皮膚 T/NK 細胞リンパ腫の診療ガイドライン (菌状息肉症/セザリー症候群以外)

大塚 幹夫

福島県立医科大学医学部皮膚科

要旨 菌状息肉症/セザリー症候群以外の皮膚 T/NK 細胞リンパ腫に関するガイドライン作成の背景を解説した。WHO-EORTC 分類では生命予後良好な病型 (indolent group) と、予後不良である病型 (aggressive group) に大別される。Indolent group は病型ごとに特徴的な臨床所見、経過を示すためそれぞれ個別に CQ を設定した。Aggressive group は組織型および腫瘍細胞の phenotype に差異が見られるものの、類似の皮膚病変を形成し、臨床経過はほぼ同一であるため一括して CQ を設定した。ガイドライン作成にあたっては、2007 年に ISCL および EORTC 共同で提唱された TNM 分類案に準拠した。この分類の妥当性はまだ検証されていないが、今後のガイドライン改訂に際しては共通の病期分類に立脚した臨床情報の集積が重要であるため、ここではこの TNM 分類案を採用した。

The clinical practice guideline for primary cutaneous T/NK-cell lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome

Mikio OHTSUKA

Department of Dermatology, Fukushima Medical University School of Medicine

In this report, the clinical practice guideline for primary cutaneous T/NK-cell lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome is described. These lymphomas can be classified into two clinical subgroups based on clinical features and prognosis. The indolent group consists of cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma. Because these three categories show unique clinical features and slightly different prognosis, clinical questions for these entities were set up separately. The aggressive group consists of cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma, cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma and cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified. Since these lymphomas show similar cutaneous manifestations and very poor prognosis, we made clinical questions for these lymphomas in one group. In the algorithm described in this guideline, we adopted the recently proposed TNM classification system because it is necessary to standardize the clinical descriptions of patients with cutaneous lymphomas for the revision of this guideline in the near future. [*Skin Cancer (Japan)* 2008 ; 23 : 294-301]

Key words : Guideline, TNM classification, Cutaneous T-cell lymphoma, Radiation, Chemotherapy

はじめに

皮膚リンパ腫の最も新しい分類である WHO-EORTC 分類¹⁾では菌状息肉症/セザリ－症候群以外の皮膚 T/NK 細胞リンパ腫 (non-MF/SS CTCL) には表 1 のように、組織所見が異なる複数の病型が包含され、生命予後の観点から緩徐進行性で生命予後良好な病型 (indolent group) と、比較的急速に進行し予後不良である病型 (aggressive group) に大別される。Indolent group には原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型多型性 T 細胞リンパ腫が含まれ、5 年 disease-specific survival (DSS) は 75～90% である。一方、aggressive group には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、皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫、分類不能の原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫が含まれ、5 年 DSS はいずれも 20% 以下であり生命予後は病型に関わらず著しく悪い。WHO-EORTC 分類のデータでは全皮膚リンパ腫に占める non-MF/SS CTCL の比率は約 25% であるが、その大半は原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖症であり、他の病型は合計でも 5～6% に過ぎない。また、non-MF/SS CTCL の報告は多くが症例報告、または病型診断や病態を中

心とした症例集積研究であり、治療の選択肢や治療効果を検討している論文がほとんどみられない。病型分類が変遷しているため、WHO-EORTC 分類が公表される以前の報告を参考にする際には、他の病型が混在していないか注意が必要である。これらのことから治療に関してエビデンスの高い報告は皆無であり、症例報告あるいは症例集積研究の記載から推奨する治療を決定する必要がある。

治療法を選択する場合には病型、全身状態および病期の進行度などを総合的に判断しなければならない。これまで non-MF/SS CTCL に対する病期分類は提唱されていなかったが、2007 年に ISCL と EORTC の共同で non-MF/SS の皮膚リンパ腫全般に対する TNM 分類が提唱された²⁾(表 2)。他の固形腫瘍と同様に原発病変の状態を示す T 分類、リンパ節病変の状態を示す N 分類、他臓器病変の状態を表す M 分類から構成されているが、TNM を組み合わせた病期分類は示されていない。また、MF の紅斑、局面、腫瘤のように病変の質には言及されていない。現時点では TNM 分類は予後を反映するものではなく、単に病変の広がり記載するための基準である。実際、比較的患者数が多い原発性皮膚 B 細胞リンパ腫については T 分類と予後の関連が検討がされており、病変の範囲と予後に統計的に有意な相関は認められていない³⁾。

表 1. WHO-EORTC 分類での皮膚 T 細胞リンパ腫 (菌状息肉症/セザリ－症候群を除く)

	No	Frequency	5-yr survival
<i>Indolent clinical behavior</i>			
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	146	8 %	95%
Lymphomatoid papulosis	236	12	100
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	18	1	82
Primary cutaneous CD4+small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma (provisional)	39	2	75
<i>Aggressive clinical behavior</i>			
Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma (provisional)	14	<1	18
Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma (provisional)	13	<1	NR
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified	47	2	16

NR: not reached

表 2. 菌状肉腫/セザリ－症候群以外の皮膚リンパ腫に対する新 TNM 分類

T	T1	単発	T1a	半径 5 cm 以下
			T1b	半径 5 cm を超える
	T2	限局性 (連続した身体 の 1 ～ 2 領域)	T2a	15cm 以下の円形領域内の病変
			T2b	15cm を超え 30cm までの病変
			T2c	30cm を超える範囲の病変
	T3	汎発性	T3a	非連続性 2 領域病変
			T3b	3 領域以上
N	N0	臨床/組織的にリンパ節病変なし		
	N1	1 所属リンパ節領域の病変あり		
	N2	2 箇所以上の所属リンパ節病変または 所属リンパ節以外のリンパ節病変あり		
	N3	深部リンパ節病変あり		
M	M0	皮膚・リンパ節以外の臓器病変なし		
	M1	リンパ節以外の皮膚外病変あり		

原発性皮膚 T 細胞リンパ腫については、T 分類と予後の相関は現時点では検討されておらず今後の検討課題である。従って、TNM 分類をガイドラインに使用するのとは時期尚早である。しかし、TNM 分類には病変の範囲の記載を統一化し、それによって多施設間の患者情報の比較・統合を可能にするという意義がある。また、今回作成されたガイドラインをさらに本邦の実情に即したものに改定していくためには本邦での症例集積およびその解析が不可欠であるため、本ガイドラインでは non-MF/SS CTCL については TNM 分類に準拠して記載を行った。ガイドラインを作成するにあたり、indolent group の 3 病型はそれぞれ臨床所見、組織所見に特徴があり、5 年 DSS も病型により相違が見られるためそれぞれ個別に CQ を設定した。一方、aggressive group は臨床所見で各病型に特徴的と言えるものではなく、また頻度が著しく低く、5 年 DSS がほぼ同じであるため一括して CQ を作成した。各病型に一般的に施行される治療法の有効性を CQ で検証し、病変の範囲により推奨する治療法を第一選択、第二選択としてアルゴリズム形式で記載した。

以下、各病型について解説するが、詳細は実

際のガイドラインを参照していただきたい。

原発性皮膚 CD30 陽性未分化
大細胞リンパ腫 (pALCL)

WHO 分類では pALCL は lymphomatoid papulosis (LyP) と連続スペクトラムを構成するものとして primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders (pCD30+LPD) として分類されていた。WHO-EORTC 分類でも基本的には同じカテゴリーが踏襲されているが、WHO と異なる点は腫瘍細胞の大部分 (75% 以上) に CD30 陽性である場合には細胞形態にかかわらず予後良好とのことで、anaplastic な形態のものだけではなく、pleomorphic や immunoblastic なものまで含んでいる点である¹⁾。pALCL と LyP は組織所見のみでは区別が困難なことがあり、臨床所見が非常に重要である。LyP は自然消退、再発を繰り返す丘疹を生じるものと定義され、紫外線療法、メソトレキセート内服、ステロイド外用などが行われているが、基本的には無治療で経過観察が可能な病型である。そのため CQ は pALCL を対象として作成した。pALCL は稀に自然消退

することが知られているが、通常は切除、放射線療法などが行われる。Bekkenk らによると 79 例の pALCL に対してさまざまな治療法が施行され、78 例とほぼ全例で完全寛解になっており、5 年 DSS は 96% である⁴⁾。他の報告でも 5 年 DSS はほぼ同様の結果である。したがって、治療の選択は生命予後への影響ではなく、皮膚病変の状態ごとの治療アプローチの容易さ、効率で決定される。Bekkenk らは図 1 のように pCD30+LPD の治療アルゴリズムを提唱しており⁴⁾、ESMO (European Society for Medical Oncology) もほぼ同様の治療方針を提唱している⁵⁾。本ガイドラインでもこの 2 つの治療指針を参考とした。単発性病変では切除あるいは放射線療法を第一選択とし、大きさなどにより決定する。限局性病変、多発性病変では放射線療法を第一選択とするが、病変の広がりなどで放射線療法を施行しにくい場合には単剤化学療法を考慮する (図 2)。皮膚外病変を有する場合、皮膚病変の所属リンパ節のみでは皮膚病変のみの場合と予後は同等との報告があるが、これらの症例にはいずれも多剤併用化学療

