

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本内科学会雑誌 (2008.07) 97巻7号:1611～1619.

【悪性リンパ腫 診断と治療の進歩】
病態と治療
末梢性T細胞リンパ腫

佐藤一也, 鳥本悦宏, 高後裕

特集：悪性リンパ腫：診断と治療の進歩

III. 病態と治療

6. 末梢性 T 細胞リンパ腫

佐藤一也（さとう かずや）¹、鳥本悦宏（とりもと よしひろ）²、高後 裕
（こうご ゆたか）¹

1. 旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

2. 旭川医科大学病院 腫瘍センター

連絡者名：佐藤一也

所属：旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

住所：078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1

電話：0166-68-2462

FAX：0166-68-2469

e-mail：satofam@asahikawa-med.ac.jp

図表：5 点、文字数：7313 字

Key words：末梢性 T 細胞リンパ腫、標準的治療未確立、予後不良

要旨

末梢性 T 細胞性リンパ腫は、リンパ腫の約 10%を占める不均一な疾患単位の非ホジキン T 細胞性リンパ腫であり、病因も不明な点が多い。標準的治療法が未確立で、初回治療としては CHOP 療法等が選択されるが、治療効果は不十分で予後不良である。自家、同種造血幹細胞移植も行われるが有用性は明らかではない。生命予後の改善のためには、今後モノクローナル抗体等の新規治療法との併用治療も含めて、標準的治療法の確立が望まれる。

1. はじめに

末梢性 T 細胞リンパ腫 (peripheral T-cell lymphomas: PTCL) は、胸腺での分化成熟を経て末梢臓器に移動した T 細胞に起源を発する種々雑多なリンパ性腫瘍の総称で、我が国では総リンパ系腫瘍の中で約 10%を占めると考えられている。PTCL は、WHO (World Health Organization) 分類で mature T-cell and NK-cell neoplasms の中に含まれ、B 細胞性リンパ腫に比べて疾患特異的な分子マーカーに乏しく疾患単位が多岐にわたることが特徴である。また抗 CD20 モノクローナル抗体を初めとする各種標準的治療が確立されている B 細胞性リンパ腫と比べて、確立された有効な治療法が乏しく予後不良である。本稿では、PTCL に含まれる主な疾患の病態や治療法について述べる。

2. 分類

まず、T細胞性リンパ腫の中でのPTCLの位置づけについて説明する。T細胞性リンパ腫は、WHO分類で大きく precursor T-cell neoplasms と mature T-cell and NK-cell neoplasms に分けられ、後者の mature T-cell and NK-cell neoplasms は、更に表 1 に示すように、病変部位、細胞形態、臨床像、免疫染色、染色体・遺伝子解析などを基に leukemic or disseminated, cutaneous, other

extranodal, nodal)に細分化されている。しかしながら、これらのT/NK細胞腫瘍は、B細胞性リンパ腫に比べて分子細胞生物学的なマーカーに乏しく、疾患単位の分類というよりむしろ臨床像を重視した症候群的な要素が強く、分類もまだ発展途上の段階といえる^{1,2)}。このうち、PTCLといわれるものは、胸腺での分化成熟を経て末梢臓器に移動したT細胞に起源を發するリンパ腫の総称で、主に、節性 (nodal type) の“aggressive lymphoma”である末梢性T細胞リンパ腫・非特定型 (Peripheral T-cell lymphoma, unspecified; PTCL-u), 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL), 未分化大細胞型リンパ腫 (Anaplastic large cell lymphoma: ALCL)の3つが含まれる^{3,4)}。

図 1-a,b,cに、この3つのリンパ腫の自験例での典型的組織像を示す。

3. 疫学

成熟 T 細胞性ならびに NK 細胞腫瘍は、欧米での統計では非ホジキンリンパ腫の 12%を占めるに過ぎないが、本邦では比較的多く、WHO 分類に基づいた疾患頻度ではリンパ系腫瘍の約 25%を占めるとされる。これは、human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) による Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) が本邦では全体の 7.5%を占めることによる。次に PTCL-u 6.7%, 鼻型 NK/T 細胞リンパ腫 2.6%, AITL 2.4%, ALCL 1.5%と続くため、この3者を合わ

せた PTCL はリンパ系腫瘍の中で 10.6%となり、我が国でいわゆる PTCL に遭遇する頻度は必ずしも稀でないこととなる¹⁾。当科で過去 12 年間に経験したリンパ系腫瘍 262 例においても、PTCL-u 14 例 (5.3%), AITL 6 例 (2.3%), ALCL 4 例 (1.5%)で、3 者の合計は 24 例 (9.1%)であり、本邦の集計とほぼ同様であった。

4. 主な PTCL の病因・病態・臨床像

1) 非特定型末梢性 T 細胞リンパ腫 (Peripheral T cell lymphoma, unspecified; PTCL-u)

