

## 13) 成人T細胞白血病・リンパ腫

adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL

### 定義・概念

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(ヒトT細胞白血病ウイルスともいわれる)1型(human T-lymphotropic virus type 1: HTLV-1)が腫瘍細胞の染色体DNAにプロウイルスとして単クローン性に組み込まれている成熟T細胞性の白血病・リンパ腫であり、多様な病態をとるがいずれも難治性であり、HTLV-1のendemic area出身の成人に好発する。

### 予後・分類

予後因子としては、年齢、全身状態、総病変数、高カルシウム血症、高LDH血症が重要である。予後因子解析と臨床病態の特徴から、その自然史によって、

白血化、臓器浸潤(リンパ節、皮膚、肺、肝脾、骨、消化管、胸水、腹水、中枢神経)、高カルシウム血症と高LDH血症の有無と程度により作成されたATLの臨床病型分類(表14-10-17)は、予後予測と治療法の選択に有用である。生存期間中央値は急性型6カ月、リンパ腫型10カ月、慢性型24カ月、くすぶり型は3年以上であった。

### 病因

ATLの病因は、レトロウイルスのHTLV-1である。1977年に成人に発症する花弁状の核を有するT細胞腫瘍として本疾患が発見されたときから、その地域偏在性、家族歴などから、ウイルスなどの病原体の関与が示唆されていたが、1981年に日本でATL患者から、そして米国で皮膚T細胞リンパ腫(後にATLであることが判明)から同時期にこのウイルスは同定された。おもに母乳を介してCD4陽性の成熟T細胞どうしの接着で

表 14-10-17 ATL 臨床病型の診断規準

	くすぶり型	慢性型*1	リンパ腫型*1	急性型*1
抗HTLV-1抗体*2	+	+	+	+
リンパ球数(×10 <sup>3</sup> /μL)*3	<4	≥4	<4	
異常リンパ球数*4	≥5%*7	+*8	≤1%	+*8
flower cell	*5	*5	なし	+
LDH	≤1.5N	≤2N		
補正Ca値(mg/dL)*6	<11.0	<11.0		
組織学的に腫瘍病変が確認されたリンパ節腫脹	No		+	
腫瘍病変				
皮膚	*7			
肺	*7			
リンパ節	なし		あり	
肝腫大	なし			
脾腫大	なし			
中枢神経	なし	なし		
骨	なし	なし		
胸水	なし	なし		
腹水	なし	なし		
消化管	なし	なし		

空欄は制約がないことを示す。

N: 正常値上限

\*1: 予後不良因子を有する慢性型: BUN > 施設基準値上限, LDH > 施設基準値上限, 血清アルブミン < 施設基準値下限の1つでも満たす場合

\*2: PA法あるいはELISA法やウェスタンブロット法のいずれかで陽性であること。

免疫蛍光法やウェスタンブロット法により、陽性反応が確認されていることが望ましい。測定可能な施設では、サザンブロット法により、HTLV-1 provirusのATL細胞への組み込みを確認する。

\*3: 正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和

\*4: 形態学的に明らかなATL細胞

\*5: ATLに特徴的なflower cellが認められてもよい。

\*6: 補正Ca値は以下の式で求める。

血清アルブミン値 ≥ 4.0 (g/dL) の場合: 補正カルシウム値 (mg/dL) = 総カルシウム値 (mg/dL)

血清アルブミン値 < 4.0 (g/dL) の場合: 補正カルシウム値 (mg/dL) = 総カルシウム値 (mg/dL) - 0.8 [アルブミン (g/dL) - 4]

\*7: 末梢血中の異常リンパ球が5%未満でくすぶり型と診断されるには、皮膚あるいは肺に組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

\*8: 末梢血中の異常リンパ球が5%未満で慢性型または急性型と診断されるには、組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

母児感染した HTLV-1 キャリアの数%が平均発症年齢 60 歳代で本疾患を発症すること、HTLV-1 は癌遺伝子を有さず、染色体ゲノム組み込み部位はランダムであることから、HTLV-1 は ATL の病因ウイルスではあるが本疾患の発症には宿主ゲノム異常の蓄積が必要であると推定されていた。実際に慢性型 ATL が急性型へ転化するときには、癌抑制遺伝子の付加的な変異・欠損を多く認める。HTLV-1 は、ATL のほか慢性炎症性疾患である HTLV-1 関連の脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : HAM/TSP) とブドウ膜炎の病因でもある。

