

Anti-CCR4 Antibody KW-0761 in T-Cell Lymphoma

Table 3. Mean Value of Pharmacokinetic Parameters of KW-0761 by Cohort

Dose (mg/kg) by Frequency	No.	C <sub>max</sub> (ng/mL)		C <sub>trough</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-7 days</sub> (ng × hours/mL)		t <sub>1/2</sub> (hours)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0.01 4th	3	323.7	56.7	151.6	12.4	34,301	4,455	244	117
0.1 4th	3	2,806.7	1,664.5	1,515.2	1,873.4	327,212	322,031	201	196
0.5 4th	3	15,181.2	872.0	6,824.7	872.9	1,615,135	143,225	332	122
1 1st	6	21,758.0	3,495.4	7,544.2	3,008.8	1,879,383	464,447	133	111*
4th		41,373.7	5,316.6	19,636.7	3,825.7	4,224,459	533,158	438	76

Abbreviations: C<sub>max</sub>, plasma maximum; C<sub>trough</sub>, plasma trough; AUC, area under the curve; t<sub>1/2</sub>, terminal half-life; SD, standard deviation.  
\*n = 2.

ATL and one PTCL-NOS patient showed PR, and one of these three patients maintained PR until the last follow-up (6 months). The median progression-free survival was 46 days although some patients remain progression free at last follow-up.

Clinical response was observed even at 0.01 mg/kg (Table 4). It is noteworthy that tumor cells disappeared rapidly from peripheral blood in most patients after KW-0761 infusion, as documented in patient 204 (Fig 2). Two other representative cases are also shown in Appendix Figures A1 and A2 (online only). These patients had ATL (102) and PTCL-NOS (401) and had previously been treated with VCAP plus AMP plus VECP and CHOP, respectively. The ATL pa-

tient (102) showed systemic skin involvement of ATL cells, and a lytic bone lesion. This patient received KW-0761 once a week for 4 weeks by intravenous infusion at 0.01 mg/kg, and 3 weeks later, his skin and bone lesions were assessed as stable disease according to the response criteria. Subsequently, both lesions gradually diminished in size, and by 1 year after treatment, the disease had completely disappeared, and this patient was categorized as showing CR. His CR status was maintained until the last follow-up (Appendix Fig A2, online only). The PTCL-NOS patient (401) had an enlarged inguinal lymph node and lymphoma cell involvement in peripheral blood and the skin. This patient received KW-0761 once a week for 4 weeks by intravenous

Table 4. Summary of Clinical Response of Each Patient

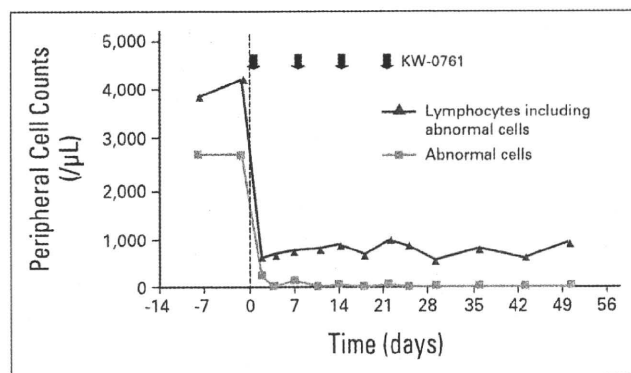
Patient No. by Cohort	Sex	Age (years)	Disease	No. of Infusions	Response				PFS (days)
					PB	Skin	LN*	OR	
1									
101	M	46	MF tumor stage	4	—	PD	SD	PD	29
102	M	60	ATL acute	4	—	SD	—	SD → CR†	617+
103	F	68	ATL acute	4	CR	—	CR	PR‡	85
2									
201	M	55	ATL acute	4	CR	PR	SD	SD	50
202	F	66	ATL acute	4	PR	—	SD	SD	36
203	M	66	ATL acute	1	—	—	SD	PD‡	8
204	F	57	ATL acute	4	CR	CR	—	CR	379+
3									
301	M	60	ATL acute	4	—	PD	—	PD	36
302	M	64	ATL acute	4	—	—	PD	PD	29
303	F	69	ATL lymphoma	4	—	—	SD	PD‡	29
4									
401	F	64	PTCL-NOS	4	CR	CR	PR	PR	198+
402	F	62	ATL acute	4	CR	CR	PR	PR	64
403	F	64	ATL lymphoma	4	—	—	SD	SD	43
Expanded									
411	M	55	ATL acute	4	—	PD	—	PD	28
412	M	62	ATL acute	4	CR	—	—	CR	107+
413	F	58	PTCL-NOS	4	—	—	SD	SD	110+

Abbreviations: PB, peripheral blood; LN, lymph node; PFS, progression-free survival; OR, overall response; M, male; MF, mycosis fungoides; PD, progressive disease; SD, stable disease; F, female; ATL, adult T-cell leukemia-lymphoma; CR, complete response; PR, partial response; PTCL-NOS, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified.

