

主論文の要旨

**Reappraisal of nodal Epstein-Barr Virus-
negative cytotoxic T-cell lymphoma:
Identification of indolent CD5⁺ diseases**

節性 EBV 陰性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫の再評価:
比較的予後良好な CD5 陽性群の同定

名古屋大学大学院医学系研究科 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)

山下 大祐

【緒言】

末梢性 T 細胞性リンパ腫・非特定型 (PTCL-NOS) は成熟 T 及び NK 細胞リンパ腫全体の 26% を占め、最も発症頻度の高い病型である。

以前、我々は節性 PTCL-NOS の約 40% が細胞傷害性分子陽性であり、陽性群 41 例は同陰性群 59 例と比較して予後不良で、Epstein-Barr virus (EBV) 陽性例が 51% と多いことを報告した。節性細胞傷害性分子陽性 PTCL-NOS (節性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫) の内、EBV 陽性例については過去に T 細胞受容体 (TCR) の表現型や細胞由来についての詳細な検討はなされているものの EBV 陰性例についての検討は十分になされていない。

今回、節性 EBV 陰性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫例に注目し、TCR 表現型を含めた臨床病理学的な再評価を行った。

【対象および方法】

1982 年から 2015 年に、当院と研究共同施設でリンパ節を首座とし、PTCL と診断された症例のなかで、HE 染色で細胞形態像を再評価した上で、腫瘍が免疫染色ないしフローサイトメトリー法で T 細胞マーカー (CD3, CD4, CD5, CD8) が 1 つ以上陽性かつ B 細胞マーカーが陰性であり、細胞傷害性分子 (TIA-1, granzyme B, perforin 1) が 1 つ以上の症例を対象とした。症例は全 106 例であり、うち EBV 陰性例が 58 例、対照となる EBV 陽性例が 48 例であった。図 1 は細胞形態像と免疫染色の結果である。TCR 表現型は T 細胞型と NK 細胞型に大別される。TCR が発現している、ないしは *TCR γ* 遺伝子の再構成を認める症例を T 細胞型とし、いずれも認めない症例を NK 細胞型と定義した。T 細胞型のうち免疫染色で TCR β 陽性例を $\alpha\beta$ 型、TCR γ もしくは TCR δ 陽性例を $\gamma\delta$ 型、TCR β , γ , δ が全て陰性例を TCR-silent 型と定義した。

【結果】

EBV 陰性例は EBV 陽性例と比して節外の肝病変の頻度が低く (10% vs. 32%; $P=0.007$)、また B 症状や血球貪食の頻度も低かった。形態学的な差は見られない一方、前者は CD4 および CD5 陽性例が多かった (表 1)。TCR 表現型に差は認めなかった。また予後に明らかな差を認めなかった (生存期間中央値 11 ヶ月 vs. 8 ヶ月; $P=0.14$)。

さらに EBV 陰性例について単変量解析を行った。その結果、発症年齢が 60 歳以下の症例 (HR=0.27; $P=0.002$)、CD5 陽性症例 (HR=0.32; $P=0.002$) および腫瘍細胞の大小不同が目立たない混合型に分類される形態を呈する症例 (HR=0.29; $P=0.013$) はいずれも予後良好であった。発症年齢を 60 歳で区切った場合、EBV 陰性例では若年群は高齢群に比して有意に予後が良好であるが (生存期間中央値 209 ヶ月 vs. 8 ヶ月; $P<0.001$)、EBV 陽性例では差を認めなかった (生存期間中央値 15 ヶ月 vs. 3 ヶ月; $P=0.44$)。また EBV 陰性例における若年群の $\alpha\beta$ 型は非 $\alpha\beta$ 型よりも予後良好の傾向にあった ($P=0.071$)。これは EBV 陰性高齢群では見られない傾向であった。以上の結果から、EBV 陰性例において、発症年齢が 60 歳以下、CD5 陽性、腫瘍形態が混合型および $\alpha\beta$

型の 4 要素に注目し、いずれの要素を有さない高リスク群(5 例)と、いずれかの要素を 1 ないし 2 有する中間リスク群(35 例)、および 3 要素以上を有する低リスク群(9 例)に分類した結果、予後に明瞭に差を認めた(図 2)。また上記の 4 要素に注目した予後予測モデルは既存の国際予後指標(IPI)および PIT(Prognostic Index for PTCL-U)との多変量解析において、それぞれ独立した予後因子であった。その上で、EBV 陰性 58 例を再検討した結果、CD5 が陽性で、 $\alpha\beta$ 型もしくは NK 型の 17 例については、発症年齢やリスク群の違いを超えて比較的予後良好な群として同定した(表 2-1, 2)。

【考察】

本研究にて節性 EBV 陰性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫 58 例の臨床病理学的な再評価を行った。本報告は我々が知る限り、節性 EBV 陰性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫に関する最も症例数の多い研究である。EBV 陽性例との比較結果は、我々が過去に報告した研究結果(加藤ら *Histopathology* 2012, *AJSP* 2015)の確証性を追認することができた。また本研究では TCR 表現型に基づく分類を行った結果、CD5 陽性 $\alpha\beta$ 型が EBV 陰性例において比較的予後良好群として同定した。このことは EBV 陰性例がヘテロな疾患群であることを示唆すると考える。また現行の 2017 年 WHO 分類において、例えば皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫と皮膚原発 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫は、それぞれ TCR 表現型が $\alpha\beta$ 型と $\gamma\delta$ 型に分類され、かつ前者が予後良好であることから、TCR 表現型の違いは T 細胞リンパ腫において予後予測になり得ると考える。

EBV 陰性例だけでなく、節性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫においても、CD5 陽性例は予後良好であり注目すべきであると強調した。その一方で、症例数が少ないこともあり、臨床病理学的な特徴は未だ不詳であり、この点で、更に症例を集積し、追認試験の必要性を考える。

【結語】

節性 EBV 陰性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫はヘテロな疾患群であり、CD5 陽性 $\alpha\beta$ 型および NK 細胞型は比較的予後良好群であると考え。このことは、本研究において初めて注目された結果であり、臨床医、病理医双方にとって本疾患概念の一層深い理解を促すと考える。今後の症例の蓄積と更なる臨床病理学的検討を要する。