

特集

リンパ系腫瘍診療のresearch questions

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？*

高崎 由美**
岩永 正子***
塚崎 邦弘***

Key Words : adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL), indolent type, prognosis, treatment strategy

はじめに

成人T細胞白血病リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma ; ATL)は、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(human T-cell lymphotropic virus type I ; HTLV-1)が病因の成熟T細胞腫瘍である。臨床的に、抗HTLV-1抗体陽性者で、末梢血、リンパ節、皮膚、その他の臓器に細胞・組織学的に特徴的な核形態を有するT細胞腫瘍を認めればATLと診断される¹⁾。下山らは、1990年代初頭に全国ATL調査を行い、約800症例の臨床病態と予後因子解析結果をもとに、ATLを急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4つの病型に分類し、それぞれの4年生存率(最長7年の追跡期間)は、5.0%、5.7%、26.9%、62.8%、生存期間中央値(median survival time ; MST)は6か月、10か月、24か月、未到達、と、慢性型・くすぶり型は、急性型・リンパ腫型に比較して予後良好であると報告した(図1)²⁾。しかし、最近ブラジルから、ATL患者70例の追跡結果(最長14年の追跡期間)が報告され、慢性型とくすぶり型ATLのMSTは、それぞれ18か月と58か月、全生存率

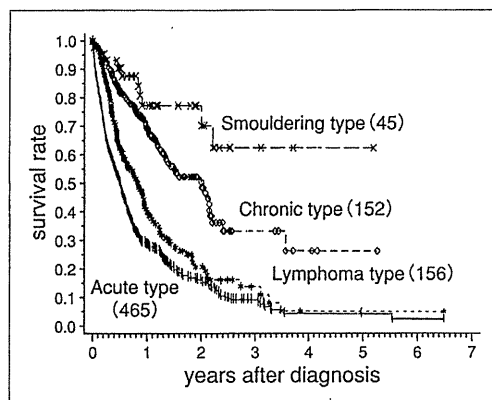


図1 日本におけるATL患者の下山分類による生存曲線：1990年代の報告

Smoldering type : くすぶり型, Chronic type : 慢性型, Lymphoma type : リンパ腫型, Acute type : 急性型.
(文献²⁾より引用改変)

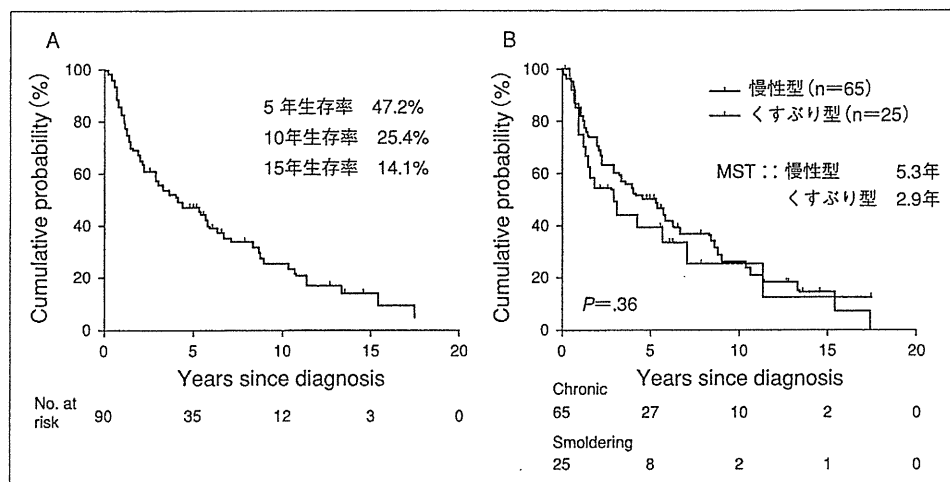
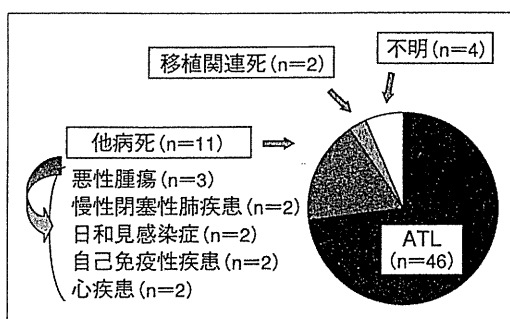
は20%以下³⁾と、下山らの報告より予後不良であった。さらに、石塚らによる26例のくすぶり型ATLの予後調査(最長15年の追跡期間)では、42%(11例)が急性転化したと報告されている⁴⁾。最近われわれも、90症例の慢性型・くすぶり型ATLの長期追跡解析(最長17.6年の追跡期間)を行い、これらの病型は予想以上に不良であることを報告した⁵⁾。本稿では、われわれの慢性型・くすぶり型ATLの長期追跡知見を紹介し、現時点における、

* Is management with watch-and-wait strategy always the appropriate choice for smoldering-or chronic-type adult T-cell leukemia-lymphoma?

** Yumi TAKASAKI, M.D., Ph.D.: 聖フランシスコ病院内科(☎852-8125 長崎市小峰町9-20) ; Department of Internal Medicine, St. Francis Hospital, Nagasaki 852-8125, JAPAN

*** Masako IWANAGA, M.D., Ph.D., M.P.H. & Kunihiro TSUKASAKI, M.D., Ph.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科原研内科

**** 活水女子大学健康生活学部

図2 全生存曲線(A)と亜型分類による生存曲線(B) (文献⁵⁾より引用改変)図3 死因(文献⁵⁾より引用改変)

これらの病型に対する国際的に推奨されている治療方針について解説する。

くすぶり型・慢性型ATLの長期予後

われわれは、1974年7月から2003年12月の間に、長崎大学を受診したくすぶり型ATL 25例と慢性型ATL 65例の計90症例を対象として、予後と予後因子を解析した。考慮した予後因子は、性別、年齢、performance status(PS)、診断時合併症の有無、白血球数、リンパ球数、好中球数、好酸球数、慢性型の予後不良因子⁶⁾(高LDH血症、高BUN血症、低蛋白血症；3つの要因の1つでも存在すれば陽性)の有無、リンパ節病変数、節外病変数、総病変数、化学療法施行の有無、である。

追跡期間中(中央値4.1年、範囲8日～17.6年)、63例(70%)が死亡し、5年、10年、15年生存率は

それぞれ47.2%、25.4%、14.1%であった(図2-A)。この結果は、近年のブラジルからの報告³⁾に類似し、下山らの報告²⁾より予後不良であった。また、追跡期間中44例(49%)が急性転化し(急性転化までの期間の中央値18.8か月、範囲0.3～17.6年)、うち41例が死亡した。死因の内訳は、急性転化後のATL死(41例)、ATL病状コントロール不良(慢性型の5例)、ATL以外の悪性疾患(3例)のほか、造血幹細胞移植関連死、慢性閉塞性肺疾患、日和見感染症、自己免疫性疾患、心疾患による死亡がそれぞれ2例ずつであった(図3)。つまり、急性転化による死亡の割合が最も多かった。

亜型分類別に予後を見ると、くすぶり型25例のうち17例(68%)が死亡し、15年生存率は12.7%(生存期間の中央値2.9年)、うち15例が急性転化し死亡した。慢性型65例のうち46例(71%)が死亡し、15年生存率は14.7%(生存期間の中央値5.3年)、うち29例が急性転化して死亡し、5例は慢性型の病状コントロール不能で死亡した。しかし、くすぶり型と慢性型で生存率に有意差を認めなかった(図2-B)。

単変量の予後因子解析では、PS不良(2以上)、好中球増多、高LDH血症、PPS合併例、節外病変3領域以上、診断後の速やかな化学療法施行、が予後不良因子として同定されたが、多変量解析では化学療法施行のみが予後不良因子であった(図4、表1)。

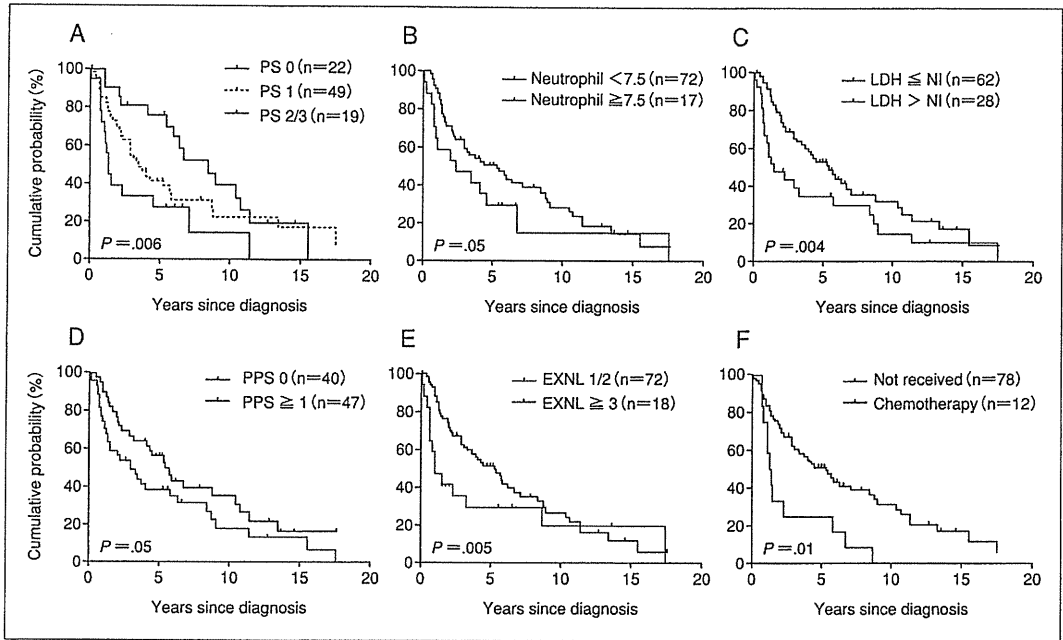


図4 臨床学的因子による生存曲線
A：PS，B：Neutrophil(好中球数)，C：LDH，D：PPS(予後不良因子)，E：EXNL(節外病変数)，F：化学療法
施行の有無。
(文献⁵⁾より引用改変)

表1 臨床学的因子

臨床的因子	全患者数(n=90)		
	単変量解析 HR(95% CI)	多変量解析 A HR(95% CI)	多変量解析 B HR(95% CI)
Performance status (PS)			
0	1	1	1
1	1.5(0.8~2.7)	1.4(0.8~2.8)	1.3(0.7~2.6)
≥2	2.5(1.2~5.2)	2.1(1.0~4.6)	2.1(1.0~4.6)
好中球数			
<7.5×10 ⁹ /l	1	1	1
≥7.5×10 ⁹ /l	1.6(0.9~2.9)	1.3(0.6~2.7)	1.2(0.6~2.3)
LDH			
基準値以内	1	1	1
基準値以上	1.7(1.0~2.9)	1.5(0.8~2.7)	1.5(0.8~2.6)
節外病変数			
0~2	1	1	—
≥3	1.5(0.8~2.8)	0.7(0.3~1.6)	—
総病変数			
1	1	—	1
2, 3	1.2(0.7~2.2)	—	0.8(0.4~1.6)
≥4	1.5(0.7~3.0)	—	0.9(0.4~2.1)
化学療法施行の有無			
化学療法未施行	1	1	1
化学療法施行	2.6(1.4~5.1)	2.3(1.1~4.7)	2.0(1.0~4.2)

HR：hazard ratio, CI：confidence interval, 多変量解析 A：総病変数を除いた解析，多変量解析 B：節外病変を除いた解析。
(文献⁵⁾より引用改変)

われわれの症例の多くは、病状が急性転化するまで慎重に無治療経過観察されていたが、慢性型の12例は、慢性型診断後ただちに化学療法が施行された。治療の理由は、高LDH血症(8例)、重篤な骨髄浸潤(2例)、重篤な皮膚病変(2例)があったためである。化学療法の内容は、VCAP(vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone)-AMP(doxorubicin, ranimustine, prednisone)-VECP(vindesine, etoposide, carboplatin, prednisone) 2例、CHOP(vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone) 2例、CHOP類似 2例、VEPA(vindesine, etoposide, prednisone, doxorubicin) 1例、etoposide経口療法 1例であった。治療施行された12例すべてが死亡し(MST:1.4年)、治療未施行群と比較し予後不良であった。

くすぶり型、慢性型ATLに対する治療

以前から日本では、基本的に、ATLを低悪性度群(くすぶり型、予後不良因子を有さない慢性型)と高悪性度群(急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型)に分けて治療方針を決定してきた。ATLに対する臨床試験は、Japan Clinical Oncology Group Lymphoma Study Group(JCOG-LSG)において継続的に実施されてきたが⁷⁾⁸⁾、化学療法、造血幹細胞移植療法の適格対象は高悪性度群に限定されている。実地医療では低悪性度の場合には無治療経過観察が多く、高悪性度の場合には強力な併用化学療法または同種造血幹細胞移植が用いられることが多かった。

急性型、リンパ腫型のATLに対して骨髄破壊的⁹⁾¹⁰⁾、非破壊的同種造血幹細胞移植¹⁰⁾¹¹⁾の有効性については多くの報告がある。JCOGでは20歳以上55歳以下の急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型のATLの患者において、VCAP-AMP-VECP化学療法を施行しながら、ドナーの検索を行い骨髄破壊的な前処置を用いた同種造血幹細胞移植を積極的に施行する治療の有効性と安全性の検討の臨床試験が進行中である。JCOG以外では、ATLでPS不良がない70歳未満の症例では、治療決定予後不良因子の有無にかかわらず、初回治療としてVCAP-AMP-VECPを考慮し、それ以外の場合はQOLを重視し低用量のetoposide

(ETO)やsobuzoxane(MST-16)を施行する場合もある¹²⁾。しかしながらVCAP-AMP-VECPを施行しても2年生存率は30%程度⁷⁾⁸⁾である。一方、ATL細胞のおよそ90%にCCR4(CC chemokine receptor 4)が発現し、CCR4発現は予後不良因子と考えられていることから¹³⁾、再発した急性型ATL患者に対し抗CCR4抗体の第I相臨床試験が行われ、奏効率は30.8%であったと報告されている¹⁴⁾。現在、VCAP-AMP-VECPに抗CCR4抗体を上乗せすることの有効性を検討する目的で、急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型のATLの患者にVCAP-AMP-VECP 4コースとVCAP-AMP-VECP 4コース終了後に抗CCR4抗体を併用する群のランダム化比較試験が進行している。

低悪性度ATLの場合は、症例によってさまざまな治療方法が行われてきた。低悪性度ATLで皮膚症状のみの場合は、従来から、ステロイド軟膏の局所療法、全身性のステロイド投与、etoposide(ETO)、sobuzoxane(MST-16)の内服投与、interferonや、psoralen plus ultraviolet A(PUVA)療法、外科的切除などの治療が行われてきた。また、低悪性度ATLで白血球増多が著明な場合(30,000/ μ l以上)、ETO、MST-16で白血球数をコントロールする場合があるが、慢性リンパ性白血病の場合と同様にその有用性はまだ検証されていない¹²⁾。さらに、低悪性度ATLで日和見感染のある場合は、日和見感染の治療とともに化学治療を考慮する場合があるが、どの治療を選択するかは確立されていない。

一方、欧米では1995年以降、いくつかの小規模な第II相試験において、AZT/IFN- α 併用療法¹⁵⁾¹⁶⁾の有効性が報告されてきたが、多国籍多施設共同研究の後方視的解析においても、その有効性が確認されている¹⁷⁾。彼らは、慢性型・くすぶり型におけるAZT/IFN- α 16例と化学療法 6例を比較し、化学療法群の5年生存率が42%なのに対し、AZT/IFN- α 群はすべてが5年生存しており、後方視的な解析であるが、AZT/IFN- α が有意であると結論づけている¹⁷⁾。また、未治療の慢性型ATL 10例に対し、ヒ素/AZT/IFN- α の併用の第II相試験を行い、完全寛解例が7例で、皮膚病変の改善が著しく、HTLV-I proviral loadも著明に低下し、ヒ素/AZT/IFN- α の併用療法も有望

表2 ATLの治療法についての推奨されたストラテジー

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- α 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(biweekly-CHOPとの第III相比較試験で評価されたVCAP-AMP-VECP)あるいはAZT/IFN- α (欧米伯の後方視的多施設調査により評価された)を考慮
＊ 予後不良群: 化学療法に引き続いて骨髄破壊的, また非破壊的同種造血幹細胞移植療法(日本でのそれぞれ後方視的および前方視的解析で評価された)を考慮
＊ 初期治療の奏効が不十分: 骨髄破壊的, また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. ただ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- α 療法は推奨されていない. (文献¹⁹⁾より引用改変)

と報告している¹⁸⁾. しかしながら, 日本ではATLに対するAZT/IFN- α の治療は承認されていない.

こういった状況の中, 2009年, ATL診療に対する国際的コンセンサス(ガイドラインではない)がはじめて公表された(表2)¹⁹⁾. 急性型, リンパ腫型のATLに対して骨髄破壊的⁹⁾¹⁰⁾, 非破壊的同種造血幹細胞移植¹⁰⁾¹¹⁾の有用性について多くの報告があるため, 治療決定予後不良因子を持つ高悪性度ATLの場合, 初期治療の奏効が不十分な場合は造血幹細胞移植を考慮することが国際的コンセンサスでは推奨されている. 予後不良因子(アルブミン, LDH, BUN異常のいずれか)を有する慢性型ATLの場合は, 急性型と同様な治療を検討することがコンセンサスでは推奨されている. また, 低悪性度ATLで症候を有する場合は, 無治療経過観察かAZT/IFN- α 療法を推奨している. これを受けて, 無治療経過観察とAZT/IFN- α 療法のどちらが有意に有効であるか検証するために, 症候を有するくすぶり型と予後不良因子を有さない慢性型を対象に, ランダム化比較試験がJCOGで進行中である.

これまでに, 治療選択にかかわる予後不良因子としては, 高LDH値症, 高Ca値症, PS不良, 多臓器病変などの臨床的因子, interferon regulatory factor 4発現異常, p53, p16ゲノム異常などが報告されている¹⁹⁾. 慢性型に限れば, 高LDH

値症, 高Ca値症, PS不良のほかに, 好中球增多²⁰⁾, chromosomal deletion genomic hybridization (CGH)法でのaneuploidyが1以上あること²¹⁾も, 予後不良因子として報告されている. コンセンサス会議ではp53の異常の重要性が指摘されたが, 推奨すべきファクターとしては合意が得られなかった.