\*Target lesions among measurable enlarged lymph nodes and tumor nodules in extranodal organs.

†The diseases had disappeared by 1 year after treatment and 102 was categorized as showing CR.

‡Patients had nontarget lesions (nonincrease on 103, increase on 203) and new tumor lesions (303).



**Fig 2.** Response to KW-0761 in a representative patient (204). The time course of lymphocytes and adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) cells in peripheral blood of a patient with acute-type ATL treated with 0.1 mg/kg KW-0761 is shown.

infusion at 1.0 mg/kg. Lymphoma cells rapidly decreased after the first infusion and had completely disappeared before the second infusion. The skin lesions also resolved completely after the last infusion, while the lymph node remained somewhat enlarged, indicating PR in this case. The PR status was maintained for at least 6 months until the last follow-up (Appendix Fig A3, online only).

## DISCUSSION

KW-0761 is a first-in-class therapeutic antibody targeting CCR4. In addition, this phase I study was the first clinical trial to examine the safety and efficacy of this next-generation defucosylated therapeutic antibody against hematologic malignancies. In humans, however, up to 15% of IgG does not contain fucose, and its physiological importance has yet to be fully elucidated,<sup>30,31</sup> although defucosylated antibodies markedly enhanced ADCC due to increased binding affinity to the Fc $\gamma$  receptor on effector cells in vitro and in a mouse model.<sup>21,22</sup>

In this study, one patient showed DLT (grade 3 skin rash and febrile neutropenia; grade 4 neutropenia) at the 1.0 mg/kg dose in the expanded cohort. These toxicities were judged to possibly be related to KW-0761, although a causal association with trimethoprim/sulfamethoxazole could not be excluded. Further safety assessment is needed to determine whether KW-0761 itself might directly cause these toxicities. All other toxicities and symptoms including infusion reactions were mild to moderate and easily managed. The incidence and severity of infusion-related toxicity were the highest at the first infusion, diminishing with subsequent infusions, as has been observed with other antibody therapies.<sup>32,33</sup> The other important adverse event was viral reactivation. Hepatitis B virus reactivation and varicella-zoster virus infection were observed. These episodes might be related to a reduction in the number of CCR4-expressing cells caused by KW-0761 infusion, resulting in an alteration of the immune balance. Alterations in the proportions of each T-cell subset including Treg cells, due to this treatment, are currently being evaluated in detail in an ongoing phase II study.

Although the number of patients was small, it would be noteworthy that objective responses were achieved in 31% of patients, with 13% of CR. This is a particularly promising result since the response rate of relapsed patients with ATL to conventional chemotherapy with a single agent is reportedly extremely low.<sup>6,34-36</sup> Clinical responses were observed even at 0.01 mg/kg, which is approximately 1/1,000 of

the rituximab dose. The clinical effect observed at the 0.01 mg/kg dose of KW-0761 would be consistent with this defucosylated mAb markedly enhancing ADCC.<sup>22-24</sup>

Pharmacokinetic analyses of KW-0761 revealed plasma  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$ , and  $AUC_{0-7days}$  for both the first and the fourth infusion increased as the dose was increased. The  $t_{1/2}$  after the fourth administration at 1.0 mg/kg was almost 18 days, which is nearly equal to the  $t_{1/2}$  of circulating endogenous human IgG,<sup>37</sup> indicating good stability of KW-0761 in the human body. In addition, in this study, no anti-KW-0761 antibody was detected, suggesting that the antigenicity of this novel defucosylated mAb agent was not therapeutically problematic. The  $C_{trough}$  level of 10  $\mu$ g/mL was achieved after the fourth infusion of KW-0761 at 1.0 mg/kg. The in vitro study using primary ATL cells from patients demonstrated profound autologous ADCC mediated by 10  $\mu$ g/mL KW-0761,<sup>17</sup> suggesting that an antibody concentration sufficient to exert ADCC against primary leukemia/lymphoma cells can be achieved clinically at this dose.

