

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790279

研究課題名(和文)

難治性ホジキンリンパ腫の臨床病理学的解析

研究課題名(英文) The clinicopathological analysis of refractory classical Hodgkin lymphoma

研究代表者

浅野 直子 (ASANO NAOKO)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：90467192

研究成果の概要(和文)：

ホジキンリンパ腫(CHL)は化学療法に奏功し、高い完全寛解率を示すことで知られるが、難治性症例は存在する。本研究の目的は以下の難治性ホジキンリンパ腫の臨床病理学的特徴を明らかにすることであった。①細胞傷害性分子(CM)陽性 CHL は、CM 陰性 CHL と比較し有意に予後不良を示した。②EBV 陰性例と比較し予後不良との報告がある EBV 陽性 CHL は、高齢発症例が多く、CD20 陽性例が多い特徴を示した。その点からも加齢性 EBV 関連リンパ増殖異常症との鑑別を要する。③高齢発症 CHL、特に結節硬化型ホジキンリンパ腫(NSCHL)は、若年発症 NSCHL と比較し予後不良を示した。

研究成果の概要(英文)：

Classical Hodgkin lymphoma (CHL) is characterized by Hodgkin and Reed Sternberg (H-RS) cells, which are of B-cell origin in many cases. Rare cases show the unusual phenotypic features, including cytotoxic molecule(CM)-positive. Here, we document the clinicopathologic profiles of 32 patients with CM-positive CHL (20 men and 12 women; median age 50 years, range 19 to 81 years). H-RS cells of CM-positive CHL patients had a prototypic immunophenotype of CD15<sup>+</sup> CD30<sup>+</sup> CD45RO<sup>-</sup> fascin<sup>+</sup>, with infrequent T-cell marker positivity and positivity for Epstein-Barr virus in 38% of cases. All patients were negative for Pax5. In comparison with CM-positive nodal peripheral T-cell lymphomas of not otherwise specified type (PTCL-N), CM-positive CHL cases had relatively mild clinical symptoms similar to CM-negative CHL. Regarding prognosis, the survival curve of CM-positive CHL was worse than that of CM-negative CHL ( $P = .0003$ ) and better than that of CM-positive PTCL-N ( $P = .002$ ). CM-positive CHL is characterized by an unfavorable prognosis, even if its clinicopathological features are within the boundaries of CHL. CHL is divided into four histological subgroups, nodular sclerosis (NSCHL), mixed cellularity (MCCHL), lymphocyte-rich, and lymphocyte depletion. While NSCHL in young adults is characterized by a mediastinal mass and good prognosis, the clinicopathological characteristics of NSCHL in the elderly (NSCHL-e) remain uncertain. To better characterize NSCHL-e, we compared the clinicopathological profiles of 84 NSCHL-e patients (>50 y.o.) with 237 NSCHL-y patients (<50 y.o.). NSCHL-e is characterized by an unfavorable prognosis and different clinicopathological features when compared to NSCHL-y, which is considered as typical NSCHL. Some of NSCHL-e cases had atypical phenotypic HRS cells, namely CD20-positive, CM-positive, and EBV-positive ones. The prognosis of NSCHL-e was poorer than that of NSCHL-y ( $P < 0.001$ ).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：ホジキンリンパ腫・臨床病理学的検討・治療抵抗性・EBV・細胞障害性分子・高齢者

1. 研究開始当初の背景

ホジキンリンパ腫(CHL)は、単核および多核の巨細胞を示した腫瘍細胞が反応性細胞を背景に出現することを特徴とし、その特異な形態を示す腫瘍細胞は濾胞中心 B 細胞由来であるとされている。また欧米データによると化学療法に奏功し高い完全貫解率を示すことで知られるが、標準治療法に対し治療反応性の悪いものは存在し、その例として T マーカー陽性のホジキンリンパ腫、また EBV 陽性ホジキンリンパ腫の存在が挙げられる。難治性ホジキンリンパ腫の本態を知ることが、今後の治療法の選択を考える上で必要であり、また本邦のホジキンリンパ腫を解明することにつながると考える。

2. 研究の目的

本研究の目的は、標準治療抵抗性を示すホジキンリンパ腫の臨床病理学的解明にある。まず、(1) 細胞傷害性分子陽性のホジキンリンパ腫と診断された 32 例に関し、その臨床病理学的特徴をまとめ、(2) 難治性と報告のある EBV 陽性ホジキンリンパ腫について、臨床病理学的解析を行う。また (3) 難治性ホジキンリンパ腫の一つである、高齢者例に関する特徴を臨床病理学的に探索する。

3. 研究の方法

(1) 細胞傷害性分子陽性ホジキンリンパ腫症例 32 例を対象症例とし、ホルマリン固定パラフィン切片での組織学的評価を行った。また同パラフィン切片での免疫染色を施行し、その評価を行った。またこれらの症例の臨床的特徴を細胞傷害性分子陰性ホジキンリンパ腫との比較検討を行った。その統計学的解析に関しては、STATA ver.10.0 を使用し、 $\chi^2$  乗検定、Mann-Whitney U 検定にて 2 群比較、また予後解析に関しては

Kaplan-Meier 法を用い、log rank 検定を施行した。

(2) EBV 陽性ホジキンリンパ腫と加齢性 EBV 陽性 DLBCL の症例に対し、臨床的特徴および病理組織学的特徴を比較検討し、予後解析を施行した。

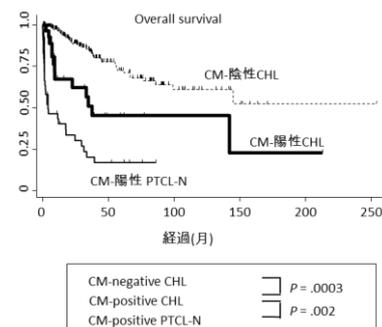
(3) 高齢者発症結節硬化型ホジキンリンパ腫に関して、若年発症例との臨床病理学的に比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) 細胞傷害性分子陽性ホジキンリンパ腫 (CM 陽性 CHL) についての臨床病理学的検討

CM 陽性 CHL は CM 陰性 CHL と比較し、病理形態学的にはほとんど相違を認めないもの、PAX5 という B 細胞マーカー (本来 CHL では陽性となる) が陰性になるなど、B 細胞由来の確証を得られないものであり、また臨床的に CM 陰性 CHL と比較し有意に予後不良を示した。(図 1)

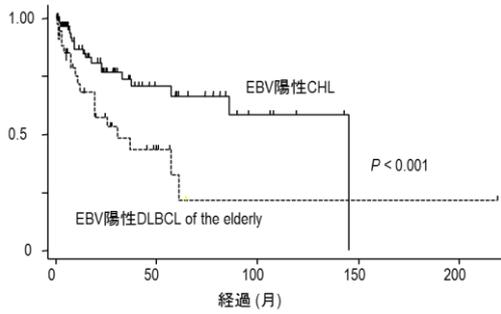
図 1



(2) EBV 陽性ホジキンリンパ腫 (EBV 陽性 CHL) についての臨床病理学的検討

EBV 陽性 CHL は EBV 陽性 DLBCL of the elderly と形態学的に類似性を認めるが、CD20 の染色パターンが異なり、また予後解析より EBV 陽性ホジキンリンパ腫は EBV 陽性 DLBCL of the elderly よりも予後良好であることが分かった。(図 2)

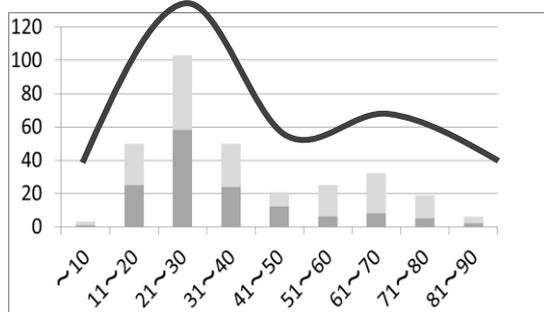
図 2



(3) 高齢発症結節硬化型ホジキンリンパ腫についての臨床病理学的検討

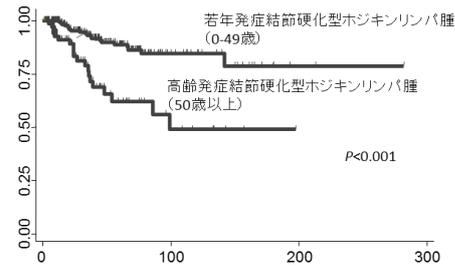
結節硬化型ホジキンリンパ腫は、若年者に多く認められ、治療反応性の高いものである。特に欧米諸国ではこの亜型のホジキンリンパ腫が主体を占める。本邦のホジキンリンパ腫 743 例中、結節硬化型ホジキンリンパ腫 321 例の年齢分布を調べたところ、若年発症例と少数の高齢者発症例の 2 峰性を示した。(図 3)

