

【追補情報】

「皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2011 年改訂版」

『日本皮膚科学会雑誌』 122(6)： 1513-1531, 2012.

※本追補情報は本診療ガイドラインの臨床設問 (CQ)、推奨度と解説である。

※本文は日本皮膚科学会 HP (http://www.dermatol.or.jp/upfile/1372907289_2.pdf) を参照。

1. 菌状息肉症・Sézary 症候群

概説

菌状息肉症と Sézary 症候群が同一の疾患であるか未だに議論があるが、病期分類は同じものが使用されており(1,2), 治療法も共通点が多いこと, 稀ではあるが両者の移行例があることから共通の CQ を作成した. 菌状息肉症/Sézary 症候群は最も古くからある疾患概念であり, 他の原発性皮膚リンパ腫と比べて頻度が高いが, エビデンスレベルの高い治療法は皆無といってよい. これは 10 年以上の経過をたどる症例が多く, 治療介入の成否の判定が困難であること, 倫理的にプラセボコントロールを用いたランダム化比較試験の実施が難しいことなどによる. 実際, 異なる治療法の効果を評価したランダム化比較試験は 4 件 (3-6), プラセボコントロールとのランダム化比較試験は 1 件 (7) しか存在しない. 本ガイドラインでは作成委員全員によるコンセンサスを重視し, 日常診療で第一選択とされる治療法には推奨度 B をつけた.

菌状息肉症/Sézary 症候群の治療に関するもう一つの問題点は, 欧米と比べて使用可能な治療が極端に少ないことである. IFN- α やボリノスタット以外の分子標的療法, 体外光化学療法は現時点で国内に使用可能な施設はほとんどない. しかし海外での治療という選択肢や, 今後日本に導入される可能性も考え, これらの治療に関しても CQ を設定した. 海外においても認可されていない, いわゆる実験的治療に関しては本ガイドラインで扱わないこととした.

文献

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005;105:3768-85.
2. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of 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* 2007;110:1713-22.
3. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon α -2a plus acitretin versus interferon α -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood*, 1998;92:3578-81.
4. Stadler R, Kremer A, Luger T, Sterry W. Prospective, randomized, multicentre clinical trial on the use of interferon a 2a plus PUVA versus PUVA monotherapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma, stage I and II. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2006;24:7541.
5. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*, 1989;321:1784-90.
6. Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, et al. A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol*, 2004; 29: 231-6.

7. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2010;28:1870-7.

CQ1. 菌状糸肉症に対して無治療での経過観察は勧められるか

推奨度: C1(病期 IA)

C2(病期 IA 以外)

推奨文: 病期 IA の早期菌状糸肉症に対しては無治療での経過観察を考慮してもよい。病期 IA 以外では無治療での経過観察は基本的には勧められない。

解説: 無治療での経過観察による菌状糸肉症の予後を評価した前向きコホート研究はない。欧米における4件の大規模な後向きコホート研究において、病期 IA あるいは T₁ の菌状糸肉症患者の生存率と人種・年齢・性別をマッチさせたコントロール集団の予測生存率には差がないことが示されている(MF/SS1-4)。本邦における病期 IA 患者の長期予後も同程度と考えられるため (MF/SS 5), 病期 IA の早期菌状糸肉症患者を無治療で経過観察することは妥当な選択である。しかし、長期観察の結果、病期 IA の菌状糸肉症患者の2%が菌状糸肉症により死亡したと報告されており(MF/SS1), 定期的な注意深い経過観察が必要である。病期 IA または T₁ における病期の進行は5年で0-10%, 10年で0-13%, 20年で16-18%に認められる(MF/SS 4-8)。病期 IB あるいは T₂ (T_{2a} と T_{2b} の両者を含む) の菌状糸肉症患者の生存率は予測生存率より低いが(MF/SS 3, 4, 7), 紅斑期 (T_{2a}) の菌状糸肉症患者の生存率と予測生存率には差がないとする報告がある(MF/SS 3)。しかし、病期 T_{2a} の菌状糸肉症患者の生存率は病期 IA 患者の生存率より低いという報告もあり(MF/SS 5, 8), 病期 IA 以外では無治療での経過観察は妥当な選択とは言えない。

文献

MF/SS 1. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, et al. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. Arch Dermatol, 1996;132:1309-13. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 2. Toro JR, Stoll HL Jr, Stomper PC, Oseroff AR. Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Am Acad Dermatol, 1997;37:58-67. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 3. Zackheim HS, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. J Am Acad Dermatol, 1999;40:418-25. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 4. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. Arch Dermatol, 2003;139:857-66. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 5. Suzuki S, Ito K, Ito M, Kawai K. Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. J Dermatol Sci, 2010;57:37-43. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 6. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol, 2000;136:504-10. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 7. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. Arch Dermatol, 1999;135:26-32. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 8. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. J Clin Oncol, 2010;28:4730-9. (エビデンスレベル IV)

CQ2. 菌状糸肉症・Sézary 症候群に対してステロイド外用療法は勧められるか

推奨度: B

推奨文: ステロイド外用療法はすべての病期の菌状息肉症・Sézary 症候群に対して勧められる。

解説: 菌状息肉症・Sézary 症候群に対するステロイド外用療法の効果を評価したランダム化比較試験はない。病期 IA/IB の早期菌状息肉症患者 (95%が紅斑期) に対して主に strongest ランクのステロイド外用薬を用いた 1 件の前向き症例集積研究において、観察期間中央値 9 カ月で IA では奏効率 94%, CR 率 63%, IB では奏効率 82%, CR 率 25%という結果が報告されている (MF/SS 9)。したがって、長期予後に関するデータはないが、ステロイド外用療法は病期 IA/IB で紅斑期の早期菌状息肉症に対して有効な局所療法である。他の病期に対しては有効性を示すデータがないため、姑息的・補助的局所療法として位置付けられるが、ステロイド外用療法はすべての病期の菌状息肉症・Sézary 症候群に対して用いることが可能であり、他の局所療法と比較しても簡便で副作用が少ないと考えられることから、推奨度を B とした。

文献

MF/SS 9. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. Arch Dermatol, 1998;134:949-54. (エビデンスレベル IV)

CQ3. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対して局所化学療法は勧められるか

推奨度: C1

推奨文: 欧米で用いられている mechlorethamine/nitrogen mustard (HN₂) あるいは carmustine (BCNU) 外用による局所化学療法は病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対して勧められるが、本邦では未発売・未承認である。本邦で用いられている塩酸ニムスチン nimustine (ACNU) 外用療法に関しては、小範囲に対して、あるいは短期間であれば実施を考慮してもよい。

解説: 菌状息肉症・Sézary 症候群に対する局所化学療法の効果を評価したランダム化比較試験はない。

欧米では早期菌状息肉症に対して 0.01-0.02%の HN₂ 溶液あるいは軟膏が用いられており、HN₂ 外用療法の効果に関して、8 件の後向きコホート研究 (MF/SS 1, 7, 10, 11, 14, 15, 16, 17), 1 件の前向き症例集積研究 (MF/SS 18), 1 件の非ランダム化比較試験 (MF/SS 13) がある。病期 IA, IB, IIA の CR 率は、それぞれ 61-80%, 35-68%, 28-61% であり (MF/SS 10-12), 病期 IA-IIA 全体では 51-78% に CR が得られ (MF/SS 10-15), 多くの患者は HN₂ 外用療法のみで長期間の維持が可能である (MF/SS 10, 15)。病期 IA および T₂ の菌状息肉症に対する total skin electron beam (TSEB) 療法と HN₂ 外用療法の効果を比較した研究では、CR 率は TSEB 療法が有意に優れていたが、生存率には有意な差は認められなかった (MF/SS 1 [CQ1], MF/SS 7 [CQ1], MF/SS 16)。また、病期 T₂ では TSEB 療法後に HN₂ 外用による維持療法を行うことにより奏効期間の延長が認められている (MF/SS 16)。他の施設からの報告でも病期 IA-IIA における CR 率は TSEB 療法が HN₂ 外用療法より優れていたが (100% vs 78%), 病期 IA 以外では TSEB 療法後の再発が多く、HN₂ 外用による維持療法が推奨されている (MF/SS 13)。病期 IIB あるいは T₃ では HN₂ 外用療法による CR 率は 50% 未満で奏効期間も短い (MF/SS 10, 13-17), 病期 IIIA-IVA₁ (T₄) でも 60% に CR が得られたという報告がある (MF/SS 10)。主な副作用は一次刺激性またはアレルギー性の接触皮膚炎で、その頻度は溶液で 28-58% (MF/SS 12, 14), 軟膏で 10% 未満 (MF/SS 15) である。4-11% に二次性皮膚癌が認められている (MF/SS 15, 17), HN₂ 外用療法との因果関係は不明である。

