コア演題

皮膚悪性リンパ腫10年の進歩

皮膚悪性リンパ腫・最近10年間の進歩

中嶋 弘* 長谷 哲男* 馬場 直子*

Summary

The studies on cutaneous malignant lymphoma have made great progress during the last twenty years, especially the last ten years.

In this paper, we reviewed the historical overview on the concept of cutaneous malignant lymphoma, especially (1) cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) and cutaneous B-cell lymphoma (CBCL), (2) on the pathogenesis of CTCL and CBCL, (3) on the histopathological classification of non-Hodgkin's lymphoma, (4) on the clinical staging classification of primary CTCL and CBCL, (5) on the relationship between CTCL and adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), (6) on the molecular biology for diagnosis of CTCL and CBCL, (7) on the mechanism of the onset of primary CTCL and CBCL, (8) on the treatment and management of primary CTCL and CBCL and (9) on the future of the research for primary CTCL and CBCL.

はじめに

皮膚悪性リンパ腫の研究は、非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) の研究と同様、ここ20年間に於いて著しい変遷がみられた。それは、リンパ球の形態学、免疫学、生理学、細胞学などが解明され、これに伴い悪性細網症とか悪性リンパ腫の組織球型などと呼ばれてきたものの大部分が実はリンパ球起源の悪性腫瘍であることが判明し、従来の病名の定義や病理組織学的分類が破綻したからである。そして、菌状肉腫 (mycosis fungoides, MF) やセザリー症候群 (Sézary syndrome, SS) は、

T細胞由来の悪性腫瘍であることが判明し、T細胞リンパ腫としての先駆けをなした。

本文では、NHLの研究の変遷を織りまぜながら皮膚悪性リンパ腫の最近の進歩を総説する。

1. 皮膚悪性リンパ腫の歴史

1970年代においては、皮膚悪性リンパ腫は、MF, SS, pagetoid reticulosis およびリンパ腫様丘疹症 (lymphomatoid papulosis) などそれぞれ独立した臨床病理組織学的疾患単位として取り扱われてきた。これに対して、これら以外の皮膚悪性リンパ腫は悪性細網症とか細網細胞肉腫などとして扱われてきた¹⁾。

1975年代になると、Edelsonらは、MF, SS, リンパ腫様丘疹症およびそれらの関連疾患は同

* Hiroshi NAKAJIMA, Tetsuo NAGATANI,
Naoko BABA: 横浜市立大学皮膚科学教室

一スペクトル上のT細胞リンパ腫であるとの理由から、皮膚T細胞リンパ腫(cutaneous T cell lymphoma, CTCL)なる概念を提唱した²⁾³⁾。CTCLの概念は、その後、国際ワークショップ(1978)で承認され、MF, SS およびそれらの関連疾患に代わる新しい病名としても承認された⁴⁾⁵⁾。

1980年代になると、診断学や病理組織学的分類に免疫組織化学的手技が導入され、形態学に加えて免疫学的形質が重視されるようになった。また、成人T細胞白血病/リンパ腫(adult T cell leukemia/lymphoma, ATL)が登場し⁶⁾、CTCLの定義に混乱が生じるようになった。その頃から皮膚悪性リンパ腫は、ヨーロッパ学派を中心に、皮膚T細胞リンパ腫(cutaneous T cell lymphoma, CTCL)と皮膚B細胞リンパ腫⁷⁾(primary cutaneous B cell lymphoma, CBCL)に大別して考えられるようになり、CTCLは、病名というよりもCBCLに対する総括名称として捉えられるようになった¹⁾。

1985年代になると、CBCLおよびCTCLは病理組織学的病型が同一であっても皮膚原発と続発では臨床的病態や予後において全く異なった結果を示すことが判明した¹⁾。すなわち、皮膚原発リンパ腫においてNHLの病理組織学的分類は病態の把握や治療法の選択、予後判定などに必ずしも有用でないことが判明した。その一つの例として、皮膚原発のanaplastic large cell lymphoma (cutaneous ALCL)は、他の皮膚リ

ンパ腫由来のものや皮膚続発性のものに比べて予後が比較的よい、一般にはT細胞リンパ腫であることが判明した⁸⁾。なお、MFやSSは、現在もCTCLの代表的疾患であることには違いないが、CTCLを用いねばならない根拠も失せ、最近では再び独立疾患として取り扱われることも多くなった。

1990年代になると、臨床、病理組織学、免疫組織化学的を検討した症例が集積され、皮膚原発のT細胞リンパ腫およびB細胞リンパ腫は、いずれも多様な疾患群であることが判明した¹⁾。そこでCTCLは、Edelsonらが提唱したCTCLよりもより広いスペクトルの皮膚原発T細胞リンパ腫(primary CTCL)を意味するようになった(表1)。

病因に関しては、Burkitt型リンパ腫はいうに及ばず、cytotoxic histiocytic panniculitisの悪性リンパ腫に進展する症例⁹⁾、NK細胞リンパ腫¹⁰⁾、エイズに発生するB細胞リンパ腫¹¹⁾、angiocentric T-cell lymphoma¹²⁾などにおいてはEBウィルスが高頻度で持続感染していることが示され、病因との関わりが示唆されるようになった。また、cutaneous ALCLの一部にキメラp80が発現していることが判明し、発症の病因解明として注目されている¹³⁾。

II. 皮膚原発リンパ腫における疾患単位

皮膚原発T細胞リンパ腫(primary CTCL)

表1. 皮膚悪性リンパ腫分類の時代的概念の変遷¹⁾

1970	1975	1980	1990
Mycosis fungoides Sézary's syndrome Pagetoid reticulosis (Lymphomatoid papulosis)	CTCL	CTCL	Primary CTCL * MF * SS * CD30+ lymphoma * other
Malignant reticulosis/ Reticulum cell sarcoma		CBCL	Primary CBCL * FCC lymphoma * immunocytoma * other

は、皮膚に homing する T 細胞由来の悪性腫瘍で、多くの異なった疾患からなることが判明しつつある。現在のところ、MF, SS, リンパ腫様丘疹症, primary cutaneous CD30⁺ T large cell lymphomas (anaplastic, pleomorphic, immunoblastic, ただし non MF/SS), CD30⁻ CTCL (T-immunoblastic, pleomorphic large cell, pleomorphic, small/medium および rare types, ただし non MF/SS) などが知られてきた¹⁾。

皮膚原発性 B 細胞リンパ腫 (primary CBCL) は、その大部分が follicle (germinal) center cells 由来で, primary cutaneous follicle center cell lymphoma (centrocytic, centroblastic/centrocytic, centroblastic) などが知られており, また primary cutaneous immunocytoma も知られてきた。その他は稀であるが primary cutaneous immunoblastic lymphoma, plasmacytoma, intravascular B cell lymphoma, rare types など知られてきた¹⁾。なお、我が国においては、皮膚 (原発) B 細胞リンパ腫は最近増加の傾向にあるが、欧米に比べると未だ少ない。

Ⅲ. 非ホジキンリンパ腫 (non Hodgkin's lymphoma, NHL) における病理組織学的分類の変遷

悪性リンパ腫の免疫学的研究の進歩は目ざましく、リンパ系細胞の分化過程に相当する悪性リンパ腫やリンパ性白血病、骨髄腫などの位置関係も解明され¹⁴⁾、免疫学的分類も提唱されている。しかし、現実の診断学においては、依然として病理組織学的検査が主体であり、したがって、病理組織学的分類が現在でも重要である。

病理組織学的分類は、LSG 分類¹⁵⁾や Working Formulation¹⁶⁾のように主として形態学を取り入れた分類から、免疫組織化学的に T 細胞、B 細胞に大別し、それぞれを悪性度別に、病理組織学的に分類しようとする新 Kiel 分類¹⁷⁾(表 2)、さらに新たに病態の判明したものは病名として取り入れて行こうとする REAL 分類¹⁸⁾(表 3) などが登場し、主流になりつつある一方、臨床、特に治療効果を重視した LCP 分類¹⁹⁾(表 4) なども登場してきた。これら分類は、皮膚の悪性リンパ腫にも適応可能であるが、皮膚原発リンパ腫の分類には必ずしも有用ではない。最も多い MF を例に取り上げてみると、Work-

