

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

ATL に対する同種造血幹細胞移植後再発例の検討

分担研究者：宇都宮 興 慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨

当院で同種造血幹細胞移植を施行した ATLL は 32 例で、100 日以上生存例は 25 例であった。男性 14 例、女性 11 例、年齢中央値 47 歳であった。移植後、再発・再増悪したのは 25 例中 15 例で、15 例を中心に患者背景や経過について後方視的に解析した。再発は皮膚再発（9 例）が最も高率で、次いで末梢血（6 例）であった。移植後再発・再増悪例は寛解持続例に比し予後不良であった。再発・再増悪例 15 例中 9 例で再寛解が得られ、9 例中 5 例は免疫抑制剤の中止のみで再寛解が得られ、Gv-ATLL 効果が確認できた。しかしその後の予後は不良であり、再寛解後の対策が必要である

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）は予後不良な疾患である。同種造血幹細胞移植によって生存期間や無病生存期間の延長が期待されるが、移植後再発・再増悪は常に問題となる。

当院で同種造血幹細胞移植を施行した ATLL について移植後、再発・再増悪した症例についてその患者背景と経過を後方視的に検討する。

B. 研究方法

1998 年 6 月から 2007 年 4 月までに当院で同種造血幹細胞移植を施行した ATLL 32 例のうち、100 日以上生存した症例は 25 例であった。25 例中再発・再増悪をきたした 15 例を対象とした。

診療録をもとに再発・再増悪をきたした 15 例の移植時寛解状態、移植前処置、移植後経過などを後方視的に検討した。

C. 倫理面への配慮

同種移植の実施にあたっては患者に十分な説明を行い、自由意志に基づき文書による同意を取得した。

D. 研究結果

同種造血幹細胞移植を施行した ATLL 32 例中 100 日以上生存例は 25 例であった。男性 14 例、女性 11 例で、年齢中央値 47 歳（37-62

歳）であった。再発・再増悪例は 15 例で、その臨床病型は急性型 14 例、リンパ腫型 1 例であった。移植時寛解状態は完全寛解（CR）2 例、部分寛解（PR）2 例、不変（SD）5 例、増悪（PD）6 例であった。移植前処置は骨髄破壊的前処置が 8 例、骨髄非破壊的前処置が 7 例で、HLA 一致移植が 11 例、HLA 不一致移植が 4 例であった。

移植後再発・再増悪の日数は中央値 57 日（12-420 日）であり、再発部位は皮膚 9 例、末梢血 6 例、リンパ節 5 例、中枢神経 3 例、骨 1 例、眼 1 例であった。

再発・再増悪後は全例免疫抑制剤を中止した。その後 9 例に再寛解が得られ、うち 5 例は免疫抑制剤の中止のみで再寛解が得られた。

再発・再増悪した 15 例の移植後生存期間の中央値 8.4 カ月（3.9-73.0+カ月）で、4 例が無病生存している（60.5+、23.5+、8.7+、73.0+カ月）。高率に再寛解が得られたにもかかわらず、その後の GVHD や再々発で長期生存の割合は少なかった（表 1）。

表1 移植後再発・再増悪した15例の再発部位と生存期間

Case No.	CST / RIST	寛解状態		再発部位	再発時期 (移植後日数)	移植後 生存期間(月)
		移植時	移植後			
1	CST	CR	CR	Skin***	72	60.5*
2	CST	CR	CR	Skin, PB	420	21.2
3	CST	PR	CR	LN	136	8.4
4	CST	PR	CR	PB, LN	46	3.9
5	CST	SD	CR	CNS, bone	278	23.5*
6	CST	SD	CR	CNS	102	8.7*
7	RIST	PD	CR	Skin, LN	29	73.0*
8	RIST	PD	CR	Skin	65	4.2
9	RIST	PD	CR	Skin	85	8.4
10	CST	SD	PR	Skin***, PB	21	2.4
11	RIST	PD	PR	Skin***, PB, LN	12	5.7
12	RIST	PD	PR	Skin***, PB, LN	22	5.3
13	CST	PD	PR	CNS***, eye	57	4.7
14	RIST	SD	SD	Skin	17	10.4
15	RIST	SD	PD	PB	19	10.0

RIST: 骨髄非破壊的移植, CST: 骨髄破壊移植 new: 新しく出現
*: 免疫抑制剤中止後、寛解が得られた例

E. 考察

ATLL に対する同種造血幹細胞移植後の再発は皮膚に高率に認められ、免疫抑制剤の中止のみで再寛解が得られ、graft-versus-ATLL (Gv-ATLL)効果が確認された。しかしながら再発後の寛解例は寛解持続例に比し、生存期間は短かった。免疫抑制剤の中止に基づく急性 GVHD の出現・悪化やその治療に連動して ATLL の再々発がみられ、患者の予後の十分な改善は得られておらず、今後の課題と考えられる。

F. 結論

ATLL の同種造血幹細胞移植後の再発・再増悪では Gv-ATLL 効果により高率に再寛解が得られたが、その後の GVHD や再々発により予後は不良であり、再寛解後の対策が重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sagara Y, Inoue Y, Ohshima K, Kojima E, Utsunomiya A, Tsujimura M, Shiraki H, Kashiwagi S: Antibody to the central region of human T-lymphotropic virus type 1 gp46 is associated with the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer Science* 98(2):240-245, 2007
2. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera Y, Harada M; Japan Marrow Donor Program: Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 13(1): 90-99, 2007
3. 宇都宮與: ATL の造血幹細胞移植療法. 渡邊俊樹, 上平憲, 山口一成編: HTLV-1 と疾患, 東京, 文光堂, 2007, pp54-63
4. 宇都宮與, 岡村純: ATLL に対する幹細胞移植療法. *VIRUS REPORT* 4(1): 72-80, 2007
5. 宇都宮與, 竹内昇吾, 高塚祥芝: 疾患別移植

の適応ガイドライン 成人 T 細胞白血病・リンパ腫. *血液・腫瘍科* 55(Suppl.5): 438-445, 2007

6. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R: Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *International Journal of HEMATOLOGY* 86: 118-125, 2007
7. 宇都宮與: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL). 2. 移植療法の適応と治療成績は? 押味和夫, 別所正美, 岡本真一郎, 加藤淳編: *EBM 血液疾患の治療* 2008-2009, 東京, 中外医学社, 2007, pp297-301