## 疫学

HTLV-1 のキャリアと ATL 患者は、世界では、日本、中南米、中央アフリカ、中東およびその地域からの移民、日本では西南日本沿岸部出身者に多発する。日本以外の東アジアではまれである。HTLV-1 のおもな感染ルートは母乳を主とした母児感染、性交渉感染、輸血ほかの血液を介した感染の 3 つである。HTLV-1 感染者は現在、日本で約 100 万人、世界で数千万人いると推計されており、男性よりも女性、高齢者に多い。ATL 患者は日本では 30 歳代以下はまれであり、60 歳以降に多い。海外では平均発症年齢が約 10 歳若いと報告されている。HTLV-1 は同じレトロウイルスの HIV などに比べて変異が少なく、日本と海外のウイルスの相同性が高いことから、HLA などの宿主要因、あるいは環境要因がその発症年齢差に寄与していると推定されている。HTLV-1 キャリアにおける ATL 発症リスクとしては、母児感染、高齢、末梢血中の高ウイルス量、男性、ATL の家族歴、喫煙などがある。

## 病理

成熟 CD4 陽性 T リンパ球 (おもに Th2 細胞 / 制御性 T 細胞) の白血病・悪性リンパ腫である。ATL 細胞は血管・リンパ管を経て全身臓器に浸潤するが、末梢血、リンパ節、皮膚病変が多く、肺、肝脾、骨髄、骨、消化管、胸水、腹水、中枢神経にも好発する。くすぶり型、慢性型 ATL の場合は、骨、消化管、胸水、腹水、中枢神経病変は認めない。白血化した急性型、慢性型、くすぶり型では末梢血に、リンパ腫型ではリンパ節に、特徴的な花弁状の核形態をもつ腫瘍細胞を認める (図 14-10-16)。

## 病態生理

ATL 細胞の浸潤：くすぶり型・慢性型 ATL では末梢血、皮膚または肺が多く、急性型・リンパ腫型 ATL ではリンパ節のほか、骨、消化管、胸水、腹水、中枢神経病変などの臓器まで浸潤する。急性型と慢性型は白血化しているのに対し、リンパ腫型は白血化してい

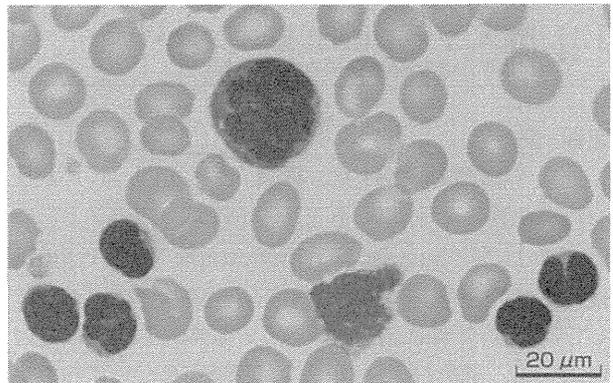


図 14-10-16 急性型 ATL 患者の末梢血病変

ATL 細胞は小型から大型まであり、核異型は軽度から著明な花弁状までである。細胞質の好塩基性は強く、空胞を有するものもある。(May-Grünwald-Giemsa 染色)

ない。

日和見感染症：CD4 陽性の正常 T リンパ球が著減することから、AIDS と同様の日和見感染症を好発する。ニューモシスチス肺炎、真菌症、結核、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染症のほか、亜熱帯～熱帯では糞線虫症もある。いずれの病型 ATL でも起こる。

高カルシウム血症：副甲状腺ホルモン関連蛋白ほかの液性因子によることが多く、急性型・リンパ腫型 ATL 患者の大多数が経過中に認める。多発性骨髄腫と異なり、骨の抜き打ち像を呈することは多くない。

## 臨床症状

初発症状は、病態生理の項で述べた ATL 細胞の臓器浸潤、日和見感染症、高カルシウム血症のいずれかによる。ATL の浸潤では、リンパ節腫脹、皮膚病変 (図 14-10-17)、肝脾腫が多いが、全身臓器に浸潤するので、消化器・呼吸器・中枢神経症状ほか多彩である。ATL 細胞の産生するサイトカインによる B 症状【⇒表 14-10-14】も好発する。日和見感染症は、呼吸器、消化器、皮膚、中枢神経に好発する。高カルシウム血症は軽度の場合は口渴・多飲・多尿、重度になると傾眠などの意識障害を呈する。くすぶり型や慢性型は無症状の時期に、健診などでの末梢血液像異常により発見される場合も多い。

