

# の進歩と今後の展望

による発症でもゲノム様式が異なることで病型が異なる可能性のあることが示唆されました。

一方、HTLV-1陰性の末梢性T細胞リンパ腫(peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; PTCL-NOS)についてゲノム異常を調べたところ、ゲノム様式の多様性が確認されましたが、このHTLV-1陰性のPTCL-NOSのゲノム異常群とHTLV-1感染のリンパ腫型群は特徴的なゲノム異常様式が非常に類似していました(図3)<sup>2)</sup>。この両群は、病理学的診断も同様に多型性タイプであり、予後についても同程度に不良です。また、PTCL-NOSのゲノム異常群においては、ATLのマーカーの1つであるCCR4(CC chemokine receptor 4)の発現もみられています。したがって、ATLを定義する場合HTLV-1は重要な要因ですが、HTLV-1感染以外のゲノム異常も病型・病態の形成に大きな意義があり、これらゲノム異常の結果生じてくる病態は表現型も形態も同様なことから、CCR4抗体を対象とした治療による反応を示すのではないかと考えられます。

宇都宮 これまでくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4病型分類が行われてきましたが、この分類だけでは臨床上不都合が生じる場合がありうるということでしょうか。

瀬戸 ATLの治療に際しては4病型分類による治療方針のコンセンサスが得られていますし、HTLV-1の除去がATL治療にとって重要であることに変わりはありませんが、どのようなATLをどのように治療するかについては、

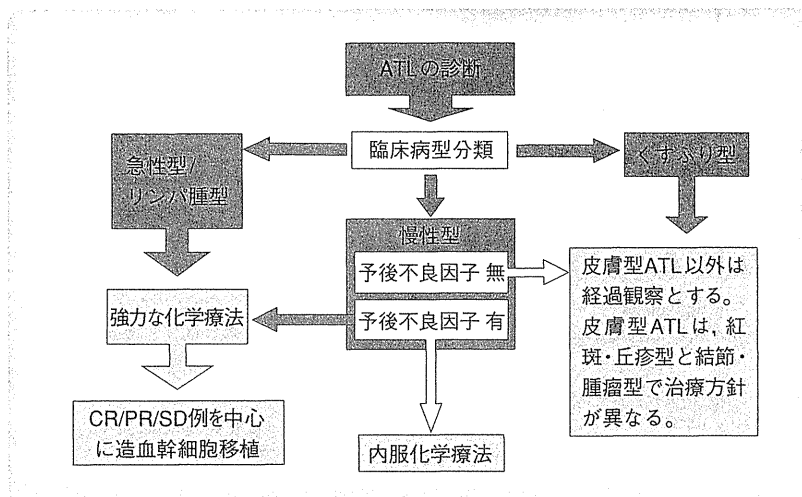


図1 成人T細胞白血病(ATL)の治療指針

CR: 完全寛解, PR: 部分寛解, SD: 安定

表1 JCOG-LSGによる成人T細胞白血病に対する併用化学療法の臨床試験成績

	J 7801	J 8101	J 8701	J 9109	J 9303	JCOG 9801	
	LSG 1	LSG 1/LSG 2	LSG 4	LSG 11	LSG 15	mLSG 15	mLSG 19
症例数	18	54	43	60	93	57	61
完全寛解率(%)	16.7	27.8	41.9	28.3	35.5	40	25
生存期間中央値(ヵ月)	5.0	7.5	8.0	7.4	13.0	12.7	10.9
2年生存率(%)				15.5	31.3		
3年生存率(%)	0				21.9	23.6	12.7
4年生存率(%)		8.3	11.6				
5年生存率(%)				10.3			

JCOG-LSG: Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group (日本臨床腫瘍研究グループ-リンパ腫研究班)

リンパ腫型や急性型など病型ごとの病態とゲノムの表現型などを複合的に考慮する必要があると考えます。

宇都宮 急性型の場合は往々にして白血化と併せてリンパ腫腫大がみられますが、そのようなタイプのリンパ節のゲノム異常と末梢血のゲノム異常とは一致するものなのですか。

瀬戸 現在、その研究を進めているところです。ATLの急性型には、慢性型から急性転化したいわゆる白血病型ATLとリンパ腫型が進展して急性型になったATLがあり、その2つは個別に捉えるべきではないかと考えています。ご指摘になられたリンパ節腫大があって末梢血の白血化がみられる急性

# Round Table Discussion



宇都宮 與

型のリンパ節と末梢血のゲノム異常を比べると、リンパ節のゲノム異常のほうが多様性の大きいことがわかりました<sup>3)</sup>。つまり、リンパ節の中で増えるクローンが複数あり、その一部が末梢血に出てきている急性型ATLがあるのではないかと、そしてそれらはリンパ腫型として治療されるべきものではないかと考えています。したがって、ATLについてはHTLV-1でまず定義しておき、その一群にCCR4陽性T細胞リンパ腫のグループがあり、それらについては共通の治療を行うべきだろうと考えている次第です。

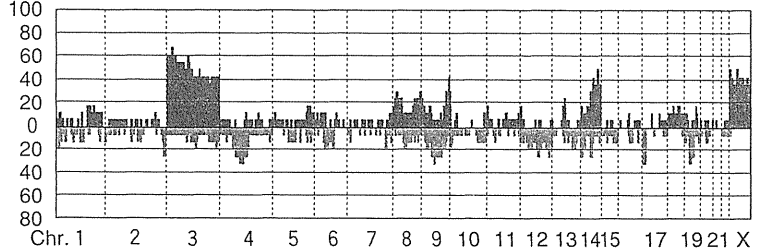
鵜池 将来的にはゲノム異常の異同により抗CCR4抗体をはじめとした治療薬のさらなる開発が可能になるでしょうし、白血病細胞増殖部位の主体がリンパ節なのか末梢血なのかなどの病因論についてもゲノム異常の解析は有意義だと思われまますね。

宇都宮 白血化した急性型、慢性型、くすぶり型では末梢血に、リンパ腫型ではリンパ節あるいは節外病変に、特徴的な花弁状の核形態をもつ腫瘍細胞であるflower cellを認めます。このflower cellについて、特殊なT細胞の共刺激因子により慢性型のATL細胞か

らflower cellを誘導する研究を行ったのですが、臨床検体とは別に試験管内で用いたT細胞株のJurkat細胞はHTLV-1陰性だったのです。慢性型や

くすぶり型よりも急性型にflower cellが著明にみられることから、急性期に変換させる遺伝子の存在も考えられ、ゲノム異常からATLの分類を考察す

(%) 急性型ATL(末梢血：17例)



(%) リンパ腫型ATL(リンパ節：49例)

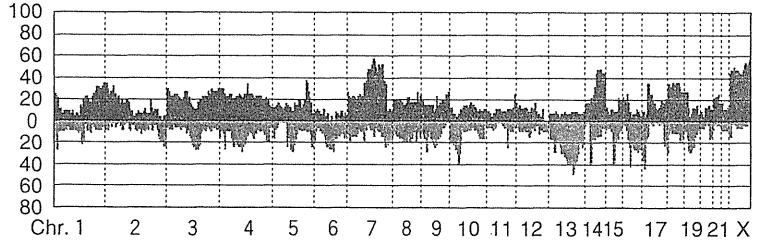
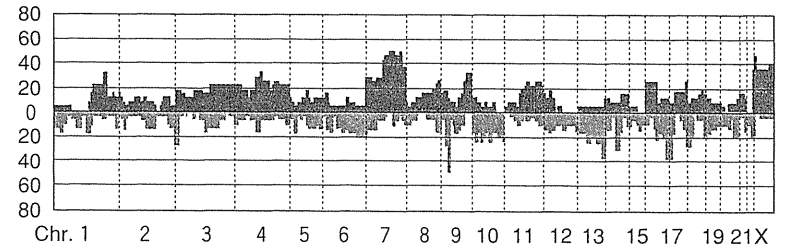


図2 成人T細胞白血病(ATL)リンパ腫の急性型とリンパ腫型はゲノム異常様式が異なる (文献1)より引用

(%) PTCL-NOS(29例)



(%) ATLLリンパ腫型(59例)

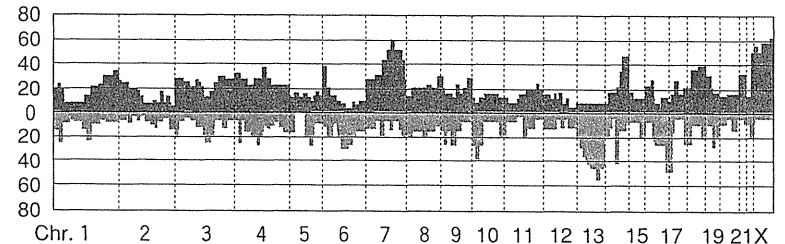


図3 末梢性T細胞リンパ腫(PTCL-NOS)と成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)のゲノムプロファイル (文献2)より引用

## 成人T細胞白血病研究の進歩と今後の展望

るということは臨床的にも大きな示唆が得られるものと期待されます。

### 成人T細胞白血病に対する新規治療薬開発の現状と可能性

宇都宮 次に石田先生に、ATLに対する新規治療薬の開発状況および可能性について、特に新しい分子標的治療薬を中心にご紹介いただきます。

石田 ATLを発症した患者に対する新規治療薬の開発が逐次進められていますが、最初に分子標的治療薬である抗CCR4抗体についてご説明します。

CCR4は、ATLの約90%およびPTCL-NOSの予後不良群に発現していることから、われわれは難治性T細胞性腫瘍に対する新規分子標的として位置づけました。そして、低フコース処理により従来からのIgG1型抗体薬に比較して100~1,000倍の強い抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC)活性を有する抗CCR4

