

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08731

研究課題名(和文)国際共同によるNK/T細胞リンパ腫の病態比較と治療最適化

研究課題名(英文) Comparison of clinical features and treatment optimization of NK/T-cell lymphoma through international collaboration

研究代表者

山口 素子 (Yamaguchi, Motoko)

三重大学・医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：50359767

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2000-2013年に国内31施設で診断された節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型(ENKL)患者を対象とした多機関共同調査研究(NKEA)のデータを利活用した解析を行った。韓国の研究者と共同で、中枢神経系(CNS)再発リスク予測モデルを構築した。国内患者における新世代治療による長期予後と安全性、診断-治療間隔と予後の関係、CNS再発の詳細を明らかにして報告した。2022年から、2014-2021年に国内44施設で診断されたENKL患者を対象とした新たな国内多機関共同研究(NKEA-Next)を実施中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりENKLに特化したCNS再発予測モデルが構築されるとともに、ENKL新世代治療の国内実態がさらに明らかにされた。これらの成果は本疾患の罹患率が低い欧米諸国を始め世界的に診療および治療開発の際に参考とされている。NKEA-Next projectの着手が新型コロナウイルス感染症拡大の影響で少し遅れたが、対象拡大、オンラインでの研究者交流など今後持続可能な研究基盤が構築でき、影響を最小化できたと考えている。

研究成果の概要(英文)：We conducted additional analyses using the data from the multi-institutional observational study (NKEA) for patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL) diagnosed between 2000 and 2013 in 31 hospitals in Japan. In collaborating with Korean researchers, we constructed a central nervous system (CNS) relapse risk prediction model. We clarified the long-term prognosis and safety, relationship between diagnosis-treatment interval and prognosis, and details of CNS recurrence of new-generation therapy in Japanese patients. From 2022, we are conducting a next observational study (NKEA-Next) for patients with ENKL diagnosed at 44 institutions in Japan between 2014 and 2021.

研究分野：血液内科学 悪性リンパ腫

キーワード：NK/T細胞リンパ腫 新世代治療 RT-2/3DeVIC療法 多機関共同研究 国際情報交換

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

NK/T 細胞リンパ腫は WHO 分類で「節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 (ENKL)」と呼ばれ、東アジアと中南米に多く発生する。診断時年齢中央値は 40-50 歳代と比較的若く、鼻腔(周辺)限局期患者が全体の 70%を占める。腫瘍細胞に Epstein-Barr virus (EBV)が高率に検出され、多剤耐性 (multidrug resistance: MDR)に関与する P 糖タンパクが高率に陽性である (Yamaguchi M, et al. Cancer 1995)。研究代表者らは MDR 非関連薬を中心とする新規化学療法 (SMILE 療法)、および鼻限局期では放射線治療と MDR 非関連化学療法の同時併用療法 (RT-DeVIC 療法)の開発に携わり (Yamaguchi M, et al. JCO 2009, JCO 2012; Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Cancer Sci 2008, JCO 2011)、これらの治療は国内ガイドラインおよび NCCN ガイドラインに推奨治療として記載された。続いて国内外多施設共同調査研究プロジェクト (Next-generation therapy for NK/T-cell lymphoma in East Asia: NKEA)を立ち上げ、国内研究部分 (Part A)で初発限局期鼻例に対する RT-DeVIC 療法の有効性と長期安全性を確認したが (Yamaguchi M, Suzuki R, et al. JCO 2017)、追加解析で早期増悪例、進行期例、上気道外発症例での新世代治療の限界が明らかとなった (Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Cancer Sci 2018, Ann Hematol 2019)。

NKEA は日本の治療実態と新たな unmet medical needs の情報を提供した。しかし、元々すべての解析を国内で行うデザインであったため、海外研究グループからその後提案された併合解析は行えなかった。また、ENKL の病態には諸外国と日本で相違がみられ、国外の有効治療が国内患者でも有効かどうかは確かめる必要がある。さらに、本疾患の最適治療を世界規模で確立するには、自国患者と国外患者の病態差を正確に把握する必要がある。

以上の背景から、本研究では最初に先行研究 NKEA の data set の利活用と基盤整備を行い、次に NKEA 対象後 5 年間の新たなデータベースの構築と解析を実施し (NKEA-Next)、最終的にこれらを用いた国際共同研究を実施することで、ENKL の世界の国と地域での診断時病態の異同の解明と新世代治療の最適化を目指すこととした。

### 2. 研究の目的

ENKL の診断時病態と新世代治療の実態を最終的に国際共同研究として検討することで、ENKL の病態解明と治療の最適化を実現する。具体的に、最初に先行研究 NKEA data set の利活用と基盤整備を行い、次に NKEA 対象後 5 年間の新たなデータベースの構築と解析を実施し (NKEA-Next)、最終的にこれらを用いた国際共同研究の実施を目指すこととした。

