
解 説

WHO 悪性リンパ腫分類改訂に参加して
—主な論点と日本の貢献

中 村 栄 男*

The intention of the 4th version of WHO Classification of Tumours of Lymphoid Tissue and the main contributions of Japanese to this new paradigm

The 4th version of WHO classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues has been just published, and was regarded as a modification of its 3rd version by integrating the newly recognized diseases into the list. The principles, orientations, and basic scheme of the lymphoma classification are consistent with those of the 3rd version of the WHO classification. Several Japanese contributed to this new classification as author, clinical adviser, and office staff.

Key words : Malignant lymphoma, WHO classification, Japanese contribution.

はじめに

2008年9月、WHO 分類・悪性リンパ腫第4版が公刊された¹⁾。2001年に出版された第3版の改訂版である。比較的短期間での修正とはいえ、この間のリンパ増殖性疾患をめぐる知見の深化、分子病態のさらなる解明を積極的に取り入れたものといえる。それらの礎として本邦から発信された情報は決して少なくはない。本稿では第4版の経

緯・論点・企図と公刊に至る日本人の貢献について述べたい。

WHO 分類第4版への経緯と日本人の貢献

今回の改訂に至る経緯としては、2007年3月8日(木)－3月9日(金)に Airlie House, Warrenton, VA, USA において WHO 悪性リンパ腫分類に対する臨床アドバイス委員会(表1)が持たれた。病理を代表して Steven H. Swerdlow 博士 (Pittsburgh) と Elias Campo 博士 (Barcelona) を進行責任者として各疾患単位の現状と問題点の臨床・病理の各担当者による概括、それに続く議論の形で進められた。James O. Armitage 博士 (Omaha)、Bernad Coiffier 博士 (Pierre Benite)、Michael Pfreundschuh 博士 (Homburg) など、第一線のリンパ腫臨床医が参集したものであり(参加者表1、図1)、終始、活発な議論がもたれた。日本からは臨床として山口素子博士 Motoko Yamaguti (Tsu)、塚崎邦弘博士 Kunihiro Tsukasaki (Nagasaki)、病理から中村栄男 Shigeo Nakamura (Nagoya) が参加した。担当項目は、劇症型 NK/T 細胞白血病／リンパ腫 aggressive NK /T-cell leukemia/lymphoma と粘表皮 $\gamma\delta$ 型 T 細胞リンパ腫 (山口)、成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (塚崎)、加齢性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖異常症 EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorder of the elderly (WHO 分類では diffuse large B-cell lymphoma of the elderly として掲載) (中村) であった。期間中、2006年アメリカ血液学会長 President of American Society of Hematology (ASH) であった Kanti R. Rai 博士

*名古屋大学附属病院病理部
(なかむら しげお)

表 1

<p>会議名：CLINICAL ADVISORY COMMITTEE FOR THE WHO CLASSIFICATION OF LYMPHOID NEOPLASMS</p> <p>日 時：2007年 3 月 8 日(木)－3 月 9 日(金)</p> <p>場 所：Airlie House, Warrenton, VA, USA</p> <p>出席者：(出席リストより貼り付け；敬称略)</p> <p>臨床医 (Dr. Montserrat と Dr. Horning が co-chair, Dr. Armitage, Dr. Lister, Dr. Cavalli, Dr. Zinzani が Steering group)</p> <p>Europe</p> <p>England (2)－Lister, Johnson</p> <p>France (2)－Coiffier, Salles</p> <p>Spain (1)－Montserrat (chair：small B-cell neoplasms)</p> <p>Germany (3)－Engert, Hiddeman, Pfreundschuh</p> <p>Greece (1)－Dimopoulos</p> <p>Italy (1)－Zinzani</p> <p>Netherlands (2)－Willemze, Hagenbeek</p> <p>Scandinavia (1)－Kimby</p>	<p>Switzerland (2)－Cavalli, Zucca</p> <p>Asia (3)</p> <p>Liang (Hong Kong)；Tsukasaki (Japan), Yamaguchi (Japan)</p> <p>North America (18)－Armitage, Anderson, Bergsagel, Cheson, J. Connors, Horning (chair：aggressive B-cell neoplasms), Fisher, W. Wilson, S. Rosen, Shipp, Keating, Hoppe, Link, Hudson, Weinstein[peds], Treon, Rai, Zelenetz</p> <p>病理医</p> <p>Elias Campo, Steven Swerdlow, Nancy Lee Harris, Elaine Jaffe, Harald Stein, Stefano Pileri, Roger Warnke (以上運営委員)</p> <p>Philippe Gaulard, Georges Delsol, JKC Chan, Peter Isaacson, Robert McKenna, Sibrand Poppema, Philip Kluin, Miguel Piris, John W. Chan, Shigeo Nakamura, James Vardiman (以上招待者)</p>
--	---



図1 WHO 悪性リンパ腫分類における臨床アドバイザリースタッフ委員会、2007年 3 月 8 日－9 日、参加者の記念写真

と言葉を交わすことができた。その際の彼の言葉、「日本人は、多数、ASHに参加され、また多くの論文を Blood 誌に投稿される。しかし、日本人の顔が見えない。」は、まさに今後、さらに真摯に考えられるべき課題であろう。また、リンパ腫とは別個にもたれた WHO 分類白血病に直江知樹博士 Tomoki Naoe (Nagoya) が参加されたことが明記される。

同時期に、WHO 分類の各項目の病理著者の選定が平行して行われた。2007年 3 月23日に執筆者としての委嘱状を WHO 事務局病理責任者である Hiroko Ohgaki 博士 (日本人) より受け取った (日

本人執筆 表 2)。執筆期限を2007年 7 月31日とするものであり、原稿の集積の後に2007年10月25日(木)－10月27日(土)に IARC, Lyon, French にて編集会議 (参加者 表 3、図 2) が持たれた。実務は、幾つかの専門部会に分ける形で進められた。すでに編集者の段階で問題点が幾つか指摘されており、各項目の妥当性の評価に始まり、記載の内容について、まさに一行一行、慎重な吟味がなされた。部会で一致を見ることが出来なかった問題、例えば濾胞性リンパ腫における組織学的群別 grading などについては全員参加の形で挙手による投票をもって採択が行われた。

この後、さらに、2007年末を期限として、各編集者による原稿のチェックと修正が行われた。2008年 6 月、Lugano meeting の直前に Lyon で最終的な編集者会議が開催され、同年 9 月での刊行が決定された。

これらの会議全般において、司会などの中心的な役割を果たしたのは、Elaine S. Jaffe 博士 (Bethesda)、Nancy Lee Harris 博士 (Boston) に加え、Steven H. Swerdlow 博士 (Pittsburgh)、Elias Campo 博士 (Barcelona) であり、WHO 分類第 3 版以降の世代の推移を示すものといえる。

表 2 WHO 分類第 4 版における日本人執筆者 Japanese authors in WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS OF HAEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES

(敬称略、アルファベット順)

青笹克行 Katsuyuki Aozasa (大阪 Osaka) 慢性炎症に伴うびまん性 B 大細胞型リンパ腫 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) associated with chronic inflammation	節外性粘膜関連リンパ組織型辺縁帯 B 細胞リンパ 腫 (MALT リンパ腫) Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa- associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) 老人性 EBV 陽性びまん性 B 大細胞リンパ腫 EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the elderly 血管内 B 大細胞リンパ腫 Intravascular large B-cell lymphoma Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS)
菊池昌弘 Masahiro Kikuchi (福岡 Fukuoka) 成人 T 細胞白血病リンパ腫 Adult T-cell leukemia/lymphoma	
木村 宏 Hiroshi Kimura (名古屋 Nagoya) 小児期全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症 Epstein-Barr virus (EBV) positive T-cell lymphopro- liferative disease of childhood	
瀬戸加太 Masao Seto (名古屋 Nagoya) マントル細胞リンパ腫 Mantle cell lymphoma	大島孝一 Koichi Ohshima (久留米 Kurume) 成人 T 細胞白血病リンパ腫 Adult T-cell leukemia/lymphoma
中村栄男 Shigeo Nakamura (名古屋 Nagoya)	吉野 正 Tadashi Yoshino (岡山 Okayama) 濾胞性リンパ腫 Follicular lymphoma

表 3

<p>会議名：EDITORIAL AND CONSENSUS MEETING : WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS OF HAEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES</p> <p>日 時：2007年10月25日(木)ー10月27日(土)</p> <p>場 所：International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, French</p> <p>出席者：(IARC ホームページ http://www.iarc.fr/Gallery/participants/PAT271007.pdf より抜粋改変)</p> <p>Daniel A. Arber, Stanford University Medical Center, USA Barbara Bain, St. Mary's Hospital, UK Michael J. Borowitz, The John Hopkins Medical Institutions, USA Richard Brunning, University of Minnesota Hospital, USA Elias Campo, Hospital Clinic University of Barcelona, Spain John K.C. Chan, Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong Wing Chung Chan, University of Nebraska Medical Center, USA Georges Delsol, CHU Purpan, France Christiane De Wolf-Peeters, University Hospitals K.U. Leuven, Belgium Brunangelo Falini, Università degli Studi di Perugia, Italy Philippe Gaulard, Henri Mondor Hospital, France Nancy Lee Harris, Massachusetts General Hospital, USA Peter G. Isaacson, University College London Hospitals Trusts, UK Elaine S. Jaffe, National Cancer Institute, USA Philip M. Kluin,</p>	<p>University Medical Center Groningen, The Netherlands Hans-Konrad Muller-Hermelink, University of Wurzburg, Germany Shigeo Nakamura, Nagoya University Hospital, Japan Stefano Pileri, Bologna University School of Medicine, Italy Miguel Piris, Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas, Spain Anna Porwit, Radiumhemmet Karolinska University Hospital, Sweden Harald Stein, Klinikum Benjamin Franklin, Germany Steven H. Swerdlow, University of Pittsburgh Medical Center (UPMC), USA Juergen Thiele, University of Cologne, Germany James Vardiman, University of Chicago Medical Center, USA Roger A. Warnke, Stanford University School of Medicine, USA Rein Willemze, Leiden University Medical Center, The Netherlands Meeting Secretariat (IARC) : Hiroko Ohgaki Lars Egevad Neela Guha Takuya Watanabe Izabela Zawlik Sebastien Antoni (Database) Pascale Collard (Secretary)</p>
---	--

<http://www.iarc.fr/Gallery/october2007.php> より抜粋



図2 WHO 悪性リンパ腫分類編集会議、2007年10月25日～27日、参加者の記念写真

WHO 分類・悪性リンパ腫第4版の指針・企図

第3版と同じく、疾患単位との考え方が主軸である。疾患単位とは、個々のリンパ腫を予後および治療反応性を含む臨床病態、形態像、免疫学的表現型、特定の染色体／分子異常などをもって、出来る限り明確に、総合的に定義することを意図したものといえる。参考までに、WHO 分類における主な用語の定義を表4に示す。

今回の第4版の改変を進めるための基本指針として、以下の点が強調された。

- 1) 各疾患の記載に当たり、疾患単位 entity、亜型 subtype、亜群 subgroup を明確に区別する(表4)。
- 2) 個々の疾患の記載に際して、出来るかぎり簡潔な記載。特に単行本としての分量が過大になることを避けるためである。
- 3) 記載に関しては、誰にとっても平易な、出来る限り誤解を生まない(誤解を避ける)表現を用いるべき。
- 4) 現段階で、意義不明なものの記載を回避。
- 5) 西暦2002年以前の論文の引用は、出来るだけ避けるべき。
- 6) 第4版の参加者は、出来るだけ均等に世界の各地域から選択されるべき。:世界の各地域、各臨床研究グループ、各専門領域から均等に参加者を選ぶ配慮がうかがえたが、欧米に比較して依然として日本、またアジアからの参加者が少ないとの観は否めない。また、今回の参加者に東欧、ロシア、南米などの出身者がいないことに謝罪が述べられた。

表4 用語(疾患単位、準疾患単位、亜型、暫定項目、予後因子)—WHO 分類・悪性リンパ腫編集会議で中心的な役割を果たした Steven H. Swerdlow 博士(Pittsburgh)により配布された資料を、和訳したものである

- 疾患単位 Entities—REAL 分類、また WHO 分類第3版で規定されたものであり、細胞系譜にもとづく層別化ののち、形態、免疫学的表現型、遺伝子的特徴、および臨床症候のすべてで明確に定義された疾患をいう。疾病ごとに、これら定義に関わる要素のおおのの相対的な重要性は異なる。REAL 分類、また WHO 分類で疾患単位として掲載されるためには、異なる二つ以上の研究グループからの報告による疾患単位の特性の確認を必須とする。希少な疾患単位については、第二報は診断基準の適格性を確認できれば十分とする。
- 準疾患単位 Subtypes—特徴的疾患に近似しており、将来的に疾患単位に昇格する可能性が高いものをいう。例えば、前縦隔原発びまん性 B 大細胞型リンパ腫は、WHO 分類第3版ではびまん性 B 大細胞型リンパ腫の中の一亜型であったが、第4版では疾患単位に近く、将来的に疾患単位として掲載された。
- 亜型 Variants—疾患単位の中に含まれるものであり、その意味で相対的に特徴が少ないといえるが、その認識により臨床転帰の予測などの何らかの有用性が期待されるグループに対して用いられる。例として、びまん性 B 大細胞型リンパ腫における形態的な中心芽細胞型 centroblastic と免疫芽球型 immunoblastic、またバーキットリンパ腫における孤発性 sporadic と風土病性 endemic、などである。
- 暫定項目 Provisional entities—潜在的な疾患単位として存在するエビデンスが示されているが、十二分に明確なものとは諒解されていない、いわば可能性疾患単位とも呼ぶべきものである。なぜ暫定的なものともみなされるのか、また如何様な議論があるのか、明確にされる必要がある。以前の分類では、一部に残されたが、現在では推奨されない。
- 予後因子 Prognostic factors—予後因子は、疾患単位の臨床的に有用なグループ化をはかるために用いられるものであり、形態、免疫学的表現型、遺伝子的、染色体的、あるいは臨床的特徴からなると考えられる。ただし、これら各項目自体が完全な疾患単位を定義できるわけではなく、それらの全体的な組み合わせが疾患単位の定義には重要である。

WHO 分類・悪性リンパ腫第4版における

主な論点・変更点

2001年に公刊された第3版と比較して、分類の枠組み、方針などに基本的な変化はない(表5)。正しくは第3版の改訂版 modification といえる。悪性リンパ腫は、B細胞性リンパ腫、TおよびNK細胞性リンパ腫およびホジキンリンパ腫に三分され、さらに免疫不全関連リンパ増殖異常症、組織球・樹状細胞腫瘍が大項目として含まれている。また、BおよびTおよびNK細胞リンパ腫は、さらにそれぞれ前駆型 precursor と成熟型 mature に分けられている。比較的まれであっても疾患単位を形成すると考えられるものは、出来る限りリストアップするとの考え方が貫かれている。主なポイントを以下に列記する。

- 1) 2001年の段階で疾患としての認識が未熟であった幾つかの疾患単位が正式にリストに加えられた：特に節外性びまん性B大細胞型リンパ腫に属する血管内B大細胞型リンパ腫や中枢神経原発びまん性B大細胞型リンパ腫、加齢性EBV関連リンパ増殖異常症、また慢性活動性EBV感染症に由来するEBV関連T細胞リンパ増殖異常症など。
- 2) 既存の各疾患単位の中で、臨床病理学的に有意な亜群 variations の記載に、より意が用いられた：濾胞性リンパ腫における消化管原発例2)、in situ 例など。
- 3) 幾つかの疾患単位で、その本態の理解に年齢が重要な要素をなすことに目が向けられた：濾胞性リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫における小児例への言及、EBV陽性びまん性B大細胞型リンパ腫における加齢への言及など。
- 4) 従来、別個に設けられていた皮膚リンパ腫分類(WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas)との融合が図られた：びまん性B大細胞型リンパ腫足型 leg type、皮膚T細胞リンパ腫亜型 subtypes への言及など。
- 5) 各疾患の normal counterpart についての考

え方の変遷に従い、疾患単位名の調整が行われた：blastic NK-cell lymphoma が blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm と NK-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma への乖離など。

- 6) 境界領域病変への言及、例えばDLBCLとバーキットリンパ腫との中間群、DLBCLと古典的ホジキンリンパ腫との中間群。
- 7) 染色体・分子異常と疾患単位との関連がより強調された。

これら変更点は、まさに論点でもあり、一例として加齢性EBV関連リンパ増殖異常症³⁻⁷⁾で指摘された問題点を以下に記す。人類史上、類例をみない高度の高齢化社会に向かいつつある日本において、初めて認識が可能であった疾患である。加齢に伴う免疫機能低下との関連の示唆される、一種の免疫不全関連リンパ増殖異常症といえる。腫瘍性か反応性かを巡る議論があり、最終的にEBV-positive DLBCL of the elderly との名称で掲載が決定された。論議の際、Stefano A. Pileri 博士(Bologna)の「欧州で同様のリンパ腫についてのdataがないがゆえに、加齢性EBV関連リンパ増殖異常症が掲載するに妥当な疾患であるか否かが分からない」との批判は正しい。WHO分類項目の著者としての参加は、まさに現段階で我々が直面している疾病理解の問題点を説得する過程でもあった。議論を通じて、欧米諸国とアジア諸国との間で、加齢性EBV関連リンパ増殖異常症および慢性活動性EBV感染症(WHO分類ではEpstein-Barr virus [EBV] positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood として掲載)⁸⁾の差異への認識の深化が図られた。結果的にWHO分類第4版の公刊の直前、2008年9月8日(月)～9日(火)に、Elaine S. Jaffe 博士、Jeffrey Cohen 博士(Bethesda)の尽力により、これら疾病理解のためのNIHシンポジウムが持たれ、今後の展開が計られた(図3)。

WHO分類第4版は、第3版の公刊後10年を経ずに改訂される。では、第4版が今後の何年の批

表5 WHO 分類第4版(2008年)

イタリック: 新カテゴリー *Italics: New categories*

[Brackets: subtypes, not listed in the short list classification]

前駆型リンパ球系腫瘍 PRECURSOR LYMPHOID NEOPLASMS

B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫 B-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma

B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫、非特定型 B-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS

反復性遺伝子異常をもつ前駆 B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫

Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurring genetic abnormalities

t(9;22)(q34;q11.2); BCR/ABL をもつ B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫

B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); BCR/ABL

t(v;11q23); MLL 再構成をもつ B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫

B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23); MLL Rearranged

t(12;21)(p13;q22); TEL/AML 1(ETV 6-RUNX 1) をもつ B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫

B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22); TEL/AML 1(ETV 6-RUNX 1)

高二倍性染色体異常をもつ B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫

B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy

低二倍性染色体異常をもつ B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫

B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy(hypodiploid ALL)

t(5;14)(q31;q32); IL 3; IGH をもつ B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫

B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31;q32); IL 3; IGH

t(1;19)(Q23;P13.3); E 2 A-PBX 1(TCF 3/PBX 1) をもつ B 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫

B Lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(Q23;P13.3); E 2 A-PBX 1(TCF 3/PBX 1)

T 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫 T-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma

急性白血病、疑細胞系譜性 Acute leukaemias of ambiguous lineage

NK 細胞性リンパ芽球型白血病リンパ腫 NK-cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma

他の骨髄球系関連前駆型腫瘍 Other myeloid related precursor neoplasms

芽球型形質細胞様樹状細胞腫瘍 Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

成熟 B 細胞腫瘍 MATURE B-CELL NEOPLASMS

慢性リンパ性白血病/小細胞性リンパ Chronic lymphocytic leukemia(CLL)/Small lymphocytic lymphoma

B 細胞前リンパ球性白血病 B-cell polymphocytic leukaemia

脾 B 細胞辺縁帯リンパ腫 Splenic B-cell marginal zone lymphoma

有毛細胞白血病 Hairy cell leukaemia

脾リンパ腫/白血病、分類不能型 Splenic lymphoma/leukaemia, unclassifiable

びまん性赤脾腫 B 小細胞リンパ腫 Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma

有毛細胞白血病亜型 Hairy cell leukaemia-variant(HCL-v)

リンパ形質細胞性リンパ腫 Lymphoplasmacytic lymphoma

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 Waldenström macroglobulinemia

重鎖病 Heavy chain diseases

 α 重鎖病 Alpha heavy chain disease γ 重鎖病 Gamma heavy chain disease μ 重鎖病 Mu heavy chain disease

形質細胞腫瘍 Plasma cell neoplasms

意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 Monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS)

