



Episode 17 (Part 1)

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の臨床研究：回想

本コーナーのタイトル「Be Ambitious！」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



国立研究開発法人・国立がん研究センター・中央病院・臨床研究支援部門客員研究員
国立病院機構・名古屋医療センター名誉院長
下山 正徳

はじめに



私が医師になる決心をしたのは中学3年生の時である。両親が重症結核で寝たきりになりなり、結核療養所に入院を余儀なくされたので、結核を治す医師になりたいと思った。ところが、私が医師になる頃には結核は治る病気になり、がんの死亡率が急上昇してきた。そこで、局所療法では治せないがんを薬で治し、世の人の役に立ちたいと考え、がんを治す内科医になろうと決心した。

私が医師になった1962年はちょうど国立がんセンターが設立された時である。同病院の臨床検査部長に就任していた先輩の木村喜代二の誘いがあり、私は医師国家試験の合格通知を受けた翌月の1962年7月1日付けで厚生技官医師の辞令を受け、国立がんセンター病院血液化学療法科の内科医師として勤務することになった^{1a)}。

当時の厚生省で承認された抗がん剤は10種類ほどあったものの、悪性リンパ腫や固形がんにも効くものはなかった。いろいろと臨床での抗がん剤による治療経験を積みながら、ヒトがん細胞を培養して病因ウイルスを探索したり、培養株を用いた抗がん剤の殺細胞様式を研究したりしていた。抗がん剤には濃度依存性に効くものと時間依存性に効くものがあることを発見し^{1b,c)}、抗がん剤の効果を効率良く発揮させるための至適投与法の研究を行っていた^{1d)}。

有効な抗がん剤が少しずつ承認されてきた1970年頃から、悪性リンパ腫の治療研究と自然史の研究を始めることになった。当時は細網肉腫の形態学的研究が全盛期であったものの、免疫グロブリンとリンパ球の免疫学の進歩により、細網肉腫の本態解明を目指して1970年頃からリンパ網内系腫瘍細胞の表面マーカーの研究を始めた。

1. 表面マーカーの研究から ATLL が提唱



1) 高月による ATLL の提唱

リンパ系腫瘍の細胞起源と疾患概念が一変したのは、この表面マーカーの研究による。当時のリンパ網内系腫瘍はT細胞またはB細胞に由来することが明白になると共に、多くの新しい疾患概念が提唱された。京都大学第1内科講師の高月清らはT慢性リンパ性白血病(T-CLL)の研究を経て、1975年に初めて成人T細胞白血病(adult T-cell leukemia, ATLL)という新しい疾

患概念を日本癌学会総会の一般演題と臨床血液学会総会のシンポジウムで報告した^{2a,b)}。

ATLはその名が示すように新しい白血病として提唱された疾患である。ATLを代表する2つの特徴、すなわち患者出身地は九州南部という地理病理学的偏在と白血病細胞は核に切れ込みを持つという特異な形態を看破していた。ATLは経過が慢性から亜急性とされ、セザリー症候群 (Sézary syndrome, SS) の small cell variant (SCV) との鑑別が問題であると記されていた^{2b)}。

2) ATL 患者の出身地

高月が発見したATLの最大の特徴は患者の九州南部偏在という地理病理学的特徴である。彼が1975年の臨床血液学会のシンポジウムで報告した論文^{2b)}には、9例のATL患者の臨床所見と出身地が一覧表で示されていた。その9例中8例は九州地区の、うち4例は鹿児島県の出身であり、今後の病因論的研究に大きな示唆を与えるものとして重視したいと述べていた。

彼がこの重要な所見を見つけた理由あるいは切っ掛けは、ATLを提唱した1975年頃には公表されていなかった。ATL発見の

発端になった第1例の経緯を公表したのは、1978年11月に行われた臨床血液学会のシンポジウムの時であり、次のように述べていた^{2c)}。

「端緒となった症例は臨床的に慢性リンパ性白血病のように見えながら、その細胞は我々が作った抗胸腺細胞血清に細胞傷害試験で強く反応し、またヒツジ赤血球とロゼット形成することから、T細胞と判定された。また、顔付きが南方系のニュアンスを持つことに気付いて出身地を尋ねたところ沖永良部島に生まれ神戸に在住していることがわかった。従来より九州方面には悪性リンパ腫が多いということが一部でいわれていたこともあって、その後の症例観察について出身地を聞くことにした。当初、我々はT-CLLという名称を使ったが、そのうち経過の短い例も増加し、adult T cell leukemiaということにした。……」

高月グループによるATLの原著論文は1977年にBlood誌に掲載された^{2c)}。図1のように、患者の出身地と現住所との対比が図示され、それと共に特徴ある核変形を示す白血病細胞の形態が初めて示されたので、ATLは特徴ある白血病細胞の形態と特異な地理病理学的偏在を示す成人T細胞白血病という新しい疾

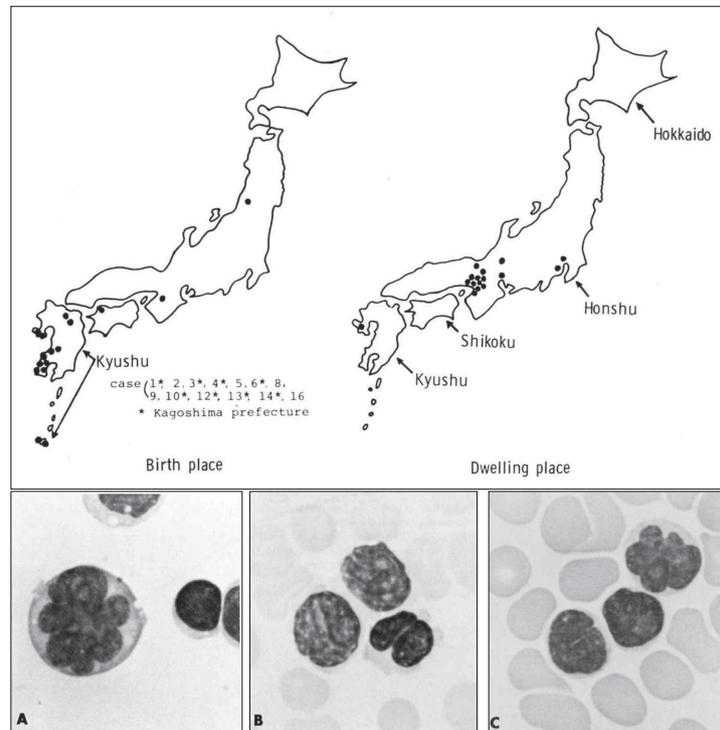


図1. ATL患者の2大特徴：出身地の九州南部偏在と白血病細胞の特異な形態。
高月らがATLを新しい疾患概念と報告した時の根拠とした2つの特徴は、患者の殆どは本州の大都市とその周辺に住んでいるものの、出身地（生誕地）は九州、特に鹿児島県であること、ATL患者末梢血中の白血病細胞は核に特有の切れ込みのある形態であった。文献2d)より引用。

患概念が明確になった。この間、本邦では長崎大学原研内科と国立がんセンター病院血液化学療法科によって ATL と異なる病名を用いた 2 つの臨床研究が行われていた。よくいえば独自の、悪くいえばまとまりのないバラバラの研究が展開されていた。

2. 研究者により異なる病名： 臨床研究の混乱と発展



ATL が提唱された 1975 年に、長崎大学原爆後障害医療研究施設（原研）内科の上平憲らと国立がんセンター病院血液化学療法科医長の下山らは白血車型からリンパ腫型までの幅広い疾患スペクトラムを持つ特異な成人の T 細胞腫瘍をそれぞれ独立に報告していた^{3a, 4a)}。それらは ATL と似た疾患と思われたが、白血病ではない特異な T 細胞リンパ腫を含んでいたため、それぞれ

ATL と異なる病名で報告された。

1) 白血性 T 細胞リンパ腫

SS から研究をスタートさせたのは長崎大学皮膚科と原研内科の医師研究者たちである。皮膚科の笹岡和夫は 1973 年の日本皮膚科学会総会で行われたメイヨークリニック皮膚科医 RK Winkelmann の招請講演“Lymphatic reticulosis and the Sézary syndrome”を聞き、両者を併せて T 細胞紅皮症と呼ぶという新しい疾患概念に触れて感銘を受けた。Lymphatic reticulosis とは紅皮症を伴う T-CLL のことである。笹岡は 1975 年に SS を T 細胞紅皮症と呼び、紅皮症を合併する T 細胞リンパ腫は SS に繋がる疾患と報告した。共著者の一人は原研内科の上平憲であった。

上平は原研内科の患者にも同様の症例があり、皮膚症状を伴う T-CLL, SS, 白血性 T リンパ腫をまとめて「白血性 T リンパ腫」^{3a)}あるいは「成人 T リンパ増殖性疾患」^{3b)}と呼び、1975 年

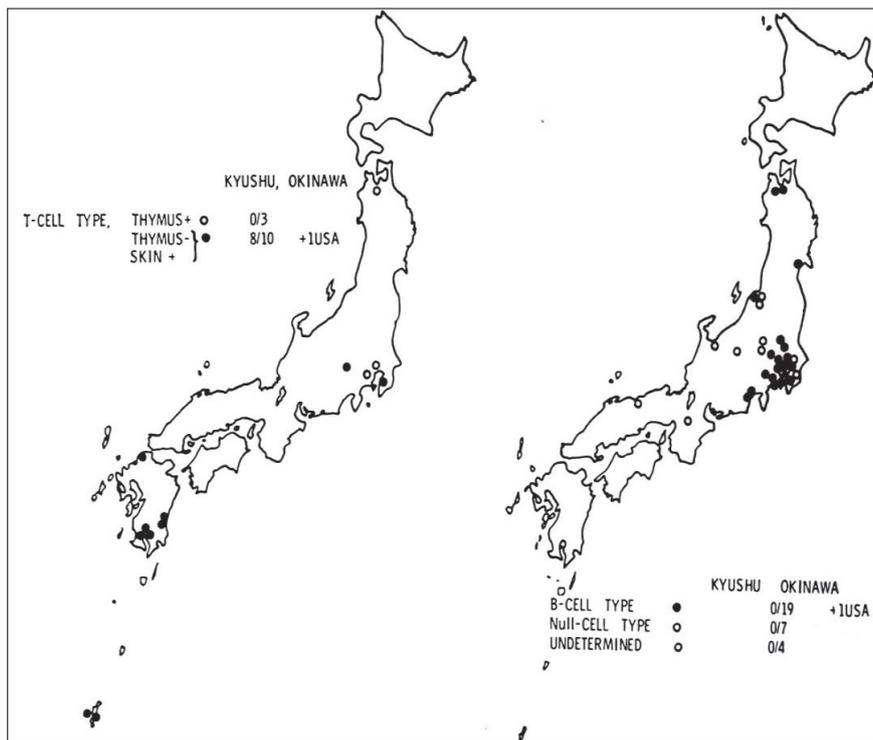


図 2. T 細胞リンパ腫と B 細胞リンパ腫の患者出身地。

1976 年までに国立がんセンター病院で表面マーカーを検査した悪性リンパ腫 56 例の患者出身地を T・B 細胞分類に従いプロットした図である。左図は T 細胞リンパ腫のものであり、成人の T 細胞型リンパ系腫瘍（図の thymus-, Skin+ の症例）の 10 例中 8 例は出身地が九州・沖縄であった。若年者の胸腺腫大型 T 細胞リンパ腫（左図の thymus+）と表面マーカーが B 細胞/null cell/未定のリンパ腫 30 例の出身地（右図）は病院のある東京を中心に同心円状に分布した。私たちのいう成人の T 細胞型リンパ系腫瘍は高月らの ATL と同じ疾患概念に属することを実感した。文献 4b) より引用。

と1976年に報告した。彼らは長崎で研究していたから、患者出身地の偏在に気付くべくもなかった。

2) 成人の T-cell 型リンパ系悪性腫瘍

1975年にATLと同じ疾患を「成人の T-cell 型リンパ系悪性腫瘍」という病名で報告したのは国立がんセンター病院の私たちである^{4a)}。何故そのような魅力に欠ける病名にしたのかといえ、これまで別々の疾患とされてきたある種のCLL、リンパ肉腫、細網肉腫を1つの特異なT細胞腫瘍と捉えていたものの、それらを一括できる魅力的な病名あるいは疾患概念に思い至らなかったからである。病名はその後も暫く迷走し、「成人の多形性T細胞型リンパ系腫瘍 (adult pleomorphic)」と呼ぶこともあった^{4b)}。

この疾患はT細胞由来という他に、リンパ腫型の場合は組織像が多形細胞性で高率に白血化すること、白血病型は腫大リンパ節があり、その組織像がリンパ腫型とほぼ同じの多形細胞性を示すという共通の特徴があった。さらに、これらの患者は皮膚病変の頻度が高く予後不良であった。これらの臨床病態はATLによく似ていた。

最初、私たちは患者出身地の特異的な偏在に気付いていなかった。ATLの報告^{2b)}を聞き、4例中2例が鹿児島出身と判明した^{4a)}。1976年春までに収集した10例中8例が九州出身者であった。1976年の日本網内系学会総会のシンポジウムで私は演者の一人に指名されていた。その時に示した患者出身地は、図2に示されるものである。B細胞リンパ腫19例では全例関東地区周辺にあり、T細胞リンパ腫13例中の胸腺腫大型3例では関東

と東北であったものの、胸腺腫大のない「成人の T-cell 型リンパ系悪性腫瘍」では10例中8例が鹿児島と沖縄であるという際だった特徴が確認された^{4b)}。つまり、「成人の T-cell 型リンパ系悪性腫瘍」はATLと疾患スペクトラムが異なっているものの、ATLと同じ疾患であることに気付いたのである^{4b)}。しかし、患者はCLLからリンパ腫の病態を示し、ATLと呼べないものが少なからず含まれていた。

表面マーカーの研究から悪性リンパ腫はT細胞リンパ腫とB細胞リンパ腫に大別され、その細胞起源は異なるので臨床病態や予後に差があると考えられた。私たちは患者の追跡調査によりT細胞リンパ腫とB細胞リンパ腫で患者の予後が大きく異なっていることを発見し、とても驚いたのである。図3に示されるように、50%生存期間はB細胞リンパ腫の16例では47ヶ月と比較的長いものの、T細胞リンパ腫の10例では9.6ヶ月と短く、予後不良であった^{4b)}。両者の病態はかなり異なっており、B細胞リンパ腫の16例中11例(69%)は限局型であったものの、T細胞リンパ腫の10例は「成人の T-cell 型リンパ系悪性腫瘍」と診断された疾患であり、うち8例(80%)は全身型であった。また、患者出身地は10人中8人が九州・沖縄に偏在する(図2参照)のみならず、病変は全身化しやすく予後不良であるという特異な疾患と思われた。そこで、何とか研究費を獲得して、この疾患の臨床研究を進めなければならないと思うようになった。

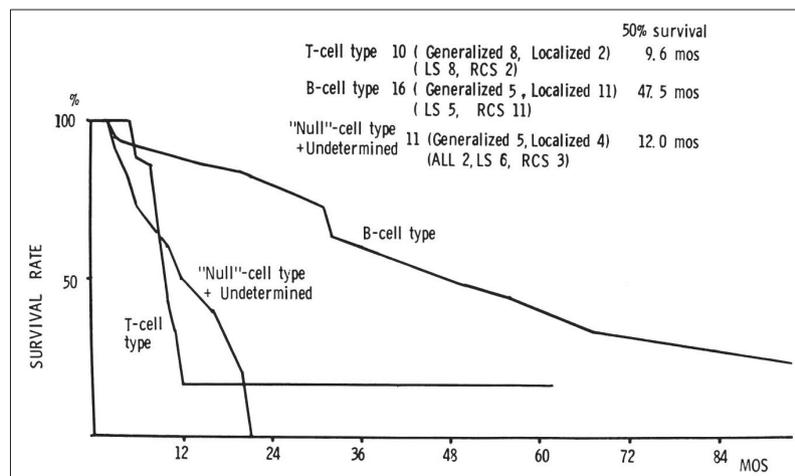


図3. 成人悪性リンパ腫の生存曲線：T/B/Null-未定の表面マーカー別。
予後の明らかな37例の分析で、生存期間中央値は成人のT細胞型リンパ系腫瘍で9.6ヶ月と最も悪く、B細胞リンパ腫は47.5ヶ月と最も良く、大きな差があった。Null/未定の予後は両者の間にあった。文献4b)より引用。

3. 厚生省がん研究助成金による指定研究班



当時の文部省には「がん」特別研究費の制度（以後「がん特」という）があった。しかし、「がん特」は病院の医師を研究者と認めておらず、病院の医師は臨床研究とその研究費を申請できなかった。この意味で「がん特」は臨床研究そのものを軽視しているという大きな問題があった。ここではこの問題に立ち入らない。

一方、厚生省がん研究助成金による研究費制度はがんの臨床研究を行うため国立がんセンター総長に委託する形で1963年に設けられたから、病院の医師は研究者と認定されていた。総長は「厚生省がん研究助成金運営打ち合わせ会」を設立し、毎年度の研究課題を決めてから官報で研究者を公募していた。それは共同研究であり、ファンドのような自由研究ではなく契約研究の形になっていた。さらに、研究費は一般会計ではなく国立病院・療養所の特別会計の枠内にある国立病院の運営経費から支出されるという特異なものであった。

この研究費を獲得するには、希望する研究が公募された研究課題と合っていないなければならない。1976～77年度の公募課題の中に悪性リンパ腫の研究課題はなかった。以前から、「白血病と類縁疾患に対する治療研究」の総合研究班が設置されていたものの、新たな研究者が入り込む余地はなかった。

しかし、チャンスが巡ってきた。1978年4月に国立がんセンター総長の石川七郎は固形がんの治癒を目指した治療法を開発するため、厚生省がん研究助成金による指定研究「がんの集学的治療の研究」班（主任研究者は末舛恵一）を設置した⁵⁾。この研究班は大型で、総合研究班の約10倍の研究費が支給され、それに見合う8つの臓器がんグループと各がん治療法の専門家、疫学・生物統計学の専門家から構成されていた。以後これを指定研究あるいは指定研究班と呼ぶ。

この時代の米国では、小児急性白血病は多剤併用化学療法で高率に治癒するようになり、各種の小児固形がんはがん化学療法を主体とする集学的治療法（multidisciplinary treatment）により高率に治癒するという治療研究の進歩があった。しかし、本邦では当時の厚生省による抗がん剤の認可は遅れていたから、がん化学療法の進歩は遅く、悪性リンパ腫を含め固形がんは難治な状況にあった。1978年頃には本邦で有効な抗がん剤が認可されるようになったので、米国に倣ってがん化学療法を中心とする集学的治療法を成人の固形がんに応用して治癒が期待できる治療法を開発し、標準治療法として確立することを目的に、この指定研究班「がんの集学的治療の研究」が設けられたのである。その中に8

臓器がん研究グループが結成されることになった。

1) リンパ腫研究グループ (LSG) の設置

指定研究班の臓器がん研究グループの一つとしてリンパ腫研究グループ（Lymphoma Study Group, LSG）が設置された。私はLSGのグループ代表者と指定研究班の研究事務局を務めることになった。当時、本邦の悪性リンパ腫はホジキン病（現在のホジキンリンパ腫）を含め治癒が得られる併用がん化学療法は開発されていなかった。米国に比べ、抗がん剤の認可は10年近く遅れていた。このような状況の中でLSGは班員5人で出発し、治療共同研究を始めることになった。その研究目的は治癒を目指した悪性リンパ腫の多剤併用化学療法を開発し、ランダム化比較試験により標準治療法を確立することであった。しかし、治療共同研究を行うには、対象疾患の病名と自然史が明確でなければならず、それは当然のことであった。

ここでいう自然史とは治癒可能な治療法がなかった頃の患者の予後のみならず病態を含む全経過を明らかにすることである。国立がんセンター病院は設立時から外来・入院・診療料を超えて1患者1カルテであり、永久保存されるようになっていた。これは臨床研究に必須なシステムでありながら、日本の研究病院には制度化されておらず、患者が死亡したり、来院しなくなったりしてから5年経てば、法的にカルテを破棄することができた。したがって、国立がんセンター病院が定めたカルテの永久保存は画期的なものであり、治療研究や疾患の自然史研究で必須な長期追跡調査は可能になった。

さらに当時の国立がんセンター病院では、入院患者は戸籍抄本の提出が求められていた。出生地や生育地は特定のがんの発症と関係するという疫学的な視点の他に、全国各地から来院される患者の身元確認に役立つと思われていたようである。また、前述のように1963年度から臨床研究を可能にする厚生省がん研究助成金の制度が設けられた。この制度は、文部省の科学研究費と異なり、病院の医師を研究者として認定していたから、病院医師の研究グループによる共同研究は可能であった。

2) LSGの研究方針

指定研究班では、LSGの参加施設は最初5施設に限定されていたので、私はLSGの参加施設として長崎大学原研内科、鹿児島大学第2内科/腫瘍研、愛知県がんセンター病院第2内科、癌研究所附属病院/がん化学療法センターを選び、研究に先立ちLSGの研究方針を定めるために各参加施設を訪問することにした。私が合意しておきたい研究方針は表1に示される5項目であった。LSGを設立する直前の1978年3月に私は各施設の研究責任者を訪れ、各研究施設の医師研究者たちを含めて話し合った結果、表1の研究方針は殆ど問題なく合意が得られた。

その第1は、リンパ系腫瘍を表面マーカーでT・B分類し、こ

表 1. リンパ腫研究グループ (LSG) の研究方針

1. リンパ系腫瘍を表面マーカーで分類
2. 病理中央診断を行う
3. ATLL に焦点を当て、自然史の研究を行う
4. リンパ系腫瘍の治癒率向上を目指し、より有効な治療法を開発する
5. ランダム化比較試験で標準治療を確立する。長期の追跡調査を行う

参加 4 施設を事前に訪問し、上記の合意を得た

の分類に従って治療成績を解析する。第 2 は、臨床研究に登録された各症例の病理診断は施設診断を用いずに病理中央診断を行い、それを用いて集計解析する。当時の病理分類は網内系腫瘍からリンパ系腫瘍へと過渡期にあり、悪性リンパ腫の病理診断規準は定まっておらず、その診断精度は低かったからである。第 3 は、ATLL の統一病名は合意が得られていなかったものの、ATLL の統一病名を定め、ATLL に焦点を当ててその自然史研究を行うことにした。そのためには ATLL の診断規準を定める必要があった。第 4 は、リンパ系腫瘍の治癒を目指してより有効な治療法を開発する。そして第 5 は、ランダム化比較試験で標準治療を確立すると共に、治癒率や晩期毒性を明らかにするために長期の追跡調査を行う、というものである。

繰り返すが、この時点では ATLL の統一病名とその疾患スペクトラムは合意されていなかった。これは治療研究を進める上で大きな障害になると考えられた。施設によって病名がバラバラでは、研究する対象疾患の範囲が定まらず、診断や病態の研究もまとまらず、自然史の研究どころではなくなってしまう。これは臨床研究を進める上で極めて不適切な事態である。特に、ATL の疾患スペクトラムを明らかにして、研究者によって異なる病名を ATLL で統一することが必要であると考えていた。

4. 臨床研究の進展



1) 臨床血液学会第 20 回総会の T 細胞腫瘍シンポジウム

1978 年秋に長崎で臨床血液学会総会が開催され、「T 細胞増殖性疾患の臨床と病理」と題するシンポジウムが行われた。臨床側として高月、上平、下山、そして鹿児島大第 2 内科/腫瘍研の松元實がシンポジストに指定された。高月は ATL を提唱するに至った経緯を要領よくまとめ、さらにこの疾患を白血病と呼ぶかリンパ腫と呼ぶかはどちらでもよいことで、臨床的に 1 つの疾患概念の必要性を提唱したわけであるとか、細胞の形態や機能、病理組織の研究はそれなりに大切であるが、そのみに終わって

は二流、三流の研究に止まるであろうと辛辣な発言をしていた^{6a)}。しかし、私は、ATL の疾患概念に対する研究者の理解と合意がなければ、大きな研究成果へと発展しない、批判する精神だけではまともでない、特に患者が対象になる治療研究では病名の統一とその合意が重要であると思っていた。

さらに高月は、患者出身地の偏りがこの疾患の病因論への手掛かりを秘めている。病因論への方向性を持った研究を期待したいと述べていた。彼は当初病因ウイルスを考え、京都大学微生物学教授の伊藤洋平と共同研究を組み、短期培養した ATL 細胞から RNA dependent DNA polymerase (reverse transcriptase : 逆転写酵素) の検出を試みたものの、検出できなかった。しかし、不思議なことに骨髓腫細胞から逆転写酵素が検出されたことと述べていた。この論文⁷⁾は 1977 年に公表され、その後彼は ATL の病因ウイルス研究に対し否定的な見解を示すことになった^{6a)}。そして彼は、ウイルスよりも遺伝的背景を重視する方へ考えを変え、ATL 患者の偏在と日本人のルーツは密接に関係し、様々な文化人類学的所見とは繋がると述べていた。

私は国立がんセンター研究所病理部室長の大星章一の指導の下で 1966 年頃からヒトがん細胞培養株を樹立し、それからレトロウイルスを検出する研究に携わっていたことがある。その関係で、米国の多くの基礎研究者がヒト白血病細胞培養株から逆転写酵素の検出を企て、検出されたとしても感度や精度の問題でヒト白血病の病因レトロウイルスの存在を意味するものではなく、ことごとく失敗していたことを知っていた。逆転写酵素の検出は専門の基礎研究者でも難しく、簡単に白黒が決められないと思っていた。高月グループの論文で ATL 細胞から逆転写酵素が検出されない⁷⁾からとって、病因レトロウイルスの関与はないとはいきれず、私自身は ATLL の病因ウイルスの可能性が十分にあると思っていた。

高月は最後に、「ATL は表面マーカーの研究以前に把握すべき疾患であり、臨床的に認識できたはずである。日本の血液学が laboratory medicine に偏っており、欧米の研究を追いつきすぎた」とズバリ日本の血液学を批判したのには驚いた。私は臨床医として患者の診療の中から生まれてくる臨床研究はもっと重視されるべきだと思っていたので、彼のこの発言を聞いて我が意を得たと思い、心強くなった。しかし、彼は京都在住の血液内科の医師研究者であり、文化や文明の生態史に精通していたから、表面マーカーの研究を通して特異な疾患である ATL に遭遇し、ATL 患者の最大の特徴である地域集積性を発見できたのである。私は表面マーカーの研究以前に ATL を発見することは至難の業だと思っていたので、彼のこの発言には必ずしも賛成していなかった。

病名の問題は深刻であった。高月は ATL と命名したこともあ

り、それを守っていた^{6a)}。新しい疾患概念が認められるのであれば、白血病と呼ぼうがリンパ腫と呼ぼうがかまわないとも述べていた。松元はATLとそれに似たT細胞リンパ腫を区別して報告し^{6b)}、上平は白血性T細胞リンパ腫と呼び^{6c)}、下山はT細胞型のCLLから悪性リンパ腫に至る一連の疾患を含め、成人の多形細胞型T細胞リンパ系腫瘍と呼んでいた^{6d)}。演者の多くはATLと同じ疾患の異なった病型を報告し、各自の病名に拘っていた。高月が提示した新しい疾患概念に合致する疾患スペクトラムは白血病型の他にリンパ腫型があり、それに合意できるほどの認識は得られていなかった。したがって、各演者からの報告は全体にまとまりに欠け、隔靴搔痒の感を免れなかった。

この時のシンポジウムで、この病気の疾患概念を左右する重要な知見がさらに報告された。それは患者の家族内発生である。上平は長崎大学原研内科で最近診断されたT細胞性リンパ系腫瘍の患者8名のそれぞれの家族内にリンパ系腫瘍患者が発生していると報告した^{6c)}。発端の8例の患者のうち6例はT細胞性であり、うち5例はT細胞リンパ腫、1例はT細胞性急性リンパ性白血病と診断されていた。家族内発生は6例が両親であり、他は両親の同胞からの発症であり、細網肉腫、悪性リンパ腫、急性白血病などと診断されていた。いずれも過去の症例であるため、細胞像の検討やT・B分類は行われていない。

さらに、1977年秋の臨床血液学会総会の一般演題で1家系に3人のリンパ系腫瘍の家族内発生が報告され、1978年に論文報告^{8a)}されていた。それによれば、発端者はT-CLLで、母親と叔母が細網肉腫と診断されていた。T-CLLの細胞像はATLを強く疑わせ、細胞肉腫の2例は紅皮症や白血化を示し、ATLのリンパ腫型を示唆していた。この論文の考察で九州地区に同様の家族内発生の症例報告が少なからずあることが文献引用してまとめられていた。

これらの家族内発生の報告から、T細胞リンパ腫やT-CLL患者の家族内にリンパ系腫瘍が多発していることが明らかになった。家族内患者の病名は診断確認を要するとはいえ、ATLまたはそのリンパ腫型である可能性を強く示唆される。この家族内発生は、ATL患者の地理病理学的偏在と共に病因や本態を考える上で極めて重要な所見になると私は直感した。

さらに、本シンポジウムの指定発言や学会の一般演題で、この病気の疾患概念を左右する重要な知見が報告された。それは北海道にも同様の患者が特定の地域に集積し、アイヌ人にも患者がいること^{8b,c)}、ATL患者は石巻沿岸に集積していること^{8d)}、これらとは別に内科学会で南伊予地方にも同様の患者集積が報告されている^{8e)}などが注目された。

2) ATLの本態は白血病・リンパ腫：それに相応しい病名はATLL

このシンポジウムが終わってから、私は患者の地域集積性や家族内発生の新たな知見に注目すると共に、各演者はATLの疾患スペクトラムを断片的に報告しているに過ぎず、したがって病名はバラバラになっていること、これがATLの適正な臨床研究の進展を阻害していることに気付いたのである。そこで私は、最も重要な疫学的特徴を最初に看破した高月の業績を尊重してATLという病名を残しながら、本態は白血病・リンパ腫 (leukemia-lymphoma) であることを明確に示すことが必要であると考えていた。そこで、ATLL (adult T-cell leukemia-lymphoma) という病名で統一し、その臨床研究を進展させようと考えたのである。これはLSGの治療研究にも必須のことであった。

しかし当時、白血病とリンパ腫は血液学的にも病理学的にも峻別されていた。私はこれに抵抗することにし、この疾患が白血病型とリンパ腫型を含むATLLという病名で統一する必要性を強く考えるようになった。そのためには厚生省がん研究助成金によるATLの研究班を立ち上げ、その臨床研究を進展させながら診断と治療の研究を進め、自然史の研究、疫学研究、病因研究へと展開させる必要があると考え、指定研究班の主任研究者であり、国立がんセンター病院の副院長である末舛に相談することにした。

5. 厚生省がん研究助成金による ATLの計画研究班の 新設



1978年度のがん研究助成金班長報告会は1979年1月早々に行われ、末舛班長は研究報告の中で指定研究LSG・下山小班の研究成果として、「成人の悪性リンパ腫では、その表面形質の分析を行い、T-cell型リンパ腫の予後は著しく不良である。VEPA療法 (vincristine, cyclophosphamide, prednisolone, doxorubicin) を統一プロトコールとし、その治療成績の向上に立ち向かうことにした。成人のT-cell型リンパ腫は本邦においてその半数以上が九州、南西諸島に偏在することが明らかにされ、病因解明に示唆を与える可能性が強い」と述べ、疾患概念の確立、自然史研究、病因研究へと発展させることが必要であると報告した⁵⁾。

班長報告会の直後に開催された厚生省がん研究助成金運営打ち合わせ会で、その事務局長を務めていた末舛によってATLの臨床研究を行う研究班の新設が提案された。この提案は各委員に支持され、1979年度に新たに計画研究「日本におけるT細胞白血病の特性」という公募研究課題が決定され、研究者からの申請を

待つことになった。その結果、計画研究班「日本におけるT細胞白血病の特性」（主任研究者は京都大学ウイルス研病理学教授の花岡正男）が設置されることになり、京都大学第1内科の高月、長崎大学原医研の木下研一郎、鹿児島大学腫瘍研の松元、九州大学病理学の菊池昌弘、国立がんセンター病院の下山を加えた計6名の班員で計画研究班がスタートすることになった⁹⁾。

1) ATLの組織像は多形細胞型

ATLの病理組織像の研究は、1976年の日本病理学会総会あるいは日本網内系学会総会の一般演題で報告され、多形性細胞肉腫であるとか悪性細胞肉腫と報告されていた。詳細な病理組織像の研究論文は、花岡らが1977年に報告したものが最初と思われる。それは、高月らによってATLと診断された症例のうちの1例が1976年1月に死亡され、剖検されてその病理組織像が花岡によって報告されたものである。

花岡によれば、その組織像は典型的な細胞肉腫像を示す部位と腫瘍細胞が遊離型を示すものが目立つ部位に分かれ、後者は流血中の白血病細胞が再循環して増殖している像であろうと記されていた。最も特徴的な組織像は、大きさが小から大までの腫瘍細胞が存在し、巨細胞や多核細胞が出現し、多形性細胞肉腫あるいは悪性細胞肉腫の組織像を示すと記されていた^{10a)}。末梢血には核変形の著しい白血病細胞が増えていることから、このような組織像を示す場合は高月らのATLを考慮すべきである。T細胞白血病の詳しい組織分類や非ホジキンリンパ腫内でのその位置付けに関しては、多数例を検討した上で改めて報告すると記されていた^{10a)}。

その後、花岡らは73例の成人のT細胞白血病の病理組織像を詳細に検討し、非多形性 (monomorphic) と多形性 (pleomorphic) に分類し、非多形性は細胞像と組織像は特徴に乏しく、リンパ芽球型や小～中細胞型と病理学的には分類され、ATLとは診断できないと報告された。一方、多形性の腫瘍細胞は小、中、大のものが混在し、図4Aに示されるように、しばしば巨細胞が観察され、細胞核は、図4Bに示されるように、分葉 (lobulated) したり、屈曲 (distorted) したりし、特異な変形が認められる。その程度により低多形性と高多形性に分けられるが、この多形性を示す症例は殆どがATLであると報告した^{10b)}。

花岡らは成人のT細胞白血病の病理組織像のみを研究していたから、ATL例の特徴的な組織像は多形細胞性であることはよく理解できるものの、私たちは非白血性のT細胞リンパ腫が多形細胞性の組織像を示すものがあり、経過中に高率に白血化を示すことから、ATLにはリンパ腫型があると主張していたのである。この主張は鹿児島大の松元や長崎大の市丸らも同じ見解を示していた。

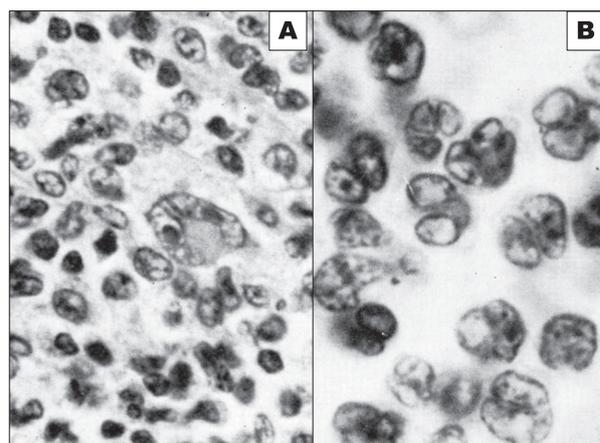


図4. ATLの組織像の特徴。

花岡によれば、ATL患者のリンパ節病変の腫瘍細胞は小型から大型、さらに巨細胞までが出現する多形細胞像を示し、巨細胞はReed-Sternberg型の像を示すものがある(A図)。また、腫瘍細胞の核変形は著しく、著明な分葉構造が観察される(B図)。この組織像は多形細胞型と分類され、ATLに特徴的な組織像とされた。文献10b)より引用。

2) ATLLで病名を統一するという提案：共同研究には必須

厚生省がん研究助成金による計画研究・花岡班が設立されたことにより、私は花岡班で2つのことを提案した。その第1はATLLで病名を統一することである。本邦の病理学では、白血病と悪性リンパ腫は別疾患として峻別されていたものの、リンパ系腫瘍のT・B分類を進めてみると白血病・リンパ腫という概念で一括すべき疾患群が明らかになった。ATLとある種のT細胞リンパ腫は正にその典型例であり、両者を合わせてATLLという統一病名を提案した。第2はATLLの疫学調査である。患者の地域偏在と家族内発生は病因を考える上で重要な鍵になると考えていた。この疫学調査は計画研究班の班員や主任研究者の花岡も賛成であった。この疫学調査のことは別に述べる。

ATLLの統一病名に対し、長崎大学原研内科の研究者のみが反対していた。同内科教授の市丸道人は臨床血液の編集委員であった関係から、以下のような編集者の提言を公表した。「白血病は疾患の本質からいえば白血球が腫瘍化した疾患であり、骨髄と末梢血に主病変がある。末梢白血球の20～30%を占めるリンパ球が腫瘍化したものは白血病といってよい場合がある。しかし、リンパ球は顆粒球系細胞と異なりリンパ節やリンパ組織を形成して免疫機能を司る。リンパ球がそのような場で腫瘍化し腫瘍形成を主徴として発症した場合は一般的に悪性リンパ腫として取り扱われる。リンパ球が腫瘍化するとリンパ性白血病になったり悪性リンパ腫になったりする。両者ともリンパ球の腫瘍化という本質論では同じものである。リンパ球の腫瘍は一種の白血病ともみ

なせるが、悪性リンパ腫として取り扱うのが一般的である」と述べていた^{11a)}。

しかし、この提言はATLが白血病か悪性リンパ腫かという疑問に答えていないと批判され、彼は再度次のような見解を出すことになった。「ATLは発生母地がリンパ節であるか否かを別にして、その腫瘍化の母地は骨髓外にあると考えられ、T細胞リンパ腫の白血化したものと同じものとみるべきである。しかし、リンパ腫であるか白血病であるかは本疾患の解明には大きな問題ではない。病態、分類、治療法の改善に多くの問題があることが判明した。地域分布や家族内発生は病因解明に関係する大きな問題である」と述べていた^{11b)}。つまりこれは、病名問題を棚上げして研究を続けるという意見である。

この意見は、ATLの病名問題が他の問題にすり替えられてしまい、却って曖昧になってしまったと批判された。私は、白血化というのは疾患の病態あるいは病期を表すものであるから、ある種の白血性T細胞リンパ腫のみならず非白血性T細胞リンパ腫がATLの疾患概念に合致するのであれば、それらの疾患スペクトラムを含む病名としてATLLを提案し、解決するのがよいと考えたのである。問題はATLLの疾患スペクトラムとその診断規準を適切に決めることである。既に議論されてきたように、白血病型は高月グループの提唱したATLであり^{2d)}、リンパ腫型は上平の白血性T細胞リンパ腫と私たちの成人の多形性T細胞リンパ系腫瘍である。その特徴はリンパ節の組織像が多形細胞型と診断されることでまとめられる^{4b)}。既に病理の花岡はATL患者の腫大リンパ節の病理学的研究からその組織学的特徴はこれまで病理学的にこれまで指摘されていなかった多形細胞像がATLの特徴であると報告していた^{10a,b)}。この所見によって診断規準が明確になると考えていた。

この特徴ある疾患の病名はATLLで統一できれば、その治療研究、疫学研究、家族内発生の調査研究は軌道に乗せることができる。しかし、それができなければこれらの研究に齟齬が生じる。特に、治療研究は患者および家族に対する病気の説明が混乱し、正しい情報が伝わらなくなってしまう。病名とその定義は一般診療や臨床研究で重要なのである。私は病名問題を棚上げにして研究を進めるという市丸の見解^{11a,b)}に反対し、統一病名としてATLLを提案し、その疾患スペクトラムは白血病型とリンパ腫型が含まれるので、その合意を得ることがまず必要であると考えていた。これによって無用な議論に終止符が打たれ、疾患概念に対する共通認識が得られる。そうなのはじめてATLLに対する自然史研究、治療研究、実態調査、家族調査、HLAタイピング、疫学研究、病因研究などの重要な共同研究に取り組むことが可能になると考えていた。

ATLLを提案する機は正に熟していると判断したが、実行に移

す手順として、まずATLとT細胞腫瘍的を絞ったシンポジウムを行い、主要な研究者が一堂に集まってこれまでの研究内容を発表して貰い、ATLの病名問題や将来の研究方針を討議する機会を作り、そこで統一病名のATLLを提案し、その合意を得た上で研究を促進させようと目論んだのである。

6. 指定研究班 LSG 主催の T細胞腫瘍シンポジウム



1) 目的と提案

厚生省がん研究助成金による指定研究班 LSG 主催のシンポジウムは1979年12月15日に行われた。指定研究の班長（主任研究者）で副院長の末舛と指定研究の生みの親である総長の石川は、共に胸部外科医であったにも拘わらず、最初から出席された。それは、私が事前に話していた本シンポジウムの趣旨とプログラムの内容、そしてこれまでに報告していた LSG の研究成果と今後の研究計画に興味を持たれていたからである。研究の将来発展に関わる二人のキーパーソンが出席されたことで、私には力の入ったシンポジウムになった。

本シンポジウムの第1目的は、各研究者がこれまで行ってきたATLとその関連疾患に関する研究内容を披瀝して貰い、その討論を通してATLの疾患スペクトラムを白血病から白血病・リンパ腫へと拡大するという私の提案に合意を得ることであった。高月の提唱したATLは白血病という疾患概念であったものの、国立がんセンター病院や長崎大学の研究者たちによりリンパ腫型の存在が明らかになってきたことから、私はその疾患概念を白血病から白血病・リンパ腫に拡大し、それに相応しい病名として「成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: 略語はATLまたはATLLの何れでもよい)」の合意を得ることであった。

各研究者の発表演題は、ATLおよび関連疾患の臨床研究、病理研究、疫学研究、培養株の樹立などの他に、その他のT細胞腫瘍の臨床病理学的研究並びにLSGの治療共同研究などである。ここではATLおよびその関連疾患に焦点を当てる。私は本シンポジウムの司会と進行役を務め、討論の時間を十分に取、その中で疾患スペクトラムとそれに相応しいATLLによる病名統一問題の議論を深めることにした。そして合意が得られたならば、本シンポジウムの記録を英文論文集およびその日本語版を発行する。英文論文集は、国立がんセンターの英文誌である“Japanese Journal of Clinical Oncology: JJCO”の“volume 9. Supplement, 1979”として1冊にまとめて発行する。

本邦でこれまで研究されてきたATLLの研究業績は、英文で報

告されたものが少なかった。ATLL は日本で発見され、日本人に特有でユニークな T 細胞腫瘍であることは本邦の研究者間の共通認識となっていたものの、その業績は海外の研究者に知られていなかった。そこでこの機会に、本シンポジウムの英文論文集を海外の研究者に送付することにした。

第 2 の目的はこの ATLL に対し、今後行うべき新規で重要な共同研究課題を定めることであった。これまで、指定研究班内の LSG・下山小班および計画研究・花岡班で議論されてきた共同研究課題は、ATLL の自然史、診断と治療、実態調査、疫学、病因などである。そのためにも ATLL の疾患概念とその診断規準を定めておかなければならない。その上で、ATLL の共同研究課題を定め、それを実施したい。さらに、研究者が必要と思っているその他の共同研究課題の提案を受け入れる。私は研究者が何を提案してもよいが、議論を通して重要性が高く、実行可能なものであれば、取り入れたいと考えていた。

指定研究班長の末舛と総長の石川は前述の共同研究課題を認め、積極的に支援すると約束していた。この約束は私にとって重要であった。というのは、指定研究班の研究課題は「がんの集学的治療の研究」であったから、これらの共同研究課題は指定研究班のテーマ外のものであり、班長と総長の指示あるいは同意がなければ実施できなかったからである。このキーパーソンの二人が本シンポジウムに出席されたことは、本シンポジウムの中身が評価されるとはいえ、この支援は本物であることを意味していた。本シンポジウムはこの期待に十分応え、その後に行われた ATLL に関する共同研究の出発点になった。この意味において、本シンポジウムはエポックメイキングなものとなった。

指定研究の班長である末舛はこれらの目的を踏まえ、冒頭の挨拶で、「本シンポジウムに出席した研究者は年齢や所属、地位や立場に囚われることなく自由に発言し、ブレーン・ストーミングの方式で自由な発想の中からよい提案がまとめられるように議論してほしい。議論はいくら激しくてもかまわないが、シンポジウムの場外では同じ研究仲間として癒りや蟻りを残さないようにしてほしい。研究者のマナーを信じている」と発言され、最初から笑いがこぼれた。

本シンポジウムに ATLL の病理組織学的研究を行っていた病理医や ATLL と同じような皮膚病変を示す菌状息肉症やセザリー症候群の診療経験のある皮膚科医を招待していた。また、指定研究班 LSG の参加施設や計画研究花岡班の参加施設の若手研究者、さらに国立がんセンター病院の血液化学療法科のレジデントなどを含め、約 80 人の医師研究者が参加した。

シンポジウムの幕開きの第 1 演者は高月をお願いした。ここでも彼は、ATL を提唱する端緒になった第 1 例の経緯を述べ、「細胞のみに気を取られて、問診、視診という臨床の第一歩をわ

すれてはこの疾患の最も重要な地理病理学的知見を見落とすことになったであろう」と述べ、医師研究者が身につけておくべき基本的な診療技術の重要性を語っていた。また彼は、「疾患の症候学など細かい現象面の記載や分類は落ち穂拾いの研究である。すべからず病因論などの重要な研究課題に向けて正鵠を得た研究が進められることを期待したい」と述べ、研究者は落ち穂拾いのような研究をするなと警告を発していた。彼は病因研究が最重要であり、ATL 細胞は核型分析で B 細胞腫瘍に認められる 14q+ マーカーが検出されることから、核型分析の研究が必要であると述べていた^{12a)}。

血液内科医たちは彼のいう警句をよく耳にしていたものの、このシンポジウムに出席していた外科医で班長の末舛と総長の石川、それに新に参加した皮膚科医、病理医、および各施設の若手医師たちは初めて聞く内容であったので、新鮮な驚きであったようである。高月独特の迫力のある語り口と臨床研究の醍醐味を語っていたことに会場の参加者は感銘を受けると同時に、彼の皮肉な語り口に爆笑していた。シンポジウムは第 1 演者の高月の発表とそれに対する討論で非常に盛り上がった。末舛と石川の評価は非常に高かったことを記憶している。

2) 議論された知見

a) ATLL の自然史

① 予後不良と花細胞

高月は白血病型の ATL と診断した 35 例の生存期間を分析し、その生存曲線を初めて公表した。それは図 5 に示されるものである^{12a)}。当初、ATL 患者は慢性から亜急性に経過すると報告されていたものの、この時点で殆どの患者は急性に経過し、2 年以上生存する症例は稀であり、極めて予後不良な疾患であると述べていた。

私たちはリンパ腫型を含む ATLL 患者 25 例と皮膚病変が似ている菌状息肉症の 11 例の臨床経過を詳細に追跡し、その生存曲

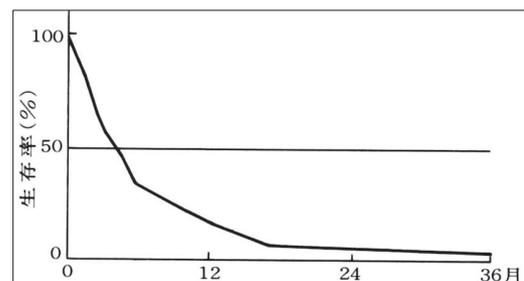


図 5. ATL 患者の生存曲線。

これは 1979 年 12 月の T 細胞腫瘍シンポジウムで高月が初めて公表した ATL 患者 35 人の生存曲線である。多くの患者は急性に経過し、生存期間中央値は約 3.5 ヶ月と短いものの、少数例は 6 年以上生存すると記されていた。文献 12a) より引用。

線を比較分析した^{12d)}。図6に示されるように、菌状息肉症は2年から10年の観察期間中に死亡した症例はない。一方、ATLL患者の生存期間中央値は10ヶ月と予後不良であった。しかし、約1割の患者は5年以上に生存した。それらはリンパ腫型であることから、多数例を用いた予後因子解析研究が必要と思われた。図5と図6の生存曲線を比較すると、ATL/ATLL患者は予後不良といえながら生存曲線はかなり異なっていた。患者の選択バイアスがあるとはいえ、病型別の分析が必要と思われた。その意味でより多数の症例を収集し分析することが必要と思われた。また、菌状息肉症とATLLとの鑑別は臨床病態と予後の点からそ

れほど難しいものではない。菌状息肉症は皮膚病変以外の臨床症状に乏しく予後良好である。

私たちのいうATLLの白血病型とリンパ腫型の診断規準は以下のものである。まず、白血病型の診断規準は、高月がいうように白血病細胞はT細胞性であり、核は特有の切れ込みのある特異な細胞像を示すものである。私たちはその典型的なATL細胞に対し花細胞 (flower cell) というニックネームを付けた。特有の切れ込みを示す分葉核は、図7Aに示されるように、「花びら」状に見えるというのが命名の理由である。私が1978年3月に鹿児島大学の松元と野村絢一郎を訪ねた時、この種の白血病細胞

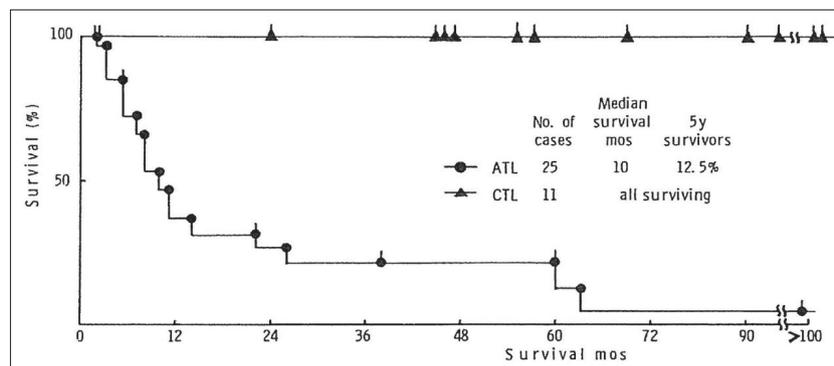


図6. ATLLと菌状息肉症の生存期間。

ATLL患者25人とATLLと似た皮膚病変を持つ菌状息肉症11人の生存曲線を比較すると、菌状息肉症患者は観察期間2~10年で1例の死亡はなく、ATLL患者は生存期間中央値が10ヶ月と予後不良であり、約1割の患者は5年以上に生存した。文献12d)より引用。

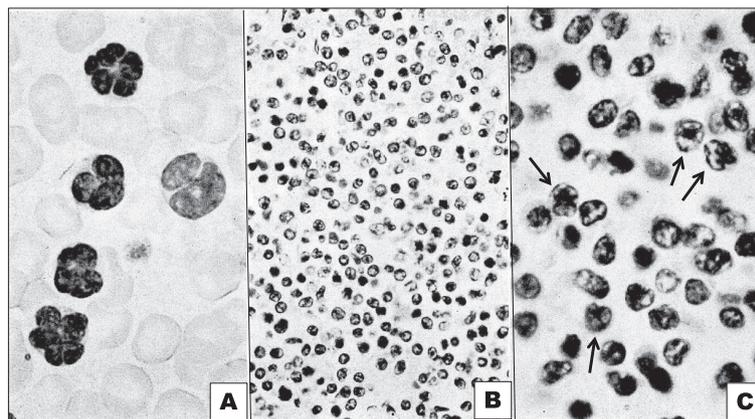


図7. 組織像が単一細胞型のATLLの核多形性。

ATLLの診断規準を定めるために示された私たちによる症例提示。末梢血白血病患者は典型的な花細胞像を示す(A図)ものの、組織像は単一細胞像(B図)であり、花岡分類によれば組織像だけではATLLと診断されない。しかし、この単一細胞像を強拡大で見ると細胞核は花弁状に分葉しているものが散見される。この核形態を核多形性と呼び、ATLLの組織診断に利用できると主張した。文献12d)より引用。

を松元は「花キャベツ細胞」、野村は「花びら」と呼んでいた。野村は「花びら」が出る患者は治療が効かず、予後不良であると嘆いていた。これが花細胞命名のヒントになった。問題はリンパ腫型の診断規準であった。

②リンパ腫型の診断規準

リンパ腫型は私たちと長崎大の研究者たちが見出した病型である。このリンパ腫型の腫瘍細胞はT細胞マーカーを示すと共に、腫大リンパ節の組織像が病理組織学的に花岡の分類でいう多形細胞像 (pleomorphic)^{10b)} を示すものであれば典型的な ATLL と診断できる。しかし、腫大リンパ節の組織像は単一細胞像 (monomorphic) を示すものがあり、花岡の分類^{10b)} によれば ATLL と診断されない。そこで私たちは実際の症例を提示することにした。

末梢血の白血球細胞は典型的な花細胞 (図 7A) であるものの、腫大リンパ節の組織像は均一な単一細胞像 (monomorphic) であり (図 7B)、花岡の分類によれば組織像のみでは ATLL と診断されない。しかし、これを強拡大で見ると、腫瘍細胞の核は花弁状に分葉しているものなどの特有の変形が複数に認められる (図 7C)。この特徴を核多形性 (nuclear pleomorphic) と呼び、これによって ATLL と診断するのである。私たちは組織像で図 7C に見られる核多形性の所見を ATLL の診断規準に加えることにした。このような症例は白血化の頻度が高く、白血化細胞は図 7A に示される花細胞の形態を示し、白血化時点は容易に ATLL と診断される。したがって、リンパ腫型の診断規準は腫瘍細胞が形態学的に多形細胞像を示すことの他に、単一細胞像を示す場合には核多形性を示すことが必要と定義した^{12d)}。この単一細胞像で核多形性を示すリンパ腫型は比較的稀であるものの、ATLL と診断することはできる。しかし、その鑑別は容易ではなく、白血化の時点で ATLL と診断される場合が少なくない。

③特異な臨床病態：高カルシウム血症、免疫不全様の合併症、骨髓浸潤の程度が軽い

ATLL 患者の臨床病態は大きな特徴があった^{12d)}。まず、高カルシウム血症は驚くことに 24% の患者に認められた。また、間質性肺炎や帯状疱疹などの免疫不全を示唆する徴候は約 3 割近い症例に認められた。そして、白血化は 76% に見られるものの、骨髓浸潤の程度は 30% 以下のものが約 3 割を占め、発症時に全く白血化を示さないリンパ腫型が 4 割弱に存在した。これらは ATLL の自然史を特徴付ける病態と思われた。これらの点から、私たちは ATLL の全貌を把握するための実態調査が必須であると提案した。

④ ATLL 患者の家族内発生の確認

このシンポジウムで確認された重要な知見の 1 つは ATLL 患者の家族内発生である。鹿児島大の松元ら^{12b)} と長崎大の市丸

ら^{12c)} によってその事実は複数に存在することが確認された。しかし、その頻度は不明であり、疫学調査によって確認する必要があった。

また、高月らも最近見つけた T リンパ腫で発症した ATLL 患者の姉妹二人の家族内発生を報告し、病因として遺伝的素因の可能性を述べていた^{12a)}。さらに彼は、「今後の研究で解明すべき問題は多い。他の研究グループによって地理病理学的特徴が確かめられつつあるので、諸外国特に東南アジア各地との関連などについても調査が望まれる。ATLL 患者の九州地区偏在と家族内発生は他の造血器腫瘍に見られない特徴であり、病因究明の大きな手がかりになる」と述べた。これは多くの研究者が同感する問題であった。しかし、海外での疫学調査研究は、厚生省がん研究助成金の性格上難しいので、文部省科学研究費による研究が望ましいということになった。

b) 病因研究について

高月らは ATLL 細胞から逆転写酵素が検出されなかったと報告していた⁷⁾ ことから、病因研究としてウイルス説を離れ、遺伝的素因の研究あるいは染色体異常の研究に移り、前述のように ATLL には 14q+ マーカーが検出されると報告した^{12a)}。

一方、がんの疫学者である愛知県がんセンター研究所疫学部の田島和雄らは、ATLL 患者の実態調査と家族内調査を行い、それから当たりを付けて病因研究に進もうと考えていた。実は、彼らは花岡に依頼されて、ATLL 患者の家族内発生の調査研究計画を具体的に進めていた。私はその内容を全く知らなかった。

c) ATLL という統一病名とその議論

①賛成

私が提案した ATLL という病名でその疾患概念を白血病から白血病・リンパ腫に広げ、病名の統一を図ることにに対し、高月は賛成であると表明した。

鹿児島大の松元は ATLL の疾患概念に該当する T リンパ腫の存在を認め、「ATL と T リンパ腫は白血化の程度や臨床病態が連続しており、これらを一連の疾患として ATLL と一括してもよい」という見解を初めて示した。また、彼らは ATLL の地域集積性と家族内発生から、病因として日本人を構成する人種差、環境因子、遺伝的素因、実験白血病で見られるウイルスの垂直感染、などに関する研究の必要性を述べていた。

病理側は、花岡をはじめシンポジウム演者の福岡大学病理学教授の菊池昌弘、愛知県がんセンター臨床検査部長で病理の須知泰山、国立がんセンター研究所病理部室長の渡邊昌などの全員は全面的に賛成した。花岡は ATL の組織像は多形細胞型であり、Reed-Sternberg 型巨細胞が出現することから、本邦でホジキン病と診断してきたかなりの症例は ATLL であろうと警告を発していた^{10b)}。したがって、彼らは白血病型よりもリンパ腫型に興味

を持っていた。

②唯一の反対

一方、長崎大の市丸らはATLを初診時の一時点で診断することはまだ困難で、経過をよく観察して診断しなければならない症例がある、場合によっては2～3年も掛かってATLと診断した症例も経験される。また、リンパ腫型の症例は組織像が全て多形細胞型とは診断されない症例があり、経過中に白血化してその細胞像からATLと診断される症例がある。そのため、病名をATLLに統一するのは時期尚早であると述べ、反対の姿勢を固守していた。

初診時の所見だけで正確に診断できるようにしなければならないのは正論であるものの、問題になるのは極一部の症例である。それよりも私は、ATLLが白血病型とリンパ腫型という特異な疾患スペクトラムから構成されることを認め、診断の問題も含め、各種の共同研究を行えるようにするのがより重要であると考えていた。長崎大学の研究者たちはこれには反対しなかったものの、「白血性T細胞リンパ腫」という病名を用いることにこだわっていた。また、彼らはその病理学的特徴である多形細胞型にも疑問を抱き、「長崎地方で経験されるT細胞リンパ腫は組織学的に多形細胞性の症例が中心であるものの、monomorphicにみえるものもかなりの数に認められ、それらが白血性となってからATLに特有な核の変形が出現してくる。「これらの症例はATLと本質的に差はない」^{12c)}と述べ、高月が提唱したATLは組織学的に多形細胞型という花岡論文^{10b)}に対し異論を述べると共に、新病理分類(LSG分類)で多形細胞像はATLに特有な形態学的特徴である^{13a)}という分類規準の有効性にも疑問を投げかけていた^{12c)}。

私は市丸らの指摘は基本的に正しいと思っていた。私たちは前述のように、そのような症例を経験していたからである(図7A～C参照)^{12d)}。そこでこの議論をさらに進め、「私たちがATLの疾患スペクトラムに加えるべきと考えていた非白血性Tリンパ腫の症例は、組織学的にpleomorphicと診断される症例、およびmonomorphicと診断された場合は核多形性の有無で鑑別し、さらに経過観察して白血化した時の白血化細胞が特有な花びら状の核変形、つまり私たちのいう花細胞の形態を示した症例をいう。ATLLにはリンパ腫型があり、稀に初診時に正確な診断が難しい症例があるとはいえ、これらのリンパ腫型はATLLの疾患スペクトラムに加えるべきであるというのが私たちの主張である。これによって、リンパ腫型の症例を把握できるので、病名をATLLに統一したいというのが私の提案であり、これに賛成してほしいと主張していた。

しかし市丸らは、「一見健康人と思われる成人の末血にATL患者の異常リンパ球に酷似した形態を有するリンパ球がその20～

30%を占めながら、比較的長期にわたって何ら臨床症状を示さずに経過している若干の症例がある。このような細胞が有する病的意義を考える上でこの所見は重大な役割をもつと考え、観察中である」と、興味を引く重要な所見を報告した^{12c)}。つまり、市丸らはATLLに特有ないわゆる「花細胞」の臨床的重要性を指摘したのである。これは多くの研究者の注目を引いたものの、当時これらの症例が何を意味しているのかよくわからなかった。これは病因ウイルスが発見された後に明らかとなった「くすぶり型ATL」に相当する重要な病態である。彼らはこの重要な所見を1979年の時点できちんと観察していたのには驚かされる。

市丸らの主張は、このようなきめ細かな観察に基づきATLLの疾患スペクトラムをさらに正確に把握する必要があり、ATLLの病名で統一するのは時期尚早というのである。私は、彼らが指摘した新しい病態は今後究明すべき重要な所見であると思っていた。しかし、コンセンサスが得られる範囲内で病名を統一し、さらにこれらの疑問に答えるための共同研究を発足させる時期が重要である。このタイミングを外せば、がん研究助成金による指定研究班内のLSG・下山小班でのATLLの総合的研究は困難となり、本来のテーマである集学的治療の研究に専念しなければならなくなる。ATLLの研究は個別研究として細々とするようになり、重要な共同研究は行えなくなることを私は恐れていた。

d) ATLL由来の培養株樹立

ATLL由来の培養株樹立を目指して、数施設の研究者が努力していたものの、なかなか成功しなかった。そのうち、岡山大学第2内科の三好勇夫はATLL由来の培養株を樹立しているという確かな情報が得られたので、本シンポジウムで発表するように彼を招聘した。当時、この培養株は未発表であり、本シンポジウムが最初の発表となった。それはATL患者末梢血由来のMT-1培養株である^{12e)}。彼は以前から各種白血病細胞培養株を樹立しようと試みていた血液内科医であり、本シンポジウムでMT-1株の培養に成功した経緯を次のように述べていた。

「ATL細胞は培養を試みてもなかなか増殖してくれないので、何か工夫する必要があるということで、ヒトの臍帯血の白血球と混合培養することを思いついて始めました。ATL細胞は、培養して2か月後ぐらいにATLの細胞自身がだめになるので、ここで臍帯白血球を入れてやればいだろう、そうすると何かfeeder layer的な役目をして、ATL細胞の増殖を促進してくれるかも分からないということを期待したわけでありました。臍帯白血球は培養しますと、1～2週間後にmacrophageを主体にしたfeeder layerができますので、その上に生き残っているATL細胞を混合培養しました。MT-1細胞株は、MTさんという男のATL患者の末梢血ATL細胞を用い、1978年7月に培養が開始され、女性の新生児の臍帯白血球由来のfeeder layerの上に移してか

ら2か月ぐらいうると不思議に細胞の増殖が起こってまいりました。最初の継代培養は11月末に行うことができました。安定した培養株になるのに約半年を要し、樹立したのがMT-1株(図8A)であり、元の患者ATL細胞は図8Bに示されるものであります。このMT-1株について染色体を調べますと、最も顕著なのは14番目の染色体の長腕が長くなった14q+マーカー染色体異常、X染色体の欠損、Y染色体の長腕のduplicationであるとか、その他複雑な変化が認められました。それにT-cellマーカーもありました。このMT-1細胞を熊本大学医学部教授の日沼頼夫のところへ送ってEBウイルスを調べて貰ったところ、EBNA陰性は間違いないという返事を頂きました。MT-1細胞を電子顕微鏡で見ると(図8C)、EBウイルスやその他のウイルスらしい影は見いだせませんでした。このような特徴から、MT-1細胞はATL細胞由来であると考えたわけであります。MT-1細胞は、ハムスターの新生児に抗リンパ球血清を注射して、腹腔内に入れてやりますと1~2か月後に巨大腫瘍が発生し、この腫瘍は継代可能で、中には腫瘍死するハムスターもあります。これもMT-1が腫瘍細胞由来であることを裏づけるものだと思います。その組織像はATL患者材料で見ている組織像に似ています。つまり、細胞は大小不同に富み、ホジキン病の時のReed-Sternberg細胞に似た巨細胞も認められます。MT-1細胞は核の形態が不規則な点はATL細胞に似ています。核の切れ込みとか分葉傾向が認められます」^{12e)}。

彼の報告はエキサイティングであった。MT-1細胞の性格につ

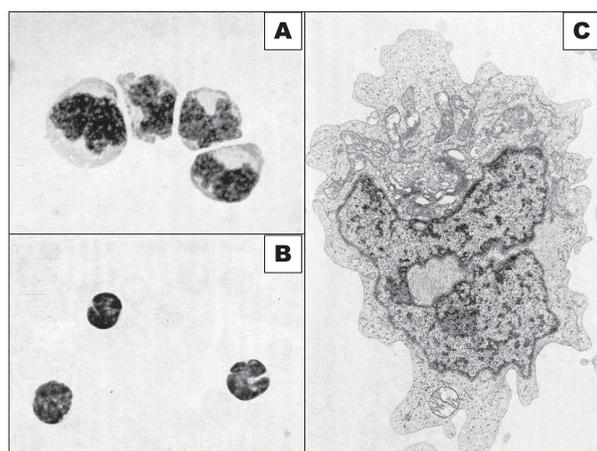


図8. 世界最初のATL細胞由来MT-1培養株。

MT-1培養株(A図)はATL患者末梢血のATL細胞(B図)から培養された。その際、ヒト臍帯血の白血球と混合培養し、それがfeeder layer的な役割を果たして培養に成功したと述べたのは岡山大学第2内科の三好である。彼はMT-1細胞の電子顕微鏡像(C図)を取り、ウイルス様顆粒の有無を調べたものの、陰性であると報告していた。文献^{12e)}より引用。

いて多くの質疑がなされ、それによってMT-1株は間違いなくATLL由来の最初の細胞株であることがより一層確かなものと認識された。MT-1細胞はATLLの病因研究に有用であると注目されたが、論文になってからでないと研究者には供与できないということで、それまで待つことになった。MT-1株の論文は本シンポジウムの英文記録集に最初に掲載された^{12e)}。その後、MT-1細胞はATLLの病因ウイルスの研究に用いられ、1981年のATLウイルス発見に繋がっていくのである。

3) T細胞腫瘍シンポジウムの国内外への影響

このT細胞腫瘍シンポジウムには指定研究班長で副院長の末舛恵一と総長の石川七郎が出席され、席を立つことなく一日中聴講された。指定研究とは国立がんセンター総長が特に重要ながん研究課題を指定して行われる研究であり、アメリカでいう契約研究に似ていた。出席された末舛と石川はシンポジウムで発表された内容の充実さと研究者の熱気溢れる討論に触れ、終了後直ちにシンポジウム企画者である私に「このT細胞腫瘍シンポジウムでは門外漢の外科医にも興味をそそられる内容が発表され、いたく感動した」と感想を述べられると共に、1980年10月に予定されていた日本癌学会総会で「リンパ系腫瘍研究の新しい方向」と題するシンポジウムを企画するから、その司会者を務めるようにと命じられた。



図9. 1979年12月に行われたT細胞腫瘍シンポジウムの英文と和文の論文集。

英文の論文集(左)は2ヶ月後の1980年2月に発行され、約500人の海外の研究者に送付したところ、約1,000人の研究者からの追加送付の依頼が殺到した。これによって、日本のATLLなどの特異な腫瘍が海外の研究者に広く知られるようになった。また、和文論文集(右)はその1年後に発行され、国内でT細胞腫瘍の研究が広く知られるようになった。英文論文集(左)はJapanese Journal of Clinical Oncology 1979; vol 9 (supplement 1)の1冊であり、和文論文集(右)は1981年に篠原出版から発行された。

1979年12月のT細胞腫瘍シンポジウムの記録は英文と邦文で出版することになり、私が臨時の編集者になった。英文論文は原稿の収集から印刷出版まで2ヶ月という超スピードでJJCOの同年12月の補冊特集号として出版できた^{14a)}。また、和文論文集は少し遅れて篠原出版より発行された^{14b)}。それらは図9に示されるものである。この時からATLLという病名が用いられ始めたのである。

この英文特集号は、世界各国の研究者約500人に発送したところ、大きな反響があった。欧米の研究者からの追加請求が次々と舞い込み、合計で海外の研究者1,000人以上に発送することになった。イギリスの高名な血液内科医のD Catovskyはこの論文集に大きな関心を抱き、私が1981年2月に訪英した時、そのATLL論文を全て熟読したと語っていた。この時のことは別に述べるが、彼は血液形態学的にATLLが疑われる症例に出会い、欧米で初めてカリブ海諸島出身黒人のATLLを発見する切っ掛けになった。

7. ATLLの統一病名の成立とその状況



ATLLに病名を統一するという問題は、計画研究・花岡班が1980年1月に行った班会議でさらに議論された。病理医側は賛成であり、臨床側は長崎大学の市丸を除いて賛成という意見でほぼまとまっていた。したがって、私のATLLという統一病名の提案は長崎大学を除いて殆どの研究者から合意が得られた。長崎大学の研究者たちは頑固に反対していたものの、ATLLの病名で共同研究を行うことには賛成していた。彼らは白血性T細胞リンパ腫という病名にこだわっていた。病因ウイルスが発見された後になって彼らは初めてATLLの病名を用いることに同意した。

1979年年度内にATLLという統一病名が合意された時の状況は、1979年度の計画研究・花岡班の研究報告書⁹⁾に次のようにまとめられた。「はじめに高月班員によって提唱された成人T細胞白血病(ATL)は、下山班員によって成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の疾患概念に拡大された。これについて当初は必ずしも全班員の意見は一致しなかった。今年度(1979年度)は症例収集と共に、ATLないしATLLの臨床および病理組織像を研究し、この疾患の特質を明らかにする目的で討論を重ね、次のような結論に達した。ATL細胞は末梢リンパ組織の成熟型T細胞(T2細胞)に由来することが明らかになり、臨床的には……(中略)……。リンパ節生検の組織像では、古典的分類により細網肉腫の多形細胞型、ホジキン肉腫、悪性細網症とされたものがATLに含まれる。これらは最近作られた新病理分類(LSG分類)

のび慢性リンパ腫多形細胞型^{13a)}に相当する。これまで悪性リンパ腫の病理診断で混乱の見られた症例の大部分は、表面マーカーの分析で腫瘍細胞のT細胞由来が明らかにされたことにより、臨床的にはATL、組織学的には多形細胞型または核変形が著名なTリンパ腫という明確な形で捉えられる。これらのTリンパ腫が白血化するとATLになると言える。今年度まで菊池昌弘班員の収集したATL症例では、多形細胞型Tリンパ腫の80%以上が白血化していることが明らかになった。したがって、下山班員の提唱により、これらのTリンパ腫を加えてATLLと一括することにした。」

また、指定研究・末舛班の1979年度研究報告書¹⁵⁾には、「いわゆるATLLはT細胞リンパ系腫瘍の中でも我が国特有な疾患と考えられ、その診断、病因、疫学、治療の研究に総合的な検討を加える必要性を考慮し、T-cell malignancyについて集学的セミナーを行った……」とあるように、ATLLの病名が用いられ、その診断、病因、疫学、治療について総合的な検討を加える必要性が示されたと記された。

こうしてATLLの統一病名の提案は大方の研究者に受け入れられることになった。1979年12月に行われた指定研究班・LSG主催のT細胞腫瘍シンポジウムは、多くの研究者がATLLの病名と疾患概念が白血病・リンパ腫へと拡大されたことを認識する機会を与え、様々な共同研究が行われる基礎を作ったという意味で大きく貢献した。病名統一という所期の目的はほぼ達せられたのである。

また当時、本邦の血液病理医は白血病と悪性リンパとの区別がつかないというのはとんでもないことであると考え、学会等でもそのように発言していた。しかし、このような議論を経た後になって彼らはこの病理学的見解を変え、「リンパ性白血病と悪性リンパ腫には、従来の病理学者や血液学者が考えたような本質的な差は認められない」^{13b,c)}と述べるに至るのである。こうしてこれ以降、ATLは白血病かリンパ腫かという議論は全くなかったのである。

指定研究・末舛班は「がんの集学的治療」が研究課題であったものの、その臓器がんグループの1つであるLSG・下山小班は、治療研究と並行して日本発の新しい疾患概念であるATLLの臨床病理学的研究の他に疫学と病因研究などを含めた総合研究を行うことが公式に認められることになった。これは指定研究班の生みの親である国立がんセンター総長・石川の決定による。

リンパ系腫瘍の国際的な疾患分類は1994年のREAL分類(revised European American lymphoma classification)で統一された時、病名としてATLLが採用された。その後のWHO(World Health Organization)分類の2001年版ではATLLが用いられ、それ以降は全てATLLが採用されている。

8. 日沼頼夫に 病因ウイルス研究への 参加を要請した経緯



ATLL 患者の出身地が九州南西部に集積し、家族内発生があるという事実は病因ウイルス説を強く示唆していた。しかし、血液内科医の私は病因ウイルス発見という目標を立てて自ら研究できるようなものではないことを十分自覚していたので、専門家の参加を求めて研究をしなければならないと確信していた。1979年12月のT細胞腫瘍シンポジウムの直後から病因ウイルス研究を行う専門家の参加要請を模索していた。

私は国立がんセンター研究所病理部の大星章一の共同研究者としてヒトがん細胞から培養株を樹立し、それからヒトがんウイルスを発見しようという研究に従事していたことがあり、その難しさを十分に経験して知っていた。また、米国の国立がん研究所(National Cancer Institute, NCI)の高名な腫瘍ウイルス研究者であるRC Galloやコロンビア大学のS Spiegelmanらの多くの基礎研究者たちはヒト白血病細胞の培養株から逆転写酵素を検出し、それに基づいてヒト白血病ウイルスを発見したと報告していた。しかし、それらは誤報であったという数々の失敗を知っていた。したがって、私は逆転写酵素を目印にした研究を信頼していなかった。高月グループが報告した逆転写酵素のネガティブ論文も同様の問題があった。私は依然としてATLLはウイルス説の可能性が高いと思っていた。しかし、誰がこの研究に参加してくれるのかというのが大きな問題であった。大星が急逝していなければ真っ先に彼に相談したはずである。誰がよいかという問題は簡単ではなかった。私の腹案は熊本大学医学部教授の日沼頼夫であった。

日沼は大星から紹介されて、随分前から血液腫瘍患者の血清を彼に提供していたという経緯があった。日沼は最初小児科医で出発したものの、白血病患者の治療はなすすべもない時代であったから、一転して病因研究に専念する基礎研究者になったという経歴の持ち主である。私は立場上、国立がんセンター研究所に病因ウイルス研究に参加してくれそうな研究者がいないことを確認する必要があった。指定研究班長の末舛はちょうど副院長の要職にあり、国立がんセンター研究所に適当ながんウイルスの研究者はいないという意見で一致した。日沼にお願いしたいという私の意見に彼は直ちに賛成した。そこで、以下のような経緯¹⁶⁾で日沼に病因ウイルス研究に参加してほしいと強く要請したのである。

1980年1月早々に熊本大学の日沼に電話して次の2点について直接会って相談したいと依頼した。第1は10月の日本癌学会総会シンポジウムの演者、第2はATLLの病因ウイルス研究

への参加要請である。彼はATLLという疾患は全く聞いたこともなく、知らないと言っていた。ともかく2月初めに行われる文部省科学研究費「がん特別研究」の班長会議で上京する時に会って相談しようということになった。

そして当日、私は彼にATLLという日本発の疾患のユニークさを説明したが、彼はATLLのことは全く知らないといい、半信半疑で半身に構えていた。そこで、EBウイルスというアフリカのパーキットリンパ腫の病因ウイルスの研究も大切であるが、日本発のATLLという特異な疾患にも目を向け、その病因ウイルス研究に参加してほしいと説得した。彼は「学問に国境はない」といいながら、私の話に興味を持ったことは確かである。しかし、彼は態度を保留した。まだ内密の話だが、4月に京都大学ウイルス研究所教授に異動することがほぼ決まっていること、異動後に今まで研究してきたEBウイルスの研究を軌道に乗せることが先決であり、その後にATLLの病因ウイルス研究に乗るかどうかを決めたい、今はyesともnoとも言えないと語った。私は彼の状況を理解し、期待して待っていると告げてわかれた。

日沼は4月1日付けで京都大学ウイルス研究所教授に異動した。私は同施設の病理学教授の花岡に連絡し、合同班会議を6月に行うための日程調整を相談した時を利用して、1月から日沼をATLLの病因ウイルス研究に参加するように説得中であることを伝え、花岡からも説得してほしいと要請した。既に指定研究班の末舛班長はこの件を了承しており、日沼が承諾すれば指定研究班の班員にし、研究費を出すことになっている。日沼は今まで研究してきたEBウイルスの研究組織を構築した後で参加の有無を考えると知っているの、花岡からも強く説得してほしい。日沼はATLLのことを全く知らないといっているの、私は日沼に合同班会議への招待状を出すことにしている。花岡からも日沼を説得して一緒に連れてきてほしいと要請した。花岡は同僚になった日沼がATLLの病因ウイルス研究に参加するのは願ったり叶ったりであり、是非説得しようと快諾が得られた。

1980年6月に行われた指定研究のLSG・下山小班と計画研究・花岡班との合同班会議に日沼は参加することになり、ATLL研究の現状を聞いてもらうことになった。しかし彼は、この時点でATLL病因ウイルス研究に参加するかどうかはフィフティ・フィフティと答え、半身の構えを崩さなかった。しかし、彼はATLL患者の出身地が九州西南部に偏在し、四国南西部、東北の石巻周辺、北海道のアイヌ人などにも患者が集積し、さらに家族内発生があるという特徴を知り、病因としてウイルスが最も疑わしいと感じ取ったようである。彼の目は輝いていた。

9. ATLL 患者の疫学調査： 研究計画を巡る 混乱と合意



1980年度の厚生省がん研究助成金による2つの研究班で、病名は成人T細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma）に統一され、略語はATLでもATLLでもどちらでもよいことになった。したがって、これ以降の略語はこの両者が用いられるものの、その疾患スペクトラムは白血病型とリンパ腫型の2つの病型が含まれるという理解になり、疾患の定義が明確になった。

1) 計画研究・花岡班の家族内発生調査計画案に対する研究者の猛反対

ATLLの実態調査と疫学研究には幾つかの研究テーマがあった。計画研究班の花岡班長はATLLの家族内発生の疫学研究を優先させたいと考え、1980年1月下旬に京都で行われ花岡班の班会議でその方針を決めようと考えていた。花岡班長の指示で田島が作成した疫学研究案は花岡班長から提案され、質問に対し田島が答えるという形で会議が進行した。

その研究計画案によれば、各施設でこれまでATLLと診断された患者およびその親族から直接聞き取り調査を行うことが計画されていた。ATLL患者の予後は悪く、殆どの患者はすぐ死亡される。したがって多くの症例では、疫学研究者、病院の医師、あるいは両者が連れ立って患者の自宅を訪問し、聞き取り調査を行うことになる。

会議は最初調査項目に関する質疑から始まり、次いで実際の調査を担当する現場の医師の立場や役割に関する質問に移っていった。そのうち、「調査研究に要する時間や労力を考えると医師は大きな負担を負わねばならない。このような調査研究を実施するのは困難である」とやや消極的で遠慮がちな反対意見が出された。議論が進み、患者の多い九州の施設へ疫学調査専門の研究員を現地へ派遣することも可能であるという提案がなされた途端、現場の医師から次のような猛烈な反対意見が出されたのである^{17a)}。

「殆どのATLL患者は急激な経過で亡くなれるので、過去数年間に診察した殆どの症例ではその親族から直接聞き取り調査を行わなければならない。つまり患者の自宅を訪問して調査することになる。大学や病院の医師が患者の自宅を訪問しただけで、なんて来たのか、きっと何か悪い病気で死んだのではないか、あそこの家は何か悪い病気の血筋があるに違いない、などと近所で悪い噂が立つ。そうなると家族はその土地に住んで居られなくなって夜逃げするという事件に発展する。重要な研究とはいえ、患者

の自宅に訪問して調査することは絶対出来ない。」

この猛烈な反対意見はATLLの患者が多い或る地区の研究者から出された。これは、当時の本邦でATLL患者が多発している地域における社会状況の一端を垣間見せるような出来事であった。研究者からのこの激しい本音をぶっつけられて、あの温厚な花岡は一瞬苦虫を噛みつぶしたような顔つきになり、「それではこの研究は止めましょう」といい、この研究案をあっさり取り下げてしまった。花岡の要請でこの研究計画案を作った田島は驚きのあまり二の句が継げなかった。

このやり取りは、私にとって大きな反面教師になった。研究目的がATLL患者の家族内発生の実態を明らかにし、その原因を探る手がかりを得るのであれば、患者やその家族のプライバシー、すなわちその秘密に触れるという問題が起こる。医師は当然守秘義務を課せられていたし、それを守っているつもりであっても、医師の調査行動がとんでもない憶測を生むということまで配慮していなかったのである。

当時の本邦では、がん患者の診療に際し「がん」の告知は患者本人にしてはならず、家族にするべきであるとされ、医師はパターンリズムで診療や研究に当たればよいといった状況にあった。また、当時の一般的な社会通念では、研究者は患者や家族に対する社会的、倫理的な配慮に疎かったし、それが許されていた。私はこの質疑応答から、ヒトを対象とする臨床研究では科学的な面の他に、社会的および倫理的な面にも妥当性が必要であり、さらにその研究が現実的に実施可能であることを事前に慎重に検討する必要があった。挫折の原因はそれが守られていなかったからである。私はこれを学ぶことができた。

さらに私は、米国の国立衛生研究所（National Institute of Health, NIH）の臨床センターが臨床研究に特化した病院として設立された時、その使命の第1に「患者との共同事業（patient partnership）」が謳われていたことを思い出した。班会議の休憩時間と終了後の僅かな時間を利用して何人かの研究者に反対した本音を聞くことにした。すると、調査計画が短時間で立案されたこともあって、今回の提案に対する様々な角度からの事前検討はなされていなかった。患者や家族に及ぼす影響とそれに対する配慮は頭から抜けていた。調査研究の内容は私にも全く知らされていなかった。

心配なことがあった。それは、今回の議論の結果として、ATLLの実態調査そのものまでも困難になるという雰囲気醸し出されていたことである。これは大きな問題であった。私は何らかの收拾策を早急に示す必要があると直感した。

2) 指定研究班の LSG・下山小班による疫学調査の計画立案

a) 花岡班で研究者が反対した本音

私はこの雰囲気を払拭するため、研究者たちの本音を個別に聞く必要があると判断した。特に ATLL 患者の多い鹿児島大学や長崎大学の研究者たちの考えが重要であった。私は、1980年2月下旬に彼らを訪問することにした。最も強硬に反対していたある地区の研究者の本音を聞き、その上で実施可能な共同研究の方法を探ることにした。彼らが強烈に反対した理由、特にその本音は以下の通りであった。

「現在入院中や今後新たに受診される ATLL 患者を対象に、病院内で調査するという研究実施計画であれば、ほぼ同様の調査研究は可能であり、それには喜んで協力する。しかし、患者の自宅を訪問して行う調査は絶対に止めて欲しい。過去にある難病患者の研究で同じようなことが起こった。ATLL の実態調査や疫学研究は共同研究として行わなければならない重要な研究であることは十分認識している。内容や方法について事前の相談と検討が必要である。患者とその家族の立場や地域社会の実情に配慮し、実施可能な方法であれば喜んで協力する。今回の研究対象である ATLL は予後が悪い悲惨な白血病であるという話は既に広がっている。また家族内発生も問題になっている。自宅訪問調査をすれば、以前の事件と同様なことが起こるのは目に見えている。それだけは止めて欲しい。もっと患者とその家族の立場や地域社会の実情に十分配慮して研究実施計画を立てて欲しい。」

この意見は尤もであり当然であった。私はこの点を配慮して ATLL 患者の実態調査と家族内発生の疫学調査の研究計画案を作成すればよいと判断した。九州地区の医師研究者たちはこの方針で実態調査や疫学研究が企画されるのであれば、全面的に協力する。この方針で研究を進めて欲しいということになった。

b) ATLL の実態調査：その計画立案

九州地区の医師研究者たちが述べた要望を全面的に取り入れ、最初の ATLL 患者の実態調査と家族内発生の疫学研究は期間を限定した後ろ向き調査とし、ATLL 患者のカルテの記載に基づく後ろ向き調査で始めることにした。ATLL 患者の実態調査は今後定期的に繰り返す必要があると考えていたので、最初の共同研究を軌道に乗せることが必要であった。そのため、血液内科医が興味を持ち、かつその集計結果が早く出せる研究から始める。この順番がこれらの研究を成功させるために重要であると考えていた。

この共同研究に参加できるのは、当然のことながら表面マーカーの検査を行っており、ATLL のみならず T・B 細胞腫瘍の診断ができて施設に限定される。当時、リンパ系腫瘍に対し表面マーカーの検査を行っていた施設は 30 施設以下と推定され、それらの施設に限定して T・B 細胞腫瘍の実態調査を行うことに

した。その中で ATLL 患者の実態調査と共に、ATLL の家族内発生や病因に関して疫学研究者が必要と考える項目を含めて調査する。これは既存カルテの記録を用いた後ろ向き調査になるので、患者の背景因子の調査は不完全なものになる。しかし、その結果を分析した後で、重要な調査項目を明確にし、定期的な ATLL 実態調査と家族内発生に対する本格的な疫学研究に進めばよい。急がば回れで、このような手順を踏まなければ共同研究を軌道に乗せるのは難しいと思われた。