Increased Treg cells in the tumor microenvironment are thought to play an important role in tumor escape from host immunity in several different types of cancer.<sup>38</sup> Emerging recent evidence has demonstrated that the presence of Treg cells among tumor infiltrating lymphocytes is the main obstacle to successful tumor immunotherapy. Therefore, depletion of Treg cells around tumors is a potentially promising strategy for boosting tumor-associated antigen-specific immunity.<sup>19,38-41</sup> We previously reported that chimeric anti-CCR4 mAb actually depleted CD4-positive, CCR4-positive, and forkhead box protein P3-positive Treg cells both in vitro<sup>17,41</sup> and in vivo in a murine model.<sup>21</sup> The unexpected long-term CR in one patient (102) after stable disease at the 0.01 mg/kg dose of KW-0761 might be related to such a KW-0761-induced Treg reduction, resulting in enhancing the tumor immunity against ATL cells. However, there is no direct evidence for this and further studies are needed to assess the validity of this concept.

In summary, the results of this phase I trial show that KW-0761 infusion is tolerated at all dose levels tested in patients with relapsed CCR4-positive PTCL, including ATL and PTCL-NOS. This preliminary evidence of antitumor activity, in addition to the good tolerability and reasonable pharmacokinetics of KW-0761, warrants further investigation including a single-agent phase II study at the 1.0 mg/kg dose level and combination studies with conventional chemotherapeutic agents in patients with ATL and PTCL.

## AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

**Employment or Leadership Position:** Shiro Akinaga, Kyowa Hakko Kirin Co Ltd (C) **Consultant or Advisory Role:** Michinori Ogura, Kyowa Hakko Kirin Co Ltd (C) **Stock Ownership:** None **Honoraria:** None **Research Funding:** None **Expert Testimony:** None **Other Remuneration:** None

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Conception and design:** Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Kunihiko Tsukasaki, Naokuni Uike, Kimiharu Uozumi, Takashi Ishida, Kouji Matsushima, Shiro Akinaga, Michinori Ogura, Masao Tomonaga, Ryuzo Ueda

**Financial support:** Shiro Akinaga

**Provision of study materials or patients:** Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Kunihiko Tsukasaki, Naokuni Uike, Kimiharu Uozumi

**Collection and assembly of data:** Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Kunihiko Tsukasaki, Naokuni Uike, Kimiharu Uozumi

**Data analysis and interpretation:** Kazunari Yamaguchi, Yasuaki Yamada, Shuichi Hanada, Kazuo Tamura, Shigeo Nakamura, Hiroshi Inagaki, Koichi Ohshima, Hitoshi Kiyoi, Takashi Ishida, Michinori Ogura

**Manuscript writing:** Kazuhito Yamamoto, Kensei Tobinai, Takashi Ishida, Shiro Akinaga, Ryuzo Ueda

**Final approval of manuscript:** Kazuhito Yamamoto, Atae Utsunomiya, Kensei Tobinai, Kunihiko Tsukasaki, Naokuni Uike, Kimiharu Uozumi, Kazunari Yamaguchi, Yasuaki Yamada, Shuichi Hanada, Kazuo Tamura, Shigeo Nakamura, Hiroshi Inagaki, Koichi Ohshima, Hitoshi Kiyoi, Takashi Ishida, Kouji Matsushima, Shiro Akinaga, Michinori Ogura, Masao Tomonaga, Ryuzo Ueda