形質細胞骨髄腫 Plasma cell myeloma

骨孤立性形質細胞腫 Solitary plasmacytoma of bone

骨外性形質細胞腫 Extramedullary plasmacytoma

単クローン性免疫グロブリン沈着病 Monoclonal immunoglobulin deposition diseases

原発性アミロイドーシス Primary Amyloidosis

単クローン性軽鎖・重鎖沈着病

Monoclonal immunoglobulin deposition diseases : Monoclonal light and heavy chain deposition diseases

POEMS 症候群(骨硬化型骨髄腫)

Monoclonal immunoglobulin deposition diseases : POEMS syndrome(Osteosclerotic myeloma)

節外性粘膜関連リンパ組織型辺縁帯 B 細胞リンパ腫(MALT リンパ腫)

Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue(MALT lymphoma)

節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 Nodal marginal zone B-cell lymphoma

小児性節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 Pediatric nodal marginal zone B-cell lymphoma

濾胞性リンパ腫 Follicular lymphoma

小児性濾胞性リンパ腫 Pediatric follicular lymphoma

皮膚原発濾胞中心リンパ腫 Primary cutaneous follicle centre lymphoma

マンツル細胞リンパ腫 Mantle cell lymphoma

びまん性 B 大細胞リンパ腫、非特定型 Diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL),NOS

T 細胞/組織球豊富型 B 大細胞リンパ腫 T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma

中枢神経原発びまん性 B 大細胞リンパ腫 Primary DLBCL of the CNS

皮膚原発びまん性 B 大細胞リンパ腫、下肢型 Primary cutaneous DLBCL, leg type

老人性 EBV 陽性びまん性 B 大細胞リンパ腫 EBV positive DLBCL of the elderly

慢性炎症に伴うびまん性 B 大細胞リンパ腫 DLBCL associated with chronic inflammation

リンパ腫様肉芽腫症 Lymphomatoid granulomatosis

前縦隔(胸腺)原発 B 大細胞リンパ腫 Primary mediastinal(thymic)large B-cell lymphoma

血管内 B 大細胞リンパ腫 Intravascular large B-cell lymphoma*

ALK 陽性びまん性 B 大細胞リンパ腫 ALK positive DLBCL *

形質芽細胞性リンパ腫 Plasmablastic lymphoma *

HHV 8 関連キャッスルマン病に発生する B 大細胞リンパ腫

Large B-cell lymphoma arising in HHV 8-associated multicentric Castleman disease

浸出液原発リンパ腫 Primary effusion lymphoma

バーキットリンパ腫 Burkitt Lymphoma

B 細胞リンパ腫、分類不能型、びまん性 B 大細胞リンパ腫とバーキットリンパ腫の中間型

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma

B 細胞リンパ腫、分類不能型、びまん性 B 大細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫の中間型 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

*These were considered subtypes/variants of DLBCL in the 2001 WHO Classification

成熟 T 細胞および NK 細胞腫瘍 MATURE T-CELL AND NK-CELL NEOPLASMS

T 細胞前リンパ球性白血病 T-cell prolymphocytic leukemia

T 細胞大顆粒リンパ球性白血病 T-cell large granular lymphocytic leukaemia

NK 細胞慢性リンパ増殖異常症 Chronic lymphoproliferative disorders of NK-cell

劇症型 NK 細胞性白血病/リンパ腫 Aggressive NK/T cell leukemia/lymphoma

小児期全身性 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖異常症 T-Systemic EBV positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood

種痘様水疱症類似リンパ腫 Hydroa vacciniforme-like lymphoma

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 Adult T-cell leukemia/lymphoma

節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型 Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

腸症型 T 細胞リンパ腫 Enteropathy-associated T-cell lymphoma

肝脾 T 細胞リンパ腫 Hepatosplenic T-cell lymphoma

皮下蜂窩織炎様 T 細胞リンパ腫 Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

菌状息肉腫 *Mycosis Fungoides*

セザリー症候群 *Sézary Syndrome*

皮膚原発 CD 30 陽性 T 細胞性リンパ増殖異常症 *Primary cutaneous CD 30 positive T-cell lymphoproliferative disorders*

リンパ腫様丘疹症 *Lymphomatoid papulosis*

皮膚原発未分化大細胞リンパ腫 *Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*

皮膚原発 $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫 *Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma*

皮膚原発 CD 8 陽性劇症型表皮向性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫

Primary cutaneous CD 8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma

皮膚原発 CD 4 陽性小/中 T 細胞リンパ腫 *Primary CD 4 positive cutaneous small/medium T-cell lymphoma*

