成人T細胞白血病治療の現状と未来

高折 晃史

Key words HTLV-1, 同種造血幹細胞移植, 予後不良, 免疫療法

はじめに

成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) は、1977年、高月清、内山卓らが報告した新たな疾患概念である。本疾患の提唱の意義は、当時確立されつつあったT細胞の概念を疾患 entityとして捉えた先見性のみならず、その後のヒトT細胞白血病ウイルス1型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) 同定につながる臨床観察の重要性が挙げられる。HTLV-1に関する基礎研究は、ウイルスによる本疾患の発症機構や病態を明らかにしたが、その治療成績に関しては、未だ極めて予後不良の疾患と言わざるを得ない。一方で、ゲノム解析の進歩や血液疾患分野における新薬開発速度の加速は、本疾患に対しても新たな治療開発の可能性を示している。本稿では、現在の治療法の現状と問題点を整理すると共に、新たな治療開発の展望に関して述べる。

1. ATLの臨床病態と予後

ATLは、HTLV-1の感染後、多段階を経て発症する。HTLV-1感染初期には、Tax蛋白による感染T細胞の不死化が起こるが、Taxの免疫原性の高さ故に、Tax特異的な細胞傷害性T細胞を回避するため、ウイルスはその発現を低下させる。一方で、感染細胞は、別のウイルスタンパクであるHBZを発現し続け、感染T細胞の増殖を支持し、ポリクローナルからオリゴクローナルな増殖を誘導する。最終的には、感染細胞にTaxに代わるTCR (T-cell receptor) 経路、あるいはNF- κ B (nuclear factor-kappa B) 経路等を活性化するゲノム変異やエピジェネティックな変化が生じ、ATL細胞のモノクローナルな増殖へとつながる^{1,2)}。

臨床病型は、依然、いわゆる下山分類がスタンダードとして使用されている³⁾。下山らは、1983～1987年の818症例の詳細な解析より、ATLを急性型、リンパ腫型、慢性型ならびにく

京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

116th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational Lecture: 17. Current status and future perspective of treatment strategy for adult T-cell leukemia.

Akifumi Takaori-Kondo: Department of Hematology/Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan.

本講演は、平成31年4月28日(日)名古屋・ポートメッセなごやにて行われた。

図 ATL治療のアルゴリズム（日本血液学会：造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版より改変）

PD：progressive disease, CR：complete remission, PR：partial response,
SD：stable disease, BSC：best supportive care

すぶり型の4病型に分類した。その生存期間中央値は、それぞれ6カ月、10カ月、24カ月ならびに5年以上、4年全生存率は、それぞれ5%、6%、27%ならびに63%であった。近年、勝屋らによる疫学解析（2000～2009年の1,594例の解析）⁴⁾においても、4年全生存率は、それぞれ11%、16%、36%ならびに52%であり、急性型及びリンパ腫型における予後の改善がみられたが、依然、その数値は低く、満足のいくものではない。

2. ATL治療の現状

2018年度、「造血器腫瘍診療ガイドライン」（日本血液学会）の改訂がなされたと同時に、International Consensus Meeting reportの改訂版が出版された⁵⁾。従って、これらに記載された変更点に関しても述べていきたい。

1) 化学療法

造血器腫瘍診療ガイドライン2018年改訂版

の治療アルゴリズムを図に示すが、基本的には前回2013年版と大きな改訂はない。すなわち、くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型に対しては、経過観察を推奨し、一方、予後不良因子（血清LDH(lactate dehydrogenase), BUN(blood urea nitrogen), Alb(albumin))を有する慢性型、リンパ腫型ならびに急性型に対しては、治療介入を推奨している。化学療法は、臨床試験JCOG9801においては、VCAP(vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone)-AMP(doxorubicin, ranimustine, prednisone)-VECP(vindesine, etoposide, carboplatin, prednisolone)療法(mLSG15)とbiweekly CHOP(シクロホスファミド(cyclophosphamide:C), ドキソルビシン(doxorubicin hydrochloride:H), ビンクリスチン(Oncovin[®]:O), プレドニゾロン(prednisolone:P))療法の無作為化比較試験の結果、CR(complete remission)率40%vs. 25%($p=0.020$), 3年全生存率24%vs. 13%($p=0.085$)から、VCAP-AMP-VECP療法の優位性が示されていることから⁶⁾、本療法が推奨さ

れるが、実臨床の現場では、CHOP療法も一般に選択される。しかしながら、mLSG15療法の成績も決して満足のいくものではなく、従って、化学療法で一定の効果の得られた70歳未満の患者では、可能であれば、同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Allo-HSCT) が推奨される。

2) 同種造血幹細胞移植術 (Allo-HSCT)

Allo-HSCTは、2000年以降の骨髄非破壊的移植 (reduced intensity stem cell transplantation: RIST) の導入により、ATLにも有効性が示されるようになった。菱澤らによるレジストリデータを用いた全国調査では、3年全生存率は33%であり、前述の化学療法単独の成績を上回るのみならず、長期生存例の存在から治癒を期待できる治療であることが示唆された⁷⁾。また、臍帯血移植は、他のソースに比べて予後不良であったが、臍帯血移植を行う症例そのものの状態が悪い等のバイアスの可能性は否定できない。さらに、TRUMP® (Transplant Registry Unified Management Program) データを用いた諫田らの解析から、aGVHD (acute graft-versus-host disease) grade1-2の出現例でOS (overall survival) が改善 (HR (hazard ratio) =0.65, $p=0.018$) するという解析結果が示されている⁸⁾。また、糸永らは、移植後再発35例の詳細な解析を報告しており、9例でドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion: DLI) が実施され、そのうち5例において治療効果を認め (完全寛解3例、部分寛解2例)、さらに、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。DLIを施行しなかった症例においても、免疫抑制薬中止のみで2例が完全寛解に至っている。全35例の再発後の平均生存期間は6.2カ月に対し、DLI実施例16.9カ月、DLI非実施例3.9カ月というデータは、移植におけるGvATL (graft-versus-ATL) 効果の存在を示唆するものとして興味深い⁹⁾。

3) 免疫療法

前述のように、Allo-HSCTの成績やGVHDの予後への影響、移植後再発におけるDLIの有効性は、GvATL効果、すなわち、ATLにおけるがん免疫の有効性を示唆する。実際、神奈木らは、移植後患者におけるHTLV-1 Tax蛋白に対するCTL (cytotoxic T lymphocyte) 応答が疾患コントロールに寄与している可能性を明らかにした¹⁰⁾。さらに、末廣らは、Taxペプチドを用いた樹状細胞ワクチン療法の臨床研究を行い、その有効性を示したが、残念ながら、未だ臨床研究段階である¹¹⁾。さらに近年、片岡らは、ゲノム解析から、ATL49例中13例において (27%)、PD-L1 (programmed death ligand 1) の3'-UTR (untranslated region) のさまざまな遺伝子変化により、PD-L1発現の増強が起こることを明らかにした¹²⁾。これは、ATLにおけるチェックポイント阻害薬の有効性を示唆するデータであり、実際、その臨床研究が進行中であるが、一方で、チェックポイント阻害薬の投与により急激に悪化した症例が米国のグループから報告され¹³⁾、今後のさらなる検討が必要であろう。

4) 抗ウイルス療法

1995年、Gill及びHermineらが、ATLに対するインターフェロン (interferon: IFN) α と逆転写酵素阻害薬azidothymidine (AZT) の併用療法の有効性を報告した^{14, 15)}。これは、本疾患がレトロウイルスであるHTLV-1によって惹き起こされることから、抗ウイルス薬を組み合わせたとという単純な発想に基づくものであった。その後、同グループは、231例の後方視データメタ解析により、初回治療における抗ウイルス療法群と化学療法群の比較で、5年全生存率46% vs. 20% ($p=0.004$) と抗ウイルス療法の圧倒的な優位性を示した¹⁶⁾。これらのデータにより、本抗ウイルス療法は、欧米においてはNCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイ

ラインに記載される標準的治療である一方、本邦においては両薬剤とも保険適用がなく、実際の臨床現場では使用することができない。さらに、抗ウイルス療法がATLに有効な機序は不明のままであったが、近年、我々は、それがATLにおけるDNA (deoxyribonucleic acid) 修復異常を標的としていることを見出し、現在、医師主導治験を実施・解析中である¹⁷⁾。

5) 新規薬剤 (分子標的薬を中心に)

(1) 抗CCR4抗体mogamulizumab (ポテリジオ®)

mogamulizumabは、ケモカイン受容体CCR4に対するヒト化モノクローナル抗体である。再発・再燃例に対する単剤投与による全有効率50%、生存中央期間13.7カ月という臨床試験成績により、2012年3月に再発・難治ATL例への適応が承認された。さらに、2014年12月に初発例に対する適応も承認されたが、前述のmLSG15への上乗せ効果を狙った臨床試験において、mLSG15+mogamulizumabは、CR率52% vs. 33%とCR率では優位性を示せたが、残念ながら、無増悪生存期間は有意な延長を認めなかった¹⁸⁾。一方で、CCR4はATL細胞のみならず、制御性T細胞にも発現していることから、その抑制により、本剤使用後、Allo-HSCTを行った際に激しいGVHDを発症することが複数報告された。一方、藤らの日本における移植例検討により、今回のInternational Consensus Meeting reportでは、本剤投与後、少なくとも50日以上インターバルを取ることを推奨している^{5, 19)}。

(2) lenalidomide (レブラミド®)

lenalidomideは、再発・再燃ATL患者26例を対象とした第II相臨床試験(CC-5013-ATLL-002)において、全奏効割合42% (CR 19%, PR (partial response) 23%), 病勢コントロール率73%, OS中央値20.3カ月と、単剤では極めて高い有効性が示され²⁰⁾、2017年3月に承認された。その有効性の作用機序は十分には解明されていないが、後述するIRF4 (interferon regulatory factor