## REFERENCES

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al: CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235-242, 2002
2. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 7:379-391, 2006
3. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106:3725-3732, 2005
4. Armitage J, Vose J, Weisenburger D: International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 26:4124-4130, 2008
5. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 25:5458-5464, 2007
6. Tobinai K, Watanabe T: Adult T-cell leukemia-lymphoma, in Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al (eds): *Abeloff's Clinical Oncology* (ed 4). Philadelphia, PA, Churchill Livingstone Elsevier, 2008, pp 2425-2441
7. Imai T, Nagira M, Takagi S, et al: Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. *Int Immunol* 11: 81-88, 1999
8. Iellem A, Mariani M, Lang R, et al: Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med* 194: 847-853, 2001
9. Yagi H, Nomura T, Nakamura K, et al: Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol* 16:1643-1656, 2004
10. Baatar D, Oikhanud P, Sumitomo K, et al: Human peripheral blood T regulatory cells (Tregs), functionally primed CCR4+ Tregs and unprimed CCR4- Tregs, regulate effector T cells using FasL. *J Immunol* 178:4891-4900, 2007
11. Jones D, O'Hara C, Kraus MD, et al: Expression pattern of T-cell-associated chemokine receptors and their chemokines correlates with specific subtypes of T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 96:685-690, 2000
12. Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, et al: Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood* 99:1505-1511, 2002
13. Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus J, et al: Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 119:1405-1410, 2002
14. Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, et al: Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: Its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res* 9:3625-3634, 2003
15. Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al: 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* 10:5494-5500, 2004
16. Yano H, Ishida T, Inagaki A, et al: Defucosylated anti CC chemokine receptor 4 monoclonal antibody combined with immunomodulatory cytokines: A novel immunotherapy for aggressive/refractory Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Clin Cancer Res* 13:6494-6500, 2007
17. Ishida T, Iida S, Akatsuka Y, et al: The CC chemokine receptor 4 as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 10:7529-7539, 2004
18. Niwa R, Shoji-Hosaka E, Sakurada M, et al: Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to t-cell leukemia and lymphoma. *Cancer Res* 64:2127-2133, 2004
19. Ishida T, Ueda R: CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer. *Cancer Sci* 97:1139-1146, 2006
20. Yano H, Ishida T, Imada K, et al: Augmentation of antitumor activity of defucosylated chimeric anti-CCR4 monoclonal antibody in SCID mouse model of adult T-cell leukaemia/lymphoma using G-CSF. *Br J Haematol* 140:586-589, 2008
21. Ito A, Ishida T, Yano H, et al: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exercises potent ADCC-mediated antitumor effect in the novel tumor-bearing humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rgamma(null) mouse model. *Cancer Immunol Immunother* 58: 1195-1206, 2009
22. Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, et al: The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem* 278:3466-3473, 2003
23. Satoh M, Iida S, Shitara K: Non-fucosylated therapeutic antibodies as next-generation therapeutic antibodies. *Expert Opin Biol Ther* 6:1161-1173, 2006
24. Kanda Y, Yamane-Ohnuki N, Sakai N, et al: Comparison of cell lines for stable production of fucose-negative antibodies with enhanced ADCC. *Biotechnol Bioeng* 94:680-688, 2006
25. Shimoyama M: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma: A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 79:428-437, 1991
26. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al: Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 27:453-459, 2009
27. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999
28. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al: Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: Multinational phase II/III trial results. *J Clin Oncol* 19: 2456-2471, 2001
29. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al: National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 87:4990-4997, 1996
30. Harada H, Kamei M, Tokumoto Y, et al: Systematic fractionation of oligosaccharides of human immunoglobulin G by serial affinity chromatography on immobilized lectin columns. *Anal Biochem* 164: 374-381, 1987
31. Mizuochi T, Taniguchi T, Shimizu A, et al: Structural and numerical variations of the carbohydrate moiety of immunoglobulin G. *J Immunol* 129: 2016-2020, 1982
32. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ, et al: IDEC-C2B8: Results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 15:3266-3274, 1997
33. Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, et al: Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma: The IDEC-C2B8 Study Group. *Ann Oncol* 9:527-534, 1998
34. Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, et al: Deoxycytosine-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). *Int J Hematol* 77:164-170, 2003
35. Ohno R, Masaoka T, Shirakawa S, et al: Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with

MST-16, a new oral antitumor drug and a derivative of bis(2,6-dioxopiperazine): The MST-16 Study Group. *Cancer* 71:2217-2221, 1993

36. Tobinai K, Uike N, Saburi Y, et al: Phase II study of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol* 77:512-517, 2003

37. Morell A, Terry WD, Waldmann TA: Metabolic properties of IgG subclasses in man. *J Clin Invest* 49:673-680, 1970

38. Zou W: Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 6:295-307, 2006

39. Zou W: Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic

relevance. *Nat Rev Cancer* 5:263-274, 2005

40. Finn OJ: Cancer immunology. *N Engl J Med* 358:2704-2715, 2008

41. Ishida T, Ishii T, Inagaki A, et al: Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege. *Cancer Res* 66:5716-5722, 2006

**Not an ASCO Member? Subscribe to *Journal of Oncology Practice***

*Journal of Oncology Practice (JOP)* is ASCO's bimonthly forum for providing its subscribers with information, news, and tools to enhance practice efficiency and promote a high standard of quality for patient care in your practice.

