

第11次 ATL 実態調査票

1 頁目

注意：調査対象は 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 ATL と診断された患者です。（ご不明な点は空欄でも結構ですのでご記載ください。）

※この枠には何も記入しないでください。

施設名		診療科名	
記入日	年	月	日

基本情報

患者名イニシャル (姓・名) [例:T・K]	・	施設内カルテ番号	
性別	1. 男 2. 女	施設内カルテ番号記入が不可能な場合、後日施設において患者同定ができるための番号または記号を右欄にご記入下さい。	
生年月日 (西暦)	年 月 日		
診断年月	年 月 日	診断年月日が不明の場合は、推定発病年月をお書き下さい。	年 月
診断時年齢	歳	患者の現住所 (都道府県名)	
1986 年以前の輸血歴	0.なし 1.あり 9.不明	患者の出生地 (都道府県名)	

患者の既往歴	1.皮膚疾患	0.なし 1.あり →	病名: 診断年又は年齢
	2.感染症	0.なし 1.あり →	病名 診断年 又は年齢
	3.悪性腫瘍	0.なし 1.あり →	病名 診断年 又は年齢
	4.自己免疫疾患	0.なし 1.あり →	病名 診断年 又は年齢
	9.その他	0.なし 1.あり →	病名 診断年 又は年齢

HTLV-1 関連疾患 の家族歴	※ 本患者からみた家族関係について、0.なし 1.あり 9.不明 より番号に○を記入して下さい				
	(直系) 母親	(直系) 父親	(直系) 同胞(兄弟姉妹)	(直系) 子ども	夫または妻
1) HTLV-1 キャリア	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9
2) ブドウ膜炎	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9
3) HAM	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9
4) ATL	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9	0 1 9

(裏側の 2 頁目に続きます)

別紙

ATL 臨床病型の診断基準（下山分類）

	くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型
抗HTLV-I抗体	+	+	+	+
リンパ球（ $\times 10^9/L$ ）	<4	$\geq 4^a$	<4	*
異常Tリンパ球	$\geq 5\%$	+ ^b	$\leq 1\%$	+ ^b
T細胞マーカーを持つ花細胞	時々	時々	No	+
LDH	$\leq 1.5N$	$\leq 2N$	*	*
補正Ca（mEq/L）	<5.5	<5.5	*	*
リンパ節腫大（組織学的に証明済）	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：正常上限

*：条件の制約なし。

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

a：Tリンパ球増加($3.5 \times 10^9/L$ 以上)を伴うことが必要。

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

ECOG の Performance Status (PS)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

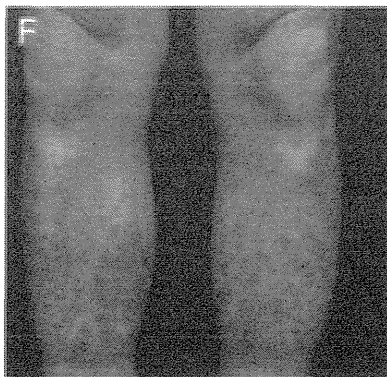
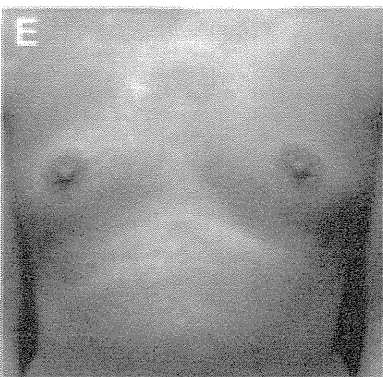
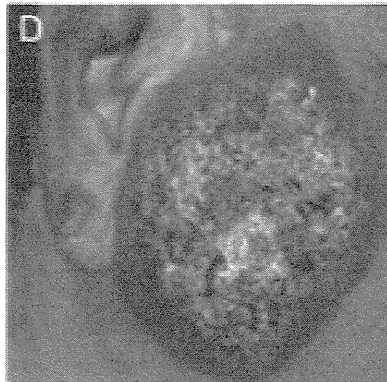
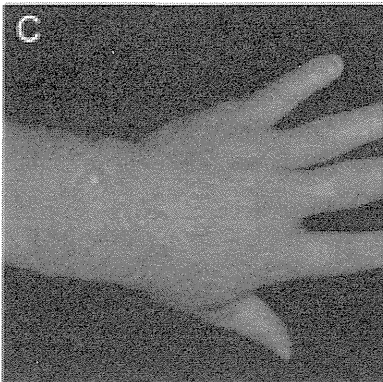
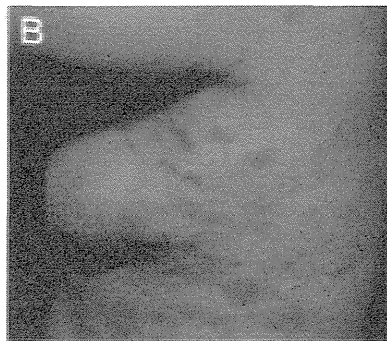
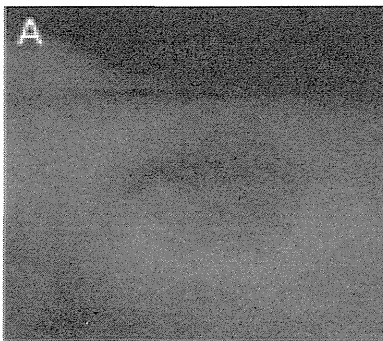
Ann Arbor 病期基準（末梢血の異常細胞のみ、あるいは diffuse な皮膚病変は IV 期と見なします）

病期	病変部位
I 期	1ヶ所のリンパ節領域又は節外性部位に腫れがある
II 期	2ヶ所以上の腫れがあるが、その範囲が横隔膜より上、又は下だけ
III 期	横隔膜の上下の両方に腫れがある
IV 期	1つ以上のリンパ節外臓器（肝臓や骨髄など）に悪性リンパ腫の細胞が浸潤している
Ann Arbor 分類の付加事項	
A	全身症状（発熱、寝汗、6ヶ月以内の10%以上の体重減少）が無い
B	全身症状（発熱、寝汗、6ヶ月以内の10%以上の体重減少）がある
E	限局した節外病変がある
S	脾臓への浸潤がある
H	肝臓への浸潤がある
M	骨髄への浸潤がある
P	肺への浸潤がある
O	骨皮質への浸潤がある

ATL 皮膚病変分類と定義

(Sawada Y et al. Blood 2011;117:3961-3967, Diamandidou E et al Blood 1998 を参考)

病変	定義
(A) 紅斑型 Patch type	明らかな盛り上がりや浸潤のない病変。大きさは問わない。 色素異常などを伴うことがある。
(B) 局面型 plaque type	盛り上がりや浸潤のある病変。大きさは問わない。 色素異常などを伴うことがある。
(C) 多発丘疹型 multipapular type	丘疹とは 0.5cm 以下の隆起性病変。
(D) 結節腫瘤型 nodulotumoral type	結節：0.5cm から 1cm までの隆起性病変。 腫瘤：1cm 以上の孤立性ないし結節性病変か、潰瘍形成した局面。
(E) 紅皮症型 erythrodermic type	体表面積 80%以上の融合した紅斑性病変
(F) 紫斑型 purpuric type	



厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
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」班

「第11次ATL全国実態調査研究」 研究計画書

研究代表者： 塚崎邦弘 <ktsukasa@east.ncc.go.jp>
国立がん研究センター東病院・血液腫瘍科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL. 04-7133-1111・FAX 04-7134-6502

研究事務局： 野坂生郷 <knosaka@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp>
熊本大学医学部附属病院がんセンター・外来化学療法室
〒860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1
TEL. 096-373-5799・FAX 096-363-5265

岩永正子 <masakoiwng@gmail.com>
帝京大学大学院・公衆衛生学研究科
〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
TEL 03-3964-1211・FAX 03-3964-1058

2012年12月1日 計画書案 第1版 作成
2013年1月4日 計画書案 第2版 作成
2013年2月22日 計画書案 第2-2版 作成
2013年3月11日 計画書案 第2-3版 作成

2013年4月17日 国立がん研究センター研究倫理審査委員会承認

0. 概要

本研究に参加する施設で診断された成人 T 細胞白血病リンパ腫・リンパ腫（ATL）の病態と診療実態について検討するための後方視的調査研究を実施する。

0.1 目的

本邦の ATL の病態と診療実態を明らかにし、本疾患の診療体制の整備に寄与する。

0.2 研究デザイン

多施設共同後方視的調査研究

0.3 対象

本研究参加施設で 2010 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日までに診断された ATL

0.4 目標症例数

ATL：約 800 症例

0.5 研究期間

研究代表者施設 IRB の研究許可日から 2014 年 3 月 31 日まで

0.6 問い合わせ先

研究代表者：塚崎 邦弘

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-1111 FAX: 04-7134-6502 E-mail: ktsukasa@east.ncc.go.jp

1. 背景と研究計画の根拠

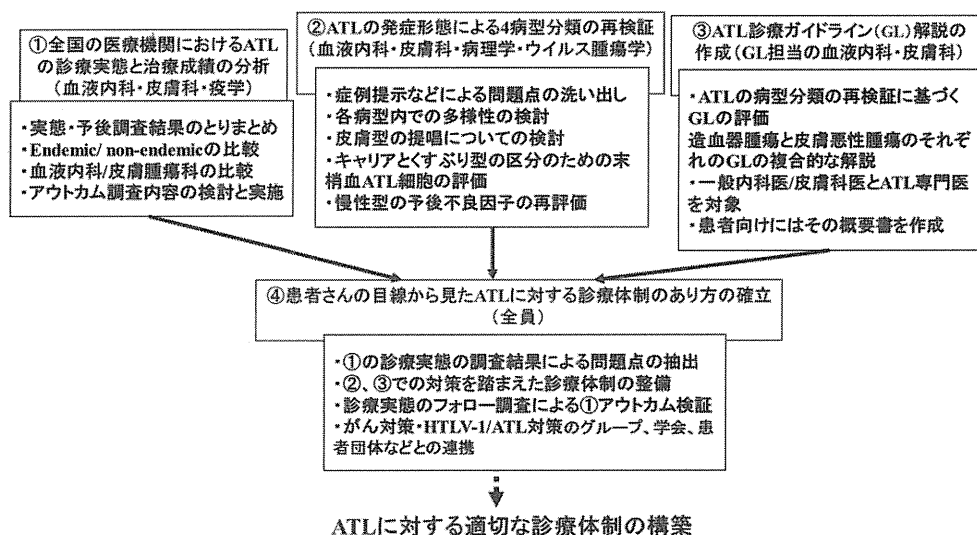
成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は 1977 年に内山・高月らにより発見され [1]、その後、レトロウイルスのヒト T リンパ球向性ウイルス I 型 (HTLV-1) が ATL の病因ウイルスとして発見された [2]。HTLV-1 キャリアは日本のほかカリブ海沿岸・アフリカ・中南米に多く [3]、日本国内では九州・沖縄などの西南沿岸部に多いとされている [4]。ATL は成人に多発する難治性の成熟 T 細胞腫瘍であり、HTLV-1 キャリアの数%が発症する。

これまで、厚生労働省科学研究費補助金・がん研究助成金による ATL の全国実態調査としては、T・B リンパ系腫瘍研究グループによる 1980 年 (第 1 次) から 1998 年 (第 9 次) までの一連の調査がある [5]。これらの調査は約 2 年間隔で定期的に行われてきたが、1988 年の第 4 次調査は初めての大規模な全国調査となり、実態調査のみならず予後調査も行われ [5]、その予後因子解析結果をもとに ATL の病型診断基準が作成された (いわゆる下山分類) [6]。1998 年の第 9 次調査以後、全国規模の実態・予後調査は行われていなかったが、平成 22 年度の厚生労働科学研究班 (山口班) によって 2006~2007 年に診断された ATL を対象とした全国調査が行われ (いわゆる第 10 次全国調査)、発症時年齢の中央値が 67 歳と約 30 年前の全国調査と比較して約 15 歳も高齢化していたことが判明した [7]。

一方、ATL の治療成績は、これまで行われてきたいくつかの臨床試験により少しずつ改善してきたが [8]、最新の治療法が全国の医療施設にどの程度普及しているか、その実態は明らかにされておらず、病型別の標準的治療方法は確立されていない。さらに近年、ATL に対する新しい診断・治療方法が開発され [9]、従来の診断基準である下山分類では対応できない治療開始基準設定の問題や診断・治療の施設間格差の問題 [10] など、解決すべき新しい問題が生じてきている。

このような ATL 診療における解決すべき新しい問題に対処するために、平成 22 年度より厚生労働科学研究費補助金 (がん臨床研究事業) の助成により「ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班 (H23-がん臨床一般-022 班) が発足し、現在下記スキームに示す 4 つの研究事業を推進している。本研究「第 11 次 ATL 全国実態調査研究」は、このうち「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」の研究事業の一環として行う調査研究である。

本調査研究では、参加施設で診断された ATL 症例を後方視的に収集・解析し、過去の調査結果との比較検討も行うことにより、本邦における ATL の病態と診療実態を明らかにする。さらに今後、本調査研究で収集した症例を対象として、上記班で別途まとめる病型分類の再検証と診療ガイドライン解説を組み込んだ予後調査を行うことも計画しているが、本調査研究と予後調査の解析によって、今後本邦で行われる臨床試験を考える上で重要な情報が得られることを期待する。



2. 研究目的

本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、以下の点を明らかにすることを目的とする。

- (1) 本邦における ATL の病像の実態を明らかにする。
- (2) 本邦における 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(1)~(3)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。

3. 対象疾患・患者選択規準・病型診断基準

対象患者は、参加施設において2010年1月1日～2011年12月31日の2年間に新たに診断されたATL症例とする。

ATLの診断基準はこれまでの基準に従い、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する。モノクロナリティーの検索は、施行していることが望ましいが、未施行の症例も対象とする。

病型診断基準は原則として下山分類に従うが、ATLの診断基準を満たしていれば下山分類の病型分類に適合しない症例も対象とする。

4. 調査期間

研究代表者施設研究許可日から2014年3月31日まで

5. 研究方法

5.1 概要

一次調査:参加施設に対し「第11次成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)全国実態調査主旨・依頼書」と、該当するATLと診断・治療した患者の有無と本調査研究への協力の諾否に関する回答を求める一次調査用紙(アンケート葉書)を送付する。

二次調査:該当患者があり、調査に協力できるとの回答があった施設に対して、「第11次ATL実態調査票」を送付し、症例毎の情報記入を依頼する。

収集と解析:アンケート葉書ならびに調査票を収集する。研究事務局において調査データを解析後、結果を公表する。

*上記の一次/二次調査そして収集にあたっては、アタライフ株式会社(代表取締役 平山 佑三子、〒107-0052 東京都港区赤坂7丁目6-43-D、電話 03-3568-4723、Website <http://www.atalife.co.jp>)に業務委託する。

5.2 患者登録、臨床情報収集の手順(参加施設における必要な手順)

- (1) 一次調査用紙(アンケート葉書)にて、症例の有無を研究事務局へ返送する。
- (2) 該当症例がある施設では、本研究への協力実施の承諾を施設長に得る手続きを行う。必要に応じ施設の倫理委員会(機関審査委員会)で承認を得る。
- (3) 二次調査用紙(第11次ATL実態調査票)に各症例のデータを入力し、調査用紙をメールで送付または郵送する。

5.3 本研究で収集する情報

実態調査票(二次調査票)には以下の項目が含まれる。ただし記載項目の一部が欠落していても登録可能とする。

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| 5.3.0 登録施設情報 | (別紙: 第11次ATL実態調査票 1頁目上部) |
| 5.3.1 患者基本情報 | (別紙: 第11次ATL実態調査票 1頁目) |
| 5.3.2 初診時(診断時)臨床情報 | (別紙: 第11次ATL実態調査票 2頁目) |

5.4 データ解析方法

5.4.1 解析の概略

本研究では、ATLの地理的分布、性・年齢別分布、臨床病型分布、家族歴などを明らかにするための疫学的解析と、初診時臨床所見・検査データなどの臨床像を明らかにするための臨床的解析を行う。

5.5 他の研究への利用の可能性と予測される研究内容

「1. 背景と研究計画の根拠」に記載したように、本調査研究で収集した症例を対象として、上記班で別途まとめる病型分類の再検証と診療ガイドライン解説の結果を組み込んだ予後調査を行うことも計画している。

5.6 研究期間

研究代表者施設 IRB の研究許可日から 2014 年 3 月 31 日までとする。

5.7 目標症例数

ATL として約 800 症例

6. 倫理的配慮・被験者保護

6.1 倫理委員会（機関審査委員会）での承認

本研究は、後ろ向き調査研究であり文部科学省、厚生労働省によって作成された「疫学研究に関する倫理指針」（平成 14 年 6 月 17 日作成、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正、平成 19 年 8 月 16 日全部改正、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）に従って実施される。本研究は「疫学研究」に当たり、その実施においては施設長の承認が必要である。

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研究倫理審査委員会」に審査申請を行い、承認を得てから実施する。患者個人情報が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、上記「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、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ある。ただし、各参加施設での審査申請の要否は各施設の判断に委ねる。

6.2 登録に際しての患者の同意が不要であることについて

本研究は、治療介入を行わない「観察研究」で既存資料のみを用いた研究であるため、「疫学研究の倫理指針」に則り、患者個人に対する同意取得は必須とされていない。

ただし、HTLV-1 情報サービスホームページ (<http://www.htlv1joho.org/>) 上で、(1) ATL に関する本研究が実施されていること、(2) 本研究への参加施設名を公開する。また各施設での情報公開の方法については、施設規定に則る。

6.3 個人情報保護の方法と保存について

収集する個人情報は、既存カルテからの「対応表を提供しない連結可能匿名化」した情報 {患者識別番号 (カルテ番号でも可)、生年月日、イニシャル} である。これらの情報に対し、本研究独自の対応表をもちいて本研究独自の患者識別番号を付与して匿名化する。データ入力後の調査用紙と対応表は鍵のかかる庫に保管する。

6.4 患者の利益と不利益

この研究では治療介入を行わない。実地医療の結果を調べる後ろ向き観察研究であり、本研究に参加することによる患者の利益、不利益はともにない。

6.5 社会的利益と被験者の福利

ATL 患者の診療体制の整備に寄与するという社会的利益を目指す、被験者の福利については6.4に記したように無い。

7. 本研究終了後の公表(論文化、学会発表等)について

本研究の結果は研究終了後に論文として発表する。論文著者は、研究計画策定と症例登録数を考慮して「ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班のメンバーで決定する。すべての研究参加施設を Acknowledgment する。学会発表についても同様とする。

8. 研究組織

8.1 研究グループ

本研究は厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）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」班の研究プロジェクトとして行われるもので、上記班メンバー、および本研究の趣旨に賛同した国内研究者との共同研究である。

8.2 研究代表者

塚崎邦弘

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-1111 FAX: 04-7134-6502

<ktsukasa@east.ncc.go.jp>

8.3 研究事務局

野坂生郷 (臨床解析担当)

熊本大学医学部附属病院がんセンター・外来化学療法室

〒860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1

TEL. 096-373-5799 ・ FAX 096-363-5265

<knosaka@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp>

岩永正子 (疫学解析担当)

帝京大学大学院・公衆衛生学研究科
〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
TEL 03-3964-1211・FAX 03-3964-1058
<masakoiwng@gmail.com>

8.4 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）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」班 班員

塚崎 邦弘（国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科）
天野 正宏（宮崎大学医学部 皮膚科学分野）
石澤 賢一（東北大学大学院 血液分子治療学）
石田 高司（名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学分野）
石田 陽治（岩手医科大学 血液・腫瘍内科）
石塚 賢治（福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科）
今泉 芳孝（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 血液内科学研究分野）
岩永 正子（帝京大学大学院 公衆衛生学研究科）
鶴池 直邦（国立病院九州がんセンター 造血器科）
内丸 薫（東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科）
宇都宮 與（慈愛会 今村病院分院 血液内科）
大島 孝一（久留米大学医学部 病理学講座2）
河井 一浩（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野）
田中 淳司（北海道大学医学研究科 血液内科学分野）
戸倉 新樹（浜松医科大学 皮膚科学講座）
飛内 賢正（国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科）
野坂 生郷（熊本大学医学部附属病院がんセンター・外来化学療法室）
渡邊 俊樹（東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻）

