

〈特集〉

ATLに対する移植以外の治療の最前線

宇都宮 興

Progress in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma using methods other than hematopoietic stem cell transplantation

Atae Utsunomiya

Summary Adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) is a peripheral T-cell malignancy with a poor prognosis caused by human T-cell leukemia virus type-I. ATL is divided into four clinical subtypes, i.e., acute, lymphoma, chronic, and smoldering, and the therapeutic strategy for ATL patients is determined based on the clinical subtype. Prognoses for aggressive types of ATL, including the acute, lymphoma, and unfavorable chronic types, are dismal when chemotherapy is used. Although allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for ATL is expected to be the only effective therapeutic option, it has several issues, including transplant-related mortality and relapse after allo-HSCT. Recently, outcomes for patients with aggressive ATL have improved owing to the development of new drugs, including molecular targeted drugs. The anti-CC chemokine receptor 4 (CCR4) monoclonal antibody mogamulizumab is effective for relapsed or refractory ATL, and when combined with chemotherapy, it is effective for untreated aggressive ATL patients. Lenalidomide is effective for relapsed or refractory ATL. Other new drugs, such as nivolumab, HBI-8000, abacavir, and an EZH1/2 dual inhibitor, are currently being investigated for relapsed or refractory ATL patients in Japan. Furthermore, immunotherapy approaches using peptide-based vaccines or cancer testis antigen are also being developed.

Key words: adult T-cell leukemia-lymphoma, chemotherapy, molecular targeting therapy, mogamulizumab, immunotherapy

成人T細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) は、HTLV-1が原因で発症する予後不良な末梢性T細胞腫瘍である。ATLは、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶ

り型の4つの臨床病型に分けられ、臨床病型に基づいて治療方針が決定される。急性型、リンパ腫型、予後不良慢性型などのアグレッシブタイプATLの化学療法の成績は不良である。同

公益財団法人慈愛会 今村病院分院 血液内科
〒890-0064 鹿児島市鴨池新町11-23
TEL : 099-251-2221
FAX : 099-250-6181
E-mail : autsunomiya@jiaikai.jp

Department of Hematology, Imamura Bun-in Hospital,
11-23 Kamoikeshinmachi, Kagoshima, 890-0064,
Japan
TEL : 099-251-2221
FAX : 099-250-6181
E-mail : autsunomiya@jiaikai.jp

種造血幹細胞移植が唯一治癒を目指す治療として注目を浴びているが、移植関連死や再発などの問題を抱えている。最近、分子標的薬剤を中心とした新規薬剤の登場によってATL治療成績の向上が図られつつある。CC chemokine receptor 4 (CCR4) に対するヒト化抗CCR4モノクローナル抗体、モガムリズマブは、再発・難治性ATLに対して有効性が確認され、また、化学療法との併用で未治療ATL患者に使用が可能となった。その他、レナリドミドの有効性も確認された。ニボルマブ、HBI-8000、アバカビル、EZH1/2二重阻害剤などの臨床試験も精力的に実施されている。さらにTaxやCT抗原を標的とした免疫療法も開発されつつある。

I. 緒言

成人T細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) は、1977年にUchiyamaやTakatsukiらによって発表されてからすでに約40年になる¹⁾。末梢性 (成熟型) T細胞の腫瘍化で、ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (human T-cell leukemia virus type I: HTLV-1) が原因²⁾⁻⁴⁾であり、リンパ節病変以外にも白血病化、皮膚病変、肝・脾腫、胸水・腹水、消化管病変、中枢神経浸潤、骨浸潤など全身の臓器浸潤が特徴である。T細胞免疫の中心を担っている制御性T細胞の腫瘍化であり、強い免疫不全を伴い、日和見感染症が頻発する。また、ATL細胞は抗がん剤に対する強い薬剤耐性が認められ、化学療法のみでの治療成績は不良である⁵⁾⁻⁷⁾。

一方、同種造血幹細胞移植療法は2001年我々の報告⁸⁾以来ATL患者の治癒をもたらす治療として期待されているが、近年では分子標的薬剤など新規治療薬の登場によってATL治療は新展開を迎えつつある。本稿では、移植以外のATL治療について現状と最近の治療法について解説する。

II. 臨床病型分類

ATLは、ATL細胞の臓器浸潤、血液検査により急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4つの臨床病型に分類される³⁾。慢性型は、血清LDHの上昇、血清アルブミン値の低下、尿素

窒素の上昇の3つの因子が予後不良因子に同定され、一つもない場合をfavorable chronic、ひとつでもあるとunfavorable chronicに細分されている^{7,9)}。急性型、リンパ腫型、unfavorable chronicをaggressive type、くすぶり型とfavorable chronicをindolent typeと区別している⁷⁾。

III. 治療戦略

ATLの治療方針は、主に臨床病型分類に基づいて決められる。我々は、Fig. 1のような治療戦略を用いている¹⁰⁾。Aggressive typeでは、VCAP-AMP-VECP [(vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (VCAP)-doxorubicin, ranimustine and prednisone (AMP)-vindesine, etoposide, carboplatin and prednisone (VECP)]、CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) 14、CHOP21 (CHOP14は、CHOP療法を2週間に1回、CHOP21は、3週間に1回投与)、mEPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin with modifications)、ATL-G-CSF (combination chemotherapy consisting of vincristine, vindesine, doxorubicin, mitoxantrone, cyclophosphamide, etoposide, ranimustine and prednisone with granulocyte-colony stimulating factor support) などの多剤併用化学療法を行う¹⁰⁾。リンパ腫型を除いて白血病タイプのATLに対してzidovudine/interferon- α (AZT/IFN) 療法¹¹⁾が日本以外では施行される。年齢が70歳以下で、不変 (stable disease: SD) 以上の効果が得られ一般状態が良好なら同種造血幹細胞移植を積極的に行う。患者の年齢が、55歳以下であれば骨髓破壊の前処置、50歳から70歳では骨髓非破壊の前処置を用いて移植を行う^{10),12)}。Indolent typeでは、皮膚病変などの有無によって対応が異なるが、一般的には日本では皮膚病変がなければ経過観察、欧米では皮膚病変の有無にかかわらずAZT/IFN療法が行われる。皮膚病変に対してはステロイド軟こう塗布、紫外線照射、切除、放射線照射などの皮膚指向性の治療を行う¹⁰⁾。AZT/IFN療法は日本では保険適応外であり、現在皮膚病変を有するくすぶり型とfavorable chronicなどのindolent type ATL患者を対象にAZT/IFN療法と経過観察 (watchful waiting) との無作為比較試

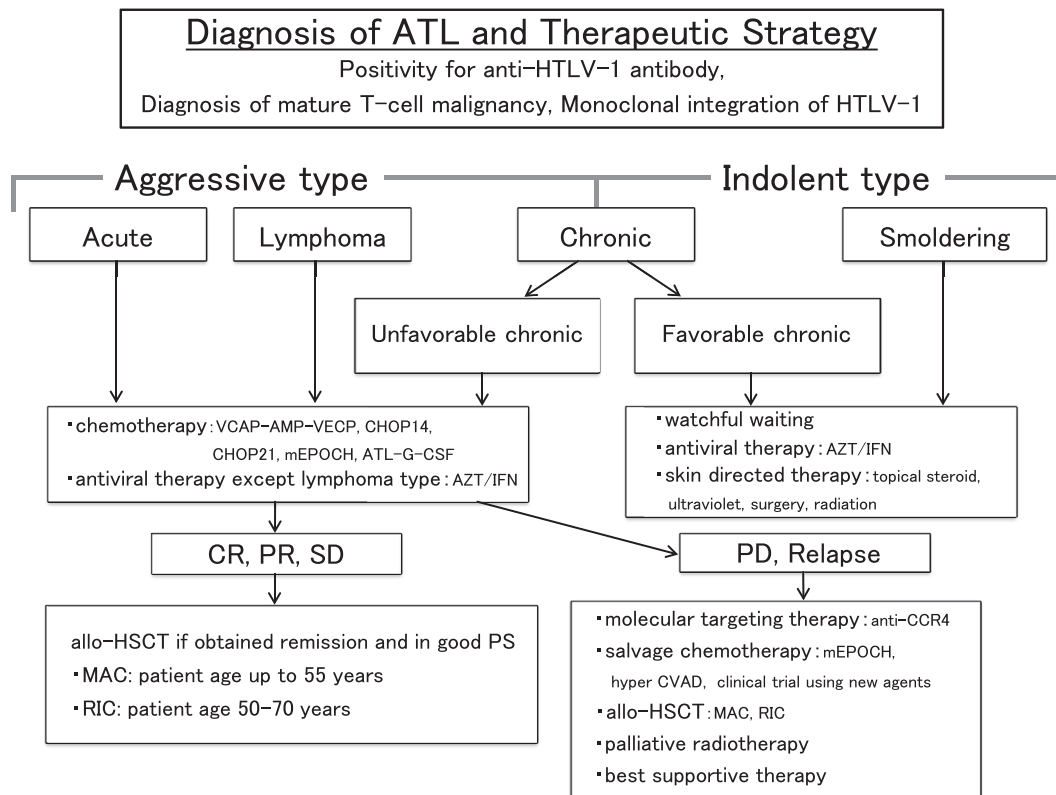


Fig. 1 ATLの診断と治療アルゴリズム

CR: complete remission (完全寛解) ; PR: partial remission (部分寛解) ; SD: stable disease (不変) ; PD: progressive disease (増悪) ; allo-HSCT: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (同種造血幹細胞移植) ; PS: performance status (一般状態) ; MAC: myeloablative conditioning (骨髄破壊的前処置) ; RIC: reduced intensity conditioning (骨髄非破壊的前処置)。

験が日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) 試験 (UMIN000011805) として進行中である。

IV. 化学療法

ATLに対する化学療法は、JCOG - リンパ腫研究グループ (Lymphoma Study Group: LSG) を中心に治療開発研究が行われてきた。急性型・リンパ腫型などのaggressive ATL患者に対する多剤併用化学療法による完全寛解率は16.7% ~ 41.9%で、生存期間中央値は5.0か月 ~ 13.0か月であった⁶⁾。この治療研究では、VCAP-AMP-VECP (LSG15) 療法ではじめて全生存期間中央値が、13か月と1年を超えた¹³⁾。未治療 aggressive ATL患者に対するmodified LSG15 (mLSG15) 療法とbiweekly CHOP療法の無作為

比較試験では、有意差は得られなかったもののmLSG15療法の全生存期間が長い傾向がみられた。mLSG15療法群で一般状態の不良な患者や巨大腫瘍を有する患者の割合が高く、これらの予後不良因子で補正するとmLSG15療法が全生存期間において有意に優れていた。55歳以下の患者ではmLSG15療法の全生存率がより優れていたが、56歳以上の患者ではmLSG15療法とbiweekly CHOP療法の間で全生存率には全く差が認められなかった¹⁴⁾。

V. 新規治療

1. モガムリズマブ

CC chemokine receptor 4 (CCR4) は、ATL患者の約90%に発現しており、CCR4陽性のATL患者の予後は、陰性患者に比し有意に不良であ

った¹⁵⁾。フコースの除去を行ったヒト化抗CCR4モノクローナル抗体、モガムリズマブ(KW-0761)が抗体依存性細胞傷害活性(antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC)により殺細胞効果を発揮し、ATL患者の新鮮ATL細胞と患者自身のエフェクター細胞を用いたautologousの系で抗腫瘍効果があることを我々は確認した¹⁶⁾。モガムリズマブは、CCR4陽性再発・難治のATL患者に対する単剤による臨床第II相試験で50%の有効率を示し、ATL治療薬として登場した¹⁷⁾。この臨床試験において63%に皮膚病変がみられ、皮膚病変の認められた患者において抗腫瘍効果が高い傾向を示した¹⁷⁾。その後我々は、モガムリズマブを投与したATL患者の後方視的解析においても、皮膚病変を認めなかった患者に比べ認めた患者の全生存期間が有意に延長することを確認した^{18) - 20)}。また、未治療aggressive ATL患者に対してmLSG15療法単独とモガムリズマブ併用群との無作為比較試験が行なわれ、モガムリズマブ併用群の完全寛解率が有意に優れていることが確認され²¹⁾、モガムリズマブは未治療ATL患者の化学療法との併用治療薬として承認された。しかしながら、モガムリズマブは、ATL細胞の減少のみでなく、正常な制御性T細胞を減少させ、ATL患者の同種造血幹細胞移植後のgraft-versus-host disease (GVHD) の発症頻度や重症化と関連することが判明^{21) - 23)}し、移植予定ATL患者においては、モガムリズマブの移植前の投与は十分な注意が必要である

