

血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫に続発した 皮膚 T 細胞性リンパ腫に対し、vorinostat が奏功し長期寛解を得た 1 例

別宮 浩文 石橋 直子 原 朋子 尾崎 敬治 後藤 哲也

徳島赤十字病院 血液科

要 旨

70歳代男性。発熱、皮疹とリンパ節腫脹の精査目的に当院へ紹介となった。頸部リンパ節生検にて血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫と診断され、THP-COP 療法を開始した。治療開始直後は改善傾向にあったが、Day20頃から両側頸部リンパ節が再び増大傾向となった。VP16 (50mg) 内服に治療変更したところ状態は改善したが、2 コース目途中より四肢に浸潤の強い紅斑が多数出現した。皮膚生検で皮膚 T 細胞性リンパ腫と診断され、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫に続発した病変と考えられた。皮疹に対して紫外線照射を追加し、VP16内服を継続したが、5 コース目で再度皮疹が増悪してきたことから vorinostat (400mg) を導入した。その後皮疹はほぼ消失し、リンパ節腫脹の再燃も認めない。本来 vorinostat は腫瘍性病変には効果が乏しいとされているが、今回のように全身化学療法後に皮膚病変に対して用いる場合にはリンパ節病変の再燃を抑える維持療法としての効果も期待できると思われた。

キーワード：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫，リンパ腫，vorinostat

はじめに

近年、皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) に対する新たな治療戦略としてヒストン脱アセチル化酵素阻害剤である vorinostat が登場し、CTCL 治療の新たな選択肢として使用されるようになった。

今回我々は、血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫 (AITL) に合併した CTCL に対し vorinostat を使用し、良好な治療効果を得た症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：70歳代 男性

主 訴：発熱・皮疹

現病歴：2011年9月より38度台の発熱と皮疹が出現し、他院にてリケッチア感染症として治療されていたが、症状が再燃し当院へ紹介となった。リケッチア再感染として皮膚科入院の上、MINO+LVFX 投与を開始した。

現 症：意識清明，身長171cm，体重80kg，体温37.0℃，
血圧149/65mmHg，脈拍71/分，SpO₂ 95%

躯幹・四肢に米粒大までの軽度浸潤を触れる紅斑が多数あり，顔面・背部上方や前胸部では癒合してびまん性の紅斑となる (図1)。刺し口・掻痒はなし。両後頸部で表面平滑で弾性硬な1cm大リンパ節を複数個触知する。

呼吸音清，心雑音聴取せず。腹部は平坦，軟で腸蠕動音は弱く聴取，圧痛なし。四肢に浮腫はなし。

検査成績

一般検査成績を表1に示す。白血球数の増多，CRPの上昇があり炎症反応を認め，可溶性IL2レセプターが著明高値であった。Grade2の肝機能障害，腎機能障害がみられた。

入院後経過

リケッチア感染症として治療を開始していたが皮疹は拡大してきた (図2)。頸部リンパ節腫脹も目立っていたことから，悪性リンパ腫の可能性も疑われ，頸部から骨盤部でCTを撮影したところ顎下部・オトガイ・内深頸の他に腋下・縦隔・鼠径・腸管膜内リンパ節の腫大を認めた (図3)。診断目的に頸部よりリン



図1 写真(初診時)
 軀幹,四肢に浸潤を触れる紅斑を認める



図2 写真(入院7日目)

パ節生検を施行し, また上腕の皮膚からも生検を行った。

リンパ節の既存構造は破壊されていたが, 菊池病のような壊死はみられず, 高内皮細胞からなる静脈が樹

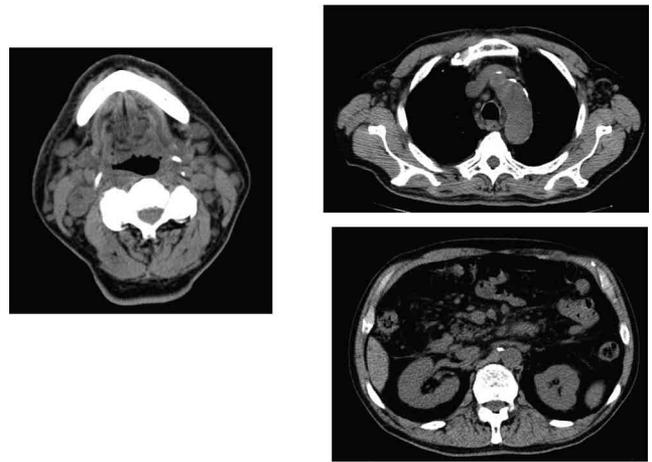


図3 CT
 頸部・オトガイ・内深頸の他に腋下・縦隔・鼠径・腸管内リンパ節の腫大を認める

脂状に発達しており, その周囲に clear cell を認めた。CD21の meshwork があり濾胞樹状細胞の増成があることから血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) と考えられた (図4)。同時に提出した皮膚生検組織では真皮に局限した異型な T 細胞の浸潤がみられたが, clear cell としての形態はあまりなく, CD21の meshwork も認めず, AITLとは異なる組織像であり皮膚 T 細胞リンパ腫 CTCL と診断した (図5)。

