

CD4(-), CD8(-)の細胞表面形質を呈した成人T細胞白血病とその治療経過および再発時のCCR4の発現について

国立病院機構大阪南医療センター 臨床検査部
柴田亜砂美、高尾千寿、小山健一、原喜与一、
星田義彦、前田裕弘

症例1：80歳、女性、鹿児島県出身

【主訴】 全身倦怠感、呼吸困難、下肢浮腫

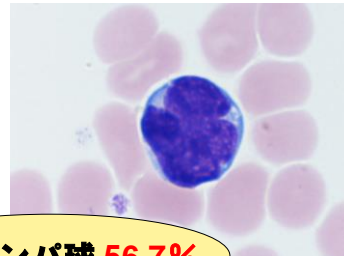
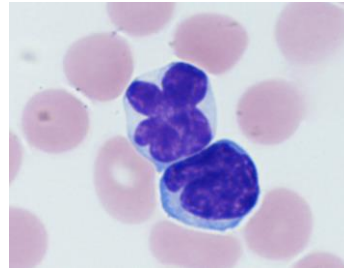
【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】 特記事項なし(両親は共に九州出身)

【現病歴】 2012年10月初旬より倦怠感があり、近医を受診したところ、白血球増多と異常リンパ球60%を認めたため、成人T細胞白血病(ATL)を疑われ当科紹介となった。外来での精査中に全身倦怠感が増悪し、下肢浮腫、呼吸困難、胸水貯留を認め、同年11月14日入院となった。

検査所見①

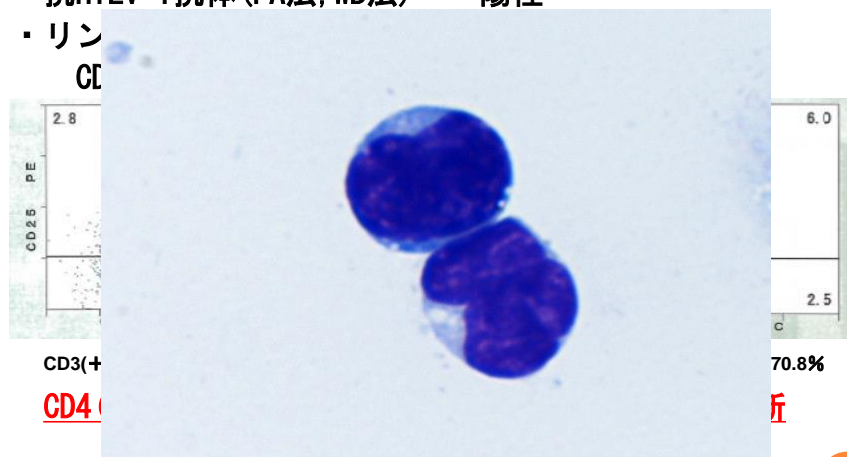
Chemistry		Peripheral Blood	
AST	85 IU/l	RBC	$434 \times 10^4 / \mu\text{l}$
ALT	71 IU/l	Hb	14.3 g/dl
LDH	546 IU/l	Ht	40.2%
CHE	221 IU/l	MCV	92.6
ALP	459 IU/l	MCH	32.9
γ GTP	110 IU/l	MCHC	35.6
TP	5.4 g/dl	PLT	$27.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$
BUN	29.8 mg/dl	WBC	31780/ μl
CRE	1.04 mg/dl	Stab	1.0%
UA	5.6 mg/dl	Seg	2.9%
Na	125 mEq/l	Lymp	12.3%
K	4.1 mEq/l	Mono	7.0%
Cl	90 mEq/l	Eosino	0.0%
Ca	8.7 mg/dl	Baso	3.0%
CRP	0.09 mg/dl	Other	56.7%
Ferritin	108.1 ng/ml		
sIL-2R	12606 U/ml		



異常リンパ球 56.7%

検査所見②

- ・ 抗HTLV-1抗体 (PA法, WB法) 陽性
- ・ リンパ球



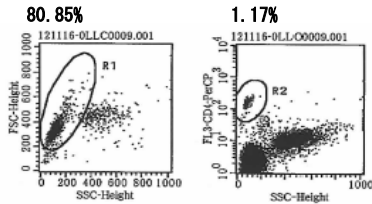
- ・ 胸水細胞診にてATL細胞の浸潤を確認

検査所見③

・細胞表面のCCR4の発現 (FCM)

