

〈特集〉

## 成人T細胞白血病・リンパ腫に対する造血幹細胞移植の最前線

福島 卓也

### Current issues and new trends in hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma

Takuya Fukushima

**Summary** Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is a distinct peripheral T-cell neoplasm that is associated with human T-cell leukemia virus type-I and is highly resistant to chemotherapy. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT) is an alternative treatment that may improve long-term survival in patients with aggressive ATL (acute, lymphoma, and unfavorable chronic types). A nationwide retrospective study in Japan reported an unadjusted 3-year overall survival rate of approximately 40% in human leukocyte antigen-matched related and unrelated graft recipients. Several studies have indicated that the graft-versus-ATL effect could play an important role in the survival of allograft patients with ATL. However, reported treatment-related mortality rates are very high, i.e., 30–40%, after allo-SCT for ATL. With the aim of improving patient outcomes, a phase III trial of VCAP-AMP-VECP followed by allo-SCT with myeloablative regimens and reduced intensity conditioning regimens in patients aged  $\leq 65$  years with aggressive ATL (JCOG0907) is ongoing in Japan.

**Key words:** Adult T-cell leukemia/lymphoma, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-ATL effect, transplant-related mortality, JCOG0907

#### I. 緒言

成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) は、九州・沖縄地方を主とする西南日本に多発する末梢性T細胞腫瘍として、1977年内山、高月らによって提唱された疾患概念である<sup>1)</sup>。1980年代のはじめに原因ウイルスとしてhuman T-cell leukemia virus

type-I (HTLV-1) が発見された<sup>2)-5)</sup>。WHO分類 (2008) においてATLは、高度の核異型を伴ったリンパ球よりなる、HTLV-1によって引き起こされる末梢性T細胞腫瘍と定義されている<sup>6)</sup>。

1991年にJapan Clinical Oncology Group (JCOG) リンパ腫グループ (LSG) は全国実態調査を通して集められた813例のATL患者データをもとに、多変量解析による予後因子として、年齢、

琉球大学医学部保健学科 血液免疫検査学分野  
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地  
TEL : 098-895-1276  
FAX : 098-895-1433  
E-mail: fukutaku@med.u-ryukyu.ac.jp

Laboratory of Hematoimmunology, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus  
207 Uehara, Nishihara, Okinawa, 903-0215 Japan  
TEL : +81-98-895-1276  
FAX : +81-98-895-1433  
E-mail: fukutaku@med.u-ryukyu.ac.jp

全身状態 (performance status: PS)、総病変数、高Ca血症、高LDH血症を同定した<sup>7)</sup>。そして予後因子解析と臨床病態の特徴から「急性型」、「リンパ腫型」、「慢性型」、「くすぶり型」の4臨床病型分類が提唱された<sup>8)</sup>。このうち、急性型、リンパ腫型、予後不良因子 (LDH、アルブミン、BUNのいずれか1つ以上が異常値) を持つ慢性型は、急速な経過を辿ることがほとんどであり、それぞれの生存期間中央値 (median survival time: MST) は6ヶ月、10ヶ月、15ヶ月であることから一括してaggressive ATLと呼ばれる。一方予後不良因子を有していない慢性型、くすぶり型は比較的緩徐な経過を辿り、それぞれの4年全生存割合 (overall survival: OS) は約70%と約63%である<sup>9)</sup>。ことから、indolent ATLと呼ばれる。

aggressive ATLに対しては多剤併用化学療法が施行されることが殆どであるが、初発例に対して最も良好な治療成績が報告されているVCAP-AMP-VECP療法においても、MSTは約13ヶ月であり<sup>10)</sup>、aggressive ATLは依然として極めて予後不良の疾患である。このように、化学療法に関する治療法の工夫ではaggressive ATLの治療成績の向上は困難であることから、1990年代より九州を中心とした全国の移植施設で同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: allo-SCT) が積極的に施行され、化学療法と比べ有望な成績が報告されている。

