

2017年 悪性リンパ腫 WHO分類改訂のポイント

Vol. **4**

WHO分類改訂第4版(2017)で
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を読み解く



執筆

中村 直哉先生

東海大学医学部基盤診療学系病理診断学

WHO 2017はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell lymphoma:DLBCL)をどのように扱っているか、私見を交えながら解説する。

WHO 2017の概要

血液・リンパ球系腫瘍WHO分類改訂第4版(2017)が第4版以来9年ぶりに発刊された。その概要は2016年既にBlood誌上に掲載されていたが、前回の439ページから585ページに随分と増えた。加えられた内容の大半は分子病態に関する記述である。なお、WHO分類は各臓器別第4版が出揃うのを待つために、今回の血液・リンパ球系新分類を第5版とせず、改訂第4版(revised 4th edition+)としたようである。

改訂第4版は、リンパ腫を形態と免疫形質で診断する、もしくは病変分布などの臨床情報も加えて総合的に診断するという、これまでのリンパ腫診断の枠組みを超えて、遺伝子検索を必須とする複数の疾患単位を加えた。High grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements(以下、Double/triple hit lymphoma)は、染色体分析法/染色体分析用カルノア固定細胞浮遊液を用いたFISH法がなされなければ、病理組織切片でFISH法を行う必要がある。リンパ腫診断のパラダイムシフトの始まりであり、このような疾患単位が改訂のたびに増えるのかもしれない。

本稿ではいわゆるDLBCLを取り上げるが、WHO分類にDLBCLという疾患単位はない。「大型B細胞からなるリンパ腫」という大きな枠組みの詳細を解説することになる。これまで、DLBCLとパーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma:BL)、DLBCLとBLの中間型リンパ腫を、いわゆる高悪性度B細胞リンパ腫(High grade B-cell lymphoma)としてまとめていたが、今回の改訂で「高悪性度B細胞リンパ腫」は大型B細胞からなるリンパ腫に含まれる一つの疾患単位を意味するようになった。またBLは「大型B細胞からなるリンパ腫」と別枠になる。

表1「大型B細胞からなるリンパ腫」は、

- ①DLBCL,NOS
- ②これまでDLBCLの特殊型や準疾患単位と称されていたものを含めた13疾患単位
- ③Double/triple hit lymphomaを含む高悪性度B細胞リンパ腫
- ④DLBCLと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 classic Hodgkin lymphoma)を含む分類不能B細胞リンパ腫(B-cell lymphoma, unclassifiable)

からなる。②③④にあてはまらない「大型B細胞からなるリンパ腫」を①DLBCL,NOSとすることになる。今回②として新たに加わったものに *IRF4/MUM1* 再構成大型B細胞リンパ腫(Large B-cell lymphoma with *IRF4/MUM1* rearrangements)があり、名称を変えたものはEBV陽性DLBCL非特異型(EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, nos)、HHV8陽性DLBCL(HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma)になる。そのほかに大きな変更はない。各項目とも遺伝子学的な描写が格段に増えており、copy number changeやrecurrent mutationの具体的な記載がなされている。今回の改訂で最もわかりづらいのは、高悪性度B細胞リンパ腫にdouble/triple hit lymphomaと高悪性度B細胞リンパ腫非特異型があることであろう(後述)。

表1 大型B細胞からなるリンパ腫

① びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 非特異型	
形態変化	中心芽球 免疫芽球 アナプラステック、他
分子垂型	胚中心B細胞型 活性化B細胞型
② 大型B細胞からなるリンパ腫、その他	
T細胞/組織球豊富型大型B細胞リンパ腫	
中枢神経系原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	
皮膚原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫下肢型	
EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫非特異型	(名称変更)
慢性炎症関連びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	
リンパ腫様肉芽腫症	
IRF4/MUM1再構成大型B細胞リンパ腫	(新規採用)
縦隔原発大型B細胞リンパ腫	
血管内大型B細胞リンパ腫	
ALK陽性大型B細胞リンパ腫	
形質芽細胞性リンパ腫	
HHV8陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	(暫定採用)
原発性腔水リンパ腫	
③ 高悪性度B細胞リンパ腫	
MYC再構成とBCL2・BCL6再構成をもつ高悪性度B細胞リンパ腫	
高悪性度B細胞リンパ腫非特異型	
④ 分類不能B細胞リンパ腫	
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的Hodgkinリンパ腫の中間型	

