

専門医からのフォローアップ依頼を受ける場合

HTLV-1 キャリア

塚崎 邦弘

Question & Answer

Q: ATL の発症で留意することは？

A: リンパ節・皮膚病変、末梢血への ATL 細胞の出現、高 Ca 血症、高 LDH 血症、日和見感染症。

Keyword: HTLV-1 キャリア、成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)、HTLV-1 関連瘰癧性麻痺(HAM)、HTLV-1 関連ブドウ膜炎、日和見感染症

Human T-lymphotropic virus type I/ Human T cell leukemia virus type I (HTLV-1) キャリアは、日本では西南九州沿岸部を主に 110 万人ほど、世界では日本のほか中南米、中東、オセアニア、アフリカを主に数千万人ほどがいてと推定されている。HTLV-1 キャリアにおける HTLV-1 関連疾患の生涯発症頻度は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) が数%、HTLV-1 関連瘰癧性麻痺 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) と HTLV-1 関連ブドウ膜炎 (HTLV-1 associated uveitis: HU) はその 1/10 未満と報告されている。

感染ルートは、母乳を主とした母児感染、性交渉、細胞成分を含む輸血 (新鮮凍結血漿以外) の 3 つが主なもので、いずれも HTLV-1 が感染した T リンパ球がリンパ球に接して感染する。B 型・C 型肝炎ウイルスに比べてその感染力は弱いことが知られているが、日常診療と生活指導では同様の感染予防対応がとられている。献血者の抗体スクリーニングにより輸血感染はほぼ完全に阻止された。

母子感染予防の取り組みが九州を中心に行われ大きな成果をあげたことから、全国のキャリア数は 1990 年代の約 120 万人から 108 万人へと減少しているものの、阪神、中京、関東などでは増加

している地域があることから、2010 年からは全国一律に妊婦健診に HTLV-1 抗体検査が組み込まれた。

HTLV-1 キャリアがそのことを知る機会は、妊婦健診時、献血時、HTLV-1 関連疾患患者の家族などの保健所検査時が主なものである。

HTLV-1 キャリアが ATL などの HTLV-1 関連疾患を発症する頻度が低いこと、その発症を防ぐ手立てがないことから、HTLV-1 キャリアに対して医療機関を受診しての定期的なフォローを推奨することはない (HTLV-1 キャリア指導の手引: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf)。同様のことは HP に公開されているキャリア向け Q/A にも記載されている (HTLV-1 質問箱: <http://www.htlv1.org/general.html>)。

この項では、HTLV-1 キャリア外来などからかかりつけ医への情報提供があった場合を想定して解説する。



他の疾患に対して日常診療を行う経過中に、皮膚・リンパ節病変などの自覚症状、持病について行った血液検査結果で末梢血病変 (ATL 細胞 [花細胞] の出現: 異常細胞、異型リンパ球、異常リンパ球、ATL 細胞などと記載されることがある) 、

LDH上昇、高Ca血症、その他の臓器浸潤に伴う症状・検査値異常が出れば、ATLの発症を鑑別診断にあげることが重要である。その際の腫瘍マーカーとしては、可溶性IL-2受容体が有用である。

また肺炎などの感染症を発症した場合にも初期治療効果が不十分であれば、一般的な感染症ではなくATLの発症に伴う日和見感染症を疑って精査加療を行う必要がある。

とくに免疫抑制剤や生物学的製剤を用いる際は、腎移植や肝移植後の免疫抑制剤使用中にATLを発症したHTLV-1キャリアの報告が少なくないことから、ATLの臨床所見がないかについて、皮膚、リンパ節病変、末梢血病変について注意を払う。

HAMとブドウ膜炎の発症の場合は、それぞれ

緩徐進行性の下肢対麻痺/膀胱直腸障害と両側/片側の霧視、飛蚊症について注意を払う。

くすぶり型ATLに他臓器(肝、胃、膵、皮膚)癌の合併が認められること、沖縄・奄美地方などの亜熱帯ではATL、HTLV-1キャリアに糞線虫症の合併が多いこと、その他のHTLV-1関連疾患として、肺病変、関節病変、筋炎、シェーグレン症候群、慢性腎不全などが報告されている。また海外では若年のキャリアに黄色ブドウ球菌などによる難治性の感染性皮膚炎(HTLV-1関連皮膚炎)が多く、HTLV-1関連疾患として確立しているが、日本では稀である。