Every issue of *JOP* includes important features on cancer policy issues and their practical effect on cancer care, methods for enhancing the quality of patient care, and tools for improving practice management.

Whether you are in an office or hospital setting, a community or academic environment, *JOP* provides practical information and advice that oncologists and other oncology professionals can apply immediately to their practice. Key features include:

- Published for all members of the practice—physicians, nurses, and administrators
- Timely and relevant information to help practices succeed
- Focus on improving practice efficiency and quality of care
- Covers legal, financial, technology, and personnel issues

Subscribe today at [www.jop.ascopubs.org](http://www.jop.ascopubs.org)



American Society of Clinical Oncology



# HTLV-1情報サービス

[・サイトマップ](#) [・利用規約](#) [・関連リンク](#)

サイト内検索

小 中 大

検索

HTLV-1とは

検査

妊婦健診

キャリア

ATL

HAM

HU

## 新着情報

2011.3.31 【お知らせ】 HTLV-1の情報サイトを開設致しました。

用語の解説

相談窓口

公的支援

サイトの運営者

利用規約

関連リンク

| [HTLV-1とは](#) | [検査](#) | [妊婦健診](#) | [キャリア](#) | [ATL](#) | [HAM](#) | [HU](#)

HTLV-1情報サービス サイト運営：HTLV-1研究班合同委員会

Copyright © 2011 HTLV-1 Research Groups Joint Board All Rights Reserved.

HTLV-1情報サービス [・サイトマップ](#) [・利用規約](#) [・関連リンク](#)

サイト内検索

小 中 大

検索

 + 医療機関検索 

臨床研究情報



医療関係者の方へ

HTLV-1とは

検査

妊婦健診

キャリア

ATL

HAM

HU

[HOME](#) > [サイトの運営者](#)

サイトの運営者

HTLV-1研究班合同委員会

研究班

## 1. 難治性疾患克服研究事業

「重症度別治療指針作成に資すHAMの新規バイオマーカー同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発」

研究代表者：出雲周二（鹿児島大学）

## 2. 第3次対がん総合戦略研究事業

「成人T細胞白血病のがん幹細胞の同定とそれを標的とした革新的予防・診断・治療法の確立」

研究代表者：渡邊俊樹（東京大学）

## 3. がん臨床研究事業

「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロンαとジドブジン併用療法の有用性の検証」

研究代表者：塚崎邦弘（長崎大学）

「成人T細胞性白血病(ATL)の根治を目指した細胞療法の確立およびそのHTLV-1抑制メカニズムの解明に関する研究」

研究代表者：鶴池直邦（九州がんセンター）

用語の解説

相談窓口

公的支援

サイトの運営者

利用規約

関連リンク

| [HTLV-1とは](#) | [検査](#) | [妊婦健診](#) | [キャリア](#) | [ATL](#) | [HAM](#) | [HU](#)

HTLV-1情報サービス サイト運営：HTLV-1研究班合同委員会

Copyright © 2011 HTLV-1 Research Groups Joint Board All Rights Reserved.

# 成人T細胞白血病の治療を受ける 患者さん・ご家族へ

患者さんやご家族が納得した治療を  
受けていただくために



平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業  
「成人T細胞白血病のがん幹細胞の同定とそれを標的とした革新的予防・診断・治療法の確立」

平成 22 年度厚生労働省科学研究費補助金 第 3 次対がん総合戦略研究事業  
「成人 T 細胞白血病のがん幹細胞の同定と  
それを標的とした革新的予防・診断・治療法の確立」研究班

研究代表者：渡邊 俊樹（東京大学）

研究分担者：中内 啓光（東京大学）

濱口 功（国立感染症研究所）

長谷川秀樹（国立感染症研究所）

小川 誠司（東京大学）

塚崎 邦弘（長崎大学）

内丸 薫（東京大学）

宇都宮 與（今村病院分院）

山野 嘉久（聖マリアンナ医科大学）

# Contents

はじめに	2
<b>1 病気について</b>	<b>3～9</b>
Q1. ATL はどのような病気ですか？	
Q2. ATL の症状はどのようなものですか？	
Q3. ATL はどのように診断されますか？	
Q4. ATL はどのように分類されますか？	
<b>2 治療について</b>	<b>10～21</b>
Q5. ATL の治療方法にはどのようなものがありますか？	
①化学療法（抗がん剤）とは？	
②造血幹細胞移植とは？	
<b>3 治療を受けられる前に</b>	<b>22～24</b>
Q6. 新しい治療方法の研究（治験・臨床試験）とは？	
Q7. セカンドオピニオン外来とは？	
Q8. 医療費の助成はありますか？	
Q9. ATL、HTLV-1 に関する情報サイトはありますか？	
<b>◆ 巻末資料 ◆</b>	
診断から治療までの流れ	25



## はじめに

このパンフレットはこれから成人T細胞白血病(ATL)の治療を受けられる患者さんご家族が最初に医師からの説明を受ける際、病気・治療についての理解を助けるための資料として作られたものです。

ATLの治療には、患者さんご家族が正しい知識を持ち、納得して治療を受けて頂くことがとても大切です。

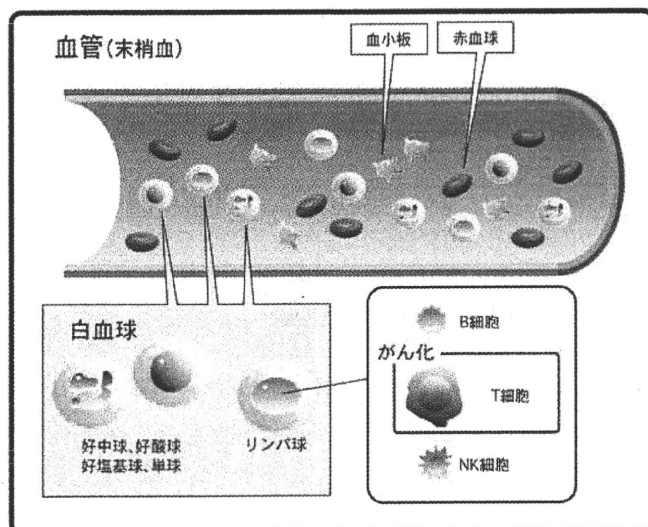
専門の病院では患者さん、ご家族に必要な情報を提供し、治療への出来る限りのサポートをしていますので、分からないことや不安なことは担当の医師や病院のスタッフに聞いてください。

HTLV-1に関連する情報についてはこのパンフレットと合わせ「HTLV-1キャリアのみなさまへ よくわかる詳しくわかるHTLV-1」も合わせて読んでいただくことをお勧めしています。

## Q1 ATL はどのような病気ですか？

ATLは、白血球の中のT細胞にHTLV-1ウイルスが感染し、がん化したことにより発症する血液のがんです。したがってHTLV-1ウイルス感染者のみが発症します。T細胞は、白血球の中でも免疫担当細胞として重要な役割を果たしているため、ATLが発症すると、強い免疫不全を示します。そのため、健康な人はかからないような感染症（日和見感染症（ひよしみかんせんしょう））にかかりやすくなります。またATLが進行するといろいろな臓器に障害を起し、放置すると死に至ります。

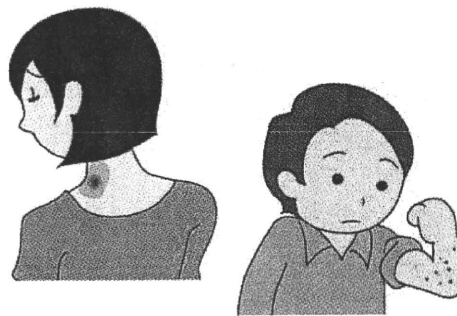
HTLV-1ウイルス感染者の数がATLを発症すると推計されており、その平均年齢は約60歳です。感染経路には母乳、性交渉、輸血などがあります。母乳、輸血については、それぞれ妊婦検診、献血時にHTLV-1抗体検査でスクリーニングされており、その感染は阻止されています。



## Q2 ATLの症状はどのようなものですか？

全身のリンパ節が腫（は）れたり、肝臓や脾臓（ひぞう）が腫れることもあります。また原因不明の発熱もよく見られます。皮膚紅斑（ひふこうはん—皮膚の赤い発疹、盛り上がったものが多い）や皮下腫瘤（ひかしゅりゅう—皮膚の下にしこりを触れる）などの皮膚の症状、下痢や腹痛などの消化器症状がしばしばみられます。

成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）の病勢の悪化によって血液中のカルシウム値が上昇（高カルシウム血症）すると、全身倦怠感（けんたいかん）、便秘、意識障害等を起こします。また、免疫能低下により、



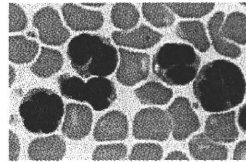
いわゆる日和見感染症を高頻度に合併します。細菌感染症のみではなく、ニューモシチス肺炎、クリプトコッカス肺炎・髄膜炎、全身のカンジダ症やアスペルギルス症などの真菌感染症、サイトメガロウイルス肺炎・網膜炎・消化管感染症、汎発性帯状疱疹（はんぱつせいたいじょうほうしん）などのウイルス感染症、糞線虫（ふんせんちゅう）症などの寄生虫感染症等が高頻度に見られます。

### Q 3 ATL はどのように診断されますか？

足の付け根や首、わきの下のリンパの腫れ、だるさや発熱、皮膚の発疹などの症状から血液の病気を疑いますが、人間ドックや健診でたまたま見つかることもあります。

一般的な血液検査では白血球が増えることが多く、顕微鏡で観察すると異常な形をしたATLのがん細胞が見られます。特にATLに特徴的な異常細胞を花細胞（フラワーセル）といいます。

症状、検査結果からATL疑った場合には、HTLV-1というウイルスが体の中にあるかどうかを血液検査で検査します。（血清の抗HTLV-抗体検査）この検査が陽性であればHTLV-1というウイルスを保有していることを意味します。



花細胞  
（フラワーセル）

さらに精密検査で次のいずれかに該当する場合に ATL と診断します。

- ① 血液中で増えている異常な細胞が T 細胞である場合
- ② 腫れているリンパ節や皮膚の病変などを採って調べ（生検一次ページに記載）T 細胞のがんである場合

まれに、血清抗 HTLV- 1 抗体陽性でありながらがん細胞中に HTLV- 1 を含まない、ATL ではない T 細胞のがんが存在します。診断が難しい場合には、診断を確実にするために、がん細胞が HTLV- 1 に感染した細胞かどうか検査を行います。がん細胞が HTLV- 1 に感染した細胞であれば ATL であると確定診断されます。

その後病気の状態を調べるために様々な検査が行われます。主なものは、骨髄の中に ATL 細胞がないか調べる骨髄穿刺（マルク）、全身のリンパ節や臓器への病気の広がり調べる CT や PET、MRI、胃腸へ広がっていないか調べる内視鏡、脳へ進んでいないか調べる髄液検査（ルンパール）などです。



### 血液検査

- HTLV-1 というウイルスを保有しているかどうかを調べます。(血清の抗 HTLV-1 抗体検査)
- 血液中の異常細胞が T 細胞かどうか調べます。
- 肝臓や腎臓など臓器への障害、病気の進行度、腫瘍マーカーとなる LDH 値、カルシウム値などを調べます。



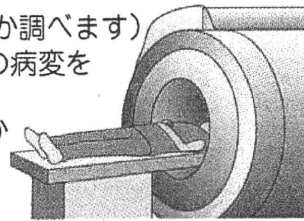
### リンパ節・皮膚生検

局所麻酔を行いしこりのあるリンパ節、あるいは症状の起こっている皮膚の一部を取る小手術です。この組織を顕微鏡で確認し、T 細胞のがんであるかどうかを確認します。



### その他の病気の状態を調べる検査

- 骨髄検査 (骨髄に拡がっていないか調べます)
- CT、PET、MRI、内視鏡 (全身の病変を調べます)
- 髄液検査 (脳へ拡がっていないか調べます)
- など



## Q4 ATL はどのように分類されますか？

ATL には下の4つの病気のタイプがあり、検査により診断しそれぞれの治療を行っていきます。(詳しい診断基準は次ページに記載)

### 【早急な治療が必要な状態】

#### 急性型 (きゅうせいがた)

血液中の ATL 細胞が急速に増えている状態です。感染症や血液中のカルシウム上昇がみられることがあり、早急な治療が必要です。

#### リンパ腫型 (りんぱしゅがた)

ATL 細胞が主にリンパ節で増殖している状態です。急性型と同様に急速に症状が出現するため、早急な治療が必要です。

### 【早急な治療を必要としない (主に経過観察を行う) 状態】

#### 慢性型 (まんせいがた)

血液中の白血球数が増え、多数の ATL 細胞が出現しますが、その速度はゆっくりです。皮膚に病変がある場合を除けば、症状をほとんど伴いません。

#### くすぶり型 (くすぶりがた)

血液中の白血球数は正常ですが、血液、皮膚、または肺のみに ATL 細胞が存在するもの。ほとんどが無治療で経過を観察しますが、皮膚症状に対して治療を行うことがあります。

