

Annual Meeting of the Japanese  
Society of Hematology, October  
14-16 2011, Nagoya

21. 武岡宏明、池田元彦、崔 日承、末  
廣陽子、安部康信、竹下盛重、和田  
繁、松林 直、鵜池直邦、  
Methotrexate (MTX)による間接リウ  
マチ治療中に発症した、EBV 陽性  
Non-Hodgkin リンパ腫の一例、第  
295 回日本内科学会九州地方会、  
2011年11月20日、佐賀

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

なし

分担研究報告書

分担研究課題名：成人 T 細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン  $\alpha$  とジドブジン併用療法の有用性の検証

研究分担者：宇都宮 興 所属・職名：公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

**研究要旨**

くすぶり型 ATL における原病死、病勢の進行に対する予後不良因子を同定するために後ろ向きコホート研究を行った。多変量解析では、原病死に対する予後不良因子は同定されなかった。病勢の進行に関しては皮膚病変があることが有意な予後不良因子であったが、末梢血異常リンパ球、血清 LDH 値、アルブミン値の影響は証明されなかった。また、皮膚病変がある群の OS ( $P = 0.117$ )、PFS ( $P = 0.089$ ) は皮膚病変がない群と比較して不良な傾向を示した。皮膚病変を有するくすぶり型 ATL は、何らかの治療介入が必要である。

**A. 研究目的**

くすぶり型を含む indolent ATL は従来考えられてきたよりも予後不良であることが最近報告された。しかし、くすぶり型 ATL の予後因子は明らかにされていない。くすぶり型の中には皮膚型と呼ぶべき病型が存在するが、皮膚型の予後は不良であるとの報告がある。

今回われわれは、インターフェロン  $\alpha$  とジドブジン併用療法の治療対象とされている皮膚病変を有するくすぶり型 ATL の予後が真に不良かどうかを明らかにする目的で後方視的解析を行った（学会発表文献 15）。

**B. 研究方法**

対象は、くすぶり型 ATL 31 名。末梢血異常リンパ球 ( $<5\%$  vs  $\geq 5\%$ )、血清 LDH 値（正常 vs 高値）、アルブミン値 ( $<4$  vs  $\geq 4$  g/dl)、皮膚病変（あり vs なし）について原病死および病勢の進行をエンドポイントとして Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。また皮膚病変のある群（21 例）とない群（10 例）の全生存率（OS）、無増悪生存率（PFS）をログランク検定により比較した。

**C. 研究結果**

多変量解析では、原病死に対する予後不良因子は同定されなかった。病勢の進行に関しては皮膚病変があることが有意な予後不良因子であったが（hazard ratio, 8.69; 95% CI, 1.4-54.0;  $P = 0.02$ ）

末梢血異常リンパ球、血清 LDH 値、アルブミン値の影響は証明されなかった。また、皮膚病変がある群の OS ( $P = 0.117$ )、PFS ( $P = 0.089$ ) は皮膚病変がない群と比較して不良な傾向を示した。

**（倫理面への配慮）**

ATL 患者は、くすぶり型であっても予後に対して大きな不安を抱いている場合が多いので、患者の心理的な面には十分配慮して、説明と同意を行い治療を行った。

**D. 考察**

くすぶり型 ATL においては皮膚病変を有することが病勢の進行に対する予後不良因子であり、また末梢血異常リンパ球や血清 LDH 値、アルブミン値は予後と相関しないことが明らかとなった。今回の結果から、異常リンパ球の割合にかかわらず皮膚病変が主体の症例を皮膚型として分類するべきであると考えられる。

**E. 結論**

くすぶり型 ATL の皮膚病変は病勢の進行に対する予後不良因子である。

## G.研究発表

### 1.論文発表

1. Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A: Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) by innate and acquired immunity. *Canter Sci* 102(4):670-676, 2011
2. Oka T, Satou H, Ouchida M, Utsunomiya A, Yoshino T: Cumulative epigenetic abnormalities in host genes with viral and microbial infection during initiation and progression of malignant lymphoma/leukemia. *Cancers* 3: 568-581, 2011
3. Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Taira N, Katayama N, Seto M: Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. *Blood*, 117(20):5473-5478, 2011
4. 宇都宮與: 第IX章 白血球系疾患: 腫瘍性疾患 23. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 血液専門医テキスト 日本血液学会編. 南江堂 東京, 2011, pp302-312
5. 宇都宮與, 窪田歩: §6. 悪性リンパ腫およびリンパ系腫瘍 9. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫. 白血病・リンパ腫・骨髄腫—今日の診断と治療 第4版. 木崎昌弘編. 中外医学社 東京, 2011, pp436-444
6. Uota S, Dewan MZ, Saitoh Y, Muto S, Itai A, Utsunomiya A, Watanabe T, Yamamoto N, Yamaoka S: An IκB kinase 2 inhibitor IMD-0354 suppresses the survival of adult T-cell leukemia cells. *Cancer Sci*, 103(1): 100-106, 2011
7. Oka T, Sato H, Ouchida M, Utsunomiya A, Ennishi D, Tanimoto M, Yoshino T: Accumulation of specific epigenetic abnormalities during development and progression of T cell leukemia/lymphoma. T-CELL LEUKEMIA, ed by Babusikova O, Dovat S and Payne KJ. INTECH, October 2011, pp131-168
8. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-κB pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell* 21: 121-135, 2012
9. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*, 2012 [Epub ahead of print]
10. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fuzjiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter Phase II study. *J Clin Oncol*, 2012 [Epub ahead of print]