BCNU 外用療法の効果に関しては、単一施設における 2 件の後向きコホート研究 (MF/SS 18, 19) がある。

0.017% 溶液または 0.01% 軟膏による CR 率は病期 IA で 86%, IB で 47%, IIA で 55% であり (MF/SS 18), 病期 T₁ の 91%, T₂ の 62% が 36 カ月間以上 BCNU 外用療法のみで維持されている (MF/SS 19)。主な副作用として何らかの紅斑が多くの患者に生じるが、アレルギー性の接触皮膚炎の頻度は 10% 未満であり、二次性皮膚癌は認められない (MF/SS 19)。骨髄抑制 (軽度の白血球減少) の頻度は約 4% とされている (MF/SS 19)。

局所化学療法としてHN₂とBCNUのどちらが有効かを比較した臨床試験は行われていないが、病期IA-IIAの早期菌状息肉症に対してHN₂またはBCNU外用による局所化学療法は有効であり、欧米では早期菌状息肉症に対する第一選択の局所療法として位置付けられている。

本邦ではHN₂とBCNUの両者とも販売・承認されていないため、0.2-0.4%のACNU溶液が用いられているが(MF/SS 20)、奏効率・長期予後・安全性に関する臨床試験は行われていない。特に全身・広範囲に長期間用いた場合の安全性が不明であることから、第一選択の局所療法として積極的には推奨できないが、他の局所療法を施行困難な部位や局所療法抵抗性の少数の病変に対する補助的治療として部分的に、あるいは短期間用いることは可能である。

文献

MF/SS10. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, et al. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 1989;20:416-28.

(エビデンスレベル IV)

MF/SS 11. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther*, 2003;16:288-98. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 12. de Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol*, 2005;141:1117-20. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 13. Hamminga B, Noordijk EM, van Vloten WA. Treatment of mycosis fungoides: total-skin electron-beam irradiation vs topical mechlorethamine therapy. *Arch Dermatol*, 1982;118:150-3. (エビデンスレベル III)

MF/SS 14. Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A. Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 1988;19:684-91. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 15. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol*, 2003;139:165-73. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 16. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999;43:951-8. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 17. Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM. Mycosis fungoides: management with topical nitrogen mustard. *J Clin Oncol*, 1987;5:1796-803. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 18. Zackheim HS, Epstein EH Jr, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1990;22:802-10. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 19. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*, 2003;16:299-302. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 20. 神保孝一, 堀越貴志, 神村瑞夫. ACNU外用を用いた菌状息肉症の局所化学療法の試み. *癌と化学療法*, 1982;9:1231-6. (エビデンスレベル IV)

CQ4. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対して紫外線療法は勧められるか

推奨度: B

推奨文: 内服 PUVA 療法あるいは narrow-band UVB (NB-UVB) 療法は病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対して勧められる。

解説: 菌状息肉症・Sézary 症候群に対する紫外線療法単独の効果を他の局所療法と比較したランダム化比較試験はない。

菌状息肉症・Sézary 症候群に対する紫外線療法としては、broad-band UVB (BB-UVB) 療法, NB-UVB 療法, PUVA 療法, UVA1 療法などがあるが、本邦では UVA1 療法を施行している施設は少ない。また、菌状息肉症・Sézary 症候群に対する PUVA 療法の報告の多くは内服 PUVA 療法に関するものであり、外用 PUVA 療法および PUVA バス (bath-PUVA) 療法に関する報告は少ない (MF/SS 21, 22)。

菌状息肉症に対する BB-UVB 療法の効果に関しては、2 件の症例集積研究 (MF/SS 23, 24), 1 件の症例報告 (MF/SS 25), 1 件の後向きコホート研究 (MF/SS 26) がある。BB-UVB 療法により病期 IA/IB の菌状息肉症患者の 71% に CR が得られ、奏効期間中央値は 22 カ月と報告されているが (MF/SS 23), 紅斑期では IA/IB ともに CR 率 83% であったのに対して、扁平浸潤期の患者では CR は得られていない。紅斑期の菌状息肉症患者を主な対象にした他の報告でも BB-UVB 療法による CR 率は病期 IA で 67-89%, IB で 44-100% であり (MF/SS 24-26), 一部の患者では維持療法中止後も長期間再発がみられなかったため (MF/SS 24, 26), 寛解後の維持療法は行うべきではないという意見がある (MF/SS 26)。したがって、BB-UVB 療法は病期 IA/IB で紅斑期の早期菌状息肉症に対しては有効だが、深達度の問題から扁平浸潤期の菌状息肉症に対しては推奨できない。

菌状息肉症に対する NB-UVB 療法の効果に関しては、1 件の後向きコホート研究 (MF/SS 26), 2 件の症例報告 (MF/SS 27, 28), 5 件の症例集積研究 (MF/SS 29-33) がある。病期 IA/IB で紅斑期の菌状息肉症に対する NB-UVB 療法の CR 率は 54-83% である (MF/SS 27-29)。紅斑期と扁平浸潤期を明確に区別していない報告でも病期 IA/IB で 70-90% (MF/SS 26, 30-33), 病期 IIA で 100% (MF/SS 30, 33) に CR が得られている。紅斑期と扁平浸潤期に対する効果を比較した研究では、病期 IA-IIA で紅斑期における臨床的 CR 率が 100% (組織学的 CR 率 94%) であったのに対して、扁平浸潤期では臨床的 CR 率 60% (組織学的 CR 率 20%) であったと報告されている (MF/SS 33)。NB-UVB 療法と PUVA 療法の効果を比較した 3 件の非ランダム化比較試験では、病期 IA/IB の菌状息肉症に対する CR 率は NB-UVB 療法で 60-81%, PUVA 療法で 62-71% であり、無再発期間も同程度であった (MF/SS 34-36)。また、患者の左右半分で効果を比較した 1 件の非ランダム化比較試験でも有効性の差は認められていない (MF/SS 37)。したがって、NB-UVB 療法は病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対して有効な局所療法であり、PUVA 療法と同程度の奏効率・奏効期間を示すものと考えられる。寛解後の維持療法の有効性に関しては議論があり (MF/SS 26, 30, 38), 皮膚発癌のリスクがあるために積極的には推奨できない。

菌状息肉症・Sézary 症候群に対する PUVA 療法の効果に関して、2 件の症例集積研究 (MF/SS 39, 42), 5 件の後向きコホート研究 (MF/SS 40, 41, 43-45) がある。PUVA 療法単独による CR 率は病期 IA-IIA あるいは T₁/T₂ 全体で 58-100% と報告されている (MF/SS 39-45)。病期 IIB (T₃) に対する効果は通常期待できないが (MF/SS 40, 42, 43, 45), 病期 III (T₄) でも PUVA 療法単独で 33-100% に CR が得られている (MF/SS 40, 41, 43, 45)。ただし、Sézary 症候群では PUVA 療法単独による CR は得られない (MF/SS 41, 43)。病期 IA の 56%, IB の 39% は維持療法中止後も長期間再発がみられなかったという報告もあるが (MF/SS 41), 維持療法の有無にかかわらず IA-IIA の 50-86%, III のほぼ 100% が再発し (MF/SS 40, 41, 43, 44), 長期観察では IA-IIA の無再発期間中央値は 39 カ月, 10 年無病生存率は 30-50% であった (MF/SS 44)。ただし、再発の有無による生存率の差は認められていない (MF/SS 44)。したがって、PUVA 療法は病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対して有効な局所療法であるが、PUVA 療法単独では CR が得られないか維持できない患者が存在し、また、PUVA 療法が生存期間を延長するかどうか不明である。寛解後の維持療法に関しては、欧米の診療ガイドラインにおいても意見が分かれており、再発防止のために有効である (MF/SS 41, 43, 46) という意見と無再発期間の延長は期待できず、皮膚発癌のリスクがあるために行うべきではない (MF/SS 47, 48) という意見の両者がある (MF/SS 38)。

文献

- MF/SS 21. Weber F, Schmuth M, Sepp N, Fritsch P. Bath-water PUVA therapy with 8-methoxypsoralen in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*, 2005;85:329-32. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 22. 竹内藍子, 前田 晃, 小林桂子, ほか. 菌状息肉症に対するPUVA バス療法の効果の検討: 2004-2007 年の名古屋市立大学病院での症例解析. *日皮会誌*, 2009;119:1585-9. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 23. Ramsay DL, Lish KM, Yalowitz CB, Soter NA. Ultraviolet-B phototherapy for early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 1992;128:931-3. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 24. Resnik KS, Vonderheid EC. Home UV phototherapy of early mycosis fungoides: long-term follow-up observations in thirty-one patients. *J Am Acad Dermatol*, 1993;29:73-7. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 25. Abe M, Ohnishi K, Kan C, Ishikawa O. Ultraviolet-B phototherapy is successful in Japanese patients with early-stage mycosis fungoides. *J Dermatol*, 2003;30:789-96. (エビデンスレベル V)
- MF/SS 26. Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, et al. UVB in the management of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006;20:565-72. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 27. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrowband (311-nm) UV-B therapy for small plaque parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*, 1999;135:1377-80. (エビデンスレベル V)
- MF/SS 28. Clark C, Dawe RS, Evans AT, et al. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol*, 2000;136:748-52. (エビデンスレベル V)
- MF/SS 29. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:191-7. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 30. Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2005;53:242-6. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 31. 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*, 2005;30:376-8. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 32. Kural Y, Onsun N, Aygin S, et al. Efficacy of narrowband UVB phototherapy in early stage of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006;20:104-5. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 33. Gokdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Koslu A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006;20:804-9. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 34. 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*, 2003;48:215-9. (エビデンスレベル III)
- MF/SS 35. Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol*, 2007;87:413-7. (エビデンスレベル III)
- MF/SS 36. Ponte P, Serrao V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009;19: PMID 19929938 (エビデンスレベル III)
- MF/SS 37. 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: a right-left comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2005;21:281-6. (エビデンスレベル III)
- MF/SS 38. Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:39-50. (エビデンスレベル VI)
- MF/SS 39. Molin L, Thomsen K, Volden G, Groth O. Photochemotherapy (PUVA) in the pretumour stage of mycosis fungoides: a report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Study Group. *Acta Derm Venereol*,

1981;61:47-51. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 40. Honigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, et al. Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. J Am Acad Dermatol, 1984;10:238-45. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 41. Abel EA, Sendagorta E, Hoppe RT, Hu CH. PUVA treatment of erythrodermic and plaque-type mycosis fungoides. Ten-year follow-up study. Arch Dermatol, 1987;123:897-901. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 42. Roenigk HH Jr, Kuzel TM, Skoutelis AP, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J Invest Dermatol, 1990;95:198S-205S. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 43. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, et al. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. J Am Acad Dermatol, 1995;33:234-42. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 44. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. Arch Dermatol, 2005;141:305-11. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 45. Oguz O, Engin B, Aydemir EH. The influence of psoralen + ultraviolet A treatment on the duration of remission and prognosis in mycosis fungoides. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2003;17:483-5. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 46. Mycosis fungoides and the Sezary syndrome (PDQ): treatment.

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/healthprofessional> (エビデンスレベル I)

MF/SS 47. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. Br J Dermatol, 2003;149:1095-107. (エビデンスレベル I)

MF/SS 48. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. Eur J Cancer, 2006;42:1014-30. (エビデンスレベル I)

CQ5. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対して PUVA とレチノイドまたはインターフェロンの併用療法は勧められるか

推奨度: B

推奨文: PUVA とエトレチナート etretinate 内服の併用による RePUVA 療法および PUVA とインターフェロン interferon (IFN) の併用療法は菌状息肉症・Sézary 症候群に対して勧められる。

解説: 菌状息肉症・Sézary 症候群に対する PUVA とレチノイドの併用療法の効果を評価したランダム化比較試験はない。病期 IA/IB の早期菌状息肉症患者に対する PUVA 療法単独と PUVA とレチノイド(エトレチナート etretinate または isotretinoin)内服の併用療法(RePUVA 療法)の効果を比較した 1 件の非ランダム化比較試験では、奏効率は両群とも 100%であり、CR 率(72% vs 73%)にも差は認められなかったが、RePUVA 療法群では PUVA 療法単独群より少ない照射回数・照射線量で CR が得られた(MF/SS 49)。また、PUVA 療法に抵抗性の患者を含む病期 IA/IB の早期菌状息肉症に対して PUVA と bexarotene の併用療法を行った 1 件の症例報告では、63%に CR が得られている(MF/SS 50)。PUVA 療法に抵抗性の早期菌状息肉症に対するエトレチナート内服の併用による RePUVA 療法の効果は不明であるが、レチノイド内服療法単独でもある程度の効果が期待できるため(CQ7)、RePUVA 療法は早期菌状息肉症で全身療法の併用が必要な場合の第一選択、あるいは局所療法に抵抗性の早期菌状息肉症に対する第二選択の治療として試みてもよい。

菌状息肉症・Sézary 症候群に対する PUVA と IFN- α の併用療法の効果に関しては、2 件のランダム化比較試験(MF/SS 51, 52)が行われている。病期 IA-IIB の菌状息肉症患者を対象にした IFN- α と PUVA の併用療法と IFN- α とレチノイド(acitretin)の併用療法とのランダム化比較試験では、奏効率 80% vs 60%, CR 率 70% vs 38%で IFN- α と PUVA の併用療法群が優れていた(MF/SS 51)。また、病期 IA-IIB の菌状息肉症患者を対象にした PUVA 療法単独と IFN- α と PUVA の併用療法とのランダム化比較試験では、CR 率(72% vs 79%)には有意差は認められなかったが、IFN- α と PUVA の併用療法群において PUVA 療法単独群より少ない照射回数・照射線量で CR が得られ、無進行期間中央値(113 週 vs 53 週)の延長が認められた(MF/SS 52)。これらの研究では病期 IA-IIA と IIB が区別されていないが、IFN- α と PUVA の併用療法は IFN- α とレチノイドの併用療法および PUVA 療法単独より優れていると考えられ、病期 IA-IIB で全身療法が必要な場合の第一選択、あるいは局所療法に抵抗性の早期菌状息肉症(病期 IA-IIA)に対する第二選択の治療として推奨される。ただし、本邦では IFN- α は菌状息肉症に対して未承認である。

本邦では菌状息肉症に対して IFN- γ が主に用いられてきたが(CQ8)、PUVA との併用療法の効果を評価したランダム化比較試験はない。本邦における 1 件の非ランダム化比較試験において、病期 IA-IIA で扁平浸潤期の早期菌状息肉症患者に対する天然型 IFN- γ と外用 PUVA の併用療法により奏効率 100%, CR 率 58%という結果が得られているが、一旦 CR が得られても維持療法中に 57%が再発している(MF/SS 53)。この研究では天然型 IFN- γ と内服 PUVA の併用療法も行われているが、症例数が少なく評価は困難である。

文献

MF/SS 49. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. Acta Derm Venereol, 1989;69:536-8. (エビデンスレベル III)

MF/SS 50. Singh F, Lebwohl MG. Cutaneous T-cell lymphoma treatment using bexarotene and PUVA: a case series. J Am Acad Dermatol, 2004;51:570-3. (エビデンスレベル V)

MF/SS 51. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon α -2a plus acitretin versus interferon α -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. Blood, 1998;92:3578-81. (エビデンスレベル II)

MF/SS 52. Stadler R, Kremer A, Luger T, Sterry W. Prospective, randomized, multicentre clinical trial on the use of interferon α 2a plus PUVA versus PUVA monotherapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma, stage I and II. J Clin Oncol, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2006;24:7541. (エビデンスレベル II)

MF/SS 53. 長谷哲男, 高野藍子, 蒲原 毅, ほか. 菌状息肉症に対する PUVA 療法: 経過. Skin Cancer, 2007;22:183-9. (エビデンスレベル III)

CQ6. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対して放射線療法は勧められるか

推奨度: B

推奨文: 局所放射線照射は病期にかかわらず菌状息肉症の個々の局面・腫瘍に対する姑息的治療として勧められる。全身皮膚電子線 total skin electron beam (TSEB) 療法は病期 IB-IIA (T₂) の菌状息肉症に対する治療として勧められる。

解説: 菌状息肉症・Sézary 症候群に対する放射線療法の効果を評価したランダム化比較試験はない。

菌状息肉症に対する局所放射線照射の効果に関しては、3 件の症例集積研究(MF/SS 54-56)がある。病変が単一の菌状息肉症 unilesional mycosis fungoides に対する照射線量 30.6 Gy の局所電子線照射により 100%に CR が得られ、照射野内の再発は認められなかったことが報告されている(MF/SS 54)。同様に unilesional あるいは