表 2. 新 Kiel 分類¹⁷⁾

B	T
<p><i>Low grade</i></p> <p>Lymphocytic—chronic lymphocytic and prolymphocytic leukemia; hairy-cell leukemia</p> <p>Lymphoplasmacytic/cytoid (LP immunocytoma)</p> <p>Plasmacytic</p> <p>Centroblastic/centrocytic</p> <p>—follicular ± diffuse</p> <p>—diffuse</p> <p>monocytoid, incl. marginal zone cell</p> <p><i>High grade</i></p> <p>Centroblastic</p> <p>Immunoblastic</p> <p>Large cell anaplastic (Ki-1⁺)</p> <p>Burkitt lymphoma</p> <p>Lymphoblastic</p> <p>Rare types</p>	<p><i>Low grade</i></p> <p>Lymphocytic—chronic lymphocytic and prolymphocytic leukemia</p> <p>Small, cerebriform cell-mycosis fungoides, Sézary's syndrome</p> <p>Lymphoepithelioid (Lennert's lymphoma)</p> <p>Angioimmunoblastic (AILD, IgX)</p> <p>T zone</p> <p>Pleomorphic, small cell (HTLV-1±)</p> <p><i>High grade</i></p> <p>Pleomorphic, medium and large cell (HTLV-1±)</p> <p>Immunoblastic (HTLV-1±)</p> <p>Large cell anaplastic (Ki-1⁺)</p> <p>Lymphoblastic</p> <p>Rare types</p>

LgX : lymphogranulomatosis X

表 3. REAL 分類 (ホジキン病を除く)¹⁹⁾

B 細胞腫瘍の分類	T 細胞および NK 細胞腫瘍の分類
Precursor B-lymphoblastic lymphoma/leukemia	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia
B-cell chronic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytoid lymphoma	Large granular lymphocytic leukemia —T-cell type —NK-cell type
Mantle cell lymphoma	Mycosis fungoides/Sézary syndrome
Follicular ²⁾ center lymphoma, follicular —Grade I —Grade II —Grade III	Peripheral T-cell lymphomas, unspecified [including provisional subtype : subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma]
Follicular center lymphoma, diffuse, small cell [provisional]	Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma [provisional]
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of MALT type)	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Nodal marginal zone B-cell lymphoma [provisional]	Angiocentric lymphoma
Splenic marginal zone B-cell lymphoma [provisional]	Intestinal T-cell lymphoma
Hairy cell leukemia	Adult T-cell lymphoma/leukemia
Plasmacytoma/myeloma	Anaplastic large cell lymphoma, T- and null-cell types
Diffuse large B-cell lymphoma	
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	
Burkitt's lymphoma	
High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like [provisional]	

表 4. リンパ腫臨床病理分類 (LCP 分類)¹⁸⁾

B リンパ腫および U リンパ腫	T リンパ腫および NK リンパ腫
1. Indolent (緩慢型) SL, ILL/MCL, FSC, FMX	1. Indolent (緩慢型) CTCL, smoldering type ATL
2. Aggressive (侵襲型) FL, DM (DSC を含む), DMX, DL, IBS, ALC	2. Aggressive (侵襲型) 該当するものなし
3. Highly aggressive (高度侵襲型) SNC (Burkitt's and non-Burkitt's), Lbl	3. Highly aggressive (高度侵襲型) NKL および PNTL (all histology included) chronic type ATL, Lbl/ALL
4. Fulminant (劇症型) AIDS-related B-lymphoma	4. Fulminant (劇症型) ATL, acute and lymphoma types

U : lineage-undetermined, SL : small lymphocytic, FSC : follicular small cleaved, ILL/MCL : intermediate lymphocytic/mantle cell lymphoma, FMX : follicular mixed, FL : follicular large, DM : diffuse medium, DSC : diffuse small cleaved, DMX : diffuse mixed, DL : diffuse large, IBS : immunoblastic, ALC : anaplastic large cell, SNC : small noncleaved, Lbl : lymphoblastic, AIDS : acquired immunodeficiency syndrome, CTL : cutaneous T-cell lymphoma, ATL : adult T-cell leukemia/lymphoma, NKL : natural killer cell lymphoma, PNTL : peripheral nonATL T-lymphoma

ing Formulationではmiscellaneousに、新Kiel分類ではTのlow grade, small cellにMF, SSとして記載されており、REAL分類ではT細胞およびNK細胞性腫瘍の一疾患としてMF/SSが記載されているに過ぎない。また、LCP分類でもTのindolentにCTCLとして記載されているに過ぎない。これでは、悪性リンパ腫全体の中の位置を知るにはよいが、診断学としては何ら役に立たず、従来の診断基準に従わざるを得ない。病理組織学的分類はここ10年間に新しい分類が続々と登場したが、少なくともMFやSSにおいては何の進歩もみられず、役には立っていない。

IV. 皮膚悪性リンパ腫の臨床病期分類について

臨床病期分類については、NHLについてはホジキン病のAnn Arbor分類を準用しているのが現状であるが、CTCL(MF, SS)ではTNM分類が提唱され、国際ワークショップ(1979)で承認され、広く用いられてきた⁴⁾⁵⁾。しかし、よりよく予後を反映する修正TNM分類²⁰⁾が提唱され(表5)、これが現在広く用いられつつあり、事実、予後をよく反映することも実証された²¹⁾(図1)。なお、皮膚原発B細胞リンパ腫

の臨床病期分類にはBurgの分類⁷⁾があり(表6)、予後の判定に有用である。

表5. CTCL(菌状息肉症 Sézary 症候群)の新病期分類²¹⁾

病期	皮膚病変	リンパ節	内臓
I A	T ₁	Ad(-), LN _{1,2}	V(-)
I B	T ₂	Ad(-), LN _{1,2}	V(-)
II A	T _{1,2}	Ad(+), LN _{1,2}	V(-)
II B	T ₃	Ad(±), LN _{1,2}	V(-)
III	T ₄	Ad(±), LN _{1,2}	V(-)
IV A	T ₁₋₄	Ad(±), LN ₄	V(-)
IV B	T ₁₋₄	Ad(±), LN ₁₋₄	V(+)

皮膚病変 T₁: 限局する局面, 10%以下

T₂: 全身性の局面, 10%以上

T₃: 皮膚腫瘍, 1個以上

T₄: 紅皮症, 全身性

リンパ節 Ad(+): 臨床的腫大あり

Ad(-): 臨床的腫大なし

リンパ節生検所見

LN₁: 反応性病変

LN₂: 反応性病変, 小病巣あり

LN₃: 反応性病変, 大病巣あり

LN₄: 全面的に病巣で置換

内臓病変 V(+): 生検で病巣あり

V(-): 生検で病巣なし

血液所見 B(+): 末梢血液スメアで腫瘍細胞陽性

B(-): 末梢血液スメアで腫瘍細胞陰性

Bunn and Lamberg の分類にリンパ節組織の評価を追加

図1. 新しい病期分類による悪性度群別生存期間²¹⁾
(横浜市立大学医学部皮膚科計88症例による)

表 6. CBCL の TNM 病期分類⁷⁾

V. 菌状息肉症/セザリー症候群と成人 T細胞白血病/リンパ腫との関係について

ATLは、1981～2年にかけて、レトロウイルスによることが判明し、そのウイルスに対する抗体(ATLA抗体、抗HTLV-1抗体)の検査法やHTLV-1のプロウイルスDNAの単一挿入をサザンブロット法で証明する方法などが完成し、診断を確定することが可能となった⁶⁾²²⁾²³⁾。これに対して、MF/SSは、原因不明の疾患であるので、依然として臨床、病理組織学、血液学、免疫組織化学、分子生物学などを総合して診断せざるを得ない。

