

Lennert リンパ腫の臨床病理学的解析と予後因子
濾胞性ヘルパーT 細胞マーカーの重要性および
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫との関連

日本大学大学院医学研究科博士課程
病理系病態代謝学専攻

栗田 大輔

修了年 2017 年

指導教員 榎島 誠

Lennert リンパ腫の臨床病理学的解析と予後因子
濾胞性ヘルパーT 細胞マーカーの重要性および
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫との関連

日本大学大学院医学研究科博士課程
病理系病態代謝学専攻

栗田 大輔

修了年 2017 年

指導教員 榎島 誠

目次

	概要	1
第 1 章	緒言－Lennert リンパ腫と濾胞性ヘルパーT 細胞マーカー	
1-1	末梢性 T/NK 細胞リンパ腫	
1-1-1	概念および分類	4
1-1-2	疫学	4
1-1-3	予後	5
1-2	末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特異型(PTCL,NOS)－ リンパ類上皮細胞型(Lennert リンパ腫:LeL)	5
1-3	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫(AITL)	7
1-4	濾胞性ヘルパーT 細胞(T _{FH} 細胞)	7
1-5	T _{FH} 細胞マーカーと末梢性 T 細胞リンパ腫	8
1-6	本研究での課題および目的	9
第 2 章	対象と方法	
2-1	患者対象および組織試料	11
2-2	診断基準および患者選定	11
2-3	免疫組織化学染色	12
2-4	<i>In situ</i> ハイブリダイゼーションによる Epstein-Barr virus の検索	12
2-5	サザンブロット法による クロナリティー検定	13
2-6	染色体分析	13
2-7	統計学的解析	14
第 3 章	結果	
3-1	LeL の臨床学的特徴	17
3-2	LeL の病理組織学的特徴	18
3-3	LeL のクロナリティー検定	19
3-4	LeL の染色体分析	19
3-5	LeL の生存および予後因子解析	19
3-6	T _{FH} 細胞マーカー陽性および陰性 LeL の	

		臨床病理学的特徴の比較	20
	3-7	T _{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL の臨床病理学的特徴の比較	20
第4章	考察		
	4-1	LeL と 予後因子	23
	4-2	T _{FH} 細胞マーカー陰性 LeL	23
	4-3	T _{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL の関連	24
	4-4	LeL と T _{FH} 細胞マーカー発現	25
	4-5	LeL と 免疫表現型	25
	4-6	T _{FH} 細胞マーカー陽性および陰性 LeL の 臨床病理学的特徴	26
第5章	まとめ		29
	謝辞		30
	表		31
	図		43
	図説		45
	引用文献		46
	研究業績目録		54

概要

Lennert リンパ腫 (LeL)は組織学的に著明な類上皮細胞・組織球の小集塊の浸潤を特徴とする末梢性 T 細胞リンパ腫、非特異型 (PTCL,NOS) の variant である。LeL は稀なリンパ腫であり、LeL に関する研究報告は少なく、明確な臨床病理学特徴は確立されていない。さらに類上皮細胞・組織球の増殖を特徴とする他のリンパ腫との明確な区別については不明瞭である。我々は LeL の予後因子を含むその特徴のについて明らかにするために、LeL の臨床病理学的特徴を解析した。

26 名の患者が WHO 分類に基づき LeL と診断された。濾胞樹状細胞 (FDC) の meshwork を示した症例および典型的な Reed-Sternberg 細胞を認めた症例は血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) および Hodgkin リンパ腫を除外できないため除外した。CD4, CD8, CD4/CD8 陽性腫瘍細胞は各々 21 名 (80.8%), 4 名 (15.4%), 1 名 (3.8%)認めた。TIA-1 陽性腫瘍細胞は 4 名 (15.3%)認め、granzyme B はすべての患者で陰性であった。濾胞性ヘルパーT (T_{FH}) 細胞マーカーに関しては、programmed cell death-1 (PD-1), CXCL13, CD10 陽性腫瘍細胞は各々14 名 (53.8%), 13 名(50.0%), 1 名(3.8%)認め BCL6 は全ての患者で陰性であった。T_{FH} 細胞マーカー(PD-1, CXCL13, CD10, BCL6)のいずれか1つ以上陽性である場合を T_{FH} 細胞マーカー陽性と定義し、T_{FH} 細胞マーカー陽性患者 (n=15) が T_{FH} 細胞マーカー(n=11)陰性患者に比べて予後不良であった(P = 0.011)。また T_{FH} 細胞マーカー陽性および陰性 LeL の患者間では臨床病理学的特徴に有意差を認めなかった(P = 0.39)。

LeL と AITL の臨床病理学的特徴の比較では T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL 患者と

AITL 患者で予後に有意差を認めなかった。しかしながら T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL 患者は AITL 患者にくらべ B 症状 ($P = 0.002$), 皮疹 ($P = 0.006$), 血清 LDH 上昇 ($P = 0.027$), IPI high intermediate または high risk ($P = 0.0029$), FDC meshworks ($P < 0.001$), 多形細胞浸潤 ($P = 0.035$), clear cells ($P < 0.001$), CD10 陽性 ($P = 0.038$), Bcl-6 陽性 ($P < 0.001$) が有意に低頻度であった。

臨床病理学的解析では T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL の明確な区別は困難であるかもしれないが、本研究の結果は T_{FH} 細胞マーカー発現が LeL の有用な予後因子である可能性が示唆された。

第1章

緒言

—Lennert リンパ腫と濾胞性ヘルパーT細胞マーカー—

1 緒言－Lennert リンパ腫と濾胞性ヘルパーT細胞マーカー

1-1 末梢性 T/NK 細胞リンパ腫

1-1-1 概念および分類

悪性リンパ腫はリンパ系の造血器悪性腫瘍であり、その分類は形態に加え、臨床像、免疫染色、染色体、遺伝子解析が加味され、さらにリンパ腫の分化段階により疾患単位が列挙されている。最新の WHO 分類 4 版¹では悪性リンパ腫はホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に大別される。さらに非ホジキンリンパ腫は、発生・分化により前駆型と分化型（成熟型）とに分かれ、免疫表現型により各々は B 細胞型および T 細胞型（分化型では Natural killer [NK]細胞を含む）に分類される（表 1）。分化（末梢型）T/NK 細胞リンパ腫（PTCL; WHO 分類の「成熟 T 細胞ならびに NK 細胞腫瘍」）は、形態学的、免疫表現型、遺伝子型において多岐にわたり B リンパ腫に比べ疾患単位よりも症候群に留まっている。発生部位が臨床態度をみる上で重要で WHO 分類では PTCL は白血病型、皮膚型、その他の節外性、節性に分類され、さらに疾患単位で分類されている(表 2)。

1-1-2 疫学

PTCL は B 細胞リンパ腫に比べて稀であり、大規模な欧米、アジア、アフリカ

を含む国際的な解析では PTCL の頻度は 12%であった²。さらに International PTCL study では PTCL の亜分類の頻度として末梢性 T 細胞リンパ腫、非特異型 (Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: PTCL, NOS) が最も多く (25.9%)ついで血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL)(18.5%)の順になっている³。本邦においては成人 T 細胞性リンパ腫 (Adult T-cell lymphoma/leukemia: ATLL) の頻度が高いため、PTCL の頻度は 25%と欧米より高い傾向である⁴。本邦の PTCL の発症年齢のピークは 60 歳台後半から 70 歳前半に見られる⁴。

1-1-3 予後

皮膚原発の PTCL は比較的予後良好とされているが、その他の PTCL は ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫を例外として、予後不良である。特に PTCL, NOS、AITL、ATLL は予後不良であり、PTCL, NOS および AITL では 5 年生存率が約 30%である^{5,6}。

1-2 末梢性 T 細胞リンパ腫、非特異型(PTCL,NOS)-リンパ類上皮細胞型 (Lennert リンパ腫:LeL)

WHO 分類 (表 1、表 2) では前述の如く、PTCL は白血病型、皮膚型、その他節外性型、節性型に分類され、さらにこの分類から各疾患が定義されているが、この分類および定義に含まれない、主にリンパ節性 (時に節外性) の末梢性 T 細胞リンパ腫を PTCL,NOS と定義している¹。PTCL,NOS の診断は除外診断が基本であり、そのため病理組織像は多彩で、腫瘍細胞の形態も小型～大型と多型性を認め、背景には好酸球・組織球などの反応性成分が混在し、時には

Hodgkin 細胞様 (小リンパ球より大きな核小体の周りに明庭を有する核をもつ巨細胞で単核のもの) の大型巨細胞が混在する事もある。この PTCL,NOS を臨床病理学的特徴や分子学的特徴からの独立した亜型への分類化が今日まで多数試みられており、WHO 分類では形態学特徴より①T 領域型 (T-zone type) ②リンパ類上皮細胞型 (lymphoepithelioid type[Lennert リンパ腫])、③濾胞型 (follicular type)の 3つの variant が提唱されている。①の T 領域型では濾胞構造が残存し濾胞間に腫瘍細胞の増生を認める。淡明細胞や Reedsternberg 細胞は時に認め、血管内皮細静脈の増生が目立ち、形質細胞、組織球、好酸球などの炎症性細胞の浸潤を認める。本態的には AITL に類似するものが含まれる⁷。②のリンパ類上皮細胞型 (Lennert リンパ腫: LeL) は類上皮細胞の小集塊がリンパ節全体に広く分布する事を特徴とし、その間に増殖する小型～中型の軽度異型を示す成熟 T 細胞の増殖が主体で、これに芽球様の大型細胞が種々に混在する。T 領域型とは異なり濾胞構造は破壊され、高内皮細静脈の増生、淡明細胞は目立たない。LeL は稀で研究報告も少なく、詳細な病態については不明瞭である。本病変は update Kiel 分類では PTCL の低悪性度群の一型として位置づけられたが、臨床病理学的疾患単位として特性に乏しく、REAL 分類⁸では独立亜型とはされず末梢性 T 細胞性リンパ腫、非特異型に含まれ、最新の WHO 分類でも独立した亜型に分類されていない。免疫表現型では CD8 陽性および細胞障害性マーカー陽性例が多いとの報告もあるが⁹、明確には確立はされていない。さらに臨床像も多彩であり予後も報告により異なる^{5,9-13}。③の濾胞型は異型細胞が濾胞内で増殖し濾胞性リンパ腫様に見える。また結節性リンパ球優勢ホジキンリンパ腫 (NLPHL) や節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫との鑑別が時には必用となる¹⁴。

1-3 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)

WHO 分類では全身症状を伴い、リンパ節を主病変として多形細胞浸潤、高内皮細静脈(high endothelial venule; HEV)および濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell; FDC)の著明な増殖を伴う PTCL を AITL と定義しており、その定義に該当しない前項の PTCL,NOS とは区別され、PTCL,NOS の variant である LeL とは分類上異なる疾患である¹。AITL の病理組織学所見では、リンパ節の構造が種々の程度で破壊され、HEV の著明な樹枝状増生を伴う異型リンパ球のびまん性増殖が認められる。これに B 細胞性免疫芽球、形質細胞、好酸球、組織球、類上皮細胞などが種々の程度に混在し多彩な細胞構成を示す。FDC の不規則な増殖を伴うことも診断基準の 1 つとして重要である。腫瘍細胞では淡明細胞 (clear cell) の出現が特徴的で診断的価値が高い。腫瘍細胞は末梢性 T 細胞で、一般に CD4 陽性のものが優勢である。T-cell intracellular antigen-1(TIA-1)や granzyme B などの細胞傷害分子関連マーカーは通常陰性である。また AITL では高率に Epstein-Barr ウイルス(EBV)が検出され、その感染細胞は B 細胞のことが多い。臨床学的特徴では中高年に好発し、肝脾腫、B 症状(発熱・体重減少・盗汗)、皮疹、などを伴う進行病期で診断され、胸水、腹水などの体液貯留傾向を示すことが多い。クームス試験陽性、溶血性貧血、多クローン性高 γ グロブリン血症など種々の検査値異常も認められる。節性病変が主体で皮膚以外の節外性病変は少ない。

1-4 濾胞性ヘルパー T 細胞(T_{FH}細胞)

