

F. 研究発表

研究論文

1. Kazumichi Furuyama, Hideo Harigae,

Kiriko Kaneko, Yoshiko Tamai, Ryoji

Ishida,; Shigeki Shibahara,

The carboxyl-terminal region of

erythroid-specific 5-aminolevulinate

synthase acts as an intrinsic modifier for

its catalytic activity and protein stability

Exp Hematol 2012 (in press)

2. Kozue Yoshida, Tadashi Nagai, Ken

Ohmine, Mitsuyo Uesawa, Piyanuch

Sripayap, Yoji Ishida and Keiya Ozawa.

Vincristine

potentiates the anti-proliferative effect of an

aurora kinaseinhibitor, VE-465, in myeloid

leukemia cells. Biochemical Pharmacology

2011 (in press)

3. Nakagawa Y, Suzuki K, Ishida Y, Urabe A

et al. Clinical efficacy and safety of

biapenem for febrile neutropenia

In patients with underlying hematopoietic

diseases: a multi-institutional study. J Infect

Chemother 17(1): 58-67, 2011

4. Akagi T, Harigae H, Ishida Y, Sawada K.

Comparison oflong-term clinical outcomes of

CHOP chemotherapy between Japanese

patients with nodal peripheral T-cell

lymphomas and those with diffuse large

B-cell lymphoma in the study group of the

Tohoku Hematology Forum.

J Clin Exp Hematop 51(1) 29-35 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

表 1

	平成21年			平成22年			平成23年			平均
	献血者 (初回)	HTLV-1 陽性者数	HTLV-1 陽性率(%)	献血者 (初回)	HTLV-1 陽性者数	HTLV-1 陽性率(%)	献血者 (初回)	HTLV-1 陽性者数	HTLV-1 陽性率(%)	
盛岡地区	2379	4	0.17	2590	4	0.15	2279	3	0.13	0.15
奥州地区	944	0	0	1025	2	0.2	422	2	0.47	0.22
一関地区	388	0	0	468	0	0	352	1	0.28	0.09
大船渡地区	208	1	0.48	198	3	1.52	57	0	0	0.67
釜石地区	133	2	2.06	174	0	0	37	0	0	0.69
宮古地区	257	1	0.39	282	2	0.71	123	3	2.44	1.18
久慈地区	180	0	0	189	0	0	119	0	0	0
二戸地区	197	0	0	233	0	0	217	1	0.46	0.15

分担研究報告書

ATL 発症ハイリスクグループとくすぶり型の境界の検討

分担研究者 氏名 内丸 薫 所属 東京大学医科学研究所附属病院血液内科

研究要旨：HTLV-1 感染者の末梢血 CD4 陽性細胞を対象に CD7/TSLC1 発現を flow cytometry で検討した結果、ハイリスクキャリアの同定に有用であるとともにこれらの症例とくすぶり型 ATL の境界について再検証が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

これまで我々は急性型ATL症例の末梢血中の腫瘍細胞を同定するための multi-color FACS (HTLV-1 Analysis System:以下HAS) の開発を行ってきた。CD4 陽性細胞における CD3/7 の発現レベルを解析するこの系は、キャリア中の ATL 発症ハイリスクグループの同定に有用であるが(論文投稿中)、症例によっては CD7 (+) 群、dim 群、(-) 群の分離が悪いケースがあり、より客観的に評価できる系の開発を試みる。

B. 研究方法

当科に通院、入院中の HTLV-1 キャリア 9 例、ATL くすぶり型 2 例、慢性型 5 例、急性型 5 例を対象に末梢血単核球を分離後、現行の HAS で検討している APC-CD7、APC-Cy7-CD3、Pacific Blue-CD4、Pacific Orange-CD14 に biotin 化抗 TSLC1 抗体を加え PE-storeptavidin で染色し FACS Aria で解析した。CD14 で単球をゲートアウトした後、CD3/4 で CD4 陽性 T 細胞にゲートをかけ、CD7/TSLC1 でプロットした。(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針に則り東京大学医科学研究所倫理委員会の審査承認(承認番号 22-3, 4-0518)のもとに被験者から文書による説明と同意を得て遂行された。

C. 研究結果

HTLV-1 キャリアの末梢血 CD4 陽性細胞に

おいて、プルウイルス量が高く、末梢血異常リンパ球が増加している症例において CD7 dim、(-) の集団が増加しくすぶり型と同様のパターンを示した。慢性型、急性型と病期の進行に伴い CD7 dim、(-) の集団は増加し、急性型ではほとんどの細胞が CD7 (-) であった。TSLC1 はキャリアにおいても CD7 dim、(-) の集団で陽性であり、CD7 dim/TSLC1 (+)、CD7 (-)/TSLC1 (+) の集団としてこれまでの HAS に比べて明瞭に正常 CD4 陽性 T 細胞との分離が可能であった。CD7 dim、(-) の集団が増加している症例では CD7 (-)/TSLC1 (+) の集団に inverse PCR で major clone の存在が示された。

D. 考察

これまでの HAS による解析、および今回の結果から末梢血中プロウイルス量が高く、異常リンパ球数が 5%に近いキャリアはくすぶり型と同様のパターンを示し、病態的にはこれらハイリスクキャリアと、形態学的に診断されているくすぶり型ATLは区別が困難であることが示唆された。

