

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

ATL の腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する
遺伝子群の探索と病態への関与の研究

研究分担者 今泉 芳孝
長崎大学病院 血液内科 助教

研究要旨

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)の診療においては、診断後病型分類を行いその結果に従い治療方針を決定する。急性型やリンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型 ATL は aggressive ATL と総称され化学療法の適応となる。Aggressive ATL に対する化学療法としては、臨床試験の結果 VCAP-AMP-VECP 療法の有用性が報告されており、現在標準治療の一つと考えられている。しかし、実臨床におけるその有用性については十分な検討はなされていない。今回、1994 年から 2012 年の間に当科で aggressive ATL と診断し VCAP-AMP-VECP 療法を施行した 53 症例について治療成績を検討した。完全奏効割合 (CR) 28%、部分奏効割合 (PR) 42%、全奏効割合 (ORR) 70%、生存期間中央値 (MST) 14.8 ヶ月、3 年全生存割合 (3yOS) 29.6%と、既報の臨床試験の成績とほぼ同等の成績であった。以上より、VCAP-AMP-VECP 療法は実臨床においても有用な治療であるが、一方で、未だに治療成績は十分とはいえないことが確認された。治療成績の改善のためには、aggressive ATL に特徴的なゲノム異常領域および責任遺伝子を見だし、分子標的治療をはじめとした新規治療を開発する必要がある。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) は human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) によって引き起こされる末梢性 T 細胞腫瘍である。HTLV-1 キャリアにおいて、細胞病理学的に末梢性 T 細胞腫瘍と診断されれば臨床的には ATL と診断される。診断後は、臨床情報

に基づき病型分類を行い治療方針を決定する。急性型、リンパ腫型、予後不良因子 (血清 LDH 高値、BUN 高値、アルブミン低値のいずれか) を有する慢性型は aggressive ATL と総称され、早期に化学療法の対象とされる。一方で、くすぶり型や予後不良因子を有さない慢性型は、indolent ATL と総称さ

れ、診断後早期の全身化学療法の対象とはされず、急性転化を来すまでは無治療経過観察とされる。Aggressive ATLに対する治療としては、通常非ホジキンリンパ腫に対する治療では効果が不十分であることから、より強度を高めた治療法として、VCAP-AMP-VECP療法が開発された。臨床試験を通じてその有用性が報告され、VCAP-AMP-VECP療法は、現在aggressive ATLに対する標準的な治療法の一つと考えられている。また、ATLに対する新規治療薬として抗CCR4抗体医薬であるモガムリズマブが開発され、再発症例に対する有用性が報告されている。モガムリズマブは、初発ATLに対する使用および化学療法との併用についても検討されており、VCAP-AMP-VECP療法との併用療法の臨床試験が行われている。しかし、VCAP-AMP-VECP療法の治療効果は未だ十分とは言いがたく、一方で、非ホジキンリンパ腫の標準治療であるCHOP療法と比較すると強力な治療であり、血液毒性をはじめとした有害事象の増加も懸念されており、実臨床における有用性については十分に評価されているとは言いがたい。そこで、検体を収集する一方で、当科における治療成績について後方視的解析を行い、実臨床におけるVCAP-AMP-VECP療法の有用性を評価した。

B. 研究方法

1994年から2012年の間に当科で診療したaggressive ATL症例212例のうち、同種移植施行例、データ欠損例、化学療法未施行例を除外した150症例を解析対象とした。

C. 研究結果

VCAP-AMP-VECP療法を施行された症例を53症例認めた。同治療の施行が困難だった理由としては、年齢(47%)、全身状態不良(23%)、などが主な理由であった。VCAP-AMP-VECP療法を施行された症例の年齢の中央値は61歳、病型は急性型39例、リンパ腫型11例、予後不良因子を有する慢性型3例であった。治療成績は、CR 28%、PR 42%、ORR 70%、MST 14.8ヶ月、3yOS 29.6%と、既報の臨床試験の成績と比較し、CR割合が低かったものの、ほぼ同等の成績であった。治療の完遂率は34%と、約2/3の症例では治療が途中で打ち切られており、増悪・再発(26%)、骨髄抑制(22%)などが主な理由であった。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および臨床試験に関するわが国の倫理指針に従って研究を実施した。

