

皮膚がん診療ガイドライン第4版
皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2025

公益社団法人日本皮膚科学会
一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会
皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ）
濱田利久¹⁾ 菅谷 誠¹⁾ 坂井田高志²⁾ 平井陽至³⁾ 坊木ひかり⁴⁾ 島内隆寿⁵⁾
久本晃義⁴⁾ 清原英司⁶⁾ 藤井一恭⁷⁾ 砂川 滉³⁾ 尾崎紗恵子⁸⁾ 大西かよ子⁹⁾
伊豆津宏二¹⁰⁾ 白鳥聡一¹¹⁾ 天貝 諒¹²⁾ 米倉健太郎¹³⁾ 岩田昌史¹⁴⁾ 宮垣朝光¹⁵⁾
古賀弘志¹⁶⁾ 内 博史¹⁷⁾ 中村泰大¹⁸⁾

目 次	
第1章	皮膚リンパ腫診療ガイドラインについて 1435
1.	本ガイドラインの目的 1435
2.	改訂の目的 1436
3.	本ガイドラインの適応が想定される対象者，および想定される利用対象者 1436
4.	本ガイドラインを使用する場合の注意事項 1436
5.	改訂ガイドラインの特徴 1437
6.	エビデンス収集方法（文献検索） 1438
7.	システマティックレビューの方法 1438
7.1	個々の報告に対する評価（STEP 1） 1439
7.2	エビデンス総体の総括（STEP 2） 1439
7.3	定量的システマティックレビュー（メタアナリシス） 1439
7.4	定性的システマティックレビュー 1439
7.5	システマティックレビューレポートの作成 1439

1) 国際医療福祉大学皮膚科（皮膚リンパ腫診療ガイドライン代表委員）
2) 江南厚生病院皮膚科
3) 岡山大学皮膚科
4) 東京大学皮膚科
5) 浜松医科大学皮膚科
6) 大阪大学皮膚科
7) 近畿大学皮膚科
8) 日本医科大学皮膚科
9) 国際医療福祉大学放射線科
10) 国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科
11) 北海道大学血液内科
12) 東北大学皮膚科
13) 今村総合病院皮膚科
14) 香川大学皮膚科
15) 聖マリアンナ医科大学皮膚科（統括委員）
16) 北戸田アルプス皮膚科（統括委員）
17) 国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科（統括委員）
18) 埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科（委員長）

8.	推奨決定の方法	1439
8.1	各 CQ 担当者内での検討	1439
8.2	推奨決定会議	1439
9.	作成過程における CQ 番号の変更について	1440
10.	ガイドライン改訂作業の実際	1440
10.1	改訂委員会	1440
10.2	皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ会議	1440
11.	外部評価およびパブリックコメント、専門家コメント	1441
12.	今後の改訂と目指すべき改訂のあり方	1441
13.	出版後のガイドラインのモニタリング	1441
14.	資金	1441
15.	利益相反	1442
15.1	利益相反の申告	1442
15.2	COI への対応と対策	1443
別表 1	皮膚がん診療ガイドライン改訂委員会 皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ	1437
別表 2	クリニカルクエスト一覧および推奨決定会議（パネル会議）における投票の棄権	1438
第 2 章	皮膚リンパ腫総論	1443
1.	皮膚リンパ腫の病型・疫学	1443
1.1	皮膚リンパ腫の病型	1443
1.2	皮膚リンパ腫の疫学	1443
2.	皮膚リンパ腫診断に必要な知識	1444
2.1	リンパ腫の診断	1444
2.2	免疫染色	1445
2.3	遺伝子解析	1445
2.4	症状・所見の定義・解釈	1446
3.	皮膚リンパ腫の病期分類	1446
3.1	菌状息肉症/セザリ－症候群の TNMB 分類と病期分類	1446
3.2	菌状息肉症/セザリ－症候群以外の TNM 分類	1447
4.	皮膚リンパ腫の予後	1447
4.1	菌状息肉症/セザリ－症候群	1447
4.2	菌状息肉症/セザリ－症候群以外の皮膚リンパ腫	1449
第 3 章	皮膚リンパ腫各論	1453
1.	T 細胞・NK 細胞リンパ腫	1453
1.1	菌状息肉症/セザリ－症候群	1453
	(1) 早期菌状息肉症の治療必要性の是非	1454
	(2) 外用療法	1454
	(3) 紫外線療法	1454
	(4) 体外光化学療法	1456
	(5) Interferon	1456
	(6) 低分子化合物	1456
	(7) 抗体療法薬	1458
	(8) 化学療法	1460
	(9) 放射線療法	1463
	(10) 造血幹細胞移植	1464
1.2	原発性皮膚 CD30 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症	1466
	(1) 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫	1466
	(2) リンパ腫様丘疹症	1468
1.3	皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫	1468
	(1) 診断・検査	1468
	(2) 治療	1469

1.4	成人 T 細胞白血病・リンパ腫	1470
	(1) 概説	1470
	(2) 治療	1472
2.	皮膚 B 細胞リンパ腫	1475
2.1	概説	1476
2.2	治療	1477
3.	その他の皮膚リンパ腫・リンパ増殖異常症	1481
3.1	原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症	1481
3.2	原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫	1482
3.3	原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫	1482
3.4	原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症	1482
3.5	原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型	1483
3.6	EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍	1483
3.7	種痘様水疱症リンパ増殖異常症	1483
3.8	節外性 NK/T 細胞リンパ腫	1484
第4章	クリニカルクエスト (CQ) と推奨	1485
CQ1	菌状息肉症/セザリー症候群に対して, PUVA 療法は narrow-band UVB 療法と比べて勧められるか?	1485
CQ2	紫外線療法抵抗性の菌状息肉症に対して, bexarotene と紫外線療法の併用は bexarotene 単剤療法と比べて勧められるか?	1488
CQ3	菌状息肉症/セザリー症候群に対して bexarotene を開始する際, 低用量での導入は標準用量での導入に比べて勧められるか?	1490
CQ4	Interferon- γ や retinoid 抵抗性の CD30 陰性進行期菌状息肉症に対して, 経口 etoposide は mogamulizumab と比べて勧められるか?	1492
CQ5	Interferon- γ や retinoid 抵抗性の CD30 陽性進行期菌状息肉症に対して, brentuximab vedotin は経口 etoposide, mogamulizumab と比べて勧められるか?	1495
CQ6	セザリー症候群の初期治療として, mogamulizumab は retinoid と比べて勧められるか?	1497
CQ7	菌状息肉症への低線量 (総線量 4~20 Gy) 電子線照射は, 従来線量 (総線量 20~40 Gy) 電子線照射と比べて勧められるか?	1499
1.	局面性・腫瘤性病変に対して, 全身皮膚の低線量照射は従来線量照射と比べて勧められるか?	
2.	局面性・腫瘤性病変に対して, 病変局所の低線量照射は従来線量照射と比べて勧められるか?	
CQ8	移植可能な進行期菌状息肉症 (病期 IIB 以上) の患者に対して, 同種造血幹細胞移植は薬物療法と比べて勧められるか?	1502
CQ9	Skin-directed therapy による治療が困難な原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫に対して, brentuximab vedotin は retinoid 内服, methotrexate 内服と比べて勧められるか?	1505
CQ10	皮膚病変を有する indolent 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) (くすぶり型および予後不良因子のない慢性型) に対して, skin-directed therapy と retinoid の併用は skin-directed therapy 単独と 比べて勧められるか?	1507
CQ11	Skin-directed therapy 抵抗性, 多発性の indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫 (原発性皮膚辺縁帯リンパ腫, 原発性皮膚濾胞中心リンパ腫) に対して, rituximab 併用多剤化学療法は rituximab 単剤療法に比べて勧められるか?	1509
CQ12	高齢者の原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, 下肢型に対して, skin-directed therapy 単独および rituximab 併用での治療は, rituximab 併用多剤化学療法と比べて勧められるか?	1512
文献		1514

第1章 皮膚リンパ腫診療ガイドラインについて

1. 本ガイドラインの目的

皮膚リンパ腫は単一疾患ではなく, 病理組織所見, 臨床症状および経過が異なるさまざまな病型からなる

疾患群である。皮膚リンパ腫患者に適切な医療を提供するために, 医療従事者は皮膚リンパ腫の正確な知識を有し, 病状の推移を的確に予測し, さまざまな治療法の有効性と有害事象, 治療効果の限界などを熟知して, 最適な治療選択を行うことが望まれる。悪性リンパ腫は研究の進歩による病態解明により, 疾患概念の

変遷や治療の進歩が著しい分野であるが、皮膚リンパ腫は患者数が少ないまれな病型が多いため、病態に関する最新の知見とエビデンスに基づいた治療指針を提示するガイドラインの役割は非常に重要である。皮膚リンパ腫に関するガイドラインは British Association of Dermatologists (BAD)¹⁾、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)²⁾、European Society for Medical Oncology (ESMO)³⁾、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁴⁾ などから公表されているが、皮膚リンパ腫の発症頻度や病型には人種差がみられ、医療制度の違いもあることから、本邦の実情に即した診療ガイドラインの策定が必要である。

本ガイドラインは、病型・病期診断に必要な検査や各病型の一般的な治療方法など皮膚リンパ腫診療に関する基本的かつ最新の情報を提供するとともに、診療上重要な治療選択に対しては最新のエビデンスに基づく診療指針を提案することにより、医療従事者のみならず患者、医療行政関係者の皮膚リンパ腫に対する理解を深めるのに役立つとともに、日常診療における皮膚リンパ腫治療の質の向上に寄与することを目的として作成した。

2. 改訂の目的

本邦での皮膚リンパ腫診療ガイドライン初版は、原案が作成された 2007 年 11 月までの病型・病期分類や診断、治療に関わる文献を可能な限り収集し、コンセンサスガイドラインとして作成され、2009 年に公開された。その後、造血器腫瘍の WHO 分類第 4 版の公表や病期分類の修正があり、新たな知見も追加した皮膚リンパ腫診療ガイドライン第 2 版が 2011 年に作成された⁵⁾。第 2 版の作成以降、皮膚リンパ腫に対して欧米のみで承認されていた薬剤が本邦で承認され、新規薬剤も登場したことより皮膚リンパ腫治療の選択肢が広がった。また、2016 年に WHO 分類改訂第 4 版が改訂され⁶⁾、病型・疾患概念があらたに整理された。これらを受けて皮膚リンパ腫診療ガイドライン第 3 版が 2020 年に作成された⁷⁾。その後も、皮膚がん全体において継続的に新たなエビデンスが集積され、複数の新規治療も承認されている。このような状況から、最新の知見に基づく適切な治療選択を行うため、ガイドライン改訂の必要性が高まった。今回の改訂では、これまでに以上に皮膚がん全体で協調して改訂を進める方針が示され、日本皮膚科学会および日本皮膚悪性腫瘍学会より

委嘱を受けた関係学会や各領域の専門家からなる委員による改訂作業が開始された。多方面からの文献を十分に収集検討し、作成プロセスにおいて普遍性が確保され、エビデンスに基づいて科学的な判断がなされた治療指針を作成することに努めた。

3. 本ガイドラインの適応が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインは皮膚リンパ腫と診断された患者を対象集団とした。対象の性別、病期や重症度、合併症の有無などは限定せず、臨床現場で広く遭遇するであろう患者状況を想定して作成した。なお、皮膚リンパ腫以外のリンパ腫は本ガイドラインの範囲外とした。想定される利用者は、皮膚リンパ腫診療に当たるすべての臨床医、看護師、薬剤師、その他の医療従事者を含む医療チーム、医療政策決定者である。また、一般臨床医が皮膚リンパ腫に効率的かつ適切に対処することの一助となることにも配慮した。さらには、皮膚リンパ腫や皮膚リンパ腫が疑われる患者・家族をはじめ、皮膚リンパ腫診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者、他分野のガイドライン作成者、皮膚リンパ腫診療に関わる行政・立法・司法機関等においても利用が想定される。特に皮膚リンパ腫の患者・家族には皮膚リンパ腫の理解の一助となり、医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の理解・納得のもとに、より好ましい医療が選択され、実行されることを期待する。

4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指針であるが、実際の診療行為を強制または制限するものではなく、最終的には施設の状況（人員、医療従事者の経験、設備・機器など）や個々の患者の個性を加味して、患者・家族と診療にあたる医師やその他の医療従事者等との間で、十分な話し合いの上で治療選択を決定すべきである。また、ガイドラインに記載されている内容に関しては、日本皮膚科学会が責任を負うものとするが、診療結果についての責任は主治医、担当医等の直接の診療担当者に帰属すべきもので、日本皮膚科学会および皮膚リンパ腫診療ガイドライン改訂委員会は責任を負わない。なお、本文中の薬剤および薬剤使用量については、海外臨床試験での用法・用量など本邦で承認されていないものも含んでいる。

別表1 皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ）委員

	氏名	所属	分担
統括委員長	中村泰大	埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科	ガイドライン作成統括、乳房外パジェット病、メルケル細胞癌担当
統括委員	古賀弘志	北戸田アルプス皮膚科	ガイドライン作成統括、メラノーマ、有棘細胞癌担当
	内博史	国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科	ガイドライン作成統括、基底細胞癌、皮膚血管肉腫担当
	宮垣朝光	聖マリアンナ医科大学皮膚科	ガイドライン作成統括、皮膚リンパ腫担当
作成委員（代表委員）	濱田利久	国際医療福祉大学皮膚科	総論、CQ、システマティックレビュー統括
作成委員	菅谷誠	国際医療福祉大学皮膚科	総論、各論、CQ
	藤井一恭	近畿大学皮膚科	総論、各論、CQ
	米倉健太郎	今村総合病院皮膚科	総論、各論、CQ
	平井陽至	岡山大学皮膚科	総論、各論、CQ
	清原英司	大阪大学皮膚科	総論、各論、CQ
	島内隆寿	浜松医科大学皮膚科	総論、各論、CQ
	伊豆津宏二	国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科	総論、各論、CQ
	白鳥聡一	北海道大学血液内科	総論、各論、CQ
	大西かよ子	国際医療福祉大学放射線科	総論、各論、CQ
システマティックレビューチーム	坂井田高志	江南厚生病院皮膚科	システマティックレビュー
	坊木ひかり	東京大学皮膚科	システマティックレビュー
	久本晃義	東京大学皮膚科	システマティックレビュー
	岩田昌史	香川大学皮膚科	システマティックレビュー
	砂川滉	岡山大学皮膚科	システマティックレビュー
	天貝諒	東北大学皮膚科	システマティックレビュー
	尾崎紗恵子	日本医科大学皮膚科	システマティックレビュー
患者代表	30歳代男性		ガイドライン第1回会議、パネル会議参加

5. 改訂ガイドラインの特徴

皮膚リンパ腫の病型診断はリンパ腫研究の進歩と、それに伴う知見の集積により変遷しており、新規薬剤の開発・承認により治療の選択肢が広がっていることから、最新の情報を包括的に取り入れ、臨床現場で柔軟な選択肢が担保されるようにガイドラインの改訂を行った。本ガイドラインの改訂にあたっては皮膚がん診療ガイドライン策定委員会が設置され、皮膚リンパ腫グループは7つの作成グループ（メラノーマグループ、有棘細胞癌グループ、基底細胞癌グループ、乳房外パジェット病グループ、皮膚血管肉腫グループ、メルケル細胞癌グループ、皮膚リンパ腫グループ）の一翼を担っている。策定委員会には統括委員長、統括委員と、それぞれのグループで指名された代表委員が、グループ内の統括とグループ間の調整を行った。皮膚リンパ腫グループには、全国より皮膚科、血液内科、放射線科など多領域の医師が改訂委員として参加した。ガイドライン全体の構成について見直しを行い、皮膚リンパ腫全般にわたりコンセンサスが得られると考えられる事項（background question：BQ）に

ついては、病型診断や病期の決定に必要な知識を皮膚リンパ腫総論（第2章）、各病型の診断および治療に関する情報を皮膚リンパ腫各論（第3章）として記載した。臨床的に重要な課題（key clinical issue）であり、さまざまなデータがある中で議論の余地がある治療選択（foreground question）については、これまでと同様にクリニカルクエスション（clinical question：CQ）を作成した（第4章）。BQは作成グループの委員で分担して作成し、相互に内容の確認を行った。CQの設定、システマティックレビュープロセス、推奨決定は2021年3月22日に発行された「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver. 3.0」⁸⁾に準拠し、作成グループが設定したCQに対して、文献検索およびシステマティックレビューを行った。文献検索は日本医学図書館協会の協力により、ガイドラインに精通した図書館司書が実施した。システマティックレビューはCQごとにシステマティックレビューチームの主、副担当者2名が独立してエビデンスの収集やエビデンス評価・統合を実施し、主担当者がシステマティックレビューレポート案を作成し、主・副担当者で確認および必要に応じ修正作業を行った。作成したレポートをもとに、

別表 2 クリニカルクエスチョン一覧および推奨決定会議（パネル会議）における投票の棄権			
	CQ 内容	経済的 COI による棄権	専門性による棄権
CQ1	菌状息肉症/セザリ－症候群に対して、PUVA 療法は narrow-band UVB 療法と比べて勧められるか？		大西、白鳥、伊豆津
CQ2	紫外線療法抵抗性の菌状息肉症に対して、bexarotene と紫外線療法の併用は bexarotene 単剤療法と比べて勧められるか？	菅谷、平井、島内、濱田	大西、白鳥、伊豆津
CQ3	菌状息肉症/セザリ－症候群に対して bexarotene を開始する際、低用量での導入は標準用量での導入に比べて勧められるか？	菅谷、平井、島内、濱田	大西
CQ4	Interferon-γ や retinoid 抵抗性の CD30 陰性進行期菌状息肉症に対して、経口 etoposide は mogamulizumab と比べて勧められるか？		大西
CQ5	Interferon-γ や retinoid 抵抗性の CD30 陽性進行期菌状息肉症に対して、brentuximab vedotin は経口 etoposide、mogamulizumab と比べて勧められるか？	平井	大西
CQ6	セザリ－症候群の初期治療として、mogamulizumab は retinoid と比べて勧められるか？	菅谷、平井、島内、濱田	大西
CQ7	菌状息肉症への低線量（総線量 4 ～ 20 Gy）電子線照射は、従来線量（総線量 20 ～ 40 Gy）電子線照射と比べて勧められるか？ 1. 局面的・腫瘍性病変に対して、全身皮膚の低線量照射は従来線量照射と比べて勧められるか？ 2. 局面的・腫瘍性病変に対して、病変局所の低線量照射は従来線量照射と比べて勧められるか？		白鳥
CQ8	移植可能な進行期菌状息肉症（病期 II B 以上）の患者に対して、同種造血幹細胞移植は薬物療法と比べて勧められるか？		大西
CQ9	Skin-directed therapy による治療が困難な原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫に対して、brentuximab vedotin は retinoid 内服、methotrexate 内服と比べて勧められるか？	菅谷、平井、島内、濱田	大西
CQ10	皮膚病変を有する indolent 成人 T 細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma：ATL）（くすぶり型および予後不良因子のない慢性型）に対して、skin-directed therapy と retinoid の併用は skin-directed therapy 単独と比べて勧められるか？	菅谷、平井、島内、濱田	
CQ11	Skin-directed therapy 抵抗性、多発性の indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫（原発性皮膚辺縁帯リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫）に対して、rituximab 併用多剤化学療法は rituximab 単剤療法に比べて勧められるか？		大西
CQ12	高齢者の原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫・下肢型に対して、skin-directed therapy 単独および rituximab 併用での治療は、rituximab 併用多剤化学療法と比べて勧められるか？		

CQ を担当した作成グループ委員が参加したパネル会議を開催し、議論した上で推奨内容を決定した（皮膚リンパ腫診療ガイドライン策定委員一覧は別表 1、CQ 一覧は別表 2 に掲載）。

6. エビデンス収集方法（文献検索）

これまでのガイドラインや海外のガイドラインを参考に皮膚リンパ腫診療に関する重要臨床課題を決定し、それをもとにして CQ を設定した。CQ の設定に際しては、その構成要素（PICO [P：patients, problem, population, I：interventions, C：comparisons, controls, comparators, O：outcomes]）を検討し、PICO に基づく包括的な文献検索を実施した。本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会に実施していただいた。すべての CQ に関して 1966 年 1 月より 2023 年 7 月末までの論文について、Cochrane Library、

PubMed、医学中央雑誌を検索した。検索が不十分な場合は、原則として検索式の見直しをして再検索を行った。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても、システマティックレビューを担当する委員によって必要と判断された場合は、ハンドサーチを行い追加した。

検索後の文献は CQ ごとに主・副のシステマティックレビュー担当者が独立して各重要臨床課題と益と害のアウトカムに関する内容のスクリーニング（2 次スクリーニング）を行い、採用論文を決定した。

7. システマティックレビューの方法

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0」⁸⁾ の手順に従い、付随する作業用テンプレートを用いた。

7.1 個々の報告に対する評価（STEP 1）

まず各 CQ のシステマティックレビュー担当者は、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について、研究デザイン（介入研究、観察研究）ごとにバイアスリスク（選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアス）、非直接性（研究対象集団の違い、介入の違い、比較の違い、アウトカム測定の違い）を評価し、対象人数を抽出した。効果指標の提示方法が異なる場合は、リスク比、リスク差などに統一し、エビデンス総体として記載した。

7.2 エビデンス総体の総括（STEP 2）

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体を「エビデンス総体の総括」と呼び、エビデンス総体の総括に関する評価を行い、エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）を1つに決定した。エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）は以下のように分類した。

- A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
- B（中）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
- C（弱）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
- D（とても弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

7.3 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

研究デザインが同じで、PICO の各項目の類似性が高い場合には、効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行い、エビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した。

7.4 定性的システマティックレビュー

定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）を行うことができない場合は、定性的システマティックレビューを行った。

7.5 システマティックレビューレポートの作成

以上の定量的または定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマ

ティックレビューレポートにまとめ、エビデンス総体の総括とともに推奨作成の資料とした。

8. 推奨決定の方法

8.1 各 CQ 担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性ととともに、望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し、推奨を作成した。

望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については、CQ リストのアウトカムの重要度、およびエビデンス総体の総括の重要度をもとに再評価し決定した。以上のエビデンスの確実性、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、患者の価値観・好み、にコスト等も加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し、各 CQ 担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した。

8.2 推奨決定会議

策定委員会推奨決定会議（パネル会議）において、各 CQ のシステマティックレビュー担当者から事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体、システマティックレビューレポート）を参考に各作成グループ担当委員が検討結果を報告した。その後、推奨について本邦独自の医療行政や医療経済を含めた社会的背景などを加味しつつ綿密に議論した。なお多様な意見を取り入れるため作成委員に患者代表も1名パネリストとして加えた。十分な議論の後に推奨決定のための投票を行った。投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定しておいた。

(1) 原則的に CQ を担当したすべての皮膚リンパ腫診療ガイドライン作成グループ委員が投票に参加する。

(2) 投票を行う CQ に関連して、規定を超える経済的利益相反（COI）または学術的 COI、その他の COI を有する委員は、議論に参加可能だが投票を棄権する。また、全く専門外と委員各自が判断した CQ については棄権を選択することも可能とする。

(3) 以下のいずれかの選択肢の1つに投票を行う（無記名によるオンライン投票）

- ・行うことを強く推奨する
- ・行うことを弱く推奨する（提案する）
- ・行わないことを弱く推奨する（提案する）
- ・行わないことを強く推奨する

- ・推奨なし
- ・COIにより棄権
- ・専門性により棄権

(4) 推奨の向きと強さの決定には以下の方法を採用する。

・50%以上が片方の向き（行う/行わない）に投票し、かつ反対の向きが20%未満であった場合は、50%以上が投票した向きを推奨または提案とする。

・さらには70%以上が「強い」を支持した場合には、強い推奨とする。それ以外は弱い推奨とする。

・上記の得票分布が得られなかった場合は、再度討議を行い、再投票を実施する。投票は2回まで行って合意に達しない場合は、推奨なしとする。

各CQの投票直前に各種COIの有無について再度確認し、規定を超えるCOIを有する委員は投票を棄権することとした。投票結果については、各CQの解説文中に示した。棄権の状況については別表2に掲載した。委員は該当するCOIの開示を行った。

*「推奨作成関連資料」については日本皮膚科学会 HP の「ガイドライン・指針」ページに本ガイドラインとともにPDFファイルを掲載。

9. 作成過程におけるCQ番号の変更について

作成過程におけるCQ番号の変更は特になかった。

10. ガイドライン改訂作業の実際

皮膚リンパ腫診療ガイドライン第4版は、2023年3月に全体会議として皮膚がん診療ガイドライン改訂第4版キックオフミーティングを開催し、改訂作業を開始した。以降、以下のように、Webミーティングと現地ミーティング、パネル会議に加えて、随時メールによる連絡会議を行い、パブリックコメントと専門家のコメントによる外部評価を経て、本ガイドラインは作成された。

10.1 策定委員会

第1回全体会議（2023年3月17日（金）、3月23日（木）：web開催）

- ・改訂ポイント説明：中村泰大（埼玉医科大学国際医療センター）、古賀弘志（北戸田アルプス皮膚科）
- ・統括委員会メンバー、各診療ガイドライングループの概要紹介

第2回全体会議（2023年12月8日（金）：メール会議）

- ・各ガイドライングループの作成進捗状況確認
- ・メタアナリシス RevMan 契約に関する各グループ使用調査

10.2 皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ会議

第1回 Web ミーティング（2023年3月25日（土）web開催）

- ・委員間でのガイドライン作成方法概要の共有
- ・作成グループとシステムティックレビューチームの選出についての説明
- ・重要臨床課題の抽出

スタートアップミーティング（2023年4月15日（土）web開催）

- ・改訂のタイムライン説明
- ・作成グループとシステムティックレビューチームメンバーの紹介
- ・作成グループのタイムライン説明

第2回作成グループ Web ミーティング（2023年5月1日（月）web開催）

- ・患者代表よりご挨拶
- ・重要臨床課題抽出・決定
- ・CQ 決定会合までの作業とスケジュールの確認

第3回作成グループ Web ミーティング（2023年5月15日（月）web開催）

- ・重要臨床課題提示、課題抽出
- ・スコープ SC_4 フォーマットの作成
- ・CQ 決定会合までの作業とスケジュールの確認
- ・CQ 決定会合（2023年5月30日（火）web開催）
- ・スコープ SC_3 フォーマットの課題抽出
- ・スコープ SC_4 フォーマットの課題抽出
- ・SC_3, SC_4 フォーマットの修正作業日程確認

第4回 SR グループ Web ミーティング（2023年6月24日（土）web開催）

- ・スコープ作業進捗報告
- ・各CQ担当委員発表
- ・今後の日程確認

皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ現地ミーティング（2023年8月4日（金）名古屋国際会議場）

- ・出席者自己紹介
- ・改訂作業の進捗状況説明
- ・今後の予定説明

第5回 SR グループ Web ミーティング（2023年12月29日（金）web開催）

- ・1次スクリーニング作業進捗報告
- ・今後の作業内容確認

第6回SRグループWebミーティング（2024年2月2日（金）web開催）

- ・2次スクリーニング作業進捗報告
- ・メタアナリシスについて確認
- ・今後の日程確認

第7回SRグループWebミーティング（2024年3月8日（金）web開催）

- ・各CQSR資料レビュー①
- ・問題点・課題抽出
- ・今後の作業・日程確認

第8回SRグループWebミーティング（2024年3月22日（金）web開催）

- ・各CQSR資料レビュー②
- ・問題点・課題抽出
- ・今後の作業・日程確認

第9回作成グループWebミーティング（2024年4月1日（月）web開催）

- ・SR進捗状況報告
- ・今後の作業・日程確認
- ・総論・各論執筆担当確認

皮膚リンパ腫診療ガイドラインパネル会議（2024年4月28日（日）TKP東京駅カンファレンスセンター）

- ・推奨決定
- ・今後の作業・日程確認

皮膚リンパ腫診療ガイドライングループ現地ミーティング（2024年5月10日（金）シーガイアコンベンションセンター）

- ・改訂作業進捗報告
- ・菌状息肉症診療アルゴリズム討論
- ・今後の作業・日程確認

11. 外部評価およびパブリックコメント、専門家コメント

本改訂ガイドラインは3つの外部評価グループからの評価を受けた。1つは日本皮膚科学会より、ガイドライン策定委員会委員を兼任しない学会代議員による評価を受けた（2025年1月20日～2025年2月19日）。もう1つは日本皮膚悪性腫瘍学会より、学会評議員から専門家コメントによる評価を受けた（2024年12月24日～2025年1月20日）。さらに公益財団法人日本医療機能評価機構が運営するEBM普及推進事業Minds

および日本皮膚悪性腫瘍学会のホームページでパブリックコメントを募集した（2024年12月24日～2025年1月20日）。これらのパブリックコメント、専門家コメントの内容を考慮し、コメントによる修正を行った上で、最終的な推奨を決定した。

12. 今後の改訂と目指すべき改訂のあり方

今後も医学の進歩や社会の変化とともに皮膚リンパ腫に対する診療内容が大きく変化すると予想される。そのため、本ガイドラインは定期的な改訂が必要になると考えられる。3～4年ごとをめぐりに改訂するとともに、治療選択に重要と考えられる新規薬剤の上市がされた場合には、必要に応じて補遺を作成し、日本皮膚科学会のホームページに提示していく予定である。

第3版と同様に、今回の改訂でも論文数は限定的ではあるものの本邦のデータを積極的に採用し、本邦での診療環境に則した診療ガイドラインになるよう努めた。しかし、現在でも欧米と比較すると承認薬剤数や臨床情報量に差があるため、欧米の参考文献が多い。今後の改訂においても、欧米と異なる本邦独自の医療行政事情や医療経済学的な視点を含めることで、本邦の皮膚リンパ腫診療の独自性とその優位性を世界に適切に示すガイドラインが作成されることを目指す。また、必要に応じ随時、修正と改善を繰り返すことで、市民や医療行政にとっても最新の情報を提供できるような良質なガイドラインが生み出されることが期待される。

13. 出版後のガイドラインのモニタリング

ガイドライン公開後、アンケート調査等で本ガイドラインの普及度、診療内容の変化を検討し、さらに日本皮膚悪性腫瘍学会が主導する皮膚がん予後統計調査による皮膚リンパ腫全国集計にて予後の変化などについても検討したい。

14. 資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本皮膚科学会が負担した。日本皮膚科学会の定める基準により策定委員会出席に関わる旅費や日当、宿泊の支援を受けた。原稿料などの支払いは一切なく、これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

図 1A CPG 策定参加者と 1 親等内家族の COI 自己申告項目の開示基準額と金額区分

1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
4. 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し支払われた日当、講演料などの報酬
基準額 50万円/企業/年 金額区分：①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤
5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
基準額 50万円/企業/年 金額区分：①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤
6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究、受託研究、治験など）
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤
8. 企業などが提供する寄附講座
企業などからの寄附講座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた100万円以上のものを記載
9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）
基準額 5万円/企業/年 金額区分：①5万円≤ ②20万円≤ ③50万円≤

図 1B CPG 策定参加者にかかる組織 COI 申告項目と開示基準額以上の金額区分（診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスより）

6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する教育・研究費（産学共同研究、受託研究、治験など）
基準額 1000万円/企業/年 金額区分：①1000万円≤ ②2000万円≤ ③4000万円≤
7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する寄附金
基準額 200万円/企業/年 金額区分：①200万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤

15. 利益相反

15.1 利益相反の申告

2017年3月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」（以下、参加基準ガイダンス⁹⁾）に従い、ガイドライン改訂委員会委員、外部評価委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反（conflict of interest：COI）の開示を行った。申告に際しては、1) 委員本人のCOI、委員の配偶者のCOI、2) 1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI、3) 委員が所属する組織・部門にかかる組織のCOIを、参加基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分（図1A、1B）とともに申告した。対象期間は2020年1月1日から2023年12月31日までとした。開示基準に該当する企業・団体を以下に示す。

濱田利久（レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン〔受託研究費〕、ミノファージェン製薬〔受託研究費、講演料〕）、菅谷 誠（ミノファージェン製薬株式会社〔講演料〕、大鵬薬品工業株式会社〔講演料〕、アッヴィ合同会社〔講演料〕、日本イーライリリー株式会社〔講演料〕、エーザイ株式会社〔講演料〕、アッヴィ合同会社〔奨学寄附金〕、レオファーマ株式会社〔奨学寄附金〕、鳥居薬品株式会社〔奨学寄附金〕）、平井陽至（武田薬品工業〔受託研究費、講演料〕、ミノファージェン製薬〔受託研究費〕）、島内隆寿（ミノファージェン製薬〔受託研究費〕、サンファーマ株式会社〔奨学寄附金〕）、公益財団法人マルホ・高木皮膚科学振興財団〔奨学寄附金〕、公益財団法人コーセーコスメトロジー研究財団〔奨学寄附金〕、公益社団法人日本皮膚科学会基礎研究助成〔ノバルティスファーマ寄付〕）、伊豆津宏二（ノバルティスファーマ株式会社〔受託研究費〕、ヤンセンファーマ株式会社〔受託研究費〕、株式会社ヤクルト本

社 [受託研究費], 第一三共株式会社 [受託研究費], 中外製薬株式会社 [受託研究費], BeiGene [受託研究費], Genmab [受託研究費], LOXO Oncology [受託研究費], 大塚製薬株式会社 [受託研究費], Regeneron [受託研究費], アッヴィ合同会社 [受託研究費], アストラゼネカ株式会社 [受託研究費], アストラゼネカ株式会社 [受託研究費], Incyte [受託研究費]), 米倉健太郎 (日本ベーリンガー・インゲルハイム株式会社 [講演料], ヤンセンファーマ株式会社 [講演料], エーザイ株式会社 [講演料], 大鵬薬品工業株式会社 [講演料]), 白鳥聡一 (日本新薬株式会社 [その他研究費]), 天貝 諒 (サンファーマ株式会社 [奨学寄附金], マルホ株式会社 [奨学寄附金], 大鵬薬品工業株式会社 [奨学寄附金]), 宮垣朝光 (サノフィ株式会社 [講演料], (株) 資生堂 [その他研究費], マルホ・高木皮膚科学振興財団 [その他研究費], マルホ株式会社 [奨学寄附金], サンファーマ株式会社 [奨学寄附金], 鳥居薬品株式会社 [奨学寄附金]), 内 博史 (小野薬品工業株式会社 [講演料], ノバルティスファーマ株式会社 [講演料], MSD 株式会社 [講演料]), 中村泰大 (小野薬品工業株式会社 [講演料], ノバルティスファーマ株式会社 [講演料], 日本医療研究開発機構 [受託研究費])

15.2 COI への対応と対策

経済的 COI または学術的 COI その他の COI を有する委員は, COI に関連する CQ についての議論には参加可能としたが推奨決定の投票は棄権した。(別表 2)

第 2 章 皮膚リンパ腫総論

1. 皮膚リンパ腫の病型・疫学

1.1 皮膚リンパ腫の病型

造血器腫瘍の World Health Organization (WHO) 分類第 4 版は 2016 年に改訂され, 2017 年に刊行された⁶⁾. WHO-European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 分類は 2018 年に改訂され, WHO Classification of Skin Tumors Blue Book 第 4 版¹⁰⁾に掲載されたが, 病名や用語は基本的に WHO 分類改訂第 4 版が踏襲されている. 最新の分子遺伝学的知見を背景に 2022 年に WHO 分類改訂第 5 版¹¹⁾が発表され, 2024 年に刊行された¹²⁾. ちなみに今回 WHO 分類のメンバーは大幅に変更され, 第 4 版のメンバーがメインとなった国際コンセンサス分類

(International Consensus Classification : ICC)¹³⁾も同時期に発表されたが, 本ガイドラインでは WHO 分類改訂第 5 版にしたがって記載する.

WHO 分類改訂第 5 版での皮膚リンパ腫に関する大きな変更点は, 粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫 (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) に包括されていた原発性皮膚辺縁帯リンパ腫 (primary cutaneous marginal zone lymphoma) が独立したこと, 同様に末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型 (peripheral T-cell lymphoma, NOS) に包括されていた原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型 (primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS) が独立したことである. 両者とも既に WHO-EORTC 分類 2018 年では独立しており, 皮膚という臓器の特性が WHO 分類でも認められたことになる. また節外性 NK/T 細胞リンパ腫の病名から「鼻型 (nasal type)」が削除され, 種痘様水疱症リンパ増殖異常症の病名から「様 (like)」が削除された. 前者は鼻腔以外の場所にも多く発生すること, また後者は古典的種痘様水疱症にも EB ウイルスに関与することが判明したことが理由となっている. さらに原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ腫は, 予後の良いことからリンパ増殖異常症に格下げになった.

病名自体は変更されていないが, セザリー症候群のカテゴリーが成熟 T/NK 細胞性白血病のカテゴリーに移動になったことも大きな変更である. 菌状息肉症が皮膚に常在するエフェクターメモリー細胞を起源とするのに対し, セザリー症候群がセントラルメモリー細胞の形質を有し¹⁴⁾, 血液, リンパ節が本来いるべき場所という考えが反映されたものである. しかし, セザリー症候群の腫瘍細胞には菌状息肉症と同じように紫外線による遺伝子変異が蓄積されており¹⁵⁾, 皮膚から末梢血に腫瘍細胞が再循環していることが分かっている. またセントラルメモリー細胞はエフェクターメモリー細胞に変化することが報告されており¹⁶⁾, セザリー症候群の経過中に菌状息肉症のような腫瘍が形成されることもあることから, 将来的にこのカテゴリーのままになるかどうかは不明である.

1.2 皮膚リンパ腫の疫学

皮膚リンパ腫は希少な疾患群であり, その罹患率は欧米からの報告では 0.3~1.1 人/10 万人・年とされ, 人種差があることも報告されている^{17~20)}. 本邦での正

表 1 皮膚リンパ腫の病型

皮膚 T 細胞・NK 細胞リンパ腫
菌状息肉症（Mycosis fungoides : MF）
菌状息肉症のバリエーション
毛包向性菌状息肉症（Folliculotropic MF）
パジェット様細網症（Pagetoid reticulosis）
肉芽腫様弛緩皮膚（Granulomatous slack skin）
セザリー症候群（Sézary syndrome）
成人 T 細胞白血病・リンパ腫（Adult T-cell leukemia-lymphoma）
原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖異常症
（Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder）
・原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫（Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma）
・リンパ腫様丘疹症（Lymphomatoid papulosis）
皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫（Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma）
節外性 NK/T 細胞リンパ腫（Extranodal NK/T-cell lymphoma）
種痘様水疱症リンパ増殖異常症（Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder）
重症蚊刺アレルギー（Severe mosquito bite allergy）
原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫（Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma）
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-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma）
原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症
（Primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder）
原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型
（Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS）
原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症
（Primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoproliferative disorder）
皮膚 B 細胞リンパ腫
原発性皮膚辺縁帯リンパ腫（Primary cutaneous marginal zone lymphoma）
原発性皮膚濾胞中心リンパ腫（Primary cutaneous follicle center lymphoma）
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）
EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍（EBV-positive mucocutaneous ulcer）
血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫（Intravascular large B-cell lymphoma）
下線：WHO 分類改訂第 5 版で追加，名称変更された病型

確な罹患率は不明であるが，日本皮膚悪性腫瘍学会皮膚がん予後統計委員会による「皮膚リンパ腫症例数調査」の結果から推定すると，0.4 人以上/10 万人・年と考えられる²¹⁾。従来からリンパ腫全般においては，B 細胞リンパ腫が多いが，皮膚リンパ腫では菌状息肉症をはじめとする皮膚 T 細胞・NK 細胞リンパ腫の頻度が高いことが知られていた。この傾向は本邦でも同様であり，また本邦には九州・沖縄地方を中心とする成人 T 細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL）の流行地域があることから，欧米に比べて皮膚 T 細胞・NK 細胞リンパ腫の頻度がさらに高くなるという特徴がある²¹⁾。本邦における 2012～2017 年の統計では罹患率の高い病型順に，菌状息肉症/セザリー症候群 49.1%，原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型 8.5%，ATL（皮膚病変を有するくすぶり型症例）6.5%，原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 6.0%であった²²⁾。

海外からの報告と同様に本邦においても皮膚リンパ腫の男女比（男性/女性）は 1.39 と男性に罹患率が高い。セザリー症候群（男女比 3.0）は特に男性に好発する。

皮膚リンパ腫の診断時年齢は，中央値 67 歳と高齢者が多い疾患群である。中でも原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型は中央値 76 歳とより高齢発症する。一方，皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫は若年者に多く，かつ女性に多いという特徴がある。

2. 皮膚リンパ腫診断に必要な知識

2.1 リンパ腫の診断

リンパ腫の診断には病型診断と病期診断が含まれるが，治療のためには予後因子，全身状態，合併症，B 型肝炎ウイルスなどの感染症，臓器予備能などの評価も必要であり，実際の診療では，これらが同時進行で

行われる。

問診、身体診察（皮膚病変の視診・触診、表在リンパ節・肝脾の触診）、皮膚生検、血液検査（血算、目視による血液像、肝機能・LDHを含む生化学検査、血清可溶性IL-2レセプター、T細胞リンパ腫では抗HTLV-1抗体）は必須であり、画像検査（頸部～骨盤部造影CT、FDGが集積するリンパ腫ではPET/CT、表在リンパ節腫脹を認める場合は表在リンパ節のエコー検査）も行う。ただし、これらの画像検査は血液検査と胸部X線に異常がない病期IAの菌状息肉症患者では不要である。浸潤が疑われるリンパ節および臓器は生検する。骨髓穿刺・生検の適応は病型・病期によるが、末梢血に異常がない菌状息肉症患者では必須ではない。セザリ症候群の診断には末梢血のフローサイトメトリー（CD3、CD4/CD8、CD4/CD7、CD4/CD26）と、T細胞レセプター遺伝子解析による末梢血と皮膚生検組織における同一クローンの証明が必須である。また、菌状息肉症でも病勢の進行に伴い末梢血のCD4/8比が正常値から外れていく（通常はCD4の割合が増えていく）ので、病勢の指標の1つとなる。ATLでは病型分類などの指標となるアルブミン、BUN、カルシウムの測定も必須である。原発性皮膚辺縁帯リンパ腫では血清蛋白分画、免疫グロブリン定量により血清M蛋白のスクリーニングを行う。EBウイルス関連リンパ腫ではEBウイルス抗体検査（VCA-IgG、EA-DR-IgG、EBNA）と末梢血EBウイルスDNA定量を行う。生検組織はHE染色による病理組織像に加えて免疫染色・遺伝子解析を行って評価し、臨床像、病理組織像、免疫染色・遺伝子解析の結果に基づいて総合的に診断する。

2.2 免疫染色

CD3、CD4、CD8、CD20、CD30、CD56、CD79aでスクリーニングし、CD3、CD4、CD8、CD30、あるいはCD56陽性のT細胞・NK細胞リンパ腫が疑われる場合、CD2、CD5、CD7、CD25、TIA1、granzyme B、perforin、 α β T細胞レセプター（ β F1）、 γ δ T細胞レセプター（ γ 3.20、H41）、CCR4を追加する。CD30陽性の場合にはCD15、EMA、ALKなど、CD56陽性の場合にはEpstein-Barr virus-encoded small nuclear RNA（EBER）のin situ hybridization、CD68、CD123、myeloperoxidase、TdTなどを追加する。CD20/CD79a陽性のB細胞リンパ腫では、CD5、CD10、BCL2、BCL6、IRF4/MUM1、免疫グロブリン κ 鎖・ λ 鎖を追

加し、必要に応じてKi-67、CD21、CD23、CD43、cyclin D1などの染色を行う。

免疫染色の解釈においては陽性細胞数が多いか少ないかではなく、陽性細胞が腫瘍細胞か反応性細胞かを核染およびHE染色との比較により判断することが重要である。

2.3 遺伝子解析

抗原レセプター（T細胞レセプターおよび免疫グロブリン）遺伝子解析によるクローナルな再構成の検出はリンパ腫の診断に有用であるが、結果の解釈には注意が必要である。

T細胞リンパ腫ではCB β プローブやJ γ プローブを用いたT細胞レセプター β 鎖（TRB）遺伝子、B細胞リンパ腫ではJHプローブを用いた免疫グロブリンH鎖（IGH）遺伝子のサザンブロットを行う。

PCRによる遺伝子再構成の解析はサザンブロットより少量の、あるいは断片化したDNAでも施行可能であるが、偽陽性率が高い。PCRは異なる検体における同一クローンの確認にも有用である。T細胞リンパ腫ではTRB遺伝子とT細胞レセプター γ 鎖（TRG）遺伝子を解析し、 γ δ T細胞リンパ腫ではT細胞レセプター δ 鎖遺伝子の解析も行う。B細胞リンパ腫ではIGH遺伝子と免疫グロブリン κ 鎖（IGK）遺伝子を解析する。

抗原レセプター遺伝子の解析によりクローナルな再構成が検出できなくてもリンパ腫は否定できない。また、反応性病変でもクローナルな再構成が検出されることがあり、リンパ腫であっても腫瘍細胞クローンが検出されず、反応性細胞クローンが検出されることもある。なお、TRG遺伝子はほとんどの α β T細胞で再構成しているため、TRG遺伝子のクローナルな再構成を検出しても γ δ T細胞リンパ腫とは言えない。

近年、菌状息肉症の病変部における遺伝子再構成の検出の感度・特異度を上げるために、次世代シーケンサーを用いた解析が行われるようになり^{23,24)}、その有用性も示されているが、保険適用外である。

抗HTLV-1抗体陽性患者に生じたT細胞リンパ腫では、HTLV-1キャリアに生じたATL以外のリンパ腫を鑑別するために、サザンブロットでHTLV-1プロウイルスDNAのクローナルな組み込みの有無を確認する。

EBウイルス関連リンパ腫のうち、NK細胞リンパ腫では、抗原レセプター遺伝子解析によるクローンの検

表2 菌状息肉症/セザリ－症候群における皮膚病変の定義

皮膚病変	定義
斑 (patch)	隆起や浸潤を伴わない皮膚病変で大きさは問わない
局面 (plaque)	隆起または浸潤を伴う皮膚病変で大きさは問わない
腫瘍 (tumor)	径が ≥ 1 cm で深達性の浸潤または垂直方向への増殖を示す充実性・結節性病変 (局面でも潰瘍を形成することがあるため潰瘍のみでは皮膚腫瘍とはしない)
紅皮症 (erythroderma)	体表面積の $\geq 80\%$ を占める融合性紅斑

出ができないため、EB ウイルスのターミナルリピート (EB ウイルス-TR) プローブを用いたサザンブロットを行う。

2.4 症状・所見の定義・解釈

菌状息肉症/セザリ－症候群の皮膚病変（斑，局面，腫瘍，紅皮症）は臨床所見のみに基づいて定義されている²⁵⁾ (表2)。一方，菌状息肉症/セザリ－症候群の病理組織所見のうち，予後に関連するものとして毛包向性 (folliculotropism) と大細胞転化 (large cell transformation) がある。毛包向性とは，腫瘍細胞が毛包周囲のみでなく毛包内への浸潤を示すことであり，毛包周囲にムチン沈着を伴う場合と伴わない場合がある。大細胞転化は，生検組織において小リンパ球の ≥ 4 倍の大きさの大型細胞が浸潤細胞の $>25\%$ を占めるものと定義され²⁶⁾，CD30 は陽性の場合と陰性の場合がある。

菌状息肉症/セザリ－症候群における臨床的に異常なリンパ節とは，径が >1.5 cm のリンパ節である²⁷⁾。大きさを問わず，触診上，硬い，不整な，集簇した，または可動性のない表在リンパ節は生検して病理組織学的に評価する。表在リンパ節だけでなく，画像検査で長径が >1.5 cm または短径が >1 cm の深部リンパ節も臨床的に異常なリンパ節として扱う。

菌状息肉症/セザリ－症候群以外の皮膚リンパ腫では，短径が >1 cm あるいは PET で集積を示すリンパ節は生検することが推奨されている²⁸⁾。

3. 皮膚リンパ腫の病期分類

菌状息肉症/セザリ－症候群の多くは斑状病変から始まり，局面，結節/腫瘍へと進行する皮膚病変を形成し，早期からリンパ節腫大を生じたり，リンパ節や血液中にリンパ腫細胞を検出したりすることがある。一方，他の病型の皮膚リンパ腫では皮膚外病変を有さないのが原則である。そのため，菌状息肉症/セザリ－症候群とその他の皮膚リンパ腫では異なる TNM 分類の

体系が作成されている。

3.1 菌状息肉症/セザリ－症候群の TNMB 分類と病期分類

菌状息肉症/セザリ－症候群の病期分類は 2007 年に公表された International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL)/EORTC 分類²⁹⁾ をもとにして，2011 年に修正された分類 (表3) が使用されている²⁷⁾。その後 2022 年に ISCL/United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC)/EORTC の TNMB 分類 (表4) が発表されたが²⁹⁾，やや理想主義的であり，フローサイトメトリーによる評価が必須となっているなど，主に臨床試験に使用されるべき分類となっている。

皮膚病変は紅斑・局面のみの場合には体表面積の 10% 未満であれば T1，10% 以上の場合には T2 とする。T1，T2 いずれの場合にも紅斑のみか，局面を伴うかで a，b の亜分類を行う (表3)。局面の有無は視診の他に，触診でも浸潤の有無を確認する。腫瘍が 1 つでも存在する場合には T3 とし，紅皮症の場合には腫瘍の有無に関わらず T4 に分類される。リンパ節については，まず臨床的に異常かどうかの判断が必要である (詳細は総論 2.4 参照)。異常リンパ節は可能な限り生検して組織学的評価を行う。末梢血 (B 分類) では異常リンパ球 (セザリ－細胞) の数・比率により，1) B0 (異常リンパ球が末梢血リンパ球の 5% 以下)，2) B1 (異常リンパ球が末梢血リンパ球の 5% を超えるが B2 の基準を満たさない)，3) B2 (末梢血中にセザリ－細胞 1,000/ μ L 以上でありクローン陽性) と区別される。形態的にはセザリ－細胞と判断できない場合にはフローサイトメトリーで CD4/8 比： ≥ 10 ，CD4+CD7-： $\geq 40\%$ ，あるいは CD4+CD26-： $\geq 30\%$ のうちの 1 つを満たせばセザリ－細胞と判断すると注釈されている²⁷⁾。B0 と B1 はクローン陰性か陽性かにより a と b に亜分類する。また，ISCL/EORTC は表5に示す検査項目を病期分類のために必要な検査として推奨している。

表3 菌状息肉症/セザリー症候群の TNMB 分類およびそれに基づく病期 (2011 年版)

	病期	T	N	M	B
T ₁ : 体表面積の<10% T1a (紅斑のみ), T1b (局面±紅斑)	IA	1	0	0	0, 1
T ₂ : 体表面積の≥10% T2a (紅斑のみ), T2b (局面±紅斑)	IB	2	0	0	0, 1
T ₃ : 腫瘤形成 1 病変またはそれ以上	IIA	1-2	1, 2	0	0, 1
T ₄ : 紅皮症 体表面積の 80% 以上	IIB	3	0-2	0	0, 1
N ₀ : 臨床的に異常リンパ節なし. 生検不要	IIIA	4	0-2	0	0
N ₁ : 臨床的に異常リンパ節あり. 組織学的に Dutch Gr1 または NCI LN ₀₋₂ に相当*	IIIB	4	0-2	0	1
N _{1a} : クローン性増殖なし N _{1b} : クローン性増殖あり	IVA1	1-4	0-2	0	2
N ₂ : 臨床的に異常リンパ節あり. 組織学的に Dutch Gr 2 または NCI LN ₃ に相当*	IVA2	1-4	3	0	0-2
N _{2a} : クローン性増殖なし N _{2b} : クローン性増殖あり	IVB	1-4	0-3	1	0-2
N ₃ : 臨床的に異常リンパ節あり. 組織学的に Dutch Gr 3-4 または NCI LN ₄ に相当*	*リンパ節の NCI 分類				
N _x : 臨床的に異常リンパ節あるが, 組織学的確認なし.	NCI LN ₀ : リンパ節に異常リンパ球なし.				
M ₀ : 内臓病変なし M ₁ : 内臓病変あり	NCI LN ₁ : 所々, 孤立性異常リンパ球 (集塊を作らない)				
B ₀ : 異常リンパ球が末梢血リンパ球の 5% 以下	NCI LN ₂ : 多数の異常リンパ球または 3-6 細胞の小集塊				
B ₁ : 異常リンパ球が末梢血リンパ球の 5% を超えるが, B ₂ 基準を満たさない	NCI LN ₃ : 異常リンパ球の大きな集塊があるが, リンパ節の基本構造は保たれる.				
B ₂ : クローン陽性で下記の 1 つを満たす: 1) セザリー細胞 ≥ 1000 個/μL, 2) CD4/CD8 ≥ 10, 3) CD4+CD7 ⁻ ≥ 40% または CD4+CD26 ⁻ ≥ 30%	NCI LN ₄ : リンパ節構造が異常リンパ球または腫瘍細胞によって部分的あるいは完全に置換される.				

3.2 菌状息肉症/セザリー症候群以外の TNM 分類

菌状息肉症/セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫は菌状息肉症/セザリー症候群と異なる皮疹の形態, 皮膚外病変の出現様式, リンパ節や内臓病変の出現頻度を示すため, 菌状息肉症/セザリー症候群とは異なる病期分類が必要であり, 2007 年に ISCL/EORTC から TNM 分類が提案された (表 6)²⁸⁾. この TNM 分類は病変の広がり記載するための統一した基準の提唱であり, これに対応する病期分類は現時点で作成されていない.

皮膚病変は皮疹の性状に関わらず, 体表を複数の領域に区分し病変の大きさおよび分布範囲より T1a から T3b まで分類する (表 6, 図 2). 単発の場合には T1 であり, 5 cm 未満か 5 cm を超えるかにより a, b と亜分類する. 多発性病変が身体 1~2 領域に局限する場合が T2 であり, すべての病変が 15 cm または 30 cm の円形領域に含まれるか否かで a, b, c の亜分類を行う. リンパ節病変は皮膚病変からリンパ流のある 1 つの末梢領域リンパ節であれば N1, 2 つ以上の末梢領域リンパ節, あるいは領域リンパ節以外のリンパ節病変が認められる場合には N2, 深部リンパ節病変がみられる場合には N3 とする. なお, 末梢性リンパ節は頸部, 腋窩, 鼠径, 鎖骨上, 膝窩, 肘部などの表在

リンパ節であり, 中枢性リンパ節は縦隔, 肺門, 大動脈周囲, 腸骨リンパ節と定義されている. 領域リンパ節の判断には現在ある病変のみではなく既存の病変があった部位も考慮する. なお, 皮膚リンパ腫の定義では“診断時に皮膚外病変を認めない”となっているため診断時点では原則的に N0M0 であるが, 再発時にも適応できるように N, M 因子が規定されている. また, ISCL/EORTC は表 7 に示す検査項目を病期分類のために必要な検査として推奨している.

4. 皮膚リンパ腫の予後

4.1 菌状息肉症/セザリー症候群

2007 年に ISCL と EORTC により, 新病期分類が提唱された後²⁵⁾, 2010 年, 2013 年に本邦から, 2010 年に英国から, 2012 年に米国とイタリアから予後解析結果が報告されている (図 3, 4)^{30~34)}. また, これらの解析はすべて単一の国における予後解析だが, 病期 IIB 以上の患者の国際共同研究による予後解析結果が, 2015 年に第 1 報³⁵⁾, 2017 年に第 2 報³⁶⁾として発表された. さらに 2020 年には過去 10 編の報告 6,279 症例のメタアナリシスが行われ, 全体集団の 5 年生存率は, 病期 IB で 85.8 %, IIB で 62.2 %, IIIA で 59.7 %, IIIB で 54.0 %, IVA1 で 52.5 %, IVA2 で 34.0 %, IVB で 23.3 %

表 4 菌状糸肉症/セザリ-症候群の TNMB 分類（2022 年版）

T ₀ ：臨床的に疑わしい病変なし* ¹	
T ₁ ：体表面積の<10% T _{1A} （紅斑のみ）、T _{1B} （局面±紅斑）	
T ₂ ：体表面積の≥10% T _{2A} （紅斑のみ）、T _{2B} （局面±紅斑）	
T ₃ ：腫瘤形成 1 病変またはそれ以上	
T ₄ ：紅皮症 体表面積の 80% 以上* ²	
N ₀ ：臨床的に異常リンパ節なし。生検不要	
N ₁ ：臨床的に異常リンパ節あり。 組織学的に Dutch Gr1 または NCI LN ₀₋₂ に相当*	
N _{1A} ：クローン陰性もしくは不明 N _{1B} ：皮膚と同じクローン陽性	
N ₂ ：臨床的に異常リンパ節あり。 組織学的に Dutch Gr 2 または NCI LN ₃ に相当*	
N _{2A} ：クローン陰性もしくは不明 N _{2B} ：皮膚と同じクローン陽性	
N ₃ ：臨床的に異常リンパ節あり。 組織学的に Dutch Gr 3-4 または NCI LN ₄ に相当*	
N _{3A} ：クローン陰性もしくは不明 N _{3B} ：皮膚と同じクローン陽性	
N _x ：臨床的に異常リンパ節あるが、組織学的確認なし。	
M ₀ ：内臓病変なし	
M ₁ ：内臓病変あり M _{1a} ：骨髄のみ浸潤 M _{1b} ：骨髄以外の内臓病変	
M _x ：病理学的、画像的に内臓病変が肯定も否定もできない	
B ₀ ：CD4 ⁺ /CD26 ⁻ または CD4 ⁺ /CD7 ⁻ が 250/μL 以下 B _{0A} ：クローン陰性もしくは不明 B _{0B} ：皮膚と同じクローン陽性	
B ₁ ：B ₀ でも B ₂ でもない状態 B _{1A} ：クローン陰性もしくは不明 B _{1B} ：皮膚と同じクローン陽性	
B ₂ ：CD4 ⁺ /CD26 ⁻ または CD4 ⁺ /CD7 ⁻ もしくはフローサイトメトリーで異常な分画≥1000 個/uL B _{2A} ：クローン陰性もしくは不明 B _{2B} ：皮膚と同じクローン陽性	
B _x ：血液病変が評価できない B _{xA} ：クローン陰性もしくは不明 B _{xB} ：皮膚と同じクローン陽性	
*表 3 のリンパ節の NCI 分類を参照	
* ¹ 臨床試験で皮膚病変が完全奏効したことを示すために用いる。	
* ² 紅皮症と腫瘤がある場合は T ₄ （T ₃ ）と記載する。	

表 5 ISCL/EORTC が推奨する菌状糸肉症/セザリ-症候群病期診断のための検査

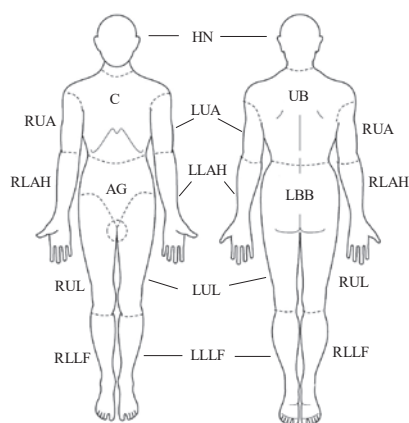
身体所見	斑状/局面状病変のみの場合：皮膚病変の面積、潰瘍化病変の有無を確認。 結節性病変の場合：結節性病変の数、合計の腫瘍量、もっとも大きな病変のサイズ、皮膚病変の部位、触知できるリンパ節の確認。特に長径 1.5 cm 以上のリンパ節、硬いリンパ節、癒合したリンパ節、可動性のないリンパ節、臓器腫大の有無。
皮膚生検	1 か所での生検では最も浸潤の強い部位から生検する。 少なくとも CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD20 による免疫染色、リンパ腫様丘疹症、未分化大細胞型リンパ腫、大細胞転化が疑われる場合には CD30 も行う。TCR 遺伝子再構成の検出。
血液検査	血算、血液像、肝機能検査、LDH、その他一般的な血液検査。 T 細胞受容体遺伝子再構成の検出、皮膚で検出されるクローンとの関連確認。 セザリ-細胞の絶対数計測またはフローサイトメトリー（CD4 ⁺ /CD7 ⁻ or CD4 ⁺ /CD26 ⁻ ）による異常リンパ球の解析。
放射線検査	T1N0B0 および T2N0M0 で限局性皮膚病変では胸部レントゲンおよび表在リンパ節のエコー検査。 T1N0B0 および T2N0M0 で限局性皮膚病変かつリンパ節腫大がない患者以外では胸部から骨盤の CT または FDG-PET を行う。CT が施行できない場合には MRI で代用する。
リンパ節生検	長径 1.5 cm 以上のリンパ節、硬いリンパ節、不整形、癒合・可動性のないリンパ節があれば全切除生検。 皮膚病変部のリンパ節領域で最大のリンパ節、PET を施行した場合には SUV が最大値のリンパ節を選択する。 画像診断情報がなく、大きさがほぼ均一の場合には頸部>腋窩>鼠径の順に生検候補部位とする。 生検リンパ節は光学顕微鏡、フローサイトメトリー、T 細胞受容体遺伝子再構成の検索を行う。
骨髄検査	B2 の所見がある場合、あるいは解釈しがたい血液学的異常所見がある場合。

表 6 菌状息肉症/セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫の TNM 分類

T : T1 : 単発の皮膚病変
T1a : 単発の病変 < 直径 5 cm
T1b : 単発の病変 > 直径 5 cm
T2 : 限局性皮膚病変 : 多発性病変が 1 つないし連続した 2 つの身体領域*に限局
T2a : すべての病変部位が直径 15cm 未満の円形領域に含まれる
T2b : すべての病変部位が直径 15cm 超で 30cm 未満の円形領域に含まれる
T2c : すべての病変部位が直径 30cm の円形領域を超える
T3 : 汎発性皮膚病変
T3a : 多発性病変が非連続性の 2 つの身体領域にみられる
T3b : 多発性病変が 3 つ以上の身体領域にみられる
N : N0 : 臨床的または組織学的にリンパ節病変なし
N1 : 現在あるいは以前の皮膚病変から流入する 1 つの末梢領域リンパ節の病変
N2 : 現在あるいは以前の皮膚病変から流入する
2 つ以上の末梢領域リンパ節または領域リンパ節以外のリンパ節病変
N3 : 中枢性 (深在性) リンパ節病変
M : M0 : 皮膚・リンパ節以外に非リンパ節病変を認めない
M1 : 皮膚・リンパ節以外に非リンパ節病変を有する

* : 図 2 を参照

図 2 T 分類のための人型図



HN: 頭頸部, C: 胸部, LUA: 左上腕,
 LLAH: 左前腕と手, AG: 腹部と陰部,
 LUL: 左大腿, LLLF: 左下腿と足,
 RUA: 右上腕, RLAH: 右前腕と手,
 RUL: 右大腿, RLLF: 右下腿と足,
 UB: 上背部, LBB: 下背部と臀部
 (文献 28 より引用, 一部改変)

Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al: ISCL and the EORTC. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than 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: 479-484. より改変して転載

であり, IIB (腫瘤形成), IVA2 (リンパ節浸潤), IVB (内臓浸潤) で 1 つ前の病期と比べて 5 年生存率が大きく下がり, そのなかで IIB~IVA1 はそれほど変わらないという傾向が確認された³⁷⁾. 新しい解析結果^{35~37)}では, 進行期の病期で過去の報告^{30~34)}よりやや予後が良い結果が出ているが, 選択できる治療法が増えてきた影響と考えられる. 2010 年英国による予後解析結果を以下に示す (表 8)³²⁾. 早期菌状息肉症 (病期 IA~IIA) の病期 IA では, 10 年生存率は 90% 近くであり, 10 年の観察期間で約 10% の例が進行するのみで生命予後は非常に良好である. 病期以外の予後不良因子は報告により異なるが, 高齢, 血清 LDH 値の上昇, 大細胞転化などが報告されている³⁵⁾.

4.2 菌状息肉症/セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫

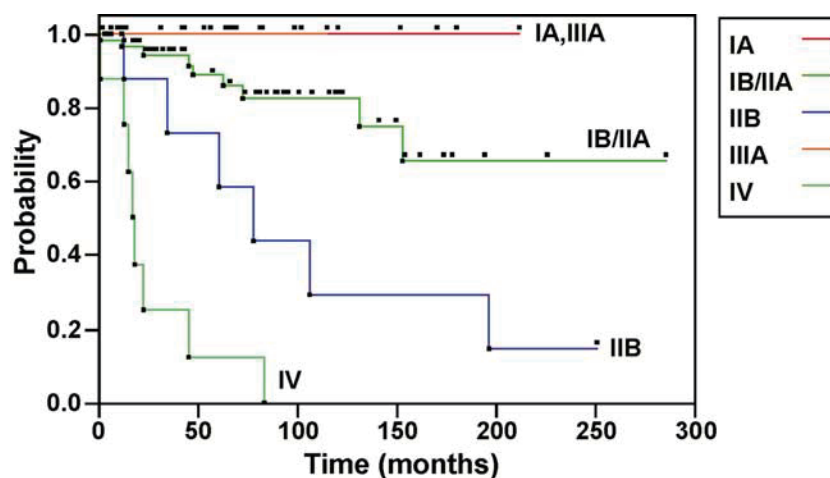
菌状息肉症/セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫については, 2007 年に初めて病変の拡がりを定義するための病期分類が発表されたが³²⁾, もともと多種の病型の集団であり, 病期分類と予後が関連しない病型もある. 5 年生存率は菌状息肉症/セザリー症候群を含めた各病型で大きく異なり (表 9)³⁸⁾, 個々の病型で予後解析を行っていく必要がある.

2005 年の WHO-EORTC 分類では, 「原発性皮膚」の定義が, 「診断時に適切な診断法によっても皮膚外に病変がない」とされ, それ以前のように「6 カ月の観察で皮膚外に病変がない」という制限が削除されている. この変更も, 予後解析に大きく影響を与えるため, 近

表7 ISCL/EORTC が推奨する皮膚リンパ腫の病期診断のための検査（菌状肉腫/セザリー症候群以外）

血液検査	血算、血液像、LDH、その他一般的な血液検査。 妥当性があれば末梢血フローサイトメトリー
画像検査	胸部、腹部、骨盤の造影 CT 検査、または FDG を用いた全身 PET 標準的造影 CT に代わる検査として PET/CT 表在リンパ節のエコー検査
リンパ節生検	短径で 1cm を超えるリンパ節や、明らかに PET 検査で活動性があるリンパ節は組織検査のために採取すべき。（可能な限り摘出生検が好ましい）
骨髄検査	WHO-EORTC 分類 ¹⁰⁾ intermediate から aggressive に分類される病型に適用 Indolent の皮膚リンパ腫にも考慮されるが、他の検査で適応がなければ不要

図3 本邦における菌状肉腫/セザリー症候群の病期別全生存期間（n=100, 1982～2006年）Suzuki SY ら



Suzuki SY, Ito K, Ito M, et al: Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome, J Dermatol Sci, 2010; 57: 37-43. より転載

年の予後解析と以前の予後解析の結果を単純に比較することはできないことにも注意する必要がある。

①原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫

2007年に新たな病期分類が提唱されて以降、2009年に米国³⁹⁾、オランダ⁴⁰⁾から、2017年に英国⁴¹⁾から、2021年に米国⁴²⁾から40名以上の大規模な予後解析結果が報告されている。5年生存率は75～80%、5年疾患特異的生存率は85～91%となっており、生命予後良好な病型であるとされている。一方、以前から本邦患者は欧米諸国の患者よりも予後不良であるという単施設研究が複数報告されてきた^{43, 44)}。しかし、近年報告された Miyagaki ら⁴⁵⁾の本邦多施設共同研究では5年生存率は82%、5年疾患特異的生存率は88%で、欧米の報告と著変ない。

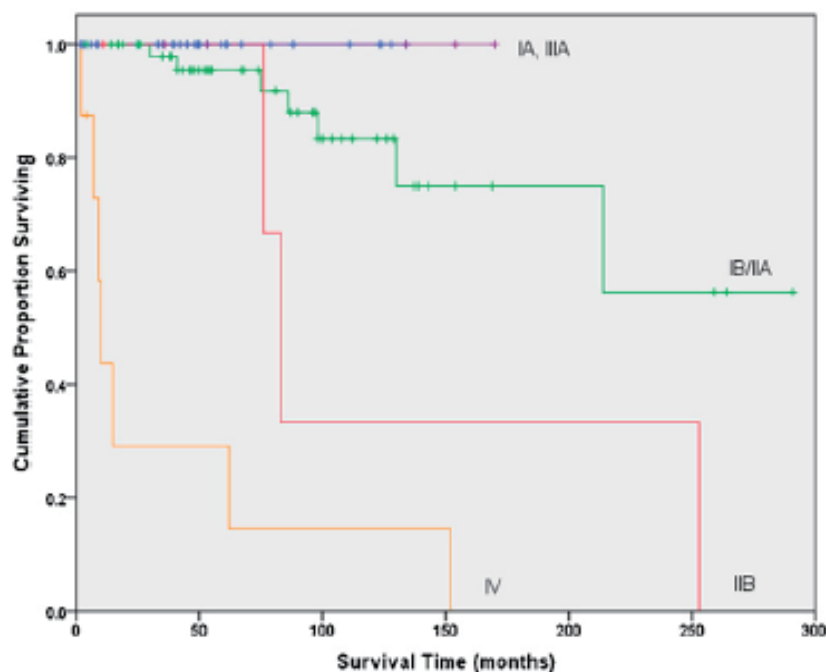
予後に関わる因子としては、病期⁴⁰⁾、下肢の病変⁴⁰⁾、多発（T2b, T2c, T3b）かつ四肢に病変を認めるこ

と³⁹⁾、年齢（60歳以上）⁴²⁾が挙げられている。前述の Miyagaki ら⁴⁵⁾の本邦研究でも、病期（T3）と下肢の病変が予後に関わる因子として同定されている。また、日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会のデータ²²⁾では欧米の報告と比べて初診時の病期 T3、下肢病変、多発四肢病変を認める患者が多いことが示されている。

②皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫

WHO-EORTC 分類では皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫を $\alpha\beta$ T 細胞の表面形質を有する細胞傷害性 T 細胞によるリンパ腫と定義しており、5年生存率は約80%で indolent 群に分類されている³⁸⁾。欧州の多施設共同研究による $\alpha\beta$ T 細胞の表面形質を有する63例の解析では、5年生存率82%、5年疾患特異的生存率は85%であった⁴⁶⁾。血球貪食症候群（hemophagocytic syndrome：HPS）は約20%の症例で認め、HPSを生じた症例の5年生存率は46%であり、伴わない症例（5

図4 本邦における菌状糸肉症/セザリ－症候群の病期別全生存期間 (n=105, 1976～2011年) Tobisawa S ら



Tobisawa S, Honma M, Ishida-Yamamoto A, et al: Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor, J Dermatol Sci, 2013; 71: 160-166. より転載

表8 英国の菌状糸肉症/セザリ－症候群の病期別予後 Agar NS ら

病期	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA1	IVA2	IVB
生存期間中央値 (年)	35.5	21.5	15.8	4.7	4.7	3.4	3.8	2.1	1.4
5年生存率 (%)	94	84	78	47	47	40	37	18	18
10年生存率	88	70	52	34	37	25	18	15	NR
20年生存率	73	52	47	21	25	NR	15	3	NR
5年疾患特異的生存率 (%)	98	89	89	56	54	48	41	23	18
10年疾患特異的生存率	95	77	67	42	45	45	20	20	NR
20年疾患特異的生存率	90	67	60	29	31	NR	17	6	NR
5年病状進行率 (%)	8	21	17	48	53	82	62	77	82
10年病状進行率	12	38	33	58	62	73	83	80	NR
20年病状進行率	18	47	41	71	74	NR	86	94	NR

NR : not reached

年生存率：91%）と比べて予後不良である。近年注目されている，*HAVCR2* 遺伝子の germline 変異については，1.3 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫の項目を参照。

③成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL)

ATL は，本邦や南米，中央アフリカからカリブ海沿岸諸国に多いため，欧米の予後解析データは乏しく，本邦やブラジルで症例集積が進められている。本邦における 2010～2011 年に発症した 770 例の予後調査で，

4 年生存率は急性型 16.8%，リンパ腫型 19.6%，予後不良因子のある慢性型 26.6%，予後不良因子のない慢性型 62.1%，くすぶり型 59.8%と報告されている⁴⁷⁾。1974～2003 年を対象とした Takasaki らの報告⁴⁸⁾でも，くすぶり型の全生存期間中央値 (median survival time : MST) は 35 カ月，5 年生存率は 39.4% であり，くすぶり型であっても予後は必ずしも良好とは言えない。本邦で皮膚科と血液内科で行われた多施設共同研究での，くすぶり型および慢性型 ATL の予後解析では，267 例（くすぶり型 118 例，予後不良因子のない

表 9 皮膚リンパ腫の病型別予後 Willemze R 5

皮膚 T 細胞・NK 細胞リンパ腫	5 年生存率
菌状息肉症	88%
菌状息肉症のバリエーションと亜型	
・毛包向性菌状息肉症	80%
・パジェット様細網症	100%
・肉芽腫様弛緩皮膚	100%
セザリ-症候群	24%
成人 T 細胞白血病・リンパ腫	NDA
原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖症	
・原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫	95%
・リンパ腫様丘疹症	100%
皮下脂肪炎症様 T 細胞リンパ腫	82%
節外性 NK/T 細胞リンパ腫，鼻型	NDA
原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型	16%
・原発性皮膚進行性表皮向性 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫	18%
・原発性皮膚 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫	NDA
・原発性皮膚 CD4 陽性小・中型多型性 T 細胞リンパ腫*	75%
皮膚 B 細胞リンパ腫	
原発性皮膚辺縁帯 B 細胞リンパ腫	99%
原発性皮膚濾胞中心リンパ腫	95%
原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，下肢型	50%
原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，その他	65%

* 現在の分類では，原発性皮膚 CD4 陽性小・中型 T 細胞リンパ増殖異常症。Willemze らの報告の時点では多発しているものもこの病名になっていたが，現在は多発しているものは原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫，非特定型に含めることとなっており，原発性皮膚 CD4 陽性小・中型 T 細胞リンパ増殖異常症の 5 年生存率はほぼ 100% と考えられている。NDA：データなし

慢性型 43 例，予後不良因子のある慢性型 106 例）が解析対象となり，139 例で急性転化のため全身化学療法が行われ，死亡例は 120 例と報告されている（観察期間中央値：24 カ月）。くすぶり型では未到達，予後不良因子のない慢性型では 66 カ月であった⁴⁹⁾。くすぶり型と予後不良因子のない慢性型は，indolent type と呼称されているが，進行性の疾患であり，注意深い経過観察が必要である。血清可溶性 IL-2 レセプター値が独立した予後因子として報告されており，6,000 U/mL 以上は予後不良，1,000 U/mL 以下は予後良好とされる⁴⁹⁾。また各皮疹型の観点からは，ATL の 4 臨床病型を含む解析で，斑型，局面型は他の皮疹型と比較して予後良好，多発丘疹型は中間，結節腫瘤型は予後不良と各皮疹型が独立した予後因子として報告されている⁵⁰⁾。皮膚病変を有する indolent ATL に対して，skin-directed therapy (SDT) や全身療法が生命予後の改善効果を示すといった明確なエビデンスは現時点では立証されていない。しかし，慢性型，くすぶり型 ATL の生存率が決して良好ではないこと，特異疹が独立した予後因子であること，特異疹の存在自体が患者の QOL を損なっていることを鑑みると，特異疹を伴うく

すぶり型 ATL に対する SDT は重要である。また，適切なタイミングでの全身療法の導入を含め，予後改善についてのエビデンスの創出が望まれる。くすぶり型のなかでも皮膚腫瘤を形成して病勢が進行する例では早期に全身療法を導入する必要がある。

④節外性 NK/T 細胞リンパ腫（extranodal NK/T cell lymphoma：ENKL）

ENKL は，本邦を含めたアジアに多いため，欧米の予後解析データは乏しく，アジア諸国での症例集積が進められている^{51, 52)}。本邦での予後解析では，鼻腔以外を原発（皮膚を含む）とする extranasal ENKL は鼻腔を原発とする nasal ENKL より予後が悪く，2 年以内に死亡する症例が過半数を占めるが，その後は生存曲線が tail plateau となり，治療が奏効する患者が一定数存在すると考えられる⁵²⁾。また，皮膚原発例（cutaneous extranasal ENKL）のみを抽出した解析も行われており，Ann Arbor 分類で病期 I の症例では，2 年生存率が 75% であるが，それ以上の進行例では 2 年生存率 15% 以下とやはり予後不良である⁵³⁾。アジア諸国の多施設共同研究でも同様の結果が得られている⁵¹⁾。海外からの報告では，皮膚に病変が限局している症例は，

皮膚に加え他臓器にも病変がある群や、nasal ENKL 群よりも予後良好である⁵⁴⁾。本邦では、EB ウイルスはほぼ全例で腫瘍細胞中に検出される⁵²⁾。また、NK 細胞またはT 細胞系統であるかは、予後との関連性がない¹²⁾。

⑤皮膚B細胞リンパ腫 (cutaneous B-cell lymphomas, CBCL)

CBCLのうち、原発性皮膚辺縁帯リンパ腫 (primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCMZL)、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫 (primary cutaneous follicle center lymphoma, PCFCL) の2疾患は予後良好で indolent 群としてまとめられる。一方、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, PCLBCL, LT) は aggressive な臨床経過を辿り予後不良である。

PCMZL の5年および10年生存率はそれぞれ93%, 93%, 5年および10年疾患特異的生存率はそれぞれ98.0%, 100%と報告されている⁵⁵⁻⁵⁷⁾。PCFCL の5年および10年生存率はそれぞれ86.7%, 93.3%とされ、5年および10年疾患特異的生存率はそれぞれ94.5%, 100%である^{55, 57)}。一方、PCLBCL, LT の5年生存率は、26~36.6%, 5年疾患特異的生存率は50.2~61.0%とされ、indolent 群と比較して予後不良である^{55, 58)}。

Indolent 群に関して、血清LDHの上昇、2領域以上の病変の存在、結節性病変の存在はそれぞれ独立した予後不良因子である⁵⁹⁾。これらリスク因子が0個のlow risk 群、1個のintermediate 群、2~3個のhigh risk 群での5年無増悪生存率はそれぞれ91%, 64%, 48%である⁵⁹⁾。また、別の研究でも indolent 群では単発性病変であることが無病生存期間において独立した予後良好因子となることが報告されている⁶⁰⁾。Servitje らのPCMZLに限った解析においても、多発性病変を有する患者において高い再発率と短い無病生存期間とが示されている⁵⁶⁾。またIgM陽性PCMZLは皮膚外浸潤を認めやすいとの報告もあり、リスク因子といえる⁶¹⁾。一方、PCFCLにおいては、下肢発症とFOXP1発現がそれぞれ独立した予後不良因子であると報告されている⁵⁵⁾。またPCFCL患者の8.4~11%で骨髓浸潤を認めるとの報告から、診断時の骨髓生検の重要性も示されている^{57, 62)}。最近のPCFCLを対象とした遺伝子解析の結果では、1) CREBBP, KMT2D, EZH2, EP300といったchromatin-remodeling関連遺伝子の2個以上に変異を認める、2) BCL2遺伝子再構成を認める、3)

Ki-67陽性率が30%以下である、ことがリスク因子として同定された⁶³⁾。この3項目のうち、2項目以上を認めた場合、全身性の濾胞性リンパ腫の皮膚浸潤例あるいは今後全身へ拡大するPCFCLである可能性が高いとされる⁶³⁾。

PCLBCL, LTでは、これまでさまざまな予後不良因子が報告されている。染色体9p21.3の欠失によるCDKN2A遺伝子の不活化はPCLBCL, LTの67%で認められ、5年疾患特異的生存率は、正常群70%に対して不活化群43%と本遺伝子の不活化は予後不良因子とされる⁶⁴⁾。またMYD88 L265Pの遺伝子変異は59%に認められ、全生存期間が正常群に比べて有意に短いことが示されている⁶⁵⁾。さらにC-MYCとBCL2の二重発現群は83%で認められ、非二重発現群と比較して予後不良とされる⁶⁶⁾。また、診断時に多発する病変を有することやMYC遺伝子再構成の存在も予後不良因子とされる¹²⁾。

第3章 皮膚リンパ腫各論

1. T細胞・NK細胞リンパ腫

1.1 菌状息肉症/セザリー症候群

菌状息肉症/セザリー症候群は古くからある疾患概念であり、特に菌状息肉症は原発性皮膚リンパ腫の半数を占め、最も発生率の高い疾患である^{21, 22)}。一般的にはT細胞由来の腫瘍細胞が表皮内に浸潤し(表皮向性)、CD4が陽性になることが多い。紅斑期、扁平浸潤期、腫瘤期へと数年から数十年かけて臨床像が変化していくことが最大の特徴であり、また腫瘤期であっても紅斑や扁平浸潤局面が混在する。紅斑期のまま生涯を終えることもあり、すべての症例が腫瘤期へと進行するわけではない³²⁾。急速に腫瘤だけが生じた場合は、他の皮膚リンパ腫の可能性を考える。臨床的、組織学的なバリエーションが存在し、予後が異なる可能性があるため注意が必要である。紅皮症を呈し、かつ末梢血中に皮膚と同じ腫瘍細胞が認められた場合はセザリー症候群と診断され、表在リンパ節が腫脹することが多い。未分化な段階の造血幹細胞に菌状息肉症/セザリー症候群の元になる細胞があり、多くのがんで報告されているようなさまざまな遺伝子変異が蓄積し、腫瘍細胞になると考えられている。リンパ腫の中には転座など特徴的な遺伝子変異をもつ疾患も多いが、菌状息肉症/セザリー症候群の腫瘍細胞の遺伝子変異は症

例ごとに異なり、疾患特異的なものは知られていない。カテゴリーに分類すると JAK-STAT, MAPK, T 細胞受容体, TNF 受容体, NFκB などのシグナル伝達経路の変異や細胞周期, クロマチン制御に関する分子が報告されている。興味深いことに多くの変異は紫外線によって誘発されるパターンであり、菌状息肉症/セザリー症候群のように皮膚に腫瘍細胞が長期に存在するリンパ腫の特徴といえる¹⁵⁾。

初期治療はステロイド外用、紫外線治療が主に選択され、長期的な病変制御を目指す。病期 IIB 以降の進行期になると、従来選択されていた治療は多剤化学療法が中心であったが、最近の国際共同研究では、体外光化学療法 (extracorporeal photochemotherapy: ECP), bexarotene, 紫外線療法, methotrexate, interferon (IFN) が最初の治療として用いられている³⁵⁾。治療に関するエビデンスは乏しかったが、近年 brentuximab vedotin や mogamulizumab の臨床試験^{67, 68)}で、他の治療薬を対照群とした臨床データが得られてきている。

(1) 早期菌状息肉症の治療必要性の是非

無治療経過観察による生命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 編の大規模な後ろ向きコホート研究において、臨床病期 IA あるいは T1 の菌状息肉症患者の全生存期間と人種・年齢・性別を一致させた対照集団の予測全生存期間には有意差がないことが示されている⁶⁹⁻⁷²⁾。本邦における臨床病期 IA 患者の長期生命予後も同程度と考えられるため³⁰⁾、同病期での無治療経過観察は妥当と思われる。2015～2018 年の早期菌状息肉症 395 例を解析した国際共同研究では、7.3% で無治療経過観察されている⁷³⁾。一方で、Kim らの報告では長期観察の結果、臨床病期 IA の 2% が原病死したと報告されており⁶⁹⁾、定期的な経過観察は必要である。T2a では病期 IA より全生存期間が低いという報告があり^{30, 32)}、病期 IA 以外での無治療経過観察は妥当な選択ではないと考えられる。

(2) 外用療法

菌状息肉症/セザリー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前向き研究において、観察期間中央値 9 カ月で IA では奏効率 94%, 完全奏効 (complete response: CR) 率 63%, IB では奏効率 82%, CR 率 25% と報告されている⁷⁴⁾。生命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。他の病期では有効性を示すデータがないものの、すべての病期で姑息的・補助的局所療法としての位置づけで使用される。

欧米では早期菌状息肉症に対して 0.01～0.02% の mechlorethamine (HN₂) 溶液と軟膏が古くから用いられていたが^{75, 76)}、現在広く使用されているのはゲル製剤である⁷⁷⁾。早期菌状息肉症に対して 0.02% HN₂ ゲルと軟膏を比較したランダム化比較試験では、奏効率はそれぞれ 59%, 48%, Modified Severity-Weighted Assessment Tool (mSWAT) の評価にてそれぞれ 46.9%, 46.2% であった。奏効までの期間は 26 週と 42 週で有意にゲルが優れていた⁷⁷⁾。主な有害事象は一次刺激性またはアレルギー性の接触皮膚炎であった。

Bexarotene などの retinoid は通常全身療法として用いられるが、米国では外用薬が使用されている^{78, 79)}。病期 IA から IIA の 50 例に対して 1% ゲルを使用した第 III 相試験では、physician's global assessment による奏効率、標的病変による Composite Assessment of Index Lesion Disease Severity の奏効率、どちらか一方の指標でも奏効を示した率は、それぞれ 44%, 46%, 54% であった⁷⁹⁾。有害事象の多くは刺激性皮膚炎、瘙痒、灼熱感などであった。

Carmustine (BCNU) 外用療法の効果に関しては、単施設における 2 編の後ろ向きコホート研究^{80, 81)}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⁸⁰⁾、T1 の 91%, T2 の 62% が 36 カ月間以上 BCNU 外用療法を継続している⁸¹⁾。主な有害事象として紅斑が多くの患者に生じるが、アレルギー性接触皮膚炎の頻度は 10% 未満であった^{80, 81)}。BCNU は O⁶ ベンジルグアニンにより効果を增強できると考えられており、両者の併用効果について報告も出てきている⁸²⁾。

本邦では mechlorethamine ゲル, bexarotene ゲル, BCNU いずれも販売・承認されておらず、0.2～0.4% nimustine (ACNU) 溶液が以前は保険適用外の施設内薬剤として用いられていたが⁸³⁾、有効性・安全性を検証する臨床試験は行われていない。本邦早期症例の大半は紫外線療法で奏効し、紫外線による皮膚がん発生の有害事象も少ないため、外用化学療法があまり発展してこなかったと思われる。

(3) 紫外線療法

菌状息肉症/セザリー症候群に対する紫外線単独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。紫外線療法としては、broad-band UVB 療法、narrow-band (NB)-UVB 療法、PUVA 療法、UVA1 療法などがあるが、本邦では主に PUVA 療法と NB-UVB 療法が用いられる。一方で、海外での PUVA 療法の報告のほとんどが内服 PUVA 療法に関するものであり、本邦で頻用される外用 PUVA 療法に関する報告は乏しい。

1) NB-UVB 療法

菌状息肉症に対する NB-UVB 療法の効果に関しては、後ろ向きコホート研究⁸⁴⁾、症例報告^{85,86)}、症例集積研究⁸⁷⁻⁹¹⁾と複数の報告がある。病期 IA/IB の紅斑期に対する NB-UVB 療法の CR 率は 54~83% である⁸⁵⁻⁸⁷⁾。紅斑期と扁平浸潤期を明確に区別していない報告でも CR 率は病期 IA/IB で 70~90%^{84,88-91)}、病期 IIA で 100%^{88,91)}と報告されている。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 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%) と報告されている⁹¹⁾。NB-UVB 療法と PUVA 療法の効果を比較した複数の非ランダム化比較試験では、病期 IA/IB での CR 率はそれぞれ 60~81%、62~71% であり、無再発生存期間も同程度であった⁹²⁻⁹⁴⁾。また、患者の左右半身で両治療の効果を比較した 1 編の非ランダム化比較試験でも効果差はなかった⁹⁵⁾。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。CR 後の維持療法について標準的な照射間隔、1 回照射量は確立しておらず、施設によりさまざまである⁹⁶⁾。乾癬を対象とした検討では長期の NB-UVB 療法による皮膚がん発生リスクは低いとの見解が多いが^{97,98)}、菌状息肉症を対象とした長期 NB-UVB 療法による皮膚がん発生リスクは不明である。維持療法による無再発生存期間延長や CR 維持期間延長効果についても議論があり^{84,88,96)}、欧米のガイドラインでは推奨はされていない¹⁻⁴⁾。限局性および掌蹠の菌状息肉症病変におけるエキシマレーザーの有用性についても議論されている⁹⁹⁾。

2) PUVA 療法

菌状息肉症/セザリ-症候群に対する PUVA 療法の効果に関して、症例集積研究^{100,101)}、後ろ向きコホート研究¹⁰²⁻¹⁰⁶⁾と複数の報告がある。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¹⁰⁰⁻¹⁰⁶⁾。病期 IIB (T3) に対し

て効果はないが^{101,102,104,106)}、病期 III (T4) でも PUVA 療法単独で 33~100% に CR が得られている^{102-104,106)}。ただし、セザリ-症候群では PUVA 療法単独による CR は得られない^{103,104)}。病期 IA の 56%、病期 IB の 39% は維持療法中止後も長期間再発がなかったという報告もあるが¹⁰²⁾、維持療法の有無にかかわらず病期 IA~IIA の 50~86%、病期 III の 100% が再発し¹⁰²⁻¹⁰⁵⁾、病期 IA~IIA の無再発生存期間中央値は 39 カ月、10 年無再発生存率は病期 IA で 30%、病期 IB/IIA で 50% であったとの報告もある¹⁰⁵⁾。ただし、再発の有無で分けた 2 群間では全生存期間に有意差はなかった¹⁰⁵⁾。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、CR が得られない、CR を長期間維持できない患者も存在し、生存期間延長効果も不明である。内服 PUVA 療法に代わる手法として bath-PUVA 療法があるが、菌状息肉症/セザリ-症候群を対象とした報告は限られている¹⁰⁷⁻¹¹¹⁾。CR は 62~100% であり^{107,110,111)}、毛包向性菌状息肉症や NB-UVB に抵抗性の症例でも奏効が認められている¹¹⁰⁾。最も症例数が多い Almohideb らの報告では、病期 IA~IB の菌状息肉症を対象として 158 例に bath-PUVA、109 例に NB-UVB が施行されており、CR はともに 88% で差がなかったが、無病生存期間は bath-PUVA が NB-UVB よりも有意に長かった (43.2 カ月 vs 14.9 カ月、 $P<0.0001$)¹¹¹⁾。

PUVA 療法による CR 後の維持療法の有効性に関しては、報告により意見が分かれており、再発防止のために有効である^{103,104,112)}という意見と無再発生存期間の延長は期待できず⁹⁹⁾、皮膚がん発生リスクがあるために行うべきではない^{113,114)}という意見がある⁹⁶⁾。維持療法は欧米のガイドラインでは推奨されていない^{2,4)}。乾癬患者に対する内服 PUVA 療法による皮膚がん発生リスクは、欧米からのメタアナリシスの結果、200 回または 2,000 J/m² を超える照射で、100 回または 1,000 J/m² までの照射より 14 倍リスクが増加すると報告されたが¹¹⁵⁾、本邦を含むアジアでは PUVA 療法による皮膚がん発生リスクの上昇はないとの報告もある¹¹⁶⁾。菌状息肉症/セザリ-症候群を対象とした PUVA 療法による皮膚がん発生リスクに関するデータはない。

菌状息肉症/セザリ-症候群が悪性疾患であることから、NB-UVB、PUVA とともに総照射量や照射回数などを基準にして中止の判断をするのは適切ではないと考えられるが、紫外線療法が長期にわたる場合には、

照射領域の皮膚がん発生の有無や日光角化症などの既存病変の有無やその変化にも照射期間中は常に注意を払うのが望ましい⁹⁹⁾。菌状息肉症に対する紫外線療法についてはCQ1（菌状息肉症/セザリ－症候群に対して、PUVA療法はnarrow-band UVB療法と比べて勧められるか？）、CQ2（紫外線療法抵抗性の菌状息肉症に対して、bexaroteneと紫外線療法の併用はbexarotene単剤療法と比べて勧められるか？）で取り上げており、詳細はそちらを参照されたい。

(4) 体外光化学療法 (extracorporeal photopheresis: ECP)

菌状息肉症/セザリ－症候群に対するECPの効果に関して、複数のシステマティックレビュー/ガイドラインが作成されており、2017年にアップデートされている¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾。欧米ではECPは主に病期T4の紅皮症型菌状息肉症やセザリ－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、セザリ－症候群への生存期間延長効果については議論がある¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾。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、皮膚病変（斑・局面・腫瘍）ごとの面積を指標にした独自のスコアにおいて、PUVA療法群がECP群に比べて113低下しており有意に優れていた（ $P=0.002$ ）¹²⁰⁾。

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^{117,118)}。また、英国ではセザリ－症候群に対して、ECPとIFN- α 、bexarotene、methotrexateとの併用や全身電子線照射との併用も推奨されている¹¹⁹⁾。本邦ではECPはステロイド抵抗性または不耐容の慢性移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）に対して保険適用があるが、皮膚リンパ腫は保険適用外である。

(5) Interferon (IFN)

菌状息肉症/セザリ－症候群に対してIFN- α とIFN- γ が用いられている。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 製剤はすべて菌状息肉症/セザリ－症候群に対して保険適用外である。本邦では以前からIFN- γ 製剤が菌状息肉症/セザリ－症候群に対して保険適用があったが、一旦製造中止になったのちに、後述する臨床試験の結果をもって2014年に再度承認された。

1) IFN- α

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い。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が、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^{121,122)}、後述する単剤化学療法とほぼ同程度の奏効率が得られている¹²¹⁾。300万～600万単位/日の低用量IFN- α 療法単独による長期観察を行った後ろ向きコホート研究では、奏効率67%（病期IA～IIA：89%、病期IIB：77%、セザリ－症候群を含む病期IIIA～IVA1：28%、病期IVA2/IVB：0%）、CR率41%（病期IA～IIA：67%、IIB：43%、セザリ－症候群を含むIIIA～IVA1：18%）であり、CRは大半の症例で6カ月以内に得られた¹²³⁾。一方で、再発は病期と相関なく、全体の57%にみられた¹²³⁾。したがって、IFN- α 療法は局所療法に抵抗性の早期（病期IA～IIA）および進行期（病期IIB～IVA1）菌状息肉症/セザリ－症候群に対して有効な全身療法である¹²²⁾。

2) IFN- γ

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/セザリ－症候群患者を対象にしたIFN- γ の第II相試験では、CRは得られなかったが、31%に部分奏効が得られ（病期IVBでは奏効率0%）、奏効期間中央値は10カ月であった¹²⁴⁾。本邦では1989年、1993年に菌状息肉症/セザリ－症候群に対するIFN- γ の第II相試験の結果が報告されている。病期IA～IVBの菌状息肉症を対象とした報告では奏効率は58%（病期IA～IIA：58%、病期IIB：50%、病期IVA：33%）、CR率8%（CRはIA/IBのみ）、奏効持続期間中央値2.8カ月であったが、セザリ－症候群の1例に対しては効果が認められなかった¹²⁵⁾。また、病期IA～IVBの菌状息肉症に対する第II相試験では奏効率58%（病期IA～IIA：63%、IIB：38%、III：100%、IVB：0%）、CR率8%、奏効持続期間中央値2.5カ月であった¹²⁶⁾。2014年に報告された本邦での病期IA～IIIAの菌状息肉症15例を対象としたIFN- γ の第II相試験では奏効率73%、奏効持続期間は5.7カ月以上であった¹²⁷⁾。したがって、IFN- γ は少なくとも病期IA～IIIA/IVAの菌状息肉症に対して有効な全身療法であり、奏効率、奏効期間ともにIFN- α と遜色ない効果と考えられる。

(6) 低分子化合物

1) Retinoid

RetinoidはビタミンA類縁化合物の総称であり、欧

米では retinoic acid receptor agonist である tretinoin (all-trans retinoic acid : ATRA), isotretinoin (13-cis-retinoic acid), etretinate や, retinoid X receptor agonist である bexarotene が菌状息肉症/セザリ－症候群に対して使用されている。これらのうち皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) に対して承認されているのは bexarotene のみであり, 米国では 1999 年, 欧州では 2001 年, 本邦では 2016 年に承認された。本邦で以前から主に紫外線療法と併用で用いられてきた etretinate は菌状息肉症/セザリ－症候群に対しては未承認である。

2) Isotretinoin

菌状息肉症/セザリ－症候群に対する isotretinoin 内服療法の奏効率は 43~100%, etretinate 内服療法の奏効率は 55~67% と報告されているが¹²⁸⁾, 両者の効果を比較した 1 編の非ランダム化比較試験において, isotretinoin と etretinate の奏効率 (59% vs 67%)・CR 率 (両者とも 21%)・有害事象には差がなく, 治療継続中にそれぞれ 26%, 22% に再発がみられている¹²⁹⁾。Isotretinoin および etretinate 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¹³⁰⁾。

3) Bexarotene

Bexarotene は菌状息肉症/セザリ－症候群患者を対象にした前向き研究が行われており, 紫外線療法や外用化学療法, 全身電子線照射などの治療に抵抗性の早期 (病期 IA~IIA) 菌状息肉症 58 例を対象にした第 II/III 相試験では, 至適用量とされている 300 mg/m² 投与群 28 例における奏効率は 54%, CR 率 7% であり, 再発は 13% にみられた。300 mg/m² を超える用量の投与群 15 例では奏効率 67%, CR 率 27% であり, 再発は 50% にみられた¹³¹⁾。主な有害事象は高脂血症と甲状腺機能低下症であり, 300 mg/m² 投与群では高コレステロール血症 36%, 高トリグリセリド血症 71%, 甲状腺機能低下症 29%, 300 mg/m² を超える用量群ではそれぞれ 80%, 100%, 53% と報告されている。治療抵抗性の進行期 (病期 IIB~IVB) 菌状息肉症/セザリ－症候群に対する bexarotene 300 mg/m² 投与群 56 例の奏効率は 45% (IIB が 57%, セザリ－症候群を含む III (旧病期分類) が 32%, IVA2 が 44%, IVB が 40%, セザリ－症候群が 24%), CR 率は 2% であった¹³²⁾。再発は 36% に認められ, 奏効持続期間中央値は 10.0 カ月であった。300 mg/m² を超える用量の投与群 38 例では奏効率 55%, CR 率 13% であり, 再発率は 38% であり奏効持続期間中央値は 12.8 カ月であった。主な有害事

象とその発生頻度は病期 IA~IIA を対象とした臨床試験と同等の発生率であった。これらの結果からは, bexarotene は早期および進行期の治療抵抗性菌状息肉症/セザリ－症候群に対して単独でも有効であり, 高用量ほど奏効率, CR 率, 奏効持続期間の点で優れているが, 有害事象発症頻度も高率になる。

本邦では 3 例の菌状息肉症患者を対象に 150 mg/m² で安全性, 忍容性を確認後に 13 例の CTCL (病期 IB~IVB) の菌状息肉症 12 例および原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 1 例を対象とした 300 mg/m² の安全性および mSWAT での有効性を評価する第 I/II 相試験が行われた¹³³⁾。菌状息肉症 300 mg/m² 群の奏効率は 66% であり, 対象症例は少ないものの 150 mg/m² でも奏効率 66% (2/3 例) との結果になっている。全 16 症例での有害事象は甲状腺機能低下症が 94%, 脂質異常症が 80% と高頻度に生じている。Grade 3 以上の有害事象発生率は 50% (8/16 例) であり, 脂質異常症が 6 例, 肝障害 2 例, 好中球減少症 1 例であった。用量規定毒性 (脂質異常症は grade 4, それ以外は grade 3 以上) は 300 mg/m² 群では 13 例中 4 例 (31%) に生じたが, 150 mg/m² 群ではみられなかった。本邦で承認された初期投与量は 300 mg/m² であるが, 有害事象軽減のため 150 mg/m² から開始する施設もあり, 初期投与量は施設によりばらつきがあると思われる。

治療抵抗性の病期 IB~IVB の菌状息肉症/セザリ－症候群に対する ATRA と bexarotene の効果を比較した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¹³⁴⁾。ATRA は菌状息肉症/セザリ－症候群に対しては未承認である。

4) ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬

ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬は, ヒストン蛋白, 非ヒストン蛋白のアセチル化状態を保持することにより, 細胞分化誘導・アポトーシス誘導・細胞周期停止・血管新生阻害に関わるさまざまな遺伝子の転写を促進することによって抗腫瘍効果を発揮すると考えられているが, 詳細は不明である。主に vorinostat と romidepsin の 2 剤が使用されている。

Vorinostat は米国では 2006 年, 本邦では 2011 年に CTCL を適応症として承認された。米国での 2 種類以上の全身療法に抵抗性の菌状息肉症/セザリ－症候群 74 例 (病期 IB~IIA : 13 例, 病期 IIB~IVB : 61 例) を対象とした 1 日 400 mg 連日内服での後期第 II 相試験では mSWAT での評価で, 全症例では奏効率 29.7%,

奏効までの期間中央値が1.8カ月、病期 IIB 以上の菌状息肉症でも奏効率 29.5%、奏効までの期間中央値 1.9 カ月と病期に関わらずほぼ同等の有効性を示した。また、セザリー症候群でも奏効率は 33% であったと報告された¹³⁵⁾。有害事象としては骨髄巨核球の成熟遅延による血小板減少症が 25% で生じており、2 週間くらいの投与早期に生じることが多い。その他には高血糖や下痢・悪心などの消化器症状、脱水などが報告されている。頻度は約 1% と低いものの深部静脈血栓症・肺塞栓症にも注意が必要である。

本邦で実施された 1 種類以上の全身療法に抵抗性の病期 IIB 以上の菌状息肉症 6 例に対する vorinostat の第 I 相試験では mSWAT での評価で奏効率は 0% であったが、66% で安定が得られた¹³⁶⁾。

