

原著 当院における mogamulizumab の治療経験 ATLL, PTCL 7 例の検討

原 朋子¹⁾ 大浦 雅博¹⁾ 別宮 浩文¹⁾ 石橋 直子¹⁾
尾崎 敬治¹⁾ 後藤 哲也¹⁾ 山下 理子²⁾ 藤井 義幸²⁾

1) 徳島赤十字病院 血液科

2) 徳島赤十字病院 病理診断科

要 旨

CC chemokine receptor 4 (CCR4) は成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (ATLL) の約90%以上, 末梢性 T 細胞性リンパ腫 (PTCL) の約30%に発現しており, その発現自体が予後不良因子とされている. Mogamulizumab は CCR4 を標的抗原とするヒト化モノクローナル抗体で, 強度な抗体依存性細胞障害により抗腫瘍効果を有する. 我々は2014年3月から2015年10月に mogamulizumab で治療した ATLL 3 例と CCR4陽性再発 PTCL 4 例の計 7 例を検討した. 患者の平均年齢は70歳で全例前治療歴を有した. Mogamulizumab は1.0mg/kg を 1 週間間隔で, 平均 5 コース投与した. 結果は CR 2 例, PR 3 例, SD, PD がそれぞれ 1 例であった. CR 2 例は合併症として皮膚障害が出現し, 副腎皮質ステロイド全身投与を要した.すでに ATLL においては mogamulizumab 単剤と比較し, mogamulizumab+化学療法 (VCAP-AMP-VECP 療法) の併用がより高い CR 率であることが報告されている. 今回検討した症例はいずれも化学療法後の再燃例であるが, 多剤併用療法に引き続き mogamulizumab を投与することで寛解の維持や病変の縮小が得られた症例もあった. 今後さらなる症例の蓄積により mogamulizumab を投与する至適タイミングや併用する化学療法の確立が望まれる.

キーワード: ATLL, PTCL, mogamulizumab, CCR4

はじめに

成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (Adult T-cell leukemia, lymphoma: ATLL) は mLSG15 (VCAP-AMP-VECP) を始めとする多剤併用化学療法を行っても全生存期間中央値13ヶ月, 3 年全生存割合は23.6%と非常に悪性度が高い. また末梢性 T 細胞性リンパ腫 (peripheral T cell lymphoma: PTCL) も標準治療は確立されておらず, CHOP 療法の 5 年全生存割合は 20~30%と予後不良である. CC chemokine receptor 4 (CCR4) は ATLL の約90%以上, PTCL の約30%に発現しており, その発現自体が予後不良因子とされている. Mogamulizumab は CCR4 を標的抗原とするヒト化モノクローナル抗体で, 強力な抗体依存性細胞障害により ATLL, PTCL に対して抗腫瘍効果を有する薬剤である. 今回我々は2014年3月から2015年10月の間に mogamulizumab で治療した ATLL, PTCL の計 7 例につき検討したので報告する.

対象および方法

2014年3月から2015年10月に当院で病理診断し, かつ腫瘍細胞の CCR4陽性を確認後, mogamulizumab を投与した ATLL 急性型 3 例, PTCL-非特定型 4 例の計 7 例を検討した. Mogamulizumab は単剤の場合は 1 回量 1 mg/kg を週 1 回 1 週間隔で, 他の化学療法を併用する際には併用化学療法の投与スケジュールに合わせて 2~3 週間隔で投与した. 効果判定は NCCN clinical practice Guideline in Oncology の抗腫瘍効果判定基準にのっとり行った.

結 果

症例の一覧を表 1 に示す. 平均年齢は70歳 (62歳~81歳), 性別は男性 3 例, 女性 4 例で, 前治療として ATLL は全例 mLSG15 プロトコルを含む治療を行い, PTCL は全例 CHOP-like regimen にて治療を受け

表1 症例の一覧

症例	Age/sex	Diagnosis	prior treatment	Mog 前 disease status	Mog 投与回数
#1	62/F	ATLL (acute type)	mLSG15	CR	8
#2	67/F	PTCL-NOS	CHOP bendamustine	2 nd relapse	8
#3	66/F	ATLL (acute type)	sobuzoxane mLSG15	PR	2
#4	81/M	PTCL-NOS	THP-COP	PD	2
#5	73/M	PTCL-NOS	THP-COP	1 st relapse	5
#6	66/F	ATLL (acute type)	mLSG15	PR	3+
#7	77/M	PTCL-NOS	THP-COP VP16	2 nd relapse	8