DLBCLの診断は

DLBCLは組織学的にびまん性増生を示す大型B細胞からなる腫瘍を意味するが、①DLBCL, NOSは「大型B細胞からなるリンパ腫」に含まれる疾患単位を除外したDLBCLである。厳密に扱えば、これは非常に難しい。例えばDLBCLに相当するような症例をみたら、全例、EBER RNA *in situ* hybridizationでEBV陽性DLBCL非特異型等を鑑別する必要があるし、*MYC*, *BCL6*, *BCL2*のFISHを行って、Double/triple hit lymphomaを抽出して除外しなければならない。EBERは全例に施行することが推奨されるがFISHは無理である。

現実的にはこれまで通り、びまん性に増生する大型リンパ球が免疫組織化学でCD20陽性かつKi-67が高値の場合、DLBCLとしておくことになるだろう。DLBCLと暫定診断した症例は血液内科的な全身検索ののち、②③④に合致しないか確認する。特に節外性リンパ腫の場合、②に含まれるものにあてはまらないか注意が必要である。

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫非特異型(Diffuse large B-cell lymphoma, NOS)の詳細

1) 形態的亜分類

形態の記載の比率は徐々に小さくなってきた。正常マクロファージの核と同等ないしそれ以上、または正常リンパ球の2倍以上の大きさのリンパ球からなり、形態変化(morphological variation)として、水泡状クロマチンと複数の核小体を有する中心芽球を主体とする中心芽球(centroblastic, 70-80%)、類円形もしくはやや紡錘形の核に中心性核小体を有する免疫芽球(immunoblastic, 5-10%)、細胞の多形性、特にHodgkin/Reed-Sternberg細胞に類似したような特に大きな細胞を含むもの(anaplastic, 10%)がある。まれに紡錘形細胞や印環細胞、分葉核を持つ細胞の形態を示す。

2) 分子生物学的亜分類(molecular subtypes)

DLBCLの細胞起源(cell-of-origin, COO、もしくはpostulated normal counterpart)を遺伝子変化による亜分類で説明する。2000年にAlizadehらにより遺伝子発現プロファイリング(Gene expression profiling)による分子生物学的亜分類が提唱され、DLBCLを胚中心B細胞(germinal center B-cell: GCB)と活性化B細胞(activated B-cell: ABC)に分け、ABCが予後不良であることが示された。DLBCLを「腫瘍が発生したと想定される正常細胞の分化段階」との類似性から亜分類したものであり、さらにそのサブタイプによって腫瘍発生機構が異なることが知られるようになった。GCBは胚中心内で発現し細胞の分化を制御するような分子が高発現し、エピジェネティクスに関連する遺伝子異常がある一方、ABCではNF- κ Bの活性化に関わる分子の高発現があり、NF- κ Bを下流にもつ分子に遺伝子異常がある。ただし、遺伝子発現プロファイリングでは縦隔原発大型B細胞性リンパ腫(Primary Mediastinal large B-cell lymphoma: PMBL)を含む第3群も存在する。

遺伝子発現プロファイリングを診断時に行うことは困難なので、最近ではホルマリン固定パラフィン標本からRNAを抽出し、20種類の遺伝子発現をみることでDLBCLの細胞起源をみる方法(Nanostring法によるLymph2Cx assay)が提唱され、オリジナルの結果とほぼ一致することが報告された(Scottら2014)。このような方法を特にDigital expression profiling (DEP)という。Digital expression profilingはGCB、ABC、unclassifiedの3群に分けることができ、病理検体で分子生物学的亜分類が可能になる画期的な方法である。予後の悪いABCに新規分子標的治療薬を用いる国際臨床試験が次々に始まっており(ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤(ibrutinib)など)、今後ABCのコンビネーション診断として後述する免疫組織化学的亜分類ではなく、Digital expression profilingが採用される可能性がある。