2. 学会発表

1. 高塚祥芝, 米倉健太郎, 中野伸亮, 竹内昇吾, 宇都宮與: 当院における ATL に対する同種造血幹細胞移植 28 例の治療成績移植後再発した 14 例の検討. 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡
2. 中野伸亮, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 宇都宮與: Myeloid/NK-cell precursor acute leukemia (MNKL) に対して, 同種造血幹細胞移植を施行した 6 例の検討. 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡
3. 矢野貴文, 上田博一郎, 高崎能久, 中野伸亮, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 当院における下部消化管 GVHD についての検討. 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡
4. 田野崎隆二, 鶴池直邦, 宇都宮與, 佐分利能生, 増田昌人, 朝長万左男, 衛藤徹也, 日高道広, 崔日承, 高田豊, 原田実根, 神奈木真理, 松岡雅雄, 木村暢宏, 岡村純: 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する減量前処置法による血縁同種末梢血幹細胞移植: 多施設第 I 相臨床試験(第 2 期; ATL-NST-2)の報告. 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡
5. Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Masuda M, Saburi Y, Tomonaga M, Etoh T, Kikuchi H, Harada M, Kawano F, Choi I, Matsuoka M,

Kannagi M, Sonoda S, Okamura J: Kinetics of HTLV-1 proviral loads after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced intensity conditioning adult T-cell leukemia/lymphoma. 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV AND RELATED VIRUSES in Hakone, 21-25.9.2007

6. Yonekura K, Utsunomiya A, Nakano N, Takeuchi S, Itoyama T, Takatsuka Y, Tashiro Y, Kanzaki T, Kanekura T: Graft-versus-adult T-cell leukemia/lymphoma (Gv-ATL) Effect in ATL patients after allogeneic stem cell transplantation. 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV AND RELATED VIRUSES in Hakone, 21-25.9.2007
7. Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M, Saburi Y, Tomonaga M, Etoh T, Kikuchi H, Harada M, Hidaka M, Choi I, Yufu Y, Matsuoka M, Kannagi M, Okamura J: Comparable outcome of reduced-intensity conditioning with or without antithymocyte globulin in allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia: The results of two prospective studies. 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV AND RELATED VIRUSES in Hakone, 21-25.9.2007
8. Harashima N, Shimizu Y, Takamori A, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M, Okamura J, Kannagi M: Positive conversion of Tax-specific CTL response in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation. 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV AND RELATED VIRUSES in Hakone, 21-25.9.2007
9. 原嶋奈々江, 清水由紀子, 高森絢子, 宇都宮與: 田野崎隆二, 岡村純, 神奈木真理: Detection of circulating Tax-specific CTL by tetramers and in vitro induction of the CTL from post-HSCT ATL patients. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007 年 10 月 3 日-5 日
10. 宇都宮與, 田野崎隆二, 鶴池直邦, 増田昌人, 佐分利能生, 朝長万左男, 衛藤徹也, 菊池博, 原田実根, 日高道弘,

崔日承, 松岡雅雄, 神奈木真理, 園田俊郎, 岡村純: ATLL に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植後の HTLV-1 プロウイルス動態. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日-13 日

11. 中野伸亮, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 窪田歩, 糸山貴浩, 宇都宮與: 成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)に対する同種造血幹細胞移植後の再発例の検討. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日-13 日

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 細胞白血病リンパ腫(ATLL)に対する臍帯血移植の方向性

分担研究者：谷口修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院血液科部長
和気 敦 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院血液科医長

研究要旨

成人 T 細胞白血病(ATL)は極めて難治性で、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、前処置を骨髄破壊的前処置から軽減する(ミニ移植)移植法の確立が急務である。また、移植至適時期も限られ、血縁同胞や骨髄バンクドナーのみでは同種移植ドナーを確保できず、臍帯血ドナーの安全性・有効性を検証する意義は大きい。虎の門病院血液科では、ATL に対して臍帯血ミニ移植の可能性を探るパイロット試験をおこなってきたが、残念ながら生存期間の延長は認めるものの、根治的治療にはなり得ていない。そこで今回は、少数例ではあるが、他の移植ソースも含めた層別解析、多変量解析を行い、ATL に対する臍帯血移植の方向性を検討した。

A. 研究目的と背景

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)に対する臍帯血を用いた骨髄非破壊的移植(ミニ移植)の安全性、有効性はまだ未確立である。虎の門病院血液科では、予後数ヶ月と考えられる進行期 ATL 患者 26 例に対し、前処置や移植片対宿主病(GVHD)予防を変更しつつ臍帯血ミニ移植をおこなったが、2 年全生存率 21.7%、無増悪生存率 9.7%と満足できるものではなかった。今後の ATL に対する臍帯血移植の方向性を探るため、他の移植ソースも含めた単施設での層別、多変量解析を行った。

B. 研究方法と患者背景

1999 年 1 月から 2007 年 2 月までに当科で施行した ATL に対する初回同種移植症例 38 例を対象とした。移植ソースの内訳は同種骨髄移植(BM)6 例、同種末梢血幹細胞移植(PB)7 例、臍帯血移植(CB)25 例であった。年齢中央値は 56 歳(27-79)。病型は急性型 29 例、リンパ腫型 9 例、移植時病期は CR2 例、SD3 例、PR8 例、PD25 例。Performance status(PS)は 0-1 が 13 例、2 が 9 例、3 以上が 16 例。Co-morbidity index(C.I.)は 0-2 が 18 例、3 以上が 20 例。診断から移植までの期間が中央値 240 日(90-1740)。尚、本研究における臍帯血ミニ移植は臨床第 I/II 相試験として施行した。統計解析ソフトは Stat-View5.0 と S-PLUS を用いた。

C. 研究結果

移植ソース別の 1 年での全生存率(OS)、無増悪生存率(PFS)、治療関連死(TRM)は各々、BM 53.6%、53.6%、17.2%、PB 50.0%、0%、40.0%、CB 20.0%、16.0%、52.3%であったが、症例数の関係もあり 3 群比較ではいずれも統計学的有意差は認めなかった。BM+PB と CB で 2 群比較すると、BM+PB は OS49.2%、PFS36.9%、TRM22.6%で、OS($p=0.0427$)、TRM($p=0.0321$)で有意に CB 群が劣っていた。移植ソース以外で OS が単変量解析で有意差をもって不良だったのは、年齢(55 歳以上)、PS(2 以上)、C.I.(3 以上)、病期(PD)、LDH(3N 以上)、sIL-2R(5000IU/L 以上)で、前処置強度、GVHD 予防、移植までの期間などの影響は今回検出されなかった。臍帯血移植のみで解析すると、PS(2 以上)、C.I.(3 以上)、病期(PR,PD)、sIL-2R(5000IU/L 以上)で有意に不良だったが、GVHD 予防(CSPvs FK506)では有意差はなかった。