抗体が、CCR4陽性腫瘍に対して有用な治療薬になりうることを*in vitro*およびマウス*in vivo*で確認しました(図4)<sup>4)</sup>。

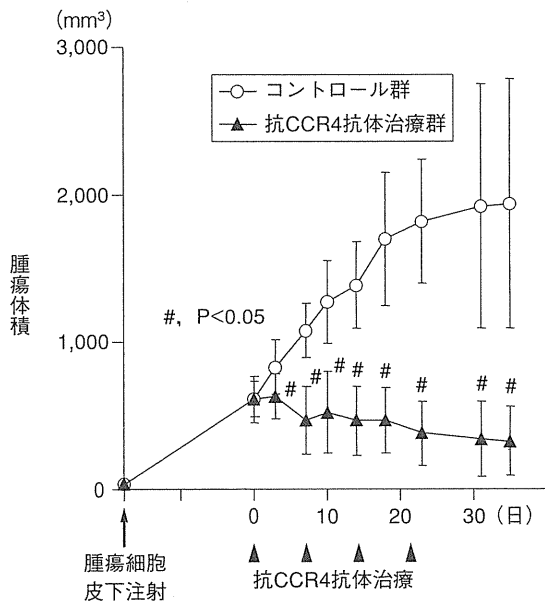
2006年からCCR4陽性末梢性T細胞性リンパ腫患者を対象としたフコース除去ヒト化抗CCR4抗体(KW-0761)の第I相臨床試験を世界に先駆けて開始し、本剤の安全性を確認するとともに推奨投与量を決定しました。続いて再発・再燃ATLを対象とするKW-0761の第II相試験を2009年から実施し、26例中CR 8例(30.8%)を含む、50%の奏効率を得ました。本試験結果よりKW-0761が再発・再燃ATLに対して有望な治療薬であることが示され、現在、国内医薬品製造販売承認申請がなされています。抗CCR4抗体が臨床に供されることで、ATLの診療がよい意味で大きく変わることを期待しています。たとえば、ATLの同種移植療法の成否に、移植前のATLの病勢コントロールはきわめて重要な因子です。抗CCR4抗体に



石田高司

より、これまでは病勢のコントロールができず移植までたどりつけなかった症例の中にも移植可能なケースが出てくると考えます。また移植を実施しない、あるいは適応とならない症例に対しても、本剤によりQOLを維持したまま長期生存されるケースが出てくることを期待しています。

宇都宮 抗CCR4抗体以外の分子標的薬、あるいは分子標的薬以外の薬剤の



治療開始35日目の腫瘍部位の写真

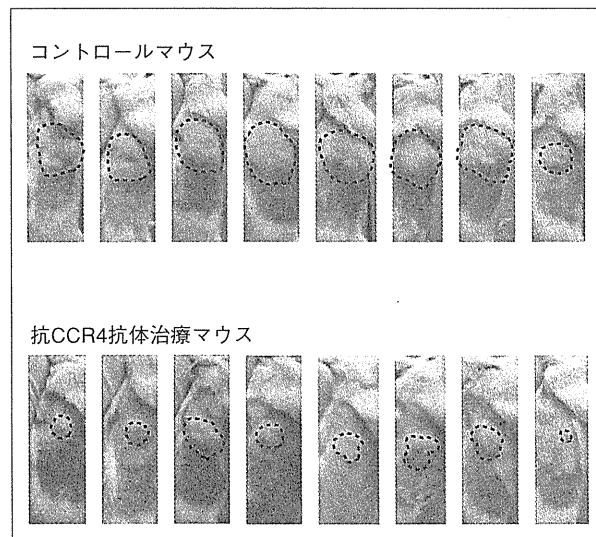


図4 *In vivo*(マウス)における抗CCR4抗体の薬効確認



鵜池直邦

開発状況はいかがでしょうか。

石田 同じ抗体医薬としてCD25, およびCD30を標的とするものがあります。前者の歴史は古く、米国では1980年代からATLに対する臨床試験が実施されていますが、十分な効果を示しているとは言い難く、医薬品として承認されるには至っていません。後者については、抗腫瘍剤MMAEをCD30抗体にコンジュゲートしたSGN-35がCD30陽性リンパ腫(ホジキン, 未分化大細胞型リンパ腫)に対し大いに有望であることがNew England Journal of Medicine誌に報告され、注目されています。現時点ではATLに対する臨床データはありませんが、今後ATLの中でもCD30陽性のケースには本剤は期待できると考えています。低分子化合物ではプロテアソーム阻害薬やヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬など、多くの化合物についての前臨床データが報告されていますが、ATLを対象とした臨床データは存在しないのが現状です。逆に、前臨床データの報告はほとんどないのですが、米国食品医薬品局(FDA)に再発・難治性PTCLに対する薬剤としてはじめて承認されたプララトレキセートは、今後ATLにも期待で

きるかもしれません。瀬戸先生のお話にあったようにPTCLの一群とATLの一群は本質的に類似したゲノム異常を有するのですから。また、レトロウイルスに対する逆転写酵素阻害作用のあるジドブジン(別名アジドチミジン[azido-thymidine; AZT])とインターフェロンの併用療法が1990年代から欧米で実施されており、比較的良好な成績が報告されています。日本ではこの治療についてのデータはなく、現在JCOGを中心に予後不良因子を有さない慢性型、皮膚症状を有するくすぶり型を対象とした臨床試験が計画されているところです。

宇都宮 AZTとインターフェロンとの併用療法については2010年にBazarbachiらによってメタアナリシスの解析結果が報告<sup>5)</sup>されていますが、その結果は白血病タイプには優れた成績でありました。リンパ腫型ATLに対しては化学療法より効果が劣り、白血化したATLに対してのみ第1選択薬になりうると結論しています。特に、慢性型とくすぶり型に対してはこの抗ウイルス療法を受けた17名の5年生存率は100%と驚異的な成績を報告しています。しかし、急性型ATLの生存期間中央値は9ヵ月、併用化学療法実施群で6ヵ月とされており、JCOG 9801によるATLに対する併用化学療法の生存期間中央値12.7ヵ月に比べてかなり劣っています。したがって、抗CCR4抗体と化学療法の併用のほうにより大きな期待がもてるよう思われますが、石田先生はいかがお考えでしょうか。

石田 ご指摘のようにAZTとインターフェロンとの併用療法は、ATLに対する作用機序が明らかでないうえに、私たち日本の医師は実施経験がなく良好

な治療成績の報告についても半信半疑というのが正直なところでは。一方、JCOGが積み上げてきた継続的な臨床試験の結果、ATLに対する抗癌剤治療のスタンダードとしてLSG15(VCAP-AMP-VECP)療法があります。他の造血器腫瘍同様、現時点でのATLに対する治療の基本は抗癌剤治療だと考えます。LSG15療法は多剤併用かつ抗癌剤のdose intensityを高めたレジメであり、骨髄抑制および骨髄抑制時に合併する感染症あるいは抗癌剤そのものによる臓器障害が副作用として問題になります。現在、このLSG15療法と抗CCR4抗体との併用療法の治験が初発のATLに対して進行中です。B細胞リンパ腫に対するリツキサン+CHOP療法の成功が示すように、抗癌剤と抗体医薬の副作用の発現プロファイルは大きく異なります。LSG15療法あるいはLSG15療法に類する抗癌剤治療に抗CCR4抗体を併用することで、抗癌剤治療の毒性を強めることなく、抗体治療によるさらなる抗腫瘍効果の上乗せが期待できるのではないかと考えています。

## 成人T細胞白血病に対する移植療法ならびに今後の課題と展望

宇都宮 続いてATLに対する移植療法の成績について、鵜池先生からご解説をお願いします。

鵜池 ATLはきわめて難治性で、特に急性型・リンパ腫型ATLは通常の化学療法では予後が不良です。冒頭で紹介されたJCOG-LSGによるATLに対する併用化学療法でも、LSG15療法でCR率約40%、生存期間中央値13ヵ月、3年生存率約22%で、現在の標準的治療とされているmLSG15療法をもってしても治癒はきわめて難しいといわざるを

## 成人T細胞白血病研究の進歩と今後の展望

えません(表1)。一方、ATLの移植療法についても自家移植に次いで同種移植が試みられてきましたが、通常の移植療法では合併症による死亡率が高く、思うような結果が得られませんでした。

宇都宮 鵜池先生が班長を務められている厚生労働省の班研究で実施されている臨床試験の成績をご紹介しますのでしようか。

鵜池 われわれは、2000年より全国30施設において、薬物療法に反応している高齢者(50~70歳)の急性型・リンパ腫型ATLを対象に骨髄非破壊的前処置による同種幹細胞移植(ミニ移植)の臨床試験を行っています。従来の移植法は、大量の放射線あるいは抗癌剤で腫瘍を根絶した後に移植することから、比較的体力のある若い人のみが対象でしたが、ミニ移植では抗癌剤の量を減らし、移植を成立させた後に免疫学的な抗腫瘍効果で腫瘍根絶を狙うことから副作用や合併症が少なく、体力の落ちた人や高齢者にも施行可能です。これまで第1期[第I相試験15例/同胞末梢血/フルダラビン+ブスルファン+抗胸腺細胞グロブリン(ATG)]と第2期[第I相試験14例/血縁末梢血/フルダラビン+ブスルファン]の試験が終了し、現在は血縁者間ミニ移植の有効性を確認する第3期試験と非血縁者間骨髄を利用したミニ移植の安全性を検討する第4期試験が進行中で、さらに第5期試験として非血縁者臍帯血を用いたミニ移植の臨床試験を検討しています。

これまでの研究(第1期/第2期)では、ミニ移植が高年齢層のATL患者に対して安全に実施可能であること、有効率も改善され有用性の高いことが判明

しました。具体的には、従来の移植で40~60%だった移植関連合併症死亡率が20%台に低下したこと、登録された29例中10例(34%)が5年以上全身状態良好で寛解生存中であること(図5)、ミニ移植後6ヵ月以内に28例中16例(57%)でHTLV-1が陰性化したことなどの成果が得られています。HTLV-1陰性化については、正常ドナーからの移植が14例中11例、キャリアからの移植が14例中5例でした。一方、長期生存例のHTLV-1については、一度も陰性化せず陽性のまま(4例)、いったん陰性化後に再び陽性化(3例)、陰性化したまま(3例)と多様であり、長期の生存とウイルス量の動態は必ずしも一致していませんでした。さらに基礎研究として、ミニ移植後にはHTLV-1を特異的に攻撃するT細胞(キラーT細胞)が出現することを証明し、この結果に基づいて自家樹状細胞を利用するペプチド療法を計画中です。

