

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590344

研究課題名（和文） EBV関連リンパ増殖異常症の新分類画定を目指した  
臨床病理学的、生物学的研究研究課題名（英文） Clinicopathologic and biologic study oriented for the new  
classification of EBV-associated lymphoproliferative disorder

研究代表者

中村 栄男（NAKAMURA SHIGEO）

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80180363

研究成果の概要：加齢性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖異常症は、本邦より我々が世界に初めて発信した疾患概念である。世界に類例なき高齢化に向かいつつある本邦において、初めて認識が可能であった疾患である。2008 年 9 月に公刊された WHO 分類第 4 版に正式な項目として掲載された。本疾患の正式掲載以降、欧米でも同様の疾患の報告とともに、加齢に伴う免疫機能の低下の関与とその臨床病理学的重要性が急速に指摘されつつある。当該期間において、これら EBV 関連リンパ増殖症の免疫監視機構の解明を含む体系的な理解、新分類の画定、さらに新たな治療法、予防法の開発を目指して研究を遂行した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：病理学、癌、加齢

## 1. 研究開始当初の背景

本邦が急速に成熟型・高齢化社会に向かう中であって、成人あるいは高齢者に特有な悪性リンパ腫の特性の理解は必ずしも十二分なものではない。

## 2. 研究の目的

老人性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖異常症 (Am J Surg Pathol 2003;27:16) は、本邦より世界に初めて発信された概念である。世界に類例なき急速な高齢化に向かいつつある本邦において、初めて認識が可能な疾患であったとも云える。一方、その十二分な科学的な検討は未だと云わざるを得ず、その明確な認識に

基づく診断治療体系の構築は至近の問題と思われる。本疾患の提唱以降、欧米を中心としてEBV関連ホジキン病においても加齢に伴う免疫機能の低下の関与と重要性が急速に指摘されつつある。これら疾患群の体系的理解と新分類の画定を目指す。

### 3. 研究の方法

EBV関連リンパ増殖異常症の症例の集積を推し進めた。全国的な症例の分布、本邦における発生頻度など疫学的なデータの獲得も、併せて行った。短期間での症例の集積を計るために愛知県がんセンター、癌研究会癌研究所、福島医科大学、岡山大学、久留米大学との協力体制で遂行した。具体的に、加齢性EBV関連B細胞性リンパ増殖異常症200例、EBV関連ホジキン病200例など、全体で1,000例以上の症例の集積を図ることができた。これらの症例を対象として疫学、病理学、免疫学、ウイルス学など多面的な学際的解析研究を遂行した次第である。

### 4. 研究成果

老人性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症120症例の解析により、それらが70~80歳に発症のピークを有することを明らかにした。また、びまん性B大細胞リンパ腫(DLBCL)1800例との比較検討により、それらの中でEBV+腫瘍が占める相対頻度は50歳以降90歳代に至るまで直線的に増加することを明らかにした。90歳代のDLBCL患者の30%がEBV関連であったことが特記される。臨床的に、EBV関連腫瘍は、陰性例と比較して優位に予後不良因子が高く、また通常の化学療法がなされたにも拘わらず予後不良であることを明らかにした(Clin Cancer Res 2007)。さらに、ホジキンリンパ腫(HL)300例余との比較検討を進め、EBV+HLとは異なる独立した予後不良の疾患単位であることを明らかにした(Blood 2009)。これらの成果をもって、老人性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症は2008WHO分類にEBV+DLBCL of the elderlyの名称で執筆し掲載されるとともに、同疾患について2008年9月ワシントンDCのNIHにおいて招聘講演を行った。

### 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 13件)

①Asano N, Yamamoto K, Tamaru JI, Oyama T, Ishida F, Ohshima K, Yoshino T, Nakamura N, Mori S, Yoshie O, Shimoyama Y, Morishima Y, Kinoshita T, Nakamura S. Age-related

EBV-associated B-cell

lymphoproliferative disorders:

comparison with EBV-positive classical Hodgkin lymphoma in elderly patients.

Blood. 2008 Dec 15. 査読有

②Au WY, Weisenburger DD,

Intratumoral T, Nakamura S, Kim WS, Sng I, Vose J, Armitage JO, Liang R.

Clinical differences between nasal and extranasal NK/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project.

Blood. 2008 Nov 24. 査読有

③Kawakami K, Miyanishi S, Nakano Y,

Mitani H, Nakao M, Murata T, Baba Y,

Nakamura S. Post-transplant plasmacytoma

without Epstein-Barr virus infection

occurring rapidly after unrelated

allogeneic bone marrow transplantation.

Int J Hematol. 2008 Nov 27. 査読有

④Kojima M, Shimizu K, Ikota H, Ohno Y,

Motoori T, Itoh H, Masawa N, Nakamura S.

"Follicular Variant" of Hyaline-vascular Type of Castleman's Disease :

Histopathological and

Immunohistochemical Study of 11 Cases. J

Clin Exp Hematop. 2008 Nov;48(2):39-45.

査読有

⑤Tobinai K, Watanabe T, Ogura M,

Morishima Y, Hotta T, Ishizawa K, Itoh

K, Okamoto SI, Taniwaki M, Tsukamoto N,

Okumura H, Terauchi T, Nawano S,

Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S,

Mori S, Ohashi Y, Hayashi M, Endo K.

Japanese phase II study of (90)Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2008 Oct 24. 査読有

⑥ Suzuki N, Katsusihma H, Takeuchi K, Nakamura S, Ishizawa K, Ishii S, Moriya T, DeCoteau JF, Miura I, Ichinohasama R. Cytogenetic abnormality 46,XX,add(21)(q11.2) in a patient with follicular dendritic cell sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 Oct;186(1):54-7. 査読有

⑦ Yamaguchi M, Nakamura N, Suzuki R, Kagami Y, Okamoto M, Ichinohasama R, Yoshino T, Suzumiya J, Murase T, Miura I, Ohshima K, Nishikori M, Tamaru JI, Taniwaki M, Hirano M, Morishima Y, Ueda R, Shiku H, Nakamura S. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica.* 2008 Aug;93(8):1195-202. 査読有

⑧ Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, Niitsu N, Kosugi H, Tsukamoto N, Miwa H, Asaoku H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1;26(19):3189-95. 査読有

⑨ Takahashi E, Asano N, Li C, Tanaka T, Shimada K, Shimada S, Yoshino T, Kojima M, Hara K, Eimoto T, Nakamura S. Nodal T/NK-cell lymphoma of nasal type: a clinicopathological study of six cases. *Histopathology.* 2008 Apr;52(5):585-96. 査読有

⑩ Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, Murase T, Pileri SA, Doglioni C, Zucca E, Cavalli F, Nakamura S. Definition, Diagnosis, and Management of Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Proposals and Perspectives From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3168-73. 査読有

⑪ Nakamura S, Murase T, Kinoshita T. Intravascular large B-cell lymphoma: the heterogeneous clinical manifestations of its classical and hemophagocytosis-related forms. *Haematologica.* 2007 Apr;92(4):434-6. 査読有

⑫ Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru JI, Kojima M, Miura I, Mori N, Yoshino T, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 2007 Jan 15;109(2):478-85. 査読有

⑬ Asano N, Suzuki R, Matsuo K, Kagami Y, Ishida F, Tamaru JI, Jin GS, Sato Y,

Shimoyama Y, Yoshino T, Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule expression is predictive of prognosis in Hodgkin's-like anaplastic large cell lymphoma. *Histopathology*. 2007 May;50(6):705-15. Erratum in: *Histopathology*. 2007 Jun;50(7):962. 査読有

[図書] (計 4 件)

①Isaacson PG, Chott A, Nakamura S, Müller-Hermelink HK, Harris NL, Swerdlow SH. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). Swedlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARS Press, Lyon, pp214-217, 2008

②Nakamura S, Jaffe ES, Swerdlow SH. EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. Swedlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARS Press, Lyon, pp243-244, 2008

③Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. Swedlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARS Press, Lyon, pp252-253, 2008

④Pileri SA, Ralfkiaer E, Weisenburger DD, Nakamura S, Sng I, Nakamura S, Müller-Hermelink HK, Jaffe ES. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. Swedlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARS Press, Lyon, pp306-308, 2008

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 栄男 (NAKAMURA SHIGEO)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 80180363