2. レナリドミド

レナリドミドは、サリドマイドの副作用を減らし、抗腫瘍効果を高める目的で開発されたサリドマイド誘導体である。種々の作用機序を有しているが、免疫調節薬 (immunomodulatory drug: iMiD) に分類され、多発性骨髄腫や骨髄異形成症候群の中の5q-症候群に有効であり、臨床的に使用されている。再発・再燃ATL患者に対して単剤での第1相試験で忍容性、第2相試験で安全性と有効性が確認された^{24), 25)}。近く上市される予定であり、再発・難治ATL患者の経口救援治療薬として非常に期待されている。

3. ボルテゾミブ

ボルテゾミブは、プロテアソーム阻害剤で、多発性骨髄腫の治療薬として広く使用されている。ATLについては、*in vitro*と*in vivo*の両方においてnuclear factor-kappa B (NF- κ B) を抑制することによってアポトーシスを誘導し抗腫瘍効果を発揮することが報告されている²⁶⁾。再発・難治ATL患者に対して単剤での有効性と安全性を評価する臨床第II相試験を我々は行ったが、奏効率は6.7%、無増悪生存期間は38日とATL患者に対して単剤での有用性は確認できなかった²⁷⁾。

VI. 免疫療法

ATLは、移植後の免疫抑制剤の中止のみでの寛解例の報告²⁸⁾、軽度の急性GVHDの発症例の全生存期間の延長²⁹⁾、ドナーリンパ球輸注療法の有効性³⁰⁾ など同種造血幹細胞移植療法での免疫効果が報告されている。同種移植以外での免疫療法としてペプチドワクチンを用いた免疫療法、癌精巢 (cancer testis: CT) 抗原を利用した免疫療法などが開発されつつある。Taxを標的とした樹状細胞ワクチン療法を用いた臨床試験において安全性が確認され、また、Tax特異的T細胞応答と抗ATL効果が全例に認められたと報告されている³¹⁾。CT抗原は、ATL患者の87.7%に認められており、CT抗原特異的免疫応答も確認され免疫療法の標的抗原として期待されている³²⁾。

VII. 新規薬剤の開発状況

ATLに対する新規薬剤の開発状況についてTable 1に示す。免疫チェックポイント阻害剤である抗programmed death 1 (PD-1) 抗体、ニボルマブは、すでに悪性黒色腫、肺がんで使用されているが、最近ホジキンリンパ腫に対する有効性が確認され³³⁾、日本でも再発・再燃ホジキンリンパ腫患者に保険適応された。現在、モガムリズマブ投与歴のある再発・再燃・難治性ATL患者に対して医師主導臨床試験が進行中である。HBI-8000は、ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) 阻害剤の一つでATL細胞株と新鮮ATL細胞に対してアポトーシ

Table 1 ATLに対する新規薬剤開発

薬剤	作用機序	対象患者	臨床試験
ニボルマブ	抗PD-1抗体	ATL	第2相 (UMIN000020601)
HB-18000	HDAC阻害剤	ATL	第2b相 (NCT02955589)
アバカビル (1592U89)	逆転写酵素阻害剤	ATL	第2相 (UMIN000018897)
DS-3201b	EZH1/2阻害剤	ATLを含むNHL	第1相 (NCT02732275)

ATL: adult T-cell leukemia-lymphoma, PD-1: programmed death-1, HDAC: histone deacetylase, NHL: non-Hodgkin's lymphoma.

スを紹介して殺細胞効果があることが確認され³⁴⁾、再発・再燃ATL患者に対して臨床第1相試験が終了し、臨床第2相試験が開始された。抗HIV核酸系逆転写酵素阻害剤であるアバカビルは、ATL細胞のDNA 2重鎖断裂を起こし、ATL細胞に効果があることが確認されている³⁵⁾。再発、治療抵抗性アグレッシブATL患者に対するサルベージ療法としてアバカビルの有効性と安全性を検証する臨床第2相試験が現在実施されている。ヒストンメチル化酵素であるenhancer of zeste homolog (EZH) 2は、NF- κ Bの活性化と関連が深いことがATL細胞で確認されている^{36), 37)}。EZH1とEZH2の二重阻害剤である2DS-3201b (EZH1/2阻害剤)は、現在ATLを含む非ホジキンリンパ腫患者を対象に臨床第1相試験が行われている。

VIII. 結語

ATLの治療開発研究は、ATL細胞の薬剤耐性により困難を極めてきたが、同種造血幹細胞移植療法の有用性の確認とその免疫効果を発端に種々の免疫療法の開発研究が進みつつある。さらに近年続々と登場しつつある分子標的薬剤を用いた治療と同種造血幹細胞移植療法/免疫療法との組み合わせによりATL患者の治癒率の向上が期待される。

文献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematological features of 16 cases. *Blood* 50(3): 481-492, 1977.
- 2) Poiesz BL, Ruscetti FW, Gazdar AD, 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(12): 7415-7419, 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(10): 6476-6480, 1981.
- 4) Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 2031-2035, 1982.
- 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) 宇都宮典. ATLLの臨床. *臨床血液* 47 (12): 1502-1513, 2006.
- 7) Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol* 15: e517, 2014.
- 8) Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y et al. Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27: 15-20, 2001.
- 9) Shimoyama M. Chemotherapy of ATL. In: Takatsuki K, eds. *Adult T-Cell Leukemia*. Oxford: Oxford University Press, 1994; 221-237.
- 10) Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, Seto M. Recent advances in treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci* 106: 344-351, 2015.
- 11) Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, 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.
- 12) Utsunomiya A, Nakano N, Takatsuka Y. Recent advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma. *Journal of Hematopoietic Cell Transplantation* 4(2): 39-46, 2015.
- 13) Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol* 113: 375-382, 2001.
- 14) 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.

- 15) 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.
- 16) Ishii T, Ishida T, Utsunomiya A, et al. Defucosylated humanized anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 as a novel immunotherapeutic agent for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 16(5): 1520-1531, 2010.
- 17) 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.
- 18) Yonekura K, Kanzaki T, Gunshin K, et al. Effect of anti-CCR4 monoclonal antibody (mogamulizumab) on adult T-cell leukemia-lymphoma: cutaneous adverse reactions may predict the prognosis. *J Dermatol* 41: 239-244, 2014.
- 19) Yonekura K, Tokunaga M, Kawakami N, et al. Cutaneous adverse reaction to mogamulizumab may indicate favourable prognosis in adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Acta Derm Venereol* 96: 1000-1002, 2016.
- 20) Tokunaga M, Yonekura K, Nakamura D, et al. Clinical significance of cutaneous adverse reaction to mogamulizumab in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. *Bone Marrow Transplant* (in press).
- 21) Ishida T, Jo T, Takemoto S, 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(5): 672-682, 2015.
- 22) Inoue Y, Fuji S, Tanosaki R, et al. Pretransplant mogamulizumab against ATLL might increase the risk of acute GVHD and non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant* 51(5): 725-727, 2016.
- 23) Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, 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(28): 3426-3433, 2016.
- 24) Ogura M, Imaizumi Y, Uike N, et al. Lenalidomide in relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma (ATLL-001): a phase 1, multicenter, dose-escalation study. *Lancet Haematol* 3(3): e107-118, 2016.
- 25) Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al. Multicenter phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol* 34(34): 4086-4093, 2016.
- 26) Satou Y, Nosaka K, Koya Y, et al. Proteasome inhibitor, bortezomib, potentially inhibits the growth of adult T-cell leukemia cells both in vivo and in vitro. *Leukemia* 18(8): 1357-1363, 2004.
- 27) Ishitsuka K, Utsunomiya A, Katsuya H, et al. A phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci* 106(9): 1219-1223, 2015.
- 28) Yonekura K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, et al. Graft-versus-adult T-cell leukemia/lymphoma effect following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41(12): 1029-1035, 2008.
- 29) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, 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(9): 2141-2148, 2012.
- 30) Itonaga H, Tsushima H, Taguchi J, et al. Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group. *Blood* 121(1): 219-225, 2013.
- 31) Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, 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(3): 356-367, 2015.
- 32) Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, et al. Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 119(13): 3097-3104, 2012.
- 33) Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 372(4): 311-319, 2015.
- 34) Hasegawa H, Bissonnette RP, Gillings M, et al. Induction of apoptosis by HBI-8000 in adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with activation of Bim and NLRP3. *Cancer Sci* 107(8): 1124-1133, 2016.
- 35) Tada K, Kobayashi M, Takiuchi Y, et al. Abacavir, an anti-HIV drug, targets TDPI-deficient adult T cell leukemia. *Sci Adv* 1: e1400203, 2015.
- 36) Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, et al. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T cell leukemia and other

- cancers. *Cancer Cell* 21: 121-135, 2012.
- 37) Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, et al. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood* 127(14): 1790-1802, 2016.