### 2.学会発表

1. 菱澤方勝, 諫田淳也, 宇都宮與, 谷口修一, 衛藤徹也, 森内幸美, 田野崎隆二, 河野文夫, 宮崎泰司, 増田昌人, 長藤宏司, 原雅道, 高梨美乃子, 甲斐俊朗, 熱田由子, 鈴木律朗, 川瀬孝和, 松尾恵太郎, 長村登紀子, 加藤俊一: 成人T細胞白血病(ATL)の同種造血幹細胞移植におけるドナーのHTLV-1感染の影響. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 2011年3月9-10日, 松山
2. 竹内昇吾, 畠中成己, 徳永真弓, 糸山貴浩, 窪田歩, 徳永雅仁, 高塚祥芝, 宇都宮與: 成人T細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植後100日以内の早期死亡例の検討. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 2011年3月9-10日, 松山
3. 玉井洋太郎, 長谷川温彦, 田野崎隆二, 高森絢子, 曾娜, 笹田亜麻子, 松岡雅雄, 宇都宮與, 崔日承, 鵜池直邦, 岡村純, 神奈木真理: ATLに対する骨髄非破壊的非血縁間骨髄移植後のHTLV-1特異的T細胞応答. 第33回日本造血細胞移植学会総会, 2011年3月9-10日, 松山
4. Utsunomiya A, Tobinai K, Yamamoto K, Ishida T, Uike N, Tsukasaki K, Uozumi K, Tomonaga M, Ueda R: Promising results of an anti-CCR4 antibody, KW-0761, for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and

- related viruses, Leuven, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
5. Yonekura K, Utsunomiya A, Kawai K, Takatsuka Y, Takeuchi S, Tokunaga M, Kubota A, Kanzaki T, Uchida Y, Kanekura T: Presence of cutaneous lesion is a poor prognostic factor in patients with smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  6. Kannagi M, Kinpara S, Hasegawa A, Takamori A, Shimizu Y, Utsunomiya A: The roles of innate and acquired immune responses on HTLV-1 infection. 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  7. Ueda K, Ishihara M, Osawa A, Senkoji N, Araya N, Sato T, Utsunomiya A, Yamano Y, Nakamura Y, Nakagawa H: Proteomic profiling of HTLV-1 infected T-cells for the identification of potential biomarkers and therapeutic targets for HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and adult T-cell leukemia. 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  8. Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Watanabe T: Over-expression of dominant-negative Helios isoforms in adult T-cell leukemia (ATL) cell. 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  9. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Otsubo A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T: Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- $\kappa$ B pathway in adult T-cell Leukemia. 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  10. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Asada Y, Ukai Y, Kuosawa G, Morishita K: Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult-T cell leukemia/lymphoma (ATLL): identification of various types of ATLL cells. 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  11. Uike N, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Okamura J: Can allo-SCT with RIC cure ATLL? : long-term survivors with excellent PS and with heterogenous HTLV-1 proviral load level. 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  12. Oka T, Sato H, Abd Al-Kader L, Shinnou Y, Washio K, Takata K, Murakami I, Utsunomiya A, Ouchida M, Takahashi K, Yoshino T: Cumulative kinetics of epigenetic abnormalities during initiation and progression of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). 15<sup>th</sup> International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, Belgium, 4-8<sup>th</sup> June 2011
  13. 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 自然寛解にてHTLV-1キャリアになった慢性型ATL症例. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
  14. 岡剛史, 佐藤妃映, Abd Al-Kader Lamia, 神農陽子, 鷺尾佳奈, 高田尚良, 田村麻衣子, 村上一郎, 大内田守, 大島孝一, 宇都宮與, 吉野正: 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の発症・進展におけるエピジェネティックス異常. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
  15. 米倉健太郎, 宇都宮與, 河井一浩, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 神崎保, 内田洋平, 金蔵拓郎: くすぶり型ATLの予後因子としての皮膚病変について. 第51回日本リンパ網内系学会総会, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
  16. 倉岡真友子, 中野伸亮, 徳永真弓, 米倉健太郎, 窪田歩, 徳永雅仁, 竹内昇吾, 高塚祥芝, 宇都宮與: 再移植を施行した成人T細胞白血病・リンパ腫症例の検討. 第51回日本リンパ

- 網内系学会総会, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
17. Utsunomiya A: Recent advances in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
  18. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsubara A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T: Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- $\kappa$ B pathway in adult T-cell leukemia. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
  19. Hasegawa A, Takamori A, Utsunomiya A, Maeda Y, Yamano Y, Tamai Y, Sasada A, Choi I, Uike N, Okamura J, Watanabe T, Masuda T, Kannagi M: Functional impairment of Tax-specific but not CMV-specific CD8+ T-cells in a minor population of asymptomatic HTLV-1-carriers. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
  20. Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Watanabe T: Novel Helios variants in ATL cells hamper functions of Ikaros family proteins and induce T cell proliferation. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, Tokyo, Japan, 15-17th September 2011
  21. 中野伸亮, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 米倉健太郎, 徳永真弓, 糸山貴浩, 牧野虎彦, 宇都宮與: 成人T細胞白血病/リンパ腫に対する同種移植を施行した59例の検討—単施設による13年の経験—. 第4回HTLV-1研究会, 2011年9月18-19日, 東京
  22. 米倉健太郎, 宇都宮與, 河井一浩, 高塚祥芝, 竹内昇吾, 徳永雅仁, 窪田歩, 神埼保, 内田洋平, 金蔵拓郎: くすぶり型ATLの予後因子としての皮膚病変について. 第4回HTLV-1研究会, 2011年9月18-19日, 東京
  23. 東美奈, 中島美奈子, 南美穂, 脇黒丸小綾, 松山郁子, 宇都宮與: HTLV-1キャリア外来受診のための当院での電話相談の分析. 第4回HTLV-1研究会, 2011年9月18-19日, 東京
  24. 笹田亜麻子, 長谷川温彦, 清水由紀子, 末廣陽子, 鵜池直邦, 豊嶋崇徳, 谷憲三朗, 森尾友宏, 福田哲也, 三浦修, 宇都宮與, 松岡雅雄, 岡村純, 神奈木真理: ATLLに対する新規ペプチドパルス樹状細胞療法に向けた基礎解析と第I相臨床試験コールドラン. 第4回HTLV-1研究会, 2011年9月18-19日, 東京
  25. 勝屋弘雄, 山中竹春, 石塚賢治, 宇都宮與, 佐々木秀法, 花田修一, 衛藤徹也, 森内幸美, 佐分利能生, 宮原正晴, 末岡榮三朗, 鵜池直邦, 吉田真一郎, 鈴宮淳司, 田村和夫: 急性・リンパ腫型ATLの予後因子モデル. 第4回HTLV-1研究会, 2011年9月18-19日, 東京
  26. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsubara A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T: Genetic and epigenetic loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- $\kappa$ B pathway in adult T-cell leukemia. 第4回HTLV-1研究会, 2011年9月18-19日, 東京
  27. Asanuma S, Kawanami K, Yamagishi M, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Watanabe T: Novel Helios variants in ATL cells hamper functions of Ikaros family proteins and induce T cell proliferation. 第4回HTLV-1研究会, 2011年9月18-19日, 東京
  28. 斉藤愛記, 萩原剛志, 魚田慎, 宇野雅哉, 小川誠司, 宇都宮與, 渡邊俊樹, 山岡昇司: A20は成人T細胞白血病細胞における恒常的NF- $\kappa$ B活性化を促進する. 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月3-5日, 名古屋
  29. 山岸誠, 中野和民, 矢持忠徳, 宇都宮與, 山口一成, 内丸薫, 渡邊俊樹: Polycomb 依存的なエピジェネティック異常によるmiR-31の発現低下とNF- $\kappa$ B活性化機構. 第70回日

