

糸永英弘 論文内容の要旨

主 論 文

Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience

同種造血幹細胞移植後に再発を来した成人 T 細胞白血病・リンパ腫に対する治療

糸永英弘、対馬秀樹、田口潤、福島卓也、谷口広明、佐藤信也、
安東恒史、澤山靖、松尾江美、山崎励至、鬼丸康之、今西大介、
今泉芳孝、吉田真一郎、波多智子、森内幸美、鶴池直邦、宮崎泰司

Blood. 121 巻 1 号 pp.219-225 2013 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻
(主任指導教員：宮崎泰司教授)

緒 言

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)は、HTLV-1 ウイルスが CD4 陽性 T リンパ球に感染することにより発症する末梢性 T 細胞腫瘍である。ATL は化学療法に対して早期に耐性化するため予後は極めて不良で、急性型やリンパ腫型では生存期間の中央値は約 13 ヶ月と報告されている。そのため本邦では治療成績の向上を目指し同種造血幹細胞移植(allo-SCT)が試みられ、長期寛解をもたらさうる治療法と期待されているが、再発率が高い等の課題も多い。特に移植後再発例では化学療抵抗性を獲得していることが多く、再発例に対する有効な治療法の開発が望まれている。

一般的に白血病に対する allo-SCT では、ドナーリンパ球の白血病細胞に対する免疫反応(graft-versus-leukemia 効果(GvL 効果))が治療効果に大きく寄与すると考えられており、allo-SCT 後の再発・再燃例に対して、GvL 効果を増強させる目的で「移植後の免疫抑制剤の中止」や「ドナーリンパ球輸注療法(DLI)」が行われている。特に慢性骨髄性白血病の移植後再発例において DLI で治療効果がみられたとの報告がなされている。今回 allo-SCT 後に再発した ATL に対して graft-versus-ATL 効果(GvATL 効果)を利用した治療法の有効性を、後方視的に検討した。

対象と方法

①対象

施設：長崎大学病院、国立病院機構長崎医療センター、佐世保市立総合病院。

移植実施期間：1997 年 9 月から 2010 年 12 月。

疾患：allo-SCT 後に再発・再燃を来した ATL の 35 症例。

②治療法

初回治療：原則として再発・再燃時には免疫抑制剤の漸減中止を実施。

DLI：血縁ドナーおよび非血縁骨髄バンクドナーからリンパ球を採取。

採取検体中の CD3 陽性 T リンパ球数を指標として投与量を決定。

DLI 前後の抗癌剤治療・局所放射線治療は、ATL の病勢に応じて実施。

③解析方法

DLI の効果に関わる因子と移植後再発からの生存期間を後方視的に解析。

結 果

①再発・再燃 ATL に対しての DLI の治療効果

移植後に再発・再燃を来した 35 例のうち、9 例で DLI を実施していた(DLI 実施例)。9 例中 8 例は血縁ドナー、1 例は非血縁骨髄バンクドナーからの提供を受けた。初回輸注 CD3 陽性 T 細胞数中央値は $8.2 \times 10^6/\text{kg}$ ($5.0-12.0 \times 10^6/\text{kg}$)であった。DLI 前治療として化学療法または局所放射線照射療法が 9 例中 6 例で実施された。DLI は 9 例中 5 例において治療効果を認めた(完全寛解 3 例、部分寛解 2 例)。この完全寛解となった 3 例は 3 年以上の長期寛解が得られた。

②DLI の治療効果に関わる臨床像の同定

DLI 実施例において、効果が得られた症例には以下の特徴が認められた。

1. DLI 前治療の実施
 2. ATL 再発・再燃時に移植片対宿主病を認めないこと
 3. 初回輸注の CD3 陽性 T リンパ球数が多いこと
 4. 移植後再発時に ATL の皮膚病変を有すること
 5. DLI 後に口腔粘膜の扁平苔癬様変化(移植片対宿主病慢性型)が出現
- 特に、5 は長期寛解が得られた 3 症例の共通点として認められた。

③DLI を実施しなかった症例の経過

26 例では、移植後再発・再燃に対して DLI を実施しなかった(DLI 非実施群)。26 例中 20 例において初期治療として免疫抑制剤が中止され、2 例に完全寛解が得られた。残りの 6 例は再発時には既に免疫抑制剤が中止されており、化学療法または局所放射線照射療法が実施された。

④再発後の生存解析

全 35 例における再発後の平均生存期間は 6.2 ヶ月であった。DLI 実施例は 16.9 ヶ月、DLI 非実施例は 3.9 ヶ月であった。

考 察

ATL の allo-SCT 後に長期寛解例があるという事実から、我々は以前より GvATL 効果の存在を提唱してきた。今回の解析により、GvATL 効果を利用した免疫療法(免疫抑制剤中止・DLI)の有効性が明らかになったことから、GvATL 効果の存在をより明確に証明することができた。

臨床的には今回移植後再発・再燃を来した ATL に対して DLI が有望な治療法となりうることが示唆された意義は大きい。DLI は対象疾患やその病勢・病状によって有効性が異なるが、ATL の場合は化学療法を先行させた後の DLI が特に有効である。このことは腫瘍量が DLI の効果を得る上で重要な因子であることを示唆している。

我々は以前に ATL 細胞を特異的に検出する *inversed* PCR 法により、分子生物学的レベルの早期再発を検出できることを報告している。このモニタリング法を導入することにより腫瘍量の少ない段階での DLI 施行が可能となるため、治療成績の更なる向上が期待できる。