

Asanuma S, Yamagishi M, Kawawani K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Moto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchihimaru K, Ogawa S, Watanabe T	Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth.	Cancer Sci.	104(8)	1097-106	2013
Kinpara S, Kijiyama M, Takamori A, Hasegawa A, Sasada A, Masuda T, Tanaka Y, Utsunomiya A, Kanno M	Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudine induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1-infected cells.	Retrovirol.	10	52	2013
Ishihara M, Araya N, Sato T, Tatsuguchi A, Saichi N, Utsunomiya A, Nakamura Y, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K	Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia.	Blood.	121(21)	4340-7	2013
Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Coler-Reilly A, Shimizu Y, Yudo K, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Yamano Y	Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy	Brain.	136	2876-87	2013

Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudom M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A	Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on pre-conditioning regimens: nationwide retrospective study.	Biol Blood Marrow Transplant.	19(12)	1731-9	2013
Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K	Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT).	Blood Cancer J.	3	e159	2013
Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Imyenne E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y	CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	PLoS Negl Trop Dis.	7(10)	e2479	2013
宇都宮與、崔日承、鶴池直邦	ATLに対する同種造血幹細胞移植と細胞療法に関する研究の現状	血液内科	68(1)	51-7	2014
瀬戸加太、吉田雅明、海野啓、加留部謙之輔、宇都宮與	T/NK細胞腫瘍の分子病態の解析	臨床血液	54 (7)	636-41	2013
宇都宮與、石田高司	成人T細胞白血病・リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の成績.	血液内科	66(6)	781-3	2013

中野伸亮、宇都宮與	IX 造血器腫瘍と類縁疾患白血病 非定型白血病および特殊型成人T細胞白血病/リンパ腫.	別冊日本臨床新領域別血液症候群シリーズ 血液症候群(第2版) —その他の血液疾患を含めて—	23(III)	186-9	2013
宇都宮與	IX 造血器腫瘍と類縁疾患 白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1関連脊髄症(HAM)	別冊日本臨床新領域別血液症候群シリーズ 血液症候群(第2版) —その他の血液疾患を含めて—	23 (III)	195-9	2013
Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Tatic katsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A	Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on pre-conditioning regimens: nationwide retrospective study.	Biol Blood Marrow Transplant.	19(12)	1731-9	2013
Ishida T, Ito A, Sato F, Kusumoto S, Iida S, Inagaki H, Morita A, Akintaga S, Ueda R.	Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma.	Cancer Sci.	104	647-50	2013
Ishida T, Hishizawa M, Kato K, Tanosaki R, Fukuda T, Tatic katsuka Y, Eto T, Miyazaki Y, Hidaka M, Uike N, Miyamoto T, Tsudo M, Sakamaki H, Morishima Y, Suzuki R, Utsunomiya A	Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on pre-conditioning regimens: nationwide retrospective study.	Biol Blood Marrow Transplant.	19(12)	1731-9	2013

Masaki A, <u>Ishida T</u> , Suzuki S, Ito A, Mori F, Sato F, Narita T, Yamada T, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Tanaka Y, Niimi A, Inagaki H, Iida S, Ueda R.	Autologous Tax-specific CTL therapy in a primary ATL cell-bearing NOD/Shi-scid, IL-2R γ ^{null} mouse model.	J Immunol.	191(1)	135-44	2013
Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, <u>Ishida T</u> , Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Minti-zokami M, Ueda R, Utsunomiya A	Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab.	Hepatology	44(3)	354-7	2014
Miyazaki Y, Fujiwara H, Asahi H, Ochi F, Ochi T, Azuma T, <u>Ishida T</u> , Ongkamoto S, Mineno J, Kuzushima K, Shiku H, Yasukawa M.	Development of a novel redirected T cell-based adoptive immunotherapy targeting human telomerase reverse transcriptase for adult T-cell leukemia.	Blood.	121(24)	4894-901	2013
Xia H, Yamada S, Aoyama M, Sato F, Malasaki A, Ge Y, Ri M, <u>Ishida T</u> , Ueda R, Utsunomiya A, Asai K, Inagaki H.	Prognostic impact of miR-145 down-regulation in adult T-cell leukemia/lymphoma.	Hum Pathol	44(11)	2571-80	2013
Ezinne CC, <u>Yoshimitsu M</u> , White Y, Arima N.	HTLV-1 Specific CD8+ T Cell Function Augmented by Blockade of 2B4/CD48 Interaction in HTLV-1 Infection.	PLoS One.	9(2)	e87631.	2013
<u>Yoshimitsu M</u> , White Y, Arima N.	Prevention of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma.	Recent Results Cancer Res.	193	211-25	2014

White Y, <u>Yoshimatsu M</u> , Kozaiko T, Matsushita K, Koriyama C, Uozumi K, Suzuki S, Kitofune H, Arimasa N	Effects of exogenous interleukin-7 on CD8(+) T-cell survival and function in human T-cell lymphotropic virus type 1 infection.	Leuk Lymphoma.	54(10)	2243-50	2013
Nakano D, Ishitsuka K, Kamiyama M, Matsuda M, Tsuchihashi R, Okawana M, Okabe H, <u>Tamura K</u> , Kinjo J.	Screening of promising candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (III).	J Nat Med.	67(4)	894-903	2013
Nakano D, Ishitsuka K, Katsuya H, Kunami N, Nogami R, Yoshimura Y, Matsuda M, <u>Kamamikawa M</u> , Tsuchihashi R, Okawa M, Ikeda T, Nohara T, <u>Tamura K</u> , Kinjo J.	Screening of promising candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (II): Apoptosis of antiproliferative principle (24,25-dihydrowithanolide D) against ATL cell lines and structure-activity relationships with withanolides isolated from solanaceous plants.	J Nat Med.	67(2)	415-20.	2013
Kondo S, Tanimoto K, Yamada K, Yoshimoto G, Suematsu E, Fujisaki T, Oshiro Y, <u>Tamura K</u> , Takeshita M, Okamura S.	Mature T/NK-cell lymphoproliferative disease and Epstein-Barr virus infection are more frequent in rheumatoid arthritis treated with methotrexate.	Virchows Arch.	462(4)	399-407	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

ATL プログレス 2013

石塚賢治

Key words: ATL, HTLV-1, Prognostic index, Treatment

I. はじめに

成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma; ATL) は、1977年に内山、高月らにより西南日本に多発するT細胞腫瘍として提唱され¹⁾、その後原因ウイルスとして human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) が同定された²⁾。HTLV-1はATLのほか、HTLV-1関連脊髄症/熱帯性痙性麻痺 (HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; HAM/TSP) の原因となる。ATL、HAM/TSPの発症はHTLV-1キャリアの生涯でそれぞれ3~5%、0.25%とされるが、同一ウイルスが全く異なる疾患を引き起こす原因について、キャリア側のウイルスに対する免疫応答の違い、HLAハプロタイプの違い、ウイルス側の相違が示唆されている^{3~5)}。

ATLの発症年齢は、2001年に報告された第9次ATL全国実態調査当時では発症年齢平均値61歳であったが、2010年に報告された厚生労働科学研究費「本邦におけるHTLV-1感染および関連疾患の実態調査と総合対策(研究代表者: 山口一成)」研究報告書によると患者の高齢化が進み発症年齢中央値67歳であった⁶⁾。これは生年を追うごとにHTLV-1キャリア数が減少しているため、高齢者ほどHTLV-1キャリアの割合が高くなっているためと考えられる。

II. ATLの病型分類

JCOGリンパ腫グループ(JCOG-LSG)は全国実態調査で集められた1984年から1987年に診断された854名のATL患者のデータから、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4臨床病型を提唱し⁷⁾(Table 1, Fig. 1)、さらに慢性型を3つの予後不良因子(LDHが施設正常

値上限を超える、BUNが施設正常値上限を超える、血清アルブミンが施設正常値下限を下回る)のいずれか一つでも有するかどうかによって亜分類した⁸⁾。この分類は現在も世界的に広く使用されている。

急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型ATLをaggressive ATL、予後不良因子を有さない慢性型ATLとくすぶり型ATLをindolent ATLとし、これらの2群は異なる治療戦略がとられる。

我々は全国の血液内科診療施設と共同で2000年1月から2009年5月に新たに診断されたATL患者の後ろ向き調査を実施した(ATL-prognostic index(ATL-PI)プロジェクト)。約1,500例のATL症例の病型別の生存曲線をFig. 2に示す。

III. ATLの予後因子 (Table 2)

前述の1980年代の全国調査の結果から、全ATL患者の予後因子としてperformance status (PS)、年齢、血清LDH、総病変数、血清Caが同定された。病型を組み入れた多変量解析では、臨床病型、PS、LDH、年齢、BUNが抽出された。病型ごとの予後因子の多変量解析では、急性型ではPS、LDH、年齢、BUN、リンパ腫型ではPS、慢性型ではLDH、BUN、アルブミン、くすぶり型ではBUNが抽出された⁹⁾。

北米で1992年から2007年に診断された全病型89例の解析では、PS、病期、年齢、血清Caが予後因子として決定され、これらの組み合わせから3群にリスク分類することが提唱された(ATL prognostic score; APS)¹⁰⁾。

ATL-PIプロジェクトでは、急性・リンパ腫型ATL 1,270例から同種造血幹細胞移植(同種移植)を受けた症例、診断の誤りや重複例を除いた807例の情報から急性・リンパ腫型ATLの予後因子を開発した。病期、PS、年齢、血清アルブミン値、血清可溶性インターロイキン-2受容体値の5つを予後因子として決定し、算術式から低リス

Table 1 Diagnostic criteria for clinical subtype of ATL⁹⁾

	Smoldering	Chronic	Lymphoma	Acute
Anti-HTLV-1 antibody	+	+	+	+
Lymphocyte ($\times 10^9/l$)	<4	≥ 4	<4	*
Abnormal T-lymphocytes	$\geq 5\%$	+ ^a	$\leq 1\%$	+ ^a
Flower cells of T cell marker	Occasionally	Occasionally	No	+
LDH	$\leq 1.5N$	$\leq 2N$	*	*
Corrected Ca (mEq/l)	<5.5	<5.5	*	*
Histology-proven lymphadenopathy	No	*	+	*
Tumor lesion				
Skin	**	*	*	*
Lung	**	*	*	*
Lymph node	No	*	Yes	*
Liver	No	*	*	*
Spleen	No	*	*	*
Central nervous system	No	No	*	*
Bone	No	No	*	*
Ascites	No	No	*	*
Pleural effusion	No	No	*	*
Gastrointestinal tract	No	No	*	*

N ; normal upper limit

* ; No essential qualification except terms required for other subtype (s).

** ; No essential qualification if other terms are fulfilled, but histology-proven malignant lesion (s) is required in case abnormal T-lymphocytes are less than 5% in peripheral blood.

a ; In case abnormal T-lymphocytes are less than 5 % in peripheral blood, histology-proven tumor lesion is required.

ク、中間リスク、高リスク群の3群に分類するATL-PIを決定した。さらにスコア化することによって臨床的に使いやすくしたsimplified ATL-PIでのこれら3群のMSTはそれぞれ16.2ヶ月、7.0ヶ月、4.6ヶ月、2年生存割合は37%、17%、6%であった (Fig. 3)¹¹⁾。

ATL-PIは、同一集団にDLBCLの予後因子モデルであるIPI¹²⁾や末梢性T細胞リンパ腫の予後因子モデル¹³⁾を適応した場合より明瞭に層別化が可能であった。また、全病型を対象にしたAPSと比べても、ATL-PIはより類似した予後をもつ急性型・リンパ腫型だけの患者を明瞭に層別化することを可能とした。

IV. ATLの治療 (Fig. 4)

1. Aggressive ATL (急性型・リンパ腫型・予後不良因子を有する慢性型)

ATL-PIプロジェクト登録患者の生存期間中央値は、急性型、リンパ腫型、予後不良因子を有する慢性型でそれぞれ8.3ヶ月、10.6ヶ月、24.4ヶ月、4年全生存割合は11.4%、16.2%、29.4%であった¹⁴⁾。1980年代の全国調査での急性型、リンパ腫型の生存期間中央値は6.2ヶ月、10.2ヶ月、4年全生存割合は5.0%、5.7%であった⁷⁾。

この2つの全国調査の結果を比べると、生存期間中央値に大きな変化はないが、4年全生存割合は2倍以上に向上していることになる。ATL-PIプロジェクトで同種移植が行われなかった症例だけで解析すると、生存期間中央値と4年全生存割合は、急性型、リンパ腫型でそれぞれ6.8ヶ月、9.8ヶ月と6.8%、13.2%で、リンパ腫型では同種移植を受けていない患者でも4年全生存割合の大きな改善がみられている (Table 3)。このことは、状態が悪く十分な初期治療ができないような症例や強力な多剤併用化学療法によっても治療初期から病勢コントロール困難な症例は、最近でも予後の改善は得られていないが、初期治療に成功した症例では、化学療法や支持療法の進歩、特に急性型では同種移植の導入によって、長期予後が改善していることを示していると考えられる。

(1) 多剤併用化学療法

Aggressive ATL治療の第一選択である。VCAP-AMP-VECP (ビクリスチン+シクロホスファミド+ドキソルビシン+プレドニゾロン+ドキシソルビシン+ラニムスチン+プレドニゾロン+フィルデシン+エトポシド+カルボプラチン+プレドニゾロン)療法はJCOG-LSGで

