

日本皮膚科学会ガイドライン  
皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版  
皮膚リンパ腫診療ガイドライン2019

公益社団法人日本皮膚科学会

一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会 皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ

大塚幹夫<sup>1)</sup>, 伊豆津宏二<sup>2)</sup>, 大熊加恵<sup>3)</sup>, 河井一浩<sup>4)</sup>, 清原英司<sup>5)</sup>, 島内隆寿<sup>6)</sup>, 濱田利久<sup>7)</sup>,  
藤田英樹<sup>8)</sup>, 宮垣朝光<sup>9)</sup>, 米倉健太郎<sup>10)</sup>, 古賀弘志<sup>11)</sup>, 菅谷 誠<sup>12)</sup>

1) 福島県立医科大学皮膚科（皮膚リンパ腫診療ガイドライン代表委員），2) 国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科，3) 国立がん研究センター中央病院放射線治療科，4) 木戸病院皮膚科，5) 大阪大学皮膚科，6) 浜松医科大学皮膚科，7) 高松赤十字病院皮膚科，8) 日本大学皮膚科，9) 聖マリアンナ医科大学皮膚科，10) 今村総合病院皮膚科，11) 信州大学皮膚科（統括委員），12) 国際医療福祉大学皮膚科（委員長）

## 目次

<b>第1章 皮膚リンパ腫診療ガイドラインについて</b> .....	6
1. 本ガイドラインの目的.....	6
2. 改訂の目的・経緯.....	6
3. 本ガイドラインの適応が想定される対象者，および想定される利用対象者.....	7
4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項.....	7
5. 改訂ガイドラインの特徴.....	7
6. エビデンス収集方法（文献検索）.....	8
7. システマティックレビューの方法.....	9
8. 推奨決定の方法.....	10
9. ガイドライン改訂作業の実際.....	11
10. 外部評価およびパブリックコメント.....	12
11. 今後の改訂とめざすべき改訂のあり方.....	13
12. 出版後のガイドラインのモニタリング.....	13
13. 資金.....	14
14. 利益相反.....	14
別表1 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会 皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ.....	16
別表2 クリニカルクエスチョン一覧および推奨決定会議（パネル会議）における投票の棄権.....	17
<b>第2章 皮膚リンパ腫総論</b> .....	19
<b>1. 皮膚リンパ腫の病型・疫学</b> .....	19
1) 皮膚リンパ腫の病型.....	19
2) 皮膚リンパ腫の疫学.....	21
<b>2. 皮膚リンパ腫診断に必要な知識</b> .....	22
1) リンパ腫の診断.....	22
2) 免疫染色.....	22
3) 遺伝子解析.....	23
4) 用語の解説.....	24
<b>3. 皮膚リンパ腫の病期分類</b> .....	25
1) 菌状息肉症・セザリー症候群の TNMB 分類と病期分類.....	25
2) 菌状息肉症・セザリー症候群以外の TNM 分類.....	26

<b>4. 皮膚リンパ腫の予後</b> .....	29
1) 菌状息肉症・セザリー症候群.....	29
2) 菌状息肉症・セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫.....	32
<b>第3章 皮膚リンパ腫各論</b> .....	38
<b>A. T/NK 細胞リンパ腫</b> .....	38
<b>1. 菌状息肉症・セザリー症候群</b> .....	38
1) 早期菌状息肉症の治療必要性.....	39
2) 外用療法 .....	40
3) 紫外線療法.....	43
4) 体外光化学療法.....	47
5) インターフェロン.....	48
6) 低分子化合物.....	50
7) 抗体療法薬.....	54
8) 化学療法.....	59
9) 放射線療法.....	65
10) 造血幹細胞移植.....	68
<b>2. 原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症</b> .....	71
1) 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫.....	71
2) リンパ腫様丘疹症.....	73
<b>3. 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫</b> .....	75
1) 診断・検査.....	76
2) 治療 .....	76
<b>4. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫</b> .....	80
1) 概説.....	80
2) 治療.....	82
<b>B. 皮膚 B 細胞リンパ腫</b> .....	90
<b>1. 粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫および原発性皮膚濾胞中心リンパ腫</b> .....	90
1) 概説.....	90
2) 放射線療法.....	91
3) 外科的切除.....	92

4) リツキシマブ単剤全身投与.....	93
5) リツキシマブ局所投与.....	94
6) 多剤併用化学療法.....	94
7) インターフェロン- $\alpha$ 局所投与.....	94
<b>2. 原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 下肢型</b> .....	98
<b>C. その他のまれな皮膚リンパ腫・皮膚リンパ増殖異常症</b> .....	99
1. 原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症.....	100
2. 原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫.....	100
3. 原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫.....	101
4. 原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫.....	101
5. 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症.....	101
6. 末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型.....	102
7. EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍.....	102

#### 第4章 クリニカルクエスチョン (CQ) と推奨

CQ1: ステロイド外用/紫外線療法に対して治療抵抗性の早期菌状息肉症 (病期 IIA まで) に対し, 追加治療としてレチノイドはインターフェロン- $\gamma$ よりも推奨できるか? .....	105
CQ2: 進行期菌状息肉症 (病期 IIB 以上) に対する全身治療として, 経口エトポシドはインターフェロン- $\gamma$ , レチノイド, ボリノスタットよりも推奨できるか? .....	109
CQ3: 菌状息肉症の局面性・腫瘤性病変に対して, 全身または病変局所の低線量 (総線量 4-20Gy) 電子線照射は, 従来線量 (総線量 20-40Gy) と比べて推奨できるか? .....	114
CQ4: 進行期菌状息肉症に対する治療として, 同種造血幹細胞移植は非移植治療 (主に薬物療法) と比較して推奨できるか? .....	118
CQ5: 再発難治性の CD30 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫に対して, ブレンツキシマブ ベドチンはメトトレキサート, ベキサロテンと比べて推奨できるか? .....	123
CQ6: 血球貪食症候群を合併した皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の患者に対して, 多剤併用化学療法は副腎皮質ステロイド内服, 免疫抑制剤内服, またはその併用による免疫抑制的治療よりも推奨できるか? .....	127
CQ7: 皮膚病変を有する indolent ATL (くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型) に対して, skin-directed therapy (SDT) に抵抗性の場合に, レチノイドの併用は SDT 単独と比較して推奨できるか? .....	131

- CQ8 : Skin-directed therapy (SDT) に抵抗性, 多発性の indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫 (粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫, 原発性皮膚濾胞中心性リンパ腫) に対するリツキシマブを併用した化学療法はリツキシマブ単剤療法に比べて推奨できるか? .....134
- CQ9 : 限局性の原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 下肢型において, リツキシマブ併用の多剤併用化学療法は, 放射線療法もしくは外科的切除, およびリツキシマブ単剤併用での治療よりも推奨できるか? .....137

## 第1章 皮膚リンパ腫診療ガイドラインについて

### 1. 本ガイドラインの目的

皮膚リンパ腫は単一疾患ではなく、病理組織所見、臨床症状および経過が異なるさまざまな病型からなる疾患群である。皮膚リンパ腫患者に適切な医療を提供するために、医療従事者は皮膚リンパ腫の正確な知識を有し、病状の推移を的確に予測し、さまざまな治療法の有効性と副作用、治療効果の限界などを熟知して、最適な治療選択を行うことが望まれる。悪性リンパ腫は研究の進歩による病態解明により、疾患概念の変遷や治療の進歩が著しい分野であるが、皮膚リンパ腫は患者数が少ない希な病型が多いため、病態に関する最新の知見とエビデンスに基づいた治療指針を提示するガイドラインの役割は非常に重要である。皮膚リンパ腫に関するガイドラインはBAD (British Association of Dermatologists)<sup>1)</sup>、EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)<sup>2)</sup>、ESMO (European Society for Medical Oncology)<sup>3)</sup>、NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>4)</sup>などから公表されているが、皮膚リンパ腫の発症頻度や病型には人種差がみられ、医療制度の違いもあることから、本邦の実情に即した診療ガイドラインの策定が必要である。

本ガイドラインは、病型・病期診断に必要な検査や各病型の一般的な治療方法など皮膚リンパ腫診療に関する基本的かつ最新の情報を提供するとともに、診療上重要な治療選択に対しては最新のエビデンスに基づく診療指針を提案することにより、医療従事者のみならず患者、医療行政関係者の皮膚リンパ腫に対する理解を深めるのに役立つとともに、日常診療における皮膚リンパ腫治療の質の向上に寄与することを目的として作成した。

### 2. 改訂の経緯・目的

本邦での皮膚リンパ腫ガイドライン初版は、原案が作成された2007年11月までの病型・病期分類や診断、治療に関わる文献を可能な限り収集し、コンセンサスガイドラインとして作成され、2009年に公開された。その後、造血器腫瘍の新WHO分類(WHO分類第4版)の公表や病期分類の修正があり、新たな知見も追加した皮膚リンパ腫診療ガイドライン第2版が2011年に作成された<sup>5)</sup>。第2版の作成以降、皮膚リンパ腫に対して欧米のみで承認されていた薬剤が本邦で承認され、新規薬剤も登場したことより皮膚リンパ腫治療の選択肢が広がった。また、2016年にはWHO分類第4版の改訂が行われ<sup>6)</sup>、病型・疾患概念の整理が行われた。このような状況により、最新の知見に基づく適切な治療選択を行うため、本邦での皮膚リンパ腫診療ガイドライン改訂の必要性が高まった。日本皮膚科学会および日本皮膚悪性腫瘍学会より委嘱をうけた関係学会や各領域の専門家からなる委員による改訂

作業が開始され、多方面からの文献を十分に検討し、作成プロセスにおいて不偏性が確保され、エビデンスに基づいて科学的な判断がなされた治療指針を作成することに努めた。

### 3. 本ガイドラインの適応が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインは皮膚リンパ腫と診断された患者を対象集団とした。対象の性別、病期や重症度、合併症の有無などは限定せず、臨床現場で広く遭遇するであろう患者状況を想定して作成した。なお、皮膚外原発のリンパ腫は本ガイドラインの範囲外とした。想定される利用者は、皮膚リンパ腫診療に当たるすべての臨床医、看護師、薬剤師、その他の医療従事者を含む医療チーム、医療政策決定者である。また、一般臨床医が皮膚リンパ腫に効率的かつ適切に対処することの一助となることにも配慮した。さらには、皮膚リンパ腫や皮膚リンパ腫が疑われる患者・家族をはじめ、皮膚リンパ腫診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者、他分野のガイドライン作成者、皮膚リンパ腫診療に関わる行政・立法・司法機関等においても利用が想定される。特に皮膚リンパ腫の患者・家族には皮膚リンパ腫の理解の一助となり、医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の理解・納得のもとに、より好ましい医療が選択され、実行されることを期待する。

### 4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指針であるが、実際の診療行為を強制または制限するものではなく、最終的には施設の状況（人員、医療従事者の経験、設備・機器など）や個々の患者の個別性を加味して、患者・家族と診療にあたる医師やその他の医療者等との間で、十分な話し合いの上で治療選択を決定すべきである。また、ガイドラインに記載されている内容に関しては、日本皮膚科学会が責任を負うものとするが、診療結果についての責任は主治医、担当医等の直接の診療担当者に帰属すべきもので、日本皮膚科学会および皮膚リンパ腫診療ガイドライン改訂委員会は責任を負わない。なお、本文中の薬剤および薬剤使用量については、海外臨床試験での用法・用量など本邦で承認されていないものも含んでいる。

### 5. 改訂ガイドラインの特徴

皮膚リンパ腫の病型診断はリンパ腫研究の進歩と、それに伴う知見の集積により変遷しており、新規薬剤の開発・承認により治療の選択肢が広がっていることから、最新の情報

を包括的に取り入れ、臨床現場で柔軟な選択肢が担保されるようにガイドラインの改訂を行った。本ガイドラインの改訂にあたっては皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会が設置され、皮膚リンパ腫グループは6つの作成グループ（メラノーマグループ、有棘細胞癌グループ、乳房外 Paget 病グループ、基底細胞癌グループ、血管肉腫グループ、皮膚リンパ腫グループ）の一翼を担っている。改訂委員会には委員長、統括委員と、それぞれのグループで指名された代表委員が、グループ内の統括とグループ間の調整を行った。皮膚リンパ腫グループには、全国より皮膚科、血液内科、放射線科など多領域の医師が改訂委員として参加した。ガイドライン全体の構成について見直しを行い、皮膚リンパ腫全般にわたりコンセンサスが得られていると考えられる事項 (background question: BQ) については、病型診断や病期の決定に必要な知識を皮膚リンパ腫総論（第2章）、各病型の診断および治療に関する情報を皮膚リンパ腫各論（第3章）として記載した。臨床的に重要な課題 (key clinical issue) であり、さまざまなデータがある中で議論の余地がある治療選択 (foreground question) については、前版と同様にクリニカルクエスチョン (clinical question: CQ) を作成した（第4章）。BQ は全委員で分担して作成し、相互に内容の確認を行った。CQ の設定、システムティックレビュープロセス、推奨決定は2017年12月27日に改訂された「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」<sup>7)</sup>に準拠し、設定した CQ に対して、文献検索およびシステムティックレビューを行った。文献検索は日本医学図書館協会の協力により、ガイドラインに精通した図書館司書が実施した。システムティックレビューは CQ ごとに主、副の担当者2名が独立してエビデンスの収集やエビデンス評価・統合を実施し、主担当者がシステムティックレビューレポート案を作成し、主・副担当で確認および必要に応じ修正作業を行った。担当者が作成したレポートをもとに、CQ・システムティックレビューを担当した全ガイドライン委員が参加したパネル会議を開催し、議論したうえで推奨内容を決定した（皮膚リンパ腫診療ガイドライン改訂委員一覧は別表1, CQ 一覧は別表2に掲載）。

## 6. エビデンス収集方法（文献検索）

これまでのガイドラインや海外のガイドラインを参考に皮膚リンパ腫診療に関する重要臨床課題を決定し、それをもとにして CQ を設定した。CQ の設定に際しては、その構成要素 (PICO [P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes]) を検討し、PICO に基づく包括的な文献検索を実施した。本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会の協力により、阿部信一先生（東京慈恵会医科大学学術情報センター）を中心に実施していただいた。すべての CQ に関して 1968 年 1 月より 2017 年

12月までの論文について、Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌を検索した。検索が不十分な場合は、原則として検索式の見直しをして再検索を行った。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても、システマティックレビューを担当する委員によって必要と判断された場合は、ハンドサーチを行い追加した。

検索後の文献は CQ ごとに主・副のシステマティックレビュー担当者が独立して各重要臨床課題と益と害のアウトカムに関する内容のスクリーニング (2次スクリーニング) を行い、採用論文を決定した。

## 7. システマティックレビューの方法

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」の手順に従い、付随する作業用テンプレートを用いた。

### 7.1 個々の報告に対する評価 (STEP 1)

まず各 CQ のシステマティックレビュー担当者は、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について、研究デザイン (介入研究, 観察研究) ごとにバイアスリスク (選択バイアス, 実行バイアス, 検出バイアス, 症例減少バイアス, その他のバイアス), 非直接性 (研究対象集団の違い, 介入の違い, 比較の違い, アウトカム測定の違い) を評価し, 対象人数を抽出した。効果指標の提示方法が異なる場合は, リスク比, リスク差などに統一し, エビデンス総体として記載した。

### 7.2 エビデンス総体の総括 (STEP 2)

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体をエビデンス総体の総括に関する評価を行い, エビデンスの確実性を一つに決定した。改めてバイアスリスク, 非直接性を評価し, これに加え, 非一貫性, 不精確, 出版バイアスなどを評価した。エビデンス総体のエビデンスの確実性 (強さ) は表 1 の通りに分類した。

表 1 エビデンス総体のエビデンスの確実性 (強さ)

A (強)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B (中)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C (弱)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

### 7.3 定量的システマティックレビュー (メタアナリシス)

研究デザインが同じで, PICO の各項目の類似性が高い場合には, 効果指標を量的に統

合するメタアナリシスを行い、エビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した。

#### 7.4 定性的システムティックレビュー

定量的システムティックレビュー（メタアナリシス）を行うことができない場合は、定性的システムティックレビューを行った。

#### 7.5 システムティックレビューレポートの作成

以上の定量的または定性的システムティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステムティックレビューレポートにまとめ、エビデンス総体の総括とともに推奨作成の資料とした。

### 8. 推奨決定の方法

#### 8.1 各 CQ 担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性ととも、望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し、推奨を作成した。

望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については、CQ リストの重要度、およびエビデンス総体の総括の重要度をもとに再評価し決定した。以上のエビデンスの確実性、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、患者の価値観・好み、にコスト等も加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し、各 CQ 担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した。

#### 8.2 推奨決定会議

改訂委員会推奨決定会議（パネル会議）において、各 CQ のシステムティックレビュー担当者から事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体、システムティックレビューレポート）を参考に各レビュー担当委員が検討結果を報告した。その後、作成委員を交えて推奨について、本邦独自の医療行政や医療経済を含めた社会的背景などを加味しつつ綿密に議論した。なお多様な意見を取り入れるため作成委員にシステムティックレビュー担当者もパネリストとして加えた。十分な議論の後に推奨決定のための投票を行った。投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定しておいた。

- i. システムティックレビュー担当者を含め、原則的に CQ を担当したすべての皮膚リンパ腫診療ガイドライン改訂委員が投票に参加する。
- ii. 投票を行う CQ に関連して、規定を超える経済的利益相反（COI）または学術的 COI、その他の COI を有する委員は、議論に参加可能だが投票を棄権する。また、全く専門外と委員各自が判断した CQ については棄権を選択することも可能とする。

iii. 以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行う（挙手による投票）

- ・介入する（行う）ことを強く推奨する
- ・介入する（行う）ことを提案する（弱く推奨する）
- ・介入しない（行わない）ことを提案する（弱く推奨する）
- ・介入しない（行わない）ことを強く推奨する

iv. 推奨の向きと強さの決定には以下の方法を採用する.

- ・投票数の 70%以上の合意で推奨の方向と強さの決定とする.
- ・推奨の方向あるいは推奨の強さの一致率が 70%よりも低い場合には、討議を経て再度投票する.

・推奨の方向は 70%以上一致しており、推奨の強さが一致しない場合には推奨の強さについてのみ再投票を行う.

・2回目の投票でも 70%以上の一致率に達しない場合には“合意形成できず”の結論にして、その過程、表明された意見等を CQ 解説に記載する。ただし、再度の討議で合意に至れる可能性があり委員の同意があれば、再度討議、投票を行う。

各 CQ の投票直前に各種 COI の有無について再度確認し、規定を超える COI を有する委員は投票を棄権することとした。投票結果については、各 CQ の解説文中に示した。棄権の状況については別表 2 に掲載した。委員は該当する COI の開示を行った。

なお、作成した CQ の一つは文献検索、システマティックレビューの過程において、CQ で設定した PICO に関連した臨床試験、症例集積研究等が収集できず、エビデンスが得られなかったため、推奨決定会議において CQ から取り下げることと決定した（別表 2）。

## 9. ガイドライン改訂作業の実際

皮膚リンパ腫診療ガイドライン第 3 版は 2017 年 2 月に第 1 回改訂委員会を開催し、改訂作業を開始した。以降、以下のように、3 回の皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会（以下、改訂委員会）、4 回の皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ会議のほか、随時メールによる連絡会議を行い、後述する専門家のコメントとパブリックコメントによる外部評価を経て、本ガイドラインは作成された。

### 改訂委員会

第 1 回改訂委員会（2017 年 2 月 11 日（土）横浜パシフィコ 会議センター）

- ・2019 年改訂予定を決定
- ・各グループ作成委員の紹介

- ・ガイドライン作成作業の概要紹介：菅谷 誠（国際医療福祉大学）、古賀弘志（信州大学）

#### 第2回改訂委員会（2017年7月1日（土）秋田キャッスルホテル）

- ・各ガイドライングループの作成進捗状況確認
- ・今後のガイドライン作成のロードマップの共有

#### 第3回改訂委員会（2018年6月1日（金）リーガロイヤルホテル広島）

- ・各ガイドライングループの作成進捗状況確認
- ・今後のガイドライン作成のロードマップの共有

### 皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ会議

#### 第1回会議（2017年5月14日（日）日本皮膚科学会事務局）

- ・委員間でのガイドライン作成方法概要の共有
- ・重要臨床課題の抽出
- ・CQ 担当者の決定

#### 第2回会議（2017年6月30日（金）秋田ホテルキャッスル）

- ・CQ の PICO 決定，アウトカム重要度の評価
- ・Background question の構成案作成
- ・システマティックレビュー担当者の決定

#### 第3回会議（2018年6月1日（金）リーガロイヤルホテル広島）

- ・システマティックレビュー進捗状況の確認
- ・システマティックレビューでの文献採用基準の確認
- ・パネル会議（2019年3月に予定）までの改訂作業スケジュールの確認

#### 第4回会議（2019年3月31日（日）日本皮膚科学会事務局）

- ・パネル会議による推奨決定

## 10. 外部評価およびパブリックコメント

本改訂ガイドラインは推奨決定会議後に1名の皮膚リンパ腫に対する経験・知識が豊富な外部評価委員よりガイドライン全体についての評価を受けた。そのうえで、2つの外部評価グループからの評価を受けた。1つは日本皮膚科学会より、ガイドライン作成委員会委員を兼任しない学会代議員からパブリックコメントによる評価を受けた（2019年 月 日～ 月 日：実際の期間を後日記載）。もう1つは日本皮膚悪性腫瘍学会より、学会評議員から専門家コメントによる評価を受けた（2019年 月 日～ 月 日：実際の期間を後日記載）。

また、皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ第 1 回会議およびパネル会議に参加した患者および患者家族にも意見を求めた。これらのパブリックコメント、専門家、および患者・患者家族のコメントの内容を考慮し、コメントによる修正を行った上で、最終的な推奨を決定した。

## 11. 今後の改訂とめざすべき改訂のあり方

今後も医学の進歩や社会の変化とともに皮膚リンパ腫に対する診療内容が大きく変化すると予想される。そのため、本ガイドラインは定期的な改訂が必要になると考えられる。3～4年ごとをめぐりに改訂するとともに、必要に応じて臨時改訂を行い、日本皮膚科学会のホームページに提示していく予定である。

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン委員会が発足し、ガイドライン初版を出版してから 10 年が経過した。過去に作成された本邦の皮膚リンパ腫診療ガイドラインは、本邦の社会的背景や診療背景を加味してきたものの、主として診療のグローバルスタンダードを示すことに注力してきたと言える。これは皮膚リンパ腫においては、今回改訂対象になった他の癌腫と比べても希少な疾患であることから、本邦での質の高いエビデンスが極めて少ないため、ガイドラインの参考文献をほとんど欧米発のものとせざるを得なかったことが最も大きな要因と考えられる。

今回の改訂では、少ないものの本邦でのデータも採用し、本邦での診療環境に則した診療ガイドラインになるよう努めたが、欧米との承認薬剤数や臨床情報量の差から欧米の参考文献が多いのが現状である。今後のガイドライン改訂では、世界の状況を示しつつも、これから増えるであろう本邦発のデータをさらに積極的に採用しつつ、欧米と異なる本邦の医療行政事情や医療経済学的な視点を含めることで、本邦の皮膚リンパ腫診療の独自性とその優位性を世界に適切に示すガイドラインが作成されることを目指す。また、必要に応じて随時、修正と改善を繰り返すことで、市民や医療行政にとっても最新の情報を提供できるような良質なガイドラインが生み出されることが期待される。

## 12. 出版後のガイドラインのモニタリング

ガイドライン公開後、アンケート調査等で本ガイドラインの普及度、診療内容の変化を検討し、さらに日本皮膚悪性腫瘍学会が主導する皮膚悪性腫瘍予後統計調査による皮膚リンパ腫全国集計にて予後の変化などについても検討したい。

### 13. 資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本皮膚科学会が負担した。日本皮膚科学会の定める基準により改訂委員会出席に関わる旅費や日当、宿泊の支援をうけた。原稿料などの支払いは一切なく、これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

### 14. 利益相反

#### 14.1 利益相反の申告

2017年3月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」(以下、参加基準ガイダンス)<sup>8)</sup>に従い、ガイドライン改訂委員会委員、外部評価委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反(conflict of interest: COI)の開示を行った。申告に際しては、1) 委員本人のCOI, 委員の配偶者のCOI, 2) 1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI, 3) 委員が所属する組織・部門にかかる組織のCOIを、参加基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分(図1A, 1B)とともに申告した。対象期間は2016年1月1日から2018年12月31日までとした。開示基準に該当する企業・団体を以下に示す。

伊豆津宏二(武田薬品工業[講演料], セルジーン株式会社[受託研究費], アッヴィ合同会社[受託研究費], ノバルティスファーマ株式会社[受託研究費], アストラゼネカ株式会社[受託研究費], 第一三共株式会社[受託研究費], バイエル薬品株式会社[受託研究費], 中外製薬株式会社[受託研究費], エーザイ株式会社[受託研究費], 全薬工業株式会社[受託研究費]), 宮垣朝光(グラクソ・スミスクライン株式会社[その他研究費], 協和発酵キリン株式会社[奨学寄附金], 大鵬薬品工業株式会社[奨学寄附金], 持田製薬株式会社[奨学寄附金]), 菅谷 誠(田辺三菱製薬株式会社[講演料], サノフィ株式会社[講演料], 協和発酵キリン株式会社[奨学寄附金], 大鵬薬品工業株式会社[奨学寄附金], 持田製薬株式会社[奨学寄附金]), 藤田英樹(ヤンセンファーマ株式会社[講演料])。

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益） 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し支払われた日当、講演料などの報酬 基準額 50万円/企業/年 金額区分：①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料 基準額 50万円/企業/年 金額区分：①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究、受託研究、治験など） 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
8. 企業などが提供する寄附講座 企業などからの寄附講座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた100万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など） 基準額 5万円/企業/年 金額区分：①5万円≤ ②20万円≤ ③50万円≤

図 1 A. CPG 策定参加者と 1 親等内家族の COI 自己申告項目の開示基準額と金額区分。

6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究、受託研究、治験など） 基準額 1000万円/企業/年 金額区分：①1000万円≤ ②2000万円≤ ③4000万円≤
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 基準額 200万円/企業/年 金額区分：①200万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤

図 1 B. CPG 策定参加者にかかる組織 COI 申告項目と開示基準額以上の金額区分（参加基準ガイドランス<sup>8)</sup>より）

## 14.2 COI への対応と対策

経済的 COI または学術的 COI その他の COI を有する委員は、COI に関連する CQ についての議論には参加可能としたが推奨決定の投票は棄権した。（別表 2）

文献

- 1) Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al: British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*, 2019; 180: 496-526.
- 2) Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al: European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017.

*Eur J Cancer*, 2017; 77: 57-74.

3) Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M: Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018;

29(Supplement 4): iv30-iv40.

4) NCCN clinical practice in oncology (NCCN guidelines), Primary cutaneous lymphoma, version 2, 2019, Dec 17, 2018.

5) 菅谷 誠, 河井一浩, 大塚幹夫, 他 : 日本皮膚科学会ガイドライン 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2011 年改訂版. 日皮会誌, 2012 ; 122: 1513-1531.

6) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, revised 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2017.

7) 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博: Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017. [https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual\\_all\\_2017.pdf](https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual_all_2017.pdf). (アクセス 2019 年 8 月 24 日)

8) 日本医学会 利益相反委員会 : 診療ガイドライン策定参加資格基準 ガイダンス. [http://jams.med.or.jp/guideline/clinical\\_guidance.pdf](http://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf) (アクセス 2019 年 8 月 24 日)

**別表 1 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会 皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ**

	氏名	所属	分担
委員長	菅谷 誠	国際医療福祉大学皮膚科	ガイドライン作成統括, CQ
統括委員	古賀弘志	信州大学皮膚科	ガイドライン作成統括
代表委員	大塚幹夫	福島県立医科大学皮膚科	総論, 各論, CQ
作成委員	伊豆津宏二	国立がん研究センター 中央病院血液腫瘍科	総論, 各論, CQ
	大熊加恵	国立がん研究センター 中央病院放射線治療科	総論, 各論, CQ
	河井一浩	木戸病院皮膚科	総論, 各論
	清原英司	大阪大学皮膚科	総論, 各論, CQ
	島内隆寿	浜松医科大学皮膚科	総論, 各論, CQ
	濱田利久	高松赤十字病院皮膚科	総論, 各論, CQ
	藤田英樹	日本大学皮膚科	総論, 各論, CQ

	宮垣朝光	聖マリアンナ医科大学 皮膚科	総論, 各論, CQ
	米倉健太郎	今村総合病院皮膚科	総論, 各論, CQ
患者代表	40歳代女性 とその母親		ガイドライン第1回会議, パネル会議 参加
文献検索	阿部信一	東京慈恵会医科大学学術 情報センター	システマティックレビュー文献検索

### 外部評価委員

専門	氏名	所属
皮膚免疫, 皮膚リンパ腫	戸倉新樹	浜松医科大学皮膚科

別表2 クリニカルクエスチョン一覧および推奨決定会議（パネル会議）における投票の棄権

	CQ 内容	経済的 COI による棄権	専門性による 棄権
CQ1	ステロイド外用/紫外線療法に対して治療抵抗性の早期菌状糸肉症（病期 IIA まで）に対し、追加治療としてレチノイドはインターフェロン- $\gamma$ よりも推奨できるか？		伊豆津, 大熊
CQ2	進行期菌状糸肉症（病期 IIB 以上）に対する全身治療として、経口エトポシドはインターフェロン- $\gamma$ , レチノイド, ボリノスタットよりも推奨できるか？	菅谷, 宮垣	大熊
CQ3	菌状糸肉症の局面性・腫瘍性病変に対して、全身または病変局所の低線量（総線量 4-20Gy）電子線照射は、従来線量（総線量 20-40Gy）と比べて推奨できるか？		伊豆津
CQ4	進行期菌状糸肉症に対する治療として、同種造血幹細胞移植は非移植治療（主に薬物療法）と比較して推奨できるか？		大熊
CQ5	再発難治性の CD30 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫に対して、ブレソキシマブ ベドチンはメトレキサート, ベキサロテンと比べて推奨できるか？	伊豆津	大熊
CQ6	血球貪食症候群を合併した皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の患者に対して多剤併用化学療法は副腎皮質ステロイド内服, 免疫抑制剤内服, またはその併用による免疫抑制的治療よりも推奨できるか？		大熊

CQ7	皮膚病変を有する indolent ATL (くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型) に対して, skin-directed therapy (SDT)に抵抗性の場合に, レチノイドの併用は SDT 単独と比較して推奨できるか?		伊豆津
CQ8	Skin-directed therapy (SDT) に抵抗性, 多発性の indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫(粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫, 原発性皮膚濾胞中心性リンパ腫) に対するリツキシマブを併用した化学療法はリツキシマブ単剤療法に比べて推奨できるか?	伊豆津, 菅谷, 藤田, 宮垣	大熊
CQ9	限局性の原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 下肢型において, リツキシマブ併用の多剤併用化学療法は, 放射線療法もしくは外科的切除, およびリツキシマブ単剤併用での治療よりも推奨できるか?	伊豆津	
取り下げた CQ		取り下げた理由	
Skin-directed therapy, レチノイドに抵抗性の皮膚病変を有する indolent ATL (くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型) に対して, モガムリズマブはエトポシド内服や CHOP 単独と比較して推奨されるか?		文献検索およびシステマティックレビューの過程において本 CQ に関連した臨床試験, 症例集積研究などの文献が収集できず, エビデンスが得られないため, CQ として作成することを取り下げた.	

## 第2章 皮膚リンパ腫総論

### 1. 皮膚リンパ腫の病型・疫学

#### 1) 皮膚リンパ腫の病型

##### 皮膚 T 細胞・NK 細胞リンパ腫

菌状息肉症 (Mycosis fungoides: MF)

菌状息肉症のバリエーションと亜型

毛包向性菌状息肉症 (Folliculotropic MF)

パジェット様細網症 (Pagetoid reticulosis)

肉芽腫様弛緩皮膚 (Granulomatous slack skin)

セザリー症候群

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma)

原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症 (Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders)

・ 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 (Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma)

・ リンパ腫様丘疹症 (Lymphomatoid papulosis)

皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 (Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma)

節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型 (Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)

種痘様水疱症様リンパ増殖異常症 (Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder)

重症型蚊刺アレルギー (Severe mosquito bite allergy)

原発性皮膚  $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫 (Primary cutaneous  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma)

原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫

(Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)

原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症\*

(Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder)

末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型 (Peripheral T-cell lymphoma, NOS)

原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫\* (Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma)

##### 皮膚 B 細胞リンパ腫

粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫)

(Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue)

原発性皮膚濾胞中心リンパ腫 (Primary cutaneous follicle center lymphoma)

原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 下肢型#

(Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type)

EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍\* (EBV+ mucocutaneous ulcer)

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Intravascular large B-cell lymphoma)

\* : 暫定的疾患単位, # : WHO 分類改訂第 4 版ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 非特定型に含まれる。

下線 : WHO 分類改訂第 4 版で追加, 名称変更された病型

(WHO-EORTC 分類 2005 年をもとに WHO 分類改訂第 4 版の病名を採用)

2005 年に発表された皮膚リンパ腫の World Health Organization (WHO)-European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 分類 (2005 年)<sup>1)</sup>をもとに, 2008 年に造血器腫瘍の新分類(WHO 分類第 4 版)が提唱され, 皮膚リンパ腫の診断病名が若干変更された<sup>2)</sup>. さらに, その後の新知見に基づいて 2016 年に改訂がおこなわれ, 2017 年に WHO 分類改訂第 4 版が刊行された<sup>3)</sup>. WHO-EORTC 分類は 2018 年に改訂され, WHO Classification of Skin Tumors Blue Book 第 4 版<sup>4)</sup>に掲載されたが, 病名や用語は基本的に WHO

分類改訂第 4 版が踏襲されている。WHO 分類と WHO-EORTC 分類との唯一の相違点は、WHO 分類における粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫（MALT リンパ腫）が、WHO-EORTC 分類では原発性皮膚辺縁帯リンパ腫と記載が使用されていることである。その詳細については各論を参照されたい。

2016 年の改訂によって造血器腫瘍全体においては多数の病型の新設や名称変更とともに、亜分類が追加された。和訳での用語についても変更があり、従来「リンパ増殖性疾患」と和訳されていた“lymphoproliferative disorder (LPD)”は「リンパ増殖異常症」の訳が付与されている。成熟 B 細胞腫瘍では、EB ウイルス陽性粘膜皮膚潰瘍が新病型として追加されている。この病型は高齢者や免疫抑制状態を背景に発症する生命予後の比較的良好な EB ウイルス関連リンパ増殖異常症である<sup>5)</sup>。成熟 T/NK 細胞腫瘍では、2008 年の第 4 版に登場した「種痘様水疱症様リンパ腫」が、慢性活動性 EB ウイルス感染症（CAEBV）の一スペクトラムに位置付けられ、必ずしもすべての症例が生命予後不良とはいえないために、「種痘様水疱症様リンパ増殖異常症」に名称変更されている。そして従来の蚊刺過敏症は「重症型蚊刺アレルギー」（severe mosquito bite allergy）として記載されている。「原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ腫」についても生命予後が良好な病型であるので、「原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症」に名称変更されている。また、新たに「原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫」が追加された。この新病型は、CD8 陽性腫瘍細胞の浸潤を特徴とする T 細胞リンパ腫で、耳介や顔面に好発する。緩徐な経過をとり、生命予後は良好である。原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症の亜型とする報告もあったが、濾胞ヘルパー T 細胞の表現型を持たない点で別病型とされている<sup>6)7)</sup>。

なお、血液前駆細胞腫瘍のカテゴリーにあった芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍は、WHO 分類改訂第 4 版では独立病型として骨髄系腫瘍に記載されており、本ガイドラインの範囲外とした。

## 文 献

- 1) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005; 105: 3768-3785.
- 2) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2008.
- 3) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, revised 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2017.

- 4) Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R: *WHO Classification of Skin Tumours*, 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2018.
- 5) Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, et al: EBV positive mucocutaneous ulcer--a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*, 2010; 34: 405-417.
- 6) Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, et al: Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*, 2007; 31: 1887-1892.
- 7) Li JY, Guitart J, Pulitzer MP, et al: Multicenter case series of indolent small/medium-sized CD8+ lymphoid proliferations with predilection for the ear and face. *Am J Dermatopathol*, 2014; 36: 402-408.

## 2) 皮膚リンパ腫の疫学

皮膚リンパ腫は希少な疾患群であり，その罹患率は米国の調査で年間人口 10 万人当たり 0.64 人とされ，人種差があることも報告されている<sup>1)</sup>。本邦での正確な罹患率は不明であるが，皮膚悪性腫瘍学会の皮膚がん予後統計委員会による全国規模での「皮膚リンパ腫症例数調査」の結果から推定すると，年間人口 10 万人当たり 0.4 人以上と考えられる<sup>2)</sup>。従来から悪性リンパ腫においては，B 細胞リンパ腫が主要な疾患であるが，皮膚リンパ腫では菌状息肉症をはじめとする皮膚 T 細胞・NK 細胞リンパ腫の頻度が高いことが知られていた<sup>1)</sup>。この傾向は本邦でも同様であり，また本邦には九州・沖縄地方を中心とする成人 T 細胞白血病・リンパ腫の流行地域があることから，欧米に比べて皮膚 T 細胞・NK 細胞リンパ腫の頻度がさらに高くなるという特徴がある<sup>2)4)</sup>。

本邦においては 2007 年～2011 年の統計では罹患頻度の高い病型順に，菌状息肉症・セザリー症候群 45.2%，成人 T 細胞白血病・リンパ腫 16.7%，原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 7.8%，原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型 5.5% であった<sup>2)</sup>。海外からの報告と同様に本邦においても男女比 1.3 と男性に罹患頻度が高い。セザリー症候群（男女比 3.7）はとくに男性に好発する。診断時年齢は，皮膚リンパ腫の中央値が 65 歳と高齢者が多い疾患群である。中でも原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型 は中央値が 77 歳以上とより高齢発症する。

## 文 献

- 1) Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR: Cutaneous lymphoma incidence patterns in the

United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*, 2009; 113: 5064-5073.

2) Hamada T, Iwatsuki K: Cutaneous lymphoma in Japan: a nationwide study of 1733 patients. *J Dermatol*, 2014; 41: 3-10.

3) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005; 105: 3768-3785.

4) Hamada T, Nomura H, Iwatsuki K: Regional incidences of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous involvement in Japan. *J Dermatol*, 2018; 45: 58-63.

## 2. 皮膚リンパ腫診断に必要な知識

### 1) リンパ腫の診断

リンパ腫の診断には病型診断と病期診断が含まれるが、治療のためには予後因子、全身状態、合併症、B型肝炎ウイルスなどの感染症、臓器予備能などの評価も必要であり、実際の診療では、これらが同時進行で行われる。

問診、身体診察（皮膚病変の視診・触診、表在リンパ節・肝脾の触診）、皮膚生検、血液検査（血算、目視による血液像、カルシウム・アルブミン・肝機能・LDHを含む生化学検査、血清可溶性IL-2レセプター[sIL2-R]、T細胞リンパ腫では抗HTLV-1抗体）は必須であり、画像検査（頸部～骨盤部造影CT、FDGが集積するリンパ腫ではPET-CT）も行う。ただし、これらの画像検査は血液検査と胸部X線に異常がない病期IAの菌状息肉症患者では不要である。浸潤が疑われるリンパ節および臓器は生検する。骨髄穿刺・生検の適応は病型・病期によるが、末梢血に異常がない菌状息肉症患者では必須ではない。セザリー症候群の診断には末梢血のフローサイトメトリー（CD3、CD4/CD8、CD4/CD7、CD4/CD26）とT細胞レセプター遺伝子解析による末梢血と皮膚生検組織における同一クローンの証明が必須である。粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫（MALTリンパ腫）では血清蛋白分画、免疫グロブリン定量により血清M蛋白のスクリーニングを行う。EBウイルス関連リンパ腫ではEBウイルス抗体検査（VCA-IgG、EA-DR-IgG、EBNA）と末梢血EBウイルスDNA定量を行う。

生検組織はHE染色による病理組織像に加えて免疫染色・遺伝子解析を行って評価し、臨床像、病理組織像、免疫染色・遺伝子解析の結果に基づいて総合的に診断する。

### 2) 免疫染色

CD3、CD4、CD8、CD20、CD30、CD56、CD79aでスクリーニングし、CD3、CD4、CD8、

CD30,あるいはCD56陽性のT/NK細胞リンパ腫が疑われる場合,CD2,CD5,CD7,CD25,TIA1,granzyme B,perforin, $\alpha\beta$ T細胞レセプター( $\beta$ F1), $\gamma\delta$ T細胞レセプター( $\gamma$ 3.20),CCR4を追加する.CD30陽性の場合にはCD15,EMA,ALKなど,CD56陽性の場合にはEBERの*in situ hybridization*,CD68,CD123,myeloperoxidase,TdTなどを追加する.CD20/CD79a陽性のB細胞リンパ腫では,CD5,CD10,BCL2,BCL6,IRF4/MUM1,免疫グロブリン $\kappa$ 鎖・ $\lambda$ 鎖を追加し,必要に応じてKi-67,CD21,CD23,CD43,cyclin D1などの染色を行う.

