皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ，2008（暫定版） ー原発性皮膚 B 細胞リンパ腫ー

大野 貴司

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野

要旨 2005 年 WHO-EORTC 分類による原発性皮膚 B 細胞リンパ腫分類と，日本皮膚科学会および日本皮膚悪性腫瘍学会から要請を受け作成された皮膚悪性腫瘍ガイドラインⅡ：皮膚リンパ腫（代表：岩月啓氏教授，岡山大学）（2008，暫定版）の B 細胞リンパ腫の内容について紹介した。原発性皮膚 B 細胞リンパ腫では，病期分類のほか，病型分類が治療方針の決定に重要である。

A guideline for cutaneous lymphomas 2008 : primary cutaneous B-cell lymphomas

Takashi OONO

Department of Dermatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Recently, representatives of WHO (World Health Organization)-EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) published a consensus proposal for the classification of cutaneous lymphomas. According to this classification, a tentative Japanese guideline for the diagnosis and treatment of cutaneous lymphomas was proposed. [*Skin Cancer (Japan)* 2008 ; 23 : 308-314]

Key words : Skin, Lymphoma, B-cell, Guideline

はじめに

B 細胞リンパ腫の分類を理解するにはリンパ節の構造とそれを構成するリンパ球種類を知る必要がある。リンパ節では，抗原刺激を受ける前のナイーブな B 細胞がマントル層を形成し CD5, IgM, IgD とアポトーシスを阻止する Bcl-2 を発現する。抗原刺激を受けると B 細胞は 2 次リンパ濾胞を形成し，胚中心の細胞は CD5 陰性で，活発に細胞分裂する centroblast，あるいは centrocyte となる。親和性の低い抗体産生をするリンパ球はアポトーシスに陥り処理されるので胚中心の低親和性抗体しか産生で

きない B 細胞では Bcl-2 発現が消失する。一部のリンパ球は FDC (follicular dendritic cell) と T 細胞の刺激によりメモリー B 細胞として辺縁帯に分布する (図 1)。濾胞リンパ腫はリンパ濾胞胚中心に由来するリンパ球から，辺縁帯リンパ腫は辺縁帯に由来する細胞から生じると考えられている。各分化段階のリンパ球の形態学的特徴を示す¹⁾(図 2)。

病期分類

原発性皮膚 B 細胞リンパ腫 (PCBCL) の病期分類は菌状息肉症・Sezary 症候群以外の皮膚リンパ腫の TNM 分類を用いる²⁾(表 1，図

図 1. リンパ節の構造と腫瘍細胞の由来 (岩月原図)

Schematic drawing of B lymphoid cell
(Burg et al. J Dermatol Surg Oncol 10:256-262, 1984)

図 2. 各病型でみられるリンパ球のシェーマ

表 1. 菌状肉肉症・Sézary 症候群以外の皮膚リンパ腫の TNM 分類

T : T1: 単発の皮膚病変	
T1a: 単発の病変	<直径 5 cm
T1b: 単発の病変	>直径 5 cm
T2: 限局性皮膚病変: 多発性病変が 1 つないし連続した 2 つの身体部位*に限局	
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	
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	
T2c: すべての病変部位が直径 30cm の円形領域を超える	
T3: 汎発性皮膚病変	
T3a: 多発性病変が非連続性の 2 身体領域に見られる	
T3b: 多発性病変が 3 身体領域にみられる	
N : N0: 臨床的および病理学的にリンパ節病変なし	
N1:	現在あるいは以前の皮膚病変の 1 つの所属リンパ節領域の病変
N2:	現在あるいは以前の皮膚病変の 2 つないしそれ以上の末梢リンパ節領域病変
N3:	中枢性 (深在性) リンパ節病変
M: M0: 皮膚外に非リンパ節病変を認めない	
M1:	皮膚外に非リンパ節病変を有する

3)。病期診断のためには十分な病歴の聴取、理学的診察のほか、臨床検査、画像検査、細胞診断が必要である。リンパ節病変に関しては 1 cm を超えるリンパ節、PET 検査で陽性所見のあるものは可能な限り摘出生検が勧められる (表 2)。

病型分類

PCBCL は、2005 年の WHO-EORTC 分類では原発性皮膚辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (PCMZL)、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫 (PCFCL)、原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、下肢型 (PCLBCL-LT)、原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、その他 (PCLBCL-other) および血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫に分類される³⁾。それぞれの病型の臨床像、組織像、免疫組織所見の特徴を示す (表 3)。予後因子として、病型分類が重要な因子であり、PCMZL、PCFCL は予後良好の indolent 群、PCLBCL-LT、PCLBCL-other、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫は予後不良の intermediate 群に分類されている (表 4)。最近の統計で、PCMZL、PCFCL の T 分類は 5 年生存率と相関しないが、PCLBCL-LT では T 分類と予後の関連がみられたとの報告がある⁴⁾ (表 5)。

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン II，
2008 (暫定版)

ガイドラインでは、WHO-EORTC 分類の病型に対応した治療方針の clinical question を設定し、治療の有効性の評価をエビデンスに基づき検討した⁵⁾ (表 6)。PCBCL の主な治療は放射線療法、手術療法、分子標的治療薬 (抗 CD20 モノクローナル抗体、リツキシマブ)、インターフェロン製剤などである。indolent 群の PCMZL、PCFCL では第一選択は手術的切除、放射線療法が推奨される intermediate 群の PCLBCL-LT では、多剤併用化学療法が必要である。PCBCL に対して分子標的療法 (リツキシマブ) は全身投与、化学療法併用、局所投与を含め有効である。PCBCL の治療にインターフェロン製剤 (IFN-α2a) が有効であるが本邦では保険適応のある薬剤がない。PCBCL に対して外用療法はステロイド外用薬も推奨されるが、本邦では有用性の検証は行われていない。光力学療法 (PDT) はまだ有用性の検討が十分ではない (表 7)。

図 3.

表 2. ISCL/EORTC が推奨する病期診断のための検査

表 3.

	原発性皮膚辺縁帯 B細胞リンパ腫 (PCMZL)	原発性皮膚濾胞 中心リンパ腫 (PCFCL)	原発性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、 下肢型(PCLBCL)	びまん性大細胞型 リンパ腫、その他
臨床像	紅色丘疹、局面、 結節	単発ないし多発す る局面、腫瘤	紅色、紫紅色 腫瘤	
好発部位	体幹、四肢(特に上肢)	頭部、前額、体幹 まれに下肢	下肢(下腿)	頭部、体幹、四肢
組織像	びまん性、結節性病変、 小型リンパ(centrocyte- like)、リンパ上皮性変化	びまん性、結節性病変 Follicular center cell (large centrocyte, centroblast),反応性T	びまん性病変 Centroblast, immunoblast	Anaplastic, Plasmablastic, Tcell rich等 含む
免疫組織	CD20+,CD79a+,bcl-2+, CD5-,CD10-,bcl-6-	CD20+,CD79a+,slg+, bcl-6+,CD10+/-,CD5- ,bcl-2-/+	CD20+,CD79a+, monotypicslg+, bcl-2+,bcl-6+, CD10- MuM1/IRF-4+	PCLBCL, leg PCFCL以外 の LBCL,Intra- vascular large B-cell lymphomaも 含む
遺伝子 検索	免疫グロブリンH鎖の クローン性再構成	免疫グロブリンク ローン性再構成 Germinal center like-	Activated B- cell gene expression	

表 4. 原発性皮膚 B 細胞リンパ腫

Indolent clinical behavior(無治療で生存期間が年単位) Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma (原発性皮膚辺縁帯B細胞リンパ腫) Primary cutaneous follicular center lymphoma (原発性皮膚濾胞中心リンパ腫)	5年生存率 99% 95%
Intermediate clinical behavior(無治療で生存期間が月単位) Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (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, other (原発性皮膚びまん性大細胞型リンパ腫、その他) Intravascular large B-cell lymphoma (血管内大細胞型B細胞リンパ腫)	 55% 50% 65%

WHO-EORTC classification for cutaneous lymphoma,2005

表 5. 原発性皮膚 B 細胞リンパ腫 (WHO-EORTC) 病型の病変と予後

	PCMZL(n=71) 辺縁帯B細胞リンパ腫	PCFCL(n=171) 濾胞中心リンパ腫	PCLBCL, LT(n=58) びまん大細胞型B細胞、下肢型
TNM	5-year DSS	5-year DSS	5-year DSS
T1	100%	98%	75%
T1a	100%	98%	86%
T1b	100%	100%	56%
T2	94%	93%	49%
T2a	75%	91%	67%
T2b	100%	96%	48%
T2c	100%	92%	0%
T3	100%	88%	0%
T3a	100%	100%	20%
T3b	100%	83%	0%

Sneff NJ. Br J Dermatol 157:1205-1211, 2007

表 6. 原発性皮膚 B 細胞リンパ腫 CQ: clinical question
(皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン II: 皮膚リンパ腫 (暫定版))

- CQ1. 原発性皮膚B細胞リンパ腫に対してリツキシマブ
治療(局所投与含む)は有効か
- CQ2. 原発性皮膚B細胞リンパ腫に対して化学療法と
リツキシマブの併用は有効か
- CQ3. 原発性皮膚B細胞リンパ腫に対して
インターフェロン療法は有効か
- CQ4. 原発性皮膚B細胞リンパ腫に対して放射線療法は有効か
- CQ5. 原発性皮膚B細胞リンパ腫に対して放射線療法と
手術療法はどちらが有効か
- CQ6. 原発性皮膚B細胞リンパ腫に対して外用療法は有効か
- CQ7. 原発性皮膚B細胞リンパ腫に対して光力学療法(PDT)
は有効か

表 7. 原発性皮膚 B 細胞リンパ腫の病型別治療法

indolent	
原発性皮膚辺縁帯B細胞リンパ腫	第1選択: 切除、放射線療法 第2選択: インターフェロン、抗体(リツキシマブ)単独療法、(少数病変では局所投与)
原発性皮膚濾胞中心リンパ腫	第1選択: 切除、放射線療法 第2選択: インターフェロン、抗体単独療法 (少数病変では局所投与)
intermediate	
原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、下肢型	第1選択: 多剤併用化学療法 第2選択: リツキシマブ単独ないし化学療法併用 高齢者の1個ないし少数病変 第1選択: 放射線療法 第2選択: リツキシマブ局所投与
原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、その他	全身性リンパ腫の皮膚浸潤 非ホジキンリンパ腫に準じた治療 T-cell rich大型 B細胞リンパ腫 PCFCL, PCMZLに準じた治療
血管内大細胞型B細胞リンパ腫	第1選択: 多剤併用化学療法 第2選択: リツキシマブ単独ないし化学療法併用

おわりに

皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ，2008（暫定版）－皮膚 B 細胞リンパ腫－について解説した。新しい分類による疾患の診断，病期分類，病型分類を行い，治療方針，予後に関して症例を収集しガイドライの改訂を行う予定である。

（本文は皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ，2008（暫定版）の内容を抜粋し，第24回日本皮膚悪性腫瘍学会教育講演－皮膚 B 細胞リンパ腫－の内容を加え加筆した）

文 献

1) Burg G, Kerl H, Przybilla B, et al : Some statistical data, diagnosis, and staging of cutaneous B-cell lymphomas. J Dermatol Surg Oncol, 4 : 256-262,

1984
2) Kim YH, Willemze R, Pimoinelli 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) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al : WHO-EROTC classification for cutaneous lymphomas. Blood, 105 : 3768-3785, 2005
4) Senff NJ, Willemze R. The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome : results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used by the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Brt J Dermatol, 157 : 1205-1211, 2007
5) http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/pdf/hifu_rinpa.pdf