3) その他

前述の通り、DLBCL, NOSのゲノム異常は、GCBとABCに分けることを前提に論じられることが多くなった。さらにゲノムシーケンスの時代になり、DLBCLのゲノム異常が明らかにされた。これまでの遺伝子異常をまとめて、GCB、ABC、PMBLそれぞれについて、染色体、copy number alteration、recurrent mutation、pathway perturbation、clinical outcome(5年progression free survival)が記載されている。なお、R-CHOP治療世代においてもGCBが予後良好という報告が優勢である。

4) 免疫組織化学による亜分類はもう不要か

遺伝子発現プロファイリング (gene expression profiling: GEP) を用いたDLBCL亜分類が提唱された後、GEPと同様な結果を得ることを目的として、複数の単クローン抗体を用いた免疫組織化学による亜分類法が試みられてきた。図1のHans classifierは、3種類の抗体 (CD10, BCL6, MUM1) によるGCBとnon-GCB (=ABC) に分ける試みであり、その後発表された亜分類法よりGEPとの相同性は劣るものの、その簡便さから現在でも世界中で広く用いられている。この亜分類はGEPとの一致率は80%台であり、第3群を抽出できない。R-CHOP治療下におけるGCBとnon-GCBの予後は報告者により異なるが、筆者らはGCBの方が予後が良く、Hans classifierは有効であると報告している。

今後、DLBCLの亜分類に免疫組織化学とDigital expression profilingのどちらを用いるか、ABC DLBCLに対する新規薬剤使用の可否に関するコンパニオン診断法の選択にかかってくる。ABC DLBCLに対する臨床治験がNanostring法による遺伝子発現プロファイリングでABCを示すことが症例登録条件選択になっていたことは既に述べた。

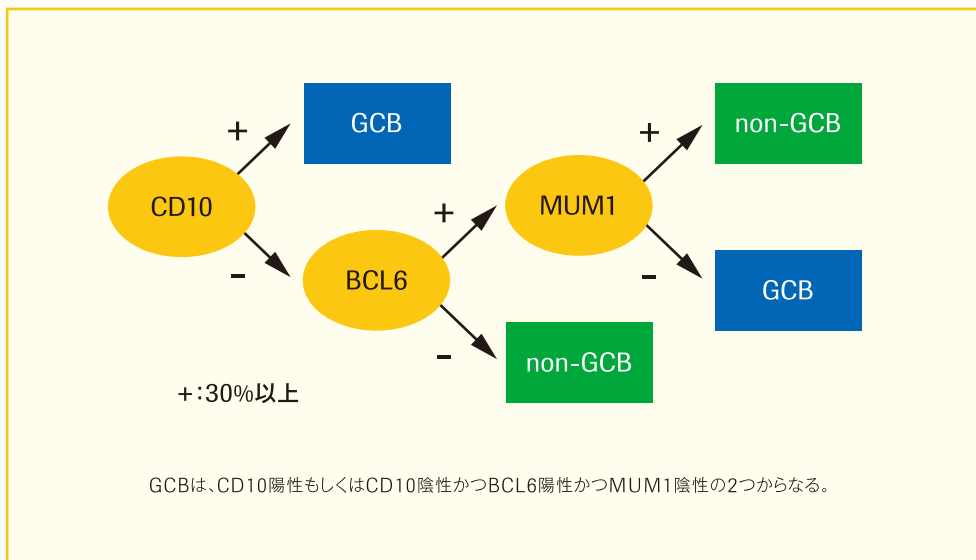


図1 免疫組織化学を用いたDLBCLの亜分類法 (Hans classifier)

Double expresser lymphomaとDouble hit lymphoma

パラフィン切片に使用可能なMYC遺伝子蛋白に対する単クローン抗体が開発され、BLにびまん性に強陽性を示すことから、DLBCLにも応用されるようになった。確かにMYC遺伝子転座を有するDLBCLはMYC蛋白を高発現し70-80%以上の細胞が陽性になる。ただし、MYC遺伝子転座のないDLBCLでも高発現することがある。逆に、MYC遺伝子転座がありながらMYC蛋白がよく染まらない症例も少数ながら存在する。

MYC遺伝子とBCL2遺伝子の両者に転座を示す予後不良なDouble hit lymphomaが知られるようになると、免疫組織化学診断に応用できるかどうか検討された。結論から述べると、MYC, BCL2の免疫組織化学は、MYC, BCL2遺伝子転座の代用検査法にはならない(≠surrogate marker)。MYC蛋白について70-80%あたりにカットオフ値を置くとMYC転座例の2-3倍のMYC非転座例を含み、カットオフ値未満にもMYC遺伝子転座例がある(Huら2013)。BCL2蛋白がびまん性強陽性群はGCB DLBCLではBCL2転座群に一致するが、non-GCBではBCL2遺伝子転座がなくともびまん性強陽性を示す例があるという(Tsuyamaら2017)。一方、免疫組織化学でMYC蛋白とBCL2蛋白を発現するDLBCLは予後不良であり、Double expresser lymphomaとよばれる。その多くはABC DLBCLになる。カットオフ値は報告により異なる。筆者はMYCとKi-67の判定は陽性・陰性では示さず、陽性細胞の比率を10-100%の数値で記載している。

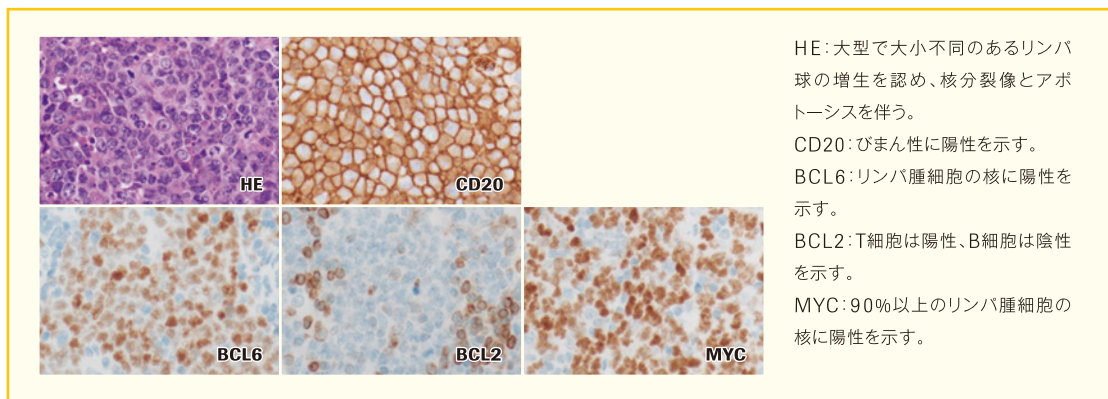


図2 Diffuse large B-cell lymphoma, NOS. MYC再構成例

大型B細胞からなるリンパ腫の疾患単位(Other lymphomas of large B cells)

これまでDLBCLのsubtypeだったり、entity(疾患単位)だったりしたものを13疾患単位として列記した。それぞれに特異な原因遺伝子もしくは免疫形質、臨床予後がある。このうち、問題になりやすいEBV陽性DLBCLを表2に病変分布とEBV statusから再掲した。DLBCL全例、もしくは少なくとも節外性DLBCLには必ずEBERを施行するべきであろう。新規採用としてIRF4/MUM1再構成大型B細胞リンパ腫、名称変更としてEBV陽性DLBCL非特異型とHHV8陽性大型B細胞リンパ腫をまずとりあげ、その他の亜型に簡単に触れる。

表2 EBV陽性大型B細胞からなるリンパ腫

疾患名	EBV陽性例の割合	節性	節外性
EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫非特異型	100%	○	○
慢性炎症関連びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	100%		○
リンパ腫様肉芽腫症	100%		○
形質芽細胞性リンパ腫	50%	○	○
HHV8陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	+/-	○	○
T細胞/組織球豊富型大型B細胞リンパ腫	-	○	
IRF4/MUM1再構成大型B細胞リンパ腫	-	○	○
中枢神経系原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	-		○
皮膚原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫下肢型	-		○
縦隔原発大型B細胞リンパ腫	-		○
血管内大型B細胞リンパ腫	-		○
ALK陽性大型B細胞リンパ腫	-	○	○
原発性腔水リンパ腫	-		○