図 1a に示すように、腫瘍細胞はびまん性の増殖を示し、核の多形性や大小不同、多くの核分裂像、毛細血管増生などの特徴を有し、他のどの疾患単位にも属さない主として節性に発生する一群の PTCL をさす¹⁾。Update Kiel 分類では PTCL を組織学的特徴から亜型分類をしていたが、WHO 分類では、亜型に分けても免疫形質が同一であり、形態診断上の再現性が乏しいという理由から、T-zone variant および lymphoepithelial cell variant の 2 種類の変異型を記載するにとどまっている。成人に多く節性病変が多いが、骨髄、肝臓、皮膚などの節外病変も見られ、B 症状を伴い病期進行例が多い。この群には、Lukes-Collins 分類における T-immunoblastic lymphoma、updated Kiel 分類

における lymphoepithelioid (Lennert) lymphoma、T-zone lymphoma、pleomorphic T-cell lymphoma; small, medium-sized, large cell type、Working Formulation 分類における diffuse small cleaved cell, diffuse mixed small and large cell, diffuse large cell, immunoblastic が含まれる。腫瘍細胞の表面抗原は、CD2+/-、CD3+、CD5+/-、CD7+/-で CD4+、CD8-のことが多く、大多数の症例で T-cell receptor (TCR) の遺伝子再構成を認める。

病因に関しては、いくつかの染色体や遺伝子異常が報告されている⁵⁾。Streubel らは 30 例の PTCL-u 患者中 5 例 (17%) に t(5;9)(q33;q22) が検出され、AITL (9 例) や ALCL (7 例) には見られなかったと報告している⁵⁾。この相互転座により、2 種類の非受容体型チロシンキナーゼ (TK) をコードする遺伝子である、5 番染色体上の *ITK* と 9 番染色体上の *SYK* による *ITK-SKY* 融合遺伝子が生じ、TK の活性化が起こると考えられており、PTCL-u の病因の一つである可能性がある。trisomy 3 の関連や K-ras, c-kit, B-catenin, P-53 等の遺伝子変異も見られる^{2,5)}。

2) 血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫 (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: AITL)

図 1b に示すように、拡大した傍皮質における血管周囲の腫瘍性淡明細胞 (clear cell) の増殖、高内皮細静脈 (high endothelial venules: HEV) の分枝状

増生、リンパ濾胞における濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cells: FDC) 巢の網目状拡大を特徴とし、形質細胞や組織球の他好酸球の浸潤も見られたため、かつては反応性もしくは前癌病変と考えられ、immunoblastic lymphadenopathy (IBL), angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia (AILD), lymphogranulomatosis X 等と呼ばれていた疾患である¹⁾。高齢男性に発症し進行期症例が多く、全身リンパ節腫脹、多クローン性の高ガンマグロブリン血症、肝脾腫、貧血、皮疹、浮腫、胸腹水、関節痛などの全身症状を来す^{5,6)}。腫瘍細胞の表面抗原は、CD2+、CD3+、CD5+、CD4+、CD8-/+、CD10+であり、約 75%に TCR の遺伝子再構成を認める。なお腫瘍細胞は CD4+10+で、しばしば BCL6 が陽性となることから、germinal center のヘルパーT 細胞由来と考えられている³⁾。

近年、ケモカインの CXCL13 が AITL の腫瘍細胞に高発現していることが明らかとなった。CXCL13 は、FDC の増殖誘導、HEV を介した germinal center への B 細胞の動員・活性化、さらには HEL 周囲への T 細胞の接着を促す作用を有し、PTCL-u や反応性リンパ節腫脹ではほとんど発現が見られない³⁾。従って、CXCL13 は AITL の臨床病理学的な側面を説明でき、かつ他の PTCL を鑑別できるマーカーとして注目されている。染色体異常は trisomy 3、5、X 等が報告されている⁵⁾。Epstein-Barr Virus (EBV) の感染を高率に認めるが、感染

細胞は通常 B 細胞であり、AITL の免疫抑制状態による二次感染と考えられている。

3) 未分化大細胞型リンパ腫 (Anaplastic large cell lymphoma: ALCL)

図 1c に示すように、腫瘍細胞は通常の大細胞より大きな多型性を示す大型細胞からなり、核膜のくびれを有する馬蹄型や多核の核を持ち明瞭な核小体と豊富な細胞質を示すのが特徴で、しばしばリンパ洞内浸潤を示し、未分化癌との鑑別が問題となる。組織球の豊富な lymphohistiocytic variant や腫瘍細胞がやや小型の small cell variant が変異型として挙げられている¹⁾。全 ALCL の 40~60% が anaplastic large cell lymphoma kinase (ALK) 陽性となり、この群は小児・青年期の限局期症例が多く予後良好である。逆に ALK 陰性例は、成人の進行例が多く予後不良である。腫瘍細胞は CD30 陽性であり、多くの例で epithelial membrane antigen (EMA) および T 細胞形質が陽性となるが、時に T 細胞形質発現が欠失する場合もある。この例では Null-cell type となるが、TCR の遺伝子再構成は認め T 細胞起源と考えられる。細胞傷害分子である TIA-1, granzyme B, perforin が陽性となる。

