

間は 17 カ月であった。くすぶり型のサブ解析においても皮膚病変のタイプおよび T 病期は有意な予後因子ではなく、LDH 高値と可溶性 IL-2 レセプター値が有意な予後因子として同定された。ただし、皮膚病変のタイプのうち、皮膚腫瘍については LDH 高値、可溶性 IL-2 レセプター値とは独立した予後因子である可能性がある。いずれの解析においても、5%以上の末梢血異常リンパ球の存在は皮膚病変を伴うくすぶり型 ATL における有意な予後因子ではなかった。

- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

D. 考察

単一施設における検討ではあるが、今回の結果から、皮膚病変を伴うくすぶり型に限っても臨床病態や予後は多様であり、皮膚病変のタイプや T 病期のみからの予後予測は困難であることが確認された。したがって、皮膚病変の存在と皮膚病変のタイプによるくすぶり型 ATL 患者のリスクグルーピングは層別化治療には不十分であり、新たな臨床的・生物学的予後因子の探索的研究が必要と考えられる。

E. 結論

臨床病型としての皮膚型の提唱および皮膚型の分類基準については、さらなる検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

河井一浩. 皮膚リンパ腫の化学療法. 日本皮膚科学会雑誌 121: 3227-3229, 2011.

2. 学会発表

河井一浩. 皮膚リンパ腫の最近の話題.
第69回日本皮膚科学会山梨地方会 (2011年9月3日、山梨)

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

分担研究報告書

皮膚型 ATLL の存在、ATLL の皮膚浸潤に対する局所治療…に関する研究

分担研究者

氏名 天野正宏 所属 宮崎大学医学部皮膚科

研究要旨：皮膚型 ATLL は存在するのかどうか明らかにする。また ATLL の皮膚浸潤に対する標準治療についてガイドラインの作成

A. 研究目的

1991 年下山らが ATLL を急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 型に分類した。皮膚浸潤をともなうくすぶり型 ATLL は、予後不良とされ中でも結節や腫瘤を生じるものは顕著であるとの報告が続き、皮膚型 ATLL の存在が言及されてきた。皮膚型 ATLL が存在するかどうかを明らかにし、さらにその診断基準を作成する。ATLL の標準治療は急性型、リンパ腫型に関してはガイドライン等が作成されているが、ATLL の皮膚浸潤に関しては、各施設で様々な治療が行われている。ATLL にともなう皮膚浸潤に対し、本研究班では治療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

皮膚型 ATLL が存在するかどうか、この研究班で検討し、存在するのならばその診断基準を作成する。後方視的に宮崎大皮膚科において皮膚型 ATLL の定義に合致する症例を集積し、その臨床像、治療、予後に関して検討を行なう。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施し、患者を匿名としてプライバシー保護に配慮した。

C. 研究結果

第 1 回班会議において、私が皮膚型 ATLL に関し過去に報告されている文献を渉猟し、それぞれの診断基準を提示し、新たな皮膚型 ATLL の診断基準について言及した。第 2 回班会議において、戸倉新樹教授が皮膚病変を有する ATLL の診療ガイドラインについて説明があった。

D. 考察

皮膚型 ATLL の定義とその診断基準については班内でも様々な意見があり、前方視的な研究が必要ではないかとの意見が出された。

E. 結論

この班研究において、可能な限り皮膚型 ATLL の定義とその診断基準を作成していく。また皮膚病変を有する ATLL の診療ガイドラインについては、現在皮膚悪性腫瘍学会が岩月教授を中心に作成中であり、そのガイドラインを引用していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

FDG-PET imaging of cutaneous involvements in adult T-cell leukemia/lymphoma. ○ Masahiro Amano¹, Shigeki Nagamachi², Mitsuru Setoyama¹ ¹Department

of Dermatology; ²Department of Radiology,
University of Miyazaki Faculty of Medicine,
Miyazaki, Japan 第 36 回日本研究皮膚科学
会総会 (2011 年 12 月 10 日、京都市)
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

分担研究報告書

分担研究課題名：ホルマリン固定パラフィン材料を使用した in situ 法による HBZ 発現の解析

研究分担者 大島孝一

研究要旨

HBZ の発現を解析するために、HBZ の ISH (in situ hybridization) (HBZ-ISH)を行った。HBZ の発現は、すべての ATLL 培養細胞や ATLL モデルマウス (HBZ-Tg mice と ATLL を移植した NOD/SCID/ β 2mnull mice)で確認できた。また 16 例の ATLL 症例でも HBZ の発現が確認できた(図)。HBZ-ISH の陽性細胞の率は 5 から 70%であった。一方、Tax を使用した免疫染色では、ATLL を移植した NOD/SCID/ β 2mnull mice の 11 例中 7 例で Tax の発現がみられ、ATLL 症例の 8 例中 6 例で発現が見られたが、陽性細胞は少数であり、1 から 5%であった。

A.研究目的

成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL)は、中高年のヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1)感染者の一部に発症する、T 細胞の悪性腫瘍である。化学療法に抵抗性で予後不良であり、近年、造血幹細胞移植、抗体療法および抗ウイルス剤などの先進的治療も試みられているが、反応例に限られ、十分な治療効果は得られていない。確定診断には Southern blot 法を使用した HTLV-I のモノクローナル組み込みを証明することが重要であるが、感度の点、また新鮮材料を必要し、時間のかかるため、なかなか、治療の開始に役立っていないの現状である。