瀬戸 第1期/第2期における生存曲線(図5)<sup>6)</sup>で、初期に生存率が落ちて



瀬戸加大

いる原因はすべて移植関連合併症と考えてよいのでしょうか。

鵜池 移植関連合併症による死亡が半数以上を占めますが、早期の再発死亡も含まれています。それらを含めた死亡率が20%台に低下しており、初期さえ乗り切れば長期寛解の期待がもてるということが示唆されます。したがって、新しい薬剤を組み合わせて免疫不全や移植による感染あるいは多臓器不全をいかに少なくするかが今後の課題だと考えます。

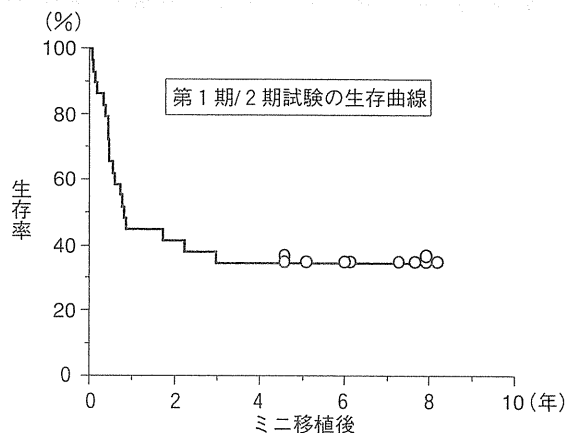


図5 成人T細胞白血病患者におけるミニ移植の成績  
5年生存率は34%(追跡中央期間82ヵ月)  
(文献6)より引用)

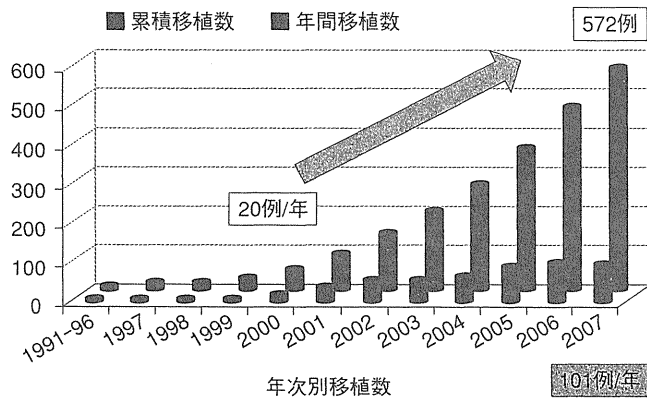


図6 成人T細胞白血病に対する同種幹細胞移植例数の増加  
(九州がんセンター 岡村純先生作成)

ところで、骨髄バンクのデータでは1991年以降ATLに対する同種幹細胞移植例数が年々増加していますが(図6)、ATLに対する同種移植386例の解析報告によれば、3年全生存率33%、3年ATL死亡率21%、3年移植合併症死亡率37%と、移植関連合併症死亡率がまだまだ高いことが問題です<sup>7)</sup>。また、日本造血細胞移植学会の報告(2008年)によれば、ドナーについては非血縁者からの移植がほぼ半数を占め、骨髄と同様臍帯血を幹細胞源とする比率が増えています。臍帯血は非常に魅力的な幹細胞源ですが、ドナー別の3年全生存率でも明らかのように、現時点では他の幹細胞源に比して生存率の低いことが問題です<sup>7)</sup>。臍帯血が他の幹細胞源と同じような免疫賦活効果あるいは抗腫瘍効果を有するかどうかが一番の問題ですが、ATLにはATL特有の免疫不全があり、また一般的に臍帯血が生着するまでに長い時間を要することから、当該部位に移植細胞が生着する前にさまざまな合併症で死亡することが臍帯血ドナーの生存率低迷の原因だ

と考えられます。

宇都宮 ATLに対する同種移植386例の解析では、予後不良と有意に関連する因子が4つ報告されています。50歳以上の高齢者、男性患者、非CR例、それに非血縁者の臍帯血使用の4つです。この臍帯血移植については、その対象を考慮した臨床試験の蓄積が待たれるところです。

鶴池 今後の展望としては、幹細胞源の末梢血、骨髄、臍帯血へのさらなる拡大、安全で効果的な幹細胞移植法の開発および進展、さらには移植療法と薬物療法、特に有望な抗体療法や分子標的治療薬との組み合わせによる臨床成績の向上が求められています。そのためには、臨床研究実施体制の整備および全国的な患者リクルートシステムの構築が重要であり、患者の多様性に合わせた治療法の開発によりATLの根治に結びつける必要があります。

宇都宮 ATL患者の同胞にはHTLV-1陽性者が半数近くいますので、HTLV-1キャリアをドナーとした移植については問題が多いと考えられますか。

鶴池 わが国でも、HTLV-1キャリアからの移植後にキャリア由来のATLが発症した症例が数例報告されており、移植全体の成績をみてもキャリア群からの移植のほうがATL再発に関連した死亡が多いという結果が得られています。しかし、一方ではHTLV-1感染者の多くが終生無症候性であり、ATL患者には自己の腫瘍細胞に対して殺細胞効果をもつ細胞傷害性T細胞が存在するから問題ないという考察もあり、まだ明確な結論は出ていません。ただ、HTLV-1キャリアからの移植については当然ながら慎重であるべきだと思います。

宇都宮 ATLは発見されてからすでに30年以上経過していますが、これまでの治療成績は決して満足のいくものではありません。現行の化学療法ではどうしても限界があり、新しい分子標的治療薬や同種造血幹細胞移植あるいは免疫療法などを適宜組み合わせることで、ATLの治療やHTLV-1キャリアの発症予防を実現していきたいと考えています。本日はさまざまな視点からご意見をいただき、ありがとうございました。

## 文献

- 1) Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K, et al: Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 107: 4500-4507, 2006
- 2) Nakagawa M, Nakagawa-Oshiro A, Karnan S, et al: Array comparative genomic hybridization analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 15: 30-38, 2009
- 3) Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, et al: Clonal evolution of adult T-cell leuke-

## 成人T細胞白血病研究の進歩と今後の展望

- mia/lymphoma takes place in lymph node. Blood 117 : 5473-5478, 2011
- 4) Ishida T, Ishii T, Inagaki A, et al : The CCR4 as a novel-specific molecular target for immunotherapy in Hodgkin lymphoma. Leukemia 20 : 2162-2168, 2006
- 5) Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, et al : Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. J Clin Oncol 28 : 4177-4183, 2010
- 6) Choi I, Tanosaki R, Uike N, et al : Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma ; Results of prospective trials. Bone Marrow Transplant 46 : 116-118, 2011
- 7) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al : Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia ; A nationwide retrospective study. Blood 116 : 1369-1376, 2010

## 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫の皮疹型と予後判定への重要性

澤田 雄宇<sup>1</sup>

戸倉 新樹<sup>2</sup>

成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL) はヒト T 細胞性白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) によって生じる CD4 陽性 T 細胞腫瘍で、その約 50% に様々な皮膚病変を生ずる。ATLL は WHO 分類もしくは WHO-EORTC 分類の中で皮膚リンパ腫として取り扱われているが、皮膚病変を有する ATLL の病期や予後などについては一定のコンセンサスが得られていない。今回我々は、ATLL の皮膚病変を皮疹型で分類し予後を検討すること、並びに病期分類を確立するため菌状息肉症・セザリ-症候群 (MF/SS) の WHO 分類の T 分類に当てはめることを試み、皮疹を有する ATLL に対し T 分類の有用性について検討を行った<sup>1)</sup>。

当科で診断及び治療を行った皮膚病変を有する ATLL の患者 119 例について予後の検討を行った。ATLL の皮疹を斑型 (patch type)、局面型 (plaque type)、多発丘疹型 (multipapular type)、結節腫瘤型 (nodulotumoral type)、紅皮症型 (erythrodermic type)、紫斑型 (purpuric type) の 6 つに分類した。皮疹の定義は各々、浸潤の触れない紅斑を斑型 (図 1a)、浸潤の触れる紅斑を局面型 (図 1b)、1 cm 未満の多発する丘疹を有するものを多発丘疹型 (図 1c)、1 cm 以上の結節や腫瘤を有するものを結節腫瘤型 (図 1d)、体表面積の 80% のびまん性紅斑を呈しているものを紅皮症型 (図 1e)、紫斑を呈するものを紫斑型 (図 1f) とした。また、MF/SS の WHO-EORTC 分類の T 分類については多発丘疹型・紫斑型を除いて MF/SS の病期分類に当てはめることが可能で、T1 (斑/局面、 $<10\%$  体表面積)、T2 (斑/局面、 $10\% \geq$  体表面積)、T3 (結節腫瘤型)、T4 (紅皮症型) と定義した。また、T 分類に当てはめることの出来ない多発丘疹型・紫斑型はそれぞれ T 分類のどの予後に相当するか検討を

行った。

まず、ATLL の各皮疹型の頻度について検討したところ、斑型が 6.7%、局面型が 26.9%、多発丘疹型が 19.3%、結節腫瘤型が 38.7%、紅皮症型が 4.2%、紫斑型が 4.2% であった。各皮疹型に占める下山分類の内訳を検討してみると、紅皮症型は全て急性型であり、一方、斑型は大多数がくすぶり型に属していた。これらの結果から、それぞれの皮疹型で予後が異なることが推察された。

次に T 分類の頻度について検討したところ、T 分類に当てはめることができるものは 91 例 (76.5%) あり、T1 が 16.0%、T2 が 17.7%、T3 が 38.7%、T4 が 4.2% であった。T 分類に当てはめることができないものは 28 例 (23.5%) あり、多発丘疹型が 19.3%、紫斑型が 4.2% であった。

ATLL の予後について統計学的検討を行った。まず下山分類別に Median survival time (MST) の検討を行うと、急性型は 7.7 カ月、リンパ腫型は 15.0 カ月、慢性型は 16.6 カ月、くすぶり型は 154.0 カ月であった。次に各皮疹型別に MST を検討すると、斑型は 188.4 カ月 (MST 算定不可能のため mean survival time 使用)、局面型は 114.9 カ月、多発丘疹型は 17.3 カ月、結節腫瘤型は 17.3 カ月、紅皮症型は 3.0 カ月、紫斑型は 4.4 カ月と各皮疹型で異なっていた。次に皮疹を有する ATLL の overall survival rate について Kaplan-Meier 法を行って統計学的に検討したところ、生存曲線は斑型が最も良好であり、続いて局面型、多発丘疹型、結節腫瘤型、紅皮症型の順であった (図 2a)。