## 検査成績

前述したように花弁状の核を有する ATL 細胞を末梢血あるいはリンパ節ほか種々の臓器に認める (図 14-10-16)。さらにはその臓器障害 (肝障害、腎障害、低酸素血症など) による検査値異常を呈する。血清 LDH、Ca や可溶性インターロイキン 2 受容体の上昇は ATL の病勢を示すよいマーカーである。血清学的に抗 HTLV-1 抗体が陽性であり、典型的な ATL 細胞は、活性化した成熟 Th2 / 制御性 T 細胞の表面

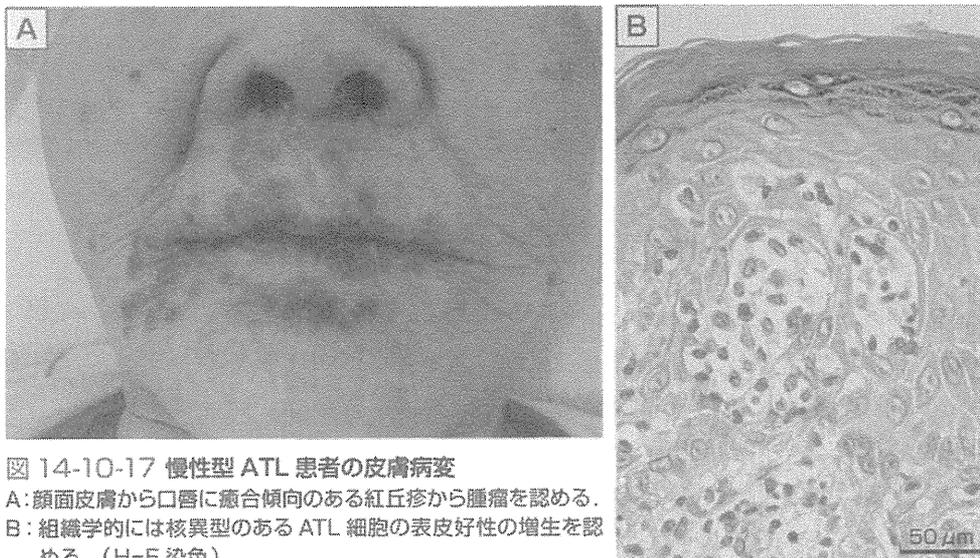


図 14-10-17 慢性型 ATL 患者の皮膚病変  
 A: 顔面皮膚から口唇に癒合傾向のある紅丘疹から腫瘤を認める。  
 B: 組織学的には核異型のある ATL 細胞の表皮好性の増生を認める。(H-E 染色)

形質 (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD25<sup>+</sup>, CCR4<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+or-</sup>) を有する。

### 診断

抗 HTLV-1 抗体が陽性で、細胞あるいは組織学的に成熟 T 細胞腫瘍を認めれば、ATL と診断する。非典型例では、ATL 病変を用いて ATL 細胞の染色体 DNA に HTLV-1 が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などの遺伝子診断で証明して、ほかの疾患を除外する。

### 経過・予後

急性型・リンパ腫型 ATL は抗癌薬併用療法に抵抗性で数カ月内に死亡することが多い。一方くすぶり型・慢性型 ATL は、無症状なら無治療で、皮膚症状があれば局所療法で数カ月から数年にわたり病状が安定していることが多いが、多くは経過中に病状が悪化して急性型に移行し、その後の予後はきわめて不良である。

### 治療

悪性度が高い急性型やリンパ腫型 ATL は、非 Hodgkin リンパ腫【⇒ 14-10-12】の標準的治療法である CHOP 療法などに抵抗性であるため、輸血や G-CSF を併用してほかの抗癌薬を併用し短い治療間隔で強力な化学療法を繰り返す。また、しばしば中枢神経系に再発するため予防的に抗癌薬の髄注を併用する。悪性度が低い慢性型やくすぶり型 ATL に根治可能な特効薬はなく、また数年にわたって病状が安定していることも少なくないので、予後不良因子を有さなければ急性転化するまでは、慢性リンパ性白血病の病初期と同様に慎重な経過観察が原則とされる。近年、移植片対 ATL 効果により同種造血幹細胞移植で長期生存が

期待できるとの報告が相次いであり、有害反応は強いが検討されるべき治療法である。ATL の 90% 以上の症例で陽性であるケモカイン受容体の CCR4 に対するヒトモノクローナル抗体のモガリズマブは、再発 ATL に対して高い奏効率を示す。合併症対策としては、高カルシウム血症の治療と日和見感染症の予防・治療が重要である。

### 予防

ATL の病因ウイルスである HTLV-1 の感染は、日本などの多発地域では献血者の HTLV-1 抗体スクリーニング、妊婦の抗体スクリーニングで陽性であった場合の人工栄養または短期母乳により大きく低減できている。しかし HTLV-1 キャリアにおける ATL ほかの HTLV-1 関連疾患の発症予防法は確立していない (表 14-10-17)。

[塚崎邦弘]

### 文献

- Ohshima K, Jaffe ES, et al: Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: WHO Classification of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition (Swerdlow SH, Campo E, et al eds), pp 281-284, IARC Press, Lyon, 2008.
- Takatsuki K: Adult T-cell Leukemia, Oxford: Oxford University Press, New York, 1994.
- Tobinai K, Watanabe T: Adult T-cell leukemia-lymphoma. In: Clinical Oncology (3rd ed) (Abeloff MD, Armitage JO, et al ed), pp 3109-3130, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004.

## ◆ 総論

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL) は、九州・沖縄地方を主とする西南日本に多発する T 細胞腫瘍として、1977 年内山、高月らによって提唱された疾患概念である<sup>1)</sup>。1980 年代のはじめには原因ウイルスとして human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-1) が発見された<sup>2)~5)</sup>。WHO 分類 (2008) において ATL は、高度の核異型を伴ったリンパ球よりなる、HTLV-1 によって引き起こされる末梢性 T 細胞腫瘍と定義されている<sup>6)</sup>。

Flower cell と呼ばれる異常リンパ球の増多を主体とした白血球増多、リンパ節腫脹、皮膚病変、ATL 細胞の浸潤による多臓器障害、高 LDH 血症、高 Ca 血症、日和見感染症などが出現する。日本以外では中央アフリカおよび中南米出身者に比較的高頻度に発生している。HTLV-1 キャリアは現在日本には西南日本沿岸部を主に 110 万人程度存在し、キャリアから ATL の発症率は年間 1,000 人に 0.6~0.7 人とされる<sup>7)8)</sup>。HTLV-1 の感染は感染細胞が正常リンパ球に直接接触して成立する。感染経路として輸血、性交、母乳が知られているが、ATL 発症につながる重要な感染経路は母乳である。いくつかの多発地域では HTLV-1 母子感染予防対策が行われており、6 カ月以上の長期授乳による母子感染率は 20.5% であるのに対して人工栄養による母子感染率は 2.4% と報告されている<sup>9)</sup>。

ATL 発症は 20 歳代までは極めて稀で、その後増加し、60 歳頃をピークにして以降徐々に減少する。1 人の HTLV-1 キャリアが、生涯で ATL を発症する確率は約 5% である。HTLV-1 キャリアにおける ATL 発症の危険因子としては、多変量解析で、母子感染、高齢者、末梢血中の高ウイルス量、ATL の家族歴あり、他の疾患の治療中に初めて抗 HTLV-1 抗体検査を受け陽性が判明した症例<sup>10)</sup> が報告されている。近年、HTLV-1 キャリアと ATL 患者の高齢化が進んでいる<sup>11)12)</sup>。

1991 年に Japan Clinical Oncology Group (JCOG) リンパ腫グループ (LSG) による 813 例の ATL 患者の全国実態調査をもとに、多変量解析による予後因子として、年齢、全身状態 (performance status : PS)、総病変数、高 Ca 血症、高 LDH 血症が同定された<sup>13)~16)</sup>。そして予後因子解析と臨床病態の特徴から「急性型」、「リンパ腫型」、「慢性型」、「くすぶり型」の 4 臨床病型分類が提唱されている<sup>17)</sup> (表 1)。これらの割合は急性型 57%、リンパ腫型 24%、慢性型 19%、くすぶり型 6% であった。急性型、リンパ腫型、予後不良因子 (LDH、アルブミン、BUN のいずれか 1 つ以上が異常値) を持つ慢性型 ATL は急速な経過をたどることがほとんどであり、それぞれの生存期間中央値 (MST) は 6 カ月、10 カ月、15 カ月であることから一括してアグレッシブ ATL と呼ばれる。一方くすぶり型および予後不良因子を有していない慢性型 ATL は比較的緩徐な経過を辿り、それぞれの 4 年生存割合は約 63% と約 70% である<sup>18)</sup> ことから、インドレント ATL と呼ばれる。