ATLL の発症において、HTLV-1 の tax 遺伝子が中心的な役割を担うと考えられてきたが、新規に、HBZ 1 (HTLV-1 bZIP factor)遺伝子が、tax を抑制する可能性が示唆されている。今回はこれらの点を踏まえ、ホルマリン固定パラフィン材料を使

用した in situ 法による HBZ 発現の解析、Tax の免疫染色を行い、診断に役に立つかを解析した。

B.研究方法

A) 対象は、ATLL 培養細胞、ATLL モデルマウス (HBZ-Tg mice と ATLL を移植した NOD/SCID/ β 2mnull mice)、16 例の ATLL 症例を使用した。陰性対象としてびまん大細胞型リンパ腫を使用した。

B) ①臨床所見、免疫染色(CD20,CD3,CD4, CD25)を行いATLLの組織診断をおこなった。

② 新鮮材料が手に入るものは、RT-PCRを用いてTax, HBZの発現を解析した。

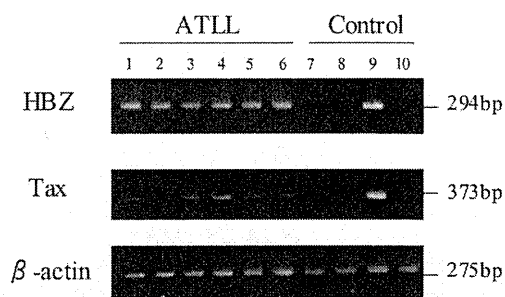
③ホルマリン固定パラフィン材料を使用した in situ 法による HBZ 発現の解析、Tax の免疫染色を行った。

(倫理面への配慮)

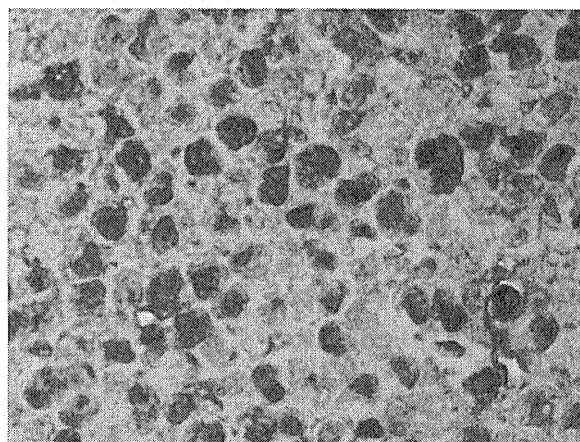
本研究は久留米大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認を得

ている。

C.研究結果



ヒト ATLL の組織(6 例)、ATLL 細胞株(1 例)、陰性コントロールを使用し、RNA を抽出し、RT-PCR で Tax,HBZ の発現を解析したところ、6 例の ATLL 症例、培養細胞で、明確な発現を示すバンドがみられた。一方 Tax の発現については6 例中5 例で発現を示すバンドがみられたが薄いバンドであった



HBZ の発現を解析するために、HBZ の ISH (in situ hybridization) (HBZ-ISH)を行った。HBZ の発現は、すべての ATLL 培養細胞や ATLL モデルマウス (HBZ-Tg mice と ATLL を移植した NOD/SCID/ β 2mnull mice)で確認できた。また 16 例の ATLL 症例でも HBZ の発現が確認できた(図)。HBZ-ISH の陽性細胞の率は 5 から 70%であった。一方、Tax を使用した免疫染色では、ATLL を移植した

NOD/SCID/ β 2mnull mice の 11 例中 7 例で Tax の発現がみられ、ATLL 症例の 8 例中 6 例で発現が見られたが、陽性細胞は少数であり、1 から 5%であった。

Case	Tissue	CD20	CD3	CD4	CD25	HBZ-ISH	Tax
Cell line							
MT-1 (ATLL)		-	+	+	+	+	+
MT-2 (ATLL)		-	+	+	+	+	+
MT-4 (ATLL)		-	+	+	+	+	+
Jurkat (T-ALL)		-	+	-	+	-	-
HBZ-Tg mice							
T1	spleen	-	+	+	ND	30%	0%
T2	spleen	-	+	+	ND	40%	0%
T3	LN	-	+	+	ND	35%	0%
T4	LN	-	+	+	ND	30%	0%
T5	LN	-	+	+	ND	30%	0%
T6	LN	-	+	+	ND	60%	0%
T7	LN	-	+	+	ND	20%	0%
T8	spleen	-	+	+	ND	50%	0%
NOD/SCID/ β 2m ^{RIIE} mice transplanted ATLL							
N1	liver	-	+	+	+	50%	5%
N2	LN	-	+	+	+	30%	1%
N3	lung	-	-	+	+	10%	0%
N4	lung	-	-	+	+	10%	0%
N5	lung	-	+	+	+	10%	1%
N6	lung	-	-	+	+	10%	1%
N7	LN	-	+	+	+	30%	5%
N8	liver	-	+	+	+	40%	1%
N9	LN	-	+	+	+	30%	0%
N10	spleen	-	+	+	+	15%	0%
N11	spleen	-	+	+	+	60%	1%
Human ATLL							
H1	LN	-	+	+	+	20%	1%
H2	LN	-	+	+	+	10%	1%
H3	LN	-	+	+	+	40%	1%
H4	LN	-	+	+	+	30%	1%
H5	LN	-	+	+	+	15%	ND
H6	LN	-	-	+	+	20%	1%
H7	LN	-	+	+	+	30%	0%
H8	LN	-	+	-	+	40%	1%
H9	LN	-	+	+	-	5%	0%
H10	LN	-	-	+	+	20%	ND
H11	LN	-	+	-	-	5%	ND
H12	LN	-	+	ND	ND	60%	ND
H13	LN	-	+	ND	ND	40%	ND
H14	LN	-	+	+	+	70%	ND
H15	LN	-	+	+	+	70%	ND
H16	LN	-	+	+	+	20%	ND
Human DLBCL							
D1	LN	+	-	-	-	-	-
D2	LN	+	-	ND	ND	-	-
D3	LN	+	-	-	-	-	-
D4	LN	+	-	-	+	-	-
D5	LN	+	-	ND	-	-	-

D.考察

ATLL の確定診断には Southern blot 法を使用した HTLV-I のモノクローナル組み込みを証明することが重要であるが、感度の点、また新鮮材料を必要し、時間のかかるため、なかなか、治療の開始に役立っていないの現状である。

ATLL の発症において、HTLV-1 の tax 遺伝子が中心的な役割を担うと考えられてきたが、新規に、HBZ 1 (HTLV-1 bZIP factor)遺伝子が、

tax を抑制する可能性が示唆されている。今回はこれらの点を踏まえ、ホルマリン固定パラフィン材料を使用した *in situ* 法による HBZ 発現の解析、Tax の免疫染色を行い、診断に役に立つかを解析したところ、HBZ の発現は、すべての ATLL 培養細胞や ATLL モデルマウスで確認できた。また 16 例の ATLL 症例でも HBZ の発現が確認でき、HBZ-ISH の陽性細胞の率は 5 から 70%であり、今後、診断に有用であると考えられた。一方、Tax を使用した免疫染色では、ATLL モデルマウスで Tax の発現がみられ、ATLL 症例の 8 例中 6 例で発現が見られたが、陽性細胞は少数であり、診断に使用するには困難と考えられた。

E. 結論

ホルマリン固定パラフィン材料を使用した *in situ* 法による HBZ 発現の解析は、今後、ATLL の組織診断において有用である可能性を示唆することができた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation *in vivo*. Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, Yoshida M, Miyazato P, Takai K, Shimizu K, Ohshima K, Green PL, Ohkura N, Yamaguchi T, Ono M, Sakaguchi S, Matsuoka M. PLoS Pathog. 2011 Feb 10;7(2):e1001274

2) ATF3, an HTLV-1 bZip factor binding

protein, promotes proliferation of adult T-cell leukemia cells. Hagiya K, Yasunaga J, Satou Y, Ohshima K, Matsuoka M. Retrovirology. 2011 Mar 17;8:19.

3) Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta S, Kawaguchi A, Tonan T, Ohshima K, Yano H, Hayabuchi N, Izuhara K, Sata M. Oncol Rep. 2011 May;25(5):1211-6

3) Epstein-Barr virus-associated primary central nervous system lymphomas in immunocompetent elderly patients: analysis for latent membrane protein-1 oncogene deletion and EBNA-2 strain typing. Sugita Y, Terasaki M, Niino D, Ohshima K, Fumiko A, Shigemori M, Sato Y, Asano N. J Neurooncol. 2010 Nov;100(2):271-9

4). Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuhara K, Aizawa H. Eur Respir J. 2011 May;37(5):1119-27

5) Novel monoclonal antibodies against pancreatic juice from pancreatic cancer patients and their possible application in differential diagnosis. Hamabashiri M, Daichou A, Yasumoto M, Ogasawara S,

Nishinakagawa T, Enjoji M, Ohshima K, Yano H, Nakashima M. *Int J Mol Med*. 2011 Oct;28(4):599-603

6) Detection of HTLV-1 by means of HBZ gene in situ hybridization in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. Shimizu-Kohno K, Satou Y, Arakawa F, Kiyasu J, Kimura Y, Niino D, Sugita Y, Ishikawa F, Matsuoka M, Ohshima K. *Cancer Sci*. 2011 Jul;102(7):1432-6

7) Accuracy of differential diagnosis for pancreatic cancer is improved in the combination of RCAS1 and CEA measurements and cytology in pancreatic juice. Naito Y, Okabe Y, Nagayama M, Nishinakagawa T, Taira T, Kawahara A, Hattori S, Machida K, Ishida Y, Kaji R, Mikagi K, Kinoshita H, Yasumoto M, Akiba J, Kage M, Nakashima M, Ohshima K, Yano H. *Med Mol Morphol*. 2011 Jun;44(2):86-92

8) Small cell variant of mantle cell lymphoma is an indolent lymphoma characterized by bone marrow involvement, splenomegaly, and a low Ki-67 index. Kimura Y, Sato K, Imamura Y, Arakawa F, Kiyasu J, Takeuchi M, Miyoshi H, Yoshida M, Niino D, Sugita Y, Morito T, Yoshino T, Nakamura S, Ohshima K. *Cancer Sci*. 2011 Sep;102(9):1734-41

9) Aberrant antigenic expression in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multi-parameter study from Thailand.