は数個の病変が単一または近接した照射野内に限局している"minimal"な病期 IA の菌状息肉症に対する X 線または電子線による局所照射では、ほぼ全病変で CR が得られ、照射野内の再発は照射線量 20 Gy 未満では 17%、20 Gy 以上では 8%であった(MF/SS 55)。したがって、unilesional あるいは"minimal"な病期 IA の菌状息肉症に対して 20-30 Gy 以上の局所放射線照射は有効である。菌状息肉症の個々の局面・腫瘤に対する姑息的な局所放射線照射により、線種にかかわらず照射線量>20 Gy で全病変に CR が得られ、>30 Gy で照射野内の再発が認められなかったことが報告されている(MF/SS 56)。したがって、個々の局面・腫瘤に対する姑息的照射では、照射線量>30 Gy を推奨する。

菌状息肉症に対する TSEB 療法に関しては、EORTC によるガイドラインが発表されている(MF/SS 57)。TSEB 療法の奏効率は病期・電子エネルギー・照射線量によって決まり(MF/SS 58)、4-5.5 MeV で 31-36 Gy の照射が推奨されている(MF/SS 57)。

初回治療として TSEB 療法を行った場合、病期 IA (および T₁N₁M₀B₀ の IIA) の CR 率は約 95% で 10 年無進行生存率は 50% であり(MF/SS 58)、TSEB 療法後に再発しても通常は HN₂ 外用療法または PUVA 療法に反応する(MF/SS 59)。しかし、前述のように病期 IA の菌状息肉症患者の生存率とコントロール集団の予測生存率には差がなく(CQ1)、病期 IA に対する TSEB 療法と HN₂ 療法の効果を比較した報告において、CR 率は TSEB 療法が優れていても生存率には差がないことが示されているため(CQ3)、副作用を考慮すると TSEB 療法を病期 IA に対する第一選択の治療としては推奨できない。一方、上記のガイドラインでは局所放射線照射の適応である"minimal"な病期 IA に対してのみ TSEB は推奨できないとしている(MF/SS 57)。

病期 IB (および T₂N₁M₀B₀ の IIA) でも TSEB 療法による初回治療の CR 率は約 90% であるが、高率に再発が認められ、10 年無再発生存率は 20% 未満である(MF/SS 58)。前述のように病期 T₂ (IB/IIA) では TSEB 療法後の再発を防止するために HN₂ 外用による維持療法が推奨されているが(MF/SS 59, MF/SS 13, 16 [CQ3])、本邦では HN₂ は未発売・未承認である。その他の維持療法に関しては、病期にかかわらず化学療法の併用の有効性は否定されており(MF/SS 59, 60)、エトレチナート(MF/SS 59, 61)や IFN- α (MF/SS 62)との併用・維持療法でも奏効期間の有意な延長は認められていない。1 件の後向きコホート研究(MF/SS 63)により、病期 IA/IB に対する TSEB 療法後の PUVA による維持療法は奏効期間を延長させる可能性が示されている(MF/SS 59)。

1 件の症例集積研究において、病期 IIB でも病変の範囲が体表面積の 10% 未満の場合は初回治療として TSEB 療法を行うことにより 100% に CR が得られ、3 年無病生存率は 50% と報告されているが(MF/SS 64)、生存期間を延長するかどうかに関しては議論がある(MF/SS 16 [CQ3], MF/SS 64)。病期 IIB で病変の範囲が体表面積の 10% 以上の場合の CR 率は 74% であるが、18 カ月以内に 100% が再発し、TSEB 療法は姑息的治療として位置付けられる(MF/SS 64)。

1 件の後向きコホート研究において、病期 T₄ (IIIA-IVB) の菌状息肉症・Sézary 症候群全体では TSEB 療法による皮膚病変の CR 率は 60% であり、5 年無進行生存率は 26% と報告されている(MF/SS 65)。しかし、末梢血病変のない病期 IIIA では 32-40 Gy の TSEB 療法により 100% に CR が得られ、5 年無進行生存率は 69% であった。病期 IIIB および Sézary 症候群を含む IVA₁-IVB に対しては TSEB 療法は姑息的治療として位置付けられ、何らかの全身療法との併用が必要である。病期 T₃/T₄ の菌状息肉症・Sézary 症候群に対する TSEB 後の維持療法として体外光化学療法 extracorporeal photochemotherapy (ECP)/photopheresis と化学療法を比較した 1 件の非ランダム化比較試験では、ECP 群の生存率が化学療法群および維持療法を行わなかった群より高いことが示されている(MF/SS 66)。また、病期 T₄ (IIIA-IVB) の菌状息肉症・Sézary 症候群患者を対象にした 1 件の非ランダム化比較試験(MF/SS 67)では、TSEB 療法単独群に比べて TSEB と ECP の併用療法群の無病生存率が高いことが報告されている(MF/SS 59)。したがって、紅皮症型(病期 T₄)の菌状息肉症・Sézary 症候群では TSEB と ECP の併用療法を検討してもよいが、本邦では ECP は未承認であり、施行可能な施設はほとんどない。

以上より、初回治療としての TSEB 療法単独で長期間の寛解が期待できるのは病期 T₁ (IA/IIA) と限局性の

IIB および IIIA の菌状糸肉症患者の一部のみであり、T₂(IB/IIA) では PUVA 療法による維持療法を、その他の病期では何らかの全身療法の併用が必要である(MF/SS 57)。また、治療抵抗性の早期(病期 IA-IIA) 菌状糸肉症に対する第二選択の治療として TSEB 療法を行った場合でも長期間の寛解が期待できるが(MF/SS 57)、初回治療として行った場合より効果は劣るため(MF/SS 59)、併用療法を検討すべきである。TSEB 療法後の再発時に再度 TSEB 療法を施行することは可能であるが(MF/SS 68, 69)、2 回目以降の TSEB 療法は姑息的治療として位置付けられる。

文献

- MF/SS 54. Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998;42:361-4. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 55. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998;40:109-15. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 56. Cotter GW, Baglan RJ, Wasserman TH, Mill W. Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides--a dose response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983;9:1477-80. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 57. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:364-70. (エビデンスレベル I)
- MF/SS 58. Jones GW, Hoppe RT, Glatstein E. Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995;9:1057-76. (エビデンスレベル VI)
- MF/SS 59. Jones G, Wilson LD, Fox-Goguen L. Total skin electron beam radiotherapy for patients who have mycosis fungoides. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003;17:1421-34. (エビデンスレベル VI)
- MF/SS 60. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, et al. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med*, 1989;321:1784-90. (エビデンスレベル II)
- MF/SS 61. Jones G, McLean J, Rosenthal D, et al. Combined treatment with oral etretinate and electron beam therapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:960-7. (エビデンスレベル III)
- MF/SS 62. Roberge D, Muanza T, Blake G, et al. Does adjuvant alpha-interferon improve outcome when combined with total skin irradiation for mycosis fungoides? *Br J Dermatol*. 2007;156:57-61. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 63. Quiros PA, Jones GW, Kacinski BM, et al. Total skin electron beam therapy followed by adjuvant psoralen/ultraviolet-A light in the management of patients with T1 and T2 cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997;38:1027-35. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 64. Quiros PA, Kacinski BM, Wilson LD. Extent of skin involvement as a prognostic indicator of disease free and overall survival of patients with T3 cutaneous T-cell lymphoma treated with total skin electron beam radiation therapy. *Cancer*, 1996;77:1912-7. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 65. Jones GW, Rosenthal D, Wilson LD. Total skin electron radiation for patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and the Sézary syndrome). *Cancer*, 1999;85:1985-95. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 66. Wilson LD, Licata AL, Braverman IM, et al. Systemic chemotherapy and extracorporeal photochemotherapy for T3 and T4 cutaneous T-cell lymphoma patients who have achieved a complete response to total skin electron beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995;32:987-95. (エビデンスレベル III)

MF/SS 67. Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol, 2000;43:54-60. (エビデンスレベル III)

MF/SS 68. Wilson LD, Quiros PA, Kolenik SA, et al. Additional courses of total skin electron beam therapy in the treatment of patients with recurrent cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol, 1996;35:69-73. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 69. Becker M, Hoppe RT, Knox SJ. Multiple courses of high-dose total skin electron beam therapy in the management of mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995;32:1445-9. (エビデンスレベル IV)

CQ7. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対してレチノイド内服療法は勧められるか

推奨度: B-C1

推奨文: エトレチナート etretinate 内服療法は菌状息肉症・Sézary 症候群に対して有用である可能性がある。

解説: 菌状息肉症・Sézary 症候群に対するレチノイド内服療法単独の効果をプラセボコントロールあるいは他の治療法と比較したランダム化比較試験はない。

欧米ではトレチノイン tretinoin/all-trans-retinoic acid (ATRA), isotretinoin/13-cis-retinoic acid, エトレチナート etretinate (米国・カナダでは販売中止), acitretin などのレチノイド retinoid が菌状息肉症・Sézary 症候群に対して使用されているが、菌状息肉症の治療薬として承認されているのはレチノイド X レセプター選択的レチノイド (rexinoid) である bexarotene のみである。本邦で販売されているレチノイドはエトレチナート、トレチノイン、タミバロテン tamibarotene のみであり、いずれも菌状息肉症・Sézary 症候群に対しては未承認であるが、主にエトレチナートが用いられている。

菌状息肉症・Sézary 症候群に対する isotretinoin 内服療法の奏効率は 43-100%, エトレチナート内服療法の奏効率は 55-67%と報告されているが(MF/SS 70), 両者の効果を比較した 1 件の非ランダム化比較試験において、isotretinoin とエトレチナートの奏効率 (59% vs 67%)・CR 率 (両者とも 21%)・毒性には差がなく、治療継続中にそれぞれ 26%, 22%に再発がみられている(MF/SS 71)。Isotretinoin およびエトレチナートの内服療法による奏効期間は 3-13 カ月と報告されている(MF/SS 72)。Acitretin 内服療法の奏効率・奏効期間に関する報告はない。

菌状息肉症・Sézary 症候群患者を対象にした前向き研究が行われているのは bexarotene 内服療法のみである。治療抵抗性の早期(病期 IA-IIA)菌状息肉症患者を対象にした bexarotene 内服療法の第 II/III 相試験では、2 つの投与量のランダム化比較試験が行われたが、至適量である 300 mg/m² 投与群における奏効率は 54%, CR 率 7%であり、再発は 13%に認められた(MF/SS 73)。主な副作用は高脂血症と甲状腺機能低下症であった。治療抵抗性の進行期(病期 IIB-IVB)菌状息肉症・Sézary 症候群に対する bexarotene の奏効率は 45% (IIB で 57%, Sézary 症候群を含む III[旧病期分類]で 32%, IVA₂ で 44%, IVB で 40%, Sézary 症候群で 24%), CR 率は 2%であった(MF/SS 74)。再発は 36%に認められ、奏効期間中央値は 299 日であった。したがって、bexarotene は早期および進行期の治療抵抗性菌状息肉症・Sézary 症候群に対して単独でも有効であり、現在さまざまな併用療法が試みられている(MF/SS 75)。

治療抵抗性の病期 IB-IVB の菌状息肉症・Sézary 症候群に対する ATRA と bexarotene の効果を比較した 1 件の非ランダム化比較試験では、両者の奏効率・奏効期間・生存期間・毒性に差は認められなかった(MF/SS 76)。したがって、本邦で用いられているエトレチナートも治療抵抗性菌状息肉症・Sézary 症候群に対して bexarotene と同程度に有効である可能性がある。しかし、エトレチナート内服療法単独での奏効期間は通常短く、他の治療との併用療法を検討すべきである。ただし、エトレチナート内服との併用療法で有効性が示されているのは前述の早期菌状息肉症に対する PUVA との併用療法 (RePUVA 療法) のみである(CQ5)。

米国では治療抵抗性の早期菌状息肉症に対して bexarotene 外用薬(1% bexarotene gel)が承認されている。病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対する第 I-III 相試験における奏効率は 44-63%, CR 率 8-21%であった (MF/SS 77, 78)。Bexarotene 外用療法は病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対して有効な局所療法であるが、bexarotene 外用薬は本邦では未発売・未承認である。

文献

- MF/SS 70. Kempf W, Kettelhack N, Duvic M, Burg G. Topical and systemic retinoid therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003;17:1405-19. (エビデンスレベル VI)
- MF/SS 71. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Oral retinoids in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. A study from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol*, 1987;67:232-6. (エビデンスレベル III)
- MF/SS 72. Zhang C, Duvic M. Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*, 2003;16:322-30. (エビデンスレベル VI)
- MF/SS 73. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 2001;137:581-93. (エビデンスレベル II)
- MF/SS 74. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*, 2001;19:2456-71. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 75. Gniadecki R, Assaf C, Bagot M, et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*, 2007;157:433-40. (エビデンスレベル I)
- MF/SS 76. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 2004;51:25-32. (エビデンスレベル III)
- MF/SS 77. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*, 2002;138:325-32. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 78. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:801-15. (エビデンスレベル IV)

CQ8. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対してインターフェロン療法は勧められるか

推奨度: B-C1

推奨文: インターフェロン interferon (IFN) - α 療法は全身療法が必要な早期(病期 IA-IIA)および進行期 (IIB-IVA₁)の菌状息肉症・Sézary 症候群に対して勧められるが、本邦では未承認である。本邦で菌状息肉症に対して用いられてきた IFN- γ は IFN- α と同程度の効果を有すると考えられ、有用である可能性がある。

解説: 菌状息肉症・Sézary 症候群に対して用いられている biological response modifier (BRM)として前述のレチノイド(CQ7)以外には、IFN- α と IFN- γ がある。欧米では主に IFN- α -2a(または IFN- α -2b)が使用されているが、本邦で販売されている IFN- α 製剤(天然型 IFN- α , IFN- α -2b, IFN-alfacon-1, PEG-IFN- α -2a, PEG-IFN- α -2b)はすべて菌状息肉症・Sézary 症候群に対して未承認である。本邦では遺伝子組換え型 IFN- γ -1a 製剤と天然型 IFN- γ -n1 製剤が菌状息肉症に対して承認されていたが、両者ともすでに販売が中止されている。本邦で現在販売されている遺伝子組換え型 IFN- γ -1a 製剤は菌状息肉症・Sézary 症候群に対して未

承認である。

菌状息肉症・Sézary 症候群に対する IFN- α 療法単独の効果に関しては多くの報告があるが、ランダム化比較試験はなく、対象患者の病期および IFN- α の投与量・投与スケジュール・投与期間が報告により異なるため、統合的な評価は困難である。報告全体での奏効率は 54%，CR 率 17%，奏効期間中央値 5-41 カ月とされており (MF/SS 79, 80)，単剤化学療法とほぼ同程度の奏効率が得られている (MF/SS 79)。低用量 IFN- α 療法単独による長期観察を行った 1 件の後向きコホート研究では、奏効率 67% (IA-IIA で 89%，IIB で 77%，Sézary 症候群を含む IIIA-IVA₁ で 28%，IVA₂/IVB で 0%)，CR 率 41% (病期 IA-IIA で 67%，IIB で 43%，Sézary 症候群を含む IIIA-IVA₁ で 18%) であり、多くの場合 CR は 6 カ月以内に得られた (MF/SS 81)。再発は病期とは無関係に 57% に認められている。したがって、IFN- α 療法は皮膚外病変を伴う病期 IVA₂/IVB を除く菌状息肉症・Sézary 症候群に対して有効な全身療法であり (MF/SS 80)，全身療法が必要な早期 (病期 IA-IIA) および進行期 (IIB-IVA₁) 菌状息肉症・Sézary 症候群に対する第一選択の治療、あるいは局所療法に抵抗性の早期菌状息肉症に対する全身療法として推奨される。

前述のように病期 IA-IIB の菌状息肉症患者を対象にした 2 件のランダム化比較試験により IFN- α と PUVA の併用療法は IFN- α とレチノイドの併用療法および PUVA 療法単独より優れていることが示されている (CQ5)。上記のランダム化比較試験 (MF/SS 51 [CQ5]) 以外にも IFN- α とレチノイド (エトレチナートまたは isotretinoin) の併用療法の報告は多いが、IFN- α とレチノイドの併用療法の奏効率 60%，CR 率 11% は IFN- α 療法単独の奏効率 54%，CR 率 17% と差がない (MF/SS 79, 80)。Bexarotene に関しても IFN- α と bexarotene の併用療法により低用量の bexarotene でも効果が得られる可能性が示唆されているが (MF/SS 82)，IFN- α と通常の至適量の bexarotene の併用療法の奏効率は bexarotene 療法単独と差がない (MF/SS 83)。したがって、IFN- α と PUVA の併用療法は病期 IA-IIB の菌状息肉症に対して有効であるが (CQ5)，IFN- α とレチノイドの併用療法はいずれの病期の菌状息肉症・Sézary 症候群に対しても積極的には推奨できない。

