

201314020A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床事業

(H23-がん臨床-一般-022)

ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成26(2014)年3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床事業

(H23- がん臨床 - 一般 -022)

ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 塚崎 邦弘

平成26（2014）年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 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・・・1
国立がん研究センター 東病院 塚崎 邦弘

II. 分担研究報告

1. ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備・・・9

—全国の医療機関におけるATL実態調査—

熊本大学	野坂 生郷
帝京大学/慈恵医科大学	岩永 正子
福岡大学	石塚 賢治
東京大学医学研究所	内丸 薫
岩手医科大学	石田 陽治
東北大学	石澤 賢一

2. ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備・・・31

長崎大学	今泉 芳孝
東京大学	渡邊 俊樹
慈愛会今村病院分院	宇都宮 興
木戸病院皮膚科、鹿児島大学	河井 一浩

3. ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備・・・45

名古屋市立大学	石田 高司
浜松医科大学	戸倉 新樹
東京女子医科大学	田中 淳司
九州がんセンター	鵜池 直邦
国立がん研究センター中央病院	飛内 賢正

4. 血液内科医・皮膚科医のための統合ATL診療ガイドライン解説書案 2014・・・57

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・65

IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・67

I . 総括研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 氏名 塚崎邦弘 所属 国立がん研究センター東病院

研究要旨:成人T細胞白血病・リンパ腫(Adult-T-cell Leukemia-Lymphoma; ATL) はレトロウイルスの HTLV-1 が病因の単一疾患であり、西南日本沿岸部出身者に多く、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATL の予後予測と治療法の選択には、その自然史によって作成された臨床病型分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く開発されていない。本研究では、ATL の適切な診療体制を確立することを目指して、以下のように研究を行った。

①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: ATL 第 11 次調査として 2010 年から 2011 年の 2 年間に新規に診断された ATL 患者について全国の 2500 の血液内科/皮膚科施設にアンケートを送付し、回答のあった 502 施設中の対象患者（総計 962 例）を有する 127 施設へ調査票などを送付した。805 例の中間解析結果では、ATL 患者の急速な高齢化などが明らかとなった。今後同一の対象者における予後調査により、近年の治療法の開発によるその成績の変化を評価する必要がある。

②ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証: ①の多数例での種々の病変などの臨床病態の調査と並行して、本研究参加施設における病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な症例を検討した。その中で皮膚病変を有するくすぶり型の一部が予後不良であること、消化管を主とした限局期急性型の一部が予後良好であること、限局期リンパ腫型 ATL が予後良好であることが報告された。しかし施設間での各病変の評価法などにばらつきがある可能性が指摘されたので、症例の臨床・病情報を持ち寄っての詳細な病態検討会を開催した。その結果、皮膚病変については結節腫瘍型などが予後不良とかかわることが示されたが、画像、血液学的評価など特に初診時の病態をより詳細に解析することの必要性も明らかとなった。限局期急性型では、消化管のほか上気道でも同様の予後良好な病態が示唆された。以上は、節外性リンパ腫の範疇としてとらえられる可能性がある。さらには限局期リンパ腫型も予後良好などの特徴的な臨床病態が示唆されたことから、合わせて①の全国調査での症例の蓄積などによる今後の検討が重要である。

③ATL 診療ガイドラインの解説の作成: 今年度に日本血液学会が初版を刊行した造血器腫瘍診療ガイドラインと昨年度に日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会が改訂した皮膚悪性腫瘍ガイドラインでの ATL の記載につ

いて、それぞれのガイドライン作成に関わっている分担研究者を中心に、皮膚に病変を有する ATL 患者を血液内科と皮膚科でどのように並診するかという点と、ATL の十分な診療経験のない血液内科医/皮膚科医がその診療にあたる場合について「血液内科医・皮膚科医のための統合 ATL 診療ガイドライン解説書案 2014」を作成した。

④患者の目線から見た ATL に対する診療体制のあり方の確立：①-③を進める中で明らかとなってきた本疾患の診療実態の問題点について、(H23-がん臨床一般-020) 内丸班と合同班会議を行うなど連携して、ATL を含む HTLV-1 関連疾患の診療体制を確立するための方策を協議した。そして内丸班ほかと協同で、HTLV-1 情報サービス Website での ATL の臨床試験情報を更新した。

A. 研究目的

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) が病因の単一疾患であり、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATL の予後予測と治療法の選択には、その自然史によって作成された臨床病型 (Shimoyama M, et al. BJH 1991: 急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型) 分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く開発されていない。本研究では、塚崎ほかが分担研究者をつとめた H21-3 次がん一般-002 (渡邊班) の追加課題で明らかになった ATL 診療体制の問題点について研究し、適切な診療体制を確立することを目指す。

B. 研究方法

①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：

平成 23 年度は、調査前準備として、1988 年から 1998 年までに行われた全国 T・B リンパ系腫瘍研究グループによる ATL 全国実態調査の調査項目や研究方法をみなおし、現在の状況に合わせて改訂すべき点を検討する。また前年度に行われた ATL 患者/HTLV-1 キャリアを診ている血液内科・皮膚科へ診療実態のアンケートによって治療方針を含む診療体制を継続して評価する。一方 ATL の予後解析については、別途行われた全国 1000 例を

超える ATL 症例の後方視的解析と、1990 年代からの ATL に対する 3 つの臨床試験の登録症例 276 例による前方視的併合解析の結果を評価する。平成 24 年度は、新たな全国実態調査を始動するための具体的な準備作業 (プロトコル作成, 研究代表者の施設における倫理委員会申請, 調査票作成, 研究支援事務局の設置, 調査手順書作成) をおこなう。平成 25 年度は、これらの準備をもとに全国調査を実施する。

②ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証：

臨床病型について皮膚型の提唱の可能性の検討、HTLV-1 感染者とくすぶり型 ATL の識別のための末梢血 ATL 細胞の評価、リンパ腫型の病理形態診断の再評価、慢性型の予後不良因子の再評価を行うとともに、新規の臨床・分子病態マーカーの探索的研究も行う。

本研究参加施設における病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な症例の解析を行う中で、本研究班では皮膚病変で初発したくすぶり型の中で予後不良であった症例、限局期のリンパ腫型の症例、および鼻咽頭や消化管といった節外病変で発症した限局期 (急性型) 症例を収集し、血液、皮膚、病理の医師が一堂に会してこれらの臨床所見と病理学的所見をレビューし、その合意結果を提言にまとめる。

③ATL 診療ガイドラインの解説の作成：

日本血液学会が作成中の造血器腫瘍診療ガイドラインと、日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会が改訂した皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインについて検討する。その結果に基づいて、それぞれの専門医の協同での相互観点から、皮膚科と血液内科の学会によるガイドラインについて、一般内科医・皮膚科医とATL専門医を対象として、複合的に幅広くその解説を取りまとめる。

④患者の目線から見たATLに対する診療体制のあり方の確立：

①、②、③での対策を踏まえて、がん対策・HTLV-1/ATL対策のグループ、学会、患者団体とも連携し、研究の3年目には適切な診療体制を確立することを目指す。

(倫理面への配慮)

本研究は、介入試験ではないが研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性がないように、ヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」に従って、班員施設のATL症例検討、全国のATL診療実態調査とATL診療ガイドラインの検討を行う。

C. 研究結果

①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：

施設IRB承認後にATL第11次調査で対象とする2010年から2011年の2年間に新規に診断されたATL患者について100床以上の一般病床を有する全国の2500の医療施設にアンケートを送付し、回答のあった502施設中の対象患者(総計962例)を有する127施設へ調査票などを送付した。本報告書作成時点における中間解析対象症例数は805例である。以下、805例を対象とした中間解析結果は分担研究者報告書に示す。

②ATLの発症形態による4病型分類の再検証：

①の多数例での種々の病変などの臨床病態による予後解析の評価と並行して、本研究参加施設における病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な症例を検討した。その中で皮膚病変を有するくすぶり型の一部が予後不良であること、消化管に限局した急性型の一部が予後良好であること、限局期リンパ腫型ATLが予後良好であることが報告された。そこでATLの末梢血・リンパ節・皮膚病変について班員施設の症例検討を行ったところ、それぞれ、HTLV-1キャリアとの異同、ATL以外のリンパ腫との異同、予後との関連が、今後の検討課題となった。しかし施設間での各病変の評価法などにばらつきがある可能性が指摘されたので、症例の臨床・病理情報を持ち寄っての詳細な病態検討会を平成25年7月に実施した。結果は分担研究者報告書に示す。

③ATL 診療ガイドラインの解説の作成：

今年度に日本血液学会が初版を刊行した造血器腫瘍診療ガイドラインと昨年度に日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会が改訂した皮膚悪性腫瘍ガイドラインでのATLの記載について、それぞれのガイドライン作成に関わっている分担研究者を中心に、一般内科医・皮膚科医を主に対象として、複合的に幅広くその解説を取りまとめた。その結果は分担研究者報告書に示す。

④患者の目線から見たATLに対する診療体制のあり方の確立：

内丸班ほかと協同で、HTLV-1情報サービスWebsiteでの臨床試験情報を更新した。

3年目は、①から③を進める中で明らかになってきた本疾患の診療実態の問題点について、(H23-がん臨床一般-020)内丸班と合同班会議を行うなど連携して、ATLを含むHTLV-1関連疾患の診療体制を確立するため

の方策を協議した。そして内丸班ほかと協同で、HTLV-1 情報サービス Website での ATL の臨床試験情報を更新した。

D. 考察

本班では、厚生労働省が行っている HTLV-1 総合対策の中でも、関連疾患の中で最多である ATL の診療体制の整備に資することを目指して以下の研究を行った。

①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：

2010 年から 2011 年までに発症した ATL について全国調査した結果、高齢発症の ATL 患者がさらに増加していること、慢性型とくすり型の発症割合が増加していることが明らかになった。

今後は、すべての集積例を含めた診療実態の解析を行い、高齢発症 ATL の診断時病態を明らかにし、それを基にした予後調査を行うことによって、近年の ATL 全体の治療結果を明らかにし、高齢発症 ATL に対する治療対策も含めた診療体制の整備に資する必要がある。

②ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証：

今回の検討では、病型分類の変更を提言するには至らず、むしろ、現行の枠組みは残し、その中で不都合な点について、亜型の提唱や、予後因子解析を検討していく方針となった。皮膚病変に関しては、Meeting report を英文で論文化した (J Dermatol, 2014)。今後は適格基準を満たす症例を多数集積し、症例検討、予後調査などを行う必要がある。

皮膚以外の節外リンパ腫については、病型として提唱するには症例数が不十分であるが、適格症例を取りまとめて胃原発リンパ腫型 ATL として学会発表、論文化し、問題提起することを目指す。

現在進行中の ATL 全国調査で多数例の検討を行い、節外リンパ腫-皮膚型と診断される症

例、皮膚以外の節外リンパ腫型と診断される症例、限局期のリンパ腫型と診断される症例、のそれぞれについて頻度を解析する。また、節外リンパ腫型については、末梢血の異常リンパ球割合も検討し、末梢血病変の判断基準に関する基礎データを収集する。さらに今後の全国調査で予後解析を含む臨床的意義の評価を行うことを目指す。

③ATL 診療ガイドラインの解説の作成：

添付のごとく「血液内科医・皮膚科医のための統合 ATL 診療ガイドライン解説書案 2014」を作成した。

④患者の目線から見た ATL に対する診療体制のあり方の確立：

本疾患の診療実態の問題点について①-③の結果を踏まえて協議し、適切な診療体制の確立の進展に繋げた。

E. 結論

①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、②ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証、③ATL 診療ガイドラインの解説の作成、④患者の目線から見た ATL に対する診療体制のあり方の確立について研究し、本疾患の診療体制の整備に努めた。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Tsukasaki K, Imaizumi Y, et al.: Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. J Dermatol, 41:26-8, 2014.
2. Ogura M, Tsukasaki K, et al.: for the Lymphoma Study Group (LSG) of the

Japan Clinical Oncology Group (JCOG).Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). *Leuk Lymphoma*, 54:46-52, 2013.

和文雑誌

1. 塚崎邦弘：[リンパ腫-検査・診断と治療の最新動向-]Ⅲ.リンパ腫の治療.成人 T 細胞白血病・リンパ腫. *日本臨床* 72:531-7,2014.
2. 塚崎邦弘：[最新がん薬物療法学-がん薬物療法の最新知見-]Ⅳ.臓器別がんの薬物療法.慢性骨髄性白血病. *日本臨床* 72:440-7,2014.
3. 谷口広明、塚崎邦弘ほか：[成人 T 細胞白血病リンパ腫の救済治療後の予後の検討] *臨床血液* 54:2159-66,2013.
4. 塚崎邦弘：[リンパ系腫瘍に対する lenalidomide の抗腫瘍スペクトラムと臨床開発] *血液内科* 66:46-53,2013.
5. 塚崎邦弘：[リンパ腫に対する新しい治療選択]皮膚 T 細胞リンパ腫に対する新薬開発. *腫瘍内科* 11:361-72,2013.
6. 塚崎邦弘：[特集血液疾患ブラッシュアップ~専門医からのフォローアップ依頼を受ける場合]HTLV-1 キャリア. *JIM* 23:232-3, 2013.
7. 塚崎邦弘：[成人 T 細胞リンパ腫の Science-Based Management] *臨床血液* 54:636-41,2013.
8. 塚崎邦弘：[今日の臨床サポート~成人 T 細胞白血病・リンパ腫]Web コンテンツ <http://clinicalsup.jp/>,2013.
9. 山田瑤子、塚崎邦弘：[EB ウィルス感染症—その多様な病態]EB ウィルスと造血器腫瘍. *成人病と生活習慣病* 43:1108-14,2013.

10. 和泉宏昌、塚崎邦弘：[末梢性 T 細胞リンパ腫に対する up-front 自家移植] *血液内科* 67:395-403,2013
11. 福島 卓也、塚崎邦弘：[薬が分かる!ケアにいかせる!これだけは押さえておきたいがん化学療法の薬 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬 はや調べノート] 分子標的薬:ビタミン A 誘導体トレチノイン. *プロフェッショナルがんナーシング別冊(株)メディカ出版* 54-5,2013.
12. 福島 卓也、塚崎邦弘：[薬が分かる!ケアにいかせる!これだけは押さえておきたいがん化学療法の薬 抗がん剤・ホルモン剤・分子標的薬 はや調べノート] 分子標的薬:抗体薬 リツキシマブ. *プロフェッショナルがんナーシング別冊(株)メディカ出版* 40-1,2013.
13. 塚崎邦弘：[変貌するがん免疫療法] 抗 CCR4 抗体(mogamulizumab)による免疫療法の可能性. *腫瘍内科* 12:161-7,2013.

和文書籍

1. 塚崎邦弘：[成人 T 細胞白血病・リンパ腫] 私はこう治療している・今日の治療指針 2013.山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集, (株)医学書院(東京),p610-612,2013.
2. 塚崎邦弘：[5.慢性リンパ性白血病](CLL)と類縁疾患]新臨床腫瘍学.がん薬物療法専門医のために改定第 3 版.日本臨床腫瘍学会編集, (株)南江堂(東京),p562-565,2013
3. 塚崎邦弘：[成人 T 細胞白血病リンパ腫] 疾患・症状別今日の治療と看護.永井良三、太田健総編集, (株)南江堂(東京),p673-674 2013.
4. 塚崎邦弘：[4.血液・造血器疾患]6.成人 T 細胞白血病・リンパ腫. *臨床病態学* 1 巻第 2 版.北村聖編集,ヌーヴェルヒロカワ(東京),p600-601,2013.

5. 塚崎邦弘:[13] 成人 T 細胞白血病・リンパ腫]内科学第 10 版.矢崎義雄総編集,朝倉書店(東京),p2016-2018,2013.
6. 塚崎邦弘 : [10.その他の白血病(1)成人 T 細胞白血病・リンパ腫]インフォームドコンセプトのための図説シリーズ・白血病/骨髄異形成症候群.直江知樹編集,医薬ジャーナル(東京),p92-99,2013.
7. 塚崎邦弘 : [8.成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)] 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年度版.一般社団法人日本血液学会編集,金原出版(東京),p228-238,2013.
8. 塚崎邦弘 : [3.抗体医薬]1) mogamulizumab.抗がん薬の臨床薬理.相羽恵介編集,南山堂(東京),p537-540,2013.
9. 塚崎邦弘 : [10.成人 T 細胞白血病・リンパ腫] II.各論.チーム医療のための血液がんの標準的科学的療法.直江知樹、堀部敬三監修,メディカル・サイエンスインターナショナル(東京),p377-385,2013.
- Change in NK cell number and activity resulting from first-line chemotherapy for ATL/PTCL. 第 75 回日本血液学会学術集会,札幌,2013.
4. Makiyama J, Tsukasaki K, et al.:Re-evolution of VCAP-AMP-VECP in clinical for aggressive adult T-cell leukemia lymphoma. 第 75 回日本血液学会学術集会,札幌,2013.
5. Taniguchi H, Tsukasaki K, et al.:NVP-AUY922,a heat shock protein 90 inhibitor, has potent antitumor activity in adult T-cell leukemia lymphoma.第 72 回日本癌学会学術総会,横浜,2013.
6. Yoshida N, Tsukasaki K, et al.: of cell cycle-related gene alterations are involved in transformation of chronic ATL. 第 72 回日本癌学会学術総会,横浜,2013.
7. 塚崎邦弘:モーニングセミナー 慢性リンパ性白血病治療における新たな治療戦略とオフアツマツブの役割.第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会,仙台,2013.

英文書籍

1. Tsukasaki K, Tobinai K.[T-cell Lymphomas]8.HTLV-1-Assorted T-cell Diseases. Edior:Francine Foss. ©Spring Science + Business Media New York 2013.
2. 学会発表
1. Imaizumi Y, Tsukasaki K, et al.:Phase I dose-escalation study of Lenalidomide in relapsed patients with ATL or PTCL. 第 75 回日本血液学会学術集会,札幌,2013.
2. Uozumi K, Tsukasaki K, et al.:Randomized Phase II study of mLSG15 plus mogamulizumab vs mLSG15 alone for untreated , aggressive ATL. 第 75 回日本血液学会学術集会,札幌,2013.
3. Utsunomiya A, Tsukasaki K, et al.: A multicenter Phase II Study of Mogamulizumab (KW-0761) in patients with relapsed Peripheral or Cutaneous T-cell Lymphoma. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会,仙台,2013.
9. Yamada Y, Tsukasaki K, et al. :the risk factors for bleomycin pulmonary toxicity for Hodgkin lymphoma and germ-cell tumor :a single-center analysis. 第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会,仙台,2013.
10. Uchida R, Tsukasaki K, et al.:The efficiency and safety of Mogamulizumab (KW-0761)in multicentre Phase II study for patients with relapsed Peripheral or Cutaneous T-cell Lymphoma.12th

- international conference on malignant lymphoma, Lugano, 2013.
11. Takemoto S, Tsukasaki K, et al.: Combination of Mogamulizumab (KW-0761) with VCAPAMPVECP(MLSG15) is well tolerated and effective as an initial therapy for against Adult T-cell Leukemia Lymphoma(ATL) .12th international conference on malignant lymphoma, Lugano, 2013.
 12. 吉田雅明、塚崎邦弘ほか: Cell cycle 関連遺伝子の異常は慢性型 ATLL の急性転化に関与する. 第 53 回日本リンパ網内系学会, 京都, 2013.
 13. 牧山純也、塚崎邦弘ほか: 当科における高齢者成人 T 細胞白血病・リンパ腫の診療実態と治療成績. 第 53 回日本リンパ網内系学会, 京都, 2013.
 14. 塚崎邦弘、大島孝一ほか: シンポジウム II: 末梢性 T 細胞リンパ腫の病態、診断、治療. 第 53 回日本リンパ網内系学会 京都, 2013.
 15. 塚崎邦弘: セッション III ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備. HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 東京, 2013.
 16. 塚崎邦弘: セッション III 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の有効性の検証. HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 東京, 2013.
 17. Maruyama D, Tsukasaki K, et al.: Taguchi J, Choi I, Shiota T, Nosaka K, Chen N, Tobinai K. Phase I Dose-Escalation Study of Lenalidomide in Relapsed Patients with Adult T-cell Leukemia-Lymphoma (ATL) or Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). 5th Annual T-cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

なし

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
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
-全国の医療機関におけるATL実態調査-

分担研究者：野坂生郷(熊本大学), 岩永正子(慈恵医大), 石塚賢治(福岡大学)
内丸薫(東大医科研), 石田陽治(岩手医科大), 石澤賢一(東北大学)
研究協力者：岩月啓氏(岡山大学), 山口一成(国立感染症研), 上平憲(長崎市民病院)
下山正徳(国立がん研究センター)

研究要旨：

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)はHTLV-1感染を契機に発症する予後不良なT細胞腫瘍であり、日本では九州・沖縄地区に特に多く発症する難治性の疾患である。本研究班の「全国実態調査ワーキンググループ」では、日本における近年のATLの診療実態を把握し、今後のATLの診療体制を構築するために、平成23～24年度の研究準備を経て、平成25年度は100床以上の病院を対象に2010年～2011年の2年間の期間に診断されたATLについて全国調査を実施した。平成25年12月23日現在までに集積された805例の発症年齢は、平均値68.3歳(中央値68.9歳)であり、平成21年度調査(2006年～2007年に診断されたATLの発症年齢、平均値66歳、中央値67歳)よりさらに高齢化しており、50歳以下の若年患者の割合が減少していることが明らかになった。病型別発症割合は、過去の調査同様、急性型が最も多く約47%を占めていたが、その割合は1980年～90年代の割合(60%)よりも減少しており、その一因として慢性型(11.1%)とくすぶり型(12.4%)の割合の増加が考えられた。地域別患者割合は、以前の調査と同様、九州・沖縄地区が全体の70%以上を占めていたが、地域別発症年齢に大きな違いは認めなかった。今後は、すべての集積例について診断時臨床情報・背景因子を含めた診療実態についての詳細な解析を行う予定である。さらに、これらの集積例については予後調査を行い、高齢発症ATLに対する治療対策も含めた診療体制の整備に資する必要がある。

A. 研究目的

ATLはHTLV-1感染を起因とするT細胞腫瘍で、難治性で多様な臨床病態を呈する。これまでATLでは4つの臨床病型分類(急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型)が用いられてきたが、この分類の診断基準は、1980年後半に実施された全国T・Bリンパ系腫瘍研究グループによるATL全国実態調査と予後調査において、その自然史と発症様式に基づいて作成された。

しかし近年、ATLに対する新しい治療方法が開発され、4病型に分類されない症例、例えば、皮膚病変を主病変とする症例あるいは皮膚型、節外リンパ腫型の問題、適切な治療開始規準設定の問題、などが認識されてきた。

本研究班(塚崎班)では、近年のATL診療の問題点について研究し、適切な診療体制を確立することをめざしている。その目的達成の一環として、全国の医療機関におけるATLの診療実態調査を実施・分析するための「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)を班内に組織した。

「全国実態調査ワーキンググループ」では、全国の医療機関におけるATLの診療実態調査を実施・分析することによって、1)近年のATL病像の実態、2)近年のATL発症の地域特性、3)過去の研究班による調査結果との比較による近年のATLの特性、を明らかにすることを目的とする。さらに、ATL全国実態調査をATL予後調査につなげ、その分析結果をもとに、わが国全体における近年のATLに対する適切な診療体制確立をめざしている。

B. 研究方法

平成23年度は、調査前準備として、1988年から1998年までに行われた全国T・Bリンパ系腫瘍研究グループによるATL全国実態調査の調査項目や研究方法をみなおし、現在の状況に合わせて改訂すべき点を検討した。平成24年度は、新たな全国実態調査を始動するための具体的な準備作業(プロトコール作成、塚崎研

究代表者の施設における倫理委員会申請，調査票作成，研究支援事務局の設置，調査手順書作成)をおこなった。平成25年度は，これらの準備をもとに全国調査を実施した。

調査対象施設は100床以上の一般病床を有する全国の病院とした。対象施設は，厚生労働省の地方厚生（支）局のホームページ<<http://kouseikyoku.mhlw.go.jp>>より保険医療機関・保険薬局一覧を入手し，公開された病床数を参考にして抽出した。2500施設を抽出後，病院長宛に研究協力依頼書を送付し，病院長を介して血液内科医，皮膚科医への研究協力を依頼することにした。

調査対象とするATL症例は，2010年1月1日～2011年12月31日の期間に調査対象施設において新たに診断された患者とした。

平成25年5月21日に調査協力を依頼する書類一式（別紙参照：研究プロトコールと調査票，国立がん研究センター東病院と中央病院のIRB承認書，病院長宛カバーレター，協力依頼レター，ATL診療に関するアンケート用紙）を2500施設へ発送した。研究協力承諾の返信があり，その施設のIRB承認が得られた施設へ，平成25年6月20日以降，調査票を随時送付した。

調査票回収は研究支援事務局で回収し，セキュリティの整った環境でデータ入力を行った。データ入力内容の論理チェックは，定期的にワーキンググループ内の医師により行った。

（倫理面への配慮）

本調査はヘルシンキ宣言など標準的な倫理原則に従って実施した。すべての情報は匿名化処理されており，十分な倫理面の配慮がなされている。

C. 研究結果

1. 回収率：調査協力依頼書類を送付した2500施設中，607施設(24.3%)から回答があり，うち協力同意施設は173施設(全体の6.9%，回答施設数の28.5%)であった。

協力同意が得られた173施設中，実際に症例を報告した施設は，2013年12月23日迄に117施設，2014年1月23日迄に128施設である。

2. 集積症例数：2013年12月23日現在迄に，117施設から817例のATL症例が報告され，2014年

1月23日迄に128施設から919例のATL症例が集積された。

3. 解析対象症例数：本報告書作成時点で解析対象となるのは，2013年12月23日現在迄に入力と論理チェックが終了している817例である。817例中，あきらかなキャリア症例7例，あきらかな再発症例1例，あきらかに診断日が調査対象期間外症例4例は除外した。従って，本報告書作成時点における中間解析対象症例数は805例である。以下，805例を対象とした中間解析結果を示す。

4. 地域分布：今回の塚崎班における805例と既知研究報告における地域別分布を【表1】に示す。九州・沖縄に次いで，近畿・関東の症例が多かったのは既知報告通りである。ただし今回の調査では，集積症例中70%が九州沖縄の症例で，既知報告より多いという特徴があった。

【表1】 ATLの地域分布

	T・Bリンパ腫 研究グループ 第5～9次 (#1)	山口班 実態調査 (#2)	塚崎班 実態調査
診断年	1988～1997	2006～2007	2010～2011
総患者数	3,499	910	805 (暫定的)
北海道	131 (3.7%)	NA	32 (4.0%)
東北	147 (4.2%)	NA	7 (0.9%)
関東	368 (10.5%)	NA	54 (6.7%)
中部	175 (5.0%)	NA	36 (4.5%)
近畿	495 (14.1%)	NA	61 (7.6%)
中国四国	270 (7.7%)	NA	48 (6.0%)
九州沖縄	1,898 (54.2%)	59.8%	567 (70.4%)

(#1)T・Bリンパ腫研究グループ. 第9次成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)全国実態調査の報告. 癌の臨床, 47:341-352, 2001.

(#2)山田恭暉,他. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)全国調査. 臨床血液, 52, 1765-1771, 2011.

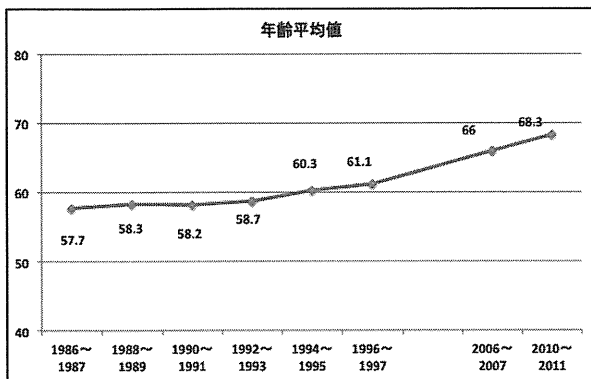
5. 性別分布：805例の性別内訳は，男423例，女365例，現時点での性別不明17例であり，性別不明例を除いた男女比は1.16であった。1988年～1997年の全国T・Bリンパ系腫瘍研究グループによる全国調査の男女比は1.11～1.27，2006年～2007年の全国実態調査(山口班)における男女比は1.16であり，今回の調査の男女比はこれまでと同等であった。

