

28. Franchini G, Wong-Staal F, Gallo RC. Human T-cell leukemia virus (HTLV-I) transcripts in fresh and cultured cells of patients with adult T-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81:6207.
29. Kinoshita T, Shimoyama M, Tobinai K, Ito M, Ito S, Ikeda S, et al. Detection of mRNA for the tax1/rex1 gene of human T-cell leukemia virus type I in fresh peripheral blood mononuclear cells of adult T-cell leukemia patients and viral carriers by using the polymerase chain reaction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(14):5620-4.
30. Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. 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.
31. Takemoto S, Matsuoka M, Yamaguchi K, Takatsuki K. A novel diagnostic method of adult T-cell leukemia: monoclonal integration of human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA detected by inverse polymerase chain reaction. *Blood*. 1994;84(9):3080-5.
32. Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, Wain-Hobson S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol*. 1995;69(5):2863-8.
33. Yamaguchi K, Seiki M, Yoshida M, Nishimura H, Kawano F, Takatsuki K. The detection of human T cell leukemia virus proviral DNA and its application for classification and diagnosis of T cell malignancy. *Blood*. 1984;63(5):1235-40.
34. Tamiya S, Matsuoka M, Etoh K, Watanabe T, Kamihira S, Yamaguchi K, et al. Two types of defective human T-lymphotropic virus type I provirus in adult T-cell leukemia. *Blood*. 1996;88(8):3065-73.
35. Tsukasaki K, Tsushima H, Yamamura M, et al. Integration patterns of HTLV-I provirus in relation to the clinical course of ATL: frequent clonal change at crisis from indolent disease. *Blood*. 1997;89:948-56.
36. Furukawa Y, Fujisawa J, Osame M, Toita M, Sonoda S, Kubota R, et al. Frequent clonal proliferation of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)-infected T cells in HTLV-1-associated myelopathy (HAM-TSP). *Blood*. 1992;80(4):1012-6.
37. Ikeda S, Momita S, Kinoshita K, Kamihira S, Moriuchi Y, Tsukasaki K, et al. Clinical course of human T-lymphotropic virus type I carriers with molecularly detectable monoclonal proliferation of T lymphocytes: defining a low- and high-risk population. *Blood*. 1993;82(7):2017-24.
38. Takahashi K, Takezaki T, Oki T, Kawakami K, Yashiki S, Fujiyoshi T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int J Cancer*. 1991;49(5):673-7.
39. Kinoshita K, Hino S, Amagaski T, Ikeda S, Yamada Y, Suzuyama J, et al. Demonstration of adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three sero-positive mothers. *Gann*. 1984;75(2):103-5.
40. Hino S, Katamine S, Miyata H, Tsuji Y, Yamabe T, Miyamoto T. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *Leukemia*. 1997;11 Suppl 3:57-9.
41. Tajima K, Tominaga S, Suchi T, Kawagoe T, Komoda H, Hinuma Y, et al. Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen: possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*. 1982;73(6):893-901.
42. Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang*. 1984;46(5):245-53.
43. Schwebke J, Calsyn D, Shriver K, Saxon A, Kleyn J, Oluoch-Mitchell E, et al. Prevalence and epidemiologic correlates of human T cell lymphotropic virus infection among intravenous drug users. *J Infect Dis*. 1994;169(5):962-7.
44. Schaffar-Deshayes L, Chavance M, Monplaisir N, Courouce AM, Gessain A, Blesonski S, et al. Antibodies to HTLV-I p24 in sera of blood donors, elderly people and patients with hemopoietic diseases in France and in French West Indies. *Int J Cancer*. 1984;34(5):667-70.
45. Hunsmann G, Bayer H, Schneider J, Schmitz H, Kern P, Dietrich M, et al. Antibodies to ATLVI/HTLV-1 in Africa. *Med Microbiol Immunol*. 1984;173(3):167-70.
46. Ohtsu T, Tsugane S, Tobinai K, Shimoyama M, Nanri S, Watanabe S. Prevalence of antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus type I and human immunodeficiency virus in Japanese immigrant colonies in Bolivia and Bolivian natives. *Jpn J Cancer Res*. 1987;78(12):1347-53.
47. Achiron A, Pinhas-Hamiel O, Doll L, Djaldetti R, Chen A, Ziv I, et al. Spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical, serological, and genomic study in Iranian-born Mashhadi Jews. *Ann Neurol*. 1993;34(5):670-5.
48. Yanagihara R, Jenkins CL, Alexander SS, Mora CA, Garruto RM. Human T lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the Hagahai confirmed by western analysis. *J Infect Dis*. 1990;162(3):649-54.
49. Cruickshank JK, Rudge P, Dalgleish AG, Newton M, McLean BN, Barnard RO, et al. Tropical spastic paraparesis and human T cell lymphotropic virus type 1 in the United Kingdom. *Brain*. 1989;112(Pt 4):1057-90.
50. Tajima K, Kamura S, Ito S, Ito M, Nagatomo M, Kinoshita K, et al. Epidemiological features of HTLV-I carriers and incidence of ATL in an ATL-endemic island: a report of the community-based cooperative study in Tsushima, Japan. *Int J Cancer*. 1987;40(6):741-6.
51. Mueller N, Okayama A, Stuver S, Tachibana N. Findings from the Miyazaki Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13 Suppl 1:S2-7.

52. Iwanaga M, Chiyoda S, Kusaba E, Kamiyama S. Trends in the seroprevalence of HTLV-1 in Japanese blood donors in Nagasaki Prefecture, 2000–2006. *Int J Hematol*. 2009;90(2):186–90.
53. Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. *Lancet*. 1989;2(8673):1184–7.
54. Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, Uyama E, Tanaka F, Ando M, et al. T-lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet*. 1987;2(8569):1220.
55. Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet*. 1989;1(8635):441.
56. Tachibana N, Okayama A, Ishizaki J, Yokota T, Shishime E, Murai K, et al. Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-I carriers from Japan. *Int J Cancer*. 1988;42(6):829–31.
57. 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;27:453–9.
58. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. Lymphoma Study Group (1984–1987): *Leuk Res* 1991;15:81–90.
59. 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;15:1778–85.
60. 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;31:915–20.
61. 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;31:751–7.
62. 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;118:3054–61.
63. 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;9:3625–34.
64. 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;98:1160–5.
65. Tawara M, Hogerzeil SJ, Yamada Y, et al. Impact of p53 aberration on the progression of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Cancer Lett*. 2006;234:249–55.
66. Bittencourt AL, da Graças Vieira M, 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;128:875–82.
67. Statistical analyses of clinico-pathological, virological and epidemiological data on lymphoid malignancies with special reference to adult T-cell leukemia/lymphoma: a report of the second nationwide study of Japan. The T- and B-Cell Malignancy Study Group. *Jpn J Clin Oncol*. 1985 Sep;15(3):517–35.
68. Bartholomew C, Charles W, Saxinger C, Blattner W, Robert-Guroff M, Raju C, et al. Racial and other characteristics of human T cell leukemia/lymphoma (HTLV-I) and AIDS (HTLV-III) in Trinidad. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6477):1243–6.
69. Gérard Y, Lepere JF, Pradinaud R, Joly F, Lepelletier L, Joubert M, et al. Clustering and clinical diversity of adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-I in a remote black population of French Guiana. *Int J Cancer*. 1995;60(6):773–6.
70. Tajima K, Kuroishi T. Estimation of rate of incidence of ATL among ATL (HTLV-I) carriers in Kyushu, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 1985;15(2):423–30.
71. Kondo T, Kono H, Nonaka H, Miyamoto N, Yoshida R, Bando F, et al. Risk of adult T-cell leukaemia/lymphoma in HTLV-I carriers. *Lancet*. 1987;2(8551):159.
72. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer*. 1989;43(2):250–3.
73. Wilks R, Hanchard B, Morgan O, Williams E, Cranston B, Smith ML, et al. Patterns of HTLV-I infection among family members of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Int J Cancer*. 1996;65(2):272–3.
74. Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S, et al. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol*. 1990;28(1):50–6.
75. Chen YC, Wang CH, Su IJ, Hu CY, Chou MJ, Lee TH, et al. Infection of human T-cell leukemia virus type I and development of human T-cell leukemia lymphoma in patients with hematologic neoplasms: a possible linkage to blood transfusion. *Blood*. 1989;74(1):388–94.
76. Kanno M, Nakamura S, Matsuda T. Adult T-cell leukemia with HTLV-I-associated myelopathy after complete remission of acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 1998;338(5):333.
77. Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, et al. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer*. 1989;43(6):1061–4.
78. Kawano F, Tsuda H, Yamaguchi K, Nishimura H, Sanada I, Matsuzaki H, et al. Unusual clinical courses of adult T-cell leukemia in siblings. *Cancer*. 1984;54(1):131–4.

79. Tokudome S, Shimamoto Y, Sumida I. Smoking and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Cancer Prev.* 1993;2(1):84–5.
80. Tsukasaki K, Yamada Y, Ikeda S, Tomonaga M. Infective dermatitis among patients with ATL in Japan. *Int J Cancer.* 1994;57(2):293.
81. Hisada M, Okayama A, Shioiri S, Spiegelman DL, Stuver SO, Mueller NE. Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. *Blood.* 1998;92(10):3557–61.
82. Usuku K, Sonoda S, Osame M, Yashiki S, Takahashi K, Matsumoto M, et al. Igata A HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy: comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Neurol.* 1988;23(Suppl):S143–50.
83. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, 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 [Epub ahead of print].
84. Amano M, Kurokawa M, Ogata K, Itoh H, Kataoka H, Setoyama M. 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(5):270–5.
85. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol.* 1989; 42:567–84.
86. Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tawara M, et al. Diversity of leukaemic cell morphology in ATL correlates with prognostic factors, aberrant immunophenotype and defective HTLV-1 genotype. *Br J Haematol.* 1999;105:369–75.
87. Lennert K, Kikuchi M, Sato E, Suchi T, Stansfeld AG, Feller AC, et al. HTLV-positive and -negative T-cell lymphomas. Morphological and immunohistochemical differences between European and HTLV-positive Japanese T-cell lymphomas. *Int J Cancer.* 1985;35(1):65–72.
88. Watanabe T, Yamaguchi K, Takatsuki K, Osame M, Yoshida M. Constitutive expression of parathyroid hormone-related protein gene in human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) carriers and adult T cell leukemia patients that can be trans-activated by HTLV-1 tax gene. *J Exp Med.* 1990;172(3):759–65.
89. Nosaka K, Miyamoto T, Sakai T, Mitsuya H, Suda T, Matsuoka M. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: overexpression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on adult T-cell leukemia cells. *Blood.* 2002;99(2):634–40.
90. Tsuda H, Sawada T, Sakata KM, Takatsuki K. Possible mechanisms for the elevation of serum beta 2-microglobulin levels in adult T-cell leukemia. *Int J Hematol.* 1992;55(2):179–87.
91. Sadamori N, Ikeda S, Yamaguchi K, et al. Serum deoxythymidine kinase in adult T-cell leukemia-lymphoma and its related disorders. *Leuk Res.* 1991;15:99–103.
92. Kamihira S, Atogami S, Sohda H, et al. Significance of soluble interleukin-2 receptor levels for evaluation of the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer.* 1994;73:2753–8.
93. Kamihira S, Sohda H, Atogami S, Toriya K, Yamada Y, Tsukasaki K, et al. Phenotypic diversity and prognosis of adult T-cell leukemia. *Leuk Res.* 1992;16(5):435–41.
94. Kohno T, Yamada Y, Akamatsu N, Kamihira S, Imaizumi Y, Tomonaga M, et al. Possible origin of adult T-cell leukemia/lymphoma cells from human T lymphotropic virus type-1-infected regulatory T cells. *Cancer Sci.* 2005;96(8):527–33.
95. Kamada N, Sakurai M, Miyamoto K, Sanada I, Sadamori N, Fukuhara S, et al. Chromosome abnormalities in adult T-cell leukemia/lymphoma: a karyotype review committee report. *Cancer Res.* 1992;52(6):1481–93.
96. Itoyama T, Chaganti RS, Yamada Y, et al. Cytogenetic analysis and clinical significance in adult T-cell leukemia/lymphoma: a study of 50 cases from the human T-cell leukemia virus type-1 endemic area, Nagasaki. *Blood.* 2001;97:3612–20.
97. Tsukasaki K, Krebs J, Nagai K, Tomonaga M, Koeffler HP, Bartram CR, et al. Comparative genomic hybridization analysis in adult T-cell leukemia/lymphoma: correlation with clinical course. *Blood.* 2001;97(12):3875–81.
98. Oshiro A, Tagawa H, Ohshima K, Karube K, Uike N, Tashiro Y, et al. Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2006;107(11):4500–7.
99. Choi YL, Tsukasaki K, O'Neill MC, Yamada Y, Onimaru Y, Matsumoto K, et al. A genomic analysis of adult T-cell leukemia. *Oncogene.* 2007;26(8):1245–55.
100. Sasaki H, Nishikata I, Shiraga T, Akamatsu E, Fukami T, Hidaka T, et al. Overexpression of a cell adhesion molecule, TSLC1, as a possible molecular marker for acute-type adult T-cell leukemia. *Blood.* 2005;105(3):1204–13.
101. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood.* 2010;115(22):4337–43.
102. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, et al. Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkins lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. *J Clin Oncol.* 1988;6:128–41.
103. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, et al. Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. *J Clin Oncol.* 1988;6:1088–97.
104. Tobinai K, Shimoyama M, Minato K, et al. Japan Clinical Oncology Group phase II trial of

