

京阪血液研究会

# ATL治療の進歩

公益財団法人慈愛会 今村病院分院  
院長 宇都宮 與

平成26年10月4日(土)  
於 明和病院 明和ホール

## 自己紹介

《プロフィール》

宇都宮 與(うつのみや あたえ)  
昭和27年8月1日生まれ 62歳  
愛媛県出身

昭和62年8月  
財団法人慈愛会 入職  
今村病院分院 血液内科部長として勤務

平成16年6月  
財団法人慈愛会 今村病院分院院長 就任

平成23年4月 ~現在  
法人名称変更により、  
公益財団法人慈愛会今村病院分院院長となる。

《診療科目、専門分野》

血液内科、成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)・化学療法・造血幹細胞移植など





## 今村病院分院の概要

- ・ 施設名称 公益財団法人慈愛会 今村病院分院
- ・ 所在地 〒890-0064 鹿児島市鴨池新町11番23
- ・ 代表電話 251-2221 FAX 250-6181
- ・ 開設者 理事長 今村 英仁
- ・ 管理者 院長 宇都宮 興

- ・ 許可病床数 293床  
 一般病床 253床  
 (急性期病床 217床 回復期リハビリテーション 36床)  
 精神科病床 40床 (身体疾患治療のための入院病床)
- ・ 標榜診療科 25診療科

地図

外観

## 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)とは(1)

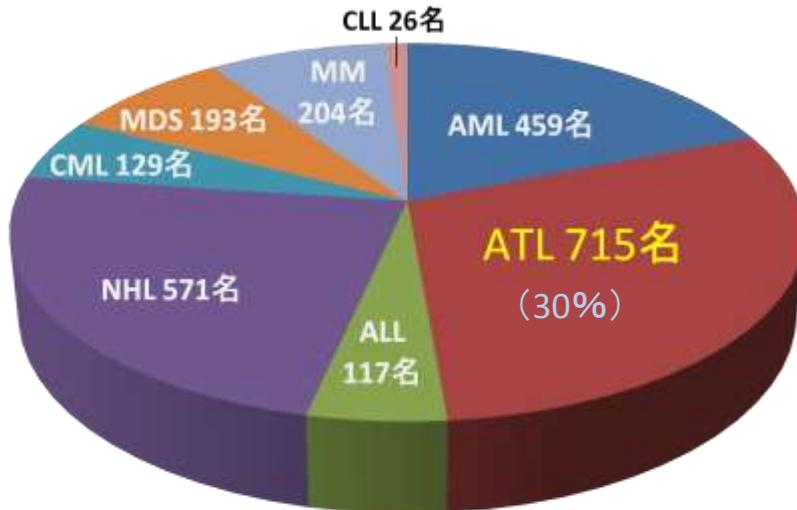
1. 1977年 京都大学の内山・高月先生らによって日本で初めて報告された病気である。
2. 1981年 原因ウイルスであるヒトTリンパ向性ウイルス1型 (Human T-lymphotropic Virus Type I: HTLV-1)が発見された。
3. 患者はHTLV-1キャリアの分布と一致し、主に西南日本に多い。
4. リンパ節腫脹・肝脾腫大・皮膚病変・高カルシウム血症を特徴とする。

## 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)とは(2)

5. 末梢血中に出現するATL細胞は花びら様の多核分葉を示す(花細胞と呼ばれる)
6. 免疫担当細胞であるT細胞(制御性T細胞)の“がん化”したもので強い免疫不全を認める(日和見感染症を起こす)
7. 抗癌剤に抵抗性を示すことが多く、予後は不良である
8. 近年、造血幹細胞移植療法や分子標的療法が行われる

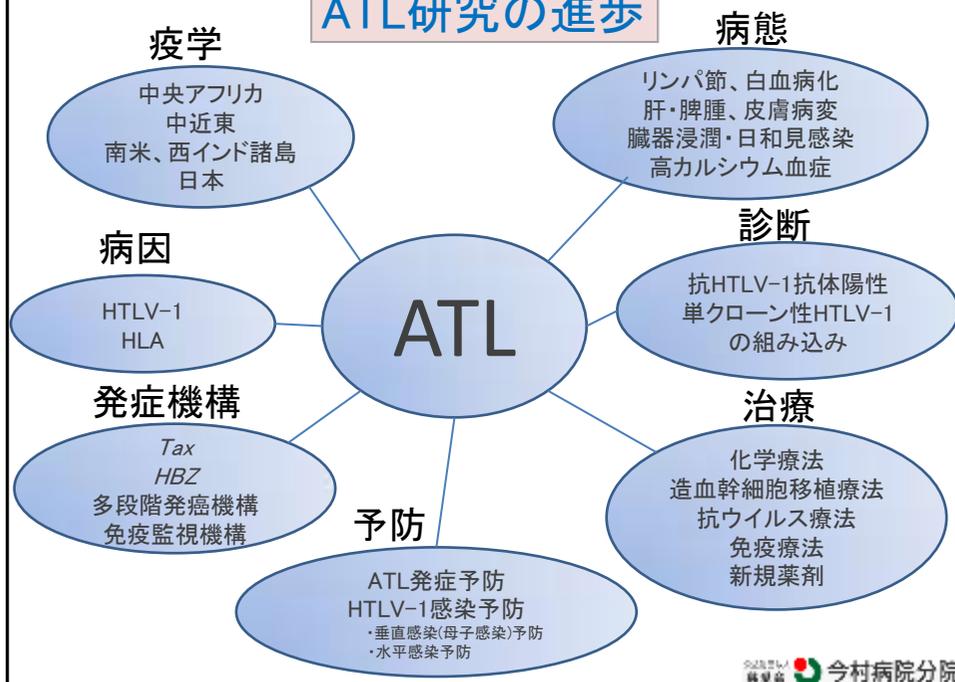
## 当院での主な造血器腫瘍 新入院患者数(2414名)

(1984年4月～2013年12月)



今村病院分院

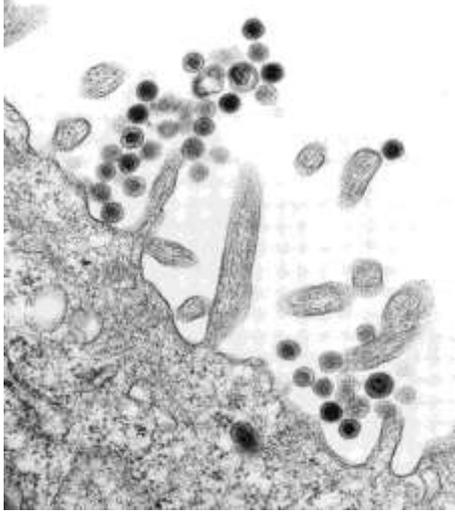
## ATL研究の進歩



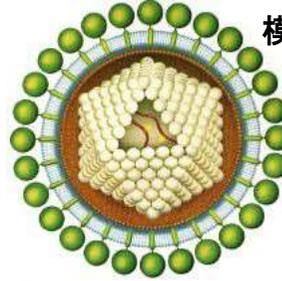
今村病院分院

# HTLV-1

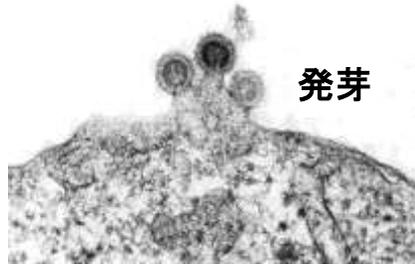
C型レトロウイルス



模式図



発芽



## 世界のHTLV-1の分布

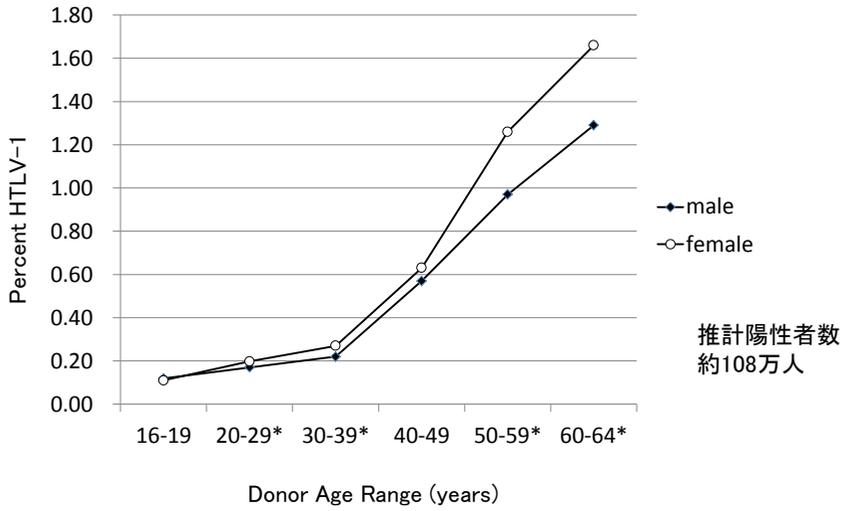


世界でのHTLV-1感染者数は1000~2000万人  
先進国でATLの多発地域は日本のみである

(Sonoda S, et al. Cancer Sci, 2011)

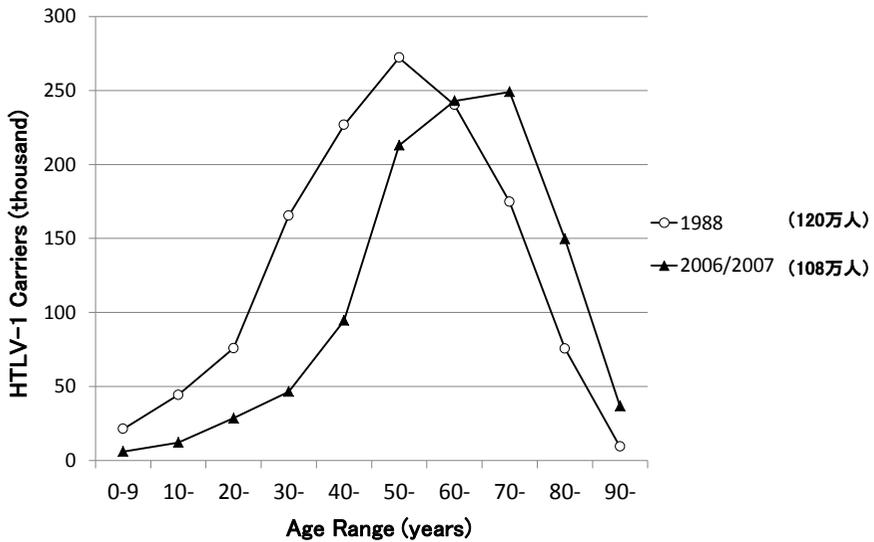
# 日本におけるHTLV-1キャリアの実態

## 献血ドナーにおけるHTLV-1抗体陽性率

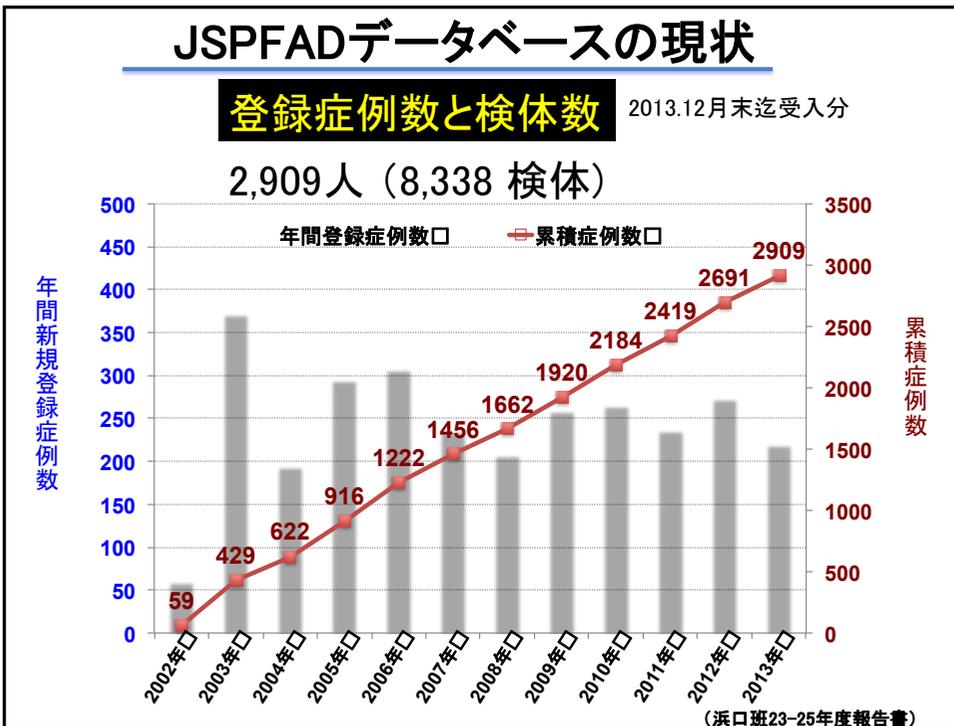
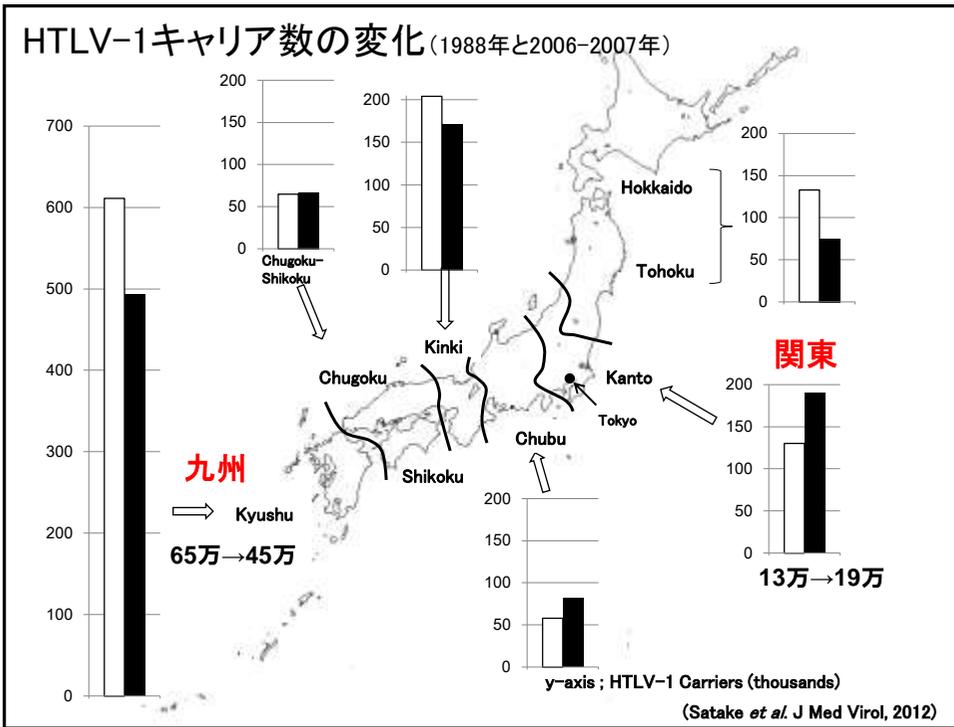


(Satake *et al.* J Med Virol, 2012)

## 年代別HTLV-1キャリア数(1989年と2006-2007年)

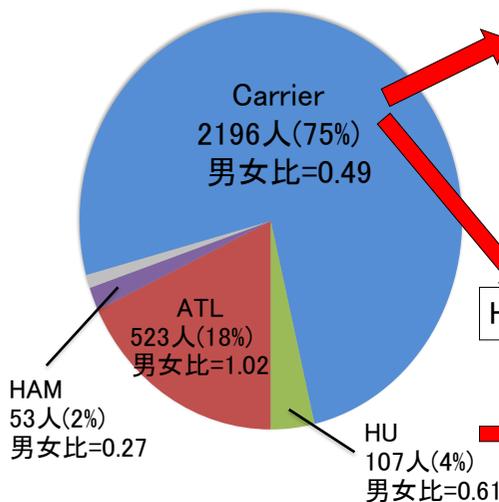


(Satake *et al.* J Med Virol, 2012)



## JSPFADデータベースの現状

### 登録時疾患別内訳



### HTLV-1関連疾患進展

ATL進展 26人 (男10, 女16)

Indolent (くすぶり型・慢性型)	19人
Aggressive (急性型・リンパ腫型)	7人

登録時PVL < 4%	2人
登録時PVL ≥ 4%	24人

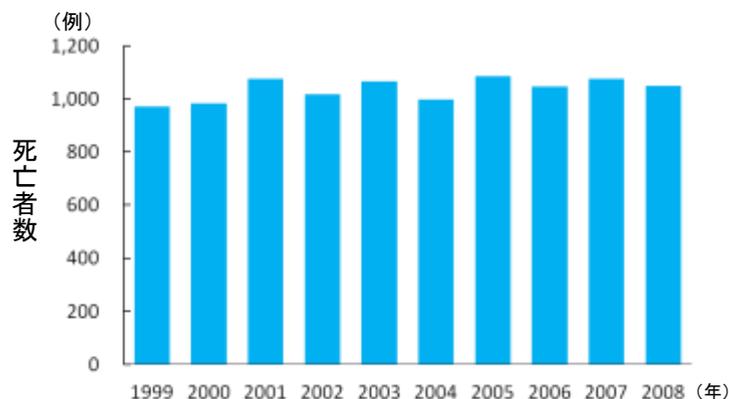
HAM進展 3人 (男1, 女2)

HAM進展 3人 (女3)

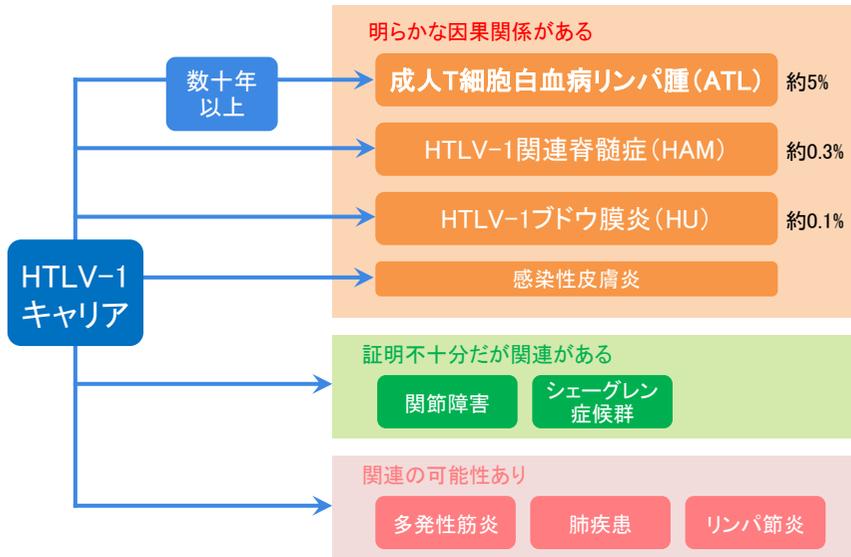
(浜口班23-25年度報告書)

## 疫学(発症数、死亡数)

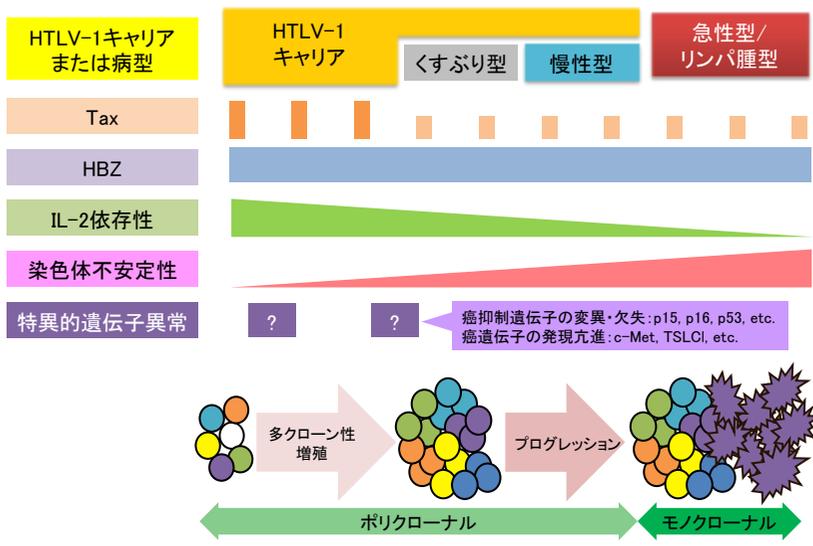
- 年間約1,150例が発症(男性:女性=1.16:1)と推定
- 死亡者数はここ10年間、約1,000例/年で変化なし



# HTLV-1関連疾患



# HTLV-1感染によるATL発症機序



臨床血液 2010; 51: 1595より改変

## ATLの臨床症状

- 免疫不全(T細胞機能不全)による種々の日和見感染症
  - ・ 細菌性肺炎、肺結核、真菌性肺炎、原虫性肺炎 など
- 腫瘍サイトカイン産生に伴う全身症状
  - ・ 発熱、倦怠感、**高カルシウム血症** など
- 多様な臓器への腫瘍浸潤
  - ・ リンパ節腫脹、皮疹、肝脾腫、下痢、腹痛 など

## ATLの皮膚病変

紅皮症型(慢性型→急性転化)



## 皮膚型ATL(皮膚腫瘤型)



## 高カルシウム血症と骨病変 (ATL症例)



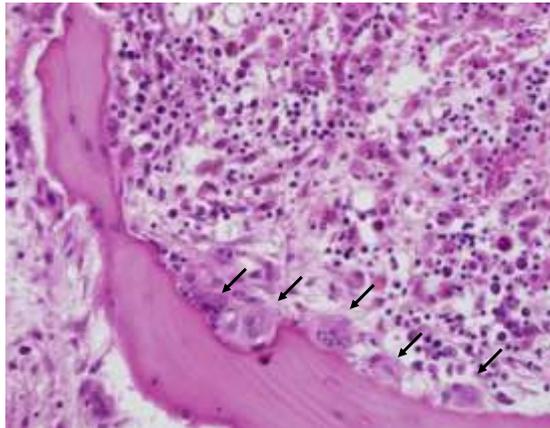
(産業医科大学 塚田順一先生提供)



### ATL症例の骨病変

(久留米大学大島孝一先生提供)

### 高Ca血症を伴った ATL症例における破骨細胞の活性化



矢印は活性化された破骨細胞

Kiyokawa T. Cancer 59: 1187, 1987

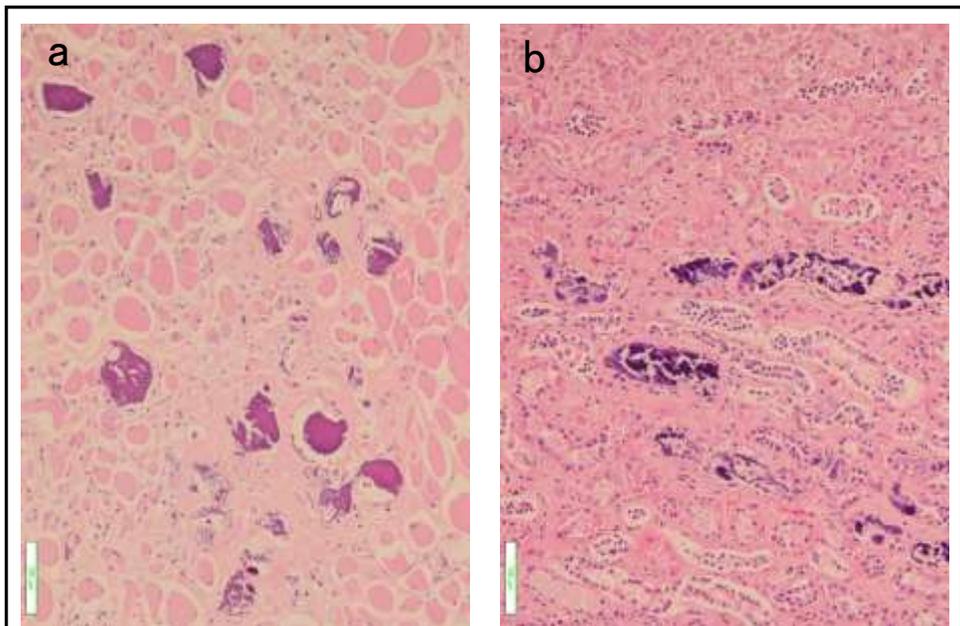
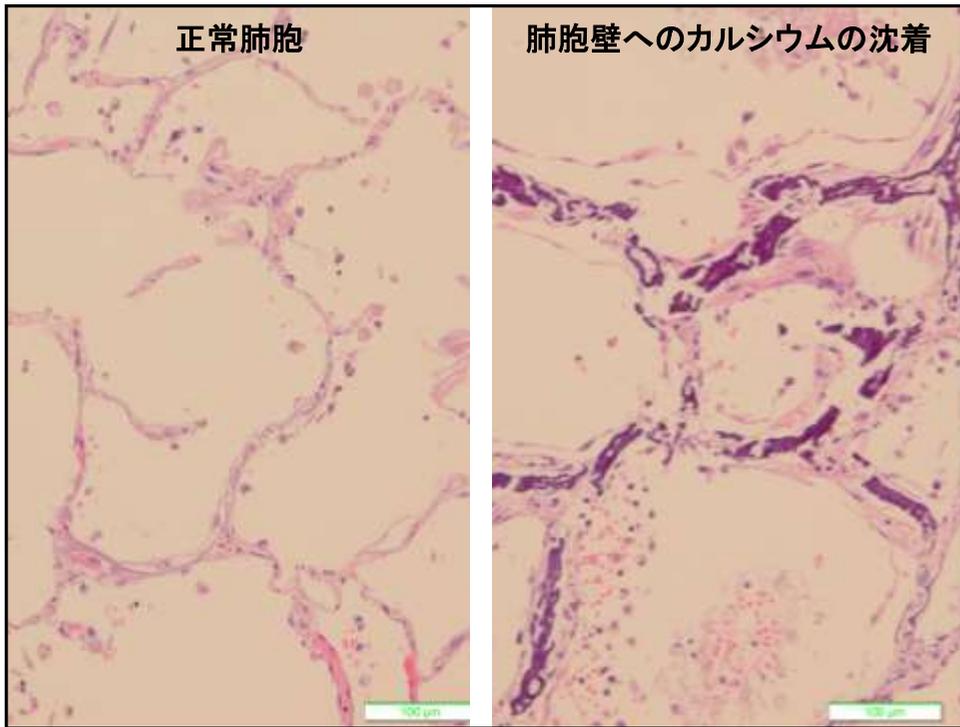


図4 異所性石灰化

a : 横隔膜へのカルシウムの沈着、b : 腎尿細管へのカルシウムの沈着  
(Hematoxylin-Eosin stain, x100)

## 今村病院分院での高Ca血症

2012.1.1 - 2012.12.31 (Ca基準値:8.6 - 10.2mg/dL)

測定検体数 16883件

10.3mg/dL以上の検体数 553件 (3.3%)

内訳

透析外来 297件 (53.7%)

腎臓病棟 67件 (12.1%)

血液病棟 58件 (10.5%)

腎臓外来 31件 (6.6%)

血液外来 14件 (2.5%)

その他 86件 (15.6%)

## 過去5年間での高度高Ca血症 (14.0mg/dL以上)

2008.1.1 - 2008.12.31 5名

2009.1.1 - 2009.12.31 8名

2010.1.1 - 2010.12.31 6名

2011.1.1 - 2011.12.31 12名

2012.1.1 - 2012.12.31 7名

合計 36名

疾患の内訳

ATL 22名

腎不全 7名

原発性副甲状腺機能亢進症 3名

癌の全身転移 2名

その他 2名

左前腕X-p ATL(急性転化型)、63歳、女性

H25.5.2 高Ca血症出現時

H25.9.26 化学療法終了時



## Oncologic Emergency

- 悪性腫瘍において、早急な治療が必要となる症候、所見がある
  - 上大静脈症候群
  - 頭蓋内圧亢進症、脊髄圧迫
  - 代謝異常(高Ca血症、低Na血症、腫瘍崩壊症候群)
  - 発熱性好中球減少症、過粘稠症候群
  - 心タンポナーデ、胸水貯留(呼吸不全)
  - 腸管穿孔
  - アレルギー、急性輸注反応
  - 血栓症 など

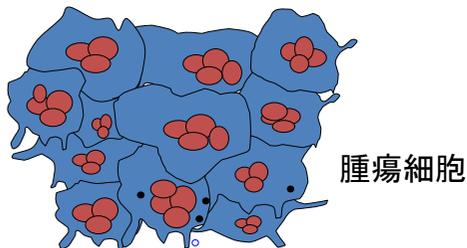
## Cancer induced Hypercalcemia の4つのタイプ

Type	頻度(%)	骨転移	因子	癌腫
Local osteolytic hypercalcemia (LOH)	20	よく起こる 進行性	サイトカイン ケモカイン PTHrP、 RANKL	乳癌、ATL 多発性骨髄腫 悪性リンパ腫
Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM)	80	ほとんどない	PTHrP	扁平上皮癌、 腎癌、卵巣癌 ATL、乳癌
1,25(OH)2D-secreting lymphomas	<1	様々	1,25(OH)2D	悪性リンパ腫
異所性副甲状腺機能亢進症	<1	様々	PTH	各癌腫

PTH: parathyroid hormone  
PTHrP: PTH-related protein  
RANKL: receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand

Stewart AE. N Engl J Med 352:373-379, 2005より改変

### Malignancy-associated hypercalcemia (MAH)



高カルシウム血症は固形癌の約10%にみられるが、ATLでは約80%と高率であり、時に20mg/dL以上と重篤である。

腫瘍細胞からの骨吸収性サイトカイン分泌

骨吸収性サイトカイン

破骨細胞の分化・活性化を刺激

1. PTHrP
2. IL-1
3. IL-6
4. TNF

破骨細胞

骨吸収と血中へのカルシウム放出

骨

ATL: 成人細胞白血病

(産業医科大学 塚田順一先生提供)

## 日和見感染症

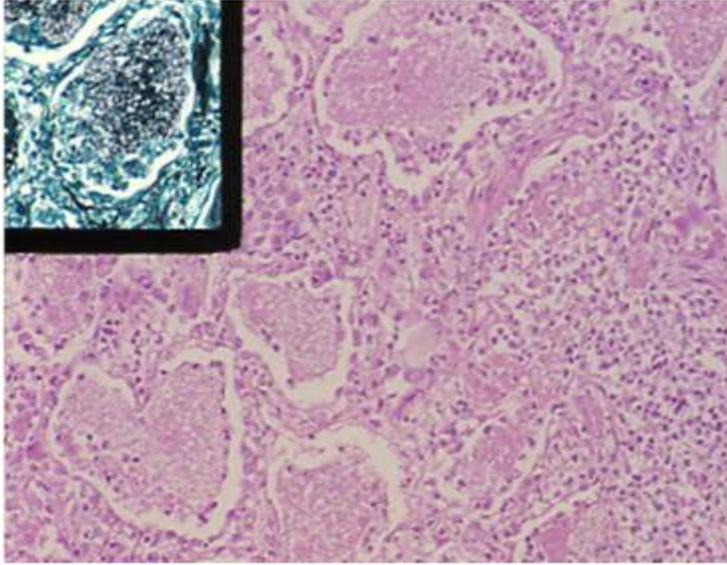
日和見感染(ひよりみかんせん)とは、

健康な人では感染症を起こさないような病原体(弱毒微生物・非病原微生物・平素無害菌など)が原因で発症する感染症である。ニューモシチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症などが、代表であり、臓器移植患者やATL、AIDS(エイズ)患者でよくみられる。

### ニューモシチス肺炎



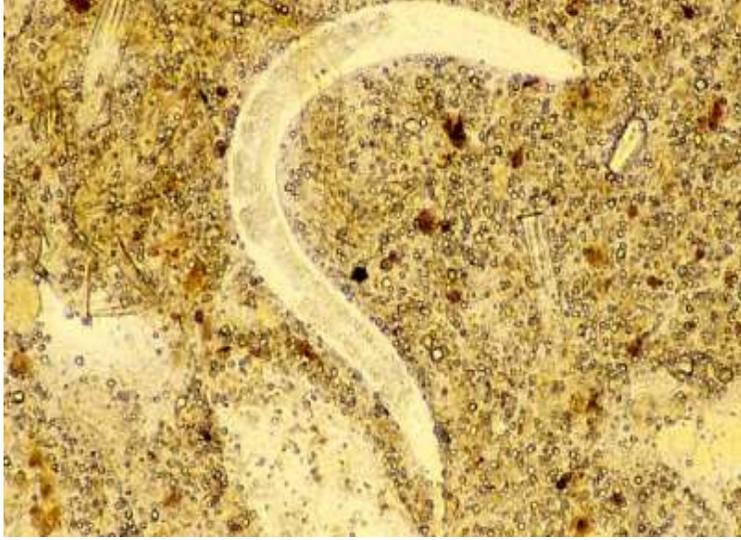
## ニューモシチス肺炎



## サイトメガロウイルス網膜炎 (眼底写真)



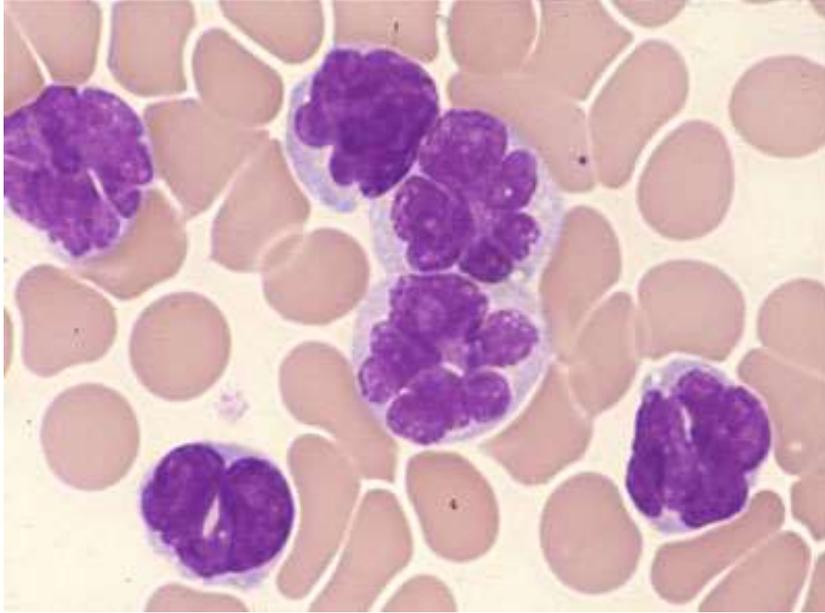
糞線虫(糞便中)



带状疱疹



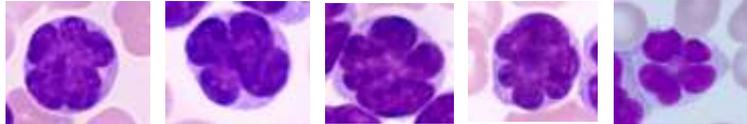
## 花細胞 (flower cell)



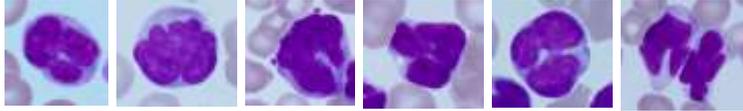
(野村絃一郎博士提供)

## 急性型ATLの異常リンパ球の分類

### 1. flower cells (花細胞)



### 2. 分葉ないしねじれた分葉, 複雑なくびれ



### 3. 切れ込みが1カ所にはっきり 4. くびれがほとんどない



### 5. 2核にわかれる



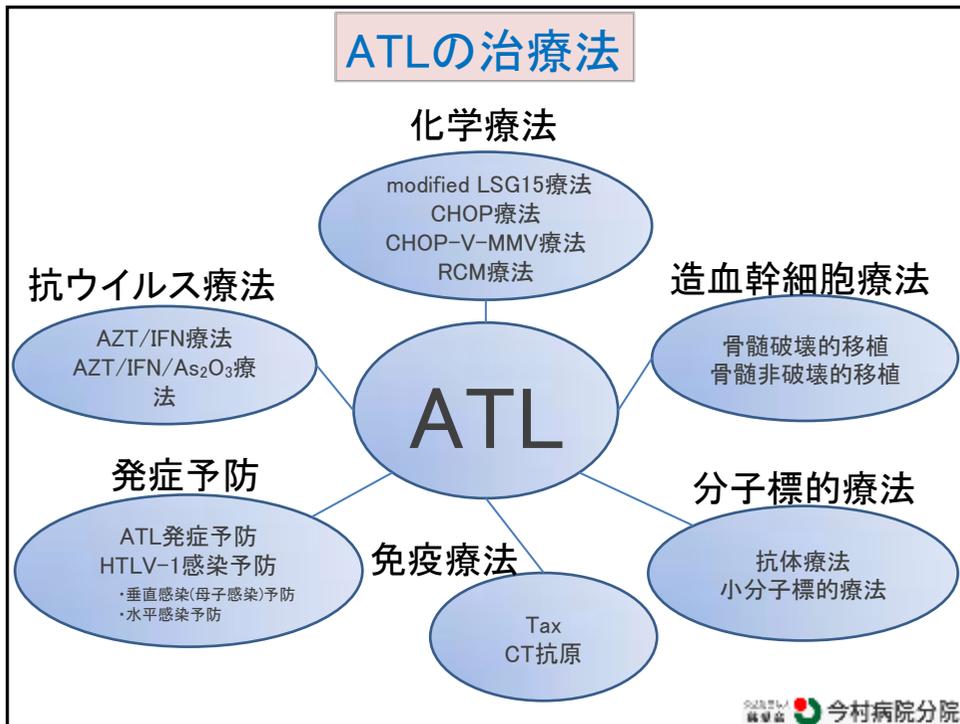
### 6. 核膜がでこぼこ



(魚住 公治先生提供)

## ATL細胞の表面マーカー

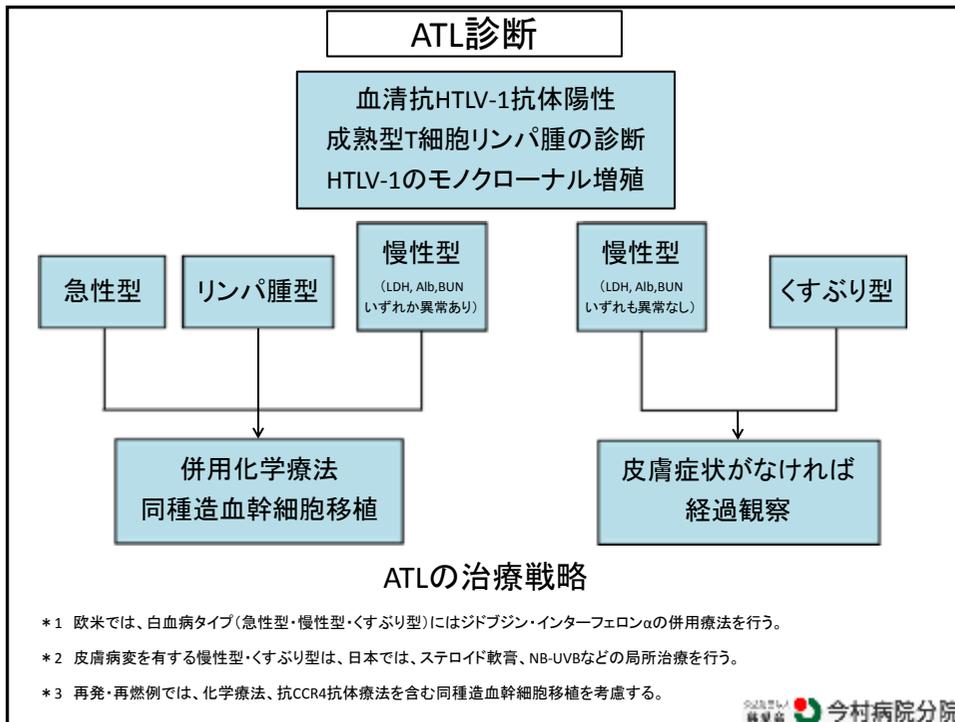
TdT	(-)	CD3	(+) ~ (+-)
CD1 $\alpha$	(-)	CD25	(+)
TCR $\alpha \beta$	(+)	CD52	(+) ~ (-)
CD2	(+)	CD30	(-) ~ (+-)
CD5	(+)	CD4	(+) 90%
CD45RO	(+)	CD8	(-) 90%
CD29	(+)		
CD7	(-) ~ (+-)	CCR4	(+) 90%
CD26	(-)	FoxP3	(+) 50% 制御性T細胞
		CADM1 (TSLC1)	ほぼ100%



## ATLの臨床病型分類

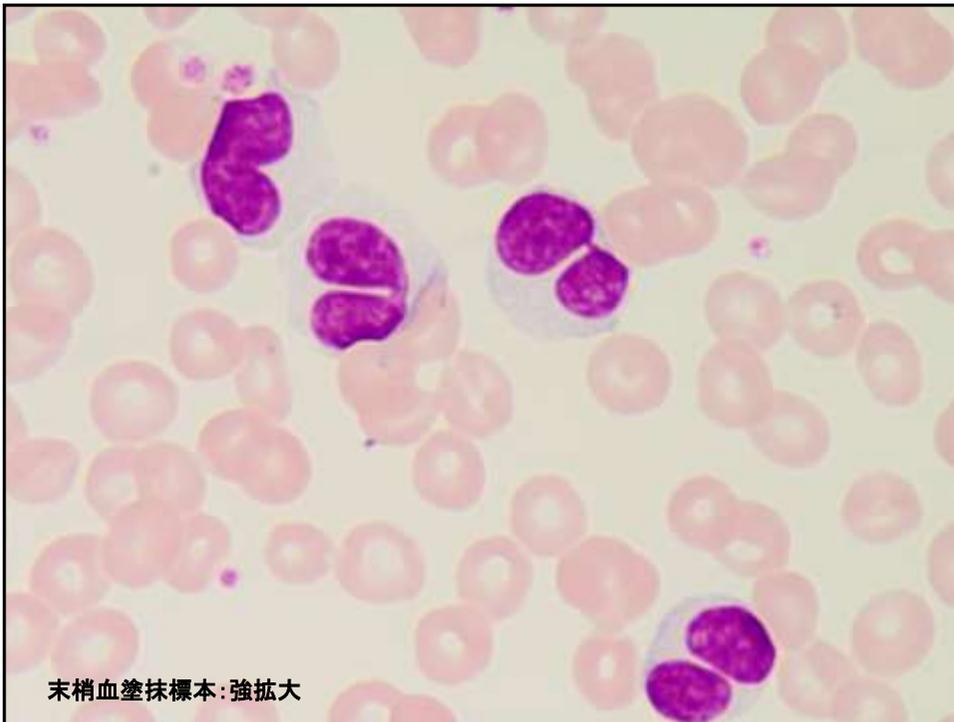
	急性型	リンパ腫型	慢性型	くすぶり型
抗HTLV-1抗体	+	+	+	+
リンパ球数( $\times 10^9/L$ )		<4000	$\geq 4000$	<4000
異常リンパ球	+	$\leq 1\%$	+	$\geq 5\%*$
花細胞	+	-	時折	時折
LDH			$\leq 2N$	$\leq 1.5N$
補正Ca値(mEq/L)			<5.5	<5.5
組織で確認されたリンパ節腫脹				-
腫瘍病変				±
皮膚病変				±
肺病変				±
リンパ節		+		-
肝・脾腫大				-
中枢神経			-	-
骨			-	-
胸水・腹水			-	-
消化管			-	-

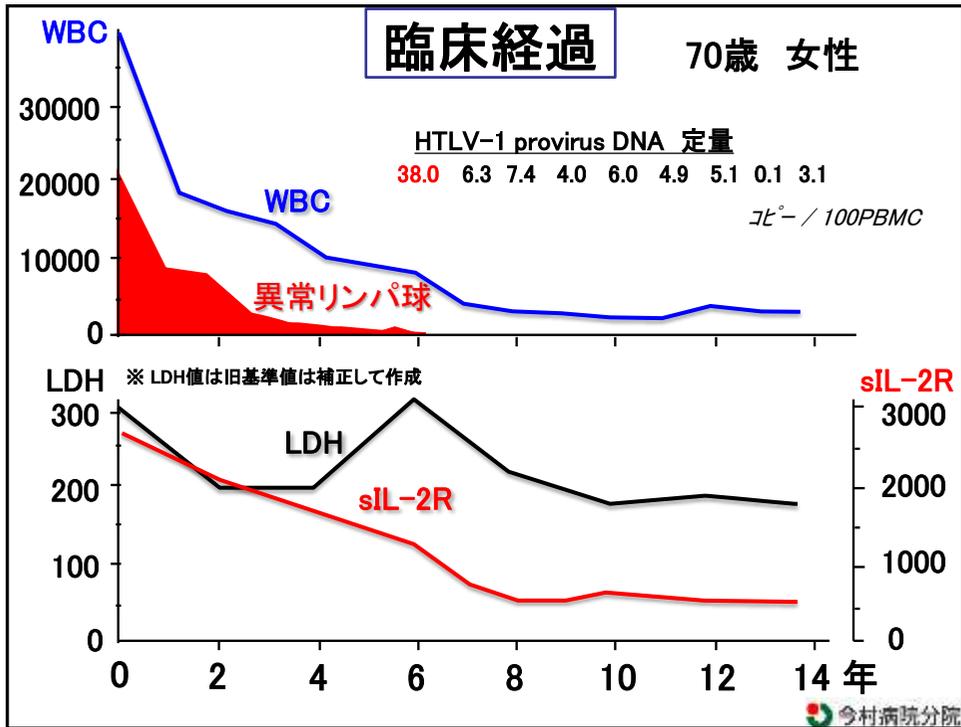
(下山分類)



## 症例 1

# 予後不良因子を有し自然寛解後に治癒した慢性型ATL症例





## 症例 2

自然寛解後にHAMを発症した  
慢性型ATL症例

## 症例

【症例】50歳，女性

主訴：歩行障害

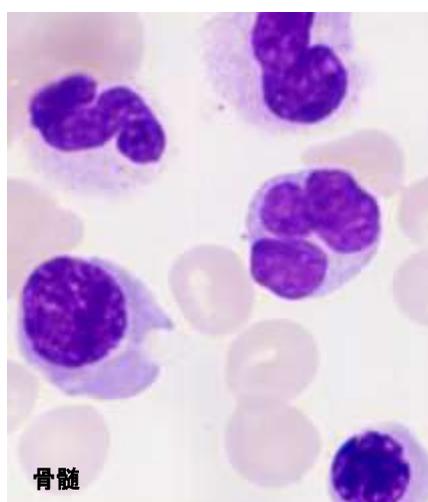
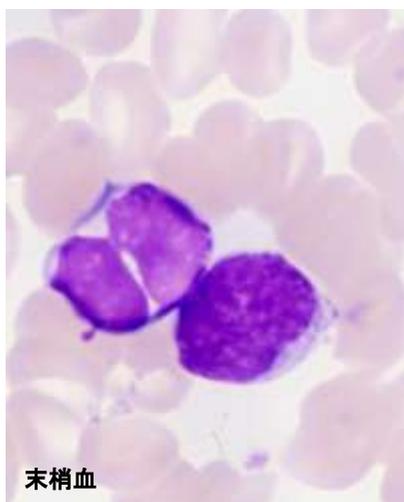
家族歴：長女 全身性エリテマトーデス