濾胞性ヘルパーT細胞 (Follicular helper T-cell: T_{FH} 細胞)は CD4 陽性ヘルパーT細胞で、機能的に他のヘルパーT細胞と区別される独立したT細胞サブセットである¹⁵。T_{FH}細胞はリンパ節の胚中心においてB細胞と相互作用し抗体産生を制御している。T_{FH}細胞は胚中心応答に関与するためIL-21などのサイトカイン、CXCR5などのケモカイン受容体、接着分子であるICOS、CD40L、PD-1、SAP、胚中心制御遺伝子であるBCL-6など様々な機能分子を発現している。またCXCR5のリガンドであるCXCL13は濾胞樹状細胞(FDC)によって産生されるが活性化したT_{FH}細胞でも産生される。具体的な機序としてFDCより抗原提示を受けたT_{FH}細胞が胚中心に誘導され胚中心B細胞と相互作用し一次増殖巣を形成し、BCL-6を発現したT_{FH}細胞、B細胞、FDCと胚中心を形成し、さらに胚中心B細胞はT_{FH}細胞との相互作用により抗原特異的抗体を産生する形質細胞およびメモリーB細胞へと分化する。

1-5 T_{FH}細胞マーカーと末梢性T細胞リンパ腫

前述したT_{FH}細胞が発現する種々の分子はPTCLでも発現を認める。T_{FH}細胞分子を発現する代表的なPTCLにはAITLがありAITLはT_{FH}細胞由来の腫瘍細胞であると考えられている¹⁶。そのためT_{FH}細胞発現分子はAITLの特異的マーカーの1つと考えられているが、PTCL,NOSの一部および皮膚原発T細胞リンパ腫でもT_{FH}細胞発現分子を認める¹⁷。AITLで認めるT_{FH}細胞発現分子マーカーにはPD-1, CXCL13, CD10, BCL6, ICOS, CXCR5があり、特にAITLではCD10およびBCL6が他のPTCLより特異的に発現する¹⁷。またこれらのT_{FH}細胞マーカーはパラフィンブロックで免疫染色による発現解析が可能であり、T_{FH}細胞陽

性 PTCL の診断マーカーとして利用できる。PTCL, NOS では 20–41% T_{FH} 細胞マーカーの発現を認め¹⁷、T_{FH} 細胞マーカー陽性 PTCL, NOS ではいくらかの AITL の組織学的特徴を有する事が多く、T_{FH} 細胞-like または AITL like PTCL, NOS と表現される。

1-6 本研究での課題および目的

今回我々は、WHO 分類で提唱されている PTCL, NOS の variant である LeL を研究対象とした。前述の如く、悪性リンパ腫の分類は形態学を主体とし、免疫表現型、染色体、遺伝子の特徴に立脚しているが、LeL は形態学的に分類され提唱された variant であり、免疫表現型・細胞遺伝学的特徴が確立されておらずさらに、臨床像も報告によって異なり一定していない。さらに他の類上皮細胞の増殖を特徴とする悪性リンパ腫との明確な鑑別が時には困難となり、特に同じ PTCL の AITL では一部には LeL と類似した組織像を有するため¹⁸ (図 1)、AITL と LeL の境界は不明瞭である (過去に報告された LeL と AITL の臨床病理学的特徴について表 3 にまとめた)。また LeL における、T_{FH} 細胞マーカー発現の頻度および予後を含めた臨床的意義については不明瞭である。

我々は本研究で LeL の臨床病理学的特徴を明らかにするため T_{FH} 細胞マーカーの発現を含む臨床病理学的解析を行いさらに予後因子の探索を行った。また LeL と AITL の相違を明らかにするために T_{FH} 細胞マーカーを発現する LeL と AITL の臨床病理学的特徴を比較した。

第 2 章

対象と方法

2 対象と方法

2-1 患者対象および組織試料

2004年～2013年に久留米大学で LeL と診断し、適切な臨床情報を取得した 26名を対象とし、その患者のパラフィン包埋された組織を研究試料として用いた。また全ての組織試料はリンパ節であった。本研究は久留米大学医学部倫理委員会の承認（研究番号 185 表題 Peripheral T-cell lymphoma, Lymphoepithelioid cell variant (Lennert Lymphoma)の病態解明 承認日 平成 26年 5月 7日)を得て行った。

2-2 診断基準および患者選定

WHO 分類に基づき、濾胞間を主体として著明な類上皮細胞・組織球の小集塊がリンパ節全体に分布し、その間に軽度の核不整を伴う小型～中型の異型成熟 T 細胞（CD3 陽性および CD20 陰性）がびまん性に増殖した組織像を LeL の診断基準とした。抗 HTLV-1 抗体陽性例・著明な濾胞樹状細胞（FDC）の meshwork を示した症例・典型的な Reed-Sternberg 細胞（小リンパ球より大きな核小体の周りに明庭を有する核をもつ巨細胞で 2 核以上の多核の細胞）を認めた症例および壊死又は境界明瞭な類上皮細胞の大型集塊を示した症例は ATLL・AITL・Hodgkin リンパ腫および結核を主とした反応性病変を除外するために除外した。また以前に久留米大学病理学教室より報告した 42 名の AITL 患者^{19,20}を LeL との比較に用いた。

2-3 免疫組織化学染色

ホルマリン固定パラフィン包埋組織 (FFPE) 切片に対して以下の抗体を用いて免疫染色を行った。CD3 (clone: F7.2.38; dilution 1:50, Dako, Glostrup, Denmark); CD4 (SP35; 1:30, Ventana, Tuscon, AZ); CD8 (1A5; 1:50, Leica, Newcastle, UK); CD20 (L26; ready to use, Dako); TIA-1 (2G9A10F5; 1:200, Immunotech, Marseille, France); granzyme B (GrB-7; 1:500, Chemicon, Temecula, CA); FDC (CNA.42; 1:50, Dako); PD-1 (NAT105; 1:50, Abcam, Cambridge, UK); CXCL13 (goat polyclonal; 1:500, R&D Systems, Minneapolis, MN); CD10 (56C6; 1:50, Leica); BCL6 (LN22; 1:20, Leica). FFPE 切片を脱パラフィン後に EDTA buffer 下で、マイクロウェーブをもちいて加温し抗原賦活化を行った。抗体の非特異的反応防止のために Peroxidase-Blocking Solution (Dako, Glostrup Denmark) によって内因性ペルオキシダーゼの不活性化を行いさらに BCL6 および CXCL13 では Protein Block serum free (Dako) を追加し、ブロッキングを行った。その後、上記の一次抗体で反応させ、さらに二次抗体の反応は REAL En Vision/HRP rabbit mouse (Dako) を用いて行った。発色は diaminobenzidine (DAB) を用い、最後に hematoxylin で対比染色した。腫瘍細胞に対する各抗体の染色の評価は次のように行った: -, 陰性; +/-, 部分陽性 (5%-20%); +, 陽性 (>20%-40%); ++, 強陽性 (>40%)。また腫瘍細胞が PD-1, CXCL13, CD10, BCL-6 のいずれかの抗体が 1 つ以上陽性的場合を T_{FH} 細胞 マーカー陽性と定義した。

2-4 *In situ* ハイブリダイゼーション法による Epstein-Barr virus の検索

PTCL では AITL をはじめ PTCL,NOS など Epstein-Barr virus (EBV)感染細胞の増殖を種々の割合で認める。本研究では EBV がコードする RNA(EBER)の検索により EBV 感染細胞の有無を同定した。FFPE 切片を脱パラフィンし、Proteinase K でブロッキングを行った後、99%エタノールで脱水し EBER peptide nucleic acid (PNA) probe kit (Dako)を用いて 55°C下でハイブリダイゼーションを行った。次に Peroxidase-Blocking Solution (Dako) によって内因性ペルオキシダーゼの不活性化を行い二次抗体の反応は REAL EnVisio/HRP rabbit mouse (Dako) を用いて行った。発色は diaminobenzidine (DAB) を用い、最後に hematoxylin で対比染色した。EBER 感染細胞に対する評価は次のように行った：EBER 陽性非腫瘍細胞；陰性, <0.1/高倍率 (HPF)；部分陽性, 0.1–1.0/HPF；陽性, >1.0–10/HPF；強陽性, >10/HPF。

2-5 サンプルロット法による T 細胞クロナリティーの検定

T 細胞リンパ腫ではクロナリティー (モノクローナルな増殖) の評価が重要である。クロナリティー検定に使える様々なマーカーのうち T 細胞受容(TCR)の遺伝子再構成が最も広く用いられているターゲットである。今回、我々は得られた凍結検体に対し、サンプルロット法を用いて *TCRCβ1* 遺伝子再構成を検定した。この検定は SRL (エスアールエル株式会社、東京) に委託し標準的手法により行われた。

2-6 染色体分析

WHO 分類は形態学を主体とし、免疫組織染色・免疫表現型に染色体・遺伝子変化を基礎としているため、悪性リンパ腫の病理学的特徴を正確に把握するた

めには染色体異常の評価が重要である。組織試料に対して、培養後に得られた分裂中期の細胞（最大 20 細胞）を対象として G-banding 法により染色体分析を行った。この検定は SRL（エスアールエル株式会社、東京）に委託し標準的手法により行われた。細胞遺伝学的異常は International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) に基づいて評価した。

2-7 統計学的解析

本研究の患者の臨床病理学的特徴について、次に示すように 2 群にわけて統計学的に解析した。

臨床学的特徴：性別、年齢 (≤ 70 歳 vs. > 70 歳)、B 症状・皮疹・肝脾腫・節外性病変・骨髄浸潤（有り vs. 無し）、performance status (≤ 1 vs. > 1)、国際予後因子 (IPI (年齢 > 60 歳、血清 lactate dehydrogenase (LDH) 高値、performance status ≥ 2 、stage $\geq III$ 、節外病変数 ≥ 2 の 5 つの予後因子でリスク分類); low 又は low-intermediate risk vs. high-intermediate 又は high risk), T 細胞リンパ腫予後因子 (PIT: 年齢 > 60 歳、血清 LDH 高値、performance status ≥ 2 、骨髄浸潤の有無の 4 つの予後因子でリスク分類; group 1 or 2 vs. group 3 or 4)。

病理組織学的特徴：類上皮細胞・組織球の分布（小集塊主体 vs. 小集塊に非小集塊成分が混在）、濾胞構造（保持または枯渇 vs. 消失）、腫瘍細胞の大きさ（小型または中型 vs. 大型）、多型細胞浸潤（形質細胞・好中球・好酸球の合計）・血管増生（無しまたは稀に認める vs. 少数または頻回に認める）、CD20 陽性免疫芽球 (≤ 1.0 個/200 倍視野 vs. > 1.0 個/200 倍視野)、淡明細胞 (clear cells; $\leq 20\%$ vs. $> 20\%$)、EBER 陽性細胞 (≤ 1.0 個/400 倍視野 (HPF) vs. > 1.0 個/HPF)、腫瘍細胞の

免疫組織化学の染色率 ($\leq 20\%$ vs. $> 20\%$)。

全生存期間は診断日から死亡日までを算出した。Kaplan–Meier 法を用いて生存曲線を推定し log-rank 法により比較した。Cox 比例ハザードモデルにより予後因子を解析した。Fisher’s 正確検定により臨床病学的特徴を比較した。P 値 < 0.05 の場合を統計学的有意と判断した。本研究の解析は JMP software, version 11.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いた。

第 3 章

結果

3 結果

3-1 LeL の臨床学的特徴

LeL と診断した 26 名の患者の臨床学的特徴を表 4 に列記した。性差は男性 15 名 (57.7%)、女性 11 名 (42.3%) で年齢中央値 72 歳 (範囲 44–90 歳) であった。26 名中 7 名 (26.9%) の患者に B 症状を認め、25 名中 5 名 (20%) に皮疹、25 名中 6 名 (24%) に肝脾腫を認めた。24 名中 5 名 (20.8%) は performance statuses 2 または 3 であり、26 名中 13 名 (50%) に血清 LDH の上昇を認めた。節外性病変を 23 名中 8 名 (34.8%) に認め、そのうち骨髄浸潤が最多であった (6 名)。24 名中 18 名 (75%) が Ann Arbor stage III または IV で、23 名中 12 名 (52.2%) が IPI high-intermediate 又は high risk、23 名中 16 名 (69.6%) が PIT group 3 又は 4 であった。26 名中 24 名 (92.3%) に化学療法が施行され、化学療法を受けた患者のうち、13 名 (54.2%) が CHOP 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)、9 名 (37.5%) が THP-COP 療法 (pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)、1 名 (4.2%) が CVP 療法 (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone)、1 名 (4.2%) が etoposide 単独療法が施行された。化学療法未施行患者のうち 1 名は steroids 単独で他の 1 名は無治療であった。化学療法を受けた 24 名中 11 名 (45.8%) が完全寛解 (CR) 又は完全寛解不確定 (CRu) を得た。7 名が リンパ腫または合併症で死亡し、2 名が非治療関連死 (肺炎 1 名、脳梗塞 1 名) で 5 名が観察期間中追跡不可となった。観察期間中央値は 23 ヶ月 (範囲 1-71 ヶ月) であった。