くすぶり型・慢性型ATLに対する治療の今後の課題

くすぶり型・慢性型ATLに対する治療においては, 確立された治療法がない. 無治療経過観察でいいのか, 治療をすべきなのか? の結論はでない. さらに, 治療するのであれば, 診断時から治療した方がいいのか? 治療開始の時期はいつなのか? 治療法は何が第一選択なのか? についても結論が出ていない. 大規模な多施設臨床共同研究を行い, 治療決定するための臨床的因子もしくは分子生物学的因子の確立, 治療法の開発が望まれる.

文 献

- 1) Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.

- 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2008. pp. 281-4.
- 2) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtype of adult T-cell leukemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991 ; 79 : 428.
 - 3) Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil : analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 128 : 875.
 - 4) Ishitsuka K, Ikeda S, Utsunomiya A, et al. Smouldering adult T-cell leukaemia/lymphoma : a follow-up study in Kyushu. *Br J Haematol* 2008 ; 143 : 442.
 - 5) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2010 ; 115 : 4337.
 - 6) Tobinai K, Watanabe T. Adult T-cell leukemia-lymphoma. In : Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al, editors. *Clinical Oncology* (3rd ed). Philadelphia, PA : Elsevier Churchill Livingstone ; 2004. pp. 3109-30.
 - 7) 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.
 - 8) Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol* 2001 ; 113 : 375.
 - 9) 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 ; 9 : 829.
 - 10) 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 : 136.
 - 11) 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.
 - 12) Uozumi K. Treatment of adult T-cell leukemia. *J Clin Exp Hematopathol* 2010 ; 50 : 9.
 - 13) Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma : its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 3625.
 - 14) 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.
 - 15) Gill PS, Harrington W, 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.
 - 16) Hermine O, Bouscary D, Gessain A, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1749.
 - 17) Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramo 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* 2010 ; 28 : 4177.
 - 18) Kchour G, Tarhini M, Kooshyar MM, et al. Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Blood* 2009 ; 113 : 6528.
 - 19) 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.
 - 20) Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, et al. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Leuk Res* 2007 ; 31 : 751.
 - 21) Tsukasaki K, Krebs J, Nagai K, et al. Comparative genomic hybridization analysis in adult T-cell leukemia/lymphoma : correlation with clinical course. *Blood* 2001 ; 97 : 3875.

1. 日本における HTLV- I /ATL 研究, 対策の歴史, 現状

渡邊 俊樹
Watanabe Toshiki

東京大学大学院 新領域創成科学研究科 病態医療科学分野 教授

Summary 1970 年代から始まる前史に続く 1977 年の ATL 疾患概念の提唱により, 我が国の ATL 研究がスタートした。その後, 日沼, 三好, 吉田らの研究によって, ヒトで初のレトロウイルスの同定と, ATL の原因ウイルスとしての確立が成された。1980 年代の熱気にあふれた時期を過ぎて, 1990 年代には研究支援の低下と研究活動の低迷期を迎え, 2000 年前後には現状に対する危機感が広がった。その後の臨床家, 研究者, および患者・キャリアの団体の活動が, 2010 年 12 月の菅 前首相による「HTLV- I 総合対策」の策定へとつながった。

はじめに ATL 発見に至る歴史

1970 年代は免疫学の進歩により, リンパ球を T 細胞と B 細胞に区別する事が可能になった。これを受け, 欧米の血液学研究者はリンパ系悪性腫瘍細胞の T, B 分類の作業を進め始めた。この流れを受けて, 我が国でも 1970 年代には, T 細胞性慢性リンパ球性白血病 (T-CLL) に関するいくつかの興味深い症例報告がなされている^{1~3)}。つまり, 西南日本に予後不良の悪性リンパ腫が多い事, 悪性リンパ腫の家族内発症が見られる事, Hodgkin 病が南九州に多い事, 本来稀な疾患であるセザリー症候群や皮膚型 T 細胞リンパ腫 (CTCL) の症例報告が九州地方に多い事などの記

載がある。さらに, リンパ腫から白血化して短期間で死亡する例が少なくない事, 末梢血に核の分裂した奇妙な白血病細胞が出現する事などが記載されている。

さらに, 悪性リンパ腫を T 細胞と B 細胞の表面マーカーで分類すると, T 細胞性の割合が我が国では欧米に比べて異常に高いこと, ホジキン病と診断された症例の中で 10 ~ 50% も T 細胞性リンパ腫が含まれることが明らかになった。これらの症例の大多数が, 現在の概念では ATL と考えられる。したがって; ATL の疾患概念が提唱される以前から, 多数の患者がいた事は明らかである。

高月らは, 成人の T 細胞性の白血病の臨床的特徴を取りまとめ, 国際学会で報告した。この報告内容は, 現在の ATL に関する臨床的特徴をほぼ

T-CLL (T 細胞性慢性リンパ球性白血病) CTCL (皮膚型 T 細胞リンパ腫)

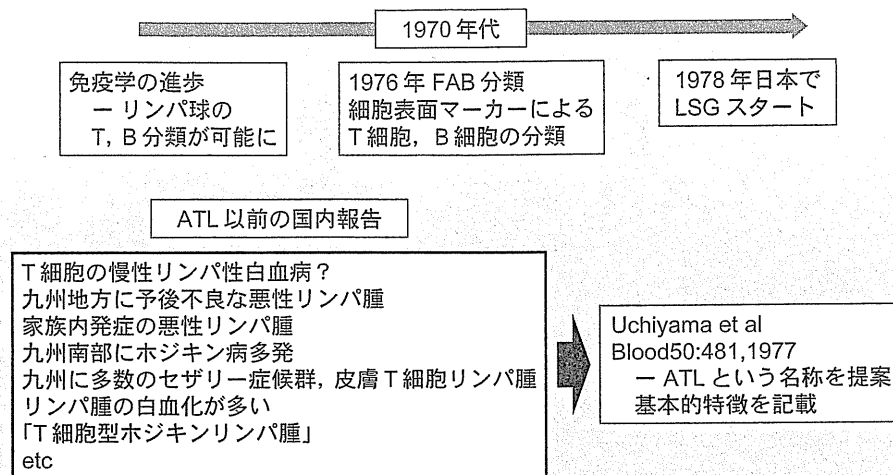


図1 ATL 発見に至る研究の流れ

1970 年代に入って、リンパ球の T リンパ球と B リンパ球の区別が可能になり、白血病細胞の分類が進んだ事が ATL 発見の背景である。
(筆者作成)

尽くしており、翌年に Blood に発表された有名な論文の内容に対応している^{4, 5)}。

このように、我が国に特有の T 細胞性の白血病 (リンパ腫) が存在するという認識は、免疫学と血液学の進歩に伴う必然的な流れではあったが、高月らが患者の出身地の分布までを視野に入れて臨床的特徴をまとめ、全く新たな疾患概念を提示した事は誠に卓見と言わざるを得ず、世界の血液学における我が国の大きな貢献である。このような 1970 年代の動きは、図 1 のようにまとめることができる。

1. ATL から ATL/HTLV へ

高知大学の三好らは、患者末梢血からいくつかの T 細胞株を樹立した^{6, 7)}。これらの細胞株を用いて、日沼らは ATL 患者の血清にこれらの細胞株に特異的に反応する抗体を発見し、ウイルスの関与を推定した⁸⁾。三好は MT-2 細胞を報告した論文で、細胞近傍に C 型レトロウイルス様粒子を

観察して報告し、その後、吉田らが生化学的な方法により、これが新規のレトロウイルスである事を証明し、ATL virus (ATLV) と名付けて報告した⁹⁾。

一方、米国では皮膚型 T 細胞リンパ腫 (菌状肉腫、セザリー症候群) の患者から細胞株を樹立し、C 型レトロウイルスを同定して、1980 年に Human T-cell leukemia virus (HTLV) として報告した¹⁰⁾。これら日米の研究は全く独立に行われたものであり、ヒトで初めてのレトロウイルスが日本と米国で別々に報告された事から、その異同が問題となった。吉田グループの筆者らは、分子生物学的手法 (サザンプロット法) を用いて両者のウイルスを比較し、同一のウイルスであると見なされるとの結果を得て、名称としては HTLV を用いる事を提唱した¹¹⁾。その後、HTLV を同定した米国の患者は ATL であるということが明らかになって、HTLV と ATL の関係がさらに注目された。

吉田と山口らは、ATL を含む多数のリンパ腫、リンパ性白血病の細胞をサザンプロット法で解析

ATLV (ATL virus) HTLV (Human T-cell leukemia virus)

し, ATL細胞はHTLV感染細胞が単クローン性に増殖したものである事を明らかにし¹²⁾, ATLは「HTLV-I感染T細胞の腫瘍性増殖による悪性腫瘍」と定義される事になった。ただ, HTLV-I感染が無く, 臨床的にATLとほぼ同じ臨床像・表現型を示す腫瘍の存在も報告されており¹³⁾, 腫瘍の発生機構を考える上で興味深い。

