

成人T細胞白血病／リンパ腫
－西南日本に多発するT細胞腫瘍－

第15回

血液学を学ぼう！

2015.1.19

成人T細胞白血病／リンパ腫

ATLL : adult T-cell leukemia / lymphoma

いきなりまとめ **－これだけは覚えよう－**

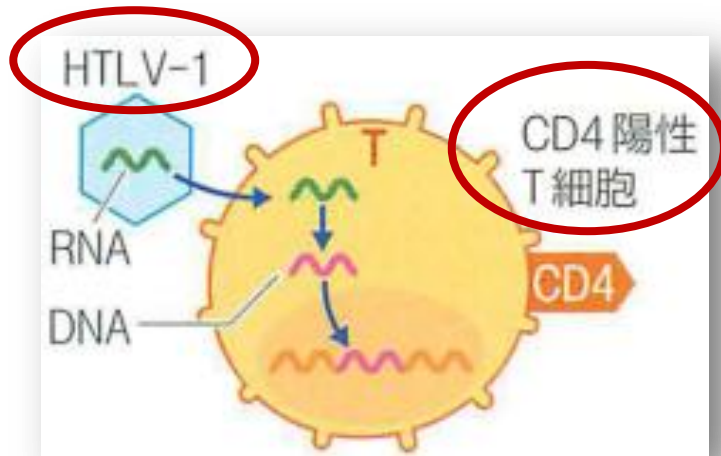
- ①ウイルスが原因でおこる …… HTLV-1
- ②中年以降に発症する ← 潜伏期間が長い
- ③九州・沖縄出身者に多い ← 主に母乳を通して感染する
- ④症状は、リンパ節腫脹、皮膚症状、高カルシウム血症
- ⑤末梢血に“flower cell”がみられる
- ⑥治りにくい

HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1)

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に“flower cell”
- ⑥ 治りにくい

感染

① HTLV-1はCD4陽性T細胞に感染する



第13回「血液学を学ぼう」で
お話ししました

ウイルスの基礎知識

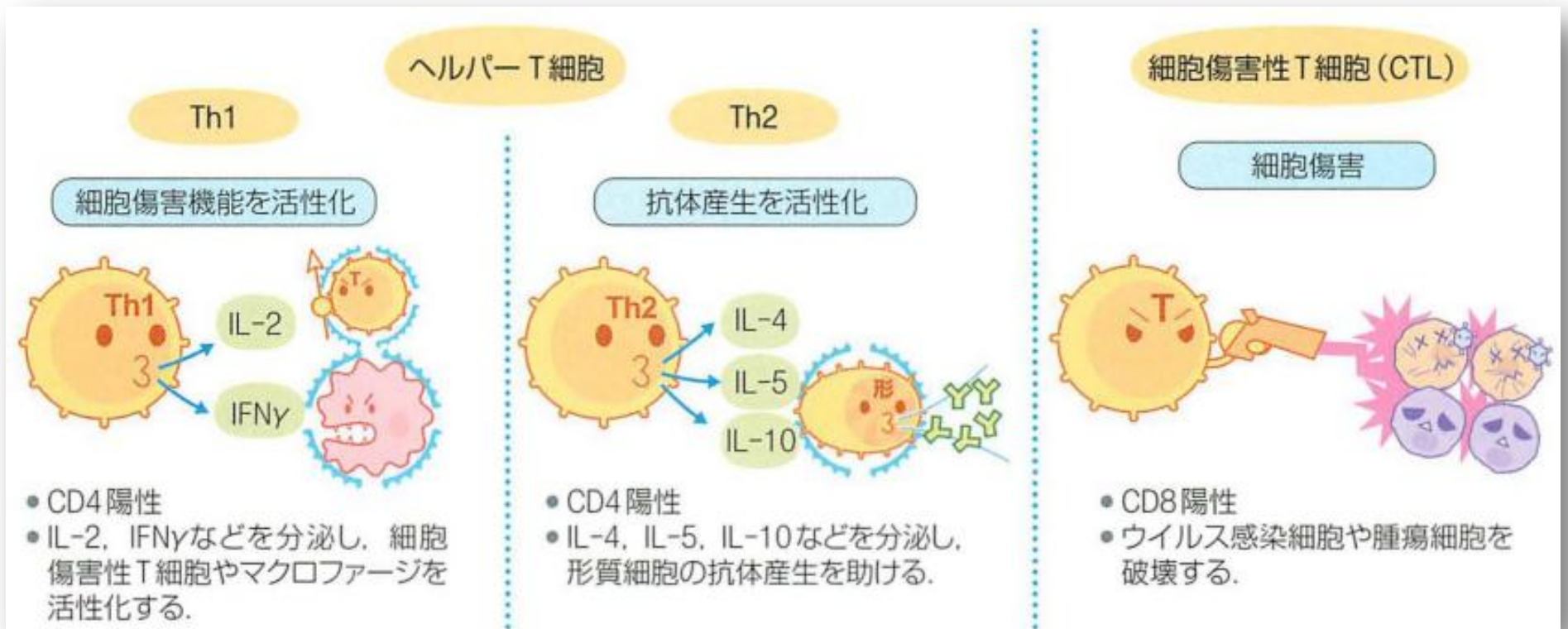
ウイルスと細菌の違い

	ウイルス	細菌
細胞	ない	ある
増殖	ひとや動物などの細胞の中で増える	細胞がなくても増える
核酸	DNAかRNAのどちらかしか持っていない	DNAとRNAの両方を持っている

CD4陽性T細胞

T細胞には2種類ある

CD4陽性	ヘルパーT細胞
CD8陽性	細胞障害性T細胞



助ける

やっつける

HTLV-1

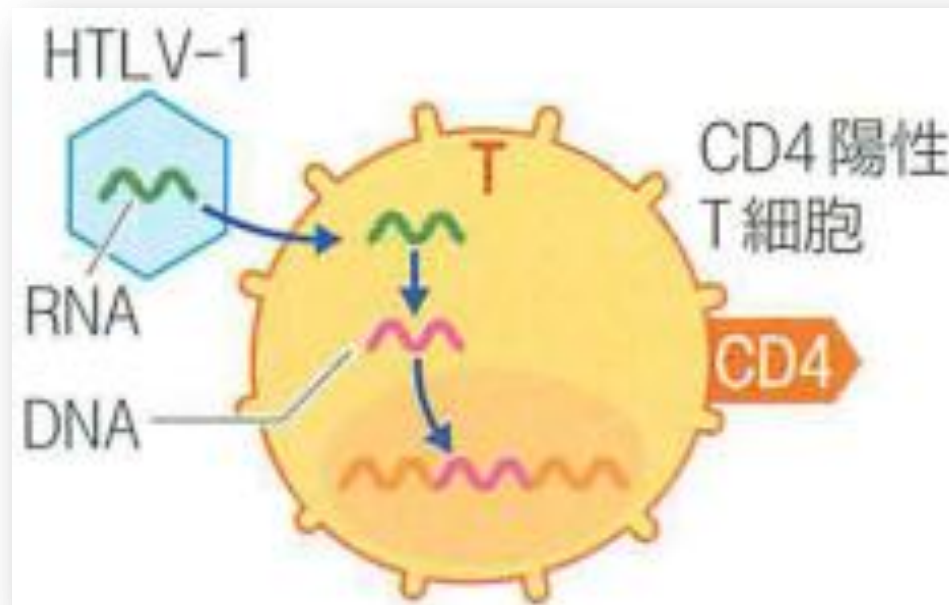
(human T-cell leukemia virus type 1)

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に "flower cell"
- ⑥ 治りにくい

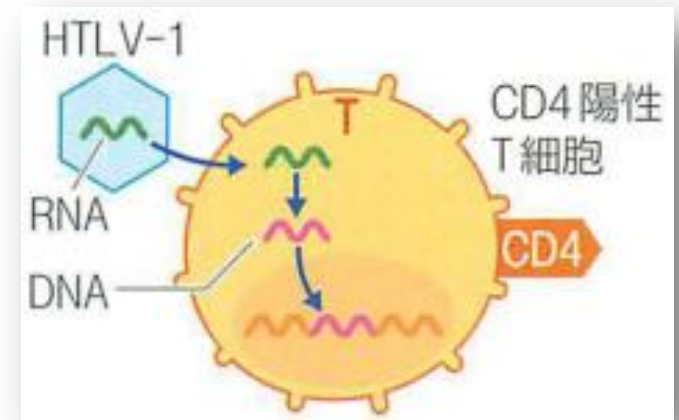
感染

① HTLV-1はCD4陽性T細胞に感染する

② 感染したHTLV-1のRNAはDNAに逆転写され、
宿主のDNAに組み込まれる (レトロウイルス)



**HTLV-1のRNAはDNAに逆転写され、
宿主のDNAに組み込まれる
(レトロウイルス)**



① DNAとは

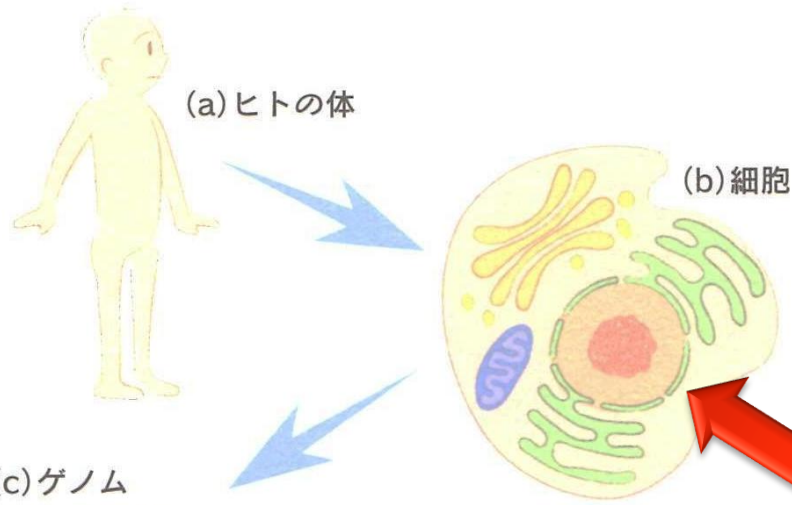
② RNAとは

③ 逆転写とは

④ レトロウイルスとは



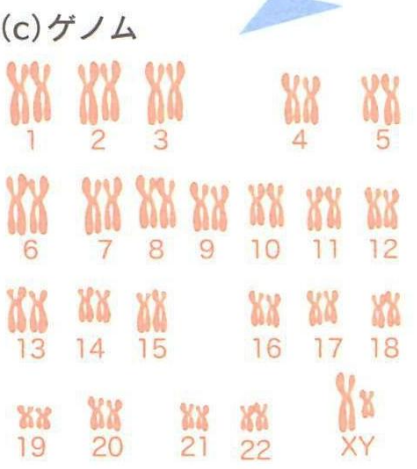
ヒトの体から 染色体へ



人のからだは60兆個の細胞できている

核

23対（46本）の染色体がある



理解するのに、
体を一つのハコと
みなすと便利ですよ

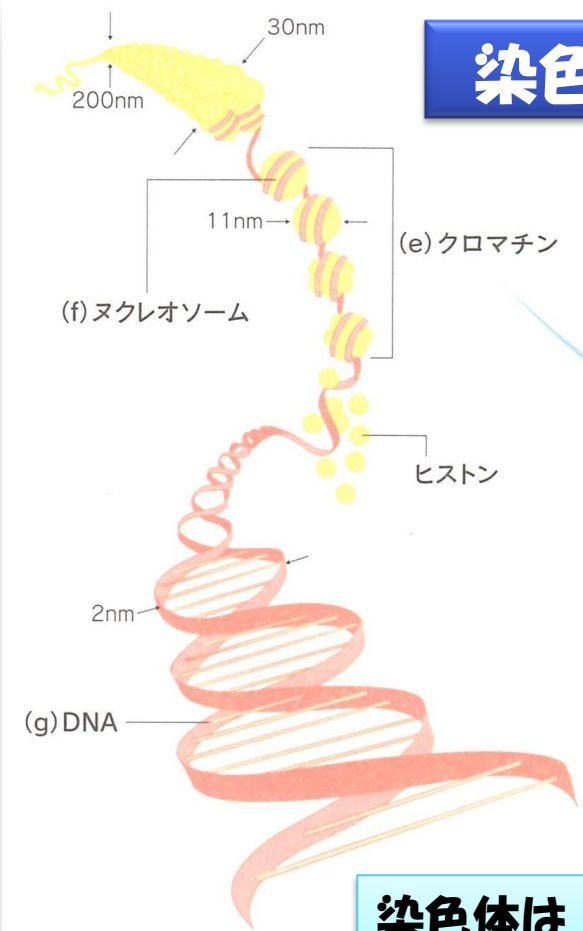


細胞の中の核には、
染色体の集まりで
あるゲノムがある

常染色体	22対
性染色体	1対

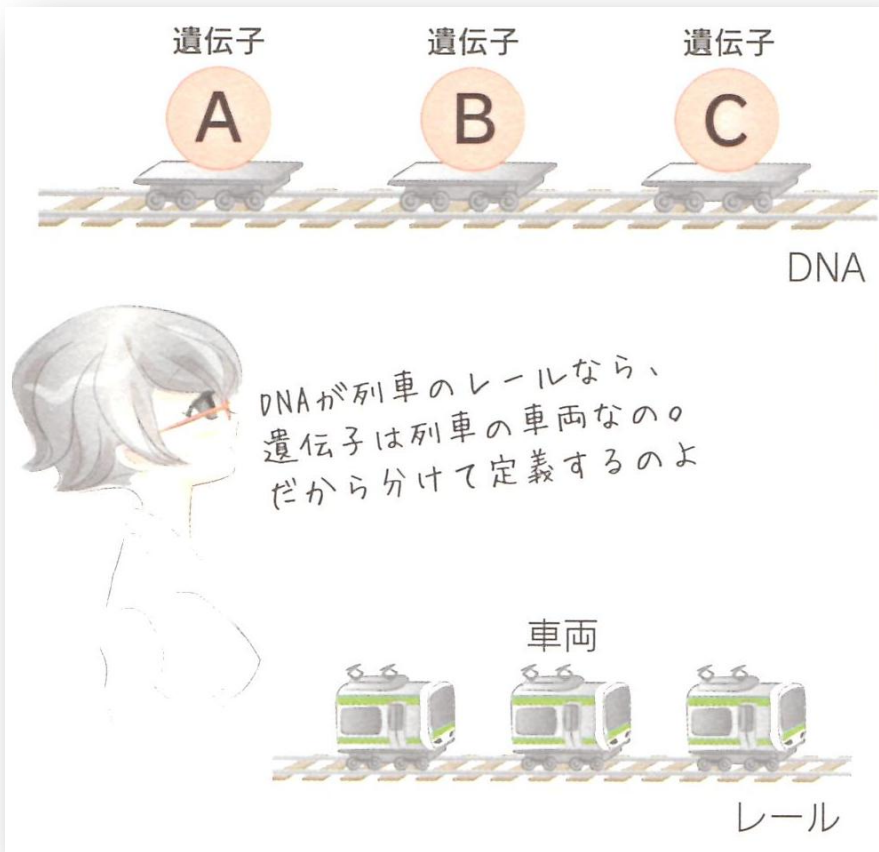
男性	X染色体 Y染色体
女性	X染色体 X染色体

染色体



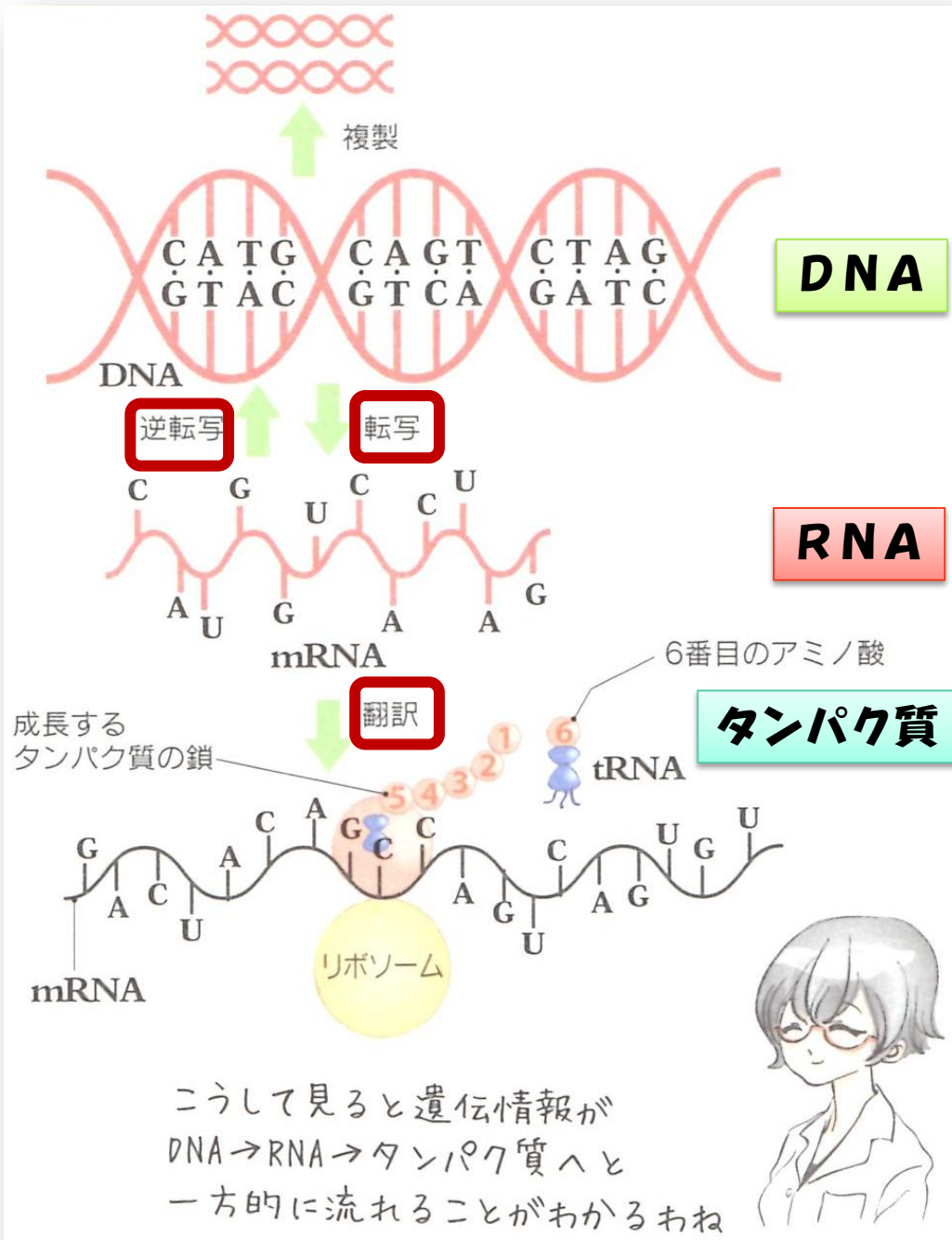
染色体は
DNAで構成されている

DNAと遺伝子の違い

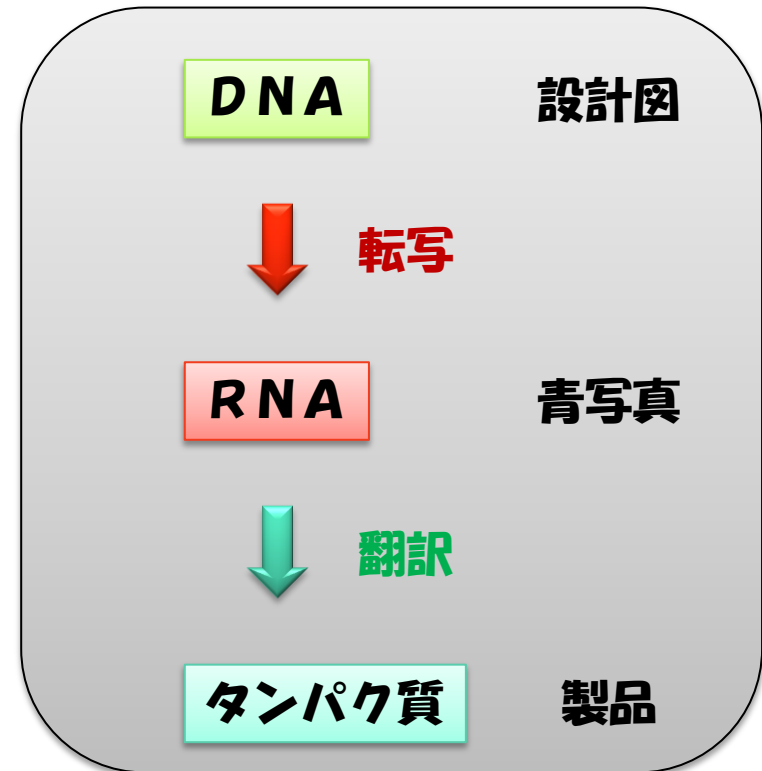


まとめ

からだ → 細胞 → 核 → 染色体 → DNA → 遺伝子



遺伝情報の流れ



目的：タンパク質をつくること

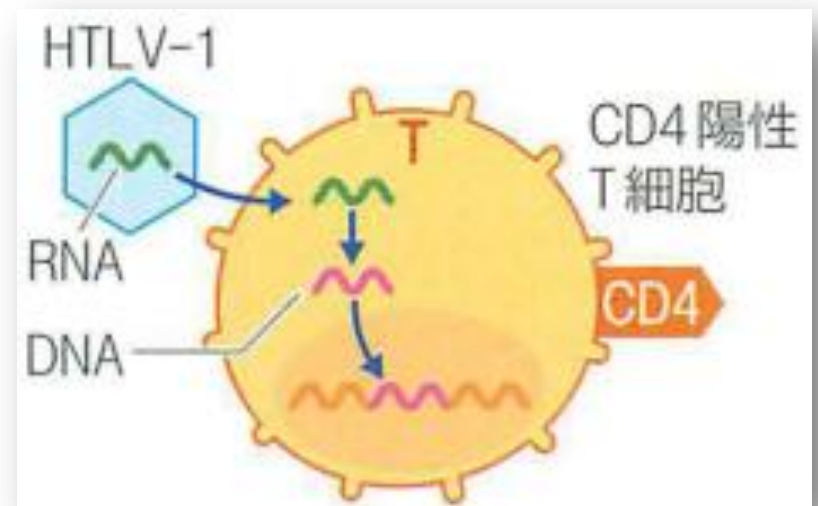
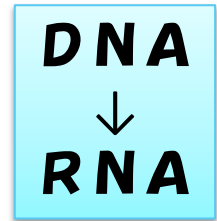
RNAを遺伝子にもつRNAウイルスでは、RNAからDNAを合成する逆転写を行う

**HTLV-1のRNAはDNAに逆転写され、
宿主のDNAに組み込まれる
(レトロウイルス)**

- ① DNAとは
- ② RNAとは
- ③ 逆転写とは
- ④ レトロウイルスとは

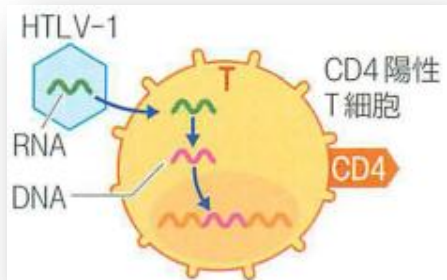
RNAウイルス類の中で逆転写酵素を持つ種類のウイルスをレトロウイルスという。

- ① RNAウイルスでは、細胞内にRNAと逆転写酵素が侵入する。
- ② 逆転写酵素が作用して、RNAを鋳型としてDNAを合成する。
- ③ DNAは宿主細胞のDNAに組み込まれ、プロウイルスと呼ばれる状態になる。



HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1)

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に "flower cell"
- ⑥ 治りにくい



感 染

- ① HTLV-1はCD4陽性細胞に感染する
- ② 感染したHTLV-1のRNAはDNAに逆転写され、宿主のDNAに組み込まれる (レトロウイルス)



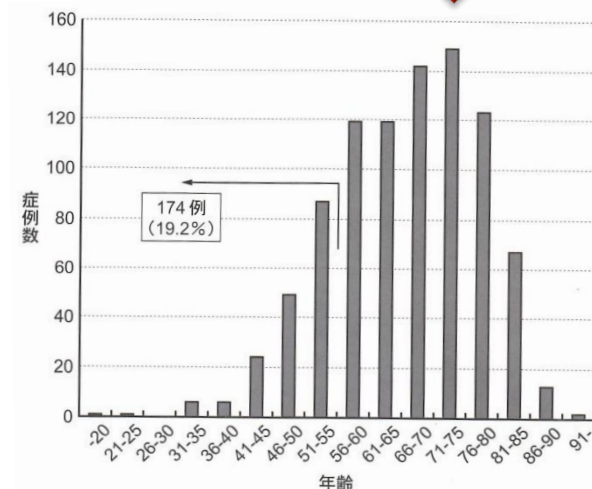
潜 伏

組み込まれたDNAはすぐに
発現することはない、
潜伏期間が30~50年続く



発 症

発症年齢のピークは
70歳代



HTLV-1 ⇒ ATLL発症



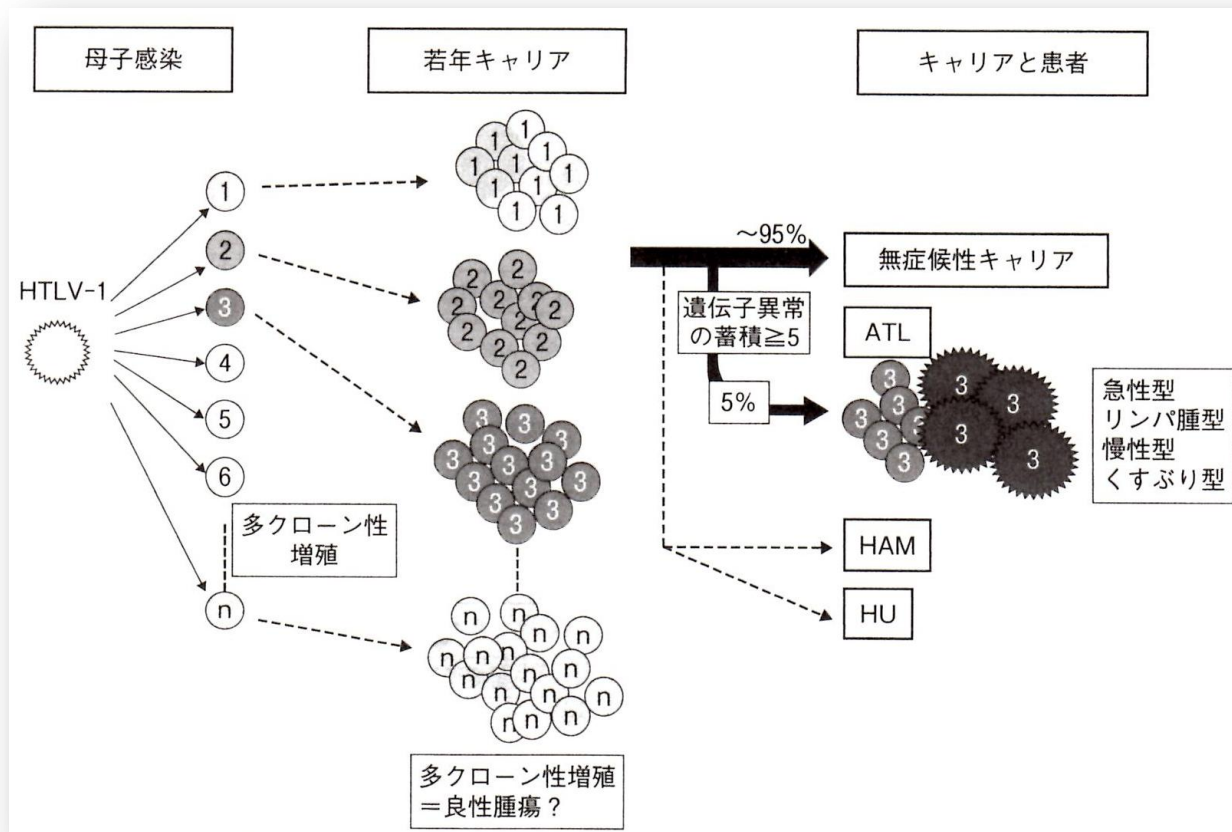
- 組み込まれたDNAが発現し、さらに新たな**遺伝子異常**が加わることにより、感染T細胞は腫瘍性増殖をきたす。
- この腫瘍細胞は増殖にかかわるIL-2とその受容体とともに産生している。



- 腫瘍性増殖をきたしたT細胞は末梢血やリンパ節、皮膚などに浸潤する。
- 白血病や悪性リンパ腫の病態をとり、ATLLを発症する。

HTLV-1に感染したひとを HTLV-1キャリアー とよぶ

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に "flower cell"
- ⑥ 治りにくい



キャリアの状態が長く続く間に遺伝子変異を蓄積して徐々に腫瘍化し、最終的にキャリアの約5%がATLLを発症する (潜伏期間は30~50年)