つかさきくにひろ

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

Tel: 04-7133-1111 Fax: 04-7133-6502

成人 T 細胞白血病リンパ腫の Science-Based Management

塚崎 邦弘

Key words : Multistep leukemogenesis, Subtype classification, Prophylaxis, New agent development

はじめに

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は 1977 年に内山, 高月らにより提唱された疾患概念であり, 成人に好発し, 特徴的な花弁状の核を有する T 細胞性白血病として記載された¹⁾。この時既に, 患者の出生地が九州に偏在していたことからウイルスなどの病原体の関与が推測されていたが, 1981 年には human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) が ATL の病因ウイルスであることが示された。1992 年には, 臨床病態の特徴と予後の差から, ATL の自然史によって急性型, リンパ腫型, 慢性型, くすり型よりなる病型分類が提唱され, その後現在まで治療方針の決定に用いられている (表 1)²⁾。HTLV-1 は, ATL より頻度は低いが HTLV-1 関連脊髄症・熱帯性瘧疾対麻痺 (HAM/TSP), HTLV-1 関連ブドウ膜炎, ジャマイカに多い HTLV-1 関連感染性皮膚炎の病因でもある。しかしこれらの HTLV-1 関連疾患の発症は, 最も高頻度な ATL であっても HTLV-1 感染者の数%に限られており, 大多数の感染者は生涯にわたって無症候性の HTLV-1 キャリアである³⁾。

難治性の ATL に対しては, 1990 年代から病型分類に基づいて治療法の開発が臨床試験として継続的に進められてきた。ATL の分子病態が明らかにされる中で, ATL 細胞のアキレス腱といえる分子異常を標的とした治療法の開発も進んでいる。本稿では ATL の発症機構から治療までについて, 最新の予防法, 治療法の成績を中心に概説する^{1~4)}。

HTLV-1 による ATL の分子疫学と多段階発がん機構

HTLV-1 の感染経路としては, 輸血, 性交渉, 主に母

乳を介した母児感染の 3 つが知られている。HAM/TSP は輸血から数ヵ月後に進行性に発症する場合があるが, ATL はその患者の母親の大多数がキャリアであることなどから, 母乳を主とした母児感染が発症要因の 1 つであることが明らかとなった¹⁾。

西南日本, 西アフリカ, 中南米ほか HTLV-1 の endemic area である。一方, 韓国や中国では HTLV-1 キャリアは極めて稀である。endemic area において抗体陽性率は, 男性よりも女性に高く, 加齢とともに高くなる。これらは, 性交渉による水平感染が女性で男性よりも高頻度であり, また加齢と共にリスクが増すためと考えられている。また, 高齢者での高陽性率には乳児期の年代の違い (birth cohort effect) も関与する。HTLV-1 の endemic area における各年齢層での抗 HTLV-1 抗体陽性率が, 介入試験をしないでも 10 年以上フォローすると低下傾向にあることがいくつかの地域から報告されており, 新生児期を中心とした栄養・環境要因の変化がこれに関与していると推定されている¹⁾。

日本では 1980 年代に献血時の抗 HTLV-1 抗体のスクリーニングが開始された後, 輸血による感染はほぼ阻止された。HTLV-1 の主な感染経路は母乳であり, また ATL 発症には母乳感染後の長期潜伏が必要なことが 1980 年代に示されたことから, 日本の多発地域では母乳遮断の試みが継続的になされ, 自然減と合わせてキャリア数は少なくとも日本では減少することが予測されてきた。HTLV-1 の endemic area の 1 つである長崎におけるキャリア妊婦への授乳遮断の介入事業・研究では, 児の抗体陽転率をそれまでの約 20% から約 3% と著明に低下できている。約 3% の陽転については, 臍帯血所見と合致しなかったことから, 経胎盤感染ではなく, 経産道感染などが推定される。1987 年からのこの事業では, 20 年間で HTLV-1 キャリア妊婦が約 7,000 人であったこ

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

ととその8割が人工栄養を選択したことから、約1,000人のキャリア児の発症予防、さらにはATLの生涯発症率が約5%であることから、約50人のATL発症を予防できたと推定されている⁵⁾。