4) 経路の抑制が関与しているのかもしれない。有効性の高い経口薬ということで、高齢者への投与が期待される。

(3) その他新規薬剤

米国では、PTCL (peripheral T-cell lymphoma) に対して、葉酸拮抗薬pralatrexate (ジフォルタ®)、HDAC (histone deacetylase) 阻害薬belinostatならびにromidepsin (イストダックス®) が承認を得ており、ATLにも使用される。また、FDA (Food and Drug Administration) の承認は得られていないが、NCCNガイドラインは、CD30陽性例に対してbrentuximab vedotin (アドセトリリス®) の使用を勧めている (grade 2A)。フランスにおける第II相試験で、慢性型に対するIFN/AZT+arsenic trioxide (トリセノックス®) 療法が有望な結果を示している⁵⁾。

3. 新規治療開発

片岡らは、ATL患者検体の網羅的ゲノム解析により、ATL細胞におけるゲノム変異の全体像を明らかにした。なかでも、TCR及びNF- κ B経路を活性化する遺伝子異常が多く認められ、これらを標的とした治療開発が期待される。IRF4は、lenalidomideの治療標的であることから、これは、同薬がATLに有効であるメカニズムの一部を説明しているのかもしれない一方、NF- κ B経路を標的としたbortezomibは臨床試験ではあまり有効な結果を得られなかった。また、渡邊らは、ATLにおけるエピジェネティックな制御の異常を報告したが²⁾、それを標的としたEZH (enhancer of zeste homolog) 1/2阻害薬の治験も進行中である。さらに、前述したように、チェックポイント阻害薬の効果が期待され、臨床試験の結果が待たれる。

4. ATL治療の総括と今後

以上、前述したように、現時点においては、

治療が必要な患者に対しては、早期に化学療法を開始し、Allo-HSCTが可能な場合は、早期に移植を行うことが重要である。mogamulizumabは、初回治療における化学療法(mLSG15)との併用療法に関して、後に控えるAllo-HSCTを考慮しながら、治療選択をする必要がある。さらに、現在開発中の薬剤が臨床現場に出ることで、治療の選択肢が増えるのみならず、治療戦略の変革がもたらされ、ATL患者の予後が劇的に改

善することを祈念して本稿を締めくくりたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：高折晃史；講演料(セルジーン、ノバルティス ファーマ、プリストル・マイヤーズ スクイブ、ヤンセンファーマ)、研究費・助成金(小野薬品工業、COGNANO、サイアス、セルジーン、大日本住友製薬、プリストル・マイヤーズ スクイブ)、寄附金(アステラス製薬、アレクシオンファーマ、エーザイ、大塚製薬、小野薬品工業、協和発酵キリン、塩野義製薬、武田薬品工業、中外製薬、日本新薬、ファイザー、持田製薬)

文献

- 1) Kataoka K, et al : Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 47 : 1304-1315, 2015.
- 2) Fujikawa D, et al : Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood* 127 : 1790-1802, 2016.
- 3) Shimoyama M : Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 79 : 428-437, 1991.
- 4) Katsuya H, et al : Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 126 : 2570-2577, 2015.
- 5) Cook LB, et al : Revised Adult T-cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting report. *J Clin Oncol* 37 : 677-687, 2019.
- 6) Tsukasaki K, et al : VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 25 : 5458-5464, 2007.
- 7) Hishizawa M, et al : Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia : a nationwide retrospective study. *Blood* 116 : 1369-1376, 2010.
- 8) Kanda J, et al : Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia : a retrospective cohort study. *Blood* 119 : 2141-2148, 2012.
- 9) Itonaga H, et al : Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood* 121 : 219-225, 2013.
- 10) Kannagi M, et al : Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 96 : 249-255, 2005.
- 11) Suehiro Y, et al : Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol* 169 : 356-367, 2015.
- 12) Kataoka K, et al : Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature* 534 : 402-406, 2016.
- 13) Ratner L, et al : Rapid progression of adult T-cell leukemia-lymphoma after PD-1 inhibitor therapy. *N Engl J Med* 378 : 1947-1948, 2018.
- 14) Gill PS, et al : Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med* 332 : 1744-1748, 1995.
- 15) Hermine O, et al : Brief report : treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med* 332 : 1749-1751, 1995.
- 16) Bazarbachi A, et al : Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 28 : 4177-4183, 2010.
- 17) Tada K, et al : Abacavir, an anti-HIV-1 drug, targets TDP1-deficient adult T cell leukemia. *Sci Adv* 1 : e1400203, 2015.
- 18) Ishida T, et al : Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma : a randomized phase II study. *Br J Haematol* 169 : 672-682, 2015.
- 19) Fuji S, et al : Pretransplantation anti-CCR4 antibody mogamulizumab against adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with significantly increased risks of severe and corticosteroid-refractory graft-versus-host disease, nonrelapse mortality, and overall mortality. *J Clin Oncol* 34 : 3426-3433, 2016.
- 20) Ishida T, et al : Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma : ATLL-002. *J Clin Oncol* 34 : 4086-4093, 2016.