

論 文 要 旨

Graft-Versus-Adult T-cell Leukemia/Lymphoma Effect Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

同種造血幹細胞移植後の
移植片対成人 T 細胞白血病リンパ腫効果

米倉 健太郎

【序論および目的】

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)は human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1)が原因で発症する、最も悪性度の高い血液腫瘍の一つである。ATL はリンパ節腫脹、肝脾腫、高カルシウム血症、皮膚病変などの全身症状や多分葉核を持つ異常リンパ球の末梢血への出現を特徴とし、皮膚病変は約 50%の患者にみられる。ATL の治療は多剤併用化学療法が主体であるが、多くの臨床研究にも関わらず、その効果は満足できるものではなく、化学療法に代わる治療法として造血幹細胞移植が試みられてきた。従来の研究では自家造血幹細胞移植よりむしろ、同種造血幹細胞移植においてより良好な治療結果が得られている。同種造血幹細胞移植では、ドナー細胞のレシピエント細胞に対する細胞性免疫反応により移植片対宿主病 (GVHD) が惹起されるため、移植片対 ATL (Gv-ATL) 効果が有益に働く可能性が考えられる。今回我々は、同種造血幹細胞移植後の Gv-ATL 効果を明らかにするために、同種造血幹細胞移植を施行した 21 例の ATL 症例について後ろ向き研究を行った。

【材料および方法】

1998 年 6 月から 2005 年 3 月までの間に今村病院分院で同種造血幹細胞移植を施行した 21 名の ATL 患者について解析を行った。臨床情報はそれぞれの患者の診療録から収集した。

造血幹細胞移植の前処置には骨髄破壊的レジメンと骨髄非破壊的レジメンを用いた。幹細胞源としては骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血を使用した。

GVHD 予防として HLA 一致同胞からの移植ではシクロスポリン (CYA) 単独投与あるいは CYA と short-term methotrexate (sMTX) の併用を、非血縁者あるいは HLA 不一致の血縁者からの移植では sMTX と CYA またはタクロリムスの併用を行った。

移植後 100 日以上生存した患者に対して、ATL の再発について評価し、再発症例に対して移植前処置、移植時および移植後の ATL の寛解状態、再発臓器について検討した。

【結 果】

1) 移植前の ATL の治療に対する反応は完全寛解 (CR) 7 例、部分寛解 (PR) 1 例、不変 (SD) 5 例、増悪 (PD) 8 例であった。移植に対するは CR 14 例、PR 3 例、SD 1

例, PD 3 例であり, 移植時には CR が得られていなかった 14 例のうち 7 例で CR が得られた。移植後の生存期間は 1.4–83.7 ヶ月 (中央値 8.4 ヶ月), 3 年生存率は $33.2 \pm 10.9\%$ であった。

- 2) 移植後 100 日以上生存した 15 例中 10 例で ATL の再発がみられた。これら 10 例の移植前処置は骨髄非破壊的前処置が 6 例, 骨髄破壊的前処置が 4 例であった。移植時の寛解状態は CR が 2 例, 非 CR が 8 例, 移植後では CR が 6 例, 非 CR が 4 例であった。再発臓器は皮膚が 9 例, 末梢血が 4 例, リンパ節が 4 例であった。
- 3) 再発がみられた 10 例全例で免疫抑制剤治療を中止した。免疫抑制剤の中止後 8 例で GVHD を発症し, そのうち 1 例では GVHD の発症前に, 7 例では GVHD の発症後徐々に ATL が改善し寛解が得られた。また, 免疫抑制剤の中止で GVHD が起こらなかった 2 例については Gv-ATL 効果を期待してドナーリンパ球輸注 (DLI) を行い, 1 例で寛解が得られた。

【結論及び考察】

上記の結果 1) に示される本研究の治療成績は従来 of 報告と同等のものであった。

今回の研究では, 結果 3) に示すように, 移植後の再発例 10 例に対して免疫抑制剤を中止したところ, 8 例で GVHD が発症し ATL が寛解したことが明らかとなった。この結果は ATL 病変を消失させる上で Gv-ATL 効果が重要な役割を果たしていることを示している。

