末梢性 T 細胞腫瘍の臨床病理学的検討

—特に組織型と予後の対応について—

中村 栄男¹⁾, 鈴木 久三²⁾, 尾山 淳³⁾,
小椋美知則²⁾, 栗田 宗次²⁾, 有吉 寛²⁾,
上田 龍三⁴⁾, 須知 泰山¹⁾

- 1) 愛知県がんセンター病院臨床検査部
- 2) 愛知県がんセンター病院内科
- 3) 県立愛知病院内科
- 4) 愛知県がんセンター研究所化学療法部

(平成 2 年 2 月 14 日受付)
(平成 2 年 3 月 5 日受理)

Clinicopathological study of peripheral T-cell lymphoma among the Japanese

Sigeo Nakamura¹⁾, Hisamitsu Suzuki²⁾, Atsushi Oyama³⁾, Michinori Ogura²⁾, Soji Kurita²⁾, Yutaka Ariyoshi²⁾, Ryuzo Ueda⁴⁾, Taizan Suchi¹⁾

- 1) Department of Pathology and Clinical Pathology, Aichi Cancer Center Hospital
- 2) Department of Internal Medicine, Aichi Cancer Center Hospital
- 3) Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Hospital
- 4) Laboratory of Chemotherapy, Aichi Cancer Center Research Institute

Postthymic T-cell malignancy shows marked clinicopathologic, and prognostic diversity. The histological findings and clinical behavior of 249 cases of peripheral T-cell lymphoma, morphologically subclassified according to the classification by Suchi et al. (1987), were investigated. These patients comprised 156 men and 73 women with age range 2 to 90 years of age (median 52). They had frequent skin lesions, hyperimmunoglobulinemia, hypercalcemia, and a rapid clinical course. Furthermore, corresponding the differences in the histologic features of each categories were differences in the clinical pictures. Morphological classification based on the classification by Suchi et al. showed prognostic correlation, and there was no significant difference in prognosis between anti-HTLV-I antibody (ATLA)-positive and negative groups of high grade lymphoma.

Key Words : Peripheral T-cell lymphoma, Classification, Prognosis, Clinicopathological study, ATLA

は じ め に

T細胞性リンパ腫は前胸腺(To)および胸腺T細胞(T₁)の腫瘍であるリンパ芽球型リンパ腫(lymphoblastic lymphoma)とそれより末梢に位置するT細胞(T₂)の腫瘍である末梢性T細胞性リンパ腫に分類され、リンパ芽球型リンパ腫、retrovirus HTLV-1の関与する成人T細胞性白血病等の個々の疾患単位については詳細な記載がなされている¹⁾⁻⁵⁾。しかし、末梢性T細胞リンパ腫全体の系統的整理は、その病理臨床像、疫学的分布における多様性の為に未だ不十分と考えられる。近年、病理組織学的特徴の把握に基礎をおく末梢性T細胞腫瘍の分類がSuchiらにより提唱されたが⁶⁾、病理学的組織型分類とその臨床像、特に予後との相関については必ずしも明確ではない。今回、末梢性T細胞リンパ腫各組織型における臨床像の解明を目的として、愛知県がんセンター病院における末梢性T細胞リンパ腫症例を中心として解析した。

症 例 と 方 法

本報告において検索対象としたのは、1979年から1988年までに愛知県がんセンター病院臨床検査部で検索がなされた174症例を中心とする249例である。末梢性T細胞性リンパ腫は須知らの分類⁶⁾に従い病理組織学的に診断分類され、診断の補助として既報に従い表現型、遺伝子型についての検索がなされた。本報告ではHigh grade群に位置するPleomorphic, medium, and large cell typeをPleomorphic, medium cell typeとPleomorphic, large cell typeに分け検索したが、medium cell typeは組織学的に比較的均一な大きさの細胞から構成されるものに限りそれ以外をlarge cell typeにまとめた。臨床情報は各症例の主治医より得、特に初発時臨床所見について検討した。白血化の有無の頻度については経過中に認められたものも含めた。予後の検索は1979年から1988年までの192例について組織型別にKaplan-Meier法で計算し、組織型間の予後曲線の有意差の検定はgeneralized Wilcoxon法で行った。今回、解析に用いた症例の一部については既に報告した⁷⁾⁸⁾。また、末梢性T細胞性リンパ腫の各組織型における臨床病理学的特徴をより明確にすることを目的として、同時期のホジキン病42例(LP 8例, MC16例, LD 3例, NS15例)についても検討した。更に、須知らの分類によりhigh grade群に位置