既往歴：特記すべきものなし

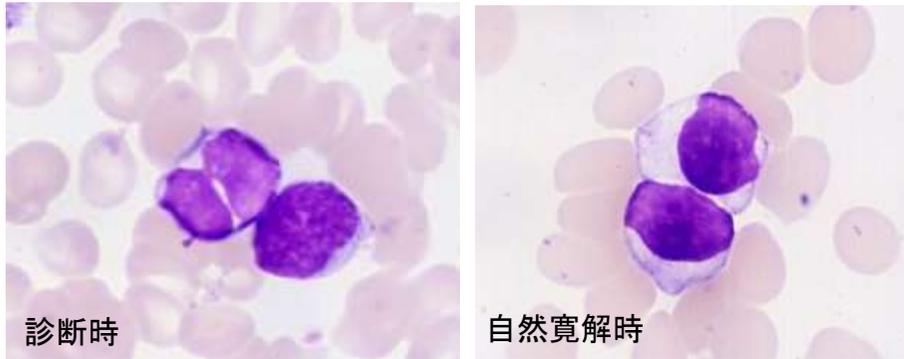
輸血歴なし

出生地：鹿児島県湧水町（旧栗野町）

現病歴：1989年5月突然両下肢脱力、歩行障害、  
排尿障害出現した。整形外科にて腰部  
脊椎管狭窄症の診断を受け、同年6月28日  
部分椎弓切除術を施行した。1989年8月下旬  
末梢血検査にて異常リンパ球の出現を指摘  
され、9月18日当科入院となる。



診断時末梢血/骨髓塗抹標本（メイギムザ染色 1000倍）



自然寛解後HAMを発症

図1 末梢血塗抹標本 (メイギムザ染色 x1000)

**入院後経過:** 慢性型ATLと診断したが、予後不良因子もなく、経過観察を行った。患者の末梢血中の異常リンパ球は徐々に減少に5%未満となり、自然寛解と判断した。CD4陽性細胞は減少し、CD8陽性細胞の比率の増加により、CD4/CD8比は著明に低下した。1990年11月痙性歩行、上肢・下肢の筋力低下(下肢優位)、両下肢深部腱反射の亢進、両下肢の表在知覚低下、右下肢の異常感覚、膀胱直腸障害が認められた。

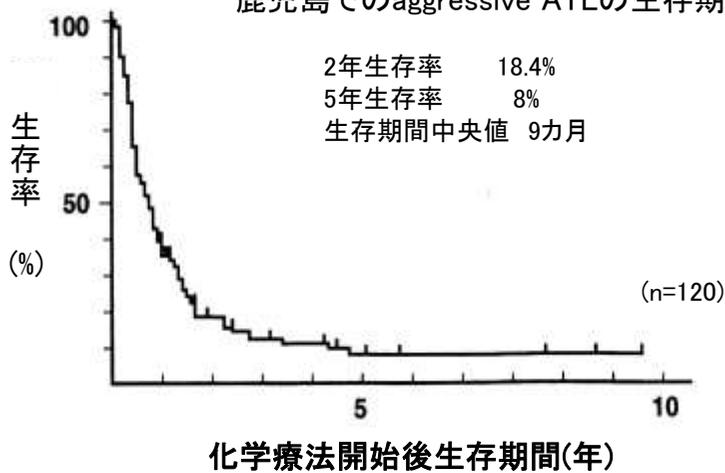
Babinski反射はみられなかったが、髄液中のHTLV-1抗体は陽性で、MRI検査では、頸椎のspur formation、胸椎ではTh10-12に黄色靭帯骨化症が認められたが、脊髄への圧迫所見はなかった。ATLはすでに自然寛解しており、慢性型ATLの自然寛解後に発症したHAMと診断した。

プレドニゾロン40mg/日の投与で症状改善したが、減量とともに再び悪化した。PDN20mg/日まで増量し、安定したの1991年12月28日中止した。その後1998年4月21日までは両疾患とも再発はみられなかった。

## ATLに対する化学療法の成績

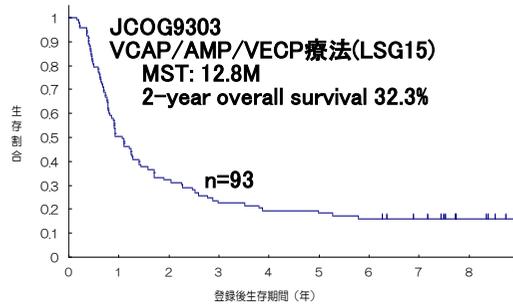
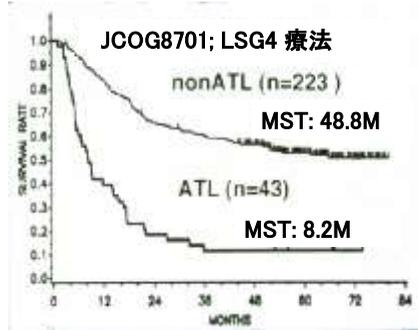
発表者	症例数	完全寛解率 (%)	生存期間中央値(月)	治療法
牧野ら (日癌治, 23:1988)	10	10.0	6.3	CV' P
完全寛解率 10-36% 生存期間中央値 3-8.5ヵ月	19	26.0	3	インターフェロン, ジドブジン
	83	35.8	8.5	CHOP-V-MMV (Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 13:1996)
松下ら (Leuk Lymphoma, 36:1999)	79	31.0	7.1	OPEC/MPEC

鹿児島でのaggressive ATLの生存期間

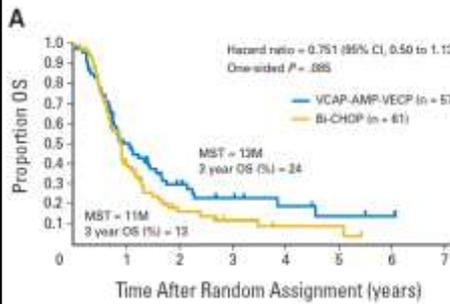


(Hanada S, Utsunomiya A, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* S40, 1997)

## JCOG研究



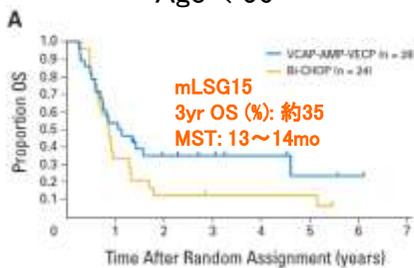
## ≥56歳以上の効果: mLSG15 = mLSG19



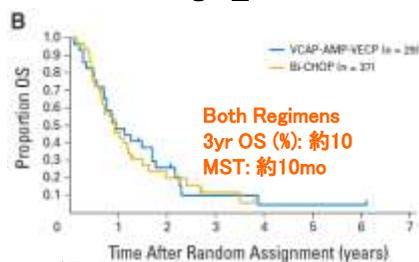
Age < 56

### 結論

mLSG15をfirst lineの標準療法に推奨。ただし、56歳以上ではmLSG15とmLSG19は同じ。



Age ≥ 56



( Tsukasaki K, Utsunomiya A, et al., J Clin Oncol, 2007 )

## JCOG-LSGによるATLに対する併用化学療法の実験成績

	J 7801	J 8101	J 8701	J 9109	J 9303	JCOG 9801	
	LSG 1	LSG 1/LSG 2	LSG 4	LSG 11	LSG 15	mLSG 15	mLSG 19
症例数	18	54	43	60	93	57	61
完全寛解率 (%)	16.7	27.8	41.9	28.3	35.5	40	25
生存期間中央値 (か月)	5.0	7.5	8.0	7.4	13.0	12.7	10.9
2年生存率 (%)				15.5	31.3		
3年生存率 (%)	0				21.9	23.6	12.7
4年生存率 (%)		8.3	11.6				
5年生存率 (%)				10.3			

JCOG-LSG: Japan Clinical Oncology Group - Lymphoma Study Group  
(日本臨床腫瘍研究グループ-リンパ腫研究グループ)

## 化学療法による治療成績の不良な要因

### (1) 薬剤耐性

multidrug resistance (MRD)遺伝子

lung resistance-related protein (LRP)遺伝子

### (2) 免疫不全に伴う易感染性

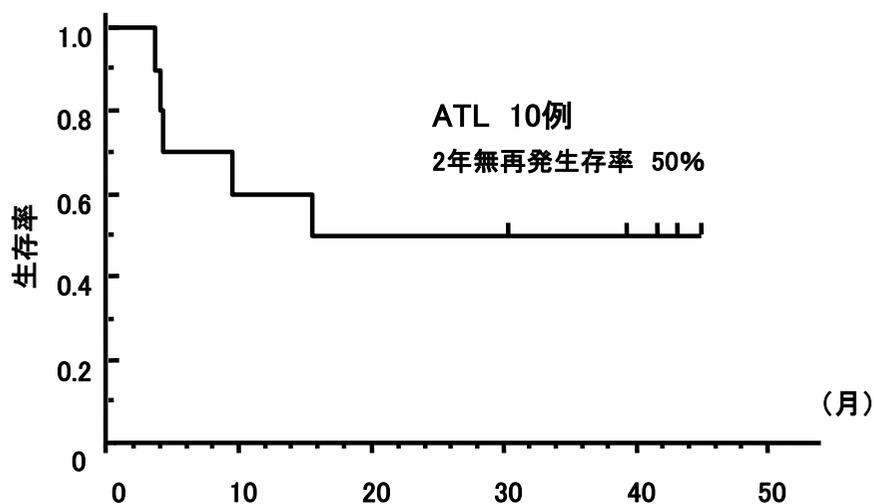
細菌, 真菌, ウイルス, 原虫

### (3) 高Ca血症

### (4) 多臓器浸潤

消化管, 中枢神経, 肝臓, 肺, 皮膚など

## 同種造血幹細胞移植後の無再発生存期間

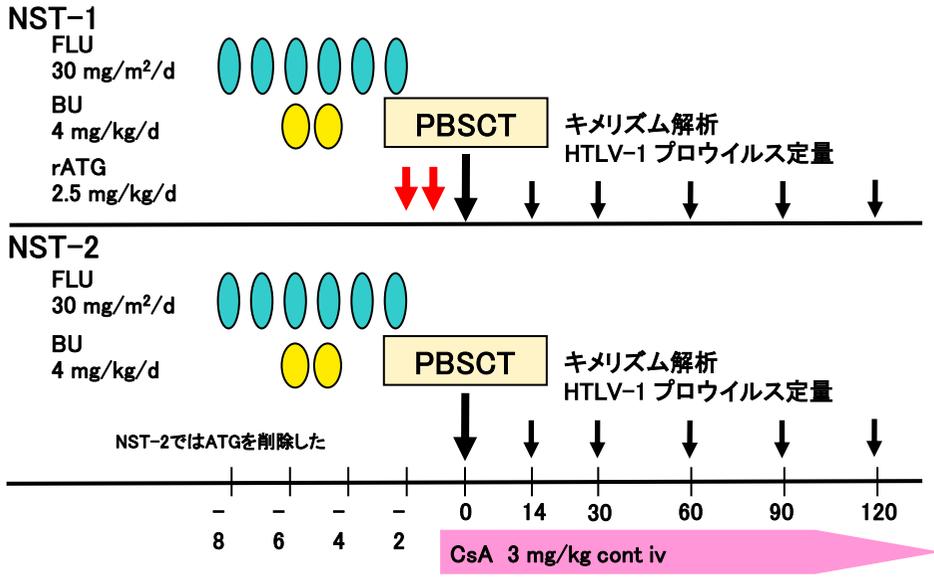


(Utsunomiya A, et al. Bone Marrow Transplant 2001より改変)

## 後方視的解析による同種造血幹細胞移植成績

Reference	Pt. No.	Median Age (range)	Sex M/F	Subtype	Donor	Donor HTLV-1 Ab	Stem Cell Source	Disease Status at SOT	Conditioning Regimen	Cause of Death	Outcome
Utsunomiya (2001)	10	45 (33-51)	7/3	Acute:8 Lymphoma:1 Other:1	MSD:9 MUD:1	Neg:7 Posi:3	BM:8 PB:1 BM+PB:1	CR:4 PR:5 NR:1	MAC:10	TRM:4	Median leukemia-free survival 17.5+M (range 3.7-34.4)
Kami (2003)	11	47 (15-59)	7/4	Acute:5 Lymphoma:4 Other:2	MSD:9 PMRD:1 MUD:1	Neg:9 Posi:2	BM:7 PB:3 BM+PB:1	CR:6 PR:1 PD:4	MAG:9 RIC:2	TRM:7	1Y-OS 54.5±30.0%
Fukushima (2005)	40	44 (28-53)	22/18	Acute:30 Lymphoma:10	MSD:27 PMRD:5 NUD:8	Neg:27 Posi:9 NE:4	BM:21 PB:19	CR:15 PR:13 NC:3 PD:9	MAC: most cases	TRM:16 Unknown:1 ATL:4	3Y-OS 45.3%
Kato (2007)	33	49 (24-59)	18/15	Acute:20 Lymphoma:7 NE:6	MUD:33	Neg:33	BM:33	CR+PR:15 NR:14 NE:4	MAG:27 RIC:6	TRM:9 ATL:2 NE:3	1Y-OS 49.5%
Shiratori (2008)	15	57 (41-66)	3/12	Acute:6 Lymphoma:8 Other:1	MSD:10 MRD:5	Neg:13 Posi:2	BM:8 PB:4 BM+PB:3	CR:9 PR:5 PD:1	MAG:5 RIC:10	TRM:2 ATL:2	3Y-OS 73.3%
Nakase (2008)	8	49 (45-59)	2/6	Acute:5 Lymphoma:3	MUD:3 PMUD:5	Neg:8	BM:8	CR:6 nonCR:2	MAG:5 RIC:3	TRM:2 ATL:1	Median OS 20M (range 0-43)
Bazerbachi (2014)	17	47 (21-58)	9/8	Acute:5 Lymphoma:10 Chro/Smold:2	MSD:6 MUD:7 UnK:1 PMRD:3	ND	ND	CR:9 PR:4 PD:4	MAG:4 RIC:13	ATL:8 GVHD:2 Sepsis:1	3Y-OS:34.3%

## 岡村班・鵜池班によるRISTのレジメン(第1期, 2期試験)



## 患者背景

		第1期試験	第2期試験
研究期間		2001.4-2002.11	2003.9-2006.2
症例数		15	14
年齢(中央値)	年齢(範囲)	57 (51-67)	56 (50-64)
性別	男性/女性	8/7	9/5
臨床病型	急性型/リンパ腫型	10/5	10/4
寛解状態	CR/PR/Ref	3/10/2	4/10/0
ドナー-HTLV-1抗体	陽性/陰性	7/8	7/7
輸注CD34+ 細胞数	x10 <sup>6</sup> /kg 患者体重当たり	4.5	3.6

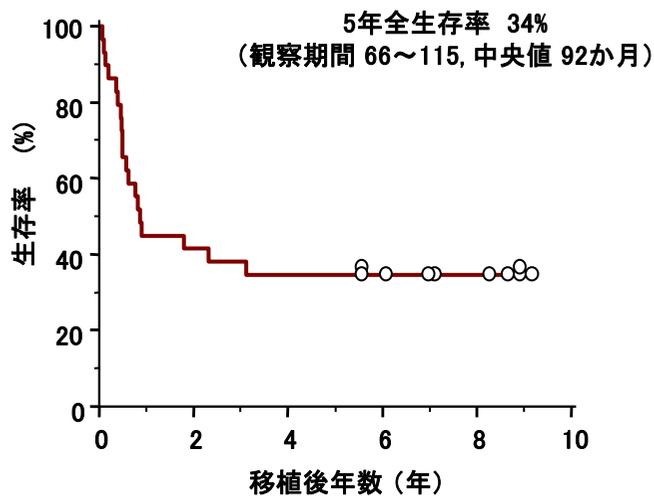
(Okamura J et al. Blood. 2005, Tanosaki R et al. BBMT, 2008)

## 移植成績

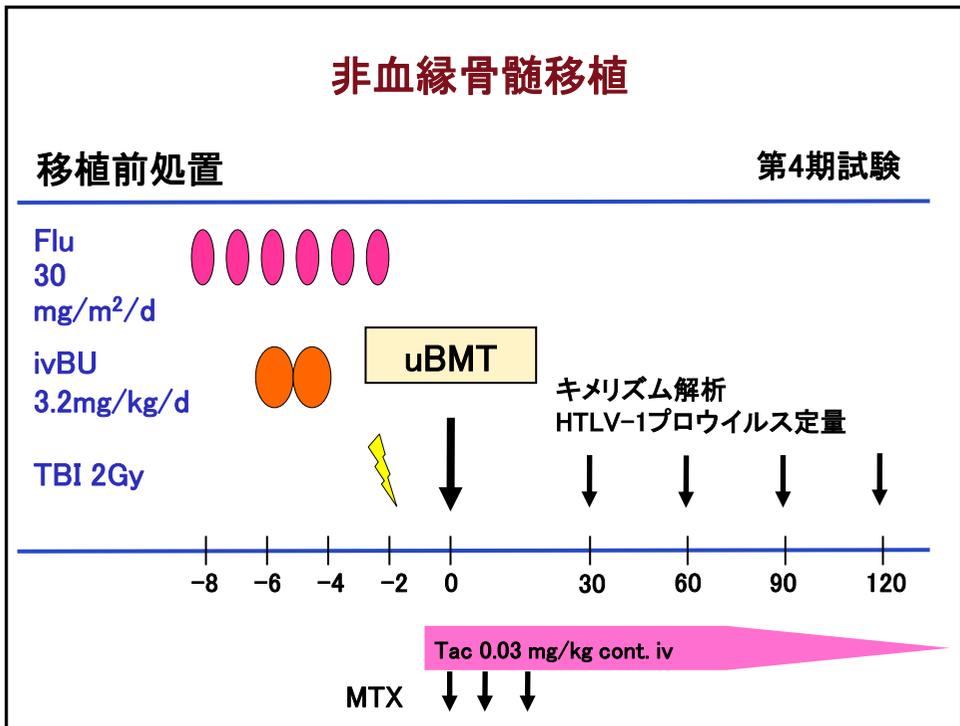
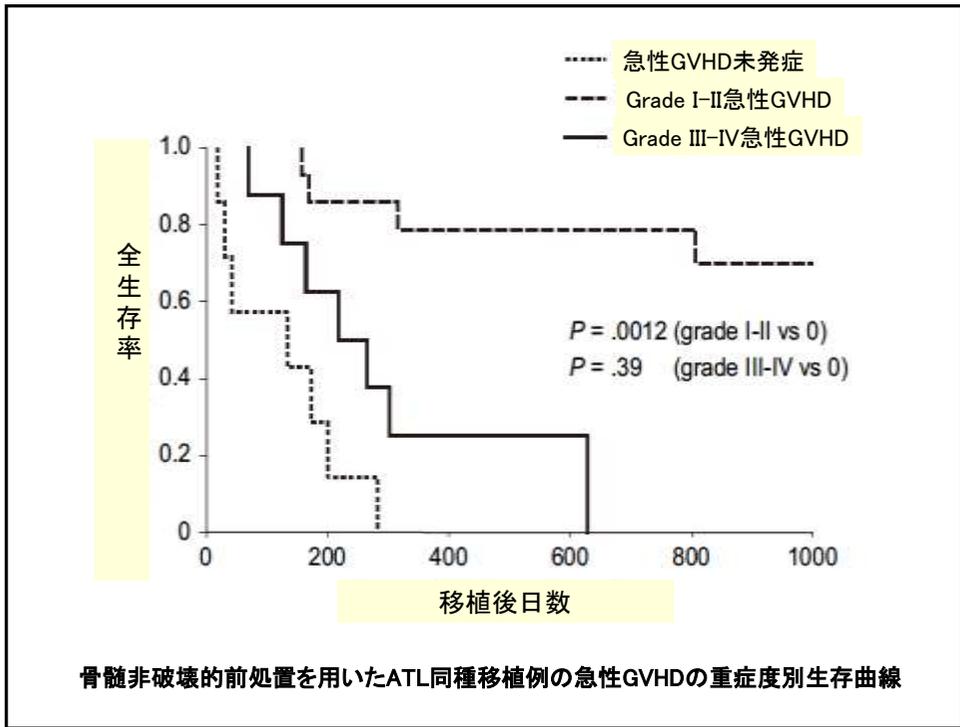
		第1期試験	第2期試験
完全ドナーキメラ達成	≤90 日	14(n=15)	14(n=14)
死因	治療関連死(<100日)	4(1)	3(2)
	ATL	6	5
再発		9	6
	(<100日)	(7)	(3)
急性GVHD	I / II	1/4	4/5
	III / IV	3/2	3/0
慢性GVHD		6(n=13)	10(n=12)
3年全生存率		33±12%	36±15%

*(Okamura J et al., 2005, Tanosaki R et al., 2008)*

## 第1期, 2期試験における生存率



*(Choi I, Utsunomiya A, et al. BMT, 2011)*



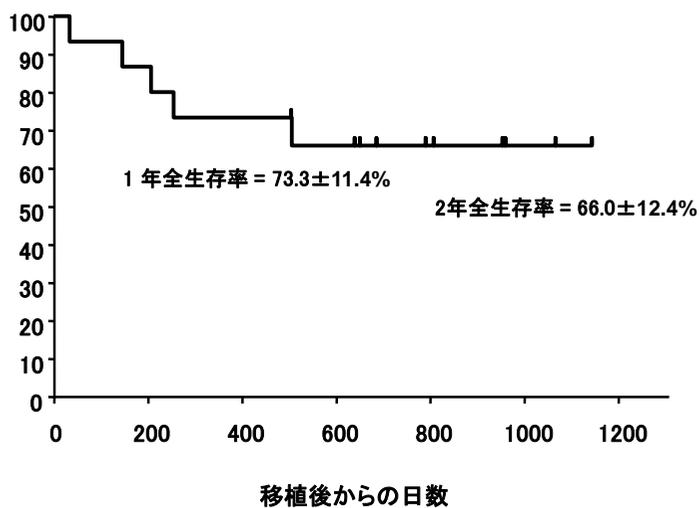
## 主要評価項目

	第4期試験
100日時点での生存	14/15
100日以内の完全キメラ達成	14/15

15例中13例が主要評価項目を達成した。

( Eto T, Utsunomiya A, et al. ASH 2011 )

## 第4期試験の全生存率



( Eto T, Utsunomiya A, et al. ASH 2011 )

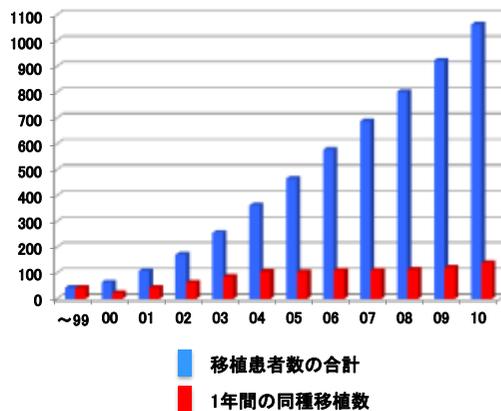
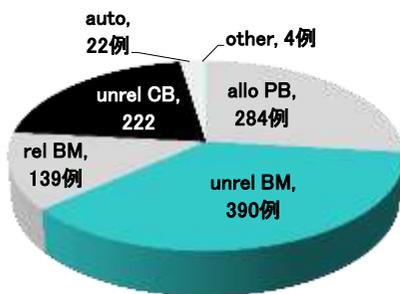
## 研究班による同種造血細胞移植の臨床試験

試験		幹細胞源	対象病型	前処置	進捗状況
第1期 (NST-1)	第1相	同胞末梢血	急性型 リンパ腫型	FLU BU ATG	終了 (2001-02) (Blood,2005, BMT 2011)
第2期 (NST-2)	第1相	同胞末梢血	急性型 リンパ腫型	FLU BU	終了 (2003-06) (BBMT,2008, BMT 2011)
第3期 (NST-3)	第2相	血縁末梢血	急性型 リンパ腫型	FLU BU	追跡中 (新規登録終了) (2006.9-2011.9)
第4期 (NST-4)	第1相	非血縁骨髓	急性型 リンパ腫型	FLU BU TBI	追跡中 (新規登録終了) (2009.2-2011.4)
第5期 (NST-5)	第1相	非血縁臍帯血	急性型 リンパ腫型	FLU Mel TBI	追跡中

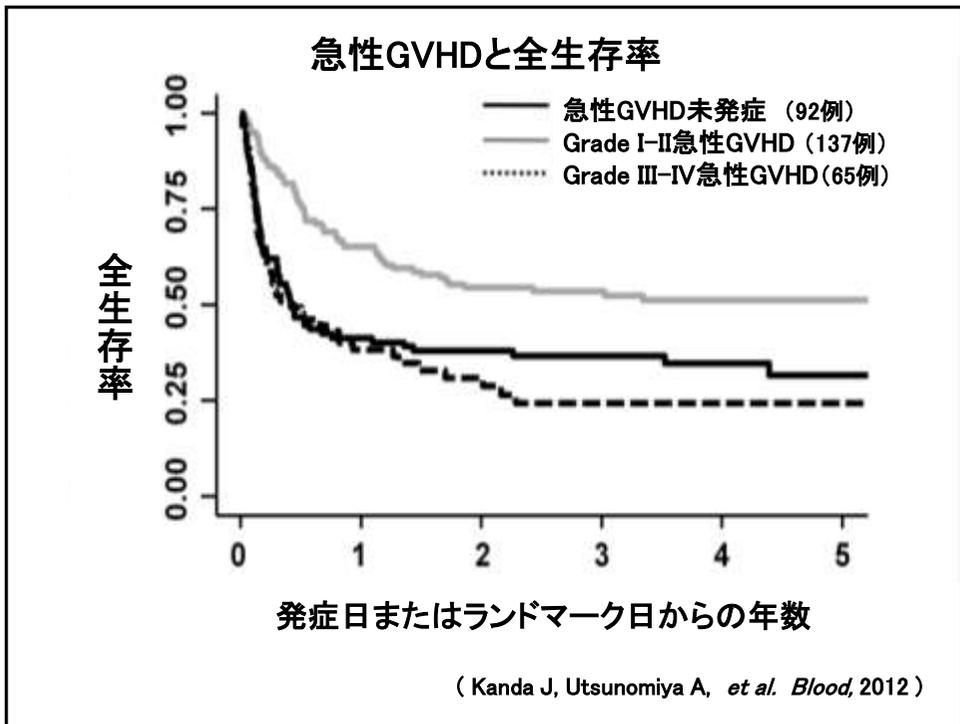
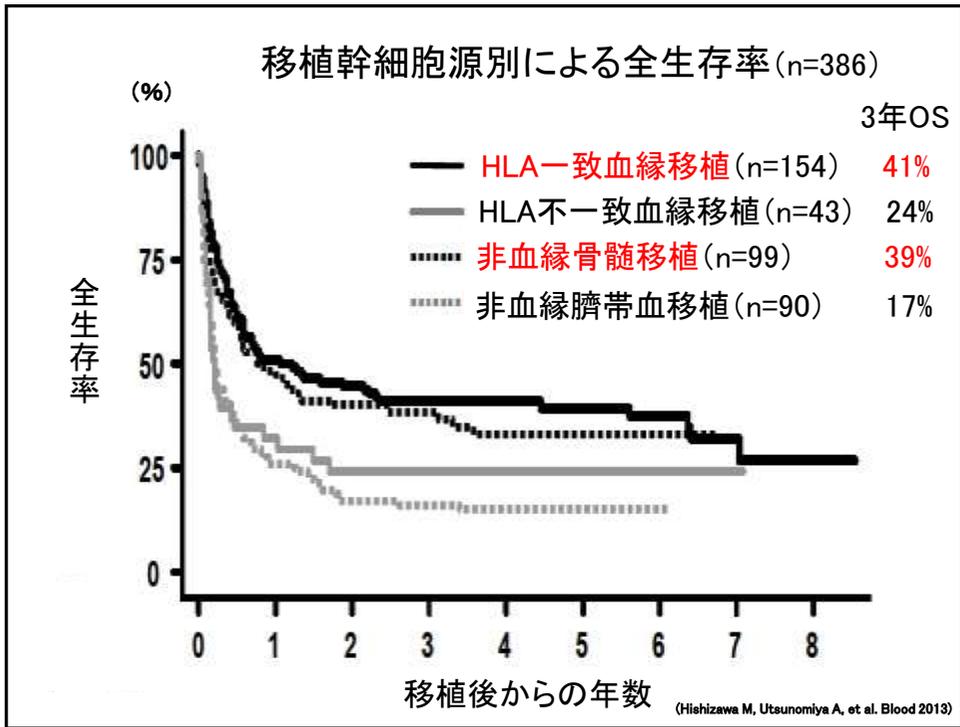
FLU: fludarabine, BU: busulfan, ATG: antithymocyte globulin, TBI: total body irradiation, MEL: melphalan

## 日本におけるATLに対する造血細胞移植数

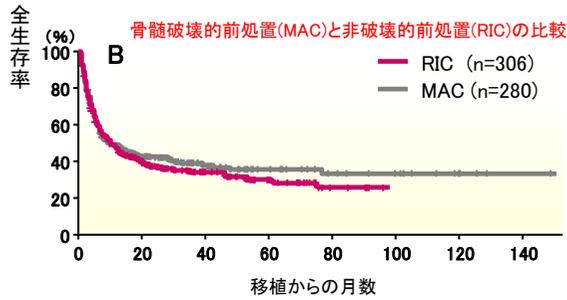
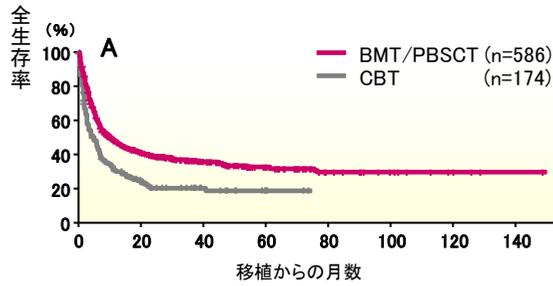
移植患者数合計: 1061 例  
(1991-2010)



( Annual Report of Nationwide Survey 2011 )

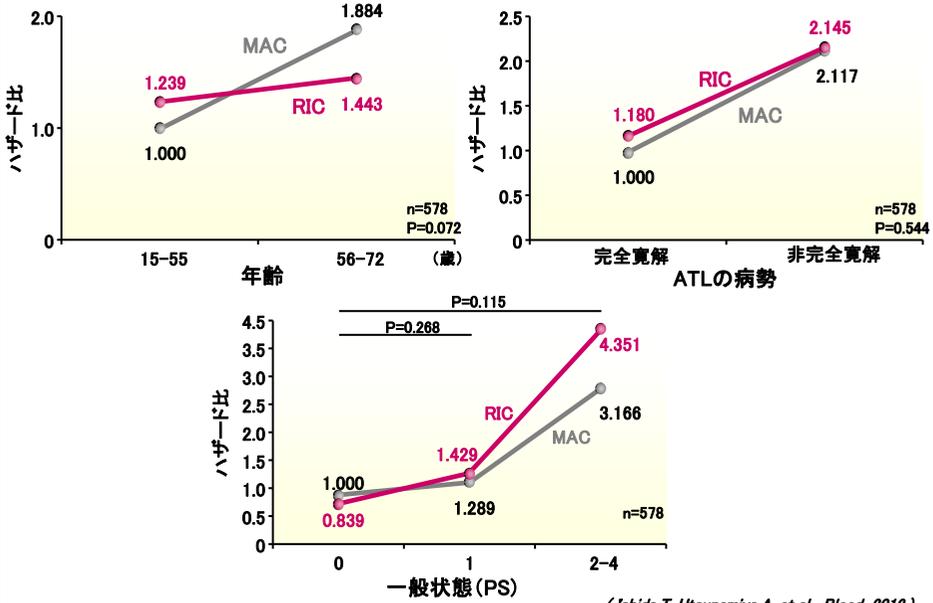


### TRUMP dataによる全生存率



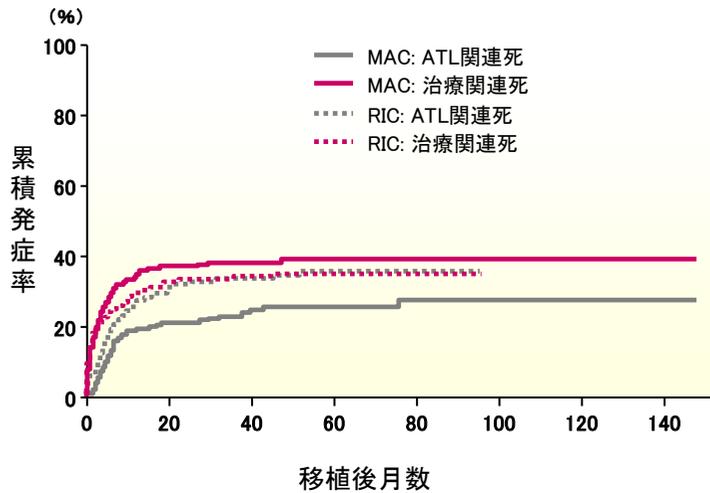
(Ishida T, Utsunomiya A, et al. Blood 2012)