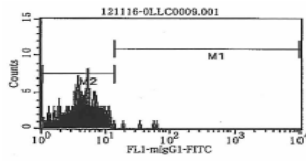
49.18% 陽性

→白血球の遊走に関するケモカインR、ATLの約90%に発現



抗CCR4抗体(ポテリジオ)の使用が可能である。

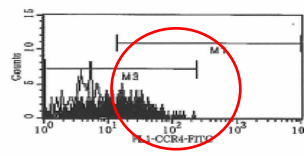
陰性コントロール



File: 121116-OLLC0009.001
Acquisition Date: 17-Nov-12
Gate: R2 and R1.

Marker	% Gated	Peak Ch.
All	100.00	1
M1	0.88	18
M2	94.96	5

患者

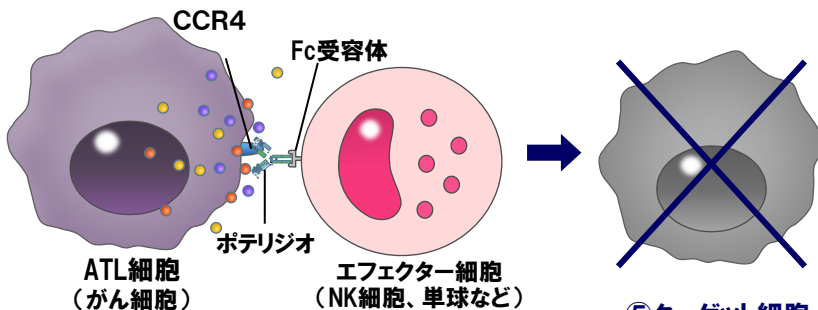


File: 121116-OLLC0009.002
Acquisition Date: 17-Nov-12
Gate: R2 and R1.

Marker	% Gated	Peak Ch.
All	100.00	1
M1	49.18	15
M3	98.60	15

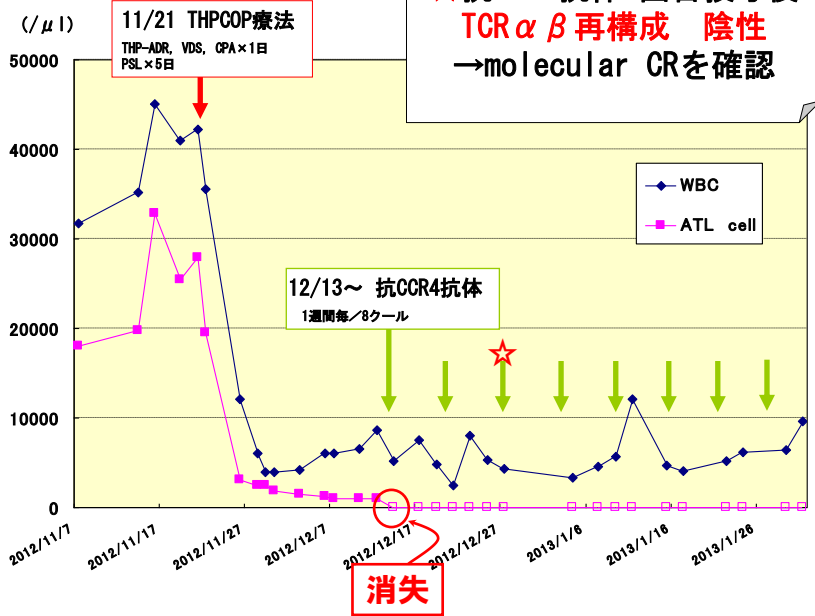
抗CCR4抗体(ポテリジオ)の作用機序

- ①ターゲット細胞表面の抗原に抗体が結合
- ②抗体はNK細胞などのエフェクター細胞との結合親和性が高まる

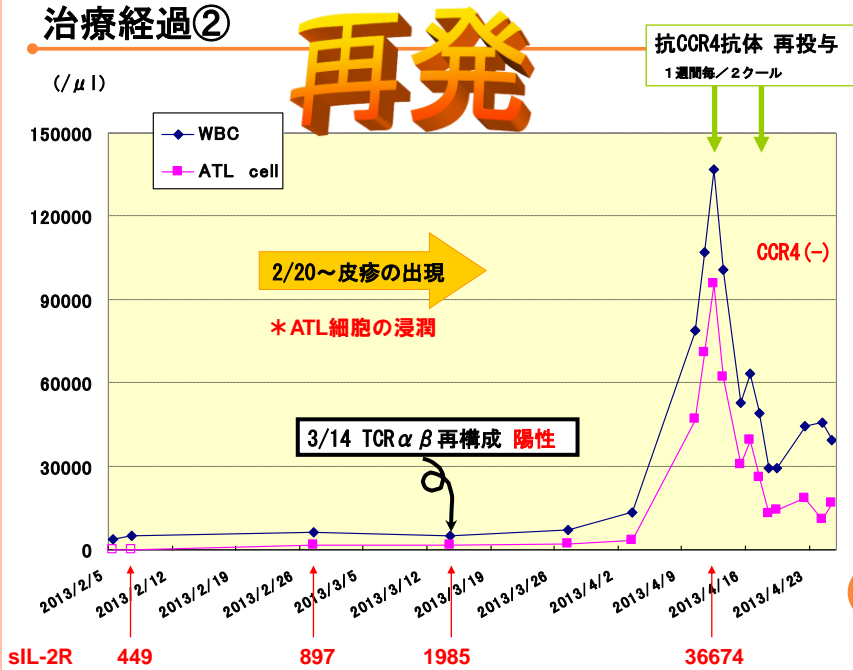


- ③エフェクター細胞は、Fcγ受容体を介して抗体に結合
- ④エフェクター細胞は、細胞傷害性を持つ物質を放出 (パーフォリン、グランザイム、TNF-αなど)
- ⑤ターゲット細胞が傷害される **ADCC活性**

治療経過①

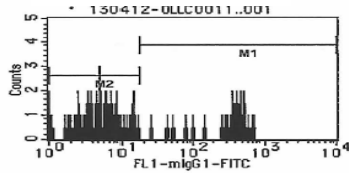


治療経過②



まとめ

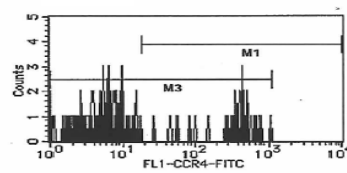
陰性コントロール



File: 130412-0LLC0011..001
Acquisition Date: 13-Apr-13
Gate: R2 and R1.

Marker	% Gated	Peak Ch
All	100.00	5
M1	32.03	327
M2	66.41	5

患者



File: 130412-0LLC0011..002
Acquisition Date: 13-Apr-13
Gate: R2 and R1.

Marker	% Gated	Peak Ch
All	100.00	5
M1	23.15	414
M3	99.07	6

- 再発後、抗CCR4抗体の再投与を行い、WBC、ATL細胞は減少傾向にあったが、再発時の細胞表面のCCR4の発現は陰性であった。
- その後、クリプトコッカス髄膜炎を併発し、再入院後2週間で永眠した。

考察

- 再発時、CCR4の発現は陰性であったが、抗CCR4抗体再投与後、WBCとATL細胞は明らかな低下を認めた。



- 再発が3週間後と非常に早かったため、患者体内に抗CCR4抗体が残存しており、それが再発時に、細胞表面のCCR4に結合し、検出されなかったのではないかと考えられた。

- 投与した抗CCR4抗体とは別の、異なるエピトープに対する抗CCR4抗体を用いて、患者の細胞表面にCCR4抗原が本当に発現しているのかを確かめる必要があった。

参考

- ATLの表面形質は一般に、CD4(+), CD8(-)であることが知られているが、少数ながら多様性があり、山田らはATLの3/58(1985)¹⁾、松元らは2/57(1986)²⁾、上平らは8/107(1992)³⁾、本例のようなDN-ATLを報告している。

ATLにおける表現型の多様性と予後(1992, 上平ら)

	Patient No.	WBC ($\times 10^9/\mu\text{l}$)	ATLcell (%)	LDH (IU/l)	Survival (month)	Survival at 2years (%)
CD4(+),CD8(-)	87 (81%)	33.9 \pm 37.8	43 \pm 28	1150 \pm 1340	10.2	20
CD4(-),CD8(-)	8 (7%)	40.5 \pm 28.6	40 \pm 13	1400 \pm 810	4.9	0
CD4(+),CD8(+)	8 (7%)	9.3 \pm 6.2	30 \pm 31	1354 \pm 1132	7.8	0
CD4(-),CD8(+)	4 (4%)	18.8 \pm 18.5	17 \pm 16	2865 \pm 2800	2.6	0

