

# Vorinostat が有効であった Sézary 症候群の一例

長 南 新 太<sup>1)</sup> 林 敏 昭<sup>2)</sup> 東 出 侑 子<sup>2)</sup>  
青 木 由 佳<sup>2)</sup> 丸 山 ゆみ子<sup>2)</sup> 池 田 博<sup>2)</sup>  
石 田 禎 夫<sup>2)</sup> 近 藤 吉 宏<sup>3)</sup> 篠 村 恭 久<sup>2)</sup>

## A CASE OF SÉZARY SYNDROME SUCCESSFULLY TREATED WITH VORINOSTAT

Arata OSANAMI<sup>1)</sup>, Toshiaki HAYASHI<sup>2)</sup>, Yukiko HIGASHIDE<sup>2)</sup>, Yuka AOKI<sup>2)</sup>,  
Yumiko MARUYAMA<sup>2)</sup>, Hiroshi IKEDA<sup>2)</sup>, Tadao ISHIDA<sup>2)</sup>,  
Yoshihiro KONDO<sup>3)</sup>, and Yasuhisa SHINOMURA<sup>2)</sup>

1) Sapporo Medical University Hospital

2) Department of Gastroenterology, Rheumatology, and Clinical Immunology,  
Sapporo Medical University School of Medicine

3) Department of Gastroenterology, Otaru Municipal Hospital

### はじめに

Sézary 症候群 (SS) は皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) の一種であり、紅皮症と全身のリンパ節腫脹および末梢血異型リンパ球を特徴とする<sup>1)</sup>。その希少性からエビデンスに裏付けされた標準的治療法は確立されていない。近年ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤が CTCL に臨床応用され効果が期待されているが、SS に対する投与例は少ない<sup>2)</sup>。今回我々は SS に対し HDAC 阻害剤である vorinostat を投与し早期から皮膚所見が改善した症例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例 : 72 歳 男性

主 訴 : 強い掻痒感を伴う紅皮症

既往歴 : 胃潰瘍 (67 歳), 右鼠径ヘルニア (71 歳)

現病歴 : 4 年前から T 細胞性慢性リンパ性白血病 (T-CLL) として近医で無治療経過観察されていた。当時より顔面などに紅斑を認めていたが、皮膚生検により慢性湿疹と診断され、掻痒感増強時に外用薬を近医皮膚科より処方されていた。

4 カ月前から局面形成を伴った紅斑がほぼ全身に広がり、近医皮膚科で生検の結果、CD3 陽性、CD4 陽性の T 細胞形質を持った異型リンパ球の真



図1 皮膚所見

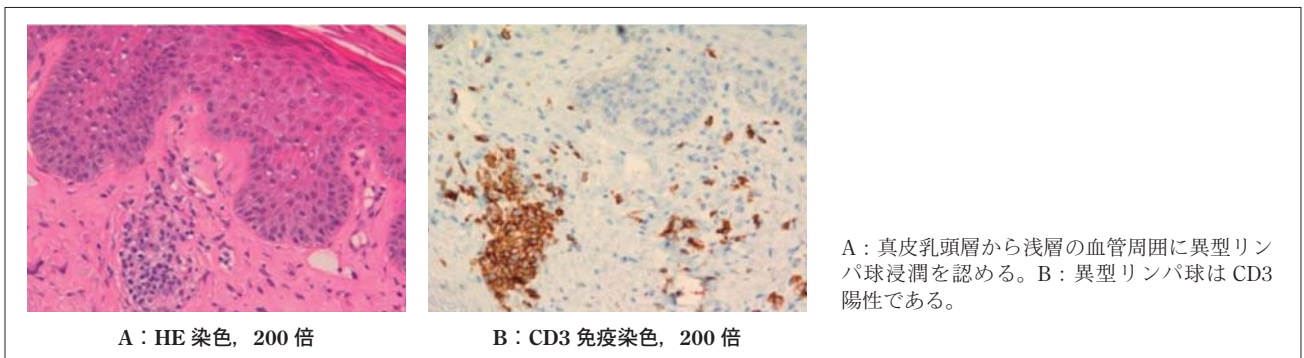


図 2-1 病理所見 (皮膚生検)