JCOG-LSG がアグレッシブ ATL を対象とし、継続して臨床試験を行ってきたことから、化学療法における反応性の評価では、JCOG 治療効果判定規準が広く使用されてきた<sup>14)19)</sup>。近年では非ホジキンリンパ腫と慢性リンパ性白血病に対するもの<sup>20)21)</sup> をもとに改変した修正版 ATL に対する JCOG 治療効果判定規準<sup>22)</sup> が用いられている (表 2)。

表 1 ATL 臨床病型の診断規準 (文献 17)を改変)

評価項目		くすぶり型	慢性型*1	リンパ腫型*1	急性型*1
抗 HTLV-1 抗体*2		+	+	+	+
リンパ球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )*3		< 4	$\geq 4$	< 4	
異常リンパ球数*4		$\geq 5\%$ *7	+*8	$\leq 1\%$	+*8
Flower cell		*5	*5	no	+
LDH		$\leq 1.5N$	$\leq 2N$		
補正 Ca 値 (mg/dL)*6		< 11.0	< 11.0		
組織学的に腫瘍病変が確認されたリンパ節腫大		No		+	
腫瘍病変	皮膚	*7			
	肺	*7			
	リンパ節	no		yes	
	肝腫大	no			
	脾腫大	no			
	中枢神経	no	no		
	骨	no	no		
	胸水	no	no		
	腹水	no	no		
	消化管	no	no		

空欄は他の病型で規定される条件以外の制約はないことを示す。

N：正常値上限

\*1 予後不良因子を有する慢性型：BUN>施設基準値上限，LDH>施設基準値上限，血清アルブミン<施設基準値下限の1つでも満たす場合

\*2 PA 法あるいは ELISA 法や Western blot 法のいずれかで陽性であること。

Immunofluorescence 法や Western blot 法により，陽性反応が確認されていることが望ましい。測定可能な施設では，Southern blot 法により，HTLV-1 provirus の ATL 細胞への組み込みを確認する。

\*3 正常リンパ球と異常リンパ球を含むリンパ球様細胞の実数の和

\*4 形態学的に明らかな ATL 細胞

\*5 ATL に特徴的な flower cell が認められてもよい。

\*6 補正 Ca 値は以下の式で求める。

血清アルブミン値 $\geq 4.0$ (g/dL)の場合：補正カルシウム値(mg/dL)=総カルシウム値(mg/dL)

血清アルブミン値 $< 4.0$ (g/dL)の場合：補正カルシウム値(mg/dL)=総カルシウム値(mg/dL)-0.8 [アルブミン(g/dL)-4]

\*7 末梢血中の異常リンパ球が5%未満でくすぶり型と診断されるには，皮膚あるいは肺に組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

\*8 末梢血中の異常リンパ球が5%未満で慢性型または急性型と診断されるには，組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。

表2 JCOG版ATLに対する治療効果判定規準<sup>22)</sup>

【ベースラインで標的病変が存在する場合】

総合効果	評価項目							
	標的病変		非標的病変		骨髄浸潤	末梢血病変 (異常リンパ球)	皮膚病変	新病変
	節性	節外性	節性	節外性				
CR	正常	消失	正常	消失	陰性	正常	正常	なし
PR	SPDの50%以上の縮小		正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない (未検可)	正常 or 減少	正常 or 縮小	なし
SD	CR, PR, PDのいずれにも判定されない							
PD	以下のいずれか1項目でも満たした場合にPDと判定する							
	SPDの50%以上の増大 or 節性標的病変の再腫大 or 節外性標的病変の再出現		増大 or 再腫大	増大 or 再出現	陽性化	増加	増大 or 再出現	あり

上記の項目のいずれかでも評価不能であれば総合評価は「評価不能 not evaluable (NE)」とする。

【ベースラインで標的病変が存在しない場合】

総合効果	評価項目					
	非標的病変		骨髄浸潤	末梢血病変 (異常リンパ球)	皮膚病変	新病変
	節性	節外性				
CR	正常	消失	陰性	正常	正常	なし
PR*	正常 or 非増大	消失 or 非増大	問わない (未検可)	正常 or 減少	正常 or 縮小	なし
SD	CR, PR, PDのいずれにも判定されない					
PD	以下のいずれか1項目でも満たした場合にPDと判定する					
	増大 or 再腫大	増大 or 再出現	陽性化	増加	増大 or 再出現	あり

