

貧血, 血小板減少, 肝酵素上昇, 発熱, 疲労感, 消化管障害などが報告されている. Indolent ATL患者での有害事象の発生頻度と重篤度, 治療コンプライアンス, 有効性を正しく評価し, indolent ATL患者にとってIFN/AZT療法が標準治療となりうるのかどうかを検討する必要がある. このクリニカルクエスチョンに答えるために計画されたJCOG1111「成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法とWatchful waiting療法のランダム化比較試験」(研究責任者; 長崎大学 塚崎邦弘, 研究事務局; 福岡大学 石塚賢治, 琉球大学 福島卓也)では, indolent ATL患者を2群にランダム化し, IFN/AZT療法が現在の標準治療である無治療経過観察に勝つかどうかを高度医療評価制度下で実施する多施設共同臨床試験である. 2012年秋には開始できる見込みであるが, 先進国の中で唯一濃厚なHTLV-1 endemic areaを持つ本邦でしか実施できない, indolent ATL診療のランドマークとなりうる本試験に対し, ATL診療にあたる先生方の御協力をお願いしたい.

文 献

- 平成22年度厚生科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」(研究代表者 山口一成). 2010.
- 広瀬かおる, 田島和雄. T・Bリンパ系腫瘍研究グループ. 第九次成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)全国実態調査の報告. 癌の臨床 2001; 47(4): 341.
- Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. Lymphoma Study Group (1984-1987). Leuk Res 1991; 15: 81.
- 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.
- Shimoyama M. Chemotherapy of ATL. In: Takatsuki K, editor. Adult T-Cell Leukemia. Oxford: Oxford University Press; 1994. pp. 221-37.
- Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. J Clin Oncol 2012; 30: 1635.
- 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.
- Ishitsuka K, Tsukasaki K, Tamura K. Interferon alfa and antiretroviral agents: a treatment option for adult T-cell leukemia/lymphoma. Drugs Today (Barc) 2011; 47: 615.
- 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.
- Hermine O, Bouscary D, Gessain A, et al. Brief report: treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. N Engl J Med 1995; 332: 1749.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hodson A, Crichton S, Montoto S, et al. Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. J Clin Oncol 2011; 29: 4696.
- 山田恭暉. 悪性リンパ腫の治療戦略 高悪性度リンパ腫(成人T細胞白血病). 臨床血液 2001; 42: 293.
- Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-

- term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2010 ; 115 : 4337.
- 17) 岩月啓氏, 河井一浩, 大塚幹夫, ほか. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン II 皮膚リンパ腫[会]. *日本皮膚科学会雑誌* 2009 ; 119 : 1189.
- 18) Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations : the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol* 1999 ; 26 : 785.
- 19) 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.
- 20) Hermine O, Allard I, Levy V, et al. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2002 ; 3 : 276.
- 21) Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma : response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol* 2001 ; 113 : 779.
- 22) White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001 ; 40 : 287.
- 23) Ramos JC, Ruiz P Jr, Ratner L, et al. IRF-4 and c-Rel expression in antiviral-resistant adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2007 ; 109 : 3060.

* * *

特集

造血器腫瘍の予後指標と診療での活用

本邦から出された急性・リンパ腫型ATLの新たな予後指標ATL-PI*

勝屋 弘雄**
石塚 賢治**
山中 竹春***
田村 和夫**

Key Words : acute- and lymphoma-type ATL, ATL-PI

はじめに

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)は, human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1)によって引き起こされる末梢性T細胞リンパ腫である。多型性の強い腫瘍細胞からなり, 早期から全身に播種することが多く, 白血球増加やリンパ節腫脹, 高カルシウム血症, 皮疹, 肝脾腫, 日和見感染症などの多様な症状を呈する。Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group (JCOG-LSG)は1983年から1987年に新たに診断されたATL患者を集積し, 急性型, リンパ腫型, 慢性型, くすぶり型の4つの臨床病型を提唱した¹⁾。この臨床病型は治療方針の決定や臨床試験の選択基準として, 現在でも世界的に広く用いられている。急性・リンパ腫型ATLは急速な経過をとる場合が多く, 多剤併用化学療法が標準治療と考えられているが²⁾, 治療開始初期は化学療法が奏効しても大部分の症例が再発・再燃する難治性の疾患である。近年は同種造血幹細胞移植が広く実施されるようになり, 長期生存例もみられるようになってきている³⁾。