次に MF/SS の WHO-EORTC 分類の T 分類について予後を調べた。各 T 分類別に MST を算出すると、T1 は 192.6 カ月 (MST 算定不可能のため mean survival time を使用)、T2 は 47.9 カ月、T3 は 17.3 カ月、T4 は 3.0 カ月であり、Kaplan-Meier 法による生存曲線は T1 から T4 と病期が進むに従い予後不良であった (図 2b)。また、T 分類に当てはめることのできない多発丘疹型、紫斑型について予後を検討したところ、多発丘疹型は T2 とほぼ同等の予後であり (図 2c)、紫斑型は T1 より予後不良であった (図 2d)。

1) 産業医科大学皮膚科  
〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1  
2) 浜松医科大学皮膚科  
【別刷請求先】澤田雄宇  
産業医科大学皮膚科  
〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1  
電話：093-691-7445 FAX：093-691-0907  
e-mail：long-ago@med.uoeh-u.ac.jp



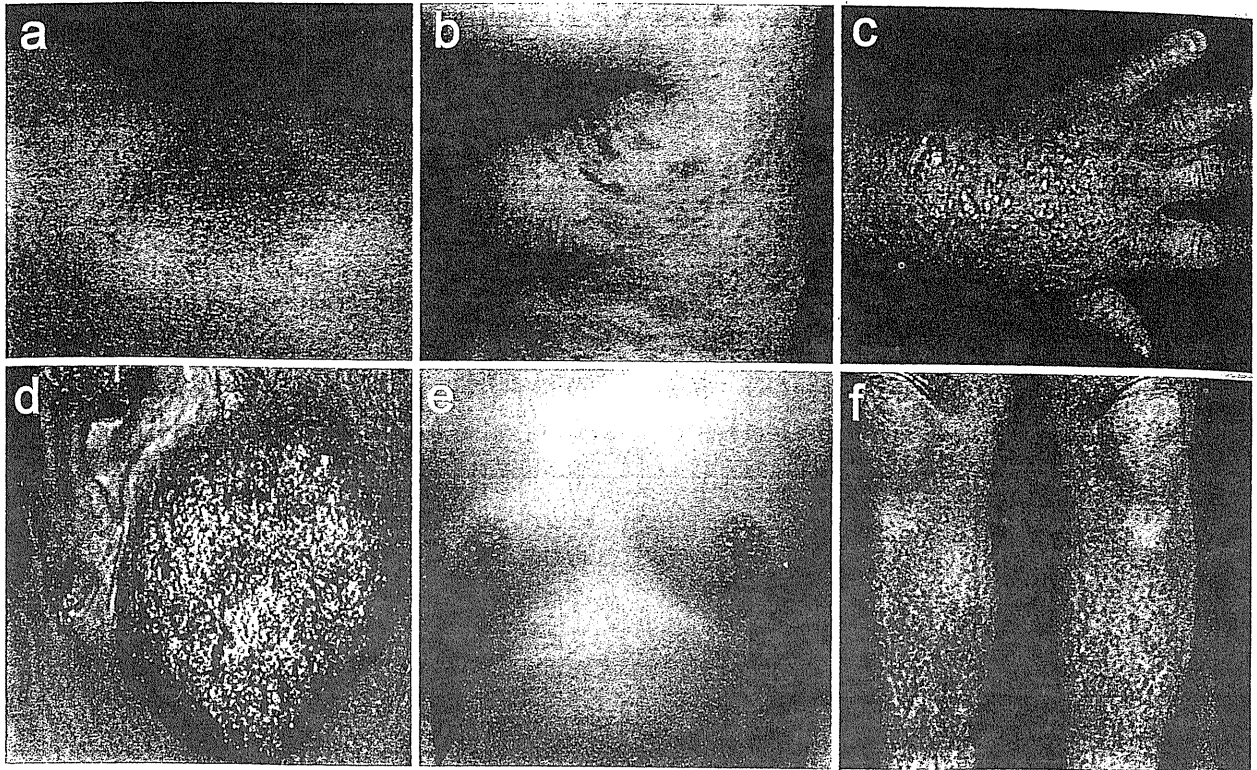


図1 (a) 斑型, (b) 局面型, (c) 多発丘疹型, (d) 結節腫瘤型, (e) 紅皮症型, (f) 紫斑型  
(文献1から引用)

ATLLの予後に影響すると考えられる下山分類, 性別, 年齢, 合併症, 白血球数, リンパ球数, LDH, Caといった種々の因子と比較の上, 皮疹型ならびにT分類について多変量解析を行ったところ Kaplan-Meier法と同様の結果を示した. さらに, 皮疹型は他の因子から独立した予後因子であることが明らかとなった. また, 皮疹の無いATLLと予後について Kaplan-Meier法で比較検討を行ったところ, 皮疹を有するATLLは有意に予後不良であった. 加えて, 各T分類と皮疹の無い症例と比較検討してみると, T1は皮疹の無いATLLと有意差はないものの, 他のT2~4は有意に予後不良であり(図2e), 多変量解析は Kaplan-Meier法と同様の結果を示した.

今回我々の統計学的研究により, ATLLにおいて皮疹型は独立した予後因子であり, 皮疹を正確に評価することによりATLLの予後を推定することが出来ることが示唆された. また, WHO分類のT分類を用いた病期分類の妥当性が示唆され, 今後ATLLに対する病期分類が行える可能性が示唆された.

今回の検討で紫斑型は5例と症例数が少なかったが, 過去の報告では1.6%, 我々の研究では4.2%であり, ATLLの紫斑型に対する認知がまだ広がっていない

ためではないかと考えられた. 紫斑型の予後に関しては我々の研究で症例数が少なく十分な検証は出来なかった. 過去の9症例において, punctate型と macular型に大きく分けることが提唱されている. 予後について, Punctate型は比較的予後が良好であり, macular型は予後不良であった. 我々の症例を検討してみると, 5例中2例はpunctate型であり, mean survival timeは73.4カ月であり(MST算出不可能), 一方, macular型は5例中3例で, MSTは2.1カ月であった. punctate型は良好な経過をたどり, macular型は比較的予後不良であるという同様の結果を得た.

ATLLの皮膚病変をT分類で評価すると, T分類が進行するに従い予後が不良になることがわかったが, この結果から2つのことが導き出せる. まず一つはT1とT2で予後の差が生じていることから, 病変面積が広いほど予後が不良になること, もう一つはT3がT1, T2よりも予後不良であることから, 病変の深達度が深いほど予後が不良になることである. また, T分類を当てはめることが出来なかった多発丘疹型と紫斑型についても検討を行うと, 多発丘疹型はT2とほぼ同等, 紫斑型はT1よりも予後が不良であることが判明した.

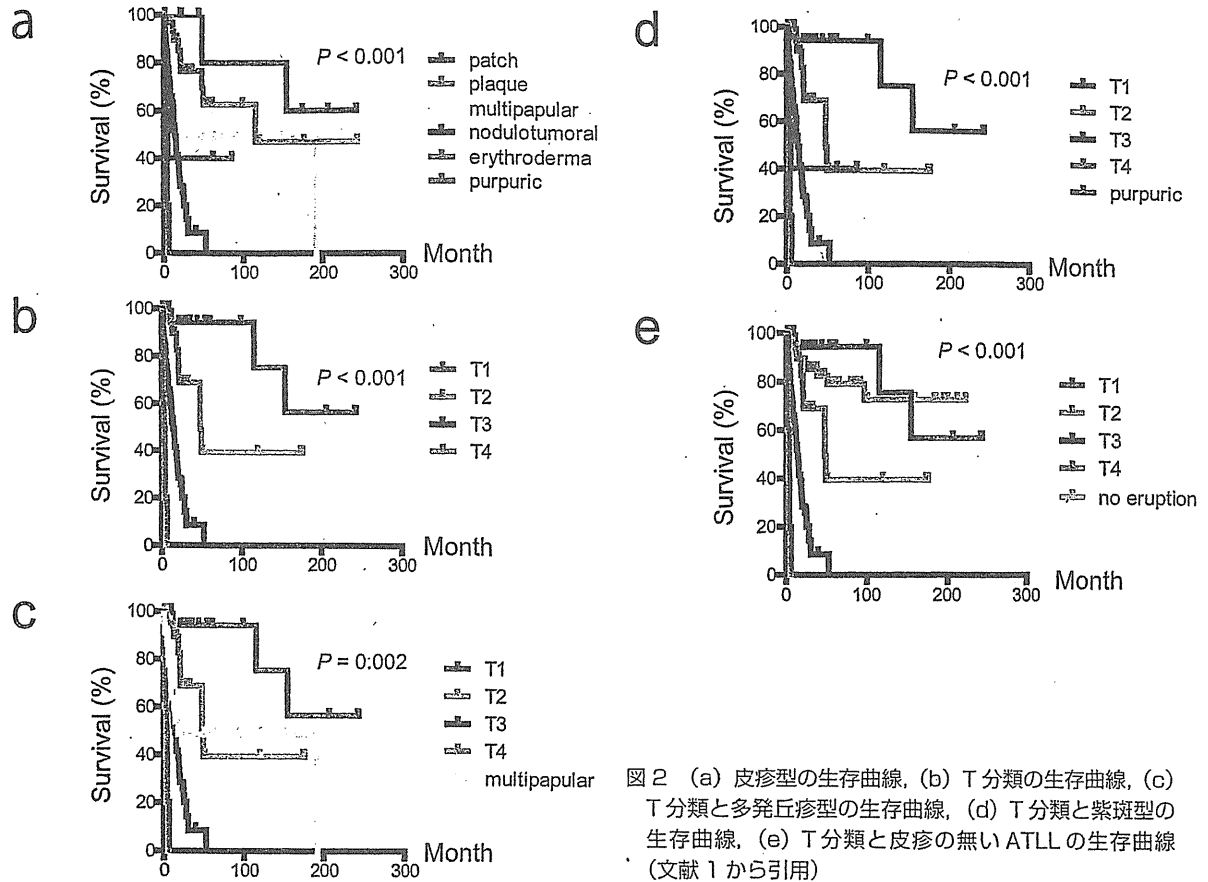
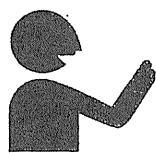


図 2 (a) 皮疹型の生存曲線, (b) T 分類の生存曲線, (c) T 分類と多発丘疹型の生存曲線, (d) T 分類と紫斑型の生存曲線, (e) T 分類と皮疹の無い ATLL の生存曲線 (文献 1 から引用)

以上の結果から, ATLL の皮膚病変を評価することは予後判定に必須であることが明らかとなった。

文献

- 1) Sawada Y, Hino R, Hama K, et al: Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma, *Blood*, 2011; 117: 3961-3967.



