

執筆者一覧

的場 元弘 青森県立中央病院 緩和医療科
富安 志郎 西田病院麻酔科
余宮きのみ 埼玉県立がんセンター 緩和ケア科
丹田 滋 東北労災病院 腫瘍内科
田巻 知宏 北海道大学病院腫瘍センター 緩和ケアチーム
吉本 鉄介 中京病院 緩和と支持治療科
鈴木 勉 星薬科大学 薬品毒性学教室
成田 年 星薬科大学 薬理学教室
濱田 祐輔 星薬科大学 薬理学教室
葛巻 直子 星薬科大学 薬理学教室
池上 大悟 星薬科大学 薬理学教室
加賀谷 肇 明治薬科大学 臨床薬理学教室
武田 文和 元 世界保健機関専門家諮問部会委員 [がん疼痛救済担当]
国分 秀也 北里大学病院 薬剤部
塩川 満 総合病院聖隷浜松病院 薬剤部
久原 幸 手稲溪仁会病院 がん治療管理センター緩和ケア室
龍 恵美 長崎大学病院 薬剤部
尾関あゆみ 長崎みなとメディカルセンター市民病院 薬剤部
高橋 浩子 東京労災病院 薬剤部
川出 義浩 名古屋市立大学 大学院薬学研究科病院薬剤学
轡 基治 うえまつ調剤薬局
佐野 元彦 埼玉医科大学総合医療センター 薬剤部
村上 雅彦 岩手県立大船渡病院 緩和医療科
遠藤 理香 エムスリー株式会社

小宮 幸子 横浜市立大学附属病院薬剤部
増田 由樹 中京病院 緩和ケアチーム
佐々木由紀子 北海道がんセンター 看護部
中村 益美 埼玉県立がんセンター薬剤部
佐伯 俊成 市立三次中央病院 緩和ケア内科
上園 保仁 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野
鳥越 一宏 星薬科大学 実務教育研究部門
阿部健太郎 国立がん研究センター東病院 薬剤部
角 美奈子 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科
伊東 俊雅 東京女子医科大学病院 薬剤部
上野 尚雄 国立がん研究センター中央病院 歯科
橋爪 隆弘 はしづめクリニック
鈴木 雅美 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野
田上 恵太 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野
石川 千夏 市立秋田総合病院 緩和ケアチーム
井尾 和雄 立川在宅ケアクリニック
松尾 久美 長崎大学病院 看護部
赤木 徹 国立がん研究センター中央病院 薬剤部
高瀬 久光 北陸大学薬学部 臨床薬学教育センター
坪川 浩実 慶成薬局
久田 純生 中京病院 薬剤部

(執筆順)

Q & Aでわかる
がん疼痛緩和ケア

定価 本体2,600円(税別)

平成26年9月20日 発行

監修 ま と ぼ も と ひ ろ か が や は じ め
的場 元弘 加賀谷 肇

企画編集 **がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会**

発行人 武田 正一郎

発行所 株式会社 じほう

101-8421 東京都千代田区猿楽町1-5-15 (猿楽町SSビル)

電話 編集 03-3233-6361 販売 03-3233-6333

振替 00190-0-900481

<大阪支局>

541-0044 大阪市中央区伏見町2-1-1 (三井住友銀行高麗橋ビル)

電話 06-6231-7061

©2014

組版・印刷 三報社印刷(株)

Printed in Japan

本書の複写にかかる複製、上映、譲渡、公衆送信(送信可能化を含む)の各権利は株式会社じほうが管理の委託を受けています。

 <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

万一落丁、乱丁の場合は、お取替えいたします。

ISBN 978-4-8407-4628-1

14. 成人T細胞白血病・リンパ腫

成人T細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukaemia-lymphoma (ATL) は、ヒトT細胞白血病ウイルスI型 human T-cell leukaemia virus type I (またはヒトTリンパ球向性ウイルスI型 human T-cell lymphotropic virus type I) (HTLV-I) の感染により引き起こされる T細胞性腫瘍である。きわめて多彩な臨床症状および経過をとるため、単一の治療戦略では対応できない。以下に述べる病型別、リスク別の治療法を考えなくてはならない。さらに患者は免疫不全状態にあり、日和見感染症で初発することもあるように、治療前から十分な感染症対策が必要である。