### 年齢、ATLの病勢、一般状態と前処置強度との全生存に対する交互作用



(Ishida T, Utsunomiya A, et al. Blood 2012)

### 前処置強度別のATL関連死とTRM累積発症率



(Ishida T, Utsunomiya A, et al. Blood 2012)

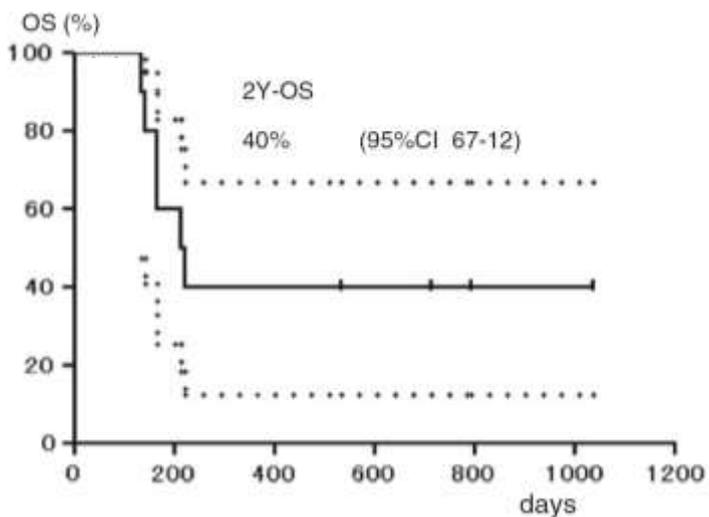
### 最近の臍帯血移植の治療成績

Reference	Pt. no	Median Age (range)	Sex M/F	Subtype	Disease Status at CBT	Conditioning Regimen	Cause of Death	Outcome
Nakamura 1)	10	51 (31-64)	6/4	Acute:9 Lymphoma:1	CR:2 PR:4 SD:1 PD:3	MAC:6 RIC:4	ATL:4 Sepsis:1 GVHD+ATL:1	2Y-OS:40% (95%CI 67-12)
Fukushima 2)	27	52 (41-63)	18/9	Acute:17 Lymphoma:10	CR:5 PR:11 RIF:5 REL:6	MAC:9 RIC:18	TRM:10 ATL:9	3Y-OS:27.4%

CR: complete remission, PR: partial remission, SD: stable disease, PD: progressive disease,  
RIF: primary induction failure, REL: refractory after relapse, OS: overall survival, MAC: myeloablative conditioning,  
RIC: reduced intensity conditioning, TRM: transplantation related mortality, GVHD : graft-versus-host disease.

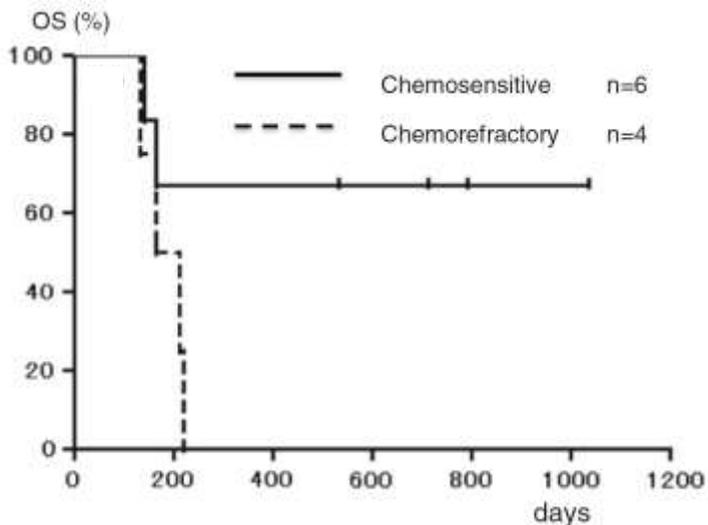
1) Int J Hematol 2012 ; 96 (5) : 657.  
2) Int J Hematol 2013 ; 97 (4) : 485.

Overall survival of 10 patients with ATLL undergoing unrelated cord blood transplantation.



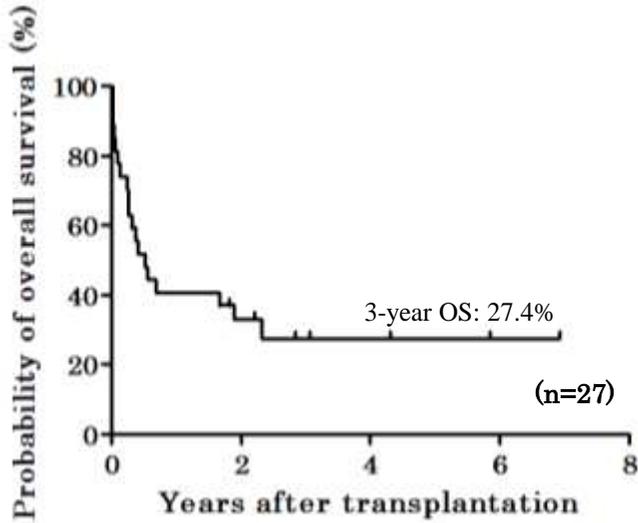
( Nakamura T, Int J Hematol, 2012 )

Overall survival according to the status of chemosensitivities prior to transplantation.



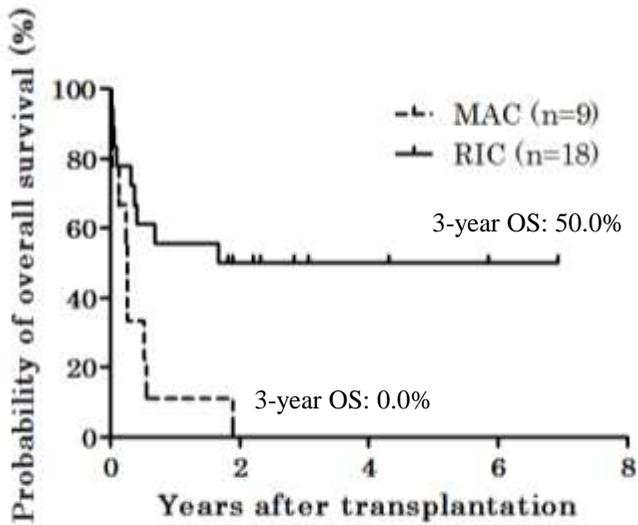
( Nakamura T, Int J Hematol, 2012 )

Kaplan-Meier estimates of overall survival after cord blood transplantation for all patients with ATL



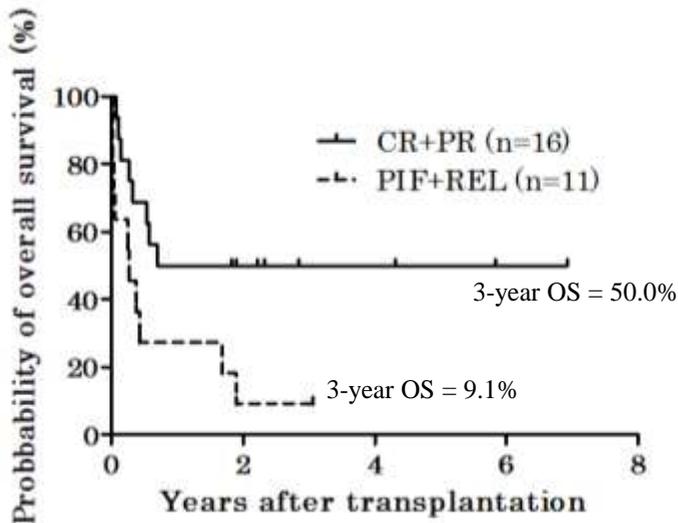
( Fukushima T, Int J Hematol, 2013 )

Kaplan-Meier estimates of overall survival after cord blood transplantation according to conditioning type



( Fukushima T, Int J Hematol, 2013 )

Kaplan-Meier estimates of overall survival after cord blood transplantation according to chemosensitivity



( Fukushima T, Int J Hematol, 2013 )

## 【造血幹細胞移植のリハビリテーション】

2000年、移植患者に対する理学療法開始 ⇒ 週1-2回のリハ(自主トレ主体)

2007～移植前からの個別リハビリ提供

廃用症候群予防目的に、ストレッチ、筋力トレーニング、歩行練習などを実施。

2010年8月～バイオクリーン病棟開設。骨髓抑制期間も廊下歩行など活動拡大可能に。



バイオクリーン病棟内での  
移植リハ風景

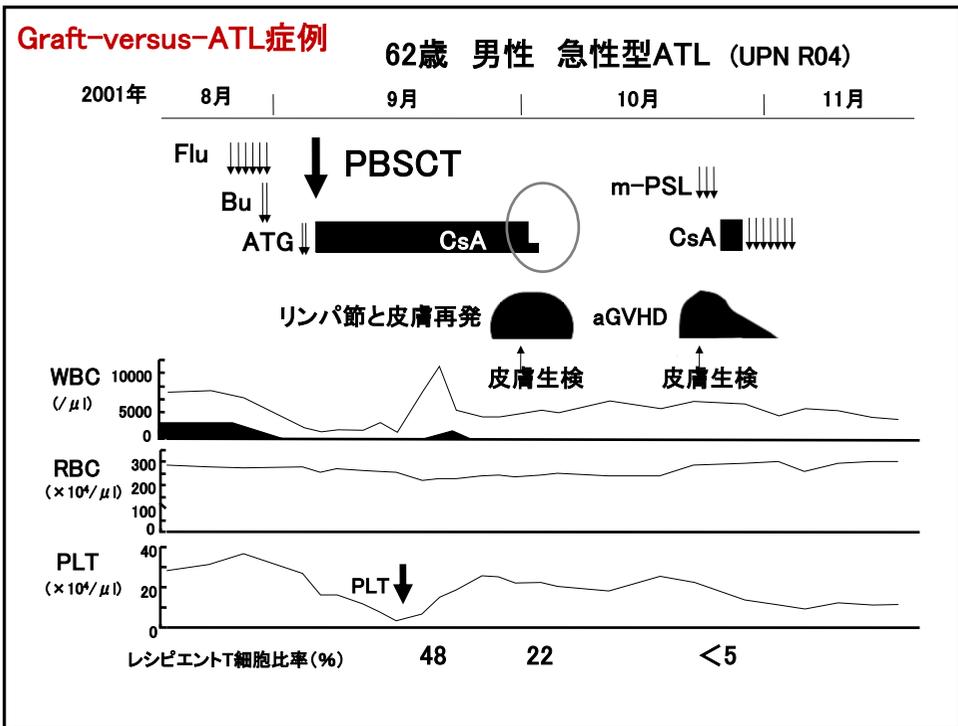


### 【学会】

- ・日本造血幹細胞移植学会発表: 2004～
- ・日本理学療法学会大会: 2006, 2007, 2011, 2014
- ・EBMT: 2012, 2013

### 【論文】

- ・同種造血幹細胞移植患者の体力変化に発熱が及ぼす影響: 総合リハ、2009
- ・自家末梢血幹細胞移植患者の体力とQOL変化: 総合リハ、2012
- ・Effect of exercise therapy on muscle mass and physical functioning in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Supportive Care in Cancer, 2014



**NST-1 免疫抑制剤中止によるGv-ATL 効果**

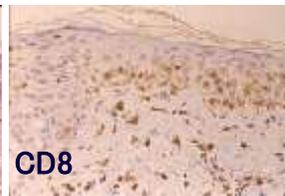
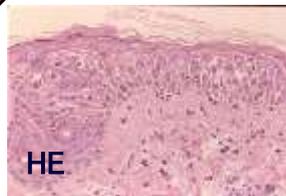
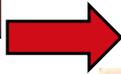
移植後30日

移植後45

62歳 男性  
急性型ATL



免疫抑制剤の  
中止



CD4+/CD8-/CD25+)

CD8+/CD4-)

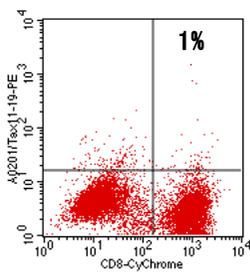
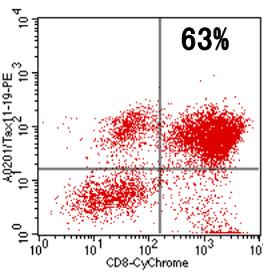
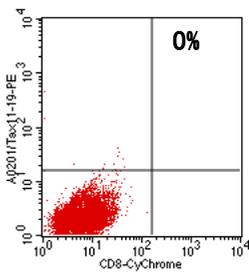
PBMC culture from

HLA-A\*0201 / Tax11-19 tetramer

Pre RIST  
(for 36 days)

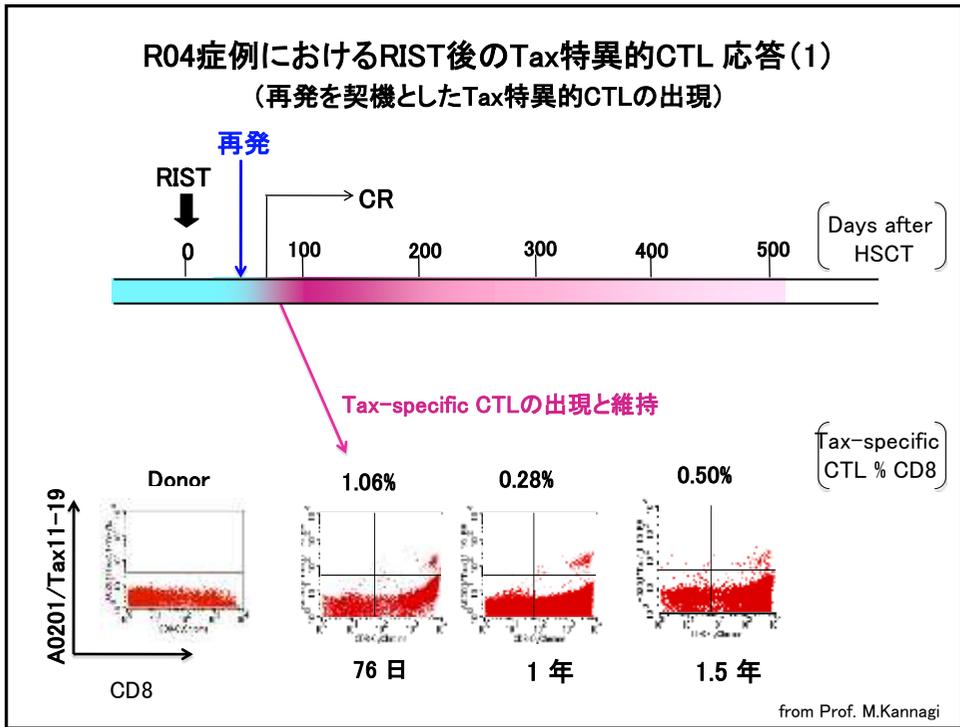
Post RIST  
(for 46 days)

Donor  
(for 46 days)