## 話題

# 皮疹型は成人 T 細胞性白血病/ リンパ腫の独立した予後因子である\*

戸倉新樹\*\*

Key Words : adult T-cell leukemia/lymphoma, eruption, prognosis, survival, skin lesion

### はじめに

成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma ; ATLL) は, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>成熟 T 細胞による腫瘍であり, human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1) の感染によって生ずる. ATLL はわが国では「ATL」と呼ばれているが, WHO 分類では ATLL になっているため, ここでは ATLL と記述する.

ATLL は約半数の患者に皮疹を伴う<sup>1)</sup>. したがって ATLL 患者が初診として皮膚科を訪れることも多く, また血液内科等から皮疹について皮膚科に紹介を受けることも多い. 皮膚病変が生じやすい機構は, 病理学的に表皮向性 (epidermotropism) と呼ばれる腫瘍細胞の皮膚, 特に表皮に向かって浸潤する性質による. ATLL の皮疹は多彩であり, しばしばその記載名に統一を欠いた. また, 皮疹の有無により予後が異なること, また皮疹形態の違いにより予後が異なることが報告されてきたが, 明確な統計的観察はなされてこなかった. ここでは最近われわれが産業医科大学皮膚科を中心に行った皮疹型と予後に関する統計的解析結果<sup>2)</sup>をもとに, ATLL 診察における皮膚病変の重要性を概説したい.

### 下山分類と皮膚病変

臨床型を, くすぶり型, 慢性型, リンパ腫型, 急性型の 4 型に分ける下山分類<sup>3)</sup>は, そもそも皮疹の有無と関係なく分類されている. 皮膚病変

は下山分類のどの臨床型でも認められるが, くすぶり型については皮膚病変について, 付加的であるにしる重要な記述がある. くすぶり型と診断するには, 末梢血異型リンパ球数が 5% 以上存在することが必要であるが, 5% 未満であっても皮膚あるいは肺に病変があり, 病理学的にその臓器での腫瘍細胞の存在が確認されれば, くすぶり型に分類される. 皮膚科診察上, ATLL の皮膚病変が存在し, 血液学的・全身画像的に異常がない症例はかなりあり, その場合はくすぶり型に属することが, この注意書きによって決められている. つまり皮膚以外に ATLL の病変が何もなければくすぶり型になる. 後述するように, これが「皮疹型」と呼ばれるタイプを考える上で混乱のもととなった.

### ATLL の皮疹型

ATLL の皮疹型は稀なものも含めればさまざまなものが存在する. 皮疹型と予後との関連を統計学的に観察するためには, ある程度の症例数が必要になるため, まず頻度 4% 以上の皮疹型を分類する試みをわれわれは行った. その際重要視すべきは, ATLL の皮疹は多彩ではあるものの, 皮疹を表現する用語が国際的であること, さらにその用語が予後を内包することである. ATLL の皮疹型を決める上で対照とすべき疾患は菌状肉腫 (MF) / Sézary 症候群 (SS) であり, この典型的な皮膚 T 細胞性リンパ腫に対して国際的に用いられている表現を使用したい. その結

\* Type of skin eruption is an independent prognostic indicator of ATLL.

\*\* Yoshiki TOKURA, M.D.: 浜松医科大学皮膚科学 [〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1] ; Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu 431-3192, JAPAN






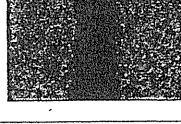
	斑型 (Patch type) [浸潤のない紅斑]	6.7%		紅皮症型 (Erythrodermic type) [体表面積80%以上の紅潮]	4.2%
	局面型 (Plaque type) [浸潤のある紅斑]	26.9%		多発丘疹型 (Multipapular type) [長径 1 cm未満の多発丘疹]	19.3%
	結節腫瘤型 (Nodulotumoral type) [長径 1 cm以上のもの]	38.7%		紫斑型 (Purpuric type) [局面あるいは点状紫斑]	4.2%

図1 ATLLの皮疹型(文献<sup>2)</sup>より引用改変)

果, 斑型(patch type), 局面型(plaque type), 結節腫瘤型(nodulotumoral type), 紅皮症型(erythrodermic type), 多発丘疹型(multipapular type), 紫斑型(purpuric type)の6型に分別することが適当と判断した(図1)<sup>2)</sup>. これらの型はなるべくMF/SSのTNMB分類のT stageに沿う形で決めたが, 多発丘疹型と紫斑型はMF/SSにはない皮疹型であり逸脱せざるを得ない. このほかにも, 皮下型, 脱毛型, 多形紅斑型など特殊型は存在するが, それらは症例が蓄積された段階で, ここに示す6型と比較すればよいであろう. 各皮疹型の定義と119例を調べたそれぞれの頻度を図1に示す.

各皮疹型における下山分類の臨床型もみると, 皮疹型と臨床型は関連することが明らかである(図2). 特に注目すべきは, 紅皮症型は100%が急性型である. これはMF/SSにおいて, 紅皮症を呈するSézary症候群が白血化を伴うことと符号する. つまり紅皮症と白血化は皮膚のリンパ腫で密接に関連する. また斑型の86%はくすぶり型であり, 残りは慢性型である. 残る4型は種々の程度で4臨床型をすべて含む.

### 「皮膚型」ATLLの定義についての示唆

「皮膚型」と称されるATLLの定義は明確にされていない. 皮膚科医の漠然とした思いは, ATLLの中には皮疹のみが症状であって, 末梢血リンパ球に異常がなく内臓病変がないATLLが存在する, ということであろう. 下山分類に従えば, 末梢血リンパ球に異常がなくても腫瘍の浸潤する皮膚病変がある場合は, くすぶり型に属する.

つまり皮膚型はくすぶり型の一型, あるいはくすぶり型に含まれるということになる. 皮疹がなくても末梢血異型リンパ球が5%以上の場合はくすぶり型になるため, 皮膚型は少なくとも異型リンパ球が5%未満でなければならない.

皮膚型ATLLの定義を, 「末梢血異型リンパ球が5%未満の皮膚病変を有するくすぶり型」とするならば, 下山分類の注釈に, 「これを皮膚型と呼ぶ」と付加するのみでいいことになる. そう仮定して, 図2のどの部分が皮膚型を含むことになるであろうか. ○で括ったくすぶり型で末梢血異型リンパ球が5%未満の症例が皮膚型となる. 皮疹型でいえば, 斑型, 局面型, 多発丘疹型, 結節腫瘤型, 紫斑型が「皮膚型」を含む可能性がある. しかし紅皮症を呈する皮膚型は存在しないことになる.

### ATLLの皮疹型をMF/SSのT stageに帰属させる試み

皮疹型は疾患の進展に従って変化しうるため, 進展・予後を想定させる. したがって, MF/SSでは皮疹型をTNMB分類のT stageに置き換えて考えられてきた. ATLLにおいても皮疹型が病気の進展や予後と関連するかもしれない. MF/SSに従ってATLLのT stageを決定すると図3のようになり, 斑型, 局面型, 結節腫瘤型, 紅皮症型はそれぞれMF/SSと同じようにT1-T4になぞることができる. だがこのT stageに当てはめることができない型が2つある. 多発丘疹型と紫斑型である.

元来MFは紅斑期(patch), 扁平浸潤期(plaque),

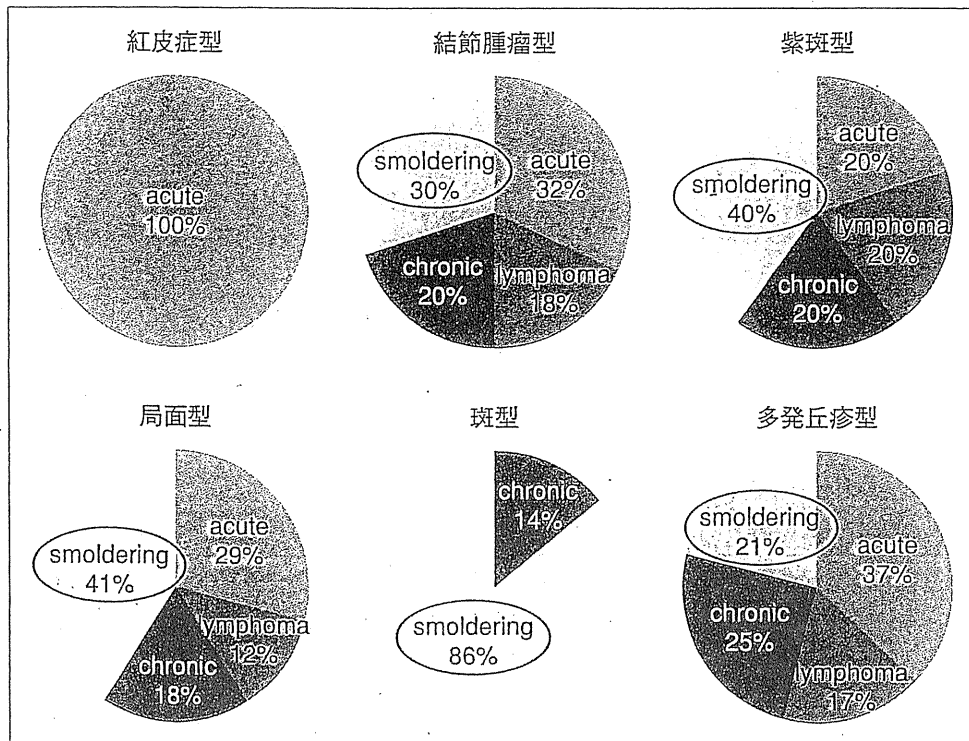


図2 各皮疹型における下山分類各臨床型の頻度  
 ○内の末梢血異型リンパ球5%未満が皮膚型か。P=0.015.