ALK 陽性 ALCL では、2 番染色体上の ALK 遺伝子と 5 番染色体の NPM 遺伝子の相互転座 t(2;5)(p23;q35) により、NPM-ALK 融合遺伝子が形成され、この代謝産物の p80NPM/ALK 融合蛋白が陽性となる。一方、ALK 陰性 ALCL の

病因は明らかではなく、発症年齢、予後や臨床像も異なっており別の疾患単位と考えられている⁵⁾。

5. 予後

PTCLはB細胞性リンパ腫に比べて予後不良であり、5年生存率は20~40%程度とされている^{7,8)}。Groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte (GELA)で行われた中高悪性度非ホジキンリンパ腫(NHL)に対する臨床試験において、PTCL 288例における5年全生存率(OS)は41%であり、中高悪性度B-NHL 1595例の53%に比べて有意に予後不良であった⁷⁾。また、中高悪性度NHLの予後予測因子モデルであるInternational prognosis index (IPI)では、年齢(>60)・LDH(正常上限以上)・performance status (PS) (≧2)、臨床病期(III, IV)・節外病変(2箇所以上)を予後不良因子とし、この個数が0または1, 2, 3, 4または5個あるものをそれぞれlow, low intermediate, high intermediate, high riskとするが、PTCLでは、low intermediate riskもしくはhigh intermediate risk以上の症例の5年OSはそれぞれ36%, 23%と不良であった⁹⁾。なお、PTCLの中でも若年者のALK陽性ALCLは他のPTCLに比べて予後良好であり、60~80%の長期生存率であるとされている⁴⁾。

我が国からの報告として、aggressive NHL 404例を対象としたアンスラサイ

クリンを含んだ第 2, 3 世代併用化学療法の有効性の検討(Japan Clinical Oncology Group: JCOG9002)により、PTCL-u (23 名), AITL (22 例) および ALCL (10 例) の完全寛解 (CR) 率および 5 年 OS はそれぞれ、(43, 22%), (73, 67%), (70, 70%) であり、PTCL-u の治療成績が極めて不良であった⁶⁾。

近年、イタリアのグループが PTCL の最大のサブカテゴリーである PTCL-u 385 例の解析から Prognosis Index for PTCL-u (PIT) を提唱した⁸⁾。表 2 に概要を示すが、IPI で同定された年齢 (>60)、PS (≥ 2)、LDH (正常上限以上) の他に骨髄浸潤が予後不良因子として同定され、これらを 0, 1, 2, および 3 または 4 個持つものの 5 年および 10 年 OS は、それぞれ (62.3, 54.9%), (52.9, 38.8%), (32.9, 18.0%), (18.3, 12.6%) と層別化可能であった。

6. 治療

1) 初回治療としての多剤併用化学療法

PTCL に特異的な治療研究はほとんどなく、中高悪性度 NHL に含まれての欧米での「後ろ向き治療研究」が主である。Southwest Oncology Group and Oncology Group からの 899 例の進行期中高悪性度 NHL に対するランダム化比較試験において、初回治療としての CHOP 療法 (cyclophosphamide: CY, doxorubicin: Dox, vincristine: VCR, prednisolone: PSL) と、3 種の第 2, 3 世

代の多剤併用化学療法で3年OS、DFSに差を認めなかった。この中でPTCL自体の頻度や生存率は不明であるが、以後CHOP療法がPTCLにおいても標準的治療として選択されてきた⁴⁾。Escalonらは、単一施設でCHOP療法もしくは治療強度を高めたHyper CVAD療法(CY, VCR, Dox, dexamethasone)により初回治療したT細胞性リンパ腫135例(うちPTCL-u 50, ALCL 40, AITL 14例)を後ろ向き解析したところ、CHOPとHyper CVAD療法の3年OSがそれぞれ43%, 49%と有意差を認めなかった^{2,5)}。LopezらによるPTCL 174例に対するCHOP療法と第2、3世代治療法の検討においてもレジメン間で生存率に差は認めず、全症例におけるCR率は49%, 4年OSが38%であった^{2,5)}。

一方、わが国で施行された高齢者NHL 486例に対する初回CHOP, THP-COP (pirarubicin, CY, VCR, PSL), THP-COPE療法(THP-COP + etoposide)の多施設共同比較試験のsubset解析において、T細胞性リンパ腫ではTHP-COPもしくはTHP-COPE療法によるCR率(51.4%, 57.7%)はCHOP療法(19.4%)より高い傾向を示したものの有意差は認めなかった。現在、成人の初発進行期PTCL (PTCL-u, ALCL, AITL)患者を対象としたTHP-COP療法の有用性に関する臨床試験が計画されており⁶⁾、本試験の結果が待たれる。

