

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791190

研究課題名(和文)成人T細胞性白血病/リンパ腫における皮疹治療の統計学的検討と抗腫瘍効果

研究課題名(英文)Statistical and biological analysis of the effect of treatment for ATLL skin lesion.

研究代表者

澤田 雄宇 (SAWADA, Yu)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：40551867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：成人T細胞性白血病/リンパ腫(ATLL)は約50%程度に様々な皮膚病変を生じるが、その治療は、皮膚T細胞リンパ腫で行われている治療が踏襲されているが、それらが有効であるかを検討されたことがなかった。

皮膚病変に対するくすぶり型ATLLの治療について、皮膚ターゲット治療群、エトポシド内服単独群、両者を併用した併用療法群の3つに分けて、後ろ向き研究を行った。Kaplan-Meier法並びに多変量解析では、併用療法群が最も予後良好であり、エトポシド内服群が最も予後不良という成績であった。以上の結果から、皮疹型並びに治療反応性などの因子を考慮して皮膚病変の治療を行うことが重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Approximately 50% of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) patients have skin involvement, and the smoldering, skin lesion-bearing cases are often treated with various skin-directed therapies, such as phototherapy and radiation therapy. Daily oral administration of etoposide plus prednisolone (EP) is also used for smoldering-type ATLL. However, it remains unclear whether these therapies improve the patients survival.

We retrospectively analyzed the prognosis of smoldering, skin lesion-bearing ATLL patients, who were treated, as the first therapy, with one skin-directed therapy, oral EP alone, or combination of skin-directed therapy and oral EP. The multivariate analysis revealed that the hazard ratios (HRs) for the OS and the PFS of the combination therapy were significantly lower than those of the skin-directed therapy. These results suggest that the combination of skin-directed therapy and oral EP improves the clinical outcome of patients with skin involved smoldering ATLL.

研究分野：皮膚科

科研費の分科・細目：皮膚科

キーワード：成人T細胞性白血病/リンパ腫 皮疹 治療

## 1. 研究開始当初の背景

成人T細胞性白血病・リンパ腫(Adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL)は我が国の南西部(九州、沖縄、四国など)に多い白血病・リンパ腫で、レトロウイルスであるHTLV-1の感染後、20年以上経過して1~5%に発症すると言われている。ATLLの病型(下山分類)は急性型、慢性型、リンパ腫型、くすぶり型の4つに分けられ、急性型とリンパ腫型は通常の化学療法に対して治療抵抗性であり急性な経過をたどる一方、慢性型やくすぶり型は緩徐な経過をたどる。また、ATLLの約50%程度に生じる皮膚病変は独立した予後因子である。皮膚病変の有無によるoverall survival rateについてKaplan-Meier法にて検討したところ、リンパ腫以外は皮膚病変があると予後不良であり、また、近年の研究によりくすぶり型は以前から考えられていたよりも生存率が良くないことがわかっており、特に皮膚病変を有するくすぶり型の症例に関しては何らかの対策が必要であることが考えられている。

## 2. 研究の目的

ATLLの皮膚型は主に6つに分類することが可能で、具体的には、紅斑型、局面型、多発丘疹型、紅皮症型、結節腫瘤型、紫斑型に分けられる。ATLLの皮膚型別について全生存率(overall survival rate: OS)を検討したところ、紅斑型が最も良好であり、続いて局面型、多発丘疹型、結節腫瘤型、紅皮症型の順であった。皮膚型別の予後に行った多変量解析では、結節腫瘤型ならびに紅皮症型が

紅斑型よりも予後不良であった。以上から、ATLLの皮膚病変を評価することは予後判定に必須であることが明らかとなったものの、皮膚病変に対する治療は、菌状息肉症・Sézary症候群をはじめとする古典的皮膚T細胞リンパ腫で行われている治療が踏襲されている。具体的には、ATLLの皮膚病変は主に病変の浅い斑型、局面型、多発丘疹型に対してはnb-UVBやPUVA療法といった光線療法、病変の深い結節腫瘤型に対しては放射線療法が行われる。しかし、ATLLの皮膚病変に対するそれらの治療法が生存率を改善出来るのかについては、詳細な検討がされたことがなかった。

## 3. 研究の方法

我々は皮膚病変に対するくすぶり型ATLL 62例の皮膚病変の治療による治療成績ならびに生存率の検討を行った。それらの症例について初期治療を、皮膚ターゲット治療群、エトポシド内服群、両者を合わせた併用療法群の3つに分けて、各治療成績(全生存率: Overall Survival (OS), 無病生存率: Progression Free Survival (PFS)\*)について後ろ向き研究を行った。各治療法の選択については、体表面積10%未満、もしくは腫瘤が2個以下のものに対して、皮膚ターゲット治療単独を施行した。また、体表面積10%以上、もしくは腫瘤が3個以上のものに対してはエトポシド内服単独、もしくは併用療法のいずれかを選択した。皮膚ターゲット治療に関しては、紅斑型・局面型・多発丘疹型は光線治療、結節腫瘤型は放射線治療を行った。

#### 4. 研究成果

治療反応性について検討したところ、治療反応性が最も良かったのが併用療法群で、続いて皮膚ターゲット治療群であった。エトポシド内服単独群は最も治療反応性が乏しい結果であった。次に治療反応性で生存率が異なるのかについてカプランマイヤー法で治療成績を検討したところ、治療反応性が良いほど OS、PFS が良好であった。したがって、ATLL の皮膚病変に対する治療を行った結果、その治療反応性が良いほど PFS を改善させ、その結果として OS を改善させた可能性が考えられた。また、治療反応性が最も良い治療法は併用療法であり、続いて皮膚ターゲット治療であり、エトポシド内服単独がもっとも不良であった。

次に ATLL の皮膚病変に対する 3 つの治療法別に生存率を検討してみると、カプランマイヤー法での検討では、併用療法が最も良好であり、エトポシド内服単独群が最も不良であった。多変量解析でも同様の結果であった。副作用に関して行った検討では、皮膚ターゲット治療が最も副作用が少なかった。

本研究は症例数も少なく、後ろ向き研究であるが、皮膚ターゲット治療とエトポシド内服の併用療法が最も有用な治療法であり、皮疹型並びに治療反応性などの因子を考慮して皮膚病変の治療を行うことが重要であることが示唆された。

また、ATLL の皮膚病変に対する治療が及ぼす腫瘍病変局所に対する抗腫瘍効果については、現在、症例収集と腫瘍細胞に対する免疫組織化学染色を

行い、各皮疹型におけるプロファイルの解析と、予後との関係については、現在解析を進めている段階である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

1. Sawada Y, Shimauchi T, Yamaguchi T, Okura R, Hama-Yamamoto K, Fueki-Yoshioka H, Ohmori S, Yamada S, Yoshizawa M, Hiromasa K, Tajiri M, Kabashima-Kubo R, Yoshioka M, Sugita K, Yoshiki R, Hino R, Kobayashi M, Izu K, Nakamura M, Tokura Y. Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(3): 520-7. 査読有り

2. Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y. Defective epidermal induction of S100A7/psoriasin associated with low frequencies of skin-infiltrating Th17 cells in dermatophytosis-prone adult T cell leukemia/lymphoma. *Clin Immunol*. 2013; 148(1): 1-3. 査読あり

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤田雄宇 (SAWADA Yu)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：40551867

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし