

研究課題名：ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備

課題番号：H23-がん臨床-一般-022

研究代表者：国立がん研究センター東病院血液腫瘍科 科長 塚崎 邦弘

## 1. 本年度の研究成果

成人T細胞白血病・リンパ腫（Adult-T-cell Leukemia-Lymphoma; ATL）はレトロウイルスの HTLV-1 が病因の単一疾患であり、西南日本沿岸部出身者に多く、難治性でかつ多様な臨床病態をとる。ATL の予後予測と治療法の選択には、その自然史によって作成された臨床病型分類が有用とされるが、その予後は他の造血器腫瘍よりも不良であり、HTLV-1 感染者における ATL 発症予防法は全く開発されていない。本研究では、(H21-3 次がん-一般-002) 渡邊班の追加課題で明らかになった ATL 診療体制の問題点について、一昨年度、昨年度に引き続き以下のように研究を行った。

### ① 全国の医療機関における ATL の診療実態と治療成績の分析

ATL 第 11 次調査（2. 前年度までの研究成果の①参照）で対象とする 2010 年から 2011 年の 2 年間に新規に診断された ATL 患者について全国の 2500 の血液内科/皮膚科施設にアンケートを送付し、回答のあった 502 施設中の対象患者（総計 962 例）を有する 127 施設へ調査票などを送付した。各施設での IRB 承認などの手続き後に、すでに 816 例分の調査票を回収し、うち 794 例分のデータ入力を済ませた。未回収の施設への督促後に現在回収を続けているが、今年度末には調査結果を取りまとめる。

### ② ATL の発症形態による 4 病型分類の再検証

①の多数例での種々の病変などの臨床病態の調査と並行して、本研究参加施設における病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な症例を検討した。その中で皮膚病変を有するくすぶり型の一部が予後不良であること、消化管を主とした限局期急性型の一部が予後良好であること、限局期リンパ腫型 ATL が予後良好であることが報告された。しかし施設間での各病変の評価法などにばらつきがある可能性が指摘されたので、症例の臨床・病理情報を持ち寄っての詳細な病態検討会を 7 月に開催した。その結果、皮膚病変については結節腫瘤型などが予後不良とかかわることが示されたが、画像、血液学的評価など特に初診時の病態をより詳細に解析することの必要性も明らかとなった（文献①に取りまとめて報告）。限局期急性型では、消化管のほか上気道でも同様の予後良好な病態が示唆された。以上は、節外性リンパ腫の範疇としてとらえられる可能性がある。さらには限局期リンパ腫型も予後良好などの特徴的な臨床病態が示唆されたことから、合わせて①の全国調査での症例の蓄積などによる今後の検討が重要である。また共同で、層別化治療に有用なくつかの新規の臨床・分子病態マーカーの探索的研究と予後因子によるリスクグルーピングの開発も検討しつつある。

### ③ ATL 診療ガイドラインの解説の作成

今年度日本血液学会が初版を刊行した造血器腫瘍診療ガイドラインと昨年度に日本皮

膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会が改訂した皮膚悪性腫瘍ガイドラインでのATLの記載について、それぞれのガイドライン作成に関わっている分担研究者を中心に、一般内科医・皮膚科医を主に対象として、複合的に幅広くその解説を取りまとめている。さらにはその解説について患者向けに広報することとした。

#### ④ 患者の目線から見たATLに対する診療体制のあり方の確立

①から③を進める中で明らかとなってきた本疾患の診療実態の問題点について、(H23-がん臨床一般-020) 内丸班と合同班会議を行うなど連携して、ATLを含むHTLV-1関連疾患の診療体制を確立するための方策を協議した。そして内丸班ほかと協同で、HTLV-1情報サービスWebsiteでのATLの臨床試験情報を更新した。

## 2. 前年度までの研究成果

① ATL患者/HTLV-1キャリアを診ている血液内科・皮膚科の1310施設へ2010年の診療実態のアンケートでは約35%から回答を得た。ATLの多発地域と非多発地域では、その病型ごとの治療方針に少なからぬ差異があることが明らかとなった。一方ATLの予後解析については、2000年代の10年間の全国1000例を超えるATL症例の後方視的解析と、1990年代からのATLに対する3つの臨床試験の登録症例276例による前方視的併合解析の結果では、それぞれ予後予測モデルを提唱できたが、いずれも予後良好群であっても生存期間中央値は16カ月と14カ月と他の造血器腫瘍と比べて不良であった。その結果と、1988年から1998年までに行われたATLの大規模全国実態・予後調査に関連する資料から問題点を抽出することにより、近年の新しい診療技術に対応した新しい調査票案を作成した。その調査票と合わせて、次年度にATL診療実態・予後についての全国調査(第11次ATL全国調査)を開始するための研究計画書を作成し、研究代表者の施設IRB承認を得た。そして次年度に全国の血液内科・皮膚科への調査研究への参加を依頼する準備を進めた。