6. 発症年齢の特性：805例の発症年齢の平均値は68.3歳(標準偏差10.9歳)，中央値は68.9歳(範囲24.7歳～93.9歳)であった。発症年齢に男女差は認められなかった(男性：平均値68.1歳±10.6,中央値69.7歳，女性：平均値68.4歳±11.3,

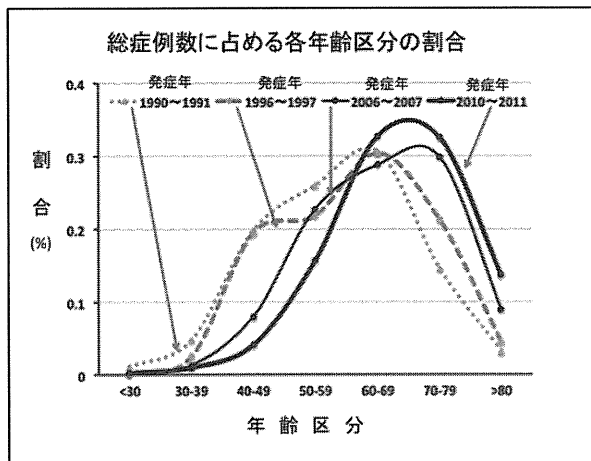
中央値 68.2 歳). また, 地域別の発症年齢にも大きな違いは認められなかった。

これまでの全国調査結果と今回の結果における平均発症年齢の時間的推移と発症年齢別割合の推移を【図 1, 2】に示す. 5 年前(2006 年～2007 年)の全国実態調査(山口班)で指摘された ATL の発症年齢の高齢化がさらに顕著になっていることが判明した. これは, 50 歳以下の患者が著明に減少し, 70 歳以上の患者が増えたことによると思われる。

【図 1】 調査期間別発症年齢平均値の推移



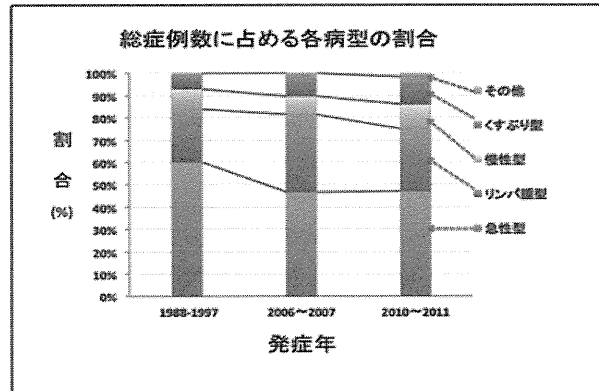
【図 2】 調査期間別年齢区分割合 (%) の推移



7. 病型分布の特性 : 805 例中, 急性型 379 例 (47.1%), リンパ腫型 224 例 (27.9%), 慢性型 89 例 (11.1%), くすぶり型 100 例 (12.4%), その他の病型 12 例 (1.5%), 診断未確定が 1 例であった. 「その他」に分類された 12 症例のデータを見直したところ, 10 例が「皮膚型」と診断されていた。

病型割合を過去の調査と比較すると, 1980-90 年代の調査では急性型が約 60% を占めていたが, 2006 年～2007 年の調査と同様, 今回も急性型の割合は 50% 以下に減少していた. 一方, くすぶり型, 慢性型の割合が多くなっている傾向が認められた【図 3】.

【図 3】 調査期間別 病型分布



D. 考察

今回の中間解析結果から, 近年の ATL 病像の特性として, 下記の点が明らかとなった。

- 1) 発症年齢が 60 歳後半とさらに高齢化, 2) くすぶり型, 慢性型の割合の増加.

発症年齢の高齢化は, 過去の調査と比べ 50 歳以下の若年発症患者の割合が減り, 70 歳以上の患者の割合が増えている事に起因すると推測される. このことは, HTLV-1 キャリアの年齢分布の高齢化シフト (Satake, et al, J Med Virol 84:327-335, 2012) と関連していると思われる。

既知報告と比べ, くすぶり型と慢性型の割合が多かった理由は不明であるが, 検診などによる検査値異常を契機に早期に主要医療機関に紹介される症例が増加したなど, 様々の要因がかかっているのではないかと推測される。

本調査は任意参加の後方視的調査であるが, 日本血液学会が主催している血液疾患登録における ATL の登録数は, 2010 年度 374 例, 2011 年度 354 例, 計 728 例であり, 本研究における 128 施設からの 919 例の症例集積数は同一年度における ATL 発症を日本血液学会よりさらに多く把握できているものと考えられる。

本調査によって, 九州・沖縄地区のほか, 関東・関西地区をはじめ全国から確実に ATL が集積されており, ATL が日本全国で診断され, 治療されている実態が明らかとなった. ただし, 今回の調査では九州・沖縄地区からの症例が 70% を占めており, 過去の調査における 50-60% よりも症例集積がやや九州地区に偏っていた. その理由は不明であるが, 本調査も過去の調査も任意参加型の後方視的調査であり, 日常診療に占める ATL 患者の割合の違いなどによる登録バイアスなどの影響が考えられる。

E. 結論

2010年から2011年までに発症したATLについて全国調査した結果、高齢発症のATL患者がさらに増加していること、慢性型とくすぶり型の発症割合が増加していることが明らかになった。