## II. aggressive ATL に対する allo-SCT の治療成績

Aggressive ATLに対するallo-SCTは、自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法では再発が極めて高率である<sup>11)</sup> のに対し、1990年代から多剤併用化学療法では得難い長期生存例が報告された<sup>12) - 14)</sup>。その後九州を中心とする移植施設でATLに対するallo-SCTが積極的に行われるようになり、Utsunomiyaらは、骨髄破壊的同種移植 (myeloablative conditioning allo-SCT: MAC) が施行された10例について解析を行い、移植からの無再発生存期間中央値が17.5ヶ月であることを報告した<sup>15)</sup>。またKamiらは骨髄非破壊的同種移植 (Reduced intensity conditioning allo-SCT:

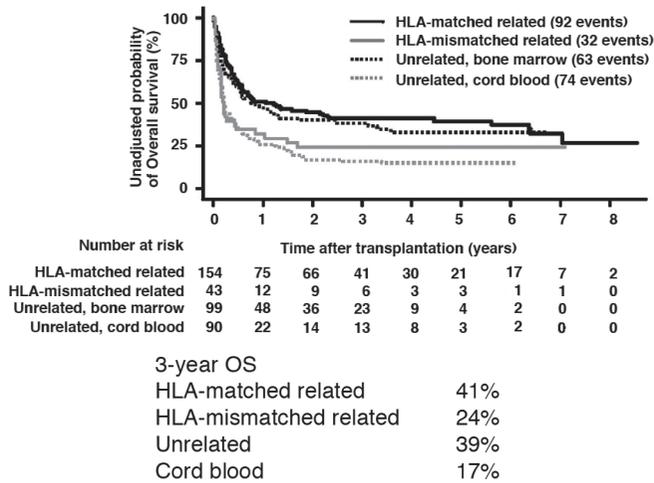
RIST) を2例含む11例について後方視的解析を行い、1年OSおよび無再発生存割合 (relapse-free survival: RFS) がそれぞれ52%および45%であったことを報告した<sup>16)</sup>。そして筆者らは九州地区を中心とする7移植施設でMACが施行された、Utsunomiyaの報告の10例を含む40例の後方視的解析が行い、3年OSが45%であり、多剤併用化学療法の成績と比較して有望な成績であることを報告した<sup>17)</sup>。

上記の報告は、主にMACに関するもので、患者年齢中央値が40代と、ATL全体の発症年齢中央値約60歳と比較すると若年の選択された一群に対する成績であった。そこでMACの対象とならない高齢者もしくは若年者でも臓器障害を有する患者を対象として、RISTに関する臨床試験が厚生労働省科学研究費研究班 (岡村班、鶴池班) で行われた。2つの第I相試験で安全性が確認され<sup>18)、19)</sup>、その後これらに登録された全29例の長期フォローアップの治療成績が報告され、3年OSおよびRFSがそれぞれ36%および31%で、全生存期間の中央値は82ヶ月であった<sup>20)</sup>。これらの結果から、高齢および臓器障害を有する若年のATL患者に対するRISTに関しても、多剤併用化学療法の成績と比較して、有望な成績と考えられた。

近年、日本造血細胞移植学会、骨髄移植推進財団、日本さい帯血バンクネットワークのデータベースをもとにMAC、RISTいずれをも含むallo-SCTが施行されたATL386例の大規模観察研究の結果が報告された<sup>21)</sup>。この調査では、全症例の3年OSが33%で、ドナー種類別にみるとHLA一致血縁 (n=154) が41%、HLA不一致血縁 (n=43) が24%、非血縁 (n=99) が39%、さい帯血 (n=90) が17%であった (Fig. 1)。

これまでの後方視的解析の結果から、aggressive ATLに対するallo-SCTは、導入化学療法で治療反応性が得られた症例で、血縁・非血縁HLA一致ドナーから移植した場合、3年OSは約40%が期待でき、さらに多剤併用化学療法単独では得難い長期生存が望める治療法とみなされた。

MACもしくはRISTのいずれかを選択するかについて、明確なデータはない。大規模観察研究における前処置の種類別の解析では、MACとRISTとの間に3年OSで有意な差は認めなかつ



