

悪性リンパ腫 Malignant lymphoma (Lymphoid Malignancies)

一般的な概念 (What is lymphoma?)

- ・リンパ節あるいはリンパ組織を有する臓器に原発する悪性腫瘍の総称
最近では lymphoid malignancies (リンパ球系腫瘍) と呼ばれることが多い
- ・悪性リンパ腫は
 ホジキンリンパ腫 Hodgkin lymphoma (HL)
 非ホジキンリンパ腫 Non-Hodgkin lymphoma (NHL)
に大別されている
- ・Hodgkin lymphoma (HL) と Non-Hodgkin lymphoma (NHL) の一般的相違点
(重要)
Hodgkin's lymphoma は通常リンパ節に初発し接続的 (contiguous) に進展
遠隔転移は極めて希
Non-Hodgkin lymphoma では節内 (リンパ組織) のみならず、節外リンパ
腫 (extranodal lymphoma) の形で発症することも比較的多い
遠隔部位への進展も多い

疫学的特徴

- ・欧米では全体の悪性リンパ腫に占める HL の割合が約 40% と多いが、日本では HL 約 7-10% と少ない (日本の約 90% が NHL) --- 東洋人と欧米人に人種差がある
- ・NHL の組織学的頻度も人種によって異なる Follicular lymphoma は欧米に多く日本に少ない (ただし、近年増加傾向で欧米化している)
- ・成人 T 細胞リンパ腫/白血病は日本で発見され、発症に地域格差がある (原因ウイルスは? ウイルスの伝搬様式は?)

**問診時に他の疾患を鑑別するための大切なチェック点

- ・いつから、どこに、リンパ節腫脹が認められたのか
- ・その後の大きさの変化 (増大速度)
- ・全身症状の有無 (B 症状と言われる): 発熱、盗汗、体重減少 (極めて重要)
(それでは A 症状とは何か?)
- ・家族歴 (特に成人 T 細胞リンパ腫/白血病)
- ・ペット飼育歴や海外渡航歴 (感染症によるリンパ節腫大の除外)
- ・薬剤投与歴 (薬剤アレルギーによるリンパ節腫大を除外)
- ・性感染症の有無 (感染症によるリンパ節腫大の除外)

****悪性リンパ腫診察時のリンパ節腫脹の特徴と他の疾患との鑑別点**

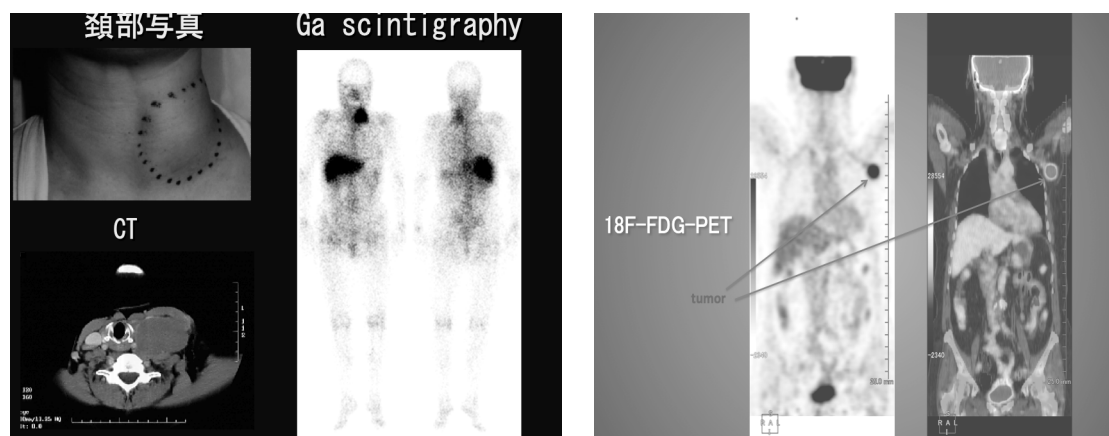
- ・ 全身性腫脹ではリンパ腫の可能性大 ウイルス性疾患では頸部が多い
- ・ 通常 1 cm 径以上は異常（逆に 1cm 以内のリンパ節は炎症ではよく見られる）
- ・ 悪性リンパ腫のリンパ節腫大は弾性硬（炎症ではやや軟、癌の転移では石のように硬い）
- ・ 周囲組織およびリンパ節相互の癒着は通常認めない（がん転移ではよく認める）
- ・ 悪性リンパ腫の場合、自発痛・圧痛は通常ない（炎症では多く認める）

