皮膚リンフォーマと新WHO分類

瀬戸山 充

宮崎大学医学部皮膚科学講座

要旨 European Society for HematologyとSociety for Hematopathologyの共同計画として進められた新WHO分類が2001年に教本として出版された。これは1994年に提唱されたREAL分類に基礎を置き、さらに臨床的有用性を検討し最終的な分類に至ったものであり、国際的な規模と認識に立脚した初めての血液学的悪性腫瘍分類とみなされる。一方、これに先立ち1997年、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)により皮膚リンフォーマのEORTC分類が提唱されている。この分類は臨床像、組織像のみならず臨床経過、治療に対する反応性、予後まで考慮した分類で、皮膚科臨床医にとって使いやすい点が多い。しかしながら幾つかの疾患分類上の問題点が指摘されており、今後は皮膚リンフォーマにおいても新WHO分類をもとに、共通の認識を持って基礎的、臨床的研究がなされていくと考えられる。ここでは幾つかの疾患について両分類を対比しながらそれぞれの問題点について考察した。

Primary cutaneous lymphomas and new WHO classification

Mitsuru SETOYAMA

Department of Dermatology, Miyazaki Medical College

Primary cutaneous lymphomas represent distinct clinical and histopathologic subtypes of extra-nodal T- and B-cell lymphomas. The EORTC classification for primary cutaneous lymphomas proposed in 1997, is based on a combination of clinical, histologic, and immunophenotypic criteria. Thus, the classification may be useful for dermatological clinicians to plan treatments. On the other hand, new WHO classification is not an organ-based classification, and some categories include both cutaneous and systemic diseases, and these may have very different prognoses. However, pathologists will try to utilize the WHO classification, and to unify diagnoses for further clinical and scientific research. The review discusses problematical areas in both WHO and EORTC classifications. [*Skin Cancer (Japan)* 2004; 19: 90-95]

Key words : Primary cutaneous lymphoma, New WHO classification, EORTC classification

はじめに

歴史的にリンパ腫の分類はVirchow(1863年)に始まり、赤崎分類、Rappaport分類までは形態学的特徴を主体に分類されたものであると言える。その後、リンパ球の芽球化の発見やT細胞系とB細胞系の区別があることがわかって以来、各種抗体を用いた免疫組織化学、さらには分子生物学的、遺伝学的手法の発展と相まってリンパ球の種類と分化段階における知見が急速に集積してきた。そして分類についても色々変遷を遂げながら、本格的にT, B2系列分類をしたUpdated Kiel分類¹⁾、REAL分類²⁾を経て新WHO分類³⁾として一応の成果をみたのである。また、これに先立ち1997年に皮膚のリンパ腫分類であるEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)分類⁴⁾が提唱されている。この分類は臨床像、組織像のみならず臨床経過、治療に対する反応性、予後まで考慮した分類で、皮膚科臨床医にとって使いやすい点が多い。

しかしながら、リンパ腫は全身性の疾患であり、今後腫瘍発生と治療法を含めた研究は共通の診断名と認識のもとになされなければならない。その点で新WHO分類の提唱は時宜を得たものであり、画期的なことではあるが、未だ最終的分类とは言えず、種々の改訂すべき問題を含んでいると言える。

これらのことについてEORTC分類と比較しつつ検討する。

1. 皮膚に原発するリンパ腫

表1では皮膚に原発ないし浸潤するリンパ腫・白血病をあげた⁵⁾。皮膚に発生したリンパ腫を診断する際には菌状息肉症のように伝統的に皮膚原発として確立されているものを除き、原発なのか、あるいは他の臓器からの浸潤なのか決定することは、治療法を策定する上で特に

重要な項目であり、またどのようなリンパ腫が皮膚に病巣をつくるのか熟知しておくことが重要である。

2. EORTC分類とその特徴について

表2ではEORTC分類⁴⁾をあげた。T-cell lineageとB-cell lineageに分け、それぞれについてindolent, intermediate, aggressiveとして臨床的、組織学的、免疫組織学的、遺伝子的因子を加味して疾病を分類している(皮膚リンパ腫のほぼ95%がこの範疇に属する)。

また、形態像はしっかりした一つの病態ではあるが臨床像、経過がなお症例不足などにより、はっきりと定義づけられないとしたリンパ腫をprovisional entityとして項目を設けている。今後、症例の集積を待って分類上の位置を決定するという考え方である。

3. EORTC分類と新WHO分類との比較

EORTC分類と新WHO分類³⁾は表3のように互いの関係を示すことができる。T細胞リンパ腫において留意すべきは、新WHO分類でPeripheral T-cell lymphoma, unspecifiedに該当する病型はEORTC分類ではLarge cell CTCL, CD30-およびPleomorphic small/medium-sized cell CTCLとみなされ、また新WHO分類でのExtranodal NK/TCL, nasal typeの同名腫瘍はEORTC分類には記載されていないが、ここに該当すると考えられる。B細胞リンパ腫についてはEORTC分類のPrimary follicle center cell lymphoma (PFCL)が問題になる。記載⁴⁾によると、組織学的に腫瘍細胞は一般にcentrocyte, centroblastの混合から成り、節性Follicular lymphomaとは異なり、t(14;18)はみられず、bcl-2蛋白の発現はなく、あっても稀とされる。従ってこの概念に一致する新WHO分類上の疾患はExtranodal marginal zone BCL, Follicular lymphoma, Diffuse large BCL

表1. 皮膚に原発ないし浸潤するリンパ腫（文献5を改変）

T 細胞ないし NK 細胞リンパ腫
原発性皮膚 T 細胞リンパ腫
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous anaplastic large - cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma
その他の皮膚に浸潤する T ないし NK 細胞リンパ腫
Precursor T - lymphoblastic lymphoma/leukemia
T - cell prolymphocytic leukemia
Blastic NK - cell lymphoma
Aggressive NK - cell lymphoma
NK/T - cell lymphoma, nasal and nasal type
Angioimmunoblastic T - cell lymphoma
Peripheral T - cell lymphoma, unspecified
Adult T - cell leukemia/lymphoma
Systemic anaplastic large - cell lymphoma
B 細胞リンパ腫
Follicular lymphoma
Marginal zone B - cell (MALT - type) lymphoma (primary or secondary)
Diffuse large B - cell lymphoma (primary or secondary)
Variants
Centroblastic
Immunoblastic
T - cell/histiocyte rich
Anaplastic
Intravascular large B - cell lymphoma
Precursor B - cell lymphoblastic lymphoma/leukemia

を構成する腫瘍に当てはまるのであろう。

4. EORTC 分類の問題点

EORTC 分類についてその臨床的有用性を列挙すると、(1)多数例での長期経過観察にて臨床的有用性が検証されている。(2)臨床的、病理組織学的、細胞表面形質、遺伝子情報により定義づけられた disease entity である。(3)再現性が高く使用が簡単である。(4)診断と適切な治療を策定する際に有用である。などがあげら

れる⁶⁾。

しかしながら、(1)6 ヶ月以内に他の臓器に病巣の発生が認められないこととされているが、原発と続発の鑑別はしばしば困難であることや、この定義では皮膚原発でありながら成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) のように急激に進展するリンパ腫が包含されないこと。(2)皮膚に原発するものが網羅されていない (ATLL, NK/T-cell lymphoma, Blastic NK-cell lymphoma の記載がない)。(3) Immunocytoma の名称は混乱を生む。この名称は Lymphoplas-

表2. 原発性皮膚リンパ腫のEORTC分類 (文献4を改変)

原発性 CTCL	原発性 CBCL
Indolent	Indolent
Mycosis fungoides	Primary cutaneous follicle center cell lymphoma
MF+follicular mucinosis	Primary cutaneous immunocytoma/marginal zone B - cell lymphoma
Pagetoid reticulosis	
Lymphomatoid papulosis	
Large cell CTCL, CD30+a)	Intermediate
	Primary cutaneous large B - cell lymphoma of the leg
Aggressive	
Sézary syndrome	
Large cell CTCL, CD30-b)	
Provisional	Provisional
Granulomatous slack skin	Intravascular CBCL
CTCL, pleomorphic, small and medium - sized	Plasmacytoma
Subcutaneous panniculitis - like T - cell lymphoma	

a) anaplastic, immunoblastic および pleomorphic CD30+ large cell CTCL を含む。

b) immunoblastic および pleomorphic CD30 - large cell CTCL を含む。

macytoid/ lymphoplasmacytic lymphoma の二次的皮膚浸潤に用いるべきであること。(4)解剖学的にごく一部の部位に限定された Large B-cell lymphoma of the leg は 1 つの entity になりうるのか。さらに WHO 分類の中心的役割を担った Jaffe ら⁵⁾ は臓器特異的分類の無意味さを指摘している。

5. 新 WHO 分類の問題点

一方、新 WHO 分類³⁾ に関しては、(1) Clinical advisory committee の方針で分類尺度から臨床的予後を廃すとしている。確かに組織学的悪性度とは別に予後を反映する risk factor は多数あるので、これを規定した International prognostic index (IPI) や Age-adjusted IPI⁷⁾ で判断することもできるが、臨床家にとってはこ

れで事足りる事はないであろう。また新 WHO 分類でも Follicular lymphoma には Grade 分類がきちんと用いられている。(2) Sézary 症候群は血液学的侵襲があるのに、何故 “cutaneous” なのか？ これは EORTC 分類と同様に厳密な意味からすると大きな問題である。(3) T/NK はほとんどの場合 TCR-、CD56+ を示す NK リンパ腫であり、大多数は EBV+ である。しかしながら、TCR+、CD56+ で EBV 感染は稀な T 細胞性の鼻型リンパ腫を NK リンパ腫と一緒に T/NK lymphoma, nasal type の項目のもとにくる事はよいのだろうか？ (4) Peripheral T-cell lymphoma の範囲が広すぎる。節性と節外性だけの分け方では不十分。また Cytotoxic lymphomas of the skin をどう扱うのか。この項目でよいのか？ (5) Blastic NK-cell lymphoma は最近 precursors of plasmacytoid dendritic

表3. EORTC分類と新WHO分類の対比

EORTC 分類	新 WHO 分類
T 細胞リンパ腫	
Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
Mycosis fungoides variants	Mycosis fungoides variants
Sézary syndrome	Sézary syndrome
Lymphomatoid papulosis	} Primary cutaneous CD30+ALCL including variants
CTCL, large cell, CD30+	
CTCL, large cell, CD30-	} Peripheral TCL, unspecified (most) Extranodal NK/TCL, nasal type (some)
CTCL, pleomorphic, small/medium-sized	
Subcutaneous panniculitis-like TCL	Subcutaneous panniculitis-like TCL
B 細胞リンパ腫	
Primary cut. immunocytoma/ marginal zone BCL	Extranodal marginal zone BCL or MALT type lymphoma
Primary cut. follicle center cell lymphoma	} Extranodal marginal zone BCL Follicular lymphoma Diffuse large BCL
Primary cut. large BCL of the leg	
Primary cut. plasmacytoma	
Intravascular large BCL	Diffuse large BCL
	Plasmacytoma
	Diffuse large BCL (intravascular)

cell由来との報告⁸⁾があるが, lineageについて変更する必要はないのだろうか? (6) Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphomaにはTCR α/β , CD8+, 56-とTCR γ/δ , CD8-, 56+がある。これを分ける必要はないのか? (7) T-cell型のIntravascular large lymphomaの報告があるが, リストにはまだない。B細胞リンパ腫については(1)前項で述べたがEORTC分類のFCCL, bcl-2^{-/+}, t(14;18)⁻はNodal follicular lymphomaのvariantとして良いのか? (2) Large B-cell lymphoma (LBL) of the leg, bcl-2⁺, t(14;18)⁻はEORTC分類で述べられているように臨床的特徴を持った腫瘍であるが, 解剖学的1部分に発生する腫瘍であるという点で, リンパ腫のような全身的疾患と

してのdisease entityとしては認められないのだろうか? 一方でMediastinal LBLのように, ごく限られた解剖学的部位を表記しているdisease entityもあるではないか? (3)最近DNAマイクロアレイの結果よりDiffuse large B-cell lymphomaはactivated B cell typeとgerminal center cell typeに分けられ, 後者は予後がよいことがわかった⁹⁾。再分類する必要性はないのだろうか? などが指摘される。

もとより新WHO分類に携わった学者達は当然このことは承知していると思われ, 今後さらなる知見を集積して, 改変する必要のあるところは改変されるであろう。

以上EORTC分類と新WHO分類について比較検討した。

文 献

- 1) Lennert K and Feller AC : Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphoma (Based on the Updated Kiel Classification). Springer-Verlag, Berlin, 1992
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al : A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood, 84 : 1361-1392, 1994
- 3) Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues ; in World Health Organization Classification of tumors, (Jaffe ES, Harris NL., Stein H, Vardiman JW ed), IARC Press, Lyon, 2001, p109-230
- 4) Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al : EORTC classification for primary cutaneous lymphomas : a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood, 90 : 354-371, 1997
- 5) Jaffe ES, Sander CA, Flaig MJ : Cutaneous lymphomas : a proposal for a unified approach to classification using the R.E.A.L./WHO classification. Ann Oncol, 11 : S17-S21, 2000
- 6) Willemze R, Meijer CJ, : EORTC classification for primary cutaneous lymphomas : the best guide to good clinical management. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Am J Dermatopathol, 21 : 265-273, 1999
- 7) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project : a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med, 329 : 987-994, 1993
- 8) Petrella T, Comeau MR, Maynadie M, et al : 'Agranular CD4 + CD56 + hematodermic neoplasm' (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56 + precursor cells related to plasmacytoid monocytes. Am J Surg Pathol, 26 : 852-862, 2002
- 9) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al : Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature, 403 : 503-511, 2000