発症から2年で潰瘍を伴う紅皮症を呈し、 予後不良の転帰をとった菌状息肉症

松永亜紀子 尾藤 利憲 神田えり子 平岡 三奈
正木 太朗 福永 瑞穂 岡 昌宏 市橋 正光
錦織千佳子

神戸大学大学院医学系研究科皮膚科学教室

要旨 菌状息肉症は一般に緩やかな経過をたどるとされているが、臨床・組織学的に多くの亜型の存在が報告されている。今回、潰瘍を伴う紅皮症を呈し、急速に病状が進行した59歳、女性の皮膚T細胞リンパ腫の1例を経験した。経過中に、自然消退する小結節の多発もみられ、病理組織学的にリンパ腫様丘疹症の合併と診断した。PUVA療法やIFN- γ 投与により、症状は一時寛解しかけたが、再び増悪、化学療法を施行する間もなく、初診より7ヵ月で死に至った。診断・治療に苦慮したが、最終的に菌状息肉症の予後不良な型、もしくは従来の皮膚リンパ腫分類の範疇にない多発潰瘍と紅皮症を呈する皮膚T細胞リンパ腫の可能性を考えた。

Mycosis fungoides presenting erythroderma and ulceration with rapid progress

Akiko MATSUNAGA, Toshinori BITO, Eriko KANDA, Mina HIRAOA, Taro MASAKI,
Mizuho FUKUNAGA, Masahiro OKA, Masamitsu ICHIHASHI, Chikako NISHIGORI

Department of Dermatology, Kobe University Graduate School of Medicine

Mycosis fungoides (MF) classically described shows an indolent clinical course, however, numerous clinical and histological variants of the classical presentation have been reported. We report a 59-years-old female who developed erythroderma with ulcers during treatment for psoriasis vulgaris. The appearance of self-healing cutaneous small nodules was also followed during the clinical course. Histological and immunohistochemical examination from patch and nodule lesions revealed MF and lymphomatoid papulosis, respectively. Although partial remission was achieved with PUVA and IFN- γ treatment, the recurrence of erythematous plaques with ulcers rapidly progressed on the whole body. She died within 7 months of the follow-up period after the presentation of erythroderma. This case may be one of aggressive variants of MF, or categorized as unclassified cutaneous T-cell lymphomas presenting with ulcerative erythroderma. [*Skin Cancer (Japan)* 2005; 20: 254-258]

Key words : Mycosis fungoides, Lymphomatoid papulosis

はじめに

近年、免疫染色法、遺伝子診断等の診断学の進歩に伴い、皮膚に原発するT細胞リンパ腫

(cutaneous T-cell lymphoma: CTCL) は、従来からの菌状息肉症 (MF), Sezary 症候群とそれ以外のT細胞リンパ腫といった分類からさらに細分化が進み、様々な疾患が定義されつつある。1997年に、The European Organization for

Research and Treatment of Cancer (EORTC) 分類が提唱され¹⁾、臨床、組織学的分類だけでなく、臨床経過、予後に基づく分類がなされ、CTCLは予後の面からもindolent, intermediate, aggressiveに分けられた。また、2001年には、新 World Health Organization (WHO) 分類が発表され²⁾、EORTC分類とともにCTCLの診断基準として汎用されている。それらによるとMFは、数年から10数年の紅斑期を経て、扁平浸潤期、腫瘤期へ移行する比較的緩徐な経過をとる皮膚原発のリンパ腫と定義される。

今回、鱗屑を伴う紅斑性局面で数年経過した後、紅皮症化し、潰瘍形成や小結節を多発するなど、急激な経過で死亡に至ったMFと考えられたCTCLの1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：59歳，女性，兵庫県出身

主 訴：全身の癢痒性紅斑性局面

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2000年頃より全身に鱗屑を伴う紅斑性局面が出現するようになり、近医にて尋常性乾癬の疑いの下、ステロイド軟膏やVit-D3軟膏外用により加療され、軽快増悪を繰り返していた。2002年1月頃より症状悪化し、紅皮症化した。ステロイドやエトトレチナート内服加療されるも改善しないため、同年3月22日当科紹介受診した。

初診時現症：鱗屑、痂皮、膿疱、びらん、潰瘍を伴う紅斑性浸潤性局面をほぼ全身に認めた。正常皮膚はほとんどみられなかった(図1)。

入院時検査所見：血液生化学検査は異常なし。CRP 3.0mg/dl, 可溶性 IL-2R 2370U/ml, 抗 HTLV-1抗体陰性。末梢血には異型細胞はみられなかった。

骨髓生検所見：異型細胞なし。

画像検査所見：胸部・腹部CT, 上部消化管内視鏡, Gaシンチ, 骨シンチで異常所見は認

めなかった。

皮膚生検組織所見：

(1)初診時右前腕紅斑部(2002年3月)：真皮浅層から中層に帯状の細胞浸潤と微小血管の増生を認めた。浸潤細胞は主に組織球と小型から中型のリンパ球で構成され、リンパ球は軽度の核異型を有し、一部は表皮向性を示したが、微小膿瘍の形成は認められなかった。また、基底層では液状変性を来している部位がみられ、表皮にはCivatte小体や赤血球も多数認め、苔癬型反応を呈していた(図2)。

(2)小結節部(2002年4月)：真皮乳頭層から上層に密な細胞浸潤を認め、一部は表皮内に個別、あるいは数個集まって浸潤する像が認められた。また、真皮中層から下層にも血管周囲性に細胞浸潤がみられた。浸潤細胞は比較的均一な中型の異型リンパ球で構成され、核は大小不同を示した。核分裂像も散見された(図3)。

(3)紅斑性局面(2002年9月)：真皮浅層から中層にびまん性の細胞浸潤を認めた。浸潤細胞は小型で軽度の異型性を有した。基底層へのリンパ球浸潤は散見されたが、表皮向性を示す部分はごく一部であった。液状変性はみられなかった。

図1. 初診時臨床像
痂皮，びらん，潰瘍を伴う紅皮症を呈する

図 2．病理組織所見（初診時の右前腕紅斑性局面）
小型から中型のリンパ球が、真皮浅層から中層に帯状に浸潤する像がみられる。基底層では液状変性を来している部位がみられ、表皮には Civatte 小体や赤血球も多数認められる

図 3．病理組織所見（右上腕小結節）
真皮乳頭層から上層に比較的均一な中型の異型リンパ球で構成される細胞浸潤を認め、一部は表皮内に個別、あるいは数個集まって浸潤する像が認められる

免疫組織化学所見：

- (1)初診時右前腕紅斑部：表皮内，真皮浅層から中層に浸潤した異型性を有するリンパ球の多くは，CD3，CD4，UCHL-1 陽性で，CD30 陽性のリンパ球が少数混在していた。CD8，L-26 はほとんどの細胞で陰性であった。
- (2)小結節部：浸潤細胞の多くがLCA，UCHL-1，CD30で陽性，L-26，CD3，CD5，CD79aは陰性であり，KP-1は少数の細胞で陽性であった。
- (3)紅斑性局面：初診時の生検組織と同様の

- 免疫組織化学所見を示した。
- 遺伝子解析：結節部のT細胞レセプター β 鎖 $c\beta 1$ 再構成はみられなかった。
- 治療と経過（表 1）：入院当初は，乾癬性紅皮症と考え，プレドニン® 1 日 40mg より投与開始したが，全身に潰瘍形成が続き，症状の改善もみられなかったため，シクロスポリン 1 日 200

mgを併用した。その翌日より四肢、体幹に小結節が多発した(図4)。皮膚生検により、真皮内にCD30陽性の異型リンパ球浸潤を認めたことから、CD30陽性anaplastic large cell lymphomaもしくはリンパ腫様丘疹症(Lymphomatoid Papulosis: LyP)と考え、PUVA療法とINF- γ の併用を開始した。皮疹は徐々に改善し、約2ヵ月後には、鱗屑、落屑を残すものの、潰瘍は上皮化し、体幹、四肢の結節はほぼ消失した。しかし、その後、プレドニン®の減量中に、37℃台の発熱が生じるようになり、転倒による膝の

図4. 経過中に生じたリンパ腫様丘疹症
体幹部に小結節の多発を認める

図5. 再増悪時の臨床像
多発する小潰瘍を伴う紅皮症を呈する。痂皮形成はみられない

外傷をきっかけとして、高熱、CRPの上昇を来し、再び紅皮症化し、全身に潰瘍が多発した(図5)。電子線照射やCHOPなどの化学療法を検討したが、全身状態が急激に悪化したため施行できず、エトポシド50mg/日内服を開始したところ、汎血球減少が生じ、敗血症を併発、同年10月16日永眠された。

考 察

従来MFは、紅斑期、扁平浸潤期、腫瘤期と移行し、さらにはリンパ節転移、内臓転移を来すなどし、段階を経て死に至る古典型のほかに、初期より紅皮症を呈して発症する紅皮症型、MF腫瘍期の像で発症し、急激な経過をとる電撃型(D'emblee type)などの予後不良な亜型も存在している。CTCLの分類に関しては、以前より何度も議論が重ねられてきており、EORTC分類、Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL)分類³⁾や、それをもとに改訂された新WHO分類などがある。その中でも、本邦ではEORTC分類が広く引用されており、それによると、MFはindolent群の疾患であり、リンパ節や他臓器転移がない場合の予後は良好とされている。一方、Siegel RSら⁴⁾によると、MFとSezary症候群の8～23%の例ではlarge cell transformationをおこし、その場合の平均生存期間は2～19ヵ月と述べられている。またGuitartら⁵⁾が、苔癬型反応を示すMF12例のうち、6例が急激な経過をとり、内4例は平均生存期間2.5年であったと報告している。上記の如く、MFの中には予後不良の群が含まれているようである。

本症例は、診断に難渋したが、3度の組織検査所見を詳細に検討した結果、MFと考えることが妥当であると結論した。紅皮症型MFの可能性も検討したが、Sezary症候群を含めて紅皮症型MFは臨床的に鱗屑を伴う紅皮症を呈し、潰瘍形成はあまりみられず、さらに、Sezary症候群では、末梢血中にSezary細胞の出現が

みられる。自験例は鱗屑をあまり伴わない紅斑性局面に潰瘍が多発した点、経過中に血中 Sezary 細胞も認められなかった点より否定した。自験例を MF の経過に当てはめてステージを考えると、当科受診前の数年は紅斑期、もしくは扁平浸潤期であり、その後、突然紅皮症化したと考えられる。経過中に、自然治癒傾向を示す小結節の多発をみたが、MF に合併した LyP と診断した。上記の経過に基づくと、自験例は、紅斑期から腫瘍期を経ずに紅皮症化し、症状発現後、2、3 年で死に至ったことになる。

本例の特徴としては、紅斑部の病理組織像で苔癬型反応を呈し、経過中に潰瘍が多発した点がある。我々の症例と類似した経過をたどった CTCL は以前にも報告されている。野柳ら⁶⁾は、多発性の潰瘍形成と病理組織学的に苔癬化反応を示した症例を報告した。佐藤ら⁷⁾も、隆起性紅斑とびらんを形成した症例を報告している。いずれの例も潰瘍多発後、半年から 1 年で死に至っており、それぞれ、MF 以外の CTCL との鑑別が問題となっている。我々も、本例のような経過、臨床像を呈する症例を、MF と診断すべきか、また MF であれば何期として治療すべきかなど、診断および治療に苦慮した。

早期に診断し、進行期に合わせた治療を開始することが悪性腫瘍の予後の改善に重要なのは言うまでもない。しかし、日常の臨床現場で、診断が困難な CTCL に遭遇することも稀ではな

く、自験例を含め、既成の分類では判断に苦しむ症例が存在することは否めない。今後、症例の更なる集積と検討が加わることにより、より多くの CTCL に対応しうる分類が確立され、それにより適切な治療指針が示されることを期待したい。

文 献

- 1) Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al : EORTC classification for primary cutaneous lymphomas : A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*, 90 : 354-371, 1997
- 2) Harris NL, et al : The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997, *Mod Pathol*, 13 : 193-207, 2000
- 3) Harris NL, et al : A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84 : 1362, 1994
- 4) Siegel RS, et al : Primary Cutaneous T-cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 18 : 2908-2925, 2000
- 5) Guitart JG, et al : Lichenoid changes in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 36 : 417-422, 1997
- 6) 野柳俊明, 佐藤俊宏, 藤原作平, 他 : 急激な経過と特異な表皮変化を伴った Cutaneous T Cell Lymphoma (CTCL) の 1 例. *西日皮*, 62 : 480-483, 2000
- 7) 佐藤典子, 齊藤博子, 古賀文二, 他 : 菌状息肉症の 3 例. *Skin Cancer*, 18 : 359, 2003