

## 特集

## ウイルス感染による造血器疾患の病態と治療

## ATLの予後による層別化と治療の進歩\*

今泉芳孝\*\*  
塚崎邦弘\*\*

Key Words : ATL, HTLV-1, risk-adopted treatment, prognostic factors

## ATLの予後因子と病型分類

## はじめに

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)によって引き起こされる末梢性T細胞腫瘍であり、病像は多様であるがいずれも難治性である<sup>1)2)</sup>。HTLV-1は主に授乳、輸血、性交渉を介したcell to cell infectionによって感染する。通常、乳幼児期に母乳を介して感染したキャリアーの数が、長い潜伏期間を経て、本邦では平均55歳前後という比較的高齢者で発症することが知られており、ATLの発症には多段階発がん機構の関与が想定されている。

ATLの予後を規定する因子としては他の悪性腫瘍と同様に、腫瘍側ではその悪性度と量、宿主側では年齢と既存の併発症が重要である。全身状態(performance status ; PS)はそのすべての影響を受けるが、ATLでは特に高Ca血症、臓器浸潤と日和見感染症によりPS不良となることが多い。また本疾患は高齢者に多いことから年齢も独立した予後因子となる。本稿では、ATLの予後による層別化と治療法の選択について述べる。

多段階発がんによるATLの臨床病態は多様である。予後因子としては、1990年代初頭に日本臨床腫瘍グループのリンパ腫グループ(JCOG-LSG)による800例を超える多変量解析で同定された年齢、全身状態、総病変数、高Ca血症、高LDH血症が重要である<sup>3)</sup>。予後因子解析と臨床病態の特徴から白血化、臓器浸潤(皮膚、肺、リンパ節、肝臓、脾臓、中枢神経、骨、腹水、胸水、消化管)、高LDH血症、高Ca血症の有無と程度により、表1に示すようにATLは急性型、リンパ腫型、慢性型またはくすぶり型の4型に分類され、前3型のそれぞれの生存期間中央値(MST)は6か月、10か月、24か月であるのに対し、くすぶり型は3年以上であった<sup>4)</sup>。この臨床病型分類は、予後予測と治療法の選択にきわめて有用であることがその後国内外から報告されている。同じ症例を用いて同定された重要な予後因子であるPS、LDH、年齢、総病変数、高Ca血症の有無に基づく3群のリスクグループの2年生存割合は、66%、21%、6%であり、臨床病型と比べてより良く予後を分けることができた<sup>3)</sup>。上述の5因子以外にATLの全病型を対象に多変量解析で予後不良因子として同定されたものとしては、血小板減少、好酸球増多、骨髓浸潤、高IL-5血症、ケモ

\* Recent advances in the risk-adopted treatment of ATL.

\*\* Yoshitaka IMAIZUMI, M.D., Ph.D. &amp; Kunihiro TSUKASAKI, M.D., Ph.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設原爆・ヒバクシャ医療部門血液内科学研究分野(原研内科){〒852-8523 長崎市坂本1-12-4}; Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki 852-8523, JAPAN

表1 JCOG-LSGによるATL臨床病型の診断基準

	急性型	リンパ腫型	慢性型	くすぶり型
抗HTLV-1抗体	+	+	+	+
リンパ球数( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )*		<4	$\geq 4$	<4
異常Tリンパ球	+	$\leq 1\%$	+	$\geq 5\%$
T細胞性flower cell	+	no	**	**
LDH			$\leq 2N$	$\leq 1.5N$
補正Ca値(mEq/l)			<5.5	<5.5
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				***
肺				***
リンパ節		yes		no
肝腫大				no
脾腫大				no
中枢神経			no	no
骨			no	no
腹水			no	no
胸水			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, \*: 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. Tリンパ球数は $3.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以上, \*\*: 認められてもよい, \*\*\*: 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。

(文献<sup>9)</sup>より引用改変)

カイン受容体CCR4の発現, 薬剤耐性遺伝子lung resistance-related proteinの発現, がん抑制遺伝子p53の変異, がん抑制遺伝子p16の欠失が報告されている<sup>9)~11)</sup>. この中ではがん抑制遺伝子の異常がある場合は, ハザード比が大きく違い, 長期生存割合がきわめて小さいことから, 層別化に用いたいところではあるが, 保険適用がないこと, 標準化が容易ではないこと, 末梢血病変がない場合は検体へのアプローチが容易ではないことから一般的になってはいない. CCR4の発現は, 皮膚病変と相関するほか予後因子として同定された. この発現はATL症例の90%以上で認めるため層別化には不向きであるが, 後述するようにこの分子を標的とした抗体医薬が本疾患の治療薬として有望な成績を示しつつある.