私は田島にこのような事情を説明し、ATLL の実態調査を定期的に行う前段階として、ATLL を含む T・B 細胞腫瘍の実態を後ろ向き調査として行う。それは表面マーカー検査を実施している施設に限定した調査になるものの、この条件で調査研究を始めるという方針を伝えた。田島は疫学的な観点から問題があるものの、現状と研究の進め方をよく理解したので、私はこれらの研究に必要な調査票の作成を彼に依頼した。彼は二つ返事で引き受けてくれた。

具体的な調査研究は、1975年から1980年6月までの期間に表面マーカーの検査を行っている施設に限定し、未検査/不明を含む T・B・Null 細胞リンパ腫・白血病と判定された患者を対象に行われることになった。一施設当たりの症例数はそれほど多くはないであろうから、数施設の医師研究者に打診した上で調査期間は 6~8 月の約 3 ヶ月間とし、9 月中に調査票を回収して分析するという方針を固めた。そして、この実態調査を実施する研究グループは LSG の中に新たに「T・B 細胞腫瘍研究グループ (The T-and B-cell Malignancy Study Group) (代表者は下山正徳)」と呼ばれる研究組織を作ることにした。

この組織は参加施設とその研究責任者から構成され、その研究経費は LSG 代表者である私の研究運営費を当てることにした。そのため、指定研究・末弁班長の了承とこの研究運営費を私に付け加えるように要望した。最初の実態調査研究が成功すれば、全国規模の本格的な ATLL 実態調査研究を定期的に行うことにし、改めて指定研究の LSG・下山小班の班会議で相談した上で研究計画を立てることにした。また、ATLL 患者の家族内発生の疫学研究は田島と相談し、時期を見て行うことになった。これらの調査研究計画案は田島が作成することになり、その時期と方法などは LSG の班会議で順次検討することにした。

このような経緯で、最初の ATLL 実態調査は指定研究班の LSG・下山小班が主体になって計画するものの、その実行組織は「T・B 細胞腫瘍研究グループ」とすることになった。田島が作製した実態調査票と実施要項の原案は 3 月中に「T 細胞腫瘍シンポジウム」に出席した施設の血液内科の研究責任者に送付し、4 月中に彼らの意見を聞くことにした。そして、彼らの意見を可能な限り取り入れた調査票の改訂版を作成し、それを各研究者宛

に送付して了解を求め、6月に行われる指定研究班のLSG・下山小班と計画研究花岡班の合同班会議で検討することにした。そして私は、合意が得られた調査票などを用いて直ちに実態調査を実施するという方針を立てた。

3) T・B細胞腫瘍の本邦最初の実態調査

6月の合同班会議での医師研究者たちは、T・B細胞腫瘍の実態調査に極めて協力的であり、調査研究を実施するという前向きな議論で終始した。調査票改訂版はそのまま承認され、6～8月の3ヶ月でT・B細胞腫瘍の実態調査が予定通りに行われることになった。参加した施設は27施設、それらは全国47都道府県うちの24都道府県にしか所在せず、23県の施設は参加できなかった。表面マーカーの検査をしていなかったからである。この27施設から673例が収集され、うち出身地が明らかな症例は632例であった。その主な分析結果^{18a)}は以下の通りである。

これらの患者の出身地に注目し、全国9ブロックに分けて、患者数とT/B(+その他)比率が分析された。その結果は図10に示されている。T細胞腫瘍の比率は九州地区と南西四国で75%、本州の患者では近畿地方と中部地方では50%前後、それ以外では15～25%を占めるに過ぎないものの、全国平均では50%を占めていた。一方、欧米の悪性リンパ腫は、図10右下に示されるように、T細胞腫瘍は10%以下であり、殆どはB細胞腫瘍であると報告されていた^{19a,b)}ので、日本人の悪性リンパ腫はT細胞腫瘍が多いという特徴が指摘された。

この実態調査にはこの時代特有のバイアスがあった。当時、表面マーカーの検査は限られた施設でしか行われていなかったため、患者の選択バイアスは大きかった。また、収集された症例数も地域差があり、図10に示されるように、九州地区から全体の3割強を占める約200例が収集されていた。しかし、これまでの疫学調査で、九州南西部の悪性リンパ腫罹患率は本州の2倍近く高いことが報告されていたので、選択バイアスのみの所為にすることはできなかった。この結果は強調された嫌いがあるものの、日本人リンパ系腫瘍の特徴をよく示していた。

高月が発見したATLの九州南西部偏在は、国立がんセンター病院内科の私たちも確認していたので、今回の実態調査でも分析された。収集された673例中T細胞腫瘍は329例、うちATLは102例、T細胞リンパ腫は171例、それ以外は56例(T-ALL 19例、T-CLL 12例、皮膚T細胞リンパ腫16例、など)であった。このうち出身地が明らかで、24歳以上の症例を対象とし、患者の出身地分布を図示したものが図11である。ATLの102例を含むT細胞腫瘍の272例の出身地は、図11Aに示されるように、九州南西部と四国南西部に偏在し、若干の症例が全国各地に分布していた。また、ATLと診断された102例

高月が発見したATLの九州南西部偏在は、国立がんセンター病院内科の私たちも確認していたので、今回の実態調査でも分析された。収集された673例中T細胞腫瘍は329例、うちATLは102例、T細胞リンパ腫は171例、それ以外は56例(T-ALL 19例、T-CLL 12例、皮膚T細胞リンパ腫16例、など)であった。このうち出身地が明らかで、24歳以上の症例を対象とし、患者の出身地分布を図示したものが図11である。ATLの102例を含むT細胞腫瘍の272例の出身地は、図11Aに示されるように、九州南西部と四国南西部に偏在し、若干の症例が全国各地に分布していた。また、ATLと診断された102例

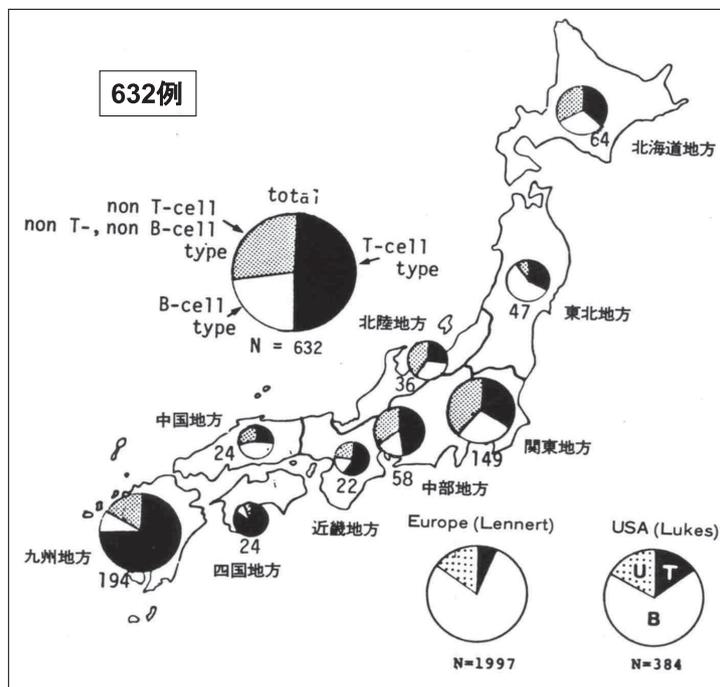


図10. T・B分類されたリンパ系腫瘍患者の出身地分布。
文献18a)より引用。欧米のT・B比率は文献19a, b)より引用。

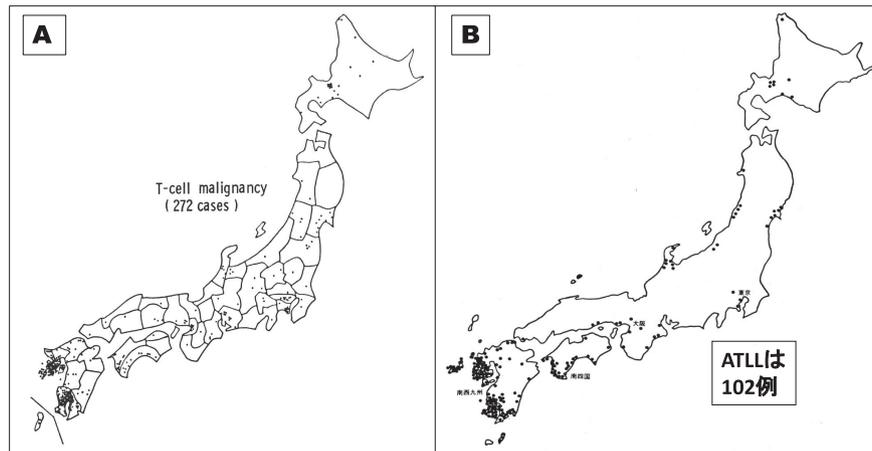


図 11. 24 歳以上の T 細胞腫瘍患者 (A 図) と ATLL 患者 (B 図) の出身地分布。
文献 18a, b) より引用。

の出身地は、図 11B に示されるように、殆どは九州南西部と四国南西部に分布し、若干例は北海道に存在する他、本州では能登半島、越後、石巻、東京湾、紀伊半島、大阪、神戸などの海岸線に分布し、これまで指摘された地域への偏在が確認された^{18a,b)}。

この他に注目されたのは、図 11A から示唆されるように、ATL と診断されていない成人の T 細胞リンパ腫は 170 例ほどあり、そのかなりの症例の出身地は ATLL 患者と同じように九州南西部に偏在していることである。計画研究花岡班と指定研究班の LSG・下山小班の合同班会議で、ATL は白血病型とリンパ腫型があり、その診断規準も定められて ATLL と呼ぶことが合意^{9, 15)}されたものの、白血化していないリンパ腫型を ATLL と診断することはまだまだ困難であると思われた。

以上の結果から、日本人のリンパ系腫瘍で T 細胞腫瘍の比率が異常に高いのは ATLL によると推定される。この実態調査は表面マーカーの検査で T・B 分類をしていた研究者のデータのみを集めたという選択バイアスによってかなり誇張された結果が示されたものの、これがポジティブに作用し、ATLL の研究は拍車がかかった。日本人の悪性リンパ腫の研究は表面マーカー検査が必須であり、ATLL を含め新しい疾患概念の自然史、病態、診断と治療の研究を進めることが必要であることは研究者がよく認識したと思われた。また、ATLL の実態調査は定期的に行う必要があると考えられた。

ATLL 患者が九州沖縄と四国南西部に偏在していることは明らかであり、その原因として想定される病因ウイルスの探索研究は重要な研究課題であることは変わりがなかった。日沼は京都大学に異動したことから、花岡は同僚になった日沼に ATLL の病因ウイルス研究に参加するように一段と強く説得してくれるようになった。

文 献



- 1) a) 下山正徳. 私が臨床腫瘍医になった理由：がん化学療法を志した原点は結核治療研究だった—その 1. *The Medical Oncologist*. 2005; 1: 41-52, その 2. *Idem*. 2006; 1: 33-45.
- b) 下山正徳, 木村禧代二. 各種抗がん剤の *in vitro* における殺細胞作用について—L1210 細胞を中心に—. *最新医学*. 1973; 28: 1024-1040.
- c) 下山正徳. 人癌細胞培養とその化学療法への応用. *医学のあゆみ*. 1974; 90: 273-283.
- d) 下山正徳. 抗白血病剤の cell-killing kinetics の立場から抗白血病剤の投与はいかにあるべきか. *日本血液学会雑誌*. 1974; 37: 695-706.
- 2) a) Yodoi J, Takatsuki K, Masuda T, et al. 新しい白血病—adult T-cell leukemia. *日本癌学会総会記事*. 1975; 34: 215.
- b) 高月清. 序論. リンパ球系腫瘍細胞の表面マーカー—新しい疾患概念としての成人 T 細胞白血病. *臨血*. 1976; 17: 416-421.
- c) 高月清. 成人 T 細胞白血病の概念と問題点. *臨血*. 1978; 20: 1036-1039.
- d) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977; 50: 481-492.
- 3) a) 上平憲, 木下研一郎, 市丸道人. リンパ増殖性疾患の T-形質と特異性—特に白血病性悪性リンパ腫について. *日血会誌*. 1975; 38: 412-413.
- b) 上平憲, 池田稔一, 木下研一郎, ほか. 皮膚症状を伴った成人 T リンパ増殖性疾患について. *日血会誌*. 1976; 39: 145-148.
- 4) a) 下山正徳, ほか. 成人の T-cell 型リンパ系悪性腫瘍の臨床病態生理学的特徴. *臨血*. 1976; 17: 297.
- b) Shimoyama M, Minato K. Importance of immunological and functional classification of non-Hodgkin's lymphomas to establish their clinicopathological characteristics. *Recent Adv RES Res*. 1976; 16: 119-130.
- 5) 末舛恵一. 「53 指-1：がんの集学的治療の研究」総括研究報告書. 厚生省がん研究助成金による研究報告集 (1978 年度); 1979: 836-902.

- 6) 臨床血液学会第20回総会シンポジウム IIT 細胞増殖性疾患の臨床と病理. 臨血. 1979; 20.
- a) 高月清. 文献2cと同じ.
- b) 松元実. 南九州における成人型T細胞白血病の臨床. Idem. 1040-1047.
- c) 上平憲. リンパ増殖性疾患におけるT細胞腫瘍の特異性. Idem. 1048-1055.
- d) 下山正徳, 湊啓輔. T細胞型腫瘍の腫瘍細胞膜性状の分析と細胞学的並びに臨床所見—T細胞型腫瘍の分類—. Idem. 1056-1069.
- 7) Sawada H, Tashima M, Nakamura T, et al. RNA-reverse transcriptase complex from cultured human myeloma-leukemia cells. *Inter J Cancer*. 1977; 20: 15-20.
- 8) a) 古賀暉人, 金戸昭, 下川泰, ほか. 3人のリンパ系腫瘍発生を見た一家系について. 臨血. 1978; 20: 56-62.
- b) 菊池浩吉, 山中昇, 小笠原実, ほか. 北海道地方におけるT細胞増殖性疾患. 臨血. 1979; 20: 1103-1106.
- c) 渡辺一彦, 犬飼伸行, 渡辺武夫, ほか. アイヌ人に見られたT細胞白血病の一例. 臨血. 1979; 20: 673.
- d) 佐藤功, 鈴木隆城, 田島剛一, ほか. T-cell 白血病10例の臨床的検討. 臨血. 1978; 20 (補冊1): 100.
- e) 近藤俊文, 深見隆則, 小林伸久, ほか. 南予地方における成人T細胞白血病. 日内会誌. 1980; 69: 1385. (日内学会第37回中国・四国地方会で1977年12月10日に発表)
- 9) 花岡正男. 「54-29: 日本におけるT細胞白血病の特性」総括研究報告書. 厚生省がん研究助成金による研究報告集 (1979年度); 1980: 761-771.
- 10) a) 花岡正男, 淡河秀光, 伊藤信, ほか. 多形性細網肉腫の組織像を呈した成人の急性T細胞白血病の一例. 日網会誌. 1977; 17: 83-89.
- b) Hanaoka M, Sasaki M, Matsumoto H, et al. Adult T cell leukemia. Histological classification and characteristics. *Acta Pathol Jpn*. 1979; 29: 723-738.
- 11) a) 市丸道人. 白血病と悪性リンパ腫. 臨血. 1979; 20: 446.
- b) 市丸道人. T細胞リンパ腫の問題点. 臨血. 1980; 21: 1062.
- 12) a) Takatsuki K, Uchiyama T, Ueshima Y, et al. Adult T-cell leukemia: Further clinical observations and cytogenetics and functional studies of leukemia cells. *Jpn J Clin Oncol*. 1979; 9: 317-324.
- b) Matsumoto M, Nomura K, Matsumoto T, et al. Adult T-cell leukemia-lymphoma in Kagoshima district, Southwestern Japan: Clinical and hematological characteristics. Idem. 325-336.
- c) Ichimaru M, Kinoshita K, Kamihira S, et al. T-cell malignant lymphoma in Nagasaki district and its problems. Idem. 337-346.
- d) Shimoyama M, Minato K, Saito H, et al. Comparisons of clinical, morphologic, and immunologic characteristics of adult T-cell leukemia-lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. Idem. 357-372.
- e) Miyoshi I, Kubonishi I, Sumida M, et al. Characteristics of a leukemic T-cell line derived from adult T-cell leukemia. Idem. 485-494.
- 13) a) Suchi T, Tajima K, Nanba K, et al. Some problems on the histopathological diagnosis of non-Hodgkin's malignant lymphoma — a proposal of a new type. *Acta Pathol Jpn*. 1979; 29: 755-776.
- b) 花岡正男, 難波紘二. 悪性リンパ腫とリンパ性白血病. 「新分類による悪性リンパ腫アトラス」, 小島瑞, 飯島宗一, 花岡正男ほか (編集), 文光堂; 1981: 15-25.
- c) Nanba K, Hanaoka M. Malignant lymphoma and lymphatic leukemia: Their relationship. *Gann Monograph on Cancer Research Vol. 28*, edited by Hanaoka M, Takatsuki K, Shimoyama M. Tokyo, Japan Scientific Society Press; 1982: 91-105.
- 14) a) Shimoyama M, Watanabe S (editors), Symposium on T-cell Malignancies — Newest Results in Clinical, Morphologic and Immunologic Research. *Jpn J Clin Oncol*. 1979; 9: 313-504.
- b) 下山正徳 (編集) (末舛恵一 (監修)). 日本人のT細胞腫瘍—その臨床, 病理, 免疫—. 篠原出版; 1981.
- 15) 末舛恵一. 「53指-1: がんの集学的治療の研究」総括研究報告書, 厚生省がん研究助成金による研究報告集 (1979年度); 1980: 898-964.
- 16) 下山正徳. 日本人のT細胞腫瘍とB細胞腫瘍 (18). 血液フロンティア. 2004; 14: 284-295.
- 17) a) 下山正徳. 日本人のT細胞腫瘍とB細胞腫瘍 (17). Idem. 144-153.
- b) 下山正徳. 日本人のT細胞腫瘍とB細胞腫瘍 (19). Idem. 460-470.
- 18) a) The T- and B-cell Malignancy Study Group. Statistical analysis of immunologic, clinical and histopathologic data on lymphoid malignancies in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 1981; 11: 15-38.
- b) 田島和雄, 富永祐民. リンパ系腫瘍の疫学—成人T細胞白血病・リンパ腫の成因を巡って. 癌と化学療法. 1981; 8: 1009-1016.
- 19) a) Lukes RJ, Collins RD. Lukes-Collins classification and its significance. *Cancer Treat Rep*. 1977; 61: 971-980.
- b) Lennert K, Stein H. Personal points of view on the Kiel classification. In *Lymphoid neoplasias 1. Recent Results in Cancer Res*, edited by Mathe G, Seligman M, Tubiata M, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York; 1978: 31-36.

(次号へつづく)



Episode 17 (Part 2)

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の臨床研究：回想

本コーナーのタイトル「Be Ambitious！」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



国立研究開発法人・国立がん研究センター・中央病院・臨床研究支援部門客員研究員
国立病院機構・名古屋医療センター名誉院長
下山 正徳

10. 研究班の統一



1) 計画研究・花岡班の発展的解消

厚生省がん研究助成金による ATLL 研究の進捗は著しく、1980 年 10 月頃から日沼による病因ウイルス研究が始まり、飛躍的発展を遂げようとしていた。12 月の暮れ頃になって、研究所長の杉村隆から LSG が行っている悪性リンパ腫の研究内容を聞かせてほしいという電話が掛かってきた。そこで、表面マーカーの研究から始まって、T・B リンパ腫の研究、最近ホットになっている ATLL の研究、特に臨床病態の特異性と予後不良、患者が九州地区に偏って分布しているという地理病理学的特徴、および家族内発生などを話し、これらの特徴からその病因を探るために実態調査と疫学研究、遺伝的要因、それに病因ウイルス研究などを進めている。実態調査は定期的に行う方針であること、病因ウイルスの研究は京都大学ウイルス研教授の日沼頼夫に研究参加を要請したこと、日沼は最近になって ATLL の病因ウイルス研究を始めたことなど、その要点を伝えた。

杉村は新しい疾患概念として本邦で提唱された ATLL の研究が臨床医を中心に進んでいること、その研究の急速な進捗状況に興味を惹かれたようであった。こうして、指定研究班の LSG・下山小班と計画研究・花岡班が 1980 年度に行ってきた ATLL 研究の飛躍的な進歩を研究所の幹部が知るところとなった。

毎年、新年早々に行われる厚生省がん研究助成金運営打ち合わせ会で国立がんセンターの幹部は新年度の研究課題を設定していた。ATLL の研究は 2 つの研究班で行われてきたが、ATLL の病因を探る上で必要な疫学調査研究は計画研究花岡班で挫折したものの、指定研究の LSG・下山小班で復活したこと、それぞれの研究班の研究成果や研究の進め方が評価され、1981 年度の ATLL の研究組織は指定研究班の LSG に 1 本化し、班員構成の充実を図る方針が協議されたようである。1981 年の正月休み明け早々に、私は指定研究の末弁班長に呼ばれ、副院長室で次のような話があった^{17b)}。

「1981 年度はちょうど指定研究班を更新する年に当たるので、これまでの研究実績と研究発展の期待度や必要性に応じて班員の構成を変えようと思う。特に指定研究班の LSG・下山小班は ATLL や T 細胞腫瘍の研究で著しい成果をあげてきた。ATLL を中心とした T 細胞腫瘍の臨床、病理、病因、疫学などの研究、それにリンパ腫治療共同研究は今後ともその成果が大いに期待できると思うので、それぞれの専門分野の研究者を強化し、総合的な研究体制を構築したい。ATLL の研究は、これまで指定研究班の LSG・下山小班と計画研究・花岡班の 2 つに別れて行われて

きた。しかし、研究の効率を上げるため1981年度からは指定研究班 LSG のプロジェクトとして一本化を図り、花岡班の班員を指定研究班 LSG に移動させ、さらに各専門分野の研究者を班員に追加する。このことは花岡ともよく相談し、了解を得ておきたいので、その連絡と調整をして欲しい。」

花岡は1月初めのがん研究助成金班長報告会に出席し、班長報告をすることになっていた。私はその機会に花岡に会い、このことを伝えたのである。彼はすぐに理解し、「それは結構な話なので、是非そのように進めて欲しい、特に異存はない」と応えてくれた。私は早速彼を副院長室に案内したところ、末舛から我々二人に対し、上記と同じ主旨の話があった。我々はその方針を了承した。この方針は、班長報告会終了後に開かれたがん研究助成金運営打ち合わせ会で事務局長の末舛から提案され、委員の承認を得て実行されることになった。

2) 指定研究班 LSG の拡大：ATLL を中心とする T 細胞腫瘍の研究に集中

1981年度の指定研究「がんの集学的治療の研究：56指-1」班の研究費交付申請書を出すに当たり、LSGには14名の班員が割り当てられた。私はこれまでの6名の班員（太田和雄、小川一誠、柚木一雄、市丸道人、富永祐民、下山正徳）に旧花岡班から花岡正男、高月清、菊池昌弘を加え、新たな班員として日沼頼夫、紺田進（金沢医大血液免疫内科教授）、木村郁郎（岡山大学第2内科教授）、菊池浩吉（札幌医大病理教授）、渡辺昌（国立がんセンター研究所病理部室長）の計14名の班員で申請することにした^{20a)}。1982年度にはさらに三好勇夫（高知医大第3内科教授）と三輪正直（国立がんセンター研究所ウイルス部部長）の2名が加わり、LSGは計16名の班員で構成されることになった^{20b)}。

LSGの研究テーマはATLLを中心にしたT細胞腫瘍の臨床（自然史、診断と治療）、病理、免疫、染色体、疫学、病因ウイルス、遺伝子研究などの幅広い研究者を抱え、私は共同研究の舵取り役としての任務がこれまで以上に課せられてきた。当時の指定研究班は9臓器がんグループと5専門分野の研究者を抱えていたものの、LSGの研究者数は全体の約3割を占めることになった^{20a,b)}。LSGはそれに見合う研究成果を出さなければならなくなった。これは私にとって大きなプレッシャーになった。しかし、それはやり甲斐のある共同研究でもあったので、それを進めるために多くの努力を払うことにした。

11. ATLL 研究の新たな動き



1) 日米がん研究協力事業によるセミナー

1974年度から始まった日米がん研究協力事業（U.S.-Japan Cooperative Cancer Research Program）という組織がある。この事業の趣旨は、日米両国のがん研究者が研究情報の交換や研究協力をし、両国のがん研究の推進を図ることであった。日本学術振興会と米国NCIがそれぞれの窓口になり、セミナー、研究者交流、資料および情報の交換という3つの事業枠が定められていた²¹⁾。日本学術振興会には運営委員会が作られ、その委員として杉村隆と（財）癌研究会癌研究所所長の菅野晴夫が指名されていた²¹⁾。この両者は共に厚生省がん研究助成金運営打ち合わせ会の委員でもあったので、ATLLの研究成果に注目していた。そしてこの二人はATLLの研究成果をそれぞれが担当する研究領域の日米がん研究協力事業セミナーに組み込んだのである。このセミナーは日本とアメリカの中間地点のハワイで行われ、両国から各10名の研究者が指名され、合計20名の研究者が2日間にわたり非公開の会議形式で集中的に研究発表と討議を行い、情報交換と研究協力を行うことによって相互の研究を進展させるのである。

1981年の年明け早々に国立がんセンター研究所生物学部部長の西村暹からの電話で、2月10～12日にハワイで行われる日米がん研究協力事業による病因学領域のセミナーに出席して、ATLLの臨床研究と疫学的特徴のあらましを講演して欲しいという急な依頼があった。このセミナーは「がんの疫学研究における生化学的アプローチ」という題で行われ²⁰⁾、その中の1つとして悪性リンパ腫を表面マーカーという指標でT細胞リンパ腫とB細胞リンパ腫に分け、それぞれの患者の地域別分布や発生頻度を見直すと、今まで気付かなかった重大な疫学上の知見、すなわち、ATLL患者は九州地区に偏在し、発生頻度も格段に高いという日本の研究が注目されたのである。

私はこのセミナーに出席し、ATLLの臨床病態のユニークさと患者は九州地区に偏在するという疫学的特徴を報告した。悪性リンパ腫を表面マーカーでT細胞リンパ腫とB細胞リンパ腫に分けて分析すると、B細胞腫瘍の頻度は欧米白人に高く、逆にT細胞腫瘍の頻度は日本人に高いこと、中でもATLL患者は九州地区に偏在し、家族内発生があり、予後不良で特異な臨床病態を示すという特徴から、その成因研究が進みつつあることを報告し、大きな関心が集まった。この研究成果は米国の疫学研究者を驚かせたのである。

さらに1月はじめに、菅野から日米がん研究協力事業により、

「リンパ系疾患の日米比較」と題するセミナーが3月11～12日にハワイで行われる²¹⁾ので、演者で出席して欲しいという依頼であった。自己免疫疾患のことはさておき、ATLLは日本人に特有なT細胞腫瘍であり、患者は九州に偏在しているという特徴がある。一方、ホジキン病、B細胞リンパ腫、B細胞性慢性リンパ性白血病は日本人に少なく欧米白人に多い。これらの人種差は何によるのか、素因、環境因子、病因(病因ウイルス)などの手掛かりを求めて情報交換し、新しい視点からの研究を推進しようということになった。

このセミナーには日米のリンパ系腫瘍に対する表面マーカーとモノクローナル抗体の研究者、悪性リンパ腫やATLLの研究者である血液内科医、血液病理医、疫学研究者などが参加した。日本から参加した研究者の殆どは、4月から拡大されて発足する指定研究班のLSG・下山小班の研究者たちであった。

私が最も興味を引かれたのは、ボストンのDana-Farber 癌研究所腫瘍免疫部のEL Reinherzの研究発表であった。彼は、同部長SF Schlossmanの下でT細胞分化抗原に対するモノクローナル抗体を作成し、それを用いたT細胞サブセットの機能解析とT細胞の分化過程を精力的に研究していた。一方、私はATLLの腫瘍細胞がinducer/helper T細胞のマーカーを持ち、高カルシウム血症と免疫不全の合併症の頻度が高く、予後不良であるという特異なT細胞腫瘍であると報告した。この報告はT細胞のサブセットとその機能を研究していたReinherzの関心を惹き、活発な討論と研究協力の可能性について意見交換が行われた。私はこのセミナーを通してReinherzと親しくなった。

このセミナー後にDana-Farber がん研究所の彼の研究室を訪ねた時、同僚のJ RitzやL Nadlerらが各種白血球に対するモノクローナル抗体を作成し、それを用いて白血球の機能解析や分化・成熟過程、並びに白血病やリンパ系腫瘍の免疫学的研究を凄まじい勢いで進めていることをつぶさに見聞することができた。彼らは各自が作製したモノクローナル抗体を私の臨床研究用に分与してくれたので、私は市販される前にそれらを入手し、白血病とリンパ腫の細胞起源の研究に用いることができた。その後私は、米国出張の機会のたびに彼を訪ね、親交を深めることになった。

2) Leukemia Marker Conference

私は2月10～12日にハワイで行われた日米がんセミナーの終了後に直ちにウィーンに飛び、ウィーン大学免疫学研究所教授のW Knapp会長の下で15～18日に行われたLeukemia Marker Conference^{22a)}に出席した。400人足らずの小規模な国際会議でありながら先端的な科学技術を駆使した研究発表があり、熱気に溢れるものであった。ヒト白血球分化抗原に対するモノクローナル抗体の演題数は約70題と多く、うち骨髄系が30

題、T細胞系が20題、ALL+B細胞系とHLA系はほぼ同数で10題であった。

私たちはOKTシリーズのモノクローナル抗体を用いてT細胞腫瘍の免疫形質の演題を出したところ、口演発表となった。ATL細胞の免疫形質はOKT3+, T4+のhelper/inducer T細胞型であることを報告した。これは世界最初の報告になった^{22b)}。この時の論文集はLeukemia Markerと題する単行本にまとめられ、会議後僅か2ヶ月で発行された^{22a)}。

3) イギリスのATLL研究

Leukemia Marker Conferenceが終わった後で私はイギリスに渡り、表面マーカーの研究者として高名なMF Greavesと急性白血病の臨床研究やFAB分類で高名な血液内科医のD Catovskyを訪問した。その時、両者とも私が送っていた“Symposium on T-cell Malignancy”と題するJJCO補冊論文集^{14a)}を取り出してきて、ATLLという病気に大変興味を示していた。それにはそれなりの理由があったのである。

私は数日間イギリスに滞在し、この2人の研究室や病院をゆっくり見せてもらった。特に、Hammersmith病院のCatovskyを訪問した時、彼の外来患者の診察、入院患者の回診、血液内科患者のX線画像について放射線診断専門医との診断カンファレンス、血液検査室での白血病細胞の診断カンファレンスや血液形態学的な研究に参加し、彼の診察と研究活動をつぶさに観察することができた。

彼が主催する白血病診断カンファレンスに、私は顕微鏡を見ながら参加した。既に引退していた高齢のDA Galtonも参加していた。Galtonは前リンパ球性白血病(polymphocytic leukemia, PLL)の発見者として高名な血液内科医で、イギリス紳士そのものである。彼に対するCatovskyの態度から彼は非常に尊敬されていることが一目瞭然であった。このカンファレンスで、Catovskyは次のような驚くべき、かつ興味深い情報を私に話してくれた^{17b)}。

「実は、最近末梢T細胞の2つのサブセット(T γ とT μ 細胞)を区別できる形態学的、細胞化学的特徴が明らかにされた^{23a)}。その技術を応用して15例のT-CLL細胞について研究した。その結果、7例のT-CLL細胞は大型顆粒リンパ球様であり、T γ 細胞に相当する。6例のT-PLL細胞はOKT4陽性であり、T μ 細胞に一致する。この他に2例のT細胞リンパ肉腫細胞白血病(T cell lymphosarcoma cell leukemia, T-LCL)があり、その細胞核は変形の著しい多形細胞型の形態を示し、日本のATLL細胞によく似ている。これらの所見は昨年(1980年)に論文報告した。」

彼はその論文^{23b)}の別冊を私にくれたので、すぐにページを繰ってみるとT-LCLの細胞像の写真が目飛び込んできた。その細胞核は花びら状に分葉し、私たちがいう典型的な花細胞であ

る。これは ATL 細胞といってもよいものなので、全く驚いてしまった。論文の考察ではこの症例は ATL の可能性が高いと記されていた。

この時の白血病診断カンファレンスでは別の T-LCL 例の細胞像を鏡検することになり、ロマンフスキー染色された血液標本でその白血病細胞を見た。「この症例は核分葉の程度が軽く、典型的とはいえないものの、ATL と診断される」と私が告げると、彼は「過去 5 年間にこのような T-LCL 例を数例経験している。現在その臨床経過などを調査し、ATLL と同じ疾患であるかどうかを検討する。このために Greaves と共同研究を組み、T 細胞サブセットを識別するモノクローナル抗体を用いて白血病細胞の分化抗原を分析する計画を立てている」と語った。

私は半信半疑で、「今のところ ATL は日本以外からの報告はないので、日本人特有の疾患と思ってきた。もしイギリスに ATL があるとしたら、それは大発見であり、日本の血液内科医たちはビックリするだろう。これまでの症例の白血病細胞は、ATL に特徴的な花細胞が認められるので、患者は ATL の可能性が高い。患者は白人なのか黒人なのか、その出身地はどこか、予後や臨床病態の特徴、特に皮膚病変や高カルシウム血症などの合併症に注意し、早急に研究を進める必要がある」と意見を述べた。

すると彼は、「これまで白血病細胞の形態学的研究に興味があつて標本を見てきた。これらの症例は自験例ではなく、全て診断を依頼されて標本が送られてきた症例である。形態学的に ATL 細胞の特徴があるとなれば、患者の病歴を調べると共に、生存中の患者については白血病細胞の分化抗原を分析したい」と述べ、目を輝かして「ATL かどうかを急いで確認する」と述べた。彼は翌 3 月に米国 NCI の Gallo が HTLV の講演のためにロンドンを訪れた際に共同研究を結び、1982 年にイギリスの ATLL 患者の報告を出すに至る (Lancet 1982; 1: 639)。

彼とは ATLL の研究や急性白血病の FAB 分類に関する研究を通してその後も会う機会があり、さらに親交を深めることになった。

12. 日沼が病因ウイルスの探索研究を開始



1) ATLL 由来の培養細胞はあるのかという日沼からの電話連絡

日沼から 1980 年 9 月頃に、ATLL の病因ウイルスの探索研究を始めるから ATLL の確実な培養株がほしいという電話が入った。私は昨年暮れの T 細胞腫瘍シンポジウムで岡山大学第 2 内科の三好勇夫が発表した ATLL 由来の MT-1 株が最も確かな培養株であり、しかも三好はこの培養株を日沼に送って EB ウイルスの検査をして貰い、陰性であるという結果を貰ったと報告していたと日沼に答えた。そして、この MT-1 培養株の論文^{12e)} は日沼に渡した JJCO の論文集^{14e)} に掲載されており、MT-1 株は EB ウイルス感染が陰性であることを含め、詳しい性状が書かれていることを伝えた。そして、日沼が EB ウイルス感染の有無をチェックしたと記されているから、この MT-1 株は日沼研究室の保存タンクにあるはずだと答えて電話を切った。するとすぐに、「あったあった」という電話が返ってきた。

そして、10 月の日本癌学会総会シンポジウムの時に MT-1 株を用いて病因ウイルスを始めることにしたという彼の言葉を聞いたのである。このシンポジウムで彼は表 2 をスライドで示し、病因ウイルスがあるとしたら、これまでの腫瘍ウイルス研究から考えてヘルペスウイルスかレトロウイルスかの何れかであり、その何れも彼の得意な蛍光抗体法で検出することができると述べるに留めていた。

この癌学会の後で私は末舛班長に日沼が病因ウイルスの探索研究を始めたことを伝え、日沼を指定研究班の班友にし、研究費を何とか出してほしいと要請した。末舛班長はこれを了承し、早速ある程度の研究費を出すことにすると確約してくれた。そして、1981 年度から日沼を指定研究班の LSG・下山小班の班員にするようにと速断した。やはり外科医は決断が早いと感心した。

表 2. リンパ腫とその原因ウイルス

宿主	腫瘍細胞の型	ウイルス
Avian	T-cell	Herpes (マレック病ウイルス)
Murine	T-cell	Retro
Simian	T-cell	Herpes (サイミリヘルペスウイルス)
Human (BL)	B-cell	Herpes (EB ウイルス)
Human (ATLL)	T-cell	?