BM+PB と CB で OS,PFS に関する多変量解析を行った結果、OS に寄与する因子は PS のみ、PFS に寄与する因子は PS と移植時病期のみで移植ソースの差は検出されなかった。CB 群のみで行った多変量解析では、OS($p=0.0409$)、PFS($p=0.0120$)とも PS(2 以上)、PFS($p=0.0478$)のみ疾患病期(PR,PD)も有意な不良因子であった。

D. 考察

当科で施行した ATL に対する臍帯血ミニ移植の成績は、PS 不良例や進行例が多かったことが、成績不良の主因と考えられる。移植背景をそろえると、他の移植ソースと比べ臍帯血ミニ移植は、さほど遜色のない成績の可能性はある。しかし、臍帯血ミニ移植全般で移植後早期 TRM と晩期再発が懸念され、TRM に GVHD 様反応が関与していることから、高齢者 ATL に臍帯血移植を考慮する場合、寛解後療法として行えるよう安全性を重視して、短期的には GVHD 予防を強化する必要があり、晩期再発予防には別な取り組みを要する。

E. 結論

悪性リンパ腫に対する同種移植法の比較から、より早期で全身状態の良い患者を選択すれば、臍帯血ミニ移植は悪性リンパ腫において治癒を目指しうる移植法である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 論文発表

1. Miyakoshi S, Kami M, Tanimoto T, Yamaguchi T, Narimatsu H, Kusumi E, Matsumura T, Takagi S, Kato D, Kishi Y, Murashige N, Yuji K, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Taniguchi S. Tacrolimus as prophylaxis for acute graft-versus-host disease in reduced intensity cord blood transplantation for adult patients with advanced hematologic diseases. *Transplantation*. 2007 Aug 15;84(3):316-22.
2. Kato K, Kanda Y, Eto T, Muta T, Gondo H, Taniguchi S, Shibuya T, Utsunomiya A, Kawase T, Kato S, Morishima Y, Kodera Y, Harada M; Japan Marrow Donor Program. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-I-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma: retrospective analysis of data from the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Jan;13(1):90-9.
3. Saito AM, Kami M, Mori S, Kanda Y, Suzuki R, Mineishi S, Takami A, Taniguchi S, Takemoto Y, Hara M, Yamaguchi M, Hino M,

Yoshida T, Kim SW, Hori A, Ohashi Y, Takaue Y. Prospective phase II trial to evaluate the complications and kinetics of chimerism induction following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and busulfan. *Am J Hematol*. 2007 Oct;82(10):873-80.

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

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

今年度開始した ATL 患者に対するミニ移植の第Ⅱ相臨床試験では当院では3例が移植を実施した。一方、これまでの2つの第Ⅰ相試験の当院登録例6例のうち2例が死亡し、残り4例は引き続き経過観察中である。当院単施設の ATL 患者に対するミニ移植施行例18例の解析では、中央観察期間39ヶ月において3年全生存率は $65\pm 11\%$ 。また、当院での ATL 移植計32例のうち再発は10例あるが、免疫抑制剤中止などで6例が再寛解になり、3例は2年以上寛解生存している。以上より、ATL の免疫原性が極めて高いことが示唆された。第Ⅱ相試験で有効性が確認されることが期待される。

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(以下、ミニ移植)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

これまで行ってきた2つの第Ⅰ相試験の結果を踏まえて、多施設共同第Ⅱ相試験として、ブスルファン、フルダラビンをを用いたミニ移植を ATL 患者に対して開始した。一方、適切な血縁者ドナーがない高齢の ATL 患者に対する非血縁者間ミニ移植プロトコルを準備中である。

C. 研究結果

これまで、当院では第1期第Ⅰ相試験に3例、第2期第Ⅰ相試験に3例、第3期第Ⅱ相試験に3例の患者登録し移植を施行した。更に他院で移植をした第2期登録例1例を外来フォローしている。計10例のうち、2例が死亡し、1例は再発、他1例が移植後21ヶ月で閉塞性細気管支炎による呼吸不全であった。この他、適応拡大目的で、骨髄細胞を用いたミニ移植を3例施行し、HLA 血清型1座不一致ドナーからのミニ移植を3例施行した。当院単施設のミニ移植施行例18例の解析では、3年全生

存率と無再発生存率はそれぞれ $65\pm 11\%$ と $55\pm 12\%$ であった(中央観察期間39ヶ月、9～66ヶ月)。また、2006年12月までのATL同種移植例は32例で、うち10例が再発したが、免疫抑制剤中止などにより6例(60%)が再寛解になり、1例は寛解状態で死亡したが、他3例は2年以上寛解生存しており、本疾患は同種移植後に再発した場合でも、高率に長期に生存が可能な場合があることが示唆された。

D. 考察

当院での骨髄非破壊的移植療法の結果は、ATL の免疫原性が極めて高いことを示唆している。

E. 結論

第Ⅱ相試験で有効性を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)

1. 論文発表

1. Onishi Y, Mori S, Kusumoto S, Sugimoto K, Akahane D, Morita-Hoshi Y, Kim SW,

- Fukuda T, Heike Y, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y. 2007. Unrelated-donor bone marrow transplantation with a conditioning regimen including fludarabine, busulfan, and 4 Gy total body irradiation. *Int J Hematol* 85:256-263.
2. Maruyama D, Fukuda T, Kato R, Yamasaki S, Usui E, Morita-Hoshi Y, Kim SW, Mori S, Heike Y, Makimoto A, Tajima K, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y. 2007. Comparable antileukemia/lymphoma effects in non-remission patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with a conventional cytoreductive or reduced-intensity regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:932-941.
 3. Masuda M, Inoue Y, Tanosaki R, Kanzaki S, Ogawa K. 2007 Development of solitary plasmacytoma in the internal auditory canal and inner ear after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for plasma cell leukemia. *Jpn J Clin Oncol* 37: 701-703.
 4. Kusumoto S, Mori S, Nosaka K, Morita-Hoshi Y, Onishi Y, Kim SW, Watanabe T, Heike Y, Tanosaki R, Takaue Y, Tobinai K. 2007. T-cell large granular lymphocyte leukemia of donor origin after cord blood transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma* 7:475-479.
 5. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. 2007. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol* 86:118-125.
 6. Fuji S, Kim SW, Mori S, Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Honda O, Kuwahara S, Tanosaki R, Heike Y, Tobinai K, Takaue Y. 2007. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 84:814-820.
2. 学会発表
 1. Tanosaki R, et al. Reduced-intensity stem cell transplantation is relatively safe and effective in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). May 22, 2007. 13th International Retrovirus Conference, Hakone, Japan
 2. Tanosaki R, et al. Unique relapse pattern and outcome of treatment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). May 22, 2007. 13th International Retrovirus Conference, Hakone, Japan
 3. 田野崎隆二、他. 高齢者ミニ移植における経口シクロスポリン(ネオーラル)の至適開始投与量に関する前方視的検討. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会(合同総会) 2007年10月11日 於横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称:HLA-A11 拘束性 Tax 抗腫瘍エピトープ (代表発明者:神奈木真理) 東京医科歯科大学技術移転センターに譲渡 (特願PCT/JP2005/17527 出願日:2005年9月22日)

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
ATL に対する骨髄非破壊的移植療法の実施

分担研究者：増田 昌人 琉球大学医学部附属病院がんセンター センター長

研究要旨

琉球大学医学部附属病院において、2000年9月から2006年12月までの6年間に allo-SCT を施行した ATL 23 例について後方視的に検討した。移植法は myeloablative 11 例、RIST 12 例となった。23 例中生存は 6 例、1 年以上の比較的長期生存は 7 例であった。死亡は 17 例で、移植後 100 日以内の早期死亡者は 10 例であった。GVHD をまったく発症しない症例より軽度～中等度急性 GVHD の発症例の生存率が高いことより、GvATL 効果の存在が示唆された。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病(ATL)への同種造血幹細胞移植(allo-SCT)を行い、早期総括的安全性を明らかにする。

B. 研究方法

琉球大学医学部附属病院において、2000年9月から2006年12月までの6年間に allo-SCT を施行した ATL 23 例(急性型 21 例、リンパ腫型 1 例、慢性型 1 例)について後方視的に検討した。(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

移植法は myeloablative 11 例、RIST 12 例となった。RIST 選択の理由は高齢、臓器障害、感染症の併存であった。23 例中生存は 6 例、1 年以上の比較的長期生存は 7 例であった。死亡は 17 例で、移植後 100 日以内の早期死亡者は 10 例であった。RIST で岡村班に登録されなかった症例は NC、PD 例、BMT 例であった。重症や全く症状のない症例に比して、軽度～中等度の急性 GVHD を発症した症例の生存率が優る傾向があった。

D. 考察

Aggressive type の ATL に対し allo-SCT 施行後、1 年以上の長期生存例が 7 例認められた。

うち 3 例は RIST 施行例であった。

- (1) GVHD をまったく発症しない症例より軽度～中等度急性 GVHD の発症例の生存率が高い。
- (2) 移植後 ATL が再発し、免疫抑制剤の中止により ATL が再寛解に至った例がある。
- (3) myeloablative な前処置ばかりでなく RIST でも治療効果が得られることより、GvATL 効果の存在が示唆された。

E. 結論

ATL への allo-SCT は安全に行える治療であるが、さらなる移植条件の確立、支持療法の改良が必要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hasegawa H, Yamada Y, Komiyama K, Hayashi M, Ishibashi M, Sunazuka T, Izuhara T, Sugahara K, Tsuruda K, Masuda M, Takasu N, Tsukasaki K, Tomonaga M, Kamihira S. 2007. A novel natural compound, a cycloanthranilylproline derivative (Fuligocandin B), sensitizes leukemia cells to apoptosis induced by tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) through 15-deoxy-Delta 12, 14 prostaglandin J2 production. Blood. 110: 1664-74.
2. Okudaira T, Hirashima M, Ishikawa C, Makishi S,

Tomita M, Matsuda T, Kawakami H, Taira N, Ohshiro K, Masuda M, Takasu N and Mori N. 2007. A modified version of galectin-9 suppresses cell growth and induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines. *Int J Cancer*. 120: 2251-2261.

3. Ishikawa C, Matsuda T, Okudaira T, Tomita M, Kawakami H, Tanaka Y, Masuda M, Ohshiro K, Ohta T and Mori N. 2007. Bisphosphonate in cadronate inhibits growth of human T-cell leukaemia virus type I-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukaemia cells by interfering with the mevalonate pathway. *Br J Haematol*. 136: 424-432.

研究要旨

成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する同種造血細胞移植療法においては、患者が高齢であることなどでドナーを同胞に求めることがしばしば困難である。今回われわれは、JMDP バンクドナーからの骨髄非破壊的前処置を用いた移植 (RIST) を 6 例に施行したので報告する。

A. 研究目的

非血縁ドナー (JMDP バンクドナー) の骨髄細胞を用いた ATL に対する RIST を 6 例に施行し、その安全性と有用性について検討する。

B. 研究方法

2005 年 3 月～2007 年 5 月の間に同種移植を計画した ATL 症例のうち、同胞ドナーが得られず、結果として JMDP バンクドナーからの骨髄を用いた RIST を行った 6 例 (年齢 58～60 歳 [中央値 58 歳]、男/女 2/4、急性型/リンパ腫型 3/3 例) について検討した。前処置は岡村班と同様の fludarabine+busulfan に day-1 に全身放射線照射 (TBI) 4 G (2 G×2) を追加、GVHD 予防は FK506 と短期 MTX とした。

C. 研究結果 (図 1、2 および表 1、2 参照)

- ① 寛解導入療法 (すべて 2 レジメ以上) を行い、移植直前の疾患の状態は完全寛解 (CR)・部分寛解 (PR)・進行期 (PD) が各々 3・2・1 例であった。
- ② ドナーの HLA 完全一致は 2 例のみで他の 4 例は血清型 (DR) 一座不一致 2 例、遺伝子型 (A) 一座不一致 1 例、不明 1 例であった。
- ③ 輸注細胞数は $2.1\sim 3.5\times 10^6/\text{kg}$ であった。
- ④ 全例 day15～23 で生着。1 例を除く 5 例で day28 までに完全ドナーキメラ達成。
- ⑤ 急性 (a) GVHD は Grade III 以上は認めなかった。慢性 (c) GVHD は評価可能例 3 例のうち 1 例は limited、2 例は extensive であ

った。

- ⑥ 現在まで 3 例は移植後 7 ヶ月以上無病生存、2 例は再発死亡 (day101、114)、1 例は移植関連死 (day109 間質性肺炎) している。
- ⑦ 移植後の CMV 抗原血症 4 例、ADV 出血性膀胱炎が 3 例と高頻度であった。