Pongpruttipan T, Kummalue T, Bedavanija A, Khuapinant A, Ohshima K, Arakawa F, Niino D, Sukpanichnant S. *Diagn Pathol*. 2011 Aug 25;6:79

10) Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. Asano N, Kinoshita T, Tamaru J, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M, Morishima Y, Nakamura S. *Haematologica*. 2011 Nov;96(11):1636-43

11) Clinicopathological analysis of the age-related differences in patients with Epstein-Barr virus (EBV)-associated extranasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma with reference to the relationship with aggressive NK cell leukaemia and chronic active EBV infection-associated lymphoproliferative disorders. Takahashi E, Ohshima K, Kimura H, Hara K, Suzuki R, Kawa K, Eimoto T, Nakamura S; for the NK-cell Tumor Study Group. *Histopathology*. 2011 Oct;59(4):660-671

2.学会発表

1) Hiroaki Miyoshi, Kensaku Sato, Daisuke Niino, Fumiko Arakawa, Yoshizo Kimura, Junichi Kiyasu, Masanori Takeuchi, Maki Yoshida, Yosuke Okada, Yukihiko, Nakamura, Yasuo Sugita, Koichi Ohshima, Bcl-6 expression in peripheral T-cell

lymphoma, follicular variant correlates with
clinicopathological characteristics of
angioimmunoblastic T-cell lymphoma, 第
100 回 日本病理学会総会、横浜、2011 年 4
月 28 日

H.知的財産権の出願・登録状況
なし

「ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備（代表：塚崎邦弘）」

2011 年度 分担研究報告書

研究課題：全国 ATL 実態調査・予後調査

分担研究者

岩永 正子

帝京大学大学院公衆衛生学研究科

研究要旨：既存の ATL 全国実態調査・予後調査に関連する資料を収集し、疫学的見地より問題点を抽出した。両調査とも約 20 年前の知見であり、近年の新しい検査技術に対応した新しい調査票の作成が必要と考えられた。

A. 研究目的

これまで、厚生労働省科学研究費補助金による ATL の全国実態調査としては、全国リンパ系腫瘍研究グループによる 1980 年から 1998 年まで一連の調査がある。これらの調査は約 2 年間隔で定期的実施されたが、1988 年の第 4 次調査は初めての大規模な調査となり、実態調査のみならず患者予後調査も行われ、その結果をもとに ATL の予後因子解析と病型診断基準が作成された（いわゆる下山分類）。しかし 1998 年の第 9 次調査が最後の調査となり、その後の全国規模の実態・予後調査は行われていない。

近年 ATL に対する新しい診断・治療方法が開発され、下山分類の病型に分類できない症例の問題や、下山分類では対応できない治療開始基準設定の問題、診断・治療の施設間格差の問題など、解決すべき問題が生じてきている。

本研究班（塚崎班）では、ATL の病型分類の再考と、それと連動させた新たな ATL の大規模全国実態調査を行う予定である。新たな大規模全国実態調査を実施するにあたり、今年度は準備段階として 1988 年から 1998 年までに行われた ATL の全国実態調査を再考証した。

B. 研究方法

1988 年から 1998 年までに行われた ATL の大規模全国実態調査に関連する資料を収集し、調査方法・調査票・データ解析方法を見直し、問題点を抽出し、新規開始する全国実態調査にむけ

てどのように改善すべきかを検討した。

（倫理面への配慮）文献のみを取扱うため不要。

C. 研究結果

調査票の現物、和文論文による調査方法・解析方法・結果の報告、英文論文による報告の全ての情報が入手できたのは 1988 年の第 4 次調査分のみであった。1994 年の第 7 次調査分、1996 年の第 8 次調査分、1998 年の第 9 次調査分は、調査票の現物と、調査方法・解析方法・結果が記載された和文論文報告が入手できたが、英文報告はなかった。1990 年の第 5 次調査分と 1992 年の第 6 次調査分は、調査票・論文ともに入手できず、和文商業雑誌報告に留まっていた。したがって、第 4 次、第 7 次、第 8 次、第 9 次調査分を再考証の対象とした。以下、簡潔に特徴をまとめる。

1) 第 4 次調査

調査実施期間：1988 年 3 月-8 月。

調査対象施設：全国一般病院 8,502 施設中 200 床以上の病院 1,287 施設 (15%) を無為選択。

調査対象疾患：1986 年 1 月-1987 年 12 月に診断された新規 ATL 患者数、全がん患者数、悪性リンパ腫患者数。

調査票：①ATL 患者全国実態調査票 (1 枚) と②ATL 患者予後因子調査票 (3 枚)

調査票の送付：①を郵送後、ATL 患者>1 名以上の施設に②を郵送。回収率不明。

回収と解析：愛知がんセンター研究所疫学部

解析対象症例数：192 施設より 657 例集積。

予後追跡期間：1990 年 1 月まで

2) 第 7 次調査

調査実施期間：1994 年 8 月-1995 年 3 月。

調査対象施設：全国一般病院 9,006 施設中 200 床以上の病院 1,863 施設を無為選択。

調査対象疾患：1992 年 1 月-1993 年 12 月に新しく診断された ATL 患者数。

調査票：①ATL 全国実態調査趣旨・依頼書と諾否ハガキ②ATL 患者調査票 (1 枚)

