

T 細胞性リンパ性白血病

— 分類・病態・診断・治療の最前線 —

大学院生・研修医指導資料【専門課程】

Satoshi Yoshida, MD, PhD, FAAAAI

Clinical Professor, Department of Allergy and Immunology
UCSF School of Medicine

© 2025 Satoshi Yoshida. All rights reserved.

1. はじめに:T 細胞性白血病の疾患概念

T 細胞性リンパ性白血病 (T-cell lymphocytic leukemia) は、T 細胞分化の異なる段階でのクローン性増殖を特徴とする異質な疾患群である。

本資料では、WHO 第 5 版分類 (2022 年) に基づき、T-ALL、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL/ATLL)、T 細胞大顆粒リンパ球性白血病 (T-LGL)、T 細胞前リンパ球性白血病 (T-PLL)、末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) を包括的に解説する。特に、わが国で重要な疾患である HTLV-1 関連疾患 (ATL・HAM/TSP・HTLV-1 ぶどう膜炎) については、発癌・神経炎症・眼炎症の分子機序から最新の治療戦略まで詳述する。

1.1 WHO 2022 分類における T 細胞腫瘍の位置付け

分類	代表疾患	T 細胞成熟段階
前駆 T 細胞腫瘍	T-ALL / T-LBL	胸腺前駆・未熟 T 細胞
成熟 T 細胞腫瘍 (血液性)	ATL, T-LGL, T-PLL, Sézary 症候群	末梢 T 細胞 (post-thymic)
成熟 T 細胞腫瘍 (リンパ節性)	PTCL-NOS, AITL, ALCL (ALK±)	成熟末梢 T 細胞
NK 細胞腫瘍	NK/T 細胞リンパ腫 (鼻型)	NK 細胞・CD56+T 細胞

表 1 WHO 第 5 版 (2022) T 細胞腫瘍分類 (一部抜粋)

2. T 細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)

2.1 疫学

T-ALL は全 ALL の約 20~25%を占め、小児より成人に多い傾向がある（小児：10~15%、成人：25%）[1]。男性優位（男女比 2:1）。年間罹患率は人口 100 万人当たり約 2 人。初診時白血球数は通常 10 万/ μ L 以上と高く、縦隔腫瘍(胸腺腫大)を 50~70%に認める。

2.2 分子遺伝学的背景

2.2.1 NOTCH1 シグナル経路

NOTCH1 変異は T-ALL 症例の約 60%で認められる最頻度の体細胞変異である[2]。ヘテロダイマー化ドメイン (HD domain) または PEST 領域の変異により NOTCH1 シグナルが恒常的に活性化され、MYC・HES1・c-Myb 等の下流標的遺伝子が転写活性化される。NOTCH1 変異単独では発症に不十分であり、FBXW7 変異 (NOTCH1 プロテアソーム分解に必要な E3 ユビキチンリガーゼのサブユニット) を約 15%に合併する[2]。

2.2.2 主要な遺伝子異常(表 2)

遺伝子/経路	頻度	意義・機能
NOTCH1 変異	~60%	転写因子。Myc 上流制御→増殖亢進
FBXW7 変異	~15%	NOTCH1/MYC 安定化→NOTCH1 シグナル増強
PHF6 変異	~20% (男性)	クロマチンリモデリング異常。ETP-ALL に多い
TAL1 過剰発現	~30%	造血転写因子。T 細胞分化ブロック
LMO2/LMO1 過剰発現	~20%	TAL1 複合体形成→造血関連遺伝子活性化
NUP98-HOXA9 融合	~5%	ホメオボックス遺伝子活性化。予後不良

表 2 T-ALL の主要な分子遺伝学的異常

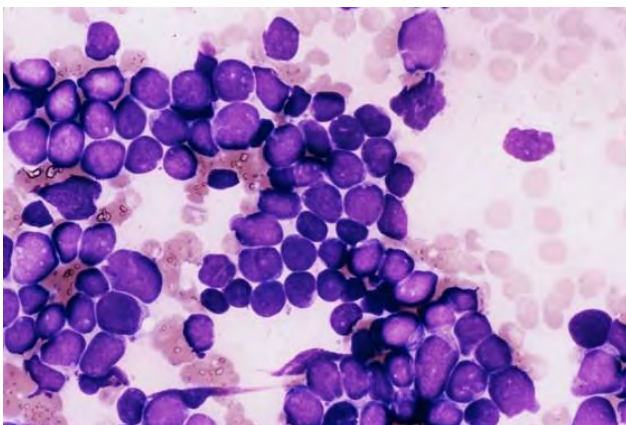
2.2.3 ETP-ALL(Early T-cell Precursor ALL)

ETP-ALL は T-ALL 全体の約 10~15%を占め、胸腺前駆細胞 (early thymic precursor) に近い免疫表現型 (CD1a-・CD8-・CD5 弱陽性・骨髄系マーカー陽性) を示す[3]。RAS 経路、エピジェネティック制御遺伝子 (EZH2・DNMT3A) 変異が多く、通常の T-ALL より初期治療不応性が高く予後不良である。MRD 陰性化達成率が低く、allo-SCT の適応を早期検討する。

2.3 診断

末梢血または骨髄での芽球比率 \geq 20%を白血病と定義 (WHO)。形態学的にはリンパ芽球が核クロマチン細顆粒状・核小体 1~2 個・胞体乏しい。免疫表現型では CD3 陽性 (T 系列コミットメントの最重要マーカー)、TdT 陽性、CD1a・CD3・CD4・CD5・CD7・CD8 (分化段階により可変)。

微小残存病変 (MRD: minimal residual disease) : マルチカラーフローサイトメトリー (感度 10^{-4}) または PCR による TCR 再構成解析 (感度 10^{-5}) により評価。第 1 寛解後 MRD 陽性は allo-SCT 適応の指標となる[4]。



ギムザ染色:

N/C 比が極めて高いが核縁不整で切れ込み
多い

2.4 治療

成人 T-ALL の標準療法は BFM 系または HyperCVAD 系多剤併用化学療法が基盤。CNS prophylaxis として髄腔内注射 (MTX/AraC/DEX) が必須。

- ・ 寛解導入:VCR・DNR・CPA・L-Asp・PSL を用いた 7~8 剤多剤併用
- ・ 地固め療法:HD-MTX、HD-AraC、ネララビン(T 細胞特異的プリンアナログ)
- ・ 維持療法:6-MP・MTX 経口(通常 2 年間)
- ・ alo-SCT:第 1 寛解時 MRD 陽性例、ETP-ALL、高リスク例に適応

