

非キャリアドナーから移植を受けた例でも末梢血中のウイルス陽性細胞量は変動し、一定の傾向は明らかではなかった。但し、骨髄非破壊的移植を受けた例では観察期間は短いものの6ヶ月から1年以上にわたってウイルス量は測定感度以下を維持しており移植法とプロウイルス量の変化について今後も十分な検討が必要であると思われる。

非キャリアドナーから移植され2年以上無病生存していた2例(移植後2.8年、6年)でも末梢血でプロウイルス量は測定可能レベルとなっており、少なくともAllo-HSCTはプロウイルス陽性細胞を完全に排除できる治療法ではないと思われる。

移植後再発をきたした例が4例あり、うち2例では再発前に複数回ウイルス量が測定されていたが、いずれも再発の直前になってプロウイルスは陽性となっており、本法を一般的な、再発の早期予測法として用いるには十分な検討が必要であると考えられる。しかし、慢性GVHD発症に伴ってウイルス量が感度以下に減少した例があり、移植後の詳細な病態解析には有用であると考えられる。

移植後長期間を経て末梢血に検出されるプロウイルス陽性細胞は(1)ATL細胞の残存、(2)HTLV-Iに感染したドナー細胞、(3)患者のキャリア状態にあるリンパ球の可能性が考えられる。これらを鑑別するためにはT細胞受容体 γ 鎖N領域特異配列などの腫瘍細胞特異的なマーカーを用いた検討が必要になると考えられた。

E 結論

ATLに対するAllo-HSCT後のHTLV-Iプロウイルス定量は病態解析に有用であった。微小残存病変の解析には腫瘍細胞特異的なマーカーを用いる必要があると思われる。

F 研究発表

1. 論文発表

1) Tsuchiya T, Ohshima K, Karube K, Yamaguchi

T, Suefuji H, Hamasaki M, Kawasaki C, Suzumiya J, Tomonaga M, Kikuchi M.

Th1, Th2, and activated T-cell marker and clinical prognosis in peripheral T-cell lymphoma, unspecified: comparison with AILD, ALCL, lymphoblastic lymphoma, and ATLL. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):236-41.

2) Isomoto H, Kamihira S, Matsuo E, Tawara M, Mizuta Y, Hayashi T, Maeda T, Kohno S, Tomonaga M. A case of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the ampulla of Vater: successful treatment with radiation therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Sep;15(9):1037-41.

3) Matsuo T, Kuriyama K, Miyazaki Y, Yoshida S, Tomonaga M, Emi N, Kobayashi T, Miyawaki S, Matsushima T, Shinagawa K, Honda S, Ohno R; Japan Adult Leukemia Study Group. The percentage of myeloperoxidase-positive blast cells is a strong independent prognostic factor in acute myeloid leukemia, even in the patients with normal karyotype. *Leukemia*. 2003 Aug;17(8):1538-43.

4) Ohnita K, Isomoto H, Maeda T, Jubashi T, Nakamura H, Misuta Y, Murase K, Tomonaga M, Kohno S. Two cases of adult T-cell leukemia/lymphoma involving the terminal ileum. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jun;44(6):973-6.

5) Takasaki Y, Yamada Y, Sugahara K, Hayashi T, Dateki N, Harasawa H, Kawabata S, Soda H, Ikeda S, Tomonaga M, Kamihira S. Interruption of p16 gene expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma: clinical correlation. *Br J Haematol*. 2003 Jul;122(2):253-9.

6) Suzuki R, Murata M, Kami M, Ohtake S, Asou N, Kodera Y, Tomonaga M, Masaki Y, Kusumoto S, Takeuchi J, Matsuda S, Hirai H, Yorimitsu S, Hamajima N, Seto M, Shimoyama M, Ohno R, Morishima Y, Nakamura S. Prognostic significance of CD7+CD56+ phenotype and chromosome 5 abnormalities for acute myeloid

