MF-photopheresis

菌状息肉症に対する extracorporeal
photochemotherapy の効果

長谷 哲男* 一山 伸一**
高橋 泰英* 中嶋 弘*

Summary

1988年8月以来2名の腫瘍期, 2名の局面期病変, 2名の紅皮症型菌状息肉症(MF)の合計6名の患者に対して Extracorporeal photochemotherapy を施行し, その効果と末梢血液所見の変化とを検討した。腫瘍期の2名は治療に反応せず増悪が認められた。残りの4名は生存しているが, 7クール以上の治療を行った3名は50%以上の皮疹の改善が認められた。重篤な副作用は認められなかった。赤血球数, 白血球数, 血小板数, 末梢血液中のリンパ球サブセットに関しては治療開始前後で有意差は認められなかった。また, 有効症例および無効症例で治療前のリンパ球サブセットを比較すると, 無効例ではCD3陽性リンパ球, CD4陽性リンパ球が有意に低下しており, CD4陽性CD45RA陽性リンパ球およびCD4/CD8比にも低下が認められた。このことより, extracorporeal photochemotherapy は腫瘍期を除く菌状息肉症でCD4陽性T細胞, CD4陽性CD45RA陽性リンパ球の減少の認められない症例に有効であると言えた。

はじめに

皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)は, 難治性ではあるが腫瘍形成期に至るまでは, 決して予後不良とは言えない疾患である。しかも, 全身放射線照射, 化学療法が生存期間の延長という面においては, 必ずしも有用でないことがNIHを中心としたcontrolled studyにおいても示されている¹⁾。そこで, 菌状息肉症腫瘍期は勿論, 腫瘍形成期以前の病変に対して, 安全で, しかも治癒の期待できる治療法の開発が懸案となっている。Extracorporeal photochemotherapy

は, このような考えの基に, Edelsonらが考案した治療法である²⁾³⁾。欧米ではすでに多数のCTCL症例に用いられており, 特に, 紅皮症型のCTCLに有用であるとされている。そこで, 本治療法の有効性を各病期のCTCL, ここでは菌状息肉症について検討した。

症例および方法

症例: 表1に示した6例の菌状息肉症症例について extracorporeal photochemotherapy を行った。女性1名, 男性5名で年齢は35歳から71歳までであった。2例は腫瘍期菌状息肉症であり既に多剤併用化学療法(VEP, VEPM療法), 放射線療法にて治療を行った症例である。本治療開始時には浸潤性紅斑がほぼ全身に認められ, 一部腫瘍も認められる状態であった。2

* Tetsuo NAGATANI, Yasuhide TAKAHASHI, Hiroshi NAKAJIMA: 横浜市立大学皮膚科学教室

** Shinichi ICHIYAMA: 横須賀共済病院皮膚科

表 1. Extracorporeal photochemotherapy 治療症例

症 例	年齢	性	開 始 日 skin score	経 過 skin score	評価時期 効 果	TNM 分 類 臨 床 病 期
篠 ○ 信	61	男	1988/08/11 81	1989/03/16 19.4 (76%)	7 ヶ月後 PR	I B (T ₂ N ₀ M ₀ B ₀) MF 局面期
仲○真○子	35	女	1989/01/10 80	1989/08/03 1.1 (98%)	7 ヶ月後 PR	IV B (T ₄ N ₃ M ₀ B ₀) MF 紅皮症
高 ○ 克 ○	40	男	1989/11/27 200	1990/05/14 107.5 (46%)	7 ヶ月後 MR	III (T ₄ N ₁ M ₀ B ₀) MF 紅皮症
中 ○ 良 ○	50	男	1989/05/08 16.2	1989/12/25 2.1 (87%)	7 ヶ月後 PR	I A (T ₁ N ₀ M ₀ B ₀) MF 局面期
阿○順○郎	67	男	1989/01/17 181.5	1989/03/18 146.9 (19%)	2 ヶ月後 NC	II B (T ₃ N ₀ M ₀ B ₀) MF 腫瘍期
川 ○ 正 ○	71	男	1989/01/19 55.4	1989/03/18 129 (-133%)	2 ヶ月後 PD	II B (T ₃ N ₀ M ₀ B ₀) MF 腫瘍期

例は鱗屑を伴う紅皮症状態であり、そのうち1例は10年前に浸潤性紅色局面に対して放射線療法を行った症例であり、もう1例の紅皮症症例については全身リンパ節腫脹も認められ、多剤併用化学療法 (VEPB 療法) にて治療を行ってきた症例である。残りの2例のうち1例は全身に浸潤の強い紅斑性局面が認められ、紅皮症様を呈していた。初回治療は BRM (Biological response modifiers) を用いたが効果が得られなかった。最後の1例は中心部に潰瘍形成の認められる腫瘍と浸潤性紅斑が認められた症例で、腫瘍に対しては放射線照射を行った。その後、残りの紅色局面を対象として extracorporeal photochemotherapy を行った。

方法: Extracorporeal photochemotherapy は Edelson²⁾³⁾らの方法に基づき UVAR photopheresis system (Therakos, King of Prussia, Pa, USA) を用いて行った。臨床症状の評価は以下のごとくに定めたスキンスコアを用いて行った。すなわち、皮疹の性状については 0 = normal, 0.5 = pigmentation and scaling, 1 = readily detectable erythema and scaling, 2 = marked erythema, edema and exfoliation, 3 = fissuring, maximal erythema, induration and tumor の5段階評価とし、それに体表面積に占める割合を rule of nines (Wallace) から

算出し、各病変ごとに乗じたものをスキンスコアとした。またリンパ節腫脹、腫瘍の出現、白血病化についても観察した。治療は Methoxalen (Taisho Pharm. Co., Tokyo, Japan) 0.6 mg/kg を経口投与し、4時間後の血中濃度が 50 ng/ml 以上であることを確認する事から始めた。血中濃度がそれ以下である場合は増量した。治療に用いた UVAR system は白血球分離機能と長波長紫外線 (UVA) 照射機能を兼ね備えた装置であり、患者より1回の治療当り150万~700万個の白血球を分離し、UVA 照射により不活化し、体内に再輸注する操作を2日連続で行い、1クールとした。各症例について7クール以上の治療を行うことを目標とした。治療を行うに当り、装置が効果的に機能している事を確認する目的で、UVA 照射後のリンパ球を試験管内で培養し、照射前、内服前のリンパ球を対象として以下の検査を行った。すなわち、トリパンブルーを用いて細胞の生死の判定を行い、1週間以内に UVA 照射リンパ球が死滅する事を確認した。各回の治療は末梢静脈から18~19ゲージの注射針を用いて採血し、UVAR system 内で遠心分離を行い40ml ずつ6回、合計240ml の白血球分画を集めた。白血球分画はあらかじめ満たしておいた200ml の生理食塩液と、採血時に同時に採取した300ml の血漿成

分を併せて500mlの液体の入ったバッグの中に誘導、浮遊させた。UVA照射は1回目血液分離開始時よりUVAR system内に装備されたUVA照射回路であるphotoceptor内に白血球浮遊液を循環させることで行った。赤血球分画および、血漿成分は各回の遠心分離操作後ごとに返血した。UVA照射は6回目の遠心分離終了時より更に1時間半、採血開始時より合計すると約3時間行った。全ての操作終了後バッグ内のUVA照射白血球浮遊液を末梢静脈より輸血した。この操作を2日連続して行い1クールとした。各クールは4週間の間隔をあけて行った。

結 果

臨床所見の改善度： 表1および図1に示したごとく50%以上の皮疹の改善(partial response: PR)は治療開始7ヵ月の時点で3例に認められた。1例は25%以上50%未満の改善(minor response: MR)が認められた。また、1例はskin scoreを見る限りでは25%未満の変化(no change: NC)であったが、腫瘍が多発した点より考えると悪化したといえる。最後の1例は25%以上のskin scoreの悪化(progressed disease: PD)および腫瘍形成が認められた。

図1. skin scoreの改善度

血液検査所見： 治療前後での末梢血液検査所見では各クールの前後において血小板数が1/3程度減少する以外はリンパ球数、白血球数、赤血球数とも軽度の減少であった。末梢血液中のリンパ球サブセットの検索でもCD 2, CD 3, CD 4, CD 7, CD 8, CD20, CD71, HLA-DR陽性細胞, CD 4陽性 CD29陽性細胞, CD 4陽性 CD45RA陽性細胞いずれも、治療による著しい変化は認められなかった。

表2に末梢血液中のリンパ球サブセットの治療による変化を反応例(25%以上のskin scoreの改善)、無反応例の2群に分けて示した。CD 2 (OKT11), CD 3 (OKT 3), CD 4 (OKT 4), CD 8 (OKT 8), CD 4 CD45RA (2 H 4), CD 4 CD29 (4 B 4), HLA-DR陽性細胞について検討した。治療前、治療開始3, 7, 12ヵ月後の末梢血液中リンパ球サブセットについては、反応例、無反応例のいずれをとっても著明な変動は認められなかった。次に2群間での治療前における末梢血液中リンパ球サブセットの相違について検討した。CD 3陽性細胞の比率は表2に示したごとくで反応群(平均66.2%)では無反応群(平均42.8%)に比べて有意に高かった($p < 0.004$)。CD 4陽性細胞もやはり、反応群(平均41.1%)で無反応群(平均17.5%)に比較して有意に高率であった($p < 0.002$)。T 4/T 8比も前者において(mean=1.5)後者よりも(mean=0.54)高かった。CD 4陽性 CD45RA陽性細胞も反応例(平均13.9%)で無反応例(平均2%)より高率であった。またCD 2 (OKT11), CD 7 (Leu 9), CD20 (B 1), HLA-DR陽性細胞, CD 4陽性 CD29陽性細胞に関しては大きい違いはなかった。すなわち反応例・無反応例について治療開始前に関して比較すると症例数が少なく有意差ははっきりとしないが、表1に示すごとく年齢が若いほど有効であったことを始めとして、末梢血液リンパ球サブセットにおいて、CD 3 (OKT 3)陽性細胞, CD 4 (OKT 4)陽性細胞, CD 4陽性 CD45RA陽性細胞, CD 4/CD 8比は治療効果に相関、

表 2. Percentage of lymphocytes in T-cell subsets before and 3, 7 or 12 months after treatment in patients with CTCL

反応症例	抗 体	OKT11	OKT3	OKT4	OKT8	OKT4/2H4	OKT4/4B4	OKT4/OKT8	OKIa1
SN	Before	75.90	66.70	42.40	35.70	10.70	36.80	1.19	30.90
	3	74.70	63.20	39.00	30.50	5.10	30.40	1.29	35.50
	7	70.00	60.30	36.80	29.40	0.60	26.60	1.25	41.10
	12	77.40	63.10	34.80	39.90	3.60	28.00	0.87	25.10
NM	Before	64.50	62.90	35.90	28.50	16.70	9.50	1.26	19.10
	3	74.80	73.60	43.10	31.40	28.60	6.40	1.37	26.70
	7	76.60	67.20	36.40	32.50	21.90	14.70	1.12	19.60
	12	81.00	77.60	41.00	28.70	27.80	7.80	1.43	11.70
NR	Before	73.90	65.80	46.10	19.10	26.50	26.80	2.41	
	3	73.00	66.70	47.10	16.60	25.30	18.10	2.84	22.00
	7	71.40	66.80	45.70	19.20	32.70	13.00	2.38	28.90
	12								
TK	Before	81.50	69.30	39.90	33.60	1.64	33.30	1.19	68.20
	3	80.60	61.10	44.80	28.60	0.76	32.16	1.57	49.90
	7								
	12								
平 均 値	Before	73.95	66.18	41.08	29.23	13.89	26.60	1.51	39.40
	3	75.78	66.15	43.50	26.78	14.94	21.77	1.77	33.53
	7	72.67	64.77	39.63	27.03	18.40	18.10	1.58	29.87
	12	79.20	70.35	37.90	34.30	15.70	17.90	1.15	18.40
無反応症例		OKT11	OKT3	OKT4	OKT8	OKT4/2H4	OKT4/4B4	OKT4/OKT8	OKIa1
AJ	Before	82.00	37.80	16.30	31.70	1.30	11.80	0.51	17.00
	3	74.90	65.00	22.20	46.00	4.50	14.90	0.48	24.50
KM	Before	67.30	47.80	18.60	32.50	2.70	15.20	0.57	69.00
	3	55.90	22.00	19.30	23.20	8.00	20.20	0.83	71.80
平 均 値	Before	74.65	42.80	17.45	32.10	2.00	13.50	0.54	43.00
	3	65.40	43.50	20.75	34.60	6.25	17.55	0.66	48.15
	7								
	12								

OKT 4 陽性 CD29陽性細胞, HLA-DR 陽性細胞は治療効果に相関しないという傾向が認められた。言い替えると, 菌状息肉症にあっては, 年齢が若く, ヘルパーT 細胞が保存されている症例で有効率が高かった。このことは Heald らの報告⁴⁾における CD 4 / CD 8 比が正常であるものほど有効であったとの報告とも一致するものであり, 本治療における効果が単なる腫瘍細胞の除去による効果のみではなく, 免疫学的な機序が働いていることを示唆する所見であった。

考 察

Extracorporeal photochemotherapy はもとは Bhattacharya-Chatterjee ら⁵⁾による idiotypic vaccination という概念のもとに始められた治療であるが, 有効とされる疾患が CTCL の他に PSS, SLE, RA, 乾癬, 天疱瘡^{6)~8)}と拡大されるにつれその作用機序に新たな疑問がもたれるようになってきており, 未だその理論的根拠は示されたとは言えない。そこで治療

を行うに当り、特に末梢血液中のリンパ球サブセットの変動に照準を当て、治療効果との関連を検討した。表 1, 2 に示したごとく T 細胞サブセットに関して治療効果と強い関連性が認められた。すなわち、CD 3 陽性細胞、CD 4 陽性細胞は反応例で有意に高率に認められ、有意差こそ出ないものの CD 4 陽性 CD45RA 陽性細胞も反応例に多く認められ、抑制性 T 細胞や、細胞障害性 T 細胞ではなくヘルパー T 細胞、中でも Sander ら⁹⁾が言うところの suppressor-inducer T 細胞すなわち naive T cell が多く認められる症例に有効例が多かった。しかしながら、当教室における治療では、反応例は菌状息肉症局面期、および菌状息肉症の紅皮症症例であり、これらを腫瘍期で多剤併用化学療法、放射線療法を繰り返して行っていた無反応例と比較したため、この結果のみで作用機序について結論づける事はできないが、少なくとも細胞性免疫能の保持されている症例に効果があり、減弱している症例で、むしろ悪化した事は extracorporeal photochemotherapy が体外にて腫瘍細胞を除去するだけの作用ではなく、腫瘍免疫学的機序が関わっているという事を示唆するものと思われた。

Acknowledgement of research support

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research (62-38) from the Ministry of Health and Welfare and by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science and Culture of Japan.

文 献

- 1) Kaye, F. J. et al.: A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *New Engl. J. Med.*, 321: 1784-1790, 1989.
- 2) Edelson, R. et al.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *New Engl. J. Med.*, 316: 297-303, 1987.
- 3) Edelson, R. L.: Light-activated drugs. *Scientific American*, 259: 50-57, 1988.
- 4) Heald, P. W. et al.: Photopheresis therapy of cutaneous T-cell lymphoma: The Yale-New Haven Hospital experience. *Yale J. Biol. Med.*, 62: 629-638, 1989.
- 5) Bhattacharya-Chatterjee, M. et al.: Idiotype vaccines against human T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Immunol.*, 139: 1354-1360, 1987.
- 6) Rook, A. H. et al.: Treatment of autoimmune disease with extracorporeal photochemotherapy: Progressive systemic sclerosis. *Yale J. Biol. Med.*, 62: 639-646, 1989.
- 7) Rook, A. H. et al.: Treatment of autoimmune disease with extracorporeal photochemotherapy. Pemphigus vulgaris-preliminary report, 62: 647-652, 1989.
- 8) Vonderheid, E. C. et al.: Effect of extracorporeal photopheresis on selected immunologic parameters in psoriasis vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 62: 653-664, 1989.
- 9) Sander, M. E. et al.: Human naive and memory T cells-reinterpretation of helper-inducer and suppressor-inducer subsets. *Immunology Today*, 9: 195-199, 1988.