OS; overall survival, allo-SCT; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Fig. 1 OS according to type of graft source: nationwide study of allo-SCT for patients with ATL<sup>21)</sup>

た (39% vs 34%)<sup>22)</sup>。高齢者においてはRISTの方が良好な成績である傾向が見られたが、現病死はMACに比べRISTの方が明らかに高かった。安全性データとしては、1年移植関連死亡割合がMAC38%、RIST33%であった。一般にMACはRISTよりも高い移植関連死亡ではあるが、より高い確率で治癒が望める治療といえる。実臨床と臨床試験では、MACの対象年齢の上限を55歳、そしてRISTは50~70歳までとすることが一般的である。

### Ⅲ. aggressive ATL に対するさい帯血移植

aggressive ATLに対するさい帯血移植 (cord blood transplantation: CBT) については、先に紹介した大規模観察研究において3年OSが17%と他のドナーソースに比べて不良な成績であり、多変量解析でも予後不良因子の一つであった<sup>21)</sup>。長崎移植グループは、長崎県3移植施設で施行されたATLに対するCBT27例について後方視的に解析したところ、3年OSが27%であった<sup>23)</sup>。さらに寛解例は非寛解例に比べて良好な成績であること (3年OS: 50% vs 9.1%)、RISTの成績がMACに比べて優れていたこと (50% vs 0%) を報告した。本研究は少数例の後方視的解析ではあるが、症例の選択と前処置法の工夫によっ

て、CBTの治療成績が向上する可能性を示唆しており、今後も検討が必要と思われる。

### Ⅳ. Mogamulizumab が aggressive ATL に対する allo-SCT に与える影響

7回膜貫通型の細胞表面抗原であるケモカイン受容体のC-C chemokine receptor 4 (CCR4) は、90%以上の症例でATL細胞に発現しており、また予後不良因子でもある<sup>24)</sup>。Mogamulizumab (MOG) は、糖鎖のフコースを除くことにより抗体依存性細胞傷害性活性を高めたヒト化抗CCR4抗体である。MOGの再発・難治aggressive ATLに対する第IおよびII相臨床試験<sup>25), 26)</sup>での高い奏効割合の結果を基に、2012年5月よりMOGは再発・難治ATLに保険承認された。さらに初発aggressive ATL対しては、MOG+VCAP-AMP-VECP併用療法とVCAP-AMP-VECP療法単独とのランダム化第II相比較試験<sup>27)</sup>における併用療法の高いCR割合の結果を基に、2014年12月MOGは未治療ATLに対して適応追加承認された。

一方MOGは制御制T細胞抑制効果を有していることから、allo-SCT前のMOG投与は、移植片対宿主病 (GVHD) の合併及び重症度を高め、ひいては移植関連死亡の危険が高まる可能性が

危惧されていた。国立がん研究センター中央病院のグループは、同施設でallo-SCTを施行したATL91例について後方視的解析を行い、移植前のMOG投与は重症のGVHD発症および移植関連死亡の危険性を高める可能性を報告した<sup>28)</sup>。また、全国の移植施設でallo-SCTが行われた996例について後方視的解析を行い、MOG投与群（82例）は非投与群に比べてGVHD grade III-IVの発症リスク、ステロイド抵抗性GVHDの発症リスクが高いこと、そしてMOG投与群は非投与群に比べて1年非再発死亡割合が明らかに高く（44% vs 25%）、1年全生存割合が明らかに不良（32 vs 49%）であることが報告された<sup>29)</sup>。多数例でのさらなる解析が必要であるが、allo-SCTを考慮する患者への移植前MOG投与は、適応を慎重に検討する必要がある。

