

マルホ皮膚科セミナー

2023年5月8日放送

「第86回 日本皮膚科学会東部支部学術大会 ⑤

シンポジウム8-3

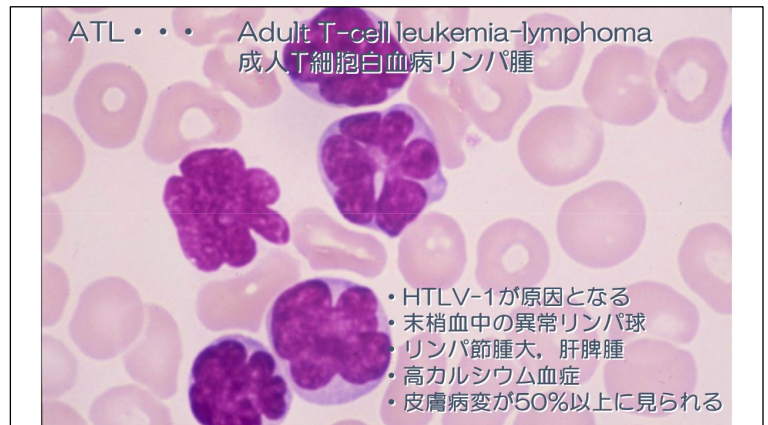
ATLの多彩な臨床像と病態研究・治療の最新情報」

今村総合病院 皮膚科
主任部長 米倉 健太郎

はじめに

ATL（成人T細胞白血病リンパ腫、Adult T-cell leukemia-lymphoma）は、ヒトTリンパ指向性ウイルス1型（HTLV-1）が原因で発症する造血器悪性腫瘍です。末梢血中に特徴的な異常リンパ球（flower cell）が出現するほか、リンパ節腫脹、皮疹、肝脾腫、高カルシウム血症など様々な臨床症状を呈することが知られています。患者の50%程度と高頻度に特異疹と呼ばれる皮膚病変がみられ、これが診断の契機となることも多くあります。臨床症状や予後の違いから、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ており、さらに、急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型は **aggressive type**、くすぶり型と予後不良因子のない慢性型は **indolent type** とグループ分けされ、それぞれ治療方針が異なります。

原因ウイルスであるHTLV-1については、近年全国で妊婦検診における抗体検査が行われるようになり、母子感染対策が進められています。長崎、鹿児島など従来からHTLV-1キャリアが多かった地域では、1990年頃から妊婦検診での検査や、母乳栄養の制限などの対策が行われてきたため、最近ではHTLV-1キャリアが減少し、またATL患者も減少し



てきています。しかしその一方で、それ以外の対策が遅れた地域では今後も ATL の発症者が減少するまでには時間がかかると予想されます。日本皮膚悪性腫瘍学会の皮膚リンパ腫全国調査では、例年、1 年間に初診したリンパ腫全体のうち約 10% を ATL が占めており、全国どこの皮膚科でも、ATL 患者さんを診る可能性があります。

ATL の様々な皮膚病変

特異疹の臨床像は、よく知られている紅斑、丘疹、結節、腫瘤のほかにも、紅皮症や紫斑、皮下腫瘍など様々なものがみられます。また、ATL の治療経過中にも、薬疹や、ウイルス感染などに伴う多形紅斑、同種造血幹細胞移植後の皮膚 GVHD など ATL の再発・再燃と鑑別を要する皮疹が現れます。



特異疹の中で最も頻度が高いのは結節・腫瘤であり、過去の報告では 40% 程度を占めるとされています。次いで、局面、丘疹がそれぞれ 20% 程度を占め、それ以外はいずれも 10% 未満です。結節・腫瘤型は、くすぶり型、急性あるいはリンパ腫型のいずれであっても、予後不良であることが知られており、最新の本邦のガイドラインでも、国際的な治療指針でも、病勢が進行性である場合には、aggressive type に準じた治療を行うことが推奨されています。

2011 年に、産業医科大学の沢田先生らが報告した 119 例の ATL の予後では、このほかに紅皮症型も予後不良と報告されています。ただし、この報告での紅皮症型は 5 例すべてが急性型でした。われわれは、慢性型や、急性型でもモガムリズマブ治療後に長期に寛解が得られている紅皮症型 ATL を経験しており、ATL の病型や、治療薬の進歩により、紅皮症型が、必ずしもすべて予後不良というわけではないと考えられます。

症例 (70 歳代、男性)

