

(1) 長崎県下における臨床研究

原研内科は、これまでに長崎県で経験される症例を中心として臨床データを解析する観察研究を行ってきました。

近年では、臨床データを後方視的に解析するだけではなく、分子生物学的手法を導入した分子疫学研究とも言える前方視的解析も行っています。

実臨床で感じている疑問を、多数例で解析することにより明確な知見とすることを目指しています。

(1-1) 慢性骨髄性白血病と分子標的薬

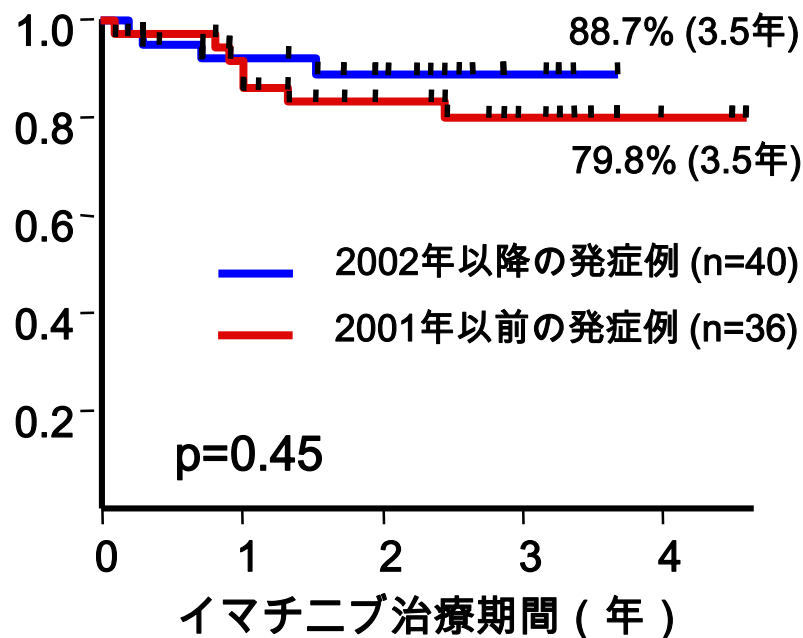
長崎県下で慢性骨髄性白血病(CML)の診療に携わる11施設にて、イマチニブなどの分子標的薬の長期観察研究を行っています。
近年では分子生物学的手法をモニタリングに導入し、実臨床における“真の臨床成績”を明らかにしています。

実臨床におけるCML症例に対するイマチニブの分子遺伝学的効果(文献4)

目的：多様な背景を有する症例が存在する実診療において、イマチニブの安全性を検証する。

結果：イマチニブはCML症例の全生存率で臨床試験と同程度の成績を示した。また、RQ-PCR法による検証によって、高い分子遺伝学的効果をもたらすことも示された。

結論：イマチニブは臨床試験に含まれないような多様な患者背景を含む集団においても有効性・安全性を示すことが明らかとなった。

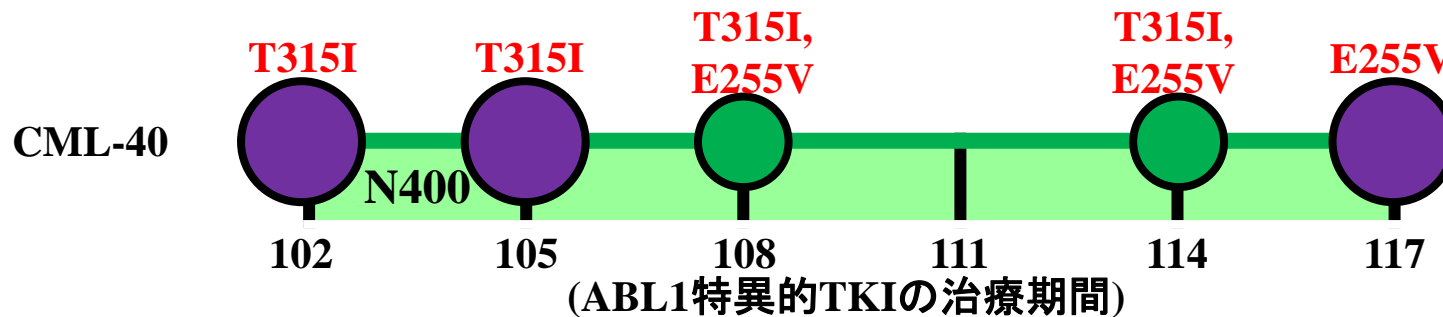


長崎県のCML症例におけるBCR-ABL1遺伝子変異の経時的変化 (文献1)