- また、稀なATLの方が予後不良であるという報告もある。
- 本症例はCC4の発現が陽性であり、ポテリジオの適応となったが、CD4(-), CD8(-), CCR4(+)の細胞の起源は不明であった。

症例2：77歳、女性、鹿児島県出身

【既往歴】 特記事項なし

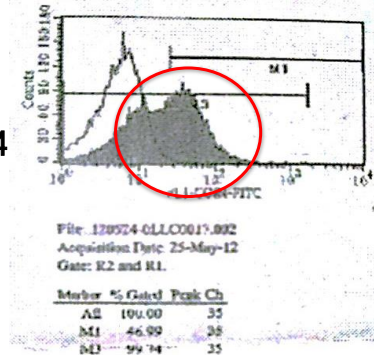
【家族歴】 特記事項なし

【現病歴】 2011年8月に健診にて異型リンパ球の出現を認めたことから前医へ紹介となり、急性型ATLの診断を受け、治療のため当院当科に紹介となった。

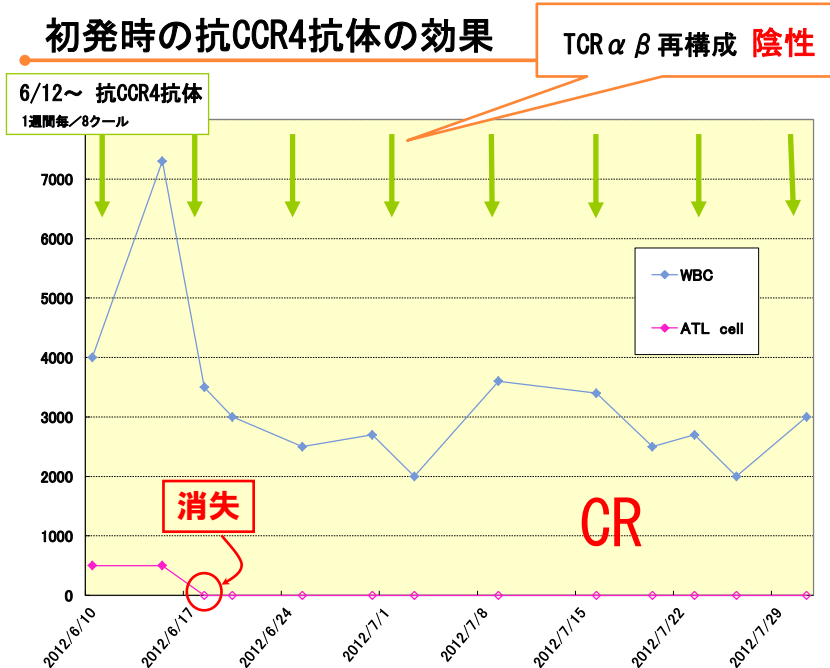
レチノイン酸療法を施行するも増悪傾向あり、同年10月よりTHPCOP療法を開始した。

入院後治療経過

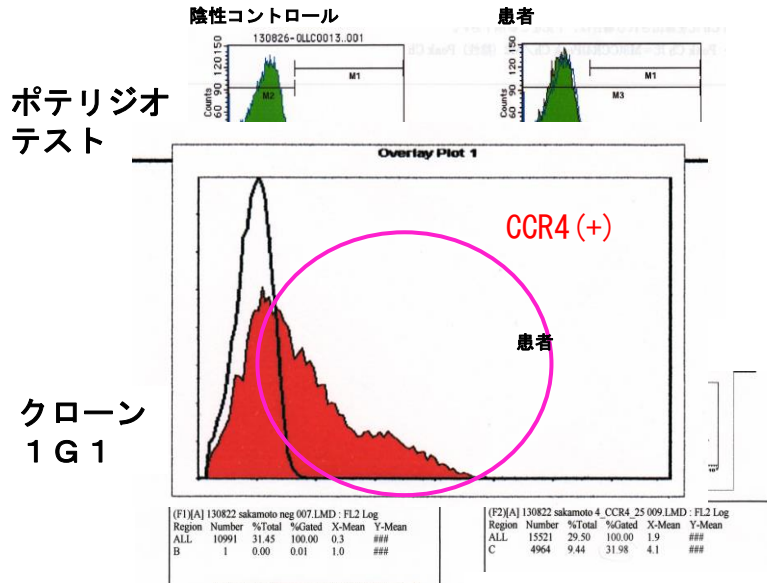
- 急性型ATLに対して2011年10月からTHPCOP療法1コース目を開始し計3コース施行した。
- THPCOP療法を施行したが、末梢血内のATL細胞が40~50%でありコントロール困難。化学療法抵抗性であると判断した。
- 細胞表面のCCR4は47%発現しており、2012年6月12日より抗CCR4抗体(ポテリジオ)の投与を開始した。