また、2009年にATL診療に関する国際的合意が取りまとめられたので、本稿ではそれを基本に治療について述べる¹⁾(表G-40)。ただし、ATLに関する質の高い臨床試験は数が少なく、特に我が国以外の報告が極端に少ないことから、この報告は診療ガイドラインではなく、専門家による推奨であることを理解する必要がある。

a ATLの診断と病型分類

通常は、1) リンパ系の腫瘍であることが血液学的あるいは病理学的に診断され、2) その腫瘍細胞が成熟したT細胞であることが表面抗原などの検査で明らかとなり、3) 抗HTLV-I抗体が陽性であればATLと診断する。確定診断のためには、腫瘍細胞DNA中にHTLV-IプロウイルスDNAのモノクローナルな組み込みの証明が必要である。

病型は下山分類により急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4つの臨床病型に分けられる²⁾(表G-41)。

治療方針としては、大きくindolent ATLとaggressive ATLの2つに分けて考える。

表 G-40 Recommended Strategy for the Treatment of ATL

Smoldering-or favorable chronic-type ATL

Consider Inclusion in prospective clinical trials

Symptomatic patients (skin lesions, opportunistic infections, and so on) : consider AZT / IFN- α or watch and wait

Asymptomatic patients : consider watch and wait

Unfavorable chronic- or acute type ATL

Recommend : inclusion in prospective clinical trials

If outside clinical trials, check prognostic factors (including clinical and molecular factors if possible) :

Good prognostic factors : consider chemotherapy (VCAP-AMP-VECP evaluated by a randomized phase III trial against biweekly CHOP) or AZT / IFN- α (evaluated by a retrospective worldwide meta-analysis)

Poor prognostic factors : consider chemotherapy followed by conventional or reduced-Intensity allogeneic HSCT (evaluated by retrospective or prospective Japanese analyses, respectively)

Poor response to initial therapy with chemotherapy or AZT / IFN- α : consider conventional or reduced-Intensity allogeneic HSCT

Lymphoma-type ATL

Recommend : inclusion in prospective clinical trials

If outside clinical trials, consider chemotherapy (VCAP-AMP-VECP)

Check prognostic factors and response to chemotherapy (including clinical and molecular factors if possible) :

Favorable prognostic profiles and good response to initial therapy : consider chemotherapy

Unfavorable prognostic profiles or poor response to initial therapy with chemotherapy : consider conventional or reduced-intensity allogeneic HSCT

Options for clinical trials (first line)

Test the effect of up-front allogeneic HSCT

Test promising targeted therapies such as arsenic trioxide + IFN- α , bortezomib + chemotherapy, or antiangiogenic therapy

Consider a phase II global study testing pegylated IFN and AZT

Options for clinical trials (relapse or progressive disease)

Test the effect of promising targeted therapies such as arsenic trioxide and IFN- α , bortezomib, a purine nucleotide phosphorylase inhibitor, histone deacetylase inhibitors, monoclonal antibodies, antiangiogenic therapy, and surviving, β -catenin, syk, and lyn inhibitors, etc

Consider conventional or reduced-intensity allogeneic HSCT when possible

Abbreviations :

ATL : adult T-cell leukemia-lymphoma, AZT : zidovudine, IFN- α : interferon alfa, VCAP-AMP-VECP : vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone; doxorubicin, ranimustine, and prednisone; and vindesine, etoposide, carboplatin, and prednisone, CHOP : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, HSCT : hematopoietic stem-cell transplantation

(文献 1 より)

表 G-41 ATL の臨床病型分類

	急性型	リンパ腫型	慢性型	くすぶり型
抗 HTLV- I 抗体* ¹	+	+	+	+
リンパ球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)* ²		< 4	≥ 4	< 4
異常リンパ球* ³	+	$\leq 1\%$	+	$\geq 5\%$
flower cell	+	no	* ⁴	* ⁴
LDH			$\leq 2N$	$\leq 1.5N$
補正 Ca 値 (mEq/L)* ⁵			< 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				* ⁶
肺				* ⁶
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: 基準値上限).

*¹: PA 法あるいは ELISA 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- I provirus の腫瘍細胞への組み込みを確認する.

*²: 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.

*³: 形態学的に明らかな腫瘍細胞

*⁴: ATL に典型的な flower cell が認められてもよい.

*⁵: 補正 Ca 値は Payne 法による以下の式で求める.

補正 Ca 値 (mEq/L) = 血清 Ca (mEq/L) + 1/2 {4.0 - 血清アルブミン値 (g/dL)} mg/dL
血清 Ca 値が報告されている施設では 1/2 の値に換算して mEq/L の値とする.

*⁶: 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.

(文献 2 より改変)

b Indolent ATL に対する治療

くすぶり型と予後不良因子 (LDH, BUN, アルブミンのいずれかが異常値) を有さない慢性型 ATL がここに分類される.

前述したように, 質の高い報告が少なく, エビデンスレベルが低い現状から,

JCOPI 498-02237

患者に十分な説明を行い、積極的に前向き臨床試験への参加を考慮する。臨床試験への参加が難しい場合、何らかの症候（皮膚病変や日和見感染症など）がある症例は AZT/IFN- α 療法をまず考慮する。無症候の場合は、watchful waiting (WW) をまずは考慮する。これらの病型はしばしば相互に移行することや自然寛解もあるので、慎重に経過を見極める必要がある。

急性転化した場合は、急性型と同様に扱う。

C 70 歳未満の aggressive ATL に対する初期治療

予後不良因子を有する慢性型、急性型およびリンパ腫型がここに分類される。

Aggressive ATL においては、初期治療においても満足できる治療成績が得られていないのが実情である。他の疾患領域であれば欧米の報告によりエビデンスが補完されるが、ATL では事実上わが国からの報告しか期待できない。まずは、臨床試験または治療に積極的に参加を考慮することが重要である。JCOG をはじめ、いくつかの臨床試験が行われているし、一部後述したが、いくつかの新規薬剤の治療なども行われている。すべてではないが、実施施設の情報はインターネットなどででの検索が可能である。自施設が臨床試験または治療に参加できない場合は、参加可能施設への紹介を考慮する。

なお、表 G-42 に ATL の治療効果判定規準を示す。

臨床試験に参加できない場合は、まずは予後因子をチェックする。予後因子は、臨床的因子と分子生物学的因子がある。予後不良因子としては、臨床的因子では高年齢、低 PS、高 LDH 値、高 Ca 血症、総病変数が重要である。分子生物学的因子では p53 や p16 のゲノム異常や IRF4 発現異常などが報告されているが、どの因子を採用するかについては国際的合意が得られていない。

①予後良好群：国際的合意では、化学療法（VCAP-AMP-VECP 療法）あるいは AZT/IFN- α 療法を考慮するとされた。ただし、リンパ腫型では AZT/IFN- α 療法は実態調査結果から有用性が低いとされ、推奨されない。

②予後不良群：国際的合意では、化学療法に続いて、同種造血幹細胞移植を考慮するとされた。

③初回治療の効果不十分群：国際的合意では、同種造血幹細胞移植を考慮するとされた。

表 G-42 ATL の治療効果判定規準

Response	Definition	Lymph Nodes	Extranodal Masses	Spleen Liver	Skin	Peripheral Blood	Bone Marrow
Complete Remission (CR)	Disappearance of all disease	normal	normal	normal	normal	normal*	normal
Uncertified CR	Stable residual mass in bulky lesion	≥ 75% decrease	≥ 75% decrease	normal	normal	normal*	normal
Partial Remission	Regression of disease	≥ 50% decrease	≥ 50% decrease	No increase	≥ 50% decrease	≥ 50% decrease	Irrelevant
Stable Disease	Failure to attain CR/PR or PD	No change in size	No change in size	No change in size	No change in size	No change	Irrelevant
Relapsed or Progressive Disease	New or increased lesions	New or ≥ 50% Increase	New or ≥ 50% Increase	New or ≥ 50% Increase	New or ≥ 50% Increase	New or ≥ 50% Increase**	Reappearance

* provided less than 5% of "flower cells" remained, CR was judged to have been attained if the absolute lymphocyte count, including "flower cells", was less than $4 \times 10^9/L$.

** defined by >50% increase from nadir in the count of "flower cells", and the absolute lymphocyte count, including "flower cells", more than $4 \times 10^9/L$.

(文献 1 より改変)

d 70 歳未満の aggressive ATL に対するサルベージ療法

ATL は初回治療には比較的反応するが、治療を繰り返すと早期に治療抵抗性になる。CHOP 療法のように休薬期間が長いプロトコルでは休薬期間中に増悪をみることも多い。臨床的に明らかに増悪がみられた場合は、サルベージ療法に移行する。しかし、これら再発または初回治療不応例に対する標準的なサルベージ療法はない。

国際的合意では、まずは同種造血幹細胞移植を考慮するとされた。さらに、臨床試験として亜ヒ酸 + IFN- α , bortezomib, purine nucleoside phospholyase 阻害薬, ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬, ヒト化モノクローナル抗体, 血管新生阻害療法, survivine・ β -catenin・syk や lyn に対する阻害薬などが列記されている。まずは、これら(国内で未実施の試験もあるが)の臨床試験に参加を考える必要がある。もし臨床試験への参加が困難な場合は、非ホジキンリンパ腫で有効性が示されたサルベージ療法を行う。

JCOPY 498-02237

e 70 歳以上の aggressive ATL に対する治療

これまでの臨床試験はほとんどが 70 歳以下を対象としており、高齢者に対する多施設共同研究の報告はない。しかし、臓器機能が十分に保たれている 70 歳の患者の場合は、説明と同意のもと、注意しながらではあるが、化学療法を試みてもよい。非ホジキンリンパ腫に関する高齢者血液腫瘍研究会の無作為 3 群比較試験の報告があるので、THP・COP 療法を準用する³⁾ (表 G-43)。再発例・寛解導入困難例は、緩和的化学療法を含む緩和医療を、患者の同意を得て施行する。

80 歳以上の場合、化学療法による寛解導入は困難であり、病名告知後に緩和的化学療法を含む緩和医療を患者の同意を得て施行する。

表 G-43 THP・COP プロトコール

			Day 1	2	3	4	5	6~20
THP	30 mg/m ²	生理食塩水に溶解して点滴静注	↓					
CPA	500 mg/m ²	5% ブドウ糖液 250 ~ 500 mL に溶解して点滴静注	↓					
VCR	1 mg/m ²	生理食塩水 20 mL に溶解して静注	↓					
PSL	30 mg/m ²	内服	↓	↓	↓	↓	↓	
G-CSF	原則は皮下注射、血小板減少時には点滴静注		←必要に応じて→					

- 1) 以上の治療を 21 日間 (3 週間) を 1 コースとして計 3 ~ 6 コース実施する。
- 2) 2, 4, 6 コース目の前に髄注 (MTX 15 mg/body + Ara-C 40 mg/body + PSL 10 mg/body) を行う。
- 3) 初診時 10 cm 以上の bulky mass 部位へは化学療法終了後 30 ~ 40Gy の involved field irradiation を行う。
- 4) PSL の内服が困難な場合は同量の静注に変更する。
- 5) 糖尿病、活動性の消化性潰瘍の患者には PSL を使用しない。
- 6) G-CSF は好中球数が 1,000/mL 未満の場合は治療日およびその前日以外は連日投与する。投与量は保険適応に準ずる。

(文献 3 より改変)

f 緩和医療と緩和的化学療法

ATL は前述したように治癒が困難で、かつ長期生存も困難であるため、初診時から他の疾患以上に (精神腫瘍学的も含む) 緩和医療を充分考慮した対応が求

められる。血液疾患ではターミナル期までがん性疼痛が出ないことが多く、そのため血液内科医は緩和医療に対する認識が低いことが多いので注意が必要である⁴⁾。

診断確定後の病気の説明も、母親の母乳を介した感染症であること、キャリアからの発症の確率が数パーセントしかないこと、下山分類があり相互に移行する場合もあることなど、他の固形腫瘍にはない特殊な説明が必要である。さらに治療を目指せる、エビデンスのある治療法がほとんどないことなど、患者には辛い説明をきちんと行う必要がある。

