

## 5. 成人T細胞白血病治療の現状と未来

京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

高折 晃史

**Key words :** ヒトレトロウイルス, ガイドライン, 造血幹細胞移植, ゲノム解析

### はじめに

成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) は, 1977 年, 高月清, 内山卓らが新たな疾患概念として報告した<sup>1)</sup>. 本疾患の提唱の意義は, 高月の優れた臨床観察に基づき, 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, 出生地の地域集積性に着目してウイルス発がんの可能性を示唆し, その後, ヒトで初めて同定されるレトロウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス1型 (human T-cell leukemia virus type 1 : HTLV-1) の発見につながることである. HTLV-1 の同定は, AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) の原因ウイルスである HIV-1 (human immunodeficiency virus 1) の同定と治療法の開発に大きく貢献するのである. HTLV-1 に関する基礎研究は, ウイルス発がんという本疾患発症機構や本疾患の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のままである. 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法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.

略歴は 118 頁に記載

### 1. ATLの臨床病態と予後

ATLは, 主に, 母乳を介する母子感染による HTLV-1 の感染後, 約 60 年の潜伏期間を経て発症する. HTLV-1 感染初期には, HTLV-1 Tax 蛋白による感染T細胞のポリクローナルな増殖が起こるが, Taxの免疫原性の高さ故に, これらは, Tax特異的な細胞傷害性T細胞の標的となる. ウイルスはこれを回避するため, Taxの発現を低下させるが, 一方で, 感染細胞は, 他のウイルス蛋白であるHBZ (HTLV-1 bZIP factor) の発現により感染T細胞の増殖を維持し, 長い潜伏期間の間に, 感染細胞にTaxの機能を代替するTCR (T-cell receptor) 経路, あるいはNF- $\kappa$ 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・がん化へとつながると考えられている<sup>2-4)</sup> (図 1).

1991 年に下山らは, いわゆる下山分類を提唱した. ATLを急性型, リンパ腫型, 慢性型ならびにくすぶり型の4病型に分類し, それぞれの4年全生存率 (overall survival : OS) を 5.0%, 5.7%, 27% ならびに 63% とした<sup>5)</sup>. 近年, 勝屋らによる疫学解析<sup>6)</sup>においても, 4年OSは, それぞれ 11%, 16%, 36% ならびに 52% であり, 急性型, リンパ腫型における若干の予後改善がみられたが, 依然, その数値は満足のいくものではない.

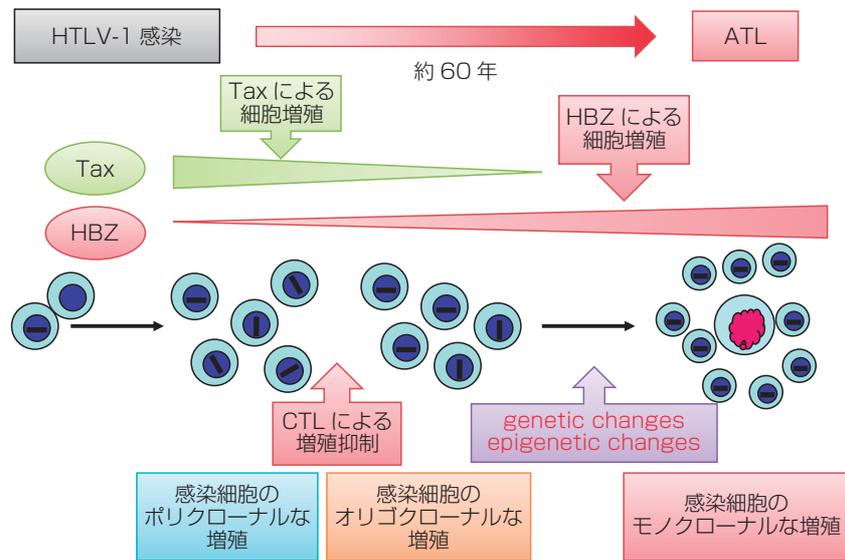


図 1. HTLV-1 感染からATL発症の多段階発がん  
 (Taylor GP, Matsuoka M : Oncogene 24 : 6047-6057, 2005 より改変)

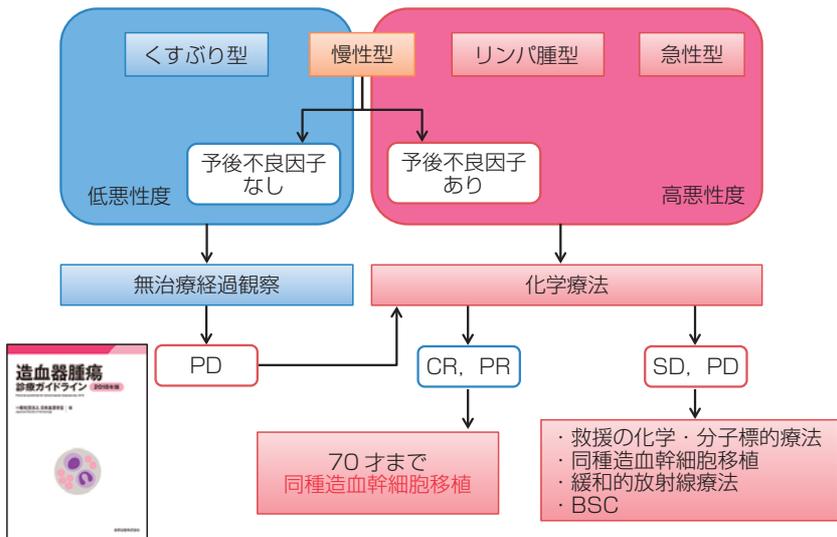


図 2. ATL治療のアルゴリズム  
 (日本血液学会：造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 より改変)  
 PD : progressive disease, SD : stable disease, BSC : best supportive care

