

- 3) ATLにおけるFoxp3遺伝子発現, 木村暢宏、一瀬一郎、宇都宮與、鵜池直邦、岡村純、田村和夫、竹下盛重. 第63回日本癌学会総会（於福岡）平成16年9月29日-10月1日
- 4) Aurora A遺伝子の発現を伴った四倍体の異常核型を有するリンパ目球性リンパ腫モデル, 一瀬一郎、木村暢宏、大島孝一、鈴宮淳司、田村和夫. 第63回日本癌学会総会（於福岡）平成16年9月29日-10月1日
- 5) ランゲルハンス細胞組織球症における病巣内T細胞クローンの検討, 木村暢宏、迫 正廣、大杉夕子、石井武文、一瀬一郎、田村和夫、中村 研、竹下盛重.  
第19回九州免疫血液研究会（於福岡）（H16年10月2日）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特記なし。
2. 実用新案登録  
特記なし。
3. その他  
特記なし。

分担研究課題名

ATLに対する同種造血幹細胞移植の成績と移植後のHTLV-1プロウイルス動態

分担研究者 宇都宮 與 所属・職名 慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

当院における同種造血幹細胞移植(allo-SCT)を施行したATL18例について移植成績と移植前後のHTLV-1プロウイルス動態を検討した。移植後の生存は18例中7例で、生存期間の中央値は9.0カ月であった。HTLV-1プロウイルスDNA量はallo-SCT後2-4カ月で10例中8例において無症候性HTLV-1キャリアの平均値以下に低減した。再発した2例ともにHTLV-1プロウイルスDNA量が再び上昇した。HTLV-1プロウイルスDNA量の測定は、allo-SCT後の末梢血中の微小残留病変(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

当院で同種造血幹細胞移植(allo-SCT)を施行したATL患者の治療成績と移植前後のHTLV-1プロウイルス動態の測定できた例を検討したので報告する。

B. 研究方法

1998年6月-2004年9月に当科でallo-SCTを施行したATL18例について移植成績と移植前後のHTLV-1プロウイルス動態について検討した。18例中10例について移植前後のHTLV-1プロウイルスDNA量を測定した(表1)。HTLV-1プロウイルスDNA量は末梢血単核細胞(PBMC)からDNAを抽出し、リアルタイム遺伝子定量装置(LightCycler)により測定した。

C. 研究結果

当院におけるATLに対するallo-SCTは1998年6月から2004年9月までに18例であった。男性11例、女性7例、移植時の年齢の中央値は48歳で、急性型15例、リンパ腫型2例、慢性型1例であった。移植は骨髄移植が5例、末梢血幹細胞移植10例、臍帯血移植3例で、化学療法開始から移植までの期間の中央値は6.4カ月であった。18例の寛解状態はCR6例、PR1例、NR11例であった。Allo-SCTの内訳は血縁の骨髄破壊的移植6例、骨髄非破壊的移植6例、骨髄バンクを介した骨髄破壊的骨髄移植3例、臍帯血バンクからの非血縁臍帯血移植3例であった。血縁者間移植の12例中4例はHLA不一致移植であった。

移植後の生存は18例中7例で、移植からの生存期間の中央値は9.0カ月であった。18例中11例が死亡しており、死因はATLの再発腫瘍死4例、GVHD4例、血栓性微小血管障害2例、肺炎1例であった。生存に関与する因子の検討では、移植時の寛解状態については寛解(CR, PR)での移植7例中5例が生存しているのに対し、NR移植での生存は11例中2例であった。移植時期については化学療法開始後6カ月以内に移植を行った例では9例中5例が生存し、6カ月以降に移植を行った例での生存は9例中2例であった。化学療法開始より6カ月以降に移植を行った例では移植後100日未満の早期死亡が4例と多かった。

HTLV-1プロウイルスDNA量はallo-SCT後2-4カ月で10例中8例において無症候性HTLV-1キャリア

の平均値(65±74コピー/1000PBMC)以下に低減した(表2)。Allo-SCT施行後12カ月以上の生存例は5例で、HTLV-1プロウイルスDNA量は全例無症候性HTLV-1キャリアの平均値以下であった。また5例中2例ではHTLV-1プロウイルスDNA量が検出限度以下を維持していた。Allo-SCT後の再発は2例(症例7, 8)にみられたが2例とも低減していたHTLV-1プロウイルスDNA量が再び上昇した。症例7は免疫抑制剤の中止で再寛解が得られ、同時にHTLV-1プロウイルスDNA量も検出限度以下の値まで低下した。症例8の患者は再発とともにHTLV-1プロウイルスDNA量は著明に増加し、その後腫瘍死した。

表1 移植後のHTLV-1プロウイルスDNA量を測定した患者背景

| 症例  | 年齢 | 性 | 病型  | 寛解状態 | 移植の種類            | ドナーHTLV-1抗体 |
|-----|----|---|-----|------|------------------|-------------|
| 1.  | 43 | 男 | 急性型 | 完全寛解 | 血縁骨髄移植           | -           |
| 2.  | 46 | 女 | 急性型 | 完全寛解 | 血縁骨髄移植           | -           |
| 3.  | 37 | 男 | 急性型 | 完全寛解 | 血縁末梢血幹細胞移植       | -           |
| 4.  | 47 | 女 | 急性型 | 非寛解  | 血縁末梢血幹細胞移植       | +           |
| 5.  | 46 | 男 | 急性型 | 部分寛解 | 非血縁骨髄移植          | -           |
| 6.  | 49 | 男 | 慢性型 | 非寛解  | 非血縁骨髄移植          | -           |
| 7.  | 62 | 男 | 急性型 | 非寛解  | 血縁骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植 | +           |
| 8.  | 51 | 男 | 急性型 | 非寛解  | 血縁骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植 | -           |
| 9.  | 55 | 男 | 急性型 | 非寛解  | 血縁骨髄非破壊的末梢血幹細胞移植 | +           |
| 10. | 45 | 男 | 急性型 | 完全寛解 | 臍帯血移植            | -           |

表2 移植後のHTLV-1プロウイルスDNA量の動態

| 症例  | 前処置前  | HTLV-1プロウイルスDNA量 |      |       |      |       |                  | 転帰/死因     |
|-----|-------|------------------|------|-------|------|-------|------------------|-----------|
|     |       | 0                | 1    | 2-4   | 6-9  | 12-18 | 24* <sup>c</sup> |           |
| 1.  | 318** |                  |      | 9     | 1    | 17    | 3                | 生存        |
| 2.  | 320   |                  |      | <0.5  |      |       |                  | 血栓性微小血管障害 |
| 3.  | 628   | 423              | 19   | <0.5  | <0.5 | 66    | 1                | 生存        |
| 4.  | >1000 |                  | 207  | 227   |      | 22    |                  | 生存        |
| 5.  |       |                  | <0.5 | <0.5  | <0.5 | <0.5  |                  | 生存        |
| 6.  | >1000 |                  | 703  | 39    | 9    |       |                  | 肺炎        |
| ⑦   | >1000 | <0.5             | 95   | 1     | <0.5 | <0.5  | <0.5             | 生存        |
| ⑧   | 709   | >1000            | 223  | >1000 |      |       |                  | 腫瘍死       |
| 9.  | 27    | 13               | 5    | 1     |      |       |                  | GVHD      |
| 10. | 4.3   |                  | <0.5 | <0.5  | 1    | <0.5  |                  | 生存        |

\*同種造血幹細胞移植後月数、\*\*HTLV-1プロウイルスDNAコピー数(1/1000末梢血単核細胞) Oは移植後再発例を示す。

d. 考察

当院での解析では非寛解例、HLA不一致の割合が高く、生存期間は決して満足すべき結果ではなかった。ATLのallo-SCTにおいては年齢や全身状態のみでなく、移植前の寛解状態、HLAの一致度、化学療法開始からの期間などが重要な因子であることが示唆された。HTLV-1プロウイルスDNA量の測定はallo-SCT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graft versus (GV)-ATL効果の確認に有用である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

武元良整, 小濱浩介, 宇都宮與: 成人T細胞白血病に対する造血幹細胞移植. 今日の新種 17:105-112, 2004

Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, Ohashi T, Fukui F, Hasegawa A, Masuda T, Takaue Y, Okamura J, Kannagi M: Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 64: 391-399, 2004

Obama K, Takemoto Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Successful reduced-intensity HLA-haploidentical stem cell transplantation based on the concept of fetomaternal tolerance for an elderly patient with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 33: 253, 2004

Takenaka T, Itoh K, Suzuki T, Utsunomiya A, Matsuda S, Chou T, Sai T, Sano M, Konda S, Ohno T, Mikuni C, Deura K, Yamada T, Mizorogi F, Nagoshi H, Tomonaga M, Hotta T, Kawano K, Tsushita K, Hirano M, Shimoyama M, for the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Phase III study of ranimustine, cyclophosphamide, vincristine, melphalan, and prednisolone (MCNU-COP/MP) versus modified COP/MP in multiple myeloma: a Japan clinical oncology group study, JCOG 9301. *Int J Hematol* 79(2): 165-173, 2004

Ishitsuka K, Shirahashi A, Iwao Y, Shishime M, Takamatsu Y, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Suzumiya J, Hara S, Tamura K: Bone marrow necrosis in a patient with arsenic trioxide. *Eur J Haematol* 72:280-284, 2004

Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M: Adult T-cell leukemia: future prophylaxis and immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 4(3): 369-376, 2004

Suzumiya J, Suzushima H, Maeda K, Okamura S, Utsunomiya A, Shibuya T, Tamura K, Kyushu Hematology Organization for Treatment Study Group: Phase I study of the combination of irinotecan hydrochloride, carboplatin, and dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory malignant lymphoma. *Int J Hematol* 79(3): 266-270, 2004

Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Kawano R, Suzumiya J, Utsunomiya A, Harada M, Kikuchi M: Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T cell leukemia/lymphoma cells. *Br J Haematol* 126(1): 81-84, 2004

河野理子, 宇都宮與, 松岡均, 河野文夫, 池田終一, 和泉洋一郎, 塚田順一, 渋谷恒文, 岡村精一, 鶴池直邦, 長野光之, 田村和夫: 九州血液疾患治療研究グループ(K-HOT)による血液疾患登録. *臨床血液* 45(6):478-480, 2004

Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Komatsu H, Iida S, Takeuchi G, Eimoto T, Nakamura

S, Ueda R: CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res* 10(16): 5494-5500, 2004

宇都宮與, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 小濱浩介, 米倉健太郎, 屋敷伸治, 園田俊郎: 成人T細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植後の微小残存病変の検討 -HTLV-1 プロウイルスDNA量を指標として-. *鹿児島県医師会報* 平成16年9月号: 71-73, 2004

Obama K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Takemoto Y: Reduced-intensity non-T-cell depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation for older patients based on the concept of fetomaternal tolerance. *Bone Marrow Transplant* 34: 897-899, 2004

宇都宮與: ATLに対する同種造血幹細胞移植の現状と課題. *Modern Physician* 24(10): 1619-1622, 2004

石田高司, 宇都宮與, 上田龍三: Adult T-cell leukemia/lymphoma(ATLL)におけるケモカイン受容体発現の臨床的意義. *血液・腫瘍科* 49(3): 240-249, 2004

Ishida T, Iida S, Akatsuka Y, Miyazaki M, Komatsu H, Inagaki H, Okada N, Fujita T, Shitara K, Akinaga S, Takahashi T, Utsunomiya A, Ueda R: The CCR4 chemokine receptor as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 10: 7529-7539, 2004

Kurihara K, Harashima N, Hanabuchi S, Masuda M, Utsunomiya A, Tanosaki R, Tomonaga M, Ohashi T, Hasegawa A, Masuda T, Okamura J, Tanaka Y, Kannagi M: Potential immunogenicity of adult T-cell leukemia cells in vivo. *Int J Cancer* 114(2): 257-267, 2004

Karube K, Ohshima K, Hamasaki M, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Suefuji H, Suzumiya J, Nabeshima K, Utsunomiya A, Harada M, Kikuchi M: Gene expression in adult T cell leukemia/lymphoma: Up-regulation of matrix metalloproteinase 2 in skin lesions. *J. Clin. Exp. Hematopathol* 44(2): 67-75, 2004

### 2. 学会発表

武元良整, 宇都宮與, 榮鶴義人. 造血細胞移植後のCMV抗原血症陽性例検討. 第78回日本感染症学会総会, 2004年4月6日, 東京

米倉健太郎, 武元良整, 岩田政宏, 吉福明日香, 馬場千晶, 小濱浩介, 高塚祥芝, 神崎保, 宇都宮與. 成人T細胞白血病(ATL)に対する同種造血幹細胞移植後の皮膚再発において, GV-ATL効果の確認された4例. 第20回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2004年5月14日, 熊本

宇都宮與, 米倉健太郎, 岩田政宏, 小濱浩介, 高塚祥芝, 田代幸恵, 神崎保, 岡村純, 武元良整. 同種造血幹細胞移植後の皮膚再発において急性GVHDの発症にGV-ATL効果の確認されたATL 4例. 第44回日本リンパ網内系学会総会, 2004年7月15日, 京都

稲垣宏, 石田高司, 宇都宮與, 中村榮男, 上田龍三. TおよびNK細胞性リンパ腫におけるケモカイン受容体CXCR3, CCR4の発現とその臨床病理学的意義. 第44回日本

リンパ網内系学会総会, 2004年7月15日, 京都.

