

アグレッシブ ATL 前向きコホート研究 多施設共同前方視的観察研究

1. 観察研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科では、現在、アグレッシブ*成人 T 細胞白血病リンパ腫（以降、アグレッシブ ATL：Aggressive Adult T-cell Lymphoma）と初めて診断された患者さんを対象として、アグレッシブ ATL 治療成績の向上を目的とした「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2027年3月31日までです。

※アグレッシブ：急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型

2. 研究の目的や意義について

ATLは主に高齢の方が発症する疾患で、主に赤ちゃんの頃に HTLV-1 と呼ばれる白血病ウイルスに感染したことが原因で起こります。病気の経過より、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4つのタイプに分けられますが、あなたの場合は急性型あるいはリンパ腫型（アグレッシブ ATL）に相当します。主な症状としては、全身倦怠感、リンパ節の腫脹、肝脾腫大、皮膚病変、日和見感染症、血清 LDH やカルシウム値上昇等が現れます。また免疫機能を担っているリンパ球が、がん化するため、免疫機能が著しく低下し、重症肺炎など深刻な感染症にかかることもあります。

これまで、アグレッシブ ATL に対して抗がん剤を中心としたさまざまな治療法が試みられてきましたが、いずれも満足できる成果があがっていません。現在最も有望な抗がん剤治療法を用いても、約半数の方は治療開始後13ヶ月で亡くなっています。

この一方で、「同種造血幹細胞移植」は治癒を目指すことが可能な、有望な治療法として注目されています。造血幹細胞移植では、まず、大量の抗がん剤や全身の放射線照射を行って、ATL細胞や正常細胞を含めた体内にある造血幹細胞（血液を作り出す源となる細胞）を攻撃します。これによって弱まった造血能力（血液を作り出す力）を正常な造血幹細胞を静脈から輸注（移植）することで補う治療法を「造血幹細胞移植」と呼びます。輸注する造血幹細胞が患者さんご自身から事前に採取された場合を自家移植といい、他人からもらう場合を同種移植といいます（ATLに対しては自家移植ではあまり効果がないことが既に知られています）。我が国の過去の全国調査によるとATLに対する「同種造血幹細胞移植」の成績は、3年後の生存者は33%と、抗がん剤治療だけよりも良好でした。また、移植後に患者さんの体内のHTLV-1ウイルスも減少することがわかってきて、同種移植はATLに対する有望な治療法として注目されています。

ただ、同種移植に伴う大量抗がん剤治療・全身放射線治療の毒性や免疫力の低下、非常に強い免疫反応（これをGVHDと呼びます）などにより同種移植によって約30%の方が亡くなってしまう実態もあります。つまり同種移植は、ATLの完治という大きな利益を得られる可能性と、大きな危険性も併せ持つ治療法です。また残念ながら同種移植という非常に強力な治療を行っても、約30%の患者さんは再発してしまい、再発後の予後は非常に厳しいことが分かっています。

この研究は、アグレッシブ ATL と初めて診断された患者さんを登録し、その治療内容・その後の経過を観察し詳細に解析することで、アグレッシブ ATL 診療の全体像を把握するとともに、同種移植治療の有効性を検討することを目的としています。本研究により、同種移植治療の有効性が明らかになれば、アグレッシブ ATL の治療方針選択に関して大変重要な情報となり、アグレッシブ ATL の治療成績の向上に寄与すると考えられます。

3. 研究の対象者について

九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科において、アグレッシブ ATL と診断され、下記の先行研究（2016年11月7日～2018年12月31日に実施）に参加された3名の方を対象にします。また、下記の先行研究で取得されたカルテなどからの診療情報も用います。

許可番号：28-272

課題名： アグレッシブ ATL 前向きコホート研究

許可期間：2016年11月7日～2018年12月31日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2016年11月7日～2018年12月31日

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテなどより以下の情報を取得し、統計解析します。解析結果から、ATL に対して実施されている治療の全体像の把握と ATL 治療としての同種移植の有効性に関する検討を行います。

[取得する情報]

登録時調査項目

1) 患者情報

同意取得日、施設内匿名化番号、性別、移植時年齢

2) 診断時情報

診断日、臨床病型、中枢神経浸潤の既往

3) 理学所見

PS (ECOG)、身長・体重

4) 末梢血血算

赤血球数、ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、ATL 細胞数 (%)

