

表 1 ATL 病型診断規準(文献<sup>9)</sup>より改変)

	くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型
抗 HTLV-1 抗体	+	+	+	+
リンパ球数( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) <sup>*1</sup>	<4	$\geq 4$	<4	
異常リンパ球数 <sup>*2</sup>	$\geq 5\%$ <sup>**</sup>	+ <sup>**</sup>	$\leq 1\%$	+ <sup>**</sup>
flower cell	<sup>**</sup>	<sup>**</sup>	no	+
LDH	$\leq 1.5N$	$\square \leq 2N$		
補正 Ca 値(mg/dL)	<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 腫瘍病変	no		+	
皮膚	<sup>**</sup>			
肺	<sup>**</sup>			
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		

空欄はほか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。

<sup>\*1</sup> 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。

<sup>\*2</sup> 形態学的に明らかな ATL 細胞。

<sup>\*\*</sup> ATL に特徴的な flower cell が認められてもよい。

<sup>\*\*</sup> 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。

<sup>\*\*</sup> 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。

瘍である<sup>23)</sup>。以上より典型例の診断は容易である。非典型例では、ATL 細胞 DNA に HTLV-1 遺伝子の単クローン性組み込みを証明して確定診断する。

### 1. ATL の予後因子、病型分類、リスクグループ

予後因子としては、1990 年代の 800 例を超える全国調査で年齢、全身状態 (PS)、総病変数、高 Ca 血症、高 LDH 血症が重要と報告された。予後因子解析と臨床病態の特徴から、白血化、臓器浸潤、高 LDH 血症、高 Ca 血症の有無と程度により表 1、図 1 のように病型分類が提唱され、生存期間中央値 (MST) 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

では 3 年以上であった<sup>4)</sup>。

最近、日本全国の調査で 2000-10 年に診断された急性型とリンパ腫型 ATL の 807 例を解析し、予後予測モデルが提唱された。An Arbor 臨床病期、PS、年齢、アルブミン、可溶性 IL2 受容体の 5 因子の多寡により 3 群に分けられ、その MST は高、中、低リスク群でそれぞれ 4.6、7.3、16.2 カ月であった (図 2)<sup>9)</sup>。一方 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) のリンパ腫グループ (LSG) (JCOG-LSG) によるアグレッシブ ATL に対する 3 つの臨床試験 (JCOG9109, 9303, 9801) に登録された 276 例の解析では PS と高 Ca 血症による組み合わせで 2 群に分けられ、その MST は 6.3 カ月と 17.8 カ月であった<sup>6)</sup>。前者は後方視的に各施設のすべての患者、後者は前向き臨

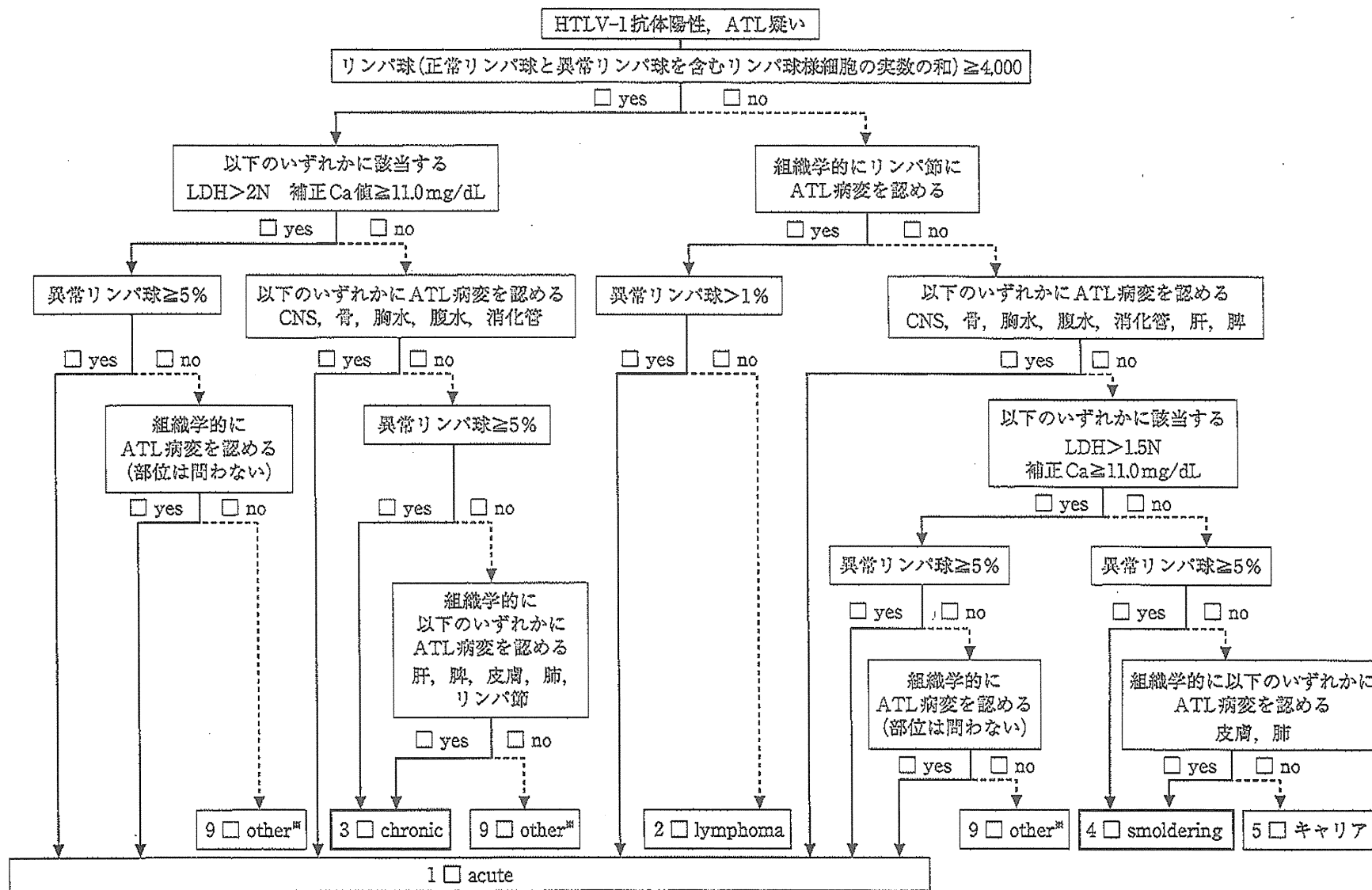


図1 ATL病型診断のフローチャート

高Ca血症:  $\geq 11.0$  mg/dL.

\*該当する場合は, ATL以外の疾患やHTLV-1キャリアの可能性を検討する.

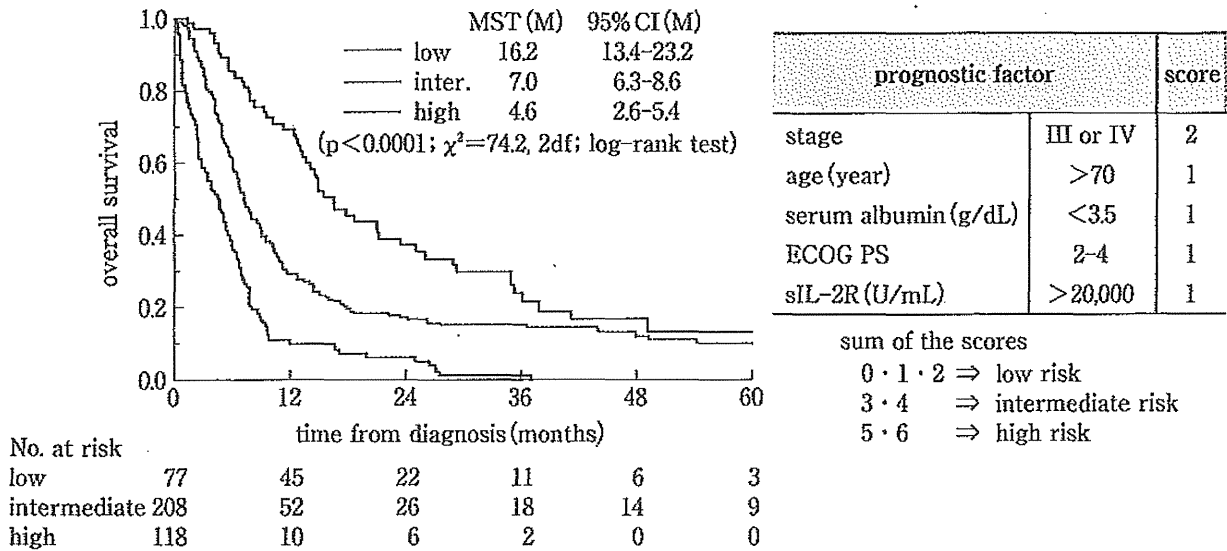


図2 急性型・リンパ腫型ATLの予後予測モデル：2000-09年の後方視的全国調査(文献<sup>9)</sup>より改変)

床試験に参加した年齢、臓器予備能などの適格患者で同定されたが、いずれも validation set を用いてその有用性が確認されている。しかしながら両予後予測モデルともに予後良好群においてもその5年生存割合は15%未満であることから、例えば‘同種造血幹細胞移植療法(allo-HSCT)のような毒性は高いが治癒が望める治療法の候補ではない患者群’を抽出できてはいない。