九州・沖縄出身者に多い

ATL 患者の分布

- ATL患者の発生地
- ATL患者の多発地域

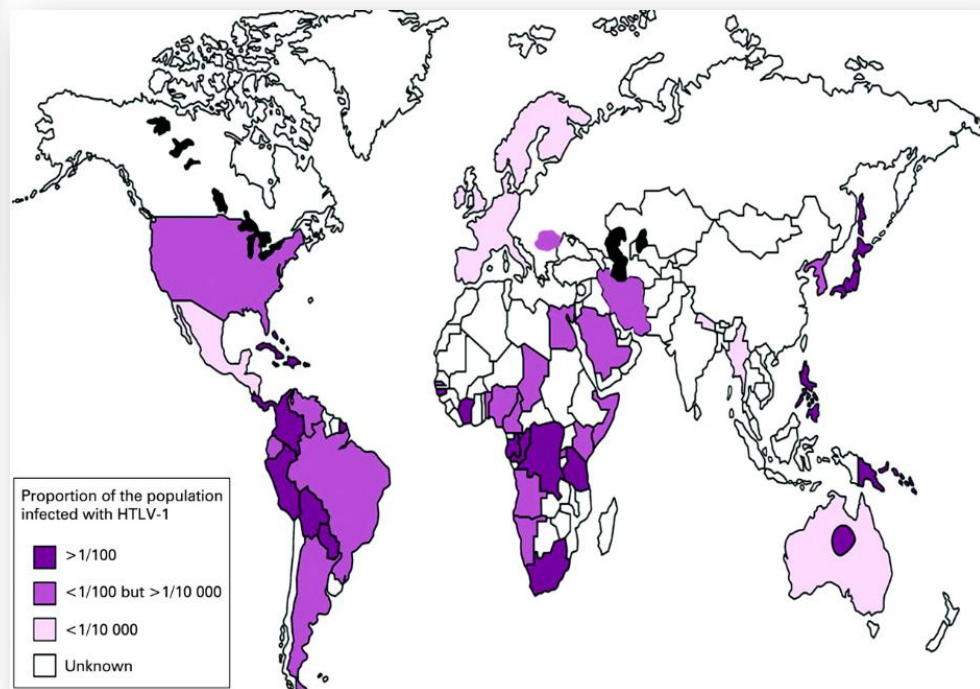


「木下研一郎：ATL-病態・治療・予防-, p8, 新興医学出版社, 東京, 1992.」より孫引用, 改変

世界的には、キャリアーの**10%程度**が日本に集積しており、日本は世界的な感染者集積地域である

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ **九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)**
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に "flower cell"
- ⑥ 治りにくい

◆ 日本におけるHTLV-1キャリアーの分布は、**沖縄、九州、四国**に多く、**紀伊半島**や一部の東北地方にも分布する



HTLV-1の感染経路

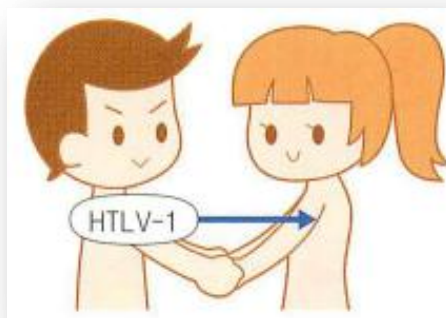
- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に“flower cell”
- ⑥ 治りにくい

母乳



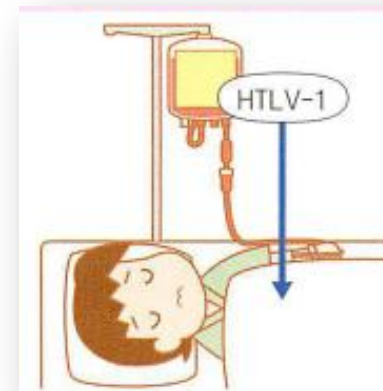
母乳感染が
多い

性交渉



- ・ ほとんどが男性から女性への感染である
- ・ コンドームの使用による感染予防が大切である

輸血



- ・ 1986年以降は検査で排除するようになったので輸血による感染はない

母乳、精液、血液に含まれる感染したリンパ球と非感染者のリンパ球が直接接触することで感染が成立する

母乳感染に対する対策

母乳

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に "flower cell"
- ⑥ 治りにくい



- ・ 妊婦健診で抗HTLV-1抗体検査が導入され、キャリアーの母親へ指導をするようになった
- ・ 母乳栄養を禁じる

出生年	キャリア率 (%)
1950	6.05
1960	3.72
1970	2.28
1980	1.40
1990	0.35
2000	0.15
2010	0.06

表1. 長崎県の妊婦キャリア率
(1970 以降は推定値)

対応	子供への感染率
抗体陽性の母親が母乳哺育をした場合	約20%
母乳を遮断して、人工乳で哺育した場合	約3%



この3%の感染経路はよくわかっていないが、
経胎盤感染と考えられている

Q5

HTLV-1 は日常生活で
うつりますか？

A

- HTLV-1 感染Tリンパ球は、乾燥・熱・洗剤で簡単に死ぬため、水・衣服・食器・寝具などからうつることはありません。
- HTLV-1 は飛沫感染しないので、くしゃみや咳でもうつりません。
- 隣に座る、握手をする、一緒に食器を使う、一緒にお風呂やプールに入る、トイレを共用するなどといった職場や学校での社会生活のなかで感染することはありません。

HTLV-1
キャリアのみなさまへ

よくわかる
詳しくわかる
HTLV-1



平成22年度 厚生労働科学研究費補助金研究事業

● HTLV-1 に感染していてもこれまでと同じように生活を送ることができます。

Q5

HTLV-1 は日常生活で
うつりますか？

A

● **ただし、**

- **血液が付着した歯ブラシや剃刀を共用する**
- **消毒が不十分な器具を使用して刺青を入れたりピアスの穴を開ける**
- **同じ注射器を使って違法薬物などを回し打ちする**

◆ **このような行為は感染の可能性のある危険行為です。**

絶対に行わないようにしましょう。

HTLV-1
キャリアのみならずへ

よくわかる
詳しくわかる
HTLV-1



平成22年度 厚生労働科学研究費補助金研究事業

ATLLの症状

ATLL細胞の増殖

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に "flower cell"
- ⑥ 治りにくい



リンパ節、肝臓、脾臓へ浸潤



皮膚へ浸潤

リンパ節腫脹、
肝脾腫



皮疹



ATLLの症状

ATLL細胞の増殖

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に "flower cell"
- ⑥ 治りにくい



副甲状腺ホルモン関連蛋白
(PTHrP : parathyroid hormone-related protein)

PTH(副甲状腺ホルモン)様作用により高カルシウム血症をもたらす蛋白質である。

正常T細胞減少

PTHrP産生

細胞性免疫能低下

易感染性となり、日和見感染がおこる



高Ca血症

口渇、多尿、意識障害などがみられる

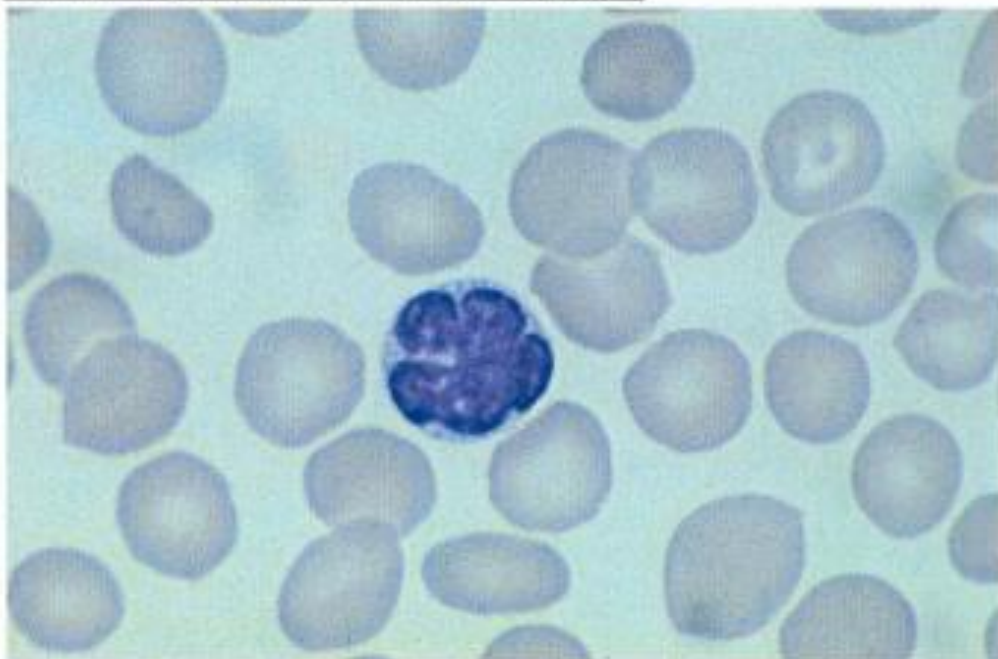


“flower cell”

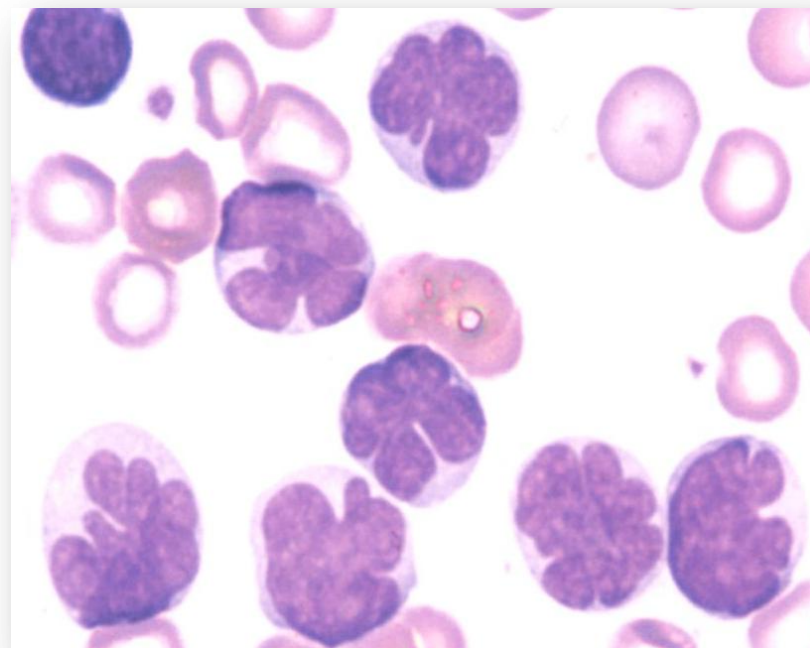
- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に “flower cell”
- ⑥ 治りにくい

末梢血に、切れ込みがある花びらのような核をもった
異常リンパ球 (flower cell) がみられる

末梢血塗抹標本 (May-Giemsa 染色)



医療情報科学研究所 編, 西村 純二: 成人T細胞白血病 末梢血塗抹:
イヤート・アトラス 第3版: メディックメディア: G-27, 2007



4つの病型

成人T細胞白血病／リンパ腫

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に "flower cell"
- ⑥ 治りにくい

くすぶり型

慢性型

リンパ腫型

急性型

ATL の分類基準

	くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型
抗 HTLV-I 抗体	陽 性			
リンパ球数 (/ μ l)	4000 未満	4000 以上 (a)	4000 未満	*
異常リンパ球 (%)	5% 以上	あり (b)	1% 以下	あり
花細胞	時折	時折	なし	あり
LDH	正常上限の 1.5 倍以下	正常上限の 2 倍以下	*	*
補正カルシウム値 (mEq/l)	正常	正常	*	*
組織で確認されたリンパ節腫脹	なし	*	あり	*
腫瘍病変	皮膚病変	**	*	*
	肺病変	**	*	*
	リンパ節の腫れ	なし	*	あり
	肝腫大	なし	*	*
	脾腫大	なし	*	*
	中枢神経	なし	なし	*
	骨	なし	なし	*
	腹水	なし	なし	*
	胸水	なし	なし	*
	消化管	なし	なし	*

4つの病型

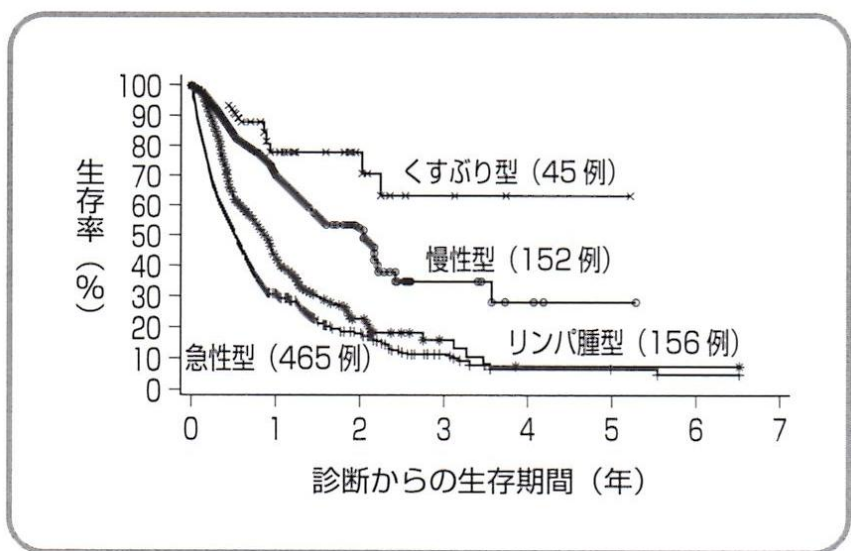


図1 ATLの臨床病型別生存曲線
(Shimoyama M et al: Br J Haematol 79: 428, 1991)

- ① ウイルスが原因 (HTLV-1)
- ② 中年以降に発症 (潜伏期間が長い)
- ③ 九州・沖縄出身者に多い (母乳感染)
- ④ リンパ節腫脹、皮疹、高カルシウム血症
- ⑤ 末梢血に "flower cell"
- ⑥ 治りにくい

くすぶり型

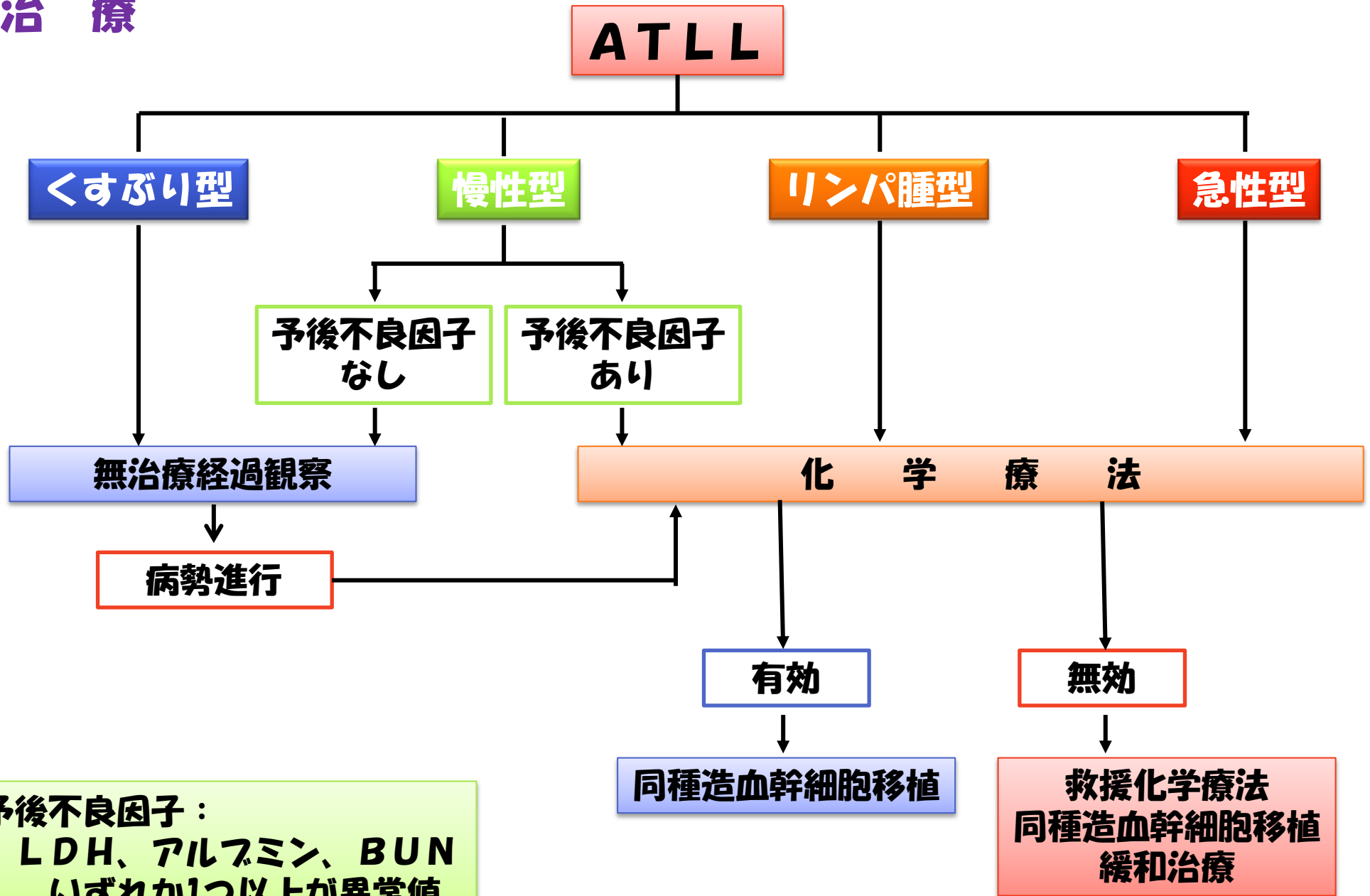
慢性型

リンパ腫型

急性型

	予後	特徴	治療
くすぶり型		● 症状は少ない	経過観察
慢性型		● 皮膚病変が多い	
リンパ腫型		● 著明なリンパ節腫脹	多剤併用 化学療法
急性型		● 症状は激しく、多彩 ● 高Ca血症を高率に合併	

治療

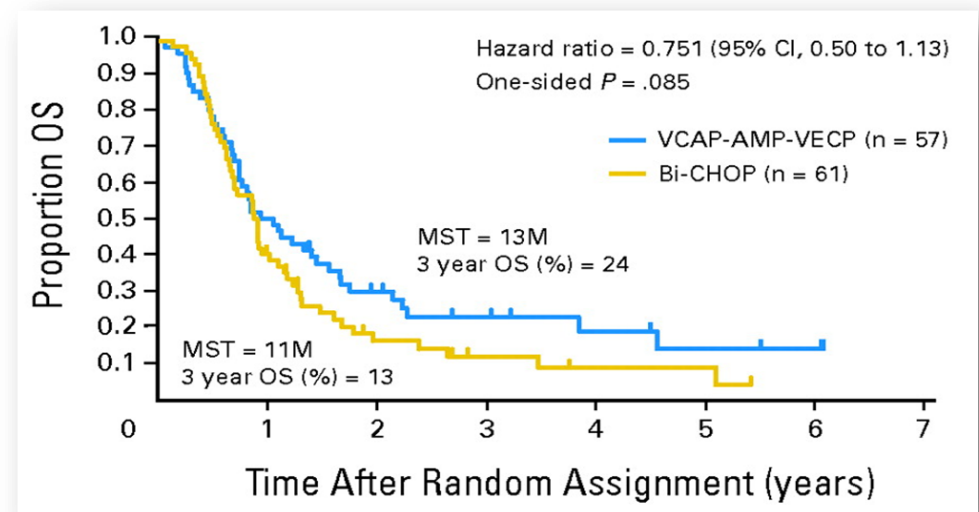


予後不良因子：
LDH、アルブミン、BUN
いずれか1つ以上が異常値

化学療法

開発年度	治療法	寛解率	平均生存期間	生存率
1978年	VEPA療法	16.7%		
1981年	VEPA-M療法	27.8%		
	LSG4療法	42%	8か月	12% (4年)
1991年	JCOG9109試験		7か月	17.1% (2年)
1994年	LSG15療法		13か月	31.3% (2年)
1998年	modified LSG15療法	40%		24% (3年)

標準治療になった!

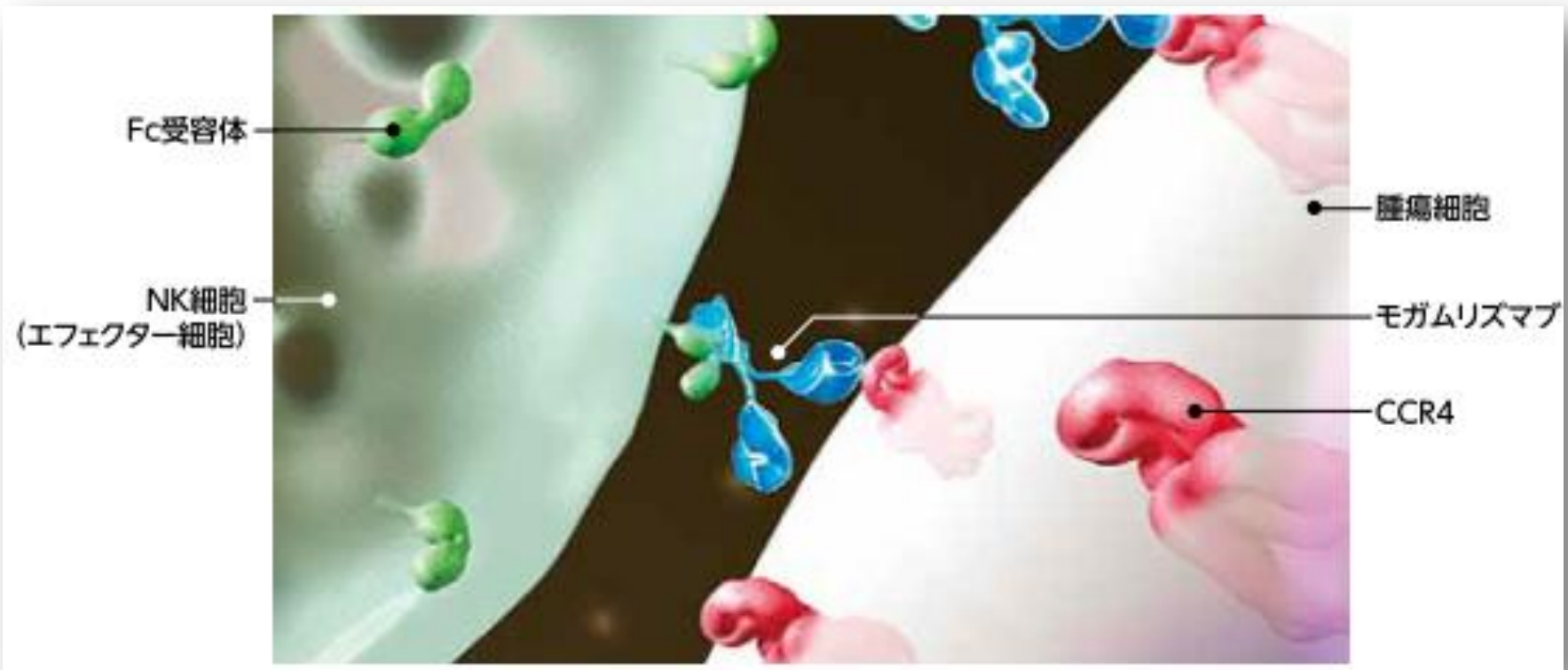


抗体療法

2012年に保険承認

ヒト化抗CCR4抗体：モガムリズマブ（商品名：ポテリジオ）

ATL細胞の表面に発現しているCCR4に特異的に結合して抗腫瘍効果を示す



抗体療法

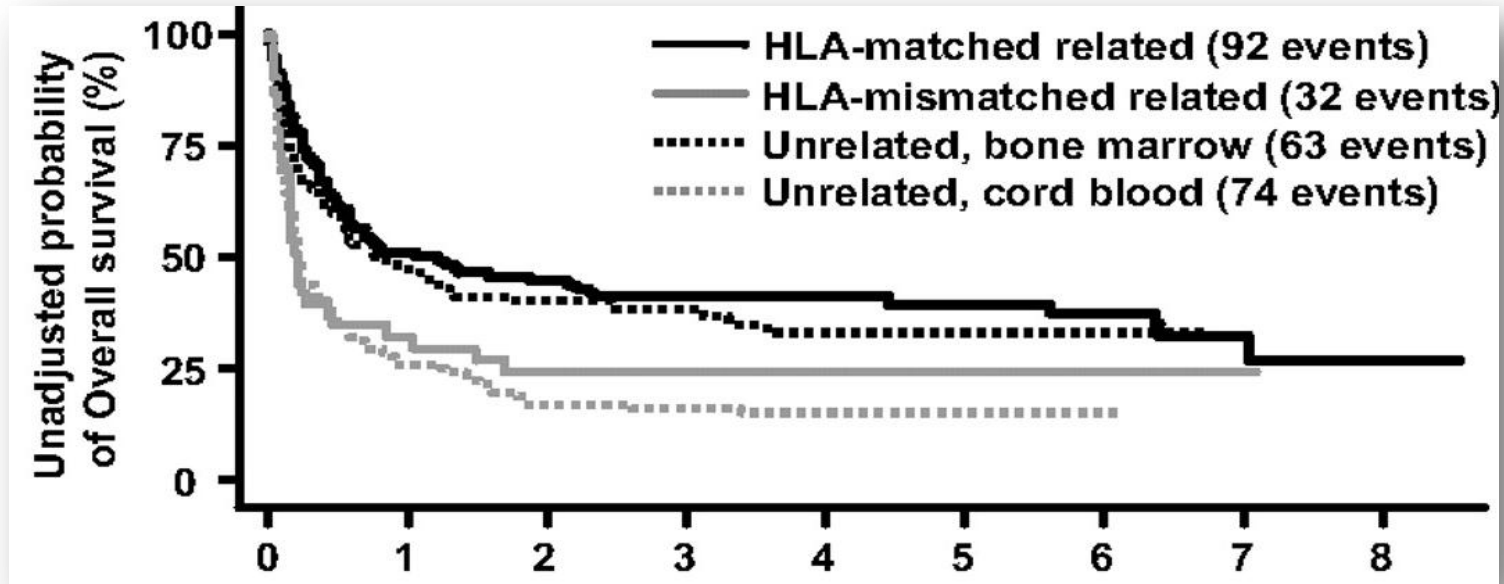
ヒト化抗CCR4抗体：モガムリズマブ（商品名：ポテリジオ）

ATL細胞の表面に発現しているCCR4に特異的に結合して抗腫瘍効果を示す

	modified LSG15療法	modified LSG15療法 + MOG
寛解率	33%	52%
奏効率	75%	86%
再発なし生存期間	192日	259日

同種造血幹細胞移植

日本全体の移植成績（386例）：3年全生存率 33%



トナ一別	3年全生存率
HLA適合血縁者	41%
HLA不適合血縁者	24%
非血縁者	39%
臍帯血	17%

ATL

日本人が命名した！



- ◆ 九州地方に悪性リンパ腫が多い
- ◆ 家族内発症の悪性リンパ腫が多い
- ◆ 予後不良の悪性リンパ腫が多い
- ◆ T細胞性である
- ◆ リンパ腫の白血病化が多い