- leukemia M0. *Int J Hematol.* 2003 Jun;77(5):482-9.
- 7) Shimamoto T, Tohyama K, Okamoto T, Uchiyama T, Mori H, Tomonaga M, Asano Y, Niho Y, Teramura M, Mizoguchi H, Omine M, Ohyashiki K. Cyclosporin A therapy for patients with myelodysplastic syndrome: multicenter pilot studies in Japan. *Leuk Res.* 2003 Sep;27(9):783-8.
- 8) Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukaemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma.* 2003 Apr;44(4):611-8.
- 9) Hayashibara T, Yamada Y, Nakayama S, Harasawa H, Tsuruda K, Sugahara K, Miyanishi T, Kamihira S, Tomonaga M, Maita T. Resveratrol induces downregulation in survivin expression and apoptosis in HTLV-1-infected cell lines: a prospective agent for adult T cell leukemia chemotherapy. *Nutr Cancer.* 2002;44(2):193-201.
- 10) Tawara M, Maeda T, Yamada Y, Harasawa H, Tsuruda K, Sugahara K, Moriuchi R, Tomonaga M, Kamihira S. Aberrant processing of Fas transcripts in adult T-cell leukemia: a possible role in tumor cell survival. *Cancer Lett.* 2003 Apr 25;193(2):235-42.
- 11) Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, Tomonaga M, Araki K, Kasai M, Takatsuki K, Tara M, Mikuni C, Hotta T; Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol.* 2003 Feb;77(2):164-70.
- 12) Bessho M, Hotta T, Ohyashiki K, Takahashi T, Mizoguchi H, Asano S, Ikeda Y, Sakurai M, Tojo A, Kizaki M, Iwanaga M, Tomonaga M, Hirashima K. Multicenter prospective study of clonal complications in adult aplastic anemia patients following recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) administration. *Int J Hematol.* 2003 Feb;77(2):152-8.
- 13) Fukushima T, Miyazaki Y, Tsushima H, Tsutsumi C, Taguchi J, Yoshida S, Kuriyama K, Scadden D, Nimer S, Tomonaga M. The level of MEF but not ELF-1 correlates with FAB subtype of acute myeloid leukemia and is low in good prognosis cases. *Leuk Res.* 2003 May;27(5):387-92.
- 14) Imaizumi Y, Murota H, Kanda S, Hishikawa Y, Koji T, Taguchi T, Tanaka Y, Yamada Y, Ikeda S, Kohno T, Yamamoto K, Mori N, Tomonaga M, Matsuyama T. Expression of the c-Met proto-oncogene and its possible involvement in liver invasion in adult T-cell leukemia. *Clin Cancer Res.* 2003 Jan;9(1):181-7.
- 15) Miyazaki Y, Kuriyama K, Miyawaki S, Ohtake S, Sakamaki H, Matsuo T, Emi N, Kobayashi T, Matsushima T, Shinagawa K, Ohno R, Tomonaga M; Japan Adult Leukaemia Study Group. Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia (AML) with trilineage dysplasia: Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study. *Br J Haematol.* 2003 Jan;120(1):56-62.
- 16) Hayashibara T, Yamada Y, Mori N, Harasawa H, Sugahara K, Miyanishi T, Kamihira S, Tomonaga M. Possible involvement of aryl hydrocarbon receptor (AhR) in adult T-cell leukemia (ATL) leukemogenesis: constitutive activation of AhR in ATL. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Jan 3;300(1):128-34.

平成 15 年度厚生科学研究費補助金 (がん克服戦略研究事業) 研究報告書
 分担研究課題名
 ATL に対する骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植後の HTLV-I プロウイルス動態

分担研究者 宇都宮 興 所属・職名 慈愛会 今村病院分院 血液内科部長

研究要旨

前方視的に骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植後 (NST) を施行した ATL16 例について移植後の HTLV-I プロウイルス動態を検討した。NST 後 HTLV-I プロウイルス量は、移植後 2-4 カ月後で 16 例中 8 例において検出限度以下に低下した。正常ドナーからの移植では 8 例中 6 例が検出限度以下になり、キャリアドナーからの移植では 2 例のみが検出限度以下に低下した。再発した 9 例中 5 例に HTLV-I プロウイルス量の増加が確認できた。HTLV-I プロウイルス量の測定は、NST 後の末梢血中の微小残存病変 (MRD) を検出するのみでなく、末梢血再発や末梢血中の GV-ATL 効果の確認に有用である。

A. 研究目的

ATL は HTLV-I により発症し、極めて予後不良な疾患である。我々は同種造血幹細胞移植で ATL の予後の改善が得られる可能性があることを報告した。また寛解例では移植後に HTLV-I プロウイルス量が著明に減少することも確認した。しかしながら骨髄非破壊的同種造血細胞移植 (NST) によって HTLV-I プロウイルス量がどのように推移するかは明らかではない。今回前方視的に NST を施行した ATL における移植前後の HTLV-I プロウイルス動態を検討した。

B. 研究方法

2001 年 4 月-2002 年 12 月に NST を施行した ATL16 例について移植前後の HTLV-I プロウイルス動態について検討した。

方法: HTLV-I プロウイルス量は末梢血単核細胞 (PBMC) から DNA を抽出し、HTLV-I pX および β -globin に特異的な 2 種類の蛍光標識オリゴヌクレオチドプローブを用いたリアルタイム遺伝子定量装置 (LightCycler) により測定した。下記の式により PBMC 1000 細胞あたりの HTLV-I pX DNA コピー数を算出した。

$$\left[\frac{\text{HTLV-I proviral DNA 量} = (\text{HTLV-I pX コピー数}) / (\beta\text{-globin コピー数}) / 2}{\times 1000} \right]$$

C. 研究結果

NST 後の HTLV-I プロウイルス量を測定した 16 例の患者背景を表 1 に示した。16 中 8 例が HTLV-I キャリアドナーであった (表 2: Case1-8 がキャリアドナー, Case9-16 が正常ドナー)。

NST 施行後 2-4 カ月では 16 例中 8 例において血中 HTLV-I プロウイルス量は検出限度以下に低下した。また生存例 5 例中 3 例が検出限度以下を維持している (表 2)。血中 HTLV-I プロウイルス量は正常ドナーからの移植 8 例中 6 例が検出限度以下になり、キャリアドナーからの移植では 8 例中 2 例のみが検出限度以下に低下した (表 2, 図 1)。再発した 9 例中 5 例にプロウイルス量の増加が確認できたが、リンパ節や皮膚のみでの再発例では末梢血中のプロウイルス量の増加はみられないか、みられても軽度であ