菌状息肉症・Sézary 症候群に対する IFN- γ 療法単独の効果をプラセボコントロールあるいは他の治療法と比較したランダム化比較試験はない。米国における病期 IB-IVB の治療抵抗性菌状息肉症・Sézary 症候群患者を対象にした遺伝子組換え型 IFN- γ の第 II 相試験では、CR は得られなかったが、31% に PR が得られ (IVB では奏効率 0%)，奏効期間中央値は 10 カ月であった (MF/SS 84)。本邦における病期 IA-IVB の菌状息肉症・Sézary 症候群に対する遺伝子組換え型 IFN- γ -1a の後期臨床第 II 相試験では、点滴静注投与による菌状息肉症に対する奏効率は 58% (IA-IIA で 58%，IIB で 50%，IVA₂ で 33%)，CR 率 8% (ただし CR は IA/IB のみ)，奏効期間中央値 85 日であったが、Sézary 症候群の 1 例に対しては効果が認められなかった (MF/SS 85)。また、本邦における病期 IA-IVB の菌状息肉症に対する天然型 IFN- γ -n1 の後期臨床第 II 相試験では、奏効率 58% (IA-IIA で 63%，IIB で 38%，III で 100%，IVB は 0%)，CR 率 8%，奏効期間中央値 74 日であった (MF/SS 86)。したがって、IFN- γ は少なくとも病期 IA-III A/IVA₂ の菌状息肉症に対して有効な全身療法であり、奏効率・奏効期間は IFN- α と同程度あるいはやや劣る程度と考えられる。前述のように IFN- γ と PUVA の併用療法に関するエビデンスは乏しく (CQ5)，IFN- γ とレチノイドの併用療法に関する臨床試験は行われていない。

文献

MF/SS 79. Bunn PA Jr, Hoffman SJ, Norris D, et al. Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sézary syndrome). *Ann Intern Med*, 1994;121:592-602. (エビデンスレベル VI)

MF/SS 80. Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995;9:1089-107. (エビデンスレベル VI)

MF/SS 81. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol*, 1999;140:427-31. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 82. McGinnis KS, Junkins-Hopkins JM, Crawford G, et al. Low-dose oral bexarotene in combination with low-dose interferon alfa in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical synergism and possible immunologic mechanisms. *J Am Acad Dermatol*, 2004;50:375-9. (エビデンスレベル V)

MF/SS 83. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*, 2007;109:1799-803. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 84. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 1990;82:208-12. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 85. 石原和之, 池田重雄, 森 俊二, ほか. 皮膚悪性腫瘍における SUN4800 後期臨床第 II 相試験. *西日皮*, 1989;51:766-75. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 86. 石原和之. 菌状息肉症に対する OH-6000 後期臨床第 II 相試験. *Skin Cancer*, 1993;8:352-67. (エビデンスレベル II)

CQ9. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対して体外光化学療法は勧められるか

推奨度: B (紅皮症型菌状息肉症・Sézary 症候群)

C1 (紅皮症以外の病型)

推奨文: 体外光化学療法 extracorporeal photochemotherapy (ECP)/photopheresis は病期 T₄ の紅皮症型菌状息肉症および Sézary 症候群に対して勧められる。紅皮症型以外の菌状息肉症に対しては、治療抵抗性であれば実施を考慮してもよい。ECP は本邦では未承認であり、現在本邦で ECP を施行している施設はほとんどない。

解説: 菌状息肉症・Sézary 症候群に対する ECP の効果に関して、2 件のシステマティック・レビュー／ガイドライン (MF/SS 87, 88) がある。欧米では ECP は主に病期 T₄ の紅皮症型菌状息肉症・Sézary 症候群に対して用いられており、奏効率は 31-86% であるが、CR 率は 0-62% で、ECP により Sézary 症候群の生存期間が延長するかどうかについては議論がある (MF/SS 87, 88)。PCR で末梢血 T 細胞クローン陽性の病期 IB の菌状息肉症に対する PUVA 療法と ECP のクロスオーバー・デザインのランダム化比較試験では、奏効率において PUVA 療法が有意に優れていた (MF/SS 89)。したがって、ECP は紅皮症型菌状息肉症・Sézary 症候群に対して有効であるが、紅皮症型以外の菌状息肉症に対しては第一選択の治療として推奨できない。

ECP と IFN- α の併用療法により ECP 単独に比べて高い奏効率が得られたという報告は多いが、ランダム化比較試験は行われていない (MF/SS 87, 88)。

本邦では ECP は未承認であり、現在 ECP を施行している施設はほとんどない。

文献

MF/SS 87. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol*, 2006;154:7-20. (エビデンスレベル I)

MF/SS 88. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*, 2008;158:659-78. (エビデンスレベル I)

MF/SS 89. Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, et al. A randomized cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol*, 2004;29:231-6. (エビデンスレベル II)

CQ10. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対して分子標的療法は勧められるか

推奨度: B-C1

推奨文: Denileukin diftitox, ボリノスタット vorinostat, romidepsin は再発・治療抵抗性の菌状息肉症・Sézary 症候群に対して有用である可能性があるが、本邦で承認されているのはボリノスタットのみである。

解説: さまざまな分子標的治療薬の菌状息肉症・Sézary 症候群に対する効果が報告されているが、本邦で菌状息肉症・Sézary 症候群に対する治療薬として承認されているのはボリノスタット vorinostat/suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) のみである。

Denileukin diftitox/DAB₃₈₉IL-2 はジフテリア毒素を結合した IL-2 fusion toxin であり、米国では再発・治療抵抗性 CD25 陽性 CTCL の治療薬として承認されているが、本邦では未発売・未承認である。米国における病期 IB-IVA の再発・治療抵抗性 CD25 陽性菌状息肉症・Sézary 症候群患者を対象にした第 III 相試験では、1 日 9 μ g/kg または 18 μ g/kg の denileukin diftitox を 5 日間連続静注投与し 21 日サイクルで最大 8 コースまで繰り返す投与方法でのランダム化比較試験が行われた(MF/SS 90)。投与量による有意な差は認められず、全体での奏効率は 30%、CR 率 10%、奏効期間中央値 6.9 カ月であった。主な有害事象は acute hypersensitivity-type reaction と遅発性の vascular leak syndrome であった。その後、病期 IA-III (旧病期分類) の CD25 陽性菌状息肉症・Sézary 症候群患者を対象にした 1 件のプラセボコントロールとのランダム化比較試験において、denileukin diftitox 治療群の奏効率・無進行生存率はプラセボコントロールにまさることが確認されている(MF/SS 91)。また、denileukin diftitox は CD25 陰性患者および denileukin diftitox による治療後に再発した患者に対しても有効であることが、1 件のコホート研究により示されている(MF/SS 92)。

菌状息肉症・Sézary 症候群に対する抗体治療で最も報告が多いのはヒト化抗 CD52 抗体 alemtuzumab/Campath-1H である。Alemtuzumab は欧米では B 細胞性慢性白血病の治療薬として承認されているが、本邦では未発売・未承認である。菌状息肉症・Sézary 症候群に対する alemtuzumab の効果を評価したランダム化比較試験はないが、2 件の症例集積研究(MF/SS 93, 94)と 1 件の症例報告(MF/SS 95)があり、進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対する奏効率は 38-55% である。著明な免疫抑制のために一般には使用されていないが、最近、Sézary 症候群に対する低用量での有効性が報告されている(MF/SS 96)。

ヒストン脱アセチル化酵素 histone deacetylase (HDAC) 阻害薬は、ヒストンおよび非ヒストン蛋白のアセチル化を促進し、細胞分化誘導・アポトーシス誘導・細胞周期停止・血管新生阻害・転移抑制などの薬理作用を示す。菌状息肉症・Sézary 症候群に対する HDAC 阻害薬の効果を評価したランダム化比較試験はない。

ボリノスタットは経口投与可能な HDAC 阻害薬であり、米国における bexarotene を含む 2 つ以上の全身療法に抵抗性を示す病期 IB-IVA の菌状息肉症・Sézary 症候群患者を対象にした 1 日 400 mg 連日内服での後期臨床第 II 相試験では、奏効率 30% (IIB-IVA₂ でも 30%)、奏効期間は 185 日以上と推定された(MF/SS 97)。主な有害事象は下痢・倦怠感・悪心・食欲低下などであった。ボリノスタットは治療抵抗性の進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対して有効な治療薬であり、米国では 2006 年に再発・治療抵抗性 CTCL に対して承認されたが、本邦でも 2011 年に CTCL に対する治療薬として承認された。

