

|   |  |                      |        |           |      |
|---|--|----------------------|--------|-----------|------|
| Tian Y,<br><u>Uchimaru K et al.</u>   | Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3dimCD7low subpopulation of CD4+ T cells in acute-type adult T cell leukemia.   | <b>Cancer Sci.</b>   | 102(3) | 569-577   | 2011 |
| Takamori A.,<br>Hasegawa A.,<br><u>Utsunomiya A.</u> ,<br>Maeda Y.,<br><u>Yamano Y.</u> ,<br>Masuda M.,<br>Shimizu Y.,<br>Tamai Y.,<br>Sasada A.,<br>Zeng N., Choi I.,<br><u>Uike N.</u> ,<br>Okamura J.,<br><u>Watanabe T.</u> ,<br>Masuda T.,<br>Kannagi M. | Functional impairment of Tax-specific but not cytomegalovirus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. | <b>Retrovirology</b> | 7(8)   | 100(1-15) | 2011 |
| Yamagishi M,<br>Nakano K,<br>Miyake A,<br>Yamochi T,<br>Kagami Y,<br>Tsutsumi A,<br>Matsuda Y,<br>Sato-Otsubo A,<br>Muto S,<br><u>Utsunomiya A.</u> ,<br>Yamaguchi K,<br><u>Uchimaru K.</u> ,<br>Ogawa S,<br><u>Watanabe T</u>                                | Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-kB pathway in adult T-cell leukemia and other cancers.   | <b>Cancer Cell</b>   | 21(1)  | 121-135   | 2012 |
| <u>Watanabe T</u>   | Current status of HTLV-1 infection.  | <b>Int J Hematol</b> | 94(5)  | 430-434   | 2011 |

|  |  |                            |         |   |      |
|--|--|----------------------------|---------|---|------|
| S Nakahata,<br>Y Saito,<br>K Marutsuka,<br>T Hidaka,<br>K Maeda,<br>K Hatakeyama,<br>T Shiraga,<br>A Goto,<br>N Takamatsu,<br>Y Asada,<br>A Utsunomiya,<br>A Okayama,<br>Y Kubuki,<br>K Shimoda,<br>Y Ukai,<br>G Kurosawa and<br>K Morishita   | Clinical significance of<br>CADM1/TSLC1/IgSF4<br>expression in adult<br>T-cell<br>leukemia/lumphoma  | <b>Leukemia</b>            |         | e-pub ahead<br>doi:<br>10.1038/leu<br>.2011.379 | 2012 |
| T. Ishida,<br>T. Joh,<br>N. Uike,<br>K. Yamano,<br>A. Utsunomiya,<br>S. Yoshida,<br>Y. Saburi,<br>T. Miyamoto,<br>S. Takemoto,<br>H. Suzushima,<br>K. Tsukasaki,<br>K. Nosaka,<br>H. Fujiwara,<br>K. Ishitsuka,<br>H. Inagaki,<br>M. Ogura,<br>S. Akinaga,<br>M. Tomonaga,<br>K. Tobinai,<br>and R. Ueda | Defucosylated Anti-CCR4<br>Monoclonal Antibody<br>(KW-0761) for Relapsed<br>Adult T-Cell<br>Leukemia-Lymphoma:A<br>Multicenter Phase II<br>Study | <b>J. Clin.<br/>Oncol.</b> | 30(8)   | 837-842   | 2012 |
| Ueno S,<br>Umeki K,<br>Takajo I,<br>Nagatomo Y,<br>Kusumoto N,<br>Umekita K,<br>Morishita K,<br>Okayama A  | Proviral loads of human<br>T-lymphotropic virus<br>type 1 in asymptomatic<br>carriers with different<br>infection routes.                        | <b>Int J Cancer</b>        | 130(10) | 2318-2326                                       | 2012 |
| Nakamura M,<br>Sugita K,<br>Sawada Y,<br>Yoshiki R,<br>Hino R,<br>Tokura Y   | High levels of<br>activation-induced<br>cytidine deaminase<br>expression in adult<br>T-cell<br>leukaemia/lymphoma.                               | <b>Br J Dermatol</b>       | 165     | 437-439   | 2011 |

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

## HTLV-1 キャリア対応・ATL 診療の問題点

内丸 薫

Key words : HTLV-1 asymptomatic carrier, Adult T-cell leukemia, Endemic area, Shimoyama criteria

### はじめに

HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus type 1) は、ヒトのおもに CD4 陽性 T 細胞に感染する  $\delta$ -retrovirus である。全世界では 2,000 万～3,000 万人程度の感染者がいると推定されているが、感染者の地理的分布は偏っており、カリブ海沿岸、南アメリカ、中南部アフリカ、パプアニューギニア、西南日本が主な高浸淫地域 (endemic area) である<sup>1)</sup>。Endemic area 中の先進国として HTLV-1 対策、ATL 研究において日本の果たす役割は大きい。日本における HTLV-1 キャリアの分布にも偏りがあり、1988 年の Tajima らの第 4 次全国調査では半数以上が九州、沖縄地方に在住し、その他四国の太平洋側～豊後水道よりにかけて、紀伊半島海岸部、三陸を中心とする東北地方海岸部、北海道などが HTLV-1 キャリアの多い地域とされていた<sup>2)</sup>。HTLV-1 の主な感染ルートは母乳を介した母子感染および性感染であり、かつては輸血による感染も存在したが、1986 年に赤十字血液センターで献血血液の抗 HTLV-1 抗体のスクリーニングを開始してから輸血感染はなくなった。HTLV-1 感染との関連が明らかな疾患として、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell leukemia: 以下 ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU)、および日本ではほとんど見ることはないが感染性皮膚炎がある。その他 HTLV-1 との関連が疑われている疾患として、HTLV-1 関連関節障害 (HTLV-1 associated arthropathy: HAAP)、HTLV-1 関連細気管支肺胞障害 (HTLV-1 associated bronchiolo-alveolar disorder: HABA)、シェーグレン症候群、多発筋炎、リンパ筋炎などが報告されている。このうち ATL は HTLV-1 キャリアのうちの生涯発症率は約

5%とされており、HTLV-1 関連疾患の中で最も頻度が高い。ATL は最も難治な T 細胞性腫瘍の一つであり、急性型・リンパ腫型に対する標準的化学療法とされる LSG15 でも平均生存期間 13 ヶ月、3 年の全生存率 24% と満足のいく成績は得られておらず<sup>3)</sup>、造血細胞移植の導入、新規薬剤の開発などが進められている。

HTLV-1 キャリア、ATL は日本の中で九州、沖縄地方を中心とする西南日本に偏在していたこともあり、1990 年の厚生省研究班報告書<sup>4)</sup>以降、全国的な対応は不要との認識が一般的となり、九州・沖縄地方などの endemic area 以外では積極的な対策は取られてきておらず、結果としてそれ以外の地域との地域間格差が見られる状態となった。そのため、全国レベルで見ると非浸淫地域 (non-endemic area) では HTLV-1 キャリアに対して十分な対応がなされなかったり、ATL に対しても必ずしも積極的な対応が取られてこなかった経緯がある。本稿ではそういった現状を踏まえて、現在の全国レベルでの HTLV-1 キャリア対応・ATL 診療の問題点について論じたい。

### 1. HTLV-1 キャリア対応の問題点

#### 1) HTLV-1 キャリアの大都市圏への拡散

上記の通り、1988 年に行われた ATL の第 4 次全国調査において初回献血者の抗 HTLV-1 抗体陽性率からの推定の結果では HTLV-1 感染者のうち九州・沖縄地区在住者は 52.2%であったが、以前から比較的九州地区との結びつきが強い大阪・兵庫地区に 12.2%が在住しており、関東地区にも 11.0%が在住していた<sup>2)</sup>。その後も大阪、東京圏への人口の移動に伴い、全国のうちでこれらの地区に在住するキャリアの占める比率が増大することが予測されていた。筆者らは東京大学医科学研究所附属病院の HTLV-1 キャリア外来を受診した首都圏在住の HTLV-1 キャリアの背景因子を解析した結果、首都圏在住キャ

リアのうち 39.7%が九州・沖縄、東北地方などの endemic area の出身で、15.4%は本人は non-endemic area (ほとんど首都圏) 出身だが母親が endemic area の出身、14.7%が夫、父親が endemic area 出身または HTLV-1 キャリアで合わせて約 70%の首都圏在住 HTLV-1 キャリアが endemic area と関連があり、endemic area から移住してきたキャリア、あるいは移住したキャリアの第 2 世代、移住したキャリアからの性感染など endemic area からの移住に関連した HTLV-1 キャリアが首都圏在住キャリアの主体を占め、今後さらに首都圏地区在住キャリアが全国のキャリアに占める比率が増大していく可能性を指摘した<sup>9)</sup>。実際、厚生労働省本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策研究班(山口班)の東京都西赤十字血液センター佐竹正博による 2007 年～2008 年の初回献血者を対象とした調査では、HTLV-1 キャリアの居住地ごとの比率は九州・沖縄地区が 41.4%と減少していたのに対し、近畿地区 20.3%、関東地区 17.3%といずれも増加し、この両者を合わせると九州・沖縄地区に匹敵する数になることが判明した<sup>6)</sup>。今後ともさらに東京、大阪、名古屋などの大都市圏へ移住により HTLV-1 キャリアの分布が大都市圏に拡がること予測され、もはや HTLV-1 対策は全国的な視点で行われなければならないことは明らかである。同報告書によれば全国の推定キャリア数は約 108 万人であり、1988 年調査における推定約 120 万人から大きな減少が見られていないことも明らかになった。