② ①の多数例での種々の病変などの臨床病態による予後解析の評価と並行して、本研究参加施設における病型診断が困難、あるいは診断後の経過が非典型的な症例を検討した。その中で皮膚病変を有するくすぶり型の一部が予後不良であること、消化管に局限した急性型の一部が予後良好であること、限局期リンパ腫型ATLが予後良好であることが報告された。そこでATLの末梢血・リンパ節・皮膚病変について班員施設の症例検討を行ったところ、それぞれ、HTLV-1キャリアとの異同、ATL以外のリンパ腫との異同、予後との関連が、今後の検討課題となった。しかし施設間での各病変の評価法などにばらつきがある可能性が指摘されたので、症例の臨床・病理情報を持ち寄っての詳細な病態検討会を計画している。さらには共同で、層別化治療に有用ないくつかの新規の臨床・分子病態マーカーの探索的研究と予後因子によるリスクグルーピングの開発も検討した。

③ 日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会が改訂したガイドラインについてそのATLでのとりまとめを担った分担研究者が、また日本血液学会で当時作成中のガイドラインでATLを担当している分担研究者が、一般内科医・皮膚科医を主に対象として、複合的に幅広く

くその解説を取りまとめるための調整を継続した。

④ 内丸班ほかと協同で、HTLV-1 情報サービス Website での臨床試験情報を更新した。

### 3. 研究成果の意義及び今後の発展性

本研究成果により、多様な ATL についての専門家（疫学医、ウイルス腫瘍医、病理医、皮膚科医、血液内科医）が難治性でありかつ多様な病態をとる ATL のこれまでの診療実態調査結果の評価と各自の経験症例の相互検討に基づいて、臨床病型分類と診療ガイドラインという診療指針を検討・評価をすることにより、全国で約 100 万人、世界で数千万人現存すると推定される HTLV-1 感染者およびその中から毎年数千人に一人が発症する ATL 患者の保健医療の向上に大きく寄与することが予想される。

さらには、今後継続的に行うことを計画している全国での ATL の診療実態・予後調査によりこれまでの研究内容を評価し、本疾患の病型分類とガイドラインがどのように診療に寄与しているかを検討することにより、全国の医療施設においての本疾患の診療の標準化・拠点化につなげる。

### 4. 倫理面への配慮

本研究は、介入試験ではないが研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性がないように、ヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」に従って、班員施設の ATL 症例検討と全国の ATL 診療実態調査を行う。

### 5. 発表論文

1) Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Toshiki Watanabe T, Shigeo Nakamura S, Iwatsuki S, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M. Meeting report on the possible proposal of an extra-nodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Journal of Dermatology*, in press.

### 6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③ 所 属 研 究 機 関 及 び 現 在 の 専 門 (研究実施場所)	④所属研究機関にお ける職名
-------	---------------------	---	-------------------

塚崎 邦弘	研究の総括と臨床試験の実施	国立がん研究センター東病院、血液内科	科長
渡邊 俊樹	臨床研究の実施	東京大学大学院新領域創成科学研究科、ウイルス腫瘍学	教授
飛内 賢正	臨床研究の実施	国立がん研究センター中央病院、血液内科	科長
宇都宮 與	臨床研究の実施	慈愛会今村病院分院、血液内科	院長
鶴池 直邦	臨床研究の実施	九州がんセンター、血液内科	血液内科部長
石澤 賢一	臨床研究の実施	東北大学大学院医学系研究科 血液分子治療学寄付講座	特任教授
石田 陽治	臨床研究の実施	岩手医科大学内科学講座血液・腫瘍内科分野	教授
内丸 薫	臨床研究の実施	東京大学医科学研究所附属病院 血液腫瘍内科	准教授
田中 淳司	臨床研究の実施	東京女子医科大学、血液内科講座	主任教授
石塚 賢治	臨床研究の実施	福岡大学医学部 腫瘍・血液・感染症内科	講師
石田 高司	臨床研究の実施	名古屋市立大学 腫瘍・免疫内科学	准教授
野坂 生郷	臨床研究の実施	熊本大学医学部附属病院 がんセンター、血液学	講師
今泉 芳孝	臨床研究の実施	長崎大学病院 血液内科	助教
戸倉 新樹	臨床研究の実施	浜松医科大学医学部 皮膚科学	教授
河井 一浩	臨床研究の実施	鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科、皮膚科学分野 木戸病院 皮膚科	客員研究員
天野 正宏	臨床研究の実施	宮崎大学医学部感覚運動医学講座、皮膚科学分野	准教授
大島 孝一	臨床研究の実施	久留米大学医学部 病理	教授
岩永 正子	臨床研究の実施	東京慈恵会医科大学 総合健診・予防医学センター、疫学・生物統計	講師