一方, 比較的経過が緩やかな慢性型, くすぶり型に限ってみると, 前述の818例中152例の慢性型に限った多変量解析ではLDH, BUNまたはアルブミンの異常値が, 45例のくすぶり型では同解析でBUN異常値があると予後不良であった. 特に予後不良因子を有する慢性型の場合, 生存期間中央値が約15か月, 5年生存割合が約20%と不良で

あったので, JCOG-LSGでは急性型, リンパ腫型と同じく, 臨床試験の対象としてきた<sup>1)</sup>. 慢性型に限っての単変量解析による予後不良因子としては, 好中球数増多, p16の欠失とcomparative genomic hybridization法による遺伝子欠失が報告されている<sup>7)11)12)</sup>. 一方, 慢性型で核形態異常が少なく慢性リンパ性白血病に類似している場合は, 急性転化をきたしにくいとの報告がある<sup>13)</sup>. 皮膚病変に着目した解析では, その中でも腫瘍を形成する場合などは, 臨床病型がくすぶり型であっても予後は不良と報告されている<sup>14)~16)</sup>.

慢性型/くすぶり型ATLは急性型/リンパ腫型ATLよりも予後良好であったが, その長期予後の報告はこれまでなかった<sup>8)</sup>. 当科で1974年以降に診断された初診のくすぶり型25例, 慢性型65例を対象とし長期follow upデータを解析し予後と予後因子を検討した<sup>17)</sup>. 観察期間の中央値は4.0年(0.02~17.5), 5年, 10年, 15年生存率はそれぞれ47%, 23%, 9%であり, 全生存曲線ではプラトーは得られず下に凸の2相性のカーブを描いた. 63例(70%)が死亡しており, 死因はATL46例, 他病死(重複がんと日和見感染症を多く含

む)11例, 移植関連死2例, 不明4例であった。Watchful waitingされたくすぶり型またはLDH高値などの予後不良因子を有さない慢性型(計62例)に限っても, MSTは5.4年であった。全身状態, 高LDH血症, 総病変数, 節外病変数, 好中球数増多の有無で予後に差を認めた。同じくwatchful waitingが治療方針とされる慢性リンパ性白血病と比べて慢性型/くすぶり型ATLの予後は不良であるが, 早期に病状が進展する群と, 緩やかに進行していく群の存在が生存曲線から示された。

### HTLV-1キャリアーの ATL発症リスクによる層別化

本疾患の層別化を考慮するに際しては, その多様な病態についてのみならず, ATLの発症母地であるHTLV-1キャリアーにおける発症リスクも重要な課題である。HTLV-1キャリアーにおけるATLの生涯発症率は前述したように数%であるが, その危険因子としては, 若年での母乳によるHTLV-1感染, 加齢, 男性, 喫煙, 感染性皮膚炎の既往, HTLV-1抗体高力価, TNF $\alpha$ 遺伝子多型などが報告されているが明確に同定されていなかった。JSPFAD (HTLV-1感染者コホート共同研究班) 研究では日本全国の拠点病院で2002年から2008年までの期間に1,218例(男性426例, 女性792例)の無症候性キャリアーが前向きにフォローされた<sup>18)</sup>。登録時のキャリアーの末梢血の定量PCR法による感染細胞率は, ゼロから高い人で55%と非常に幅広く, 中央値は1.6%であった。登録時のウイルス量は女性よりも男性で有意に高く(中央値, 2.1 vs. 1.4コピー/100末梢血単核球) ( $P < 0.0001$ ), 40歳代と50歳代は40歳未満よりも有意に高かった(それぞれ $P = 0.02$ と $0.007$ )。また家族歴にATLがある場合はない場合よりも高かった(中央値, 2.3 vs. 1.3コピー/100末梢血単核球) ( $P = 0.005$ )。フォローアップ中に14例がATLを発症したが, これらの症例のベースラインのウイルス量は, ATL非発症例よりも有意に高かった(4.2~28.6コピー/100末梢血単核球)。このコホートにおけるATL発症要因について多変量解析したところ, 高ウイルス量(4%以上)のほかに, 高齢(40歳以上), ATLの家族歴, 初回HTLV-1抗体検査が他の疾患治療中であることが同定された。家族にHAMの発症