免疫染色の解釈においては陽性細胞数が多いか少ないかではなく,陽性細胞が腫瘍細胞か反応性細胞かを核染およびHE染色との比較により判断することが重要である.

### 3) 遺伝子解析

抗原レセプター(T細胞レセプターおよび免疫グロブリン)遺伝子解析によるクローナルな再構成の検出はリンパ腫の診断に有用であるが,結果の解釈には注意が必要である.

T細胞リンパ腫ではC $\beta$ 1プローブを用いたT細胞レセプター $\beta$ 鎖(*TRB*)遺伝子,B細胞リンパ腫ではJHプローブを用いた免疫グロブリンH鎖(*IGH*)遺伝子のサザンブロットを行う.

PCRによる遺伝子再構成の解析はサザンブロットより少量の,あるいは断片化したDNAでも施行可能であるが,偽陽性率が高い.PCRは異なる検体における同一クローンの確認にも有用である.T細胞リンパ腫では*TRB*遺伝子とT細胞レセプター $\gamma$ 鎖(*TRG*)遺伝子を解析し, $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫ではT細胞レセプター $\delta$ 鎖遺伝子の解析も行う.B細胞リンパ腫では*IGH*遺伝子と免疫グロブリン $\kappa$ 鎖(*IGK*)遺伝子を解析する.

抗原レセプター遺伝子の解析によりクローナルな再構成が検出できなくてもリンパ腫は否定できない.また,反応性病変でもクローナルな再構成が検出されることがあり,リンパ腫であっても腫瘍細胞クローンが検出されず,反応性細胞クローンが検出されることもある.なお,*TRG*遺伝子はほとんどの $\alpha\beta$ T細胞で再構成しているため,*TRG*遺伝子のクローナルな再構成を検出しても $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫とは言えない.

抗HTLV-1抗体陽性患者に生じたT細胞リンパ腫では,HTLV-1キャリアに生じた成人T細胞白血病・リンパ腫以外のリンパ腫を鑑別するために,サザンブロットでHTLV-1プロウイルスDNAのクローナルな組み込みの有無を確認する.

EBウイルス関連リンパ腫のうち,NK細胞リンパ腫では,抗原レセプター遺伝子解析によるクローンの検出ができないため,EBウイルスのターミナルリピート(EBウイルス-TR)プローブを用いたサザンブロットを行う.

#### 4) 用語の解説

菌状息肉症・セザリー症候群の皮膚病変（斑，局面，腫瘤，紅皮症）は臨床所見のみに基づいて定義されている<sup>1)</sup>（表 1）。一方，菌状息肉症・セザリー症候群の病理組織所見のうち，予後に関連するものとして毛包親和性（毛包向性，*folliculotropism*）と大細胞転化(*large cell transformation*)がある。毛包親和性とは，腫瘍細胞が毛包周囲のみでなく毛包内への浸潤を示すことであり，毛包周囲にムチン沈着を伴う場合と伴わない場合がある。Large cell transformation は，生検組織において小リンパ球の $\geq 4$  倍の大きさの大型細胞が浸潤細胞の $\geq 25\%$ を占めるものと定義され<sup>2)</sup>，CD30 は陽性の場合と陰性の場合がある。

菌状息肉症・セザリー症候群における臨床的に異常なリンパ節とは，径が $>1.5$  cm のリンパ節である<sup>3)</sup>。大きさを問わず，触診上，硬い，不整な，集簇した，または可動性のない表在リンパ節は生検して病理組織学的に評価する<sup>1)</sup>。表在リンパ節だけでなく，画像検査で長径が $>1.5$  cm または短径が $>1$  cm の深部リンパ節も臨床的に異常なリンパ節として扱う<sup>3)</sup>。

菌状息肉症・セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫では，短径が $>1$  cm あるいは PET で集積を示すリンパ節は生検することが推奨されている<sup>4)</sup>。

表1 菌状息肉症・セザリー症候群における皮膚病変の定義

皮膚病変	定義
斑 (patch)	隆起や浸潤を伴わない皮膚病変で大きさは問わない
局面 (plaque)	隆起または浸潤を伴う皮膚病変で大きさは問わない
腫瘤 (tumor)	径が $\geq 1$ cm で深達性の浸潤または垂直方向への増殖を示す充実性・結節性病変（局面でも潰瘍を形成することがあるため潰瘍のみでは皮膚腫瘤とはしない）
紅皮症 (erythroderma)	体表面積の $\geq 80\%$ を占める融合性紅斑

#### 文献

1) Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007; 110: 1713-1722.

2) Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, et al: Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*, 1998; 92: 1150-1159.

3) Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al: Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous

Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 2598-2607.

4) Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al: TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007; 110: 479-484.

### 3. 皮膚リンパ腫の病期分類

菌状息肉症・セザリー症候群の多くは斑状病変から始まり，局面，結節/腫瘍へと進行する皮膚病変を形成し，早期の段階でもリンパ節腫大を生じたり，リンパ節や血液中にリンパ腫細胞を検出することがある．一方，他の病型の皮膚リンパ腫では皮膚外病変を有さないのが原則である．そのため，菌状息肉症・セザリー症候群とその他の皮膚リンパ腫では異なる TNM 分類の体系が作成されている．

#### 1) 菌状息肉症・セザリー症候群の TNMB 分類と病期分類

菌状息肉症・セザリー症候群の病期分類は 2007 年に公表された **International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) / EORTC 分類** をもとにして，2011 年に修正された分類が使用されている<sup>2)</sup> (表 1)．皮膚病変は紅斑・局面のみの場合には体表面積の 10%未満であれば T1，10%以上の場合には T2 とする．T1，T2 いずれの場合にも紅斑のみか，局面を伴うかで a，b の亜分類を行う．局面の有無は視診のほか，触診で浸潤の有無を確認することが大切である．腫瘍が 1 つでも存在する場合には T3 とし，紅皮症の場合には腫瘍の有無に関わらず T4 に分類される．リンパ節については，まず臨床的に異常かどうかの判断が必要である (I. 皮膚リンパ腫総論 2-4) 参照)．異常のないリンパ節 (N0) は生検不要であるが，異常リンパ節は可能な限り生検して組織学的評価を行う．末梢血 (B 分類) では異型リンパ球 (セザリー細胞) の数・比率により 1) B 0 (異型リンパ球が末梢血リンパ球の 5%以下)，2) B 1 (異型リンパ球が末梢血リンパ球の 5%を超えるが B2 の基準を満たさない)，3) B 2 (末梢血中に セザリー細胞 1,000/ $\mu$ L 以上でありクローン陽性) と区別される．形態的にはセザリー細胞と判断できない場合にはフローサイトメトリーで CD4/8 比： $\geq 10$ ，CD4+CD7-： $\geq 40\%$ ，あるいは CD4+CD26-： $\geq 30\%$ のうちの一つを満たせばセザリー細胞と判断すると注釈されている)．B0 と B1 はクローン陰性か陽性かにより a と b に亜分類する．

また、ISCL/EORTC は表 2 に示す検査項目を病期分類のために必要な検査として推奨している。

## 2) 菌状息肉症・セザリー症候群以外の TNM 分類

菌状息肉症・セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫は菌状息肉症・セザリー症候群と異なる皮疹の形態、皮膚外病変の出現様式、リンパ節や内臓病変の出現頻度を示すため、菌状息肉症・セザリー症候群とは異なる病期分類が必要であり、2007年にISCL/EORTCからTNM分類が提案された(表3)<sup>4)</sup>。このTNM分類は病変の広がりを記載するための統一した基準の提唱であり、これに対応する病期分類は現時点で作成されていない。

皮膚病変は皮疹の性状に関わらず、体表面をいくつもの身体領域に分けて病変の大きさおよび病変が分布する範囲より T1a から T3b まで分類する (図 1)。単発の場合には T1 であり、5cm 未満か 5cm を超えるかにより a, b と亜分類する。多発病変が身体の 1-2 領域に限局する場合が T2 であり、すべての病変が 15cm または 30cm の円形領域に含まれるか否かで a, b, c の亜分類を行う。リンパ節病変は皮膚病変の 1 つの末梢領域リンパ節であれば N1, 2 つ以上の末梢領域リンパ節, あるいは領域リンパ節以外のリンパ節病変が認められる場合には N2, 深部リンパ節病変がみられる場合には N3 とする。なお、末梢リンパ節は頸部, 腋窩, 鼠径, 鎖骨上, 膝窩, 肘部などの表在リンパ節であり, 中枢性リンパ節は縦隔, 肺門, 大動脈周囲, 腸骨リンパ節と定義されている。領域リンパ節の判断には現在ある病変のみではなく既存の病変があった部位も考慮する。なお、皮膚リンパ腫の定義では“診断時に皮膚外病変を認めない”となっているため診断時点では原則的に NOM0 であるが、再発時にも適応できるように N, M 因子が規定されている。また、ISCL/EORTC は表 4 に示す検査項目を病期分類のために必要な検査として推奨している。

表 1 菌状息肉症・セザリー症候群の TNM 分類およびそれに基づく病期. 文献 3) より引用)

<p>T<sub>1</sub>: 体表面積の &lt;10% T1a(紅斑のみ), T1b(局面± 紅斑)</p> <p>T<sub>2</sub>: 体表面積の ≥10% T2a(紅斑のみ), T2b(局面± 紅斑)</p> <p>T<sub>3</sub>: 腫瘤形成 1 病変またはそれ以上</p> <p>T<sub>4</sub>: 紅皮症 体表面積の 80%以上</p> <p>-----</p> <p>N<sub>0</sub>: 臨床的に異常リンパ節なし. 生検不要</p> <p>N<sub>1</sub>: 臨床的に異常リンパ節あり. 組織学的に Dutch Gr1 または NCI LN<sub>0-2</sub> に相当*</p> <p>N<sub>1a</sub>: クロウン性増殖なし N<sub>1b</sub>: クロウン性増殖あり</p> <p>N<sub>2</sub>: 臨床的に異常リンパ節あり. 組織学的に Dutch Gr 2 または NCI LN<sub>3</sub> に相当*</p> <p>N<sub>2a</sub>: クロウン性増殖なし N<sub>2b</sub>: クロウン性増殖あり</p> <p>N<sub>3</sub>: 臨床的に異常リンパ節あり. 組織学的に Dutch Gr 3-4 または NCI LN<sub>4</sub> に相当*</p> <p>N<sub>x</sub>: 臨床的に異常リンパ節あるが, 組織学的確認なし.</p> <p>-----</p> <p>M<sub>0</sub>: 内臓病変なし M<sub>1</sub>: 内臓病変あり</p> <p>-----</p> <p>B<sub>0</sub>: 異型リンパ球が末梢血リンパ球の 5% 以下</p> <p>B<sub>1</sub>: 異型リンパ球が末梢血リンパ球の 5% を超えるが, B2 基準を満たさない</p> <p>B<sub>2</sub>: クロウン陽性で下記の 1 つを満たす: 1) セザリー細胞 ≥1000 個 /μL, 2) CD4/CD8 ≥10, 3) CD4+CD7- ≥40% または CD4+CD26- ≥30%</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stage</th> <th>T</th> <th>N</th> <th>M</th> <th>B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IA</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>IB</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>IIA</td> <td>1-2</td> <td>1,2</td> <td>0</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>IIB</td> <td>3</td> <td>0-2</td> <td>0</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>IIIA</td> <td>4</td> <td>0-2</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>IIIB</td> <td>4</td> <td>0-2</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>IVA1</td> <td>1-4</td> <td>0-2</td> <td>0</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>IVA2</td> <td>1-4</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0-2</td> </tr> <tr> <td>IVB</td> <td>1-4</td> <td>0-3</td> <td>1</td> <td>0-2</td> </tr> </tbody> </table> <p>*リンパ節の NCI 分類</p> <p>NCI LN<sub>0</sub>: リンパ節に異型リンパ球なし.</p> <p>NCI LN<sub>1</sub>: 所々, 孤立性異型リンパ球 (集塊を作らない)</p> <p>NCI LN<sub>2</sub>: 多数の異型リンパ球または 3-6 細胞の小集塊</p> <p>NCI LN<sub>3</sub>: 異型リンパ球の大きな集塊あるが, リンパ節の基本構造は保たれる.</p> <p>NCI LN<sub>4</sub>: リンパ節構造が異型リンパ球 または腫瘍細胞によって部分的あるいは完全に置換される.</p>	Stage	T	N	M	B	IA	1	0	0	0,1	IB	2	0	0	0,1	IIA	1-2	1,2	0	0,1	IIB	3	0-2	0	0,1	IIIA	4	0-2	0	0	IIIB	4	0-2	0	1	IVA1	1-4	0-2	0	2	IVA2	1-4	3	0	0-2	IVB	1-4	0-3	1	0-2
Stage	T	N	M	B																																															
IA	1	0	0	0,1																																															
IB	2	0	0	0,1																																															
IIA	1-2	1,2	0	0,1																																															
IIB	3	0-2	0	0,1																																															
IIIA	4	0-2	0	0																																															
IIIB	4	0-2	0	1																																															
IVA1	1-4	0-2	0	2																																															
IVA2	1-4	3	0	0-2																																															
IVB	1-4	0-3	1	0-2																																															

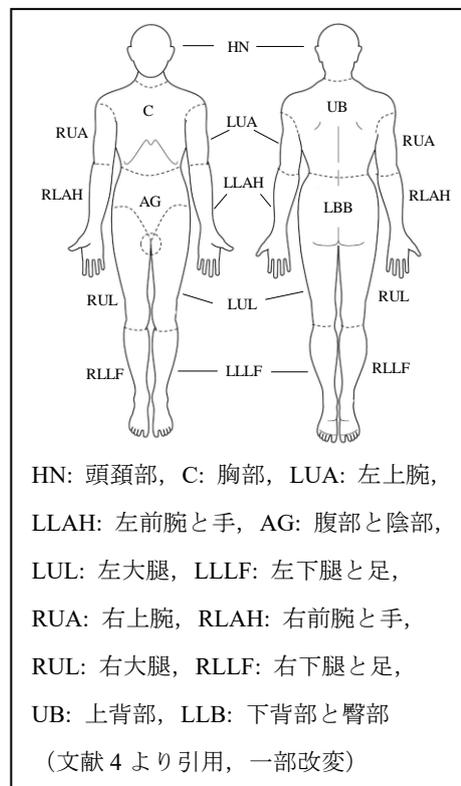
表 2 ISCL/EORTC が推奨する菌状息肉症・セザリー症候群病期診断のための検査

身体所見	斑状/局面状病変のみの場合: 皮膚病変の面積, 潰瘍化病変の有無を確認. 結節性病変の場合: 結節性病変の数, 合計の腫瘍量, もっとも大きな病変のサイズ, 皮膚病変の部位. 触知できるリンパ節の確認, 特に長径 1.5cm 以上の LN, 硬い LN, 癒合した LN, 可動性のない LN. 臓器腫大の有無.
皮膚生検	一か所のみを生検では最も浸潤の強い部位から生検する. 少なくとも CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20 による免疫染色, リンパ腫様丘疹症, 未分化大細胞型リンパ腫, 大細胞転化が疑われる場合には CD30 も行う. TCR 遺伝子再構成の検出.
血液検査	血算, 血液像, 肝機能検査, LDH, その他一般的な血液検査. TCR 遺伝子再構成の検出, 皮膚で検出されるクロウンとの関連の確認. セザリー細胞の絶対数計測またはフローサイトメトリー(CD4+/CD7- or CD4+/CD26-) による異型リンパ球の解析.
放射線検査	T1N0B0 および T2N0M0 で限局性皮膚病変では胸部レントゲンおよび表在リンパ節の超音波検査. T1N0B0 および T2N0M0 で限局性皮膚病変かつリンパ節腫大がない患者以外では胸部から骨盤の CT または FDG-PET を行う. CT が施行できない場合には MRI で代用する.
リンパ節生検	長径 1.5cm 以上の LN, 硬い LN, 不整形, 癒合・可動性のない LN があれば全摘生検. 皮膚病変部のリンパ節領域で最大の LN, PET を施行した場合には SUV が最大値の LN を選択する. 画像診断情報がなく, 大きさがほぼ均一の場合には頸部>腋窩>鼠径の順に生検候補部位とする. 生検リンパ節は光学顕微鏡, フローサイトメトリー, TCR 再構成の検索を行う.
骨髄検査	B2 の所見がある場合, あるいは解釈しがたい血液学的異常所見がある場合.

表3 菌状息肉症・セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫のTNM分類

図1 T分類のための人型図

<p>T: T1: 単発の皮膚病変</p> <p>T1a: 単発の病変 &lt;直径 5 cm</p> <p>T1b: 単発の病変 &gt;直径 5 cm</p> <p>T2: 限局性皮膚病変: 多発性病変が1つないし連続した2つの身体領域*に限局</p> <p>T2a: すべての病変部位が直径 15cm 未満の円形領域に含まれる</p> <p>T2b: すべての病変部位が直径 15cm 超で 30cm 未満の円形領域に含まれる</p> <p>T2c: すべての病変部位が直径 30cm の円形領域を超える</p> <p>T3: 汎発性皮膚病変</p> <p>T3a: 多発性病変が非連続性の2つの身体領域に見られる</p> <p>T3b: 多発性病変が3つ以上の身体領域にみられる</p>	
<p>N: N0: 臨床的または組織学的にリンパ節病変なし</p> <p>N1: 現在あるいは以前の皮膚病変から流入する1つの末梢領域リンパ節の病変</p> <p>N2: 現在あるいは以前の皮膚病変から流入する2つ以上の末梢領域リンパ節または領域リンパ節以外のリンパ節病変</p> <p>N3: 中枢性(深在性)リンパ節病変</p>	
<p>M: M0: 皮膚・リンパ節以外に非リンパ節病変を認めない</p> <p>M1: 皮膚・リンパ節以外に非リンパ節病変を有する</p>	
<p>*:図1を参照</p>	



文献4)から引用 (一部改変)

表4 ISCL/EORTC が推奨する皮膚リンパ腫の病期診断のための検査 (菌状息肉症・セザリー症候群以外)

血液検査	血算, 血液像, LDH, その他一般的な血液検査. 妥当性があれば末梢血フローサイトメトリー
画像検査	胸部, 腹部, 骨盤の造影 CT 検査, または FDG を用いた全身 PET 標準的造影 CT に代わる検査として PET/CT 表在リンパ節の超音波検査
リンパ節生検	短径で 1 cm を超えるリンパ節や, 明らかに PET 検査で活動性があるリンパ節は 組織検査のために採取すべき. (可能な限り摘出生検が好ましい)
骨髄検査	WHO-EORTC <sup>9)</sup> 分類の intermediate から aggressive に分類される病型に適応 Indolent の皮膚リンパ腫にも考慮されるが, 他の検査で適応がなければ不要

文献

1) Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and

Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007; 110: 1713-1722.

2) Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al: Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 2598-2607.

3) 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ：第2部. 皮膚リンパ腫診療ガイドライン，第2版，東京，金原出版: 2015年，112-113.

4) Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al: TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007; 110: 479-484.

#### 4. 皮膚リンパ腫の予後

##### 1) 菌状息肉症・セザリー症候群

2007年にISCLとEORTCにより、新病期分類が提唱された後<sup>1)</sup>、2010年、2013年に本邦から、2010年に英国から、2012年に米国とイタリアから予後解析の報告がなされている（図1-5）<sup>2)~6)</sup>。また、これらの解析は全て単一の国における予後解析だが、近年、複数の国・地域にまたがる病期IIB以上の患者の予後解析の報告がなされている（図6）<sup>7)</sup>。本邦では病期IIIAの予後が極めてよいが、他国の解析では病期IIBと同じような予後となっている。紅皮症型のリンパ腫の診断はしばしば困難であり、本邦とそれ以外の国の解析における患者群の性質が異なっている可能性がある。ただし、Agarらの報告<sup>4)</sup>でも、Quaglinoらの報告<sup>6)</sup>でも10-15年経過後に、stageIIIAあるいはstageIIIの患者の生存曲線は平坦になっており、他国のstageIIIの患者の中に、一定の割合で本邦で報告されているような予後の良い群が存在する可能性も考えられる。それ以外の病期の生存率は概ね一致している。世界的に行われた解析結果では、進行期のいずれの病期でも過去の報告よりやや予後が良い結果が出ているが、これは他の報告が1980年前後以降に診断された患者を含めているのに対し、この解析では、2007年以降に診断された患者のみを対象としており、選択できた治療法が異なっているためと考えられる<sup>7)</sup>。英国および世界的な詳細な予後解析結果を以下に示す（表1，2）<sup>4) 7)</sup>。一般的には、腫瘍期である病期IIB以降から5年程度の短期予後が不良

であり、進行期とも呼ばれる。その中でも、リンパ節構造を置換するリンパ節浸潤、あるいは皮膚外臓器浸潤を伴う病期 IVA2, IVB の5年生存率は40%以下と特に予後が悪い。逆に早期菌状息肉症の病期 IA では、10年生存率は90%近くであり、10年の観察で約10%の例が進行するが、残りは進行がなく、生命予後は非常に良好である。病期以外の予後不良因子としては、高齢発症、男性、血清LDH値の上昇、毛包向性、大細胞転化が知られているが、その中でも、病期 IIB 以上の予後解析における多変量解析では、高齢発症、血清LDH値の上昇、大細胞転化の3つが進行期における予後不良因子と報告されている<sup>7)</sup>。

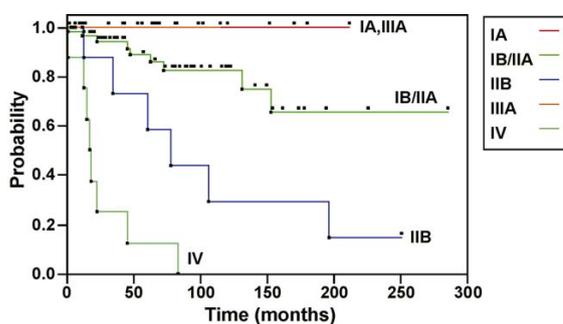


図1. 本邦における菌状息肉症・セザリ一症候群の病期別生存率 (n = 100, 1982-2006年) Suzuki SY ら<sup>2)</sup>

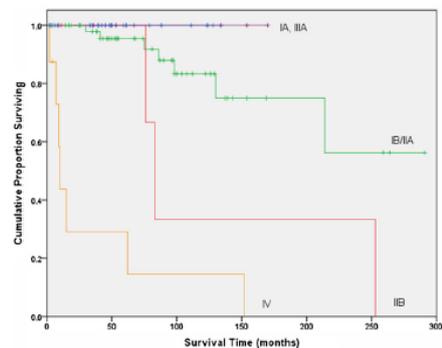


図2. 本邦における菌状息肉症・セザリ一症候群の病期別生存率 (n = 105, 1976-2011年) Tobisawa S ら<sup>3)</sup>

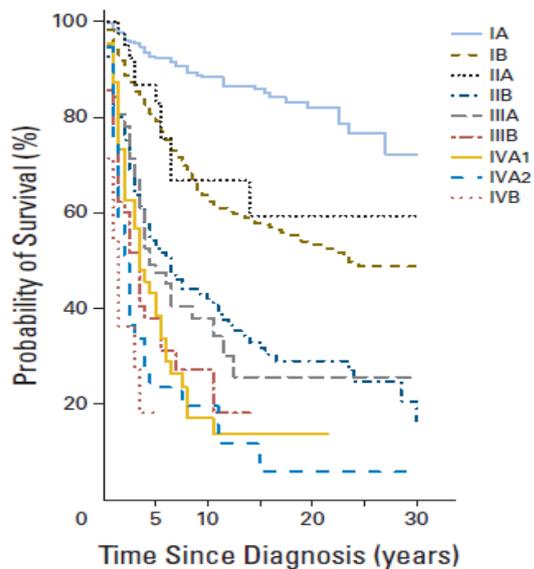


図3. 英国における菌状息肉症・セザリ一症候群の病期別疾患特異的生存率 (n = 1502, 1980-2009年) Agar NS ら<sup>4)</sup>

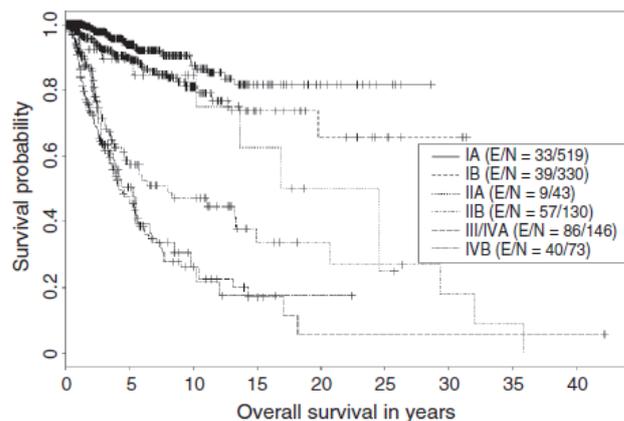


図4. 米国における菌状息肉症・セザリ一症候群の病期別生存率 (n = 1263, 1982-2009年) Talpur R ら<sup>5)</sup>

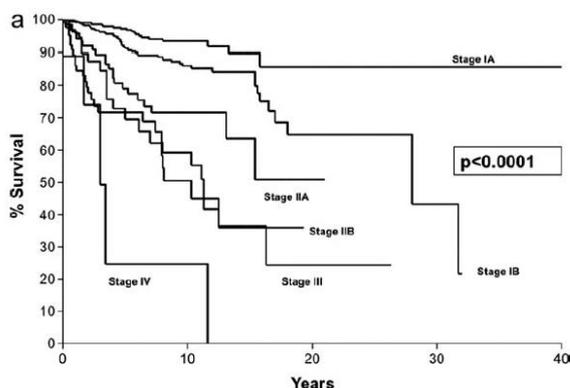


図5. イタリアにおける菌状息肉症の病期別生存率  
(n = 1422, 1975-2010年) Quaglini P ら<sup>6)</sup>

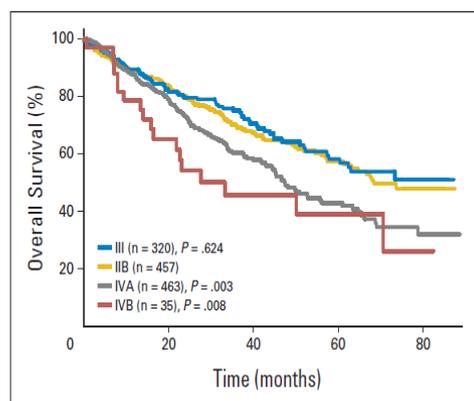


図6. 世界的な病期 IIB 以上の菌状息肉症・セザリー症候群の病期別生存率 (n = 1275, 2007年以降) Scarisbrick JJ ら<sup>7)</sup>

表1. 英国の菌状息肉症・セザリー症候群の病期別予後 Agar NS ら<sup>4)</sup>

病期	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA1	IVA2	IVB
生存期間中央値 (年)	35.5	21.5	15.8	4.7	4.7	3.4	3.8	2.1	1.4
5年生存率 (%)	94	84	78	47	47	40	37	18	18
10年生存率	88	70	52	34	37	25	18	15	NR
20年生存率	73	52	47	21	25	NR	15	3	NR
疾患特異的5年生存率 (%)	98	89	89	56	54	48	41	23	18
疾患特異的10年生存率	95	77	67	42	45	45	20	20	NR
疾患特異的20年生存率	90	67	60	29	31	NR	17	6	NR
病状進行率 (5年)	8	21	17	48	53	82	62	77	82
病状進行率 (10年)	12	38	33	58	62	73	83	80	NR
病状進行率 (20年)	18	47	41	71	74	NR	86	94	NR

NR : not reached

表2. 世界的な進行期菌状息肉症・セザリー症候群の病期別予後 Scarisbrick JJ ら<sup>7)</sup>

病期	IIB	IIIA	IIIB	IVA1	IVA2	IVB
生存期間中央値 (月)	68.37	NR	62.40	52.70	29.00	33.30
1年生存率 (%)	88.50	89.60	88.50	90.40	81.00	78.50
2年生存率	80.10	79.80	77.80	79.40	59.60	54.30
5年生存率	57.40	60.20	55.70	48.30	32.90	39.00
疾患特異的1年生存率 (%)	93.10	91.95	93.22	93.41	87.27	78.54
疾患特異的2年生存率	86.40	83.89	86.77	85.39	69.20	54.28
疾患特異的5年生存率	67.47	68.26	66.12	55.98	44.36	39.04

## 2) 菌状息肉症・セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫

菌状息肉症・セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫については、2007年にはじめて病変の拡がりを定義するための病期分類が発表されたが<sup>8)</sup>、もともと多種の病型の集団であり、病期分類と予後とは必ずしも関連せず、5年生存率は各病型で大きく異なるので(表3)<sup>9)</sup>、個々の病型で予後解析を行っていく必要がある。

表3. 皮膚リンパ腫の病型別予後 Willemze R ら<sup>9)</sup>

皮膚 T 細胞・NK 細胞リンパ腫	5 年生存率
菌状息肉症	88%
菌状息肉症のバリエーションと亜型	
・毛包向性菌状息肉症	80%
・パジェット様細網症	100%
・肉芽腫様弛緩皮膚	100%
セザリー症候群	24%
成人 T 細胞白血病・リンパ腫	NR
原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖症	
・原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫	95%
・リンパ腫様丘疹症	100%
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	82%
節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型	NR
原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型	16%
・原発性皮膚進行性表皮向性 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫	18%
・原発性皮膚 $\gamma$ $\delta$ T 細胞リンパ腫	NR
・原発性皮膚 CD4 陽性小・中型多型性 T 細胞リンパ腫 *	75%
皮膚 B 細胞リンパ腫	
原発性皮膚辺縁帯 B 細胞リンパ腫 **	99%
原発性皮膚濾胞中心リンパ腫	95%
原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 下肢型	50%
原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, その他	65%

\* 現在の分類では、原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症。Willemze らの報告の時点では多発しているものもこの病名になっていたが、現在は多発しているものは原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型に含めることとなっており、原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症の 5 年生存率はほぼ 100%と考えられている。 \*\* 現在の分類では、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫。

2005 年の WHO-EORTC 分類では、「原発性皮膚」の定義が、「診断時に適切な診断法によっても皮膚外に病変がない」とされ、それ以前のように「6 か月の観察で皮膚外に病変が

ない」という制限が削除されている。この変更も、予後解析に大きく影響を与えるため、近年の予後解析と以前の予後解析の結果を単純に比較することはできないことにも注意する必要がある。

### ① 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫

2007年に新たな病期分類が提唱されて以降、2009年に米国、オランダから、2017年に英国から40名以上の大規模な予後解析が報告されている<sup>10-12)</sup>。5年生存率は75-80%、疾患特異的5年生存率は85-91%となっており、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫は生命予後良好な病型である。この内、オランダからの報告では、新たな病期分類に基づいて解析が行われている(図7)<sup>11)</sup>。それによると疾患特異的5年生存率はT1, T2で93%, T3で77%であった。また、下肢に病変を有する症例の疾患特異的5年生存率(76%)は、下肢に病変のない症例(96%)と比べて有意に低かった(図7)<sup>11)</sup>。本邦ではCHOP療法後再発例に第三代化学療法を要した例や、リンパ節および内臓浸潤を生じた予後不良症例などが報告されており、欧米よりも生存率が低い可能性がある。

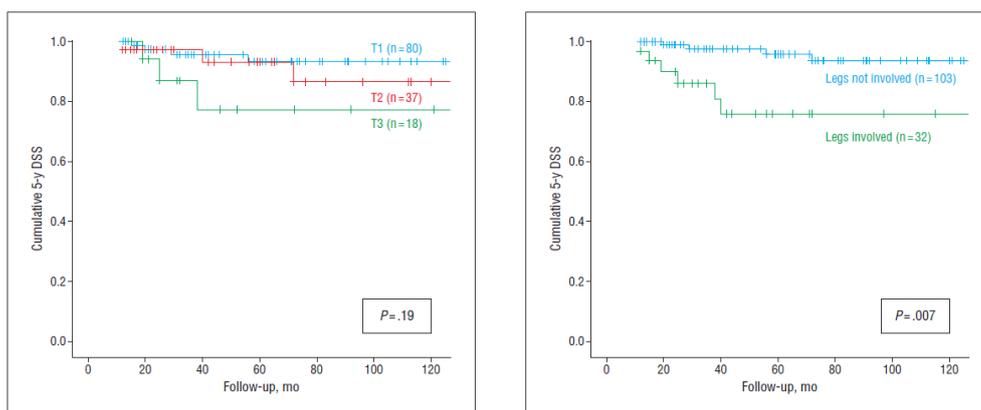


図7. 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫の生命予後 (n = 135, 1986-2007年) Benner MF ら<sup>11)</sup>。

### ② 皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫

WHO-EORTC分類では皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫を $\alpha\beta$ T細胞の表面形質を有する細胞傷害性T細胞によるリンパ腫と定義しており、5年生存率は約80%でindolent群に分類されている<sup>9)</sup>。欧州の多施設による $\alpha\beta$ T細胞の表面形質を有する症例63例の解析では、5年生存率82%、

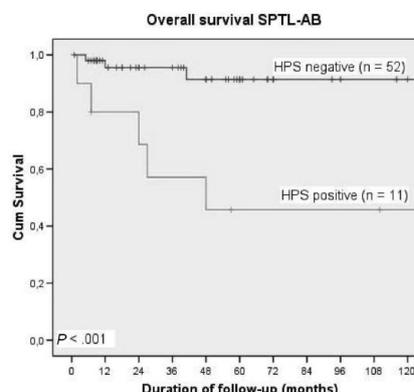


図8. 皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫の生命予後 (n = 63) Willemze R ら<sup>13)</sup>。

疾患特異的 5 年生存率は 85%であった (図 8)<sup>13)</sup>. 血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome: HPS) を生じた症例の 5 年生存率は 46%であり, 伴わない症例 (91%) と比べて予後不良例が多い.

### ③ 成人 T 細胞白血病・リンパ腫

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) は, 本邦や南米, 中央アフリカからカリブ海沿岸諸国に多いため, 欧米の予後解析データは乏しく, 本邦やブラジルで症例集積が進められている. 最近, 本邦から報告された予後解析結果を図 9 に示す<sup>14)</sup>. 生存期間中央値 (median survival time: MST) は, 急性型で 8.3 か月, リンパ腫型で 10.6 か月, 慢性型で 31.5 か月, くすぶり型で 55 か月であり, 4 年生存率はそれぞれ 11%, 16%, 36%, 52%である. 急性型, リンパ腫型の予後は極めて悪く, 慢性型, くすぶり型は比較的良いが, それでも進行期の菌状息肉症と同等かそれよりは悪いと言える. 1270 名の急性型, リンパ腫型 ATL 患者の多変量解析では, Ann Arbor 分類 III, IV 期, performance status (PS)の低下 (PS: 2-4), 高齢発症, 血清アルブミン値の低下, 血清 sIL-2R 値の上昇が予後不良因子であり<sup>15)</sup>, 395 名の慢性型, くすぶり型 ATL 患者の多変量解析では, 血清 sIL-2R 値の上昇のみが予後不良因子として報告されている<sup>16)</sup>. また, ATL の皮疹は特殊な皮疹型を除き, 斑型, 局面型, 多発丘疹型, 結節腫瘤型, 紅皮症型, 紫斑型に分けることができるが, 各皮疹型の予後解析では, それぞれの MST は, 188.4 か月, 114.9 か月, 17.3 か月, 17.3 か月, 3.0 か月, 4.4 か月で有意に異なっていた (図 10)<sup>17)</sup>. ATL の特異疹を, 菌状息肉症・セザリー 症候群の T stage を踏襲して検討すると, その MST は, T1: 192.6 か月 (MST 算定不能のため生存期間平均値), T2: 47.9 か月, T3: 17.3 か月, T4: 3.0 か月であり, 菌状息肉症・セザリー 症候群よりも予後不良であることが示されている<sup>17)</sup>. 皮疹を有する ATL 患者の予後を各予後関連因子で多変量解析すると, 臨床型ではくすぶり型が独立した予後良好因子であり, 皮疹型では結節腫瘤型と紅皮症型が独立した予後不良因子であることが明らかになっている<sup>17)</sup>.

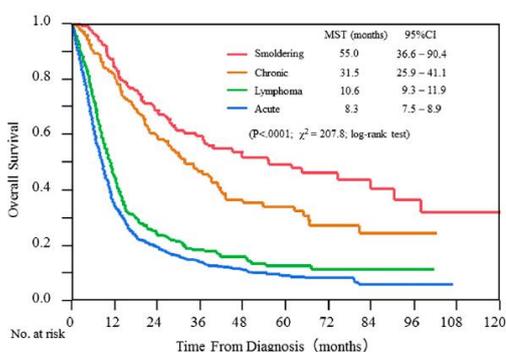


図 9. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の生命予後 (n = 1594, 2000-2009 年) Katsuya H ら<sup>14)</sup>.

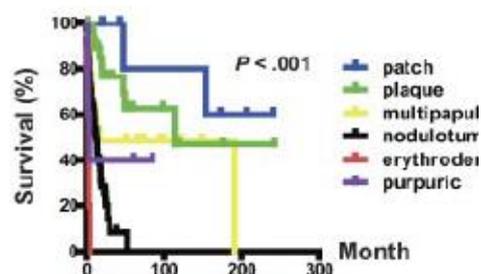


図 10. 皮疹を有する成人 T 細胞白血病・リンパ腫の各皮疹型の生命予後 (n = 109, 1979-2009 年) Sawada Y ら<sup>17)</sup>.

#### ④ 節外性NK/T 細胞リンパ腫，鼻型

EB ウイルス関連 T/NK 細胞リンパ腫 (extranodal NK/T cell lymphoma ; ENKL)，鼻型は、本邦を含めたアジアに多いため、欧米の予後解析データは乏しく、アジア諸国での症例集積が進められている<sup>18) 19)</sup>。本邦での予後解析 (図 11) では、皮膚原発を含む鼻腔以外を原発とする extranasal ENKL は鼻腔を原発とする nasal ENKL より予後が悪く、2 年以内に不幸な転帰をとる症例が過半数を占めるが、その後は生存曲線がフラットになり、治療が奏効して良好な経過をとる群が存在する<sup>19)</sup>。また、皮膚原発の症例 (cutaneous extranasal ENKL) のみを抽出した解析も行われており、Ann Arbor 分類で病期 I の症例では、2 年生存率が 75% と比較的予後良好であるが、それ以上の進行例では 2 年生存率 15%以下とやはり予後不良である<sup>20)</sup>。アジア諸国の多施設共同解析でも同様の結果が得られている<sup>18)</sup>。海外からの報告では、皮膚だけに病変が限局している症例は、皮膚およびその他の臓器に病変が存在する群や、鼻性 NK/T 細胞リンパ腫よりも良好な経過を示している<sup>21)</sup>。海外の例では EB ウイルス陽性率が 68%と低く、T 細胞由来が 14%含まれており、本邦例とは患者背景が異なることに留意すべきである。

#### ⑤ 皮膚 B 細胞リンパ腫

皮膚 B 細胞リンパ腫の診断基準が確定し、それに準拠した予後解析が報告されている (図 12)<sup>22)</sup>。皮膚 B 細胞リンパ腫の予後に関しては、組織型が最も重要で、大きく indolent と intermediate 群に分けることが可能で、前者には粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫と原発性皮膚濾胞中心リンパ腫が含まれ、後者には原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、下肢型が入る<sup>9) 22)</sup>。単発と多発では、予後に差がないという報告<sup>23)</sup>と indolent 群では、多発型の方が予後不良という報告がある<sup>24)</sup>。

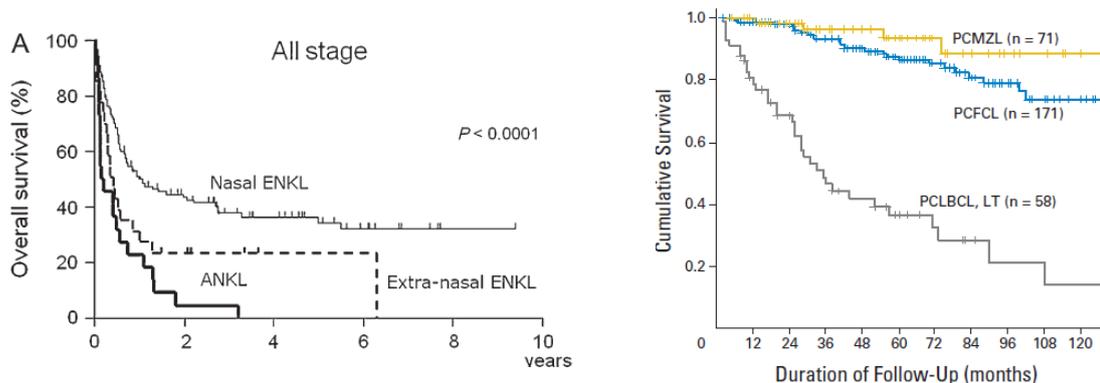


図 11. 節外性NK/T 細胞リンパ腫，鼻型の予後解析 (n = 172) Suzuki R ら<sup>19)</sup>

図 12. 皮膚 B 細胞リンパ腫の予後解析 (n = 300, 1985-2005 年) Senff NJ ら<sup>22)</sup> .

## 文献

- 1) Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007; 110: 1713-1722.
- 2) Suzuki SY, Ito K, Ito M, et al: Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Dermatol Sci*, 2010; 57: 37-43.
- 3) Tobisawa S, Honma M, Ishida-Yamamoto A, et al: Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor. *J Dermatol Sci*, 2013; 71: 160-166.
- 4) Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al: Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 4730-4739.
- 5) Talpur R, Singh L, Daulat S, et al: Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res*, 2012; 18: 5051-5060.
- 6) Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, et al: Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer*, 2012; 118: 5830-5839.
- 7) Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al: Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 3766-3773.
- 8) Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al: TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007; 110: 479-484.
- 9) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005; 105: 3768-3785.
- 10) Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, et al: Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic

- large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol*, 2009; 145: 667-674.
- 11) Benner MF, Willemze R: Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 2009; 145: 1399-1404.
- 12) Hapgood G, Pickles T, Sehn LH, et al: Outcome of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a 20-year British Columbia Cancer Agency experience. *Br J Haematol*, 2017; 176: 234-240.
- 13) Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*, 2008; 111: 838-845.
- 14) Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al: Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood*, 2015; 126: 2570-2577.
- 15) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, et al: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*, 2012; 30: 1635-1640.
- 16) Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, et al: Prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*, 2017; 130: 39-42.
- 17) Sawada Y, Hino R, Hama K, et al: Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 2011; 117: 3961-3967.
- 18) Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al: Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*, 2009; 113: 3931-3937.
- 19) Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al: Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol*, 2010; 21: 1032-1040.
- 20) Sugaya M, Hamada T, Kawai K et al: Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): a consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. *J Dermatol*, 2013; 40: 2-14.
- 21) Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, et al: CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*, 2004; 15: 1097-1108.

- 22) Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al: Reclassification of 300 primary cutaneous B-cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: Comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 148-176.
- 23) Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al: Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 1376-1382.
- 24) Hamilton SN, Wai ES, Tan K, et al: Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 87: 719-725.

### 第3章 皮膚リンパ腫各論

#### A. T/NK細胞リンパ腫

##### 1. 菌状息肉症・セザリー症候群

###### 概説

菌状息肉症・セザリー症候群は古くからある疾患概念であり、特に菌状息肉症は原発性皮膚リンパ腫において半数を占め、最も発症頻度の高い疾患である。T細胞由来の腫瘍細胞が表皮内浸潤を示し、紅斑期、扁平浸潤期、腫瘤期へと数年から数十年かけて進行する点の特徴である。よって、腫瘤形成を初発とする場合はその他の疾患を検討する。潰瘍になることも多い。臨床的、組織学的に亜型が存在し、予後が異なる可能性があるため注意が必要である。紅皮症を呈し、かつ末梢血でも腫瘍細胞がみとめられた場合はセザリー症候群と診断される。病因は染色体、遺伝子異常が一因となっているとの報告もあるが、未だ不明である。高齢者に多い疾患群であるが、若年者の発症もあることも念頭に置いておく必要がある。

初期治療はステロイド外用、紫外線治療が主に選択され、長期的なフォローを目指す。病期 IIB 以降の進行期になると従来は多剤化学療法が中心となる治療法であったが、保険適用となった新規治療薬が徐々に出現しており、以前よりも選択肢が増えている。しかし治療に関するエビデンスは、特に早期の菌状息肉症がしばしば 10 年以上の経過をたどり、治療介入後の生命予後をエンドポイントとした臨床研究が設定困難なこと、希少疾患であるためにプラセボコントロールを用いたランダム化比較試験の実施が難しいことから、限定的にならざるを得ない<sup>1)5)</sup>。このために多くの臨床研究は、エンドポイントを比較的短期間内での治療介入による、皮膚病変の奏効率にとっている。

## 文献

- 1) Stadler R, Otte HG, Luger T, et al : Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon $\alpha$ -2a plus acitretin versus interferon $\alpha$ -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood*, 1998;92:3578-3581.
- 2) Stadler R, Kremer A, Luger T, Sterry W: Prospective, randomized, multicentre clinical trial on the use of interferon a 2a plus PUVA versus PUVA monotherapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma, stage I and II. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2006;24:7541.
- 3) Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, et al: A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*, 1989;321:1784-1790.
- 4) Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, et al: A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol*, 2004; 29: 231-236.
- 5) Prince HM, Duvic M, Martin A, et al: Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2010;28:1870-1877.

### 1) 早期菌状息肉症の治療必要性

無治療での経過観察による菌状息肉症の生命予後を評価した前向きコホート研究はない。欧米における4件の大規模な後向きコホート研究において、臨床病期 IA あるいは T1 の菌状息肉症患者の生存率と人種・年齢・性別をマッチさせたコントロール集団の予測生存率には差がないことが示されている<sup>1)4)</sup>。本邦における臨床病期 IA 患者の長期生命予後も同程度と考えられるため<sup>5)</sup>、臨床病期 IA の早期菌状息肉症患者を無治療で経過観察することは妥当と思われる。しかし、長期観察の結果、臨床病期 IA の菌状息肉症患者の2%が菌状息肉症により死亡したと報告されており<sup>1)</sup>、定期的な経過観察は必要である。病期 IA または T1 における病期の進行は5年で0-10%、10年で0-13%、20年で16-18%に認められる<sup>4)8)</sup>。病期 IB あるいは T2 (T2a と T2b の両者を含む) の菌状息肉症患者の生存率は予測生存率より低い<sup>3)4)7)</sup>、紅斑期 (T2a) の菌状息肉症患者の生存率と予測生存率には差がないとする報告がある<sup>3)</sup>。しかし、T2a の菌状息肉症患者の生存率は病期 IA 患者の生存率より低いという報告もあり<sup>5)8)</sup>、病期 IA 以外では無治療での経過観察は妥当な選択とは言えない。

## 文献

- 1) Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, et al: Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol*, 1996;132:1309-1313.
- 2) Toro JR, Stoll HL Jr, Stomper PC, Oseroff AR: Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 1997;37:58-67.
- 3) Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A: Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1999;40:418-425.
- 4) Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al: Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*, 2003;139:857-866.
- 5) Suzuki S, Ito K, Ito M, Kawai K: Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *J Dermatol Sci*, 2010;57:37-43.
- 6) van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al: Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*, 2000;136:504-510.
- 7) Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT: Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol*, 1999;135:26-32.
- 8) Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al: Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*, 2010;28:4730-4739.

## 2) 外用療法

菌状息肉症・セザリー症候群に対するステロイド外用療法の効果を評価したランダム化比較試験はない。病期 IA/IB の早期菌状息肉症患者（95%が紅斑期）に対して主に strongest ランクのステロイド外用薬を用いた 1 件の前向き症例集積研究において、観察期間中央値 9 か月で IA では奏効率 94%、CR 率 63%、IB では奏効率 82%、CR 率 25%という結果が報告されている。したがって、生命予後に関するデータはないが、ステロイド外用療法は病期 IA/IB で紅斑期の早期菌状息肉症に対して有効な局所療法である。他の病期に対しては有効性を示すデータがないため、姑息的・補助的局所療法として位置付けられるが、ステロイド外用療法はすべての病期の菌状息肉症・セザリー症候群に対して用いることが可能である。

欧米では早期菌状息肉症に対して 0.01-0.02% のメクロレタミン (HN<sub>2</sub>) 溶液あるいは軟膏が用いられており, HN<sub>2</sub> 外用療法の効果に関して, 8 件の後向きコホート研究<sup>2)-9)</sup>, 1 件の前向き症例集積研究<sup>10)</sup>, 1 件の非ランダム化比較試験<sup>11)</sup>がある. 病期 IA, IB, IIA の CR 率は, それぞれ 61-80%, 35-68%, 28-61% であり<sup>2)3)12)</sup>, 病期 IA-IIA 全体では 51-78% に CR が得られ<sup>2)-5)11)12)</sup>, 多くの患者は HN<sub>2</sub> 外用療法のみで長期間の維持が可能である<sup>2)5)</sup>. 病期 IA および T2 の菌状息肉症に対する total skin electron beam (TSEB) 療法と HN<sub>2</sub> 外用療法の効果を比較した研究では, CR 率は TSEB 療法が有意に優れていたが, 生存率には有意な差は認められなかった<sup>6)-8)</sup>. また, T2 では TSEB 療法後に HN<sub>2</sub> 外用による維持療法を行うことにより奏効期間の延長が認められている<sup>8)</sup>. 他の施設からの報告でも病期 IA-IIA における CR 率は TSEB 療法が HN<sub>2</sub> 外用療法より優れていたが (100% vs 78%), 病期 IA 以外では TSEB 療法後の再発が多く, HN<sub>2</sub> 外用による維持療法が推奨されている<sup>11)</sup>. 病期 IIB あるいは T3 では HN<sub>2</sub> 外用療法による CR 率は 50% 未満で奏効期間も短い<sup>2)4)5)8)9)11)</sup>, 病期 IIIA-IVA1 (T4) でも 60% に CR が得られたという報告がある<sup>2)</sup>. 主な副作用は一次刺激性またはアレルギー性の接触皮膚炎で, その頻度は溶液で 28-58%<sup>4)12)</sup>, 軟膏で 10% 未満<sup>5)</sup>である. 4-11% に二次性皮膚癌が認められているが<sup>5)9)</sup>, HN<sub>2</sub> 外用療法との因果関係は不明である. 近年, ゲル基剤の報告が増えており, 早期菌状息肉症に対して HN<sub>2</sub> 軟膏外用と比較した一件のランダム化試験が報告されている. どちらも 0.02% の濃度によって奏効率はゲルと軟膏においてそれぞれ 59% と 48%, mSWAT での評価だと 46.9% と 46.2% であった. 奏効前期間は 26 週と 42 週で有意差 (p<0.012) があった<sup>13)</sup>.

Carmustine (BCNU) 外用療法の効果に関しては, 単一施設における 2 件の後向きコホート研究<sup>10)14)</sup>がある. 0.017% 溶液または 0.01% 軟膏による CR 率は病期 IA で 86%, IB で 47%, IIA で 55% であり<sup>10)</sup>, 病期 T1 の 91%, T2 の 62% が 36 か月間以上 BCNU 外用療法のみで維持されている<sup>14)</sup>. 主な副作用として何らかの紅斑が多くの患者に生じるが, アレルギー性の接触皮膚炎の頻度は 10% 未満であり, 二次性皮膚癌は認められない<sup>13)</sup>. 骨髄抑制 (軽度の白血球減少) の頻度は約 4% とされている<sup>14)</sup>. BCNU は O<sup>6</sup> ベンジルグアニンにより有効性を強化できると考えられており, 両者の併用効果について 1 件の前向き症例集積研究<sup>15)</sup>がある. 臨床病期 IA-IIA の早期菌状息肉症 17 人に使用し, 奏効率は 88%, CR 率は 41% であった. 副作用の多くがグレード 1 (67%) であった. 皮膚炎を生じた 15 人のうち, 5 人 (33%) はグレード 2 の皮膚炎であった.

局所化学療法として HN<sub>2</sub> と BCNU のどちらが有効かを比較した臨床試験は行われていないが, 病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対して HN<sub>2</sub> または BCNU 外用による局所化学療法は

有効であり、欧米では早期菌状息肉症に対する第一選択の局所療法として位置付けられている。

本邦ではHN<sub>2</sub>とBCNUの両者とも販売・承認されていないため、0.2-0.4%のnimustine (ACNU)溶液が用いられているが<sup>16)</sup>、奏効率・生命予後・安全性に関する臨床試験は行われていない。特に全身・広範囲に長期間用いた場合の安全性が不明であることから、第一選択の局所療法として積極的には推奨できないが、他の局所療法を施行困難な部位や局所療法抵抗性の少数の病変に対する補助的治療として部分的に、あるいは短期間用いることは可能である。

#### 文献

- 1) Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S: Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol*, 1998;134:949-954.
- 2) Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, et al: Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 1989;20:416-428.
- 3) Kim YH: Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther*, 2003;16:288-298.
- 4) Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A: Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 1988;19:684-691.
- 5) Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT: Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol*, 2003;139:165-173.
- 6) Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, et al: Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol*, 1996;132:1309-1313.
- 7) Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT: Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol*, 1999;135:26-32.
- 8) Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT: Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999;43:951-958.
- 9) Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM: Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol*, 1987;5:1796-1803.

- 10) Zackheim HS, Epstein EH Jr, Crain WR: Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1990;22:802-810.
- 11) Hamminga B, Noordijk EM, van Vloten WA: Treatment of mycosis fungoides: total-skin electron-beam irradiation vs topical mechlorethamine therapy. *Arch Dermatol*, 1982;118:150-153.
- 12) de Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, et al: Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol*, 2005;141:1117-1120.
- 13) Lessin SR: Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 25-32
- 14) Zackheim HS: Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*, 2003;16:299-2302.
- 15) Tacastacas JD, Chan DV, Carlson S, et al: O<sup>6</sup>-Benzylguanine-Potentiated Topical Carmustine. *JAMA Dermatol*, 2017; 153: 413-420.
- 16) 神保孝一, 堀越貴志, 神村瑞夫: ACNU 外用を用いた菌状息肉症の局所化学療法の試み. 癌と化学療法, 1982;9:1231-1236.

### 3) 紫外線療法

菌状息肉症・セザリ一症候群に対する紫外線療法単独の効果を他の局所療法と比較したランダム化比較試験はない。菌状息肉症・セザリ一症候群に対する紫外線療法としては、broad-band UVB 療法, narrow-band (NB)-UVB 療法, PUVA 療法, UVA1 療法などがあるが、本邦で行われているのはおもに PUVA 療法と NB-UVB 療法である。菌状息肉症・セザリ一症候群に対する海外での PUVA 療法の報告のほとんどが内服 PUVA 療法に関するものであり、本邦で行われていることが多い外用 PUVA 療法に関する報告は乏しい。

菌状息肉症に対する NB-UVB 療法の効果に関しては、1 件の後向きコホート研究<sup>1)</sup>, 2 件の症例報告<sup>2)3)</sup>, 5 件の症例集積研究<sup>4)8)</sup>がある。病期 IA/IB で紅斑期の菌状息肉症に対する NB-UVB 療法の CR 率は 54-83%である<sup>2)4)</sup>。紅斑期と扁平浸潤期を明確に区別していない報告でも病期 IA/IB で 70-90%<sup>1)5)8)</sup>, 病期 IIA で 100%<sup>5)8)</sup>に CR が得られている。紅斑期と扁平浸潤期に対する効果を比較した研究では、病期 IA-IIA で紅斑期における臨床的 CR 率が 100% (組織学的 CR 率 94%) であったのに対して、扁平浸潤期では臨床的 CR 率 60% (組織学的 CR 率 20%) であったと報告されている<sup>8)</sup>。NB-UVB 療法と PUVA 療法の効果を比較

した3件の非ランダム化比較試験では、病期 IA/IB の菌状息肉症に対する CR 率は NB-UVB 療法で 60-81%、PUVA 療法で 62-71%であり、無再発期間も同程度であった<sup>9)-11)</sup>。また、患者の左右半身で効果を比較した1件の非ランダム化比較試験でも有効性の差は認められていない<sup>12)</sup>。したがって、NB-UVB 療法は病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対して有効な局所療法であり、PUVA 療法と同程度の奏効率・奏効期間を示すものと考えられる。完全寛解後の維持療法について標準的な照射間隔、1回照射量は確立しておらず、施設によりさまざまである<sup>13)</sup>。乾癬を対象とした検討では長期の NB-UVB 療法による皮膚癌発症リスクは否定的な見解が多いが<sup>14)15)</sup>、菌状息肉症を対象とした長期 NB-UVB 療法による皮膚癌発症リスクは不明である。維持療法による再発率の低下や完全寛解維持期間の延長に関しても議論があり<sup>1)5)13)</sup>、欧米のガイドラインでは推奨はされていない。少数例の検討であるが、限局性および掌蹠の菌状息肉症病変におけるエキシマレーザーの有用性が報告されている。しかし、照射方法や照射回数、アウトカムの設定など個々の研究の比較は難しい<sup>16)</sup>。

菌状息肉症・セザリー症候群に対する PUVA 療法の効果に関して、2件の症例集積研究<sup>17)</sup><sup>18)</sup>、5件の後向きコホート研究<sup>19)-23)</sup>がある。PUVA 療法単独による CR 率は病期 IA-IIA あるいは T1/T2 全体で 58-100%と報告されている<sup>17)-23)</sup>。病期 IIB (T3) に対する効果は通常期待できないが<sup>18)19)21)23)</sup>、病期 III (T4) でも PUVA 療法単独で 33-100%に CR が得られている<sup>19)-21)23)</sup>。ただし、セザリー症候群では PUVA 療法単独による CR は得られない<sup>20)21)</sup>。病期 IA の 56%、IB の 39%は維持療法中止後も長期間再発がみられなかったという報告もあるが<sup>19)</sup>、維持療法の有無にかかわらず IA-IIA の 50-86%、III のほぼ 100%が再発し<sup>19)-22)</sup>、長期観察では IA-IIA の無再発期間中央値は 39 か月、10年無病生存率は 30-50%であった<sup>22)</sup>。ただし、再発の有無による生存率の差は認められていない<sup>22)</sup>。したがって、PUVA 療法は病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対して有効な局所療法であるが、PUVA 療法単独では CR が得られないか維持できない患者が存在し、また、PUVA 療法が生存期間を延長するかどうか不明である。内服 PUVA 療法に代わる PUVA 療法として bath-PUVA 療法がおこなわれるが菌状息肉症・セザリー症候群を対象とした報告は限られている<sup>24)-28)</sup>。CR は 62%-100%であり<sup>24)27)28)</sup>、毛包向性菌状息肉症や NB-UVB に抵抗性の症例でも奏効が認められている<sup>27)</sup>。最も症例数が多い Almohideb らの報告では、病期 IA-IB の菌状息肉症を対象として 158 例に bath-PUVA、109 例に NB-UVB が施行されており、CR はともに 88%で差がなかったが無病生存は bath-PUVA が NB-UVB よりも有意に長かった (43.2 か月 vs 14.9 か月)<sup>28)</sup>。

PUVA 療法による完全寛解後の維持療法の有効性に関しては、報告により意見が分かれており、再発防止のために有効である<sup>20)21)29)</sup>という意見と無再発期間の延長は期待できず<sup>16)</sup>、

皮膚発癌のリスクがあるために行うべきではない<sup>30)31)</sup>という意見がある<sup>13)</sup>。PUVAによる寛解後の維持療法も欧米のガイドラインでは推奨されていない。

#### 文献

- 1) Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, et al: UVB in the management of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006;20:565-572.
- 2) Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P: Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*, 1999;135:1377-1380.
- 3) Clark C, Dawe RS, Evans AT, et al: Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*, 2000;136:748-752.
- 4) Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al: Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:191-197.
- 5) Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, et al: Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2005;53:242-246.
- 6) Ghodsi SZ, Hallaji Z, Balighi K, et al: Narrow-band UVB in the treatment of early stage mycosis fungoides: report of 16 patients. *Clin Exp Dermatol*, 2005;30:376-378.
- 7) Kural Y, Onsun N, Aygin S, et al: Efficacy of narrowband UVB phototherapy in early stage of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006;20:104-105.
- 8) Gokdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Koslu A: Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006;20:804-809.
- 9) Diederer PV, van Weelden H, Sanders CJ, et al: Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2003;48:215-219.
- 10) Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P: Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol*, 2007;87:413-417.
- 11) Ponte P, Serrao V, Apetato M: Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:716-721.
- 12) El-Mofty M, El-Darouty M, Salonas M, et al: Narrow band UVB (311 nm), psoralen UVB (311 nm) and PUVA therapy in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a right-left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2005;21:281-286.

- 13) Carter J, Zug KA: Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:39-50.
- 14) Lee E, Koo J, Berger T: UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol*, 2005; 44: 355-360.
- 15) Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS: Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol*, 2008; 159: 931-935.
- 16) Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al: Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74: 27-58.
- 17) Molin L, Thomsen K, Volden G, Groth O: Photochemotherapy (PUVA) in the pretumour stage of mycosis fungoides: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Study Group. *Acta Derm Venereol*, 1981;61:47-51.
- 18) Roenigk HH Jr, Kuzel TM, Skoutelis AP, et al: Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*, 1990;95:198S-205S.
- 19) Honigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, et al: Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. *J Am Acad Dermatol*, 1984;10:238-245.
- 20) Abel EA, Sendagorta E, Hoppe RT, Hu CH: PUVA treatment of erythrodermic and plaque-type mycosis fungoides. Ten-year follow-up study. *Arch Dermatol*, 1987;123:897-901.
- 21) Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, et al: Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*, 1995;33:234-242.
- 22) Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al: Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol*, 2005;141:305-311.
- 23) Oguz O, Engin B, Aydemir EH: The influence of psoralen + ultraviolet A treatment on the duration of remission and prognosis in mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003;17:483-485.
- 24) Weber F, Schmuth M, Sepp N, Fritsch P: Bath-water PUVA therapy with 8-methoxypsoralen in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*, 2005;85:329-332.
- 25) 竹内藍子, 前田 晃, 小林桂子, ほか: 菌状息肉症に対する PUVA バス療法の効果の検討: 2004~2007 年の名古屋市立大学病院での症例解析. *日皮会誌*, 2009;119:1585-1589.

- 26) Kato H, Saito C, Ito E, et al: Bath-PUVA therapy decreases infiltrating CCR4-expressing tumor cells and regulatory T cells in patients with mycosis Fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013; 13: 273-280.
- 27) Pavlotsky F, Hodak E, Ben Amitay D, Barzilai A: Role of bath psoralen plus ultraviolet A in early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 536-541.
- 28) Almohideb M, Walsh S, Walsh S, Shear N, Alhusayen R: Bath Psoralen-ultraviolet A and Narrowband Ultraviolet B Phototherapy as Initial Therapy for Early-stage Mycosis Fungoides: A Retrospective Cohort of 267 Cases at the University of Toronto. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017; 17: 604-612.
- 29) Mycosis fungoides and the Sezary syndrome (PDQ): treatment.  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/healthprofessional>
- 30) Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R: Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2003;149:1095-1107.
- 31) Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al: EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*, 2006;42:1014-1030.

#### 4) 体外光化学療法

菌状息肉症・セザリー症候群に対する体外光化学療法(extracorporeal photochemotherapy: ECP)の効果に関して、2件のシステマティックレビュー/ガイドラインが作成されており、2017年にアップデートされている<sup>1)-3)</sup>。欧米ではECPは主に病期T4の紅皮症型菌状息肉症・セザリー症候群に対して用いられており、奏効率は31-86%であるが、CR率は0-62%で、ECPによりセザリー症候群の生存期間が延長するかどうかについては議論がある<sup>1)-3)</sup>。PCRで末梢血T細胞クローン陽性の病期IBの菌状息肉症に対するPUVA療法とECPのクロスオーバー・デザインのランダム化比較試験では、奏効率においてPUVA療法が有意に優れていた<sup>4)</sup>。

ECPとインターフェロン(IFN)- $\alpha$ の併用療法によりECP単独に比べて高い奏効率が得られたという報告は多いが、ランダム化比較試験は行われていない<sup>1)2)</sup>。また、イギリスではセザリー症候群に対して、ECPとIFN- $\alpha$ 、ベキサロテン、メトトレキサートとの併用や全身電子線照射との併用も推奨されている<sup>3)</sup>。本邦ではECPは未承認であり、現在ECPを施行している施設はない。

文献

- 1) McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, et al: Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol*, 2006;154:7-20.
- 2) Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al: U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*, 2008;158:659-678.
- 3) Alfred A, Taylor PC, Dignan F, et al: The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol*, 2017; 177: 287-310.
- 4) Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, et al: A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol*, 2004;29:231-236.

#### 5) インターフェロン

菌状息肉症・セザリ－症候群に対して用いられているインターフェロン(IFN)には IFN- $\alpha$  と IFN- $\gamma$  がある。欧米では主に IFN- $\alpha$ -2a (または IFN- $\alpha$ -2b) が使用されているが、本邦で販売されている IFN- $\alpha$  製剤はすべて菌状息肉症・セザリ－症候群に対して未承認である。本邦では以前から IFN- $\gamma$  製剤が菌状息肉症・セザリ－症候群に対して承認されていたが、一旦製造中止になったのちに、後述する臨床試験の結果をもって 2014 年に再度承認された。

菌状息肉症・セザリ－症候群に対する IFN- $\alpha$  療法単独の効果に関しては多くの報告があるが、ランダム化比較試験はなく、対象患者の病期および IFN- $\alpha$  の投与量・投与スケジュール・投与期間が報告により異なるため、統合的な評価は困難である。報告全体での奏効率は 54%、CR 率 17%、奏効期間中央値 5-41 か月とされており<sup>1)2)</sup>、単剤化学療法とほぼ同程度の奏効率が得られている<sup>1)</sup>。300 万-600 万単位/日の低用量 IFN- $\alpha$  療法単独による長期観察を行った 1 件の後向きコホート研究では、奏効率 67% (IA-IIA で 89%、IIB で 77%、セザリ－症候群を含む IIIA-IVA1 で 28%、IVA2/IVB で 0%)、CR 率 41% (病期 IA-IIA で 67%、IIB で 43%、セザリ－症候群を含む IIIA-IVA1 で 18%) であり、多くの場合 CR は 6 か月以内に得られた<sup>3)</sup>。再発は病期とは無関係に 57%に認められている。したがって、IFN- $\alpha$  療法は局所療法に抵抗性の早期 (病期 IA-IIA) および皮膚外病変を伴う病期 IVA2 /IVB を除く進行期 (IIB-IVA1)

菌状息肉症・セザリー症候群に対して有効な全身療法である<sup>2)</sup>。

菌状息肉症・セザリー症候群に対する IFN- $\gamma$  療法単独の効果をプラセボコントロールあるいは他の治療法と比較したランダム化比較試験はない。米国における病期 IB-IVB の治療抵抗性菌状息肉症・セザリー症候群患者を対象にした IFN- $\gamma$  の第 II 相試験では、CR は得られなかったが、31%に PR が得られ (IVB では奏効率 0%)、奏効期間中央値は 10 か月であった<sup>4)</sup>。本邦では 1990 年頃に菌状息肉症・セザリー症候群に対する IFN- $\gamma$  の第 II 相試験が 2 件報告されている。病期 IA-IVB の菌状息肉症を対象とした報告では奏効率は 58% (IA-IIA で 58%, IIB で 50%, IVA2 で 33%), CR 率 8% (CR は IA/IB のみ)、奏効期間中央値 85 日であったが、セザリー症候群の 1 例に対しては効果が認められなかった<sup>5)</sup>。また、病期 IA-IVB の菌状息肉症に対するもう 1 報では奏効率 58% (IA-IIA で 63%, IIB で 38%, III で 100%, IVB は 0%), CR 率 8%, 奏効期間中央値 74 日であった<sup>6)</sup>。2014 年報告された本邦での病期 IA-III A の菌状息肉症 15 例 (病期 IA, III A は 1 例づつ) を対象とした IFN- $\gamma$  の第 II 相試験では奏効率 73% (SD 20%, PD 7%) であり、奏効期間は 170 日以上であった<sup>7)</sup>。したがって、IFN- $\gamma$  は少なくとも病期 IA-III A/IVA2 の菌状息肉症に対して有効な全身療法であり、奏効率・奏効期間は IFN- $\alpha$  と同程度あるいはやや劣る程度と考えられる。

#### 文献

- 1) Bunn PA Jr, Hoffman SJ, Norris D, et al: Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sézary syndrome). *Ann Intern Med*, 1994; 121: 592-602.
- 2) Olsen EA, Bunn PA: Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995; 9: 1089-1107.
- 3) Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, et al: Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol*, 1999; 140: 427-431.
- 4) Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al: Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 1990; 82: 208-212.
- 5) 石原和之, 池田重雄, 森 俊二, 他: 皮膚悪性腫瘍における SUN4800 後期臨床第 II 相試験. *西日皮*, 1989; 51: 766-775.
- 6) 石原和之: 菌状息肉症に対する OH-6000 後期臨床第 II 相試験. *Skin Cancer*, 1993; 8: 352-367.
- 7) Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, et al: Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. *J Dermatol*, 2014; 41: 50-56.

## 6) 低分子化合物

### ①レチノイド

レチノイドはビタミン A 類縁化合物の総称であり，欧米ではレチノイン酸受容体アゴニストであるトレチノイン (all-trans retinoic acid: ATRA)，イソトレチノイン(13-cis-retinoic acid)，エトレチナートなどや，レチノイド X 受容体アゴニストであるベキサロテンが菌状息肉症・セザリ一症候群に対して使用されている．これらのうち皮膚 T 細胞リンパ腫(CTCL) に対して承認されているのはベキサロテンのみであり，米国では 1999 年，欧州では 2001 年，本邦では 2016 年に承認された．本邦で以前からおもに紫外線療法と併用で用いられてきたエトレチナートは菌状息肉症・セザリ一症候群に対しては未承認である．

菌状息肉症・セザリ一症候群に対するイソトレチノイン内服療法の奏効率は 43-100%，エトレチナート内服療法の奏効率は 55-67%と報告されているが<sup>1)</sup>，両者の効果を比較した 1 件の非ランダム化比較試験において，イソトレチノインとエトレチナートの奏効率 (59% vs 67%)・CR 率 (両者とも 21%)・有害事象には差がなく，治療継続中にそれぞれ 26%，22% に再発がみられている<sup>2)</sup>．イソトレチノインおよびエトレチナートの内服療法による奏効期間は 3-13 か月と報告されている<sup>3)</sup>．

ベキサロテンは菌状息肉症・セザリ一症候群患者を対象にした前向き研究がおこなわれており，光線療法や外用化学療法，全身電子線照射などの治療に抵抗性の早期(病期 IA-IIA) 菌状息肉症 58 例を対象にした第 II/III 相試験では，至適用量とされている 300 mg/m<sup>2</sup> 投与群 28 例における奏効率は 54%，CR 率 7%であり，再発は 13%に認められた．300 mg/m<sup>2</sup> を超える用量の投与群 15 例では奏効率 67%，CR 率 27%であり，再発は 50%に認められた<sup>4)</sup>．主な有害事象は高脂血症と甲状腺機能低下症であり，300 mg/m<sup>2</sup> 投与群では高コレステロール血症 36%，高トリグリセリド血症 71%，甲状腺機能低下症が 29%，300 mg/m<sup>2</sup> を超える用量群ではそれぞれ 80%，100%，53%と報告されている．治療抵抗性の進行期(病期 IIB-IVB) 菌状息肉症・セザリ一症候群に対するベキサロテン 300 mg/m<sup>2</sup> 投与群 56 例の奏効率は 45% (IIB が 57%，セザリ一症候群を含む III [旧病期分類] が 32%，IVA2 が 44%，IVB が 40%，セザリ一症候群が 24%)，CR 率は 2%であった<sup>5)</sup>．再発は 36%に認められ，奏効期間中央値は 299 日であった．300 mg/m<sup>2</sup> を超える用量の投与群 38 例では奏効率 55%，CR 率 13%であり，再発率は 38%であり奏効期間中央値は 385 日であった．主な有害事象とその発生頻度は病期 IA-IIA を対象とした臨床試験と同等の発生率であった．これらの結果からは，ベキサロテンは早期および進行期の治療抵抗性菌状息肉症・セザリ一症候群に対して単独で

も有効であり、高用量ほど奏効率、CR 率、奏効期間中央値の点で優れているが、有害事象発症頻度も高率になる。本邦では 3 例の菌状息肉症患者を対象に 150mg/m<sup>2</sup> で安全性、忍容性を確認後に 13 例の CTCL (IB から IVB の菌状息肉症 12 例および原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 1 例) を対象とした 300mg/m<sup>2</sup> の安全性および mSWAT での有効性を評価する第 I/II 相試験が行われた<sup>6)</sup>。菌状息肉症 300mg/m<sup>2</sup> 群の奏効率は 66% であり、対象症例は少ないものの 150mg/m<sup>2</sup> でも奏効率 66% との結果になっている。全 16 症例での有害事象は甲状腺機能低下症が 94%、脂質異常症が 80% とかなり高頻度に生じている。Grade3 以上の有害事象は 50% (16 例中 8 例) であり、脂質異常症が 6 例、肝障害 2 例となっており、好中球減少症も見られた。用量規定毒性(脂質異常症は grade 4, それ以外は grade 3 以上)は 300mg/m<sup>2</sup> 群では 13 例中 4 例 (31%) に生じたが、150mg/m<sup>2</sup> 群では見られなかった。本邦で承認された初期投与量は 300mg/m<sup>2</sup> であるが、有害事象軽減のため 150mg/m<sup>2</sup> から開始する施設もあり、初期投与量は施設によりばらつきがあると思われる。

治療抵抗性の病期 IB-IVB の菌状息肉症・セザリー症候群に対する ATRA とベキサロテンの効果を比較した 1 件の非ランダム化比較試験では、両者の奏効率・奏効期間・生存期間・毒性に差は認められなかった<sup>7)</sup>。したがって、本邦で用いられているエトレチナートも治療抵抗性菌状息肉症・セザリー症候群に対してベキサロテンと同程度に有効である可能性がある。しかし、エトレチナート内服療法単独での奏効期間は通常短く、他の治療との併用療法を検討すべきである。ただし、エトレチナート内服との併用療法で有効性が示されているのは前述の早期菌状息肉症に対する PUVA との併用療法 (RePUVA 療法) のみである。

ステロイド外用や紫外線療法に抵抗性になった菌状息肉症に対してはレチノイドや IFN- $\gamma$  などの追加治療を検討することが多いが、局所治療抵抗性の早期菌状息肉症 (病期 IIA まで) の追加治療の選択については CQ1 で取り上げた。

## ② ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、ヒストン蛋白、非ヒストン蛋白のアセチル化状態を保持することにより、細胞分化誘導・アポトーシス誘導・細胞周期停止・血管新生阻害に関わるさまざまな遺伝子の転写を促進することによって抗腫瘍効果を発揮すると考えられているが、詳細は不明な点が多い。主にボリノスタットとロミデプシンの 2 剤が使用されている。ボリノスタットは米国では 2006 年、本邦では 2011 年に CTCL を適応症として承認された。米国での 2 種類以上の全身療法に抵抗性の菌状息肉症・セザリー症候群 74 例 (病期 IB-IIA:13 例, 病期 IIB-IVB:61 例) を対象とした 1 日 400 mg 連日内服での後期第 II 相試験では mSWAT での評価で、全症例では奏効率 29.7%、奏効までの期間が 55 か月、病

期 IIB 以上の菌状息肉症でも奏効率 29.5%，奏効までの期間 56 か月と病期に関わらずほぼ同等の有効性を示した。また，セザリー症候群でも奏効率は 33%であったと報告された<sup>8)</sup>。有害事象としては骨髄巨核球の成熟遅延による血小板減少症が 25%で生じており，2 週間くらいの投与早期に生じることが多い。その他には高血糖や下痢・悪心などの消化器症状，脱水などが報告されている。頻度は約 1%と低いものの深部静脈血栓症・肺塞栓症にも注意が必要である。本邦で実施された 1 種類以上の全身療法に抵抗性の病期 IIB 以上の菌状息肉症 6 例に対する第 I 相試験では mSWAT での評価で奏効率は 0%であったが，66%で SD が得られた<sup>9)</sup>。ロミデプシンは米国では 2009 年に CTCL を適応症として承認され，本邦では 2018 年に末梢性 T 細胞リンパ腫を適応症として承認された。米国での 2 種類以上の全身療法に抵抗性の菌状息肉症・セザリー症候群 71 例（病期 IA-IIA:9 例，病期 IIB-IVB:62 例）を対象とした 14mg/m<sup>2</sup>/週で 3 週投与 1 週休薬で行われた第 II 相試験では，全症例で奏効率 34%，CR 率 6%，奏効期間中央値 13.7 か月であった<sup>10)</sup>。病期 IIB 以上に限定すると，奏効率 30%，CR 率 7%であった。また，欧米の 8 か国 33 施設共同で行われた第 II 相試験では，1 種類以上の全身療法に抵抗性の菌状息肉症・セザリー症候群 96 例（病期 IB-IIA:28 例，病期 IIB-IVA:68 例）が対象となっており，前述の試験と同用量のロミデプシンが投与された<sup>11)</sup>。全症例で奏効率は 34%，CR 率は 6%，奏効までの期間中央値は 2 週間，奏効期間中央値は 15 か月であった。病期 IIB 以上の患者では，奏効率 38%，CR 率 7%であり，血液浸潤を伴った 37 例の患者の奏効率は 32%であった。有害事象としては，ポリノスタットと同様で，血小板減少，貧血，白血球減少などの血液毒性，下痢・悪心などの消化器症状，疲労感などが報告されている。また，心電図上の ST 変化，QT 延長などが報告されており，注意が必要である。前述のように，本邦では，CTCL を 2 例のみ含んだ末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした第 I/II 相試験をもとに<sup>12)</sup>，末梢性 T 細胞リンパ腫に承認されており，CTCL に対する使用報告は限られている。

EORTC consensus recommendation ではレチノイド（レチノイン酸受容体アゴニストおよびレチノイド X 受容体アゴニストを含む）は早期菌状息肉症（病期 IA - IIA）の第 2 選択，進行期菌状息肉症(病期 IIB - IIIB)の第 1 選択，セザリー症候群では PUVA 療法や光体外化学療法との併用で第 1 選択として推奨されている<sup>13)</sup>。ポリノスタットを含むヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は欧州では承認されていないため，記載されていない。National Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドラインではベキサロテン，ポリノスタットはメトトレキサートやインターフェロン- $\alpha$ ， $\gamma$  と並列で全身療法カテゴリー A に分類され，局面が主体の病期 IB-IIA，病期 IIB，病期 III およびセザリー細胞が 5000/ $\mu$ l 以下のセザリー症候

群に推奨される治療選択として記載されている<sup>14)</sup>。ロミデプシンはボリノスタットと同様にカテゴリーAに含まれているのに加えて、後述のゲムシタビン、ブレンツキシマブ、ベドチン、リポソーマルドキソルビシン、プララトレキサートと並列でカテゴリーCに分類されており、多発腫瘤を伴う病期 IIB の菌状息肉症、大細胞転化、毛包向性を伴う菌状息肉症、病期 IV の菌状息肉症に対する治療選択として記載されている。

## 文献

- 1) Kempf W, Kettelhack N, Duvic M, Burg G: Topical and systemic retinoid therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003; 17: 1405-1419.
- 2) Molin L, Thomsen K, Volden G, et al: Oral retinoids in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. A study from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol*, 1987; 67: 232-236.
- 3) Zhang C, Duvic M: Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*, 2003; 16: 322-330.
- 4) Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al: Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 2001; 137: 581-593.
- 5) Duvic M, Hymes K, Heald P, et al: Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2456-2471.
- 6) Hamada T, Sugaya M, Tokura Y, et al: Phase I/II study of the oral retinoid X receptor agonist bexarotene in Japanese patients with cutaneous T-cell lymphomas. *J Dermatol*, 2017; 44: 135-142.
- 7) Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al: Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 25-32.
- 8) Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al: Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3109-3115.
- 9) Wada H, Tsuboi R, Kato Y, et al: Phase I and pharmacokinetic study of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in Japanese patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatol*, 2012; 39: 823-828.

- 10) Piekarczyk RL, Frye R, Turner M, et al: Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 5410-5417.
- 11) Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al: Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 4485-4491.
- 12) Maruyama D, Tobinai K, Ogura M, et al: Romidepsin in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a phase I/II and pharmacokinetics study. *Int J Hematol*, 2017; 106: 655-665.
- 13) Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al: European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017; 77: 57-74.
- 14) NCCN clinical practice in oncology (NCCN guidelines), Primary cutaneous lymphoma, version 2, 2019, Dec 17, 2018.

## 7) 抗体療法薬

### ①モガムリズマブ

C-C ケモカイン受容体 4 (CCR4) は Th2 細胞や制御性 T 細胞の表面に発現しているケモカイン受容体であり, 正常状態では皮膚などの末梢組織へのメモリーT 細胞のホーミングに重要な役割を果たしている. CCR4 は CTCL や成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)などのリンパ腫細胞にも高率に発現しており, 抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブはリンパ腫細胞表面の CCR4 に結合し, ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) により抗腫瘍効果を発揮する. また, 制御性 T 細胞を排除することにより抗腫瘍活性がさらに増強することが考えられている.

モガムリズマブは本邦では 2012 年に再発性・難治性の ATL に対して承認され, 2014 年には再発性・難治性の CCR4 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) および CTCL に対して適応追加承認された. これらの適応症に対しては末梢血リンパ球または生検組織での CCR4 発現をコンパニオン診断キットで確認する必要があったが, 2018 年に CTCL に対しては CCR4 発現に関する要件が見直され, CCR4 発現の確認が必須でなくなった. それに伴い, 従来は 1mg/kg, 週 1 回で 8 回までであったのが, 同じ用量で週 1 回投与を 5 回行い, その後 2 週に 1 回投与と用法が変更され, 投与回数の制限がなくなった.

本邦で実施されたモガムリズマブの第II相臨床試験は全身療法施行後に再発したPTCL29

例, CTCL8 例 (病期 IIb 以上の菌状息肉症 7 例, 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 1 例) を対象として行われた。その結果, 菌状息肉症に対しては mSWAT で評価し, 奏効率は 29% (PR のみ) であった<sup>1)</sup>。海外の CTCL38 例 (病型は菌状息肉症 21 例, セザリー症候群 17 例, 病期は IB-IIA 4 例, IIB 以上 34 例) を対象とした第 II 相臨床試験では皮膚病変は mSWAT, リンパ節は PET-CT, 末梢血病変はフローサイトメトリーで評価し, 奏効率は菌状息肉症の皮膚病変では 33%, リンパ節病変は 15%, 末梢血病変は評価対象が 2 例と少ないものの 100% であった。セザリー症候群に対してはそれぞれ 53%, 33%, 94% であり, 菌状息肉症よりもセザリー症候群で奏効率が高かった<sup>2)</sup>。有害事象は本邦の臨床試験では血液毒性, 発熱, 発疹が多く, PTCL および CTCL の両者を含むデータであるが, 血液毒性ではリンパ球減少症が最多で 81% (grade3 以上が 73%), 発熱 30% (grade3 以上 0%), 発疹 51% (grade3 以上 11%) であった<sup>1)</sup>。頻度は低いものの, モガムリズマブの注意すべき有害事象として中毒性表皮壊死融解症や B 型肝炎ウイルスによる肝炎の悪化, 腫瘍崩壊症候群などが知られている。

モガムリズマブとボリノスタットとの第 III 相非盲検化試験の結果が最近公表された<sup>3)</sup>。臨床試験のエントリーには CCR4 発現は問わず, 少なくとも 1 種類の全身療法に抵抗性の CTCL 372 例 (菌状息肉症 204 例, セザリー症候群 168 例) をランダムにモガムリズマブ 1mg/kg 群 (4 週連投, その後 2 週に 1 回) とボリノスタット 400mg/日連日内服に割り付けている。主評価項目は無増悪生存期間であり, 副次評価項目である奏効率は皮膚病変は mSWAT, リンパ節・臓器病変は画像診断, 血液病変はフローサイトメトリーで行い, 評価者は盲検化されたこれらのデータで評価を行っている。無増悪生存期間の中央値はモガムリズマブ群 7.7 か月, ボリノスタット群 3.1 か月であった。奏効率はモガムリズマブ群では 28% (186 例中 52 例), ボリノスタット群では 5% (186 例中 9 例) であった。無増悪生存期間, 奏効率ともにモガムリズマブがボリノスタットよりも優れている結果となった<sup>3)</sup>。奏効率については皮膚病変での CCR4 発現率によるサブ解析も行われており, モガムリズマブ, ボリノスタットともに CCR4 発現率で奏効率に差がない結果となっている。なお, 成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象としたデータであるが, 造血幹細胞移植前のモガムリズマブ投与により移植片対宿主病 (GVHD) が重症化する可能性があり<sup>4)5)</sup>。特に移植前 50 日以内のモガムリズマブ投与により重症 GVHD のリスクが高まると報告されている<sup>4)</sup>。モガムリズマブの最終投与後 200 日以上経過してから造血幹細胞移植を行った 8 例の菌状息肉症・セザリー症候群を対象とした後ろ向き症例集積研究では grade 2 以上の GVHD は grade 4 の消化器 GVHD を生じた非血縁者 HLA ミスマッチ移植の 1 例のみであったとの報告もあるが<sup>6)</sup>, 移

植対象となりうる患者に投与する場合には事前に治療計画について血液内科医と協議しておくことが望ましい。

## ②ブレントキシマブ ベドチン

ブレントキシマブ ベドチンは抗 CD30 抗体に微小管重合阻害剤であるモノメチルアウリスタチン E (monomethyl auristatin E: MMAE) を結合した抗体薬である。細胞表面の CD30 に結合した後、エンドサイトーシスで細胞質内に取り込まれて MMAE が遊離して微小管重合を阻害し、細胞分裂を停止させる。米国では 2011 年、本邦では 2014 年に再発性または難治性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫および未分化大細胞型リンパ腫に承認され、さらに米国では 2017 年に再発性または難治性原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫および CD30 陽性菌状息肉症にも承認された。ホジキンリンパ腫に対しては奏効率 53-75%、CR 率 18-46%、未分化大細胞型リンパ腫に対する奏効率は 63-100%、CR 率は 57-80%と報告されている<sup>7)</sup>。32 例の菌状息肉症・セザリー症候群を対象にして実施された第 II 相試験では評価対象となった 30 例で奏効率は 70%であった。対象となった症例の CD30 陽性細胞の割合は中央値で 13% (0%-100%)であり、CD30 陽性率が 5%未満の症例は 5%以上の症例よりも奏効率が有意に低かったと報告されている<sup>8)</sup>。CD30 陽性 CTCL (菌状息肉症および原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫) を対象としたブレントキシマブ ベドチンとベキサロテンまたメトトレキサートの第 III 相非盲検ランダム化比較試験が行われており<sup>9)</sup>、primary endpoint である 4 か月以上持続する奏効率は全体ではブレントキシマブ ベドチン群とベキサロテンまたはメトトレキサート群でそれぞれ 56.3%、12.5%で、ブレントキシマブ ベドチン群の方が優れていた。ブレントキシマブ ベドチン群では菌状息肉症 48 例に対する奏効率 65%、4 か月以上持続の奏効率 50%、CR 率 10%であった。原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 16 例にする奏効率は 75%であり、奏効例は全例 4 か月以上奏効が持続しており、CR 率は 31%であった。一方、ベキサロテンまたはメトトレキサート群では菌状息肉症 49 例に対する奏効率 16%、CR 率 0%であり、4 か月以上奏効が持続した症例は 10%であった。また、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 15 例にする奏効率は 33%、CR 率は 7%であり、4 か月以上奏効が持続した症例は 20%であった<sup>9)</sup>。ブレントキシマブ ベドチンはベキサロテンやメトトレキサートよりも奏効率が高いだけでなく、奏効持続期間でも優れている結果であった。また、無増悪生存期間はブレントキシマブ ベドチンがベキサロテンまたはメトトレキサートの群よりも有意に長かった。有害事象で最も多いのは末梢神経障害であり 45% (grade3 以上 5%) に生じている。その他には嘔気、下痢がそれぞれ 30%、発疹が 11%であり、稀ながら重要な副作用としては進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群、スティーブンス・ジョンソン症候

群に注意が必要である。

モガムリズマブやブレンツキシマブ ベドチンは欧州では CTCL に対して正式に承認されていないため、EORTC consensus recommendation では言及されていないが<sup>10)</sup>、NCCN ガイドラインではモガムリズマブはベキサロテン、ボリノスタット、メトトレキサートやインターフェロン- $\alpha$ ,  $\gamma$  とともに全身療法カテゴリーA に含まれており、局面が主体の病期 IB-IIA, 病期 IIB, 病期 III に推奨される治療選択として記載されているが、実際には病期 IIB 以上で考慮されるべきであろう。また、セザリー症候群に対してはカテゴリーA のほかの薬剤と異なり、末梢血セザリー細胞数に関わらず選択肢の一つとして推奨されている<sup>11)</sup>。ブレンツキシマブ ベドチンはNCCN ガイドラインでは全身療法カテゴリーB および大細胞転化を生じた際の治療としてゲムシタピンやリポゾーマルドキソルピシン、プララトレキサートと併記で病期 IIB から病期 IV に推奨する薬剤の一つとして記載されている<sup>11)</sup>。

### ③その他の抗体療法

Denileukin diftitox は IL-2 にジフテリア毒素を結合した fusion toxin であり、米国では再発・治療抵抗性 CD25 陽性 CTCL の治療薬として承認されているが、本邦では未発売・未承認である。米国における病期 IB-IVA の再発・治療抵抗性 CD25 陽性菌状息肉症・セザリー症候群患者を対象にした第 III 相試験では、1 日 9 $\mu$ g/kg または 18 $\mu$ g/kg の denileukin diftitox を 5 日間連続静注投与し 21 日サイクルで最大 8 コースまで繰り返す投与方法でのランダム化比較試験が行われた<sup>12)</sup>。投与量による有意な差は認められず、全体での奏効率は 30%、CR 率 10%、奏効期間中央値 6.9 か月であった。主な有害事象は acute hypersensitivity-type reaction と遅発性の capillary leak syndrome であった。その後、病期 IA-III (旧病期分類) の CD25 陽性菌状息肉症・セザリー症候群患者を対象にした 1 件のプラセボコントロールとのランダム化比較試験において、denileukin diftitox 群の奏効率・無進行生存率はプラセボ群よりも高いことが確認されている<sup>13)</sup>。また、denileukin diftitox は CD25 発現の有無で CR 率に差がないことが示されているが、奏効期間は CD25 陽性群が長い傾向にある<sup>14)</sup>。現在、本邦で再発性または難治性の PTCL および CTCL を対象とした第 II 相臨床試験が進行中であり、将来的には本邦においても選択肢の一つとなる可能性がある。

Alemtuzumab はヒト化抗 CD52 抗体であり、これまでの報告では進行期菌状息肉症・セザリー症候群に対する奏効率は 38-55%であり<sup>15) 16) 17) 18)</sup>、39 例の症例集積研究では 6 例 (15%; セザリー症候群 5 例, 菌状息肉症 1 例) で 2 年以上の無増悪生存が認められている<sup>18)</sup>。標準投与量(30mg/日, 週 3 回点滴静注)では骨髄抑制や感染症が高頻度に生じるため<sup>16) 17)</sup>、セザリー症候群に対して低用量 (10-15mg/日, 隔日皮下注) での有効性が検討されており、低

用量でも奏効率の低下なく、有害事象は減少すると報告されている<sup>19) 20)</sup>。欧米のガイドラインではセザリー症候群の選択肢の一つに挙げられているが、造血器腫瘍に対しては未承認である。本邦では再発又は難治性の慢性リンパ性白血病に承認されているが、菌状息肉症・セザリー症候群に対しては未承認である。

#### 文献

- 1) Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al: Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2014; 32: 1157-1163.
- 2) Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, et al: Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2015; 125: 1883-1889.
- 3) Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al: Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018; 19: 1192-1204.
- 4) Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, et al: Pretransplantation anti-CCR4 antibody mogamulizumab against adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with significantly increased risks of severe and corticosteroid-refractory graft-versus-host disease, nonrelapse mortality, and overall mortality. *J Clin Oncol*, 2016; 34: 3426-3433.
- 5) Sugio T, Kato K, Aoki T, et al: Mogamulizumab treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation induces severe acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016; 22: 1608-1614.
- 6) Dai J, Almazan TH, Hong EK, et al: Potential association of anti-CCR4 antibody mogamulizumab and graft-vs-host disease in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 728-730.
- 7) Yi JH, Kim SJ, Kim WS: Brentuximab vedotin: clinical updates and practical guidance. *Blood Res*, 2017; 52: 243-253.
- 8) Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al: Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 3750-3758.
- 9) Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017; 390: 555-566.

- 10) Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al: European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017; 77: 57-74.
- 11) NCCN clinical practice in oncology (NCCN guidelines), Primary cutaneous lymphoma, version 2, 2019, Dec 17, 2018.
- 12) Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al: Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 376-388.
- 13) Prince HM, Duvic M, Martin A, et al: Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 1870-1877.
- 14) Foss F, Duvic M, Olsen EA: Predictors of complete responses with denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Hematol*, 2011; 86: 627-630.
- 15) Lundin J, Osterborg A, Brittinger G, et al: CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 3257-3263.
- 16) Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al: Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood*, 2003; 101: 4267-4272.
- 17) Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al: Treatment of patients with advanced mycosisfungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol*, 2003; 71: 250-256.
- 18) de Masson A1, Guitera P, Brice P, et al: Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2014; 170: 720-724.
- 19) Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al: Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*, 2007; 92: 784-794.
- 20) Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al: Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Haematologica*, 2005; 90: 702-703.

#### 8) 化学療法

すべての病期の菌状息肉症患者を対象にした1件のランダム比較試験により、初回治療としてTSEBと多剤併用化学療法の併用療法を行う群とHN<sub>2</sub>外用療法(と局所放射線照射)

および内臓病変に対するメトトレキサート (methotrexate : MTX) 内服療法で治療を開始し、治療抵抗性の場合に PUVA 療法, TSEB 療法および MTX 内服による維持療法を順次施行し、これらの治療にも抵抗性あるいは皮膚外病変が生じた場合のみ多剤併用化学療法を行う保存的治療群が比較されたり。奏効率と CR 率は前者が優れていたが、毒性は前者が強く、CR が得られても多くは再発し、両群間に無病生存率および全生存率の差は認められなかった。また、各病期で比較しても両群間の生存率に有意差は認められなかった。早期 (病期 IA-IIA) の菌状息肉症に対する初回治療として化学療法は行うべきではなく、化学療法のおもな適応は局所療法および BRM (biological response modifiers) 療法に抵抗性の病期 IB-IIIIB (特に病変が広範囲の IIB) と皮膚外病変を伴う IVA1-IVB の菌状息肉症・セザリ一症候群である。

菌状息肉症・セザリ一症候群に対しては、さまざまな化学療法薬が単剤あるいは多剤併用で試みられているが、奏効期間は通常短く、生存期間の延長にはつながらない<sup>2)</sup>。菌状息肉症・セザリ一症候群に対する単剤化学療法の奏効率は 62%、CR 率 33%、奏効期間は 3-22 か月とされているが、ランダム化比較試験は行われていないため、どの薬剤が優れているかは明らかではない<sup>3)</sup>。進行期菌状息肉症・セザリ一症候群に対する多剤併用化学療法の奏効率は 81%、CR 率 38%、奏効期間は 5-41 か月であり、単剤化学療法と多剤併用化学療法の有効性には明らかな差はない<sup>3)</sup>。

進行期菌状息肉症・セザリ一症候群に対する CHOP 療法を代表としたドキシソルビシンを含む第 1 世代の多剤併用化学療法の効果に関しては、1 件のランダム化比較試験<sup>4)</sup>と 1 件の症例報告<sup>5)</sup>がある。奏効率は 90%、CR 率は 40%程度であるが、奏効期間は 6 か月以内であり、ドキシソルビシンを含むかどうかにかかわらず、長期間の CR は期待できない<sup>4)5)</sup>。第 3 世代の多剤併用化学療法である VICOP-B 療法の進行期菌状息肉症に対する効果を評価した 1 件の症例集積研究でも、奏効率は 84%、CR 率は 32%、奏効期間中央値は 9 か月と報告されている<sup>6)</sup>。したがって、再発・治療抵抗性の進行期菌状息肉症・セザリ一症候群に対する化学療法は姑息的治療として位置付けられ、奏効率が他の薬剤・治療より明らかに優れている化学療法薬・多剤併用化学療法は存在しないため、臨床試験を除いて通常は単剤による化学療法が望ましい。

単剤で使用される化学療法薬としては MTX に関する報告が最も多いが、菌状息肉症・セザリ一症候群に対する MTX の効果を評価したランダム化比較試験はない。1 件の後向きコホート研究において、低用量 MTX を用いた単剤化学療法により、病期 T2 では奏効率 33%、CR 率 12%、奏効期間中央値 15 か月と報告されているが、T3 では CR は得られていない<sup>7)</sup>。同一施設における病期 T4 の紅皮症型菌状息肉症・セザリ一症候群を対象にした症例集積研

究では、奏効率 58%、CR 率 41%、奏効期間中央値 31 か月と報告されている<sup>8)</sup>。したがって、MTX は病期 T4 の菌状息肉症・セザリー症候群に対して有効な治療薬である。

エトポシド (VP-16) は海外では多剤併用化学療法として用いられることが多く、単剤での治療効果を検討した論文はほとんど見られなかったが、最近になり、進行期および他の治療に抵抗性の早期菌状息肉症に対する単剤エトポシドの症例集積研究が報告された<sup>9)</sup>。その報告では 12 例は 50mg/日隔日内服から 100mg/日連日内服まで投与量に幅があり、内服できない 1 例で 1 週間に 1 回 150mg の静注が行われており、奏効率 69% (13 例中 6 例) であった。本邦では菌状息肉症・セザリー症候群に対して低用量 VP-16 (25mg~50mg/日) 内服療法が用いられることが多く<sup>10)</sup>、副腎皮質ステロイド内服と併用で使用されることが多い。

菌状息肉症・セザリー症候群に対するゲムシタビン (gemcitabine) の効果を評価したランダム化比較試験はないが、1 件の症例集積研究において、治療抵抗性の進行期菌状息肉症 (病期 IIB/III) に対して単剤で用いた場合、奏効率 70%、CR 率 10%と報告されている<sup>11)</sup>。進行期菌状息肉症 (病期 IIB/III) とセザリー症候群 (1 例) に対する初回治療としてゲムシタビンを用いた 1 件の症例集積研究では、セザリー症候群には無効であったが、菌状息肉症では奏効率 73%、CR 率 23%であった<sup>12)</sup>。これらの研究の対象には菌状息肉症・セザリー症候群以外の皮膚病変を伴う末梢 T 細胞リンパ腫患者も含まれているため、菌状息肉症患者のみでの奏効期間は不明であるが、CR が得られた患者全体の奏効期間中央値は 10-15 か月であった<sup>11)12)</sup>。他の施設における非ランダム化比較試験でも同様な結果が報告されており<sup>13)</sup>、ゲムシタビンは進行期菌状息肉症・セザリー症候群に対して単剤で効果が期待できる薬剤である。ゲムシタビンは本邦では再発性または難治性の悪性リンパ腫に保険適用として承認されている。

菌状息肉症・セザリー症候群に対するペグ化リポソーマルドキソルビシン (pegylated liposomal doxorubicin) の効果を評価したランダム化比較試験はないが、4 件の症例集積研究がある<sup>14)~17)</sup>。進行期菌状息肉症・セザリー症候群に対する単剤化学療法の奏効率は 56-87%、CR 率は 20-42%であり、奏効期間中央値は 5-12 か月と報告されている<sup>14)~16)</sup>。また、1 件の症例集積研究では、病期 IVB の菌状息肉症でも 30%に PR が得られている<sup>17)</sup>。したがって、ペグ化リポソーマルドキソルビシンは進行期菌状息肉症・セザリー症候群に対して単剤で効果が期待できる薬剤であるが、本邦では菌状息肉症・セザリー症候群に対して未承認である。

菌状息肉症・セザリー症候群に対するプララトレキサート (pralatrexate) の効果を評価したランダム化試験はないが、米国での 12 例の大細胞転化を伴った菌状息肉症を含んだ末梢性 T 細胞リンパ腫を対象とした第 II 相試験が 1 件ある<sup>18)</sup>。大細胞転化を伴った菌状息肉症

では、中央判定で奏効率は25%、奏効期間中央値は2.2か月、医師判定で奏効率は58%、奏効期間中央値は4.4か月であった<sup>19)</sup>。また、再発又は難治性の菌状息肉症・セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫を対象にプララトレキサートの推奨用量を探索するコホート研究が1件あり、15mg/m<sup>2</sup>/週を3週投与1週休薬が推奨されている<sup>20)</sup>。その用量で投与された29名の患者では、奏効率45%、CR率は3.4%であった<sup>20)</sup>。したがって、プララトレキサートは進行期菌状息肉症・セザリー症候群に対して単剤で効果が期待できる薬剤である。本邦では、皮膚T細胞リンパ腫を含んでいない末梢性T細胞リンパ腫を対象としたコホート研究が行われ<sup>21)</sup>、その結果をもとに、2018年に再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫に保険適用として承認された。

上記の薬剤のほかに、1990年代にはペントスタチン、クラドリビン、フルダラビンなどの単剤化学療法の進行期菌状息肉症・セザリー症候群に対する有効性が検討された。ペントスタチンは2件のコホート研究および1件の症例集積研究においてセザリー症候群に対する奏効率は33-71%、CR率5-29%と報告されているが、菌状息肉症では奏効率0-57%、CR率0-14%であり、菌状息肉症の成績はセザリー症候群よりも劣る<sup>22)-24)</sup>。NCCNガイドラインではペントスタチンは再発・難治症例に対する選択肢の一つとして記載されているが、クラドリビンやフルダラビンに関する報告は検討症例数が少なく、十分なデータがないため欧米のいずれのガイドラインでも言及されていない。

最近、オーストラリアと米国のグループからそれぞれの施設で治療を行った菌状息肉症・セザリー症候群の治療法（化学療法、レチノイド、インターフェロン- $\alpha$ 、HDAC阻害剤、同種移植、自家移植等）ごとの有効性を、次の治療に切り替えるまでの期間（time to next treatment: TTNT）を指標として評価した後向きコホート研究が報告された<sup>25)26)</sup>。いずれの報告も薬剤選択の背景因子が検討されておらず、first line や second line 以降の治療も区別なく集計されているため、対象患者の病期や何種類目の全身療法なのか、などさまざまなバイアスがあるデータであるが、TTNTはレチノイドやインターフェロン、HDAC阻害剤などが化学療法より長い可能性が示唆されている。また、本邦を含む21施設（ヨーロッパ14、米国4、オーストラリア1、ブラジル1、日本1）における、臨床病期IIB以上の進行期菌状息肉症・セザリー症候群患者（2007年-2014年）853人を対象とした後方視的検討の結果、米国と米国以外で初期治療が異なることが示されたが、多剤併用化学療法は地域差が少なかった。初期治療群で独立した生命予後因子は示されなかったが、単剤化学療法および多剤併用化学療法群では、死亡に対する相対リスクが上昇していることが明らかになっている<sup>27)</sup>。

菌状肉腫・セザリ一症候群に対しては同種骨髄移植以外の化学療法は症状の緩和であり、多剤・単剤にかかわらず化学療法による長期の無増悪生存は期待しにくい。進行期菌状肉腫・セザリ一症候群のなかでも、セザリ一症候群に対しては初回治療としては化学療法を選択しないのが、コンセンサスとなっているが<sup>28)</sup>、進行期菌状肉腫に対しても従来選択されることが多かった VP-16 のほかにさまざまな全身療法の選択肢が増えている。進行期菌状肉腫(病期 IIB 以上)に対する全身療法の選択については CQ2 で取り上げた。

#### 文献

- 1) Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, et al: A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*, 1989;321:1784-1790.
- 2) Rosen ST, Foss FM: Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995;9:1109-1116.
- 3) Bunn PA Jr, Hoffman SJ, Norris D, et al: Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sézary syndrome). *Ann Intern Med*, 1994;121:592-602.
- 4) Grozea PN, Jones SE, McKelvey EM, et al : Combination chemotherapy for mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep*, 1979;63:647-653.
- 5) Molin L, Thomsen K, Volden G, et al: Combination chemotherapy in the tumour stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (cop, chop, cavop): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol*, 1980;60:542-544.
- 6) Fierro MT, Doveil GC, Quaglino P, et al: Combination of etoposide, idarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and bleomycin (VICOP-B) in the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology*, 1997;194:268-272.
- 7) Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A: Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:873-878.
- 8) Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST: Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol*, 1996;34:626-631.
- 9) Purnak S, Azar J, Mark LA.: Etoposide as a single agent in the treatment of mycosis fungoides: A retrospective analysis. *Dermatol Ther*, 2018; 31: e12586.
- 10) 井村明浩, 松村泰洋, 吉川義顕, ほか: 皮膚リンフオーマに対する経口剤 etoposide の効果. *皮膚のリンフオーマ*, 1993;XII:112-115.

- 11) Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al: Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*, 2000;18:2603-2606.
- 12) Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer*, 2005;104:2437-2441.
- 13) Duvic M, Talpur R, Wen S, et al: Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006;7:51-58.
- 14) Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al: Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*, 2003;98:993-1001.
- 15) Pulini S, Rupoli S, Goteri G, et al: Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica*, 2007;92:686-689.
- 16) Quereux G, Marques S, Nguyen J-M, et al: Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol*, 2008;144:727-733.
- 17) Di Lorenzo G, Di Trollo R, Delfino M, De Placido S: Pegylated liposomal doxorubicin in stage IVB mycosis fungoides. *Br J Dermatol*, 2005;153:183-185.
- 18) O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al: Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*, 2011; 29: 1182-1189.
- 19) Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, et al: Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012; 12: 238-243.
- 20) Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al: Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2012; 119: 4115-4122.
- 21) Maruyama D, Nagai H, Maeda Y, et al: Phase I/II study of pralatrexate in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Sci*, 2017; 108: 2061-2068.
- 22) Mercieca J, Matutes E, Dearden C, et al : The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol*, 1994;12:2588-2593.
- 23) Kurzrock R, Pilat S, Duvic M: Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol*, 1999;17:3117-3121.

- 24) Ho AD, Suci S, Stryckmans P, et al: Pentostatin (Nipent) in T-cell malignancies. Leukemia Cooperative Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Semin Oncol*, 2000;27:52-57.
- 25) Hughes CF, Khot A, McCormack C, et al: Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood*, 2015; 125: 71-81.
- 26) Hanel W, Briski R, Ross CW, et al: A retrospective comparative outcome analysis following systemic therapy in Mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Am J Hematol*, 2016;91: E491-E495.
- 27) Quaglino P, Maule M, Prince HM, et al: Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sezary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium. *Ann Oncol*, 2017; 28: 2517-2525.
- 28) Whittaker S, Hoppe R, Prince HM: How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*, 2016; 127: 3142-3153.

## 9) 放射線療法

原発性皮膚リンパ腫は放射線感受性が高いため、低線量による放射線療法で効果を期待でき、他部位のリンパ腫と比較しても予後がよい。固形がんとは異なるやや特殊な照射法となるが、International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) によるガイドラインが2015年に発表されている。照射法は、大きく局所照射と全身照射に分けられる。放射線療法は一般的には照射した部位のみに効果がある局所療法であり、局所病変については、その部位の病変の消失を期待できる。全身照射は緩和的治療となるが、皮膚病変なしの状態を長期に期待して行われる。近年の傾向として、局所照射も全身照射も低線量治療の報告がなされるようになってきた。治療期間を短くするとともに、副作用も低減できる。他の全身療法と併用しつつ、適切なタイミングで個別の状況に合わせた放射線療法を用い、最良の効果をj得ることが肝要である。

### ①局所照射

#### i) 治療対象

菌状息肉症の病期I~IIにおける局所療法のひとつであり、局面~腫瘍のいずれの時期においても適応となる。

#### ii) 照射法

表層のみの病変であれば、飛程が短く表層にエネルギーを与える電子線照射を用いる。表面から僅かに深部で最大線量となる(ビルドアップ効果)ため、照射部位にボーラス(人

体の組織に近い組織等価物質)を置いて皮膚表面に処方線量が投与されるよう工夫する。深部方向の照射範囲については、80%線量となることを許容する。局面であれば、6-MeV+ボラス、腫瘍を形成している場合にはその深度に応じてエネルギーを調整する。深部に達する病変や、表面からの照射で均一な線量分布を得られない場合は、X線を用いる。照射範囲は病変+1-2cm マージンとするが、根治的治療を狙う場合には2cm以上のマージンが良い<sup>2)3)</sup>。

### iii) 線量

孤発性病変で根治を目指す場合、処方線量は24-30Gyの通常分割照射、ただし低線量でも効果があるため、ILROGガイドラインでは20-24Gyが推奨されている。緩和的照射としては、近年は超低線量も試みられているが、2Gy×2回におけるCR (complete response)率が30%未満であり、8Gy以上の線量が推奨される。この場合のCR率は>90%と報告されている<sup>4)5)</sup>。再照射についても8-12Gyであれば安全とされるが<sup>3)</sup>、一般的に、放射線療法では一回線量が高いと晩期障害のリスクが高いとされ、皮膚の状態によって線量分割は考慮される。

### iv) 副作用

主に皮膚炎である。発赤、びらん、潰瘍、水疱形成、色素沈着、毛細血管拡張など。部位によっては脱毛、角膜炎も生じる。

## ② 全身照射

### i) 治療対象

I～IV期の全ての病期における治療方法の一つである。

### ii) 照射法

全身皮膚電子線照射 (total skin electron beam therapy: TSEBT) を用い、全ての皮膚表面に均一に照射されることを目指して行われる。多方向から行うが、皮膚表面は凹凸があるため、腋窩・乳房下・会陰部・足底部などは影になりやすい。比較的好く行われるスタンプフォード法では、立位で両上肢を体幹部から離し、全身脱衣した状態で多方向から照射する。ボラスの役割として、アクリル板を体表面と線源の間に置くのが望ましい。さらに会陰部と足底部は線量が低下するため追加で局所的に照射する。治療には1時間程度を要する。患者負担が大きく、大変手間のかかる照射であることから、本邦では積極的に行う施設は限られる。皮膚表面に最大線量、皮膚表面から0.7～1cmの深さで80%線量となることを目指す。

TSEBTではなく、X線を用いた治療法としてトモセラピーによる全身皮膚照射を試みる

施設も出てきた。体表面のみの均一な分布を得ることができ、腋窩・乳房下・会陰部・足底部などへも十分な線量投与が可能である。仰臥位で治療できることから患者負担が少ない。ただし、X線であるため深部への低線量被曝のリスクがあり、骨髄抑制への注意が必要である。今後の知見が期待される。

### iii) 線量

処方線量は 8-36Gy などであり、線量が高いほど高い CR 率を期待できる<sup>6)</sup>。標準的な処方線量は、30-36Gy/20-36回/6-10週である。ただし、近年低線量での良好な局所コントロールとして、10-12Gy での TSEBT の報告もなされている<sup>7-9)</sup>。治療期間を短くし、副作用を低減し、安全な再照射も可能となる。低線量での電子線照射の有用性については CQ3 で取り上げた。

### iv) 副作用

皮膚炎（紅斑，びらん，水疱），脱毛，爪の脱落・変形，浮腫などが生じる。

## 文献

- 1) Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al: International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015; 92: 32-39.
- 2) Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, et al: Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42: 361-364.
- 3) Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW: Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 40: 109-115.
- 4) Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, et al: Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009; 74: 154-158.
- 5) Thomas TO, Agrawal P, Guitart J, et al: Outcome of patients treated with a single-fraction dose of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 85: 747-753.
- 6) Hoppe RT, Fuks Z, Bagshaw MA: The rationale for curative radiotherapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1977; 2: 843-851.

7) Harrison C, Young J, Navi D, et al: Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 81: e651-e657.

8) Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, et al: Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: Results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 286-292.

9) Kamstrup MR, Lindahl LM, Gniadecki R, et al: Low-dose total skin electron beam therapy as a debulking agent for cutaneous T-cell lymphoma: An open-label prospective phase II study. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 399-404.

#### 10) 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植には大きく分けて自家移植(自家造血幹細胞移植併用大量化学療法)と同種移植があり、自家移植は大量化学療法を行うための手段であるのに対して、同種移植は移植片対腫瘍効果に期待した治療である。同種移植は造血幹細胞の由来によりさらに骨髓移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植に分けられる。菌状息肉症・セザリー症候群に対する造血幹細胞移植としては、主に同種移植が用いられている。

##### ① 自家移植併用大量化学療法

自家移植は、予め患者自身の造血幹細胞を採取・凍結保存した後、骨髓破壊的な大量化学療法を行い、その後に造血幹細胞を解凍・輸注する治療である。リンパ腫に対して自家移植が有効な例としては、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の再発・難治例で、救援化学療法が奏効した場合などが挙げられる。自家移植の主な副作用としては、粘膜障害（口内炎，下痢など）、骨髓抑制とそれに起因する感染症などがある。概ね 65~70 歳未満の臓器機能が保たれている患者であれば自家移植が可能である。菌状息肉症・セザリー症候群に対する自家移植は、移植後早期再発が多いため、勧められない<sup>1)</sup>。

##### ② 同種造血幹細胞移植

同種移植では、移植に先立って抗腫瘍効果と患者自身の免疫機能を抑制して拒絶を予防するため抗腫瘍薬+/-放射線による前処置を行う。従来、同種移植前処置には不可逆的な骨髓抑制をきたす骨髓破壊的前処置が用いられており、移植可能な患者が年齢 55 歳程度以下の臓器障害のない患者に限定されていたが、強い免疫抑制作用を保ちながら骨髓抑制やその他の臓器に対する影響の程度が低い骨髓非破壊的前処置が開発され、60 歳代の患者まで同種移植の適応が広がり、施設によっては 70 歳程度まで行われる。

同種移植では、移植前処置関連毒性、移植片対宿主病(GVHD)、感染症などにより移植関

連死亡(非再発死亡)を来すリスクがある。比較的リスクが低いと考えられる場合でも同種移植に伴う移植関連死亡割合は 20%程度とされる。GVHD は、ドナー由来のリンパ球が宿主(患者)の正常組織を非自己と認識して生じる免疫反応である。GVHD の治療にはステロイドや免疫抑制薬を用いるため、GVHD に関連して感染症のリスクが高くなる。また、移植後 100 日目以降にみられる慢性 GVHD は、患者の生活の質を低下させる原因となりうる。

### ③ 菌状息肉症・セザリ－症候群に対する同種造血幹細胞移植

同種移植は、造血器腫瘍の中でも生命予後が不良と考えられる患者が対象となる。菌状息肉症・セザリ－症候群は、全体としては生命予後が良好であるが、進行期(病期 IIB-IV)の患者では、診断後の生存期間中央値は 1~5 年とされ、とくに IV 期や、大細胞転化を来している場合の生命予後は厳しい。進行期菌状息肉症・セザリ－症候群に対する同種移植後、数年以上の無増悪生存を維持している症例や、同種移植後再発をきたした後、免疫抑制薬の中止とドナーリンパ球輸注により寛解に至った症例などが報告されており、菌状息肉症・セザリ－症候群に対する同種移植の有用性が示唆される。

移植患者レジストリに報告された菌状息肉症・セザリ－症候群患者に対する同種移植の結果が後方視的に解析されている。European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)から、1997~2007 年に行われた菌状息肉症・セザリ－症候群患者 60 人に対する同種移植の結果が報告されている<sup>2)3)</sup>。年齢中央値 46.5 歳、病期は全例が IIB 期以上、44 人が IV 期であった。前処置は 73%で強度減弱前処置が用いられていた<sup>2)</sup>。中央値 7 年の長期経過観察では、非再発(治療関連)死亡割合は 7 年で 22%、無増悪生存割合は 5 年で 32%、7 年で 30%、全生存割合は 5 年で 46%、7 年で 44%であった。同種移植後の原病の再発・再燃は 27 人(45%)の患者でみられ、移植から再発・再燃までの期間の中央値は 3.8 か月であった<sup>3)</sup>。Center for the International Blood and Marrow Transplant (CIBMTR)に報告された 2000~2009 年に行われた菌状息肉症・セザリ－症候群 129 人に対する同種移植の後方視的研究では、83 人(64%)が骨髄非破壊的前処置または強度減弱前処置による移植であった。年齢中央値は強度減弱前処置の患者で 51 歳、骨髄破壊的移植の患者で 44 歳であった。全体での非再発死亡割合は 1 年で 19%、5 年で 22%、再発割合は 1 年で 50%、5 年で 61%であった。無増悪生存割合は 1 年で 31%、5 年で 17%、全生存割合はそれぞれ 54%、32%であった<sup>4)</sup>。

以上のように同種移植により再発・難治性の進行期菌状息肉症・セザリ－症候群患者の予後が改善できる可能性がある。しかし、他の治療法と比較して治療関連死亡割合が明らかに高いことが問題となる。菌状息肉症・セザリ－症候群特有の問題として皮膚バリアの破綻によって細菌感染症のリスクが高いことが挙げられる。また、他の造血器腫瘍に対す

る同種移植と比較して移植後再発が多いことも問題であるため、前処置開始前の治療によって原病の病勢がある程度コントロールできていることが望ましい。移植可能年齢の進行期菌状肉症・セザリー症候群患者に対して造血幹細胞移植併用化学療法移植は重要な治療選択の一つであり、CQ4 で取り上げた。

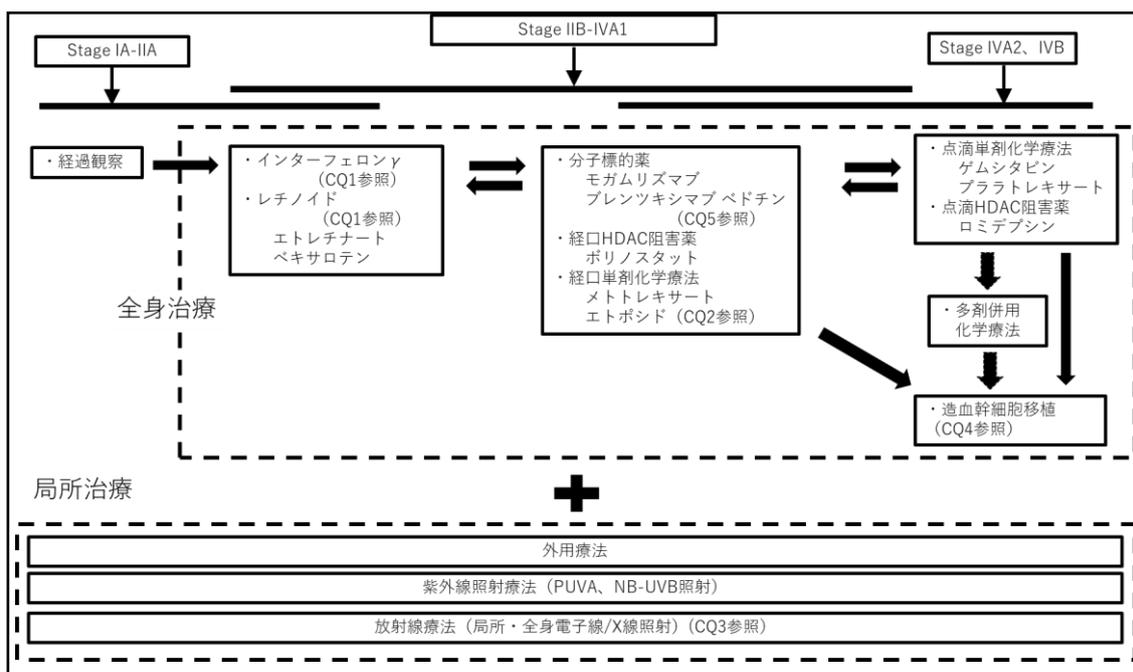


図1 菌状肉症・セザリー症候群の治療アルゴリズム

表1 本邦での各薬剤の適応疾患\*

薬剤名	適応疾患（造血系疾患）
インターフェロンγ	菌状肉症，セザリー症候群
エトポシド	悪性リンパ腫
エトレチナート	なし
ゲムシタビン	再発又は難治性の悪性リンパ腫
プラトレキサート	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫
プレントキシマブ ベドチン	CD30陽性の次の疾患：ホジキンリンパ腫 再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫
ベキサロテン	皮膚T細胞性リンパ腫
ポリノスタット	皮膚T細胞性リンパ腫
メトトレキサート	急性白血病，慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病
モガムリズマブ	CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫 再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫
リボソーマルドキソルピシン	なし
ロミデプシン	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫

\*: 2019年9月時点の薬剤添付文書での効能・効果（造血系疾患のみ記載）

文献

- 1) Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A: Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 2008;41:597-604.
- 2) Duarte RF, Canals C, Onida F, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 2010;28:4492-4499.
- 3) Duarte RF, Boumendil A, Onida F, et al: Long-term outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a European society for blood and marrow transplantation lymphoma working party extended analysis. *J Clin Oncol*, 2014;32:3347-3348.
- 4) Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Bone Marrow Transplant*, 2014;49:1360-1365.

## 2. 原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症

原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症は原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫（primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, pcALCL）とリンパ腫様丘疹症（lymphomatoid papulosis, LyP）を包括した概念である。共に CD30 陽性の、多くは大型の異型リンパ球が真皮内に浸潤する像を取ることから、類縁疾患と考えられ、原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症というカテゴリーを形成している。組織学的には両者を鑑別できないこともあるが、臨床症状・経過は大きく異なる。ただし、一部に pcALCL か LyP か判断が難しい症例もあり、個疹は LyP としては大きい、自然消褪を繰り返すような場合は、ボーダーライン病変と呼ばれることもある。

### 1) 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫

pcALCL はやや男性に多く、比較的高齢者に好発する。ただし、小児例の報告もあり、幅広い年代に発症する。

臨床的には、単発性ないし多発性の紅色の結節、腫瘤、浸潤局面、皮下結節を呈し、時に潰瘍化を伴う。環状あるいは馬蹄形の浸潤性紅斑を呈することもある。多発する場合であっても、リンパ腫様丘疹症のように、左右対称性に分布することは少ない。自然消褪傾向を示すことがあり、新生・消褪を繰り返す症例もある。病変の数、分布により、孤発型

(T1), 限局型 (T2), 多発型 (T3) に分類される。

組織学的には, 大型異型細胞が真皮上層から皮下脂肪織にかけてシート状に増殖している像を示し, 表皮向性はないかあっても軽度であることが多い。異型細胞は, 大型の核を有し, 細胞質が豊富であり, 時に2核の鏡面像を示す Reed-Sternberg 細胞が混じる。好中球や好酸球などの炎症細胞の浸潤を伴うこともある。免疫組織化学染色では, 腫瘍細胞は CD30 陽性であり, 通常 CD4 陽性, CD8 陰性, ALK (anaplastic lymphoma kinase) 陰性, CLA (cutaneous lymphocyte antigen) 陽性である。CD3 は陽性であることが多いが, 陰性例も少なくない。また, CD25, 細胞傷害性分子 (perforin, TIA-1, granzyme B), CCR4 がしばしば陽性となる。CD30 は菌状息肉症や成人 T 細胞白血病・リンパ腫, 節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型などでも陽性になることがあり, 治療法が大きく異なることから鑑別が必要となる。菌状息肉症に見られる紅斑・局面の有無や腫瘍細胞における HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな integration の有無, EBER-1 *in situ* hybridization などにより鑑別が可能である。また, pcALCL の 20% 程度の症例や一部の LyP で DUSP22 を含む 6p25.3 における再構成が検出されている一方で, その他の皮膚 T 細胞リンパ腫では, 同様の再構成は認められず, 鑑別点となる可能性が指摘されている<sup>2)3)</sup>。節性の ALCL との鑑別も重要である。皮膚リンパ腫の定義上, 初診時にリンパ節あるいは内蔵臓器に浸潤があるものは, pcALCL とは診断しないことになっているが, 皮膚病変とその所属リンパ節のみに浸潤があるような症例の場合, pcALCL のリンパ節浸潤と捉えた方がよい症例もある。

後述する抗 CD30 抗体であるブレンツキシマブ ベドチンを含めた 1 件の RCT<sup>1)</sup>を除くと, pcALCL に関して, 複数の治療法の有効性を比較検討した報告はない。一般的に pcALCL の予後は良好であり, 比較的予後の悪い多発型でも, 5 年生存率は 77% と報告されている<sup>4)</sup>。また, 過去の報告をまとめた Kempf らの報告によると<sup>5)</sup>, pcALCL に対する CHOP 療法を主とした多剤併用化学療法は 90% (39 例中 35 例) という高い CR 率を示すものの, 62% で再発を認めており, 根治的治療にはならないと考えられる。また, Hapgood らの報告によると, 孤発型, 限局型の場合, 初期治療として, 多剤併用化学療法を行った場合, 局所放射線療法を行った患者よりも病状進行が速いとされている<sup>6)</sup>。以上の理由より, 皮膚に限局している pcALCL の治療方針は多剤併用化学療法などの強い治療を避け, 局所療法を中心に行うというものになる。

上述のように自然消褪する症例もあることから, LyP やボーダーライン病変の可能性を考え, ステロイド外用, 局注で消褪傾向があるか経過を追うという選択肢もある。一般的には, 孤発型, 限局型では, 外科的切除あるいは局所放射線療法が第一選択となる。直接そ

の2者を比較した研究はないが、過去の報告をまとめた Kempf らの報告によると<sup>5)</sup>、外科的切除のCR率は100% (27例中27例)、再発率は43%であり、局所放射線療法のCR率は95% (20例中19例)、再発率は41%とほぼ同等の成績を示している。いずれの治療にせよ、再発は比較的多く見られるが、皮膚に限局した再発は予後の悪化に繋がらないため、すぐに治療強度を上げる必要はなく、同様の外科的切除あるいは局所放射線療法で対応すれば良い。多発型の場合でも、照射可能であれば、局所放射線療法が考慮される。最近発表された多施設共同解析では、局所放射線療法の線量は、孤発型、限局型では20Gy (2.5Gy x 8 fractions)、多発型や再発例には8Gy (4Gy x 2 fractions) が推奨されている<sup>7)</sup>。再発を繰り返し、局所療法でコントロールが困難な症例や多発型で局所療法が困難な症例では、化学療法を含めた全身療法の使用を検討する。過去の報告では、低用量のメトトレキサート (5-25mg/週) 単剤内服を第一選択とする報告が多く<sup>5)8)</sup>、そのほかにベキサロテン、低用量のエトポシド(VP-16) (25-50mg/日を副作用の発現に応じて、1-3週投薬1-2週休薬) 内服、インターフェロン- $\gamma$  点滴静注が考慮される。これらの治療に不応な症例では、多剤併用化学療法を選択する。また、リンパ節浸潤あるいは内蔵臓器浸潤などを来した症例でも、過去の報告のほとんどで多剤併用化学療法が選択され、CRが達成されており、多剤併用化学療法を行うことが望ましい<sup>5)8)</sup>。CCR4陽性例では、モガムリズマブの使用を考えてもよい。図1にpcALCLに対する治療指針を示す。

Hodgkinリンパ腫や節性ALCLに用いられるようになった抗CD30抗体であるブレンツキシマブ ベドチンの使用に関しては、CQ5を参照されたい。

## 2) リンパ腫様丘疹症

LyPの発症年齢は様々だが、中年に多く、pcALCLより若年に発症する傾向がある。小児例の報告もある。

臨床的には、四肢を優位に長径1cm程度までの紅色丘疹が新生しては、ときにびらん、痂皮化し、自然消褪することを繰り返す。個疹の経過は数週から数か月程度であり、左右対称性に分布することが多く、新旧の皮疹が混在する。

組織学的には、極めて多彩な病理像を呈し、CD30陽性の異型大型細胞が小型の反応性リンパ球と共に浸潤するtype A、小型の核にくびれを持つ細胞の浸潤するtype B、大型異型細胞がシート状に増殖するALCL様のtype C、腫瘍細胞の表皮向性が極めて強く、原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞様のtype D、腫瘍細胞の血管侵襲を伴うtype Eに分類される。基本的には組織像ではなく、臨床症状・経過を重視して診断をつける

疾患である。また、前述のように、ごく一部に 6p25.3 の再構成を伴う症例も報告されており、組織型と別に LyP with 6p25.3 rearrangement というサブタイプも定義されている<sup>9)</sup>。

基本的には新生・自然消褪を繰り返す疾患であり、LyP 自体は生命予後には影響しない。ただし、LyP 患者の 0-62%に 2 次性にあるいは同時に悪性リンパ腫を併発することが報告されている<sup>10)</sup>。合併する悪性リンパ腫としては、菌状息肉症が最も多く、ALCL がそれに次ぐ<sup>10)</sup>。このような 2 次性の悪性リンパ腫の合併を加味しても、LyP の予後は良好であり、死亡率は 4-6%と報告されている<sup>11)12)</sup>。実際に、LyP に合併する菌状息肉症の多くは病期 IA であり、予後良好である<sup>12)</sup>。組織学的なタイプは、LyP の経過・予後には影響を与えないが、type B, C では、悪性リンパ腫の併発が多く、type D では少ないとする報告がある<sup>12)</sup>。

自然消褪する疾患であり、患者に希望がなければ、治療の必要はない。ステロイド外用、紫外線照射療法はある程度有効である。そう痒が強い、びらんが多発するなど患者の QOL の低下が問題になる症例では、全身治療が考慮されるが、その中では低用量のメトトレキサート内服を推奨する報告が多い<sup>5)</sup>。ほかの全身治療としては、ベキサロテン内服、インターフェロン-γ 点滴静注などが考慮される。

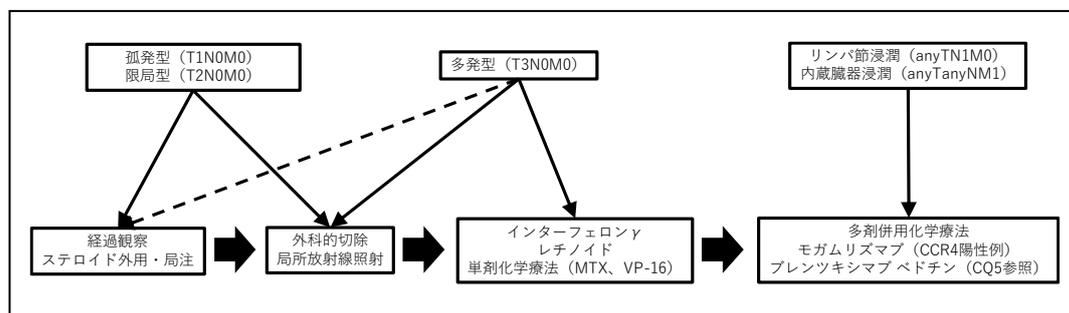


図 1. 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫の治療アルゴリズム

## 文献

- 1) Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017; 390: 555-566.
- 2) Wada DA, Law ME, Hsi ED, et al: Specificity of IRF4 translocations for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicenter study of 204 skin biopsies. *Mod Pathol*, 2011; 24: 596-605.
- 3) Karai LJ, Kadin ME, Hsi ED, et al: Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol*, 2013; 37: 1173-1181.
- 4) Benner MF, Willemze R: Applicability and prognostic value of the new TNM classification

system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 2009; 145: 1399-1404.

5) Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al: EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*, 2011; 118: 4024-4035.

6) Hapgood G, Pickles T, Sehn LH, et al: Outcome of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a 20-year British Columbia Cancer Agency experience. *Br J Haematol*, 2017; 176: 230-234.

7) Melchers RC, Willemze R, Daniëls LA, et al: Recommendations for the optimal radiation dose in patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017; 99: 1279-1285.

8) Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al: Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*, 2000; 95: 3653-3661.

9) Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019; 133: 1703-1714.

10) Kempf W: Cutaneous CD30-Positive Lymphoproliferative Disorders. *Surg Pathol Clin*, 2014; 7: 203-228.

11) de Souza A, el-Azhary RA, Camilleri MJ, et al: In search of prognostic indicators for lymphomatoid papulosis: a retrospective study of 123 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 928-937.

12) Wieser I, Oh CW, Talpur R, et al: Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74: 59-67.

### 3. 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫

皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: SPTCL) は皮下脂肪織に限局して浸潤する  $\alpha\beta$  型 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞によるリンパ腫と定義されている<sup>1)</sup>。皮膚リンパ腫に占める頻度は海外では約 1%<sup>2)</sup>、本邦では 2.3%と報告されている<sup>3)</sup>。海外、本邦いずれも男女比 1:2 で女性に多い<sup>2) 4)</sup>。あらゆる年齢に発症するが、40 歳までの若年者に多い。臨床的には結節性紅斑様の皮下結節を多発性に生じる。下肢に好発

し、体幹、顔面にも生じる<sup>1)</sup>。潰瘍化はまれで、6%と報告されている<sup>5)</sup>。発熱や白血球・血小板減少、肝機能異常などの臨床検査値異常を認めることが多い。自己抗体陽性例もあり、全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群、関節リウマチ等の自己免疫疾患の合併が欧州の報告では19%、本邦報告例でも約10%にみられている<sup>4)</sup>。最近では深在性エリテマトーデスとSPTCLとの臨床・組織所見の類似性が報告されている<sup>6) 7)</sup>。20-30%の症例に血球貪食症候群(HPS)を合併する。SPTCLの5年生存率は約80%であり、HPS非合併例では91%と生命予後良好であるが、HPSを生じた症例の5年生存率は46%と予後不良例が多い<sup>5)</sup>。

## 1) 診断・検査

病理組織では皮下脂肪織にリンパ腫細胞が浸潤し、真皮への浸潤をほとんど認めない。小型から中型の異型細胞が脂肪小葉内に浸潤するlobular panniculitisの像を示し、リンパ腫細胞が脂肪細胞を取り巻く”lace-like pattern”が有名であるが、本病型に特異的ではない。皮下脂肪織の壊死や核破砕像、浸潤した組織球による赤血球や核破砕物等の貪食像などが高頻度に見られる。免疫染色ではリンパ腫細胞はCD3, CD8, granzyme B, TIA1 陽性, CD4, CD56 陰性である。CD30 陽性細胞が見られることもある<sup>1)</sup>。皮下に浸潤する $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫はかつて本病型と同じ疾患単位として分類されていたように<sup>8)</sup>、HE染色での鑑別困難な例がある。 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫を否定するために $\beta$ F1陽性の確認が必要である。

皮下脂肪織以外に病変を生じることが極めてまれであるが、他のリンパ腫との鑑別のためCTやPET-CTでの全身検査が望ましい。また、PET-CTは潜在病変の検出に有用である。理学所見や画像検査でリンパ節腫大や他臓器病変が疑われる所見が見られたら、積極的に組織検査を行う必要がある。他の病型のリンパ腫が否定され、HPSを示唆する全身症状、検査値異常がなければ骨髄検査は必須ではない。本邦を含むアジアではEpstein-Barr virus-encoded small nuclear RNA(EBER)陽性例が報告されているが<sup>4)</sup>、EBERは原則的には陰性である。EBER陽性をもって本病型を完全に否定はできないが、他の病型との鑑別を可能な限り厳密に行うべきである。

## 2) 治療

### ① HPS非合併例

これまで、SPTCLに対しては副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤内服、局所放射線療法、単剤化学療法、多剤併用化学療法、造血幹細胞移植などさまざまな治療が報告されている。海外の皮膚リンパ腫ガイドラインで本病型が記載されているのはEuropean Society for

Medical Oncology (ESMO)<sup>9)</sup>, British Association of Dermatologist (BAD)<sup>10)</sup>のみである。ESMOガイドラインではHPSを合併していない症例に対しては副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制剤が第1選択であり、単発か限局性病変の場合には放射線療法も勧められている。BADガイドラインでは副腎皮質ステロイドが有効であることが記載されているが、これらの治療法間で奏効率、奏効期間など比較された研究はなく、症例報告や症例集積研究のみである。

#### i) 放射線療法

Willemzeらによる欧州の多施設による症例集積研究では63例のSPTLCに対し、初期治療として3例に放射線療法が選択されている<sup>5)</sup>。いずれもCRとなっているが寛解期間の記載はない。そのうち1例では再発病変に対し再度放射線療法を施行し、CRとなっている。また、Goらによる2003年までにSPTCLとして報告された156例の文献レビューでは、四肢の限局性病変を有する11例に放射線療法単独が行われており、このうちCRが4例(36%)、PRが5例(45%)であり、奏効率は81%であった<sup>11)</sup>。CRの1例は1年以上の長期寛解を示しているが、1例は数か月で再発し、その他の症例の経過は不明である。CRに至っていない症例および再発例はその後全身化学療法を施行されているため、放射線療法のみで長期の寛解維持は難しいと考えられる。しかし、初回治療の奏効率は高いため、病変が小範囲に限局し、発熱や肝機能障害、血球減少、HPSなどの全身症状・高度な検査値異常がない症例に対しては治療選択肢の一つである。

#### ii) 内服療法

副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤は多くの症例で第1選択、再発後の再投与、あるいは他の治療での再発に対する第2選択として投与されているが、副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤の比較、あるいはこれら薬剤と抗がん剤の有効性を比較した報告は見られない。

Willemzeらの症例集積研究では63例に対し、24例(38%)で多剤併用化学療法以外の全身療法が選択されている<sup>5)</sup>。その内訳は副腎皮質ステロイド内服19例、シクロスポリン5例、クロラムブシル3例、メトトレキサート2例などであり、これらの単独およびいずれかの併用が行われている。CRは16例、PRは5例、3例がSDまたはPDであり、奏効率は88%と報告されている。CR16例中9例が再発しているが、そのうち5例は副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制剤内服により再度CRとなっている。再発病変に対してCHOPなどの多剤併用療法を施行されたのは8例であり、そのうち3例がCRとなっている。報告時点で14例は無病生存、6例は有病生存であり、4例が死亡しているが、うち3例がHPSを合併した症例であり、1例は他病死である。Goらの156例の文献レビューでは20例で副腎皮質ス

ステロイド内服が初期治療として選択されており、CRは30%、PR20%で奏効率50%であった<sup>11)</sup>。Willemzeらの報告よりも奏効率が低いのは $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫の症例が含まれているための可能性がある。CR例ではステロイド減量とともに6か月以内に再発する例が多いが、HPSを合併していない4症例では中央値で36か月以上の長期寛解を示している。副腎皮質ステロイド内服以外ではシクロスポリン4例、シクロホスファミド3例、メトトレキサート2例、クロラムブシル1例であり、4例がPRとなったがCRはなかった。これらの報告のほかにもステロイド内服または免疫抑制剤の併用療法を初期治療として、あるいは多剤併用療法に不応性であった症例に対して施行しCRとなった報告が見られる。HPSを合併していないSPTCLは長期間にわたり寛解再燃をくり返す症例や自然寛解する症例があるなど生命予後良好であり、初期治療としては副腎皮質ステロイド内服などの侵襲が少ない治療が適切と思われる。しかし、至適用量、投与期間は検討されていない。また、副腎皮質ステロイド内服で効果がない場合には多剤併用化学療法が選択肢となる。

### iii) 多剤併用化学療法

多剤併用化学療法が副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤よりも奏効率、奏効期間が優れているという明確なデータは得られていない。Willemzeらの症例集積研究では63例に対し、初期治療として31例に多剤併用化学療法が施行されている<sup>9)</sup>。その多くがCHOPまたはCHOP類似の多剤併用化学療法である。これらの症例では19例(62%)がCR、3例(10%)がPRであり奏効率は72%であった。観察期間は記載されていないが、報告時点でCR症例の再発は2例のみである。CRに至らなかった症例のうち2例は副腎皮質ステロイド内服単独、副腎皮質ステロイドとメトトレキサート併用でCRとなっている。一方、Goらの156例の文献レビューでは、60例にCHOPを主体とした多剤併用化学療法が施行され、CR21例(35%)、PR11例(18%)であり奏効率は約50%であった<sup>11)</sup>。

これらの報告によると多剤併用化学療法は副腎皮質ステロイド内服などの治療と奏効率に大きな差はみられず、多剤併用化学療法が無効で副腎皮質ステロイド内服で寛解になった症例もあるため、HPSを合併していないSPTCLに対して多剤併用化学療法が副腎皮質ステロイド内服などよりも明らかに有効という根拠は乏しい。これらの症例集積研究のデータは重症例に多剤併用化学療法を施行していた可能性があるため、多剤併用化学療法の有効性を否定するものではないが、前述のようにHPS非合併例の5年生存率は91%であり、生命予後は良好である。約半数は初期治療として副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤が選択されているため、初期治療として化学療法が選択されていない症例でも生命予後は良好と推測される。SPTCLでは病初期にリンパ腫以外の皮下脂肪織炎との困難な症例があること

から多剤併用化学療法はステロイドなどの治療で効果が乏しい場合、またはステロイド漸減により再発する症例が適応になると考えられる。

## ② HPS 合併例

HPS 合併例に対しては多剤併用化学療法、副腎皮質ステロイドともに奏効率は低く<sup>5)11)</sup>、多剤併用化学療法が HPS 合併例に対して副腎皮質ステロイドよりも一概に効果が高いとは言えない。しかし、SPTCL の疾患関連死はほとんどが HPS であり、HPS 合併例に対して多剤併用化学療法や造血幹細胞移植併用大量化学療法を施行し有効であった報告もあるため、HPS 合併例に対しては多剤併用化学療法が勧められるか否か、明らかにすることは臨床上重要であり、CQ6 で取り上げた。

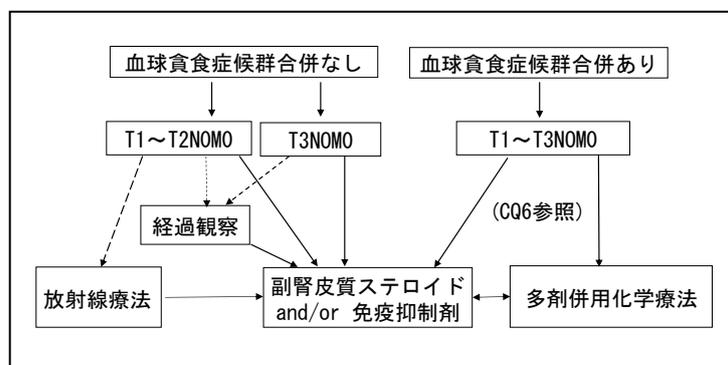


図1 皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫の治療アルゴリズム

## 文献

- 1) Jaffe ES, Gaulard P, Cerroni L: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, revised 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2017; 383-385.
- 2) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005;105:3768-3785.
- 3) Hamada T, Iwatsuki K: Cutaneous lymphoma in Japan: a nationwide study of 1733 patient. *J Dermatol*, 2014; 41:3-10.
- 4) Ohtsuka M, Miura T, Yamamoto T: Clinical characteristics, differential diagnosis, and treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of published Japanese cases. *Eur J Dermatol*, 2017; 27: 34-41.
- 5) Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*, 2008;111:838-845.

- 6) Bosisio F, Boi S, Caputo V, et al: Lobular panniculitic infiltrates with overlapping histopathologic features of lupus panniculitis (lupus profundus) and subcutaneous T-cell lymphoma: a conceptual and practical dilemma. *Am J Surg Pathol*, 2015;39:206-211.
- 7) LeBlanc RE, Tavallaee M, Kim YH, Kim J: Useful parameters for distinguishing subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma from lupus erythematosus panniculitis. *Am J Surg Pathol*, 2016 ;40:745-754.
- 8) Jaffe ES, Gaulard P, Ralfkiaer: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2008; 294-295.
- 9) Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, et al: Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018; 29 Suppl 4: iv30-iv40.
- 10) Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al: British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*, 2019; 180: 496-526.
- 11) Go RS, Wester SM: Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer*, 2004;101:404-413.

#### 4. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫

##### 1) 概説

##### ① 疫学

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) はヒト T リンパ指向性ウイルス I 型 (HTLV-1) が原因で発症する成熟 T 細胞腫瘍である。HTLV-1 の感染経路には母乳を介した母子感染、男女間の水平感染などがある。HTLV-1 キャリアは日本全国で 110 万人と推定されており、endemic area である九州、沖縄などの西南日本に多いが、近年関東などこれまで endemic area ではなかった地域で増加している<sup>1)</sup>。キャリアのうち毎年およそ 1000 人が ATL を発症していると推定されており<sup>2)</sup>、キャリアからの ATL の発症率は約 5%と考えられている。キャリア全体の男女比は男性がやや多いが、キャリア率は年齢とともに上昇し、その傾向は女性に顕著である。女性のキャリア率上昇は、水平感染による影響があると考えられている<sup>3)</sup>。長崎県では 1987 年から、また鹿児島県や宮崎県などでも 1990 年代から母子感染対策が行われ、これらの地域ではキャリアが減少してきたが、関東や関西などの大都市圏でキャリ

アが増加した。このため 2011 年からは全国で妊婦検診における HTLV-1 抗体検査が公費負担となり、母子感染対策が開始されている。

ATL の発症年齢は 2010 年～2011 年の全国調査では中央値 67.5 歳と報告されており、1988 年～1989 年の調査での 58.4 歳、1996 年～1997 年の 61.1 歳と比較して高年齢化している<sup>4)</sup>。

## ② 症状と診断，病型分類

ATL 患者では高率に末梢血に特徴的な異常リンパ球が出現し、花細胞 (flower cell) と呼ばれる。またリンパ節腫脹、皮膚病変、肝脾腫、高 LDH 血症、高カルシウム血症などがみられ、日和見感染症も起こりやすい。特異疹としての皮膚病変は ATL の 50%程度と高頻度にみられる<sup>5)6)</sup>。皮膚病変の臨床像は、紅斑、丘疹、結節、腫瘤、紅皮症、皮下結節、紫斑など多彩であり、皮疹のタイプと予後が関連する場合もある<sup>7)8)</sup>。また、皮膚病変の存在自体も予後因子である<sup>7)</sup>。ATL 患者の約 90%以上で腫瘍細胞に CC ケモカインレセプター4 (CCR4) が発現している<sup>9)</sup>。また CCR4 の発現自体が予後不良因子であり、皮膚浸潤とも関与している<sup>10)</sup>。

ATL は 1) 血清抗 HTLV-1 抗体が陽性、2) 分葉核を持つ末梢血の異常リンパ球またはリンパ節、消化管、皮膚などの生検による組織学的な ATL の所見、3) 腫瘍細胞が成熟 CD4+ 形質を示すこと、4) サザンブロット法により腫瘍細胞に HTLV-1 プロウイルス DNA のモノクローナルな組み込みがあることにより診断される<sup>11)</sup>。実際の臨床においては、HTLV-1 プロウイルス DNA のサザンブロットによる解析が保険適用となっていないため、抗 HTLV-1 抗体陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫を ATL として取り扱う場合もある。しかし、HTLV-1 キャリアに発症した菌状息肉症・セザリー症候群、その他の末梢性 T 細胞リンパ腫との鑑別のためにも HTLV-1 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は重要である。

さらに、ATL はその臨床像や予後の違いから「急性型」、「リンパ腫型」、「慢性型」、「くすぶり型」の 4 病型に分類される (表 1)<sup>11)</sup>。慢性型は予後不良因子 (LDH 高値、BUN 高値、低アルブミン血症) の有無により予後が異なるため、治療方針もわかれている。急性型、リンパ腫型、予後不良因子のある慢性型を **aggressive type**、くすぶり型、予後不良因子のない慢性型を **indolent type** と分類して治療方針が決定される。また、くすぶり型のうち皮膚病変があるものを「皮膚型」として分類する場合もある (表 1)<sup>12)13)</sup>。

## ③ 予後

2000~2009 年を対象とした ATL 患者の予後解析結果 (ATL-PI project) では、生存期間中央値 (median survival time: MST) は、急性型 : 8.3 か月、リンパ腫型 : 10.6 か月、予後不良

因子のある慢性型：27.0 か月， 予後不良因子のない慢性型：未到達， くすぶり型：4.6 年であり， 4 年生存率はそれぞれ， 11.4%， 16.2%， 29.0%， 60.0%， 51.9%と報告された<sup>14)</sup>． 同種造血幹細胞移植を受けた患者の MST は急性型：14.0 か月， リンパ腫型：13.9 か月， 4 年生存率はそれぞれ 27.8%， 32.3%であり， 移植による生存期間の延長が期待できる<sup>14)</sup>． 一方で， 1974~2003 年を対象とした Takasaki らの報告<sup>15)</sup> では， くすぶり型の MST は 2.9 年， 5 年生存率は 39.4%であり， 上記 ATL-PI project での 5 年生存率でも 49.4% であることから， くすぶり型の予後は必ずしも良好とは言えない． わが国で皮膚科と血液内科の共同で行われたくすぶり型及び慢性型 ATL の予後解析では， 267 例（くすぶり型 118 例， 予後不良因子のない慢性型 43 例， 予後不良因子のある慢性型 106 例）が解析対象となり， 139 例で急性転化のため全身化学療法が行われ， 死亡例は 120 例と報告されている（観察期間の中央値 24 か月）． 予後不良因子のない慢性型の生存期間の中央値は 5.5 年， くすぶり型では未到達であった<sup>16)</sup>． Indolent type と呼称されているが， 進行性の疾患であり， 注意深い経過観察が必要である． 血清 sIL-2R 値が独立した予後因子として報告されており， 6000 U/mL 以上は予後不良， 1000 U/mL 以下は予後良好とされる<sup>16)</sup>． また各皮疹型という観点からは， ATL の 4 つの臨床病型を含む解析で， 斑型， 局面型は比較的予後が良好， 多発丘疹型は中間， 結節腫瘍型は予後不良と各皮疹型が独立した予後因子として報告されている<sup>8)</sup>． Skin-directed therapy ならびに全身療法が皮膚病変を有する indolent ATL に対して生命予後の改善効果を示すといった明確なエビデンスは立証されていないが， 慢性型， くすぶり型 ATL の生存率が決して良好ではないこと， 特異疹が独立した予後因子であることを鑑みると， 特異疹を伴うくすぶり型 ATL に対する skin-directed therapy および適切なタイミングでの全身療法の導入による予後改善が望まれる． くすぶり型のなかでも皮膚腫瘍を形成して病勢が進行する例では早期に全身療法を導入する必要がある．

本ガイドラインでは， ATL の皮膚病変に対して skin-directed therapy が主となる例を扱う． 全身療法の詳細については日本血液学会の造血器腫瘍ガイドライン<sup>17)</sup>を参照されたい． ATL 患者にみられる皮膚症状として， 非特異疹がある． すなわち白癬， 難治性ウイルス性疣贅， 後天性魚鱗癬， 足底角化症など， HTLV-1 感染あるいは ATL 発症に伴う免疫不全あるいは免疫変調によって生じる二次的な皮膚症状であるが， 本ガイドラインではこれらの治療は扱わない．

## 2) 治療

初発未治療の aggressive type ATL には多剤併用化学療法が行われる． 本邦では主に

VCAP-AMP-VECP 療法 (modified LSG-15 プロトコール) や CHOP 療法あるいはそれに類するレジメンが使用されている。本邦での多施設共同臨床試験で VCAP-AMP-VECP 療法と bi-weekly CHOP 療法の比較が行われ、56 歳未満の患者では、VCAP-AMP-VECP 療法群が bi-weekly CHOP 療法群よりも予後が良好であったのに対し、56 歳以上では有意な差がみられなかった<sup>18)</sup>。このため若年者では VCAP-AMP-VECP 療法が選択されることが多い。

最近ではこれらのレジメンにモガムリズマブが併用されることも多いが、同種造血幹細胞移植前に使用した場合、移植後の GVHD が重症化する可能性が指摘されており、同種移植を前提としている場合はモガムリズマブの適応について慎重に判断する必要がある (p.55 菌状息肉症の項参照)。

海外では bulkey mass を有さない症例に対しては interferon(IFN)- $\alpha$  と zidovudine (AZT) の併用療法 (IFN- $\alpha$ /AZT 療法) も標準治療のひとつとされているが<sup>19)</sup>、本邦では保険適用となっていない。

導入化学療法で寛解が得られた場合は、若年者 (おおむね 70 歳程度まで) で PS が良好な例では同種造血幹細胞移植を考慮する。高齢や PS 不良などで移植の適応にならない場合や患者が移植を希望しない場合は、CHOP 療法やそれに類似するレジメンとモガムリズマブを組み合わせた治療を行う。再発、難治例に対しての標準治療は確立されていない。モガムリズマブの再投与や、レナリドミド内服、臨床試験、その他の救援化学療法などが考慮される。これらの全身療法の詳細は、日本血液学会の造血器腫瘍ガイドラインに推奨度やエビデンスが記載されている<sup>17)</sup>。

Indolent type ATL (くすぶり型と予後不良因子のない慢性型) では、臨床症状を伴わない場合、慎重な経過観察 (watchful waiting) を行う。海外では IFN- $\alpha$ /AZT 療法が行われているが<sup>19)</sup>、本邦では保険適用となっていない。現在、indolent type ATL を対象に watchful waiting あるいは IFN- $\alpha$ /AZT 療法のランダム化比較試験が実施中である (JCOG1111 試験)。皮膚病変がある場合にはそれに対する治療 (skin-directed therapy) が行われる。Skin-directed therapy としては紫外線照射、局所放射線療法、全身療法としてはレチノイド内服、IFN- $\gamma$  療法、単剤の内服化学療法などが行われる<sup>20)</sup>。モガムリズマブは indolent type ATL に対しては臨床試験が行われておらず、現時点ではその効果や予後についてのエビデンスはない。

くすぶり型のうち、皮膚に腫瘤を形成し、白血化や他臓器病変を認めない「原発性皮膚腫瘤型」は、急速に進行し、予後が不良である場合が多いため、症状が進行性である場合は aggressive ATL に準じた全身療法を行う。必要に応じて skin-directed therapy も併用する<sup>19)</sup>。皮膚腫瘤が単発あるいは限局性であり、腫瘍量が少ない場合は skin-directed therapy を行いな

から慎重に経過を観察する場合もある。

#### ① 無治療経過観察

臨床症状を伴わない indolent type ATL では無治療経過観察が行われる。前述のように血清 sIL-2R 値が予後因子のひとつとなるため、経過観察の指標として有用と考えられる。また、非特異疹や日和見感染症にも注意が必要である。

#### ② 紫外線療法

ATL の特異疹に対する紫外線療法の効果を評価するランダム化及び非ランダム化比較試験はない。PUVA 療法については、皮膚以外にも病変が存在した例を含めた ATL 特異疹に対する 22 例の症例集積研究で、初発例では 4 例中 4 例が PR であったのに対し、再発例では、9 例中 7 例が PR、2 例が NC であった<sup>21)</sup>。皮疹の型による効果では、紅斑では 7 例中 6 例が PR、1 例が NC、丘疹では 3 例中 2 例が PR、1 例が NC、結節では、3 例中 3 例が PR であったと報告されている<sup>21)</sup>。また、narrow-band UVB については多数例での報告はなく、特異疹に対して一定の効果を示した症例報告があるのみである<sup>22)-24)</sup>。

紫外線療法が皮膚病変を有する ATL の予後を改善するというエビデンスはないが、皮膚病変に対しては有効性が期待できる治療法である。

#### ③ 放射線療法

皮膚に病変が限局する ATL に対する放射線療法の効果に関するランダム化及び非ランダム化比較試験はない。皮膚以外にも病変が存在した例を含めた ATL の特異疹に対する効果を検討した症例集積研究では、初発 4 例中 4 例で CR、再発 1 例中 1 例で CR が得られている（紅斑 1 例、結節 2 例、腫瘍 2 例）<sup>21)</sup>。このほか 10 例の ATL におけるリンパ節、皮膚病変に対する放射線療法の効果を検討した症例集積研究では、急性型 1 例、くすぶり型 2 例の 3 例の皮膚症状、計 10 病変に対する効果が検討された<sup>25)</sup>。10 病変中、5 病変で CR、残り 5 病変で PR が得られ、照射範囲内での再発はないものの、3 例全例で照射野以外の再発を認めている<sup>25)</sup>。ATL の皮膚病変に対する放射線療法は腫瘍縮小・消退効果ならびに照射部位における再発抑制効果が期待でき、姑息的治療として有用である。

#### ④ レチノイド

本邦で発売されているレチノイドはエトレチナートとトレチノイン、ベキサロテンがある。いずれも ATL に対しては未承認であるが、本邦では ATL の皮膚病変に対するエトレチナートの有効性が報告されており<sup>26)</sup>、皮膚病変を有する indolent ATL に用いられている。

ベキサロテンについては、現在の本邦での保険適用は皮膚 T 細胞リンパ腫であるが、皮膚病変を有する indolent type ATL および、1 レジメン以上の化学療法で寛解後に病勢が安定

している皮膚病変主体の **aggressive type ATL** を対象とした第 II 相試験が行われている (2019 年 5 月時点)。なお、ATL に対するレチノイドの有用性については CQ7 で取り上げた。

#### ⑤ インターフェロン療法

皮膚に病変が限局する ATL に対する IFN- $\gamma$  の効果に関するランダム化及び非ランダム化比較試験はない。1 件の症例集積研究では、皮膚に病変が限局する ATL 対象患者 22 例のうち、CR が 5 例、PR が 7 例で奏効率は 54.5% (22 例中 12 例)、CR 率 22.7% (22 例中 5 例)であった<sup>27)</sup>。2000 年から天然型 IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ -n1) 製剤が ATL の皮膚症状に対して保険適用であったが、現在は製造・販売が終了となっている。ステロイド外用や紫外線療法に抵抗性の症例に有用性が期待できる治療法である。本邦では 2014 年から菌状息肉症 (内臓浸潤期を除く) およびセザリ-症候群に対して遺伝子組み換え型 IFN $\gamma$ -1a (イムノマックス- $\gamma$  注) が保険適用となっているが、ATL に対して承認されているインターフェロン製剤はない。

#### ⑥ 単剤化学療法

皮膚病変を有する **indolent type ATL** は、前述のように皮膚病変を伴わない例と比較して予後が不良であるため、ステロイド外用、紫外線療法、放射線療法などの **skin-directed therapy** やレチノイド、IFN- $\gamma$  療法などの全身療法に抵抗性で症状緩和が困難となり、かつ多剤併用化学療法が適応とならない症例に対しては単剤の化学療法が考慮される。

現在、ATL に対する単剤化学療法としては、経口内服剤として VP-16 やソブゾキサン、レナリドミド、点滴注射剤としてモガムリズマブ、ペントスタチンが使用される (レナリドミド、モガムリズマブについては後述する)。全ての臨床病型を含めた 1 件の非ランダム化比較試験では、VP-16 25 mg + プレドニゾン 10 mg の連日内服療法 (8 例) と OPEC/MPEC 多剤併用化学療法 (79 例) が検討され、MST はそれぞれ 18.0 か月、7.1 か月であったと報告されている<sup>28)</sup>。また、7 例の ATL に対して VP-16 低用量長期経口投与 (25-100 mg/日) を行い、7 例中 4 例で CR (CR 率 57.1%)、1 例で PR が得られ、奏効率は 71.4% であったとの報告もある<sup>29)</sup>。皮膚症状に対する効果については、VP-16 50 mg の連日内服 (3 週投薬、2 週休薬を 1 クールとし、4 クール施行) で紅斑の色素沈着を認めたという報告がなされている<sup>30)</sup>。皮膚病変を有するくすぶり型 ATL 62 例を対象に、初期治療として、放射線療法、紫外線療法を含む **skin-directed therapy** のみの治療群 29 例、経口 VP-16 25-75 mg + プレドニゾン 10-20 mg の内服治療群 (2-4 週投薬、1 週休薬あるいは連日; VP-16 とプレドニゾン併用; EP) 14 例、EP + **skin-directed therapy** 治療群 19 例を比較した後方視的研究がある。この解析では EP + **skin-directed therapy** 群で他の 2 群と比較して OS, PFS とともに優れていたと

報告されている<sup>31)</sup>。ソブゾキサンについてはプレドニゾン内服との併用で、急性型 ATL に対する多剤併用化学療法後に再燃した皮膚病変に対して CR が得られた症例<sup>32)</sup>、CHOP 療法が無効のリンパ腫型 ATL に対して単独療法で2年以上 CR が維持できた症例<sup>33)</sup>、リンパ腫型 ATL に対する同種造血幹細胞移植後に再発した皮膚病変がソブゾキサン 400 mg/日およびプレドニゾン 10 mg/日の内服で消退した症例<sup>34)</sup>、急性転化した慢性型 ATL に対してソブゾキサンと VP-16 の内服を併用して2年間 CR を維持できた症例<sup>35)</sup>が報告されている。皮膚病変だけでなく、全身的な効果も期待されるが、多数例での解析が必要である。

#### ⑦ 多剤併用化学療法

単剤化学療法に抵抗性の場合には、aggressive type ATL に準じた多剤併用化学療法が行われる。多剤併用化学療法については日本血液学会の造血器腫瘍ガイドラインを参照されたい<sup>17)</sup>。

#### ⑧ モガムリズマブ

ヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体製剤であり、2012 年 5 月に再発または難治性の CCR4 陽性成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の治療薬として発売された。2014 年 3 月からは再発または難治性の CCR4 陽性の末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL) および CTCL に適応が拡大されている。さらに、2014 年 12 月 18 日には、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL を適応症とする一部変更承認を取得している。本邦で実施された CCR4 陽性の再発または再燃の ATL に対する臨床第II相試験では、総合最良効果での奏効率 50.0% (26 例中 CR 8 例, PR 5 例) と高い臨床効果が得られ、その中でも特に末梢血病変 (100%)、皮膚病変 (8 例中 5 例) での効果が高いことが報告された<sup>36)</sup>。但し、本試験は 1 レジメン以上の化学療法を受け、直近の化学療法により奏効 (CR または PR) が得られた後の、再発または再燃の急性型、リンパ腫型及び予後不良因子のある慢性型を対象として、単剤投与で行われたものである。再発・難治例での他剤との併用や、くすぶり型に対するまとまったデータはないので、使用にあたっては慎重に適応を判断する必要がある。一方、本試験では非血液毒性として、投与時反応 (89%)、発熱 (82%) に次いで高頻度 (63%) で皮膚障害が報告されている。Grade 3 以上が 5 例あり、スティーブンス・ジョンソン症候群などの重症例もみられている。皮膚障害と本剤の投与回数との関連が示唆されており、また、8 回 (週 1 回投与) の投与期間のうち、多くの例で 5 回目以降に皮膚障害が発症している。投与にあたっては皮膚障害に対する十分な注意が必要である。

また、2014 年 12 月には、化学療法未治療の CCR4 陽性の ATL にも適応が拡大された。適応拡大の根拠となった臨床試験の対象は、化学療法未治療の急性型、リンパ腫型及び予

後不良因子のある慢性型であり、またモガムリズマブと VCAP/AMP/VECP 療法との併用で試験が行われた。化学療法未治療例における単剤での使用経験はなく、くすぶり型や予後不良因子のない慢性型を対象とした試験は行われていない。

また、再発または難治性の CTCL に対しては、2018 年 8 月から効能効果および用法用量の一部変更が承認された。腫瘍細胞における CCR4 発現の有無の確認が必須ではなくなったほか、1 週間間隔で 5 回投与した後、2 週間間隔で投与継続することになった。

### ⑨ レナリドミド

レナリドミドは免疫調整薬であり、造血器腫瘍細胞に対する細胞増殖抑制作用により抗腫瘍効果を発揮する。従来多発性骨髄腫の治療に用いられてきたが、再発または再燃の aggressive type ATL に対する国内第 II 相試験が行われ、総合効果 42%、無増悪生存期間の中央値 3.8 か月、生存期間の中央値 20.3 か月という成績が得られた<sup>37)</sup>。この結果から、2017 年 3 月に再発または難治性の ATL の治療薬として承認された。本薬剤は内服薬であり、外来通院で使用できる利点があるが、副作用として好中球減少、血小板減少の頻度が高いため、定期的に血液検査を行うなど注意深い管理が必要である。皮膚障害も発症することがあり、特にモガムリズマブ治療後に本剤を投与した際には頻度が高くなる傾向があるため注意を要する。またサリドマイド誘導体であるため、避妊の指導が必要である。適応は再発または難治性の ATL であり、また indolent type ATL を対象とした臨床試験は行われていない。

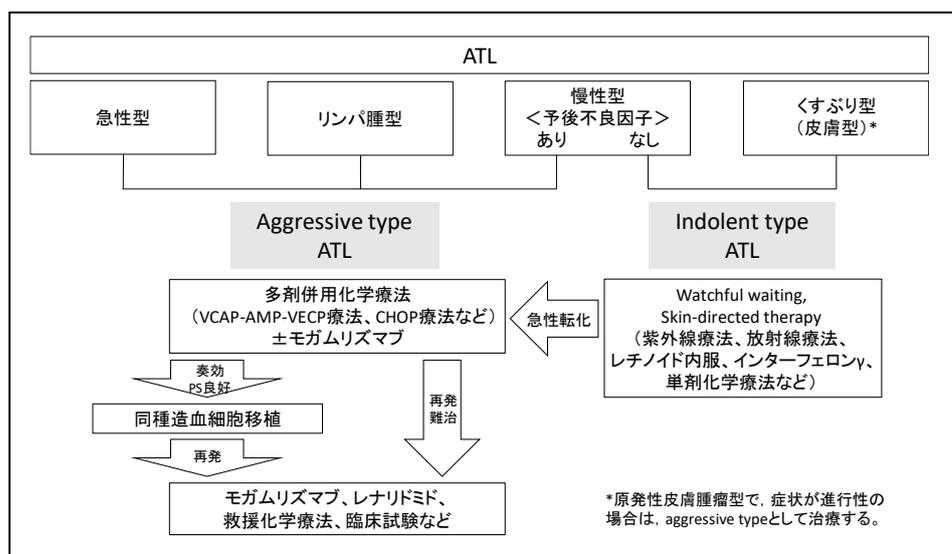


図 1 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の治療アルゴリズム

文献

- 1) 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.
- 2) 山田 恭暉, 跡上 直, 長谷川 寛雄, 他: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)全国調査 臨床血液 2011; 52: 1765-1771.
- 3) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I: Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis*, 2016;16: 1246-1254.
- 4) Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al: Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. *Cancer Sci*, 2017;108: 2478-2486.
- 5) Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K, et al: Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukaemia/lymphoma. *Br J Dermatol*, 2005; 152: 76-81.
- 6) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005; 105: 3768-3785.
- 7) Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T: Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol*, 1999; 26: 785-790.
- 8) Sawada Y, Hino R, Hama K, et al: Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 2011; 117: 3961-3967.
- 9) Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al: CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 5494-5500.
- 10) Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, et al: Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome. *Clin Cancer Res*, 2003; 9: 3625-3634.
- 11) Shimoyama M: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984–1987). *Br J Haematol*, 1991; 79: 428–437.
- 12) Amano M, Kurokawa M, Ogata K, Itoh H, Kataoka H, Setoyama M: New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma: human T-lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. *J Dermatol*, 2008; 35: 270-275.

- 13) Yonekura K, Utsunomiya A, Seto M, et al: Human T-lymphotropic virus type I proviral loads in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: Comparison between cutaneous type and other subtypes. *J Dermatol*, 2015; 42: 1143-1148.
- 14) Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al: Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood*, 2015; 126: 2570-2577.
- 15) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al: Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*, 2010; 115: 4337-4343.
- 16) Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, et al: Prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*, 2017; 130: 39-47.
- 17) 日本血液学会編 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版, 東京, 金原出版, 2018 年.
- 18) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 5458-5464.
- 19) Cook LB, Fuji S, Hermine O, et al: Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 677-687.
- 20) Sugaya M, Hamada T, Kawai K, et al: Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): a consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. *J Dermatol*, 2013; 40: 2-14.
- 21) 片平充彦, 溝口志真子, 田中昭人, 瀬戸山 充, 神崎 保: 成人 T 細胞白血病 (ATL) 患者の皮膚病変に対する治療法の比較検討. *皮膚のリンパ腫*, 1999; XVIII : 46-9.
- 22) 飴野 彩, 市川 裕子, 青山 裕美, 北島 康雄, 原 武志, 森脇 久隆: Narrow-Band UVB 療法による治療で一時的な効果を得られた成人 T 細胞白血病/リンパ腫の 1 例. *皮膚科の臨床*, 2008; 50: 133-136
- 23) 加藤 理子, 稲富 徹: 表皮向性を欠いた成人 T 細胞白血病/リンパ腫皮膚型の 1 例 Narrow-Band UVB 療法の試み. *皮膚科の臨床*, 2009; 51: 987-991
- 24) 小林 律子, 善家 由香理, 梶原 朋恵, 西山 浩美, 中野 敏明, 原田 晴美, 衛藤 光: 皮膚病変に NB-UVB 療法が奏効した成人 T 細胞白血病/リンパ腫. *皮膚病診療*, 2010; 32: 163-166
- 25) Simone CB 2nd, Morris JC, Stewart DM, et al. Radiation therapy for the management of patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 2012; 120: 1816-181.
- 26) Yonekura K, Takeda K, Kawakami N, et al. Therapeutic Efficacy of Etrretinate on Cutaneous-type Adult T-cell Leukemia-Lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2019; 99: 774-776.

- 27) 石原和之. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫を対象とした OH-6000 の後期臨床第 II 相試験. *Skin Cancer*, 1997;12:301-314.
- 28) Matsushita K, Matsumoto T, Ohtsubo H, et al. Long-term maintenance combination chemotherapy with OPEC/MPEC (Vincristin or Methotrexate, Prednisolone, Etoposide and Cyclophosphamide) or with daily oral etoposide and prednisolone can improve survival and quality of life in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 1999; 36: 67-75.
- 29) 江副 彩乃, 幸田 久平, 平山 泰生, 他. Etoposide 少量長期経口投与が奏効して長期生存が得られた成人 T 細胞白血病の 2 例. *癌と化学療法*, 1995; 22: 547-552.
- 30) 付 新佳, 又野 禎也, 網谷 茂樹, 他. 重篤な循環器疾患をもつ高齢成人 T 細胞白血病／リンパ腫に対する低用量 Etoposide の有効性. *癌と化学療法*, 2001; 28: 1269-1272.
- 31) Sawada Y, Shimauchi T, Yamaguchi T, et al. Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. *Leuk Lymphoma*, 2013; 54: 520-527.
- 32) 馬場 千晶, 川畑 久, 片平 充彦, 神崎 保. Sobuzoxane(MST-16)が著効を奏した ATL の 1 例. *Skin Cancer*, 2003; 18: 193-197
- 33) 酒井 力, 室谷 典義. CHOP 療法が無効で Sobuzoxane 単独が奏効し寛解になった血液透析患者に発症した成人 T 細胞白血病・リンパ腫. *癌と化学療法*, 2010 ; 37: 347-350
- 34) 今中 愛子, 藤川 奈穂, 白山 純実, 三井 秀紀, 八幡 陽子. ソブゾキサンのによって消退した成人 T 細胞白血病/リンパ腫の皮膚浸潤. *皮膚科の臨床*, 2010; 52: 889-892
- 35) 松尾 敦子, 緒方 亜紀, 水足 謙介, 彌永 和宏, 城野 昌義. 19 年間にわたり治療・経過観察できた慢性型 ATLL の 1 例. *西日本皮膚科*, 2014; 76: 115-120.
- 36) Ishida T, Ito A, Sato F, et al: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma : a multicenter phase II study, *J Clin Oncol*, 2012; 30: 837-842.
- 37) Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al. Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol*, 2016;34:4086-4093.

## B. 皮膚 B 細胞リンパ腫

### 1. 粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫および原発性皮膚濾胞中心リンパ腫

#### 1) 概説

2005 年の WHO-EROTC 分類<sup>1)</sup>で原発性皮膚 B 細胞リンパ腫の 1 病型として記載されて

いた原発性皮膚辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma, PCMZL) は、2008 年の WHO 分類第 4 版では皮膚原発が削除され、『節外性』の粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫 (MALT リンパ腫) (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma) に包括され、現在の 2016 年の改訂版に至る<sup>2)3)</sup>。一方、2018 年改訂の WHO-EORTC 分類では、PCMZL を粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫に包括させず、原発性皮膚辺縁帯リンパ腫 (primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCMZL) の名称を踏襲している<sup>4)</sup>。その根拠として、PCMZL は 2 サブセットに分けることができると概説されている<sup>5)</sup>。すなわち、多くの PCMZL は他臓器原発とは異なり、IgG, IgA, IgE のクラススイッチされた免疫グロブリンを発現し、CXCR3 の発現を欠くとされる<sup>6)7)</sup>。一方、少数の PCMZL は他臓器原発と同じように IgM と CXCR3 を発現し、皮膚外病変を合併しやすいとされている<sup>5)</sup>。従って、前者の存在によって、WHO-EORTC 分類は、PCMZL の独立性を重視している<sup>5)</sup>。本ガイドラインでは、こうした背景と引用文献で使用されている名称等から、粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫と PCMZL とが混在しているが、基本的には皮膚原発の症例を対象に述べていることをご理解いただきたい。

粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫と原発性皮膚濾胞中心リンパ腫 (primary cutaneous follicle center lymphoma, PCFCL) は予後良好の indolent 群として分類される。ここでも indolent 群として両者をまとめて、その治療方針について述べる。本邦における indolent 群に対する治療の第 1 選択は外科的切除や放射線療法である<sup>8)</sup>。一方、多発症例や広範囲に病変が分布する症例、再発性、難治性症例に対しては、リツキシマブ単剤投与 (静脈内) が選択される<sup>8)</sup>。2008 年の EORTC と ISCL による皮膚 B 細胞リンパ腫に対する治療指針によれば、孤立性/限局性病変を有する PCMZL, PCFCL に対する第 1 選択治療は、両者ともに局所放射線療法と外科的切除とされている<sup>9)</sup>。多発病変については、wait-and-see, 局所放射線療法、そしてリツキシマブ単剤投与 (静脈内) が挙げられている<sup>9)</sup>。一方、孤立性/限局性病変または多発性病変に対するその他の治療としては、IFN- $\alpha$ , リツキシマブ局所投与、ステロイド外用、ステロイド局所投与、多剤併用化学療法等が推奨されているが、本邦では承認されていないものも含まれる<sup>8)9)</sup>。

## 2) 放射線療法

Senff らの大規模な多施設間、コホート研究による WHO-EORTC 分類に従った 153 例の皮膚 B 細胞リンパ腫 (PCMZL 25 例, PCFCL 101 例, PCDLBCL, LT [primary cutaneous diffuse large

B-cell lymphoma, leg type] 27例) の検討では、放射線照射量は中央値で 40 Gy であり、153 例中 151 例で CR (99%) が得られている<sup>10)</sup>。再発率は PCMZL 60%, PCFCL 29%, PCDLBCL, LT 64% であり、5 年生存率はそれぞれ、95%, 97%, 59% と報告されている<sup>10)</sup>。また、Senff らの PCMZL 132 例, PCFCL 460 例のメタアナリシスによると、それぞれ 130 例 (99%), 457 例 (99%) で CR が得られたとされる<sup>9)</sup>。PCMZL の 46% で、1 回かそれ以上の再発を認め、そのほとんどが皮膚への再発であり、同様に PCFCL での再発率は 47% であった<sup>9)</sup>。照射量は 30~45 Gy であったが、10 Gy といった低照射から 50 Gy にいたる高照射も存在した<sup>9)</sup>。Hamilton らの WHO-EORTC 分類に従った 111 例の indolent 群 (PCMZL, PCFCL, その他) の解析では、79% が放射線療法単独、11% が外科的治療単独、3% が化学療法単独、4% が放射線療法後の化学療法、3% が経過観察のみとする症例について解析がなされた<sup>11)</sup>。その結果、放射線療法群の 98% で局所コントロールが可能であり、放射線照射部位での再発率は 2% であったのに対し、外科的切除単独では 33% に再発を認めたと報告している<sup>11)</sup>。

Neelis らは 18 例の indolent 群 (PCMZL 10 例, PCFCL 8 例) 全 44 病変に対する 4 Gy の姑息的照射について検討し、75% で CR, 11% で PR, 13% で SD であり、全奏効率 (CR+PR) は 86% であったと報告している<sup>12)</sup>。しかし、6.3 か月後 (中央値) では 44 病変中 13 病変 (29.5%) で従来の 20 Gy での再照射が必要であったとも報告している<sup>12)</sup>。Akhtari ら<sup>13)</sup> の症例集積研究では、PCDLBCL, LT を除く皮膚 B 細胞リンパ腫 39 例, 全 42 病変について検討がなされ、全病変で CR が得られ、非照射部位での再発が 7 例で認められたとされる (17.9%)。照射量の検討では、12 Gy 以下の低用量照射群とそれ以上の照射群で、無増悪生存期間 (PFS) と生存率 (OS) に有意差は認められなかった<sup>13)</sup>。

また、International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) が提唱するガイドラインでは、PCMZL, PCFCL に対して根治目的では 24-30 Gy の照射を推奨しており、緩和目的での 4Gy の選択も示している<sup>14)</sup>。

従って、孤立性、限局性病変を有する indolent 群に対する放射線照射は非常に高い奏効率が期待できるが、再発率も比較的高いといえる。またその照射量については、今後の検討が必要である。

### 3) 外科的切除

Senff らのメタアナリシスでは、PCMZL 75 例, PCFCL 93 例をまとめており、CR 率はそれぞれ 99%, 98% であるものの、それぞれ約 40% で再発も認めたと報告している<sup>9)</sup>。Parbhakar

らは 25 例の indolent 群のうち、放射線療法群 16 例（PCMZL 7 例、PCFCL 7 例、Large B-cell 2 例）と外科的治療群 9 例（PCMZL 6 例、PCFCL 3 例）を検討している<sup>15)</sup>。その結果、放射線療法群の観察期間は 3.75 年で、再発は 1 例（6.3 %）であった<sup>15)</sup>。一方、外科的治療群の観察期間は 4.2 年間であり、再発および有害事象は認められなかったと報告している<sup>15)</sup>。Servitje らによる外科的切除、局所放射線療法、あるいは両者併用の治療が初回治療として施された 137 例の PCMZL の解析によると、137 例中 121 例（88 %）で CR が得られており、121 例中 53 例（44 %）で再発を認めている。無病生存期間は 47 か月であり、外科的切除群と放射線療法群とで、再発率や無病生存期間に差はなかったが、外科的切除単独群においては局所再発が懸念されている<sup>16)</sup>。

従って、孤立性、限局性病変を有する indolent 群に対する外科的切除は、放射線療法と同程度に高い奏効率が期待できるが、再発率も比較的高いといえる。

#### 4) リツキシマブ単剤全身投与

Indolent 群に対するリツキシマブ単剤全身投与の効果について、これまでランダム化及び非ランダム化比較試験はない。Gellrich らは、皮膚 B 細胞リンパ腫（PCMZL 1 例、PCFCL 8 例、DLCBL 1 例）の 10 例に対してリツキシマブ 8 クールの投与を行い、70 %で CR が得られたと報告している<sup>17)</sup>。Fink-Puches らは、indolent 群（PCMZL 1 例、PCFCL 1 例）の 2 例に対して CR を得ている<sup>18)</sup>。Kerl らは、PCMZL 1 例、PCFCL 1 例の 2 例に対して両者とも CR を得ている<sup>19)</sup>。これら症例も含めた、Senff らのメタアナリシス<sup>9)</sup>では、PCMZL 3 例、PCFCL 28 例の解析がなされ、PCMZL の 3 例中 2 例（67 %）で CR が得られ、その 2 例中 1 例（50 %）で再発が認められた。一方、PCFCL の 28 例中 21 例で CR（75 %）、6 例で PR（21.4 %）、1 例で PD（3.5 %）を達成するも、CR 21 例中の 4 例（19 %）で再発が認められている。

Valencak らは、5 例の PCMZL、11 例の PCFCL の計 16 例に対して 4-6 週間の投与を試み、14 例（87.5 %）に CR、2 例に PR を得ている<sup>20)</sup>。しかし、CR 14 例中 5 例（35 %）で 6-37 か月以内に再発を認めたとも報告している<sup>20)</sup>。Morales らの 15 例の indolent 群（PCMZL 5 例、PCFCL 10 例）の解析によれば、60 %で CR、27 %で PR が得られている<sup>21)</sup>。この報告によれば、平均 36 か月の観察期間において、5 例中 3 例（60 %）の PCMZL で効果を認め、奏効期間の中央値は 24 か月であった<sup>21)</sup>。

Quéreux らは、11 例の多発病変を有する PCFCL を解析し、観察期間 9-65 か月（中央値 30 か月）で 64 %（11 例中 7 例）に CR が得られたと報告している<sup>22)</sup>。この CR 7 例中の 5 例で再発を認め、無病生存期間は 23.6 か月であったとしている<sup>22)</sup>。Brandenburg らは、2 例

の PCMZL, 11 例の PCFCL, 5 例の PCLBCL, leg type を解析し, 全奏効率 89 %, 52 か月の観察期間中 81 %の症例で再発を認め, CR 期間は 25 か月と報告している<sup>23)</sup>. 従って, リツキシマブ単剤全身投与は多発病変例や再発例, 皮膚外浸潤例に対して選択される治療として, 比較的奏効が期待出来る. 再発・難治例に対するリツキシマブと化学療法併用の有用性については CQ8 で取り上げた.

#### 5) リツキシマブ局所投与

Senff らのメタアナリシスでは, 9 例の PCMZL と 12 例の PCFCL へのリツキシマブ局所投与が検討されている<sup>9)</sup>. PCMZL では 9 例中 8 例 (89%), PCFCL では 12 例中 10 例 (83%) で CR が得られているが, 再発率はそれぞれ, 62 %と 40 %であった<sup>9)</sup>. Peñate らの indolent 群 35 例 (PCMZL 17 例, PCFCL 18 例) の解析では, 71 %に CR, 23 %に PR が得られ, 21 か月間の観察期間 (中央値) で, 無病生存期間は 114.1 週 (中央値) であったと報告している<sup>24)</sup>. Eberle らの indolent 群 11 例 (PCMZL 2 例, PCFCL 9 例) の解析では, 45 %に CR, 27 %に PR が得られ, 特に投与後にインフルエンザ様症状を呈した症例が比較的效果を示したとも報告している<sup>25)</sup>. リツキシマブ局所投与のプロトコールは, 報告毎に異なり, また本邦では保険未収載の投与方法である.

#### 6) 多剤併用化学療法

Indolent 群の皮膚 B 細胞リンパ腫に対して推奨される多剤併用化学療法のレジメはないのが現状である. しかし, 治療効果を解析された症例の多くは cyclophosphamide, doxorubicin (Adriamycin), oncovin (Vincristine), prednisone による CHOP が使用されている. Senff らのメタアナリシスでは, PCMZL 患者 33 例の CHOP 療法の効果が解析されており, 85 %に CR が得られ, 57 %に再発を認めたとされ<sup>9)</sup>. また, 同様に PCFCL に対して CHOP あるいは CHOP に類似したレジメを使用された 104 例の解析では, 85 %に CR が得られ, 48 %に再発を認めたと報告されている<sup>9)</sup>. 多剤併用化学療法を施行された indolent 群の多くは多発病変, 播種性あるいは巨大な腫瘍を伴う症例である.

#### 7) インターフェロン- $\alpha$ 局所投与

Indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫に対するインターフェロン(IFN)- $\alpha$ の局所投与に関する報告は限られており, その有効性については今後の検討が必要であり, また本邦では未承認である. Cozzio らは, PCMZL 8 例に週 3 回, 300 万単位の IFN- $\alpha$ -2a 局所投与の効果を報告

しており、全例が CR に達し、局所再発した 2 例も再投与で消退したと報告している<sup>26)</sup>。Senff らのメタアナリシスでは、7 例の PCFCL について検討がされている<sup>9)</sup>。治療方法は 100~600 万単位の週 3 回投与で実施され、全例 CR に達し、2 例で再発するも再投与で軽快したと報告されている<sup>9)</sup>。Vandersee らは 15 例の indolent 皮膚 B 細胞リンパ腫 (PCMZL, PCFCL) で検討し、全奏効率は 66.7 % で奏効者の全例で CR を認めている。40 か月の観察期間 (中央値) で奏効患者の 90 % に再発を認め、奏効期間は 15.5 か月であった<sup>27)</sup>。

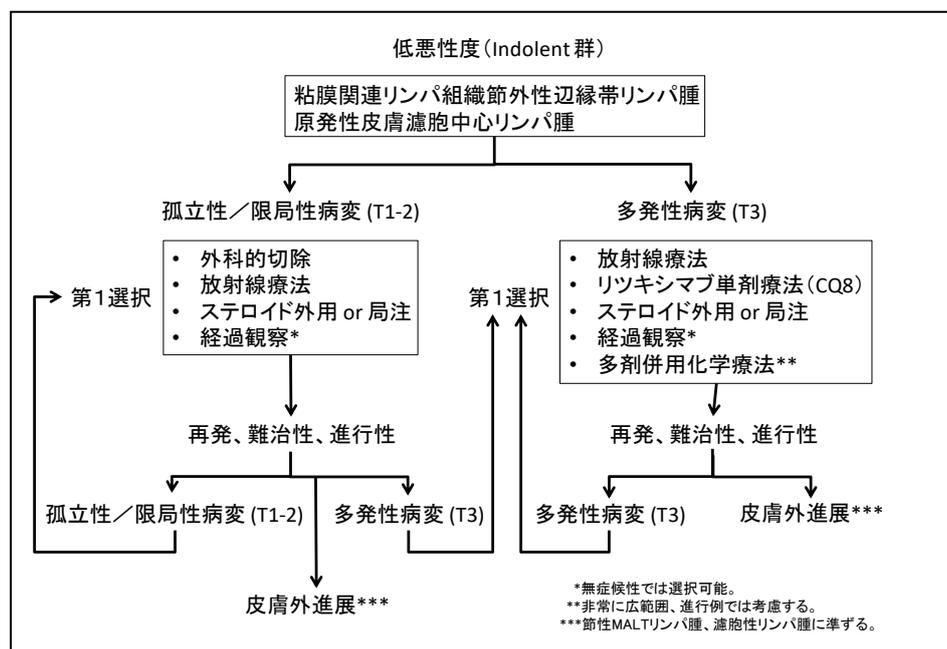


図 1 Indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫の治療アルゴリズム

#### 文献

- 1) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphoma. *Blood*, 2005; 105:3768-3785.
- 2) Isaacson PG, Chott A, Nakamura S, Müller-Hermelink, Harris NL, Swerdlow SH. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2008, 214-217.
- 3) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, revised 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2017.
- 4) Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R: *WHO Classification of Skin Tumours*, 4<sup>th</sup> Ed. Lyon:

IARC Press, 2018.

- 5) Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al: The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019; 133:1703-1714.
- 6) van Maldegem F, van Dijk R, Wormhoudt TA, et al: The majority of cutaneous marginal zone B-cell lymphomas expresses class-switched immunoglobulins and develops in a T-helper type 2 inflammatory environment. *Blood*, 2008; 112:3355-3361.
- 7) Edinger JT, Kant JA, Swerdlow SH: Cutaneous marginal zone lymphomas have distinctive features and include 2 subsets. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34:1830-1841.
- 8) 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編. 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン II : 第2部 皮膚リンパ腫診療ガイドライン, 第2版. 東京, 金原出版 : 2015, 172-175.
- 9) Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al: European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendation for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 2008; 112:1600-1609.
- 10) Senff NJ, Hoefnagel JJ, Keelis KJ, et al: Result of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1520-1526.
- 11) Hamilton SN, Wai ES, Tan K, et al: Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 87: 719-725.
- 12) Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, et al: Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Bio Phys*, 2009; 74: 154-158.
- 13) Akhtari M, Reddy JP, Pinnix CC, et al: Primary cutaneous B-cell lymphoma (non-leg type) has excellent outcomes even after very low dose radiation as single-modality therapy. *Leuk Lymphoma*, 2016; 57: 34-38.
- 14) Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al: Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biolo Phys*, 2015, 92:32-39.
- 15) Parbhakar S, Cin AD: Primary cutaneous B-cell lymphoma: Role of surgery. *Can J Plast Surg*, 2011; 19: e12-14.
- 16) Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, et al: Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma:

- response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 357-365.
- 17) Gellrich S, Muche JM, Wilks A, et al: Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas – an applicational observation. *Br J Dermatol*, 2005; 153: 167-173.
- 18) Fink-Puches R, Wolf IH, Zalaudek I, et al: Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 847-853.
- 19) Kerl K, Prins C, Saurat JH, et al: Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol*, 2006; 155: 1197-1200.
- 20) Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, et al: Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol*, 2009; 20:326-330.
- 21) Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al: Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59:953-957.
- 22) Quéreux G, Brocard A, Peuvrel L, et al: Systemic rituximab in multifocal primary cutaneous follicle centre lymphoma. *Acta Derm Venereol*, 2011; 91:562-567.
- 23) Brandenburg A, Humme D, Terhorst D, et al: Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2013; 169:1126-1132.
- 24) Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez LI, et al: Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol*, 2012; 167:174-179.
- 25) Eberle FC, Holstein J, Scheu A, et al: Intralesional anti-CD20 antibody for low-grade primary cutaneous B-cell lymphoma: Adverse reactions correlate with favorable clinical outcome. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2017; 15:319-323.
- 26) Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R, et al: Intra-lesional low-dose interferon a 2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2006; 47:865-869.
- 27) Vandersee S, Terhorst D, Humme D, Beyer M: Treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas with subcutaneous interferon-alpha. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70:709-715.

## 2. 原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，下肢型

原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，下肢型 (primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type)は原発性皮膚B細胞リンパ腫の中では生命予後不良でアグレッシブリンパ腫に位置づけられる。高齢女性の下肢に好発し，2005年のWHO-EORTC分類で正式に独立病型として記載された<sup>1)</sup>。2008年の造血器腫瘍のWHO分類第4版を経て，改訂第4版でも独立した病型として記載されている<sup>2)3)</sup>。希少疾患であるために治療法とその効果・予後に関する十分なエビデンスのある研究は少なく，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に準じてR-CHOPが第一選択として推奨されている<sup>4)5)</sup>。以下に列举する数件の症例集積研究の結果もこれを支持するものと考えられる。1件目の症例集積研究では，25例に対しリツキシマブを併用した化学療法（そのうち，R-CHOPは21例）は，23例でCRを得たと報告している<sup>6)</sup>。2件目の症例集積研究では，多施設間の60例による検討を行っており，リツキシマブを併用した多剤併用化学療法群が統計学的有意差はないものの91.6%でCRを得ており，リツキシマブを使用しない他治療群よりも短期間での生存率が高かったと報告している<sup>7)</sup>。3件目の症例集積研究では，多施設間の115例による検討を行い，期間1（1998-2003年：54例）と期間2（2004-2010年：61例）での疾患特異的3年・5年生存率は，期間1で55%・46%，期間2で74%・66%と期間2群で有意に生命予後が良好であったとしている。リツキシマブを併用した多剤化学療法は期間1で16.7%，期間2で88.5%に施行され，多変量解析で独立した生命予後不良因子は，リツキシマブを併用した多剤併用化学療法以外の治療法であったとしている<sup>8)</sup>。ただし，この研究では両群の歴史的なバイアスを検討できていないので，研究結果の援用は慎重にすべきである。本病型は高齢者に多く，PSの低下や合併症のため，多剤併用化学療法のリスクが高い場合が多い。限局性病変を有する高齢患者に対する治療選択はCQ9で取り上げた。

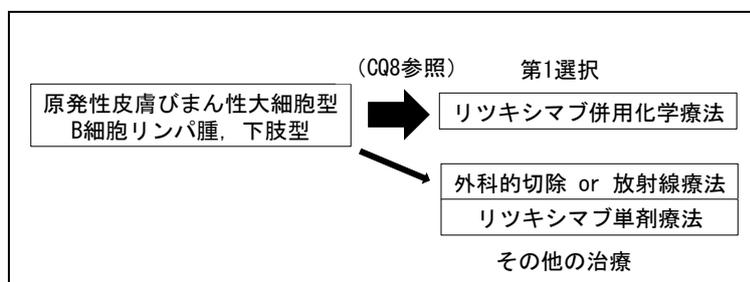


図1 原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，下肢型の治療アルゴリズム

## 文献

- 1) Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005;105:3768-3785.
- 2) Meijer CJLM, Vergier B, Duncan LM, Willemze R: Primary cutaneous DLBCL, leg type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2008; 242.
- 3) Willemze R, Vergier B, Duncan LM: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, revised 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2017; 303-304.
- 4) Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al: European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 2008; 112: 1600-1609.
- 5) 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編. 科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインII: 第2部 皮膚リンパ腫診療ガイドライン, 第2版. 東京, 金原出版: 2015, 175-177.
- 6) Grange F, Maubec E, Bagot M, et al: Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol*, 2009;145:329-330.
- 7) Grange F, Beylot-Barry M, Courville P et al: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*, 2007;143:1144-1150.
- 8) Grange F, Joly P, Barbe C, et al: Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014;150:535-541.

## C. その他のまれなリンパ腫・リンパ増殖異常症

上記で解説した病型のほかにも皮膚リンパ腫には希な病型が多数認められる。これらはWHO分類第4版に暫定病型として記載されていたが、いまだリンパ腫としての位置づけが確立していない病型やWHO分類改訂第4版に新たに暫定病型として記載されたものなどが含まれる。いずれも症例数が極めて少ないため、治療の選択肢や奏効率について明からデータがないためガイドラインとして治療法を推奨することは困難である。これらの病型については疾患概念や病型の特徴、診断に必要な検査結果、治療の現状を紹介するにとどめる。

## 1. 原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症(primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disorder)

本病型は WHO 分類第 4 版から暫定病型として記載された<sup>1)</sup>. その際には“T-cell lymphoma”と記載されていたが、予後良好であり何らかの抗原刺激に対する限定的なクローン性増殖を生じている状態と推測されるため<sup>2)</sup>, WHO 分類改訂第 4 版で“T-cell lymphoproliferative disorder”と改称された<sup>3)</sup>. まれに多発することがあるが、ほとんどは顔面・頭部に単発の赤色の結節, 局面を生じる<sup>4)</sup>. 組織所見では真皮内に結節状またはびまん性に密な小型から中型の軽度異型リンパ球浸潤を認める. 通常, 表皮向性は認められない. 免疫染色では異型リンパ球は CD3+CD4+CD8-TIA-1-granzyme B- である. また, PD-1, BCL6, CXCL13 陽性であり濾胞性ヘルパー T 細胞由来であることが示唆されている<sup>5)6)</sup>.

本病型は生命予後良好であり<sup>1)</sup>, 生検後の自然消退も見られる<sup>6)</sup>. 切除, 放射線療法, 副腎皮質ステロイド局注などが行われることが多い<sup>4)6)</sup>. 単発性病変の再発は稀であるが, 多発性病変を有する症例では比較的高頻度に再発が認められている<sup>7)</sup>. 広範囲に皮膚病変を有する症例や, 組織的に大型多形細胞の浸潤が顕著な症例は予後不良の場合があり, そのような症例は WHO 分類改訂第 4 版では末梢性 T リンパ腫, 非特定型に分類したほうがよいと記載されている<sup>3)</sup>.

## 2. 原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫

(primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)限局性に病変を生じている報告も見られるが, 多くは広範囲, 播種性に局面や腫瘤を生じ, 壊死・潰瘍化する<sup>8)</sup>. 早期に内臓浸潤を生じることが多いが, リンパ節病変は少ない<sup>8)9)</sup>. 組織的に異型リンパ球が表皮向性を示し, 真皮にも比較的密な腫瘍細胞浸潤を生じ, 毛包や汗腺などの付属器への浸潤・破壊も見られる<sup>3)</sup>. CD8 陽性菌状息肉症とは臨床, 組織所見で鑑別され, 本病型は菌状息肉症よりもリンパ腫細胞の異型が目立ち, 表皮向性は顕著であり pagetoid に表皮全体に浸潤することが多い. また, spongiosis を伴う表皮内浸潤, 表皮角化細胞の壊死を生じることがあり, 真皮上層に苔癬化を伴い帯状に浸潤することがある. 免疫染色では CD2-CD3+CD4-CD5-CD8+TIA-1+granzyme B+βF1+ であり, CD7 は症例によりさまざまである<sup>3)9)</sup>. 治療は PUVA や IFN- $\alpha$  の報告もあるが<sup>8)</sup>, 多くの症例で抗がん剤化学療法が行われている<sup>8)9)</sup>. 基本的には多剤併用化学療法の適応と考えられるが, 標準的な化学療法は示されていない. 診断後の生存期間中央値は 12 か月と報告されており, 生命予後不良である<sup>9)</sup>.