ていた。Mogamulizumab 投与前の病期はCR 1例, PR 2例, 再発期4例でmogamulizumabの投与回数は2～8回であった。症例1の経過を図1に示す。2013年11月初発 ATLL 急性型の62歳女性で, 造血幹細胞移植を提案したが希望せず, mLSG15での治療を開始しCRとなり, その後 mogamulizumab 8コースを実施した。治療終了後に全身に紅斑が出現した。皮膚生検では液状変性, 空胞変性があり浸潤細胞は大半がCD3陽性で, 表皮内に浸潤する異型細胞はCD8陽性であ

り薬疹と考えられた(図2)。全身ステロイドにて加療し皮疹は改善するもADLの低下もありmLSG15 regimen 5コースで治療を終了しているが約3年寛解を維持している。症例3もATLL 急性型の66歳女性である(図3)。初診時ATL細胞が30万/ μ lを超え, 高カルシウム血症, DICによる多臓器不全を来していた。多剤併用化学療法は困難と考え支持療法とともにsobuzoxaneによるマイルドな治療を併用したところ腫瘍細胞の減少と多臓器不全の改善を認めた。その

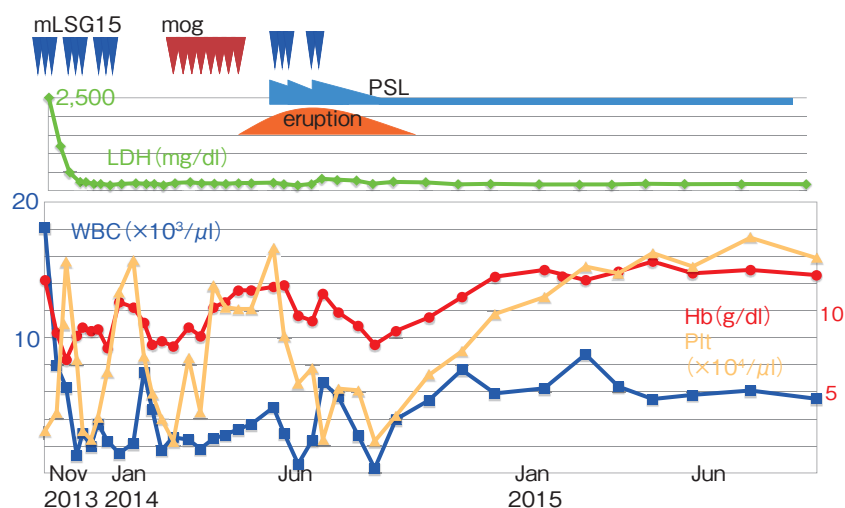


図1 臨床経過(症例1)

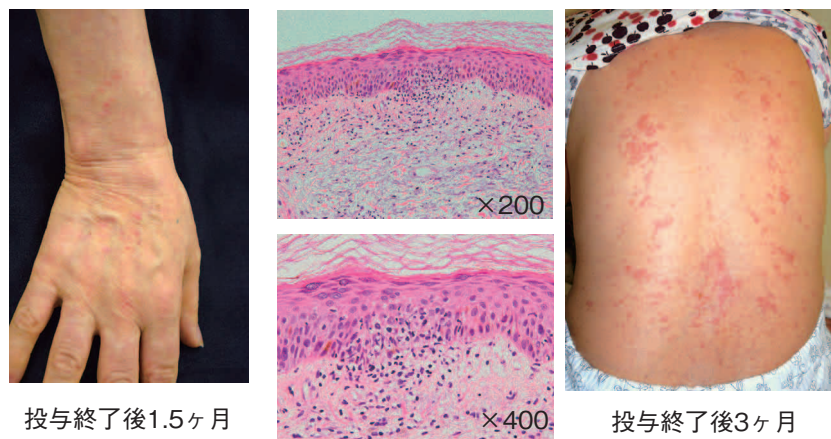


図2 症例1の皮膚障害 (grade2, mogamulizumab 8 コース後)

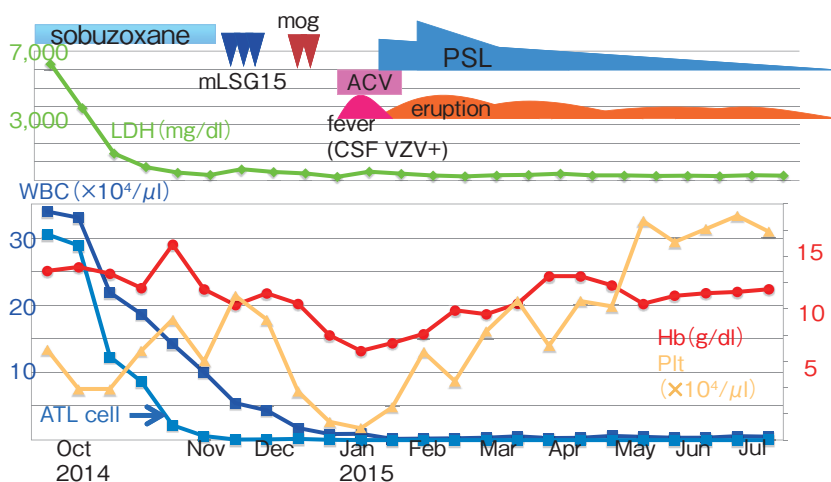


図3 臨床経過 (症例3)

後 mLSG15 regimen を開始し PR の状態で mogamulizumab を投与した。2 回目の治療後 VZV による髄膜炎を発症したが ACV 治療にて改善するもその後全身に紅斑が出現した。皮膚生検では表皮は hyperkeratosis, parakeratosis, 個細胞壊死が見られた。表皮真皮接合部を中心に小型の核異型の強い CD8 陽性のリンパ球細胞の浸潤があり薬疹と考えた (図4)。ス

テロイド全身投与にて加療したが漸減中に紅皮症の再燃を繰り返し mogamulizumab は2 コースで中止した。その後約1 年4 ヶ月後に再燃した。7 症例のまとめを表2 に示す。ATLL 2 例は CR となり、うち1 例は長期寛解を維持している。CR に到達例はいずれも mogamulizumab の皮膚障害が出現した。うち1 例は grade 3 の紅皮症が増悪軽減を繰り返しながら持続した。

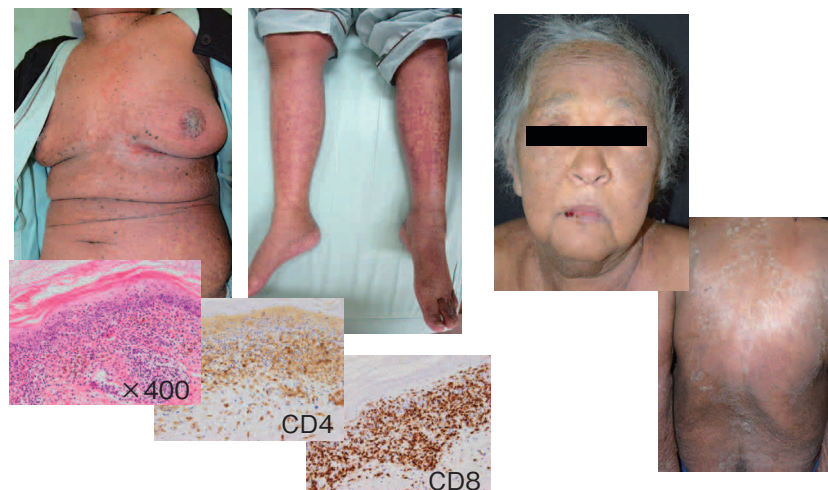


図4 症例3の皮膚障害 (grade3, mogamulizumab 2 コース後)

表2 7症例のまとめ

症例	Age/ sex	Diagnosis	Mog 前 disease status	Mog 投与 回数	response (period)	outcome	adverse event	
							皮疹	CMV 抗原血症
#1	62/F	ATLL (acute type)	CR	8	CR (20mo+)	alive(CR)	G2	+
#2	67/F	PTCL-NOS	2 nd relapse	8	SD (5 mo)	再発後 etoposide にて PR	—	—
#3	66/F	ATLL (acute type)	PR	2	CR (10mo+)	alive(CR)	G3	—
#4	81/M	PTCL-NOS	PD	2	PD	腫瘍死	—	+
#5	73/M	PTCL-NOS	1 st relapse	5	PR (腹水) (2 mo)	腫瘍死	—	+
#6	66/F	ATLL (acute type)	PR	3+	PR	alive(PR)	—	+
#7	77/M	PTCL-NOS	2 nd relapse	8	PR (胸水)	alive(PR)	—	—

PTCL 4 例のうち胸腹水浸潤例には一部効果を認めたがその持続期間は短く，リンパ節病変に対しての効果は乏しかった．PTCL 患者はPR 2 例，SD 1 例，PD 1 例であったが最終的には全例再発した．またサイトメガロウイルス抗原血症は評価した 6 例中 4 例に認めた．

考 察

Mogamulizumab は糖鎖修飾により ADCC 活性を増強した抗体医薬であり，再発・再燃 CCR4陽性 aggressive ATL患者に対しての第Ⅱ相試験では，ORR50%，奏功13例中 8 例が CR に到達し，無増悪生存期間中央