- second-generation LSG4 protocol in aggressive T- and B-lymphoma: a new predictive model for T- and B-lymphoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1994;13:378a.
105. Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, et al. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9109). *Int J Hematol*. 2003;77:164–70.
 106. 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;113:375–82.
 107. 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;25:5458–564.
 108. Tobinai K, Shimoyama M, Inoue S, et al. Phase I study of YK-176 (2-deoxycoformycin) in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1992;22:164–71.
 109. Kuwazuru Y, Hanada S, Furukawa T, et al. Expression of p-glycoprotein in adult T-cell leukemia cells. *Blood*. 1990;76:2065–71.
 110. Tsukasaki K, Ikeda S, Murata K, et al. Characteristics of chemotherapy-induced clinical remission in long survivors with aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res*. 1993;17:157–66.
 111. Ichimaru M, Kamihira S, Moriuchi Y, Kuraishi Y, Usui N, Toki H, et al. Clinical study on the effect of natural alpha-interferon (HLBI) in the treatment of adult T-cell leukemia. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1988;15(10):2975–81. Japanese.
 112. Gill PS, Harrington W, Kaplan MH, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med*. 1995;332:1744–8.
 113. Hermine O, Bloussard D, Gessain A, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. *N Engl J Med*. 1995;332:1749–51.
 114. Tobinai K, Kobayashi Y, Shimoyama M, et al. Interferon alfa and zidovudine in adult T-cell leukemia-lymphoma (correspondence). *N Engl J Med*. 1995;333:1285–6.
 115. White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001;40:287–94.
 116. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol*. 2001;113:779–84.
 117. Hermine O, Allard I, Lévy V, et al. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J*. 2002;3:276–82.
 118. Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, Tortevoe P, Otrrock Z, Taylor G, 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(27):4177–83.
 119. Kchour G, Tarhini M, Kooshyar M-M, et al. Phase 2 study of the efficacy and safety of the combination of arsenic trioxide, interferon alpha, and zidovudine in newly diagnosed chronic adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *Blood*. 2009;113:6528–32.
 120. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood*. 2010 [Epub ahead of print].
 121. 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;105:4143–5.
 122. Tanosaki R, Uike N, Utsunomiya A, Saburi Y, Masuda M, Tomonaga M, 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(6):702–8.
 123. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:1244.
 124. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87:4990–7.
 125. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. The International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579–86.
 126. Ohno R, Masaoka T, Shirakawa S, Sakamoto S, Hirano M, Hanada S, et al. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with MST-16, a new oral anti-tumor drug and a derivative of bis(2,6-dioxopiperazine). The MST-16 Study Group. *Cancer*. 1993;71(7):2217–21.
 127. Tsuda H, Takatsuki K, Ohno R, et al. A late phase II trial of a potent topoisomerase inhibitor, CPT-11, in malignant lymphoma [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1992;11:316.
 128. Arima N, Mizoguchi H, Shirakawa S, Tomonaga M, Takatsuki K, Ohno R. Phase I clinical study of SH L573 (fludarabine phosphate) in patients with chronic lymphocytic leukemia and adult T-cell leukemia/lymphoma. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1999;26(5):619–29 [Article in Japanese].
 129. Tobinai K, Uike N, Saburi Y, Chou T, Etoh T, Masuda M, et al. Cladribine/ATL Study Group, Japan. Phase

- II study of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2003;77(5):512–7.
130. Duvic M, Forero-Torres A, Foss F, et al: Long-term treatment of CTCL with the oral PNP inhibitor, forodesine. ASCO annual meeting, Jun 2009; No. 8552.
 131. O'Connor OA, Heaney ML, Schwartz L, et al. Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in patients with advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):166–73.
 132. Hasegawa H, Yamada Y, Tsukasaki K, et al. LBH589, a deacetylase inhibitor, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via activation of a novel RAIDD-caspase-2 pathway. *Leukemia*. 2011;25(4):575–87.
 133. Waldmann TA. Multichain interleukin-2 receptor: a target for immunotherapy in lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:914–23.
 134. Waldmann TA, White JD, Carrasquillo JA, et al. Radioimmunotherapy of interleukin-2Ra-expressing adult T-cell leukemia with yttrium-90-labeled anti-Tac. *Blood*. 1985;66:4063–75.
 135. Berkowitz JL, Janik JE, Stewart DM, Fioravanti S, Jaffe ES, Fleisher TA, et al. Phase II trial of daclizumab in human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1)-associated adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). *J Clin Oncol*. 2010;28:7s (suppl; abstr 8043).
 136. Kreitman RJ, Wilson WH, White JD, Stetler-Stevenson M, Jaffe ES, Giardina S, et al. Phase I trial of recombinant immunotoxin anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2) in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1622–36.
 137. Dang NH, Pro B, Hagemeister FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2007;136(3):439–47.
 138. Foss FM, Sjak-Shie NN, Goy A, Advani R, Jacobsen ED. Phase II study of denileukin diftitox with CHOP chemotherapy in newly-diagnosed PTCL: CONCEPT trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:15s (suppl; abstr 8045).
 139. Di Venuti G, Nawgiri R, Foss F. Denileukin diftitox and hyper-CVAD in the treatment of human T-cell lymphotropic virus 1-associated acute T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Lymphoma*. 2003;4(3):176–8.
 140. Rodig SJ, Abramson JS, Pinkus GS, Treon SP, Dorfman DM, Dong HY, et al. Heterogeneous CD52 expression among hematologic neoplasms: implications for the use of alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Clin Cancer Res*. 2006;12(23):7174–9.
 141. Jiang L, Yuan CM, Hubacheck J, Janik JE, Wilson W, Morris JC, et al. Variable CD52 expression in mature T cell and NK cell malignancies: implications for alemtuzumab therapy. *Br J Haematol*. 2009;145(2):173–9.
 142. Gallamini A, Zaja F, Patti C, Billio A, Specchia MR, Tucci A, Levis A, Manna A, Secondo V, Rigacci L, Pinto A, Iannitto E, Zoli V, Torchio P, Pileri S, Tarella C. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2316–23.
 143. Zhang Z, Zhang M, Goldman CK, Ravetch JV, Waldmann TA. Effective therapy for a murine model of adult T-cell leukemia with the humanized anti-CD52 monoclonal antibody, Campath-1H. *Cancer Res*. 2003;63(19):6453–7.
 144. Mone A, Puhalla S, Whitman S, Baiocchi RA, Cruz J, Vukosavljevic T, et al. Durable hematologic complete response and suppression of HTLV-1 viral load following alemtuzumab in zidovudine/IFN- α -refractory adult T-cell leukemia. *Blood*. 2005;106(10):3380–2.
 145. Ravandi F, Faderl S. Complete response in a patient with adult T-cell leukemia (ATL) treated with combination of alemtuzumab and pentostatin. *Leuk Res*. 2006;30(1):103–5.
 146. O'Mahony D, Morris JC, Stetler-Stevenson M, Matthews H, Brown MR, Fleisher T, et al. EBV-related lymphoproliferative disease complicating therapy with the anti-CD2 monoclonal antibody, sipilizumab, in patients with T-cell malignancies. *Clin Cancer Res*. 2009;15(7):2514–22.
 147. Niwa R, Shoji-Hosaka E, Sakurada M, Shinkawa T, Uchida K, Nakamura K, Matsushima K, Ueda R, Hanai N, Shitara K.: Defucosylated chimeric anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T-cell leukemia and lymphoma. *Cancer Res*. 2004 Mar 15;64(6):2127–33.
 148. 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(9):1591–8.
 149. Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2012 [Epub ahead of print].
 150. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4357–64.
 151. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: a multi-center phase 2 open-label study of pralatrexate (PDX) with vitamin B12 and folic acid supplementation in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008;112:261.
 152. Marneros AG, Grossman ME, Silvers DN, Husain S, Nuovo GJ, MacGregor-Cortelli B, et al.

- Pralatrexate-induced tumor cell apoptosis in the epidermis of a patient with HTLV-1 adult T-cell lymphoma/leukemia causing skin erosions. *Blood*. 2009;113(25):6338–41.
153. Lee J, Suh C, Kang HJ, Ryoo BY, et al. Phase I study of proteasome inhibitor bortezomib plus CHOP in patients with advanced, aggressive T-cell or NK/T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(12):2079–83.
154. Satou Y, Nosaka K, Koya Y, et al. Proteasome inhibitor, bortezomib, potently inhibits the growth of adult T-cell leukemia cells both in vivo and in vitro. *Leukemia*. 2004;18:1357–63.
155. Dueck GS, Chua N, Prasad A, et al. Activity of lenalidomide in a phase II trial for T-cell lymphoma: report on the first 24 cases. *J Clin Oncol*. 2009;27:15s (suppl; abstr 8524).
156. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4124–30.

- 2) フルダラ注 20 mg/m² 30 分かけて点滴静注 5 日間 4 週ごとに繰り返す
- 3) エンドキサン錠 (50 mg) 1-2 錠 分 1 朝食後 連日
- 4) リツキサン注 1 回 375 mg/m² 週 1 回 点滴静注 4 回 (保外)

フルダラは腎機能低下例 (クレアチニンクリアランス 70 mL/分以下) に対して減量基準があるため、それに応じた適正量を投与する。骨髄抑制が遷延することがあるため、投与量を適宜減量する。フルダラ経口投与の場合、悪心・嘔吐など消化器症状の出現頻度が高いため、5-HT₃ 受容体拮抗薬など制吐薬内服も併用する。

リツキサン投与に際しては輸注関連毒性に注意が必要であり、抗ヒスタミン薬と解熱鎮痛薬の予防投与を行う。さらに初回投与は 25 mg/時から開始し、1 時間投与し異常がなければ、100 mg/時に増量する。さらに 1 時間投与し異常がなければ、200 mg/時に増量し最後まで投与する。

③ HCL

HCL はクラドリビン (ロイスタチン) が有効であり、1 コースの治療により寛解が得られることが多い。

④ 処方例

ロイスタチン注 1 日 0.09 mg/kg 持続点滴静注 7 日間

◎ 感染症

フルダラビンやクラドリビンなどのプリンアナログを長期投与する際には CD4 陽性 T 細胞減少による重症日和見感染に注意する。ニューモシスチス肺炎の予防のため ST 合剤の予防内服が推奨される。カンジダなどの真菌感染症や带状疱疹、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染症にも注意が必要である。

服薬指導・薬剤情報

三嶋一登

- ・フルダラ静注用およびフルダラ錠は、重篤な腎障害のある患者 (クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満) に対し禁忌である。腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランス 30-70 mL/分) では、添付文書などの減量目安を参考に、安全性を確認しながら慎重に投与する。重篤な副作用として骨髄抑制、遷延性のリンパ球減少があり、患者には日頃から感染予防に努めるよう注意するとともに、発熱、発疹、咽頭痛、全身倦怠感の症状が現れた際はすみやかに申し出るよう指導する。
- ・リツキサン注は抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬な

どの前投与を行った患者においても infusion reaction (発熱、悪寒、頭痛など) が起こることがある。特に初回投与時、投与開始 24 時間以内に高頻度に発現するので注意する。

- ・フルダラ、リツキサン注の両剤ともに、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で劇症肝炎や肝炎の増悪を引き起こすことがあるので、継続した肝機能検査、肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを要する。

成人 T 細胞白血病・リンパ腫

adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)

塚崎邦弘 国立がん研究センター東病院・血液腫瘍科科長

病態と診断

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は、レトロウイルスの human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) が染色体 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 細胞白血病・リンパ腫であり、HTLV-1 の endemic area (西南日本沿岸地域、中南米、アフリカなど) 出身の成人 (日本での発症年齢の中央値は 67 歳、30 歳未満での発症はまれ) に好発する。

リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚浸潤が多く、消化管、肺、腎、中枢神経、骨などに浸潤する場合もある。よく合併する高 Ca 血症や日和見感染症がさらに症状を多彩にする。くすぶり型や慢性型は、検診などで末梢血液像異常により発見される場合も多い。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、花弁状の核をもつ ATLL 細胞を認める。血清 LDH、Ca や可溶性 IL-2 受容体は ATLL の病勢を示すよいマーカーである。抗 HTLV-1 抗体が陽性であり、ATLL 細胞は活性化した成熟 Th2/制御性 T 細胞の表面形質 (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻, CD25⁺, CCR4⁺, FoxP3⁺, FoxP3⁻, TdT⁻) を有する。以上より典型例の診断は容易である。非典型例では、ATLL 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。

予後因子としては、年齢、全身状態 (PS: performance status)、総病変数、高 Ca 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、白血化、臓器浸潤、高 LDH 血症、高 Ca 血症の有無と程度により病型分類が提唱され、生存期間中央値は急性型 6 か月、リンパ腫型 10 か月、慢性型 24 か月、くすぶり型では 3 年以上であった。

表 VCAP - AMP - VECF 療法

		診療日																											
		①	2	3	4	5	6	7	⑧	9	10	11	12	13	14	⑮	⑯	⑰	18	19	20	-	27	28					
A) VCAP (mg/m ²)																													
オンコピン注 (VCR)	1 静注	○																											
エンドキサン注 (CPA)	350 点滴	○																											
アドリアシン注 (ADR)	40 点滴	○																											
プレドニン錠 (PSL)	40 経口	○																											
B) AMP																													
アドリアシン注 (ADR)	30 点滴							○																					
サイメリン注 (MCNU)	60 点滴							○																					
プレドニン錠 (PSL)	40 経口							○																					
C) VECF																													
フィルデシン注 (VDS)	2.4 静注															○													
ベプシド注 (ETP)	100 点滴															○	○	○											
パラプラチン注 (CBDCA)	250 点滴															○													
プレドニン錠 (PSL)	40 経口															○	○	○											
G-CSF	皮下注	○	○	○	○	○	○			○	○	○	○	○					○	○	○	-	○						

オンコピンは最大量 2 mg まで使用。好中球数 1,000/ μ L 以下のとき、G-CSF を開始して 5,000/ μ L 以上へ回復するまで連日使用する。B) と C) は好中球 500/ μ L 以上で、次の A) は好中球 1,000/ μ L 以上で開始する。A), B), C) の順に 28 日を 1 コースとして計 6 コース施行する。29 日目から次期コース開始。1, 3, 5 コース後、血小板 7 万/ μ L 以上を確認して、メソトレキセート 15 mg を注射用水 3 mL に溶解して、キロサイド 40 mg、水溶性プレドニン 10 mg とともに髄注する。

治療方針

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 ATLL の治療法は、急性転化するまでは watchful waiting が原則とされるがその長期予後は良好ではない。

同種造血幹細胞移植療法は、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。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、積極的に検討すべき治療法である。

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。

① watchful waiting・化学療法・移植療法・分子標的療法

1. くすぶり型/慢性型 無治療でも長期生存が期待できる、くすぶり型や予後不良因子（血清 LDH, BUN, アルブミンのいずれかが異常）を有さない慢性型 ATLL は、急性転化などの病勢悪化があるまで積極的な治療の対象ではない（watchful waiting）。好発する皮膚病変には局所の治療として副腎皮質ステロイド外用または紫外線療法を行う。

予後不良因子を有する慢性型は生存期間中央値が 15 か月と不良なため、下記の治療を検討する。

2. 急性型/リンパ腫型

a. VCAP - AMP - VECF 療法 biweekly CHOP 療法よりも完全寛解率と生存割合で上回っていた、mLSG 15 (VCAP - AMP - VECF) 療法を用いる（表）。化学療法後の汎血球減少症には、下記の感染対策と赤血球・血小板輸血を行う。

高齢者に対する治療法は確立しておらず、上記の治療法を減量して行われている。

b. VCAP - AMP - VECF 療法後に難治または再発で移植の適応もない場合

①ATL 細胞が CCR4 陽性の場合 再発した急性型、リンパ腫型または予後不良因子を有する慢性型に 50% の奏効割合を示したヒト化抗 CCR4 抗体のポテリジオを用いる。急性輸液反応予防の所定の対処のほか、有害反応の発疹には、ステロイド内服などで対処する。

②処方例

ポテリジオ注 1 回 1 mg/kg 1 週間間隔で 8 回
点滴静注

②ATL 細胞が CCR4 陰性かポテリジオが無効の場合

③処方例 下記を併用する。

カンプト注 1 回 30 mg/m² 1 日 1 回 点滴静注
注 3 日間

ランダ注 1 回 15 mg/m² 1 日 1 回 点滴静注

3日間

㊦ 合併症対策

1. 高Ca血症の治療 急性型/リンパ腫型ではしばしば高度の高Ca血症を生じる。高Ca血症により全身状態が不良であっても、前述の抗癌剤に下記治療を併用することにより、Ca値はすみやかに正常化することが多い。

㊦ 処方例 下記を適宜組み合わせる。

- 1) アレディア注 1回30-45mg 4時間以上かけて点滴静注、またはゾメタ注 1回4mg 15分以上かけて点滴静注 その後少なくとも1週間休業
- 2) エルシトニン注 (40単位) 1回40単位 1日2回 筋注または点滴静注
- 3) 生理食塩液 1,000mL + 7%メイロン注 20mL 1日2-3回 点滴静注
- 4) ラシックス注 (20mg) 1回20mg 1日1-3回 静注 ㉔

