



謎のリンパ球増加

香川大学医学部 血液・免疫・呼吸器内科学

門脇 則光



Patient

68歳 男性

1年前白血球数14600。その後次第に増加し2万近くとなったため、紹介受診。

項目	結果
Hb	15.1
白血球	25500
血小板	28.2万

項目	おおよその値
ヘモグロビン	12
MCV	80 ~ 100
網赤血球(割合)	1%
網赤血球(絶対数)	30000 ~ 90000
白血球数	4000 ~ 8000
好中球(桿状核球)	少ない
好中球(分葉核球)	半分
好酸球	少ない
好塩基球	少ない
単球	数%
リンパ球	残り
血小板数	15 ~ 40万

知りたいデータは？

Patient

白血球分画

項目 (%)	結果
桿状核球	2.0
分葉核球	62.0
好酸球	2.5
好塩基球	2.5
リンパ球	12.0
単球	7.0
後骨髄球	2.5
骨髄球	9.5

項目	結果
Hb	15.1
白血球	25500
血小板	28.2万

項目	およその値
ヘモグロビン	12
MCV	80 ~ 100
網赤血球(割合)	1%
網赤血球(絶対数)	30000 ~ 90000
白血球数	4000 ~ 8000
好中球(桿状核球)	少ない
好中球(分葉核球)	半分
好酸球	少ない
好塩基球	少ない
単球	数%
リンパ球	残り
血小板数	15 ~ 40万

考えられる疾患は？

血液の病気

血球の数	↑	↓
血球の機能		↓

赤血球

白血球

血小板

反応性

腫瘍性

産生 ↓

破壊・消費 ↑

Patient

白血球分画

項目 (%)	結果
桿状核球	2.0
分葉核球	62.0
好酸球	2.5
好塩基球	2.5
リンパ球	12.0
単球	7.0
後骨髄球	2.5
骨髄球	9.5

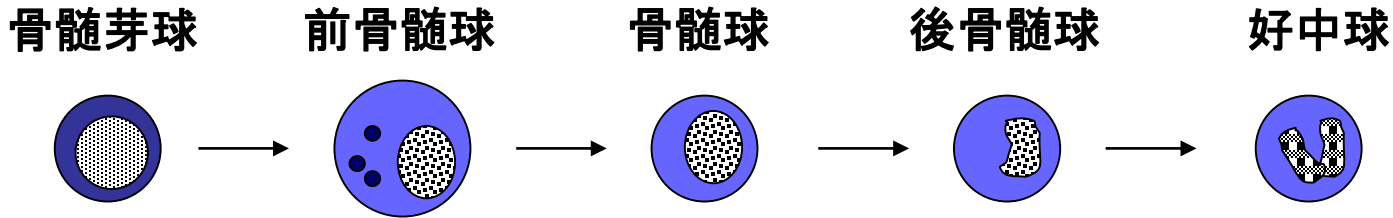
項目	結果
Hb	15.1
白血球	25500
血小板	28.2万

項目	およその値
ヘモグロビン	12
MCV	80 ~ 100
網赤血球(割合)	1%
網赤血球(絶対数)	30000 ~ 90000
白血球数	4000 ~ 8000
好中球(桿状核球)	少ない
好中球(分葉核球)	半分
好酸球	少ない
好塩基球	少ない
単球	数%
リンパ球	残り
血小板数	15 ~ 40万

考えられる疾患は？

白血病裂孔

末梢血に中間段階の血球がない



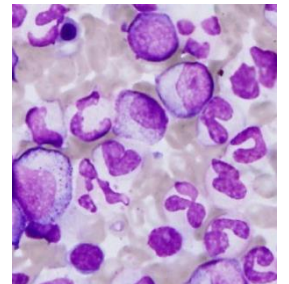
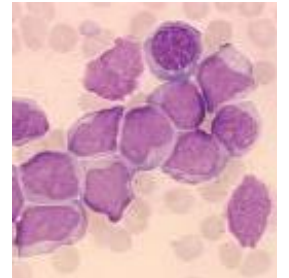
正常

急性骨髓性白血病

白血病裂孔がある

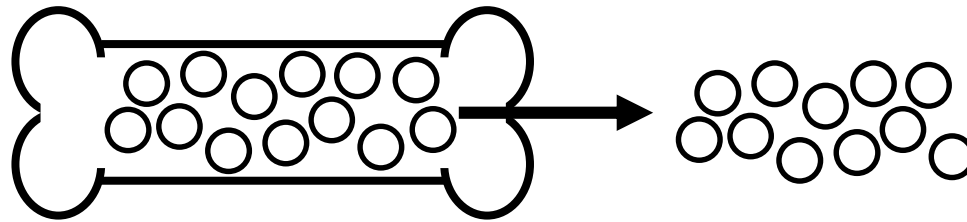
慢性骨髓性白血病

白血病裂孔がない



類白血病反応

基礎疾患に反応して、末梢血に幼若な白血球が出現



基礎疾患	メカニズム
癌の骨髄転移	血液骨髄関門の破綻
骨髄線維症	血液骨髄関門の破綻、髄外造血
重症感染症	サイトカイン刺激
G-CSF投与	

診断

t(9;22) またはBCR/ABL融合遺伝子の検出

末梢血major BCR/ABL mRNA 31,622 copy

骨髓穿刺

著明な過形成

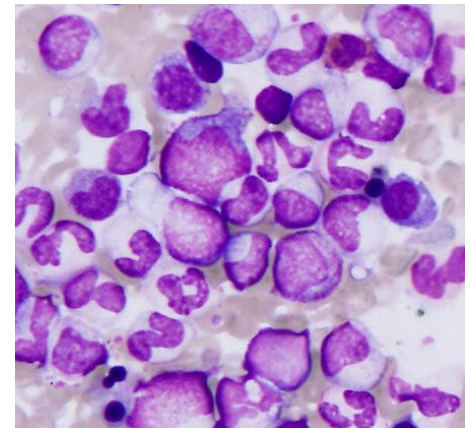
巨核球分布上昇

顆粒球系には各成熟段階の細胞あり

形態異常なし

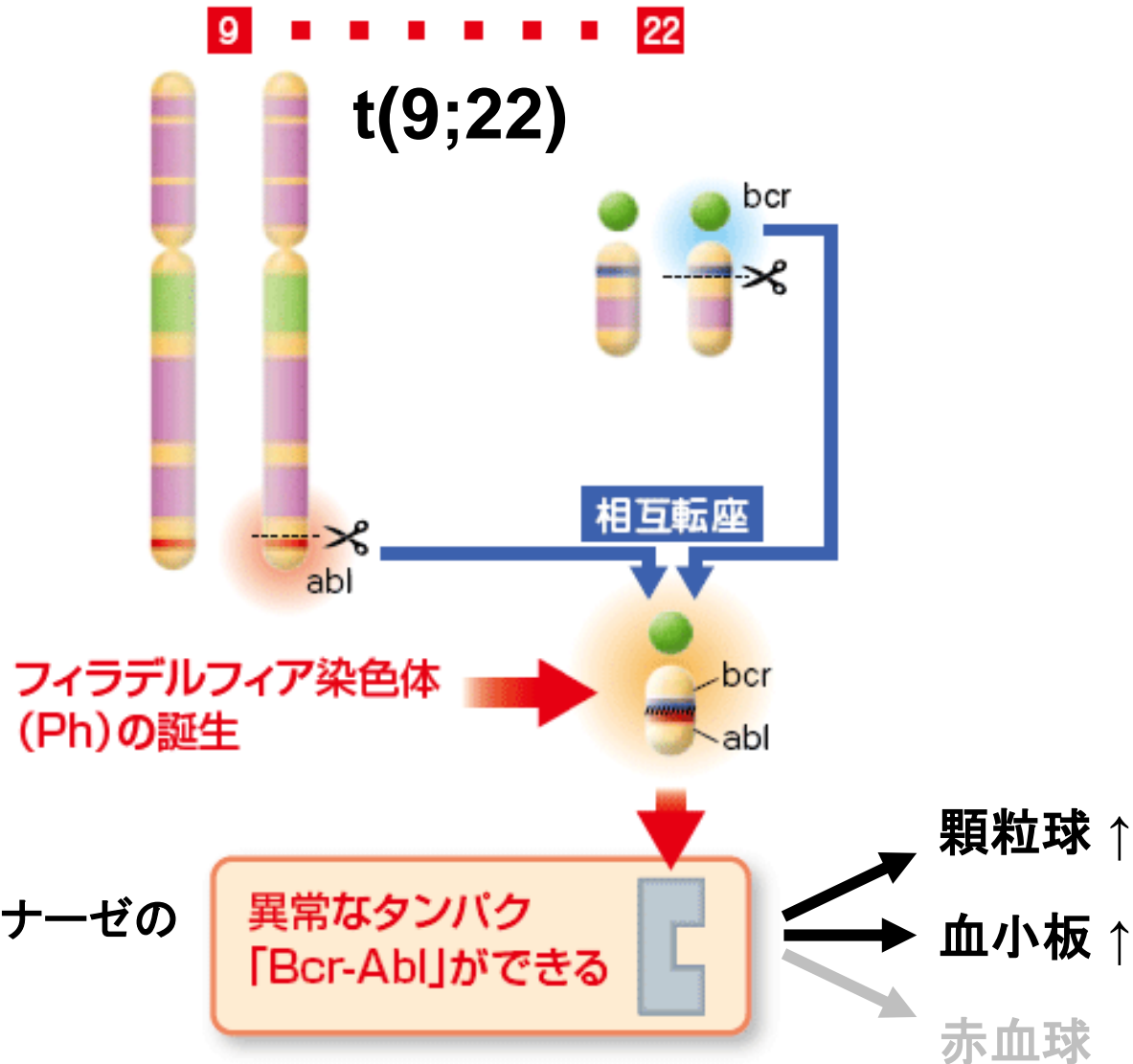
芽球の増加なし

染色体検査 t(9;22) [20/20]