本研究成果は、難治性でありかつ多様な病態をとるATLの診療実態調査結果の評価と合わせ、臨床病型分類の再検証に寄与すると期待される。

E. 結論

HTLV-1 感染 CD4 陽性細胞における CD7/TSLC1 発現の解析はハイリスクキャリアの同定に有用であるとともに、これらハイリスクキャリアと indolent ATL の境界の再検討に有用であることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tian Y, Kobayashi S, Ohno N, Isobe M, Tsuda M, Tani K, Zaïke Y, Watanabe N, Tojo A and Uchimaruk. Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3^{dim}CD7^{low} subpopulation of CD4⁺ T cells in acute-type adult T cell leukemia. Cancer Sci. 102(3):569-577. 2011.
2. Uchimaruk Current problems on the management of HTLV-1 asymptomatic carriers and ATL patients. Rinsho Ketsueki 53(10):1432-1438. 2011.
3. Makoto Yamagishi, Kazumi Nakano, Ariko Miyake, Tadanori Yamochi, Yayoi Kagami, Akihisa, Tsutsumi, Yuka Matsuda, Aiko Sato-Otsubo, Satsuki Muto, Atae Utsunomiya, Kazunari Yamaguchi, Kaoruk Uchimaruk, Seishi Ogawa, and Toshiki Watanabe. Polycomb-Mediated Loss of miR-31 Activates NIK-dependent NF- κ B Pathway in Adult T-cell Leukemia and Other Cancers. Cancer cell in press.
2. 学会発表
1. 大野伸広、田 亜敏、小林誠一郎、磯部優理、津田真由子、在家裕司、渡辺信和、谷憲三朗、東條有伸、内丸 薫. CD3 と CD7 の展開による ATL 細胞の同定:急性型 ATL の治療反応性のモニタリングとして 第73回日本血液学会総会 名古屋 2011
2. Kobayashi S, Tian Y, Ohno N, Isobe M, Tsuda M, Zaïke Y, Watanabe N, Tani K, Tojo A Uchimaruk. CD3 vs CD7 plot in multi-colour FACS reflects progression of disease stage of

HTLV-1 infected patients. 第73回日本血液学会総会 名古屋 2011

3. Uchimaruk, Yamano Y, Tsukasakik, Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hmada T, Iwatsukik, Watanabe T. Nation-wide survey of the management of adult T-cell leukemia and HTLV-1 carrier. 第73回日本血液学会総会 名古屋 2011
4. 石垣知寛、在家裕司、小林誠一郎、大野伸広、内丸 薫、渡辺信和、小柳津直樹、東條有伸、中内啓光. フローサイトメトリーによるフェノタイプ解析を用いた、急性型 ATL の末梢血腫瘍細胞数の評価 第4回 HTLV-1 研究会 東京 2011
5. 大野伸広、湯地晃一郎、小林誠一郎、渡辺信和、石垣知寛、東條有伸、内丸 薫. Multi-color FACS 用いた CD3/7 展開による急性型 ATL の治療反応性のモニタリング 第4回 HTLV-1 研究会 東京 2011
6. 小林誠一郎、田 亜敏、大野伸広、湯地晃一郎、石垣知寛、磯部優理、津田真由子、在家 裕司、渡辺恵理、渡辺信和、谷憲三朗、東條 有伸、内丸 薫. マルチカラー FACS における CD3 と CD7 の展開は HTLV-1 感染患者の病期の進行を反映する 第4回 HTLV-1 研究会 東京 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究

分担研究者氏名 田中 淳司 所属 北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野

研究要旨：北海道地区では HTLV-1 感染者は多くはないが、それでもしばしば道内において ATL 患者さんが発症することもあり、また未発症の HTLV-1 感染者が献血等で発見されることもある。従って、現在整備されつつあるがん対策・HTLV-1/ATL 対策のグループ、学会、患者団体とも協同し、患者に分かり易く安心な ATL 診療のネットワークを構築することが重要と考えられた。

A. 研究目的

ATL は human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) が病因の単一疾患であり、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATL の予後予測と治療法の選択には、その自然史によって作成された臨床病型(Shimoyama M, et al. BJH 1991: 急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型) 分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く開発されていない。本研究では、(H21-3 次がん一般-002) 渡邊班の追加課題で明らかになった ATL 診療体制の問題点について研究し、適切な診療体制を確立することを目指す。

B. 研究方法

患者の目線から見た ATL に対する診療体制のあり方の確立

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C. 研究結果

北海道地区では HTLV-1 感染者は多くはないが、それでもしばしば道内において ATL 患者さんが発症することもありますし、未発症の HTLV-1 感染者が献血等で発見されることもあります。

そこで ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備について、本班および「HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談

機能の強化と正しい知識の普及の促進」班(内丸班)の他の研究者と協議し、その結果を自施設での ATL 患者診療に反映させた。

D. 考察

本研究成果により、難治性でありかつ多様な病態をとる ATL の診療実態調査結果の評価に基づいて、臨床病型分類と診療ガイドラインという診療指針の見直しができるれば、全国で約 100 万人、世界で数千万人現存すると推定される HTLV-1 感染者およびその中から毎年数千人に一人が発症する ATL 患者の保健医療の向上に大きく寄与することが予想される。

さらには、そのアウトカムを全国での ATL の診療実態・予後調査により評価し、本疾患の病型分類とガイドラインがどのように診療に寄与しているかを再検討することにより、全国の医療施設においての本疾患の診療の標準化・拠点化が進んでいるかについて評価する。

E. 結論

現在整備されつつあるがん対策・HTLV-1/ATL 対策のグループ、学会、患者団体とも協同し、患者に分かり易く安心な ATL 診療のネットワークを構築することが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka J, Sugita J, Shiratori S, Shigematsu A, Asanuma S, Fujimoto K, Nishio M, Kondo T, Imamura M. Expansion of NK cells from cord blood with antileukemic activity using GMP-compliant substances without feeder cells. Leukemia (in press)
2. Kanda J, Saji H, Fukuda T, Kobayashi T, Miyamura K, Eto T, Kurokawa M, Kanamori H, Mori T, Hidaka M, Iwato K, Yoshida T, Sakamaki H, Tanaka J, Kawa K, Morishima Y, Suzuki R, Atsuta Y, Kanda Y. Related transplantation with HLA 1-antigen mismatch in the graft-versus-host direction and HLA 8/8-allele-matched unrelated transplantation: A nationwide retrospective study. Blood (in press)
3. Sugita J, Matsushita T, Kashiwazaki H, Kosugi M, Takahashi S, Wakasa K, Shiratori S, Ibata M, Shono Y, Shigematsu A, Obara M, Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Kondo T, Hashino S, Tanaka J, Asaka M, Imamura M. Efficacy of folinic acid in preventing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients receiving MTX as prophylaxis for GVHD. Bone Marrow Transplant. 2011 Mar 21. [Epub ahead of print]
- 4 Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, Kanehira T, Yamamoto S, Kondo T, Endo T, Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Imamura M, Kitagawa Y, Inoue n. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. Support Care Cancer. 2011 Feb 15. [Epub ahead of print]
5. Hayakawa S, Shiratori S, Yamato H,

Kameyama T, Kitatsuji C, Kashigi F, Goto S, Kameoka S, Fujikura D, Yamada T, Mizutani T, Kazumata M, Sato M, Tanaka J, Asaka M, Ohba Y, Miyazaki T, Imamura M, Takaoka A. ZAPS is a potent stimulator of signaling mediated by the RNA helicase RIG-I during antiviral responses. Nature Immunol 12: 37-44, 2011.