蓮井和久, 宇都宮與, 佐藤榮一. 末梢血の白血病細胞の増殖様式のKi67抗原, p53蛋白, Ser392リン酸化p53蛋白の超高感度免疫組織科学的染色による検討. 第44回日本リンパ網内系学会総会, 2004年7月15日, 京都.

渡邊俊樹, 渡邊真理子, 正田桃子, 大杉剛性, 石田尚臣, 相澤繁美, 丸山-長井正江, 古賀震, 山田泰暉, 上平憲, 宇都宮與, 魚住公治, 岡山昭彦, 菊池博, 山口一成, 梅沢一夫, 堀江良一. 新規NF-kB阻害剤DHMEQによるATLの分子標的療法と化学予防. 第44回日本リンパ網内系学会総会, 2004年7月15日, 京都.

宇都宮與, 塚田順一, 河野文夫, 森内幸美, 魚住公治, 松石英城, 岡村孝, 末岡榮三朗, 今村豊, 佐分利能生, 菊池博, 林真, 岡村精一, 牧野茂義, 柴田恵介, 久富木庸子, 衛藤徹也, 増田昌人, 古賀震, 田村和夫. 成人T細胞白血病の同種造血幹細胞移植の適応—九州血液疾患治療グループ (K-HOT) アンケート調査—. 第66回日本血液学会総会, 46回日本臨床血液学会総会, 2004年9月16日, 京都.

石田高司, 宇都宮與, 上田龍三. CCR4を分子標的とした難治性T細胞性腫瘍に対する新規抗体療法の開発. 第63回日本癌学会総会, 2004年9月29日, 福岡.

蓮井和久, 宇都宮與, 村田長芳. 成人T細胞白血病とHTLV-1キャリアの末梢血組織標本での超高感度免疫染色によるP53蛋白発現の検出. 第63回日本癌学会総会, 2004年9月29日, 福岡.

正田桃子, 伊藤恵美, 宇都宮與, 上平憲, 山口一成, 渡邊慎哉, 渡邊俊樹. 合成DNAアレイによる発現プロファイル解析に基づいたATL早期診断系の開発. 第63回日本癌学会総会, 2004年9月29日, 福岡.

石田尚臣, 相澤繁美, 正田桃子, 黒木良子, 宇都宮與, 上平憲, 古賀震, 山口一成, 渡邊俊樹. JSPFADコホート検体におけるHTLV-1プロウイルスロードクローナリティ. 第63回日本癌学会総会, 2004年9月29日, 福岡.

原嶋奈々江, 栗原清, 神奈木真理, 宇都宮與, 田野崎隆二, 増田昌人, 岡村純, 宮崎泰司, 岡山昭彦. ATL/HTLV-1研究は臨床に貢献できるか? 同種造血幹細胞移植後ATL患者におけるCTL応答. 第63回日本癌学会総会, 2004年9月29日, 福岡.

高塚祥芝, 米倉健太郎, 竹内昇吾, 武元良整, 宇都宮與, 魚住公治. 当院における血縁者間HLA不適合移植11例の検討. 第27回日本造血細胞移植学会総会, 2004年12月16日, 岡山.

加塩信行, 林恒存, 中原佳彦, 松田俊明, 武元良整, 宇都宮與, 久保田龍二, 出雲周二, 有村公良, 納光弘. 同胞間末梢血幹細胞移植後HTLV-1陽性レシピエントに癌性対麻痺を生じた一症例. 第27回日本造血細胞移植学会総会, 2004年12月16日, 岡山.

**研究要旨** 成人 T 細胞白血病(ATL)は HTLV-I 感染者に発症する極めて難治性の血液疾患で、化学療法での長期生存例は少ない。同種造血幹細胞移植の有効性が示唆されているが、ATL は高齢者に多く、従来の骨髄破壊的前処置法が可能な症例は限られている。近年、前処置を骨髄破壊的前処置から非破壊的処置、また骨髄破壊の程度を Reduced intensity stem-cell transplantation (RIST) に軽減することで、より高齢者でも同種造血幹細胞移植が可能となった。

ドナーに関しては、HLA 一致血縁者間、非血縁者間造血幹細胞移植が今までの主体であるが、血縁者ドナーは 2/3 の症例で見つからない上に HTLV-I キャリアーが多く、骨髄バンクドナーでは、登録から移植までに 3~6 ヶ月かかり、移植が施行できない症例も実際存在する。臍帯血移植は、特に成人領域では歴史が浅く、生着不全が問題となるが、ドナーに危険を及ぼさず、登録から移植までに時間がかからず、ある程度の HLA 不一致移植が可能という利点を有する。

虎の門病院血液科では、入手の迅速性と前処置軽減による移植耐用性の向上を考慮し、2002 年 1 月から主として難治性血液疾患を対象に臍帯血ミニ移植を始め、130 例以上の経験を積み重ねてきた。このうち ATL 患者の臍帯血ミニ移植は 17 例である。従来の同種移植症例よりさらに進行病期の ATL 患者が対象であり、1 年全生存率は 23.9%だった。しかし、生着はスムーズで 14 例に治療後一旦は完全寛解を認めた。臍帯血ミニ移植後早期の安全性向上が前向き登録で確認できれば、移植対象を病状安定例にも拡大したい。

## A. 研究目的

日本人高齢者に多い難治性血液疾患である成人 T 細胞白血病(ATL)に対する同種造血幹細胞移植 (alloSCT) の有効性が示唆されている。Allo SCT の中で、骨髄非破壊的移植術 (ミニ移植) は、臓器障害を有する高齢者にも安全に施行可能なことが示されつつあるが、臍帯血を用いた骨髄非破壊的移植術の有効性と安全性は十分に研究されておらず、特に ATL が対象の検討は少ない。

虎の門病院血液科では 2002 年 1 月から臍帯血ミニ移植を始め、130 例以上の経験を積み重ねてきた。このうち ATL 患者の臍帯血ミニ移植は 17 症例で全て進行期であった。ATL 症例に対する臍帯血ミニ移植の実施可能性を、生着、急性、慢性移植片宿主病(GVHD)、移植後 100 日以内と 1 年の生存率、再発率に関して後方視的に検討した。