8.5 研究参加施設

調査研究の開始に際し、全国の病床数 100 以上の施設に一次調査用紙（アンケート葉書）を送付する。対象研究期間中に ATL 症例を診療しており、本研究への参加に同意した施設を研究参加施設とする。その施設一覧表は別途作成し、研究期間中に適時更新する。

8.6 利益相反について

本研究における利益相反の管理は、参加施設それぞれが行う。

9 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. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 2031–2035.
3. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24: 6058–6068.
4. Maeda Y, Furukawa M, Takehara Y, Yoshimura K, Miyamoto K, Matsuura T, Morishima Y, Tajima K, Okochi K, Hinuma Y. Prevalence of possible adult T-cell leukemia virus-carriers among volunteer blood donors in Japan: a nation-wide study. *Int J Cancer* 1984; 33:717–720.
5. T・B リンパ系腫瘍研究グループ：第9次成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 全国調査の報告. *癌の臨床* 2001; 47:341–357.
6. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.* 1991; 79:428–437.
7. 山田恭暉, 跡上直, 長谷川寛雄, 上平憲, 早田みどり, 佐竹正博, 山口一成. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)全国調査. *臨床血液* 2011; 52:1765–1771.
8. 塚崎邦弘. ATL に対する化学療法. *血液フロンティア* 2012; 22:215–221.
9. 塚崎邦弘. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の診断と治療. *日本臨床増刊 2 造血器腫瘍学—基礎と臨床の最新研究動向.* *日本臨床* 2012; 70:531–536.
10. 内丸薫. HTLV-1 キャリア対応・ATL 診療の問題点. *臨床血液* 2011; 20:1432–1438.

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

研究分担者

氏名 今泉 芳孝 所属 長崎大学血液内科

氏名 渡邊 俊樹 所属 東京大学大学院新領域創成科学研究科

氏名 宇都宮 典 所属 公益財団法人慈愛会今村病院分院血液内科

氏名 河井 一浩 所属 木戸病院皮膚科、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

皮膚科学分野

氏名 天野 正宏 所属 宮崎大学医学部皮膚科

氏名 大島 孝一 所属 久留米大学病理学講座

研究要旨： ATL の 4 つの臨床病型は自然史解明の研究から生まれ、診断時の発症形態（様式）に基づき診断規準が作成された。本研究班では、現行の臨床病型の診療における問題点について討議を行い、節外リンパ腫-皮膚型、限局期リンパ腫型、限局期節外病変型について症例を収集し検討を行った。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。独立した病型として提唱するには十分な症例は収集できなかったが、皮膚に病変が限局し予後不良な症例や、胃病変で発症し比較的予後良好な症例が、それぞれ一定数存在する事が確認されたため、今後検討結果について報告し、問題提議を行っていく方針とした。

A. 研究目的

ATL の 4 つの臨床病型は自然史解明の研究から生まれ、診断時の発症形態（様式）に基づき診断規準が作成された（Shimoyama, et al. BJH, 1991）。この 4 病型は、ATL の自然史を反映するものとして提唱され、治療法の選択にも用いられてきた。この病型分類の作成時には、節外リンパ腫型は極めて稀であったため、リンパ腫型の亜型として規定されなかったため、急性型やくすぶり型に含まれることになった。しかしその後、節外リンパ腫-皮膚型や節外リンパ腫-消化管型などが報告された。特に、くすぶり型に属する節外リンパ腫-皮膚型は、全身化学療法の導入時期において主治医が迷う場合が多かった。また、節外リンパ腫-消化管型は急性型に分類されているが、

治療によく反応し、長期生存すると報告された。一方、リンパ腫型のうち限局期の症例は稀であると考えられていたが、最近の全国集計では急性型とリンパ腫型の総計のうち臨床病期 I / II のリンパ腫型は 10% を占め、治療によく反応して予後良好であると報告された。

このような研究の進歩を受けて、本研究班では、治療法の選択に不都合が生じないようにより適正な病型分類を行うために、節外リンパ腫-臓器型や限局期リンパ腫型の症例を収集し、症例検討を行うことにした。

B. 研究方法

今回、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（節外リンパ腫型-皮膚型）、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ことを目指した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に従って研究を実施した。

C. 研究結果

1) 節外リンパ腫型-皮膚型

(a) 検討会で用いた取り決め

今回の対象症例のうち、皮膚病変を有するくすぶり型の予後不良とは初診時診断から死亡までが1年以内とする。しかし、3年以内の症例も収集することとする。

各皮膚科医/血液内科医が調査票（別添）に臨床データを記入し、皮膚所見（マクロ写真と病理標本）をもちよる。

肉眼像は、既報に従って紅斑、局面、多発丘疹、結節腫瘍、紫斑、紅皮症に分類する（Sawada Y, Tokura Y, et al. Blood. 2011）。

肉眼像の分類で複数タイプの病変がある症例では、ヒエラルキーにコンセンサスが得られる場合は重篤なものを記載し、得られない場合は併記する。ヒエラルキーについては、結節腫瘍は上位（予後不良）である。局面、紅斑はこの順に、より下位である。多発丘疹、紅皮症と紫斑は意見が分かれるが、多発丘疹と紫斑は上位と下位の間である。紅皮症は今後さらなる評価を要する。皮下腫瘍は、結節腫瘍に分類し、その旨を併記する。

病理所見は、ATL細胞の表皮向性、細胞の大きさ、血管周囲の浸潤の3点に着目して低悪性度または高悪性度に分ける。

(b) 検討結果

産業医大、鹿児島大、熊本大、長崎大、東大医科研、国立がん研究センター中央病院から、計14症例の提示があり検討を行った。リンパ節病変を有した1例と皮膚病変の初発から診断までの期間が4か月を超えた5例を不適格と判定した。以下は適格症例リストである（付表参照）。

A-1) 臨床病型はくすぶり型、肉眼像は結節腫瘍型、病理像は高悪性度。7か月後に急性転化。

A-4) くすぶり型、結節腫瘍型、高悪性度。1年5か月後に急性転化。

A-5) くすぶり型、結節腫瘍型、高悪性度。6か月後に急性転化。

A-6) くすぶり型、結節腫瘍型、高悪性度。3か月後に急性転化。

A-7) くすぶり型、結節腫瘍型（皮下腫瘍）、高悪性度。3か月後に急性転化。

A-10) くすぶり型、局面型、高悪性度。2か月後に急性転化。

A-14) くすぶり型、結節腫瘍型、高悪性度。1年7か月後に急性転化。

A-16) くすぶり型、結節腫瘍型、高悪性度。5ヶ月後に急性転化なく（くすぶり型のまま）皮膚増悪で化学療法開始。

(c) 結果のまとめ

適格の全8例の臨床病型は従来にくすぶり型と診断されていた。皮膚病変の肉眼像は結節腫瘍型7例、局面型1例であるが、病変の数と大きさにはばらつきがあった。全例で病理像は高悪性度 T細胞リンパ腫（多型細胞型、中ないし大細胞性）であった。また、血管周囲への浸潤を伴い、表皮向性は乏しい傾向を認めた。診断から急性転化までの中央値は6か月、初発から急性転化までの中央値は7か月であった。

2) 限局期リンパ腫型

(a) 検討会で用いた取り決め

限局期 {Ann Arbor Stage I, II} のリンパ腫型 ATL に限る。

各血液内科医と各病理医が調査票に臨床データを記入し、リンパ節所見 (CT などの画像プリントと病理標本) をもちよる。

病理像は、ATL エキスパートの病理医のそれまでの経験における典型的な急性型 ATL、進行期のリンパ腫型 ATL と比較し、さらには個々の症例の臨床病態との関連を検討する。

(b) 検討結果

熊本大、久留米大、国立がん研究センター中央病院、長崎大学から、計 7 症例の提示があり検討を行った。末梢血 (PB) に ATL 細胞を 5% 認めた 1 例を不適格と判定した。また、胃と所属リンパ節に病変を認めた 1 例は後述の節外リンパ腫型に含めるのが妥当と判断した。以下は適格症例リストである (付表参照)。

B1) 病期 I、3 cm のリンパ節 (LN) 切除後、FDG-PET で完全寛解 (CR)。無治療で 3 年以上 CR 中。

B3) 病期 I、LN 切除後 CHOP で 8 年 CR。その後、急性型で再発後死亡。

B4) 病期 I、LN 切除後 CR。無治療で 2 年後に同部に再発。mLSG15 後 4 年以上 CR 中。

B5) 病期 II、mLSG15 で部分寛解後、7 カ月で死亡。

B7) 病期 I、頸部 LN 切除後残存 LN あり C-MOPP で CR、6 年後に腋窩 LN の病期 I で再発し切除で CR 後 THP-COP。初発から 13 年で死亡 (死因不詳)。

(c) 結果のまとめ

適格の 5 例中 4 例は I 期、1 例は II 期であった。全例で病理像は ATL に合致し、Hodgkin lymphoma-like ATLL の 1 例を除き High grade PTCL であった。2 例で壊死像を

認めた。4 例が長期 (3+年から 13 年) 生存しており、うち 2 例は LN 切除後 CR となつてから無治療で 2 ないし 3 年無病であった。

3) 限局期節外リンパ腫型

(a) 検討会で用いた取り決め

限局性の節外病変で発症した急性型 ATL に限る。

各血液内科医と各病理医が調査票に臨床データを記入し、節外病変所見 (内視鏡などの画像プリントと病理標本) をもちよる。

末梢血に異常リンパ球を 2% 以上認める症例であっても、リンパ球増多 ($>4000/\mu l$) がなく異常リンパ球があまり目立たない症例も検討対象に含める。

(b) 検討結果

福岡大、東大医科研、今村病院分院、長崎大から、計 10 症例の提示があり検討を行った。くすぶり型から急性転化した 1 例を不適格と判定した。前述の限局期リンパ腫型で提示された症例のうち 1 例を本病型に加えた。適格症例のうち胃原発が 7 例、上気道原発が 3 例であった。以下は適格候補症例リストである (付表参照)。

C1) 胃、病期 I、化学療法後 2 年半で全身再発死。

C2) 胃、病期 II (末梢血の異常リンパ球 3.3%)、化学療法開始後 CR+10 カ月以上。

C3) 胃、病期 I、化学療法開始後 CR+3 カ月以上。

C4) 胃、病期 I、化学療法開始後 CR を維持し 8 年後肺炎死

C5) 胃、病期 II、化学療法開始後 CR+14 年以上。

C6) 胃、病期 I、化学療法開始後 CR+18 年以上。

追加) 胃、病期 I (末梢血の異常リンパ球 7%)、11 カ月経過観察後増悪し化学療法開始するも、初診から 16 カ月で増悪死亡。

C7) 上顎洞、病期 I、化学療法開始後 CR+9

年以上。

C8) 上咽頭、病期 I、化学療法開始後 1 年で増悪死亡。

C9) 鼻腔・眼窩、病期 II (末梢血の異常リンパ球 4%)、化学療法開始後 CR→3 年後初発部と PB に再発し、初診から 3 年 8 ヶ月後死亡。

C10) 胃、病期 II、化学療法で CR 後 PB 病変出現。MDS を 2 年後に発症し、初発から 3 年で死亡。

(c) 結果のまとめ

8 例 (胃の 6 例と上気道の 2 例) は末梢血病変を認めなかった。そのうち I 期症例は胃原発の 4 例、上気道原発の 2 例で、残りの 2 例は II 期であった。胃の 2 例 (C2、追加症例) と上気道の 1 例 (C9) は末梢血病変を認めた (臨床病期の判定は検討が必要)。胃の 1 例を除く全例で病理像は ATL に合致し、High grade PTCL であった。胃の 3 例と上顎洞の 1 例が移植なしで 8 年以上生存していた。

D. 考察

1) 節外リンパ腫型-皮膚型

節外リンパ腫-皮膚型では予後良好な症例を含め、さらなる症例検討が必要である。初発時の皮膚病変の性状、CT によるリンパ節腫大の有無、末梢血中異常リンパ球出現率 (%)、皮膚病変の経過、診断時期の適正さなどを症例毎に慎重に検討する。

皮膚病変の肉眼所見単独で予後を予測するのは困難であり、他のパラメーターも含めた予後因子解析が必要である。LDH や sIL2R などによる腫瘍量の評価などの有用性は今後の検討課題である。

ATL の皮膚病理像は、全体的には、表皮向性が強いタイプと、表皮向性が弱くて深いところに病変があるものに分かれるように感じられた。今回は予後不良の症例が集められたので、低悪性度の皮膚 T 細胞腫瘍

の病理像を呈する症例はなく、全例が高悪性度の末梢性 T 細胞腫瘍の像を呈した。病理診断に際しては、同じ症例のどの病変の生検かが大切である。おそらくヒエラルキーが上位の病変から生検されていると思われるが、病理医への依頼書には生検部位を必ず記載する。

適格 8 例の肉眼像は結節腫瘍型 7 例 (うち 1 例は皮下腫瘍) と局面型 1 例であり、その病理像は高悪性度であった。皮下腫瘍を呈した症例については、これを皮膚型の結節腫瘍型に分類するのは不適正であるとの意見があったが、結論には至らず今後検討する必要がある。

皮膚病変の広がりに基づく An Arbor などの臨床病期分類の適用は今後の検討課題である。

多発丘疹型の皮膚病変を有する ATL の一部も急激に発症することが報告されているので、同様に症例を追加して検討する必要がある (Sawada Y, Tokura Y, et al. Blood. 2011)。

(補足事項)

節外リンパ腫型-皮膚型の判定には、リンパ腫型同様に末梢血中の異常リンパ球 1% 以下が必須である。今後は、末梢血の異常リンパ球の評価に際して、形態だけではなく、細胞表面マーカー所見などを取り込み、実数として異常細胞を把握できるような工夫も期待される。しかし、この場合の ATL 診断規準および病型診断規準は従来のものと大きく異なる。単に病型分類の改訂と云う問題ではなく、ATL の診断規準を含め別の病型分類の提唱になるので慎重な評価と検討が必要になる (今回の検討では、この点に関する議論は十分に行われていない)。

mSWAT などによる皮膚病変の定量化は重要な検討課題だが、現時点では ATL には適用しにくい。

2) 限局期リンパ腫型

今回の検討では、進行期リンパ腫型と比較し特徴的な点は見いだせなかった。病理像はHodgkin lymphoma-like ATLLを1例認めしたが、概ね進行期リンパ腫型と同様だった。

Stage I 症例に限定し、まとめることは検討の余地がある。予後は比較的良好であった(3年4ヶ月、10年6ヶ月+、4年8ヶ月+、11年11ヶ月)。ただし、Stage Iは4例のみ(B-1, B-3, B-4, B-7)。そのうちHTLV-1 サザンブロット施行は2例のみで、ともに単クローン性組み込みを認めた。

3) 限局期節外リンパ腫型

消化管に限局した症例について、節外性リンパ腫の病態で発症したATL(節外リンパ腫型ATL-消化管型)として症例をまとめることとする。

提唱する際には、厳格に限局期を対象とすべきである。

消化管症例については、節外性リンパ腫の一般的な定義に従って、所属リンパ節病変のあるStage IIを含めた検討とする。

末梢血病変については適格規準を定め、満たす症例のみ対象とする。末梢血病変の適格規準は、「リンパ腫型」の定義に従えば、「形態学的に末梢血のATL細胞が1%以下の症例を適格とする」ことになるが、この規準ではC2も不適格となり、胃原発の適格症例は6例となる。

サザンブロットで節外病変のHTLV-1の単クローン性組み込みを解析した症例は4例あり、すべて陽性であった(胃:3症例、副鼻腔:1症例)。

胃原発、胃以外原発ともに、長期予後は良好な症例が多かった。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Oshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, et al. : Meeting report on the possible proposal of an extra-nodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. J Dermatol. 41:26-28, 2014.
2. Taguchi M, Imaizumi Y, et al.: Transient proliferation of donor-derived ATL cell-like lymphocytes early after allogeneic

- stem cell transplantation in an adult T-cell leukemia/lymphoma patient. *Blood*. 121:4428-30. 2013.
3. Fukushima T, Imaizumi Y, et al. : Feasibility of cord blood transplantation in chemosensitive adult T-cell leukemia/ lymphoma: a retrospective analysis of the Nagasaki Transplantation Network. *Int J Hematol*. 97:485-90. 2013.
 4. 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*. 19:607-15. 2013.
 5. Yoshida N, Imaizumi Y, Ohshima K, et al.: Primary peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified of the thyroid with autoimmune thyroiditis. *Br J Haematol*. 161:214-23. 2013.
 6. 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.
 7. Uchida Y, Kawai K, Kubo H, Takeda K, Shimokawa M, Yoshii N, Kanekura T. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in a human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) carrier: a coincidental association? *Eur J Dermatol* 23: 250-251, 2013.
 8. Watanabe Y, Ohshima K, et al.: 18F-FDG uptake in primary gastric malignant lymphoma correlates with glucose transporter 1 expression and histologic malignant potential. *Int J Hematol*. 97:43-9. 2013.
 9. Ando M, Ohshima K, et al.: A20 (TNFAIP3) deletion in Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders/lymphomas. *PLoS One*. 8:e56741. 2013.
 10. Ishimura M, Ohshima K, et al.: A non-invasive diagnosis of histiocytic necrotizing lymphadenitis by means of gene expression profile analysis of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Immunol*. 33:1018-26. 2013.
 11. Niino D, Ohshima K, et al.: Clinicopathological features of acute megakaryoblastic leukaemia: Relationship between fibrosis and platelet-derived growth factor. *Pathol Int*. 63:141-9. 2013.
 12. Arita K, Ohshima K, et al.: Generation of mouse models of lymphoid neoplasm using retroviral gene transduction of in vitro-induced germinal center B and T cells. *Exp Hematol*. 41:731-741. 2013.
 13. Kimura Y, Ohshima K, et al. : The Wnt signaling pathway and mitotic regulators in the initiation and evolution of mantle cell lymphoma: Gene expression analysis. *Int J Oncol*. 43:457-68. 2013.
 14. Ichikawa A, Ohshima K, et al.: Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol*. 91:20-8. 2013.

15. Teshima K, Oshima K, et al.: Dysregulation of BMI1 and microRNA-16 collaborate to enhance an anti-apoptotic potential in the side population of refractory mantle cell lymphoma. *Oncogene*. May 20. 2013 [Epub ahead of print]
16. Kim SW, Ohshima K, et al.: Comparison of outcomes between autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphomas with central review of pathology. *Leukemia*. Jun; 27:1394-7. 2013.
17. Narita T, Utsunomiya A, et al.: HTLV-1 bZIP factor-specific CD4 T cell responses in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*. 192(3):940-7. 2014.
18. Tokunaga M, Utsunomiya A, et al.: Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*. [Epub ahead of print] 2014.
19. Tamai Y, Utsunomiya A, et al.: Identification of an HLA-DRB1*0101 -restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. *J Immunol*. 190:4382-92. 2013.
20. Nakano N, Utsunomiya A, 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. *Hepatol Res*. [Epub ahead of print] 2013
21. Asanuma S, Utsunomiya A, et al.: Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. *Cancer Sci*. 104:1097-106. 2013.
22. Kinpara S, Utsunomiya A, et al.: Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1 -infected cells. *Retrovirology*. 10:52. 2013.
23. Ishihara M, Utsunomiya A, et al.: Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*. 121:4340-7. 2013.
24. Ishida T, Utsunomiya A, et al.: Impact of graft-versus-host disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 19:1731-9. 2013
25. Chihara D, Utsunomiya A, et al.: 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*. Nov 15;3:e159. 2013.