

## 悪性リンパ腫の分類と今後の課題

文責 血液・腫瘍内科 錦織桃子

悪性リンパ腫は、かつては HE 染色に基づく形態観察を中心とした病型分類がなされていたが、リンパ腫の表面形質や染色体転座、遺伝子異常の解析が進むにつれて、対応するリンパ球の分化レベルや発症様式の推定が可能となり、またこれらの特性ごとに均一な病態や治療反応性・予後を持つ疾患群を形成しうることが明らかとなってきた。そのため現在こうした細胞遺伝子学的解析は、悪性リンパ腫の診断に際し病理診断を補佐する検査として欠かすことのできないものとなっている。しかし、均一なリンパ腫群の分離が進んだ一方で、特異的な分類が困難で取り残されたヘテロな群が存在し、B 細胞性ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)、T 細胞性では末梢 T 細胞リンパ腫、非特異型 (Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; PTCL, NOS) が、いわばこれらを受ける waste basket の病型となっている。こうした雑多な病態を内含する病型をいかに整理していくかが、現在のリンパ腫研究における一つの大きな課題となっている。

DLBCL は欧米・日本とも、非ホジキンリンパ腫の中で約 30-40% を占める最多の病型であるが、実際のところは上記のように不均一な群で、薬剤感受性・進展速度や予後には、本病型内で大きな幅があることが知られている。临床上は従来より、年齢、Performance status、病期、LDH 上昇の有無、節外病変の数の 5 項目により評価する International Prognostic Index (IPI) が活用され、抗 CD20 抗体であるリツキシマブの登場で B 細胞性リンパ腫の予後が大幅に改善してからも、これらの予後因子は有用であることが示されている。しかし、DLBCL 間の病態の差を説明できるような、生物学的基盤に基づく分類がかねてより望まれていた。近年マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイリングにより、DLBCL が胚中心 B 細胞に特徴的な遺伝子発現パターンを示す germinal center B cell-like (GCB) と、末梢血 B 細胞を *in vitro* で刺激して得られる活性化 B 細胞に類似したパターンを示す activated B cell-like (ABC) の 2 つの subtype に分けることができ、それが IPI とは独立した予後因子となることが示され、大きな話題となった。これらの分類の汎用性を高めるために、CD10, BCL6 (GCB type の指標)、MUM1 (ABC type の指標) の病理染色による 2 群の分離が試みられその有用性が報告されたが、両指標が同時に染色されることもまれでないなど 2 群の境界は曖昧なものであり、しかもリツキシマブが導入されて以後、予後予測因子としての価値が低下しているという指摘もある。少なくとも、遺伝子発現が特異的な分化段階である胚中心 B 細胞起源の DLBCL をそれ以外のものと分ける方法は、生物学的にある程度は理に適ったものと考えられるものの、細胞起源のみで腫瘍としての病態を包括しようとすることに無理があるであろうと推察される。

今秋 7 年ぶりに血液腫瘍の WHO 分類が改訂され第 4 版として出版されたが、これらの細胞起源による分類については、解説は記載されているものの明快な分離は不能で再現性も不十分として、確立した疾患分類としては扱われていない。今回採択されている DLBCL 亜分類としては、従来より認知されていた若年者に好発する縦隔原発型 (Primary mediastinal large B-cell lymphoma)、血管内進展型 (Intravascular large B-cell lymphoma) に加え、中枢神経原発型や皮膚原発型 (Primary cutaneous DLBCL, leg type) など、部位特異的な進展を示すものが中心となっている。また、以前より臨床上市しば問題となっていた、バーキットリンパ腫やホジキンリンパ腫との境界病変に関しても、独立した疾患概念としてこのたび認知されている。これらはやはり近年の遺伝子発現解析の研究の進歩が背景にあり、特定の身体部位に発生するリンパ腫が生物学的にも独特の性状を有する、あるいは、異なる 2 病型の境界的性質を持つリンパ腫の存在が分子レベルで証明されたことに基づいている。

当科では DLBCL の標準治療として R-CHOP を行っているが、CNS リンパ腫では大量メトトレキサートを主体とした Bonn protocol, 縦隔原発型では MACOP-B + 放射線照射、若年者の胚中心型リンパ腫では小児リンパ腫に準じた治療レジメンを用いており、病型分類の進歩が治療の向上に寄与する部分は大きいと思われる。しかし、今回の新 WHO 分類において細分化が進んだ各病型の全てが臨床意味のあるものかどうかは不明であり、研究の知見に偏重した細分類が進むと、一般汎用性に欠け結局名目上のものに留まる、あるいは病院間での再現性に乏しくなるなどの問題が生じる可能性も考えられる。今後臨床の場で新分類の妥当性が評価される必要があり、リンパ腫の病型分類はなお流動的であろうと想像される。