6. Kobayashi T, Ishida J, Musashi M, Ota S, Yoshida T, Shimizu Y, Chuma M, Kawakami H, Asaka M, Tanaka J, Imamura M, Kobayashi M, Itoh H, Edamatsu H, Sutherland LC, Brachmann RK. p53 transactivation is involved in the antiproliferative activity of the putative tumor suppressor RBM5. Int J Cancer. 128:304-318, 2011.

2. 学会発表

1. 田中淳司

GVHD/GVL 制御と NK 細胞

第 33 回 日本造血細胞移植学会総会
2011、3、9

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許出願

発明の名称：NK細胞を増幅するための組成物及び方法

弊所整理番号：39541

出願番号：特願 2011-140504

提出日：平成 23 年 6 月 24 日

発明者：田中淳司

特許出願人：テラ株式会社

分担研究報告書

「ATL の臨床病態と診療実態の解明」に関する研究

分担研究者 氏名 石塚 賢治 所属 福岡大学

研究要旨：近年の成人T細胞白血病・リンパ腫の診療実態を知るとともに、予後因子を決定するために、福岡大学を中心に 2007 年から実施中であった「成人T細胞白血病・リンパ腫の予後予測モデル開発のための全国調査」で得られた情報から、急性型・リンパ腫型を抽出し、予後予測モデルを作成し、ATL-PI を開発した。

A. 研究目的

近年の成人T細胞白血病・リンパ腫（ATL）の診療実態を知るとともに、予後因子を決定する。

B. 研究方法

2000 年 1 月から 2009 年 5 月に新たに診断された ATL 患者を対象に、全国の血液内科医療機関に協力を要請し、後ろ向き調査を行った。

（倫理面への配慮）

この調査研究は、患者の情報は「疫学研究に関する倫理指針」に従い、個人情報を除いたデータのみ収集し、施設内でのみ患者個人情報との連結を可能とすることによって、個人情報の保護に配慮した。

C. 研究結果

全国 81 医療機関から 1600 例を超える ATL 症例が集積され、そのうち急性型とリンパ腫型は 1270 例であった。解析不適格例 236 例と、本疾患を治癒させる可能性がある半面、最大 40% を超えるような治療関連死が存在するため生存に対して強い影響力を有する可能性がある同種造血幹細胞移植が行われた 227 例は除外し、807 例について解析

を行った。観察期間中央値は 41.3 か月、死亡は 641 例、生存期間中央値（MST）は 7.7 か月であった。755 例に初回化学療法が施行され CHOP あるいは CHOP-like レジメンが 386 例に、LSG-15（VCAP-AMP-VECP）療法が 249 例に、VP-16、MST-16、副腎皮質ホルモン剤による単剤での治療が 44 例に行われていた。

これらの患者に対する予後因子を決定するために、データセットを training と validation sample の 2 つにランダムに分け、training sample において多変量解析を行い、それからできたモデルを validation sample に適応した。

training sample における多変量解析では、stage III/IV、ECOG PS 2-4、年齢、血清アルブミン、 $\log_{10}$ (sIL-2R) が死亡イベントの独立した因子であった。これらの回帰係数を用いて式を作成し、それを validation sample に適応した。3 つに層別化すると MST は low risk (LR: ATL-PI < 1.6) で 16.2 か月、intermediate risk (IR: $1.6 \leq \text{ATL-PI} < 2.6$) は 7.3 か月、high risk (HR: ATL-PI ≥ 2.6) は 3.6 か月であった ($p < 0.0001$; $\chi^2 = 89.7$, log-rank test)。

次に、連続変数である 3 つの因子を 2 値化し、training sample において多変量解析を行った。ハザード比は stage III/IV で最も

高く、これらの回帰係数を用いて下記の簡素化したモデルを開発した。

Simplified ATL = 2 (if stage = III/IV)
+ 1 (if PS > 1)
+ 1 (if Age > 70 years)
+ 1 (Alb < 3.5)
+ 1 (sIL-2R > 20,000)

これを validation sample に適応すると、MST は LR 群で 16.2 か月、IR 群 7.0 か月、HR 群 4.6 か月であった ($p < 0.0001$; $\chi^2 = 74.2$, log-rank test)。

D. 考察

ATL の病像や臨床経過は非常に多彩で急性型・リンパ腫型・慢性型・くすぶり型の 4 病型間のみならず、aggressive ATL とされる急性型・リンパ腫型の 2 病型内でも、臨床経過は一様ではない。

本研究では、急性・リンパ腫型 ATL における 5 つの独立した予後因子を抽出し、ATL-PI を開発した。Simplified ATL-PI もオリジナルと同様のパワーで予後の異なった 3 群に層別化することが可能であった。

E. 結論

急性・リンパ腫型 ATL における 5 つの独立した予後因子を抽出した。low risk 群の予後も良好とは言えず、この予後因子が治療法の層別化には使用できない。しかし、患者のリスク因子を考慮することによる臨床試験の質の向上や国際的な治療成績の比較には非常に有用である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

Katsuya H, Ishitsuka K et al, A Prognostic Index for Acute and Lymphoma

Type Adult T-cell Leukemia/Lymphoma,
53rd Annual meeting of American society
of Hematology, 2011 年 12 月

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

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書（平成 23 年度）

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究

分担研究者氏名:石田高司 所属:名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学

研究要旨

KW-0761 は海外に先駆け日本で前臨床研究、治験が実施され、さらには保険承認見込みの、ATL に対する新規薬剤である。KW-0761 第 2 相試験の結果を解析し、さらには当院で KW-0761 を投与した再発 ATL 患者の臨床 data を詳細に解析し、『KW-0761 era』における ATL 診療体制整備の糧とした。KW-0761 の奏効例では効率に有害事象としての皮疹を認めた。今後 KW-0761 投与症例の集積、解析により、適切な KW-0761 の使用方法を確立し、その結果を全国的な ATL の診療体制の整備に反映させる。

A. 研究目的

ATL は human T-lymphotropic virus type- I (HTLV-1)が病因の単一疾患であり、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATL の予後予測と治療法の選択には、その自然史によって作成された臨床病型（Shimoyama M, et al.BJH 1991: 急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型）分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く開発されていない。本研究では、(H21-3 次がん一般-002) 渡邊班の追加課題で明らかになった ATL 診療体制の問題点について研究し、適切な診療体制を確立することを目指す。

B. 研究方法

再発難治の ATL を適応症として、H23 年 4 月に KW-0761 の国内医薬品製造販売承認が厚生労働省に申請された。H24 年 3 月には承認の見込みである。分担研究者は KW-0761 の臨床開発に、最も初期の段階から携わり、前臨床研究および

早期臨床試験(治験)を主導した。それらの経験をもとに、現在日本血液学会で作成中の ATL の診療指針を『KW-0761 era』においてより適切なものになるよう、分析し、診療体制の整備につなげる。そのために KW-0761 第 2 相試験の結果を解析し、さらには当院で KW-0761 を投与した再発 ATL 患者の臨床 data を詳細に解析した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C. 研究結果

当院で KW-0761 を投与した再発 ATL、全 5 例のうち奏効 4 例では何れも G2 以上の皮疹を認めた。一方、皮疹が重症化し、全身ステロイド治療を必要とする Stevens Johnson Syndrome を 1 例で経験した。CCR4 は ATL 細胞のみならず制御性 T 細胞(Treg)に発現していることが知られており、Treg 除去と皮疹の関係が示唆された。さらには奏効 4 例のうち 3 例で 2 年以上の長期生存が得られている。これらの長期奏効は、再発 ATL に対する従来の抗がん剤治療では、まれな事である。これらのことを本班および「HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談

機能の強化と正しい知識の普及の促進」班（内丸班）の他の研究者と協議し、全国的な ATL の診療体制の整備の糧とした。

D. 考察

本研究成果により、難治性でありかつ多様な病態をとる ATL の診療実態調査結果の評価に基づいて、臨床病型分類と診療ガイドラインという診療指針の見直しができれば、全国で約 100 万人、世界で数千万人現存すると推定される HTLV-1 感染者およびその中から毎年数千人に一人が発症する ATL 患者の保健医療の向上に大きく寄与することが予想される。

さらには、そのアウトカムを全国での ATL の診療実態・予後調査により評価し、本疾患の病型分類とガイドラインがどのように診療に寄与しているかを再検討することにより、全国の医療施設においての本疾患の診療の標準化・拠点化が進んでいるかについて評価する。

以上を踏まえて、現在整備されつつあるがん対策・HTLV-1/ATL 対策のグループ、学会、患者団体とも協同し、患者に分かり易く安心な ATL 診療のネットワークを構築する。

E. 結論

KW-0761 は海外に先駆け日本で前臨床研究、治験が実施され、さらには保険承認見込みの新規薬剤である。今後 KW-0761 投与症例の集積、解析により、適切な KW-0761 の使用方法を確立し、その結果を全国的な ATL の診療体制の整備に反映させる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 英文

- (1) Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara 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 Feb 6. [Epub ahead of print] DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3472
- (2) Nishikawa H*, Maeda Y*, Ishida T*, Gnjjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R and Sakaguchi S; Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. *Equal contribution, 2012 February 8. [Epub ahead of print] DOI:10.1182/blood-2011-09-37998.
- (3) Ishida T, Ueda R.; Immunopathogenesis of lymphoma: focus on CCR4. *Cancer Sci*. 2011 Jan;102(1):44-50.
- (4) Ishida T, Ueda R.; Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2011 Nov;94(5):443-52.
- (5) Yamada S, Sato F, Xia H, Takino H, Kominato S, Ri M, Ishida T, Iida S, Inagaki H, Yamada K. Forkhead box P1 overexpression and its clinicopathological significance in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Hum Pathol*. in press.
- (6) Shimizu K, Murakami H, Sawamura M, Hattori Y, Iida S, Ishida T, Sunami K, Asaoku H, Sakai A, Abe M, Takagi T. Efficacy of Long-Term Treatment with Low-Dose Thalidomide for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *International Journal of Clinical Medicine* 2011; 2:570-575.

分担研究報告書

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究

分担研究者

氏名 野坂 生郷

所属 熊本大学医学部附属病院

研究要旨：成人 T 細胞白血病（ATL）における診療実態を把握し、診療体制の整備についての検討を行った。熊本県での診療実態を調査し、今後の課題を検討した。病態の多彩性が明らかになった。化学療法により効果を示していた症例においては、長期生存の可能性を示していた。

A. 研究目的

ATL は human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I) 感染が惹起する CD4 陽性 T 細胞性の腫瘍であり、発症機序に未だ不明であり、またその病態は多彩で、治療に対しても難治性である。現在まで、下山らによって提唱された病型分類によって層別化されているが、その予後は他のリンパ腫に比べ極めて不良であり、治療戦略を含め、診療体制の整備が必要である。新たな治療法の開発や移植医療の導入など ATL に有効な治療法、診療体制の確立を進めていくことを目標とする。

B. 研究方法

①全国の医療機関における ATL の診療実態と治療成績の分析という命題の中、2000 年から 11 年間における熊本県の血液疾患を主に診療している主要施設を対象に造血器腫瘍の発症を調査し、成人 T 細胞白血病の発症数の推移を検討、治療については、単施設での解析を行った。