## B. 研究方法

症例数は 17 例。年齢中央値は 56 才(38-75)。ATL の病型は急性型 9 例、リンパ腫型 8 例。疾患病期は、治療反応性 4 例 (CR1 例、PR/SD3 例)、治療抵抗性(PD)13 例であった。診断か

ら移植までの期間は平均 210 日。移植後観察期間が平均 89 日(14-343)。HLA は 4~5 座一致の臍帯血を患者体重あたり細胞数の最も多いものを優先し、幹細胞源とした。

前処置はフルダラビン(25 mg/m<sup>2</sup> 5 日間)+メルファラン (40 mg/m<sup>2</sup> 2 日間)+全身放射線照射 4 Gy でおこなった。GVHD 予防はサイクロスポリン 3mg/kg (12 例)またはプログラフ 0.03mg/kg 単独(5 例)とし、移植 1 日目から G-CSF を併用した。

倫理上の問題点に対する配慮

本研究は臨床第 I/II 相試験であり、適格基準と除外基準より適格と判断される症例に対し、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、同意が得られた者についてのみ施行した。

## C. 研究結果

顆粒球、血小板生着は、顆粒球 500/μL 以上の到達率は 83.3%で、中央値は 17 日(10-21)、血小板無輸血で 20, 000/μL 以上の到達率は 47.0%で、中央値は 39 日(28-53)であった。GVHD は、急性 GVHD grade II-IV で 29.4%、慢性 GVHD は 11.8%であった。1 年生存率は図 1 に示すよ

は、急性GVHD grade II-IVで29.4%、慢性GVHDは11.8%であった。1年生存率は図1に示すように23.9%であるが、移植後100日以内の無再発死亡(day100 NRM)が58.9%と高率だった。NRMの内訳は、敗血症6例、脳炎、多臓器不全、TMA、IPが各1例であった。治療効果としては、評価可能な14例全例で一旦はCRとなったが、再発が非NRM症例7例中4例で認められた。うち2例は生存中である。

臍帯血以外の幹細胞ソースとしたミニ移植と比較して、顆粒球の生着は遜色ないものの、血小板の生着が遅く、血小板輸血の頻度が増す傾向を認めた。急性GVHDは同等であったが、慢性GVHDは少ない可能性がある。1年生存率は23.9%と低いが、従来の移植法でもATL進行期症例の移植成績は同等である。day100 NRMが多いが、最近の当院の臍帯血ミニ移植全体の傾向とし図2の様にプログラフ群ではNRMが減少している。

#### D. 考察

ATLは高齢者に多く、かつ極めて難治性のHTLV-Iがもたらす血液疾患である。なかでも急性型やリンパ腫型では従来の化学療法での50%生存期間は最長の報告でも13ヶ月程度である。同種造血幹細胞移植は、近年ATLに対する有望な治療法と考えられているが、ATL患者の中で従来の骨髄破壊型同種移植が可能な患者はごく一部に過ぎない。近年のミニ移植の開発と普及により年齢が高くても同種移植が可能になりつつあるが、血縁者間移植では、ドナーが高齢である上、ATLの場合はドナーもHTLV-Iキャリアーである可能性が高い点が問題である。一方、非血縁者間骨髄移植では、移植までに時間がかかることで移植時期を逃す可能性が高い。しかし、臍帯血ミニ移植は迅速な移植コーディネートが可能であり、生着に関しては我々の方法で確立されつつある。Day100以内のNRMを減らすことが急務であるが、進行期ATLの一部が移植後寛解を維持することは注目に値する。GVHD予防にプログラフを使用することでGvATL効果を損ね再発率増加の危惧はあが、NRM率は改善傾向にある。これらの問題を解決するため、今後、プログラフ群症例での移植の安全性確認をおこなった後、より病早期のATL患者への適応拡大と、より長期の観察が必要であると思われる。

#### E. 結論

進行期ATL患者でも、臍帯血ミニ移植で少数ながら長期生存例が得られる。今後、臍帯血ミニ移植後早期の安全性向上が確認されれば、適応疾患となりえる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1. Miyakoshi S, Taniguchi S, et al Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. Clin Cancer Res. 2004 Jun 1;10(11):3586-92.
2. Kishi Y, Taniguchi S; Tokyo Stem Cell Transplantation Consortium. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2004 Aug;10(8):561-8.
3. Kami M, Taniguchi S, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. Br J Haematol 2003, 120: 304-309

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1.特許取得

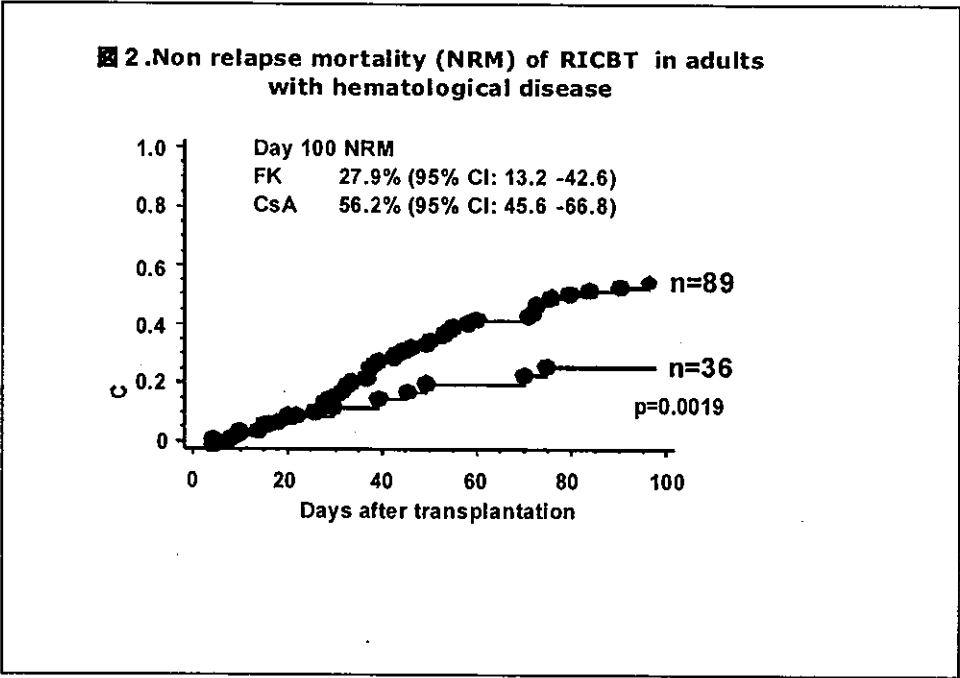
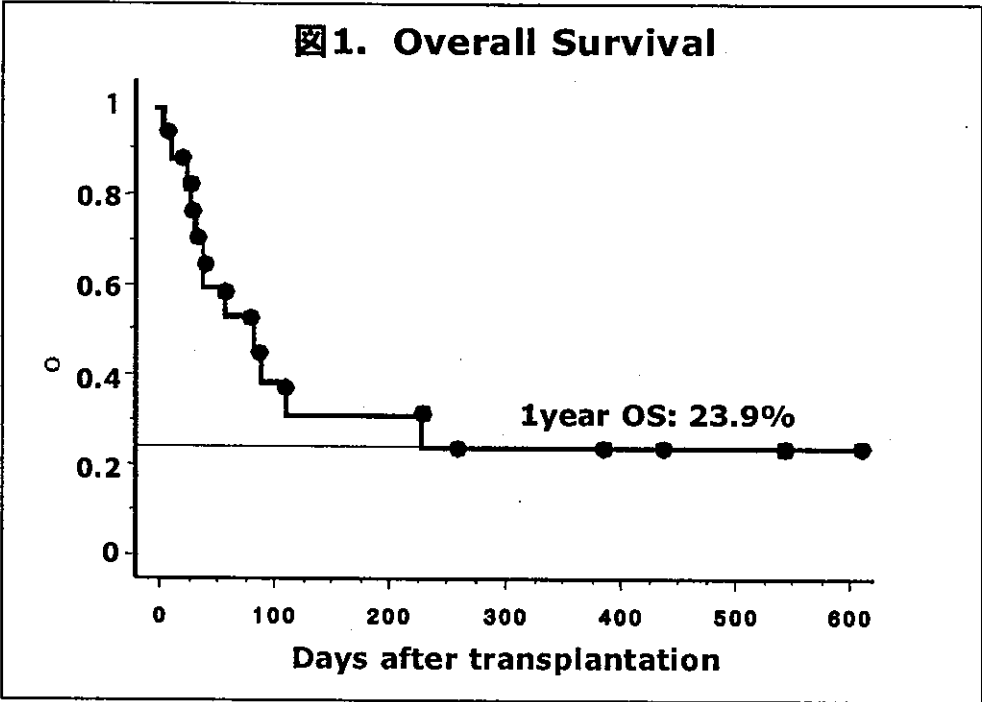
なし

##### 2.実用新案登録

なし

##### 3.その他

なし



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

成人T細胞白血病(ATL)をモデルとしたウイルス感染関連がんに対する

革新的治療法の開発研究班

分担研究者 田野崎 隆二 国立がんセンター中央病院医長 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

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療法を検討し、多施設共同研究によりその安全性と有効性、および抗ウイルス効果などを確認することを目的とする。

B. 研究方法

外部機関に委託することによりデータ管理を充実させた多施設共同第Ⅱ相試験を行なうことにより、比較的少量のブスルファン、フルダラビンをを用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植をATLに対して行なう。これまで行なってきた臨床試験に対して、適応を拡大し、参加施設を増やし、基礎的検討項目も増やして行なう。ウイルスやその感染細胞が駆逐される機序や移植後再発機序に関して、ウイルス量やHTLV-1ウイルスに対する細胞障害性Tリンパ球を定量して考察する。

C. 研究結果

データ管理を外部機関に委託する第Ⅱ相試験に関して検討してきており、来年度より各施設において開始予定である。一方、これまで同様の骨髄非破壊的移植の第Ⅰ相試験を進行中であり、当院では2症例のATL患者を登録・治療中である。一方、この他に、当院ではこれまで12例の骨髄非破壊的

移植を施行し、このうち3例が死亡(全例腫瘍死)し、他の2例は再発したものの再寛解状態になっており、計9例(75%)が無病生存している(中央観察期間562日、95~1224日)。長期生存のうちの多くの症例でPCR検査でHTLV-1プロウイルスDNAが極めて低値となっている。

D. 考察

当院での骨髄非破壊的移植療法の結果は、安全性と高い有効性を示唆する。

E. 結論

第Ⅱ相試験で更に確認できることが期待される。

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

(別紙)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。



田野崎隆二 2004 年～現在

<論文>

1. Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, Ohashi T, Fukui F, Hasegawa A, Masuda T, Takaue Y, Okamura J, Kannagi M. 2004. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients following hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 64: 391-399.
2. Hori A, Kami M, Kim SW, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y. 2004. Balance between acute graft-versus-host disease (GVHD) and graft-versus-tumor (GVT) effect after reduced-intensity transplantation (RIST) for metastatic renal cell carcinoma. *Hematol J* 5: 276-278.
3. Nakagawa T, Kami M, Hori A, Kim SW, Murashige N, Hamaki T, Kishi Y, Fujimoto H, Matsuoka N, Okajima E, Komiyama M, Tobisu K, Wakayama T, Uike N, Tajima K, Makimoto A, Mori A, Tanosaki R, Takaue Y, Kakizoe T. 2004. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: single institution experience with a minimum 1-year follow-up. *Exp Hematol* 32: 599-606.
4. Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Murashige N, Hori A, Kojima R, Kishi Y, Kim SW, Ueyama J, Miyakoshi S, Tanosaki R, Morinaga S, Mori S, Heike Y, Muto Y, Masuo S, Taniguchi S, Takaue Y. 2004. Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant*. 33: 697-702.
5. Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M. 2004. Adult T-cell leukemia: future prophylaxis and immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 4: 369-376.
6. Hamaki T, Kami M, Kim SW, Onishi Y, Kishi Y, Murashige N, Hori A, Kojima R, Sakiyama M, Imataki O, Heike Y, Tanosaki R, Masuo S, Miyakoshi S, Taniguchi S, Tobinai K, Takaue Y. 2004. Reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in patients with myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 33: 891-900.
7. Hori S, Heike Y, Takei M, Maruyama M, Inoue Y, Lee JJ, Kim HJ, Harada Y, Kawai H, Shimosaka A, Kami M, Tanosaki R, Wakasugi H, Saito S, Takaue Y, Kakizoe T. 2004. Freeze-thawing procedures have no influence on the phenotypic and functional development of dendritic cells generated from peripheral blood CD14+ monocytes. *J Immunother*. 27: 27-35.

8. Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanosaki R, Kubota N, Yokota Y, Kobayashi Y, Watanabe T, Kami M, Takaue Y, Matsuno Y, Tobinai K. 2004. EBV-positive Burkitt lymphoma as a late-onset posttransplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 79: 387-389.
9. Yanada M, Emi N, Naoe T, Sakamaki H, Takahashi S, Hirabayashi N, Hiraoka A, Kanda Y, Tanosaki R, Okamoto S, Iwato K, Atsuta Y, Hamajima N, Tanimoto M, Kato S. 2004. Tacrolimus instead of cyclosporine used for prophylaxis against graft-versus-host disease improves outcome after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors, but not from HLA-identical sibling donors: a nationwide survey conducted in Japan. *BMT* 34; 331-337.
10. Sakiyama M, Kami M, Hori A, Imataki O, Hamaki T, Murashige N, Kobayashi K, Kishi Y, Kojima R, Kim SW, Kusumi E, Yuji K, Miyakoshi S, Mori S, Tanosaki R, Taniguchi S, Takaue Y, Tokyo SCT Consortium. 2004. Regimen-related toxicity following reduced-intensity stem-cell transplantation (RIST): comparison between Seattle criteria and National Cancer Center Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0. *Bone Marrow Transplant* 34; 787-794.
11. Kojima R, Kami M, Hori A, Murashige N, Ohnishi M, Kim SW, Hamaki T, Kishi Y, Tsutsumi Y, Masauzi N, Heike Y, Mori S, Kobayashi K, Masuo S, Tanosaki R, Takaue Y. 2004. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation as an immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Transplantation* 78: 1740-1746.
12. Hori A, Kanda Y, Goyama S, Onishi Y, Komeno Y, Mitani K, Kishi Y, Ogawa S, Imataki O, Chiba S, Kojima R, Hamaki T, Sakiyama M, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y, Hirai H, for the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group (J-HOCS). 2004. A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* (accepted)
13. Kurihara K, Harashima N, Hanabuchi S, Masuda M, Utsunomiya A, Tanosaki R, Tomonaga M, Ohashi T, Hasegawa A, Masuda T, Okamura J, Tanaka Y, Kannagi M. 2005. Potential immunogenicity of adult T-cell leukemia cells *in vivo*. *Int J Cancer* 114: 257-267
14. Fujisaki G, Kami M, Murashige N, Kishi Y, Inokuchi C, Tanosaki R, Momomura S. 2005. Sinus bradycardia associated with cyclosporine following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*

35: 211-212.

15. Kishi Y, Kami M, Murashige N, Tanaka Y, Haraguchi K, Fujisaki G, Kusumoto S, Mori SI, Takaue Y, Tanosaki R. 2005. Hyperacute GVHD and emergence of peripheral CD3+CD56+ T cells and activated natural killer cells are useful markers for early diagnosis of post-transplant hemophagocytic syndrome. *Bone Marrow Transplant* (in press)
16. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, Sakamaki H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Takahashi S, Matsushima T, Atsuta Y, Hamajima N, Kasai M, Kato K. 2005. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* (accepted)
17. Miyazaki Y, et al. 2005. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* (accepted)
18. 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 the ATL-RIST study group. 2005. Allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* (accepted)
19. Kobayashi K, Kami M, Ikeda M, Kishi Y, Murashige N, Tanosaki R, Mori S, Takaue Y. 2005. Fulminant septicemia caused by *Bacillus cereus* following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Haematologica* 90 (accepted)
20. Imai Y, Chou T, Tobinai K, Tanosaki R, Morishima Y, Ogura M, Shimazaki C, Taniwaki M, Hiraoka A, Tanimoto M, Koike T, Kogawa K, Hirai H, Yoshida T, Tamura K, Kishi K, Hotta T. 2005. Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34(+) progenitor cells: purging efficacy, hematopoietic reconstitution in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of Japanese phase II study. *Bone Marrow Transplant* (accepted)
21. Murashige N, Kami M, Kishi Y, Fujisaki G, Tanosaki R. 2005. False-positive results of *Aspergillus* enzyme-linked immunosorbent assays for a patient with gastrointestinal graft-versus-host disease taking a nutrient containing soybean protein. *Clin Infect Dis* 40:333-334
22. Chizuka A, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Hamaki T, Kim SW, Hori A, Kojima R, Mori SI, Tanosaki R, Gomi H, Takaue Y. 2005. Value of surveillance blood culture for early diagnosis of occult bacteremia in patients

- on corticosteroid therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant (accepted)
23. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, Sakamaki H, Okamoto S, Kodera Y, Tanosaki R, Takahashi S, Matsushima T, Atsuta Y, Hamajima N, Kasai M, Kato S. 2005. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. Leukemia (accepted)
  24. Akiyama Y, Tanosaki R, Inoue N, Shimada M, Hotate Y, Yamamoto A, Yamazaki N, Kawashima I, Nukaya I, Takesako K, Maruyama K, Takaue Y, Yamaguchi K. 2005. Clinical response in Japanese metastatic melanoma patients treated with peptide cocktail-pulsed dendritic cells. J Transl Med (accepted)
  25. Hori A, Kanda Y, Goyama S, Onishi Y, Komeno Y, Mitani K, Kishi Y, Ogawa S, Imataki O, Chiba S, Kojima R, Hamaki T, Sakiyama M, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y, Hirai H; for the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. 2005. A Prospective Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pravastatin for the Treatment of Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. Transplantation 79: 372-374

<関連講演>

1. 田野崎隆二:骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植による抗 ATL/HTLV- I 効果. 第 63 回日本癌学会総会シンポジウム. 2004 年 9 月
2. Tanosaki R, et al: Decrease of proviral load of HTLV-1 and anti-HTLV-1 antibody after reduced intensity stem cell transplantation using Fludarabine and Busulfan in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). 10<sup>th</sup> annual ISCT meeting. 2004/5

(以上)

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）研究報告書

分担研究課題名：成人 T 細胞白血病(ATL)をモデルとしたウイルス感染関連がんに対する革新的治療法の開発（H16-がん臨床-038）

分担研究者：琉球大学医学部附属病院第二内科 講師 増田 昌人

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。移植後 day+395 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 GVHD は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。同年 10 月 HLA 完全一致の妹をドナーに、プロトコル通り 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。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、症状の軽快がみられた。その後漸減中に再増悪したものの、ステロイドの増量でコントロール中である。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、day+245 では 1.7 copies/ 1,000PBMCs と著明に減少している。平成 17 年 3 月 8 日現在(day+465)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) 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 and Saburi Y. Allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. prepublished online January 21, 2005.
- 2) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, Tanosaki R, Utsunomiya A, Uike N, Yoshida S, Okamura J and M Tomonaga. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. published online 3 March 2005.
- 3) Uchihara J, Krensky AM, Matsuda T, Kawakami H, Okudaira T, Masuda M, Ohta T, Takasu N and Mori N. Transactivation of the CCL5/RANTES gene by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Int J Cancer*. 2005; 114: 747-755.
- 4) Matsuda T, Almasan A, Tomita M, Uchihara J, Masuda M, Ohshiro K, Takasu N, Yagita H, Ohta T and Mori N. Resistance to Apo2L/TRAIL-mediated apoptosis and constitutive expression of Apo2L/TRAIL in human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines. *J. Virol*. 2005; 79: 1367-1378
- 5) Kurihara K, Harashima N, Hanabuchi S, Masuda M, Utsunomiya A, Tanosaki R,

Tomonaga M, Ohashi T, Hasegawa A, Masuda T, Okamura J, Tanaka Y and Kannagi M. Potent immunogenicity of adult T-cell leukaemia cell in vivo. *Int J Cancer*. 2005; 114: 257-267.

6) 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: 391-399.

7) Hyakuna N, Toguchi S, Higa T, Okudaira T, Taira N, Masuda M, Kitoh T and Ohta T. Childhood blastic NK cell leukemia successfully treated with L-asparaginase and allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42: 631-634.

8) Kannagi M, Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R and Masuda M. Adult T-cell leukaemia: future prophylaxis and immunotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004; 4: 369-376.

9) Nagasaki A, Hiroo H, Taira N, Takasu N and Masuda M. Signet-ring cell lymphoma. *Intern Med*. 2004; 43: 524-525.

10) 高嶺和佳子, 長崎明利, 平良民子, 高須信行, 増田昌人. 医原性カポジ肉腫の1例. *内科* 2004; 94: 373.

### 2. 学会発表

- 1) 内原潤之介, 奥平多恵子, 川上博哉, 松田竹広, 増田昌人, 富田真理子, 山本直樹, 森直樹. ワークショップ; HIV プロテアーゼ阻害薬はATL細胞の増殖や組織浸潤を抑制する.

第 63 回日本癌学会. 2004

2) 奥平多恵子, 富田真理子, 川上博哉, 内原潤之介, 松田竹広, 増田昌人, 森直樹. ワークショップ;新規合成レチノイド ACR の ATL に対する有効性の検討. 第 63 回日本癌学会.

2004

3) 川上博哉, 松田竹広, 内原潤之介, 奥平多恵子, 増田昌人, 富田真理子, 森直樹. Hsp90 阻害薬による ATL 治療の可能性. 第 63 回日本癌学会. 2004

4) 富田真理子, 増田昌人, 森直樹. クルクミンの ATL 細胞に対する抗腫瘍効果と分子機構の解析. 第 63 回日本癌学会. 2004

5) 松田竹広, 富田真理子, 奥平多恵子, 内原潤之介, 川上博哉, 増田昌人, 大城一郁, 森直樹. ワークショップ; Akt の HTLV-I 感染細胞生存維持への関与. 第 66 回日本血液学会・第 46 回日本臨床血液学会合同総会. 2004

6) 森直樹, 内原潤之介, ZahidunnabiDewan, 奥平多恵子, 松田竹広, 大城一郁, 増田昌人, 富田真理子, 山本直樹. ワークショップ; HIV プロテアーゼ阻害薬は ATL 細胞の増殖や組織浸潤を抑制する. 第 66 回日本血液学会・第 46 回日本臨床血液学会合同総会. 2004

7) 友寄毅昭, 奥平多恵子, 仲地佐和子, 高嶺和歌子, 宮城敬, 大浜喜代人, 長崎明利, 増田昌人, 高須信行. HCV 陽性ドナーから同種末梢血幹細胞移植を行い, 劇症 HCV 肝炎を来した ATL の一症例. 第 66 回日本血液学会・第 46 回日本臨床血液学会合同総会. 2004

8) 奥平多恵子, 富田真理子, 内原潤之介, 松田竹広, 川上博哉, 増田昌人, 大城一郁, 森直樹. 新規合成レチノイド ACR の ATL に対す

る有効性の検討. 第 66 回日本血液学会・第 46 回日本臨床血液学会合同総会. 2004

9) 宇都宮興, 塚田順一, 河野文夫, 森内幸美, 魚住公治, 松石英城, 岡村孝, 末岡榮三郎, 今村豊, 大塚英一, 菊池博, 林真, 岡村精一, 牧野茂義, 柴田恵介, 久雷木庸子, 衛藤徹也, 増田昌人, 古賀震, 田村和夫. 成人 T 細胞白血病の同種造血幹細胞移植の適応 九州血液疾患治療グループ(K-HOT)アンケート調査. 第 66 回日本血液学会・第 46 回日本臨床血液学会合同総会. 2004

10) 照屋いずみ, 比嘉盛丈, 与儀洋之, 幸喜毅, 高良正樹, 當真武, 池間朋己, 仲地健, 玉那覇民子, 金城祥乃, 仲松敬, 伊波多賀子, 平良伸一郎, 砂川優, 多和田真人, 与那覇陽子, 砂川澄人, 裴猛, 前里輝, 島袋充生, 増田昌人, 小宮一郎, 高須信行. 住民検診で空腹時血糖値 91mg/dL 以上 97mg/dL 以下を示した集団の特徴. 第 47 回日本糖尿病学会. 2004



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
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：独立行政法人国立病院機構 九州がんセンター 血液内科 鶴池 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、day552、527の時点で生存中である。1例はday470に局所(皮膚)再発し、その後さらに大腸癌を合併したが治癒手術が可能であった。テトラマー法を用いた特異的CTL(HTLV-I Taxを認識するCTL)の測定も継続している。

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ウイルス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 ①②ともあり。
- 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 acute GVHD ①GradeIII(Gut stage2; day19) ②GradeII(skin stage3; day9)、chronic GVHD ①limited(口腔粘膜); 約15ヶ月後に発症 ②limited(liver); 約12ヶ月後に発症
- 3) 完全キメラ達成までの期間①day60。②day90(T cellはday176)
- 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) 抗ウイルス効果 (Real time PCR 法による末梢血 HTLV-I プロウイルス DNA 量; 単位 copies/1000PBNCs)
  - ①移植直前 27.1、移植約 1 年後 84.1。
  - ②移植直前 65.2、移植約 1 年後 13.2。
- 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 ①は完全寛解中、②は day409 で皮膚再発が確認された。

【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 が検出されたが、その後も微量ではあるが持続的に検出されている。②GVHD 発症時および移植後現在まで 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、各々 1 年以上の経過観察を行ったが、新プロトコルの安全性に問題はないと思われた。

2 例ともキャリアードナーからの移植であり、1 年以上経過した現時点においてレシピエントの末梢血中のプロウイルス量はほぼキャリアーレベルにあり、消失してはいなかった。ドナーの安全性に問題は生じていない。

