

【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。

3. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATLL) (皮膚のみに病変を有する病型)

概説

ATLL は, HTLV-I を原因ウイルスとして様々な臓器に発症するT細胞リンパ腫である. 診断のための主要所見は3項目存在し 1)形態学的に異常でT細胞の表面抗原を有するリンパ球の出現 (典型的にはCD4+, CD25+), 2)血清中の抗 HTLV-I抗体の証明, 3)サザンブロット法で証明される腫瘍細胞へのHTLV-I プロウイルスのモノクローナルな組み込みである(1). 皮膚症状をATLLの特異疹と診断するためには, 1)と 3)が皮膚組織で証明される必要があり, 特に菌状息肉症など他の皮膚リンパ腫との鑑別には 3)が必須である(2).

ATLLガイドライン作成における問題点は, 皮膚科でどの範囲までを扱うかという点である. ATLL全般に関するガイドラインを作成するということになると血液内科を含めた他科ガイドラインとの協調性や整合性を持たせることが必須であり, 皮膚科単独で作成することは不可能である. そこで, 皮膚科ガイドラインでは, 患者が皮膚科を最初に受診するであろう「皮膚のみに病変を有する例」のみを対象として扱うこととした. しかしながら従来から提唱されている皮膚型ATLL(2-5)は, その診断に関する統一された基準はなく, 存在自体に否定的な考えもある. このガイドラインでは, 化学療法や移植などの全身療法の必要な症例は扱わず, ATLLに伴う皮膚症状に関して, skin-directed therapyが主となる例を扱うこととした(6).

ATLLの特異疹とは, ATLLの臨床型は問わず血清抗HTLV-1抗体陽性で, 皮膚組織にHTLV-1のモノクローナルな取り込みのみられた皮膚症状と定義する. 今回は「従来から皮膚型として報告されてきたもの」を含め, 「末梢血中のATLL細胞が5%未満で, 皮膚型またはくすぶり型以外の臨床型に属さないもの」を暫定的に, 「皮膚のみに病変を有するATLL」として扱った. ATLLの皮疹によって予後が異なる結果が示された. 結節・腫瘤型と紅皮症型のATLLは予後不良である (7).

文献

1. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*, 1991; 79: 428-37.
2. Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. *J Dermatol*, 1999; 26: 785-90.
3. Takahashi K, Tanaka T, Fujita M, Horiguchi Y, Miyachi Y, Imamura S. Cutaneous-type adult T-cell leukemia/lymphoma. A unique clinical feature with monoclonal T-cell proliferation detected by Southern blot analysis. *Arch Dermatol*, 1988; 124: 399-404.
4. Johno M, Ohishi M, Kojo Y, Yamamoto S, Ono T. Cutaneous manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Gann Monogr Cancer Res*, 1992; 39: 33-42.
5. Amano M, Kurokawa M, Ogata K, Itoh H, Kataoka H, Setoyama M. New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma: Human T-lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. *J Dermatol*, 2008; 35: 270-5.

6. 天野正宏, 瀬戸山充. 成人T細胞白血病・リンパ腫の診断と治療. *Derma*, 2003; 80: 49-57.
7. Sawada Y, Hino R, Hama K et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 2011; 117: 3961-7.

CQ20. 皮膚のみに病変を有するATLLに対して紫外線療法は勧められるか

推奨度: B-C1

推奨文: 皮膚のみに病変を有するATLLに対してPUVA療法は寛解を導入することができ、有用である可能性がある。皮膚以外への病変の有無に関わらず、PUVA療法は皮膚症状の緩和効果は期待できるが、皮膚以外の症状への効果や生命予後の改善に対する効果は確認されていない。

解説: ATLLの特異疹に対する紫外線療法の効果を評価するランダム化及び非ランダム化比較試験は存在しない。皮膚以外にも病変が存在した例を含めたATLL特異疹に対する22例の症例集積研究では、初発例では4例中4例がPRであったのに対し、再発例では、9例中7例がPR、2例がNCであった(1)。皮疹の型による効果では、紅斑では7例中6例がPR、1例がNC、丘疹では3例中2例がPR、1例がNC、結節では、3例中3例がPRであったと報告されている(ATLL 1)。また、1件の症例報告ではあるが、全身の紅斑丘疹を有する急性型ATLLにおいてPUVA療法を試みたところ末梢血も含めてCRが得られたという報告がある(ATLL 2)。しかし、全身症状や生命予後の改善効果は検討対象としていないため、skin-direct therapyが皮膚以外の症状も改善させるという仮説を立証させるだけの根拠に乏しい。以上から、ATLLにおける特異疹では、PUVA療法は皮膚症状の緩和には効果が期待できる治療法である。ただし皮膚以外の症状への効果や、生命予後も含めた十分な臨床上的効果は検討されていない。

なお、ナローバンドUVBによる臨床効果は未だ十分に検討されていない。

文献

ATLL 1. 片平充彦, 溝口志真子, 田中昭人, 瀬戸山充, 神崎保. 成人T細胞白血病(ATL)患者の皮膚病変に対する治療法の比較検討. 皮膚のリンフォーマ, 1999;XVIII:46-9. (エビデンスレベルIV)

ATLL 2. 竹森信男, 平井克幸: 成人T細胞白血病の治療におけるPUVA療法の意義 PUVA療法は白血病細胞のアポトーシスを誘発. Human Cell, 1995;8:121-6. (エビデンスレベルV)

CQ21. 皮膚のみに病変を有するATLLに対して放射線療法は勧められるか

推奨度: B

推奨文: 皮膚のみに病変を有するATLLに対して放射線療法は、症状の緩和効果が期待でき、勧められる。しかしながら生命予後の改善に対する効果は確認されていない。

解説: 皮膚に病変が限局するATLLに対する放射線療法の効果に関するランダム化及び非ランダム化比較試験は存在せず、1件の症例集積研究と6件の症例報告がある。電子線による治療の報告は、皮膚の結節や腫瘤に対して行われ(ATLL 3-7)、腫瘍の縮小や消退といった効果が見られ、1例では20Gyの照射により腫瘤が消退した後に、皮膚浸潤細胞のPCR法にて腫瘍細胞の消退を証明している(ATLL 5)。また軟レントゲン線(デルモパン)照射も試みられ(ATLL 7) 腫瘍縮小効果が得られている。皮膚以外にも病変が存在した例を含めたATLL特異疹に対する効果の検討では、5例(紅斑1例、結節2例、腫瘤2例)の特異疹に対して放射線療法を行い全例でCRであったという報告がある(ATLL 1 [CQ20])。末梢血に異型リンパ球の見られた例における皮膚腫瘤に対してのリニアックX線照射にて腫瘤の消退と末梢血からの異型細胞の消退が見られたという報告もある(ATLL 8)。以上のことから、ATLLにおける特異疹では、皮膚のみに病変を有する例でも皮膚以外にも病変を有する例でも、皮膚症状の緩和には効果が期待できる治療法である。ただし生命予後も含めた十分な臨床上的効果は検討されていない。

文献

ATLL 3. 津田毅彦, 石川雅士, 伴野朋裕, 他. 長期の臨床経過をたどり皮膚型ATLと考えた1例. 皮膚のリン

フォーマ, 2002;XXI:78-81. (エビデンスレベル V)

ATLL 4. 池野史典, 濱田理恵, 清家正博, 小玉肇. 腫瘍細胞浸潤による骨融解が続発した皮膚型ATLL. 皮膚科の臨床, 2004;46:29-32. (エビデンスレベル V)

ATLL 5. Suga M, Yamaguchi M, Ichimiya M, Yoshikawa Y, Hamamoto Y, Muto M. A rare case of the cutaneous form of adult T-cell leukaemia/lymphoma: assessment of remission by PCR for clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements in an electron beam-irradiated cutaneous lesion. Clin Exp Dermatol, 2005;30:40-2. (エビデンスレベル V)

ATLL 6. 村松重典, 赤堀亘, 桧垣淑子, 他. 成人T細胞白血病/リンパ腫の経過中に併発した後天性魚鱗癬の1例. 角化症研究会記録集, 2007;21:119-22. (エビデンスレベル V)

ATLL 7. 峯嘉子, 山本雄一, 平良清人, 他. 皮膚腫瘍の出没がみられた長期生存中のAdult T-cell Leukemia/Lymphoma(ATLL)の1例. 西日本皮膚科, 2007;69:521-6. (エビデンスレベル V)

ATLL 8. 荻谷清徳, 磯貝善蔵, 宮脇さおり, 大野裕子, 森田明理. 背部に単発腫瘍を認めた成人T細胞白血病・リンパ腫の1例. 皮膚科の臨床, 2005;47:375-9. (エビデンスレベルV)

CQ22. 皮膚のみに病変を有するATLLに対してレチノイドは勧められるか

推奨度: C1

推奨文: 皮膚のみに病変を有するATLLに対してレチノイドは寛解を導入できる可能性があり, 使用を考慮してもよい.

解説: 本邦で発売されているレチノイドはエトレチナートとトレチノインのみであり, いずれもATLLに対しては未承認である. ATLLの皮膚症状に対するエトレチナートの効果に関して, ランダム化及び非ランダム化比較試験は存在しない. 1件の症例報告では, エトレチナートを60mgから開始し, 34ヶ月かけて漸減して1回目を終了し47ヶ月の寛解期間を得ている. その後は再発のつど30mgから開始して寛解している(ATLL 9). トレチノイン(オールトランスレチノイン酸, ATRA)は, 国内では現在のところ急性前骨髄球性白血病の治療に承認されているが, ATLLへの適応はない. 皮膚のみに病変を有するATLLに対する2件の症例集積試験では, 6例中3例がPR(皮膚症状が50%以上改善)であり重篤な副作用は出現しなかった(ATLL 10). その内の1例では, 皮膚生検組織でHTLV-I proviral DNAが消失した(ATLL 11).

これらのことから, 十分な解析によるエビデンスは得られていないが, 皮膚のみに病変を有するATLLに対してレチノイドは有益である.

文献

ATLL 9. Inozume T, Matsue H, Furuhashi M, et al. Successful use of etretinate for long-term management of a patient with cutaneous-type adult T-cell leukaemia/lymphoma. Br J Dermatol, 2005;153:1239-41. (エビデンスレベルV)

ATLL 10. Maeda Y, Yamaguchi T, Hijikata Y, et al. Clinical efficacy of all-trans retinoic acid for treating adult T cell leukemia. J Cancer Res Clin Oncol, 2008;134:673-7. (エビデンスレベルIV)

ATLL 11. Maeda Y, Yamaguchi T, Ueda S, Miyazato H, Matsuda M, Kanamaru A. All-trans retinoic acid reduced skin involvement of adult T-cell leukemia. Leukemia, 2004;18:1159-60. (エビデンスレベルIV)

CQ23. 皮膚のみに病変を有するATLLに対してインターフェロン療法は勧められるか

推奨度: C1

推奨文: 皮膚に病変が限局するATLLに対して、インターフェロンガンマは症状を緩和できる可能性があり、使用を考慮してもよい。皮膚以外の症状への効果や生命予後の改善に対する効果は確認されていない。

解説: 皮膚に病変が限局するATLLに対するインターフェロンガンマの効果に関するランダム化及び非ランダム化比較試験は存在しない。1件の症例集積研究では、皮膚に病変が限局するATLL対象患者22例のうち、CRが5例、PRが7例で奏効率は54.5% (22例中12例) CR率22.7% (22例中5例)であった(ATLL 12)。2000年からオーガンマは、ATLLの皮膚症状に対して健保適応が承認されている。2件の症例報告では、治療効果が得られた例として大型の腫瘍の縮小(ATLL 13)や紅斑、丘疹の2症例(ATLL 14)などの使用経験が報告されている。オーガンマは副作用として、白血球減少、肝機能障害、腎不全、うつ、ショックなどが報告されているがATLL患者における発現頻度は不明である。ステロイド外用剤や紫外線療法に抵抗性の症例では試みてもよい治療法であるが、副作用を含めた有用性や、皮膚以外の症状への効果、生命予後改善効果に関しては、市販後臨床試験の結果を待たなければならない。

文献

ATLL 12. 石原和之. 成人T細胞白血病・リンパ腫を対象としたOH-6000の後期臨床第II相試験. *Skin Cancer*, 1997;12:301-14. (エビデンスレベル IV)

ATLL 13. Oba T, Suzuki R, Miyamura K, Kodera Y. Huge mass of cutaneous-type adult T-cell leukemia which responded to interferon gamma. *Intern Med*, 2007;46:147. (エビデンスレベル V)

ATLL 14. 片平充彦, 福重智子, 瀬戸山充, 神崎保. IFN- γ がATL特異疹に対し有効であった2例. *西日本皮膚科*, 2002;64:769. (エビデンスレベル V)

CQ24. 皮膚のみに病変を有するATLLに対して単剤化学療法は勧められるか

推奨度: B-C1

推奨文: Skin-direct therapy に対して治療抵抗性で、多剤併用化学療法の適応がない症例に対して、単剤化学療法は有用である可能性がある。しかし、生命予後の改善に対する効果は確認されていない。

解説: 急性型、リンパ腫型の aggressive ATLL に対する化学療法は mLSG15 (VCAP, AMP, VECP) が推奨されているが、くすぶり型、予後良好な慢性型 ATL を含む indolent type ATL に対しては注意深い経過観察あるいは AZT/IFN- α 療法が推奨されている(ATLL 15)。従って、皮膚のみに病変を有する ATLL に対する化学療法を推奨するエビデンスは現在のところない。しかし、前述のように、特異疹を伴う ATLL は皮膚症状を伴わないくすぶり型 ATLL より予後不良であること、また副腎皮質ステロイド外用、紫外線療法、放射線療法、インターフェロンガンマ療法などによる skin-direct therapy による症状緩和が困難であり、かつ多剤化学療法の適応がない症例に対しては、治療の選択肢として考慮せざるを得ないのが現状である。

現在、ATLL に対する単剤化学療法としては、経口内服剤として VP-16 (エトポシド、ラステット) やソブゾキサン (ペラゾリン)、点滴注射剤としてペントスタチン (コホリン) が使用される。ATLL に対する単剤化学療法に関して、ランダム化比較試験はない。しかし、低容量エトポシド内服療法に関しては、全ての臨床型を含めた1件の非ランダム化比較試験と3件の症例報告が存在する。VP-16 25mg + プレドニゾロン 10mg の連日内服療法 (8例) と OPEC/MPEC 多剤併用化学療法 (79例) の非ランダム化比較試験では、median survival times で前者が 18.0ヶ月に対して後者は 7.1ヶ月であったと報告されている(ATLL 16)。また、7例の ATLL に対するエトポシド少量長期経口投与 (25~100mg) では、7例中4例に CR が得られ (CR 率 57.1%)、PR 例 1例を含めた有効率は 71.4% とする報告がある(ATLL 17)。しかし、この報告は既治療例や他の化学療法剤との併用例も含まれる。リンパ腫型 ATLL に対して低容量エトポシド内服療法を初回治療とした報告が 1例あり、エトポシド 50mg 連日内服 (14~21日間継続投与) にて、有効であったと報告されている(ATLL 18)。皮膚症状に対する効果については、

VP-16 50mg の連日内服(3 週投薬, 2 週休薬を 1 クールとし, 4 クール施行)にて紅斑の色素沈着を認めたという報告がなされている(ATLL 19). ソブゾキサシ(ペラゾリン)とペントスタチン(コホリン)については, 単独投与における皮膚症状への効果は未だ十分に検討されていない. 以上から, 皮膚のみに病変を有する ATLL に対する単剤化学療法の効果, 予後改善あるいは予後悪化に関する良質なエビデンスは存在せず, 今後の検討が必要である.

文献

ATLL 15. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*, 2009;27:453-9. (エビデンスレベル VI)

ATLL 16. Matsushita K, Matsumoto T, Ohtsubo H, et al. Long-term maintenance combination chemotherapy with OPEC/MPEC (Vincristin or Methotrexate, Prednisolone, Etoposide and Cyclophosphamide) or with daily oral etoposide and prednisolone can improve survival and quality of life in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 1999;36:67-75. (エビデンスレベル III)

ATLL 17. 江副 彩乃, 幸田 久平, 平山 泰生, 他. Etoposide 少量長期経口投与が奏効して長期生存が得られた成人 T 細胞白血病の 2 例. *癌と化学療法*, 1995;22:547-52. (エビデンスレベル V)

ATLL 18. 付 新佳, 又野 禎也, 網谷 茂樹, 他. 重篤な循環器疾患をもつ高齢成人 T 細胞白血病/リンパ腫に対する低容量 Etoposide の有効性. *癌と化学療法*, 2001;28:1269-72. (エビデンスレベル V)

ATLL 19. 伊川 友香, 金原 拓郎, 高田 実, 坂井 宣彦, 山田 祐治, 彼谷 裕康. 高カルシウム血症を呈した皮膚紅斑丘疹型成人 T 細胞白血病・リンパ腫. *皮膚臨床*, 2005;47:381-4. (エビデンスレベル V)