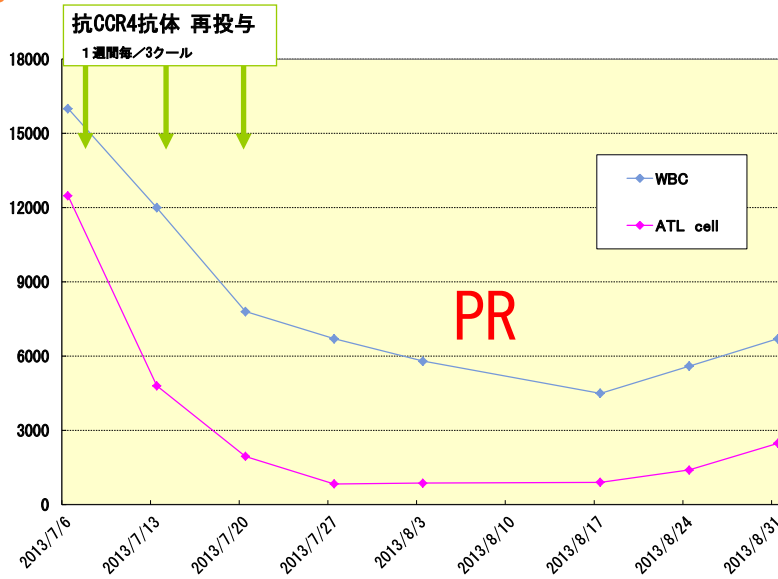
初発時の抗CCR4抗体の効果



再発時の細胞表面のCCR4の発現について



再発時のポテリジオの効果



考察

- 再発時のCCR4の発現を見るには、ポテリジオ以外の異なるエピトープを認識する抗CCR4抗体での観察が必要であると考えられた。
- 再発例に関して、抗CCR4抗体再投与後の効果はPRであった。今後、再発例に対する抗CCR4抗体の有効な投与方法の確立が望まれる。

当院でのポテリジオ使用経験

	年齢	性別	病型	合併症	PS	前治療	MOG therapy サイクル数	MOG therapy 効果判定	CMV感染	副作用	Outcome
1	80	F	急性型	糖尿病, 高血圧	0	THP-COP	8	CR	無	Infusion reaction	Alive
2	64	M	急性型	糖尿病, 高血圧	0	THP-COP	8	CR	Encephalitis		Dead
3	77	F	急性型	痴呆	1	THP-COP	8	CR	無	Infusion reaction	Alive
4	73	F	急性型	糖尿病, 高血圧	0	Oral VP-16	5	CR	Colitis	Stevens-Johnson syndrome	Alive
5	80	F	急性型	高血圧, 難聴	1	THP-COP	8	CR	無		Dead
6	70	F	急性型	特記すべき事なし	4	Oral VP-16	5	CR	C7-HRP(+)	皮疹	Alive
7	65	F	急性型	特記すべき事なし	1	mLSG15	8	CR	無		Alive
8	62	F	急性型	腰部脊柱管狭窄症	1	THP-COP	8	CR	C7-HRP(+)		Alive