D. 考察

この 6 例の結果からは同胞からの RIST に比し安全性が劣る成績ではなかった。HLA 不一致例でも GVHD は比較的軽度であったが、ウイルス感染 (ADV による出血性膀胱炎) が高頻度に起きており、注意が必要である。半数が 7～17 ヶ月無病生存しており、血縁ドナーがいなくともバンクドナーからの RIST も治療の有用な 1 選択肢として検討に値すると思われた。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Sanada M, Uike N, Ohyashiki K, Ozawa K, Lili W, Hagaishi A, Kanda Y, Chiba S, Kurokawa M, Omine M, Mitani K, Ogawa S. Unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10) defines a unique clinicopathological subgroup of myeloid neoplasms. *Luekemia* 21: 992-997, 2007.
2. Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol* 86 118 - 125, 2007.
3. 鶴池直邦, 岡村 純. 血液 5 潜伏感染ウイルスによる血液疾患 ATLL の治療法: (1)造血幹細胞移植. 最新医学・別冊 新しい診断

と治療の ABC 46 p32-39、(株)最新医学社、大阪市、2007.

4. 崔 日承、鶴池直邦. 造血器腫瘍 —基礎・臨床領域における最新の研究動向— 臨床編VI. 予後 各造血器腫瘍の予後予測 悪性リンパ腫の予後予測. 日本臨床 65 巻 増刊号 1、p662-665、(株)日本臨牀社、大阪市、2007.
5. 油布祐二、鶴池直邦. 原発性マクログロブリン血症. 造血幹細胞移植のすべて 血液・腫瘍科 第55巻 特別増刊号(Suppl.5) p453~p456, 科学評論社, 東京都, 2007.

2.学会発表

《国際学会》

1. Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R, Masuda M, Saburi Y, Tomonaga M, Etoh T, Kikuchi H, Harada M, Kawano F, Choi I, Yufu Y, Matsuoka M, Kannagi M, Sonoda S, Okamura J. Comparable Outcome of Reduced-Intensity Conditioning with or without Antithymocyte Globulin in Allogeneic Stem Cell Transplantation for Adult T-cell Leukemia: The Results of Two Prospective Studies. 13th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses. May, 21-25, 2007 Hakone Prince Hotel, Japan.

《国内学会》

1. 大野博文, 前川愛子, 喜安純一, 木附 康, 崔 日承, 油布祐二, 鶴池直邦. 非血縁骨髄移植後、急性脱髄性脳脊髄炎との鑑別が困難なアスペルギルス脳脊髄炎を合併した AML, 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡
2. 喜安純一, 大野博文, 木附 康, 崔 日承, 油布祐二, 鶴池直邦. 非血縁骨髄移植後の VOD に対して recombinant tissue plasminogen activator(r-tPA)を使用した 2 症例, 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡
3. 鶴池直邦, 藤本千夏, 大野博文, 喜安純一, 木附 康, 崔 日承, 油布祐二. 経口 Topo II 阻害剤による ATL 再寛解導入・寛解維持療法—造血細胞移植療法前の病勢制御療法

としての有用性—, 第 29 回日本造血細胞移植学会総会, 2007 年 2 月 16 日-17 日, 福岡

4. Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Morishima Y, Uozumi K, Tomonaga M, Ueda R, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S. Phase 1 trial of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed ATLL and PTCL: preliminary results. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5, 2007, Yokohama.
5. 鶴池直邦, 油布祐二, 崔 日承, 大野博文, 喜安純一, 木附 康, 阿南建一. Bortezomib による再寛解導入後、治療関連 MDS クローンが消失した再発・難治性骨髄腫の一例, 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日-13 日, 横浜
6. 崔 日承, 鶴池直邦, 油布祐二, 大野博文, 喜安純一, 木附 康, 久家知子, 織田信弥. 骨髄増殖性疾患における JAK2 遺伝子変異—単一施設における解析—第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日-13 日, 横浜
7. 大野博文, 鶴池直邦, 油布祐二, 崔 日承, 喜安純一, 木附 康, 大島孝一, 滝 智彦, 谷脇雅史. MOZ 遺伝子関連 AML M4t(8;19)(p11;q13)の一例. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日-13 日, 横浜
8. 喜安純一, 鶴池直邦, 油布祐二, 崔 日承, 大野博文, 木附 康. 高齢者 B 細胞性悪性リンパ腫に対する rituximab、sobuzoxane、etoposide 併用化学療法の有効性. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日-13 日, 横浜
9. 木附 康, 鶴池直邦, 油布祐二, 崔 日承, 大野博文, 喜安純一, 大島孝一. ホジキンリンパ腫と低悪性度 B 細胞性リンパ腫の composite lymphoma の一例. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日-13 日, 横浜
10. 真田 昌, 王 莉莉, 鶴池直邦, 大屋敷一馬,

小澤敬也、半下石明、神田善伸、黒川峰夫、千葉 滋、小峰光博、三谷絹子、小川誠司、不均衡型転座 der(1;7)(q10;p10)を有する MDS/AML の細胞遺伝学的特徴と臨床像・予後. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜

11. 宇都宮 與、田野崎隆二、鵜池直邦、増田昌人、佐分利能生、朝長万左男、衛藤徹也、菊池 博、原田実根、日高道弘、崔 日承、松岡雅雄、神奈木真理、園田俊郎、岡村 純、ATL-RIST 研究グループ. ATLL に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種末梢血幹細胞移植後の HTLV-1 プロウイルス動態. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜
12. 横澤敏也、矢野尊啓、鵜池直邦、井上信正、岡村精一、河野丈夫、嶋崎明美、花田修一、下村荘司、西浦哲雄、堀田知光、堀部敬三. イマチニブの導入による慢性骨髄性白血病の治療成績の向上: 国立病院機構血液ネットワーク共同的研究. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜
13. 永井宏和、横澤敏也、渡辺智之、鵜池直邦、岡村精一、矢野尊啓、花田修一、河野丈夫、角南一貴、池田弘和、澤村守夫、西浦哲雄、堀田知光、堀部敬三. B 細胞性リンパ腫の治療成績の後方視的解析 (リツキシマブ導入前後の比較) 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会, 2007
14. 鵜池直邦. 治療関連 MDS/AML を合併した骨髄腫症例の病態解析. 第 32 回日本骨髄腫研究会総会, 2006 年 11 月 10 日, 東京