## 2. ATL治療の現状

2018年、日本血液学会の「造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版」が出版されたと同時に、

国際学会におけるコンセンサスレポートの改訂版が出版された<sup>7)</sup>。

- 1) 化学療法  
 日本血液学会の「造血器腫瘍診療ガイドライ

ン 2018 年版」の治療アルゴリズムでは、くすぶり型、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 LD (lactate dehydrogenase), BUN (blood urea nitrogen), Alb (albumin)) を有する慢性型、リンパ腫型、急性型に対しては、治療介入を推奨している (図 2)。化学療法は、臨床試験 JCOG 9801 において、VCAP (vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone)-AMP (doxorubicin, ranimustine, and prednisone)-VECP (vindesine, etoposide, carboplatin, and prednisone) 療法 (mLSG15) と biweekly CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) 療法の無作為化比較試験の結果、CR (complete response) 率 40% vs. 25% ( $p=0.020$ ), 3 年 OS 24% vs. 13% ( $p=0.085$ ) から、VCAP-AMP-VECP 療法の優位性が示され<sup>8)</sup>、本療法が推奨されるが、その成績も決して満足のいくものではない。また、実臨床の現場では、CHOP 療法も一般に選択される。化学療法で一定の効果の得られた 70 歳未満では、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 (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、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 OS 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が期待できる治療であることが示唆された<sup>9)</sup>。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) grade 1~2 で OS 改善 ( $HR=0.65$ ,  $p=0.018$ ) という解析結果が示されている<sup>10)</sup>。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 (CR 3 例, PR (partial response) 2 例)、さらに CR 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 CR 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 効果の存在を示唆するものとして興味深い<sup>11)</sup>。

## 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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。さらに近年、片岡らは、ゲノム解析から、ATL 49 例中 13 例において (27%), PD-L1 (programmed death-ligand 1) の 3'-UTR (three prime 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<sup>14)</sup>。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、アメリカのグループから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報告され<sup>15)</sup>、今後のさらなる検討が必要である。

## 4) 抗ウイルス療法

1995 年、Hermine 及び Gill らは、ATL がレトロウイルスである HTLV-1 によって引き起こされることから、抗ウイルス薬 インターフェロン  $\alpha$  と抗 HIV-1 逆転写酵素阻害薬 zidovudine (AZT) の併用療法を検証し、その有効性を報告した<sup>16, 17)</sup>。その後、彼らは、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 OS 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<sup>18)</sup>。これらのデータにより、抗ウイルス療法は、欧米においてはNCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイド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、現実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、医師主導治験を実施した<sup>19)</sup>。

#### 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<sup>20)</sup>。また、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が出るのが複数報告された。一方、藤らの日本における移植例検討により、今回のコンセンサスレポートでは、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<sup>7, 21)</sup>。

##### (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 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<sup>22)</sup>、2017

年3月に承認された。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) Brentuximab vedotin (アドセトリス®)

第III相臨床試験ECHELON-2は、未治療CD30発現末梢性T細胞リンパ腫(peripheral T-cell lymphoma: PTCL)におけるアドセトリス®+CHP療法vs. CHOP療法比較にて、無増悪生存期間と全生存期間の延長を示した<sup>23)</sup>。その結果に基づき、2018年11月に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)より承認され、本邦では2019年12月に「CD30陽性末梢性T細胞リンパ腫」に対して承認された。しかしながら、当然、これら症例中のATLの数は極めて少なく、今後の治療経験の蓄積が必要であろう。

### 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-κB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。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<sup>3)</sup>、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。

### おわりに

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する必要がある。さらに、現在開発中の薬剤の登場により、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する。

文 献

- 1) Uchiyama T, et al : Adult T-cell leukemia : clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50 : 481-492, 1977.
- 2) Kataoka K, et al : Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 47:1304-1315, 2015.
- 3) Fujikawa D, et al : Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood* 127:1790-1802, 2016.
- 4) Taylor GP, Matsuoka M : Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene* 24 : 6047-6057, 2005.
- 5) 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.
- 6) Katsuya H, et al : Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 126 : 2570-2577, 2015.
- 7) Cook LB, et al : Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol* 37 : 677-687, 2019.
- 8) 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.
- 9) Hishizawa M, et al : Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia : a nationwide retrospective study. *Blood* 116 : 1369-1376, 2010.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Kannagi M, et al : Tumor immunity against adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* 96 : 249-255, 2005.
- 13) 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.
- 14) Kataoka K, et al : Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature* 534 : 402-406, 2016.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Tada K, et al : Abacavir, an anti-HIV-1 drug, targets TDP-1-deficient adult T cell leukemia. *Sci Adv* 1 : e1400203, 2015.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Horwitz S, et al : Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2) : a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 393 : 229-240, 2019.