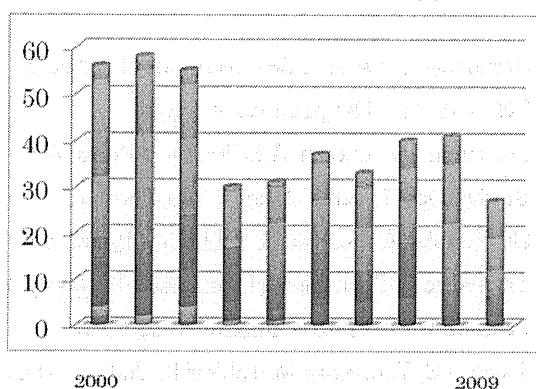
（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に基づき、臨床研究における倫理指針を遵守し、すべての症例について匿名化を行い、解析をし、倫理的に配慮した。

C. 研究結果

2000 年からの調査においては 2002 年から発症数の減少を認めた。さらに年齢別では高齢者の発症が目立った。これは、全国調査の平

均発症年齢に高齢化と一致する。



熊本県における血液疾患主要施設における ATL の発症数の推移

また、急性型 19 例、慢性型 13 例の解析では、5 年生存率では急性型は 0% で慢性型は 53% であった。熊本での同種造血幹細胞移植では、化学療法により効果を示していた症例においては、長期生存の可能性を示していた。

D. 考察

熊本県では、約 30 例程度/年の発症数であった。病型分類では、それぞれの病型において様々な病態、治療経過があり、さらなる病態解析による整理が必要である。

診療ガイドラインについては、同種造血幹細胞移植の適応や新規治療法の位置づけを明

確にする必要がある。診療体制は、情報交換も含め、地域における診療支援が必須である。

E. 結論

今回、ATL 好発地域における発症数の推移を検討し、病態の多彩性が改めて明らかになった。今後、病態の整理、診療体制の整備をはかり、新規治療や移植を含め、治療ガイドライン等の整備が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody
(KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell
Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II
Study. Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K,
Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T,
Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K,
Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M,
Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R. J Clin
Oncol. 2012 Feb 6.

2. 学会発表

11 年間の熊本県成人血液疾患登録の検討
野坂生郷、鈴島仁、津田弘之ら
第 73 回日本血液学会学術総会 名古屋、
2011. 10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究

分担研究者 氏名 今泉芳孝 所属 長崎大学

研究要旨：ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に資するために、病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な ATL 症例の解析を行った。末梢血病変によるくすぶり型 ATL と HTLV-1 キャリアの鑑別診断の補助診断法として HTLV-1 のサザンブロット法を検討したが、ATL 細胞数が 5%未満でも単クローン性のシャープな組み込みを認める、5%以上でもスメア状の多クローン性の組み込みを認める、などが少なからずあった。ATL のリンパ節病変の病理像は多型細胞型が多いがそれ以外のタイプも少なからずあることから、特に HTLV-1 多発地域では、HTLV-1 キャリアに発症した ATL 以外のリンパ系腫瘍との識別が問題となりうる。そのようなリンパ節検体で HTLV-1 の単クローン性組み込みを認めなかった場合でも、再度の生検時あるいは再発時には ATL と診断される症例があった。

A. 研究目的

成人 T細胞白血病リンパ腫(ATL) は human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) が原因の単一疾患であり、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATLの予後予測と治療法の選択には、その臨床病態、自然史によって作成された臨床病型 (Shimoyama M, et al. BJH 1991:急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型) 分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く開発されていない。本研究では、(H21-3 次がん一般-002) 渡邊班の追加課題で明らかになった ATL 診療体制の問題点について研究し、適切な診療体制を確立することを目指す。

B. 研究方法

①全国の医療機関における ATL の診療実態と治療成績の分析

②ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証

③ATL 診療ガイドラインの解説の作成

④患者の目線から見た ATL に対する診療体制のあり方の確立

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言およびヒトゲノム・遺伝子解析研究、疫学研究、臨床試験に関するわが国の倫理指針に従って研究を実施した。

C. 研究結果

①ATL の診療実態と治療成績の分析について

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) のリンパ腫グループが開始した ATL 患者の月毎の前向き調査に参加し、まずは自施設の実態

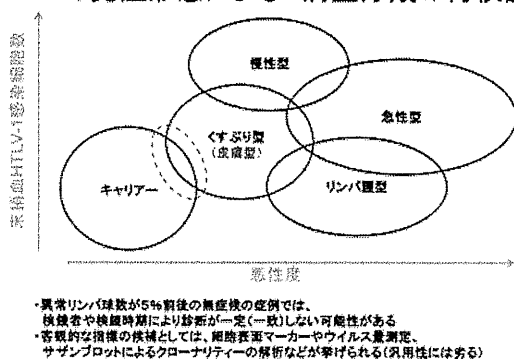
を適時評価することを始めた。

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備について、本班および「HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」班（内丸班）の他の研究者と協議し、その結果を自施設での ATL 患者診療に反映させた。

②ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証

末梢血病変によるくすぶり型 ATL と HTLV-1 キャリアの識別は、形態的 ATL 細胞が 5%以上あるか否かによるが、ATL 細胞数が 5%前後の無症候の症例では、検鏡者や検鏡時期により診断が一定（一致）しない可能性がある。その補助診断法として HTLV-1 のサザンブロット法を検討したが、ATL 細胞数が 5%未満でも単クローン性のシャープな組み込みを認める、5%以上でもスミア状の多クローン性の組み込みを認める、などが少なからずあった。

ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証



ATL のリンパ節病変の病理像は多型細胞型が多いがそれ以外のタイプも少なからずあることから、特に HTLV-1 多発地域では、HTLV-1 キャリアに発症した ATL 以外のリンパ系腫瘍との識別が問題となりうる。そのようなリンパ節検体の中でもサザンブロッ

ト法で HTLV-1 の単クローン性組み込みを認めなかった場合でも、再発時には ATL と診断されることがあった。

HTLV-1抗体陽性のATL/末梢性Tリンパ腫/ホジキンリンパ腫 LNでサザンブロットHTLV-1(-) 6 例のまとめ

- ・ATL Necrosis(診断不能)/検体量わずか
1ヶ月後再生検: ML, diffuse pleomorphic cell, T cell type
末梢血に異常リンパ球10%
- ・ATL Reactive lymphadenitis
1ヶ月後再生検: ML, diffuse pleomorphic T-cell type
末梢血SBH陰性
- ・ATL ML, peripheral T cell type(ATL most likely)
(縦隔リンパ節生検/検体の残りでSBH施行)
末梢血SBH陰性、皮疹で再燃時、ATLの病理診断
- ・ALCL → ATL(6年後)
- ・AITL → ATL(3ヶ月後)
- ・HL Hodgkin lymphoma, lymphocyte-rich type
末梢血に異常リンパ少数、末梢血のSBH(+)