## 2. ATLに対する層別化した治療法の開発

急性型やリンパ腫型はCHOP療法などに抵抗性であるため、G-CSFを併用して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髄注を併用する。慢性型やくすぶり型ATLの治療法は、急性転化するまではwatchful waiting(WW:無治療または皮膚病変などへの局所療法のみで観察)が原則とされるがその長期予後は良好ではない。allo-HSCTは、有害反応は強いが宿主片対ATL効果により長期生存が期待できるので、ドナー、移植の前処置法など症例の選択規準は確立していないが、検討されるべき治療法である<sup>9)</sup>。合併症対策としては、高Ca血症の治療と日和見感染症の予防/治療が重要である。

ATLに対する治療法の開発は、これまで主に日本で行われてきた。1970年代から、JCOG-LSGではATLを含むアグレッシブ非ホジキンリンパ腫(NHL)に対し継続的な臨床試験と調査が行われ、以下の知見が得られている<sup>9)</sup>。

(1) 他のアグレッシブリンパ腫と同じ治療法によると、いわゆる第1世代、第2世代のいずれの化学療法でも、完全寛解率と全生存割合(OS)でB細胞リンパ腫、ATL以外のT細胞リンパ腫に劣ること(JCOG7801, 8101, 9701)。そしてATLとの診断が最も予後不良な因子であったこと(JCOG8701)。

(2) 1991年には、ATLの全国調査によるその多様な臨床病態と予後因子の解析結果に基づいて、病型分類を提唱し、その病型分類に基づき、急性型、リンパ腫型、そして予後不良因子(LDH, BUN, Albのいずれかが異常値)をもつ慢性型を対象に、ATLのみに対する臨床試験を以降継続的に実施してきたこと(JCOG9109, 9303, 9801, 0907)。

(3) 1990年代に有望であったプリンアナログの新薬を組み込んでその予後は改善しなかったこと(JCOG9109)。

(4) NHLの標準治療であるCHOPの4剤に、G-CSFと赤血球・血小板輸血を併用することにより治療強度を高め、ラニムスチン、ビンデ

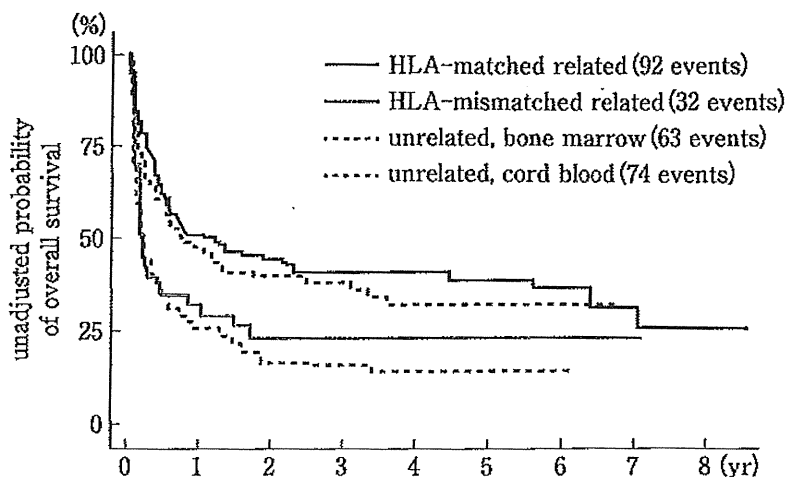


図3 高悪性度ATL 386例に対する同種造血幹細胞移植療法の成績  
(文献<sup>9)</sup>より改変)

シン、カルボプラチン、エトポシドを組み入れたVCAP-AMP-VECP(mLSG15)療法が、同じくG-CSFを併用しCHOPを3週に1回から2週に1回と治療強度を高めたCHOP-14に完全寛解率と3年OSで上回ったことにより、ATLに対して化学療法を行う場合の標準治療が一応確立したが、VCAP-AMP-VECP療法によるOSでも23%と、他の造血器腫瘍よりも不良であることから、新規治療法の開発が急務であること(JCOG9303, 9801)<sup>9)</sup>。

現在進行中のJCOG0907試験は、本疾患に対して有望なことが次段のように示されつつあるallo-HSCTが、その高いリスクに見合う治療法であるか否かを検証するために、登録された55歳以下の初発アグレッシブATL患者のすべてを対象として、導入化学療法を開始した後、ドナーが確保された場合に骨髓破壊的な前処置法を用いたallo-HSCTを施行する一連の治療の有効性と安全性を、ヒストリカルコントロールである化学療法と比較する非ランダム化の検証的第2相試験である。

現在allo-HSCTは、アグレッシブATLに高率に治癒をもたらす唯一の治療法である(図3)<sup>9)</sup>。allo-HSCTでは、移植前処置の強度、ドナー、幹細胞のソースなどにバリエーションがある。特にATLは比較的高齢者に多いことからその工夫が重要となる。厚生労働省がん臨床研究班の岡村班、鶴池班では継続的に、比較的高

齢者のアグレッシブATLに対する骨髓非破壊的allo-HSCT(NST)のfeasibility studyをウイルス学的なcorrelative studyとともに行ってきた。その初期の試験結果から、NSTが比較的安楽に高齢者ATLにできること、移植片対宿主病(GVHD)を伴うと再発が少ないこと、移植後には細胞傷害性Tリンパ球(CTL)活性が出現し、ウイルス量が減じることを報告してきた<sup>10)</sup>。現在は臍帯血を用いた第2相試験が進行中である。一方日本の日本造血細胞移植学会データセンターでの継続的な後方視的解析では、ATLに対するallo-HSCTでは比較的軽いGVHDを伴うと再発が少なく、長期生存が得られやすいこと、NSTが比較的高齢者に長期生存をもたらしていることが報告されてきた。

インドレント(くすぶり型、予後不良因子をもたない慢性型)ATLは、無治療でも数年以上病状が悪化しない場合があることと毒性の軽微な標準治療がないことから、急性転化(アグレッシブATLになること)するまではWWが標準治療とされてきた<sup>7)</sup>。しかしその長期予後は同様にWWされるB細胞性慢性リンパ性白血病などに比べて不良であった<sup>10)</sup>。未治療のインドレントATL患者を対象としては、欧米ではリンパ腫型以外のATLに対する標準治療の一つとみなされているが日本では保険適用がないインターフェロン $\alpha$ とジドブジンの併用療法(IFN/AZT療法)が、標準治療であるWWよりも有用

であるか否かを検証するために先進医療B評価制度を用いたランダム化第3相試験が開始された(JCOG1111)<sup>12)</sup>。本試験ではATLに対し、日本では保険適用のないIFNとAZTを先進医療B評価制度による臨床試験で用い、その有用性が検証できれば両剤の保険適用拡大を目指している。

### 3. ATLを含むT細胞リンパ腫に対する新薬開発の現状と課題

ATLを含むT細胞リンパ腫に対する抗体医薬ほかの新薬の開発が最近進んでいる。1990年代に開発されたマウス/ヒトキメラ型抗CD20抗体のrituximabはB細胞腫瘍の治療法を一変させた。CC chemokine receptor 4(CCR4)は、正常組織において、Th2/制御性CD4陽性T細胞に選択的に発現することが知られており、喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患の分子標的として注目されている。一方T細胞腫瘍においては、ATLの90%以上と末梢性Tリンパ腫(PTCL)非特定型の約30%での発現が報告され、かつCCR4陽性のATL/PTCLは陰性例と比べて皮膚などへの臓器浸潤が強く、また予後不良であった。糖鎖のフコースを除くことにより抗体依存性細胞傷害活性を高めた抗CCR4ヒト化mogamulizumab(MoAb)が日本で開発され、CCR4陽性の再発T細胞腫瘍を対象に第1相試験が行われた<sup>13)</sup>。再発高悪性度ATL 13例、その他のPTCL 3例を対象に増量が検討され、リンパ球減少と急性輸注反応を主とした毒性は許容範囲であり、予定していた最大投与量が最大耐用量となった。奏効割合は31%(完全奏効(CR) 2例、部分奏効(PR) 2例)と有望であり、特に末梢血病変によく奏効した。この有望な成績を受けて、mogamulizumabの至適用量とみなされた1.0mg/kgによる再発高悪性度ATLに対する第2相試験が開始され登録は速や

かに終了した<sup>14)</sup>。26例での奏効割合は50%(CR 8例、PR 5例)と有望であり、皮疹などの重篤な有害事象は対処可能であった<sup>15)</sup>。この結果、本剤は再発難治のATLに対して2012年6月から保険適用となった。再発難治のPTCL/CTCLに対する単剤の第2相試験と初発高悪性度ATLに対する化学療法との併用療法の第2相試験が最近終了し、いずれも有望な成績が学会発表された。

そのほかに日本でATLに対して開発・検討中の新規薬剤としては、作用機序は多様とされるが骨髄腫、骨髄異形成症候群ほかで有用性が示されたimmunomodulatory drugのlenalidomide、プロテアソーム阻害剤のbortezomib、抗CD30抗体と抗チューブリン薬の複合体であるSGN35、葉酸拮抗薬のpralatrexate、Tリンパ球で重要なプリン・サルベージ酵素であるpurine nucleoside phosphorylaseの阻害剤、更には幾つかの免疫療法などがある。