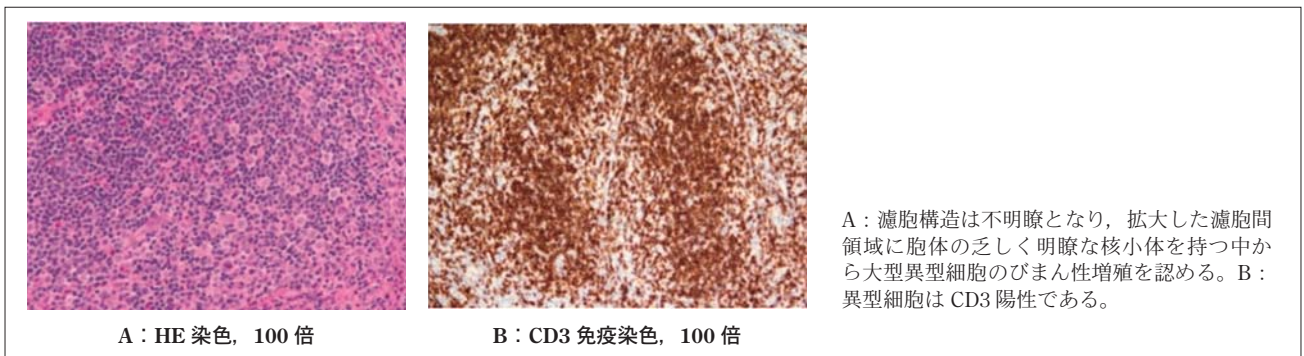


図 2-2 病理所見 (鼠径リンパ節生検)

皮への浸潤を認めた。また、同時期に末梢血中に幼稚な形態の異型リンパ球が増加しSSと診断された。

入院加療を拒絶したため cyclophosphamide 内服(1日100 mg, 3週内服し1週休薬)により治療された。2コースの治療により末梢血中の異型細胞は減少したが、皮膚病変は増悪し掻痒感が増強したため当院紹介入院となった。

**入院時現症**：身長170.4 cm, 体重49.5 kg (4カ月で15 kgの減少), 体温36.4°C, 盗汗なし, 心拍数81 bpm, 血圧92/60 mmHg, SpO<sub>2</sub> 98% (室内気), 両側腋窩および鼠径部に最大直径約15 mmの弾性硬のリンパ節を触知する。全身に紅斑, 局面形成を認め, 一部落屑を伴う紅皮症を呈する(図1A, B)。

**血液検査所見**：WBC 6300 / $\mu$ l, (好中球29%, リンパ球25%, 単球7%, 好酸球38%, 好塩基球1%, CD4/CD8比4.32), RBC  $3.89 \times 10^6$  / $\mu$ l, Hb 12.2 g/dl, Plt  $213 \times 10^3$  / $\mu$ l, TP 6.5 g/dl, Alb 3.0 g/dl, T-Bil 0.7 mg/dl, AST 43 IU/l, ALT 27 IU/l, LDH 703 IU/l, ALP 391 IU/l, BUN 20 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, CRP 0.24 mg/dl, 可溶性IL-2受容体2002 U/l, 抗HTLV-I抗体(-)