全国のHTLV-1キャリアの現状(2006~07年)が、初回献血者での抗HTLV-1抗体陽性率から推定された⁶⁾。初回献血者(16歳~64歳)119万6千人中3,787人0.32%が陽性(男性0.30%, 女性0.34%)であり、肝炎ウイルス感染率よりもやや低かった(HBs Ag 0.6%, HBc Ab 1.6%, HCV Ab 0.5%)。HTLV-1陽性率は30代での0.25%から60代での1.48%までほぼ直線的に上昇していた。1988年の同様の解析と比較するとHTLV-1キャリア数は若年者を中心に確実に減少しており、全キャリア数とその九州居住率は、それぞれ120万人と61%から108万人と46%へ低下していた。九州や沖縄では減少傾向にあるものの、首都圏や中部地方などの都市部ではむしろキャリア数が増加傾向にあることが報告されており、改めてATLに対する基礎・臨床両面からの研究の推進と治療法の開発の必要性が指摘されている。以上のような結果が最近明らかとなったことから、厚生労働省と日本産科婦人科学会は、日本全国の妊婦健診で一律にHTLV-1抗体検査を行うこととした。

日本には100万人ほどのキャリアが存在し、毎年約1,000人がATLを発症していると推定されている。HTLV-1感染からATL発症までは多段階発がんによると考えられるが、ATLは母児感染後に約60年の潜伏期間を経てHTLV-1キャリアの数%に発症することから、統計学的にはおよそ5段階の遺伝子レベルでのイベントを経て発症すると推定されている。その多くは不明だが、くすぶり型/慢性型ATLの急性転化の場合、過半数ではp53, p15 INK4B, p16 INK4Aなどの癌抑制遺伝子の欠失・変異の獲得がこの時点のイベントであることが報告されている。また臨床的に慢性型と診断されていた時点でも稀にがん遺伝子の異常を呈することがあり、その場合は早期に急性転化し予後不良であった。Comparative genomic hybridization法によるATLのゲノム異常の解析では、急性型ATLでは慢性型ATLよりも複雑な異常であること、リンパ腫型では急性型と異なったパターンの複雑な異常を呈すること、いくつかのホットスポットがあることが明らかとなった。マイクロアレイ法による発現解析では慢性型にくらべて急性型では、肝細胞増殖因子のチロシンキナーゼ受容体であるMETや細胞接着に関わる分子であるTSLC1の発現亢進が報告されている。さらには最近の多数例での網羅的解析により、ポリコム遺伝子群によるエピジェネティックな抑制または欠失によるmiR-31の発現低下が、慢性型の時期から認められるNF- κ Bの恒常的な活性化に関わっていることが明

らかとなった⁷⁾。

HTLV-1は他のレトロウイルス同様にウイルスの構成蛋白をコードする遺伝子他を有するが、マウスなどのがんウイルスとは異なり、がん遺伝子を有さない⁸⁾。5'領域がコードするtax, rexなどは、trans-activationによりウイルス遺伝子のみならず宿主遺伝子の転写を制御する。しかし免疫性が強いTax蛋白を含むHTLV-1は生体内でほとんど発現しておらず、さらにはATL細胞の染色体ゲノムへのHTLV-1プロウイルスの組み込み部位は症例によりランダムであることから、HTLV-1による発がん機構は、マウスやチキンなどで知られているウイルス発がんとは大きく異なると推測されている^{1,8)}。最近、HTLV-1のLTRとpX領域のマイナス鎖にコードされるHTLV-1 bZIP factor (HBZ) が同定された。HBZはc-Jun, JunBなどのbZIPドメインを有する転写因子と結合する。HBZは、taxと異なりすべてのATL症例で発現されていること、siRNA解析によりATL細胞の増殖に関係することが明らかとなり、腫瘍化との関連が解析されつつある⁸⁾。