BL, Burkitt lymphoma; ATLL, adult T-cell leukemia/lymphoma
(この表は 1980 年の癌学会総会のシンポジウムで日沼が用いたスライドである)

2) ATLL 患者血清を用いた間接蛍光抗体法で MT-1 細胞の一部が光る

日本癌学会総会が終わって1ヶ月ほど経った12月の或る日、日沼に偶然会う機会があり、その時彼の口から次のような驚くべき情報を聞くことができた^{17b)}。

「まだはっきりした訳ではないが、MT-1 培養細胞のスミアを作ってアセトン固定をし、それにATLの患者血清をあてて、型の如く間接蛍光抗体法で調べると、ごく一部に光る細胞が見つかる。IUDR (5-iodo-2-deoxyuridine) を加えて培養したMT-1細胞を用いると、光る細胞がかなり増えてくる。これはどうもウイルスくさい。ATL患者血清中にこのウイルスに対する抗体が存在しているに違いない。これから更に実験を加えて、確認する必要があるのだから、このことをまだ誰にも言ってくれないな。しかし、ATL患者の血清が沢山ほしい。何とか手に入るように協力してくれないか。」

私は指定研究のLSG・下山小班にATL患者の多い長崎と鹿児島島の班員がいて、病因ウイルス研究には全面的に協力するといっているのだから、早速彼らに協力するように依頼することにした。そして日沼に、長崎大原医研内科教授の市丸と鹿児島大腫瘍研教授の柚木の連絡先を教え、明日以降に彼らに連絡して血清収集の協力を依頼し、その要領などを電話で相談してほしいと伝えた。私は早速彼らに電話して日沼が病因ウイルスの探索研究を始めたので、ATL患者血清の収集に協力してほしい、その要領は日沼からの電話があると伝えた。私は静かにこの結果を待つことにした。

3) 1981年3月の京都国際ワークショップ：日沼の決意

1981年3月23日に病理の渡辺昌が少し慌てた様子で病棟にいた私のところにやってきた。「或る人から電話があり、明日からの24日と25日の両日にわたり、京都で小規模な国際会議が開かれ、そこでATLの発表も行われるので、国立がんセンターの人たちも参加しないかという話が今あった。先生はこの会議のことは知っていましたか？」

「私は何も聞いていないし、知らない」と返事した。私は、「主催者は誰で、何が目的の国際会議なのだろうか」と訝りながら、外来診察やその他の予定があり、出席できないので、後で情報を集めることにした。

それから数日経った或る日、出席者から以下のような情報を聞き、驚くと同時に、日沼によるATLの病因ウイルス研究もかなり進んでいることがわかった。この小規模な国際ワークショップ^{24a)}は、米国NCIのRC Galloが1980年の夏頃に新潟市信楽園病院の青木忠夫に依頼し、京都大学の伊藤洋平が主催する「第11回ヒトがんウイルス探索研究会」が開かれた。Galloはこの会議に参加するために来日したのである。彼らは腫瘍ウイルスの

研究で旧知の間柄であった。

国際ワークショップに出席した日本の研究者の情報とGalloの会議報告^{24a)}によると、Galloの主な目的は、彼らが菌状息肉症由来のT細胞培養株から発見した新しいレトロウイルス、human cutaneous T-cell lymphoma virus (HTLV)^{24b)}の真の病因を示す疾患を発見することであった。HTLVの病原性は不明であり、腫瘍ウイルスがどうか分からない状態にあった。GalloはATLのことを京都大学第1内科からNCIに留学している内山卓から聞いていたらしい。そこでGalloはHTLVの真の病原を探するため、ATLに興味を持ち、日本のATLとの関連を分析したいと思い、患者血清を集めたいと思って来日した。

Galloは伊藤から入手した少数例の成人のリンパ系腫瘍患者血清からHTLVのp24に対する特異抗体を検出したことをこの国際ワークショップで紹介した。Galloの報告と要望は出席していた日本の研究者たちを大いに驚かせた。この会には日沼も参加し、EBウイルスの研究成果を報告することになっていた。彼は、Galloが日本のATLの病因ウイルスとしてHTLVを強く疑い、ATL患者材料を収集して研究するために日本の研究者たちの協力を求めて来日したという発表を聞き、大変驚いたようである。彼は急速、講演内容をEBウイルスからATL患者血清中に存在する特異抗体の話に切り替えて講演した。

Galloの会議報告^{24a)}によれば、日沼は、ATL患者血清中にATL由来培養株細胞に特異的に反応する抗体があり、九州のようなATLL多発地域の白血病型のATLでは25/25に陽性、リンパ腫型のATLでは17/23に陽性、本州のようなATL非多発地区のリンパ腫型ATLでは3/3に陽性であると報告した。

一方、日沼はこの会議の模様をその数年後の1986年に発行した中公新書「新ウイルス物語」に次のように述べていた²⁵⁾。

「……1981年3月の或る日、比叡山腹の小さなホテルで、小規模な国際研究会があった。その主題はヒトの癌ウイルスである。少人数であるが、外国からの高名な学者も何人かいた。そのうちの一人がR.C.ギャロ博士(アメリカ国立がん研究所)であった。私はEBウイルスに関する研究を紹介する予定でいた。ところが、その研究会なるものは、実はギャロ博士が分離したウイルスに関する研究報告を核にして、日本人研究者に協力してもらった趣旨のものであることが、間もなくわかった。しかしそれは、私たちがつい最近に見つけていたATLウイルスと非常に似たレトロウイルスを、すでにギャロ博士たちがアメリカのある種の病気の患者から見つけていて、その研究材料を日本のATLに求めていることが判明したのである。この時の私の驚きは大きかった。この驚きは、すぐ私に一つのことを決心させた。『私たちのウイルスは私たちが日本でやる』……」

13. 日沼による 病因ウイルス発見



1) ATLA, ATLA 抗体, C 型レトロウイルス

日沼が、「私たちのウイルスは私たちが日本でやる」と決心したことは、京都会議の後で私の方にもすぐに伝わってきた^{17b)}。私はこれを聞いて、彼がそう決心したのは当然であると思った。そもそも、私が彼に ATLA の病因ウイルス研究に参加してほしいと要望したのは、日本で発見された ATLA の病因は日本で解明しなければならないと思ったからである。彼は私の要請に応じて ATLA 病因ウイルスの探索研究を決断するまでに少し時間がかかったものの、研究を開始してからその研究成果はトントン拍子に上がっていったのである。

日沼は研究の早い段階から ATLA 患者血清中の特異抗体に反応する MT-1 細胞内の抗原に対し ATLA (ATLA-associated antigen) と命名し、その抗体を ATLA 抗体と呼んでいた。また日沼は、電子顕微鏡の専門家と共同研究を組み、ATLA 由来の培養株 MT-1 細胞の少数がレトロウイルス様の C 型粒子を多数産生していることを見つけていた^{26a,b)}。この C 型粒子はレトロウイルスの可能性が高く、ATLA の病因ウイルスであるという証拠を掴むために研究を進めていた。ちょうどこの頃、彼は Gallo の HTLV のことを知り、彼の C 型レトロウイルスと Gallo の HTLV の研究は、それが病因となる本命の腫瘍を巡って時間を争う熾烈な競争になった。

病因ウイルスというからには特定の疾患との因果関係が明確になっていなければならない。日本では ATLA の臨床研究が先行し、その疾患概念が確立していた。日沼は C 型ウイルスと ATLA との因果関係を世界に先駆けて明らかにできれば、日沼の勝ちになる。私は血液内科医の協力によって、彼の ATLA 病因ウイルス研究が少しでも早く完成することを願い、LSG 班として強力な支援体制を構築することにした。

彼の研究成果は 10 月に出版された原著論文^{27a)} に記されている。しかし、そこに書かれていない初期研究のなまなましい模様は、断片的にいくつかの解説記事^{26a,b)} に述べられているし、我々も様々な機会を通して早くから聞いていた。そこで初期研究の様子は、解説記事^{26a)} を引用し、経時的に要約して以下に述べる。但し、「ATLA ウイルス (adult T-cell leukemia virus)」という名称は 1982 年の吉田論文²³⁾ で正式に命名されたものであるものの、1981 年の中頃には関係する研究者間に知られており、その頃から使われていたので、そのまま使用する。

「ATLA ウイルスの研究には二つの山があった。その第 1 の山は間接蛍光抗体法で MT-1 細胞に ATLA 陽性細胞を検出した時で

ある。1980 年 11 月 24 日は、私にとって忘れられない日になった。特に新しい感動を伴っての何かが鮮明に私の頭に閃いたとか、私の目に飛び込んできた、というのではない。それは、表面的には、ごく日常的な実験結果観察の一瞬^{ひとこま}であった。しかし、それはある種の密かな興奮を私に与えたことは間違いない。「これは、何かがある」と感じたからである。」それは、彼が大学院の永田欽也研究生と始めた実験ノートに書かれた 11 月 24 日の実験結果のことである^{26a,b)}。

「ATLA 患者 6 人の血清を使用した蛍光抗体染色法により、MT-1 細胞塗抹標本は、例外なく約 5% の細胞が極めて鮮明にその細胞質が蛍光を発していた。一方、私共の研究室のスタッフ 5 人の血清では、そのどれもが全く反応しない。MT-1 細胞株の個々の細胞が、全部一様に陽性と出なくて、ほんの一部の細胞だけがこの蛍光陽性抗原を持っているという事実は、EB ウイルス抗原陽性の細胞を保有するパーキットリンパ腫培養株の場合と極めて類似的であった。すなわち、MT-1 細胞に発現している抗原は、いわゆる細胞抗原ではなく、ある種の外来因子、つまりその最も可能性の高いウイルス抗原を疑わせるのに十分であった。」

日沼はレトロウイルスの専門家ではなかったので、手軽で確かな電子顕微鏡形態学を用いて研究することを選択した。そして彼は、次のように述べていた^{26a)}。「第二の山は RNA 腫瘍ウイルス、つまり C 型レトロウイルス粒子を MT-1 細胞に電子顕微鏡下で確認した時である。……」すなわち、彼は電子顕微鏡の専門家である大阪医科大学微生物学教室教授の中井益代と共同研究を

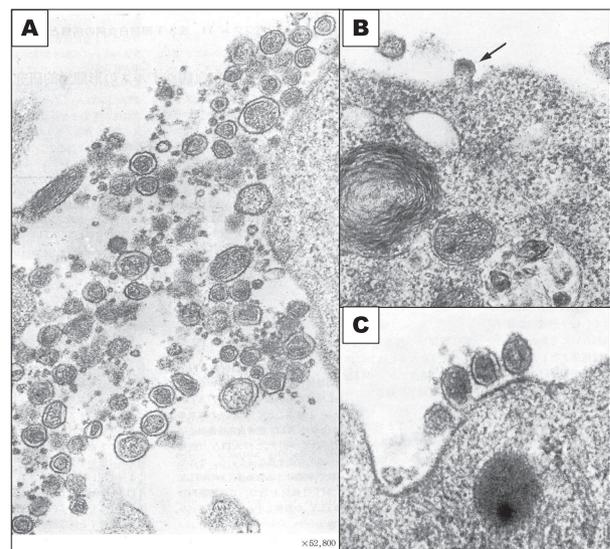


図 12. C 型ウイルス。
平均直径が 110 nm (A), 出芽像 (B), envelope と中心に核様体あり (C)。文献 26c) より引用。

組み、図 12 に示されるように、中井は MT-1 および MT-2 細胞に明瞭な C 型ウイルス粒子を発見した。平均直径は 110 nm、表面は envelope で覆われ、中心に電子密度の高い不定形の核様体が存在し、細胞表面から出芽する像があることから、形態学的にシトウイルスと判断された^{26a-c)}。

2) 1981 年 6 月の指定研究班の LSG 班会議で ATL ウイルス発見の研究発表を聞く

1981 年度から衣替えして新たに発足した指定研究「56 指-1：がんの集学的治療の研究」(未舛班)による LSG・下山小班の第 1 回班会議は 6 月に開かれた。私は班員の日沼に ATL の病因ウイルスに関する研究成果を発表して欲しいと依頼した。彼の原著論文^{27a)}はまだ出版されていなかったものの、受理されていたので、彼は快く講演を引き受け、次の内容^{29a)}を語ってくれた。

彼は講演に先立ち、「ATLA, ATLA 抗体, および C 型ウイルスの研究成果は既に論文にまとめ、5 月にアメリカ合衆国科学アカデミー紀要 (Proceeding of National Academy of Science, USA) に投稿し、受理された。この雑誌への投稿は同アカデミー会員の推薦が必須なので、私の旧師の W. Henle 教授に推薦をお願いした。彼の返信に、「この素晴らしい発見を喜ぶ。そしてこのウイルスの発見が、EB ウイルスと殆ど同じような方法でなされたことに驚いている」と書かれていた。ATL の病因ウイルス研究に私を誘い込んだのは下山博士と花岡教授であり、それに私の研究に快く協力して ATL 細胞や患者血清などを提供して下さった多くの臨床医の方々に私の感謝の意を込めて研究成果を発表したい」と語った。

彼はまず ATL 由来の MT-1 培養細胞と ATL 患者血清を用いて研究を始め、ATLA, ATLA 抗体, ATLA に相当する C 型ウイルスを発見した経緯を要領よく説明した。次いで各地から集められた各種血清の ATLA 抗体テスト結果を原著論文^{27a)}と同じデータ

を手書きした表 3 に示し、次のように語った。

「調べた ATL 患者は 44 人で、この場合、患者血清の出所が ATL の多発地区や非多発地区にかかわらず、例外なく ATLA 抗体陽性であった。また、T リンパ腫患者の総数 40 例の大部分 (32 人 : 80%) が抗体陽性であった。この T リンパ腫患者の大部分が ATL と違う点は、その時点で末梢血中に白血病細胞が出現 (白血化) していないことであり、いわゆる ATL という定義のうちに包括される患者が含まれる。」

私はこれを聞いて、ATL には白血病型のみならずリンパ腫型があり、これらを ATL と一括し、病名統一を提案してきたことは正しかったことを知り、大変うれしかった。しかし、リンパ腫型の診断規準は再検討する必要があると感じた。というのは、T リンパ腫の ATLA 抗体陽性率は合計で 80% であり、ATL の 100% に比しその陽性率が若干低く、特に ATL 非多発地区の T リンパ腫の抗体陽性率は、数が少なかったこともあるが、33% (2/6) と低かったからである。

T リンパ腫には多様性があり、ATL の疾患概念に入れるべき T リンパ腫とそうでないものとの鑑別診断が必要である。腫瘍細胞のサイズが小型から巨細胞に至る多様な細胞型を示したり、腫瘍細胞の核は ATL 細胞と同じような分葉状の核変形を示したりすることがリンパ腫型 ATL の組織診断規準になっていたものの、その鑑別規準は必要十分であるかどうかの検討を要することになった。

日沼の講演は同じ表 3 を示しながらさらに続く。「そして間もなく、実は私が全く予想していなかったことが明らかとなった。それは、ATL 多発地区の健康成人は、約 26% という高率で ATLA 抗体を保有しているということである。同地区における ATL 以外のリンパ性急性白血病、非リンパ性白血病および非悪性腫瘍など種々の患者の ATLA 抗体の保有率は 15~27% となっているが、これらは健康成人のそれと有意差があるとは考えられ

表 3. ATL 多発地区および非多発地区における種々の疾患および健康成人の血清中 ATLA 抗体保有状況

	ATLA 抗体陽性症例数/検査症例数と%			
	ATL 多発地区	%	非多発地区	%
ATL	36/36	100	8/8	100
T 細胞リンパ腫	30/34	88	2/6	33
その他のリンパ腫	14/52	27	0/23	<5
非リンパ性白血病	7/28	25	0/15	<7
非悪性腫瘍	6/41	15	1/96	1
健康成人	26/100	26	2/100	2

日沼が示した手書きデータ。文献 27a) と同じもの

ない。一方、ATL 非多発地区の同様の疾患群での抗体陽性率は殆ど 0% に近い。健康成人 105 名中 2 人のみが抗体陽性であるが、この 2 人の出身地を問い合わせてみると、2 人とも九州出身者であった。」

彼はこの結果を次のように解釈していた。

「ATLA 抗体とは、このレトロウイルスに対する抗体である。抗体を持っているということは、このウイルスに現在感染しているキャリアか、もしくは過去に感染したことがあるということである。九州には、発病していないけれど、このレトロウイルスに感染している人が大勢いるのだ。ATL ウイルスも、感染しても必ずしも発病はしないという一般ウイルス感染症の同類と考えると何の不思議もない。ATL 多発地区では、何らかの原因でこのウイルスが人々の間に蔓延している。しかし大部分の人は何の発病もせず、元気で働いている。不顕性感染である。とすれば、この不顕性感染者の中から ATL が時々発生するのではないだろうか。これはウイルス感染では特に珍しいことではない。この考えが正しいことは、ATL 非多発地区の ATL と関係のないリンパ腫や白血病で ATLA 抗体陽性者が殆ど見つからないことで証明されている。つまり、九州にこのウイルスに感染した人が多数いる。この人々の中から ATL 患者が発生してくると考えられる。では、このウイルス感染者から ATL が発症するとして、その頻度はどの程度であり、またその要因は何だろうか？ このウイルス感染者は、何故この ATL 多発地区のみに局限しているのだろうか？」という疑問が投げかけられた。

この班会議に出席していた研究者は原著論文発表^{27a)}の 4 ヶ月前に ATL の病因ウイルスに関する研究成果を聞くことができた。それは臨床医にとって本当にエキサイティングな発表であった。出席していた血液内科医たちは、彼が ATL の病因ウイルスを発見したという業績のみならず、彼のいう ATLA 抗体、ATLA、C 型レトロウイルスが ATL の疾患概念、診断、疾患スペクトラムに係わる重大な発見であることを直ぐに理解した。

ATL の臨床研究を行ってきた血液内科医たちは、ATL の診断と疾患スペクトラムを明らかにする上で、ATLA 抗体の臨床的役割あるいはその診断的価値が大きいことを敏感に感じ取っていた。彼らは直ちに発言を求め、さらに多くの患者血清、それは ATL の白血病型とリンパ腫型の患者、各種の T 細胞腫瘍や B 細胞腫瘍は勿論、それ以外の各種造血器腫瘍患者血清の ATLA 抗体を測定して欲しいという要望を日沼に求めた。また、疫学研究者たちからも、日沼が最後に投げかけた疑問を解決するために、ATL 多発地区と非多発地区の健康者を対象に、ATLA 抗体を指標にした血清疫学的研究を共同研究で行いたいという提案が彼に寄せられた。

細かい話は別にして、日沼はこれらを共同研究として快く引き

受けたのである。「各施設からの各種の血清を凍結保存したまま送ってくれば、ATLA 抗体を測定する。その測定システムはすでに構築したので、検体数は少々多くてもかまわない。結果は出したい知らせる。各施設では検体に番号のみを振って送ればよい。各施設にはこの番号で整理されたテスト結果が返送される。施設ではこの番号に記された ATLA 抗体の結果と患者の病名とを突き合わせ、病名とテスト結果のみを後で教えた欲しい」ということになった^{29a)}。

この班会議以降、ATLA 抗体を指標にした臨床研究や疫学研究が堰を切ったように進み出した。これを契機に彼が ATL ウイルスを発見したことが口口ミでどんどん知れ渡っていった。そして 6 月 17 日の読売新聞（大阪本社版）に「成人型 T 細胞性白血病の抗原発見」（傍点は筆者）という 7 段抜きの大きな記事が出たので、その他の研究者や一般の人々にも知れ渡っていった。この新聞発表は患者やその家族に対する影響が大きく、主治医は病気の説明に戸惑うことがあり、当時話題になっていた。

ATL ウイルス初期研究の解説記事^{26a)}の終わりには、「本研究は厚生省がん研究助成金による 2 つの研究班の班長である下山博士と花岡教授らが、私の研究参加を求められて始まったのである。また両班に属する、特に臨床側の諸先生方の積極的な協同研究があったからこそ本研究は可能であった。両班長を初め、班員の諸先生の^{ひいがん}炯眼に敬意と謝意を表する」と書かれていた。

3) 論文公表と学会発表

日沼の原著論文は 1981 年 10 月に公表された^{27a)}。国内での公式な学会発表は論文発表とほぼ同時期に行われた第 40 回日本癌学会総会の一般演題である^{27b)}。

「10 月 5 日、午後 4 時頃、われわれの ATL ウイルスの講演発表、さして広くはないが、百人ぐらい入るだろうか。その会場にそれまで空席が目立っていた。ところが、私の講演時間が迫るにつれてどんどん人が増えてきて、話がスタートするころには席が無くなり、前の方に座る人、出入り口から溢れて会場の外側にも人の山ができるほどであった」というように、研究者の関心を惹き、その熱気は大変なものであった。

14. 厚生省がん研究助成金 シンポジウム： ATL とその病因



1) ATLA 抗体を用いた新しい臨床研究の発展

ATL の臨床研究は、ATLA 抗体の測定によって多様で広範な広がりを見せ始めた。それらの研究成果はそれぞれの原著論文で報告されると共に、1981 年度の厚生省がん研究助成金シンポジウ

ム (1982年1月)³⁰⁾と文部省がん特別研究シンポジウム (1982年2月)に連続して取り上げられた。この両者のシンポジウムの反響は凄まじく、嵐のような拍手を呼んだのである。しかし、厚生省側の記録³⁰⁾しか出されていない。それは図13Aに示された「ATLとその病因」と題するシンポジウムの記録である。一方、文部省側のシンポジウムの記録は出されていない。そのほとんどは厚生省側の記録に記されていたからである。

これとは別に、図13Bに示されるように、日本癌学会が出していた Gann Monograph on Cancer Research の第28巻 (Adult T-cell leukemia and related disease)³¹⁾がある。本邦で表面マーカーの研究によって従来の網内系腫瘍の概念が崩壊し、T細胞腫瘍とB細胞腫瘍に移行し、新しい疾患概念のATLとimmunoblastic lymphoasenopathy (IBL)-like T-cell lymphoma (現在のangioimmunoblastic T-cell lymphoma)が本邦で提唱されたという実績がまとめられている。

話を戻す。私は厚生省側のシンポジウムの企画段階から関与し、招聘すべき演者と演題案の作成並びに招聘すべきディスカッションの選定などを担当した。また、講演記録は速記者が当日の速記から起こしたものを、私が最初に録音テープを聴きながら校正し、演者校正を経て出版されたものである。その記録は演者の生の言葉で書かれている。また各演題に対する討論の全ても同様のプロセスで作成されたものである。当時はATLA抗体を用いた研究成果は日沼論文しか公表されていなかったため、このシンポジウムで発表された研究成果は未知のものであり、その反響が如何に大きかったか、その状況を描くことは難しい。それでも、

このシンポジウムの記録³⁰⁾を中心に、原著論文のデータを追加することにより、当時の研究がどの程度に進捗していたか、そのリアルな状況^{29b,c)}を示すことにする。

1981年当時、ATLA抗体に関連づけたATL研究はある種の緊張を持って進められた。厚生省側のシンポジウムで問題になったのは、ATLの診断におけるATLA抗体の意義や役割、pre-ATLの存在、ATLウイルス感染とATL発症との因果関係、輸血によるATLウイルス感染の強い疑い、ATLA抗体陽性健康成人の家族内集積と地域集積性、ATLウイルスの夫婦感染と母子感染の強い疑いなどが示された。その後、これらの研究課題は短期間のうちに烈しい勢いで進行していった。それは、ATLという新しい疾患の研究が厚生省がん研究助成金指定研究・LSG小班の研究者たちによって凄まじい勢いで展開されたからである^{29b,c)}。自分たちの研究成果がこれほどに注目されるとは思ってもみなかった。

a) ATLA抗体はATLの診断に有用か？

国立がんセンター病院の私たちの研究成果は1981年10月の臨床血液学会総会一般演題の抄録集^{32a)}と1982年1月の厚生省がん研究助成金シンポジウムでの発表^{30a)}および1982年の原著論文^{32b)}で報告された。また、ATLの疾患スペクトラムは白血病型とリンパ腫型がある^{14a,b)}。表面マーカーの研究からATL細胞はCD3とCD4が陽性であることから、inducer/helper T細胞の腫瘍と思われた^{22b)}。しかし、これと同じマーカーを持つT細胞腫瘍は菌状息肉症、T-CLL、T細胞リンパ腫などの多くの疾患があった^{30a)}。さらに、これらの腫瘍の中にATLA抗体陽性の患者が少なからず含まれていたことから、それらをどう考えるのか、さらにATLの疾患概念を再検討する必要性に迫られたのである。

一方、ATLの白血病型とセザリー症候群との鑑別は臨床細胞学的に困難であることが問題になっていた。また、ATLのリンパ腫型は組織像が多形細胞型といわれ^{10a,b)}、これが他のT細胞腫瘍との鑑別に用いられてきた。しかし、ATLA抗体を測りだしてから、ATLのリンパ腫型はそれ以外の組織型も含まれることが明らかになってきた。さらに、次のような問題が明らかになった。

リンパ系腫瘍のATLA抗体陽性割合は、患者出身地でATL多発地区と非多発地区別に分けて分析すると、表4に示されるように、ホジキン病ではそれぞれ1/3 (33.3%)と0/17、ATLを含む非ホジキンリンパ腫ではそれぞれ8/18 (44.4%)と2/107 (1.9%)であり、ATL多発地区出身の患者に陽性割合が高い。一方、骨髄腫では0/3と0/6であり、共に陰性であった。また、疾患別に見ると、ホジキン病の一部とATLを含む非ホジキンリンパ腫の一部が陽性であった^{30a)}。ここで問題になっ

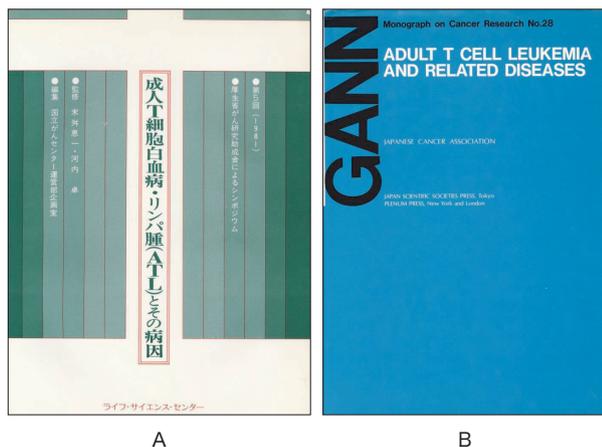


図13. ATL研究の出版。

- A: 1982.1 厚生省がん研究助成金シンポジウム
「成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)とその病因」
B: 1982.12 Gann Monograph. 28
「ADULT T CELL LEUKEMIA AND RELATED
DISEASES」

たのは、ホジキン病の組織学的診断規準になっていた Reed-Sternberg 巨細胞は ATL の多形細胞型に高頻度に出現することである。ATL の多い本邦では、ホジキン病を見直す必要に迫られることになった。

さらに、リンパ系腫瘍を T・B 分類し、疾患別に ATLA 抗体陽性割合を分析すると、表 5 に示されているように、陽性者は B 細胞腫瘍にはなく、T 細胞腫瘍に限られていた。T 細胞腫瘍の中でも ATL の白血病型とリンパ腫型とされる多形細胞型は ATLA 抗体が 70～80% と高率に陽性であるものの、陰性の症例が存在

した。また、これまで ATL のリンパ腫型とされていなかった中細胞型 T リンパ腫は、1 例しか調べられていないものの ATLA 抗体が陽性であった。一方、ATLA 抗体が陰性の T 細胞腫瘍は組織像が大細胞型、IBL-like、リンパ芽球型、および臨床診断が菌状息肉症と T-CLL の患者であった。また、T・B 細胞分類が不明なリンパ腫の中で、組織型が d-medium と診断された患者の 2/8 (25%) が陽性であった。この結果から ATL の診断に ATLA 抗体が役に立つと思われた。そうであれば、ATL の疾患概念と診断規準は ATL ウイルスと関連させて定義すべきではないのか、などの問題がクローズアップされたのである。

シンポジウムにおける私の発表^{30a)} に対して、ATL の診断や他の T 細胞腫瘍との鑑別診断に ATLA 抗体を補助的診断として用いることの意義について次のような興味深い質疑応答が行われた^{30a)}。まず、(財)癌研究会癌研究所所長の菅野晴雄は、「ATL を診断するのに何でやるかというのは非常に重要な問題だと思うんですね。いま、multidisciplinary というか、いろんなファクターもあわせてやれというお話しのように聞こえましたけれども、どうなのかな、それは。たとえばパーキットリンパ腫を考えてみますと、結局は細胞学でやったんですね。……。EBV も入れないで、たとえばアメリカとかアフリカ以外のところのパーキットというのは、EBV との関連がアフリカほど密接じゃない

表 4. リンパ系腫瘍の ATLA 抗体陽性割合：患者出身地別と疾患別の分析

病名	ATL 多発地区 陽性割合 (%)	非多発地区 陽性割合 (%)
ホジキン病	1/3 (33.3)	0/17 (0)
ATL を含む NHL	8/18 (44.4)	2/107 (1.9)
骨髄腫	0/3	0/6
小計	9/24 (37.5)	2/130 (1.5)

略語 NHL, non-Hodgkin's lymphoma
文献 30a), 32b) より引用

表 5. リンパ系腫瘍の疾患別に分析された ATLA 抗体陽性割合

病名：T・B 分類と病型/組織型		陽性割合 (%)	ATL との関係
T 細胞腫瘍	ATLL	白血病型	5/6 (83) 白血病型
		リンパ腫型 (pleomorphic)	2/3 リンパ腫型
	その他の T 細胞 リンパ腫	d-medium	1/1 リンパ腫型?
		d-large	0/2
		IBL-like	0/5
		d-lymphoblastic	0/7 無関係
T 細胞慢性リンパ性白血病 (T-CLL)		0/1	
菌状息肉症		0/4	
B 細胞腫瘍	B 細胞リンパ腫	0/39 (0)	無関係
	B-CLL+毛様細胞白血病 (HCL)	0/13 (0)	
	骨髄腫	0/9 (0)	
T・B 分類不明のリンパ腫	d-large	0/32	無関係
	d-medium	2/8 (25%)	一部は ATL リンパ腫型?
	d-lymphoblastic	0/1	無関係

ATLL のリンパ腫型は組織像が pleomorphic とされてきたが、ATLA 抗体陽性を指標にすると、それ以外に d-medium の病理カテゴリーにもリンパ腫型が存在することが示唆された。文献 30a) および 32b) より引用

でしょう。ですから、いま ATLA 抗体が必ずしも陽性でなきゃならないということはないのかも知れないわけですね。……。だからそうやって考えてみると、この ATL の場合も細胞学で決めるということにした方がいいのと違いますかね。それで ATLA 抗体はプラスの例とかマイナスの例とか、それと Sèzary 症候群との関係とか、何かそういう具合にしないとなかなか難しいのと違いますか。……」

これに対し花岡は、「菅野さんがおっしゃるとおりなので、同じ病理ですから形態で、特に細胞核の形で ATL を診断するというのは或る点で非常にいいと思うんですが、そういう時に一番困るのは Sèzary 症候群という病気が存在すると。そしてほとんど、マーカーの点から見ても、経過から見ても、地理的部分から見ても違う。それから皮膚科の先生方は皮膚病変の形態、マクロの所見が全然違うとおっしゃいますので、これはやはり外さなければいけないだろう。その時、(細胞形態学は)無力ですね。」

私の考えは花岡の意見に最も近かった。「……要するに非常に迷うような症例では、(ATLA 抗体は)副診断的に役立つのではないか。7~8割ぐらいの症例の診断は臨床病態と形態で決まると思われます。……、色々と症例を重ねる必要があり、ATLA 抗体が陽性であったからといって、それを全て ATL であるとはいえないわけですね。陰性であったから ATL ではないといえない症例もあるわけですから、その辺は今後どのように解決していくか。だけど、ATLA 抗体は健康成人に陽性な場合があるとはいえ ATL 診断の非常に大きな武器になるのではないかと考えます」と述べた。

私は論文^{32b)}で、「ATLA 抗体は殆どの ATL 患者に陽性であるという日沼論文の結果を確認したのみならず、ATLA 抗体陰性の ATL 患者が稀にあり、この中に ATL ウイルス陰性の ATL が存在する可能性がある」と述べ、ATL ウイルス陰性の ATL 研究を本格的に開始することにした。また、形態学は ATL の診断に有用であるものの、病因ウイルスが明らかになった段階で、疾患概念と診断規準を見直すことが必要である。ATLA 抗体という客観的な検査法が利用できる段階になってきたので、私は ATL の疾患概念、疾患スペクトラム、診断規準などを再検討すべきであると考え始めた。すなわち、ATL の疾患概念は ATL ウイルスが病因となった T 細胞腫瘍と定義するのか、あるいは共通する染色体異常があれば、形態学と染色体異常で定義するのかという問題である。

ATL 多発地区の長崎大学と鹿児島大学の研究者たちはこの問題に対する関心が強かった。まず、長崎大学の市丸は、「(ATLA 抗体は)ATL が 19/19 (100%)、白血性でない T リンパ腫は 4/7 (57%) が陽性。……、それから non-T (いわゆる B 細胞リンパ腫) の検索数はまだ少なく、4 例は全て陰性でした。注目

すべきは、ホジキン病の 4 例中 3 例が陽性とかなり高い。……、T リンパ腫の組織像はホジキン病の Reed-Sternberg 細胞に似た巨細胞がよく見られることから、従来のホジキン病の中に T リンパ腫が紛れ込んでいる可能性が考えられる……。さらに、T リンパ腫の 3 例は陰性で、それらは……。先程下山先生の云われた IBL 様 T リンパ腫であり、……」と述べ、ATLA 抗体陽性は鑑別診断に有用と述べた。彼らは ATL を白血性 T 細胞リンパ腫と呼んできたものの、ATLA 抗体データの分析結果に基づき、ATL には白血病型とリンパ腫型があることを認め、両者を合わせて初めて ATL と呼び、従来の白血性 T 細胞リンパ腫という病名を棄てたのである^{30b)}。

鹿児島大腫瘍研究所教授の柚木一雄は市丸の報告に対する追加発言^{30b)}で、「ATLA 抗体の陽性率は ATL で 33/33 (100%)、T リンパ腫は 43/47 (92%)、菌状息肉症は 5/5 (100%)、non-T (いわゆる B) リンパ腫は 1/15 (6.7%)、ホジキン病は 4/7 (57%) であり、ATL と T リンパ腫はほぼ 100% 近い陽性率で相互に区別できない。以前より、これらと同じ疾患と見なしで ATL と一括してきたことは正しかった。しかし、菌状息肉症とホジキン病の ATLA 抗体陽性率がかなり高い。これは従来の(病理形態学的)診断に問題があり、その意味で ATLA 抗体陽性は鑑別診断に利用できる」と述べ^{30b)}、私の意見に賛成した。

菌状息肉症とホジキン病の 2 疾患の ATLA 抗体陽性率は ATL 多発地区では 50~80% と高いものの、非多発地区では 5% 以下と低く、大きな差があった。その主な理由は形態学的診断にあると思われる。ATL 患者の多い鹿児島や長崎地方の非ホジキンリンパ腫は多型細胞像で Reed-Sternberg 巨細胞を持つものが多く、この形態学的所見はホジキン病の診断規準に一致していたから、両者の病理形態学的な鑑別診断は難しい。菅野が主張した形態学だけで ATL を定義し診断することは、困難と思われた。

b) ATL ウイルスは輸血で感染する可能性が高いという証拠とその実証

私たちは凍結保存血清を用いて ATLA 抗体を測定すると、輸血による ATL ウイルス感染が強く示唆されるという大問題が明らかになり、その論文^{32b)}を書き上げていた。この問題の切っ掛けになったのは、表 6 上段のデータである。すなわち、ATL 非多発地区出身者の抗体陽性割合は急性白血病患者で 6/67 (9%)、非ホジキンリンパ腫患者では 2/107 (2%) であり、急性白血病患者に有意に高い ($p=0.035$) という所見である。

急性白血病患者はしばしば大量の輸血を受ける、特に大量血小板輸血を受ける患者が多い。そこで、輸血を受けた時期と ATLA 抗体陽性との関係を分析したところ、表 6 下段に示されるように、急性白血病患者で輸血を全く受けていない時期の ATLA 抗体陽性率は 0/16 (0%) と低く、輸血を受けた後の患者の

表 6. 輸血と ATLA 抗体陽性割合

A：急性白血病に注目		ATL 非多発地区 ATLA 抗体陽性割合 (%) と p 値	
慢性白血病	0/22 (0)	p=0.035	
急性白血病	6/67 (9.0)		
ATL を含む NHL	2/107 (1.9)		

B：輸血に注目		ATLA 抗体陽性割合 (%)	
		輸血後	輸血前
急性白血病		6/28 (21.4)	0/16 (0)
慢性白血病		0/6	0/9

ホジキン病		1/2	0/16 (0)
NHL	T 細胞リンパ腫	0/3	5/16 (31.3)
	B 細胞リンパ腫	0/14 (0)	0/36 (0)

文献 32b) より引用

ATLA 抗体陽性率は 6/28 (21.4%) と極めて高くなることが明らかとなった。しかも、このうちの 2 人は輸血前に抗体陰性であったものが輸血後の 1~3 ヶ月で陽転していることが明らかとなった。この事実は輸血で ATL ウイルスが感染する可能性を強く示唆すると考えられた。これは重大な問題と思われた。

そこで私は、この論文を投稿前に共同研究者の日沼と相談することにした。彼はこの専門家である第三者の大河内一雄に論文原稿の批判的査読をして貰い、意見を聞いてから投稿した方がよいというので、それに従うことにした。それは 1981 年 11 月初めのことである。大河内はオーストリア抗原（後に B 型肝炎ウイルス）が輸血により感染することを明らかにしていた高名な研究者である。彼からすぐ返事があり、「この問題は非常に重要なので出来るだけ早く 3 人で会って今後の対応を相談したい。11 月中旬に上京する用事があり、日沼も一緒なので、その時国立がんセンター病院で会うことにしましょう。論文に対する意見はその時までにまとめてお渡ししたい」と伝えてきた^{29c)}。

彼は、「この研究データは輸血による ATL ウイルス感染の可能性を強く示唆している重要な間接証拠であり、論文発表する価値は十分にある。但し、輸血による感染を立証するには直接証拠が必須であるという考察を加える必要がある」とアドバイスしてくれた。私はそれを受け入れて論文を完成し、直ちに投稿した^{32b)}。

さらに、この 3 人による相談によって、輸血による ATL ウイルス感染の直接証拠を早急に明らかにしなければならないということになった。その時検討されたのは、直接証拠を得るための研

究実施計画であり、その研究仮説と研究方法が特に問題になった。大河内が述べた主な論点は次のようなことであった^{29c)}。

まず研究仮説は、「下山の分析データから、ATLA 抗体陰性の患者が ATLA 抗体陽性の献血者からの輸血または大量の血小板輸血や顆粒球輸血を受けると、その 1~3 ヶ月後に患者（受血者）は ATLA 抗体が陽転する。その抗体価は経過により大きく変動せず、抗体価は持続する可能性が高い」と導かれる。この仮説を証明すると共に、ATLA 抗体陽性の血漿輸注後に抗体陽転の有無を調べる必要があることも合意された。

最も考慮を要した点は研究対象と研究方法である。理屈からいえば、事前に供血者の ATLA 抗体テストを行い、陽性と陰性に分けてそれぞれの輸血を受けた患者について、経時的に ATLA 抗体を測定すればよい。しかし、この研究方法は動物実験なら可能かもしれないが、ヒトを対象にした臨床研究でこれを行うことは倫理的に許されることではない。間接証拠が既にあるのだから、事前に判明した ATLA 抗体陽性の輸血は避けなければならない。それは医学的にも倫理的にも当然である。では「どうすればよいのか？」

当時の ATLA 抗体テストは MT-1 培養細胞を用いた間接蛍光抗体法であり、研究としては実施可能なものであるものの、当時は日沼研究室でしか行えなかった。ルーチンの輸血検査や臨床検査に導入できる方法ではなく、技術的にも人的にもまだ不可能であった。したがって、輸血を行う時点では、全ての輸血用血液や患者血液の ATLA 抗体テストは行えず、その陽性・陰性は不明であった。この状況は当面変わらないので、この研究仮説を明らかにするための臨床研究は、輸血用血液と患者の輸血前と輸血後の血液を凍結保存し、その凍結検体を用いた後ろ向き研究として行わざるを得ない。したがって、倫理的問題は起こらない。但し、輸血検査や臨床検査として簡便で正確な ATLA 抗体テスト法が開発され、臨床導入される時点で、この研究を中止する必要がある。

この線に沿って、大河内から次のような研究実施計画案が出された。すなわち、全ての輸血用血液の全パイロット血、輸血検査に提出された患者血液検体を可能な限り全てのものについてその血清を凍結保存する。輸血を受けた患者は輸血部で把握できるので、その後それらの患者から提出された検査用血液検体の余りを経時的に凍結保存する。これらの凍結保存検体を用いて、適当な時期に ATLA 抗体テストを行い、その結果と患者データとを突き合わせて分析する。

問題は保存すべき検体とその管理である。輸血のパイロット血の全て、および可能であれば輸血を受けた全ての患者の血液検体を経時的に収集し、凍結保存しなければならない。患者検体は臨床検査の残りを回収し、研究者が計画的に採血することはしな

い。これは大変手間のかかる仕事であるが、倫理的にはこの方法しか許されないだろう。研究も数年がかりになるので、手間や検体の数量は莫大になり、現実的に可能かということが危惧された。しかし、これ以外には倫理的に可能でかつ妥当な方法は考えられなかったので、大河内はこれでやってみようと言った。これができるのは輸血部教授の大河内のみであることから、彼がこの研究実施計画に従って研究することになった。そして彼は、細胞成分を含む全血輸血あるいは血液成分輸血によって ATL が感染し、細胞成分を含まない血漿のみの血液成分輸血では感染しないことを見事に実証した^{32c)}。

彼がこの研究を進めている間に、輸血による ATL ウイルスの感染予防対策を早急に考えることになった。そのためには ATL ウイルスの健康人キャリアからの献血を効率良く阻止する方法を考える必要がある。特に、簡便で精度の高い ATLA 抗体スクリーニング法の確立とその普及が必要であり、それができれば日赤による全献血者の ATLA 抗体スクリーニングが可能になる。また倫理的に問題にならない方法でその輸血を阻止する方法を考えなければならない。これらの問題について、早急に厚生省や日赤と相談することになった。そして、厚生省薬務局生物製剤科が輸血による ATL ウイルス感染予防の研究班を立ち上げ、これらは順次解決されて輸血による ATL ウイルス感染は予防されるようになった。その詳細は割愛する。

c) 抗体陽性の健康成人に pre-ATL が存在！

ATL 多発地区の ATLA 抗体のデータに対する質疑応答で、ATLA 抗体は ATL の診断ばかりでなく、ATL 初期病変の検出に有用であることがクローズアップされた。それは市丸報告に対する次のような追加発言から始まった^{30b)}。

私立宇和島病院院長の近藤俊夫は、「ATL 患者の家系の中に、臨床的に見ましてほとんど症状がないけれども、末梢血を見ますと、例えば白血球が正常であっても数%ばらばらと atypical lymphocyte が出ている。患者を子細に見ますと免疫能が低下している。例えば、呼吸器感染を繰り返すとか、皮膚の真菌症というような minimal symptom がある症例を時々見るような気がするわけですが、……」

これに対し市丸は、「ATL の家系の中ではそういう例は見つかってはいませんが、たとえば五島なんかではかなりいま見つかる……、ばらばらとどうも ATL 細胞みたいなものがでているけれど、臨床的に何らの症状もなく、非常に元気で暮らしているというのが数例見つかっておりますので、これの ATLA 抗体はどうであるかというようなこと、……その追跡、これは非常に大事な問題だと考えています。」

これに関連して高知医大内科学教授の三好勇夫は、2～3年前に亡くなられた ATL 患者の家族 3 代 14 名について調査してわ

かったことだという前置きで次のように追加発言した^{30b)}。「抗体陽性者は 5 名見つかっております。……、そのうちの一名は現在白血球が少し増加し 9,000～13,000 ぐらいありまして、少数の異常リンパ球が出現している。これはいま近藤先生が指摘されましたような症例であると……」

「一種の pre-ATL 的な可能性ということ……」と、司会の末舛が水を向けると、市丸は、「ええ、その可能性が多分にあるんじゃないかと考えます。」

この pre-ATL 的な血液所見は、1979 年 12 月の厚生省がん研究助成金指定研究班主催の T 細胞腫瘍シンポジウムで市丸が最初に指摘したこと^{12c)}である。しかし、これと ATLA 抗体との関係を彼らはまだ調べていなかった。他の施設の家族内調査で ATLA 抗体陽性の健康人に異常リンパ球が見つかるという pre-ATL の存在が明らかにされた。これによって多くの血液内科医は、ATLA 抗体を武器にすれば ATL の初期病変の研究は実施可能になると判断したようである。事実、これ以後この種の研究が勢いよく始まった。特に、ATL 多発地区の血液内科医たちは相当興奮していた。三好は話題になった家族調査結果を論文にまとめ、本シンポジウム直後に投稿、1982 年 4 月の出版で公表した^{33a)}。

一方、長崎大学の研究者たちも 2 名の ATLA 抗体陽性の健康成人が数年後に ATL を発症したことを論文発表した^{33b)}。この分析が可能であったのは、B 型肝炎ウイルス感染者の疫学調査のために 1971 年頃から健康成人の血清が定期的に保存されていたからである。このうちの 1 例は約 1 年 3 ヶ月間の pre-ATL 的な異常リンパ球と軽度の白血球増多症 (10,000～14,000) を示した後に典型的な ATL を発症した。この報告によって、確かに ATL ウイルスキャリアから ATL が発症すること、また pre-ATL 的な時期を経て典型的な ATL を発症する患者もあることが初めて証明された。

d) ATL 患者家族内に ATLA 抗体陽性者が集積

市丸は ATL 患者家族について ATLA 抗体を用いて詳しい調査を行い、次のように報告した^{30b)}。

「図 14 左は ATL が同胞発生した一家系図でございますが、斜線で示したのは ATLA 抗体陽性で……、同胞、奥さん、子供などかなり高率な陽性度を示しております。図 14 右はもう一つの家系図で、患者の兄弟が陽性、奥さんは陰性、子供さんは全部陰性でした。……。ATL を発生した家族の 9 家系 40 名では、配偶者 7 名の陽性率は 70% (5/7)、同胞 10 名でも高率で 50% (5/10)、子供 13 名ではぐんと下がって 15% (2/13)、それ以外の血縁者では 1/6 (17%)、血縁関係が全くない 4 名では 0 でした。要するに……、(ATLA 抗体は) 配偶者と同胞の陽性率が高いということに注目すべきだと思います。但し、(ATL の家

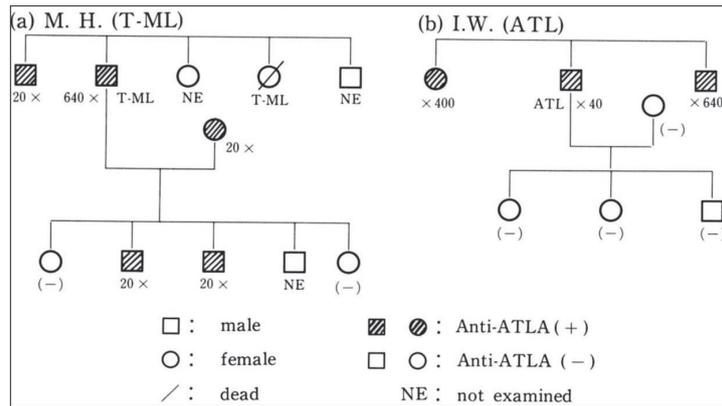


図 14. 2家系の ATLL 患者家族における ATLA 抗体陽性状況。
T-ML はリンパ腫型の ATLL のことである。図中の 20×あるいは×400 は抗体価を倍数希釈度で表したものである。文献 30b) より引用。

族内発生に関し) 配偶者の発生例はなく、同胞例ではかなりあることが注意をひくかと思えます。……、感染がもし発病に関係があるとしたら、かなり時間がかかるということ、同胞例に多いということから、何かウイルス感染に加わる遺伝的要因が関係するのではないかと考えられます。……」

日沼は直ちに質問し^{30b)}、「(先ほど示された図 14 を見ますと) ……、母親が抗体陽性の場合に子供が陽性だけでも、……、父親が陽性の場合に子供が陽性になる率というのはあまり無いみたいですね。……。母親が陽性の時だけに子供が陽性になる。絶対的かどうか知りませんが、そのご印象はどうですか?」

「実はそういう印象は今のところあまり強く受けていなかったのですが……」と市丸は述べたが、図 14 をよく見ると日沼の言う通りになっており、「さすがに目の付け所が違うなあ」と感心した。この感染ルートの問題は、次に述べる ATLA 抗体を指標にした疫学調査研究でより明らかになっていった。会場にいる研究者たちは研究が非常に早さでどんどん進んでいることを実感できたし、それが会場に熱気となって伝わっていった。

2) ATLA 抗体陽性者の疫学研究

日沼たちは、ATLA 抗体陽性者は ATL ウイルスキャリアであることを実験的に証明しながら、ATL 患者のみならず国内外各地の一般住民を対象に ATLA 抗体テストを行っていた。その規模はどんどん拡大し、ATL ウイルスキャリアの広範な疫学調査に進んでいった。その研究成果は厚生省がん研究助成金シンポジウム^{30c)}と原著論文^{34a,b)}で発表された。ここでは主にシンポジウムの記録^{30c)}を引用し、原著論文で補足しながらその要点を示すことにする。

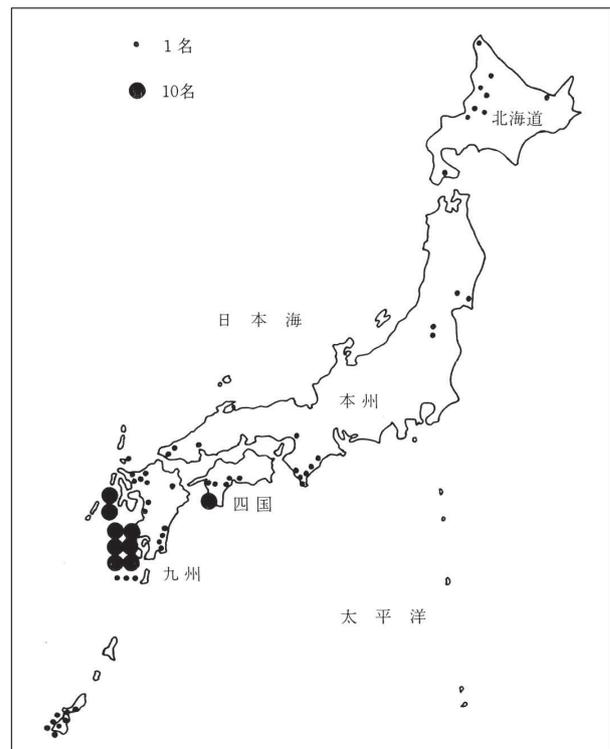


図 15. ATLA 抗体陽性の ATLL 患者の全国分布。
文献 30c) より引用。

a) ATL 多発地区は ATL ウイルスキャリア多発地区

彼はまず日本全国各地の健康成人の ATLA 抗体陽性率について次のように発表した。「……次に、抗体疫学研究の問題に入ります。ATL 患者、そういう診断を付けてぼくの所に各地の先生方が血清を送ってまいります。図 15 は ATLA 抗体陽性であった

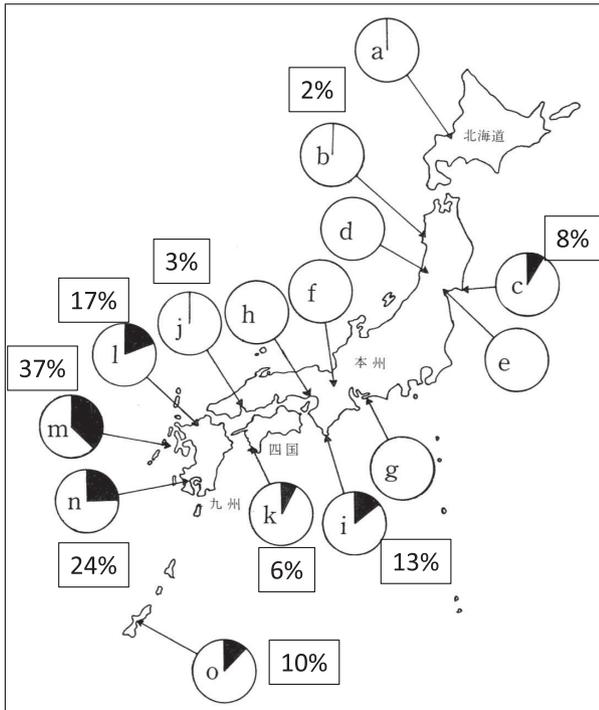


図 16. 全国各地域の成人 (40 歳以上) の ATLA 抗体陽性保有状況。文献 30c) より引用。

ATL 患者 142 例の全国分布を示したものです。……。沖縄から札幌まで、ATLA 抗体陽性の ATL 患者が分布しています。しかも北海道や東北出身で、九州に関係ない所でも、ATLA 抗体陽性の ATL 患者が少数ではありますが、あるということを強調したい。次に、健康人の ATLA 抗体陽性者の地域分布 (図 16) を調べました。九州、四国の他に石巻で陽性率が高いことが注目されます。」

つまり、健康成人の ATLA 抗体陽性率が高い地区と ATL 多発地区とはほぼ一致することが明らかにされた^{30c, 34a)}。ATLA 抗体陽性者は全て ATL ウイルスキャリアであるから、何故 ATL ウイルスキャリアは特異な地理分布を示すのだろうかという当然の疑問があり、これを解明するために、中国、朝鮮半島、東南アジア各地の抗体疫学研究が進められた。

b) 中国、朝鮮、東南アジアに ATLA 抗体陽性者はいない!

日沼は、中国、朝鮮半島、東南アジア各国の住民を対象に ATLA 抗体テストの結果を次のように発表した^{30c)}。「次に外国人の血清を若干テストした結果 (表 7 上段) を申し上げます。まず東南アジアの血清、これは札幌医大衛生学教室の浦沢教授が数年前から、日本脳炎やら、いろんなアルボウイルスの調査で東南アジアの人たちの血清を集めておられた。……、年齢が全部分かっているんです。その中にはラオス、タイ、インドネシア、そ

表 7. 外国の ATLA 抗体陽性者

地域	国・人種	年齢	陽性割合 (%)
アジア	台湾	?	2/39 (5)
	ラオス	>40	0/20
	タイ	>10	0/17
	ビルマ (ミャンマー)	>40	0/4
	インドネシア	?	0/61
南太平洋	ニューギニア	≥30	0/132
アジア	韓国	≥30	0/373
	台湾	≥30	3/162 (1.9)
	中国	≥30	1*/77
	フィリピン	≥30	0/153
南太平洋	ソロモン諸島	≥30	2/182 (1.1)
北米	アメリカインディアン	≥30	1#/149
西インド諸島	プエルトリコ	≥30	0/104
	ドミニカ共和国	≥30	2/191 (1.0)
南米	ブラジル	≥30	1#/170
ヨーロッパ	デンマーク	≥30	0/108
	イスラエル	≥30	0/104
ヨーロッパ	ギリシャ	≥30	0/104

*日本人, #インドネシア人。上段は文献 30c) より, 下段は 34b) より引用

れからニューギニアまで含んでいます。ところが驚くべきことに、一人も陽性者がいません。これとは全く違う一群……私の前任者の徳田先生がビルマ (ミャンマー) から血清を沢山集めておられたんですけども、年齢が分からない。とにかく 200 人ばかりやってみると全部マイナスですね。この表にはまとめられていないが、中国にも、朝鮮にも ATLA 抗体陽性者はいない。東南アジアも全くマイナスでございます。台湾での調査も行われ、陽性者が 2 人 (5%) いた。この陽性者の調査により、日本が 1895 年 (明治 28 年) の日清戦争に勝ち、台湾は下関条約で日本へ割譲され、日本の植民地支配を受けていた時代に日本人キャリアから移されたらしいと判明した。」

ATL ウイルスキャリアは九州、沖縄など日本の南西部に多いという事実から、その起源は何処にあるのか、中国、朝鮮、南方諸国の民族に繋がっているのではないかとすることは誰も考えていた。ところが、ATLA 抗体テストの結果は予想外で、朝鮮、中国、インドシナの各諸国、インドネシア、ニューギニアに陽性者はいないという期待はずれの結果が出た。但し、この頃はフィリピンなどの東南アジア地域に未調査な国々があった。

この近隣諸国の抗体疫学調査の論文は少し遅れて1983年に出された^{34b)}。この遅れは恐らく日沼たちが、東南アジアを含む近隣諸国にATL ウイルスキャリアは本当にいないのかを確認するために、より広範な追加調査を行ったからである。さらに、イギリスのD Catovskyらが黒人のATLを1982年3月に論文報告³⁶⁾したことにとも関係があると思われる。黒人のATL患者は全てカリブ海の西インド諸島またはガイアナ出身者であり、HTLV抗体はテストされた患者4人全員に陽性であると報告された。したがって、日本人と黒人以外にその間を埋める人種やATL ウイルスキャリア多発地区は世界の何処かにはあるはずだと思いが研究者の胸を突いていたに違いない。日沼たちの広範な抗体疫学調査結果を表7(下段)に示されているが、ソロモン諸島とドミニカ共和国に1~2%の陽性者がいた他は日本人と何らかの繋がりを持っている人が陽性である。ドミニカ共和国は西インド諸島に属し、これは恐らく黒人である。ソロモン諸島の住人は殆どメラネシア系であることから、ポリネシア、ミクロネシア、メラネシアの調査はさらに必要であろうが、日本の九州南西部のような多発地区は見つけられなかった。東南アジア諸国の住民は陰性で、日本人と黒人を結ぶ他の人種や多発地区に関する回答は得られなかった^{34b)}。

c) 加齢と共に ATLA 抗体陽性者が増える

ATLA 抗体の疫学調査は日沼の報告^{30c, 34a)}と愛知県がんセンター研究所疫学部の田島和雄の報告^{30d, 35a,b)}があるが、より詳細な田島の研究成果を取り上げる。彼はATL多発地区の長崎県五島列島と非多発地区の愛知県三河湾篠島の2ヶ所を疫学研究フィールドに選び、住民検診や学校の児童健康診断を活用し、承諾を得て健康人血清のATLA抗体テストを精力的に行った結果を報告した^{30d, 35a,b)}。日沼との共同研究である。予想されたように、ATLA抗体陽性者は篠島にはなく、ATL多発地区の五島列島に多い。

「先ほどから非常に問題になっておりますのはATLの病因としてのATLウイルスの存在です。これは疫学的視点からかなり確かであると思っております。……。ATLウイルスの感染様相の一つの特徴は、……年齢分布でありまして、高齢者になると抗体陽性率が上昇してきます。……。私たちの五島列島(445人)の分析でも、図17に示されるように、ATLA抗体陽性率は20歳ぐらいからどんどん高くなり、40%近くに達します。20歳以下の年齢層では、9歳男子の1例だけが陽性です……。ATL好発地区においても20歳以下では陽性者はほとんどありません」^{30d)}。

d) 夫から妻への水平感染が強く疑われた!

年齢が高くなるにつれてATLA抗体陽性率が高くなるという現象は、ATLウイルスの感染経路、感染率の経年的変化、感染

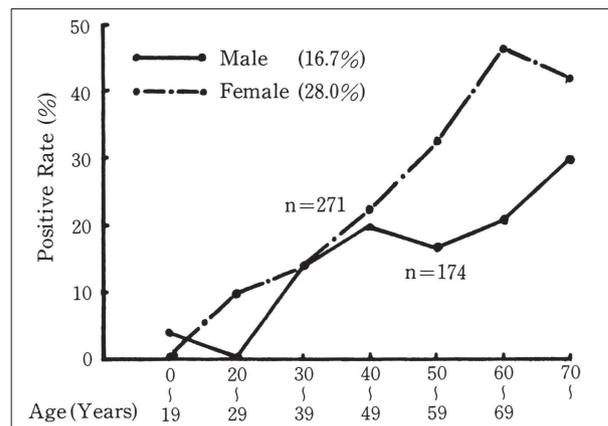


図17. 長崎県五島列島の地区住民の性別・年齢群別のATLA抗体陽性率の分布。
文献30d)より引用。

表8. 71組の夫婦間のATLA抗体陽性・陰性の組み合わせ分布(括弧内の数値は20歳以上の男女別陽性割合から算出した期待値)

		妻		合計
		陽性	陰性	
夫	陽性	9 (4.3)	4 (10.5)	13
	陰性	10 (16.4)	48 (39.9)	58
合計		19	52	71

文献30d)より引用

時期と宿主の抗体産生能などに関連すると思われる。疫学分析で何処まで真実に迫ることができるのか、興味ある問題である。田島はさらに分析し、原因の1つとして夫婦間感染の可能性を次のように指摘した^{30d)}。

「ATLA抗体陽性率が加齢と共に高くなる現象を男女別に分析してみると(図17)……、40歳ぐらいまでは男女差はほとんどありませんが、40歳を過ぎてきますと、女性と男性で陽性率に差(女性が高い)が生じてきます。……。男性の方が早く死んでしまうため見かけ上、女性の方が高くなったのか、あるいは男性側にウイルスに対する抵抗性があるのか、女性の方が感染しやすいのか、幾つかの因子が考えられます。……特に注目して頂きたいのは夫婦間の感染様相であります。表8は五島列島の地区住民から71組の夫婦を取り出して、これの陽性・陰性の組み合わせ数を示したものです。……。その地区の男女20歳以上の陽性率(男20.8%, 女29.1%)からそれぞれの夫婦の期待組数を算出し、実測値と比較しました。そうすると陽性と陽性、陰性と陰性の夫婦組数は期待値よりもかなり高い。逆に夫が陽性で妻

が陰性という実測組数は期待組数よりはるかに少ない。妻陽性で夫陰性の組数もやや少なく期待値との差も小さい。……これらの分布の偏りは統計学的に有意 ($\chi^2=13.3$, $P<0.01$) です。このデータから夫婦間の水平感染、しかも夫から妻へという方向性が示唆されます」(その後出された原著論文^{35a)}では夫婦121組と数を増やして分析されていたが、結果はこの傾向がより顕著になった。)

この時、感染時期と母子感染に関する討論が東京大学医科学研究所教授の豊島久真男のコメントから始まった^{30d)}。「抗体のことなんですが、私どもの経験では avian leukemia virus の場合、自然感染が10%ぐらいあるわけです。プロイラー(食用の若鶏)の時期ですから、大体70日から90日くらい経っていますが、100羽以上集めた血清でもまず抗体はございません。生まれる頃に感染すると、(免疫寛容によって)生後3ヶ月ぐらいの間抗体は出ないと考えて当たり前なんです。ところが生後1ヶ月ぐらい経った頃に感染すると、(個体の)免疫機能が始まりますので、1ヶ月後に立派な抗体が出来ますから、今まで見て頂いたデータで判断すると、むしろ非常に早期に感染しているんじゃないかという印象を受けます。」

これを聞いていた大河内は、B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアの成立に母子感染が必要だということがわかっており、ATLA抗体の出方からATLウイルスの母子感染が疑われる。HBVの母子感染の疫学調査を沖縄の先の台湾に近い西表島の住民を対象に行っているの、同時にATLA抗体を測定して、ATLウイルスの母子感染の研究を開始したと発言した^{30d)}。

また、大阪大微生物研究所教授の高橋理明は母子感染を疑うとして、次のように述べた^{30d)}。「私はこの演題とそれから前(市丸先生)のfamily study^{30b)}をお聞きして感じますことは、この感染はHBVによく似ているんじゃないかという感じがします。幼児期に感染した場合、これは母子感染が主じゃないかと思うんですが、……」

e) 母子感染が濃厚となる!

こうしてATLA抗体陽性者は加齢と共に増加するという現象は、HBVと動物レトロウイルス感染後の抗体発現様式に関する研究成果を参考にすると、ATLウイルスの母子感染によって説明ができるのではないかと強く示唆された。

田島はシンポジウム後に母子感染の疫学分析を行っていた。原著論文^{35a)}にはその見事な結果が示されていた。それは表9に示されている。母親とその子供の分析で、ATLA抗体陽性の母親の子供に抗体陽性の子供が多く(35%)現れるが、抗体陰性の母親の子供は65例中の1例(1.5%)の例外を除いて見事に抗体陰性である。例外の1例は輸血を受けていた。このように母子間には見事な相関が認められた。これによって、ATLウイルス

表9. ATLA抗体+と-の母親の子供のATLA抗体陽性割合

子の年齢	ATLA抗体陽性割合(%)			
	母+の場合		母-の場合	
0~19	0/6	0	0/26	0
20~39	4/10	40	0/22	0
40~	11/24	45.8	1*/20	5
合計	15/40	37.5	1*/65	1.5

*輸血歴あり。文献35a)より引用

の母子感染が明らかとなったが、それは垂直感染なのか水平感染なのかまだ確証はなかった。20歳までは抗体陽性者が現れないことから、それは恐らく早期の垂直感染であろうと想定された。彼の抗体疫学研究は夫から妻への水平感染と母から子への恐らく早期の垂直感染という2つの重要な感染ルートを強く示唆するという見事な成果を上げた。この結果は1982年8月の第41回日本癌学会総会シンポジウム^{35b)}でも発表された。

f) ATLA抗体陽性者はATLウイルスキャリア!

この抗体疫学研究の討論^{30d)}で、副次的にATLウイルスキャリアの問題がクローズアップされた。上述の高橋の質問はさらに次のように続いた。「こういったもの(母子感染のこと)を詳細に追跡するにはATLA抗体は非常に有力な武器になると思いますが、これはあくまで抗体ですから、個体によって、(ATLは)もちろん免疫細胞そのものの病気ですから免疫がよく働かないという免疫不全の場合もあり、たとえ感染あるいは発病していても抗体が出来ないケースもあると思われます。ですから、精細な追跡には、肝炎と同じように抗原側からの追跡も必要であろうと思います。肝炎の場合、血清中に沢山の抗原が出ておりますから、それを追跡することによって現在全て発病の診断をしているわけです。ATLの場合、塗抹標本の白血球、それらしい細胞を既知の抗体で(ATLAを)検索する、そういう診断法は出来るんでしょうか?」

これに対し日沼は、「私どもがATL患者の末梢血を調べた限りでは、相当沢山調べておりますけれども、新鮮な血液の白血病細胞では抗原(ATLA)は検出されません。ところがその白血病細胞を培養いたしますと、全てではございませんけれども、……2日か3日培養しただけで抗原(とウイルス)が出現してまいります。(生の白血病細胞)そのものでは発現しません。ただ培養しますと、まず今のところATLと診断された限りの10例とか20例でございますけれども、培養のいつかの時には必ず陽性に出てくる。In vitroに持ってくると初めて検出される。In vivoの状態では検出できておりません。」

ATLA 抗体陽性者は患者であろうが健康人であろうが、全て ATL ウイルスキャリアであるという重要な問題が証明された。この結果は 1981 年の癌学会総会一般演題^{37a)}と 2 編の原著論文^{37b,c)}で公表された。ウイルス抗体陽性者はウイルスキャリアであるという現象は正にレトロウイルスの特徴である。

これに関連して私は患者に ATLA 抗体がありながら、何故 ATL の発病が阻止できないのかという素朴な疑問^{30d)}を投げかけたところ、大阪大学微生物研究所教授の加藤四郎から「マレックの場合はまさに抗体があって、しかも癌になるという例である。この場合の抗体はウイルスに対する抗体であって、決して癌細胞に対する抗体ではない。このことはマレック T リンパ腫の発症に関する重要なポイントであるので、ATL 患者に存在している ATLA 抗体もこの点に留意して抗体の性状やその特性を見極める必要がある」という有益な示唆が述べられた^{30d)}。

1982 年 1 月に行われた「ATL とその病因」と題する厚生省がん研究助成金シンポジウムは、全て ATLA 抗体を測定して得られた最新の臨床と疫学研究成果であり、日沼論文^{27a)}を除いて全て論文公表前のものであったから、参加した研究者たちは ATL とその病因ウイルスの研究がここまで進んでいたことを知って大きく驚いたのである。厚生省がん研究助成金による指定研究・LSG 小班が 1978 年に始めてから 4 年足らずの期間で成し遂げた研究成果であることは、私たちの大きな誇りになった。

文 献



- 20) a) 末舛恵一。「56 指-1：がんの集学的治療の研究」総括研究報告書、厚生省がん研究助成金による研究報告集（1981 年度）；1982：942-998。
b) 末舛恵一。「56 指-1：がんの集学的治療の研究」総括研究報告書、厚生省がん研究助成金による研究報告集（1982 年度）；1983：443-458。
- 21) 昭和 55 年度日本学術振興会年報。日本学術振興会；1981：34-35 と 144-146。
- 22) a) Leukemia Markers. edited by Knapp W. Academic Press；1981。
b) Shimoyama M, Minato K, Tobinai K. Immunological, clinical and prognostic characteristics of Japanese T-cell lymphomas. In Leukemia Marker (ibid)；1981：525-528。
- 23) a) Grossi CE, Webb SR, Zica A, et al. Morphological and histochemical analysis of 2 human T-cell subpopulations bearing receptors for IgM or IgG. J Exp Med. 1978；147：1405-1417。
b) Costello C, Catovsky D, O'Brien M, et al. Chronic T-cell leukemias 1. Morphology, cytochemistry and ultrastructure. Leukemia Res. 1980；4：463-476。
- 24) a) Gallo RC, de-The GB, Ito Y. Kyoto workshop on some specific recent advances in human tumor virology. Cancer Res. 1981；41：4737-4739。
- b) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, 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；77：7415-7419。
- 25) 日沼頼夫。新ウイルス物語—日本人の起源を探る—(中公新書 789)。中央公論社；1986：65-71。
- 26) a) 日沼頼夫。成人 T 細胞白血病ウイルス—初期研究—。感染・炎症・免疫。1982；12：21-29。
b) 日沼頼夫。ヒト白血病ウイルスを追って。自然。1982；9月号：58-65。
c) 中井益代。成人 T 細胞白血病ウイルスの形態学的研究。癌と化学療法。1983；10 (2号 part II)：663-668。
- 27) a) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, 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；78：6476-6480。
b) 日沼頼夫, 永田欽也, 花岡正男, ほか。成人 T 細胞白血病 (ATL) の成因に関するウイルス学的研究, 第 1 報 ATL 由来培養株に見いだされた ATL 関連抗原に対するヒト血清の反応性とその細胞株からなる C 型ウイルス粒子の検出。日本癌学会総会記事。1981；40：333。
- 28) Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1982；79：2031-2035。
- 29) a) 下山正徳。日本人の T 細胞腫瘍と B 細胞腫瘍 (20)。血液フロンティア。2004；14：636-647。
b) 下山正徳。日本人の T 細胞腫瘍と B 細胞腫瘍 (21)。血液フロンティア。2004；14：778-791。
c) 下山正徳。日本人の T 細胞腫瘍と B 細胞腫瘍 (22)。血液フロンティア。2004；14：942-957。
- 30) 国立がんセンター運営部企画室 (編集), 末舛恵一, 河内卓 (監修)。成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) とその病因, 第 5 回 (1981 年度) 厚生省がん研究助成金によるシンポジウム。ライフサイエンスセンター；1983。
a) 下山正徳。腫瘍細胞の表面マーカー。Idem. 23-44。
b) 市丸道人。Family study. Idem. 45-66。
c) 日沼頼夫。ATL ウイルス (ATL ウイルス) 発見の端緒と ATL ウイルスの疫学。Idem. 91-110。
d) 田島和雄。疫学的解析。Idem. 67-89。
e) 吉田光昭。ATLV の分子生物学的解析。Idem. 149-171。
- 31) Hanaoka M, Takatsuki K, Shimoyama M (editors). Gann Monograph on Cancer Res No. 28. Adult T-cell leukemia and related disease. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, and Plenum Press, New York and London; 1982。
- 32) a) 下山正徳, 湊啓輔, 日沼頼夫, ほか。成人 T 細胞性白血病関連抗体 (ATL-associated antibody: ATLA) 陽性疾患について。日本臨床血液学会総会抄録集。1981；23：221。
b) Shimoyama M, Minato K, Tobinai K, et al. Anti-ATLA (antibody to the adult T-cell leukemia cell-associated antigen)-positive hematologic malignancies in the Kanto district. Jpn J Clin Oncol. 1982；12：109-116。
c) 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；46：245-253。
- 33) a) Miyoshi I, Taguchi M, Fujishita M, et al. Asymptomatic type C carriers among the family of an adult T-cell leukemia patient. Gann. 1982；73：339-340。

- b) Kinoshita K, Hino S, Amagasaki T, et al. Development of adult T-cell leukemia- lymphoma (ATL) in two anti-ATL-associated antigen positive healthy adults. *Gann*. 1982; 73: 684-685.
- 34) a) Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, et al. Antibodies to adult T-cell leukemia virus associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and control in Japan. *Int J Cancer*. 1982; 29: 631-635.
b) Hinuma Y, Chosa T, Komoda H, et al. Sporadic retrovirus (ATLV) seropositive individuals outside Japan. *Lancet*. 1983; 1: 824-825.
- 35) a) Tajima K, Tominaga S, Suchi T, et al. Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia virus; possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*. 1982; 73: 893-901.
b) 田島和雄. 成人 T 細胞白血病の疫学的解析. 第 41 回日本癌学会総会シンポジウム VI 「成人 T 細胞白血病の病態と治療」. 癌と化学療法. 1983; 10: 690-698.
- 36) Catovsky D, Greaves MF, Rose M, et al. Adult T-cell lymphoma-leukemia in blacks from the West Indies. *Lancet*. 1982; 1: 639-643.
- 37) a) 菅沼和雄, 日沼頼夫, 永田欽也, ほか. 成人 T 細胞白血病 (ATL) の成因に関するウイルス学的研究, 第 1 報 ATL 患者の新鮮末梢血リンパ球短期培養における ATL 関連抗原と C 型ウイルス粒子の発見. 日本癌学会総会記事. 1981; 41: 333.
b) Hinuma H, Gotoh Y, Sugamura K, et al. A retrovirus associated with human adult T-cell leukemia: *In vitro* activation. *Gann*. 1982; 73: 341-344.
c) Gotoh Y, Sugamura K, Hinuma Y. Healthy carrier of human retrovirus, adult T-cell leukemia virus (ATLV): Demonstration by clonal culture of ATLV-carrying T-cell from peripheral blood. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 1982; 79: 4780-4782.

(次号へつづく)



15. ATL 周辺疾患の研究と 自然史解明に向けた 議論



1) ATLA 抗体と ATLV の発見で臨床研究の質が変わった a) ATLV は ATL の病因ウイルスという分子生物学的証拠

日沼は LSG 班会議で ATLV が ATL の病因ウイルスであることを証明するには、コッホの 3 条件を検証しなければならないが、ウイルス性腫瘍ではそれは不可能であると語っていた。特に、コッホの原則の第 3 条件が問題であり、同じ病気から単離され、培養された微生物が動物に同じ病気を起こすことを証明しなければならないと規定されていた。しかし、ATLV はヒト以外の動物に ATL を起こすことは知られていなかったため、ヒトで実験的に証明することになる。しかし、それは倫理的に不可である。したがって、コッホの原則には従えず、分子生物学的研究あるいは疫学的研究によって、ATLV は確かに ATL の病因ウイルスであることを証明することが必要であった。

日沼は ATL の病因ウイルスを発見した後で、三好が樹立した培養株の MT-1 と MT-2 細胞に認められる C 型ウイルスの遺伝子解析を(財)癌研究会癌研究所・腫瘍ウイルス部の吉田光昭に依頼した。吉田はこの C 型ウイルスが分子生物学的にレトロウイルスであり、そのプロウイルス DNA が ATL 細胞 DNA 中にモノクローナルに組み込まれていることを発見した。彼はこの所見からこの C 型ウイルスが ATL の病因ウイルスであると判断し、正式に ATLV と命名した²⁸⁾。

しかし、ATLV の遺伝子に既知のがん遺伝子は存在せず、また細胞 DNA 中にモノクローナルに組み込まれた ATLV プロウイルスの位置は症例毎に異なっていることから、ATLV の発がん機構の解明は簡単ではないと思われた。

吉田は 11 月にこの研究結果をまとめて米国の国立科学アカデミー紀要に投稿し、4 ヶ月後の 1982 年 3 月にその論文²⁸⁾が出版された。また、この研究要旨は論文出版 3 ヶ月前の 12 月に行われた分子生物学会で報告され、さらに 1982 年 1 月の厚生省がん研究助成金シンポジウムでも報告^{30e)}されたので、ATL は ATLV によって発症するウイルス性腫瘍であることが本邦の血液内科医や病理医のみならず多くの基礎研究者にも広く知れ渡った。

ちょうどその頃、T 細胞腫瘍は ATLV プロウイルスや T 細胞レセプター (T-cell receptor, TCR) 遺伝子の DNA プローブを用いたサザンブロット (Southern blot) 法による遺伝子解析が可能になっていた。個々のリンパ系腫瘍で ATLV が確かにその病因に直接関わっていることを示すには、腫瘍細胞 DNA を用いて

本コーナーのタイトル「Be Ambitious!」はウイリアム・エス・クラーク博士の名言“Boys, be ambitious like this old man”から拝借しました。「未来を自ら切り拓くべし」という後進への強い期待の意も込めて、長年に渡り、血液学の世界で活躍して来られた名誉会員の先生方から現役の先生方に向けた熱く且つ含蓄豊かなメッセージをお届けいたします。



国立研究開発法人・国立がん研究センター・中央病院・臨床研究支援部門客員研究員
国立病院機構・名古屋医療センター名誉院長
下山 正徳

ATLV プロウイルスのモノクローナルな組み込みと TCR 遺伝子のモノクローナルな再構成を検出することが必要になっていた。特に、腫瘍細胞 DNA 中の ATLV プロウイルス DNA がモノクローナルに組み込まれていることを検出する遺伝子診断は、その腫瘍が ATLV によって発症した ATL であることを示す究極の確定診断法となった。

b) ATL 周辺疾患とは

1981 年 6 月以降から LSG の研究者たちは各施設で凍結保存されていた血清あるいは採血された各種の白血病、リンパ腫、およびその類縁疾患の患者血清の ATLA 抗体を測定し、その結果に基づいて各自の臨床研究を一斉に始めていた。そして、ATLA 抗体陽性者は ATLV キャリアであり^{37a~c)}、ATL は ATLV キャリアから発症する特異な T 細胞腫瘍であることが明らかになった^{33c)}。

1982 年の LSG 班会議で、ATL 患者以外に ATLA 抗体が陽性の患者が報告された。それらには、多様な疾患が含まれていた。まず、ATL と異なる疾患とされていたホジキン病、T-CLL、非多形細胞型 T 細胞リンパ腫などの一部が ATLA 抗体陽性であったので、これらと ATL との異同が問題となった。この問題は後に触れる。

さらに、ATL ではないと思われる皮膚や肺の慢性反応性リンパ球様細胞浸潤病変を持つ患者が ATLA 抗体陽性であることが判明した。そして、これらの患者は長年の非定型的な経過を経て、典型的な ATL へ移行した。この臨床的な長期観察によって ATL の初期病変が明らかになると共に、局所病変の細胞 DNA の遺伝子診断で ATLV プロウイルス DNA がモノクローナルに組み込まれていることが明らかになった。私たちはこれらの症例を非定型的 ATL と呼び^{38a, 39a)}、長期間にわたる観察研究によって ATL の自然史と臨床経過の多様性を明らかにすることができた。

厚生省がん研究助成金の指定研究班に属する LSG 班の研究者たちは、ATLA 抗体陽性という指標を得て、このような症例を経験することになった。それらは一括して「ATL 周辺疾患」と呼ばれ、それに関連するいろいろな問題を集中的に討議し、ATL の疾患概念と自然史を正確に把握することが必要と考えるようになった。そこで、1983 年 1 月に指定研究班の LSG が主催する「ATL 周辺疾患シンポジウム」を開催し、各施設からの ATL 周辺疾患の症例報告に基づいてこれらの問題を検討することにした。

「ATL 周辺疾患シンポジウム」の記録は、図 18 に示されるように、邦文³⁸⁾と英文³⁹⁾で出版された。このシンポジウムの記録から、当時の研究者が ATL の初期病変、病型、臨床経過の多様性、自然史をどのように把握していったのかを述べることにする。

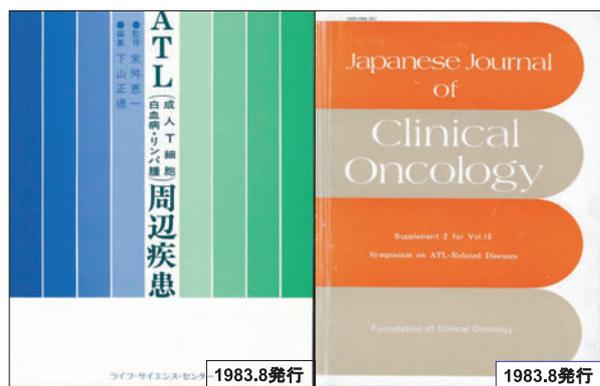


図 18. 「厚生省がん研究助成金による LSG 主催のシンポジウム (1983.1.21) : ATL 周辺疾患」の記録。

2) ATL 周辺疾患シンポジウム

このシンポジウムは 1983 年 1 月 21 日に開催された。LSG 班員の 16 名を中心に、参加施設の血液内科医や病理医、関係の深い基礎研究者や皮膚リンパ腫を研究している皮膚科医などを加え、総勢約 100 名近くの研究者たちが参加した。ATLA 抗体テストが行えるようになってから、研究者たちは ATL の初期病変と多様な発症様式に気づき、自然史の観点からそれらを整理して、特徴ある臨床病型が存在することを認識できるようになった。

a) ATL の初期病変と臨床経過の多様性はどのように把握されたか

① 国立がんセンター病院の症例報告：非定型的な臨床経過

このシンポジウムは、国立がんセンター病院の私たちの症例報告から始められた。

第 1 例は患者 KS で、1982 年に 34 歳となった盛岡市生まれの男性である。その 10 年前の 1972 年 5 月頃から動作時に軽い呼吸困難感が始まり、息苦しさ、頻回の空咳、それによる胸痛などの症状が進み、7 月に同愛記念病院を受診した。その時の胸部 X 線写真で全肺野に淡い雲状陰影がび漫性にあり、さらにやや濃い雲状陰影が左下肺野にあった (図 19A)。肺機能検査で中等度の閉塞性障害が認められ、血液ガス検査で、pH、pCO₂、総 CO₂ などは正常、pO₂ と O₂ 飽和度はそれぞれ 76 mmHg と 92% でやや低下していた。呼吸困難などの症状が進むので、1972 年 11 月に開胸肺生検が行われた。肺はび漫性のリンパ球浸潤があり、正常構造は失われていた (図 19B)。この所見から、患者は lymphomatoid granulomatosis と診断された。患者の職業歴から塵肺が疑われ、その労災認定を受けていた。その頃の末梢白血球数は正常で、血液像に異常所見は認められていなかった。

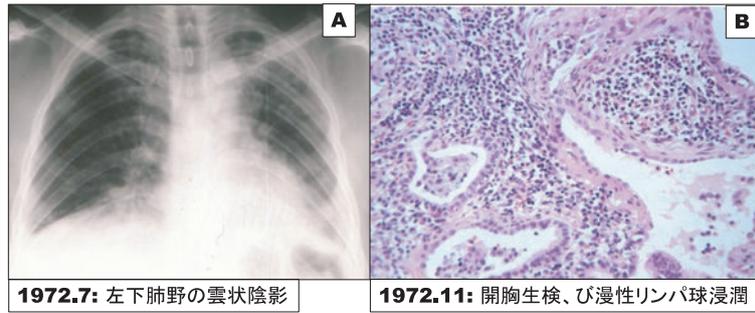


図 19. 患者 KS の肺 XP (A) と開胸生検の組織像 (B)。
文献 38a), 39a) より引用。

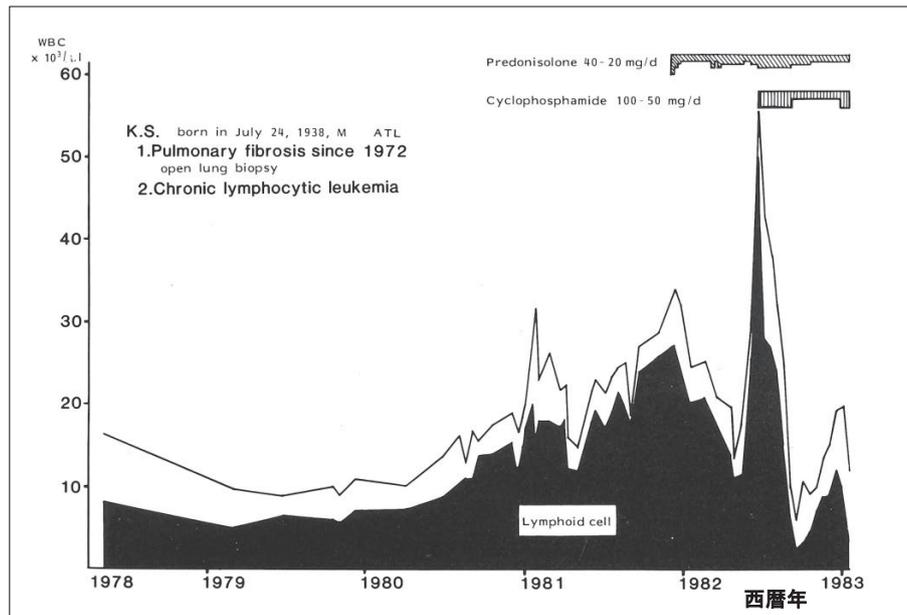


図 20. 患者 KS の臨床経過図。
文献 38a), 39a) より引用。

患者 KS はその後対症療法で経過観察された。呼吸困難と肺のび慢性陰影は徐々に増強し、1978年5月には酸素吸入が必要となり、再入院することになった。その時、末梢血は $10,000/\mu\text{l}$ をやや超える白血球増多があり、その主体は $7,000/\mu\text{l}$ 以上の、ほぼ正常な小リンパ球の形態を持つ Tリンパ球の増多であった。この Tリンパ球増多症は約2年半続いた (図 20)。当時の CLL の診断規準では、末梢血リンパ球数は $10,000/\mu\text{l}$ 以上となっていたので、CLL とは診断されず、Tリンパ球増多症と診断されていた。

1980年10月以降の約2年間にリンパ球数は $10,000\sim 20,000/\mu\text{l}$ の間を変動しながら徐々に増え、T-CLL へ移行した。しかし、リンパ球の形態は核変形が強く、ATL に特徴的な花細

胞が見られるようになった。この患者の呼吸困難と肺 X 線所見は増悪と寛解を繰り返していた。1981年12月頃から患者は呼吸困難と肺 X 線所見が増悪し、末梢血の Tリンパ球細胞数は $26,000/\mu\text{l}$ 以上となり、血清 LDH 値は高値となった。この時の白血病細胞は完全な花細胞になっていた。この時点で初めてプレドニソロン $20\sim 40\text{ mg/day}$ の経口投与による治療が開始された。患者の症状は急速に改善し、リンパ球数も徐々に低下し、1982年5月には $10,000/\mu\text{l}$ へと減少した (図 20)。しかし、ステロイドホルモン剤の経口投与が続けられていた1982年6月に呼吸困難と肺 X 線像は急速に増悪し、白血球数も $43,000/\mu\text{l}$ へと急増した。シクロホスファミド 100 mg/day の経口投与の追加によって患者は再び急速に症状が改善し、寛解状態になっ

た。この頃、患者は ATLA 抗体が陽性と判明し、ATL へと診断変更された。

症例 2 は患者 TU で、1982 年に 44 歳になった盛岡市生まれの女性である。彼女は 1973 年 35 歳になった時から頑固に再発を繰り返すかゆみを伴った皮膚紅皮症を患っていた。皮膚紅皮症は徐々に広がったという。1978 年にたまたま階段から落ちて背骨を打ち、一時排尿困難と歩行困難を来して初めて医師に掛かった。その時、皮膚科を受診し、菌状息肉症の扁平浸潤期と診断され、副腎皮質ホルモンの塗布とテルモパンで局所治療が行われ、軽快した。その後、皮膚病変は徐々に全身化したけれど、患者は病院に通院しなくなった。

1981 年 5 月に第 2 子のお産のために同愛記念病院に入院した時、白血球数は $27,200/\mu\text{l}$ へと増加し、その 44% は T リンパ球であることが初めて指摘された。この時、皮膚紅皮症は図 21 のように全身化し、皮膚科医によってセザリー症候群と診断された。その後、患者は通院しなくなった。1 年後の 1982 年 2 月に来院した時、白血球増多や T リンパ球増多はほぼ同じレベルで推移していた。この頃、同愛記念病院の皮膚科医と臨床検査技師からの依頼を受け、ATLA 抗体テストを行ったところ陽性と判明したので、この患者はこの時点で ATL と診断された。

皮膚生検の病理所見は図 22A に示されるように、真皮上層に板状の細胞浸潤があるものの典型的な Pautrier's microabscess は見られなかった。白血球細胞は、図 22B に示されるように、核が腎臓形のものや chicken fingerprint が見られるものが多い。経過から類推すれば、患者 TU は 1973 年頃の限局性皮



図 21. 患者 TU の 1981 年 5 月頃の皮膚紅皮症。
皮膚科医の診断はセザリー症候群。文献 38a), 39a) より引用。

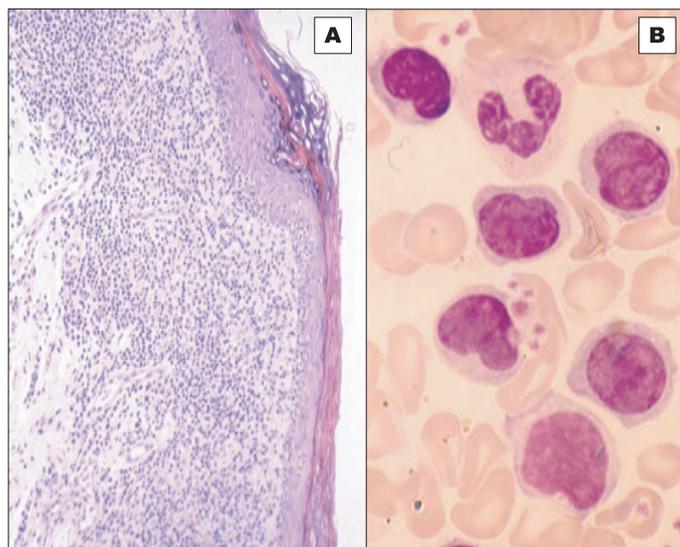


図 22. 患者 TU の皮膚生検の病理所見と末梢血白血球細胞の形態。
文献 38a), 39a) より引用。

膚紅皮症で発症した「くすぶり型」ATLと診断できそうである。しかし、その時の末梢血所見は不明であり、もしリンパ球が増えていれば慢性型と診断される可能性がある。

第3例は多様な皮膚所見が見られたのは奄美大島出身の男性患者 YK である。1976年41歳の時に図23Aに示されるような顔面のカサカサした湿疹様病変と両耳朵の局面と結節が生じ、同じような病変が右大腿から鼠経部の皮膚にも生じた。皮膚科で生

検したところ湿疹様の皮膚は慢性湿疹、結節部は皮膚リンパ腫と診断された。しかし、病変の進行は緩やかであり、かゆみ以外の症状はなかったので放置された。

1978年12月頃から全身各所に皮膚腫瘍ができ、それが徐々に広がってきたため、1979年10月に河北総合病院を受診した。この時、図24に示されるように、末梢血の白血球数は $16,600/\mu\text{l}$ 、その88%はTリンパ球であったのでT-CLLと診

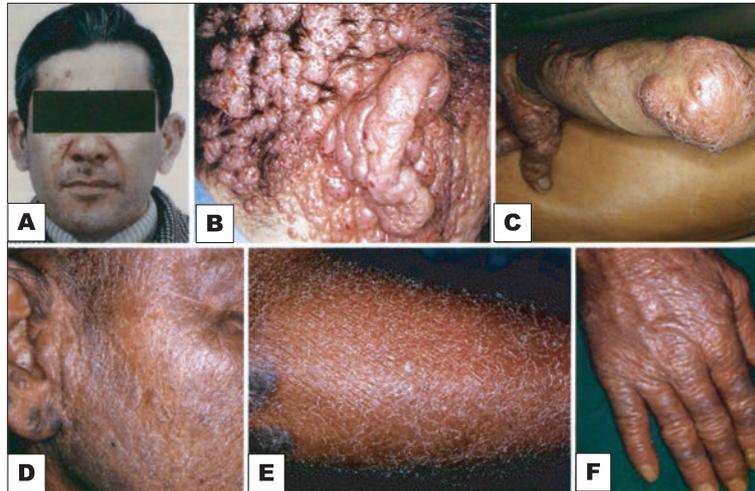


図23. 患者 YK の皮膚病変の経過。
文献 38a), 39a) より引用。
A : 1976.11 の湿疹様顔面と耳朵の腫瘤。
B, C : 1982.4 の皮膚腫瘤。
D~F : 1982.11 (治療後の紅皮症)。

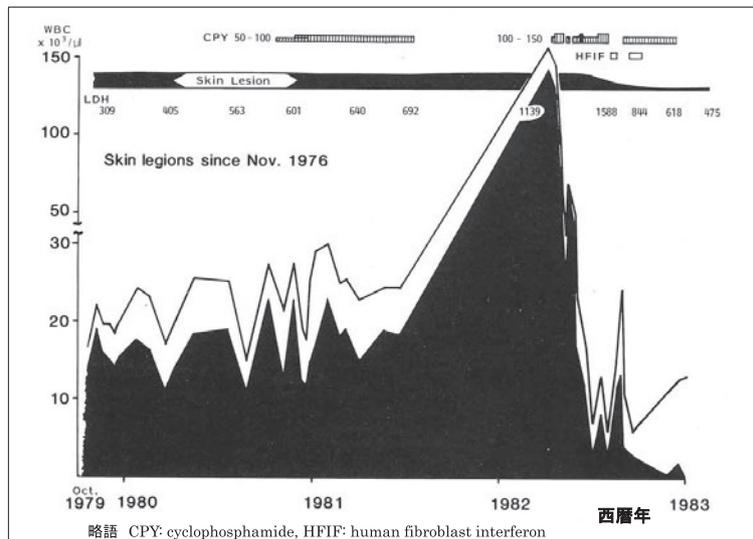


図24. 患者 YK の臨床経過図。
文献 38a), 39a) より引用。

断された。シクロホスファミド 50~100 mg/day の経口投与が行われたものの、病状は変わらなかったで、患者は通院しなくなった。

ところが、1982 年になると全身に皮膚腫瘍が広がり、4 月に受診した時には図 23 の B と C のような状況にあり、顔面は典型的な獅子様顔貌であった。その時の白血球数は $136,200/\mu\ell$ と著増し、89% が T リンパ球で、核分葉が著しい花細胞に変わっていた。シクロホスファミド 150 mg/day の経口投与により白血球細胞は急激に減少し、顔面等の皮膚腫瘍も高度の色素沈着を残して消失し、図 23 の D~F に示されるような紅皮症に移行した。1982 年に採取された患者血清は ATLA 抗体陽性であり、患者の白血球細胞 DNA 中に ATLV プロウイルスがモノクローナルに組み込まれていることが証明されたので、その時点で ATL と診断された。

以上の経過から考えて、患者 YK 例は 1976 年に生じた顔面の湿疹様病変と皮膚腫瘍で初発した「くすぶり型」ATL と思われる。しかし、この時点で血液検査が行われ、白血化が認められていれば、慢性型と診断される可能性がある。

これらの症例報告から、ATL には急性型やリンパ腫型ばかりではなく、皮膚病変や肺病変から始まる「くすぶり型」(あるいは慢性型)の ATL があり、6~10 年の慢性経過の後に典型的な ATL に移行する症例があること、末梢血検査と ATLA 抗体テストは必須であり、必要に応じて ATLV プロウイルスの遺伝子診断を行えば、これらの症例は病初に ATL と診断できる。

そして最後に、私たちはもう 1 つの重要なコメントを追加した。それは、皮膚や肺などの局所病変がなく、末梢血に核分葉のある異形な大型リンパ球が数%に出現する症例が複数にあり、何れも ATLA 抗体が陽性であることから経過を追っているうちに、そのうちの 1 例が典型的な ATL を発症したことである。このような症例は稀であるので、末梢血にこの種の異形な大型リンパ球が出現する症例を収集して分析することが重要であると強調した。この調査分析に時間が掛かり、その結果を論文報告したのは 1985 年と遅かったが、その詳細は後に触れる。

一連の紅皮症様皮膚病変に対する質疑^{38a)}で、産業医科大学皮膚科教授の西尾一方は、「TU 例の紅皮症(図 21)は確実な紅皮症ですが、本当のセザリーにしては、どうもみずみずしい感じがします。落屑が少ないというのがちょっと疑問です。……。YK 例(図 23)が一番おもしろい。皮膚腫瘍(図 23 の B と C)と血液所見から、今までは CLL と診断していた。このあと紅皮症(図 23D~F)が起こってきた。その紅皮症が特異疹かどうか、本当に腫瘍細胞の浸潤があるかどうかが問題です。皮膚科医はセザリーと菌状息肉症が非常に密接な関係があると感じている。私はその通りには行かんと思います。菌状息肉症が置き去られて、

セザリーが ATL の方に取り込まれたのは非常に面白い。……」とコメントした。

出席していた多くの皮膚科医は紅皮症が ATL と診断されたことに戸惑いを隠せなかった。これを契機に皮膚科医たちは ATL 患者が示す皮膚病変に関心を示し、「皮膚リンフォーマ研究会」(現在の日本皮膚悪性腫瘍学会)を設立して、多様な皮膚病変を研究し始めた。

これらの症例の診療に当たっていたのは、一般総合病院の医師たちである。彼らの協力によって、これまで知られていなかった ATL 自然史の一端が明らかになったとあってよい。臨床研究の基本は、担当医が患者の病歴を長期に亘りきちんと記録しておくことである。ATL の臨床研究を通してそれを実感することができた。

②熊本大学第二内科の症例報告

(a)「くすぶり型」の提案

熊本大学第 2 内科の山口一成らは、新に「くすぶり型」という臨床病型を提案した。この「くすぶり型」という名称は、1982 年の LSG 班会議で紹介されていたが、このシンポジウムで初めて具体的な症例として 5 例の「くすぶり型」ATL が提示された。何れも ATLA 抗体が陽性で、皮膚病変があり、末梢血に異常リンパ球が常時 0.2~2% 程度に検出され、うち 2 例が 63 ヶ月と 186 ヶ月の長い経過の後、典型的な ATL を発症して死亡した^{38b, 39b, 40)}。彼らはこれらの症例を「くすぶり型」ATL と名付け、末梢血中に僅かに散見される異常リンパ球の出現と皮膚病変などは ATL の初期病変と考えていた。

第 1 例(患者 MS)は地元の阿蘇郡出身の 56 歳男性で、ヘブラ靴疹と診断された皮膚病変で初発し、末梢血は異常リンパ球が散見される以外に異常はなかった。その後 26 ヶ月を経た現在も末血の異形細胞は 1%前後であるが、図 25 の A に示されるように全身紅皮症に発展した。

第 2 例は地元の 48 歳男性であり、1977 年より疣贅様の皮疹(図 25B)を発症し、体部白癬、食道のカンジダ症と末梢血に 0.5~2% の異常細胞が常時検出される状況が 5 年以上も続いていた。1982 年 11 月に意識障害、白血球数の増多、高カルシウム血症、LDH 値が 3,000 以上の高値となり、初発から 63 ヶ月で死亡された。

第 3 例(患者 TO)は佐賀県出身の 49 歳男性であり、1966 年に全身皮膚に鱗屑が生じ、消退と再発を繰り返し、1977 年に日光過敏症、腎障害を指摘されたものの、皮膚と腎臓の生検で腫瘍細胞の浸潤は認められていない。1979 年に腎不全で入院した時、図 26 に示されるように、 $12,000/\mu\ell$ の白血球増多と 24% に ATL 細胞が認められた。Prednisolone が投与されて軽快した。しかし、ATL 細胞は 20~30% に認められ、初発から



図 25. 患者 MS (第 1 例) の全身紅皮症 (A) および第 2 例の足の疣贅様皮疹 (B)。文献 38b), 39b) より引用。

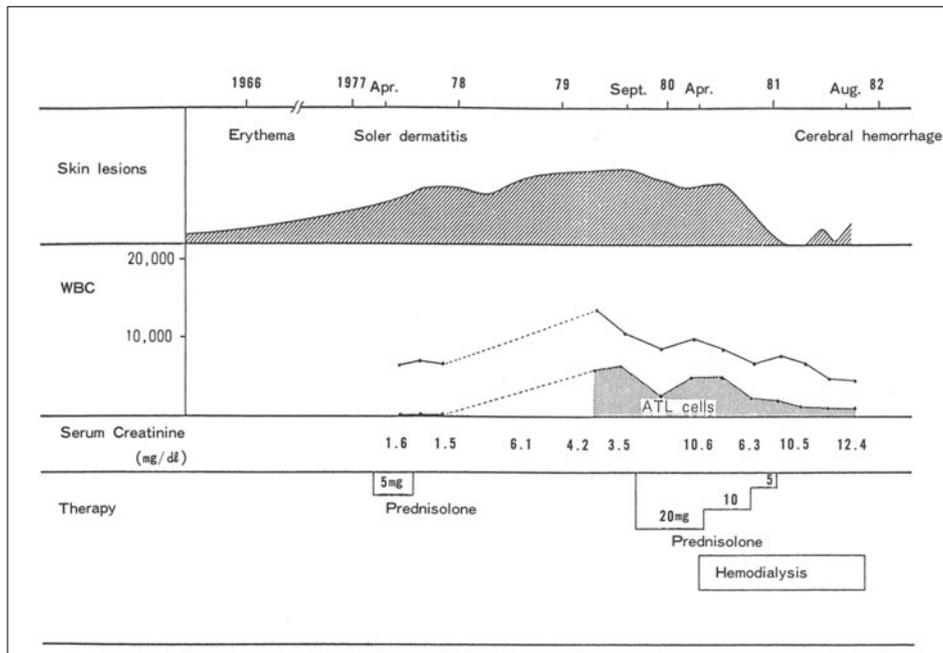


図 26. 患者 TO (第 3 例) の臨床経過図。文献 38b), 39b) より引用。

186 ヶ月経った 1981 年 8 月に腎不全と脳出血で死亡されたが、その間、この状態が続いていた。剖検が行われ、腫大リンパ節と腎臓にリンパ系細胞のび慢性浸潤があった。腎不全は ATL 細胞の浸潤によると思われた。

第 4 例は 56 歳女性で、1976 年 10 月にウイルス性肺炎で入院し、末梢血に異常リンパ球が 0.5% に出ているが、軽快退院した。1981 年 2 月に呼吸困難で熊大病院に入院し、肺の X 線所見で両肺野にび慢性陰影があり、末梢血白血球が $11,300/\mu\ell$ 、52% がリンパ球、異常リンパ球が散見される。IgG の M 蛋白があり、呼吸困難を訴える時に出現するように見える。その後軽快し、血液像は正常化した。異常リンパ球は 0.5~2% に常時出現していた。6 ヶ月後に全身の紅皮症と丘疹が出たが、外来通院

中である。

第 5 例は末梢血に時々異常リンパ球が 2% 以上に出現し、一過性の紅皮症が出たことがある。その後、3 年間も外来通院中であるが病態は変わっていない。

以上の 5 症例に認められた皮膚病変と末梢血中に僅かに認められる異形な大型リンパ球の出現は、「くすぶり型」ATL の初期病変と考えられる。経過観察は必要であるものの、初診時に「くすぶり型」ATL と診断するためには、必ず ATLA 抗体テストを早期に行い、陽性であれば、皮膚病変の病理診断と末梢血リンパ球の形態異常に注意を払う必要があるということになった。

(b) ATL の臨床経過の多様性

「ATL 周辺疾患シンポジウム」でこの問題に触れたのは高月で

あり^{38b)}、次のように述べていた。

「病気の診断というものは、郵便物の宛先別に箱に振り分けるという作業ではないはずであって、疾患概念というのが働いていくのは当然です。私が京都から熊本に移りまして、ちょうど1年になりますが、私たちがプロトタイプとして提出したATLの概念も当然変わってきました。というのは、(京都では) 典型例が送られてきて我々が調べさせて頂いたのですが、今度は積極的にこの病気の全体像を掴むには非常にいい土地で研究することができますので、こういうことになったと思います。我々は今25例以上を経験しております。

ATLの臨床経過は図27のようにまとめることができるのではないかと思います。例えば、low percentage leukemiaの形で、あまり症状が出ないというようなsmoldering『くすぶり型』があります。……。また、chronicといえるような長く続くタイプ。それらの中からcrisisを起こして典型的なATLに転換する症例があります。そうしますと、プロトタイプと言われているacuteな経過をとるATLは、治療にresistantなもの、sensitiveなものに分けているんですけど、あるいはprodromalの時期に、軽微な症状を伴わないにも関わらず血液学的異常がsmolderingの形で、あまりmanifestにならないで続いているということもあり得るわけです。そうすると、先ほど下山先生がおっしゃいましたATLA抗体陽性で異常リンパ球が散見される健康人は、このsmolderingに繋がってくるんじゃないか。……。

診断ということについて、皮膚科の先生がこういう所見があるからこういう病名であると言われるのは、それは皮膚科学的に正しい立場でありましょう。また、病理の先生が、こういう細胞が出ているからこれだというのも正しいでしょう。けれども、本質的な診断というのは、結局我々の手持ちの情報だけでは出来ないということがあるのではないかと。出来ないと言ってしまうとそれ

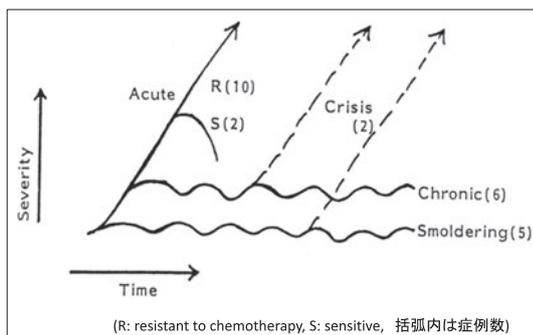


図 27. ATLの臨床経過の多様性。
文献 38b), 39b) より引用。

までなんですけれど、そういうような難しい周辺疾患を扱うということは、自分はどういう立場で診断というものを考えるのか、ということをもまず考えて発言しないと、かみ合わなくなると思います。

実は、ちょうど1月5~7日にカリブ海のSt. Thomas島という小さな島で、International Summit Meeting on Leukemia and Lymphomaという、イギリスとアメリカが金を出し合っている国際会議に出席してきました。そこで図27のschemeを提示しましたら、イギリスのDr. Catovskyもそういう症例を持っていたと見えて、大いに賛成してくれました。……」

高月によるこの見解は、ATLの臨床経過の多様性とそれに対応する臨床病型の多様性を見事に解説したものであり、彼の発言に納得した研究者は多かった。彼自身は、ATLの病因ウイルスが発見されてから、ATLの疾患概念をATLVとの関連で再検討する必要があると述べていた。

③ Pre-ATLという臨床病型の提案：長崎大学と高知医大からの報告

長崎大学原医研内科の木下研一郎らは、ATL周辺疾患シンポジウムでTリンパ球増多症と名付けた15例を報告した^{38d, 39d)}。白血球数は1万前後(8,200~15,700)、うち50%前後(30~70%)がリンパ球であり、形態異常のあるリンパ球が10~40%を占め、それらは全てTリンパ球であった。これらの症例はATLA抗体陽性であり、その中に長崎で長期間続けられていた原爆被爆者の健康診断で見つけられた症例が多く含まれていた。3例で一過性の発熱、皮疹、軽いリンパ節腫脹が見られたものの、殆どは無症状で経過していた。

最も注目されたのは、長期の観察でうち3例が4ヶ月から5年後に典型的なATLを、1例がT細胞リンパ腫を発症したことである。したがって、彼らはこの種のTリンパ球増多症はpre-ATLというべき病態であると報告した^{38d, 39d)}。彼らのいうpre-ATLとは、ATLの前白血病状態(pre-leukemic state)という意味である。しかし、後のLSG班会議では視点を変えて、これらは慢性型ATLなのか、あるいは『くすぶり型』ATLとするのかに関する議論が起こったものの、この時点では決着しなかった。

このpre-ATLに関連して、2例の症例報告が1982年に出されていた^{41a)}。それによれば、たまたま2人の健康成人の血清が長年にわたり保存されており、5~10年前の保存血清でATLA抗体が陽性であることが判明した。うち1例はその5年後にリンパ腫型ATLを発症し、他の1例は8年後に花細胞様の異形リンパ球の出現を伴う10,000~14,000/ μ lの白血球増多症を来したものの、それ以外には異常所見はなかったため、無治療で約1年間経過観察され、その後に典型的なATLに移行した。

表 10. ATL 周辺疾患シンポジウムで報告された ATLA 抗体陰性の ATL

病名	症例	施設と演者	文献
抗体陰性 ATL	典型的な急性型 ATL の 4 例	国立がんセンター病院内科 下山正徳	38a, 39f
抗体陰性 ATL	急性型 ATL の 1 例	和歌山医大病理学 竹中 徹	38f, 39g
抗体陰性 ATL	急性型 ATL の 1 例	三重大学第 2 内科 仮谷嘉晃	38g, 39h
抗体陰性の多形細胞型 T 細胞リンパ腫	リンパ腫型 ATL の 1 例	京都大学第 1 内科 北 堅吉	38h, 39i

彼らはこの種の T リンパ球増多症の 18 症例を pre-ATL と名付けて 1985 年に英文論文で報告した^{41b)}。これらの症例の末梢血リンパ球 DNA 中に ATL 由来の DNA がモノクローナルに組み込まれていたこと、T リンパ球増多症が 1~7 年間持続した 6 例中 3 例が典型的な ATL を発症し、他の 7 例は T リンパ球増多症が自然減少したものの、ATLV プロウイルスのモノクローナルな組み込みは依然として検出されると報告された^{41b)}。臨床病態は多様であった。

また、高知医科大学第 3 内科学助教授の田口博国らはくすぶり型 ATL の概念に相当する pre-ATL の 3 例を報告した^{38c, 39c)}。しかし、1 例は ATL 細胞が 10~30% にあり、リンパ球増多もあったので、慢性型に分類した方がよいと討論された。つまり、pre-ATL は議論が多かったのである。

このような症例報告によって、ATL が ATL 由来から発症してくることはよく理解されるようになった。そこで、血液内科医たちは ATLA 抗体という手段を用い、ATL の自然史を解明するため、ATL の前駆病変や早期病変、臨床経過の多様性、そして ATL の臨床病型に注目し、その研究を始めたのである。

④急性増悪 (crisis) と自然寛解

ATL の臨床経過の多様性を示す病態としてくすぶり型や慢性型が急性増悪を起こして急性型の病態に転換する症例があることは、前述の高月が示した ATL 臨床経過の多様性の報告^{38b)} の中ででてきたように、しばしば認められる。この病態は治療にも反応せず、予後不良の徴候と考えられていた。

一方、これとは正反対に、急性型 ATL が治療とは関係なく自然寛解になり、それが数年にわたり続き、患者は治ったような状態になったという症例が報告された^{38e, 39e)}。その後、同様な症例が報告され、中には急性増悪と自然寛解を繰り返している症例報告もあり、1993 年までに計 12 例が報告された (臨血 1993; 34: 728)。検索された限りでは ATLA 抗体陽性の慢性型や急性

型であり、ATL 細胞 DNA 中に ATL 由来の DNA がモノクローナルに組み込まれていた。寛解期間は 6 週~4 年 (中央値 8.5 ヶ月) で 4 人が生存中であるものの、ほとんどは再燃する。急性増悪と自然寛解のメカニズムは明らかにされていない。その解明は今後の問題と思われる。

⑤ ATLA 抗体陰性の ATL

研究者たちは ATL と関連疾患の ATLA 抗体を調べているうちに、稀に ATLA 抗体陰性の ATL が存在することに気付いた。ATL 周辺疾患シンポジウムで発表された ATLA 抗体陰性の ATL と診断された症例は、表 10 に示されるように、4 施設から合計で 7 例が報告された^{38a, 38f~h, 39f~i)}。

これらの症例に関する討論で、ATL と診断するには疑問のある症例が 1~2 例あったものの、大半は典型的な ATL と思われた。また、当時の ATLA 抗体測定は培養 MT-1 細胞を用いた蛍光抗体法であり、非特異反応を避けるため 10 倍希釈の血清が用いられていた。したがって、抗体価の低い血清は ATLA 抗体陰性と判定される。このような症例では、ATL 細胞 DNA 中に ATL 由来の DNA がモノクローナルに組み込まれていないことを証明しない限り、ATLV 陰性の ATL ということができないことになった。しかし、ATLV 陰性の ATL は確かに存在する。この問題は別に触れる。

3) ATL の臨床病型：その認識と問題点

a) 急性型とリンパ腫型

高月らの初期の報告によれば、ATL は最初慢性から亜急性に経過する T 細胞白血病と定義されていた^{2c,d)}。その後、急性に経過するものが多いと修正された^{12a)}。また当初より、ATL にはリンパ腫型の存在が指摘されていたものの、それが理解されるようになったのは 1979 年頃からである^{14a,b)}。そして、ATL は白血病・リンパ腫と定義され、白血病型とリンパ腫型の 2 病型があると認識されるようになった。

当時の白血病型 ATL の診断規準は、白血病細胞が示す T 細胞マーカーと特徴的な核分葉のある花細胞の存在である。一方、リンパ腫型 ATL の診断規準は診断時に非白血性の T 細胞リンパ腫であり^{12d)}、病理学的に多形細胞型であると規定されていた^{10a,b)}。

ATLA 抗体テストによって、ATL の白血病型とリンパ腫型は初診時に容易に診断できるようになると共に、リンパ腫型には多形細胞型以外に多くの組織型が含まれることが明らかになった。しかし、ATLA 抗体を利用した ATL の診断には問題が 1 つあった。それは、ATLV キャリアに発症した ATL でない T 細胞腫瘍が ATLV の流行地に少なからず存在し、その鑑別に腫瘍細胞 DNA 中に ATLV プロウイルスがモノクローナルに組み込まれているという遺伝子診断が必要になったことである。しかし、この遺伝子診断が臨床部門で行えるようになったのは 1984 年以降であり、しかも施設が限られていた。

一方、ATL に対する治療研究が進むにつれ、白血病型とリンパ腫型との間に治療効果に大きな差があることがわかってきた。ATL の白血病型とリンパ腫型との差が意識された最初の治療研究は、1978 年に始まった LSG 治療共同研究による VEPA 療法 (vincristine, cyclophosphamide, prednisolone, Adriamycin) の第 II 相試験 (JCOG7801)^{42a,b)} である。参加 5 施設は 1 年半間で規定の 100 例を登録した。ATLA 抗体テストの導入前であった。

この時の完全寛解 (CR) 率は、ATL が 17% (3/18)、末梢性 T 細胞リンパ腫が 52% (12/23) と大きな差が認められた。しかし、この末梢性 T 細胞リンパ腫にはリンパ腫型 ATL とそれ以外の末梢性 T 細胞リンパ腫が含まれていたため、ATL のリンパ腫型と白血病型との間で治療効果に差がどの程度にあるのかわからなかった。また、治療研究の対象になった白血病型の ATL は VEPA 療法に抵抗性で、50% 生存期間は約 6 ヶ月であり、急性に経過する予後不良の疾患であること^{42a,b)} から、急性型と呼ばれるようになった。

1981 年 6 月以降から ATLA 抗体テストが臨床に導入された。その後開始された LSG 治療共同研究 (JCOG8101) は VEPA vs VEPAM (VEPA+methotrexate) のランダム化比較試験 (JCOG8101)^{43a,b)} である。対象は成人の進行期非ホジキンリンパ腫であり、多数の ATL が含まれていた。当時の ATL 診断規準は ATLA 抗体陽性の T 細胞腫瘍であり、皮膚 T 細胞リンパ腫とリンパ芽球性リンパ腫は ATL から除外されていた。この研究では ATL の白血病型とリンパ腫型が区別された。リンパ腫型とは、ATL と診断された症例のうち、非白血性の末梢性 T 細胞リンパ腫と診断された症例である。非白血性とは、診断時の末梢血中腫瘍細胞の出現頻度が 1% 未満であること、白血病型とは 1% 以上であると規定された。この 1% 規準は国立がんセンター病院で用

表 11. LSG 治療共同研究 (JCOG8101) で明らかになった ATL と T 細胞腫瘍の CR 率の相違

成人の T 細胞腫瘍		症例数	CR 率 (%)
ATL	急性型	42	17
	リンパ腫型	12	64
	合計	54	28
ATL 以外の成人の末梢性 T 細胞リンパ腫		21	71

文献 43a, b) より引用

いられていたものであり、それがこの治療研究で採用されたのである。

JCOG8101 の治療共同研究は参加 10 施設、1 年 6 ヶ月間で 190 例の予定症例数に達し、登録を終了した。また、登録症例のプロトコール治療が終了したのは 1984 年である。この研究で得られた CR 率は、表 11 に示されるように、ATL の急性型で 17%、リンパ腫型では 64% と大きな差があり、また ATL 全体では 28% と低かった。一方、ATL 以外の末梢性 T 細胞リンパ腫の CR 率は 71% であり、両者の間に大きな差が認められた^{43a,b)}。また、ATL の CR 率は、急性型で 17% と特に低いものの、リンパ腫型では 64% とかなり高いことが明らかになった。すなわち、ATL のリンパ腫型と急性型は発症様式が異なるのみならず、治療効果に大きな差が認められた。したがって、白血病型とリンパ腫型を鑑別する 1% 規準は妥当であると判断された。

b) 慢性型とその診断規準の問題点

ATL の白血病型には直ちに治療をする必要のない病型があることは、症例報告から明らかであった。そこで、治療研究の対象にされていない慢性に経過する症例は慢性型と呼ばれていた。その原型は T-CLL であり、ATLA 抗体陽性であることが必須条件になっていた。さらに、慢性型の診断規準は B-CLL に準じてリンパ球数が $10,000/\mu\text{l}$ 以上とされていることが多かった。それは B-CLL の診断規準をまねたからである。しかし、ATL の慢性型と B-CLL とは全く異なった疾患であることから、B-CLL の診断規準をまねる必要はなく、またその妥当性は全く検証されていなかった。

「ATL 周辺疾患シンポジウム」では ATLA 抗体陽性という手がかりを得て、前臨床期というべきくすぶり型と pre-ATL が新たに提唱された。これらは ATL の自然史解明の糸口を与えたという点で価値のある所見であったものの、臨床病型という観点から、pre-ATL と慢性型との区別は明瞭ではなかった。

臨床病型を規定する上で最も問題であったのは、主観的な判断が多いことであった。ATL の白血病型は、直ちに抗がん剤によ

る治療を要する急性型とそれ以外は経過を見て慢性に経過するものを慢性型に分類していた。これは医師の経験に基づく臨床的判断である。患者が抗がん剤の治療に耐えられるかどうかの判断は必要であるものの、経過を見て臨床病型を分類するという診断規準は妥当性に乏しく、不完全である。直ちに治療を要するか否かという判断は医師による振れが大きい。しかし、これが当時の現実であった。

さらに、リンパ球増多の程度により $10,000/\mu\text{l}$ 以上が慢性型とされ、それ未満が pre-ATL に分類されていた。しかし、この区別が両者の病態と予後にどの程度に反映するものなのかは全く分析されていなかった。リンパ球の正常値上限は $4,000/\mu\text{l}$ であるから、それ以上をリンパ球増多症と判定できる。そこで、ATLA 抗体が陽性で、リンパ球増多症のある症例を収集し、臨床病態と予後因子を明らかにし、予後分類で区別する方がより客観的であり、妥当性が高いと考えられた。

そこで、慢性型、pre-ATL、くすぶり型の客観的な診断規準を作ることが必要と思われた。また同時に、急性型とリンパ腫型の診断規準を作り、それらを総合すれば、ATL の自然史がわかる。ATL の臨床病型は臨床経過の多様性を反映したものであるから、ATL の自然史という観点から特徴的な臨床病型を設定する必要がある。

一方、副作用の多い化学療法を適用するのは予後不良な患者群である。治療は治癒を目指して行われるが、それは治療法の有効性と副作用とを天秤にかけて判断しなければならない。臨床病型の設定と治療の適用は異なる規準で判断するものであるが、すり合わせが必要な点も多い。

既に、ATL には急性型、リンパ腫型、慢性型の3病型が認識され、前臨床期というべき病型として、くすぶり型と pre-ATL が提案され、また慢性型の中で予後がよく経過の長い患者群があり、それらの区別を明らかにする必要があった。そこで、ATL の病因ウイルスが発見され、疾患概念と診断規準がほぼ確定した段階になってきたので、ATL の多数例を収集して予後因子分析を行い、臨床病型の妥当性を検討し、初診の時点で病型分類できる診断規準を作製する必要があると思われた。

また、前臨床期に関係する「くすぶり型」、pre-ATL、そして一部の慢性型など、これら3つの臨床病型をまず整理することから始めた。特に、pre-ATL は独立した病型とするよりは、慢性型に加える方がよりすっきりする。そして、慢性型の予後因子を分析して予後不良グループを明らかできれば、診断時に治療を要する予後不良グループを客観的に同定することは可能となる。この方針で臨床病型の客観的な診断規準を作ることが可能と思われた。

c) HTLV-1 キャリアの末梢血の異形なリンパ球の意義：くすぶり型の1つ

私たちは1983年頃に同愛記念病院の臨床検査技師の大須賀武雄から末梢血リンパ球が増加していない非血液疾患の患者に、核異型を伴う異常な大型リンパ球が数%に出現している症例が少なからずにあるという連絡を受けた。大須賀はATL細胞の形態に興味を抱き、多数のATL患者の血液塗抹標本を見ているうちに、非血液疾患の患者末梢血中に核分葉を伴う異形な大型リンパ球が稀に出現することに興味を覚えていた。この種の細胞は慢性型ATLにもよく認められるし、急性型ATLの花細胞に通じるような細胞とも考えられるので、それを確かめるためにATLA抗体を測ってほしいというのである。そこでそれらの症例の血清を集め、ATLA抗体テストを行うと、その全例がATLA抗体陽性になった。私はこの的中率の高さに驚いてしまった。

同様のことを繰り返し経験しているうちに、この核異常のある大型リンパ球の出現とATLA抗体陽性とは極めてよく相関することから、この細胞はATLVの健康人キャリアの指標になるのではないかと考えられたのである。また、これらの症例を追跡すると、その1例が2ヶ月後に典型的なATLを発症した。私たちは末梢血にのみこの種の異形な大型リンパ球が出現する「くすぶり型」があることに気付いたのである。

しかし、その診断規準を作るにはこの種の症例を集め、この異形な大型リンパ球の出現頻度やリンパ球増多症の有無などを調査する必要があった。また、これらの症例は、ATLの自然史の観点から、pre-ATLに含まれるのか、あるいは「くすぶり型」に含めるのかについて、症例を収集して研究する必要があった。

ATL周辺疾患シンポジウムの討論で、ATLA抗体陽性の健康人あるいは非血液疾患患者の中に、末梢血中に異形な大型リンパ球が出現している以外に病変のない症例があり、その中から稀にATLが発症してくる症例があることから、これは「くすぶり型」に繋がる病態ではないかという議論があった。九州地区の血液内科医たちは、このような症例を経験していたようであり、この研究に前向きな姿勢が感じられた。

私たちは同愛記念病院の大須賀と共同研究を組み、ATLA抗体陽性の健康人や良性疾患の患者の末梢血に出現する核分葉を示す異形な大型リンパ球の臨床的意義について研究を開始した。この異常な大型リンパ球は、図28の上2段に示されるものである。この特異な核分葉を示す大型リンパ球は抗体陰性者には出現しない。一方、図28下段の小型異形リンパ球はATLA抗体陽性と相関しなかった。そこで、特異な核分葉を示す異形な大型リンパ球とATLA抗体陽性との関係を多数例で分析することにした。

まず、ブラインドで読まれた血液塗抹標本の血液像で指摘された特異な核分葉を示す大型リンパ球が出現した健康人は10人で

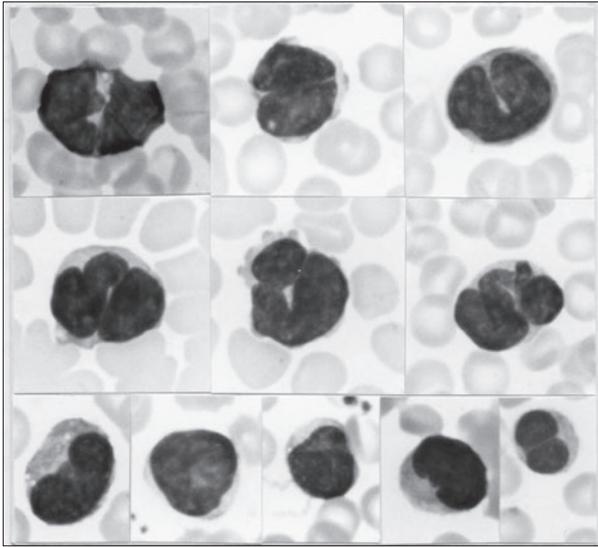


図 28. ATLV の健康人キャリアを高率に予測できる異形な大型リンパ球の形態 (文献 44a) より引用)。
上 2 段の異形な大型リンパ球は ATLA 抗体陽性の指標になる。
下段の核変形のある小型リンパ球は指標にならない。

あり、ATLA 抗体テストを行ったところ、驚くなかれ、その 8 人 (80%) が陽性になった^{44a)}。さらに、血液疾患を除く 40 歳以上の外来患者 1,019 人の血液像検査で特異な核分葉を示す大型リンパ球の陽性者は 5 人、その全例は ATLA 抗体陽性であった。しかし、1,019 人中の ATLA 抗体陽性者は 13 人であり、形態学的所見から見出された ATLA 抗体陽性者は前述の 5 人 (38%) であり、ATLA 抗体陽性者の指標というのは限定的なことになった。しかし、特異な核分葉を示す大型リンパ球が出現する症例から ATL が発症することから、ATL 発症の高リスク者の指標となる可能性が考えられた。

これらの形態学的所見はこれまで指摘されてこなかった新しい知見であったので、これらの所見を発見した同愛記念病院の臨床検査技師・大須賀を筆頭著者とする論文を「医学のあゆみ」に掲載することができた^{44a)}。血液像検査で花細胞様の核異形を持つ大型リンパ球が見つかる成人は確実に ATLV のキャリアであるものの、この形態学的所見から ATLA 抗体陽性者を検出できる比率は高くない。しかし、この種の異形リンパ球がやや頻度高く出現するものの中から後に ATL を発症した症例を経験したことから、末梢血リンパ球のみにこの種の異常のある者の中に ATL 発症の高リスク者がいることが示唆された^{44a)}。しかし当時、この高リスクの症例を選び出す適切な指標は見出されていなかった。

大須賀論文が公表されてから、多くの病院の臨床検査技師のみならず血液内科医はこの所見を追試し、この異形な大型リンパ球

を精度高く検出することは可能であると報告し始めた。長崎大学原研内科の研究者たちは、この異形な大型リンパ球の出現頻度と ATLA 抗体陽性率との関係を調べ、6% 以上に出現する症例は ATLA 抗体陽性率が 82% (9/11) と高率であり^{44b)}、2 年間の経時的観察でこの異常な大型リンパ球が 5% 以上に増加した 5 症例の末梢血リンパ球 DNA を遺伝子解析すると、うち 2 例は HTLV-1 プロウイルス DNA がモノクローナルに組み込まれていることを 1986 年に報告した^{44c)}。

つまり、末梢血中にこの種の異常リンパ球が増えている症例の中に、ATLV 感染リンパ球がモノクローナルに増えている症例が 40% に検出される。これらの症例のリンパ球は HTLV-1 によって腫瘍化しているものの、臨床的にはそれ以外の異常所見が見られない潜在的な ATL であり、「くすぶり型」の一種あるいは pre-ATL に繋がる初期の病態であると考えられた。これは ATL の自然史を解明する上で重要な所見であり、末梢血中に出現するこの異形な大型リンパ球の識別はこの病態を検出する上で重要な診断技術になると思われた。その意味で、図 28 に示された異形な大型リンパ球の認識とその出現頻度の研究が重要な意味を持つことになった。

4) HTLV-1 プロウイルスの遺伝子診断

a) その臨床的意義

ATL の病因ウイルスとして日沼らが最初に発見した ATLV は、1983 年秋頃から HTLV-1 と呼ばれるようになった。何故そうなったのか。この経緯については別に述べることにして、本論に入ることにする。

1984 年になって ATL の正確な診断には、腫瘍細胞 DNA 中に HTLV-1 プロウイルス DNA のモノクローナルな組み込みを検出する遺伝子診断が必要だという論文が出された。その最初は、(財)癌研究会癌研究所・腫瘍ウイルス部部長の吉田光昭らによる論文^{45a)}である。彼らが各種造血器腫瘍とリンパ系腫瘍で分析した結果は、表 12 のグループ I と II に示されるように、ATLA 抗体陽性のリンパ系腫瘍 104 例中 100 例 (96%) が陽性、ATLA 抗体陽性急性骨髄性白血病 (AML) は 0/3 (0%) と陰性であった。すなわち、HTLV-1 プロウイルス DNA のモノクローナルな組み込みは ATLA 抗体陽性のリンパ系腫瘍に限られていた。一方、ATLA 抗体陰性の 56 例 (グループ III) は臨床診断に関わらず全て陰性 (0%) であった。つまり、診断上の問題点は、ATLA 抗体陽性の T 細胞腫瘍の中に、HTLV-1 に無関係の T 細胞腫瘍が約 4% に混在していたことである。

そこで、ATLA 抗体陽性の T 細胞腫瘍に注目すると、HTLV-1 プロウイルス DNA がモノクローナルに組み込まれていたのは ATL88 例の全例と、T-CLL や非白血性の T 細胞リンパ腫の 14 例中の 12 例 (86%) であり、2 例 (14%) が陰性であった。

表 12. ATL および関連疾患と HTLV-1 遺伝子との関連

グループ	HTLV 遺伝子	ATLA 抗体	臨床診断	リンパ系 マーカー	症例数
I	+	+	ATL	T	88
			NHL	T	7
			CLL	T	5
II	-	+	CLL	T	1
			ホジキン		2
			NHL		1
			AML		3
III	-	-	CLL	T	6
			CLL	B/N	4
			セザリー	T	1
			NHL	T/B/N	17
			ホジキン		1
			骨髄腫		4
			CML		3
			AML		4
			ALL	T/B/N	16
			合計		

文献 45a) より引用

つまり、臨床的に ATL と診断された症例は遺伝子診断の必要性は殆どない。しかし、ATLA 抗体陽性の末梢性 T 細胞腫瘍と T-CLL を ATL と診断するには不十分であり、HTLV-1 プロウイルスの遺伝子診断が必要であると論じられた^{45a)}。

b) 臨床病型と遺伝子診断

続いて、山口らは、HTLV-1 プロウイルスの遺伝子診断が ATL の臨床病型の診断や分類に必要であると報告した^{45b)}。ATLA 抗体陰性の造血器腫瘍の 32 例は HTLV-1 の関与がないことは吉田論文^{45a)}と同様の結果であったので、ATLA 抗体陽性例に絞ってその結果を表 13 に示すことにする。HTLV-1 プロウイルスの遺伝子診断に際し、白血病型では末梢血リンパ球画分の細胞 DNA が、リンパ腫型や局所病変の腫瘍を対象にする場合には腫瘍細胞の DNA が用いられた。

ATL 急性型 12 例、慢性型 5 例、くすぶり型 3 例では、HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな組み込みは、どれも全例陽性であった。しかし、ATLA 抗体陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 4 例では 3 例が陽性で 1 例が陰性、HTLV-1 健康人キャリアの末梢血 T リンパ球 DNA 中に検出されず、全例が陰性であった。また、骨髄性白血病、B 細胞リンパ腫、ホジキン病と診断された症例は全て陰性であった。

表 13. HTLV-1 遺伝子診断の臨床的意義

グループ	HTLV 遺伝子	ATLA 抗体	臨床診断	サブタイプ	症例数	
I	+	+	ATL	急性型	12	
				慢性型	4	
				くすぶり型	3	
				T-NHL	リンパ腫型	3
II	-	+	NHL	T	2	
				B	2	
				ホジキン	1	
				AML	3	
				CML-bc	1	
				キャリア	健康人	6

文献 45b) より引用

この中で、特に注目されたのはくすぶり型の所見である。その末梢血リンパ球は、ごく一部 (0.2~2%) が特異な核分葉を示す大型リンパ球として認識されるにすぎないけれど、リンパ球の大部分は既にモノクローナルになっていた。くすぶり型は経過が極めてゆっくりであり、長期間の経過を経て典型的な ATL へと移行する。ところが、末梢血リンパ球はその随分前からモノクローナルになっていた。

この新しい知見は、血液内科医にとって新鮮な出来事だった。「くすぶり型」の末梢血で形態学的に異常とされるリンパ球の出現頻度は 0.2~2% 程度に低いにも関わらず、その大部分は HTLV-1 プロウイルスがモノクローナルに組み込まれたリンパ球であることから、その異常なリンパ球の形態学的認識とその出現頻度が「くすぶり型」診断の重要な指標になると思われた。

この 2 つの論文^{45a,b)}によって、HTLV-1 プロウイルスの遺伝子診断は ATL の究極の診断法と認識され、ATL の臨床研究、特にくすぶり型の診断規準を定める上で重視された。これによって ATL 周辺疾患の診断の質が深まった。しかし、HTLV-1 プロウイルスの遺伝子診断はルーチンの臨床検査として導入するには技術的に困難であった。そこで、医療保険の枠内で自費による支払いが認められる高度先進医療制度を利用して実施することになった。当時、これが可能な施設は限られていたものの、ATL の疾患概念とその自然史解明の研究は急速に展開し始めた。

5) 慢性型とくすぶり型の診断規準を考える

慢性型とくすぶり型の概念は明らかであったものの、その診断規準は当時あまりにも漠然としていた。その上、pre-ATL が提唱されたことによって、慢性型やくすぶり型との関係を巡る議論が盛んになった。

くすぶり型の診断は、山口らの報告^{38b, 39b, 40)} や私たちの報告^{38a, 39a)} によれば、数年の観察が必要とされていた。しかし、前述のように、このような症例の末梢血リンパ球 DNA に HTLV-1 プロウイルスがモノクローナルに組み込まれているという遺伝子診断は、長い経過観察を必要としない決定的な診断技術となったのである。

また、慢性型^{45b)} と pre-ATL^{41b)} の患者の末梢血リンパ球画分の細胞 DNA は HTLV-1 プロウイルスがモノクローナルに組み込まれていることが明らかにされた。そこで、慢性型は古い CLL の診断規準に囚われる必要がなくなった。リンパ球増多症のある pre-ATL は独立した病型として残すより、慢性型に含める方がよいと思われた。

臨床病型は疾患の自然史から見た発症様式の特徴と経過や予後を重視して、適切に定める必要がある。表面マーカー、ATLA 抗体、HTLV プロウイルスの遺伝子診断、さらに免疫グロブリン遺伝子や T 細胞受容体遺伝子の再構成を検出する遺伝子診断などが臨床応用されてきたので、末梢血中リンパ球数が 4,000/ μ l 以上のリンパ球増多症であれば慢性型と診断する。予後不良因子によって予後不良な患者グループが同定できれば治療を適用する患者群を同定できる。

そのためには、ATL の多くの症例を収集し、臨床病態と予後因子を分析すると共に、臨床病型の診断規準を作る必要があった。そこで私は、ATL の予後因子解析と臨床病型の診断規準作成のプロジェクト研究を立ち上げることにした。

16. ATL の予後因子と臨床病型診断規準



1) 臨床病型の診断規準作成：研究プロジェクトの立ち上げ

定型的な ATL の臨床病型は、1983 年頃に急性型、慢性型、リンパ腫型が認識されていた。しかし、共通の診断規準は作られていなかった。ATLA 抗体検査が導入されてから、非定型的な臨床経過を示す症例^{38a, 39a)} が認識されるようになったものの、これらの症例の初期病変は腫瘍性病変と認識されておらず、慢性炎症に近いものと考えられ、経過観察されていた。それらは ATL の周辺疾患と呼ばれ、その認識と対策を考えるために LSG 主催のシンポジウム^{38, 39)} が行われたことは既に述べた。

ATL 周辺疾患シンポジウムでは、具体的な臨床病型として pre-ATL^{41b)} とくすぶり型⁴⁰⁾ が提唱されたものの、その独立性を巡って議論と混乱が始まった。くすぶり型と慢性型とは発症様式が全く異なり、その相違はわかりやすかった。一方、pre-ATL

は慢性型と病態が繋がっており、一部がくすぶり型に含まれるため、その区別は明瞭でなく、その独立性が疑問視されていた。さらに、これらの臨床病型の診断には経過観察が必要とされていた。そして、この両者の名称、診断、その病態を巡って議論と混乱が続いていた。これが収まるまで、両者は一括して前臨床期と呼ぶことになった。

この議論と混乱は、多くの症例が十分把握していない時期の過渡的な現象と考えられた。そこで、臨床病型の概念を明確にし、それに従って適切な診断規準を作り、多数例を集積して分析し、その結果を示せばこうした議論と混乱は解消すると思われた。しかし、ATL の臨床病型に対する共通の診断規準を作ろうという研究者は現れなかった。前臨床期は診断が難しいものの、急いで治療する必要がないことから、研究者たちは経過観察して診断すればよいと考えていた。

当時の厚生省がん研究助成金指定研究班の LSG は T・B リンパ系腫瘍研究グループを設置し、2 年おきに ATL の全国実態調査を行っていた。第 3 回の ATL 実態調査は 1984 年と 1985 年の 2 年間に新たに診断された ATL 患者を対象に行われることになった。参加施設は ATL の臨床病型を診断していたので、それがどのように診断されているのかを明らかにした上で、ATL の病型診断規準を作る共同研究プロジェクトを考えることにした。

1980 年に行われた第 1 回 ATL 実態調査では、ATL は特徴的な臨床血液学および病理学的所見を持つ末梢性 T 細胞白血病・リンパ腫と定義され、102 例の ATL と 571 例の非ホジキンリンパ腫が収集された^{18a)}。その非ホジキンリンパ腫の中で ATL は全国平均で 50%、九州と四国南西部では 75% を占めていた。第 2 回の実態調査は 1982~1983 年に診断された ATL 患者を対象に行われた。ATLA 抗体の測定が始まったのは 1982 年の後半からである。参加施設は ATLA 抗体検査の可能な 24 施設に限定され、ATL は ATLA 抗体陽性の末梢性 T 細胞腫瘍（但し菌状息肉症を除く）と定義され、合計で 192 例の ATL 症例が収集された^{46a)}。しかし、過渡的な時期でもあり ATLA 抗体陰性の ATL が少数に含まれていた。

第 3 回の実態調査は、1984~1985 年に診断された ATLA 抗体陽性の ATL 患者を対象に行われた。また、1983 年の ATL 周辺疾患のシンポジウムで報告されたくすぶり型と pre-ATL などの論文^{40, 41b)} は公表されていたので、ATL の研究者たちはこれらの臨床病型を十分認識していた。そこで、第 3 回実態調査の参加施設は ATLA 抗体テストが可能な 28 施設に限定され、ATL の 4 つの臨床病型（急性型、リンパ腫型、慢性型、前臨床期：くすぶり型と pre-ATL）の実態調査が行われた。収集された ATL の症例数は 181 例とやや少なかったものの、前臨床期の症例は全体の 9%（16 例）を占めた^{46b)}。しかしこの時代、臨床病型の共

通診断規準はなく、全て各施設の診断で集計解析されたので、施設・病型という呼称が用いられることになった。

第3次調査で収集されたATLの4つの施設・病型の発症年齢分布^{46b)}は、図29に示されるように、前臨床期を除いて正規分布に近く、その最頻値は病型によって異なり、施設・急性型は50歳代、施設・慢性型と施設・リンパ腫型は60歳代とやや高齢にシフトしていた。また、施設・前臨床期は30歳代から60歳代までの各年齢層に4~5例ずつ分布し、比較的若年層に多い

という印象があった。

その他の主なデータは表14に示されている^{46b)}。これらは1984~1985年に診断されたATL患者181例の初診時（診断時）の臨床データの集計結果である。皮膚病変は全ての病型に存在し、高Ca血症は予後のよい慢性型と前臨床期には存在せず、リンパ節腫大は前臨床期に存在しないなど、病型の特徴が理解されていた。しかし、太字イタリックで示されているように、リンパ腫型に白血化を示す症例が30%台に含まれ、前臨床期に白血

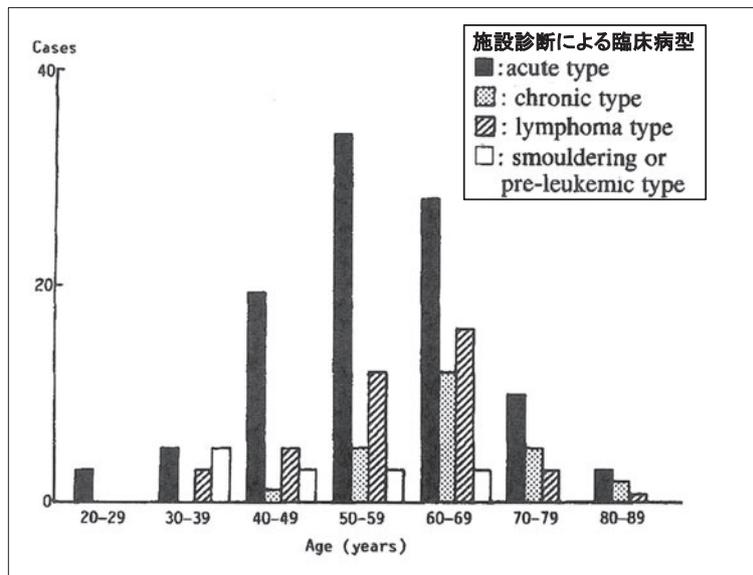


図29. 施設診断による臨床病型とその発症年齢分布。
文献46b)より引用。

表14. 第3次実態調査で収集された施設診断に基づく臨床病型とその特徴

	施設診断による臨床病型				合計
	急性型	慢性型	リンパ腫型	前臨床期	
症例数 (%)	102 (56.4)	25 (13.8)	38 (21.0)	16 (8.8)	181 (100)
平均年齢	56.3	65.1	57.2	47.9	56.9
範囲	24-90	40-84	31-81	34-63	24-90
最頻年齢区分	50歳代	60歳代	60歳代	均等	60歳前後
男女比	1.6	0.9	1.2	1.7	1.4
白血球増多症 (1万以上)	79.8	76.0	35.1	31.2	66.3
異常リンパ球 (≥5%)	86.6	86.4	30.6	53.3	72.9
表在リンパ節腫大	19.6	12.0	36.8	0	20.4
皮膚病変	27.5	40.0	18.4	50.0	29.3
高Ca血症	21.6	0	23.7	0	17.1

点線以下の数値は%を示す。太字イタリックは特に疑問のあるデータ。前臨床期はpre-ATLとくすぶり型を含む。文献46b)より引用

球増多症が30%に含まれていたことは、施設診断による病型の定義に問題があることを示していた。さらに施設・リンパ腫型で異常リンパ球が5%以上の症例が30%以上を占めることは、白血性になっている症例が含まれていることを示していた。それらは急性型であり、リンパ腫型とはいえないという問題である。

そもそも臨床病型とは、ATLの発症様式と臨床経過に多様性があり、ATLの自然史の多様性を反映したものとして整理されてきた。最初に発見されたのは白血病型であり、急性型と慢性型が区別された。また、ほぼ同時に非白血性のリンパ腫型が同定された。そして、病因ウイルスのATLVとその抗体であるATLA抗体が発見されてから、前臨床期の存在が把握できるようになった。このうち、慢性型、リンパ腫型、前臨床期（くすぶり型）は発症様式が明らかで、その病型は定義しやすいことから、この3病型を先に定義し、残りは全て急性型とすることにした。そして、ATLの診断と同時に臨床病型を診断する、すなわち前臨床期は経過観察を必要とせずに診断できるようにすれば、ATLの発症様式と臨床経過の多様性が明らかにされる。これらの臨床病型が理解できれば、ATLの自然史の多様性が理解できる。この方針でATLの臨床病型の診断規準を作ることにした。そうなれば、全ATL患者の臨床病型が早期に把握され、ATLと臨床病型の発症割合、発症年齢分布、臨床病態、治療方針、治療成績、生存率あるいは予後などが正しく分析できる。

ATLVが発見されてから、ATLの一般的な診断規準はATLA抗体陽性の末梢性T細胞腫瘍（菌状息肉症を除く）となった。しかし、これだけではATLVキャリアに発症したATLでないT細胞リンパ腫が含まれるので、それを除外することが必要な場合が稀にあり、腫瘍細胞DNA中にATLVプロウイルスのモノクローナルな組み込みの有無を調べるDNA検査が必要となったものの、ATLの診断は確実なものになった。そして、第4次のATL実態調査に連動し、ATLの予後因子解析と病型診断規準を策定する調査研究を同時並行で行うという研究プロジェクトを立ち上げることにした。

この研究プロジェクトは1987年度のLSG班会議の討議で賛同が得られたので、1988年に第4次実態調査を始めるに際し、第3次研究で収集されたATL患者この研究プロジェクトに含めることが定められた。こうしてATL患者の予後因子と病型診断規準作成の研究プロジェクトが動き始めた。そのために必要な症例調査票が作られ、予後を明らかにするために追加調査が計画された。また、第4次ATL実態調査は規模を拡大して全国網羅的に行うことになり、200床以上の一般病院の1,285施設に調査参加の依頼書を送付した。ATL患者の診療をしている191施設が参加に同意された。この第4次実態調査によって、1986～1987年に新たに診断されたATL患者の657例が収集され^{46c,d)}、

第3次調査で収集された症例を加えて、計800例以上のATL患者が研究対象となった。

この時の論文で、1980年以前の第1次調査から2年おきに行われた第4次調査までの8年間にATL患者の年齢が少しずつ高齢化していることが指摘された^{46d)}。

2) ATL患者の予後因子と病型診断規準はどのように定められたか

第3次と第4次の実態調査におけるATLの診断規準は、ATLA抗体陽性の末梢性T細胞腫瘍（菌状息肉症を除く）とされた。また、ATL周辺疾患のシンポジウムで皮膚病変や末梢血中の僅かな異常所見でもATLと診断できる条件は同じであり、究極の最終診断は腫瘍細胞DNA中にATLVプロウイルスのモノクローナルな組み込みを証明することであった。

くすぶり型あるいはpre-ATLなどの前臨床期は各施設でATLと診断された初診時（診断時）の臨床データを収集することになった。経過観察中のデータは収集しないものの、その予後と転帰、その初回治療法の情報は漏れなく収集することにした。対象患者は第3次と第4次の実態調査で1984年から1987年の4年間に新たに診断されたATL患者であり、合計854人の調査票が回収された^{46c,d)}。

a) 予後因子解析で何がわかったか

ATL患者854人の最重要な予後因子は、表15に示されるように、多変量解析によってP値が0.001未満の年齢、総病変数、血清カルシウム値、血清LDH (lactate dehydrogenase) 値、一般状態 (performance status, PS) の5つであり、P値が0.01未満のものを含めるとさらにBUNが入り、計6因子が重要な予後因子と判定された^{47a,b)}。欧米の非ホジキンリンパ腫の重要な予後因子には必ず病理予後分類と病期が必ず入っている。しかし、この2つの因子はATLの重要な予後因子に入ってこなかった。この点からATLは欧米の非ホジキンリンパ腫と大きく異なることが明らかになった。

重要なことは、ATLの重要な予後因子が従来の非ホジキンリンパ腫のものと全く異なるものであり、ATLに特有なものとして確立されたことである。これによって、ATLの病型診断規準に取り入れるべき因子が明らかになった。各臨床病型の発症様式を規定する生物学的特徴はそれぞれの臨床病型の分類に不可欠であり、予後不良を表す因子は予後のよい慢性型や前臨床期（くすぶり型）にあってはならないのである。特に、絶対的に予後不良を表す生物学的特徴は、診断時の血清カルシウム値とLDH値の異常高値であり、それは慢性型とくすぶり型のような予後良好な病型の診断規準から除外されることになった。

発症様式は予後因子に関係するものとしなないものがあり、その組み入れには多大の考察を要した。まず、リンパ腫型は初発病変

表 15. ATL 812 例の多変量解析による重要な予後因子

予後因子	サブセット	多変量解析の P 値	リスク比
年齢	<40/≥40	0.0000	2.1
PS	0/1/2, 3/4	0.0000	3.4
総病変数	1/2, 3/≥4	0.0016	1.8
補正 Ca 値	<5.5/≥5.5 mEq/ℓ	0.0000	1.5
LDH	N/1-2.9N/≥3N	0.0000	2.0
BUN 値	N/H	0.005	2.0

文献 47a, b) より引用

としてリンパ節病変（リンパ節腫大）が必須であり、末梢血リンパ球数は正常値内であつ末梢血中に ATL 細胞の出現がないこと、すなわち異形なリンパ球は必ず<1%であることが必須条件となった。リンパ節病変があれば、くすぶり型ではない。

一方、消化管病変のみの症例が稀にあり、節外リンパ腫に倣ってリンパ腫型にするかどうかの問題が生じた。しかし、それは極めて稀であり、多数例による病態や予後が不明であることから、リンパ腫型に組み入れないことにした。節外リンパ腫として発症した症例の問題はさらに続く。臓器病変のうち、皮膚病変あるいは肺病変のみの患者は予後がよいことから、これらの患者はリンパ腫型に含めずにくすぶり型に含めることにした。すなわち、くすぶり型は初診時（診断時）にリンパ節病変がなく、皮膚と肺以外に臓器病変のない患者が含まれる。さらに、末梢血にリンパ球増多症がないものの、異常なリンパ球が散見されるという末梢血病変のみの患者は含まれる。これらは、1983 年に行われた ATL 周辺疾患シンポジウムで非定型的な経過を示す予後のよい患者として提示され、長い経過の中で crisis を起こして定型的な ATL へと移行することが明らかにされていた。このような症例の末梢血リンパ球画分から DNA を抽出し、crisis の前後で HTLV-1 プロウイルスの遺伝子診断をすると、同一のモノクローナルな組み込みが検出されるのである^{40, 45b)}。

b) 施設診断の病型分類に大きな問題：その解決に向けて

ATL 患者の調査票は、ATL の診断規準に従って診断された全 ATL 患者の初診時（診断時）の臨床データとその臨床病型を記入することになっていた。この臨床病型は施設で判定されたものであり、急性型、リンパ腫型、慢性型、前臨床期（くすぶり型と pre-ATL）などの 4 分類で書くことが指定されていた。これは施設診断（institution-based, IB）による臨床病型であるという意味で、IB 病型と呼ぶことにした。比較する都合上、IB 前臨床期は IB くすぶり型と表すことにした。

まず、ATL 全例の生存曲線は図 30A に示されるように、従来と同様に予後不良であった。一方、IB 病型の生存曲線は図 30B

に示されるものであり、IB くすぶり型と IB 慢性型の生存曲線はほぼ同一で、全く区別できない。また、IB 急性型と IB リンパ腫型の生存曲線には少しの差は認められるが、これもよく似ていて区別しにくい。つまり、各施設で診断された 4 つの臨床病型は、患者の予後という観点から見ると、IB 急性型と IB リンパ腫型が 1 つの病型で、IB 慢性型と IB くすぶり型がもう 1 つの病型を表しているにすぎなかった^{48a)}。前者は急いで治療を要する aggressive な病型と理解され、後者は経過観察して治療の必要性を探る indolent な病型と認識される。しかし、IB 臨床病型は発症様式と自然史の多様性を示すものではなく、治療研究や一般臨床の診療に役立てばよいという研究者の短絡的認識が目前に現れたことに驚くことになった。

この分析結果は 1989 年に明らかにされ、まず LSG 班会議で報告された。各施設の研究者たちも、この結果に驚いたようである。この時の議論では、ATL はもともと白血性 T リンパ腫であり、白血化の程度は様々で、非白血性と白血性とを厳密に区別することは困難なため、リンパ腫型の判定は末梢血中の ATL 細胞の出現頻度は 1%未満、5%未満、10%未満などと、各施設での線引きがまちまちになっていた。また、くすぶり型と慢性型とを鑑別する主な指標は、論理的に末梢血中の白血病細胞の実数と考えられる。しかし、形態学的に正常リンパ球と白血病細胞との区別は困難なことが多い。したがって、慢性型の診断は、CLL の診断として当時用いられていた 10,000/ μl 以上のリンパ球増多が 2 ヶ月以上続くという規準を援用していた施設がある一方で、ATLA 抗体陽性で、末梢血中リンパ球数が正常値上限の 4,000/ μl 以上のリンパ球増多症があり、その主体が T 細胞であり、核の形態異常を示す異形な大型リンパ球が出現していることを指標にしている施設があった。何れの場合も研究者はその病型診断に数ヶ月の経過観察が必要と考えていた。これは大きな問題であった。

臨床病型を確立する上でもう 1 つの重要な問題があった。新たに提唱された pre-ATL の定義があいまいであったことである。

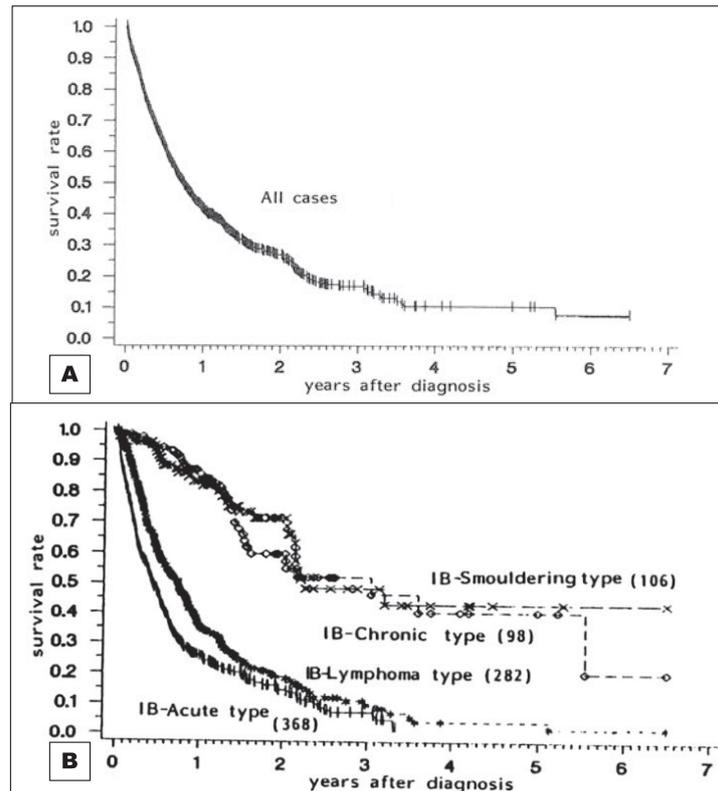


図 30. ATL 全例 (A) と IB 臨床病型別 (B) の生存曲線。
文献 48a) より引用。

多くの症例は臨床病態が慢性型に繋がっており、一部の症例はくすぶり型との区別が不明確であった。そこで、慢性型とくすぶり型の病型診断規準を作り、pre-ATL という病型は発展的に解消させることにした。

さらに、臨床病型を初診時に診断することに対する問題も大きかった。ATL の臨床病型は、多彩な臨床経過を示す自然史の多様性を表すものである他に、治療方針に利用できる分類と考えられていた。ところが、慢性型の一部、くすぶり型、pre-ATL の診断には経過観察が必須であると考えていた研究者が多かった。この考えは診断と治療方針が一致するという考え方に矛盾し、また診断に時間がかかるという点で実用的ではなかった。診断に経過観察が必要であるというのであれば、診断規準に個人差が入ってくるので、それは避けなければならなかった。

診断後に経過観察することは、watchful waiting という方法が確立していて、欧米では濾胞性リンパ腫や B-CLL でよく用いられていた。したがって、初診時に診断し、経過観察は診断後に行う方式を採用することにした。病型診断規準の作成プロジェクトでは、初診時に診断できる規準を作るという目標を掲げること

にした。そして慢性型とくすぶり型で watchful waiting の症例を選ぶには、各病型の予後因子を利用すればよい指標が得られるはずだと考えていた。

初心に立ち返って考えると、各病型はそれぞれの発症様式に差があり、臨床病態の特徴に意味があり、自然史の多様性を示すという視点が必要であった。ところが、くすぶり型と慢性型の線引きは難しいとあって、慢性に経過するという点に気を取られ、特徴ある病態や客観的な臨床検査値を見ようとはせず、経過を見て診断していたという実態が図らずも露呈したのである。これでは病型分類をする意味がない。そこで、経過観察して決めるという診断方式は受け入れないことにした。

c) 臨床病型の客観的な診断規準

臨床病態の特徴によって提唱された 4 病型は、予後の点からも区別されるものであり、それを可能にする客観的な診断規準はできるはずである。そこで、各病型が提唱された原点に立ち返って整理し、病型診断規準を作成した。その詳細は表 16 に示されるものである^{48a)}。ここでは、どのような作り方をしたのかを述べることにする。

表 16. ATL 臨床病型の診断規準：文献 48a) より、和文に翻訳して引用

	急性型	リンパ腫型	慢性型	くすぶり型
抗 HTLV-1 抗体	+	+	+	+
リンパ球数* ¹ ($\times 10^9/\ell$)		<4	$\geq 4^a$	<4
異常リンパ球* ²	+ ^c	$\leq 1\%$	+ ^c	$\geq 5\%^b$
花細胞 (ATL 細胞)	+	－	時々	時々
LDH			$\leq 2N$	$\leq 1.5N$
補正カルシウム値 (mg/dℓ)			<11	<11
組織診のあるリンパ節腫大		yes		no
腫瘍病変				
肝腫大				no
脾腫大			no	no
中枢神経			no	no
骨			no	no
腹水			no	no
胸水			no	no
消化管			no	no
皮膚				^b
肺				^b

N：正常値上限。

*¹：リンパ球数は腫瘍細胞を含むリンパ球様細胞の実数。

*²：HTLV-1 のキャリアや ATL 患者に特有な異常リンパ球。

^a：Tリンパ球数は $3.5 \times 10^9/\ell$ 以上。

^b：異常 Tリンパ球が 5%未満の場合は、皮膚や肺に腫瘍病変があることが組織診で証明されていることが必要。

^c：異常 Tリンパ球が 5%未満の場合は、組織診で証明された腫瘍病変があることが必要。

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している。また、ここで規定されていない所見は診断基準として採用しないことを意味する。例えば皮膚病変、肺病変はどの病型であってもよい。

まず ATL の診断規準を明示することが必要であった。その条件の第 1 は、表面マーカーと血液細胞学的又は病理学的診断で、菌状息肉症を除く末梢性 T 細胞腫瘍であること；第 2 は、リンパ腫型以外では末梢血中に異常 Tリンパ球の存在、具体的には ATL に特徴的な花細胞、または慢性型やくすぶり型でよく見られる陥凹核や分葉核を持つ異形の大型リンパ球様細胞の存在；第 3 として HTLV-I 抗体陽性であること、この頃には呼び名が変わって ATLV は HTLV-1 へ、ATLA 抗体は HTLV-1 抗体になっていた；第 4 は腫瘍細胞 DNA 中に HTLV-I プロウイルスのモノクローナルな組み込みの証明である。しかし、臨床的な実用性という点から、第 4 が必要なのは例外的で、通常は 1～3 の条件があり、菌状息肉症を除外すれば、ほぼ間違いなく ATL と診断できる。

この ATL の中から、くすぶり型を定義し、次いで慢性型とリンパ腫型を定義し、残りは全て急性型と定義された。ATL の急

性型の診断規準が一種の消去法で定義された理由は、急性型の病態が最も多彩で、定義しにくかったからである。一方、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型はそれぞれの発症様式が比較的明確で、定義しやすかったという事情がある。そのポイントの 1 つは末梢血リンパ球数で、くすぶり型とリンパ腫型では正常値内 ($< 4,000/\mu\ell$) と定義され、慢性型では $4,000/\mu\ell$ 以上のリンパ球増多がある場合とした。第 2 のポイントは、末梢血中の異常リンパ球の%で、くすぶり型では 5%以上、リンパ腫型では殆ど検出されない (1%未満) とした。第 3 のポイントは重要な予後不良因子の高カルシウム血症と高 LDH 値で、くすぶり型と慢性型では血中カルシウム値は正常値内で、LDH 値はくすぶり型で正常値上限の 1.5 倍以下、慢性型では 2 倍以下とした。LDH 値のカットオフ値が病型により 1.5 倍以下と 2 倍以下としたのは、予後因子を組み合わせてリスクグループを作る研究で、組み合わせ毎のハザード比 (リスク比) を詳細に分析したデータに基づい

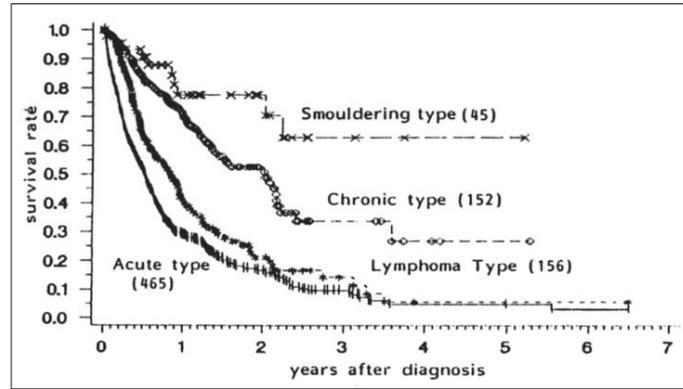


図 31. 臨床病型診断規準 (表 17) で診断された病型別生存曲線。
文献 48a) より引用。

表 17. ATL 812 例中の 796 例を用いた多変量解析で分析された病型別の重要な予後因子。
文献 47c), 48b) より引用

		多変量解析による P 値				
		全例	急性型	リンパ腫型	慢性型	くすぶり型
解析症例数		796	454	152	139	44
予後因子	臨床病型	<0.0001	—	—	—	—
	年齢	<0.0001	0.0002			
	PS	<0.0001	<0.0001	<0.0001		
	LDH	<0.0001	<0.0001		<0.0001	
	BUN 値	0.0005	0.0011		0.0065	0.0047
	アルブミン値				<0.0001	

ている^{47a)}。病変数は重要な予後因子であったが、皮膚病変と肺病変はどの病型にあってもよく、リンパ節腫大はくすぶり型でなし、リンパ腫型で必ずありとした。その他の臓器病変は、くすぶり型で一切認められない。以上が大筋の診断規準である。

こうして作られた病型診断規準 (表 16)^{48a)} によれば、分析された ATL 患者 812 人の病型別生存曲線は、図 31 に示されるように、くすぶり型と慢性型の生存曲線の分別は極めてよく、図 30B で示された IB 病型別の生存曲線と比べると、著しく改善されていることがよくわかる。この病型診断規準に基づく生存曲線は、LSG の各施設が早速自験例によって検証され、4 病型間の分別は良好で、よく再現されることが示された。この病型診断規準は現在も広く用いられている。

d) 各臨床病型の予後因子とその利用法

ATL の臨床病型診断規準を作った目的は、ATL の臨床的な多様性と自然史の解明であった。この臨床病型によって、ATL の発症様式と臨床経過の多様性が理解できる。そして、この臨床病

型と予後因子を組み合わせれば、治療方針の決定、治療法の選択、治療研究の対象患者の選択などに利用することができる。

図 31 の病型別生存曲線から、急性型とリンパ腫型は共に予後が絶対不良であり、有効な治療法を開発するための臨床試験研究の対象になることは自明である。慢性型の生存曲線は、当時の aggressive リンパ腫のものとはほぼ同じであったので、当然化学療法や治療研究の対象にできる。しかし、慢性型の患者のかなりは T 細胞免疫不全状態にあるため、有効な治療法があれば問題は少ないが、それが無いという状況では、強力な併用化学療法やより有効な併用化学療法を求めて行う臨床試験研究は却って患者の生命予後を悪くする場合がある。したがって、慢性型の中でより予後の悪い患者を選別し、併用化学療法を適用し、あるいは臨床試験研究の対象にする必要があると思われた。

そこで、病型別の重要な予後因子が多変量解析で分析された。その解析結果から重要な予後因子は、表 17 に示されるように、慢性型では LDH, BUN, アルブミン値であり、くすぶり型では

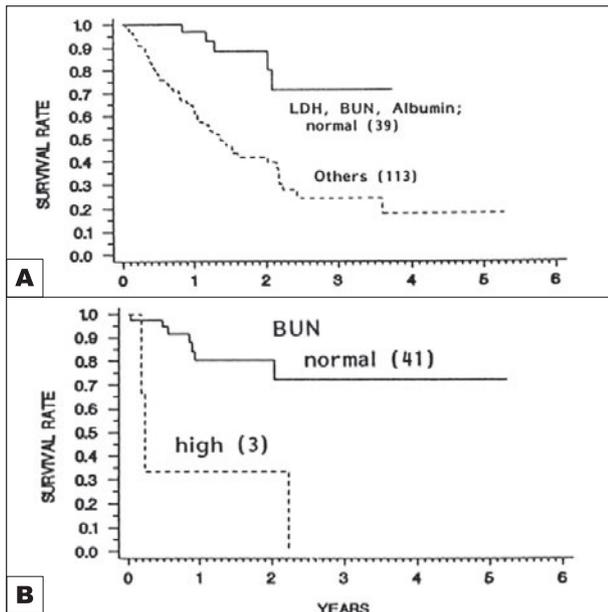


図 32. 慢性型 (A) とくすぶり型 (B) の予後因子別生存曲線。
文献 47c) より引用。

BUN となった^{47c, 48b)}。これらの予後因子が正常値のものと同異常値を示したものとに分けて生存曲線を見ると、図 32 に示されるように、何れも異常値を示した患者の予後が一段と不良であることが明らかとなった^{47c, 48b)}。したがって、この予後不良群の患者は併用化学療法や治療研究の対象になりうることを示された。

LSG が行う ATL に対する臨床試験研究の患者適格規準は、急性型とリンパ腫型の他に、慢性型のうち LDH, BUN, アルブミン値の何れかが異常値を示す患者とするようになったのは、このような研究成果に基づいていた。このうち、BUN の高値は ATL 細胞が腎臓へ浸潤していることを示唆していると思われる。これは、腎不全で発症したくすぶり型症例の剖検で ATL 細胞が腎臓へび慢性に浸潤していたことや、腎機能障害のあるくすぶり型の症例が腎生検で ATL 細胞の腎臓への浸潤があったことによる。したがって、BUN 値の上昇があれば腎臓生検を行い、その原因に基づいて治療法を考えなければならない。

17. HTLV と ATL Ⅰ : 発見の

プライオリティ 先取権を巡る論争



1) 独立した発見

米国 NCI の RC Gallo の研究室で、ポストドクの BC Poiesz らは菌状息肉症由来の T 細胞培養株から 1980 年にヒトレトロウ

イルスを発見し^{24b)}、human cutaneous T-cell lymphoma virus と呼び、集合的 (collectively) に HTLV と命名した。このウイルスは菌状息肉症の病因ウイルスではなく、将来発見されるであろうと思われる未知のヒト T 細胞リンパ腫に対する病因レトロウイルスに対する集合名詞として定義された。

一方、日沼頼夫らは ATL 患者の全例が血清中に ATL 由来の培養株 MT-1 細胞に特異的に反応する抗体が存在することを 1981 年に発見し、ATLA (ATL cell associated antigen) 抗体と命名した^{27a)}。ATLA 抗体は MT-1 細胞が産生する C 型ウイルスに反応するウイルス抗体と同定された。この C 型ウイルスは、(財)がん研究会がん研究所の吉田光昭らによってヒトレトロウイルスであり、そのプロウイルスは ATL 細胞 DNA 中にモノクローナルに組み込まれていることから、そのレトロウイルスは ATL の病因ウイルスとされ、ATL ウイルス (ATLV) と命名された^{28, 45a)}。

これに対し、Gallo らによって日本人とイギリス領西インド諸島出身のイギリス黒人の ATL 患者は HTLV 抗体が存在することが、1 年遅れて 1982 年に報告された^{49a~c)}。HTLV が分離された患者の病名は菌状息肉症やセザリール症候群から ATL へと変更された^{50a,b)}。Gallo らは、カリブ海諸国や日本の ATL の病因ウイルスを HTLV と呼ぶようになった⁵¹⁾。

ATL の病因ウイルスは、日本では ATL Ⅰ と呼ばれ、欧米では HTLV と呼ばれるという奇妙なことになった。Gallo 研究グループは、ATLV と HTLV は同一のウイルスかあるいは極めて近縁のウイルスであると主張し始めた。

2) ATL Ⅰ と HTLV-1 は同一ウイルス : 名称問題と発見の先取権を巡る泥仕合

吉田らは ATL Ⅰ ゲノムの全一次構造を解読し^{52a)}、ATLV プロウイルスは全体で 9,032 塩基対からなり、ATLV の遺伝子の両端に LTR があり、それに挟まれて gag, pol, env のウイルス固有の遺伝子とその後にかんりの塩基対が並んでいた。腫瘍性レトロウイルスではこの部分にかん遺伝子があるものの、がん遺伝子ではないことから未確認遺伝子として pX と命名された^{52a)}。その両端には 755 塩基対からなる LTR (long terminal repeat) が存在し、その外側は細胞 DNA に繋がっていた。その後、Gallo らは HTLV-II を発見したことから、HTLV は HTLV-1 と呼ばれるようになった。

吉田らによって、ATLV プロウイルスの各遺伝子を特異的にカパーする cDNA プローブと制限酵素を組み合わせ、ATLV プロウイルスと HTLV-Ⅰ プロウイルスの遺伝子構成がハイブリッド形成法で分析された。その結果から、ATLV と HTLV-Ⅰ とは同一のレトロウイルスであり、日本南西部の ATL Ⅰ とカリブ海諸国の HTLV-Ⅰ は、距離的な隔たりが大きいとしても、共通の起原に由

来するウイルスと結論された^{52b)}。この結果は、1983年9月にコールドスプリングハーバーで開催されたHTLVのシンポジウムで発表された^{52c)}。この時ATLVとHTLV-Iの名称について、ある取り決めが行われた。その模様は吉田によって次のように解説^{53a)}されている。

「1983年9月、Cold Spring Harborで開かれたHTLVシンポジウムで、日本から出席した高月、三好、伊藤、青木の各氏と私の5人が発表を行った。この席上私共によるATLVとHTLVの同一性の発表後、英国のR Weissより、『今後は、病気はATLVを用い、ウイルスはHTLVを用いよう』という提案があり、研究当事者がこの旨合意したことを国際ウイルス命名委員会に連絡することとなった。Weiss, Gallo, 等のほかに何人かを加え、日本の高月、三好、伊藤、吉田の4人も上記の趣旨の簡単な書式に署名を行った。ウイルスの株等を区別する方法としてHTLV_{MT-2}}、HTLV_{CR}}といった表示を行うことも付記された。このことを受けて私共は、以前に分離し、全構造を決めたATLV(λATK-1としてクローン化されたもの)をHTLV_{ATK}}(HTLVのATK株)として表現することにしたいと思う。」

さらに、別の解説記事^{53b)}には、「日本で我々が分離したウイルス(当初ATLVと命名した)は、カリブ海沿岸に局在するHTLVと同じウイルスで、起原を同じくすると考えられる。この結果より、日本のウイルスを既に報告されたHTLVに統一することにした」と書いていた。

HTLVシンポジウムに出席していた吉田研究室の渡邊俊樹は、Science誌に“Retrovirus Terminology”という題のletterを載せ、ATLVとHTLVは同一のウイルスであるという彼らの分析結果と、HTLVが最初に分離されたウイルスであることに敬意を払って、ウイルスの名称はATLVよりはむしろHTLVという用語を用いることを提唱すると記載した^{53c)}。そして、コールドスプリングハーバーのHTLVシンポジウムで、ウイルスの名称はHTLVを採用すべきだとする合意文書にサインしたのは、上記の研究者の他にアメリカNCIのWA Blattner、イギリス・ハマースミス病院のD Catovsky、ハーバード大学のM Essex、イギリス・帝国がん研究基金のM Greavesであることを明らかにした^{53c)}。

不思議なことにこの合意文書の署名者の中に、ATLVの発見者である日沼頼夫の名前がなかった。日本側の研究者は日沼とこの件で相談した様子もなかった。日沼の居ないところで一部の研究者たちが、アメリカの力に押し負かされてウイルスの名前を勝手に決めてしまったという穏やかでない噂が起って来た。

ところが、当の日沼は、1984年度の「がん特ニュース」で「成人T細胞白血病(ATLV)とその病因ウイルス(HTLV/ATLV)」というように、HTLV/ATLVという用語を使ってい

た^{54a)}。彼はATLVの用語を捨てるつもりではなく、国際的にそれがHTLVに取って代えられてしまうなどと思っていないような書きぶりであった。

日沼は、「ウイルスの名称」というエッセーを1991年2月に出し、次のように述べていた^{54b)}。「舌を噛みそうな名称のHTLV-Iは、……human T-cell leukemia virus type Iの略語であった。ところが、その後Lはleukemiaではなくてlymphotropicだという。HTLV-Iを日本語で何とというか、はっきりしない。ヒトリンパ球向性ウイルスI型というのか?……。そもそも日本では、成人T細胞白血病ウイルス(adult T-cell leukemia virus)、ATLVウイルスで通っていたし、今でも然り。HTLV-Iなんて、ある特定の人たちが自分に都合よいように決めた、というのは、けしからんではないか、と花房秀三郎教授(ロックフェラー大学)に伝えたことがある。そしたら、名前なんかにこだわらんようにと、諭された。勉強も出来るが、大人だなと思った。」

これで名前問題は収まったと思っていた。ところが、1991年12月京都で「成人T細胞白血病(ATLV)ウイルス病因発見10周年記念公開シンポジウム」^{54c)}が開かれた時、それにはフランス・パスツール研究所のG deThéやイギリス・チェスタービーティ研究所のRA Weissらも参加していた。日沼は「ATLVの病因レトロウイルス」発見の先取権に問題があると、次のように述べていた。「科学の世界では、“正確さ”と“公正さ”が最も重要視されるにもかかわらず、しばしば真実が歪められてしまうことが少なくない。ヒトレトロウイルス研究の基盤を築いた研究者の一人として、この機会にATLVウイルス発見の歴史的経過を正確に顧み、後世のウイルス学史に誤りのないように注意を喚起したい」^{54d)}。

要するにATLVの病因ウイルスの名称はHTLV-IではなくてATLV/HTLV-Iとし、ATLVの名称を残したいという主張である。彼はこの主張を論文にまとめ、英文誌のLeukemia Researchに投稿し、1992年秋に掲載が受理された^{55a)}。彼は、ちょうどその頃に行われた当時の厚生省がん研究助成金指定研究班のLSG班会議に出席し、ATLVの病因ウイルスとして最初に発見されたのはATLVであるという先取権問題を英文誌に公表するので、意見があれば投稿してほしいと要請した。その内容は至極当たり前のことであったが、ATLVという名称が消されてしまったことに対する抗議だということはすぐにピンときた。論文で公表された内容²⁷⁾は、次のようなものだった。

「エイズの病因ウイルスHIV(human immunodeficiency virus)を最初に分離したのは誰かという疑問を巡る大論争が、研究に直接関与したフランスのL MontagnierとアメリカのGalloとの間のみならず、科学界や一般社会を巻き込んで世界規模に発展した。しかし、1991年に明らかになったところによれば、

Montagnier の研究グループがより重要な役割を演じたことが明らかにされた。発見の先取権を巡る争いによって、論争に決着がついた。これと似ているが、あまり知られていない争いがある。それは、ATLV/HTLV が ATL の病因ウイルスとして確立された最初のヒトレトロウイルスであるという、ATL の病因ウイルス発見の先取権を巡る論争である。私（日沼）は ATLV の発見およびその後の ATLV/HTLV 研究の発展に深く関わった研究者として、ATL の病因レトロウイルスの発見に関する重要な研究論文を、正確な調査に基づいて、経時的に再評価する」と述べ、さらに続けて、ATL の病因ウイルスに関するこれまでの主要な研究業績を経時的に並べ、病因ウイルス発見の先取権について次のようにまとめた。

