

## 【第143回生涯教育講座】

## 重複悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴

にい の だい すけ<sup>1)</sup> いわ なが まさ こ<sup>2)</sup>  
新 野 大 介<sup>1)</sup> 岩 永 正 子<sup>2)</sup>キーワード：重複悪性リンパ腫, Composite lymphoma, 臨床病理,  
Clinical pathology

## 要 旨

悪性リンパ腫は多様な病因と病理像を示す疾患群であり、治療成績の向上により、初発リンパ腫の治癒後に異なる組織型のリンパ腫が発症する「重複悪性リンパ腫」の報告が増加している。本研究では、長崎県腫瘍登録に収載された12,645件の悪性リンパ腫症例を対象に、Composite型、Discordant型、Sequential型に分類し、重複リンパ腫の頻度と臨床病理学的特徴を検討した。その結果、49例(0.44%)が重複悪性リンパ腫と診断され、欧米の報告に比して頻度は低値であった。大多数はSequential型であり、初発リンパ腫から後発リンパ腫までの間隔は中央値4.3年、初発時年齢は中央値65.2歳であった。組織型の組み合わせとしては、DLBCLとATL、MZLとDLBCLなどが多く、HTLV-1感染の多い地域特性が反映されていた。生存期間中央値は9.5年であり、予後への影響も示唆された。本研究は、重複悪性リンパ腫の全国的疫学的把握の必要性和、長期経過中の新たなリンパ腫発症への注意の重要性を示している。

## はじめに

悪性リンパ腫の90%以上を占める非ホジキンリンパ腫(Non-Hodgkin lymphoma: NHL)は多彩な病因と病理組織像を呈する疾患群である<sup>1,2)</sup>。最近の国際的な疫学調査によると、悪性リンパ腫全体の罹患率に大きな変動はないか、やや減少傾向にあり<sup>3)</sup>、その臨床的予後は多剤併用化学療法

や多様な分子標的薬などにより改善傾向にあると報告されている<sup>4)</sup>。一方日本では、悪性リンパ腫の罹患率は男女共に増加傾向にあり<sup>5)</sup>、さらに近年、悪性リンパ腫の予後の改善に伴い、一人の患者において初発の悪性リンパ腫の治癒後に、初発とは異なる新たな組織型の悪性リンパ腫が発症する症例も増えている。そのような症例の中で、異時性に異なる部位に複数の組織学的亜型のリンパ系悪性腫瘍が発生した場合はSequential lymphoma(連続リンパ腫)<sup>6)</sup>、同時性に異なる部位に複数の異なる組織学的亜型のリンパ系悪性腫瘍が発生した場合はDiscordant lymphoma(不一

Daisuke NIINO et al.

1) 島根大学医学部 病態病理学

2) 日本赤十字社長崎原爆病院 資料保存部

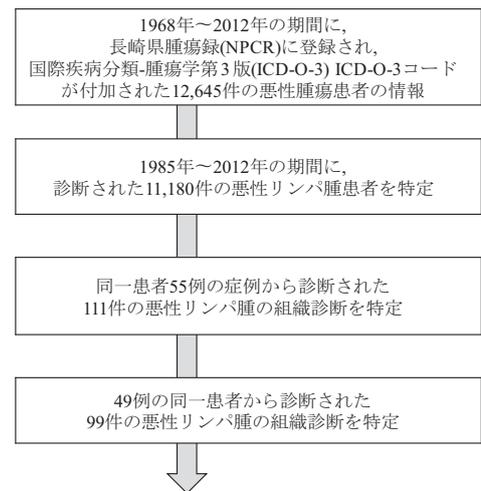
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部病態病理学

致リンパ腫)<sup>7)</sup>または Transformed lymphoma (形質転換リンパ腫)<sup>8)</sup>と呼ばれている。また、悪性リンパ腫の初発部位に同時に2つ以上の異なる組織型の悪性リンパ腫が発症した症例は Composite lymphoma (複合リンパ腫)<sup>9)</sup>として知られている。最近筆者らは、長崎県腫瘍登録 (Nagasaki Prefectural Cancer Registry: NPCR) に登録された悪性リンパ腫患者約12,000例の組織診断情報をレビューし、悪性リンパ腫患者集団における重複リンパ腫の発症頻度、重複パターン、臨床病理学的特徴、予後などについて報告した<sup>10)</sup>。本稿では、筆者らの報告例を中心に若干の文献的考察を加えて重複悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴を概説する。

## 1. 重複悪性リンパ腫の選別と分類

用いた情報は、2012年時点までに長崎県地域がん登録に登録され、国際疾病分類腫瘍学 International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)<sup>11)</sup>の悪性リンパ腫の腫瘍コード番号が付加された12,645件のデータセットである。入手した情報より、重複悪性リンパ腫を選別するためのフローチャートを図1に示す。手順を簡潔に述べると、1985～2012年に発症した初発悪性リンパ腫のうち、49人の同一患者から発生した99件の異なる組織型のリンパ腫を特定し<sup>10)</sup>、その重複悪性リンパ腫99件を Kim らの定義<sup>9)</sup>に基づいて、①異なる診断日に異なる臓器に同一 ICD-O コードの悪性リンパ腫の情報を有する患者は最初のリンパ腫の転移又は再発例、②同一診断日に同一組織に複数の悪性リンパ腫の ICD-O コードをもつ患者は composite (複合) 症例、③同一診断日に異なる組織に複数の悪性リンパ腫の ICD-O コードをもつ患者は discordant 症例、および④異なる



44例を Sequential Type Lymphoma と特定  
5例を Composite Type Lymphoma と特定

図1 重複悪性リンパ腫選別のためのフローチャート

[用語]

ICD-O-3: International Classification of Diseases for Oncology, 3<sup>rd</sup> (国際疾病分類腫瘍学第3版)

NPCR: Nagasaki Prefectural Cancer Registry (長崎県腫瘍登録)

Sequential Type Lymphoma (連続性リンパ腫),  
Composite Type Lymphoma (複合性リンパ腫)

る診断日に複数の異なる組織系の悪性リンパ腫の ICD-O コードをもつ患者は sequential 症例の4群に分類し、②～④を広義の Composite lymphoma [重複リンパ腫] 症例とし、性別・年齢別の頻度と予後を分析した。

## 2. 重複悪性リンパ腫の臨床病理学的特性

### 1) 重複悪性リンパ腫の発症割合

長崎県がん登録に登録されていた悪性リンパ腫患者のうち、重複悪性リンパ腫患者は49人(0.44%) [男性0.50%, 女性0.37%] であり、男女比は1.35とやや男性に多い傾向にあったが統計学的に有意な性差は認めなかった。この重複悪性リンパ腫の割合(0.44%)は、米国4.7%<sup>9)</sup>、イタリア13%<sup>12)</sup>、ドイツ0.9%<sup>13)</sup>、フランス12%<sup>14)</sup>よりも低値であった。低値の原因は不明だが、研究デ

表1 Composite/discordant リンパ腫5例の組織診断部位と組織型の組み合わせ

	性別	診断時年齢	診断年	病変部位	組織診断名	重複タイプ
1	男	61.6歳	2008	大腸	EBV-positive DLBCL + T-lymphoma	composite
2	男	63.5歳	2011	咽頭	DLBCL + ATL	composite
3	男	72.1歳	2012	リンパ節	DLBCL + ATL	composite
4	女	67.9歳	2012	リンパ節	DLBCL + ATL	composite
5	男	73.7歳	2009	脾臓 (FL) + 骨髄 (WM)		discordant

ATL: adult T-cell leukemia/lymphoma (成人 T 細胞性白血病), Composit: composite lymphoma (複合リンパ腫), Discordant: discordant lymphoma (不一致リンパ腫), DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型リンパ腫), EBV: Epstein-Barr virus (EB ウイルス), FL: follicular lymphoma (濾胞性リンパ腫), WM: Waldenström's macroglobulinemia (原発性マクログロブリン血症).

ザインや人種の違いなどが関連している可能性が考えられる。

2) 重複パターンと組織型

49人の重複悪性リンパ腫症例のうち、5人(10.2%)は Composite Type (4人) / Discordance Type (1人) であり (表1), 44人 (89.8%) は Sequential Type であった。44人の Sequential Type の重複のうち、DLBCL/ATL が3人と最も多かった。Composite type の重複リンパ腫4

人中3人がDLBCLとATLの組み合わせであったことは、HTLV-1感染者が多い長崎県の特徴と考えている。Sequential Type の重複リンパ腫44人の臨床的特性は、男性の割合が59%とやや多く、症例数が多い重複の組み合わせは、MZLとDLBCL (4人), DLBCLとATL (3人), WM/LPLとDLBCL (3人) であった。第1と第2のリンパ腫の細胞系統の組み合わせは、B細胞-B細胞が最多であり、次いでB細胞-T細胞の

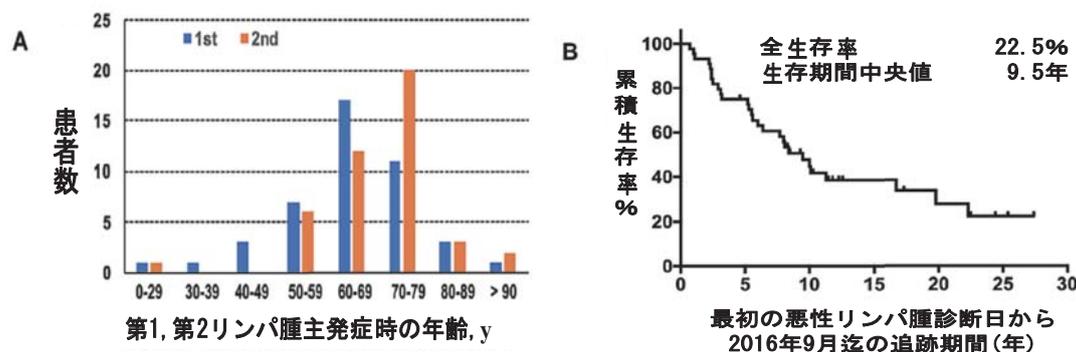


図2 Sequential リンパ腫44例の年齢分布と生存曲線

A: 44例の重複リンパ腫患者の初発時年齢分布と第2のリンパ腫発症時の年齢分布  
B: 初発診断日からの生存曲線

表2 Sequential リンパ腫44例の臨床的特性のまとめ

	区分	要約統計量
性別	男, n (%)	26 (59%)
	女, n (%)	18 (41%)
初発リンパ腫診断時の年齢, 年	中央値 (最小, 最大)	65.2 (26.6, 90.5)
後発リンパ腫診断時の年齢, 年	中央値 (最小, 最大)	73.3 (28.4, 93.7)
発診断日と後発診断日の間隔, 年	中央値 (最小, 最大)	4.3 (0.1, 22.2)
初発リンパ腫と後発リンパ腫の細胞系統の組み合わせの割合	B-cell → B-cell	22 (50%)
	B-cell → T-cell	16 (36%)
	T-cell → T-cell	3 (7%)
	T-cell → B-cell	3 (7%)

組み合わせであった。さらに詳細な第1と第2リンパ腫の組織系の組み合わせパターンについては筆者らの原著<sup>10)</sup>を参照されたい。

### 3) 重複悪性リンパ腫の年齢分布と予後

44例の Sequential type の重複リンパ腫患者の臨床的特性を図2と表2に示す。第1リンパ腫発症時と第2(後発)リンパ腫発症時の年齢分布は、中央値が65.2歳と73.3歳であり(図2A)、第1と第2リンパ腫の発症間隔は0.1~22.2年と幅広く、中央値は4.3年であった。重複リンパ腫患者の予後は、生存期間中央値が9.5年、全生存率が22.5%(95% CI, 17.9~13.9%)であった(図2B)。

## おわりに

長崎県内で発症した悪性リンパ腫患者全体の中

で重複悪性リンパ腫に罹患した患者は49人(0.44%) [男性0.50%, 女性0.37%]であり、やや男性に多い傾向にあったが統計学的には有意差はなかった。この重複悪性リンパ腫の割合は欧米諸国の報告よりも低値であった。他の都道府県のがん登録における検証が必要であろう。

### 利益相反 (Conflict of Interest : COI)

- ① 営利団体(企業)からの研究助成金、寄附講座に関する寄附金の受領: なし
- ② 営利団体(企業)からの謝礼: なし
- ③ 特許権使用料・ライセンス料: なし
- ④ 雇用, 顧問契約など: なし
- ⑤ その他の報酬(旅費や贈答品等)の供与: なし

## 文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127: 2375-2390, 2016.
- 2) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36: 1720-1748, 2022.
- 3) Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, et al: Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 30: 489-499, 2019.
- 4) Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, et al:

- Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 390: 298-310, 2017.
- 5) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん情報サービス, 悪性リンパ腫.
- 6) Siebert JD, Mulvaney DA, Vukov AM, et al: Utility of flow cytometry in subtyping composite and sequential lymphoma. *J Clin Lab Anal* 13: 199-204, 1999.
- 7) Acker B, Hoppe RT, Colby TV, et al: Histologic conversion in the non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1: 11-16, 1983.
- 8) Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, et al: Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 28: 793-799, 2010.
- 9) Kim H: Composite lymphoma and related disorders. *Am J Clin Pathol* 99: 445-451, 1993.
- 10) Niino D, My Hanh LT, Miura S, et al: Incidence Patterns of Sequential or Composite Lymphoma: A Population-Based Cancer Registry Study. *Tohoku J Exp Med* 254: 123-127, 2021.
- 11) Fritz A, et al: International classification of diseases for oncology (ICD-O). 3rd ed. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2000.
- 12) Tucci A, Motta M, Ungari M, et al: The development of more than one histologic type of lymphoma in the same patient is frequent and confers a worse prognosis. *Haematologica* 90: 348-352, 2005.
- 13) Khristi J, Mey U, Kirfel J, et al: Sequential Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in non-immunocompromised patients. *Ann Hematol* 92: 1565-1567, 2013.
- 14) Aussedat G, Traverse-Glehen A, Stamatoullas A, et al: Composite and sequential lymphoma between classical Hodgkin lymphoma and primary mediastinal lymphoma/diffuse large B-cell lymphoma, a clinico-pathological series of 25 cases. *Br J Haematol* 189: 244-256, 2020.