各々の Tax 特異的 CTL を長期的にフォローアップしているが、GVHD や再発に

関連した有意な変動は観察できなかった。

症例②は局所再発と大腸癌の合併を認めた。可能なら再発 ATL 細胞がレシピエント由来かドナー由来かを調べる必要がある。再発は皮膚のみにとどまっており、免疫抑制剤の減量のみで軽快中である。大腸癌は移植から発症までの期間が短く、二次がんとは考えにくい、ATL に罹患した高齢者が免疫抑制状態 (慢性 GVHD の合併、免疫抑制剤投与中) にある時に合併しており、ATL のミニ移植後にはこのような固形がんの合併には十分注意する必要があると思われた。

#### E. 結論

- 1) ATG を前処置に用いない ATL NST2 プロトコルは、1 年以上の経過観察からも安全性にはとくに問題はないと考えられた。
- 2) 2 例とも 1 年以上 HTLV-I Tax 特異的 CTL を経時的に観察したが、GVHD や再発などの臨床経過と Tax 特異的 CTL との関連は明らかではなかった。
- 3) 1 例に移植後 15 ヶ月ごろに大腸がんを合併した。高齢者の ATL のミニ移植後には、とくにがんの合併に注意する必要がある。

## F. 研究発表

### 論文発表

1. Muta K, Ohshima K, Abe Y, Uike N, Choi I, Matsushima T, Nishimura J, Kikuchi M, Nakashima M, Watanabe T, Nawata H. Expression of human tumor-associated antigen RCAS1 in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol.* 79(1):340-344, 2004.
2. Imataki O, Kami M, Kim S-W, Gotoh M, Komada S, Kasai M, Hashino S, Naito K, Masuda M, Anan K, Teshima H, Togitani K, Inoue T, Nishimura M, Adachi Y, Fukuhara T, Yamashita T, Uike N, Kobayashi Y, Hamaguchi M, Higuchi M, Kawakami K, Takaue Y. A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplantation* 33:1173-79, 2004.
3. Ogura M, Morishima Y, Kobayashi Y, Uike N, Sugai S, Chou T, Kasai M, Miura I, Murayama T, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Tobinai K, Members of the Cladribine Study Group. Durable response but prolonged cytopenia after cladribine treatment in relapsed patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas: results of a Japanese phase II study. *Int J Hematol.* 80:267-277, 2004.
4. 岡村 純, 鵜池 直邦, ATL ミニ移植研究班. ATL/L へのミニ移植療法 総合臨牀 53(7):2067-70, 2004
5. 山田 祐, 崔 日承, 鵜池 直邦, 大島 彰. 予後不良の若年者急性骨髄性白血病の精神的反応と治療への影響. *分子精神医学* 4(4):344-345, 2004
6. 河野 理子, 宇都宮 興, 松岡 均, 河野 文夫, 池田 柊一, 和泉 洋一郎, 塚田 順一, 渋谷 恒文, 岡村 精一, 鵜池 直邦, 長野 光之, 田村 和夫. 九州血液疾患治療研究グループ (K-HOT) による血液疾患登録. *臨床血液* 45(6):478-480, 2004
7. 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 cladribine 単独療法. *臨床血液* 45(7):568-70, 2004.
8. 薄井 紀子, 小椋 美知則, 鵜池 直邦. 再発・再燃または治療抵抗性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療戦略におけるロイスタチン R の位置づけと将来展望. *血液フロンティア* 14(10), 2004

### 学会発表

#### 【国内学会】

1. 鵜池直邦: modified EPOCH 療法による ATL/L の寛解導入療法, 九州地区 ATL 研究会, 2004 年 2 月 20 日, 長崎 (長崎大学医学部)
2. 油布 祐二, 嶋田 裕稔, 中嶋 康

- 博, 山田 祐, 崔 日承, 鵜池 直邦: ミニ移植後 2 年間寛解を維持している ATL の一例, 第 8 回南区合同症例検討学会, 2004 年 2 月 25 日, 福岡 (福岡赤十字病院)
3. 鵜池直邦: 抗ウイルス療法としてのミニ移植 -ATL をモデルとして-, Medical oncology conference, 2004 年 4 月 8 日, 九州がんセンター
  4. 鵜池直邦: 「がん患者の全人的医療」血液がんと造血幹細胞移植, 第 17 回日本サイコオンコロジー学会総会市民公開講座, 2004 年 5 月 13-14 日, 福岡
  5. 鵜池直邦: リンパ腫を攻める 難治性リンパ腫の新しい治療法を求めて 「低悪性度リンパ腫の治療戦略」, 第 81 回近畿血液学地方会シンポジウム, 2004 年 7 月 3 日, 大阪
  6. 鵜池直邦, 喜安純一, 前川愛子, 嶋田裕稔, 崔日承, 油布祐二: 1 ; 7 転座型染色体異常を伴う治療関連 MDS/AML の臨床的特徴, 第 66 回日本血液学会総会、第 46 回日本臨床血液学会総会, 2004 年 9 月 17 日~19 日, 京都
  7. 服部浩佳, 織田信弥, 宮下 要, 吉田光明, 鵜池直邦, 松崎彰信, 原 寿郎, 岡村 純: 多蛍光 PCR を用いた高効率キメリズム解析系, 第 66 回日本血液学会総会、第 46 回日本臨床血液学会総会, 2004 年 9 月 17 日~19 日, 京都
  8. 木村暢宏, 一瀬一郎, 宇都宮與, 吉田哲也, 岡村精一, 田村和夫, 鵜池直邦, 岡村 純, 竹下盛重: Faxp3 遺伝子発現と ATL, 第 66 回日本血液学会総会、第 46 回日本臨床血液学会総会, 2004 年 9 月 17 日~19 日, 京都
  9. 鵜池直邦: クラドリピン単独療法による再発・難治性低悪性度リンパ腫の治療効果第 63 回日本癌学会総会, 2004 年 9 月 28 日~10 月 1 日, 福岡
  10. 前川愛子, 喜安純一, 嶋田裕稔, 崔日承, 油布祐二, 鵜池直邦, 大島孝一: 同種幹細胞移植を施行した骨髄線維症を伴う治療関連白血病の一例, 第 27 回日本造血細胞移植学会総会, 2004 年 12 月 16 日~17 日, 岡山
  11. 喜安純一, 前川愛子, 嶋田裕稔, 崔日承, 油布祐二, 鵜池直邦: Cladribine による再寛解導入後ミニ移植を施行した再発難治性低悪性度リンパ腫の 3 例, 第 27 回日本造血細胞移植学会総会, 2004 年 12 月 16 日~17 日, 岡山