以上の検討から、現時点ではCHOP療法がPTCLに対する初回治療として選択されるものの、決して十分な治療成績ではないといえる。

2) 造血幹細胞移植

a) 自家造血幹細胞移植併用超大量化学療法 (HDT-SCT)

PTCL に対する自家造血幹細胞移植併用超大量化学療法 (HDT-SCT) のこれまでの主な報告を表 3 に示すが、ほとんどが数十例から 100 例程度までの欧米での解析結果であり^{3,4,5,10}、十分な症例数を解析した我が国からの報告はなされていない。Song らは再発・治療抵抗性 PTCL に対する HDT-SCT の有用性をびまん性大細胞型 B リンパ腫 (DLBCL) と比較したところ、3 年 OS, 無事故生存率 (EFS) がそれぞれ 48% vs 53%, 37% vs 42% と両者で有意差を認めなかったものの、subset 解析では ALCL の EFS は 67% と良好であったが、PTCL-u の EFS は 23% であり DLBCL に比べて有意に低かった³⁾。また予後良好な ALK 陽性 ALCL を除外した再発・治療抵抗性 PTCL および DLBCL を対象とした報告²では、5 年 OS、非進行生存率 (PFS) で有意差を認めなかったが、PTCL ではそれぞれ 33%、24% と良好な生存率ではなかった^{3,4)}。Rodrigues らは、第 1 完全寛解 (CR1) もしくは再発・治療抵抗例の PTCL に対して HDT-SCT を施行し、CR1 症例の 5 年 OS が 80% と良好であったため (報告 3)^{3,4)}、次に CR1 での地固め療法としての HDT-SCT の後ろ向き研究 (報告 5) を施行し、5 年 OS で 68% と良好な成績であった^{3,4)}。しかしながら、これらの報告では 2-3 割を占める ALCL が治療成績を押し上げている可能性があり、その解釈には注意

を要する。この点に関して、GELA study による CHOP 類似レジメンで CR1 を得た non-ALCL に対する HDT-SCT と、matched pair の化学療法のみ群の後ろ向き比較試験（報告 4）では、5 年 OS はそれぞれ 44%, 49%と有意差を認めず、non-ALCL に対する CR1 での地固め療法としての HDT-SCT の有用性は証明できなかった³⁾。これらの結果も踏まえ、近年 PTCL に対して upfront で地固め療法として HDT-SCT を施行しその有用性を明らかにする前向き検討がなされている（報告 6, 7）。報告 6 では、ハイリスク PTCL に CHOP 類似治療による寛解導入後に HDT-SCT を施行し、12 年の OS, EFS は 34%, 30%であったが、non-ALCL では ALCL に比べて有意に OS, EFS が低かった（それぞれ 28, 18% vs 62, 54%）。なおこの検討では移植前 CR 率が 56%と低く、移植完遂率が 74%に留まったことが治療成績を上げられなかった原因と結論している^{3,4)}。今後は報告 7 のように、一次治療の強度を高めて寛解導入を図り HDT-SCT を施行し予後を改善する試み¹⁰⁾がなされるものと思われる。なお、以上の検討における生存に対する予後不良因子として、移植時の非寛解や化学療法非感受性を挙げているものが多い^{3,4,5,10)}。

以上を総括すると、PTCL の中でも、ALCL 特に ALK+ALCL に関しては、初発・再発時の化学療法感受性の症例に対する HDT-SCT により良好な治療成績が得られるが、化学療法単独治療との検討の余地がある。一方、non-ALCL

では HDT-SCT が予後を改善するというエビデンスに乏しいが、初回もしくは再発時の寛解導入療法が不十分の可能性があり、十分な強度の寛解導入療法により移植前に CR を得た症例は、HDT-SCT を試みる価値があると考えられる。non-ALCL 症例に関しては、今後至適な寛解導入療法を含めた HDT-SCT の有用性を、化学療法との前向き比較試験により明らかにする必要がある。

b) 同種造血幹細胞移植（同種 SCT）

一般に中高悪性度 NHL の骨髄破壊的前処置による同種 SCT は、化学療法非感受性の再発・難治例を対象に行われ、5年 OS、EFS がそれぞれ 35-50%、30-45%、治療関連死亡率（TRM）が 40-50%と高率であると報告されている³⁾が、PTCL 単独のカテゴリーに関するデータは極めて少ない。Feyler らは、PTCL に対して自家 SCT を行った 64 例と、骨髄破壊的前処置による同種 SCT を行った 18 例を後ろ向きに解析し、3年 OS、PFS はそれぞれ、53% vs 39%、50% vs 33% と有意差を認めなかったが、TRM は 14% vs 39%であり同種 SCT では有意に TRM が高かった³⁾。一方、2006 年に本邦から報告された NHL 233 例に対する同種 SCT 症例の後ろ向き多施設共同研究において、PTCL-u 22 例の 5年 OS は 70%と良好であり、単変量解析で PTCL-u は予後良好な組織型として抽出されている³⁾。

さらに TRM を減らす工夫として、Corrandini らは、17 例の再発・難治性成

人 PTCL（対象：23-60 歳）に対して骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植（RIST）を行い、全例で生着を認め、3 年 OS, PFS, TRM がそれぞれ 81, 64, 6%と良好な成績を収めている。この報告で注目すべき点は、ドナーリンパ球輸注により 2 例が奏功（うち 1 例は CR）し、移植片対リンパ腫（GVL）効果を認めた点である^{3,7)}。

以上より、現時点での PTCL に対する同種 SCT の位置づけは化学療法非感受性の再発・難治症例に限定されると考えられるが、GVL 効果を期待でき、今後前向きな多施設共同研究により RIST を含めてその有用性を明らかにする必要がある。

3) その他の新規治療法

a) ヒト化抗 CD52 抗体 (Alemtuzumab)

CD52 は正常 T 細胞、B 細胞の他、B 細胞腫瘍や T 細胞腫瘍に広く発現する抗原分子である。欧米では既に B 細胞性慢性リンパ性白血病に対する治療薬として用いられている。T 細胞腫瘍に関しては、T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL) や cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) に加えて、PTCL に対する単剤での有効性が報告されている。近年、未治療 PTCL に対する Alemtuzumab と CHOP 療法の併用 (A-CHOP 療法) による第 II 相試験が行われ、71% (17/24) という高い CR 率が報告された^{5,6)}。さらに未治療 PTCL に対する寛解導入療法

としての A-CHOP と CHOP 療法の前向き比較試験や、それらによる寛解導入後に HDT-SCT を組み入れた前向き比較試験もヨーロッパで進行中である³⁾。

b) 抗 CCR4 抗体

CCR4 は正常では、CD4+CD25+の制御性 T 細胞に発現するケモカインレセプターであり、大多数の ATLL の他、PTCL-u, ALK 陰性 ALCL, AITL 等にも発現を認める。一方抗 CCR4 抗体である KW-0761 はわが国で開発されたフコース除去型マウス-ヒトキメラ抗体であり、従来の抗 CCR4 抗体に比べ著しく高い抗体依存性細胞障害活性を示す。2006 年 7 月より、再発・難治の ATLL や PTCL 患者に対する臨床第 I 相試験がわが国で開始され、難治性 T 細胞性リンパ腫瘍の新規治療薬として注目を集めている⁶⁾。

c) Denileukin diftitox (ONTAK)

Denileukin diftitox は、ジフテリア毒素の活性化ドメインを IL2 に結合させた融合蛋白であり、IL2 レセプター (CD25) を発現する B 細胞もしくは T 細胞性リンパ系腫瘍を標的とした薬剤である。米国における再発/難治性 T 細胞リンパ腫患者 27 名 (うち PTCL 25 名) に対する臨床第 II 相試験では、48%の奏功率 (CD25+ 61.5%, CD25- 45.5%) を示した^{5,6)}。

7. おわりに

PTCL は、図 2 に示すように T/NK 細胞リンパ腫の中に位置する不均一なリンパ腫群の総称であり、病因に関しても不明な点が多く、予後も不良である。

初回治療としては CHOP 療法を初めとするアンスラサイクリン系抗癌剤を含む多剤併用療法が施行されるが、ALK 陽性 ALCL 以外では寛解導入には不十分である。また自家造血幹細胞移植の意義は未確立であるが、十分な治療強度の寛解導入がなされ移植前に完全寛解を得た症例には試みるべき価値はあると思われる。また化学療法非感受性の難治症例に対し GVL 効果が期待できる同種移植も施行されるが、至適な初回治療や前処置を含めて更なる検討が必要である。

今後多施設共同による前向き治療研究により、モノクローナル抗体等の新規治療法との併用治療も含めて、標準的治療法の確立が望まれる。

文献

1. 押味和夫, 他: 成熟T細胞・NK細胞腫瘍, 新WHO分類による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 木崎昌弘, 他編. 初版, 中外医学社, 2004, 234-244.
2. Jaffe ES. Pathobiology of peripheral T-cell lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program : 317-322, 2006.
3. Corrandini P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphomas. Leukemia& Lymphoma 48 : 1496-1501, 2007.
4. Steven MH. Management of peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Curr Opin Oncol 19 : 438-443, 2007.
5. Rezanian D, et al. The diagnosis, management, and role of hematopoietic stem cell transplantation in aggressive peripheral T-cell neoplasms. Cancer Control 14 : 151-159, 2007.
6. 木下朝博. T/NK 細胞性リンパ腫の病態と治療 (ATLL を除く). 臨床血液 48 : 1269-1276, 2007.
7. Gisselbrecht C, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 92 :76-82, 1998.

8. Gallamini A, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 103 : 2474-2479, 2004.
9. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 329 : 987-994, 1993.
10. Rodríguez J, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol.* 79 : 32-38, 2007.

表1 WHO classification of mature T-cell and NK-cell neoplasms

Leukemic/disseminated

- T-cell prolymphocytic leukemia
- T-cell large granular lymphocytic leukemia
- Aggressive NK-cell leukemia
- Adult T-cell leukemia/lymphoma

Cutaneous

- Mycosis fungoides
- Sezary syndrome
- Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Other extranodal

- Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
- Enteropathy-type T-cell lymphoma
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Nodal

- Peripheral T-cell lymphoma, unspecified
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Anaplastic large cell lymphoma

Neoplasm of uncertain lineage and stage of differentiation

- Blastic NK-cell lymphoma
-

**表2 末梢性T細胞リンパ腫・非特定型の予後指標
(Prognosis Index for PTCL-u: PIT)**

予後不良因子

年齢 > 60
 日常活動性(PS) ≥ 2
 LDH \geq 正常上限
 骨髄浸潤 あり

リスク群	予後不良因子数	5年生存率 (%)	10年生存率 (%)
group 1	0	62.3	54.9
group 2	1	52.9	38.8
group 3	2	32.9	18.0
group 4	3 または 4	18.3	12.6

(文献 2 より)

表3 末梢性T細胞リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植

報告者 報告年	後ろ向き/ 前向き	患者数 (PTCL-u/AITL/ ALCL/その他)	移植対象 病期	移植前治療	治療関連 死亡 (%)	生存率 (%)	生存に対する予後不 良因子
1. Songら 2002	後ろ向き	36 (20/9/4/4)	再発・治療抵 抗例	一次治療: anthracyclinレジメン 二次治療: cisplatinレジメン	17	3年OS 48 EFS 37 (PTCL-uにおける EFS 23)	PTCL-u
2. Kewalramaniら 2006	後ろ向き	24 (22)	再発・治療抵 抗例	一次治療: anthracyclinレジメン 二次治療: ICE	記載なし	5年OS 33 PFS 24	二次治療後に非寛解 もしくはaaIPIで2個以 上の予後不良因子
3. Rodriguezら 2003	後ろ向き	115 (72/25/6/12)	第1寛解期 or 再発・治療抵 抗例	CHOPなどのanthracyclinレジメン(一 次、二次治療の区別の記載なし)	8	5年OS 56 (CR1: 80, CR1以外 :50) PFS 51	LDH上昇、aaIPIで2個 以上の予後不良因 子、移植時非寛解
4. Mounierら 2004 (GELA study)	後ろ向き	29 (記載なし)	第1寛解期	一次治療: CHOP類似レジメン 二次治療: 高容量MTX x 2, 高容量 (etoposide + ifosphamide) x 4, 高容 量AraC x 2	記載なし	5年OS 44 DFS 38 (化学療法のための OS, DFS; 45,)	記載なし
5. Rodriguezら 2007	後ろ向き	74 (37/23/7/7)	第1寛解期	CHOPなどのanthracyclinレジメン	4	5年OS 68 PFS 63	PITで少なくとも3つ以 上の予後不良因子
6. Corrandiniら 2006	前向き	62 (28/19/10/5)	ハイリスク症 例	一次治療: APO 二次治療: DHAP + 高容量CY/AraC	4.8	12年OS 34 EFS 30 (移植前CR症例 におけるEFS 55)	移植時非寛解
7. Rodriguezら 2007	前向き	26 (11/8/7/0)	第1寛解期 or 第1部分寛解 期	一次治療: 高容量CHOP or 一次治療: 高容量CHOP 二次治療: IFE	3.8	3年OS 73 PFS 53	高容量CHOP後もしく は、移植時に化学療 法非感受性

PTCL-u: peripheral T-cell lymphoma, unspecified; AITL: angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALCL: anaplastic large cell lymphoma; CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; ICE: ifosphamide, carboplatin, etoposide; AraC: cytarabine; IFE: ifosphamide (continuous infusion), etoposide; APO: doxorubicin, vincristine, prednisolone; DHAP: dexamethasone, cytarabine, cisplatin; OS: overall survival; EFS: event free survival; PFS: progression free survival; DFS: disease free survival; CR1 or CR2: first or second complete remission; aaIPI: age-adjusted international prognosis index, PIT: prognosis index for PTCL-u.