臨床経過を図6に示す。AITL に対し全身化学療法

表1 Laboratory findings (初診時)

| Urinalysis | | Blood chemistry | | Serological test | |
|------------------|--------------------------|-----------------|-------------|------------------|------------|
| Protein | — | T-bil | 0.5 mg/dL | CRP | 6.11 mg/dL |
| Sugar | — | AST | 110 U/L | sIL-2R | 9,240 U/mL |
| Occult blood | — | ALT | 81 U/L | β2-m | 6.6 μg/mL |
| Peripheral blood | | LDH | 382 U/L | Coagulation test | |
| RBC | 42.9×10 ⁴ /μL | Alb | 3.3 g/dL | PT | 13.3 sec |
| Hb | 12.8 g/dL | BUN | 34 mg/dL | APTT | 30.6 sec |
| Ht | 39.5 % | Cr | 1.56 mg/dL | fib | 305 mg/dL |
| Ret | 13 % | Na | 139 mEq/L | FDP | 7.3 μg/mL |
| WBC | 11,990 /μL | K | 4.2 mEq/L | | |
| neutro | 66.9 % | Cl | 103 mEq/L | | |
| eo | 1.3 % | | | | |
| ba | 0.5 % | BS | 121 mg/dL | | |
| mono | 9.6 % | HbA1c | 5.2 % (JDS) | | |
| ly | 21.7 % | | | | |
| Plt | 15.4×10 ⁴ /μL | | | | |

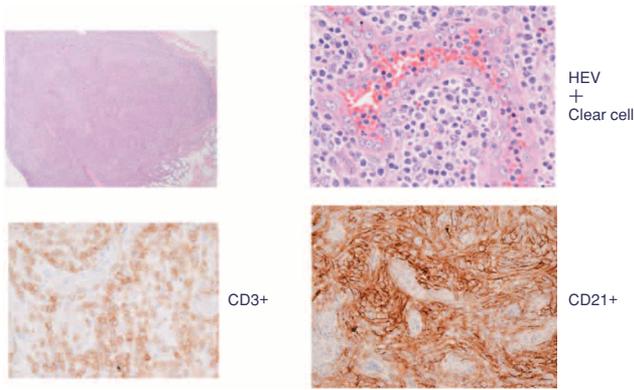


図4 リンパ節生検

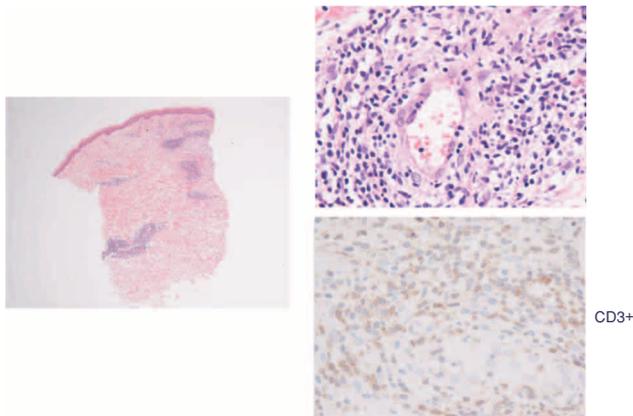


図5 皮膚生検（前腕の紅斑から）

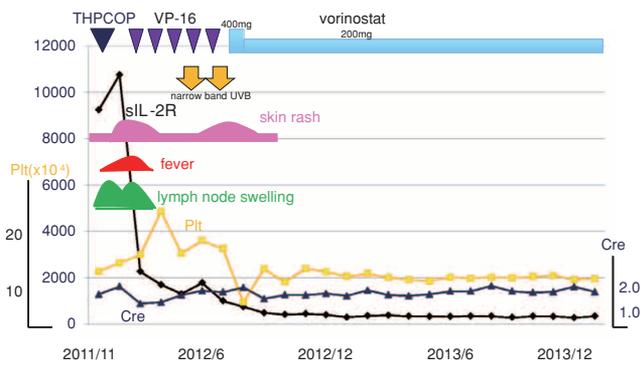


図6 臨床経過

として THPCOP を行ったが、効果は一時的で皮疹/発熱/リンパ節腫脹はすぐ再燃してきた。そのため VP16 (50mg) 内服療法に変更したところ解熱し、リンパ節の縮小がみられた。外来で VP16内服を継続していたが皮疹の再燃を認めてきたため (図7)、紫外線照射の併用を開始した。ここで改めて皮膚生検を行ったが、やはり AITL の所見は認めず、CTCL の診断を



図7 写真 (vorinostat 開始時)

確認した。

表在リンパ節は触れず、CTでもリンパ節はほぼ縮小していたことから CTCL に対する治療として vorinostat を導入し、導入直後は grade2 までの血小板減少・腎機能障害を認めることはあったが、投与量減量で増悪傾向はなく、皮疹もリンパ節腫脹の再燃も認めない状態で維持できている (図8, 図9)。



