

# 血液内科医・皮膚科医のための統合 ATL 診療ガイドライン解説書案 2014

## 1. はじめに

### 1.1 血液内科と皮膚科の ATL 診療ガイドラインを踏まえて作成された本解説書案の目的と使い方

ATL 診療ガイドラインは、血液内科と皮膚科の専門医向けにそれぞれ日本血液学会と日本皮膚科学会・日本皮膚悪性腫瘍学会で編集された①②③。その背景としては、1980年代の全国調査では ATL 患者の 49%が皮膚病変を有し、今まで急性型やリンパ腫型など全身性に浸潤した ATL に対しては主に血液内科医が診療を行い、一方病変が皮膚に限局する ATL に対しては光線療法などの局所療法を主に皮膚科医が診療を行ってきた実態がある④。

この両科の ATL 診療ガイドラインに従い、全国で等しく ATL の診療が行われることが理想である。しかし日本全国での ATL 診療の均てん化を目指すとき、他の腫瘍に比べ本疾患は地域偏在性が著しく、加えて血液内科医と皮膚科医が連携してあるいは別々に個々の患者の診療にあたることがあるため、困難を感じざるをえない。すなわち専門医や医療機関の偏在等の問題があり、上記の両科ごとの診療ガイドラインのみでは不十分なケースが考えられる。具体的には、HTLV-1 キャリアが多く、ATL の症例数も多い九州地区の離島などで、血液内科医や皮膚科医以外の一般医師が ATL を診療しなければならない場合が想定される。血液内科医が ATL の皮膚病変を診療しなければならない場合、逆に、皮膚科医が急性型、リンパ腫型や慢性型など、皮膚以外の病変を伴った ATL を診療しなければならない場合も想定される。さらには、ATL の十分な診療経験がない血液内科医/皮膚科医が ATL 患者の診療にあたらなければならない場合もこれに当てはまるであろう。このような、両科の診療ガイドラインでは充足しない側面を補うことを目的に、血液内科医・皮膚科医のための統合 ATL 診療ガイドライン解説書案として本書を作成した。

今回、厚生労働科学研究費補助金（H23-がん臨床一般-022）「ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備」班で、皮膚病変を有する ATL についての診療・研究のコンセンサスを論文化したこと⑤を踏まえ、両科に共通する部分の診療ガイドラインについて、それぞれのガイドライン作成に関わっている分担研究者を中心に、その解説書案を作成した。血液内科医、皮膚科医がそれぞれ自らの診療科向けに作られた診療ガイドラインを参考にするのは当然のことであるが、双方向性に、血液内科医が皮膚科の、そして皮膚科医が血液内科のガイドラインを参考にして、お互いの科で ATL に対してどのような診療が行われているかを全国で等しく知ることができるようにも、この解説書案を活用していただければ幸いである。

皮膚病変を有する ATL の診療の基本はもちろん血液内科・皮膚科の各診療ガイドライン

であることは言うまでもないが、ガイドラインを成書に例えれば、それらを紐解く際の参考資料として、この解説書案を活用していただければ幸いである。

ATL の病態・病型によって主に診療を担当する診療科は当然異なるが、両診療科が設置されている医療機関では、皮膚病変を有する ATL 患者の診療に際しては、原則として両診療科が併診すべきである。その際、それぞれの科の医師が他科のガイドラインを参照するにあたっては、この解説書案を活用していただければ幸いである。

## 2. Clinical Question

### 2.1. 両科の役割分担

ここでは皮膚病変を有する ATL 患者を診療する際の、血液内科医と皮膚科医の役割分担について述べる。内容は血液内科医と皮膚科医が連携して診療を進められる医療環境を念頭に述べたものであり、どちらかが不在、あるいは両者とも不在の場合はそれ以外の医師が担当することもあり得る。

皮膚病変を有する ATL 患者を診療する際には、まず下山分類によって ATL の病型を確定する③。このための作業は血液内科の協力が得られる環境であれば、リンパ節生検（外科へ依頼）など適宜必要な全身の精査を血液内科が主体で診断を進める。頭頸部から骨盤部までの CT または PET/CT と上部消化管内視鏡検査は、病型診断に有用である。皮膚病変が ATL の病変であることを確認するために皮膚科医が皮膚生検をおこない、免疫組織学的な病理診断、さらには可及的に十分量の検体を採取することにより HTLV-1 プロウイルスのサザンブロット法（保険適用外）による ATL の診断を行う。皮膚悪性腫瘍ガイドラインでは「末梢血中の ATL 細胞が 5%未満で、皮膚型またはくすぶり型以外の臨床型に属さないもの」を暫定的に、「皮膚のみに病変を有する ATL」として扱っている①②。また、皮膚科医による皮疹型の確定も予後にかかわるため重要である⑤。

