

成人 T 細胞白血病の治療

武 本 重 毅

国立病院機構熊本医療センター臨床検査科

熊本大学大学院医学教育部臨床国際協力学分野

(平成25年3月12日受付) (平成25年3月15日受理)

はじめに

1976年に当時の京都大学に在籍していた高月 清博士のグループが、初めてレトロウイルス疾患である成人 T 細胞白血病 (ATL) の存在を、日本から世界に発信した。それから35年以上の月日が流れ、この間多くの疫学調査、発病そして治療に関する研究が行われてきた。白血病という血液腫瘍学だけでなく、レトロウイルスという新しいウイルス学、さらには世界的にも珍しい成熟 T リンパ球の腫瘍に関する免疫学という多方面による努力が続けられてきた。そしてここ最近の10年で新たな展開を迎えた成人 T 細胞白血病の治療について、ウイルス感染者から発症後の患者に対する最近の取り組みをご紹介します。

HTLV-1と ATL の臨床

ATLの原因ウイルスである HTLV-1は、ヒトで最初に見つかったレトロウイルスであるが、その感染者は HTLV-1に対する抗体を産生するのにもかわらず生涯ウイルス保菌者となる¹⁾。すなわちウイルス感染者かどうかを判定するために、抗 HTLV-1抗体の有無が用いられる。HTLV-1は血液媒介感染症の一つであり、輸血、

母乳、性交渉を介して伝播する²⁾。しかしながら、その感染率は他のウイルスと比べてかなり低く、HIVの10分の1、HCVの100分の1、そしてHBVの1000分の1といわれている。また日本赤十字血液センターの献血者スクリーニングが1986年から開始されて以来、輸血による HTLV-1感染はなくなった。そして次の問題として母乳による母児感染への対策が始まった。長崎県壱岐対馬で行われた調査研究により、生後より授乳を続けた場合20%に、そして断乳した場合でも約3%に垂直感染が認められ、母乳の冷凍保存や授乳期間の短縮等による効果について報告された。

HTLV-1感染から ATL 発症に至るまでには、長い年月といくつものステップが考えられている³⁾。つまり主に母児感染により感染した新生児が、約60年の潜伏期間を経て、その2~5%のみが T 細胞の腫瘍を発症する⁴⁾。ATLにはくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4病型があり⁵⁾、典型的な急性型やリンパ腫型を発症してしまうと他のリンパ腫と比較して治療効果は十分なのではなく、強力な化学療法と支持療法の進歩にもかかわらず、50%生存期間は1年前後である。何故、化学療法のみでは早期に再発を許してしまうのか? 予後因子に関し、腫瘍細胞数 (腫瘍量) を反映する因子、宿主側の因子、腫瘍細胞内因子に分けて考えてみた⁶⁾ (表)。現在、

表 成人 T 細胞白血病の予後を左右する因子候補

腫瘍細胞数 (腫瘍量)	宿主側因子	腫瘍細胞内変化
病型 (急性型)	男性	欠損型プロウイルス
総病変数 (多数)	高齢者	p53異常
LDH 高値	低タンパク血症 (低アルブミン血症)	p15, p16異常
可溶性 IL-2R 高値	血小板減少	薬剤耐性タンパク発現
HTLV-1感染細胞数増加	肝機能異常	Fas シグナル異常
β2ミクログロブリン高値	肝炎ウイルス感染	

最も有効なバイオマーカーを求めて更なる研究が続いている。

政府が動いた HTLV-1感染者への対応

この約10年でHTLV-1感染者の環境は大きく変化した。まず始まったのがHTLV-1抗体陽性献血者への通知である。平成11年度から日赤血液センターで、献血者の中で希望した人に通知することになった。献血時のHTLV-1スクリーニングは1986年に開始されたが、陽性者に通知がなされていなかったため、抗体陽性者が頻回に献血する例があった。また検査された項目については結果を知る権利が主張されるようになり、中央薬事審議会血液製剤特別部会において検討された結果、HTLV-1抗体陽性血液を使用しないこと、本人の希望を聞いた上で抗体陽性者に対して結果を通知すべきであるとの結論に達した⁷⁾。そして次の大きな変化は2010年に訪れた。当時の管総理が総理大臣官邸で、HTLV-1ウイルスの問題について総合的対策を行うため、HTLV-1特命チームを立ち上げた。このきっかけになったのは、前宮城県知事である浅野史郎氏が、自身が2009年にATLと診断されたことを公表したことであろう。このように著名人が発症することで世の中が大きく動く例は少なくない。HTLV-1特命チームは、官邸・政治主導のもと、患者・専門家を交えた検討を行い、「HTLV-1総合対策」を取りまとめた。これは、感染予防対策の実施、相談支援（カウンセリング）、医療体制の整備、普及啓発・情報提供、研究開発の推進という5本の柱から成る。具体的には、厚生労働省のホームページ（HTLV-1総合対策）を参照していただきたいが、国民への正しい知識の普及が図られ、実際には妊婦のHTLV-1抗体検査が妊婦健康診査の項目に追加され公費負担の対象となった。

新しい時代に入った治療

前述したように、化学療法による成績は十分なものではなかった。このため新しい治療方法が模索されていた。造血幹細胞移植も候補の一つであったが、他のリンパ腫疾患のように患者自身の末梢血幹細胞を利用する自己末梢血幹細胞移植を施行しても、全く効果は認められなかった。しかし2000年代になり、他人から骨髄などの造血幹細胞を移植する同種造血幹細胞移植が行われ、その成果が報告されるようになった。熊本医療センターで

は、1991年より同種造血幹細胞を行う熊本で唯一の施設となったが、ATL患者に対しても1997年よりこの治療を開始した。2010年までに沖縄や宮崎など他県からの紹介患者を含め51例のATL患者に移植を行っており、単一施設としては、世界でもトップクラスの症例数を誇っている。このわれわれの経験から、新たな問題が浮上してきた。一つは患者の高齢化が進んでいること、そしてもう一つは移植前患者状態が造血幹細胞移植成功を左右すること、である。前者については、九州がんセンターを中心とした研究班に協力しながら高齢患者に対するミニ移植療法の適応拡大についての努力が続けている。そして後者は、われわれがもっと取り組んでいかなければならない根本的な問題である。すなわち造血幹細胞移植療法であっても、その前の治療である化学療法の効果が大きなウエイトを占めることになる。

そして待ちに待った新しい治療方法が、日本で開発された。それが、腫瘍細胞に発現しているケモカインレセプターCCR4に対するモノクローナル抗体、KW-0761（商品名：ポテリジオ）である。その第二相試験では、化学療法に抵抗性を示した患者に対しモノクローナル抗体単剤を投与したにもかかわらず、奏効率は50%（95% CI, 30% to 70%）、無増悪生存期間と全生存期間の中央値はそれぞれ5.2ヵ月と13.7ヵ月であった⁸⁾。今後はこのモノクローナル抗体と化学療法、さらには造血幹細胞移植療法との組み合わせに関する研究が進み、最も有効な治療法へと進化することが期待される。

血清中可溶性サイトカイン受容体のはたらき

患者体内で増え続ける物質で、意味なく存在するものなどない。ATLでは、血清中の可溶性サイトカイン受容体である可溶性CD30（sCD30）および可溶性インターロイキン2受容体（sIL-2R）のレベルが他の疾患に比べ著しく上昇している。これまで患者細胞および血清を用いた研究に携わり、サイトカイン受容体下流のシグナル伝達に関わるJak/Stat分子の恒常的な活性化⁹⁾、そしてsCD30およびsIL-2Rの血清濃度上昇と治療抵抗性との関係¹⁰⁾を報告してきた。

IL-2はT細胞増殖因子であり、sIL-2Rは受容体を構成する3分子（ α 鎖、 β 鎖、 γ 鎖）のうち α 鎖（CD25）が細胞内酵素により切断されたものである。最近sIL-2Rは、制御性T細胞（Treg cell）のIL-2感受性を高め、その活性化に関わっていると報告された。またsCD30

は、腫瘍壊死因子受容体 (TNFR) スーパーファミリーの一つである CD30が、細胞内の酵素により切断されたものであり、正常では活性化 T 細胞・B 細胞等に発現するが、HTLV, HIV, EBV, 肝炎ウイルス等の感染細胞、さらには ATL, 未分化大細胞リンパ腫, ホジキンリンパ腫等の腫瘍細胞から産生される。CD30下流シグナルは、T 細胞ではアポトーシスを誘導し、このため ATL 細胞は CD30を切断してアポトーシスを回避すると考えられる。

おわりに

ATL 治療として、化学療法、そしてそれに続く同種造血幹細胞移植療法が広く行われている。しかしながら強力なこれらの治療方法をもってしても、早期死亡例あるいは早期再発例が多くみられ、ATL は治癒を達成することが最も難しい血液腫瘍の一つであることに変わりはない。この制御性 T 細胞が腫瘍化したと考えられるまれな疾患 ATL の発症・進展、そして治療抵抗性を獲得していく過程を明らかにすることにより、ATL の予防や治療に関する新たな対策を立てることができる。

文 献

- 1) 武本重毅, 田口博國: ATL. 臨床検査, 46(11): 1415-1418, 2002
- 2) 武本重毅, 山口一成, 高月清: 成人 T 細胞白血病. 臨床と微生物, 22(1): 7-11, 1995
- 3) 武本重毅, 山口一成: ATL の臨床と病因. 臨床とウイルス, 29(5): 342-348, 2001
- 4) 武本重毅, 田口博國: 成人 T 細胞白血病. 臨床医, 27: 1672-1675, 2001
- 5) 武本重毅, 田口博國: 成人 T 細胞白血病の診断基準・病型分類. 内科, 85(6): 1679-1682, 2000
- 6) 武本重毅: ATL/L の予後因子. 総合臨牀, 53(7): 2089-2094, 2004
- 7) 山口一成: HTLV-1抗体陽性献血者への通知について. 熊医会報, 1250: 20956-20959, 1999
- 8) Ishida, T., Joh, T., Uike, N., Yamamoto, K., *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(8): 837-842, 2012
- 9) Takemoto, S., Mulloy, J. C., Cereseto, A., Migone, T-S., *et al.*: Proliferation of adult t cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 94: 13897-13902, 1997
- 10) Nishioka, C., Takemoto, S., Kataoka, S., Yamanaka, S., *et al.*: Serum level of soluble CD30 correlates with the aggressiveness of adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Sci., 96: 810-815, 2005

How to treat Adult T-cell leukemia

Shigeki Takemoto

Clinical Laboratory Department, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center, and Department of International Medical Cooperation, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

SUMMARY

Since Takatsuki's group noticed a new disease, adult T-cell leukemia (ATL), caused by retroviral infection, many researchers tried to figure out how to prevent the transmission and how to treat the neoplasm of mature T lymphocyte for 35 years. Blood borne infection was controlled and stopped after the screening of HTLV-1 antibody started in 1986. However, once HTLV-1 carriers develop to aggressive type of ATL including acute type and lymphoma-type, the median survival time is about one year and the patients relapse and die even during chemotherapy. It has been hard time for patients and families more than 25 years. Then, over the last 10 years, nation-wide studies resulted in the progression of treatment strategy for improvement of ATL patients' survival. One is allogeneic stem cell transplantation undergone in patients available for and the other is a novel monoclonal antibody against chemokine receptor CCR4 on the surface of ATL cells. The new era of ATL treatment has come. Furthermore, novel predictive marker of ATL development and biomarker of ATL treatment are investigated to release patients from this incurable disease.

Key words : ATL, HTLV-1, allogeneic stem cell transplantation, CCR4