今後は、すべての集積例を含めた診療実態の解析を行い、高齢発症ATLの診断時病態を明らかにし、それを基にした予後調査を行うことによって、近年のATL全体の治療結果を明らかにし、高齢発症ATLに対する治療対策も含めた診療体制の整備に資する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Asanuma S, Iwanaga M, Uchimaru K, et al.: Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth. *Cancer Sci.* 104:1097-1106, 2013.
2. Nakano D, Ishitsuka K. et al.: Screening of promising chemotherapeutic candidates from plants against human adult T-cell leukemia/lymphoma (III). *J Nat Med.* 67:894-903, 2013
3. Nakano D, Ishitsuka K. et al.: Screening of promising chemotherapeutic 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.* 67:415-20, 2013.
4. Ohno N, Uchimaru K et al.: Loss of CCR4 antigen expression after mogamulizumab therapy in a case of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol.* 163:683-5, 2013.
5. Ishigaki T, Uchimaru K. et al.: Development of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified in a HTLV-1 carrier. *Int J hematol.* 97: 667-672, 2013.
6. Suzuki Y, Ishida Y et al.: Resveratrol suppresses cell proliferation via

inhibition of STAT3 phosphorylation and Mcl-1 and cIAP-2 expression in HTLV-1-infected T cell. *Leuk Res.* 37: 1674-9, 2013

和文雑誌

1. 内丸薫. わが国における HTLV-1 キャリアと ATL 患者に対する相談機能と知識の普及. *血液内科*.2014 in press.
2. 野坂生郷. [リンパ性白血病診療の現状と展望] 成人 T 細胞白血病リンパ腫の治療の進歩(解説/特集)*血液内科* 66:181-7, 2013.
3. 石塚賢治. [悪性リンパ腫-診断と治療の進歩] 成人 T細胞白血病/リンパ腫診療の現状と課題, *日本医師会雑誌*,142:1059-62,2013.
4. 石塚賢治. ATL プロGRESS 2013, *臨床血液* 54:1817-27, 2013.
5. 内丸薫. 成人 T細胞白血病・リンパ腫の多彩な肺病変.*血液内科* 66: 582-87,2013.

英文書籍

なし

和文書籍

1. 岩永正子 :[第 6 章 感染症の疫学]翻訳書 : ロスマンの疫学 科学的思考の誘い 第 2 版.原著: *Epidemiology, An Introduction* by Kenneth J. Rothman. (監訳:矢野栄二, 橋本英樹, 大脇和浩, 篠原出版新社,(東京)p157-175,)2013.

2. 学会発表

1. Takemoto S, Iwanaga M, et al.: Adult T-cell leukemia/lymphoma following the elevation of soluble cytokine receptors, sCD25 and sCD30. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses. Montreal, Canada, June 26-30, 2013.
2. Yamagishi M, Uchimaru K, et al.: Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, pigenetics, and emerging signaling abnormalities. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (June 26-30 2013), Montreal, Canada, 2013.
3. Nakano K, Uchimaru K, et al.: Disorders of the cMyb proto-oncogene expression and its significance in the course of ATL development. 16th International

Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (June 26-30 2013), Montreal, Canada, 2013.

4. 石垣知寛, 内丸薫 ほか: ATL における HAS-Flow 法の臨床応用-12 カラーの病態解析から 4 カラーの臨床検査まで. 第 23 回日本サイトメトリー学会学術集会, 東京, 2013 年 6 月.
5. 岩永正子, 佐竹正博 ほか: HTLV-1 感染と気管支喘息死亡との関連: 地域相関研究. 第 6 回 HTLV 研究会・シンポジウム. 東大医科研, 2013 年 8 月 24 日.
6. 相良康子, 岩永正子, ほか: HTLV-1 感染者が産生する中和抗体について. 第 6 回 HTLV 研究会・シンポジウム. 東大医科研, 2013 年 8 月 24 日.
7. 中武彩子, 岩永正子 ほか: 血中可溶性 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発. 第 6 回 HTLV 研究会・シンポジウム. 東大医科研, 2013 年 8 月 24 日.
8. 歌田真依, 岩永正子, ほか: ATL 患者の多重がんの発生頻度と発生間隔. 第 6 回 HTLV 研究会・シンポジウム. 東大医科研, 2013 年 8 月 24 日.
9. 小林誠一郎, 内丸薫 ほか: HAS-Flow 法を用いた HTLV-1 キャリア/くすぶり型 ATL 境界の検討, 第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム, 東京大学医科学研究所, 2013 年 8 月.
10. 川俣豊隆, 内丸薫 ほか: リンパ腫型 ATL に対する造血幹細胞移植術後に生じ, 中枢神経再発との鑑別を要した HAM 様脊髄炎の一例. 第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム, 東京大学医科学研究所, 2013 年 8 月.
11. Imaizumi Y, Nosaka K, 得 et al.: Phase I dose-escalation study of lenalidomide in relapsed patients with ATL or PTCL. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013 年 10 月.
12. Uozumi K, Nosaka K, et al.: Randomized phase II study of mLSG15 plus mogamulizumab vs mLSG 15 alone for untreated, aggressive ATL. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013 年 10 月.
13. 大野伸広, 内丸薫, ほか: Aggressive ATL 患者の治療選択における同種造血幹細胞移植の意義の検討. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013 年 10 月.
14. 佐藤奈津子, 内丸薫 ほか: 渡辺信和. フローサイトメトリーによる ATL 細胞の解析法とその臨床検査への応用. 第 75 回日本血液学

会学術集会, 札幌, 2013 年 10 月.

15. Watanabe E, Uchimaru K, et al.: Analysis of ATL cells, Treg cells, NK cells and CCR4 expression using 12-color flow cytometry 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013 年 10 月.
16. 城憲秀, 内丸薫 ほか: 東條有伸. 当科におけるモガムリズマブの使用経験. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013 年 10 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

関係病院院長 殿

研究協力のお願につきまして

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

お忙しいところ誠に申し訳ございませんが、調査研究へのご協力をお願いいたしたくご連絡申し上げます。

本研究班は、厚生労働省科学研究補助金事業により、ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備を目的としておりますが、この度、本邦におけるATLの病態と診療実態を明らかにし、新しい病型分類の提唱と有用性を目指し、ATL 症例の後方視的全国実態調査を実施することとなりました。詳細は同封の「第 11 次 ATL 全国実態調査研究」研究計画書と「第 11 次 ATL 全国実態調査 研究協力のお願につきまして」をご参照いただければ幸いです。

なお今回の実態調査は、皮膚科におけるATL診療の機会増加に伴い、血液内科のみならず皮膚科も調査対象と致しております。そのため、同一書類を2部ずつ同封致しております。

貴施設において、

- 1) 血液内科・皮膚科併設の場合、それぞれの科の責任者にお渡し下さい。
- 2) 血液内科のみの場合、血液内科の責任者にのみお渡し下さい。
- 3) 皮膚科のみの場合、皮膚科の責任者にのみお渡し下さい。
- 4) 血液内科・皮膚科ともに設けられていない場合、捨て置きください。

「研究協力に関するアンケート」用紙のご回答は、それぞれの科から直接お送りいただければ幸いです。

また、「第 11 次 ATL 全国実態調査 研究協力のお願につきまして」に記載しておりますように、本研究は必ずしも倫理委員会での審査・承認は必要とせず、施設長の承認のみで研究に参加することが可能ですが、もし審査申請が必要な場合、施設長のご判断で、血液内科あるいは皮膚科の責任者に倫理申請手続きをお願い申し上げます。

お忙しいところ誠に申し訳ございませんが、本調査研究にどうぞご協力いただきたくお願い申し上げます。

敬具

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
「ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班
研究代表者 塚崎邦弘

平成 25 (2013)年 05 月 20 日

平成 25 (2013)年 05 月 20 日

関係病院院長 殿
血液内科各位 殿
皮膚科各位 殿

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
「ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班
研究代表者 塚崎邦弘

第 11 次 ATL 全国実態調査 研究協力のお願ひにつきまして

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さてこの度、厚生労働省科学研究補助金事業による本研究班では、本邦における ATL の病態と診療実態を明らかにし、新しい病型分類の提唱と有用性を目指し、ご協力いただける施設において診断された成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)症例を後方視的に収集・解析する研究を実施することとなりました。詳細は同封の「第 11 次 ATL 全国実態調査研究」研究計画書をご参照いただければ幸甚です。

本研究の実施にご賛同いただける場合には、以下の手順でご協力の程お願ひ申し上げます。

- (1)まず、同封の「研究協力に関するアンケート」用紙にて、ATL 診療実績の有無などをお答え頂き、ご返送下さい。
- (2) 該当症例(2010 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日の 2 年間に診断された ATL 症例)があり、ご協力いただける場合、貴施設における施設長の承認または施設の倫理審査委員会の承認が必要であれば、同封致しました本研究計画書と国立がん研究センター倫理審査委員会承認書をご利用下さい。なお、本研究は主たる研究実施施設である国立がん研究センターの倫理委員会の承認を得ています。患者個人情報匿名化されている既存資料のみを用いた観察研究であるため、文部科学省、厚生労働省によって作成された「疫学研究の倫理指針」(平成 19 年 8 月 16 日全部改正)に従って、参加施設では倫理委員会での審査・承認は必要とせず、施設長の承認のみで研究に参加することが可能です。ただし、各参加施設での審査申請の可否は各施設の判断に委ねられています。
- (3) ご協力いただける施設へは、後日本研究班より「第 11 次 ATL 実態調査票」が郵送されてきます。各症例のデータを紙ベースあるいはメディア媒体の調査票にご入力いただき、郵送していただきます。

また数年後には、本研究班で別途行っています診療実態・指針の分析結果をふまえ、お送り頂いた該当症例の予後調査も行うことを計画しています。その際には研究へのご協力について、再度お問い合わせさせていただきます。お願ひ申し上げます。

お忙しいところ誠に申し訳ございませんが、本調査研究にどうぞご協力いただきたくお願ひ申し上げます。

敬具

記

ご回答： 同封しております「研究協力に関するアンケート」用紙にご回答下さい。

ご返送： 同封しております料金受取人払封筒(返信先:アタライフ株式会社 宛)に入れてお送り下さい。切手は不要です。

ご提出期限：平成 25 (2013)年 7 月 16 日までにお願ひ申し上げます。

本アンケートに関する問い合わせ先(できればメールでのお問い合わせをお願ひ致します)。

アタライフ株式会社(代表取締役 平山佑三子) E-mail:atlinfo@atalife.co.jp

電話 03-3568-4723

国立がん研究センター東病院
血液腫瘍科 塚崎 邦弘 行

第 11 次 ATL 全国実態調査 研究協力に関するアンケート

以下の設問に、1,2 の形式は○印で選択し、(括弧)内は記入してお答え下さい。

A) 2010 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日の 2 年間に貴施設において新たに診断された ATL の診療実績の有無についてお答え下さい。

1. なし 2. あり → 約 () 症例

B) 研究協力にあたり、貴施設における施設長の承認または倫理委員会審査が必要となりますことをご考慮いただいた上で、研究にご協力いただけるかどうかお答え下さい。

1. 協力できない 2. 協力できる → D)と E)の設問にお答え下さい。

C) (数年後の)予後調査にもご協力いただけるかどうかお答え下さい(現時点でのご意向で結構です。予後調査の際は、研究へのご協力について、再度お問い合わせさせていただきます)。

1. 協力できない 2. 協力できる

D) プロトコールに添付しております調査票のひながたは紙ベースですが、紙の調査票のみならず、エクセルやファイルメーカープロなどのメディア版もご用意致しております。貴施設においてはどのような調査票媒体をご希望されるかお答え下さい。

1. 紙ベース 2. エクセル 3.その他 ()

E) ご担当頂ける先生のご連絡先をお答え下さい。(複数者名可)

医療機関名	
診療科名	
お名前	
ご連絡先	TEL: FAX: e-mail

質問は以上です。お忙しいところ、お答えいただきありがとうございました。