

臨床トピックス

WHO 血液腫瘍分類第5版と 成熟 T/NK 細胞リンパ腫の分類

加藤 省一*

内容紹介

リンパ腫は近年増加傾向にある悪性腫瘍である。成熟 T/NK 細胞リンパ腫はリンパ腫のうち2割弱と B 細胞性腫瘍と比べると頻度は低いものの¹⁾、本邦を含めアジアに多く、また予後不良な疾患が多く含まれる。2022年に WHO 血液腫瘍分類もアップデートされ、第5版が Web 上に公開された。成熟 T/NK 細胞リンパ腫の新分類において、大幅な変更はないものの新規疾患単位がいくつか登録された。その中には筆者らのグループが提唱し、継続して報告してきた EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma (EBV+ nPTCL, EBV 陽性節性末梢性 T 細胞リンパ腫)も含まれる。

本稿では WHO 分類第5版をふまえた成熟 T/NK 細胞リンパ腫の鑑別の仕方について概説するとともに、新規に登録された疾患概念である EBV+ nPTCL について、筆者のグループの研究成果も含めて紹介したい。

I. WHO 血液腫瘍分類第5版における 成熟 T/NK 細胞リンパ腫の鑑別の仕方

WHO 血液腫瘍分類第5版では、成熟 T/NK 細胞リンパ腫として合計 34 疾患が登録された。こ

のように多数の疾患が登録されており、さらにその多くが稀であり、疾患概念を整理、理解することは一般病理医を含む多くの臨床医にとってハードルが高いと思われる。ただ、第5版は2017年に発刊された WHO 分類改訂第4版と比べ大幅な変更はない。特に主要な疾患については疾患理解の深化はあるが、疾患概念の枠組み自体に大きな変更はない。ここでは簡単に、主な成熟 T/NK 細胞リンパ腫の鑑別の仕方、その特徴について述べる。

まず、成熟 T/NK 細胞リンパ腫は、リンパ腫において CD3 などの T/NK 細胞マーカーが陽性となる腫瘍であり、前駆リンパ球系腫瘍すなわちリンパ芽球性白血病/リンパ腫を除いたものである。リンパ芽球性白血病/リンパ腫は成熟 T/NK 細胞リンパ腫と異なり、腫瘍細胞は幼弱で、芽球様形態を呈し、免疫染色にて TdT が陽性となることで判別できる。

成熟 T/NK 細胞リンパ腫の分類においては、病変の主座、腫瘍細胞における細胞傷害性分子 (TIA1, Granzyme B など) の発現や EBV の感染の有無を中心に分類すると理解しやすい(表1)。なお、腫瘍細胞に EBV が陽性となる腫瘍ではほぼ全例細胞傷害性分子が陽性となる。

細胞傷害性分子陰性の疾患の代表例としては、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL)、菌状息肉症 (MF) が挙げられる。病変の主座でみると AITL はリンパ節に病変の主座があり、ATLL は白血化・全身

— Key words —

成熟 T/NK 細胞リンパ腫, EBV 陽性節性末梢性 T 細胞リンパ腫

* Seiichi Kato: 藤田医科大学医学部 臨床病理診断学講座 教授

表 1 主な成熟 T/NK 細胞リンパ腫の特徴

	主な病変部位	CM	EBV	主な免疫表現型
血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫 (AITL)	リンパ節	-	-	CD4+, CD8 -, TFH マーカー (PD1, BCL6 など) +
成人 T 細胞白血病 / リンパ腫 (ATLL)	白血化, 全身性	-	-	CD4+, CD8 -, CD7 -, CCR4+
菌状息肉症 (MF)	皮膚	-	-	CD4+, CD8 -
末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型 (PTCL-NOS)	リンパ節	一部 +	- *	不定
節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 (ENKTL)	上気道, 節外	+	+	CD56+, CD4 -, CD8 -
未分化大細胞リンパ腫 (ALCL), ALK+	リンパ節 / 節外	+	-	CD30+, ALK+
未分化大細胞リンパ腫 (ALCL), ALK -	リンパ節	主に +	-	CD30+, ALK -

CM, 細胞傷害性分子; TFH, T 濾胞ヘルパー細胞

*WHO 分類第 5 版では EBV+ nodal T- and NK-cell lymphoma が PTCL-NOS から独立

性疾患で特徴づけられる。MF は皮膚に病変の主座がある。免疫染色ではこれら 3 疾患は原則的に CD4 陽性である。また AITL などの節性 T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫 (nodal T-follicular helper [TFH] cell lymphoma) は PD-1, BCL-6 などの TFH マーカーが陽性となり, ATLL では CD25, CCR4 が通常陽性となるなどの特徴がある。なお ATLL を見落とさないためには血清 HTLV1 抗体価を確認することが大事である。

細胞傷害性分子陽性となる疾患の代表例としては節外性 NK/T 細胞リンパ腫 (ENKTL), 未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) が挙げられる。ENKTL では腫瘍細胞に細胞傷害性分子が陽性となり, また EBV が感染している。腫瘍細胞における EBV の感染の有無の確認には, EBV-encoded small RNA (EBER) in situ hybridization (ISH) が必須である。ENKTL は上気道などのリンパ節外臓器に病変の主座がある。ALCL はおおむね細胞傷害性分子陽性であり, ALK 陽性と陰性の疾患に分けられる。どちらも腫瘍細胞の 80% 以上に CD30 がびまん性に強く陽性となる。また組織形態上, 大型リンパ球系細胞からなり, 典型的には腎臓様, 馬蹄形核と呼ばれる細胞形態を呈する。ALCL の診断において, 同じく CD30 が陽性となる古典的 Hodgkin リンパ腫, 特にリンパ球減少型との鑑別が問題となる場合があるが, ほとんどの症例で古

典的 Hodgkin リンパ腫では PAX5 弱陽性, ALCL では PAX5 陰性であり, 通常鑑別可能である。

末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型 (PTCL-NOS) についてはリンパ節に主座があることが多いが, 全身どこでも発生しうる。一部の症例では細胞傷害性分子が陽性となる。あくまで除外診断であり, 生物学的に不均一な集団である。

II. WHO 分類第 5 版における新規登録疾患単位である EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma について

今回の WHO 分類改訂に伴い, EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma, Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract, Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS が新規疾患単位として登録された。ここでは筆者らのグループが提唱し, 継続して報告してきた EBV-positive nodal T- and NK-cell lymphoma (EBV+ nPTCL, EBV 陽性節性末梢性 T 細胞リンパ腫) について紹介する。

2008 年公開の WHO 分類第 4 版ではリンパ節に病変の主座があり EBV が陽性となる T/NK 細胞性腫瘍 (EBV+ nPTCL) は位置づけがあいまいであった。すなわち ENKTL に含めるべきか PTCL-NOS の範疇か不分明であった。EBV+ nPTCL と ENKTL はいずれも腫瘍細胞に EBER-

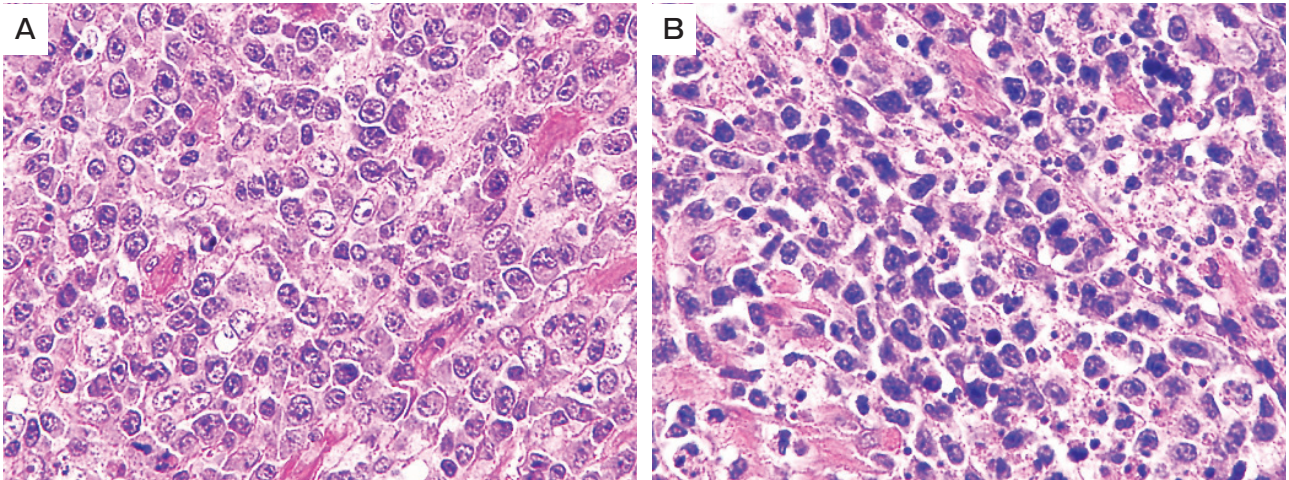


図1 EBV陽性節性末梢性T細胞リンパ腫(A)と節外性NK/T細胞リンパ腫(B)の組織像

EBV陽性節性末梢性T細胞リンパ腫の組織像(A)。腫瘍は中心芽球様大型細胞のびまん性増殖からなる。節外性NK/T細胞リンパ腫の形態像(B)。腫瘍は主に中～大型の核形不整を示すリンパ球系細胞からなる。