慢性骨髄性白血病 (CML) 慢性期

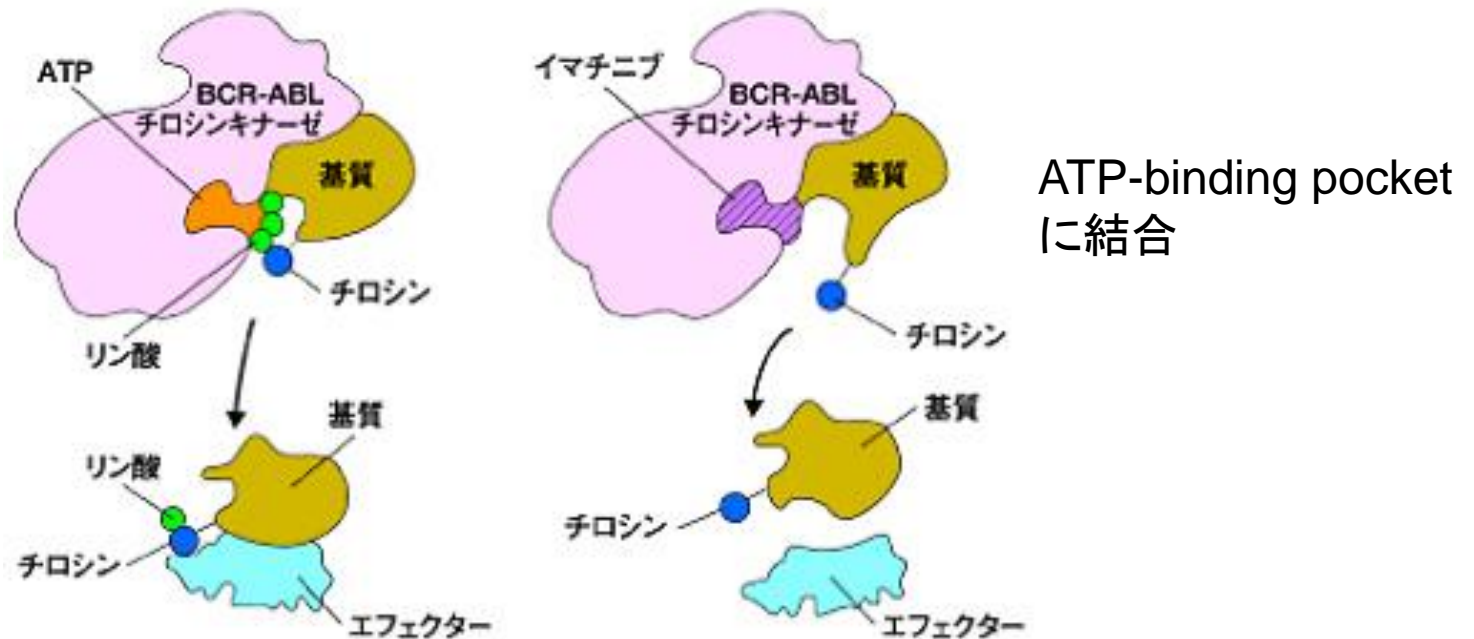
BCR/ABL融合遺伝子



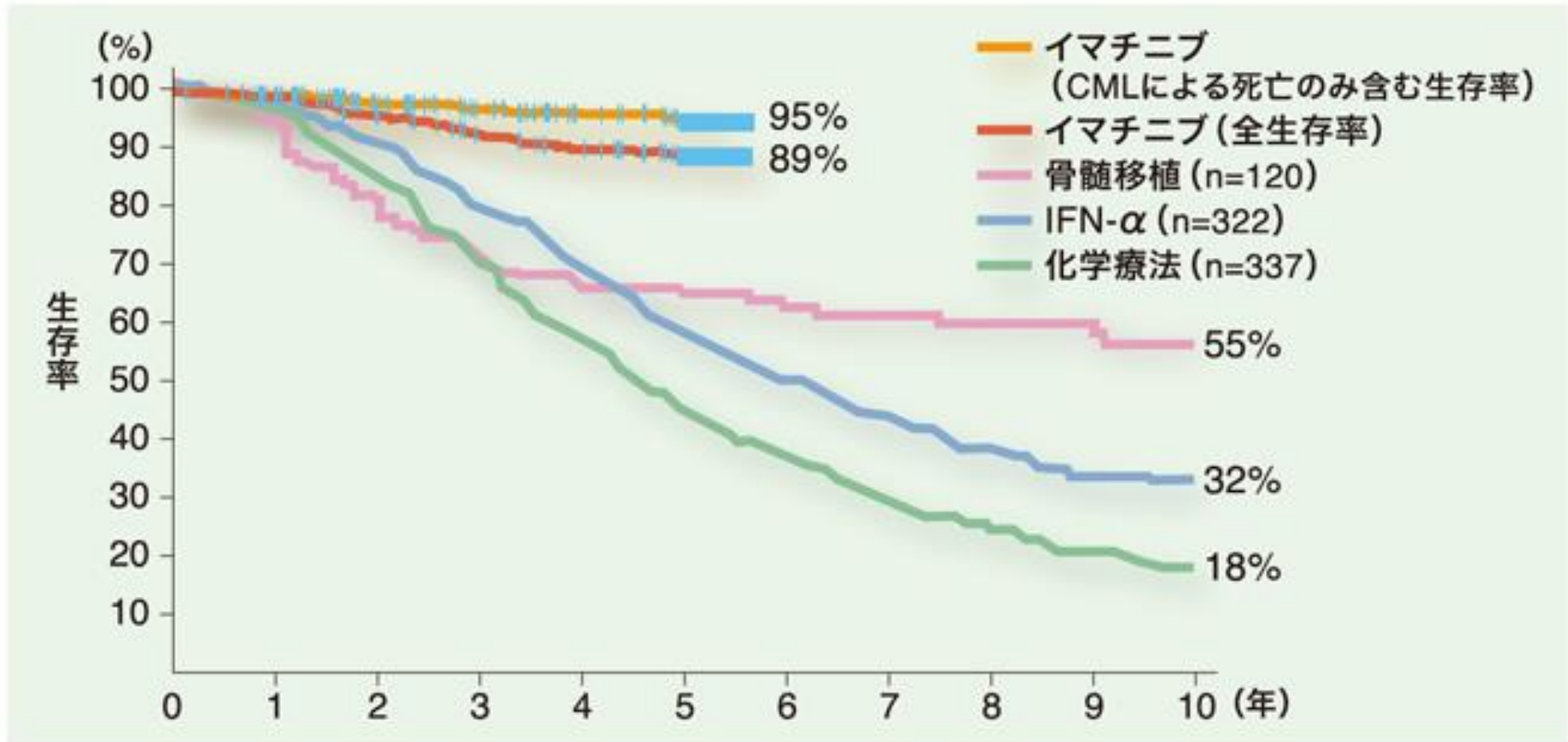
BCR/ABLチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI)



図4 イマチニブの作用メカニズム



CMLの予後



Druker BJ et al : N Engl J Med 355 : 2408-2417, 2006 より一部抜粋

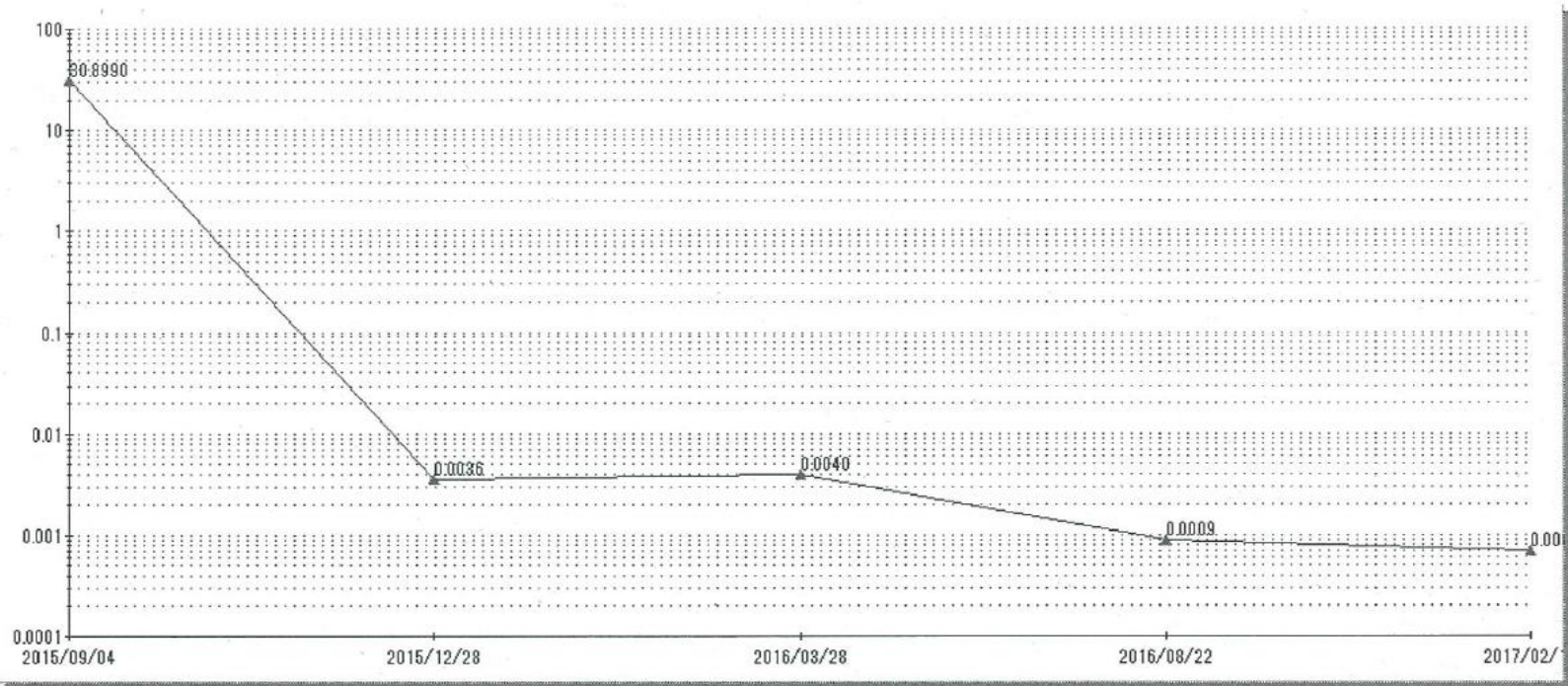
Italian Cooperative Study Group on CML and Italian Group for BMT : J Clin Oncol 17 : 1858-1868, 1999 より一部抜粋

すさまじく改善

治療効果

2015年9月からダサチニブ100mgを開始。

BCR-ABL mRNA定量



3か月
MR4.0

1年
MR5.0

白血球数

2016年2月

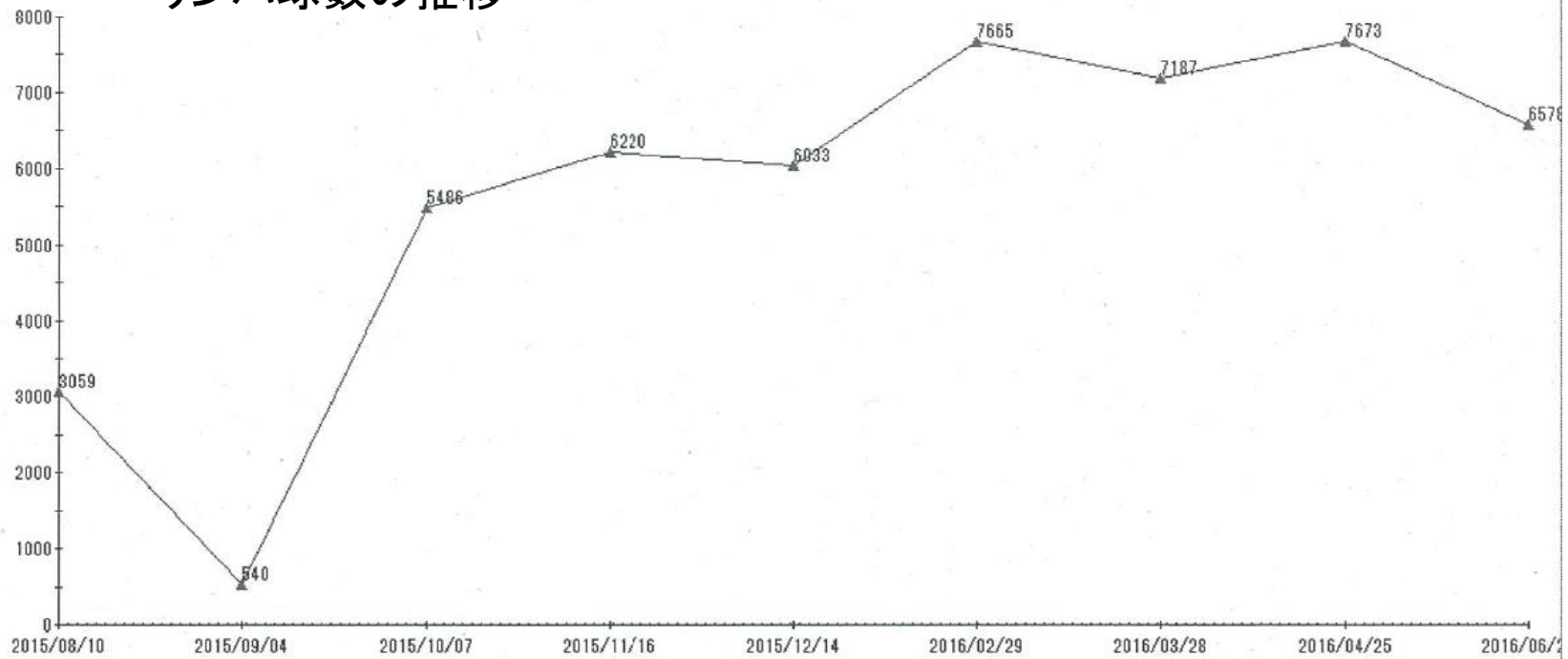
項目	結果
Hb	13.5
白血球	14600
血小板	20.6万

項目	おおよその値
白血球数	4000 ~ 8000
好中球(桿状核球)	少ない
好中球(分葉核球)	半分
好酸球	少ない
好塩基球	少ない
単球	数%
リンパ球	残り

項目	結果 (%)
桿状核球	0.0
分葉核球	34.0
好酸球	7.0
好塩基球	0.5
リンパ球	52.5
単球	6.0
好中球数	4964
リンパ球数	7665

リンパ球増加

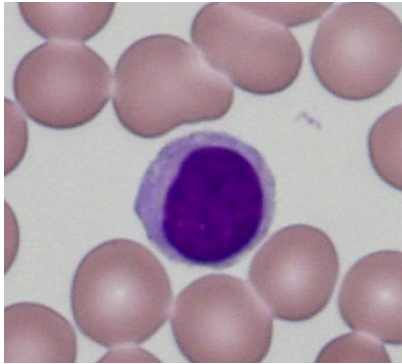
リンパ球数の推移



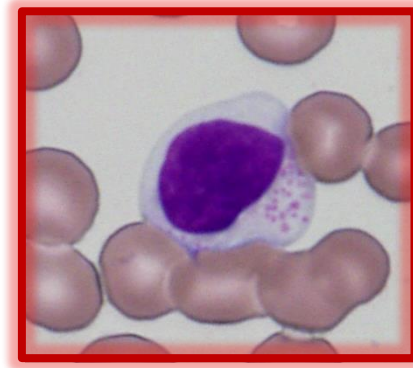
↑
スプリセル開始

知りたい情報は？

増えているリンパ球



小リンパ球



大顆粒リンパ球
(large granular lymphocyte: LGL)

細胞傷害性リンパ球

なぜLGLが増えている？

CD8⁺ αβ T cell
γδ T cell
NK cell

血液の病気

血球の数	↑	↓
血球の機能		↓

赤血球

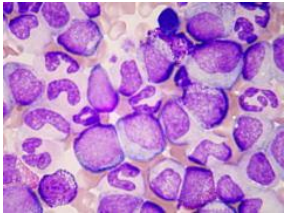
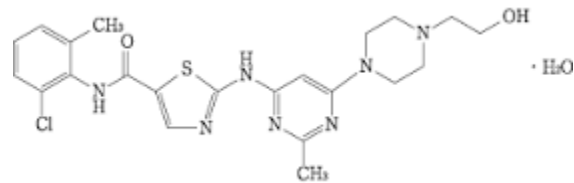
白血球

血小板

反応性

腫瘍性

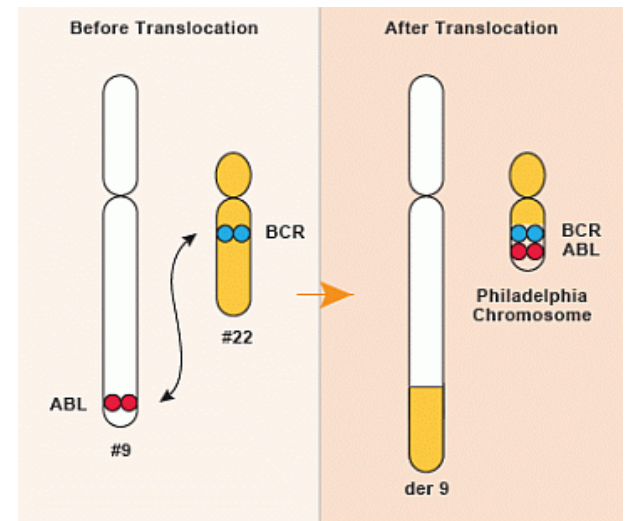
ダサチニブ



慢性骨髄性白血病 (CML)
Ph陽性急性リンパ性白血病 (ALL)

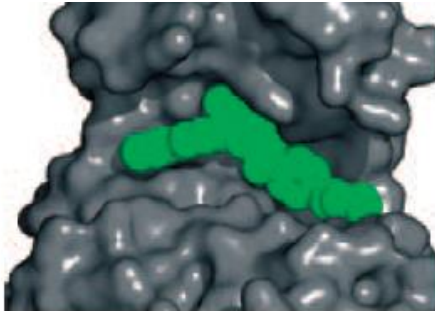
ABLチロシンキナーゼ

t(9;22) BCR-ABL



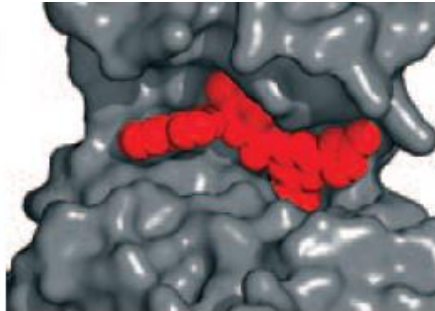
CMLに対するABLキナーゼ阻害薬

イマチニブ



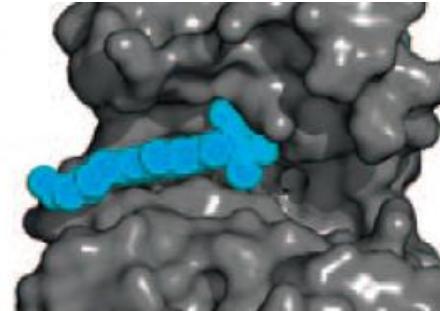
Imatinib

ニロチニブ

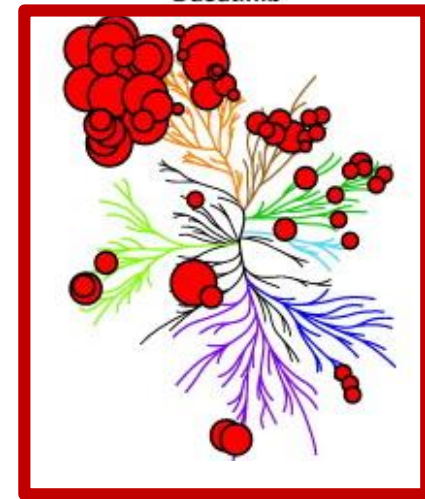
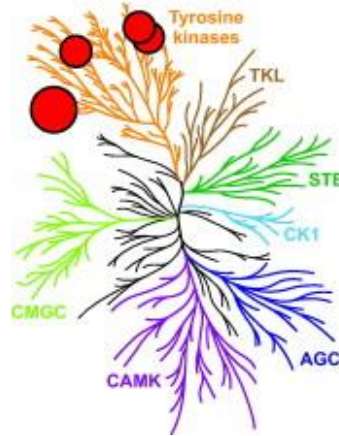
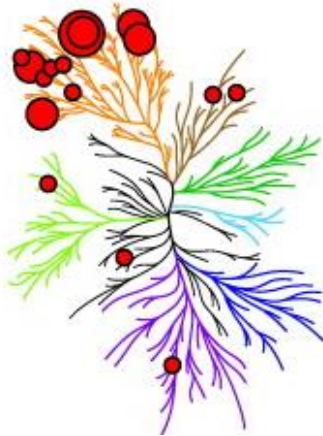


Nilotinib

ダサチニブ



Dasatinib



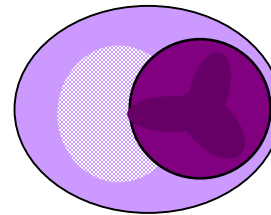
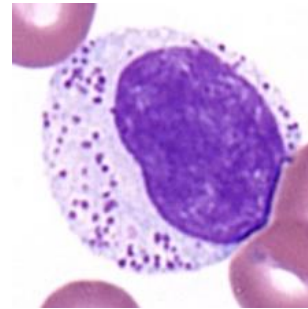
広汎なoff-target効果



免疫系への影響

Dasatinib

In vitro



Blood 111:1366,2008

Blood 111:4415,2008

T, NK

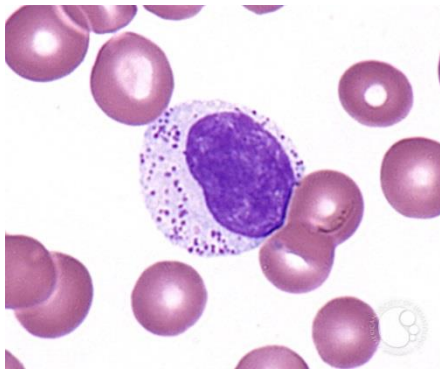
pDC

Fujita *et al.* Eur J Immunol 2013

ところが...

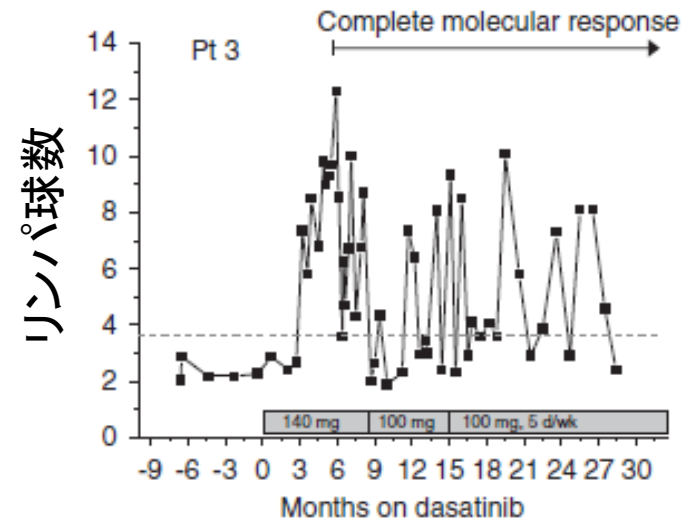
ダサチニブ治療中にLGLが増加する

大顆粒リンパ球
(large granular lymphocyte: LGL)