2. 感染症の予防と治療 エイズ同様に、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感染症などがしばしば起こる。日和見感染症は病原体が同定されなくても、臨床・画像的特徴などにより経験的に治療を早期に開始することにより救命できる場合も多い。これらは化学療法後やATLLの増悪期に合併しやすく、しばしば致死となるので、以下の予防を行う。

a. 好中球数が1,000/ μ L以下の場合 感染症の予防のためG-CSFを使用する。

㊦ 処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) グラン注 1回75 μ g 1日1回 皮下注 連日 ㉔
- 2) ノイトロジン注 1回100 μ g 1日1回 皮下注 連日 ㉔

b. 真菌感染症予防

㊦ 処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) ジフルカンカプセル (100mg) 1カプセル 分1 朝食後 連日 (保外) ㉔
- 2) イトリゾールカプセル (50mg) 2カプセル 分1 朝食後 連日 (保外) ㉔

c. ニューモシスチス肺炎予防

バクタ配合錠 1錠 分1 朝食後 連日 ㉔

d. 結核の既往のある患者

イスコチン錠 (100mg) 3錠 分1 朝食後 連日 (保外) ㉔

e. 上記感染症を合併した場合 強力な治療が必要である。細菌やウイルス (特にサイトメガロ) 感染症に対する、早期からの的確な治療も重要である。

■患者説明のポイント

- ・内服薬による感染予防の意義を説明する。
- ・病状悪化時の臓器腫大や高Ca血症による症状、日和見感染症の症状を説明する。
- ・HTLV-1に関しての質問があれば、感染予防が可能であること、HTLV-1キャリアにおけるATLL発症予防法は確立していないがその生涯での頻度は数%と高くないことを説明する。

ホジキンリンパ腫

Hodgkin lymphoma (Hodgkin's disease)

伊豆津宏二 虎の門病院・血液内科部長 (東京)

病態と診断**㊦ 病態**

ホジキンリンパ腫 (HL) では、リンパ節や縦隔などが主な病変部位となる。古典的HL (さらに結節硬化、混合細胞、リンパ球豊富、リンパ球減少の4病型に分類される) と結節性リンパ球優位型HLに大別されるが、後者はまれである。

㊦ 診断

古典的HLでは病理組織学的に反応性のリンパ球を背景として大型腫瘍細胞 (リード-ステルンベルグ細胞、ホジキン細胞) が散在性に認められる。これらは多くの場合CD30陽性、CD15陽性、Pax5陽性で、一部はCD20陽性である。エプスタイン-バーウイルス (EBV) 陽性の場合には加齢性EBV陽性B細胞リンパ増殖性疾患などの鑑別が問題となる。

治療方針

診察と胸部-骨盤部の造影CT (診察上、頭頸部に病変がある場合には頸部も)、PET/CT、骨髓生検により臨床病期を把握し、治療方針を決定する。

診断時、半数以上の患者が限局期 (I, II期) である。ドイツHL研究グループ (GHSG) では限局期HLで巨大病変、節外病変、血沈亢進、病変リンパ節領域数3以上のいずれかがある場合に予後不良因子ありと定義している。

一方、進行期HL (III, IV期) では年齢45歳以上、男性、IV期、ヘモグロビン10.5g/dL未満、血清アルブミン4g/dL未満、リンパ球数600/ μ Lまたは白血球の8%未満、白血球数15,000/ μ L以上を予後不良因子とし、その数により国際予後スコア (IPS) が規定されている。

㊦ 限局期

ABVD療法と局所放射線療法 (IFRT) の併用療法が標準的治療である。予後不良因子のない限局期

成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL)

◆ 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¹⁾。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^{2)~5)}。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⁶⁾。

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⁷⁾⁸⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾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¹¹⁾¹²⁾。

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^{13)~16)}。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¹⁷⁾ (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は比較的緩やかな経過を辿り、それぞれの4年生存割合は約63%と約70%である¹⁸⁾ 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¹⁴⁾¹⁹⁾。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²⁰⁾²¹⁾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²²⁾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	≥ 4	< 4	
異常リンパ球数* ⁴		$\geq 5\%$ * ⁷	+* ⁸	$\leq 1\%$	+* ⁸
Flower cell		* ⁵	* ⁵	no	+
LDH		$\leq 1.5\text{N}$	$\leq 2\text{N}$		
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 $\geq 4.0(\text{g/dL})$ 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 $< 4.0(\text{g/dL})$ 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²²⁾

【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。

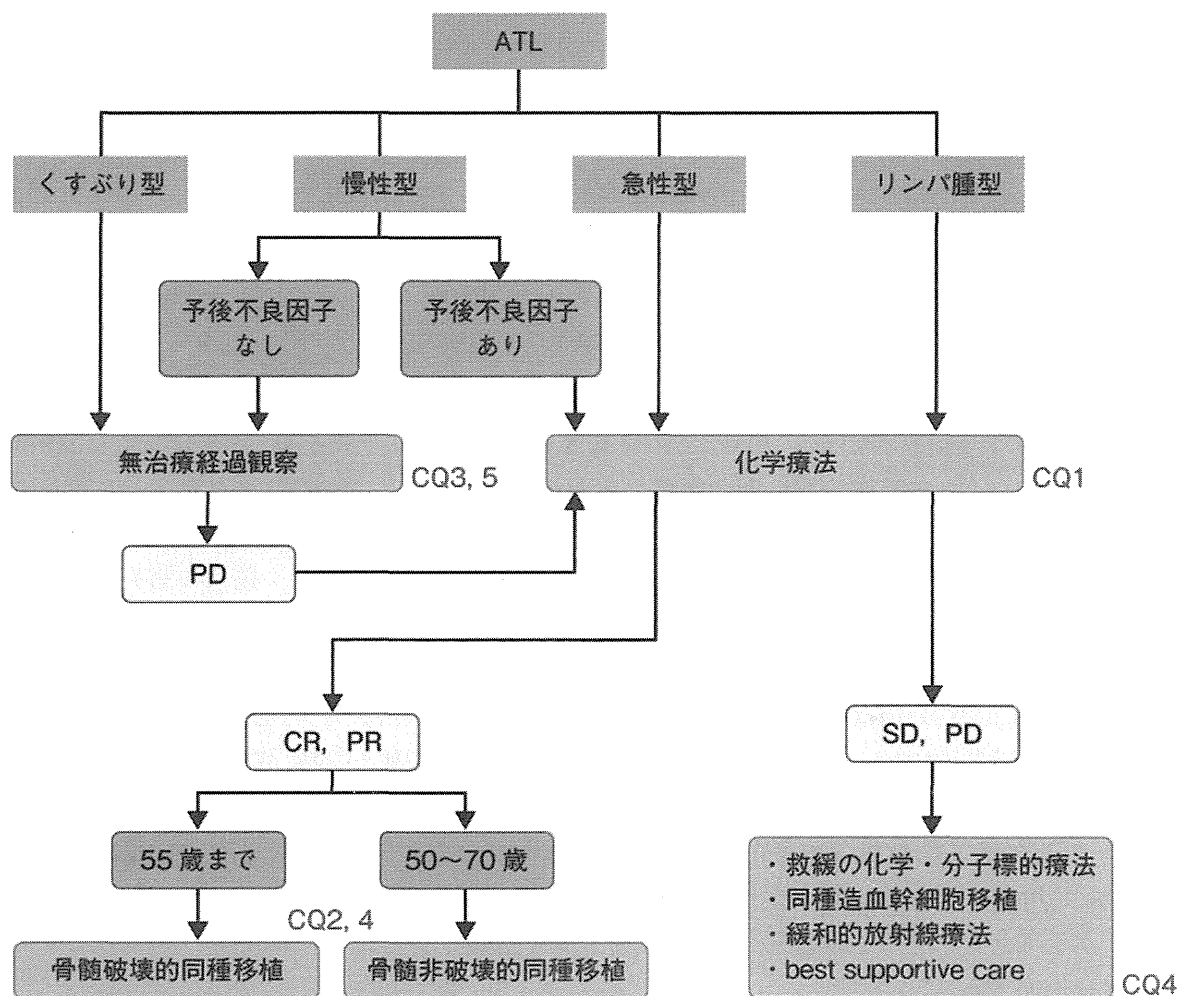
*CR の規準を満たす場合、総合効果は CR とする。

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）。

くすぶり型，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 ヶ月と極めて予後不良であった^{1)~3)}。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⁴⁾ 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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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

カテゴリー 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。その後に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^{1)~4)}。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⁵⁾。

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 GVHD⁶⁾、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^{6)~8)}。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⁹⁾。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¹⁰⁾。

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)

- 3) Fukushima T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005 ; 19 (5) : 829-34. (3iiiA)
- 4) Kato K, et al. Allogeneic bone marrow transplantation from unrelated human T-cell leukemia virus-1-negative donors for adult T-cell leukemia/lymphoma : retrospective analysis of data from the Japan Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 ; 13 (1) : 90-9. (3iiiA)
- 5) Hishizawa M, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia : a nationwide retrospective study. *Blood*. 2010 ; 116 (8) : 1369-76. (3iiiA)
- 6) Okamura J, 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 (10) : 4143-5. (2A)
- 7) Tanosaki R, 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 (6) : 702-8. (3iiiA)
- 8) Choi I, et al. Long-term outcome after hematopoietic SCT for adult T-cell leukemia/lymphoma : results of prospective trials. *Bone Marrow Transplant*. 2011 ; 46 (1) : 116-8. (3iiiA)
- 9) Tamaki H, et al. Donor-derived T-cell leukemia after bone marrow transplantation. *N Engl Med*. 2006 ; 354 (16) : 1758-9.
- 10) 血縁造血幹細胞（骨髄・末梢血） ドナー傷害保険加入適格基準（2011.3, Version 2.0）, 日本造血幹細胞移植学会 ドナー委員会

CQ 3 インドレント（くすぶり型，予後不良因子を持たない慢性型）ATL の標準治療は無治療経過観察か

推奨グレード
カテゴリー 2B

インドレント ATL に対する化学療法は生存期間の延長にはつながらず，無治療経過観察が推奨される。

解説

九州および沖縄の40施設におけるくすぶり型および慢性型 ATL 337 例を対象とした後方視的解析では¹⁾，その生存期間中央値（MST）はそれぞれ5.2年と3.6年であった。そのサブグループ解析では，くすぶり型での無治療群と抗がん剤投与群との間で全生存期間（OS）に差はなかった。一方，慢性型では無治療群の方が抗がん剤投与群よりも有意に生存期間が長かった（MST 7.4 年 vs 2.0 年）。また，1988～1997 年に九州の多施設でくすぶり型 ATL と診断された26例の MST は7.3 年（観察期間中央値6.5 年）であった²⁾。また，単施設での後方視的研究報告によると，1974～2003 年にくすぶり型（25 例），慢性型（予後不良因子を持つ慢性型37 例，予後不良因子を持たない慢性型26 例，不明2 例）と診断され，増悪するまで無治療経過観察が行われた計90 例では，観察期間中央値が4.1 年の時点で12 人が10 年以上生存していた。しかし，2 年，5 年，10 年，15 年生存割合はそれぞれ約60%，47%，23%，13%と長期予後は不良であった³⁾。MST と無増悪 MST はそれぞれ4.1 年と3.3 年であり，くすぶり型と慢性型の生存曲線がいずれもプラトーに到達せず下降したことから，増悪後の MST は約1 年と推定され，MST は長く長期生存例が一定の割合で存在するものの，増悪後の予後は不良であることが示唆される。

以上のようにインドレント ATL の長期予後は決して良好ではない。しかし，有効な治療法がまだ見出されていないため，急性転化まで無治療で経過観察することが，わが国では現在コンセンサスとして定着している。

くすぶり型で皮膚病変のみを持つ症例の局所治療は，皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン⁴⁾の参照が推奨される。

参考文献

- 1) 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)
- 2) Ishitsuka K, et al. Smoldering adult T-cell leukemia-lymphoma: a follow-up study in Kyushu. Br J Haematol. 2008；143（3）：442-4. (3iiiA)
- 3) Takasaki Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. Blood 2010；115（22）：4337-43. (3iiiA)
- 4) 成人T細胞白血病・リンパ腫（ATLL）（皮膚のみに病変を有する病型），科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ（第1版），皮膚リンパ腫，日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編集，金原出版2010，pp84-93.（ガイドライン）

CQ 4 再発・難治アグレッシブ ATL に対する治療法は何が勧められるか

推奨グレード
カテゴリ 2B

現時点で同種造血幹細胞移植が生存に寄与する唯一の救援療法である。モガムリズマブの有用性については現在評価中である。

解説

アグレッシブ ATL に対してはこれまでさまざまな化学療法が試みられてきたが、一旦治療効果が得られてもその持続期間は短く、その後は急速な経過を辿ることが多い。そのため臨床試験の遂行は困難で、単施設での少数例の報告がほとんどである。わが国における modified EPOCH 療法 (ETP, DXR, CPA, VCR, PSL)¹⁾、ペントスタチン²⁾、ソブゾキササン³⁾、塩酸イリノテカンとシスプラチン併用⁴⁾などの小規模な第Ⅰ・Ⅱ相試験の結果が報告されている。いずれも奏効割合は 30～40%であったが、効果持続期間は 1～6 ヶ月であった。

ケモカイン受容体の CCR4 は ATL の 90% 以上で発現しており、予後不良因子でもある。ヒト化抗 CCR4 抗体 (モガムリズマブ) の第Ⅰ相試験では再発難治のアグレッシブ ATL 13 名中 4 名に治療反応がみられ⁵⁾、さらには至適投与量の単剤での第Ⅱ相試験で 13/26 名 (50%, うち 8 名は CR) に奏効したことが報告された⁶⁾。2012 年 5 月よりモガムリズマブは再発・難治性 ATL に対して承認された。現在、初発のアグレッシブ ATL を対象としたモガムリズマブと VCAP-AMP-VECP 療法 [VCAP (VCR, CPA, DXR, PSL), AMP (DXR, MCNU, PSL), VECP (VDS, ETP, CBDCA, PSL)] との併用療法のランダム化第Ⅱ相比較試験が進行中であり、今後の評価が必要である。

CQ2 にあるように、同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : allo-HSCT) は化学療法後の再発・難治アグレッシブ ATL の一部に長期生存をもたらすことが複数の報告で示されている。

局所再発の場合、症状緩和を目的とした局所放射線療法を行ってもよい⁷⁾。

参考文献

- 1) 小鶴三男ほか. 再発・難治悪性リンパ腫に対する modified EPOCH 療法. 臨床と研究. 1998 ; 75 (7) : 1630-6. (3iiiA)
- 2) Tobinai K, et al. Phase I study of YK-176 (2'-deoxycoryformycin) in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma : the DCF Study Group. Jpn J Clin Oncol. 1992 ; 22 (3) : 164-71. (3iiiDiv)
- 3) Ohno R, et al. Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with MST-16, a new oral antitumor drug and a derivative of bis (2,6-dioxopiperazine). The MST-16 Study Group. Cancer. 1993 ; 71 (7) : 2217-21. (3iiiDiv)
- 4) 福島卓也ほか. 治療難反応性成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) に対する塩酸イリノテカン+シスプラチンによる salvage 療法の成績. 第 5 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (2007). プログラム・抄録集 p.172 (3iiiDiv)
- 5) 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. 2010 ; 28 (9) : 1591-8. (3iiiDiv)
- 6) 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. 2012 ; 30 (8) : 837-42. (3iiiDiv)
- 7) Simone II CB, et al. Radiation therapy for the management of patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. Blood 2012 ; 120 (9) : 1816-9. (3iiiDiv)

CQ 5

ATL に対するインターフェロン α とジドブジンの併用療法は有用か

推奨グレード

カテゴリー 3

ATL に対するインターフェロン α /ジドブジン療法は、一般診療としては推奨されない。

解 説

ATL は CHOP 療法などのリンパ腫に対する標準治療では難治であり、HTLV-1 が関与することから、欧米ではインターフェロン α (IFN α) とジドブジン (AZT) の併用療法が検討され、1995 年には 2 つの小規模な臨床試験でアグレッシブ ATL に対する有望な奏効割合が報じられた¹⁾²⁾。しかし、初発例に限るとその奏効割合と生存期間中央値 (MST) は当時の JCOG-LSG による化学療法より下回っていたこともあって、日本でこの治療法は本格的に検討されなかった^{1)~3)}。2010 年に、欧州と北中南米での後方視的併合解析において、リンパ腫型よりも白血化している急性型、慢性型、くすぶり型で本治療法が有用であったと報告された⁴⁾。これを受けて NCCN ガイドラインでは、リンパ腫型以外の ATL に対して IFN α /AZT 療法を推奨している (NCCN ガイドライン：カテゴリー 2A)。またこの報告では、IFN α /AZT 療法群での治療成績は白血化しているこれらの 3 病型で化学療法群を上回っていた一方、急性型 ATL に対する化学療法の治療成績は、日本での化学療法の成績を下回っていた。一方、慢性型とくすぶり型では、症例数は少ないものの観察期間中央値 5 年で全例が生存しており、皮膚病変の改善にも有用と報告された⁴⁾。本併用療法は、長期にわたる治療が必要であり、倦怠感などの全身症状、造血障害など多様な有害事象を認めるものの、化学療法や同種造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : allo-HSCT) に比べて毒性は低いと報告されている。

以上より IFN α /AZT 療法は、確かに ATL に対して有望な治療法であるが、これまでの海外での小規模な臨床的検討と後方視的解析によるエビデンスが十分でないことから、一般診療では推奨されない。なお、IFN α 、AZT とともに ATL では国内適応外である。現在わが国で、インドレント ATL に対する IFN α /AZT 療法と無治療経過観察との比較試験が計画されている。

参考文献

- 1) Gill PS, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. N Engl J Med. 1995 ; 332 (26) : 1744-8. (3iiiDiv)
- 2) Hermine O, et al. Treatment of adult T-cell leukemia-lymphoma with zidovudine and interferon alfa. N Engl J Med. 1995 ; 332 (26) : 1749-51. (3iiiDiv)
- 3) Tobinai K, et al. Interferon alfa and zidovudine in adult T-cell leukemia-lymphoma (correspondence). N Engl J Med. 1995 ; 333 (19) : 1285-6. (3iiiDiv)
- 4) 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. 2010 ; 28 (27) : 4177-83. (3iiiA)