### 3. 研究の方法

(1) 取り組み 1: NKEA Part A data set (2000-2013 年診断、観察期間中央値 7.9 年)を用いた国際共同研究による新世代治療の国際比較と予後不良因子の同定

「新世代治療導入後の未治療 NK/T 細胞リンパ腫における治療実態把握と予後予測モデル構築とを目的とした国内および東アジア多施設共同後方視的調査研究 (NKEA)」Part A (Yamaguchi M, et al. JCO 2017)で構築したデータベースに含まれる各種 data set を利活用する以下 4 つの研究を行う。

- 全 ENKL を対象とした中枢神経系 (CNS)再発予測モデルの構築に関する検討
- NKEA Part A の長期追跡調査による新世代治療の長期有効性と遅発性有害事象の検討
- ENKL における診断-治療間隔 (DTI)に関する検討
- RT-DeVIC 療法を受けた限局期鼻 ENKL 患者での CNS 再発の頻度とリスク因子に関する検討

(2) 取り組み 2: 2014-2018 年に診断された国内患者のデータベース構築、およびそれを用いた解析による病態・治療選択・予後の解明 (NKEA-Next)

先行研究 NKEA の調査期間に続く 2014-2018 年に国内で診断された ENKL 患者の患者背景因子・腫瘍要因・治療内容・予後を多面的に解析し、先行研究結果との比較を行うことで NKEA 新世代治療の国内実態把握と有効治療開発のシーズを見出す。

(3) 取り組み 3: NK/T 細胞リンパ腫の病態把握と治療最適化を目指す国際研究

取り組み 2 で構築したデータベースを用いた国際共同研究を行うことで、ENKL の世界規模の病態把握と新世代治療の地域実態の解明および治療の最適化を目指す。

NKEA および NKEA-Next project では研究代表者(山口)が研究代表者/事務局、分担研究者(鈴木)が海外研究事務局/解析事務局を担当し、三重大学に事務局を設置した。病理中央診断は浅野直子先生(信州医療センター)が担当した。これら 2 つの project は日本放射線腫瘍学研究機構 (JROSG) 悪性リンパ腫・血液腫瘍委員会と共同で実施した。海外からは、NKEA project において ENKL に関して日本と類似した治療の開発がなされている韓国から、SMILE 療法の臨床試験で共同研究実績のある Samsung Medical Center 血液・腫瘍内科 (Won Seog Kim 教授)が参加した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 全 ENKL を対象とした CNS 再発予測モデルの構築

韓国の 3 つのセンター施設の患者 399 人を training cohort、NKEA Part A での新世代治療群を validation cohort として検討した。多変量解析の結果、節外病変数 2 以上と prognostic index of natural killer lymphoma (PINK) の intermediate / high risk group が独立したリスク因子として抽出されたため、これら 2 つの因子を用いた CNS 再発予測モデル CNS-PINK を構築した。(右図)

PINKとCNS-PINK		
	PINK	CNS-PINK
モデルの内容	ENKLの治療前予測モデル	ENKLの治療前CNS再発予測モデル
治療内容	Anthracyclineを含まない化学療法 +/- 放射線治療 または治療指向性の放射線治療単独	
リスク因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>年齢 &gt; 60歳</li> <li>III / IV期</li> <li>Non-nasal type</li> <li>遠隔リンパ節病変</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>節外病変数 2以上</li> <li>PINK intermediate / high</li> </ul>
リスクグループ: 該当因子数	Low: 0 Intermediate: 1 High: 2 - 4	Low: 0 - 1 High: 2

\* 鼻腔あるいはその周辺臓器が主病変の場合、腋窩・鎖骨下・縦隔リンパ節などが該当する。

CNS-PINK high risk group は training cohort の 23% の患者が該当した。2 年 CNS 再発率は low risk group で 4.1%、high risk group で 22.8% であり後者で有意に高かった ( $P < 0.001$ )。Validation cohort (NKEA) でも全体の 23% が high risk group に該当し、2 年 CNS 再発率は low risk group で 4.5%、high risk group では 13.9% であった ( $P = 0.038$ )。SMILE 療法または MTX  $>2 \text{ g/m}^2$  を含む化学療法の CNS 再発低減に与える影響を検討したところ、training cohort では high risk group においてそれらの治療を受けた患者がそれ以外の患者より有意に CNS 再発率が低かったが ( $P = 0.029$ )、validation cohort では有意差はないものの再発率のグラフは下方で推移した ( $P = 0.187$ )。(Kim H, Jeong H, Yamaguchi M, et al. Blood 2020)

##### 新世代治療の長期有効性と遅発性有害事象

NKEA Part A の追跡調査の結果、観察期間中央値 8.4 年において RT-DeVIC 療法で治療された初発限局期 ENKL 患者 140 人の 5 年生存割合 (OS) と無増悪生存割合 (PFS) は各々 71% と 64% であった。期間中に二次性悪性腫瘍を診断されたのは 9 人 (6.4%) で 60 歳以上の一般集団と同様の頻度であった。実際、9 人中 6 人は 60 歳以上の男性患者であり、残る 3 人は再発時に多くの治療を受けていた。進行期患者では何らかの移植を受けた患者の予後が有意に良好であった。特に 5 年以上生存の 12 人中 11 人が移植を受けていたことから、移植療法の有用性が示唆された。

##### DTI に関する検討

情報が得られた 298 人での解析において全体での DTI 中央値は 25 日であり、限局期患者 225 人では 27 日、進行期患者 73 人では 19 日であった。RT-DeVIC 療法を受けた限局期 ENKL 患者 152 人のうち日常診療例と臨床試験登録例の各々の DTI 中央値は 27 日と 26 日であり差は明らかでなかった。(右図) 週単位で分けた DTI サブグループ間の比較では、限局期患者では短い DTI と予後との関連はみられなかった一方で、進行期患者では短い DTI と OS 短縮が関連していた。

DTIの解析 (n = 298)			
• 全例対象、病期別の比較			
	全解析対象患者 (n = 298)	限局期 (n = 225)	進行期 (n = 73)
DTI中央値 (日) (範囲)	25 (0 - 163)	27 (0 - 163)	19 (0 - 79)
• RT-DeVICを受けた限局期ENKL患者 (日常診療 vs. 臨床試験登録)			
	日常診療 (n = 134)	臨床試験登録 (n = 18)	
DTI中央値 (日) (範囲)	27 (7 - 131)	26 (1 - 69)	

##### 国内 ENKL 患者における CNS 再発の頻度とリスク因子の解析

限局期鼻 ENKL に対し初回治療として RT-DeVIC 療法を行った場合の 2 年累積 CNS 再発率は 2% であった。多変量解析の結果、歯肉浸潤と副鼻腔浸潤が独立した CNS 再発リスク因子であった。進行期 ENKL 患者では 80 人中 6 人 (7.5%) で CNS 再発が生じ、全例が CNS 単独再発であったことから、進行期 ENKL の治療における CNS 再発予防の重要性が示唆された。

以上 ~ をまとめて英文誌に報告した。(Miyazaki K, et al. Hematol Oncol 2022)

##### (2) NKEA-Next project

対象患者の範囲を 2014-2021 年診断例に拡大して実施した。解析結果を 2023 年 6 月の米国臨床腫瘍学会および国際悪性リンパ腫会議で報告の予定であり、並行して論文執筆中である。

##### (3) 次期国際研究

実施可能性について国内および海外研究者との議論を開始した。

##### <まとめと今後の展望>

本研究により ENKL 新世代治療の実態がさらに明らかにされた。その成果は本疾患の罹患率が低い欧米諸国を始め世界的に診療および治療開発の際に参考とされている。NKEA-Next 以降の取り組みは新型コロナウイルス感染症拡大の影響で着手が少し遅れたが、対象拡大、オンラインでの研究者交流など今後持続可能な研究基盤が構築でき、影響を最小化できたと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyazaki K, Suzuki R, Oguchi M, Taguchi S, ..., Yamaguchi M	4. 巻 40
2. 論文標題 Long term outcomes and central nervous system relapse in extranodal natural killer/T cell lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hematol Oncol	6. 最初と最後の頁 667 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2977	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山口素子	4. 巻 110
2. 論文標題 悪性リンパ腫 治療の進歩	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1939-1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山口素子	4. 巻 128
2. 論文標題 各病理組織型のリンパ腫の治療 節外性NK/T細胞リンパ腫, 鼻型	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 265-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15106/j_naika128_265	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山口素子	4. 巻 82
2. 論文標題 節外性NK/T細胞リンパ腫の中樞神経浸潤の予測と予防	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 556-560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim H, Jeong H, Yamaguchi M, Sohn I, Yoon SE, Byeon S, Hur JY, Koh Y, Yoon SS, Kim EJ, Oguchi M, Miyazaki K, Taguchi S, Yoon DH, Cho J, Ko YH, Kim SJ, Suzuki R, Kim WS	4. 巻 136
2. 論文標題 Prediction and prevention of central nervous system relapse in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2548 ~ 2556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2020005026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

NKEA project <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000018002">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000018002</a> NKEA-Next project <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000052827">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000052827</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 律朗  (Suzuki Ritsuro)  (20280810)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授    (15201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------