3-2 LeL の病理組織学的特徴

LeL 患者 26 名の組織学的所見を表 5 にまとめた。また代表的な病理学的所見を図 1 に示した。リンパ節の構造は各組織試料間で異なったが、殆どの試料の組織像では濾胞構造は不明瞭であった。また不明瞭または消失した濾胞を示した試料の多くでは、傍皮質または濾胞間を中心にリンパ節全体に腫瘍細胞の浸潤を認めた。26 名の患者中 3 名に(11.5%) 類上皮細胞・組織球の小集塊および非小集塊性成分が混在するパターンを認め、9 名 (34.6%)に多型細胞浸潤、5 名 (19.2%) に血管増生、6 名 (23.1%) に CD20 陽性免疫芽球の増殖を認めた。7 名 (26.9%) の患者は濾胞構造が保持されていたが 17 名 (65.4%) では枯渇した濾胞を認め、2 名 (7.7%)は完全に濾胞構造が消失していた。8 名 (30.8%)の患者に EBER 陽性非腫瘍性細胞の増殖を認めた。腫瘍細胞の大きさは全ての患者で小型～中型で、軽度の核不整を伴った。1 名に (3.8%) clear cells を認めた。

免疫組織化学所見を表 6 に示した。26 名全ての患者が CD3 陽性かつ CD20 陰性の腫瘍細胞を示した。CD4, CD8, CD4/CD8 陽性 腫瘍細胞は各々 21 名 (80.8%), 4 名 (15.4%), 1 名(3.8%)認めた。TIA-1 陽性腫瘍細胞は 4 名 (15.3%)に認めたが granzyme B は全ての患者で陰性であった。濾胞性ヘルパーT 細胞マーカーに関しては、PD-1 陽性腫瘍細胞を 14 名 (53.8%), CXCL13 陽性腫瘍細胞を 13 名 (50.0%)、CD10 陽性腫瘍細胞を 1 名(3.8%)認め、BCL6 は全ての患者で陰性であった。PD-1, CXCL13, CD10, BCL6 のいずれかの T_{FH} 細胞マーカーを 1 つ以上陽性である場合を T_{FH} 細胞マーカー陽性例と定義し、15 名 (57.7%)が T_{FH} 細胞マーカー陽性であった。また PD-1 ・CXCL13 いずれも陽性の腫瘍細胞を 12 名に

(46.2%)認めた。

3-3 LeL のクロナリティー検定

サザブロット法による *TCRCβ1* 遺伝子再構成解析をクロナリティー検定に用いた。LeL 患者 13 名中に 10 名 (76.9%) 再構成バンドを認めた (表 6)。

3-4 LeL の染色体分析

LeL 患者 26 名中 21 名に対して標準的な G-banding 法による染色体分析を行った (表 7)。6 名の患者は分裂中期の細胞が得られなかったため解析出来なかった。7 名が正常核型を示し、8 名が染色体異常を示し、その多くが複雑核型であった。2 名の患者にトリソミー 7 および付加 X 染色体を認めた。トリソミー 3 およびトリソミー 5 は各々 1 名認めた。トリソミー 5、トリソミー 7 および付加 X 染色体は T_{FH} 細胞 マーカー陽性患者群に認め、トリソミー 3 は T_{FH} 細胞 マーカー陰性患者群に認めた。

3-5 LeL の生存および予後因子解析

全 LeL 患者 26 名の Kaplan-Meier 生存曲線を図 2 に示す。生存中央値は 46 ヶ月 (範囲 : 1-71 ヶ月) であった。Log-rank 法による Kaplan-Meier 生存曲線では T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL 群 (n=15) が T_{FH} 細胞マーカー陰性 LeL 群 (n=11) に比べ有意に予後不良であった ($P = 0.011$) (図 3)。単変量解析においても T_{FH} 細胞マーカー陽性は有意な予後因子であった (hazard ratio [HR], 10.2; 95% confidence interval [CI], 1.71-194.3; $P = 0.008$)。解析した T_{FH} 細胞マーカーでは PD-1 陽性

(HR, 4.74; 95% CI, 1.05–33.2; $P = 0.042$) および CXCL13 陽性 (HR, 12.1; 95% CI, 2.08–228.4; $P = 0.0035$) も有意な予後因子であった(表 8)。一方、IPI/PIT、血管増生、TIA-1 または CD8 陽性などの特徴は予後に影響しなかった。尚、標本数不足のため多変量解析は行えなかった。

3-6 T_{FH}細胞マーカー陽性および陰性 LeL の臨床病理学的特徴の比較

T_{FH}細胞マーカー陽性および陰性 LeL 患者の臨床病理学的比較について表 9 に示した。これらの 2 群間では臨床および病理学的特徴に有意差を認めなかった。また T_{FH}細胞マーカー陽性 LeL 群では PD-1 (93.8%) および CXCL13 (86.8%) の陽性率が高く、一方で CD10 の陽性率は低い傾向であった(6.7%)。

3-7 T_{FH}細胞マーカー陽性 LeL と AITL の臨床病理学的特徴の比較

我々は T_{FH}細胞マーカー陽性 LeL が T_{FH}細胞マーカーの高い陽性率および予後不良な傾向など AITL と類似した特徴を有したため、これら T_{FH}細胞マーカー陽性 LeL と AITL の 2 つの疾患が類似した病態を有する事を推測した。そこで我々は T_{FH}細胞マーカー陽性 LeL と AITL との違いを評価するため、本研究の T_{FH}細胞マーカー陽性 LeL と過去に我々が報告した AITL 患者²⁰の臨床病理学的特徴を比較した(表 10)。次の臨床学的特徴は AITL に比べて T_{FH}細胞マーカー陽性 LeL で有意に頻度が低かった: B 症状 ($P = 0.002$), 皮疹 ($P = 0.006$), 血清 LDH の上昇 ($P = 0.027$), IPI high-intermediate または high risk ($P = 0.029$)。さらに、次の病理組織学的特徴は AITL に比べて T_{FH}細胞マーカー陽性 LeL で有意に頻度が低かった: FDC meshwork ($P < 0.001$), 多形細胞浸潤 ($P = 0.035$), clear cells

($P < 0.001$), CD10 陽性 ($P = 0.038$), BCL6 陽性 ($P < 0.001$)。一方で類上皮細胞の小集塊成分は AITL に比べて T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL で有意に頻度が高かった ($P < 0.001$)。Log-rank 法による Kaplan-Meier 生存曲線では T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL との予後に有意差を認めなかった ($P = 0.39$) (図 3)。

第4章

考察

4 考察

4-1 LeL と予後因子

本研究では T_{FH} 細胞マーカー陰性 LeL 患者が予後良好の傾向であった。この傾向は PTCL,NOS で LeL が予後良好の病理学的特徴であると報告した

International Peripheral T-cell Lymphoma Project⁵と同様であった。一方では、本研究の T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL 患者は予後不良な傾向であり、近年の国際間の AITL study⁶の予後（5年生存率：32%）と類似していた。さらに2000年以前に報告された LeL の study^{10,11,21}においても LeL は AITL に類似した予後不良な傾向であった。これらをまとめると、我々の結果と過去の報告から、WHO 分類に従って診断される LeL では T_{FH} 細胞マーカーの発現は予後不良な患者を同定する事に有用である事が示唆された。尚、本研究は T_{FH} 細胞マーカーの発現が PTCL の予後に影響した初の報告である。

4-2 T_{FH} 細胞マーカー陰性 LeL

近年の study で Hartmann ら²²は“真の LeL”の病理学的特徴が軽度の核不整を伴う小型優位の腫瘍細胞で、非活性型の細胞障害性マーカー（TIA-1 陽性および granzyme B 陰性）の発現を示し、実質的な T_{FH} 細胞マーカーの発現欠如、FDC の増生の欠如および高内皮細静脈の欠如である事を提唱した。さらに Hartmann らは LeL が非活性型細胞障害性 T 細胞由来である事を提唱した。本研究での T_{FH}

細胞陰性 LeL では FDC meshwork を欠如し血管増生は稀で、3 例が非活性型細胞障害性マーカーの発現を認めた。これらの結果から Hartmann らが提唱する“真の LeL”が T_{FH} 細胞マーカー陰性 LeL に存在する事が示唆された。さらに Hartmann らの研究での“真の LeL”では CD8 陽性例が 38% (3/8) と低頻度であり (表 12)、CD4 は評価不能であったが同様な基準を用いた過去の LeL の研究では CD4 陽性例を種々の割合で認めている事より (表 12)、Hartmann らの研究の LeL では CD8 陰性例のいくらかは CD4 陽性で有る事が推測される。したがって本研究の T_{FH} 細胞マーカー陰性および CD4 陽性 LeL は“真の LeL”の一部である可能性が示唆された。

4-3 T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL の関連

本研究では T_{FH} 細胞陽性 LeL の臨床病理学的特徴は AITL の特徴と全体的に一致しなかった。これらの結果を考慮すると、T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL は高頻度の T_{FH} 細胞マーカーの発現および予後不良な傾向などの AITL の特徴を示す点においては、T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL が AITL のサブセットになりうる可能性があると考えられる。しかしながら、本研究の T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL では多数の臨床病理学的特徴が有意に異なった。それゆえに、我々は PTCL,NOS から T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL を AITL として再分類するには幾らかの解決すべき課題があると考えられる。また臨床病理学的解析では T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL を明確に区別する事は困難な可能性がある。この 2 つの疾患の違いを明らかにするためには遺伝学的解析や遺伝子発現プロファイリングなどの分子生物学的観点からのさらなる探索が期待される。

4-4 LeL と T_{FH} 細胞マーカー発現

PTCL の免疫組織化学による T_{FH} 細胞マーカー発現について過去の報告²³⁻²⁶を表 11 にまとめた。本研究の LeL では過去に報告された PTCL,NOS および PTCL-unspecified^{25,27} に比べて PD-1 および CXCL13 の発現頻度は高く、一方で CD10 および BCL6 の発現は同等か低い傾向であった。この傾向は過去の LeL の報告と同様であった^{25,27}。さらに本研究の LeL では BCL6 陽性例を認めなかったが 12 例が部分陽性 (5-20%) であった。この結果は BCL6 の部分陽性が CD10 の部分陽性 (3 例) に比べてより一般的である事が示唆された。AITL では一般的に高頻度に BCL6 を発現するが、過去の study では PD-1 を高発現する AITL で BCL6 の発現が低い傾向であったとも報告され²⁸、この関係は表 8 の PTCL,NOS でも認められた。同様に本研究の LeL でも BCL6 の発現は PD-1 または CXCL13 より低い傾向であった。これらをまとめると、本研究の結果から BCL6 の低発現に対して PD-1 または CXCL13 の高発現が LeL の特徴である可能性が示唆された。また類上皮肉芽腫を特徴とする結核では、マウスの肺病変における免疫染色および遺伝子発現解析で CXCL13 の発現亢進を認めると報告されており²⁹、さらに抗マイコバクテリア作用の誘導に必須なインターフェロン γ は T_{FH} 細胞のサブセットに mRNA で発現亢進を認める事も報告されている³⁰。これらの事から、T_{FH} 細胞マーカーの発現亢進が T_{FH} 細胞陽性 LeL の著明な類上皮細胞の増殖に関与している可能性が示唆される。

4-5 LeL と免疫表現型

過去に報告された LeL の免疫表現型について表 12 にまとめた。過去では、Feller ら³¹ は LeL がヘルパー T 細胞由来の腫瘍細胞であると提唱し、LeL の多くは CD4 陽性であった^{10,32}。しかしながら Yamashita ら⁹ がいくらかの LeL が細胞障害性 T 細胞由来の腫瘍である事を提唱して以降、CD4 陽性例に比べ CD8 陽性および細胞障害性マーカー陽性例がより多く報告されるようになった^{13,33}。それにも関わらず近年の International Peripheral T-cell Lymphoma Project⁵ では CD4 陽性例が CD8 陽性例より頻度が高く (64% vs. 44%)、TIA-1 は少数に陽性であった (46%)。これら過去の研究結果をまとめると、これらの殆どの研究が類似した形態学に基づいた診断基準を用いていたのにも関わらず、いくらかのヘテロな免疫表現型を LeL で認める事が示唆された。本研究の診断基準はこれら過去の報告と同様であったが、結果として CD4 陽性例が CD8 陽性例より多く、細胞障害マーカーの低発現になったと考えられる。これらの結果は Yamashita ら⁹ の報告以前の study と同様であった。

4-6 T_{FH} 細胞マーカー陽性および陰性 LeL の臨床病理学的特徴

本研究の T_{FH} 細胞マーカー陽性および陰性 LeL で臨床学的特徴に有意差を認めなかった。両群いずれも高齢、進行期および IPI high risk の特徴が多い傾向であった。しかしながら T_{FH} 細胞陰性 LeL に比べ T_{FH} 細胞陽性 LeL が予後不良な傾向であった。T_{FH} 細胞陰性 LeL 群が二次治療を含め寛解を達成する傾向があり、また非寛解であっても indolent な臨床経過を辿る傾向であった。一方 T_{FH} 細胞陽性 LeL では急峻な臨床経過を辿り、非寛解例を認める傾向であった。しかしながらこれらの傾向は前向き研究で検証すべきであると考えられる。

病理学的特徴においても本研究の T_{FH} 細胞マーカー陽性および陰性 LeL では有意差を認めなかった。 T_{FH} 細胞マーカー陰性 LeL が CD8 および TIA の発現頻度が高く血管増生および CD20 陽性免疫芽球の増殖は低い傾向であった（いずれも有意差を認めず）。この傾向は前述した“真の LeL”に類似していた。しかしながらこれらの特徴は本研究で予後に関連しなかった。また過去の報告ではいくらかの CD8 陽性および細胞障害性マーカー陽性（TIA-1 陽性および granzyme B 陽性）LeL 患者において長期生存が報告されたが⁹、これらの発現が現在までの PTCL, NOS および LeL 研究で予後因子として報告はされていない。したがってこれらのマーカーに比べ、 T_{FH} 細胞マーカーは予後因子として同等あるいは特に有用である可能性が示唆された。

第5章

まとめ

5 まとめ

本研究の結果を表 13 にまとめた。我々は LeL の臨床病理学的特徴を解析し、 T_{FH} 細胞マーカー陰性患者に比べて T_{FH} 細胞マーカー陽性患者が予後不良の傾向であった事を示した。しかしながらこれら 2 群間に臨床病学的特徴に有意差を認めなかった。一方では T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL で予後の有意差を認めなかったが、 T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL 間では多数の臨床病理学的特徴に有意差を認めた。臨床病理学的解析では、 T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL と AITL を明確に区別する事は困難かもしれないが、本研究の結果より、 T_{FH} 細胞マーカーが LeL の有用な予後因子である可能性が示唆された。また T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL の臨床病理学的特徴が AITL と全体的に一致しなかったため、両者の病態は異なる可能性が示唆された。一方、 T_{FH} 細胞マーカー陽性 LeL は過去に提唱された真の LeL である事が示唆された (図 5)。今後は遺伝変異解析および遺伝子プロファイリング等の分子生物学的解析など更なる探索により T_{FH} 細胞マーカー陽性および陰性 LeL の病態の違いがより明らかにされる事が期待される。

謝辞

本研究にあたり、研究に対する姿勢・態度から、科学者としての使命・意思に至るまで熱心な御指導を頂き、また私にそれを実感できる研究・実験の機会を与えて下さいました日本大学医学部生体機能医学系生化学分野、槇島誠教授に心より感謝致します。数多くのディスカッションを通じて実験結果の解釈、発表時のデータ提示方法から英文に至るまで熱心な御指導を頂き、また病理学の基礎から最先端の研究トピックに至るまで様々な知識を私に与えて下さいました久留米大学医学部病理学講座、大島孝一教授に心より感謝致します。本研究を進めるにあたり、具体的な実験方法・計画につきまして丁寧な御指導を頂き、問題解決のために様々な角度から適切な御助言を下さいました久留米大学医学部病理学講座、三好寛明先生に心より感謝致します。実際の研究技術につきまして御指導及び御支援頂きました久留米大学医学部病理学講座研究技術員、三浦真由美様に心より感謝致します。日常の業務から研究に至るまで様々な面で御指導および御支援頂きました日本大学医学部生体機能医学系生化学分野および内科系血液膠原病内科のスタッフの皆様、ならびに久留米大学病理学講座のスタッフの皆様に深く感謝申し上げます。最後に大変貴重な検体を研究のために御提供下さいました患者様の皆様および御担当医の先生方に心から感謝致します。

表

表1. 悪性リンパ腫の分類 (2008年WHO分類)¹

前駆細胞リンパ系腫瘍	Bリンパ芽球白血病 / リンパ腫 (B-LBL) Tリンパ芽球白血病 / リンパ腫 (T-LBL)
成熟B細胞腫瘍	慢性リンパ性白血病 / 小リンパ球リンパ腫 (CLL/SLL) 形質細胞腫瘍 骨弧在性形質細胞腫瘍 骨外性形質細胞腫瘍 MALT関連節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (MALT) 節性辺縁帯B細胞リンパ腫 (NMZL) 濾胞性リンパ腫 (grade 1,2,3a,3b) (FL) マントル細胞リンパ腫 (MCL) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型 (DLBCL, NOS) 慢性炎症関連びまん性大B細胞リンパ腫 リンパ腫様肉芽腫症 原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 血管内大細胞型B細胞リンパ腫 ALK陽性大細胞型B細胞リンパ腫 形質細胞芽性リンパ腫 HHV8関連多中心性キャスルマン病起因大細胞型B細胞リンパ腫 原発性浸出液リンパ腫 バーキットリンパ腫 (BL) B細胞リンパ腫、分類不能型 (DLBCLとバーキットリンパ腫の中間型) B細胞リンパ腫、分類不能型 (DLBCLと古典的ホジキンリンパ腫の中間型)
成熟T細胞ならびにNK細胞腫瘍	T細胞前リンパ球白血病 (T-PLL) T細胞大顆粒リンパ球白血病 (LGL) 慢性NK細胞リンパ増殖疾患 攻撃性NK細胞白血病 (NK leukemia) 小児の全身性EBV陽性T細胞リンパ増殖疾患 種痘状水疱様リンパ腫 成人T細胞白血病 / リンパ腫 (ATLL) 節外性NK/T細胞リンパ腫 / 鼻型 (Nasal NK) 腸症型T細胞リンパ腫 肝脾型T細胞リンパ腫 皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫 菌状息肉腫 (MF) セザリー症候群 (SS) 原発性皮膚CD30陽性T細胞リンパ増殖疾患 (Cutaneous ALCL) 原発性皮膚ガンマ・デルタT細胞リンパ腫 原発性皮膚CD8陽性侵襲性表皮向性細胞障害性T細胞リンパ腫 原発性皮膚CD4陽性小型/中型T細胞リンパ腫 末梢T細胞リンパ腫、非特異型 (PTCL, NOS) 異型—①T領域型 ②リンパ類上皮細胞(Lennert)型 ③濾胞型 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL) 未分化大細胞リンパ腫、ALK陽性 (ALK+ALCL) 未分化大細胞リンパ腫、ALK陰性 (ALK-ALCL)
ホジキンリンパ腫	結節性リンパ球優勢ホジキンリンパ腫 (NLPHL) 古典型ホジキンリンパ腫 結節硬化型ホジキンリンパ腫 (NSHL) リンパ球豊富古典型ホジキンリンパ腫 (LPCHL) 混合細胞型ホジキンリンパ腫 (MCHL) リンパ球減少型ホジキンリンパ腫 (LDHL)

表2 成熟T細胞ならびにNK細胞腫瘍の亜分類¹

白血化／散布型

- T細胞前リンパ球白血病 (T-PLL)
- T細胞大顆粒リンパ球白血病 (T-LGL)
- 攻撃性NK細胞白血病 (ANKL)
- 成人T細胞白血病／リンパ腫 (ATLL)

皮膚型

- 菌状息肉腫 (MF)
- セザリー症候群 (SS)
- 原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (PCALCL)
- リンパ腫様丘疹症 (LP)

他の節外性

- 節外性NK/T細胞リンパ腫／鼻型 (ENKTL)
- 腸症型T細胞リンパ腫 (ETL)
- 肝脾T細胞リンパ腫 (HSTL)
- 皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫 (SPTL)

節性

- 血管免疫芽球T細胞リンパ腫 (AITL)
 - 末梢T細胞リンパ腫、非特異型 (PTCL, NOS)
 - 未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)
-

表3 血管免疫芽球T細胞性リンパ腫とLennert リンパ腫の臨床病理学特徴の比較^{5,9-13,20, 22}

Characteristics	AITL	LeL
Sex	Male>Female	Male>Female
Age	60~70s	60s
B symptoms	++	+ ~ ++
Skin rash	++	± ~ +
Nodal involvement	++	++
Extranodal involvement	+	- ~ +
Stage III/IV	++	+ ~ ++
Prognosis	Unfavorable	Unfavorable/ Favorable ?
Epithelioid cells, component	Scattered/ clusters	Clusters
Expanded FDC meshwork	++	-
Polymorphic infiltrate	++	- ~ +
Vascular proliferation	++	- ~ ±
CD20-positive immunoblasts	+ ~ ++	- ~ +
EBER	+ ~ ++	- ~ +
Clear cells	+ ~ ++	- ~ ±
CD4+	++	± ~ ++ ?
CD8+	±	± ~ ++ ?
Cytotoxic Markers	- ~ +	- ~ ++ ?
T _{FH} cell markers	++	- ~ ++ ?

T_{FH}, follicular helper T; LeL, peripheral T-cell lymphoma, lymphoepithelioid cell variant (Lennert lymphoma); AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; FDC, follicular dendritic cells; EBER, Epstein-Barr virus-encoded RNA;

表 4 Lennert リンパ腫の臨床学的特徴³⁴

Case	Sex	Age (y)	B Sym-ptoms	Skin Rash	Hypergamma-globulinemia	Hepato-splenomegaly	PS	LDH >ULN	Extranodal Involved Site	Stage	IPI	PIT	Initial Treatment	Therapeutic Efficacy	Follow-up Period (mo)	Outcome
1	F	86	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	N/A	III or IV	N/A	N/A	THP-COP	PR	18	Dropped out
2	F	44	+	+	-	-	2	+	Peripheral blood, skin	IV	H	3	THP-COP	PR	71	Alive
3	M	75	-	-	N/A	-	0	+	-	II	LI	3	THP-COP	PR	8	Dropped out
4	M	90	+	+	-	+	2	-	-	III	HI	3	THP-COP	PR	30	Alive
5	F	72	-	-	-	+	0	-	-	II	L	1	THP-COP	CR	29	Alive
6	M	71	-	-	-	-	0	+	-	III	HI	3	CHOP	CR (relapse after 12 mo)	21	Alive
7	F	59	-	-	-	-	0	-	-	III	L	1	CHOP	CR	31	Alive
8	M	78	+	-	N/A	-	3	+	Bone marrow	IV	H	4	CHOP	CR	50	Alive
9	M	54	-	-	-	-	0	-	-	II	L	1	CHOP	CR	38	Alive
10	M	81	-	-	+	+	2	-	-	III	HI	3	CVP	CR	37	Alive
11	M	55	-	-	-	-	0	-	-	I	L	1	CHOP	CR	27	Alive
12	M	62	-	-	-	-	0	+	Bone marrow	IV	HI	4	CHOP	CR	46	Deceased
13	M	78	-	-	N/A	-	N/A	-	N/A	N/A	N/A	N/A	ETO	PD	8	Dropped out
14	F	55	-	+	-	+	1	+	Bone marrow, subcutaneous tissue	IV	HI	3	CHOP	PR	23	Deceased
15	F	63	-	-	N/A	-	1	-	-	III	LI	1	CHOP	CR (relapse after 12 mo)	68	Deceased
16	M	72	+	+	+	+	3	+	Skin, liver, lung	IV	H	4	THP-COP	PR	13	Deceased
17	F	90	-	-	-	-	0	-	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-	51	Deceased
18	M	83	-	-	+	-	0	-	-	III	LI	2	THP-COP	PR	19	Deceased
19	M	69	-	-	-	-	0	+	-	II	LI	3	Steroids	N/A	1	Dropped out
20	M	81	-	-	+	-	0	-	-	III	LI	3	CHOP	PR	27	Deceased
21	F	61	+	+	-	-	1	+	Bone marrow, skin	IV	H	4	CHOP	PR	42	Deceased
22	M	76	-	-	N/A	+	0	+	-	III	HI	3	THP-COP	SD	11	Dropped out
23	F	77	-	-	N/A	-	0	-	-	II	L	2	THP-COP	CR	42	Alive
24	F	55	-	-	-	-	0	+	Bone marrow, peripheral blood	IV	LI	3	CHOP	PD	5	Deceased
25	M	68	+	-	-	-	1	+	Bone marrow, bone	IV	H	4	CHOP	CR (relapse after 2 mo)	19	Alive
26	F	77	+	-	+	-	1	+	-	III	HI	3	CHOP	SD	11	Alive

PS, performance status; LDH, lactate dehydrogenase; ULN, upper limit of normal; IPI, International Prognostic Index; PIT, prognostic index for T-cell lymphoma; L, low; HI, high-intermediate; H, high; CHOP regimen included cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone; THP-COP regimen included pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine and prednisolone; CVP regimen included cyclophosphamide, vincristine and prednisolone; ETO, Etoposide; CR, complete remission; CRu, complete remission unconfirmed; PR, partial remission; SD, stable disease; PD, progressive disease; +, present; -, absent; N/A, not available.