CD8⁺ αβ T cell
γδ T cell
NK cell

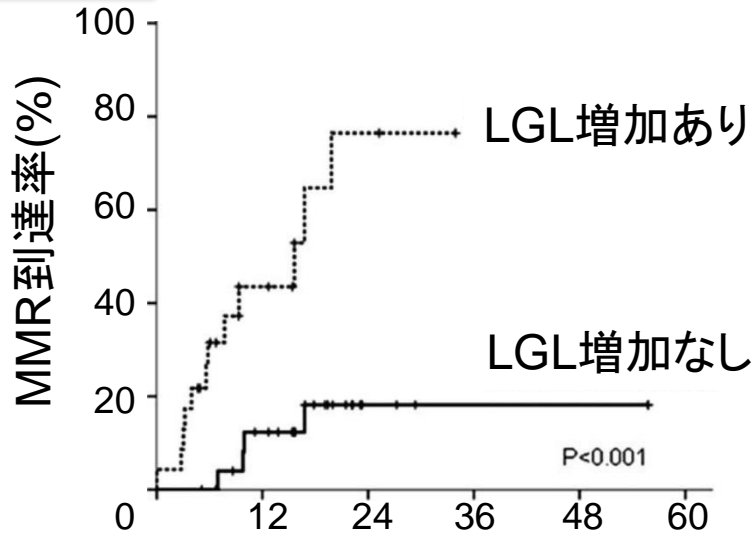
細胞傷害性リンパ球



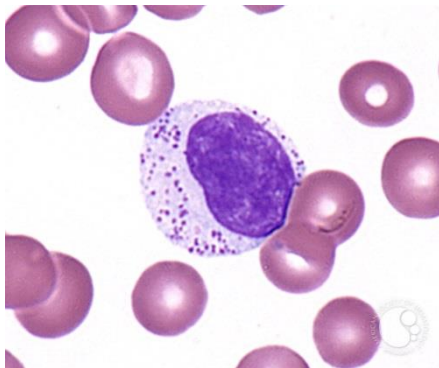
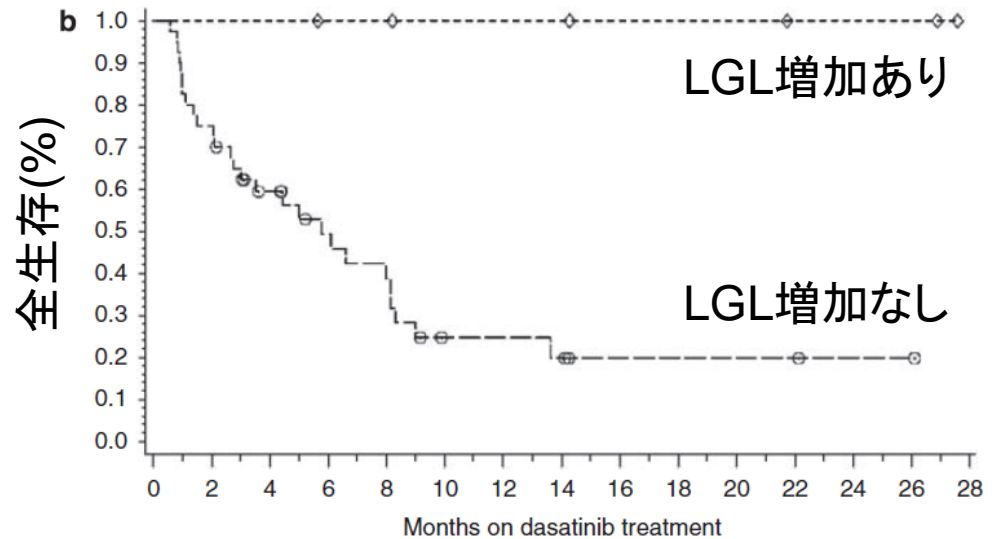
- 30~50%の患者で増加
- イマチニブ、ニロチニブではみられない

LGL増加患者では治療成績がよい

CML



Ph⁺ ALL



細胞傷害活性

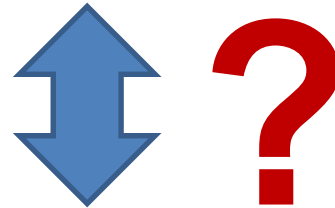


抗腫瘍効果?

ダサチニブの謎

In vitro

免疫反応 ↓



In vivo

免疫反応 ↑

- **ダサチニブ内服でなぜLGLが増える？**
- **LGLの増加を予測できる？**

Dasatinib-treated patients

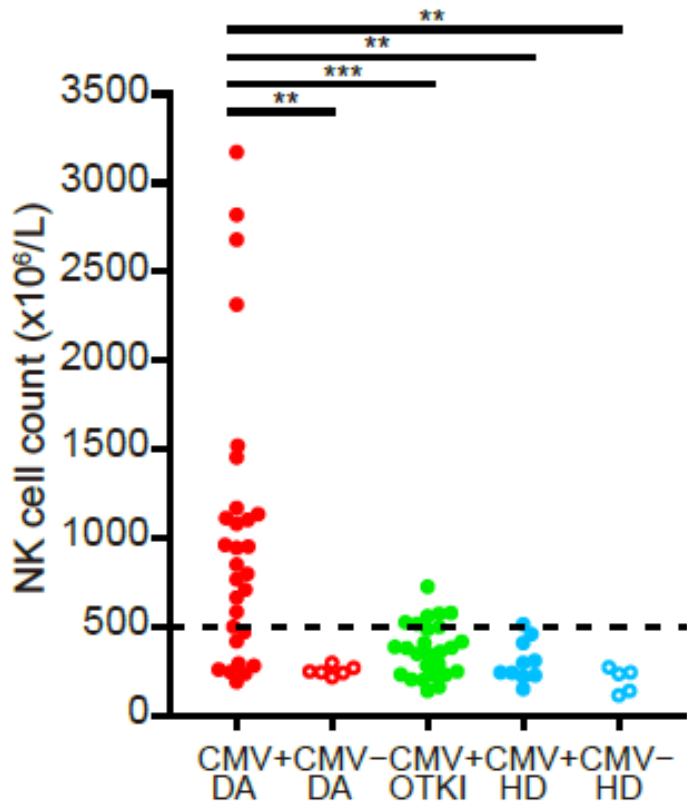
増えているのはNK細胞

Patient No	Disease	Age/Sex	Response	Duration	Lymphocytosis
1	CML(CP)	77/M	CMR	32	NK
2	CML(CP)	69/F	MMR	28	NK
3	CML(CP)	70/F	CMR	26	NK
4	CML(CP)	83/M	MMR	14	NK
5	CML(CP)	41/M	NE	12	NK
6	CML(CP)	79/M	MMR	9	NK
7	CML(CP)	55/F	CMR	7	NK
8	CML(CP)	57/F	CMR	7	NK
9	CML(CP)	55/F	NE	5	NK
10	CML(CP)	73/M	NE	4	NK
11	CML(CP)	79/M	NE	4	NK
12	Ph ⁺ ALL	31/M	CMR	26	NK
13	Ph ⁺ ALL	75/F	CMR	5	NK
14	CML(BC)	40/F	CMR	24	NK+ $\gamma\delta$ T
15	CML(CP)	79/M	CMR	8	NK+ $\gamma\delta$ T
16	CML(CP)	63/M	MMR	36	NK+T
17	CML(CP)	46/F	CMR	9	NK+T
18	CML(CP)	57/M	MMR	6	NK+T
19	CML(CP)	60/F	MMR	20	T
20	CML(CP)	43/F	MMR	39	No
21	CML(CP)	30/F	MMR	31	No
22	CML(CP)	43/F	MMR	17	No
23	CML(CP)	57/F	CMR	6	No
24	CML(CP)	53/F	CMR	5	No
25	CML(CP)	46/F	MMR	5	No
26	CML(CP)	48/F	NE	4	No
27	CML(CP)	50/F	MMR	48	No
28	CML(CP)	39/M	MMR	25	No
29	CML(CP)	29/M	CMR	20	No
30	CML(CP)	36/M	CCyR	5	No
31	CML(CP)	47/F	NE	4	No

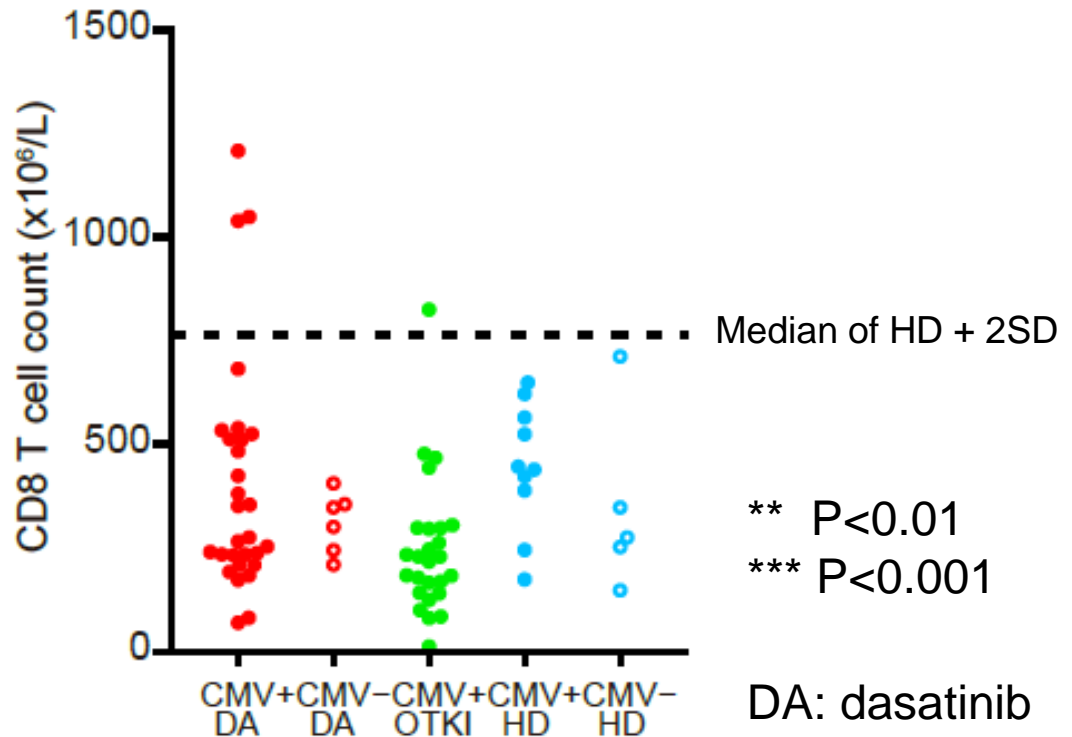
CMV:
cytomegalovirus

CMV既感染のダサチニブ服用患者で NK細胞が増加する

NK cells



CD8⁺ T cells



** P<0.01

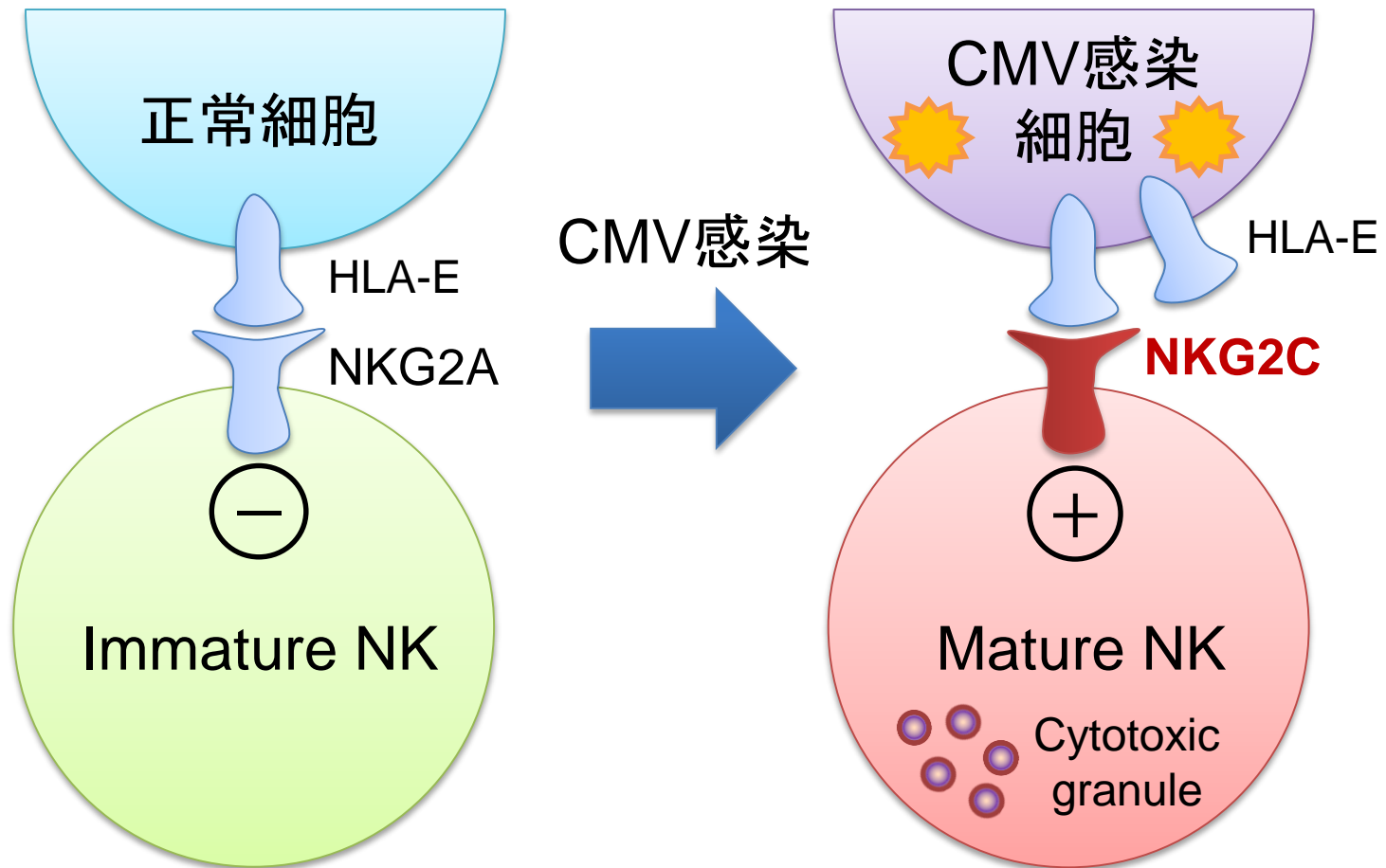
*** P<0.001

DA: dasatinib

OTKI: other TKI

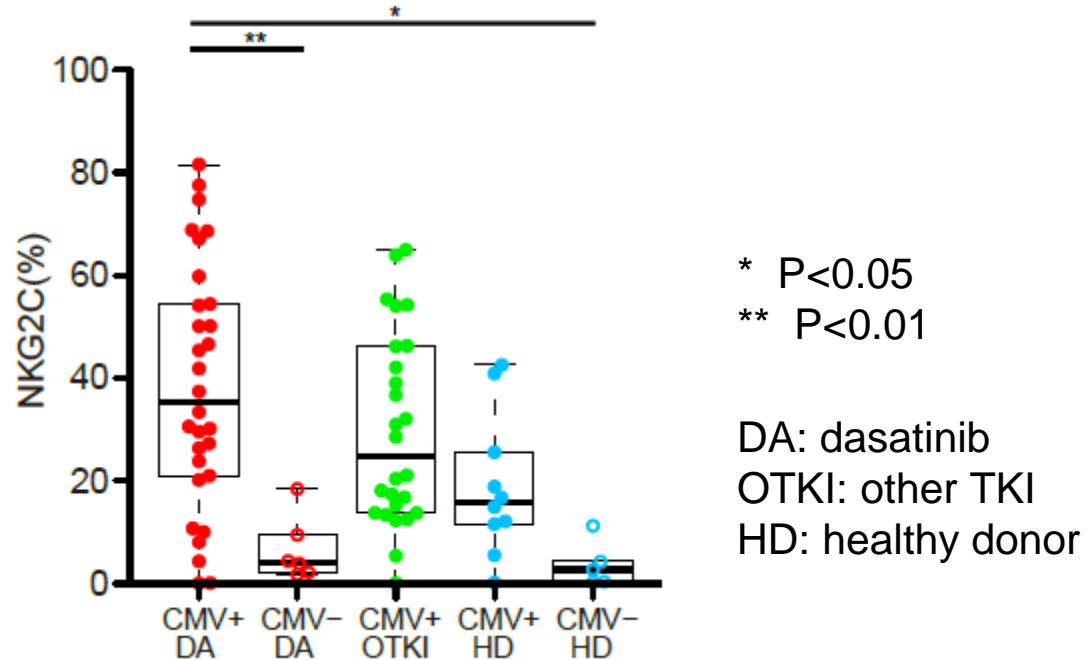
HD: healthy donor

CMVによるNK細胞の活性化



NKG2CはCMVによるNK細胞活性化の目印

CMV既感染者では皆NKG2C陽性細胞が増える



NKG2Cだけでは、CMV+ダサチニブ患者のNK細胞がCMVに関連して増えているかどうかわからない

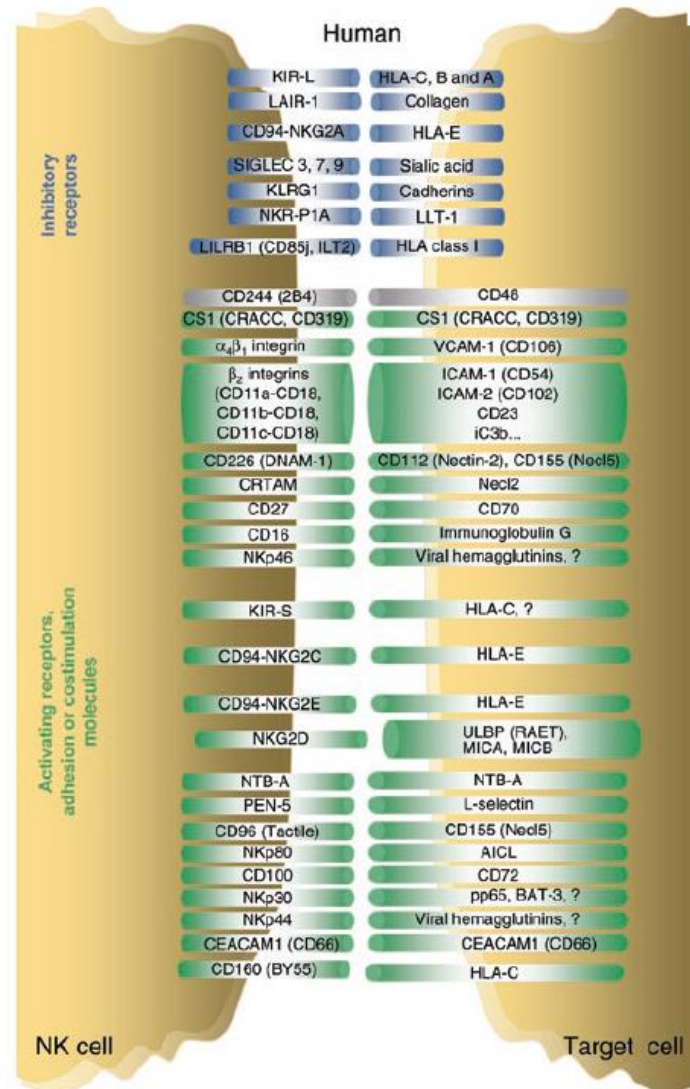


複数のマーカーが必要

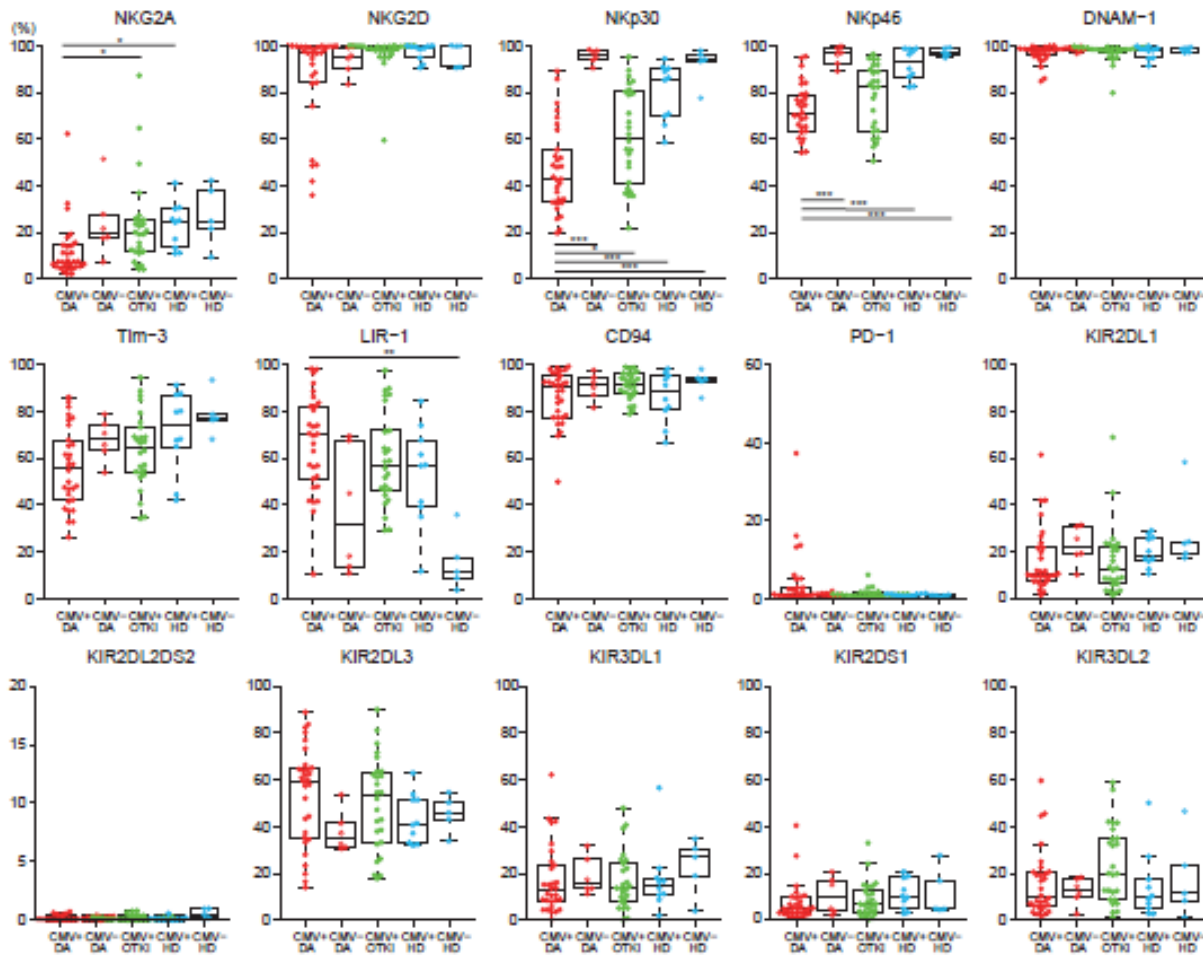
NK細胞は数多くのレセプターを発現する

Inhibitory

Activating



マーカーを別々に表示しても 傾向がわかりにくい



主成分分析

Principal component analysis (PCA)