【最新】ネララビン (nelarabine) の導入: UKALL2003 試験では初回治療にネララビンを追加することで T-ALL の 5 年 OS 改善 (72%→78%) が示された[5]。周辺知識として神経毒性 (Grade 3-4: ~5%) の監視が重要である。

【最新】CAR-T 細胞療法: CD7 指向性 CAR-T (CART7) の第 I/II 相試験 (2023) では再発難治性 T-ALL に対し CR 率 73%が報告された[6]。同種 T 細胞排除のため遺伝子編集による CD7 ノックアウト CAR-T (fratricide 回避) が技術的課題。ベネトクラクス (BCL-2 阻害) 併用試験も進行中。

3. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATL/ATLL)

3.1 HTLV-1 感染の疫学

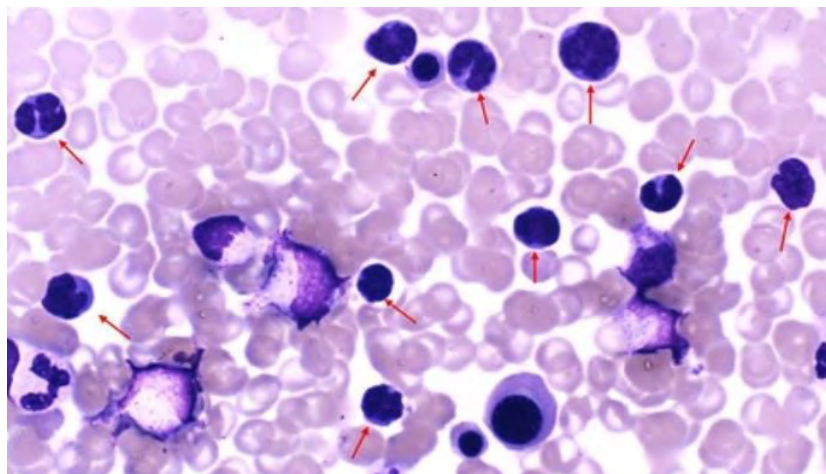
ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1) は南九州・沖縄・南米・カリブ海地域に地方性クラスターを形成するデルタレトロウイルスである。わが国の HTLV-1 キャリア数は約 108 万人 (2022 年推計)、年間 ATL 新規罹患数は約 1,000 人である[7]。感染経路は (1) 母乳を介した母子感染 (主経路、授乳期間 ≥ 6 か月で感染率 $\sim 20\%$)、(2) 性行為感染 (精子から陰性パートナーへ)、(3) 輸血 (現在は抗体スクリーニングにより実質消滅) の 3 経路。潜伏期間は 40~60 年と極めて長く、生涯発症率は約 5%。

3.2 ATL の発癌分子機序

3.2.1 Tax タンパク質と NF- κ B 恒常的活性化

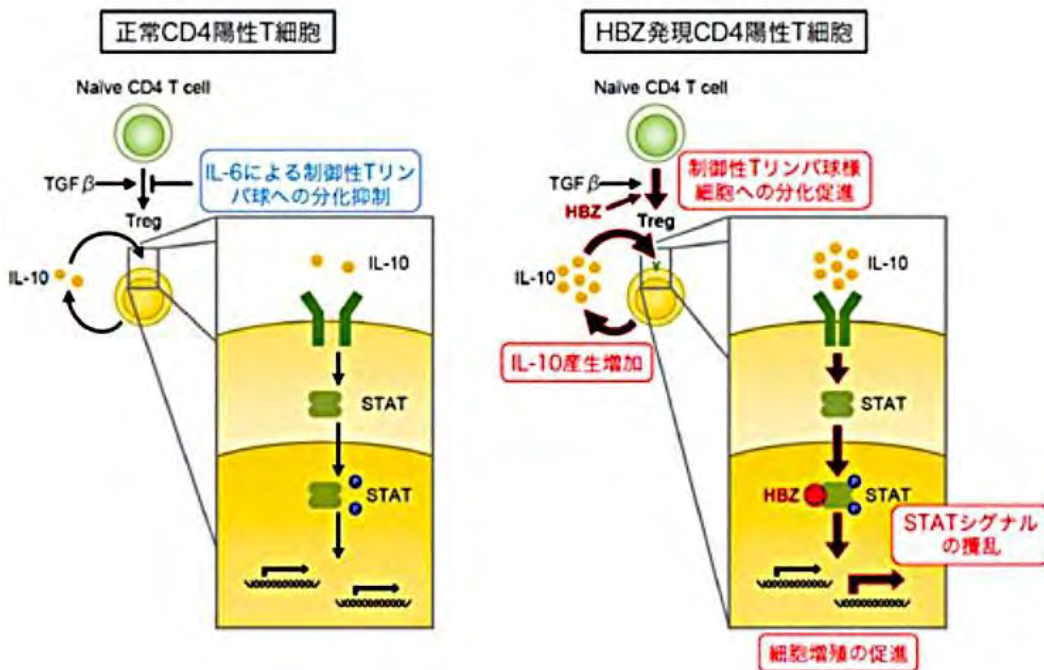
HTLV-1 のプロウイルス DNA が T 細胞ゲノムに組み込まれると、Tax (p40 Tax) タンパク質が発現し、宿主の複数のシグナル経路を劇的に改変する[8]。

- ・ NF- κ B 経路: Tax は IKK β/γ を直接活性化し I κ B をリン酸化 \rightarrow プロテアソーム分解 \rightarrow NF- κ B が核移行し、IL-2R α ・Bcl-xL・XIAP・サイクリン D2 等の転写を亢進
- ・ AP-1 経路: c-Jun/c-Fos 活性化 \rightarrow 増殖促進サイトカイン (IL-2) 産生
- ・ CREB 経路: Tax \rightarrow PKA 活性化 \rightarrow CREB 核移行
- ・ DNA 損傷応答障害: Tax は p53・ATM 機能を抑制し、染色体不安定性を惹起