2. 疫学および臨床病型・病態の解析

1) HTLV-I /ATL の疫学

1980年代から2000年頃までのHTLV-IとATLの疫学研究の結果をまとめると, 以下のようになる¹⁴⁾。まず, 全国の感染者数は, 1983年の日赤の献血者の解析結果を元に約120万人と推定し, 最も抗体陽性率が高いのは九州地方であり(8%), 他の地域は0.3~1.2%と報告された。また, ATL患者の年間発症数は約700例, 感染者1,000人あたりの年間ATL発症率は男性で1~1.5%, 女性で0.5~0.7%, 30歳以上の感染者の生涯発症率は男性で4~7%, 女性で2%台とされた。

2008年の厚生労働省山口班の研究によると, 初回献血者の抗体陽性率に基づく2007年のHTLV-I感染者数は約108万人と推定され, 同様に解析した1988年と比較して約10数万人の減少, 分布としては東京を始めとした大都市への集中も確認された¹⁵⁾。

ATLに関する全国調査は, T・Bリンパ腫研究グループによって1980年に行われた「各種リンパ増殖性疾患の第1次調査」を皮切りに, 第4次調査以降はATLに特化して第9次調査まで行われている。第1次調査での患者年齢の平均値は52.7歳であり, 次第に高齢化し, 第9次調査(1996年と1997年)では61.1歳であった。厚生労働省の山口班が2006年から2007年の2年間を対象に調査を行い, 910例のATL症例を

確認した。患者年齢中央値は67歳で, 約1980年の全国調査と比べ15歳高齢化していた¹⁶⁾。また, 同班によるATL患者数の推定では, 年間約1,150名とされた¹⁷⁾。厚生労働省の人口動態調査死因別統計では, ATLによる死亡者数は2000年代になって毎年約1,050名前後となっている¹⁸⁾。

2) HTLV-I と感染経路

HTLV-Iの感染経路には, 輸血, 性交渉および主に母乳による垂直感染の3つのルートがある。

輸血感染: 感染には血球成分の移行が必要であり, 血漿成分では感染しない^{18, 19)}。1986年から日赤献血者のスクリーニング体制が整えられ, その後HTLV-Iの輸血感染は阻止されている。

水平感染: 性交渉による水平感染は, 長崎大学の上平らや宮崎コホート研究で明らかにされている^{20~22)}。米国の研究でもほぼ同時に男性から女性, またその逆の可能性も報告されている²³⁾。

母乳感染: 垂直感染の主な経路は母乳感染である。ウイルスキャリアの母からの母子感染率は, 母乳保育では20%程度であり, 母乳を遮断すると感染率が1/10程度に低下する事が示されている^{24~26)}。

3) ATL の病型と病態

内山らの最初の報告では, 急性型と慢性型が記載されていた⁵⁾。その後, リンパ腫型の存在も報告された²⁷⁾。また, 山口らは「くすぶり型」を提唱した²⁸⁾。これらの報告を元に, 下山らは4病型(急性型, 慢性型, リンパ腫型およびくすぶり型)1病態(急性転化)からなる病型分類を提唱し, 現在も受け入れられている。予後との相関も明確であることから, 治療法選択の基盤となっている²⁹⁾。しかし, 皮膚型の独立性の検討や, 臨床分類と分子基盤との対応などが, 今後の検討課題であると考えられる。

一方, キャリアからATL発症に至る間に, 中間的な状態が存在するとの考えがあり, 山口らが提唱した“Intermediate state”³⁰⁾, 木下らの“Pre-

ATL³³⁾がこれに含まれる。今後 HTLV-I 感染症の観点および ATL 発症リスクの評価に考慮すべき情報であると考ええる。

患者個体レベルと腫瘍細胞レベルの病態解析は精力的に行われてきた。その結果、ATL および ATL 細胞の病態は、かなり詳細に理解されている。ATL 細胞は、HTLV-I 感染 T 細胞のモノクローナルな増殖と定義される。細胞マーカーの特徴は、CD3^{dim}CD4⁺ + CD25⁺ + HLA-DR⁺ の表現型を基本とし、大多数で CCR4 を発現し、一部に CD4⁺, 8 double positive, CD8 single positive, 稀に double negative の表現型を示す。表面抗原とサイトカイン発現機能分布および FoxP3 の発現等から、制御性 T 細胞 (Treg) として矛盾しない特徴を示すが³⁾、その起源とするにはまだ議論がある。患者の個体レベルの臨床病態の主な特徴は、免疫不全による易感染性、ATL 細胞の臓器浸潤、高カルシウム血症の合併である。免疫不全については ATL 細胞が Treg の表現型である事との関係が想定されている。また、臓器浸潤の詳細な分子機構はさらに研究が必要であるが、種々の接着分子およびケモカインレセプターの過剰異常が関係していると考えられている。高カルシウム血症については、病態生理上、液性悪性高カルシウム血漿 (Humoral hypercalcemia of malignancy: HHM) に合致し、原因分子である PTHrP が異所性に ATL 細胞で恒常的に高発現している事が原因であるということが明らかになった³²⁾。

3. 対策の歴史

我が国では 1980 年代から約 10 年の間は大規模な研究組織が設置され、基礎から臨床までの共

同研究が推進された。その結果、多大な成果を挙げて国際的にも貢献をした。しかし、その後は HTLV-I およびその関連疾患について、「放置しても消え行くウイルス」「九州・沖縄の風土病」などという捉え方が広まり、1990 年代後半以降は HTLV-I 感染とその関連疾患に関して組織的な取り組みが途絶え、この領域の研究支援も経年的に減少して、2000 年前後には継続的な研究班組織は 1～2 に減少した。この中で、母乳感染に着目し、妊婦の抗体検査を実施してキャリアの母親からの HTLV-I 感染を遮断する取り組みが、長崎県、鹿児島県および高知県で行われた。中でも、長崎県では 20 年以上にわたって県と医療関係者が協力してこの事業を進め、大きな効果を上げてきた³³⁾。

我が国における ATL の治療研究の主体となったのは、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) のリンパ腫グループ (Lymphoma Study Group: LSG) である。JCOG-LSG による系統的な臨床研究により、現在のところ、mLSG15 と呼ばれる多剤併用療法によって最も良好な 3 年 OS 中央値生存率が得られている³⁴⁾。患者の高齢化をふまえて、負担が少ない新規の分子標的治療法の開発が待たれる。

感染予防に加えて、ATL 発症予防は緊急の課題である。文部科学省の山口班では、コホート研究の目的を「ATL 発症高危険群の同定」と定め、2002 年に全国の研究者を組織して Joint Study of Predisposing Factors for ATL Development (JSPFAD) を立ち上げて研究体制を構築してきた。その後、JSPFAD はキャリアと疾患発症者を含む HTLV-I 感染者の検体を集積したマテリアルバンクとしての機能を組み込み、現在に至って

Treg (制御性 T 細胞) HHM (Humoral hypercalcemia of malignancy; 液性悪性高カルシウム血漿)
JCOG (Japan Clinical Oncology Group; 日本臨床腫瘍研究グループ)
LSG (Lymphoma Study Group; リンパ腫グループ)
JSPFAD (Joint Study of Predisposing Factors for ATL Development)

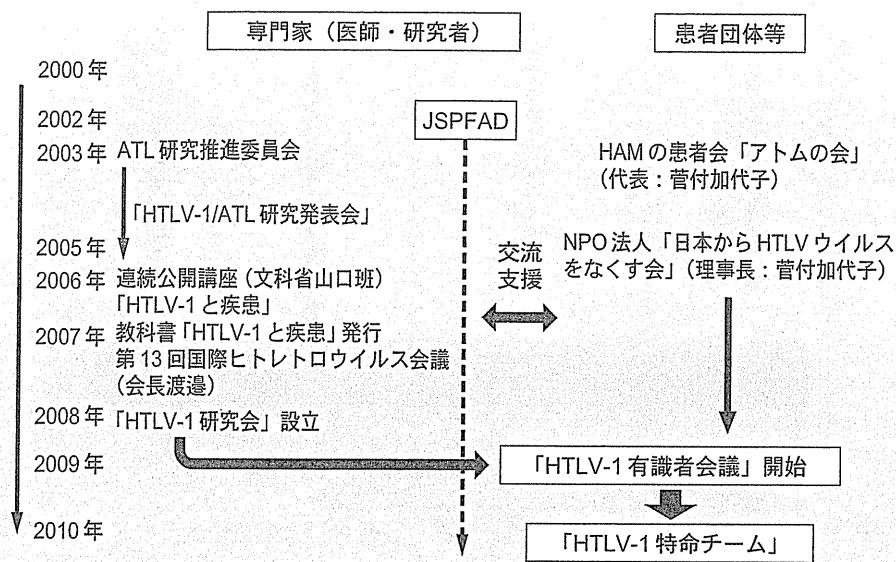


図2 2000年以降の専門家と患者団体などの活動
HTLV-I 特命チームの発足に至る関係者の活動の概略を示す。

（筆者作成）

いる。2011年6月現在、のべ6,000検体以上が
集積されており、その内訳は無症候性キャリア約
2,000人、ATL患者300症例等となっている。
提供された末梢血検体の感染細胞の割合（ウイル
スロード：VL）を定量的PCRで測定して、ATL
発症リスクの検討に用いてきた。その結果、VL
4%以上のキャリアがATL発症リスク群である
事が確認された³⁵⁾。