Romidepsin は米国では 2009 年に CTCL を適応症として承認され、本邦では 2018 年に末梢性 T 細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma：PTCL）を適応症として承認された。米国での 2 種類以上の全身療法に抵抗性の菌状息肉症/セザリー症候群 71 例（病期 IA～IIA：9 例、病期 IIB～IVB：62 例）を対象とした第 II 相試験では、romidepsin 14 mg/m²/週で 3 週投与 1 週休薬にて全症例で奏効率 34%、CR 率 6%、奏効持続期間中央値 13.7 カ月であった¹³⁷⁾。病期 IIB 以上に限定すると、奏効率 30%、CR 率 7% であった。

欧米の 8 カ国 33 施設共同で行われた、1 種類以上の全身療法に抵抗性の菌状息肉症/セザリー症候群 96 例（病期 IB～IIA：28 例、病期 IIB～IVA：68 例）を対象を対照とした第 II 相試験では、前述の試験と同用量の romidepsin 投与にて、全症例で奏効率は 34%、CR 率は 6%、奏効までの期間中央値は 2 週間、奏効持続期間中央値は 15 カ月であった¹³⁸⁾。同試験で病期 IIB 以上では、奏効率 38%、CR 率 7% であり、血液浸潤を伴った 37 例での奏効率は 32% であった。有害事象としては、vorinostat と同様に、血小板減少、貧血、白血球減少などの血液毒性、下痢・悪心などの消化器症状、疲労感、心電図上の ST 変化、QT 延長などがみられた。前述のように、本邦では CTCL を 2 例のみ含んだ PTCL を対象とした第 I/II 相試験をもとに¹³⁹⁾、PTCL に承認されており、CTCL に対する使用報告は限られている。

EORTC consensus recommendation 2023 では、retinoid (retinoic acid receptor agonist および retinoid X receptor agonist を含む) は早期菌状息肉症（病期 IA～IIA）の二次治療、進行期菌状息肉症（病期 IIB～

IIIB）の一次治療、セザリー症候群では PUVA 療法や ECP との併用で一次治療として推奨されている²⁾。一方で、vorinostat を含むヒストン脱アセチル化酵素阻害薬は欧州では承認されていないため、European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン³⁾には記載されていない。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version. 2, 2024) では、病期 IB～IIA において広範囲病変・局面優位・血液病変あり・局所治療抵抗性などの場合に、bexarotene, IFN- α , methotrexate, romidepsin, vorinostat と後述する brentuximab vedotin, mogamulizumab が並列で推奨されている⁴⁾。局所治療抵抗性の病期 IIB と病期 III においては、上記の中で vorinostat 以外の薬剤が並列で推奨され、病期 III では ECP も推奨されている⁴⁾。セザリー症候群に対しては、末梢血中のセザリー細胞が 5,000/ μ L 未満では、前述した病期 IB～IIA 同様の薬剤と ECP が推奨され、5,000/ μ L を超える場合は、単剤では mogamulizumab と romidepsin が推奨されている⁴⁾。セザリー症候群以外の病期 IV と大細胞転化例では、brentuximab vedotin, romidepsin とともに gemcitabine, liposomal doxorubicin, pralatrexate が並列で推奨されている⁴⁾。

(7) 抗体療法薬

1) Mogamulizumab

C-C ケモカイン受容体 4 (CCR4) は Th2 細胞や制御性 T 細胞の表面に発現しているケモカイン受容体であり、正常状態では皮膚などの末梢組織へのメモリー T 細胞のホーミングに重要な役割を果たしている。CCR4 は CTCL や成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma：ATL) などのリンパ腫細胞にも高率に発現しており、抗 CCR4 抗体である mogamulizumab はリンパ腫細胞表面の CCR4 に結合し、antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) により抗腫瘍効果を発揮する。また、制御性 T 細胞を排除することにより抗腫瘍活性がさらに増強することが考えられている。

Mogamulizumab は本邦では 2012 年に再発性・難治性の ATL に対して承認され、2014 年には再発性・難治性の CCR4 陽性 PTCL および CTCL に対して適応追加承認された。これらの適応症に対しては末梢血リンパ球または生検組織での CCR4 発現をコンパニオン診断キットで確認する必要があったが、2018 年に CTCL に対しては CCR4 発現に関する要件が見直され、CCR4 発現の確認が必須でなくなった。それに伴い、従来は

1 mg/kg, 1 週間隔で 8 回まで投与であったのが, 同用量で 1 週間隔投与を 5 回行い, その後 2 週間隔投与と用法が変更され, 投与回数の制限がなくなった。

本邦で実施された mogamulizumab の第 II 相臨床試験は全身療法施行後に再発した PTCL 29 例, CTCL 8 例 (病期 IIB 以上の菌状息肉症 7 例, 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫 1 例) を対象として行われた。その結果, 菌状息肉症に対しては mSWAT で評価し, 奏効率は 29% (部分奏効のみ) であった¹⁴⁰⁾。

海外の CTCL 38 例 (病型は菌状息肉症 21 例, セザリー症候群 17 例, 病期は IB~IIA 4 例, IIB 以上 34 例) を対象とした第 II 相臨床試験では皮膚病変は mSWAT, リンパ節は PET/CT, 末梢血病変はフローサイトメトリーで評価し, 奏効率は菌状息肉症の皮膚病変では 33%, リンパ節病変は 15%, 末梢血病変は評価対象が 2 例と少ないものの 100% であった。セザリー症候群に対してはそれぞれ 53%, 33%, 94% であり, 菌状息肉症よりもセザリー症候群で奏効率が高かった¹⁴¹⁾。有害事象は本邦の臨床試験では血液毒性, 発熱, 発疹が多く, PTCL および CTCL の両者を含むデータであるが, 血液毒性ではリンパ球減少症が最多で 81% (grade 3 以上 73%), 発熱 30% (grade 3 以上 0%), 発疹 51% (grade 3 以上 11%) であった¹⁴⁰⁾。頻度は低いものの, 注意すべき有害事象として中毒性表皮壊死融解症や B 型肝炎ウイルスによる肝炎の悪化, 腫瘍崩壊症候群などがある。

Mogamulizumab と vorinostat との非盲検化第 III 相ランダム化比較試験では⁶⁸⁾, 適格規準に CCR4 発現は問わず, 少なくとも 1 種類の全身療法に抵抗性の CTCL 372 例 (菌状息肉症 204 例, セザリー症候群 168 例) を mogamulizumab 1 mg/kg 群 (1 週間隔 5 回投与, その後 2 週間隔) と vorinostat 400 mg/日連日内服に割り付けている。主要評価項目は無増悪生存期間であり, 副次評価項目である奏効率は皮膚病変が mSWAT, リンパ節・臓器病変が画像診断, 血液病変はフローサイトメトリーで行い, 評価者は盲検化されたこれらのデータで評価を行っている。無増悪生存期間中央値は mogamulizumab 群 7.7 カ月, vorinostat 群 3.1 カ月 ($P < 0.0001$) で, 奏効率は mogamulizumab 群では 28% (52/186 例), vorinostat 群では 5% (9/186 例) ($P < 0.0001$) であり, いずれも mogamulizumab が有意に優れていた⁶⁸⁾。奏効率については皮膚病変での CCR4 発現率によるサブ解析も行われており, mogamulizumab, vorinostat とともに CCR4 発現率で奏

効率に差がない結果となっている。

なお, ATL を対象としたデータであるが, 造血幹細胞移植前の mogamulizumab 投与により GVHD が重症化する可能性があり^{142, 143)}。特に移植前 50 日以内の mogamulizumab 投与により重症 GVHD のリスクが高まると報告されている¹⁴²⁾。Mogamulizumab の最終投与後 200 日以上経過してから造血幹細胞移植を行った 8 例の菌状息肉症/セザリー症候群を対象とした後ろ向き症例集積研究では, 非血縁者 HLA ミスマッチ移植 1 例に grade 4 の消化器 GVHD を生じたのみであるが¹⁴⁴⁾, 移植対象となりうる患者に投与する場合には事前に治療計画について血液内科医と協議しておくことが望ましい。

NCCN ガイドライン (Version. 2, 2024) では, mogamulizumab は, 病期 IB~III の菌状息肉症およびセザリー症候群 (末梢血セザリー細胞数に関わらず) に対して, 全身療法として推奨されている⁴⁾。

2) Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin は抗 CD30 抗体に微小管重合阻害薬である monomethyl auristatin E (MMAE) を結合した抗体薬である。細胞表面の CD30 に結合した後, エンドサイトーシスで細胞質内に取り込まれて MMAE が遊離して微小管重合を阻害し, 細胞分裂を停止させる。米国では 2011 年, 本邦では 2014 年に再発性または難治性の CD30 陽性ホジキンリンパ腫および未分化大細胞型リンパ腫に承認された。さらに米国では 2017 年に再発性または難治性原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫および CD30 陽性菌状息肉症にも承認された, 本邦では 2019 年 12 月から T 細胞リンパ腫に対する適応症が CD30 陽性再発性または難治性未分化大細胞リンパ腫から CD30 陽性 PTCL に変更され, 2023 年 11 月には再発または難治性の CD30 陽性 CTCL が追加された。これにより CTCL 全体に幅広く投与可能な症例が増えた。

ホジキンリンパ腫に対しては奏効率 53~75%, CR 率 18~46%, 未分化大細胞型リンパ腫に対する奏効率は 63~100%, CR 率は 57~80% と報告されている¹⁴⁵⁾。32 例の菌状息肉症/セザリー症候群 30 例を対象とした第 II 相試験では奏効率は 70% であった。対象となった症例の CD30 陽性細胞の割合は中央値で 13% (range: 0%~100%) であり, CD30 陽性率が 5% 未満の症例は 5% 以上の症例よりも奏効率が有意に低かったと報告されている¹⁴⁶⁾。

CD30 陽性 CTCL (菌状息肉症および原発性皮膚未

分化大細胞型リンパ腫)を対象とした非盲検化第III相ランダム化比較試験では、brentuximab vedotinとbexaroteneまたはmethotrexateの2群の比較で⁶⁷⁾、4カ月以上持続する奏効率は全コホートでそれぞれ56.3%、12.5%とbrentuximab vedotin群で有意に高かった($P<0.001$)。Brentuximab vedotin群では菌状息肉症48例に対する奏効率65%、4カ月以上持続する奏効率50%、CR率10%であった。原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫16例に対する奏効率75%、4カ月以上持続する奏効率75%、CR率は31%であった。一方、bexaroteneまたはmethotrexate群では菌状息肉症49例に対する奏効率16%、4カ月以上持続する奏効率10%、CR率0%で、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫15例にする奏効率は33%、4カ月以上持続する奏効率は20%、CR率は7%であった⁶⁷⁾。Brentuximab vedotinはbexaroteneやmethotrexateよりも奏効率が高いだけでなく、奏効持続期間でも優れている結果であった。また、無増悪生存期間はbrentuximab vedotin群がbexaroteneまたはmethotrexateの群よりも有意に延長していた。Brentuximab vedotin群で有害事象が最も多いのは末梢神経障害であり45% (grade 3以上5%)に生じている。その他には嘔気、下痢がそれぞれ30%、発疹が11%であり、稀ながら重要な有害事象としては進行性多巣性白質脳症、腫瘍崩壊症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群があった。

Brentuximab vedotinはEORTC consensus recommendation 2023では菌状息肉症の病期IIB以上における一次治療の1つとして言及されている²⁾。NCCNガイドライン (Version. 2, 2024)では、前述のように病期IB以降の菌状息肉症において、病期IVや大細胞転化例を含めて、全身療法として推奨されている⁴⁾。

3) Denileukin diftitox

IL-2にジフテリア毒素を結合した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2021年3月に再発または難治性のPTCL・CTCLへの適応で承認された。

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/セザリー症候群患者を対象にした第III相試験では、1日9 µg/kgまたは18 µg/kgのdenileukin diftitoxを5日間連続静注投与し21日間隔で最大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¹⁴⁷⁾。投与量による有意差はなく、全コホートでは奏効率30%、CR率10%、奏効持続期

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capillary 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/セザリー症候群患者を対象としたプラセボ群とのランダム化比較試験において、denileukin diftitox群の奏効率・無増悪生存率はプラセボ群よりも高いことが確認されている¹⁴⁸⁾。また、denileukin diftitoxはCD25発現の有無でCR率に差がないことが示されているが、奏効持続期間はCD25陽性群が長い傾向にある¹⁴⁹⁾。

本邦での再発性または難治性のPTCLおよびCTCLを対象とした第II相臨床試験ではCTCLへの奏効率は31.6%、無増悪生存期間中央値は4.2カ月であった¹⁵⁰⁾。主な有害事象はAST/ALTの上昇、低アルブミン血症、リンパ球減少、発熱であった。また、重篤な有害事象として横紋筋融解症による死亡例が報告されている。本試験では新規薬剤治療歴のある患者でも奏効率は53.8% (CTCLは8例中4例、PTCLでは5例中3例)であり、再発・難治例への効果も期待される。

4) Alemtuzumab

ヒト化抗CD52抗体であり、これまでの報告では進行期菌状息肉症およびセザリー症候群に対する奏効率は38～55%であり^{151～154)}、39例の症例集積研究では6例 (15%；セザリー症候群5例、菌状息肉症1例)で2年以上の無増悪生存が認められている¹⁵⁴⁾。標準投与量 (30 mg/日、週3回点滴静注)では骨髄抑制や感染症が高頻度に生じるため^{152, 153)}、セザリー症候群に対して低用量 (10～15 mg/日、隔日皮下注)での有効性が検討されており、低用量でも奏効率の低下なく、有害事象は減少すると報告されている^{155, 156)}。

欧米のガイドラインではセザリー症候群の選択肢の1つに挙げられているが、造血器腫瘍に対しては未承認である。本邦では再発または難治性の慢性リンパ性白血病に承認されているが、菌状息肉症/セザリー症候群に対しては未承認である。

(8) 化学療法

菌状息肉症では、病期や大細胞型形質転換の有無などによって、殺細胞性抗がん剤による化学療法が選択肢となる。しかし、効果を維持するためには、一般的に長期間にわたり治療を継続する必要がある。このため、進行期症例を除いて、より忍容性が高い薬剤の単剤療法が中心となる。CHOP (cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone) 療法などの

多剤併用化学療法は、大細胞転化例や、内臓病変陽性例など、菌状息肉症の一部の症例に対して限定的に行われる。同種造血幹細胞移植待機中の病勢制御のために多剤併用化学療法が用いられることがある。菌状息肉症/セザリ－症候群に対する化学療法のうち、methotrexateなどの古典的な薬剤では臨床試験での評価が行われていない。また、臨床試験が行われているものでも、現在用いられているようなコンセンサスを得た効果判定規準を用いていないものが多い点に留意する必要がある。

1) 多剤化学療法と単剤化学療法の効果比較

全病期の菌状息肉症を対象にしたランダム化比較試験では、初回治療として全身皮膚電子線照射 (total skin electron beam therapy: TSEBT) + 多剤併用化学療法群と、HN2外用療法 + 局所放射線照射 + 内臓病変への methotrexate (MTX) 内服療法群の効果が比較されている¹⁵⁷⁾。ちなみに後者では治療抵抗性の場合、PUVA, TSEBT 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デザインとなっている¹⁵⁷⁾。奏効率と CR 率 (38% vs 18%, $P=0.032$) はいずれも前者が有意に優れていたが、毒性は前者が強く、CR が得られても多くは再発し、両群間の無病生存期間および全生存期間に有意差はなかった。また、各病期で比較しても両群間の全生存期間に有意差はなかった。この結果より、早期 (病期 IA～IIA) の菌状息肉症に対する初回治療として多剤併用化学療法は行うべきではなく、多剤併用化学療法の主な適応は局所療法に抵抗性、あるいは低分子化合物、抗体薬、単剤細胞傷害性抗腫瘍薬などによる全身療法に抵抗性の病期 IB～IIIB (特に病変が広範囲の病期 IIB) と皮膚外病変を伴う病期 IVA1～IVB の菌状息肉症/セザリ－症候群であると考えられる。

菌状息肉症/セザリ－症候群に対して、さまざまな単剤あるいは多剤併用レジメンが試みられているが、奏効期間は通常短く、生存期間の延長に寄与しない¹⁵⁸⁾。単剤化学療法の奏効率は 62%, CR 率 33%, 奏効持続期間は 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¹²¹⁾。また、多剤併用化学療法の奏効率は 81%, CR 率 38%, 奏効持続期間は 5～41 カ月であり、単剤化学療法と比べて大差はない¹²¹⁾。

2) 多剤併用化学療法

進行期菌状息肉症/セザリ－症候群に対する CHOP

療法を代表とした 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 編のランダム化比較試験¹⁵⁹⁾と 1 編の症例報告¹⁶⁰⁾がある。奏効率は 90%, CR 率は 40% 程度であるが、奏効持続期間は 6 カ月以内であり、doxorubicin を含むか否かにかかわらず、長期奏効は期待できない^{159, 160)}。第 3 世代の多剤併用化学療法である VICOP-B (etoposide + idarubicin + cyclophosphamide + vincristine + prednisone + bleomycin) 療法の進行期菌状息肉症に対する効果を評価した 1 編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¹⁶¹⁾。したがって、再発・治療抵抗性症例に対する化学療法は姑息的治療として位置づけられ、より優れた効果のある単剤・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化学療法が望ましい。

3) 単剤化学療法

① MTX

報告は最も多いがランダム化比較試験はない。後ろ向き研究では、低用量 MTX 単剤療法により、T2 では奏効率 33%, CR 率 12%, 奏効持続期間中央値 15 カ月と報告されているが、T3 では CR 率は 0% であった¹⁶²⁾。同一施設における T4 の紅皮症型菌状息肉症およびセザリ－症候群を対象にした後ろ向き研究では、奏効率 58%, CR 率 41%, 奏効持続期間中央値 31 カ月と報告されている¹⁶³⁾。なお、悪性リンパ腫は内服用剤型の methotrexate の適応症に含まれておらず、保険適用外である。

② Etoposide (VP-16)

海外では多剤併用化学療法の一部として用いられることが多く、単剤での治療効果を検討した論文はほとんどない。進行期および他の治療に抵抗性の早期菌状息肉症に対する etoposide 単剤療法の後ろ向き研究では、投与経路・用法・用量が統一されていない (経口投与: 50 mg/日隔日から 100 mg/日連日, 点滴静注: 150 mg 1 週間隔) 13 例の奏効率は 69% であった¹⁶⁴⁾。本邦では菌状息肉症/セザリ－症候群に対して低用量 etoposide (25 mg～50 mg/日) 内服療法が用いられることが多く¹⁶⁵⁾、副腎皮質ステロイド内服との併用が多いが、臨床試験は国内外ともに施行されていない。Etoposide は本邦では再発性または難治性の悪性リンパ腫に保険適用がある。

③ Gemcitabine

ランダム化比較試験はないが、既治療の進行期菌状息肉症 (病期 IIB/III) を対象に含む第 II 相単群試験に

て、菌状息肉症の患者において奏効率 70%、CR 率 10% と報告されている¹⁶⁶⁾。進行期菌状息肉症（病期 IIB/III）/セザリー症候群を対象に含む gemcitabine の初回治療効果を検討した第 II 相単群試験では、菌状息肉症では奏効率 73%、CR 率 23% であったが、セザリー症候群には無効であった¹⁶⁷⁾。これらの試験対象には菌状息肉症/セザリー症候群以外の皮膚病変を伴う PTCL 患者も含まれ、菌状息肉症患者のみでの奏効持続期間は報告されていないが、CR が得られた患者全体の奏効持続期間中央値は 10～15 カ月であった^{166, 167)}。

他の施設での第 II 相試験でも主に進行期菌状息肉症からなる CTCL に対して同様な結果が報告されており¹⁶⁸⁾。単剤での効果が期待できる薬剤といえる。Gemcitabine は本邦では再発性または難治性の悪性リンパ腫に保険適用がある。

④ Pegylated liposomal doxorubicin

ランダム化比較試験はないが、2 編の第 II 相試験と 2 編の後ろ向き研究がある^{169～172)}。進行期菌状息肉症/セザリー症候群に対する単剤療法で奏効率 56～87%、CR 率 20～42%、奏効持続期間中央値は 5～12 カ月と報告されている^{169～172)}。うち、1 編の後ろ向き研究では、病期 IVB の菌状息肉症でも 30% に部分奏効が得られている¹⁷²⁾。したがって、単剤で効果が期待できる薬剤といえるが、本邦では菌状息肉症/セザリー症候群に対して適用がない。

⑤ Pralatrexate

ランダム化比較試験はないが、米国での PTCL を対象とした pralatrexate 単剤療法の単群第 II 相試験¹⁷³⁾には 12 例の大細胞転化を伴った菌状息肉症患者が含まれており、その中央判定での奏効率は 25%、奏効持続期間中央値は 2.2 カ月、研究者判定での奏効率は 58%、奏効持続期間中央値は 4.4 カ月であった¹⁷⁴⁾。また、再発・難治性の菌状息肉症/セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫を対象に本薬剤の推奨用量を探索する臨床試験が 1 編ある。現在、再発・難治性 PTCL に承認されている 30 mg/m² 1 週間隔 6 週投与、1 週休薬とは異なる、15 mg/m² 1 週間隔 3 週投与、1 週休薬を適量としており¹⁷⁵⁾。同用量で投与された 29 例で奏効率 45%、CR 率 3.4% であった¹⁷⁵⁾。単剤で効果が期待できる薬剤であるが、本邦で承認された用法・用量とは異なる。

本邦では、CTCL を含まない PTCL を対象とした単群第 II 相試験が行われ¹⁷⁶⁾、奏効率 45% であった。その結果をもとに、2018 年に再発・難治性の PTCL に承

認された。本邦では菌状息肉症/セザリー症候群に対して適用がない。

⑥ プリン誘導体

1990 年代に進行期菌状息肉症/セザリー症候群に対する有効性が検討された。Pentostatin（本邦保険適用外）は 1 編の後ろ向き研究および 2 編の単群第 II 相試験では、菌状息肉症で奏効率 0～57%、CR 率 0～14%、セザリー症候群で奏効率は 33～71%、CR 率 5～29% と報告されており、菌状息肉症の成績はセザリー症候群よりもやや劣る傾向にある^{177～179)}。NCCN ガイドライン（Version. 2, 2024）⁴⁾では pentostatin は再発・難治症例に対する選択肢の 1 つとして記載されているが、本邦では保険適用外であり、現在は製造販売が中止されている。

4) 化学療法と他の全身療法との治療順

最近、オーストラリアと米国のグループからそれぞれの施設で治療を行った菌状息肉症/セザリー症候群の治療法（化学療法、retinoid、IFN- α 、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬、同種移植、自家移植等）ごとの有効性を、次の治療に切り替えるまでの期間（time to next treatment：TTNT）を指標として評価した後ろ向きコホート研究が報告された^{180, 181)}。いずれの報告も薬剤選択の背景因子が検討されておらず、一次治療や二次治療以降などの治療順、対象患者の病期など、さまざまなバイアスがあるデータであるが、TTNT は retinoid や IFN、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬などが化学療法より長い可能性が示唆されている。また、本邦を含む 21 施設（欧州 14、米国 4、オーストラリア 1、ブラジル 1、本邦 1）における、臨床病期 IIB 以上の進行期菌状息肉症/セザリー症候群患者（2007 年～2014 年）853 例を対象とした国際共同後ろ向き研究では、米国では初期治療が他国と異なることが示されたが、多剤併用化学療法の選択率には地域差が少なかった。また、初期治療の違いは予後因子とはならなかったが、死亡と治療変更を競合リスクとすると、初期治療として単剤化学療法および多剤併用化学療法を選択した群では、死亡に対する相対リスクが上昇していることが明らかになっている³⁶⁾。

菌状息肉症/セザリー症候群に対しては同種骨髄移植以外の治療の目標は症状の緩和であり、多剤・単剤にかかわらず化学療法による無増悪生存期間の長期延長は期待しにくい。セザリー症候群の初回治療として化学療法を選択しないのがコンセンサスとなっている¹⁸²⁾。進行期菌状息肉症では従来選択されることが多

かった MTX や etoposide の他に、前述した化学療法、分子標的薬などのさまざまな全身療法の選択肢が増えている。進行期菌状息肉症（病期 IIB 以上）に対する全身療法の選択については CQ3～6 で取り上げており、詳細はそちらを参照されたい。

(9) 放射線療法

菌状息肉症/セザリ－症候群は放射線感受性が高いため、固形がんよりも低い線量での放射線療法で効果が期待できる。菌状息肉症/セザリ－症候群に対する放射線療法は、局所照射と全身皮膚照射に大別され、skin-directed therapy (SDT) の1つとして病期 IA～IVB の全病期で用いられる。病期 IA では、根治的治療として局所照射が選択肢となるが、放射線療法単独の効果を外用療法や紫外線療法といった他の SDT と比較した試験はない。病期 IB 以上では、SDT、全身療法に加えて放射線療法が用いられる。主に他治療に抵抗性の局面・腫瘍性病変に対して緩和的治療として行われ、病変の範囲に応じて、局所照射と全身皮膚照射を含む広範囲皮膚照射が使い分けられる。

放射線療法の線量や照射野設定等については、2015 年に発表された International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) によるガイドライン¹⁸³⁾、NCCN ガイドライン (Version. 2, 2024)⁴⁾、2023 年に改訂された EORTC によるガイドライン²⁾が参考になる。近年の動向として、緩和療法として行う局所照射・全身皮膚照射の低線量化が挙げられる。従来 20～36 Gy の線量投与が一般的であったが、近年は局所照射・全身皮膚照射ともに 8～12 Gy を用いた低線量照射が見直されている。CR 率や奏効持続期間は線量が高いほうが良好な傾向にあるが、有害事象は線量依存性に頻度・重篤度とも上昇し、また再発は避けられない。したがって、低線量照射は有害事象の低減、治療期間の短縮、再照射の機会増加や複数部位への対応の容易さなどの利点がある。しかし、従来線量と低線量のどちらがよいかは明確でない。詳細については本ガイドライン CQ7 (菌状息肉症への低線量 (総線量 4～20 Gy) 電子線照射は、従来線量 (総線量 20～40 Gy) 電子線照射と比べて勧められるか?) を参照されたい。

1) 局所照射

①治療対象

病期 I～IV の全病期における局所療法の1つであり、斑・局面・腫瘍いずれの病変においても適応となる。

②照射法

皮膚病変の厚み・深達度に応じて、線質 (電子線か

X 線) を選択する。通常、飛程が短く皮膚表面の線量を確保しやすい電子線を用いる。電子線・X 線いずれを使用しても、皮膚表面から一定の深さで最大線量となるビルドアップ効果によって皮膚表面線量が低下するのを防ぐため、照射部位に適切な厚みのボラス (人体の組織に近い組織等価物質) を置いて皮膚表面に処方線量が投与されるよう工夫する。斑病変は、6 MeV の電子線+ボラス、局面病変は 6～9 MeV の電子線+ボラスが一般的である。腫瘍病変は、腫瘍の厚みや深達度に応じて電子線のエネルギーを調整する。深部方向の線量が低下する腫瘍径が大きい病変や、1 方向からの照射では線量の均一性が保てない照射範囲・部位などでは、電子線に替わり X 線を用いる。照射範囲は、病変に通常 1～2 cm のマージンを加えて設定する。孤発性病変で根治を目指す場合には 2 cm 以上のマージンが用いられる^{184, 185)}。

③線量

孤発性病変で根治を目指す場合、24～30 Gy の線量を 1 回線量 1.8 か 2.0 Gy で投与する通常分割照射が用いられる。ILROG ガイドラインでは、ほとんどの症例がより低い線量で効果が見込めるため、20～24 Gy が推奨されている¹⁸³⁾。前述したように緩和的治療として行う場合、4～12 Gy の低線量照射も選択可能である。ただし、8～12 Gy の低線量照射による奏効率が 90% 以上^{186～188)}である一方、4 Gy (2 Gy×2 回) の低線量照射では 30% 未満の低い CR 率¹⁸⁶⁾や 8 Gy と比較した奏効率の低下¹⁸⁷⁾が報告されているため、8 Gy 以上の線量が妥当と考えられる (線量と治療成績の詳細は CQ7 を参照のこと)。再照射についても 8～12 Gy であれば安全とされるが¹⁸⁵⁾、一般的に、放射線療法では 1 回線量が高いと晩期障害のリスクがあがるため、線量分割 (1 回線量と総線量) は皮膚の状態、照射部位の累積線量や期待生命予後等を考慮して決める。

④有害事象

主に皮膚炎である。発赤、びらん、潰瘍、水疱形成、色素沈着、毛細血管拡張など。部位によっては脱毛、角膜炎も生じる。

2) 全身皮膚照射

①治療対象

病期 I～IV の全病期における治療方法の1つである。

②照射法

電子線を用いた TSEBT が行われ、TSEBT の照射法に関するガイドラインが EORTC より発表されている¹⁸⁹⁾。TSEBT の照射法はいくつかあるが、スタン

フォード法が最もよく用いられている¹⁹⁰⁾。スタンフォード法では、体全体を照射野に含めるために、通常 100 cm である放射線治療装置の線源と皮膚表面間の距離（source-surface distance : SSD）を 300 cm 以上とした long-SSD 法が用いられ、患者の前にアクリル板を置いた状態でガントリを水平方向から頭尾に振った 2 門から照射を行うことで線量の均一化を図る。患者は、6 つの体位（方向）（anteriorposterior : AP, posterioranterior : PA, left posterior oblique : LPO, right posterior oblique : RPO, left anterior oblique : LAO, right anterior oblique : RAO）をとり、1 日 3 方向、2 日間で計 6 方向からの照射を 1 サイクルとし、1 サイクルで 1.5~2.0 Gy の線量を投与するのが一般的である。4 MeV 以上の電子線を用いて¹⁸⁹⁾、皮膚表面に処方線量（最大線量）が投与され、皮膚表面から 0.7~1 cm の深さで 80% 処方線量となることを目指す¹⁸³⁾。また、血液毒性を避けるため光子の混入に伴う骨髓線量を 0.7 Gy 未満とすることが推奨されている¹⁸⁹⁾。頭頂、乳房下、会陰、足底など線量が低下する部位には必要に応じて局所照射を追加する。また、鼻、手首、前腕、陰茎、陰囊など過線量となる部位の遮蔽と鉛コンタクトレンズなどによる眼の遮蔽を検討する¹⁸⁹⁾。スタンフォード法による TESBT は、通常 1 回（1 日）に 1 時間以上の治療時間を要し、立位のまま上肢を体幹から離れた体位を保持するため患者の負担が大きい。したがって、高齢者など脆弱性のある患者は実施が困難となりうる。さらに、治療準備から実施にさまざまな工夫やリソースが必要であり、本邦で施行可能な施設は限られる。

近年、トモセラピー®を用いた全身皮膚照射が試みられており、2013 年の最初の症例報告以降、報告が増えている¹⁹¹⁾。スタンフォード法による TSEBT と比べて、仰臥位で治療が可能であるため患者の負担が少ないこと、放射線治療計画装置で線量分布を作成・視覚化できること、腫瘍形成や腋窩・鼠径リンパ節転移など皮膚から深さがある病変への線量も確保できること、などが利点として挙げられる。一方で、トモセラピー®では 6 MV の X 線を用いて照射を行うため、皮膚表面線量確保の不確実性や深部線量増加に伴う有害事象発現などの課題がある。本邦からの報告では、トモセラピー®を用いて体幹部+上肢の皮膚照射を行った皮膚リンパ腫症例の 94% に grade 3 以上の骨髓抑制が生じており¹⁹²⁾、実施にあたっては骨髓抑制を念頭に対応する必要がある。

③線量

線量は 8~36 Gy が用いられる。線量が高いほど良好な CR 率が期待できるため¹⁹³⁾、従来、30~36 Gy/20~36 サイクル/6~10 週が標準とされてきた¹¹⁴⁾。しかし、近年 8~12 Gy の低線量照射も高い奏効率が得られることが示され^{194~198)}、治療期間の短縮や再照射の機会増加など利点が多いことから低線量照射も選択可能である（詳細は CQ7 を参照）。

④有害事象

皮膚炎（紅斑、落屑、びらん、水疱、皮膚乾燥、色素沈着）、脱毛、爪の脱落・変形、手足の浮腫、唾液腺障害・口腔乾燥、二次がんなどが挙げられる。

(10) 造血幹細胞移植

造血幹細胞移植には大きく分けて自家造血幹細胞移植併用大量化学療法（以下、自家移植）と同種造血幹細胞移植（以下、同種移植）があり、自家移植は大量化学療法を行うための手段であるのに対し、同種移植は移植片対腫瘍効果に期待した治療である。同種移植は造血幹細胞の由来により、さらに骨髓移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植に分けられる。菌状息肉症/セザリ-症候群に対する造血幹細胞移植としては、主に同種移植が用いられている。

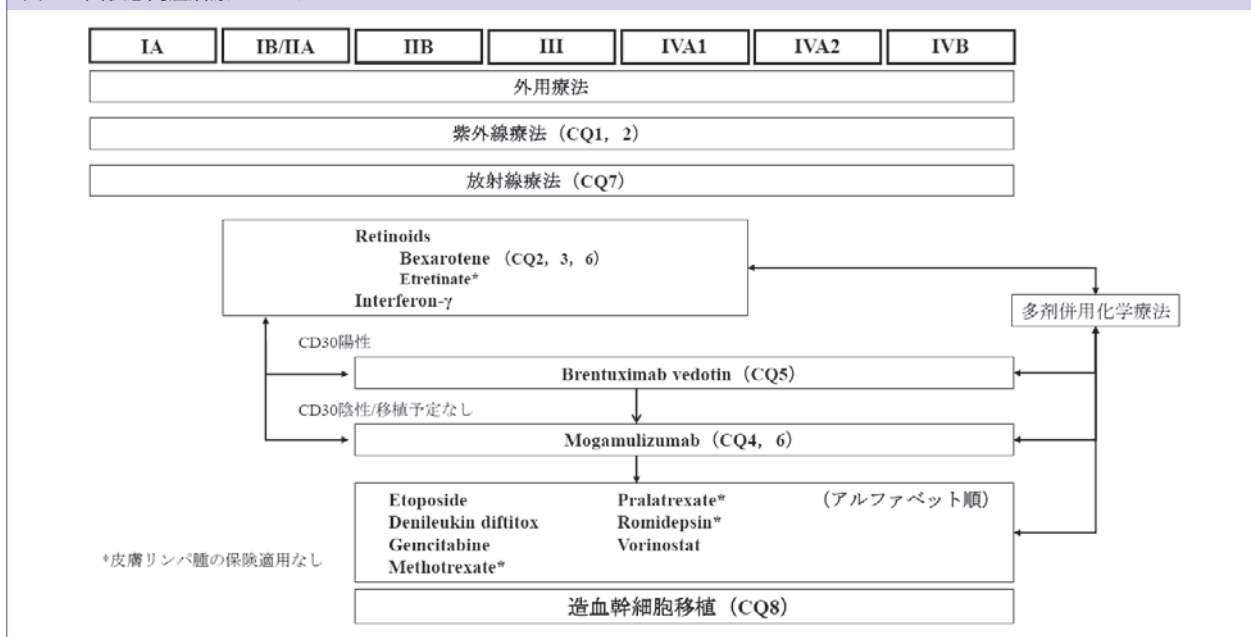
1) 自家造血幹細胞移植併用大量化学療法

自家移植は、予め患者自身の造血幹細胞を採取・凍結保存した後、骨髓破壊的な大量化学療法を行い、その後に造血幹細胞を解凍・輸注する治療である。リンパ腫に対して自家移植が有効な例としては、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の再発・難治例で、救援化学療法が奏効した場合などが挙げられる。自家移植の主な有害事象としては、粘膜障害（口内炎、下痢など）、骨髓抑制とそれに起因する感染症などがある。概ね 65~70 歳未満の臓器機能が保たれている患者であれば自家移植が可能である。菌状息肉症/セザリ-症候群に対する自家移植は、移植後早期再発が多いため勧められない¹⁹⁹⁾。

2) 同種造血幹細胞移植

同種移植では、移植に先立ち抗腫瘍効果と患者自身の免疫機能を抑制して拒絶を予防するため、抗腫瘍薬+/-全身放射線照射による前処置を行う。従来、同種移植前処置には不可逆的な骨髓抑制を来す骨髓破壊的前処置が用いられており、移植可能な患者が年齢 55 歳程度以下の臓器障害のない症例に限定されていたが、強い免疫抑制作用を保ちながら骨髓抑制やその他の臓器に対する影響が低い骨髓非破壊的前処置が開発さ

図5 菌状息肉症治療アルゴリズム



れ、近年では70歳程度にまで同種移植の適応が広がっている。

同種移植では、移植前処置関連毒性、GVHD、感染症などにより移植関連死亡（非再発死亡）を来すリスクがあり、その割合は20%程度とされている。同種移植に特徴的な合併症の1つであるGVHDは、ドナー由来のリンパ球が宿主（患者）の正常組織を非自己と認識して生じる免疫反応であり、病態により急性GVHDと慢性GVHDに大別される。軽症例ではステロイド軟膏等の局所療法での改善が期待できるが、重症例では全身ステロイド療法や免疫抑制薬を要するため、感染症のリスクがさらに高まる。また、主に移植後後期にみられる慢性GVHDは、患者の quality of life を低下させる原因となる。

3) 菌状息肉症/セザリ－症候群に対する同種造血幹細胞移植

同種移植は、造血器腫瘍のなかでも生命予後が不良と考えられる患者が対象となる。菌状息肉症/セザリ－症候群は、全体としては生命予後が良好であるが、進行期（病期 IIB 以上）の症例では、診断後の生存期間中央値は1～5年とされ、特に病期 IV や大細胞転化を来している場合の生命予後は不良である。本症に対して同種移植を施行した後、数年以上の無増悪生存を維持している症例や、同種移植後に再発を来した後、免疫抑制薬の中止やドナーリンパ球輸注により寛解に至った症例などが報告されており、同種移植の有用性

が示唆される。

European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) から、1997年～2011年に行われた菌状息肉症/セザリ－症候群 113例に対する同種移植の結果が報告されている²⁰⁰⁾。移植時の年齢中央値は48歳、病期はI～IIIが29例、IVが56例、不明が28例、前処置は75%で骨髄非破壊的前処置が用いられていた。生存者の観察期間中央値は73カ月で、1年および3年非再発死亡率は、26%、28%、1年および5年無増悪生存率は34%、26%、1年および5年生存率は56%、38%であった。同種移植後の原病の再発・再燃は50例（44%）でみられ、移植から再発・再燃までの期間の中央値は3.5カ月であった。

Center for the International Blood and Marrow Transplant (CIBMTR) から報告された、2000年～2009年に菌状息肉症/セザリ－症候群 129例に対して施行された同種移植の後ろ向き研究では、83人（64%）で骨髄非破壊的前処置が用いられており、年齢中央値は骨髄非破壊的前処置の患者で51歳、骨髄破壊的前処置の患者で44歳であった。全コホートの1年および5年非再発死亡率は19%、22%、1年および5年再発率は50%、61%であった。無増悪生存1年および5年生存率は31%、17%、1年および5年全生存率は54%、32%であった²⁰¹⁾。

本邦からは、日本造血・免疫細胞療学会/日本造血細胞移植データセンターの移植患者レジストリより、

2004年～2012年に菌状息肉症/セザリー症候群患者48例に行われた同種移植の成績が報告されている²⁰²⁾。年齢中央値は43.5歳で、移植時の疾患状態はCRと部分奏効がそれぞれ2例と10例で、残りの36例は再発・難治例だった。前処置は31例で骨髄非破壊的前処置が用いられており、3年無増悪生存率および生存率はそれぞれ19%、30%で、移植後2年の非再発死亡率と再発・再燃率は15.4%と65.9%であった。

上記の通り、これまでの報告は後ろ向き研究が中心であったが、同種移植と非移植治療を前向きに比較検証した適合対照試験（CUTALLO）が2023年に初めて報告された²⁰³⁾。対象は、独自に定義された3項目の予後不良指標（1. 1コース以上の全身療法に抵抗性または再発、2. 診断後2年以内の大細胞転化、3. ISCL/EORTC分類におけるN3のリンパ節浸潤または内臓浸潤）に1項目以上該当する進行期菌状息肉症/セザリー症候群で、移植ドナーを有する症例が移植群に、有さない症例が非移植群に割り付けられた。観察期間中央値12.6カ月で、傾向スコアマッチングによる移植群55例と非移植群44例のintent-to-treat解析にて、無増悪生存期間は移植群で有意に延長していた（無増悪生存期間中央値：9.0カ月 vs 3.0カ月、 $P<0.0001$ ）。全生存期間は、intent-to-treat解析では有意差を認めなかったものの、post-hoc per-protocol解析では移植群で有意に延長していた（ $P=0.018$ ）。Quality of lifeについても移植群で有意に良好であった（ $P=0.0050$ ）。本試験におけるこれらの結果は、進行期菌状息肉症/セザリー症候群に対する同種移植の効果を示したものである。

以上、同種移植は再発・難治性の進行期症例の予後が改善できる可能性があり、エビデンスの蓄積も進んでいる。しかし、他の治療法と比較して治療関連死亡割合が高いことが依然として大きな課題であり、その一因として、菌状息肉症/セザリー症候群では容易に皮膚バリアの破綻が生じるため、移植時における感染症のリスクが高いことが挙げられる。また移植後再発が多いことも問題であり、既報^{200, 202)}を踏まえると、移植前の治療により病勢が一定程度コントロールできた状態で移植に進むことが望ましい。移植可能な進行期症例に対する同種移植は重要な治療選択の1つであるため、CQ8（移植可能な進行期菌状息肉症（病期IIB以上）の患者に対して、同種造血幹細胞移植は薬物療法と比べて勧められるか？）で取り上げており、詳細はそちらを参照されたい。

1.2 原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖異常症

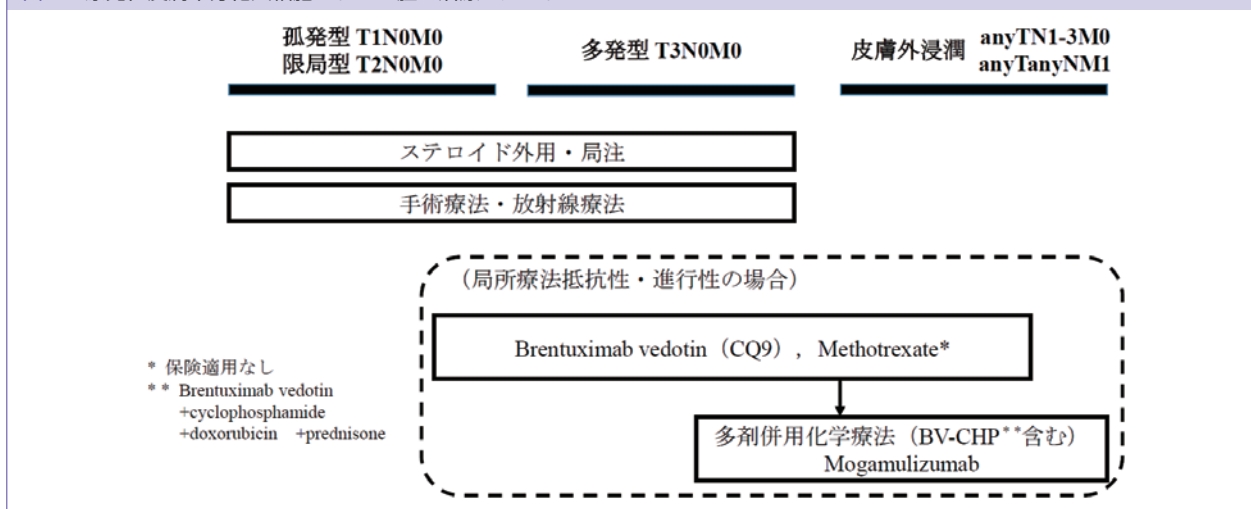
原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖異常症は、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫（primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, pcALCL）とリンパ腫様丘疹症（lymphomatoid papulosis, LyP）を包括した概念である。ともにCD30陽性の、多くは大型の異型リンパ球が真皮内に浸潤する像を取ることから、類縁疾患と考えられ、原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖異常症というカテゴリーを形成している。組織学的には両者を鑑別できないこともあるが、臨床症状・経過は大きく異なる。

（1）原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫

やや男性に多く、幅広い年代に発症する^{21, 22)}。臨床的には、単発性ないし多発性の紅色の結節、腫瘍、浸潤局面、皮下結節を呈し、ときに潰瘍化を伴う³⁸⁾。環状あるいは馬蹄形の浸潤性紅斑を呈することもある。多発する場合であっても、LyPのように、左右対称性に分布することは少ない。自然消褪傾向を示すことがあり、新生・消褪を繰り返す症例もある。病変の数、分布により、孤発型（T1）、限局型（T2）、多発型（T3）に分類される²⁸⁾。

組織学的には、大型異型細胞が真皮上層から皮下脂肪層にかけてシート状に増殖している像を示し、表皮向性はないかあっても軽度であることが多い³⁸⁾。異型細胞は、大型の核を有し、細胞質が豊富であり、ときに2核の鏡面像を示すReed-Sternberg細胞を混じる。好中球や好酸球などの炎症細胞の浸潤を伴うこともある。免疫組織化学染色では、腫瘍細胞はCD30陽性であり、通常CD4陽性、CD8陰性、anaplastic lymphoma kinase（ALK）陰性、cutaneous lymphocyte antigen（CLA）陽性である。CD3は陽性であることが多いが、陰性例も少なくない。また、CD25、細胞傷害性分子（perforin, TIA1, granzyme B）、CCR4がしばしば陽性となる。CD30は菌状息肉症や成人T細胞白血病・リンパ腫、節外性NK/T細胞リンパ腫などでも陽性になることがあり、治療法が大きく異なることから鑑別が必要になる。菌状息肉症にみられる紅斑・局面の有無や腫瘍細胞におけるHTLV-1プロウイルスのモノクローナルな組み込みの有無、Epstein-Barr virus-encoded small nuclear RNA（EBER）のin situ hybridizationなどにより鑑別が可能である。また、pcALCLの20%程度の症例や一部のLyPでDUSP22を含む

図6 原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫の治療アルゴリズム



6p25.3 における再構成が検出されている一方で、その他の皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) では、同様の再構成は認められず、鑑別点となる可能性が指摘されている^{204, 205)}。本邦の多施設共同研究⁴⁵⁾では pcALCL の 50% で DUSP22 の遺伝子再構成が陽性であった一方で、LyP や大細胞転化を来した菌状息肉症では陰性であったと報告されている。節性の ALCL、特に ALK 陰性の ALCL との鑑別も重要である。皮膚リンパ腫の定義上、初診時にリンパ節あるいは内臓臓器に浸潤があるものは、pcALCL とは診断しないことになっているが、皮膚病変とその領域リンパ節のみに浸潤があるような症例の場合、pcALCL のリンパ節浸潤と捉えた方がよい症例もある。

治療方針については以下に示す (図 6)。抗 CD30 抗体である brentuximab vedotin を含めた 1 編のランダム化比較試験⁶⁷⁾を除くと、pcALCL に関して、複数の治療法の有効性を比較検討した報告はない。一般的に pcALCL の予後は良好であり、比較的予後の悪い多発型でも、5 年生存率は 66~77% と報告されている^{40, 45)}。また、過去の報告をまとめた Kempf らの報告²⁰⁶⁾によると、pcALCL に対する CHOP (cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone) 療法を主とした多剤併用化学療法は 90% という高い完全奏効 (complete response : CR) 率を示すものの、62% で再発を認めており、根治的治療にはならないと考えられる。また、Hapgood らの報告⁴¹⁾によると、孤発型、限局型の場合、初期治療として多剤併用化学療法を行った場合、局所放射線療法を行った患者よりも病状進行が速いとされている。以上より、皮膚限局の pcALCL

の治療方針は多剤併用化学療法を避け、局所療法が中心となる。

前述のように自然消褪例もあることから、ステロイド外用、局注で消褪傾向があるか経過観察する選択肢もあるが、一般的には、孤発型、限局型では、手術療法あるいは局所放射線療法が一次治療となる。直接その 2 者を比較した研究はないが、過去の報告をまとめた Kempf らの報告²⁰⁶⁾によると、手術療法の CR 率は 100%、再発率は 43% であり、局所放射線療法の CR 率は 95%、再発率は 41% とほぼ同等の成績を示している。いずれの治療でも再発はみられるが、別項 (第 2 章、4.2 菌状息肉症/セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫) で述べたとおり本症の高い 5 年疾患特異的生存率から類推しても皮膚に限局した再発が予後の悪化に繋がるとは考えにくい。そのためすぐに治療強度を上げる必要はなく、同様に手術療法あるいは局所放射線療法で対応すれば良いと考えられる。多発型の場合でも、照射可能であれば、局所放射線療法が考慮される。局所放射線療法の線量に関してはオランダのグループ²⁰⁷⁾から孤発型、限局型では 20 Gy (2.5 Gy × 8 回) の照射が推奨されており、多発型や再発例には 8 Gy (4 Gy × 2 回) でも良いとされている。

局所療法で病変制御が困難な症例では、化学療法を含めた全身療法の使用を検討する。過去の報告では、低用量の methotrexate (5~25 mg/週) 単剤内服を一次治療とする報告が多かったが^{206, 208)}、海外第 III 相ランダム化比較試験 (ALCANZA)⁶⁷⁾において、pcALCL に対して brentuximab vedotin が methotrexate を含む対照群よりも奏効率が高いというデータが示された

（奏効率：75%（12/16例）vs 20%（3/15例））。本邦でも第Ⅱ相医師主導臨床試験²⁰⁹⁾を経てpcALCLにbrentuximab vedotinが保険適用された。この薬剤選択については、本ガイドラインCQ9（Skin-directed therapyによる治療が困難な原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫に対して、brentuximab vedotinはretinoid内服、methotrexate内服と比べて勧められるか？）で取り上げており、詳細はそちらを参照されたい。

これらの治療に不応な症例では、BV-CHP（brentuximab vedotin+cyclophosphamide+doxorubicin+prednisolone）療法を含む多剤併用化学療法を選択する。また、リンパ節浸潤あるいは内臓臓器浸潤などを来した症例でも、過去の報告のほとんどで多剤併用化学療法が選択され、CRが達成されており、多剤併用化学療法を行うことが望ましい^{206, 208, 210)}。CCR4陽性例では、mogamulizumabの使用を考えてもよい。

（2）リンパ腫様丘疹症

発症年齢はさまざまだが、中年に多く、pcALCLより若年に発症する傾向がある^{21, 22)}。小児例の報告もある。臨床的には、四肢を優位に長径1 cm程度までの紅色丘疹が新生しては、ときにびらん、痂皮化し、自然消褪することを繰り返す³⁸⁾。個疹の経過は数週から数カ月程度であり、左右対称性に分布することが多く、新旧の皮疹が混在する。

組織学的には、極めて多彩な病理像を呈し^{38, 206)}、CD30陽性の大型異型細胞が小型の反応性リンパ球とともに浸潤するtype A、小型の核にくびれをもつ細胞の浸潤するtype B、大型異型細胞がシート状に増殖するALCL様のtype C、腫瘍細胞の表皮向性が極めて強く、原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫様のtype D、腫瘍細胞の血管侵襲を伴うtype Eに分類される。基本的には組織像ではなく、臨床症状・経過を重視して診断をつける疾患である。また、前述のように、ごく一部に6p25.3の再構成を伴う症例も報告されており、組織型と別にLyP with 6p25.3 rearrangementというサブタイプも定義されている¹²⁾。

基本的には新生・自然消褪を繰り返す疾患であり、LyP自体は生命予後には影響しない。ただし、LyP患者の0～62%に2次性にあるいは同時に悪性リンパ腫を併発することが報告されている²¹¹⁾。合併する悪性リンパ腫としては、菌状息肉症が最も多く、ALCLがそれに次ぐ。このような2次性の悪性リンパ腫の合併を加味しても、LyPの予後は良好であり、死亡率は4～

6%と報告されている^{212, 213)}。実際に、LyPに合併する菌状息肉症の多くは病期IAであり、予後良好である²¹³⁾。組織型はLyPの経過・予後には影響を与えないが、type B、Cでは、悪性リンパ腫の併発が多く、type Dでは少ないとする報告がある²¹³⁾。自然消褪する疾患であり、患者に希望がなければ、治療の必要はない。ステロイド外用、紫外線照射はある程度有効である²⁰⁶⁾。掻痒が強い、びらんが多発するなど患者のQOLの低下が問題になる症例では、全身療法が考慮されるが、そのなかでは低用量のmethotrexate内服を推奨する報告が多い²⁰⁶⁾。

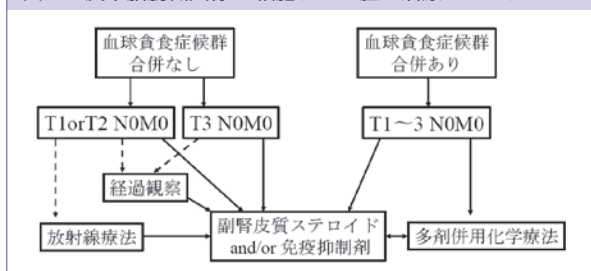
1.3 皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫

皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫（subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma：SPTCL）は皮下脂肪織に局限して浸潤するαβ型CD8陽性細胞傷害性T細胞によるリンパ腫と定義されている¹²⁾。皮膚リンパ腫に占める頻度は海外では約1%³⁸⁾、本邦では2.3%と報告されている²¹⁾。海外、本邦いずれも男女比0.5～0.55（男性/女性）で^{21, 46)}、女性に多い¹²⁾。あらゆる年齢に発症するが、40歳までの若年者に多い¹²⁾。臨床的には結節性紅斑様の皮下結節が多発する。下肢に好発し、体幹、顔面にも生じる⁶⁾。潰瘍化は稀で、6%と報告されている⁴⁶⁾。発熱や白血球・血小板減少、肝機能異常などの臨床検査値異常を認めることが多い。自己抗体陽性例もあり、全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群、関節リウマチ等の自己免疫疾患の合併が欧州の報告では19%、本邦報告例の集計でも約10%にみられている²¹⁴⁾。最近では深在性エリテマトーデスとSPTCLとの臨床・組織所見の類似性が報告されている^{215, 216)}。20～30%の症例に血球貪食症候群（hemophagocytic syndrome：HPS）を合併する。SPTCLの5年生存率は約80%であり、HPS非合併例では91%と生命予後良好であるが、HPSを生じた症例の5年生存率は46%と予後不良例が多い⁴⁶⁾。

（1）診断・検査

病理組織では皮下脂肪織にリンパ腫細胞が浸潤し、真皮への浸潤をほとんど認めない。小型から中型の異型細胞が脂肪小葉内に浸潤する小葉性脂肪織炎（lobular panniculitis）の像を示し、リンパ腫細胞が脂肪細胞を取り巻く“lace-like pattern”または“rimming”が有名であるが、本病型に特異的ではない。皮下脂肪織の壊死や核破砕像、浸潤した組織球による赤血球や核破砕物等の貪食像などが高頻度に見られる。免疫染

図7 皮下脂肪組織炎様 T 細胞リンパ腫の治療アルゴリズム



色ではリンパ腫細胞はCD3, CD8, granzyme B, TIA1 陽性, CD4, CD56 陰性である。CD30 陽性細胞がみられることもある⁶⁾。皮下に浸潤する $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫はかつて本病型と同じ疾患単位として分類されていたように²¹⁷⁾、HE 染色での鑑別困難な例がある。 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫を否定し、 $\alpha\beta$ T 細胞由来であることを確認するため、 β F1 陽性を証明するのが望ましい。

皮下脂肪組織以外に病変を生じることが極めて稀であるが、他のリンパ腫との鑑別のためCTやPET/CTでの全身検査が望ましい。また、PET/CTは潜在性病変の検出に有用である。理学所見や画像検査でリンパ節腫大や他臓器病変が疑われる所見がみられたら、積極的に組織検査を行う必要がある。他の病型のリンパ腫が否定され、HPSを示唆する全身症状、検査値異常がなければ骨髓検査は必須ではない。本邦を含むアジアでは、Epstein-Barr virus-encoded small nuclear RNA (EBER) のin situ hybridization 陽性例が報告されているが²¹⁴⁾、EBERは原則的には陰性である¹²⁾。EBER陽性をもって本病型を完全に否定はできないが、他の病型との鑑別を可能な限り厳密に行うべきである。また、近年HAVCR2 遺伝子のgermline 変異がSPTCL患者において、特にHPS発症例で多くみられることが注目されており、若年発症および無再発生存期間の短縮と相関する可能性が報告されている^{218～220)}。

(2) 治療 (図7)

1) HPS 非合併例

これまで、SPTCLに対しては副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬内服、局所放射線療法、単剤化学療法、多剤併用化学療法、造血幹細胞移植などさまざまな治療が報告されている。海外の皮膚リンパ腫ガイドラインで本病型が記載されているのはEuropetan Society for Medical Oncology (ESMO)³⁾、British Association of Dermatologist (BAD)¹⁾のみである。ESMOガイドラインではHPSを合併していない症例に対しては副腎

皮質ステロイドまたは免疫抑制薬が一次治療であり、単発か限局性病変の場合には放射線療法も勧められている。BADガイドラインでは副腎皮質ステロイドが有効であることが記載されているが、これらの治療法間で奏効率、奏効期間など比較された研究はなく、症例報告や症例集積研究のみである。

①内服療法

副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬は多くの症例で一次治療、再発後の再投与、あるいは他の治療での再発に対する二次治療として投与されているが、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の比較、あるいはこれら薬剤と抗がん剤の有効性を比較した報告はない。

Willemzeらの欧州多施設共同症例集積研究では63例中24例(38%)で多剤併用化学療法以外の全身療法が選択されている⁴⁶⁾。その内訳は副腎皮質ステロイド内服19例、cyclosporine 5例、chlorambucil 3例、methotrexate 2例などであり、これらの単独およびいずれかの併用が行われている。完全奏効(complete response: CR)は16例、部分奏効は5例、3例が安定または増悪であり、奏効率は88%と報告されている。CR16例中9例が再発しているが、そのうち5例は副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制薬内服により再度CRとなっている。再発病変に対してCHOP(cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone)などの多剤併用療法を施行されたのは8例であり、そのうち3例がCRとなっている。報告時点で14例は無病生存、6例は有病生存であり、4例が死亡しているが、うち3例がHPSを合併した症例であり、1例は他病死である。

Goらの2003年までにSPTCLとして報告された156例の文献レビューでは20例で副腎皮質ステロイド内服が初期治療として選択されており、奏効率50%(CR 30%, 部分奏効20%)であった²²¹⁾。Willemzeらの報告よりも奏効率が低いのは、 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫の症例が含まれているための可能性がある。CR例ではステロイド減量とともに6カ月以内に再発する例が多いが、HPSを合併していない4例では中央値で36.5カ月の長期寛解を示している。副腎皮質ステロイド内服以外ではcyclosporine 4例、cyclophosphamide 3例、methotrexate 2例、chlorambucil 1例であり、4例が部分奏効となったがCRはなかった。

これらの報告の他にもステロイド内服または免疫抑制薬の併用療法を初期治療として、あるいは多剤併用療法に不応性であった症例に対して施行しCRとなっ

た報告がみられる⁴⁶⁾。HPSを合併していないSPTCLは長期間にわたり寛解再燃をくり返す症例や自然寛解する症例があるなど生命予後良好であり、初期治療としては副腎皮質ステロイド内服などの侵襲が少ない治療が適切と思われる。しかし、至適用量、投与期間は検討されていない。また、副腎皮質ステロイド内服で効果がない場合には多剤併用化学療法が選択肢となる。

②放射線療法

前述のWillemzeらによる症例集積研究では63例のSPTCLに対し、初期治療として3例に放射線療法が選択されている⁴⁶⁾。いずれもCRとなっているが寛解期間の記載はない。そのうち1例では再発病変に対し再度放射線療法を施行し、CRとなっている。また、前述のGoらによる156例の文献レビューでは、四肢の限局性病変を有する11例に放射線療法が行われており、奏効率は81%（CR 36%，部分奏効45%）であった²²¹⁾。CRの1例は1年以上の長期寛解を示しているが、1例は数カ月で再発し、その他の症例の経過は不明である。CRに至っていない症例および再発例はその後全身化学療法を施行されているため、放射線療法のみで長期の寛解維持は難しいと考えられる。しかし、初回治療の奏効率は高いため、病変が小範囲に限局し、発熱や肝機能障害、血球減少、HPSなどの全身症状・高度な検査値異常がない症例に対しては治療選択肢の1つである。

③多剤併用化学療法

多剤併用化学療法が副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬よりも奏効率、奏効期間が優れているという明確なデータは得られていない。Willemzeらの症例集積研究では63例に対し、一次治療として31例にCHOPを主体とした多剤併用化学療法が施行されており⁴⁶⁾、奏効率は72%（CR 62%，部分奏効10%）であった。観察期間は記載されていないがCR症例の再発は2例のみであった。CR以外の症例のうち2例は副腎皮質ステロイド内服単独、副腎皮質ステロイドとmethotrexate併用でCRとなっている。

一方、Goらの156例の文献レビューでは、60例にCHOPを主体とした多剤併用化学療法が施行され、奏効率は53%（CR 35%，部分奏効18%）であった²²¹⁾。

このように多剤併用化学療法は副腎皮質ステロイド内服などの治療と奏効率に大差はなく、多剤併用化学療法が無効で副腎皮質ステロイド内服で寛解になった症例もあるため、HPSを合併していないSPTCLに対して多剤併用化学療法が副腎皮質ステロイド内服など

よりも明らかに有効という根拠は乏しい。これらの症例集積研究のデータは重症例に多剤併用化学療法を施行していた可能性があるため、選択バイアスが否定できないが、前述のようにHPS非合併例の5年生存率は91%であり、生命予後は良好である。約半数は初期治療として副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬が選択されているため、初期治療として化学療法が選択されていない症例でも生命予後は良好と推測される。SPTCLでは病初期にリンパ腫以外の皮下脂肪炎症との困難な症例があることから多剤併用化学療法はステロイドなどの治療で効果が乏しい場合、またはステロイド漸減により再発する症例が適応になると考えられる。

2) HPS 合併例

HPS合併例に対しては多剤併用化学療法、副腎皮質ステロイドともに奏効率は低く^{46, 221)}、多剤併用化学療法がHPS合併例に対して副腎皮質ステロイドよりも一概に効果が高いとは言えない。しかし、SPTCLの疾患関連死はほとんどがHPSであり、HPS合併例に対して多剤併用化学療法や造血幹細胞移植併用大量化学療法を施行し有効であった報告もある^{46, 221)}。多剤併用化学療法および副腎皮質ステロイド内服や免疫抑制薬内服などの免疫抑制的治療のいずれも状況によって選択されることがある。図7にSPTCLに対する治療指針を示す。

1.4 成人T細胞白血病・リンパ腫

(1) 概説

1) 疫学

成人T細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL)はヒトTリンパ指向性ウイルスI型(HTLV-1)が原因で発症する成熟T細胞腫瘍である。HTLV-1の感染経路には母乳を介した母子感染、性交渉による水平感染などがある。本邦におけるHTLV-1キャリアは110万人と推定されており、endemic area(流行地域)である九州、沖縄などの西南日本に多いが、近年ではこれまでendemic areaではなかった関東などで増加している²²²⁾。キャリアのうち毎年およそ1,000人がATLを発症していると推定されており²²³⁾、キャリアからのATLの発症率は約5%と考えられている²²⁴⁾。キャリア全体の男女比は男性がやや多いが、キャリア率は年齢とともに上昇し、その傾向は女性に顕著である。女性のキャリア率上昇は、水平感染による影響があると考えられている²²⁵⁾。最近の本邦における複数回の献血歴のある献血ドナーの調査で

表 10 成人 T 細胞白血病・リンパ腫、臨床病型の診断基準

	くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型
リンパ球数 (/μl)	<4,000	≥4,000	<4,000	
異常リンパ球数 * ¹	≥5% * ²	あり * ³	≤1%	あり * ³
Flower cell	* ⁴	* ⁴	なし	あり
LDH	≤1.5N	≤2.0N		
補正 Ca 値 (mg/dl)	<11.0	<11.0		
腫瘍病変				
リンパ節腫大	なし		あり	
皮膚病変	* ²			
肺病変	* ²			
肝腫大	なし			
脾腫大	なし			
中枢神経	なし	なし		
骨	なし	なし		
胸水	なし	なし		
腹水	なし	なし		
消化管	なし	なし		

空欄は他の病型で規定される条件以外の制約はないことを示す。N：正常値上限

*¹：形態的に明らかな ATL 細胞。*²：末梢血中の異常リンパ球が 5% 未満でくすぶり型と診断されるには、皮膚あるいは肺に組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。*³：末梢血中の異常リンパ球が 5% 未満で慢性型または急性型と診断されるには、組織学的に腫瘍病変が確認されることが必要である。*⁴：ATL に特徴的な flower cell が認められてもよい。

は、2013～2021 年で 5,017,916 人の適格反復献血者を追跡調査し、人口動態統計に基づいて算出した HTLV-1 抗体の陽転化数、すなわち水平感染者数が報告されている。推計水平感染者数は、男性で 1.54 人/10 万人・年、女性で 4.21 人/10 万人・年であり、思春期および若年成人世代では男女ともに新規感染者数の増加が観察された²²⁶⁾。

長崎県では 1987 年から、また鹿児島県や宮崎県などでも 1990 年代から母子感染対策が行われ、これらの地域ではキャリアが減少してきたが、関東や関西などの大都市圏でキャリアが増加した²²⁴⁾。このため 2011 年からは全国で妊婦検診における HTLV-1 抗体検査が公費負担となり、母子感染対策が開始されている。一方、対策が遅れている水平感染によるキャリアの増加が懸念されている。

ATL の発症年齢は 2010～2011 年の全国調査では中央値 67.5 歳と報告されており、1988～1989 年の調査での 58.4 歳、1996～1997 年の 61.1 歳と比較して高年齢化している²²⁷⁾。

2) 症状と診断、病型分類

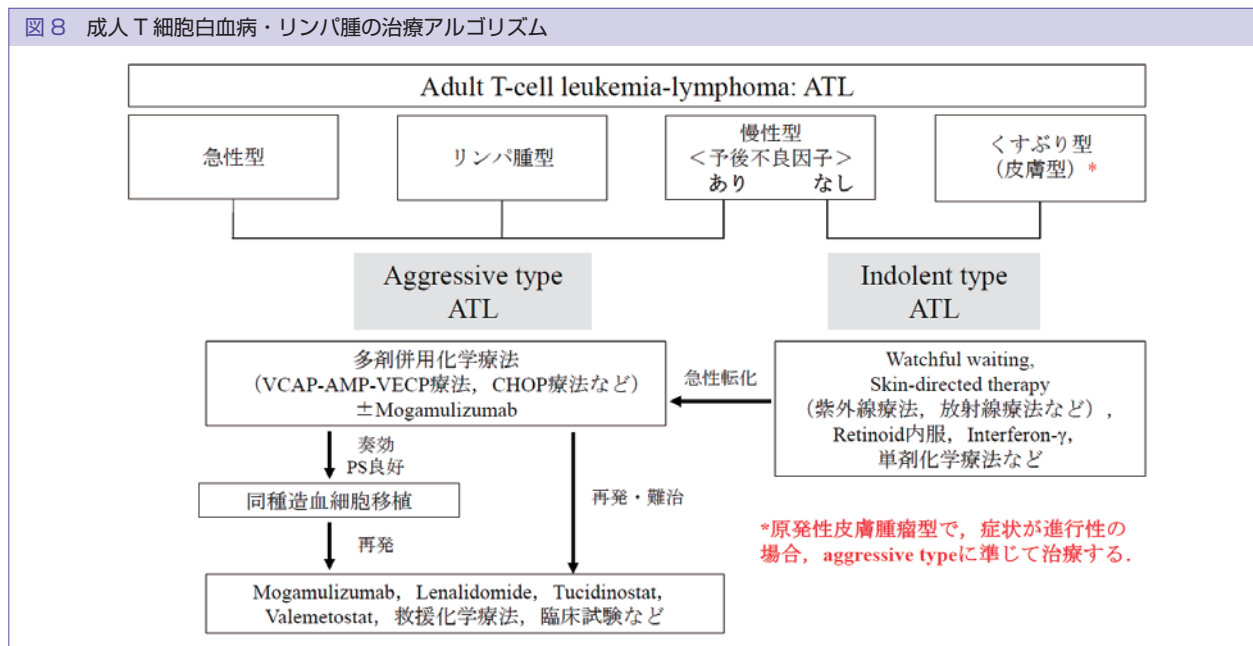
ATL 患者では高率に末梢血に特徴的な異常リンパ球が出現し、花細胞 (flower cell) と呼ばれる。またリンパ節腫脹、皮膚病変、肝脾腫、高 LDH 血症、高カルシウム血症などがみられ、日和見感染症も起こり

やすい。特異疹としての皮膚病変は ATL の約 50% 程度にみられる^{38, 228)}。皮膚病変の臨床像は、紅斑、丘疹、結節、腫瘍、紅皮症、皮下結節、紫斑など多彩であり、臨床像と予後が関連する場合もある^{50, 229)}。また、皮膚病変の存在自体も予後不良因子との報告もある²²⁹⁾。ATL 患者の 90% 以上で腫瘍細胞に CCR4 が発現している²³⁰⁾。また CCR4 の発現が予後不良因子であり、皮膚浸潤とも関与している²³¹⁾。

ATL は 1) 血清抗 HTLV-1 抗体が陽性、2) 分葉核をもつ末梢血の異常リンパ球の存在、またはリンパ節、消化管、皮膚などの生検による組織学的な ATL の所見、3) 腫瘍細胞が成熟 CD4+ 形質を示すこと、4) サザンブロット法により腫瘍細胞に HTLV-1 プロウイルス DNA のモノクローナルな組み込みがあること、により診断される²³²⁾。実臨床では、HTLV-1 プロウイルス DNA のサザンブロットによる解析が保険適用外のため、抗 HTLV-1 抗体陽性末梢性 T 細胞リンパ腫を ATL として取り扱う場合もある。しかし、HTLV-1 キャリアに発症した菌状肉肉症/セザリー症候群、その他の末梢性 T 細胞リンパ腫との鑑別のためにも HTLV-1 プロウイルスのモノクローナルな組み込みを証明することは重要である。

ATL はその臨床像や予後の違いから「急性型」、「リンパ腫型」、「慢性型」、「くすぶり型」の 4 病型に分類

図 8 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の治療アルゴリズム



される（表 10）²³²⁾。慢性型は予後不良因子（LDH 高値，BUN 高値，低アルブミン血症）の有無により予後が異なるため，その治療方針も分かれている。急性型，リンパ腫型，予後不良因子のある慢性型を aggressive type，くすぶり型，予後不良因子のない慢性型を indolent type と分類して治療方針が決定される。また，くすぶり型のうち皮膚病変があるものを「皮膚型」として分類する場合もある（図 8）^{233, 234)}。

本ガイドラインでは，ATL の皮膚病変に対して skin-directed therapy (SDT) が主となる例，すなわち皮膚病変を有する indolent type を扱う。全身療法の詳細については日本血液学会の造血器腫瘍ガイドライン²³⁵⁾を参照されたい。ATL にみられる非特異疹（白癬，難治性ウイルス性疣贅，後天性魚鱗癬，足底角化症，HTLV-1 感染あるいは ATL 発症に伴う免疫不全あるいは免疫変調によって生じる二次的な皮膚症状）の治療は本ガイドラインでは取り扱わない。

(2) 治療

1) Aggressive type

初発未治療の aggressive type ATL には多剤併用化学療法が行われる。本邦では主に VCAP-AMP-VECP (vincristine + cyclophosphamide + doxorubicin + prednisolone (VCAP), doxorubicin + ranimustine + prednisolone (AMP), vindesine + etoposide + carboplatin + prednisolone (VECP), modified LSG-15 プロトコール) 療法や CHOP (cyclophosphamide + doxo-

rubicin + vincristine + prednisolone) 療法あるいはそれに類似するレジメンが使用されている。本邦での多施設共同第 III 相臨床試験 (JCOG9801) で VCAP-AMP-VECP 療法と bi-weekly CHOP 療法の比較が行われ，56 歳未満の患者では，VCAP-AMP-VECP 療法群が bi-weekly CHOP 療法群よりも予後が良好であったのに対し，56 歳以上では予後に差がみられなかった（有意差検定なし）²³⁶⁾。このため若年者では VCAP-AMP-VECP 療法が選択されることが多い。

これらのレジメンに mogamulizumab が併用されることも多いが，同種造血細胞移植前に使用した場合，移植後の GVHD が重症化する可能性が指摘されており²³⁷⁾，同種移植を前提としている場合は mogamulizumab の適応について慎重に判断する必要がある。最近，腫瘍細胞に CD30 が陽性の症例を中心に brentuximab vedotin を併用した BV-CHP (brentuximab vedotin + cyclophosphamide + doxorubicin + prednisolone) 療法の施行例の報告もみられる²³⁸⁾。

海外では bulky mass を有さない症例に対しては interferon (IFN)-α と zidovudine (AZT) の併用療法 (IFN-α/AZT 療法) も標準治療のひとつとされているが，本邦では保険適用外である。

導入化学療法で寛解が得られた場合は，若年者（おおむね 70 歳程度まで）で PS が良好な例では同種造血細胞移植を考慮する。高齢や PS 不良などで移植の適応にならない場合や患者が移植を希望しない場合は，

CHOP 療法やそれに類似するレジメンと mogamulizumab を組み合わせた治療を行う。再発、難治例に対しての標準治療は確立されていない。mogamulizumab の再投与や brentuximab vedotin,あるいは lenalidomide, tucidinostat, valemetostat などの内服、臨床試験、その他の救援化学療法などが考慮される。これらの全身療法の詳細は、日本血液学会の造血器腫瘍ガイドラインの推奨²³⁵⁾や、indolent type の項を参照されたい。

2) Indolent type

Indolent type ATL (くすぶり型、予後不良因子のない慢性型)では、臨床症状を伴わない場合、慎重な経過観察 (watchful waiting) を行う。海外では IFN- α /AZT 療法が行われているが、本邦では保険適用外である。本邦で行われた indolent type ATL を対象とした watchful waiting あるいは IFN- α /AZT 療法の第 III 相ランダム化比較試験 (JCOG1111) の結果が待たれる。皮膚病変がある場合には SDT が行われる。SDT として紫外線照射、局所放射線療法、全身療法としては retinoid 内服、IFN- γ 療法、単剤の内服化学療法などが行われる²³⁹⁾。Mogamulizumab は indolent type ATL に対しては臨床試験が行われておらず、現時点ではその効果や予後についてのエビデンスはない。

くすぶり型のうち、皮膚に腫瘤を形成し、白血化や他臓器病変を認めない「原発性皮膚腫瘍型」は、急速に進行し、予後が不良である場合が多いため、症状が進行性である場合は aggressive ATL に準じた全身療法を行う。必要に応じて SDT も併用する²⁴⁰⁾。皮膚腫瘤が単発あるいは限局性であり、腫瘍量が少ない場合は SDT を行いながら慎重に経過を観察する場合もある。

①無治療経過観察

臨床症状を伴わない場合無治療経過観察となる。血清可溶性 IL-2 レセプター値が予後因子のひとつとなるため、経過観察時の病勢指標として有用と考えられる。また、非特異疹や日和見感染症にも注意が必要である。

②紫外線療法

ATL 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および非ランダム化比較試験はない。PUVA 療法については、皮膚以外にも病変が存在した例を含めた ATL 特異疹に対する 22 例の症例集積研究で、初発例では 4 例中 4 例が部分奏効であったのに対し、再発例では、9 例中 7 例が部分寛解、2 例が安定で

あった²⁴¹⁾。皮疹の型による効果では、紅斑では 7 例中 6 例が部分寛解、1 例が安定、丘疹では 3 例中 2 例が部分寛解、1 例が安定、結節では、3 例中 3 例が部分寛解であったと報告されている²⁴¹⁾。Narrow-band UVB 療法については症例集積研究がなく、特異疹に対して効果を示した症例報告があるのみである^{242~244)}。

紫外線療法が皮膚病変を有する ATL の予後を改善するというエビデンスはないが、皮膚病変に対しては奏効が期待できる治療法と考えられる。

③放射線療法

皮膚に病変が限局する ATL に対する放射線療法の効果に関するランダム化および非ランダム化比較試験はない。皮膚以外にも病変が存在した例を含めた ATL の特異疹に対する効果を検討した 5 例 (紅斑 1 例、結節 2 例、腫瘤 2 例) の症例集積研究では、初発例、再発例ともに全例で完全奏効 (complete response : CR) が得られた²⁴¹⁾。この他 10 例の ATL におけるリンパ節、皮膚病変に対する放射線療法の効果を検討した症例集積研究では、3 例 (急性型 1 例、くすぶり型 2 例) にみられた 10 カ所の皮膚病変に対する効果が検討された²⁴⁵⁾。奏効率は 100% (CR : 50%, 部分寛解 : 50%) で、観察期間中照射野内再発はなかった²⁴⁵⁾。

このように放射線療法は腫瘍縮小・消退効果ならびに照射部位における再発抑制効果が期待でき、局所制御に有用であると考えられる。

④ Interferon (IFN) (ATL では本邦保険適用外)

皮膚に病変が限局する ATL に対する IFN- γ の効果に関するランダム化および非ランダム化比較試験はない。皮膚に病変が限局する ATL 対象患者 22 例の症例集積研究では、奏効率は 54.5% (CR 率 22.7%) であった²⁴⁶⁾。より低侵襲なステロイド外用や紫外線療法に抵抗性の場合の次治療として奏効が期待できると考えられる。本邦では 2000 年から天然型 IFN- γ (IFN- γ n1) 製剤が ATL の皮膚症状に対して保険適用であったが、現在は製造・販売が終了となっている。2014 年から菌状息肉症 (内臓浸潤期を除く) およびセザリ-症候群に対して遺伝子組み換え型 IFN γ 1a が保険適用となっている。

⑤低分子化合物

i) Retinoid

本邦で etretinate, tretinoin, bexarotene がある。Etretinate は ATL に対して適用はないが、皮膚病変に対する有効性が報告されており²⁴⁷⁾、皮膚病変を有する indolent ATL に用いられている。

Bexarotene については、皮膚病変を有する indolent type ATL および、1 レジメン以上の化学療法で寛解後に病勢が安定している皮膚病変主体の aggressive type ATL を対象とした第 II 相試験が本邦で行われた。本試験には、皮膚病変を有する indolent type ATL、および化学療法により寛解が得られた後に皮膚再発した aggressive type ATL 計 32 例が組み入れられた。100 mg/m² 群 15 例、300 mg/m² 群 17 例における mSWAT による奏効率はそれぞれ 50.0% (95% 信頼区間 (confidence interval : CI) 25.4~74.6), 70.6% (95%CI 46.9~86.7) と高い治療効果を示した。頻度の高い副作用は甲状腺機能低下症、高トリグリセリド血症などであった²⁴⁸⁾。この結果をもとに、2024 年 6 月に「皮膚病変を有する成人 T 細胞白血病・リンパ腫」に対してその保険適用が拡大された。なお、ATL に対する retinoid と SDT 併用の有用性については本ガイドライン CQ10 (皮膚病変を有する indolent 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL) (くすぶり型および予後不良因子のない慢性型) に対して、skin-directed therapy と retinoid の併用は skin-directed therapy 単独と比べて勧められるか?) で取り上げており、詳細はそちらを参照されたい。

ii) Lenalidomide

Lenalidomide は免疫調整薬であり、造血器腫瘍細胞に対する細胞増殖抑制作用により抗腫瘍効果を発揮する。従来多発性骨髄腫の治療に用いられてきたが、再発または再燃の aggressive type ATL に対して本邦で第 II 相試験が行われ、総合効果 42%、無増悪生存期間中央値 3.8 カ月、生存期間の中央値 20.3 カ月という成績が得られた²⁴⁹⁾。この結果から、2017 年 3 月に再発または難治性の ATL の治療薬として承認された。本薬剤は内服薬であり、外来通院で使用できる利点があるが、有害事象として好中球減少、血小板減少の頻度が高いため、定期的に血液検査を行うなど注意深い管理が必要である。皮膚障害も発症することがあり、特に mogamulizumab 治療後に本剤を投与した際には頻度が高くなる傾向があるため注意を要する。またサリドマイド誘導体であるため、避妊の指導が必要である。適応症は再発または難治性の ATL であり、また indolent type ATL を対象とした臨床試験は行われていない。

iii) Tucidinostat

Tucidinostat は新規経口ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬として、2021 年 6 月に再発または難治性の ATL

に対して本邦で承認された。日本人を対象に行われた第 IIb 相試験では、mogamulizumab 投与歴があるもしくは mogamulizumab 不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した、他の標準的治療法が適さない再発または難治性 ATL 23 例に本剤が投与された²⁵⁰⁾。奏効率は 30.4% (CR 1 例、部分奏効 6 例)、無増悪生存期間中央値は 1.7 カ月。病変部位ごとでは、節性および節外性病変 30.0% (6/20 例)、皮膚病変 62.5% (5/8 例)、末梢血病変 60.0% (3/5 例) の奏効率が報告され、皮膚病変および末梢血病変への効果が得られやすいことが示唆されている。おもな有害事象として血小板減少や好中球減少に注意が必要である。Indolent type ATL に対する臨床試験は行われていない。

iv) Valemetostat

ヒストンメチル化酵素 EZH1 と EZH2 の二重阻害薬である valemetostat は、2022 年 9 月に再発または難治性の ATL の治療薬として本邦で承認された。国内第 II 相試験では、mogamulizumab 投与歴があるもしくは mogamulizumab 不耐・適応外で 1 レジメン以上の全身化学療法を施行した再発、再燃、または難治性の ATL 患者が対象とされ、25 例に本剤が投与された²⁵¹⁾。奏効率は 48.0% (CR 5 例、部分奏効 7 例)、無増悪生存期間中央値は 7.4 カ月であった。病変部位ごとでは節性および節外性病変 45.0% (9/20 例)、皮膚病変 50.0% (3/6 例)、末梢血病変 88.9% (8/9 例) の奏効率が報告されている。おもな有害事象は血小板減少などの血液毒性である。本剤についても indolent type ATL での臨床試験は行われていない。

⑥抗体療法薬

i) Mogamulizumab

ヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体製剤であり、2012 年 5 月に再発または難治性の CCR4 陽性 ATL の治療薬として発売された。2014 年 3 月からは再発または難治性の CCR4 陽性の PTCL および CTCL に適応が拡大されている。本邦で実施された CCR4 陽性の再発または再燃の ATL に対する第 II 相試験では、総合最良効果での奏効率 50.0% (26 例中 CR 8 例、部分奏効 5 例) と高い臨床効果が得られ、そのなかでも特に末梢血病変 (100%)、皮膚病変 (8 例中 5 例) での効果が高いことが報告された²⁵²⁾。ただし、本試験は 1 レジメン以上の化学療法を受け、直近の化学療法により奏効 (CR または部分奏効) が得られた後の、再発または再燃の急性型、リンパ腫型および予後不良因子のあ

る慢性型を対象として、単剤投与で行われたものである。再発・難治例での他剤との併用や、くすぶり型に対するまとまったデータはないので、使用にあたっては慎重に適応を判断する必要がある。一方、本試験では非血液毒性として、投与時反応（89%）、発熱（82%）に次いで高頻度（63%）で皮膚障害が報告されている。Grade 3以上が5例あり、スティーブンス・ジョンソン症候群などの重症例もみられている。皮膚障害と本剤の投与回数との関連が示唆されており、また、8回（週1回投与）の投与期間のうち、多くの例で5回目以降に皮膚障害が発症している。投与にあたっては皮膚障害に対する十分な注意が必要である。

また、2014年12月には、化学療法未治療のCCR4陽性のATLにも適応が拡大された。適応拡大の根拠となった臨床試験の対象は、化学療法未治療の急性型、リンパ腫型および予後不良因子のある慢性型であり、またmogamulizumabとVCAP-AMP-VECP療法との併用で試験が行われた²⁵³。化学療法未治療例における単剤での使用経験はなく、くすぶり型や予後不良因子のない慢性型を対象とした試験は行われていない。

⑦単剤化学療法

皮膚病変を有するindolent type ATLは、皮膚病変を伴わない例と比較して予後不良であるため、SDTやretinoid、IFN- γ 療法に抵抗性で、かつ多剤併用化学療法が適応とならない症例に対しては単剤の化学療法が考慮される。

i) Etoposide

すべての臨床病型を含めた1編の非ランダム化比較試験では、etoposide 25 mg + prednisolone 10 mgの連日内服療法（8例）とOPEC/MPEC多剤併用化学療法（79例）が検討され、全生存期間中央値（median survival time：MST）はそれぞれ18.0カ月、7.1カ月であったと報告されている²⁵⁴。また、7例のATLに対してetoposide少量長期経口投与（25～100 mg/日）を行い、7例中4例でCR（CR率57.1%）、1例で部分奏効が得られ、奏効率は71.4%であったとの報告もある²⁵⁵。皮膚症状に対する効果については、etoposide 50 mgの連日内服（3週投薬、2週休薬を1コースとし、4コース施行）で紅斑の色素沈着を認めたという報告がなされている²⁵⁶。皮膚病変を有するくすぶり型ATL 62例を対象に、初期治療として、放射線療法、紫外線療法を含むSDTのみの治療群29例、経口etoposide 25～75 mg + prednisolone 10～20 mgの内服治療群（2～4週投薬、1週休薬あるいは連日；etoposideとpred-

nisolone併用；EP）14例、EP+SDT治療群19例を比較した後ろ向き研究がある。この解析ではEP+SDT群で他の2群と比較してOS、PFSともに優れていたと報告されている²⁵⁷。Sobuzoxaneについてはprednisolone内服との併用で、急性型ATLに対する多剤併用化学療法後に再燃した皮膚病変に対してCRが得られた症例²⁵⁸、CHOP療法が無効のリンパ腫型ATLに対して単剤療法で2年以上CRが維持できた症例²⁵⁹、リンパ腫型ATLに対する同種造血幹細胞移植後に再燃した皮膚病変がsobuzoxane 400 mg/日およびprednisolone 10 mg/日の内服で消退した症例²⁶⁰、急性転化した慢性型ATLに対してsobuzoxaneとetoposideの内服を併用して2年間CRを維持できた症例²⁶¹が報告されている。皮膚病変だけでなく、全身的な効果も期待されるが、多数例での解析が必要である。

⑧多剤併用化学療法

単剤化学療法に抵抗性の場合には、aggressive type ATLに準じた多剤併用化学療法が行われる。多剤併用化学療法については日本血液学会の造血器腫瘍ガイドラインを参照されたい²³⁵。

2. 皮膚B細胞リンパ腫

2018年に改訂されたWHO-EORTC分類では、皮膚B細胞リンパ腫（cutaneous B-cell lymphomas, CBCL）は原発性皮膚辺縁帯リンパ腫（primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCMZL）、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫（primary cutaneous follicle center lymphoma, PCFCL）、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, PCLBCL, LT）、EBV陽性粘膜皮膚潰瘍（EBV-positive mucocutaneous ulcer）、血管内大細胞型B細胞リンパ腫（intravascular large B-cell lymphoma）の5つに分類されている¹⁰。一方、2017年のWHO分類改訂第4版ではPCMZLは粘膜関連リンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫（extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT）に包括されていた⁶。WHO分類改訂第5版では、このMALTリンパ腫から再びPCMZLとして独立した^{11,12}。したがって、現行のWHO-EORTC分類とWHO分類とでCBCLの分類は統一された形となった。その背景として、以前よりPCMZLは2群に分類できるとされてきた^{262,263}。約90%を占める症例がIgG、IgA、IgEを発現する群であり、特にIgG陽性例の40%近くにIgG4も陽性とされ

る^{12, 262~266)}。こうしたクラススイッチタイプのPCMZLではCXCR3発現を欠き、辺縁に形質細胞への分化と多くの反応性T細胞が認められ、極めて予後良好とされる^{12, 262~266)}。もう一方の少数群（10%以下）ではIgMとCXCR3が陽性で、皮膚外原発MALTリンパ腫と同様の発現形式を示し、皮膚外病変を合併しやすいとされる¹²⁾。上記内容を鑑み、International Consensus Classification (ICC)は少なくともクラススイッチタイプのPCMZLについてはprimary cutaneous marginal zone lymphoproliferative disorders (PCMZLPDs)への名称変更を提案している¹³⁾。臨床的かつ組織学的にクラススイッチタイプのPCMZLがB細胞性偽リンパ腫とオーバーラップすることを重視した結果といえる⁶¹⁾。PCMZLの診断、経過観察の際には、IgM陽性PCMZLと皮膚外原発MALTリンパ腫の皮膚浸潤との鑑別が困難である点、またクラススイッチタイプのPCMZLの中にもごく稀に皮膚外病変を合併する症例が見られる点に注意が必要となる¹³⁾。またWHO分類改訂第5版では、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma)群から皮膚濾胞中心リンパ腫 (cutaneous follicle center lymphoma)が新たなカテゴリーとして独立し、その中にPCFCLが格納されている^{11, 12)}。さらにEBV陽性粘膜皮膚潰瘍は新しいカテゴリーである“Lymphoid proliferations and lymphoma associated with immune deficiency and dysregulation”に移動となった^{11, 12)}。

ここでは、頻度の高いPCMZL, PCFCL, PCLBCL, LTの3疾患について概説し、その治療方針について述べる。EBV陽性粘膜皮膚潰瘍に関しては、『第3章皮膚リンパ腫各論3. その他の皮膚リンパ腫・リンパ増殖異常症』に記載した。また、血管内大細胞型B細胞リンパ腫は毛細血管から小血管内において増殖するB細胞リンパ腫であり、あらゆる臓器での血管閉塞、虚血による重篤な症状を呈する疾患である。不明熱、多臓器不全、中枢神経症状、皮膚病変を呈する classic subtype、発症時に皮膚のみに限局し北アメリカや西ヨーロッパに多い cutaneous subtype、血球貪食症候群、肝脾腫、血小板減少が優位に認められ、アジアに多い hemophagocytic subtype の3亜型に分けられる¹²⁾。本邦症例は重篤な全身症状を呈し、主に血液内科での治療が主体となるため、本ガイドラインでは割愛した。

2.1 概説

(1) 原発性皮膚辺縁帯リンパ腫(primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCMZL)

日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会の調査において、PCMZLは皮膚リンパ腫全体の5.6%、CBCLの26.5%を占め、年齢中央値で65歳、男女比0.98（男性/女性）とされる²²⁾。海外からのデータでは、CBCLの25~40%を占め、平均年齢は30~60歳、男女比1.5（男性/女性）とやや男性に多いとされる^{12, 61)}。

体幹、上腕、頭頸部に好発する紅色局面、小結節、腫瘤を主症状とするが、皮下腫瘍としても発症することもある。単発から多発性病変まで症例に応じてさまざまである。

病因として虫刺症、刺青、ワクチン接種といった外的に刺入した抗原による慢性的な刺激が発生に関与すると言われている¹²⁾。一方、*Borrelia burgdorferi*感染との関連は欧州では認められるが米国では認められず、流行地域によって異なるとされる⁶¹⁾。

病理組織学的に小型リンパ球、形質細胞、反応性リンパ濾胞から構成される稠密な真皮への浸潤像を特徴とする¹²⁾。したがって、腫瘍細胞は胚中心細胞類似細胞 (centrocyte-like cell)、リンパ形質細胞様細胞 (lymphoplasmacytoid cell)、小型リンパ球様細胞、形質細胞、胚中心芽細胞 (centroblast)、免疫芽細胞 (immunoblast) といった形態的に多彩な細胞の混在によって構成される¹⁰⁾。腫瘍B細胞はCD79a+, CD20+, BCL2+, BCL6-, CD5-, CD10-, cyclin D1-を示す。形質細胞では免疫グロブリンL鎖の発現において、κ/λ比が10あるいは0.2と有意な差 (monotypic) が認められる。前述のように、免疫グロブリンH鎖クラススイッチ型 (IgG, IgA, あるいはIgE陽性) と非クラススイッチ型 (IgM陽性) の2亜型に分けられる¹²⁾。

免疫グロブリン遺伝子の単クローン性再構成は60~70%の陽性率に留まる²⁶⁷⁾。またPCMZLの63.2%にFAS遺伝子の変異が同定され、その他にもSLAMF1, SPEN, NCOR2遺伝子の変異が認められる²⁶⁸⁾。

(2) 原発性皮膚濾胞中心リンパ腫(primary cutaneous follicle center lymphoma, PCFCL)

日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会の調査において、PCFCLは皮膚リンパ腫全体の3.6%、CBCLの17.2%を占め、年齢中央値で72歳、男女比1.05（男

性/女性)であった²²⁾。海外からのデータでは, CBCLの30~60%を占め, 平均年齢は50~60歳, 男女比1.5(男性/女性)とやや男性に多い^{12, 61)}。

頭部, 前額部に好発し, 単発から限局性, あるいは多発する紅色局面, 腫瘍性病変として発症する。

病理組織学的に増殖している腫瘍細胞は, 濾胞中心に由来する胚中心細胞 (centrocyte) と胚中心芽細胞で構成される¹²⁾。これら腫瘍B細胞がgrenz zoneを持ちながら, 真皮から皮下組織にかけて浸潤する。PCFCLはその組織学的浸潤様式により, 濾胞性増殖型 (follicular growth pattern), 濾胞性およびびまん性増殖型 (follicular and diffuse growth pattern), びまん性増殖型 (diffuse growth pattern) の3群に分けられる¹²⁾。腫瘍B細胞はCD79a+, CD20+, BCL2-, BCL6+, CD5-, MUM1-, FOXP1-を示す¹²⁾。CD10は濾胞性増殖型で陽性となるが, びまん性増殖型では陰性となることが多い¹²⁾。また濾胞性増殖型では, 明瞭なリンパ濾胞構造は構築されず, 偽リンパ腫で認められるリンパ濾胞内のCD21+/CD35+の濾胞樹状細胞によるnetwork構造 (meshwork様構造) およびtingible body macrophageは消失する¹²⁾。

免疫グロブリン遺伝子の単クローン性再構成を約90%に認める²⁶⁷⁾。TNFRSF14の機能欠損変異, 染色体1p36のコピー数の欠損はしばしば同定されるが, BCL2の遺伝子再構成は稀である^{63, 269)}。

(3) 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, PCLBCL, LT)

日本皮膚悪性腫瘍学会予後統計調査委員会の調査において, PCLBCL, LTは皮膚リンパ腫全体の8.5%, CBCLの40.0%を占め, 年齢中央値で76歳, 男女比1.19(男性/女性)とされる²²⁾。海外からのデータでは, 皮膚リンパ腫全体の4%, CBCLの20~40%を占め, 平均年齢は70~80歳, 男女比2~3(女性/男性)と女性に多い^{12, 61)}。

高齢者の下肢に好発するが, 病理組織学的所見および分子生物学的所見が本症に合致していれば, 下肢以外に発生してもPCLBCL, LTと診断される。単発から多発の紅色~紫紅色調結節, 腫瘍として出現し, 急速に拡大する。

病理組織学的に均一に増殖する腫瘍細胞は, 大型で複数個の明瞭な核小体が核膜に接する様に存在する胚中心芽細胞と, 大型の核小体が核の中心に1個認められる免疫芽細胞の2種類で構成される。表皮とはgrenz

zoneを有しながら真皮から皮下組織にかけてシート状, びまん性に浸潤する¹²⁾。腫瘍細胞は胚中心芽細胞, 免疫芽細胞とともにCD79a+, CD20+, BCL2+, BCL6+, CD5-, CD10-, MUM1/IRF4+, IgM+(細胞質), FOXP1+, MYC+を示す¹²⁾。

分子生物学的所見として, 免疫グロブリン遺伝子の単クローン性再構成を認める。PCLBCL, LTでは染色体9p21.3の欠失によるCDKN2A遺伝子の不活化が67%で認められる⁶⁴⁾。またMYCの遺伝子転座再構成も32%に同定される²⁷⁰⁾。MYD88 L265Pの遺伝子変異は59~76%と高頻度に生じている^{65, 66, 271, 272)}。PCLBCL, LTではMYCとBCL2の二重発現が認められるが, MYD88 L265P遺伝子変異との関連性はないとされる⁶⁶⁾。またBCL6, C-MYCの転座は低頻度に認めるも, BCL2の転座は認められないとされる⁶⁶⁾。

2.2 治療

CBCLに対する本邦ガイドラインも大きな枠組みでは欧米のガイドライン^{3, 4)}に沿う形となるが, 本邦未承認薬も多く含まれることに留意する必要がある^{3, 4)}。PCMZLとPCFCLは予後良好のindolent群, PCLBCL, LTはaggressive群として分類される。したがって, indolent群に対する治療とPCLBCL, LTに対する治療に区別して概説する (図9)。

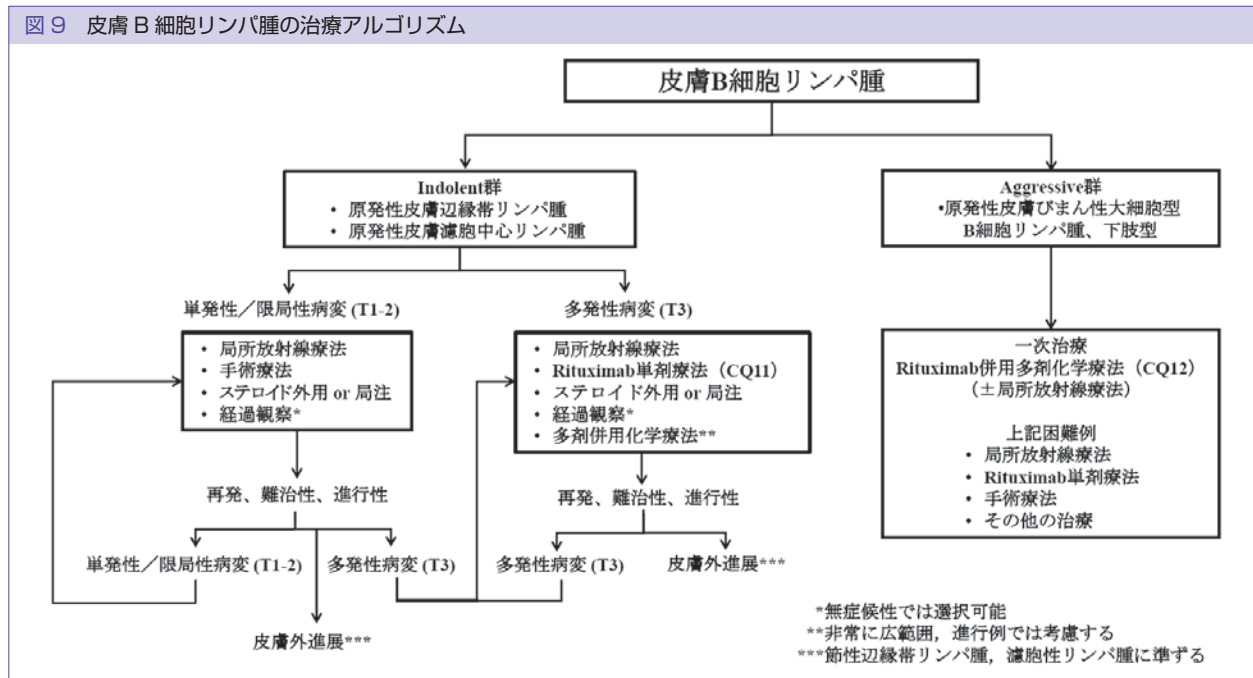
(1) PCMZL, PCFCL

単発性 (T1) や限局性 (T2) の病変に対しては, 局所放射線療法が一次治療として優先される⁴⁾。しかし, 直径5 cm未満の単発の皮膚病変 (T1a) で, 整容的な問題が生じない場合は手術療法も選択される。またステロイド局注や外用, あるいは本邦未承認ではあるが, imiquimod, nitrogen mustard, bexarotene外用を含むskin-directed therapy (SDT) も海外では選択される⁴⁾。予後良好なため, 患者の年齢, 病変部位や数, 分布などを考慮しつつ, 経過観察も選択肢として挙げられる⁴⁾。

解剖学的に隣接していない異なる部位に病変が多発する例 (T3) に対しては, 局所放射線療法, ステロイド局注, 抗CD20モノクローナル抗体rituximab単剤全身投与, rituximab局所投与, 多剤併用化学療法, あるいは前述のSDTが選択肢として挙がる^{3, 4)}。一方, 無症候性の症例については経過観察も選択肢として検討され得る⁴⁾。

皮膚外病変を有する症例については, PCFCLは濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma) の治療方針,

図9 皮膚B細胞リンパ腫の治療アルゴリズム



PCMZLは節性辺縁帯リンパ腫（nodal marginal zone lymphoma）に沿った治療がそれぞれ選択される⁴⁾。

再発，難治，進行例については病変を再評価し，上記治療のいずれかを選択することになる（図9）。

1) 局所放射線療法

総線量24～30 Gy，1.0～1.5 cmのマージンを確保する根治的照射が推奨されている¹⁸³⁾。一方で総線量4 Gy/2回の低線量で照射する姑息的照射も適用される¹⁸³⁾。Senffらの文献レビューおよび後ろ向きコホート研究では，indolent群に対する標準量の放射線療法（多くは30～45 Gy）の完全奏効（complete response：CR）率は99%と高いが，再発率はPCMZLで46～60%，PCFCLで29～47%で，そのほとんどは照射野外の皮膚での再発であったと報告している^{273, 274)}。Hamiltonらの後ろ向きコホート研究では，indolent群に対する標準量の放射線療法（25～35 Gy）群のCR率は94%，照射野内再発率は2%であったのに対し，切除単独群では切除部位からの再発率は33%であったと報告している⁵⁸⁾。Gauciらの後ろ向きコホート研究では，標準量の放射線療法（18～30 Gy）のCR率は100%，照射野内再発率は39%，無病生存期間中央値は44カ月，3年および5年無病生存率はそれぞれ56%，51%，3年および5年生存率はいずれも100%であったと報告している²⁷⁵⁾。Neelisらの4 Gy/2回の低線量照射の後ろ向きコホート研究では，CR率は75%とやや