3.2.2 HBZ(HTLV-1 bZIP ファクター)

HBZ (HTLV-1 bZIP factor) は HTLV-1 プロウイルスのアンチセンス鎖からコードされ、Tax とは異なりほぼ全 ATL 症例で恒常発現する[9]。HBZ は JunB と結合し TGF- β 産生を促進して Treg 様機能を付与し、免疫回避を促進する。HBZ mRNA レベルは悪性度・予後と関連し、バイオマーカーとしての応用が期待される。



3.3 病型分類(下村分類・1991)

病型	主な臨床所見	白血球数・異常細胞	予後(MST)
急性型	リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変、高Ca血症	$\uparrow\uparrow$ (花弁状核)	急性型: ~6-8 か月
リンパ腫型	著明なリンパ節腫脹が主体。血中異常細胞<1%	<1%	~10 か月
慢性型	皮膚症状、リンパ節軽度腫脹	\uparrow ~正常範囲	~24 か月
くすぶり型	皮膚・肺病変のみ。無症状あり	正常、異常細胞 \geq 5%	数年~10年以上

表3 ATL 病型分類 (下村分類、1991 改変版)。MST=中央生存期間。

3.4 主な合併症

3.4.1 高カルシウム血症

ATL 細胞が PTHrP (parathyroid hormone-related protein) ・RANKL ・IL-6 ・M-CSF を産生し破骨細胞活性化 \rightarrow 骨溶解 \rightarrow 高Ca血症 (急性型の~35%)。補正Ca>12mg/dL は緊急処置 (生食大量補液・ビスホスホネート・デノスマブ) を要する。

3.4.2 日和見感染症

免疫不全 (CD4+T細胞量の機能異常) により Pneumocystis jirovecii 肺炎、サイトメガロウイルス、糞線虫症 (Strongyloides stercoralis : 九州・沖縄で特に重要)、カンジダ、クリプトコッカスが高頻度に発生する。

3.4.3 ATL 関連脳症

ATL 細胞の中枢神経浸潤 (leptomeningeal lymphomatosis) : 頭痛、意識変容、脳神経麻痺。造影MRI・CSF細胞診で確認。

3.5 診断

- ① 外観形態: flower cell(花弁状核を持つ多葉核リンパ球)
- ② HTLV-1 抗体(CLIA 法/Western blot 確認)
- ③ TCR β/γ の southern blot 法によるモノクローナル組み込みパターン確認
- ④ 免疫表現型: CD3+, CD4+, CD25+(IL-2R α), CCR4+(\sim 90%)、CD7-

3.6 治療

3.6.1 急性型・リンパ腫型(高度悪性)

標準療法: mLSG15 レジメン (VCAP-AMP-VECP: VCAP \rightarrow AMP \rightarrow VECP の 3 サイクル) または SMILE。

モガムリズマブ (anti-CCR4 ヒト化抗体): JCOG0907 試験 (Phase III) では再発難治 ATL に対し ORR52%、mPFS 延長が確認。2022 年最終解析で mLSG15 へのモガムリズマブ追加 (mogamulizumab+mLSG15) が OS 改善をもたらした[10]。

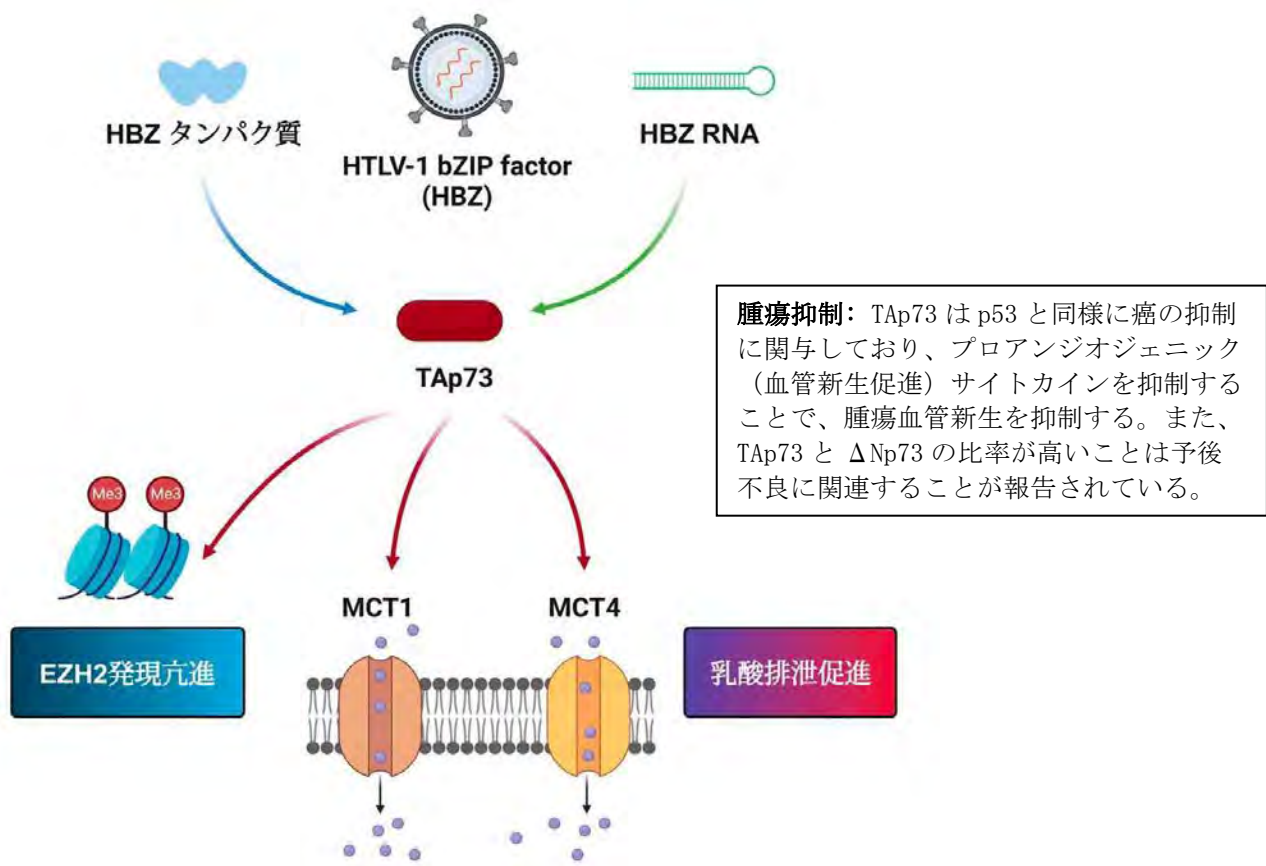
同種造血幹細胞移植 (allo-SCT): 唯一の根治的治療法。CR1 または良好な PR 後に実施。骨髄破壊的前処置 vs 強度軽減前処置 (RIC) はいずれも適応あり。GVL 効果が ATL の腫瘍制御に寄与する。移植後 GVHD リスクは通常と同等だが ATL 再発率が課題 (移植後 1 年再発率 \sim 30%) [11]。