③ATL 診療ガイドラインの解説の作成

④患者の目線から見た ATL に対する診療体制のあり方の確立

③、④については当班会議で他の研究者と協議し、コンセンサス形成に関与した。

D. 考察

本研究全体の成果により、難治性でありかつ多様な病態をとる ATL の診療実態調査結果の評価に基づいて、臨床病型分類と診療ガイドラインという診療指針の見直しができれば、全国で約 100 万人、世界で数千万人現存すると推定される HTLV-1 感染者およびその中から毎年数千人に一人が発症する ATL 患者の保健医療の向上に大きく寄与することが予想される。

今回の分担研究の解析では、末梢血におけるくすぶり型ATLとHTLV-1キャリアの識別、HTLV-1 感染者におけるリンパ節病変の ATL と末梢性 T リンパ腫あるいはホジキンリンパ腫との識別を試みた。個々の症例では困難なことが少なからずあり、早い時期の再生検、

再発時の再評価が有用な場合があった。

以上を踏まえて、診療指針の見直しを含む診療体制の整備を行うことが重要と考えられる。

E. 結論

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に資するために、病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な ATL 症例の解析を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y, Taguchi J, Yoshida S, Hata T, Tomonaga M: High expression of 67-kDa laminin receptor relates to the proliferation of leukemia cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol*, 39 (2): 179 -186. e4, 2011
2. Sasaki D, Imaizumi Y, Hasegawa H, Osaka A, Tsukasaki K, Choi YL, Mano H, Marquez VE, Hayashi T, Yanagihara K, Moriwaki Y, Miyazaki Y, Kamihira S, Yamada Y. : Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 with trimethylation of lysine 27 on histone H3 in adult T-cell leukemia/lymphoma as a target for epigenetic therapy. *Haematologica*;96 (5): 712-719, 2011
3. Hasegawa H, Komoda M, Yamada Y, Yonezawa S, Tsutsumida H, Nagai K, Atogami S, Tsuruda K, Osaka A, Sasaki D, Yanagihara K, Imaizumi Y, Tsukasaki K, Miyazaki Y, Kamihira S. : Aberrant overexpression of membrane-associated mucin contributes to tumor progression in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leuk Lymphoma*. 52 (6):1108-17, 2011
4. Tominaga-Sato S, Tsushima H, Ando K, Itonaga H, Imaizumi Y, Imanishi D, Iwanaga M, Taguchi J, Fukushima T, Yoshida S, Hata T, Moriuchi Y, Kuriyama K, Mano H, Tomonaga M, Miyazaki Y: Expression of myeloperoxidase and gene mutations in AML patients with normal karyotype: double CEBPA mutations are associated with high percentage of MPO positivity in leukemic blasts. *Int J Hematol*. 94 (1):81-89, 2011
5. Norimura D, Isomoto H, Imaizumi Y, Akazawa Y, Matsushima K, Inoue N, Yamaguchi N, Ohnita K, Shikuwa S, Arima T, Hayashi T, Takeshima F, Miyazaki Y, Nakao K: Case series of duodenal follicular lymphoma, observed by magnified endoscopy with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc*. 74 (2):428-34. 2011
6. Fukushima T, Taguchi J, Moriuchi Y, Yoshida S, Itonaga H, Ando K, Sawayama Y, Imaizumi Y, Imanishi D, Hata T, Miyazaki Y: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with central nervous system involvement: The Nagasaki Transplant Group experience. *Int J Hematol*. 94 (4): 390-394, 2011
7. 新野大介、松木 啓、田中健之、柳原克紀、大楠清文、林徳真吉、今泉芳孝、宮崎泰司、有吉紅也、大島孝一: AIDS 患者における播種性非結核性高酸菌症 (*Mycobacterium genavense*) の 1 例. *診断病理* 28 (1): 18-20, 2011
8. 糸永英弘、福島卓也、田口 潤、今西大介、今泉芳孝、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司: 【症例報告】顆粒リンパ球増多症に続発した急性単芽球性白血病 臨床血液 52 (12): 1870-1875, 2011
9. 今泉芳孝、塚崎邦弘: 【特集 ウィルス感染による造血器疾患の病態と治療】ATL の予後による層別化と治療の進歩. *血液内科* 63 (4): 399-405, 2011
10. 今泉芳孝, 塚崎邦弘: K 成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 専門医のための薬物療法 Q&A 血液 (小松則夫, 片山直之, 富山佳昭編集, (株)中外医学社 (東京) p265-272 所収) 2011