ATLの発症要因はこれまで明確に同定されていなかった。JSPFAD(日本のHTLV-1感染者コホート共同研究班)研究では全国の拠点病院で2002年から2008年までの期間に1,218例(男性426例, 女性792例)の無症候性キャリアが前向きにフォローされた⁹⁾。登録時のキャリアの末梢血HTLV-1ウイルス量はゼロから高い人で55コピー/100末梢血単核球(PBMC)と非常に幅広く、中央値は1.6コピー/100 PBMCであった。登録時のウイルス量は有意に女性よりも男性で高く(中央値, 2.10 vs 1.39 コピー/100 PBMC) ($p<.0001$)、40歳代と50歳代は40歳未満よりも有意に高かった(それぞれ $p=.02$ と $.007$)。また家族歴にATLがある場合はない場合よりも高かった(中央値, 2.3 vs 1.3 コピー/100 PBMC) ($p=.005$)。フォローアップ中に14例がATLを発症したが、これらの症例のベースラインのウイルス量は有意に高かった(range, 4.2~28.6 コピー/100 PBMC)。このコホートにおけるATL発症要因について多変量解析したところ、最も強い因子であった高ウイルス量(4%以上)のほかに、高齢(40歳以上)、ATLの家族歴、初回HTLV-1抗体検査が他の疾患治療中であることが同定された。今後は、毒性が低くHTLV-1ウイルス量を減らす薬剤の開発に引き続いてのATL発症予防法の臨床的有用性が、今回同定されたATL発症高リスクキャリアを対象に検証されることが望まれる。

ATLの治療

ATLは病型によって生存期間が大きく異なるが、現在根治可能な治療法は後述する同種造血幹細胞移植療法

(allo-HSCT) のみであり、他の造血器腫瘍と比べて極めて予後不良である。高齢者に多く、また多臓器への浸潤傾向、薬剤耐性、免疫不全が強いことなどが予後不良な要因とされている^{1~4)}。

ATL に対する治療法の開発は、これまで主に日本で行われてきた。1970 年代から、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) では ATL を含むアグレッシブ非ホジキンリンパ腫 (NHL) に対し継続的な臨床試験と調査が行われ、以下の知見が得られている¹⁰⁾。

1. 他の NHL と同じ治療法によると、いわゆる第 1 世代、第 2 世代のいずれの化学療法でも、ATL は完全寛解率と全生存割合で B 細胞リンパ腫、ATL 以外の T 細胞リンパ腫に劣ること (JCOG7801, 8101, 9701)。そして ATL との診断が多変量解析で最も予後不良な因子であったこと (JCOG8701)。
2. 1991 年には ATL の全国調査によるその多様な臨床病態とその自然史、さらには予後因子の解析結果に基づいて、病型分類が提唱された (表 1)²⁾。その分類に基づき、予後不良であったアグレッシブ ATL {急性型、リンパ腫型、そして予後不良因子 (LDH, BUN またはアルブミンが異常値) を持つ慢性型の ATL を指す} を対象に、ATL のみに対する臨床試験を以降継続的に実施してきたこと (JCOG9109, 9303, 9801, 0907)。
3. 1990 年代に有望であったプリンアナログ系新薬のデオキシコホルマイシンを化学療法に組み込んででもその予後は改善しなかったこと (JCOG9109)。
4. NHL の標準治療である CHOP の 4 剤に、G-CSF と赤血球・血小板輸血を併用することにより治療強度を高め、抗がん剤の髄注とラニムスチン、ビンデシン、カルボプラチン、エトポシドを組み入れることにより、難治性でかつ中枢神経浸潤が高頻度な ATL で高発現する多剤耐性遺伝子と Blood Brain Barrier を克服しようとした LSG15 療法が、第 2 相試験で有望な成績を示したこと (JCOG9303)。
5. 同じく G-CSF、輸血と髄注を併用し CHOP を 3 週に 1 回から 2 週に 1 回と治療強度を高めた CHOP-14 と比較して mLSG15 (VCAP-AMP-VECP) 療法は、毒性は高かったものの、完全寛解率 (40% vs. 25%; $p=0.020$) と全 3 年生存割合 (24% vs. 13%; $p=0.085$) で上回ったことから、後者は統計学的に有意ではなかったが ATL に対して化学療法を行う場合の標準治療が一応確立したこと。しかし VCAP-AMP-VECP 療法による 3 年全生存割合でも 24% と、他の造血器腫瘍よりも不良であることから、新規治療法の開発が急務であること (JCOG9801)。