また、ATLでは皮膚症状が多く認められ、その存在が精神的な辛さを助長していることを忘れてはならない。それは家族も同じである。皮膚症状に対しては、interferon- γ の投与やPUVA療法などが試みられている。これらは全体の生存には寄与しないことから、その治療には消極的な対応をとる血液・腫瘍内科医が多いが、緩和医療の面からもこれらの皮疹に対する治療を考慮することが必要と考えられる⁵⁾。

治療抵抗性になった場合は、可能な限り外来（在宅）治療に移行する。ATLは免疫不全状態が強く、病勢のコントロールが難しいため退院させることが困難

表 G-44 緩和的化学療法に用いられる経口抗腫瘍薬

分類	薬剤名	用量・用法
トポイソメラーゼ 阻害薬	エトポシド	1カプセル 25 mg, 1～2錠を連日投与 (1日最大 200 mg まで)
	ソブゾキサソ	1包 400 mg, 800 mg, 1日 1,600 mg を 連日投与 (1日最大 2,400 mg まで)
アルキル化薬	シクロホスファミド	1錠 50 mg, 1～2錠を連日投与 (1日最大 200 mg まで)
	カルボコン	1錠 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg を連日投与 (1日最大 1.5 mg まで)
	塩酸プロカルバジン	1カプセル 50 mg, 2～3錠を連日投与 (1日最大 300 mg まで)
ステロイド剤	プレドニゾン	1錠 5 mg, 1日 1～4錠程度を連日投与

(文献 4 より)

JCOPY | 498-02237

であるが、経口抗腫瘍薬を併用して、たとえ数時間～1週間でも外出・外泊を行い、自宅での生活を行えるように努める。表G-44に悪性リンパ腫に適応がある経口抗腫瘍薬（含ステロイド剤）を示す。これらを単独ないしはステロイド剤と併用する。VP-16 25～50 mg ±プレドニゾン 10～20 mg は比較的に骨髄抑制も少なく使いやすい処方である。悪心、嘔吐が出ることは少ない。

個別療法の解説

1) インターフェロン (IFN- α)/ジドブジン (AZT) 併用療法

1995年にNEJM誌に米国とフランスからの報告が掲載された。Gillら（米国）の報告は、遺伝子組換えIFN- α （イントロン[®]）を500万単位/日で開始し、副作用をみながら1,000万単位に増量、AZTはレトロビル[®]を1,000 mg/日投与している⁶⁾。Hermineら（フランス）の報告では、遺伝子組換えIFN- α （ロフェロン[®]）を900万単位/日、AZTはレトロビル[®]を1,000 mg/日投与している⁷⁾。有効例ではIFN- α （ロフェロン[®]）を450万単位/日、AZTはレトロビル[®]を600 mg/日の維持療法を1年継続した。

Bazarbachiらは、1994～2006年までの日本以外のendemic area〔米・英・仏（+ Martinique）〕のATL患者の解析を後方視的に行った⁸⁾。初回治療を受けたATL患者100例は、遺伝子組換えIFN- α を600～900万単位/日、AZTを800～1,000 mg/日投与され、奏効率は66%〔完全寛解（CR）43%+部分寛解（PR）23%〕であった。生存期間中央値（MST）と5年生存率は、初回AZT/IFN- α 療法群では24カ月と50%、初回化学療法群では7カ月と20%であった。急性型と慢性型/くすぶり型では初回AZT/IFN- α 療法群が化学療法より全生存率で上回っていたが、リンパ腫型では逆に化学療法が上回る傾向だった。特に慢性型/くすぶり型では観察期間中央値6年（1～13年）での16例の全生存割合が100%であり、日本でのwatchful waitingによる長期予後は不良であった。

以上より、国際的合意（表G-40）ではindolent ATLに対して何らかの症候（皮膚病変や日和見感染症など）がある場合は、AZT/IFN- α 療法をまず考慮することとなった。ただし、そのエビデンスレベルは低いため、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Lymphoma Study Group (LSG) ではindolent ATL（予後不良因子のない慢性型と症候を有するくすぶり型）を対象に、AZT/IFN-

JCOPY 498-02237