

## 七條 敬文 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Beneficial impact of first-line mogamulizumab-containing chemotherapy  
in adult T-cell leukaemia-lymphoma  
(未治療成人T細胞白血病・リンパ腫に対するモガムリズマブ併用化学療法の有用性)

成人T細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL)の予後は、多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植術などの治療法開発にも関わらず、近年においても非常に不良である。抗 CC-chemokine receptor (CCR) 4 抗体であるモガムリズマブは ADCC 活性を持つ抗体製剤であり、ATL 細胞の 90%以上が CCR4 を発現することから、本邦で 2014 年に未治療 ATL に対して承認されたが、生存の延長に寄与するかは不明である。そこで申請者は、2010 年から 2021 年の間に熊本大学病院でアグレッシブ ATL と診断され、化学療法を受けた 73 人を対象として、モガムリズマブが生存期間延長に寄与するかを明らかにするために後方視的ケースコントロール研究を行った。

アグレッシブ ATL 患者 73 人のうち、同種造血幹細胞移植の非適応であった患者は 39 人であった。同種造血幹細胞移植の非適応患者において、初回治療としてモガムリズマブ併用化学療法を受けた 18 人の 4 年全生存割合は 46.3%であったのに対して、モガムリズマブ併用化学療法を受けていない 21 人では 20.6%と有意に予後不良であった ( $P = 0.033$ )。さらに、65 歳以上、70 歳以上の高齢者 ATL で初回治療としてモガムリズマブ併用化学療法を受けた患者の 4 年全生存割合はそれぞれ 40.3%、33.3%であったのに対して、モガムリズマブ併用化学療法を受けていない患者では 15.4%、11.1%であり、未治療高齢者に対してもモガムリズマブ併用化学療法は有意に生存延長に寄与した (それぞれ  $P = 0.024$ ,  $P = 0.017$ )。また、初回モガムリズマブ併用化学療法を受けた患者の中には中毒疹を認める症例をしばしば認めるが、その皮疹を認めた患者は、皮疹を認めなかった患者と比べて有意に予後良好であった (4 年全生存割合 100% vs. 10%,  $P < 0.001$ )。以上の結果から、モガムリズマブ併用化学療法が未治療の移植非適応 ATL に対する有望な治療法となる可能性が示唆された。

審査では、①ATL 表現型の地域差、②モガムリズマブ適応の臨床的判断、③奏功例における抗ウイルス活性に関する解析・考察、④再発時のクローンの特徴、⑤中毒疹局所での浸潤リンパ球のプロファイル、⑥CCR4 発現量とモガムリズマブの効果の関連、⑦ATL 発症例の高齢化の原因、⑧モガムリズマブの他の疾患での適応と禁忌、⑨実臨床で使用される以前の症例を解析に含めた妥当性、⑩併用レジメンによる生存期間に及ぼす影響の差異、⑪固形腫瘍における治療薬としての可能性、等の質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答がなされた。

本研究では、きわめて予後不良である移植非適応アグレッシブ ATL においてモガムリズマブ併用化学療法が生存予後を有意に改善することを後方視的に示した。この結果はモガムリズマブ併用化学療法が移植非適応の未治療 ATL、特に高齢者 ATL に対して有望な治療法であるという、臨床的に重要なエビデンスを創出しており、稀少疾患である ATL では大規模な前向き検討が困難であることから、苦しく患者にとって福音となる意義のある研究であり学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 呼吸器内科学担当教授

坂口拓郎