

cell phenotype and response. *Jpn J Clin Oncol* **12** : 227, 1982

- 4) Tsukasaki K 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, 2007
- 5) Canellos GP et al : Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* **327** : 1478, 1992
- 6) Ogura M et al : Phase II study of ABVD therapy for newly diagnosed clinical stage II - IV Hodgkin lymphoma : Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol* **92** : 713, 2010
- 7) Fisher RI et al : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **328** : 1002, 1993
- 8) Kinoshita T et al : A randomized controlled trial investigating the survival benefit of dose-intensified multidrug combination chemotherapy (LSG9) for intermedi-

- ate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study 9002. *Int J Hematol* **80** : 341, 2004
- 9) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **329** : 987, 1993
- 10) Ohmachi K et al : Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma : final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol* **22** : 1382-1391, 2011
- 11) Watanabe T et al : Phase II / III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma : JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol* **29** : 3990, 2011
- 12) Coiffier B et al : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* **346** : 235, 2002
- 13) Watanabe T et al : Pretreatment total serum protein is

a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* **51** : 813, 2010

14) Yamaguchi M et al : Phase I / II study of concurrent

chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* **27** : 5594, 2009

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

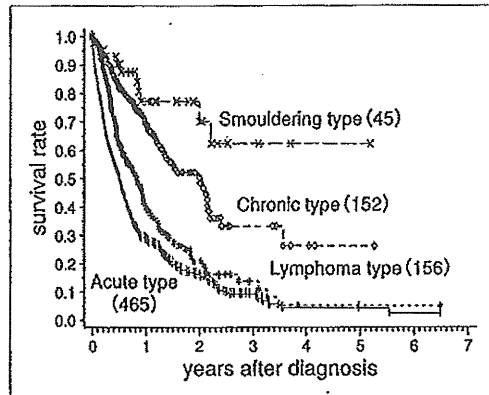


図1 日本におけるATL患者の下山分類による生存曲線：1990年代の報告

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 長崎市小降町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

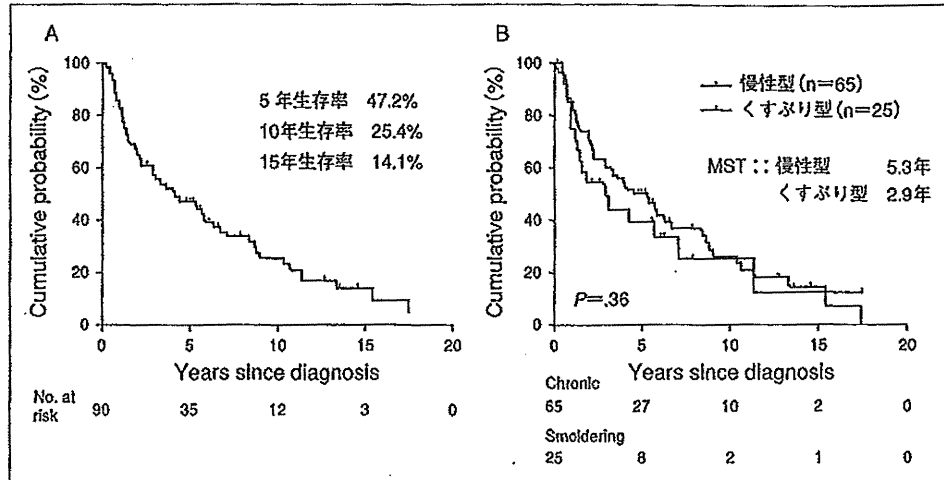


図2 全生存曲線(A)と亜型分類による生存曲線(B) (文献⁵⁾より引用改変)

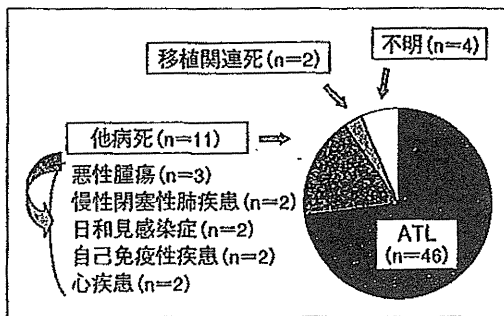


図3 死因(文献⁵⁾より引用改変)

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。

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

亜型分類別に予後をみると、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)。

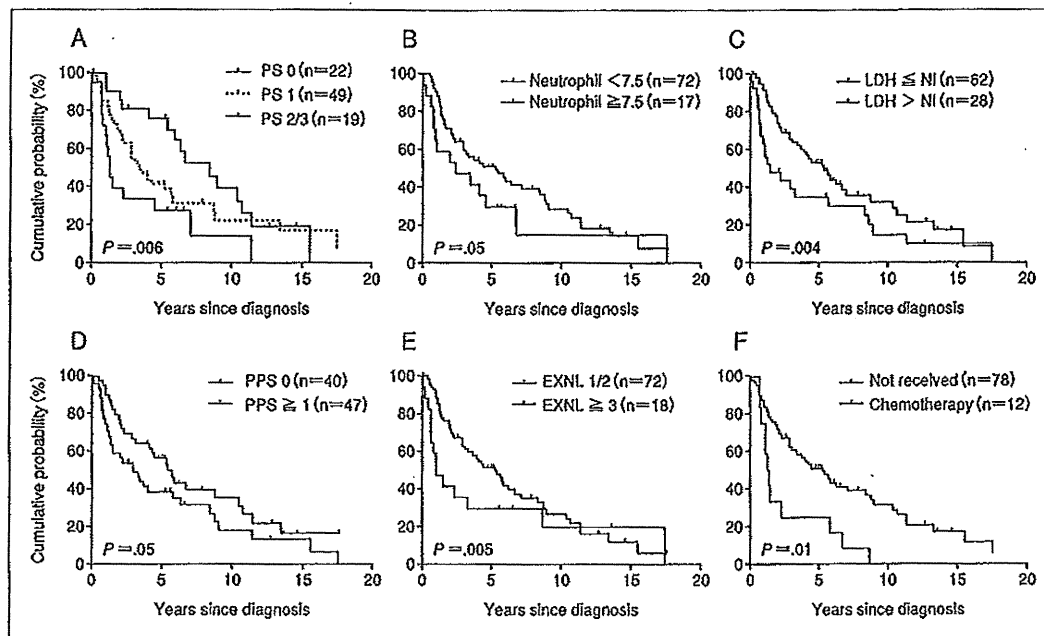


図4 臨床学的因子による生存曲線

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³⁾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³⁾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)}の有用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¹⁵⁾。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^{16,16)}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-1 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

<p><u>くすぶり型あるいは予後不良因子を有さない慢性型ATL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><u>予後不良因子を有する慢性型あるいは急性型ATL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> * 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²⁰⁾²¹⁾、非破壊的同種造血幹細胞移植²⁰⁾²¹⁾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? の結論はでていない。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.

ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進

塚崎 邦弘

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

はじめに

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

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

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

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

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

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

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科
原爆後障害医療研究施設 血液内科学研究分野 (原研内科)

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

くすぶり型あるいは予後不良因子を有さない慢性型 ATL

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

予後不良因子を有する慢性型あるいは急性型 ATL*

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

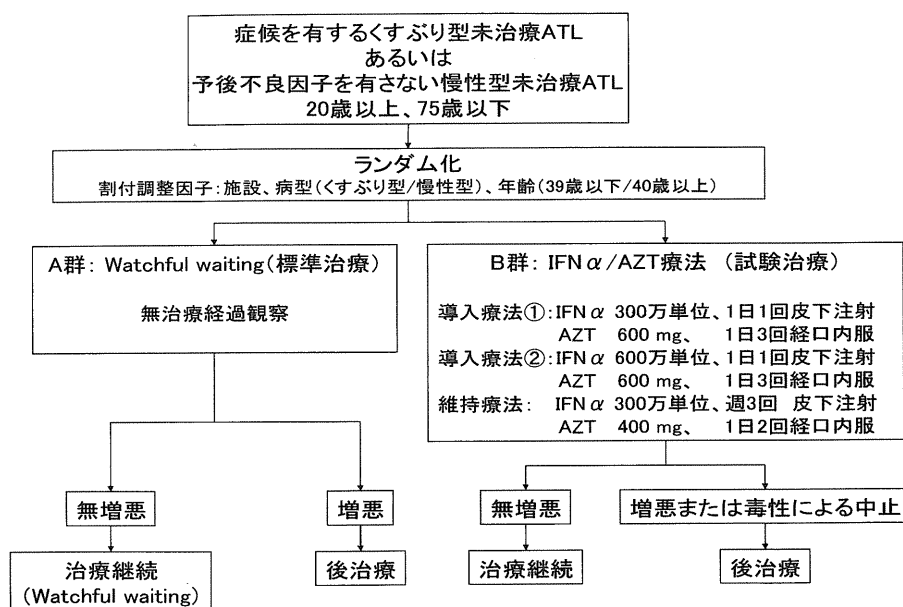


図 1 ATL に対する IFN/AZT 療法と watchful waiting 療法のランダム化比較試験（JCOG PC0908）

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

ATL に対する臨床試験の現状

1) Indolent ATL に対する臨床試験

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

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

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

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

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

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

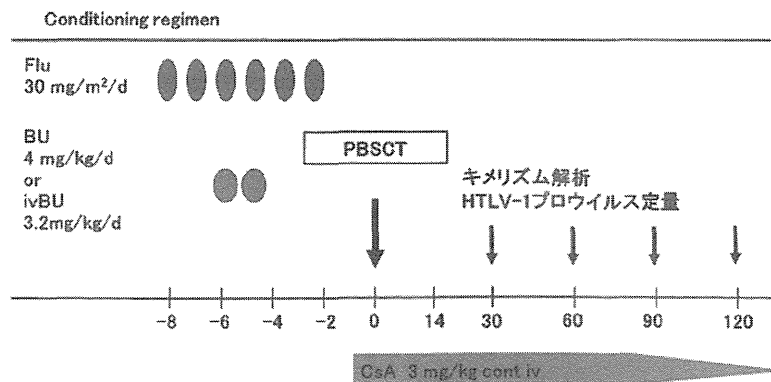
2) Aggressive ATL に対する臨床試験

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

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

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

厚生労働省がん臨床研究班の岡村班、鶴池班では継続的に、比較的高齢者のAggressive 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



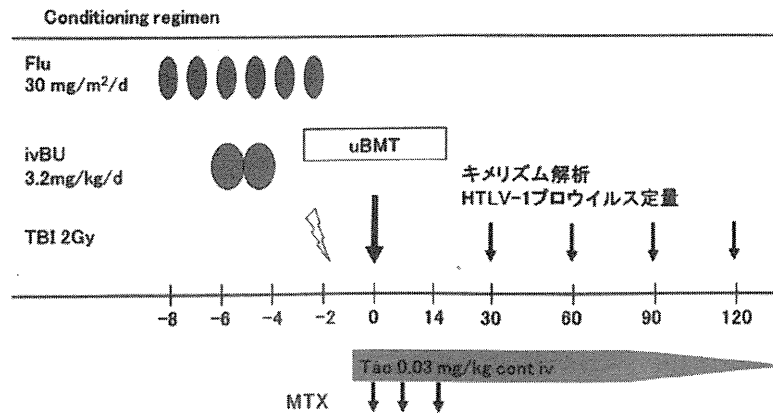
目的：成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の急性型あるいはリンパ腫型症例に対して、骨髄非破壊的な前処置療法を用いた同種末梢血幹細胞移植術を行い、本治療の有効性と安全性を検討する。

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

主要評価項目：2年全生存率

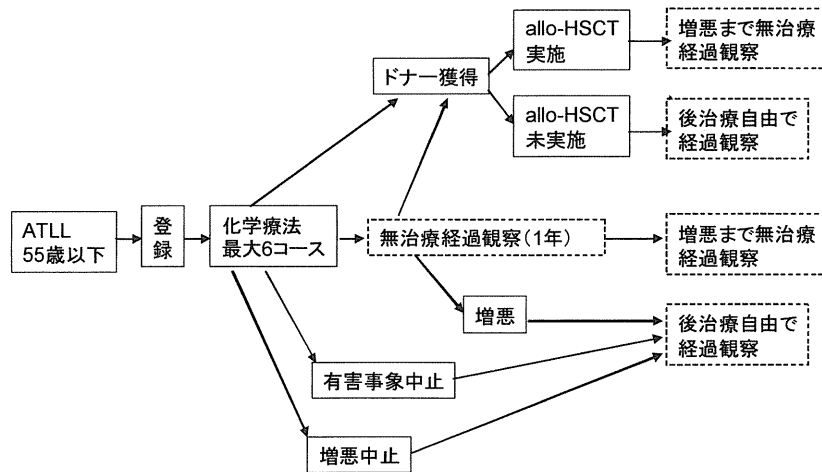
目標症例数と集積期間：35例、5年間

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



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

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



allo-HSCT: 同種造血幹細胞移植

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

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

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

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

ATL患者の臨床研究への参加促進について

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

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

最後に

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

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

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

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977; **50**: 481-492.
- 2) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; **77**: 7415-7419.
- 3) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, et al. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature*. 1981; **294**: 770-771.
- 4) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981; **78**: 6476-6480.
- 5) Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982; **79**: 2031-2035.
- 6) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma: A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991; **79**: 428-437.
- 7) Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th Edition, Lyon, IARC Press; 2008: 281-284.
- 8) Tajima K, Hinuma Y. Advances in Adult T-Cell Leukemia and HTLV-I Research. *Gann Monograph on Cancer Research*. 1992; **39**: 129-149.
- 9) Blattner WA. Epidemiology of HTLV-1 and associated diseases. In: Blattner WA, ed. *Human Retrovirology: HTLV*. New York, Raven Press; 1990: 251-265.
- 10) Okamoto T, Ohno Y, Tsugane S, et al. Multi-step carcinogenesis model for adult T-cell leukemia. *Jpn J Cancer Res*. 1989; **80**: 191-195.
- 11) 長崎県ATLウイルス母児感染防止研究協力事業連絡協議会. 長崎県ATLウイルス母児感染防止研究協力事業（APP）

- 報告書～20年のあゆみ～. 2008.
- 12) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010; **116**: 1211-1219.
 - 13) Takatsuki K. *Adult T-cell Leukemia*. New York, Oxford University Press; 1994.
 - 14) Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med*. 1995; **332**: 1744-1748.
 - 15) Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 4177-4183.
 - 16) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 453-459.
 - 17) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I Study of KW-0761, a Defucosylated Humanized Anti-CCR4 Antibody, in Relapsed Patients With Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 1591-1598.
 - 18) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 2010; **115**: 4337-4343.
 - 19) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007; **25**: 5458-5464.
 - 20) Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2005; **19**: 829-834.
 - 21) Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2005; **105**: 4143-4145.
 - 22) Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; **14**: 702-708.
 - 23) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2010; **116**: 1369-1376.
 - 24) Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, et al. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res*. 2004; **64**: 391-399.

特集

ウイルス感染による造血器疾患の病態と治療

ATLの予後による層別化と治療の進歩*

今泉 芳孝**
塚崎 邦弘**

Key Words : ATL, HTLV-1, risk-adopted treatment, prognostic factors

はじめに

成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)は、ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型(HTLV-1)によって引き起こされる末梢性 T 細胞腫瘍であり、病像は多様であるがいずれも難治性である¹⁾²⁾。HTLV-1は主に授乳、輸血、性交渉を介した cell to cell infectionによって感染する。通常、乳幼児期に母乳を介して感染したキャリアーの数が、長い潜伏期間を経て、本邦では平均55歳前後という比較的高齢者で発症することが知られており、ATLの発症には多段階発がん機構の関与が想定されている。

ATLの予後を規定する因子としては他の悪性腫瘍と同様に、腫瘍側ではその悪性度と量、宿主側では年齢と既存の併発症が重要である。全身状態(performance status ; PS)はそのすべての影響を受けるが、ATLでは特に高Ca血症、臓器浸潤と日和見感染症によりPS不良となることが多い。また本疾患は高齢者に多いことから年齢も独立した予後因子となる。本稿では、ATLの予後による層別化と治療法の選択について述べる。

ATLの予後因子と病型分類

多段階発がんによるATLの臨床病態は多様である。予後因子としては、1990年代初頭に日本臨床腫瘍グループのリンパ腫グループ(JCOG-LSG)による800例を超える多変量解析で同定された年齢、全身状態、総病変数、高Ca血症、高LDH血症が重要である¹⁾³⁾。予後因子解析と臨床病態の特徴から白血化、臓器浸潤(皮膚、肺、リンパ節、肝臓、脾臓、中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管)、高LDH血症、高Ca血症の有無と程度により、表1に示すようにATLは急性型、リンパ腫型、慢性型またはくすぶり型の4型に分類され、前3型のそれぞれの生存期間中央値(MST)は6か月、10か月、24か月であるのに対し、くすぶり型は3年以上であった⁴⁾。この臨床病型分類は、予後予測と治療法の選択にきわめて有用であることがその後国内外から報告されている。同じ症例を用いて同定された重要な予後因子であるPS、LDH、年齢、総病変数、高Ca血症の有無に基づく3群のリスクグループの2年生存割合は、66%、21%、6%であり、臨床病型と比べてより良く予後を分けることができた³⁾。上述の5因子以外にATLの全病型を対象に多変量解析で予後不良因子として同定されたものとしては、血小板減少、好酸球増多、骨髄浸潤、高IL-5血症、ケモ

* Recent advances in the risk-adopted treatment of ATL.

** Yoshitaka IMAIZUMI, M.D., Ph.D. & 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 長崎市坂本1-12-4) ; Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki 852-8523, JAPAN

表1 JCOG-LSGによるATL臨床病型の診断基準

	急性型	リンパ腫型	慢性型	くすぶり型
抗HTLV-1抗体	+	+	+	+
リンパ球数($\times 10^3/\mu l$)*		<4	≥ 4	<4
異常Tリンパ球	+	$\leq 1\%$	+	$\geq 5\%$
T細胞性flower cell	+	no	**	**
LDH			$\leq 2N$	$\leq 1.5N$
補正Ca値(mEq/l)			<5.5	<5.5
組織学的に腫瘍病変が確認されたリンパ節腫大腫瘍病変		+		no
皮膚				***
肺				***
リンパ節		yes		no
肝腫大				no
脾腫大				no
中枢神経			no	no
骨			no	no
腹水			no	no
胸水			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，*：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，Tリンパ球数は $3.5 \times 10^3/\mu l$ 以上，**：認められてもよい，***：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。

(文献⁹より引用改変)

カイン受容体CCR4の発現，薬剤耐性遺伝子lung resistance-related proteinの発現，がん抑制遺伝子p53の変異，がん抑制遺伝子p16の欠失が報告されている^{9)~11)}。この中ではがん抑制遺伝子の異常がある場合は，ハザード比が大きく違い，長期生存割合がきわめて小さいことから，層別化に用いたいところではあるが，保険適用がないこと，標準化が容易ではないこと，末梢血病変がない場合は検体へのアプローチが容易ではないことから一般的になってはいない。CCR4の発現は，皮膚病変と相関するほか予後因子として同定された。この発現はATL症例の90%以上で認めるため層別化には不向きであるが，後述するようにこの分子を標的とした抗体医薬が本疾患の治療薬として有望な成績を示しつつある。

一方，比較的経過が緩やかな慢性型，くすぶり型に限ってみると，前述の818例中152例の慢性型に限った多変量解析ではLDH，BUNまたはアルブミンの異常値が，45例のくすぶり型では同解析でBUN異常値があると予後不良であった。特に予後不良因子を有する慢性型の場合，生存期間中央値が約15か月，5年生存割合が約20%と不良で

あったので，JCOG-LSGでは急性型，リンパ腫型と同じく，臨床試験の対象としてきた¹⁾。慢性型に限った単変量解析による予後不良因子としては，好中球数増多，p16の欠失とcomparative genomic hybridization法による遺伝子欠失が報告されている⁷⁾¹¹⁾¹²⁾。一方，慢性型で核形態異常が少なく慢性リンパ性白血病に類似している場合は，急性転化をきたしにくいとの報告がある¹³⁾。皮膚病変に着目した解析では，その中でも腫瘤を形成する場合などは，臨床病型がくすぶり型であっても予後は不良と報告されている^{14)~16)}。

慢性型/くすぶり型ATLは急性型/リンパ腫型ATLよりも予後良好であったが，その長期予後の報告はこれまでなかった⁹⁾。当科で1974年以降に診断された初診のくすぶり型25例，慢性型65例を対象とし長期follow upデータを解析し予後と予後因子を検討した¹⁷⁾。観察期間の中央値は4.0年(0.02~17.5)，5年，10年，15年生存率はそれぞれ47%，23%，9%であり，全生存曲線ではプラトーは得られず下に凸の2相性のカーブを描いた。63例(70%)が死亡しており，死因はATL46例，他病死(重複がんと日和見感染症を多く含

む)11例, 移植関連死2例, 不明4例であった。Watchful waitingされたくすぶり型またはLDH高値などの予後不良因子を有さない慢性型(計62例)に限っても, MSTは5.4年であった。全身状態, 高LDH血症, 総病変数, 節外病変数, 好中球数増多の有無で予後に差を認めた。同じくwatchful waitingが治療方針とされる慢性リンパ性白血病と比べて慢性型/くすぶり型ATLの予後は不良であるが, 早期に病状が進展する群と, 緩やかに進行していく群の存在が生存曲線から示された。

HTLV-1キャリアーの ATL発症リスクによる層別化

本疾患の層別化を考慮するに際しては, その多様な病態についてのみならず, ATLの発生母地であるHTLV-1キャリアーにおける発症リスクも重要な課題である。HTLV-1キャリアーにおけるATLの生涯発症率は前述したように数%であるが, その危険因子としては, 若年での母乳によるHTLV-1感染, 加齢, 男性, 喫煙, 感染性皮膚炎の既往, HTLV-1抗体高力価, TNF α 遺伝子多型などが報告されているが明確に同定されていなかった。JSPFAD (HTLV-1感染者コホート共同研究班)研究では日本全国の拠点病院で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ーが前向きにフォローされた¹⁸⁾。登録時のキャリアーの末梢血の定量PCR法による感染細胞率は, ゼロから高い人で55%と非常に幅広く, 中央値は1.6%であった。登録時のウイルス量は女性よりも男性で有意に高く(中央値, 2.1 vs. 1.4コピー/100末梢血単核球) ($P < 0.0001$), 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 $P = 0.02$ と 0.007)。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/100末梢血単核球) ($P = 0.005$)。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, ATL非発症例よりも有意に高かった(4.2~28.6コピー/100末梢血単核球)。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, 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。家族にHAMの発症

者がいるキャリアーのウイルス量も高い傾向にあったが, ATLの発症者はいなかった。観察期間が短かったためとらえることができなかった他の因子や, 調査していない未知の因子も関与している可能性もあるが, 少なくとも, 今回の観察期間では, 登録時のHTLV-1ウイルス量が4%以下のキャリアーからは, ATLの発症は認めなかった¹⁸⁾。今後は, 毒性が低くHTLV-1ウイルス量を減らす薬剤の開発と, その臨床的有用性が, 今回同定されたATL発症高リスクキャリアーを対象とした臨床試験で検証されることが望まれる。

ATLの層別化治療の現状

造血器腫瘍の中でも難治性疾患であるATLの治療法は, その臨床病態が多様であることから, 前述の病型分類と予後因子解析結果に基づき, 低悪性度(くすぶり型, 予後不良因子(LDH, BUNまたはアルブミンが異常値)を持たない慢性型)と高悪性度(急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型)ATLに大きくグループ分けして方針を決定する¹⁹⁾。日本では低悪性度ATLにはwatchful waitingが, 高悪性度ATLには強力な併用化学療法または同種造血幹細胞移植療法(allo-HSCT)が用いられることが多かった¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾。一方欧米では, ATLがHTLV-1によることからいずれの病型にもインターフェロン α (IFN)とジドブジン(AZT)の併用療法が汎用されてきた²²⁾。それぞれの治療法についての主な報告を表2にまとめた。これらの報告に基づいて2009年にまとめられたATLに対する治療戦略についての国際的合意を表3に示す¹⁹⁾。Indolent typeに対する日本でのwatchful waitingによる長期予後は良好ではなかったが海外からのAZT/IFN療法の成績は有望であったので, この病型で皮膚病変など症状がある場合はAZT/IFN療法をまず検討(consider)することをこの合意では推奨している¹⁷⁾²²⁾。日本で両剤はATLに保険適用がないため用いられていないが, 現在watchful waitingと本併用療法を比較する第III相試験が計画されている(JCOG PC908)。臨床的にindolent ATLと診断される患者の10%程度ではがん抑制遺伝子の異常やCGHによるaneuploidyをすでに有しており, その場合の予後はアグレッシブATLと同様に不良であると報告されてい

表2 ATLに対する治療法別の主な臨床研究：病型などの対象別の効果，毒性，デザインなど

報告された臨床研究	Watchful waiting ¹⁷⁾	化学療法 VCAP-AMP-VECP ²⁰⁾	AZT/IFN ²¹⁾	同種造血幹細胞移植 ²¹⁾	抗CCR4抗体 ²⁵⁾
対象	くすぶり型，慢性型(n=90)初診	急性型，リンパ腫型，予後不良因子を持つ慢性型(n=96)初回治療	すべての病型(n=75)初回治療	主に急性型，リンパ腫型(n=386)化学療法後	急性型，リンパ腫型，予後不良因子を持つ慢性型(n=40)再発
奏効率(%)(CR率)	NE	81(36) 急性型：73(20) リンパ腫型：96(67) 不良慢性型：80(40)	ND	ND	50(31)
MST	49か月	13か月 急性型：11か月 リンパ腫型：20か月 不良慢性型：ND	17か月 急性型：9か月 リンパ腫型：7か月 慢性/くすぶり：NR	約12か月	ND
3年生存率	約60%	24%	46% 急性型：28% リンパ腫型：0% 慢性/くすぶり：100%	約40%	ND
Advantage	長期フォロー	P2試験 次のP3試験も同様の結果	多数例	多数例， 長期フォロー	P2試験
Limitation	後方視	適格症例のみ	後方視	後方視	短期再発・難治

NE：not evaluable, ND：not done, NR：not reached, MST：median survival time

表3 病型別によるATLの治療戦略

くすぶり型あるいは予後不良因子を有さない慢性型ATL

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

予後不良因子を有する慢性型あるいは急性型ATL*

- ・前向き臨床試験への参加を考慮
- ・臨床試験に参加しない場合，予後因子(臨床的因子と可能であれば分子生物学的因子)をチェック：
予後良好群：化学療法(VCAP-AMP-VECP evaluated by a phase III trial against biweekly-CHOP)あるいはAZT/IFN(evaluated by a meta-analysis on retrospective studies)を考慮
予後不良群：化学療法に引き続いての骨髄破壊的，または非破壊的同種造血幹細胞移植療法(evaluated by retrospective and prospective Japanese analyses, respectively)を考慮
初期治療の奏効が不十分：骨髄破壊的，または非破壊的同種造血幹細胞移植療法を考慮

*リンパ腫型も同様の戦略をとる。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療法は推奨されていない。(文献¹⁹⁾より引用改変)

る⁵⁾¹¹⁾¹²⁾。このような場合は早期の治療介入が適切だと思われるが，前述のように遺伝子検査は一般的には用いることができないので，indolent ATLと診断した場合はしばらくの期間は密に経過を観察することにより，急性転化の早期につとめることが望ましい。

急性型と予後不良な慢性型への初期治療としては，このタイプに対してJCOG-LSGによる第II相試験/第III相比較試験(JCOG9303, 9801)と

欧米でのレトロ解析でそれぞれ有望であったVCAP-AMP-VECP療法，AZT/IFN療法の順に検討することを国際合意では推奨している(表3)²⁰⁾²²⁾。さらにはこのタイプの中で予後不良因子を有するか初期治療効果が不良な場合は，有害事象は強いが移植片対ATL効果で治療が期待できるallo-HSCTを早期に検討すべきとしている²¹⁾。ここでの子後不良因子としては，高LDH血症，高Ca血症，PS不良，多臓器病変などの臨床的因子，interferon

表4 ATLに対する治療法別の主な臨床研究結果のまとめ

報告された臨床研究	Watchful waiting ¹⁷⁾	化学療法 VCAP-AMP-VECP ²⁰⁾	AZT/IFN ²²⁾	同種造血 幹細胞移植 ²¹⁾	抗CCR4抗体 ²³⁾
ふさわしいとみなされている病型	くすぶり型, 予後不良因子を持たない慢性型	急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型	白血病型: 急性型, 慢性型, くすぶり型	急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型	急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型
ふさわしくないとみなされている病型	急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型	くすぶり型, 予後不良因子を持たない慢性型	リンパ腫型	くすぶり型, 予後不良因子を持たない慢性型	
奏効しやすい病変		リンパ節	末梢血・皮膚		末梢血
奏効しにくい病変		(末梢血)	リンパ節	(中枢神経)	リンパ節
毒性	なし	強い	弱から中	より強い	弱から中

regulatory factor (IRF) 4 発現異常, p53, p16ゲノム異常などが検討されたが, 会合ではどれを推奨すべきかの合意は得られなかった⁵⁾¹¹⁾²³⁾. これらの因子の中ではIRF4発現異常のみが, 多変量解析で評価されていない. 強力な化学療法で寛解, 特に完全寛解となれば2年生存割合が50%を超えることから, 早期の重篤な有害反応が少なからず起こるallo-HSCTのup-frontでの適用については, 現在日本で進行中の臨床試験での評価に加えて, 今後は予後因子と初期治療効果を組み合わせることの検討も望まれる¹⁹⁾²²⁾.

リンパ腫型に対しては, AZT/IFN療法の成績が不良であったのでVCAP-AMP-VECP療法を初期治療として推奨し, 移植については急性型/予後不良な慢性型の場合と同様の方針とされた(表3)¹⁹⁾.

表4には, 表2に示した報告されているATLに対する治療法の特徴を病型, 病変などの層別化因子別の奏効と毒性についてまとめた.

表2と表4に記載した抗CCR4抗体は, ATLに対して有望な治療法であることが最近の臨床試験で示されつつある. Defucosylate化によりADCC活性を高めた抗CCR4ヒト化MoAb(KW-0761)が日本で開発され, CCR4陽性の再発T細胞腫瘍を対象に第I相試験が行われた²⁴⁾. ATL 13例, その他のTリンパ腫3例を対象に増量が検討され, 毒性は許容範囲であり, 奏効割合は31%(ATLでも31%)と有望であり, 特に末梢血病変によく奏効した. この有望な成績を受けて, KW-0761の至適用量とみなされた1.0mg/kgによる再

発・難治の高悪性度ATLに対する第II相試験が40例を対象に終了した²⁵⁾. Infusion reactionや皮疹を主とした有害事象は対処可能であり表2に示すように奏効割合50%(CR率31%)であった. 現在, 初発高悪性度ATLに対するVCAP-AMP-VECPの単独療法 vs. KW-0761併用療法のランダム化第II相試験が進行中である. そのほかに日本でATLに対して開発中の新規薬剤としては, 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, 作用機序は多様とされるが骨髄腫, MDSほかで有用性が示されたimmunomodulatory drugのlenalidomideなどがある.

まとめ

- 臨床的パラメーターによる腫瘍側の予後因子に基づいたATLの臨床病型分類は, 予後予測と治療法の決定に有用である. しかし各病型に限っても, 早期に悪化する一群とその後徐々に悪化する一群があり, 生存曲線にプラトーはない.
- 宿主側の因子としては, allo-HSCTの可否にもかかわる年齢と併存合併症が重要である.
- ATL発見から四半世紀を迎え, 病型分類の提唱から20年を超えた現在, 本稿では述べなかったがリスクモデルが2つ検討されつつある. 一つは1,000例を超えるATLの全国実態調査に基づくモデルであり, もう一つはアグレッシブATLを対象にしたJCOG-LSGによる3つの継続的な臨床試験結果のメタ解析である.

- ・ATLに対する治療法の現時点での選択肢は、保険適用の制限の問題は残るが、表2~4に示すように少なからずある。
- ・現在でも最も難治性の造血器腫瘍の一つであるATLに対する今後の治療法開発では、有望な治療法についてよくデザインされた臨床試験を継続的に行い標準治療の確立を目指すとともに、新たな層別化治療のもととなるバイオマーカーの探索が重要である。そのために、ATLに対するいくつかの臨床試験では、治療効果と関連する分子異常について、末梢血などの検体を用いて網羅的に発現異常解析とゲノム異常解析を行い、治療反応性を予測するバイオマーカーを解明することが計画されている。

文 献

- 1) Takatsuki K. Adult T-cell Leukemia. New York : Oxford University Press ; 1994.
- 2) 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 Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2008. pp. 281-4.
- 3) Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma : a cooperative study. Lymphoma Study Group (1984-1987). *Leuk Res* 1991 ; 15 : 81.
- 4) 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.
- 5) Yamada Y, Hatta Y, Murata K, et al. Deletions of p15 and/or p16 genes as a poor-prognosis factor in adult T-cell leukemia. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1778.
- 6) Utsunomiya A, Ishida T, Inagaki A, et al. Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma : a blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor. *Leuk Res* 2007 ; 31 : 915.
- 7) 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.
- 8) Inagaki A, Ishida T, Ishii T, et al. Clinical significance of serum Th1-, Th2- and regulatory T cells-associated cytokines in adult T-cell leukemia/lymphoma : high interleukin-5 and-10 levels are significant unfavorable prognostic factors. *Int J Cancer* 2006 ; 118 : 3054.
- 9) 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.
- 10) Ohno N, Tani A, Uozumi K, et al. Expression of functional lung resistance-related protein predicts poor outcome in adult T-cell leukemia. *Blood* 2001 ; 98 : 1160.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tawara M, et al. Diversity of leukaemic cell morphology in ATL correlates with prognostic factors, aberrant immunohenotype and defective HTLV-1 genotype. *Br J Haematol* 1999 ; 105 : 369.
- 14) 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.
- 15) 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 : 270.
- 16) 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 : 3961.
- 17) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lym-