**胸部単純X線写真**：異常所見なし

**胸, 腹, 骨盤部CT**：両側腋窩, 鼠径リンパ節の腫脹を認める。

**皮膚生検**：真皮乳頭層から浅層の血管周囲に異型リンパ球浸潤を認め, それらはCD3およびCD4陽性であった(図2-1)。

**鼠径リンパ節生検**：CD3およびCD5陽性異型リンパ球のびまん性増殖を認めた(図2-2)。

**骨髄生検**：腫瘍細胞浸潤を認めなかった。

**入院後経過**：以上よりSS, ISCL/EORTC分類<sup>3)</sup>でStage IV A<sub>2</sub> (T4N3M0B2)と診断した。vorinostat (400 mg/日)の内服を開始したところ, 数日後から掻痒感は軽減したが, その後, 食思不振, 続いて嘔気, 全身倦怠感を自覚した。10日後から皮膚所見は改善したが, 投与開始から12日目に血小板数28000 / $\mu$ lまで減少したため vorinostatの内服を一時中止した。内服開始から19日目には血小板数216000 / $\mu$ lまで回復し, vorinostatを減量して再開した(300 mg/日, 週5日内服, 2日休薬)。24日後には, 掻痒感はほぼ消失し, 皮膚の一部に色素沈着を残したものの紅斑は全身の50%未

満に退縮した(図1C, D)。また, 触知可能であった表在リンパ節は縮小した。以上より Global Response Score<sup>4)</sup>はPRと判断し, 外来で vorinostat 内服治療を継続している。

## 考 察

vorinostatによる治療早期から自覚症状および他覚所見の改善を認めたSSの症例を経験した。SSは掻痒感を伴う紅皮症, 全身のリンパ節腫脹, 末梢血中の異型リンパ球を3徴とするCTCLである。皮膚原発悪性リンパ腫の3%を占め, 5年生存率は24%と報告されている<sup>1)</sup>。ただし, この治療成績はHDAC阻害剤が臨床応用される前のものである。

vorinostatはHDAC class I (type 1, 2, 3), およびclass II (type 6)を阻害することにより正常なアセチル化を回復し, 遺伝子の転写を正常化することによって腫瘍細胞増殖の停止とアポトーシスを誘導すると考えられている<sup>5)</sup>。臨床第II B相試験において, 30例のSSに vorinostat を投与したところPR以上の有効率は33.3%, 奏効までの中央値は56日(28~171日)と報告されており<sup>2)</sup>, 本例は比較的早く効果が出たといえる。副作用は本症例で認められた嘔気, 下痢, 食欲不振, 血小板減少などの他に, 全身倦怠感, 体重減少, 口渇, 味覚異常などが知られている。本症例では vorinostat, 1日1回, 400 mgで投薬を開始し, 副作用のため12日目から1週間休薬した。その後, 1日1回300 mg, 週5回内服に減量して治療を再開したところ, 治療開始後24日目までに掻痒感, 皮膚所見は著明に改善し内服を継続している。

本症例で興味深いのは, 4年前に「慢性湿疹を合併したT-CLL」と診断されている点である。当時の記録によると, 末梢血中には異型性の乏しい小型リンパ球が増加しており, その表面抗原はCD3, CD4陽性であった。初期には皮膚生検では診断が付きにくいことがあることを考慮すると, 本症例は当初よりSSであった可能性が高い。ただその場合, SSが無治療で約4年間進行しなかったこととなり疑問は残る。

SSはまれな疾患であるため治療に対する高いレベルのエビデンスは存在せず, これまではインターフェロンや悪性リンパ腫に準じた多剤併用療法が行われてきた。vorinostatはHDAC阻害という新し

い作用機序を持った分子標的薬であり, SS に対する有効性が期待されている。今後の症例の集積と長期間のフォローが大切と考える。

## 結 語

vorinostat 内服によって自覚症状および皮膚所見が早期から著明に改善した SS 症例を経験した。今後, 同様の症例の集積と長期間の経過観察により vorinostat の有効性が確認されることを期待する。

## 文 献

- 1) Willemze R, et al: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* **105**: 3768-3785, 2005.
  - 2) Olsen EA, et al: Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **25**: 3109-3115, 2007.
  - 3) Olsen E, 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* **110**: 1713-1722, 2007.
  - 4) Olsen EA, 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* **29**: 2598-2607, 2011.
  - 5) Marks P, et al: Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat Rev Cancer* **1**: 194-202, 2001.
-