上記の項目のいずれかでも評価不能であれば総合評価は「評価不能 not evaluable (NE)」とする。

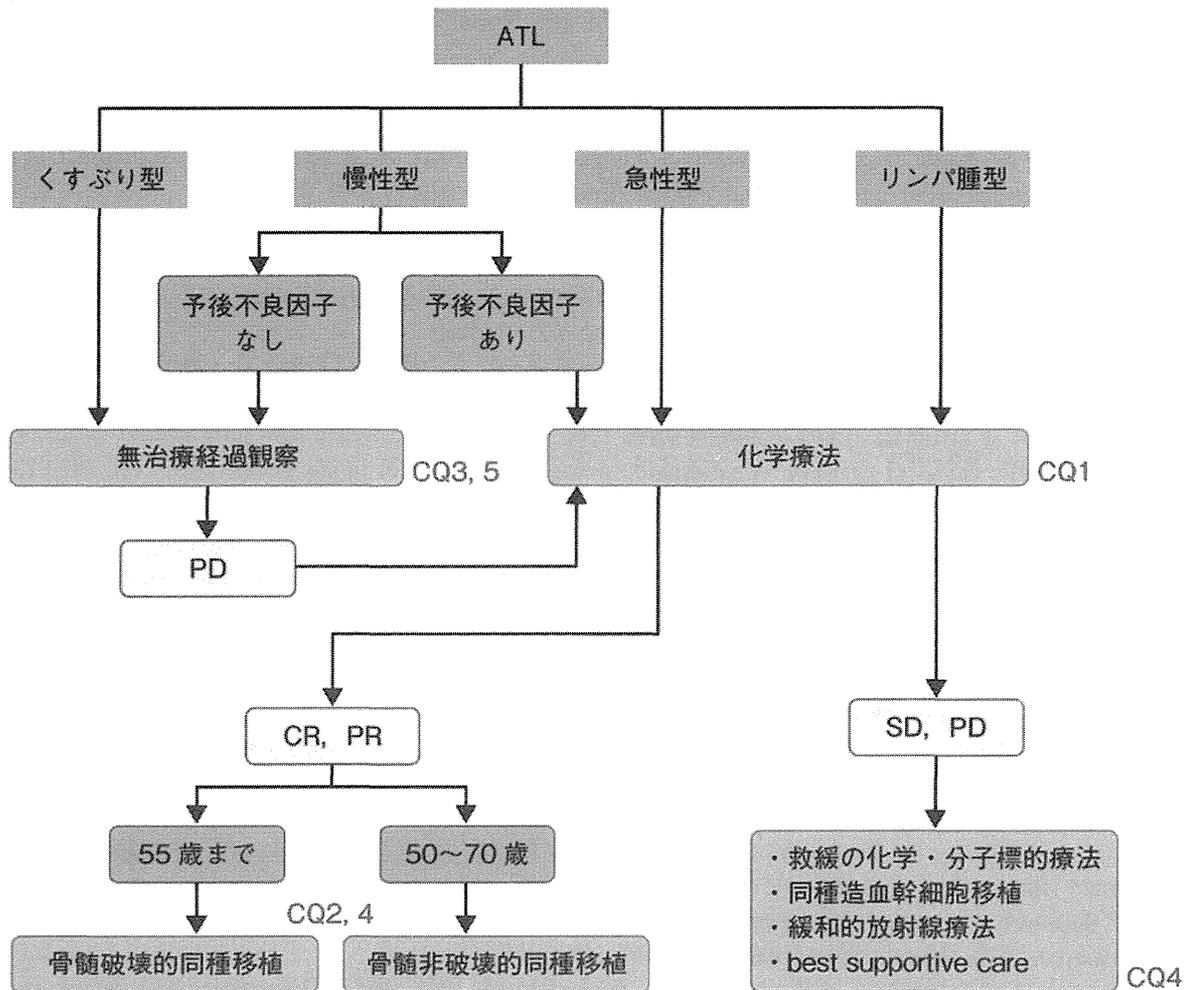
\*CRの規準を満たす場合、総合効果はCRとする。

### 参考文献

- 1) Uchiyama T, et al : Adult T-cell leukemia : clinical and hematologic features of 16 cases. Blood. 1977 ; 50 (3) : 481-92.
- 2) Poiesz BJ, et al. 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 USA. 1980 ; 77 (12) : 7415-9.
- 3) Hinuma Y, et al : Adult T-cell leukemia : antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA. 1981 ; 78 (10) : 6476-80.
- 4) Yoshida M, et al ; Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of

- adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984 ; 81 (8) : 2534-7.
- 5) Miyoshi I, et al : Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature*. 1981 ; 294 (5843) : 770-1.
  - 6) Oshima K, et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. Swerdlow SH, et al. eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, IARC ; 2008 : pp281-4.
  - 7) Tajima K : Epidemiology of HTLV- I / II in Japan and the world. *Gann Monograph on Cancer Research* 1992 ; 39 ; 129-49.
  - 8) Blattner WA, et al : Epidemiology of HTLV- I and HTLV- II infection. In : Takatsuki K, ed. *Adult T-cell Leukemia*. New York, NY : Oxford University Press ; 1994 : 45-90.
  - 9) 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会編 : 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業報告書. 1998年3月
  - 10) Iwanaga M, 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 (8) : 1211-9.
  - 11) Satake M, et al : Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol*. 2012 ; 84 (2) : 327-35.
  - 12) Yamada Y, et al : Nationwide survey of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan. *Rinsho Ketsueki*. 2011 ; 52 (11) : 1765-71.
  - 13) Lymphoma Study Group : Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma : a cooperative study. *Leuk Res*. 1991 ; 15 (2-3) : 81-90
  - 14) Takatsuki K : *Adult T-cell leukemia*. New York, NY, Oxford University Press, 1994.
  - 15) Tobinai K, et al : Adult T-cell leukemia-lymphoma, in Abeloff MD, et al, editors. *Clinical Oncology* (ed 3) . Philadelphia, PA, Elsevier Churchill Livingstone, 2004, pp3109-30.
  - 16) International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans : Human immunodeficiency viruses and human T-cell lymphotropic viruses. International Agency for Research on Cancer Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol67/volume67.pdf>
  - 17) Shimoyama M and members of the Lymphoma Study Group (1984-1987) : Diagnostic criteria and classification clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Br J Haematol*. 1991 ; 79 (3) : 428-37.
  - 18) 山田恭暉ほか : 第 421 回日本臨床血液学会, シンポジウム 5. 悪性リンパ腫の治療戦略 高悪性度リンパ腫 (成人 T 細胞白血病). *臨床血液*. 2001 ; 42 (4) : 293-8. (3iiiA)
  - 19) Tsukasaki K, et al : VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*. 2007 ; 25 (34) : 5458-64. (1iiA)
  - 20) Cheson BD, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*. 1999 ; 17 (4) : 1244.
  - 21) Cheson BD, et al : National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia : revised guideline for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996 ; 87 (12) : 4990-7. (ガイドライン)
  - 22) Tsukasaki K, 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 (3) : 453-9.

◆ アルゴリズム



急性型，リンパ腫型，予後不良因子（LDH，アルブミン，BUN いずれか一つ以上が異常値）をもつ慢性型，すなわちアグレッシブATLに対しては多剤併用化学療法を施行する（CQ1）。そして治療反応性が得られ，年齢・全身状態・主要臓器機能に問題がなく，適切なドナーが見つかった場合は同種造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation：allo-HSCT，同種移植）を検討する（CQ2，CQ4）。

ぐすぶり型，予後不良因子を有していない慢性型，すなわちインドレントATLに対してはアグレッシブATLへ進展するまで無治療経過観察する（CQ3，CQ5）。増悪した後は初発のアグレッシブATLと同様に治療する。

## CQ 1 初発アグレッシブ ATL に対して最も推奨される治療法は何か

推奨グレード

VCAP-AMP-VECP 療法が最も推奨される。

カテゴリー 1

### 解説

1970年代から1980年代にかけて、JCOG-LSGによる臨床試験ではATLに対し非ホジキンリンパ腫と同様の化学療法が行われ、そのMSTは約8ヵ月と極めて予後不良であった<sup>1)~3)</sup>。1991年JCOG-LSGよりATLの臨床病型分類が提唱された後、アグレッシブATLを対象とした臨床試験が継続的に行われてきた。まず1991年から、単剤で再発・再燃ATLに対して治療反応性がみられた<sup>4)</sup>ペントスタチンを組み入れた化学療法の第Ⅱ相試験が行われたが、従来の治療成績を上回らなかった<sup>5)</sup>。1994年から行われた8つの抗がん剤を用い、G-CSFを用いて治療強度を高め、メトトレキサート(MTX)とプレドニゾロン(PSL)の髄注を併用したLSG15療法の第Ⅱ相試験では、それまでのATLの治療成績と比較して良好な成績が得られた<sup>6)</sup>。そして1998年からVCAP(VCR, CPA, DXR, PSL)-AMP(DXR, MCNU, PSL)-VECP(VDS, ETP, CBDCA, PSL)(modified LSG15)療法と、非ホジキンリンパ腫の標準治療の一つと当時みなされていたCHOP-14療法とを比較する第Ⅲ相試験(JCOG9801)が行われ、VCAP-AMP-VECP療法は血液毒性は高いもののCHOP-14療法よりも完全奏効割合と全生存割合に優れており、ATLに対する標準治療と考えられる<sup>7)</sup>。ただ、この臨床試験は70歳未満を対象としたため、高齢者への適用の可能性に関しては不明である。