※慢性型とくすぶり型は経過中に急性型へ移行することがあり、その場合は早急な治療が必要です。

## ATL の分類基準

		くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型
抗 HTLV-I 抗体	陽 性				
リンパ球数 (/ $\mu$ l)	4000 未満	4000 以上 (a)	4000 未満	*	
異常リンパ球 (%)	5%以上	あり (b)	1%以下	あり	
花細胞	時折	時折	なし	あり	
LDH	正常上限の 1.5 倍以下	正常上限の 2 倍以下	*	*	
補正カルシウム値 (mEq/l)	正常	正常	*	*	
組織で確認された リンパ節腫脹	なし	*	あり	*	
腫瘍病変	皮膚病変	**	*	*	*
	肺病変	**	*	*	*
	リンパ節の腫れ	なし	*	あり	*
	肝腫大	なし	*	*	*
	脾腫大	なし	*	*	*
	中枢神経	なし	なし	*	*
	骨	なし	なし	*	*
	腹水	なし	なし	*	*
	胸水	なし	なし	*	*
	消化管	なし	なし	*	*

\* : ほかの病型で規定される条件以外の制約はないことを示す。

\*\* : 他の条件を満たせば必須ではない。しかし異常リンパ球が末梢血で 5% 以下の場合、組織で確認される腫瘍病変が必要。

(a) : T リンパ球増加 (3500/ $\mu$ l) を伴う。

(b) : 異常リンパ球が 5% 以下の場合、組織で確認される腫瘍病変が存在すること。

## Q5 ATLの治療方法には どのようなものがありますか？

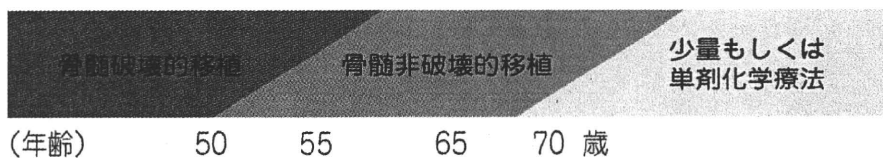
ATLの治療方法には様々なものがあります。  
症状や年齢により治療に対する効果、副作用には個人差がありますので、医師と相談の上、治療を進めていくことが必要です。  
各治療の詳しい説明は12ページ以降で記載しています。

病気の型	年齢	治療法
急性型 リンパ腫型	50～55歳未満*	強力な化学療法 造血幹細胞移植 (骨髄破壊的移植)
	50～55歳以上 65～70歳未満*	強力な化学療法 造血幹細胞移植 (骨髄非破壊的移植)
	65～70歳以上*	少量もしくは単剤化学療法
慢性型	予後不良因子有**	内服化学療法 強力な化学療法
	予後不良因子無	皮膚症状がある場合は皮膚科的治療 その他は経過観察
くすぶり型	—	経過観察 皮膚症状に対する治療

\*：骨髄破壊的移植と骨髄非破壊的移植の対象となる年齢の境界、骨髄非破壊的移植の年齢上限については目安として記載しています。

\*\*：生化学検査のうちのLDHが正常より高い、BUNが正常より高い、アルブミンが正常より低い、のいずれかを満たす患者さん。そうでないケースに比べ進行が早いことが知られています。

【移植適応と年齢の目安】



MEMO



## 化学療法（かがくりょうほう）とは

抗がん剤を使用した治療です。抗がん剤は、がん細胞を直接退治したり、増えるのを抑えることで効果を発揮しますが、正常の細胞にも影響を及ぼすためいろいろな副作用を起こします。抗がん剤には多くの種類があり、一般的には数種類を組み合わせることにより、効果を高めながら副作用を軽くするように使用します。抗がん剤の組み合わせや用いる量等は症状や年齢により異なります。骨髄抑制（血液の数の減少—白血球の減少により感染を起こしやすくなったり、血小板の減少で出血しやすくなり輸血が必要になることもあります）や脱毛、食欲不振、吐き気、肝臓、腎臓、心臓、肺障害などの副作用があります。

治療中は問診・診察と検査をおこない、化学療法の効果と副作用を慎重に観察しながら、治療を進めていきます。化学療法は主に、飲み薬や注射・点滴などで行います。その他、腰から薬を注射して脳・脊髄をATL細胞から守る治療法（髄注）もあります。