目的：BCR-ABL1融合遺伝子の変異解析のモニタリングを長崎県の症例で検討する。

結果：TKI治療後にmajor molecular response (MMR)に一度も到達しなかった症例において、TKI抵抗性のABL1遺伝子変異を認めた。MMRを安定して維持できない症例において、ABL1遺伝子変異のsplicing variant (35 base insertion)を認めた。

結論：実診療における症例集団において、変異解析の至適実施時期を明らかにした。



【最近発表された論文】

- 1) Itonaga H, et al. Molecular analysis of the BCR-ABL1 kinase domain in chronic-phase chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors in practice: study by the Nagasaki CML Study Group. *Leuk Res.* 2014;38(1):76-83.
- 2) Itonaga H, et al. Successful treatment of a chronic-phase T-315I-mutated chronic myelogenous leukemia patient with a combination of imatinib and interferon-alfa. *Int J Hematol.* 2012;95(2):209-213.
- 3) Sakai M, et al. Long-term efficacy of imatinib in a practical setting is correlated with imatinib trough concentration that is influenced by body size: a report by the Nagasaki CML Study Group. *Int J Hematol.* 2009;89(3):319-325.
- 4) Matsuo E, et al. Imatinib provides durable molecular and cytogenetic responses in a practical setting for both newly diagnosed and previously treated chronic myelogenous leukemia: a study in Nagasaki prefecture, Japan. *Int J Hematol.* 2007;85(2):132-139.

(1-2) 成人T細胞白血病・リンパ腫における観察研究

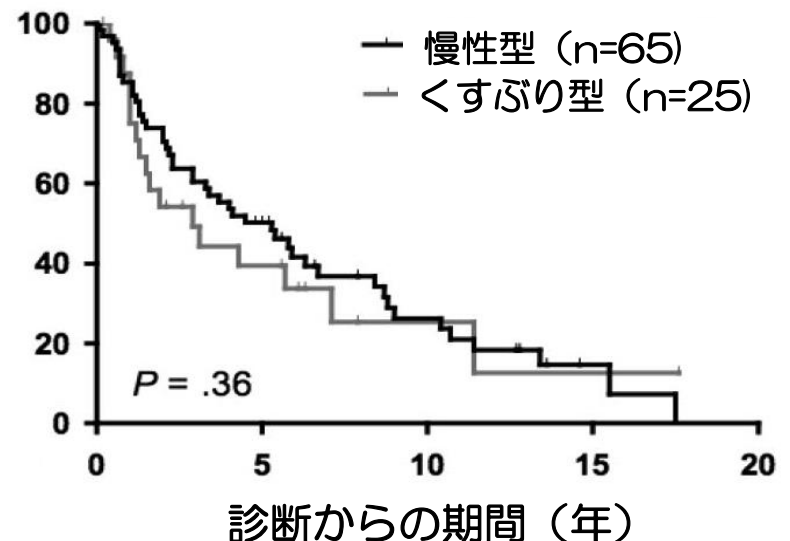
先進国の中で、成人T細胞白血病・リンパ腫のendemic areaに入るのは我が国だけです。その中で、成人T細胞白血病・リンパ腫の多発地域である長崎県の果たす役割は大きいです。くすぶり・慢性型の長期観察研究や、実臨床における化学療法の成績の研究は、全国的にも中心的な役割を担っています。

くすぶり型・慢性型の成人T細胞白血病・リンパ腫の長期予後 (文献3)

目的：くすぶり型および慢性型の成人T細胞白血病リンパ腫の長期予後の成績を明らかにする。

結果：くすぶり型および慢性型の症例の長期予後は、これまでに報告されていたものより悪かった。

結論：くすぶり型・慢性型の症例においても慎重な経過観察が求められる。

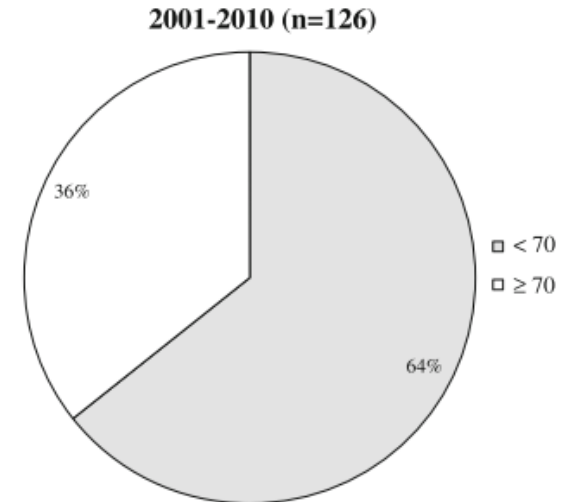
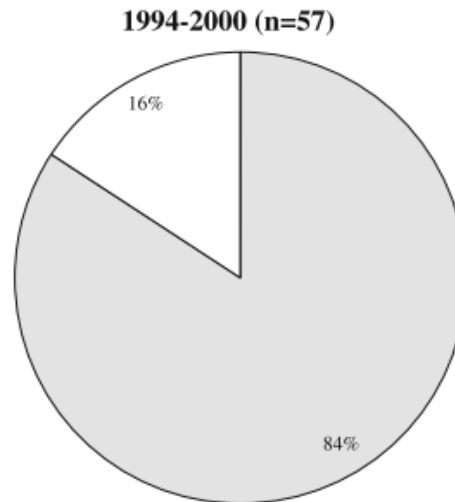
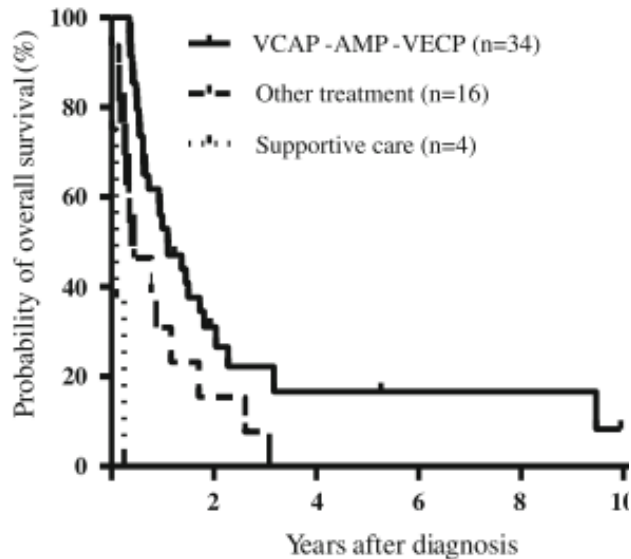


高齢者における成人T細胞白血病・リンパ腫の治療成績 (文献1)

目的：実臨床における高齢症の治療成績を検討する。

結果：減量したVCAP-AMP-VECP療法を実施した高齢者では若年者に対する臨床試験と同程度の治療成績が得られた。

結論：VCAP-AMP-VECP療法は高齢者に対しても考慮すべき治療選択肢となりうる。



【最近発表された論文】

- 1) Makiyama J, et al. Treatment outcome of elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma: Nagasaki University Hospital experience. *Int J Hematol.* 2014;100(5): 585-591.
- 2) Taniguchi H, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory adult T-cell leukemia-lymphoma after salvage therapy. *Rinsho Ketsueki.* 2013;54(12):2159-2166.
- 3) Takasaki Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood.* 2010;115(22):4337-4343.
- 4) Imaizumi Y, et al. Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes ("pre-ATL") in a 20-year follow-up study. *Blood.* 2005;105(2):903-904.

(1-3) 成人T細胞白血病・リンパ腫に対する移植成績

原研内科は、成人T細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の開発に取り組んできました。

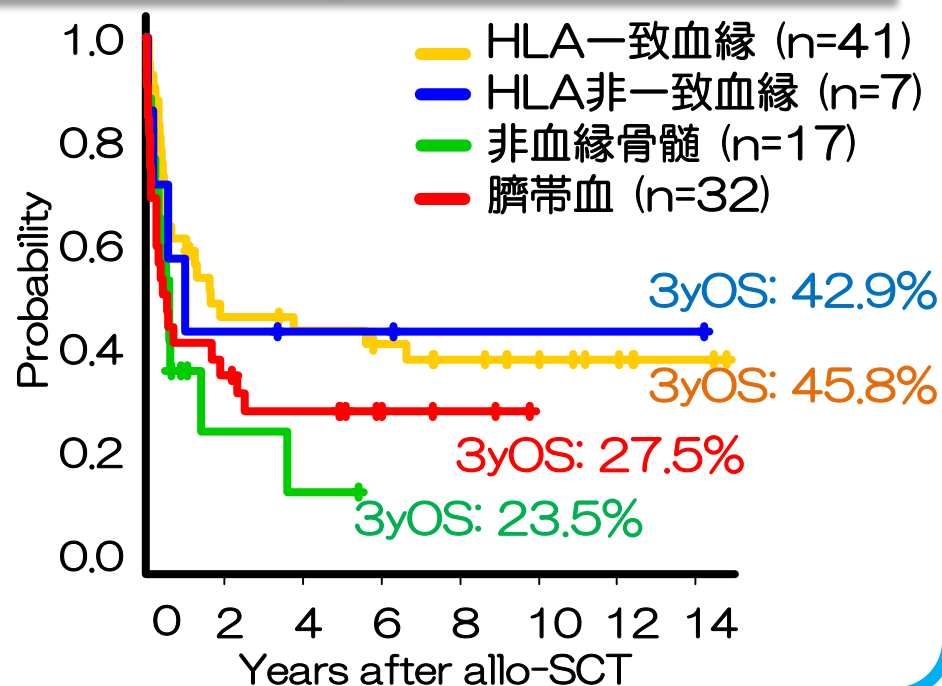
長崎での成人T細胞白血病・リンパ腫に対する移植件数は本邦で約10%を占め、その成績は世界的にも貴重なデータとして評価を受けています。

成人T細胞白血病・リンパ腫への臍帯血移植の成績 (文献2)

目的：成人T細胞白血病・リンパ腫に対する臍帯血移植の有効性を検証する。

結果：他の移植と比べると、臍帯血移植の成績は不良であった。しかし、移植前寛解期の症例において強度を減弱した前処置を用いた臍帯血移植の成績は比較的良好であった。

結論：一定の条件下における臍帯血移植は、他の移植片と同程度の成績が得られる可能性がある。

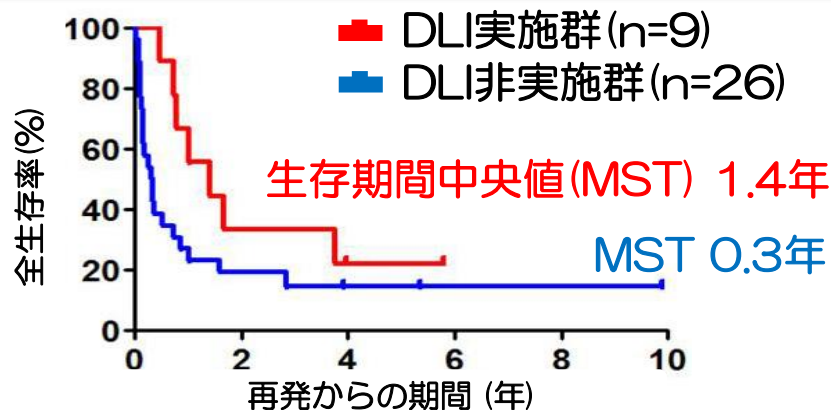


移植後再発した成人T細胞白血病・リンパ腫へのドナーリンパ球輸注 (文献5)

目的：移植後の再発症例における、移植片対白血病効果の有効性を検証する。

結果：ドナーリンパ球輸注療法(DLI)と化学療法の併用により、9例中4例が完全寛解となった。

結論：移植片対白血病効果の存在を裏付けるとともに、それを利用した治療が有効であることを示した。



【最近発表された論文】

- 1) Itonaga H, et al. Characteristic pattern of relapse after allogeneic hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia-lymphoma: a comparative study of recurrent lesions after transplantation and chemotherapy by the Nagasaki Transplant Group. Bone Marrow Transplant. 2015; 50(4): 585-591.
- 2) Fukushima T, et al. Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. Int J Hematol. 2013;97(4):485-490.
- 3) Itonaga H, et al. Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(4):607-615.
- 4) Taguchi M, et al. Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient. Blood. 2013;121(21):4428-4430.
- 5) Itonaga H, et al. Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. Blood. 2013;121(1):219-225.
- 6) Yamasaki R, et al. Small number of HTLV-1-positive cells frequently remains during complete remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma. Leukemia. 2007;21(6):1212-1217.

(1-4) 被爆者と血液疾患

原研内科は、原爆被爆者に生ずる放射線の影響を研究するために発足しました。

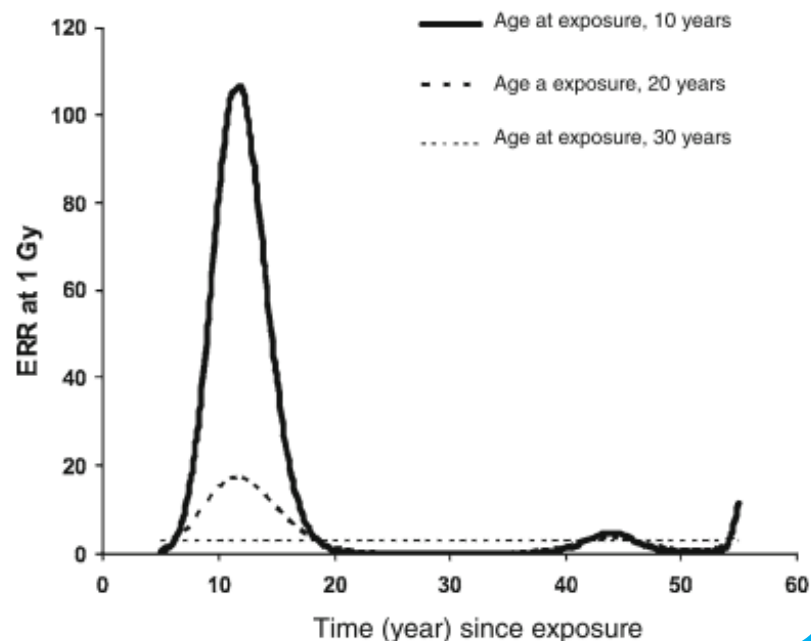
現在でもその方針を受け継ぎ、放射線と血液疾患の関係を、長期にわたる観察研究で明らかにしています。