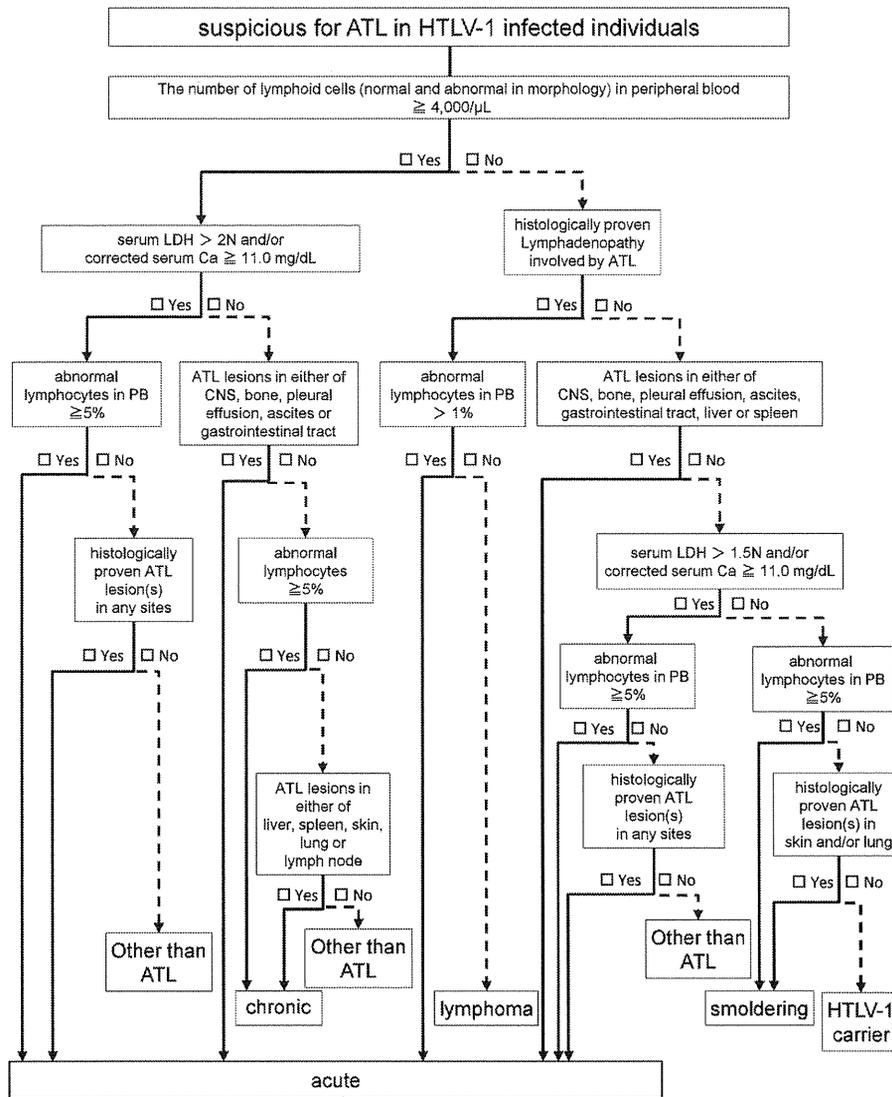


Fig. 1 Flow chart for determining clinical subtype of ATL. (sited from JCOG1111 protocol, courtesy of JCOG Coordinating Office)
 N; upper normal limit, CNS; central nervous system, PB; peripheral blood

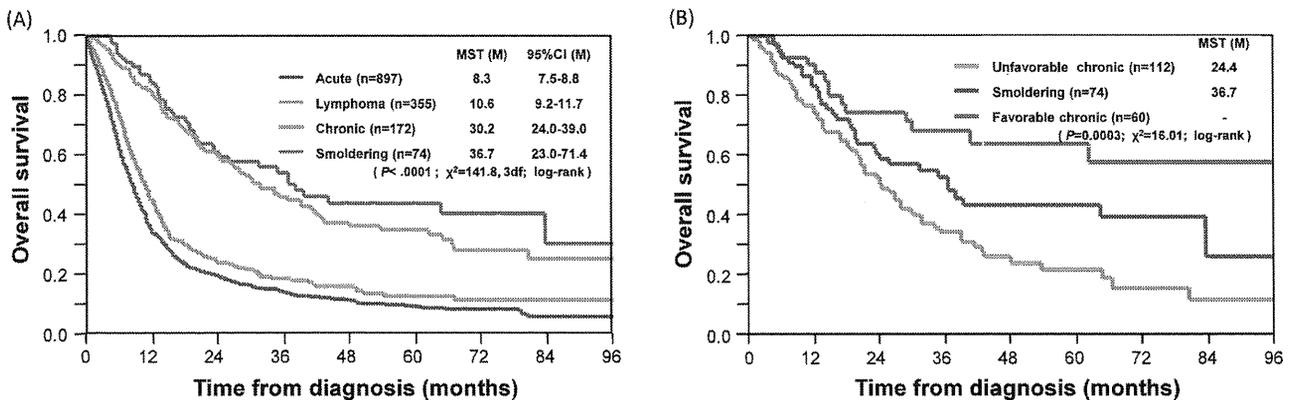


Fig. 2 Overall survival curves of ATL patients registered for ATL-PI project by clinical subtypes¹⁴⁾.
 MST; median survival time, M; months

Table 2 Prognostic factors for ATL

All clinical subtypes					
Shimoyama et al ⁹⁾	PS (0, 1, 2 vs 3, 4)	Age (<40 vs 40 y \leq)	LDH (\leq UN vs 1.1~2.9UN vs 3UN \leq)	Number of lesions (1, 2 vs 3 \leq)	Corrected Ca (<11 vs 11 mg/dl \leq)
APS ¹⁰⁾	PS (0, 1 vs 2, 3, 4)	Age (\leq 60 vs 60<)	Stage (I, II vs III, IV)	Ca (\leq 11 vs 11mg/dl<)	
Acute and lymphoma type					
Simplified ATL-PI ¹¹⁾	Stage (I, II vs III, IV)	PS (0, 1, 2 vs 3, 4)	Age (\leq 70 vs 70 y<)	Alb (<3.5 vs 3.5 mg/dl \leq)	sIL-2R (\leq 20,000 vs 20,000 U/ml<)
Acute type					
Shimoyama et al ⁹⁾	PS (0, 1, 2 vs 3, 4)	LDH (\leq UN vs 1.1~2.9UN vs 3UN \leq)	Age (<40 vs 40 y \leq)	BUN (\leq UN vs UN<)	
Lymphoma type					
Shimoyama et al ⁹⁾	PS (0, 1, 2 vs 3, 4)				
Chronic type					
Shimoyama et al ⁹⁾	LDH (\leq UN vs UN<)	BUN (\leq UN vs UN<)	Alb (LN \leq vs <LN)		

APS; ATL prognostic score, ATL-PI; ATL-prognostic index, PS; performance status, sIL-2R; soluble interleukin-2 receptor, UN; upper normal limit, LN; lower normal limit

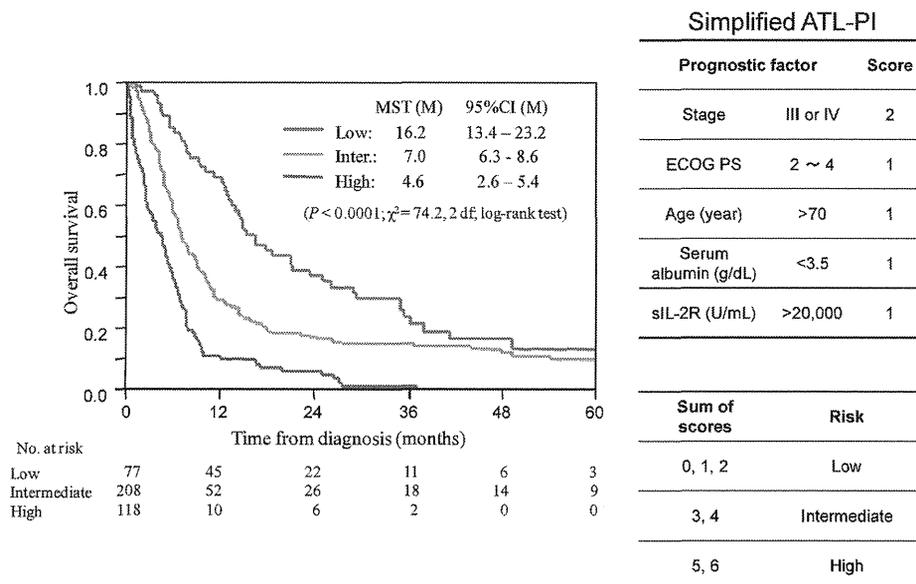


Fig. 3 Overall survival curves for the validation sample (n=403) according to the simplified ATL-PI¹¹⁾.

Table 3 Comparison of prognosis

		Simoyama et al ⁷⁾ (1983-1987)	Katsuya et al ¹⁴⁾ (2000-2009)		
		n=621	all n=1,252	w/ - HSCT n=1,025	<70 years n=860
Acute type	Age (median, years)	56.0	62.8		
	MST (months)	6.2	8.3	6.8	9.8
	OS at 4 year (%)	5.0	11.4	6.8	14.1
Lymphoma type	Age (median, years)	59.2	66.3		
	MST (months)	10.2	10.6	9.8	11.7
	OS at 4 year (%)	5.7	16.2	13.2	16.2
		n=197	n=246		
Chronic type	Age (median, years)	57.5		61.5	
	MST (months)	24.3		30.3	
	OS at 4 year (%)	26.9		35.0	
Smoldering type	Age (median, years)	59.3		64.9	
	MST (months)	not reached		36.7	
	OS at 4 year (%)	62.8		43.2	

MST; median survival time, OS; overall survival, HSCT; hematopoietic stem cell transplantation, w/ -; without

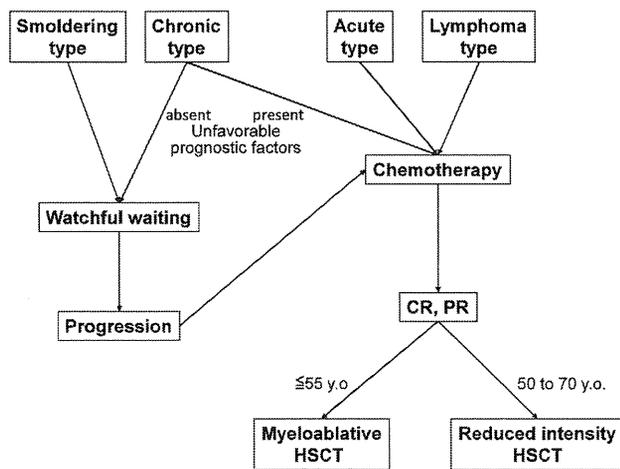


Fig. 4 Therapeutic guideline for ATL. (sited from practical guideline of hematological malignancies (version for collecting public comments) proposed by Japanese Society of Hematology).

Unfavorable prognostic factors; either of normal upper limit \leq LDH, normal upper limit \leq BUN, or normal lower limit \geq albumin, HSCT; hematopoietic stem cell transplantation.

実施された二つの臨床試験でその有用性が確認されている。VCAP-AMP-VECP療法第II相試験(JCOG9303)での生存期間中央値は13.0ヶ月であった¹⁵⁾。引き続いて行われたVCAP-AMP-VECP療法とCHOP(ビンクリスチン+シクロホスファミド+ドキシソルピシン+プレドニゾロン)14療法の第III相比較試験(JCOG9801)での生存期間中央値はVCAP-AMP-VECP療法群、CHOP14療法群でそれぞれ12.7、10.9ヶ月、3年全生存割合とCR割合はVCAP-AMP-VECP療法とCHOP14療法でそれぞれ23.6%と12.7%、40%と21%でVCAP-AMP-VECP療法が優れる傾向にあったことから、VCAP-AMP-VECP療法がAggressive ATLに対する標準治療と位置づけられた¹⁶⁾。しかしながら、VCAP-AMP-VECP療法は骨髄抑制などの毒性が強く、ほとんどの症例でgranulocyte colony stimulating factor製剤の投与を要するため、医療機関へのアクセスが悪い場合や高齢者には導入しにくくCHOP療法が汎用されている。ATL-PIプロジェクト登録症例では、CHOPあるいはCHOP類似の治療が約50%、VCAP-AMP-VECP療法が約30%の患者で実施されていた。また、CHOP21はCHOP14、VCAP-AMP-VECP療法と比べ高齢者に多く実施されていた¹⁴⁾。

ATLの10~25%の症例で中枢神経浸潤がみられるこ

とが知られており、上記 JCOG 臨床試験ではシタラピンとメトトレキサート、プレドニゾロンの予防的髄腔内投与が行われたが、ATL に対する初回化学療法時の中枢神経浸潤予防は標準治療と考えられる。

(2) 単剤化学療法

1) エトポシド単剤療法

高齢者など多剤併用化学療法不耐例や、多剤併用化学療法後の維持療法、再発後の緩和的化学療法として使用される。また LDH 上昇があるために aggressive ATL に分類されるが病変が皮膚に留まり緩慢な経過をとる症例などにも使用される。25 mg/day 連日投与が行われることが多く、一部の症例で有効例がみられるが、それを証明した前向き臨床試験はない。

2) ソブゾキサン単剤療法

第 I/II 相臨床試験では、評価可能 23 例（うち 17 例は未治療例）中、PR 以上が 10 例に観察されている¹⁷⁾。現在はエトポシド単剤療法と同様の位置付けとして使用される場合が多い。ソブゾキサン 1,600 mg/day の 5 日間投与を 2~3 週毎に行うが、再発後の緩和的化学療法として行う場合は骨髄抑制などの有害事象に応じて減量を行う。

(3) 同種造血幹細胞移植

自家移植は早期再発が多く有効性は否定されている¹⁸⁾。同種移植により 25~40% の患者に長期生存が得られる^{19~21)}。患者背景の違いは考慮しなければならないが、同種移植を受けなかった患者の長期生存が約 10% であることを考えると非常に良好であり、日常臨床においては全身状態良好でドナーが存在する患者に対しては積極的に同種移植を考慮する。HTLV-1 キャリアの高齢化に伴い、高齢であることから骨髄破壊的造血幹細胞移植の適応から外れる患者が多いが、骨髄非破壊的造血幹細胞移植は骨髄破壊的造血幹細胞移植と遜色のない治療成績が得られるようになってきた。日本造血幹細胞移植学会登録データでの後ろ向き解析によると、骨髄破壊的前処置と骨髄非破壊的前処置を比較し、全生存期間に違いはないが、前者では治療関連死が、後者では ATL 関連死が多いという傾向がみられ、高齢者では後者の OS が良好であったことが示されている²²⁾。

ATL-PI プロジェクト登録症例では、65 歳以下の急性型・リンパ腫型患者の 3 割に同種移植が行われ、その年齢中央値は 52 歳、移植後の生存期間中央値は 6.2 ヶ月、5 年生存割合は 26% であった。ドナーは血縁、非血縁がほぼ同数、臍帯血移植は 16% に行われていた。移植後の生存期間は移植前の ATL のコントロール状況によって大きく異なり、初回寛解例、初回治療抵抗例、初回再

発後例で、それぞれの生存期間中央値は 22.0, 3.5, 3.2 ヶ月であり、初回寛解例以外での成績は著しく悪い¹⁴⁾。

2. indolent ATL (予後不良因子を有さない慢性型・くすぶり型)

本邦では indolent ATL は、aggressive ATL に急性転化するまで無治療経過観察を行う。しかし、無治療経過観察が行われたくすぶり型と慢性型 ATL 90 例の中で、観察期間中央値 4.1 年時点で生存期間と無増悪生存期間の中央値はそれぞれ 4.1 年と 3.3 年であった²³⁾。これは ATL-PI プロジェクトでもほぼ同様で、生存期間中央値はくすぶり型、予後不良因子のない慢性型、予後不良因子を有する慢性型でそれぞれ、36.7 ヶ月、未到達、24.4 ヶ月であった。また、全身化学療法開始までの中央値はそれぞれ 20.3 ヶ月、61.2 ヶ月、2.0 ヶ月であり¹⁴⁾、くすぶり型の予後はこれまで考えられてきたものより明らかに不良であり、治療戦略の開発が必要である。

Indolent ATL のなかで皮膚が病変の首座となる場合は、副腎皮質ステロイド剤の外用、psoralen plus ultraviolet A light therapy (PUVA) 療法やナローバンド UVB 療法、電子線や X 線による放射線療法、インターフェロンガンマ療法などの皮膚指向性治療が行われる。これらの治療は皮膚病変に対しては有効であるが、生存期間の改善に貢献するエビデンスはなく症状緩和の手段と考えられる²⁴⁾。

3. 海外での ATL 治療

海外の ATL 治療の本邦との相違は、インターフェロン α /ジドブジン (IFN/AZT) 療法が、急性型、慢性型、くすぶり型 ATL に対する標準治療とみなされている点である^{25, 26)}。これは、海外でのいくつかの小規模な報告や IFN/AZT 療法と化学療法を比較した後ろ向き調査で、急性型には IFN/AZT 療法が化学療法より優れ、リンパ腫型では化学療法が IFN/AZT 療法より優れていたこと、慢性型、くすぶり型 ATL では初回治療に IFN/AZT 療法を受けた患者が化学療法を受けた患者より予後が良好であったことによる (Fig. 5)²⁷⁾。しかし、IFN/AZT 療法が化学療法より優れるとされる急性型の海外での化学療法による治療成績は、JCOG 臨床試験や日常臨床として治療された ATL-PI プロジェクト登録患者での日本での成績と比較し著しく悪い。また、我々が実施した化学療法後の再発・難治急性型 ATL に対する IFN/AZT 療法のパイロット試験は極めて小規模ではあったが、抗 ATL 効果は確かに観察されたものの、寛解に至らしめるほどのパワーはなかった²⁸⁾。これらのことから、急性型 ATL に対しては本邦で IFN/AZT 療法を検討する必要はないと考えられる。慢性型、くすぶり型

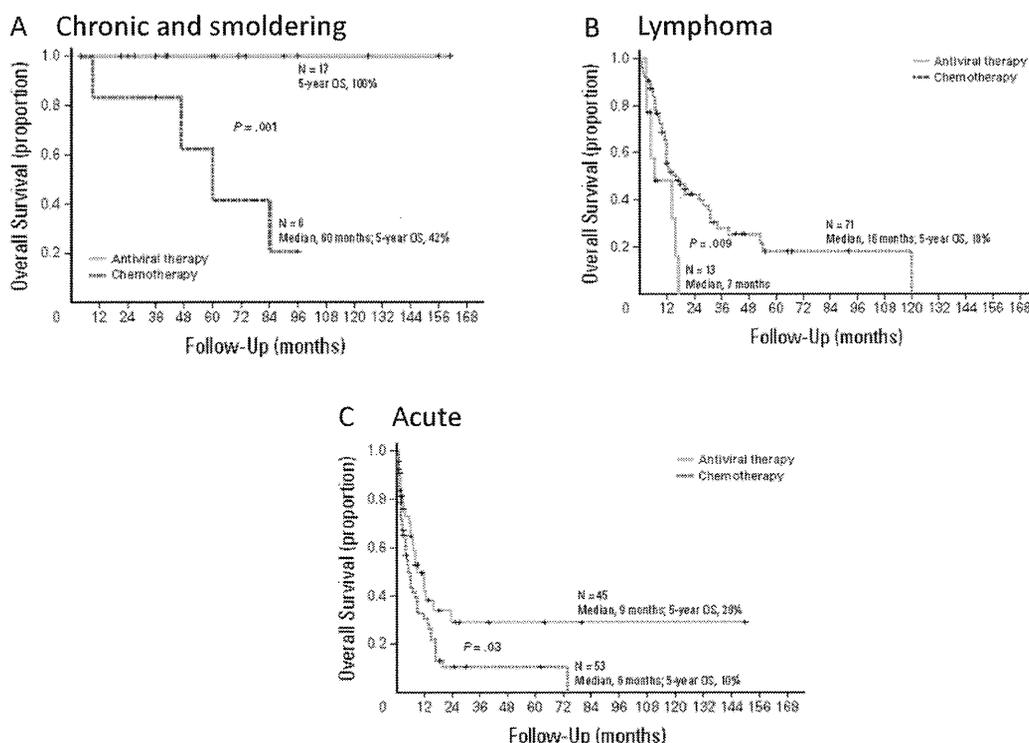


Fig. 5 Survival by first-line treatment for patients with ATL²⁷⁾. “chemotherapy” indicates first-line chemotherapy with or without antiviral maintenance.

ATLについても科学的な妥当性が保証されていない²⁹⁾。しかし単純に比較すると、海外で IFN/AZT 療法を受けた患者の予後は、本邦の慢性型、くすぶり型 ATL 患者の予後よりはるかに良好である。そこで JCOG-LSG では、indolent ATL を対象に本治療法の有用性を検証する第 III 相試験を先進医療として実施することを計画しており、2013 年秋には開始される見込みである。

IFN/AZT 療法が ATL に対し有効性を示す機序は不明なままである。インターフェロンは、ATL 細胞に対する直接的な増殖抑制作用、ウイルス蛋白の合成を阻害する抗ウイルス作用、免疫担当細胞を活性化させ、腫瘍細胞やウイルス感染細胞に対する細胞障害性を高める免疫増強作用、がん細胞やウイルス感染細胞の表面抗原 (HLA-class I 抗原など) の発現を増強させて、免疫担当細胞が異物としての認識を容易にする表面抗原発現作用、テロメラーゼ逆転写酵素阻害によるテロメラーゼ活性の阻害などが報告されているが、確定的なものではない^{30~32)}。

AZT は human immunodeficiency virus (HIV) の逆転写酵素を抑制するが、HTLV-1 は感染細胞内でウイルス自身の増殖はほとんどないため、AZT には HTLV-1 に対する抗ウイルス作用はほとんどない。AZT がテロメ

ラーゼ活性阻害により抗腫瘍効果を示すことが示唆されているが、これも確定的なものではない³³⁾。

V. ATL の新規治療

1. 抗 CCR4 抗体療法

CC chemokine receptor 4 (CCR4) はケモカインレセプターの一つで、正常細胞ではヘルパー 2 型 T (Th2) 細胞や制御性 T 細胞に発現している 7 回膜貫通型蛋白であるが、ほとんど全ての ATL 細胞にも発現している。新規治療薬モガムリズマブは CCR4 を標的とし、抗体依存性細胞障害によって抗腫瘍効果を示すヒトモノクローナル抗体である。

再発 ATL を対象にした単剤での第 I 相、第 II 相試験での有効率 (CR+PR) はそれぞれ 31%、50% で、第 II 相試験での無増悪生存期間は 5.2 ヶ月、全生存期間は 13.7 ヶ月と、再発 ATL に対する救済療法としては画期的な治療効果を示した^{34, 35)}。現在は再発・難治性の CCR4 陽性 ATL に対する単剤での 1 週間隔 8 回投与が承認されているが、初発 aggressive ATL に対しても VCAP-AMP-VECP 療法とモガムリズマブ併用 VCAP-AMP-VECP 療法の比較第 II 相試験の結果が間もなく公表される。

有害事象として皮疹の発現頻度が高く、Stevens-

Johnson 症候群や中毒性表皮壊死症の発症³⁶⁾が報告されている。また自己免疫疾患や間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化³⁷⁾の報告も見られる。これは本剤の CCR4 陽性細胞に対する強力な細胞障害作用によって、CCR4 を発現する正常の制御性 T 細胞も著明に抑制を受けることと関連しているためと考えられる。これらの有害事象は、投与中に限らず投与終了後時間が経ってから発症することもある。重症皮膚障害が発症した場合は、早急にステロイドホルモンの投与を開始し、場合によってはステロイドパルス療法を行う。

2. レナリドマイド

再発・難治性多発性骨髄腫に対し既に承認されている immune-modulatory drug で、海外臨床試験で B 細胞性リンパ腫のほか、末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL)、皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) に対し有効であることが報告されている。本邦での再発・難治 aggressive ATL と PTCL を対象とした第 I 相試験の結果が公表され³⁸⁾、現在第 II 相試験を実施中である。

3. ボルテゾミブ

多発性骨髄腫に対し既に承認されたプロテアソーム阻害剤で、米国ではマントル細胞リンパ腫に対しても承認されている。ボルテゾミブの作用機序の一つは NF- κ B 活性化阻害であること、ATL では NF- κ B の活性化が腫瘍細胞の生存と増殖に重要な役割を果たしていると考えられていることから、本剤の ATL への有効性がいくつかの前臨床試験や数例の症例報告で示されている^{39~41)}。再発・難治 aggressive ATL を対象にした第 II 相医師主導試験が国内で実施中のほか、米国では化学療法とボルテゾミブ併用化学療法の比較試験が行われている。

4. プラトレキセート

米国で再発・難治性 PTCL に対し承認された葉酸代謝拮抗薬である。米国での再発・難治 ATL に対する本剤投与例の治療成績が発表され、評価可能 16 例中 CR1 例、PR2 例、無イベント生存期間中央値 6 週であったことが報告されている⁴²⁾。

5. デニリューキン・ジフチオックス

米国で治療抵抗性・再発 CD25 陽性 CTCL に対し承認されている薬剤で、CD25 リガンドであるインターロイキン 2 のアミノ酸配列にジフテリアトキシンを融合させた高分子化合物である。ATL に対する海外での有効例の症例報告があり⁴³⁾、日本でも開発治験が計画されている。

VI. ATL の発がん、病態解明に関わる新知見

1. Tax と HBZ

HTLV-1 ウイルス遺伝子の解析が進行する中で、これまでは NF- κ B、AP-1 経路などを活性化させる tax 遺伝子が、細胞増殖と発がんの責任分子になっていると考えられてきた^{44, 45)}。その後、患者 ATL 細胞では HTLV-1 プロウイルスに、tax 遺伝子のナンセンス変異、5'LTR の欠損、5'LTR の DNA メチル化が生じ、半数以上の患者で ATL 細胞に Tax が発現していないことが明らかになった⁴⁵⁾。一方、HTLV-1 3'側 LTR からアンチセンス転写産物として転写される HBZ 遺伝子は、ナンセンス変異から回避され、ATL 患者腫瘍細胞や HTLV-1 感染細胞で例外なく発現していることが明らかにされた。プロウイルスが組み込まれる前に HBZ 以外のウイルス遺伝子にナンセンス変異が起こっても、HBZ 遺伝子があれば感染細胞は腫瘍化することから、HBZ 遺伝子は単独で T リンパ球を腫瘍化すること、ATL 細胞で HBZ 発現を抑制すると細胞増殖が抑制されることが明らかになった⁴⁶⁾。さらには、HBZ が Foxp3 遺伝子の転写を誘導することは、近年明らかになっていた HTLV-1 感染細胞や ATL 細胞が制御性 T 細胞の形質を発現する事実とも整合する^{47, 48)}。これらのことから、HBZ が ATL 発症の責任遺伝子であることが提唱されている。

2. ATL のゲノム異常

急性型とリンパ腫型では異なるゲノム異常様式をとることが報告されていた⁴⁹⁾。その後、同一患者で急性型 ATL 患者のリンパ節と末梢血の腫瘍細胞を比較することによって、リンパ節と末梢血ではそれぞれゲノム異常様式が異なっており、リンパ節では末梢血にないゲノム異常が高頻度に認められ、末梢血に比較し多様性が大きいことが報告された。この事実はリンパ節で生じた腫瘍細胞クローンはリンパ節内でゲノム異常を蓄積しながら増殖し、一部が末梢血に出てくることを示唆している⁵⁰⁾。

HTLV-1 が関与しない末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定期型 (PTCL-U) の一部に、ATL と同じように多数のゲノム異常をもつ患者群があって、そのゲノムプロファイルのみならず組織像、予後も両者は類似しており、HTLV-1 の関係しない PTCL-U の一部にリンパ腫型 ATL と極めて類似した一群が存在する。興味深いことにこの一群はゲノム異常のない PTCL と比べ明らかに CCR4 陽性例が多い⁵¹⁾。従って、治療戦略としても既に ATL の治療に使用されるようになった CCR4 を標的とする新規治療の対象となる疾患群である。これまで HTLV-1 陰性 ATL と指摘されていた症例は、この一群と一致する可能性が濃厚であり、25 年以上前に臨床的な洞察から提

言された病態が、分子生物学的に解明されつつあることは非常に興味深い⁵²⁾。

3. ATL高発症リスク HTLV-1 キャリアの同定

HTLV-1 感染者で ATL を発症するのはわずかに 3~5% である。これは HIV 感染者の AIDS 発症、B 型肝炎ウイルスあるいは C 型肝炎ウイルス感染者の慢性ウイルス性肝炎発症リスクと比較すると圧倒的に低い。将来仮に ATL の発症予防薬が開発されたとしても、予防的な介入が必要となる集団を特定できない限りは、多くのキャリアに不必要な介入がなされることとなる。また、キャリアの発症リスクを知ることが可能であれば経過観察等の医学管理にも有用である。

末梢血単核球中のウイルス感染細胞数（ウイルスロード）が多い HTLV-1 キャリアが ATL 発症リスクの高いことは小規模な研究で示唆されていたが⁵³⁾、Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development (JSPFAD) による HTLV-1 キャリアの大規模な前向き研究で、1,218 人の HTLV-1 キャリアから 14 人が ATL を発症し、その解析から ATL 発症の危険因子としてウイルスロード、年齢、ATL の家族歴、他疾患治療中に判明した HTLV-1 感染の 4 項目が挙げられた⁵⁴⁾。

VII. HTLV-1 感染対策

国内の HTLV-1 キャリア数は減少傾向にあり 1988 年には 120 万人、2007 年には 108 万人と推定される。しかし地域別にみると、人口の移動に伴って九州では減少し関東や中部地方ではむしろ増加している⁵⁵⁾。

HTLV-1 の感染ルートは、母子間、性交渉、輸血に限られ、日常生活で感染することはない。このうち、性交渉による感染は男性から女性への感染が多いが、性交渉による青年期以降の感染によって ATL を発症することはないとされている。輸血による感染は、細胞成分を含む血液製剤に限られるが 1986 年以降は血液製剤のスクリーニングが開始され、現在ではこのルートでの感染はない。母子感染の多くは母乳感染であり、無介入の場合はキャリアから出生した児の 20% 以上が HTLV-1 に感染する。ところが完全人工栄養、凍結母乳栄養あるいは短期母乳栄養によって、それぞれ 3%、7% 程度に減少させることができる⁵⁶⁾。HTLV-1 感染とそれに起因する疾患群への対策に総合的に取り組むために、国は 2010 年 9 月「HTLV-1 特命チーム」を設け、「HTLV-1 総合対策」が策定された。妊婦健診で HTLV-1 抗体検査が取り入れられ、HTLV-1 キャリア妊婦には十分な説明とカウンセリングのうえで、完全人工栄養、凍結母乳栄養あるいは短期母乳栄養を推奨する HTLV-1 母子感染予防対策が全国で開始されている。

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) 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) Araya N, Sato T, Yagishita N, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Viruses*. 2011; **3**: 1532-1548.
- 4) Enose-Akahata Y, Abrams A, Johnson KR, Maloney EM, Jacobson S. Quantitative differences in HTLV-I antibody responses: classification and relative risk assessment for asymptomatic carriers and ATL and HAM/TSP patients from Jamaica. *Blood*. 2012; **119**: 2829-2836.
- 5) Saito M, Bangham CR. Immunopathogenesis of human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: recent perspectives. *Leuk Res Treatment*. 2012; **2012**: 259045.
- 6) 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策、厚生労働科学研究費補助金 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策研究班（主任研究者 山口一成）; 2010.
- 7) 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.
- 8) Shimoyama M. Chemotherapy of ATL. In: Takatsuki K, ed. *Adult T-Cell Leukemia*. Oxford, Oxford University Press; 1994: 221-237.
- 9) 下山正徳. レトロウイルス疾患 ATL および HTLV 関連疾患 ATL 臨床症状: 症状・病態・合併症・予後因子. 病理と臨. 1993; **11**: 132-146.
- 10) Phillips AA, Shapira I, Willim RD, et al. A critical analysis of prognostic factors in North American patients with human T-cell lymphotropic virus type-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma: a multicenter clinicopathologic experience and new prognostic score. *Cancer*. 2010; **116**: 3438-3446.
- 11) 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.
- 12) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; **329**: 987-994.
- 13) Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lym-

- phoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004; **103**: 2474-2479.
- 14) Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. A Nationwide Survey of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (AtL) Newly Diagnosed over the Last Decade in Japan [abstract]. *Ann Oncol*. 2012; **23** (suppl 9): ix348. Abstract10620.
 - 15) 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**: 375-382.
 - 16) 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.
 - 17) Ohno R, Masaoka T, Shirakawa S, et al. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with MST-16, a new oral antitumor drug and a derivative of bis (2,6-dioxopiperazine). The MST-16 Study Group. *Cancer*. 1993; **71**: 2217-2221.
 - 18) Tsukasaki K, Maeda T, Arimura K, et al. Poor outcome of autologous stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 1999; **23**: 87-89.
 - 19) 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.
 - 20) Kami M, Hamaki T, Miyakoshi S, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Haematol*. 2003; **120**: 304-309.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 2010; **115**: 4337-4343.
 - 24) 岩月啓氏, 河井一浩, 大塚幹夫, ほか. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインII 皮膚リンパ腫 (要約). *日皮会誌*. 2009; **119**: 1189-1211.
 - 25) 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.
 - 26) Ishitsuka K, Tsukasaki K, Tamura K. Interferon α and antiretroviral agents: a treatment option for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Drugs Today (Barc)*. 2011; **47**: 615-623.
 - 27) Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of Zidovudine and interferon- α in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 4177-4183.
 - 28) Ishitsuka K, Katsuya H, Toyota T, et al. Interferon- α and zidovudine for relapsed/refractory adult T cell leukemia/lymphoma: case reports of Japanese patients. *Int J Hematol*. 2010; **92**: 762-764.
 - 29) Ishitsuka K, Fukushima T, Tsukasaki K, Tobinai K. Is Zidovudine and interferon- α the gold standard for adult T-cell leukemia-lymphoma? *J Clin Oncol*. 2010; **28**: e765.
 - 30) Kirkwood JM, Ernstoff MS. Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol*. 1984; **2**: 336-352.
 - 31) Roth MS, Foon KA. α interferon in the treatment of hematologic malignancies. *Am J Med*. 1986; **81**: 871-882.
 - 32) Xu D, Erickson S, Szeps M, et al. Interferon α down-regulates telomerase reverse transcriptase and telomerase activity in human malignant and nonmalignant hematopoietic cells. *Blood*. 2000; **96**: 4313-4318.
 - 33) Datta A, Bellon M, Sinha-Datta U, et al. Persistent inhibition of telomerase reprograms adult T-cell leukemia to p53-dependent senescence. *Blood*. 2006; **108**: 1021-1029.
 - 34) 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.
 - 35) 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.
 - 36) Ishida T, Ito A, Sato F, et al. Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of adult T-cell leukemia / lymphoma. *Cancer Sci*. 2013; **104**: 647-650.
 - 37) Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. *Hepato Res*. Prepublished on Mar 26, 2013, as doi: 10.1111/hepr.12117.
 - 38) Uike N, Ogura M, Imaizumi Y, et al. Multicenter Phase I Dose-Escalation Study of Lenalidomide in Patients with Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) [abstract]. *Blood*. 2012; **120**: Abstract2737.
 - 39) Satou Y, Nosaka K, Koya Y, Yasunaga JI, Toyokuni S, Matsuoka M. Proteasome inhibitor, bortezomib, potently inhibits the growth of adult T-cell leukemia cells both *in vivo* and *in vitro*. *Leukemia*. 2004; **18**: 1357-1363.
 - 40) 岡陽子, 野口満帆, 田代晴子, ほか. Bortezomib が著効した薬剤耐性 ATLL. *臨血*. 2008; **49**: 1047.
 - 41) Hourigan CS, Forde PM, Ambinder RF, Gladstone DE. Bortezomib salvage therapy in refractory acute adult T-cell

- leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*. Prepublished on April 19, 2013, as doi: 10.3109/10428194.2013.780289.
- 42) Lunning MA, Gonsky J, Ruan J, et al. Pralatrexate in Relapsed/Refractory HTLV-1 Associated Adult T-Cell Lymphoma/Leukemia: A New York City Multi-Institutional Experience [abstract]. *Blood*. 2012; **120**: Abstract2735.
 - 43) Di Venuti G, Nawgiri R, Foss F. Denileukin diftitox and hyper-CVAD in the treatment of human T-cell lymphotropic virus 1-associated acute T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2003; **4**: 176-178.
 - 44) Grassmann R, Aboud M, Jeang KT. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. *Oncogene*. 2005; **24**: 5976-5985.
 - 45) Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 2007; **7**: 270-280.
 - 46) Satou Y, Yasunaga J, Yoshida M, Matsuoka M. *HTLV-I basic leucine zipper factor* gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; **103**: 720-725.
 - 47) Zhao T, Satou Y, Sugata K, et al. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300 coactivator. *Blood*. 2011; **118**: 1865-1876.
 - 48) Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells. *Br J Haematol*. 2004; **126**: 81-84.
 - 49) Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K, et al. Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2006; **107**: 4500-4507.
 - 50) Umino A, Nakagawa M, Utsunomiya A, et al. Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in the lymph nodes. *Blood*. 2011; **117**: 5473-5478.
 - 51) Nakagawa M, Nakagawa-Oshiro A, Karnan S, et al. Array comparative genomic hybridization analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2009; **15**: 30-38.
 - 52) Shimoyama M, Kagami Y, Shimotohno K, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma not associated with human T-cell leukemia virus type I. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; **83**: 4524-4528.
 - 53) Okayama A, Stuver S, Matsuoka M, et al. Role of HTLV-1 proviral DNA load and clonality in the development of adult T-cell leukemia/lymphoma in asymptomatic carriers. *Int J Cancer*. 2004; **110**: 621-625.
 - 54) 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.
 - 55) 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.
 - 56) Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011; **87**: 152-166.

成人 T 細胞白血病/リンパ腫診療の現状と課題

石塚賢治

キーワード●ATL, HTLV-1

■はじめに

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma ; ATL) は human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) が病因となり, HTLV-1 キャリアの 3~5% が 60 歳代後半をピークに発生する予後不良な末梢性 T 細胞腫瘍である。

■ ATL の病型分類と診断

1. 病型分類

日本臨床腫瘍研究グループリンパ腫グループ (JCOG-LSG) は 1980 年代の全国実態調査で収集された ATL 患者の情報から, 急性型, リンパ腫型, 慢性型, くすぶり型の 4 臨床病型を提唱し (表 1), さらに慢性型を予後不良因子 (血清 LDH 値が施設正常値上限を超える, 血清 BUN 値が施設正常値上限を超える, 血清アルブミン値が施設正常値下限を下回る) のいずれか 1 つでも有するかどうかによって亜分類した^{1,2)}。この臨床病型分類は現在も世界的に広く使用されている。

急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を有する慢性型を aggressive ATL, 予後不良因子を有さない慢性型とくすぶり型を indolent ATL とする。Aggressive ATL は, indolent ATL から移

行 (急性転化) して, あるいは indolent ATL の時期を経ず (もしくは indolent ATL の時期に見られず) に発症する。

2. 診断

Aggressive ATL では, 発熱, 全身倦怠感, 食欲不振, リンパ節腫大, 肝脾腫などの症状を呈し, 白血化 (核の切れ込みや花弁状核など特有の核変形のある ATL 細胞が末梢血へ出現すること), 血清 LDH 値や血清可溶性インターロイキン-2 受容体 (sIL-2R) 値上昇のある症例が多い。初診時から高カルシウム血症やそれに伴う腎障害, 細胞性免疫低下によるニューモシチス肺炎がみられる場合があり, これらは ATL を疑う重要な所見となる。次に抗 HTLV-1 抗体検査を行い HTLV-1 感染の有無を調べる。西南日本は世界的にも有数の HTLV-1 の流行地であるが, 人口の移動に伴い近年では HTLV-1 キャリアは西南日本出生者とは限らない。

次にリンパ節等生検標本の免疫染色を含む病理診断, 末梢血に異常細胞が出現している場合にはフローサイトメトリー法によって, 腫瘍細胞が CD4, CD25 陽性であること (まれに CD4 陰性 CD8 陽性 ATL が存在する) を確認する。

これらの検査で診断はおおむね確定できるが, 厳密には HTLV-1 が腫瘍細胞に単クローン性に組み込まれていることをサザンブロット法

Adult T-cell leukemia/lymphoma : Current and future

Kenji Ishitsuka : Division of Medical Oncology, Hematology and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

福岡大学医学部講師 (腫瘍・血液・感染症内科)

表1 ATLの臨床病型

	くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型
抗 HTLV-1 抗体	+	+	+	+
リンパ球 (×10 ⁹ /L)	<4	≥4	<4	*
異常 Tリンパ球 (%)	≥5	+ ^a	≤1	+ ^a
T細胞マーカーをもつ花細胞	ときどき	ときどき	no	+
LDH	≤1.5N	≤2N	*	*
補正カルシウム値 (mEq/L)	<5.5	<5.5	*	*
組織学的に証明されたリンパ節腫大	no	*	+	*
腫瘍部位				
皮膚	**	*	*	*
肺	**	*	*	*
リンパ節	no	*	yes	*
肝	no	*	*	*
脾	no	*	*	*
中枢神経	no	no	*	*
骨	no	no	*	*
腹水	no	no	*	*
胸水	no	no	*	*
消化管	no	no	*	*

N:施設正常値上限

*:条件の制約なし

** :他の項目が満たされれば必須ではない,しかし末梢血の異常リンパ球が5%以下の場合には組織学的に証明された腫瘍部位を必要とする

^a:末梢血の異常リンパ球が5%以下の場合には組織学的に証明された腫瘍部位を必要とする

(Shimoyama M: *Br J Haematol* 1991;79:428-437より引用)

で確認する(保険適用外)。さらに後述する新規治療薬モガムリズマブの投与適応決定のためにCCケモカイン受容体4(CCR4)の発現を調べる。

Indolent ATLは無症状の場合が多く、健診や他の医学的理由で血液検査を実施した際に白血球増加や末梢血への異常リンパ球の出現を偶然に発見されたり、皮疹のために皮膚科を受診し、診断されたりする場合はほとんどである。

3. 予後

筆者らは全国の血液内科医療機関と協力し、2000年代に診断されたATL患者の後ろ向き調査を実施した。急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の全生存期間中央値(MST)はそれぞれ、8.3か月、10.6か月、30.2か月、36.7か月、慢性型を予後不良因子の有無で分けると予後不良因子を有さない症例はMSTに到達せず、予後不良因子を有する症例のMSTは24.7

か月であった(未公表)。

同一データベースから急性型とリンパ腫型の予後因子として、病期、performance status(ECOG-PS)、年齢、血清アルブミン値、血清可溶性インターロイキン-2受容体(sIL-2R)値の5つを決定し、算術式から低・中間・高リスクの3群に分類するATL-prognostic index(ATL-PI)を決定した。さらにスコア化することによって臨床的に用いやすくしたsimplified ATL-PIでの3リスク群のMSTはそれぞれ16.2か月、7.0か月、4.6か月、2年生存割合は37%、17%、6%であった(図1)³⁾。

■ ATLの治療

1. Aggressive ATL

(1) 多剤併用化学療法

第1選択であるJCOG-LSGの臨床試験で有用性が確認されたVCAP-AMP-VECP(ピンクリ

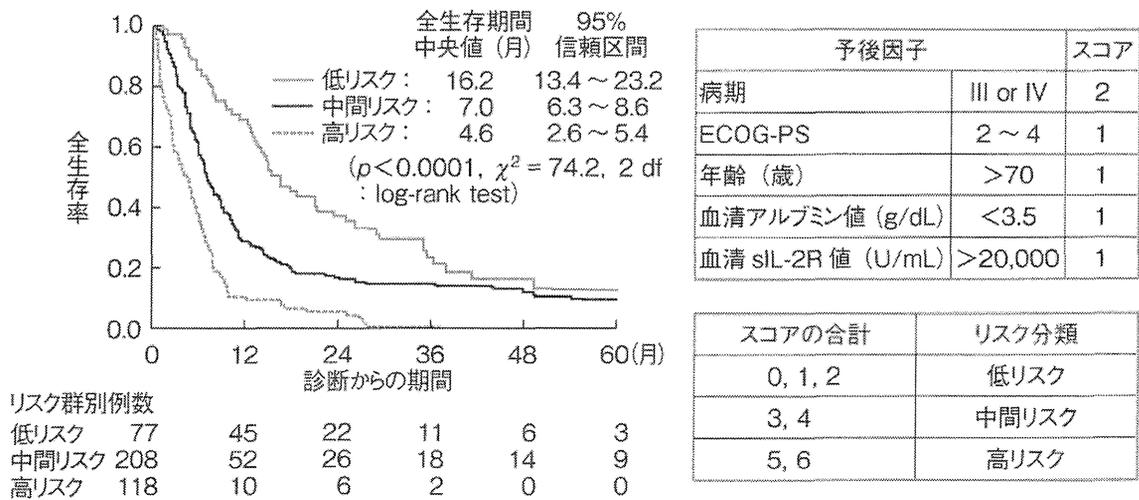


図1 ATL-Piによるリスク別全生存期間

病期, ECOG-PS, 年齢, 血清アルブミン値, 血清 sIL-2R 値の5個の予後因子をスコア化することによって, リスク分類を可能にした. リスク群ごとの全生存期間を示す.

(Katsuya H, et al : J Clin Oncol 2012 ; 30 : 1635-1640 より引用)

スチン, シクロホスファミド, ドキソルビシン, プレドニゾロン-ドキソルビシン, ラニムスチン, プレドニゾロン-ビンデシン, エトポシド, カルボプラチン, プレドニゾロン)療法や CHOP (シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロン)療法がしばしば実施されている.

10~25%の症例で中枢神経浸潤がみられることから, 初回化学療法時の中枢神経浸潤予防 (シタラビン, メトトレキサート, プレドニゾロンの予防的髄腔内投与)は標準治療と考えられる.

(2) 単剤化学療法

エトポシドやソブゾキサンの単剤治療が, 高齢者など多剤併用化学療法不耐例や多剤併用化学療法後の維持投与, 再発後の緩和的化学療法として実施される.

(3) 抗CCR4抗体療法

CCR4は正常細胞ではヘルパー2型T細胞や制御性T細胞に発現しているが, ATL細胞ではほとんどすべてに発現している. 新規治療薬モガムリズマブはCCR4を標的とし, 抗体依存性細胞傷害によって抗腫瘍効果を示すヒトモノクローナル抗体である.

再発・難治性ATLに対する単剤での第I, II相試験では, 約半数の患者に有効で^{4,5)}, すでに再発・難治性のCCR4陽性ATLに対する単剤投与が承認されている. また, 初発aggressive ATLに対するVCAP-AMP-VECP療法とモガムリズマブ併用VCAP-AMP-VECP療法の比較第II相試験の結果が間もなく公表される. なお, 投与に当たっては重篤な皮膚障害など特有の有害事象への注意が必要である.

(4) 同種造血幹細胞移植

同種移植により25~40%の患者に長期生存が得られ, 患者背景の違いはあるが同種移植を受けなかった患者の長期生存の約10%に比べると非常に良好である. 患者の高齢化に伴い骨髓破壊的造血幹細胞移植の適応から外れる患者が多いが, 骨髓非破壊的造血幹細胞移植でも遜色のない治療成績が得られるようになってきた⁶⁾.

2. Indolent ATL

Aggressive ATLになるまで無治療経過観察を行うことが標準治療である. しかし最近の後ろ向き研究では, 急性型への移行など増悪するまで無治療経過観察が行われたindolent ATLの5年, 10年, 15年の生存割合はそれぞれ