3.6.2 慢性型・くすぶり型

無治療経過観察 (watchful waiting) が基本。急性転化の予兆 (乳酸脱水素酵素上昇、白血球急増、新規臓器病変) を月 1 回の外来でモニタリングする。

3.6.3 レナリドマイド

再発難治 ATL に対してレナリドマイド (免疫調節薬、IMiD) が 2017 年に本邦承認 (25mg/日、21/28 日サイクル)。ORR 約 31%。主な有害事象: 好中球減少、静脈血栓塞栓症[12]。



4. HTLV-1 関連非腫瘍性疾患:HAM/TSP・HTLV-1 ぶどう膜炎

4.1 HAM/TSP(HTLV-1 関連脊髄症)

HTLV-1 Associated Myelopathy / Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP)

4.1.1 歴史的背景と疫学

HAM (HAM : HTLV-1 associated myelopathy) は 1986 年に大滝恒雄らによって鹿児島大学において初めて記述された (Osame et al., Lancet 1986) [13]。その後、カリブ海地域で独立して報告されていた「熱帯性痙性麻痺 (TSP)」と同一疾患であることが判明し、現在は HAM/TSP と統一表記される。

有病率：HTLV-1 キャリアの約 0.3~4%が生涯に発症。わが国では約 2,000~3,000 人が診断されている。女性にやや多い (男女比 1:1.5)。平均発症年齢は 45~55 歳。

4.1.2 病態生理(神経-免疫-内分泌ネットワーク)

【病態の核心】HTLV-1 Tax→NF-κB 恒常活性化→炎症性サイトカイン産生亢進→脊髄への免疫細胞浸潤・脱髄

①HTLV-1 は主として CD4+T 細胞に感染し、Tax タンパクを介して NF-κB を恒常的に活性化する。これにより感染 T 細胞は IL-2、IL-6、TNF-α、IFN-γ、IL-15 等の炎症性サイトカインを過剰産生する[14]。

②HAM/TSP に特徴的な HAM effector CD8+T細胞 (Tax 特異的細胞傷害性 T リンパ球) が末梢血に高頻度に出現し (健常キャリアと比較して著増)、BBB (血液脳関門) を越えて脊髄に浸潤する[15]。

③脊髄において浸潤 CD8+T 細胞は Tax エピトープ提示細胞 (感染 CD4+T 細胞・アストロサイト?) を攻撃し、また傍観者的 (bystander) 損傷としてニューロン・ミエリンを傷害する。

④病変は胸髄 (Th4~Th8 レベル) に優位に見られ、慢性的な軸索変性・脱髄・グリオシスが進行する。骨髄 (脊髄) 萎縮は MRI で確認可能。

分子	HAM/TSP における役割
Tax (HTLV-1)	NF-κB・AP-1 活性化→IL-2Rα 過剰発現、IL-2 自己分泌ループ→感染 T 細胞の無制限増殖
NF-κB	TNF-α・IL-6・IL-15・CXCL10 産生→脊髄炎症増幅
TNF-α	オリゴデンドロサイト傷害→脱髄。HAM 患者 CSF で著増 (健常者の 5~20 倍)
IFN-γ	マクロファージ活性化→NO などのフリーラジカル産生→ニューロン傷害
HTLV-1 プロウイルス量	末梢血プロウイルス量 (copies/100 PBMCs) は疾患活動性と正相関。治療効果指標として使用

表 4 HAM/TSP の病態関連分子

4.1.3 臨床像

HAM/TSP は緩徐進行性の痙性麻痺を主徴とする脊髄疾患である。主要症状を以下に示す。

- ・痙性対麻痺 (spastic paraparesis) : 下肢の筋緊張亢進・腱反射亢進・Babinski 徴候陽性。初期は歩行困難、進行すると杖→歩行器→車椅子依存
- ・膀胱直腸障害 : 頻尿・尿意切迫・残尿・便秘 (早期から出現し、主観的 QOL 低下の主因)
- ・感覚障害 : 下肢の灼熱感・しびれ・錯感覚 (深部感覚障害は比較的軽度)
- ・腰背部痛 : 比較的早期から出現。
- ・上肢症状・認知障害 : 通常は後期まで出現しない (ATL との鑑別点の一つ)

4.1.4 診断基準(WHO/HTLV-I ウイルス脊髄症ネットワーク 2006)

【確定診断 (Definite HAM/TSP) の基準^[16]】

- ・ ①進行性の痙性麻痺 (痙性対麻痺または単麻痺)
- ・ ②血清または脳脊髄液 (CSF) で HTLV-1 抗体陽性 (または核酸検査陽性)
- ・ ③症状を説明する他の疾患を除外 (MS、圧迫性脊髄症、ビタミン B12 欠乏等)

【補助的検査所見】MRI (胸髄萎縮・T2 高信号病変)、CSF (細胞数軽度増加・蛋白上昇・免疫グロブリン上昇・ATL 様細胞出現)、HTLV-1 プロウイルス量定量 (>1 copy/100 PBMCs)、誘発電位 (下肢 SEP および MEP 延長)

4.1.5 治療(2022～2025 年の知見を含む)

治療法	内容・用量	エビデンス/推奨度
コルチコステロイド	メチルプレドニゾロン 1g/日×3 日 (パルス) →経口 PSL 漸減。~60%で一時的症状改善	Level III/推奨度 B
インターフェロン α	IFN-α 3~9MIU/日、皮下注 (本邦承認)。プロウイルス量低下・HAM effector T 細胞減少	Level II/推奨度 B (本邦)
ラルテグラビル	HIV 治療薬のインテグラーゼ阻害剤。HAM/TSP 対象 PhII 試験 (Olindo 2021) でプロウイルス量有意低下・MRI 病変改善	Level II/推奨度 C (保険外)
バクロフェン	筋弛緩薬。痙性改善 (10~60mg/日分 3)	対症療法
オキシブチニン	膀胱過活動症状改善 (5~15mg/日)	対症療法
リハビリテーション	歩行訓練・排尿訓練・ADL 指導。QOL 維持に不可欠	強く推奨