(文献3, 4, 5, 10より)

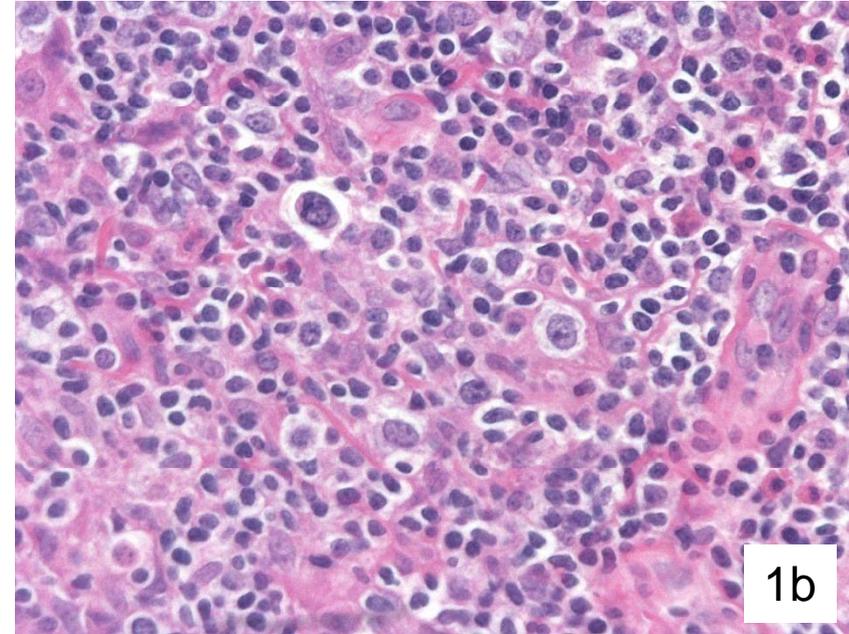
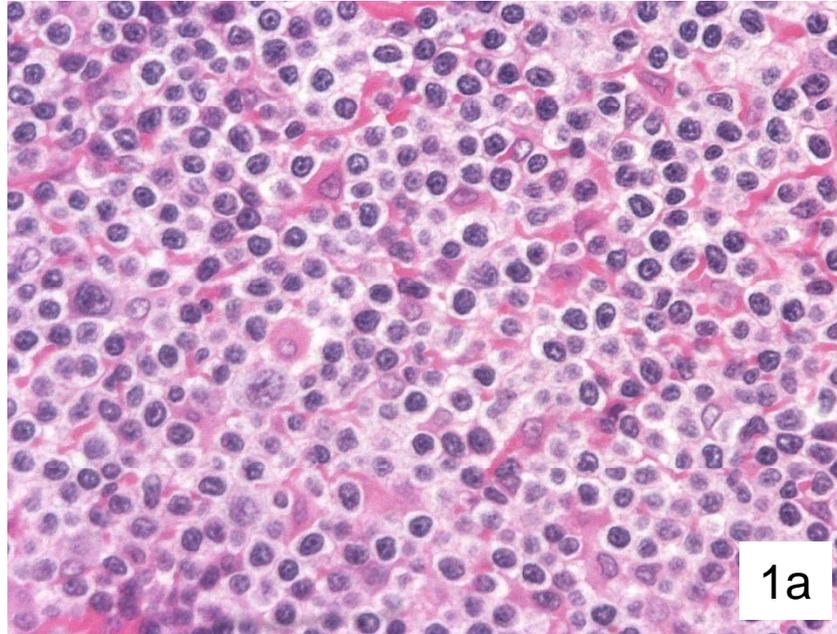


図 1. 末梢性T細胞リンパ腫の病理組織像
(Hematoxylin-eosin染色, x400)

1a. peripheral T-cell lymphoma, unspecified (PTCL-u)
腫瘍細胞はびまん性の増殖を示し、核の多形性や大小不同、毛細血管の増生がみられる。

1b. angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)
血管周囲性に、淡明な胞体を有する腫瘍性淡明細胞 (clear cell) の増生を認める。

1c. anaplastic large cell lymphoma (ALCL)
明瞭な核小体と豊富な細胞質をもつ大型多核細胞の他、楕円形核や核膜にくびれを有する大型細胞も認め、腫瘍細胞は多様性を示す。

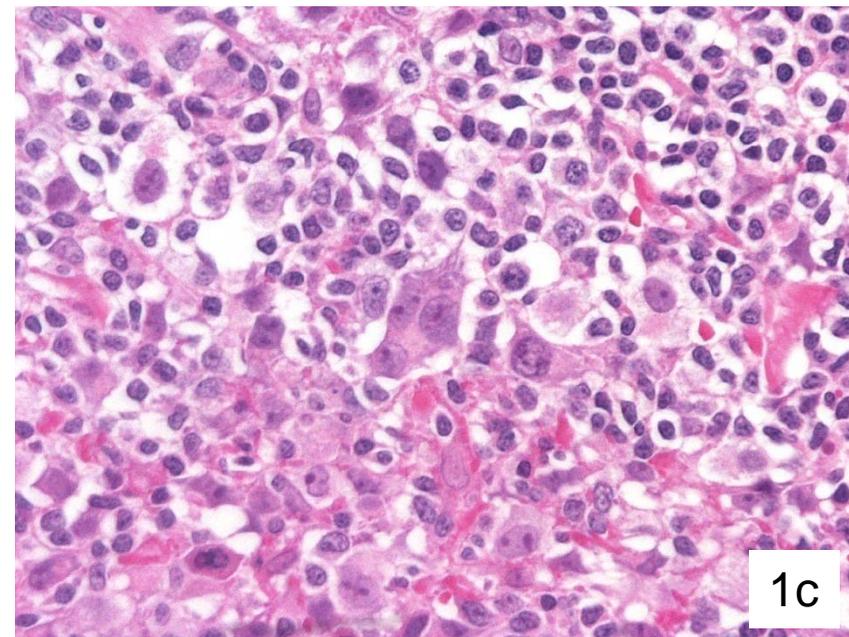
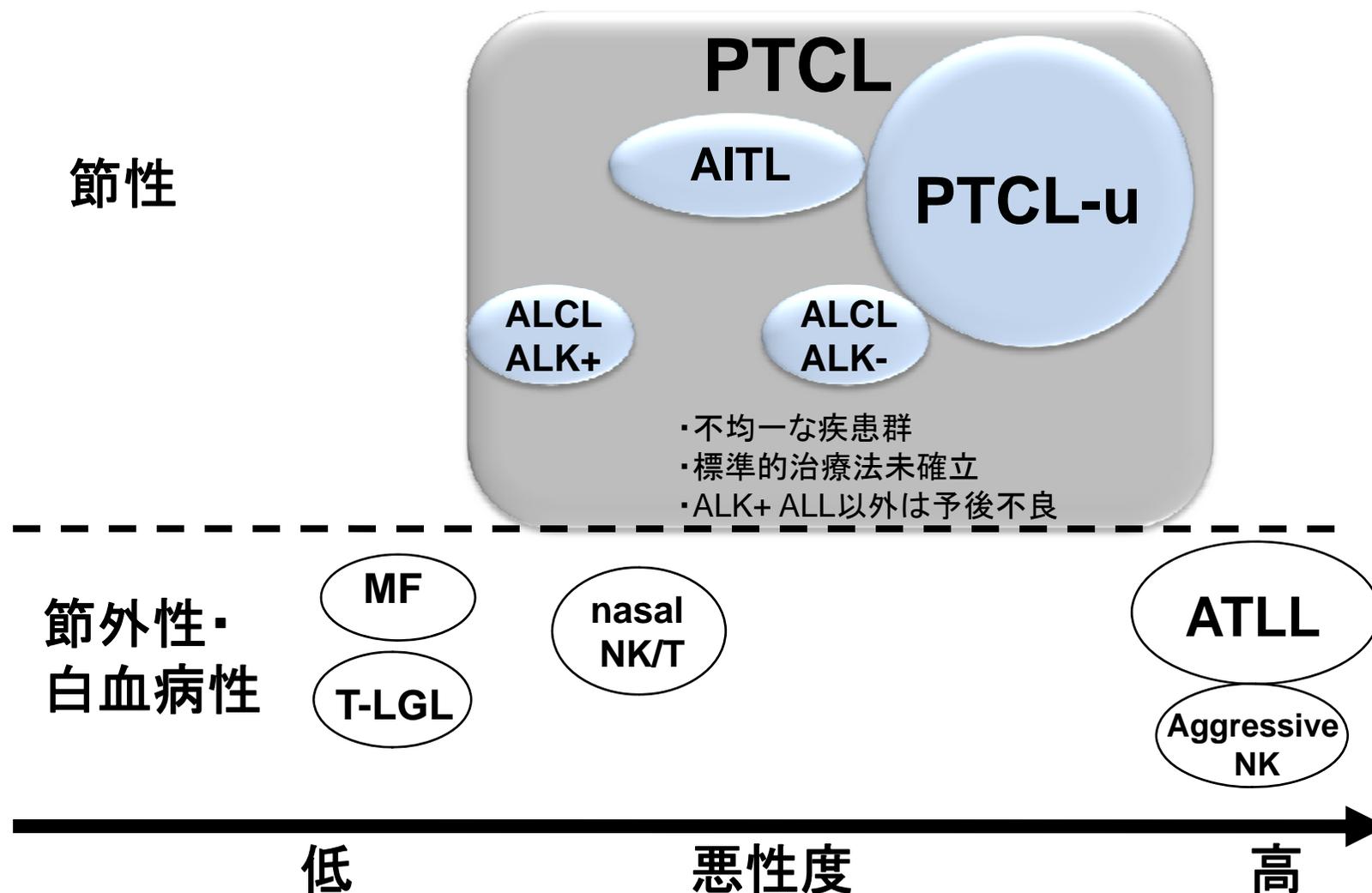


図 2. T/NK細胞リンパ腫におけるPTCLの位置づけ



PTCL-u: peripheral T-cell lymphoma, unspecified; AITL: angioimmunoblastic T-cell lymphoma; ALCL: anaplastic large cell lymphoma; ALK: anaplastic large cell lymphoma kinase; ATLL: adult T-cell leukemia/lymphoma; MF: mycosis fungoides; nasal NK/T: extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type; aggressive NK: aggressive NK cell leukemia; T-LGL: T-cell large granular lymphocytic leukemia