## 2) 献血・妊婦健診後の対応の強化

HTLV-1 キャリアの判明経緯については、前出の筆者らの調査によれば首都圏における HTLV-1 キャリアの 44.6%が献血により、22.7%が妊婦健診によって判明しており<sup>5)</sup>この 2 つが判明経緯として最も多い。JR 大阪鉄道病院の高起良博士による大阪地区の調査でも献血による判明例が 39%、妊婦健診による判明例が 22%と同様の結果である(高起良 personal communication)。40 歳以下に限るとその比率はさらに上昇し、40 歳以下女性では半分以上が妊婦健診で判明している(図 1)。全国のデータとしては Iwanaga らの JSPFAD (Joint study on predisposing factors of ATL development) による HTLV-1 キャリアコホート全国共同研究の報告がある<sup>7)</sup>が、その subgroup 解析で九州・沖縄地区の 40 歳以下の集団を解析するとやはり献血判明例が 40%、妊婦健診判明例が 30%と地域による違いはなく(岩永正子 personal communication)。これらの献血・妊婦健診判明キャリアに対する対応の体制を整備することが重要である。

献血判明例に対しては希望者には赤十字血液センターから通知が行くとともに、HTLV-1 についての説明書が

送付されるが、説明を読んで疑問や不安を感じた献血者に対する相談体制の整備が急務である。これまで地域の一般病院、血液内科などが対応に当たってきたケースが多いが組織だった対応体制はなく、non-endemic area では経験が少ないこともあり適切ではない対応を取られた事例が散見される。キャリア相談拠点の整備、情報の提供、相談拠点での対応の標準化などの対策が必要である。HTLV-1 キャリアの対応拠点として今年度から地域の保健所での対応を強化することになり、これらの情報は厚生労働省の HTLV-1 ホームページ<sup>8)</sup>、および昨年度厚生労働省の HTLV-1 研究班合同委員会で立ち上げた HTLV-1 情報サービス<sup>9)</sup>というホームページにより提供されている。また、これら相談拠点での指導内容の標準化のため、昨年度厚生労働省本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策研究班(山口班)で HTLV-1 キャリア指導の手引が作成されている。適切な指導を提供するために、今後さらに研修会などを通じて相談拠点の体制の整備が必要である。また、必要に応じて医療機関の紹介も必要になり、がん診療連携拠点病院を中心とした医療機関との連携体制も求められる。赤十字血液センターとこれらの相談体制が連携することにより、献血により判明した HTLV-1 キャリアが必要に応じて適切な相談を受けられるようにしていかなければならない。

妊婦健診については平成 21 年度厚生労働省 HTLV-1 の母子感染予防に関する研究班(斎藤班)報告書によれば、妊婦健診における HTLV-1 抗体検査施行率は 87.8%と報告されていたが<sup>10)</sup>、昨年首相官邸に設置された HTLV-1 特命チームの決定により今年度より HTLV-1 抗体検査が妊婦健診の標準項目に追加され、原則として全例を公費負担で検査することになった。同班により医師向け手引き書も作成され、授乳指導を中心とするキャリア妊婦に対する指導の標準化が図られている。一方妊婦健診判明例の場合、授乳指導が必要であるという側面とともに本人が HTLV-1 キャリアであると判明したという側面を同時に持っている。ケースによってはこの点に対する対応が重要な場合も存在するので産婦人科と血液内科の連携も今後強化していく必要がある。両方の側面に対応する相談窓口としてこちらも保健所、市町村母子保健担当窓口が担うことになった。

## 3) 判定保留例の問題

HTLV-1 抗体のスクリーニングは通常 PA 法(粒子凝集法)、または CLEIA 法(化学発光酵素免疫法)で行われるが、両者とも非特異反応による偽陽性が存在するため、特に妊婦健診スクリーニングにおいては、これらどちらかの検査で陽性があった場合、そのみで陽性と判

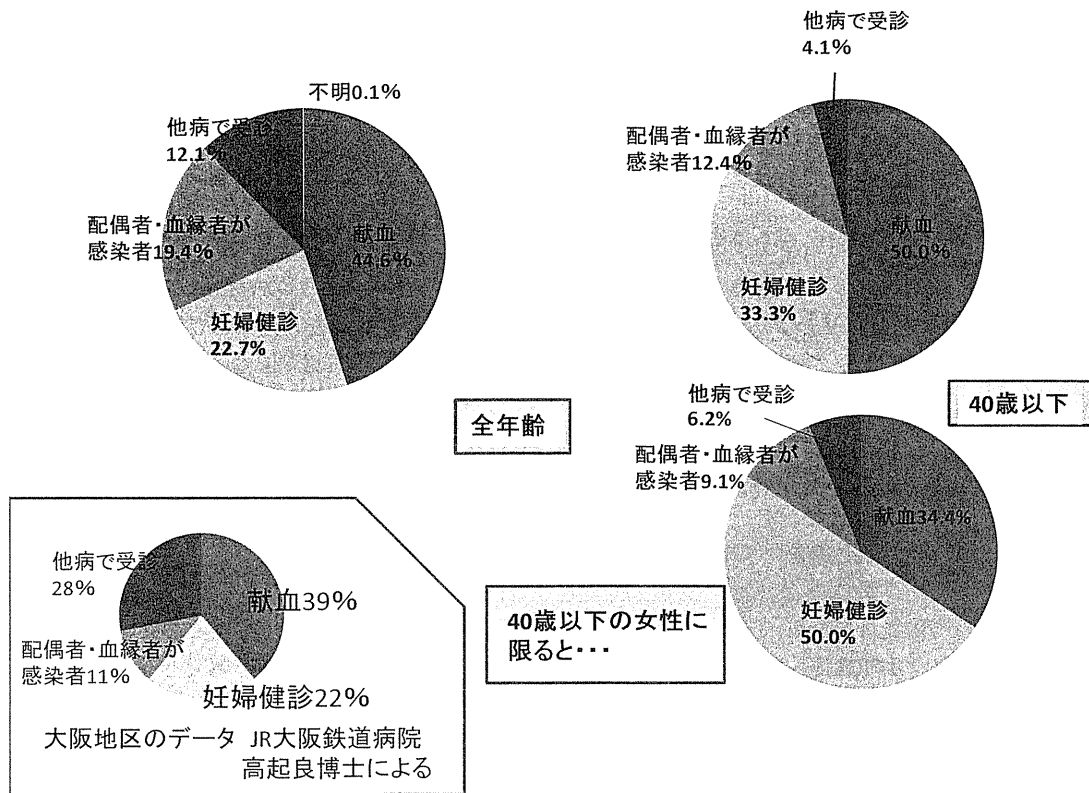


図1 首都圏在住キャリアの診断経緯

断せず必ず確認検査としてウェスタンブロット法を行って判定する。Env 蛋白 gp46 に対する抗体が陽性で、gag 蛋白 (p19, p24, p53) 1 つ以上に対する抗体が陽性の場合に陽性と判定するが、env 蛋白に対する抗体が陰性で gag 蛋白いずれかに対する抗体が陽性、あるいは env 蛋白に対する抗体が陽性で gag 蛋白に対する抗体が陰性の場合判定保留となる。ウェスタンブロットによる判定保留例は endemic area で約 10%、non-endemic area では endemic area より判定保留例の率が高いことが知られており 20%程度は存在するとされ、母子感染予防対策を行う上で問題になる。判定保留例の中に一定の割合で HTLV-1 キャリアがいることが知られており、希望者に対してはさらに PCR で検討するが、その評価はまだ定まっていない。今後 PCR の確定診断法としての妥当性が検討される予定であるが、現時点では、PCR 陰性であった場合は人工栄養を勧めるエビデンスはないことを妊婦に説明し、妊婦自身の判断に委ねて授乳法を選択させるしかないのが実情である。