表1 1979年から1988年までの10年間の愛知県がんセンター(愛知県内 consultation caseを含む)での末梢性T細胞性腫瘍各組織型の頻度

組織型	症例数	頻度(%)
small cerebri	19	11
Lennert's	13	7
T-zone	22	13
AILD	26	15
Pleo small	12	7
Pleo medium	18	10
Pleo large	23	13
Immunoblastic	21	12
LC-Ana	13	7
Unclassifiable	7	4

Low grade

Small cerebri: small cerebriiform cell type
(mycosis fungoides, Sezary syndrome)

Lennert's: lymphoepithelioid type
(Lennert's lymphoma)

AILD: angioimmunoblastic type
(angioproliferative immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, lymphogranulomatosis X)

T zone: T zone type

Pleo small: pleomorphic, small cell type

High grade

Pleo medium: pleomorphic, medium cell type

Pleo large: pleomorphic, large cell type

Immunoblastic: immunoblastic type

LC-Ana: large cell anaplastic type

Unclassifiable: Rare and unclassifiable type

づけられるpleomorphic, medium, and large cell type, immunoblastic typeについてはanti-HTLV-I antibody (ATLA)の有無による予後曲線の差異についても検索した。

末梢性T細胞性リンパ腫の各組織型のうちChronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemiaに分類されるものは検索に十分な症例の蓄積が得られず、本稿では検討し得なかった。また、鼻腔原発T細胞性リンパ腫(Nasal T cell lymphoma)はRare and Unclassifiableに分類された。

結 果

1979年から1988年までの10年間ににおける末梢性T細胞性腫瘍の各組織型の頻度を表1.に示す。Rare and Unclassifiableを除く各組織型は7%から15%の頻度を示し、特定の組織型への著しい集中は認め

表2 末梢性T細胞性腫瘍各組織型およびホジキン病の初発時臨床像の比較

組織型	症例数	性比 M/F	平均年齢	30歳以下 (%)	ATLA 陽性率 (%)	リンパ 節腫大 (%)	3期以上 (%)	肝脾腫 (%)	白血化 (%)	扁桃浸潤 (%)	皮膚病変 (%)	高免疫グロブ リン血症 (%) (>2SD)	高免疫グロブ リン血症 (%) (>4g/dl)	高カルシウム (%)	2年生存率 (%)	5年生存率 (%)
small cerebri	21	1.6	56.0	6	8	44	6	25	0	100	25	0	0	85	47	
Lennert's	21	1.3	54.4	5	8	43	13	11	35	35	44	6	0	68	17	
T-zone	33	1.5	55.3	0	9	67	29	7	13	26	48	3	0	48	11	
AILD	56	3.2	59.4	0	8	93	68	3	15	44	51	32	0	61	13	
Pleo small	12	5.0	54.3	0	36	75	30	42	0	58	25	0	8	71	35	
Pleo medium	17	0.9	54.0	0	80	100	47	80	27	47	14	7	43	0	0	
Pleo large	27	1.7	52.5	0	63	93	39	48	13	48	17	7	19	12	0	
Immunoblasitc	25	1.8	59.1	0	42	80	52	26	13	44	24	5	16	26	0	
LC-Ana	30	0.8	28.1	69	8	39	31	3	0	30	12	0	0	77	52	
Unclassifiable	7	2.5	37.3	29	0	50	33	17	17	33	0	0	0	67		
Hodgkin's	42	2.0	45.3	14	0	40	24	2	2	2	35	0	0	73	65	

*, 経過中白血化した症例も含む。

Low grade

Small cerebri: small cerebriiform cell type (mycosis fungoides, Sezary syndrome)

