

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：名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学 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

世界でも東アジアに多い 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」を昨年度より行っている。28 例の目標症例数に対し昨年度は 10 例の登録があったが、本年度も 11 月現在で 8 例の登録があり、合計 18 例と順調に登録が進んでいる。うちアジア諸国からの登録は 6 例である。昨年度中に 2 例の治療関連死亡(grade 5 の有害事象)があり、安全性を高める方向へのプロトコル改訂を行ったところ、本年度には治療関連死亡は出現していない。Grade 4 の有害事象は 3 例に発生し、肝酵素の上昇、好中球減少を伴わない感染（髄膜炎）、総ビリルビンの上昇が各 1 例であったが、いずれも適切な臨床的対応で軽快した。その他に grade 3 の有害事象として 4 例の急送報告が担当医の判断でなされたが、いずれも既知の有害事象であることが確認された。その他、原病の増悪による治療期間中の死亡が 1 例認められた。以上の症例について情報共有と適切な対応の周知のため、本年 8 月の第 1 回班会議において担当医もしくは研究事務局より症例提示が行われた。現在症例登録を継続中である。

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、本臨床試験開始前より NK 細胞リンパ腫の国際共同研究会の参加者であり、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少ない。そこで臨床試験体制の質に関するアンケート調査を実施した。その結果、IRB はすべての海外参加施設で設置されており、母国語を中心とした説明文書を用いた説明がなされ、文書で同意取得が行われていることが確認された。臨床試験補助者に関する調査では、すべての海外参加施設で本臨床研究の補助を行う CRC またはリサーチナースがいるとの回答があった。これに対して日本では全体の僅か 10%（大学病院に限っても 7%）であり、逆に日本側の臨床試験体制の整備の遅れが明らかとなった。実際には 69%の施設で CRC またはリサーチナースがいるが、製薬企業からの依頼臨床試験でしか補助業務を行っておらず、我が国のいびつな臨床試験体制を象徴するものである。22%の施設には CRC、リサーチナースともに不在であるため医師自身が臨床の傍らデータ管理や事務作業を行っており、今後わが国での臨床試験補助体制の整備が望まれる。

(2) NK/T 細胞リンパ腫/白血病患者に対するパンフレットの作成

NK/T 細胞リンパ腫は全悪性リンパ腫の 3%と稀な腫瘍で、他の型の悪性リンパ腫とは異なる臨床病態を取ることが知られている。正常の NK 細胞が多剤耐性因子 (P-glycoprotein) を有しているため、ほぼ全例で P-glycoprotein が発現している。こ

のため他の悪性リンパ腫で有効な CHOP 療法が無効であり、独自の治療体系が必要となる。このような疾患特殊性を分かりやすく説明した一般向けの情報発信はこれまでなされていなかったため、今回この研究班で患者向けパンフレットの作成と Web サイトでの情報公開を企画した。パンフレットは本年度中に完成の予定である。

2. 前年までの研究成果

本研究は平成 19 年度より始まっており、「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」の症例登録は平成 19 年 7 月に開始された。初年度には研究計画書の作成と稀少疾患臨床研究グループの構築を行ったほか、臨床研究開始直後の治療関連死への対応を通じた研究計画書の適正化を行った。多国間臨床試験を遂行する基盤は整備されたが、海外の臨床研究参加施設の発掘などを通じて、現在の研究グループをより一層拡充する必要がある。

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。試験を完遂して結果を報告することの学術的・臨床的意義に加え、これまで実施できなかった臨床研究を遂行できるグループを構築できたことは大変意義深いと考えられる。NK/T 細胞リンパ腫に関しては、SMILE 療法のみでは治癒は望めないことから、後治療としての造血幹細胞移植を含めた臨床研究を今後行う必要がある。

一方、NK/T 細胞リンパ腫に対する SMILE 療法第 2 相試験では他のリンパ腫と同様の適格基準を採用しているが、全身状態不良や血球減少などの疾患特性のため適格基準にあてはまらない例の割合が多い可能性があり、NK/T 細胞リンパ腫全体の治療成績向上のためには不適格となる例を対象とした、より強度の低い治療の開発も必要と考えられる。

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あり、対象を変えた臨床試験の実施も検討する。

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。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する。

5. 発表論文

- (1) Yamaguchi M, Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, Kawa K, et al. Phase I study of SMILE chemotherapy for advanced-stage or relapsed/refractory extranodal

- NK/T-cell lymphoma/ leukemia. *Cancer Sci* 99 (5): 1016-1020, 2008
- (2) Suzuki R, Nakamura S, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol* 26 (2): 66-72, 2008
- (3) Kimura H, Suzuki R, et al. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: its significance and application in each EBV-associated disease. *Rev Med Virol* 18 (5): 305-319, 2008
- (4) Lee J, Suzumiya J, Nakamura S, Suzuki R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant* (in press)

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