【新規採用】

IRF4/MUM1再構成大型B細胞リンパ腫

provisionalであり、なぜ掲載する必要があるのか、よく理解できないリンパ腫である。診断にIRF4/MUM1遺伝子のFISHが必要になるため、研究室レベルの診断である。全年齢で、リンパ節もしくは扁桃に発生し、びまん性あるいは結節性に中型から大型のリンパ球が増生する。化学療法の応答はよいという。IRF4/MUM1遺伝子再構成は濾胞性リンパ腫小児型(Follicular lymphoma, pediatric type)との関連性が問われるが、異なるものとされる。

【名称変更】

EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫非特異型(EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS)

2007年、Oyamaらが日本人高齢男性で「Age related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorder(加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症)」として報告し、WHO第4版でprovisional entityとして、免疫不全やリンパ腫の既往がない50歳以上で、EBER陽性のDLBCL(EBV-positive DLBCL of the elderly)であった。最近、若年者にまれに発生することが報告されたために年齢制限がとれ、さらに節外性に発生する特定のEBV陽性DLBCLを除くものとして、NOSが付いた(表2)。EBV陽性DLBCL非特異型は、高齢者で予後不良、若年者では予後が悪くないことが特筆される。

診断は、パラフィン切片でEBER probeを用いたRNA *in situ* hybridizationによる。DLBCL全例にEBER染色を行うことを原則とするが、多少にかかわらず壊死を伴うDLBCLを見た場合は必須である(まれに壊死がないこともあるので注意する)。EBER probeを用いたISHは自動免疫染色装置によるキットが各社から市販されているため容易であるが、この検査法は保険収載されていないため、その経費は病院の持ち出しになる(患者さんに保険外検査として請求している病院もある)。免疫組織化学でLMP-1(latent membrane protein、EBV感染により発現する蛋白のひとつ)を同定することで代用することは可能であるが、EBV感染細胞が少ないと難しく、またEBER(+), LMP-1(-)例があるので注意する。

EBV陽性粘膜皮膚潰瘍(EBV-positive mucocutaneous ulcer)

準疾患単位として記載された。高齢者や免疫抑制状態(特に免疫抑制剤投与患者)にみられ、口腔を主とするほか、皮膚に境界明瞭な潰瘍病変を形成する。組織学的にEBV陽性DLBCLに類似し、多彩な細胞増生のなかにHodgkin/Reed-Sternberg細胞類似の大きな細胞が混入する。上記のEBV陽性DLBCL,NOSと異なり、自然縮小することが多く、予後も良好とされる。

HHV8陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

ほとんどがHIV陽性患者に発生する病態である。EBVの重感染を示すことがある。このリンパ腫に関連する病態として、HHV8陽性キャスルマン病が記載されている。

【その他、大きな変更のない大型B細胞リンパ腫】

T細胞/組織球豊富型大型B細胞リンパ腫(T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma:TCRBCL)

通常リンパ節がおかされる。EBV陰性。リンパ節全体が小型T細胞と組織球のびまん性増生で置換され、その中に大型B細胞が孤立性に認められる。B細胞は全体のおおよそ10%以下に限られることが重要である。通常CD5(-), CD10(-), CD15(-), CD20(+), CD30(-), BCL6(+), MUM1(+), EBER(-)である。CD30は陽性になることもある。EBER陽性例はEBV陽性DLBCLに含める(免疫不全関連リンパ増殖性疾患の可能性、メソトミセート等服用歴を尋ねてみるのもよい)。

このリンパ腫の問題点は、de novoに発生する例と結節性リンパ球優勢ホジキンリンパ腫(Nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma:NLPHL)から移行する例があり、後者ではNLPHLとの鑑別が必要になる。二つの組織像が混在するときに注意が必要で、通常、NLPHLは限局期、TCRBCLは進行期のことが多く全身のリンパ節が腫れていることが多い。