表 1 対象症例 (2001 年 4 月~2002 年 12 月)

年齢、中央値	57才 (51~67才)
性 (男/女)	9/7
ATL病型: 急性型リンパ腫型	11/5
診断~移植 (月)	6 (2~44)
移植時の状態: CR/PR/NR	3/10/3
移植CD34+細胞数 (10 ⁶ /kg)	4.5 (1.6~8.0)
ドナー	
年齢、中央値	54才 (42~70才)
性 (男/女)	9/7
HTLV-I	+/-

表 2 HTLV-I proviral load in PBMC

Case	Before conditioning	Months after allo-SCT										Outcome
		1	2	3	4	6	9	12	18			
①	252	73	385	559	48							dead(ATL)
②	30	43										dead(ATL)
③	>1,000	95	1	1	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5			alive
④	798	28	7	25	308	364	277	964	93			alive
⑤	331	149	99	67								dead(ATL)
⑥	214	13	5	25	1							dead(GVHD)
⑦	>1,000	2	55	11	3	6						alive
⑧	>1,000	742	<0.5									dead(GVHD)
⑨	>1,000	2	3	2								dead(GVHD)
⑩	789	223	27	>1,000	223							dead(ATL)
11	27	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5			<0.5	<0.5			alive
12	236	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5				1			alive
13	440	541	<0.5	4	7	<0.5	<0.5					alive
14	>1,000	5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5					dead(GVHD)
15	582	38	22	<0.5	<0.5							dead(ATL)
16	>1,000	23	19	<0.5								dead(GVHD)

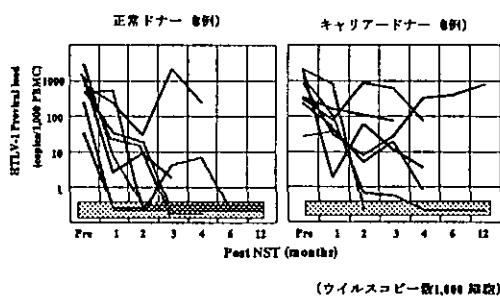


図 1 NST 後の HTLV-I プロウイルス動態

d. 考察

HTLV-I プロウイルス量の測定は NST 後の末梢血中の MRD を検出するのみでなく、末梢血再発や末梢血中の GV-ATL 効果の確認に有用である。さらに T 細胞キメラ検査と組み合わせると感染細胞の割合のみでなく、感染細胞がレシピエント由来かドナー由来かを区別するのに有用である。

東 美奈, 北原 美代子, 宇都宮 興 成人T細胞白血病(ATL)患者が移植を意思決定するまでの精神的サポートの検討. 第26回日本造血細胞移植学会総会, 2003年12月20日, 横浜.

G. 研究発表

1. 論文発表

宇都宮 興: ATLにおける造血幹細胞移植と移植後のHTLV-1プロウイルス量の変動. 成人T細胞白血病(ATL)の基礎知識と臨床-新規治療法の開発へ向けて-. 鶴池 直邦, 岡村 純編集. 長寿科学振興財団, P59-73, 2003

宇都宮 興, 高塚 祥芝, 武元 良整. リンフォーマの化学療法と支持療法. MB Derma 80:17-24, 2003

2. 学会発表

宇都宮 興. ATLの治療. 第26回日本医学会総会, 2003年4月6日, 福岡.

武元 良整, 宇都宮 興, 榮鶴 義人. ミニ移植におけるCMV感染. 第77回日本感染症学会総会, 2003年4月17日, 福岡.

正田 桃子, 伊藤 恵美, 照沼 裕, 古賀 震, 山田 泰暉, 上平 憲, 宇都宮 興, 魚住 公治, 岡山昭彦, 菊池 博, 山口 一成, 堀江 良一, 渡邊 俊樹. オリゴアレイを用いたHTLV-1感染細胞およびATL細胞の発現プロファイル解析. 第43回日本リンパ網内系学会総会, 2003年6月6日, 福岡.

宇都宮 興, 高塚 祥芝, 小濱 浩介, 武元 良整, 田代 幸恵, 岡村 純. 骨髄非破壊的造血幹細胞移植を施行したATLの5例. 第43回日本リンパ網内系学会総会, 2003年6月6日, 福岡.

宇都宮 興, 岡村 純, 高塚 祥芝, 小濱 浩介, 武元 良整. ATLへの造血幹細胞移植前後のHTLV-1プロウイルス量の推移. 第65回日本血液学会総会, 第45回日本臨床血液学会総会, 2003年8月31日, 大阪.

小濱 浩介, 宇都宮 興, 高塚 祥芝, 武元 良整. 母子免疫寛容の概念に基づいた高齢者に対するhaploidentical reduced-intensity stem cell transplantation. 第26回日本造血細胞移植学会総会, 2003年12月20日, 横浜.