5) 血液生化学

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、BUN、クレアチニン値、カルシウム

6) 血清・免疫学的検査

CRP、免疫グロブリン値 (IgG・IgA・IgM)、sIL-2R、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、抗 HIV 抗体

7) 画像検査

頸・胸・腹・骨盤部・鼠径部 CT もしくは FDG-PET/CT

8) 骨髄検査

9) 中枢神経系浸潤検索

化学療法関連の評価項目

初回化学療法レジメン（CHOP14、CHOP21、mLSG15、mEPOCH、その他）とその奏効

救済化学療法とその奏効

Mogamulizumab 投与の有無、投与量、投与回数、投与日

Mogamulizumab による皮膚障害の有無

化学療法後合併症の状況

化学療法後感染症の状況（発症日、治療内容）

同種移植関連の評価項目

[移植前処置治療開始までに評価・確認する項目]

移植日

移植時病期（JCOG）

移植種類（血縁、非血縁）、幹細胞源（骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血）

移植前処置レジメン

患者 HLA 血清型 (A, B, C, DR)、患者 HLA DNA 型 (A, B, C, DRB1)、患者血液型

ドナー性別、ドナー年齢、ドナー HTLV-1 抗体の有無

ドナー HLA 血清型 (A, B, C, DR)、ドナー HLA DNA 型 (A, B, C, DRB1)、ドナー血液型

[移植～研究終了まで評価・確認する項目]

輸注細胞数（CD34 陽性細胞数または有核細胞数）

生着・血液回復状況

GVHD 予防法

急性 GVHD（発症の有無、発症日、最高 grade、治療内容）

慢性 GVHD（発症の有無、発症日、重症度（NIH）、治療内容）

移植後合併症の状況

移植後感染症の状況（発症日、治療内容）

転帰

データセンター（イーピーエス株式会社）へ研究対象者の情報を FAX にて送付し、国立がん研究センターで詳しい解析を行う予定です。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

本研究にて登録・保管された情報は、治療成績向上を目的とする現在・将来の研究に使用される可能性があります。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者のカルテの情報などをこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・教授・菊繁 吉謙の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

研究対象者のカルテなどの情報をデータセンターへ送信する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

6. 試料や情報の保管等について

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野において同分野教授・菊繁 吉謙の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

この研究は「厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）：「成人T細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究（H26－革新的がん一般－140）」（研究代表者 福田 隆浩、国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科）」および「平成27年度日本医療研究開発機構研究費（革新的がん医療実用

化研究事業)「成人 T 細胞白血病に対する標準治療としての同種造血幹細胞移植法の確立およびゲノム解析に基づく治療法の最適化に関する研究 (15ck016136h0002)」(主任研究者 福田 隆浩)」による補助を受けて行われています。九州大学病院では経費は発生しない予定ですが、発生した場合は、講座寄附金から賄われるため、研究遂行にあたっての利益相反はありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

8. 研究に関する情報の開示について

この研究に参加して下さった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

9. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 九州大学病院遺伝子・細胞療法部 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 教授 菊繁 吉謙	
研究分担者	九州大学大学院医学研究院臨床検査医学分野・教授・國崎 祐哉 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・講師・森 康雄 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・山内 拓司 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・宮脇 恒太 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・陳之内 文昭 九州大学大学院医学研究院プレジジョン医療学分野・助教・仙波 雄一郎 九州大学病院臨床教育研修センター・助教・南 満理子 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科・助教・迫田 哲平 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・助教・川野 玄太郎 九州大学病院遺伝子・細胞療法部・医員・下茂 雅俊	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
	① 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科・科長・福田 隆浩 ② 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野・教授・山口 拓洋	研究代表 研究事務局 解析
業務委託先	企業名等：EP クルーズ株式会社 所在地：東京都新宿区新小川町 6-29 アクロポリス東京	

10. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野・ <u>教授・菊繁 吉謙</u> 連絡先：〔TEL〕 092-642-5230（内線 <u>7296</u> ） 〔FAX〕 092-642-5315 メールアドレス： <u>kikushige.yoshikane.726@m.kyushu-u.ac.jp</u>
---------------	---

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中島 康晴