中枢神経系原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

初発時に脳内あるいは眼球にDLBCLと認めるリンパ腫である。EBV陰性。鞏丸に発生するDLBCL,NOSが中枢神経系(central nervous system:CNS)に再発しやすいことから、何らかの共通した免疫環境が示唆されている。HLA class I/II陰性例が多い。CD10が10%に陽性、BCL6とMUM1が高率に陽性になる。CD5は30%に陽性になる。EBERが陽性であればリンパ腫様肉芽腫症になる。BCL6遺伝子異常が多く、MYC遺伝子異常はまれ、BCL2遺伝子異常はないとされる。MYD88変異が多い。

リンパ腫様肉芽腫症(Lymphomatoid granulomatosis:LYG)

節外性EBV陽性DLBCLの1型である。これまでの経緯から、中枢神経系、肺、腎などに限られている。皮膚や咽喉頭からも報告例があるがEBV陰性なので、この疾患単位には含めないのがよさそうである。わかりづらいのは、例えば、肺の腫瘍で大型B細胞がびまん性に増生し、EBV陽性ならLYGもしくはEBV陽性DLBCL, NOSのどちらと記載すべきか。肺のEBV陽性DLBCLをLYGと称すると考えるとわかりやすいのだが、今回のWHO分類ではLYGは大型B細胞がシート状に増えないものと記載している。

皮膚原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫下肢型

悪性度の高い皮膚原発DLBCLである。下肢に発生することが多いため下肢型(leg type)とされるが全身どここの皮膚に発生してもよい。原発性皮膚胚中心細胞リンパ腫(primary cutaneous follicle center lymphoma)がリンパ節で言えば濾胞性リンパ腫とGCB DLBCLに相当する疾患単位であるのに対し、本亜型はGEPや免疫組織化学でリンパ節に発生するABC DLBCLと同様なものをさす。MYD88遺伝子異常が60%程度に認められる。BCL2の増幅や9p21.3に存在するCDKN2Aの欠失ないしメチル化を認める。

血管内大型B細胞リンパ腫(Intravascular large B-cell lymphoma:IVL)

毛細血管レベルの小さな血管に大型B細胞を認めるリンパ腫であり、通常リンパ節浸潤はない。骨髄、皮膚、肺、中枢神経系などの生検で病理診断する。臨床的に、中枢神経系や肺などが病変になるタイプ(classic form)と血球貪食症候群を伴い肝・脾・骨髄が病変になるタイプ(Asian variant)がある。いずれにも皮膚病変があり得る。皮膚生検では通常皮下脂肪組織の血管に認めるが、皮膚血管腫があると真皮浅層でも陽性になる。骨髄生検・クロットで血管(洞)内増生パターンはCD34で血管内皮を染色するとわかりやすい。リンパ腫細胞はnon-GCBが約80%を占め、CD5陽性例も多い。リンパ腫細胞の採取量が少ないので、遺伝子変化はあまり同定されていない。末梢血中の遺伝子断片からこの疾患を診断することが試みられている(Liquid biopsy)。

血球貪食症候群を伴う肝脾骨髄型のDLBCL,NOSとIVL,Asian variantは同じかどうか問題になる。骨髄で洞内増生パターンを認めるとIVL,Asian variantとすることが多いように思うが、骨髄生検と皮膚生検を同時に行うと、骨髄で認められなくても皮膚で血管内増生パターンを認めることを稀ならず経験する。かなりの部分がオーバーラップするだろう。

縦隔原発大型B細胞リンパ腫(primary mediastinal large B-cell lymphoma)

若年発症が多く、縦隔腫瘍を必ず認める。胸腺髄質B細胞に由来すると考えられる。CD20, CD79aなど汎B細胞マーカーは陽性だが、細胞表面免疫グロブリンは陰性である。病理診断に必要なクローは線維化とCD30陽性像になる。線維化は全体でも部分的でもかまわず、CD30も種々の程度に陽性になる。GEPはDLBCLよりもむしろホジキンリンパ腫に近い。結節硬化型ホジキンリンパ腫(Nodular sclerosis classical Hodgkin Lymphoma)と鑑別が必要になることがあり、中間型リンパ腫で後述する。

原発性腔水リンパ腫(Primary effusion lymphoma:PEL)

WHO分類上は心嚢液もしくは胸水、腹水中に増生し、腫瘤形成のないことに加えて、Human herpes virus 8(HHV8)陽性になるリンパ腫に限られる。本邦からよく報告されているHHV8陰性例はこの疾患単位に含まれないことになるので、依然「PEL-like lymphoma」である。HHV8陽性PELは通常HIVキャリアに発生し、EBVに感染していることも多い。

ALK陽性大型B細胞リンパ腫(ALK-positive large B-cell lymphoma)

大型B細胞リンパ腫の1%未満で極めてまれであり、またCD20陰性である。定型的には免疫芽球様の形態をとり、CD30(-), CD138(+), ALK(+)である。CD20陰性DLBCLと鑑別になる型である。

慢性炎症関連DLBCL(Diffuse large B-cell lymphoma with chronic inflammation)

節外性EBV陽性DLBCLの1型である。慢性炎症を基盤として発生し、肺結核あるいは結核性胸膜炎に対する人工気胸術の合併症としての膿胸を基盤として発生する膿胸関連リンパ腫(pyothorax-associated lymphoma:PAL)をプロトタイプとし、口腔内インプラントや関節などにも発生することがある。



図3 CD30の免疫組織化学

High grade B-cell lymphoma

臨床的に高侵襲性を示す大型B細胞からなる腫瘍のうち、生物学的もしくは臨床的にDLBCLやBLに含めることが出来ない、(予後不良な)成熟B細胞リンパ腫である。DLBCLとBLの中間の形態を示すとすればわかりやすかったが、以下のように大型B細胞であれば形態を問わないHigh grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangementsと、DLBCLとBLの中間の形態を示すことを必要とするHigh grade B-cell lymphoma, nosがある。

MYC遺伝子とBCL2もしくはBCL6の二つ、あるいは三つすべて再構成を示す高悪性度B細胞リンパ腫 High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements (通称 Double/triple hit lymphoma: DHL)

WHO 2008に新規に疾患単位とされた“B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and BL” (DLBCLとBLの中間型)はその定義にあいまいな点が多く、特に形態についてDLBCLとBLの中間とされたために、DLBCLは含む?含まない?など議論が噴出し、明らかに拙速に作った定義で、問題が多かった。*MYC* 遺伝子を必須とし、*BCL2*と*BCL6*のどちらかもしくは両者の転座があるもので、大型B細胞がびまん性増生を示すものであれば形態を問わないのでわかりやすくなった。FISH検索をしなければならぬので厄介だが、疾患概念はクリアである。WHO分類はDLBCL全例FISHを推奨している。

High grade B-cell lymphoma, nos

DLBCLとBLの中間に位置するような形態を示し、どの疾患概念にもあてはまらないものである。前回のWHO分類の中間型に相当するものをどうしても残したいのだろうと推察する。Burkitt-like lymphomaとか、古くはsmall non-cleaved lymphoma, non-Burkittと称された一群をひきずる亡霊だろうか。臨床実地上、迷惑なタイプである。

非亜分類B細胞リンパ腫

縦隔原発大型B細胞リンパ腫から縦隔の結節硬化型Hodgkinリンパ腫(nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma: NSCHL)の、中間にみえるような症例を時に経験する。ただし、通常はどちらかに分けることが可能である。形態と免疫組織化学から両者の特徴を併せ持つものをDLBCL/Hodgkin中間型リンパ腫とする。以下の二つが想定される。

- ①縦隔腫瘍があり、結節硬化型Hodgkinリンパ腫の組織像で、免疫組織化学でHodgkin/Reed-Sternberg細胞もしくはlacunar細胞のほとんどがCD20強陽性を示すもの
- ②縦隔原発大型B細胞リンパ腫で腫瘍細胞のように大型細胞がびまん性に増生し、かつ多形性が目立ち、免疫組織化学でCD15, CD20, CD30がびまん性陽性を示すもの

一つの腫瘍内にNSCHLの領域とDLBCLの領域が明らかに分かれて存在するComposite lymphomaをこの項目に入れていた報告が多いが、WHO 2017はそれを否定した。今後はComposite lymphomaと標記される(B-cell lymphoma, unclassifiable, NOS?)。