しかし、MFとSSは、ATLと臨床的、病理組織学的、免疫組織学的にきわめてよく類似しており、HTLV-1のプロウイルスDNAの単一挿入を除くと決定的な鑑別点がない²²⁾(表7)。したがって、診断に際しては常にATLを鑑別する必要がある。

VI. T細胞, B細胞リンパ腫の分子生物学的診断法

最近、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫の診断に分子生物学的診断法が実用化されている。T細胞リンパ腫の場合には、新鮮な腫瘍の一部からDNAを採取し、T細胞レセプター遺伝子のβ鎖あるいはγ鎖/δ鎖遺伝子をサザンブロット法で検討し、再構成が認められるときにはT細胞リンパ腫と診断できる。B細胞リンパ腫の場合には、T細胞リンパ腫と同様にDNAを採取し、B細胞の免疫グロブリンH鎖遺伝子をサザンブロット法で検討し、再構成が認められるときにはB細胞リンパ腫と診断できる²³⁾。ただし、これら方法では、T細胞あるいはB細胞リンパ腫の診断は可能であるが、如何なる病型であるかを判定することはできない。なお、この方法では、0.5～1gの臨床材料があれば診断が可能であり、また、細胞の中に占める腫瘍細胞の割合が5%以上あれば診断可能であると言わ

表 7. CTCL と ATL の性状比較²²⁾

特徴的所見	CTCL	ATL
地域偏在性	な し	南西地域に多い
皮膚病変	必発, 主症状, 初発, 多彩, 複雑	60%前後, 副症状, 初発のこともあり, 比較的単調
臨床経路	一般に慢性が多い	一般に急性が多い
リンパ節病変	末期に多い	早期から多い
内臓病変	末期に出現 (少ない)	早期から多い
白血化	少ない (Sézary 細胞)	多い (フラワー細胞)
全身症状 (発熱ほか)	末期に出現 (少ない)	早期から多い
高カルシウム血症	な し	約25%に出現
皮疹の病理 表皮向性 表皮下帯状浸潤 異常リンパ球の出現	多 い 多 い 早期少なく末期多い	60%に出現 少なくない 早期から多い
腫瘍細胞の形質 CD4 (OKT4, Leu3a) CD8 (OKT8, Leu2a) CD25 (Tac) CD62 (Leu8) CD7 (Leu9) CD45RA (2H4) (FTF148)	+ - - - - - -	+ - + + + + +
免疫グロブリン産生	ヘルパー作用多い	サブプレッサー作用多い
抗 HTLV-I 抗体	-	+
HTLV-I のプロウイルス DNA	-	+
TcR 遺伝子 β 鎖再構成	+	+
可溶性 IL-2 α 鎖	-	+

れている²³⁾, しかし, 炎症反応でも 5%以上のクローンを占めることは有り得ることを銘記すべきである。この問題とも関係して, リンパ腫様丘疹症では, T細胞レセプター遺伝子の再構成が認められることが多く, 腫瘍なのか反応なのか問題になっている。

VII. 皮膚悪性リンパ腫の発症機序

悪性リンパ腫ないし皮膚白血病の病因は不明であるが, 最近, 他の固形がんと同様, 複数のがん遺伝子とがん抑制遺伝子のがん化に関与し

ていることが判明し, 悪性リンパ腫においても発がんの多段階説が提唱されている²⁴⁾²⁵⁾。したがって, がんの発症機構はがん遺伝子とがん抑制遺伝子の変異の蓄積と捉えることができる²⁴⁾²⁵⁾。なお, がん遺伝子については現在, 60種以上が知られており, がん抑制遺伝子については RB, p53などが知られている。

リンパ性白血病ないし悪性リンパ腫では, かかる研究から多くの病型において病因が解明されつつある²⁴⁾。しかし, 皮膚原発悪性リンパ腫においては, 前述したように一部リンパ腫で解明されつつあるが, 明確に解明されたものはない。

我々は、皮膚の悪性リンパ腫につき、P53遺伝子やCDK4抑制遺伝子をPCR-SSCP法で、またそれらの遺伝子産物を免疫組織学的に検討中である²⁶⁾。また、EBER1(RNA)を*in situ* hybridization法で検討中である。しかし、病因に直接的に結びつくような成果は未だ得られていない。