## 2. ATL 診療の問題点

ATL 診療における最大の問題点は ATL の治療成績の向上であることは論を待たないが、本稿では現状の ATL の診療体制上の問題点について述べる。

### 1) ATL 診療の標準化

ATL は患者分布に偏りがあり、九州・沖縄地区の病院では多数例の診療経験を持つのに対し、non-endemic area では各病院あたりの診療経験は少ないと予想される。一方、ATL の化学療法による予後は必ずしも満足できるものではなく<sup>3)</sup>、患者年齢分布も高齢者に偏っていることから、診療経験が少ない病院を中心に積極的な治療方針が取られず、endemic area と non-endemic area では治療方針に地域間格差がある可能性も想定され、また施設間によってもかなり診療方針が異なっている可能性がある。そこで現状での全国の ATL 診療実態の調査のため、厚生労働省の 3 研究班 (渡邊班、塚崎班、鶴池班) 合同で本年 2 月にアンケート調査を行った。詳細は別に報告予定であるがその結果の一部を紹介したい。本調査は全国のがん拠点病院、JSPFAD 協力病院を中心に全 622 施設の血液内科を対象に行われ 218 施設から回答を得た (回収率 35%)。ATL 患者の施設あたり診療数については、年間の ATL 入院患者数は九州・沖縄地区では半数強の施設が年間 6 例以上の ATL 患者が入院しており、約 20% は年間 10 例以上が入院しているのに対し、それ以外の地域では半数が年間入院患者数は 0~2 例でそのうち多くは 0~1 例であり、年間 10 例以上の症例が入院しているのは全体の 1% であった。ATL の治療方針

については一部の病型で地域間の違いが見られたが、それ以上に施設間のばらつきが目立った。図2に急性型・リンパ腫型に対する治療方針を九州・沖縄地区 (n=50) と東京地区 (n=37) について示した。東京地区ではこれらの病型に対して積極的な方針と取る施設が多い半面、少量化学療法のみの方針を取る施設の比率もやや高いことがわかる。また、九州地区、東京地区とも施設によって方針がばらついている。図3に急性型・リンパ腫型に対する造血細胞移植の方針についての結果を示す。九州地区、その他の地区ともほとんどの施設で aggressive ATL に対しては造血幹細胞移植併用の治療方針を考慮している。しかし、その適応年齢の上限について調べてみると、図4に示す通り各地区とも65歳を上限とするところが最も多いが、下は45歳から上は75歳までかなりの幅でばらつくことがわかる。その結果、施設に

よって大きく治療方針が変わってくることになる。Aggressive ATL に対する造血細胞移植は一定の症例に対して有効な治療選択となることが示されつつあり<sup>11,12)</sup>、実際多くの施設で積極的に実施が考慮されている。現時点ではまだ標準治療としての位置づけは得ていないが、化学療法の方針も含め、患者さんがどこの病院で治療を受けたかによって治療方針が変わるという事態は決して望ましい状態ではない。ATL の治療に関して第13回 HTLV-1 国際会議において international consensus meeting がもたれ、ATL の治療方針に関する提案が発表されているが<sup>13)</sup>、日本の実情に合わない点もあり、十分に機能しているとは言い難い。今後の治療研究のためにも ATL 治療に対する標準的な治療指針の作成と、治療が困難な症例を積極的に臨床試験に導入する体制づくりを検討すべき時期に来ている。そのためには特に

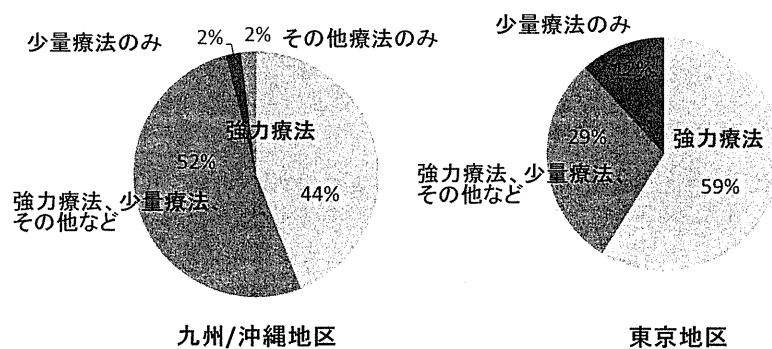


図2 急性型・リンパ腫型に対する化学療法の方針

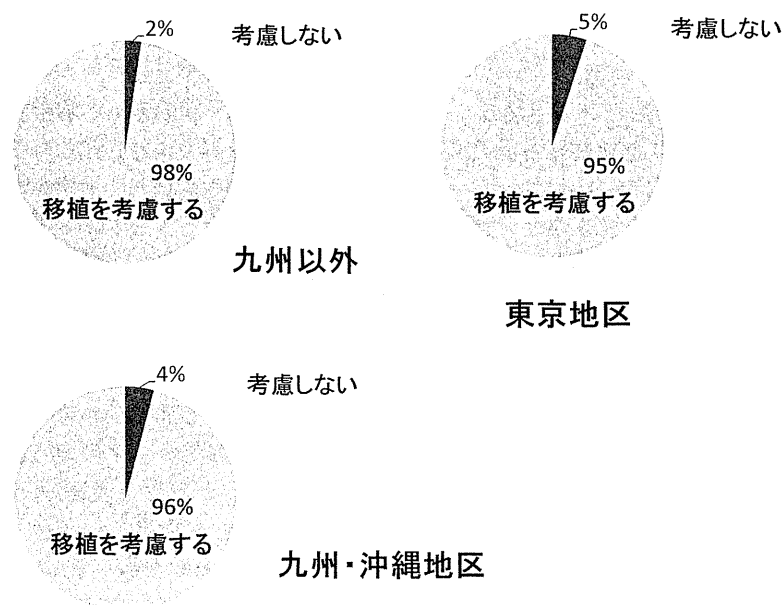


図3 急性型・リンパ腫型移植適応



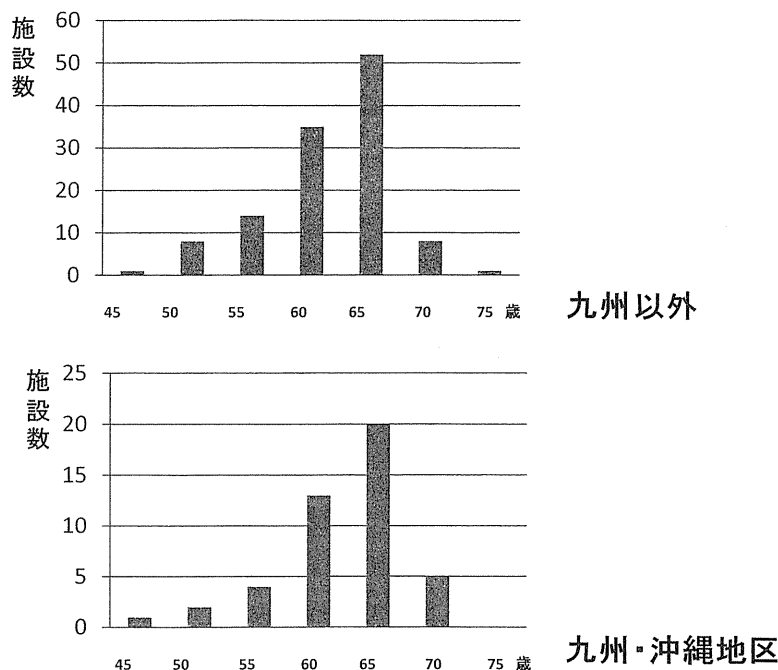


図4 移植上限年齢

non-endemic area においては ATL 診療の拠点を形成しネットワーク化することも考慮されるべきであろう。また、現状を踏まえ、患者、家族に治療の選択肢について適切な情報が提供される体制を整える必要がある。がん診療連携拠点病院のがん相談支援センターを中心にセカンドオピニオンの体制整備が行われているが、これらの拠点で提供される情報についての一定の指針としても標準的な治療指針が必要であろう。

## 2) 下山分類の問題点

ATL の病型は下山分類により、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 病型に分類される (図 5)。下山分類は第 3 次、4 次 ATL 全国調査で登録された 818 例の新規 ATL 患者の解析をもとに 1991 年 Shimoyama により提唱され<sup>14)</sup>、予後予測に有用なすぐれた分類として現在まで標準分類として用いられてきている<sup>15)</sup>。しかし実臨床で使用する上でいくつかの問題点が指摘できる。まず第 1 の問題点は、急性型の定義が ATL のうち他の 3 病型の定義を満たさないものと除外診断で規定されている点である。ATL と確定診断されているもので他の 3 病型の定義に当てはまらないものは、ほとんどは白血化していて末梢血中に多数の flower cell が認められ、リンパ節腫脹や節外病変があり、いわゆる典型的な急性型の病態を取るが、一部除外診断のため急性型と診断されるものの典型的な急性型とは異なる病態のものが含まれる可能性がある。例えば LDH が正常上限の 1.5