このマテリアルバンクを利用した研究成果もい
くつか発表されている。最近の成果では、筆者ら
はATL細胞におけるmicro-RNA発現解析から
Polycomb-miR-31-NF- κ Bと言うリンケージを
世界で初めて明らかにし、今後の分子標的治療開
発の新たな基盤を提示した³⁶⁾。

4. 研究と対策の現状

図2にまとめたような医師・研究者と患者・キャ

リアの活動の結果、菅前首相は2010年9月に
首相官邸に「HTLV-I 特命チーム」を設置し、
「HTLV-I 総合対策」の検討を開始した。12月20
日までに4回の会合の結果、「平成22年度におけ
るHTLV-I 関連研究の加速化」および平成23年
度以降の「HTLV-I 総合対策」が決定した。この総
合対策が掲げる重点施策は、① 感染予防対策、②
相談支援・カウンセリング、③ 医療体制の整備、
④ 普及啓発・情報提供、⑤ 研究開発の推進の5本
柱である。①では、妊婦健診での抗体検査に加
え、保健所でも検査できる体制の整備を掲げた。
②は、キャリアやATL、HTLV-I 関連脊髄症
(HAM) 患者の悩みに対応するため、地域の相談
従事者に対する研修会の開催、マニュアルの配布
などを盛り込んだ。③⑤では、治療法やPCR検
査方法の開発・確立を目指して研究を推進すると
ともに、診療ガイドラインを策定し、地域の中核
的な医療機関を中心とした診療体制を整備すると

VL（ウイルスロード） HAM（HTLV-I 関連脊髄症）

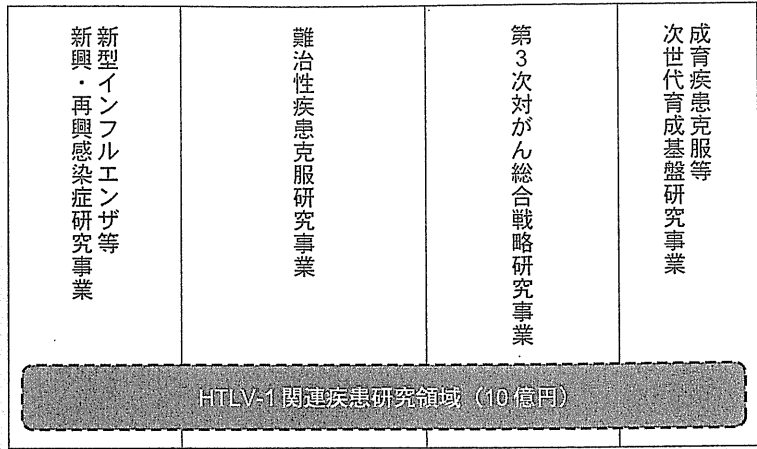


図3 平成23年度からの厚生労働科学研究費補助金「HTLV-I（ヒトT細胞白血病ウイルスI型）関連疾患研究領域」の構造
特定の研究費枠に基づく領域では無く、各部局担当の研究費をまとめてこの領域を構成する構造になっている。（筆者作成）

表1 平成23年度がん臨床研究事業（HTLV-I 関連疾患研究領域）採択課題一覧表

通し番号	研究事業	研究代表者	所属研究機関	採択課題名
1	新興・再興感染症研究事業	増崎 英明	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	25年間継続した妊婦のHTLV-I抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証および高精度スクリーニングシステム開発
2		田中 勇悦	琉球大学大学院 医学研究科	HTLV-I感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立
3		駒野 淳	国立感染症研究所 エイズ研究センター	プロウイルスゲノム破壊による革新的HTLV-1関連疾患発症遅延法の開発
4		長谷川 秀樹	国立感染症研究所 感染病理部	HTLV-1感染症予防ワクチンの開発に関する研究
5	難治性疾患克服研究事業	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	HTLV-1関連脊髄症（HAM）の新規医薬品開発に関する研究
6		岡山 昭彦	宮崎大学 医学部	HTLV-1感染に関連する非ATL非HAM希少疾患の実態把握と病態解明
7		下田 和哉	宮崎大学 医学部	潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査
8	第3次対がん総合戦略研究事業	内丸 薫	東京大学 医科学研究所	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
9		渡邊 俊樹	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	ATL克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握にもとづく効率的な研究体制の構築に関する研究
10		塚崎 邦弘	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備
11		森下 和広	宮崎大学 医学部	ヒトATL及びHBZトランスジェニックATL発症マウスを用いた比較ゲノム解析によるATL発症機構の解析（23120601）
12		加留部 謙之輔	愛知県がんセンター 研究所	ATLの腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の探索と病態への関与の研究
13		村上 善則	東京大学 医科学研究所	細胞接着・運動性経路を標的としたATL細胞の浸潤、増殖抑制医薬品開発のための基礎研究
14		石田 高司	名古屋市立大学大学院 医学系研究科	がん・精巢抗原を標的としたATLに対する新規免疫療法の開発

新たに設定された上記の研究領域の公募が、平成23年6月に「追加公募」として行われた。この追加公募によって採択された課題の一覧である。（筆者作成）

した。また、厚生労働科学研究費で新たに「HTLV- I 関連疾患研究領域」を設定し、約 10 億円 / 年の研究費を目指すとした。また、厚生労働省に「HTLV- I 対策推進協議会」を設置した (図 3)。

④ は、「平成 22 年度における HTLV- I 関連研究の加速化」として平成 22 年度から作業を開始し、平成 23 年度の研究班へ引き継がれた。

平成 23 年度に開始した厚生労働科学研究費「HTLV- I 関連疾患研究領域」では、合計 14 の研究計画が新規に採択された (表 1)。今後、感染予防、発症予防、新規治療法開発へ向けた研究が、適切かつ継続的に支援されるように運用する必要があると考える³⁷⁾。

文 献

- 1) Yodoi J, Takatsuki K, Masuda T : Two cases of T-cell chronic lymphocytic leukemia in Japan. *New Eng J Med* **290** (10) : 572-573, 1974.
- 2) 上平 憲, 池田 稔一, 岡部 信和ほか : 皮膚症状を伴う成人 T リンパ増殖疾患について. *日血会誌* **39** : 145-148, 1976.
- 3) Sumiya M, Mizoguchi H, Kosaka, et al : Chronic lymphocytic leukemia of T-cell origin ? *Lancet* **2** : 910, 1973.
- 4) Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, et al : Adult T cell leukemia in Japan. *Topics in Hematology*, eds Seno S, Takaku F and Irino S, *Excerpta Medica* : 73-77, 1977.
- 5) Uchiyama T, Yodoi J, Uchino H, et al : Adult T-cell leukemia : clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* **50** : 481-492, 1977.
- 6) Miyoshi I, Kubonishi I, Smuda M, et al : A novel T-cell line derived from adult T-cell leukemia. *Gann* **71** : 155-156, 1980.
- 7) 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* **294** : 770-771, 1981.
- 8) 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 Nat Acad Sci USA* **78** : 6476-6480, 1981.
- 9) Yoshida M, Miyoshi M, Hinuma Y : Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Nat Acad Sci USA* **79** : 2031-2035, 1982.
- 10) Poiesz B, Ruscetti F, Gallo RC, et al : Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Nat Acad Sci USA* **77** : 7415-7419, 1980.
- 11) Watanabe T, Seiki M, Yoshida M : Retrovirus terminology. *Science* **222** : 1178, 1983.
- 12) Yoshida M, Seiki M, Takatsuki K, et al : Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81** : 2534-2537, 1984.
- 13) Shimoyama M, Kagami Y, Shimotohno K, et al : Adult T-cell leukemia/lymphoma not associated with human T-cell leukemia virus type I. *Proc Natl Acad Sci U S A* **83** : 4524-4528, 1986.
- 14) 渡邊俊樹 : HTLV-1 感染者における ATL 発症に関する疫学研究 - これまでの研究成果と今後の課題. *血液・腫瘍科* **56** : 527-534, 2008.
- 15) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K : Current Prevalence of HTLV-1 in Japan as Determined by Screening of Blood Donors. *J Med Virol*, in press.
- 16) 山田恭暉, 跡上 直, 山口一成ほか : 成人細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 全国調査. *臨床血液* **52** (11) : 1765-1771, 2011.
- 17) 厚生労働省研究班 (研究代表者 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 21 年度報告書, 2010.
- 18) Okochi K, Sato H, Hinuma Y : A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion : seroconversion in recipients. *Vox Sang* **46** : 245-253, 1984.
- 19) Sato H, Okochi K : Transmission of human T-cell leukemia virus (HTLV- I) by blood transfusion : Demonstration of proviral DNA in recipi-

- ents' blood lymphocytes. *Int J Cancer* **37** : 395-400, 1986.
- 20) Kamihira S, Toriya K, Sawada T, et al : Antibodies against p40tax Gene Product of Human T-Lymphotropic Virus Type- I (HTLV- I) under Various Conditions of HTLV- I Infection. *Jpn J Cancer Res* **80** : 1066-1071, 1989.
- 21) Chen YA, Okayama A, Essex M, et al : Sexual transmission of human T-cell leukemia virus type I associated with the presence of anti-Tax antibody. *Proc Natl Acad Sci* **88** : 1182-1186, 1991.
- 22) Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, et al : Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan : an initial report from the Miyazaki Cohort Study. *J Infect Dis* **167** : 57-65, 1993.
- 23) Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al : Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV- I) . *Ann Intern Med* **111** : 555-560, 1989.
- 24) Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, et al : Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type- I . *Jpn J Cancer Res* **76** : 474-480, 1985.
- 25) Kusuhara K, Sonoda S, Ueda K, et al : Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I) : a fifteen-year follow-up study in Okinawa, Japan. *Int J Cancer* **40** : 755-757, 1987.
- 26) Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, et al : A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV- I) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* **70** : 158-163, 2004.
- 27) Shimoyama M, Minato K, Tobinai K, et al : Atypical adult T-cell leukemia-lymphoma : diverse clinical manifestations of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* **13** (Suppl 2) : 165-187, 1983.
- 28) Yamaguchi K, Nishimura H, Takatsuki K, et al : A proposal for smoldering adult T-cell leukemia : a clinicopathologic study of five cases. *Blood* **62** (4) : 758-766, 1983.
- 29) Shimoyama M and LSG : Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol* **79** : 428-437, 1991.
- 30) Yamaguchi K, Kiyokawa T, Nakada K, et al : Polyclonal integration of HTLV- I proviral DNA in lymphocytes from HTLV- I seropositive individuals : an intermediate state between the healthy carrier state and smouldering ATL. *Br J Haematol* **68** : 169-174, 1988.
- 31) Kinoshita K, Amagasaki T, Ikeda S, et al : Pre-leukemic state of adult T cell leukemia : abnormal T lymphocytosis induced by human adult T cell leukemia-lymphoma virus. *Blood* **66** : 120-127, 1985.
- 32) Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshida M, et al : Constitutive expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) gene in HTLV-1 carriers and adult T cell leukemia patients which can be trans-activated by HTLV-1 tax gene. *J Exp Med* **172** : 759-765, 1990.
- 33) Iwanaga M, Chiyoda S, Kamihira S, et al : Trends in the seroprevalence of HTLV-1 in Japanese blood donors in Nagasaki Prefecture, 2000-2006. *Int J Hematol* **90** : 186-190, 2009.
- 34) 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* **25** : 5458-5464, 2007.
- 35) 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* **116** : 1211-1219, 2010.
- 36) Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, et al : 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.
- 37) 渡邊俊樹 : HTLV-1 特命チームと HTLV-1/ATL 研究. 臨床血液 教育講演特集号 **52** : 27-35, 2011.

皮膚リンパ腫の化学療法

河井 一浩

はじめに

本稿では悪性リンパ腫の治療における化学療法の位置づけと代表的な皮膚リンパ腫に対する化学療法の適応と選択について解説する。スペースの関係上、文献は最低限にしたが、皮膚リンパ腫の分類¹⁾と本邦における取扱い規約²⁾・診療ガイドライン³⁾、および実際の化学療法の手順と支持療法⁴⁾、具体的な治療プロトコール⁵⁾とそのエビデンス⁶⁾については成書を参照してほしい。

悪性リンパ腫の治療における化学療法の位置づけ

悪性リンパ腫の治療は全身療法と局所療法に分けられる。悪性リンパ腫は一般に化学療法および放射線療法に高感受性を示すため、それぞれが全身療法と局所療法の中心になるが、悪性リンパ腫は基本的には全身疾患であり、放射線療法などの局所療法が単独で第一選択の治療になる病型・病期は限定される。化学療法以外の全身療法としては、インターフェロンなどのBRM療法、リツキシマブなどの抗体療法とプロテアソーム阻害薬やHDAC阻害薬などの分子標的療法、同種造血幹細胞移植があり、単独で初回治療、救済療法、化学療法後の地固め療法、強化・維持療法に用いられるほか、化学療法との併用療法も行われる。一方、皮膚リンパ腫においては、外用療法や紫外線療法などの局所療法が早期菌状肉症に対する第一選択の治療として位置づけられており、他のindolent lymphomaでも限局性皮膚病変に対しては放射線療法や外科的切除などの局所療法が単独で用いられる。しかし、固形癌とは異なり、腫瘤形成性のindolent lymphomaでも所属リンパ節病変を生じた場合は手術療法による治療は望めず、化学療法が適応になる。また、皮膚リンパ腫でもaggressive lymphomaでは化学療法が治療の中心になる。

悪性リンパ腫は化学療法による治療が期待できる数少ない悪性腫瘍の一つである。しかし、年齢、全身状態、合併症などにより十分な化学療法が施行できない場合もある。また、「標準的治療」、すなわち治療を目指した治療のうち、最も有効性が高く毒性が低いことがランダム化比較試験により示されている第一選択の化学療法が確立している病型は限られており、強力な化学療法を行っても治療しないことが明らかにされている病型もある。したがって、悪性リンパ腫に対する化学療法は治療目標によって、治療を目指した化学療法とそれ以外の姑息的化学療法に分けて考える必要がある。

化学療法による治療が期待できる代表的な病型はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)であり、「標準的治療」であるR-CHOP療法により約80%がCRに達するが、そのうち約40%は再発する。初回治療抵抗性・再発患者に対しては救済化学療法が行われ、化学療法感受性を示す場合は自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が適応になるが、「標準的」救済化学療法は確立していない。また、予後因子に基づいて推定された高リスク群に対してはR-CHOP療法より強力な初回治療や初回治療後の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が試みられている(層別化治療)。すなわち、DLBCLにおいて治療目標が治療の場合は標準的治療あるいはより強力な初回治療を行う必要があり、何らかの理由により治療強度を下げた場合は姑息的化学療法としての位置づけになる。

本邦で行われたaggressive ATLに対するランダム化比較試験において、55歳以下ではmodified LSG15(mLSG15)療法によってbiweekly CHOP療法より高いCR率・生存率が得られることが示されており、mLSG15療法はATLに対する現時点での「標準的治療」である。しかし、mLSG15療法による生存期間中央値は13カ月であり、「至適治療」とは言えない。このため、分子標的治療薬との併用療法や同種造血幹細胞移植が臨床試験として行われている。節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型はCHOP療法に抵抗性であるが、本邦で行われた限局期に対する50 Gyの病変部放射線

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野
〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

【別刷請求先】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
〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

電話：099-275-5388 FAX：099-275-1134

e-mail：kazkawai@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

療法と2/3量のDeVIC療法の併用療法(RT-2/3DeVIC療法)の臨床試験では良好な局所制御が得られている。進行期に対してはSMILE-II療法の臨床試験が行われており、造血幹細胞移植により長期間の寛解が得られる可能性も示されている。これらの病型の「標準的」治療戦略は確立しているとは言えないが、現時点では上記より明らかに優れている治療は存在しないため、治療目標が治癒の場合は上記治療を行い、また、臨床試験への登録を検討すべきである。

「標準的治療」がない病型、あるいは何らかの理由により標準的治療が施行できない場合は、病型・病期から予測される予後(indolentか?aggressiveか?),化学療法への反応性、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法や同種造血幹細胞移植の適応、および年齢、全身状態、合併症、生活背景、患者と家族の希望、人生観などを考慮した上で治療目標(治癒を目指すのか?姑息的化学療法か?)を決定し、個々の患者に最適な化学療法を選択する(あるいは化学療法を行わない)。姑息的化学療法の治療目標は、生存期間の延長、症状の緩和、QOLの維持・改善などであるが、一時的な寛解を目指した強力な化学療法はむしろ有害になることがあるため、腫瘍との共存(tumor dormancy)を目指した内服化学療法などを行うことが多い。

皮膚リンパ腫に対する化学療法の適応と選択

a. 菌状息肉症・Sézary症候群

化学療法の適応は局所療法およびBRM療法に抵抗性の病期IB~IIIBと皮膚外病変を伴う病期IVA1~IVBである。本邦および海外の診療ガイドラインでは第一選択の化学療法として塩酸ゲムシタビン、パントスタチン、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤などの単剤投与が推奨されているが、本邦ではいずれも保険適用外であり、初回化学療法としては低用量エトポシド内服療法やCHOP療法、THP-COP療法、hyper-CVAD療法などの多剤併用化学療法が用いられることが多い。低用量エトポシド内服療法や低用量エトポシド+ソブゾキサン併用内服療法は維持療法としても用いられる。初回治療抵抗性・再発患者に対してはESHAP療法、EPOCH療法、DeVIC療法などの救済化学療法が行われるが、化学療法のみによる長期間の寛解は望めない。したがって、若年の進行期患者では同種造血幹細胞移植の適応を検討し、適応があれば同種造血幹細胞移植の準備を進めながら化学療法を開始する。

b. 原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫

基本的にはindolent CTCLであり、単発性・限局性皮膚病変に対しては放射線療法や外科的切除などの局所療法が第一選択の治療になるため、化学療法の適応は局所療法に抵抗性および多発性の場合と皮膚外病変を伴う場合とされている。本邦では広範囲の肢病変を呈する急速進行性の予後不良な症例が多く、そのような場合は皮膚外病変がなくても化学療法を施行すべきと考えられる。多発性皮膚病変に対してはMTX単剤、所属リンパ節病変を生じた場合はCHOP療法が選択されることが多いが、広範囲の肢病変を呈する予後不良群ではCHOP療法に抵抗性であったり再発することが多いため、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を含めた治療戦略が必要になる。

c. 皮下脂肪炎様T細胞リンパ腫

Indolent CTCLに分類されており、ステロイド内服療法のみで長期間の寛解が得られることもあるが、ステロイド抵抗性の場合や血球貪食症候群を伴う場合は化学療法が適応になる。初回化学療法としてはCHOP療法やエトポシドを含んだ治療プロトコールが選択されることが多いが、化学療法抵抗性の場合もあり、標準的治療は確立していない。

d. 原発性皮膚CD4陽性小・中細胞型T細胞リンパ腫

Indolent CTCLであり、単発性のことが多いため、放射線療法や外科的切除などの局所療法が第一選択の治療になる。多発性でも生命予後は良好であり、ステロイド内服療法やBRM療法など他の全身療法が行われることもあるため、化学療法が適応になることは少ない。

e. 原発性皮膚 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫、原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、非特定

原発性皮膚 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫と皮膚原発の末梢性T細胞リンパ腫、非特定の中には比較的緩徐な臨床経過をとるものもあるが、通常は原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫を含めてaggressive CTCLとして扱われ、化学療法の適応である。標準的治療は確立していないため、他の節性・節外性の末梢T細胞リンパ腫の治療戦略に準じて、初回治療としてはCHOP療法、THP-COP療法、hyper-CVAD療法、EPOCH療法などが用いられることが多い。初回治療抵抗性・再発患者に対しては救済化学療法が行われ、化学療法感受性を示す場合は自家造血幹細胞移植

併用大量化学療法が適応になる。

f. 節外性NK/T細胞リンパ腫，鼻型

前述したように現時点で基本になる治療は，限局期ではRT-2/3DeVIC療法，進行期ではSMILE-PII療法であり，造血幹細胞移植により長期間の寛解が得られる可能性も示されている。

g. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍

早期に骨髓浸潤を生じる予後不良な病型であり，CHOP療法やAMLの治療プロトコールなどが用いられているが，再発率が高く，標準的治療は確立していない。同種造血幹細胞移植により長期間の寛解が得られる可能性が示されている。

h. ATL

化学療法の適応は急性型，リンパ腫型，予後不良因子（アルブミン低値，LDH高値，尿素窒素高値）を有する慢性型であるが，下山分類ではくすぶり型に分類される皮膚腫瘍型も多発性・急速進行性の場合は化学療法が適応になる。前述したように55歳以下ではmLSG15療法を施行するが，65～70歳までの患者では同種造血幹細胞移植の適応を検討すべきである。70歳以上の高齢者では減量THP-COP療法などを行うが，長期間の寛解は望めないことが多いため，病勢がコントロールされた時点で通院治療が可能な低用量エトポシド内服療法や低用量エトポシド＋ソブゾキサン併用内服療法などへの変更も検討する。

i. MALTリンパ腫，原発性皮膚濾胞中心リンパ腫

いずれもindolentCBCLであり，限局期における第一選択の治療は放射線療法や外科的切除などの局所療法である。多発性でも生命予後は良好であり，リツキ

シマブ単剤療法など他の全身療法が行われることが多いため，化学療法が適応になることは少ない。皮膚原発のMALTリンパ腫に対する化学療法の適応はほぼないと考えてよいが，治療抵抗性および皮膚外病変を伴う原発性皮膚濾胞中心リンパ腫に対してはリツキシマブ併用化学療法が適応になることがある。しかし，リツキシマブと併用する至適化学療法は確立していない。

j. 原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，下肢型

皮膚原発のDLBCLであり，前述したようにR-CHOP療法が標準的治療である。限局期には3コースのR-CHOP療法後に30～36Gyの領域放射線照射，進行期には6～8コースのR-CHOP療法（および巨大病変に対する放射線療法）を行う。

文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, IARC, 2008.
- 2) 日本皮膚悪性腫瘍学会編：皮膚悪性腫瘍取扱い規約，東京，金原出版，2010.
- 3) 日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会編：科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ：皮膚リンパ腫，東京，金原出版，2010.
- 4) 神田善伸：血液病レジデントマニュアル，東京，医学書院，2009.
- 5) 直江知樹編：現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコル集，大阪，医薬ジャーナル社，2009.
- 6) 鈴木律朗，伊豆津宏二，山口素子編：血液診療エキスパート：悪性リンパ腫，東京，中外医学社，2010.

Review Article

Clinical Trials and Treatment of ATL

Kunihiro Tsukasaki¹ and Kensei Tobinai²

¹ Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki 852-8523, Japan

² Hematology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, Japan

Correspondence should be addressed to Kunihiro Tsukasaki, tsukasak@net.nagasaki-u.ac.jp

Received 1 August 2011; Accepted 29 September 2011

Academic Editor: Mineki Saito

Copyright © 2012 K. Tsukasaki and K. Tobinai. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ATL is a distinct peripheral T-lymphocytic malignancy associated with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1). The diversity in clinical features and prognosis of patients with this disease has led to its subtype-classification into four categories, acute, lymphoma, chronic, and smoldering types, defined by organ involvement, and LDH and calcium values. In case of acute, lymphoma, or unfavorable chronic subtypes (aggressive ATL), intensive chemotherapy like the LSG15 regimen (VCAP-AMP-VECP) is usually recommended if outside of clinical trials, based on the results of a phase 3 trial. In case of favorable chronic or smoldering ATL (indolent ATL), watchful waiting until disease progression has been recommended, although the long-term prognosis was inferior to those of, for instance, chronic lymphoid leukemia. Retrospective analysis suggested that the combination of interferon alpha and zidovudine was apparently promising for the treatment of ATL, especially for types with leukemic manifestation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is also promising for the treatment of aggressive ATL possibly reflecting graft versus ATL effect. Several new agent trials for ATL are ongoing and in preparation, including a defucosylated humanized anti-CC chemokine receptor 4 monoclonal antibody, IL2-fused with diphtheria toxin, histone deacetylase inhibitors, a purine nucleoside phosphorylase inhibitor, a proteasome inhibitor, and lenalidomide.

1. Introduction

Adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) was first described in 1977 by Uchiyama et al. as a distinct clinico-pathological entity with a suspected viral etiology because of the clustering of the disease in the southwest region of Japan [1]. Subsequently, a novel RNA retrovirus, human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I (HTLV-1), was isolated from a cell line established from leukemic cells of an ATL patient, and the finding of a clear association with ATL led to its inclusion among human carcinogenic pathogens [2–5]. In the mid-1980s and 1990s, several inflammatory diseases were reported to be associated with HTLV-1 [6–10]. At the same time, endemic areas for the virus and diseases have been found (reviewed in [11–13]). Diversity in ATL has been recognized and a classification of clinical subtypes of the disease was proposed [14]. This chapter will review the

current recognition of ATL focusing on treatment of the disease.

2. Clinical Features and Laboratory Findings of ATL

ATL patients show a variety of clinical manifestations because of various complications of organ involvement by ATL cells, opportunistic infections and/or hypercalcemia [11–14]. These three often contribute to the extremely high mortality of the disease. Lymph node, liver, spleen, and skin lesions are frequently observed. Though less frequently, digestive tract, lungs, central nervous system, bone, and/or other organs may be involved. Large nodules, plaques, ulcers, and erythroderma are common skin lesions [15–17]. Immune suppression is common. Approximately 26% of 854 patients with ATL had active infections at diagnosis in a prior

nationwide study in Japan [14]. The incidence was highest in the chronic and smoldering types (36%) and lower in the acute (27%) and lymphoma types (11%). The infections were bacterial in 43%, fungal in 31%, protozoal in 18%, and viral in 8% of patients. The immunodeficiency at presentation in ATL patients can be exacerbated by cytotoxic chemotherapy. Individuals with indolent ATL might have no manifestation of the disease and are identified only by health checkups and laboratory examinations.

ATL cells are usually detected quite easily in the blood of affected individuals except for the smoldering type with mainly skin manifestations and lymphoma type [14]. These so-called "flower cells" have highly indented or lobulated nuclei with condensed chromatin, small or absent nucleoli, and a agranular and basophilic cytoplasm [18]. The histological analysis of aberrant cutaneous lesions or lymph nodes is essential for the diagnosis of the smoldering type with mainly skin manifestations and lymphoma type of ATL, respectively. Because ATL cells in the skin and lymph node can vary in size from small to large and in form from pleomorphic to anaplastic and Hodgkin-like cell with no specific histological pattern of involvement, differentiating between Sezary syndrome, other peripheral T-cell lymphomas and Hodgkin lymphoma versus ATL can at times be difficult without examinations for HTLV-1 serotype/genotype [13, 19].

Hypercalcemia is the most distinctive laboratory abnormality in ATL as compared to other lymphoid malignancies and is observed in 31% of patients (50% in acute type, 17% in lymphoma type, and 0% in the other two types) at onset [14]. Individuals with hypercalcemia do not usually have osteolytic bone lesions. Parathyroid hormone-related protein or receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) produced by ATL cells is considered the main factor causing hypercalcemia [20, 21].

Similar to serum LDH, β_2 -microglobulin, and serum thymidine kinase levels reflecting disease bulk/activity, the level of the soluble form of interleukin (IL)-2 receptor alpha-chain is elevated in the order of acute/lymphoma-type ATL, smoldering/chronic-type ATL, and HTLV-1 carriers as compared with normal individuals, perhaps with better accuracy than the other markers [22–24]. These serum markers are useful for detecting the acute transformation of indolent ATL as well as the early relapse of ATL after achieving responses by therapy.