調査票送付：①による諾否確認後、ATL 患者>1 名以上と回答の施設に②を郵送。回収率 50%。

調査票回収：愛知がんセンター研究所疫学部

解析対象症例数：210 施設より 711 例集積。

予後追跡：未施行

3) 第 8 次調査

調査実施期間：1996 年 4 月-1996 年 12 月。

調査対象施設：全国一般病院 9,006 施設中 200 床以上の病院 1,855 施設を無為選択。

調査対象疾患：1994 年 1 月-1995 年 12 月に新しく診断された ATL 患者数

調査票：第 7 次と同じ項目の票。

調査票送付：第 7 次と同じ方法。回収率 50.8%。

調査票回収：愛知がんセンター研究所疫学部

解析対象症例数：205 施設より 752 例集積。

予後追跡：未施行

4) 第 9 次調査

調査実施期間：1998 年 4 月-1999 年 12 月。

調査対象施設：全国一般病院 9,006 施設中 200 床以上の病院 1,842 施設を無為選択。

調査対象疾患：1996 年 1 月-1997 年 12 月に新しく診断された ATL 患者数

調査票：第 7 次と同じ項目の票。

調査票送付：第 7 次と同じ方法。回収率 51.4%。

調査票回収：愛知がんセンター研究所疫学部

解析対象症例数：267 施設より 830 例集積。

予後追跡：未施行

D. 考察

全国規模の ATL 患者予後調査は、第 4 次調査の 1988 年のみしか実施されておらず、近年の診

断・治療技術に即した調査項目を含む予後調査の実施が必要と考えられる。第 7 次から 9 次の全国実態調査票は、全く同一のものが使用されていたため、こちらも近年の事情に即した見直しが必要である。今後は、当時の主任研究者および今回の分担研究者と議論を重ね、様々のアウトカムに対応できる調査方法・調査票項目について再考証をしていく予定である。

E. 結論

既存の全国レベルの ATL 患者予後調査・実態調査結果は約 20 年前のものであり、近年の実態に即した新規調査実施が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 高崎由美、岩永正子、塚崎邦弘。話題：くすぶり型・慢性型成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する無治療経過観察は適切な選択か？血液内科 (科学評論社) 63:40-45, 2011.

2) Kamihira S, (他 11 名), Iwanaga M, Kanematu T, Nakao K. Paradoxical expression of IL-28B mRNA in peripheral blood in human T-cell leukemia virus Type-1 mono-infection and Co-infection with hepatitis C Virus. *Virology Journal* 2012, 9:40

2. 学会発表

1) Uchimar K, Yamano Y, Tsukasaki K, Uike N, Utsunomiya A, Iwanaga M, Hamada T, Iwatsuki K, Watanabe T. PS-1-174 : 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, 2011 年 10 月 14-16 日, 名古屋, 臨床血液, 52 (9), 448, 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 |

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>塚崎邦弘</u>	【73回日本血液学会学術集会 教育講演S-2 基本シリーズ】ATLに対する臨床試験の現状と患者参加促進.	臨床血液	52(10)別冊	1448-1453	2011
高崎由美、 <u>塚崎邦弘</u> 、 <u>岩永正子</u>	【特集 リンパ系腫瘍診療のresearch questions】くすり型・慢性型成人T細胞白血病リンパ腫に対する無治療経過観察は適切な選択か？	血液内科	63 (1)	40-45	2011
<u>渡邊俊樹</u>	特集：成人T細胞白血病(ATL)「1. 日本におけるHTLV-1/ATL研究, 対策の歴史, 現状」	血液フロンティア	22(2)	21-28	2012
<u>河井一浩</u>	皮膚リンパ腫の化学療法	日本皮膚科学会雑誌	121	322-3229	2011
<u>Tsukasaki K, Tobinai K</u>	Clinical Trials and Treatment of ATL in “HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases”	Leukemia Research and Treatment	2012	1-12	2012
<u>Tsukasaki K, Tobinai K, et al</u>	Lymphoma Study Group of JCOG.	Jpn J Clin Oncol	42(2)	85-95	2012
<u>Umino A, Utsunomiya A, Tsukasaki K, et al.</u>	Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node.	Blood	117	5473-5478	2011

<u>Sasaki D, Imaizumi Y, Tsukasaki K, et al</u>	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
<u>Yamagishi M, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T, et al.</u>	Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers	Cancer Cell	21(1)	121-135	2012
<u>Watanabe T</u>	Current status of HTLV-1 infection	Int J Hematol	94(5)	430-434	2011
<u>Choi I, Uike N, et al.</u>	Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials.	Bone Marrow Transplant	46	116-118	2011
<u>Tian Y, Uchimaru K, et al.</u>	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
<u>Ishida T, Ueda R.</u>	Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma.	Int J Hematol	94(5)	443-52	2011
<u>Sawada Y, Tokura Y, et al.</u>	The type of skin eruptions is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma	Blood	117	3961-3967	2011
<u>Ohshima K, et al.</u>	Detection of HTLV-1 by means of HBZ gene in situ hybridization in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues.	Cancer Sci	102	1432-6	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進

