日
	完了	Grade4の貧血のため中止	病勢悪化のため中止	病勢悪化のため中止

以下のような有害事象を認めた。

有害事象 (血液毒性)	なし	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
白血球減少				2	2
好中球減少					4
貧血				2	2
血小板		1	2	1	

有害事象（非血液毒性）	なし	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
食欲不振			3	1	
嘔吐	1		2	1	
皮疹	2		2		
発熱	2	1	1		
QTc延長	1	1	2		
AST上昇		1	2	1	
ALT上昇	1	1		2	
ALP上昇	2	2			
T-bil上昇	4				
γGT上昇	1	2		1	
Cre上昇	4				

2. 前年度までの研究成果
該当なし。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

これまでに7症例の登録を行い、現在まで4例で三者併用療法による治療介入を実施してきた。そのうち2例においては三者併用の効果が認められたのではないかと考える。しかしながら残りの2例ではほとんど無効であり、病勢の増悪を認めた。三者併用においては、骨髄抑制、消化器毒性を高頻度に認めた。海外における有害事象プロファイルと異なる可能性があり、今後の検討課題と考えられた。

ATLに対する本治療法の位置づけ、臨床的意義については、残りの症例を含め、長期観察の結果を待ちたい。

4. 倫理面への配慮

患者選択基準・治療中止基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に配慮している。また、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」、「鹿児島大学動物実験指針」に従い以下を遵守する。

(1) プロトコロールの施設倫理委員会の承認を必須とする。既に鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会において本臨床試験は厳正な審査の上で、2012年5月31日に承認を得ている。本研究課題の遂行に当たり、研究分担病院、研究協力病院においても同様の倫理審査を申請し了承を得ている。

(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、自由意思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(プライバシー)保護を厳守する。

(4) 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。

5. 発表論文

1. White Y, Yoshimitsu M, Kozako T, Matsushita K, Koriyama C, Uozumi K, Suzuki S, Kofune H, Arima N. Effects of exogenous interleukin-7 on CD8(+) T-cell survival and function in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. *Leuk Lymphoma*, 2013
2. Yoshimitsu M, Kozako T and Arima N. Prevention of Human T-Cell Lymphotropic Virus Infection and Adult T-Cell Leukemia. *T-Cell Leukemia – Characteristics, Treatment and Prevention*, ISBN 978-953-51-0996-9 (editor Mariko Tomita) 2013
3. Yoshimitsu M, White Y, Arima N. Prevention of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Recent Results Cancer Res.* 2014
4. 有馬直道 レトロウイルス感染者の将来と対策 HTLV-1, 臨床と微生物, 2013

6. 研究組織

①研究者名	②分担する究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
有馬直道	実研究の総括、臨床試験の実施、研究の評価	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血液・免疫疾患研究分野 血液内科	教授
吉満 誠	臨床試験の実施 付加研究の実施	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血液・免疫疾患研究分野 血液内科	准教授 (平成 25 年 12 月 1 日よ り)
下田和哉	臨床試験の実施 研究の評価	宮崎大学医学部血液・消化器内科 血液内科	教授
花田修一	臨床試験の実施	国立病院機構 鹿児島医療センター 血液内科	院長 (平成 25 年 4 月より)
魚住公治	臨床試験の実施	国立病院機構 鹿児島医療センター 臨床腫瘍学、血液内科	臨床腫瘍科 部長
郡山千早	臨床試験統計管理	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科人間環境 学 公衆衛生学	准教授