

ターフェロン応答. 第4回 HTLV-1 研究会、
2011年9月、東京

3. 笹田亜麻子、長谷川温彦、清水由紀子、
末廣陽子、鶴池直邦、豊嶋崇徳、谷憲三郎、
森尾友宏、福田哲也、三浦修、宇都宮與、
松岡雅雄、岡村純、神奈木真理. ATLL に対
する新規ペプチドパルス樹状細胞療法に向け
た基礎解析と第1相臨床試験コールドラン.
第4回 HTLV-1 研究会、2011年9月、東京
4. Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S,
Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A.
30 years after discovery of HTLV-1:
Acquired and innate immunity against
HTLV-1 (HTLV-1に対する獲得免疫と自然
免疫の二重制御). 第70回日本癌学会学術総会
シンポジウム、2011年10月、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植後の早期死亡例の検討

研究分担者：宇都宮 與 公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨 ATL 患者の移植後の予後を改善する目的で移植後100日以内の早期死亡例について後方視的に解析した。1998年6月から2010年3月までに当院で同種造血幹細胞移植を施行したATL 46例中100日以内の早期死亡例12例について101日以上生存した34例と比較した。年齢50歳以上、男性、寛解状態などの因子では両群で差がみられなかったが、HLA の不一致と血清可溶性 IL-2 レセプター異常高値は有意に予後不良と関連した。これらの因子はATL の同種移植を行う際には十分考慮する必要がある。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）の予後は極めて不良であり、その予後の改善を目指し、同種造血幹細胞移植が行われるようになってきている。しかし、ATL 患者の同種移植療法においては治療関連死が多く、3年生存率は3割程度であり、同種造血幹細胞移植の適応を十分検討する必要がある。ATL 患者の移植成績の向上のために移植後の早期死亡例を後方視的に解析し、その要因を明らかにすることとした。

B. 研究方法

対象は1998年6月から2010年3月までに当院で同種造血幹細胞移植を施行したATL 症例46例中100日以内の早期死亡例12例である。年齢、性別、寛解状態、HCT-CI（HCT-specific comorbidity index）、幹細胞源、移植前処置、HLA（血清型）一致度、移植までの期間、移植前の血清可溶性IL-2 レセプターなどの因子について101日以上生存例34例と後方視的に生存率解析を行った。

（倫理面への配慮）

ATL における同種造血幹細胞移植の成績は他の造血器腫瘍と比較して不良であり、ATL 患者に対しては十分な説明と同意に基づいて移植治療を実施している。

C. 研究結果

早期死亡例12例の年齢中央値51.5歳（40-59歳）、男性7例、女性5例、全例急性型であった。一般状態はPS1が11例、PS2が1例、寛解状態はCR 3例、SD 2例、PD 7例で、HCT-CIは0-1点5例、2点4例、3点以上3例であった。移植に用いた幹細胞は骨髄5例、末梢血6例、臍帯血1例で、前処置は骨髄破壊的移植7例、骨髄非破壊的移植5例であった。HLA の一致度は6/6の一致5例、5/6以下の一致7例、化学療法開始から移植までの期間の中央値は184.5日であった。急性GVHDはGrade 0-1が4例、2が4例、3が2例、生存期間の中央値は54.5日であった。12例の死因はTMA（thrombotic microangiopathy）4例、腫瘍死3例、急性GVHD 2例、敗血症2例、出血1例であった。100日以内の早期死亡例と101日以上生存例との比較ではHLA の不一致と前処置前の血清可溶性IL-2 レセプター10,000U/ml以上のみが有意に予後不良因子（図1、2）であった。

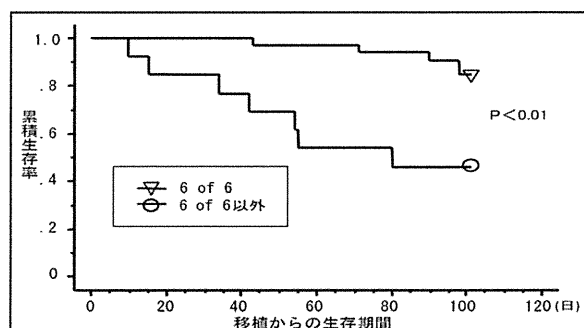


図1 HLA 一致度別全生存率

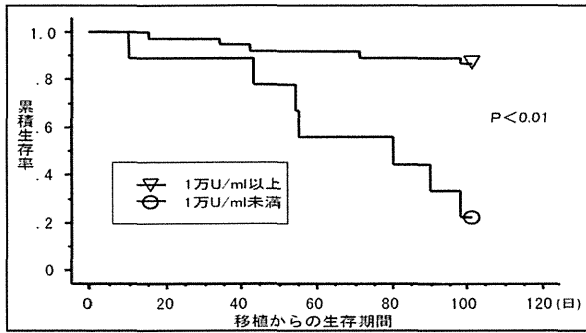


図2 血清可溶性 IL-2 レセプター値別全生存率

D. 考察

ATL の同種造血幹細胞移植後の早期死亡12例の生存期間の検討では、101日以上生存例に比し、HLA の不一致と血清可溶性 IL-2 レセプター高値は有意に予後不良と関連したが、年齢50歳以上、男性、寛解状態などでは差がみられなかった。しかしながら、CR 3例の早期死亡に限ってみると HLA 不一致例、HCT-CI 3点以上の例が含まれており、比較的予後の期待できる CR においては HLA 不一致移植や HCT-CI 高値例の移植は適応を十分検討する必要がある。

移植前の検査値のうち LDH 高値は早期死亡例と101日以上生存例とで差がみられなかったが、可溶性 IL-2 レセプターにおいては差がみられた。両検査値の検査を実施する頻度に差がありこのことも結果に影響している可能性も否定はできないが、血清可溶性 IL-2 レセプターの方が LDH よりもより ATL の病勢を反映しているのかもしれない。血清可溶性 IL-2 レセプターは ATL の移植の適応やタイミングにおいて有効な指標のひとつとなり得る可能性を示唆している。