塚崎 邦弘

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

はじめに

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

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

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

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

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

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

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

くすぶり型あるいは予後不良因子を有さない慢性型 ATL

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

予後不良因子を有する慢性型あるいは急性型 ATL*

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

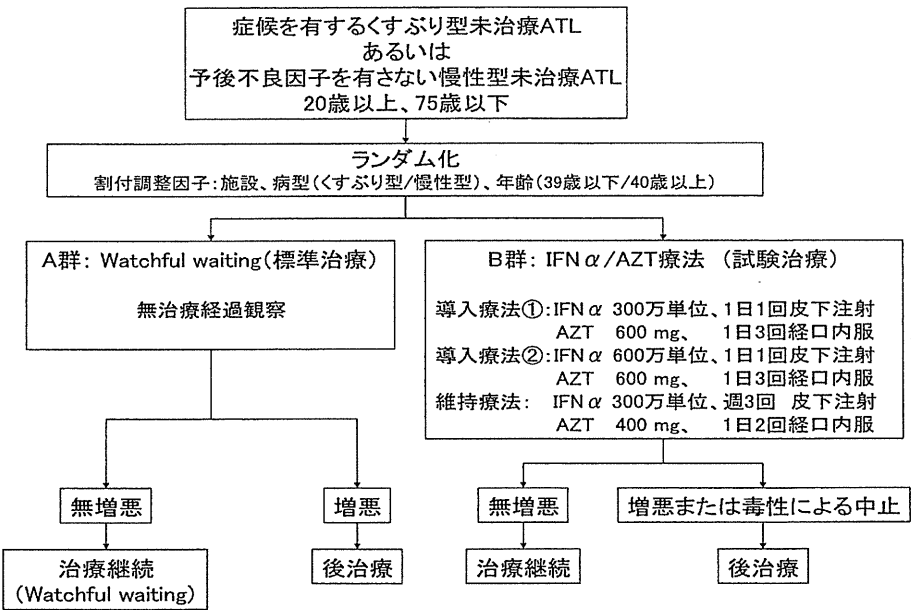


図 1 ATL に対する IFN/AZT 療法と watchful waiting 療法のランダム化比較試験（JCOG PC0908）

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

ATL に対する臨床試験の現状

1) Indolent ATL に対する臨床試験

未治療の Indolent ATL に対する世界で初めての臨床試験が，日本臨床腫瘍グループ（JCOG）のリンパ腫班で現在計画されている（JCOG-PC908：図 1）。この試験では症候を有さないくすぶり型を除いた Indolent ATL

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

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

10 年, 15 年での全生存割合と無急性転化生存割合がそれぞれ, 47, 25, 14%と 46, 21, 8%であり, 生存曲線にプラトーはなく, 長期予後は良好ではなかった¹⁸⁾。一方, 昨年の海外からの後方視的報告で 17 例のくすぶり型または慢性型の IFN/AZT 療法の成績では, 観察期間中央値約 5 年で, 生存割合は 100%と有望であったことから, JCOG-PC908 試験が計画された¹⁵⁾。

本研究では, 未治療の indolent ATL 患者を対象として, IFN/AZT 療法が, 標準治療である WW 療法よりも有用であるか否かを検証するため, ランダム化第 III 相試験を行う。主評価項目は無イベント（急性転化）生存期間, 副次評価項目は全奏効割合である。本試験では watchful waiting 群の 2 年無イベント生存割合を 60%と仮定し, IFN/AZT 療法はこれに 20%上回る必要があるとした。有意水準片側 5%, 検出力 70%, 登録期間 3 年, 追跡期間 2 年とし, 両群合わせて 74 例を予定症例数とした。さらには附随研究として, 分子異常について患者血液検体を解析し, 治療反応性と予後を予測するバイオマーカーを解明することも計画している。

本臨床試験は, 平成 20 年に設けられた高度医療評価制度によって, 現在 ATL に対して保険適用のない IFN α と AZT を用いる。現在, 高度医療評価会議及び先進医療専門家会議での審査・承認前の段階である。試験結果がよく標準治療の確立というエビデンスを創出できれば, 企業, 学会, 患者団体に働きかけて ATL に対する IFN と AZT の薬事法上の適応拡大の承認, 保険適用（効能追加）を目指している。

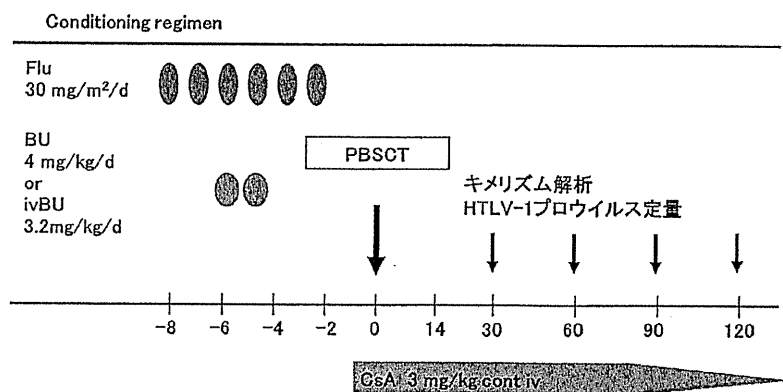
2) Aggressive ATL に対する臨床試験

Aggressive ATL に対する標準治療としては, 日本では強力な化学療法単独またはそれに引き続いての Allo-HSCT, 海外ではそれに加えてリンパ腫型以外では IFN/AZT 療法があげられている（表 1）¹⁶⁾。

aggressive ATL に対する有効な治療法の確立を目指し, JCOG リンパ腫グループは多剤併用化学療法の臨床試験を 1970 年代より継続して行ってきた¹³⁾。ともに G-CSF を併用し強度を上げた CHOP-14 療法と VCAP-AMP-VECP 療法との第 III 相試験 JCOG9801 では, 毒性は強かったが完全奏効割合と生存割合が上回っていた後者を標準治療として確立した。しかし生存期間の中央値は約 13 か月と他の造血器悪性腫瘍と比べて依然極めて不良であり, 化学療法のための治療戦略には限界があると考えられている¹⁹⁾。