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

ATL に対する同種造血幹細胞移植

分担研究者：今村 雅寛 北海道大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

北海道大学病院における過去 5 年間の ATL10 症例に対する同種造血幹細胞移植の成績を後方視的に検討し、他の治療法との比較を行った。好中球の生着は 100%の症例で得られ、急性 GVHD は 60%、慢性 GVHD は 75%に認められた。5 年全生存率は骨髄破壊的前処置で 100%、骨髄非破壊的前処置で 60%であり、全体では 70%であった。再発は 2 例、治療関連死亡は 2 例に認められたが、総体として満足すべき成績が得られた。移植片対白血病効果の誘導と GVHD の制御、さらに HTLV-I proviral DNA の検出と再発の関連性についても明確にされる必要がある。

A. 研究目的

ATL に対する同種造血幹細胞移植の治療成績の評価を後方視的に行うことにより、その治療の意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2001 年～2007 年までに、北海道大学病院にて同種造血幹細胞移植を受けた 10 症例を対象として解析を行った。対象患者は男性 3 例、女性 7 例、年齢中央値 59 歳 (44~66 歳) で、急性型 5 例、リンパ腫型 4 例、慢性型 (皮膚病変を有する) 1 例である。完全寛解 5 例、部分寛解 4 例、病勢進行例 1 例であった。血縁ドナー 7 例中 2 例は HTLV-I 抗体陽性、残りの 5 例は陰性で、非血縁ドナーは 3 例であった。骨髄移植 6 例、末梢血幹細胞移植 3 例で骨髄破壊的前処置 (VP-16 15mg/kg/day x 2 + CY 60mg/kg/day x 2 + TBI 2Gy x 2/day x 3) は 2 例、骨髄非破壊的前処置 (Flu 30mg/m²/day x 6 + BU 4mg/kg/day x 2 + TBI 2~4Gy, Flu 25~30mg/m²/day x 5-6 days + L-PAM 70mg/m²/day x 2) は各々 5、3 例であった。GVHD 予防は FK506 + 短期 MTX が 2 例、CsA + 短期 MTX が 8 例で行われた。生存率の解析は Kaplan-Meier 法でなされた。

C. 研究結果

好中球の生着は中央値 18 日 (14~20 日) で 100%に得られた。急性 GVHD は 60%、慢性

GVHD は 75%で認められた。5 年全生存率は 70%で、骨髄破壊的前処置(2 例)では 100%、骨髄非破壊的前処置(8 例)では 60%であった。再発は 2 例、移植関連死亡も 2 例であった。10 例中 5 例で免疫抑制剤の減量あるいは中止を行い、3 例で完全寛解、1 例で部分寛解、1 例で病勢進行を認めたが、免疫抑制剤の中止により 4 例中 2 例で III 度の急性 GVHD、肺 GVHD が出現した。移植後 HTLV-I proviral DNA の消失は解析し得た 8 症例で認められたが、骨髄は破壊的前処置を受けた 2 例中 2 例で陰性化したまま完全寛解を維持しており、骨髄非破壊的前処置で移植を受けた 6 例中 3 例で陰性化し、そのうち 2 例が完全寛解を維持、1 例が移植関連死亡となった。一方、骨髄非破壊的前処置で移植を受けた 6 例中 3 例で陰性化した後、再度陽性化する例も認めたが 2 例は完全寛解を維持し、1 例が再発し部分寛解となった。

D. 考察

同種造血幹細胞移植 10 例と少ない症例の後方視的解析ではあるが、従来の化学療法との成績に比較して、5 年全生存率 70%と良好な成績が得られた。好中球の生着は 100%で得られたが、急性 GVHD および慢性 GVHD の発症頻度は各々 60%、75%とやや多目であった。10 例中 5 例で免疫抑制剤の減量あるいは中止を余儀なくされたが、5 例中 4 例で病勢の制御ができ、

移植片対白血病効果が誘導されたと考えられる。しかし、重症の GVHD も 2 例にみられ、その制御に課題を残す。また、解析し得た 8 例中 8 例で HTLV-I proviral DNA は消失したが、骨髄破壊的前処置移植を受けた 2 例中 2 例で完全寛解、骨髄非破壊的前処置移植を受けた 6 例中 3 例で一旦消えた HTLV-I proviral DNA が再度陽性化し、2 例が完全寛解を維持し、1 例は再発した。骨髄非破壊的前処置移植を受けた 6 例中他の 3 例は HTLV-I proviral DNA は消失したまま完全寛解を維持している。これらの事実は、骨髄非破壊的前処置移植の方が、HTLV-I proviral DNA の陰性化が困難であることを示しているが、再度陽性化しても、すぐには血液学的再発に結び付かない症例も 3 例中 2 例認めており、今後の解析が必要とされている。

E. 結論

ATL 症例に対する同種造血幹細胞移植は、従来の治療による成績に比較しても遜色のないもので、むしろ良好である可能性が示唆された。免疫抑制剤の減量あるいは中止で移植片対白血病効果は誘導されるが、重篤な GVHD も同時に起こる。骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置の比較では、後者で HTLV-I proviral DNA 再度陽性化の確率が高い可能性があるが、今後の解析が必要である。

F. 研究発表

該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

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
ATL の分子細胞遺伝学的解析と治療効果の判定

分担研究者：谷脇雅史 京都府立医科大学大学院血液・腫瘍内科学 教授

研究要旨

ATL に特異的な染色体異常 inv(14)(q11.2q32) の切断点を BAC クローンで解析し、14q11.2 の DNA 切断点を T 細胞受容体 (TCR) a/d 鎖遺伝子内に同定した。一方、ゲノムアレイと FISH 解析で、14q32 に存在する BCL11B 内の切断が疑われたため、TCRa/d の融合キメラを検出するために、RT-PCR で検討中である。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病 (ATL) の染色体遺伝子異常を解析し、病型診断や治療効果の判定に応用する。