者がいるキャリアーのウイルス量も高い傾向にあったが, ATLの発症者はいなかった。観察期間が短かったためとらえることができなかった他の因子や, 調査していない未知の因子も関与している可能性もあるが, 少なくとも, 今回の観察期間では, 登録時のHTLV-1ウイルス量が4%以下のキャリアーからは, ATLの発症は認めなかった<sup>18)</sup>。今後は, 毒性が低くHTLV-1ウイルス量を減らす薬剤の開発と, その臨床的有用性が, 今回同定されたATL発症高リスクキャリアーを対象とした臨床試験で検証されることが望まれる。

### ATLの層別化治療の現状

造血器腫瘍の中でも難治性疾患であるATLの治療法は, その臨床病態が多様であることから, 前述の病型分類と予後因子解析結果に基づき, 低悪性度(くすぶり型, 予後不良因子(LDH, BUNまたはアルブミンが異常値)を持たない慢性型)と高悪性度(急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型)ATLに大きくグループ分けして方針を決定する<sup>19)</sup>。日本では低悪性度ATLにはwatchful waitingが, 高悪性度ATLには強力な併用化学療法または同種造血幹細胞移植療法(allo-HSCT)が用いられることが多かった<sup>17)20)21)</sup>。一方欧米では, ATLがHTLV-1によることからいずれの病型にもインターフェロン $\alpha$ (IFN)とジドブジン(AZT)の併用療法が汎用されてきた<sup>22)</sup>。それぞれの治療法についての主な報告を表2にまとめた。これらの報告に基づいて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を表3に示す<sup>19)</sup>。Indolent typeに対する日本でのwatchful waitingによる長期予後は良好ではなかったが海外からのAZT/IFN療法の成績は有望であったので, この病型で皮膚病変など症状がある場合はAZT/IFN療法をまず検討(consider)することをこの合意では推奨している<sup>17)22)</sup>。日本で両剤はATLに保険適用がないため用いられていないが, 現在watchful waitingと本併用療法を比較する第III相試験が計画されている(JCOG PC908)。臨床的にindolent ATLと診断される患者の10%程度ではがん抑制遺伝子の異常やCGHによるaneuploidyをすでに有しており, その場合の予後はアグレッシブATLと同様に不良であると報告されてい

表2 ATLに対する治療法別の主な臨床研究：病型などの対象別の効果，毒性，デザインなど

報告された臨床研究	Watchful waiting <sup>17)</sup>	化学療法 VCAP-AMP-VECP <sup>20)</sup>	AZT/IFN <sup>21)</sup>	同種造血幹細胞移植 <sup>21)</sup>	抗CCR4抗体 <sup>25)</sup>
対象	くすぶり型，慢性型(n=90)初診	急性型，リンパ腫型，予後不良因子を持つ慢性型(n=96)初回治療	すべての病型(n=75)初回治療	主に急性型，リンパ腫型(n=386)化学療法後	急性型，リンパ腫型，予後不良因子を持つ慢性型(n=40)再発
奏効率(%) (CR率)	NE	81(36) 急性型：73(20) リンパ腫型：96(67) 不良慢性型：80(40)	ND	ND	50(31)
MST	49か月	13か月 急性型：11か月 リンパ腫型：20か月 不良慢性型：ND	17か月 急性型：9か月 リンパ腫型：7か月 慢性/くすぶり：NR	約12か月	ND
3年生存率	約60%	24%	46% 急性型：28% リンパ腫型：0% 慢性/くすぶり：100%	約40%	ND
Advantage	長期フォロー	P2試験 次のP3試験も同様の結果	多数例	多数例， 長期フォロー	P2試験
Limitation	後方視	適格症例のみ	後方視	後方視	短期 再発・難治

NE：not evaluable, ND：not done, NR：not reached, MST：median survival time

表3 病型別によるATLの治療戦略

#### 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watchful waitingを考慮
- ・症候のない患者：watchful waiting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。ただ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。(文献<sup>19)</sup>より引用改変)