値5.2ヶ月,生存期間中央値13.7ヶ月と単剤で安全性・有効性が確認された¹⁾。さらにCCR4陽性初発未治療ATL患者に対して化学療法との併用で完全寛解率を上げることが報告されている²⁾。また,再発・再燃PTCLおよび皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)に対するmogamulizumabの第Ⅱ相試験においてもPTCLでは35%に奏功が得られ,有望な薬剤と考えられた。Mogamulizumabは高い臨床効果の一方で,有害事象として皮膚障害,免疫障害(感染症,自己免疫疾患),B型肝炎ウイルスによる肝炎,腫瘍崩壊症候群などが報告されているが,とくに皮膚障害は高頻度(63%)に見られており¹⁾,ステイブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症などの重症例も含まれる。皮膚障害は数日間で急激に進行する場合や,投与中に限らず投与終了後時間が経ってから発症することもあり注意を要する。さらにATLLでは皮膚病変を伴う例も多いため,ATLLの皮膚再発との鑑別が必要になる場合もあるため,皮膚科専門医との連携も重要であると考えられる。国内臨床試験ではgrade 2以上の皮膚障害が見られた14名のうち13名で臨床効果が見られており,当院の症例においてもCR例2例はいずれもgrade 2以上の皮膚障害を認めた。PTCL/CTCLではATLLと比較し,薬疹は51%と低率であり,grade 3, 4は11%と重症化例も少なかった³⁾。当科で検討したPTCL 4例においても皮膚障害は出現せず,また臨床効果もPRまでであり,数ヶ月後には再発した。皮膚障害の発症機序に関してはmogamulizumabがCCR4陽性の腫瘍細胞だけでなく,同様にCCR4を発現している制御性T細胞も著明に減少させるため,細胞障害性T細胞が活性化し炎症を引き起こし,またそのことにより抗腫瘍効果も発揮しているとも考えられる^{4), 5)}。

おわりに

今後前向き臨床研究によりmogamulizumab投与の至適タイミングの確立や併用化学療法の最適化が望まれる。

利益相反

本論文に関して,開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 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: 837-42
- 2) Ishida T, Jo T, Takemoto S, et al: Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol* 2015; 169: 672-82
- 3) Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al: Multi-center phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 antibody, in patient with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1157-63
- 4) 米倉健太郎: 抗CCR4抗体mogamulizumab投与に伴う皮膚障害の病態と管理. *血液内科* 2015; 70: 467-73
- 5) 石塚賢治: ATLに対するmogamulizumabの役割: 現状と今後の課題. *血液内科* 2015; 71: 59-63

Mogamulizumab therapy for ATLL and PTCL : a single-institution experience

Tomoko HARA¹⁾, Masahiro OURA¹⁾, Hirofumi BEKKU¹⁾, Naoko ISHIBASHI¹⁾,
Keiji OZAKI¹⁾, Tetsuya GOTO¹⁾, Michiko YAMASHITA²⁾, Yoshiyuki FUJII²⁾

1) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Diagnostic Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

CC chemokine receptor 4 (CCR4) is expressed by more than 90% of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and about 30% of peripheral T-cell lymphomas (PTCLs). CCR4 expression is associated with poor outcomes. Mogamulizumab, a humanized anti-CCR4 monoclonal antibody, exerts a strong antibody-dependent cellular cytotoxic effect. We analyzed 7 cases treated with mogamulizumab, 3 with ATLL and 4 with relapsed CCR4-positive PTCL-NOS, from March 2014 to October 2015. There were 3 males and 4 females, and median age was 70 years (range : 62–81). All patients had received prior chemotherapy with VCAP-AMP-VECP (mLSG15), CHOP/THP-COP, or oral low-dose sobuzoxane. Mogamulizumab was intravenously administered once a week at a dose of 1.0 mg/kg, for a median of 5 courses (range : 2–8). Two ATLL patients achieved CR, 3 others PR, while 1 PTCL patient had SD and another developed PD. It is noteworthy that both ATLL cases, who achieved CR, had grade 3 skin toxicity, and required prolonged systemic corticosteroid administration. A recent phase II study suggested that a higher %CR was achieved with mLSG15 plus mogamulizumab combination therapy in newly diagnosed ATLL. Interestingly, a durable response was observed in our relapsed and refractory PTCL case receiving THP-COP plus mogamulizumab. Although the number of patients is limited, our experience suggests that further clinical trials employing a combination strategy with mogamulizumab are warranted to establish the optimal treatment for CCR4-positive lymphomas.

Key words : ATLL, PTCL, mogamulizumab, CCR4

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 22 : 56–61, 2017