- 本癌学会学術総会, 2011年10月3-5日, 名古屋
30. 神奈木真理, 長谷川温彦, 金原秀一, 高森絢子, 清水由紀子, 宇都宮與: HTLV-1に対する獲得免疫と自然免疫の二重制御. 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月3-5日, 名古屋
  31. 岡剛史, 佐藤妃映, Abd Al-Kader Lamia, 村上一郎, 高田尚良, 宇都宮與, 大内田守, 吉野正: 成人T細胞白血病(ATLL)の進展に於けるエピジェネティック状態の動的変化. 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月3-5日, 名古屋
  32. 矢持忠徳, 守田洋平, 矢持淑子, 佐々木陽介, Sanaz Firouzi, 中島誠, 渡辺信和, 宇都宮與, 中内啓光, 渡邊俊樹: 成人性T細胞性白血病におけるがん幹細胞の同定への試み. 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月3-5日, 名古屋
  33. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久, 中村祐輔, 中川秀刀, 植田幸嗣: 成人T細胞白血病ウイルス関連疾患における新規マーカー同定を目的とした定量プロテオームプロファイリング. 第70回日本癌学会学術総会, 2011年10月3-5日, 名古屋
  34. Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka K, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A: Clinical impact of reduced intensity stem-cell transplantation for ATL. 第73回日本血液学会学術集会, 2011年10月14-16日, 名古屋
  35. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T: Polycomb-mediated epigenetic silencing of miR-31 activates NF- $\kappa$ B signaling in adult T-cell leukemia. 第73回日本血液学会学術集会, 2011年10月14-16日, 名古屋
  36. Uchimaru K, Yamano Y, Tsukasaki, Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hamada T, Iwatsuki K, Watanabe T: Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier. 第73回日本血液学会学術集会, 2011年10月14-16日, 名古屋
  37. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M,

Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta H, Tobinai K, Tsukasaki K: Characterization of long-term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. American Society of Hematology's 53rd Annual Meeting, San Diego, United States, December 10-13rd, 2011

#### H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

分担研究報告書

「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン $\alpha$ とジドブジン併用療法の有用性の検証」臨床試験の実施に関する研究

分担研究者 氏名 飛内賢正 所属 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院

研究要旨：成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)はRNA retrovirus ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)感染から多段階の遺伝子・蛋白発現異常を経て発症する難治性リンパ系腫瘍で、九州など西南日本に多発する。わが国ではJCOGによる多施設共同臨床試験などによって併用化学療法と造血幹細胞移植療法が開発されてきた。一方、欧米ではインターフェロン $\alpha$  (IFN)とジドブジン(AZT)併用療法が標準治療の一つとされてきたが、両剤が本疾患へ保険適応外であることもあって、わが国では本併用療法は十分に検討されてこなかった。IFNとAZT併用療法の有効性と安全性をATLの臨床病態に基づいて検討することを目的として、indolent ATLに対する、無治療経過観察との第III相試験プロトコールコンセプトを作成してJCOGプロトコール審査委員会で審査・承認された。高度医療評価制度下の治療研究とすべく厚生労働省医政局研究開発振興課、製薬企業との調整を進めながら、プロトコールの最終化作業を行っている。JCOGプロトコール審査委員会、高度医療評価制度、および参加施設IRBによる審査・承認を経て、可及的速やかに患者登録を開始する予定である。

A. 研究目的

インターフェロン $\alpha$  (IFN) とジドブジン(AZT)併用療法の効果と安全性について、ATLの臨床・分子病態と関連づけて評価する。

IFN/AZT療法の既報における有効性を病型・予後因子別に解析し、本療法の有効性が期待できる患者集団を特定する。

c) 効果判定規準の作成

ATLは病変の分布、腫瘤形成性、白血病化、皮膚浸潤の有無、日和見感染症、高カルシウム血症の合併など、極めて多様性に富む臨床病態を示すため、これらを考慮したATLに特化した効果判定規準を作成する。

B. 研究方法

1) 臨床試験プロトコールの立案・作成

a) 臨床試験に用いるIFN/AZT併用レジメンの用法・用量の決定

既報のIFN/AZT併用療法の結果を詳細に検討し、更に、海外の研究者と協議して、検討対象とする併用レジメンの用法・用量を決定する。

b) 病型・リスク群などの層別化および適格規準の設定

d) 試験デザインと必要症例数/登録・追跡期間の設定

(倫理面への配慮)