ATLL 皮疹型	MF/SS T stage
斑型 } 局面型 }	⇒ { T1: 体表面積<10% T2: 体表面積≥10%
結節腫瘤型	⇒ T3: 腫瘤
紅皮症型	⇒ T4: 紅皮症

図3 ATLLの皮疹型をMF/SS T stageに帰属させる試み

腫瘤期(tumor)と進展し、MFより予後が悪いSSは紅皮症(erythroderma)を示す。つまり皮疹型が進展・予後と直結している。しかしATLLの皮疹は必ずしもこうした観点から論じられてこなかった。ATLLがMF/SSと同じように、皮疹型と予後との間に密接な関係を示すのであれば、上記ATLLの T stageも予後を表すはずである。これについては後述するが T stageはATLLの予後とも関連する<sup>3)</sup>。

### ATLLの皮疹と予後

ATLLの予後因子について、従来さまざまなのが挙げられてきた。重要なものに、下山分類

による臨床型、血清LDH値、血中カルシウム値、年齢(40歳以上)、3つ以上の病変、肝脾腫あるいはリンパ節腫脹、performance status(PS)などがある。しかし皮疹と予後との関連は、いくつかの経験的に推量された観察や印象はあったものの、多変量解析を含めた統計学的解析によるものはなかった。そこでわれわれは上記の皮疹分類をもとに予後因子としての皮疹型を検討した<sup>2)</sup>。

まず皮膚病変の存在が予後にかかわるのか、下山分類の各臨床型において皮膚病変の有無による生存率をKaplan-Meier法で解析する(図4)。リンパ腫型を除いた急性型、慢性型、くすぶり型で皮膚病変を有する患者は有意に低い生存率を示し、皮膚病変の存在は予後が不良であることを示している<sup>3)4)</sup>。

次に各皮疹型の予後をKaplan-Meier法で調べる(図5)。良好な生存率の順番は、斑型>局面型>多発丘疹型/紫斑型>結節腫瘤型>紅皮症型である。われわれが調べた119例における生存期間中央値[median survival time(MST), Kaplan-Meier法で生存率50%になる期間]を臨床型と皮疹型の観点から検討する(表1)。従来から報告

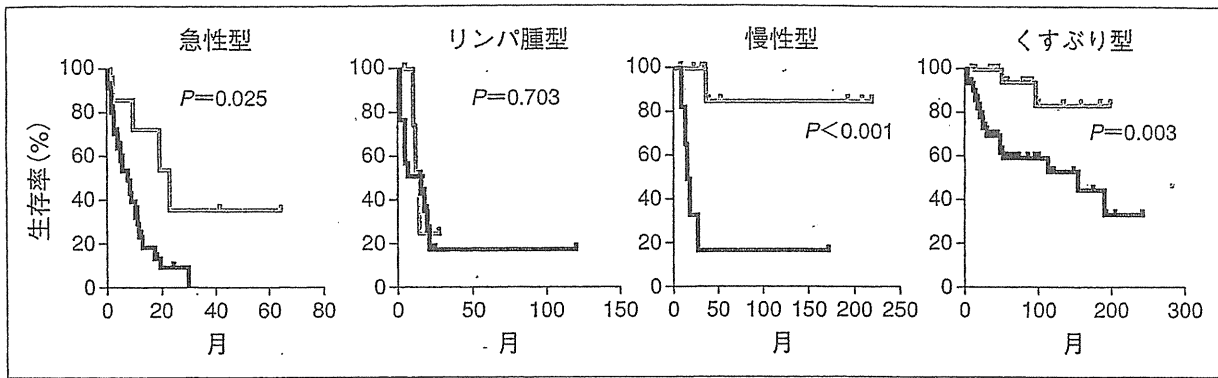


図4 皮膚病変のある患者とない患者での予後の違い  
 — 皮疹あり, — 皮疹なし.

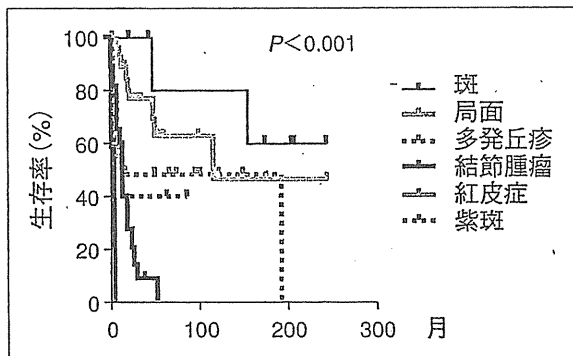


図5 Kaplan-Meier法による各皮疹型の生存曲線

されているように臨床型は、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の順に生存率が低く、予後不良である。すなわち皮膚病変を有するATLL患者も臨床型の予後傾向は保持している。皮疹型の生存率において、斑型は生存期間中央値(MST)で表現できないくらい予後良好であり、生存期間平均値(mean survival time)で188.4か月である。その他のものは生存期間中央値で表現ができ、最も予後不良のものは紅皮症型で3.0か月である(表1)。

ATLLとMF/SSとの予後の比較

ATLLとMF/SSにおいて、両者同等の皮疹での生存期間中央値を比較することによって、予後の違いを浮き上がらせたい。ATLLの皮疹型のうち、斑型、局面型、結節腫瘍型、紅皮症型はMF/SSのT stage分類に当てはめることが可能であることは前述した。T以外のN, M, B stage分類は、ATLLとMF/SSとは根本的に異なるため、容易にはATLLに踏襲することができない。したがってATLLのT stage分類とMF/SSのT stage相当

表1 臨床型, 皮疹型による生存率

MST(か月)	
[臨床型]	P<0.001
急性型	7.7
リンパ腫型	15.0
慢性型	16.6
くすぶり型	154.0
[皮疹型]	P<0.001
斑型	188.4*
局面型	114.9
多発丘疹型	17.3
結節腫瘍型	17.3
紅皮症型	3.0
紫斑型	4.4

\* MSTが算出不可能なため生存期間平均値で表示:

表2 ATLL, MF/SSの生存率の比較

ATLL	MST(か月)	MF/SS	MST(か月)
T1	192.6*	IA	—
T2	47.9	IB	~149
T3	17.3	IIB, IVA, IVB	13~35
T4	3.0	IVA, IVB	13

\* MSTで表現できないため生存期間平均値で表示.

病期分類とを比較することになる(表2)。両者の生存期間中央値を比較すると、すべてのstageにおいてATLLの生存率はMF/SSより劣り、ATLLは予後不良であることが示唆される。

生存率に及ぼす皮疹型の影響の  
 単変量・多変量解析

生存率に及ぼす皮疹型のインパクトを測ることは、臨床上非常に重要な課題である。そのために皮疹型、臨床型(下山分類)、年齢、性、合併症、白血球数、リンパ球数、LDH値、カルシ

表3 Coxの比例ハザードモデル単変量および多変量解析：皮疹型

	単変量解析		多変量解析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
[臨床型]				
急性型	1		1	
リンパ腫型	0.5 (0.1~0.8)	0.013	0.9 (0.3~2.5)	0.852
慢性型	0.1 (0.3~1.1)	0.082	0.4 (0.1~1.4)	0.167
くすぶり型	0.1 (0.1~0.2)	<0.001	0.2 (0.8~0.6)	0.002
[皮疹型]				
斑型	1		1	
局面型	2.2 (0.5~10.9)	0.321	1.4 (0.3~8.0)	0.680
結節腫瘤型	12.5 (2.7~57.1)	0.001	8.8 (1.6~48.0)	0.012
紅皮症型	68.4 (11.5~405.9)	<0.001	21.2 (3.0~150.3)	0.002
多発丘疹型	4.8 (1.0~22.6)	0.045	3.5 (0.6~20.1)	0.159
紫斑型	7.1 (1.1~45.7)	0.039	6.8 (0.9~53.7)	0.071

表4 Coxの比例ハザードモデル単変量および多変量解析：T stage

	単変量解析		多変量解析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
[臨床型]				
急性型	1		1	
リンパ腫型	0.5 (0.1~0.8)	0.013	0.9 (0.1~1.3)	0.852
慢性型	0.1 (0.3~1.1)	0.082	0.4 (0.3~2.4)	0.140
くすぶり型	0.1 (0.1~0.2)	<0.001	0.2 (0.1~0.6)	0.003
[T stage]				
T1	1		1	
T2	4.0 (1.0~15.1)	0.047	2.2 (0.5~9.8)	0.304
T3	15.3 (4.4~52.8)	<0.001	11.3 (2.8~46.0)	0.001
T4	83.9 (17.8~394.6)	<0.001	27.5 (5.0~151.8)	<0.001
多発丘疹型	5.8 (1.6~20.9)	0.045	8.1 (1.4~47.1)	0.045
紫斑型	8.6 (1.7~44.5)	0.010	8.1 (1.4~47.1)	0.020

ウム値について、Coxの比例ハザードモデル単変量および多変量解析を施し、ハザード比(hazard ratio ; HR)も算出する(表3)。臨床型について、単変量解析ではリンパ腫型とくすぶり型が急性型に比べ有意に予後が良好であり、多変量解析ではくすぶり型のみ予後良好である。皮疹型について、単変量解析では結節腫瘤型、リンパ腫型、多発丘疹型、紫斑型が斑型に比べ有意に予後が不良であり、多変量解析では結節腫瘤型、リンパ腫型のみ有意に予後不良である。紫斑型は予後不良の傾向を示す。HRは斑型を1とすると、紅皮症型が21.2、結節腫瘤型が8.8である。

T stageによる皮疹の分類は、より有意差が明らかで、単変量解析ではT1に比べすべてが予後不良である(表4)。多変量解析では、T2を除いてすべてが有意に予後不良であり、HRもT4の27.5が最も高い数値を示す。