宇都宮 興, 園田 俊郎, 田野崎 隆二, 鶴池 直邦, 神奈木 真理, 朝長 万左男, 原田 実根, 木村 暢宏, 増田 昌人, 河野 文夫, 油布 祐二, 服部 浩佳, 菊池 博, 佐分利 能生, 岡村 純. ATLに対する骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植後のHTLV-1プロウイルス動態. 第26回日本造血細胞移植学会総会, 2003年12月19日, 横浜.

高塚 祥芝, 宇都宮 興, 小濱 浩介, 服部 浩佳, 魚住 公治, 岡村 純, 武元 良整. ATL患者における同種造血細胞移植後のキメラ率解析とプロウイルス定量の意義. 第26回日本造血細胞移植学会総会, 2003年12月19日, 横浜.

別紙 4

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

「造血幹細胞移植、細胞免疫療法によるATL治療法の開発」に関する研究
分担研究者 田野崎 隆二 国立がんセンター中央病院 厚生労働技官

研究要旨

急性型およびリンパ腫型ATL 8例に対して骨髄非破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を施行した。全例で速やかな造血回復が得られ、6例で耐容可能なGrade 2の急性移植片対宿主病が出現したが、安全性に問題はなかった。観察中央期間462日の現時点で2例のPDおよび再発を認めたものの、計7例で寛解生存中である。以上より、本治療法の安全性と高い有効性が示唆され、さらに多数例での長期にわたる観察が必要であると考えられた。

A. 研究目的

昨年に引き続き、高齢者が多いATL患者に対し、骨髄非破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法の安全性と有効性を評価した。

B. 研究方法

比較的少量のブスルファン、フルダラビン、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)を用いた同種造血幹細胞移植をATL患者に施行した。

C. 研究結果

本試験に登録された3症例のATL患者は現在785,641、536日が経過したが、全例で無病生存中である。3例目の54歳男性のリンパ腫型ATLは179日目に頸部に局所再発したが、局所放射線照射で再寛解となり維持されている。3症例とも、一時、移植後にPCR検査でHTLV-1プロウイルスDNAが検出感度以下になり、抗HTLV-1抗体価も顕著に低下した。この他、プロトコールに準じてさらに5症例のATLにATGを用いずに治療を行い、同様に早期の造血回復を認めた。このうち、急性型ATLで部分寛解時にミニ移植を施行した50歳男性が、移植後PDとなり154日目に腫瘍死した。以上、計8症例において、観察期間中央値462(40~785)日で、1例がPDで腫瘍死、他の1例で再発したが、計7例が無病生存中である。さらに、このうち2症例では、HTLV-1の構造蛋白Taxペプチドの一部を認識する特異的細胞傷害性Tリンパ球が移植後に増加していることがHLAテトラマーとELISPOTアッセイを用いて明らかにされ、Taxが標的抗原となって抗腫瘍効果が発揮されている可能性が示唆された。

D. 考察

骨髄非破壊的移植法を急性型およびリンパ腫型のATL計8症例で安全に施行でき、生着も速やかで、観察中央期間462日の時点で2例のPDおよび再発を認めたものの、計7例で寛解生存中である。以上より、本治療法の安全性と高い有効性が示唆された。

E. 結論

これらの知見のもとにさらに多数例での長期にわたる観察が必要である。

F. 健康危険情報

時に重篤な合併症を伴う治療であるために十分な経験と技術が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表
(準備中)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

分担研究報告書

分担研究課題名：成人T細胞白血病(ATL)患者に対する骨髄非破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植術の実施

分担研究者：国立病院九州がんセンター 造血器科 鞆池 直邦

研究要旨

本研究班の新プロトコール(ATL NST2)に従って2例のATL患者に移植を施行し、各々GradeII、IIIの急性GVHDを発症したが、day110、97の時点で無病生存中である。同時にテトラマー法を用いてHTLV-I Taxを認識する特異的CTLを移植前後で測定した。

A. 研究目的

本研究班の新プロトコールに従って2例のATL患者に同種移植を施行するとともに、移植前後におけるHTLV-IウィルスTax特異的CTLの変化を検討した。

B. 研究方法

- 1) プロトコールの主要評価項目と副次的評価項目を解析した。
- 2) HLA A0201 および A2402 拘束性に各々Tax11-19 および Tax301-309 を認識する CTL を、HLA テトラマー法を用いて解析した（SRL との共同研究）。