CD8

移植後のTax特異的な細胞傷害性T細胞の検出



## 二次癌症例

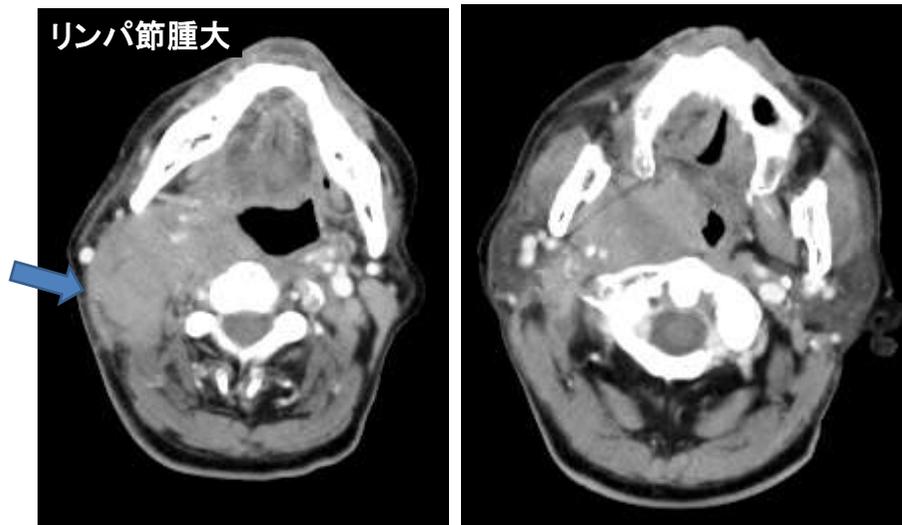
【患者】73才 男性

【入院時主訴】右頸部リンパ節腫大

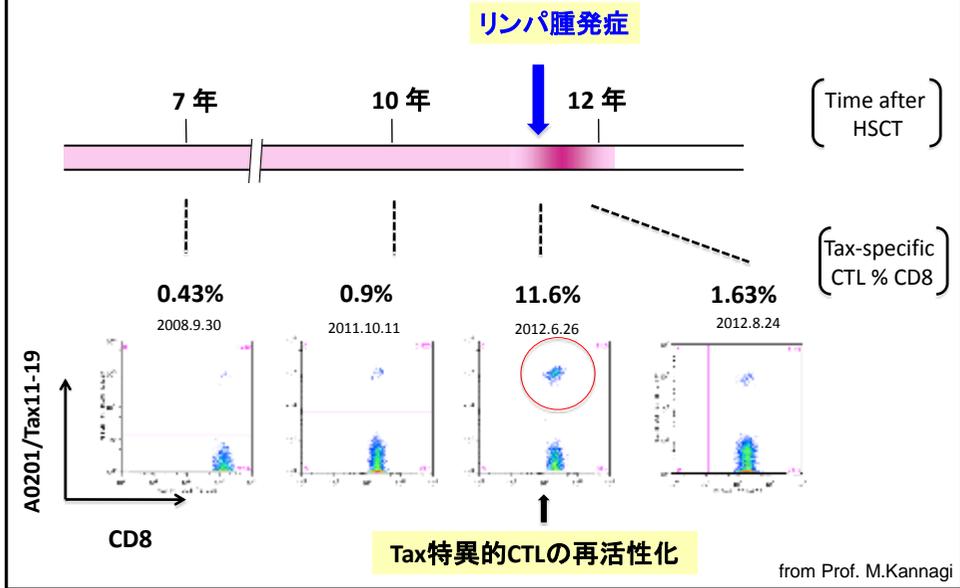
【現病歴】

2001年3月12日より急性型ATLの診断で、biweekly CHOP療法施行。PRで9月5日HLA full match の弟(抗HTLV-1抗体陽性)からの末梢血幹細胞を用い、RISTを施行。移植後早期に再発したが、CyA中止でCR得られ、外来フォロー中であった。2012年3月3日外傷性の胸腰椎圧迫骨折で他院入院。6月中旬になり右頸部リンパ節腫大出現し、再発を疑われ、6月22日当院へ転院となる。

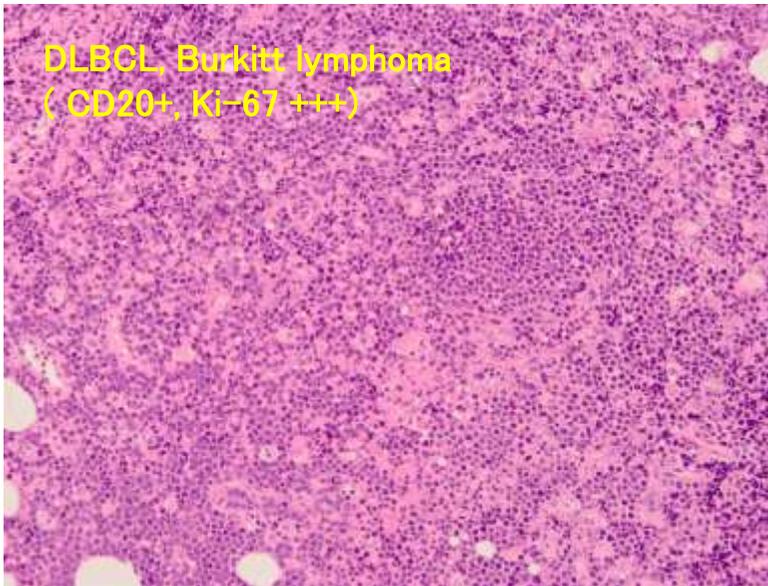
### 2012年6月28日頸部CT



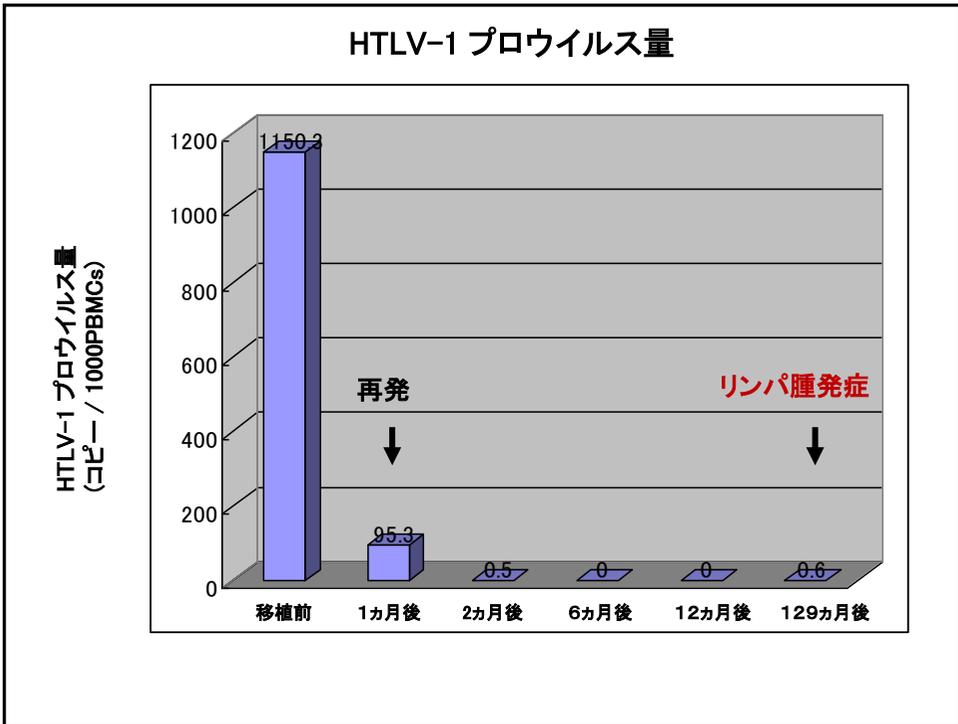
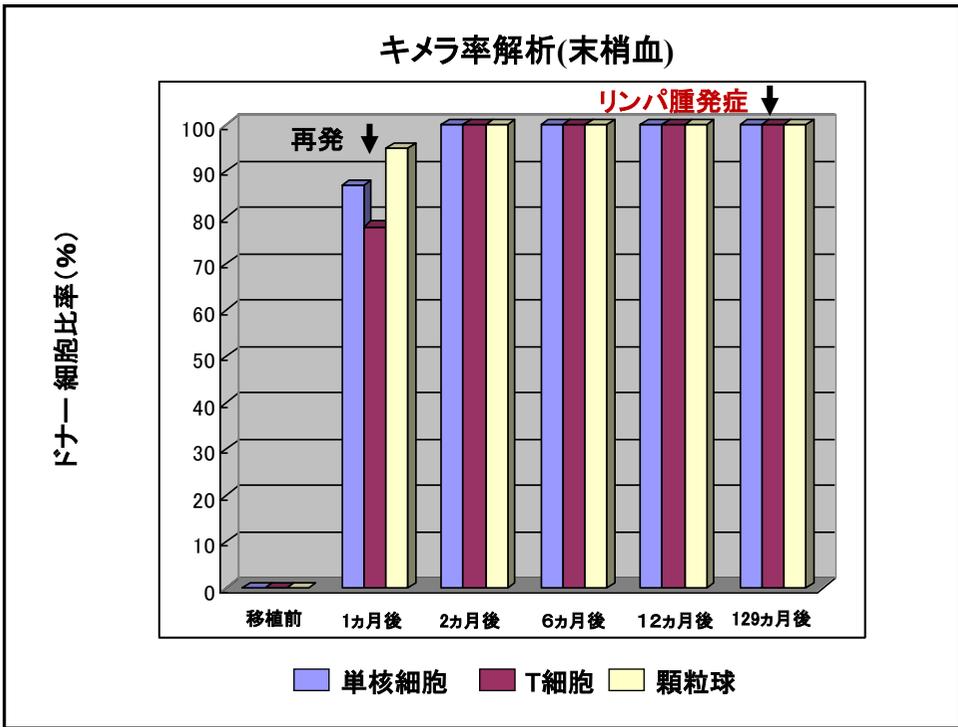
R04症例におけるRIST後のTax特異的CTL 応答(2)  
 (長期寛解中のCTL維持とエピソードに応じた再活性化)



DLBCL, Burkitt lymphoma  
 (CD20+, Ki-67 +++)



HE染色 x100



## キメラ率解析 1-R04

Locus: CSF1PO

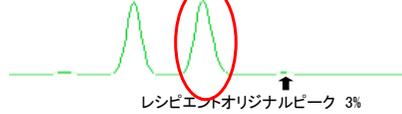
1-D04  
末梢血  
(2001.8.6 採血)



1-R04  
末梢血-移植前  
(2001.8.6 採血)

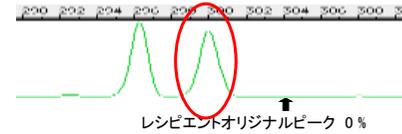


1-R04-M129-LN  
凍結組織  
-移植後129ヶ月  
(2012. 6. 27採血)



1-R04-M129-BM  
カルノア液中保存  
-移植後129ヶ月  
(2012. 6. 29採血)

n. t.



### <参考>

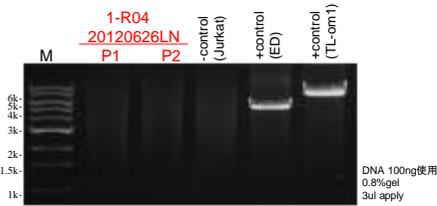
1-R04-M129-MNC  
末梢血-移植後129ヶ月  
(2012. 6. 25採血)

## HTLV-1プロウイルス検査 (inverse PCR)

I-PCR

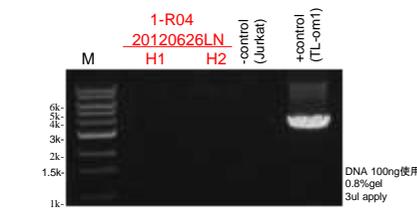
**Pst1** (38cycle)

Pst I-LTR-F1  
PstI-pX-R1



**HindIII** (40cycle)

PstI-LTR-F1  
HindIII-5230-R4



患者登録番号: 1-R04 (20120626LN) DNA  
+control: HTLV-1感染細胞株 (ED) DNA  
HTLV-1感染細胞株 (TL-om1) DNA  
-control: HTLV-1非感染細胞株 (Jurkat) DNA

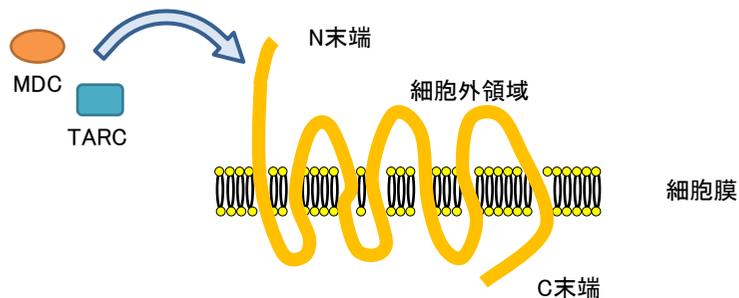
(松岡雅雄先生)

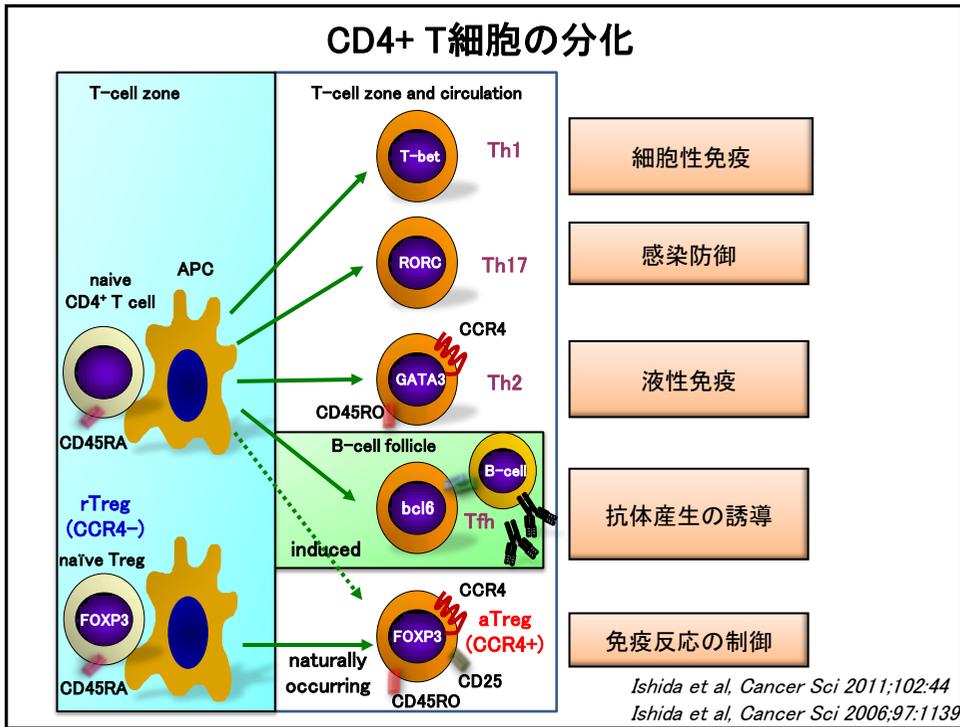


## ATLにおける抗CCR4抗体療法

### CCR4 (CC chemokine Receptor 4 [CD194])

- CCR4はTARC/CCL17 とMDC/CCL22 をリガンドとするGタンパク質共役型受容体
- CCR4はTh2細胞や制御性T細胞に発現
- CCR4遺伝子は3p24に位置



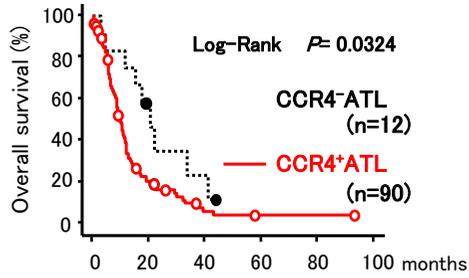


### リンパ腫病型別のCCR4発現頻度

病型	発現頻度	割合 (%)
<b>前駆T細胞腫瘍</b>		
• 前駆リンパ芽球性リンパ腫	0 / 4	(0 %)
<b>成熟T細胞およびNK細胞腫瘍</b>		
• 節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型	1 / 27	(3.7 %)
• 菌状息肉症	10 / 20	(50.0 %)
• 未分化大細胞型リンパ腫-ALK陽性	1 / 24	(4.2 %)
• 未分化大細胞型リンパ腫-ALK陰性	8 / 16	(50.0 %)
• 末梢性T細胞リンパ腫 非特定型	24 / 58	(41.3 %)
• 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫	12 / 38	(31.6 %)
• <b>成人T細胞白血病リンパ腫</b>	<b>108 / 120</b>	<b>(90.0 %)</b>
• その他のT細胞およびNK細胞腫瘍	5 / 12	(41.6 %)
<b>ホジキンリンパ腫</b>		
• 古典的ホジキンリンパ腫	10 / 42	(23.8 %)
<b>成熟B細胞腫瘍</b>		
• びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	2 / 53	(3.8 %)