急性・リンパ腫型に分類される患者間でも臨

床経過は多彩で, これらの病型内での予後因子の決定は治療方針決定時の治療内容の層別化のみならず, 種々の治療効果を後ろ向きに評価するためにも重要であるが, これまで開発されていなかった。われわれは全国の血液内科診療施設に依頼し, 協力の得られた施設において2000年1月から2009年5月までに新たに診断されたATL患者の後ろ向き調査を実施し, 急性・リンパ腫型ATLの予後因子を開発した。

患者背景と急性・リンパ腫型ATL診療の実態

全国81施設より1,270例の急性・リンパ腫型ATL患者が登録された。同種造血幹細胞移植(allo-HCT)は227例で実施されていた。Allo-HCTは約3割の患者に長期生存をもたらす半面, 治療関連死亡も同等に高いことから³⁾, 予後に強い影響を与えている可能性があるためallo-HCT例は除外した。そのほか情報の欠損症例などの236例は対象外とし, 残った807例で解析を行った。807例のうち死亡例は641人(79%), 生存期間中央値は7.7か月[95%信頼区間(CI), 7.0~8.7か月], 死亡原因は病勢進行が81.3%, 感染症が13.4%であった。年齢中央値は67歳, 急性型は564人(70%), Ann Arbor stage I, II は77人(10%), Eastern Coop-

* A new prognostic index for acute- and lymphoma-type ATL.

** Hiroo KATSUYA, M.D., Ph.D., Kenji ISHITSUKA, M.D., Ph.D. & Kazuo TAMURA, M.D., Ph.D.: 福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科[〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1]; Department of Medicine, Division of Medical Oncology, Hematology and Infectious Diseases, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka 814-0180, JAPAN

*** Takeharu YAMANAKA, Ph.D.: 国立がん研究センター東病院臨床開発センター

表1 患者背景(n=807)

		範囲	範囲	
年齢 中央値(年)	67	(35~91)	CRP上昇 あり	576 (65%)
性別			Ann Arbor stage	
女性	383 (47%)		I~II	77 (10%)
男性	424 (53%)		III~IV	730 (90%)
臨床病型			ECOG PS	
急性型	564 (70%)		0~1	396 (49%)
リンパ腫型	243 (30%)		2~4	411 (51%)
好中球数 中央値($\times 10^9/l$)	5.2	(0.16~37)	B症状あり	252 (31%)
ヘモグロビン値 中央値(g/dl)	13	(7.4~18.0)	リンパ節病変数 中央値	3 (0~8)
血小板数 中央値($\times 10^9/l$)	206	(8~885)	節外病変数 中央値	1 (0~7)
血清総蛋白 中央値(g/dl)	6.6	(3.2~8.9)	総病変数 中央値	4 (0~13)
血清アルブミン 中央値(g/dl)	3.6	(1.8~5.8)	骨髄浸潤 あり	252 (31%)
BUN 中央値(mg/dl)	16	(3.6~118.3)	肝臓浸潤 あり	96 (12%)
LDH 中央値(IU/l)	621	(127~13,813)	脾臓浸潤 あり	138 (17%)
LDH>2×ULN(%)	457 (57%)		胸水 あり	97 (12%)
Soluble IL-2R 中央値(U/ml)	22,800	(303~683,000)	腹水 あり	63 (8%)
高カルシウム血症 あり	279 (35%)			

BUN : blood urea nitrogen, LDH : lactate dehydrogenase, ULN : upper limit of normal, IL-2R, interleukin-2 receptor, CRP : C-reactive protein, ECOG PS : PS of Eastern Cooperative Oncology Group

erative Oncology Group (ECOG) の performance status (PS) 0, 1 は396人(49%)であった(表1)。

初回治療を受けていたのは765人(95%)で、そのうち化学療法を受けたのは755人、最も多く行われていたレジメンはCHOP(ビンクリスチン+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾロン)療法で386人、次はVCAP-AMP-VECP(ビンクリスチン+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾロン+ドキシソルビシン+ラニムスチン+プレドニゾロン+ビンデシン+エトポシド+カルボプラチン+プレドニゾロン)療法で249人であった。

予後因子モデルの作成

807人をtraining sample 404人とvalidation sample 403人の2群にランダムに分けた。まず、training sampleにおいて、表1に示した変量を用いて単変量解析を行った。その後、単変量解析で有意となった因子(症例数が多いことも影響して、性別以外すべてが有意となった)を候補変数として、multivariable fractional polynomial (MFP)モデル⁴⁾を用いて多変量解析を行った。その結果、病期(I~II vs. III~IV)、ECOG PS(0~1 vs. 2~4)と3つの連続変数である年齢と血清アルブミン、可溶性インターロイキン2レセプ

ター(sIL-2R)の5つの因子が抽出された。sIL-2Rに対数変換を行った上で、ほかの4つの因子との線形和になったため、結果的には通常のCoxモデルのように解釈できるようになった。得られた回帰係数を用いて下記のATL-prognostic index (ATL-PI)を作成した。

$$\text{ATL-PI} = 0.65 (\text{if Stage} = \text{III or IV}) + 0.35 (\text{if ECOG PS} > 1) + 0.016 \times \text{Age (years)} - 0.36 \times \text{albumin (g/dl)} + 0.37 \times \log_{10} [\text{sIL2R (U/ml)}]$$

ATL-PIをtraining sampleに当てはめた場合の中央値は2.13(0.30~3.48)であり、log-rank検定で最も強く分かれる1.6と2.6を用いて3群に分けた。高リスク群(ATL-PI \geq 2.6)は91人で23%、低リスク群(ATL-PI<1.6)は26人で19%であった。次に、ATL-PIをvalidation sampleに当てはめたところ、高、中間、低リスク群はそれぞれ99人(25%)、232人(56%)、72人(18%)、生存期間中央値は3.6か月(95% CI, 2.4~4.6)、7.3か月(95% CI, 6.4~8.5)、16.2か月(95% CI, 14.5~24.7)、2年生存率は4%(95% CI, 1~10%)、17%(95% CI, 12~22%)、39%(95% CI, 27~51%)であった(図1)。

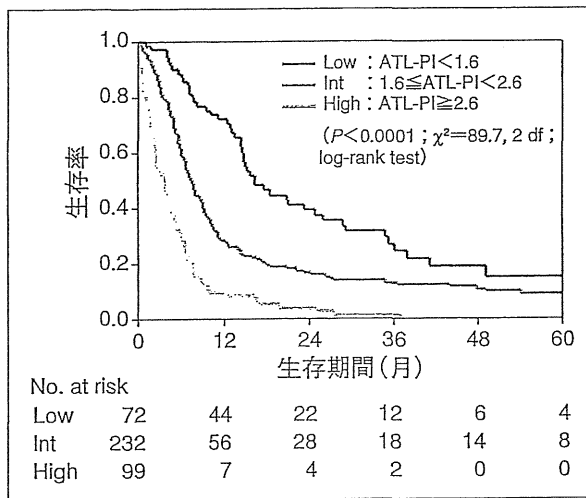


図1 ATL-PI別の生存曲線

Validation sample (n=403) でATL-PIを検証した。
 $ATL-PI = 0.65(\text{if Stage=III or IV}) + 0.35(\text{if ECOG PS} > 1) + 0.016 \times \text{Age (years)} - 0.36 \times \text{albumin (g/dl)} + 0.37 \times \log_{10}[\text{sIL2R (U/ml)}]$. Low risk, $ATL-PI < 1.6$; intermediate (Int) risk, $1.6 \leq ATL-PI < 2.6$; and high risk, $ATL-PI \geq 2.6$.

Simplified ATL-PI

簡便で実用的な予後因子モデルとするために、上記で抽出された予後因子のうち、連続変数である年齢、血清アルブミン、sIL2Rをそれぞれ2群に分けた。年齢中央値は67歳、血清アルブミン中央値は3.6g/dl、sIL2R中央値は21,500U/mlであり、これらを用いてそれぞれのカットポイントを年齢65歳、血清アルブミン3.5g/dl、sIL2R 20,000U/mlとした。そしてtraining sampleにおいてこれらの2群に分けた変数を用いてCoxモデルに当てはめた。それぞれの回帰係数は、病期は0.77、ECOG PS 0.41、年齢0.37、血清アルブミン0.35、sIL-2R 0.31で、病期が最も高く、そのほかの因子の約2倍であった。これらを用いて、下記のように簡素化した予後因子モデル(simplified ATL-PI)を作成した。

$$\text{Simplified ATL-PI} = 2(\text{if Stage=III or IV}) + 1(\text{if ECOG PS} > 1) + 1(\text{if Age} > 70) + 1(\text{if albumin} < 3.5 \text{ g/dl}) + 1(\text{if sIL2R} > 20,000 \text{ U/ml})$$

Training sampleにおいて、log-rank検定で最も強く分かれる0から2を低リスク、3,4を中間リスク、5,6を高リスクとした。次にsimplified ATL-PIをvalidation sampleに当てはめ検証した。

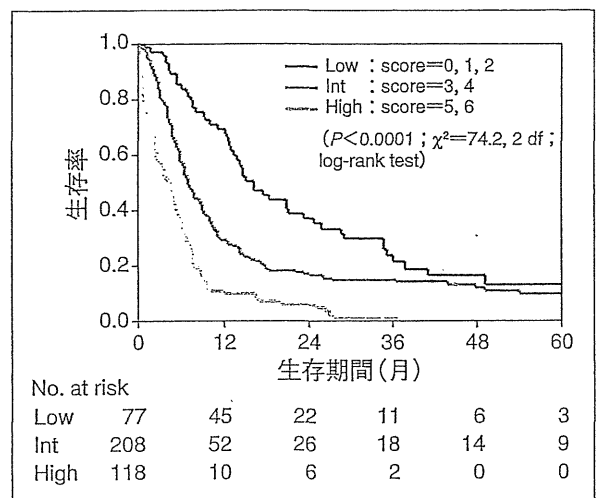


図2 Simplified ATL-PI別の生存曲線

Validation sample (n=403) でsimplified ATL-PIを検証した。
 $\text{Simplified ATL-PI} = 2(\text{if Stage=III or IV}) + 1(\text{if ECOG PS} > 1) + 1(\text{if Age} > 70) + 1(\text{if albumin} < 3.5 \text{ g/dl}) + 1(\text{if sIL2R} > 20,000 \text{ U/ml})$. Low risk, score 0 to 2; intermediate (Int) risk, score 3 to 4; high risk, score 5 to 6.

0は13人、1は10人、2は54人、3は112人、4は96人、5は78人、6は40人であった。高リスク(5, 6)は118人で29%、中間リスク(3, 4)は208人で52%、低リスク(0~2)は77人で19%であった。Validation sampleで生存曲線を描くと(図2)、オリジナルのATL-PIと同様に有意差をもって3群に層別化することができた($P < 0.0001$; $\chi^2 = 74.2$, 2 df; log-rank test)。生存期間中央値は高リスクで4.6か月(95%CI, 2.6~5.4)、中間リスクで7.0か月(95%CI, 6.3~8.6)、低リスクで16.2か月(95%CI, 13.4~23.2)であり、2年生存率はそれぞれ6%(95%CI, 2~12%)、17%(95%CI, 12~23%)、37%(95%CI, 25~49%)であった。このように、simplified ATL-PIはvalidation sampleにおいても有用であることが検証できた。

Age-adjusted ATL-PI

高齢者を対象としないような臨床研究への応用を考慮し、age-adjusted ATL-PIを作成した。上記で抽出した5つの因子のうち、年齢を省いた4つの因子を用いて、スコアが5を高リスク、3,4を中間リスク、0~2を低リスクとした。そしてvalidation sampleの60歳以下と70歳以下のサブグループに適用した。60歳以下では生存期間

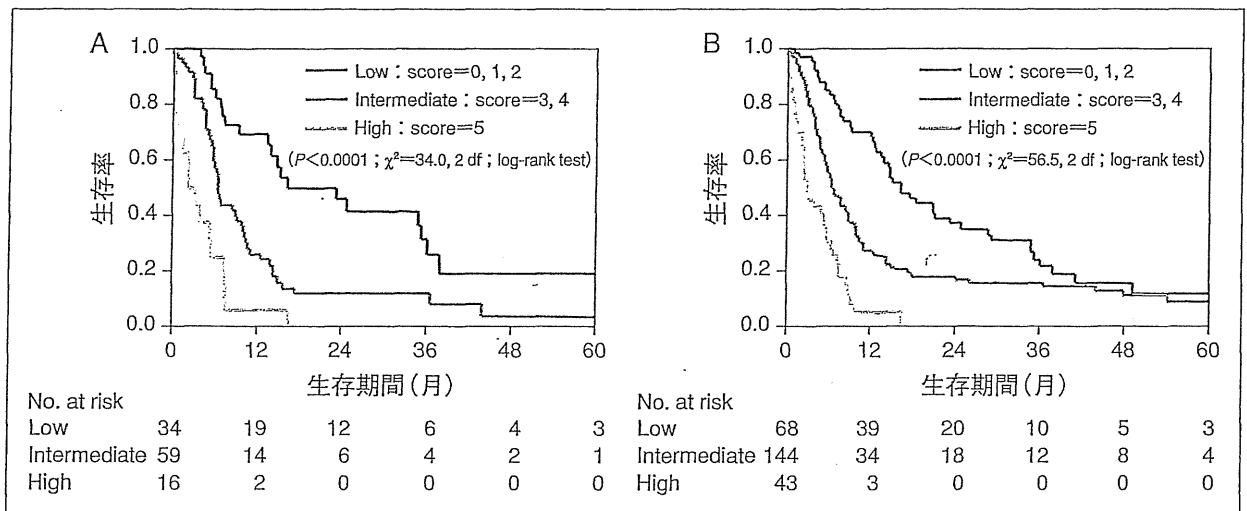


図3 Validation sampleの60歳以下の症例(n=190) (A) および70歳以下の症例(n=255) (B) でage-adjusted ATL-PIを検証した生存曲線
Simplified ATL-PI=2(if Stage=III or IV) +1(if ECOG PS>1) +1(if albumin<3.5g/dl) +1(if sIL2R>20,000U/ml).

中央値は高リスクで2.8か月(95%CI, 0.4~5.4), 中間リスクで6.5か月(95%CI, 5.8~9.1), 低リスクで16.2か月(95%CI, 13.4~35.1)であった。70歳以下ではそれぞれ3.1か月(95%CI, 2.1~5.3), 6.7か月(95%CI, 5.6~8.4), 16.2か月(95%CI, 12.8~21.0)であり, age-adjusted ATL-PIでも有意差をもって層別化することができた(図3-A, B)。

同種造血幹細胞移植患者への ATL-PIの適用

ATL-PIを作成する上で除外したallo-HCTを受けた患者192人にsimplified ATL-PIを当てはめ, allo-HCTを受けた患者にもATL-PIが適用できるか検証した。Allo-HCTを受けた患者は, 高リスクは12人とわずか6%, 中間リスクは97人で51%, 低リスクは83人の43%であった。一方で, 70歳以下でallo-HCTを受けていない患者では, 高リスクは17%, 中間リスクは56%, 低リスクは27%であり, allo-HCT例には高リスク群が少ない傾向があった。Allo-HCT症例の生存期間中央値は高リスクで9.2か月(95%CI, 4.2~12.7), 中間リスクで14.0か月(95%CI, 11.0~17.9), 低リスクで14.3か月(95%CI, 11.3~26.0)と有意差はみられなかった($P=0.08$; $\chi^2=5.04$, 2 df; log-rank test)。

まとめ

1991年にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対してInternational Prognostic Index(IPI)が報告され⁹⁾, その後濾胞性リンパ腫やホジキンリンパ腫, 末梢性T細胞リンパ腫, 節外性NK細胞リンパ腫などの悪性リンパ腫で予後因子モデルが開発されている⁶⁻⁹⁾。ATLに関しては十分な患者数を用いて作成された予後因子はなく, また, 急性・リンパ腫型に特化した予後因子モデルは存在しなかった。後方視的なATL患者の全国調査から得られたこのATL-PIは, ATLにおけるこれまでの報告で最も大規模な研究であり, 作成したATL-PI, simplified ATL-PIとも有意差をもって層別化することができた。

今回, 多変量解析で病期, ECOG PS, 年齢, 血清アルブミン, sIL-2Rの5つの因子が抽出された。これら5つの因子で最も強く生存に寄与していたのは病期であった。ほかの悪性リンパ腫の予後因子モデルでは, 病期は重要な予後因子マーカーとされているが, 白血化症例が多いATLではこれまで重要視されていなかった。今回の結果から, stage I, IIの限局期の急性・リンパ腫型ATLでは化学療法だけでも予後良好な症例が存在することが示唆された。また, 悪性リンパ腫の予後因子としてLDHがしばしばあげられるが, ATLにおいてはsIL-2Rがより強力な予後因子として抽出さ

れた。ここで、病期 I, II の症例はATLでなくHTLV-1キャリアーに発生した末梢性T細胞リンパ腫である可能性を否定する必要がある。病期 I, II の77例中、HTLV-1プロウイルスDNAサザンブロット法を実施されていたのは29例で、そのうちプロウイルスのモノクローナルな取り込みが27例(93%)で確認されていた。なお、本解析ではHTLV-1プロウイルスDNA検出におけるサザンブロット法が必ずしも鋭敏な感度ではないこと、サザンブロット法を実施した検体にリンパ腫病変が含まれていなかった可能性、さらには健康保険で償還されないサザンブロット法は実臨床では容易には実施できないことなどを踏まえ、臨床診断を重視しモノクローナルな取り込みがなかった症例も解析対象としている。

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の予後因子モデルであるIPIを今回のvalidation sampleの403人に当てはめたところ、多くは中間または高リスクに分類され、低リスクはわずか5.7%であった。その原因として、今回の解析集団の年齢中央値が67歳と高齢であること(IPIが開発された患者集団では56歳)、白血化した症例(stage IV)が多いこと、急性・リンパ腫型ATLの患者の多くがLDHは基準値を超えていることが考えられた。また、末梢性T細胞リンパ腫の予後因子モデル⁸⁾を当てはめた場合も同様の結果であった。

われわれは急性・リンパ腫型ATLにおける5つの予後因子を抽出し、ATL-PIを開発した。急性・リンパ腫型においてははじめての予後因子モデルであり、今後適切な治療選択のためのリスク分類、または臨床試験における割りつけ因子となることを期待する。

謝辞：本研究に御協力いただきました全国81の医療機関の先生方、関係者の方々に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 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.
- 2) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al ; Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. 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.
- 3) 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.
- 4) Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression : a bad idea. *Stat Med* 2006 ; 25 : 127.
- 5) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 987.
- 6) Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004 ; 104 : 1258.
- 7) Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1506.
- 8) Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al ; Intergruppo Italiano Linfomi. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004 ; 103 : 2474.
- 9) Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type : a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 612.

* * *