2. 学会発表

1. 牧山純也、今泉芳孝、今西大介、田口 潤、対馬秀樹、福島卓也、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司、新野大介、大島孝一：骨髓の再検査で診断したHepatosplenic T cell lymphoma (HSTL). 第51回日本リンパ網内系学会総会・第21回日本樹状細胞研究会・第14回日本血液病理研究会, 2011年6月30日-7月2日, 福岡
2. Hiroaki Taniguchi, Yoshitaka Imaizumi, Junya Makiyama, Hidehiro Itonaga, Shinya Satou, Takeshi Tsuchiya, Jun Taguchi, Daisuke Imanishi, Hideki Tsushima, Takuya Fukushima, Tomoko Hata, Kunihiro Tsukasaki, Shimeru Kamihira, Tomayoshi Hayashi, Koichi Ohshima, Yasushi Miyazaki, Outcome of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) after salvage therapy. 第73回日本血液学会学術集会, 2011年10月14日-16日, 名古屋
3. Shinya Sato, Hideki Tsushima, Koji Ando, Hidehiro Itonaga, Yoshitaka Imaizumi, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Takuya Fukushima, Shinichiro Yoshida, Tomoko Hata, Yuki Yoshi Moriuchi, Masao Tomonaga, Yasushi Miyazaki, Analysis of relationship between MPO positive rate and gene mutations (FLT3, NPM, CEBPA) in AML cells, 第73回日本血液学会学術集会, 2011年10月14日-16日, 名古屋
4. Junya Makiyama, Yoshitaka Imaizumi, Takeshi Tsuchiya, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Hideki Tsushima, Takuya Fukushima, Tomoko Hata, Kunihiro Tsukasaki, Yasushi Miyazaki, Daisuke Niino, Kouichi Ohshima, Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis. :第73回日本血液学会学術集会, 2011年10月14日-16日, 名古屋
5. Hidehiro Itonaga, Tomoko Hata, Shinya Sato, Emi Matsuo, Yoshitaka Imaizumi, Daisuke Imanishi, Jun Taguchi, Yasuhisa Kawaguchi, Hideki Tsushima, Takuya Fukushima, Shimeru Kamihira, Masao Tomonaga, Yasushi Miyazaki, Successful treatment for a CML patients with T315I BCR-ABL mutation by imatinib plus interferon- α ., 2011年10月14日-16日, 名古屋
6. 田浦直太、市川辰樹、宮明寿光、柴田英貴、本田琢也、山口東平、福田祥子、久保田陽子、磯本 一、竹島史直、松尾真稔、谷口広明、今泉芳孝、中尾一彦, 急性肝障害における血液疾患の頻度についての検討, 第15回日本肝臓学会大会：第19回日本消化器関連学会週間-JDDW2011(福岡), 2011年10月20日-21日, 福岡
7. 長谷川寛雄、山田恭暉、佐々木大介、今泉芳孝、塚崎邦弘、宮崎泰司、岩尾正倫、上平 憲, 新規インテグラーゼ阻害薬ラメラリンによる抗HTLV-1薬開発の検討：厚生労働科学研究補助金研究事業2010年度 HTLV-1関連合同班会議 (HTLV-1撲滅に向けて)：2011年2月19日, 東京
8. 佐々木大介、山田恭暉、長谷川寛雄、今泉芳孝、塚崎邦弘、宮崎泰司、上平 憲、Victor E. Marquez, ATLに対する治療薬としてのヒストンメチル化阻害薬DZNepの可能性、厚生労働科学研究補助金研究事業 2010年度 HTLV-1関連合同班会議 (HTLV-1撲滅に向けて)、2011年2月19日(土)、東京
9. 松尾真稔、谷口広明、牧山純也、土屋健史、今泉芳孝、波多智子、塚崎邦弘、宮崎泰司、新野大介、大島孝一、リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫 (LRCHL) とくすぶり型成人T細胞性白血病リンパ腫 (ATL) を同時合併した1例. 日本内科学会九州支部主催 第293回 九州地方会：平成23年5月28日、長崎

10. 松尾真喜子、今泉芳孝、高崎由美、新野大介、土屋健史、今西大介、田口 潤、対馬秀樹、波多智子、福島卓也、塚崎邦弘、大島孝一、宮崎泰司、染色体転座 t(2;3)(q23;q27) を伴った triple lymphoma の 1 例. 第 1 回日本血液学会九州地方会、2011 年 9 月 3 日、福岡
11. 田口正剛、今西大介、谷口広明、糸永英弘、森脇裕司、今泉芳孝、田口 潤、吉田真一郎、福島卓也、波多智子、宮崎泰司、同種造血幹細胞移植後の Ph 染色体陽性白血病に対するダサチニブの使用経験. 第 1 回日本血液学会九州地方会、平成 23 年 9 月 3 日、福岡
12. 加藤丈晴、牧山純也、波多智子、今西大

介、今泉芳孝、田口 潤、塚崎邦弘、宮崎泰司、新野大介、大島孝一、左前腕部腫瘤を契機に診断された芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍の 1 例. 日本内科学会九州支部主催 第 295 回 九州地方会、：平成 23 年 11 月 20 日、佐賀

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

ATL の皮疹型と診療への反映に関する研究

分担研究者 戸倉新樹 浜松医科大学皮膚科学講座教授

研究協力者 島内隆寿 浜松医科大学皮膚科講師

研究協力者 澤田雄宇 産業医科大学皮膚科専門修練医

研究要旨：ATL は約半数の患者に皮疹を伴う。皮疹型は主な 6 型に分類できる。単変量解析では結節腫瘍型、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瘍型、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、結節腫瘍型が 8.8 である。ATL 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。皮疹があるか無いかだけではなく、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。ATL 診療上における皮膚病変の診療上の問題と、診療体制について整備する必要がある。

A. 研究目的

ATL は約半数の患者に皮疹を伴う。従って ATL 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と呼ばれる腫瘍細胞の皮膚とくに表皮に向かって浸潤する性質による。ATL 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。最近我々は ATL の皮疹型が独立した予後因子であることを明らかにした (Sawada Y et al. Blood 117: 3961-7)。本研究課題の目的は、ATL 診療上における皮膚病変の診療上の問題と、診療体制について研究することにある。

B. 研究方法

①ATL の皮疹型と予後解析：ATL 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行った。
②患者の目線から見た ATL に対する診療体制：ATL の皮疹に対する認識は一般医師のみならず皮膚科医の間でも低いと言わざるを得ない。そのため、啓蒙活動が必要になる。

C. 研究結果

①皮疹型と予後解析：斑型(patch type)、局面型(plaque type)、結節・腫瘍型(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。これらの型はなるべく菌状息肉症/Sézary 症候群の TNMB 分類の T stage に沿う形で決めた。しかし、多発丘疹型と紫斑型は MF/SS には無い皮疹型であり逸脱せざるを得ない。

「皮膚型」と称される ATL 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、ATL 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無く内臓病変が無い ATL 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無くても腫瘍の浸潤する皮膚病変が有る場合は、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包含されるということになる。皮疹が無くても末梢血異型リンパ球が 5% 以上の場合に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 ATL 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かもしれない。

各皮疹型の予後を Kaplan-Meier 法で調べた。良好な生存率の順番は、斑型 > 局面型 > 多発丘疹型 / 紫斑型 > 結節腫瘍型 > 紅皮症型であった。

単変量解析では結節腫瘍型、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瘍型、リンパ腫型のみ有意に予後不良であった。紫斑型は予後不良の傾向を示した。HR は斑型を 1 とすると、紅皮症型が 21.2、結節腫瘍型が 8.8 であった。

D. 考察

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もたれる。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 γ 投与、ステロイド塗布などが含まれる。これらはとく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。我々は、皮膚病変を有するくすぶり型 ATL に対して、皮膚病変治療群、VP-16+プレドニン内服群、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た。

E. 結論

ATL 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。皮疹があるか無いかだけではなく、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kito Y, Hashizume H, Tokura Y. Rosacea-like Demodicosis Mimicking Cutaneous Lymphoma. *Acta Derm Venereol* (in press).
- 2) Kasuya A, Hirakawa S, Tokura Y. Decreased expression of homeostatic chemokine receptors in intravascular large B-cell lymphoma: A study of three cases. *Eur J Dermatol* (in press).
- 3) Sawada Y, Hino R, Hama K, Ohmori S, Fueki H, Yamada S, Fukamachi S, Tajiri M, Kumo R, Yoshioka M, Nakashima D, Sugita K, Yoshiki R, Shimauchi T, Mori T, Izu K, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y. The type of skin eruptions is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 117: 3161-3967, 2011.
- 4) Nakamura M, Sugita K, Sawada Y, Yoshiki R, Hino R, Tokura Y. High levels of activation-induced cytidine deaminase expression in adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol* (in press).
- 5) Nakamura M, Iwata S, Kimura H, Tokura Y. Elevated expression of activation-induced cytidine deaminase in T and NK cells from patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol* 21: 780-782, 2011.
- 6) Sawada Y, Mori T, Yamada S, Nakamura M, Tokura Y. Keloid exacerbation associated with adult T-cell leukemia/lymphoma cell infiltration. *Eur J Dermatol* 21: 646-647, 2011.
- 7) 島内隆寿, 戸倉新樹: 皮疹を呈するその他の

リンパ腫. 1冊でわかる皮膚がん. 斎田俊明, 宮地良樹, 清水宏. 真興社. pp349-356, 2011.

(予定を含む)

なし

8) 澤田雄宇, 戸倉新樹: 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. 日皮会誌 121:3091-3093, 2011.

9) 戸倉新樹: 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. 血液内科 63: 702-707, 2011.

10) 戸倉新樹, 島内隆寿: 母乳でうつる皮膚疾患にはどんなものがある? 女性の皮膚トラブル FAQ 宮地良樹編 (in press).

2. 学会発表

- 1) Tokura Y. The type of skin eruptions is an independent prognostic indicator for adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL). 5th International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas. 2011 Berlin, Germany.
- 2) Tokura Y. Adult T-cell leukemia / lymphoma and HTLV-1. Cutaneous Lymphomas of Viral Origin. 22nd World Congress of Dermatology. 2011 Seoul, Korea.
- 3) Tokura Y. Adult T-cell leukemia/lymphoma: Treg neoplasm with affinity to the skin. International Immunodermatology Symposium (Post-ESDR 2011). 2011 Heidelberg, Germany.
- 4) Shimauchi T, Sakabe JI, Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y. HTLV-1 oncogene tax regulates programmed cell death-1 expression in apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway. European Society for Dermatological Research Annual Meeting, 2011 Barcelona, Spain.
- 5) Shimauchi T, Sakabe JI, Sawada Y, Nakamura M, Tokura Y: Programmed cell death-1 expression is induced by PI3K/Akt signaling in HTLV-1 infected cells. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology 2011 Kyoto, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

分担研究報告書

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究

分担研究者 河井一浩 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野

研究要旨：ATL の臨床病型として皮膚病変が主病変である皮膚型を加える意義を明らかにするために、皮膚病変を伴う ATL の予後解析を行った。皮膚腫瘍を伴うくすぶり型は予後不良である可能性があるが、皮膚病変のタイプのみからくすぶり型の予後を予測することは困難である。また、皮膚病変を伴うくすぶり型において 5%以上の末梢血異常リンパ球の存在は有意な予後因子ではないことが確認された。

A. 研究目的

ATL は human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) が病因の単一疾患であり、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATL の予後予測と治療法の選択には、その自然史によって作成された臨床病型 (Shimoyama M, et al. BJH 1991: 急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型) 分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く開発されていない。本研究では、(H21-3 次がん一般-002) 渡邊班の追加課題で明らかになった ATL 診療体制の問題点について研究し、適切な診療体制を確立することを目指す。

上記の ATL の臨床病型のうち、くすぶり型は比較的予後良好と考えられてきたが、皮膚病変を伴う場合は急性型・リンパ腫型に移行するリスクが高く、予後不良である可能性が報告されている。特に皮膚腫瘍を伴うくすぶり型は急性型・リンパ腫型同様に予後不良であるとする報告が複数ある。また、皮膚病変の存在および皮膚病変のタイプは臨床病型とは独立した予後因子であることが最近報告された。皮膚病変が主病変であるくすぶり型を皮膚型とすることが提唱されているが、従来の 4 臨床病型に皮膚型を加える意義

および皮膚型の分類基準は確立していない。

今回、ATL の臨床病型としての皮膚型の意義を明らかにするために、皮膚病変を伴う ATL の予後解析を行った。

B. 研究方法

1998 年から 2008 年の間に鹿児島大学病院皮膚科で診断、診療した皮膚病変を伴う ATL 76 例（急性型 26 例、リンパ腫型 6 例、慢性型 10 例、くすぶり型 34 例）の予後解析を行った。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および疫学研究に関するわが国の倫理指針に従って研究を実施した。

C. 研究結果

全死亡をエンドポイントとした多変量解析では、皮膚病変のタイプ（斑、局面、多発丘疹、結節腫瘍、紅皮症）あるいは菌状息肉症の TNM 分類に準じた T 病期（T1: 体表面積の 10%未満の斑・局面、T2: 10%以上の斑・局面、T3: 結節腫瘍、T4: 紅皮症、および多発丘疹）は有意な予後因子ではなく、年齢と臨床病型のみが独立した予後因子であった。皮膚病変を伴うくすぶり型の生存期間中央値は 56 カ月であり、急性型・リンパ腫型への移行およびリンパ腫による死亡までの期