倍を超える他はくすぶり型の基準を満たすような症例、くすぶり型の基準を満たしていながら、唯一生検で診断された小リンパ節病変を持つ症例などは定義上急性型と診断されるが、この中にはくすぶり型同様の indolent な経過を取る症例がある。あるいは、末梢血中に数%異常リンパ球を認める他はリンパ腫型の基準を満たしているような症例の場合、定義上やはり急性型となるが果たしてリンパ腫型と異なるものとして考えるべきであろうか。アレイ CGH による解析で急性型とリンパ腫型は遺伝子異常が異なることが報告されているが<sup>15)</sup>、上記のような症例を急性型とすべきかリンパ腫型とすべきか、今後遺伝子異常、phenotype 解析などで再検討して見る必要がある、ひいては急性型とリンパ腫型の定義の再検証が必要かも知れない。

次の問題点としてくすぶり型の診断をあげることができ。HTLV-1 感染者において末梢血中に異常リンパ球が 5%以上存在すればくすぶり型と診断されるが、くすぶり型に見られる異常リンパ球は核異型が軽度なものが多く、その形態診断は必ずしも容易ではない (図 5)。異常リンパ球と正常リンパ球の境界の引き方によって異常リンパ球の割合が変わり得る。特に HTLV-1 キャリアの分布が広がっている現在、endemic area のように比較的多数の症例を見ている地域と違い、non-endemic area のあまり経験がない施設では、形態診断に困難を覚える可能性が十分にある。実際、くすぶり型 ATL として当科に紹介されてくる症例の中には、形態の re-



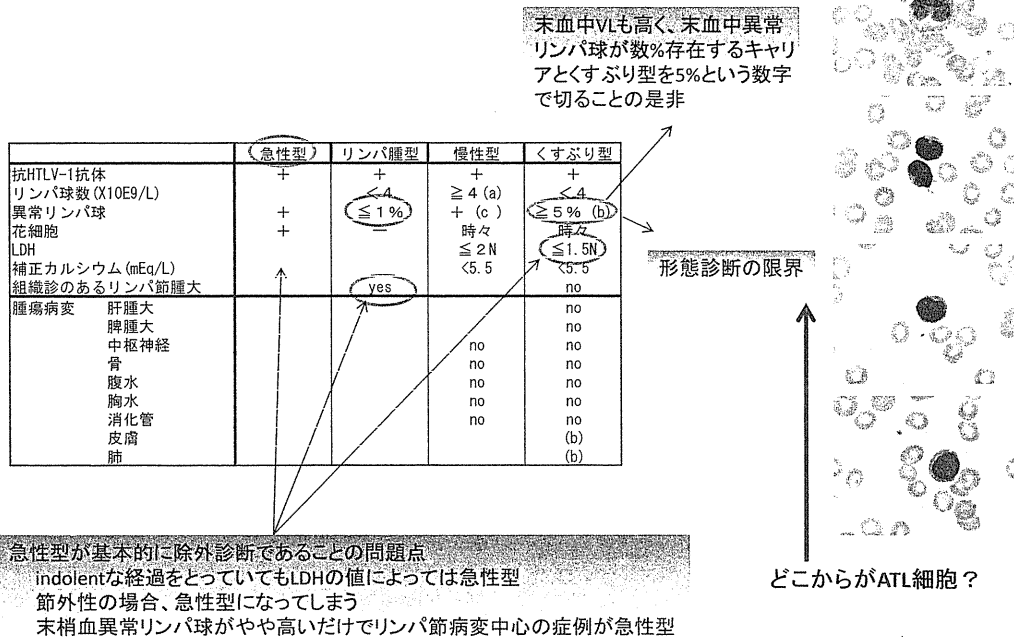


図 5 ATL の下山分類

view などの検討により無症候性キャリアと診断を訂正するケースは稀ではない。我々の施設ではマルチカラーFACS を用いて無症候性キャリア、indolent ATL 症例などの末梢血中 CD4 陽性 T 細胞の表面マーカー解析を施行しているが<sup>16)</sup>、今後形態診断より客観的な指標によるくすぶり型の再定義の可能性を検討する必要があると思われる。また、くすぶり型の概念そのものについても再検討の余地がある。無症候性キャリアのうち末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量が高い ATL 発症ハイリスクグループ<sup>7)</sup>の中には末梢血中に異常リンパ球が 5%には満たないが数%程度見られるケースがあるが、こういった症例と末梢血中異常リンパ球が 5%以上あるが、皮膚病変等もなく安定した経過をとっているくすぶり型症例を 5%という数字で切ることが妥当かどうか、これらを一緒にした新規の病型概念を検討する必要があるかもしれない。

おわりに

HTLV-1 感染症、ATL は長らくの間、九州地方を中心とする endemic area の風土病という見方がされてきた。そのため、non-endemic area では HTLV-1 感染症、ATL は珍しいもの、稀なものとして捉えられ、医療機関ですらその対応のための適切な知識を持たないことがあり、またそれもやむを得ないという見方がなされてきた。我々の施設に開設している HTLV-1 キャリア専門外来の

受診者の姿からは、首都圏でも不適切な対応を受けたり、必要な情報が得られずに苦しんでいる HTLV-1 キャリアが少なからずいることが垣間見える。医療機関に相談に行き、感染症として隔離されて保健所に通報されたというケース、HTLV-1 キャリアと判明したことで患者への感染は大丈夫かと勤務先の病院から紹介状を持たされて受診した看護師、「ATL の発症頻度は低く、交通事故に会うようなものだから心配いらぬ」と言われただけでそれ以上の情報を得られず、家族に感染させないかおびえ続けた主婦など枚挙に暇がない。大都市圏を中心に HTLV-1 感染症はすでに風土病ではないという認識から全国的な対応体制を整備していくことが重要である。一方、HTLV-1 感染者は全国に 100 万人以上存在していると推定され、B 型肝炎ウイルスキャリア数と比較しても決して少なくない数であるにも関わらず、一般国民の認知度は B 型肝炎ウイルスとは比較にならないくらい極めて低い。このことが必要以上に本人にも、周囲にも「変わったものを持っている」という意識を持たせている可能性があり、一般国民への啓発も重要な課題となる。

ATL 診療に関しても同様に、診断とともにどうせ治らないと対症療法のみで経過を診られ、セカンドオピニオン外来を受診して初めて他にも治療方針があることを知ったというケースが散見される。HTLV-1 キャリア対策、ATL 診療とも全国的な均質化というのが一つのキー

ワードであろうと思われる。

HTLV-1 情報サービス：<http://www.htlv1joho.org/>

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- 1) Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005; **24**: 6058-6068.
- 2) Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: Estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T-and B-cell malignancy study group. *Int J Cancer*. 1990; **45**: 237-243.
- 3) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with bi-weekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007; **25**: 5458-5464.
- 4) 重松逸造. 厚生省心身障害研究成人 T 細胞白血病 (ATL) の母子感染防止に関する研究班 平成 2 年度研究報告書. 1991.
- 5) Uchamaru K, Nakamura Y, Tojo A, Watanabe T, Yamaguchi K. Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area. *Int J Hematol*. 2008; **88**: 565-570.
- 6) 山口一成. 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策 平成 20 年度 総括研究報告書. 2009.
- 7) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010; **116**: 1211-1219.
- 8) 厚生労働省. HTLV-1 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>). Accessed 2011 June 11.
- 9) HTLV-1 研究班合同委員会. HTLV-1 情報サービス (<http://www.htlv1joho.org/index.html>). Accessed 2011 June 11.
- 10) 齋藤滋. HTLV-1 の母子感染予防に関する研究班 平成 21 年度 総括・分担研究報告書. 2010.
- 11) Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: Impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; **14**: 702-708.
- 12) Hishizawa H, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2010; **116**: 1369-1376.
- 13) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 453-459.
- 14) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991; **79**: 428-437.
- 15) Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K, et al. Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2006; **107**: 4500-4507.
- 16) Tian Y, Kobayashi S, Ohno N, et al. Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3<sup>dim</sup> CD7<sup>low</sup> subpopulation of CD4<sup>+</sup> T cells in acute-type adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*. 2011; **102**: 569-577.