LDH値はリンパ腫の進展を推し測る優れたマーカーとされる。LDHが正常域の群と高値の群とに分けて検討すると、単変量解析ではHRが3で高値群が明らかに予後不良である( $P<0.001$ )。しかし、多変量解析では有意差はみられず( $P=0.581, 0.599$ )、HRが1.2である。

以上のことから、ATLLにおいて皮疹型は独立した予後因子であることが明確である。たとえばLDH値はモニタリングに重要だが、必ずしもなくても他の項目で補完される。しかし皮疹型は他の項目では補完されず、予後判定に必須である。

#### 皮膚病変があるとなぜ予後が悪いのか

皮膚病変はATLLの腫瘍細胞にとって、機能亢進した結果の現れであると考えられる。結節腫瘤から浸潤細胞を得て、その形質と機能を解析

すると、皮膚での腫瘍細胞が末梢血での腫瘍細胞よりATLL細胞の特徴をより表していることに気づく<sup>5)~7)</sup>。たとえば、ATLL細胞はCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>であるが同時にCCR4<sup>+</sup>である。CCR4はその抗体が治療に使われるぐらい重要な発現分子であるが、末梢血と比べ皮膚腫瘍でのATLL細胞はよりCCR4を高発現する<sup>5)</sup>。腫瘍細胞は同時にCCL17/TARCやCCL22/MDCを産生するために、auto-crine的に活性を高める。また表皮細胞(特にLangerhans細胞)はCCL17を産生するため、表皮向性を高め、一方ではparacrine機構によって腫瘍細胞同士の集塊形成を促す。

そのほか、exhausted分子であるPD-1に結合するリガンドであるPD-L1は、皮膚腫瘍細胞から産生され、腫瘍免疫機構にかかわるTc細胞を抑制する可能性がある<sup>7)</sup>。

### おわりに

ATLLにおいて皮疹型は独立した予後因子であり、患者診察上、必須の臨床情報となる。皮疹があるかないかだけではなく、その皮疹のタイプをインプットすることは治療と予後を判断する際、欠くべからざるものとなる。

皮膚病変の存在が予後に関連するのであれば、皮膚に特化した治療(skin-directed therapy, 皮膚病変治療)が予後を改善させるのか興味を持たれる。皮膚病変治療には、PUVA療法, ナローバンドUVB療法, 放射線療法, インターフェロン $\gamma$ 投与, ステロイド塗布などが含まれる。これらは特に皮膚病変を有するくすぶり型で使われる。一方ではくすぶり型に対して低用量VP-16+ステロイド内服も使用されている。われわれは、皮膚病変を有するくすぶり型ATLLに対して、皮膚病変治療群, VP-16+プレドニゾロン内服群, 両者併用群で予後判定を行った。両者併用群はVP-16+プレドニゾロン内服群より有意に生存率が優れていた(Sawada Y et al, 投稿中)。皮膚病変を治療することが総合的な予後を改善させていることが示唆される。

謝辞：本総説の骨子になる研究は筆者の前任施設である産業医科大学皮膚科で行ったものです。同大学皮膚科澤田雄宇先生の努力に絶大なる敬意と感謝を表します。

### 文 献

- 1) Tokura Y, Jaffe ES, Sander CA. Cutaneous adult T-cell leukaemia/lymphoma. In : LeBoit PE, Burg G, Weedon Dand Sarasin A, editors. Pathology & Genetics Skin Tumours. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon : IARC Press ; 2005. pp. 189-90.
- 2) Sawada Y, Hino R, Hama K, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood 2011 ; 117 : 3961.
- 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) Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations : the smoldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. J Dermatol 1999 ; 26 : 785.
- 5) Shimauchi T, Imai S, Hino R, Tokura Y. Production of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine by CCR4<sup>+</sup> adult T-cell leukemia cells. Clin Cancer Res 2005 ; 11 : 2427.
- 6) Shimauchi T, Kabashima K, Tokura Y. Adult T-cell leukemia/lymphoma cells from blood and skin tumors express cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 and Foxp3 but lack suppressor activity toward autologous CD8<sup>+</sup> T cells. Cancer Sci 2008 ; 99 : 98.
- 7) Shimauchi T, Kabashima K, Nakashima D, et al. Augmented expression of programmed death-1 in both neoplastic and non-neoplastic CD4<sup>+</sup> T-cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Cancer 2007 ; 121 : 2585.



## 最近のトピックス HTLV-I 感染症

齋藤 滋

### はじめに

約 20 年前に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」報告書が出て、一応の結論が出たはずなのに、どうして最近 HTLV-I 母子感染のことが問題としてとりあげられるようになったのか、多くの方は不思議に思っておられるであろう。本稿では、なぜ国がこれまでの方針を変えて、妊婦 HTLV-I 検査を全国で行うため公費負担としたのか、また産婦人科医が陥りやすいピットホールにつき概説する。

### 平成 2 年度の HTLV-I 母子感染に対する考え方

当時は HTLV-I と HIV を混同するケースや、キャリアと判明した場合、離婚や社会の差別も生じたため、妊婦 HTLV-I 抗体検査はキャリアの多い九州・沖縄地区のみで行えば、十分な成果があるが、逆に全国で抗体スクリーニングを行うと混乱が生じ、九州・沖縄以外ではキャリア数も少ないため、医療経済的にも有益でないと結論づけた。そのほか、母乳哺育期間も時代の推移に伴い短縮してきているため、自然に HTLV-I キャリアは減少するであろうと考えた。また ATL は九州・沖縄、近畿地区以外では稀な病気であった。そのため、妊婦 HTLV-I 抗体検査は一部の地方のみで、公費補助されることとなった。しかしながら、HTLV-I が原因で発病する ATL は予後が極めて悪く、母乳を介した感染例の一部に発症することから、全国の約 90% の産科診療所、病院では自費診

さいとう しげる 富山大学産科婦人科  
〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630  
E-mail address : s30saito@med.u-toyama.ac.jp

療という形で、妊婦 HTLV-I 抗体検査を行ってきた。そして 20 年が経過した。

### 従来の考え方を見直すことになったきっかけ

2006 年、2007 年に全国の献血者の初回献血時における HTLV-I 抗体陽性率を、各地域別に検討し、その結果が報告された(厚生労働省研究山口班)(表 1)。現在の HTLV-I キャリア数は、少なく見積もっても 108 万人存在し、キャリアが九州・沖縄から全国に拡散していることが明らかとなった。特に関東圏での増加が著しい。また同時に、ATL 患者数も調査しているが、20 年前の約 700 人から現在では約 1,100 人にまで増加していた。これは平均寿命が延長したからであろうが、ATL 患者数は減少するであろうとした 20 年前の予想と異なっていた。また九州地区やそのほかの地区でも、積極的に母子感染対策を講じたのにもかかわらず、20 年前のキャリア数(120 万人)から 108 万人と、キャリア数はさほど減少していないことがわかった。

そこで平成 21 年に厚生労働特別研究事業「HTLV-I の母子感染予防に関する研究班」(研究代表者 齋藤滋)が発足し、従来の HTLV-I 母子感染対策を大きく見直す時期にきていると提言した。つまり、HTLV-I はもはや風土病ではなく、ATL や HTLV-I 関連脊髄症(HTLV-I associated myelopathy : HAM)の撲滅のためには、全国で感染防止対策をとる必要があるとした。政府は HTLV-I 有識者会議や患者の会の意見を受け、HTLV-I 特命チームを発足させ、妊婦に対する HTLV-I 抗体検査を全国で行うための、妊婦健康診査臨時特例交付金の補助単価を 2,290 円引き上げることを決定し

**表1 HTLV-I キャリア推定数(献血者からの陽性率から推定)**(平成2年度厚生省成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究(重松班);平成20年度厚生労働省研究本邦におけるHTLV-I感染及び関連疾患の実態調査と総合対策(山口班)のデータより引用一部改変)

地域	平成2年(1990)		平成18, 19年(2006, 2007)	
	キャリア数	キャリア地域別(%)	キャリア数	キャリア地域別(%)
北海道・東北	108,000	9.1	74,753	6.9
関東(東京)	128,300	10.8	190,609	17.7
北陸・東海	82,100	6.9	81,802	7.6
近畿	202,300	17.0	171,843	15.9
中国・四国	65,000	5.4	67,133	6.2
九州・沖縄	607,300	50.9	492,582	45.7
全国	1,193,000	100.0	1,078,722	100.0

た。すなわち、国は率先してHTLV-Iウイルス撲滅のために動き出したわけである。このことを受け、産婦人科診療ガイドラインでは、これまで妊娠中の血液検査でHTLV-I抗体の推奨レベルはC(実施すること等が考慮される)であったが、新しい診療ガイドラインではA(強く勧められる)に変更された。これで、全妊婦に対してHTLV-I抗体スクリーニングが実施される体制が整った。あわせて、母子感染予防のための保健指導・カウンセリングの体制作りについても、重点的に取り組むことになり、医療従事者向けマニュアル、保健指導マニュアル改訂、母子健康手帳に挟むリーフレット等を作製し、医療従事者研修会を東京、大阪で開催した。

### HTLV-I 母子感染に対する知見の推移

母子感染の主体は母乳感染であり、約15~25%に生じ、胎内感染や産道感染は約3%にとどまるというこれまでの事実に変化はない。しかし母乳哺育期間が満4カ月以上になると母子感染率が高率になること、逆に満3カ月以内であれば、症例数が少ないものの、母子感染率は低率である可能性がある(表2)。また母乳を一旦凍らせてから解凍して与える凍結母乳でも、母子感染率を低下させる可能性のあることが判明している(表2)。HTLV-Iの感染は、感染した生きたT細胞が、非感染T細胞と接触することで成立する。一方、母体

**表2 HTLV-I 母子感染率**

1990年	母乳哺育	103/788(13.1%)
	人工哺育	36/953(3.8%)
1990年以降	母乳哺育	
	4カ月以上	93/525(17.7%)
	3カ月以下	3/162(1.9%)
	人工哺育	51/1,553(3.3%)
	凍結母乳	2/64(3.1%)