治療に関しては、詳細は両科の診療ガイドラインを参照されたいが、基本方針として、皮膚病変のある急性型・リンパ腫型、予後不良因子を持つ慢性型は、血液内科的な全身的治疗と皮膚科的な皮膚局所の治療を合わせて行う。皮膚病変のあるくすぶり型、予後不良因子を持たない慢性型は、皮膚科的な局所治療を行い、内科的には他病変の出現、LDH、Ca と Alb 値について慎重に経過観察する。

### 2.2. 紹介のタイミング

#### 2.2.1. ATL の病状変化に関連して

### 2.2.1.1. 当初に皮膚科医が主に診療している場合

皮膚科医が血液内科にコンサルトできる環境にあれば、患者を紹介するタイミングは大きく分けて二つあると考えられる。

1) 皮膚の症候で皮膚科を受診した新患者において ATL を疑った場合、原則として血液内科に紹介し、前項で述べたように下山分類をもとにした ATL の診断、病型の確定を依頼する。そこで皮膚病変のある急性型、リンパ腫型、予後不良因子を持つ慢性型と診断されればそのまま血液内科で全身的な治療を開始するとともに、皮膚科的な局所的治療を併用する。全身的な化学療法により通常は皮膚病変も寛解となるので、その後は血液内科単独の診療となりうる。しかし皮膚病変が結節腫瘤型などの場合は、化学療法後に残存することが少なくなく、一部は潰瘍形成や感染症併発によって治療開始前よりも病状が悪化する。このような重篤な場合は、両科が密に協力し血液内科医による全身管理と皮膚科医による皮膚病変管理を行うことが必要となる。一旦寛解となった後に、治療開始前とは異なるタイプの皮膚病変で再発することもあるので、何か変化があれば速やか皮膚科医に相談する必要がある。一方で、皮膚病変のあるくすぶり型、予後不良因子を持たない慢性型と診断されれば、皮膚科に戻り皮膚局所療法を行う。この場合は、内科も併診し他臓器病変の出現、LDH、Ca と Alb 値について慎重に経過観察することが推奨される。

2) 皮膚病変を有するくすぶり型および予後不良因子を持たない慢性型の ATL を皮膚科単独で診療する場合、皮膚治療と合わせて経過観察を行い、下山分類に照らして急性型、リンパ腫型、予後不良因子を持つ慢性型への進行を疑われる場合には全身化学療法等の適応について再度血液内科へ紹介することとなる。下山分類ではくすぶり型または予後不良因子を持たない慢性型のままであるが皮膚病変が悪化するため、単剤経口抗がん剤または多剤併用抗がん剤療法を開始するかどうか検討する際にも、皮膚科と血液内科で治療方針について相談することが望ましい。

### 2.2.1.2. 当初に血液内科医が主に診療している場合

血液内科医が皮膚科にコンサルトを考える状況としても、前項と同様に二つの状況が考えられる。一つめは ATL を疑う新患者を、診断・病型分類の結果、皮膚病変のあるくすぶり型もしくは予後不良因子を持たない慢性型と診断した場合である。通常、末梢血と肺に病変がないくすぶり型は、上記の診断には皮膚生検が必要である。従って皮膚の他に病変がなく、上記の病型を疑う場合には、速やかに皮膚生検を依頼する。そして生検の結果、ATL の皮膚病変と診断されればそのまま皮膚科での診療も継続する。また、二つめは一つめのケースと重なる部分もあるが、急性型やリンパ腫型、予後不良因子を持つ慢性型と診断した際に皮膚病変を伴っている場合、あるいはそれらの病型の ATL に対して診療を行っている際に皮膚に何らかの病変をきたした場合である。ATL の皮膚病変、あるいは次項で触れる治療による皮膚合併症、またはそれら以外の皮膚疾患の鑑別のために皮膚科医にコンサルトし、必要に応じて皮膚生検等による診断と治療を受けることとなる。

## 2.2.2. 治療に伴う皮膚有害事象に関連して

### 2.2.2.1. ATL に対する治療後の皮膚合併症

前項までで述べた血液内科での全身化学療法中に、皮膚に何らかの病変をきたすケースは多い。ATL の皮膚病変や、免疫抑制状態を背景とした皮膚感染症など別の皮膚疾患も多くみられるなか、それらと同じくらい高頻度でみられるのが、薬物療法に伴う薬疹であり、治療薬の種々の抗がん剤のほか種々の抗菌剤、その他の薬剤が原因となる。予防的に用いられることも多いアロプリノール、ST 合剤などはしばしば原因となる。ATL の皮膚病変との鑑別には、皮疹の性状、ATL の他病変・腫瘍マーカー、薬剤歴などを総合的に評価するが、皮膚生検も含めて皮膚科が主体となって、血液内科も連携して診療に当たり、原因薬/被疑薬の中止を含めて検討する。

### 2.2.2.2. Mogamulizumab などによる皮膚合併症

ケモカイン受容体 CCR4 陽性で再発・難治の ATL に保険適用のある抗 CCR4 抗体 (mogamulizumab) の高頻度な有害反応として薬疹がある⑥。Mogamulizumab の薬効から、ATL 細胞のみならず皮膚において CCR4 陽性の制御性 T 細胞も除去してしまうために、免疫反応が過剰に活性化して薬疹を生ずると考えられており、使用中のみならず、終了から数か月後の発症も報告されている。その重症度に応じて、速やかに mogamulizumab の中止とステロイドの局所・全身治療を行うことが推奨される。一方で、本剤が奏効した患者では奏効しなかった患者に比べてこの皮疹が多く観察されている。Mogamulizumab による薬疹は、休薬後も遷延・増悪する可能性があることや、粘膜障害等の全身症状を伴い重篤化することが報告されており、皮膚生検による早期の確定診断と適時の治療介入が必要である。

### 2.2.2.3. 合併する感染症対策

ATL では細胞性免疫能が低下しているため、また抗がん剤やステロイド治療などのため、感染症を併発しやすい。皮膚感染症としては種々の真菌感染症と帯状疱疹が、全身感染症としては種々の細菌、真菌、ウイルス、ニューモシスチス感染症が高頻度である。皮膚に腫瘍性病変がある場合、特に抗がん剤などが奏効したのちに生じる潰瘍性病変は、好中球減少を伴って難治性の細菌感染症などを生じやすいので、両科の併診が望ましい。抗がん剤・抗体による治療中は真菌、ニューモシスチス感染症の予防が、造血幹細胞移植時にはさらにヘルペスウイルス感染症の予防が勧められている。くすぶり型・慢性型 ATL 患者が日和見感染症を発症した後に急性転化することが報告されており、経過観察には注意を要する。

## 2.3. 定期フォローのタイミング

ATL 患者の定期フォローの間隔については、様々なケースがあるため一概には言えないものの、大別すると、血液内科・皮膚科の両科でそれぞれ全身化学療法や光線療法などの ATL に対する治療を行っている場合と、無治療で経過観察を行っている場合の二つがある。

前者の場合には、入院あるいは外来での治療に分けられるが、毎日の診療が可能な入院治療は別として、外来での治療においても、化学療法のレジメンや光線療法の照射スケジュールなど、個々の症例での治療計画に基づいた適切な診療のタイミングがあると考えられ、ここでは詳述しない。

後者の、急性転化まで無治療での経過観察は、くすぶり型、予後不良因子を持たない慢性型 ATL の標準診療とみなされている。しかし 5 年及び 15 年生存割合はそれぞれ約 50%、15% と長期予後は不良であり、病勢進行の有無を確認するためにはあまり経過観察間隔を長くすべきではないと考えられる<sup>③</sup>。一方、全く増悪の兆候がない症例に対しては、小刻みな通院を漫然と続けることは患者自身はもちろん、医療側にも負担となることに考慮すべきであろう。インドレント ATL の生存曲線は下に凸であること、特にくすぶり型が予後不良因子を持たない慢性型に比べて早期に病勢進行するとの報告もあることから、診断から 1 年程度は、くすぶり型であっても当初は 1 か月ごとに数か月、その後は数か月ごとに、診察、白血球数、リンパ系細胞総数 (ATL 細胞を含む)、ATL 細胞比率、LDH、Ca、可溶性 IL2 受容体値をフォローすることは、診療における選択肢の 1 つであると考えられる。

## 2.4. 他科の治療をどこまで行うか、他院へ紹介する場合はどのようにするか。

### 2.4.1. 血液内科医が処方する皮膚局所療法

それぞれの診療科でどのような治療を行うかについては、基本的には 2.1 や 2.2 で述べたものが基本となる。しかし血液内科医が皮膚科医の協力を得られにくい環境で、皮膚のみに病変を有する ATL 患者を診療しなければならない場合も想定される。そのような場合でもまずは 2.2.1.2 で述べたように皮膚生検による診断が必須と考えられ、一度は皮膚科医に診断を依頼する。その後、可能であれば皮膚科医との連携をとりながら、あるいは皮膚科の診療ガイドラインを参照しながら皮膚病変の診療を行うとともに、血液内科の診療ガイドラインを参照しながら他病変の出現、LDH、Ca と Alb 値について慎重に経過観察する。効果判定についても皮膚科医の指導を受けるのが望ましいと考えられる。治療の内容として、単剤化学療法やインターフェロン $\gamma$ 療法などは血液内科的な治療の範疇にも入ると考えられるが、紫外線療法などの皮膚科特有な治療については、やはり小刻みな皮膚科医の指導が必須であり、基本的には皮膚科医の協力が得られる環境でのみ行われるべきと考えられる。

### 2.4.2. 皮膚科医が処方する全身抗がん剤、抗体医薬

逆に皮膚科医が、血液内科医の協力を得られにくい環境で、皮膚病変を有する急性型、リンパ腫型、予後不良因子を持つ慢性型 ATL 患者を診療しなければならない場合も想定さ

れる。そのようなケースでも、2.2.1.1 で述べたように、血液内科医の協力のもと、まずは適切な病型診断を行うことが必須である。そのうえで治療方針を相談のうえ決定し、合併症や年齢のため同種造血幹細胞移植の適応外と判断された場合は、単剤から、ときに多剤併用の化学療法、抗体療法を皮膚科医が行うこととなる。特に、悪性リンパ腫やATLの治療経験が少ない皮膚科の施設においては、治療に際して血液内科医との密接な連携をとり、様々な合併症や治療効果判定についても相談が必要である。これらは本来、血液内科あるいは悪性リンパ腫、ATLの治療に精通した皮膚科医のもとで行うべき治療だが、それが諸事情により不可能な環境で、できる限りの治療を行う必要がある場合には、治療開始時及び経過中適時に適切な血液内科医の指導を受けたうえで、皮膚科医により行うものとする。

#### 2.4.3. 他院へ紹介する場合

皮膚病変を有するATL患者またはその疑いのある患者を紹介する場合、基本的には、血液内科、皮膚科の両診療科を標榜している医療機関へ紹介するのが適切である。これらの医療機関であっても、入院して専門的治療が行えない非常勤体制であるケース、また常勤体制でも地域によってはATLを日常ほとんど診ることがないケースもある。患者紹介の経験もなく、どこに紹介すればよいかわからない場合には、「厚生労働省のHTLV-1に関する情報」(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou29/index.html>)、「HTLV-1情報サービス」の「医療機関検索」([http://www.htlv1joho.org/index\\_search.html](http://www.htlv1joho.org/index_search.html))、国立がん研究センターの「がん情報サービス」の「病院を探す」(<http://hospdb.ganjoho.jp/kyoten/>)などの情報を用いて、地理的状況や患者のニーズも参考に適切な紹介先を決定する、あるいはがん診療連携拠点病院へ紹介するなどの方法が考えられる。がん診療連携拠点病院が必ずしもATLの診療体制を整えているとは限らないが、「相談支援室」経由でそこから最も適切な医療機関への紹介を行うことは可能と考えられる。

#### [参考文献]

- 1) 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会：第5章：3. 成人T細胞白血病・リンパ腫、科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインⅡ：成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)、造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版(日本血液学会編)、P84-93、金原出版、2010。
- 2) Sugaya M 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(1):2-14.
- 3) 造血器腫瘍診療ガイドライン作成委員会：成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)、造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版(日本血液学会編)、P228-238、金原出版、2013。

- 4) Shimoyama M and members of the Lymphoma Study Group (1984-1987): Diagnostic criteria and classification clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. Br J Haematol. 1991;79(3):428-37.
- 5) Tsukasaki K, et al: Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia/lymphoma. J Dermatol, in press.
- 6) Ishida T, 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(8):837-42.

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

ATLの診療実態・指針の分析による診療体制の整備（H23-がん臨床-一般-022）班作成

2014年2月

研究代表者： 塚崎 邦弘（国立がん研究センター東病院）  
 研究分担者： 渡邊 俊樹（東京大学大学院新領域創成科学研究科）  
 飛内 賢正（国立がん研究センター中央病院）  
 宇都宮 興（慈愛会今村病院分院）  
 鶴池 直邦（国立病院機構九州がんセンター）  
 石澤 賢一（東北大学大学院医学系研究科）  
 石田 陽治（岩手医科大学）  
 内丸 薫（東京大学医学研究所附属病院）  
 田中 淳司（東京女子医科大学）  
 石塚 賢治（福岡大学医学部）  
 石田 高司（名古屋市立大学医学部）  
 野坂 生郷（熊本大学医学部附属病院）  
 今泉 芳孝（長崎大学病院）  
 戸倉 新樹（浜松医科大学医学部）  
 河井 一浩（鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科、木戸病院皮膚科）  
 天野 正宏（宮崎大学医学部）  
 大島 孝一（久留米大学医学部）  
 岩永 正子（東京慈恵会医科大学）