****悪性リンパ腫と鑑別すべき リンパ節腫脹を伴う他の疾患**

- ・ 感染症
 - 1) ウイルス：伝染性単核球症、麻疹、風疹など
 - 2) 細菌：結核
 - 3) その他：リケッチア症、トキソプラズマ症、梅毒
- ・ 自己免疫疾患：SLE、リウマチ、シェーグレン症候群等
- ・ アレルギー：薬剤アレルギー（薬剤誘発性過敏症症候群：DIHS）
- ・ その他の腫瘍性疾患やがんの転移
- ・ その他：サルコイドーシス

****悪性リンパ腫診断の目的で使用される検査（生検以外の検査で重要なもの）**

- ・ 血液検査（特に LDH と可溶性 IL-2 レセプター値は病態を反映する）
- ・ 画像検査
レントゲン検査、エコー検査、内視鏡、CT、MRI、ガリウムシンチグラフィ、PET

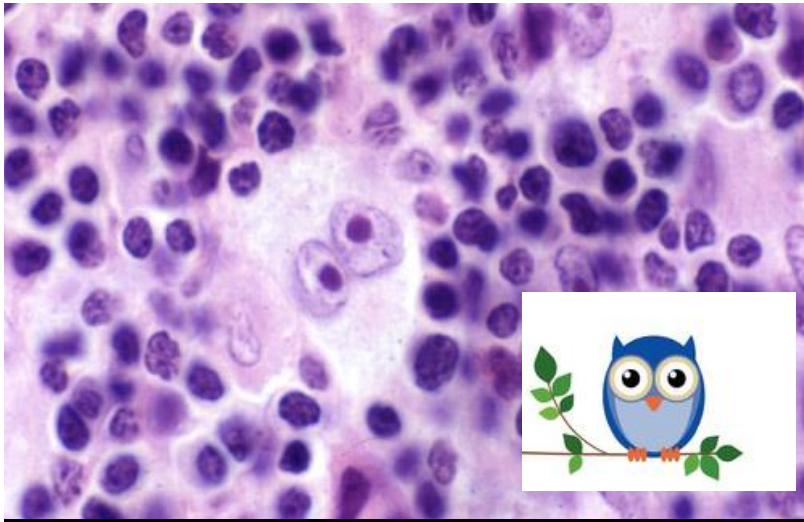


PET 検査は悪性リンパ腫の診断・進展を見るために極めて重要

ホジキンリンパ腫 Hodgkin lymphoma

病理

- ・ リンパ節にそって浸潤する悪性リンパ腫（腫瘍）で、びまん性の進展はきわめて希。発症年齢に2つのピークがある
- ・ Reed-Sternberg (RS) 細胞、Hodgkin 細胞の存在によって診断される（特徴的な病理を示す）。（形態は重要 必ず覚えておく）



（忘れない！）

- ・ 正常リンパ節構築は破壊され、リンパ球、組織球、好酸球、形質細胞、類上皮細胞などの反応性細胞が増殖し、反応性の正常リンパ球の中に数少ない腫瘍細胞が埋没する病理像を示す
 - * 腫瘍細胞と生体側の免疫応答との関連で最近注目されている
 - * Reed-Sternberg (RS) 細胞や Hodgkin 細胞は B リンパ球由来
- ・ CD30 抗原陽性（古典的タイプでは必ず陽性）
 - * CD15 も陽性になる場合がある（必須では無い）
- ・ Reed-Sternberg 細胞や Hodgkin 細胞に Epstein-Barr virus (EBV) の存在が証明される例が多い（EBV が発症に関与する）

