

主論文の要旨

**Clinicopathological analysis of 46 cases with CD4+  
and/or CD56+ immature hematolymphoid  
malignancy: reappraisal of blastic plasmacytoid  
dendritic cell and -related neoplasms**

CD4 陽性かつ/または CD56 陽性の未熟血液リンパ系腫瘍 46 症例の  
臨床病理学的解析：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍と  
関連疾患の再評価

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻  
高次医用科学講座 臓器病態診断学分野

(指導：中村 栄男 教授)

鈴木 優香

## 【緒言】

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) は、高齢者の皮膚・リンパ節・骨髄に好発する稀な血液リンパ系腫瘍である。形態学的、免疫組織学的特徴から、blastic NK-cell lymphoma や CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm と呼称されてきた。2005 年から、形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) の表面蛋白や核蛋白を発現しているという多数の報告があり、腫瘍起源は pDC と想定されている。

診断は、CD4、CD56、数種類の pDC マーカーを組み合わせで行う。しかし、確定的方法は未確立であり、診断に難渋する症例も少なくない。その理由には、pDC の陽性率が研究間で一定しないこと、特異的マーカーが存在しないこと、皮膚病変を持たない非典型的臓器発症例に対する臨床病理学的解析が不十分であることが挙げられる。

今回、我々は、BPDCN と関連疾患である CD4+かつ/または CD56+の未熟血液リンパ系腫瘍 (CD4+ and/or CD56 immature hematology malignancy, CD4+ and/or CD56 iHLM) 46 例を集積した。既知 3 種類の pDC 抗体の発現を免疫染色で評価し、pDC 抗体の有用性を検討した。また、皮膚病変を持たない非典型的臓器発症例に対する臨床病理学的考察を行った。

## 【対象および方法】

1994 年から 2015 年に、当院と研究協同施設 35 施設で、BPDCN あるいは CD4+ and/or CD56 iHLM と診断した 46 例を対象とした。HE 染色で細胞形態像を再評価し、以下の免疫組織学的染色を追加した：BCL-2, CD1a, cytoplasmic CD3, CD4, CD5, CD7, CD20, CD56, CD68, MPO, TdT, 細胞傷害性因子 (granzyme B, perforin, TIA-1), pDC マーカー (CD123, CD303, TCL1)。pDC マーカーの発現と皮膚病変の有無を踏まえて、46 症例を 3 群に分類した。3 群は、①cutaneous BPDCN (35 症例)：pDC マーカーが 1 つ以上の陽性かつ皮膚病変を有する、②non-cutaneous BPDCN (6 症例)：pDC マーカーが 1 つ以上陽性かつ皮膚病変を有さない、③non-BPDCN type CD56+ neoplasms (5 症例)：3 つの pDC マーカーが陰性、と定義した。

## 【結果】

cutaneous BPDCN は、non-cutaneous BPDCN に比べて発症年齢が高く (72 歳 vs 45 歳、 $P<0.05$ ) で、CD4、CD123、2 つ以上の pDC マーカーの陽性率が有意に高かった (表 1,2)。さらに、TdT+群は、TdT-群に比べて発症年齢が有意に低かったが、予後に有意差はなかった (図 1)。Non-BPDCN type CD56+ neoplasms は、全例で CD56+を示し、全経過で皮膚病変の出現がなかった。BPDCN 41 症例 (cutaneous BPDCN + non-cutaneous BPDCN) と比べると cCD3 の陽性率が高く、bcl-2 の陽性率が低かった。

典型的な BPDCN 症例の病理組織像を示す (図 2 A-G)。腫瘍細胞は真皮内にびまん性に浸潤し、97%で脂肪組織に浸潤していた。細胞質は乏しく、芽球様の腫大した核を有していた。3 群の腫瘍細胞に明らかな形態学的相違点はなかった。興味深い所見

として、non-BPDCN type CD56+ neoplasms の 1 例で、同一リンパ節内に、未熟な T 細胞性リンパ腫の成分 (granzyme B-, TIA-1-, TdT+) と細胞傷害性因子陽性の成熟 T 細胞性リンパ腫の成分 (granzyme B+, TIA-1+, TdT-) がみられた (図 2 H-K)。TCR 再構成は調べ得た全例 (3 例) で陰性であった。

46 症例の治療は、CHOP 療法 (17 例)、hyper-CVAD 療法 (6 例)、ALL に対する治療 (5 例)、THP-COP 療法 (3 例)、その他 3 レジメンで行われた。初回治療後に 74% (24/33) で完全寛解が得られたが、48% (16/24) で再発を認めた。3 群の生存期間中央値は 16, 14, 14 か月で、予後に有意差はなかった (図 3)。

### 【考察】

BPDCN は、高齢者に好発し、64-100% で皮膚浸潤を認める。多くは初回治療で完全寛解を得られるが、早期再発を来し予後は不良である。

pDC マーカーの陽性率は、CD123 75-100%、CD303 59-100%、TCL-1 81-99% と報告間で差がある。この理由は、検体の固定条件や手技の精度と推察されている。我々の cutaneous BPDCN は、平均発症年齢 72 歳で、pDC の陽性率は、CD123 91%、CD303 63%、TCL-1 97% であった。発症年齢と抗体陽性率が既知の報告と一致する、均一な疾患群であった。

これに対して non-cutaneous BPDCN は、症例の稀少さのため大規模検討がされていない。5 つの主要診断マーカー (CD4, CD56, CD123, CD303, TCL1) の 4 つ以上が陽性の場合には BPDCN の診断に有用とされているが、本研究では 33% にとどまった。Non-cutaneous BPDCN は、年齢、解剖学的部位、免疫組織学的染色結果に多様性がみられる不均一な疾患群と考えられた。しかし、症例数が少ないため、厳密な臨床病理学的解釈には更なる症例の集積が必要である。

TdT は、未熟 T/B リンパ球やリンパ球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma, LBL) の指標蛋白である。BPDCN における TdT の陽性率は 19-78% であり、一定の結果が得られていない。本研究では、発症年齢と TdT の発現に有意差がみられたが、過去に同様の報告はない。有意な仮説や結論は出し得なかったが、TdT の発現の有無が BPDCN の腫瘍分化度や予後に関与する可能性が残される。

Non-BPDCN type CD56+ neoplasms は、3 例が TdT+, surface CD3+ を示し、T-LBL との鑑別が問題となった。いずれも TCR 再構成が陰性のため、T-LBL の診断に至らなかった。また、特徴的な病理組織像を示した 1 例は、調べ得た限り同様の報告はなかった。Non-cutaneous BPDCN と同様に、Non-BPDCN type CD56+ neoplasms も、定義困難な不均一な疾患群と考えられた。

### 【結語】

cutaneous BPDCN は、過去の報告とよく一致した均一な疾患群であり、non-cutaneous BPDCN や non-BPDCN type CD56+ neoplasms とは異なる特徴を示す独立した疾患群であった。non-cutaneous BPDCN は、発症年齢が若く、解剖学的部位が様々であり、診断

に有用な免疫染色のマーカーの陽性率も低かった。non-cutaneous BPDCN や non-BPDCN type CD56+ neoplasms は症例数が少なく、現時点では病態の詳細不明な不均一な疾患群である。これらの厳密な解釈には、今後の症例の蓄積と更なる臨床病理学的検討を要する。