## 特集

## 高齢者の血液疾患診療の進歩と実際

# 高齢者の成人 T 細胞白血病・リンパ腫のマネジメント\*

内丸 薫\*\*

**Key Words** : adult T-cell leukemia, HTLV-1, LSG15, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, cytomegalo virus

## はじめに

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia, 以下 ATL) はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1, 以下 HTLV-1) 感染細胞の腫瘍化により発症する。HTLV-1 感染者は全世界に 2,000 万～3,000 万人程度存在すると推定されている。本邦では HTLV-1 感染者は 2008 年度の厚生労働省研究班の全国実態調査では全国に推定 108 万人存在するとされており<sup>1)</sup>, このうちの約 5% が生涯のうちに ATL を発症する。人口の高齢化に伴い ATL 患者はしだいに高齢化しており, 1990 年の第 4 次全国調査の報告では平均 57.6 歳であったものが<sup>2)</sup>, 上記研究班の報告では中央値 67 歳となっている。今後の ATL の治療を考える上で高齢者 ATL の治療はますますその重要性を増していくことになると考えられる。

## ATL の臨床像

ATL は臨床症状, 検査データなどによりくすぶり型, 慢性型, リンパ腫型, 急性型の 4 病型に分類することが 1993 年 Shimoyama により提唱さ

れ<sup>3)</sup>, 現在も下山分類として用いられている (表 1)。くすぶり型は皮膚病変 (図 1), 肺病変などを伴うことがあるが, 検査データ上異常リンパ球 (図 2) が 5% を超えているのが唯一の異常所見という症例が多い。この場合, 末梢血形態像の評価の妥当性が問題になる。また組織学的に腫瘍性病変が証明された皮膚病変があれば末梢血中に異常リンパ球が 5% 以下でもくすぶり型と診断されるが, このような皮膚病変単独のタイプを皮膚型として独立させることが提唱されている<sup>4)</sup>。ATL の皮膚病変は紅皮症のようなタイプ, 風疹のような紅斑が広がるタイプ, 紅斑丘疹タイプ, 腫瘤形成性のものなど多彩である (図 1)。このうち腫瘤形成性のものは比較的急激な経過をとることが知られている。慢性型は T リンパ球が増加しており, 通常白血球数も増加しているため健診で発見されることがある。くすぶり型, 慢性型は一般に indolent な経過をとり, ただちに治療にかかる必要はない症例が多い。リンパ腫型はリンパ節腫脹を主病変とするタイプである。急性型は典型例では白血球増加, 異常リンパ球の増加, ATL に特徴的とされる flower cell (図 2) を認め, LDH が上昇している。皮疹も高率に認め, 全身のリンパ節腫大, 肝脾腫などを伴う。また, しばしば発熱を伴い, ATL による免疫不全から引き起こされる各種感染症との鑑別に注意が必要である。急性型の半数程度の症例では高

\* Adult T-cell leukemia of the elderly.

\*\* Kaoru UCHIMARU, M.D., Ph.D.: 東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科 [〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1]; Department of Hematology/Oncology, Research Hospital, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, JAPAN

表1 下山分類

|                          | 急性型 | リンパ腫型      | 慢性型          | くすぶり型          |
|--------------------------|-----|------------|--------------|----------------|
| 抗HTLV-1抗体                | +   | +          | +            | +              |
| リンパ球数( $\times 10^9/l$ ) |     | <4         | $\geq 4$ (a) | <4             |
| 異常リンパ球                   | +   | $\leq 1\%$ | +(c)         | $\geq 5\%$ (b) |
| 花細胞                      | +   | -          | 時々           | 時々             |
| LDH                      |     |            | $\leq 2N$    | $\leq 1.5N$    |
| 補正カルシウム(mEq/l)           |     |            | <5.5         | <5.5           |
| 組織診のあるリンパ節腫大             |     | yes        |              | no             |
| 腫瘍病変                     |     |            |              |                |
| 肝腫大                      |     |            |              | no             |
| 脾腫大                      |     |            |              | no             |
| 中枢神経                     |     |            |              | no             |
| 骨                        |     |            |              | no             |
| 腹水                       |     |            |              | no             |
| 胸水                       |     |            |              | no             |
| 消化管                      |     |            |              | no             |
| 皮膚                       |     |            |              | (b)            |
| 肺                        |     |            |              | (b)            |

空欄は他の条件を満たしていれば問わないことを示す。(a) Tリンパ球数は3,500以上, (b) 異常Tリンパ球が5%未満の場合皮膚や肺に腫瘍性病変があることが組織診で証明されていること, (c) 異常Tリンパ球が5%未満の場合は組織診で証明された腫瘍病変が必要。

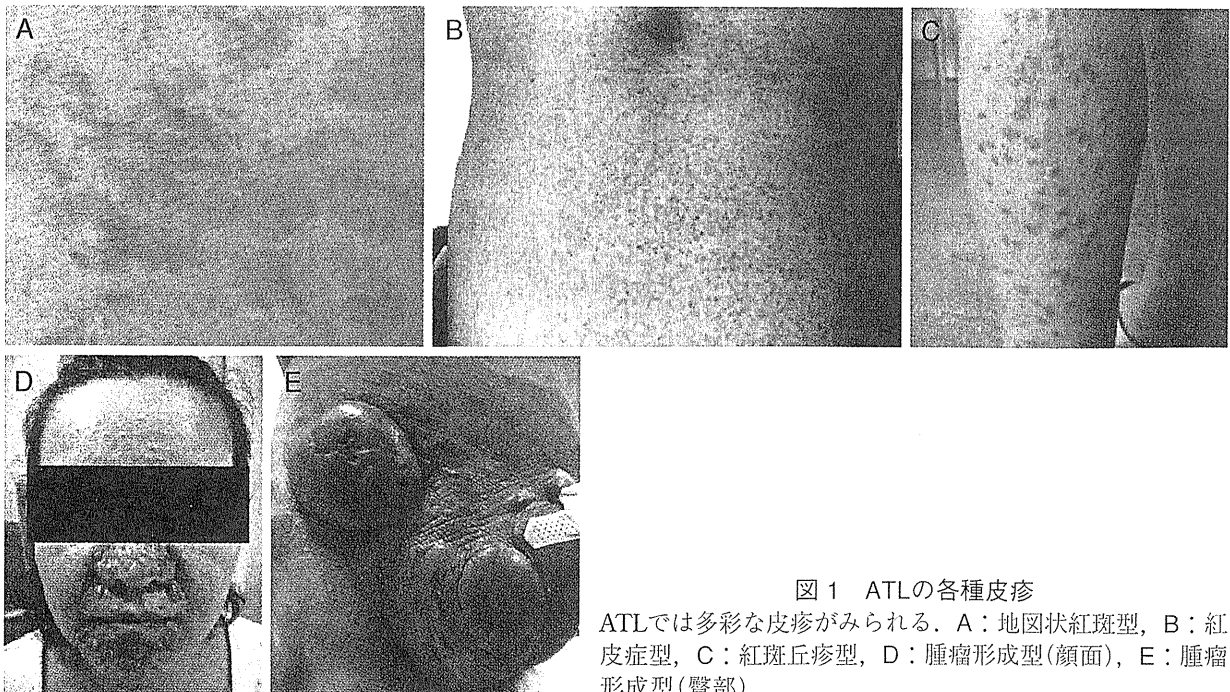


図1 ATLの各種皮疹

ATLでは多彩な皮疹がみられる。A：地図状紅斑型，B：紅皮症型，C：紅斑丘疹型，D：腫瘍形成型(顔面)，E：腫瘍形成型(臀部)。

カルシウム血症を認め、これによって口渴、多尿、嘔気、腎障害や進行すると意識障害を起し、緊急に治療を要する状態である。リンパ腫型、急性型は診断とともに早急に治療に取り掛かる必要がある。

下山分類における急性型は、ATLと診断されたもののうち、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型

のいずれにも属さないものという除外診断で定義されていることにより、治療方針の決定に迷うケースが存在する。安定した小リンパ節病変を持ちLDHも正常という症例でも、異常リンパ球が数%末梢血中に存在しリンパ球の増加がなければ定義上急性型になってしまう。本質的にはindolentな症例が分類基準上急性型になってし

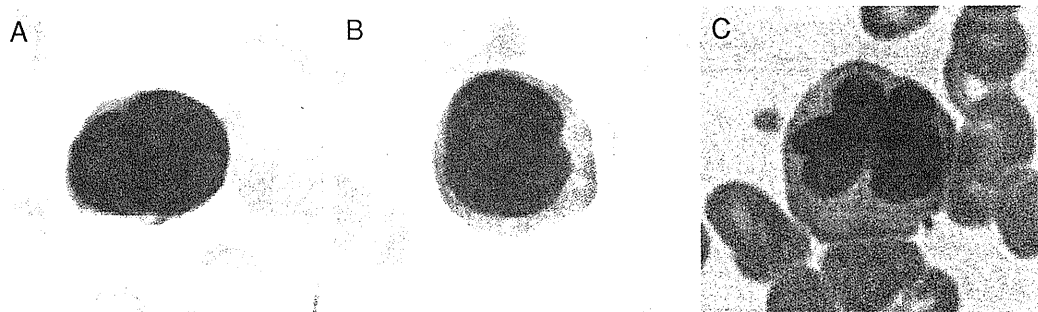


図2 ATLの腫瘍細胞

典型的なflower cellは診断が容易であるが、くすぶり型、慢性型などのindolent typeではflower cellをみることは稀で、多くの腫瘍細胞の形態異常は軽く慎重な判断を要する。A：くすぶり型症例の末梢血ATL細胞。わずかに核にくびれがみられ、核膜辺縁がでこぼこしている。B：慢性型症例の末梢血ATL細胞。慢性型でみられるATL細胞も基本的にはくすぶり型と同様である。やや核のくびれが目立つタイプ。C：比較的典型的なflower cell。

まうケースは時々存在するので、このような症例、特に高齢者の場合は慎重な判断を要する。

### ATLの診断

ATLの診断はHTLV-1感染の証明と、HTLV-1感染細胞のクローナルな増殖の証明が基本である。HTLV-1感染の診断は抗HTLV-1抗体の検出で行われる。スクリーニングには通常PA法(ゼラチン粒子凝集法)が行われるが、頻度は低いながら偽陽性のケースが存在する。特に抗体価が低い場合はウエスタンブロット法による確認検査が必要である。ATLの発症の診断はくすぶり型、慢性型のindolent typeとリンパ腫型、急性型のaggressive typeではその様相が異なる。くすぶり型の場合皮膚、肺を除いて臓器浸潤、リンパ節腫大はなく、リンパ球数の増加も認めず、末梢血中の異常リンパ球が5%以上であることが診断の中核となるが、あくまで形態診断であり、また一般にくすぶり型ATLの異常リンパ球の形態異常は軽度であるため(図2)診断には慎重を要する。サザンブロット法でクローナリティが証明されればくすぶり型と判断してよい。ATLの腫瘍細胞はCD3の発現が低下しCD7が通常陰性であるが<sup>5)</sup>、われわれの検討ではくすぶり型においてはCD4陽性細胞中のCD7の発現が低下した細胞集団が増加する(論文準備中)ことから、われわれの施設ではmulti-color FACSを用いた表面抗原解析を参考にしている(図3)。皮膚、肺病変は生検で末梢性T細胞腫瘍であることを組織診断で確認するとともに、HTLV-1感染細胞の腫瘍化であることの証明をサザンブロッ

トで証明する必要がある。慢性型は皮疹、リンパ節腫大を認めるケースもあるが、多くの症例ではリンパ球の増加以外は無症状で、健診などで異常を指摘されることがある。末梢性T細胞が増加していることをFACSなどで証明し、サザンブロットでHTLV-1感染細胞のクローナルな増殖であることを証明する。急性型、リンパ腫型はリンパ節腫大、皮疹、発熱、高カルシウム血症などの症状で受診することが多く、HTLV-1感染細胞の腫瘍であることをリンパ節生検による末梢性T細胞腫瘍の証明とともにサザンブロットでHTLV-1感染細胞の腫瘍であることを証明(リンパ腫型)、あるいは末梢血サザンブロットで証明(急性型)すれば診断は確定する。診断確定後は、下山分類による病型分類に従い治療方針を立案していくことになる。

### ATLの治療方針総論(図4)

#### 1. くすぶり型

くすぶり型は1991年のShimoyamaらの報告では4年生存率62.8%とされているが<sup>3)</sup>、最近のTakasaki, Tsukasakiらの長期follow upの報告では5年生存率39.4%、平均生存期間2.9年と、有意差はないもののむしろ慢性型より悪い結果となっており<sup>6)</sup>決して予後はよくない。死亡例のほとんどは急性転化である。しかし、これまでのところくすぶり型の予後を改善する確立した治療はなく<sup>7)</sup>、watch and waitが標準である。近年抗レトロウイルス薬のジドブジン(AZT)とインターフェロン $\alpha$ の併用療法の有用性が注目されてい

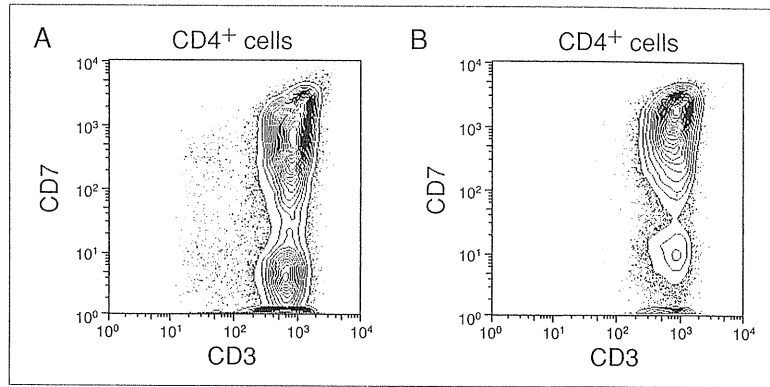


図3 くすぶり型ATL症例のmulti-color FACSによる表面マーカー解析末梢血単核球を分離後、FACS Ariaを用いてCD4陽性T細胞にゲートをかけてCD3/7で展開した<sup>5)</sup>。A：くすぶり型症例，B：健常人コントロール。くすぶり型症例ではCD7の発現が低下した集団が増加するとともにCD7陰性の集団の割合が増加している。

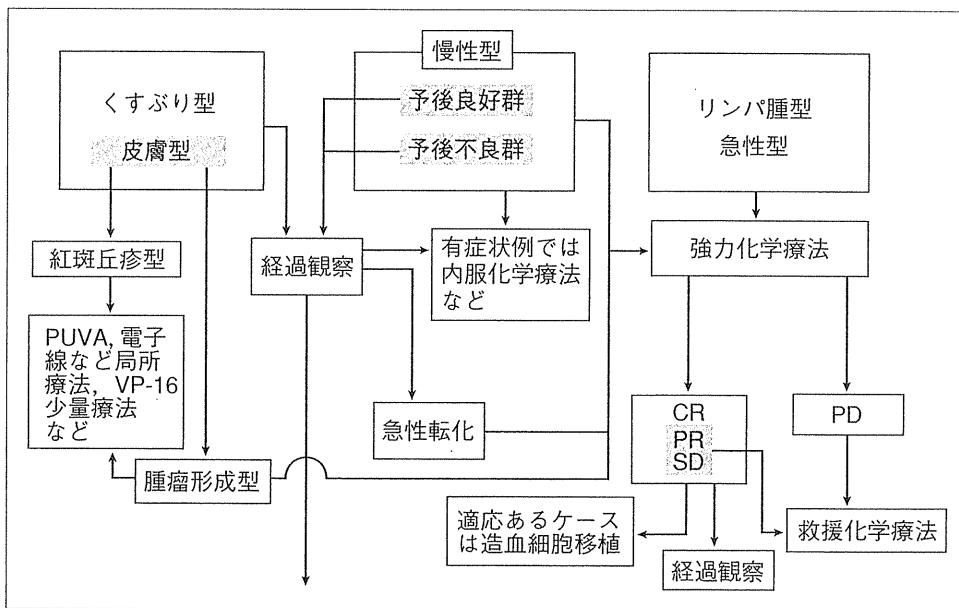


図4 ATLの治療方針  
70歳以下の症例の基本的なATLの治療方針。

るが<sup>8)</sup>，報告例数はまだ限られており，現時点では臨床試験の枠内で行われるべき治療であり現在JCOGで準備が進められている。皮膚病変に対しては，癢痒を伴う場合などはPUVA療法，電子線照射，ステロイド軟膏の塗布，またはVP-16少量経口療法などを，腫瘍形成型は比較的急速に進行する症例が多く，リンパ腫型に準じた多剤併用化学療法を考慮する。

## 2. 慢性型

慢性型はLDH, BUNの高値，またはアルブミンの低値のいずれかを持つ予後不良群といずれも持たない予後良好群に分けられる。予後良好

群に対しては化学療法を施行することによる予後の改善はみられない<sup>7)</sup>のでwatch and waitの方針で臨み，急性転化などの病勢の増悪がみられた症例が治療の対象となる。慢性型の予後も上記Takasakiらの報告で平均生存期間5.3年，5年生存率50.2%となっており，今後の新規治療の開発が待たれる。くすぶり型同様ジドブジン/インターフェロンαによる良好な治療成績が報告されているが<sup>8)</sup>，現時点では臨床試験の枠内で行われるべきであることはくすぶり型と同様である。皮膚病変，肺病変などを持ち症状の症例はくすぶり型に準じた皮膚の局所療法，VP-16少量経

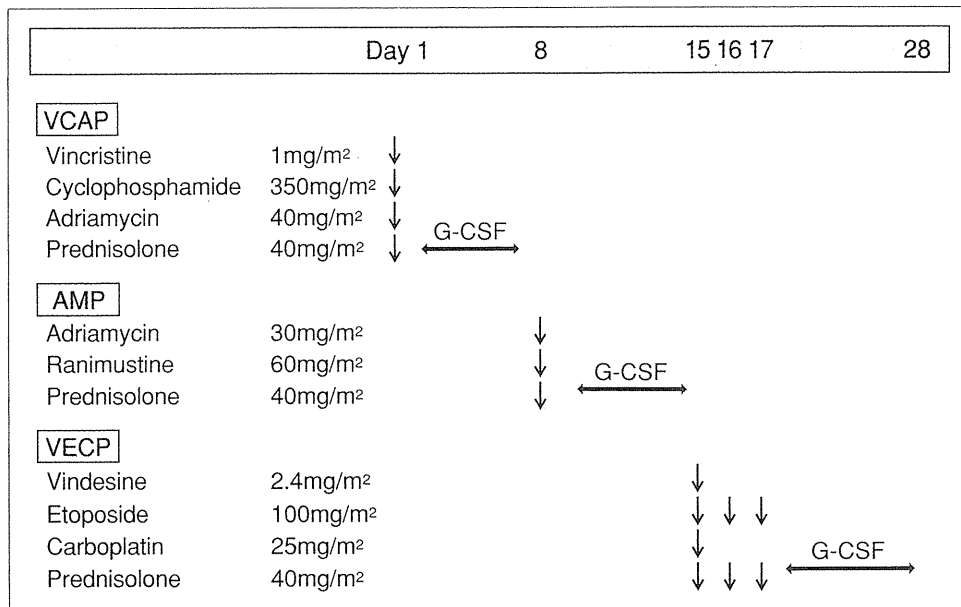


図5 LSG15プロトコール

上記を4週間サイクルで7コースがオリジナルであるが、mLSG15として現在は6コースで行う。1, 3, 5コースの回復後に髄注を行う。詳細は文献11参照。

口療法などを行う。

一方、予後不良群の平均生存期間は急性型、リンパ腫型にはほぼ匹敵するため、これらの症例は急性型、リンパ腫型と同様の強力化学療法を行うのが標準である。化学療法による成績は必ずしも良好ではなく、急性型、リンパ腫型同様適応のある症例では同種造血幹細胞移植を考慮する。ATLに対する同種造血幹細胞移植は治療関連死亡が40%程度認められる<sup>9)</sup>ため、同種造血幹細胞移植を前提とした治療方針をとる場合は、経過が安定していればすぐに化学療法にかからず、病勢の増悪がみられた時点で化学療法を開始するという選択肢もありうる。われわれの施設では予後不良因子を有する慢性型の場合、HLA検索、ドナーの検討などの準備を進めながら、病勢が安定している間は経過観察をする方針をとっている。

### 3. 急性型・リンパ腫型

急性型、リンパ腫型の場合は診断と同時にただちに多剤併用化学療法にかかるのが標準である。種々のプロトコールが考案され、検討されてきたが、現時点で最も良好な成績が報告されているのはJCOGによるLSG15プロトコール(図5)で、平均生存期間13か月、2年生存率31.3%の成績が報告されている<sup>10)</sup>。その後JCOG9801として

biweekly CHOPとの比較試験が行われ完全寛解率、3年生存率がそれぞれ40%対25%、24%対13%でいずれもLSG15の方が優れ、現時点で推奨されるプロトコールはLSG15という結論になった<sup>11)</sup>。

急性型、リンパ腫型の化学療法による長期成績は不良であるため適応のある症例では同種造血細胞移植が試みられている。50~55歳までの症例は骨髄破壊的、それ以上の症例では骨髄非破壊的移植が行われている。昨年造血細胞移植学会、骨髄バンク、臍帯血バンクに登録された本邦におけるATLに対する同種移植の成績が報告されたが、それによるとHLA一致血縁、非血縁ドナーからの移植でそれぞれ3年生存率が41%、39%と期待できる成績が報告されている<sup>9)</sup>。ATLに対する骨髄非破壊的移植の成績は厚生労働省岡村班の一連の臨床試験の成績が報告されており<sup>12)13)</sup>、これまでの報告はいずれも臨床第I相の少数例の報告であるが3年生存率36%とされている。いずれも化学療法のみとの比較はさらに検討を必要とするが、注目すべきはこれらの報告において13例中8例で移植後6か月以内に末梢血中HTLV-1プロウイルスが感度以下になっていることで、事実上治療とみなせる長期寛解が期待できる点である。移植対象年齢については必ずしも統一の見解はないが、上記岡村



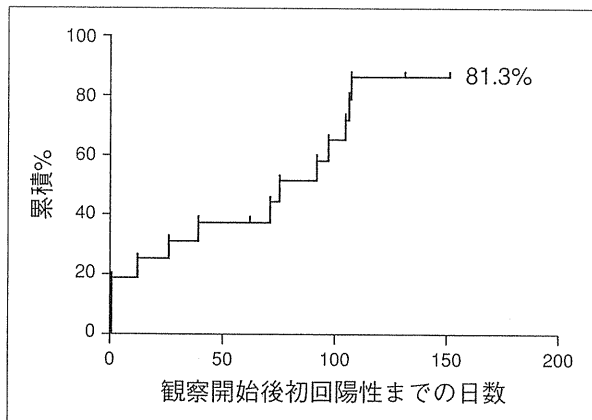


図6 血中サイトメガロウイルスpp65抗原累積陽性率  
16例の急性型リンパ腫型患者において、化学療法開始後週1回血中サイトメガロウイルスpp65抗原のモニタリングを行った時の累積陽性率。81.3%の症例が陽性となった。

班の臨床試験では70歳までを対象としている。ATLは移植免疫の効果が比較的高い腫瘍であり、移植後再発時に免疫抑制剤の減量、中止のみで再度寛解に入る症例を経験する<sup>14)</sup>。移植時にCRでなくてもSDまでの病勢コントロールがついてれば移植対象とする。

同種移植を含む方針をとる場合非常に重要な点は、化学療法開始と同時にドナー検索などの準備を同時に始めることである。ATLは化学療法に対する耐性を獲得しやすく、化学療法中に病勢が増悪してくることも珍しくない。化学療法により病勢の一定のコントロールがついていればドナーの準備ができ次第、同種移植に踏み切ることが必要で、特に非血縁移植の場合、病勢のコントロールがついてからドナー検索を始めたのでは間に合わない可能性がある。

## Aggressive ATL治療上の留意点

### 1. 高カルシウム血症

急性型ATLでは約半数の症例に高カルシウム血症を認める。脱水に伴い腎障害が進行し、高度になると意識障害も伴い緊急の治療が必要である。脱水に対し十分な補液を行うとともにbisphosphonate製剤を投与する。エルシトニン製剤は即効性なので、緊急の場合は併用する。

### 2. 日和見感染対策

ATLではT細胞機能不全のため高度の免疫不全状態にあり、通常化学療法で問題になる細菌、

真菌感染症に加えニューモシチス肺炎やサイトメガロウイルス再活性化などが問題になる。ST合剤の予防投与とともに定期的なサイトメガロウイルス抗原血症のモニターが有用である。われわれの検討ではaggressive ATLの化学療法の経過中81.3%の症例がサイトメガロウイルス抗原血症陽性となり(図6)、preemptiveにガンシクロビルを投与することによりサイトメガロウイルス関連疾患の発症は一例もなかった<sup>15)</sup>。

## 高齢者ATLのマネジメント

### 1. どこからが高齢者ATLか？

上記の通り、現在ATL患者の年齢中央値は67歳である。通常ATLは40歳以下での発症は稀で本来中高年の疾患であり、高齢者の定義の仕方によってはATLの患者は大半が高齢者ということになる。Aggressive ATLの場合、治癒指向の治療方針として同種造血幹細胞移植まで考慮され、通常の治療では強力化学療法でも予後は必ずしも良好ではないことを考えるとき、上記の積極的治療方針をとる年齢上限をどう考えるか、何歳から高齢者ATLとして治療方針を変更するかという点は重要な点である。上記のJCOG9801では70歳までを対象として検討しており、厚生労働省岡村/鶴池班による骨髄非破壊的移植の臨床試験も年齢上限を70歳として検討している。70歳までの患者に対しては積極的な治療方針を治療選択肢の一つとして提示すべきである。

### 2. 化学療法を選択

LSG15の問題点の一つは骨髄抑制が強くプロトコルどおりに施行できない症例が多く、治療毒性が強い点である<sup>10)11)</sup>。Biweekly CHOPでもLSG15と比較してoverall survivalでは有意差は出ていない<sup>11)</sup>ことを考慮すると、特に70歳以上の高齢者に強力化学療法を施行する場合にはbiweekly CHOPの方が施行しやすい。積極的方針をとらない症例に対しては、病勢がコントロールできる範囲で骨髄抑制のコントロールがしやすいプロトコルを選択し、可能であれば外来ベースの治療を目指す。単剤ではVP-16<sup>16)</sup>、ソブゾキサン<sup>17)</sup>などが用いられることが多い。併用療法ではOPEC/MPEC<sup>18)</sup>などが用いやすい。

## おわりに

ATLに対しても新規治療の開発が進められており，抗CCR4抗体(KW-0761)<sup>19)</sup>はまもなく臨床で使用が可能になる見込みである．そのほか本邦でもlenalidomide, bortezomib<sup>20)</sup>などの臨床試験も進行している．これらはいわゆる抗がん剤ではなく高齢者にも適用可能で，これらが導入されたとき，高齢者ATLの治療は大きく変わっていくことが期待される．

## 文 献

- 1) 山口一成．厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業「本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」平成20年研究総括報告書．
- 2) Tajima K ; The T and B-cell Malignancy Study Group and Co-Authors. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan : estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. *Int J Cancer* 1990 ; 45 : 237.
- 3) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991 ; 79 : 428.
- 4) Amano M, Kurokawa M, Ogata K, et al. New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma : human T-lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. *J Dermatol* 2008 ; 35 : 270.
- 5) Tian Y, Kobayashi S, Ohno N, et al. Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3dim CD7low subpopulation of CD4<sup>+</sup> T cells in acute-type adult T-cell leukemia. *Cancer Sci*. In press 2011.
- 6) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2011 ; 115 : 4337.
- 7) Yamada Y, Tomonaga M. The Current Status for Adult T-cell Leukaemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma* 2003 ; 44 : 611.
- 8) Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, et al. Meta-Analysis on the Use of Zidovudine and Interferon- $\alpha$  in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Showing Improved Survival in the Leukemic Subtypes. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4177.
- 9) Hishizawa M, Knda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia : a nationwide retrospective study. *Blood* 2010 ; 116 : 1369.
- 10) Yamada T, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol* 2001 ; 113 : 375.
- 11) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1.
- 12) Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2005 ; 105 : 4143.
- 13) Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma : impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 ; 14 : 702.
- 14) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005 ; 19 : 829.
- 15) 磯部優理, 大野伸広, 津田真由子, ほか. 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫治療における定期的サイトメガロウイルス血中抗原測定の意義[会]. *臨床血液* 2010 ; 51 : 442.
- 16) Kojima H, Hori M, Shibuya A, et al. Successful treatment of a patient with adult T-cell leukemia by daily oral administration of low-dose etoposide. Decrease in the amount of HTLV-I proviral DNA revealed by the polymerase chain reaction method. *Cancer* 1993 ; 72 : 3614.

- 17) Ohno R, Masaoka T, Shirakawa T, et al. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with MST-16, a new oral antitumor drug and a derivative of bis (2,6) dioxopiperazine. *Cancer* 1993 ; 71 : 2217.
- 18) Matsushita K, Matsumoto T, Ohtsubo H, et al. Long-term maintenance combination chemotherapy with OPEC/MPEC (vincristine or methotrexate, prednisolone, etoposide and cyclophosphamide) or with daily oral etoposide and prednisolone can improve survival and quality of life in adult-T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999 ; 36 : 67.
- 19) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult-T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1591.
- 20) Zinzani PI, Masuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4293.

\* \* \*

**特 集** HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

## HAM専門外来の取り組み\*

● 山野嘉久\*\* / 佐藤知雄\*\* / 新谷奈津美\*\* / 安藤 仁\*\* / 八木下尚子\*\*

**Key Words :** HTLV-1, HAM, adult T-cell leukemia, specialty outpatient, tropical spastic paraparesis, counseling

### はじめに

HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1) は、成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) や神経難病であるHTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) などをひき起こすヒトレトロウイルスである。このウイルスは縄文時代以前からわが国に存在し、主に母乳を介した母子感染により現代まで引き継がれてきたといわれている。約20年前に実施された全国疫学調査では、本邦での感染者数は約120万人で、約半数の感染者が九州地方に偏在していることが明らかとなったが、母乳栄養方法の変化などにより感染者は自然減少するであろうとの予測がなされ、無用な差別や費用対効果などの理由から感染予防に関する全国的な対策は講じられず、感染予防対策は各自治体の判断に委ねられることになった。しかしながらその後、HTLV-1に対する国民や医療関係者の関心は低くなり、逆に「風土病」という偏見が生まれ、感染者や患者はかえって不当な差別を受けるようになっていった。約20年ぶりに実施された最近の全国疫学調査で、本邦における感染者数は約108万人と

いまだに多くの感染者が存在することが明らかとなり、さらに感染予防対策を実施していた九州地方では感染者数が減少したが、関東などの大都市圏ではむしろ増加していることが判明した。HTLV-1の全国への感染拡散を予防するためにはこれまでの感染予防対策では不十分であり、全国レベルでの感染予防対策の実施が急務であることが示されたのである。これらの経緯を踏まえ、2010年(平成22年)9月、政府に「HTLV-1特命チーム」が発足、全国一律で公費による妊婦HTLV-1抗体検査や、HAM, ATLなどの関連疾患に対する総合的な対策「HTLV-1総合対策」の実施が決まった。筆者は2007年(平成19年)に関東地区で初のHAM専門外来を開設したが、予想以上にHAM患者が多いことに驚かされ、また、HAM患者を取り巻く医療・社会環境の地域的な差異に気づかされた。本稿では、筆者の鹿児島および関東地区でのHAM診療・研究、患者支援活動の経験から、HTLV-1キャリアやHAM患者の診療の現状や問題点などについて概説する。

### 関東でHAM専門外来を開設して —HAMの診療の現状—

HAMは1986年に納らにより一つの疾患単位として提唱され<sup>1)</sup>、2009年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患(いわゆる難病)に認定

\* Outpatient clinic specialized for HAM/TSP.

\*\* Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D., Tomoo SATO, M.D., Ph.D., Natsumi ARAYA, Ph.D., Hitoshi ANDO, M.D. & Naoko YAGISHITA, Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門[〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1]; Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan.

されている。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、足がもつれる、走ると転びやすいなどであるが、多くは進行し、歩行困難、頻尿、尿閉、高度の便秘などが出現し、徐々に日常生活が困難になる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある<sup>2)</sup>。最近の疫学調査では全国のHAM患者数は約3,000例と推定され、元来HTLV-1キャリア同様、九州地方で多かったHAM患者が、関東などの大都市圏で増加していると報告されている。

筆者は長年、鹿児島大学でHAMの診療・研究に携わりながら、HAM患者会(アトムの会)の顧問として患者のサポートに努めていた。2006年(平成18年)に関東に赴任し、HAM患者会の関東支部会に参加した際、会員より「HAM専門外来を実施して欲しい」という声が多数上がった。会員によると関東にはHAMの専門医がいないために、診断や治療に不安を感じていること、なかには九州の病院まで診察に行く方もいるという現状があったのである。

そのような声に後押しされ、われわれは2007年(平成19年)4月から関東でHAM専門外来を開設し(<http://nanchiken.jp/ham/>)、これまでに95例のHAM患者が受診し、現在79例の患者を継続的に診療しているが、その診療を通してさまざまな問題点が浮かび上がってきた。たとえば、発病してから診断されるまでに平均で約5年と時間がかかっている、HAMの経過にバリエーションのあることが必ずしも認識されていない、疾患活動性を評価するための検査が実施されていない、治療を受けていない患者が多い、などである。このような問題の背景には疾患の認知度が低い、HAMの臨床経過に関する情報不足、疾患活動性の評価法や治療方針の決定に関する指針やマニュアルが確立していないことなどがあげられる。HAMのように希少な疾患は日常的に遭遇することは少なく、神経内科医でもHAMの診療に慣れていないことが多いのが現状であろう。

### HAM専門外来で提供する特殊な検査

HAMは前述した進行性の両下肢痙性不全麻痺

の症状に加え、血清および髄液中の抗HTLV-1抗体が陽性であり、その他のミエロパチーをきたす脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎などの鑑別をした上で確定診断される。

HAMにおける脊髄炎症の程度は患者の疾患活動性や予後ときわめて強い相関があり、その把握は治療方針決定や治療効果の判定において重要である。脊髄での炎症の程度を評価するためには髄液検査が必須であるが、一般的な髄液検査で把握できる細胞数やIgG濃度などでは、HAMの炎症を把握するには感度が低いという問題点があり、これらの値が正常でも症状が進行する患者が存在するので注意が必要である。現時点では髄液中のネオプテリン濃度とinterferon gamma-induced protein 10 (IP-10)濃度が、これらと比較して感度が高く、重症度との相関性もかなり高く(論文準備中)、HAMの疾患活動性の把握に有用と考える。しかし、これらマーカーの測定は保険承認されていないという難点がある。

また、HAMは感染細胞数(ウイルス量)が多いと発症リスクや発病後の予後とある程度相関することが報告されており<sup>3,4)</sup>、ウイルス量の測定は患者におけるHTLV-1制御の程度を把握するうえで有用である。ウイルス量の測定はエイズや肝炎ウイルスが血清中の濃度を測定するのと異なり、HTLV-1はウイルスが血清中に存在しないため、PBMC中に感染している割合をreal-time PCR法により測定する系が各研究室レベルで確立されている<sup>5)</sup>。現状ではHTLV-1ウイルス量の定量的測定を実施している施設は全国でも数少なく(HTLV-1情報サービス参照：[http://www.htlv1-joho.org/medical/medical\\_exam.html](http://www.htlv1-joho.org/medical/medical_exam.html))、外注検査で測定することはできない。

われわれのHAM専門外来では、大学の倫理委員会承認された同意書に基づき、十分な説明と同意のもと、HAM患者の血液・髄液を採取し、大学の研究室で髄液ネオプテリン、髄液IP-10や血中ウイルス量、血清中可溶性IL-2受容体濃度を測定、その結果を患者にフィードバックし、治療方針決定や治療効果判定などに役立てている。採取した検体は個人情報管理者により番号化されたのち研究に利用されるため患者のプライバ