

Clinical Trials 2

石塚賢治 Kenji ISHITSUKA 鹿児島大学病院血流・膠原病内科 教授

抗 PD-1 抗体投与後の成人T細胞白血病・リンパ腫の急速な進行

Rapid progression of adult T-cell leukemia-lymphoma after PD-1 inhibitor therapy.

Ratner L, Waldmann TA, Janakiram M, Brammer JE. N Engl J Med. 2018 ; 378 : 1947-8.

はじめに

成人T細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma:ATL)は、HTLV-1(human T-lymphotropic virus type I)によって引き起こされる末梢性T細胞腫瘍で、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4つの臨床病型に分類される。慢性型はLDH値、BUN値、アルブミン値で決定される予後不良因子の有無によってさらに二分される。くすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型はindolent ATL、予後不良因子を有する慢性型とリンパ腫型、急性型はaggressive ATLとされ、この2群はまったく異なる臨床経過をとる。わが国ではaggressive ATLに対しては強力な化学療法と、可能な症例では同種造血幹細胞移植、indolent ATLに対してはaggressive ATLにならない限りは無治療経過観察を行うことが標準治療とされる¹⁾。

背景

当科の吉満らは2009年にATL細胞がprogrammed cell death-ligand1 (PD-L1)を発現していること、PD-L1/programmed cell death-1 (PD-1)を介したT細胞機能疲弊がATLの病態形成に関与している可能性を報告していた²⁾。

ATL細胞は多くの遺伝子異常を蓄積していることを反映し、多くのネオアンチゲン(neoantigen)を発現し

ていると想定されるほか、HTLV-1に由来する免疫原性の高いTax蛋白などを発現している。しかし、Tax蛋白発現の喪失、免疫チェックポイント機能の増強によって、患者体内ではATL細胞が免疫学的に寛容となり排除されない状況に至っていると考えられる。

われわれは2016年1月からATLに対するニボルマブの有用性を評価する第Ⅱ相医師主導治験を行っていた。医薬品医療機器総合機構(pharmaceuticals and medical devices agency: PMDA)における対面助言での議論を踏まえ、ほかに治療法のない患者に対する最終ラインの治療として開発することとし、対象はモガムリズマブ投与歴がある、もしくはモガムリズマブ不耐・適応外の、再発・再燃あるいは難治性のaggressive ATL患者に限定した。一方、米国においては2016年6月から前治療歴を問わない慢性型・くすぶり型と前治療歴のある急性型・リンパ腫型を対象に同様の第Ⅱ相試験が実施されていた。

PD-1/PD-L1系のブロックはT細胞腫瘍の増悪を招くのか？

2017年12月に、T細胞腫瘍で反復して見られるITK-SYK融合遺伝子を導入したマウスと、タモキシフェン投与によってCreが活性化するCD4-CreERマウスを交配させたモデル(ITK-SYK^{CD4-creERT2}マウス)による動物実験の報告から、T細胞腫瘍に対するPD-1/PD-L1を標