同種造血幹細胞移植後の移植片対白血病 (Gv-L) 効果は ATL 以外の白血病においても示されている。GVHD の標的はレシピエントのマイナー組織適合性抗原 (mHA) であり, 移植片対白血病効果, Gv-ATL 効果はレシピエントの白血病細胞上の mHA により誘導されると考えられる。ドナーの T 細胞を除去して行った移植や一卵性双生児をドナーとした移植では移植後再発の確率が高くなることが報告されており, T 細胞を介する Gv-L 効果が移植後再発を防ぐ上で重要な役割を果たしていると考えられる。

ATL では約 50% の症例で皮膚病変がみられるが, 本研究では移植後の再発は 10 例中 9 例で皮膚に起こっていた。皮膚 T 細胞リンパ腫では CCR4, CXCR4 などのケモカインやそのレセプターが腫瘍細胞の皮膚への浸潤に重要な役割を果たしている。ATL においてもこれらの分子が腫瘍細胞の皮膚浸潤に関与している。移植後にはこれらの分子の発現が変化している可能性が考えられた。

本研究の結果は, ATL の同種造血幹細胞移植後の再発で特に皮膚病変を有する患者での, 移植後再発における Gv-ATL 効果を証明するものである。現在, ATL 患者に対する同種造血幹細胞移植の最善の方法を明らかにするための研究を継続中である。

論文審査の要旨

報告番号	医研第 670 号	氏名	米倉 健太郎
審査委員	主査	有馬 直道	
	副査	出雲 周二	河野 嘉文

Graft-Versus-Adult T-cell Leukemia/Lymphoma Effect Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

同種造血幹細胞移植後の 移植片対成人 T 細胞白血病リンパ腫効果

成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL)は human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1)が原因で発症する、最も悪性度の高い血液腫瘍の一つである。最近、同種造血幹細胞移植により、従来の化学療法に比べて良好な治療成績が報告されている。同種造血幹細胞移植では、ドナー細胞のレシピエント細胞に対する細胞性免疫反応により移植片対宿主病 (GVHD) が惹起されるため、移植片対 ATL (Gv-ATL) 効果が働いている可能性が示唆されてきた。申請者らは、同種造血幹細胞移植後の Gv-ATL 効果を明らかにするために、同種造血幹細胞移植を施行した 21 例の ATL 症例について後ろ向き研究を行った。

1998 年 6 月から 2005 年 3 月までの間に今村病院分院で同種造血幹細胞移植を施行した 21 名の ATL 患者について解析を行った。臨床情報はそれぞれの患者の診療録から収集した。造血幹細胞移植の前処置には骨髓破壊的レジメンと骨髓非破壊的レジメンを用いた。幹細胞源としては骨髓、末梢血幹細胞、臍帯血を使用した。GVHD 予防として HLA 一致同胞からの移植ではシクロスポリン (CYA) 単独投与あるいは CYA と short-term methotrexate (sMTX) の併用を、非血縁者あるいは HLA 不一致の血縁者からの移植では sMTX と CYA またはタクロリムスの併用を行った。移植後 100 日以上生存した患者に対して、ATL の再発について評価し、再発症例に対して移植前処置、移植時および移植後の ATL の寛解状態、再発臓器について検討した。結果を以下に示す。

- 1) 移植前の ATL の治療に対する反応は完全寛解 (CR) 7 例、部分寛解 (PR) 1 例、不変 (SD) 5 例、増悪 (PD) 8 例であった。移植に対する反応は CR 14 例、PR 3 例、SD 1 例、PD 3 例であり、移植時には CR が得られていなかった 14 例のうち 7 例で CR が得られた。移植後の生存期間は 1.4-83.7 ヶ月 (中央値 8.4 ヶ月)、3 年生存率は 33.2±10.9%であった。
- 2) 移植後 100 日以上生存した 15 例中 10 例で ATL の再発がみられた。これら 10 例の移植前処置は骨髓非破壊的前処置が 6 例、骨髓破壊的前処置が 4 例であった。移植時の寛解状態は CR が 2 例、非 CR が 8 例、移植後では CR が 6 例、非 CR が 4 例であった。再発臓器は皮膚が 9 例、末梢血が 4 例、リンパ節が 4 例であった。
- 3) 再発がみられた 10 例全例で免疫抑制剤治療を中止した。免疫抑制剤の中止後 8 例で GVHD を発症し、そのうち 1 例では GVHD の発症前に、5 例では GVHD の発症後 ATL が改善し寛解が得られた。また、免疫抑制剤の中止で GVHD が起こらなかった 2 例については Gv-ATL 効果を期待してドナーリンパ球輸注 (DLI) を行い、1 例で寛解が得られた。