図 3



若年発症例 (50 歳未満) と高齢発症例 (50 歳以上) を予後比較すると、高齢発症例は明らかに予後不良を示した。(図 4)

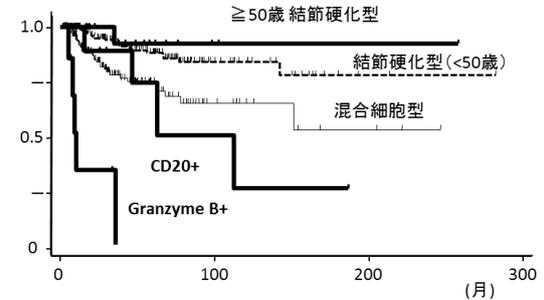
図 4



しかし、高齢発症結節硬化型ホジキンリンパ腫症例から、CD20 陽性例、細胞障害性分子陽性例を除外すると、若年発症結節硬化型ホジキンリンパ腫と同様に予後良好を示した。(図 5)

つまり、高齢発症結節硬化型ホジキンリンパ腫は、さまざまな予後不良因子を含んだ症例が含まれるため、予後が悪いことが判明した。

図 5



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1 Kiniwa Y, Ide Y, Fukushima M, Asano N, Saida T. A case of systemic anaplastic large cell lymphoma with 'Hodgkin-like' appearance and skin involvement mimicking lymphomatoid papulosis. J Cutan Pathol. 2011 Jan;38(1):38-42 (査読あり)

2 Asano N, Suzuki R, Ohshima K, Kagami Y, Ishida F, et al. Linkage of expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma Int J Hematol. 2010 91(3):426-35. (査読あり)

3 Asano N, Yamamoto K, Tamaru J, Oyama T, Ishida F, et al. Age-related Epstein-Barr virus (EBV)-associated B-cell lymphoproliferative

disorders: comparison with EBV-positive classic Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Blood*. 2009. 19; 113(12):2629-2636. (査読あり)

4 Shimoyama Y, Asano N, Kojima M, Morishima S, Yamamoto K, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders: diagnostic approach to a newly recognized clinicopathological entity. *Pathol Int*. 2009 59(12):835-843. (査読あり)

[学会発表] (計9件)

1 浅野直子 Clinicopathological features of nodular sclerosis-type classical Hodgkin lymphoma in the elderly アメリカ血液学会 (ASH) 2010年12月5日 オーランド

2 浅野直子 Nodular Sclerosis type classical Hodgkin lymphoma in the elderly 国際ホジキンシンポジウム (ISHL) 2010年10月24日 ケルン

3 浅野直子 高齢者発症結節硬化型ホジキンリンパ腫の臨床病理学的検討 日本血液学会総会(プレナリー)2010年9月25日 横浜

4 浅野直子 EBV-positive DLBCL of the elderly; comparison with EBV+CHL 日本病理学会総会(学術奨励賞受賞)2010年4月29日 東京

5 浅野直子 EBV-positive DLBCL of the elderly; comparison with EBV+CHL 2010 Malignant lymphoma Academy 2010年3月13日 東京

6 浅野直子 Cytotoxic molecule positive classical Hodgkin lymphoma アメリカ血液学会 (ASH) 2009年12月5日 ニューオーリンズ

7 浅野直子 Cytotoxic molecule positive classical Hodgkin lymphoma 第10回日韓リンパ網内系ワークショップ 2009年10月30日 福島

8 浅野直子 Hodgkin lymphoma & gray zone lymphoma 日本リンパ網内系学会 2009年7月11日 淡路

9 浅野直子 ホジキンリンパ腫 EBV発現とその関連疾患 第97回日本病理学会総会 2008年5月16日 金沢

[図書] (計1件)

1. WHO血液腫瘍分類~WHO分類2008をうまく活用するために~ 直江知樹、中村栄男等編 医薬ジャーナル

浅野直子 EBV-positive DLBCL of the elderly (p385-388), 浅野直子 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and CHL (p427-428), 浅野直子 Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative (p508-510), 浅野直子 Classical Hodgkin lymphoma (p521-528)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅野 直子 (ASANO NAOKO)  
名古屋大学医学部附属病院・病院助教  
研究者番号: 90467192

(2) 研究分担者 なし  
( )

研究者番号:

(3) 連携研究者 なし  
( )

研究者番号: