

診る・わかる・治す
皮膚科臨床アセット

A s s e t

13

皮膚のリンパ腫

最新分類に基づく診療ガイド

総編集◎古江増隆
専門編集◎岩月啓氏

中山書店

序

皮膚リンパ腫分類は世界的なコンセンサスがとれた理解しやすいものになってきました。長年、皮膚リンパ腫診療に携わってきたものとして、その進歩には隔世の感があり、皮膚科医の役割の大きさを再認識しています。その理由として、リンパ腫分類が単なる細胞学的あるいは病理学的診断だけではなく、腫瘍細胞の免疫学的形質や遺伝子検査が臨床応用され、診断のためには皮膚所見を含めた臨床症状や経過観察が不可欠であることなどが挙げられると思われます。

特に、皮膚リンパ腫診断では、皮膚所見からリンパ腫の早期病変を想起し、次いで皮膚生検を実施し、その所見を皮膚科医自身が読むというプロセスが重要です。皮膚リンパ腫の早期病変の病理診断は、病理学のエキスパートでも迷います。それも当然のことで、リンパ腫として顕性化するまでには、炎症（反応性）と腫瘍化の境界の病態が存在しますし、たとえリンパ腫細胞が発生してもリンパ腫としての進行が中断され治癒に向かうこともあるはずです。そのような場合には、皮膚科医の目で経過を見ながら、必要に応じて皮膚生検などの検査を実施する以外に正確に病態をつかむことはできません。

皮膚リンパ腫治療は、各病型の病期や病態に合わせた独特の工夫があります。卒後臨床研修必修化の成果の一端でしょうか、若い皮膚科医はCT、超音波検査、MRI、PET/CTなどの画像診断に慣れています。加えて、リンパ腫治療に用いられる化学療法薬の使用法や、その薬剤から予期される副作用の予測や支持療法など一通りの知識を学んでいます。そのため、主治医として臆することなく皮膚リンパ腫診療にあたる傾向があります。しかし、同時に oncology の進歩や治療の集約化・拠点化が進められています。進行期あるいは進行が予測されるリンパ腫では、放射線科や血液腫瘍科などとの協力は不可欠です。

本書は、他診療科の先生方にもご執筆をいただき、皮膚リンパ腫診療に必要なエッセンスを盛り込みました。さらに実践的知識とエビデンスを得たい場合には、皮膚悪性腫瘍取り扱い規約と診療ガイドラインを活用していただくとよいと思います。

2012年10月

専門編集 岩月啓氏
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野

Contents ● 目次

I 総論

1. リンパ腫分類の変遷と皮膚リンパ腫の位置づけ	岩月啓氏	2
2. WHO 分類（第 4 版）の皮膚リンパ腫診断名	天野正宏, 瀬戸山 充	6
3. 皮膚リンパ腫の発症頻度	濱田利久	12
4. 皮膚リンパ腫の診断手順	戸倉新樹	16
5. 皮膚リンパ腫の用語定義	菅谷 誠	23
6. 菌状息肉症・Sézary 症候群の病期診断	河井一浩	27
7. 菌状息肉症・Sézary 症候群以外の皮膚リンパ腫の病期診断	大塚幹夫	32
8. 病期診断のための検査法	島内隆寿	35
9. 病理組織検査の読み方	吉野 正	40
10. 免疫染色検査の読み方	市村浩一	47
11. 臨床・血液・骨髓検査の読み方	中村直哉	53
12. 染色体・遺伝子・ウイルス検査の読み方	中村直哉	56
13. 画像検査の読み方	加地充昌	59
14. 細胞表面マーカーの読み方	島内隆寿	63
15. リンパ節病変の検査法と所見の読み方	浅越健治	68
16. 治療効果判定基準	菅谷 誠	74
17. 皮膚リンパ腫の予後	濱田利久	78

II 各論

18. 菌状息肉症の臨床と病理 (mycosis fungoides)	菅谷 誠	84
19. 菌状息肉症の病因	河井一浩	90
20. 菌状息肉症・Sézary 症候群の治療方針	濱田利久	94
21. 毛包向性菌状息肉症 (folliculotropic mycosis fungoides)	濱田利久	99
Column 【症例紹介】 B2 基準を満たす毛包向性菌状息肉症	濱田利久	103

22. パジエット様細網症 (pagetoid reticulosis)	八木宏明	104
23. 肉芽腫様弛緩皮膚 (granulomatous slack skin)	長谷哲男, 和田秀文	108
24. その他の菌状息肉症バリエーション	森実 真	111
25. Sézary 症候群	橋爪秀夫	116
26. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma)	中村元信	120
27. 原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma)	米倉健太郎	124
28. リンパ腫様丘疹症 (lymphomatoid papulosis)	米倉健太郎	128
29. 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma)	大塚幹夫	132
30. 節外性 NK/T 細胞リンパ腫, 鼻型 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)	山本剛伸	137
31. 種痘様水疱症様リンパ腫 (hydroa vacciniforme-like lymphoma)	平井陽至, 岩月啓氏	141
32. 原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫 (primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma)	菅谷 誠	145
33. 原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫 (primary cutaneous CD8 ⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)	八木宏明	148
34. 原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫 (primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium T-cell lymphoma)	藤井一恭	152
35. 末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定 (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified)	藤井一恭	155

36. 粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫 (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue)	濱田利久	158
37. 原発性皮膚濾胞中心リンパ腫 (primary cutaneous follicle center lymphoma)	藤井一恭	162
38. 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, leg type)	浅越健治	166
39. 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma)	谷 守	169
40. 芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)	鈴木規弘	173
41. 免疫不全を基盤に生じるリンパ腫	平井陽至, 岩月啓氏	176
42. 皮膚リンパ腫の鑑別疾患	長谷哲男	179

Ⅲ 治療

43. 治療効果判定の具体例	菅谷 誠	188
44. 外用療法・手術療法	天野正宏, 瀬戸山 充	191
Column 【症例紹介】 MALT リンパ腫	天野正宏, 瀬戸山 充	196
45. 光化学療法・光線療法	森田明理	197
46. 放射線療法	武本充広, 金澤 右	202
Column 【症例紹介】 皮膚 T 細胞リンパ腫	武本充広, 金澤 右	205
47. 免疫療法・分子標的療法	伊豆津宏二	206
48. 化学療法	新津 望	211
49. 造血幹細胞移植	新津 望	215

IV 皮膚リンパ腫プロジェクト

50. 全国調査と症例追跡調査	濱田利久	220
51. ISCL/EORTC との連携	菅谷 誠	224
52. リンパ腫研究の動向	藤井一恭	227
53. リンパ腫ガイドラインの位置づけ	古賀弘志	230
References		233
Index		257

ひ ふ か りんしょう
皮膚科臨床アセット 13

ひ ふ しゅ さい しん ぶん るい ちと しん りょう
皮膚のリンパ腫 最新分類に基づく診療ガイド

2012 年 12 月 15 日 初版第 1 刷発行 © 〔検印省略〕

総 編 集 ふる え ますたか
古江増隆

専門編集 いわつきけい じ
岩月啓氏

発 行 者 平 田 直

発 行 所 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン・装丁 花本浩一 (麒麟三隻館)

印刷・製本 三松堂株式会社

ISBN978-4-521-73350-0

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

-
- 本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

- **JCOPY** <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

-
- 本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。

21

毛包向性菌状息肉症 (folliculotropic mycosis fungoides)

はじめに

- 毛包向性菌状息肉症 (folliculotropic mycosis fungoides) は、表皮向性は認めないが、わずかしみられない一方、毛包向性に異型リンパ球が密に浸潤する菌状息肉症の特殊なタイプである。
- WHO 分類第 4 版で正式に記載されている菌状息肉症のバリエーションで、ほかにパジェット様細網症、肉芽腫様弛緩皮膚がある (Swerdlow ら, 2008¹⁾)。

1 毛包向性菌状息肉症の臨床像



A: 眉毛上の局面。組織学的には毛包性にムチン沈着を認めた。

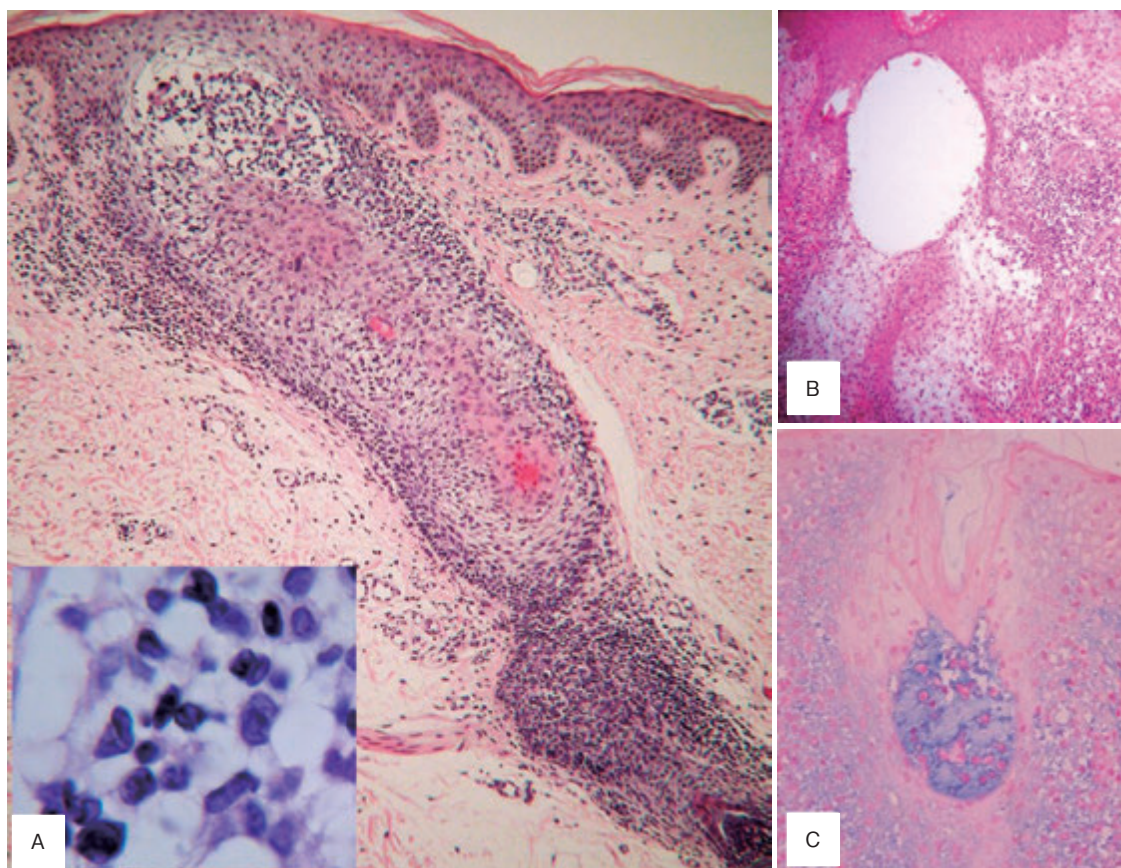
B: 口部に腫瘤を形成。

C: 全頭脱毛があり、毛孔性角化を認める。

D: 眉毛が脱毛。

E, F: 背部には毛包一致性丘疹が集簇し、痒痒を伴う。

2 毛包向性菌状息肉症の病理組織像



A：表皮向性はみられず，毛包に異型リンパ球が密に浸潤．浸潤細胞は $CD3^{+}CD4^{+}$ （挿入図）．
 B, C：毛包は一部浮腫状でムチン沈着を認める（C：アルシアンブルー染色）．

- 菌状息肉症の独立した予後不良因子の一つである（Agar ら，2010²⁾）．
- ムチン沈着を伴うものと伴わないものがあり，被髪部では脱毛を生じる．

臨床症状と病理組織学的特徴

- 菌状息肉症の比較的まれなバリエーションで，頻度については報告により若干の差があるが，数%から十数%程度とされる．
- 臨床的には毛包一致性丘疹が集簇性にみられる場合や，局面・腫瘤を形成し被髪部で脱毛を生じうるほか（1），多彩な皮膚症状を形成しうる（Muniesa ら，2010³⁾）．また，しばしば（7割程度）瘙痒を伴う（Lehman ら，2010⁴⁾）．
- 病理組織学的に表皮向性を伴ってもよいが，異型細胞のほとんど，または多くが毛包に浸潤するのが特徴である（2）．
- 従来，毛包にムチン沈着を伴うタイプが多いとされていたが，最近の報告では伴わないタイプもみられることがわかり，ムチン沈着を病理組織

Box

毛包向性菌状息肉症では毛包性丘疹や局面、腫瘤、脱毛のほか、囊肿、稗粒腫、コメド（面皰）、黄色腫など多彩な皮膚症状を呈しうる（3）。

3 毛包向性菌状息肉症患者にみられた多彩な臨床像



A：稗粒腫。
B, C：コメド。Cはそのダーモスコープ像。
D：前額部にみられた局面と黄色腫。
E, F：毛包性丘疹は過角化を呈して、棘状苔癬様の臨床像。

学的に証明できるのは50～70 %程度とされる（Lehman ら, 2010^{4）}；Gerami ら, 2008^{5）}）。

治療指針と予後

- 以前より予後不良因子と考えられていたが、イギリスのグループから後ろ向き研究ではあるが、菌状息肉症・Sézary 症候群 1,502 例の検討で多変量解析の結果、毛包向性菌状息肉症は毛包向性以外の群に比べて独

立した予後不良因子であることが示された (Agar ら, 2010²⁾). ハザード比は全生存期間で 1.52 (95 % 信頼区間 : 1.19~2.05), 疾患特異的生存期間で 1.74 (95 % 信頼区間 : 1.27~2.39) であった.

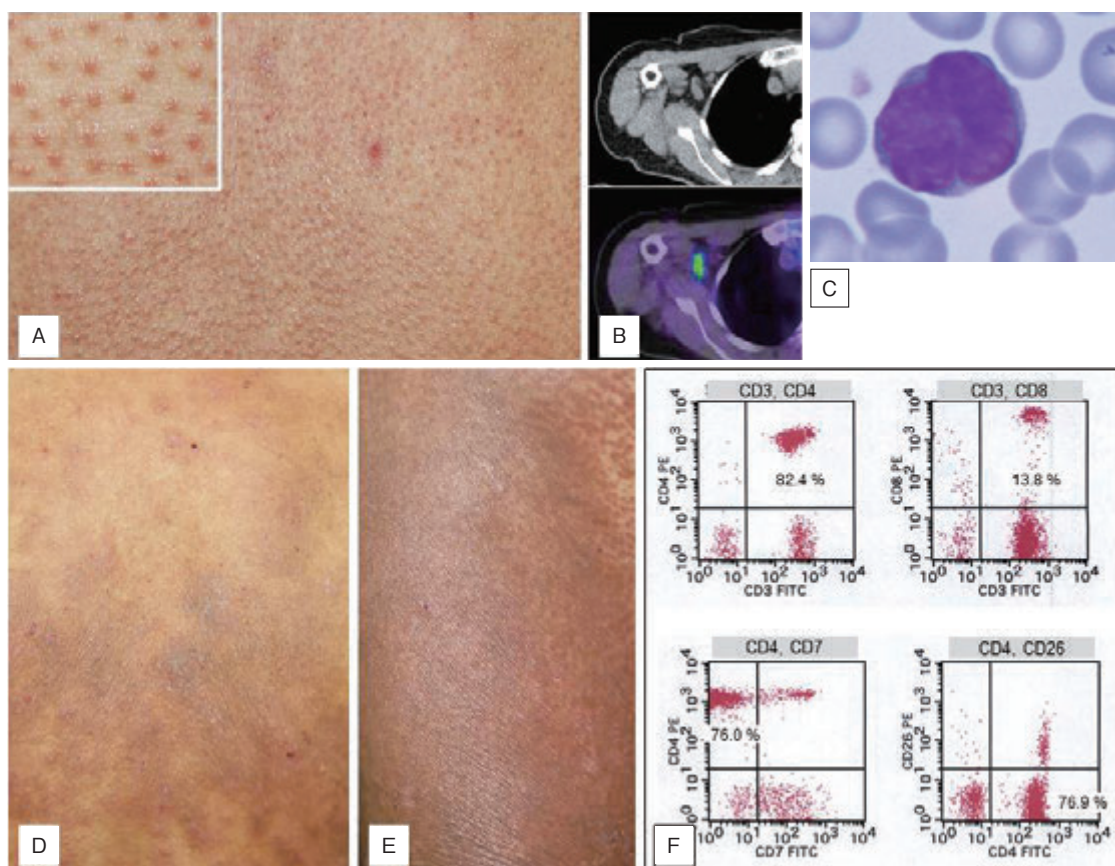
- まれな疾患でランダム化比較試験は存在せず, エビデンスの確立した治療法は存在しない. 通常の菌状息肉症に準じて治療を行っていくが, 毛包に沿ったやや深い浸潤であることを考えると, 早期から光線療法を使用しナローバンド UVB よりも PUVA が有用で, さらにレチノイドやインターフェロン α の併用が有用との報告がある (Gerami ら, 2008⁵⁾). また, わが国でも治験が進行中であるが (2012 年 9 月現在), レチノイドの一種であるベキサロテン (bexarotene) が有用であるとの報告も散見される (Muniesa ら, 2010⁶⁾).
- 上記の治療に抵抗性の症例や進行例では放射線照射 (広範囲の症例では全身電子線照射) が有用である. さらに皮膚外病変を認めるようになると多剤併用化学療法も施行されるが, 効果はしばしば限定的である.

(濱田利久)

▶ 文献は巻末に収載

Column

【症例紹介】 ▶ B2 基準を満たす毛包向性菌状息肉症



1 B2 基準（Sézary 細胞が末梢血中に $1,000/\mu\text{L}$ 以上、クローン性増殖あり）を満たす毛包向性菌状息肉症の症例

A：全身の毛包一致性丘疹。B：右腋窩リンパ節腫大。PET で FDG の集積を認めた（ $\text{SUV}=3.24$ ）。C：末梢血中の Sézary 細胞。D、E：初診から 17 か月の経過で丘疹は融合し、斑ないしは局面を形成して紅皮症化。F：フローサイトメトリーでは、 $\text{CD4}/8$ 比 6.0、 $\text{CD4}^+/\text{CD7}^-$ 分画 76.0%、 $\text{CD4}^+/\text{CD26}^-$ 分画 76.9% で $\text{CD4}/8$ 比以外は B2 基準の参考値を満たした。

63 歳，女性。62 歳時に顔面の紅斑で発症した。数か月で全身に毛包性丘疹が出現して頭髮や体毛が脱落し，ほぼ全身に毛包一致性丘疹がみられ，病理組織学的にも毛包向性菌状息肉症の像を呈した（**1** A）。表在リンパ節は腫脹し，FDG-PET で集積を認めた（**1** B）。摘出したリンパ節は皮膚病性リンパ節腫脹の病理組織像であった。採血で， $\text{WBC } 7,690/\mu\text{L}$ ，異型リンパ球

$1,615/\mu\text{L}$ ， $\text{LDH } 265 \text{ IU/L}$ （ $120\sim 240$ ），可溶性 IL-2 レセプター $1,253 \text{ U/mL}$ （ $145\sim 519$ ）であった（**1** C）。

また，末梢血単核球から採取した DNA を用いて T 細胞受容体についてサザンブロット法で検索し，クローナルな増殖を証明した。その後，17 か月の経過で体幹・四肢の丘疹も融合して紅皮症となり，Sézary 症候群へ移行した（**1** D～F）。（濱田利久）