### 3. 原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫 (primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma)

皮膚に  $\gamma\delta$ T 細胞由来のリンパ腫細胞が浸潤する病型である。紅斑、局面、腫瘤、皮下硬結など多様な皮膚病変を生じ、潰瘍化がまれでない。四肢に好発するが、全身の広範囲に生じることが多く、比較的早期に他臓器浸潤を生じるが、リンパ節病変は希である<sup>10)</sup>。菌状息肉症やリンパ腫様丘疹症でも  $\gamma\delta$ T 細胞由来の場合があるが、通常の CD4 陽性  $\alpha\beta$ T 細胞の症例と経過に変わりはないため<sup>11)12)</sup>、本病型には含めない<sup>3)</sup>。

真皮および皮下脂肪織に腫瘍細胞の浸潤を生じ、表皮向性を示す場合もある。皮下脂肪織主体に浸潤することもあり、その場合には皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫との鑑別が必要である。腫瘍細胞は一般に中型から大型の異型が目立ち CD2+cCD3+CD56+TIA-1+granzyme B+であり、CD4、CD8 は一般に陰性であるが CD8 陽性例もある。 $\delta$ 1 陽性を確認することが望ましいが、実施できない場合には  $\beta$ F1 陰性を確認する必要がある。いずれも施行できない場合には  $\gamma\delta$ T 細胞の確定は難しく、末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型との鑑別が困難である。基本的には多剤併用化学療法の適応であるが、症例数が少なくいため推奨されている化学療法はない。進行が緩徐な場合には紫外線療法や電子線療法も適応になる。早期に皮膚外へ浸潤することが多く、診断後の生存中央値は約 15 か月とされており<sup>10)13)</sup>、生命予後不良であるが、最近では診断後の生存期間中央値は 31 か月との報告もあり<sup>14)</sup>、特に表皮向性が著明な症例は真皮や皮下組織主体に浸潤している症例よりも予後良好であると報告されている<sup>15)</sup>。

### 4. 原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫(primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoma)

身体の末端部に生じるのが特徴的なリンパ腫であり、WHO 分類改訂第 4 版から暫定病型として記載された<sup>3)</sup>。ほとんどが単発で耳介に最も好発し、約 60%を占める。そのほか、鼻部が 20%、足部が 8%であり、まれに眼瞼や手にも生じる<sup>16)18)</sup>。組織的には中型異型細胞が真皮内に monotonous に増殖し、反応性の B 細胞集簇集がみられることがある。異型細胞は CD3+CD4-CD8+TIA1+ $\beta$ F1 陽性であり、CD2、CD5、CD7 は陽性であるが、発現が減弱しているものも見られる<sup>3)</sup>。予後は良好であり、切除または放射線療法が行われる。リンパ節や他臓器浸潤例はなく全身療法は通常不要である<sup>3)</sup>。

### 5. 種痘様水疱症様リンパ増殖異常症 (hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder)

小児期に生じる EB ウイルス陽性リンパ増殖症であり、WHO 分類第 4 版では“lymphoma”と

記載されたが<sup>1)</sup>、改訂第4版では慢性活動性EBウイルス感染症と一連の病態であることからリンパ増殖異常症と改称された<sup>3)</sup>。小児期に露光部に小水疱を生じ、自然寛解する種痘様水疱症よりも個疹が大きく、数も多い。潰瘍化、癬痕化することも多く、非露光部にも同様の皮疹を生じたり、発熱、肝機能障害などの全身症状を伴うこともある。病変部では真皮内に小型で異型が目立たないリンパ球が血管周囲性、または比較的密に浸潤しており、表皮内に浸潤することや血管壁への浸潤も見られる。EB陽性浸潤リンパ球は通常T細胞であるがNK細胞のこともあり。多くの患者が全身性のT細胞またはNK細胞リンパ球増多症を生じ生命予後は不良であるが、リンパ増多症を生じるまでの期間はさまざまである。標準的な治療は確立しておらず、患者の病状に応じ決定する<sup>3)</sup>。

#### 6. 末梢性T細胞リンパ腫、非特定型 (peripheral T-cell lymphoma, NOS)

WHO第4版ではprimary cutaneousとして記載されていたが<sup>1)</sup>、改訂第4版では皮膚外に生じる症例とともに末梢性T細胞リンパ腫、非特定型にまとめられた。診断時に皮膚以外に病変がなく、他のリンパ腫病型に分類されない症例であり、臨床症状、経過はさまざまである<sup>19) 20)</sup>。治療は放射線療法、切除、紫外線療法、抗がん剤化学療法等さまざまな治療が行われているが、症状・経過がさまざまであり特定の治療を推奨することは困難である。病状、進行度、皮膚外病変の有無により適切な治療を選択する。

#### 7. EBV陽性粘膜皮膚潰瘍(EBV-positive mucocutaneous ulcer)

粘膜、皮膚に浅く境界明瞭な不整形潰瘍を形成するリンパ増殖症であり、WHO分類改訂第4版に暫定病型として記載された<sup>3)</sup>。医原性免疫抑制、加齢、HIV感染等に伴う免疫低下により発症し<sup>21) 22)</sup>、Dojcinovらが報告した26例では9例が免疫抑制剤を投与されていた<sup>21)</sup>。平均年齢は免疫抑制剤投与されている患者では66歳、免疫抑制剤投与歴のない患者では79歳であり、投与歴のある患者が若年発症の傾向がある。発症部位は口腔粘膜、舌、咽頭、口蓋、口囲皮膚等の口腔付近が77% (20例) 多くを占め、口囲以外の皮膚や消化管発症などの報告がある<sup>21)</sup>。組織的特徴としてはリンパ球、centroblast, immunoblast, 形質細胞、組織球など多様な細胞浸潤を生じる。大型異型核を有するReed-Sternberg (RS)様細胞がさまざまな比率で混在しているおり、背景のリンパ球はくびれのある中型の核を有する。血管壁近傍に大型の単核細胞集簇がみられ、血管壁への浸潤や血栓形成がみられる<sup>21)</sup>。大型の免疫芽球様、RS様細胞はCD20発現が減弱することがあるが、CD79aやPAX5、Oct-2は高率に陽性でありB細胞の表面形質を示す。CD15は一部の細胞のみ陽性で、CD30、EBERは全

例陽性である。経過が判明している免疫抑制剤投与例は減量で全例 CR，免疫抑制剤を投与されていない高齢発症者でも大部分は自然消退するが，放射線療法やリツキシマブ，抗がん剤化学療法が施行された例は報告されている<sup>21)</sup>。

#### 文献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2008.
- 2) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127: 2375-2390
- 3) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, revised 4<sup>th</sup> Ed. Lyon: IARC Press, 2017.
- 4) Garcia-Herrera A, Colomo L, Camós M et al: Primary cutaneous small/medium CD4 positive T-cell lymphomas: A heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 3364-3371.
- 5) Rodriguez Pinilla SM, Roncador G, Rodriguez-Peralto JL, et al: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol*, 2009; 33: 81-90.
- 6) Cetinözman F1, Jansen PM, Willemze R: Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2012; 36: 109-116.
- 7) Alberti-Violetti S, Torres-Cabala CA, Talpur R, et al: Clinicopathological and molecular study of primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*, 2016; 43: 1121-1130.
- 8) Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, et al: Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*, 1999; 155: 483-492.
- 9) Robson A, Assaf C, Bagot M, et al: Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology*, 2015; 67: 425-441.
- 10) Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al: Gamma-delta T-cell phenotype is associated with

- significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2003; 101: 3407-3412.
- 11) Rodríguez-Pinilla SM, Ortiz-Romero PL, Monsalvez V, et al: TCR- $\gamma$  expression in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 2013; 37: 375-384.
  - 12) Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L: The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol*, 2008; 159: 881-886.
  - 13) Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*, 2008; 111: 838-845.
  - 14) Guitart J, Weisenburger DD, Subtil A, et al: Cutaneous  $\gamma\delta$  T-cell lymphomas: a spectrum of presentations with overlap with other cytotoxic lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 2012; 36: 1656-1665.
  - 15) Merrill ED, Agbay R, Miranda RN, et al: Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas Showing Gamma-Delta ( $\gamma\delta$ ) Phenotype and Predominantly Epidermotropic Pattern are Clinicopathologically Distinct From Classic Primary Cutaneous  $\gamma\delta$  T-Cell Lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 2017; 41: 204-215.
  - 16) Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, et al: Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*, 2007; 31: 1887-1892.
  - 17) Greenblatt D, Ally M, Child F, et al: Indolent CD8(+) lymphoid proliferation of acral sites: a clinicopathologic study of six patients with some atypical features. *J Cutan Pathol*, 2013; 40: 248-258.
  - 18) Kluk J, Kai A, Koch D, et al: Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of acral sites: three further cases of a rare entity and an update on a unique patient. *J Cutan Pathol*, 2016; 43: 125-136.
  - 19) Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, et al: Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood*, 2003; 102: 2213-2219.
  - 20) Tolkachjov SN, Weenig RH, Comfere NI: Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A single-center prognostic analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75: 992-999.
  - 21) Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES: EBV positive mucocutaneous ulcer--a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*, 2010; 34: 405-417.
  - 22) Bunn B, van Heerden W: EBV-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity associated with HIV/AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015; 120: 725-732.

## 第4章 クリニカルクエスチョン (CQ) と推奨

CQ1	ステロイド外用/紫外線療法に対して治療抵抗性の早期菌状息肉症（病期 IIA まで）に対し，追加治療としてレチノイドはインターフェロン- $\gamma$ よりも推奨できるか？
推奨	治療抵抗性の早期菌状息肉症（病期 IIA まで）に対し，追加治療としてまずはインターフェロン- $\gamma$ を提案する。  GRADE 2D（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：非常に低）

付帯事項：患者ごとに通院背景や費用負担が異なるため，通院に利便性の高い内服レチノイドと奏効率の高い点滴インターフェロン- $\gamma$ のどちらが長期にわたり治療介入ができる治療か，それぞれの患者ごとに検討する必要がある。

パネル会議での投票結果（投票者数：8名）

- 1回目 介入することを弱く推奨する：3/8  
介入しないことを弱く推奨する：5/8
- 2回目 介入することを弱く推奨する：0/8  
介入しないことを弱く推奨する：8/8

### 1. 背景，この問題の優先度

病期 IIA までの早期菌状息肉症においてステロイド外用と紫外線療法が第一選択として主に使用される。しかし，徐々に治療抵抗性を示した症例に対する追加治療の選択肢は，新薬の登場と共に多岐にわたる。本邦において既存治療として使用されているレチノイドのエトレチナートやインターフェロン- $\gamma$  は費用面でも使いやすい。また，レチノイドの新薬であるベキサロテンも経口製剤であるため通院治療が可能である。それぞれ副作用や費用も異なるため，治療抵抗性の早期菌状息肉症に対してどちらが推奨されるかを明らかにすることで選択の手助けになると期待される。また，菌状息肉症の治療は長期間にわたり，腫瘍期になると生存率が下がる。よって治療抵抗性の早期菌状息肉症の段階でより効果の高い治療を選択し，腫瘍期への移行を防ぐのが重要かつ優先されると考えられる。

### 2. 解説（エビデンスの要約）

レチノイドとインターフェロン- $\gamma$  を直接比較したランダム化比較試験(RCT)ならびに前向きコホート試験はなかった。よって早期菌状息肉症，もしくは進行期症例を含むものの

早期菌状息肉症の抽出が可能であった臨床試験論文を抽出した。また、早期菌状息肉症を対象としたベキサロテンの RCT が 1 件あったが、PUVA との併用群と対照 PUVA 群であったため PUVA によるバイアスが生じていた。

奏効率を直接比較した、エビデンスとして評価できる結果はなかった。ただし、菌状息肉症患者に対してレチノイドとインターフェロン- $\gamma$  それぞれシングルアームで奏効率を記載した文献が合計 4 件あった<sup>1)4)</sup>。早期菌状息肉症での奏効率はベキサロテンで 54% (15/28)<sup>1)</sup>と 62.5% (5/8)<sup>2)</sup>、インターフェロン- $\gamma$  で 90% (9/10)<sup>3)</sup>と 63% (17/27)<sup>4)</sup>であり、インターフェロン- $\gamma$  で同等以上の結果であった。奏効期間を記載した文献は合計 3 件あった。ベキサロテンは早期菌状息肉症で PUVA 併用群と対象 PUVA 群で 5.75 か月 (vs 9.66 か月)、HR 1.30 (0.77-2.21), log-rank 検定で p 値 0.325 と有意差なしであった<sup>5)</sup>。インターフェロン- $\gamma$  は中間値で 170 日や進行期を含む群で中央値 74 日であった<sup>4)</sup>。よって奏効期間での比較は困難であった。

無増悪期間に関しては進行期を含む菌状息肉症患者に対してインターフェロン- $\gamma$  による無増悪期間を記載した文献が 1 件あった<sup>3)</sup>。15 例中 13 例が PD にならなかったため統計はとれなかったが平均で 170 日 (29 日から 253 日以上) であった。また、全生存期間を直接比較した論文は見られなかった。

奏効前期間を直接比較した、エビデンスとして評価できる結果はなかった。ただし、菌状息肉症患者に対してレチノイドとインターフェロン- $\gamma$  それぞれシングルアームで奏効前期間を記載した文献が 4 件あった<sup>1)4)</sup>。ベキサロテンの日本人を対象とした臨床試験では 300mg/m<sup>2</sup> 群で 58 日<sup>2)</sup>、もう 1 件の論文では 300mg/m<sup>2</sup> 群で奏効前期間 8.1 週 (3.9-16.3) であった<sup>1)</sup>。インターフェロン- $\gamma$  では菌状息肉症患者 15 例中評価できた 11 例で中間値が 29 日<sup>3)</sup>、もう一つの筋肉内投与した論文では奏効前期間は全体で中央値 28 日 平均値 32.0 $\pm$ 22.9 日 (SD) であった<sup>4)</sup>。それぞれの数値は進行期群を含んでいるが、奏効前期間においてベキサロテン群で約 2 か月を示した 2 つの文献に対し、インターフェロン- $\gamma$  で約 1 か月とインターフェロン- $\gamma$  で奏効前期間が短い傾向があった。

有害事象を直接比較した、エビデンスとして評価できる結果はなかった。ただし、菌状息肉症患者に対してレチノイドとインターフェロン- $\gamma$  をそれぞれシングルアームで有害事象を記載した文献が 4 件あった<sup>1)4)</sup>。ベキサロテンの日本人の臨床試験では有害事象は 300mg 群の 13 例で甲状腺機能低下 92%、高コレステロール血症 77%、白血球もしくは好中球減少 25%、1 例は grade 4 の高トリグリセリド血症であった<sup>2)</sup>。有害事象による中止はなく、減量や休薬が対応可能であった。もう 1 件のベキサロテンの論文でも高脂血症と甲状

腺機能低下が認められた<sup>1)</sup>。インターフェロン- $\gamma$  点滴投与の臨床試験では、進行期の患者を含む内容でインフルエンザ様 15/15 100%、白血球減少 3/15 20% 食欲不振 20%以下 13%で好中球減少、便秘、肝機能異常、紅斑などの報告があった<sup>3)</sup>。筋肉内投与でも発熱 70.7%、全身倦怠感 48.7%、白血球減少 58.7%、GOT 上昇 51.2%、GPT 上昇 43.9%と同様の有害事象がみられた<sup>4)</sup>。

### 3. パネル会議

#### 3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質（確実性）はどうか？

比較検討した RCT や前向きコホート研究がなく、それぞれ単剤の研究報告しかなかった。よってエビデンスの確実性は「非常に低い」とした。

#### 3.2 利益と害のバランスはどうか？

効果を直接比較した文献はなく、有害事象の比較もそれぞれ特徴的な有害事象があるため利益と害のバランスはわからないとした。

#### 3.3 患者の価値観や希望はどうか？

進行期になると骨髄抑制をきたす化学療法が必要なケースが出てくるため、より効果があり、有害事象の管理がしやすい治療を選択すると考えられる。しかし、患者によって病院による投与経路の制限が想定される。点滴のインターフェロンよりも内服であるレチノイドの方が好まれるケースもある。また、介入頻度による治療費の変動があるため、患者により価値のばらつきが想定される。

#### 3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

どちらも保険診療で行える治療であるが、個々の体重や症状によって投与量と投与回数変動するため、月あたりのコストを比較するのは困難である。インターフェロン- $\gamma$  投与は初期に入院加療が必要になると考えられ、施設によって選択できない可能性がある。また、どちらも薬剤費のみで高額療養費制度の対象になる可能性がある。有害事象はどちらも通院にて対応可能なレベルである。よって病院による制限を考えると内服薬であるレチノイドによって不公平性は減少すると考えられた。

#### 3.5 推奨のグレーディング

パネル会議においては直接比較した研究がないため、それぞれの臨床試験論文を検討した。最初の投票ではレチノイドの推奨に3票、インターフェロン- $\gamma$ の推奨に5票の投票があった。その後の検討では、早期菌状息肉症に対する奏効率はインターフェロン- $\gamma$ で90%と高いが、評価方法が他と異なるため注意が必要との意見があった。奏効前期間においてもレチノイドの方が長い傾向があり、皮膚炎などの有害事象がインターフェロン- $\gamma$ の有害事象よりも強い印象があるという意見もあった。よって、まずはインターフェロン- $\gamma$ 投与の検討を提案するという結論になり、2回目の投票では全員一致で「介入しないことを弱く推奨」することになった。しかし、実際には点滴治療であるインターフェロン- $\gamma$ よりも内服のレチノイドの方が患者の利便性が高い。よって治療選択には患者ごとの通院環境や頻度、費用面を総合的に考えて、長期にわたり治療介入ができる治療をそれぞれ検討する必要がある。

#### 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)のガイドラインでは早期菌状息肉症に対してレチノイドとインターフェロン- $\alpha$ がsecond-lineとして記載されている。欧米ではインターフェロン- $\gamma$ よりも $\alpha$ が使用されているため、インターフェロン $\gamma$ の記載はない。逆に本邦では、インターフェロン- $\alpha$ は菌状息肉症に対して承認されておらず、事実上使用されていないと考えられる。

#### 5. 今後の研究の可能性

レチノイドのうち本邦で保険適用になっているベキサロテンとインターフェロン $\gamma$ のどちらが治療抵抗性の早期菌状息肉症に対して効果があるかに関するデータはなく、副作用マネジメントの煩雑さや点滴治療を行う環境の有無、費用の点で現状は選択されていると考えられる。よって今後求められるであろう、費用対効果の検討という点からも、早期菌状息肉症患者に対して両者を比較検討したRCTが望まれる。

#### 参考文献

- 1) Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al: Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 2001; 137:581-593.

- 2) Hamada T, Sugaya M, Tokura Y, et al: Phase I/II study of the oral retinoid X receptor agonist bexarotene in Japanese patients with cutaneous T-cell lymphomas. *J Dermatol*, 2017; 44: 135-142.
- 3) Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, et al: Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. *J Dermatol*, 2014; 41: 50-56.
- 4) 石原和之: 菌状息肉症に対する OH-6000 後期臨床第 2 相試験. *Skin Cancer*, 1993; 8: 352-367.
- 5) Whittaker S, Ortiz P, Dummer R, et al: Efficacy and safety of bexarotene combined with psoralen-ultraviolet A (PUVA) compared with PUVA treatment alone in stage IB-IIA mycosis fungoides: final results from the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force phase III randomized clinical trial (NCT00056056). *Br J Dermatol*, 2012; 167: 678-687.

CQ2	進行期菌状息肉症（病期 IIB 以上）に対する全身治療として、経口エトポシドはインターフェロン- $\gamma$ 、レチノイド、ボリノスタットよりも推奨できるか？
推奨	進行期菌状息肉症（病期 IIB 以上）に対する全身治療として経口エトポシドを第一選択としないことを提案する。 GRADE 2D（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：非常に低）

パネル会議での投票結果（投票者数：7名）

- 1 回目 介入することを弱く推奨する：4/7  
介入しないことを弱く推奨する：3/7
- 2 回目 介入することを弱く推奨する：0/7  
介入しないことを弱く推奨する：7/7

#### 1. 背景，この問題の優先度

病期 IIB 以上の進行期菌状息肉症は，ステロイド外用や紫外線療法といった皮膚をターゲットとした治療のみでは通常治療困難であり，薬物を用いた全身療法が必要となることが多い。進行期菌状息肉症は強力な多剤併用化学療法を行っても，長期寛解を得ることは通常困難であることから，全身への負担が比較的少ない薬物療法を行い，病勢をコントロールするという戦略が選択されることが多い。しかし，このような症例に使用できる薬剤の選択肢は，新薬の登場と共に多岐にわたる。比較的良好に知られている選択肢としてインタ

インターフェロン- $\gamma$ 、レチノイド、ポリノスタット、経口エトポシドがあるが、それぞれの作用機序、副作用、費用は異なることから、進行期の菌状息肉症に対してどれが推奨されるかを明らかにすることは治療選択の一助になると期待される。

## 2. 解説 (エビデンスの要約)

進行期菌状息肉症に対する経口エトポシドの有効性に関しては、経口投与のみについて検討した報告はなく、静注で導入し経口投与で維持を行う方法で検討した6例からなる症例集察研究が1件あるのみである<sup>1)</sup>。したがって、評価を行うために十分な症例数の研究はなく、また他剤と比較した報告もなかった。インターフェロン- $\gamma$ に関しては、2件のコホート研究があったが<sup>2)3)</sup>、症例数は15例と16例であり、プラセボや他剤との比較は行われていなかった。レチノイドに関しては、ベキサロテンを用いた3件のコホート研究と<sup>4)6)</sup>、1件の症例集積研究があった<sup>7)</sup>。ポリノスタットに関しては、1件のRCT<sup>8)</sup>、3件のコホート研究（その内1件は6例のみの検討）<sup>9)11)</sup>、1件の症例集積研究があったが<sup>12)</sup>、プラセボや他剤との比較に関しては1件のRCTにおいてモガムリズマブとの比較が行われているのみであった<sup>8)</sup>。

文献によって対象患者集団および人数、評価の方法および基準、評価のタイミングが大きく異なっている。また、各文献とも症例数が少なく、他の治療との併用が許されている研究も多い。交絡因子の十分な調整が行われているものではなく、バイアスリスクが高い。いずれのアウトカムにおいても、経口エトポシドとインターフェロン- $\gamma$ 、レチノイド、ポリノスタットの直接比較はできず、また現在あるデータでは間接的な比較も困難である。

奏効率に関しては、経口エトポシド（静注で導入し経口投与で維持を行う方法）は6例の検討で33.3%と報告されている<sup>1)</sup>。インターフェロン- $\gamma$ は、2件のコホート研究で73.3%<sup>2)</sup>、31%<sup>3)</sup>と報告されている。レチノイド（ベキサロテン）は、3件のコホート研究で45-61.5%と報告されており<sup>4)6)</sup>、Abbottらの後ろ向き症例集積研究<sup>7)</sup>では44%と報告している。ポリノスタットは、1件のRCTと3件のコホート研究で0-29.7%と報告されており、Koggeらの後ろ向き症例集積研究<sup>12)</sup>では33%と報告している。

無増悪期間については、経口エトポシドではデータがなかった。インターフェロン- $\gamma$ では、Sugayaらのコホート研究<sup>2)</sup>で170日以上（中央値）と報告されている。レチノイド（ベキサロテン）では、2件のコホート研究で30.0週<sup>4)</sup>、13.9週<sup>5)</sup>（中央値）と報告されており、また1件の後ろ向き症例集積研究で7か月（中央値）と報告している<sup>7)</sup>。ポリノスタットは、

1 件の RCT で 3.1 か月（中央値）<sup>8)</sup>、2 件のコホート研究で 12.1 週（中央値）<sup>9)</sup>、136.5 日（中央値）<sup>10)</sup>と報告されている。

奏効期間については、経口エトポシドではデータがなかった。インターフェロン- $\gamma$ では、Kaplan らのコホート研究<sup>3)</sup>で 10 か月（中央値）と報告されている。レチノイド（ベキサロテン）では、Duvic らのコホート研究<sup>5)</sup>で 299 日以上（中央値）と報告されており、また Abbott らの後ろ向き症例集積研究<sup>7)</sup>で 8 か月（中央値）と報告されている。ポリノスタットでは、1 件の RCT で 9.1 か月（中央値）<sup>8)</sup>、2 件のコホート研究で 15.1 週<sup>9)</sup>、185 日（中央値）<sup>10)</sup>と報告されており、また Kogge らの後ろ向き症例集積研究<sup>12)</sup>で 300 日（平均値）と報告されている。

全生存期間については、ポリノスタットのみ 1 件の RCT で、43.9 か月と報告されているが<sup>8)</sup>、経口エトポシド、インターフェロン- $\gamma$ 、レチノイド（ベキサロテン）では記載のある文献がなかった。

奏効までの期間については、経口エトポシドではデータがなかった。インターフェロン- $\gamma$ では、Sugaya らのコホート研究<sup>2)</sup>で 29 日（中央値）と報告されている。レチノイド（ベキサロテン）では、3 件のコホート研究で 8.1-25.7 週と報告されており<sup>4)-6)</sup>、また Abbott らの後ろ向き症例集積研究<sup>7)</sup>で 3 か月（中央値）と報告されている<sup>7)</sup>。ポリノスタットでは、1 件の RCT で 5.1 か月（中央値）<sup>8)</sup>、2 件のコホート研究で 55 日<sup>10)</sup>、11.9 週（中央値）<sup>9)</sup>と報告されており、また Kogge らの後ろ向き症例集積研究<sup>12)</sup>で 70 日（平均値）と報告されている。

これらの結果は、文献によって対象患者群および数、評価の方法・基準、評価のタイミングが大きく異なっているため、これらの数値を単純に比較することはできないが、奏効率でエトポシドが他の選択肢よりも優れているという結論は見いだせず、奏効率以外の効果に関するアウトカムに関してはエトポシドのデータが欠落していた。そのためエトポシドを他の治療よりも推奨するというエビデンスは得られなかった。

### 3. パネル会議

#### 3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質（確実性）はどうか？

経口エトポシドについては奏効率以外の有効性に関するアウトカム（無増悪生存期間、全生存期間等）に関するデータが得られず、奏効率に関しても他の治療と直接比較したデータは得られなかった。経口エトポシドよりも高い奏効率が報告されている薬剤もあるため、“選択しないことを提案する”としたがエビデンスの質は非常に低い。

### 3.2 利益と害のバランスはどうか？

実臨床ではいずれの治療選択も比較的高齢者でも忍容性が高いが、経口エトポシドと他の治療の有効性、有害事象を直接比較した文献はなく、経口エトポシドでの介入における奏効率、奏効期間、無増悪期間、全生存期間の明確なデータは存在しないため、現時点では不明である。どの薬剤を選択するかについては、初回の全身療治療か否かということも選択の際の判断材料になり、各患者の他の状況（年齢、合併症、performance status [PS]等）にも依存する。また、パネル会議では一般論としてエトポシドは骨髄抑制などの長期副作用や二次発がんが懸念されることも念頭に置くべきという意見も出た。

### 3.3 患者の価値観や希望はどうか？

寛解を目指すことよりも病勢のコントロールが主目的となるため、奏効率、奏効期間、無増悪期間、全生存期間等の効果に大きく価値を置く場合と、有害事象の少なさに大きく価値を置く場合が想定され、アウトカムに置く価値の大きさにはある程度ばらつきが想定される。

### 3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

経口エトポシドおよび他の治療選択ともに投与量や投与スケジュールにバリエーションがあり、それによりコストは大きく変わる。しかし、インターフェロン- $\gamma$ 、レチノイド（本邦で保険適用になっているベキサロテン）、ボリノスタットはいずれも薬価が高額であり、経口エトポシドの方が低コストとなる可能性が高い。

### 3.5 推奨のグレーディング

経口エトポシドと他の治療の有効性、有害事象を直接比較した論文は見られなかった。エトポシドに関しては奏効率に関するデータしか得られず、静注投与後に経口投与に移行したデータである。実臨床では、特に高齢者には経口投与で開始することが多く、頻用される治療ではあるが、他の治療と比較して有益性を示すデータがなく、推奨のグレードは非常に低い（D）とした。

## 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本 CQ で取り上げた経口エトポシドは進行期菌状息肉症患者に対し、これまで本邦で頻用されてきた薬剤であるが、BAD(British Association of Dermatologists)ガイドライン、EORTC

ガイドライン, ESMO (European Society for Medical Oncology)ガイドラインでは経口エトポシドに関する記載はなく, 多剤併用化学療法の一薬剤として記載されているのみである.

NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドラインでは全身療法の再発・難治例に対して“ある状況下で有用”な薬剤の1つとして, 一般的には皮膚T細胞リンパ腫に使用することが少ない alemtuzumab, chlorambucil, pentostatin, pembrolizumab と併記で記載されているのみである.

## 5. 今後の研究の可能性

経口エトポシドと他の治療を比較した研究は1件もなく, 経口エトポシド自体の有効性についても, 少数例の観察研究や症例報告があるのみであり, 経口エトポシドがインターフェロン- $\gamma$ , レチノイド, ボリノスタットなどの他の治療と比べて優れているかについては明確にできなかった. しかし, 経口エトポシドは進行期菌状息肉症における全身への負担が比較的少ない薬物療法を行い, 病勢をコントロールするという治療戦略においては, 実臨床において重要な選択肢の一つである. 進行期菌状息肉症の薬物療法として, 経口エトポシド, インターフェロン- $\gamma$ , レチノイド, ボリノスタットのうちのどの薬剤を用いることが臨床的に有益であるか, 今後理想的にはRCTにより検討することが必要と考える.

## 参考文献

- 1) Molin L, Thomsen K, Volden G, Bergqvist-Karlsson A, Hallberg O, Hellbe L: Epipodophyllotoxin (VP-16-213) in mycosis fungoides: A report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol*, 1979; 59: 84-87.
- 2) Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, et al: Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides. *J Dermatol*, 2014; 41: 50-56.
- 3) Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH Jr, Saks SR, Bunn PA Jr.: Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 1990; 82: 208-212.
- 4) Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al: Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 2001; 137: 581-593.

- 5) Duvic M, Hymes K, Heald P, et al: Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2456-2471.
- 6) Hamada T, Sugaya M, Tokura Y, et al: Phase I/II study of the oral retinoid X receptor agonist bexarotene in Japanese patients with cutaneous T-cell lymphomas. *J Dermatol*, 2017; 44: 135-142.
- 7) Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, et al: Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*, 2009; 160: 1299-1307.
- 8) Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al: Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018; 19: 1192-1204.
- 9) Duvic M, Talpur R, Ni X, et al: Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*, 2007; 109: 31-39.
- 10) Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al: Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3109-3115.
- 11) Wada H, Tsuboi R, Kato Y, et al: Phase I and pharmacokinetic study of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in Japanese patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Dermatol*, 2012; 39: 823-828.
- 12) Kogge A1, Volteau C, Saint-Jean M, et al: Vorinostat for refractory or relapsing epidermotropic T-cell lymphoma: a retrospective cohort study of 15 patients. *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 72-77.

CQ3	菌状息肉症の局面性・腫瘍性病変に対して、全身または病変局所の低線量 (総線量 4-20Gy)電子線照射は、従来線量 (総線量 20-40Gy)と比べて推奨できるか？
推奨	菌状息肉症の局面性・腫瘍性病変に対して、全身または病変局所の低線量(総線量 4-20Gy)電子線照射を提案する。 GRADE 2D (推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：非常に低)

付帯事項：厚みのある腫瘍に関しては電子線よりも X 線の方が、効果が期待できるケースがあるため症例ごとに検討が必要である。

パネル会議での投票結果（投票者数：9名）

1回目 介入することを強く推奨する：3/9

介入することを弱く推奨する：6/9

2回目 介入することを強く推奨する：0/9

介入することを弱く推奨する：9/9

## 1. 背景、この問題の優先度

菌状息肉症は放射線感受性が高く、電子線を用いた放射線療法は効果的である。他治療に抵抗性の残存病変や治療後の新規病変など、時期を問わず局所的腫瘍性病変に対して用いられ、汎発性の局面病変には全身皮膚電子線照射の選択肢もある。従来、総線量 20-40Gy で、皮膚障害を考慮し一回線量を低くした電子線照射が標準的であったが、総線量 4-20Gy といった、いわゆる低線量の寡分割照射が近年報告されるようになった。どちらの線量が推奨されるかについて明確になれば、放射線療法を提示する際の大きな助けになると期待される。

## 2. 解説（エビデンスの要約）

低線量と従来線量を RCT や前向きコホートで比較検討した研究はなかった。局所ではなく、全身電子線照射ではあるが、比較検討可能な後ろ向きコホート研究が 2 件あった。奏効率は Harrison らの文献では 5-<10Gy 90%, 10-<20Gy 98%, 20-<30Gy 97%, 30-36Gy 94% であったが統計解析はされていない<sup>1)</sup>。もう一方の Reddy らの文献では低線量 (6-<20Gy) と従来線量 (20-<32Gy) の奏効率に有意差がなく (P=0.4)、同等の成績であった<sup>2)</sup>。Reddy らの文献では奏効期間は CR：6-<20Gy 27 か月、20-<32Gy 35.3 か月と従来線量で長かった。全生存期間に関しては 5 年生存率は低線量 38%、従来線量 68% と従来線量で優位であったが有意差はなかった (P=0.10)<sup>2)</sup>。また、Harrison らの文献では統計は解析されていないが、10-<20Gy の OS は 20-30Gy と同等であった<sup>1)</sup>。以上より、従来線量が有意差をもって全生存期間や奏効率を上回るデータはなかった。ただし、奏効期間は一つの研究で統計はとられていないものの、CR 期間が 6-<20Gy が 27 か月に対し、20-<32Gy では 35.2 か月であり、従来線量の方が長かった<sup>2)</sup>。有害事象は直接比較したものはなく、低線量では急性期症状の報告が主体であり、従来線量と比較して有害事象が少ないとされていた。線量依存的に低線量の方が発現率は低いと考えられ、低線量の単一線量 (10Gy もしくは 12Gy) を行った複数の研究においても 2 次発がんの報告はない<sup>3)6)</sup>。よって、従来線量と同等の効果が期待できるのであ

れば、再発時の再照射が可能であり、有害事象の少ない低線量電子線照射は皮疹の程度により検討すべきと考える。ただし比較検討できた論文は全身電子線照射であり、本邦で施行できる施設は現状ほぼ存在しないと考えられ、実際には局所電子線照射を複数個所行うことになる。また、腫瘍など厚みのある部位に関しては電子線ではなく、より深部まで到達する放射線照射が望ましいと考える。

### 3. パネル会議

#### 3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質（確実性）はどうか？

低線量と従来線量を比較検討した RCT はなく、後ろ向きコホートが 2 件のみであった。また、1 件は古い年代の症例も含んでおり、バイアスリスクが大きいと考えられた。よって確実性は「非常に低」とした。

#### 3.2 利益と害のバランスはどうか？

現状として多数の部位を照射する局所電子線照射が多く行われており、効果が同程度と考えられるならば低線量の方が再発時に複数回照射できるため、益が多い可能性がある。また、副作用も従来線量よりも少ないと期待されるため、益が上回ると考えられた。しかし限られた局所部位であれば、より長い奏効期間を優先して従来線量を選択するケースもあると考えられる。

#### 3.3 患者の価値観や希望はどうか？

入院や通院期間が短縮されるため、有用性が同程度であれば受け入れを支持するケースが多いと考えられる。

#### 3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

保険診療で行える治療であり、同程度の効果が期待できるのであれば、介入によって通院や入院期間が 1-2 週間短縮して医療費を節約できる。放射線療法のできる施設は多いため、不公平性も減少すると考えられる。

#### 3.5 推奨のグレーディング

パネル会議においてはエビデンスが非常に低いものの、局所再発しやすい症例に対して繰り返しの再照射や副作用減少の利益が得られるため全員一致で「弱い推奨」となった。

ただし、検討された比較論文は局所ではなく全身電子線照射であることから、そのままの奏効率や全生存期間が実際の局所照射に対応しているわけではないことに留意すべきであるという意見があった。また、電子線は皮膚の浅い部分にエネルギーが集中するため、巨大腫瘍などの厚みのあるケースでは電子線ではなく、X線による放射線療法が適応になるであろうことも確認された。

#### 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

EORTC ガイドラインでは早期菌状息肉症の段階から全身性電子線が記載されている。局所放射線は進行期の **first-line** として記載されているものの、低線量か従来線量かの区分けはされていない。

#### 5. 今後の研究の可能性

放射線療法は抗がん剤治療では部分的に奏効しない病変に対して高い治療効果が望める。低線量が従来線量に劣らないデータがあれば、再発時に複数回施行できるため臨床での有用性は高い。また低線量では従来線量と比較すると有害事象も低い。よって低線量と従来線量の比較については、前向きコホートによる臨床研究が望まれる。また、抗がん剤治療との併用による効果も検討されるべきであろう。本邦においては全身電子線療法を実際に行うのは設備の点で困難な施設が多く、代用される全身放射線療法の開発も望まれる。

#### 参考文献

- 1) Harrison C, Young J, Navi D, et al: Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 81: e651-657.
- 2) Reddy S, Parker CM, Shidnia H, et al: Total skin electron beam radiation therapy for mycosis fungoides. *Am J Clin Oncol*, 1992; 15: 119-124.
- 3) Morris S, Scarisbrick J, Frew J, et al: The results of low-dose total skin electron beam radiation therapy (TSEB) in patients with mycosis fungoides from the UK. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017; 99: 627-633.
- 4) Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, et al: Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 286-292.
- 5) Kamstrup MR, Gniadecki R, Iversen L, et al: Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy

for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015; 92: 138-143.

6) Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, Senff NJ, Willemze R, Noordijk EM

. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009; 74: 154-158.

CQ4	進行期菌状息肉症に対する治療として、同種造血幹細胞移植は非移植治療（主に薬物療法）と比較して推奨できるか？
推奨	進行期菌状息肉症に対する治療として、適応を慎重に検討した上で、同種造血幹細胞移植を治療の一選択肢として提案する。 GRADE 2D（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：非常に低）

パネル会議での投票結果（投票者数：9名）

1回目 介入することを弱く推奨する：8/9

介入しないことを弱く推奨する：1/9

## 1. 背景，この問題の優先度

病期 IIB 以上の進行期菌状息肉症では、薬物療法の効果は一時的で治癒が期待できない。治療選択肢が限られるため、生命予後も良好とはいえない。同種移植は、菌状息肉症に対して長期寛解をもたらす可能性がある治療である。最近、菌状息肉症において強度減弱前処置による同種移植の有用性が示され、従来の骨髄破壊的前処置による同種移植よりも対象年齢が上がってきた。しかし、同種移植では移植片対宿主病、前処置関連毒性、感染症などに起因する治療関連死亡のリスクがあり、同種移植後の再発の可能性もある。同種移植が移植以外の薬物療法と比較して、生存期間、無病生存期間、治療関連死亡、再発率などの点でより優れているかを明らかにすることは、治療選択上有益である。

## 2. 解説（エビデンスの要約）

症例数 40 を超える菌状息肉症・セザリ一症候群における同種造血幹細胞移植の症例集積研究が 3 件あったが、非移植治療と比較を行った文献はなかった。3 件のうち、2 件で十分な交絡の調整を行っておらず、評価のタイミングも文献によって異なり、バイアスリス

クは高い。いずれのアウトカムにおいても、同種造血幹細胞移植と非移植治療の直接的な比較はできなかった。

全生存率に関しては、3件の同種造血幹細胞移植に関する症例集積研究で、Duarteらは3年生存率53.3%（1年生存率66%）<sup>1)</sup>、Lechowiczらは5年生存率32%（1年生存率54%、3年生存率38%）<sup>2)</sup>、Hosingらは4年生存率51.1%<sup>3)</sup>と報告している。これらの全生存率は同種造血幹細胞移植単独の成績ではなく、再発時に何らかの追加治療が施されている結果と想定される。よって、この成績を非移植治療のシングルアームの前向き試験の結果とは比較できない。2016年にScarlsbrickらによって報告された病期IIB以上の菌状息肉症・セザリー症候群1275例の後向き予後解析では、5年生存率51.9%（病期IVA2で32.9%、病期IVBで39%）、1年生存率88.1%（病期IVA2で81.0%、病期IVBで78.5%）である<sup>4)</sup>。それぞれの疾患の重症度が異なることが想定されるため、直接比較はできないが、全生存率の観点からは、病期IIB以上の進行期の菌状息肉症・セザリー症候群に対して、同種造血幹細胞移植が非移植治療より推奨される可能性は低い。

無増悪生存率に関しては、3件の同種造血幹細胞移植に関する症例集積研究で、Duarteらは3年無増悪生存率34%<sup>1)</sup>、Lechowiczらは5年無増悪生存率17%<sup>2)</sup>、Hosingらは4年無増悪生存率25.5%<sup>3)</sup>と報告している。これらの無増悪生存率は同種造血幹細胞移植単独の結果である可能性が高い。最近の再発難治性菌状息肉症・セザリー症候群に対する非移植治療の成績に関しては、2018年にKimらによって報告されたMAVORIC試験においては<sup>5)</sup>、モガムリズマブ、ボリノスタットの2年無増悪生存率はそれぞれ20%以下、10%以下である。また、2017年にPrinceらによって報告されたALCANZA試験においては<sup>6)</sup>、再発難治性のCD30陽性の菌状息肉症・セザリー症候群、未分化大細胞型リンパ腫を対象に、ブレンツキシマブ ベドチンの2年半無増悪生存率は20%以下であり、メトトレキサートあるいはベキサロテン治療群の1年半無増悪生存率は20%以下である。このように、対象患者、背景などは一致しておらず、直接比較はできないが、同種造血幹細胞移植ほどの長期の無増悪生存を期待できる治療は乏しく、無増悪生存率という点では、同種造血幹細胞移植は非移植治療よりも推奨される可能性がある。

治療関連死亡に関しては、3件の同種造血幹細胞移植に関する症例集積研究で、Duarteらは2年再発以外の死亡率21.7%（1年20%）<sup>1)</sup>、Lechowiczらは5年再発以外の死亡率22%（1年19%、3年22%）<sup>2)</sup>、Hosingらは2年再発以外の生存率16.7%（1年10.4%）<sup>3)</sup>と報告している。MAVORIC試験における治療関連死亡率は<sup>5)</sup>、フォローアップ期間中（中央値17か月）に、モガムリズマブで1%、ボリノスタットで2%であった。また、ALCANZA試

験においては<sup>6)</sup>、フォローアップ期間中（中央値 22.9 か月）で、ブレンツキシマブ ベドチンの治療関連死亡率は 1%、メトトレキサートあるいはベキサロテン治療群では、0%であった。このように、対象患者、背景などは一致しておらず、同種造血幹細胞移植のデータは再発以外の死亡率であり、治療との関連性の有無の判断が不明であり、直接比較はできないが、治療関連死亡率という点では、同種造血幹細胞移植は非移植治療よりも推奨されない可能性がある。

再発率に関しては、非移植治療では完全寛解に至る割合がかなり低く、詳細な解析に乏しく、比較はできない。

移植片対宿主病に関しては、非移植治療では発生しないため、その点では同種造血幹細胞移植は非移植治療と比較して、推奨されない。

入院期間については、記載のある文献はなかった。

### 3. パネル会議

#### 3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質（確実性）はどうか？

症例数 40 を超える菌状息肉症・セザリー症候群における同種造血幹細胞移植の症例集積研究が 3 件あったが、非移植治療と比較を行った文献はなかった。3 件のうち、2 件で十分な交絡の調整を行っておらず、評価のタイミングも文献によって異なり、バイアスリスクは高い。いずれのアウトカムにおいても、同種造血幹細胞移植と非移植治療の直接的な比較はできなかった。比較対象群として、全生存率に関しては、1 件の症例数 1275 の病期 IIB 以上の菌状息肉症・セザリー症候群の症例集積研究を採用し、無増悪期間、治療関連死亡に関しては、2 件の RCT を採用したが、評価項目も文献によって、まちまちであり、エビデンスの確実性は非常に低いと判断した。

#### 3.2 利益と害のバランスはどうか？

介入群と対照群を直接比較した文献はなく評価ができない。しかし、介入群での 3-5 年の長期的な無増悪生存率が 14.3%-34%と報告されている一方で、非移植治療（対照群）に関する最近の多施設共同臨床試験の報告では、同等の長期無増悪生存が報告されている治療はなく、無増悪生存率の点では、同種造血幹細胞移植は非移植治療よりも優れている可能性がある。実際、データは少ないものの同種造血幹細胞移植により長期寛解・生存が得られる患者が一定数存在する。薬物治療が手詰まりの場合は、同種造血幹細胞移植を施行しないと、積極的な治療を断念する状態に近くなるため、前治療歴、PS、合併症、年齢等を

十分検討して行ふべきとの意見も出された。しかし、非移植治療では移植片対宿主病は生じないため、移植片対宿主病に関しては、同種造血幹細胞移植は非移植治療と比べて、デメリットと考えられる。また、患者の背景、フォローアップ期間の不統一などのために直接比較はできないが、非移植治療（対照群）に関する最近の多施設共同臨床試験の報告と比較すると、治療関連死亡率は同種造血幹細胞移植で生じやすい可能性が考えられる。また、同種造血幹細胞移植については特に施行後1年以内の治療関連死は薬物療法に比べて多いとの意見も出た。

### 3.3 患者の価値観や希望はどうか？

同種造血幹細胞移植を行う場合、ほとんどの患者が長期寛解を求めていると考えられるが、パネル会議に参加した患者代表からは「移植に対する患者の恐怖心は大きく、治療後の生存率を知ると躊躇してしまうため、最終手段として欲しい」や「同種造血幹細胞移植をすると治るという誤解もある」との発言があった。同種造血幹細胞移植を受けるか否かの判断に重要な益（治療の効果）と害（副作用や入院期間、移植片対宿主反応など）のバランスは患者ごとの様々な価値観、希望によりばらつきが大きいことが想定される。また、施行にあたっては事前に十分に理解を得る必要がある。

### 3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

介入群と対照群を直接比較した研究が皆無であり、検討ができなかったが、一般的に薬物の種類によらず、薬物治療よりも同種造血幹細胞移植の方が大きくコストがかかると推定される。また、免疫抑制剤治療や合併症の治療にもコストがかかるが、長期寛解が得られた場合には、非移植治療を継続する場合とコストの差は縮小する可能性もある。

### 3.5 推奨のグレーディング

再発性難治性の進行期菌状息肉症・セザリー症候群の非移植治療での全生存期間や無増悪生存期間よりも移植後の全生存期間、無増悪生存期間は延長する可能性が考えられるが、介入に対する推奨としたが、移植治療と非移植治療を直接比較した研究は見られずエビデンスの確実性は非常に低いため、弱い推奨とした。

## 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

BAD, EORTC, ESMO, NCCN などのガイドラインで同種造血幹細胞移植の記載があるが、病期 IIB 以上の菌状息肉症およびセザリ一症候群でさまざまな治療に抵抗性の場合に検討するように記載されており、同種幹細胞移植と非移植治療を有効性、安全性の観点から比較した記載は見られない。

#### 5. 今後の研究の可能性

同種造血幹細胞移植と非移植治療を比較した研究は 1 件もなく、同種造血幹細胞移植が非移植治療と比較して、全生存期間を延長するかは不明である。しかし、同種造血幹細胞移植は長期寛解を実現しうる唯一の治療法と考えられており、その有用性の評価は臨床の中で治療法を決定する上で極めて重要である。同種造血幹細胞移植はリスクの高い治療であり、それを含めた RCT の計画は現実的に難しい。大規模な前向きコホート研究を集積し、解析するのが妥当と考える。

#### 参考文献

- 1) Duarte RF, Canals C, Onida F, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 4492-4499.
- 2) Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Bone Marrow Transplant*, 2014; 49: 1360-1365.
- 3) Hosing C, Bassett R, Dabaja B, et al: Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution. *Ann Oncol*, 2015; 26: 2490-2495.
- 4) Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al: Cutaneous Lymphoma International Consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 3766-3773.
- 5) Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al: Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018; 19: 1192-1204.

6) Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017; 390: 555-566.

CQ5	再発難治性の CD30 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫に対して、ブレンツキシマブ ベドチンはメトトレキサート、ベキサロテンと比べて推奨できるか？
推奨	再発難治性の CD30 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫に対して、ブレンツキシマブ ベドチンの使用を提案する。 GRADE 2C (推奨の強さ：弱い推奨, エビデンスの確信性：非常に低)

付帯事項

- 1) 1 件の RCT があるが、CD30 陽性は病変部組織に浸潤している悪性細胞あるいはリンパ球の 10%以上が CD30 陽性であることで定義されている。また、対象となっているのは、CD30 陽性の菌状息肉症、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫であり、その他の CD30 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫やリンパ腫様丘疹症に対する使用に関してはエビデンスがほとんどないため、注意を要する。
- 2) 本邦では、現在のところ、ブレンツキシマブ ベドチンは CD30 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫に対しては、未承認である。

投票結果 (投票者数：8名)

1 回目 介入することを弱く推奨する：8/8

1. 背景、この問題の優先度

全身性未分化大細胞型リンパ腫やホジキン病などの腫瘍細胞が CD30 を発現している全身性のリンパ腫に対して、ブレンツキシマブ ベドチンの有効性が確認されている。皮膚リンパ腫においても、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫や一部の菌状息肉症、セザリー症候群などで CD30 が発現していることが知られており、近年、米国、欧州では、CD30 陽性の皮膚リンパ腫に対して、ブレンツキシマブ ベドチンが使用可能となった。一方で、本邦では原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症に対しては保険適用になっていないが、再発難治例に対して有効な治療法は限られており、ブレンツキシマブ ベドチンが標準療法と比べて再発難治例に推奨されるかについて、明確にすることは、重要な課題と考える。

## 2. 解説 (エビデンスの要約)

設定した CQ に対して、奏効率、完全奏効率、無増悪期間、奏効期間、全生存期間、奏効までの期間、重篤な有害事象の発生率をアウトカムとして文献的レビューを行った。有用な RCT 文献が 1 件あるのみであり、システマティックレビュー、介入群と対照群の比較を行った観察研究は存在しなかった。1 件の RCT 文献において、対照群では、メトトレキサートおよびベキサロテンの 2 剤のいずれかを医師の裁量で選択できるようになっていた。また、ブレンツキシマブ ベドチンを用いたシングルアームの前向き介入試験の文献が 2 件あったが、対照群は置かれていなかった。RCT 文献において、奏効率は、介入群 64 例で 67.2%、対照群 64 例で 20.3%であり (リスク比 3.31)、完全奏効率は、介入群 64 例で 15.6%、対照群 64 例で 1.56%であった (リスク比 10.00) 1)。また、無増悪期間の中央値は、介入群で 64 例 16.7 か月、対照群 64 例で 3.5 か月であった (ハザード比 0.270) 1)。これらの 3 つのアウトカムにおいて、介入群は対照群と比較して、良い成績を示した。奏効期間は、介入群 43 例で中央値 15.1 か月、対照群 13 例で中央値 18.3 か月であった。サンプル数の乖離、詳細なデータの記載の欠失といったバイアスがあり、統計学的解析はできず、対照群が優れているという結論は導けなかった。重篤な有害事象の発生率は、介入群 66 例で 28.8%、対照群 62 例で 29%であり (リスク比 0.99)、介入群、対照群で有意な差はなかった。奏効までの期間、全生存期間に関しては、RCT 文献に記載がなく、比較解析はできなかった。

シングルアームの前向き介入試験 2 件に関してだが、Duvic らによる報告では、CD30 陽性菌状息肉症 28 例、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 4 例、リンパ腫様丘疹症 16 例の計 48 例にブレンツキシマブ ベドチンが投与され、奏効率 72.9%、完全奏効率 35.4%、無増悪期間の中央値 1.1 年であった 2)。奏効期間の中央値は、菌状息肉症で 32 週、原発性未分化大細胞型リンパ腫+リンパ腫様丘疹症で 26 週であった 2)。重篤な有害事象の発生率に関しては、詳細な記載がなかったが、grade 3 以上の有害事象の発生率は、29.6%であった 2)。概ね成績は前述の RCT と一致しているが、完全奏効率が高く、奏効期間が短い傾向にあった。これはリンパ腫様丘疹症の症例を多数含んでいるからと想定される。他方の Kim らの報告では、CD30 陽性菌状息肉症、セザリー症候群 30 例にブレンツキシマブ ベドチンが投与され、奏効率 70.0%、完全奏効率 3.33%、重篤な有害事象の発生率は 10%であった 3)。無増悪期間、奏効期間に関しては、詳細な記載が見られなかった 3)。奏効率は RCT と一致しているが、完全奏効率は低い傾向にあった。これは、症例が菌状息肉症、セザリー症候群に限られており、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫を含んでいないためと想定される。総合的には、どちらの前向き介入試験の結果も RCT の結果と大きく異なる結果ではないと

考えられる。

### 3. パネル会議

#### 3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質（確実性）はどうか？

集まった文献は RCT 文献 1 件のみである。盲検化されておらず、バイアスリスクは深刻とした。さらに、奏効期間のアウトカムに関しては、症例数に大きく差があり、症例減少バイアスもあり、バイアスリスクは重大とした。非一貫性は低く、深刻ではないとした。不精確さも、奏効期間に関しては、症例数が少なく、1 段階グレードダウンしたが、それ以外のアウトカムでは深刻ではないとした。各アウトカムのエビデンスの質は、奏効率、完全奏効率、無増悪期間、重篤な有害事象の発生率は「低」であり、奏効期間は「非常に低」とした。全体的なエビデンスの質としては、奏効率、完全奏効率を重視し、「C（低）」とした。

#### 3.2 利益と害のバランスはどうか？

奏効率、完全奏効率、無増悪期間の 3 つのアウトカムにおいて、ブレンツキシマブ ベドチンはベキサロテンあるいはメトトレキサートより優れている。逆にベキサロテンあるいはメトトレキサートの使用を支持するアウトカムはなかった。

#### 3.3 患者の価値観や希望はどうか？

再発、難治性の患者さんを対象としており、多くの患者が有効性を求めていることが推測される。ただし、ブレンツキシマブ ベドチンは点滴投与薬であり、入院を要する可能性が高い一方で、ベキサロテン、メトトレキサートは内服薬であり、外来加療が可能であり、その点を考慮すると、価値観や希望にある程度のばらつきはあると考えられる。

#### 3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

薬剤費の比較では、ブレンツキシマブ ベドチンはベキサロテン、メトトレキサートと比較すると高額となる。さらに、皮膚 T 細胞リンパ腫はブレンツキシマブ ベドチンの適応となっておらず、莫大なコストがかかる可能性がある。しかし、ブレンツキシマブ ベドチンの効果が大きいことを考慮すると、薬剤コストによる不利益が利益を上回るとはいえない。また、パネル会議では、本邦でもブレンツキシマブ ベドチンの再発難治性 CD30 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫に対する医師主導自主臨床試験が進行中であると言った指摘もあった。

### 3.5 推奨のグレーディング

1 件の RCT の結果からは、ブレンツキシマブ ベドチンの使用を強く支持し、ベキサロテンあるいはメトトレキサートの使用を支持する点はないことが示唆された。この結果をもって、パネル会議でもブレンツキシマブ ベドチンの使用したほうがよいという意見で一致した。しかし、現在までの研究は、盲検化されていない RCT が 1 件あるのみでエビデンスの質が「C (低)」であることから、「2 (弱い推奨)」とした。

### 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

CD30 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫に関する診療ガイドラインは存在しない。NCCN のガイドラインでは、ブレンツキシマブ ベドチンは菌状息肉症・セザリー症候群に対する全身性の治療薬のカテゴリーB、カテゴリーCに含まれており、難治性の進行期菌状息肉症、セザリー症候群や多発腫瘍、大細胞転化、毛包向性を伴う菌状息肉症、病期 IV の菌状息肉症に対して使用することが提案されている。また、CD30 陽性リンパ増殖性疾患に関しても、多巣性病変やリンパ節浸潤を伴う原発性未分化大細胞型リンパ腫や難治性のリンパ腫様丘疹症に対しても、ブレンツキシマブ ベドチンの使用が提案されている。また、BAD や ESMO のガイドラインでも進行期の菌状息肉症、セザリー症候群や多発型の原発性未分化大細胞型リンパ腫の治療選択肢の 1 つとして記載されている。

### 5. 今後の研究の可能性

前述のように、本邦でもシングルアームの前向き介入試験が進行中である。他治療との比較のための RCT が望ましいが、症例数が限られていることから、複数の RCT を行うことは困難であり、Prince らによる RCT と類似した設定ではあるが、ブレンツキシマブ ベドチン治療群と他の標準療法から医師が自由に選択できる対照群の 2 群で比較する試験が検討される。

### 参考文献

- 1) Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017; 390: 555-566.
- 2) Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, et al: Results of a phase II Trial of brentuximab vedotin for

CD30+ cutaneous T-cell lymphoma and lymphomatoid papulosis. *J Clin Oncol*, 2015; 33: 3759-3765.

3) Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al: Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol*, 33: 3750-3758.

CQ6	血球貪食症候群を合併した皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の患者に対して、多剤併用化学療法は副腎皮質ステロイド内服、免疫抑制剤内服、またはその併用による免疫抑制的治療よりも推奨できるか？
推奨	血球貪食症候群を合併した皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の患者に対して多剤併用化学療法および副腎皮質ステロイド内服や免疫抑制剤内服などの免疫抑制的治療のいずれも状況によって選択されることがあり、いずれかの治療を選択する根拠に乏しいため、いずれを優先的に行うか推奨はしないこととした。

投票結果（投票者数：9名）

- 1回目 介入することを弱く推奨する：5/9  
介入しないことを弱く推奨する：4/9
- 2回目 介入することを弱く推奨する：4/9  
介入しないことを弱く推奨する：5/9

#### 1. 背景、この問題の優先度

皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（SPTCL）の全身療法としては抗がん剤化学療法のほかに免疫抑制的治療（副腎皮質ステロイド単独、免疫抑制剤単独、あるいはこれらの併用）が選択されていることも多く、寛解率、寛解期間、副作用発症率などの点でどちらが初期治療として優れているか明らかにされていない。SPTCL は緩徐進行性で生命予後良好であるが、血球貪食症候群（HPS）を合併することがあり、HPS を合併すると生命予後不良であることが知られている。HPS を合併した SPTCL に対する治療も多剤併用化学療法の報告や免疫抑制的治療の報告があり、いずれも奏効例・無効例が報告されており、抗がん剤化学療法と免疫抑制的治療のいずれが優れているか明らかにされていない。HPS を合併した SPTCL は急速に全身状態が悪化するため、多剤併用療法と免疫抑制的治療のどちらが有効

か明らかにすることは臨床上重要な課題である。

## 2. 解説（エビデンスの要約）

設定したCQに対して、奏効率、奏効期間、無病生存期間、全生存期間、再発率、有害事象、完全奏効率をアウトカムとして文献的レビューを行った。症例報告を除くと症例集積研究が3件（多施設共同2件<sup>1)2)</sup>、単施設1件<sup>3)</sup>）、文献的レビューが2件<sup>4)5)</sup>認められたが、治療法および有効性の記載がある症例は各論文とも10例以下とかなり症例数が少なかった。症例集積研究及び文献的レビューであるため、治療選択のランダム化は行われておらず、奏効期間、無病生存期間、全生存期間、再発率、有害事象についての情報を収集することはできなかった。治療法毎の奏効率を明確に記載した論文はなく、表や本文中の記載を統合して各論文の治療法毎の奏効率を算出した。その結果、多剤併用化学療法の奏効率は0%から75%、免疫抑制的治療の奏効率は0%から67%と論文間でのばらつきが大きかった。今回システマティックレビューに採用した5論文の症例数を統合した結果、免疫抑制的治療の奏効率（46%）が多剤併用化学療法の奏効率（31%）よりも高い結果になったが、それぞれ13例、16例と症例数が少ないため、この結果で免疫抑制的治療の方が有効と結論する根拠とすることはできず、どちらの治療が有効か文献的レビューで推奨することは困難であった。

## 3. パネル会議

### 3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質（確実性）はどうか？

5件の論文でHPSを生じた症例に対する多剤併用化学療法と免疫抑制的治療の有効性を比較したが、症例集積研究3件<sup>1)3)</sup>と文献レビュー2件<sup>4)5)</sup>であり、症例数が少なく奏効率以外のアウトカムに関する情報を収集できず、エビデンスの確実は非常に弱い。

### 3.2 利益と害のバランスはどうか？

収集した論文では多剤併用化学療法と免疫抑制的治療のそれぞれについて、生じるうる有害事象やその頻度、重症度に言及している論文はなかった。短期的（1～3週くらい）な有害事象としては、多剤併用化学療法では骨髄抑制、感染症、肝・腎機能障害等が生じうるが、免疫抑制的治療では特段リスクが高い有害事象はないと想定される。長期的（数週以上）には多剤併用化学療法では短期的リスクと同様であるが、免疫抑制的治療では感染症リスクが高くなると考えられる。しかし、奏効しないと致死的であり、いずれの治療で

も奏効した場合には有益性が害を上回ると考えられる。

### 3.3 患者の価値観や希望はどうか？

HPS は急性進行性で生命予後に関わる重大な合併症であり、その改善が重要な臨床上の目的であり、死亡に至らない有害事象は受け入れ可能であることにばらつきはないと考えられる。

### 3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

薬剤費の比較では多剤併用化学療法は免疫抑制的治療よりも高額になるが、いずれに使用される薬剤も新規の抗体薬や分子標的治療薬と比べるとかなり安価であり、保険診療で行われるため、効果とコストのバランスから治療法選択に影響するような差は生じない。

### 3.5 推奨のグレーディング

血球貪食症候群を合併した SPTCL に対しては多剤併用化学療法、副腎皮質ステロイド単独内服や免疫抑制剤内服との併用などの報告があり、それぞれ奏効例、無効例が報告されているが、前向き比較試験や症例集積研究はなく、有効性もさまざまであった。パネル会議メンバーでも多剤併用化学療法と副腎皮質ステロイド内服の選択で意見が分かれ、推奨の方向性が一致しなかったため、本 CQ についてはいずれの治療についても優先的な推奨はなしと結論した。なお、当日の討議では、ステロイドパルスであれば選択の可能性はあるが、ステロイド・免疫抑制剤内服は第一選択ではないとする意見や、全身検査等の結果が出るまでの間に急速に病状進行した場合にはステロイドパルス療法の選択もありうるなどの意見が出された。実際に合併した HPS に対してステロイドパルス療法が奏効した症例報告は散見されるが、システマティックレビューを行った症例集積研究の 3 件中副腎皮質ステロイドが投与された症例のほとんどは経口投与であった。

## 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

皮膚リンパ腫に関するガイドラインは BAD, EORTC, ESMO, NCCN などから作成されているが、SPCTL に言及しているのは BAD と ESMO のみである。ESMO ガイドラインでは多剤併用化学療法は免疫抑制的治療に抵抗性の場合か HPS を合併した場合と記載されており、BAD ガイドラインでは HPS を合併した SPTCL に対して多剤併用化学療法が奏効する可能性があるとして記載されているのみであり、いずれのガイドラインでも HSP を合併した

SPTCL に対する治療の推奨は行っていない。

#### 5. 今後の研究の可能性

HPS を合併した SPTCL は高度の血球減少，肝機能障害，腎機能障害，高熱など全身状態の悪化が急速に進行すること，および症例数が少ないため，ランダム化比較試験を計画することは不可能である。リンパ腫が発症要因であるため多剤併用化学療法が施行されている症例が多いことが今回のレビューでも裏付けられたが，ステロイド等の免疫抑制的治療でも寛解している症例もあるため，今後前方視的な症例集積により，寛解率，無増悪生存期間，再発後の治療選択やその奏効率等のデータを収集して，治療法選択に寄与するデータの検証が望ましい。

#### 参考文献

- 1) Oschlies I, Simonitsch-Klupp I, Maldyk J, et al: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in children: a detailed clinicopathological description of 11 multifocal cases with a high frequency of haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol*, 2015; 172: 793-797.
- 2) Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*, 2008; 111:838-845.
- 3) Lee DW, Yang JH, Lee SM, et al: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 14 korean patients. *Ann Dermatol*, 2011; 23; 329-337
- 4) Mizutani S, Kuroda J, Shimura Y, et al: Cyclosporine A for chemotherapy-resistant subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. *Acta Haematol*, 2011; 126: 8-12.
- 5) Ohtsuka M, Miura T, Yamamoto T: Clinical characteristics, differential diagnosis, and treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of published Japanese cases. *Eur J Dermatol*, 2017; 27: 34-41.

CQ7	皮膚病変を有する indolent ATL（くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型）に対して、skin-directed therapy (SDT)に抵抗性の場合に、レチノイドの併用はSDT単独と比較して推奨できるか？
推奨	皮膚病変を有する indolent ATL（くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型）に対して、SDTに抵抗性の場合、レチノイドとSDTの併用を提案する。 GRADE 2D（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：非常に低）

投票結果（投票者 9名）

1回目 介入を弱く推奨する： 8/9

介入しないことを弱く推奨する： 1/9

## 1. 背景，この問題の優先度

Indolent ATL（くすぶり型及び予後不良因子のない慢性型）の標準治療は，日本血液学会の「造血器腫瘍診療ガイドライン」においては無治療経過観察とされている．しかし，この推奨は化学療法を対照としたものであり，皮膚病変に対する治療は検討されていない．皮膚病変を有する indolent ATL は，その皮膚症状により QOL が著しく障害されており，おもに皮膚科において SDT が行われる．紫外線療法や局所放射線療法のほか，皮膚 T 細胞リンパ腫に準じてレチノイドの投与が行われているが，保険適用上の問題もある．皮膚病変を有する indolent ATL に対してレチノイドの使用が推奨されるかを明確にすることは，治療方針決定の一助となることが期待される．

## 2. 解説（エビデンスの要約）

設定した CQ に対して，奏効率，奏効期間，奏効までの期間，無病生存期間，全生存期間，有害事象をアウトカムとして文献的レビューを行った．CQ7 に対するランダム化比較試験は存在しなかった．

2 件の観察研究があり<sup>1)2)</sup>，そのうち 1 件は 8 例中 1 例のみが indolent type ATL であった<sup>1)</sup>．ATL の各病型（急性型 2 例，慢性型 5 例，くすぶり型 1 例）に対して，all-trans retinoic acid (ATRA)を投与した観察研究であるが，症例ごとのアウトカムについて詳細な記載がないため，文献的レビューでの評価はできなかった<sup>1)</sup>．もう 1 件の観察研究では，くすぶり型 6 例を含む 17 例の ATL に ATRA が投与された．症例数が非常に少なく，対照群もないこと，また介入群についてもレチノイド単独であり，SDT は併用されていないため，非直接性，不

精確性が高いと考えた。また非一貫性の評価は困難であった。

これらの研究で集積された症例は少数ではあるが、ATRA を投与されたくすぶり型 6 例中 2 例で部分奏効が得られ、また、aggressive type を含む 8 例の研究でも半数で皮膚病変に対する奏効が得られているため、ATL の皮膚病変に対してレチノイドの全身投与が有効である可能性がある。奏効期間については、2 例のみのデータしかないため評価できなかった。有害事象については、ATRA を投与されたくすぶり型 6 例中 3 例（肝機能障害 2 例、高脂血症 1 例）で観察され、また aggressive type を含む 8 例の研究でものべ 6 例（頭痛 3 例、皮膚乾燥 2 例、色素沈着 1 例）に認められている。ATRA との関連性は検討されていない。重篤な有害事象は報告されていない。その他、奏効までの期間、無増悪期間、全生存期間についてはエビデンス総体で評価することは不可能であった。

### 3. パネル会議

#### 3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質（確実性）はどうか？

2 件の観察研究では、ATL の皮膚病変に対してレチノイドは一定の有効性が報告されており、重篤な有害事象の報告はない。症例数が非常に少なくそれ以外のアウトカムに関する情報は収集できず、エビデンスの質は非常に低い。

#### 3.2 利益と害のバランスはどうか？

収集された論文の情報からは、ATL の皮膚病変に対して有効性が期待でき、有益であると考えられる。一方、重篤な有害事象は報告されていないが、症例数が少なく、利益と害のバランスを評価することは困難である。

#### 3.3 患者の価値観や希望はどうか？

皮膚病変は indolent ATL 患者の QOL を低下させる大きな要因となっており、重篤な有害事象がなく、皮膚症状の改善が期待できる治療を選択することの受け入れ可能性にばらつきはないと考えられる。

#### 3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

本邦で ATL に対して承認されているレチノイド製剤はない。臨床試験、自費診療など使用条件によりコストは異なる。同種同効薬がないため比較は困難であるが、本邦でよく用いられるエトレチナートは、分子標的治療薬や多剤併用化学療法と比較して、自費で用い

た場合でもかなり安価である。奏効までの期間や奏効期間などのエビデンスがなく、全体のコストが試算できないため、利益とコストのバランスは検討できなかった。

### 3.5 推奨のグレーディング

皮膚病変を有する indolent ATL 患者にレチノイドを使用することについてパネル会議メンバーの多くが賛成であった。一方で収集された論文には ATRA のデータしか存在せず、本邦でよく用いられるエトレチナートのデータはないこと、また、はじめからレチノイドを使用するわけではなく、SDT に抵抗性の場合に用いるということに注意するべきであるという意見が出された。

### 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

BAD や EORTC, ESMO のガイドラインには ATL の記載はない。NCCN のガイドラインにおいて ATL の記載があるが、くすぶり型、慢性型の治療としては無治療経過観察と、skin-directed therapy, ジドブジン/インターフェロン, 臨床試験への参加が推奨されており、レチノイドについての記載はない。

### 5. 今後の研究の可能性

皮膚病変を有する indolent ATL に対する、レチノイド併用と skin-directed therapy のみのランダム化比較試験は行われていない。また症例集積研究も単施設からの少数の報告のみであり、aggressive ATL も含まれていた。ガイドライン作成にあたっての文献検索期間以降に、エトレチナートの症例集積研究が 1 件報告されたが、希少疾患であるため、ランダム化比較試験を行うこと自体が困難と考えられる。本邦では皮膚病変を有する indolent ATL (および、化学療法により寛解が得られた後に皮膚を中心に再発し病勢が落ち着いている aggressive ATL) を対象として、レチノイドの皮膚病変に対する効果を評価する多施設共同試験が進行中 (2019 年 8 月現在) であり、結果が注目される。

### 参考文献

- 1) Maeda Y, Yamaguchi T, Ueda S, Miyazato H, Matsuda M, Kanamaru A: All-trans retinoic acid reduced skin involvement of adult T-cell leukemia. *Leukemia*, 2004;18:1159-1160.
- 2) Maeda Y, Yamaguchi T, Hijikata Y, et al: Clinical efficacy of all-trans retinoic acid for treating adult T cell leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008;134:673-677.

CQ8	Skin-directed therapy (SDT) に抵抗性、多発性の indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫（粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心性リンパ腫）に対するリツキシマブを併用した化学療法はリツキシマブ単剤療法に比べて推奨できるか？
推奨	SDT に抵抗性、多発性の粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫に関しては、リツキシマブ単剤療法を提案する。 GRADE 2D（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：非常に低）

#### 付帯事項

リツキシマブ単剤療法や多剤併用化学療法に抵抗性の indolent 群 B 細胞リンパ腫に対しては本 CQ の対象とはならない。

投票結果（投票者数：5名）

1回目 介入しないことを弱く推奨する：5/5

#### 1. 背景、この問題の優先度

粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫と原発性皮膚濾胞中心リンパ腫は予後良好の indolent 群として分類される。本邦における indolent 群に対する治療の第一選択は外科的切除や放射線療法といった skin-directed therapy (SDT) である。一方、多発症例や広範囲に病変が分布する症例、再発性、あるいは皮膚外浸潤を生じた症例に対しては、その他の治療としてリツキシマブ単剤投与、多剤併用化学療法が選択される。SDT に抵抗性もしくは多発性病変で発症する indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫（粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心性リンパ腫）に対する第2選択の治療として、リツキシマブ単剤療法とリツキシマブを併用した化学療法のどちらが推奨されるかを明確にすることは、治療方針決定の一助となることが期待される。

#### 2. 解説（エビデンスの要約）

皮膚以外の節外臓器原発例も含まれた報告が混在するが、粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫に関して1件のRCT<sup>1)</sup>と3件のコホート研究<sup>2)-4)</sup>が認められた。その結果、完全奏効率では、リツキシマブ単独群では55.8-62%、リツキシマブを併用した化学療法群では75.8-78.8%とリツキシマブを併用した化学療法群で良好な結果が得られていた。しかし、両群間での生存期間の延長は不明であり、リツキシマブを併用した化学療法群に有害事象

の有意な増加が認められた<sup>1)</sup>。以上より、リツキシマブを併用した化学療法は推奨されないと判断した。一方、濾胞中心性リンパ腫に対する RCT は存在せず、評価出来なかった。

### 3. パネル会議

#### 3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質（確実性）はどうか？

粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫に関する 1 件の RCT は、皮膚原発の症例が少数かつデータ抽出が不可能であること、ランダム化の詳細についての記載がなく、オープンラベル試験であること等から、バイアスリスク、非直接性が高いと判断された。また、RCT 1 件のみであることから、非一貫性の評価、メタアナリシスが不可能であった。さらに 1 件の RCT と 3 件のコホート研究における介入の化学療法が全て異なるため、確実性は「非常に低」とした。

#### 3.2 利益と害のバランスはどうか？

粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫に関しては、リツキシマブを併用した化学療法群が奏効率においては有益である可能性があるが、全生存期間の延長は不明であり、有害事象の有意な増加を認めた。以上より、リツキシマブを併用した化学療法がリツキシマブ単剤療法に比べて利益がその害を上回るとはいえない。

#### 3.3 患者の価値観や希望はどうか？

生命予後良好な病型であり、症状改善が治療の主目的になることが多いため、リスクが少ない治療を選択することに患者の希望のばらつきは少ないと考えられる。

#### 3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

奏効率の増加は認めるものの、生存期間の延長については不明である。選択する化学療法により異なるが、リツキシマブ単剤療法群よりは、コストと有害事象が増加すると考えられる。

#### 3.5 推奨のグレーディング

パネル会議での話し合いでは、少なくとも粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫に対するリツキシマブを併用した化学療法が奏効率の改善をもたらす可能性はあるものの、生存期間や無増悪期間の延長については不明であり、化学療法を加えることによる有害事

象，コストの増加を考えると積極的に実施するべきではないと考えた。しかし，化学療法の併用による有益性が期待できる患者も存在する場合もあることから，「SDTに抵抗性，多発性の粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫に関しては，リツキシマブ単剤療法を提案する」とすることで全員一致した。

#### 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

Indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫（粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫，原発性皮膚濾胞中心性リンパ腫）に対するリツキシマブを併用した化学療法について記載しているガイドラインはない。

#### 5. 今後の研究の可能性

リツキシマブに他の化学療法を併用した介入群とリツキシマブ単独の対照群との比較研究が必要と考える。一方，濾胞中心性リンパ腫に対する RCT は存在せず，今後の RCT の実施が必要である。

#### 参考文献

- 1) Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al: Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol*, 2017; 35: 1905-1912.
- 2) Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al: First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2014; 1: e104-111.
- 3) Fabbri A, Cencini E, Alterini R, et al: Rituximab plus liposomal pegylated doxorubicin in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Eur J Haematol*, 2014; 93:129-136.
- 4) Brandenburg A, Humme D, Terhorst D, Gellrich S, Sterry W, Beyer M: Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2013; 169: 1126-1132.

CQ9	限局性の原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型において，リツキシマブ併用の多剤併用化学療法は，放射線療法もしくは外科的切除，およびリツキシマブ単剤併用での治療よりも推奨できるか？
推奨	限局性の原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型の患者に対して，特別の理由がない限りにおいて，リツキシマブ併用の多剤併用化学療法を行うことを提案する。  GRADE 2D（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：非常に低）

投票結果（投票者数：9名）

1回目 介入することを弱く推奨する：9/9

### 1. 背景，この問題の優先度

高齢女性の下肢に好発し，アグレッシブな病型である原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型は，本邦でも診断時年齢の中央値が 70 歳代と高齢者に多い疾患である。また，人口構成の高齢化に伴って年々罹患者数が増えつつあり，80-85 歳以上の超高齢者の患者もしばしばみられるようになった。リツキシマブを併用した多剤併用化学療法が推奨されるが，PS の低下した患者や複数の合併症から限局性病変に対して放射線療法もしくは外科的切除，およびリツキシマブ単剤併用での治療も選択されうる。特に T1,2 の限局性病変に対してどちらの治療法が推奨されるかについて明確になれば，臨床決断の大きな助けとなることが期待される。

### 2. 解説（エビデンスの要約）

設定した CQ に対して，全生存期間，無病生存期間，有害事象，再発率，奏効率，奏効期間，完全奏効率をアウトカムとして設定し文献的レビューをおこなった。

症例報告を除くと 3 症例からの症例集積研究が 7 件<sup>1)7)</sup>，文献レビューが 1 件<sup>8)</sup>みられたが，介入群・非介入群のランダム化はおこなわれておらず，観察期間や研究期間も後方視的検討のために明確な基準がなかった。再発率，奏効率，完全奏効率については，対照群をおいた介入研究ではないが，1 件のレビューで両群の比較検討がなされており，この文献を採用した<sup>8)</sup>。しかし，92 文献の集積で，32 文献は症例報告，60 文献は症例集積研究や後向きコホート研究であった。盲検化や選択基準も明確ではなくバイアスがあり，エビデンスレベルは非常に弱 (D) であった。レビュー文献では，奏効率と完全奏効率は介入群で 92%，

対照群で82%であった。再発率は介入群で9%、対照群で56%であった。しかし、病期分類がなされておらず、病変の広がりについての情報が不明なために、限局性疾患での検討はできなかった。全生存期間、無病生存期間、有害事象、奏効期間を群間比較した論文は見られず、情報収集することはできなかった。

これらのアウトカムの中で有効性については、奏効率や完全奏効率の改善、再発率の低減という点を含んでいる。しかし、症例集積研究が7件<sup>リ7)</sup>、文献レビューが1件<sup>リ8)</sup>であり、メタアナリシスをおこなうデータが見られなかったためにメタアナリシスはおこなわなかった。

#### **アウトカム1：奏効率・完全奏効率**

システマティックレビューの結果、1件のレビュー文献が見つかった。介入により奏効率・完全奏効率は10% (95%CI 0.1-3.5) 上昇した。

#### **アウトカム2：再発率**

再発率については、47% (95%CI 1.6-103.2) 低減した。

### **3. パネル会議**

#### **3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質（確実性）はどうか？**

8件の論文でリツキシマブを併用した多剤併用化学療法と放射線療法もしくは外科的切除、およびリツキシマブ単剤併用での治療の有効性を比較したが、症例集積研究が7件、文献レビューが1件であり、エビデンスの確実性は非常に弱い。

#### **3.2 利益と害のバランスはどうか？**

収集した論文ではそれぞれについて、生じるうる有害事象やその頻度、重症度に言及している論文はなかった。リツキシマブを併用した多剤併用化学療法では、短期的（1～3週くらい）な有害事象としては、骨髄抑制、感染症、肝・腎機能障害等が生じうる。外科的切除では手術部位感染や術後の疼痛等、放射線療法では皮膚炎等の急性放射線障害が生じうる。長期的（数週以上）にはリツキシマブを併用した多剤併用化学療法では短期的リスクと同様であるが、外科的切除では創の残存、放射線療法では慢性放射線障害が考えられる。しかし、生命予後不良の疾患であるので奏効しないと致死的であり、いずれの治療でも奏効した場合には有益性が害を上回ると考えられる。

### 3.3 患者の価値観や希望はどうか？

アグレッシブな病型であり，生命予後に影響するので，多くの患者が無病生存期間の改善など有用性を期待すると思われる．高齢者に多い病型であり，合併症や認知機能の状態・治療費から，価値のばらつきは想定される．

### 3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

治療費の比較ではリツキシマブを併用した多剤併用化学療法は他の治療よりも高額になるが，保険診療で行われるため，効果とコストのバランスから一概に治療法選択に影響するような差が生じるとはいえない．

### 3.5 推奨のグレーディング

原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型において，リツキシマブ併用の多剤併用化学療法，放射線療法もしくは外科的切除，およびリツキシマブ単剤併用での治療などの報告があり，それぞれ奏効例，再発例，無効例が報告されているが，介入群・非介入群のランダム化はおこなわれておらず，観察期間や研究期間も後方視的検討のために明確な基準がなかった．また T1,2 の限局性病変の患者群に対する報告はみられなかった．しかし，生命予後不良な病型であり，パネル会議メンバーでは介入群に対する推奨の方向性が一致した．

## 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

本 CQ で取り上げた原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型は，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に準じて，リツキシマブ併用の多剤併用化学療法が推奨されてきた経緯がある．限局性病変に対しても，NCCN ガイドライン，BAD ガイドライン，ESMO ガイドラインにおいて，リツキシマブ併用の多剤併用化学療法が推奨されている．また，限局性病変に対しては，化学療法に放射線療法を併用可能としている．多剤併用化学療法が施行できない場合は，NCCN ガイドラインと BAD ガイドラインでは放射線療法を，ESMO ガイドラインでは放射線療法とリツキシマブ単剤投与が併記されている．

## 5. 今後の研究の可能性

理想的には RCT での比較対照試験が望まれるが，希少疾患であるので遺伝子発現プロファイルが類似しているとされる，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・ABC 型に対する治療

指針を今後とも参照する必要があるものと思われる。実臨床においては、超高齢・薬剤選択に関連する合併症・認知機能など、高齢発症である本疾患において治療選択の場面で問題になりうる複数の事項も想定される。多剤併用化学療法が施行できない患者群に対する治療オプションについても、RCT が設定困難であるので後方視的検討や症例集積研究による継続したデータ収集が今後とも必要とされる。

#### 参考文献

- 1) Brandenburg A, Humme D, Terhorst D, et al: Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2013; 169: 1126-1132.
- 2) Fabbri A, Cencini E, Alterini R, et al: Rituximab plus liposomal pegylated doxorubicin in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Eur J Haematol*, 2014; 93: 129-136.
- 3) Grange F, Maubec E, Bagot M, et al: Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol*, 2009; 145: 329-330.
- 4) Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1144-1150.
- 5) Grange F, Joly P, Barbe C, et al: Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 535-541.
- 6) Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, Gascoyne RD, Connors JM: Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 87: 719-725.
- 7) Kim MJ, Hong ME, Maeng CH, et al: Clinical features and treatment outcomes of primary cutaneous B-cell lymphoma: a single-center analysis in South Korea. *Int J Hematol*, 2015; 101: 273-278.
- 8) Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al: European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 2008; 112: 1600-1609.