C. 研究結果

【症例】①56歳男性。リンパ腫型。(m)EPOCH療法7コースで部分寛解。HLA A2 (0201)。

②61歳男性。急性型。LSG-15 2コース、mEPOCH4コースで完全寛解。HLA A2 (2402)。

【ドナー】①52歳男性、HLA完全一致の弟。HTLV-Iキャリアー。Tax11-19特異的CTLを検出した（末梢血CD8陽性細胞中3.08%）。

②57歳男性、HLA完全一致の弟。HTLV-Iキャリアー。Tax301-309特異的CTLを

少数検出した（CD8陽性細胞中0.03%）。

【移植成績】

主要評価項目

- 1) 完全キメラの達成 ①あり。②なし。
- 2) 移植関連死亡 ①②ともなし。

副次的評価項目

- 1) 移植片の生着 ①day13。②day12。
- 2) GVHDの程度
①GradeIII (Gut stage2 ; day19)
②GradeII (skin stage3 ; day9)
- 3) 完全キメラ達成までの期間①day60。
②day60の時点でドナータイプ82%。
- 4) 移植後の免疫回復 ①②とも観察中。
- 5) DLIによる移植片拒絶の防止、抗腫瘍効果 ①②ともDLI施行せず。
- 6) 抗ウィルス効果（Real time PCR法による末梢血HTLV-IプロウィルスDNA量；単位copies/1000PBNCs）
①移植直前27.1、day30 2.5、day60 2.8。
②移植直前65.2、day30 10.7、day60 19.3。
- 7) 早期総括的安全性 ①②とも問題なし。
- 8) 生存率 ①②とも生存中。
- 9) 抗腫瘍効果 ①②とも完全寛解中。

【Tax特異的CTLの推移】

- ①移植前、GVHD発症時（day19）、day30、day60において各々0.76%、

1.02%、0.70%（末梢血 CD8 陽性細胞中）の Tax11-19 特異的 CTL が検出された。

② GVHD 発症時、day30、day60 の各時点において Tax301-309 特異的 CTL は検出されなかった。

D. 考察

本 2 例において、白血球、血小板の回復は速やかであったが、症例①は GVHD に対する PSL 投与のためか day の時点で完全キメラ未達成である。Day19、day9 と比較的早期に GradeIII、II の急性 GVHD を発症したが PSL の投与で速やかに軽快した。Day110、97 の時点で再発はなく、PS 良好（0～1）で完全寛解を維持しており、ATG を用いない新プロトコールでも、安全性に問題はないと思われた。

症例①、症例②は各々 HLA A の遺伝子型が A0201 および A2402 であり、Tax11-19、Tax301-309 を認識する Tax 特異的 CTL が HLA テトラマー法で検出可能であった。2 例のドナーはいずれも Tax 特異的 CTL が検出されたが、これが HTLV-I キャリアーに普遍的に認められるかに興味を持たれるが、今後ドナーをも含め測定を重ねる必要がある。症例①では移植前から Tax 特異的 CTL が存在し GVHD 発症時にその増加は確認されなかったこと、症例②では day60 までは Tax 特異的 CTL が検出されなかったこと、いずれの症例も完全寛解を維持していることから、移植における Tax 特異的 CTL の意義は現在のところ明確ではない。今後も移植後の経過を追う予定である。

E. 結論

1) TG を前処置に用いない ATL NST2 プロトコールは、本 2 例において早期再発はなく、現在のところ安全性にも問題はないと考えられた。

2) 2 例の HTLV-I キャリアードナーともに Tax 特異的 CTL が存在した。症例①では移植後 day60 まで Tax 特異的 CTL が存在したが（GVHD 発症時に CTL が増加することはなかった）、症例②では CTL は検出できず、GVL 効果と Tax 特異的 CTL との関連は明らかではなかった。

F. 研究発表

論文発表

1. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, Tomonaga M, Araki K, Kasai M, Takatsuki K, Tara M, Mikuni C, Hotta T; Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. *Int J Hematol.* 77(2):164-70, 2003.
2. Phase II study of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. Tobinai K, Uike N, Saburi Y, Chou T, Etoh T, Masuda M, Kawano F, Matsuoka M, Taguchi H, Makino T, Asano Y, Tamura K, Ohashi Y; Cladribine/ATL Study Group, Japan. *Int J Hematol.* 77(5):512-7, 2003.
3. Role of surgery in the patients with stage I and II primary gastric lymphoma. Takahashi I, Maehara Y, Koga T, Sumiyoshi Y, Oshiro T, Baba H, Kohnoe S, Okamura T, Uike N, Matsusaka T, Kume K, Sugimachi K. *Hepatogastroenterology* 50(51):p877-882, 2003.