Prototypical ATL cells have a mature alpha-beta T-cell phenotype, that is, they are terminal deoxynucleotidyl transferase- (TdT-)negative, cluster of differentiation (CD) 1a-negative, T-cell receptor alpha-beta positive, CD2-positive and CD5, CD45RO, and CD29-positive, and frequently do not express CD7 and CD26. A decline in the CD3 level with the appearance of CD25 indicates that the ATL cells are in an activated state. Most ATL cells are CD52-positive but some are negative, and this may correlate with the coexpression of CD30. About 90% of cases are CD4-positive and CD8-negative, and in rare cases either coexpress CD4 and CD8, are negative for both markers, or are only CD8-positive [25]. CC chemokine receptor 4 (CCR4) is expressed in more than 90% of cases and associated with a poor prognosis. Recent studies

have suggested that the cells of some ATL may be the equivalent of regulatory T-cells because of the high frequency of expression of CD25/CCR4 and about half of FoxP3 [26–28].

3. Diagnosis of ATL

The diagnosis of typical ATL is not difficult and is based on clinical features, ATL cell morphology, mature helper-T-cell phenotype, and anti-HTLV-1 antibody in most cases [13]. Those rare cases, which might be difficult to diagnose, can be shown to have the monoclonal integration of HTLV-1 proviral DNA in the malignant cells as determined by Southern blotting. However, the monoclonal integration of HTLV-1 is also detected in some HAM/TSP patients and HTLV-1 carriers [29, 30]. After the diagnosis of ATL, subtype classification of the disease is necessary for the selection of appropriate treatment [14, 31].

4. Definition, Prognostic Factors, and Subtype Classification of ATL

ATL is a distinct peripheral T-lymphocytic malignancy associated with a retrovirus designated human T-cell leukemia virus type I or human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) [1, 11–14, 31].

Major prognostic indicators for ATL, which have been elucidated in 854 patients with ATL in Japan, the Lymphoma Study Group (LSG) of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) by multivariate analysis, were advanced performance status (PS), high lactic dehydrogenase (LDH) level, age of 40 years or more, more than 3 involved lesions, and hypercalcemia [32]. Also a classification of clinical subtypes into acute, lymphoma, chronic, and smoldering types was proposed based on prognostic factors and clinical features of the disease [14]. The leukemic subtypes include all of the chronic type and most of the acute and smoldering types. The acute type has a rapid course with leukemic manifestation ($\geq 2\%$ ATL cells) mostly, with or without lymphocytosis ($> 4 \times 10^9/L$) including ATL cells and most of the characteristic features of ATL-generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, skin involvement, other organ involvement, a high LDH value, and hypercalcemia. The symptoms and signs include abdominal pain, diarrhea, ascites, jaundice, unconsciousness, dyspnea, pleural effusion, cough, sputum, and chest X-ray abnormalities because of organ involvement, hypercalcemia, and/or opportunistic infections. The smoldering type shows an indolent course and 5% or more of leukemic cells in the peripheral blood without lymphocytosis but may include skin/lung involvement. The calcium level is less than the upper limit, and LDH level is less than 1.5 times the upper limit in smoldering ATL. The chronic type, with absolute lymphocytosis ($4 \times 10^9/L$) less frequently showing flower cell morphology than the acute type, is frequently and occasionally associated with skin involvement and lymphadenopathy, respectively, and also usually shows a relatively indolent course. The calcium level is less than the upper limit, and the LDH level is less than double the upper limit of the chronic type. The lymphoma type presents with

the manifestations of a nodal-lymphoma without leukemic cells, frequently with high LDH/Ca levels, a rapid course, and symptoms and signs similar to the acute type. In case of ATL, clinical subtype is more important than Ann Arbor stage for predicting prognosis and deciding treatment because of frequent leukemic manifestation defined as stage IV.

Additional factors associated with a poor prognosis include thrombocytopenia, eosinophilia, bone marrow involvement, a high interleukin (IL)-5 serum-level, C-C chemokine receptor 4 (CCR4) expression, lung resistance-related protein (LRP), p53 mutation, and p16 deletion by multivariate analysis [26, 27, 33–37]. Specific for the chronic type of ATL, high LDH, high blood urea nitrogen (BUN), and low albumin levels were identified as factors for a poor prognosis by multivariate analysis [11]. Primary cutaneous tumoral type although generally included among smoldering ATL had a poor prognosis in univariate analysis [15].

5. Clinical Course, Treatment, and Response Criteria of ATL

Treatment decisions should be based on the ATL subtype-classification and the prognostic factors at onset including those related with ATL and comorbidity [31]. As mentioned above, subtype-classification of this disease has been proposed based on the prognosis and clinical manifestations. Without treatment, most patients with acute-/lymphoma/type ATL die of the disease or infections within weeks or months. More than half of patients with smoldering ATL survive for more than 5 years without chemotherapy and transformation to aggressive ATL. Chronic ATL has the most diverse prognosis among the subtypes and could be divided into favorable and unfavorable by clinical parameters (serum albumin, BUN, and LDH levels) after a multivariate analysis [31].

Current treatment options for ATL include watchful waiting until the disease progresses, interferon alpha (IFN) and zidovudine (AZT) therapy, multiagent chemotherapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), and a new agent [15].

5.1. Watchful Waiting. At present, no standard treatment for ATL exists. Therefore, patients with the smoldering or favorable chronic type, who may survive one or more years without chemotherapy, excluding topical therapy for cutaneous lesions, should be observed and therapy should be delayed until progression of the disease [31]. However, it was recently found that the long-term prognosis of such patients was poorer than expected. In a long-term followup study for 78 patients with indolent ATL (favorable chronic- or smoldering-type) with a policy of watchful waiting until disease progression at a single institution, the median survival time was 5.3 years with no plateau in the survival curve. Twelve patients remained alive for > 10 years, 32 progressed to acute ATL, and 51 died [38]. Recently, the striking benefit of early intervention to indolent ATL by IFN and an antiretroviral agent was reported by a meta-analysis [39]. This modality should be extensively evaluated by larger

clinical trials to establish appropriate management practices for indolent ATL.

5.2. Chemotherapy. Since 1978, chemotherapy trials have been consecutively conducted for patients newly diagnosed with ATL by JCOG's Lymphoma Study Group (LSG) (Table 1) [40–45]. Between 1981 and 1983, JCOG conducted a phase III trial (JCOG8101) to evaluate LSG1-VEPA (vincristine, cyclophosphamide, prednisone, and doxorubicin) versus LSG2-VEPA-M (VEPA plus methotrexate (MTX)) for advanced non-Hodgkin lymphoma (NHL), including ATL [40, 41]. The complete response (CR) rate of LSG2-VEPA-M for ATL (37%) was higher than that of LSG1-VEPA (17%; $P = .09$). However, the CR rate was significantly lower for ATL than for B-cell NHL and peripheral T-cell lymphoma (PTCL) other than ATL ($P < .001$). The median survival time of the 54 patients with ATL was 6 months, and the estimated 4-year survival rate was 8%.

In 1987, JCOG initiated a multicenter phase II study (JCOG8701) of a multiagent combination chemotherapy (LSG4) for advanced aggressive NHL (including ATL). LSG4 consisted of three regimens: (1) VEPA-B (VEPA plus bleomycin), (2) M-FEPA (methotrexate, vindesine, cyclophosphamide, prednisone, and doxorubicin), and (3) VEPP-B, (vincristine, etoposide, procarbazine, prednisone, and bleomycin) [42]. The CR rate for ATL patients was improved from 28% (JCOG8101) to 43% (JCOG8701); however, the CR rate was significantly lower in ATL than in B-cell NHL and PTCL ($P < .01$). Patients with ATL still showed a poor prognosis, with a median survival time of 8 months and a 4-year survival rate of 12%.

The disappointing results with conventional chemotherapies have led to a search for new active agents. Multicenter phase I and II studies of pentostatin (2'-deoxycoformycin, an inhibitor of adenosine deaminase) were conducted against ATL in Japan [43]. The phase II study revealed a response rate of 32% (10 of 31) in cases of relapsed or refractory ATL (2CRs and 8PRs).

These encouraging results prompted the investigators to conduct a phase II trial (JCOG9109) with a pentostatin-containing combination (LSG11) as the initial chemotherapy [44]. Patients with aggressive ATL—that is, of the acute, lymphoma, or unfavorable chronic type—were eligible for this study. Unfavorable chronic-type ATL, defined as having at least 1 of 3 unfavorable prognostic factors (low serum albumin level, high LDH level, or high BUN), has an unfavorable prognosis similar to that for acute- and lymphoma-type ATL. A total of 62 untreated patients with aggressive ATL (34 acute, 21 lymphoma, and 7 unfavorable chronic type) were enrolled. A regimen of 1 mg/m² vincristine on days 1 and 8, 40 mg/m² doxorubicin on day 1, 100 mg/m² etoposide on days 1 through 3, 40 mg/m² prednisolone (PSL) on days 1 and 2, and 5 mg/m² pentostatin on days 8, 15, and 22 was administered every 28 days for 10 cycles. Among the 61 patients evaluable for toxicity, four patients (7%) died of infections, two from septicemia, and two from cytomegalovirus pneumonia. Among the 60 eligible patients, there were 17CRs (28%) and 14 partial responses (PRs) (overall