原爆被爆による骨髄性腫瘍の晩発リスク (文献1)

目的：ヒバクシャにおける被爆後の骨髄性腫瘍の晩発リスクについて検証する。

結果：急性白血病や慢性骨髄性白血病の発症リスクは、被爆後の時間経過とともに低下する。しかし、被爆時10歳代の症例においては被爆後40-50年時点で発症リスクが上昇する可能性がある(右図)。

結論：被爆後の長期間にわたって、骨髄性腫瘍発症のリスクが高いことが示唆された。

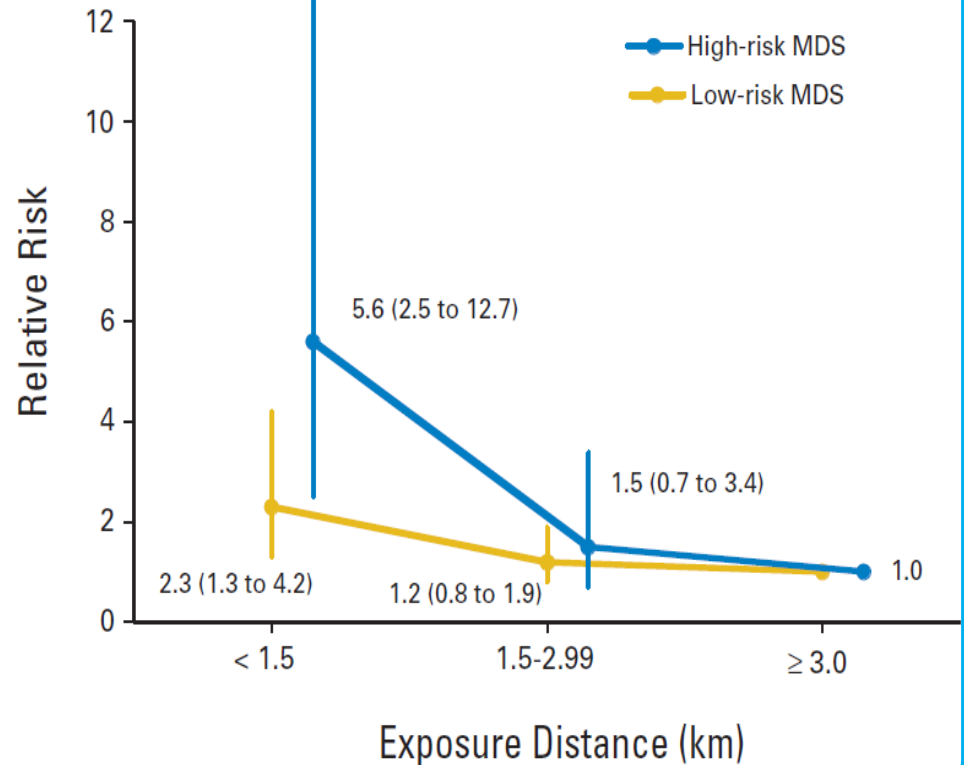


ヒバクシャにおける骨髄異形成症候群の発症リスク (文献2)

目的：ヒバクシャの骨髄異形成症候群の晩発リスクについて検証する。

結果：198人のMDS症例について、検証した。
線量依存性に骨髄異形成症候群の発症リスクは増加し、特に近距離被爆の症例では予後リスクが不良な骨髄異形成症候群が増加する傾向を示した。

結論：ヒバクシャの経過観察において、骨髄異形成症候群の発症を慎重に観察することは重要である。



【最近発表された論文】

- 1) Tsushima H, et al. Late effect of atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2012;95(3):232-238.
- 2) Iwanaga M, et al. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):428-434.
- 3) Iwanaga M, et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood.* 2009;113(8):1639-1650.