

主論文の要旨

**Clinicopathological analysis of 12 patients with
Epstein-Barr virus-positive primary intestinal
T/natural killer-cell lymphoma (EBV+ ITNKL)**

消化管原発 EB ウイルス (EBV) 陽性 T/NK 細胞
リンパ腫 12 症例の臨床病理学的解析

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：廣岡 芳樹 准教授)

胡 磊明

【緒言】

Epstein-Barr virus (EBV)は全世界の成人の90%以上に感染しており、種々の悪性リンパ腫と関連している。2017年改訂WHO分類において、EBV関連T/NK細胞リンパ腫/リンパ増殖異常症は主に節外性NK/T細胞リンパ腫鼻型(NKTL)、アグレッシブNK細胞白血病、小児全身性EBV陽性T細胞リンパ腫とT/NK細胞性慢性活動性EBV感染症(CAEBV)に分類される。EBV関連T/NK細胞リンパ腫/リンパ増殖異常症は東アジアや南アメリカに多く、細胞傷害性分子陽性、しばしばCD56陽性、節外浸潤が多く、予後不良により特徴づけられる。

消化管原発EBV陽性T/NK細胞リンパ腫(EBV⁺ gastrointestinal T/NK-cell lymphoma, EBV⁺ GITNKL)はアジア人における消化管原発T/NK細胞リンパ腫の21-36%を占める、まれでかつ予後不良な腫瘍であり、症例の大部分は節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型からなる。しかしその臨床病理学的特徴については未だ十分に明らかにされていない。本研究では腸管原発EBV陽性T/NK細胞リンパ腫(EBV⁺ intestinal T/NK-cell lymphoma, EBV⁺ ITNKL)について、とくにT細胞受容体(TCR)表現型と患者背景に注目し、臨床病理学的検討を行った。

【対象および方法】

本邦でEBV⁺ ITNKLと診断された12例を対象とした。鼻咽頭領域に病変のある症例は除外した。EBV⁺ ITNKLの診断はWHO分類に従い、形態学的、免疫染色学的評価に基づき行われた。全例、EBER-ISH陽性、細胞傷害性分子陽性、T/NK細胞マーカー陽性であった。腸管上皮細胞間リンパ球増加症(intraepithelial lymphocytosis, IEL)の診断基準について、円柱上皮細胞100個中、上皮間リンパ球が30個を越えた場合を陽性とした。12症例のEBV⁺ ITNKLについて臨床データを収集し、免疫染色によりTCR- β 、 γ 、 δ 蛋白質の発現パターンを解析し、PCR法によりTCR- γ 遺伝子の再構成の有無を検討した。免疫染色にてTCR- β 、 γ 、 δ 蛋白質のいずれかが陽性、もしくはTCR- γ 遺伝子の再構成のある症例をT細胞型とした。

【結果】

12症例中、7例が男性、5例が女性であり、年齢中央値は62歳、年齢分布は14-87歳であった。9例はPerformance Status (PS)3/4を認め、9例はB症状が確認された。診断時の血液検査の結果、10例で貧血、2例で血小板減少、そして11例でLDH上昇を認めた。12例のEBV⁺ ITNKL全例に小腸病変があり、胃病変は見られなかった。そのうち2例は大腸にも病変が確認された。病変部位の内視鏡像の結果として、9例中5例(56%)が潰瘍型、4例(44%)が隆起型であった。7例(58%)はLugano分類によってstage IIE/IVであった。さらに8例(67%)はPrognostic Index for PTCL (PIT)でhigh-intermediateまたはhigh-riskに分類された。臨床病態の解析により、50歳以下の5症例中3例(60%)で、背景に慢性活動性EBV感染症(CAEBV)が認められた。CD56陽性であった5症例(42%)はCD56陰性例と比べて有意に予後不良であった($P=0.008$)。6例

(50%)は TCR 蛋白の発現がすべて陰性かつ *TCR- γ* 遺伝子の再構成がないため、NK 細胞型に分類された。また、CAEBV を背景に有する症例のうち、1 例において EBV 陽性の腸管上皮細胞間リンパ球増加症 (IEL) が観察された。

【考察】

消化管浸潤のある NKTL (原発性もしくは二次性を含む) はまれでかつ予後不良な腫瘍である。今まで報告された症例は検索し得た限り 212 例あり、平均年齢は 37 歳から 50 歳、平均生存期間は 2.8 ヶ月から 16 ヶ月であった。これらのうち、EBV の陽性率は報告により様々であった。幾つかの報告では EBV は検索されておらず、また鼻咽頭領域に病変のある症例が除外されていなかった。加えて、詳しい免疫染色情報、特に TCR の表現型は今まで検討されていないなどの問題点が指摘された。本研究では、EBV⁺ ITNKL の臨床病理学的な特徴を明らかにするため、鼻咽頭領域に病変のある症例を除外した 12 例を解析した。

近年、EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫において、細胞由来による臨床病理学的特徴の差異に注目されている。鼻咽頭浸潤のある NKTL (nasal NKTL) において、86~89%の症例が NK 細胞由来と報告されている。過去の EBV⁺ GITNKL に関する報告では、*TCR- γ* 遺伝子の再構成の有無だけに基づく細胞型の判定が行われてきたものの、免疫染色による TCR- β 、 γ 、 δ 蛋白質の発現の有無も併せて評価されたものはない。本研究では、細胞型の判定については、免疫染色により TCR- β 、 γ 、 δ 蛋白質の発現パターンと PCR 法により *TCR- γ* 遺伝子の再構成の有無の結果を併せて評価した。本研究における EBV⁺ ITNKL 症例において、6 例 (50%)は TCR 蛋白の発現がすべて陰性で、かつ *TCR- γ* 遺伝子の再構成がないため、NK 細胞型に分類された。このことより EBV⁺ ITNKL における NK 細胞型の割合は nasal NKTL より低い可能性が示唆された。

限局期の nasal NKTL について、Liang Wang らは CD56 陽性は予後良好因子であると報告した。しかし、他の EBV 関連 T/NK 細胞リンパ腫の病型において、extranasal NKTL と節性 EBV 関連 T 細胞リンパ腫についての過去の報告では CD56 の発現は予後に相関しなかった。本研究では、EBV⁺ ITNKL において CD56 陽性例は有意に予後不良であった ($P=0.008$)。以上より、EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫の予後と CD56 発現の関係は、原発部位によって異なる可能性が示唆された。

CAEBV において、一部の症例は長期経過中に EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫/白血病に移行することが報告されている。本研究では、背景に CAEBV がある症例が 3 例を認められた。発症年齢については、3 例の CAEBV 関連の EBV⁺ ITNKL がすべて 50 歳以下であり、CAEBV 関連がない症例に比べ、若年発症の傾向があることを明らかにした。この結果については、今まで報告された CAEBV 患者の特徴の一つとして、若年発症であることと一致した。今回の結果より、若年発症の EBV⁺ ITNKL において CAEBV の有無に留意すべきであると考えられる。

IEL は単形性上皮向性腸管 T 細胞リンパ腫 (MEITL) の発生母地とされている。過去には数例のみであるものの、EBV⁺ IEL が EBV⁺ ITNKL もしくは EBV 陽性 MEITL に見られた

との報告がある。今回 1 例のみではあるものの、EBV⁺ IEL を伴う EBV⁺ ITNKL において、病態面で CAEBV が認められた。一方、EBV⁺ IEL を伴う腸管原発 EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫を EBV⁺ ITNKL と EBV 陽性の MEITL のいずれに診断するかは病理医によって判断が分かれるものと推測され、今後のナンセンスの形成が期待された。また過去の報告では CAEBV の有無について十分に評価されていない。今回の研究より、EBV⁺ IEL を伴う腸管原発 EBV 陽性 T/NK 細胞リンパ腫においては、CAEBV の有無について再評価されるべきと考えられる。さらなる症例の蓄積が望まれる。

【結語】

EBV⁺ ITNKL は多様性がある疾患と考えられ、50 歳以下の症例ではしばしば CAEBV が背景に見られた。