近年、allo-HSCT は、移植片対宿主病 (GVHD) などにより有害反応は強いが移植片対 ATL 効果により長期生存 (治癒) が期待できるとの報告が、主に日本からの後方視的解析結果として相次いでいる^{11~13)}。Allo-HSCT では、移植前処置の強度、ドナー、幹細胞のソースなどにヴァリエーションがある。特に ATL は比較的高齢者に多いことからその工夫が重要となる。厚生労働省がん臨床研究班の岡村班、鶴池班では継続的に、比較的高齢者のアグレッシブ ATL に対する骨髓非破壊的 allo-HSCT (NST) の feasibility study をウイルス学的な correlative study とともにやってきた。その初期の試験結果から、NST が比較的安全に高齢者 ATL にできること、GVHD を伴うと再発が少ないこと、移植後には CTL 活性が出現し、ウイルス量が減じることを報告してきた¹⁴⁾。現在は臍帯血を用いた第 2 相試験が進行中である。一方日本の日本造血細胞移植学会 データセンターでの継続的な後方視的解析では、ATL に対する allo-HSCT では比較的軽い GVHD を伴うと再発が少なく、長期生存が得られやすいこと、NST が比較的高齢者に長期生存をもたらしていることが報告されてきた^{12, 13)}。ATL に対する allo-HSCT についての検証的な臨床試験は、対象となる患者数が限られているため容易ではない。現在進行中の JCOG0907 試験は、本疾患に対する allo-HSCT がその高いリスクに見合う治療法であるか否かを検証するために、登録された 55 歳以下の初発アグレッシブ ATL 患者の全てを対象として、導入化学療法を開始した後、ドナーが確保された場合に骨髓破壊的な前処置法を用いた allo-HSCT を施行する一連の治療の有効性と安全性をヒストリカルコントロールである化学療法と比較する非ランダム化の検証的第 2 相試験である。

最近、日本全国の調査で 2000 年から 2010 年に診断された急性型とリンパ腫型 ATL の 807 例を解析し、予後予測モデルが提唱された。Ann Arbor 臨床病期、PS、年齢、アルブミン、可溶性 IL2 受容体の 5 因子の多寡により 3 群に分けられ、その生存期間中央値 (MST) は低、中、高リスク群でそれぞれ 3.6, 7.3, 16.2 ヶ月であった¹⁵⁾。一方 JCOG-LSG によるアグレッシブ ATL に対する 3 つの臨床試験 (JCOG9109, 9303, 9801) に登録された 276 例の解析では PS と高 Ca 血症による組み合わせで 2 群に分けられ、その MST は 6.3 ヶ月と 17.8 ヶ月であった¹⁶⁾。前者は後方視的に各施設の全ての患者、後者は前向き臨床試験に参加した年齢、臓器予備能などの適格患者で同定されたが、いずれも Validation set を用いてその有用性が確認されている。しかしながら両予後予測モデル共に予後良好群においてもその 5 年生存割合は 15% 未満であることから、例えば “Allo-HSCT のような毒性は高いが治癒が望める治療法の候補ではない患者

表 1 ATL 臨床病型の診断規準 (文献 2 を改変)

評価項目		くすぶり型	慢性型*1	リンパ腫型*1	急性型*1
抗 HTLV-1 抗体*2		+	+	+	+
リンパ球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$) *3		<4	≥ 4	<4	
異常リンパ球数*4		$\geq 5\%$ *7	+*8	$\leq 1\%$	+*8
Flower cell		*5	*5	no	+
LDH		$\leq 15\text{N}$	$\leq 2\text{N}$		
補正 Ca 値 (mg/dl) *6		<11.0	<11.0		
組織学的に腫瘍病変が確認されたリンパ節腫大		No		+	
腫瘍病変	皮膚	*7			
	肺	*7			
	リンパ節	no		yes	
	肝腫大	no			
	脾腫大	no			
	中枢神経	no	no		
	骨	no	no		
	胸水	no	no		
	腹水	no	no		
	消化管	no	no		

空欄は他の病型で規定される条件以外の制約はないことを示す。

N: 正常値上限

*1 予後不良因子を有する慢性型: BUN>施設基準値上限, LDH>施設基準値上限, 血清アルブミン<施設基準値下限の 1 つでも満たす場合

*2 PA 法あるいは ELISA 法や Western blot 法のいずれかで陽性であること。

Immunofluorescence 法や Western blot 法により, 陽性反応が確認されていることが望ましい。測定可能な施設では, Southern blot 法により, HTLV-1 provirus の ATL 細胞への組み込みを確認する。