表 5 HAM/TSP 治療法一覧 (2024 年現在)

ラルテグラビルのエビデンス (2021 Olindo et al.) : 12 例の HAM 患者に 400mg を 12 週投与したオープン試験で、HTLV-1 プロウイルス量が 12 週で中央値 49.5%低下し、4 例で MRI 上の脊髄病変改善を認めた^[17]。現在フランスを中心に第 IIb 相 RCT 進行中。

4.1.6 予後

HAM/TSP は生命予後に直結する疾患ではないが、10 年間で約 50%が歩行補助具を要し、20~30%が車椅子依存となる。プロウイルス量高値・HLA-A*02 陰性・発症年齢若年は悪化リスク因子。

4.2 HTLV-1 ぶどう膜炎(HU:HTLV-1 Uveitis)

HTLV-1 Uveitis(HU): 見逃せない視力障害の原因

4.2.1 疫学と臨床的位置付け

HTLV-1 感染者の約 17~36%が何らかの眼科的異常を呈し、その最重要病型が HTLV-1 ぶどう膜炎 (HU) である^[18]。HU はわが国における非感染性ぶどう膜炎の主要原因疾患の一つであり、特に九州・沖縄地区の眼科診療において疑うべき疾患である。

4.2.2 病態生理

発症機序は完全には解明されていないが、主に以下の2経路が想定される[19]。

- ・ Tax 依存性経路：感染 CD4+T 細胞が Tax を介して IL-2・IFN- γ ・IL-6・TNF- α を過剰産生→血液眼関門 (BOB) を通過し硝子体腔・ぶどう膜組織に浸潤・炎症を誘発
- ・ 自己免疫経路：Tax ペプチドと網膜自己抗原 (retinal arrestin 等) 間の分子擬態 (molecular mimicry) により自己反応性 T 細胞が活性化

病理学的には硝子体浸潤リンパ球は CD4+・CD8+T 細胞混在。HTLV-1 プロウイルスが硝子体液から検出される症例があり、局所ウイルス増殖の可能性もある。

4.2.3 臨床像

- ・ 飛蚊症・霧視 (最多訴：硝子体混濁)
- ・ 視力低下 (重症では 0.1 以下まで低下しうる)
- ・ 前眼部炎症 (角膜後面沈着物・前房フレア・虹彩毛様体炎)：後部ぶどう膜炎・汎ぶどう膜炎の場合も多い
- ・ 黄斑浮腫：視力障害の主因。フルオレセイン蛍光眼底造影 (FA) で確認
- ・ 通常は両眼性だが非対称性あり

4.2.4 診断

【診断基準 (望月 2022 年改訂版[19])】

- ・ ①ぶどう膜炎 (前部・中間部・後部・汎) の臨床所見
- ・ ②血清 HTLV-1 抗体陽性 (EIA 法スクリーニング後に WB 法または核酸検査で確認)
- ・ ③他の原因によるぶどう膜炎を除外 (ウイルス性：CMV・VZV・HSV、結核、サルコイドーシス等)
- ・ ④随意的検査：硝子体液の HTLV-1 核酸検査・抗体検出

4.2.5 治療と予後

【第一選択】トリアムシノロンアセトニド (TRA) 結膜下注射またはテノン嚢下注射 → 硝子体混濁・黄斑浮腫の迅速改善。再発例には硝子体内ステロイド (OZURDEX：デキサメタゾン徐放製剤)。

【全身療法】重症または再発例に対して経口プレドニゾロン (0.5~1mg/kg/日)。HTLV-1 プロウイルス量の高値例では IFN- α 併用を検討。

【予後】視力予後は比較的良好だが、30~40%が再発。黄斑浮腫の遷延が不可逆的視力障害の主因。白内障・緑内障 (ステロイド誘発性含む)・網膜剥離が長期合併症として重要。HAM/TSP との合併例は HTLV-1 高プロウイルス量を示し重症化リスク高い。

5. T 細胞大顆粒リンパ球性白血病(T-LGL Leukemia)

5.1 概念と疫学

T-LGL 白血病は成熟 CD8+大顆粒リンパ球(LGL)のクローン性慢性増殖を特徴とする希少疾患で、LGL 白血病全体の約 85%を占める[20]。診断時中央年齢は 60 歳。T-LGL 白血病は自己免疫疾患(関節リウマチ: 25~30%)、他の血液疾患(再生不良性貧血、MDS)との合併が特徴的で、多様な臨床像をとる。

5.2 病態と STAT3 変異

クローン性 LGL 産生の発端は不明の慢性抗原刺激と考えられる。病態の中心は STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) の恒常的活性化である[21]。

- STAT3 SH2 ドメイン変異 (Y640F、D661Y 等) : T-LGL 症例の~40%に存在。Y640F が最頻度。変異 STAT3 は脱リン酸化酵素 (SHP-1 等) の作用を受けにくくなり恒常活性化状態に
- STAT3 恒常活性化の影響 : LGL のアポトーシス抑制 (Bcl-2・Bcl-XL↑)、Fas (CD95) -FasL 系の機能抑制、増殖因子 (IL-6・IL-15) への感受性亢進
- STAT5b 変異 : NK-LGL 白血病に多い (T-LGL 白血病では稀)
- 新発見 (2023) : STAT3 活性化は PI3K-Akt・RAS シグナルとのクロストークを通じて細胞周期 G1 後期維持を促進することが示された

5.3 診断

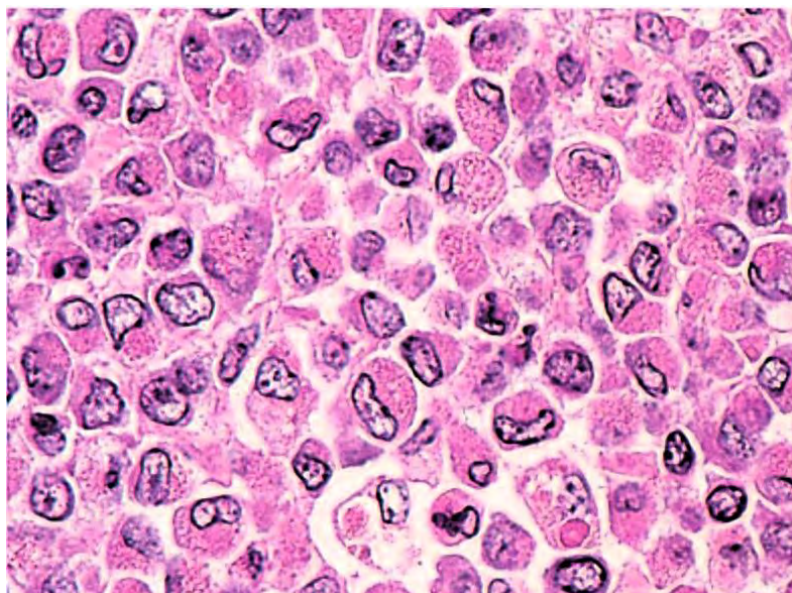
末梢血 LGL 持続増加 ($>0.5 \times 10^9/L$ 、 >6 か月) +TCR γ/β PCR によるクローン性確認が診断の柱。フローサイトメトリー : CD3+, CD8+, CD57+, CD16±, TCR $\alpha\beta$ +, CD28-, CD27-, CD45RA+。

TCR V β レパトア解析 (ベックマン・コールター IOTest Beta Mark kit) : 22 種の V β ファミリーを識別し単クローン性の偏りを検出 (感度は分子解析より低いが迅速・定量的)。

5.4 治療

【治療適応】好中球減少 ($<500/\mu L$) による感染症反復、症状を伴う貧血、重度の自己免疫症状

- 第一選択 : MTX (10mg/週、経口)。反応率~50%。奏効まで 3~6 か月要する
- 代替 : シクロスポリン (CsA、3~5mg/kg/日) またはシクロフォスファミド (CTX)
- 難治性 : ルキシソリチニブ (JAK1/2 阻害剤) : STAT3 変異例に特に有効。2022~2023 年の phase II 試験で ORR65%の報告あり
- RA 合併例 : MTX→関節症状と白血病の両方に有効



6. T 細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)

6.1 概念と分子遺伝学

T 細胞前リンパ球性白血病(T-PLL:T-cell prolymphocytic leukemia)は、成熟した T 細胞の形質を持つリンパ球が異常増殖する、極めて稀で進行の早い血液がんの一種。

T-PLL は成人成熟リンパ球性悪性腫瘍の<2%を占める極めて稀な疾患（年間罹患率 0.63/100 万人）で、診断時中央年齢は 65 歳、男女比 2:1。[22]

遺伝子異常	頻度	機能的意義
ATM 欠失/変異 (11q22-23)	~70%	DNA 損傷応答障害→ゲノム不安定性。最も頻度の高い遺伝子異常
TCL1A/B 過剰発現 (14q32)	~80%	inv(14) (q11;q32)または t(14;14)。TCL1A→AKT 活性化→増殖・生存
JAK1/JAK3/STAT5B 変異	~40%	JAK-STAT シグナル恒常活性化
NOTCH1 変異	~20%	T-ALL と類似経路

表 6 T-PLL の主要な分子遺伝学的異常

6.2 臨床像と診断

著明な白血球増多（しばしば $>100 \times 10^9/L$ ）、肝脾腫、全身性リンパ節腫脹、皮膚浸潤（約 20%）が特徴的。病状進行が急速で、無治療での MST は 7 か月。

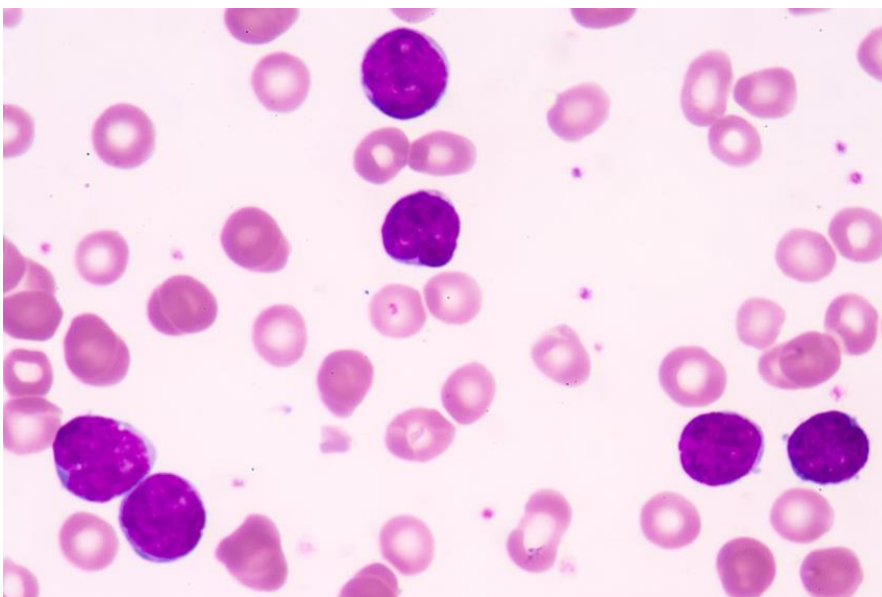
免疫表現型：CD2+, CD3+, CD5+, CD7+ (+/-)；60%CD4+のみ、25%CD4+CD8+両陽性、15%CD8+のみ（CD4/CD8 両陽性は T-PLL 診断示唆）

鑑別：ATL (HTLV-1 抗体陰性で T-PLL を支持)、Sézary 症候群（皮膚科的背景・CD26 陰性）

6.3 治療

アレムツズマブ（抗 CD52 ヒト化モノクローナル抗体）が最も有効な単剤療法（CR 率~50~60%）。同種 SCT を CR1 後に早期実施することが唯一の長期寛解を目指す戦略[23]。本邦では 2024 年に T-PLL への適応承認（ただし第三種感染症指定から維持管理が必要）。

ベネトクラクス（BCL-2 阻害剤）：T-PLL は一般に BCL-2 高発現を示し、ベネトクラクス単剤/アレムツズマブ併用の Phase II 試験が進行中（2023~2024 年データ待機）[24]。



7. 末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)の概要

末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL:peripheral T-cell lymphoma)は、T 細胞リンパ腫に含まれる一つの病型

7.1 病型分類と特徴(WHO 2022)