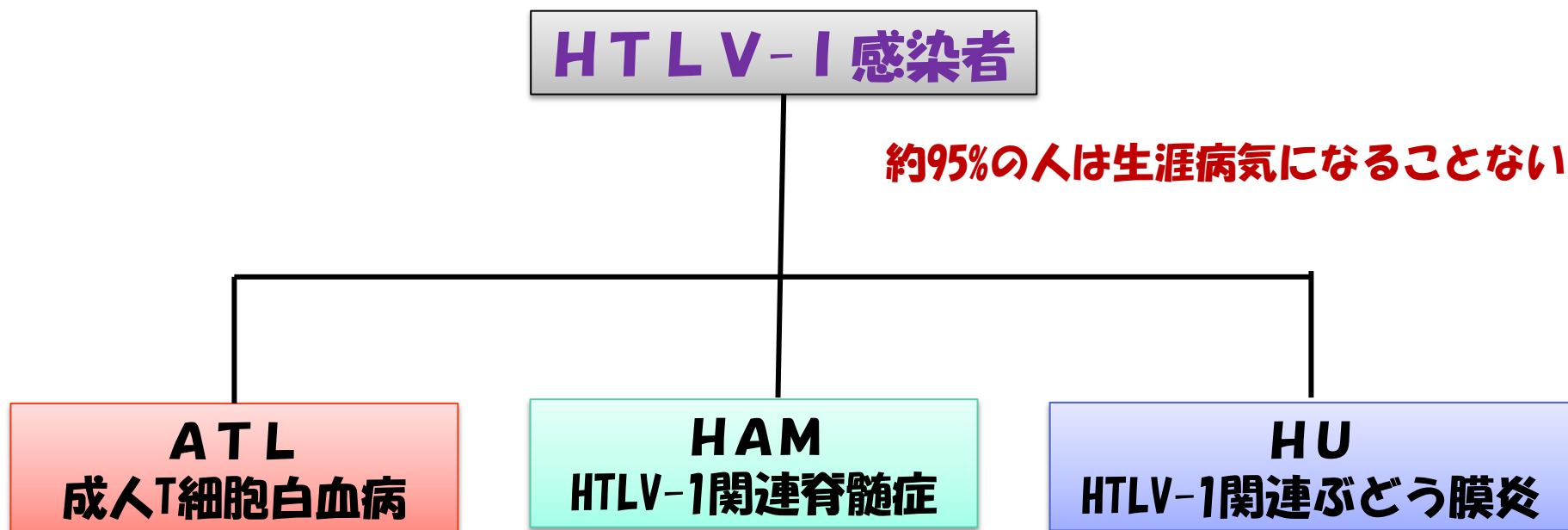
- ◆ 1977年に、京都大学の内山卓、高月清らによって、日本の九州出身の白血病患者には特有のT細胞性白血病が多いことから、**成人T細胞性白血病** (adult T-cell leukemia: **ATL**) という疾患概念を提唱した。

HTLV-1

- ◆ 1981年に、京都大学の日沼頼夫らによってレトロウイルスが分離され「**ATL virus (ATLV)**」とした。
- ◆ これは1980年にアメリカの**ロバート・ギャロ**らが分離した、ヒトから初めて発見されたレトロウイルスと同一のウイルスとのちに判明し、名称は**Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)**と改められた。



HTLV-1が原因となる病気は3つある

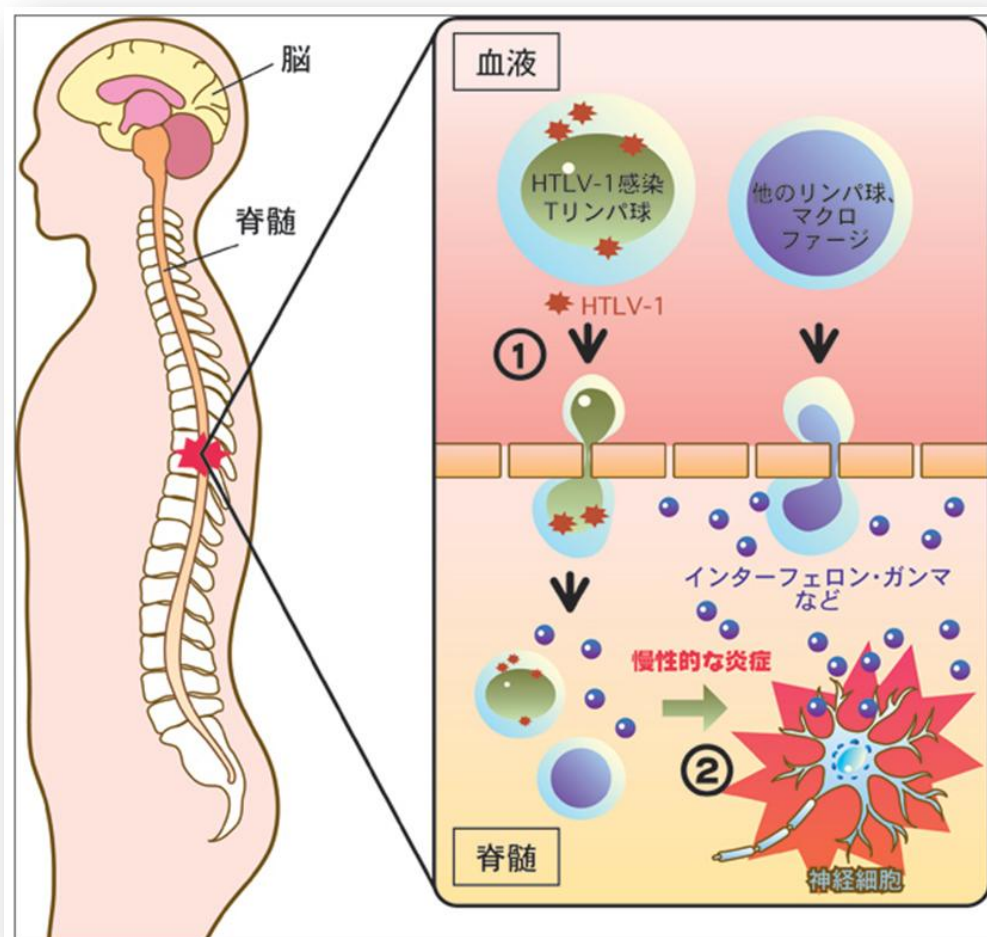


発症する確率	4~5%	0.3%	0.1%
潜伏期間	40年以上	数年以上	数年以上
性差	男性に多い	女性に多い	女性に多い

HAM : HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy)

HTLV-1に感染したTリンパ球が脊髄の中に入り込み、炎症を起こすことがきっかけとなる。そして脊髄の中で起こった炎症が慢性的に続くことで、神経細胞が傷つけられる。

足が動かなくなったり、排尿障害、便秘などの症状が現れる。



HAM : HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy)

HAMの初期症状は？

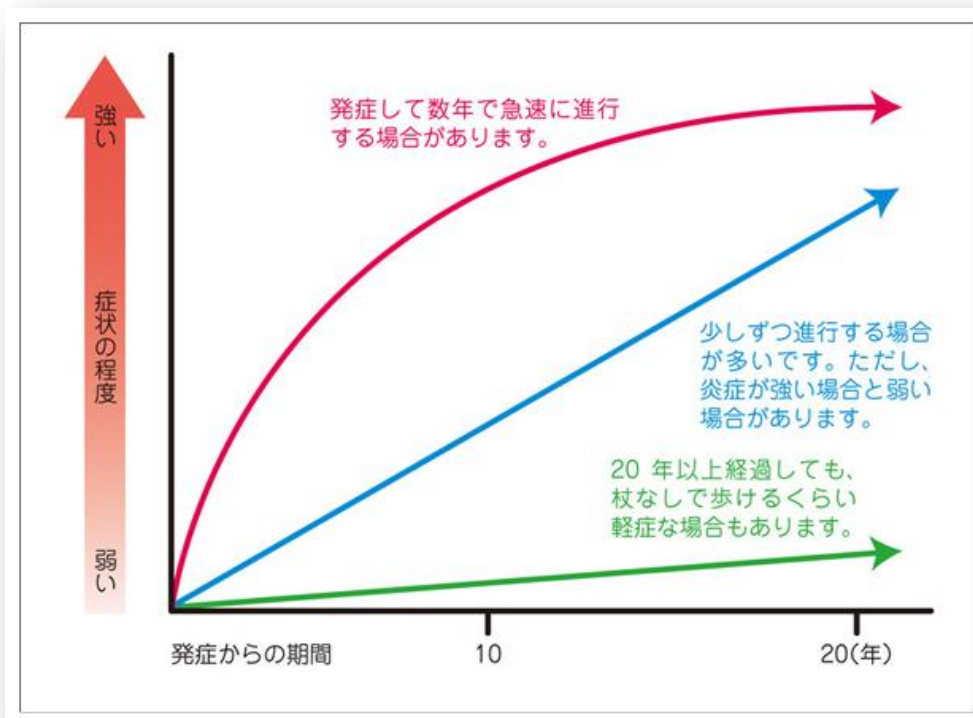
- ・なんとなく歩きにくい
- ・足がもつれる
- ・走ると転びやすい
- ・両足につっぱり感がある
- ・両足にしびれ感がある
- ・尿意があってもなかなか尿がでない
- ・残尿感がある
- ・頻尿になる
- ・便秘になる



HAM : HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy)

この病気はどのような経過をたどるのでしょうか？

HAMは、年単位でゆっくり症状が進行していく場合が多いが（**図青線**）、なかには、脊髄での炎症が激しく数か月単位で急速に症状が進行する重症な場合や（**図赤線**）、炎症が弱くて数十年経過してもあまり症状が進行しない軽症な場合まで（**図緑線**）、病気の進み方は**個人差が大きい**という特徴がある



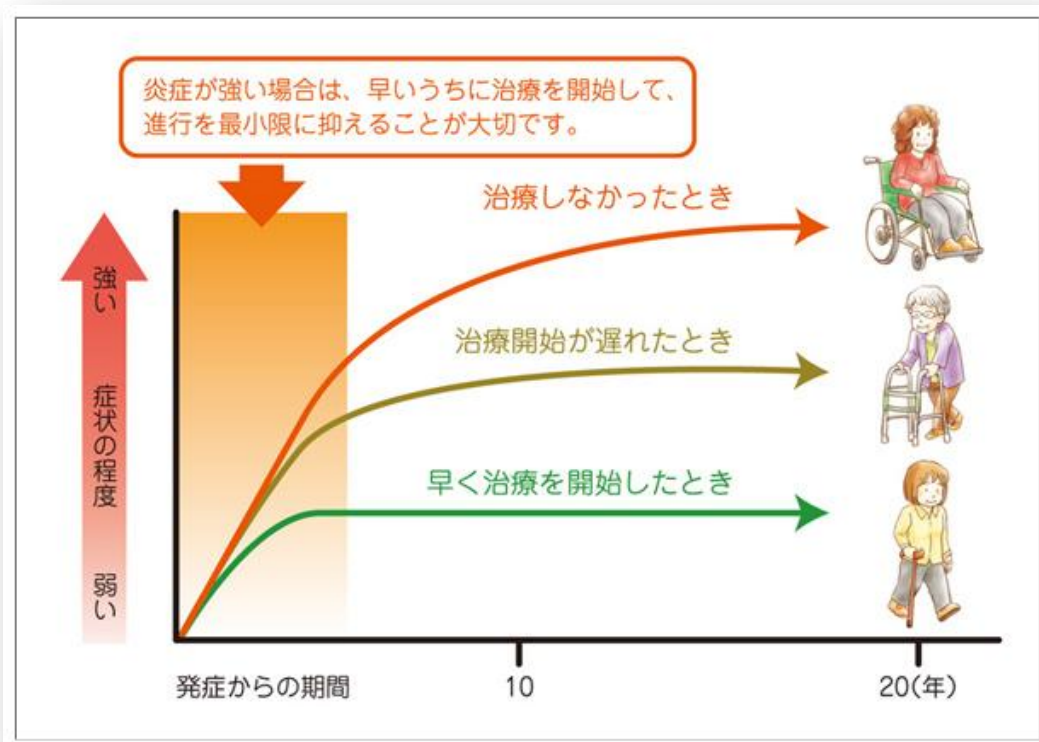
HAM : HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy)