近年, 同種造血幹細胞移植療法 (allo-HSCT) は, 有害反応は強いが宿主片対 ATL 効果により長期生存が期待できるとの報告が, 主に日本から相次いでいる^{20~23)}。Allo-HSCT では, 移植前処置の強度, ドナー, 幹細胞のソースなどヴァリエーションがあり, 特に ATL は比較的高齢者に多いことから骨髓破壊的な前処置か非破壊的な前処置などの工夫が重要である。

厚生労働省がん臨床研究班の岡村班, 鵜池班では継続的に, 比較的高齢者の Aggressive ATL に対する骨髓非破壊的 allo-HSCT (NST) の Feasibility Study をウイルス学的な Correlative study とともに行ってきた。その初期の試験結果から, NST が比較的安全に高齢者 ATL に



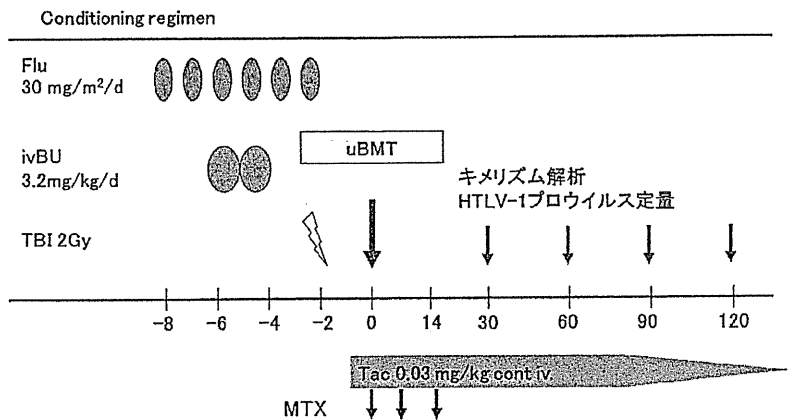
目的: 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の急性型あるいはリンパ腫型症例に対して, 骨髓非破壊的な前処置療法を用いた同種末梢血幹細胞移植術を行い, 本治療の有効性と安全性を検討する。

対象: 急性型あるいはリンパ腫型ATL患者で, 化学療法などによって, 病状がNCまでにコントロールし得る症例で, HLA血清型一致の適切な血縁者ドナーを有する症例(50~70歳または49歳以下で臓器障害あり)。

主要評価項目: 2 年全生存率

目標症例数と集積期間: 35例, 5年間

図2 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する同種末梢血幹細胞による骨髓非破壊的移植療法の検討: 多施設共同第 II 相試験(ATL-NST-3)



目的：急性型あるいはリンパ腫型の成人T細胞白血病リンパ腫症例に対して、骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁者間骨髄移植の安全性を検討する。
対象：急性型あるいはリンパ腫型ATL患者で、化学療法などによって、病状がCRまたはPR以上にコントロールされている症例で、適切な血縁ドナーを有さない症例(50～65歳または49歳以下で規定の臓器障害あり)。
主要評価項目：移植後100日時点での生存かつ100日以内の完全キメラ達成
予定症例数と集積期間：15例、2年間

図3 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する非血縁者間同種骨髄移植における骨髄非破壊的処置療法の安全性を検討する第I相試験(ATL-NST-4)

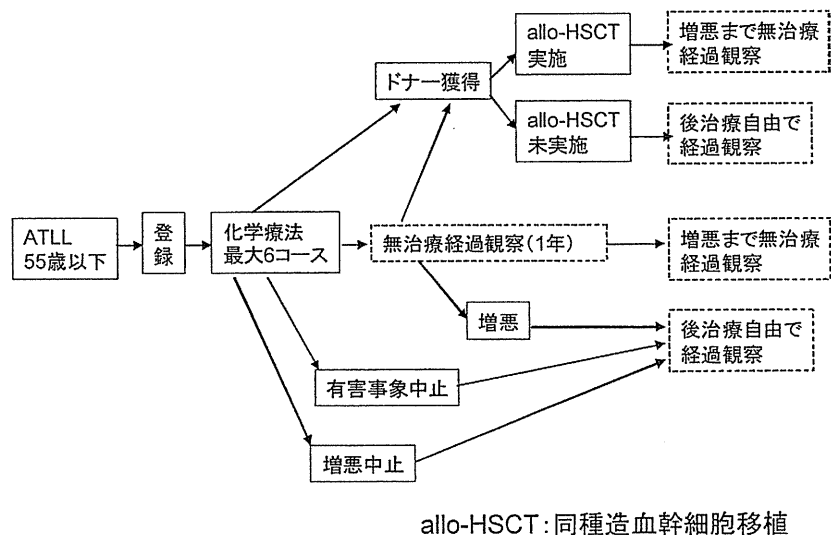


図4 成人T細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療に関する第II相試験(JCOG0907)

できること、GVHDを伴うと再発が少ないこと、移植後にはCTL活性が出現し、ウイルス量が減じることを報告してきた^{21, 22, 24)}。それを受けて現在は図2, 3に示す2つの臨床試験が進行中である。

ATLに対するallo-HSCTについての検証的な臨床試験は、対象となる患者数が限られているため容易ではない。図4に示すJCOG0907試験では、本疾患に対するallo-HSCTがその高いリスクに見合う治療法であるか否

かを検証するために、20歳以上55歳以下の初発Aggressive ATL患者を対象として、導入化学療法(VCAP-AMP-VECP)を開始した後、ドナーが確保された場合に骨髄破壊的な前処置法を用いたallo-HSCTを施行する。この一連の治療の有効性と安全性をヒストリカルコントロールである化学療法と比較する非ランダム化検証的試験である。主要評価項目は3年全生存割合、予定症例数130名、登録期間5年を予定している。

ATL 患者の臨床研究への参加促進について

別稿の内丸薫先生の総説にあるように、多発国である日本においてもその希少性／偏在性のために、他の造血器腫瘍と比べて地域によって ATL の治療方針には差異が大きい。前述したように、昨年度から始まった HTLV-1 総合対策の一環として、ATL に対する臨床試験を推進する体制が構築されつつある。HTLV-1 キャリア、ATL、HTLV-1 関連性脊髄症 (HAM) 患者の方々からの要望では、これまで他のウイルス関連疾患とくらべて不十分であった HTLV-1 対策の中でも、致死的な疾患である ATL の治療法開発は重点項目の 1 つとしてあげられた。この状況を改善するための情報提供として最近以下の 2 つのウェブサイトが立ち上がった。1 つは厚生労働省 HP の HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス) に関する情報 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou29/>) であり、妊婦、キャリア、家族、医療関係者、支援者、自治体担当者を対象にして相談・医療機関検索、マニュアル・手引き、関係通知、リンク等を公開している。もう 1 つは ATL/HAM についての HTLV-1 研究班合同委員会による HTLV-1 情報サービス (<http://htlv1joho.org/index.html>) であり、最新の HTLV-1 に関連する専門的な情報を一元的に発信するとともに、患者・患者家族等が参考となる医療機関情報、臨床研究情報についても掲載し、適切な医療機関に円滑に結びつけることを目的として、HTLV-1 関連疾患の説明、検査等の説明、用語解説、医療機関情報、臨床研究情報等を公開している。

また今年 2 月には厚生労働省がん臨床研究事業の ATL 臨床試験研究班合同で「ATL 患者の臨床研究参加促進を図るためのリクルートシステムの開発」についての会議が開催され、上述した ATL に対する臨床試験、さらには新薬の開発の推進について協議し、患者リクルートのための基盤を作った。また内丸薫先生の稿にあるように、これらの班の協同で全国のがん拠点病院、血液内科または皮膚悪性腫瘍の専門医がいる病院へ ATL 診療の実態と意識調査を行い、その結果を ATL 患者の臨床研究参加促進へつなげるために解析した。

最 後 に

造血器腫瘍の中でも難治性である ATL に対する治療法の開発には、基礎・橋渡し研究、そして引き続いての臨床試験が重要である。現在 ATL を含む T 細胞腫瘍に対しては、臨床試験に進む直前の新薬、新規治療法が少なからずあり、期待されている。

ATL 患者、HTLV-1 キャリアの方々が見ているより良い標準的治療法の開発には、初発患者に対する集学的

治療法と再発・難治患者に対する新薬、新規治療法の臨床試験が必須である。昨年度から強化されつつある患者参加促進の体制作りによって、ATL に対する臨床試験の進捗ペースがアップし、より適切な治療法が早期にかつ継続的に提供されることを望む。

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) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977; **50**: 481-492.
- 2) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; **77**: 7415-7419.
- 3) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, et al. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature*. 1981; **294**: 770-771.
- 4) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981; **78**: 6476-6480.
- 5) Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982; **79**: 2031-2035.
- 6) 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.
- 7) Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th Edition, Lyon, IARC Press; 2008: 281-284.
- 8) Tajima K, Hinuma Y. Advances in Adult T-Cell Leukemia and HTLV-I Research. *Gann Monograph on Cancer Research*. 1992; **39**: 129-149.
- 9) Blattner WA. Epidemiology of HTLV-1 and associated diseases. In: Blattner WA, ed. *Human Retrovirology: HTLV*. New York, Raven Press; 1990: 251-265.
- 10) Okamoto T, Ohno Y, Tsugane S, et al. Multi-step carcinogenesis model for adult T-cell leukemia. *Jpn J Cancer Res*. 1989; **80**: 191-195.
- 11) 長崎県 ATL ウイルス母児感染防止研究協力事業連絡協議会. 長崎県 ATL ウイルス母児感染防止研究協力事業 (APP)

報告書～20年のあゆみ～. 2008.

- 12) 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.
- 13) Takatsuki K. Adult T-cell Leukemia. New York, Oxford University Press; 1994.
- 14) Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med*. 1995; **332**: 1744-1748.
- 15) Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, 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*. 2010; **28**: 4177-4183.
- 16) 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.
- 17) 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**: 1591-1598.
- 18) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 2010; **115**: 4337-4343.
- 19) 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**: 5458-5464.
- 20) 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**: 829-834.
- 21) 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**: 4143-4145.
- 22) 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.
- 23) Hishizawa M, 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.
- 24) Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, et al. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res*. 2004; **64**: 391-399.