

マルホ皮膚科セミナー

2017年8月24日放送

「第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ④ シンポジウム4-4

皮膚原発リンパ腫・リンパ増殖症の診断と治療」

国際医療福祉大学 皮膚科
教授 菅谷 誠

はじめに

皆さん、こんにちは。国際医療福祉大学医学部皮膚科主任教授の菅谷 誠と申します。現在の主な勤務地は大学関連施設であります、千葉県市川市にある化学療法研究所附属病院です。本日は今年の2月11日、12日に開催されました、第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会における講演、「皮膚原発リンパ腫・リンパ増殖症の診断と治療」についてお話したいと思います。

リンパ腫の分類

悪性リンパ腫の分類はWorld Health Organization、すなわち WHO が中心に定期的に改訂、つまり見直しを行っています。直近では昨年に新しい分類が提唱されました。分類の流行といったものがありますが、その1つとして皮膚という臓器を特別扱いしないで、全身あるいは他の臓器のリンパ腫と統一した分類を使う、という傾向があります。

例えば粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫、いわゆる MALT リンパ腫ですが、皮膚にできる MALT リンパ腫は、腺上皮に浸潤して破壊するリンパ上皮性病変、すなわち lymphoepithelial lesion ですが、これを認めないこともあるという特徴があります。また他の臓器では免

リンパ腫の分類の流れ

- 皮膚という臓器を特殊化せず（MALTリンパ腫など）
- Lymphoproliferative disordersの増加
- 増えた病型はなかなか減らない

疫グロブリンのタイプが IgM が多いのですが、皮膚では IgG 陽性が 9 割ですし、他の臓器の MALT リンパ腫で陽性の CXCR3、これはケモカイン受容体ですが、これが皮膚の MALT リンパ腫では陰性です。さらに皮膚 MALT リンパ腫は極めて予後がよいという特徴もありますが、今回の新しい分類において、他の臓器の MALT リンパ腫から独立した疾患とは認められませんでした。

また、リンパ増殖異常症、lymphoproliferative disorders という概念が増加しました。これまで原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫と呼ばれていたものは、多くの症例が切除など局所治療で再発を認めないため、原発性皮膚 CD4 陽性小型／中型 T 細胞「リンパ増殖異常症」と呼ばれるようになりました。

さらに、増えた病名はなかなか減らない、ということも WHO 分類の流れです。WHO 分類は腫瘍細胞の分化段階が診断名の原則にはなっていますが、年齢やウイルス、転座などが病名に入っているものもあり、やや煩雑になっている印象は否めません。

そのほかの改訂ポイントとしましては、原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫というカテゴリーが新設されました。多くの症例は耳に発症しますが、鼻、手足にも病変が生じることがあります。CD8 陽性の中型細胞が浸潤し、表皮向性はありません。細胞傷害性因子は TIA-1 だけが陽性で、Granzyme B や PD-1 は陰性です。予後は極めて良好とされています。ただしこの疾患は本邦では極めて稀と考えられます。

原発性皮膚 γ δ T 細胞リンパ腫は、腫瘍細胞が表皮向性を示すこともあれば、血管周囲、皮下への細胞浸潤を示すこともあり、両者を合併することもあります。腫瘍細胞は CD4、CD8 ともに陰性のことが多いですが、CD8 陽性や CD4 陽性の症例もあります。細胞傷害性因子がしばしば陽性になります。リンパ腫様丘疹症や菌状息肉症でも腫瘍細胞が γ δ 型の T 細胞受容体を発現することがあり、さらには感染症などの非腫瘍性疾患でも γ δ T 細胞の浸潤を認めることから、 γ δ T 細胞の存在だけでこの病名にすることはなくなりました。既存の疾患名で矛盾しない場合は、そちらのカテゴリーに入れることとなります。ちなみに γ δ T 細胞は、細胞表面における γ δ 型 T 細胞受容体の発現を確認する必要があり、 γ 鎖の遺伝子再構成が陽性であることは、意味が違うので注意が必要です。

そのほかの皮膚リンパ腫の分類は、ほぼ以前の分類が踏襲されています。皮膚リンパ腫診断で注意したいことは、なるべく菌状息肉症や未分化大細胞リンパ腫のようなメジャーな病名をつけるようにして、どうしても当てはまらないときにだけ、「末梢性 T 細胞

原発性皮膚末端型CD8陽性 T細胞リンパ腫

- 多くの症例は耳に発症（indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the earと以前は呼ばれていた）。鼻、手足にも発生する
- CD8陽性の中型細胞が浸潤
- 表皮向性はない
- TIA-1 (+), Granzyme B (-), PD-1 (-)