Lennert's: lymphoepithelioid type (Lennert's lymphoma)

AILD: angioimmunoblastic type (angioproliferative immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, lymphogranulomatosis X)

T zone: T zone type

Pleo small: pleomorphic, small cell type

High grade

Pleo medium: pleomorphic, medium cell type

Pleo large: pleomorphic, large cell type

Immunoblastic: immunoblastic type

LC-Ana: large cell anaplastic type

Unclassifiable: Rare and unclassifiable type

Hodgkin's: Hodgkin's disease

られなかった。

各組織型における初発時臨床的所見を中心とした総括を表2に示す。末梢性T細胞腫瘍全体としての年齢分布は2歳から90歳までで、平均年齢は52.1歳、男女比は1.7:1, ATLA陽性率27.9%であった。年齢分布における30歳以上の占める割合は92%と高く、比較的高齢者に多く認められるが、Large cell anaplastic typeでは30歳以下の症例が69%と著しい若年群での発生が認められた。ATLA陽性率はPleomorphic, medium cell typeに最も高く、Pleomorphic, large cell type, Immunoblastic type

にも高率に認められた。これらの組織型では同時に3期以上リンパ節腫大、肝脾腫、白血化からなるより全身的な病変の拡がり認められ、また高カルシウム血症が観察された。これに対しLymphoepithelioid type, Large cell anaplastic typeでは比較的局在していた。扁桃浸潤はLymphoepithelioid typeに35%と高く、皮膚病変は26%(T zone type)から100%(Small cerebriiform type)の頻度でホジキン病の2%に比し高率であった。4 g/dl以上の著明な高免疫グロブリン血症はAngioimmunoblastic type (AILD)に32%と高率であった。

図1 末梢性T細胞腫瘍各組織型とホジキン病のKaplan-Meier法による予後曲線の比較

1, small cerebri (n=13); 2, Lennert's (n=14); 3, T-zone (n=28); 4, AILD (n=37); 5, Pleo small (n=12); 6, Pleo medium (n=17); 7, Pleo large (n=22); 8, Immunoblastic (n=20); 9, LC-Ana (n=29); 10, Hodgkin's (n=43).

各組織型別のKaplan-Meier法による生存曲線を図1に、生存曲線間のgeneralized Wilcoxon法による有意差検定結果を表3.に示す。須知らの分類によりLow gradeに位置づけられるSmall cerebri-form cell type, Lymphoepithelioid type, an-

gioimmunoblastic (AILD) type, T zone type, Pleomorphic, small cell typeの間に有意差は認められなかった。同様にHigh gradeに位置づけられるPleomorphic, medium, and large cell type, Immunoblastic type間に有意差は認められなかった。

表3 末梢性T細胞腫瘍各組織型およびホジキン病の予後曲線間の generalized Wicoxon 法による有意差の検定

	Histology										
	No.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
small cerebri	1.		NS	NS	NS	NS	1	1	NS	NS	NS
Lennert's	2.	NS		NS	NS	NS	0.1	0.1	5	NS	NS
T-zone	3.	NS	NS		NS	NS	0.1	0.1	5	NS	1
AILD	4.	NS	NS	NS		NS	0.1	1	5	NS	1
Pleo small	5.	NS	NS	NS	NS		1	5	5	NS	NS
Pleo medium	6.	1	0.1	0.1	0.1	1		NS	NS	0.1	0.1
Pleo large	7.	1	0.1	0.1	1	5	NS		NS	0.1	0.1
Immunoblastic	8.	NS	5	5	5	5	NS	NS		1	0.1
LC-Ana	9.	NS	NS	NS	NS	NS	0.1	0.1	1		NS
Hodgkin's	10.	NS	NS	1	1	NS	0.1	0.1	0.1	NS	

Abbreviations: NS, not significantly different, $P < 0.05$; 0.1, significantly different, $P < 0.001$; 1, significantly different, $P < 0.01$; 5, significantly different, $P < 0.05$.

Low grade

Small cerebri: small cerebriiform cell type (mycosis fungoides, Sezary syndrome)

Lennert's: lymphoepithelioid type (Lennert's lymphoma)

AILD: angioimmunoblastic type (angioproliferative immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia, lymphogranulomatosis X)

T zone: T zone type

Pleo small: pleomorphic, small cell type

High grade

Pleo medium: pleomorphic, medium cell type

Pleo large: pleomorphic, large cell type

Immunoblastic: immunoblastic type

LC-Ana: large cell anaplastic type

Hodgkin's: Hodgkin's disease

上記 Low grade と High grade の組織型間には各々0.1%から5%以下の危険率で有意差が認められた。また、組織学的分類では High grade にある Large cell anaplastic type は他の High grade 組織型に比し明らかに予後が良く、Low grade 各組織型、更にホジキン病との間に有意差が認められなかった。一方、Low grade の中でもホジキン病と Lymphoepithelioid type との間には有意差は認められなかったが、Angioimmunoblastic type, T zone type との間には1%以下の危険率で有意差が認められた。Unclassifiable は症例数が少なく他の組織型との有意差検定が困難であった。

High grade に分類された Pleomorphic, medium, and large cell type, Immunoblastic type

において ATLA 陽性群と陰性群に分け図2に示す予後曲線間の有意差を検定したが、5%の危険率で有意差は認められなかった。

考 察

末梢性T細胞腫瘍は臨床病理学的、免疫学的、疫学的に多様性に富み、種々の特徴的な病理臨床像を呈する特定の腫瘍単位については詳細な記載がなされているが、その系統的整理は猶不完全である。従来、用いられている Working Formulation をはじめ我が国における LSG 分類も含めて既存の主な分類はB細胞性腫瘍に主眼を置いており、T細胞性腫瘍の分類に不十分な点に問題の一端が在ることは既に指摘されている⁹⁾。これに対し近年末梢性T細胞

図2 Pleomorphic, medium, and large cell type と Immunoblastic type における ATLA 陽性群 (n=34) と陰性群 (n=16) の Kaplan-Meier 法による予後曲線の比較

性腫瘍を包括的に網羅する為に、病理組織学的特徴の把握に基礎を置く須知らの分類を含め幾つかのT細胞性腫瘍の分類が提案されている⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、病理組織学的分類と予後を中心とする臨床所見との相関については不明であり、本稿ではこの点についての解明を試みた。その結果、愛知県がんセンター病院の症例を中心として解析した限りにおいて、特定の組織型への偏在傾向は認められず各組織型にそれぞれ特徴的な臨床徴候の出現が観察された。これらの多くは既に他の報告でも屢々指摘されるものであるが、今回同時に組織型別に比較することにより組織型間の差異が容易に把握され末梢性T細胞腫瘍における病理組織学分類の有する妥当性がある程度理解されるものと考えられる。

本稿における Low grade, High grade の分類は Working Formulation の作成に際して行われた予後との相関からなされたものではなく、純粹に病理形態学的観点から成熟T細胞を主な構成細胞とする群 (Low grade) と芽球化した細胞を主な構成細胞とする群 (High grade) とに大別されたものである。各

組織型の予後曲線による解析では形態学的に分類された Low grade 群と Large cell anaplastic type を除く High grade 群間に有意な差異 ($P < 0.001$, by generalized Wilcoxon test) が見られ、基本的に予後との相関が得られるとの結論に達した。Large cell anaplastic type は末梢性T細胞腫瘍のなかで例外的に若年者に多く、腫瘍細胞に高率に CD30 (Ki-1) が陽性となる特異な病理像、臨床像を呈する。また、芽球化細胞が多く組織学的に High grade 群に分類されるが“ホジキン病に極めて近接した位置を占める (T細胞性) 非ホジキンリンパ腫”としての性格を指摘しうる⁸⁾。実際他の High grade 組織型に比し極めて長期間の経過を示す症例が観察され、この点に関し近年T細胞性皮膚リンパ腫の検索で CD30 陽性例は陰性例より明らかに予後が良いとする報告があり示唆に富むと考えられる¹²⁾。

Adult T-cell leukemia/lymphoma の予後不良はよく知られた事実であり、Pleomorphic, medium, and large cell type, Immunoblastic type については血清中抗 HTLV-I 抗体、いわゆる alpha ATLA

の有無による予後の差を検討したが有意差は得られなかった。これは組織学的分類のより強い予後との相関を示唆するように思われるが, ATLA 陽性例でも monoclonal proviral HTLV-1 DNA の有無により予後に差ありとする報告もあり今後 DNA による検索を併用した上での検討が望まれる¹³⁾。また, Pleomorphic, medium cell type と Pleomorphic, large cell type の予後曲線間に有意差はなかったが, 前者に著しい白血化を含む臓器浸潤傾向, 高頻度の高カルシウム血症が認められ臨床像における若干の差異が観察された。

本稿で症例の得られなかった Chronic

lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia, また一応 Unclassifiable に分類された鼻腔原発T細胞リンパ腫¹⁴⁾については今後さらに症例の集積による検討が必要と考えられる。

謝 辞

貴重な症例をお貸し下さった菊池昌弘(福岡大学), 小寺良尚, 南三郎(名古屋第一赤十字病院), 御供泰治(名古屋市立大学), 平野正美, 井野晶夫(藤田学園保健衛生大学), 中島伸夫, 平林紀男, 深津俊明, 長坂徹郎(名古屋大学)の諸先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) Kadin ME, Berard CW, Nanba K, Wakasa H: Lymphoproliferative diseases in Japan and western countries. *Hum Pathol* 14: 745-772, 1983
- 2) Kikuchi M, Mitsui T, Matsui N et al: T-cell malignancies in adults: Histopathological studies of lymph nodes in 110 patients. *Jpn J Clin Oncol* 9 (Suppl): 407-442, 1979
- 3) Yoshida M: Human leukemia virus associated with adult T-cell leukemia. *Jpn J Cancer Res* 74: 777-789, 1983
- 4) Takatsuki K, Uchiyama T, Ueshima Y, Hattori T: Adult T-cell leukemia: Further clinical observations and cytogenetic and functional studies of leukemic cells. *Jpn J Clin Oncol* 9 (Suppl 1): 317-325, 1979
- 5) Nathwani BN, Kim H, Rappaport H: Malignant lymphoma, lymphoblastic. *Cancer* 38: 964-983, 1976
- 6) Suchi T, Lennert K, Tu L-Y, et al: Histopathology and immunohistochemistry of peripheral T cell lymphomas: a proposal for their classification. *J Clin Pathol* 40: 995-1015, 1987
- 7) 須知泰山: 末梢性T細胞腫瘍の多様性-T領域性リンパ腫群を中心に一日病会誌 78: 21-47, 1989
- 8) 中村栄男, 高木規夫, 小島勝 他: 未分化大細胞型リンパ腫 (Ki-1 リンパ腫といわれる悪性組織球症) 日網会誌 29: 293-311, 1989
- 9) 向井清: 大細胞型リンパ腫 日網会誌 29: 287-292, 1989
- 10) Jaffe ES: Pathologic and clinical spectrum of post-thymic T cell malignancies. *Cancer Invest* 2: 413-426, 1984
- 11) Weis JW, Winter MW, Phyllis RL, Banks PM: Peripheral T-cell lymphomas: Histologic, immunohistologic and clinical characterization. *Mayo Clin Proc* 61: 411-426, 1986
- 12) Beljaards RC, Meijer CJLM, Scheffer E et al: Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. *Am J Pathol* 135: 1169-1178, 1989
- 13) Yoshida T, Kikuchi M, Ooshima K et al: Anti-human T-cell lymphotropic virus type I antibody-positive adult T-cell leukemia/lymphoma with no monoclonal proviral DNA. A clinicopathologic and immunologic study. *Cancer* 64: 2515-2524, 1989
- 14) Ratech H, Burke JS, Blayney DW, Sheibani K, Rappaport H: A clinicopathologic study of malignant lymphomas of the nose, paranasal sinuses, and hard palate, including cases of lethal midline granuloma. *Cancer* 64: 2525-2531, 1989