表 5 Lennert リンパ腫の病理学的特徴³⁴

Case	Infiltrates						Neoplastic Cells	
	Epithelioid cells	Polymorphic	Vascular	CD20-positive	Residual	EBER	Size	Clear Cells
	Scattered Component	Infiltrates	Proliferation	Immunoblasts	Follicles			
1	Absent	++	-	-	Depleted	-	Small-medium	-
2	Absent	-	-	-	Depleted	-	Small-medium	-
3	Absent	-	+	-	Depleted	++	Small-medium	-
4	Absent	+	-	-	Depleted	-	Medium	-
5	Absent	-	-	-	Depleted	+	Medium	+/-
6	Absent	-	+/-	+/-	Depleted	-	Medium	+/-
7	Absent	-	+/-	-	Retained	-	Medium	-
8	Absent	-	-	-	Absent	-	Small	+/-
9	Absent	-	-	-	Depleted	++	Medium	-
10	Absent	+	-	+/-	Depleted	-	Medium	+/-
11	Absent	++	-	+	Absent	-	Small-medium	+
12	Absent	-	+/-	+	Retained	+	Medium	-
13	Present	+/-	-	+	Retained	-	Medium	-
14	Absent	+	+/-	+	Depleted	-	Small-medium	-
15	Absent	+	-	+/-	Depleted	-	Small-medium	-
16	Absent	+/-	+/-	+/-	Depleted	-	Small-medium	+/-
17	Absent	++	-	+/-	Depleted	+	Small-medium	-
18	Present	+/-	++	+	Retained	-	Medium	-
19	Absent	-	+/-	+/-	Depleted	+/-	Small-medium	-
20	Absent	-	+/-	-	Retained	+	Medium	-
21	Absent	++	+	-	Depleted	+	Medium	-
22	Absent	-	++	-	Depleted	-	Medium	-
23	Absent	+	++	+	Retained	-	Medium	-
24	Absent	-	-	-	Depleted	-	Small-medium	-
25	Present	+/-	-	-	Retained	-	Medium	-
26	Absent	-	-	-	Depleted	+	Medium	-

FDC, follicular dendritic cells; EBER, Epstein-Barr virus-encoded RNA.

Evaluation for polymorphic infiltrate and vascular proliferation; -, not encountered; +/-, rarely encountered; +, occasionally encountered; ++, frequently encountered. Evaluation for CD20-positive immunoblasts; -, <0.5/×200; +/-, 0.5-1.0/×200; +, >1.0-2.0/×200; ++, >2.0/×200. Evaluation for EBER positive non-neoplastic cells; -, <0.1/high powered field (HPF); +/-, 0.1-1.0/HPF; +, >1.0-10/HPF; ++, >10/HPF. Evaluation of clear cells: -, <5%; +/-, 5%-20%; +, >20%-40%; ++, >40%.

表 6 Lennert リンパ腫の免疫組織化学的特徴および T 細胞性クロナリティー³⁴

Case	Immunohistochemistry									TCR clonality* (Southern blotting)
	CD3	CD4	CD8	TIA-1	Granzyme B	PD-1	CXCL13	CD10	BCL6	
1	++	-	++	+	-	-	-	-	-	N/A
2	++	++	-	-	-	-	-	-	-	+
3	++	++	-	-	-	-	-	-	-	N/A
4	++	+	-	-	-	-	-	-	+/-	N/A
5	++	++	-	-	-	++	+	++	-	N/A
6	++	++	-	-	-	++	+	-	+/-	N/A
7	++	-	++	++	-	-	-	-	+/-	N/A
8	++	+/-	++	-	-	-	-	-	-	+
9	++	++	-	-	-	-	-	-	-	N/A
10	++	++	-	-	-	-	-	-	-	N/A
11	++	++	-	-	-	++	-	-	-	N/A
12	++	++	-	-	-	-	-	-	-	+
13	++	++	-	-	-	++	+	-	+/-	+
14	++	++	-	-	-	++	+	+/-	+/-	+
15	++	++	-	-	-	+/-	+/-	-	+/-	-
16	++	-	++	+	-	+	+	-	+/-	-
17	++	++	-	-	-	++	++	-	-	+
18	++	++	-	-	-	++	+	-	-	+
19	++	++	-	-	-	+	+	-	+/-	+
20	++	++	-	-	-	-	+	-	-	+
21	++	++	-	-	-	+	+	-	-	N/A
22	++	++	-	-	-	+	+	-	+/-	N/A
23	++	++	-	-	-	++	+	-	-	-
24	++	++	-	-	-	++	+	+/-	+/-	N/A
25	++	++	-	-	-	++	-	-	+/-	N/A
26	++	++	++	++	-	+/-	+/-	-	+/-	+

TCR, T-cell receptor.

The percentage of positive neoplastic cells; -, negative; +/-, partial positive (5%–20%); +, positive (>20%–40%); ++, highly positive (>40%).

*Evaluation for TCR clonality was assessed by Southern blotting of rearranged *TCRCβ1* gene bands; +, detection for bands; -, not detected; N/A, not available.

表 7 Lennert リンパ腫の染色体核型*³⁴

Case	Karyotype
1	46, XX, add(3)(q21), t(14;19)(q32;q13.1)[18]/46, XX[1]
2	Normal
3	Not available
4	Not available
5	Not available
6	Not available
7	Not available
8	46, XY, del(7)(q?) [11]/46, XY[9]
9	Normal
10	Normal
11	Normal
12	46, XY, add(13)(p11)[2]/78, XXY, +1, +2, +2, +3, -4, -5, +8, -11, +13, -15, +19, -20, +10mar [1]/46, XY[16]
13	46, XY, add(2)(q33) [7]/47, XY, +X[1]
14	Normal
15	47, XX, add(3)(p11), add(12)(q22), del(13)(q?), -14, add(17)(p11.2), add(17)(p11.2), +18, +mar1[3]
16	47, XY, +i(q10)[4]/47, XY, +add(1)(p11)[3]/48, XY, +7, +15[1], 46, XY[4]
17	Failed
18	Failed
19	47, XY, +X[6], 47, XY, +7[2]/46, XY[12]
20	Failed
21	45, XX, t(2;2)(q23;q33), +5, del(6)(q?), add(20)(q13.1)[2]
22	Normal
23	Normal
24	Failed
25	Failed
26	Failed

* Karyotypes were defined abnormal when the same abnormality occurred in more than one cell.

表 8 Lennert リンパ腫の単変量予後因子解析³⁴

Variable	Univariate Factors	HR	(95% CI)	P value
Sex	Male	1.50	(0.32–7.82)	0.60
Age	>70	1.12	(0.26–4.82)	0.87
B symptoms	Present	0.54	(0.08–2.29)	0.43
Skin rash	Present	1.31	(0.27–5.14)	0.71
Hypergammaglobulinemia	Present	5.60	(0.92–42.9)	0.06
Hepatosplenomegaly	Present	2.08	(0.27–12.6)	0.44
Performance status	>1	0.27	(0.01–1.52)	0.15
Serum LDH	>Normal	1.68	(0.43–7.00)	0.45
Extranodal involvement	Present	1.26	(0.28–5.66)	0.76
BM involvement	Present	2.75	(0.58–14.4)	0.19
Stage	III/IV	N/A	N/A	N/A
IPI	High-intermediate/high	0.77	(0.18–3.31)	0.71
PIT	Group 3/4	1.92	(0.43–13.2)	0.41
Epithelioid cells	Scattered component	4.04	(0.19–42.2)	0.30
Polymorphic infiltrates	Occasionally or frequently	0.82	(0.20–3.16)	0.77
Vascular proliferation	Occasionally or frequently	2.32	(0.32–12.1)	0.36
CD20-positive immunoblasts	>1.0/×200	2.29	(0.45–10.4)	0.30
Follicles	Absent	N/A	N/A	N/A
EBER	Positive cells >1.0/HPF	1.72	(0.41–7.36)	0.44
Clear cells	>20%	N/A	N/A	N/A
CD4	Positive neoplastic cells >20%	1.15	(0.20–22.0)	0.89
CD8	Positive neoplastic cells >20%	0.90	(0.05–5.34)	0.92
CD4/CD8	Positive neoplastic cells	N/A	N/A	N/A
TIA-1	Positive neoplastic cells >20%	2.29	(0.11–16.39)	0.50
Granzyme B	Positive neoplastic cells >20%	N/A	N/A	N/A
PD-1	Positive neoplastic cells >20%	4.74	(1.05–33.2)	0.042
CXCL13	Positive neoplastic cells >20%	12.1	(2.08–228.4)	0.0035
CD10	Positive neoplastic cells >20%	N/A	N/A	N/A
BCL6	Positive neoplastic cells >20%	N/A	N/A	N/A
T _{FH} cell markers*	Positive neoplastic cells >20%	10.2	(1.71–194.3)	0.0080

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; LDH, lactate dehydrogenase; BM, bone marrow; IPI,

International Prognostic Index; PIT, prognostic index for T-cell lymphoma; FDC, follicular dendritic cells;

EBER, Epstein-Barr virus-encoded RNA; T_{FH}, follicular helper T; N/A, not available.

*T_{FH} cell markers consist of PD-1, CXCL13, CD10, and BCL6; positivity for T_{FH} cell markers was defined as neoplastic cells exhibiting >20% staining for 1 or more of these markers.

表 9 T_{FH} 細胞マーカー陽性および陰性 Lennert リンパ腫の臨床病学的特徴の比較³⁴

Characteristics	T _{FH} cell	T _{FH} cell	P value
	marker-negative* LeL	marker-positive* LeL	
Sex (male/female)	6/5	9/6	1.00
Age; median (range)	75 (44–90)	72(55–90)	
B symptoms	36.4% (4/11)	20.0% (3/15)	0.41
Skin rash	20.0% (2/10)	20.0% (3/15)	1.00
Hypergammaglobulinemia	28.6% (2/7)	25.0% (3/12)	1.00
Hepatosplenomegaly	20.0% (2/10)	26.7% (4/15)	1.00
Performance status >1	40.0% (4/10)	7.1% (1/14)	0.12
Serum LDH >normal	45.5% (5/11)	53.3% (8/15)	1.00
Extranodal involvement	30.0% (3/10)	30.8% (4/13)	1.00
Extranodal involvement sites			
Bone marrow	20.0% (2/10)	30.8% (4/13)	0.66
Skin or subcutaneous	10.0% (1/10)	23.1% (3/13)	0.60
Stage III/IV	81.8% (9/11)	69.2% (9/13)	0.65
IPI high-intermediate or high	60.0% (6/10)	46.2% (6/13)	1.00
PIT group 3/4	70.0% (7/10)	69.2% (9/13)	1.00
Observation period; median (range), mo	35 (7–71)	20 (1–51)	
Initial treatment			
CHOP-like	100.0% (11/11)	80.0% (12/15)	
Other chemotherapy	0.0% (0/11)	6.7% (1/15)	
Steroids	0.0% (0/11)	6.7% (1/15)	
Absence	0.0% (0/11)	6.7% (1/15)	
CR rate for chemotherapy	54.5% (6/11)	38.5% (5/13)	0.68
Epithelioid cells, scattered component	0.0% (0/11)	20.0% (3/15)	0.24
Polymorphic infiltrate, occasionally or more	36.4% (4/11)	33.3% (5/15)	1.00
Vascular proliferation, occasionally or more	9.1% (1/11)	26.7% (4/15)	0.36
CD20-positive immunoblasts >1.0/×200	9.1% (1/11)	33.3% (5/15)	0.19
Follicles, absent	9.1% (1/11)	6.7% (1/15)	1.00
EBER >1.0/HPF	36.3% (4/11)	26.7% (4/15)	1.00
Clear cells > 20%	0.0% (0/11)	6.7% (1/15)	1.00
CD4+ >20%	63.6% (7/11)	93.3% (14/15)	0.13
CD8+ >20%	27.3% (3/11)	6.7% (1/15)	0.28
CD4+/CD8+	9.1% (1/11)	0.0% (0/15)	0.42
TIA-1+ >20%	27.3% (3/11)	6.7% (1/15)	0.28
Granzyme B+ >20%	0.0% (0/11)	0.0% (0/15)	N/A
PD-1+ >20%	0.0% (0/11)	93.3% (14/15)	
CXCL13+ >20%	0.0% (0/11)	86.8% (13/15)	
CD10+ >20%	0.0% (0/11)	6.7% (1/15)	
BCL6+ >20%	0.0% (0/11)	0.0% (0/15)	

T_{FH}, follicular helper T; LeL, peripheral T-cell lymphoma, lymphoepithelioid cell variant (Lennert lymphoma); LDH, lactate dehydrogenase; IPI, International Prognostic Index; PIT, prognostic index for T-cell lymphoma; CHOP regimen included cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone; CR, complete remission; FDC, follicular dendritic cells; EBER, Epstein-Barr virus-encoded RNA; N/A, not available.

*T_{FH} cell markers consist of PD-1, CXCL13, CD10, and BCL6; positivity for T_{FH} cell markers was defined as neoplastic cells exhibiting >20% staining for 1 or more of these markers.

表 10 T_{FH} 細胞マーカー陽性 Lennert リンパ腫および血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫との臨床病学的特徴の比較³⁴

Characteristics	T _{FH} cell markers positive* LeL	AITL	P value
Sex (male/female)	9/6	24/18	1.00
Age; median (range)	72 (55–90)	72 (43–88)	
B symptoms	20.0% (3/15)	69.0% (29/42)	0.002
Skin rash	20.0% (3/15)	64.3% (27/42)	0.006
Hypergammaglobulinemia	25.0% (3/12)	50.0% (11/22)	0.28
Hepatosplenomegaly	26.7% (4/15)	47.6% (20/42)	0.23
Serum LDH >normal	53.3% (8/15)	85.7% (36/42)	0.027
Extranodal involvement	30.8% (4/13)	40.5% (17/42)	0.75
Stage III/IV	69.2% (9/13)	88.1% (37/42)	0.19
IPI high-intermediate or high	46.2% (6/13)	81.0% (34/42)	0.029
Observation period; median (range), mo	20 (1–51)	14 (1–67)	
Initial treatment			
CHOP-like	80.0% (12/15)	76.2% (32/42)	
Other chemotherapy	6.7% (1/15)	11.9% (5/42)	
Steroids	6.7% (1/15)	7.1% (3/42)	
Absence	6.7% (1/15)	4.8% (2/42)	
CR rate for chemotherapy	38.5% (5/13)	43.2% (16/37)	1.00
Epithelioid cells, cluster component	100.0% (15/15)	7.1% (3/42)	< 0.001
Expanded FDC meshwork	0.0% (0/15)	100.0% (27/27)	< 0.001
Polymorphic infiltrate, occasionally or more	33.3% (5/15)	66.7% (28/42)	0.035
Vascular proliferation, frequently or more	20.0% (3/15)	47.6% (20/42)	0.07
CD20-positive immunoblasts >1.0/×200	33.3% (5/15)	33.3% (14/42)	1.00
EBER >1.0/HPF	26.7% (4/15)	32.1% (9/28)	1.00
Clear cells > 20%	6.7% (1/15)	69.0% (29/42)	< 0.001
PD-1+ >20%	93.3% (14/15)	75.0% (15/20)	0.21
CXCL13+ >20%	86.7% (13/15)	90.0% (18/20)	1.00
CD10+ >20%	6.7% (1/15)	38.2% (13/34)	0.038
BCL6+ >20%	0.0% (0/15)	66.7% (14/21)	< 0.001

T_{FH}, follicular helper T; LeL, peripheral T-cell lymphoma, lymphoepithelioid cell variant (Lennert lymphoma); AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; LDH, lactate dehydrogenase; IPI, International Prognostic Index; CHOP regimen including cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone; CR, complete remission; FDC, follicular dendritic cells; EBER, Epstein-Barr virus-encoded RNA;

*T_{FH} cell markers consist of PD-1, CXCL13, CD10, and BCL6; positivity for T_{FH} cell markers was defined as neoplastic cells exhibiting >20% staining for 1 or more of these markers.

表 11 末梢性 T 細胞リンパ腫における免疫組織化学による T_{FH} 細胞マーカー発現解析³⁴

PTCL	Positivity of T _{FH} cell Markers				References
	PD-1 (%)	CXCL13 (%)	CD10 (%)	BCL6 (%)	
AITL	94–100	89–100	74–86	67–76	(23-27)
PTCL–NOS, PTCL–U	10–30	0–30	5–10	9–19	(23-27)
ALCL, ALK–	7–17	0–7	0	0–29	(23-24, 27)
LeL	54	50	4	0	Present study

T_{FH}, follicular helper T; AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; PTCL–NOS, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; PTCL–U, peripheral T-cell lymphoma, unspecified; ALCL, ALK–, Anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase-negative; LeL, peripheral T-cell lymphoma, lymphoepithelioid cell variant (Lennert lymphoma).

表 12 Lennert リンパ腫における免疫組織化学による免疫表現型³⁴

Study of LeL (Reference)	Published Year	Immunophenotypes				
		CD4	CD8	TIA-1	Granzyme B	
Feller et al. (31)	1986	100%* (4/4)	0%* (0/4)	N/A	N/A	
Nakamura et al. (10)	1991	100% (12/12)	17% (2/12)	N/A	N/A	
Takagi et al. (32)	1992	100%* (9/9)	0%* (0/9)	N/A	N/A	
Yamashita et al. (9)	2000	40% (4/10)	50% (5/10)	70% (7/10)	40% (4/10)	
Geissinger et al. (13)	2004	6% (1/18)	89% (16/18)	53% (N/A)	35% (N/A)	
Weisenburger et al. (5)	2011	64% (9/14)	44% (7/16)	46% (6/13)	N/A	
Hartmann et al. (22)	2011	N/A	38% (3/8)	75% (6/8)	0% (0/8)	
Present study	2016	85% (22/26)	19% (5/26)	15% (4/26)	0% (0/26)	

LeL, peripheral T-cell lymphoma, lymphoepithelioid cell variant (Lennert lymphoma); N/A, not available.

*Positive numbers were evaluated by double-staining of Ki67 and each antibody.

Numbers in parenthesis are (positive cases / total cases).

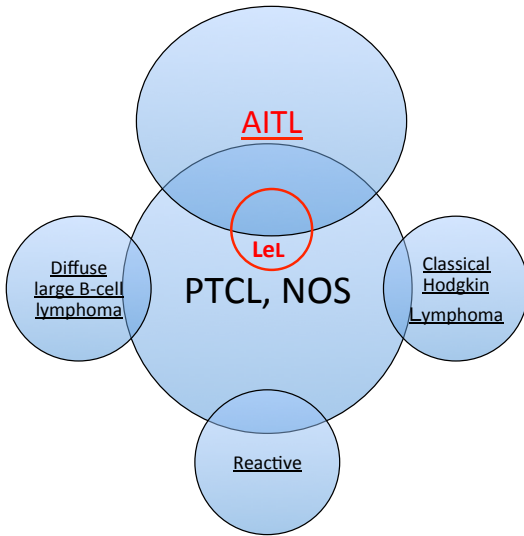
表13 血管免疫芽球T細胞性リンパ腫と本研究におけるT_{FH}細胞マーカー陽性および陰性Lennert リンパ腫の臨床病理学特徴のまとめ

Characteristics	AITL	T _{FH} cell markers positive LeL	T _{FH} cell markers negative LeL
Sex	Male>Female	Male>Female	Male>Female
Age	60~70s	70s	70s
B symptoms	++	+	+
Skin rash	++	+	+
Nodal involvement	++	++	++
Extranodal involment	+	+	+
Stage III/IV	++	+	++
IPI high-intermediate or high	++	+	+
Prognosis	Unfavorable	Unfavorable	Favorable
Epithelioid cells, component	Scattered/ Clusters	Clusters	Clusters
Expanded FDC meshwork	++	-	-
Polymorphic infiltrate	++	+	+
Vascular proliferation	++	+	-
CD20-positive immunoblasts	+ ~ ++	+	±
EBER	+ ~ ++	+	+
Clear cells	+ ~ ++	±	-
CD4+	++	++	++
CD8+	±	±	+
Cytotoxic Markers	- ~ +	±	+
T _{FH} cell markers	++	++	-

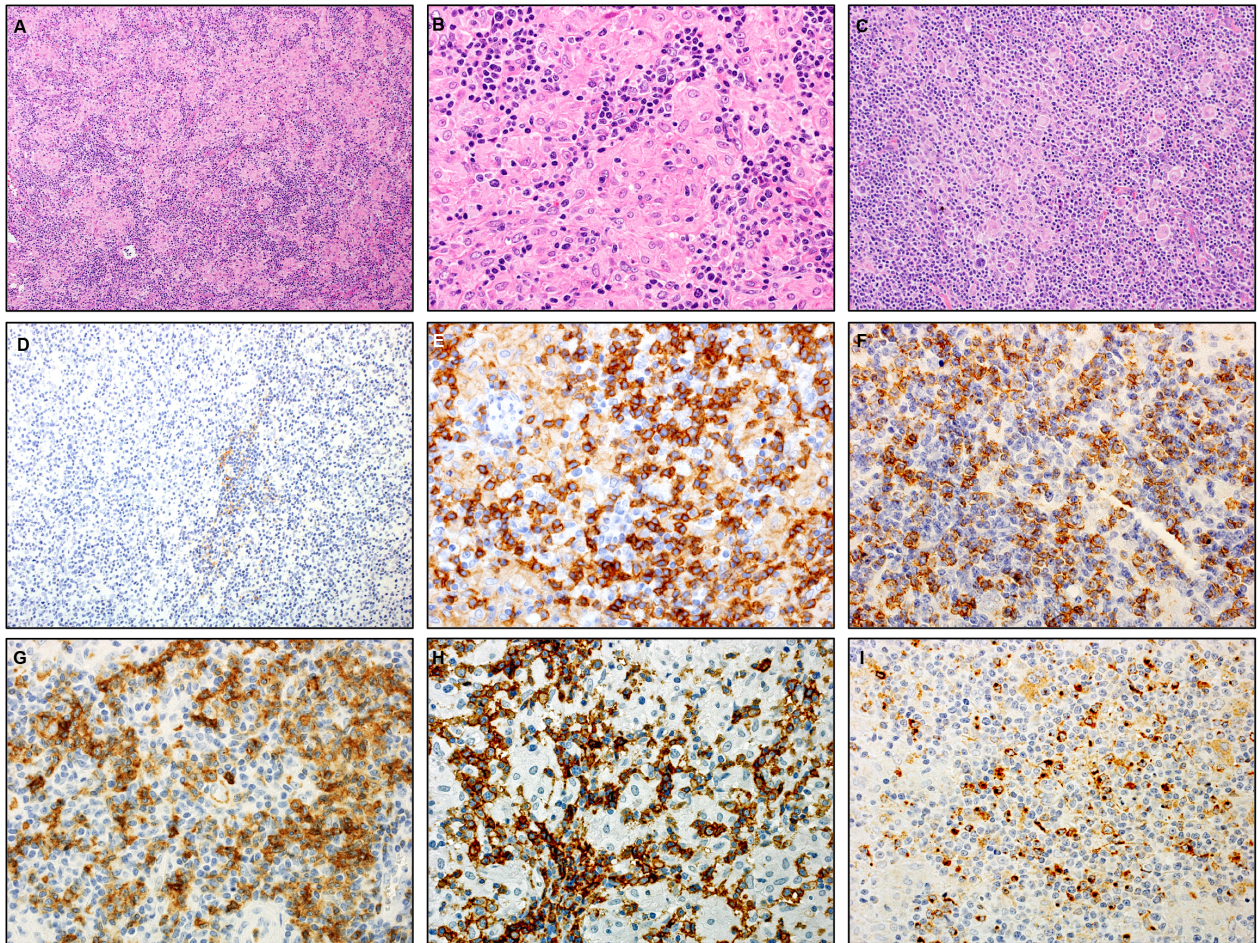
T_{FH}, follicular helper T; LeL, peripheral T-cell lymphoma, lymphoepithelioid cell variant (Lennert lymphoma); AITL, angioimmunoblastic T-cell lymphoma; IPI, International Prognostic Index; FDC, follicular dendritic cells; EBER, Epstein-Barr virus-encoded RNA;

☒

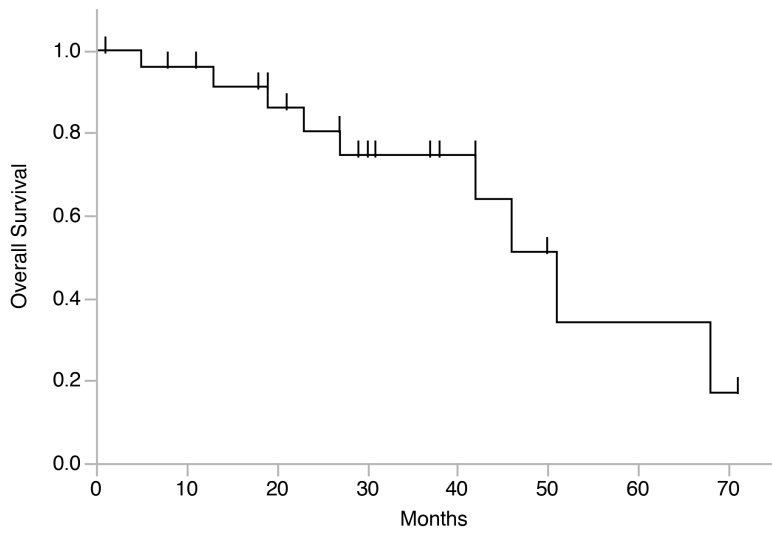
☒ 1



☒ 2



☒ 3



☒ 4

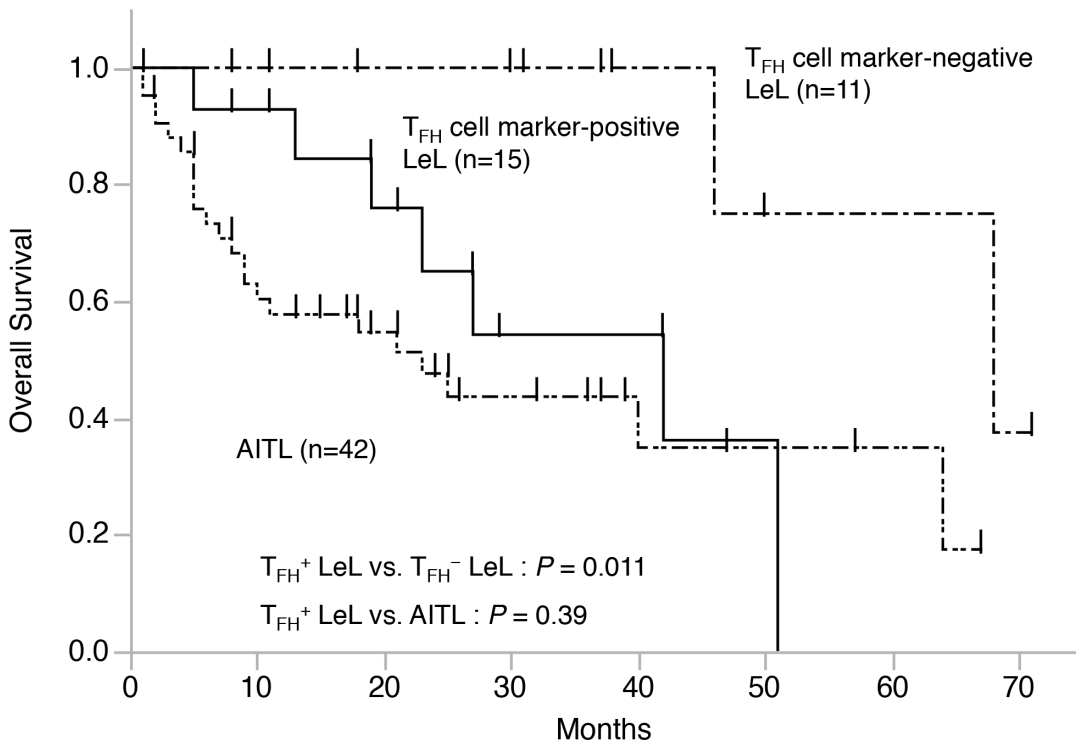
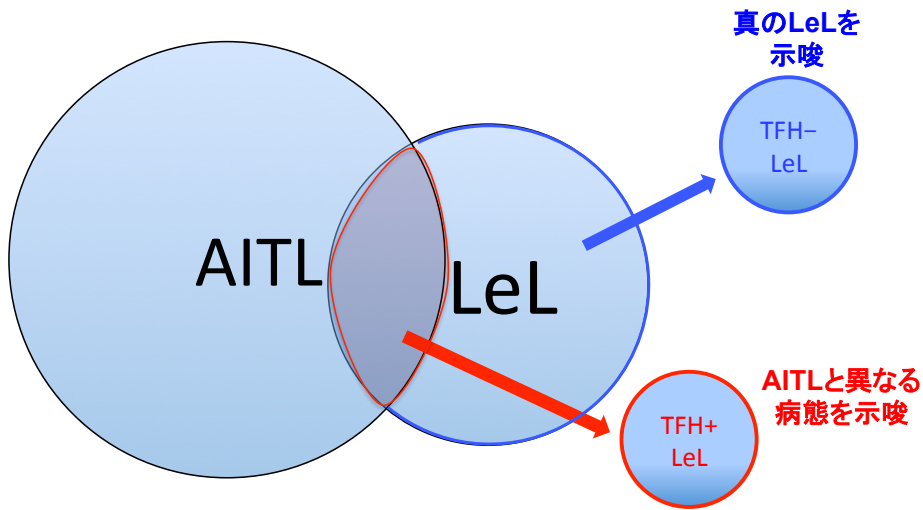


図5



図説

図1. 末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特異型 (PTCL, NOS) ・ Lennert リンパ腫 (LeL) および類縁疾患の関係図。多彩な組織像を示す PTCL, NOS は各疾患の組織像を部分的に共有し、特に同じ PTCL である血管免疫芽球性リンパ腫(AITL)とは多くの組織像を共有する。AITL の一部には著明な類上皮細胞の集塊を認める症例が存在し LeL と組織像を共有する。

図2. LeL の組織学的所見³⁴。A (症例 14), リンパ節の濾胞構造は不明瞭となり高内皮細静脈は認めない。著明な類上皮細胞の浸潤を認める。(HE, ×40)。B (症例 14), 著明な類上皮細胞・組織球の集塊を背景に小型～中型の軽度核不整を伴うリンパ球の浸潤を認める。(HE, ×400)。C (症例 13), 類上皮細胞・組織球の小集塊および非小集塊成分の混在を認める。D (症例 1), FDC 染色による濾胞樹状細胞の残遺(×200)。E (症例 16), 腫瘍細胞は CD4 陽性であり細胞膜が強く染色される。一方、類上皮細胞・組織球は細胞質が CD4 に淡く染色される。(×400)。腫瘍細胞は CD8 (F, 症例 7), CD10 (G, 症例 5), PD-1 (H,

症例 24), and CXCL13 (I, 症例 24) に陽性を示す (×400)。

図3. Kaplan-Meier による全 LeL 患者の生存曲線³⁴

図4. T_{FH}細胞マーカー陽性および陰性 LeL 患者および血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) 患者の生存曲線³⁴。PD-1, CXCL13, CD10, BCL6 の T_{FH}細胞マーカー発現解析をした。これらの T_{FH}細胞マーカーが1つ以上陽性 (>20% 腫瘍細胞に染色)の場合を T_{FH}細胞マーカー陽性と定義した。

図5. 本研究の T_{FH}細胞マーカー陽性および陰性 LeL のシェーマ。T_{FH}細胞マーカー陽性 LeL の臨床病理学的特徴は AITL 全体的に一致しなかったため両者の病態は異なる可能性が示唆される。一方、T_{FH}細胞マーカー陰性 LeL は Hartmann ら²²が提唱する真の LeL の可能性が示唆される。

引用文献

1. Pileri S, Weisenburger DD, Sng I, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Nakamura S, Muller-Hermelink HK. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* Lyon: IARC; 2008:306-308.

2. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89:3909-3918.
3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International TCLP. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008;26:4124-4130.
4. Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, Hashikawa K, Suefuji N, Kikuchi M, Ohshima K. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int*. 2008;58:174-182.
5. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, Rudiger T, Pileri S, Nakamura S, Nathwani B, Campo E, Berger F, Coiffier B, Kim WS, Holte H, Federico M, Au WY, Tobinai K, Armitage JO, Vose JM, International Peripheral TcLP. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011;117:3402-3408.
6. Federico M, Rudiger T, Bellei M, Nathwani BN, Luminari S, Coiffier B, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Savage KJ, Weisenburger DD, Armitage JO, Mounier N, Vose JM.

- Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol*. 2013;31:240-246.
7. Suchi T, Lennert K, Tu LY, Kikuchi M, Sato E, Stansfeld AG, Feller AC. Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T cell lymphomas: a proposal for their classification. *J Clin Pathol*. 1987;40:995-1015.
 8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-1392.
 9. Yamashita Y, Nakamura S, Kagami Y, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, Mori N. Lennert's lymphoma: a variant of cytotoxic T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1627-1633.
 10. Nakamura S, Suchi T. A clinicopathologic study of node-based, low-grade, peripheral T-cell lymphoma. Angioimmunoblastic lymphoma, T-zone lymphoma, and lymphoepithelioid lymphoma. *Cancer*. 1991;67:2566-2578.
 11. Patsouris E, Engelhard M, Zwingers T, Lennert K. Lymphoepithelioid cell lymphoma

- (Lennert's lymphoma): clinical features derived from analysis of 108 cases. *Br J Haematol.* 1993;84:346-348.
12. Siegert W, Nerl C, Engelhard M, Brittinger G, Tiemann M, Parwaresch R, Heinz R, Huhn D. Peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas of low malignancy: prospective study of 25 patients with pleomorphic small cell lymphoma, lymphoepithelioid cell (Lennert's) lymphoma and T-zone lymphoma. The Kiel Lymphoma Study Group. *Br J Haematol.* 1994;87:529-534.
 13. Geissinger E, Odenwald T, Lee SS, Bonzheim I, Roth S, Reimer P, Wilhelm M, Muller-Hermelink HK, Rudiger T. Nodal peripheral T-cell lymphomas and, in particular, their lymphoepithelioid (Lennert's) variant are often derived from CD8(+) cytotoxic T-cells. *Virchows Arch.* 2004;445:334-343.
 14. Streubel B, Vinatzer U, Willheim M, Raderer M, Chott A. Novel t(5;9)(q33;q22) fuses ITK to SYK in unspecified peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia.* 2006;20:313-318.
 15. Fazilleau N, Mark L, McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Follicular helper T cells: lineage and location. *Immunity.* 2009;30:324-335.
 16. de Leval L, Rickman DS, Thielen C, Reynies A, Huang YL, Delsol G, Lamant L, Leroy K,

- Briere J, Molina T, Berger F, Gisselbrecht C, Xerri L, Gaulard P. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. *Blood*. 2007;109:4952-4963.
17. Ahearn MJ, Allchin RL, Fox CP, Wagner SD. Follicular helper T-cells: expanding roles in T-cell lymphoma and targets for treatment. *Br J Haematol*. 2014;166:326-335.
 18. Patsouris E, Noel H, Lennert K. Angioimmunoblastic lymphadenopathy--type of T-cell lymphoma with a high content of epithelioid cells. Histopathology and comparison with lymphoepithelioid cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:262-275.
 19. Niino D, Komohara Y, Murayama T, Aoki R, Kimura Y, Hashikawa K, Kiyasu J, Takeuchi M, Suefuji N, Sugita Y, Takeya M, Ohshima K. Ratio of M2 macrophage expression is closely associated with poor prognosis for Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). *Pathol Int*. 2010;60:278-283.
 20. Miyoshi H, Sato K, Niino D, Arakawa F, Kimura Y, Kiyasu J, Takeuchi M, Yoshida M, Okada Y, Nakamura Y, Sugita Y, Ohshima K. Clinicopathologic analysis of peripheral T-cell lymphoma, follicular variant, and comparison with angioimmunoblastic T-cell lymphoma:

- Bcl-6 expression might affect progression between these disorders. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:879-889.
21. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Briere J, Haioun C, Cazals-Hatem D, Bosly A, Xerri L, Tilly H, Berger F, Bouhabdallah R, Diebold J. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 1998;92:76-82.
 22. Hartmann S, Agostinelli C, Klapper W, Korkolopoulou P, Koch K, Marafioti T, Piccaluga PP, Patsouris E, Pileri S, Hansmann ML. Revising the historical collection of epithelioid cell-rich lymphomas of the Kiel Lymph Node Registry: what is Lennert's lymphoma nowadays? *Histopathology.* 2011;59:1173-1182.
 23. Dupuis J, Boye K, Martin N, Copie-Bergman C, Plonquet A, Fabiani B, Baglin AC, Haioun C, Delfau-Larue MH, Gaulard P. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cells. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:490-494.
 24. Zhan HQ, Li XQ, Zhu XZ, Lu HF, Zhou XY, Chen Y. Expression of follicular helper T cell markers in nodal peripheral T cell lymphomas: a tissue microarray analysis of 162 cases. *J*