組織学的分類：（病理学の復習）WHO 分類

Classic Hodgkin lymphoma（CD30 抗原が必ず陽性となる）

1. Nodular sclerosis (NS) 結節硬化型（頻度としては一番多い, 70%）
2. Mixed cellularity (MC) 混合細胞型
3. Lymphocytic-rich (LR) リンパ球優位型
4. Lymphocytic-depletion (LD) リンパ球欠如型: 新しいタイプの Hodgkin lymphoma として認知され、非ホジキンリンパ腫との境界域にある
5. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLP-HL)
（CD20 抗原が陽性となる）

病期分類：(理解する) スライドの表参照

- ・ Ann Arbor 分類 (病期 I から IV までの説明が出来るように！ **重要**)
- ・ 病期決定には理学的診察、CT、ガリウムシンチ、エコー、MRI、PET、
- ・ 消化管検索、骨髄生検 等が必要
(例えば *stage IIB* とはどんな状態ですか？ *stage IIIA* は?)

臨床症状：(非ホジキンリンパ腫との比較)

- ・ 表在リンパ節腫脹、リンパ節にそって浸潤・進展する (節外病変は稀)
- ・ 発症に二層性のピークがある。
- ・ 全身症状 NHL に比べ頻度高い
発熱 (Pel-Ebstein fever は有名であるが、それ程頻度は高くない)
全身倦怠感、体重減少、盗汗、皮膚掻痒感 (この中で B 症状はどれか?)
- ・ 縦隔病変は結節硬化型に多い
結節硬化型は全ホジキンリンパ腫の 70% であることから、ホジキンリンパ腫の好発部位は縦隔である！
胸部レントゲン検査で縦隔腫瘍として発見されることが良くある
- ・ 細胞性免疫不全による日和見感染症を起こすことがある

検査成績：

- ・ 初期には著変なし
- ・ リンパ球減少、好酸球増加、LDH 上昇、 $\beta 2$ -MG 上昇
- ・ ツベルクリン反応陰性化などの細胞性免疫不全

診断： リンパ節生検は必須 (生検リンパ節の検査項目と検体処理法は重要)

- 1) 組織学 (ホルマリン固定を行って施行)
H-E 染色
- 2) 細胞学 (スタンプ標本 [生検材料を直接スライドガラスに押しつける] で形態を観察)
- 3) 免疫学
免疫組織学的検討 (細胞が発現する抗原の解析) CD30, CD15 の発現
- 4) 染色体検査 (ただし特徴的な異常は無い。他疾患との鑑別目的で施行)

治療： 初回治療は ABVD 化学療法 (現在世界共通)

- ・ 病期 I A・II A は放射線療法単独をされていた時代があったが、最近では病期 I A/II A でも ABVD 療法 (2 コース) + 限局放射線療法を行う
- ・ 病期 I B・II B, bulky mass では ABVD 療法 と放射線療法の併用を考慮する
- ・ 病期 III・IV は化学療法 (ABVD 療法 の回数を多くする)
- ・ 高い確率で治療可能。

ホジキンリンパ腫は治る病気になった！

現在の治療目標は、如何に副作用を少なく治療させるか!

非ホジキンリンパ腫 Non-Hodgkin lymphoma

分類：

- ・ 組織学的分類（顕微鏡下の形態を分類する方法）
：以前から用いられていた古典的手法）
- ・ 免疫学的分類（細胞内外のタンパク質を染色して、違いを分類する方法）
- ・ 分子生物学的分類（特殊な遺伝子異常を検出して分類する方法）

こう言った3つの分類方法を総合して分類される。

REAL 分類を経て現在の分類は **WHO 分類**（非常に種類が多く覚えきれない）

B細胞腫瘍

- Precursor B-cell neoplasm
 - Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia)
- Mature B-cell neoplasms
 - Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
 - B-cell prolymphocytic leukemia
 - Splenic marginal zone lymphoma
 - Hairy cell leukemia
 - Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable
 - Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
 - Hairy cell leukemia-variant*
 - Lymphoplasmacytic lymphoma
 - Waldenström macroglobulinemia
 - Heavy chain diseases
 - Alpha heavy chain disease
 - Gamma heavy chain disease
 - Mu heavy chain disease
 - Plasma cell myeloma
 - Solitary plasmacytoma of bone
 - Extraosseous plasmacytoma
 - Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
 - Nodal marginal zone lymphoma
 - Pediatric nodal marginal zone lymphoma
 - Follicular lymphoma
 - Pediatric follicular lymphoma
 - Primary cutaneous follicle center lymphoma
 - Mantle cell lymphoma
 - Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
 - T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
 - Primary DLBCL of the CNS
 - Primary cutaneous DLBCL, leg type
 - EBV+ DLBCL of the elderly
 - DLBCL associated with chronic inflammation
 - Lymphomatoid granulomatosis
 - Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
 - Intravascular large B-cell lymphoma
 - ALK+ large B-cell lymphoma
 - Plasmablastic lymphoma
 - Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
 - Primary effusion lymphoma
 - Burkitt lymphoma
 - B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
 - B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma T-cell and NK-cell neoplasms

WHO分類
2008年度版
B細胞

T細胞 and NK細胞腫瘍

Precursor T-cell neoplasm

Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia (precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia)

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells

Aggressive NK cell leukemia

EBV positive T-cell lymphoproliferative diseases of childhood

Systemic EBV positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood

Hydroa vacciniforme-like lymphoma

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-associated T-cell lymphoma

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides

Sézary syndrome

Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders

Lymphomatoid papulosis

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas, rare subtypes

Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma

Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma

Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoma*

Peripheral T-cell lymphoma, NOS

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

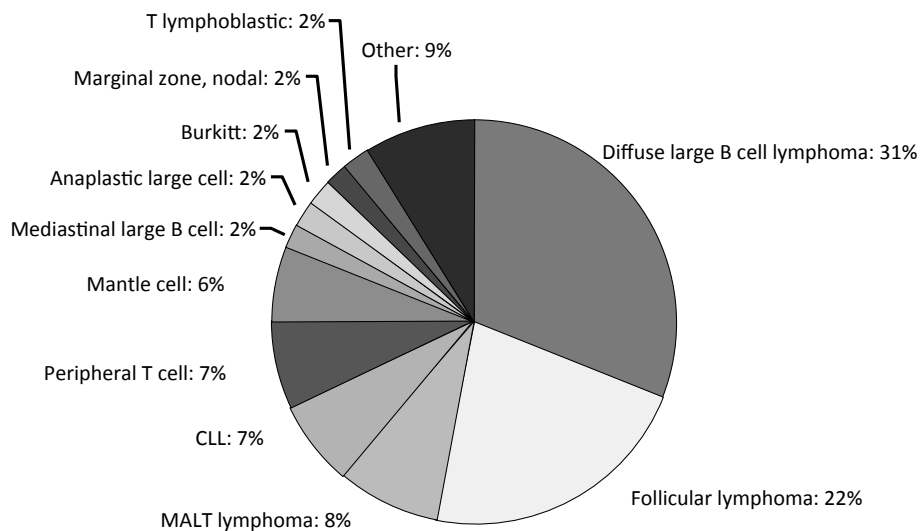
Anaplastic large cell lymphoma, ALK+

Anaplastic large cell lymphoma, ALK-

WHO分類
2008年度版
T細胞

Most Common Lymphomas

Armitage JO, et al. J Clin Oncol. 1998;16:2780-2795.



非ホジキンリンパ腫の特徴

- ・ほとんどすべての臓器におこりうる (ホジキンリンパ腫との大きな違い)
- ・好発部位：Waldeyer ring、消化管（胃、回盲部）、皮膚等
しかし基本的には何処にでも病変は生じ得る
- ・消化管原発はB細胞性が多い
- ・皮膚浸潤を伴うものはT細胞性が多い

**重要なポイントは、

- ・一番多いのは、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫
(diffuse large B-cell lymphoma)
- ・次に多いのは、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma)
(従来欧米の方が多かったが、現在は日本でも増加傾向)
- ・更に三番目に多いのは、慢性炎症を下地に発生する MALT リンパ腫
(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: MALT lymphoma)

特にこのタイプリンパ腫の発症には原因 (慢性炎症の種類) があることを覚える。

胃に出来る MALT リンパ腫の誘因は？

甲状腺・唾液腺の MALT リンパ腫の誘因は？

眼窩 MALT リンパ腫の誘因は？

- ・4番目に多いのは慢性リンパ性白血病/リンパ腫
- ・T細胞リンパ腫はそれ程多く無いが、成人 T細胞リンパ腫/白血病は重要
良く出題される。

**悪性リンパ腫・白血病における染色体異常 (特徴的な遺伝子転座が存在)
(病因に極めて重要)**

WHO 病型	染色体異常	頻度 (%)	遺伝子
びまん性大細胞型 (B)	t(3;14)、t(3;v) t(14;18) t(8;14)、add(8)(q24)	30~35 20~30 6	BCL 6 BCL 2 MYC
濾胞性	t(14;18) t(3;14)、t(3;v)	85~90 10~15	BCL 2 BCL 6
小リンパ球性	del(13q) +12	30	
マントル細胞リンパ腫	t(11;14)	95	CCND 1
末梢性 T 細胞	variable		
辺縁帯 B 細胞性、MALT 型	t(11;18) t(1;14)	10~30 rare	MALT 1、AIP 2 BCL10
縦隔大細胞型 (B)	variable		
未分化大細胞型	t(2;5)、t(2;v)	20~60	ALK、NPM
リンパ芽球性 (T/B)	variable		TCL 1、2、3
バーキット様 B 細胞性	t(8;14)、t(8;22)、t(2;8) t(14;18) both t(8;v) and t(14;18)	28 30 30	MYC BCL 2 MYC+BCL 2
辺縁帯 B 細胞性、節性	+3、+18		
リンパ形質細胞性	t(9;14)	50	PAX-5
バーキットリンパ腫	t(8;14)、t(2;8)、t(8;22)	100	MYC

診断：

- ・リンパ節生検、組織生検
- ・病期分類はホジキンリンパ腫に準ずる
(Ann Arbor 分類で I から IV 期に分類)

治療：

- ・ホジキンリンパ腫に比べ非連続的進展（遠隔転移多い）が多いので、化学療法が主体となる
- ・基本となる化学療法は(R)-CHOP（世界で一番知られている化学療法）
4（5）つの薬の組み合わせですが、4 つの薬の名前と注意すべき副作用が言えますか？
- ・CD20 陽性 B 細胞リンパ腫には抗 CD20 抗体（リツキシマブ）併用化学療法
- ・同種造血幹細胞移植の効果は確立されていない
 - ・放射線療法は限局性の病期 I・II で適応、ただし化学療法も併用する
 - ・腫瘍径 10 cm 以上の bulky mass には放射線照射を追加することが多い

予後：

- ・ low grade lymphoma 進行は遅いが、化学療法感受性が低い
- ・ intermediate lymphoma 一部は強力な化学療法で治癒が期待できるが、一部は予後不良
- ・ high grade lymphoma 従来の化学療法では治癒が期待できない場合が多い
大量化学療法などが必要

**臨床現場では

- ・ indolent lymphoma
 - ・ aggressive lymphoma
 - ・ highly aggressive lymphoma
- と区分することの方が多（どういう定義か？説明出来ますか？）

**予後予測因子 （極めて重要重要：多くの試験に出題されています）

International prognostic index (IPI) 参考資料参照

aggressive lymphoma のうち従来の CHOP 中心の治療で治癒可能なものと、予後不良でより強力な治療が必要なものを推定するための指標
年齢、LDH 値、節外病変数、病期、performance status (PS)

最近では Follicular lymphoma に対する予後因子

(Follicular lymphoma international prognostic index; FLIPI) も提唱されている

- 1) 年齢 (60 歳以下 vs 60 歳を越える)
- 2) Ann Arbor 病期 (I, II vs III, IV)
- 3) ヘモグロビン量 (12 g/dl 以上 vs 12 g/dl 未満)
- 4) 病変リンパ節領域 (4 以下 vs 4 を越える)
- 5) 血清 LDH 値 (正常値以下 vs 正常値を越える)

Low risk group : 0, 1 Intermediate risk group : 2 High risk group : 3 以上

非ホジキンリンパ腫は種類が多く覚えにくいポイントがある

まずは臨床的な分類法とその中の特徴的な疾患についての解説

- ・ Indolent lymphoma
病気の進行が月単位でゆっくり進むタイプ
- ・ Aggressive lymphoma
病気の進行が週単位で比較的急峻に病態が変化するタイプ
- ・ Highly aggressive lymphoma
病気の進行が日単位でほとんど急性白血病と
いって良いタイプ

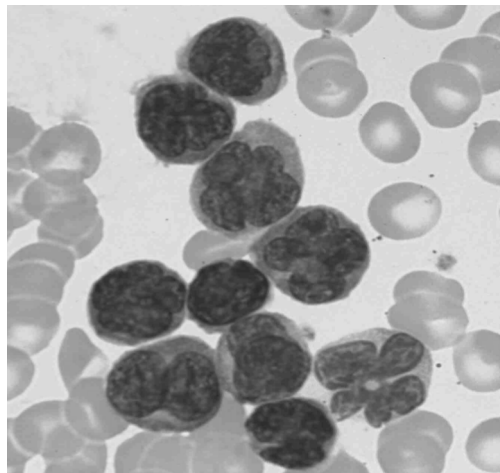
特殊なリンパ腫

Adult T-cell lymphoma/leukemia (成人 T 細胞性リンパ腫/白血病)

日本で発見

CD4 陽性 T 細胞の腫瘍化

花びらの形をした核を持つ異常な CD4 リンパ球 (flower cell) の出現が特徴
これが腫瘍細胞で CD4 陽性、CD25 陽性の表面抗原を持つ



ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (human T-cell leukemia virus type I: HTLV-I) の
CD4 陽性 T 細胞への感染により引き起こされる

HTLV-I に感染している人は、日本全国で約 120 万人 (人口の約 1%)

地域格差がある (日本では西側の海岸沿いにキャリアが多い)

HTLV-I の感染の経路は、

- #1 母児間の母乳を介しての感染
- #2 夫婦間の (特に夫から妻への) 性交渉での感染
- #3 輸血による感染

の 3 つ

(ほとんどが #1、輸血による感染は、1986 年から全国の血液センターで

献血時に HTLV-I 抗体のチェックがなされており、現在輸血による感染は無し)

花びらの形をした核を持つ異常なリンパ球 (flower cell) の出現が特徴的
皮膚病変を高頻度に合併

近年、T 細胞の表面にある CCR4 という抗原に対するモノクローナル抗体が開発され、ATL に対して有効であることが報告された (ただし、効果はまだ一過的で、有効な治療法は開発途上)

Burkitt lymphoma (EBV との関連から出題されることがある)

B 細胞腫瘍の一つ、highly aggressive lymphoma に分類される

African Burkitt と Non-African Burkitt (American, Japanese) との相違点は?

Epstein-Barr virus の関与の有無、臨床像の違いを理解する

小児男児に多いが成人にも一部認める

腹部腫瘍、特に回盲部腫瘍として発症することが多い

African Burkitt では頸部腫瘍が多い

腫瘍細胞の増殖スピードが早い

* 腫瘍融解症候群 (tumor lysis syndrome) をきたし易い

組織像: starry sky 像 (病理所見として有名)

細胞形態: 核/胞体比大、塩基性胞体、空胞多数

特徴的染色体異常:

t(8;14) が最も多いが t(2;8) や t(8;22) もある

c-myc (8 番染色体上に存在,がん遺伝子の 1 種) の活性化が病態に関与
予後不良であるが大量化学療法で治療成績は向上 (特に小児症例で)

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)

(血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫)

Immunoblastic lymphadenopathy (IBL)(免疫芽球性リンパ節症)と呼ばれていた

頻度はまれ 日本の全リンパ腫の約 2% ほとんどが進行期でみつかると

しかし腫瘍は比較的小さい

リンパ節腫脹、発熱、肝脾腫、多クローン性高ガンマグロブリン血症、貧血

炎症所見が全面に出、悪性リンパ腫の診断が難しい

リンパ節組織像

Immunoblast の増生、小血管増生、好酸性細胞間物質の沈着

を伴う肉芽腫様病変、Clear cell の増殖

本体は T 細胞性リンパ腫で EBV の感染が認められる

Cutaneous T-cell lymphoma (皮膚 T 細胞性リンパ腫)

Mycosis fungoides (菌状息肉症) と Sézary syndrome (セザリー症候群) が主体

両疾患を併せて、cutaneous T-cell lymphoma (CTCL)と呼ぶことが多い

皮膚に分葉傾向のある異常細胞 (成熟 CD4 陽性 T 細胞) の浸潤

真皮に微少膿瘍 (Pautrier microabscess)

セザリー症候群では末梢血にセザリー細胞が出現

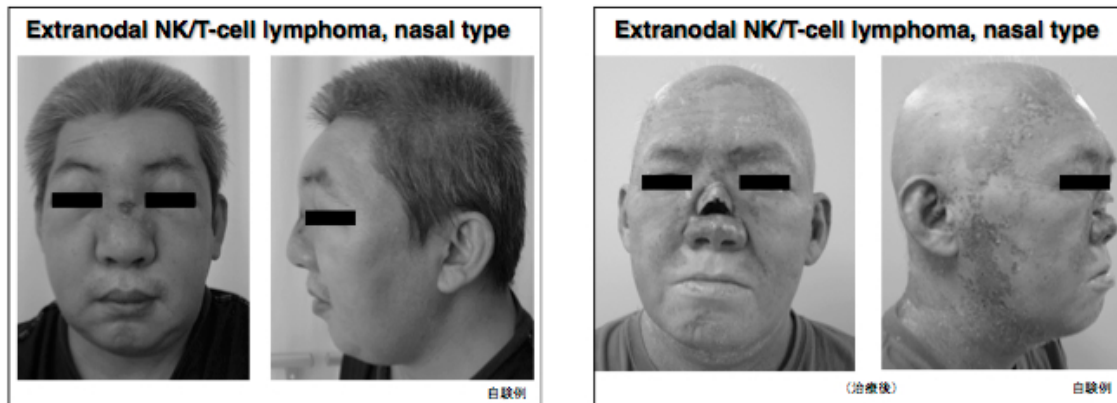
鼻腔原発 NK/T リンパ腫（授業のスライドには無い疾患です）

我が国などのアジアに多い 予後不良が多い

鼻腔に発症する事が多いが、鼻腔意外にも生じる事もある

EB ウイルスのモノクローナルな感染を示す（EBV が発症に関与）

組織所見：壊死、出血、血管壁への浸潤が多く、診断が難しい場合が多い



悪性リンパ腫セルフアセスメントチェックリスト 下線項目は特に重要

- ・ 悪性リンパ腫の疫学的特徴
- ・ リンパ節生検材料の検査項目と処理の仕方
- ・ ホジキンリンパ腫の分類（1番多い疾患単位は何か？）、臨床症状は？
B 症状は？
- ・ リンパ腫の病期分類、病期決定のための検査法
- ・ ホジキンリンパ腫の基本的な治療法と治療目標
- ・ 非ホジキンリンパ腫の進展スピードと薬剤感受性
- ・ 非ホジキンリンパ腫の代表的疾患と予後（順番に多い疾患は何か？）
- ・ MALT リンパ腫の発症誘因？
- ・ リンパ系腫瘍の免疫学的診断法
- ・ 非ホジキンリンパ腫の基本的治療法
- ・ 非ホジキンリンパ腫の予後因子（DLBCL の IPI, follicular lymphoma の FLIPI）
- ・ 造血器腫瘍における代表的染色体・遺伝子異常
- ・ 特殊なリンパ腫の特徴（特にバーキットリンパ腫と c-myc 遺伝子）
- ・ リンパ腫発症と関連のあるウイルス（EBV、HTLV-I）
- ・ 日本人が発見した成人 T 細胞リンパ腫/白血病は日本に多い！
- ・ CHOP 療法（4 つの薬と副作用が言えますか？）とリツキシマブ治療を理解する