適切な患者選択規準と治療中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保する。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理

原則に従い、以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書に関する institutional review board (IRB) による審査・承認が得られた施設のみが患者を登録する。
- 2) IRB による審査・承認を受けた説明文書を用いて患者本人に対して十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。
- 3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を徹底する。
- 4) JCOG プロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる、多施設共同臨床試験研究の第三者的監視を受ける。

### C. 研究結果

1) 本プロトコール作成小委員会、JCOG リンパ腫グループのプロトコール検討委員会において臨床試験計画に関する討議を積み重ね、以下に関する合意を得た。

#### a) 患者選規準

- i) 細胞学的または組織学的に末梢 T 細胞腫瘍
- ii) 血清抗 HTLV-1 抗体陽性
- iii) くすぶり型あるいは予後不良因子を有しない慢性型
- iv) 15 歳以上、75 歳未満。
- v) Performance status (PS) 0-2。
- vi) 化学療法・IFN 療法未実施
- vii) 主要臓器機能が保たれている。
- viii) 患者本人からの文書同意取得

#### b) プロトコール治療

IFN と AZT を併用し、28 日毎に反復投与する。

##### i) Interferon $\alpha$ (IFN) 療法

スミフェロン DS 600 万単位を連日皮下注(最初の 1 週間は半量: 600 万単位週 3 回もしくは 300 万単位連日)

##### ii) Zidovudine (AZT) 療法

レトロビルカプセル (100 mg) 6 カプセルを分 3 で連日内服

奏効が 3 サイクル(12 週)以上持続すれば、

両薬剤とも 50%に減量する。

#### c) エンドポイントと統計学的考察

本試験の primary endpoint を 2 年生存割合、secondary endpoints を 2 年無増悪生存割合、全奏効割合、有害事象発生割合、増悪様式とする。

無治療経過観察による長期追跡例のうち年齢と病型で本試験の適格規準を満たした 67 例の 2 年生存割合 65%を閾値とし、IFN/AZT 併用療法の 2 年生存割合の期待値を 80%とした場合、有意水準片側 5%、検出力 80%での二項分布に基づく必要症例数は 54 例となる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年、総研究期間 5 年とする。

2) 上記第 III 相試験計画のプロトコールコンセプトを作成し、JCOG プロトコール審査委員会に提出し、JCOG 運営委員会においてプロトコール作成が承認された。

3) JCOG データセンターの支援を受けつつ、本プロトコール最終化作業を行い、フルプロトコールを JCOG プロトコール審査委員会に提出し一次審査を受けた。一次審査意見に基づいて現在改訂作業を行っており、可及的速やかに承認を得るべく二次審査に提出する予定である。

4) IFN、AZT とも他疾患に対する国内既承認薬剤であるが、ATL に対する適応がないため、保険既承認薬剤を前提とする通常の JCOG 臨床試験の設定では本試験実施は極めて困難である。そこで、平成 20 年度から開始された高度医療評価制度に申請して、当該製薬企業から両薬剤を入手して臨床試験を実施すべく、厚生労働省医政局研究開発振興課、医薬品医療機器審査機構、両薬剤を販売している製薬企業側との協議、調整を重ねた。

4) 再発・難治 ATL および末梢 T 細胞リンパ腫を対象としたヒト化抗 CCR4 抗体 (KW-0761) の第 I 相試験

0.01, 0.1, 0.5, 1.0 mg/kg の週 1 回 4 週連続投与の 4 段階の増量試験を終了した。用量制限毒性を認めず、全奏効割合 31% (4/13)



を得た (J Clin Oncol 2010;28:1591-8).

Level 4 (1.0 mg/kg/w x 8 weeks) を設定用量として、化学療法施行後に再発・再燃した ATL 患者を対象として第 II 相試験を実施し、50% (13/26) の奏効割合を得て、本薬剤が高い臨床効果を有することを明らかにした (J Clin Oncol. 2012 Feb 6. [Epub ahead of print]).

5) 再発・難治 ATL および末梢 T 細胞リンパ腫を対象とした forodesine の第 I 相試験

Purine nucleoside phosphorylase (PNP) inhibitor である forodesine は前臨床試験、皮膚 T 細胞リンパ腫に対する臨床試験などにより、ATL に対する有効性が期待できる薬剤である。ATL に対する治療開発を目指して実施した forodesine の第 I 相試験結果を 2010 年の米国血液学会に報告し、現在論文投稿中である。

6) 再発・難治 ATL に対する lenalidomide の臨床試験

Lenalidomide は thalidomide の誘導体であるが、骨髄腫、骨髄異形成症候群、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫など、多様な血液腫瘍に抗腫瘍活性を有する。ATL と末梢 T 細胞リンパ腫患者を対象とする lenalidomide の第 I 相試験を終了しつつあり、引き続き再発・再燃 ATL に対して第 II 相試験を実施すべくプロトコールを作成中である。

#### D. 考察

1) 本研究の必要性

HTLV-1 キャリアのうち毎年数千人に 1 人が ATL を発症すると考えられる。1986 年に開始された献血ドナーの HTLV-1 抗体スクリーニングに加えて、HTLV-1 抗体陽性妊婦の母乳遮断による母児間感染対策の有効性が示唆されたものの、後者は全国的に実施されたわけではないこともあって、関東地区などにおける HTLV-1 キャリアの増加が示唆されている。

また、我が国に 100 万人以上現存する

HTLV-1 キャリアの高齢化に伴い、新規 ATL 患者は増加している。

欧米では ATL 治療に IFN/AZT 併用療法が汎用されてきた。一方、わが国では両剤が本疾患へ適応外のため本療法の有効性、安全性などに関するデータがない。

2) 本研究の特色・独創的な点

我々はこれまで HTLV-1 感染から ATL 発症に至る臨床的/分子生物学的な病態解析とその治療/予防に関する研究を進めてきた。特に、化学療法の臨床試験研究を継続的に実施し、aggressive ATL に対する標準的化学療法を確立し、造血幹細胞移植療法、抗体療法、分子標的療法の検討も進めてきた。2007 年の国際レトロウイルス会議において、欧米での meta-analysis により、IFN/AZT 併用療法が indolent ATL に有望であること (J Clin Oncol 2010;28:4177-83)、日本から同病型患者の無治療経過観察による長期予後は比較的不良である旨が報告された (Blood 2010;115:4337-43)。