る<sup>5)11)12)</sup>。このような場合は早期の治療介入が適切だと思われるが，前述のように遺伝子検査は一般的には用いることができないので，indolent ATLと診断した場合はしばらくの間は密に経過を観察することにより，急性転化の早期につとめることが望ましい。

急性型と予後不良な慢性型への初期治療としては，このタイプに対してJCOG-LSGによる第II相試験/第III相比較試験(JCOG9303, 9801)と

欧米でのレトロ解析でそれぞれ有望であったVCAP-AMP-VECP療法，AZT/IFN療法の順に検討することを国際合意では推奨している(表3)<sup>20)22)</sup>。さらにはこのタイプの中で予後不良因子を有するか初期治療効果が不良な場合は，有害事象は強いが移植片対ATL効果で治癒が期待できるallo-HSCTを早期に検討すべきとしている<sup>21)</sup>。ここでこの予後不良因子としては，高LDH血症，高Ca血症，PS不良，多臓器病変などの臨床的因子，interferon

表 4 ATLに対する治療法別の主な臨床研究結果のまとめ

報告された臨床研究	Watchful waiting <sup>17)</sup>	化学療法 VCAP-AMP-VECP <sup>20)</sup>	AZT/IFN <sup>22)</sup>	同種造血 幹細胞移植 <sup>21)</sup>	抗CCR4抗体 <sup>23)</sup>
ふさわしいとみなされている病型	くすぶり型, 予後不良因子を持たない慢性型	急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型	白血病型: 急性型, 慢性型, くすぶり型	急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型	急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型
ふさわしくないとみなされている病型	急性型, リンパ腫型, 予後不良因子を持つ慢性型	くすぶり型, 予後不良因子を持たない慢性型	リンパ腫型	くすぶり型, 予後不良因子を持たない慢性型	
奏効しやすい病変		リンパ節	末梢血・皮膚		末梢血
奏効しにくい病変		(末梢血)	リンパ節	(中枢神経)	リンパ節
毒性	なし	強い	弱から中	より強い	弱から中

regulatory factor (IRF) 4 発現異常, p53, p16ゲノム異常などが検討されたが, 会合ではどれを推奨すべきかの合意は得られなかった<sup>5)11)23)</sup>. これらの因子の中ではIRF4発現異常のみが, 多変量解析で評価されてはいない. 強力な化学療法で寛解, 特に完全寛解となれば2年生存割合が50%を超えることから, 早期の重篤な有害反応が少なからず起こるallo-HSCTのup-frontでの適用については, 現在日本で進行中の臨床試験での評価に加えて, 今後は予後因子と初期治療効果を組み合わせることの検討も望まれる<sup>19)22)</sup>.

リンパ腫型に対しては, AZT/IFN療法の成績が不良であったのでVCAP-AMP-VECP療法を初期治療として推奨し, 移植については急性型/予後不良な慢性型の場合と同様の方針とされた(表3)<sup>19)</sup>.

表4には, 表2に示した報告されているATLに対する治療法の特徴を病型, 病変などの層別化因子別の奏効と毒性についてまとめた.

表2と表4に記載した抗CCR4抗体は, ATLに対して有望な治療法であることが最近の臨床試験で示されつつある. Defucosylate化によりADCC活性を高めた抗CCR4ヒト化MoAb (KW-0761)が日本で開発され, CCR4陽性の再発T細胞腫瘍を対象に第I相試験が行われた<sup>24)</sup>. ATL 13例, その他のTリンパ腫3例を対象に増量が検討され, 毒性は許容範囲であり, 奏効割合は31% (ATLでも31%)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, KW-0761の至適用量とみなされた1.0mg/kgによる再

発・難治の高悪性度ATLに対する第II相試験が40例を対象に終了した<sup>25)</sup>. Infusion reactionや皮疹を主とした有害事象は対処可能であり表2に示すように奏効割合50% (CR率31%)であった. 現在, 初発高悪性度ATLに対するVCAP-AMP-VECPの単独療法 vs. KW-0761併用療法のランダム化第II相試験が進行中である. そのほかに日本でATLに対して開発中の新規薬剤としては, 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, 作用機序は多様とされるが骨髄腫, MDSほかで有用性が示されたimmunomodulatory drugのlenalidomideなどがある.

### まとめ

- 臨床的パラメーターによる腫瘍側の予後因子に基づいたATLの臨床病型分類は, 予後予測と治療法の決定に有用である. しかし各病型に限っても, 早期に悪化する一群とその後徐々に悪化する一群があり, 生存曲線にプラトーはない.
- 宿主側の因子としては, allo-HSCTの可否にもかかわる年齢と併存合併症が重要である.
- ATL発見から四半世紀を迎え, 病型分類の提唱から20年を超えた現在, 本稿では述べなかったがリスクモデルが2つ検討されつつある. 一つは1,000例を超えるATLの全国実態調査に基づくモデルであり, もう一つはアグレッシブATLを対象にしたJCOG-LSGによる3つの継続的な臨床試験結果のメタ解析である.

- ・ATLに対する治療法の現時点での選択肢は、保険適用の制限の問題は残るが、表2~4に示すように少なからずある。
- ・現在でも最も難治性の造血器腫瘍の一つであるATLに対する今後の治療法開発では、有望な治療法についてよくデザインされた臨床試験を継続的に行い標準治療の確立を目指すとともに、新たな層別化治療のもととなるバイオマーカーの探索が重要である。そのために、ATLに対するいくつかの臨床試験では、治療効果と関連する分子異常について、末梢血などの検体を用いて網羅的に発現異常解析とゲノム異常解析を行い、治療反応性を予測するバイオマーカーを解明することが計画されている。

#### 文 献

- 1) Takatsuki K. Adult T-cell Leukemia. New York: Oxford University Press ; 1994.
- 2) Ohshima K, Jaffe ES, Kikuchi M. Adult T-cell leukemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumour of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2008. pp. 281-4.
- 3) Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma : a cooperative study. Lymphoma Study Group (1984-1987). *Leuk Res* 1991 ; 15 : 81.
- 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* 1991 ; 79 : 428.
- 5) Yamada Y, Hatta Y, Murata K, et al. Deletions of p15 and/or p16 genes as a poor-prognosis factor in adult T-cell leukemia. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1778.
- 6) Utsunomiya A, Ishida T, Inagaki A, et al. Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma : a blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor. *Leuk Res* 2007 ; 31 : 915.
- 7) Takasaki Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, et al. Impact of visceral involvements and blood cell count abnormalities on survival in adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). *Leuk Res* 2007 ; 31 : 751.
- 8) Inagaki A, Ishida T, Ishii T, et al. Clinical significance of serum Th1-, Th2- and regulatory T cells-associated cytokines in adult T-cell leukemia/lymphoma : high interleukin-5 and-10 levels are significant unfavorable prognostic factors. *Int J Cancer* 2006 ; 118 : 3054.
- 9) Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma : its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 3625.
- 10) Ohno N, Tani A, Uozumi K, et al. Expression of functional lung resistance-related protein predicts poor outcome in adult T-cell leukemia. *Blood* 2001 ; 98 : 1160.
- 11) Tawara M, Hogerzeil SJ, Yamada Y, et al. Impact of p53 aberration on the progression of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Lett* 2006 ; 234 : 249.
- 12) Tsukasaki K, Krebs J, Nagai K, et al. Comparative genomic hybridization analysis in adult T-cell leukemia/lymphoma : correlation with clinical course. *Blood* 2001 ; 97 : 3875.
- 13) Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tawara M, et al. Diversity of leukaemic cell morphology in ATL correlates with prognostic factors, aberrant immunohenotype and defective HTLV-1 genotype. *Br J Haematol* 1999 ; 105 : 369.
- 14) Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil : analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 128 : 875.
- 15) Amano M, Kurokawa M, Ogata K, et al. New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma : human T-lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. *J Dermatol* 2008 ; 35 : 270.
- 16) Sawada Y, Hino R, Hama K, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011 ; 117 : 3961.
- 17) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lym-

- phoma. *Blood* 2010 ; 115 : 4337.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL): Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Study 9303. *Br J Haematol* 2001 ; 113 : 375.
- 21) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia : a nationwide retrospective study. *Blood* 2010 ; 116 : 1369.
- 22) Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon- $\alpha$  in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* 2010 ; 27 : 417.
- 23) Ramos JC, Ruiz P Jr, Ratner L, et al. IRF-4 and c-Rel expression in antiviral-resistant adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2007 ; 109 : 3060.
- 24) 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.
- 25) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Multicenter phase II study of KW-0761, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) [abstract 285]. *Blood* 2010 ; 116 : 128a.

\* \* \*