末梢性 T 細胞リンパ腫、非特定型 *Peripheral T-cell lymphoma, NOS*

血管免疫芽球型リンパ腫 *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma*

未分化大細胞リンパ腫、ALK 陽性 *Anaplastic large cell lymphoma(ALCL), ALK positive*

未分化大細胞リンパ腫、ALK 陰性 *Anaplastic large cell lymphoma(ALCL), ALK negative*

ホジキンリンパ腫 *HODGKIN LYMPHOMA*

結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫 *Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*

古典的ホジキンリンパ腫 *Classical Hodgkin lymphoma*

結節硬化型ホジキンリンパ腫 *Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma*

リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫 *Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma*

混合型古典的ホジキンリンパ腫 *Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma*

リンパ球減少型古典的ホジキンリンパ腫 *Lymphocyte depleted classical Hodgkin lymphoma*

免疫不全関連リンパ増殖異常症 *IMMUNODEFICIENCY ASSOCIATED LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS*

原発性免疫異常症関連リンパ増殖病 *Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders*

HIV 感染関連リンパ腫 *Lymphomas associated with HIV infection*

移植後リンパ増殖異常症 *Post-transplant lymphoproliferative disorders(PTLD)*

Plasmacytic hyperplasia(PH)and infectious-mmonucleosis-like PTLD

Polymorphic PTLD

Monomorphic PTLD

Monomorphic B-cell PTLD

Monomorphic T/NK-cell PTLD

Classical Hodgkin lymphoma(HL)type PTLD

他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症 *Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders*

組織球および樹状細胞腫瘍 *HISTIOCYTIC AND DENDRITIC CELL NEOPLASMS*

組織球性肉腫 *Histiocytic sarcoma*

ランゲルハンス細胞由来腫瘍 *Tumours derived from Langerhans cells*

ランゲルハンス細胞組織球症 *Langerhans cell histiocytosis*

ランゲルハンス細胞肉腫 *Langerhans cell sarcoma*

指状嵌入細胞肉腫 *Interdigitating dendritic cell sarcoma*

濾胞樹状細胞肉腫 *Follicular dendritic cell sarcoma*

線維芽細胞性細胞網細胞腫瘍 *Fibroblastic reticulum cell tumor*

未定の樹状細胞腫瘍 *Indeterminate dendritic cell tumor*

播種性若年性黄色肉芽腫症 *Disseminated juvenile xanthogranuloma*

The italicized histologic types are provisional entities, for which the WHO Working Group felt there was insufficient evidence to recognize as distinct diseases at this time.



図3 NIH シンポジウム Epstein-Barr virus Lymphoproliferative Disease in Non-immunosuppressed Hosts, 2008年9月8日～9日、参加者の記念写真

判に耐えられるかは、編集会議参加者の興味を持つところであった。5年から15年とのさまざまな意見があった。ただし明記されるべきは、新たな分類の改訂・策定に際して常に問題となるのは、新たな疾病観の創出と説得に足る臨床研究である。今まさに、それらに向けての我々の努力の如何が問われるものと思われる。

稿を終えるに当たり、WHO International Agency for Research on Cancer (IARC) を代表して第4版編集会議全体の host をされた日本人

Hiroko Ohgaki 博士、常に参加者全員へ一方ならぬご配慮をいただいたことに、この場を借りて深く感謝したい。また、Lyon 編集会議での会場が IARC 内の高松宮妃記念ホール、笹川ルームであったことに敬意を表するものである。

〔文 献〕

- 1) Jaffe ES, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press ; 2001.
- 2) Yoshino T, Miyake K, Ichimura K, et al. Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 688.
- 3) Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 16.
- 4) Shimoyama Y, Oyama T, Asano N, et al. Senile Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: a mini review. *J Clin Exp Hematopathol* 2006 ; 46 : 1.
- 5) Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res*. 2007 ; 13 : 5124.
- 6) Shimoyama Y, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. *Cancer Sci*. 2008 ; 99 : 1085.
- 7) Asano N, Yamamoto K, Tamaru JI, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: comparison with EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood*. 2008 Dec 15. [Epub ahead of print]
- 8) Ohshima K, Kimura H, Yoshino T, et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD. *Pathol Int*. 2008 ; 58 : 209.