VIII. 皮膚悪性リンパ腫の治療の進歩

治療に関しては、MFに対して早期より電子線の全身照射と化学療法を併用した強力な治療群と従来からの外用療法を中心とした緩和な療法群に無差別に分け、比較検討したところ、前者においては一時的に完全寛解率が高かったが、副作用も多く、しかも、7年後の寛解期間や生存率においては有意差が認められなかった²⁷⁾。そして初期から強力な治療を行った群においても完治した症例は1例もなかった。

非ホジキンリンパ腫に対する化学療法は、第一世代から第二世代、第三世代への進歩してきたが、第一世代のCHOP療法と第三世代の化学療法(4種類)を無作為臨床比較試験を行ったところ、各治療間に有意差がなく、CHOPを標準的治療にすべきであるとの報告がなされた²⁸⁾。今後適正な評価がなされることが望まれるが、導入療法などの基準作りが今後大切と思われる。

最近、皮膚原発リンパ腫においては、 γ/α -インターフェロンをはじめとするBRM療法が多く報告されており、事実、有用な症例が少ない。しかし、他の療法同様、完治を期待できるものはない。その他の療法としては、養子免疫療法、骨髄移植療法、その他遺伝子療法など多くの新しい治療法が報告されているが、今後の問題である。

IX. 皮膚悪性リンパ腫の将来

皮膚原発悪性リンパ腫の病態、病因に基づき、

治療法、予後の推定に有用な分類の確立、特に、皮膚原発T細胞リンパ腫および皮膚原発B細胞リンパ腫の分類の確立が望まれる。

皮膚原発悪性リンパ腫は、皮膚続発性リンパ腫と異なって、早期病変から観察することができるので、腫瘍化へのプロセスのメカニズムを解明することが望まれる。皮膚悪性リンパ腫、特にMFに関しては、早期病変と良性皮膚疾患との鑑別が困難なことが多いので、早期病変における診断法、とくにPCR法などによる診断法²⁹⁾の確立が望まれる。また、悪性リンパ腫、特にMFでは、少なくとも早期に治療を開始すれば完治し得る治療法の開発が望まれる。進行期リンパ腫に対しては新たな治療法の開発が望まれる。また、治療法に対する効果の評価法³⁰⁾の確立が望まれる。

文 献

- 1) Willemze, R., Beljaards, R.C., and Meijwe CJLM.: Cutaneous Lymphoma -1993-, Classification of primary cutaneous lymphomas; prognostic implications, eds. by Yamada, M. and Takigawa, M., Mokko Press, Hamamatsu, 1994, pp. 31-42.
- 2) Lutzner, M.A., Edelson R.L., Schein, P., et al.: Cutaneous T-cell lymphomas; Sezary's syndrome, mycosis fungoides, and related disorders. Ann. Intern. Med., 83: 534-552, 1975.
- 3) Edelson, R.L.: Cutaneous T-cell lymphoma: Mycosis fungoides, Sezary's syndrome and other variants. J. Am. Acad. Dermatol., 2: 89-106, 1980.
- 4) Lamberg, S.I. and Bunn, P.A. Jr.: Proceedings of the workshop on cutaneous T-cell lymphomas (mucosis fungoides and Sezary syndrome), Cancer Treat. Rep., 63: 561-736, 1979.
- 5) 中嶋弘, 宮本秀明: 臨床放射線, 30: 1403-1413, 1985.
- 6) Uchiyama, T., Yodoi, J., Sagawa, K., Takatsuki, K. and Uchino, H.: Blood, 50: 481-492, 1977.
- 7) Burg, G., Kerl, H., Przybilla, B. and Braun-Falco, O.: J. Dermatol. Surg. Oncol., 10: 256-262, 1984.
- 8) Willemze, R., and Beljaards R.C.: The spec-

- trum of primary cutaneous CD30 (ki-1) positive lymphoproliferative disorders: A proposal for classification and guide lines for management and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 28: 973-980, 1993.
- 9) 岩月啓氏: 皮膚悪性リンパ腫アトラス, Cytophagic histiocytic panniculitis. 堀嘉昭, 他編, 文光堂, 東京, 1996, pp.62-63.
- 10) 戸倉新樹, 伊藤薫: 同上, ナチュラルキラー(NK)細胞リンパ腫. 堀嘉昭, 他編, 1996, pp.88-90.
- 11) 笹島ゆう子: AIDS lymphoma および opportunistic lymphoma. 病理と臨床, 12(臨時増刊号, リンパ節病変): 165-167, 1994.
- 12) 片岡葉子: 皮膚悪性リンパ腫アトラス, angio-centric T-cell lymphoma. 堀嘉昭, 他編, 文光堂, 東京, 1996, pp.58-61.
- 13) Shiota, M., Nakamura, S., Ichinohasama, R. et al.: Anaplastic large cell lymphomas expressing the novel chimeric protein p80^{NPM/ALK}; A distinct clinicopathologic entity. *Blood*, 86: 1954-1960, 1995.
- 14) 今村展隆, 蔵本淳: 慢性白血病, d 稀な療法. 日本臨床, 46(増刊号癌治療学(上)): 872-879, 1988.
- 15) 須知泰山: 新分類による悪性リンパ腫アトラス, 非ホジキンリンパ腫の新病理組織分類. 小島瑞, 他編, 文光堂, 東京, 1981, pp.27-40.
- 16) The Non-Hodgkin's lymphoma pathologic project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of Non-Hodgkin's lymphoma, Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer*, 49: 2112-2135, 1982.
- 17) Lennert K., and Feller A.C.: Histopathology of Non-Hodgkin's lymphoma (based on the Update Kiel Classification), 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 13-52, 1992.
- 18) Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H. et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Group. *Blood*, 84: 1361-1392, 1994.
- 19) Lister, T.A., Crowther, D., Sutcliffe, S.B., et al.: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.*, 7: 1630-1636, 1989.
- 20) Sausville, E.A., Eddy, J.L., Makuch, R.W., et al.: Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and Sezary syndrome; Difinition of three distinctive prognostic groups: *Ann. Intern. Med.*, 109: 372-382, 1988.
- 21) 中嶋弘, 長谷哲男, 馬場直子: 皮膚リンパ腫一特に皮膚T細胞リンパ腫について. 日網会誌, 34: 1-10, 1994.
- 22) 中嶋弘, 長谷哲男, 馬場直子, 他: 皮膚の悪性リンパ腫. 血液・腫瘍科, 25: 340-350, 1992.
- 23) 森茂郎: 皮膚悪性リンパ腫アトラス, 皮膚悪性リンパ腫の組織診断. 堀嘉昭, 他編, 文光堂, 東京, 1996, pp.20-29.
- 24) 平井久丸, 棚木信男, 川又紀彦, 他: 白血病とリンパ腫の分子生物学. 平井久丸編, 中外医学社, 東京, pp.1-150, 1995.
- 25) 中嶋弘: 皮膚悪性リンパ腫アトラス, 悪性リンパ腫の概念・病因・分類. 堀嘉昭, 他編, 文光堂, 東京, pp.1-10, 1996.
- 26) 宮沢めぐみ: 皮膚T細胞リンパ腫における p53 遺伝子. 日皮会誌, 104: 1413-1419, 1994.
- 27) Keye, F.G., Bunn, P.A. Jr. Steinberg, S.M., et al.: A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N. Engl. J. Med.*, 321: 1784-1790, 1989.
- 28) Fisher, R.I., Gaynor, E.R., Dahlberg, S., et al.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 328: 1002-1006, 1993.
- 29) Sterry, W. and Staib, G.: Use of PCR in the detection of clones in lymphoproliferative diseases of the skin, Cutaneous Lymphoma -1993-, eds by Yamada, M. and Takigawa, M., Mokko Press, Hamamatsu, 1994, pp. 59-65.
- 30) 石原和之, 池田重雄, 荒尾龍喜, 他: 皮膚悪性腫瘍における固形がん薬物療法効果判定基準. *Skin Cancer*, No.2: 1-13, 1987.