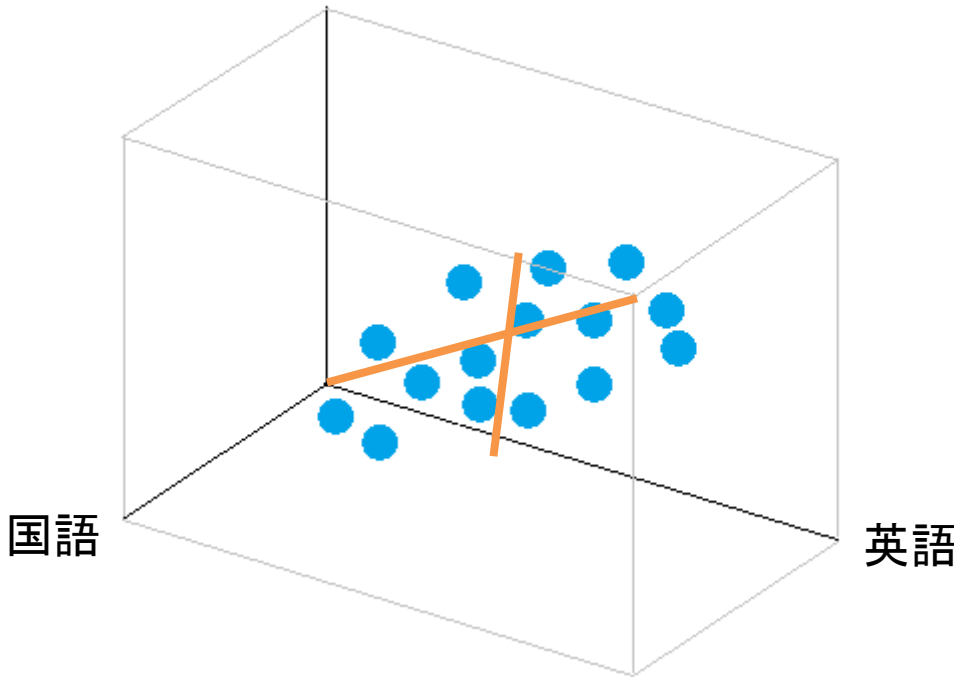


多変量データを統合し、新たな総合指標を作り出すための手法

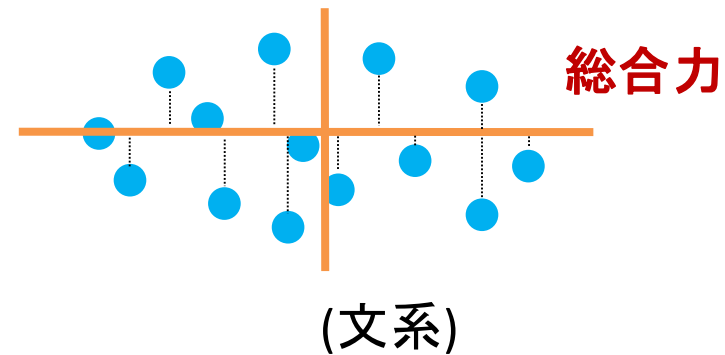


「総合カトップを選出」

数学



(理系)



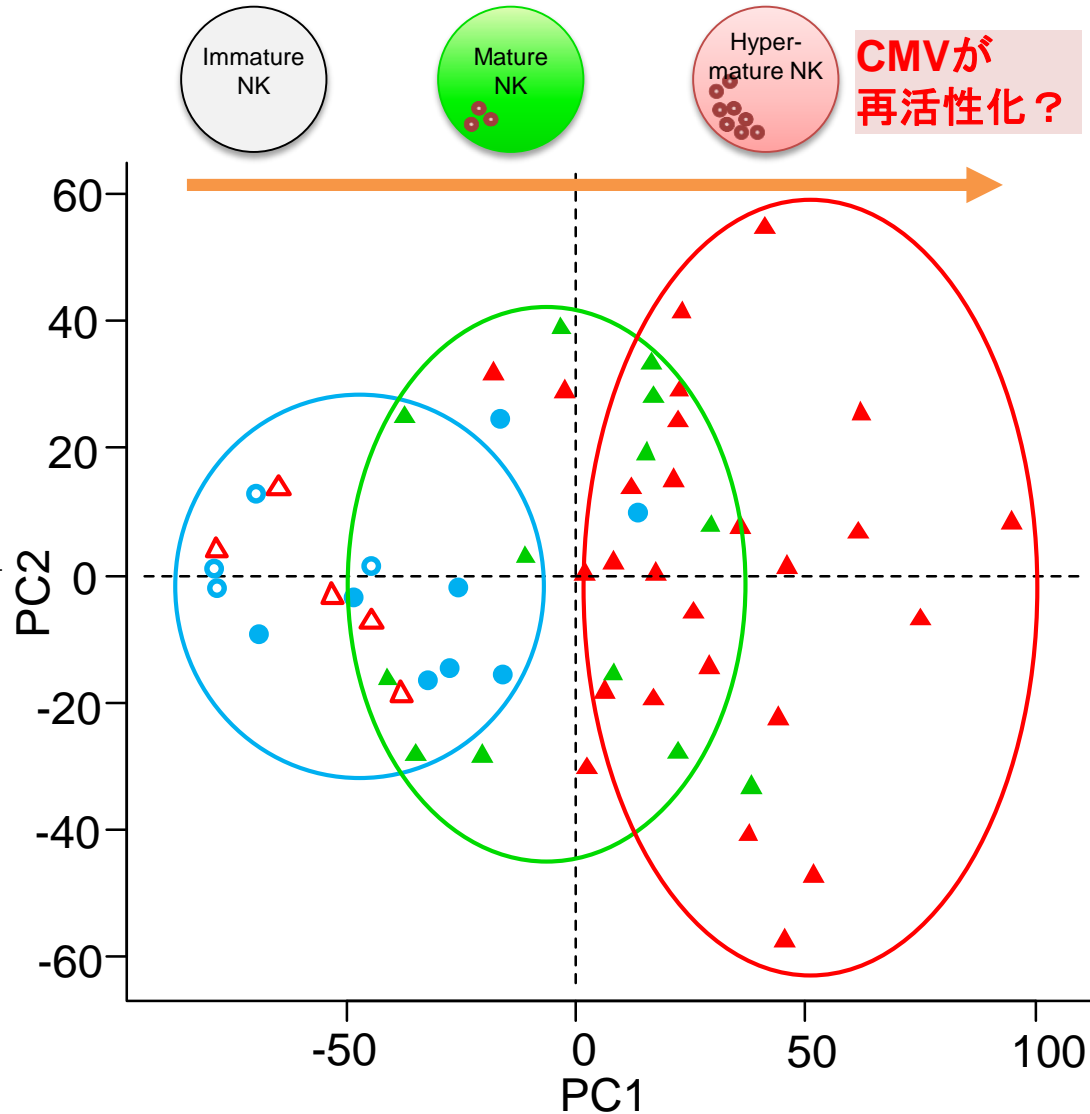
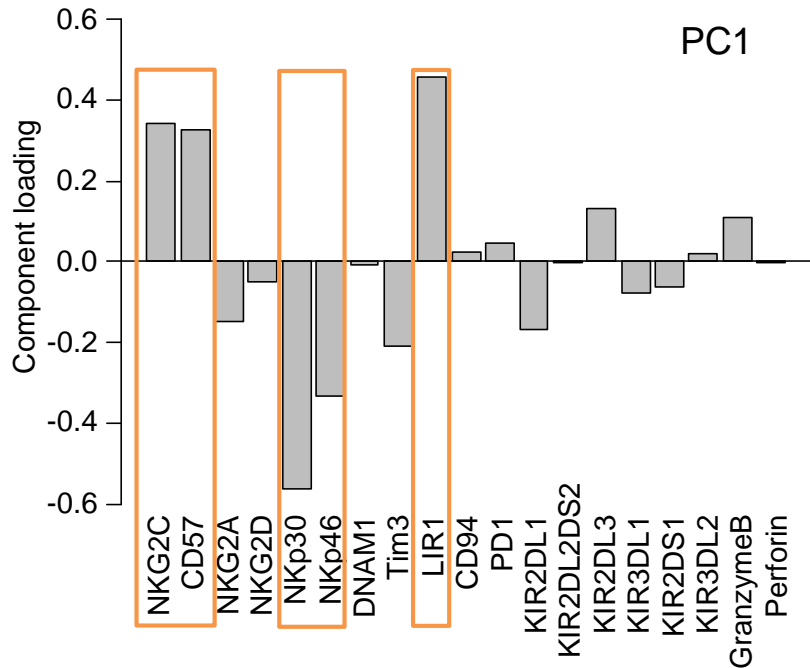
19 NK-cell markers



2 dimensions

CMV既感染のダサチニブ患者では CMVに関連したNK細胞の活性化・成熟が亢進している

- CMV- Healthy donor
- CMV+ Healthy donor
- △ CMV- Das
- ▲ CMV+ Ima or Nilo
- ▲ CMV+ Das



Dasatinib-treated patients

Patient No	Disease	Age/Sex	Response	Duration	LGL Lymphocytosis	CMV serology
1	CML(CP)	69/F	MMR	28	NK	pos
2	CML(CP)	70/F	CMR	26	NK	pos
3	CML(CP)	79/M	MMR	9	NK	pos
4	CML(CP)	55/F	CMR	7	NK	pos
5	CML(CP)	73/M	NE	4	NK	pos
6	Ph ⁺ ALL	75/F	CMR	5	NK	pos
7	Ph ⁺ ALL	31/M	CMR	26	NK	pos
8	CML(CP)	79/M	NE	4	NK	pos
9	CML(CP)	77/M	CMR	32	NK	pos
10	CML(CP)	83/M	MMR	14	NK	pos
11	CML(CP)	41/M	NE	12	NK	pos
12	CML(CP)	57/F	CMR	7	NK	pos
13	CML(CP)	55/F	NE	5	NK	pos
14	CML(BC)	40/F	CMR	24	NK+ $\gamma\delta$ T	pos
15	CML(CP)	79/M	CMR	8	NK+ $\gamma\delta$ T	pos
16	CML(CP)	63/M	MMR	36	NK+T	pos
17	CML(CP)	46/F	CMR	9	NK+T	pos
18	CML(CP)	57/M	MMR	6	NK+T	pos
19	CML(CP)	60/F	MMR	20	T	pos
20	CML(CP)	53/F	CMR	5	No	pos
21	CML(CP)	48/F	NE	4	No	pos
22	CML(CP)	43/F	MMR	39	No	pos
23	CML(CP)	30/F	MMR	31	No	pos
24	CML(CP)	43/F	MMR	17	No	pos
25	CML(CP)	57/F	CMR	6	No	pos
26	CML(CP)	46/F	MMR	5	No	pos
27	CML(CP)	50/F	MMR	48	No	neg
28	CML(CP)	39/M	MMR	25	No	neg
29	CML(CP)	29/M	CMR	20	No	neg
30	CML(CP)	36/M	CCyR	5	No	neg
31	CML(CP)	47/F	NE	4	No	neg

CMV既感染



ダサチニブ



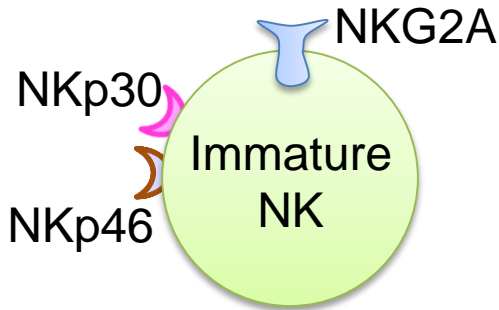
CMVが再活性化



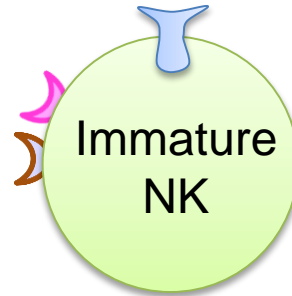
NKが活性化・増加

ダサチニブによるNK細胞の活性化はCMVによって起こる

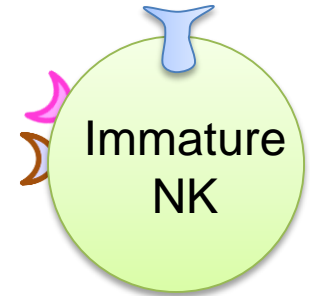
CMV 未感染



CML

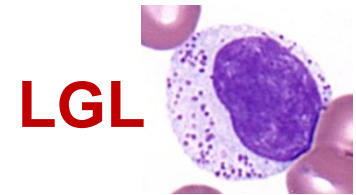


ダサチニブ

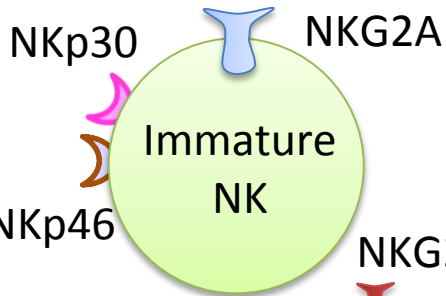


CMV 既感染

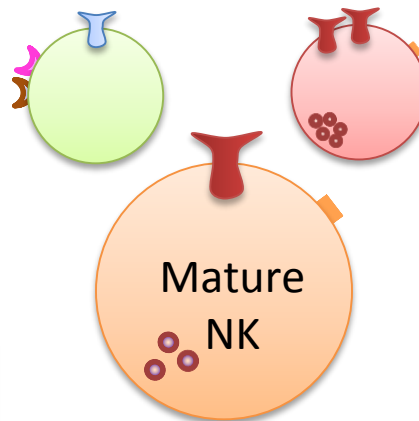
NK増加の予測因子



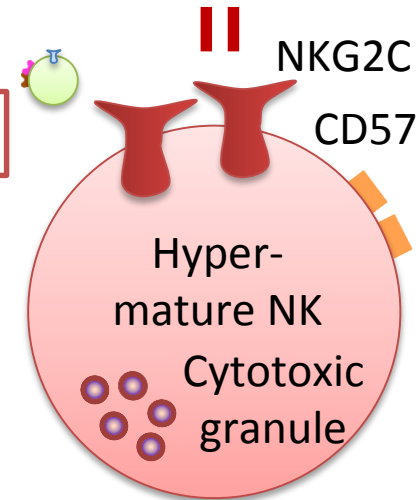
LGL



CML



ダサチニブ



CMV
再活性化

CMV
再活性化

■ **ダサチニブ内服でなぜLGLが増える？**

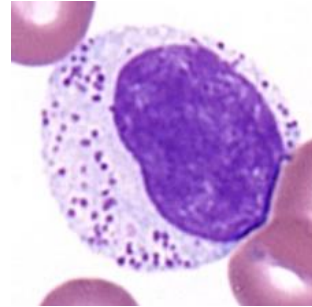
➡ CMVが再活性化

■ **LGLの増加を予測できる？**

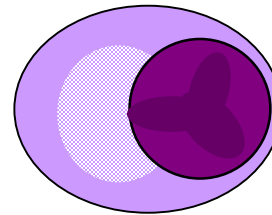
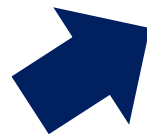
➡ CMV既感染

ダサチニブ

In vitro



T, NK ↓

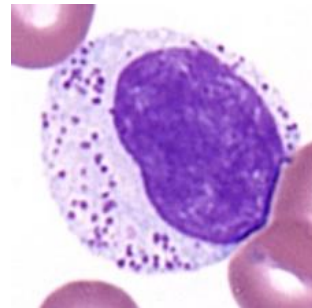


pDC ↓



CMV

In vivo

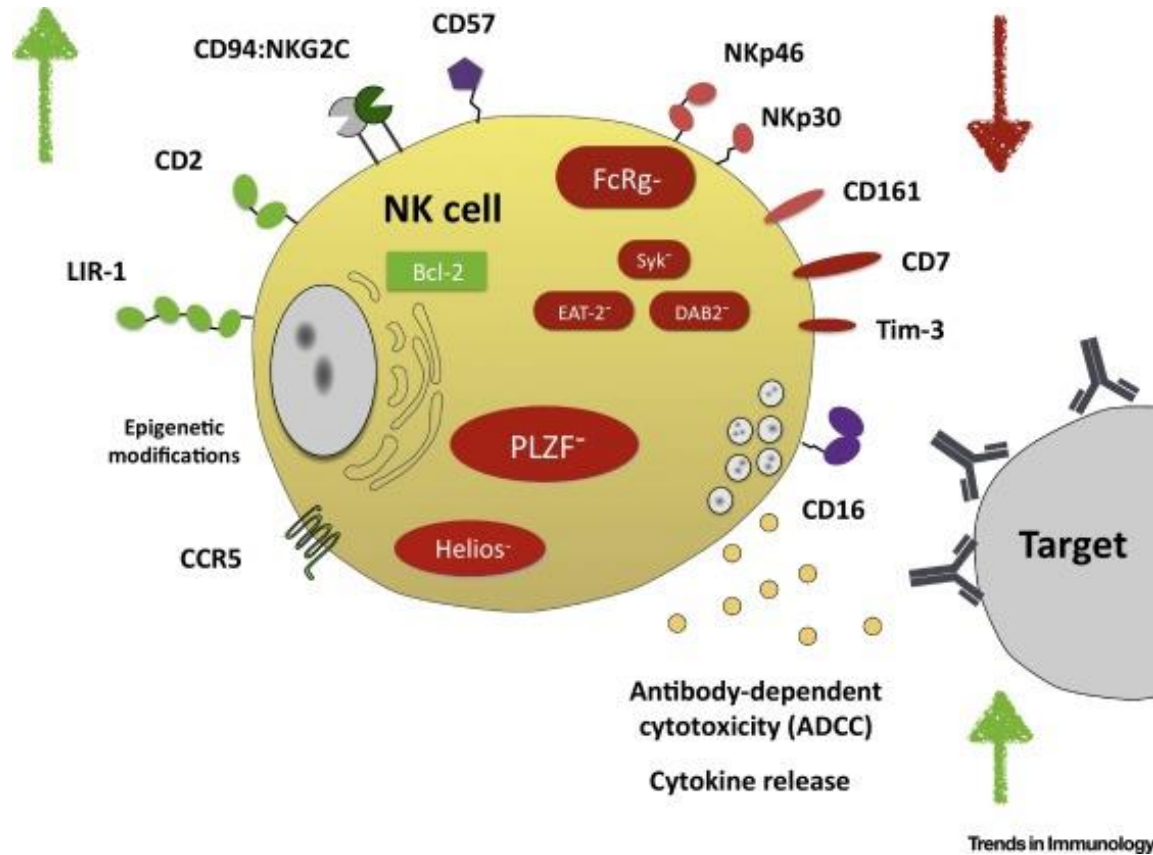


NK ↑

Adaptive NK cells

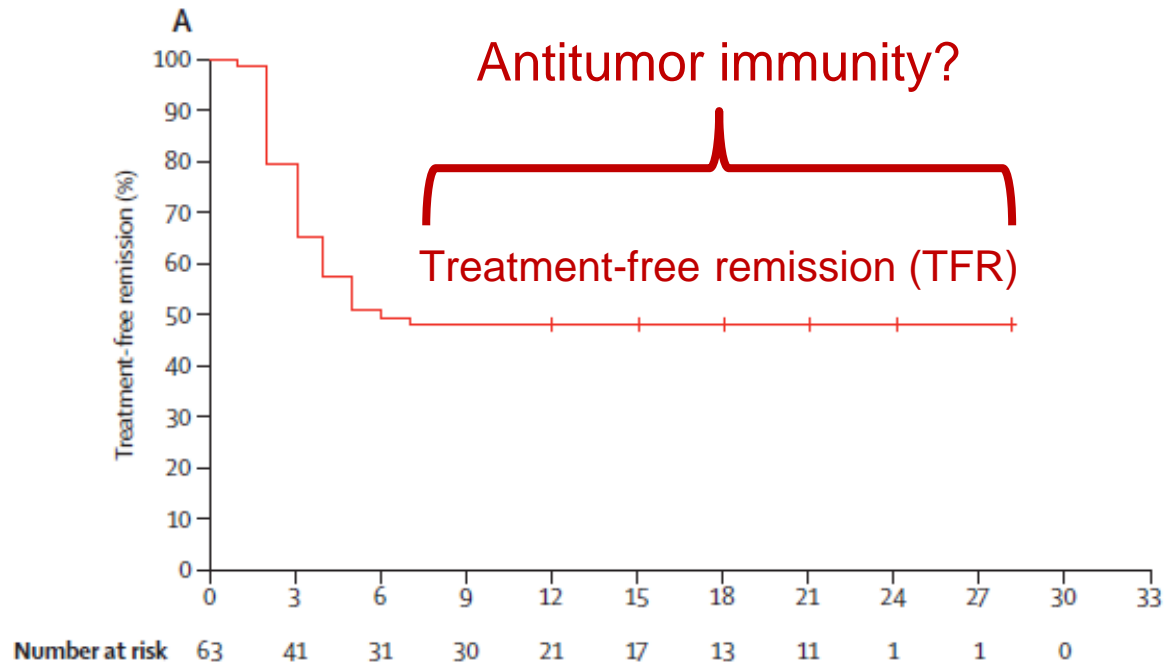
Human counterpart of mouse **memory** NK cells

CMV

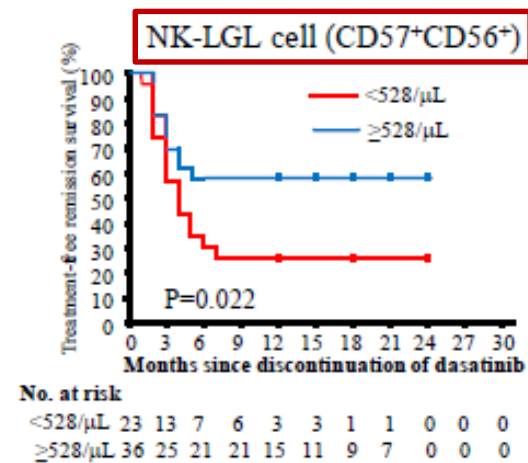
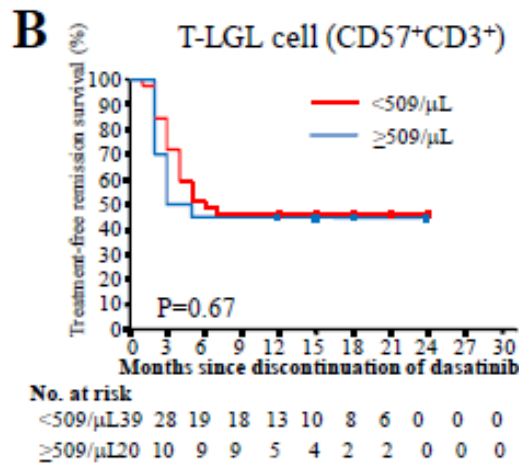
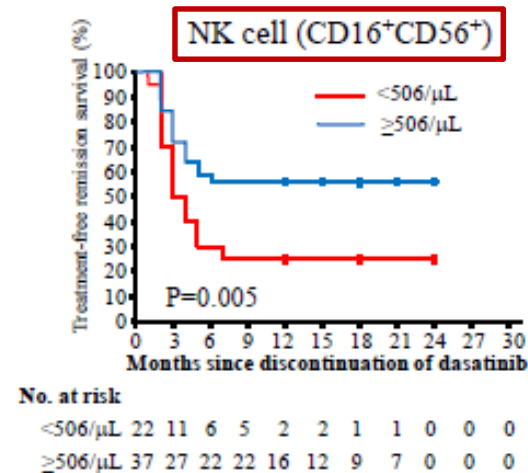
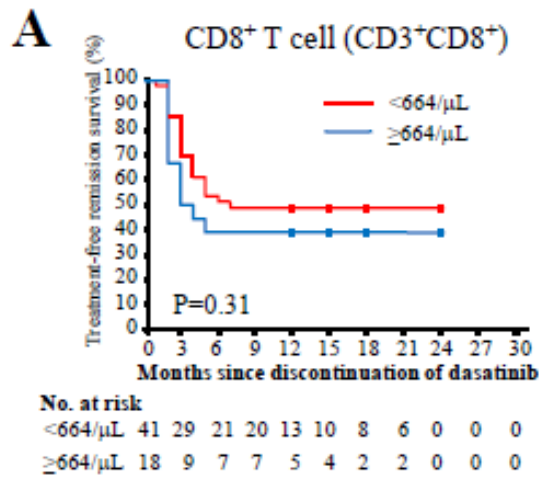


Can we stop TKI ?

Dasatinib Discontinuation (DADI) trial



TFRの維持とNK細胞数が相関



Lancet Haematol 2: e528, 2015

NK細胞による免疫監視

ダサチニブで

CMVが再活性化

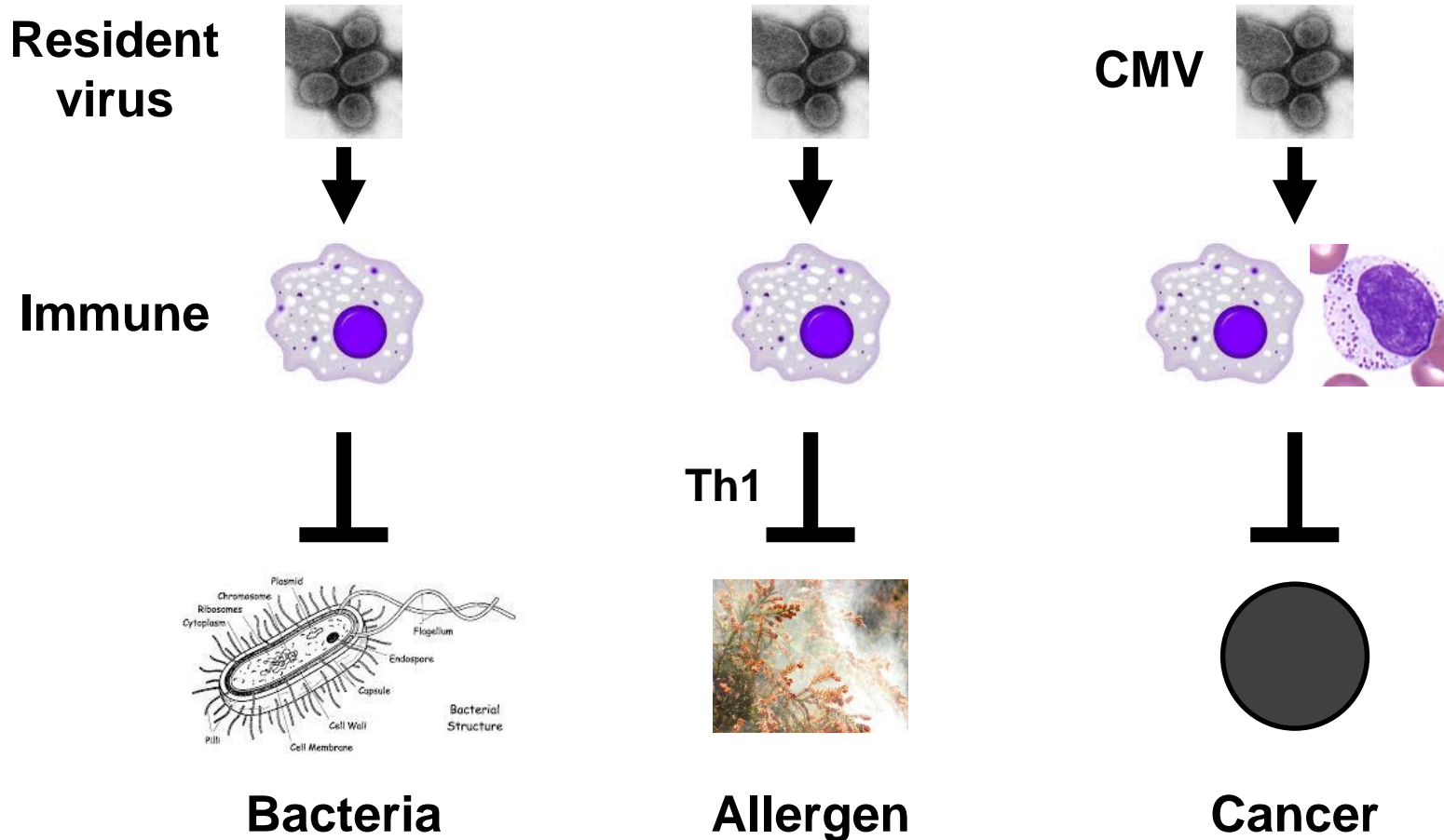


CMV関連NK細胞が活性化

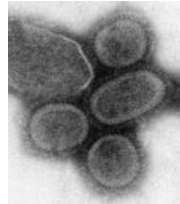


抗腫瘍免疫

Virobiota



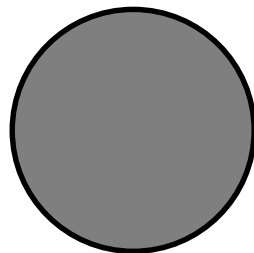
CMV – friend or foe? –



Immunosenescence in elderly
(免疫老化)



Naïve
CD8 T



Late-differentiated memory
CD8 T

免疫増強

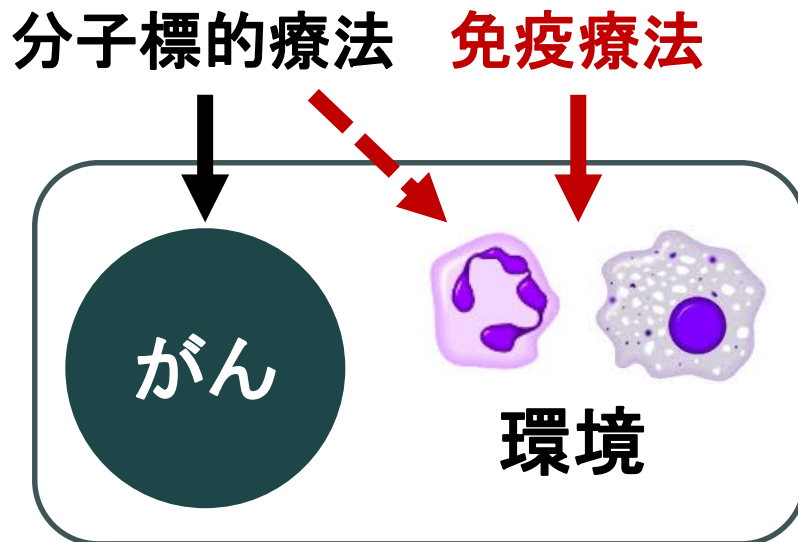
抗ウイルス免疫



抗腫瘍免疫

分子標的療法 + 免疫療法

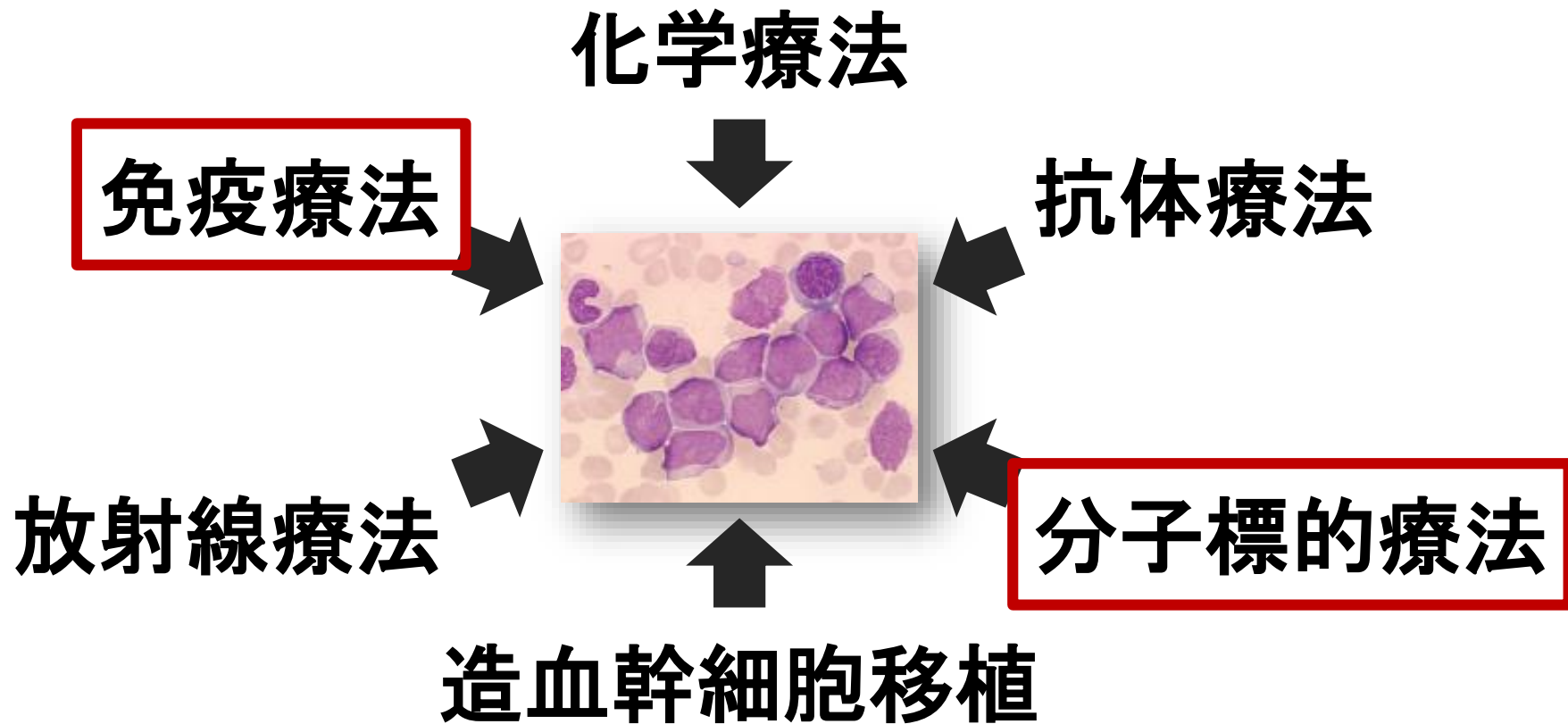
	分子標的療法	免疫療法
作用点	がん細胞	環境
効果発現	速い	遅い 持続的
変異により	耐性化	Neo-antigen



相加・相乗効果

ダサチニブ
一人二役

造血器腫瘍の治療

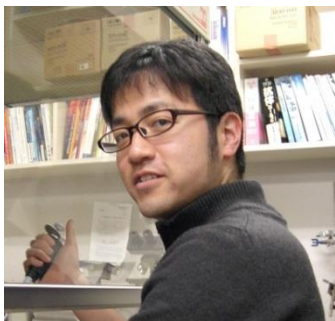


内科的がん治療のすべてが有効！

Acknowledgement

京都大学大学院医学研究科
血液・腫瘍内科学

石山 賢一



北脇 年雄

杉本 直志

福永 桂子

高折 晃史

高槻赤十字病院

安齋 尚之

岡田 睦美

恩田 佳幸

日赤和歌山医療センター

直川 匡晴

畑中 一生

医仁会武田総合病院

中坊 幸晴

日本バプテスト病院

尼川 龍一

京都市立病院

伊藤 満

松井 道志

京都桂病院

森口 寿徳

阪本 貴士

滋賀県立成人病センター

岡 諭

神戸市立医療センター

中央市民病院

田端 淑恵

小倉記念病院

大中 貴史

東京理科大学

寒水 孝司