B. 研究方法

ATL の樹立細胞株と、診断のために ATL 患者から採取された骨髓血、末梢血、リンパ節などを、患者の同意を得たのち検索の対象とした。RPMI1640 に浮遊した細胞を短期培養しカルノア固定する。通常のごとく染色体分染法と多色蛍光染色体分析 (SKY) 法で解析する。繰り返し認められる染色体転座によって再構成する遺伝子を検索するために、切断点を含む DNA 断片を単離する。そのために、Southern blot 法や PCR 法により正確な染色体切断点を同定する。複数例で同じ領域に切断点があると判断される場合には、染色体切断点近傍に位置する遺伝子を候補として腫瘍化に関わる異常を検出する。すなわち、染色体転座によって生じるキメラ遺伝子を想定し、double-strand の cDNA を作成し bubble PCR を行う。遺伝子が同定できればそれについて、腫瘍細胞で突然変異や発現を検討し、ATL 発生に関与する候補遺伝子を同定する。特異的な染色体遺伝子異常ごとに症例の臨床データを整理し病型との相関性について検討する。本学医学倫理審査委員会の承認を受けている。(京都府立医科大学指令第 C-286)

C. 研究結果

ATL に特異的な染色体異常 inv(14)(q11.2q32) の切断点を BAC クローンで解析し、14q11.2 の DNA 切断点を T 細胞受容体 (TCR) a/d 鎖遺伝

子内に同定した。一方、ゲノムアレイと FISH 解析で、14q32 に存在する BCL11B 内の切断が疑われたため、(TCR) a/d の融合キメラを検出するために、RT-PCR を行った。現在のところキメラは検出されていないが、BCL11B の関与が疑われた。

D. 考察

ATL の 14q11.2 再構成の切断点を TCR 遺伝子内に同定できたことによって、再構成の相手遺伝子の重要性が認識できた。相手遺伝子として BCL11B の関与が疑われた。

E. 結論

14q11.2 再構成の切断点を TCRa/d 遺伝子内に同定した。現在、再構成の相手遺伝子について bubble PCR を用いて単離を行っている。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M. Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. *Oncogene*. 2007 Oct 29; [Epub ahead of print]
2. Kuroda J, Kimura S, Strasser A, Andreeff M,

- O'Reilly LA, Ashihara E, Kamitsuji Y, Yokota A, Kawata E, Takeuchi M, Tanaka R, Tabe Y, Taniwaki M, Maekawa T. Apoptosis-based dual molecular targeting by INNO-406, a second-generation Bcr-Abl inhibitor, and ABT-737, an inhibitor of antiapoptotic Bcl-2 proteins, against Bcr-Abl-positive leukemia. *Cell Death Differ.* 14(9):1667-1677, 2007
3. Matsumoto Y, Horiike S, Fujimoto Y, Shimizu D, Kudo-Nakata Y, Kimura S, Sato M, Nomura K, Kaneko H, Kobayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M. Effectiveness and limitation of gamma knife radiosurgery for relapsed central nervous system lymphoma: a retrospective analysis in one institution. *Int J Hematol.* 85(4):333-337, 2007.
 4. Shimizu D, Taki T, Utsunomiya A, Nakagawa H, Nomura K, Matsumoto Y, Nishida K, Horiike S, Taniwaki M. Detection of NOTCH1 mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *Int J Hematol.* Apr;85(3):212-218, 2007
 5. Uchida R, Ashihara E, Sato K, Kimura S, Kuroda J, Takeuchi M, Kawata E, Taniguchi K, Okamoto M, Shimura K, Kiyono Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Maekawa T. Gamma delta T cells kill myeloma cells by sensing mevalonate metabolites and ICAM-1 molecules on cell surface. *Biochem Biophys Res Commun* 354:613-8, 2007.
 6. Kuroda J, Kimura S, Andreeff M, Ashihara E, Kamitsuji Y, Yokota A, Kawata E, Takeuchi M, Tanaka R, Murotani Y, Matsumoto Y, Tanaka H, Strasser A, Taniwaki M, Maekawa T. ABT-737 is a useful component of combinatory chemotherapies for chronic myeloid leukaemias with diverse drug-resistance mechanisms. *Br J Haematol* 140:181-90, 2008.
 7. Fujimoto Y, Nomura K, Fukada S, Shimizu D, Shimura K, Matsumoto Y, Horiike S, Nishida K, Shimazaki C, Abe M, Taniwaki M. Immunoglobulin light chain gene translocations in non-Hodgkin's lymphoma as assessed by fluorescence in situ hybridisation. *Eur J Haematol* 180:143-50, 2008.
2. 学会発表
 1. 松本洋典, 藤本佳子, 谷口享子, 清水大介, 志村和穂, 岡本雅司, 野村憲一, 堀池重夫, 島崎千尋, 谷脇雅史. 再発性中枢神経悪性リンパ腫に対する combination therapy: ガンナイフとメソトレキセート大量療法. 第5回日本臨床腫瘍学会学術集会 2007年3月23日~24日, 札幌
 2. 清水大介, 滝智彦, 西田一弘, 野村憲一, 松本洋典, 堀池重夫, 日高智徳, 坪内博仁, 森下和広, 谷脇雅史. 成人T細胞白血病・リンパ腫における 14q11 の T細胞受容体 α/δ 遺伝子領域と 14q32 の BCL11B 遺伝子領域の解析. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007年10月11日~13日, 横浜
 3. 藤本佳子, 野村憲一, 大城宗生, 古林勉, 山下美穂子, 清水大介, 谷口享子, 内山人二, 志村和穂, 松本洋典, 西田一弘, 堀池重夫, 島崎千尋, 深田修司, 谷脇雅史. 悪性リンパ腫細胞に対する FISH による免疫グロブリン軽鎖遺伝子転座の検出. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007年10月11日~13日, 横浜
 4. 小林裕, 澤井奈々, 室谷佳秀, 清田実希, 赤荻照章, 迫雅美, 林英夫, 松本洋典, 黒田純也, 野村憲一, 堀池重夫, 島崎千尋, 吉川敏一, 谷脇雅史. 低悪性度リンパ系腫瘍に対するリタキシマムとクラドリビン併用 (RC) 療法. 第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会 2007年10月11日~13日, 横浜
 5. 谷口享子, 島崎千尋, 大城宗生, 山下美穂子, 堤康彦, 古林勉, 藤本佳子, 内山人二, 清水大介, 志村和穂, 松本洋典, 小林裕, 堀池重夫, 谷脇雅史. 血液型不一致造血幹細胞移植における前処置と赤血球回復遅延の関係について. 第30回日本造血細胞移植学会総会 2008年2月29日~3月1日, 大阪

6. 志村和穂, 芦原英司, 島崎千尋, 平位秀世, 藤本佳子, 内山人二, 谷口享子, 木村晋也, 谷脇雅史, 前川平. 同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎症例における末梢血血管内皮前駆細胞の動態. 第 30 回日本造血細胞移植学会総会 2008 年 2 月 29 日～3 月 1 日, 大阪
7. Shimizu D, Taki T, Nishida K, Nomura K, Matsumoto Y, Horiike S, Hidaka T, Yamashita K, Tsubouchi H, Morishita K, Taniwaki M. Molecular analysis of T cell receptor α/δ locus at 14q11 and BCL11B at 14q32 in adult T cell leukemia/Lymphoma. 第 66 回日本癌学会学術総会 2007 年 10 月 3 日～5 日, 横浜
8. 中畑新吾, 日高智徳, 畠山金太, 浜崎誠, 西田一弘, 山下清, 浅田祐士郎, 東雄二郎, 横田淳, 谷脇雅史, 森下和広. TCF8 遺伝子発現低下による ATLL 発症機構の解析. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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
臨床試験の計画と解析，ATL レトロスペクティブデータ

分担研究者：山中 竹春 国立病院機構九州がんセンター臨床研究部
腫瘍統計学研究室 研究員

研究要旨

近年、本邦で普及しつつある非血縁者間同種骨髄移植(RIST)の実態把握を目的として、日本骨髄バンク (JMDP) が管理するデータの包括的なレトロスペクティブ解析を実施した。RIST が実施されていたのは 26 例であったが、これらについては、非照射前処置例も含め、生着不全は問題とはなっていない傾向が伺え、RIST の feasibility が示唆された。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は前処置の強さ、移植細胞源、HLA 適合度などによって様々な移植が行われている。ATL に対しては、従来の血縁者間骨髄移植 (CST) のほか、近年は日本骨髄バンク (JMDP) を介した非血縁者間骨髄移植での骨髄非破壊的前処置 (RIST) 症例が増加の一途を辿っていると思われる。本邦における RIST の実態把握および今後の前向き研究の研究仮説の生成を目的として、JMDP の ATL 非血縁者間同種骨髄移植データの後方視的な解析を実施した。

B. 研究方法

JMDP に管理されているデータのうち、1998-2005 年に行われた 81 例の ATL に対する非血縁者間同種骨髄移植をレトロスペクティブに解析した。

C. 研究結果

性別の内訳は男性 49 例、女性 32 例、前処置の内訳は CST 55 例、RIST 26 例、年齢中央値は CST 46 歳 (24-58 歳)、RIST 55 歳 (40-63 歳) であった。CST で 58%、RIST で 52% が非寛解期に移植が行われた。移植前処置は CST で TBI/CY、RIST で Flu/Bu/TBI が主なものであったが、RIST の 8/26 例が非照射前処置で行われていた。GVHD 予防は約 60% で FK/sMTX であった。移植後 16 日以内の早期

に死亡した 8 例を除き全例で生着を認めている。1 度以上の急性 GVHD は CST 77%、RSIT 67% で有意差はなかったが、発症時期が RIST で遅れる傾向にあった。6 ヶ月全生存率・無再発生存率は CST 64%・52%、RIST 52%・50% と有意差は認めなかった。50 歳以上の症例でも CST 44%・38%、RIST 47%・46% で有意差は認めなかったが、RIST 群の方は年齢分布が高い傾向にあった (年齢中央値、CST 51 歳、RIST 56 歳)。死因については、現病死が CST 13%、RIST 12% で、TRM は CST 29%、RIST 35% であった。多変量解析の結果は、50 歳以上の症例で、RIST、寛解期の移植、Grade I の GVHD が予後良好因子の可能性が示唆された。

D. 考察

ATL に対する同種骨髄移植について、JMDP ドナーからの RIST の feasibility はあると考えられた。非照射前処置例も含め、生着不全は問題とはなっていない。

E. 結論

骨髄非破壊的移植は高年齢の患者、臓器障害を有する患者にも同種移植の方法を提供するものであり、継続的な評価が必要である。今後、長期フォローアップや、前向きの臨床試験により、その安全性・有効性を確かめることが望ましい。本研究班では、JMDP データの解析結果を

参考にしながら、現在、高齢者 ATL 症例に対する骨髄非破壊的移植の臨床試験を計画中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

特記なし

2. 学会発表

1. JMDP を介した成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する非血縁者間骨髄移植 (RIST/CST の後方視的解析) 衛藤徹也, 崔日承, 山中竹春, 高瀬 謙, 沼田晃彦, 平安山英穂. 第 69 回日本血液学会総会 (横浜)平成 19 年 10 月 11 日-13 日

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神奈木真理	ATL と HTLV-I 感染免疫	渡辺俊樹 上平憲 山口一成	HTLV-1 と疾患	分光堂		2007	194-196
神奈木真理	ATL における腫瘍免疫	河敬世	新しい診断と治療の ABC 46 「潜伏感染ウイルスによる血液疾患」	最新医学社		2007	46 31-36
宇都宮 與	成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL). 2. 移植療法の適応と治療成績は？	押味和夫 別所正美 岡本真一郎 加藤淳	EBM 血液疾患の治療	中外医学社	東京	2007	297-301
鶴池直邦 岡村 純	血液 5 潜伏感染ウイルスによる血液疾患 ATLL の治療法		新しい診断と治療の ABC	最新医学社	大阪市	2007	46 32-39

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Okamura J, Uike N, Utsunomiya A, Tanosaki R.</u>	Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma.	Int J Hematol	86	118 - 125	2007
Washiyama M, Nishigaki K, Ahmed N, Kinpara S, Ishii Y, Kanzawa N, <u>Masuda T</u> , and <u>Kannagi M.</u>	IL-2 withdrawal induces HTLV-1 expression through p38 activation in ATL cell lines.	FEBS Letters	581	5207-12	2007
<u>Kannagi M</u>	Immunologic control of HTLV-I and adult T-cell leukemia. (Review).	Int J Hematol	86	113-117	2007
Tamaki H, Taniguchi Y, Kikuchi A, Yamagami T, Soma T and <u>Matsuoka M.</u>	Development of adult T-cell leukemia in donor-derived human T-cell leukemia virus type I-infected T cells after allogeneic bone marrow transplantation.	Leukemia	21	1594-1596	2007
<u>Matsuoka M</u> and Kuan-Teh Jeang.	Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation.	Nat Rev Cancer	7	270-80	2007
Yasunaga JI, <u>Matsuoka M.</u>	Leukaemogenic mechanism of human T-cell leukaemia virus type I.	Rev Med Virol	17	301-311	2007
Satou Y, <u>Matsuoka M.</u>	Implication of the HTLV-I bZIP factor gene in the leukemogenesis of adult T-cell leukemia.	Int J Hematol	86	107-112	2007