本研究では ATL の臨床病態と IFN/AZT 療法の有効性の関連について検討する。これは患者発生が多く、臨床試験実施体制の整った日本でしかできない研究であり、独創性が高く、国際的貢献が期待できる。これまで研究実績を上げてきた研究者により行われるので、着実な成果が期待できる。

#### E. 結論

1) 欧米で ATL 治療に汎用されてきた IFN + AZT 併用療法の国内 indolent ATL 患者に対する有用性評価を目的とする第 III 相試験を実施すべく、JCOG、厚生労働省、医薬品・医療機器審査機構、製薬企業などと検討を積み重ね、JCOG プロトコール審査委員会・JCOG 運営委員会によりプロトコールコンセプトが審査・承認された。JCOG データセンターの全面的な支援を受けつつ、プロトコールの最終化作業を進めており、IRB 審査など、必要な第三者的 check を受けた後に、可及的速や

かに患者登録を開始する予定である。

2) IFN + AZT 併用療法以外の新規治療法に関する検討も進めており、抗CCR4抗体、PNP阻害剤 forodesine, lenalidomide などに関する開発的治療研究を推進する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Azuma T, Tobinai K, et al.: Phase II study of intensive post-remission chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study 9402. Jpn J Clin Oncol, in press.
- 2) Tsukasaki K, Tobinai K: Clinical trials and treatment of ATL. In Special Issue on HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases. Leuk Res Treat 2012, Volume 2012, Article ID 101754, doi:10.1155/2012/101754.
- 3) Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin plus rituximab in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Sci. 2012 Feb 15. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02241.x. [Epub ahead of print]
- 4) Ishida T, Tobinai 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. 2012 Feb 6. [Epub ahead of print]
- 5) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Lymphoma Study Group of JCOG. Jpn J Clin Oncol 2012;42:85-95.
- 6) Weisenburger DD, Tobinai K, et al. for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project: Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. Blood 2011;117:3402-8.
- 7) Yamada K, Tobinai K, et al.: Follicular lymphoma with marked monocytoid or plasmacytoid differentiation and tiny or indistinct follicles: a case study of 4 patients. Leuk Lymphoma 2011;52:804-13.
- 8) Tsuboi K, Tobinai K, et al.: A phase I study to assess the safety, pharmacokinetics and efficacy of barasertib (AZD1152), an Aurora B kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced acute myeloid leukemia. Leuk Res 2011;35:1384-9.
- 9) Tobinai K, et al.: Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. Cancer Sci 2011;102:1698-705.
- 10) Tobinai K, et al.: A phase I trial of LY2469298, an Fc-engineered anti-CD20 monoclonal antibody, in Japanese patients with previously treated follicular lymphoma. Cancer Sci 2011;102:432-8.
- 11) Chou T, Tobinai K, et al.: Melphalan-prednisolone, and vincristine-doxorubicin-dexamethasone chemotherapy followed by prednisolone/interferon maintenance therapy for multiple myeloma: Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. Jpn J Clin Oncol

- 2011;41:586-9.
- 12) Ogura M, Tobinai K, et al.: A phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* 2011;102:1687-92.
- 13) Delabie J, Tobinai K, et al.: Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histology findings from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;118:148-55.
- 14) Tobinai K: Third annual forum on T-cell lymphoma: meeting report. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:693-5.
- 15) Watanabe T, Tobinai K, et al.: Phase II/III study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) compared to two-week R-CHOP in untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3990-8.
- 16) Uchida T, Tobinai K, et al.: Japanese phase I/II study of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Sci* 2011;102:1680-6.
- 17) Fukuhara S, Tobinai K, et al.: Bulky disease has an impact on outcomes in primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: a retrospective analysis at a single institution. *Eur J Haematol* 2011;87:434-40.
- 18) Foss FM, Tobinai K, et al.: Peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011;117:6756-67.
- 19) Tateishi U, Tobinai K, et al.: Relevance of monitoring metabolic reduction in patients with relapsed or refractory follicular and mantle cell lymphoma receiving bendamustine: a multicenter trial. *Cancer Sci* 2011;102:414-8.
- 20) Ohmachi K, Tobinai K, et al.: Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol* 2011;22:1382-91.
- 21) 飛内賢正: 低悪性度B細胞リンパ腫/マンツル細胞リンパ腫に対するベンダムスチン。Annual Review 血液 2012, IV. リンパ球系、中外医学社、pp. 151-8, 2012.
- 22) 飛内賢正: 抗体療法。みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床。押味和夫編集、pp. 206-213, 医薬ジャーナル社、大阪、2011.
- 23) 飛内賢正: 悪性リンパ腫診療の最近の展開。特集『悪性リンパ腫』、クリニシャン 2011;58:121-7.
- 24) 飛内賢正: 悪性リンパ腫治療の最近の動向。東京都医師会雑誌 2011;64:41-7.
- 25) 飛内賢正: B細胞リンパ腫治療の最新のキーエビデンス。血液フロンティア 2011;21:1399-410.
- 26) 棟方 理、飛内賢正: 悪性リンパ腫と類縁疾患の病因・病態: 最新の知見。特集: リンパ系腫瘍: 診断と治療の進歩、日本内科学会雑誌 2011;100:1765-72.
- 27) 棟方 理、飛内賢正: 再発・治療抵抗性ホジキンリンパ腫と未分化大細胞リンパ腫に対する抗 CD30 chemoimmunoconjugate (SGN-35) の有効性。血液内科 2011;63:75-80.
- 28) 飛内賢正: 悪性リンパ腫: 診療と新薬開発の現状。日本医事新報社 2011;4533:73-8.
- 29) 加藤元博、飛内賢正、ほか: B細胞性悪性リンパ腫における A20 の遺伝子変異による不活性化。臨床血液 2011;52:313-9.
- 30) 堀部敬三、飛内賢正、ほか: 再発・難治性 T細胞性急性リンパ性白血病および T

細胞性リンパ芽球性リンパ腫に対するネ  
ララビンの第I相試験。臨床血液  
2011;52:406-15.

31) 飛内賢正：学会印象記：第51回日本  
リンパ網内系学会。血液フロンティア  
2011;21:1502-5.

32) 宮崎泰司、飛内賢正、ほか：難治性血  
液疾患の現状と将来。ヒューマンサイエ  
ンス 2011;22:4-13.

33) 飛内賢正：悪性リンパ腫。新「名医」  
の最新治療。完全読本。週刊朝日 MOOK,  
pp. 202-5, 朝日新聞出版、東京、2011.

34) 飛内賢正、ほか：Round Table  
Discussion: 低悪性度B細胞リンパ腫診療  
の現状と展望。Trends in Hematological  
Malignancies 2011;3:120-5.

## 2. 学会発表

1) Tobinai K: Treatment strategies for adult  
T-cell leukemia-lymphoma. T-Cell  
Lymphoma Forum, Oral Presentation, San  
Francisco, 2011.

2) Maruyama D, Tobinai K, et al.: Phase I  
study of forodesine (BCX1777), an oral  
purine nucleoside phosphorylase inhibitor,  
in patients with relapsed or refractory  
T/NK-cell malignancies. Poster  
Presentation, T-Cell Lymphoma Forum,  
San Francisco, 2011.

3) Yakushijin K, Tobinai K, et al.: Day +11  
methotrexate (MTX) might reduce the risk  
of engraftment syndrome (ES) and acute  
graft versus-host disease (GVHD) after  
unrelated bone marrow transplantation  
(U-BMT) with reduced-intensity  
conditioning regimens. BMT Tandem  
Meetings, Honolulu, Hawaii, 2011.

4) Utsunomiya A, Tobinai K, et al.:  
Promising results of an anti-CCR4  
antibody, KW-0761, for relapsed adult  
T-cell leukemia-lymphoma (ATL). Oral

Presentation, 15th International  
Conference on Human Retrovirology,  
June 5-8, 2011 at Leuven, Belgium.

5) Tobinai K, et al.: Promising results of an  
anti-CCR4 antibody, KW-0761 for  
relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma  
(ATL). Plenary Presentation, 11th  
International Conference on Malignant  
Lymphoma (11-ICML) in Lugano, 2011.

6) Goy A, Tobinai K, et al.: Inotuzumab  
ozogamicin (CMC-544) in patients (pts)  
with indolent B-cell non-Hodgkin's  
lymphoma (NHL) refractory to rituximab,  
rituximab plus chemotherapy, or  
radioimmunotherapy (RIT). Oral  
Presentation, 11th International  
Conference on Malignant Lymphoma  
(11-ICML) in Lugano, 2011.

7) Kamiyama Y, Tobinai K, et al.: Incidental  
malignant lymphoma (ML) detected by  
cancer surveillance program. 11th  
International Conference on Malignant  
Lymphoma (11-ICML) in Lugano, 2011.

8) Suzuki K, Tobinai K, et al.: A phase I/II  
study of bortezomib in combination with  
melphalan and prednisolone in Japanese  
subjects with newly diagnosed  
hematopoietic stem cell transplant  
ineligible multiple myeloma. Am Soc  
Hematol, San Diego, USA.

9) Ogura M, Tobinai K, et al.: An open-label,  
phase 1 study of R-CVP in combination  
with inotuzumab ozogamicin in patients  
with CD22-positive non-Hodgkin's  
lymphoma. Poster Presentation, Am Soc  
Hematol, San Diego, USA.

10) Fukushima T, Tobinai K, et al.:  
Characterization of long-term survivors  
and a predictive model for aggressive  
adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an  
ancillary study by the Japan Clinical

- Oncology Group, JCOG0902A. Oral Presentation, Am Soc Hematol, San Diego, USA.
- 11) Tobinai K: Treatment strategies for ATL. T-Cell Lymphoma Forum, Oral Presentation, San Francisco, 2012.
- 12) Fukushima T, Tobinai K, et al.: Characterization of long-term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. Oral Presentation, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2012.
- 13) Yakushijin K, Tobinai K, et al.: Hyperglycemia during the early phase after hematopoietic stem cell transplantation is associated with insulin resistance. Poster Presentation, EBMT, 2012.
- 14) 森川哲行, 飛内賢正, ほか: 初回化学療法施行中にアメーバ性肝膿瘍を併発した悪性リンパ腫の2例. 内科学会関東地方会, 2011.
- 15) 飛内賢正: T細胞リンパ腫の治療最前線. 第28回日本医学会総会シンポジウム: 白血病・リンパ腫・骨髄腫の治療最前線. 東京, 2011.
- 16) 丸山 大, 飛内賢正: 末梢 T/NK 細胞腫瘍診療の問題点: 臨床医の立場から. リンパ網内系学会シンポジウム 3. T/NK 細胞腫瘍: 診療と研究の新たな展開, 福岡, 2011.
- 17) Watanabe T, Tobinai K: Phase II/III study of R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14 in untreated indolent B-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0203 trial. International Session 5: Hematological Malignancies. Jpn Soc Med Oncol, Yokohama, 2011.
- 18) 多田耕平, 飛内賢正, ほか: 再発・難治 B 細胞リンパ腫(B-NHL)に対する同種造血幹細胞移植の成績. 日本臨床腫瘍学会, 口演, 横浜, 2011.
- 19) 竹野伸洋, 飛内賢正, ほか: ドキソルビシン液体製剤導入に伴う injection site reaction(ISR)発現頻度の評価. 日本臨床腫瘍学会, 示説, 横浜, 2011.
- 20) Yamamoto K, Tobinai K, et al.: Phase II/III trial of R-CHOP-21 vs. R-CHOP-14 in untreated advanced indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): JCOG0203. Plenary Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 21) Nagai H, Tobinai K, et al.: Phase I study of forodesine in patients with relapsed or refractory T/NK-cell malignancies. Oral Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 22) Ogura M, Tobinai K, et al.: Inotuzumab (INO) in B-cell NHL refractory to rituximab (R), R + chemotherapy, or radioimmunotherapy. Oral Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 23) Ohashi H, Tobinai K, et al.: The final results of phase I/II study of azacitidine in Japanese patients with MDS. Oral Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 24) Tobinai K: How to improve the efficacy of R-CHOP for indolent B-cell lymphoma? Symposium: New Trends in Diagnosis and Treatment of B-Cell Lymphoid Malignancies. Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 25) Kamiyama Y, Tobinai K, et al.: Incidental malignant lymphoma (ML) by cancer surveillance program. Oral Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.
- 26) Yakushijin K, Tobinai K, et al.: Day 11 MTX might reduce the risk of engraftment syndrome (ES) after unrelated BMT (U-BMT) with RIC. Oral Session, Jpn Soc Hematol, Nagoya, 2011.

