

e. 造血系腫瘍

e-1. 皮膚悪性リンパ腫
cutaneous malignant lymphoma

悪性リンパ腫 (malignant lymphoma) はリンパ球系細胞の悪性腫瘍である。悪性を付さずに単純にリンパ腫ともいう。皮膚原発悪性リンパ腫 (皮膚リンパ腫) は非 Hodgkin リンパ腫の一つで、消化管や鼻咽喉で原発する悪性リンパ腫の次に頻度の高い節外性リンパ腫であり、日本では皮膚リンパ腫の 90 % が T 細胞由来である。皮膚リンパ腫は、皮膚原発で診断時から 6 か月間に皮膚以外の臓器で腫瘍細胞を認めないものと定義されている。

分類には EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 分類や新 WHO 分類など複数のものが存在するが、いまだに統一の見解がない。ここでは EORTC 分類を示す (表 22.6)。臨床像や病理組織像, 治療に対する反応などで分類したうえで悪性度に基づいて indolent, intermediate, aggressive に分けられる。

診断には病理組織像を確認すること, モノクローナル抗体による表面マーカーや T 細胞受容体 (TCR), 免疫グロブリン (Ig) の検出, TCR および Ig 遺伝子再構成を検索することで腫瘍細胞の起源や単クローン性, 浸潤の程度などを調べる。

皮膚 T 細胞リンパ腫 ★

ここでは T 細胞系のリンパ腫を広義の皮膚 T 細胞リンパ腫 (cutaneous T cell lymphoma ; CTCL) ととらえて解説する。皮膚 T 細胞リンパ腫は表 22.7 のようにいくつかの疾患名に分類されている。しかし、いずれにも該当しない症例が存在し、その場合には診断名として「皮膚 T 細胞リンパ腫」を用いている (図 22.35)。

1. 菌状息肉症 mycosis fungoides ; MF ★

Essence

- 皮膚に原発し特徴的な皮膚症状を呈する T 細胞リンパ腫。
- 慢性に経過し, 皮疹の形態により紅斑期, 扁平浸潤期, 腫瘍期に分類, 末期まで他臓器への浸潤をみない。
- 病理所見で表皮内の異型リンパ球浸潤 [Pautrier (ポートリエ) 微小膿瘍]。
- 治療は PUVA 療法が中心。末期では化学療法など。

表 22.6 皮膚悪性リンパ腫の EORTC 分類

primary CTCL
indolent
MF
MF + follicular mucinosis
pagetoid reticulosis
large cell CTCL, CD30 ⁺
anaplastic
immunoblastic
pleomorphic
lymphomatoid papulosis
aggressive
SS
large cell CTCL, CD30 ⁻
immunoblastic
pleomorphic
provisional
granulomatous slack skin
CTCL, pleomorphic small/medium sized
subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
primary CBCL
indolent
follicle center cell lymphoma
immunocytooma (marginal zone B-cell lymphoma)
intermediate
large B-cell lymphoma of the leg
provisional
intravascular large B-cell lymphoma
plasmacytoma

CTCL : cutaneous T-cell lymphoma (皮膚 T 細胞リンパ腫), CBCL : cutaneous B-cell lymphoma (皮膚 B 細胞リンパ腫), MF : mycosis fungoides (菌状息肉症), SS : Sézary syndrome (Sézary 症候群)。

表 22.7 皮膚 T 細胞リンパ腫の分類

- ・ 菌状息肉症
- ・ Sézary 症候群
- ・ 未分化大細胞型リンパ腫
- ・ (リンパ腫様丘疹症)
- ・ Paget 病様細網症
- ・ 成人 T 細胞白血病/リンパ腫
- ・ NK/T 細胞リンパ腫
- ・ 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫
- ・ 上記の該当しない皮膚 T 細胞リンパ腫



図 22.35 ① 皮膚 T 細胞リンパ腫 (cutaneous T cell lymphoma) 単発性の皮膚腫瘍を呈した例。



図 22.35 ② 皮膚 T 細胞リンパ腫
毛孔一致性に汎発性丘疹を生じた例。

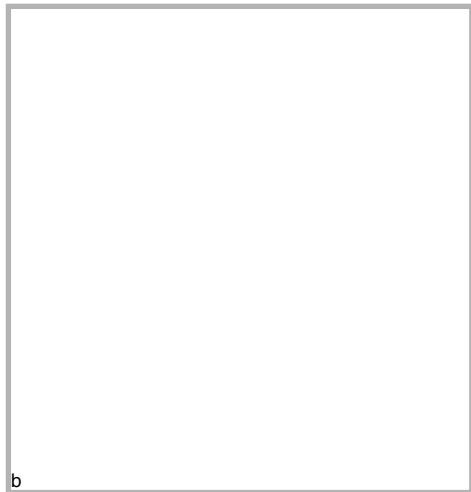


図 22.36 ① 菌状息肉症 (mycosis fungoides)
a ~ c: 紅斑期。

症状

皮疹の形態 (図 22.36) に沿って経過を 3 期に分類する。初期には皮膚炎や乾癬に類似した皮疹が出現し、これが数年～10 年以上続く (紅斑期)。これが浸潤性の扁平に隆起した皮疹を呈するようになり (扁平浸潤期)、さらに数年後には腫瘤を形成してリンパ節転移や他臓器への浸潤をきたすようになる (腫瘍期および内臓浸潤期)。

① 紅斑期 [erythematous stage (斑状期: patch stage)]

体幹や四肢に、さまざまな形状と大きさをもつ紅斑が多発、軽度の落屑を伴う。痒痒を伴うことがあり、一見、脂漏性皮膚炎や乾癬、Gibert ばら色秕糠疹などと区別がつかない。ステロイド外用薬に反応することもあるが、全般的には皮疹は増悪と軽快を繰り返しながら数年～10 年以上かけて広がる。進行に伴って皮膚萎縮や色素沈着をきたすことも多い。局面状類乾癬 (parapsoriasis en plaque) のうち大局面型 (large plaque type) は本症への移行が多くみられ、紅斑期の 1 病型であると考えられている (15 章参照)。

② 扁平浸潤期 [infiltrative stage (局面期: plaque stage)]

紅色ないし紅褐色の皮疹で、扁平に隆起し浸潤を触知する。皮疹は環状や馬蹄状など。これが増悪と軽快を繰り返しつつ、数年かけて次の病期へ移行。

③ 腫瘍期 (tumor stage)

暗赤色のドーム状に隆起した弾性腫瘤が出現。当初は表面平滑であるが、しだいにびらん、潰瘍化する。腫瘍期まで至ると進行は速くなり、リンパ節や内臓臓器への浸潤をみる [内臓浸潤期 (stage of visceral dissemination)]。白血化することはまれ。免疫低下や内臓病変により、多くは 1～2 年で死の転帰をとる。

病理所見

紅斑期: 真皮浅層にリンパ球浸潤を認め、進行に伴って表皮内へのリンパ球浸潤 (表皮向性) や一部では異型リンパ球を認める。

扁平浸潤期: 真皮上層に、かなり密な帯状の細胞浸潤を認める。浸潤リンパ球の中には、核の形状が深くくびれた大型の異型細胞が存在、息肉症細胞 (mycosis cell) と呼ばれる。表皮向性も顕著になり、ポートルエ微小膿瘍 (Pautrier's microabscess; 図 22.37) と呼ばれる多数の巣状の表皮内リンパ球浸潤が認められるようになる。

腫瘍期: 表皮向性は失われ、真皮全層および皮下組織まで mycosis cell が浸潤する。

診断・鑑別診断

末期になるまで、血液や生化学的検査などでの異常所見はほ



図 22.36 ② 菌状息肉症

d, e: 扁平浸潤期. f~j: 腫瘍期. 浸潤の強い潰瘍や潰瘍を形成する.

とんどない。診断は臨床および病理組織学的所見による。早期では特徴的な所見が得られにくいいため、疑わしい症例に関しては皮膚生検を期間をおいて繰り返すこともある。そのほか、生検標本を用いて免疫組織学的検討（浸潤しているリンパ球がヘルパー T 細胞の表面形質を有する）や T 細胞受容体の遺伝子再構成（MEMO 参照）を確認する。鑑別を要する疾患は、皮膚炎群、乾癬、類乾癬、成人 T 細胞白血病、悪性リンパ腫である。

治療

扁平浸潤期までの病変には PUVA や narrow band UVB などの光線療法で、ある程度の進行を抑制する。そのほかにはステロイド外用やインターフェロン投与。腫瘍期などの進行例に対しては電子線照射や多剤併用化学療法（CHOP 療法など、非 Hodgkin リンパ腫に準じる、表 22.8）を行う。最近、光感受性物質の δ -アミノレブリン酸（ALA）の外用後エキシマダイレーザー（630 nm）を照射する光線力学的療法（photodynamic

遺伝子再構成解析 gene rearrangement analysis

MEMO 

リンパ球は非自己の認識のために、分化途中で TCR 遺伝子や免疫グロブリン (Ig) 遺伝子の再構成を行い、抗原認識の多様性を獲得している。リンパ球が単クローン性に無限増殖する悪性リンパ腫では、TCR/Ig 遺伝子の再構成パターンも 1 種類となることが多い。よって、TCR/Ig 領域の遺伝子を制限酵素で切り出し、サザンブロット法を用いて泳動すると、悪性リンパ腫（モノクローナル）では単一のバンドが観察されるが、良性反応性疾患（ポリクローナル）では DNA 断片が分散されて特定のバンドは観察されない。これにより、組織や血液などの良性・悪性を判断する手がかりを得ることができる〔遺伝子再構成解析（gene rearrangement analysis; GRA）〕。

T 細胞リンパ腫では TCR 遺伝子のうち J γ 鎖と C β 1 鎖が主に検索される。J γ 鎖の方が先に再構成され、 $\alpha\beta$ T 細胞リンパ腫においても検出されるため感度が高いが、逆に特異度が低い。一方 B 細胞リンパ腫では、重鎖 J 領域 (IgH-J H) の再構成が主に検索される。

表 22.8 菌状息肉症（腫瘍期）に適用される CHOP 療法の例

薬剤名（商品名）	用量	投与例	day					
			1	2	3	4	5	
シクロホスファミド（エンドキサン）	750 mg/m ²	3 hr で点滴	↓					
ドキシソルビシン（アドリアシン）	50 mg/m ²	1 hr で点滴	↓					
ビンクリスチン（オンコピン）	1.4 mg/m ²	1 hr で点滴	↓					
プレドニゾロン（プレドニン）	100 mg/body	経口	↓	↓	↓	↓	↓	↓

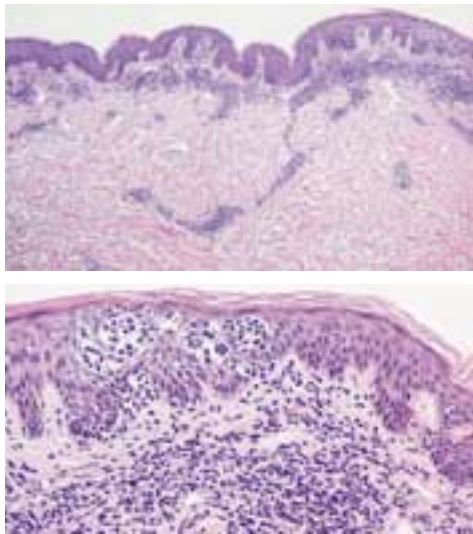


図 22.37 菌状息肉症の病理組織像
紅斑期から扁平浸潤期に相当する組織像。異型を伴うリンパ球が表皮内に侵入し、微小膿瘍を形成する (Pautrier's microabscess)。



図 22.38 Sézary 症候群 (Sézary syndrome)
強い痒疹を伴う全身の潮紅。

therapy ; PTD) も試みられている。

2. Sézary (セザリー) 症候群 Sézary syndrome ; SS ★

Essence

- 皮膚に原発する T 細胞の悪性リンパ腫。
- 強い痒疹を伴う。紅皮症，表在リンパ節腫脹，末梢血中での異型リンパ球出現の 3 主徴。
- 病理所見および治療は菌状息肉症とほぼ同じ。

症状

50 歳以上の男性に好発。全身に落屑を伴う紅斑をびまん性に認め、紅皮症の状態を呈する (図 22.38)。しばしば強い痒疹を伴う。また、表在リンパ節の腫大と肝脾腫をみる。全身状態は一般に良好で発熱はない。進行すると結節性の皮疹を生じ、内臓臓器へ浸潤する場合がある。

病理所見・検査所見

末梢血で白血球増加と異型リンパ球を認める。この異型リンパ球は Sézary 細胞 (免疫組織化学ではヘルパー T 細胞の表面形質を有する) と呼ばれ、菌状息肉症の組織中に観察される細胞と同様の切れ込みの深い核を有する。紅皮症の皮疹部では、真皮上層に帯状または血管周囲性のリンパ球浸潤、さらに Sézary 細胞も認める。表皮にポートルエ微小膿瘍をみる場合もある (図 22.36 参照)。

治療

菌状息肉症の紅斑期および扁平浸潤期の場合と同様。

3. 未分化大細胞型リンパ腫 anaplastic large cell lymphoma ; ALCL (primary cutaneous type) ★

CD30 陽性リンパ球の浸潤による T 細胞リンパ腫 (T/null 細