ポテリジオ治療後のプロウイルスDNA量の変化

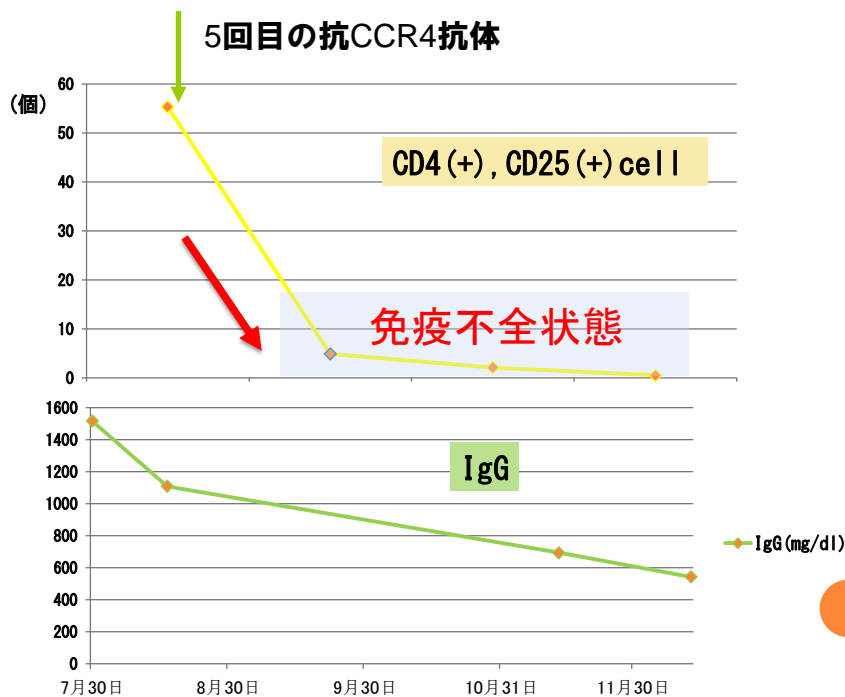
治療前 治療後

- ① 245copy → 0.05 copy / 1000cells (7コース後)
- ② 745copy → 2.59 copy / 1000cells (6コース後)
- ③ 359copy → 10.82 copy / 1000cells (5コース後)
- ④ 407copy → 5.51 copy / 1000cells (5コース後)
- ⑤ 113copy → 16.85 copy / 1000cells (6コース後)

☆ プロウイルスDNA量の有意な減少を認めた。

当院でのポテリジオ使用経験

	年齢	性別	病型	合併症	PS	前治療	MOG therapy サイクル数	MOG therapy 効果判定	CMV感染	副作用	Outcome
1	80	F	急性型	糖尿病, 高血圧	0	THP-COP	8	CR	無	Infusion reaction	Alive
2	64	M	急性型	糖尿病, 高血圧	0	THP-COP	8	CR	脳炎		Dead
3	77	F	急性型	痴呆	1	THP-COP	8	CR	無	Infusion reaction	Alive
4	73	F	急性型	糖尿病, 高血圧	0	Oral VP-16	5	CR	腸炎	Stevens-Johnson syndrome	Alive
5	80	F	急性型	高血圧, 難聴	1	THP-COP	8	CR	無		Dead
6	70	F	急性型	特記すべき事なし	4	Oral VP-16	5	CR	C7-HRP(+)	皮疹	Alive
7	65	F	急性型	特記すべき事なし	1	mLSG15	8	CR	無		Alive
8	62	F	急性型	腰部脊柱管狭窄症	1	THP-COP	8	CR	C7-HRP(+)		Alive



結語

- 当院でのポテリジオ使用経験では、全例でCRを認め分子生物学的CRも認めた。さらにPVLの有意な減少も認め、抗ウイルス作用も認めたが、CMVを含め日和見感染が起きる確率が高く、感染症対策が必要であると思われた。⁴⁾
- 今回8例の症例中2例で再発を認めたが、再発例2例とCRを維持した6例を比較してLDH, WBC, sIL-2R, PVLおよびCCR4発現率などで再発するリスク因子となりうる項目は不明であった。
- 再発時のCCR4の発現を見るには、ポテリジオ以外の異なるエピトープを認識する抗CCR4抗体での観察が必要であると考えられた。
- 再発例に関して、抗CCR4抗体再投与後の効果はPRであった。今後、再発例に対する抗CCR4抗体の有効な投与法の確立が望まれる。

参考文献

- 1) 松元 正, 他; 成人T細胞白血病/リンパ腫の表面形質・細胞像の多様性. 臨床血液27:693~700, 1986
- 2) Yamada Y, et al: Adult T cell leukemia with atypical surface phenotypes: Clinical correlation. J Clin Oncol. 3:782~788, 1985
- 3) Kamihira S, et al: Phenotypic diversity and prognosis of adult T-cell leukemia. Leuk Res. 16:435-411,
- 4) Ohyama Y, et al. Induction of molecular remission by using anti-CC-chemokine receptor 4 (anti-CCR4) antibodies for adult T-cell leukemia: A risk of opportunistic infection after treatment with anti-CCR4 antibodies