*3 正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和

*4 形態学的に明らかな ATL 細胞

*5 ATL に特徴的な flower cell が認められてもよい。

*6 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清アルブミン値 ≥ 4.0 (g/dl) の場合: 補正カルシウム値 (mg/dl) = 総カルシウム値 (mg/dl)

血清アルブミン値 < 4.0 (g/dl) の場合: 補正カルシウム値 (mg/dl) = 総カルシウム値 (mg/dl) - 0.8

[アルブミン (g/dl) - 4]

*7 末梢血中の異常リンパ球が 5% 未満でくすぶり型と診断されるには, 皮膚あるいは肺に組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

*8 末梢血中の異常リンパ球が 5% 未満で慢性型または急性型と診断されるには, 組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

群”を抽出できてはいない。

インドレント (くすぶり型, 予後不良因子を持たない慢性型) ATL は, 無治療でも数年以上病状が悪化しない場合があることと毒性の軽微な標準治療がないことか

ら, 急性転化 (アグレッシブ ATL になること) するまでは watchful waiting (無治療または皮膚病変などへの局所療法のみで観察) が標準治療とされてきた⁴⁾。しかしその長期予後は同様に watchful waiting される B 細胞

慢性リンパ性白血病などに比べて不良であった¹⁷⁾。未治療のインドレント ATL 患者を対象としては、欧米ではリンパ腫型以外の ATL に対する標準治療の 1 つとみなされているが日本では保険適用がないインターフェロン α とジドブジンの併用療法 (IFN/AZT 療法) が、標準治療である watchful waiting よりも有用であるか否かを検証するために先進医療 B 評価制度を用いたランダム化第 3 相試験が計画されている (JCOG1111)^{4, 18)}。

種々の B 細胞腫瘍の治療成績は、抗 CD20 抗体のリツキシマブの登場で大きく改善した。一方 ATL を含む T 細胞リンパ腫に対する新薬開発は遅れていたが、国内外で近年、抗体医薬ほかの開発が進んでいる。7 回膜貫通型の細胞表面抗原である CC chemokine receptor 4 (CCR4) は、正常組織において、IL-4, IL-5, IL-13 等の炎症性サイトカインを産生する Th2 型 CD4 陽性ヘルパー T 細胞あるいは制御性 CD4 陽性ヘルパー T 細胞に選択的に発現することが知られており、喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の分子標的として注目されている。一方 T 細胞腫瘍においては、ATL の大多数、PTCL と CTCL の一部での発現が報告され、かつ CCR4 陽性の ATL と PTCL はともに陰性例と比べて予後不良であった。ATL では CCR4 陽性例は皮膚病変を高頻度に認めた。補体依存性細胞傷害性を欠くが、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 (ADCC) 活性をリツキシマブよりも数百倍高めた抗 CCR4 ヒト化モノクローナル抗体 (Mogamulizumab) が日本で開発され、CCR4 陽性の再発 T 細胞腫瘍を対象に第 1 相試験が行われた¹⁹⁾。アグレッシブ ATL13 例を含む 16 例を対象に 0.01 mg/kg から増量が検討され、リンパ球減少と急性輸注反応を主とした毒性は許容範囲であり、予定していた最大投与量の 1.0 mg/kg の週 1 回、4 回投与が最大耐用量となった。薬物動態は良好であり、ATL における奏効割合は 31% (CR 2 例, PR 2 例) と有望であり、特に末梢血病変によく奏効した。引き続いての Mogamulizumab の至適用量とみなされた 1.0 mg/kg の週 1 回、8 週投与のスケジュールによる再発アグレッシブ ATL に対する第 2 相試験では、毒性のプロフィールは第 1 相試験と同様であったが、対処可能かつ可逆性の皮疹を 63% に認めた²⁰⁾。26 例での奏効割合は 50% (完全奏効割合 31%) であった。興味深いことに、奏効割合は皮疹を認めなかった症例に比べて認めた症例で高かった。第 1 相試験同様にリンパ節病変よりも末梢血病変に奏効しやすかった。無増悪生存割合と全生存割合の中央値はそれぞれ 5.2 カ月と 13.7 カ月であった。以上より Mogamulizumab は再発・難治の ATL に対して 2012 年 5 月に保険適用となった。現在は、再発難治の PTCL/CTCL に対する単剤の第 2 相試験と、初

