

マルホ皮膚科セミナー

2019年1月3日放送

「第117回日本皮膚科学会総会 ⑫ 教育講演35-1

菌状息肉症 最新の治療と将来の展望」

福島県立医科大学 皮膚科
准教授 大塚 幹夫

本日は菌状息肉症・セザリール症候群等の皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）の最新の治療および近い将来の展望についてお話しします。

CTCL 治療の概略

CTCL の治療は大きく分けて皮膚病変に対して直接行う局所療法、いわゆる”skin directed therapy” と全身療法に分けられます（図1）。局所療法は外用ステロイドや光線療法、放射線療法等であり（図2）、全身療法には抗がん剤や分子標的薬、抗体治療薬やインターフェロンなどが挙げられます（図3）。これらの治療法を個々の病変の状態や病期によってうまく使分けることにより、病勢をコントロールし患者のQOLを保つことに治療の主眼が置かれます（表1）。本日は全身療法に絞って、現在承認されている薬剤の効果、副作用、適応、および将来的に実臨床への使用が期待される薬剤について紹介します。

図1 菌状息肉症/セザリール症候群に対する治療戦略

1. Skin directed therapy：外用療法,紫外線療法, 局所放射線療法, (切除)
2. Systemic therapy: BRM,抗がん剤,分子標的薬、抗体薬
3. 同種幹細胞移植

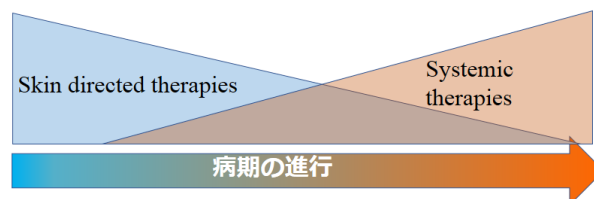


図2 菌状息肉症/セザリ-症候群に対する局所療法

NCCN guideline: T-cell lymphomas, version 4, 2018より改変

Limited/localized skin involvement (Stage IA)

Topical corticosteroid
 Phototherapy (UVB, NB-UVB for patch /thin plaques, PUVA for thicker plaques)
 Local radiation (8-12 Gy, 24-30Gy for unifocal presentation)
 Topical chemotherapy (mechlorethamine: nitrogen mustard)
 Topical retinoids (bexarotene, tazarotene)
 Topical imiquimod

Generalized skin involvement (Stage IB, IIA)

Topical corticosteroids
 Topical chemotherapy (mechlorethamine)
 Phototherapy (UVB, NB-UVA for patch /thin plaques, PUVA for thicker plaques)
 Total skin electron beam therapy*

*本邦で皮膚リンパ腫に適応あり
 *本邦で適応なし、または実施可能施設に限られる#

図3 菌状息肉症/セザリ-症候群に対する全身療法

NCCN guideline: T-cell lymphomas, version 4, 2018より改変

Category A

Retinoids(bexarotene, ATLA, isotretinoin, acitretin)
 Interferon-alpha, -gamma
 HDAC inhibitor(vorinostat, romidepsin)
 Extracorporeal photopheresis
 Methotrexate (<100mg q week)
 Brentuximab vedotin

Category C

Gencitabine
 Low- or standard-dose pralatrexate
 Bortezomib
 Brentuximab vedotin
 Liposomal doxorubicin
 Romidepsin

Category B

Preferred therapy
 Brentuximab vedotin
 Gencitabine
 Liposomal doxorubicin
 Low-dose pralatrexate
Other therapy
 Chlorambucil
 Etoposide
 Cyclophosphamide
 Temozolomide
 Methotrexate (>100mg q week)
 Pembrolizumab
 Bortezomib

*本邦で皮膚リンパ腫に適応あり
 *本邦で造血器系腫瘍に適応あり
 *本邦で適応なし

Combination therapies

Skin-directed + systemic
 Phototherapy + retinoid
 Phototherapy + IFN
 Phototherapy + photopheresis
 TSEBT + photopheresis

Systemic + systemic

Retinoid + IFN
 Photopheresis + retinoid
 Photopheresis + IFN
 Photopheresis + retinoid + IFN

全身療法の現状

2010年までは全身療法薬の選択肢が少なく、インターフェロンγ、エトポシドやメトトレキサート等の単剤化学療法、CHOP療法などの多剤併用化学療法が選択されてきました。最近になり、本邦でもHDAC阻害薬であるボリノスタット、CCR4抗体のモガムリズマブ、レチノイド化合物のベキサロテンなどの新規全身療法薬が相次いで承認されました。

1) インターフェロン

海外ではインターフェロンαが主流であり、少し古いデータですが、1989年のOlsenらの報告では病期IAからIVAまでの菌状息肉症に対して300万IU/日の低用量で奏効率が38%、3600万IU/日の高用量では79%と高い奏効率が示されています。3600万IU/日はかなり高率に副作用(AE)を生じるため、耐用量は900万IU/日くらいと報告されています。本邦で適応があるインターフェロンγについては、少数の患者に対する臨床試験が主体ですが、海外のデータではIB-IVB期の患者に対して200万から400万IU/日の投与で奏効率31%との結果が示されています。本邦での第2相試験では約半数の患者がIB期であり主に早期の患者が対象となっていますが、奏効率73%であり、早期の患者に対しては高い有効性が期待できます。

2) ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬

最近承認された新規薬剤としてはまずボリノスタットが挙げられます。ボリノスタットはヒストンの脱アセチル化阻害によりクロマチンが伸展している状態を保ち、遺伝子

表1 菌状息肉症/セザリ-症候群の病期別治療選択

NCCN guideline: T-cell lymphomas, version 4, 2018より改変(一部簡略化)

Stage	1st line	2nd line
IA	Skin directed therapy (+/- RT)	
IB/IIA	Skin directed therapy (+/- RT)	Category A Bexarotene, IFN-γ, vorinostat, Methotrexate (<100mg q week)
IIB	Limited tumors: Category A +/- RT Generalized tumors: Category A-C +/- RT	Polychemotherapy Clinical trial Allogenic HCT
III	B0: SDT +/- RT B1: Category A +/- STD	Combination therapies Skin-directed + systemic Phototherapy + retinoid Phototherapy + IFN
IV	Non-Sezary: Category A or B or polychemotherapy Sezary: Category A or combination therapies	Polychemotherapy Clinical trial Allogenic HCT

SDT: skin directed therapy, HCT: hematopoietic cell transplantation

の転写を調節します。実際の作用機序は不明な点が多いですが、細胞増殖に関連する遺伝子の発現抑制、アポトーシスの誘導、血管新生の抑制や進行期 CTCL で見られる Th2 優位の環境を Th1 優位にする可能性が指摘されています。CTCL に対するボリノスタットの大規模臨床試験はこれまで 2 報報告されており、いずれも早期から進行期までほぼ同様に奏効率約 30%と報告されています。完全寛解は少なく、進行までの期間の中央値は 6 か月未満と報告されています。ボリノスタットは骨髄での巨核球の成熟抑制により、投与開始早期に血小板減少が高頻度に生じますが、中止後速やかに回復し再投与可能です。また深部静脈血栓症が約 5%に認められており、脱水症が生じやすいこともあり、注意が必要です。ボリノスタットは FDA では 2006 年に承認されていますが、欧州では未承認です。

3) レチノイド

ベキサロテンは本邦では 2016 年に承認された新しい薬剤ですが、FDA では 1999 年、欧州では 2001 年に承認されており、海外では長い使用歴のある薬剤です。ベキサロテンの作用機序はボリノスタット同様に解明されていない点が多くありますが、細胞増殖の停止やアポトーシス誘導、血管新生の抑制などが考えられています。奏効率は海外第 2 相試験では病期 IIA までの早期患者では 53%、IIB 以上の進行期患者に対しても 44%と進行期患者に対しても良好な結果が示されています。ベキサロテンは即効性がある薬剤ではなく、奏効までに 4 - 8 週要します。甲状腺機能低下症や脂質異常症はほぼ必発であり、甲状腺ホルモンの補充や高脂血症薬の併用が必要です。

ベキサロテンは紫外線療法やインターフェロンと安全性の問題なく併用可能ですが、ベキサロテン単独と有効性の差はあまりないとされています。In vitro ではボリノスタットとベキサロテンは相乗的に作用する可能性が報告されていますが、両者の併用を検討した報告では、常用量での併用は困難であり減量が必要とされています。

4) CCR4 抗体

抗体療法薬ではまず 2014 年に CCR4 抗体であるモガムリズマブが承認されています。CCR4 は Th2 細胞や制御性 T 細胞に発現されているケモカイン受容体であり、CTCL ではリンパ腫細胞の多くに発現されています。CCR4 陽性であるリンパ腫細胞に対して直接的な抗腫瘍効果を発揮すると同時に、制御性 T 細胞を排除することにより抗腫瘍免疫を亢進させる効果が期待できます。海外での CTCL に対する第 1/2 相試験では末梢血病変に対しては 90%以上と極めて良好な奏効率ですが、皮膚病変やリンパ節病変に対する奏効率は 25-50%であり、末梢血病変よりも効果が劣ります。なお、本剤は 2018 年 8 月に CTCL に対しては CCR4 の発現の有無に関わらず投与可能なように承認変更が行われました。

将来期待される治療

1) ブレンツキシマブ・ベドチン

ブレンツキシマブ・ベドチンは CD30 に対する抗体にモノメチルアウリスタチンという化学物質を結合させたものです。細胞表面の CD30 に結合してエンドサイトーシスで細胞質内に取り込まれたあと、モノメチルアウリスタチンが遊離します。モノメチルアウリスタチンは細胞分裂の際に必要な微小管の重合を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮します。FDA では 2011 年、本邦では 2014 年にホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫に対して承認されました。さまざまな臨床試験から、ホジキンリンパ腫に対しては奏効率 60-75%、完全寛解率 20-40%、全身性未分化大細胞リンパ腫に対しては奏効率 60-100%、完全奏効率 60-80%と、優れた治療効果が報告されています。菌状息肉症や原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫でも CD30 が発現していることが知られており、CD30 陽性細胞が 10%以上を占めるこれらの皮膚リンパ腫に対してもブレンツキシマブ・ベドチンの有効性が検討されました。患者数は 64 名と少ないものの、いずれの病型でも奏効率約 70%と良好な結果が得られています。FDA 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リンパ腫および CD30 陽性菌状息肉症に対しても承認されました。本邦でも CD30 陽性皮膚 T 細胞リンパ腫への投与例の報告が散見されるようになってきましたが、今後正式な皮膚リンパ腫への承認が待たれます。

2) デニロイキン・ディフティトックス

デニロイキン・ディフティトックスは IL-2 にジフテリア毒素を融合させたものであり、IL-2 受容体に結合後にジフテリア毒素が細胞内に取り込まれ、細胞傷害性を発揮します。IL-2 受容体の一部を構成する CD25 陽性 CTCL に対して 2008 年に FDA で承認されています。CD25 陽性細胞の比率が 25%を超える症例を対象とした臨床試験では奏効率 30-40%と報告されております。本邦でも CTCL を含む末梢性 T 細胞リンパ腫に対する臨床試験が進行しており、いずれ実地臨床で使用可能になることが期待されます。

おわりに

本日紹介したように、2011 年以降全身療法の選択肢は増えてきています。ただし、いずれの薬剤も奏効率は 30-50%であり、単独で長期にわたり効果を維持できるわけではありません。進行期の患者には全身療法と局所療法を組み合わせることが必要ですし、場合によっては全身療法どうしを併用または適宜切り替えながら継続していく必要があります(図 4)。患者の状態、リスクに合わせていかに安全に適した治療を行っていくか、最新の情報を catch up していく必要があります。