### V. allo-SCT が ATL に長期生存をもたらす機序

allo-SCTがATLに長期生存をもたらす要因として、いずれの報告でもドナー由来免疫担当細胞による移植片対ATL（graft-versus-ATL: GvATL）効果の関与が示唆されている<sup>15), 17), 20)</sup>。大規模観察研究において、移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）が生存にもたらす影響を解析した結果でも、grade I or IIの

mildな急性GVHDを合併した例は、急性GVHDが合併しなかった症例と比較して、有意差をもって良好なOSを示しており<sup>30)</sup>、GvATL効果の存在を強く裏付けていた。さらにHarashimaらは同種移植後長期生存したATL患者より、テトラマー法を用いてHLA-A0201およびA2402拘束性のTax特異的細胞傷害性T細胞を検出し<sup>31)</sup>、基礎研究からGvATL効果の存在を明らかにした。

### VI. allo-SCT による抗 ATL 細胞効果および抗 HTLV-1 効果

allo-SCTはATLに対して長期寛解をもたらす治療とみなされる症例も得られており、そこにはGvATL効果が重要な役割を果たしている。一方抗ウイルス作用により、HTLV-1は排除されているのか、長崎大学のグループがallo-SCTを施行したATL22例について検討を行った<sup>32)</sup>。real-time polymerase chain reaction (PCR)法を用いて、移植後のHTLV-1プロウイルス量を定量したところ、長期生存例を含め殆どの症例で、プロウイルスが残存していることが判明した。次に長期生存例を対象に腫瘍細胞特異的PCR法を用いてATLクローンの残存を調べたが、ATLクローンは検出されず、HTLV-1キャリア細胞であることが判明した (Fig. 2)。そしてHTLV-1

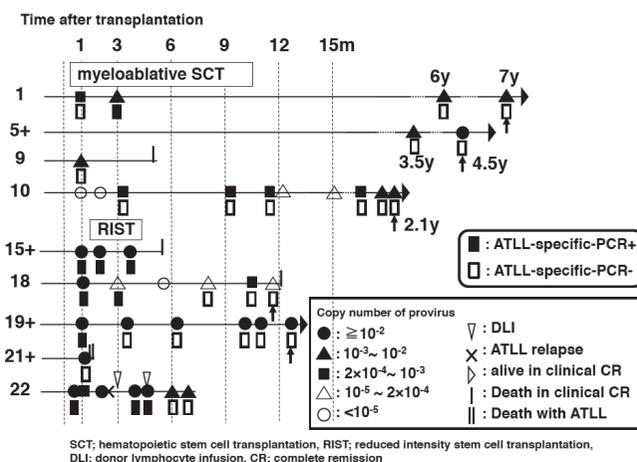


Fig. 2 Quantification of HTLV-1 provirus load in the peripheral blood of recipients and Minimal residual disease (MRD) of ATL after transplantation<sup>32)</sup>.

Case number is on the left side of the figures. Case number with plus mark represents from a carrier donor. Time after transplantation is described as month (m) or year (y). MRD of ATL was assessed using case-specific inverse PCR method. Results of the inverse PCR are shown under the boxes that represent the copy number of provirus.

感染細胞の由来を調べたところ、一部でドナー由来の感染細胞が検出され、移植後残存していたHTLV-1が新たにドナー細胞に感染する現象が発生していることが明らかになった。一方、1例でHTLV-1感染細胞および残存ATLクローンが検出限界以下、抗HTLV-1抗体陰性となった症例が見出された。これは抗HTLV-1抗体陽性の再生不良性貧血患者に対するallo-SCT後、HTLV-1感染細胞が検出限界以下、抗HTLV-1抗体陰性となったとのKawaraの報告に次ぐ、HTLV-1感染の排除に成功したと考えられる2例目の報告である<sup>33)</sup>。

ただATLに対するallo-SCT後長期生存例において、ATLクローンかつHTLV-1感染細胞の排除に至る症例はごく少数で、多くはHTLV-1キャリアの状態にあると考えられる。