病型	頻度	特徴的遺伝子/マーカー	予後(5年 OS)
PTCL-NOS	~26%	多様 (均一でない)	~30%
AITL (血管免疫芽球性)	~19%	RHOA G17V (65%)、IDH2 R172K (20%)、TFH 表現型	~32%
ALCL ALK+	~7%	ALK 融合 (NPM-ALK 等)、CD30+	~70%
ALCL ALK-	~6%	CD30+、DUSP22 再構成 (予後良好群)	~40%
NK/T 細胞リンパ腫 (鼻型)	~4%	EBV+、CD56+、perforin+	~40~60% (早期)

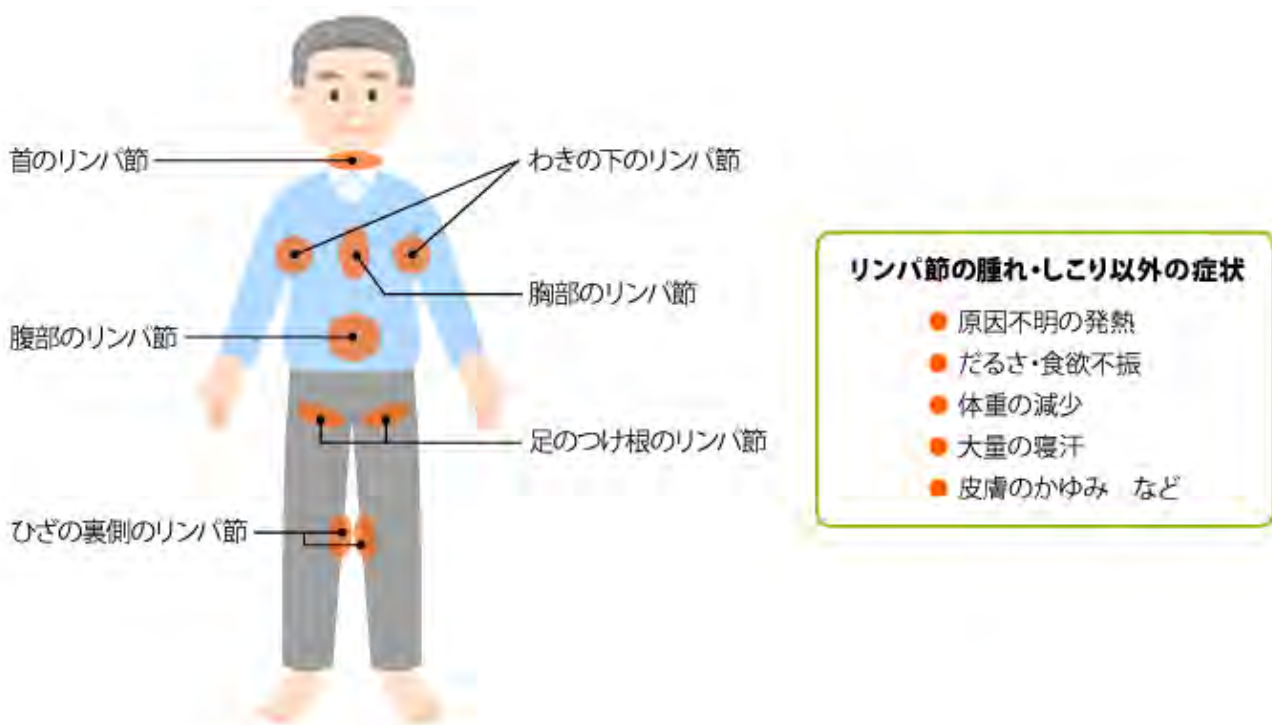
表7 主要な PTCL 病型と特徴 (WHO 5th edition, 2022)

7.2 治療戦略

【ALK 陽性 ALCL】CHOP±エトポシド (CHOEP) →CR 後 allo-SCT or 自己 SCT。ブレンツキシマブ ベドチン (BV) +CHP (ECHELON-2 試験: OS・PFS とともに CHOP を上回る) が標準第一選択となりつつある。

【PTCL-NOS/AITL 等】CHOP 系+臨床試験 (ロミデプシン、デュベリシブ等)。CR1 での allo-SCT 推奨 (ESMO 2024 ガイドライン)。

【再発難治性】プラトレキサート (葉酸拮抗剤)、ロミデプシン (HDAC 阻害剤)、ベリノスタット (HDAC 阻害剤) の承認薬あり。デュベリシブ (PI3K δ/γ 阻害剤) が 2023 年に PTCL 適応で米国承認。



8. 最新の EBM(2022~2025 年)

Evidence-Based Medicine Highlights(2022~2025)

EBM①:HAM/TSP に対するラルテグラビルの臨床試験

エビデンスレベル:II 推奨グレード:C(現時点では保険外・研究的使用)

Olindo S et al. (J Neurol 2021) [17]は、確定診断 HAM/TSP 12 例を対象にラルテグラビル (400mg×2/日) 12 週間投与を実施したパイロット試験を報告した。主要評価項目: HTLV-1 プロウイルス量の変化。

- ・ プロウイルス量: 12 週後に中央値 49.5%有意低下 (p=0.009)
- ・ MRI: 4 例で胸髄病変の縮小・T2 高信号減弱を確認
- ・ 神経機能スコア (HAM disability scale): 平均 0.8 ポイント改善傾向 (有意差なし)
- ・ 安全性: Grade 3 以上の有害事象なし

本研究の限界として症例数の少なさ・オープン試験デザインが挙げられるが、既存薬 (HIV 承認済み) の適応外使用として急速な症状進行患者への応用を検討する際の根拠となる。現在フランス・マルティニク島でフランス国立研究機構 (ANR) 支援下の RCT が進行中。

EBM②:ATL に対するモガムリズマブ+mLSG15(JCOG0907 試験最終解析)

エビデンスレベル:Ib 推奨グレード:A(積極型 ATL 一次治療として推奨)

Ishida T et al. (J Clin Oncol 2022) [10]による日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 0907 試験の最終解析。急性型・リンパ腫型 ATL 患者 (n=65) を対象に、mLSG15 単独 vs モガムリズマブ+mLSG15 を比較した第 III 相試験。