E. 結論

ATL の移植後早期死亡の要因解析では、HLA の不一致と血清可溶性 IL-2 レセプターの異常高値が予後不良因子として抽出できた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A: Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) by innate and acquired immunity. *Canter Sci* 102(4): 670-676, 2011
2. Oka T, Satou H, Ouchida M, Utsunomiya A, Yoshino T.: Cumulative epigenetic abnormalities in host genes with viral and microbial infection during initiation and progression of malignant lymphoma/leukemia. *Cancers* 3: 568-581, 2011
3. Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Taira N, Katayama N, Seto M.: Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. *Blood*, 117(20):5473-5478, 2011
4. 武清孝弘, 宇都宮與, 村山芳博, 内田綾子, 中野伸亮, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 三石敬之, 堂園浩一朗: 自家末梢血幹細胞移植患者の体力とQOL変化. *総合リハビリテーション* 39(6): 563-568, 2011
5. 宇都宮與: 第IX章 白血球系疾患: 腫瘍性疾患23. 成人T細胞白血病/リンパ腫 血液専門医テキスト 日本血液学会編. 南江堂 東京, 2011, pp302-312
6. 宇都宮與, 窪田歩: §6. 悪性リンパ腫およびリンパ系腫瘍 9. 成人T細胞白血病/リンパ腫. 白血病・リンパ腫・骨髄腫—今日の診断と治療 第4版. 木崎昌弘編. 中外医学社 東京, 2011, pp436-444
7. Araya N, Sato T, Yagishita N, Ando H, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y.: Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Viruses* 3: 1532-1548, 2011
8. Waki F, Masuoka K, Fukuda T, Kanda Y, Nakamae M, Yakushijin K, Togami K, Nishiwaki K, Ueda Y, Kawano F, Kasai M,

- Nagafuji K, Hagihara M, Hatanaka K, Taniwaki M, Maeda Y, Shirafuji N, Mori T, Utsunomiya A, Eto T, Nakagawa H, Murata M, Uchida T, Iida H, Yakushiji K, Yamashita T, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S.: Feasibility of reduced-intensity cord blood transplantation as salvage therapy for graft failure: results of a nationwide survey of adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 17(6): 841-851, 2011
9. 宇都宮與 : One Point Advice 日和見感染症. *M.P. Medical Practice* 8 第28巻8号 : 1477, 2011
10. Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S.: An I κ B kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci*, 103(1): 100-106, 2011
11. 宇都宮與, 石田高司, 鶴池直邦, 瀬戸加大 : Round Table Discussion 成人T細胞白血病研究の進歩と今後の展望. *Trends in Hematological Malignancies* 3(2): 8-15(64-71), 2011
12. Oka T, Sato H, Ouchida M, Utsunomiya A, Ennishi D, Tanimoto M, Yoshino T.: Accumulation of specific epigenetic abnormalities during development and progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. *T-Cell Leukemia*, ed by Babusikova O, Dovat S and Payne KJ. INTECH, October, pp131-168,2011
13. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T.: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*, 21: 121-135, 2012
14. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K: Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*, 2012 [Epub ahead of print]
15. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fuzjiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter Phase II study. *J Clin Oncol*, 30(8): 837-842, 2012
16. Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjatich S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S: Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 119(13): 3097-3104, 2012 Feb 8

2. 学会発表

- 高塚祥芝, 畠中成己, 徳永真弓, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 宇都宮與 : 同種造血幹細胞移植の前処置としてBU/CY療法を用いた67例の経口BUと静注BU使用例の比較. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
- 菱澤方勝, 諫田淳也, 宇都宮與, 谷口修一, 衛藤徹也, 森内幸美, 田野崎隆二, 河野文夫, 宮崎泰司, 増田昌人, 長藤宏司, 原雅道, 高梨美乃子, 甲斐俊朗, 熱田由子, 鈴木律朗, 川瀬孝和, 松尾恵太郎, 長村登紀子, 加藤俊一 : 成人T細胞白血病(ATL)の同種造血幹細胞

- 移植におけるドナーの HTLV-1 感染の影響. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
3. 竹内昇吾, 畠中成己, 徳永真弓, 糸山貴浩, 窪田歩, 徳永雅仁, 高塚祥芝, 宇都宮與: 成人 T 細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植後100日以内の早期死亡例の検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
 4. 武清孝弘, 村山芳博, 堂園浩一郎, 三石敬之, 亀甲亜矢子, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 畠中成己, 宇都宮與: 造血幹細胞移植患者の移植後の体組成変化. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
 5. 池田清夏, 谷村あゆみ, 田上可奈, 田上聖子, 北原美代子, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 宇都宮與, 柏木美恵子: 同種造血幹細胞移植患者への早期退院に向けての指導時期の検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
 6. 松山淳史, 鶴田絵里子, 大田道知, 畠中成己, 徳永真弓, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 同種造血幹細胞移植患者のタクロリムスの静脈内投与から経口投与への変更に対する検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
 7. 玉井洋太郎, 長谷川温彦, 田野崎隆二, 高森絢子, 曾娜, 笹田亜麻子, 松岡雅雄, 宇都宮與, 崔日承, 鶴池直邦, 岡村純, 神奈木真理: ATL に対する骨髓非破壊的非血縁間骨髓移植後の HTLV-1 特異的 T 細胞応答. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 松山, 2011年3月9-10日
 8. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Ishida T, Uike N, Tsukasaki K, Uozumi K, Tomonaga M, Ueda R: Promising results of an anti-CCR4 antibody, KW-0761, for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Leuven, Belgium, 4-8th June 2011
 9. Yonekura K, Utsunomiya A, Kawai K, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tokunaga M, Kubota A, Kanzaki T, Uchida Y, Kanekura T: Presence of cutaneous lesion is a poor prognostic factor in patients with smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 10. Kannagi M, Kinpara S, Hasegawa A, Takamori A, Shimizu Y, Utsunomiya A: The roles of innate and acquired immune responses on HTLV-1 infection. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 11. Ueda K, Ishihara M, Osawa A, Senkoji N, Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Yamano Y, Nakamura Y, Nakagawa H: Proteomic profiling of HTLV-1 infected T-cells for the identification of potential biomarkers and therapeutic targets for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 12. Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Watanabe T: Over-expression of dominant-negative Helios isoforms in adult T-cell leukemia (ATL) cell. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 13. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Otsubo A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T: Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell Leukemia.

- 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
14. Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Ando H, Yagishita N, Kannagi M, Nakamaru T, Tanaka Y, Jacobson S, Yamano Y.: The plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+T-cells though HTLV-1 tax in HAM/TSP. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 15. Hasegawa A, Takamori A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Shimizu Y, Tamai Y, Sasada A, Zeng N, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, Kannagi M.: Functional impairment of Tax-specific but not CMV-specific CTLs in a minor population of asymptomatic HTLV-1-carriers. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 16. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Asada Y, Ukai Y, Kuosawa G, Morishita K.: Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult-T cell leukemia/lymphoma (ATLL): identification of various types of ATLL cells. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 17. Uike N, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Okamura J.: Can allo-SCT with RIC cure ATLL?: long-term survivors with excellent PS and with heterogenous HTLV-1 proviral load level. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 18. Oka T, Sato H, Abd Al-Kader L, Shinnou Y, Washio K, Takata K, Murakami I, Utsunomiya A, Ouchida M, Takahashi K, Yoshino T.: Cumulative kinetics of epigenetic abnormalities during initiation and progression of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 19. Yamano Y, Sato T, Araya N, Yagishita N, Shimizu Y, Ando H, Utsunomiya A, Izumo S, Jacobson S, Suzuki N.: Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course laboratory findings. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8th June 2011
 20. 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 自然寛解にて HTLV-1 キャリアになった慢性型 ATL 症例. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011年6月30日-7月2日
 21. 岡剛史, 佐藤妃映, Abd Al-Kader Lamia, 神農陽子, 鷺尾佳奈, 高田尚良, 田村麻衣子, 村上一郎, 大内田守, 大島孝一, 宇都宮與, 吉野正: 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の発症・進展におけるエピジェネティックス異常. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011年6月30日-7月2日
 22. 米倉健太郎, 宇都宮與, 河井一浩, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 神埼保, 内田洋平, 金蔵拓郎: くすぶり型 ATL の予後因子としての皮膚病変について. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011年6月30日-7月2日
 23. 倉岡真友子, 中野伸亮, 徳永真弓, 米倉健太郎, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 再移植を施行した成人 T 細胞白血病・リンパ腫症例の検討. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 福岡, 2011年6月30日-7月2日
 24. Utsunomiya A: Recent advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL. The XXV Symposium of the International Association for Comparative

- Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
25. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsubara A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T.: Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK- dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
 26. Hasegawa A, Takamori A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Tamai Y, Sasada A, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, Kannagi M.: Functional impairment of Tax- specific but not CMV-specific CD8+ T-cells in a minor population of asymptomatic HTLV-1-carriers. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
 27. Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Watanabe T.: Novel Helios variants in ATL cells hamper functions of Ikaros family proteins and induce T cell proliferation. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
 28. 中野伸亮, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 米倉健太郎, 徳永真弓, 糸山貴浩, 牧野虎彦, 宇都宮與: 成人T細胞白血病/リンパ腫に対する同種移植を施行した59例の検討—単施設による13年の経験—. 第4回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 29. 米倉健太郎, 宇都宮與, 河井一浩, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 神埼保, 内田洋平, 金蔵拓郎: くすぶり型 ATL の予後因子としての皮膚病変について. 第4回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 30. 東美奈, 中島美奈子, 南美穂, 脇黒丸小綾, 松山郁子, 宇都宮與: HTLV-1 キャリア外来受診のための当院での電話相談の分析. 第4回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 31. 佐藤知雄, 武藤真人, 新谷奈津美, 八木下尚子, 前川隆司, 宇都宮與, 神奈木真理, 清野研一郎, 山野嘉久: HTLV-1 感染者に適用可能なガンマデルタ T 細胞療法の開発. 第4回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 32. 山野嘉久, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 安藤仁, 宇都宮與, 出雲周二: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床病型: 臨床経過と検査所見に基づいた分類. 第4回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 33. 笹田亜麻子, 長谷川温彦, 清水由紀子, 末廣陽子, 鶴池直邦, 豊嶋崇徳, 谷憲三朗, 森尾友宏, 福田哲也, 三浦修, 宇都宮與, 松岡雅雄, 岡村純, 神奈木真理: ATLL に対する新規ペプチドパルス樹状細胞療法に向けた基礎解析と第 I 相臨床試験 コールドラン. 第4回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 34. 勝屋弘雄, 山中竹春, 石塚賢治, 宇都宮與, 佐々木秀法, 花田修一, 衛藤徹也, 森内幸美, 佐分利能生, 宮原正晴, 末岡榮三朗, 鶴池直邦, 吉田真一郎, 鈴宮淳司, 田村和夫: 急性・リンパ腫型 ATL の予後因子モデル. 第4回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 35. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsubara A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T.: Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK- dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia. 第4回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011年9月18-19日
 36. 吉盛利奈, 濱崎隆之, 宇都倫史, 岡本実佳, 宇都宮與, 馬場昌範: HTLV-1 感染者における CD70 の発現解析 (その2). 第4回 HTLV-1 研究会, 2011年9月18-19日, 東京

37. 新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 八木下尚子, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HTLV-1 を介した病原性 T 細胞発生機構の解析. 第 4 回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011 年 9 月 18-19 日
38. Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Watanabe T: Novel Helios variants in ATL cells hamper functions of Ikaros family proteins and induce T cell proliferation. 第 4 回 HTLV-1 研究会, 東京, 2011 年 9 月 18-19 日
39. 斉藤愛記, 萩原剛志, 魚田慎, 宇野雅哉, 小川誠司, 宇都宮與, 渡邊俊樹, 山岡昇司: A20 は成人 T 細胞白血病細胞における恒常的 NF- κ B 活性化を促進する. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日
40. 山岸誠, 中野和民, 矢持忠徳, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹: Polycomb 依存的なエピジェネティック異常による miR-31 の発現低下と NF- κ B 活性化機構. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日
41. 神奈木真理, 長谷川温彦, 金原秀一, 高森絢子, 清水由紀子, 宇都宮與: HTLV-1 に対する獲得免疫と自然免疫の二重制御. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日
42. 岡剛史, 佐藤妃映, Abd Al-Kader Lamia, 村上一郎, 高田尚良, 宇都宮與, 大内田守, 吉野正: 成人 T 細胞白血病 (ATLL) の進展に於けるエピジェネティック状態の動的変化. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日
43. 高森絢子, 長谷川温彦, 宇都宮與, 前田裕弘, 山野嘉久, 清水由紀子, 玉井洋太郎, 笹田亜麻子, 崔日承, 鶴池直邦, 岡村純, 渡邊俊樹, 神奈木真理: HTLV-1 感染キャリアに観察された Tax 特異的 CTL の機能不全. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日
44. 浅沼里実, 川波克明, 山岸誠, 中野和民, 山口一成, 宇都宮與, 渡邊俊樹: 新規 ATL 型 Helios は Ikaros 転写因子ファミリーの機能を阻害し、T 細胞の増殖を促進する. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日
45. 矢持忠徳, 守田洋平, 矢持淑子, 佐々木陽介, Sanaz Firouzi, 中島誠, 渡辺信和, 宇都宮與, 中内啓光, 渡邊俊樹: 成人性 T 細胞性白血病におけるがん幹細胞の同定への試み. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日
46. 中野和民, 松原亜以子, 矢持忠徳, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹: cMyb 変異体発現パターンの変化が細胞の恒常性と腫瘍化に及ぼす影響の解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日
47. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久, 中村祐輔, 中川秀刀, 植田幸嗣: 成人 T 細胞白血病ウイルス関連疾患における新規マーカー同定を目的とした定量プロテオームプロファイリング. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011 年 10 月 3-5 日
48. 竹内昇吾, 高塚祥芝, 徳永雅仁, 窪田歩, 中野伸亮, 坂江清弘, 宇都宮與: 末梢血 T 細胞リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植例の検討. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月 14-16 日
49. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka K, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A: Clinical impact of reduced intensity stem-cell transplantation for ATL. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月 14-16 日
50. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T: Polycomb-mediated epigenetic silencing of miR-31 activates NF- κ B signaling in adult T-cell leukemia. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011 年 10 月 14-16 日
51. Uchimaru K, Yamano Y, Tsukasaki, Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hamada T, Iwatsuki K, Watanabe T: Nation-wide

survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011年10月14-16日

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

52. Ogura M, Nakamae H, Fujisawa S, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A, Matsue K, Tamura K, Usuki K, Tanimoto M, Ishida Y, Akiyama H, Sakai R, Kasai M, Hino M, Takeyama K, Seriu T, Bradley-Garelik MB, Zhu C.: Dasatinib versus imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase CML: Japanese subanalysis. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011年10月14-16日

53. Okamura T, Taguchi F, Uike N, Gondo H, Moriuchi Y, Hidaka M, Tsuda H, Suzushima H, Abe Y, Higushi M, Imamura Y, Eto T, Takamatsu Y, Tsuchiya K, Nosaka S, Iwahashi M, Utsunomiya A, Fujisaki T, Miyamoto T, Kamimura T, Seki R, Oshima K.: Impacts of the autologous PBSCT for DLBCL with high Skp2 expression. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011年10月14-16日

54. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta H, Tobinai K, Tsukasaki K.: Characterization of long-term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. American Society of Hematology's 53rd Annual Meeting, San Diego, United States, December 10-13rd, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
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 に対する臍帯血ミニ移植の位置づけ

研究分担者：谷口 修一 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 血液内科 部長

和氣 敦 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院 血液内科 部長

研究要旨 成人 T 細胞白血病 (ATL) は HTLV-I 感染高齢者に発症する難治性血液腫瘍で、化学療法での長期生存例は少なく、同種造血幹細胞移植の有効性が示唆されている。近年、軽減した移植前治療を用いるミニ移植の導入で、より高齢者でも同種造血幹細胞移植が可能となり、ドナーコーディネートが容易な臍帯血ミニ移植 (RICBT) が増加し、他の移植ソースと遜色ない成績をだしつつあるが、ATL においてはレジストリーデータ解析結果を見る限り、2006年までの移植症例では臍帯血移植は有意に生存率が低い。

本研究班で ATL に対する RICBT の臨床試験を立案するにあたり、当科での ATL に対するミニ移植症例 52 例について、臍帯血 (CB) 35 例、非臍帯血 (nonCB) 17 例の移植ソース間比較を行った。全症例でみると CB 群の OS が有意に不良 ($p=0.004$) で CB 群では進行期症例に長期生存例はなかった。CB 群は進行期症例が 77.1% と過半数であるが、移植後 100 日での治療関連死 (day100TRM) は 47.9%、再発死 (RM) は 44.6% といずれも高かった。しかし、CB 群でも移植後免疫抑制剤を FK または FK+MMF で行った 22 例の day100TRM は 26.8% であり、良好な病期 (CR/PR) 16 例での生存率は移植ソース (CB vs nonCB) 間で差を認めなかった ($p=0.163$)。ATL に対する RICBT は進行期では成績不良であるが、自験例以外にも診断後早期、もしくは良好な病期でおこなう臍帯血移植には長期生存例がある程度存在すること、臍帯血以外にドナーを確保できない患者も多いことから、血縁、非血縁骨髓バンクドナー不在の ATL 症例に対する RICBT は、CR/PR 期での移植の安全性を確認しつつ、有効性、すなわち長期生存の可能性を検証していく意味がある。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病 (ATL) は、同種造血幹細胞移植 (alloSCT) の有効性が示唆され、臓器障害を有する高齢者にも比較的安全に施行可能な骨髓非破壊的移植 (ミニ移植) も、血縁ドナーや非血縁骨髓ドナーでは検証が進んでいる。しかし、ドナーコーディネートに時間を要さず迅速な移植が可能な臍帯血を用いたミニ移植 (reduced intensity cord blood transplantation: RICBT) に関しては優れた有効性の報告はない。

虎の門病院血液内科では、他血液疾患に準じてフルダラビン、メルファランと低線量全身放射線照射 (TBI) を軸に移植片対宿主病 (GVHD) 予防を変更しつつ、ATL に対して RICBT を行ってきたが、他疾患や他移植ソースに比べ成績不良であった。今回、ATL に対する RICBT の多施設共同試験を班研究として計画するに当たり、当院で施

行した ATL に対するミニ移植成績を移植ソース別に検討し、臍帯血ソース成績不良の要因を解析し、ATL に対する RICBT の位置づけを検討する。

B. 研究方法

2000年1月から2011年4月までに当科で急性型及びリンパ腫型 ATL に対して施行した PS4 を除くミニ移植症例 52 例を対象とした。病型は急性型 34 例、リンパ腫型 18 例。移植ソース内訳は、臍帯血 (CB) 35 例、非血縁骨髓 (uBM) 9 例、末梢血幹細胞 (PB) 8 例。

年齢中央値は 58 歳 (27-79)。疾患病期は寛解期 (CR) 6 例、部分寛解期 (PR) 12 例、無増悪期 (SD) 5 例、進行期 (PD) 29 例で SD/PD 例が 65.4%、CB 群では CR3、PR5、SD5、PD22 例で SD/PD 例が 77.1% であった。移植後観察期間が生存例中央値で 1489 日 (200-3021)。全生存率 (OS)、

無増悪生存率（PFS）、移植後100日までの治療関連死（day100TRM）、再発死（RM）を算出し、患者背景や移植背景が及ぼす影響を検討した。

（倫理上の問題点に対する配慮）

本研究における RICBT は臨床第 I/II 相試験であり、本療法の有効性と危険性について十分な説明を行い、文書で同意が得られた者についてのみ施行した。

C. 研究結果

患者背景では、診断から移植までの期間は220日（110-1740）でソース間に有意差はなかったが、年齢、移植時病期（CR/PR vs SD/PD）、移植時 PS（0-2 vs 3）、移植時 LDH（ $<2N$ vs $\geq 2N$ ）、移植時 sIL2R（ <5000 vs ≥ 5000 ）はいずれも CB 群が有意に不良だった。

移植ソース別1年 OS は、CB:16.3%（95%CI:3.8-28.9）、BM:55.6%（23.1-88.0）、PB:37.5%（3.9-71.1）、3年 PFS は各々 CB:9.7%（0-17.8）、BM:55.6%（23.1-88.0）、PB:37.5%（3.9-71.1）だった。BM 群と PB 群で有意差がないため CB 群（ $n=35$ ）と nonCB 群（ $n=17$ ）で比較したところ、患者背景に差はあるものの、OS（ $p=0.004$ ）、PFS（ $p=0.001$ ）と CB 群が有意に不良だった。CB 群での死因別解析をおこなったところ、day100TRM が 47.9%、RM が 44.6%といずれも高かった。

CB 群において、患者背景とともに、移植前治療（TBIの有無、 $TBI \leq 4$ グレイ、アルキル化剤）、GVHD 予防について OS、day100TRM、RM に対する因子解析をおこなったところ、OS、day100TRM は PS0-2、移植時病期（CR/PR 及び nonPD）、GVHD 予防（FK 及び FK+mycophenolate mofetil:MMF）、移植時 LDH、sIL2R 低値で、day100TRM に対しては TBI（ ≤ 4 グレイ）も加えて有意に良好で、RM は PS、移植時病期、移植時 LDH、sIL2R 低値で有意に良好だった。今回の検討では SD/PD の進行期症例では 1 例も長期生存例はなく、診断から移植までの期間も予後因子とは同定されなかった。

CB 群で GVHD 予防を FK または FK+MMF で行った 22 例の day100TRM は 26.8% と比較的強く抑

えられていた。CR/PR 計 8 例での OS、DFS はともに 25.0% と低かったが 2 例の 3 年以上の長期無再発生存例があり、nonCB 群の CR/PR 計 8 例と比べ有意差は認めていない（ $p=0.163$ ）。

CB 群での移植片抗 ATL（GvATL）効果に関しては、GVHD 予防を継続中に皮膚及び末梢血に再発を来した 2 例において、免疫抑制剤中止後に再寛解を認めているが、その持続期間は 42 日及び 87 日と短期間で再移植を要した。

D. 考察

ATL は高齢者に多く、なかでも急性型やリンパ腫型の化学療法による 50% 生存期間は最長の報告でも 13 ヶ月程度で長期生存は稀である。同種造血幹細胞移植は有望な根治的移植法で、当班研究では岡村班から引継ぎ急性型/リンパ腫型 ATL の CR/PR 例に対して PB 及び uBM でのミニ移植の安全性や有効性を確立しつつある。しかし、RICBT に関する当院の結果は進行期（PD）が主体とはいえ、day100TRM、RM とともに高く、CB の移植ソース提供の迅速性や 90% を超えるドナー確保率という有利な点を勘案しても、RICBT を ATL に対する有望な治療手段として確立するにはステップが必要である。

当院の RICBT 結果から、ATL に対する RICBT で長期生存を目指すためには、現状では CR/PR の非進行病期に FK もしくは FK+MMF などの GVHD 予防法でおこない、day100TRM を減らすことが重要である。高い RM が予想される進行病期で救命かつ長期生存を得ることは、現在のストラテジーでは困難であり、前処置の工夫や移植後 GvATL 効果の増強が必要と思われる。

現在、ATL に対する臍帯血移植（CBT）の文献的報告は、症例報告以外では Hishizawa らのレジストリーデータ解析（Blood2010, 116; 1369-1376）のみである。本報告では 2005 年末までに施行された CBT90（CR26, nonCR57, unknown7）例での OS を 17%（95%CI: 9-25）、TRM が 52%（41-62）、RM が 30%（21-40）、移植後 30 日以上生存例 70 例中の再発率が 54% で、移植ソース別 OS では HLA 一致血縁者間移植に比べ、ハザード比 2.08（ $p < 0.001$ ）で有意に不良と報告してい

る。90例の年齢内訳は50-60歳で47例、60歳以上で18例あり、半数近くは RICBT であると思われ、他の移植ソースがない ATL 患者においては現状でも practical に行われ、一部長期生存例がある。詳しくは現在行われている RICBT の2009年までのレジストリーデータ後方視的解析結果を待ちたい。

現状の RICBT は、進行期 ATL に対しては成績不良であるが、ドナーの安全性や移植コーディネーターに要する期間が短いなど明らかな利点もある。学会報告では RICBT を当院類似の前処置で診断後早期（100日以内）に行えば成績良好との意見もあり、CR/PR 期が多い診断早期での RICBT を、骨髄バンクコーディネーターを並行しつつ臨床試験として計画していくことが望まれる。

E. 結論

ATL に対する RICBT は、進行期では成績不良で治療関連死、再発死とも多いが一部に長期生存例もある。他の移植ソースがない場合に CR/PR などの非進行病期に治療関連死が少ない方法で安全性、有効性を検証していく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Masuoka K, Uchida N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Seo S, Matsuno N, Wake A, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S. What is the upper age limit for performing allo-SCT? Cord blood transplantation for an 82-year-old patient with AML. Bone Marrow Transplant. 2011, 46:619-620
2. Waki F, Masuoka K, Wake A, Takahashi S, Takaue Y, Taniguchi S, et al. Feasibility of Reduced-intensity Cord Blood Transplantation as Salvage Therapy for Graft Failure: Results of a Nationwide Survey of 80 Adult Patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2011, 17:841-850
3. Yamamoto H, Kato D, Uchida N, Ishiwata K, Araoka H, Takagi S, Nakano N, Tsuji M, Asano-Mori Y, Matsuno N, Masuoka K,

Izutsu K, Wake A, Yoneyama A, Makino S, Taniguchi S.

Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. Blood 2011, 117; 3240-3242

4. Nasu I, Ito T, Ino K, Furusawa M, Okuno Y, Uchida Y, Ishiwata K, Nakano N, Tsuji M, Takagi S, Yamamoto H, Matsuno N, Mori Y, Uchida N, Masuoka K, Wake A, Makino S, Miyakoshi S, Taniguchi S.

Optimal therapeutic concentration of tacrolimus in adult patients undergoing reduced-intensity cord blood transplantation. Gan To Kagaku Ryoho. 2011, 38; 249-253

5. Uchida N, Wake A, Nakano N, Ishiwata K, Takagi S, Tsuji M, Yamamoto H, Kato D, Matsuno N, Masuoka K, Araoka H, Asano-Mori Y, Izutsu K, Makino S, Yoneyama A, Taniguchi S.

Mycophenolate and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis for elderly after cord blood transplantation:

a matched pair comparison with tacrolimus alone. Transplantation 2011, 92; 366-371

6. Nishida A, Miyamoto A, Yamamoto H, Uchida N, Izutsu K, Wake A, Ohta Y, Fujii T, Araoka H, Taniguchi S, Kishi K.

Possible association of trisomy 8 with secondary pulmonary alveolar proteinosis in myelodysplastic syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2011, 184; 279-280

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

ATLの初回治療からサルベージ療法までの期間に関する後方視的解析

研究分担者：福島 卓也 長崎大学病院血液内科 講師

研究要旨 ATLに対する同種移植を施行する際、ドナーソースを臍帯血と決定するタイミングを検討する目的で、初回治療からサルベージ療法までの期間に関して解析した。症例は2000年1月から2010年12月の間に長崎大学病院に入院した70歳以下のATL患者で、急性型・リンパ腫型でmLSG15またはCHOPに準じた初回治療を行った60例を対象とした。結果、「化学療法1～2コース後のCR/PR」、「初診時PS1, 2」、「初診時高Ca血症なし」は有意にサルベージ療法までの期間が長かった。1コース後NCであった14例のうち2コース後CR/PRに到達したのは2例のみであった。「1コース後にCR/PR到達なし」、「初診時PS3, 4」、「高Ca血症あり」は早急に同種移植を施行するためコーディネートを必要とする。

A. 研究目的

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)に対しての血縁者間および非血縁者間同種造血幹細胞移植(allo-HCT)が一定の治療効果をもたらすことは当班の研究を通して明らかになりつつある。一方ATLに対する臍帯血移植(CBT)については移植関連死亡、特に感染症による死亡のリスクが高いことが報告されており、いつ臍帯血移植を選択するか、そのタイミングについて客観的指標となるものがなく、施設もしくは主治医の判断に委ねられている。

臍帯血移植へ切り替えるタイミングを明確にする目的で、長崎大学病院で化学療法を施行したATLについて、初回治療からサルベージ療法までの期間に関して後方視的解析を行った。

B. 研究方法

2000年1月～2010年12月に長崎大学病院に初回入院した70歳以下で急性型、リンパ腫型ATL症例のうちmLSG15療法もしくはCHOP療法を受けた60例を対象に後方視的解析を行った。

(倫理面への配慮)

患者データは、匿名化番号にて収集され、個人が直接同定される情報は含まないように配慮した。また、研究中に個人情報漏洩することの内容十分に注意した。

C. 研究結果

年齢中央値：60(35-70)歳、男/女：36/24、急性型/リンパ腫型：49/11、mLSG15/CHOP：54/6、初診時PS：1/2/3/4=40/10/5/5、高Ca血症：あり/なし18/42。サルベージ療法を受けた患者は41例であった。初回治療からサルベージ療法までの期間は、化学療法1コース後CR/PR 17例：358.8日 NC/PD21例：77日、2コース後CR/PR22例：336日、NC/PD19例：38.5日であった。そして初診時PS1, 2(31例)では初回治療からサルベージ療法までの期間が284日であったのに対し、PS3, 4では36.5日であった。また初診時高Ca血症あり11例が77日であったのに対し、なし30例は286.5日であった。

D. 考察

「化学療法1～2コース後CR/PR到達」「初診時PS1, 2」「初診時高Ca血症なし」は有意にサルベージ療法までの期間が長かった。また1コース後NCであった14例のうち2コース後CR/PRに到達した症例はわずか2例のみであったことを考えると、1コース終了時点での治療効果判定し、CR/PRに到達していない症例については早急に同種移植に向けてコーディネートを進め、適格なドナーがない場合は臍帯血を選択することも念頭に置くべきである。

E. 結論

「1 コース後に CR/PR 到達なし」「初診時 PS3、4」「初診時高 Ca 血症あり」の症例についてはより早急なコーディネートを必要とし、臍帯血移植への移行も検討すべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y, Taguchi J, Yoshida S, Hata T, Tomonaga M. High expression of 678-kDa laminin receptor to the proliferation of leukemic cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol* 39: 179-186, 2011
2. Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y. Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts. *Int J Hematol* 94: 81-89, 2011
3. Fukushima T, Taguchi J, Moriuchi Y, Yoshida S, Itonaga H, Ando K, Sawayama Y, Imaizumi Y, Imanishi D, Hata T, Miyazaki Y. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with central nervous system involvement: The Nagasaki Transplant Group experience. *Int J Hematol* 94: 390-394, 2011
4. 糸永英弘、福島卓也、田口潤、今西大介、今泉芳孝、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司. 顆粒リンパ球増多症に続発した急性単芽球性白

血病. *臨床血液*52: 1870-1875, 2011

2. 学会発表

《国際学会》

1. Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Tsushima H, Taguchi J, Imanishi D, Imaizumi Y, Fukushima T, Tsukasaki K, Tomonaga M. Chromosomal complexity in primary myelodysplastic syndromes (MDS) in Nagasaki atomic bomb survivors. 11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes (MDS), *Leuk Res* 35 (supplement1): S17, 2011
2. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K. Characterization of long term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A, 53rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition

《国内学会》

1. 福島卓也、森内幸美、吉田真一郎、糸永英弘、田口潤、宮崎泰司. Ws1-7-4: 長崎県における成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)に対する臍帯血移植(CBT)の治療成績. 第33回日本造血細胞移植学会総会 プログラム・抄録集 p230.2011
2. 松尾真稔、福島卓也、谷口広明、牧山純也、糸永英弘、田口潤、宮崎泰司. PS-1-090: 肺真菌症に対し liposomal Amphotericin B (L-AMB) 予防投与により同種移植 (allo-HSCT) を施行し得た ALL2 症例. 第33回日本造血細胞移植学会、プログラム・抄録集 p260, 2011
3. 田口正剛、田口潤、今西大介、今泉芳孝、

波多智子、福島卓也、塚崎邦弘、宮崎泰司：
Coexistence of renal AL amyloidosis and
gastrointestinal AA amyloidosis in multiple
myeloma patient. 臨床血液, 51(9), p1177,
2010

プログラム・抄録集 p1130, 2011

4. 牧山純也、今泉芳孝、今西大介、田口潤、
対馬秀樹、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、
新野大介、大島孝一. P11-6: 骨髄の再検査で
診断した hepatosplenic T cell lymphoma
(HSTL). 第51回日本リンパ網内系学会総会
日本リンパ網内系学会雑誌 p118, 2011
5. 谷口広明、今泉芳孝、牧山純也、糸永英弘、
佐藤信也、土屋健史、田口潤、今西大介、
対馬秀樹、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、
上平憲、林徳真吉、大島孝一、宮崎泰司.
Outcome of adult T-cell leukemia-lympho-
ma (ATL) after salvage therapy. 第73回日
本血液学会学術総会 臨床血液52 プログラ
ム・抄録集 p1214, 2011
6. 佐藤信也、対馬秀樹、安藤恒史、糸永英弘、
今泉芳孝、今西大介、田口潤、福島卓也、
吉田真一郎、波多智子、森内幸美、朝長万左男、
宮崎泰司. PS-1-202 Analysis of relationship
between MPO positive rate and genemuta-
tions (FLT3, NPM, CEBPA) in AML cells.
第73回日本血液学会学術総会 臨床血液52
プログラム・抄録集 p1224, 2011
7. 牧山純也、今泉芳孝、土屋健史、今西大介、
田口潤、対馬秀樹、福島卓也、波多智子、
塚崎邦弘、宮崎泰司、新野大介、大島孝一.
PS-2-91 Methotrexate-associated
lymphoproliferative disorders in patients
with rheumatoid arthritis. 第73回日本血液
学会学術総会 臨床血液52 プログラム・抄
録集 p1286, 2011
8. 糸永英弘、波多智子、佐藤信也、松尾江美、
今泉芳孝、今西大介、田口潤、川口康久、
対馬秀樹、福島卓也、上平憲、朝長万左男、
宮崎泰司. OS-3-91 Successful treatment for
a CML patients with T315I BCR-ABL
mutations by imatinib plus interferon- α .
第73回日本血液学会学術総会 臨床血液52

H. 知的財産権の出願・登録状況
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 に対する同種造血幹細胞移植療法の成績向上に関する研究

研究分担者：今村 雅寛 北海道大学大学院医学研究科 教授
田中 淳司 北海道大学大学院医学研究科 准教授
小林 直樹 札幌北楡病院 部長
重松 明男 北海道大学病院検査輸血部 助教

研究要旨 ATL に対する同種造血細胞移植の有用性が報告されているが、未だ不明な点も多い。我々は北海道における良好な移植成績を報告してきた。北海道大学病院および札幌北楡病院において同種移植を施行した32例の ATL 症例に対する後方視的解析を施行した。フォローアップ期間中央値50ヶ月で、5年全生存率54.5%、5年無進行生存率46.2%であった。死亡した14例中、9例が非再発死亡、5例が原病死であった。単変量解析において男性および移植前病態が nonCR であることが全生存率に関与する予後不良因子として抽出されたが、症例数が少ないため、確固とした結論を得るためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

ATL に対する同種造血幹細胞移植の有用性を検討する。

3年全生存率55%、3年無進行生存率47%であった。死亡した14例中、5例が ATL、9例が非再発死亡であった。

B. 研究方法

北海道大学病院ならびに札幌北楡病院において2000年10月から2011年10月までの期間に同種造血幹細胞移植を施行された32症例についての後方視的解析を施行した。

(倫理面への配慮)

本研究はデータベースを基に行った後方視的解析である。個人情報が入り込まないよう配慮した。

C. 研究結果

症例数は32症例で、年齢中央値は57歳であり男性16例、女性16例であった。急性型は15例、リンパ腫型は16例であり、移植前の病態は CR が18例、non CR 16例であった。ドナーは HLA 一致同胞が13例、HLA 一致非血縁ドナーが13例、HLA 不一致ドナーが6例であった。骨髄破壊的移植が9例、骨髄非破壊的移植が23例であった。好中球生着は97%の患者で認められた。急性 GVHD は67%で認め、慢性 GVHD は65%の患者で認められた。生存例のフォローアップ期間中央値50ヶ月で、

D. 考察

我々の施設では ATL に対する良好な移植成績を報告してきたが、移植後非再発死亡が大きな問題である。単変量解析において、男性および移植前病態が全生存率の予後不良因子と考えられた。死亡例16例のうち12例を男性患者が占めており、女性患者の予後との大きな解離が認められた。移植前病態に性差は認められず、再発、非再発死亡とも多い結果であった。男性の移植予後に関しては我が国からの報告 (Hishizawa M, et al. Blood. 2010 26;116(8):1369-76.) と一致しており、今後の検討課題と考えられた。

E. 結論

北海道大学病院および札幌北楡病院において同種移植を施行した32例の ATL 症例の移植成績を解析した。非再発死亡が大きな問題であり、男性患者への移植および非寛解例に対する移植法の開発などが今後の課題と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究要旨 本研究班でこれまでに実施した ATL の血縁者間骨髄移植に関する 2 つの臨床試験データの統合解析をおこなった。

A. 研究目的

本研究班でこれまでに実施してきた ATL に対する RIST を用いた血縁者間骨髄移植の 2 つの臨床試験データは世界で初めて実施された ATL に対する移植治療の前向き試験データである。これらを統合したレトロスペクティブ解析をおこなった。

B. 研究方法

血縁者間骨髄移植の臨床試験データの解析：

本研究班でこれまでに実施した血縁者間骨髄移植に関する RIST の臨床試験データ（第 1 期、第 2 期計 29 例）に関するレトロスペクティブ解析をおこない、生存時間、ウイルス量の経時的変化などを探索した。

C. 研究結果

血縁者間骨髄移植の臨床試験データの解析：登録された 29 例に対する検討では、11 人が原病死、8 人が治療関連死であった。対象症例の中でもっとも遅く死亡が観測されたのは登録から 26 ヶ月後であった。29 人の 5 年生存率は 34%（95% CI：18-51%）、追跡期間中央値は 82 ヶ月であった。その他、生存症例の臨床背景について詳細な集計をおこなった。

生存している 10 例における HTLV-1 のウイルス量の経時的変化についても要約した。ATL は HTLV-1 感染が原因で発症する疾患であるため、HTLV-1 ウイルス量の経時的変化については多くの研究者が興味を寄せるところであるが、前向き研究として、その変化を検討したデータはない。今回、移植後の長期生存 10 例に対する検討をおこなった結果、移植後、長期生存例でもウイルス量

の高値の状態が続く症例、逆にウイルス量が減少して検出限界下のレベルに至る症例が存在することが判明した。さらに、いったん検出限界以下のレベルになるものの、再びウイルス量の増加が見られる症例もいた。今回の検討ではこの 3 通りであるが、多様なパターンを示していることが判明したので今後のさらなる研究が必要である

D. 考察

血縁者間の骨髄移植によって、一部の症例に疾患治癒と思われる状態が観察されたのは有望な結果であるといえる。しかしながら、移植関連死亡率は高いことは今後の重大な検討課題である。また、移植が実施可能な症例は限られており、また ATL という疾患の特徴から前処置を RIST とした非血縁者間での移植の実施可能性を検討することは重要である。ウイルス量の経時的変化データと併せて現在本研究班で実施中の臨床試験の結果を待ちたい。

E. 結論

29 人の 5 年生存率 34%（95% CI：18-51%）は治癒が困難と認識されていた ATL にとっては有望な結果と考えられる。今後、ATL に対する治療戦略へのさらなる展望が得られることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Choi I, Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Tomonaga M, Harada M, Yamanaka T, Kannagi M, Okamura J. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell

leukemia/lymphoma: results of prospective trials. Bone Marrow Transplant 46. 116-118, 2011

2. 学会発表

1. Eto T, MD, Choi I, Tanosaki R, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, and Uike N. A Prospective Feasibility Trial of Unrelated Bone Marrow Transplantation with Reduced Intensity Conditioning Regimen for Elderly Patients with Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL), American Society of Hematology, 2011.12.9-11, San Diego
2. Choi I, Eto T, Tanosaki R, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J and Uike N. Kinetics of HTLV-1 Provirus Load after Unrelated Bone Marrow Transplantation (uBMT) with Reduced Intensity Conditioning Regimen (RIC) for Elderly Patients with Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATL), T cell Lymphoma Forum, 2012. 1.26-28, San Francisco

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法におけるプロウイルス解析

研究分担者：安永純一郎 京都大学ウイルス研究所 講師

研究要旨 ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1:HTLV-1) は感染後、一部のキャリアに成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia:ATL) を引き起こす。ATL は予後不良な血液悪性腫瘍であり、治療法の開発が望まれている。白血病細胞ゲノムに組み込まれた HTLV-1 プロウイルスは ATL 細胞に残る唯一の感染の証拠であり、HTLV-1 プロウイルスの解析は残存 ATL 細胞の検出のみならずウイルス発がん機構を明らかにすることも期待される。

造血幹細胞移植療法は現時点で ATL の治療を期待できる唯一の治療法であるが、ドナーが HTLV-1 感染同胞であるケースも多く、その評価が重要である。期間中、HTLV-1 感染同胞から末梢血幹細胞を採取する際、G-CSF 投与後に末梢血中に異常リンパ球の増加を認めたため、投与中止となった症例を経験した。I-PCR 法にて G-CSF 投与後の末梢血中における HTLV-1 感染細胞のクローナリティが認められた。本同胞からの幹細胞採取および移植は中止となり、現在経過観察中である。本事例は HTLV-1 感染同胞をドナーとする場合、そのプロウイルス量やクローナリティの評価が重要であることを示唆している。

A. 研究目的

ATL に対する造血幹細胞移植療法は、強力な化学療法をもってしても予後が悪い本疾患に対して、治療を期待できる現時点で唯一の治療法である。HTLV-1 プロウイルスの解析は ATL 細胞の特定や治療効果判定に有用であるだけでなく、HTLV-1 感染者におけるウイルス動態の評価や発症リスクの検討にも有用であると考えられる。本研究では ATL 患者のプロウイルスタイピングを通して治療効果との関連を検証すると同時に、HTLV-1 感染ドナーの解析も行い、その安全性について検討する。

B. 研究方法

【対象】 症例は研究班プロトコルに従い同種末梢血幹細胞移植が施行された症例に加えて HTLV-1 キャリア、ATL 症例を用いた。

【方法】 末梢血単核球あるいはリンパ節からゲノム DNA を抽出し、I-PCR 法にてクローナリティの評価を行った。一部の ATL 症例においては、プロウイルスの組み込み部位の塩基配列を決定した。プロウイルス量は HTLV-1 pX 領域を標的とし、TaqMan probe 法にて計測、ATL 由来で

ある TL-Om1 細胞株の DNA を用いて標準化した。

(倫理面への配慮)

本研究は京都大学医学研究科「医の倫理委員会」の承認を得て行われる。検体は非連結匿名化を行い、解析している。

C. 研究結果

HTLV-1 感染同胞から末梢血幹細胞を採取する際、G-CSF 投与後に末梢血中に異常リンパ球の増加を認め、投与および移植中止となった症例を経験した。I-PCR 法にて G-CSF 投与後の末梢血中に HTLV-1 感染細胞のクローナリティが認められた。一方、プロウイルス量は G-CSF 投与中から投与半年後の期間に 0.6% から 4.7% であり、G-CSF 中止後も安定し経過していることが判明した。G-CSF に対する反応性を解析するために、本同胞由来の末梢血単核球を G-CSF 添加培地で培養を行ったが、in vitro での増殖促進効果は認められなかった。

D. 考察

以前から ATL 細胞の中にはその細胞表面に