1)に示される申請者らの治療成績は従来の報告と同等のものであった。また 3)に示すように、移植後の再発例 10 例に対して免疫抑制剤を中止したところ、8 例で GVHD が発症し ATL が寛解したことが明らかとなった。この結果は ATL 病変を消失させる上で Gv-ATL 効果が重要な役割を果たしていることを示している。同種造血幹細胞移植後の移植片対白血病 (Gv-L) 効果は ATL 以外の白血病においても示されている。ドナーの T 細胞を除去して行った移植や一卵性双生児をドナーとした移植では移植後再発の確率が高くなることが報告されており、T 細胞を介する Gv-L 効果が移植後再発を防ぐ上で重要な役割を果たしていると考えられる。

ATL では約 50%の症例で皮膚病変がみられるが、申請者らは移植後の再発は 10 例中 9 例と皮膚に起こりやすいことを示した。皮膚 T 細胞リンパ腫では CCR4, CXCR4 などのケモカインやそのレセプターが腫瘍細胞の皮膚への浸潤に重要な役割を果たしている。ATL においてもこれらの分子が腫瘍細胞の皮膚浸潤に関与している。移植後にはこれらの分子の発現が変化している可能性が考えられた。

本研究の結果は、ATL の同種造血幹細胞移植後の再発で特に皮膚病変を有する患者での、移植後再発における Gv-ATL 効果を証明するものである。また、本研究は ATL に対する同種造血幹細胞移植の効果のメカニズムを明らかにする上でも意義がある。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 670 号	氏名	米倉 健太郎
審査委員	主査	有馬 直道	
	副査	出雲 周二	河野 嘉文

主査および副査の3名は、平成20年6月27日、学位申請者 米倉健太郎君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) GVHDについては急性GVHDのみで、慢性GVHDについての記載がないが、どのように評価したのか。

(回答) すべての症例で急性、慢性両方のGVHDについて評価を行ったが、データ収集を行った時点では急性GVHDの症状が優位な症例や慢性GVHDを評価できる時期に達していない症例が多かったため、今回の研究では解析の対象外とした。

質問2) ATLの再発後に免疫抑制剤を中止して、急性GVHDが発症した後すぐにATLが軽快しているが、このようにGv-ATL反応が早期に得られた理由はどのように考えているか。

(回答) 今回の研究ではATLの再発は皮膚に多く起こっている。また、GVHDの主要な標的臓器は皮膚、消化管、肝臓であり、Gv-ATL効果が得られやすい臓器と再発が起こりやすい臓器が重なっていることが考えられる。

質問3) ATLの移植後再発が皮膚に多いとのことであるが、皮膚単独で再発しているのか。

(回答) 皮膚に再発のみられた9例では、同時に末梢血、リンパ節、骨髄などの評価も行ったが、5例は皮膚単独の再発であった。

質問4) ATLの移植後再発が皮膚に多い理由はわかっているのか。

(回答) CCR4をはじめとするケモカインの関与を考え、検討を行っている。移植前の組織の免疫染色ではCCR4が陰性で、移植後再発の組織で陽性となった症例が1例あるが、症例数が少ないこともあり有意な結果は出ていない。今後他の分子も含め検討していく。

質問5) 移植後100日以上生存した症例のうち、再発した10例については詳しく検討されているが、それ以外の5例の臨床経過、GVHDの状態はどうだったのか。

(回答) 2例でextensive、2例でlimitedの慢性GVHDがみられ、1例では慢性のGVHDは明らかなものはなかった。Extensiveの慢性GVHDがみられた2例は肺の慢性GVHDのために死亡した。それ以外の3例は無病生存を続けている。

質問6) 骨髄破壊的前処置による従来型の移植と、骨髄非破壊的前処置によるいわゆるミニ移植を行った症例があるが、どのような基準で前処置を決定したのか。

(回答) 54歳以下は従来型の骨髄破壊的前処置、55歳以上や54歳以下でも合併症などで骨髄破壊的前処置が不可能と判断した症例は骨髄非破壊的前処置を選択した。

質問7) HLAマッチのドナーからの移植とミスマッチの移植での効果の比較を行ったか。

(回答) 移植後100日以上生存した15例で検討したが、HLAマッチの移植では12例中7例、HLAミスマッチの3例全例で再発がみられた。

質問8) 移植を行った症例の中に慢性型が1例含まれているが、慢性型の症例にも移植を行うのか。

(回答) 急性型、リンパ腫型のほか、一部、予後不良因子を有する慢性型を移植の対象としている。今回の症例は予後不良因子のある慢性型に分類され、また、臨床的には非常に急性型に近い状態であったため移植を行った。

質問 9) 55 歳以下の症例でもミニ移植を選択したほうがよいのか。

(回答) 今回の結果では、ミニ移植と従来型の移植で成績に差がなかったため、より安全に施行できるミニ移植のほうがよい可能性がある。しかし、ATL は寛解を維持できる時期が短く、腫瘍細胞の少ない寛解の状態に移植を行えない場合が多いことを考えると、より強い前処置で腫瘍細胞を減らしてから移植する従来型の移植のほうがよい可能性も考えられ、更に症例を増やして検討する必要があると思われる。

質問 10) ATL の発症年齢の中央値は 60 歳から 70 歳くらいだが、ATL の患者のうちどのくらいの割合の患者が移植を受けられるのか。

(回答) 正確な統計は行っていないが、今村病院分院を受診した ATL 患者のうち 2~3 割程度と思われる。

質問 11) 移植時に PD であった 8 例のうち 4 例で移植により CR が得られているが、生存率をみるとかなり低くなっている。PD でもやはり移植を行ったほうがよいのか。

(回答) 移植後に CR となっても移植合併症で亡くなる例が多く、移植合併症をコントロールすることが可能になれば、勧められるかもしれない。また、PD の中でも病勢などを考慮して移植適応を判断する必要があると考える。

質問 12) PD の症例のうちどのような症例なら移植の効果が期待できるのか。

(回答) 移植後ドナー細胞が生着するまでの間に、腫瘍細胞が増えてこない状態が維持できる症例では移植の効果が期待できると考えている。

質問 13) 移植後に再発もなく生存している症例で、何かうまくいく条件がわかっているのか。

(回答) 今回は検討していない。今後、経過が良好なグループについても検討を行いたい。

質問 14) Gv-ATL 効果の標的としてマイナー組織適合性抗原を挙げているが、Tax 特異的 CTL などの検討は行ったのか。

(回答) 今回の論文では示していないが、いくつかの症例で HLA 拘束性の Tax 特異的 CTL の解析を行った。再発時と比べて免疫抑制剤中止後に Tax 特異的 CTL が増加していた。マイナー組織適合性抗原を標的とする反応以外に Tax 特異的 CTL が働くために、一般的に報告されている Gv-L 効果よりも Gv-ATL 効果の方が強く現れていると考えられる。

質問 15) 移植後の経過で末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量はどのように変化したのか。

(回答) 移植後に末梢血に再発がみられた症例では、再発時にウイルス量が上昇した。移植後の経過が良好な症例では、ウイルス量は測定感度以下となる症例もある。また、皮膚のみに再発した症例では有意な変化はみられなかった。末梢血の再発の評価には有用であるが、皮膚再発においては有用ではないと考えられる。

質問 16) DLI は具体的にはどのように行ったのか。

(回答) 移植後 GVHD の有無に応じて CD3 陽性細胞数で 3×10^6 または 3×10^7 個/kg から、経過をみながら段階的に増量して行った。

質問 17) Gv-ATL 効果を高めるために例えば Tax に対する CTL を誘導した細胞を輸注するなどの治療の可能性はあるのか。

(回答) 理論的には有用と考えられるが、現段階ではまだ報告はない。

質問 18) DLI は具体的には細胞は生のまま入れるのか。放射線を照射するのか。

(回答) 採取後に凍結保存し、放射線照射はせず、必要時に輸注する。

質問 19) Tax 特異的 CTL が再発時に活性化するのは再発した際の腫瘍細胞がウイルス抗原を発現していたりするのか。

(回答) その検討は行っていない。

以上の結果から、3 名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。