#### おわりに

#### —ATL治療の今後の展望—

ATLを含む難治性のT細胞腫瘍に対する治療法の開発には、基礎・橋渡し研究、そして引き続いての臨床試験が重要である。極めて難治性であるが多様な病態をとるATLに対する治療戦略としては、WWからallo-HSCTまで幅広い。予後予測と治療法の選択には臨床病型分類が有用であるが、今後は予後予測に有用な分子マーカー、更には初期治療後の残存病変の評価を組み合わせるにより、多様なATLに対する層別化した標準治療法が開発が望まれている。このためにはATLに対して新たに開発された薬剤を組み入れた集学的治療法について、検証的な医師主導の臨床試験が重要となる。またATL患者の高齢化が進むなか、有害反応の少ない新規治療法の開発も求められている。

## ■ 文 献

- 1) Uchiyama T, et al: Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50 (3): 481-492, 1977.
- 2) Takatsuki K, et al: Adult T-cell Leukemia. Oxford University Press, New York, 1994.
- 3) Ohshima K, et al: WHO Classification of Tumour of Haemopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed, p281-284, IARC Press, Lyon, 2008.
- 4) 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* 79(3): 428-437, 1991.
- 5) Katsuya H, et al: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 30(14): 1635-1640, 2012.
- 6) Fukushima T, et al: Characterization of long term survivors and a predictive model for aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): An ancillary study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 53rd ASH Annual Meeting, 2011.
- 7) 造血器腫瘍診療ガイドライン作成委員会: 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年版(日本血液学会編), p228-238, 金原出版, 2013.
- 8) Tsukasaki K, et al: Lymphoma Study Group of JCOG. *Jpn J Clin Oncol* 42(2): 85-95, 2012.
- 9) Hishizawa M, et al: Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 116(8): 1369-1376, 2010.
- 10) Choi I, et al: Long-term outcomes after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma: results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant* 46(1): 116-118, 2011.
- 11) Takasaki Y, et al: Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 115(22): 4337-4343, 2010.
- 12) Bazarbachi A, et al: Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 28(27): 4177-4183, 2010.
- 13) Yamamoto 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* 28(9): 1591-1598, 2010.
- 14) Ishida T, et al: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30(8): 837-842, 2012.

## <Special Article>

# 日本から発信されたリンパ腫治療のエビデンス

塚崎 邦弘\*

### 要 旨

- JCOG リンパ腫グループ(JCOG-LSG)による 1970 年代からの継続的な臨床試験は、日本におけるアグレッシブ非 Hodgkin リンパ腫, Hodgkin リンパ腫, 成人 T 細胞白血病・リンパ腫などのリンパ系腫瘍の臨床病理学的特徴の解明とその標準治療の開発に寄与してきた。
- 2000 年以降は、WHO 分類の大改訂によって NK/T 細胞リンパ腫や低悪性度 B リンパ腫に対する臨床試験を行い、その結果は標準治療の確立に寄与することが国際的にも評価されてきた。
- 現在は 5 つの試験を登録中であり、これまでの試験結果の長期フォロー解析と併合解析も行っている。

### JCOG リンパ腫グループとは●

日本腫瘍臨床研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)のリンパ腫グループ(LSG)は、1978年に5施設で始まり、現在47施設が参加している<sup>1)</sup>。JCOGは多施設共同の臨床研究グループであり、LSGを含む16のグループからなり、主に市販後の薬剤や放射線治療、手術を組み合わせた集学的治療により、各種癌のガイドラインを書き換えるような新たな標準治療を生み出すことをミッションとしている<sup>2)</sup>。JCOG-LSGはこれまでに10のランダム化試験を含む30以上の臨床試験を、非Hodgkinリンパ腫(NHL)、成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)、リンパ芽球性リ

ンパ腫/急性リンパ性白血病(LBL/ALL)、Hodgkinリンパ腫(HL)、多発性骨髄腫、NK/T-NHL、低悪性度B-NHL、マンツル細胞リンパ腫(MCL)とびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)を対象に、継続的に行ってきた(Fig. 1)<sup>1)</sup>。

LSGの最初の多施設共同臨床試験は、NHLを対象にCHOP療法の4剤(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)を減量して用いたVEPA療法の第II相試験(JCOG7801)であった<sup>3)</sup>。1970~1980年代の試験では、当時明らかとなりつつあったT/B細胞表面形質とHTLV-1の疫学的解析を並行して行い、LBLとATLを含む末梢性T細胞リンパ腫が予後不良であることを明らかにし、その後の個別化治療につなげた

キーワード：多施設共同臨床試験、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)リンパ腫治療、エビデンス。

\* K. Tsukasaki(准教授)：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科原研内科(血液内科)。

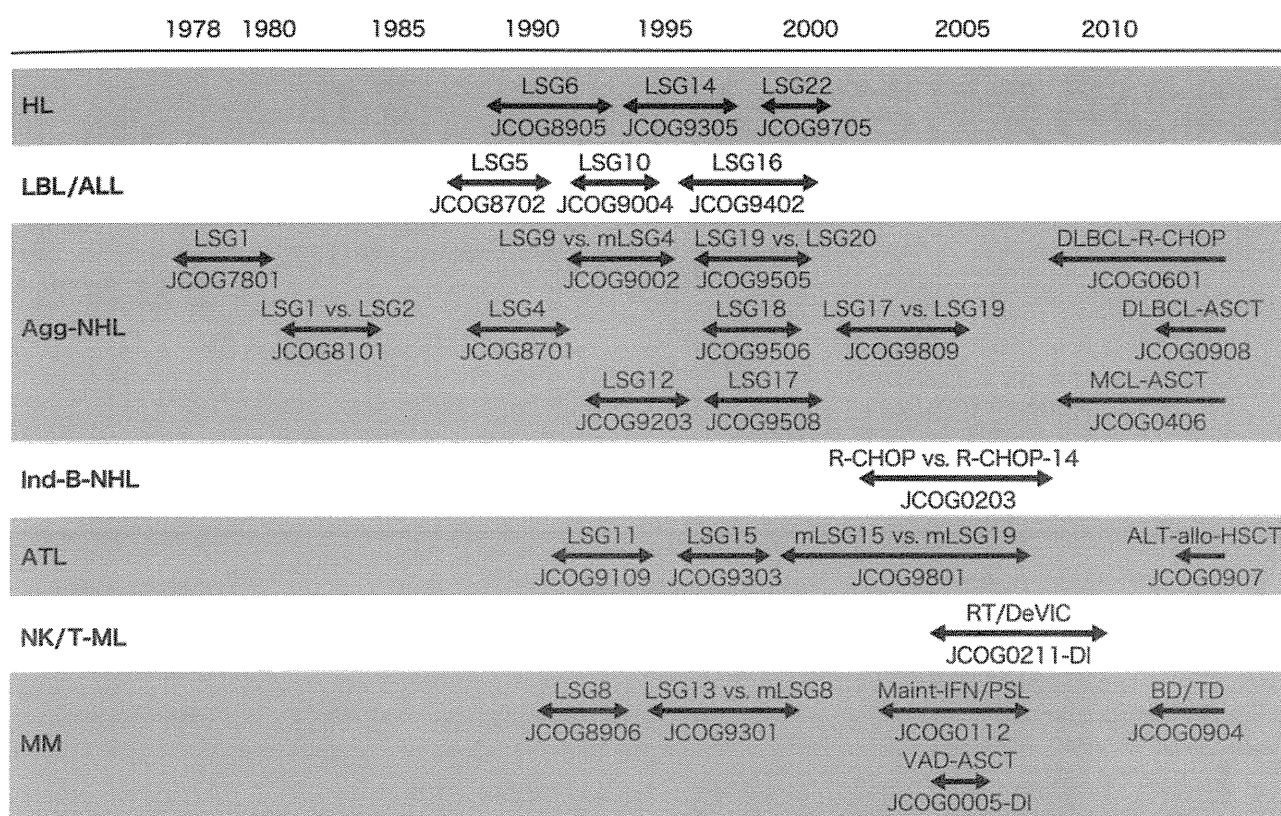


Fig. 1. JCOG-LSG によるリンパ系腫瘍に対する継続的な臨床試験

Agg-NHL: アグレッシブ非 Hodgkin リンパ腫, Ind-B-NHL: インドレント B 細胞リンパ腫, NK/T-ML: NK/T 細胞リンパ腫, MM: 多発性骨髄腫. [文献 1) より引用, 改変]

(JCOG7801, 8101, 8701). また, ATL の全国調査によるその多様な臨床病態と予後因子の解析結果に基づいて病型分類を提唱し, その後の ATL 層別化治療につなげた (JCOG9109, 9303). さらに高悪性度 ATL に対する第Ⅲ相比較試験によって標準的な化学療法を確立した (JCOG9801)<sup>4)</sup>.

一方, 日本では, 欧米と比較してまれな HL に対しては, 催吐作用と血管痛が強いため dacarbazine の量を減じた ABVd 療法 (doxorubicin + vinblastine + bleomycin + dacarbazine) が欧米の ABVD 療法の成績に遜色なく, わが国の標準治療となり, これが 2 課長通知に基づく dacarbazine の HL に対する保険適用認可に貢献した (JCOG8005, 9305)<sup>5,6)</sup>.

アグレッシブ NHL に対して第二, 第三世代の化学療法が予後の改善を示さないことが 1990 年代に欧米の臨床試験グループおよび LSG から示

されたことにより, 依然 CHOP が標準療法とされた (JCOG9002)<sup>7,8)</sup>. 同時期に, DLBCL を主としたアグレッシブ NHL の予後予測と層別化に国際予後指標 (International Prognostic Index: IPI) が有用であることが示されてからは, 国内外の臨床試験では当時併用できるようになった G-CSF と自家造血幹細胞移植 (ASCT) による治療強度のアップによる予後の改善を期待した<sup>9)</sup>. しかし, 進行期アグレッシブ NHL に対する JCOG9809 試験では, CHOP-14 群の無増悪生存割合 (PFS) が CHOP 群を上回らず<sup>10)</sup>, ドイツからの同様の試験結果と異なったことから, 治療間隔を短縮する dose-dense 化学療法の評価に一石を投じた. 本稿では 2000 年以降の JCOG-LSG でのリンパ腫に対する臨床試験について, これまでの成果と現状を紹介する.

なお, ここに紹介する成果は, JCOG-LSG 参加



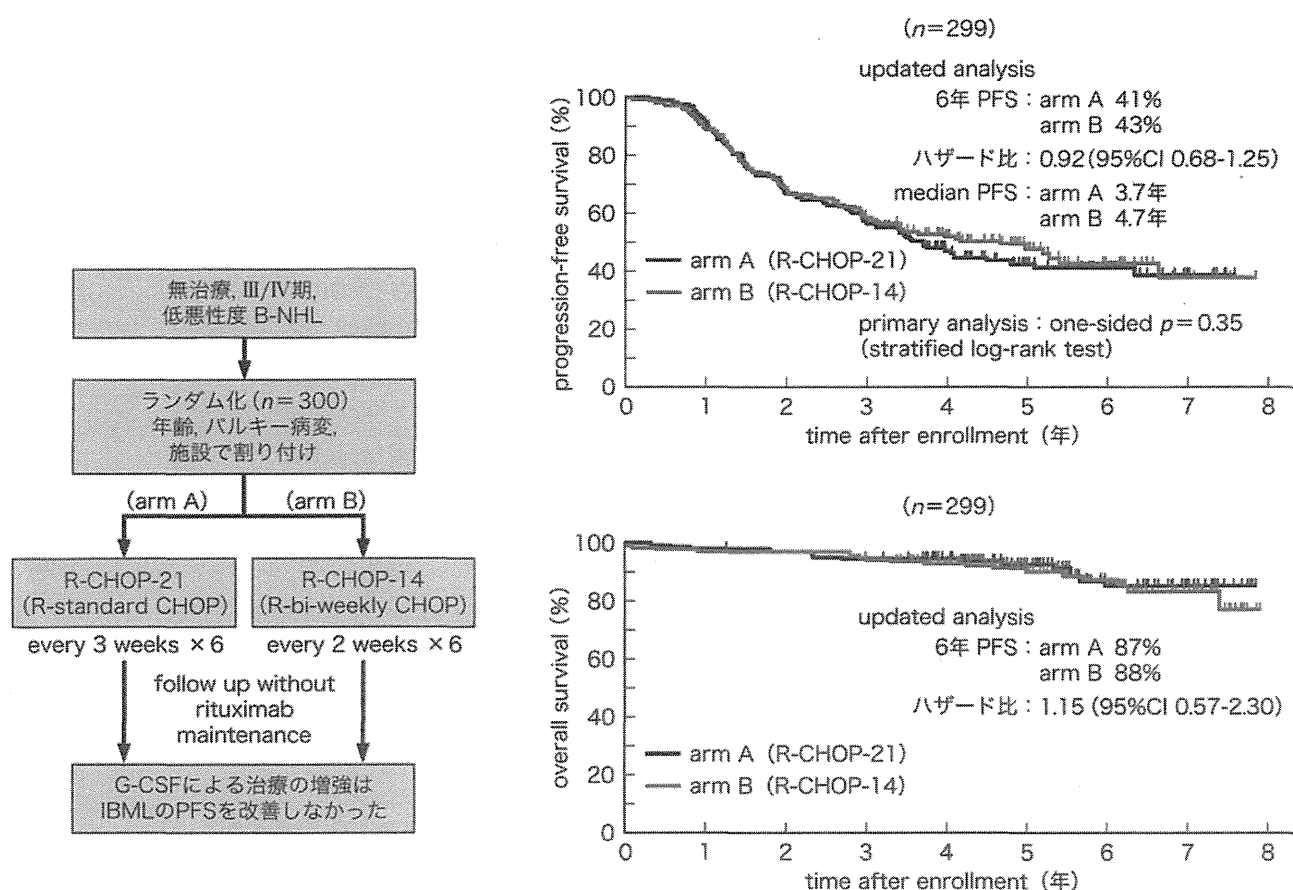


Fig. 2. JCOG0203

未治療進行期 IBML に対する抗 CD20 抗体療法 + 化学療法 (rituximab + CHOP-21 vs. rituximab + CHOP-14) のランダム化比較第 II/III 相試験。 [文献 11] より引用, 改変]

施設の医療スタッフ, 患者さんの協力に加えて, 多施設共同研究グループである JCOG のデータセンターによるデータマネジメントと統計学的検討, 15 グループからのピアレビューによるプロトコル・効果・安全性の評価, 専門委員会による病理・放射線診断・放射線治療の評価に基づいており, 関係各位に深謝したい。

### 濾胞性リンパ腫を主とした低悪性度 B 細胞リンパ腫

それまで欧米に比べ日本では少ないとされてきた濾胞性リンパ腫を主とした低悪性度 B リンパ腫 (IBML) が日本で増加傾向にあったこと, 2001 年に IBML を含む造血器腫瘍の WHO 分類の大改訂があったこと, 抗 CD20 抗体の rituximab が

日本では DLBCL に先んじて IBML の初発例に適用となったことから, 2003 年からこのタイプのリンパ腫に対してのはじめての臨床試験を第 II/III 相比較試験として行った (JCOG0203)<sup>11)</sup>。当時, IBML に対しての標準治療を確立するための欧米の臨床研究では rituximab の有無の比較でその併用の有用性が示されていたので, 本試験では rituximab 併用の相手の化学療法についてランダム化比較試験を行うこととし, 当時標準治療の一つとみなされていた R-CHOP 療法 (CHOP + rituximab) とそれに G-CSF を併用することにより治療間隔を狭め, かつ ADCC 活性の増強を図った R-CHOP-14 を比較検討した。本試験では当初の予定よりも登録ペースが速く, 5 年間で 300 例を登録できた。第 II 相部分の中間解析では両群の

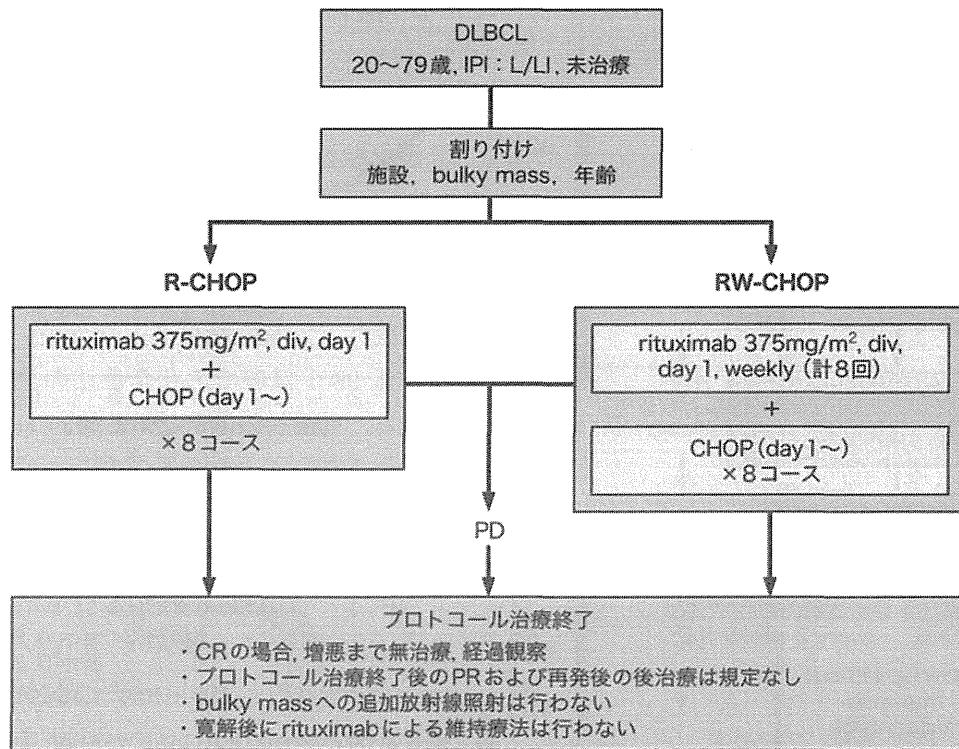


Fig. 3. JCOG0601

未治療の CD20 陽性 DLBCL に対する R-CHOP 療法における rituximab の投与スケジュールの検討を目的としたランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験。

(<http://www.jcog.jp/basic/org/group/lsg.html>)

高い安全性と奏効割合を確認できた。最終解析では、R-CHOP-14 と R-CHOP-21 とともに完全寛解 (CR) 割合は 76% と 78% と高く、主たる評価項目である PFS は Fig.2 に示すように 6 年で 88% と 87% とともに高く、差はなく、G-CSF の併用効果は認めなかった<sup>11)</sup>。日本人 IBML の多数例での解析は JCOG0203 がはじめてであり、現在はこの登録患者をフォローすることにより、本疾患群の長期予後を明らかにする二次研究が進行中である。

### びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫●

前述したアグレッシブ NHL に対する JCOG9809 試験で CHOP 療法に CHOP-14 療法が勝らなかったこと、2002 年に論文化された GELA の試験で DLBCL に対して CHOP 療法に比べて R-CHOP 療法が全生存割合 (OS) を改善し

たことから<sup>12)</sup>、JCOG では標準治療の R-CHOP 療法に勝る治療法を開発するために、それぞれ IPI 低リスク (L/LI) 群と高リスク (HI/H) 群を対象に 2006 年と 2009 年から 2 つの試験を開始した。前者は未治療 CD20 陽性 DLBCL に対する R-CHOP 療法における rituximab の至適投与法を確立するためのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験 (JCOG0601) であり、週 1 回の rituximab × 8 回と 3 週ごとの CHOP を併用する試験治療の RW-CHOP が、rituximab の血中濃度を早期に高めることにより標準治療の R-CHOP に比べて PFS の改善をもたらすかを検証する (Fig. 3)。また後者は、未治療の CD20 陽性高リスク DLBCL を対象として、ASCT を伴う大量化学療法 (LEED 療法 (melphalan + cyclophosphamide + etoposide + dexamethasone)) に先立って行う rituximab 併用導入化学療法として、CHOP-14 療法と CHOP-14/

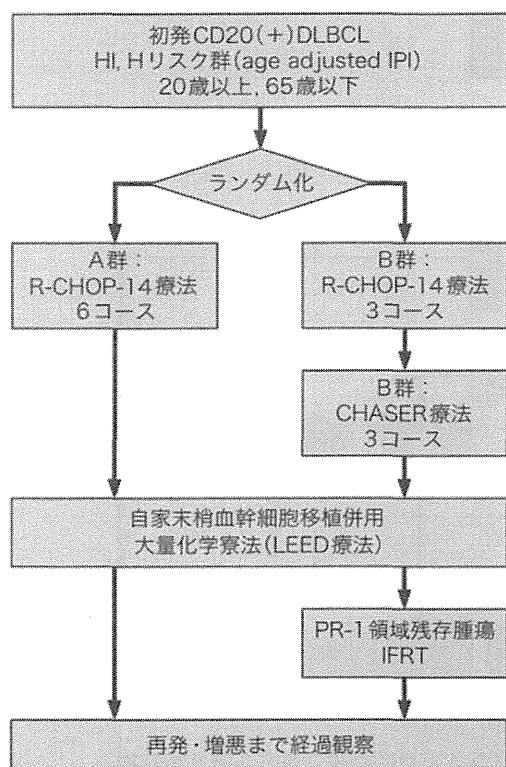


Fig. 4 JCOG0908

高リスク DLBCL に対する導入化学療法(R-CHOP-14療法または R-CHOP-14/CHASER療法)と大量化学療法(LEED)の有用性に関するランダム化第II相試験。

IFRT: involved field radiotherapy.

(<http://www.jcog.jp/basic/org/group/lsg.html>)

CHASER療法のいずれが有望かを主たる評価項目のPFSで判断するランダム化第II相試験(JCOG0908)である(Fig. 4)。

### 成人T細胞白血病・リンパ腫

前述したJCOG9801試験でCHOP-14と比べて有意に高いCR割合とmarginally高いOSを示したVCAP(vincristine + cyclophosphamide + doxorubicin + prednisolone) - AMP (doxorubicin + ranimustine + prednisolone) - VECF (vincristine + etoposide + carboplatin + prednisolone)療法を、よりよい標準治療を開発するためのベースとなる治療とみなして、アグレッシブATLに対して移植片対ATL効果により治療を含む高い長期生存割合が期待されている骨髄破壊的な同種造血幹細胞移植

(allo-HSCT)の試験(JCOG0907)を2009年から実施している(Fig. 5)。本研究は、ATLに対するallo-HSCTがその高いリスクに見合う治療法であるか否かを検証するために、20歳以上55歳以下のATL患者を対象として、導入化学療法を開始した後、ドナーが確保された場合に骨髄破壊的な前処置法を用いたallo-HSCTを施行する一連の治療の有効性と安全性をヒストリカル・コントロールである9801試験での化学療法の全生存割合と比較する。ドナーを必要とするallo-HSCTの特殊な事情からランダム化比較試験はむずかしいことから、本試験は検証的の第II相試験と位置づけた。

また、未治療のindolent ATL患者を対象として、欧米ではATLに対する標準治療の一つとみなされているインターフェロン $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )とzidovudine (AZT)の併用療法(IFN/AZT療法)が、標準治療であるwatchful waitingよりも有用であるか否かを検証するため、PFSを主たる評価項目としたランダム化第III相試験を計画している(JCOG1111)。本試験ではATLに日本では保険適用のないIFNとAZTを高度医療評価制度による臨床試験で用い、その有用性が検証されれば両剤の保険適用の拡大を目指している。

### 限局期鼻NK/T細胞リンパ腫

JCOG-LSGで1990年代に継続的に行ってきた6つの臨床試験の併合解析結果では、B細胞リンパ腫よりもATLを除くT細胞リンパ腫の予後は不良であり、その中でも節外性NK/T細胞リンパ腫は予後不良であった<sup>13)</sup>。

欧米に比べて東南アジアに多いが、日本ではその中間の頻度とされる未治療限局期鼻NK/T細胞リンパ腫に対して、2002年から放射線治療とDeVIC療法(carboplatin + ifosfamide + etoposide + dexamethasone)との同時併用療法の第I/II相試験(JCOG0211-DI)を実施した<sup>14)</sup>。50 Gy照射との併用DeVIC療法の第I相での検討では、10例による至適用量は2/3量であり、全登録33例でのCR割合は77%、2年OSは78%であった(Fig.

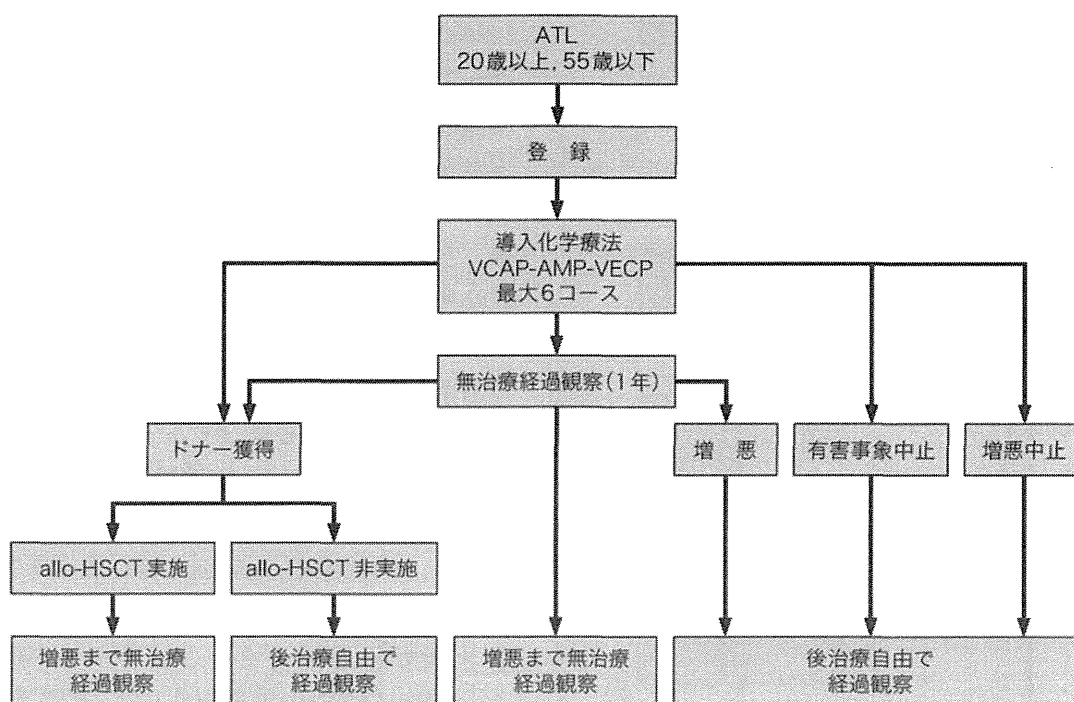


Fig. 5. JCOG0907

ATL に対する骨髄破壊的前処置法を用いた allo-HSCT を組み込んだ治療法に関する第 II 相試験。  
(<http://www.jcog.jp/basic/org/group/lsg.html>)

6). 三度の非血液毒性では照射に関連する口内炎が 30% と最多であったが忍容でき、治療関連死は認めなかった。ヒストリカル・コントロールの照射単独での 2 年 OS の 45% よりも上回っていたことから、放射線治療と 2/3 量 DeVIC 療法との同時併用療法は、希少疾患のため第 III 相比較試験の実施が困難な限局期鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する標準治療と位置づけられる。二次研究として、現在 JCOG0211-DI 登録症例を長期フォローすることにより、晩発性の有害事象を含めた長期予後を明らかにする研究と、比較的遠隔再発が多かったことから腫瘍生検組織と骨髄組織を用いた免疫組織化学的検討を行い、その結果を治療前患者背景、治療反応性および予後と比較し、探索的に検討する研究を行っている。

### おわりに●

日本から発信されたリンパ腫治療のエビデンスとして、2000 年以降の JCOG-LSG 臨床試験結果

と進行中の試験を疾患単位ごとに紹介した。このほか JCOG-LSG では、DLBCL と IBML の中間の予後をとり難治性であるマントル細胞リンパ腫に対する rituximab と自己末梢血幹細胞移植併用の大量化学療法第 II 相試験 (JCOG0406)、骨髄腫に対する継続的な試験も実施している。最近の試験では付随研究として試料を用いた治療効果予測の検討を実施しているほか、予後予測と層別化治療に有望視されている interim PET については、HL に対する次期臨床試験で中央診断を含めて検討中である。

### 文献●

- 1) Tsukasaki K et al : Lymphoma study group of JCOG. Jpn J Clin Oncol 42 (2) : 85, 2012
- 2) Shimoyama M et al : Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Jpn J Clin Oncol 28 : 158, 1998
- 3) Shimoyama M et al : Final results of cooperative study of VEPA [vincristine, cyclophosphamide (endoxan), prednisolone and adriamycin] therapy in advanced adult non-Hodgkin's lymphoma : relation between T- or B-

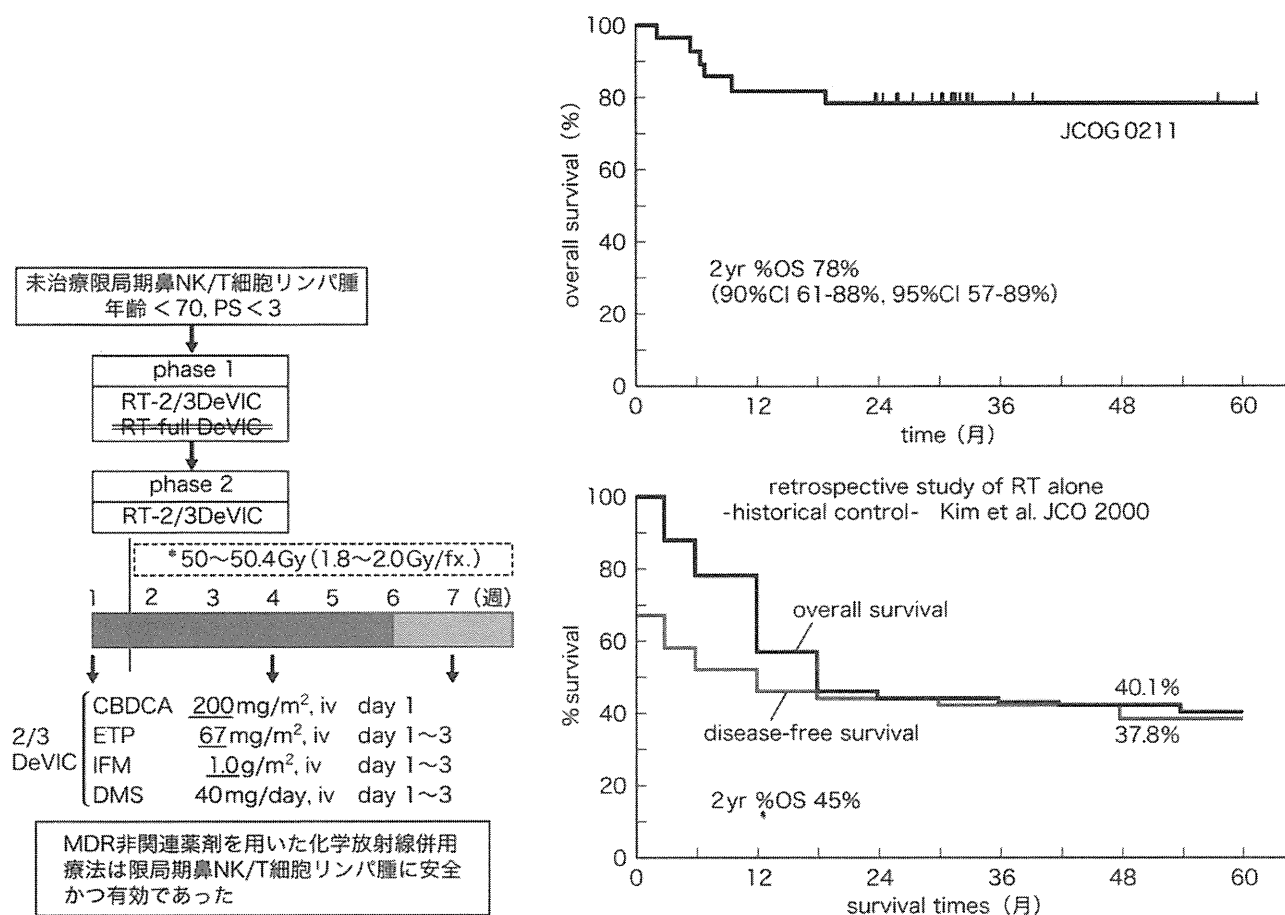


Fig. 6. JCOG0211-DI

未治療限局期鼻NK/T細胞リンパ腫に対する放射線治療とDeVIC療法との同時併用療法の第I/II相試験。

[文献13)より引用、改変]

cell phenotype and response. *Jpn J Clin Oncol* **12** : 227, 1982

- 4) 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* **25** : 5458, 2007
- 5) Canellos GP et al : Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* **327** : 1478, 1992
- 6) Ogura M et al : Phase II study of ABVD therapy for newly diagnosed clinical stage II - IV Hodgkin lymphoma : Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol* **92** : 713, 2010
- 7) Fisher RI et al : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **328** : 1002, 1993
- 8) Kinoshita T et al : A randomized controlled trial investigating the survival benefit of dose-intensified multidrug combination chemotherapy (LSG9) for intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study 9002. *Int J Hematol* **80** : 341, 2004
- 9) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project : A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **329** : 987, 1993
- 10) Ohmachi K et al : Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma : final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. *Ann Oncol* **22** : 1382-1391, 2011
- 11) Watanabe T et al : Phase II / III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma : JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol* **29** : 3990, 2011
- 12) Coiffier B et al : CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* **346** : 235, 2002
- 13) Watanabe T et al : Pretreatment total serum protein is

a significant prognostic factor for the outcome of patients with peripheral T/natural killer-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma* **51** : 813, 2010

14) Yamaguchi M et al : Phase I / II study of concurrent

chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* **27** : 5594, 2009

## ATL に対する臨床試験の現状と患者参加促進

塚崎 邦 弘

Key words : ATL, Clinical trials, New agent development, Patient recruitment

### はじめに

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) が病因の成熟 T 細胞腫瘍であり、臨床病態の特徴と予後の差から、急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 病型に分類されている<sup>1-7)</sup>。ATL は日本、中南米、アフリカ、さらに中南米やアフリカからの移民の多い欧米の都市に多くみられる難治性リンパ系腫瘍である<sup>8,9)</sup>。ATL は、感染者のうち数%が平均およそ 60 歳で本疾患を発症することから、5 ステップ程の多段階発がんによると推定されている<sup>10)</sup>。

HTLV-1 感染は母乳、血液または性交渉を介したリンパ球の移入によるが、ATL の発症には新生児期の母乳による感染が重要であることが分かり、断乳によりその感染予防法はほぼ確立している<sup>11)</sup>。発症予防については、キャリアの内 ATL 発症高リスク群をある程度同定できたが、現時点では発症を予防できる可能性のある、例えば HTLV-1 ウイルス量を低下させる有効な方法は確立していない<sup>12)</sup>。一方、日本に約 100 万人いる HTLV-1 キャリアの中から年間約 1,000 人が新規に発症すると推定されている ATL の標準的な治療法については後述するが、残念ながら未だ不十分である。高齢者に多く、また多臓器への浸潤傾向、薬剤耐性、免疫不全が強いことなどが、他の造血器腫瘍と比べて予後不良な要因とされている<sup>6,13)</sup>。

ATL の臨床病態は多様であり、治療法の選択には臨床病型 (急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型) が有用とされ、日本では Aggressive (急性型、リンパ腫型、予後不良因子 (LDH, BUN またはアルブミンが異常値)

を持つ慢性型) ATL には化学療法または同種造血幹細胞移植療法が行われることが多く、Indolent (くすぶり型、予後不良因子を持たない慢性型) ATL には急性転化 (aggressive ATL になること) するまでは watchful waiting (WW: 無治療または対症療法のみで観察) が標準治療とされてきた<sup>13)</sup>。

一方、海外では欧米を中心として、1995 年頃より抗ウイルス薬のインターフェロン  $\alpha$  とジドブジンの併用療法 (IFN/AZT 療法) が汎用されてきた<sup>14)</sup>。最近の後方視的解析で IFN/AZT 療法が aggressive ATL よりも特に indolent ATL に有用で、aggressive ATL の中ではリンパ腫型よりも急性型に有用なことが報告され、欧米では、リンパ腫型を除いて本療法が標準治療とされている<sup>15)</sup>。しかし、我国では両剤の本疾患への保険適応が得られていないため用いられていない。表 1 には、2009 年にまとめられた ATL に対する治療戦略についての国際的合意による治療方針の現状を示す<sup>16)</sup>。新規治療法の開発では、ATL を含む T 細胞リンパ腫に対する抗体医薬として CCR4 抗体がある。ケモカイン受容体の CCR4 は制御性 T 細胞ほかに発現し、ATL の 90% 以上と末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) 非特定型の約 30% の症例で陽性であり、予後不良因子と報告されている。抗 CD20 抗体のリツキシマブよりも ADCC 活性を高めた抗 CCR4 ヒト化抗体が日本で開発され、CCR4 陽性の ATL を含む T 細胞腫瘍に有望な成績が示されつつある<sup>17)</sup>。難治性の T 細胞リンパ腫には、その他の新薬の開発も進みつつある。ATL 患者の高齢化が進む中、有害反応の少ない新規治療法の開発も重要である。

別稿の渡邊俊樹先生の総説にあるように、昨年度から日本での HTLV-1 総合対策が施策として進められつつある。今年度からは厚生労働省と日本産科婦人科学会が、日本全国の妊婦健診で抗 HTLV-1 抗体検査を行っている。また昨年度から ATL に対する臨床試験への患者参

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科  
原爆後障害医療研究施設 血液内科学研究分野 (原研内科)

表1 未治療のATLに対する方針：International Consensus Report on ATL（文献16より改変，引用）

## くすぶり型あるいは予後不良因子を有さない慢性型ATL

- 前向き臨床試験への参加を考慮
- 症候を有する患者（皮膚病変，日和見感染症ほか）：AZT/IFN療法または Watch and Wait を考慮
- 症候のない患者：Watch and Wait を考慮

## 予後不良因子を有する慢性型あるいは急性型ATL\*

- 前向き臨床試験への参加を考慮
- 臨床試験に参加しない場合，予後因子（臨床的因子と可能であれば分子生物学的因子）をチェック：
  - －予後良好群：化学療法（VCAP-AMP-VECP evaluated by a phase III trial against biweekly-CHOP）あるいは AZT/IFN（evaluated by a meta-analysis on retrospective studies）を考慮
  - －予後不良群：化学療法に引き続いての骨髄破壊的，または非破壊的同種造血幹細胞移植療法（evaluated by retrospective and prospective Japanese analyses, respectively）を考慮
  - －初期治療の奏効が不十分：骨髄破壊的，または非破壊的同種造血幹細胞移植療法を考慮

\*：リンパ腫型も同様の戦略をとる。但し実態調査結果からはこの病型への有用性が低かった AZT/IFN療法は推奨されていない。

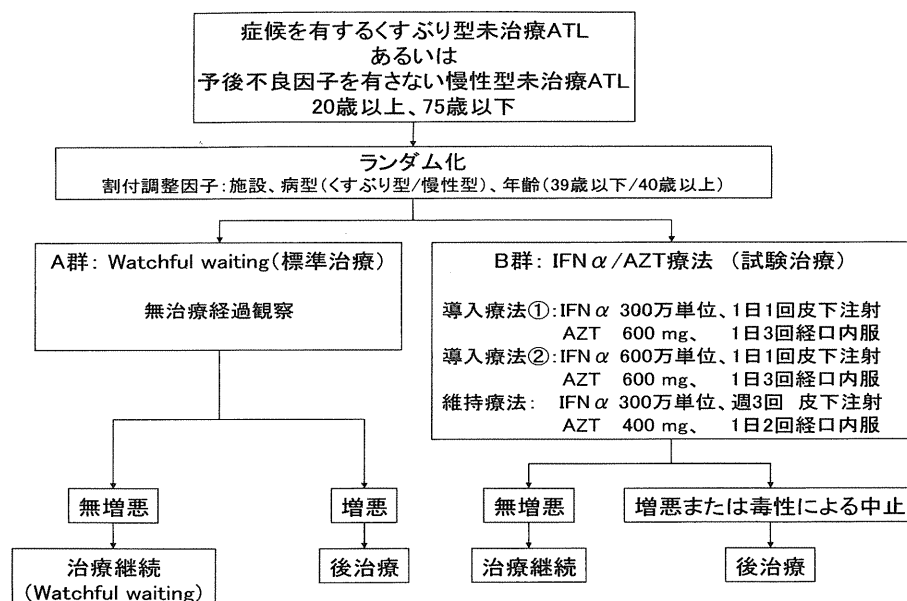


図1 ATLに対するIFN/AZT療法と watchful waiting 療法のランダム化比較試験（JCOG PC0908）

加を促進するための方策も検討されている。本稿ではATLに対する臨床試験の現状と患者参加促進のための対策について概説する。

## ATLに対する臨床試験の現状

## 1) Indolent ATLに対する臨床試験

未治療の Indolent ATL に対する世界で初めての臨床試験が，日本臨床腫瘍グループ（JCOG）のリンパ腫班で現在計画されている（JCOG-PC908：図1）。この試験では症候を有さないくすぶり型を除いた Indolent ATL

のうち，75歳未満で全身状態と臓器予備能が保たれている患者を対象として，現在の標準治療と日本でみなされている WW療法と海外からの報告でATLの中でも特に Indolent ATL に有望とされている IFN/AZT療法のランダム化第III相試験である。

Indolent ATL患者の一部は病状が安定しており，無治療でも急性転化することなく数年以上生存することから，非進行期で無症候の慢性リンパ性白血病などと同様に WWされるが多かった。しかし最近の単施設からの90例のくすぶり型と慢性型の長期解析では，5年，



10年、15年での全生存割合と無急性転化生存割合がそれぞれ、47、25、14%と46、21、8%であり、生存曲線にプラトーはなく、長期予後は良好ではなかった<sup>18)</sup>。一方、昨年海外からの後方視的報告で17例のくすぶり型または慢性型のIFN/AZT療法の成績では、観察期間中央値約5年で、生存割合は100%と有望であったことから、JCOG-PC908試験が計画された<sup>15)</sup>。

本研究では、未治療のindolent ATL患者を対象として、IFN/AZT療法が、標準治療であるWW療法よりも有用であるか否かを検証するため、ランダム化第III相試験を行う。主評価項目は無イベント（急性転化）生存期間、副次評価項目は全奏効割合である。本試験ではwatchful waiting群の2年無イベント生存割合を60%と仮定し、IFN/AZT療法はこれに20%上回る必要があるとした。有意水準片側5%、検出力70%、登録期間3年、追跡期間2年とし、両群合わせて74例を予定症例数とした。さらには附随研究として、分子異常について患者血液検体を解析し、治療反応性と予後を予測するバイオマーカーを解明することも計画している。

本臨床試験は、平成20年に設けられた高度医療評価制度によって、現在ATLに対して保険適用のないIFNαとAZTを用いる。現在、高度医療評価会議及び先進医療専門家会議での審査・承認前の段階である。試験結果がよく標準治療の確立というエビデンスを創出できれば、企業、学会、患者団体に働きかけてATLに対するIFNとAZTの薬事法上の適応拡大の承認、保険適用（効能追加）を目指している。

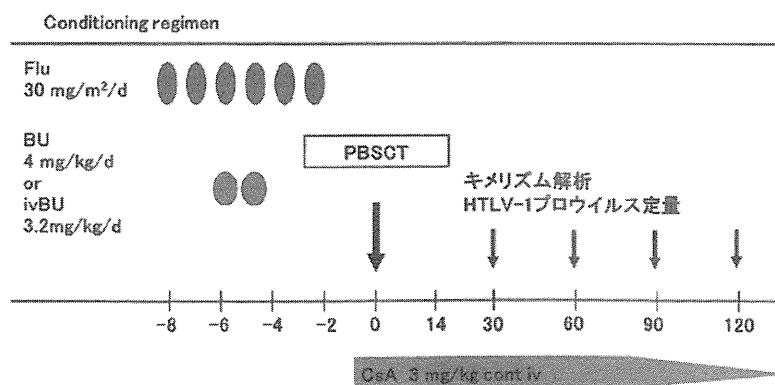
## 2) Aggressive ATL に対する臨床試験

Aggressive ATL に対する標準治療としては、日本では強力な化学療法単独またはそれに引き続いてのAllo-HSCT、海外ではそれに加えてリンパ腫型以外ではIFN/AZT療法があげられている（表1）<sup>16)</sup>。

aggressive ATL に対する有効な治療法の確立を目指し、JCOGリンパ腫グループは多剤併用化学療法の臨床試験を1970年代より継続して行ってきた<sup>13)</sup>。ともにG-CSFを併用し強度を上げたCHOP-14療法とVCAP-AMP-VECP療法との第III相試験JCOG9801では、毒性は強かったが完全奏効割合と生存割合が上回っていた後者を標準治療として確立した。しかし生存期間の中央値は約13か月と他の造血器悪性腫瘍と比べて依然極めて不良であり、化学療法のみ治療戦略には限界があると考えられている<sup>19)</sup>。

近年、同種造血幹細胞移植療法（allo-HSCT）は、有害反応は強いが宿主片対ATL効果により長期生存が期待できるとの報告が、主に日本から相次いでいる<sup>20~23)</sup>。Allo-HSCTでは、移植前処置の強度、ドナー、幹細胞のソースなどヴァリエーションがあり、特にATLは比較的高齢者に多いことから骨髄破壊的な前処置か非破壊的な前処置などの工夫が重要である。

厚生労働省がん臨床研究班の岡村班、鵜池班では継続的に、比較的高齢者のAggressive ATL に対する骨髄非破壊的allo-HSCT（NST）のFeasibility Studyをウイルス学的なCorrelative studyとともに行ってきた。その初期の試験結果から、NSTが比較的安全に高齢者ATLに