### 参考文献

- 1) Shimoyama M, et al. Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. *J Clin Oncol.* 1988 ; 6 (1) : 128-41. (2A)
- 2) Shimoyama M, et al. Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. *J Clin Oncol.* 1988 ; 6 (7) : 1088-97. (2A)
- 3) Tsukasaki K, et al. Lymphoma study group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 ; 42 (2) : 85-95. (2A)
- 4) Tobinai K, et al. Phase I study of YK-176 (2'-deoxycoformycin) in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma : the DCF Study Group. *Jpn J Clin Oncol.* 1992 ; 22 (3) : 164-71. (3iiiDiv)
- 5) Tsukasaki K, et al. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109) . *Int J Hematol.* 2003 ; 77 (2) : 164-70. (3iiiDiv)
- 6) Yamada Y, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study 9303. *Br J Haematol.* 2001 ; 113 (2) : 375-82. (3iiiDiv)
- 7) Tsukasaki K, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25 (34) : 5458-64. (1iiA)

## CQ 2 アグレッシブ ATL に対する同種造血幹細胞移植は有用か

推奨グレード

カテゴリ 2A

ATL に対する初回治療に反応性がみられた症例に対しては、HLA 一致血縁、非血縁ドナーが得られた場合、同種造血幹細胞移植は長期生存が期待できる治療法として推奨される。

### 解説

ATL に対する同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : allo-HSCT) は、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法では再発が極めて高率であるのに対し、当初単施設からの少数例の報告で化学療法では得難い長期生存例が確認された。その後、多施設後方視的解析の結果から、1年全生存割合 (OS) 50~52%、3年 OS が 45% と有望な成績が報告された<sup>1)~4)</sup>。そして大規模な後方視的調査として日本のデータベースを基に、allo-HSCT が施行された ATL 386 例の 3年 OS が 33% と報告された<sup>5)</sup>。

これらは allo-HSCT を施行し得たという選択された一群に対してではあるが、化学療法単独と比較して有望な治療成績である。移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) 合併症例において再発率が低いこと、移植後再発例において免疫抑制剤の減量・中止により再寛解に到達した症例があることなどから、移植片対 ATL (graft-versus-ATL : GvATL) 効果が有望な治療成績の要因の一つと考えられる。ATL に対する初回治療後に治療反応性がみられた症例には、HLA 一致血縁ドナー、非血縁ドナーが得られた場合、allo-HSCT は長期生存、さらには治癒が期待できる治療法として推奨される。ただしいずれの報告でも GVHD<sup>6)</sup>、感染症などによる高い治療関連死亡 (TRM) が示されており、化学療法後に長期奏効が得られる場合も稀にはあるため、患者へは十分な情報の提供が必要である。

allo-HSCT で骨髄破壊的前処置もしくは骨髄非破壊的前処置のいずれを選択するかについて明確なデータはないが、年齢で分けることが一般的である。骨髄破壊的前処置の対象年齢の上限は 55 歳、そして骨髄非破壊的前処置は 50~70 歳 (非血縁の場合は 65 歳まで) を対象とすることが実臨床と臨床試験では行われている<sup>6)~8)</sup>。近年、血縁 HTLV-1 キャリアドナーからの allo-HSCT 施行後に、ドナー HTLV-1 感染細胞由来の再発例が報告された<sup>9)</sup>。その後、日本造血細胞移植学会から、血縁キャリアをドナーとする場合には末梢血を用いた HTLV-1 のサザンブロット解析でモノクローナル/オリゴクローナルでないこと、臨床的に ATL くすぶり型でなく HTLV-1 キャリアに留まることを確認することが推奨されている<sup>10)</sup>。

ATL に対する allo-HSCT は、化学療法では得難い長期生存例が観察されており有効な治療法と言える。しかし、ドナーの選択、前処置法、高い移植関連死亡を減少させる感染症予防の方法などコンセンサスが得られていない課題も多い。現在日本で、アグレッシブ ATL に対する allo-HSCT の臨床試験が進行中である。

### 参考文献

- 1) Utsunomiya A, et al. Improved outcome of adult T-cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001 ; 27 (1) : 15-20. (3iiiA)
- 2) Kami M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. Br J Haematol. 2003 ; 120 (2) : 304-9. (3iiiA)