再発・治療抵抗性 CTCL を対象にした romidepsin/depsipeptide の 2 件の第 II 相試験では、1 日 14 mg/m² の romidepsin を第 1, 8, 15 日に静注投与し、28 日サイクルで繰り返す投与方法が用いられた(MF/SS 98, 99)。両者をまとめた奏効率は 35%、CR 率 6%、奏効期間中央値 13.8 カ月であった。主な有害事象は悪心・嘔吐・倦怠感・食欲不振・血球減少などであった(MF/SS 98, 99)。Romidepsin は治療抵抗性の菌状息肉症・Sézary 症候群に対して有効な HDAC 阻害薬であり、米国では 2009 年に 1 つ以上の全身療法を受けたことのある CTCL に対して承認されたが、本邦では未発売・未承認である。

文献

MF/SS 90. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2001;19:376-88. (エビデンスレベル II)

MF/SS 91. Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2010;28:1870-7. (エビデンスレベル II)

MF/SS 92. Negro-Vilar A, Dziewanowska Z, Groves E, Lombardy E, Stevens V. Phase III study of denileukin diftitox (ONTAK®) to evaluate efficacy and safety in CD25+ and CD25- cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2006;108:Abstract 696. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 93. Lundin J, Osterborg A, Brittinger G, et al. CAMPATH-1H monoclonal antibody in therapy for previously treated low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a phase II multicenter study. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*, 1998;16:3257-63. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 94. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood*, 2003;101:4267-72. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 95. Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al. Treatment of patients with advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab. *Eur J Haematol*, 2003;71:250-6. (エビデンスレベル V)

MF/SS 96. Bernengo MG, Quaglino PQ, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*, 2007;92: 784-94. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 97. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007;25:3109-15. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 98. Piekarz RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007;27:5410-7. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 99. Kim Y, Whittaker S, Demierre MF, et al. Clinically significant responses achieved with romidepsin in treatment-refractory cutaneous T-cell lymphoma: final results from a phase 2B, international, multicenter, registration study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2008;112:Abstract 263. (エビデンスレベル IV)

CQ11. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対して化学療法は勧められるか

推奨度: B(治療抵抗性および皮膚外病変を伴う場合)

D(早期菌状息肉症)

推奨文: 病期 IA-IIA の早期菌状息肉症に対する初回治療として化学療法は勧められない。局所療法および BRM 療法に抵抗性の病期 IB-IIIB と皮膚外病変を伴う IVA₁-IVB の菌状息肉症・Sézary 症候群では化学療法を行うことが勧められる。

解説: すべての病期の菌状息肉症患者を対象にした 1 件のランダム比較試験により、初回治療として TSEB と多剤併用化学療法の併用療法を行う群と HN₂ 外用療法(と局所放射線照射)および内臓病変に対するメトトレキサート methotrexate (MTX) 内服療法で治療を開始し、治療抵抗性の場合に PUVA 療法、TSEB 療法および MTX 内服による維持療法を順次施行し、これらの治療にも抵抗性あるいは皮膚外病変が生じた場合のみ多剤併用化学療法を行う保存的治療群が比較された(MF/SS 60 [CQ6])。奏効率と CR 率は前者が優れていたが、毒

性は前者が強く、CR が得られても多くは再発し、両群間に無病生存率および全生存率の差は認められなかった。また、各病期で比較しても両群間の生存率に有意差は認められなかった。したがって、早期(病期 IA-IIA)の菌状息肉症に対する初回治療として化学療法は行うべきではない。化学療法の適応は局所療法および BRM 療法に抵抗性の病期 IB-IIIB(特に病変が広範囲の IIB)と皮膚外病変を伴う IVA₁-IVB の菌状息肉症・Sézary 症候群である。

菌状息肉症・Sézary 症候群に対しては、さまざまな化学療法薬が単剤あるいは多剤併用で試みられているが、奏効期間は通常短く、生存期間の延長にはつながらない(MF/SS 100)。菌状息肉症・Sézary 症候群に対する単剤化学療法の奏効率は 62%、CR 率 33%、奏効期間は 3-22 カ月とされているが、ランダム化比較試験は行われていないため、どの薬剤が優れているかは明らかではない(MF/SS 79 [CQ8])。進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対する多剤併用化学療法の奏効率は 81%、CR 率 38%、奏効期間は 5-41 カ月であり、単剤化学療法と多剤併用化学療法の有効性には明らかな差はない(AF79 [CQ8])。

進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対する CHOP 療法を代表とした塩酸ドキソルビシン doxorubicin を含む第 1 世代の多剤併用化学療法の効果に関しては、1 件のランダム化比較試験(MF/SS 101)と 1 件の症例報告(MF/SS 102)がある。奏効率は 90%、CR 率は 40%程度であるが、奏効期間は 6 カ月以内であり、塩酸ドキソルビシンを含むかどうかにかかわらず、長期間の CR は期待できない(MF/SS 101, 102)。第 3 世代の多剤併用化学療法である VICOP-B 療法の進行期菌状息肉症に対する効果を評価した 1 件の症例集積研究でも、奏効率は 84%、CR 率は 32%、奏効期間中央値は 9 カ月と報告されている(MF/SS 103)。したがって、再発・治療抵抗性の進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対する化学療法は姑息的治療として位置付けられ、奏効率が他の薬剤・治療より明らかに優れている化学療法薬・多剤併用化学療法は存在しないため、臨床試験を除いて通常は単剤による化学療法を第一選択にすることを推奨する。

単剤で使用される化学療法薬としては MTX に関する報告が最も多いが、菌状息肉症・Sézary 症候群に対する MTX の効果を評価したランダム化比較試験はない。1 件の後向きコホート研究において、低用量 MTX を用いた単剤化学療法により、病期 T₂ では奏効率 33%、CR 率 12%、奏効期間中央値 15 カ月と報告されているが、T₃ では CR は得られていない(MF/SS 104)。同一施設における病期 T₄ の紅皮症型菌状息肉症・Sézary 症候群を対象にした症例集積研究では、奏効率 58%、CR 率 41%、奏効期間中央値 31 カ月と報告されている(MF/SS 105)。したがって、MTX は病期 T₄ の菌状息肉症・Sézary 症候群に対して有効な治療薬である。本邦では菌状息肉症・Sézary 症候群に対して低用量エトポシド etoposide (ETP)/VP-16 内服療法(MF/SS 106)が用いられることが多く、ステロイドも単独あるいは化学療法薬との併用で使用される。

菌状息肉症・Sézary 症候群に対する塩酸ゲムシタビン gemcitabine の効果を評価したランダム化比較試験はないが、1 件の症例集積研究において、治療抵抗性の進行期菌状息肉症(病期 IIB/III)に対して単剤で用いた場合、奏効率 70%、CR 率 10%と報告されている(MF/SS 107)。進行期菌状息肉症(病期 IIB/III)と Sézary 症候群(1 例)に対する初回治療として塩酸ゲムシタビンを用いた 1 件の症例集積研究では、Sézary 症候群には無効であったが、菌状息肉症では奏効率 73%、CR 率 23%であった(MF/SS 108)。これらの研究の対象には菌状息肉症・Sézary 症候群以外の皮膚病変を伴う末梢 T 細胞リンパ腫患者も含まれているため、菌状息肉症患者のみでの奏効期間は不明であるが、CR が得られた患者全体の奏効期間中央値は 10-15 カ月であった(MF/SS 107, 108)。他の施設における非ランダム化比較試験でも同様な結果が報告されており(MF/SS 109)、塩酸ゲムシタビンは進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対して単剤で効果が期待できる薬剤である。しかし、本邦では塩酸ゲムシタビンは悪性リンパ腫に対して未承認である。

プリンアナログであるペントスタチン pentostatin/2-deoxycoformycin, クラドリビン cladribine/2-chlorodeoxyadenosine, リン酸フルダラビン fludarabine の菌状息肉症・Sézary 症候群に対する効果に関しては多くの報告があるが、ランダム化比較試験は行われていない。2 件のコホート研究および 1 件の症例