ISH, 細胞傷害性分子が陽性となり鑑別が問題となる。しかしその後の研究により, EBV+nPTCLは後述の如く病変の主座とともに組織細胞形態, 免疫表現型, 細胞由来等の特徴がENKTLとは異なることが明らかになり^{2,3)}, 末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)の範疇の疾患と考えられるようになった。それを踏まえ, 2017年発刊のWHO分類改訂第4版ではEBV+nPTCLはPTCL-NOSの範疇とされた。そしてWHO分類第5版では新規疾患単位として独立することとなった。

EBV+nPTCLはリンパ節に病変の主座があり, 上気道浸潤がない²⁴⁾。一方, ENKTLでは上気道などの節外臓器に病変の主座がある。予後はEBV+nPTCLの方が不良である⁵⁾。典型的には, EBV+nPTCLは中心芽球様細胞のびまん性増殖からなる(図1A)。ENKTL(図1B)において通常みられるような多形性の目立つ核, 壊死, 血管破壊像を呈する症例は少ない。腫瘍細胞はCD8が7割程度の症例で陽性で, CD56陽性例は2割弱にとどまる。一方, ENKTLではCD8陰性, CD56陽性であることが多い。EBV+nPTCLではT細胞由来と想定される症例が8割以上あり, 他の末梢性T細胞リンパ腫と同程度である⁶⁾。一方, ENKTLではNK細胞由来と考えられる症例

が多い。このようにEBV+nPTCLとENKTLは病変の主座とともに組織細胞形態, 免疫表現型, 細胞由来等の特徴がENKTLとは異なる。近年, EBV+nPTCLでは, ENKTLとは異なりTET2変異陽性例が多いことが報告されている⁷⁾。

おわりに

成熟T/NK細胞リンパ腫は多数の疾患がWHO分類に登録されているものの, 上記の如く病変の主座, 細胞傷害性分子の発現やEBVの感染の有無を中心に分類することで理解しやすくなるのでは, と筆者は考える。我々は細胞傷害性分子陽性の成熟T/NK細胞リンパ腫を中心に継続して研究を行っており, その過程で提唱したEBV+nodal T- and NK-cell lymphoma (EBV+nPTCL)が2022年に改訂されたWHO分類第5版に登録された。現在は網羅的遺伝子変異解析を含めた分子病態の解明にも取り組んでおり, EBV+nPTCLについての解析結果を英語査読論文として投稿中である。さらに, 人工知能(AI)を用いた研究など新たな分野への挑戦も行っている。今後も新しい解析手法を取り入れながら研究を進めていきたいと考えている。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Muto R, et al : Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan : Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification. *Cancer medicine* 2018 ; 7 : 5843-5858.
- 2) Kato S, et al : Nodal cytotoxic molecule (CM)-positive Epstein-Barr virus (EBV)-associated peripheral T cell lymphoma (PTCL) : a clinicopathological study of 26 cases. *Histopathology* 2012 ; 61 : 186-199.
- 3) Kato S, et al : T-cell receptor (TCR) phenotype of nodal Epstein-Barr Virus (EBV)-positive cytotoxic T-cell lymphoma (CTL) : a clinicopathologic study of 39 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology* 2015 ; 39 : 462-471.
- 4) Yamashita D, et al : Reappraisal of nodal Epstein-Barr Virus-negative cytotoxic T-cell lymphoma : Identification of indolent CD5+ diseases. *Cancer science* 2018 ; 109 : 2599-2610.
- 5) Ng S-B, et al : Epstein-Barr virus-associated primary nodal T/NK-cell lymphoma shows a distinct molecular signature and copy number changes. *Haematologica* 2018 ; 103 : 278-287.
- 6) Miyata-Takata T, et al : Detection of T-cell receptor gamma gene rearrangement in paraffin-embedded T or natural killer/T-cell lymphoma samples using the BIOMED-2 protocol. *Leuk. Lymphoma* 2014 ; 55 : 2161-2164.
- 7) Wai C. M. M, et al : Immune pathway upregulation and lower genomic instability distinguish EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma from ENKTL and PTCL-NOS. *Haematologica* 2022 ; 107 : 1864-1879.