血中には感染を阻止する中和抗体が存在する。図1に示すごとく、満4カ月以上の長期母乳では長期間感染細胞に曝されることと、母体から胎児へ移行した感染中和抗体の半減期が1カ月であることより、4カ月経つと中和抗体が1/16以下に減少してしまうという二つのことから、約20%と高率に母子感染が成立してしまう。一方、満3カ月未満の短期母乳では曝露期間の短縮と、母体から移行した感染中和抗体が存在するため、母子感染が成立しにくい。また、母乳を凍結させると母乳中の感染T細胞が死滅するために、母子感染が成立しにくいことになる。表2にこれまでの結果を示すが、症例数は少ないものの、満3カ月未満の短期母乳、凍結母乳哺育も母子感染を予防している。そこで産婦人科診療ガイドラインにおいても三つの栄養方法を母子感染予防の観点から呈示し、母親に選択してもらうようにしている(表3)。また、全国でほぼ全例にHTLV-I抗体検査を行うと、陽性となった場合、妊婦の動揺は大きい。突然、キャリアと告知され、母子感染のリスク、

母乳感染

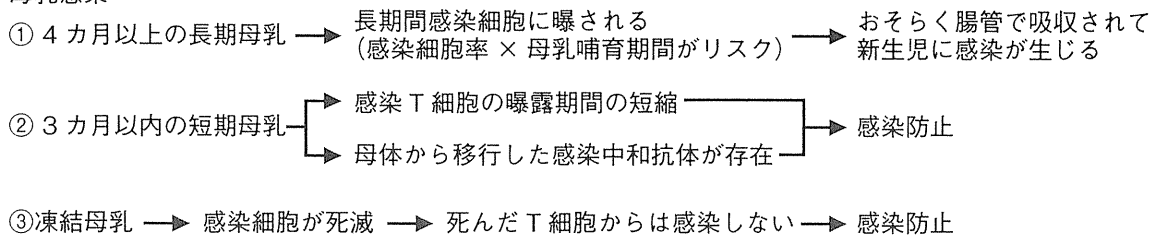


図 1 HTLV-I 感染様式

表 3 CQ612：妊娠中に HTLV-I 抗体陽性が判明した場合？ (産婦人科診療ガイドライン新項目)

Answer

1. スクリーニング検査(ゼラチン粒子凝集法や酵素免疫測定法)には偽陽性があることを認識する。(A)
2. スクリーニング陽性の場合、必ず確認検査(ウエスタンプロット法)を行い、確認検査陽性の場合に HTLV-I キャリアと診断し、妊婦に結果を伝える。(A)
3. HTLV-I キャリアの告知は特に慎重に行う。(A)
4. 妊婦本人の希望に基づき、家族への説明可否を判断する。(B)
5. HTLV-I キャリアの場合、経母乳母子感染予防の観点から、以下の栄養方法を選択肢として呈示する。(B)
  - 1) 人工栄養
  - 2) 凍結母乳栄養
  - 3) 3 カ月以内の母乳栄養

自身の ATL や HAM のリスク、家族への説明など妊婦は大きな精神的な負担を思いがけず背負い込むことになる。このためカウンセリングやていねいな説明が必要になり、各都道府県で HTLV-I 母子感染対策協議会を設置し、対応することになっている。

実際のスクリーニングとピットフォール

1. HTLV-I 抗体検査の目的

HTLV-I は感染すると、リンパ球の DNA の中に

組み込まれてしまうため、キャリアから HTLV-I をなくすことはできない。妊婦に HTLV-I 抗体検査を勧める目的は、スクリーニング検査で陽性であった場合、子どもに垂直感染する機会を減らすチャンスを得ることができるということである。このように妊婦 HTLV-I スクリーニングは、子どもにとって大きなメリットがあるが、母親にとっては、現在のところメリットがなく精神的なストレスを与えてしまうことになる。そのため、結果を伝える際には、十分な配慮と説明が必要となる。

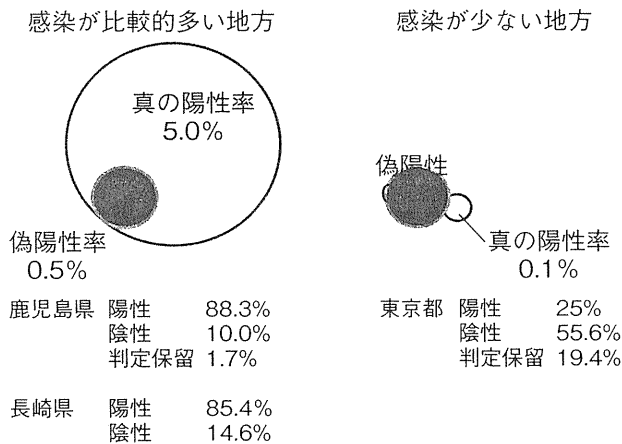
2. 妊婦の HTLV-I 抗体スクリーニングの進め方

厚生労働省ホームページから多くのポスターをダウンロードでき、また産科診療所にポスターも配布されるので、これらを利用して、妊婦の理解を深めた上で、妊娠初期～30 週頃までに検査を行う。検査法は PA 法、CLEIA 法があるが、いずれの方法でもよい。妊娠 30 週を超えると確認検査も含めて、結果が出るのが 34 週以降となってしまうため、説明や栄養法の選択に十分な時間をとれなくなってしまう。

重要なこととして、1 次スクリーニング検査には偽陽性がある(表 3, 図 2)。1 次スクリーニングは、すべての陽性者を検出する必要があるため、実際は感染していなくても陽性になってしまう偽陽性者が 0.5% 程度存在する。これまで、HTLV-I 母子感染対策を行ってきた九州地区では 1 次スクリーニング陽性であれば、自動的に確認検査を行うシステムになっていた。しかし、全国で行われ

るようになった場合、1次スクリーニングは公費で行い、陽性であった場合、保険診療として確認検査(ウエスタンブロット法)を行わなければならない(表3, 図3)。特に、感染の少ない地方では、真の陽性率より偽陽性のほうが多い(図2)。繰り返すが、1次スクリーニング陽性の際は、精密検査が必要だと説明し、必ず確認試験であるウエスタンブロット法を保険診療で行う必要がある

(図3)。確認試験を行わず、母乳哺育をあきらめた妊婦が、後に陰性と判明すれば、トラブルとなることは必至である。くれぐれも、この点には留意していただきたい。ウエスタンブロット法で陽性であれば、キャリアとして説明し、カウンセリングした後に、人工乳、凍結母乳、満3カ月までの短期母乳を呈示する。なお、どうしても長期母乳哺育を希望した際は、妊婦の希望を優先する。またウエスタンブロット法が陰性であれば、母乳哺育を勧める。問題は判定保留が10~20%あるということである(図3)。この場合、自費診療となるが、PCR法を施行する方法もある。PCR陽性であればキャリアとして取り扱い、PCR法陰性であれば、積極的に人工乳を勧めなくともよい。現在、HTLV-Iを検出するPCR法の保険収載については検討されているが、今のところ自費診療となることに留意する必要がある。



HTLV-I キャリアでない人にキャリアであると説明することは避けなければならない

図2 1次検査には偽陽性が一定の比率で出現する

### 3. HTLV-I 確認検査で陽性となった際の対応

結果説明は妊婦本人にのみ伝える。夫への説明は妊婦が望めば、後で行う。夫婦で結果を共有することで、両親の意志により子どもへの感染を防ぐ方法を選ぶことができ、また夫から支えてもら

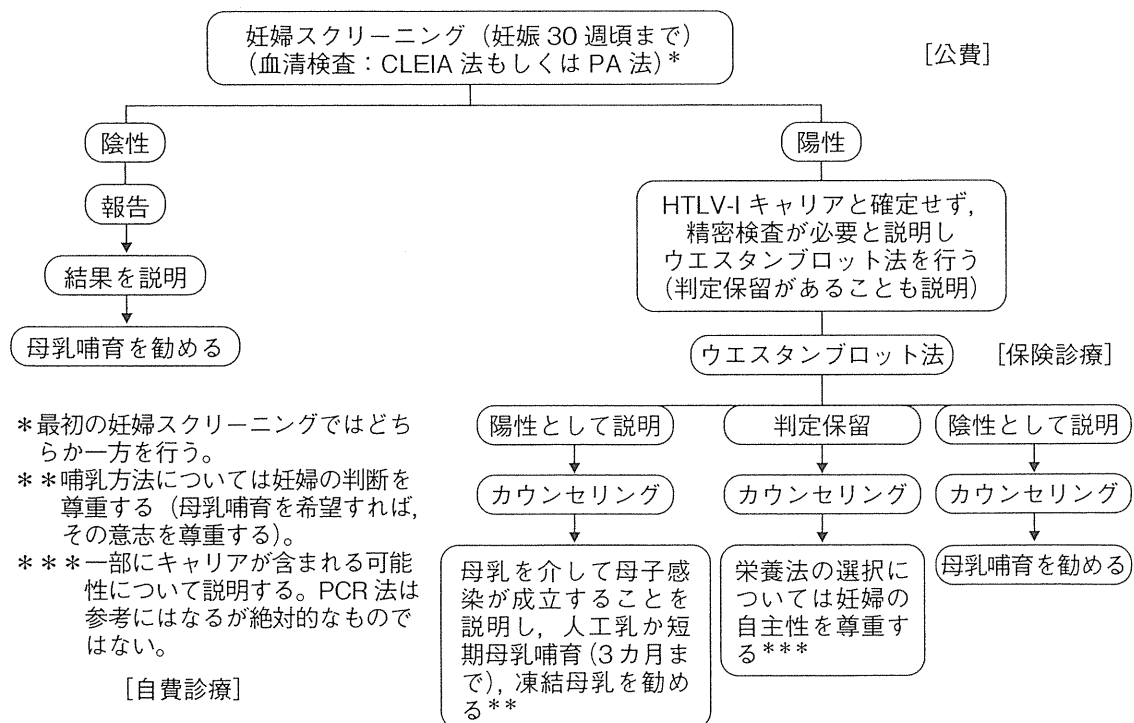


図3 HTLV-I スクリーニングの進め方

\*最初の妊婦スクリーニングではどちらか一方を行う。  
\*\*哺乳方法については妊婦の判断を尊重する(母乳哺育を希望すれば、その意志を尊重する)。  
\*\*\*一部にキャリアが含まれる可能性について説明する。PCR法は参考にはなるが絶対的なものではない。

[自費診療]