法が施行されているため、皮膚外病変を生じている場合には多剤併用化学療法の適応と考えられる。

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 (SPTCL) は皮下脂肪織を中心に腫瘍細胞が浸潤する病型であり、WHO-EORTC 分類では CD8 陽性の $\alpha\beta$ 型細胞傷害性 T 細胞を起源とする indolent な経過を示す病型とされている。しかし、1991 年にはじめて皮下脂肪織を病変の主座とするリンパ腫が報告された当時は aggressive に進行し、生命予後不良例が多く報告されているため、これまでの報告では多くの症例に多剤併用化学療法が施行されていた。最近になりステロイド単独や免疫抑制剤との併用により病態が改善している症例の報告が徐々に蓄積している。SPTCL の治療には文献上では放射線療法、化学療法 (多剤併用、単剤)、ステロイド内服、免疫抑制剤内服、外科的切除などの記載がある。SPTCL のほとんどが多発病変を形成する

M Bekkenk et al, Blood, 2000 より一部改変

図 1. primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders 治療のアルゴリズム

図 2. 原発性皮膚 CD30 陽性未分化大細胞リンパ腫の治療指針

こと、皮下に病変を形成するため境界が明瞭でないこともあることなどから、外科的切除は推奨できない。そのため、SPTCL については放射線療法、ステロイドや免疫抑制剤内服、化学療法についてその有効性を検討する CQ を設定した。放射線療法を施行している報告は 10 例前後に過ぎず、いずれも単発ないしは限局性の範囲に病変を有する例であり、照射部位に対しては約半数例で CR と報告されている⁶⁾。しかし、多くは follow-up データが記載されておらず長期予後は不明である。SPTCL は半数以上の症例で発熱、悪寒、夜間の発汗、体重減少などの B 症状が認められる⁷⁾。そのため、放射線療法の適応は皮疹が限局性で、かつ B 症状が認められない場合に限定され、多くの症例では何らかの全身療法の適応となる。全身療法には多剤併用化学療法をはじめ、単剤化学療法、ステロイド内服、免疫抑制剤内服などが報告されている。かつて予後不良とされており、前述のように B 症状を伴う症例が多く、血球貪食症候群を 20% くらいの患者で生じるため全身療法として多剤併用化学療法を施行した報告が多い。ただし、WHO-EORTC 分類以前の報告では予後が比較的良好な $\alpha\beta$ T 細胞による SPTCL と予後不良な $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫の区別がなされていない報告が大部分であるためデータの解釈には注意を要する。

現時点で第一選択の治療としては多剤併用化学療法とステロイド単独または免疫抑制剤との併用（ステロイド/免疫抑制剤）が候補になると考えられるが、いずれが適しているかそれを検討している報告はみられない。 $\alpha\beta$ T 細胞と $\gamma\delta$ T 細胞を明確に区別した症例集積研究は 1 報のみであり、その報告では CHOP や CHOP 類似の多剤併用化学療法とそれよりも侵襲が少ないステロイドあるいは単剤化学療法、免疫抑制剤などの治療で経過に大きな差はみられず、これらの治療は同等に有効であるため CHOP のような多剤併用療法をすべての患者に適応することは適切でないと記載している⁷⁾。この報告では OS や DSS などの解析は行われておらず、また症例集積研究であるため患者の重症度によりそもそも治療選択の偏りがある可能性がある。多剤併用化学療法で CR になった患者とステロイド/免疫抑制剤で CR になった患者では前者の方が再発が少ないため、多剤併用化学療法の有用性を否定するものではないと考えられる。ステロイド/免疫抑制剤が多剤併用療法よりも明らかに有用とする報告はなく、これまでの多くの施設で多剤併用化学療法が施行されてきた経緯を考慮すると、当面は多剤併用化学療法を第一選択と位置づけ、WBC 減少、LDH 高値、HPS の合併などの予後不良因子のない患者、多剤併用化学療法で不応例、全身状態が

悪く多剤併用化学療法の高リスクが高い症例に対してステロイド/免疫抑制剤を適応するのが現時点では妥当と考えられる(図3)。今後ステロイド/免疫抑制剤を第一選択として治療した症例の集積により、これらが第一選択の治療と位置付けられる可能性がある。

原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞多型性 T 細胞リンパ腫

原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞多型性 T 細胞リンパ腫は暫定病型として WHO-EORTC 分類に記載された。頭頸部に単発か限局した領域に生じることが多い。生命予後は比較的良好で WHO-EORTC 分類のデータでは 5 年 DSS は

75%である¹⁾。2008 年に発表された Garcia-Herrera らのデータでは 1~168 ヶ月(中央値 17 ヶ月)の follow up で初期治療による CR16 例中 14 例で CR が維持されており、残り 2 例も生存しているため、生命予後はかなり良い⁸⁾。生命予後が良好で、単発または限局した範囲に病変が生じることが多いため、全身療法よりは切除または放射線療法が適応である。これまでの報告では放射線療法、切除のいずれも CR 率が高く⁹⁾、いずれが優れているか示すデータはないため、放射線療法を第一選択とし、切除可能な症例には切除でも可能と設定した。多発病変を有する症例については、放射線療法が施行可能であれば、放射線療法が第一選択と判断される(図4)。しかし、多発病変で放射線療法

図3. 皮下脂肪炎様 T 細胞リンパ腫の治療指針

図4. 原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞多型性 T 細胞リンパ腫の治療指針

図 5. 進行性皮膚 T 細胞リンパ腫の治療指針

を施行しにくい場合には全身療法を考慮する。全身療法としてはシクロフォスファミド内服やステロイドとの併用、多剤併用化学療法の報告があるが⁹⁾¹⁰⁾、CR 率はいずれも 50% であり、単剤化学療法にくらべて多剤併用化学療法の有効性が高いとは言えない。したがって、多発病変を有する症例に対して全身化学療法を行う場合には単剤化学療法が推奨される。ただし、化学療法剤としてどれを選択すべきか判断する根拠はないため、通常使用されるシクロフォスファミド、メソトレキセート、エトポシドなどが候補になると思われる。

進行性皮膚 T 細胞リンパ腫 (aggressive CTCL)

原発性皮膚 T 細胞リンパ腫、非特定は他の病型に当てはまらない皮膚原発 T 細胞リンパ腫の総称で、さまざまな臨床所見、組織所見を有するものを包含するが、そのなかで前述の原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞多型性 T 細胞リンパ腫、 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫、原発性皮膚進行性表皮向性 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫が暫定病型として独立して記載されている。このなかで原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞多型性 T 細胞リンパ腫は indolent な経過であることから aggressive CTCL からは除外される。したがって、aggressive CTCL に該当する病型は $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫、原発性皮膚進行性表皮向性 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫およびこれらの暫定病型や他の病型に該当しない症例となる。これらは WHO-EORTC での構成比

は 3% であり、非常に稀な病型である。臨床所見では aggressive CTCL に分類される病型の多くは体幹、四肢に多発性に浸潤性紅斑、局面を生じ、いずれも 5 年 DSS は 20% 以下と極めて生命予後が悪い。紫外線やステロイド外用を施行されている報告はあるが、有効性は示されていない¹¹⁾¹²⁾。これらのことからほとんどの症例で CHOP 等の多剤併用化学療法の適応と考えられる (図 5)。実際に報告されている多くの例で多剤併用が施行されているが、原病死が多く多剤併用化学療法の効果は乏しい¹¹⁾¹²⁾。多剤併用化学療法で効果が乏しい症例に対して造血幹細胞移植を併用した大量化学療法の報告がみられるが、いずれも原病死しているため積極的に推奨できる治療ではない。しかし、通常の化学療法では予後不良であるため、年齢、全身状態によっては考慮される。

おわりに

Non-MF/SS CTCL の治療ガイドラインの概略を解説した。はじめにも述べたように、ガイドラインの作成にあたって各病型の症例数が非常に少なく、世界的にみても病態、治療法解析のための十分な症例数の集積がないため、エビデンスレベルが高い情報を収集することがほとんど不可能であった。また、最近でも疾患概念の変遷があるため、過去の報告にはさまざまな病型が混在あるいは区別されずに記載されていることが多く、データの解釈に注意を要する。したがって、限られた情報から現時点で妥当と思われる治療法を第一選択とし、その代替治療

として第二選択あるいは患者によっては選択可能として他の治療法の選択肢を示した。ここにあげた治療は今後の症例集積や多方面からの意見を取り入れ、改訂を続けていくことが必要である。

文 献

- 1) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al : WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 105 : 3768-3785, 2005
- 2) 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*, 110 : 479-484, 2007
- 3) Senff NJ, Willemze R : The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome : results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used by the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*, 157 : 1205-1211, 2007
- 4) 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*, 95 : 3653-3661, 2000
- 5) Dummer R, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group : Primary cutaneous lymphoma : ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 19 (Supplement 2) : ii72-ii76, 2008
- 6) 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*, 101 : 1404-1413, 2004
- 7) 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*, 111 : 838-845, 2008
- 8) Garcia - Herrera A, Colomo L, Camo's M, et al : Primary cutaneous Small/Medium CD4+ T-Cell Lymphomas : A heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome. *J Clin Oncol*, 26 : 3364-3371, 2008
- 9) Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, et al : Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma. A review of 11 cases. The French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol*, 131 : 1009-1015, 1995
- 10) 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*, 102 : 2213-2219, 2003
- 11) Toro JR, Beaty M, Sorbara L, et al : Gamma delta T-cell lymphoma of the skin : a clinical, microscopic, and molecular study. *Arch Dermatol*, 136 : 1024-1032, 2000
- 12) 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*, 155 : 483-492, 1999