27) 森川哲行、飛内賢正、ほか：再発・難治性びまん型性大細胞性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植を併用した MCEC 療法の後方視的検討：日本造血細胞移植学会、2012 年 2 月、大阪。

28) 山上須賀、飛内賢正、ほか：バイオバンクの体制整備と研究協力説明担当者：(リサーチ・コンシェルジェ) 導入の取り組み。日本疫学会、示説発表、2012 年 1 月、東京。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>塚崎邦弘</u>	【73回日本血液学会学術集会 教育講演S-2 基本シリーズ】ATLに対する臨床試験の現状と患者参加促進.	臨床血液	52(10)別冊	1448-1453	2011
高崎由美、 <u>塚崎邦弘</u> ほか	【特集 リンパ系腫瘍診療のresearch questions】くすり型・慢性型成人T細胞白血病リンパ腫に対する無治療経過観察は適切な選択か？	血液内科	63 (1)	40-45	2011
<u>Ishitsuka K, Tsukasaki K, Tamura K.</u>	Interferon alfa and antiretroviral agents: a treatment option for adult T-cell leukemia/lymphoma.	Drugs Today	47	615-23	2011
<u>Tsukasaki K, Tobinai K</u>	Clinical Trials and Treatment of ATL in "HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases"	Leukemia Research and Treatment	2012	1-12	2012
<u>Tsukasaki K, Tobinai K, et al</u>	Lymphoma Study Group of JCOG.	Jpn J Clin Oncol	42(2)	85-95	2012
<u>Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ishitsuka K, Tsukasaki K, Tobinai K, et al.</u>	Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study.	J Clin Oncol		Epub ahead of print	2012



<u>Choi I, Uike N, Utsunomiya A, et al.</u>	Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials.	Bone Marrow Transplant	46	116-118	2011
<u>Yamagishi M, Utsunomiya A, et al.</u>	Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-κB pathway in adult T-cell leukemia and other cancers.	Cancer Cell	21	121-135	2012
<u>Tobinai K.</u>	Third annual forum on T-cell lymphoma.	Expert Rev Anticancer Ther.	11(5)	693-5.	2011
<u>Foss FM, Tobinai K, et al.</u>	Peripheral T-cell lymphoma.	Blood.	117(25)	6756-67	2011

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進

塚崎 邦弘

Key words: ATL, Clinical trials, New agent development, Patient recruitment

### はじめに

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) が病因の成熟 T 細胞腫瘍であり、臨床病態の特徴と予後の差から、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 病型に分類されている<sup>1-7)</sup>。ATL は日本、中南米、アフリカ、さらに中南米やアフリカからの移民の多い欧米の都市に多くみられる難治性リンパ系腫瘍である<sup>8,9)</sup>。ATL は、感染者のうち数%が平均およそ 60 歳で本疾患を発症することから、5 ステップ程の多段階発がんによると推定されている<sup>10)</sup>。

HTLV-1 感染は母乳、血液または性交渉を介したリンパ球の移入によるが、ATL の発症には新生児期の母乳による感染が重要であることが分かり、断乳によりその感染予防法はほぼ確立している<sup>11)</sup>。発症予防については、キャリアの内 ATL 発症高リスク群をある程度同定できたが、現時点では発症を予防できる可能性のある、例えば HTLV-1 ウイルス量を低下させる有効な方法は確立していない<sup>12)</sup>。一方、日本に約 100 万人いる HTLV-1 キャリアの中から年間約 1,000 人が新規に発症すると推定されている ATL の標準的な治療法については後述するが、残念ながら未だ不十分である。高齢者に多く、また多臓器への浸潤傾向、薬剤耐性、免疫不全が強いことなどが、他の造血器腫瘍と比べて予後不良な要因とされている<sup>6,13)</sup>。

ATL の臨床病態は多様であり、治療法の選択には臨床病型 (急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型) が有用とされ、日本では Aggressive (急性型、リンパ腫型、予後不良因子 (LDH, BUN またはアルブミンが異常値

を持つ慢性型) ATL には化学療法または同種造血幹細胞移植療法が行われることが多く、Indolent (くすぶり型、予後不良因子を持たない慢性型) ATL には急性転化 (aggressive ATL になること) するまでは watchful waiting (WW: 無治療または対症療法のみで観察) が標準治療とされてきた<sup>13)</sup>。