D. 考察

実臨床においても、VCAP-AMP-VECP療法に対して、臨床試験とほぼ同等の成績が確認された。しかし、約30%の症例では奏効がえられず、半数以上の症例が治療開始から1年半以内に亡くなっており、未だに十分な治療成績が得られているとは言いがたい。一旦治療効果を認めても、治療中に増悪・再発する症例や、骨髄抑制のため治療継続が困難な症例も一定の割合で存在することから、さらなる治療法の開発が必要と考えられる。今回解析対象とした症例のうち、

VCAP-AMP-VECP療法が施行出来たのは約1/3の症例に過ぎず、年齢やPerformance status不良などのために、強力な治療の対象となり得ない症例が少なからず存在することが示された。以上の結果は、治療強度の強化により治療成績を改善することは困難なことを示しており、分子標的の同定などを介して、より疾患や病態に特異的な治療方法の開発が必要と考えられた。

E. 結論

ATL のゲノム異常を対象とした当研究班の解析結果により、ATL の病勢・病態に特異的な遺伝子異常が同定され、aggressive ATL に対する分子標的治療の開発につながる知見が得られることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Taguchi M, Imaizumi Y, Taguchi J, Imanishi D, Sasaki D, Hasegawa H, Tsushima H, Hata T, Miyazaki Y.: Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient. *Blood*, 121: 4428-4430, 2013.

2. Fukushima T, Itonaga H, Moriuchi Y, Yoshida S, Taguchi J, Imaizumi Y, Imanishi D, Tsushima H, Sawayama Y, Matsuo E, Hata T, Miyazaki Y.: 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.
3. Itonaga H, Taguchi J, Fukushima T, Tsushima H, Sato S, Ando K, Sawayama Y, Matsuo E, Yamasaki R, Onimaru Y, Imanishi D, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Honda S, Miyazaki Y.: 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.

2. 学会発表

1. Yoshitaka Imaizumi, Michinori Ogura, Naokuni Uike, Norio Asou, Atae Utsunomiya, Toshiki Uchida, Tomohiro Aoki, Kunihiro Tsukasaki, Jun Taguchi, Ilseung Choi, Dai Maruyama, Kisato Nosaka, Nianhang Chen, Tetsuhiro Shiota and Kensei Tobinai : Phase I Dose-Escalation

- Study of Lenalidomide in Relapsed Patients with ATL or PTCL(CC-5013-ATLL-001). 第75回日本血液学会学術総会、札幌、2012年10月13日
2. Hiroaki Taniguchi, Yoshitaka Imaizumi, Makiko Horai, Masataka Taguchi, Junya Makiyama, Shinya Sato, Koji Ando, Yasushi Sawayama, Yuji Moriwaki, Emi Matsuo, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Hideki Tsushima, Tomoko Hata, Hiroo Hasegawa, Shinichiro Yoshida, Yuki Yoshi Moriuchi, Koichi Oshima, Yasushi Miyazaki.: Mogamulizumab in clinical practice for relapsed/refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. 第75回日本血液学会学術総会、札幌、2012年10月12日
 3. Jynya Makiyama, Yoshitaka Imaizumi, Hiroaki Taniguchi, Yasushi Sawayama, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Hideaki Tsushima, Tomoko Hata, Kunihiro Tsukasaki, Yasushi Miyazaki.: Re-evaluation of VCAP-AMP-VECP in clinical practice for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. 第75回日本血液学会学術総会、札幌、2012年10月11日
 4. Noriaki Yoshida, Kennosuke Karube, Atae Utsunomiya, Kunihiro Tsukasaki, Yoshitaka Imaizumi, Naoya Taira, Naokuni Uike, Akira Umino, Kotaro Arita, Miyuki Katayama, Hsinobu Tsuzuki, Koichi Oshima, Masao Seto. :Alterations of cell cycle-related genes are involved in transformation of chronic ATL. 第75回日本血液学会学術総会、札幌、2012年10月11日
 5. 牧山純也、今泉芳孝、谷口広明、森脇裕司、澤山靖、今西大介、田口潤、對馬秀樹、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司、当科における高齢者成人T細胞白血病・リンパ腫の診療実態と治療成績。第53回日本リンパ網内系学会総会：2013年5月18日、京都
 6. 吉田稚明、加留部謙之輔、宇都宮與、塚崎邦弘、今泉芳孝、平良直也、鵜池直邦、海野啓、在田幸太郎、片山幸、都築忍、大島孝一、瀬戸加大、Cell cycle関連遺伝子の異常は慢性型ATLLの急性転化に關与する。第53回日本リンパ網内系学会総会：2013年5月18日、京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし