

Table 3

Results of sequential chemotherapeutic-trials of untreated patients with ATL (JCOG-LSG).

	J7801	J8101	J8701	J9109	J9303	JCOG9801	
	LSG1	LSG1/LSG2	LSG4	LSG11	LSG15	mLSG15/mLSG19	
Pts. no.	18	54	43	62	96	57	61
CR (%)	16.7	27.8	41.9	28.3	35.5	40.4	24.6
CR + PR (%)				51.6	80.6	72.0	65.6
MST (months)		7.5	8.0	7.4	13.0	12.7	10.9
2 yr. survival (%)				17.0	31.3		
3 yr. survival (%)				10.0	21.9	23.6	12.7
4 yr survival (%)		8.0	11.6				

CR: complete remission, PR: partial remission, MST: median survival time.

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 MST 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) [10]. 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 an MST of 8 months and a 4-year survival rate of 12%.

The first phase II trial (JCOG9109) with a pentostatin, which was considered to be a promising agent showing responses against relapsed/refractory ATL as a single agent, -containing combination (LSG11) as the initial chemotherapy [38]. A total of 62 untreated patients with aggressive ATL (34 acute, 21 lymphoma, and 7 unfavorable chronic type) were enrolled. Among the 60 eligible patients, there were 17 CRs (28%) and 14 partial responses (PRs) (overall response rate [ORR] = 52%). The MST was 7.4 months, and the estimated 2-year survival rate was 17%. The prognosis of patients with ATL remained poor, even though they were treated with a pentostatin-containing combination chemotherapy.

In 1994, JCOG initiated a phase II trial (JCOG9303) of an eight-drug regimen (LSG15) consisting of vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone, ranimustine, vindesine, etoposide, and carboplatin for untreated ATL [39]. Dose intensification was attempted with the prophylactic use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). In addition, non-cross-resistant agents such as ranimustine and carboplatin, and intrathecal prophylaxis with methotrexate and prednisone were incorporated. Ninety-six previously untreated patients with aggressive ATL were enrolled: 58 acute, 28 lymphoma, and 10 unfavorable chronic types. Approximately 81% of the 93 eligible patients responded (75/93), with 33 patients obtaining a CR (35%). The overall survival rate of the 93 patients at 2 years was estimated to be 31%, with an MST of 13 months. Grade 4 neutropenia and thrombocytopenia were observed in 65% and 53% of the patients, respectively, whereas grade 4 non-hematologic toxicity was observed in only one patient.

To confirm whether the LSG15 regimen would be considered as the new standard for the treatment of aggressive ATL, JCOG conducted a phase III trial comparing modified (m)-LSG15 (Fig. 1) with CHOP-14 (cyclophosphamide, hydroxy-doxorubicin, vincristine [Oncovin], and prednisone), both supported with G-CSF and intrathecal prophylaxis [37]. A total of 118 patients were enrolled. The CR rate was higher in the mLSG15 arm than in the CHOP-14 arm (40% vs. 25%, respectively; $P = .020$). The MST and OS rate at 3 years were 12.7 months and 24% in the mLSG15 arm and 10.9 months and 13% in the CHOP-14 arm {two-sided $P = .169$, and the hazard ratio was 0.75; 95% confidence interval (CI), 0.50 to 1.13}. In mLSG15 vs. CHOP-14, rates of grade 4 neutropenia, grade 4 thrombocytopenia and grade 3/4 infection were 98% vs. 83%, 74% vs. 17% and 32% vs. 15%, respectively. Three treatment-related deaths (TRDs), two from sepsis and one from interstitial pneumonitis related to neutropenia, were reported in the mLSG15 arm. The longer survival at 3 years and higher CR rate with mLSG15 compared with CHOP-14 suggest that mLSG15 is a more effective regimen at the expense of greater toxicity, providing the basis for future investigations in the treatment of ATL [40]. The superiority of VCAP-AMP-VECP in mLSG15 to

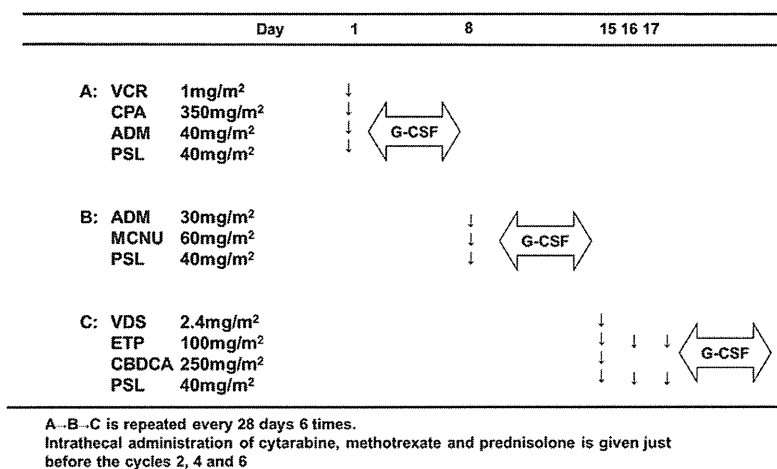


Fig. 1. Regimen of VCAP-AMP-VECP in mLSG15. VCAP = vincristine (VCR), cyclophosphamide (CPA), doxorubicin (ADM), prednisone (PSL); AMP = ADM, ranimustine (MCNU), PSL; VECP = vindesine (VDS), etoposide (ETP), carboplatin (CBDCA) and PSL. * MCNU and VDS are nitrosourea and vinca alkaloid, respectively, developed in Japan. A previous study on myeloma described that carmustine (BCNU), another nitrosourea, at 1 mg/kg is equivalent to MCNU at 0.8–1.0 mg/kg. VDS at 2.4 mg/m² can be substituted for VCR, another vinca alkaloid used in this regimen, at 1 mg/m² with possibly less myelosuppression and more peripheral neuropathy which can be managed by dose modification.

CHOP-14 may be explained by the more prolonged, dose dense schedule of therapy in addition to 4 more drugs. In addition, agents such as carboplatin and ranimustine not affected by multidrug-resistance (MDR)-related genes, which were frequently expressed in ATL cells at onset, were incorporated [10]. However, the MST of 13 months in VCAP-AMP-VECP (mLSG15) still compares unfavorably to other hematological malignancies, requiring further effort to improve the outcome.

Interferon-alpha and zidovudine

In 1995, Gill and associates reported that 11 of 19 patients with acute- or lymphoma-type ATL showed major responses (5 CR and 6 PR) to a combination of IFN and zidovudine (AZT) [41]. The efficacy of this combination was also observed by Hermine and associates; major objective responses were obtained in all five patients with ATL (four with acute type and one with smoldering type) [42]. Although these results are encouraging, the OS of previously untreated patients with ATL was relatively short (4.8 months) compared with the survival of those in the chemotherapy trials conducted by the JCOG-LSG (7–8 months) [43]. Since then, several small phase II studies using AZT and IFN have shown responses in ATL patients. The therapeutic effect of AZT and IFN is not a direct cytotoxic effect of these drugs on the leukemic cells. Enduring AZT treatment of ATL cell lines resulted in the inhibition of a telomerase, reprogramming the cells to a p53-dependent senescence [44].

Recently, the results of a “meta-analysis” on the use of IFN and AZT for ATL were reported [45]. A total of 100 patients received interferon-alpha and AZT as initial treatments. The ORR was 66%, with a 43% CR rate. In this worldwide retrospective analysis, the MST was 24 months and the 5-year survival rate was 50% for first-line IFN and AZT, vs. 7 months and 20% for 84 patients who received first-line chemotherapy. The MST of patients with acute-type ATL treated with first-line IFN/AZT and chemotherapy was 12 and 9 months, respectively. Patients with lymphoma-type ATL did not benefit from this combination. In addition, first-line IFN/AZT therapy in chronic- and smoldering-type ATL resulted in a 100% survival rate at a median follow-up of 5 years. However, because of the retrospective nature of this meta-analysis based on medical records at each hospital, the decision process to select the therapeutic modality for each patient and the possibility of interference with OS by second-line treatment remains unknown. A prospective multicenter phase III study evaluating the efficacy of IFN/AZT as compared to watchful-waiting for indolent ATL is to be initiated in Japan.

Researchers from the UK reported the results of a retrospective analysis in 73 patients with aggressive ATL (acute ATL, 29; lymphoma ATL, 44) and suggested that chemotherapy with concurrent/

sequential IFN/AZT as initial treatment might improve survival for both the acute- and lymphoma-types of ATL compared with chemotherapy alone [46].

Recently, a phase II study of the combination of arsenic trioxide, IFN, and AZT for chronic ATL revealed an impressive response rate and moderate toxicity [47]. Although the results appeared promising, the addition of arsenic trioxide to IFN/AZT, which might be sufficient for the treatment of chronic ATL as described above, caused more toxicities and should be evaluated with caution.

Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (allo-HSCT)

Hishizawa and coworkers reported the results of a nationwide retrospective study in 386 patients with ATL who underwent allo-HSCT between 1996 and 2005 with several kinds of conditioning regimens [48]. The 3-year OS for the entire cohort was 33% (95% CI, 28%–38%). Multivariable analysis revealed 4 recipient factors for a poor prognosis: older age (>50 years), male sex, status other than CR, and use of unrelated cord blood compared with use of HLA-matched related grafts. Treatment-related mortality was higher among patients given cord blood transplants; disease-associated mortality was higher among male recipients or those given transplants not in remission. Among patients who received related transplants, donor HTLV-1 seropositivity adversely affected disease-associated mortality. Using the same cohort, it was recently found that the development of mild-to-moderate acute GVHD confers a lower risk of disease progression and a beneficial influence on survival among allografted patients with ATL [49].

In addition to conventional allo-HSCT, Okamura and associates reported the results of consecutive multicenter feasibility studies of reduced-intensity allo-HSCT against ATL [50]. Analysis of the combined data from both studies disclosed that grade I-II acute GVHD was the only factor that favorably affected OS and PFS and the long term prognosis after RIST was promising [51].

More recently, an expanded cohort of the above studies was analyzed for a comparison of myeloablative conditioning (MAC) and reduced-intensity conditioning (RIC) for allo-HSCT [52]. Although no significant difference in OS between MAC and RIC was observed, there was a trend indicating that RIC contributed to a better OS in older patients. Regarding mortality, RIC was significantly associated with ATL-related mortality compared to MAC.

The minimal residual disease after allo-HSCT detected as HTLV-1 proviral load was much less than that after chemotherapy or AZT/IFN therapy, suggesting the presence of a graft-versus-ATL effect as well as graft-versus-HTLV-1 activity [47].

It remains unclear which type of allo-HSCT (myeloablative or reduced intensity conditioning) is more suitable for the treatment of ATL. Furthermore, selection criteria with respect to responses to previous treatments, sources of stem cells and HTLV-1 viral status of the donor, remain to be determined. Recently, a patient in whom ATL derived from donor cells developed four months after transplantation of stem cells from a sibling with HTLV-I was reported [53]. To evaluate the efficacy of allo-HSCT more accurately, especially in view of a comparison with intensive chemotherapy alone, a prospective multicenter phase II study of mLSG15 chemotherapy followed by allo-HSCT is ongoing (JCOG0907).

New agents for ATL

Purine analogs

Several purine analogs have been evaluated for ATL. Among them, pentostatin (deoxycoformycin) has been most extensively evaluated as a single agent and in combination as described above [38].

Other purine analogs clinically studied for ATL are fludarabine and cladribine. Fludarabine is a standard treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia and other lymphoid malignancies. In a phase I study of fludarabine in Japan in which 5 ATL patients and 10 B-CLL patients with refractory or relapsed-disease were enrolled [54], 6 grade 3 non-hematological toxic events were observed among the ATL patients. A PR was achieved only in one of the 5 ATL patients and the duration was short. Cladribine is among the standard treatments for hairy cell leukemia and other lymphoid malignancies. A phase II study of cladribine for relapsed/refractory aggressive-ATL in 15 patients revealed only one PR [55].

Histone deacetylase inhibitor

Gene expression governed by epigenetic changes is crucial to the pathogenesis of cancer. Histone deacetylases (HDACs) are enzymes involved in the remodeling of chromatin, and play a key role in the epigenetic regulation of gene expression. Several classes of HDAC inhibitor (HDACI) have been found to have potent anticancer effects in preclinical studies. HDACIs such as vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid; SAHA), romidepsin (depsipeptide) and panobinostat (LBH589) have also shown promise in preclinical and/or clinical studies against T-cell malignancies including ATL [56]. Vorinostat and romidepsin have been approved for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) by the Food and Drug Administration in the USA. LBH589 has a significant anti-ATL effect *in vitro* and in mice [54]. However, a phase II study for CTCL and indolent ATL in Japan was terminated because of severe infections associated with the shrinkage of skin tumors and formation of ulcers in patients with ATL. Further study is required to evaluate the efficacy of HDACIs for PTCL/CTCL including ATL.

Monoclonal antibodies

Monoclonal antibodies (MoAb) and toxin fusion proteins targeting several molecules expressed on the surface of ATL cells and other lymphoid malignant cells, such as CD25, CD2, CD52 and chemokine receptor 4 (CCR4), have shown promise in clinical trials.

Because most ATL cells express the alpha-chain of IL-2R (CD25), Waldmann et al. treated patients with ATL using monoclonal antibodies to CD25 [57]. Six (32%) of 19 patients treated with anti-Tac showed objective responses lasting from 9 weeks to longer than 3 years. One impediment to this approach is the quantity of soluble interleukin-2 receptor (IL-2R) shed by the tumor cells into the circulation. Another strategy for targeting IL-2R is conjugation with an immunotoxin (*Pseudomonas* exotoxin) or radioisotope (yttrium-90). Waldmann et al. developed a stable conjugate of anti-Tac with yttrium-90. Among the 16 patients with ATL who received 5- to 15-mCi doses, 9 (56%) showed objective responses. The responses lasted longer than that obtained with unconjugated anti-Tac antibody [58,59].

Siplizumab is a humanized MoAb targeting CD2 and showed efficacy in a murine ATL model. Phase I dose-escalating study of this agent in 22 patients with several kinds of T/NK-cell malignancy revealed six responses (two CR in large granulocyte lymphocyte [LGL] leukemia, three PR in ATL and one PR in CTCL). However, four patients developed EBV-associated lymphoproliferative disorder (LPD) [60]. The broad specificity of this agent may eliminate both CD4- and CD8-positive T cells as well as NK cells without effecting B cells and predispose individuals to the development of EBV LPD.

CC chemokine receptor 4 (CCR4) is expressed on normal T helper type and regulatory T (Treg) cells and on certain types of T-cell neoplasms [17]. KW-0761, a humanized anti-CCR4 MoAb, with a defucosylated Fc region, exerts strong antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) due to increased binding to the Fc γ receptor on effector cells. A phase I study of dose escalation with four weekly intravenous infusions of KW-0761 in 16 patients with relapsed CCR4-positive T cell malignancy (13 ATL and three PTCL) revealed that one patient, at the maximum dose (1.0 mg/kg), developed grade (G) 3 dose-limiting toxic effects, namely skin rashes and febrile neutropenia, and G4 neutropenia [61]. Other treatment-related G3–4 adverse events were lymphopenia ($n = 10$), neutropenia ($n = 3$), leukopenia ($n = 2$), herpes zoster ($n = 1$), and acute infusion reaction/cytokine release syndrome ($n = 1$). Neither the frequency nor severity of these effects increased with dose escalation or the plasma concentration of the agent. The maximum tolerated dose was not reached. No patients had detectable levels of anti-KW-0761 antibody. Five patients (31%; 95% CI, 11%–59%) achieved objective responses: 2 complete (0.1; 1.0 mg/kg) and 3 partial (0.01; 2 at 1.0 mg/kg) responses. Three out of 13 patients with ATL (31%) achieved a response (2 CR and 1 PR). Responses in each lesion were diverse, i.e. good in PB (6 CR and 1 PR/7 evaluable cases), intermediate in skin (3 CR and 1 PR/8 evaluable cases) and poor in LN (1 CR and 2 PR/11 evaluable cases). KW-0761 was well tolerated at all the doses tested, demonstrating potential efficacy against relapsed CCR4-positive ATL or PTCL.

A subsequent phase II study of the agent given once per week for 8 weeks at 1.0 mg/kg to patients with relapsed, aggressive CCR4-positive ATL was conducted [62]. Objective responses were noted in 13 of 26 evaluable patients, including eight CRs, with an overall response rate of 50% (95% CI, 30%–70%). Median progression-free and overall survival were 5.2 and 13.7 months, respectively. The most common adverse events were Lymphocytopenia (95%), infusion reactions (89%) and skin rashes (63%), which

were manageable. Based on the results, this agent was approved by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan. Further investigation of KW-0761 for treatment of ATL and other T-cell neoplasms is ongoing including a randomized phase II trial of VCAP-AMP-VECP (mLSG15) ± mogamulizumab for untreated aggressive ATL.

Other agents

Lenalidomide is an immunomodulatory agent, and was approved for multiple myeloma and myelodysplastic syndromes associated with 5q deletions. Recently, a phase I study of lenalidomide in patients with relapsed advanced ATL or PTCL was conducted in Japan [63]. Based on the development of two DLTs (platelets <10,000/uL and Grade 3 fatigue in one patient and Grade 3 prolongation of QTc interval in one patient), 25 mg daily per 28-day cycle was regarded as the MTD. Among the nine ATL patients, three achieved partial responses (PR) with a hematological complete response in two patients, including the disappearance of skin lesions in one patient. Among the four PTCL patients, one achieved a PR. Based on the preliminary evidence of antitumor activity in ATL patients, a phase II study in patients with relapsed ATL has been started in Japan.

Bortezomib, a proteasome inhibitor, that has exhibited preclinical and clinical activity against T-cell malignancies including ATL, is now under clinical trials for relapsed ATL in Japan [64]. Other potential drugs for ATL include, pralatrexate, a new agent with clinical activity in T-cell malignancies including ATL [65,66]. Pralatrexate is a novel anti-folate with improved membrane transport and polyglutamylation in tumor cells and high affinity for the reduced folate carrier (RFC) highly expressed in malignant cells, and was approved by the FDA for peripheral T-cell lymphoma in 2009.

Prevention

Two steps should be considered for the prevention of HTLV-1-associated ATL. The first is the prevention of HTLV-1 infections. This has been achieved in some endemic areas in Japan by screening for HTLV-1 among blood donors and asking mothers who are carriers to refrain from breast feeding. For several decades, before initiation of the interventions, the prevalence of HTLV-1 had declined drastically in endemic areas in Japan, probably because of birth cohort effects [13]. The elimination of HTLV-1 in endemic areas is now considered possible due to the natural decrease in the prevalence as well as intervention of transmission through blood transfusion and breast feeding. The second step is the prevention of ATL among HTLV-1 carriers. This has not been achieved partly because only about 5% of HTLV-1 carriers develop the disease in their life time although several risk factors have been identified by a cohort study of HTLV-1 carriers as described above [15]. Also, no agent has been found to be effective in preventing the development of ATL among HTLV-1 carriers.

Conflict of interest

Kunihiro Tsukasaki received research grants from Celgene and Mundipharma.

Kensei Tobinai received research grants from Merck, Celgene, Kyowa-Kirin, Janssen Pharmaceuticals, and Mundipharma.

Role of the funding source

This work was supported in part by the National Cancer Center Research and Development Fund (23-A-17).

References

- [1] Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977;50:481–92.
- [2] Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. 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;77:7415–9.
- [3] 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(10):6476–80.

- [4] 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(5843):770–1.
- [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;79:2031–5.
- [6] Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;2(8452):407–10.
- [7] Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986;1(8488):1031–2.
- [8] Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J Cancer Res* 1992;83(3):236–9.
- [9] LaGrenade L, Hanchard B, Fletcher V, et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet* 1990;336(8727):1345–7.
- [10] Takatsuki K. *Adult T-cell leukemia*. Oxford: Oxford University Press, New York; 1994.
- [11] 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;79:428–37.
- [12] Tajima K, T- and B-cell Malignancy Study Group. The 4th nationwide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. *Int J Cancer* 1990;45:237–43.
- [13] Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 2012;84(2):327–35.
- [14] Hisada M, Okayama A, Shioiri S, et al. Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. *Blood* 1998;92(10):3557–61.
- [15] 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(8):1211–9.
- [16] Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, et al. HTLV-1 basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:720–5.
- [17] 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;9:3625–34.
- [18] Tsukasaki K, Tsushima H, Yamamura M, et al. Integration patterns of HTLV-1 provirus in relation to the clinical course of ATL: frequent clonal change at crisis from indolent disease. *Blood* 1997;89:948–56.
- [19] Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, et al. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol* 1995 May;69(5):2863–8.
- [20] 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*. 2012;21(1):121–35.
- [21] Fujimoto T, Hata T, Itoyama T, et al. High rate of chromosomal abnormalities in HTLV-I-infected T-cell colonies derived from prodromal phase of adult T-cell leukemia: a study of IL-2-stimulated colony formation in methylcellulose. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;109(1):1–13.
- [22] Tawara M, Hogerzeil SJ, Yamada Y, et al. Impact of p53 aberration on the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Lett* 2006;234:249–55.
- [23] 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(12):3875–81.
- [24] Choi YL, Tsukasaki K, O'Neill MC, et al. A genomic analysis of adult T-cell leukemia. *Oncogene* 2007 Feb 22;26(8):1245–55.
- [25] Sasaki H, Nishikata I, Shiraga T, et al. Overexpression of a cell adhesion molecule, TSLC1, as a possible molecular marker for acute-type adult T-cell leukemia. *Blood* 2005 Feb 1;105(3):1204–13.
- [26] Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. *Adult T-cell leukemia/lymphoma*. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. *WHO classification of tumour of haemopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008. p. 281–4.
- [27] 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;128:875–82.
- [28] Amano M, Kurokawa M, Ogata K, et al. New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma: human T-lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. *J Dermatol* 2008;35(5):270–5.
- [29] Sawada Y, Hino R, Hama K, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011;117(15):3961–7.
- [30] Watanabe T, Yamaguchi K, Takatsuki K, et al. Constitutive expression of parathyroid hormone-related protein gene in human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) carriers and adult T cell leukemia patients that can be trans-activated by HTLV-1 tax gene. *J Exp Med* 1990;172(3):759–65.
- [31] Nosaka K, Miyamoto T, Sakai T, et al. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: overexpression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood* 2002;99(2):634–40.
- [32] Ikeda S, Momita S, Kinoshita K, et al. Clinical course of human T-lymphotropic virus type I carriers with molecularly detectable monoclonal proliferation of T lymphocytes: defining a low- and high-risk population. *Blood* 1993;82(7):2017–24.
- [33] 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;27:453–9.
- [34] Lymphoma Study Group. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. *Leuk Res* 1991;15:81–90.
- [35] Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:1635–40.
- [36] Fukushima T, Nomura S, Tsukasaki K, et al. Characterization of long term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): an ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. *Blood* 2011; 118:881 [abstract].
- [37] Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2010; 115(22):4337–43.

- [38] Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, et al. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9109). *Int J Hematol* 2003;77:164–70.
- [39] Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study 9303. *Br J Haematol* 2001;113:375–82.
- [40] 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;25:5458–564.
- [41] 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;332:1744–8.
- [42] Hermine O, Blouscary D, Gessain A, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med* 1995;332:1749–51.
- [43] Tobinai K, Kobayashi Y, Shimoyama M, et al. Interferon alfa and zidovudine in adult T-cell leukemia-lymphoma (correspondence). *N Engl J Med* 1995;333:1285–6.
- [44] Datta A, Bellon M, Sinha-Datta U, et al. Persistent inhibition of telomerase reprograms adult T-cell leukemia to p53-dependent senescence. *Blood* 2006 Aug 1;108(3):1021–9.
- [45] Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010;27:417–23.
- [46] 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(35):4696–701.
- [47] Kchour G, Tarhini M, Kooshyar M-M, 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;113:6528–32.
- [48] 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(8):1369–76.
- [49] Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 2012;119(9):2141–8.
- [50] 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;105:4143–5.
- [51] Choi I, Tanosaki R, Uike N, et al. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(1):116–8.
- [52] Ishida T, Hishizawa M, Kato K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood* 2012;120(8):1734–41.
- [53] Tamaki H, Matsuoka M. Donor-derived T-cell leukemia after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 2006 Apr 20;354(16):1758–9.
- [54] Arima N, Mizoguchi H, Shirakawa S, et al. Phase I clinical study of SH L573 (fludarabine phosphate) in patients with chronic lymphocytic leukemia and adult T-cell leukemia/lymphoma [Article in Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999;26(5):619–29.
- [55] Tobinai K, Uike N, Saburi Y, et al. Phase II study of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol* 2003;77(5):512–7.
- [56] Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, et al. LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. *Leukemia* 2011;25(4):575–87.
- [57] Waldmann TA. Multichain interleukin-2 receptor: a target for immunotherapy in lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:914–23.
- [58] Waldmann TA, White JD, Carrasquillo JA, et al. Radioimmunotherapy of interleukin-2Ra-expressing adult T-cell leukemia with yttrium-90-labeled anti-Tac. *Blood* 1996;86:4063–75.
- [59] Berkowitz JL, Janik JE, Stewart DM, et al. Phase II trial of daclizumab in human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1)-associated adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *J Clin Oncol* 2010;28:7s [suppl; abstr 8043].
- [60] O'Mahony D, Morris JC, Stetler-Stevenson M, et al. EBV-related lymphoproliferative disease complicating therapy with the anti-CD2 monoclonal antibody, sipilizumab, in patients with T-cell malignancies. *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2514–22.
- [61] 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(9):1591–8.
- [62] Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Multicenter phase II study of KW-0761, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). *Blood* 2010;116:128a [abstract 285].
- [63] Uike N, Ogura M, Imaizumi Y, et al. Multicenter phase 1 dose-escalation study of lenalidomide (CC-5013) in relapsed patients with advanced adult T-cell leukemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2012;120:2737 [abstract].
- [64] Satou Y, Nosaka K, Koya Y, et al. Proteasome inhibitor, bortezomib, potently inhibits the growth of adult T-cell leukemia cells both in vivo and in vitro. *Leukemia* 2004;18:1357–63.
- [65] O'Connor Owen A, Pro Barbara, Pinter-Brown Lauren, et al. PROPEL: a multi-center phase 2 open-label study of pralatrexate (PDX) with vitamin B12 and folic acid supplementation in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:261.
- [66] Marneros AG, Grossman ME, Silvers DN, et al. Pralatrexate-induced tumor cell apoptosis in the epidermis of a patient with HTLV-1 adult T-cell lymphoma/leukemia causing skin erosions. *Blood* 2009;113(25):6338–41.

成人 T 細胞白血病リンパ腫の Science-Based Management

塚崎 邦弘

Key words : Multistep leukemogenesis, Subtype classification, Prophylaxis, New agent development

はじめに

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は 1977 年に内山, 高月らにより提唱された疾患概念であり, 成人に好発し, 特徴的な花弁状の核を有する T 細胞性白血病として記載された¹⁾。この時既に, 患者の出生地が九州に偏在していたことからウイルスなどの病原体の関与が推測されていたが, 1981 年には human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) が ATL の病因ウイルスであることが示された。1992 年には, 臨床病態の特徴と予後の差から, ATL の自然史によって急性型, リンパ腫型, 慢性型, くすぶり型よりなる病型分類が提唱され, その後現在まで治療方針の決定に用いられている (表 1)²⁾。HTLV-1 は, ATL より頻度は低いが HTLV-1 関連脊髄症・熱帯性産性対麻痺 (HAM/TSP), HTLV-1 関連ブドウ膜炎, ジャマイカに多い HTLV-1 関連感染性皮膚炎の病因でもある。しかしこれらの HTLV-1 関連疾患の発症は, 最も高頻度な ATL であっても HTLV-1 感染者の数%に限られており, 大多数の感染者は生涯にわたって無症候性の HTLV-1 キャリアである¹⁾。

難治性の ATL に対しては, 1990 年代から病型分類に基づいて治療法の開発が臨床試験として継続的に進められてきた。ATL の分子病態が明らかにされる中で, ATL 細胞のアキレス腱といえる分子異常を標的とした治療法の開発も進んでいる。本稿では ATL の発症機構から治療までについて, 最新の予防法, 治療法の成績を中心に概説する^{1~4)}。

HTLV-1 による ATL の分子疫学と多段階発がん機構

HTLV-1 の感染経路としては, 輸血, 性交渉, 主に母

乳を介した母児感染の 3 つが知られている。HAM/TSP は輸血から数ヵ月後に進行性に発症する場合があるが, ATL はその患者の母親の大多数がキャリアであることなどから, 母乳を主とした母児感染が発症要因の 1 つであることが明らかとなった¹⁾。

西南日本, 西アフリカ, 中南米ほか HTLV-1 の endemic area である。一方, 韓国や中国では HTLV-1 キャリアは極めて稀である。endemic area において抗体陽性率は, 男性よりも女性に高く, 加齢とともに高くなる。これらは, 性交渉による水平感染が女性で男性よりも高頻度であり, また加齢と共にリスクが増すためと考えられている。また, 高齢者での高陽性率には乳児期の年代の違い (birth cohort effect) も関与する。HTLV-1 の endemic area における各年齢層での抗 HTLV-1 抗体陽性率が, 介入試験をしないでも 10 年以上フォローすると低下傾向にあることがいくつかの地域から報告されており, 新生児期を中心とした栄養・環境要因の変化がこれに関与していると推定されている¹⁾。

日本では 1980 年代に献血時の抗 HTLV-1 抗体のスクリーニングが開始された後, 輸血による感染はほぼ阻止された。HTLV-1 の主な感染経路は母乳であり, また ATL 発症には母乳感染後の長期潜伏が必要なことが 1980 年代に示されたことから, 日本の多発地域では母乳遮断の試みが継続的になされ, 自然減と合わせてキャリア数は少なくとも日本では減少することが予測されてきた。HTLV-1 の endemic area の 1 つである長崎におけるキャリア妊婦への授乳遮断の介入事業・研究では, 児の抗体陽転率をそれまでの約 20% から約 3% と著明に低下できている。約 3% の陽転については, 臍帯血所見と合致しなかったことから, 経胎盤感染ではなく, 経産道感染などが推定される。1987 年からのこの事業では, 20 年間で HTLV-1 キャリア妊婦が約 7,000 人であったこ

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

ととその8割が人工栄養を選択したことから、約1,000人のキャリア児の発症予防、さらにはATLの生涯発症率が約5%であることから、約50人のATL発症を予防できたと推定されている⁵⁾。

全国のHTLV-1キャリアの現状(2006~07年)が、初回献血者での抗HTLV-1抗体陽性率から推定された⁶⁾。初回献血者(16歳~64歳)119万6千人中3,787人0.32%が陽性(男性0.30%,女性0.34%)であり、肝炎ウイルス感染率よりもやや低かった(HBs Ag 0.6%, HBc Ab 1.6%, HCV Ab 0.5%)。HTLV-1陽性率は30代での0.25%から60代での1.48%までほぼ直線的に上昇していた。1988年の同様の解析と比較するとHTLV-1キャリア数は若年者を中心に確実に減少しており、全キャリア数とその九州居住率は、それぞれ120万人と61%から108万人と46%へ低下していた。九州や沖縄では減少傾向にあるものの、首都圏や中部地方などの都市部ではむしろキャリア数が増加傾向にあることが報告されており、改めてATLに対する基礎・臨床両面からの研究の推進と治療法の開発の必要性が指摘されている。以上のような結果が最近明らかとなったことから、厚生労働省と日本産科婦人科学会は、日本全国の妊婦健診で一律にHTLV-1抗体検査を行うこととした。

日本には100万人ほどのキャリアが存在し、毎年約1,000人がATLを発症していると推定されている。HTLV-1感染からATL発症までは多段階発がんによると考えられるが、ATLは母児感染後に約60年の潜伏期間を経てHTLV-1キャリアの数%に発症することから、統計学的にはおよそ5段階の遺伝子レベルでのイベントを経て発症すると推定されている。その多くは不明だが、くすぶり型/慢性型ATLの急性転化の場合、過半数ではp53, p15INK4B, p16INK4Aなどの癌抑制遺伝子の欠失・変異の獲得がこの時点のイベントであることが報告されている。また臨床的に慢性型と診断されていた時点でも稀にがん遺伝子の異常を呈することがあり、その場合は早期に急性転化し予後不良であった。Comparative genomic hybridization法によるATLのゲノム異常の解析では、急性型ATLでは慢性型ATLよりも複雑な異常であること、リンパ腫型では急性型と異なったパターンの複雑な異常を呈すること、いくつかのホットスポットがあることが明らかとなった。マイクロアレイ法による発現解析では慢性型にくらべて急性型では、肝細胞増殖因子のチロシンキナーゼ受容体であるMETや細胞接着に関わる分子であるTSLC1の発現亢進が報告されている。さらには最近の多数例での網羅的解析により、ポリコム遺伝子群によるエピジェネティックな抑制または欠失によるmiR-31の発現低下が、慢性型の時期から認められるNF-kBの恒常的な活性化に関わっていることが明

らかとなった⁷⁾。

HTLV-1は他のレトロウイルス同様にウイルスの構成蛋白をコードする遺伝子他を有するが、マウスなどのがんウイルスとは異なり、がん遺伝子を有さない⁸⁾。5'領域がコードするtax, rexなどは、trans-activationによりウイルス遺伝子のみならず宿主遺伝子の転写を制御する。しかし免疫性が強いTax蛋白を含むHTLV-1は生体内でほとんど発現しておらず、さらにはATL細胞の染色体ゲノムへのHTLV-1プロウイルスの組み込み部位は症例によりランダムであることから、HTLV-1による発がん機構は、マウスやチキンなどで知られているウイルス発がんとは大きく異なると推測されている^{1,8)}。最近、HTLV-1のLTRとpX領域のマイナス鎖にコードされるHTLV-1 bZIP factor (HBZ) が同定された。HBZはc-Jun, JunBなどのbZIPドメインを有する転写因子と結合する。HBZは、taxと異なりすべてのATL症例で発現されていること、siRNA解析によりATL細胞の増殖に関係することが明らかとなり、腫瘍化との関連が解析されつつある⁸⁾。

ATLの発症要因はこれまで明確に同定されていなかった。JSPFAD(日本のHTLV-1感染者コホート共同研究班)研究では全国の拠点病院で2002年から2008年までの期間に1,218例(男性426例,女性792例)の無症候性キャリアが前向きにフォローされた⁹⁾。登録時のキャリアの末梢血HTLV-1ウイルス量はゼロから高い人で55コピー/100末梢血単核球(PBMC)と非常に幅広く、中央値は1.6コピー/100PBMCであった。登録時のウイルス量は有意に女性よりも男性で高く(中央値, 2.10 vs 1.39コピー/100PBMC)($p < .0001$)、40歳代と50歳代は40歳未満よりも有意に高かった(それぞれ $p = .02$ と $.007$)。また家族歴にATLがある場合はない場合よりも高かった(中央値, 2.3 vs 1.3コピー/100PBMC)($p = .005$)。フォローアップ中に14例がATLを発症したが、これらの症例のベースラインのウイルス量は有意に高かった(range, 4.2~28.6コピー/100PBMC)。このコホートにおけるATL発症要因について多変量解析したところ、最も強い因子であった高ウイルス量(4%以上)のほかに、高齢(40歳以上)、ATLの家族歴、初回HTLV-1抗体検査が他の疾患治療中であることが同定された。今後は、毒性が低くHTLV-1ウイルス量を減らす薬剤の開発に引き続いてのATL発症予防法の臨床的有用性が、今回同定されたATL発症高リスクキャリアを対象に検証されることが望まれる。

ATLの治療

ATLは病型によって生存期間が大きく異なるが、現在根治可能な治療法は後述する同種造血幹細胞移植療法

(allo-HSCT) のみであり、他の造血器腫瘍と比べて極めて予後不良である。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予後不良な要因とされている^{1~4)}。

ATL に対する治療法の開発は、これまで主に日本で行われてきた。1970年代から、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) では ATL を含むアグレッシブ非ホジキンリンパ腫 (NHL) に対し継続的な臨床試験と調査が行われ、以下の知見が得られている¹⁰⁾。

1. 他の NHL と同じ治療法によると、いわゆる第1世代、第2世代のいずれの化学療法でも、ATL は完全寛解率と全生存割合で B 細胞リンパ腫、ATL 以外の T 細胞リンパ腫に劣ること (JCOG7801, 8101, 9701)。そして ATL との診断が多変量解析で最も予後不良な因子であったこと (JCOG8701)。
2. 1991年には ATL の全国調査によるその多様な臨床病態とその自然史、さらには予後因子の解析結果に基づいて、病型分類が提唱された (表1)²⁾。その分類に基づき、予後不良であったアグレッシブ ATL {急性型、リンパ腫型、そして予後不良因子 (LDH, BUN またはアルブミンが異常値) を持つ慢性型の ATL を指す} を対象に、ATL のみに対する臨床試験を以降継続的に実施してきたこと (JCOG9109, 9303, 9801, 0907)。
3. 1990年代に有望であったプリンアナログ系新薬のデオキシコホルマイシンを化学療法に組み込んででもその予後は改善しなかったこと (JCOG9109)。
4. NHL の標準治療である CHOP の4剤に、G-CSF と赤血球・血小板輸血を併用することにより治療強度を高め、抗がん剤の髄注とラニムスチン、ヴィンデシン、カルボプラチン、エトポシドを組み入れることにより、難治性でかつ中枢神経浸潤が高頻度な ATL で高発現する多剤耐性遺伝子と Blood Brain Barrier を克服しようとした LSG15 療法が、第2相試験で有望な成績を示したこと (JCOG9303)。
5. 同じく G-CSF、輸血と髄注を併用し CHOP を3週に1回から2週に1回と治療強度を高めた CHOP-14 と比較して mLSG15 (VCAP-AMP-VECP) 療法は、毒性は高かったものの、完全寛解率 (40% vs. 25%; $p=0.020$) と全3年生存割合 (24% vs. 13%; $p=0.085$) で上回ったことから、後者は統計学的に有意ではなかったが ATL に対して化学療法を行う場合の標準治療が一応確立したこと。しかし VCAP-AMP-VECP 療法による3年全生存割合でも24%と、他の造血器腫瘍よりも不良であることから、新規治療法の開発が急務であること (JCOG9801)。

近年、allo-HSCT は、移植片対宿主病 (GVHD) などにより有害反応は強いが移植片対 ATL 効果により長期生存 (治癒) が期待できるとの報告が、主に日本からの後方視的解析結果として相次いでいる^{11~13)}。Allo-HSCT では、移植前処置の強度、ドナー、幹細胞のソースなどにヴァリエーションがある。特に ATL は比較的高齢者に多いことからその工夫が重要となる。厚生労働省がん臨床研究班の岡村班、鶴池班では継続的に、比較的高齢者のアグレッシブ ATL に対する骨髄非破壊的 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¹⁴⁾。現在は臍帯血を用いた第2相試験が進行中である。一方日本の日本造血細胞移植学会 データセンターでの継続的な後方視的解析では、ATL に対する allo-HSCT では比較的軽い GVHD を伴うと再発が少なく、長期生存が得られやすいこと、NST が比較的高齢者に長期生存をもたらしていることが報告されてきた^{12, 13)}。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。現在進行中の JCOG0907 試験は、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、登録された55歳以下の初発アグレッシブ ATL 患者の全てを対象として、導入化学療法を開始した後、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の検証的 第2相試験である。

最近、日本全国の調査で2000年から2010年に診断された急性型とリンパ腫型 ATL の807例を解析し、予後予測モデルが提唱された。Ann Arbor 臨床病期、PS、年齢、アルブミン、可溶性 IL2 受容体の5因子の多寡により3群に分けられ、その生存期間中央値 (MST) は低、中、高リスク群でそれぞれ3.6, 7.3, 16.2 ヶ月であった¹⁵⁾。一方 JCOG-LSG によるアグレッシブ ATL に対する3つの臨床試験 (JCOG9109, 9303, 9801) に登録された276例の解析では PS と高 Ca 血症による組み合わせで2群に分けられ、その MST は6.3 ヶ月と17.8 ヶ月であった¹⁶⁾。前者は後方視的に各施設の全ての患者、後者は前向き臨床試験に参加した年齢、臓器予備能などの適格患者で同定されたが、いずれも Validation set を用いてその有用性が確認されている。しかしながら両予後予測モデル共に予後良好群においてもその5年生存割合は15%未満であることから、例えば“Allo-HSCT のような毒性は高いが治癒が望める治療法の候補ではない患者

表 1 ATL 臨床病型の診断規準 (文献 2を改変)

評価項目		くすぶり型	慢性型*1	リンパ腫型*1	急性型*1
抗 HTLV-1 抗体*2		+	+	+	+
リンパ球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$) *3		<4	≥ 4	<4	
異常リンパ球数*4		$\geq 5\%$ *7	+ *8	$\leq 1\%$	+ *8
Flower cell		*5	*5	no	+
LDH		$\leq 15\text{N}$	$\leq 2\text{N}$		
補正 Ca 値 (mg/dl) *6		<11.0	<11.0		
組織学的に腫瘍病変が確認されたリンパ節腫大		No		+	
腫瘍病変	皮膚	*7			
	肺	*7			
	リンパ節	no		yes	
	肝腫大	no			
	脾腫大	no			
	中枢神経	no	no		
	骨	no	no		
	胸水	no	no		
	腹水	no	no		
	消化管	no	no		

空欄は他の病型で規定される条件以外の制約はないことを示す。

N: 正常値上限

*1 予後不良因子を有する慢性型: BUN > 施設基準値上限, LDH > 施設基準値上限, 血清アルブミン < 施設基準値下限の 1 つでも満たす場合

*2 PA 法あるいは ELISA 法や Western blot 法のいずれかで陽性であること。

Immunofluorescence 法や Western blot 法により, 陽性反応が確認されていることが望ましい。測定可能な施設では, Southern blot 法により, HTLV-1 provirus の ATL 細胞への組み込みを確認する。

*3 正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和

*4 形態学的に明らかな ATL 細胞

*5 ATL に特徴的な flower cell が認められてもよい。

*6 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清アルブミン値 ≥ 4.0 (g/dl) の場合: 補正カルシウム値 (mg/dl) = 総カルシウム値 (mg/dl)

血清アルブミン値 < 4.0 (g/dl) の場合: 補正カルシウム値 (mg/dl) = 総カルシウム値 (mg/dl) - 0.8

[アルブミン (g/dl) - 4]

*7 末梢血中の異常リンパ球が 5% 未満でくすぶり型と診断されるには, 皮膚あるいは肺に組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

*8 末梢血中の異常リンパ球が 5% 未満で慢性型または急性型と診断されるには, 組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

群”を抽出できてはいない。

インドレント (くすぶり型, 予後不良因子を持たない慢性型) ATL は, 無治療でも数年以上病状が悪化しない場合があることと毒性の軽微な標準治療がないことか

ら, 急性転化 (アグレッシブ ATL になること) するまでは watchful waiting (無治療または皮膚病変などへの局所療法のみで観察) が標準治療とされてきた⁴⁾。しかしその長期予後は同様に watchful waiting される B 細胞

慢性リンパ性白血病などに比べて不良であった¹⁷⁾。未治療のインドレント ATL 患者を対象としては、欧米ではリンパ腫型以外の ATL に対する標準治療の 1 つとみなされているが日本では保険適用がないインターフェロン α とジドブジンの併用療法 (IFN/AZT 療法) が、標準治療である watchful waiting よりも有用であるか否かを検証するために先進医療 B 評価制度を用いたランダム化第 3 相試験が計画されている (JCOG1111)^{4, 18)}。

種々の B 細胞腫瘍の治療成績は、抗 CD20 抗体のリツキシマブの登場で大きく改善した。一方 ATL を含む T 細胞リンパ腫に対する新薬開発は遅れていたが、国内外で近年、抗体医薬ほかの開発が進んでいる。7 回膜貫通型の細胞表面抗原である CC chemokine receptor 4 (CCR4) は、正常組織において、IL-4, IL-5, IL-13 等の炎症性サイトカインを産生する Th2 型 CD4 陽性ヘルパー T 細胞あるいは制御性 CD4 陽性ヘルパー T 細胞に選択的に発現することが知られており、喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の分子標的として注目されている。一方 T 細胞腫瘍においては、ATL の大多数、PTCL と CTCL の一部での発現が報告され、かつ CCR4 陽性の ATL と PTCL はともに陰性例と比べて予後不良であった。ATL では CCR4 陽性例は皮膚病変を高頻度に認めた。補体依存性細胞傷害性を欠くが、糖鎖のフコースを除くことにより抗体依存性細胞傷害性 (ADCC) 活性をリツキシマブよりも数百倍高めた抗 CCR4 ヒト化モノクローナル抗体 (Mogamulizumab) が日本で開発され、CCR4 陽性の再発 T 細胞腫瘍を対象に第 1 相試験が行われた¹⁹⁾。アグレッシブ ATL 13 例を含む 16 例を対象に 0.01 mg/kg から増量が検討され、リンパ球減少と急性輸注反応を主とした毒性は許容範囲であり、予定していた最大投与量の 1.0 mg/kg の週 1 回、4 回投与が最大耐用量となった。薬物動態は良好であり、ATL における奏効割合は 31% (CR 2 例, PR 2 例) と有望であり、特に末梢血病変によく奏効した。引き続いての Mogamulizumab の至適用量とみなされた 1.0 mg/kg の週 1 回、8 週投与のスケジュールによる再発アグレッシブ ATL に対する第 2 相試験では、毒性のプロフィールは第 1 相試験と同様であったが、対処可能かつ可逆性の皮疹を 63% に認めた²⁰⁾。26 例での奏効割合は 50% (完全奏効割合 31%) であった。興味深いことに、奏効割合は皮疹を認めなかった症例に比べて認めた症例で高かった。第 1 相試験同様にリンパ節病変よりも末梢血病変に奏効しやすかった。無増悪生存割合と全生存割合の中央値はそれぞれ 5.2 ヶ月と 13.7 ヶ月であった。以上より Mogamulizumab は再発・難治の ATL に対して 2012 年 5 月に保険適用となった。現在は、再発難治の PTCL/CTCL に対する単剤の第 2 相試験と、初

発アグレッシブ ATL に対する mLSG15 療法との併用の有無についてのランダム化第 2 相試験が進行中である。

つい最近、免疫調整薬のレナリドミドの再発・進行期の ATL と PTCL を対象とした第 1 相試験結果が日本から報告された²¹⁾。28 日サイクルで 25 mg を 21 日内服、25 mg を 28 日内服、35 mg を 28 日内服の 3 コホートで検討され、35 mg 連日では G4 の血小板減少と G3 の疲労を認めた 1 例と G3 の QTc 延長を認めた 1 例で DLT が出現したので、その 1 つ下の用量の 25 mg 連日内服が最大耐用量とみなされた。その他の毒性は好中球減少などの血球減少が主であり対処可能であった。ATL の 9 例中 3 例が部分寛解となり、うち 2 例は血液学的完全寛解、1 例は皮膚病変が消失した。PTCL の 4 例中 1 例が PR となった。ATL に対する抗腫瘍効果が認められたことから、引き続いて再発アグレッシブ ATL を対象とした第 2 相試験が 25 mg 連日で開始された。難治性の ATL に対して比較的高用量のレナリドミドが連日投与される試験結果が注目される。

その他に日本で ATL に対して開発・検討中の新規薬剤としては、プロテアゾーム阻害剤のボルテゾミブ、抗 CD30 抗体と抗チュブリン薬の複合体である SGN35、葉酸拮抗薬の pralatrexate、T リンパ球で重要なプリン・サルベージ酵素である Purine nucleoside phosphorylase の阻害剤、さらにはいくつかの免疫療法などがある。

最後に

病因ウイルスの HTLV-1 感染予防法がほぼ確立したのに対して、ATL 発症リスクの高い HTLV-1 キャリアに対するその発症予防についての介入法は未開発である。アグレッシブ ATL は強力な化学療法と allo-HSCT でその予後は改善しつつあるが依然として他の造血器腫瘍に比べて不良である。インドレント ATL に対しては現在も急性転化するまで watchful waiting が標準治療であるが、その長期予後は必ずしも良好ではない。ATL 患者が高齢化する中、強力な治療と watchful waiting の中間に位置する治療法が、臨床・分子病態によるより良い層別化の上で、有望な新規治療法を用いて開発されることが望まれる。

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) Takatsuki K. Adult T-cell Leukemia. New York, NY: Oxford University Press; 1994.
- 2) 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.
- 3) 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*. Fourth Edition, Lyon, IARC Press; 2008: 281-284.
 - 4) 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.
 - 5) 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. 2008.
 - 6) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol*. 2012; **84**: 327-335.
 - 7) 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*. 2012; **21**: 121-135.
 - 8) Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 2007; **7**: 270-280.
 - 9) 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; **16**: 1211-1219.
 - 10) Tsukasaki K, Tobinai K, Hotta T, Shimoyama M. Lymphoma Study Group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 ; **42**: 85-95.
 - 11) 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.
 - 12) Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A, et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood*. 2012; **119**: 2141-2148.
 - 13) Ishida T, Hishizawa M, Kato K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma with special emphasis on preconditioning regimen: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2012; **120**: 1734-1741.
 - 14) Choi I, Tanosaki R, Uike N, et al. Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant*. 2011; **46**: 116-118.
 - 15) 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**: 1635-1640.
 - 16) Fukushima T, Nomura S, Tsukasaki K, et al. Characterization of Long-Term Survivors and a Predictive Model for Aggressive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL): An Ancillary Study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A [abstract]. *Blood*. 2011; **118**: Abstract 881.
 - 17) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*, 2010; **115**: 4337-4343.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012; **30**: 837-842.
 - 21) Uike N, Ogura M, Imaizumi Y, et al. Multicenter phase 1 dose-escalation study of lenalidomide (CC-5013) in relapsed patients with advanced adult T-cell leukemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma [abstract]. *Blood*. 2012; **120**: Abstract 2737.



解説

日本人リンパ系腫瘍患者の標準治療確立のためのJCOGリンパ腫グループの取り組み*

塚崎 邦 弘**

Key Words : Lymphoma Study Group of JCOG, lymphoid malignancies, adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL), multiple myeloma, clinical trial

はじめに

リンパ系腫瘍の治療法は、その新たな疾患単位の確立、分類の改訂、そして新規治療法の開発によって進歩してきた。その標準治療の開発のためにリンパ腫グループ(LSG)は、ちょうどリンパ系腫瘍のパラダイムシフトが起こりつつあった1978年に5施設で始まり、現在47施設が参加している¹⁾。これは当時の米国の多施設共同研究によるがん臨床試験の成功を受けて、厚生省がん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研究」班(主任研究者 末舛恵一)による臓器がん多施設共同研究グループの一つとして始まった。標準治療の開発のための臨床試験の実施には、研究費のサポートのものと研究者集団、統計学的・データ管理的コーディネートセンターと各種委員会が必要である。1990年にはそのような機構の日本腫瘍臨床研究グループ(Japan Clinical Oncology Group ; JCOG)が設立され、LSGは他のがん腫に対するグループと共同体として臨床研究を現在行っている(図1)。JCOGは多施設共同の臨床研究グループであり、LSGを含む15のグループからなり、主に市販後の薬剤や放射線治療、手術を組み合わせた集学的治療により、各がんのガイドラインを書き換えるような新たな標準治療を生み出すことをミッションとしている²⁾。

JCOG-LSGはこれまでに10のランダム化試験を含む30以上の臨床試験を、非ホジキンリンパ腫(NHL)、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)、リンパ芽球性リンパ腫/急性リンパ性白血病(LBL/ALL)、ホジキンリンパ腫(HL)、多発性骨髄腫(MM)、NK/T-NHL、低悪性度B-NHL、マンツル細胞リンパ腫(MCL)とびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を対象に、継続的に行ってきた(図2)¹⁾。本稿では、JCOG-LSGでのリンパ系腫瘍に対する臨床試験についてこれまでの成果と現状を紹介する。

なおここに紹介する成果は、JCOG-LSG参加施設の医療スタッフ、患者さんの協力に加えて、多施設共同研究グループであるJCOGのデータセンターによるデータマネジメント、統計学的検討、15グループからのピアレビューによるプロトコル・効果・安全性の評価、専門委員会による病理・放射線診断・放射線治療の評価に基づいており、関係各位に深謝したい。

アグレッシブ非ホジキンリンパ腫

LSGの最初の多施設共同臨床試験は、NHLを対象にCHOPの4剤を減量して用いたVEPA療法の第II相試験(JCOG7801)であった³⁾(表1)。1970～80年代の試験では、当時明らかとなりつつあったT/B細胞表面形質とHTLV-1の疫学的解析を並

* Clinical studies by Lymphoma Study Group of JCOG for the establishment of standard therapy for Japanese patients with lymphoid malignancies.

** Kunihiro TSUKASAKI, M.D., Ph.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設原爆・ヒバクシャ医療部門血液内科学研究分野(原研内科)〔〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4〕; Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki 852-8523, JAPAN

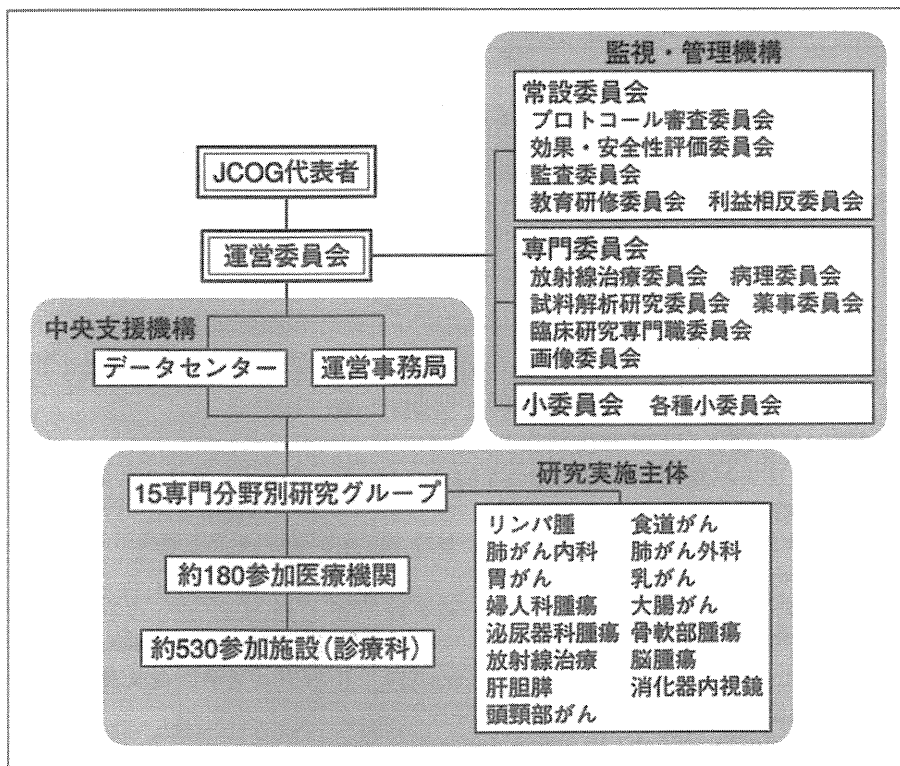


図1 JCOGの組織図
(<http://www.jcog.jp/basic/profile/organization.html>より引用改変)

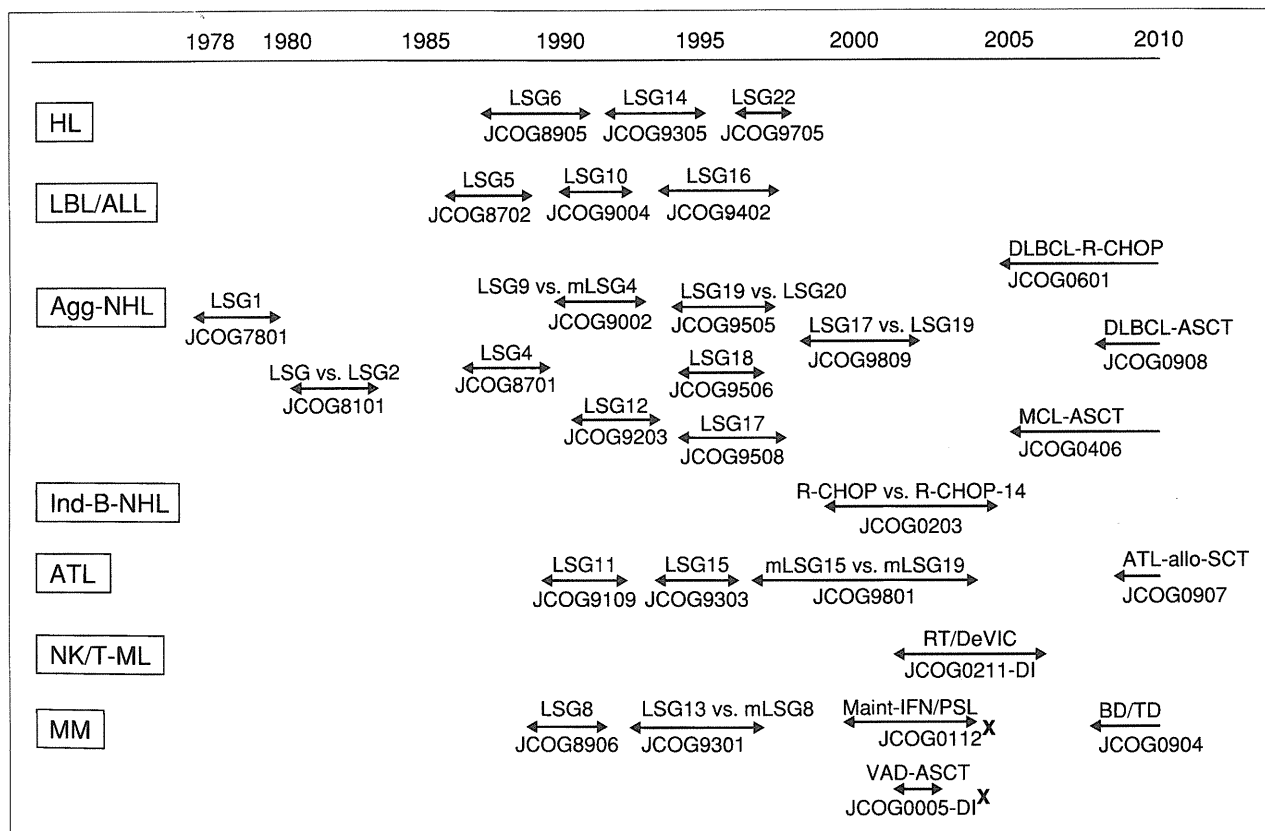


図2 JCOG-LSGによるリンパ系腫瘍に対する継続的な臨床試験

HL : Hodgkin lymphoma, LBL/ALL : lymphoblastic lymphoma/acute lymphoblastic leukemia, Agg-NHL : aggressive non-Hodgkin lymphoma, Ind-B-NHL : indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma, ATL : adult T-cell leukemia-lymphoma, NK/T-ML : NK/T-cell lymphoma, MM : multiple myeloma (文献¹⁾より引用改変)

表1 JCOGリンパ腫グループの多施設共同臨床試験

研究番号	研究名称	相	症例数	プライマリーエンドポイント	報告者
[ホジキンリンパ腫]					
8905	進行期ホジキン病に対するC-MOPP/ABVD療法 (LSG6)	II	79	CR割合, 再発率,	Takenaka T, et al
9305	新展期ホジキン病に対するABVD療法 (LSG14)	II	128	CR割合, 治療成功期間	Ogura M, et al
9705	進行期ホジキン病 (IB, IIB, III, IV期, またはbulky) に対するABV療法と照射併用療法 (non-bulky症例のPR例の残存腫瘍と bulky mass)	II	72*	CR割合 (CR+CRu)	Ogura M, et al
[アグレッシブリンパ腫]					
7801	悪性リンパ腫に対するVEPA (VCR, CPM, ADM, PDN) 療法	II	100		Shimoyama M, et al
8101	非ホジキンリンパ腫に対するVEPA (VCR, CPM, ADM, PDN) 療法 vs VEPAM (VEPA+MTX) 療法の randomized trial	rIII	163		Shimoyama M, et al
8701	進行期非ホジキンリンパ腫 (T, B) に対するVEPA/M-VEPA/VEPP-B (LSG4)	II	338	CR割合, 再発割合, 生存期間	Fukuhara S, et al
9002	進行期non-ATL-TおよびBリンパ腫を対象とした無作為化比較試験 (LSG9 vs mLSG4)	rIII	447	生存期間	Kinoshita T, et al
9203	70歳以上76歳未満の進行期non-ATL T&Bリンパ腫を対象とした共通プロトコール (LSG-16)	II	45	CR割合, 生存割合	Mizoroki F, et al
9505	Highおよびhigh-intermediate riskのaggressive lymphomaに対する2つのdose-intensified CHOP療法 [G-CSF予防投与によるBiweekly-CHOP療法 (LSG19) と High-CHOP療法 (LSG20)]	II	70	寛解割合 (CR+PR)	Itoh K, et al
9506	Highおよびhigh-intermediate riskのaggressive lymphomaに対するup front AHSCTのphase II study	II	43	生存期間	小椋美知則, ほか
9508	進行期, 中高悪性度非ホジキンリンパ腫のlowおよびlow-intermediate リスク群に対するCHOP療法	II	213	生存期間 (5年)	Ogura M, et al
9809	進行期aggressive lymphomaに対するstandard CHOPとdose intensified CHOPとの無作為化比較試験	rIII	323	無増悪生存期間	Hotta T, et al
0601	未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対するR-CHOP療法におけるRituximabの投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第II/III相試験	rIII	360	無増悪生存期間	登録中
0908	高リスクDLBCLに対する導入化学療法 (R-CHOP-14療法またはR-CHOP-14/CHASER療法) と大量化学療法 (LEED) の有用性に関するランダム化第II相試験	rII		無増悪生存期間	登録中
[低悪性度リンパ腫]					
0203	未治療進行期悪性度B細胞リンパ腫に対する抗CD20抗体療法+化学療法 [Rituximab+standard CHOP (R-S-CHOP) vs Rituximab+Biweekly CHOP R-Bi-CHOP] のランダム化比較第II/III相試験	rII/ III	300	II相: 奏効割合 III相: 無増悪生存期間	追跡中
[NK細胞リンパ腫]					
0211-DI	未治療限局期NK/T細胞リンパ腫に対する放射線治療とDeVIC療法との同時併用療法の第I/II相試験	I/II	33	I相: 毒性評価 (DLT, MTD) II相: 2年生存割合	飛内賢正, ほか
[リンパ芽球性リンパ腫/急性リンパ性白血病]					
8702	成人ALLおよびlymphoblastic lymphomaに対するLSG5療法 (VEPA-L療法とM-VEPA療法の交替療法) の第II相試験	II	51	CR率	Kobayashi T, et al
9004	成人ALLおよびlymphoblastic lymphomaに対する併用化学療法の第II相試験 (LSG10)	II	147	3年生存割合	Tobinai K, et al
9402	成人急性リンパ性白血病およびリンパ芽球性リンパ腫に対する共通プロトコール (第II相試験)	II	115	治療成功期間 (5年)	解析中
[成人T細胞白血病/リンパ腫]					
9109	成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) に対する共通プロトコール (LSG11)	II	62	CR割合	Tsukasaki K, et al
9303	成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) に対する共通プロトコール (LSG15)	II	96	生存割合	Yamada Y, et al
9801	成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) に対するVCAP/AMP/VECP療法 (mLSG15) とBiweekly CHOP (mLSG19) による第III相試験	rIII	118	生存期間	Tsukasaki K, et al

0907	成人T細胞白血病・リンパ腫に対する骨髓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法に関する第II相試験		生存期間	登録中
1111	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療法の第III相ランダム化比較試験		無増悪生存期間	登録前
[多発性骨髄腫]				
8906	多発性骨髄腫に対するCOP-MP療法(LSG8)	II	奏効割合	Takenaka T, et al Takenaka T, et al 試験中止
9301	多発性骨髄腫の無作為化比較試験(LSG13/mLSG8)	rIII	生存期間	
0112	多発性骨髄腫に対する寛解導入療法有効患者を対象としたInterferon-α, prednisoloneによる維持療法の第III相ランダム化比較試験	rIII	無増悪生存期間	
0005-DI	多発性骨髄腫に対するVAD療法および自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法のPhase II study			
0904	再発・再燃・治療抵抗性多発性骨髄腫に対するbortezomib+DEX(BD)とthalidomide+DEX(TD)のランダム化第II相試験	rII	無増悪生存期間	登録中

* 中間解析結果に基づく試験終了までの登録患者数

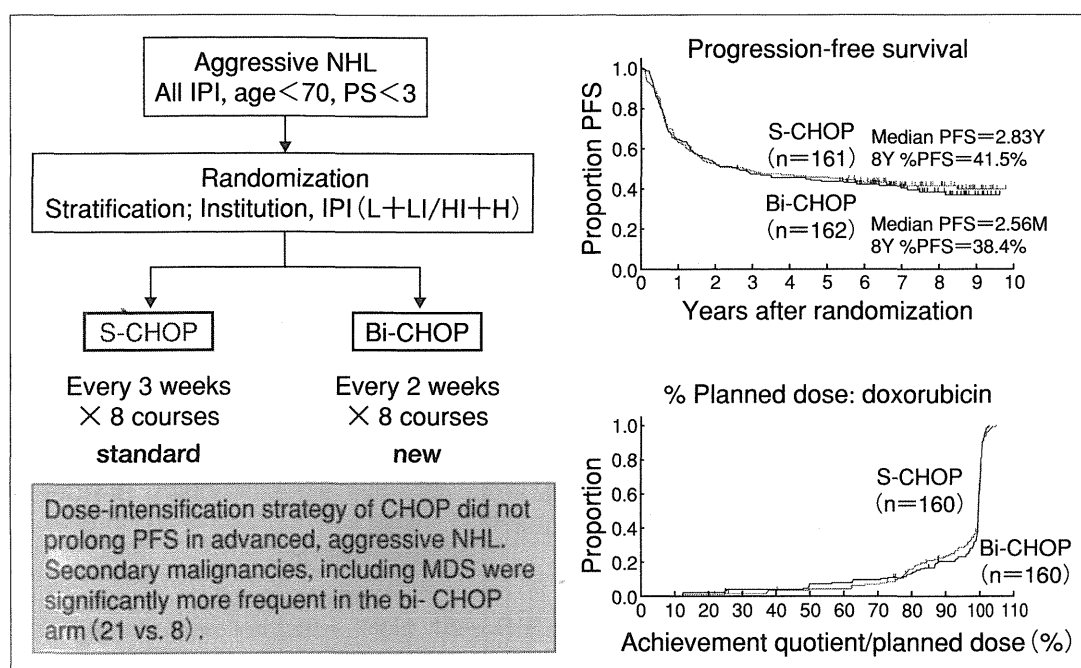


図3 JCOG9809：進行期aggressive lymphomaに対するstandard CHOPとdose intensified CHOPとの無作為化比較試験

NHL：non-Hodgkin lymphoma, IPI：International Prognostic Index, PS：performance status, PFS：progression-free survival, MDS：myelodysplastic syndrome (文献⁷⁾より引用改変)

行して行い、リンパ芽球性リンパ腫とATLを含む末梢性T細胞リンパ腫が予後不良であることを明らかにし、その後の個別化治療に繋げた(JCOG7801, 8101, 8701)。

アグレッシブNHLに対して第2, 第3世代の化学療法が予後の改善を示さないことが1990年代に欧米の臨床試験グループおよびLSGから示されたことにより、依然CHOPが標準療法とされた(JCOG9002)⁴⁾⁵⁾。同時期に、DLBCLを主としたアグレッシブNHLの予後予測と層別化にInternation-

ational Prognostic Index (IPI)が有用であることが示されてからは、国内外の臨床試験では当時併用できるようになったG-CSFと自家造血幹細胞移植(ASCT)による治療強度のアップによる予後の改善を期待した⁶⁾。しかし進行期アグレッシブNHLに対するJCOG9809試験では、CHOP-14群の無増悪生存割合(PFS)がCHOP群を上回らず、ドイツからの同様の試験結果と異なったことから、治療間隔を短縮するdose-dense化学療法の評価に一石を投じた⁷⁾(図3)。

JCOG9809試験でCHOPにCHOP-14が勝らなかったこと、2002年に論文化されたGELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, France) の試験でDLBCLに対してCHOPに比べてR-CHOPが全生存割合(OS)を改善したことから、JCOGでは標準治療のR-CHOPに勝る治療法を開発するために、それぞれIPI低リスク(L/LI)群と高リスク(HI/H)群を対象に2006年から2009年から2つの試験を開始した⁷⁾⁸⁾。前者は未治療CD20陽性DLBCLに対するR-CHOP療法におけるリツキシマブの最適投与法を確立するためのランダム化第II/III相試験(JCOG0601)であり、毎週1回のリツキシマブ×8回と3週ごとのCHOPを併用する試験治療のRW-CHOPが、リツキシマブの血中濃度を早期に高めることにより標準治療のR-CHOPに比べてPFSの改善をもたらすかを検証する(図4)。後

者は、未治療のCD20陽性高リスクDLBCLを対象として、ASCTを伴う大量化学療法(LEED療法)に先立って行うリツキシマブ併用導入化学療法として、CHOP-14療法とCHOP-14/CHASER療法のいずれが有望かを主たる評価項目のPFSで判断するランダム化第II相試験(JCOG0908)である(図5)。

DLBCLと低悪性度B細胞リンパ腫(IBML)の中間の予後をとり難治性であることからアグレッシブBリンパ腫から分離されたマントル細胞リンパ腫に対しては、欧米からその有望性が報告されたリツキシマブと自己末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法の第II相試験(JCOG0406)が実施中である。

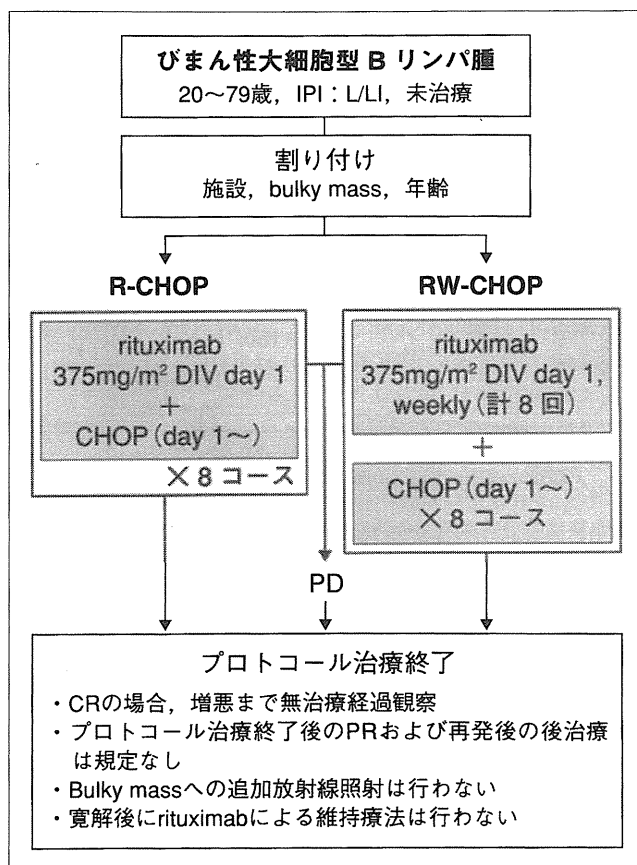


図4 JCOG0601：未治療進行期低リスク群のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対するR-CHOP療法におけるRituximabの投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第II/III相試験

IPI：International Prognostic Index, PD：progressive disease, CR：complete response, PR：partial response (http://www.jcog.jp/basic/org/group/lsg.htmlより引用改変)

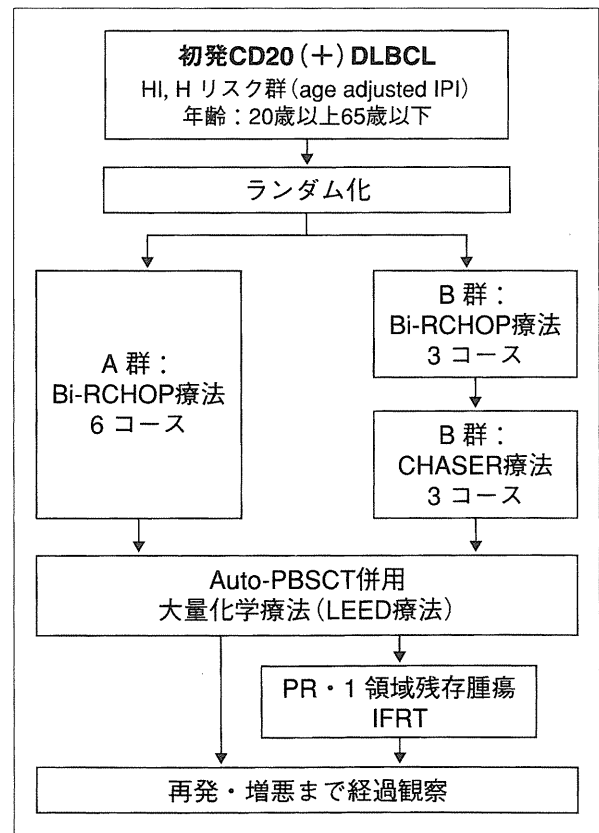


図5 JCOG0908：高リスクDLBCLに対する導入化学療法(R-CHOP-14療法またはR-CHOP-14/CHASER療法)と大量化学療法(LEED)の有用性に関するランダム化第II相試験

DLBCL：diffuse large B-cell lymphoma, IPI：International Prognostic Index, PR：partial response, IFRT：involved-field radiotherapy (http://www.jcog.jp/basic/org/group/lsg.htmlより引用改変)

成人 T 細胞白血病・リンパ腫

1970年代から、ATLを含むアグレッシブNHLに対し継続的な臨床試験と調査が行われ、以下の知見が得られている。

(1)他のアグレッシブリンパ腫と同じ治療法によると、いわゆる第1世代、第2世代のいずれの化学療法でも、完全寛解率と全生存割合でB細胞リンパ腫、ATL以外のT細胞リンパ腫に劣ること(JCOG7801, 8101, 8701)。そしてATLとの診断が最も予後不良な因子であったこと(JCOG8701)(図6)。

(2)1991年にはATLの全国調査によるその多様な臨床病態と予後因子の解析結果に基づいて、病型分類を提唱し、その病型分類に基づき、急性型、リンパ腫型、そして予後不良因子を持つ慢性型を対象に、ATLのみに対する臨床試験を以降継続的に実施してきたこと(JCOG9109, 9303, 9801, 0907)。

(3)1990年代に有望であったプリンアナログの新薬を組み込んでもその予後は改善しなかったこと(JCOG9109)。

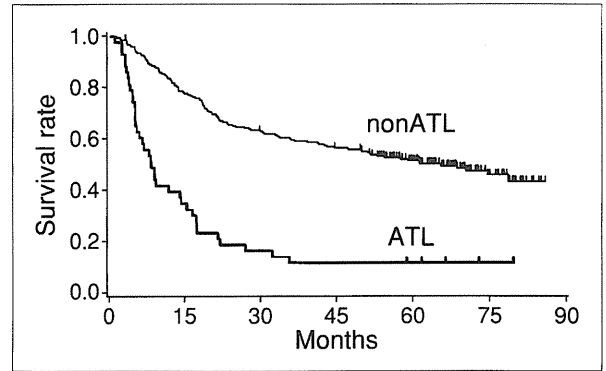


図6 JCOG8701試験でLSG4療法により治療された患者の疾患別の全生存割合
ATL: adult T-cell leukemia-lymphoma
(文献⁹⁾より引用改変)

(4)NHLの標準治療であるCHOPの4剤に、G-CSFと赤血球・血小板輸血を併用することにより治療強度を高め、ラニムスチン、ビンデシン、カルボプラチン、エトポシドを組み入れたVCAP-AMP-VECP療法が、同じくG-CSFを併用しCHOPを3週に1回から2週に1回と治療強度を高めたCHOP-14に完全寛解率と全3年生存割合で上回ったことにより、ATLに対して化学療法を行う場合の標準治療が一応確立したが、VCAP-AMP-

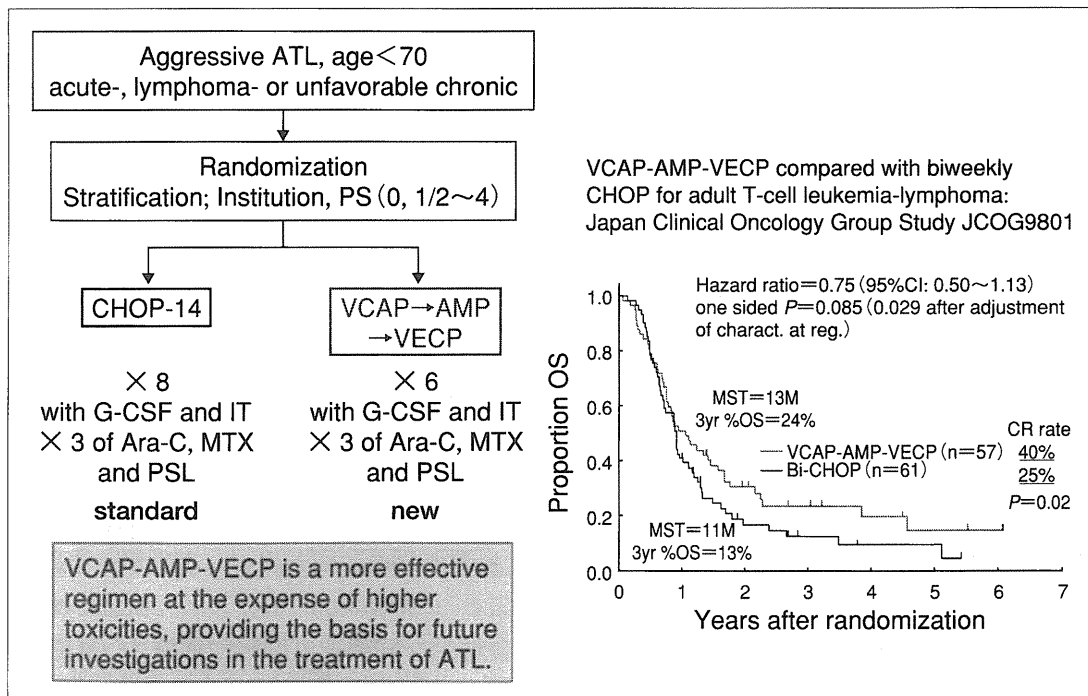


図7 JCOG9801:成人T細胞白血病/リンパ腫に対するVCAP/AMP/VECP療法(mLSG15)とBiweekly CHOP療法(mLSG19)による第III相試験
ATL: adult T-cell leukemia-lymphoma, PS: performance status, G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, IT: intrathecal, MTX: methotrexate, PSL: prednisolone, MST: median survival time, OS: overall survival, CR: complete response
(文献⁹⁾より引用改変)

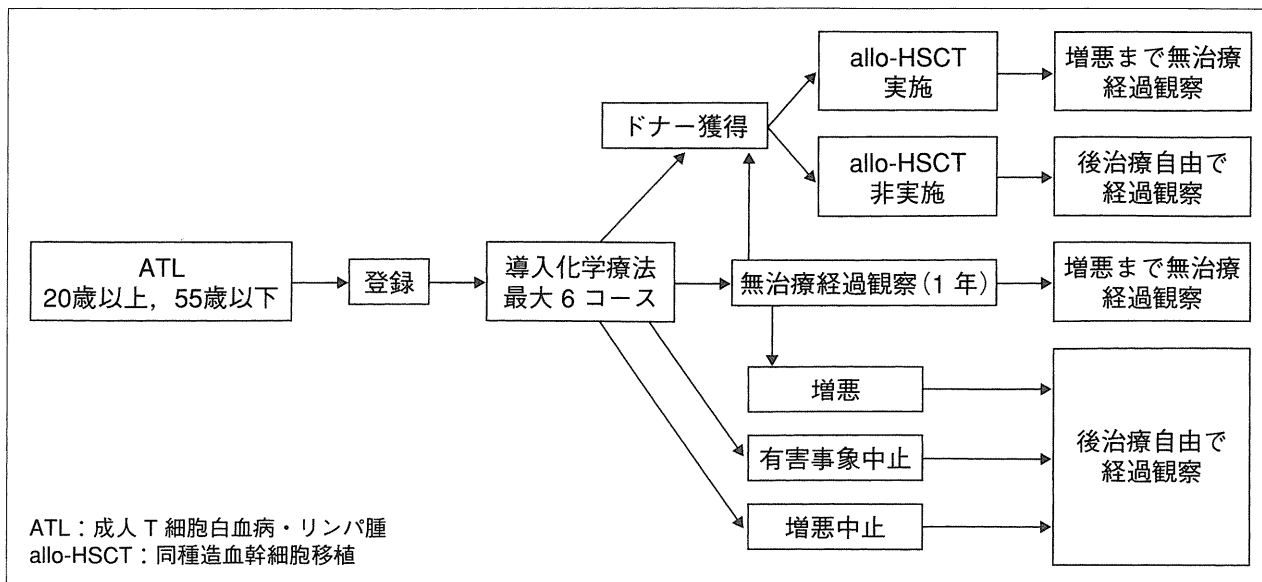


図8 JCOG0907：成人T細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療法に関する第II相試験(<http://www.jcog.jp/basic/org/group/lsg.html>より引用改変)

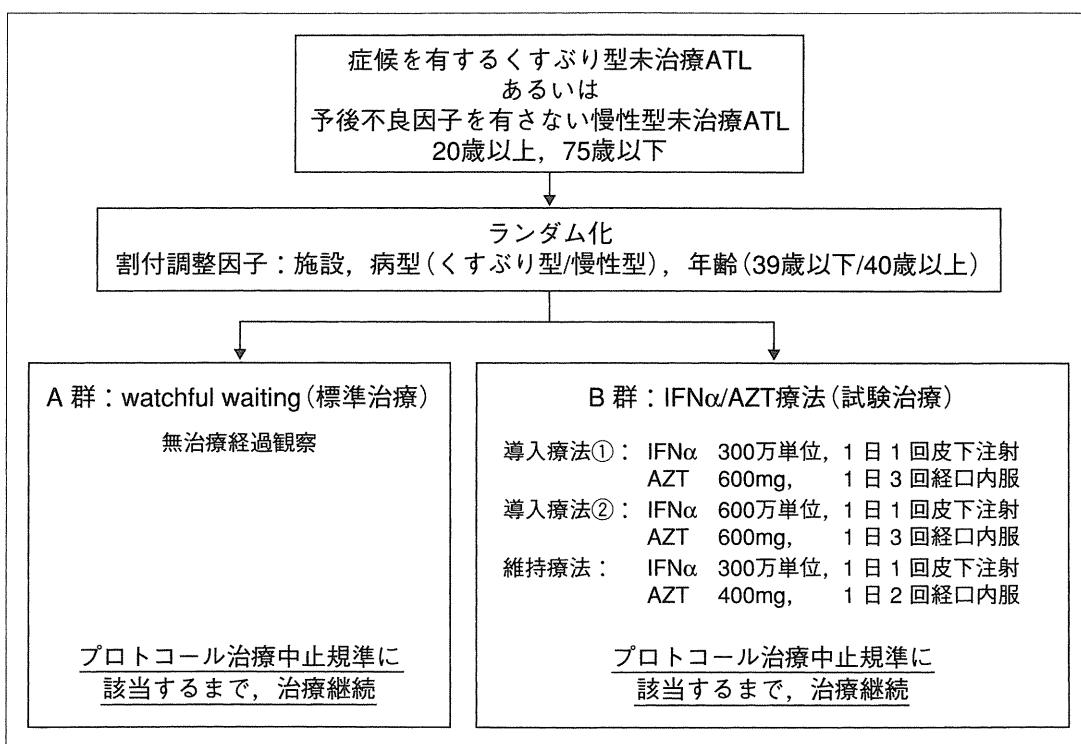


図9 JCOG1111：成人T細胞白血病・リンパ腫に対するインターフェロンα/ジドブジン併用療法とWatchful Waiting療法の第III相ランダム化比較試験

ATL：adult T-cell leukemia-lymphoma, IFNα：interferon-alpha, AZT：zidovudine

(<http://www.jcog.jp/basic/org/group/lsg.html>より引用改変)

VECP療法によるOSでも23%と、他の造血器腫瘍よりも不良であることから、新規治療法の開発が急務であること(JCOG9303, 9801)⁹⁾(図7)。

以上に引き続いてJCOG-LSGは、現在アグレッシブATLに対して、移植片対ATL効果により治癒を含む高い長期生存割合が期待されている骨髄

破壊的な同種造血幹細胞移植(JCOG0907)を2009年から実施している(図8)。本研究は、ATL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ATL患者を対象として、導入化学療法を開始した後、ドナーが確保された場合に骨髄破壊