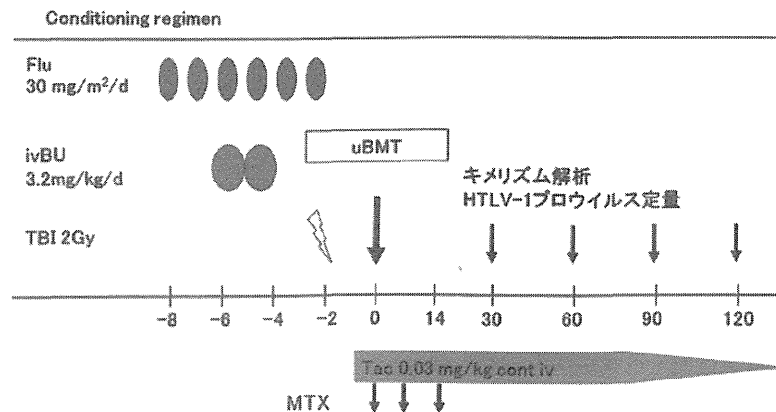
目的：成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の急性型あるいはリンパ腫型症例に対して、骨髄非破壊的な前処置療法を用いた同種末梢血幹細胞移植術を行い、本治療法の有効性と安全性を検討する。

対象：急性型あるいはリンパ腫型ATL患者で、化学療法などによって、病状がNCまでにコントロールし得る症例で、HLA血清型一致の適切な血縁者ドナーを有する症例(50~70歳または49歳以下で臓器障害あり)。

主要評価項目：2年全生存率

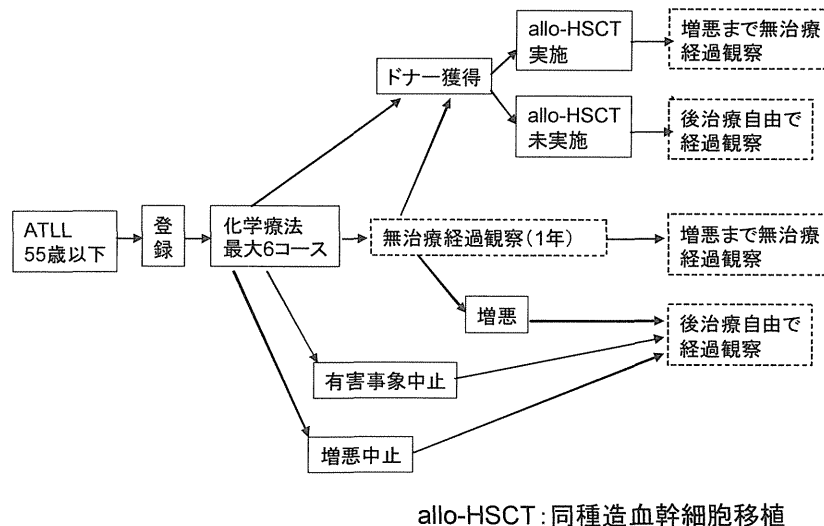
目標症例数と集積期間：35例、5年間

図2 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する同種末梢血幹細胞による骨髄非破壊的移植療法の検討：多施設共同第II相試験(ATL-NST3)



目的：急性型あるいはリンパ腫型の成人T細胞白血病リンパ腫症例に対して、骨髄非破壊的前処置を用いた非血縁者間骨髄移植の安全性を検討する。  
 対象：急性型あるいはリンパ腫型ATL患者で、化学療法などによって、病状がCRまたはPR以上にコントロールされている症例で、適切な血縁ドナーを有さない症例(50~65歳または49歳以下で規定の臓器障害あり)。  
 主要評価項目：移植後100日時点での生存かつ100日以内の完全キメラ達成  
 予定症例数と集積期間：15例、2年間

図3 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)に対する非血縁者間同種骨髄移植における骨髄非破壊的処置療法の安全性を検討する第I相試験(ATL-NST-4)



allo-HSCT: 同種造血幹細胞移植

図4 成人T細胞白血病・リンパ腫に対する骨髄破壊的前処置法を用いた同種造血幹細胞移植療法を組み込んだ治療に関する第II相試験(JCOG0907)

できること、GVHDを伴うと再発が少ないこと、移植後にはCTL活性が出現し、ウイルス量が減じることを報告してきた<sup>21, 22, 24</sup>)。それを受けて現在は図2, 3に示す2つの臨床試験が進行中である。

ATLに対するallo-HSCTについての検証的な臨床試験は、対象となる患者数が限られているため容易ではない。図4に示すJCOG0907試験では、本疾患に対するallo-HSCTがその高いリスクに見合う治療法であるか否

かを検証するために、20歳以上55歳以下の初発Aggressive ATL患者を対象として、導入化学療法(VCAP-AMP-VECP)を開始した後、ドナーが確保された場合に骨髄破壊的な前処置法を用いたallo-HSCTを施行する。この一連の治療の有効性と安全性をヒストリカルコントロールである化学療法と比較する非ランダム化検証的試験である。主要評価項目は3年全生存割合、予定症例数130名、登録期間5年を予定している。

## ATL 患者の臨床研究への参加促進について

別稿の内丸薫先生の総説にあるように、多発国である日本においてもその希少性／偏在性のために、他の造血器腫瘍と比べて地域によって ATL の治療方針には差異が大きい。前述したように、昨年度から始まった HTLV-1 総合対策の一環として、ATL に対する臨床試験を推進する体制が構築されつつある。HTLV-1 キャリア、ATL、HTLV-1 関連性脊髄症 (HAM) 患者の方々からの要望では、これまで他のウイルス関連疾患とくらべて不十分であった HTLV-1 対策の中でも、致死的な疾患である ATL の治療法開発は重点項目の 1 つとしてあげられた。この状況を改善するための情報提供として最近以下の 2 つのウェブサイトが立ち上がった。1 つは厚生労働省 HP の HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス) に関する情報 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou29/>) であり、妊婦、キャリア、家族、医療関係者、支援者、自治体担当者を対象にして相談・医療機関検索、マニュアル・手引き、関係通知、リンク等を公開している。もう 1 つは ATL/HAM についての HTLV-1 研究班合同委員会による HTLV-1 情報サービス (<http://htlv1joho.org/index.html>) であり、最新の HTLV-1 に関連する専門的な情報を一元的に発信するとともに、患者・患者家族等が参考となる医療機関情報、臨床研究情報についても掲載し、適切な医療機関に円滑に結びつけることを目的として、HTLV-1 関連疾患の説明、検査等の説明、用語解説、医療機関情報、臨床研究情報等を公開している。

また今年 2 月には厚生労働省がん臨床研究事業の ATL 臨床試験研究班合同で「ATL 患者の臨床研究参加促進を図るためのリクルートシステムの開発」についての会議が開催され、上述した ATL に対する臨床試験、さらには新薬の開発の推進について協議し、患者リクルートのための基盤を作った。また内丸薫先生の稿にあるように、これらの班の協同で全国のがん拠点病院、血液内科または皮膚悪性腫瘍の専門医がいる病院へ ATL 診療の実態と意識調査を行い、その結果を ATL 患者の臨床研究参加促進へつなげるために解析した。

## 最後に

造血器腫瘍の中でも難治性である ATL に対する治療法の開発には、基礎・橋渡し研究、そして引き続いての臨床試験が重要である。現在 ATL を含む T 細胞腫瘍に対しては、臨床試験に進む直前の新薬、新規治療法が少なからずあり、期待されている。

ATL 患者、HTLV-1 キャリアの方々が見ているより良い標準的治療法の開発には、初発患者に対する集学的

治療法と再発・難治患者に対する新薬、新規治療法の臨床試験が必須である。昨年度から強化されつつある患者参加促進の体制作りによって、ATL に対する臨床試験の進捗ペースがアップし、より適切な治療法が早期にかつ継続的に提供されることを望む。

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) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, 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**: 770-771.
- 4) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, 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 U S A*. 1981; **78**: 6476-6480.
- 5) 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 U S A*. 1982; **79**: 2031-2035.
- 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) Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th Edition, Lyon, IARC Press; 2008: 281-284.
- 8) Tajima K, Hinuma Y. *Advances in Adult T-Cell Leukemia and HTLV-I Research*. Gann Monograph on Cancer Research. 1992; **39**: 129-149.
- 9) Blattner WA. Epidemiology of HTLV-1 and associated diseases. In: Blattner WA, ed. *Human Retrovirology: HTLV*. New York, Raven Press; 1990: 251-265.
- 10) Okamoto T, Ohno Y, Tsugane S, et al. Multi-step carcinogenesis model for adult T-cell leukemia. *Jpn J Cancer Res*. 1989; **80**: 191-195.
- 11) 長崎県 ATL ウイルス母児感染防止研究協力事業連絡協議会. 長崎県 ATL ウイルス母児感染防止研究協力事業 (APP)

- 報告書～20年のあゆみ～. 2008.
- 12) 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.
  - 13) Takatsuki K. *Adult T-cell Leukemia*. New York, Oxford University Press; 1994.
  - 14) Gill PS, Harrington W Jr, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med*. 1995; **332**: 1744-1748.
  - 15) Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 4177-4183.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 2010; **115**: 4337-4343.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2005; **105**: 4143-4145.
  - 22) Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning for adult T cell leukemia/lymphoma: impact of antithymocyte globulin on clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; **14**: 702-708.
  - 23) 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.
  - 24) Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, et al. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res*. 2004; **64**: 391-399.