聖路加国際病院における 10 例の斑状類乾癬、皮膚 T 細胞リンパ腫 に対する Narrow-band UVB を用いた治療経験

三井 純雪 四津 里英 林 理華 原田 晴美
衛藤 光

聖路加国際病院皮膚科

要旨 当院では過去 5 年間に 10 例の斑状類乾癬、皮膚 T 細胞リンパ腫に対して Narrow-band UVB を用いた紫外線療法を行った。内訳は局面型斑状類乾癬 (PP) 2 例、菌状糸肉症紅斑期 (MF) 6 例、Sézary 症候群 (SS) 1 例、末梢性 T 細胞リンパ腫 (TCL) 1 例。治療方法は $0.2\text{J}/\text{cm}^2$ より、もしくは 70% nMED 量から開始し照射量を漸増した。肉眼的に皮疹が完全に消退したものを Complete Response (CR) と判断した。結果は PP, MF, SS の全症例で CR を得ることができた。CR と判断した時点の平均照射回数/平均累積線量 (J/cm^2) は PP : 15.5/10.1, MF : 20/19.4, SS : 51/72.9 であり疾患の重症度に従い必要な光線量が増大する傾向があった。TCL の症例は浸潤性紅斑の改善を認めたが、結節新生は防げなかった。再発は MF の 1 例、SS の症例にみられた。

Narrow-band UVB phototherapy for parapsoriasis en plaque and cutaneous T-cell lymphoma : a report of 10 patients

Sumiyuki MII, Rie YOTSU, Rika HAYASHI, Harumi HARADA, Hikaru ETO

Department of Dermatology, St. Luke's International Hospital

There are several options for the treatment of parapsoriasis en plaque (PP), early mycosis fungoides (MF), and Sézary syndrome (SS). One of the most effective treatments for these diseases is phototherapy especially PUVA. Recently, Narrow-band UVB (NB-UVB) therapy has been reported as effective as PUVA. In this study we analyzed 10 patients (2 cases of PP, 6 cases of early stage MF, one of SS, and one of peripheral T-cell lymphoma) who were treated with NB-UVB. All patients of PP, MF, and SS achieved complete response (CR). Six cases of MF had achieved CR within a mean of 20 times irradiation, and the mean cumulative UVB dose was $19.4\text{J}/\text{cm}^2$. The SS patient needed more frequent treatment and a higher dose of UVB than the MF patients. In contrast, one case of TCL could not achieve CR. The NB-UVB therapy for patients with PP and early stage MF is an effective treatment modality. [*Skin Cancer (Japan)* 2008 ; 23 : 151-157]

Key words : Narrow-band UVB, Parapsoriasis en plaque, Mycosis fungoides, Sézary syndrome, Cutaneous T-cell lymphoma

はじめに

表皮にリンパ球が浸潤する斑状類乾癬、菌状息肉症を代表とする皮膚T細胞リンパ腫には紫外線療法が有効であり、PUVA療法、Broad-band UVB療法が行われてきた。近年 Narrow-band UVB（以下NB-UVB）療法が、PUVA療法に代わる治療法として尋常性乾癬を主体に拡がりつつあり、皮膚T細胞リンパ腫に対しての治療報告も増えている^{1)~3)}。今回我々は10例の斑状類乾癬、皮膚T細胞リンパ腫に対し、NB-UVB療法を行った。その効果と、過去の治療報告と比較し、ここに述べる。

対 象

2002年から2007年までの5年間に聖路加国際病院皮膚科を受診し、臨床および皮膚生検組織所見から診断された10例を対象とした。内訳は以下の通り。局面型斑状類乾癬（以下PP）2例。菌状息肉症（以下MF）紅斑期6例：T1N0M0 stage I a 5例、T2N0M0 stage I b 1例。Sézary症候群（以下SS）1例：T4N1M0 stage III。末梢型T細胞リンパ腫（以下TCL）1例：T3N3M0 stage IVa。TCLの症例はCD4陽性の皮膚原発リンパ腫であったが、急速進行性で菌状息肉症には臨床が合致せず、WHO-EORTC分類では分類不能の皮膚原発性末梢型T細胞リンパ腫と診断された。性別は男性7例、女性3例。平均年齢/平均発症年齢は、PP：38歳/22歳、MF：53歳/49歳、SS：62歳/56歳、TCL：24歳/23歳。NB-UVB療法の前治療はステロイド剤外用が7例、PUVA療法2例であった。

方 法

紫外線照射器はUV7001k（Waldmann社製）を用いて、TL01を20本装着して使用した。照射光線量は尋常性乾癬に対する照射方法に従っ

た。2例は森田らが提唱する、MEDを測定し70%MEDより照射開始し、刺激感が出る、もしくは治療効果が出るまで前回照射量を20%増量して照射するStandard regimen法⁴⁾で行った。8例は安藝らが提唱する、0.2J/cm²より照射開始し、刺激感が出る、もしくは治療効果がでるまで0.1J/cm²を増量して照射するStep up法⁵⁾を行った。外来通院患者は週1～2回、入院患者は週3～5回照射した。判定は肉眼的に紅斑が完全に消退し色素沈着のみになり、浸潤が全く触れなくなったものをComplete Response（CR）と判断した。CRに至った後は最終照射量を維持量として月1～2回の照射を6ヵ月間行った。患者の希望で維持照射を6ヵ月以上継続している症例もある。紅斑および浸潤の改善した時点、CRと判断した時点の回数、累積線量を比較検討した。

結 果

症例8：菌状息肉症stage I bの治療前後の臨床組織所見を図1、2に示す。PP、MF、SSいずれの症例もCRを得ることができた（表1）。CRに至るには、まず紅斑が消退し、続いて浸潤が軽減する傾向があった。MF1例、SS、CTLの症例で治療前後の紅斑の皮膚生検病理組織像を比べると表皮のリンパ球浸潤がほぼ消失していた。しかし真皮のリンパ球浸潤は減少がみられるものの消失には至らなかった。TCLは真皮のリンパ球増殖が増大していた。SSの症例で、末梢血異型リンパ球数、LDH、可溶性IL-2受容体を治療前後で計測したところ、末梢血異型リンパ球は9.5%（1007/mm³）から1.0%（77/mm³）に減少、LDHは293 IU/lから217 IU/lに、可溶性IL-2受容体は4090 U/mlから1030 U/mlに低下した。経過ではPPは現在まで再燃なく、MFは経過の追えた4例の内1例が維持照射終了6ヵ月後に再発した（表2）。SSは6ヵ月間の維持照射終了後早期に再発した。寛解期間についてはPPの場合、

図 1. 患者番号 8 の臨床像. 左: 照射前, 右: 40 回 $49.38\text{J}/\text{cm}^2$ 照射後. 皮疹は色素沈着化している

図 2. 患者番号 8 の組織所見. 左: 照射前, 右: 20 回 $22.08\text{J}/\text{cm}^2$ 照射後. 表皮の異型リンパ球浸潤は消失し, 真皮の浸潤も減少している

維持療法中ではあるが最長 29 ヶ月であった。MF 4 例の場合、維持療法期間 6 ヶ月間はいずれも再発なく、維持照射を終了した 2 例は終了後現在までの 6 ヶ月間再発がみられない。また CR に至ったが途中で照射を中断した症例も 2007 年までの 36 ヶ月間再発しなかった。再発した 1 例は維持照射終了後 6 ヶ月で紅斑が出現したが、その後は PUVA 療法にて寛解状態を維持している。SS は維持照射中止後早期に紅

斑が出現したが、その後は紅皮症にはならず、照射後 26 ヶ月間比較的良好な状態を維持している。TCL の症例は紅斑、浸潤の部分的な改善は得られ、LDH と可溶性 IL-2 受容体は低下したが、CR には至らず、紅斑上に結節が出現した時点で照射を中止した。その 18 ヶ月後、原病が増悪し死亡した。全症例で経過中にみられた副作用は軽度の刺激感のみであった。

表 1. 斑状類乾癬, 皮膚 T 細胞リンパ腫 10 例

患者 番号	診断	stage	照射方法	判定	1回最大線量	CRに至った時点での		総回数	総線量	再発
						回数	累積線量			
1	PP	—	Step up法	CR	0.7	23	15	52	44.8	なし
2	PP	—	Standard regimen法	CR	0.76	8	5.8	20	14.9	なし
3	MF	I a	Step up法	CR	1	12	8.9	17	13.9	なし
4	MF	I a	Step up法	CR	1.2	10	6.5	17	14.9	—
5	MF	I a	Step up法	CR	1.7	20	21	35	46	6ヵ月後
6	MF	I a	Step up法	CR	2	15	12	20	20.5	—
7	MF	I a	Step up法	CR	0.7	23	21	40	32.7	なし
8	MF	I b	Standard regimen法	CR	1.6	40	48	51	65.4	なし
9	SS	Ⅲ	Step up法	CR	1.6	51	73	56	77.9	2ヵ月後
10	TCL	IVa	Step up法	NR	1.7	—	—	30	39	—

PP: parapsoriasis en plaque, MF: mycosis fungoides, SS: Sézary syndrome, TCL: peripheral T-cell lymphoma, CR: Complete Response, NR: No Response

線量: (J/cm²)

表 2. 結果 1

	PP(2例)	MF(6例)	SS(1例)	TCL(1例)
CR率	100% (2/2)	100% (6/6)	100% (1/1)	0% (0/1)
再燃率	0% (0/2)	25% (1/4)	100% (1/1)	—
寛解期間	維持照射中 6ヵ月以上	・維持照射継続中6ヵ月 以上:1例 ・維持照射終了後6ヵ月 以上:2例 ・維持照射終了6ヵ月後 に再発:1例	維持照射終了2ヵ月 後に再発	—

考 察

NB-UVB 療法は、中波長紫外線に含まれる 311nm 付近の光線を用いた治療法で、従来の PUVA 療法に比べ簡便で、また紫外線照射の蓄積による発癌性の懸念が少ないことで、尋常性乾癬を主体に治療されている。表皮にリンパ球が浸潤する斑状類乾癬（PP）、皮膚 T 細胞リンパ腫である菌状息肉症（MF）、Sézary 症候群（SS）も尋常性乾癬と同様に紫外線療法の効果が知られており、NB-UVB 療法の有効性が期待されている。

我々は 10 例の PP, MF, SS, および TCL に対して NB-UVB 療法を行ったところ、PP, MF は CR 率 100% と著効した。SS は 1 例のみであったが CR に至ることができた。SS は皮疹のみではなく末梢血の異型リンパ球数も低下した。PP と MF の CR に至る照射回数と累積線量の平均を比べると PP は 15.5 回, 10.1J/cm², MF は 20 回, 19.4J/cm² と MF の方が多い傾向があった（表 3）。しかし MF をより詳しくみると、I a 期は CR に至る回数, 線量は平均 16 回, 13.7J/cm² で、PP と比べても大きな差はなかったが、I b 期の MF はそれぞれ 40 回, 47.8J/cm² と高くなった。MF の場合、病期が初期の

表 3. 結果 2

		PP(2例)	MF(6例)	SS(1例)	TCL(1例)
回数	紅斑	4	3.3	11	9
	浸潤	6	7.25	9	6
	CR	15.5	20	51	—
累積線量	紅斑	1.98	1.82	9.9	5.4
	浸潤	3.38	4.35	7.2	2.7
	CR	10.1	19.4	72.9	—
1回最大・維持線量		0.73	1.37	1.6	—

線量: (J/cm²)

I a 期に最も効果があると考えられる。SS の場合、紅斑、皮疹の浸潤の改善、CR に至る光線の照射回数、光線量は PP, MF に比べ必要量が多く、疾患の重症度に従い、治療に反応する必要量が高くなった。TCL は臨床的には紅斑、浸潤の改善は得られたが、生検組織では真皮のリンパ腫細胞の増殖はむしろ増加し、真皮の病変に対しては無効であった。すなわち、UVB は真皮乳頭層まで届くため、表皮に浸潤増殖するリンパ球に対してアポトーシスの誘導¹²⁾などの直接的な効果があると考ええる。一方 TCL を除いた MF, SS の症例では、真皮に浸潤するリンパ球も NB-UVB 療法後に減少したが、表皮に浸潤するリンパ球の分泌する炎症性サイトカインが低下することにより間接的に真皮のリンパ球浸潤が減少すると考えられる¹⁾。しかし stage の進んだ皮膚リンパ腫で、真皮での増殖が著しく、臨床で強い浸潤、結節のみられる状態では、NB-UVB の効果は得られず、全身的な治療が必要になる。

過去の MF に対する NB-UVB 療法の報告を表 4 にまとめた^{7)~12)}。CR 率は 70~80% と高い値の報告が多い。Gathers の報告では CR 率は 54% と低い⁷⁾が、症例が Fitzpatrick の skin type

IV から VI が多かったためと考察している。また病期も I b 期が半数を占めており、他の報告よりも病期の進行した例が多かったことも一因と考えられる⁹⁾。自験例も I a 期より I b 期の症例の方が CR に至る光線の必要量が多かった。照射回数や照射総量は 20 回前後、20 J/cm² 前後の報告が多く、自験例の結果に近かった。CR に至る必要量のおおよその目安になるのではと考える。再発率について、Hofer は 100%、ほぼ 6 ヶ月で再発したと報告している⁷⁾。他の報告でもほぼ半数が数ヶ月で再発がみられている。自験例では維持照射中には再発はみられず、1 例が維持照射 6 ヶ月後に再発した。外来での経過観察が重要であることは間違いないが、維持照射を行った方が再発が少ないかについては、Pavlotsky らはほぼ変わらないと述べている¹²⁾。維持照射をどこまで継続していくかが今後の課題といえる。再発時の治療について Pavlotsky らは PUVA 療法の再治療での CR 率 33% に対し、UVB を用いた再治療では 61% と報告している¹²⁾。よって再発した場合、再度 NB-UVB 療法を選択することも有効と考えられる。PUVA 療法や Broad-band UVB (以下 BB-UVB) 療法と NB-UVB 療法との効果の差

表 4. 菌状息肉症と光線療法 of 過去報告

NBUVB	患者数	CR%	平均回数	平均総量 (J/cm ²)	再発率%	再発までの 期間
Hofer et al. ⁷⁾	6	83	20	16.3	100	6ヵ月
Clark et al. ⁸⁾	8	75	20	NS	50	20ヵ月
Gathers et al. ⁹⁾	24	54	52	96.7	80	NS
Diederer et al. ¹⁰⁾	21	81	NS	31.8	NS	NS
Ghodsí et al. ¹¹⁾	16	75	27.9	26	50	4.5ヵ月
Pavlotsky et al. ¹²⁾	68	81	12.8	29	35	NS
自報告	6	100	20	19.4	25	6ヵ月
PUVA						
Diederer et al. ¹⁰⁾	35	71	NS	283.2	NS	NS
BBUVB						
Pavlotsky et al. ¹²⁾	45	69	10.6	3.5	70	NS

NS: non specified

は、一施設で比較した報告をみると PUVA 療法の CR 率は 71% に対し NB-UVB 療法は 81%¹⁰⁾, BB-UVB 療法の CR 率 69% に対し NB-UVB 療法は 81%¹²⁾ といずれも NB-UVB 療法の方が高い奏効率の傾向があったが、統計学的有意差はないと結論で述べられている。また同一患者の病変を左右に分け、片方に NB-UVB を、反対側に PUVA を照射した報告でも奏功率に左右差はみられず、両者に有意な差はなかった¹³⁾。しかしながら NB-UVB 療法は PUVA 療法に比べ、ソラレンの前投与が必要ないため簡便であり、照射時間も短くて済む。発癌性についても安全性が高い。BB-UVB 療法は sun burn などの短期的な副障害が多いが、NB-UVB 療法は軽度の刺激感のみと、この点でも NB-UVB 療法は優位である。また自験例の中には PUVA 療法無効例にも改善がみられたものがあった。以上から NB-UVB 療法は既存の PUVA 療法および BB-UVB 療法に比べ遜色のない治療成績をもち、PP や MF の初期病変には特に有効である。NB-UVB 療法の登場により、斑状類乾癬、皮膚 T 細胞リンパ腫に対する治療の選択肢が

拡がるものと考ええる。

文 献

1) 蔭山晶子, 大橋明子, 堀川達弥, 他: Narrow-Band UVB 療法が奏効した菌状息肉症の 2 例. 皮膚臨床, 47: 356-360, 2005
2) 安部郁子, 落合豊子, 松永晶江, 他: Narrow-Band UVB 療法を施行した Sézary 症候群. 皮膚臨床, 48: 1733-1737, 2006
3) 渡部秀憲, 川上民裕, 村上 昇, 他: Narrow-Band UVB 療法とインターフェロン-γ 併用が奏効した菌状息肉種の 1 例. 皮膚臨床, 48: 1729-1731, 2006
4) 森田明理, 新谷洋一, 長谷川正規, 他: 尋常性乾癬に対する narrow-band UVB 療法. 日皮会誌, 111: 1229-1236, 2001
5) 安藝良一, 青地聖子, 浅井寿子, 他: 外来通院患者 43 例における narrow-band UVB 療法の検討. 日皮会誌, 115: 1465-1472, 2005
6) 小澤麻紀: ナローバンド UVB 作用のメカニズム. MB Derma, 116: 31-37, 2006
7) Hofer A, Cerroni L, Kerl H, et al: Narrowband (311-nm) UVB therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. Arch Dermatol, 135: 1377-1380, 1999
8) Clark C, Dawe RS, Evans AT, et al: Narrowband

- TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*, 136 : 748-752, 2000
- 9) Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al : Narrowband UVB phototherapy for early-Stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 47 : 191-197, 2003
- 10) 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*, 48 : 215-219, 2003
- 11) 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*, 30 : 376-378, 2005
- 12) Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, et al : UVB in the management of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20 : 565-572, 2006
- 13) 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 : right-left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 21 : 281-286, 2005