- ・ 主要評価項目 (完全奏効率): mogamulizumab 群 52% vs mLSG15 群 33% (p=0.03)
- ・ OS: mogamulizumab 群の OS 中央値 20.3 か月 vs 13.2 か月 (HR 0.72、p=0.04)
- ・ 3 年 OS: mogamulizumab 群 38% vs mLSG15 群 23%
- ・ 主な有害事象: 皮膚 infusion reaction (Grade3: 15%)、感染症 (CMV 再活性化に注意)

【Clinical Implication】モガムリズマブ+mLSG15 が積極型 ATL の新標準一次治療レジメンとなった。ただし allo-SCT 前のモガムリズマブ使用は重症 GVHD リスク上昇と関連するため、移植前 6 週間以上の休薬期間設定が推奨される。

9. Clinical Pearls

Clinical Pearls — T 細胞性白血病:見逃しやすいポイントと対応

Pearl 1:T-LGL 白血病と関節リウマチの合併を見逃すな

RA に対して MTX を投与していた患者が好中球減少を呈した際、「薬剤性骨髄抑制」と即断しないこと。RA の約 30%に T-LGL 白血病が合併し、逆に T-LGL 白血病の 25~30%に RA が先行する。フローサイトメトリー+TCR クローン解析を行い、T-LGL 確定後は MTX 継続（両疾患に有効）が合理的な管理となる。

Pearl 2:HAM/TSP の膀胱症状は MS と鑑別が困難

HAM/TSP と多発性硬化症 (MS) の鑑別は時に困難。鑑別の鍵：(a) HTLV-1 血清抗体 (HAM 必須条件)、(b) MRI 所見：MS は T2 高信号病変が脳白質にも多数存在し再燃寛解型；HAM は胸髄萎縮が主で白質病変は稀、(c) 誘発電位：HAM は下肢 MEP/SEP 障害が卓越、(d) 九州・沖縄出身または在住歴。南九州出身で痙性下肢麻痺と膀胱症状を呈する患者には必ず HTLV-1 抗体を測定すること。

Pearl 3:ATL 合併の糞線虫症は生命の危機

HTLV-1 キャリアは糞線虫 (*Strongyloides stercoralis*) の感染があると重症化 (hyperinfection syndrome) しやすい。ATL にステロイド化学療法を開始する前に便検査または血清抗体検査 (ELISA) で糞線虫感染を除外し、陽性であればイベルメクチン治療を先行させることが必須。

Pearl 4:HU は発症後速やかな眼科的介入で視力を守れ

HTLV-1 キャリアが「飛蚊症」「かすみ目」を訴えたら必ず眼科への緊急紹介を。HU の硝子体混濁は放置すると黄斑浮腫→不可逆的視力障害に至る。初期の局所ステロイド注射 (TRA 結膜下注射) で速やかに混濁が改善するため、アクセスの早さが視力予後を規定する。

Pearl 5:T-PLL は ALT(HTLV-1 陰性)で鑑別

T-PLL と ATL 急性型は臨床的に類似 (著明白血球増多・肝脾腫・花弁状リンパ球)。決定的な鑑別点は：① HTLV-1 抗体 (ATL は必ず陽性、T-PLL は陰性)、② $inv(14)/t(14;14)$ または *TCL1* 過剰発現 (T-PLL に特異的)。治療方針が全く異なる (ATL→mogamulizumab+mLSG15 ; T-PLL→alemtuzumab) ため鑑別は治療直結の判断。

Pearl 6:ETP-ALL は allo-SCT を早期に計画

T-ALL の中で ETP-ALL と診断された場合、通常の化学療法のみでは長期生存が難しい。MRD 評価を第 1 寛解後に実施し、陽性であればドナー選択を直ちに開始する。JAK-STAT 変異 (ETP-ALL に多い) はルキシソリチニブ感受性を示唆する分子標的薬の上乗せ試験も進行中。

文献

- [1] Guru Murthy GS et al. Incidence and survival of T-cell acute lymphoblastic leukemia in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(5):1171-1178.
- [2] Ntziachristos P et al. Genetic inactivation of the polycomb repressive complex 2 in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med*. 2012;18(2):298-301.
- [3] Coustan-Smith E et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):147-156.
- [4] Della Starza I et al. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Technical and Clinical Advances. *Front Oncol*. 2019;9:726.
- [5] Patrick K et al. Nelarabine improves outcome of children and young adults with T-cell acute lymphoblastic leukaemia: results of the UKALL 2003 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2744-2753.
- [6] Pan J et al. CD7-targeted CAR T cells for relapsed or refractory T-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2023;41(21):3822-3831.
- [7] Satake M et al. Epidemiology of HTLV-1 and adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan. *HTLV-1 and Human Diseases*. 2022.
- [8] Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):270-280.
- [9] Satou Y et al. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo. *PLoS Pathog*. 2011;7(2):e1001274.
- [10] Ishida T et al. Mogamulizumab for patients with newly diagnosed adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):3003-3013.
- [11] Bazarbachi A et al. Meta-analysis on the use of transplantation in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2021;35(8):2220-2232.
- [12] Ogura M et al. A phase II study of lenalidomide in relapsed or recurrent adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2014;105(9):1099-1105.
- [13] Osame M et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986;327(8488):1031-1032.
- [14] Yamano Y et al. Increased expression of human T lymphocyte virus type I (HTLV-I) Tax11-19 peptide-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Clin Invest*. 2009;109(4):523-528.
- [15] Sato T et al. Long-term outcome of early intervention with intravenous methylprednisolone treatment for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci*. 2018;387:198-203.
- [16] de Castro-Costa CM et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(10):931-935.
- [17] Olindo S et al. Antiretroviral Treatment With Raltegravir in HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Neurol*. 2021;268(10):3724-3731.
- [18] Merle H et al. Ocular findings in patients with HTLV-1-associated myelopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1695-1701.
- [19] Mochizuki M et al. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol*. 2022;13:891950.
- [20] Lamy T, Moignet A, Loughran TP Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. *Blood*. 2017;129(9):1082-1094.
- [21] Hassin D et al. STAT3 mutations in LGL leukemia: frequency, clinical impact, and therapeutic implications. *Br J Haematol*. 2023;200(4):450-461.
- [22] Dearden CE. T-cell prolymphocytic leukemia. *Med Oncol*. 2006;23(1):17-22.
- [23] Staber PB et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;134(14):1132-1143.
- [24] Herling M et al. Venetoclax and alemtuzumab combination in T-cell prolymphocytic leukemia: *Leukemia*. 2024;38(2):398-407.