いつからどのような治療を受けることが出来るのですか？

病気の進行の早さや炎症の強さに応じて、炎症を抑える治療の強さを調節する必要がある。

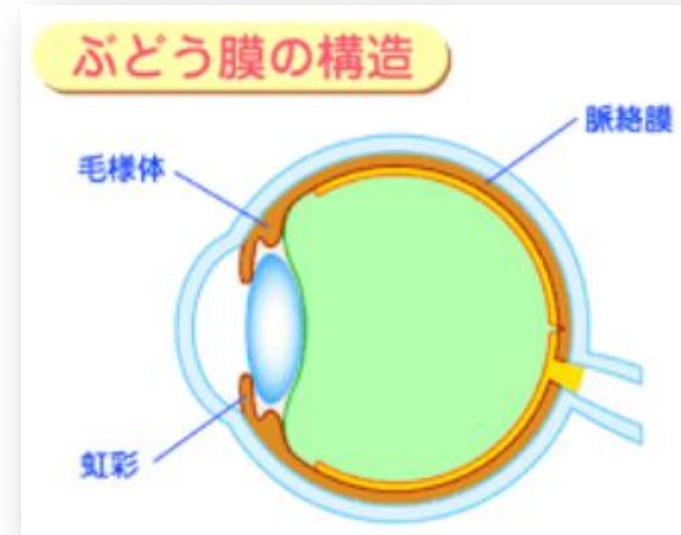
炎症が強い場合は症状が進行する可能性が高いため、**ステロイド療法**や**インターフェロン・アルファ注射療法**などの治療により炎症を抑えて脊髄が壊れるのを防ぐ。

治療の効果は、すぐに現れる場合とそうでない場合がある。重要なのは「**炎症が弱い状態を持続させること**」である。10年後、20年後に出来るだけ進行しないという、**長期的な治療目標の設定が必要**である。



HU：HTLV-1関連ぶどう膜炎

- HTLV-1感染が原因で、眼の中のぶどう膜という所で炎症（ぶどう膜炎）が生じる病気である。
- ぶどう膜炎はHTLV-1以外のウイルスや細菌等の原因でも起こる病気である。
- HUはキャリアの約0.1%に認められ、女性が男性の約2倍多く、特にバセドウ病の既往がある方に発症しやすいことが知られている。

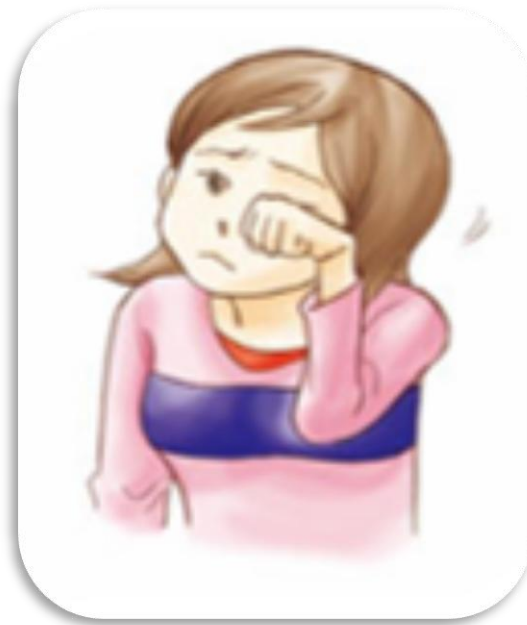


ぶどう膜とは、脈絡膜と毛様体、虹彩の三つをまとめて呼ぶ総称

HU：HTLV-1関連ぶどう膜炎

初期症状は？

- 目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える（飛蚊症）
- かすんでみえる（霧視）
- 眼の充血
- 視力の低下



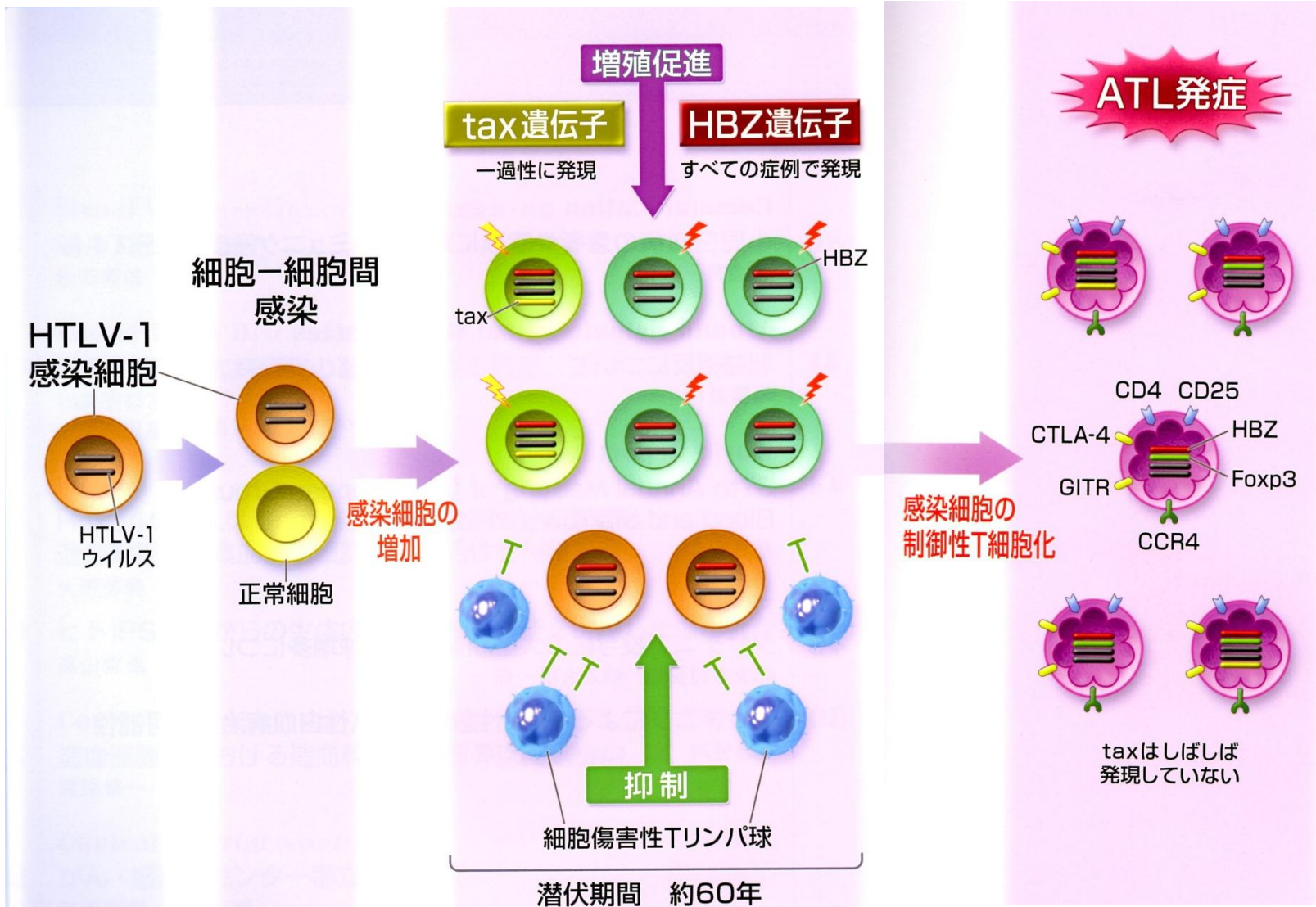
HU：HTLV-1関連ぶどう膜炎

HUの治療方法は？

- HUには**副腎皮質ホルモン薬（ステロイド薬）**がよく効く。点眼あるいは内服で治療する。およそ1~2カ月の治療でほとんどの方が治癒する。
- ただし、**約半数の方でHUが再発**する。その場合には最初と同じように治療する。再発する頻度は1年に数回~数年に1回など、個人差があるが、再発するたびにきちんと治療することで、長期的に視力を良好に保つことができる。
- いずれの場合にも**早期に治療を開始**することが大切である。

成人T細胞白血病／リンパ腫

—感染から発症まで—



成人T細胞白血病／リンパ腫

—まとめ—

- ①HTLV-Ⅰが原因
- ②潜伏期間が長い（30～50年）ので中年以降に発症する
- ③主に母乳を通して感染するので地域性がある（九州・沖縄）
- ④症状は、リンパ節腫脹、皮膚症状、高カルシウム血症
- ⑤診断のきっかけは、末梢血の“flower cell”
- ⑥造血幹細胞移植ができれば少し長生き

