

分担研究報告書

「ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備」に関する研究

分担研究者

氏名 今泉芳孝

所属 長崎大学

研究要旨：低悪性度（くすぶり型と慢性型）成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）は比較的緩徐に進行するが長期予後は不良であることが報告されている。そこで、今回低悪性度 ATL の増悪様式について検討した。

A. 研究目的

低悪性度（くすぶり型および慢性型）ATLの増悪様式を、現行の臨床病型分類（下山分類）の急性転化の基準および皮膚病変の増悪に着目し後方視的に解析し、増悪の判断基準としての妥当性について検討する。

B. 研究方法

当科で経験した慢性型、くすぶり型 90 症例の臨床経過を再解析し増悪様式について検討した。現行の病型分類に従うと、LDH 上昇や、Ca 上昇、主要臓器浸潤、リンパ節腫脹（くすぶり型の場合）が急性転化の指標となる。今回は、皮膚病変の増悪についても検討した。90 例中 12 例では診断時に LDH 上昇など（11 例）または骨髄浸潤による血球減少（1 例）のため治療を開始されていた。残りの症例のうち、経過中に増悪した 44 例の増悪様式を解析対象とした。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」に従って研究を実施した。

C. 研究結果

増悪症例に認めた所見として、高 LDH 血症を 32/44 に、リンパ節腫脹を 29/44 に、臓器浸潤を 20/44 に、皮膚病変の増悪を 10/44 に、高 Ca 血症を 8/44 に認めた。また、増悪時には 16/44 で PS の悪化（ ≥ 3 ）を伴っていた。

D. 考察

皮膚病変単独で急性転化と判断された症例は認めなかった。このことから、皮膚病変悪化時には、他の急性転化の指標に関する

検討が重要であることが示唆された。一方で、比較的多数の症例（16/44）で、増悪と判定した際にはすでに PS の悪化を伴っており、病型分類による判定は病状の悪化を早期に検出するための指標としては不十分な可能性も示唆された。

E. 結論

低悪性度 ATL の皮膚病変増悪時の治療方針の検討に際して、LDH、リンパ節病変、臓器浸潤、Ca の増悪など他の指標を含めた総合的評価が有用であることが示唆された。約 35%（16/44）の症例では PS の悪化（ ≥ 3 ）を伴う病状の進行を認めており、watchful wait に際して慎重な経過観察が必要と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Itonaga H, Imaizumi Y, et al.:Distinct clinical features of infectious complications in adult T-cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis in the Nagasaki Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jan 17. [Epub ahead of print]
2. Itonaga H, Imaizumi Y, et al.: Treatment of relapsed adult T-cell leukemia/lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the Nagasaki Transplant Group experience. *Blood*, 121:219-25,2013.

2. 学会発表

1. Imaizumi Y, Tsukasaki K, et al. :Lymphoma cases without detectable monoclonal HTLV-1 integration in HTLV-1 carrier.第74回日本血液学会学術総会,2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告書

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究:

皮膚病変を伴う ATL の予後因子

分担研究者 河井一浩 所属 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野

研究要旨：皮膚病変を伴う ATL 患者の予後を解析した。皮膚病変のタイプと範囲が臨床病型とは独立した予後因子であることは確認できず、くすぶり型においても皮膚病変の臨床像のみに基づいた予後予測は困難である。皮膚病変が主病変であるくすぶり型と末梢血病変と皮膚病変の両者を伴うくすぶり型の予後には差がない。

A. 研究目的

本研究は、ATL の診療体制の問題点を分析し、適切な診療体制を確立することを目的とする。

ATL 患者の予後予測および治療選択は、主に臨床病型分類（急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型）に基づいて行われているが、皮膚病変が主病変である ATL の取扱いについては議論がある。すなわち、皮膚病変を主病変とする ATL は上記の臨床病型のうち、くすぶり型に分類されるため、皮膚病変に対する局所療法のみが行われることが多いが、皮膚病変を伴わないくすぶり型より急性型・リンパ腫型に移行するリスクが高く、予後不良である可能性が報告されている。このため、皮膚病変が主病変であるくすぶり型を皮膚型とすることが提唱されているが、従来の4臨床病型に皮膚型を加える意義および皮膚型の定義は確立していない。また、皮膚病変の有無および皮膚病変のタイプと範囲は、くすぶり型のみでなくすべての ATL 患者において臨床病型とは独立した予後因子である可能性も報告されている。

本年度は、われわれの施設で診療した皮膚病変を伴う ATL 患者において皮膚病変のタイプと範囲が臨床病型とは独立した予後因子か否かを検討し、くすぶり型の生命予後と

進行リスクを規定する臨床的予後因子および生物学的予後因子の解析を行った。

B. 研究方法

1998 年から 2009 年の間に鹿児島大学病院皮膚科で診断、診療した皮膚病変を伴う ATL 85 例（急性型 26 例、リンパ腫型 6 例、慢性型 11 例、くすぶり型 42 例）を解析した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および疫学研究に関するわが国の倫理指針に従って研究を実施した。

C. 研究結果

年齢、臨床病型、および皮膚病変のタイプ（斑、局面、多発丘疹、結節腫瘍、紅皮症）、あるいは皮膚病変のタイプと範囲、すなわち、菌状息肉症の TNM 分類に準じた T 病期（T1: 体表面積の 10%未満の斑・局面、T2: 10%以上の斑・局面、T3: 結節腫瘍、T4: 紅皮症、および多発丘疹）を共変量とし、全死亡をエンドポイントとした多変量解析では、皮膚病変のタイプと範囲は有意な予後因子ではなく、年齢、急性型、リンパ腫型のみが有意な予後不良因子であった。

42 人のくすぶり型患者のうち、10 人の患者では、末梢血異常リンパ球が 5%以上、あるいは末梢血リンパ球に HTLV-1 プロウイ

ルス DNA のモノクローナルな組込みが証明されたが、全例で肺病変は認められなかった。全死亡をエンドポイントとした多変量解析では、年齢、血清 LDH 高値、可溶性 IL-2 レセプター値が予後不良因子、紅皮症および腫瘍細胞における CXCR3 の発現が予後良好因子として同定された。急性型・リンパ腫型への移行と原病死をエンドポイントした解析では、血清 LDH 高値と可溶性 IL-2 レセプター値がリスク因子であり、紅皮症および腫瘍細胞における CXCR3 と T-bet の発現は進行のリスクを下げる因子であることが明らかになった。いずれの解析においても、末梢血病変は有意な予後因子ではなかった。

D. 考察

すべての臨床病型を対象とした解析では、皮膚病変のタイプと範囲が臨床病型とは独立した予後因子であることは確認できず、多施設共同研究による大規模なコホートでの再検討が必要である。くすぶり型においても腫瘍量の指標である腫瘍マーカーや腫瘍細胞の免疫学的表現型が皮膚病変の臨床像とは独立した予後因子である可能性が示された。今回の解析には皮膚病変を伴わないくすぶり型が含まれていないが、皮膚病変の有無と皮膚病変のタイプ・範囲のみによるくすぶり型 ATL 患者のリスクグルーピングは層別化治療には不十分であることが予想され、今後は腫瘍細胞における分子異常などの生物学的予後因子を含めた予後予測モデルを構築する必要がある。

E. 結論

臨床病型としての皮膚型の提唱および皮膚型の定義については、さらなる検討が必要であるが、少なくとも皮膚病変が主病変であるくすぶり型と末梢血病変と皮膚病変の両者を伴うくすぶり型を区別する臨床的意義はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

河井一浩. 悪性リンパ腫の診断に必要な検査の実際. 日本皮膚科学会雑誌 122: 3324-3327, 2012.

2. 学会発表

河井一浩. 悪性リンパ腫の診断に必要な検査の実際. 第111回日本皮膚科学会総会 (2012年6月2日、京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

皮膚型 ATLL の存在、ATLL の皮膚浸潤に対する局所治療に関する研究

分担研究者 氏名 天野正宏 所属 宮崎大学医学部皮膚科

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

第 1 回班会議において、下山分類のほかに皮膚型として定義するのかわかるか、皮膚型として区別するよりも、くすぶり型や慢性型のな

かでの予後不良因子として追記するのかわかるか議論になったが、結論は出なかった。皮膚科医の中でも様々な考えがあり、今後の課題として議論していくことになった。

D. 考察

皮膚型 ATLL の定義とその診断基準については皮膚科医以外でも、様々な考えがあり、今後、現在石塚先生らがまとめられている「くすぶり型・慢性型 ATLL の予後予測モデル開発のための血液内科・皮膚科共同研究」の結果などを参考にしたい。

E. 結論

この研究班において、皮膚型 ATLL として定義していくのかわかるか、くすぶり型や慢性型のなかでの予後不良因子として追記するのかわかるかコンセンサスを得ていく。また皮膚病変を有する ATLL の診療ガイドラインについては、岩月教授を中心に皮膚悪性腫瘍学会がガイドラインから作成された。

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし。

2. 学会発表

Cutaneous Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATLL)

○Masahiro Amano, Mitsuru Setoyama, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Japan
BIT's 5th Annual World Cancer Congress

(2012年5月18-20日、北京)

皮膚リンパ腫と鑑別すべき疾患、偽リンパ腫も含めて○天野 正宏、瀬戸山 充 (宮崎大)
日本皮膚科学会総会

(2012年6月1-3日、京都市)

シクロスポリンが発症の契機になったと思われた成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) の1例 ○天野正宏、井上知宏、瀬戸山充 (宮崎大) 檜原進一郎 (都城市) 日本皮膚悪性腫瘍学会

(2012年6月29-30日、札幌市)

Unusual clinical manifestation of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, with linearly-arranged multiple nodules of unilateral upper limb
○Masahiro Amano, Akira Watanabe, Mitsuru Setoyama

(2012年11月14-17日、徳島市)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

分担研究課題名：ATLLにおけるTAM(tumor associated macrophage)の解析

研究分担者 大島孝一

所属 久留米大学

研究要旨：

腫瘍関連のマクロファージ (Tumor-associated macrophages, TAM)は免疫抑制 M2 マクロファージ表現型を有することが知られており、さまざまな因子を生産することによって、腫瘍の成長、浸潤と転移に関与と考えられている。今回の研究は、ATLLの予後と M2 マクロファージが関連しているか、免疫染色にて解析を行った。その結果、ATLL において、CD163/CD68 比率の増加、つまり M2 マクロファージの割合の増加が、予後不良と相関することが今回の研究より結論付けられた。

A.研究目的

腫瘍関連のマクロファージ (Tumor-associated macrophages, TAM)は免疫抑制 M2 マクロファージ表現型を有することが知られており、さまざまな因子を生産することによって、腫瘍の成長、浸潤と転移に関与と考えられている。マクロファージは、基本的には、膜レセプター、サイトカインとケモカインに基づいて、タイプ M1 と M2 に分けられ、M2 が CD163、IL10、chemokine ligand 22 に陽性で、M1 は CD80、インターロイキン (IL) -6、IL-12、chemokine receptor 7 に陽性とされている。典型的には、活性化 M1 マクロファージは抗腫瘍機能を示し、活性化 M2 マクロファージは、腫瘍機能を促進すると考えられている。特に免疫染色では、CD163 が、M2 マクロファージと M1 マクロファージの鑑別に有用とされている。

今回の研究は、ATLL の予後と M2 マクロファージが関連しているか、免疫染色

を行い研究を行った。

B.研究方法

1985～2003 年の、ATLL の 75 症例、男女比は 1.34 : 1、年齢の中央値は 63 歳 (35-87 歳)。臨床ステージは、75%が進行期で、そして、LDH は 25%で上昇しており、大部分は化学療法で治療されており、生存期間の中央値期間は 271 日であった (4-3804 日)。

CD68、CD163の免疫を、パラフィン切片を用いて行い、腫瘍内マクロファージの絶対の数の測定をおこなった。 Kaplan-Meier 予後曲線は、ログランク検定を用い、コックステストで、多変量解析をおこない、0.05未満の p 値を、有意差として使用した。

(倫理面への配慮)

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

C.研究結果

ATLL 組織における CD68 陽性のマクロファージの数は、全体的な生存率とは相関を示さなかったが (P=0.25)、CD163 陽性のマクロファージの増加 (≥ 250 細胞/mm²) は、予後との相関をしめした (P=0.05)。さらに、ATLL の CD68 陽性マクロファージと CD163 陽性マクロファージの比は、予後不良とさらに相関をしめした(P=0.039)。また、多変量解析において、CD163 陽性のマクロファージの数が独立した予後因子であることが示された。

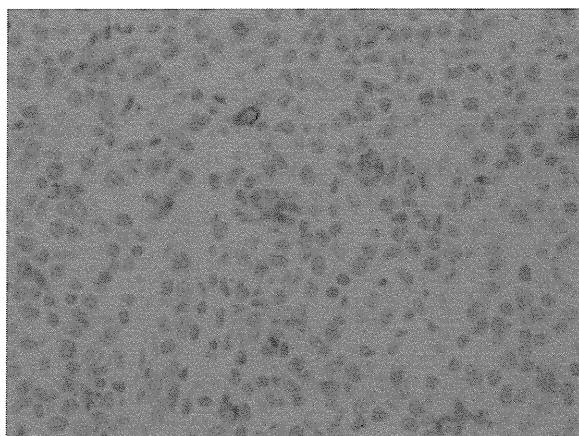


図 1 : CD68 陽性のマクロファージが多数みられる。(1155/mm²)

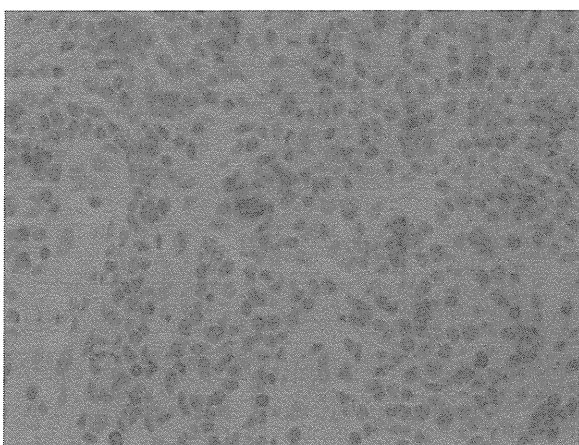


図 2 : CD163 陽性のマクロファージが多数みられる。(824/mm²)

数みられる。(824/mm²)

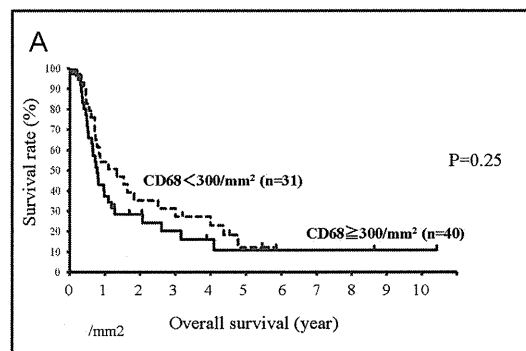


図 3. ATLL 組織における CD68 陽性のマクロファージの数は、全体的な生存率とは相関を示さなかった。(P=0.25)

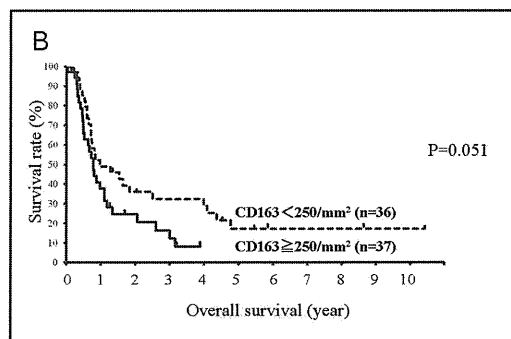


図 4. CD163 陽性のマクロファージの増加 (≥ 250 細胞/mm²) は、ATLL の予後との相関をしめした (P=0.05)。

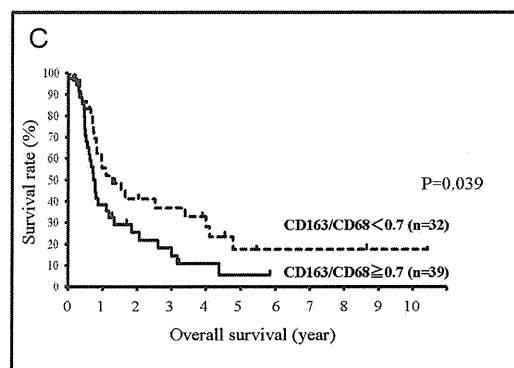


図 5. ATLL の CD68 陽性マクロファージ

と CD163 陽性マクロファージの比は、予後不良とさらに相関をしめした (P=0.039)。

D. 考察

腫瘍関連のマクロファージ (Tumor-associated macrophages, TAM) は免疫抑制 M2 マクロファージ表現型を有することが知られており、さまざまな因子を生産することによって、腫瘍の成長、浸潤と転移に関与と考えられている。マクロファージは、基本的には、膜レセプター、サイトカインとケモカインに基づいて、タイプ M1 と M2 に分けられ、M2 が CD163、IL10、chemokine ligand 22 に陽性で、M1 は CD80、インターロイキン (IL) -6、IL-12、chemokine receptor 7 に陽性とされている。典型的には、活性化 M1 マクロファージは抗腫瘍機能を示し、活性化 M2 マクロファージは、腫瘍機能を促進すると考えられている。特に免疫染色では、CD163 が、M2 マクロファージと M1 マクロファージの鑑別に有用とされている。今回の研究では、一般的な癌の TAM と同様に ATLL でも TAM が予後不良に関連することがわかった。今後、ワクチン療法、新規薬剤などの開発において、TAM の存在を考慮する必要があると考えられる。

E. 結論

ATLL において、CD163/CD68 比率の増加、つまり M2 マクロファージの割合の増加が、予後不良と相関することが今回の研究よりわかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hikino S, Ohshima K, et al.: Tracheal aspirate gene expression in preterm newborns and development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Int*, 54:208-14, 2012.
2. Kiyasu J, Ohshima K, et al.: FOXP3(+) regulatory and TIA-1(+) cytotoxic T lymphocytes in HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Pathol Int*, 62:77-83, 2012.
3. Pongpruttipan T, Ohshima K, et al.: Aberrant antigenic expression in extranodal NK/T-cell lymphoma: a multi-parameter study from Thailand. *Diagn Pathol*, 6:79, 2011.
4. Sugata K, Ohshima K, et al.: HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. *Blood*, 119:434-44, 2012.
5. Hirose Y, Ohshima K et al.: Comparison between endoscopic macroscopic classification and F-18 FDG PET findings in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma patients. *Clin Nucl Med*. 37:152-7, 2012.
6. Yoshida S, Ohshima K et al.: Gene expression analysis of rheumatoid arthritis synovial lining regions by cDNA microarray combined with laser microdissection: up-regulation of inflammation-associated STAT1, IRF1, CXCL9, CXCL10, and CCL5. *Scand J Rheumatol*. 41:170-9, 2012.
7. Kimura H, Ohshima K, et al.:

EBV-associated T/NK-cell
lymphoproliferative diseases in
nonimmunocompromised hosts:
prospective analysis of 108 cases. Blood,
119:673-86,2012.

8. Shimizu-Kohno K, Ohshima K, et al.:
Malignant lymphoma of the spleen in
Japan: A clinicopathological analysis of
115 cases. Pathol Int, 62:577-82, 2012..

2.学会発表

1. Niino D, Ohshima K, et al.: M2
Macrophages Infiltration Is Closely
Associated with Poor Prognosis for
Adult T-cell Leukemia/Lymphoma
(ATLL) 第101回日本病理学会総会、東
京、2012年4月26日

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備に関する研究

分担研究者：岩永正子 帝京大学大学院・公衆衛生学研究科

研究要旨：本邦における ATL に関し、ATL 病像の実態・ATL 発症の地域特性・過去の全国実態調査結果と比較検討による近年の ATL 病態の特性、の 3 点を明らかにする目的で、全国の医療機関における ATL の診療実態と治療成績を分析するために全国規模の調査を実施するために結成された「全国実態調査ワーキンググループ」に関わり、研究デザイン・調査対象患者・調査対象施設・調査実施手順・調査票の内容・研究計画書について協議し、開始準備を行った。

A. 研究目的

「ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班(塚崎班)では、全国の医療機関における ATL の診療実態と治療成績の分析のために、全国規模の調査を実施する。この全国実態調査研究では臨床情報のみならず家族歴など背景因子を含む臨床疫学調査を行い、本邦における ATL に関し、以下の点を明らかにすることを目的としている。

- 1)ATL 病像の実態を明らかにする。
 - 2)ATL 発症の地域特性を明らかにする。
 - 3)過去の厚生労働省科学研究費補助金・がん研究助成金による全国実態調査結果と比較検討し、近年の ATL 病態の特性を明らかにする。
- 上記3つの達成により、最終的に ATL の新しい診療体制の整備に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

前年度は、研究前準備として 1988 年から 1998 年までに行われた ATL の全国実態調査を再考証した。今年度は、塚崎班内で結成された「全国実態調査ワーキンググループ」(グループリーダー:野坂生郷班員)の一員として、本研究班で新たな ATL 全国実態調査を始動するための具体的な準備をおこなった。ワーキンググループ内では、次の項目を検討した。

- 1) 研究デザインについて
- 2) 調査対象患者について
- 3) 調査対象施設について
- 4) 調査実施手順について
- 5) 調査票について
- 6) 研究計画書について

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言など標準的な倫理原則（「疫学研究に関する倫理指針」）に従って研究を実施した。

C. 研究結果

- 1)研究デザインについて：治療介入を行わない「観察研究」とし、既に診断された患者情報を収集する「後方視的調査研究」とする事を決定した。
- 2)調査対象患者について：2010年1月1日～2011年12月31日の2年間に診断された新規 ATL 症例(抗 HTLV-1 抗体が陽性で T 細胞の表面抗原を有するリンパ系腫瘍)とし、病型診断基準は原則として下山分類に従うが、下山分類の病型分類に適合しない症例も対象とする事を決定した。
- 3) 調査対象施設について：血液内科、皮膚科を有する一般病院を対象とするが、科を絞っ

て全国の病院より対象病院を特定することは困難であったため、厚生局のファイルより100床以上の一般病床をもっている病院を抽出し、調査対象施設とする事とした。抽出した結果、約2500施設が対象施設となる事が推定された。

4)調査実施手順について：一次調査と二次調査の2段階で実施する事を決定した。まず、対象施設に、ATL診断・治療の有無と本調査研究への協力の可否に関する回答を求め(一次調査)、ついで、調査協力の同意が得られた施設に対し実態調査票を送付し、症例毎の情報記入を依頼する(二次調査)方法を経ることを決定した。

5) 二次調査票(実態調査票)の作成について：研究目的の3)「過去の厚生労働省科学研究費補助金・がん研究助成金による全国実態調査結果と比較検討し近年のATL病態の特性を明らかにする」に対応するために、1988年に行われたATL第4次全国調査に使用された調査票をベースとしながら、近年の医療実態にそって、項目の追加・変更を行った。主な追加・変更項目は下記の通りである。

- ・個人情報記入欄を匿名化記入様式に変更。
- ・輸血歴は「1986年以前の輸血歴」と変更。
 - ・既往歴・家族歴をフリーハンド記入ではなく、具体的な選択枝へ変更。
- ・ATL診断時の合併症記入欄を充実させ、免疫製剤・生物学的製剤使用の既往を追加。
- ・病変部位の広がり、近年のJCOG報告とATL皮膚病変の報告を参照することを追加。
- ・検査項目を、近年の臨床検査実態に即して変更。(以下、詳細省略)

6)「疫学研究に関する倫理指針」に則り、個人情報保護の方法と保存方法や患者の利益と不利益など倫理面を記載した「研究計画書」の作成に関与した。

D. 考察

本研究の実施により、近年の医療実態にそったATLの病態・診療実態が明らかとなり、約25

年前のATLの実態と近年のATLの実態の違いやEndemic/non-endemicの比較、血液内科・皮膚腫瘍科におけるATL診療実態の比較など、ATL診療における新たな知見がもたらされ、本研究班における他の研究(ATLの発症形態による4病型分類の再検証とATL診療ガイドラインの解説の作成)との連携によって、難治性かつ多様な病態を呈するATL患者の保健医療向上に寄与することが期待される。

E. 結論

本研究班で新たなATL全国実態調査を実施するために「全国実態調査ワーキンググループ」内で、研究デザイン、調査対象患者、調査対象施設、調査実施手順、調査票の内容、研究計画書について協議し、準備作業を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol* 2012;3: 322.
- 2) Kamihira S, Iwanaga M, et al. Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol.* 95(4):399-408, 2012.
- 3) 岩永正子. ATLの疫学研究の現状と課題. 特集「ATLの基礎と臨床」, 細胞(ニューサイエンス社), 44(8):8-11, 2012.

2. 学会発表

- 1) Masako Iwanaga, Toshiki Watanabe, Kazunari Yamaguchi. HTLV-1 and ATL: the epidemiological evidence. International Symposium "Progress in HTLV-1/ATL research", 第2回HTLV国際シンポジウム, 2012年8月25日, 東京大学医科学研究所.
- 2) 武本重毅、(他)、岩永正子、相良康子、渡邊俊樹、(他). HTLV-1キャリアから成人T細胞白血病(ATL)発症・急性転化・治療前後におよ

ぶ全経過における可溶性タンパク（sCD30 と sIL-2R）の変化とその役割. 第5回 HTLV 研究会、2012年8月26日、東京大学医科学研究所.
3) Shigeki Takemoto, (et al), Masako Iwanaga, Yasuko Sagara, Toshiki Watanabe, et al. Intervention in Adult T-Cell Leukemia Following Soluble CD30 Elevation. 第74回日本血液学会学術集会、京都、2012年10月19日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Katsuya H,</u> <u>Ishitsuka K,</u> <u>Utsunomiya A,</u> <u>Uike N,</u> <u>Tsukasaki K,</u> et al.	Prognostic index for acute and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma	J Clin Oncol	30 (14)	1635-40	2012
<u>Kamihira S,</u> <u>Iwanaga M,</u> <u>Tsukasaki K,</u> et al.	Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL.	Int J Hematol	95(4)	399-408	2012
<u>Ishida T, Uike N,</u> <u>Utsunomiya A,</u> <u>Tsukasaki K,</u> <u>Nosaka K,</u> <u>Ishitsuka K,</u> <u>Tobinai K,</u> et al.	Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma : a multicenter phase II study.	J Clin Oncol	30(8)	837-42	2012
<u>Satou Y,</u> <u>Utsunomiya A,</u> <u>Nosaka K,</u> et al.	HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in the HTLV-1 infected individuals.	Retrovirology	9(1)	46	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Prognostic Index for Acute- and Lymphoma-Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma

Hiroo Katsuya, Takeharu Yamanaka, Kenji Ishitsuka, Atea Utsunomiya, Hidenori Sasaki, Shuichi Hanada, Tetsuya Eto, Yukiyoichi Moriuchi, Yoshio Saburi, Masaharu Miyahara, Eisaburo Sueoka, Naokuni Uike, Shinichiro Yoshida, Kiyoshi Yamashita, Kunihiko Tsukasaki, Hitoshi Suzushima, Yuju Ohno, Hitoshi Matsuoka, Tatsuro Jo, Junji Suzumiya, and Kazuo Tamura

Author affiliations appear at the end of this article.

Submitted August 10, 2011; accepted February 6, 2012; published online ahead of print at www.jco.org on April 2, 2012.

Supported in part by the Clinical Research Foundation, Fukuoka, Japan.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Kenji Ishitsuka, MD, PhD, Division of Oncology, Hematology and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Fukuoka University, 7-45-1 Nanakuma, Jonan, Fukuoka 814-0180, Japan; e-mail: kenjiishitsuka@fukuoka-u.ac.jp.

© 2012 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/12/3014-1635/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2011.38.2101

A B S T R A C T

Purpose

The prognosis of acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is poor, but there is marked diversity in survival outcomes. The aim of this study was to develop a prognostic index (PI) for acute- and lymphoma-type ATL (ATL-PI).

Patients and Methods

In a retrospective review, data from 807 patients newly diagnosed with acute- and lymphoma-type ATL between January 2000 and May 2009 were evaluated. We randomly divided subjects into training ($n = 404$) and validation ($n = 403$) samples, and developed a PI using a multivariable fractional polynomial model.

Results

Median overall survival time (MST) for the 807 patients was 7.7 months. The Ann Arbor stage (I and II v III and IV), performance status (0 to 1 v 2 to 4), and three continuous variables (age, serum albumin, and soluble interleukin-2 receptor [sIL-2R]) were identified as independent prognostic factors in the training sample. Using these variables, a prognostic model was devised to identify different levels of risk. In the validation sample, MSTs were 3.6, 7.3, and 16.2 months for patients at high, intermediate, and low risk, respectively ($P < .001$; $\chi^2 = 89.7$, 2 *df*; log-rank test). We also simplified the original ATL-PI according to dichotomizing age at 70 years, serum albumin at 3.5 g/dL, and sIL-2R at 20,000 U/mL and developed an easily calculable PI with prognostic discrimination power ($P < .001$; $\chi^2 = 74.2$, 2 *df*; log-rank test).

Conclusion

The ATL-PI is a promising new tool for identifying patients with acute- and lymphoma-type ATL at different risks.

J Clin Oncol 30:1635-1640. © 2012 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is a peripheral T-cell malignancy caused by human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1).^{1,2} HTLV-1 is endemic to the southwestern region of Japan, Caribbean basin, Central and South America, and western Africa. The cumulative incidence of ATL is estimated to be approximately 2.5% to 5% among HTLV-1 carriers.^{3,4} Patients with ATL present with characteristic clinical features such as increased abnormal lymphocytes with cerebriform or flower-like nuclei (flower cells) in the peripheral blood, hypercalcemia, skin lesions, generalized lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly accompanied by opportunistic infections.^{1,5} A previous report by the Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study Group (JCOG-LSG) identified five prognostic fac-

tors for ATL, including advanced performance status (PS), high lactic dehydrogenase (LDH), age of 40 years or older, total involved lesions, and hypercalcemia, on the basis of an analysis of 854 patients with newly diagnosed ATL registered between 1983 and 1987.⁶ The JCOG-LSG then proposed four clinical subtypes: acute, lymphoma, chronic, and smoldering types. This system is known as Shimoyama classification and is based on prognostic factors and clinical features of the disease.⁷ This classification is now widely used for determining therapeutic strategy. Generally, the prognosis of acute- and lymphoma-type ATL is poor, whereas that of the chronic and smoldering types is better. More than two decades have passed since the pivotal reports by JCOG-LSG, and ATL management has improved over this period. Recently, an International Consensus Meeting recommended treatment using chemotherapies

such as a vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisolone (VCAP) plus doxorubicin, ranimustine, and prednisolone (AMP) plus vindesine, etoposide, carboplatin, and prednisolone (VECP), which is a sequential combination chemotherapy consisting of VCAP, AMP, and VECP^{8,9} with or without subsequent allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) for acute- and lymphoma-type ATL, and a combination of interferon alfa and zidovudine (IFN/AZT) for acute-type ATL outside of clinical trials.¹⁰

However, there are diverse clinical courses and survival outcomes among patients with acute- and lymphoma-type ATL. Therefore, it is necessary to establish a prognostic index (PI) for a risk-adapted approach and to improve the quality of clinical trials. To determine prognosis in patients with acute- and lymphoma-type ATL, we elucidated prognostic factors by performing a nationwide survey of patients diagnosed during the past decade and developed a PI.

PATIENTS AND METHODS

Patients

We conducted a retrospective survey of patients with ATL diagnosed between January 1, 2000, and May 31, 2009, in Japan. The inclusion criterion for this investigation was a diagnosis of acute- and lymphoma-type ATL based on Shimoyama classification. Patients who had undergone allogeneic HCT were excluded from this analysis because there is an undetermined impact on survival using this novel intervention. All clinical data as well as the validity of diagnosis of ATL were centrally reviewed by two expert hematologists.

Clinical Data

We collected information regarding sex, age, institutional based-clinical subtype, WBC counts, neutrophil counts, lymphoid cell counts, abnormal lymphoid cell counts, hemoglobin, platelet counts, serum total protein, serum albumin, blood urea nitrogen (BUN), LDH, soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), presence of hypercalcemia, C-reactive protein, maximum tumor size, "B" symptoms, PS by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Ann Arbor stage, and number of lesions of involved lymph nodes, as well as the sites and number of involved extranodal lesions. We defined leukemic stage IV disease as the presence of more than 1% of abnormal lymphocytes in peripheral blood according to the definition for diagnosing acute- and lymphoma-type ATL in Shimoyama classification.⁷ Overall survival (OS) was calculated from the time of diagnosis to the date of death by any cause or to the last follow-up date.

Approval of the study procedure was obtained from the ethics committee and institutional review board of the coordinating center (Fukuoka University) and at each participating center on the basis of their institutional policies.

Statistical Analysis

The data set was randomly split into either a training sample for developing a PI or a validation sample for evaluating the obtained PI. Continuous variables were not categorized a priori because categorizing a predictor would result in an inevitable loss of information.¹¹ We applied parametric models based on two-degree fractional polynomial (FP) functions to retain relevant variables continuous.¹² For each continuous variable X , one or two terms of the form X^p were fitted with powers, p , which were chosen from $(-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2, \text{ and } 3)$. The association of each variable with OS was evaluated using a univariable FP model, and variables showing a P value of less than .05 were considered candidate predictors. Then, the multivariable FP (MFP) procedure using backward elimination was performed. The backward elimination was based on closed testing,¹² and a P value of less than .05 was used for variable selection. A continuous PI from the final MFP model was categorized into three risk groups, with two optimal cutoff points in the continuous PI found by maximizing the log-rank statistics according to the minimal P value approach.

An explorative simplification of our continuous PI was developed, dichotomizing all the predictors a priori according to their standard cutoff

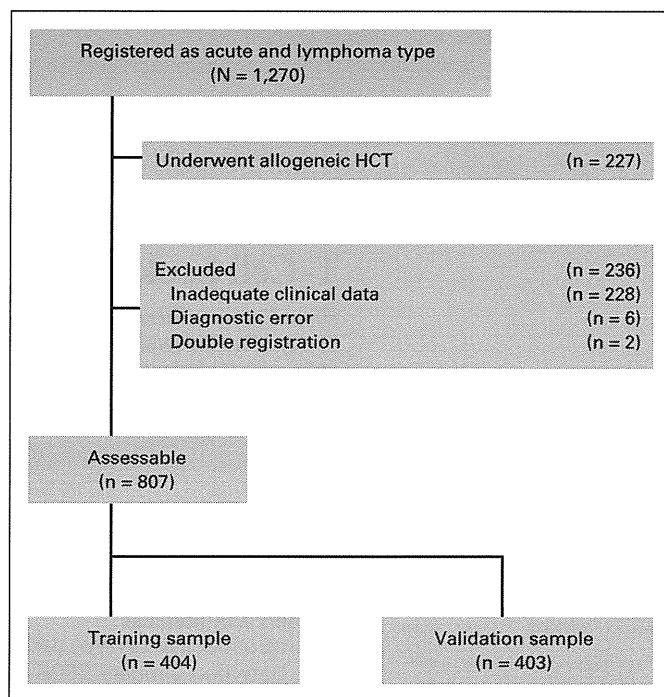


Fig 1. CONSORT flowchart of patients: 1,270 patients diagnosed with acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma were registered. Of these patients, 227 patients were excluded because they had undergone allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). Two hundred thirty-six patients were excluded for the following reasons: 228 for inadequate clinical data at diagnosis because they had at least one missing value of covariates in Table 1, six for diagnostic error, and two for double registration. The remaining 807 patients were analyzed and randomly divided into training ($n = 404$) and validation ($n = 403$) samples.

points. Concordance between three risk groups from the simplified PI and those from the original PI was measured using weighted κ .

Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. All statistical analyses were performed with SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) with %mfp8 macro¹³ and MATLAB (Mathworks, Natick, MA). All P values were reported as two-sided.

RESULTS

Patient Characteristics

Data from 1,270 patients with acute- and lymphoma-type ATL were submitted from 81 institutions across Japan (Fig 1). A total of 227 patients had undergone allogeneic HCT and were excluded. Of the remaining 1,043 patients, 236 patients were excluded for the following reasons: 228 for inadequate clinical data at diagnosis because they had at least one missing value of covariates in Table 1, six for diagnostic error, and two for double registration. Thus 807 patients were analyzed for the development of the PI. Baseline characteristics are shown in Table 1. Deaths were observed in 641 patients (79%), and the median overall survival time (MST) was 7.7 months (95% CI, 7.0 to 8.7 months). The most common cause of death was progressive disease (81.3%). Death from infection without disease progression was 13.4%.

The number of patients who received initial treatment was 765 (95%), whereas 37 (4.6%) did not receive any treatment, and five were uncertain. Of the 765 patients who had received initial treatment, 755

Prognostic Index for Acute- and Lymphoma-Type ATL

Table 1. Baseline Characteristics of All Patients (n = 807)

Characteristic	No.	%
Age, years		
Median	67	
Range	35-91	
Sex		
Female	383	47
Male	424	53
Subtype		
Acute type	564	70
Lymphoma type	243	30
Neutrophil count, × 10 ⁹ /L		
Median	5.2	
Range	0.16-37	
Hemoglobin level, g/dL		
Median	13	
Range	7.4-18.0	
Platelet count, × 10 ⁹ /L		
Median	206	
Range	8-885	
Serum total protein, g/dL		
Median	6.6	
Range	3.2-8.9	
Serum albumin, g/dL		
Median	3.6	
Range	1.8-5.8	
BUN, mg/dL		
Median	16	
Range	3.6-118.3	
LDH, IU/L		
Median	621	
Range	127-13,813	
LDH > 2 × ULN	457	57
Soluble IL-2R, U/mL		
Median	22,800	
Range	303-683,000	
Hypercalcemia present	279	35
Increased CRP present	576	65
Ann Arbor stage		
I-II	77	10
III-IV	730	90
ECOG PS		
0-1	396	49
2-4	411	51
B symptoms present	252	31
No. of lymph node lesions		
Median	3	
Range	0-8	
No. of extranodal sites		
Median	1	
Range	0-7	
No. of total involved lesions		
Median	4	
Range	0-13	
Bone marrow involvement present	252	31
Liver involvement present	96	12
Spleen involvement present	138	17
Pleural effusion present	97	12
Ascites present	63	8

NOTE. The soluble IL-2R level by pg/mL can be converted to U/mL using the formula: value (pg/mL) × 0.113.
Abbreviations: BUN, blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IL-2R, interleukin-2 receptor; LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of normal.

Table 2. Results of Variable Selection by the MFP Model in the Training Sample (n = 404)

Variable	HR	95% CI	P
Stage			
I-II	1.00		
III-IV	1.91	1.25 to 2.92	.003
ECOG PS			
0-1	1.00		
2-4	1.42	1.13 to 1.80	.003
Age, years (continuous)	1.02	1.01 to 1.03	.007
Serum albumin, g/dL (continuous)	0.70	0.57 to 0.87	.001
Log ₁₀ (sIL-2R), U/mL (continuous)	1.45	1.19 to 1.76	< .001

Abbreviations: ECOG PS; Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; MFP, multivariable fractional polynomial; sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor.

had chemotherapy and 10 patients had undergone lesion-directed treatment (Appendix Fig A1, online only). No patient received IFN/AZT, which is considered a standard treatment for acute-type ATL in the world,^{10,14} because this combination of agents has not been approved for ATL in Japan.

Development of the PI

We randomly selected 404 patients (50% of the 807 patients) as a training sample and developed a PI based on this set. First, in univariate analysis with the two-degree univariable FP model, all variables except sex showed P values less than .05 (likelihood ratio test). We then performed backward elimination using the MFP model. Variables that remained independently significant included Ann Arbor stage (I or II v III or IV), ECOG PS (0 to 1 v 2 to 4), and the three continuous variables of age, serum albumin, and sIL-2R. The MFP model yielded a significant nonlinear function for sIL-2R (log transformation), whereas the other four variables fitted linearly, thus allowing an expression of a final multivariate model in terms of the usual Cox regression model. The estimated hazard ratios and their 95% CIs in the final multivariate model in the training sample are shown in Table 2. A linear risk function based on Cox regression coefficients (ie, the log of hazard ratios), which hereafter we call ATL-PI, was as follows: ATL-PI = 0.65 (if stage = III or IV) + 0.35 (if ECOG PS > 1) + 0.016 × age (years) - 0.36 × albumin (g/dL) + 0.37 × log₁₀ (sIL-2R [U/mL]).

The median of the ATL-PI in the training sample was 2.13 (range, 0.30 to 3.48), 10% of values were less than 1.31, and 90% of values were less than 2.86. Potential cutoff points between 1.30 and 2.90 were evaluated, and the value of 2.6 showed the best discrimination on the basis of the log-rank test (1 df) and was defined as the high-risk group for 91 patients (23%, ATL-PI ≥ 2.6). To define the low-risk group, the value of 1.6 was chosen as the best discriminator using the log-rank test (2 df), and 76 patients were classified as low risk (19%, ATL-PI < 1.6). The distribution of ATL-PI was similar in the validation sample (n = 403) with high-, intermediate-, and low-risk groups of 99 (25%), 232 (56%), and 72 (18%) patients, respectively, using the designated cutoff points. The three risk groups according to the ATL-PI were effectively prognostic in the validation sample, as shown in Figure 2 (P < .001; χ² = 89.7, 2 df; log-rank test). MSTs were 3.6 (95% CI, 2.4 to 4.6), 7.3 (95% CI, 6.4 to 8.5), and 16.2 (95% CI, 14.5 to 24.7) months for patients at high, intermediate, and low risk, respectively, and OS rates

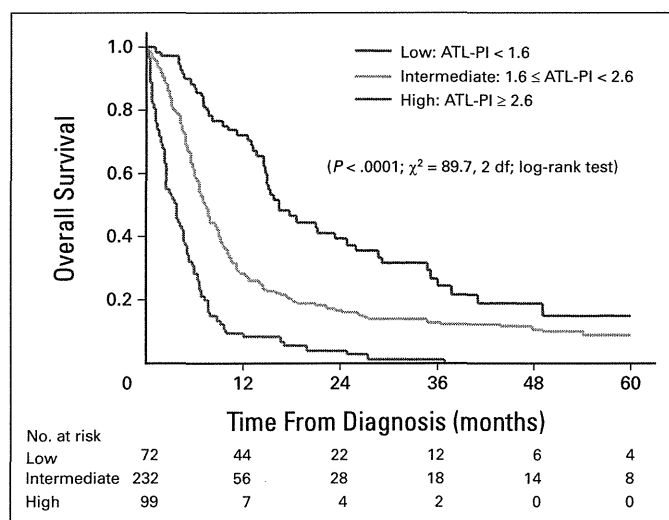


Fig 2. Overall survival curves for the validation sample ($n = 403$) according to the adult T-cell leukemia/lymphoma prognostic index (ATL-PI): An ATL-PI score was calculated as 0.65 (if stage = III or IV) + 0.35 (if Eastern Cooperative Oncology Group performance status > 1) + $0.016 \times$ age (years) - $0.36 \times$ albumin (g/dL) + $0.37 \times \log_{10}$ [soluble interleukin-2 receptor (U/mL)].

at 2 years were 4% (95% CI, 1% to 10%), 17% (95% CI, 12% to 22%), and 39% (95% CI, 27% to 51%), respectively.

Simplified ATL-PI

In the previous section, we described how a continuous PI was established from a model in which all relevant covariates were kept continuous. This PI was then used to categorize the three risk groups. Although this procedure is statistically valid for deriving the categorized risk groups,¹¹ to make the scoring system easier and clinically practicable, we simplified the system by initially dichotomizing individual continuous covariates. Median values of the identified continuous prognostic factors for age, serum albumin, and sIL-2R were 67 years, 3.6 g/dL, and 21,500 U/mL in the training sample, respectively. Therefore, we set the clinically appropriate cutoff points at 70 years for age, 3.5 g/dL for serum albumin, and 20,000 U/mL for sIL-2R and subsequently fitted a multivariate Cox model based on these dichotomizations in the training sample (Table 3). The estimated Cox regression coefficients were 0.77, 0.41, 0.37, 0.35, and 0.31 for the Ann Arbor stage, ECOG PS, age, albumin, and sIL-2R, respectively. From the weights of these variables, we defined a simplified ATL-PI as follows: simplified ATL-PI = 2 (if stage = III or IV) + 1 (if ECOG PS > 1) + 1 (if age > 70 years) + 1 (if albumin < 3.5 g/dL) + 1 (if sIL-2R $> 20,000$ U/mL).

On the basis of the best discriminations according to the log-rank test in the training sample, scores from 0 to 2 were categorized into the low-risk group, 3 and 4 into the intermediate-risk group, and from 5 to 6 into the high-risk group. The simplified ATL-PI was then applied to the validation sample, which showed a distribution from 0 through 6 (0, $n = 13$; 1, $n = 10$; 2, $n = 54$; 3, $n = 112$; 4, $n = 96$; 5, $n = 78$; 6, $n = 40$). Frequencies of the three risk groups were 118 patients (29%), 208 patients (52%), and 77 patients (19%), for high-, intermediate-, and low-risk groups, respectively. This classification yielded a high concordance with the original ATL-PI (weighted κ , 0.82) in the validation sample and resulted in a good separation of OS curves ($P < .001$; $\chi^2 = 74.2$, 2 df; log-rank test). Survival curves of the three

Variable	HR	95% CI	P	Score
Stage				
I-II	1.00			
III-IV	2.17	1.43 to 3.30	$< .001$	2
ECOG PS				
0-1	1.00			
2-4	1.51	1.20 to 1.90	.001	1
Age, years				
≤ 70	1.00			
> 70	1.45	1.15 to 1.83	.002	1
Serum albumin, g/dL				
≥ 3.5	1.00			
< 3.5	1.42	1.12 to 1.79	.003	1
sIL-2R, U/mL				
$\leq 20,000$	1.00			
$> 20,000$	1.37	1.09 to 1.73	.008	1

NOTE. The five variables are those selected by the multivariable fractional polynomial model. In fitting the Cox model, age, serum albumin, and sIL-2R were dichotomized. The last column shows an assigned score for each variable in the calculation of the simplified adult T-cell leukemia/lymphoma prognostic index.
Abbreviations: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor.

groups according to the simplified ATL-PI are shown in Figure 3. MSTs were 4.6 (95% CI, 2.6 to 5.4), 7.0 (95% CI, 6.3 to 8.6), and 16.2 (95% CI, 13.4 to 23.2) months, and the 2-year OS rates were 6% (95% CI, 2% to 12%), 17% (95% CI, 12% to 23%), 37% (95% CI, 25% to 49%) for patients at high, intermediate, and low risk, respectively. These results indicated that the simplified ATL-PI also had good prognostic power in the validation sample.

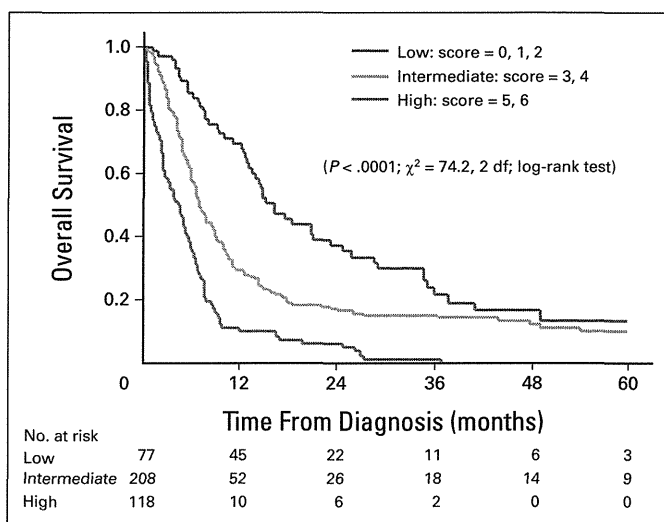


Fig 3. Overall survival curves for the validation sample ($n = 403$) according to the simplified adult T-cell leukemia/lymphoma prognostic index (ATL-PI): The score for the simplified ATL-PI was calculated as 2 (if stage = III or IV) + 1 (if Eastern Cooperative Oncology Group performance status > 1) + 1 (if age > 70 years) + 1 (if albumin < 3.5 g/dL) + 1 (if soluble interleukin-2 receptor $> 20,000$ U/mL).