X 年 ATL 急性型 (紅皮症型) と診断。
THP-COP 療法を 6 コース施行し、CR

X+1 年 再発し、ボテリジオ 8 コース PR
エトボシド 25 mg + ソブソキサン 400 mg 内服 週 1~2 回

X+4 年 CR の状態で内服 chemo 中止。

X+9.5 年 CR で外来フォロー中

HE 染色

CD4

CD25

初診時

現在

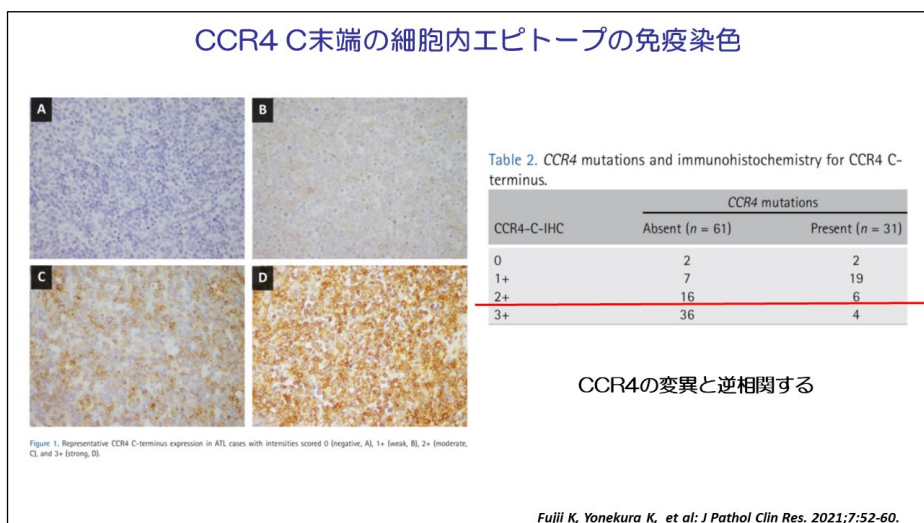
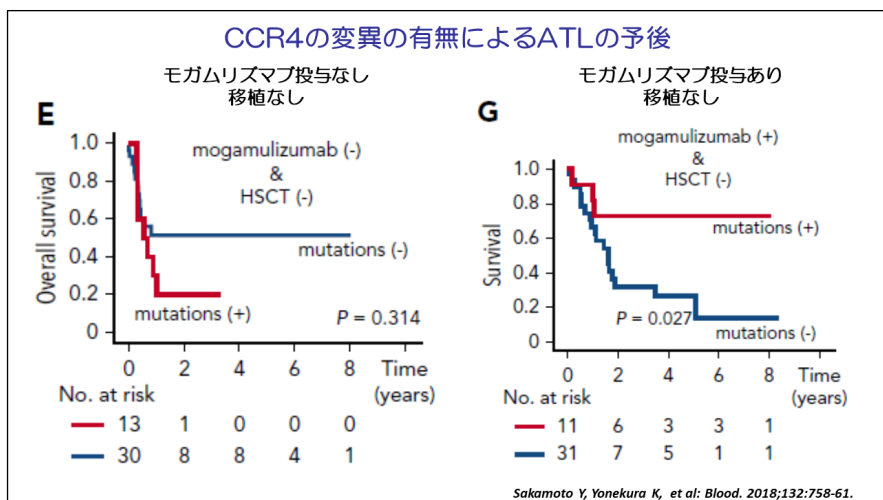
ATLの研究

次に研究についてですが、腫瘍細胞のゲノムプロファイルや宿主免疫プロファイルの解析など、ATLの発症機構や病態、予後因子を明らかにするための様々な研究が行われています。本日は時間の関係で詳しくは紹介できませんが、現在、慶應義塾大学血液内科教授で、国立がん研究センター研究所で分野長もお務めの片岡圭亮先生らのグループは、全エクソーム・ゲノム解析を行い、ATLにおける遺伝子変異は多くが機能獲得型変異でT細胞受容体、NF- κ B経路、免疫監視からの回避に関連する分子に集積していることを報告しています。これは2015年の仕事で、最近シングルセルでの解析などさらに詳細な研究が進んでいます。また、ケモカインレセプターであるCCR4、CCR7のC末端細胞内ドメインのナンセンス/フレームシフト変異も報告されており、これらは治療効果や予後との関連が示唆されています。

われわれは、116例のATLについて、CCR4の遺伝子変異と予後についての後方視的解析を行ったところ、モガムリズマブによる治療を受けて、かつ同種造血幹細胞移植は施行されなかった42例のうち、CCR4の遺伝子変異がある11例で有意に予後が良好でした。一方、モガムリズマブ投与も移植も施行されな

かった43例では、CCR4の変異があった13例で変異がない例と比較して予後不良でした。従来からATLの予後不良因子として報告されているCCR4の遺伝子変異が、モガムリズマブの投与により克服可能である可能性を示唆しています。

私たちの研究グループでは、さらに、ATL患者92例でCCR4 C末端の細胞内エピトープの免疫染色による評価を行い、染色強度とCCR4遺伝子変異に逆相関が確認されました。すなわち、CCR4遺伝子変異があれば、免疫染色陰性であり、変異がなければ陽性となります。この染色結果による予後評価は、先ほ



ど述べました研究の結果と一致しており、この免疫染色が、ATLに対するモガムリズマブによる予後改善効果のマーカーとして有用であると考えられます。

ATLの治療

次に治療についてお話しいたします。

ATLの標準的な治療方針は、日本皮膚科学会の皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインに記載がありますが、これは血液内科で行われる治療とほぼ同様の内容となっています。

すなわち、aggressive type である急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型では、初発例ではVCAP-AMP-VECP療法、いわゆるmodified LSG-15療法が推奨され、高齢者ではCHOP療法あるいはそれに類似のレジメンが用いられます。同種移植の対象とならない、あるいは希望しない例では、モガムリズマブの併用を考慮します。最近では、腫瘍細胞にCD30が陽性の例では、抗CD30抗体と微小管重合阻害薬の複合体であるブレソキシマブベドチンを用いた、BV-CHP療法も用いられることがあり、学会等での報告もみられるようになってきました。初期治療で寛解が得られた症例で、年齢や全身状態、主要な臓器機能に問題がなく、適切なドナーが得られる症例では同種造血幹細胞移植が検討されます。

Indolent type であるくすぶり型と予後不良因子のない慢性型の治療方針は、血液学会のガイドラインでは無治療経過観察となっています。一方、われわれ皮膚科医は、indolent type の患者さんにおいても、皮膚病変に対処する必要があります。そこで、皮膚科学会のガイドラインにもあります通り、ステロイド外用や、紫外線療法、局所放射線療法などのskin-directed therapy や、インターフェロン α 、レチノイド内服などの治療を行います。一部の症例ではaggressive type に進展、いわゆる急性転化するため、そのような場合にはaggressive type と同様の治療を行います。はじめの方で触れましたが、結節・腫瘤型のATLでは、診断時にくすぶり型であっても、短期間に増悪し、予後不良な例があり、慎重に経過観察して、進行性であれば、早めにaggressive type に準じた治療を行います。

近年、再発・難治例に対する新規治療薬の開発が進んでいます。先ほども出てきましたモガムリズマブ、ブレソキシマブベドチンのほかにも、免疫調整

ATLに関連した治療薬

一般名	商品名	成分、作用機序等	ATLに関連する適応症	投与経路	承認時期
プラトレキサール	ジフォルタ	葉酸代謝拮抗薬	再発または難治性のPTCL	点滴	2017年
エトボシド	ベブシド、ラステット	トポイソメラーゼ阻害薬	悪性リンパ腫	経口、点滴	1987年
フォロデシン	ムンデシン	PNP阻害薬	再発または難治性のPTCL	経口	2017年
ゲムシタピン	ジェムザール	ピリミジン代謝拮抗薬	再発または難治性の悪性リンパ腫	点滴	2013年
ベントスタチン	コホリン	ADA阻害薬	ATL	点滴	1994年
レナリドミド	レブラミド	サリドマイド誘導体	再発または難治性のATL	経口	2017年
ロミデプシン	イストダックス	HDAC阻害薬	再発または難治性のPTCL	点滴	2017年
ツジジノスタット	ハイヤスタ	HDAC阻害薬	再発または難治性のATL、PTCL	経口	2021年
パレメトスタット	DS-3201	EZH1/2阻害薬	再発または難治性のATL	経口	2022年
モガムリズマブ	ポテリゾ	抗CCR4抗体	ATL、再発または難治性のCTCL、PTCL	点滴	2014年
ブレソキシマブベドチン	アドセトリス	抗CD30抗体 + MMAE	CD30陽性のPTCL	点滴	2019年
開発中または使用される可能性のある薬剤					
ベキサロテン	タルグレチン	レチノイド	CTCL (ATLの臨床試験中)	経口	-
エトレチナート	チガソ	レチノイド	なし	経口	-
テニロキニンジフチトクス	レミトロ	IL-2 + ジフテリア毒素	再発または難治性のCTCL、PTCL	点滴	2021年

PNP：プリンヌクレオチドホスホリラーゼ、ADA：アデノシンデアミナーゼ、HDAC：ヒストン脱アセチル化酵素、MMAE：モノメチルアウリスチンE、IL-2：インターロイキン2、PTCL：末梢性T細胞リンパ腫、PTCL：末梢性T細胞リンパ腫、CTCL：皮膚T細胞性リンパ腫、ATL：成人T細胞白血病リンパ腫

※本邦でATLに対しては未承認の薬剤を含みます。使用に際しては、各薬剤の添付文書をご参照ください。(演者作成)

薬であるレナリドミド、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬のツシジノスタット、EZH1/2阻害薬のバレメトスタットなど多数の治療薬が使用可能となっています。これらの新規薬剤は、皮膚病変に対しても良好な効果が報告されています。しかし、indolent type を対象とした臨床試験は行われておらず、現時点でくすぶり型や予後不良因子のない慢性型でのエビデンスはありません。今後の展開が期待されます。

Indolent type ATL に使用可能な薬剤としては、現在はレチノイドについてはエトレチナートが用いられています。現在、私たち皮膚科医が CTCL の治療で使用している、ベキサロテンの、ATL に対する第 II 相試験が行われています。既に患者登録が終了して解析が進められており、その結果が期待されます。

おわりに

最後になりますが、ATL は新規治療薬の開発や同種造血幹細胞移植により、その治療成績が向上してきています。一方、発症年齢の高齢化が進んでおり、同種移植の対象とならない患者の割合が増えています。早期に診断して、適切な治療を行うことが重要であり、皮膚病変から最初に診断できる可能性があるわれわれ皮膚科医は、常に ATL を鑑別疾患のひとつとして念頭に置いておく必要があります。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruko_hifuka/