「第 1 として、1980 年にギャロ研究グループから報告された HTLV は、菌状息肉症由来の培養株から分離された C 型ウイルスで、そのウイルスと菌状息肉症やその他の悪性腫瘍との関連は全く示されなかった。第 2 として、1981 年に日沼らは、ATL 由来の培養株から C 型ウイルスを独立に発見し、このウイルスに対する抗体を検出することによって、ヒトにおけるレトロウイルス感染を証明した。この研究は、ヒト悪性腫瘍の ATL の病因ウイルス発見を示す最初の確実な科学的証拠を示したものである。」

この日沼論文の最後に編集者のコメントとして、「Gallo 博士の返答を掲載するように連絡したが、彼はその掲載を望まなかった。代わりに、他の研究者の名前を挙げ、彼らがコメントし、要請すれば返答するだろう」と書かれていた。そこで、編集者から何人かの研究者へ日沼論文に対する意見が求められたようである。そして、deThé、アメリカ NCI の Blattner、日本の青木忠夫の 3 人から投稿されたコメントや反論が掲載された^{55b~d)}。

少し泥仕合の様相を呈したのは残念であったが、deThé のまともなコメント^{55b)}で救われた面がある。彼は、HTLV-I 発見に関する日沼論文に対するコメントを要請されて返答するのは悲しく、お互いに争うよりもヒトの病気の克服に向けて戦う方が一層よいと心から思っていると前置きし、重要論文の経時的な一覧表を付け、極めて簡潔に次のようにまとめた。

「高月が ATL の疾患概念を確立し、三好が ATL 由来の長期培養株を樹立し、それをを用いた日沼が重要な貢献をし、最後に吉田が HTLV ゲノムの一次構造を解明するという優れた業績を上げ、少なからぬ貢献をした。一方、Gallo と彼の研究チームによる貢献は記念碑的である：TCGF (T-cell growth factor, 現在の IL-2 [interleukin-2]) の発見とその特性解明後に、HTLV-I と HTLV-II を発見した。1981~82 年にかけて報告された HTLV-I に関する彼らの優れた研究は自明のことである。」しかし、日沼の貢献に関する具体的な記載は省かれていた。

関係する専門家は ATL やその病因ウイルスの研究史をよく知っておくことが大切である。その研究史が心に残れば、ATLV、ATLV/HTLV-I、HTLV-I などを書き分けて使えばよいと思われる。ただ残念なことは、関係者がウイルスの名称を HTLV-I に決めた時に、日沼が反対だとしても、彼の意見を聞き、命名変更の相談をしていなかったことである。日沼は怒って、「この ATL の病因ウイルスの命名について、ATLV はやめて HTLV とする提案は、コールドスプリングハーバーの HTLV コンファレンスで 10 名の研究者ら (WA Blattner, D Catovsky, M Essex, RC Gallo, M Greaves, 伊藤洋平, 三好勇夫, 高月清, RA Weiss, 吉田光昭) によって同意されて署名されたという記載がある^{53c)}。私（日沼）はこのコンファレンスの存在を知らされていなかった。もちろん出席していない。またこの命名変更についても全く相談を受けていなかった」と書いていた^{54c)}。

日沼の意見は尤もであり、こうした事態は避けるべきであった。この問題に関係した日本の研究者たちは、どうしてこのような状況を避けられなかったのだろうか。Gallo の強引さに引きずられたのであろうか。折角うまくいっていた日本の ATL 共同研究が、基礎研究の最後のところでひびが入ったのは残念だった。

この論争はこれで終わってしまった。ATL の病因ウイルスを常時 ATLV/HTLV-I と書くのは日沼とイギリスの A Karpas の 2 人だけであり、日本を含めてあとは全て HTLV-I と書いている。

18. HTLV-I 陰性の ATL とその意義



1) HTLV-I 陰性 ATL の発見

ATL の病因に ATLV が密接に関係していることが明らかにされると、私たちは直ぐに ATLA 抗体陰性の ATL が存在することを報告した^{39f)}。しかし、ATLA 抗体陰性という指標は、抗体測定感度と個体の免疫能の影響を受けるので、正確には ATLV 陰性の ATL あるいは ATLV の関与のない ATL とは言えない。また、短期培養された ATL 細胞に ATLA が検出されないといっても、それは間接証拠である。つまり、ATLV 陰性という直接証拠が必要になった。

一方、ATLV 陽性 ATL の場合、ATLV プロウイルスが ATL 細胞 DNA 中にモノクローナルに組み込まれていることが 1982 年末に明らかにされ、ATLV が ATL の病因に密接に関係している証拠とされた。1983 年にはウイルス遺伝子の相同性解析が行われ、ATLV と HTLV-I とは同一ウイルスと判定され、ウイルス名は HTLV-I と呼ばれるようになった^{52a,b)}。そして 1984 年に、ATL 臨床病型の確定診断に腫瘍細胞 DNA 中に HTLV-I プロウイ

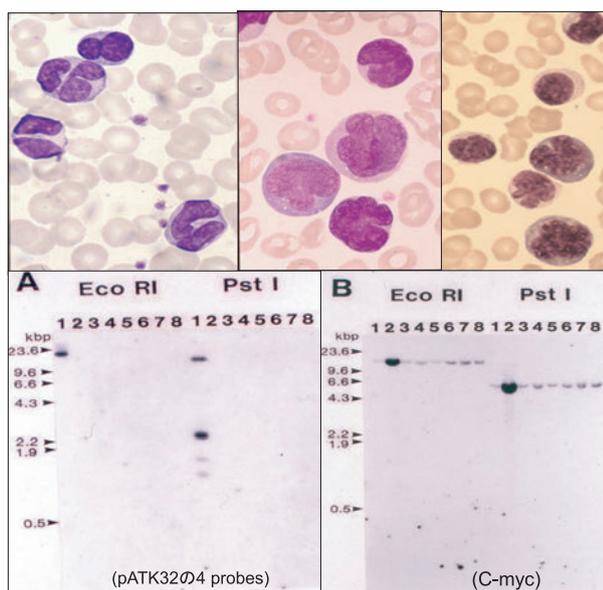


図 33. HTLV-1 陰性 ATL の白血病細胞 (上段) と細胞 DNA の遺伝子診断 (下段: 1 が陽性コントロール, 2 が陰性コントロール, 3~8 が患者 6 人)。文献 56a, c) より引用。

ルスのモノクローナルな組み込みを証明することが必要であるという論文が出された^{45a,b)}。そして、ATL の疾患概念は HTLV-1 関連腫瘍と定義されるようになった。

したがって、HTLV-1 陰性 ATL を確定診断するには、臨床血液学的に ATL であり、HTLV-1 プロウイルス DNA が腫瘍細胞 DNA 中に全く組み込まれていないことを証明しなければならなかった。私たちがそれまでに集積してきた ATLA 抗体陰性 ATL のうち、ATL 細胞が凍結保存されていた 6 例について HTLV-1 プロウイルス DNA を検索した。白血病細胞は、図 33 に示されるように、ATL に特徴的な花細胞様の典型的な ATL 細胞であり、その全例の白血病細胞 DNA 中に HTLV-1 プロウイルス DNA の欠片も検出されなかった。したがって、これらの症例は HTLV-1 に関係ない ATL であることが証明され、その詳細は 1986 年に報告された^{56a)}。

HTLV-1 ゲノムにはがん遺伝子はなく、未知の *pX* 遺伝子の中に *tax* 遺伝子があり、その蛋白 $p40^{tax}$ はトランス効果によって interleukin-2 receptor (IL-2R) 遺伝子が活性化されることが明らかになった。しかし、HTLV-1 感染 T リンパ球は *in vitro* の IL-2 存在下で永久に増殖し続けるものの、それだけではがん化しない。その後の研究でも、HTLV-1 感染 T リンパ球のがん遺伝子がトランス効果で活性化されるという事実は発見されていない。つまり、HTLV-1 は感染 T リンパ球のパイを増大させ、がん

化の標的となる T リンパ球ががん化するチャンスを増す役割を担っているだけかもしれないのである。

HTLV-1 感染 T リンパ球は、がん化するのに感染後に 40 年以上もかかる。その重要な発がんメカニズムは HTLV-1 側からは突き止められていない。さらに、腫瘍化した ATL 細胞には *pX* 遺伝子が欠落していることが多いという事実がその後明らかになった^{56b)}。このことは、HTLV-1 感染 T リンパ球のがん化は HTLV-1 *pX* 遺伝子の直接作用またはその遺伝子産物のトランス効果で起こるのではないことを示唆している。HTLV-1 は単に細胞増殖のプロモーターとして働き、がん化の標的となる T 細胞のパイを増やす役割、すなわち腫瘍化の強力な補助因子になっていることは確かだと思われる。

したがって、稀な HTLV-1 陰性 ATLL の存在は、HTLV-1 の直接作用あるいは *tax* 遺伝子産物の $p40^{tax}$ のトランス効果で ATLL 細胞のがん化は起こるのではなく、がん化に必須な細胞の遺伝子変異が HTLV-1 と無関係に存在することが示唆されるのである。

2) HTLV-1 と ATL は EB ウイルスとパーキットリンパ腫の関係に似ている? : ウイルスの役割は何か

ATL とパーキットリンパ腫はウイルスが病因に関与する悪性腫瘍と見なされる一方で、病理学的および臨床血液学的に同じ疾患でありながらウイルスの関与を全く欠く症例もあるという点からも、両者はよく似ていた。ところが、HTLV-1 陰性の ATLL は稀な疾患であり、国際的に認知されているとは言い難い。しかし、それは疾患分類上の問題であり、病気そのものは存在し、T-前リンパ球性白血病 (T-PLL) の脳回状核型 (cerebriform type) またはセザリー型、あるいは末梢性 T 細胞リンパ腫非特異型 (PTCL-U) の最も予後不良グループに分類されている^{56c)}。そのため、注目されにくい状況にある。これは ATL のがん化機構の研究にはマイナスに働いている。

これとは対照的に、EB ウイルス (Epstein-Barr virus, EBV) 陰性パーキットリンパ腫は既に確立された疾患概念である。特に、EBV 陽性と陰性のパーキットリンパ腫には共通の染色体異常の 8q24 転座とそれによって引き起こされた *myc* がん遺伝子異常があり、それがパーキットリンパ腫のがん化の主因になっている。これは、HTLV-1 陽性と陰性の ATLL の発がん機作を考える上で、大いに参考になると思われた。

3) ATL の染色体異常

a) HTLV-1 陽性 ATL の染色体異常

それでは ATL に特有な染色体異常は認められるだろうか。パーキットリンパ腫との類似性を求めて、ATL でも T 細胞受容体遺伝子再構成ミスによって誘発された染色体転座が起こり、その転座部位にあるがん遺伝子が異常になっている可能性を明らかにする必要があった。それを示唆するように、T 細胞受容体遺伝

子のある 14q11 に染色体転座が起こっているという論文が発表された (Cancer 58: 2244, 1986)。この論文の影響は大きかった。HTLV-I 陽性と陰性の ATL について共通の染色体異常が見つければ、ATL のがん化機構の研究は大きく進展すると思われたからである。

しかし、1984 年までに HTLV-I 陽性 ATL の染色体異常は数多くの論文で報告されたものの、その多くは極めて多彩な異常があるというものであり、頻度の高い共通な染色体異常は見つけれられていなかった。1984 年 10 月に第 5 回白血病染色体異常国際ワークショップが日本で行われた^{57a,b)}。主催者は埼玉県立がんセンター部長の桜井雅温 (後に同病院長および副総長) で、悪性リンパ腫と日本に多い ATL が初めて取り上げられた。その時に認められた B 細胞リンパ腫に多い異常は 14q32 転座, 8q24 転座, 18q21 転座などであった。一方、T 細胞リンパ腫に多い異常は 14q11-13 転座と 14q32 転座などの異常であった^{57b)}。また、38 人の日本人 ATL 例と 21 人の日本人でない T 細胞リンパ腫との比較では、+3 と 5q11-13 異常が ATL に多いらしいという程度で、ATL に特有な核型異常は同定されなかった^{57b)}。

この結果は多少の議論を呼んだ。日本の各施設から報告されていた ATL の染色体異常はまちまちで、特有な染色体異常があるという報告もあれば、多彩な異常が目立ち、特に共通な異常は発見されないという報告があり、それらに決着をつけることができなかったからである。このことは外国の研究者からも批判され、日本には優れた核型分析の研究者が多いのだから、多数の ATL 例で染色体異常を検討する必要があると指摘された。

① ATL 核型レビュー委員会の設置

当時、ATL の臨床研究は厚生省がん研究助成金指定研究班の中に設置された LSG が行っていた。前述の ATL の染色体異常の問題を解決するため、1985 年 1 月 24 日に指定研究班 LSG 主催の「ATL 及び周辺疾患の染色体異常」と題するワークショップを開催し、12 人の核型分析の専門家による ATL の染色体異常の講演会を開催した。その全記録は、図 34 に示される単行本で同年 10 月に出版した^{57c)}。しかし、染色体異常を正しく分析する技術は難しく、これまで報告されてきた全 ATL 核型の写真を収集してレビューし、その異常を確定することになった。そこで、LSG のタスクフォースとして、10 人の造血器腫瘍核型分析専門家と 1 人の血液腫瘍医から構成される ATL 核型レビュー委員会 (ATL Karyotype Review Committee 1985: ATLKRC1985) を 1985 年に立ち上げることになった^{58a)}。実際の核型分析作業は委員でない 2 人の核型分析専門家も加わって 12 人で行われた。そして、1985 年までに各施設で核型分析された 139 例の ATL 核型写真が収集され、委員全員による核型レビューの結果、107 例が分析に耐える症例として受理され、各症例の核型が確

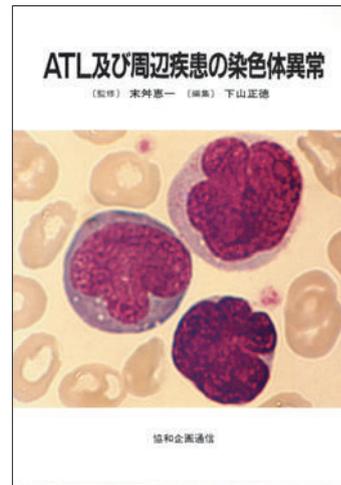


図 34. 1985 年 1 月に行われた指定研究班・LSG 主催のワークショップ「ATL 及び周辺疾患の染色体異常」の記録集。文献 57c) の表紙。

定された。

②異常核型の頻度と種類

ATLKRC1985 のレビュー結果は 1992 年に論文公表された^{58a,b)}。正常核型は 4 例 (3.7%) のみで、96% (103/107) の症例は何らかの核型異常が検出された。複数の症例 (3 例) で見られた単一の核型異常は +3 のみであり、それ以外の 93% の症例は極めて多彩な染色体異常があり、パーキットリンパ腫で認められたような 1 本筋の通った共通な異常は発見されなかった。頻度の多い異常でも 30% 以下であり、数的異常では +3, +7, -X が、構造異常では 14q11 転座, 14q32 転座, 6q 欠失がやや目立つ程度である。むしろ、多彩で多様な頻度の少ない染色体異常の出現が ATL の特徴と思われた。これらの染色体異常から ATL の発がんや発症に関係する遺伝子異常を指摘することはできなかった。

b) HTLV-I 陰性 ATL の異常核型

臨床血液学および病理学的に ATL と診断され、かつ HTLV-I が陰性であることが確実な 6 例のうち、核型分析が行われたのは 3 例である^{56d)}。この 3 例の核型分析も ATLKRC1985 のメンバーでレビューされた。主な所見は表 18 に示されるものであり^{56d, 57c, 58b)}、共通した染色体異常はなく、HTLV-I 陽性 ATL で認められた多彩な染色体異常が検出された。

つまり、HTLV-I 陽性 ATL には極めて多彩な染色体異常が存在し、頻度の高い染色体異常はせいぜい 20~30% 程度にしかすぎない。しかし、この主な染色体異常は同じように HTLV-I 陰性 ATL にも認められる。さらに、これらの染色体異常は他の T 細胞腫瘍にも認められるものであり、ATL に特異な異常は検出さ

表 18. HTLV-1 陽性と陰性の ATL の染色体異常。
文献 56d), 58b) より引用

	HTLV-1 陽性 ATL の頻度	HTLV-1 陰性の ATL		
		症例 1	症例 2	症例 3
+3	21/99		+	
+7	10/99			+
+21	9/99	+		+
-X 女	17/45		+	
-X 男	9/54			+
-Y 男	9/99	+		+
+mar	112/99	+	+	
t-14q11	29/103			
t-14q32	14/103	+	+	
del 6q	24/103	+		+
del 10p	9/103			+

れなかった。

ATL で認められた染色体異常は多彩であり、急性白血病や B 細胞リンパ腫のものとは大きく異なっていた。ATL の染色体異常は、1 本筋の通った異常が認められないという状況は、固形がん に似た状況、すなわち染色体の不安定性ががん に重要な役割を担っているのではないかと考えられた。

19. ATL の 多段階発がん仮説



1) ATL 発症年齢分布から多段階発がん仮説を提唱

1988 年頃までの研究成果から、HTLV-I 感染 T リンパ球は HTLV-I の pX 部分にある tax 遺伝子が作る蛋白質 p40^{tax} のトランス効果によって IL-2 と IL-2R 遺伝子が活性化され、オートクライン的に増殖すると考えられていた^{59a~c)}。しかし、それからどのようにして ATL 細胞へとがん化するのか、細胞の発がんメカニズムは全くわかっていなかった。一方、ATL の染色体異常の分析から、ATL 細胞のがん化を示唆する染色体異常の手がかりは得られなかった。

国立がんセンター研究所ウイルス部の岡本尚（後に名古屋市立大学医学部教授）は、ウイルス性腫瘍においても固形がんの場合と同様に多段階発がん仮説が成り立つのではないかと考え、ATL の発症年齢分布を統計学的に分析する計画を立てて、私のところに共同研究を申し込んできた。その研究計画には少なくとも数百人の ATL 患者の疫学データが必要だった。そこで、第 2 次と第

3 次の ATL 実態調査で収集された ATL 患者 357 例の発症年齢分布から ATL の多段階発がん に重要な遺伝子異常の数を疫学的な統計計算で求める研究計画を立て、1988 年春に行われた LSG の研究会議で岡本によって報告され、ATL 疫学実態調査の共同研究者から同意が得られたので、共同研究として実施された^{60a)}。

がんの発症年齢分布の解析にはガンマ分布よりワイブル分布の方がよく用いられる。ワイブル分布はガンマ分布よりも単純であり、一般に消耗性故障分布と呼ばれているように、解析結果が理解されやすいという特徴がある。例えば、ある消耗性事故（航空機の空中分解事故）の時間頻度分布はワイブル分布に一致し、それは何回の離発着（消耗を引き起こすイベント数）を行った古い航空機で事故が起こるのかなど、その消耗性事故の確率を過去の飛行歴から明らかにできるからである。そして、その結果は機器の耐用年数の決定やオーバーホールなどの点検修理の時期決定に利用されている。

一方、細胞のがん化は患者に死をもたらす一種の消耗性事故と考えられるので、その発症年齢分布はワイブル分布で分析可能であり、がん化の原因となる消耗性イベント（がん化に必要な遺伝子異常）の数を求めることができる。ATL に対する有効な治療法がなく、その発症はイコール患者の死を意味している。したがって、ATL 患者の発症年齢分布がワイブル分布に適合すれば、解析結果から多段階発がんのイベント数が算出可能となる。

ワイブル分布の密度関数の一般式は、

$$f(t) = a/b \times t^{a-1} \times \exp(-t^a/b) \quad (t \text{ は年齢, } a \text{ と } b \text{ は定数})$$

で表される。統計計算で尤度係数の最も高い a (shape parameter) と b (scale parameter) の値が求められる。ワイブル分布によく適合するがんの累積発症年齢数から、数学的解析で求められる a 値は細胞ががん化するまでにイベント数（必要な遺伝子異常の数）を示す重要なパラメータと考えられている^{60b)}。

ATL 患者 357 例の発症年齢分布と発症年齢累積数は図 35A に、ワイブルモデルに従って転換された ATL 患者の発症年齢累積値をワイブルプロットしたものが図 35B にそれぞれ示されている。この図 35B で示されるワイブルプロットの勾配係数

表 19. ATL 患者 357 例の年齢発症ワイブル分布の
パラメータ値

パラメータ	男	女	合計
a	4.97	5.11	5.03
$b (\times 10^{-8})$	7.61	8.41	8.00

文献 60a) より引用

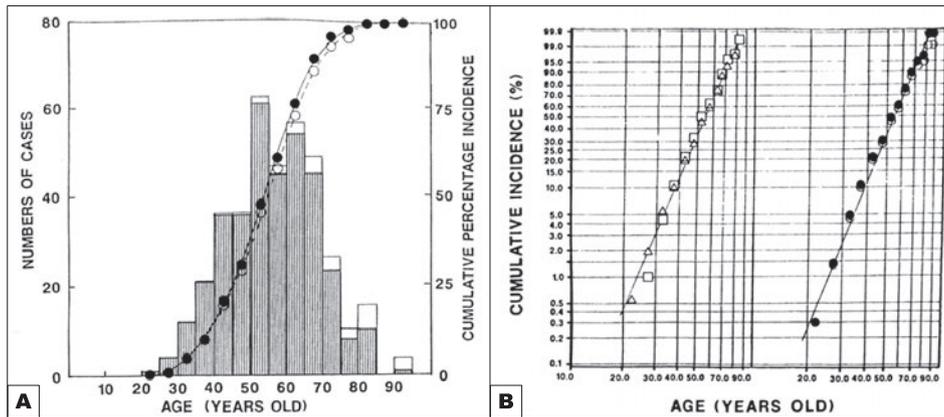


図 35. ATL 患者 357 例の年齢発症分布と累積発症数。
 A 図の斜線と黒丸は実数、白抜きと白丸は人口で補正された期待数、B 図は累積頻度をワイブルプロットしたもの：左図は男が□で女は△、右図は全例でシンボルは A 図と同じ。
 文献 60a) より引用。

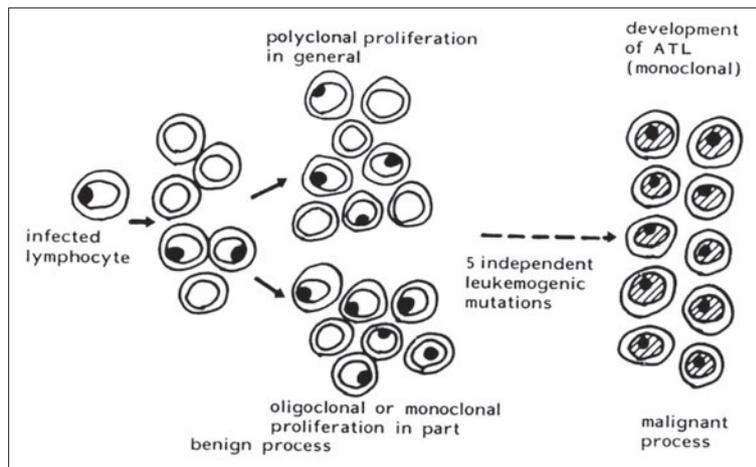


図 36. ATL の多段階発がんモデル。
 文献 61) より引用。

(a-1) は 4 のきれいな正の直線として表される。図 35B の左図は男女別に表示したものであり、両者はよく一致している。また全例での実測値と期待値をプロットしたものは図 35B 図の右側に示されるように、両者は殆ど一致していた^{60a)}。

ワイブル分布の密度関数の a 値と b 値を数学的な解析で求めた値は、表 19 に示されているように、 b 値は男女何れの患者でも、また全例の患者でも、その数は約 5 と算出されたことから、HTLV-I 感染 T リンパ球が ATL 細胞へとがん化するまでに、約 5 つの重要な細胞遺伝子異常が起こることを示唆している^{60a)}。それを模式的に示したものが、図 36 に示されるものである⁶¹⁾。つまり、HTLV-1 感染 T 細胞は、ATL のがん化を担う重要な細胞

遺伝子異常が 5 つ起こってから ATL として発症する。この遺伝子異常は HTLV-I 感染後に起こること、その異常の数は平均 5 つと推定される。

2) ATLLG のがん化に必須な遺伝子異常は何か

現在のところ、この問いに明確に答える科学的証拠はない。今後の研究でそれらは見つかるだろうか。これまでの研究では、p16、p53 などのがん抑制遺伝子の欠失や機能抑制などが報告されているものの、がん化のメインルートは全くわかっていない。ATL 細胞の全ゲノム解析が行われている⁶²⁾ので、それから何が引き出されるのか、期待したい。

おわりに



白血病型の ATL が発見されてから、リンパ腫型の存在が明らかにされた。患者が九州・四国南西部と沖縄に偏在することから、病因ウイルスの探究が始まり、ATLV が発見された。その後、くすぶり型の存在が明らかにされた。多様な臨床経過を示す ATL の実態調査は 1980 年の第 1 回の調査^{18a)} から 2 年おきに行われ、新に診断された ATL を対象とした調査が第 4 次まで続けられた^{46a~d)}。そして、この第 3 次と第 4 次の調査研究で収集された 800 例以上の ATL 患者を用いた予後因子解析^{47a~d)}と病型診断規準の作製^{47b, 48a,b)}が行われた。これはその後の ATL 研究の土台となった。ATL の実態調査は、1996~1997 年に診断された ATL 患者を対象にした第 9 次の調査研究まで行われた^{63a~e)}。

この研究の母体であった LSG の属する指定研究班は、1999 年度に小規模な 4 つの指定研究班に分割され、がんの集学的治療の研究からがんの標準治療法の確立へと研究目標が変わり、ATL の実態調査を続けることができなくなった。

それまでに行われた ATL 実態調査によって、ATL 患者の発症年齢は高齢化していることが指摘されていた。その原因は HTLV-1 の母児感染、輸血感染、夫から妻への夫婦感染が減り、HTLV-1 キャリアの高齢化が想定されていた。厚生労働科学研究費によって 2008 年に新設された「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業」の中に設置された「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」によって ATL の全国調査が復活し、その集計結果は 2011 年に公表され^{64a)}、また HTLV-1 キャリアの年次動向の調査結果も報告され、ATL 患者の高齢化とその原因は HTLV-1 キャリアの高齢化にあることが明らかにされた^{64b)}。そして今後の 20 年間に HTLV-1 キャリアは高齢化して半減化し、ATL 患者も高齢化し、頻度も大幅に減少することが推計されている。

ATL の治療研究は LSG が真摯に取り組んできた研究課題である。他の悪性リンパ腫と異なり、併用化学療法の効果は少なく難治である。化学療法と造血幹細胞移植で治せる患者群は少なく、ATL 全体の長期生存率を上げるまでに至っていない。2000 年代初期の 10 年間の ATL 全国調査によれば、急性型とリンパ腫型の 4 年生存率はそれぞれ 11% と 16% と依然として低く^{65a)}、2010~2011 年の 2 年間の全国集計では、それぞれ 20% 前後と改善^{65b)}しているものの、curable の基準にはほど遠い。腫瘍免疫療法を含めて、今後の発展が期待されるので、別にまとめることにする。

HTLV-1 が T 細胞に感染してから ATL 細胞へとがん化する過程はまだ解明されていない。HTLV-1 の感染後に細胞のがん化を担う細胞の遺伝子変異がわかれば、理論的な抗腫瘍剤の開発が進むことが期待される。その研究は緒についたばかりである⁶²⁾。

ATL の研究に関して、病因ウイルスの発見は臨床から基礎へと研究が展開した。各種の疫学研究や HTLV-1 感染予防の研究も臨床から疫学あるいは基礎研究へと展開した。そろそろここで、治療研究に関して基礎研究から臨床へという流れを期待したいものであり、その意味で基礎研究の奮起を期待するものである。

文 献



- 38) 末舛恵一 (監修), 下山正徳 (編集). ATL (成人 T 細胞白血病・リンパ腫) 周辺疾患. ライフサイエンスセンター; 1983.
 - a) 下山正徳. ATL—その多様な病態—. Idem. 1-28.
 - b) 山口一成, 高月清. ATL 臨床像の多様性—特にくすぶり型 ATL—. Idem. 29-50.
 - c) 田口博国, 三好勇夫. ATL 前病変の 3 例. Idem. 51-64.
 - d) 木下研一郎, 山田恭暉, 尼崎辰彦, ほか. ATLA および ATLA 抗体と ATL 周辺疾患の関係. Idem. 65-90.
 - e) 坪田輝彦, 木村郁郎. 自然寛解を来した ATL の 1 例. Idem. 157-168.
 - f) 竹中徹. ATLA 抗体陰性の ATL の 1 例—血清学的および疫学的検索を中心に—. Idem. 127-138.
 - g) 仮谷嘉晃, 田中公, 小林透, ほか. ATLA 抗体陰性 ATL および ATLA 抗体陽性 T-cell lymphoma—紀伊半島東岸における ATL および ATLA 抗体陽性例も併せて—. Idem. 139-156.
 - h) 錦織優, 北堅吉, 那須芳. 京都周辺の T 細胞腫瘍における ATLA 抗体陽性率—特に鑑別困難の 2 症例について—. Idem. 169-181.
- 39) Shimoyama M (editor), Suemasu K (organizer). Symposium on adult T-cell leukemia-related diseases. Jpn J Clin Oncol. 1983; 13: 163-324.
 - a) Shimoyama M, Minato K, Tobinai K, et al. Atypical adult T-cell leukemia-lymphoma: Diverse clinical manifestations of adult T-cell leukemia-lymphoma. Idem. 165-188.
 - b) Yamaguchi K, Nishimura H, Kawano F, et al. A proposal for smoldering adult T-cell leukemia—Diversity in clinical pictures of adult T-cell leukemia—. Idem. 189-200.
 - c) Taguchi H, Miyoshi I. Three cases of pre-adult T-cell leukemia. Idem. 209-214.
 - d) Kinoshita K, Amagasaki T, Yamada Y, et al. Adult T-cell leukemia-lymphoma-related diseases in the Nagasaki district. Idem. 215-230.
 - e) Kimura I, Tsubota K, Hayashi K, et al. Spontaneous complete remission in adult T-cell leukemia: A case report. Idem. 231-236.
 - f) Shimoyama M, Minato K, Tobinai K, et al. Anti-ATLA (Anti-body to adult T-cell leukemia-lymphoma virus-associated antigen)-negative adult T-cell leukemia-lymphoma. Idem. 245-256.
 - g) Takenaka T, Nakamine H, Oshiro I, et al. Serological and epidemiological studies on adult T-cell leukemia (ATL): Special

- reference to a comparison between patients with and without antibody to ATL-associated antigen. *Idem.* 257-268.
- h) Karitani Y, Kobayashi T, Koh T, et al. Adult T-cell leukemia in the east coast of Kii peninsula—A presentation of an anti-ATLA negative case—. *Idem.* 269-280.
- i) Kita K, Nasu K, Kamesaki H, et al. Incidence of antibody to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen among T-cell malignancies in the Kyoto district, with a report of two unusual cases. *Idem.* 281-290.
- 40) Yamaguchi K, Nishimura H, Kohrogi H, et al. A proposal for smoldering adult T-cell leukemia: A clinicopathologic study of five cases. *Blood.* 1983; 62: 758-766.
- 41) a) Kinoshita K, Hino S, Amagasaki T, et al. Development of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) in two anti-ATL-associated antigen-positive healthy adults. *Gann.* 1982; 73: 684-685.
b) Kinoshita K, Amagasaki T, Ikeda S, et al. Preleukemic state of adult T cell leukemia: Abnormal T lymphocytosis induced by human adult T cell leukemia-lymphoma virus. *Blood.* 1985; 66: 120-127.
- 42) a) Lymphoma Study Group (1978-1980) (Shimoyama M, Ichimaru M, Yunoki K, et al). Final results of cooperative study of VEPA (vincristine, cyclophosphamide [Endoxan], prednisolone and Adriamycin) therapy in advanced adult non-Hodgkin's lymphoma: Relation between T- or B-cell phenotype and response. *Jpn J Clin Oncol.* 1982; 12: 227-238.
b) Shimoyama M, Ichimaru M, Yunoki K, et al. VEPA therapy for Japanese non-Hodgkin's lymphoma: Relation between T-or B-cell phenotype and response. In *ADRIAMYCIN, Its expanding role in cancer treatment (Proceedings of The International Symposium on Adriamycin)*, edited by Ogawa M, et al. *Excerpta Medica (International Congress Series No. 629)*; 1984: 43-57.
- 43) a) Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, et al for the Lymphoma Study Group (1981-1983). Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin's lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 128-141
b) Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, et al for the Lymphoma Study Group (1981-1983). Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 1088-1097.
- 44) a) 大須賀武雄, 須永良, 法邑敦子ほか. 血液像検査で検出される核異型を有する大型リンパ球出現例の抗 ATLA 抗体陽性率. *医学のあゆみ.* 1985; 135: 257-260.
b) 尼崎辰彦, 樺田三郎, 鈴山純司, ほか. Human T-cell leukemia virus (HTLV) carrier における末梢血リンパ球の形態学的観察. *臨血.* 1985; 26: 1430-1435.
c) 樺田三郎, 尼崎辰彦, 早田央, ほか. Human T cell leukemia virus Type I (HTLV-1) carrier における末梢血リンパ球形態の経時的観察および HTLV-1 proviral DNA の検索. *臨血.* 1985; 27: 1583-1589.
- 45) a) Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, et al. Molecular 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. *PNAS.* 1984; 81: 2534-2537.
b) Yamaguchi K, Seiki M, Yoshida M, et al. The detection of human leukemia virus proviral DNA and its application for classification and diagnosis of T cell malignancy. *Blood.* 1984; 63: 1235-1240.
- 46) a) The T- and B-cell malignancy study group. 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. *Jpn J Clin Oncol.* 1985; 15: 517-535.
b) The T- and B-cell Malignancy Study Group. The third nationwide study on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: Characteristic patterns of HLA antigen and HTLV-I infection in ATL patients and their relatives. *Int J Cancer.* 1988; 41: 505-512.
c) Tajima K, The T- and B-cell Malignancy Study Group and co-authors. The 4th Nation-Wide Study of Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL) in Japan: Estimates of Risk of ATL and Its Geographical and Clinical Features. *Int J Cancer.* 1990; 45: 237-243.
d) T・Bリンパ系腫瘍研究グループ. 第4次成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)全国実態調査の報告. 一日本のATLの疫学的特徴—. *癌の臨床.* 1990; 36: 431-444.
- 47) a) Lymphoma Study Group (1984-1987). Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: A cooperative study. *Leukemia Res.* 1991; 15 (2/3): 81-90.
b) Lymphoma Study Group (1984~1987). 資料—共同研究による成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)の臨床研究: 予後因子解析, 臨床病型の診断規準, 臨床病態並びに治療成績の実態. *癌の臨床.* 1991; 37: 333-349.
c) 下山正徳. ATLの臨床症状: 症状・病態・合併症・予後因子. *病理と臨床.* 1993; 11 (臨時増刊号): 132-146.
- 48) a) Shimoyama M and members of The Lymphoma Study Group (1984-87). Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.* 1991; 79: 428-437.
b) Shimoyama M. Chemotherapy of ATL. In *Adult T-cell Leukemia*, ed by Takatsuki K, Oxford University, Press; 1994: 221-237.
- 49) a) Robert-Guroff M, Nakao Y, Notake K, et al. Natural antibodies to the human retrovirus HTLV in a cluster of Japanese patients with adult T cell leukemia. *Science.* 1982; 215: 975-978.
b) Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Nakao Y et al. Natural antibodies to the structural core protein (p24) of the human T-cell leukemia (lymphoma) retrovirus found in sera of leukemia patients in Japan. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982; 79: 1653-1657.
c) Blattner WA, Kalyanaraman VS, Robert-Guroff M, et al. The human type-C retrovirus, HTLV, in blacks from the Caribbean region, and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Cancer.* 1982; 30: 257-264.
- 50) a) Blayney DW, Jaffe ES, Fisher RI, et al. The human T-cell leukemia/lymphoma virus, lymphoma, lytic bone lesions, and hypercalcemia. *Ann Int Med.* 1983; 98: 144-151.
b) Bunn PA, Schechter GP, Jaffe E, et al. Clinical course of retrovirus-associated adult T-cell lymphoma in the United States. *New Engl J Med.* 1983; 309: 257-264.
- 51) Gallo GC, Blattner WA, Reitz Jr MS, et al. HTLV: The virus of adult T-cell leukemia in Japan and elsewhere. *Lancet.* 1982;

- 1: 683.
- 52) a) Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, et al. Human adult T-cell leukemia virus: Complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80: 3618-3622.
 b) Watanabe T, Seiki M, Yoshida M. HTLV type I (US isolate) and ATL (Japanese isolate) are the same species of human retrovirus. *Virology*. 1984; 133: 238-241.
 c) Yoshida M, Seiki M, Hattori S, et al. Genome structure of HTLV and its involvement in the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. In "Human T-cell leukemia/lymphoma virus—The family of human T-lymphotropic retrovirus: Their role in malignancies and association with AIDS" edited by Gallo RC, Essex ME, Gross L, Cold Spring Harbor Laboratory; 1984: 141-148.
- 53) a) 吉田光昭. ATL と HTLV の名称について. *がん特ニュース*. 1983; 83-2: 10-11.
 b) 吉田光昭. HTLV の遺伝子解析と ATL 研究の現状. *細胞工学*. 1984; 3: 1053-1063.
 c) Watanabe T, Seiki M, Yoshida M. Retrovirus terminology. *Science*. 1983; 222: 1178.
- 54) a) 日沼頼夫. 成人 T 細胞白血病とその病因ウイルス. *がん特ニュース*. 1984; 84-1: 9.
 b) 日沼頼夫. ウイルスの名称. *最新医学*. 1991; 46: 344-345.
 c) 成人 T 細胞白血病 (ATL) ウイルス病因発見 10 周年記念公開シンポジウム. *京都大学ウイルス研究所年報*. 1991; 34: 134.
 d) 日沼頼夫. 成人 T 細胞白血病 (ATL) のレトロウイルス—病因発見の経緯. *ウイルス*. 1992; 42: 67-69.
- 55) a) Hinuma Y. Retrovirus etiology of adult T-cell leukemia. *Leukemia Res*. 1993; 17: 379-381.
 b) DeThé G. The history of HTLV-I. *Ibid*. 1993; 17: 383-384.
 c) Blattner WA. HTLV-I and adult T-cell leukemia. *Ibid*. 1993; 17: 385-386.
 d) Aoki T. Discovery of HTLV-I. *Ibid*. 1993; 17: 387-388.
- 56) a) Shimoyama M, Kagami Y, Shimotohno K, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma not associated with human T-cell leukemia virus type I. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83: 4524-4528.
 b) Takeda S, Maeda M, Morikawa S, et al. Genetic and epigenetic inactivation of TAX gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer*. 2004; 109: 559-567.
 c) Catovsky D, Ralfkiaer E, Muller-Hermelink HK. T-cell prolymphocytic leukaemia. In *WHO Classification of tumours: Pathology and genetics of haematopoietic and lymphoid tissues*, edited by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. LARC Press; 2001: 195-196.
 d) Shimoyama M, Abe T, Miyamoto K, et al. Chromosome aberrations and clinical features of adult T cell leukemia-lymphoma not associated with human T cell leukemia virus type I. *Blood*. 1987; 69: 984-989.
- 57) a) 桜井雅温. 「第 5 回白血病・悪性リンパ腫の染色体に関する国際ワークショップ (5th IWCL)」運営記. *Oncologia*. 1985; 12: 160-164.
 b) The fifth International Workshop on Chromosomes in Leukemia-Lymphoma. Correlation of chromosome abnormalities with histologic and immunologic characteristics in Non-Hodgkin's lymphoma and adult T cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 1987; 70: 1554-1564.
 c) 末舩恵一 (監修), 下山正徳 (編集). *ATL 及び周辺疾患の染色体異常*. 協和企画通信; 1985: 1-179.
- 58) a) Kamada N, Sakurai M, Miyamoto K, et al. Chromosome abnormalities in adult T-cell leukemia/lymphoma: A Karyotype Review Committee Report. *Cancer Res*. 1992; 52: 1481-1493.
 b) Shimoyama M, Sakurai M and Kamada N. Chromosomal aberrations in adult T-cell leukemia-lymphoma: Summary of a karyotype review committee report. In *Gann Monograph Cancer Res 39 (Advances in adult T-cell leukemia and HTLV-I research)*, edited by Takatsuki K, Hinuma Y, Yoshida M, Jp Scientific Soc Press, Tokyo and CRC Press, Boca Raton Ann Arbor London Tokyo; 1992: 95-105.
- 59) a) Green WC, Leonard WJ, Wano Y, et al. Trans-activator gene of HTLV-II induces IL-2 receptor and IL-2 cellular gene expression. *Science*. 1986; 232: 877-880.
 b) Inoue J, Seiki M, Taniguchi T, et al. Induction of interleukin 2 receptor gene expression by p40x encoded by human T-cell leukemia virus type I. *EMBO J*. 1986; 5: 2883-2888.
 c) Cross SL, Feinberg MB, Wolf JB, et al. Regulation of the human interleukin 2 receptor α chain promoter gene of HTLV-I. *Cell*. 1987; 49: 47-56.
- 60) a) Okamoto T, Ohno Y, Tsugane S, et al. Multistep carcinogenesis model for adult T-cell leukemia. *Jpn J Cancer Res*. 1989; 80: 191-195.
 b) Burch PRJ. *The biology of Cancer—A new approach*. MTP Press, Lancaster; 1976.
- 61) Shimoyama M. Human T-cell Leukemia Virus Type I (HTLV-1) negative adult T-cell leukemia-lymphoma. *Hematology Reviews*. 1990; 3: 211-222.
- 62) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nature Genetics*. 2015; 47: 1304-1315.
- 63) a) T・B リンパ系腫瘍研究グループ. 資料—第 5 次成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 全国実態調査報告—第 4 次全国実態調査の評価. *癌の臨床*. 1992; 38: 405-416.
 b) T・B リンパ系腫瘍研究グループ. 資料—第 6 次成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 全国実態調査報告. *癌の臨床*. 1994; 40: 229-246.
 c) T・B リンパ系腫瘍研究グループ. 資料—第 7 次成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 全国実態調査報告. *癌の臨床*. 1996; 42: 231-247.
 d) T・B リンパ系腫瘍研究グループ. 資料—第 8 次成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 全国実態調査報告. *癌の臨床*. 1998; 44: 381-397.
 e) T・B リンパ系腫瘍研究グループ (広瀬かおる, 田島和雄). 資料—第 9 次成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 全国実態調査報告. *癌の臨床*. 2001; 47: 341-357.
- 64) a) 山田恭暉, 跡上直, 長谷川寛雄ほか. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 全国調査. *臨血*. 2011; 51: 1765-1771.
 b) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol*. 2012; 84: 327-335.
- 65) a) Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood*. 2015; 126: 2570-2577.
 b) Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, et al. Nationwide survey of ATL in Japan on the prognosis and therapeutic intervention (OS3-151). *臨血*. 2016; 57: 1562.