4. 造血器腫瘍治療時の感染症対策－九州血液疾患治療グループ (K-HOT) アンケート調査－石塚賢治、池田柊一、和泉洋一郎、今村 豊、鵜池直邦、魚住公治、宇都宮與、河野文夫、久富木庸子、権藤久司、佐分利能生、渋谷恒文、鈴島 仁、塚田順一、林 真、前田宏一、松石英城、松岡 均、牧野茂義、田村和夫 臨床血液 44(7):p483-490, 2003.
 5. ATL/Lにおける消化管の日和見感染の検討 岩下生久子、鵜池直邦、古賀 充、奥村幸哉、清成秀康、米増博俊、牛尾恭輔 Gastroenterological Endoscopy 45 (9):p1893-1899, 2003.
 6. ATLと化学療法 鵜池直邦 成人T細胞白血病 (ATL) の基礎と臨床, p35~46, (財)長寿科学振興財団、東京
 7. 菌状息肉症/セザリ－症候群－mycosis fungoides/Sezary syndrome－ 鵜池直邦 カレントセラピー, p37~42, (株)ライフメディコム、名古屋
 8. ③Follicular lymphoma に対するプリンアナログによるアプローチ 鵜池直邦 B細胞非ホジキンリンパ腫治療のストラテジー, p154~160, 先端医学社、東京
 9. 血液・腫瘍 悪性リンパ腫の新しい治療戦略 ⑥ミニトランスプラントの成績 鵜池直邦 Mebio 20(7), p76-80, メジカルビュー社、東京
 10. 6.悪性リンパ腫治療後の晩期障害と二次癌 鵜池直邦 悪性リンパ腫治療マニュアル (改訂第2版), p114-117, 南江堂、東京
 11. 新WHO分類:成人T細胞白血病/リンパ腫 竹下盛重、岡村精一、鵜池直邦、栗原憲二、山野裕二郎 病理と臨床 21(3):p279-283, 2003, 文光堂、東京.
 12. 2)白血病 岩下生久子、鵜池直邦、田口健一、岩下明德、瀧上忠彦、井野彰浩、黒岩俊郎、牛尾恭輔 胃と腸 38(4):p585-599, 2003.
 13. 自然消失した胃悪性リンパ腫の3例 岩下生久子、鵜池直邦、古賀 充、清成秀康、奥村幸哉、岩崎享子、牛尾恭輔、八反田洋一、岡村 健、古賀安彦、岩下明德、栗原憲二 胃と腸 38(3):p391-398, 2003.
- 学会発表
- 【国際学会】
- 【国内学会】
1. 宮下 要、織田信弥、鵜池直邦:悪性リンパ腫におけるマイクロサテライト不安定性,第22回福岡造血器研究会,2003年2月15日,福岡
 2. 鵜池直邦:成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL/L)に対するmodified EPOCH療法の治療成績-53例における単一施設での成績-,第43回リンパ網内系学会,2003年6月5日~6日,福岡
 3. 鵜池直邦、大塚理恵、山田 祐、高月浩、油布祐二、大神明子、大島孝一、鈴木律朗、瀬戸加大:IGH-MALT1融合遺伝子を有した肺原発MALTリンパ腫,第65回日本血液学会総会、第45回日本臨床血液学会総会,2003年8月28日~31日、大阪
 4. 岡村 純、宇都宮與、田野崎隆二、鵜池直邦、園田俊郎、神奈木真理、朝長万佐男、原田実根、木村暢宏、増田昌人、河野文夫、油布祐二、服部浩佳、菊池 博、佐分利能生:成人T細胞白血病(ATL)に対する骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植術の検討,第65回日本血液学会総会、第45回日本臨床血液学会総会,2003年8月28日~31日、大阪
 5. 大塚 理恵、山田 祐、高月 浩、油布 祐二、鵜池 直邦:ins(5;3)(q33;q21q26)を伴った急性骨髄性白血病(M1)の1例,第65回日本血液学会総会,第45回日本臨床血液学会総会,2003年8月28日~31

- 日, 大阪
6. 山田 祐, 大塚理恵, 高月 浩, 油布祐二, 鵜池直邦, 大島孝一: FISH 法にて bcl-6 の分離シグナルを認めた成人 T 細胞白血病 (ATL) の一例, 第 65 回日本血液学会総会, 第 45 回日本臨床血液学会総会, 2003 年 8 月 28 日~31 日, 大阪
 7. 宮下 要, 田口健一, 織田信弥, 服部浩佳, 山田 祐, 吉田光明, 鵜池直邦, 岡村 純: 非ホジキンリンパ腫におけるマイクロサテライト不安定性とミスマッチ修復異常, 第 62 回日本癌学会総会, 2003 年 9 月 25 日~27 日, 名古屋
 8. 木村暢宏, 一瀬一郎, 高松 泰, 田村和夫, 宇都宮與, 鵜池直邦, 岡村 純: $\alpha\beta$ -T 細胞腫瘍の MRD の検討; とくに ATL について, 第 62 回日本癌学会総会, 2003 年 9 月 25 日~27 日, 名古屋
 9. 中嶋康博, 嶋田裕稔, 山田 祐, 崔 日承, 油布祐二, 鵜池直邦: 再発・難治性低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対するクラドリピン単独療法の効果, 第 24 回国立病院療養所血液同好会, 2003 年 10 月 30 日, 札幌
 10. 嶋田裕稔, 中嶋康博, 山田 祐, 崔 日承, 油布祐二, 安部康信, 牟田耕一郎, 松島孝充, 岡村 純, 鵜池直邦: 造血幹細胞移植を施行した成人 T 細胞白血病 8 例の検討, 第 26 回日本造血細胞移植学会総会, 2003 年 12 月 19 日~20 日, 横浜

研究要旨

成人 T 細胞白血病(ATL)への同種末梢血幹細胞による骨髄非破壊的移植療法(NST)を行った。移植前の化学療法で完全寛解の症例で、移植後 day+105 でも完全寛解を維持している。前処置関連毒性は軽度で、早期に生着がみられ、急性および慢性 GVHD もコントロール可能であった。以上より ATL への NST は安全に行える治療であると考えられる。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病(ATL)への同種末梢血幹細胞による骨髄非破壊的移植療法(NST)を行い、早期総括的安全性を明らかにする。

B. 研究方法

平成 15 年に当施設に入院した ATL リンパ腫型 1 例に NST を行い、移植片拒絶、移植関連死亡、GVHD の重症度、ウイルス感染症の有無、ATL の病勢との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

患者本人とドナーから文書での同意を得ている。結果については個人の守秘義務を厳守する。

C. 研究結果

症例は 54 歳、男性。平成 15 年 3 月 ATL リンパ腫型を発症し、近医にて CHOP-MMV 療法 7 コースを施行され CRu となった。HLA 完全一致の同胞がいたため、同年 9 月 NST 目的に当科に紹介入院となった。

同年 10 月 HLA 完全一致の妹をドナーに、プロトコール通り FLU + BU を前処置に、GVHD 予防は CyA を用いて NST を行った。好中球、血小板とも day+11 に生着した。キメリズム解析では顆粒球は day+14 にレシピエントタイプが検出限界以下になった。T 細胞分画でも day+30 で 45%、day+44 では検出限界以下になり、早期に生着および完全キメラとなった。前処置関連毒性は grade I の口内炎、下痢、肝機能障害のみであった。急性 GVHD は day+14 より出現、skin stage 3、GI stage 1、liver stage 0 より grade II であったが、全身状態が良好のため無治療で経過観察した。

時期は早い day+41 より慢性 GVHD 様症状（肝胆道系酵素上昇、口腔内乾燥、涙腺機能低下）が出現、day+43 よりステロイドを開始したところ症状の軽快がみられた。HTLV-I プロウイルス DNA 量は移植前が 13.4、移植後は day+30 で 0.7、day+58 では 0.0 copies/1,000PBMCs と著明に減少している。平成 16 年 2 月 10 日現在(day+105)は慢性 GVHD に対してステロイド療法を行っているが、全身状態は良好で ATL は CR を維持している。

D. 考察

前処置関連毒性は軽度で、早期に生着がみられ、急性および慢性 GVHD はコントロール可能であった。移植後の重篤な感染症も無かった。

E. 結論

ATL への NST は安全に行える治療であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nagasaki A, Oshiro A, Miyagi T, Sakihara M, Oshima K, Kikuchi M, Okudaira T, Nakazato T, Shinjo T, Taira N, Takasu N and Masuda M. Signet-ring cell lymphoma. Intern Med. 2003; 42: 1055-6.

2) Miyagi T, Nagasaki A, Nakazato T, Hyakuna N, Takasu N and Masuda M. Emergence of secondary acute lymphoblastic leukemia of Burkitt type after treatment of rhabdomyosarcoma. Med Pediatr Oncol. 2003; 41: 471-2.

3) Nakazato T, Nagasaki A, Nakamura K,

Okudaira T, Oshiro A, Miyagi T, Shinjo T, Taira N, Masuda M and Takasu N. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with tacrolimus therapy. Intern Med. 2003; 42: 624-5.

4) Toyohama T, Nagasaki A, Gushi K, Tamaki K, Masuda M and Takasu N. Recurrent mutation Trp126 --> stop of glycoprotein IX in Japanese Bernard-Soulier syndrome. Platelets. 2003; 14: 197-8.

5) Toyohama T, Nagasaki A, Miyagi J, Takamine W, Sunagawa K, Uezato H, Taira N, Masuda M and Takasu N. Kaposi's sarcoma in a human immunodeficiency virus-negative patient treated with corticosteroid for idiopathic thrombocytopenic purpura. Intern Med. 2003; 42: 448-9

6) Tobinai K, Uike N, Saburi Y, Chou T, Etoh T, Masuda M, Kawano F, Matsuoka M, Taguchi H, Makino T, Asano Y, Tamura K, Ohashi Y; Cladribine/ATL Study Group, Japan. Phase II study of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. Int J Hematol. 2003; 77: 512-7.

7) Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, Ohashi T, Fukui F, Hasegawa A, Masuda T, Takaue Y, Okamura J and Kannagi M. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Res. 2004; 64: 391-9.

8) 大城綾, 長崎明利, 中地あやこ, 内間康文, 長谷川寛雄, 中里哲郎, 仲本学, 金城渚, 金城福則, 平良直也, 増田昌人, 高須信行. 用量漸増化学療法が奏効した十二指腸原発悪性リンパ腫の1例. 癌と化学療法. 2003; 30: 1169-1173.

9) 大城道子, 藤井由美子, 中里哲郎, 長崎明利, 増田昌人, 高須信行. 中心壊死リンパ節病変を呈した非 Hodgkin リンパ腫の1例. 内科. 2003; 91: 355

2. 学会発表

<国際学会>

1) Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, Tomonaga M, Harada M, Kimura N, Masuda M, Kawano F, Yufu Y, Hattori H, Kikuchi H, Saburi Y, for ATL-NST study Group. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (NST) for adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL)-multicenter phase I clinical trial. Blood. 2003; 102: 731a

<国内学会>

1) 増田昌人. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫の治療. 第8回日本外科病理学会抄録集. 2003; 21

2) 増田昌人, 百名伸之, 平良直也, 島袋淳吉, 林正樹, 新里脩. 沖縄県における同種造血幹細胞移植の検討. 日本癌治療学会誌. 2003; 665

3) 長谷川寛雄, 山田恭暉, 原澤仁美, 池田柊一, 朝長万左男, 増田昌人, 上平憲. 成人 T 細胞白血病(ATL)の TRAIL に対する感受性. 日本癌学会 62 回総会記事. 2003; 520

4) 原嶋奈々江, 栗原清, 宇都宮與, 田野崎隆二, 増田昌人, 大橋貴, 岡村純, 神奈木真理. 骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植後の ATL 患者生体内における HTLV-I Tax 特異的 CTL 数の増加. 日本癌学会 62 回総会記事. 2003; 260

5) 栗原清, 原嶋奈々江, 増田昌人, 宇都宮與, 朝長万左男, 田中勇悦, 大橋貴, 神奈木真理. 成人 T 細胞白血病細胞の T 細胞応答誘導能 HTLV-I Tax ならびに costimulatory 分子の自発的発現誘導による免疫原性の増大. 日本癌学会 62 回総会記事. 2003; 241

6) 大城綾, 長崎明利, 植田玲, 崎原みち代, 宮城敬, 金城重子, 小山田隆, 梶井英治, 奥平多恵子, 中里哲郎, 新城哲治, 平良直也, 増田昌人, 高須信行. インフルエンザを契機に発症したクームス陰性自己免疫性溶血性貧血の一例. 臨床血液. 2003; 44: 901

7) 友寄毅昭, 新里脩, 増田昌人, 高須信行

ATL, chronic type に合併した後天性赤芽球癆 (PRCA)の1例. 臨床血液. 2003;44: 900

8) 中里哲郎, 長崎明利, 奥平多恵子, 平良直也, 宮城敬, 大城綾, 新城哲治, 増田昌人, 高須信行. ミニ移植後に副鼻腔ムコール症を合併した MDS overt leukemia の一例. 臨床血液. 2003;44: 884

9) 奥平多恵子, 長崎明利, 平良直也, 中里哲郎, 久高亘, 前濱俊之, 戸板孝文, 大城綾, 宮城敬, 増田昌人, 高須信行. 子宮頸部原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫. 臨床血液. 2003;44: 808

10) 長谷川寛雄, 山田恭暉, 原澤仁美, 馬場公文, 村田健, 池田終一, 増田昌人, 高須信行, 朝長万左男, 上平憲. 成人 T 細胞白血病(ATL)の TRAIL に対する感受性. 臨床血液. 2003;44: 737

11) 岡村純, 宇都宮與, 田野崎隆二, 鶴池直邦, 園田俊郎, 神奈木真理, 朝長万左男, 原田実根, 木村暢宏, 増田昌人, 河野文夫, 油布祐二, 服部浩佳, 菊池博, 佐分利能生. 成人 T 細胞白血病(ATL)に対する骨髓非破壊的同種末梢血幹細胞移植術の検討. 臨床血液. 2003;44: 674

12) 増田昌人, 平良直也, 高嶺和佳子, 仲地佐和子, 奥平多恵子, 宮城敬, 中里哲郎, 平良民子, 友寄毅昭, 長崎明利, 新城哲治, 大濱喜代人, 高須信行, 岡村純. 成人 T 細胞白血病(ATL)に対する同種末梢血幹細胞移植 10 例の検討. 第 26 回日本造血細胞移植学会抄録集. 2002; 154

13) 宇都宮與, 園田俊郎, 田野崎隆二, 鶴池直邦, 神奈木真理, 朝長万左男, 原田実根, 木村暢宏, 増田昌人, 河野文夫, 油布祐二, 服部浩佳, 菊池博, 佐分利能生, 岡村純. ATL に対する骨髓非破壊的同種末梢血幹細胞移植術後の HTLV-I プロウイルス動態. 第 26 回日本造血細胞移植学会抄録集. 2003 ; 150

14) 手登根稔, 山野健太郎, 上地正人, 増田昌人. 感染性 SIRS の予後マーカーとしての血漿 tPAI-1 の有用性. 日本検査血液学会雑誌.

2003; 4: S58

15) 原嶋奈々江, 栗原清, 宇都宮與, 田野崎隆二, 増田昌人, 大橋貴, 高上洋一, 岡村純, 神奈木真理. 骨髓非破壊的同種造血幹細胞移植後 ATL 患者由来 HTLV-I Tax 特異的 CTL の単一エピトープに対する選択的増殖. 基盤的癌免疫研究会 7 回総会抄録. 2003; 52

別添 5

研究成果の刊行に関する一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鶴池直邦 岡村 純 編集	成人 T 細胞白血病(ATL)の基礎と 臨床 —新規治療法の開発へ向けて—	厚生労働科学 研究費研究成果 等普及啓発事業 (がん医療均てん) 財団法人 長寿科学振興 財団		1~83	2003
Koga Y Nagatoshi Y Kawano Y Okamura J	Methotrexate vs cyclosporin A as a sin agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings:a single-center analysis in Japan	Bone Marrow Transplantation	32	171~ 176	2003
Harashima N Kurihara K Utsunomiya A Tanosaki R Hanabuti S Masuda M Ohashi T Fukui F Hasegawa A Masuda T Takaue Y Okamura J Kannagi M	Graft-versus-Toxic response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation	Cancer Research	64	391~ 399	2004