集積研究におけるペントスタチンの Sézary 症候群に対する奏効率は 33-71%, CR 率 5-29%と報告されているが, 菌状息肉症では奏効率 0-57%, CR 率 0-14%であり, Sézary 症候群より反応が悪い(MF/SS 110-112). また, 菌状息肉症・Sézary 症候群に対するペントスタチンの奏効期間中央値は 2-9 カ月と短い(MF/SS 110, 111, 113). 1 件の症例集積研究において, ペントスタチンと IFN- α の併用療法により, 奏効率はペントスタチン単独と同程度であるが, 奏効期間が延長することが示されている(MF/SS 114). クラドリビンおよびリン酸フルダラビンの菌状息肉症・Sézary 症候群に対する効果はペントスタチンより劣ると考えられ, 2 件の症例報告および 1 件の症例集積研究におけるクラドリビンの奏効率は 25-38%, CR 率 0-14%と報告されている(MF/SS 115-117). クラドリビンでも Sézary 症候群患者のみを対象にした 1 件の症例報告では, 奏効率 66%, CR 率 13%が得られているが, 感染症により 50%が死亡している(MF/SS 118). 1 件の症例集積研究におけるリン酸フルダラビン単剤の菌状息肉症・Sézary 症候群に対する奏効率は 19%, CR 率は 3%と低かったため(MF/SS 119), さまざまな併用療法が試みられている. 1 件の症例集積研究において, リン酸フルダラビンと IFN- α の併用療法による奏効率は 51%, CR 率は 11%であり, 病期 IVB およびペントスタチンと IFN- α の併用療法に抵抗性の患者でも効果が認められている(MF/SS 120). 1 件の症例集積研究において, リン酸フルダラビンとシクロホスファミドの併用療法の Sézary 症候群に対する有効性が示されたが, 奏効期間中央値は 10 カ月であり, 骨髄毒性が強く生存期間の延長は認められなかった(MF/SS 121). 1 件の非ランダム化比較試験では, リン酸フルダラビンの Sézary 症候群に対する奏効率は 35%, CR 率は 18%であり, 菌状息肉症に対する奏効率 26%, CR 率 4%より高く, また, リン酸フルダラビンによる単剤化学療法後に ECP を行うことにより, さらに奏効率は高くなるが, 奏効期間・生存期間の有意な延長は認められないと報告された(MF/SS 122). したがって, ペントスタチンまたはリン酸フルダラビンによる単剤化学療法および IFN- α との併用療法は Sézary 症候群に対して有効であるが, 本邦ではいずれも菌状息肉症・Sézary 症候群に対して未承認である.

菌状息肉症・Sézary 症候群に対するドキシソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤 pegylated liposomal doxorubicin の効果の評価したランダム化比較試験はないが, 4 件の症例集積研究がある(MF/SS 123-126). 進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対する単剤化学療法の奏効率は 56-87%, CR 率は 20-42%であり, 奏効期間中央値は 5-12 カ月と報告されている(MF/SS 123-125). また, 1 件の症例集積研究では, 病期 IVB の菌状息肉症でも 30%に PR が得られている(MF/SS 126). したがって, ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム注射剤は進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対して単剤で効果が期待できる薬剤であるが, 本邦では菌状息肉症・Sézary 症候群に対して未承認である.

文献

MF/SS 100. Rosen ST, Foss FM. Chemotherapy for mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995;9:1109-16. (エビデンスレベル VI)

MF/SS 101 Grozea PN, Jones SE, McKelvey EM, et al. Combination chemotherapy for mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep*, 1979;63:647-53. (エビデンスレベル II)

MF/SS 102. Molin L, Thomsen K, Volden G, et al. Combination chemotherapy in the tumour stage of mycosis fungoides with cyclophosphamide, vincristine, vp-16, adriamycin and prednisolone (cop, chop, cavop): a report from the Scandinavian mycosis fungoides study group. *Acta Derm Venereol*, 1980;60:542-4. (エビデンスレベル V)

MF/SS 103. Fierro MT, Doveil GC, Quaglino P, et al. Combination of etoposide, idarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisone and bleomycin (VICOP-B) in the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology*, 1997;194:268-72. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 104. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:873-8. (エビデンスレベル IV)

- MF/SS 105. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol*, 1996;34:626-31. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 106. 井村明浩, 松村泰洋, 吉川義顕, ほか. 皮膚リンフォーマに対する経口剤 etoposide の効果. 皮膚のリンフォーマ, 1993;XII:112-5. (エビデンスレベル V)
- MF/SS 107. Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*, 2000;18:2603-6. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 108. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer*, 2005;104:2437-41. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 109. Duvic M, Talpur R, Wen S, et al. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006;7:51-8. (エビデンスレベル III)
- MF/SS 110. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, et al. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol*, 1994;12:2588-93. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 111. Kurzrock R, Pilat S, Duvic M. Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations. *J Clin Oncol*, 1999;17:3117-21. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 112. Ho AD, Suci S, Stryckmans P, et al. Pentostatin (Nipent) in T-cell malignancies. Leukemia Cooperative Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Semin Oncol*, 2000;27:52-7. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 113. Greiner D, Olsen EA, Petroni G. Pentostatin (2'-deoxycoformycin) in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 1997;36:950-5. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 114. Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol*, 1992;10:1907-13. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 115. Saven A, Carrera CJ, Carson DA, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine: an active agent in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 1992;80:587-92. (エビデンスレベル V)
- MF/SS 116. Kuzel TM, Hurria A, Samuelson E, et al. Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 1996;87:906-11. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 117. Trautinger F, Schwarzmeier J, Honigsmann H, Knobler RM. Low-dose 2-chlorodeoxyadenosine for the treatment of mycosis fungoides. *Arch Dermatol*, 1999;135:1279-80. (エビデンスレベル V)
- MF/SS 118. Bouwhuis SA, el-Azhary RA, McEvoy MT, et al. Treatment of late-stage Sézary syndrome with 2-Chlorodeoxyadenosine. *Int J Dermatol*, 2002;41:352-6. (エビデンスレベル V)
- MF/SS 119. Von Hoff DD, Dahlberg S, Hartstock RJ, Eyre HJ. Activity of fludarabine monophosphate in patients with advanced mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst*, 1990;82:1353-5. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 120. Foss FM, Ihde DC, Linnoila IR, et al. Phase II trial of fludarabine phosphate and interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Clin Oncol*, 1994;12:2051-9. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 121. Scarisbrick JJ, Child FJ, Clift A, et al. A trial of fludarabine and cyclophosphamide combination chemotherapy in the treatment of advanced refractory primary cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*, 2001;144:1010-5. (エビデンスレベル IV)
- MF/SS 122. Quaglino P, Fierro MT, Rossotto GL, et al. Treatment of advanced mycosis fungoides/Sézary

syndrome with fludarabine and potential adjunctive benefit to subsequent extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol*, 2004;150:327-36. (エビデンスレベル III)

MF/SS 123. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer*, 2003;98:993-1001. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 124. Pulini S, Rupoli S, Goteri G, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica*, 2007;92:686-9. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 125. Quereux G, Marques S, Nguyen J-M, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol*, 2008;144:727-33. (エビデンスレベル IV)

MF/SS 126. Di Lorenzo G, Di Trolino R, Delfino M, De Placido S. Pegylated liposomal doxorubicin in stage IVB mycosis fungoides. *Br J Dermatol*, 2005;153:183-5. (エビデンスレベル IV)

CQ12. 菌状息肉症・Sézary 症候群に対して造血幹細胞移植は勧められるか

推奨度: C1(同種造血幹細胞移植)

C2(自家造血幹細胞移植)

推奨文: 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法は菌状息肉症・Sézary 症候群に対する治療として基本的には勧められない。若年の進行期患者に対する同種造血幹細胞移植は臨床試験として実施を考慮してもよい。

解説: 菌状息肉症・Sézary 症候群に対する造血幹細胞移植の効果を評価したランダム化比較試験はない。

症例報告および症例集積研究を統合した 1 件のメタアナリシスにおいて、進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対して自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を行っても、多くは短期間で再発することが示されている (MF/SS 127)。したがって、現時点では菌状息肉症・Sézary 症候群に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の積極的な適応はなく、奏効期間の延長のためには移植後の再発を防止できる効果的な維持療法の開発が必要である。

同種造血幹細胞移植では、*graft-versus-lymphoma/leukemia* 効果により進行期菌状息肉症・Sézary 症候群でも長期間の CR が期待できるが (MF/SS 127)、適切なドナーの存在が必要であり、GVHD や感染症などの移植関連合併症および移植関連死の頻度が高いため適応は限定される。骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植 (RIST) は比較的高齢者に対しても施行可能であるが、菌状息肉症・Sézary 症候群に対する RIST については今後さらなる評価が必要である。しかし、現時点では、進行期菌状息肉症・Sézary 症候群に対する治療で長期間の CR が期待できるものは同種造血幹細胞移植のみであるため、若年の進行期菌状息肉症・Sézary 症候群患者に対しては臨床試験としての同種造血幹細胞移植の適応を検討してもよい。

文献

MF/SS 127. Wu PA, Kim YH, Lavori PW, Hoppe RT, Stockerl-Goldstein KE. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009;15:982-90. (エビデンスレベル I)