## Ⅵ. 結語

これまでのデータより、allo-SCTはaggressive ATLに対して推奨される有効な治療法とみなされ、実際に実臨床でも積極的に施行されている。しかし、いずれの報告でも高い移植関連死亡が観察されている。長崎移植グループは、ATLに対するallo-SCTが急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病に対するSCTと比べて、移植関連合併症の中でも特に感染症が、移植成績に影響していることを報告した<sup>34)</sup>。aggressive ATLに対するallo-SCTが、真に有効な治療であるとの結論には、前向き臨床試験による評価が不可欠である。現在JCOGではaggressive ATLに対するallo-SCTの有効性と安全性を検証するための第Ⅲ相臨床試験 (JCOG0907) を遂行中である。

## 参考文献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50: 481-492, 1977.
- 2) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 7451-7459, 1980.
- 3) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl*

- Acad Sci USA 78: 6476-6480, 1981.
- 4) Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 2534-2537, 1984.
- 5) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, et al. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leucocytes and human leukaemic T cells. *Nature* 294: 770-771, 1981.
- 6) Oshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. Swerdlow SH, et al. eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, IARC; 2008: pp281-284
- 7) Lymphoma Study Group. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. *Leuk Res* 15: 81-90, 1991.
- 8) Shimoyama M and members of the Lymphoma Study Group (1984-1987): Diagnostic criteria and classification clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol* 79: 428-437, 1991.
- 9) 山田恭暉. 第421回日本臨床血液学会, シンポジウム5. 悪性リンパ腫の治療戦略 高悪性度リンパ腫 (成人T細胞白血病). *臨床血液* 42: 293-298, 2001.
- 10) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, 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.
- 11) Tsukasaki K, Maeda T, Arimura K, et al. Poor outcome of autologous stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 23: 87-89, 1999.
- 12) Ljungman P, Lawler M, Asjo B, et al. Infection of donor lymphocytes with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) following allogeneic bone marrow transplantation for HTLV-I positive adult T-cell leukaemia. *Br J Haematol* 88: 403-405, 1994.
- 13) Borg A, Yin JA, Johnson PR, et al. Successful treatment of HTLV-I-associated acute adult T-cell leukemia-lymphoma by allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 94: 713-715, 1996.
- 14) Tajima K, Amakawa R, Uehira K, et al. Adult T-cell leukemia successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 71: 290-293, 2000.
- 15) Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, et al. Im-

- proved outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27: 15-20, 2001.
- 16) Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Br J Haematol.* 120: 304-309, 2003.
  - 17) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 19: 829-834, 2005.
  - 18) Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, et al: Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 105: 4143-4145, 2005
  - 19) Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T-cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 702-708, 2008.
  - 20) Choi I, Tanosaki R, Uike N, et al: Long-term outcome after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant* 46: 116-118, 2011.
  - 21) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al: Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 116: 1369-1376, 2010.
  - 22) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on pre-conditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 120: 1734-1741, 2012.
  - 23) Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, et al. Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *Int J Hematol* 97: 485-490, 2013.
  - 24) Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: Its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res* 9: 3625-3634, 2003.
  - 25) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 28: 1591-1598, 2010.
  - 26) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: A multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30: 837-842, 2012.
  - 27) Ishida T, Jo T, Takemoto S, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol* 169: 672-682, 2015.
  - 28) Inoue Y, Fuji S, Tanosaki R, Fukuda T. Pretransplant mogamulizumab against ATLL might increase the risk of acute GVHD and non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant* 51: 725-727, 2016.
  - 29) Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, et al. Pretransplantation anti-CCR4 antibody mogamulizumab against adult T-cell leukemia/lymphoma is associate 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.
  - 30) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 119: 2141-2148, 2012.
  - 31) Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, et al. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 64: 391-399, 2004.
  - 32) Yamasaki R, Miyazaki Y, Moriuchi Y, et al. Small number of HTLV-1-positive cells frequently remains during complete remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation that are heterogeneous in origin among cases with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 21: 1212-1217, 2007.
  - 33) Kawa K, Nishiuchi R, Okamura T, Igarashi H. Eradication of human T-lymphotropic virus type 1 by allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet* 352: 1034-1035, 1998.
  - 34) Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, et al. Distinct clinical features of infectious complications in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki transplant group. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 607-615, 2013.