発アグレッシブ ATL に対する mLSG15 療法との併用の有無についてのランダム化第 2 相試験が進行中である。

つい最近、免疫調整薬のレナリドミドの再発・進行期の ATL と PTCL を対象とした第 1 相試験結果が日本から報告された²¹⁾。28 日サイクルで 25 mg を 21 日内服、25 mg を 28 日内服、35 mg を 28 日内服の 3 コホートで検討され、35 mg 連日では G4 の血小板減少と G3 の疲労を認めた 1 例と G3 の QTc 延長を認めた 1 例で DLT が出現したので、その 1 つ下の用量の 25 mg 連日内服が最大耐用量とみなされた。その他の毒性は好中球減少などの血球減少が主であり対処可能であった。ATL の 9 例中 3 例が部分寛解となり、うち 2 例は血液学的完全寛解、1 例は皮膚病変が消失した。PTCL の 4 例中 1 例が PR となった。ATL に対する抗腫瘍効果が認められたことから、引き続いて再発アグレッシブ ATL を対象とした第 2 相試験が 25 mg 連用で開始された。難治性の ATL に対して比較的高用量のレナリドミドが連日投与される試験結果が注目される。

その他に日本で ATL に対して開発・検討中の新規薬剤としては、プロテアゾーム阻害剤のボルテゾミブ、抗 CD30 抗体と抗チューブリン薬の複合体である SGN35、葉酸拮抗薬の pralatrexate、T リンパ球で重要なプリン・サルベージ酵素である Purine nucleoside phosphorylase の阻害剤、さらにはいくつかの免疫療法などがある。

最 後 に

病因ウイルスの HTLV-1 感染予防法がほぼ確立したのに対して、ATL 発症リスクの高い HTLV-1 キャリアに対するその発症予防についての介入法は未開発である。アグレッシブ ATL は強力な化学療法と allo-HSCT でその予後は改善しつつあるが依然として他の造血器腫瘍に比べて不良である。インドレント ATL に対しては現在も急性転化するまで watchful waiting が標準治療であるが、その長期予後は必ずしも良好ではない。ATL 患者が高齢化する中、強力な治療と watchful waiting の中間に位置する治療法が、臨床・分子病態によるより良い層別化の上で、有望な新規治療法を用いて開発されることが望まれる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Takatsuki K. Adult T-cell Leukemia. New York, NY: Oxford University Press; 1994.
- 2) 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*, 1991; **79**: 428-437.
- 3) Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Fourth Edition, Lyon, IARC Press; 2008: 281-284.
 - 4) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*, 2009; **27**: 453-459.
 - 5) 長崎県 ATL ウイルス母児感染防止研究協力事業連絡協議会. 長崎県 ATL ウイルス母児感染防止研究協力事業 (APP) 報告書. 2008.
 - 6) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol*. 2012; **84**: 327-335.
 - 7) 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*. 2012; **21**: 121-135.
 - 8) Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 2007; **7**: 270-280.
 - 9) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010; **16**: 1211-1219.
 - 10) Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, Shimoyama M. Lymphoma Study Group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 ; **42**: 85-95.
 - 11) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A. et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2010; **116**: 1369-1376.
 - 12) 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*. 2012; **119**: 2141-2148.
 - 13) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012; **120**: 1734-1741.
 - 14) Choi I, Tanosaki R, Uike N, et al. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant*. 2011; **46**: 116-118.
 - 15) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; **30**: 1635-1640.
 - 16) Fukushima T, Nomura S, Tsukasaki K, et al. Characterization of Long-Term Survivors and a Predictive Model for Aggressive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL): An Ancillary Study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A [abstract]. *Blood*. 2011; **118**: Abstract 881.
 - 17) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*, 2010; **115**: 4337-4343.
 - 18) Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, 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*. 2010; **28**: 4177-4183.
 - 19) 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*. 2010; **28**: 1591-1598.
 - 20) 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*. 2012; **30**: 837-842.
 - 21) Uike N, Ogura M, Imaizumi Y, et al. Multicenter phase 1 dose-escalation study of lenalidomide (CC-5013) in relapsed patients with advanced adult T-cell leukemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma [abstract]. *Blood*. 2012; **120**: Abstract 2737.