一方、海外では欧米を中心として、1995 年頃より抗ウイルス薬のインターフェロン  $\alpha$  とジドブジンの併用療法 (IFN/AZT 療法) が汎用されてきた<sup>14)</sup>。最近の後方視的解析で IFN/AZT 療法が aggressive ATL よりも特に indolent ATL に有用で、aggressive ATL の中ではリンパ腫型よりも急性型に有用なことが報告され、欧米では、リンパ腫型を除いて本療法が標準治療とされている<sup>15)</sup>。しかし、我国では両剤の本疾患への保険適応が得られていないため用いられていない。表 1 には、2009 年にまとめられた ATL に対する治療戦略についての国際的合意による治療方針の現状を示す<sup>16)</sup>。新規治療法の開発では、ATL を含む T 細胞リンパ腫に対する抗体医薬として CCR4 抗体がある。ケモカイン受容体の CCR4 は制御性 T 細胞ほかに発現し、ATL の 90% 以上と末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) 非特定型の約 30% の症例で陽性であり、予後不良因子と報告されている。抗 CD20 抗体のリツキシマブよりも ADCC 活性を高めた抗 CCR4 ヒト化抗体が日本で開発され、CCR4 陽性の ATL を含む T 細胞腫瘍に有望な成績が示されつつある<sup>17)</sup>。難治性の T 細胞リンパ腫には、その他の新薬の開発も進みつつある。ATL 患者の高齢化が進む中、有害反応の少ない新規治療法の開発も重要である。

別稿の渡邊俊樹先生の総説にあるように、昨年度から日本での HTLV-1 総合対策が施策として進められつつある。今年度からは厚生労働省と日本産科婦人科学会が、日本全国の妊婦健診で抗 HTLV-1 抗体検査を行っている。また昨年度から ATL に対する臨床試験への患者参

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科

原爆後障害医療研究施設 血液内科学研究分野 (原研内科)

表1 未治療のATLに対する方針：International Consensus Report on ATL（文献16より改変，引用）

くすぶり型あるいは予後不良因子を有さない慢性型ATL

- 前向き臨床試験への参加を考慮
- 症候を有する患者（皮膚病変，日和見感染症ほか）：AZT/IFN療法またはWatch and Waitを考慮
- 症候のない患者：Watch and Waitを考慮

予後不良因子を有する慢性型あるいは急性型ATL\*

- 前向き臨床試験への参加を考慮
  - 臨床試験に参加しない場合，予後因子（臨床的因子と可能であれば分子生物学的因子）をチェック：
    - －予後良好群：化学療法（VCAP-AMP-VECP evaluated by a phase III trial against biweekly-CHOP）あるいはAZT/IFN（evaluated by a meta-analysis on retrospective studies）を考慮
    - －予後不良群：化学療法に引き続いての骨髄破壊的，または非破壊的同種造血幹細胞移植療法（evaluated by retrospective and prospective Japanese analyses, respectively）を考慮
    - －初期治療の奏効が不十分：骨髄破壊的，または非破壊的同種造血幹細胞移植療法を考慮
- \*：リンパ腫型も同様の戦略をとる。但し実態調査結果からはこの病型への有用性が低かったAZT/IFN療法は推奨されていない。

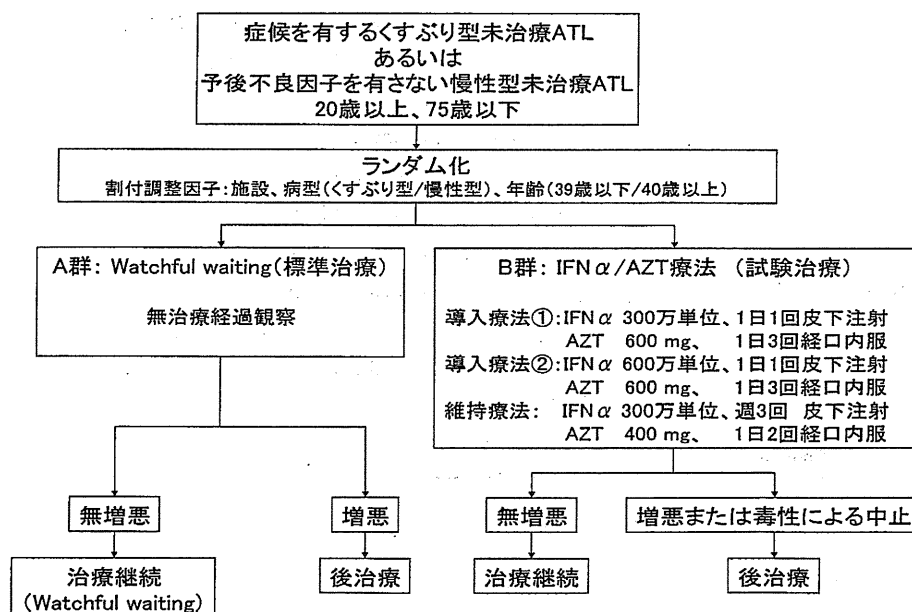


図1 ATLに対するIFN/AZT療法と watchful waiting 療法のランダム化比較試験（JCOG PC0908）

加を促進するための方策も検討されている。本稿ではATLに対する臨床試験の現状と患者参加促進のための対策について概説する。

ATLに対する臨床試験の現状

1) Indolent ATLに対する臨床試験

未治療のIndolent ATLに対する世界で初めての臨床試験が，日本臨床腫瘍グループ（JCOG）のリンパ腫班で現在計画されている（JCOG-PC0908：図1）。この試験では症候を有さないくすぶり型を除いたIndolent ATL

のうち，75歳未満で全身状態と臓器予備能が保たれている患者を対象として，現在の標準治療と日本でみなされているWW療法と海外からの報告でATLの中でも特にIndolent ATLに有望とされているIFN/AZT療法のランダム化第III相試験である。

Indolent ATL患者の一部は病状が安定しており，無治療でも急性転化することなく数年以上生存することから，非進行期で無症候の慢性リンパ性白血病などと同様にWWされることが多かった。しかし最近の単施設からの90例のくすぶり型と慢性型の長期解析では，5年，