*Ishida, Utsunomiya et al, Clin Cancer Res 2003;9:3625*      *Ishida et al, Int J Hematol 2005;82:148*  
*Ishida, Utsunomiya et al, Clin Cancer Res 2004;10:5494*      *Ishida et al, Leukemia 2006;20:2162*

## CCR4陽性のATLは有意に予後不良である



生存期間に影響を及ぼす予後不良因子

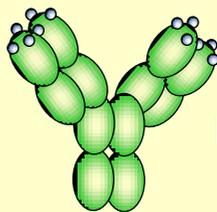
Variable	予後不良因子	単変量解析		多変量解析	
		Hazard ratio	P value	Hazard ratio	P value
PS	≥2	2.108	0.0008	-	
B症状	あり	2.466	<0.0001	2.425	0.0002
節外性病変	≥2箇所	2.538	0.0007	2.106	0.0081
LDH	>正常値	2.121	0.0437	-	
Ca (mg/dl)	≥11.0	2.485	0.0013	-	
<b>CCR4</b>	<b>陽性</b>	<b>2.097</b>	<b>0.0371</b>	<b>2.197</b>	<b>0.0298</b>

Ishida, Utsunomiya et al, Clin Cancer Res 2003;9:3625

## 抗CCR4抗体の開発

### 抗CCR4抗体

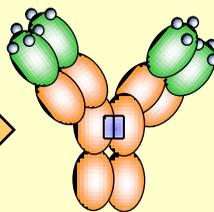
#### マウス抗体



**KM2160**

Imai et al, Int Immunol 1999

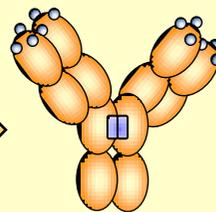
#### 低フコース化キメラ抗体



**KM2760**

Niwa et al, Cancer Res 2004

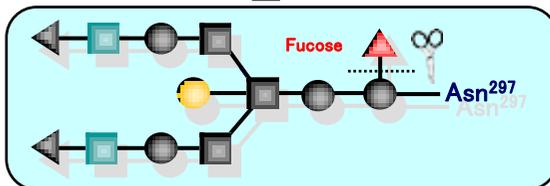
#### 低フコース化ヒト化抗体



**KW-0761**

(モガムリズマブ)

Ishii, Utsunomiya et al, Clin Cancer Res 2010  
Yamamoto, Utsunomiya et al, J Clin Oncol 2010

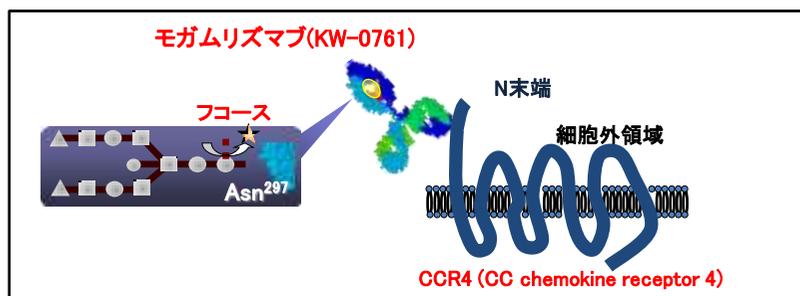


糖鎖中のフコースを低下させることによりADCC活性を増強(ポテリジェント技術)

Shinkawa et al, J Biol Chem 2003

## モガムリズマブ (KW-0761)

- 世界初の低フコース化ヒト化抗CCR4モノクローナル抗体
- 高い抗体依存性細胞障害(ADCC)活性を有する
- CDC活性、中和活性、アポトーシス誘導能を有さない
- 2012年に再発・難治ATLを対象に承認取得



Shinkawa et al, J Biol Chem 2003;278:3466 Ishii, Utsunomiya et al, Clin Cancer Res 2010;16:1520

## 再発・再燃ATL/PTCLを対象とした第I相試験



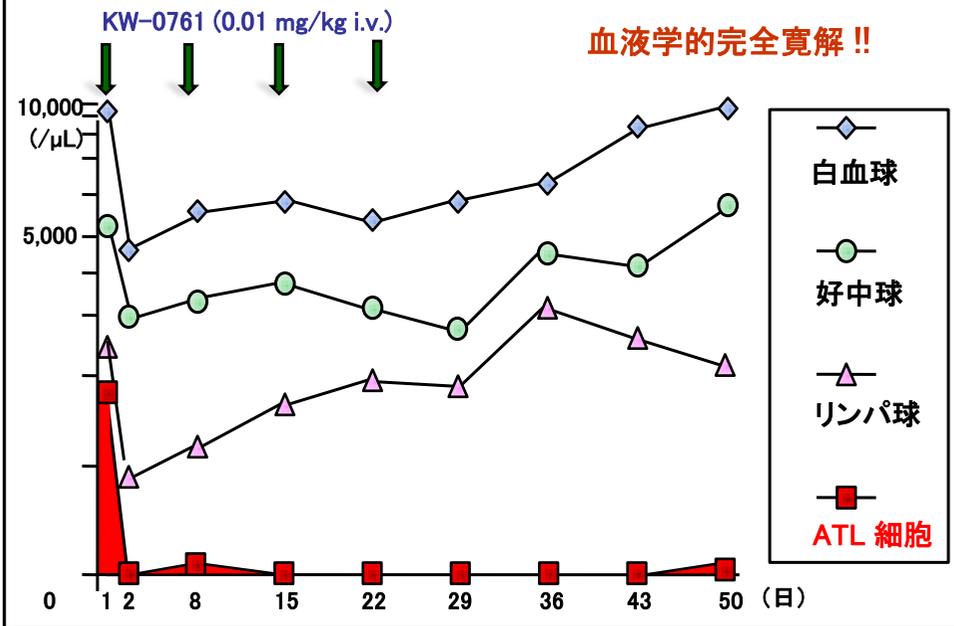
Cohort	Dose (mg/kg)	No. of patients
1	0.01	3
2	0.1	4
3	0.5	3
4	1.0	3
Expanded	1.0	3

	No. of patients			ORR(%)
	All	CR	PR	
Total	16	2	3	31[95%CI:11-59]
ATL	13	2	2	31
PTCL	3	0	1	33

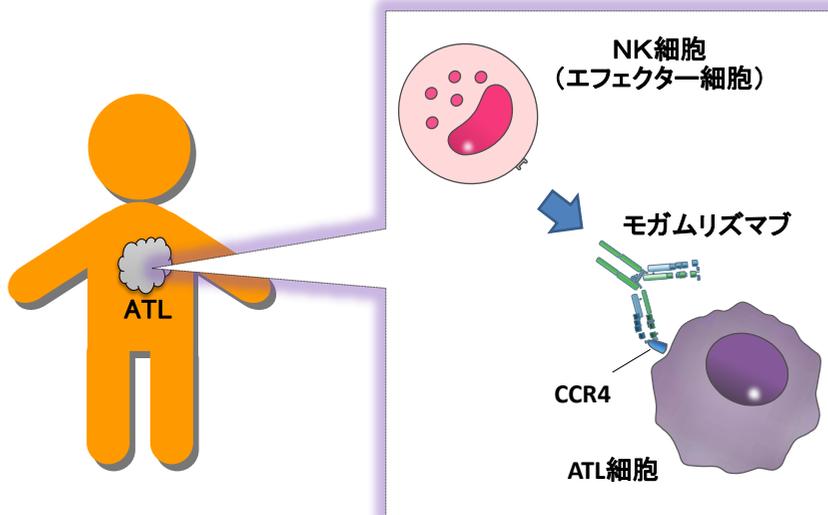
MTD(最大耐用量)に達しなかったため、  
第II相試験での推奨用量を1mg/kgとした

Yamamoto, Utsunomiya et al, J Clin Oncol 2010;28:1591-8

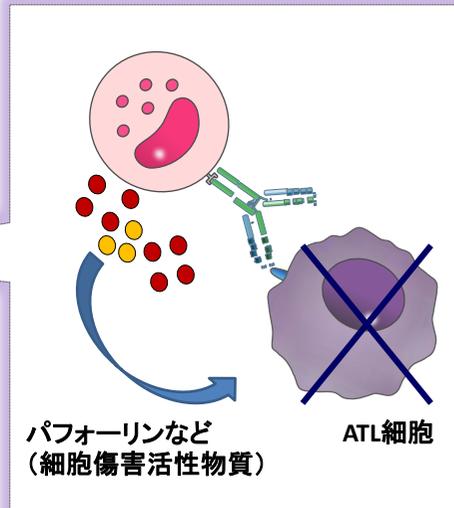
Case 103 : 68歳, 女性, 急性型ATL



モガムリズマブ投与がもたらす直接的殺傷効果



# モガムリズマブ投与がもたらす直接的殺傷効果



ATL patient: 0.01 mg/kg dose  
Response: SD→CR

60歳、男性

投与前

4回投与3週後

4回投与1年後



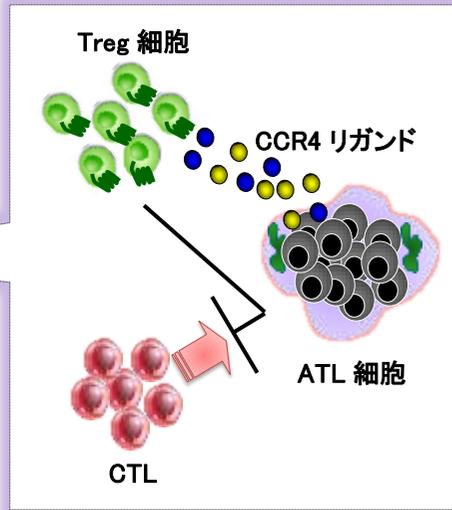
Skin  
Bone  
SD



Skin  
Bone  
CR

Yamamoto, Utsunomiya et al, J Clin Oncol 2010;28:1591-8

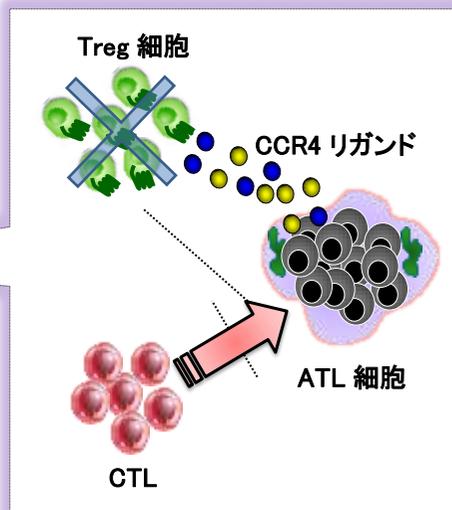
## モガムリズマブ投与がもたらすTreg減少の効果



*Ishida et al, Cancer Sci 2011;102:44*

*Ishida et al, Cancer Sci 2006;97:1139*

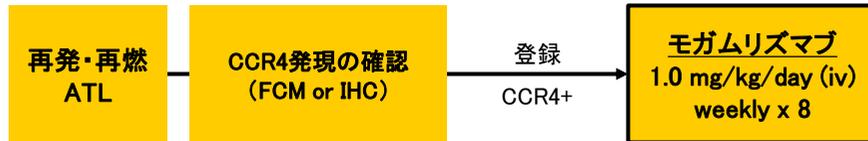
## モガムリズマブ投与がもたらすTreg減少の効果



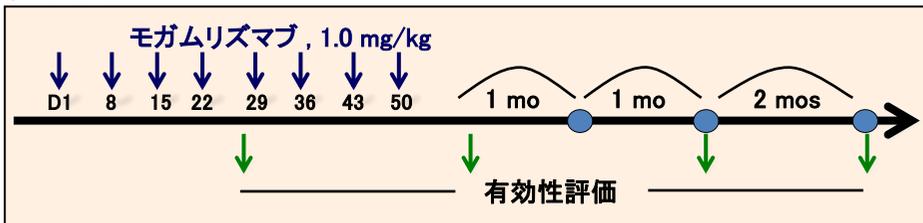
*Ishida et al, Cancer Sci 2011;102:44*

*Ishida et al, Cancer Sci 2006;97:1139*

## 再発・再燃ATLを対象とした第II相試験



### 投与・評価スケジュール



- Endpoints:**
1. 奏効率 (Overall response rate)
  2. 病変部位別の奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、安全性、薬物動態

Ishida, Utsunomiya et al, J Clin Oncol 2012;30:837-42

## 有効性(n=26\*)

病変部位	n	最良効果					奏効率		
		CR**	PR	SD	PD	NE	≥PR	%	[95% CI]
末梢血	13	13	0	0	0	0	13	100%	-
皮膚	8	3	2	0	2	1	5	63%	[25-92]
標的病変	12	3	0	4	5	0	3	25%	[6-57]
<b>総合</b>	<b>26</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>50%</b>	<b>[30-70]</b>

\* 1例は結腸癌のため除外

\*\* CRu含む

- ✓ 奏効率: 50%
- ✓ 無増悪生存期間中央値: 5.2か月
- ✓ 全生存期間中央値: 13.2か月

Ishida, Utsunomiya et al, J Clin Oncol 2012;30:837-42



## New agents

Novel agents	Action
Bortezomib	Proteasome inhibitor
Lenalidomide	Immunomodulatory drug
Panobinostat	Histone deacetylase inhibitor
Alisertib	Aurora A kinase inhibitor
Ruxolitinib	JAK1/2 inhibitor
Denileukin diftitox	Anti-CD25
Forodesine	Purine nucleoside phosphorylase inhibitor
Pralatrexate	Folate analogue metabolic inhibitor

## まとめ

- 化学療法のみでの治癒は困難
- 安全な移植治療の確立
- 新規薬剤(分子標的薬剤など)の導入
- 免疫療法の確立
- これらの組み合わせによる治癒率の向上
- HTLV-1の撲滅


**Know (No) More Cancer**

インターネット動画配信で学ぶ  
**もっと知ってほしい**  
**「血液のがん」のこと**

**4月** 水野 啓也 先生  
 慢性骨髄増殖性疾患

**5月** 清井 C 先生  
 急性骨髄性白血病 (AML)

**6月** 神田 善祥 先生  
 慢性リンパ性白血病 (ALL)

**7月** 大橋 一輝 先生  
 慢性骨髄性白血病 (CML)

**8月** 一戸 昌夫 先生  
 造血幹細胞移植

**9月** 高尾 洋 先生  
 小児の血液のがん

**10月** 佐藤 豊 先生  
 若年成人 (AYA) 世代の血液のがん

**11月** 中田 眞 先生  
 骨髄異形成症候群 (MDS)

**12月** 眞橋 成子 先生  
 慢性リンパ腫 (ホジキンリンパ腫)

**1月** 小坂 美光 先生  
 慢性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫)

**2月** 宇都宮 尚 先生  
 成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL)

**3月** 角南 一貴 先生  
 多発性骨髄腫

血液のがんは血液または骨髄の悪性腫瘍のことです。上記12種類のほかにもさまざまな悪性疾患も含まれています。

特設サイトへは、「血液のがん キャンサーネットジャパン」で今すぐ検索！

≪URL≫ <http://www.cancernet.jp/hematologiccancer/video.html#02>



## 共同研究者

### 今村病院分院

高塚祥芝、竹内昇吾  
徳永雅仁、窪田歩  
中野伸亮、米倉健太郎

### 九州がんセンター

岡村純、鵜池直邦  
崔日承

### ATL-WG (日本造血細胞移植学会)

石田高司、菱澤方勝  
田野崎隆二、加藤光次

### 浜の町病院

衛藤徹也

### 東京医科歯科大学

神奈木真理、原嶋奈々江  
長谷川温彦

### 名古屋市立大学

上田龍三、石田高司  
楠本茂、稲垣宏

### 京都大学

松岡雅雄

### KW-0761臨床治験チーム



ご清聴ありがとうございました。