図8 写真 (vorinostat 内服開始1カ月後)

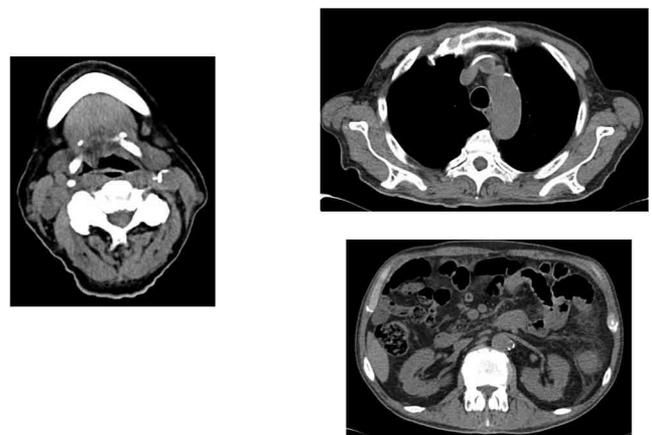


図9 CT (vorinostat 開始18カ月後)

症例のまとめ

CTCLの皮膚病変を伴ったAITLに対し、THP-COP療法・VP16内服療法を行い、PR相当の治療効果を得たが、CTCLの皮膚病変のみ再燃したため、vorinostatを導入し著効した症例を経験した。vorinostat (400mg)を導入し、直後にgrade3の血小板減少を認め、200mgに減量したが、その後の有害事象(血小板減少・腎機能障害)はgrade2まででとどまり、約1年半の間内服を継続できCTCLのみならずAITLの再発も認めていない。

考 察

vorinostatは単独療法での寛解導入が困難で、他治療との併用が必要になることが多いと思われる。そのため化学療法とvorinostatの併用は皮膚T細胞リンパ腫以外の血液疾患で積極的に試されている^{1)~4)}。

皮膚T細胞リンパ腫に対しては、どの病期から使用すべきか、またどのような併用療法を行うべきかということの明確な結論は出ていないが、一般には紫外線照射や電子線照射などのskin-directed therapyでは軽快しないが血液内科的治療の適応でない症例、あるいは血液内科的治療に抵抗性の症例に対しvorinostatの効果は期待されている⁵⁾。

一方で今回のように全身化学療法後に再燃した皮膚病変に対して用いる場合にも、リンパ節病変の再燃も抑える維持療法としての効果が期待できる可能性があると考えられた。

結 語

CTCLを合併したAITLに対し化学療法を行い部

分寛解を得たが、皮膚病変は再燃を繰り返した。それに対してvorinostatが著効し寛解を維持している。

文 献

- 1) Badros A, Burger AM, Philip S, et al: Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma. Clin Cancer Res 2009; 15: 5250-7
- 2) Garcia-Manero G, Tambaro FP, Bekele NB, et al: Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol 2012; 30: 2204-10
- 3) Holkova B, Supko JG, Ames MM, et al: A phase I trial of vorinostat and alvociclib in patients with relapsed, refractory, or poor prognosis acute leukemia, or refractory anemia with excess blast-2. Clin Cancer Res 2013; 19: 1873-83
- 4) Oki Y, Younes A, Copeland A, et al: Phase I study of vorinostat in combination with standard CHOP in patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. Br J Haematol 2013; 162: 138-41
- 5) 菅谷誠: 皮膚T細胞リンパ腫治療におけるvorinostatの役割. 血液内科 2014; 68: 134-8

**A case of cutaneous T-cell lymphoma,
arising in succession to angioimmunoblastic T-cell lymphoma,
which was successfully treated with vorinostat.**

Hirofumi BEKKU, Naoko ISHIBASHI, Tomoko HARA, Keiji OZAKI, Tetsuya GOTO

Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

A 70-year-old man presented at our hospital with a high body temperature, skin rash, and lymph node swelling. A lymph node biopsy confirmed a diagnosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma, and THP-COP chemotherapy was initiated. His general condition quickly improved, but swelling of the cervical lymph nodes on both sides became apparent on Day 20. VP16 (50 mg) oral treatment was initiated leading to improvement in the swelling, but on the second course strong indurated erythema of the limbs were manifest. A skin biopsy confirmed a diagnosis of cutaneous T-lymph cell lymphoma, which was likely caused by pathological changes occurring in succession to the angioimmunoblastic T-cell lymphoma.

VP16 oral treatment was continued, and the patient underwent ultraviolet light therapy for the rash, but by the fifth course the condition worsened and vorinostat (400 mg) was administered. After the onset of vorinostat, the rash has abated and there is no recurrence of lymph node swelling.

Vorinostat has limited potential for treating mass lesions, but here, following systemic chemotherapy, vorinostat was an effective maintenance therapy that suppressed the recurrence of lymph node swelling and the formation of skin lesions.

Key words: angioimmunoblastic T-cell lymphoma, lymphoma, vorinostat

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 20:64–68, 2015