- Clin Pathol.* 2011;64:319-324.
25. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, Remstein ED, Kurtin PJ, Dogan A. Expression of CXCL13, a chemokine highly upregulated in germinal center T-helper cells, distinguishes angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Mod Pathol.* 2006;19:1101-1107.
26. Yu H, Shahsafaei A, Dorfman DM. Germinal-center T-helper-cell markers PD-1 and CXCL13 are both expressed by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2009;131:33-41.
27. Rodriguez-Pinilla SM, Atienza L, Murillo C, Perez-Rodriguez A, Montes-Moreno S, Roncador G, Perez-Seoane C, Dominguez P, Camacho FI, Piris MA. Peripheral T-cell lymphoma with follicular T-cell markers. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1787-1799.
28. Dorfman DM, Brown JA, Shahsafaei A, Freeman GJ. Programmed death-1 (PD-1) is a marker of germinal center-associated T cells and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:802-810.
29. Schreiber T, Ehlers S, Aly S, Holscher A, Hartmann S, Lipp M, Lowe JB, Holscher C. Selectin ligand-independent priming and maintenance of T cell immunity during airborne

- tuberculosis. *J Immunol.* 2006;176:1131-1140.
30. Fazilleau N, McHeyzer-Williams LJ, Rosen H, McHeyzer-Williams MG. The function of follicular helper T cells is regulated by the strength of T cell antigen receptor binding. *Nat Immunol.* 2009;10:375-384.
 31. Feller AC, Griesser GH, Mak TW, Lennert K. Lymphoepithelioid lymphoma (Lennert's lymphoma) is a monoclonal proliferation of helper/inducer T cells. *Blood.* 1986;68:663-667.
 32. Takagi N, Nakamura S, Ueda R, Osada H, Obata Y, Kitoh K, Suchi T, Takahashi T. A phenotypic and genotypic study of three node-based, low-grade peripheral T-cell lymphomas: angioimmunoblastic lymphoma, T-zone lymphoma, and lymphoepithelioid lymphoma. *Cancer.* 1992;69:2571-2582.
 33. Kitamura A, Yamashita Y, Sato Y, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, Mori N. Aggressive Lennert's lymphoma: report of three cases in comparison to non-aggressive Lennert's lymphoma. *Pathol Int.* 2005;55:626-631.
 34. Kurita D, Miyoshi H, Yoshida N, Sasaki Y, Kato S, Niino D, Sugita Y, Hatta Y, Takei M, Makishima M, Ohshima K. A Clinicopathologic Study of Lennert Lymphoma and Possible Prognostic Factors: The Importance of Follicular Helper T-cell Markers and the Association

With Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:1249-1260.

研究業績目録

栗田 大輔

I	発表	①一般発表	16
		②特別発表	なし
II	論文	①原著論文	10 (単 3 / 共 7)
		②症例報告	0 (単 0 / 共 0)
		③総説	0 (単 0 / 共 0)
III	著書		なし

以上

I 発表

①一般発表

1. 三浦勝浩、八田 善弘、小林 寿美子、入山 規良、小平 陽東、栗田 大輔、北條敦子、八木真衣、堀越昶、竹内仁、武井正美. Lenalidomide /dexamethasone for pretreated multiple myeloma: Cycles may matter rather than response. 第75回日本血液学会学術集

会, 札幌, 2013 年 11 月

2. 高橋 宏通、三浦 勝浩、八田 善弘、栗田 大輔、小林 優人、木曾 里美、小平 陽東美、平林 幸生、八木 真衣、北條 敦子、中川 優、内野 慶人、入山 規良、小林 寿美子、竹内 仁、武井 正美. High dose MTX therapy for advanced and relapse DLBCL. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013 年 11 月.
3. 栗田大輔、八田善弘、木曾里美、内野慶人、三浦勝浩、入山規良、小林寿美子、竹内賢吾、瀬戸加大、大島孝一、武井正美. SOX11 発現および IGL-CCND2 再構成を認めた cyclinD1 陰性マントル細胞リンパ腫. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014 年 11 月
4. 阪上雅史、三浦勝浩、大竹志門、中川優、内野慶人、高橋宏通、木曾里美、小平陽東美、入山規良、小林寿美子、八田善弘、小林優人、栗田大輔、武井正美. IVAD (ifosfamide, etoposide, cytarabine, dexamethasone) for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014 年 11 月
5. 大竹志門、小林寿美子、平林幸生、中川優、阪上雅史、内野慶人、高橋宏通、木曾里美、小平陽東美、栗田大輔、三浦勝浩、入山規良、八田善弘、武井正美. 慢性骨髄性白血病急性転化における TKI 併用骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植の検討. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014 年 11 月
6. 河野理子、新野大介、三好寛明、喜安純一、加藤丈晴、栗田大輔、佐々木裕哉、大島孝一. CD20-positive Adult T-cell Leukemia/Lymphoma(ATLL) of 6 cases. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014 年 11 月
7. 入山規良、八田善弘、小林寿美子、内野慶人、三浦勝浩、栗田大輔、小平陽東美、井上 満、武井正美. The EUTOS score is associated with clinical outcomes and treatment

- response in CP-CML. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014年11月
8. Miura K, Kiso S, Nakagawa M, Takahashi H, Uchino Y, Kodaira H, Iriyama N, Sakagami M, Ohtake S, Kobayashi S, Hojo A, Yagi M, Kurita D, Kobayashi Y, Kusuda M, Hirabayashi Y, Hatta Y, Takei M. Clinical Significance of Arbekacin Sulfate for High-Risk Infections Among Patients with Hematological Malignancies. American Society of Hematology Annual Meeting. San Francisco, Dec 2014.
 9. Miura K, Nakagawa M, Takahashi H, Hatta Y, Sugitani M, Otake S, Sakagami M, Uchino Y, Kiso S, Kodaira H, Iriyama N, Kobayashi S, Hojo A, Yagi M, Kurita D, Kobayashi Y, Takei M. Clinical significance of co-expression of myc and bcl2 protein in aggressive B-cell lymphomas treated with a second line immunochemotherapy. 20th Congress of the European Hematology Association. Viena, June 2015.
 10. Kurita D, Miyoshi H, Yoshida N, Sasaki Y, Kato S, Niino D, Sugita Y, Hatta Y, Takei M, Seto M, Makishima M, Ohshima K. A clinicopathological study of Lennert lymphoma and possible prognostic factors. 13th International Conference on Malignant Lymphoma ICML. Lugano, June 2015.
 11. 栗田大輔, 三好寛明, 吉田稚明, 佐々木裕哉, 加藤誠一, 新野大輔, 杉田保雄, 八田善弘, 武井正美, 大島孝一. 初発 Lennert リンパ腫 31 例の臨床病理学的解析 第 55 回日本リンパ網内系学会総会, 岡山, 2015 年 7 月 優秀演題口演.
 12. Takahashi H, Kobayashi S, Miura K, Uchino S, Otake S, Nakagawa M, Kodaira H, Kurita D, Iriyama N, Iizuka Y, Hatta Y, Takei M. Up-front intensive chemotherapy (R-Double-CHOP regimen) followed by HDC/ASCT in mantle cell lymphoma. 第77回日本血液学会学術集会, 金沢, 2015年10月

13. Iriyama N, Hatta Y, Kobayashi S, Uchino Y, Miura K, Kurita D, Kodaira H, Takahashi H, Inoue M, Iizuka Y, Takei M. Higher red blood cell distribution width is an adverse prognostic factor in CP-CML treated with TKIs. 第77回日本血液学会学術集会, 金沢, 2015年10月
14. Sasaki Y, Miyoshi H, Yoshida N, Kurita D, Seto M, Ohshima K. 62 cases of non-Hodgkin lymphomas involving the breast. 第77回日本血液学会学術集会, 金沢, 2015年10月
Takahashi H, Kobayashi S, Miura K, Kurita D, Hatta Y, Sugitani M, Otake S, Nakagawa M, Sakagami S, Uchino Y, Kodaira H, Iriyama N, Kusuda M, Hojo A, Yagi M, Hirabayashi Y, Kobayashi Y, Tomohiro Nakayama T, Takei M. Clinical Significance of Co-Expression of MYC and BCL2 Protein in Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with a Dose-Intensified Immunochemotherapy. American Society of Hematology Annual Meeting. Orlando, Dec 2015.
15. Kurita D, Miyoshi H, Yanagimoto-Sakata M, Yoshida N, Sasaki Y, Kato S, Sugita Y, Hatta Y, Takei M, Seto M, Makishima M, Ohshima K. A Clinicopathological Study of Lennert Lymphoma: Importance of Follicular Helper T-cell Markers and Association with Angioimmunoblastic T-cell Lymphom. American Society of Hematology Meeting on Lymphoma Biology. Colorado Springs, Jun 2016.

②特別発表

なし

II 論文

①原著論文

1. Kobayashi Y, Hatta Y, Sugitani M, Hojo A, Nakagawa M, Kusuda M, Uchino Y, Takahashi H, Kiso S, Hirabayashi Y, Yagi M, Kodaira H, Kurita D, Miura K, Iriyama N, Kobayashi S, Kura Y, Horikoshi A, Sawada U, Takeuchi J, Takei M. Safety and efficacy of high-dose cyclophosphamide, etoposide and ranimustine regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplant for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2514-2519.
2. Iriyama N, Hatta Y, Kobayashi S, Uchino Y, Miura K, Kurita D, Kodaira H, Inoue M, Takei M. The European Treatment and Outcome Study score is associated with clinical outcomes and treatment response following European LeukemiaNet 2013 recommendations in chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2014;100:379-385.
3. Kurita D, Miura K, Nakagawa M, Ohtake S, Sakagami M, Uchino Y, Takahashi H, Kiso S, Hojo A, Kodaira H, Yagi M, Hirabayashi Y, Kobayashi Y, Iriyama N, Kobayashi S, Hatta Y, Kura Y, Sugitani M, Takei M. Dose-intensified CHOP with rituximab (R-Double-CHOP) followed by consolidation high-dose chemotherapies for patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma *Int J Hematol* 2015;101:585-593.
4. Kurita D, Hatta Y, Hojo A, Kura Y, Sawada U, Kanda Y, Takei M. Adult acute lymphoblastic leukemia with a rare b3a3 type BCR/ABL1 fusion transcript. *Cancer Genet*. 2016;209:161-165..
5. Miura K, Takahashi H, Nakagawa M, Izu A, Sugitani M, Kurita D, Sakagami M, Ohtake S, Uchino Y, Hojo A, Kodaira H, Yagi M, Kobayashi Y, Iriyama N, Kobayashi S, Kiso S, Hirabayashi Y, Hatta Y, Takei M. Clinical significance of co-expression of MYC and BCL2 protein in aggressive B-cell lymphomas treated with a second line immunochemotherapy.

Leuk Lymphoma. 2016;57:1335-1341.

6. Miura K, Nakagawa M, Takahashi H, Uchino Y, Kodaira H, Iriyama N, Sakagami M, Ohtake S, Kobayashi S, Hojo A, Kurita D, Kobayashi Y, Kusuda M, Hirabayashi Y, Hatta Y, Takei M. Clinical efficacy and safety of arbekacin for high-risk infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2016;103:334-340.
7. Sasaki Y, Guo Y, Arakawa F, Miyoshi H, Yoshida N, Koga Y, Nakashima K, Kurita D, Niino D, Seto M, Ohshima K. Analysis of the BRAFV600E mutation in 19 cases of Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Hematol Oncol*. 2016.
8. Takahashi H, Miura K, Nakagawa M, Sugitani M, Amano Y, Kurita D, Sakagami M, Ohtake S, Uchino Y, Kodaira H, Iriyama N, Kobayashi S, Hojo A, Kobayashi Y, Hirabayashi Y, Kusuda M, Hatta Y, Nakayama T, Takei M. Negative impact of concurrent overexpression of MYC and BCL2 in patients with advanced diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-intensified immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2016:1-7.
9. Yoshida N, Miyoshi H, Kato T, Sakata-Yanagimoto M, Niino D, Taniguchi H, Moriuchi Y, Miyahara M, Kurita D, Sasaki Y, Shimono J, Kawamoto K, Utsunomiya A, Imaizumi Y, Seto M, Ohshima K. CCR4 frameshift mutation identifies a distinct group of adult T cell leukaemia/lymphoma with poor prognosis. *J Pathol*. 2016;238:621-626.
10. Kurita D, Miyoshi H, Yoshida N, Sasaki Y, Kato S, Niino D, Sugita Y, Hatta Y, Takei M, Makishima M, Ohshima K. A clinicopathological study of Lennert lymphoma and possible prognostic factors: The importance of follicular helper T-cell markers and the association with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:1249-1260.

②症例報告

なし

③総説

なし

Ⅲ 著書

該当なし