低く，6.3カ月後に29.5%に照射野内病変の残存あるいは再発を認め，20 Gyでの追加照射が必要であったと報告している¹⁸⁶⁾。Goyalらのindolent群に対する2～4 Gyの低線量照射群と24～40 Gyの標準量照射群を比較した後ろ向きコホート研究では，CR率はそれぞれ94.1%，97.3%と有意差はなかったが，低線量照射群では局所再発が多い傾向であった（ $P=0.07$ ）。一方で，放射線による急性期および晩期皮膚障害は低線量照射群に比べ標準量照射群で有意に多かった（急性期障害発生率：15.7% vs 78.4%， $P<0.0001$ ；晩期皮膚障害発生率：7.8% vs 40.5%， $P<0.0036$ ）²⁷⁶⁾。

以上より，indolent群に対する根治的照射は高い奏効率が期待できるが，照射野内再発率も比較的高い。また根治的照射と姑息的照射のどちらを選択するかは，病変の分布や数，初発か再発か，患者の年齢や状態等によって異なり，今後の検討が必要である。

2) 手術療法

放射線療法と同程度に高い奏効率が期待できるが，局所再発率も比較的高い。また推奨切除マージンはなく，整容的観点も含めるとindolent群に対する手術療法は小型の単発性病変に対して適用される^{3, 4)}。

SenffらのPCMZL 75例，PCFCL 93例の文献レビューでは，CR率はそれぞれ99%，98%であるものの，それぞれ約40%で再発している（再発部位は不明）²⁷³⁾。前述のHamiltonらの報告でも，切除単独群の

切除部位からの再発率は33%であった⁵⁸⁾。一方で、Parbhakar らの indolent 群に対する文献レビューでは、30~40 Gy の放射線療法群と手術療法群を比較検討した結果、観察期間中央値3.6年において皮膚での再発は放射線療法群の1例のみであり（再発部位は不明）、両群の無病生存率に有意差はないとしている²⁷⁷⁾。Servitje らの手術療法、局所放射線療法、あるいは両者併用の治療が初回治療として施された137例のPCMZLの後ろ向きコホート研究では、CR率は88%、再発率は44%（治療部位での再発率32%、遠隔皮膚での再発率62%、その両者での再発率5.8%）、無病生存期間中央値は47カ月であり、手術療法群と放射線療法群間で再発率に有意差はなかった（手術療法群45.2%、放射線療法群37.7%）⁵⁶⁾。

3) Rituximab 単剤全身投与（経静脈的投与）

単発性/限局性病変に加えて多発性病変も含む indolent 群に対する rituximab 単剤全身投与の効果に関する後ろ向きコホート研究では、rituximab 単剤全身投与のCR率は60%~90%、奏効率は87~100%と高い^{278~282)}。一方で再発率が27~82%と高い報告もあるが報告により幅がある^{278~282)}。Porkert らの26例（PCMZL 9例、PCFCL 17例）に対する rituximab 375 mg/m² の週1回、計4週間のレジメンによる後ろ向きコホート研究では、奏効率100%（CR：77%、部分奏効（partial response：PR）：23%）であるも、再発率はPCMZLで88.9%、PCFCLで52.9%であった²⁸³⁾。また、CRとなった患者群の奏効持続期間中央値は13.4年であった²⁸³⁾。

したがって rituximab 単剤全身投与は、多発性病変のために放射線療法や手術療法が困難な症例に対しては、高い奏効率とCR例での長期奏効持続期間が期待できるが、長期観察後の再発率も高いことを念頭に選択され得る治療である。なお、放射線療法や手術療法を含めたSDTに抵抗性もしくは多発性病変を有する indolent 群に対して rituximab 単剤療法と rituximab を併用した化学療法のどちらの治療法が推奨されるかはCQ11（Skin-directed therapy 抵抗性、多発性の indolent 群皮膚B細胞リンパ腫（原発性皮膚辺縁帯リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫）に対して、rituximab 併用多剤化学療法は rituximab 単剤療法に比べて勧められるか？）で取り上げた。

4) ステロイド局所投与

欧米のガイドラインでは、ステロイド局所投与は単発性/限局性病変、多発性病変の両者の治療選択肢とし

て挙げられている^{3,4)}。しかし、indolent 群に対するステロイド局所投与に関する報告はほとんどなく、定まったプロトコルはない。Perry らの後ろ向きコホート研究では、CBCL 患者9例を対象に triamcinolone 2.5~40 mg/mL を病変部に0.05~0.5 mL（総量0.5~12 mg）局所注射したところ、4例でCR、5例でPRとなり、CRとなった患者の奏効持続期間中央値は47カ月であったと報告している²⁸⁴⁾。有害事象は1例に一時的な注射部位の皮膚萎縮を認めた²⁸⁴⁾。

以上より、ステロイド局所投与は安価で有害事象も少なく患者負担も軽いことから、限局する皮膚病変の制御を目的として試みても良い治療といえる。

5) Rituximab 局所投与（本邦保険適用なし）

Rituximab 局所投与のプロトコルは報告ごとに異なるが、週1~3回、3週間隔で局所注射するプロトコルが多く報告されている^{273, 285~289)}。これらの文献レビュー、前向きおよび後ろ向きコホート研究での治療効果は、CR率が45~100%、奏効率72~100%と高い奏効が得られている。しかし、再発率も40~67%と高く、rituximab 全身投与と同程度である^{273, 285~289)}。そのため、単発性/限局性病変で放射線療法や手術療法が困難な症例、rituximab 全身投与ができない症例に対する代替療法として、rituximab 局所投与は検討され得る治療法と考えられる。

6) Interferon (IFN)-α局所投与（本邦保険適用なし）

Indolent 群に対する IFN-α の局所投与に関する報告は限られている。Cozzio らはPCMZL 8例に週3回、300万単位/回の IFN-α-2a を局所投与した効果を報告しており、CR率は100%、CR後に局所再発した2例も再投与で再度CRとなったと報告している²⁹⁰⁾。Vandersee らの後ろ向きコホート研究では、15例の indolent 群への IFN-α 投与で、奏効率は66.7%、奏効持続期間中央値は15.5カ月であり、観察期間中央値40カ月で90%に再発を認めた²⁹¹⁾。

7) 多剤併用化学療法

Indolent 群に対して推奨される多剤併用化学療法のレジメンはないのが現状である。しかし、多剤併用化学療法の効果に関する文献レビューではCHOP療法（cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisolone）が最も多く使用されている。PCMZL 患者33例のCHOP療法の効果解析では、CR率は85%で、57%に再発を認めた²⁷³⁾。PCFCL に対してCHOP療法あるいはCHOP療法に類似したレジメンを使用した104例の解析では、CR率は85%で、48%に再

発を認めたと報告されている²⁷³⁾。ちなみに多剤併用化学療法を施行された indolent 群の多くは多発性病変あるいは巨大な腫瘍を伴う症例である²⁷³⁾。

8) その他の治療

ステロイド, imiquimod, nitrogen mustard, bexarotene 外用を含む SDT も単発性/限局性病変および多発性病変に対して選択肢として挙げられている⁴⁾。しかしながら、十分なサンプルサイズの報告はほとんどない。Imiquimod 外用（本邦保険適用なし）について、Hwang らの後ろ向きコホート研究では16例の indolent 群に対して、5% imiquimod クリームの病変部への塗布が実施され、治療期間中央値4.6カ月で、奏効率62.5%（CR：31.25%, PR：31.25%）であったと報告されている²⁹²⁾。CRが得られた症例は全例 T1a の単発性病変であり、有害事象は塗布部位の皮膚刺激症状のみであった²⁹²⁾。以上より、5% imiquimod クリーム外用は単発性の indolent 群に対して有効であると考えられる。

再発・難治性の indolent 群に関して、lenalidomide と rituximab の併用療法（本邦保険適用なし）の効果が最近報告された²⁹³⁾。多施設共同第3相ランダム化比較試験で、lenalidomide + rituximab 178例とプラセボ + rituximab 180例を比較検討した結果、前者で有意に無増悪生存期間が延長した（無増悪生存期間中央値：39.4カ月 vs 14.1カ月、ハザード比0.46, 95%信頼区間（confidence interval：CI）0.34～0.62）²⁹³⁾。Grade 3/4の好中球減少とリンパ球減少が併用療法群に多く認められるものの、安全性は容認できるものであった²⁹³⁾。

TG1042（本邦保険適用なし）は非増殖型ヒトアデノウイルス5型由来のベクターで、ヒト IFN- γ cDNA を搭載する。TG1042の局所投与による病変部における IFN- γ 産生が腫瘍免疫を誘導し、投与部位さらには非投与部の病変部に対する抗腫瘍効果をもたらすとされる^{294, 295)}。Dreno らの第II相臨床試験では、TG1042の再発性 CBCL 13例（PCMZL 6例, PCFCL 6例, PCLBCL, other than leg type 1例）の病変部局所投与の効果を検討した結果、7例（54%）でCR, 4例（31%）でPR, 奏効率は85%（CR：54%, PR：31%）を認めた²⁹⁶⁾。奏効持続期間中央値は23.5カ月であり、主な有害事象はインフルエンザ様症状、倦怠感、投与部反応であった²⁹⁶⁾。

(2) PCLBCL, LT

PCLBCL, LT は activated B-cell (ABC) 型の DLBCL

であり、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version. 2, 2024) では aggressive 群として位置づけられ、治療も全身型（節性）DLBCL に従うとされる⁴⁾。European Society of Medical Oncology (ESMO) ガイドラインでは、単発性/限局性病変には CHOP 療法に rituximab を加えた R-CHOP 療法に、36～40 Gy の局所放射線療法の併用を推奨している³⁾。化学療法の施行が困難な例に対しては、40 Gy の局所放射線療法あるいは rituximab 単剤全身投与を選択する³⁾。多発性病変には R-CHOP 療法が推奨されているが、化学療法困難例に対しては rituximab 単剤全身投与を選択する³⁾。再発・難治例に対しては、現在のところ定まった治療方針はなく、前述のように全身型（節性）DLBCL の治療方針に従うことになる。

1) Rituximab 併用多剤化学療法±局所放射線療法

一次治療は rituximab 併用多剤化学療法が推奨されている³⁾。これまでの症例集積研究では、rituximab 併用多剤化学療法（特に R-CHOP 療法）で高い CR 率が得られている^{297, 298)}。さらに115例の多施設共同後ろ向き研究では、rituximab 併用多剤化学療法群はその他の治療群（多剤併用化学療法、放射線治療、corticosteroids, 単剤化学療法, rituximab 単剤投与）に比べて予後を有意に改善させた（3年疾患特異的生存率：80% vs 48%, $P < 0.001$ ；5年疾患特異的生存率：74% vs 38%, $P < 0.001$ ）²⁹⁹⁾。多変量解析においても rituximab 非併用多剤併用化学療法が独立した予後不良因子であった（オッズ比4.6, 95%CI 2.4～9.1, $P < 0.001$ ）²⁹⁹⁾。また、Kraft らの後ろ向きコホート研究における R-CHOP 療法 + 局所放射線療法群と R-CHOP 療法群の比較では、前者で無増悪生存期間が有意に延長した（無増悪生存期間中央値：58カ月 vs 14カ月, $P = 0.04$ ）ものの、両群間の全生存期間に有意差はなかった³⁰⁰⁾。

本疾患は高齢者に多く、PSの低下や合併症のため、有害事象の観点から多剤併用化学療法の施行が困難な症例が多い。その場合、手術療法、放射線療法、rituximab 単剤療法あるいはこれらの併用が、症例に応じて適用されることになる。

本ガイドライン CQ12（高齢者の原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、下肢型に対して、skin-directed therapy 単独および rituximab 併用での治療は、rituximab 併用多剤化学療法と比べて勧められるか？）では、高齢者に対して SDT 単独および rituximab 併用での治療と rituximab 併用多剤化学療法のいずれ

が推奨されるかを検討しており、詳細はそちらを参照されたい。

2) Pegylated liposomal doxorubicin (本邦保険適用なし)

高齢者 PCLBCL, LT に対する多剤併用化学療法は心毒性、血液毒性を含めた有害事象を考慮すると導入困難な場合が多い。Pegylated liposomal doxorubicin は、PEG で修飾したリポソームを用いて doxorubicin を封入した製剤で、腫瘍組織への移行性を高め、結果として抗腫瘍効果増強と有害事象軽減が得られるという特徴をもつ。Pulini らは4例の PCLBCL, LT に pegylated liposomal doxorubicin を使用し、奏効までの期間が中央値で3カ月、CR 率 100% であった³⁰¹⁾。さらに Fabbri らの3例の PCLBCL, LT に対する rituximab + pegylated liposomal doxorubicin の併用療法では、3例中1例で CR, 1例で PR, 1例で進行を認めている³⁰²⁾。本治療による有害事象は grade 2 までに留まり、CHOP を含む多剤併用化学療法が困難な症例においては、その選択を考慮すべき治療となる可能性がある³⁰²⁾と述べられている。

3) Lenalidomide (PCLBCL, LT を含めた DLBCL には本邦保険適用なし)

再発・難治例の PCLBCL, LT に対する治療は、現在までに推奨される治療方針がないのが現状である。Lenalidomide は thalidomide 類似薬かつ免疫調整薬に分類され、造血器腫瘍細胞に対する細胞増殖抑制作用により抗腫瘍効果を発揮する。再発・難治性 PCLBCL, LT 19 例を対象とした lenalidomide 投与に関する多施設共同第 II 相試験では、6 カ月間での奏効率は 26.3% (CR : 21.1%, PR : 5.2%) で、無増悪生存期間、全生存期間、疾患特異的生存期間の中央値はそれぞれ 4 カ月、19.4 カ月、23.8 カ月であった³⁰³⁾。

Lenalidomide は本邦では多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、再発・難治性 ATL、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫で保険適用があるが、本疾患には適用がない。

4) その他の治療

MYD88 遺伝子変異は NF- κ B を介して ABC 型 DLBCL のリンパ腫細胞の生存を促進させるが、逆にこの経路は B 細胞受容体のシグナル伝達に重要な役割を果たす Bruton 型 tyrosine kinase (BTK) を阻害することで抑制される³⁰⁴⁾。BTK 阻害薬 ibrutinib の PCLBCL, LT に対する効果は再発・難治例の症例で報告されており、CR となった症例も含まれる^{305~307)}。また、ibrutinib と他剤 (rituximab, lenalidomide,

R-EPOCH) 併用により効果を示すとの報告もある^{308, 309)}。特に MYD88 L265P の遺伝子変異を認める難治例に対して効果を示すとの報告もある^{306, 308, 309)}。

その他、再発・難治例に対する治療として、BCL2 阻害薬 venetoclax や免疫チェックポイント阻害薬 pembrolizumab と rituximab, lenalidomide の逐次投与で CR が得られたとの報告もある^{310, 311)}。

上記治療はいずれも本邦では保険適用外治療であり、いずれも症例報告を基盤としたエビデンスに留まるが、このような新規薬剤による治療例の蓄積が今後期待される。

3. その他の皮膚リンパ腫・リンパ増殖異常症

上記で解説した病型の他にも皮膚リンパ腫には希な病型が多数ある。これらは WHO 分類第4版に暫定病型として記載されていたが、いまだリンパ腫としての位置づけが確立していない病型や WHO 分類改訂第4版に新たに暫定病型として記載されたものなどが含まれる。いずれも症例数が極めて少ないため、治療の選択肢や奏効率について明かなデータがないためガイドラインとして治療法を推奨することは困難である。これらの病型については疾患概念や病型の特徴、診断に必要な検査結果、治療の現状を紹介するととどめる。また、節外性 NK/T 細胞リンパ腫は鼻腔に原発することが多い病型であるが、皮膚病変を形成することがあり、皮膚原発例もあるため皮膚科医として知っておくべき病型であるため、診断・治療方針の概略について解説する。

3.1 原発性皮膚 CD4 陽性小型・中型 T 細胞リンパ増殖異常症 (primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder)

本病型は WHO 分類第4版から暫定病型として記載された²¹⁷⁾。その際には“T-cell lymphoma”と記載されていたが、予後良好であり何らかの抗原刺激に対する限定的なクローン性増殖を生じている状態と推測されるため³¹²⁾、WHO 分類改訂第4版で“T-cell lymphoproliferative disorder”と改称された⁶⁾。稀に多発することがあるが、ほとんどは顔面・頭部に単発の赤色の結節、局面を生じる³¹³⁾。組織所見では真皮内に結節状またはびまん性に密な小型から中型の軽度異型リンパ球浸潤を認める。通常、表皮向性は認められない。免疫染色では異型リンパ球は CD3+, CD4+, CD8-,

TIA1-, granzyme B-である。また、PD-1, BCL6, CXCL13陽性であり濾胞性ヘルパー T細胞由来であることが示唆されている^{314, 315)}。

本病型は生命予後良好であり¹²⁾、生検後の自然消退もみられる³¹⁵⁾。自然消退しない場合には手術療法、副腎皮質ステロイド局注、稀に放射線療法などが行われる^{315, 316)}。単発性病変の再発は稀であるが、多発性病変を有する症例では比較的再発率が高い³¹³⁾。広範囲に皮膚病変を有する症例や、組織的に大型多形細胞の浸潤が顕著(>30%)な症例は予後不良の場合があり、そのような症例はWHO分類改訂第4版では末梢性Tリンパ腫、非特定型に分類したほうが良いと記載されている⁶⁾。

3.2 原発性皮膚 CD8 陽性急速進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫(primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)

限局性に病変を生じている報告もみられるが、多くは広範囲、播種性に局面や腫瘤を生じ、壊死・潰瘍化する。口腔粘膜に病変を生じることもあり、また、皮膚以外への浸潤は、肺や精巣、中枢神経など、他の皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)では一般的にみられない臓器への浸潤も特徴である。早期にこれらの内臓浸潤を生じることが多いが、リンパ節病変はみられないことが多い^{317, 318)}。

組織的に異型リンパ球が表皮向性を示し、真皮にも比較的密な腫瘍細胞浸潤を生じ、毛包や汗腺などの付属器への浸潤・破壊もみられる⁶⁾。CD8陽性菌状息肉症とは臨床、組織所見で鑑別され、本病型は菌状息肉症よりもリンパ腫細胞の異型が目立ち、表皮向性は顕著であり pagetoid に表皮全体に浸潤することが多い。また、spongiosis を伴う表皮内浸潤、表皮角化細胞の壊死を生じることがあり、真皮上層に苔癬化を伴い帯状に浸潤することがある。免疫染色ではCD2-, CD3+, CD4-, CD5-, CD8+, TIA1+, granzyme B+, β F1+であり、CD7は症例によりさまざまである^{6, 317)}。治療はPUVAやinterferon- α の報告もあるが³¹⁷⁾、多くの症例で化学療法が行われている^{317, 318)}。基本的には多剤併用化学療法の適応と考えられるが、標準的な化学療法は示されていない。診断後の全生存期間中央値は12カ月と報告されており、予後不良である³¹⁸⁾。

3.3 原発性皮膚 $\gamma\delta$ T細胞リンパ腫(primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma)

皮膚に $\gamma\delta$ T細胞由来のリンパ腫細胞が浸潤する病型である。紅斑、局面、腫瘤、皮下硬結など多様な皮膚病変を生じ、潰瘍化が稀でない。四肢に好発するが、全身の広範囲に生じることが多く、比較的早期に他臓器浸潤を生じるが、リンパ節病変は希である³¹⁹⁾。菌状息肉症やリンパ腫様丘疹症でも $\gamma\delta$ T細胞由来の場合があるが、通常のCD4陽性 $\alpha\beta$ T細胞の症例と経過に変わりはないため^{320, 321)}、本病型には含めない⁶⁾。

真皮および皮下脂肪織に腫瘍細胞の浸潤を生じ、表皮向性を示す場合もある。皮下脂肪織主体に浸潤することもあり、その場合には皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫との鑑別が必要である。腫瘍細胞は一般に中型から大型の異型が目立ちCD2+, cCD3+, CD56+, TIA1+, granzyme B+であり、CD4, CD8は一般に陰性であるがCD8陽性例もある。 δ 1陽性を確認することが望ましいが、実施できない場合には β F1陰性を確認する必要がある。いずれも施行できない場合には $\gamma\delta$ T細胞の確定は難しく、末梢性T細胞リンパ腫、非特定型との鑑別が困難である。基本的には多剤併用化学療法の適応であるが、症例数が少ないため推奨されている化学療法はない。進行が緩徐な場合には紫外線療法や電子線療法も適応になる。早期に皮膚外へ浸潤することが多く、診断後の全生存中央値は約15カ月とされており³¹⁹⁾、予後不良であるが、最近では診断後の全生存期間中央値は31カ月との報告もあり³²²⁾、特に表皮向性が顕著な症例は真皮や皮下組織主体に浸潤している症例よりも予後良好であると報告されている³²³⁾。

3.4 原発性皮膚末端型 CD8 陽性 T細胞リンパ増殖異常症(primary cutaneous acral CD8-positive T-cell lymphoproliferative disorder)

身体の末端部に生じるのが特徴的なリンパ腫であり、WHO分類改訂第4版から暫定病型として記載された⁶⁾。ほとんどが単発で耳介に最も好発し、約60%を占める。その他、鼻部が20%、足部が8%であり、稀に眼瞼や手にも生じる³²⁴⁻³²⁶⁾。組織的には中型異型細胞が真皮内にmonotonousに増殖し、反応性のB細胞集簇がみられることがある。異型細胞はCD3+, CD4-, CD8+, TIA1+, β F1陽性であり、CD2,

CD5, CD7 は陽性であるが、発現が減弱しているものもみられる⁶⁾。予後は良好であり、手術療法または放射線療法が行われる。リンパ節や他臓器浸潤例はなく全身療法は通常不要である⁶⁾。

3.5 原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型 (primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS)

WHO 第4版では primary cutaneous として記載されていたが³²⁷⁾、改訂第4版では皮膚外に生じる症例とともに末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型にまとめられ、第5版では原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型が独立した。診断時に皮膚以外に病変がなく、他のリンパ腫病型に分類されない症例であり、臨床症状、経過はさまざまである^{327, 328)}。治療は放射線療法、手術療法、紫外線療法、化学療法等さまざまな治療が行われているが、症状・経過がさまざまであり特定の治療を推奨することは困難である。病状、進行度、皮膚外病変の有無により適切な治療を選択する。

3.6 EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍 (EBV-positive mucocutaneous ulcer)

粘膜、皮膚に浅く境界明瞭な不整形潰瘍を形成するリンパ増殖症であり、WHO 分類改訂第4版に暫定病型として記載された⁶⁾。医原性免疫抑制、加齢、HIV 感染等に伴う免疫低下により発症し^{329, 330)}、Dojcinov らが報告した26例のうち9例で免疫抑制薬を投与されていた³²⁹⁾。平均年齢は免疫抑制薬が投与されている患者では66歳、免疫抑制薬投与歴のない患者では79歳であり、投与歴のある患者が若年発症の傾向がある。発症部位は口腔粘膜、舌、咽頭、口蓋、口囲皮膚等の口腔付近が77% (20例) と多くを占め、口囲以外の皮膚や消化管発症などの報告がある³²⁹⁾。組織的特徴としてはリンパ球、胚中心芽細胞 (centroblast)、免疫芽細胞 (immunoblast)、形質細胞、組織球など多様な細胞浸潤を生じる。大型異型核を有する Reed-Sternberg (RS) 様細胞がさまざまな比率で混在しており、背景のリンパ球はくびれのある中型の核を有する。血管壁近傍に大型の単核細胞集簇がみられ、血管壁への浸潤や血栓形成がみられる³²⁹⁾。大型の免疫芽球様、RS 様細胞は CD20 発現が減弱することがあるが、CD79a や PAX5, Oct-2 は高率に陽性であり B 細胞の表面形質を示す。CD15 は一部の細胞のみ陽性で、CD30, Epstein-Barr virus-encoded small nuclear RNA (EBER) の in situ

hybridization は全例陽性である。経過が判明している免疫抑制薬投与例は、減量または中止により寛解が得られる可能性があるが、消退しない例には、放射線療法や rituximab, 化学療法が検討される³²⁹⁾。

3.7 種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder)

古典型種痘様水疱症 (classic hydroa vacciniforme : cHV) は、幼少期に顔面、口唇、耳介、手背等の日光曝露部に種痘に類似した径3~5 mm 程度の中心臍窩を伴う水疱性丘疹が多発し、すぐに中心壊死や痂皮を形成して、浅い瘢痕を残して治癒する稀な光線過敏症である。日光曝露によって同症を繰り返すが、成人までに自然治癒することが多い。また、種痘様水疱症類似の皮疹と顔面腫脹、壊死性病変と発熱、肝障害、リンパ節腫脹などの全身症状を伴う予後不良な疾患が東南アジアと中南米を中心に報告されており^{331~333)}、全身型種痘様水疱症 (systemic hydroa vacciniforme : sHV) という呼称が用いられている。古典型および全身型種痘様水疱症とも Epstein-Barr virus (EBV) 感染 T 細胞によって発症し^{334, 335)}、古典型では EBV 感染 $\gamma\delta$ T 細胞が増数し、全身型では $\gamma\delta$ T 細胞優位型と $\alpha\beta$ T 細胞優位型がある^{336, 337)}。

WHO 分類改訂第4版では、古典型と全身型を合わせて「種痘様水疱症様リンパ増殖異常症 (hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder)」に統一され、WHO 分類改訂第5版で like が削除され「種痘様水疱症リンパ増殖異常症 (hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder : HV-LPD)」と呼称されている。また、蚊などの虫刺やワクチン接種部位に発熱とともに皮膚発赤・腫脹・潰瘍を生じ瘢痕を残して治癒する、重症蚊刺アレルギー (severe mosquito bite allergy : SMBA) は EBV 感染 NK 細胞が発症に関与しており、2018年の国際会議では、重症蚊刺アレルギーも含めて「皮膚型慢性活動性 EBV 感染症 (病) : cutaneous CAEBV」の呼称が提唱され³³⁸⁾、2023年に本邦の厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環として、「慢性活動性 EBV 感染症と類縁疾患の疾患レジストリ情報に基づいた診療ガイドライン改定」研究班より、それぞれの疾患について診断基準および重症度分類が報告されている³³⁹⁾。

古典型種痘様水疱症に対しては積極的な全身療法は不要で、サンスクリーン剤の使用、露出を少なくした

衣服着用などによる遮光や、皮膚症状の緩和にステロイド外用などの対症療法で十分と思われる。全身型種痘様水疱症の場合、予後不良因子としては、発症年齢が9歳以上の場合（特に成人・高齢発症例）、 $\alpha\beta$ T細胞またはNK細胞優位型、重症皮膚病変部で溶解感染（lytic cycle infection）/再活性化（reactivation）のシグナルであるBZLF1 mRNAが発現している場合、重症蚊刺アレルギーやCAEBV、EBV関連血球貪食症候群等の合併例である。標準治療は確立していないが、特にEBV感染T/NK細胞集団のtumor burdenが大きいものや、臓器合併症、持続性の全身症状を伴うCAEBVの範疇に含まれる例では、造血幹細胞移植が寛解導入の可能性のある唯一の治療である。ただし、早期の造血幹細胞移植を行う際には、病型による長期予後の評価や、同じ病型でも自然寛解する症例が存在することを考慮して、慎重に治療の導入を検討する必要がある。

3.8 節外性NK/T細胞リンパ腫（extranodal NK/T-cell lymphoma : ENKL）

ENKLはリンパ節外に生じるリンパ腫であり、多くはNK細胞由来であるが、稀に細胞傷害性T細胞由来の症例があるため“NK/T細胞リンパ腫”と記載されている¹¹⁾。東アジアや中南米に多い病型であり、本邦を含むアジアでは非ホジキンリンパ腫の3～10%であるが、欧米では1%未満と非常に稀である³⁴⁰⁾。鼻腔、副鼻腔、咽頭に好発し（nasal ENKL）、特に鼻腔内発症が多く、本邦では約90%と非常に高率である^{52, 341)}。鼻腔周囲以外にも皮膚、消化管、肺などに原発し（extranasal ENKL）、皮膚は鼻腔周囲に次いで多い原発巣である^{52, 342, 343)}。Harabuchiらのnasal ENKL 62例の報告では深部病変からの直接浸潤で生じる顔面の皮膚病変が21%、深部病変と関連ない皮膚病変が15%にみられた³⁴¹⁾。また、SuzukiらによるENKL 150例の症例集積研究では123例のnasal ENKLのうち15%に皮膚病変が認められており⁵²⁾、鼻腔原発例が皮膚病変を形成し、皮膚生検で診断されることも多い。ENKLのうち皮膚原発の頻度に関する大規模データはないが、Suzukiらの報告では150例中16例（11%）が鼻腔周囲を含む他臓器に病変を有しない皮膚原発であった⁵²⁾。皮膚病変を有するENKL症例を集積した3編の報告では皮膚病変のみの症例は約40～60%であり、鼻腔周囲病変が30～40%に認められている^{342～344)}。このうち、extranasal ENKLのみを対象としたAhnらの報

告では、臓器病変が31%、リンパ節病変が35%に認められている³⁴²⁾。なお、ENKLの病期分類は一般的にはAnn Arbor分類を適用する。

鼻腔、咽頭病変は潰瘍を伴う肉芽様病変を生じることが多く、経時的に組織破壊が進行する。鼻腔周囲発症例の初期症状は鼻閉や鼻出血が多く、周囲組織に波及すると嗄声や咽頭痛を生じる。皮膚病変は眼瞼や頬部、鼻周囲の軽度発赤を伴う腫脹を生じることがあり、その場合には鼻腔周囲原発の直接浸潤を考える必要がある³⁴¹⁾。皮膚原発巣は単発または多発の紅色皮下結節や浸潤局面、腫瘍などを生じ、潰瘍を伴うことが多い。前述のように、皮膚病変で診断されたENKLの半数以上は皮膚外病変を有するため、鼻腔・咽頭の観察、消化器病変、リンパ節腫大、骨髓浸潤の有無などの全身検査が必要である。鼻腔・咽頭病変は腫瘍像として認識できない場合があり、皮膚病変もCTでは検出できない場合があるため、PET/CTでの検索が望ましい³⁴⁰⁾。

皮膚病変の組織所見は、真皮から皮下組織にかけてリンパ腫細胞がびまん性に浸潤し、ときに表皮への浸潤も認める。リンパ腫細胞は小型から大型までさまざまであり、異型が強いことが多いが、小型から中型で異型が目立たないこともあり、リンパ球や組織球、好中球が混在し、炎症性疾患との鑑別が難しいことがある¹²⁾。血管周囲、血管壁へのリンパ腫細胞浸潤やそれによる血管破壊像が認められることが多く、真皮・皮下組織の壊死、組織球による血球貪食像などが高頻度にみられる。ときに広範囲の壊死を生じることがある。免疫染色では腫瘍細胞はcCD3+、CD4-、CD8-、CD56+、TIA1+、granzyme B+、TdT-であり、CD30はときに陽性を示す。パラフィン包埋切片の免疫染色ではNK細胞由来とT細胞由来の鑑別が困難であるが、凍結切片で染色する細胞表面のCD3はNK細胞由来では陰性、T細胞由来では陽性である。また、T細胞受容体の再構成が10～40%に認められ、再構成陽性例は細胞傷害性T細胞由来の症例と考えられる¹²⁾。本邦を含むアジアの症例ではほぼ全例でin situ hybridization法によりEBERが検出されるため、EBER陰性の場合、他の病型を厳密に否定する必要がある。NK細胞由来の場合のクロナリティーはEBウイルスterminal repeat長をサザンプロット法で解析する。

Extranasal ENKLの予後はnasal ENKLよりも不良であることを示すデータが多いが、皮膚原発でAnn Arbor病期Iの予後は比較的良好である^{53, 342)}。また、

少数での検討ながら Ann Arbor 病期 I の皮膚原発 extranasal ENKL は、皮膚外原発 extranasal ENKL よりも全生存期間が長いことを示す報告もある（全生存期間中央値：皮膚原発 43 カ月、皮膚外原発 3 カ月）³⁴⁵⁾。皮膚病変が 2 カ所以下と 2 カ所を超える症例では全生存期間中央値がそれぞれ 48 カ月と 29 カ月との報告があり、皮膚病変の広がり は 予後因子と考えられる^{340, 343)}。

ENKL に対する治療指針は Yamaguchi らによる報告^{340, 346)}の他に、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version. 2, 2024) や日本血液学会作成の造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版にも記載されている^{4, 235)}。概略としては nasal ENKL で頸部付近に留まっている場合には、放射線療法併用 DeVIC 療法 (dexamethasone + etoposide + ifosfamid + carboplatin) 3 コース、それ以外では SMILE 療法 (dexamethasone + methotrexate + ifosfamid + L-asparaginase + etoposide) 2~6 コースが推奨されているが、原発巣ごとの治療は言及されていない。皮膚病変で診断されても皮膚外病変が認められた症例は上記ガイドラインに準じた治療計画が望ましい。皮

膚病変のみの症例に対して治療効果を検討した報告はないが、Ann Arbor 病期 I と病期 II~IV では生命予後が異なるため^{53, 342, 343)}、治療方針を分けて考える必要がある。Ahn らの限局性皮膚病変 (菌状息肉症/セザリー症候群以外の皮膚リンパ腫に対する TNM 分類で T1~T2N0M0 に相当) のみを有する 20 例 (放射線療法のみ、または化学療法との併用: 10 例、化学療法のみ: 10 例) の後ろ向き の検討では、放射線療法施行群が未施行群よりも生存期間が有意に延長していた (全生存期間中央値: 未到達 vs 12 カ月, P=0.015)³⁴²⁾。限局した範囲に病変が存在する場合には病変部位への放射線療法、および年齢や全身状態に合わせた化学療法の併用の検討が考えられる。前述のガイドライン等でも限局期で高齢、全身状態不良の場合には放射線療法のみ の選択肢も示されている⁴⁾。Ann Arbor 病期 II 以上では 2 年生存率が 15%⁵³⁾、あるいは多発病変を有する症例の全生存期間中央値が 29 カ月であることから³⁴³⁾、多発病変を有する症例に対しては、原則として皮膚外原発例と同様の治療戦略が必要になると考えられる。

第 4 章 クリニカルクエスション (CQ) と推奨

CQ1 菌状息肉症/セザリー症候群に対して、PUVA 療法は narrow-band UVB 療法と比べて勧められるか？

推奨		
菌状息肉症/セザリー症候群に対して、実施可能な施設においては、narrow-band UVB 療法よりも PUVA 療法を行うことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2 (実施することを提案)	D (とても弱い)	(1 回目) : 100% (7/7)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ1 (1 回目)		100% (7/7)			
総投票数 7 名 (棄権 3 名)					

背景・目的

早期菌状息肉症において紫外線療法は基本治療の 1 つであり、また進行期菌状息肉症/セザリー症候群においても、多くの症例で全身療法と併用されている。紫外線療法には broad-band UVB 療法、narrow-band UVB (NB-UVB) 療法、PUVA 療法、UVA1 療法などがあるが、本邦で行われているのは主に PUVA 療法と NB-UVB 療法である。波長から考慮すると UVA のほ

うが深部まで到達すると考えられるため、特に進行例では PUVA の方が奏効率が高い可能性があるが、臨床効果、有害事象、患者への負担などさまざまな点を考慮して、どちらのほう が優れているかは明確ではない。菌状息肉症/セザリー症候群の治療として、どちらが推奨されるかについて明確になれば治療選択の大きな助けとなる ことが期待される。

科学的根拠

菌状息肉症/セザリ－症候群の患者を対象（P）とし、介入（I）を全身PUVA療法、比較対照（C）を全身NB-UVB療法とした。設定したCQに対して、奏効率（重要度8点）、奏効持続期間（重要度8点）、有害事象（重要度7点）、再発率（重要度7点）、奏効前線量（重要度6点）をアウトカム（O）として設定し文献的レビューを行った。

菌状息肉症/セザリ－症候群に対して、全身PUVA療法、全身NB-UVB療法をランダム化比較試験（randomized controlled trial (RCT)）で比較した研究はなかったが、介入群、対照群ともに5症例以上で群間比較を行っている研究につき、準RCT（右左試験）を1編⁹⁵⁾、前向きコホート試験を1編³⁴⁷⁾、病期IA、IBを対象としたメタアナリシス研究を1編³⁴⁸⁾、後ろ向きコホート研究を14編収集できた^{92, 93, 111, 349~359)}。そのうち1編の後ろ向き研究は有害事象のみ評価されていた³⁴⁹⁾。

なお、今回収集した論文はすべて海外の患者を対象とした研究であり、スキントypesは均一化されていない。

奏効率については、PUVAとNB-UVBの病期IA、IBを対象としたメタアナリシス研究が1編³⁴⁸⁾、比較観察研究で1編の準RCT⁹⁵⁾、13編の後ろ向きコホート研究^{92, 93, 111, 350~359)}、1編の前向きコホート研究³⁴⁷⁾の論文が該当した。13編の後ろ向きコホート研究、1編の前向きコホート研究にてメタアナリシスを組んだ。準RCT（右左試験）の症例は同一施設から5年後にデータベースの後ろ向き研究（メタアナリシスに採用）で報告されており³⁵⁰⁾、同一症例が含まれていると想定されることからメタアナリシスから省いた。メタアナリシスの統合値については、PUVAとNB-UVBの完全奏効（complete response: CR）率はそれぞれ68.8%（518/753例）、56.8%（235/414例）で有意差はなかった（ $P=0.1621$ ）。メタアナリシス研究では病期IA、IBの早期菌状息肉症に対して実施された全身PUVA療法と全身NB-UVB療法のCR率はそれぞれ73.81%、62.15%で有意にPUVAが高かった（オッズ比1.68, $P=0.04$ ）³⁴⁸⁾。この論文では介入群（PUVA）、対照群（NB-UVB）ともに10症例以上で群間比較を行っている研究を収集し、早期菌状息肉症を対象としている。

奏効持続期間については、PUVAとNB-UVBの比較観察研究で7編の後ろ向きコホート研究の論文が検索内で該当した^{92, 93, 111, 351~354)}。標準偏差の記載が1編の研究を除いてなかったため、メタアナリシスを組むことはできなかった。PUVAの奏効持続期間平均値は

23.8カ月（標準偏差：10.56, range：10~43.25）であり、NB-UVBは15.2カ月（標準偏差：6.088, range：5.2~24.5）であった。

有害事象については、PUVAとNB-UVBの比較観察研究で1編の準RCT⁹⁵⁾、7編の後ろ向きコホート研究^{92, 93, 111, 351, 352, 355, 356)}の論文が検索内で該当した。PUVA、NB-UVBの発癌はそれぞれ0.66%（3/455例）、0%（0/233例）、治療中断を要した紫外線療法による皮膚障害は0.88%（4/455例）、1.29%（3/233例）、紅斑/熱傷は4.83%（22/455例）、6.01%（14/233例）、嘔気は1.10%（5/455例）、0%（0/233例）、そう痒は0.44%（2/455例）、0.43%（1/233例）といずれも大差はなかった。上記の有害事象とは別で、1編の組織学的な後ろ向きコホート研究³⁴⁹⁾で紫外線療法後の二次性のアミロイドーシスの発現がPUVA、NB-UVBでそれぞれ34例中5例、27例中0例でPUVAに多かったが、症例数が少なく不正確性が高い。紫外線療法の二次発癌のリスクに対しては長期経過観察研究が必要で今回の観察研究では十分に評価はできていないと考える。

再発率については、PUVAとNB-UVBの比較観察研究で5編のコホート後ろ向き研究^{111, 352~354, 357)}の論文が検索内で該当した。4編の後ろ向きコホート研究^{111, 353, 354, 357)}にてメタアナリシスを組んだ。PUVAとNB-UVBの再発率はそれぞれ33.7%（70/208例）、34.6%（44/127例）で有意差はなかった（リスク比0.935, $P=0.7342$ ）。

奏効前線量については、明記されている論文は検索内ではなかった。

解説

奏効率、奏効持続期間、有害事象、再発率に関していずれも海外の論文であり、スキントypesは統一されておらず、非一貫性が高い。奏効前線量については該当する文献がなかった。エビデンスの強さは「D（とても弱い）」とした。

益と害のバランスに関して、CR率については14編のコホート研究でメタアナリシスを実施し、介入群68.8%、対照群56.8%で有意差はなかった。奏効持続期間平均値については、介入群は23.8カ月で対照群15.2カ月よりも長かった。再発率について5編のコホート研究でメタアナリシスを実施したが有意差はなかった。有害事象に差はなかった。したがって、介入も比較対照もいずれも積極的には支持しないが、奏効持続期間の観点から介入で望ましい効果が上昇する可能性がある。

患者の価値観や意向に関しては、PUVAが実施可能な施設は多くないため、遠方への受診は患者（家族）にとって負担になる可能性がある。また methoxsalen 内服に伴う有害事象や遮光の必要性は無視できないため、重要な不確実性やばらつきは大きいと考えられる。

正味の利益とコストや資源のバランスについては検討している研究はないものの、介入群：methoxsalen 10 mg 148.2 円/錠＋長波紫外線または中波紫外線療法（概ね290ナノメートル以上315ナノメートル以下のもの）150点、対照群：中波紫外線療法（308ナノメートル以上313ナノメートル以下に限定したもの）340点となっており、methoxsalenを2～3錠内服しても介入群のほうが費用は安い。したがって患者にとっては介入群にメリットがある。

一方で介入群を行うための機器の導入は、他の皮膚疾患においてもNB-UVBのみ実施できる器械が標準になりつつある状況において、施設や保険者にとって妥当とは言えない。また methoxsalen の安定供給が難しいという状況も介入群の妥当性を低下させる。

以上を含めたパネル会議での議論では、海外のガイドラインでは菌状臍肉症/セザリー症候群に対してNB-UVB療法よりもPUVA療法は行うことを提案しているものがある一方で、両者を併記してあるものもあり²⁻⁴⁾、また本邦における機器の導入状況や紫外線発がんの頻度を考慮して、実施可能な施設であれば「介

入を行うことを弱く推奨する」で全員意見が一致した。
臨床に用いる際の注意点

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) いずれのガイドライン²⁻⁴⁾でも、基本的にPUVA療法とNB-UVB療法が紫外線療法として併記されている。発がんリスクの観点から、早期病変ではPUVA療法よりもNB-UVB療法から開始するように書かれており、一方で扁平浸潤局面ではPUVA療法が望ましいという記載があるものの、エキスパートオピニオンの域を超えていない。患者にとってはPUVA療法にメリットがあるものの、他の皮膚疾患においてもNB-UVBのみ実施できる器械が標準になりつつある状況において、新たにUVA照射装置を導入することは施設や保険者にとって妥当とは言えない。また methoxsalen の安定供給が難しいという状況も問題となる。

今後の研究の可能性

UVAとNB-UVBは波長が異なることから、浸潤局面に対する治療成績の比較が望まれたが、そのような論文はなかった。また紫外線療法の治療成績、有害事象の頻度はスキントypesの影響があるはずであり、本邦患者を対象としたエビデンスの構築が望まれる。

文献検索式と文献選択

タイトル	菌状臍肉症/セザリー症候群の治療
CQ1	菌状臍肉症/セザリー症候群に対して、PUVA療法は narrow-band UVB 療法と比べて勧められるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	("Lymphoma, T-Cell, Cutaneous/therapy" [MH] or "cutaneous T-cell lymphoma" [TI] or "Mycosis Fungoides/therapy" [MH] or "mycosis fungoides" [TI] or "Sezary Syndrome/therapy" [MH] or Sezary* [TI]) and ("PUVA Therapy" [MH: noexp] or PUVA* [TI] or Narrow* [TIAB] or NB UVB* [TIAB] or "Psoralen Ultraviolet A Therap*" [TIAB]) NOT "Case Reports" [PT] and "1966/01": "2023/07" [DP]	391

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("cutaneous T-cell lymphoma": ti or "mycosis fungoides": ti or sezary: ti) and (PUVA: ti or "Psoralen Ultraviolet A": ti) with Cochrane Library publication date from Jan 1966 to Jul 2023	25

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(リンパ腫-皮膚 T 細胞性/TH or 皮膚 T 細胞リンパ腫/AL or 菌状息肉症/TH or 菌状息肉症/AL or Sezary 症候群/TH or セザリー-症候群/AL or Sezary/AL) and (PUVA 療法/TH or PUVA/TA or UVB/TA) and (PT=症例報告・事例除く and PDAT=1966/1/:2023/7/)	110

CQ2 紫外線療法抵抗性の菌状息肉症に対して、bexarotene と紫外線療法の併用は bexarotene 単剤療法と比べて勧められるか？

推奨		
紫外線療法抵抗性の菌状息肉症に対して、bexarotene 単剤療法への変更ではなく、紫外線療法に bexarotene を追加した併用療法を行うことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを提案）	C（弱）	（1 回目）：100%（3/3）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ2 （1 回目）		100%（3/3）			
					総投票数 3 名（棄権 7 名）

背景・目的

菌状息肉症への紫外線療法はステロイド外用とともに早期から選択され効果的であるが、紫外線療法抵抗性の症例もみられる。このような場合に経口 retinoid である bexarotene は通院治療での投薬が可能であり幅広く選択されるが、それまでに続けてきた紫外線療法と bexarotene との併用療法が、bexarotene 単剤療法と比べて有効かは検討されておらず不明である。どちらが有効で勧められるか明確になれば治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

紫外線療法抵抗性の菌状息肉症を対象（P）とし、介入（I）を bexarotene と紫外線療法の併用、対照（C）を bexarotene 単剤療法とした。

設定した CQ に対して、奏効率（重要度 8 点）、奏効持続期間（重要度 8 点）、有害事象（重要度 7 点）、無増悪生存期間（重要度 7 点）、奏効までの期間（重要度 6 点）をアウトカム（O）として設定し文献的レビューを行った。

奏効率について、bexarotene と紫外線療法の併用を bexarotene と単剤療法と比較可能な論文は、ランダム化比較試験（randomized clinical trial：RCT）1 編³⁶⁰と後ろ向きコホート研究 2 編^{361, 362}であった。RCT では菌状息肉症/セザリー-症候群以外の皮膚 T 細胞リンパ腫症例も混在し、コホート研究のうち 1 編では菌状息肉症以外の皮膚 T 細胞リンパ腫が混在しており、介入

群では bexarotene が 150～300 mg/m² と低用量だった。また、いずれの報告も紫外線療法抵抗例に限っておらず、非直接性は高いと判断した。コホート研究のみのメタアナリシスは、fixed effect model ではオッズ比 2.26（95% 信頼区間（confidence interval：CI）1.17～4.38）で、bexarotene と紫外線療法の併用で有意に奏効率が高かった。一方、random effects model ではオッズ比 0.96（95%CI 0.05～18.98）、2 群間に有意差はなかった。また、bexarotene と紫外線療法の併用群と bexarotene 単剤の奏効率はそれぞれ 60.3%（73/121 例）、50.0%（43/86 例）であった。完全奏効（complete response：CR）率について、RCT 1 編とコホート研究 1 編のメタアナリシスは、bexarotene と紫外線療法の併用群全体の CR 率は 14.2%（16/113 例）であり、bexarotene 単剤の CR 率は 6.2%（4/65 例）であった。また、fixed effect model ではオッズ比 2.28、random effects model ではオッズ比 2.29 であったが、ともに 2 群間に有意差はなかった。

無増悪生存期間については、コホート研究 1 編³⁶¹のみで検討されており、bexarotene と紫外線療法の併用群で 19.1 カ月、bexarotene 単剤群で 6.7 カ月であった（有意差検定なし）。

奏効までの期間については、RCT 1 編³⁶⁰のみで検討されているが、菌状息肉症/セザリー-症候群以外の皮膚 T 細胞リンパ腫症例が混在しており、紫外線療法抵抗例以外の症例も含まれていた。Bexarotene と紫外線療

法の併用群で21.0日、bexarotene単独群で16.0日であり、有意差は認めなかった。

有害事象については、RCT 1編とコホート研究2編の報告があったが、bexaroteneと紫外線療法の併用をbexarotene単剤療法と比較可能な論文はコホート研究1編³⁶²⁾のみであった。しかし、菌状息肉症以外の皮膚T細胞リンパ腫症例、紫外線療法抵抗例以外の症例が混在し、非直接性は高いと判断した。また、症例数も少なく、介入群ではbexaroteneが150～300 mg/m²と低用量である一方で、対照群はbexarotene 300 mg/m²の標準用量であったため、バイアスリスクは高いと判断した。

有害事象については、コホート研究1編³⁶²⁾においてbexaroteneと紫外線療法の併用群の重篤な有害事象の発生率は12.5% (1/8例)であり、bexarotene単独群の重篤な有害事象の発生率は23.8% (5/21例)であった。

奏効持続期間を群間比較した論文はみられず、情報収集することはできなかった。

解説

Bexaroteneと紫外線療法の併用をbexarotene単剤療法と比較可能な論文は、RCT 1編と後ろ向きコホート研究2編であった。RCT1編は非盲検化試験であり、残りの2編はコホート研究であるため、バイアスリスクは高いことから、エビデンスの強さは「弱 (C)」とした。奏効率や奏効持続期間は介入の方が優れている傾向である一方で、有害事象に関しては介入が低い傾向にあったがエビデンスレベルは低いと判断した。

益と害のバランスについては、重要度8点の奏効率 (益)、奏効持続期間 (益) および7点以下の有害事象 (害)、無増悪生存期間 (益)、奏効までの期間 (益) に関して、どの程度重視するかの研究はないが、これら主要なアウトカムについての重要な不確実性やばらつき

文献検索式と文献選択

タイトル	菌状息肉症/セザリ－症候群の治療
CQ2	紫外線療法抵抗性の菌状息肉症に対して、bexaroteneと紫外線療法の併用はbexarotene単剤療法と比べて勧められるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	(“lymphoma, t cell, cutaneous” [MH] or “cutaneous t cell lymphoma” [TIAB] or “Mycosis Fungoides” [TIAB]) and (“Bexarotene” [MH] or “Bexarotene” [TIAB]) and (“Phototherapy” [MH] or “Phototherapy” [TIAB] or “photochemotherapy” [TIAB]) NOT “case reports” [PT] and “1966/01” [DP]: “2023/07” [DP]	83

きは少ないと評価した。

正味の利益とコストや資源のバランスに関する比較研究はないが、紫外線療法については、1回あたりの費用が、長波紫外線または中波紫外線療法 (概ね290ナノメートル以上315ナノメートル以下のもの) 1,500円、中波紫外線療法 (308ナノメートル以上313ナノメートル以下に限定したもの) 3,400円と介入群でコストが発生するが、bexaroteneは体表面積を1.6 m²として、1カ月 (30日) あたり512,406円のコストがかかる為、効果のバランス・費用対効果・必要資源量を考慮すると、介入における紫外線療法の上乗せは低コストであり、患者や医師をはじめとする医療従事者にとって、妥当であると判断できる可能性が高い。

パネル会議での議論では、紫外線療法抵抗性の菌状息肉症に対して、bexarotene単剤療法ではなく、bexaroteneと紫外線療法の併用療法を行っても良いとの意見で一致した。

投票に参加した3人中3人が「介入を行うことを弱く推奨する (提案する)」という意見であった。

臨床に用いる際の注意点

エビデンスの質が限られており、効果と安全性の評価には慎重さを要する。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version. 2, 2024) では、bexaroteneと紫外線療法の併用を治療選択肢の1つとして記載しているが、bexarotene単剤療法と比較した記載はない⁴⁾。これらを踏まえ、個々の患者に適した治療選択を行うことが重要である。

今後の研究の可能性

本臨床課題に対して、bexaroteneと紫外線療法の併用療法とbexarotene単剤療法を比較する多施設共同前向き研究を実施し、奏効率、奏効持続期間、有害事象、無増悪生存期間を評価するなど、更なる比較研究の集積が必要と考えられる。

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(リンパ腫-皮膚 T 細胞性/TH or 皮膚 T 細胞リンパ腫/AL or 菌状息肉症/TH or 菌状息肉症/AL or 皮膚リンパ腫/AL) and (Bexarotene/TH or Bexarotene/AL or ベキサロテン/AL) and (光線療法/TH or 光線療法/AL or 光化学療法/AL or 紫外線療法/AL) and (PT=症例報告・事例除く) and (PDAT=1966/01:2023/07)	38

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("mycosis fungoides": ti or "cutaneous T-cell lymphoma": ti) and bexarotene: ti and (photo-therapy: ti or photochemotherapy: ti or "ultraviolet therapy": ti or photo (chemo) therapy: ti)	3

CQ3 菌状息肉症/セザリ－症候群に対して bexarotene を開始する際、低用量での導入は標準用量での導入に比べて勧められるか？

推奨		
菌状息肉症/セザリ－症候群に対して bexarotene を開始する際、低用量ではなく標準用量で導入することを弱く推奨する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
3（実施しないことを提案）	D（とても弱い）	（1回目）：80%（4/5）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ3 （1回目）			80%（4/5）	20%（1/5）	
総投票数 5名（棄権 5名）					

背景・目的

経口 retinoid である bexarotene は、菌状息肉症/セザリ－症候群を含む皮膚 T 細胞リンパ腫に対する治療として幅広く選択される。一方で本薬剤に高頻度で認められる甲状腺機能低下症や脂質代謝異常といった有害事象は、標準用量からの減量を余儀なくされる。そのため導入時に低用量から開始することも実臨床において想定される。本薬剤の低用量での初期導入における治療効果は不明であるが、一方で安全性、費用面のバランスも考慮した上で、標準用量と低用量のどちらが推奨されるかについて明確になれば、適切な薬剤用量決定に際し大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

菌状息肉症/セザリ－症候群の患者を対象（P）とし、介入（I）を bexarotene 低用量（＜300 mg/m²）、比較対照（C）を bexarotene 標準用量（300 mg/m²）とした。設定した CQ に対して、奏効率（重要度 8 点）、奏効持続期間（重要度 8 点）、有害事象（重要度 8 点）、無増悪生存期間（重要度 7 点）を主要なアウトカム（O）として設定し文献的レビューを行った。

菌状息肉症/セザリ－症候群に対する bexarotene の

初期導入量について、標準用量（300 mg/m²）群と低用量（＜300 mg/m²）群を直接検討したランダム化比較試験（randomized clinical trial（RCT）が 2 編報告されている^{131, 133）}。また標準用量と低用量の両者の開始用量が記載されている後ろ向きコホート研究も 3 編報告されている^{361～363）}。これらとは別に、標準用量と低用量のいずれかで治療された患者を検討した後ろ向きコホート研究も 6 編検索された^{134, 360, 364～367）}。

奏効率については、2 編の RCT^{131, 133）}によるメタアナリシスにて、低用量群は標準用量群と比べて低い傾向にあるも、有意差はなかった（27.8% vs 57.5%，オッズ比 0.31，95% 信頼区間（confidence interval：CI）0.09～1.12，P=0.073）。標準用量と低用量の両者の開始用量が記載されている 3 編の後ろ向きコホート研究^{361～363）}によるメタアナリシスでは、低用量群が標準用量群と比較して有意に低かった（25.4% vs 62.2%，オッズ比 0.21，95%CI 0.10～0.47，P=0.0001）。これら 5 編^{131, 133, 361～363）}を統合したメタアナリシスでは、低用量群における奏効率は標準用量群と比較して有意に低い結果であった（26.0% vs 60.9%，オッズ比 0.23，95% CI 0.12～0.43，P<0.0001）。

奏効持続期間については、1編のRCTの報告のみであり、統計学的解析はできなかったが、標準用量群103日、低用量群74.5日という結果であった¹³³⁾。

有害事象については、甲状腺機能低下症、高トリグリセリド血症、好中球減少症の頻度が多いため、重篤な有害事象（grade 3以上）に加えて個別解析を行った。重篤な有害事象全般においては、RCT 1編¹³³⁾、後ろ向きコホート研究2編^{361, 362)}を統合した3編によるメタアナリシスの結果、低用量群は標準用量群と比べて有意に発生率が低かった（20.0% vs 53.8%, オッズ比0.19, 95%CI 0.09~0.39, $P<0.0001$ ）。甲状腺機能低下症は、2編のRCTによるメタアナリシス^{131, 133)}で有意差はなかった（27.8% vs 48.8%, オッズ比0.45, 95%CI 0.10~2.06, $P=0.30$ ）。また、高トリグリセリド血症についてもRCT 2編^{131, 133)}と後ろ向きコホート研究3編^{361~363)}を統合したメタアナリシスで、有意差はなかった（57.5% vs 74.7%, オッズ比0.56, 95%CI 0.24~1.34, $P=0.19$ ）。一方、好中球減少症は2編^{131, 133)}のRCTによるメタアナリシスでは、有意差はなかったものの（16.7% vs 36.6%, オッズ比0.38, 95%CI 0.09~1.55, $P=0.18$ ）、後ろ向きコホート研究2編^{361, 362)}でのメタアナリシスでは低用量群で有意に発生率が低く（11.7% vs 28.6%, オッズ比0.35, 95%CI 0.18~0.67, $P=0.0017$ ）、これら4編を統合したメタアナリシスでも、低用量群で有意に発生率が低かった（12.4% vs 30.1%, オッズ比0.35, 95%CI 0.19~0.64, $P=0.0006$ ）。

無増悪生存期間については、記載のある報告が後ろ向きコホート研究1編にとどまり、その報告によれば標準用量群10.2週に対し低用量群11.5週と両群で大きな差はみられなかった³⁶¹⁾。

解説

採用した2編のRCTのうち、1編¹³¹⁾は低用量群が65 mg/m²と非常に少量であり、もう1編¹³³⁾は症例数が少なく、また両者とも非盲検化試験であることから、エビデンスレベルはとても低いと判断した。さらにコホート研究は症例数が少なく、対象症例の組入基準にばらつきが多いため、バイアスリスクは高いと考えた。有害事象に関しても、各施設間で基準値が異なり、発生率も異なる可能性がある。以上よりエビデンスの強さは「D（とても弱い）」と判断した。

益と害のバランスに関して、奏効率は標準用量群と比べて低用量群で低い傾向にあった。しかし奏効持続期間と無増悪生存期間については、標準用量群と低用量群で差はみられなかった。一方、grade 3以上の有

害事象は標準用量群で低用量群よりも頻度が高い傾向にあった。しかし、高頻度の有害事象の個別解析では、甲状腺機能低下症、高トリグリセリド血症については両群間に差はみられず、好中球減少症は標準用量群に多くみられた。以上の主要アウトカムのバランスを考えると、低用量群で害がやや上回る可能性がある。

患者の価値観や意向に関しては、奏効率を重視するか、好中球減少症を含む有害事象の発生のリスク回避を重視するか、投与対象患者の状況により判断がばらつくことが予想される。

正味の利益とコストや資源のバランスを評価した研究はなかったが、同一薬剤のため、低用量群で薬剤費は当然安くなる。体表面積1.5 m²とした場合、bexarotene 標準用量（300 mg/m²）では1日投与量が450 mg（6 カプセル）で17,080 円に対して、低用量群を150 mg/m²とした場合では1日投与量が225 mg（3 カプセル）で8,540 円となる。有害事象である好中球減少症に関して、本薬剤の休薬で回復が認められない場合はG-CSF 製剤の投与が必要となり、その分の資源量が増加するが、その頻度はわずかと予測される。したがって、奏効率、無増悪生存期間、有害事象のバランスを考慮すると、費用対効果についての優劣は判断できない。

パネル会議では、菌状息肉症/セザリー症候群に対するbexaroteneの初期導入量について、初期より低用量で導入し、増量することなくそのまま維持療法とすることで治療効果が過小評価されるリスクと、有害事象の発生のリスクの軽減とを比較した場合、前者による患者への害を考慮して、低用量での導入を行わないという意見で一致した。投票に参加した5人中1人は「介入を行わないことを強く推奨する（提案する）」という意見であったが、「介入を行わないことを弱く推奨する」が4人と多数をしめたので、「当該介入に反対する条件付きの推奨」に決定した。

臨床に用いる際の注意点

本CQの推奨に関するエビデンスの確実性は低い。そのため実臨床においては、投与対象患者の状況や価値観に基づいて投与量を選択する必要がある。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン（Version. 2, 2024）やEuropean Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドラインではbexaroteneの初期導入量については言及されていない^{3, 4)}。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ガイドラインではHamada

らの報告³⁶²⁾を引用して、標準用量と比較して低用量での奏効率の有意な低下を記載している²⁾。一方、British Associatoin of Dermatologists (BAD) ガイドライン¹⁾では bexarotene 投与に関するマネジメントを詳細に記載した Scarisbrick らの論文を引用している。それによれば、bexarotene は 150 mg/m² から開始し、血液検査による fT3、fT4、脂質代謝等の安定を確認した 4 週間後より 300 mg/m² へ増量することを推奨している³⁶⁸⁾。一方、脂質代謝異常が安定しないか他の有害事

象がある患者では、2～4 週間ごとに 75 mg ずつ増量する方法も推奨している³⁶⁸⁾。

今後の研究の可能性

菌状息肉症の早期に対する投与量と進行期あるいはセザリ－症候群に対する投与量では、推奨が異なる可能性がある。また、標準用量と低用量での bexarotene 導入における長期予後への影響は検討されていない。こうした課題についても、今後の比較研究の集積が必要と考えられる。

文献検索式と文献選択

タイトル	菌状息肉症/セザリ－症候群の治療
CQ3	菌状息肉症/セザリ－症候群に対して bexarotene を開始する際、低用量での導入は標準用量での導入に比べて勧められるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	(“Lymphoma, T-Cell, Cutaneous/therapy” [MH] or “cutaneous T-cell lymphoma” [TI] or “Mycosis Fungoides/therapy” [MH] or “mycosis fungoides” [TI] or “Sezary Syndrome/therapy” [MH] or Sezary* [TI]) and (“Bexarotene” [MH] or Bexarotene [TIAB] NOT “Case Reports” [PT] and “1966/01” : “2023/07” [DP])	209

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(リンパ腫-皮膚 T 細胞性/TH or 皮膚 T 細胞リンパ腫/AL or 菌状息肉症/TH or 菌状息肉症/AL or Sezary 症候群/TH or セザリ－症候群/AL or Sezary/AL) and (Bexarotene/TH or ベキサロテン/AL) and (PT=症例報告・事例除く and PDAT=1966/1/:2023/7/)	116

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	(“cutaneous T-cell lymphoma” : ti or “mycosis fungoides” : ti or Sezary: ti) and Bexarotene: ti with Cochrane Library publication date from Jan 1966 to Jul 2023	21

CQ4 Interferon-γ や retinoid 抵抗性の CD30 陰性進行期菌状息肉症に対して、経口 etoposide は mogamulizumab と比べて勧められるか

推奨		
Interferon-γ や retinoid 抵抗性の CD30 陰性進行期菌状息肉症に対して、経口 etoposide より、mogamulizumab を使用することを弱く推奨する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
3 (実施しないことを提案)	D (とても弱い)	(1 回目) : 77.8% (7/9)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ4 (1 回目)			77.8% (7/9)	11.1% (1/9)	11.1% (1/9)
総投票数 9 名 (棄権 1 名)					

背景・目的

進行期菌状息肉症（病期 IIB 以上）は、皮膚病変を標的としたステロイド外用療法や紫外線療法をはじめ

とする skin-directed therapy (SDT) のみでは通常治療困難であり、全身薬物療法が必要となることが多い。一方 intensive な多剤併用化学療法を行っても、長期

寛解は得られないことから推奨されていない。長期の安全性を考慮して初期治療はSDTとinterferon- γ あるいはretinoidの併用が推奨されている。これらに抵抗性・再発性の場合に次治療の選択肢として、mogamulizumabやdenileukin diftitoxなどの分子標的薬、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬、経口etoposideを中心とした単剤の化学療法など治療選択肢が複数存在する。大細胞転化などCD30が腫瘍細胞に発現している場合は、brentuximab vedotinが選択肢に加わるが陰性例では使用できない。腫瘍細胞にCD30の発現がない患者では、有効性の観点からmogamulizumabか経口etoposideが選択される頻度が高い。しかし、経口etoposideがmogamulizumabと比較して有効性・安全性を考慮した上で推奨できるかは不明である。どちらが推奨されるかについて明確になれば治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

Interferon- γ やretinoid抵抗性のCD30陰性進行期菌状息肉症の患者を対象(P)とし、介入(I)を経口etoposide、比較対照(C)はmogamulizumabとした。設定したCQに対して、奏効率(重要度8点)、奏効持続期間(重要度8点)、全生存期間(重要度7点)、二次発がん(重要度8点)、有害事象(重要度7点)、無増悪生存期間(重要度6点)をアウトカム(O)として設定し文献的レビューを行った。

設定したアウトカムに関して、経口etoposideとmogamulizumabを直接比較検討した研究はなかった。両群についてそれぞれ単群での研究はあったが、CD30陰性例に限ったものではなく、菌状息肉症早期例やセザリ－症候群が混在している研究が大多数を占め、比較対照が異なるランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT) 1編と、後ろ向きコホート研究2編を元に検討した。

奏効率に関しては、経口etoposideでは静注投与1例を含む後ろ向きコホート研究1編で69.2% (9/13例)であった¹⁶⁴⁾。mogamulizumabでは早期・進行期菌状息肉症/セザリ－症候群を対象としたRCT1編⁶⁸⁾で、早期・進行期菌状息肉症では21% (22/105例)、菌状息肉症とセザリ－症候群を合わせた皮膚病変を対象では42% (78/186例)であった。また、早期・進行期菌状息肉症とセザリ－症候群を対象とした後ろ向きコホート研究1編³⁶⁹⁾では、早期を含めた菌状息肉症で46% (23/50例)であり、皮膚病変の奏効率も46% (23/50例)であった。参考までに、完全奏効(complete

response: CR)率に関しての評価は、経口etoposideでは後ろ向きコホート研究1編¹⁶⁴⁾で0% (0/10例)であった。Mogamulizumabは早期・進行期菌状息肉症/セザリ－症候群を対象としたRCT⁶⁸⁾では2.6% (5/186例)であり、後ろ向きコホート研究1編³⁶⁹⁾では早期・進行期菌状息肉症に対してCR率は8% (4/50例)であった。

有害事象は経口etoposideに関しては、重篤な有害事象が後ろ向きコホート研究1編¹⁶⁴⁾において発生率50.0% (5/10例)であった。mogamulizumabは早期・進行期の菌状息肉症/セザリ－症候群を対象としたRCT1編⁶⁸⁾においてgrade 3/4の有害事象は原因に関係なく41% (75/184例)出現し、治療関連の重篤な有害事象は肺炎と発熱など20% (36/184例)であった。また、1% (2/184例)で治療関連死がみられた。後ろ向きコホート研究1編³⁶⁹⁾では早期・進行期菌状息肉症とセザリ－症候群に関して重篤な有害事象は18.5% (23/124例)出現した。

無増悪生存期間について経口etoposideに関して評価可能な研究はなく、mogamulizumabに関しては後ろ向きコホート研究1編³⁶⁹⁾で8.8カ月(95%信頼区間(confidence interval: CI) 4.6~43.0)であった。

奏効までの期間に関しての評価は、経口etoposideでは後ろ向きコホート研究1編¹⁶⁴⁾において12.5週(95%CI 6~25.4)であった。Mogamulizumabでは早期・進行期の菌状息肉症/セザリ－症候群を対象としたRCT1編⁶⁸⁾で3.3カ月(95%CI 2.0~6.4)、後ろ向きコホート研究1編³⁶⁹⁾では早期・進行期の菌状息肉症に関して3.1カ月(95%CI 0.3~44.3)であった。

奏効持続期間に関しての評価は、経口etoposideでは早期・進行期菌状息肉症が対象の後ろ向きコホート研究1編¹⁶⁴⁾で10.8カ月であり、mogamulizumabはRCT1編⁶⁸⁾の事後解析³⁷⁰⁾で早期・進行期菌状息肉症に対して13.1カ月であったものの、脱落した症例が多かった。

全生存期間・二次発がんに関する論文はみられず、情報収集することはできなかった。

解説

比較対象が異なるRCTが1編と、それぞれの後ろ向きコホート研究が2編で合計3編が検討されたが、奏効率、奏効持続期間、全生存期間、二次発がん、有害事象、無増悪生存期間を直接比較した研究はなかった。経口etoposideの症例が少なく、奏効率が高い研究があったものの重篤な有害事象の割合も高く、エビデンスレベルは低かった。MogamulizumabはRCTが

あり、コホート研究も症例数が多かったためエビデンスレベルは経口 etoposide よりも高いと考えられた。一方、これらの検討した試験はすべて CD30 陰性の進行期菌状息肉症患者のみで構成されたわけではなく、CD30 の発現に対する etoposide や mogamulizumab の反応性が異なる可能性がある。以上よりバイアスリスクおよび非直接性は高いと判断し、エビデンスの強さは「D（とても弱い）」とした。

益と害のバランスについては、望ましい効果、望ましくない効果ともに直接比較した研究がないため、検討が困難である。ただし、mogamulizumab に関する研究の方が多かった。また、重篤な有害事象の種類は経口 etoposide と mogamulizumab で異なる。よってバランスはさまざまといえる。

正味の利益とコストや資源のバランスに関する研究はないが、mogamulizumab 点滴静注 20 mg 171,219 円/瓶を 1 回に 3、4 瓶使用し、1 週間間隔で 5 回点滴静注し、その後は 2 週間隔、経口 etoposide 50 mg 1,040.8 円/カプセル 1 日 50 mg を 21 日間連続経口投与し、1～2 週間休薬が標準的な投与方法であり etoposide は安価である。しかし、奏効率や有害事象の比較が困難であり、費用対効果や必要資源量の観点でも検討されている研究はなかった。よって介入群が妥当とする

文献検索式と文献選択

タイトル	菌状息肉症/セザリ－症候群の治療
CQ4	Interferon-γ や retinoid 抵抗性の CD30 陰性進行期菌状息肉症に対して、経口 etoposide は mogamulizumab と比べて勧められるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	(“Lymphoma, T-Cell, Cutaneous” [MH] or “Mycosis Fungoides” [MH] or “Mycosis Fungoides” [TIAB]) and (“Etoposide” [MH] or (“Glucosides” [MH] and (1975 [DP])) or (“Glycosides” [MH] and (1973 [DP]:1974 [DP])) or “Etoposide” [TIAB] or “VP 16” [TIAB] or “mogamulizumab” [NM]) NOT (“case reports” [PT]) and (“1966/01” [DP]: “2023/07” [DP])	83

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	“mycosis fungoides”: ti and (Etoposide: ti or “VP 16”: ti or mogamulizumab: ti) with Cochrane Library publication date from Jan 1966 to Jul 2023	16

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(リンパ腫-皮膚 T 細胞性/TH or 菌状息肉症/TH or 菌状息肉症/AL) and (Etoposide/TH or エトポシド/AL or Etoposide/AL or VP-16/AL or Mogamulizumab/TH or Mogamulizumab/TH or モガムリズマブ/AL) and (PT = 症例報告・事例除く) and (PDAT = 1966/01:2023/07)	99

研究がないため評価不能である。

パネル会議での議論では、委員から etoposide のような化学療法薬を比較的長期に使用する治療法は通常は選択されないという意見があった。他の委員からも、etoposide は実臨床で使用するが、etoposide 単剤による長期寛解は望めず、治療抵抗性になることが想定されるため安易な使用は勧められないという内容の意見が複数であった。投票に参加した 9 人中 1 人は「推奨なし」という意見であったが、「介入しないことを強く推奨する」が 1 人、「介入しないことを弱く推奨する」が 7 人と多数を占めたため、CQ4 は「当該介入に反対する条件付きの推奨」に決定した。

臨床に用いる際の注意点

他のガイドラインにも CQ として直接比較検討した記載はなかった。よって介入は患者や医師をはじめとする医療従事者にとって、妥当とは判断できない可能性がある。

今後の研究の可能性

本臨床課題に対して、これまでに RCT は実施されておらず、直接比較は希少疾患では困難であるため、研究対象患者に対するレジストリ研究や大規模後ろ向き研究を実施し、皮疹の形態に応じた奏効率や奏効持続期間、二次発がんの検討が必要である。

CQ5 Interferon- γ やretinoid抵抗性のCD30陽性進行期菌状息肉症に対して、brentuximab vedotinは経口 etoposide, mogamulizumab と比べて勧められるか？

推奨		
Interferon- γ やretinoid抵抗性のCD30陽性進行期菌状息肉症に対して、経口 etoposide, mogamulizumab と比べて brentuximab vedotin を使用することを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを提案）	D（とても弱い）	（1回目）：87.5%（7/8）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ5 (1回目)	12.5% (1/8)	87.5% (7/8)			
総投票数 8名（棄権 2名）					

背景・目的

Retinoid や interferon- γ による初期治療を行った後にコントロール不良となった再発難治性の菌状息肉症に対しては、mogamulizumab や denileukin diftitox などの分子標的薬、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬、経口 etoposide を中心とした単剤の化学療法など治療選択肢が複数存在する。一方、このような症例の一部では腫瘍細胞にCD30を発現していることがある。CD30陽性の全身性未分化大細胞型リンパ腫に対して抗CD30抗体製剤であるbrentuximab vedotinが承認されているが、CD30陽性菌状息肉症においてもbrentuximab vedotinの有用性を示す報告が蓄積されつつある。CD30陽性菌状息肉症に対するbrentuximab vedotinの選択は、これまで主に使用されてきた経口 etoposide, mogamulizumabと比較して有効性・安全性を考慮した上で推奨できるかは不明である。その有用性を検討し、どちらが勧められるか明確になれば治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

Interferon- γ やretinoid抵抗性のCD30陽性進行期菌状息肉症の患者を対象（P）とし、介入（I）をbrentuximab vedotin、比較対照（C）を経口 etoposide または mogamulizumab とした。設定したCQに対して、奏効率（重要度8点）、奏効持続期間（重要度8点）、全生存期間（重要度8点）、有害事象（重要度7点）、再発率（重要度6点）、無増悪生存期間（重要度7点）をアウトカム（O）として設定し文献的レビューを行った。

菌状息肉症に対して、brentuximab vedotin と経口 etoposide, mogamulizumab を直接比較した研究はなかった。また過去の治療歴について明確に記載されて

いない場合や治療歴の種類に分けて解析されていないものばかりで、「interferon- γ やretinoid抵抗性の」進行期菌状息肉症としてデータを抽出することはできなかった。さらに病期IIB以上の菌状息肉症で限定されていないデータも多く、病期IIA以下を含んだデータも採用せざるを得なかった。経口 etoposide については大規模研究がなかった。本CQに該当する文献は2編の単群前向き試験^{146, 371)}、5編の症例集積研究^{164, 372~375)}、3編のランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）^{67, 68, 376)}があった。

奏効率については、brentuximab vedotin では2編の単群前向き試験^{146, 371)}、1編のRCT⁶⁷⁾、4編の症例集積研究^{372~375)}があった。2編の介入研究と1編のRCT、バイアスリスクの比較的低い2編の症例集積研究^{372, 373)}を合算して奏効率は63.4%（92/145例）であった。mogamulizumab は1編のRCT⁶⁸⁾で21%（22/105例、ただし、病期IIA以下の菌状息肉症を含む）であった。経口 etoposide は症例数の少ない症例集積研究¹⁶⁴⁾のみで75%（6/8例）であった。

有害事象については、早期菌状息肉症や未分化大細胞型リンパ腫、セザリー症候群などが混在したデータのみであったが、grade 3以上の有害事象はbrentuximab vedotin で37.8%（37/98例）、mogamulizumab で41%（76/184例）と同程度であった^{67, 68, 146, 374~377)}。経口 etoposide については症例数の少ない症例集積研究があるのみで、有害事象に関するデータはなかった。

再発率については、brentuximab vedotin に関する1編の症例集積研究³⁷³⁾に記載があった。しかし菌状息肉症/セザリー症候群、CD30陽性リンパ増殖異常症が混在しており、そのうち13人はbrentuximab vedotin で再度治療され、再治療の奏効率は54%（完全奏効：

23%)であった。

無増悪生存期間については、brentuximab vedotinの2編の研究^{371, 376)}においてそれぞれ13.2カ月、16.7カ月と記載されており、大きな乖離はなかった。Mogamulizumabの無増悪生存期間中央値は6.7カ月（95%信頼区間（confidence interval：CI）5.6～9.4）であったが全病期の菌状息肉症/セザリー症候群を合算したものであった⁶⁸⁾。

奏効持続期間および全生存期間については、CD30陽性かつ菌状息肉症病期IIB以上の症例でデータが引用できる文献はなかった。

解説

奏効率、奏効持続期間、全生存期間、有害事象、無増悪生存期間に関して、介入群と対照群を直接比較した研究はない。「interferon- γ やretinoid抵抗性の」進行期菌状息肉症としてデータを抽出することはできなかった。また、奏効持続期間、全生存期間はデータがなかった。エビデンスの強さは「D（とても弱い）」とした。

益と害のバランスについては、奏効率でbrentuximab vedotinはmogamulizumabより優れる可能性があるが、経口etoposideとの比較は困難であった。無増悪生存期間、grade 3以上の有害事象に差はなかった。したがって介入群は少なくとも奏効率に優れている傾向はあり、介入により望ましい効果が上昇する可能性がある。

経口薬は経済的負担や通院頻度の上で有利である。この治療に対する患者（家族）の意向に関しては、重要な不確実性やばらつきは大きいと考えられる。

正味の利益とコストや資源のバランスに関する研究はないが、brentuximab vedotin点滴静注用50 mg 388,958円/瓶を1回に2、3瓶使用し、3週に1回、mogamulizumab点滴静注20 mg 171,219円/瓶を1回に3、4瓶使用し、1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間隔、経口etoposide 50 mg 1,040.8円/カプセル1日50 mgを21日間連続経口投与し、1～2週間休

文献検索式と文献選択

タイトル	菌状息肉症/セザリー症候群の治療
CQ5	Interferon- γ やretinoid抵抗性のCD30陽性進行期菌状息肉症に対して、brentuximab vedotinは経口etoposide、mogamulizumabと比べて勧められるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

薬が標準的な投与方法である。Brentuximab vedotinとmogamulizumabでは必要な資源、費用ともに大きな差はないと考える。経口薬であるetoposideは安価である。

パネル会議での議論では、brentuximab vedotinはmogamulizumabより奏効率で優れる可能性があることが指摘された。経口etoposideとの比較は困難であったが、化学療法薬よりも抗体製剤であるbrentuximab vedotinを先に使うことに異論はでなかった。投票に参加した8人中1人は「介入を行うことを強く推奨する」という意見であったが、「行うことを弱く推奨する（提案する）」が7人と多数を占めたので、CQ5は「当該介入を行うことを弱く推奨する（提案する）」に決定した。

臨床に用いる際の注意点

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン（Version 2. 2024）⁴⁾ではbrentuximab vedotinとmogamulizumabは並列して記載されているが、大細胞転化をしている菌状息肉症ではbrentuximab vedotinが上位に記載されている。経口etoposideはbrentuximab vedotinとmogamulizumabより下位の選択肢となっている。European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) とEuropean Society for Medical Oncology (ESMO) のガイドライン^{2, 3)}ではbrentuximab vedotin、mogamulizumabが併記されているが、経口etoposideに関しては記載がない。

今後の研究の可能性

今回の推奨決定は主に奏効率によるものであったが、奏効持続期間および全生存期間に関するデータはなく、無増悪生存期間についてもエビデンスレベルの高い論文はなかった。経過が長期に渡る菌状息肉症において、brentuximab vedotinとmogamulizumabの投与順はどちらが良いかは不明な点が多く、どちらかの薬剤を先に使用し無効になった時点で別薬剤に切り替え、その効果を検討する臨床研究が望まれる。

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	("Lymphoma, T-Cell, Cutaneous" [MH] or "Mycosis Fungoides" [MH] or "Mycosis Fungoides" [TIAB] or "Sezary Syndrome" [MH] or ("Dermatitis, Exfoliative" [MH] and (1966 [DP]:1978 [DP])) or ("Keratoderma, Palmoplantar" [MH] and (1974 [DP]:1978 [DP])) or "Sezary Syndrome" [TIAB] and ("brentuximab vedotin" [MH] or "brentuximab vedotin" [TIAB] or "SGN 35" [TIAB] or "Etoposide" [MH] or "mogamulizumab" [NM]) NOT ("case reports" [PT]) and ("1966/01" [DP]: "2023/07" [DP]))	157

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("mycosis fungoides" : ti or Sezary: ti) and ("brentuximab vedotin" : ti or "SGN 35" : ti or Etoposide: ti or mogamulizumab: ti)	21

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(リンパ腫-皮膚 T 細胞性/TH or 皮膚 T 細胞リンパ腫/AL or 菌状息肉症/TH or 菌状息肉症/AL or Sezary 症候群/TH or セザリー症候群/AL or Sezary/TA) and ("Brentuximab Vedotin"/TH or "ブレンツキシマブベドチン"/AL or "Brentuximab Vedotin"/AL or "SGN-35"/AL or "SGN35"/AL or Etoposide/TH or Etoposide/AL or エトポシド/AL or Mogamulizumab/TH or Mogamulizumab/AL or モガムリズマブ/AL) and (PT=症例報告・事例除く) and (PDAT=1966/01:2023/07)	113

CQ6 セザリー症候群の初期治療として、mogamulizumab は retinoid と比べて勧められるか？

推奨	
セザリー症候群の初期治療として、mogamulizumab と retinoid のどちらを推奨するかの根拠に乏しいため、推奨を決定できなかった。	
推奨の強さ	エビデンスの強さ
なし	D (とても弱い)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ6 (1 回目)		80% (4/5)	20% (1/5)		
	総投票数				5 名 (棄権 5 名)
CQ6 (2 回目)		80% (4/5)	20% (1/5)		
	総投票数				5 名 (棄権 5 名)

背景・目的

セザリー症候群は紅皮症とともにリンパ節腫脹、白血化があるため、皮膚だけでなく全身に病変が及んでいる。しかし、多剤併用化学療法の導入は奏効持続期間が短いこと、再発率が高いこと、安全性の面から推奨されておらず、community standardとして、skin-directed therapy (SDT) と retinoid の併用が初期治療として選択されてきた。しかし血液病変に対する有効性の観点から mogamulizumab も選択されるようになった。一方で mogamulizumab が retinoid と比較して有効性・安全性を考慮した上で推奨できるかは不明である。その有用性を検討し、どちらが勧められるか

明確になれば治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

初期治療が予定されているセザリー症候群の患者を対象 (P) とし、介入 (I) を mogamulizumab、比較対照 (C) は retinoid とした。設定した CQ に対して、奏効率 (重要度 8 点)、奏効持続期間 (重要度 8 点)、全生存期間 (重要度 7 点)、再発率 (重要度 7 点)、有害事象 (重要度 7 点)、無増悪生存期間 (重要度 6 点) をアウトカム (O) として設定し文献的レビューを行った。

Mogamulizumab では、比較対象が異なるランダム

化比較試験（randomized controlled trial：RCT）が1編⁶⁸⁾、第I/II相単群試験が1編¹⁴¹⁾と症例集積研究が2編^{369, 377)}あり、対照群のretinoidでは、単群観察研究で1編のコホート研究¹³²⁾と1編の症例集積研究³⁶⁴⁾があった。

奏効率に関しては、mogamulizumabの奏効率はRCTでは37%⁶⁸⁾、Duvicらのコホート研究では47.1%¹⁴¹⁾、2編の症例集積研究では62.5%³⁷⁷⁾、69.5%³⁶⁹⁾と報告されている。Retinoid（bexarotene）の奏効率は、対象がセザリ－症候群で記載されているDuvicらの第II/III相介入試験で24%¹³²⁾、Abbottらの症例集積研究で菌状息肉症とセザリ－症候群が混在するコホートで44%³⁶⁴⁾と報告されている。

奏効持続期間に関しては、中央値において、mogamulizumabでは、RCTで17.3カ月⁶⁸⁾と報告されている。また、Duvicらのコホート研究では、菌状息肉症およびセザリ－症候群が混在するコホートで10.4カ月¹⁴¹⁾と報告されている。Retinoid（bexarotene）に関しては、菌状息肉症とセザリ－症候群が混在するコホートで10.0カ月以上と報告されており¹³²⁾、Abbottらの症例集積研究では8カ月であった³⁶⁴⁾。

再発率については、mogamulizumabでは記載されている研究がなかった。Retinoid（bexarotene）に関しては、Duvicらのコホート研究で対象が菌状息肉症およびセザリ－症候群において再発率36%以上と報告されている¹³²⁾。

有害事象に関しても直接比較した研究はなかった。有害事象でgrade 3以上もしくは重篤と記載されているものは、mogamulizumabでは、KimらのRCTで41%⁶⁸⁾、Duvicらのコホート研究で23.8%¹⁴¹⁾、症例集積研究では、47.6%³⁷⁷⁾、18.5%³⁶⁹⁾、bexaroteneにおいてはAbbottらの症例集積研究で15%³⁶⁴⁾であった。頻度の高い重篤な有害事象はmogamulizumabについては、KimらのRCTで184例中、発熱8例（4%）、蜂巣炎5例（3%）であり⁶⁸⁾、3例（2%）が有害事象により死亡、うち2例（1%）は治療に関連したもの（敗血症と多発性筋炎）であった。その他のmogamulizumabの観察研究では、ばらつきがあり、共通する頻度の高い有害事象はなかった。Retinoid（bexarotene）では、Duvicらのコホート研究およびAbbottらの症例集積研究ではどちらも頻度の高い有害事象は共通しており、高脂血症（82%¹³²⁾、100%³⁶⁴⁾）、甲状腺機能低下症（29%¹³²⁾、100%³⁶⁴⁾）であった。治療関連死亡は1例と記載されていた¹³²⁾。

無増悪生存期間については、中央値において、mogamulizumabは、RCTで7.7カ月⁶⁸⁾、Duvicらのコホート研究では11.4カ月¹⁴¹⁾、2編の症例集積研究では22カ月³⁷⁷⁾、20.3月³⁶⁹⁾と記載されている。Bexaroteneに関しては、Abbottらの症例集積研究では7カ月であった³⁶⁴⁾。

解説

検討すべきアウトカムに関して両群を直接比較検討した研究はなかった。比較対象が異なるRCTがmogamulizumabで1編あり、介入群の単群観察研究は、1編のコホート研究と2編の症例集積研究、対照群シングルアームでの観察研究は1編のコホート研究と1編の症例集積研究があった。菌状息肉症が混在していたり、初期治療ではなかったり、他の治療を並行していたり、非常に深刻な非直接性あり。かつ、投与経路も異なるため、患者や施設ごとに不確実性またはばらつきの可能性あり、エビデンスの強さは「D（とても弱い）」と判断した。

益と害のバランスについては、望ましい効果、望ましくない効果のいずれも直接比較した研究がないため、評価が困難であったが、mogamulizumabの方がbexaroteneよりも望ましい効果がある研究が多く、有害事象の種類はそれぞれで異なるが、治療関連死亡例があったmogamulizumabのリスクが少し上回る傾向と考えた。

正味の利益とコストや資源のバランスに関して考察された文献はなかったが、mogamulizumab点滴静注20 mg 171,219 円/瓶を1回に3、4瓶使用し、1週間間隔で5回点滴静注し、その後は2週間間隔で投与を続ける。mogamulizumab点滴静注20 mgを1回の治療で3瓶使用すると仮定すると、1回の費用は171,219 円×3瓶＝513,657 円、これを月4回実施した場合、1カ月の費用は513,657 円×4回＝2,054,628 円となる。2週間おきの投与に移行した場合は月に1,027,314 円となる。Bexaroteneを標準用量（300 mg/m²）使用すると450 mg（6カプセル）を連日内服することになるが、bexaroteneの薬価が2022年9月時点で2,846.7 円であり、標準用量で1日17,080 円となる。よって1カ月の費用は512,400 円となり、介入の方が資源利用は増加する。

パネル会議の投票では、投票1回目で5人中4人が「介入を行うことを弱く推奨する」に投票したが、1人が「介入を行わないことを弱く推奨する」とした。介入群の効果を示す研究が多いものの直接比較がなく、

介入群を支持する根拠に乏しいという意見が出た。これにより再度議論を行い、2回目の投票を行ったが同様の結果であった。80%を超える賛成が得られなかったため、CQ6は「推奨なし」と決定した。委員からは血中の腫瘍量が多い症例であれば mogamulizumab の方が選択されうるだろうとの意見があった。

臨床に用いる際の注意点

他のガイドラインにも直接比較検討した記載はなかった。参考として National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 2. 2024)⁴⁾ ではセザリー症候群において推奨される治療が、末梢

血セザリー細胞数 5,000/ μ L を境に低腫瘍量群と高腫瘍量群に分けて記載されている。Bexarotene 単剤療法は、推奨される一次治療の1つとして低腫瘍量群のみで記載されているが、mogamulizumab 単剤療法は、いずれの群においても推奨される一次治療の1つとして記載されている。

今後の研究の可能性

セザリー症候群の症例数は限られており、大規模な RCT は難しいと思われる。Mogamulizumab と retinoid の前向きコホート研究を実施し、それらを解析するのが妥当と考える。

文献検索式と文献選択

タイトル	菌状息肉症/セザリー症候群の治療
CQ6	セザリー症候群の初期治療として、mogamulizumab は retinoid と比べて勧められるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	("Sezary Syndrome/therapy" [MH] or Sezary* [TIAB]) and ("mogamulizumab" [NM] or mogamulizumab [TIAB] or "Retinoids" [MH] or retinoid* [TIAB]) NOT "Case Reports" [PT] and "1966/01" : "2023/07" [DP]	183

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	Sezary: ti and (Mogamulizumab: ti or Retinoid*: ti) with Cochrane Library publication date Between Jan 1966 and Jul 2023	13

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(Sezary 症候群/TH or セザリー症候群/AL or Sezary/AL) and (Mogamulizumab/TH or Mogamulizumab/TA or モガムリズマブ/TA or Retinoids/TH or Retinoid/TA or レチノイド/TA) and (PT = 症例報告・事例除く and PDAT = 1966/1/:2023/7/)	28

CQ7 菌状息肉症への低線量（総線量 4～20 Gy）電子線照射は、従来線量（総線量 20～40 Gy）電子線照射と比べて勧められるか？

1. 局所性・腫瘍性病変に対して、全身皮膚の低線量照射は従来線量照射と比べて勧められるか？

推奨		
局所性・腫瘍性病変に対して、従来線量よりも低線量の全身皮膚照射を行うことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを提案）	D（とても弱い）	（1回目）：88.9%（8/9）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ7-1 (1回目)	11.1% (1/9)	88.9% (8/9)			
					総投票数 9名（棄権 1名）

2. 局面性・腫瘍性病変に対して、病変局所の低線量照射は従来線量照射と比べて勧められるか？

推奨		
局面性・腫瘍性病変に対して、従来線量よりも低線量の病変局所照射を行うことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを提案）	D（とても弱い）	（1回目）：100%（9/9）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ7-2 (1回目)		100% (9/9)			
					総投票数 9名（棄権 1名）

背景・目的

菌状息肉症は放射線感受性が高く、電子線を用いた放射線療法は効果的である。他治療に抵抗性の残存病変や治療後の新出病変など、時期を問わず局所病変に対して局所皮膚電子線照射として用いられ、汎発性病変には全身皮膚電子線照射の選択肢もある。従来、総線量 20～40 Gy で、皮膚障害を考慮し 1 回線量を低くした電子線照射が標準的であったが、総線量 4～20 Gy といった、いわゆる低線量の分割照射が近年報告されるようになった。しかしながら、全身・局所放射線療法ともに有効性や有害事象の視点から、いずれの線量が良いかは不明である。どちらの線量が推奨されるかについて明確になれば、治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

1. 全身皮膚電子線照射

菌状息肉症の局面性・腫瘍性病変を対象（P）とし、介入（I）を低線量（総線量 4～20 Gy）、対照（C）を従来線量（総線量 20～40 Gy）の全身皮膚電子線照射とした。アウトカム（O）として、全生存期間、奏効率、奏効持続期間、完全奏効（complete response：CR）率、有害事象、再発率、無増悪生存期間を設定した。文献検索の結果、介入群と対照群を比較したランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）はなく、前向きコホート研究 5 編^{194～198}、後ろ向きコホート研究 8 編^{378～385}、プール解析 1 編³⁸⁶、メタアナリシス 1 編³⁸⁷が抽出された。

奏効率と CR 率については、対照群と介入群の比較が行われていた 4 編の後ろ向きコホート研究^{380, 382, 383, 385}のプール解析を行ったところ、奏効率に有意差はなかった（94.4% vs 96.4%，オッズ比 0.618，95% 信頼区間（confidence interval：CI）0.150～2.554）。同様に CR 率も両群間で有意差はなかった（43.1% vs 32.7%，オッズ比 1.554，95%CI 0.842～2.870）。

奏効持続期間、再発率、有害事象については、26 例（対照群 14 例・介入群 12 例）を対象とした 1 編の後ろ向きコホート研究³⁸²のみで記載があった。奏効持続期間中央値（7 カ月 vs 4 カ月）、再発率（100% vs 100%）、grade 3 の有害事象発生率（7.1% vs 0%）のいずれも有意差はなかった。

無増悪生存期間については、25 例（対照群 13 例・介入群 12 例）を対象とした 1 編の後ろ向きコホート研究³⁸⁵のみで記載があり、同様に有意差はなかった（無増悪生存期間平均値：15.7 カ月 vs 5.3 カ月，P=0.28）。

全生存期間については、両群を比較検討した研究はなく、評価できなかった。

2. 病変局所電子線照射

菌状息肉症の局面性・腫瘍性病変を対象（P）とし、介入（I）を低線量（総線量 4～20 Gy）、対照（C）を従来線量（総線量 20～40 Gy）の病変局所皮膚電子線照射とした。アウトカム（O）として、全生存期間、奏効率、奏効持続期間、CR 率、有害事象、再発率、無増悪生存期間を設定した。

文献検索の結果、介入群と対照群を比較した RCT およびコホート研究はなく、介入（低線量照射）のみを対象とした後ろ向きコホート研究 3 編^{186～188}が抽出されたが、いずれも緩和を目的とした研究であった。

奏効率と CR 率については、菌状息肉症 24 例（65 局面・腫瘍性病変）に対する 8 Gy/2 回照射の解析で、奏効率 98%，CR 率 92% と報告されている¹⁸⁶。皮膚 T 細胞リンパ腫 46 例（242 病変）に対する 8 Gy 単回照射の検討では、156 局面・腫瘍性病変の奏効率 99%，CR 率 84% と報告されている¹⁸⁸。また、皮膚 T 細胞リンパ腫 41 例（うち菌状息肉症 97.5%）225 病変（うち局面・腫瘍性病変 67.6%）を対象に 4 Gy/2 回，8 Gy/2～4 回，12 Gy/3～6 回の照射を解析した研究では、奏効率 87%，6 カ月後 CR 率 46% と報告されている¹⁸⁷。

有害事象については、急性期は皮膚炎（grade 2 以

上：7.1%¹⁸⁷⁾や照射部の紅斑のみ¹⁸⁸⁾であり、晩期有害事象は認められなかった¹⁸⁸⁾と報告されている。

再発率については、8 Gy 単回照射の検討では0%であった¹⁸⁸⁾。

全生存期間、奏効持続期間、無増悪生存期間については検討された研究がなく、評価できなかった。

解説

1. 全身皮膚電子線照射

低線量と従来線量が比較検討されていた研究は、後ろ向きコホート研究4編のみ抽出され、いずれの研究も症例数が少なかった。検討可能であったアウトカムについて、バイアスリスク、非一貫性、不正確性、非直接性とも高く、エビデンスの強さは「D（とても弱い）」と判断した。

益と害のバランスや益である奏効率およびCR率に明らかな差はなく、害である再発率・有害事象にも明らかな差はなかった。

正味の利益とコストや資源のバランスについては検討された報告はないが、益と害が同等であれば、治療回数が少ない低線量のほうが入院や通院期間の短縮により患者の負担が軽減すること、必要資源量の減少が見込めること、再燃に対しても再照射が可能であることなどの利点が考えられた。

以上のパネル会議での議論を踏まえて、介入を支持する意見で一致した。しかし、エビデンスレベルは非常に低いことから、「介入を弱く推奨（提案）」する投票結果となった。

2. 病変局所電子線照射

低線量と従来線量が比較検討されていた研究はなく、低線量のみを評価した後ろ向きコホート研究3編のみが抽出された。したがって、エビデンスの強さは「D（とても弱い）」と判断した。

益と害のバランスについては、低線量と従来線量の比較ができなかったため評価不能であったが、害である有害事象は一般的に線量に依存するため、低線量のほうが頻度・重篤度は低いと考えられる。

正味の利益とコストや資源のバランスについては検討された報告はないが、治療回数が少ない低線量のほうが入院や通院期間の短縮により患者の負担が軽減すること、必要資源量の減少が見込めること、再燃に対しても再照射が可能であることなどの利点があることが考えられた。

以上のパネル会議の議論を踏まえ、全員一致して「介入を弱く推奨（提案）」する投票結果となった。

臨床に用いる際の注意点

全身皮膚および病変局所電子線照射のいずれにおいても低線量の定義は明確になっていない。全身皮膚電子線照射について、前向きコホート研究で評価されている線量は10 Gy¹⁹⁴⁾、12 Gy^{195~197)}、8 Gy/2回¹⁹⁸⁾であり、後ろ向きコホート研究の多くで10~12 Gyが用いられている^{380, 382~384)}。4 Gyの低線量照射については、4 Gyと従来線量30 Gyを比較した後ろ向きコホート研究で、4 GyのCR率が10%と従来線量の68.0%に比較して有意に低かった（ $P<0.01$ ）ことから中止されたとの報告がある³⁷⁹⁾。以上のことから、低線量の全身皮膚電子線照射を行う場合は、8~12 Gyの線量を用いることが妥当と考えられる。

病変局所電子線照射についても、4 Gy/2回の低線量照射は、70%の病変でCRが得られずに短期間に再照射が行われたとの報告¹⁸⁶⁾と、8 Gyに比較して奏効率が低い傾向（82.8% vs 91.5%, $P=0.057$ ）にあり、1年無局所治療割合も8 Gyまたは12 Gyの照射が有意に高かった（77% vs 92% or 96%, $P=0.034$ ）との報告¹⁸⁷⁾がある。したがって、低線量の病変局所電子線照射を行う場合は、4 Gy/2回の照射は、8 Gyや12 Gyの照射より効果が劣る可能性があることを考慮のうえ線量を定める。また、採用した文献は、いずれも緩和を目的としており、孤発性病変に対して根治的治療として行う場合の線量ではないことに留意する。

今後の研究の可能性

全身を含めた広範囲の皮膚病変に対する電子線照射は、施行可能な施設が少ないこと、最もよく用いられるスタンフォード大学方式の照射法は立位のまま上肢を体幹から離れた体位を長時間保持する必要があるため患者負担が大きいこと、解剖学的部位によって線量が低下することなどの問題がある。一方、近年開発されつつあるトモセラピー®を使用した強度変調放射線治療による全身皮膚照射は、臥位で施行し照射線量も均一化できるが、X線を用いるために骨髄抑制など電子線照射では比較的少ない有害事象がある。この両者を比較した研究は現在のところない。施設ごとに放射線治療設備が異なるため、全身皮膚電子線照射が可能な施設とトモセラピー®による全身皮膚照射が可能な施設を選定し、多施設共同で照射法別の前向きコホート研究を行うことが検討されうる。

文献検索式と文献選択

タイトル	菌状息肉症/セザリー症候群の治療
CQ7	菌状息肉症への低線量（総線量 4～20 Gy）電子線照射は、従来線量（総線量 20～40 Gy）電子線照射と比べて勧められるか
データベース	PubMed, The Cochrane Library (CENTRAL), 医学中央雑誌

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	("Lymphoma, T-Cell, Cutaneous/radiotherapy" [MH] or "cutaneous T cell lymphoma" [TI] or "Mycosis Fungoides/radiotherapy" [MH] or "mycosis fungoides" [TI] and ("Radiotherapy Dosage" [MH] or "Electrons/therapeutic use" [MH] or "Radiation Dosage" [MH] or ((radiotherapy [TI] or radiation* [TI] or "electron beam*" [TI]) and (dose* [TIAB] or dosage* [TIAB]))) NOT ("Case Reports" [PT]) and ("1966/01" : "2023/07" [DP])	242

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("cutaneous T cell lymphoma" : ti or "mycosis fungoides" : ti) and (radiotherapy: ti or radiation: ti or "electron beam" : ti) and (dose*: ti or dosage*: ti)	4

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(菌状息肉症/TH or 菌状息肉症/AL or リンパ腫-皮膚 T 細胞性/TH or 皮膚 T 細胞リンパ腫/AL) and (治療用放射線量/TH or 放射線量/TH or 線量/AL) and (PT = 症例報告・事例除く) and (PDAT = 1966/01/:2023/07/)	13

CQ8 移植可能な進行期菌状息肉症（病期 IIB 以上）の患者に対して、同種造血幹細胞移植は薬物療法と比べて勧められるか？

推奨		
移植可能な進行期菌状息肉症患者に対し、同種造血幹細胞移植は、再発や病勢増悪を抑制する観点から、薬物療法と比べ治療選択肢として提案できる。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2（実施することを提案）	C（弱）	（1 回目）：100%（9/9）

付帯事項：同種移植の効果を検証した準ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）²⁰³⁾では、下記 3 つの予後不良因子の 1 つ以上を満たす菌状息肉症、セザリー症候群が組み入れられた。

- 1) 1 コース以上の全身療法に抵抗性または再発
- 2) 診断後 2 年以内の大細胞転化
- 3) ISCL/EORTC 分類における N3 のリンパ節浸潤または内臓浸潤

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ8 (1 回目)		100% (9/9)			
					総投票数 9 名（棄権 1 名）

背景・目的

進行期菌状息肉症（病期 IIB 以上）では確立された治療法はなく、薬物療法の効果は一時的で、生命予後も不良である。同種造血幹細胞移植は、菌状息肉症に対して長期寛解をもたらす可能性がある治療である。菌状息肉症における同種移植では、骨髓非破壊的前処

置による同種移植の有用性が示され、移植対象年齢も拡大している。しかし移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）、前処置関連毒性、感染症などに起因する治療関連死亡のリスクがあり、移植後再発の可能性も少なくなく、進行期菌状息肉症に対する同種移植の有益性は不明である。同種移植が移植以外の

薬物療法と比較して推奨されるかについて明確になれば、治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

進行期菌状息肉症（病期 IIB 以上）の患者を対象（P）とし、介入（I）を同種造血幹細胞移植、比較対照（C）については薬物療法とした。設定した CQ に対し、全生存期間（重要度 9 点）、無増悪生存期間（重要度 8 点）、治療関連死亡率（重要度 7 点）、再発率（重要度 7 点）、GVHD（重要度 7 点）、生活の質（quality of life, QOL）（重要度 8 点）を主要なアウトカム（O）として設定し、文献的レビューをおこなった。

文献検索およびスクリーニングの結果、1 編の介入群と対照群とを直接比較した準 RCT²⁰³と、症例数 10 を超える介入群の症例集積研究 8 編^{200~202, 388~392}を採用し解析した。

全生存期間は、準 RCT²⁰³での介入群と対照群の比較で、介入群で延長傾向はみられたが有意差はなかった（全生存期間中央値：未到達 vs 26.9 カ月、 $P=0.092$ ）。菌状息肉症のみを対象とした intent-to-treat (ITT) 集団での事後解析でも有意差はなかった（ハザード比 0.43, 95% 信頼区間 (confidence interval: CI) 0.16~1.17)。

無増悪生存期間については、準 RCT²⁰³にて介入群で有意に延長していた（無増悪生存期間中央値：9 カ月 vs 3 カ月、ハザード比 0.38, 95% CI 0.21~0.69, $P<0.0001$ ）。

治療関連死亡率は、準 RCT²⁰³において介入群で有意に高かった（8.5% vs 0%, $P=0.0171$ ）。介入群単群の症例集積研究 7 編^{200~202, 389~392}では、治療関連死亡率ないし非再発死亡率は評価方法と判定時期が異なり合算できないものの、10.4~35.9%であった。

再発率は、準 RCT²⁰³において介入群で有意に低かった（45.4% vs 86%, ハザード比 0.29, 95%CI 0.17~0.58）。介入群単群の症例集積研究 8 編^{200~202, 388~392}では、再発率が記載された 2 編の合算による再発率は 38.7%、再発あるいは進行率が記載された 6 編^{200~202, 388~390}の合算による再発あるいは進行率は 53.3%であった。

GVHD は、準 RCT²⁰³において介入群で急性 GVHD（全 grade）が 55.9%、慢性 GVHD が 1 年累積発症率で 31.4% みられ、対照群ではみられなかった。介入群単群の症例集積研究 8 編^{200~202, 388~392}では、急性 GVHD（grade 2~4）は合算により 39.9%、慢性 GVHD は 32~86%であった。

QOL は、準 RCT²⁰³で比較されており、European

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30 スコアで、介入群で各来院平均 0.62（標準偏差 0.22）増加し（ $P=0.0050$ ）、Skindex-29 スコアは介入群で各来院平均 3.4（標準偏差 1.2）減少し、介入群で良好な結果であった。

解説

進行期菌状息肉症に対し、同種造血幹細胞移植とその他の薬物療法を直接的に比較検証した研究は、今回の解析に際して採用した準 RCT²⁰³の 1 編のみであり、盲検化が行われていないというバイアスリスクがある。また観察研究^{200~202, 388~392}は介入群単群の症例集積研究のみであり、バイアスリスクが高い。以上より、本 CQ におけるエビデンスの強さは「C（弱）」と判断した。

益と害とのバランスに関し、準 RCT²⁰³では、無増悪生存期間や QOL において介入群が良好であった一方で、治療関連死亡率は介入群で高く GVHD は介入群でのみ認められていた。したがって、病勢コントロールの観点では介入により望ましい効果が上昇する可能性が高いが、有害事象の観点では逆に望ましくない効果が上昇する可能性がある。

正味の利益とコストや資源のバランスについて両者を比較した研究はない。介入の実施にあたっては、移植前処置薬、免疫抑制薬、感染予防・治療薬など多種の薬剤を要し、血球減少期には輸血も高頻度で必要となるため、介入期間中は膨大なコストが発生するが、介入により寛解に到達した場合、その後の治療費の削減が期待できる。一方で対照群では、介入群で生じるコストは避けられる一方で、長期に渡り治療に伴う費用が発生し続けることが予想され、これらを踏まえると費用対効果における優劣の判断は困難である。

パネル会議の議論では、主に準 RCT²⁰³の結果をもとに、介入による無増悪生存期間の延長や QOL の改善といった利益と、治療関連死亡率の上昇等の不利益について比較検討され、適応を慎重に検討した上で介入の実施を弱く推奨する（提案する）との意見で全員が一致した。以上より CQ8 は「当該介入に賛成する条件付きの推奨」に決定した。併せて、根拠となった準 RCT²⁰³における主要な適格基準を付帯事項として記載することとなった。

臨床に用いる際の注意点

British Association of Dermatologists (BAD)¹⁾, EORTC²⁾, European Society of Medical Oncology

(ESMO)³⁾, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (Version 2. 2024)⁴⁾などのガイドラインにおける同種造血幹細胞移植の位置づけは、病期 IIB 以上の菌状息肉症およびセザリ－症候群でさまざまな治療に抵抗性の場合に検討するように記載されている。

介入の実施は、長期寛解が期待できる一方で治療関連死亡やGVHDのリスクがあるため、患者毎の価値観や希望も踏まえての判断が必要である。パネル会議に参加された患者代表からは、「病状の予後が不良であることから不安も大きかったが移植を選択した。非移植治療を施行しても原疾患により死に至る可能性が高いのであれば、治療関連死亡を考慮しても移植を選択したいと思った。移植に際し職場と休業について協議し、職場は協力的であったが、結果的に1.5年の休業を余儀なくされた」との発言があった。事前の十分な説明により理解を得た上で実施することが重要であり、血液専門医との緊密な連携が求められる。

文献検索式と文献選択

タイトル	菌状息肉症/セザリ－症候群の治療
CQ8	移植可能な進行期菌状息肉症（病期 IIB 以上）の患者に対して、同種造血幹細胞移植は薬物療法と比べて勧められるか？
データベース	PubMed, The Cochrane Library, 医学中央雑誌

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	(“Lymphoma, T-Cell, Cutaneous” [MH] or “cutaneous T cell lymphoma” [TIAB] or “Mycosis Fungoides” [MH] or “Mycosis Fungoides” [TIAB]) and (“Stem Cell Transplantation” [MH] or (“Hematopoietic Stem Cell Transplantation” [MH] and (1981 [DP]:2002 [DP])) or “Bone Marrow Transplantation” [MH]) NOT (“case reports” [PT]) and (“1966/01” [DP]:” 2023/07” [DP]))	147

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(リンパ腫-皮膚 T 細胞性/TH or 皮膚 T 細胞リンパ腫/AL or 菌状息肉症/TH or 菌状息肉症/AL) and (造血幹細胞移植/TH or 造血幹細胞移植/AL or 同種骨髄移植/AL or 骨髄移植/TH or 骨髄移植/AL) and (PT=症例報告・事例除く) and (PDAT=1966/01:2023/07)	53

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	(“cutaneous T cell lymphoma” : ti or “mycosis fungoides” : ti) and (“stem cell transplantation” : ti or “hematopoietic stem cell transplantation” : ti or “bone marrow transplantation” : ti)	2

また介入の実施は同種造血幹細胞移植に精通した血液専門医のいる施設に限られ、ドナーコーディネートに一定の期間を要する点にも注意を要する。

今後の研究の可能性

現時点での主要なエビデンスは、準 RCT²⁰³⁾の1編を除くと介入群単群の症例集積研究に限られる。介入群において治療関連死亡率を高めることなく、全生存期間、無病生存期間、再発率などが改善されるかどうか、介入群と対照群の比較研究の蓄積が求められる。介入群における詳細なデータは日本造血・免疫細胞療学会/日本造血細胞移植データセンターの移植登録一元管理プログラムに蓄積されている。また2024年より日本皮膚悪性腫瘍学会にて皮膚リンパ腫も含めた主要な皮膚がんの前向き登録が開始されており、これらの患者レジストリを活用したエビデンスの構築が期待される。

CQ9 Skin-directed therapy による治療が困難な原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫に対して、brentuximab vedotin は retinoid 内服、methotrexate 内服と比べて勧められるか？

推奨		
Skin-directed therapy による治療が困難な原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫に対して、retinoid 内服、methotrexate 内服と比べて brentuximab vedotin による治療を行うことを推奨する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
1（実施することを推奨）	C（弱）	（1回目）：100%（5/5）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ9 (1回目)	100% (5/5)				
					総投票数 5名（棄権 5名）

背景・目的

原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫は手術療法や放射線療法などの skin-directed therapy（SDT）で加療されることが多い。再発した場合でも SDT を繰り返すことで病勢をコントロールできることも多い。しかし全身に病変が多発していたり、リンパ節病変がある場合は SDT 単独で病勢のコントロールを期待できないこともある。このような場合、retinoid や methotrexate 内服、CHOP 療法をはじめとする多剤併用化学療法などが選択可能である。血液内科領域では CD30 陽性の全身性未分化大細胞型リンパ腫に対して抗 CD30 抗体製剤である brentuximab vedotin が承認され、その有用性が明らかになってきている。原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫（primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma：pcALCL）に対する brentuximab vedotin の有用性を示す報告も蓄積されつつある。Brentuximab vedotin の効果や有害事象に関して、これまで主に使用されてきた retinoid 内服、methotrexate 内服と比較してその有用性を検討し、どちらが推奨されるかについて明確になれば治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

原発性未分化大細胞型リンパ腫の患者を対象（P）とし、介入（I）を brentuximab vedotin、対照（C）を retinoid 内服もしくは methotrexate 内服とした。設定した CQ に対して、全生存期間（重要度 8 点）、奏効率（重要度 8 点）、奏効持続期間（重要度 8 点）、有害事象（重要度 8 点）、再発率（重要度 7 点）、無増悪生存期間（重要度 7 点）をアウトカム（O）として設定し、文献的レビューを行った。

本 CQ に該当する文献は介入研究が 2 編^{67, 371}、症例

集積研究が 4 編^{372, 373, 393, 394}あった。介入研究のうち 1 編は brentuximab vedotin のみの単群第 II 相試験³⁷¹、もう 1 編は brentuximab vedotin と bexarotene または methotrexate 内服を比較した非盲検化第 III 相ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）⁶⁷であるが、対照群を bexarotene と methotrexate に分けた解析はない。また、methotrexate に関しては高用量の投与も含まれていた。

奏効率に関しては、介入研究の 2 編^{67, 371}を合算したところ介入群 77.8%（14/18 例）に対し、対照群は 33%（5/15 例）であった。症例集積研究^{372, 373, 393, 394}では brentuximab vedotin と methotrexate が各 2 研究あり合算すると介入群 75%（9/12 例）に対し対照群は 81.8%（9/11 例）であった。

奏効持続期間に関しては RCT⁶⁷での介入群（奏効 43 例）、対照群（奏効 13 例）でそれぞれ中央値は 15.1 カ月、18.3 カ月であった（有意差検定なし）。ただし、このデータは菌状息肉症の症例と合算したデータである。症例集積研究では奏効持続期間について言及した報告はなかった。

有害事象に関しては、菌状息肉症の症例も混在したデータではあるものの、2 編の介入研究^{67, 371}を合算すると grade 3 以上の有害事象発生率は対照群、介入群でそれぞれ 46.8%（29/62 例）、40.9%（27/66 例）であった。症例集積研究では 1 編³⁷³の報告で、菌状息肉症やセザリー症候群の症例のデータが混在しているが、介入群で 6.0%（4/67 例）であった。

再発率に関しては介入研究では報告がない。一方、観察研究では 2 編^{373, 393}の報告を合算すると対照群で 71.4%（5/7 例）であるのに対し、介入群では 54%（36/67 例）であった。ただし、介入群に関しては菌状息肉症

やセザリ－症候群の症例も混在したデータである。

無増悪生存期間に関しては、RCT⁶⁷⁾での介入群（奏効12例）は対照群（奏効5例）より有意に延長した（無増悪生存期間中央値：27.5カ月 vs 5.3カ月，ハザード比0.252，95%信頼区間0.081～0.790）。症例集積研究では無増悪生存期間に言及した報告はなかった。

全生存期間に関しては言及した文献はなかった。

解説

Brentuximab vedotin と bexarotene または methotrexate 内服を比較したRCTが1編あるがbexarotene と methotrexate を分けた解析はない。また，methotrexate は高用量を含む。RCTは盲検化されておらず，他の研究も症例数が少なくバイアスリスクは高い。エビデンスの強さは「C（弱）」とした。

益と害のバランスについては，介入研究で奏効率や無増悪生存期間に関しては介入の方が優れている一方で，有害事象発生率に関しては大差がなかった。したがって，おそらく介入が優れていると考えられる。一方で，brentuximab vedotin には末梢神経障害の有害事象がある。職業などによっては治療選択にあたって重視すべき点になりうる。

患者の価値観や意向については，介入，対照ともに再発，難治性の患者さんを対象としており，多くの患者が有効性を求めていることが推測される。ただし，brentuximab vedotin は点滴投与薬であり定期的な受診が必要であるが，bexarotene，methotrexate は内服薬であり受診間隔を伸ばすことが可能である。さらに，brentuximab vedotin には末梢神経障害の有害事象がある。職業などによっては治療選択にあたって重視すべき点になりうる。その点を考慮すると，価値観や希望にある程度のばらつきはあると考えられる。

正味の利益とコストや資源のバランスについて検討した研究はないが，brentuximab vedotin 50 mg 388,958 円/瓶を1回に2，3瓶使用し，3週に1回，methotrexate 2 mg 87.2 円/錠を週に3～6錠，bexarotene 75 mg 2,846.7 円/カプセルを1日4～8錠程度内服が一般的な投与量と思われる。Brentuximab vedotin が3週間で777,916～1,166,874 円必要なのに対し，同期間でmethotrexate では784.8～1,569.6 円，bexarotene では239,122.8～478,245.6 円にとどまる。Brentuximab vedotin が最も高額であり，次いでbexarotene が高い。methotrexate は両剤と比べると安価である。

パネル会議での議論では，主にRCTの結果をもとに，介入による奏効率の改善や無増悪生存期間の延長

といった利益と，有害事象といった不利益について比較検討され，介入の実施を強く推奨するとの意見で全員が一致した。以上よりCQ9は「行うことを強く推奨する」に決定した。

臨床に用いる際の注意点

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 2. 2024)⁴⁾では多発病変に対する一次治療としてbrentuximab vedotin, methotrexate（使用量は50 mg/週以下とされており，本邦で想定されるよりも高用量である），retinoidの全身投与（bexarotene）などが並列して記載してある。

British Association of Dermatologists (BAD) のガイドライン¹⁾では広範囲の皮膚病変および他臓器やリンパ節へ進行した場合の治療としてmethotrexateを含む化学療法とbrentuximab vedotinを並列して記載してある。Retinoidに関する記載はない。

European Society for Medical Oncology (ESMO) のガイドライン³⁾では多発病変に対する一次治療の治療として低用量（5～20 mg/週）のmethotrexateと低用量の放射線療法が記載されており，二次治療としてbrentuximab vedotinが記載されている。Retinoidに関する記載はない。

このようにいずれのガイドラインでも原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫に対して他の薬剤と比べてbrentuximab vedotinを優先するとの記載はない。実臨床では効果だけでなく，副作用や経済状況を含めた患者の価値観を考慮した治療の選択が望まれる。

今後の研究の可能性

本CQに関する研究は介入研究，観察研究を含めすべて欧米からの報告である。本邦の原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫は欧米のものと比べて予後が悪いとの報告^{43,44)}があり，今後日本人ならびにアジア人でのデータの蓄積が望まれるが，疾患の希少性から本CQにおける介入と対照を比較する後ろ向き研究の集積が現実的と考えられる。

文献検索式と文献検索

タイトル	原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫の治療
CQ9	Skin-directed therapy による治療が困難な原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫に対して、brentuximab vedotin は retinoid 内服、methotrexate 内服と比べて勧められるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	("Lymphoma, T-Cell, Cutaneous" [MH] or "cutaneous T-cell lymphoma" [TIAB]) and ("brentuximab vedotin" [MH] or "brentuximab vedotin" [TIAB] or "SGN 35" [TIAB] or "Methotrexate" [MH]) NOT ("case reports" [PT] and ("1966/01" [DP]: "2023/07" [DP]))	189

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(((((原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫/AL or “リンパ腫-皮膚T細胞性”/TH or 皮膚T細胞リンパ腫/AL) and ((“Brentuximab Vedotin”/TH or プレンツキシマブベドチン/AL or “Brentuximab Vedotin”/AL or “SGN-35”/AL or “SGN35”/AL or (Methotrexate/TH or メソトレキセート/AL)))))) and (PT=症例報告・事例除く and PDAT=1966/1/2023/7/))	58

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("cutaneous T cell lymphoma" : ti or "primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma" : ti) and ("brentuximab vedotin" : ti or "SGN 35" : ti or retinoid* : ti or Methotrexate : ti)	18

CQ10 皮膚病変を有する indolent 成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL) (くすぶり型および予後不良因子のない慢性型) に対して, skin-directed therapy と retinoid の併用は skin-directed therapy 単独と比べて勧められるか？

推奨

皮膚病変を有する indolent ATL (くすぶり型および予後不良因子のない慢性型) に対して, skin-directed therapy 単独ではなく, retinoid と skin-directed therapy を併用することを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
2 (実施することを提案)	D (とても弱い)	(1 回目) : 100% (6/6)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ10 (1 回目)		100% (6/6)			
総投票数 6 名 (棄権 4 名)					

背景・目的

Indolent ATL (くすぶり型および予後不良因子のない慢性型) の標準治療は, 日本血液学会の「造血器腫瘍診療ガイドライン」²³⁵⁾ においては無治療経過観察とされている。しかし, この推奨は, indolent ATL の段階で多剤併用化学療法など従来の化学療法を導入しても予後が改善するエビデンスがないため, 無治療経過観察で良いとされたものである。一方で, indolent ATL の皮膚病変は, 痒みや整容的な面で, 患者の quality of life に影響を与える要素であり, 皮膚科で治療すべき病変と考えられ, その局所制御のために, 一般的

に紫外線療法や局所放射線療法などの skin-directed therapy (SDT) が行われる。さらに現在保険適用外ではあるものの今後有望な治療として, 経口 retinoid が挙げられるが, SDT と経口 retinoid の併用が SDT 単独と比較して皮膚病変への効果がより優れるか否かは不明である。SDT と retinoid の併用が推奨されるかについて明確になれば治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

皮膚病変を有する indolent ATL (くすぶり型および予後不良因子のない慢性型) を対象 (P) とし, 介入

(I) を SDT と retinoid の併用、対照 (C) を SDT 単独とした。設定した CQ に対して、奏効率（重要度 8 点）、奏効持続期間（重要度 7 点）、無増悪生存期間（重要度 7 点）、有害事象（重要度 6 点）、奏効までの期間（重要度 5 点）を主要なアウトカム (O) として設定し文献的レビューを行った。

文献検索およびスクリーニングの結果、4 編の症例集積研究^{247, 257, 395, 396}を採用し解析した。

奏効率について、Yonekura らの皮膚病変を有するくすぶり型に対する etretinate 投与 9 例（SDT の併用ありが 5 例、なしが 4 例）の症例集積研究²⁴⁷では 3 カ月で完全奏効（complete response : CR）1 例、部分奏効 7 例（奏効率 89%）。最良効果で CR 3 例、部分奏効 5 例、安定 1 例であった。Maeda らの tretinoin (all-trans retinoic acid : ATRA) の症例集積研究では、皮膚病変を有する indolent ATL 6 例で、部分奏効 2 例、安定 4 例^{395, 396}（奏効率 33%）であった。Sawada らの症例集積研究（BSA 10% 未満、結節・腫瘤が 2 個以下のもの）²⁵⁷では SDT 単独群で 29 例中、CR 12 例、部分奏効 15 例、安定 2 例（奏効率 93%）と報告されている。直接群間比較した研究は存在しないが、SDT と retinoid の併用で、短期でも高い奏効率が得られる可能性がある。

有害事象について Yonekura らの皮膚病変を有するくすぶり型に対する etretinate 投与 9 例（SDT の併用ありが 5 例、なしが 4 例）の症例集積研究では 100%（9/9 例、grade 2 口唇炎 9 例、grade 3 爪囲炎 4 例、grade 2 腰痛 1 例）で認められた。急性型やリンパ腫型、慢性型、くすぶり型を含む Maeda らの ATRA の症例集積研究では、50%（10/20 例、頭痛 5 例、肝機能障害 2 例、高脂血症 2 例、食思不振 1 例）に有害事象がみられ、うち、grade 3 以上は食思不振 1 例であった。対照群での有害事象発生率に関する研究は存在しないため比較できないが、一定の有害事象の増加が生じる可能性はある。

奏効持続期間、無増悪生存期間、奏効までの期間について検討した研究はなかった。

解説

いずれのアウトカムも直接群間比較した研究はなかった。奏効率は前述したように、介入群が「益」とするエビデンスはなかった。エビデンスの強さは「D（とても弱い）」とした。

益と害のバランスについては、望ましい効果を比較した質の高いエビデンスはないが、介入群についての

症例集積研究では、一定の奏効が得られている。望ましくない効果において、介入群の研究では有害事象が報告されているが、grade 1/2 がほとんどである。したがって、介入による望ましい効果が望ましくない効果を上回る可能性がある。

患者の価値観や意向については、重要度 8 点の奏効率（益）、7 点の奏効持続期間（益）、無増悪生存期間（益）、6 点の有害事象（害）、5 点の奏効までの期間（益）に関して、どの程度重視するかの研究はない。年齢や通院頻度、費用などの観点で、これら主要なアウトカムについての重要な不確実性やばらつきがある可能性がある。

正味の利益とコストや資源のバランスに関する比較研究は存在しないが、介入群では薬剤を使用するため対照群と比較して費用が必要になる。薬剤を使用することを考慮すると、介入群で必要資源量は増加する可能性があるが、対照群でも通院頻度により必要資源量が変動する可能性があり、評価は困難と考えた。すなわち、介入群では薬剤費が必要になるが、介入により対照となる SDT における紫外線照射の回数が減らせる可能性があり、これによる費用の低減も考慮する必要があるかもしれない。

以上のパネル会議での議論では、皮膚病変を有する indolent ATL（くすぶり型および予後不良因子のない慢性型）に対する有効な全身療法は限られている中で、retinoid と SDT の併用により短期の奏効率は高い可能性があり、また有害事象は許容範囲と考えられるので、特に SDT 抵抗性の症例においては、retinoid と SDT の併用を行うべきであるという意見で一致した。投票に参加した 6 名全員が「行うことを弱く推奨する（提案する）」に投票し、全員の意見の一致をみたので、CQ10 は「当該介入の条件付きの推奨」に決定した。

臨床に用いる際の注意点

Indolent ATL（くすぶり型および予後不良因子のない慢性型）に対しては、日本血液学会による造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版²³⁵では、無治療経過観察が推奨されているが、皮膚病変のみをもつくすぶり型に関しては皮膚悪性腫瘍ガイドラインの参照を推奨している²³⁵。すなわち、皮膚病変を有する場合には SDT を行うことが推奨されており、SDT に抵抗性の場合の治療として retinoid や interferon 等が挙げられている。

今後の研究の可能性

本臨床課題に対して、現時点では、retinoid の有効性の前向き試験の報告はない。また、retinoid + SDT

のサンプルサイズの大きい後ろ向き研究, 前向き試験, あるいはindolent ATLでのSDT単独の大規模集積研究や前向き試験も存在していない。本ガイドライン作成にあたっての文献検索, パネル会議の後に, 本邦で実施された皮膚病変を有するindolent type ATLおよび, 1レジメン以上の化学療法で寛解後に病勢が安定

している皮膚病変主体のaggressive type ATLを対象としたbexaroteneの第II相試験の結果が公表された²⁴⁸⁾。希少疾患のため, 大規模な前向き研究は困難であるが, 今後, 多施設共同での後ろ向き研究等によるエビデンスの蓄積が望まれる。

文献検索式と文献選択

タイトル	Indolent 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の皮膚病変に対する治療
CQ10	皮膚病変を有する indolent 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL) (くすぶり型および予後不良因子のない慢性型) に対して, skin-directed therapy と retinoid の併用は skin-directed therapy 単独と比べて勧められるか?
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	("Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell" [MH] or ATLL [TIAB] or "t cell leukemia" [TIAB] or (indolent ATL* [TIAB]) or (indolent lymphoma* [TIAB])) and ("retinoids" [MH] or retinoid* [TIAB] or "bexarotene" [MH] or bexarotene [TIAB] or etretinate [TIAB] or isotretinoin [TIAB] or acitretin [TIAB] or ATRA [TIAB] or all trans retinoic acid [TIAB]) NOT ("case reports" [PT] and ("1966/01" [DP]: 2023/07" [DP]))	152

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	((("indolent ATL"/AL or 白血病-リンパ腫-成人 T 細胞性/TH or 成人 T 細胞性白血病リンパ腫/AL or 成人 T 細胞白血病リンパ腫/AL) and ((Retinoids/TH or レチノイド/AL) or (Etretinate/TH or エトレチナート/AL) or (Isotretinoin/TH or イソトレチノイン/AL) or (Acitretin/TH or アシトレチン/AL) or (Bexarotene/TH or ベキサロテン/AL)))) and (PT = 症例報告・事例除く and PDAT = 1966/1:2023/7/)	66

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("adult t-cell leukemia-lymphoma": ti or ATLL: ti or "t cell leukemia": ti or "indolent ATL": ti or "indolent lymphoma": ti) and (retinoid*: ti or bexarotene: ti or etretinate: ti or isotretinoin: ti or acitretin: ti or ATRA: ti or "all trans retinoic acid": ti or "skin-directed": ti or radiotherapy: ti or radiation: ti or combin*: ti)	21

CQ11 Skin-directed therapy 抵抗性, 多発性の indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫 (原発性皮膚辺縁帯リンパ腫, 原発性皮膚濾胞中心リンパ腫) に対して, rituximab 併用多剤化学療法は rituximab 単剤療法に比べて勧められるか?

推奨		
Skin-directed therapy 抵抗性, 多発性の indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫 (原発性皮膚辺縁帯リンパ腫, 原発性皮膚濾胞中心リンパ腫) に対して, rituximab 併用多剤化学療法よりも, rituximab 単剤療法を行うことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
3 (実施しないことを提案)	D (とても弱い)	(1 回目): 77.8% (7/9)

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ11 (1 回目)			77.8% (7/9)	22.2% (2/9)	
総投票数 9 名 (棄権 1 名)					

背景・目的

原発性皮膚辺縁帯リンパ腫，原発性皮膚濾胞中心リンパ腫は生命予後良好で通常は skin-directed therapy (SDT) が選択される。SDT 抵抗性もしくは多発性病変で発症する原発性皮膚辺縁帯リンパ腫，原発性皮膚濾胞中心リンパ腫に対しては，rituximab 単剤療法と aggressive type の B 細胞リンパ腫に使用される rituximab 併用多剤化学療法が選択可能である。しかし，rituximab 併用多剤化学療法が rituximab 単剤療法と比較して有効性・安全性を考慮した上で推奨できるかは不明である。この点を明らかにし，どちらの治療法が推奨されるかについて明確になれば，治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

原発性皮膚辺縁帯リンパ腫と原発性皮膚濾胞中心リンパ腫患者を対象 (P) とし，介入 (I) を rituximab 併用多剤化学療法，比較対照 (C) については rituximab 単剤療法とした。設定した CQ に対して，奏効率（重要度 8 点），全生存期間（重要度 7 点），再発率（重要度 7 点），奏効持続期間（重要度 7 点），有害事象（重要度 8 点），無増悪生存期間（重要度 6 点）をアウトカム (O) として設定し文献的レビューを行った。

症例報告を除くと 3 症例からの後ろ向きコホート研究が 11 編^{278-283, 302, 397-400}，非盲検化ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が 1 編⁴⁰¹あり採用した。

奏効率について，両群の比較検討がなされた後ろ向きコホート研究は 1 編³⁹⁷のみで，介入群 90%，対照群 100% で有意差はなかった。また，後ろ向きコホート研究のうち介入群単独が 3 編^{302, 398, 400}，対照群単独が 7 編^{278-283, 399}あり統合して解析を行ったところ，奏効率に有意差はなかった (92.3% vs 96.9%，オッズ比 0.380，95% 信頼区間 (confidence interval : CI) 0.041~3.517)。いずれの報告も，奏効や奏効判定時期などの判定方法について一定ではなく，記載のない報告も多く，症例数も全体として少なかった。

有害事象についてコホート研究 7 編^{278, 280-283, 302, 399}，非盲検化 RCT 1 編⁴⁰¹で記載があった。RCT では両群の比較がなされており grade 3 以上の有害事象は介入群 33.3%，対照群 9.4% と介入群が有意に高かった。ただし，ランダム化について詳細な記載なく，非盲検化試験であり，また皮膚リンパ腫以外にも多く含まれていた。また，介入群単独が 1 編³⁹⁸，対照群単独が 6 編^{278, 280-283, 399}で記載があり，統合して解析を行ったところ，grade 3

以上の有害事象は介入群で有意に高かった (34.4% vs 5.4%，オッズ比 9.236，95% CI 4.981~17.124)。

全生存期間についてはいずれの論文も記載がなかった。

無病生存期間・奏効期間・再発率について対照群では記載がある論文がみられたが，介入群について記載された論文はなく，群間比較することはできなかった。

治療抵抗性，多発性の indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫に対する rituximab 単剤療法は多剤併用化学療法に比べ奏効率では差がみられなかったものの，有害事象が少ない傾向にあることが示された。

解説

全生存期間・無病生存期間・奏効期間・再発率について両群を比較することはできなかった。単群・単施設での研究がほとんどであり，検討可能であった奏効率，有害事象について，バイアスリスクおよび非直接性は高いと判断した。上昇要因もなく，エビデンスの強さは「D (とても弱い)」とした。

益と害のバランスについては，望ましい効果でリサーチエビデンスとして明らかな差はなく，望ましくない効果において，有害事象は介入群が有意に高かった。したがって，介入により望ましくない効果が上昇する可能性がある。

介入群においては奏効率の増加は認めるものの，生存期間の延長については不明である。

正味の利益とコストや資源のバランス関する比較研究は存在しないが，選択する化学療法により異なるが，rituximab 単剤療法群よりは，コストと有害事象が増加すると考えられる。費用に関しては，1 クールあたりの薬剤費は，体表面積を 1.6 m² として，介入群 (R-CHOP 療法として) は，rituximab 94,007×2 円，cyclophosphamide (1,154×2) + (304×2) 円，doxorubicin 6,210 + (1,989×3) 円，vincristine 1,988×2 円，prednisolone 9.8×12×5 円で，合計：207,671 円，対照群は，合計：188,014 円であった。薬剤数を念頭に，対照群の方が費用対効果はやや優れていると考えた。また，化学療法による血液毒性などの有害事象に対する定期的な検査や有害事象発生時の治療に関連した資源利用を念頭におくと，不確定な部分があるものの，介入群で必要資源量が増加すると考えた。

パネル会議での議論では，少なくとも原発性皮膚辺縁帯リンパ腫に対する rituximab 併用多剤化学療法が奏効率の改善をもたらす可能性はあるものの，生存期間や無増悪生存期間の延長については不明であり，化

学療法を加えることによる有害事象、コストの増加を考えると積極的に実施すべきではないという意見で一致した。投票に参加した9人中2人は「介入を行わないことを強く推奨する」という意見であったが、「行わないことを弱く推奨する（提案する）」が7人と多数を占めたので、CQ11は「当該介入に反対する条件付きの推奨」に決定した。

臨床に用いる際の注意点

Indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫（原発性皮膚辺縁帯リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫）に対しては、2008 年の European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) と International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) による治療推奨²⁷³⁾がベースになっていて、単発もしくは集簇性病変に対し、手術療法・放射線療法・ステロイド外用・ス

テロイド局注・rituximab 単剤全身投与が推奨されている。Interferon- α や rituximab 局所投与も記載されているが、本邦では保険適用がない。最近のレビュー論文においても、rituximab 併用多剤化学療法を推奨する記載はない⁶¹⁾。有害事象は介入群で有意に上昇しており、その対策や検査の必要性も考慮し、介入群で必要資源量が追加される可能性が高い。効果のバランス・費用対効果・必要資源量を考慮すると、介入は患者や医師をはじめとする医療従事者にとって、妥当とは判断できない可能性が高い。

今後の研究の可能性

本臨床課題に対して、これまでに RCT は実施されておらず、疾患の希少性から本 CQ における介入と対照を比較する後ろ向き研究の集積が現実的と考えられる。

文献検索式と文献選択

タイトル	Indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫の治療
CQ11	Skin-directed therapy 抵抗性、多発性の indolent 群皮膚 B 細胞リンパ腫（原発性皮膚辺縁帯リンパ腫、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫）に対して、rituximab 併用剤多剤化学療法は rituximab 単剤療法に比べて勧められるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	((("Lymphoma, B-Cell" [MH] or "Lymphoma, Follicular" [MH]) and "Skin Neoplasms" [MH] or (lymphoma* [TI] and ("marginal zone" [TI] or MALT [TI] or "indolent B-cell" [TI]) and (mucosa [TI] or skin [TI] or cutaneous [TI]))) and ("Rituximab" [MH] or rituximab [TIAB]) and ("1966/01" [DP]: 2023/07" [DP]) NOT "Case Reports" [PT])	81

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	(((((リンパ腫-B細胞性/TH or B細胞リンパ腫/AL) or (リンパ腫-濾胞性/TH or 濾胞性リンパ腫/AL)) and (皮膚腫瘍/TH or 皮膚がん/AL)) or ((辺縁帯/AL or MALT/AL or マルト/AL or 緩徐進行性B細胞/AL or 濾胞/AL) and (皮膚/TH or 皮膚/AL) and (リンパ腫/TH or リンパ腫/AL))) and (Rituximab/TH or リツキシマブ/AL) and (PT=症例報告・事例除く and PDAT=1966/1/:2023/7/))	39

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	lymphoma*: ti and ("marginal zone" : ti or MALT: ti or "indolent B-cell" : ti) and (mucosa: ti or skin: ti or cutaneous: ti) and rituximab: ti	4

CQ12 高齢者の原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 下肢型に対して, skin-directed therapy 単独および rituximab 併用での治療は, rituximab 併用多剤化学療法と比べて勧められるか？

推奨		
高齢者の原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 下肢型に対して, skin-directed therapy 単独および rituximab 併用での治療よりも, rituximab 併用多剤化学療法を行うことを提案する。		
推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
3（実施しないことを提案）	D（とても弱い）	（1回目）：60%（6/10）

投票結果

	1. 「実施する」ことを推奨する	2. 「実施する」ことを提案する	3. 「実施しない」ことを提案する	4. 「実施しない」ことを推奨する	5. 推奨なし
CQ12 (1回目)			60% (6/10)	40% (4/10)	
総投票数 10名 (棄権 0名)					

背景・目的

高齢女性の下肢に好発し, aggressive な病型である原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 下肢型は, 本邦でも診断時年齢の中央値が70歳代と高齢者に多く, 社会の高齢化に伴い高齢患者をしばしば経験するようになった。本疾患は aggressive type のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に準じて rituximab 併用多剤化学療法が推奨されるが, 高齢により複数の合併症を有する, あるいはPSの低下した患者において, 限局性病変に対して skin-directed therapy (SDT) 単独, および rituximab 併用での低侵襲治療も選択されうる。しかし, これら低侵襲治療が多剤併用化学療法と比較して有効性が損なわれないか否かは不明である。この点を明らかにし, どちらの治療法が推奨されるかについて明確になれば, 治療選択の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 下肢型を対象 (P) とし, 介入 (I) を SDT ± rituximab, 比較対照 (C) については rituximab 併用多剤化学療法とした。設定したCQに対し, 奏効率 (重要度8点), 有害事象 (重要度8点), 全生存期間 (重要度8点), 再発率 (重要度7点), 奏効持続期間 (重要度7点), 無増悪生存期間 (重要度7点) をアウトカム (O) とし設定し文献的レビューを行った。

症例報告を除くと3症例からの後ろ向きコホート研究が10編^{58, 282, 297~300, 302, 400, 402, 403}, レビューが1編²⁷³みられた。

奏効率について5編の論文^{282, 298, 302, 400, 402}で記載みられたが群間比較できるものはなく, 代理アウトカムとしての完全奏効 (complete response: CR) 率は9

編^{273, 282, 297~299, 302, 400, 402, 403}で記載があり, うち5編^{273, 297~299, 403}

で群間比較されていた (ただし Grange らの3編の論文^{297~299}) ではSDT群に多剤併用化学療法群が混在しており, 対照群のデータのみ採用)。両群が設定された2編のコホート研究のうち, 神野らの報告⁴⁰³では介入群は対照群に比べてCRにおいて有意差はなく (100% vs 66.7%, オッズ比2.5, 95%信頼区間 (confidence interval: CI) 0.0998~62.608), Senff らの報告²⁷³でも両群間に有意差はなかった (82.5% vs 91.6%, オッズ比0.427, 95% CI 0.052~3.501)。単群の報告も含めて上記の9編の症例を統合解析したところ, 同様に両群間に有意差はなかった (81.5% vs 82.8%, オッズ比1.095, 95% CI 0.570~2.104)。

再発率は3編のコホート研究^{297, 400, 402}で記載がありすべて単群であった。各報告を合算し統合解析したところ, 介入群で有意に再発率が高かった (26.3% vs 100%, オッズ比19.600, 95% CI 1.905~201.63)。

有害事象は3編のコホート研究^{282, 298, 299}で記載がありすべて単群であった。Grade 3以上の有害事象について各報告を合算し統合解析したところ, 両群に有意差は見られなかった (32.1% vs 0%, オッズ比0.422, 95% CI 0.042~4.164)。

全生存期間の中央値は介入群³⁰⁰, 対照群⁴⁰²で1編ずつ記載がありいずれも単群であった。介入群は80カ月 (95% CI 7~未到達), 対照群は34カ月 (95%CI 記載なし) であった。

無病生存期間について記載のあるものは対照群単群の2編^{300, 400}のみ, 奏効期間について記載のあるものは介入群単群の1編²⁸²のみでそれぞれ両群を比較することはできず, 情報収集することはできなかった。

以上より, 高齢者の原発性皮膚びまん性大細胞型B

細胞リンパ腫，下肢型に対する多剤併用化学療法は，SDT ± rituximab 療法に比べて（完全）奏効率，有害事象では差がみられなかったが，再発率を低減させる傾向があることが示された。

解説

全生存期間・無病生存期間・奏効期間について両群を比較することはできなかった。単群・単施設での研究が過半数であり，症例数も少なく，化学療法レジメンは多様であり，観察期間もばらつきがあり，さまざまなバイアスが存在していた。検討可能であった奏効率，再発率について，バイアスリスクおよび非直接性は高いと判断した。上昇要因もなく，エビデンスの強さは「D（とても弱い）」とした。

益と害のバランスについては，望ましい効果はリサーチエビデンスとして明らかな差はなく，望ましくない効果において，再発率が介入群で上昇していた。したがって，介入により望ましくない効果が上昇する可能性がある。

正味の利益とコストや資源のバランスに関する比較研究は存在しないが，患者の体表面積を 1.6 m^2 としてかかるコストを算出すると，介入群では1コースあたりSDTとして電子線照射 30 Gy（15回）を実施すると医療費は119,600円に加え rituximab 単剤を併用する場合は188,014円が合算される（SDT：119,600円，SDT + rituximab：307,614円）。一方，対照群では（R-CHOP療法として），1コースあたり rituximab $94,007 \times 2$ 円，cyclophosphamide $(1,154 \times 2) + (304 \times 2)$ 円，doxorubicin $6,210 + (1,989 \times 3)$ 円，vincristine $1,988 \times 2$ 円，prednisolone $9.8 \times 12 \times 5$ 円で，合計：207,671円となる。介入群は治療選択により医療費の総計が安価にも

高価にもなり得るので，対照群との比較は一律にならない。

以上のパネル会議の議論では，原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，下肢型において，望ましい効果は差がなく，望ましくない効果において，再発率が介入群で上昇しており，積極的に実施すべきではないという意見で一致した。投票に参加した10人中4人は「介入を行わないことを強く推奨する」という意見であったが，「行うことを弱く推奨する（提案する）」が6人と多数を占めたので，CQ12は「当該介入に反対する条件付きの推奨」に決定した。

臨床に用いる際の注意点

原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，下肢型は，従来からびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に準じて，rituximab 併用多剤化学療法が推奨されてきた。最近のレビュー論文においても，rituximab 併用多剤化学療法が推奨されている⁶¹⁾。介入群は病変数や再発によって，複数回の治療介入が必要になる可能性もあり，効果のバランス・費用対効果・必要資源量を考慮すると，介入は患者や医師をはじめとする医療従事者にとって，妥当とは判断できない可能性がある。

今後の研究の可能性

高齢により複数の合併症を有する，あるいはPSの低下した患者において，化学療法が実施できない患者群も想定できる，このような臨床場面においては，SDT 単独と，rituximab 併用療法が選択される可能性があり両者のどちらが推奨されるか明確になれば，治療選択の大きな助けとなる。疾患の希少性から，本CQで設定した介入群と対照群を比較する後ろ向き研究を集積するのが妥当と考えられる

文献検索式と文献選択

タイトル	高齢者の原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，下肢型の治療
CQ12	高齢者の原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，下肢型に対して，skin-directed therapy 単独および rituximab 併用での治療は，rituximab 併用多剤化学療法と比べて勧められるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Cochrane

[PubMed]

#	検索式	文献数
1	("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse" [MH] or ("Lymphoma, B-Cell" [MH] and ("diffuse large" [TIAB] or PCDLBCL* [TIAB] or CBCL* [TIAB])) or "diffuse large B-cell lymphoma*" [TIAB]) and ("Skin Neoplasms" [MH] or cutaneous [TIAB] or skin [TIAB]) and ("Lower Extremity" [MH] or "Leg" [MH] or "leg type" [TIAB] or "Practice Guideline" [PT]) and ("Rituximab" [MH] or rituximab [TIAB]) and ("1966/01" [DP]: 2023/07" [DP]) NOT "Case Reports" [PT]	31

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
1	((リンパ腫-びまん性大細胞型 B 細胞性/TH or びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫/AL or 皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫/AL or PCDLBCL/AL or CBCL/AL) and ((下肢/TH or 下肢/AL) or (皮膚/TH or 皮膚/AL)) and (Rituximab/TH or リツキシマブ/AL or rituximab/AL)) and (PT=症例報告・事例除く and PDAT=1966/1/2023/7/)	32

[The Cochrane library]

#	検索式	文献数
1	("large B-cell lymphoma" : ti or PCDLBCL: ti or CBCL: ti) and (cutaneous: ti or skin: ti) and ("lower extremity" : ti or leg: ti) and rituximab: ti,ab,kw	1

文 献

1) Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, et al: British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018, Br J Dermatol, 2019; 180: 496–526.

2) Latzka J, Assaf C, Bagot M, et al: EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023, Eur J Cancer, 2023; 195: 113343.

3) Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M: Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol, 2018; 29 (Supplement 4): iv30–iv40.

4) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Primary Cutaneous Lymphomas Version 2.2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf accessed June 15, 2024.

5) 菅谷 誠, 河井一浩, 大塚幹夫ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2011 年改訂版. 日皮会誌, 2012; 122: 1513–1531.

6) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th Ed, Lyon, IARC Press, 2017.

7) 大塚幹夫, 伊豆津宏二, 大熊加恵ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020, 日皮会誌, 2020 ; 130: 1347–1423.

8) 森實敏夫, 奥村晃子, 佐藤康仁, 馬場俊明, 福岡敏雄, 吉田雅博: Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. https://minds.jcqhc.or.jp/docs/methods/cpg-development/minds-manual/pdf/all_manual.pdf.

9) 日本医学会利益相反委員会: 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス. https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance_2023.pdf.

10) Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R: WHO Classification of Skin Tumours, 4th Ed, Lyon, IARC Press, 2018.

11) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms, Leukemia, 2022; 36: 1720–1748.

12) The WHO Classification of Tumours Editorial Board: WHO Classification of Tumours, 5th Ed, Vol.11 In 2 vols. Haematolymphoid Tumours, Lyon, IARC Press, 2024.

13) Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al: The International Consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee, Blood, 2022; 140: 1229–1253.

14) Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS: Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors, Blood, 2010; 116: 767–771.

15) Jones CL, Degasperi A, Grandi V, et al: Spectrum of mutational signatures in T-cell lymphoma reveals a key role for UV radiation in cutaneous T-cell lymphoma, Sci Rep, 2021; 11: 3962.

16) Matos TR, Gehad A, Teague JE, et al: Central memory T cells are the most effective precursors of resident memory T cells in human skin, Sci Immunol, 2022; 7: eabn1889.

17) Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR: Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases, Blood, 2009; 113: 5064–5073.

18) Holterhues C, Vries Ed, Louwman MW, Koljenović S, Nijsten T: Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989–2005, J Invest Dermatol, 2010; 130: 1807–1812.

19) Dobos G, de Masson A, Ram-Wolff C, et al: Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry, Br J Dermatol, 2021; 184: 1059–1067.

20) Sokołowska-Wojdyło M, Olek-Hrab K, Ruckemann-Dziurdzińska K: Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment, Postepy Dermatol Alergol, 2015; 32: 368–383.

21) Hamada T, Iwatsuki K: Cutaneous lymphoma in Japan: a nationwide study of 1733 patients, J Dermatol, 2014; 41: 3–10.

22) Fujii K, Hamada T, Shimauchi T, et al: Cutaneous lymphoma in Japan, 2012–2017: A nationwide study, J Dermatol Sci, 2020; 97: 187–193.

23) Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, et al: TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL, Sci Transl Med, 2015;

- 7: 308ra158.
- 24) Sufficool KE, Lockwood CM, Abel HJ, et al: T-cell clonality assessment by next-generation sequencing improves detection sensitivity in mycosis fungoides, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73: 228-236. e2.
 - 25) Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary 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: 1713-1722.
 - 26) Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R: Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis, *Blood*, 1998; 92: 1150-1159.
 - 27) Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al: Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, *J Clin Oncol*, 2011; 29: 2598-2607.
 - 28) Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al: ISCL and the EORTC. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary 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: 479-484.
 - 29) Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, et al: Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC, *Blood*, 2022; 140: 419-437.
 - 30) Suzuki SY, Ito K, Ito M, et al: Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome, *J Dermatol Sci*, 2010; 57: 37-43.
 - 31) Tobisawa S, Honma M, Ishida-Yamamoto A, et al: Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor, *J Dermatol Sci*, 2013; 71: 160-166.
 - 32) 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: 4730-4739.
 - 33) Talpur R, Singh L, Daulat S, et al: Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009, *Clin Cancer Res*, 2012; 18: 5051-5060.
 - 34) Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, et al: Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas, *Cancer*, 2012; 118: 5830-5839.
 - 35) Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al: Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model, *J Clin Oncol*, 2015; 33: 3766-3773.
 - 36) Quaglino P, Maule M, Prince HM, et al: Global patterns of care in advanced stage mycosis fungoides/Sézary syndrome: a multicenter retrospective follow-up study from the Cutaneous Lymphoma International Consortium, *Ann Oncol*, 2017; 28: 2517-2525.
 - 37) Mourad A, Gniadecki R: Overall Survival in Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Invest Dermatol*, 2020; 140: 495-497.
 - 38) Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas, *Blood*, 2005; 105: 3768-3785.
 - 39) Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, et al: Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome, *Arch Dermatol*, 2009; 145: 667-674.
 - 40) Benner MF, Willemze R: Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, *Arch Dermatol*, 2009; 145: 1399-1404.
 - 41) Hapgood G, Pickles T, Sehn LH, et al: Outcome of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a 20-year British Columbia Cancer Agency experience, *Br J Haematol*, 2017; 176: 234-240.
 - 42) Sarfraz H, Gentile C, Ensor J, et al: Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma: a review of the SEER database from 2005 to 2016, *Clin Exp Dermatol*, 2021; 46: 1420-1426.
 - 43) Fujita A, Hamada T, Iwatsuki K: Retrospective analysis of 133 patients with cutaneous lymphomas from a single Japanese medical center between 1995 and 2008, *J Dermatol*, 2011; 38: 524-530.
 - 44) Sugaya M, Fujita H, Izutsu K, et al: Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with leg involvement: a case report and review of 11 cases, *J Dermatol*, 2011; 38: 1009-1012.
 - 45) Miyagaki T, Inoue N, Kamijo H, et al: Prognostic factors for primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre retrospective study from Japan, *Br J Dermatol*, 2023; 189: 612-620.
 - 46) Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases, *Blood*, 2008; 111: 838-845.
 - 47) Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al: Treatment and survival among 1594 patients with ATL, *Blood*,

- 2015; 126: 2570–2577.
- 48) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al: Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma, *Blood*, 2010; 115: 4337–4343.
- 49) Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, et al: Prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma, *Blood*, 2017; 130: 39–47.
- 50) 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: 3961–3967.
- 51) Au WY, Weisenburger DD, Intratumorchnai T, et al: Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project, *Blood*, 2009; 113: 3931–3937.
- 52) Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al: Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type, *Ann Oncol*, 2010; 21: 1032–1040.
- 53) Sugaya M, Hamada T, Kawai K, et al: Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): a consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society-Lymphoma Study Group, *J Dermatol*, 2013; 40: 2–14.
- 54) Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, et al: CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature, *Ann Oncol*, 2004; 15: 1097–1108.
- 55) Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, et al: Reclassification of 300 primary cutaneous B-cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: Comparison with previous classifications and identification of prognostic markers, *J Clin Oncol*, 2007; 25: 1581–1587.
- 56) Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, et al: Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 357–365.
- 57) Kheterpal MK, Dai J, Geller S, et al: Role of imaging in low-grade cutaneous B-cell lymphoma presenting in the skin, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81: 970–976.
- 58) Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, Gascoyne RD, Connors JM: Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 87: 719–725.
- 59) Mian M, Marcheselli L, Luminaris S, et al: CLIP: a new prognostic index for indolent cutaneous B cell lymphoma proposed by the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG 11), *Ann Hematol*, 2011; 90: 401–408.
- 60) Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, et al: Prognostic Factors in Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas, *J Clin Oncol*, 2006; 24: 1376–1382.
- 61) Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA: Cutaneous B-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management, *Am J Hematol*, 2023; 98: 1326–1332.
- 62) Senff NJ, Kluin-Nelemans HC, Willemze R: Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma, *Br J Haematol*, 2008; 142: 52–56.
- 63) Zhou XA, Yang J, Ringbloom KG, et al: Genomic landscape of cutaneous follicular lymphomas reveals 2 subgroups with clinically predictive molecular features, *Blood Adv*, 2021; 5: 649–661.
- 64) Senff NJ, Zoutman WH, Vermeer MH, et al: Fine-mapping chromosomal loss at 9p21: correlation with prognosis in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 1149–1155.
- 65) Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C, et al: High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type, *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 1173–1179.
- 66) Menguy S, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, et al: Double-hit or dual expression of MYC and BCL2 in primary cutaneous large B-cell lymphomas, *Mod Pathol*, 2018; 31: 1332–1342.
- 67) Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial, *Lancet*, 2017; 390: 555–566.
- 68) Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al: Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomized, controlled phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2018; 19: 1192–1204.
- 69) 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: 1309–1313.
- 70) 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.
- 71) 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: 418–425.
- 72) 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: 857–866.
- 73) Quaglino P, Prince HM, Cowan R, et al: Treatment of early-stage mycosis fungoides: results from the Prospective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIP) study, *Br J Dermatol*, 2021; 184: 722–730.
- 74) Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S: Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 949–954.
- 75) Hoppe RT, Abel EA, Deneau DG, Price NM: Mycosis

- fungoides: management with topical nitrogen mustard, *J Clin Oncol*, 1987; 5: 1796-1803.
- 76) 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: 416-428.
 - 77) Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al: Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 25-32.
 - 78) 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: 325-332.
 - 79) 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: 801-815.
 - 80) 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: 802-810.
 - 81) Zackheim HS: Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides, *Dermatol Ther*, 2003; 16: 299-302.
 - 82) Tacastacas JD, Chan DV, Carlson S, et al: Evaluation of O⁶-Benzylguanine-Potentiated Topical Carmustine for Mycosis Fungoides: A Phase 1-2 Clinical Trial, *JAMA Dermatol*, 2017; 153: 413-420.
 - 83) 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*, 1982; 9: 1231-1236.
 - 84) Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, et al: UVB in the management of early stage mycosis fungoides, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 565-572.
 - 85) 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: 1377-1380.
 - 86) Clark C, Dawe RS, Evans AT, et al: Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 748-752.
 - 87) Gathers RC, Scherschun L, Malick F, et al: Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 191-197.
 - 88) 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: 242-246.
 - 89) 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: 376-378.
 - 90) Kural Y, Onsun N, Aygin S, et al: Efficacy of narrow-band UVB phototherapy in early stage of mycosis fungoides, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 104-105.
 - 91) Gokdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Koslu A: Narrow-band UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 804-809.
 - 92) 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: 215-219.
 - 93) Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P: Narrow-band UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study, *Acta Derm Venereol*, 2007; 87: 413-417.
 - 94) Ponte P, Serrao V, Apetato M: Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010; 24: 716-721.
 - 95) 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: 281-286.
 - 96) Carter J, Zug KA: Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 39-50.
 - 97) Lee E, Koo J, Berger T: UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature, *Int J Dermatol*, 2005; 44: 355-360.
 - 98) Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS: Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 931-935.
 - 99) Olsen EA, Hodak E, Anderson T, et al: Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74: 27-58.
 - 100) 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.
 - 101) 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.
 - 102) Honigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, et al: Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study, *J Am Acad Dermatol*, 1984; 10: 238-245.
 - 103) 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.
 - 104) Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, et al: Treat-

- ment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 234-242.
- 105) 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: 305-311.
- 106) 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: 483-485.
- 107) Weber F, Schmuth M, Sepp N, Fritsch P: Bath-water PUVA therapy with 8-methoxypsoralen in mycosis fungoides, *Acta Derm Venereol*, 2005; 85: 329-332.
- 108) 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: 1585-1589.
- 109) Kato H, Saito C, Ito E, et al: Bath-PUVA therapy decreases infiltrating CCR4-expressing tumor cells and regulatory T cells in patients with mycosis Fungoides, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013; 13: 273-280.
- 110) Pavlotsky F, Hodak E, Ben Amitay D, Barzilai A: Role of bath psoralen plus ultraviolet A in early-stage mycosis fungoides, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 536-541.
- 111) Almohideb M, Walsh S, Walsh S, Shear N, Alhusayen R: Bath Psoralen-ultraviolet A and Narrowband Ultraviolet B Phototherapy as Initial Therapy for Early-stage Mycosis Fungoides: A Retrospective Cohort of 267 Cases at the University of Toronto, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017; 17: 604-612.
- 112) Mycosis fungoides and the Sezary syndrome (PDQ): treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/healthprofessional>.
- 113) 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: 1095-1107.
- 114) Trautinger F, Knobler R, Willemze R, et al: EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome, *Eur J Cancer*, 2006; 42: 1014-1030.
- 115) Stern RS, Lunder EJ: Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 1582-1585.
- 116) Murase JE, Lee EE, Koo J: Effect of ethnicity on the risk of developing nonmelanoma skin cancer following long-term PUVA therapy, *Int J Dermatol*, 2005; 44: 1016-1021.
- 117) 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.
- 118) 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: 659-678.
- 119) Alfred A, Taylor PC, Dignan F, et al: The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society, *Br J Haematol*, 2017; 177: 287-310.
- 120) 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: 231-236.
- 121) 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.
- 122) Olsen EA, Bunn PA: Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma, *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995; 9: 1089-1107.
- 123) 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: 427-431.
- 124) 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: 208-212.
- 125) 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: 766-775.
- 126) 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: 352-367.
- 127) Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, et al: Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides, *J Dermatol*, 2014; 41: 50-56.
- 128) 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: 1405-1419.
- 129) 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: 232-236.
- 130) Zhang C, Duvic M: Retinoids: therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma, *Dermatol Ther*, 2003; 16: 322-330.
- 131) 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: 581-593.

- 132) 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: 2456-2471.
- 133) Hamada T, Sugaya M, Tokura Y, et al: Phase I/II study of the oral retinoid X receptor agonist bexarotene in Japanese patients with cutaneous T-cell lymphomas, *J Dermatol*, 2017; 44: 135-142.
- 134) 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.
- 135) 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: 3109-3115.
- 136) Wada H, Tsuboi R, Kato Y, et al: Phase I and pharmacokinetic study of the oral histone deacetylase inhibitor vorinostat in Japanese patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma, *J Dermatol*, 2012; 39: 823-828.
- 137) 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*, 2009; 27: 5410-5417.
- 138) Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al: Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma, *J Clin Oncol*, 2010; 28: 4485-4491.
- 139) Maruyama D, Tobinai K, Ogura M, et al: Romidepsin in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: a phase I/II and pharmacokinetics study, *Int J Hematol*, 2017; 106: 655-665.
- 140) Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al: Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-cc chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma, *J Clin Oncol*, 2014; 32: 1157-1163.
- 141) Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, et al: Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma, *Blood*, 2015; 125: 1883-1889.
- 142) Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, et al: Pretransplantation anti-CCR4 antibody mogamulizumab against adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with significantly increased risks of severe and corticosteroid-refractory graft-versus-host disease, nonrelapse mortality, and overall mortality, *J Clin Oncol*, 2016; 34: 3426-3433.
- 143) Sugio T, Kato K, Aoki T, et al: Mogamulizumab treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation induces severe acute graft-versus-host disease, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016; 22: 1608-1614.
- 144) Dai J, Almazan TH, Hong EK, et al: Potential association of anti-CCR4 antibody mogamulizumab and graft-vs-host disease in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome, *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 728-730.
- 145) Yi JH, Kim SJ, Kim WS: Brentuximab vedotin: clinical updates and practical guidance, *Blood Res*, 2017; 52: 243-253.
- 146) Kim YH, Tavallae M, Sundram U, et al: Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project, *J Clin Oncol*, 2015; 33: 3750-3758.
- 147) 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: 376-388.
- 148) 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: 1870-1877.
- 149) Foss F, Duvic M, Olsen EA: Predictors of complete responses with denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma, *Am J Hematol*, 2011; 86: 627-630.
- 150) Kawai H, Ando K, Maruyama D, et al: Phase II study of E7777 in Japanese patients with relapsed/refractory peripheral and cutaneous T-cell lymphoma, *Cancer Sci*, 2021; 112: 2426-2435.
- 151) 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: 3257-3263.
- 152) 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: 4267-4272.
- 153) Kennedy GA, Seymour JF, Wolf M, et al: Treatment of patients with advanced mycosisfungoides and Sézary syndrome with alemtuzumab, *Eur J Haematol*, 2003; 71: 250-256.
- 154) de Masson A, Guitera P, Brice P, et al: Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas, *Br J Dermatol*, 2014; 170: 720-724.
- 155) Bernengo MG, Quaglini P, Comessatti A, et al: Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients, *Haematologica*, 2007; 92: 784-794.
- 156) Zinzani PL, Alinari L, Tani M, et al: Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma, *Haematologica*, 2005; 90: 702-703.
- 157) 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: 1784-1790.
- 158) Rosen ST, Foss FM: Chemotherapy for mycosis fungoi-

- des and the Sézary syndrome, *Hematol Oncol Clin North Am*, 1995; 9: 1109-1116.
- 159) Grozea PN, Jones SE, McKelvey EM, et al: Combination chemotherapy for mycosis fungoides: a Southwest Oncology Group study, *Cancer Treat Rep*, 1979; 63: 647-653.
- 160) 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: 542-544.
- 161) 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: 268-272.
- 162) 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: 873-878.
- 163) 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: 626-631.
- 164) Purnak S, Azar J, Mark LA: Etoposide as a single agent in the treatment of mycosis fungoides: A retrospective analysis, *Dermatol Ther*, 2018; 31: e12586.
- 165) 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; 12: 112-115.
- 166) 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: 2603-2606.
- 167) Marchi E, Alinari L, Tani M, et al: Gemcitabine as front-line treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients, *Cancer*, 2005; 104: 2437-2441.
- 168) Duvic M, Talpur R, Wen S, et al: Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma, *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006; 7: 51-58.
- 169) Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al: Multi-center study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma, *Cancer*, 2003; 98: 993-1001.
- 170) Pulini S, Rupoli S, Goteri G, et al: Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas, *Haematologica*, 2007; 92: 686-689.
- 171) 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: 727-733.
- 172) Di Lorenzo G, Di Trollo R, Delfino M, De Placido S: Pegylated liposomal doxorubicin in stage IVB mycosis fungoides, *Br J Dermatol*, 2005; 153: 183-185.
- 173) O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al: Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study, *J Clin Oncol*, 2011; 29: 1182-1189.
- 174) Foss F, Horwitz SM, Coiffier B, et al: Pralatrexate is an effective treatment for relapsed or refractory transformed mycosis fungoides: a subgroup efficacy analysis from the PROPEL study, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012; 12: 238-243.
- 175) Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al: Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma, *Blood*, 2012; 119: 4115-4122.
- 176) Maruyama D, Nagai H, Maeda Y, et al: Phase I/II study of pralatrexate in Japanese patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma, *Cancer Sci*, 2017; 108: 2061-2068.
- 177) 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: 2588-2593.
- 178) Kurzrock R, Pilat S, Duvic M: Pentostatin therapy of T-cell lymphomas with cutaneous manifestations, *J Clin Oncol*, 1999; 17: 3117-3121.
- 179) 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: 52-57.
- 180) Hughes CF, Khot A, McCormack C, et al: Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy, *Blood*, 2015; 125: 71-81.
- 181) Hanel W, Briski R, Ross CW, et al: A retrospective comparative outcome analysis following systemic therapy in Mycosis fungoides and Sezary syndrome, *Am J Hematol*, 2016; 91: E491-E495.
- 182) Whittaker S, Hoppe R, Prince HM: How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome, *Blood*, 2016; 127: 3142-3153.
- 183) Specht L, Dabaja B, Illidge T, et al: Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015; 92: 32-39.
- 184) Micaily B, Miyamoto C, Kantor G, et al: Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42: 361-364.
- 185) 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: 109-115.
- 186) Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, et al: Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009; 74: 154-158.
- 187) Patel AM, West L, Atluri PS, et al: Optimizing palliative focal radiation therapy dose in cutaneous T-cell lymphoma

- phoma: How low can you go? *Pract Radiat Oncol*, 2023; 13: e192–e199.
- 188) Wang P, Gilbert M, Lim HW, et al: Single-fraction radiation therapy for localized cutaneous T-cell lymphoma, *Pract Radiat Oncol*, 2023; 13: 346–350.
 - 189) 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: 364–370.
 - 190) Diamantopoulos S, Platoni K, Dilvoi M, et al: Clinical implementation of total skin electron beam (TSBE) therapy: A review of the relevant literature, *Phys Med*, 2011; 27: 62–68.
 - 191) Nien HH, Hsieh CH, Shueng PW, et al: Total skin treatment with helical arc radiotherapy, *Int J Mol Sci*, 2023; 24: 4492.
 - 192) Kitaguchi M, Yamashita H, Takenaka R, et al: Helical skin radiation therapy including total skin radiation therapy using tomotherapy for primary cutaneous lymphoma with bone marrow suppression as a related adverse event, *Pract Radiat Oncol*, 2021; 11: e308–e321.
 - 193) Hoppe RT, Fuks Z, Bagshaw MA: The rationale for curative radio-therapy in mycosis fungoides, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1977; 2: 843–851.
 - 194) Kamstrup MR, Gniadecki R, Iversen L, et al: Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015; 92: 138–143.
 - 195) Morris S, Scarisbrick J, Frew J, et al: The results of low-dose total skin electron beam radiation therapy (TSEB) in patients with mycosis fungoides from the UK Cutaneous Lymphoma Group, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017; 99: 627–633.
 - 196) Song A, Gochoco A, Zhan T, et al: A prospective cohort study of condensed low-dose total skin electron beam therapy for mycosis fungoides: Reduction of disease burden and improvement in quality of life, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83: 78–85.
 - 197) Newman NB, Patel CG, Ding GX, et al: Prospective observational trial of low-dose skin electron beam therapy in mycosis fungoides using a rotational technique, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85: 121–127.
 - 198) Elsayad K, Weishaupt C, Moustakis C, et al: Ultrahypofractionated Low-Dose Total Skin Electron Beam in Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023; 117: 164–170.
 - 199) Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A: Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma, *Bone Marrow Transplant*, 2008; 41: 597–604.
 - 200) Domingo-Domenech E, Duarte RF, Boumedil A, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. An updated experience of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, *Bone Marrow Transplant*, 2021; 56: 1391–1401.
 - 201) Lechowicz MJ, Lazarus HM, Carreras J, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for mycosis fungoides and Sézary syndrome, *Bone Marrow Transplant*, 2014; 49: 1360–1365.
 - 202) Mori T, Shiratori S, Suzumiya J, et al: Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for mycosis fungoides and Sézary syndrome, *Hematol Oncol*, 2020; 38: 266–271.
 - 203) de Masson A, Beylot-Barry M, Ram-Wolff C, et al: Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study, *Lancet*, 2023; 401: 1941–1950.
 - 204) Wada DA, Law ME, Hsi ED, et al: Specificity of IRF4 translocations for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicenter study of 204 skin biopsies, *Mod Pathol*, 2011; 24: 596–605.
 - 205) Karai LJ, Kadin ME, Hsi ED, et al: Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis, *Am J Surg Pathol*, 2013; 37: 1173–1181.
 - 206) Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al: EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma, *Blood*, 2011; 118: 4024–4035.
 - 207) Melchers RC, Willemze R, Daniëls LA, et al: Recommendations for the optimal radiation dose in patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017; 99: 1279–1285.
 - 208) Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al: Primary and secondary cutaneous CD30 (+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment, *Blood*, 2000; 95: 3653–3661.
 - 209) Hirai Y, Sakurai J, Yoshida S, et al: Phase I/II clinical trial of brentuximab vedotin for pretreated Japanese patients with CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma, *J Dermatol*, 2024; 51: 1037–1049.
 - 210) Ribereau-Gayon E, Donzel M, Pham F, et al: Brentuximab-vedotin in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone for the treatment of aggressive CD30-positive cutaneous T-cell lymphomas, *Leuk Lymphoma*, 2023; 64: 1424–1432.
 - 211) Kempf W: Cutaneous CD30-Positive Lymphoproliferative Disorders, *Surg Pathol Clin*, 2014; 7: 203–228.
 - 212) de Souza A, el-Azhary RA, Camilleri MJ, Wada DA, Appert DL, Gibson LE: In search of prognostic indicators for lymphomatoid papulosis: a retrospective study of 123 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 928–937.
 - 213) Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M: Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lympho-

- mas in a study of 180 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74: 59–67.
- 214) Ohtsuka M, Miura T, Yamamoto T: Clinical characteristics, differential diagnosis, and treatment outcome of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a literature review of published Japanese cases, *Eur J Dermatol*, 2017; 27: 34–41.
 - 215) Bosisio F, Boi S, Caputo V, et al: Lobular panniculitic infiltrates with overlapping histopathologic features of lupus panniculitis (lupus profundus) and subcutaneous T-cell lymphoma: a conceptual and practical dilemma, *Am J Surg Pathol*, 2015; 39: 206–211.
 - 216) LeBlanc RE, Tavallaee M, Kim YH, Kim J: Useful parameters for distinguishing subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma from lupus erythematosus panniculitis, *Am J Surg Pathol*, 2016; 40: 745–754.
 - 217) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (eds): *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th Ed, Lyon, IARC Press, 2008.
 - 218) Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang DA, et al: Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome, *Nat Genet*, 2018; 50: 1650–1657.
 - 219) Koh J, Jang I, Mun S, et al: Genetic profiles of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and clinicopathological impact of HAVCR2 mutations, *Blood Adv*, 2021; 5: 3919–3930.
 - 220) Moonla C, Polprasert C, Komvilaisak P, et al: Germline HAVCR2 mutations and their relation to the clinical spectrum of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma and hemophagocytic lymphohistiocytosis: results from a multicenter study and meta-analysis, *Haematologica*, 2023; 108: 2743–2752.
 - 221) Go RS, Wester SM: Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a systematic analysis of 156 patients reported in the literature, *Cancer*, 2004; 101: 1404–1413.
 - 222) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K: Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors, *J Med Virol*, 2012; 84: 327–335.
 - 223) 山田 恭暉, 跡上 直, 長谷川寛雄ほか: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 全国調査, *臨血*, 2011; 52: 1765–1771.
 - 224) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K: Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence, *Front Microbiol*, 2012; 3: 322.
 - 225) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I: Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis, *Lancet Infect Dis*, 2016; 16: 1246–1254.
 - 226) Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Watanabe T, Hamaguchi I: Increasing horizontal transmission of human T-cell leukemia virus type 1 in adolescents and young adults in Japan, *J Clin Virol*, 2022; 157: 105324.
 - 227) Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al: Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey, *Cancer Sci*, 2017; 108: 2478–2486.
 - 228) Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K, et al: Clinicopathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukaemia/lymphoma, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 76–81.
 - 229) 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: 785–790.
 - 230) Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, et al: CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified, *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 5494–5500.
 - 231) Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, et al: Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: its close association with skin involvement and unfavorable outcome, *Clin Cancer Res*, 2003; 9: 3625–3634.
 - 232) Shimoyama M: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-1987), *Br J Haematol*, 1991; 79: 428–437.
 - 233) 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: 270–275.
 - 234) Yonekura K, Utsunomiya A, Seto M, et al: Human T-lymphotropic virus type I proviral loads in patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: Comparison between cutaneous type and other subtypes, *J Dermatol*, 2015; 42: 1143–1148.
 - 235) 日本血液学会編: 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版, 東京, 金原出版, 2023.
 - 236) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801, *J Clin Oncol*, 2007; 25: 5458–5464.
 - 237) Kamada Y, Arima N, Hayashida M, et al: Prediction of the risk for graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients treated with mogamulizumab, *Leuk Lymphoma*, 2022; 63: 1701–1707.
 - 238) Baba Y, Sakai H, Kabasawa N, Harada H: Successful Treatment of an Aggressive Adult T-cell Leukemia/Lymphoma with Strong CD30 Expression Using Brentuximab Vedotin as Combination and Maintenance Therapy, *Intern Med*, 2023; 62: 613–616.

- 239) Ohtsuka M, Hamada T, Miyagaki T, et al: Outlines of the Japanese guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2020, *J Dermatol*, 2021; 48: e49–e71.
- 240) Cook LB, Fuji S, Hermine O, et al: Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report, *J Clin Oncol*, 2019; 37: 677–687.
- 241) 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; 18: 46–49.
- 242) 飴野 彩, 市川裕子, 青山裕美, 北島康雄, 原 武志, 森脇久隆: Narrow-Band UVB 療法による治療で一時的な効果を得られた成人 T 細胞白血病/リンパ腫の 1 例, *皮膚臨床*, 2008; 50: 133–136.
- 243) 加藤理子, 稲富 徹: 表皮向性を欠いた成人 T 細胞白血病/リンパ腫皮膚型の 1 例 Narrow-Band UVB 療法の試み, *皮膚臨床*, 2009; 51: 987–991.
- 244) 小林律子, 善家由香理, 梶原朋恵ほか: 皮膚病変に NB-UVB 療法が奏効した成人 T 細胞白血病/リンパ腫, *皮膚診療*, 2010; 32: 163–166.
- 245) Simone CB 2nd, Morris JC, Stewart DM, et al: Radiation therapy for the management of patients with HTLV-1-associated adult T-cell leukemia/lymphoma, *Blood*, 2012; 120: 1816–1819.
- 246) 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: 301–314.
- 247) Yonekura K, Takeda K, Kawakami N, Kanzaki T, Kanekura T, Utsunomiya A: Therapeutic Efficacy of Etrretinate on Cutaneous-type Adult T-cell Leukemia-Lymphoma, *Acta Derm Venereol*, 2019; 99: 774–776.
- 248) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240718002/750315000_22800AMX00025000_A100_1.pdf.
- 249) Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al: Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002, *J Clin Oncol*, 2016; 34: 4086–4093.
- 250) Utsunomiya A, Izutsu K, Jo T, et al: Oral histone deacetylase inhibitor tucidinostat (HBI-8000) in patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma: Phase IIb results, *Cancer Sci*, 2022; 113: 2778–2787.
- 251) Izutsu K, Makita S, Nosaka K, et al: An open-label, single-arm phase 2 trial of valemetostat for relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma, *Blood*, 2023; 141: 1159–1168.
- 252) Ishida T, Joh T, Uike N, et al: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study, *J Clin Oncol*, 2012; 30: 837–842.
- 253) Ishida T, Jo T, Takemoto S, et al: Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a randomized phase II study, *Br J Haematol*, 2015; 169: 672–682.
- 254) 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.
- 255) 江副彩乃, 幸田久平, 平山泰生ほか: 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, *癌と化療*, 1995; 22: 547–552.
- 256) 付 新佳, 又野禎也, 網谷茂樹ほか: 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用量 Etoposide の有効性, *癌と化療*, 2001; 28: 1269–1272.
- 257) Sawada Y, Shimauchi T, Yamaguchi T, et al: Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement, *Leuk Lymphoma*, 2013; 54: 520–527.
- 258) 馬場千晶, 川畑 久, 片平充彦, 神崎 保: Sobuzoxane (MST-16) が著効を奏した ATL の 1 例, *Skin Cancer*, 2003; 18: 193–197.
- 259) 酒井 力, 室谷典義: CHOP 療法が無効で Sobuzoxane 単独が奏効し寛解になった血液透析患者に発症した成人 T 細胞白血病・リンパ腫, *癌と化療*, 2010; 37: 347–350.
- 260) 今中愛子, 藤川奈穂, 白山純実, 三井秀紀, 八幡陽子: ソブゾキサンによって消退した成人 T 細胞白血病/リンパ腫の皮膚浸潤, *皮膚臨床*, 2010; 52: 889–892.
- 261) 松尾敦子, 緒方亜紀, 水足謙介, 彌永和宏, 城野昌義: 19 年間にわたり治療・経過観察できた慢性型 ATLL の 1 例, *西日皮*, 2014; 76: 115–120.
- 262) van Maldegem F, van Dijk R, Wormhoudt TA, et al: The majority of cutaneous marginal zone B-cell lymphomas expresses class-switched immunoglobulins and develops in a T-helper type 2 inflammatory environment, *Blood*, 2008; 112: 3355–3361.
- 263) Edinger JT, Kant JA, Swerdlow SH: Cutaneous marginal zone lymphomas have distinctive features and include 2 subsets, *Am J Surg Pathol*, 2010; 34: 1830–1841.
- 264) Carlsen ED, Swerdlow SH, Cook JR, Gibson SE: Class-switched primary cutaneous marginal zone lymphomas are frequently IgG4-positive and have features distinct from IgM-positive cases, *Am J Surg Pathol*, 2019; 43: 1403–1412.
- 265) Fernandez-Flores A: Is there a narrow connection between the two subsets of cutaneous MALT lymphomas and the dynamics of the follicle? *Am J Dermatopathol*, 2013; 35: 283–284.
- 266) Brenner I, Roth S, Puppe B, Wobser M, Rosenwald A, Geissinger E: Primary cutaneous marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation show frequent IgG4 expression, *Mod Pathol*, 2013; 26: 1568–1576.
- 267) Mitteldorf C, Kempf W: Cutaneous pseudolymphoma- A review on the spectrum and a proposal for a new classification, *J Cutan Pathol*, 2020; 47: 76–97.
- 268) Maurus K, Appenzeller S, Roth S, et al: Panel sequencing shows recurrent genetic FAS alterations in primary

- cutaneous marginal zone lymphoma, *J Invest Dermatol*, 2018; 138: 1573–1581.
- 269) Szablewski V, Ingen-Housz-Oro S, Baia M, Delfau-Larue MH, Copie-Bergman C, Ortonne N: Primary cutaneous follicle center lymphomas expressing BCL2 protein frequently harbor BCL2 gene break and may present 1p36 deletion: a study of 20 cases, *Am J Surg Pathol*, 2016; 40: 127–136.
- 270) Schrader A, Jansen P, Vermeer M, Kleiverda J, Vermaat J, Willemze R: High Incidence and Clinical Significance of MYC Rearrangements in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, *Am J Surg Pathol*, 2018; 42: 1488–1494.
- 271) Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L, et al: Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma, *Mod Pathol*, 2014; 27: 402–411.
- 272) Menguy S, Gros A, Pharm-Ledard A, et al: MYD88 somatic mutation is a diagnostic criterion in primary cutaneous large B-cell lymphoma, *J Invest Dermatol*, 2016; 136: 1741–1744.
- 273) Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al: European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendation for the management of cutaneous B-cell lymphomas, *Blood*, 2008; 112: 1600–1609.
- 274) Senff NJ, Hoefnagel JJ, Keelis KJ, et al: Result of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1520–1526.
- 275) Gauci ML, Quero L, Ram-Wolff C, et al: Outcomes of radiation therapy of indolent cutaneous B-cell lymphomas and literature review, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32: 1668–1673.
- 276) Goyal A, Carter JB, Pashtan I, et al: Very low-dose versus standard dose radiation therapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: A retrospective study, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 408–410.
- 277) Parbhakar S, Cin AD: Primary cutaneous B-cell lymphoma: Role of surgery, *Can J Plast Surg*, 2011; 19: e12–e14.
- 278) Gellrich S, Muche JM, Wilks A, et al: Systemic eight-cycle anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas – an applicational observation, *Br J Dermatol*, 2005; 153: 167–173.
- 279) Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al: Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59: 953–957.
- 280) Valencak J, Weihsenberger F, Rappersberger K, et al: Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients, *Ann Oncol*, 2009; 20: 326–330.
- 281) Quéreux G, Brocard A, Peuvrel L, Nguyen JM, Knol AC, Dréno B: Systemic rituximab in multifocal primary cutaneous follicle center lymphoma, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 562–567.
- 282) Brandenburg A, Humme D, Terhorst D, Gellrich S, Sterry W, Beyer M: Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas, *Br J Dermatol*, 2013; 169: 1126–1132.
- 283) Porkert S, Mai P, Jonak C, et al: Long-term therapeutic success of intravenous rituximab in 26 patients with indolent primary cutaneous B-cell lymphoma, *Acta Derm Venereol*, 2021; 101: adv00383.
- 284) Perry A, Vincent BJ, Parker SR: Intralesional corticosteroid therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 223–225.
- 285) Kerl K, Prins C, Saurat JH, French LE: Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases, *Br J Dermatol*, 2006; 155: 1197–1200.
- 286) Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez LI, et al: Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 174–179.
- 287) Eberle FC, Holstein J, Scheu A, et al: Intralesional anti-CD20 antibody for low-grade primary cutaneous B-cell lymphoma: Adverse reactions correlate with favorable clinical outcome, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2017; 15: 319–323.
- 288) Chirico A, Henderson Berg MH, Roberge D, Pehr K: Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphoma, *Br J Dermatol*, 2021; 184: 354–356.
- 289) Menzer C, Rendon A, Hassel JC: Treatment of indolent cutaneous B-cell lymphoma with intralesional or intravenous rituximab, *Cancers (Basel)*, 2022; 14: 4787.
- 290) Cozzio A, Kempf W, Schmid-Meyer R, et al: Intralesional low-dose interferon α 2a therapy for primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma, *Leuk Lymphoma*, 2006; 47: 865–869.
- 291) Vandersee S, Terhorst D, Humme D, Beyer M: Treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas with subcutaneous interferon- α , *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70: 709–715.
- 292) Hwang S, Johnson A, Fabbro S, et al: Topical imiquimod monotherapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: A single-institution experience, *Br J Dermatol*, 2020; 183: 386–387.
- 293) Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma, *J Clin Oncol*, 2019; 37: 1188–1199.
- 294) Dummer R, Eichmüller S, Gellrich S, et al: Phase II clinical trial of intratumoral application of TG1042 (Adenovi-

- rus-interferon- γ) in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma and multilesional cutaneous B-cell lymphoma, *Mol Ther*, 2010; 18: 1244–1247.
- 295) Dummer R, Hassel JC, Fellenberg F, et al: Adenovirus-mediated intralesional interferon- γ gene transfer induces tumor regression in cutaneous lymphomas, *Blood*, 2004; 104: 1631–1638.
- 296) Dreno B, Urosevic-Majwald M, Kim Y, et al: TG1042 (Adenovirus-interferon- γ) in primary cutaneous B-cell lymphomas: A Phase II clinical trial, *PLoS One*, 2014; 9: e83670.
- 297) Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1144–1150.
- 298) Grange F, Maubec E, Bagot M, et al: Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab, *Arch Dermatol*, 2009; 145: 329–330.
- 299) Grange F, Joly P, Barbe C, et al: Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France, *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 535–541.
- 300) Kraft RM, Ansell SM, Villasboas JC, et al: Outcomes in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, *Hematol Oncol*, 2021; 39: 658–663.
- 301) Pulini S, Rupoli S, Goteri G, et al: Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the commonly used therapies, *Eur J Haematol*, 2009; 82: 184–193.
- 302) Fabbri A, Cencini E, Alterini R, et al: Rituximab plus liposomal pegylated doxorubicin in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas, *Eur J Haematol*, 2014; 93: 129–136.
- 303) Beylot-Barry M, Mermin D, Maillard A, et al: A single-arm phase II trial of lenalidomide in relapsing or refractory primary cutaneous large B-cell lymphoma leg-type, *J Invest Dermatol*, 2018; 138: 1982–1989.
- 304) Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al: Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma, *Nat Med*, 2015; 21: 922–926.
- 305) Gupta E, Accurso J, Sluzevich J, Menke DM, Tun HW: Excellent outcome of immunomodulation or Bruton's tyrosine kinase inhibition in highly refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, *Rare Tumors*, 2015; 7: 6067.
- 306) Fox LC, Yannakou CK, Ryland G, et al: Molecular mechanisms of disease progression in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type during ibrutinib therapy, *Int J Mol Sci*, 2018; 19: 1758.
- 307) Al-Obaidei A, Parker NA, Choucair K, Lalic D, Truong P: Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: A case report, *Cureus*, 2020; 12: e8651.
- 308) Deng AL, Kim YR, Lichtenstein EA, O'Connor OA, Deng C: Combination of ibrutinib and chemotherapy produced a durable remission in multiply relapsed diffuse large B-cell lymphoma leg type with mutant MYD88 and wildtype CD79, *Haematologica*, 2017; 102: e275–e277.
- 309) Moore DC, Soni AC, Hu B, et al: Rituximab, lenalidomide, and ibrutinib in relapsed/refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, *Br J Haematol*, 2022; 196: e30–e33.
- 310) Walter HS, Trethewey CS, Ahearne MJ, et al: Successful treatment of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg type with single-agent venetoclax, *JCO Precis Oncol*, 2019; 3: 1–5.
- 311) Di Raimondo C, Abdulla RF, Zain J, Querfeld C, Rosen ST: Rituximab, lenalidomide and pembrolizumab in refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, *Br J Haematol*, 2019; 187: e79–e82.
- 312) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, *Blood*, 2016; 127: 2375–2390.
- 313) Alberti-Violetti S, Torres-Cabala CA, Talpur R, et al: Clinicopathological and molecular study of primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, *J Cutan Pathol*, 2016; 43: 1121–1130.
- 314) Rodriguez Pinilla SM, Roncador G, Rodriguez-Peralto JL, et al: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma expresses follicular T-cell markers, *Am J Surg Pathol*, 2009; 33: 81–90.
- 315) Cetinözman F, Jansen PM, Willemze R: Expression of programmed death-1 in primary cutaneous CD4-positive small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma, cutaneous pseudo-T-cell lymphoma, and other types of cutaneous T-cell lymphoma, *Am J Surg Pathol*, 2012; 36: 109–116.
- 316) Garcia-Herrera A, Colomo L, Camós M, et al: Primary cutaneous small/medium CD4 positive T-cell lymphomas: A heterogeneous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome, *J Clin Oncol*, 2008; 26: 3364–3371.
- 317) Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, et al: Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior, *Am J Pathol*, 1999; 155: 483–492.
- 318) Robson A, Assaf C, Bagot M, et al: Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop, *Histopathology*, 2015; 67: 425–441.
- 319) Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al: Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma, *Blood*, 2003; 101: 3407–3412.
- 320) Rodríguez-Pinilla SM, Ortiz-Romero PL, Monsalvez V, et al: TCR- γ expression in primary cutaneous T-cell lymphomas, *Am J Surg Pathol*, 2013; 37: 375–384.
- 321) Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L: The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phe-

- notype and T-cell clonality, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 881-886.
- 322) Guitart J, Weisenburger DD, Subtil A, et al: Cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphomas: a spectrum of presentations with overlap with other cytotoxic lymphomas, *Am J Surg Pathol*, 2012; 36: 1656-1665.
- 323) Merrill ED, Agbay R, Miranda RN, et al: Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas Showing Gamma-Delta ($\gamma\delta$) Phenotype and Predominantly Epidermotropic Pattern are Clinicopathologically Distinct From Classic Primary Cutaneous $\gamma\delta$ T-Cell Lymphomas, *Am J Surg Pathol*, 2017; 41: 204-215.
- 324) Petrella T, Maubec E, Cornillet-Lefebvre P, et al: Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*, 2007; 31: 1887-1892.
- 325) Greenblatt D, Ally M, Child F, et al: Indolent CD8 (+) lymphoid proliferation of acral sites: a clinicopathologic study of six patients with some atypical features, *J Cutan Pathol*, 2013; 40: 248-258.
- 326) Kluk J, Kai A, Koch D, et al: Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of acral sites: three further cases of a rare entity and an update on a unique patient, *J Cutan Pathol*, 2016; 43: 125-136.
- 327) Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, et al: Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients, *Blood*, 2003; 102: 2213-2219.
- 328) Tolkachjov SN, Weenig RH, Comfere NI: Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A single-center prognostic analysis, *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75: 992-999.
- 329) Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES: EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression, *Am J Surg Pathol*, 2010; 34: 405-417.
- 330) Bunn B, van Heerden W: EBV-positive mucocutaneous ulcer of the oral cavity associated with HIV/AIDS, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015; 120: 725-732.
- 331) Oono T, Arata J, Masuda T, Ohtsuki Y: Coexistence of Hydroa Vacciniforme and Malignant Lymphoma, *Arch Dermatol*, 1986; 122: 1306-1309.
- 332) Cho KH, Kim CW, Lee DY, Sohn SJ, Kim DW, Chung JH: An Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative lesion of the skin presenting as recurrent necrotic papulovesicles of the face, *Br J Dermatol*, 1996; 134: 791-796.
- 333) Magana M, Sanguenza P, Gil-Beristain J, et al: Angiocentric cutaneous T-cell lymphoma of childhood (hydroa-like lymphoma): A distinctive type of cutaneous T-cell lymphoma, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 574-579.
- 334) Iwatsuki K, Xu Z, Takata M, et al: The association of latent Epstein-Barr virus infection with hydroa vacciniforme, *Br J Dermatol*, 1999; 140: 715-721.
- 335) Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, et al: Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 587-595.
- 336) Hirai Y, Yamamoto T, Kimura H, et al: Hydroa Vacciniforme Is Associated with Increased Numbers of Epstein-Barr Virus-Infected $\gamma\delta$ T Cells, *J Invest Dermatol*, 2012; 132: 1401-1408.
- 337) Iwatsuki K, Miyake T, Hirai Y, et al: Hydroa vacciniforme: a distinctive form of Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorders, *Eur J Dermatol*, 2019; 29: 21-28.
- 338) Cohen JL, Iwatsuki K, Ko YH, et al: Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting, *Leuk Lymphoma*, 2020; 61: 808-819.
- 339) Hirai Y, Asada H, Hamada T, et al: Diagnostic and disease severity determination criteria for hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorders and severe mosquito bite allergy, *J Dermatol*, 2023; 50: e198-e205.
- 340) Yamaguchi M, Miyazaki K: Current treatment approaches for NK/T-cell lymphoma, *J Clin Exp Hematop*, 2017; 57: 98-108.
- 341) Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, Nagato T, Kumai T: Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Basic Science and Clinical Progress, *Front Pediatr*, 2019; 7: 141.
- 342) Ahn HK, Suh C, Chuang SS, et al: Extranodal natural killer/T-cell lymphoma from skin or soft tissue: suggestion of treatment from multinational retrospective analysis, *Ann Oncol*, 2012; 23: 2703-2707.
- 343) Lee WJ, Jung JM, Won CH, et al: Cutaneous extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a comparative clinicopathologic and survival outcome analysis of 45 cases according to the primary tumor site, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70: 1002-1009.
- 344) Jiang L, Li P, Quan Q, Chen P, Qiu H, Zhang B: Cutaneous extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: A comprehensive clinical features and outcomes analysis of 71 cases, *Leuk Res*, 2020; 88: 106284.
- 345) Wu CC, Takahashi E, Asano N, et al: Primary cutaneous NK/T-cell lymphoma of nasal type: an age-related lymphoproliferative disease? *Hum Pathol*, 2017; 68: 61-68.
- 346) Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M: Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, *Blood*, 2018; 131: 2528-2540.
- 347) Karamova AE, Verbenko DA, Vorontsova AA, et al: Effect of PUVA and NB-UVB Therapy on the Skin Cytokine Profile in Patients with Mycosis Fungoides, *J Oncol*, 2022; 2022: 3149293.
- 348) Phan K, Ramachandran V, Fassihi H, Sebaratnam DF: Comparison of Narrowband UV-B With Psoralen-UV-A Phototherapy for Patients With Early-Stage Mycosis Fungoides: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Dermatol*, 2019; 155: 335-341.
- 349) Zemheri IE, Ozkanli SS, Zindanci I, Senol S, Akbulak O, Topaloglu Demir F: PUVA phototherapy-induced sec-

- ondary amyloidosis in patients with mycosis fungoides: a rare adverse effect of phototherapy, *Turk J Med Sci*, 2014; 44: 89–94.
- 350) El-Mofty M, Mostafa WZ, Bosseila M, et al: A large scale analytical study on efficacy of different photo (chemo) therapeutic modalities in the treatment of psoriasis, vitiligo and mycosis fungoides, *Dermatol Ther*, 2010; 23: 428–434.
- 351) Nikolaou V, Sachlas A, Papadavid E, et al: Phototherapy as a first-line treatment for early-stage mycosis fungoides: The results of a large retrospective analysis, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2018; 34: 307–313.
- 352) Amitay-Laish I, Prag-Naveh H, Dalal A, Pavlovsky L, Feinmesser M, Hodak E: Treatment of Early Folliculotropic Mycosis Fungoides with Special Focus on Psoralen plus Ultraviolet A, *Acta Derm Venereol*, 2018; 98: 951–955.
- 353) Rattanakaemakorn P, Ploydaeng M, Udompanich S, Thadanipon K, Rutnin S, Rajatanavin N: Phototherapy as a treatment of early-stage mycosis fungoides and predictive factors for disease recurrence: A 17-year retrospective study, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2021; 87: 645–650.
- 354) Zengarini C, Baruffaldi G, Piraccini BM, et al: Nb-UVB and PUVA therapy in treating early stages of Mycosis Fungoides: A single-center cross-sectional study, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2023; 39: 435–440.
- 355) Laws PM, Shear NH, Pope E: Childhood mycosis fungoides: experience of 28 patients and response to phototherapy, *Pediatr Dermatol*, 2014; 31: 459–464.
- 356) Bulur I, Erdogan HK, Aksu AE, Karapinar T, Saracoglu ZN: The efficacy and safety of phototherapy in geriatric patients: a retrospective study, *An Bras Dermatol*, 2018; 93: 33–38.
- 357) Pattamadilok B, Poomputsar T: A retrospective, descriptive study of patients with Mycosis fungoides treated by phototherapy (oral PUVA, NB-UVB) with a twice-weekly regimen at the Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand, with an experiential timeline of 13 years, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021; 37: 49–55.
- 358) van Santen S, van Doorn R, Neelis KJ, et al: Recommendations for treatment in folliculotropic mycosis fungoides: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group, *Br J Dermatol*, 2017; 177: 223–228.
- 359) Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-E-Silva M: Hypopigmented mycosis fungoides: a 20-case retrospective series, *Int J Dermatol*, 2018; 57: 306–312.
- 360) Morita A, Tateishi C, Ikumi K, et al: Comparison of the Efficacy and Safety of Bexarotene and Photo (Chemo) Therapy Combination Therapy and Bexarotene Monotherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma, *Dermatol Ther*, 2022; 12: 615–629.
- 361) Fujimura T, Sato Y, Tanita K, et al: Case series of cutaneous T-cell lymphomas treated with bexarotene-based therapy, *J Dermatol*, 2020; 47: 636–640.
- 362) Hamada T, Morita A, Suga H, et al: Safety and efficacy of bexarotene for Japanese patients with cutaneous T-cell lymphoma: Real-world experience from post-marketing surveillance, *J Dermatol*, 2022; 49: 253–262.
- 363) Papadavid E, Antoniou C, Nikolaou V, et al: Safety and efficacy of low-dose bexarotene and PUVA in the treatment of patients with mycosis fungoides, *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9: 169–173.
- 364) Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, et al: Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome, *Br J Dermatol*, 2009; 160: 1299–1307.
- 365) Väkevä L, Ranki A, Hahtola S: Ten-year experience of bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma in Finland, *Acta Derm Venereol*, 2012; 92: 258–263.
- 366) Quéreux G, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, Knol AC, Dréno B: Bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma: third retrospective study of long-term cohort and review of the literature, *Expert Opin Pharmacother*, 2013; 14: 1711–1721.
- 367) Rouanet J, Joulie I, Lambert C, D'incan M: Real-life use of bexarotene for T-cell cutaneous lymphoma management: Efficacy and tolerance with low dose, *Acta Derm Venereol*, 2022; 102: adv00746.
- 368) Scarisbrick JJ, Morris S, Azurdia R, et al: U.K. consensus statement on safe clinical prescribing of bexarotene for patients with cutaneous T-cell lymphoma, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 192–200.
- 369) Beylot-Barry M, Quereux G, Nardin C, et al: Effectiveness of mogamulizumab in patients with Mycosis Fungoides or Sézary syndrome: A multicentre, retrospective, real-world French study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37: 1777–1784.
- 370) Blackmon AL, Pinter-Brown L: Spotlight on Mogamulizumab-Kpkc for Use in Adults with Relapsed or Refractory Mycosis Fungoides or Sézary Syndrome: Efficacy, Safety, and Patient Selection, *Drug Des Devel Ther*, 2020; 14: 3747–3754.
- 371) Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R: Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis, *J Clin Oncol*, 2015; 33: 3759–3765.
- 372) Henderson Berg MH, Davison K, Popradi G: Real-world effectiveness of brentuximab vedotin in the treatment of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a single-centre retrospective review, *Br J Dermatol*, 2022; 186: 379–381.
- 373) Muniesa C, Gallardo F, García-Doval I, et al: Brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37: 57–64.
- 374) Stranzenbach R, Stadler R: Combination of brentuximab-vedotin with skin-directed therapies extends the time to the next therapeutic line in patients with cutaneous T-cell lymphoma, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021; 19:

- 383-388.
- 375) Papadavid E, Kapniari E, Pappa V, et al: Multicentric EORTC retrospective study shows efficacy of brentuximab vedotin in patients who have mycosis fungoides and Sézary syndrome with variable CD30 positivity, *Br J Dermatol*, 2021; 185: 1035-1044.
- 376) Horwitz SM, Scarisbrick JJ, Dummer R, et al: Randomized phase 3 ALCANZA study of brentuximab vedotin vs physician's choice in cutaneous T-cell lymphoma: final data, *Blood Adv*, 2021; 5: 5098-5106.
- 377) Jouandet M, Nakouri I, Nadin L, et al: Impact of Mogamulizumab in Real-Life Advanced Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Multicentric Retrospective Cohort Study, *Cancers (Basel)*, 2022; 14: 1659.
- 378) Harrison C, Young J, Navi D, et al: Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 81: e651-e657.
- 379) Lindahl LM, Kamstrup MR, Petersen PM, et al: Total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: a nationwide cohort study from Denmark, *Acta Oncol*, 2011; 50: 1199-1205.
- 380) Kroeger K, Elsayad K, Moustakis C, et al: Low-dose total skin electron beam therapy for cutaneous lymphoma: Minimal risk of acute toxicities, *Strahlenther Onkol*, 2017; 193: 1024-1030.
- 381) Piotrowski T, Fundowicz M, Pawlaczyk M: Total Skin Electron Beam Therapy with Rotary Dual Technique as Palliative Treatment for Mycosis Fungoides, *In Vivo*, 2018; 32: 517-522.
- 382) Taverniers A, Du-Thanh A, Charissoux M, et al: Low-vs. Middle-dose Total Skin Electron Beam Therapy for Mycosis Fungoides: An Efficiency-based Retrospective Survey of Skin Response, *Acta Derm Venereol*, 2019; 99: 544-550.
- 383) Dault JB, Slade AN, Zhao S, et al: Comparison of low-dose and standard-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides, *Leuk Lymphoma*, 2019; 60: 2334-2336.
- 384) Elsayad K, Kroeger K, Greve B, et al: Low-dose total skin electron beam therapy: Quality of life improvement and clinical impact of maintenance and adjuvant treatment in patients with mycosis fungoides or Sezary syndrome, *Strahlenther Onkol*, 2020; 196: 77-84.
- 385) Canu D, Pham-Ledard A, Ouhabache N, et al: Changes in total skin electron beam therapy modalities for mycosis fungoides: A single-centre study, *Ann Dermatol Venereol*, 2022; 149: 180-184.
- 386) Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, et al: Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 286-292.
- 387) Grandi V, Simontacchi G, Grassi T, et al: Short-term efficacy and safety of total skin electron beam therapy in mycosis fungoides: Systematic review and meta-analysis, *Dermatol Ther*, 2022; 35: e15840.
- 388) Duvic M, Donato M, Dabaja B, et al: Total skin electron beam and non-myceloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome, *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2365-2372.
- 389) Delioukina M, Zain J, Palmer JM, Tsai N, Thomas S, Forman S: Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine-melphalan conditioning for treatment of mature T-cell lymphomas, *Bone Marrow Transplant*, 2012; 47: 65-72.
- 390) Hosing C, Bassett R, Dabaja B, et al: Allogeneic stem-cell transplantation in patients with cutaneous lymphoma: updated results from a single institution, *Ann Oncol*, 2015; 26: 2490-2495.
- 391) Isufi I, Seropian S, Gowda L, et al: Outcomes for allogeneic stem cell transplantation in refractory mycosis fungoides and primary cutaneous gamma Delta T cell lymphomas, *Leuk Lymphoma*, 2020; 61: 2955-2961.
- 392) Cengiz Seval G, Sahin U, Bozdog SC, et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for heavily pre-treated patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome, *Dermatol Ther*, 2022; 35: e15447.
- 393) Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, et al: Evaluation of treatment results in multifocal primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group, *Br J Dermatol*, 2018; 179: 724-731.
- 394) Park JB, Yang MH, Kwon DI, et al: Low-dose Methotrexate Treatment for Solitary or Localized Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Long-term Follow-up Study, *Acta Derm Venereol*, 2020; 100: adv00069.
- 395) 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: 1159-1160.
- 396) 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: 673-677.
- 397) Olszewska-Szopa M, Sobas M, Laribi K, et al: Primary cutaneous indolent B-cell lymphomas - a retrospective multicenter analysis and a review of literature, *Acta Oncol*, 2021; 60: 1361-1368.
- 398) Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, et al: Combination therapy with rituximab and intravenous or oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type, *Cancer*, 2009; 115: 5210-5217.
- 399) Muniesa C, Domingo-Domenech E, Fornons-Servent R, et al: Systemic rituximab for the treatment of the indolent forms of primary cutaneous B-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83: 1535-1538.
- 400) Kim MJ, Hong ME, Maeng CH, et al: Clinical features and treatment outcomes of primary cutaneous B-cell lymphoma: a single-center analysis in South Korea, *Int J*

- Hematol, 2015; 101: 273-278.
- 401) Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al: Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy, J Clin Oncol, 2017; 35: 1905-1912.
- 402) Fenot M, Quereux G, Brocard A, Renaut JJ, Dreno B: Rituximab for primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-leg type, Eur J Dermatol, 2010; 20: 753-757.
- 403) 神野泰輔, 濱田利久, 山下珠代, 野村隼人, 岩月啓氏: 原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・下肢型の臨床学的特徴, 皮膚臨床, 2019; 61: 489-492.