原発性皮膚 γ δ T細胞リンパ腫

- 表皮向性と血管周囲、皮下への細胞浸潤
- CD3+CD4-CD8-CD30-が多い
- 細胞傷害性因子がしばしば陽性
- T細胞受容体 γ 鎖のモノクローナルな遺伝子再構成は診断根拠にならない
- TCR γ δ を染色していないだけで、様々な臨床型がある可能性がある

リンパ腫・非特定型」の病名にする、ということです。「末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型」はゴミ箱的なカテゴリーであるにも関わらず、血液内科では悪性度が高いリンパ腫として扱われますので注意が必要です。

皮膚原発リンパ腫・リンパ増殖症の最新の治療

次に皮膚原発リンパ腫・リンパ増殖症の最新の治療についてお話しします。まずインターフェロン製剤ですが、欧米では主にインターフェロン- α が使用されていますが、日本では腎臓癌、慢性肉芽腫症に適応のあった遺伝子組換え型インターフェロン- γ 製剤が、2014 年 5 月より菌状息肉症、セザリー症候群に点滴静脈注射投与の適応拡大となりました。発熱、感冒症状や震えがでることがありますので、消炎鎮痛薬を予防内服するとよいと思います。インターフェロン- γ は、腫瘍細胞が CD30 を発現するような、自然退縮が期待できる病変や、全身が紅斑で覆われている、いわゆる紅皮症の症例に有効な印象をもっています。

レチノイドエックス受容体選択的レチノイドであるベキサロテンは、2016 年 1 月に皮膚 T 細胞リンパ腫に対して承認されました。早期菌状息肉症を対象にした臨床試験での奏効率は 54%、進行期の症例に対する奏効率は 45%であり、ある程度進行した症例でも効果が期待できるのが特徴です。副作用として甲状腺機能低下症と脂質代謝異常がほぼ必発ですので、頻回の採血と内科との連携が必要になります。特に投与前から中性脂肪やコレステロールが高い患者さんは注意が必要です。

ジフテリア毒素を結合した IL-2 fusion toxin であるデニロイキンジフチトクスは、アメリカではすでに使用されていましたが、現在日本で臨床試験が行われています。アメリカでの CD25 陽性菌状息肉症・セザリー症候群患者を対象にした臨床試験では、奏効率は 44%でした。報告されている主な副作用は、acute hypersensitivity-type reaction と遅発性の血管漏出症候群です。

2014 年 3 月に再発または難治性の CCR4 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫に適応拡大となったモガムリズマブ、抗 CCR4 抗体ですが、皮膚科領域でも成人 T 細胞リンパ腫、菌状息肉症を中心に使用症例が増えているようです。使用上の注意点としては、腫瘍細胞が CCR4 陽性であることを確認する必要があること、薬疹の頻度が高いことなどがあり、特に 1 カ月くらい投与した後から薬疹が生じて、投与中止後も持続することが多い点は気をつけたいといけません。中毒性表皮壊死融解症、いわゆる TEN を発症した症例も過去にはありますので、皮膚科医による定期的な診察が推奨されます。さらに最近では、移植後の移植片対宿主病、GVHD のコントロールが困難になる恐れがあるため、移植適応症例には使用を控えたほうがよいという報告が出てきています。

皮膚原発リンパ腫の最新の治療 (一部未認可)

- インターフェロン γ
- ベキサロテン
- デニロイキンジフチトクス
- モガムリズマブ
- プレンツキシマブ・ベドチン

最後に、抗 CD30 抗体に微小管阻害薬のモノメチルアウリスタチン E が結合したブレンツキシマブベドチンですが、2014 年 1 月に CD30 陽性の再発及び難治性の未分化大細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫を対象に保険適応となっています。ただし原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫やリンパ腫様丘疹症には適応はありません。副作用として最も頻度が高いのは、モノメチルアウリスタチン E による「しびれ」です。興味深い報告として、菌状息肉症/セザリー症候群の患者さんに投与した臨床試験で、奏効率は 70%という非常に良い結果が最近アメリカから出てきています。

このようにステロイド外用薬と紫外線療法に抵抗性の皮膚原発リンパ腫について、使用可能な選択肢が近年増えてきました。症例ごとに、臨床像や組織像、年齢、合併症、過去の治療歴などを考慮しながら治療を考えていく必要があります。

おわりに

皮膚原発のリンパ腫・リンパ増殖症の診断と治療の最新のトピックについてお話ししました。分類の改訂の度に新しい疾患概念が出てきますし、新薬の開発のスピードも早いので、常に最新の情報に触れていただくとよいと思います。

それでは御清聴ありがとうございました。