

リンパ腫の診断と分類の変遷

(リンパ腫/WHO分類/B細胞/T細胞)

新野大介

Changes of Classifications of Lymphoma

(lymphoma / WHO classification / B-cell / T-cell)

Daisuke NIINO

【要旨】リンパ腫はリンパ球に由来する腫瘍の総称であるが、他の腫瘍と比べて亜型が多く、分類が複雑である。現在、リンパ腫の診断には2017年に発表されたWHO分類（第4版改訂）が広く使用されているが、WHO分類第5版は2022年8月3日に公開されており、今後第5版が使用されていくだろう。過去60年間には多くの分類法が提唱されてきた。そのようなリンパ腫の分類の変遷についてはしばしばreviewがなされ、分類の意義や分類間での対応が述べられてきている。本稿では、過去60年間のリンパ腫分類について、その特徴と分類間での対応を述べ、その変遷とリンパ腫分類の将来について考察する。

I. はじめに

リンパ腫はリンパ球に由来する腫瘍の総称であるが、他の腫瘍と比べて亜型が多く、分類が複雑である。現在、リンパ腫の診断には2017年に発表されたWHO分類（第4版改訂）¹⁾が広く使用されているが、過去60年間には多くの分類法が提唱されてきた。そのようなリンパ腫の分類の変遷についてはしばしばreview²⁻⁹⁾がなされ、分類の意義や分類間での対応が述べられてきている。

リンパ腫は古くからホジキン病とそれ以外のリンパ腫すなわち非ホジキンリンパ腫とに二大別することが行なわれてきた。その理由はホジキン病の組織像および病態の特異性ととも、かつてホジキン病は治癒が期待できるものの、その他のリンパ腫はそれが期待できない致命的な疾患という見地からである。さらに欧米においてホジキン病がリンパ腫全体の半数近くを占めていたことも関係している。

本稿では、過去60年間のリンパ腫分類について、そ

の特徴と分類間での対応を述べ、その変遷とリンパ腫分類の将来について考察する。

II. Rappaport 分類 (表1)

リンパ腫は1960年代半ばまでGall-Malloryの分類(1942年)¹⁰⁾が広く用いられてきたが、その後、この分類を基盤としたRappaport分類(1966年)¹¹⁾が用いられるようになった。この分類は、腫瘍細胞の大きさと分布パターンに基づく純形態学的分類であるが、欧米白人に多いB細胞リンパ腫患者の予後を比較的良好に反映する分類であった。この分類の特徴は、リンパ腫を結節型とびまん型に分け、各々をさらに構成細胞の大きさにより、well differentiated, poorly differentiated, mixed cellular, lymphocytic and histiocytic, histiocytic, undifferentiatedに分けたことである。リンパ腫を腫瘍細胞の大きさで分けたことにより悪性度の違いが予測されることになり、世界中で広く用いられるようになった。この分類が広く支持を得た大きな理由は、それが予後との相関がよく臨床向きであるとされたことである。

当時日本では赤崎分類(1969年)¹²⁾が広く用いられていた。この分類ではリンパ腫を細網肉腫、リンパ肉

表1 Rappaport分類

Nodular
Lymphocytic, well differentiated
Lymphocytic, poorly differentiated
Mixed, lymphocytic and histiocytic
Histiocytic
Diffuse
Lymphocytic, well differentiated without plasmacytoid features
Lymphocytic, well differentiated with plasmacytoid features
Lymphocytic, poorly differentiated without plasmacytoid features
Lymphocytic, poorly differentiated with plasmacytoid features
Lymphoblastic, convoluted
Lymphoblastic, non-convoluted
Mixed, lymphocytic and histiocytic
Histiocytic without sclerosis
Histiocytic with sclerosis
Burkitt's lymphoma
Undifferentiated
Malignant lymphoma, unclassified
Composite lymphoma

腫、濾胞性リンパ腫、Hodgkin病に分けた。細網肉腫はRappaport分類のhistiocyticに相当するものである。

III. 1970年代の欧米の分類

1970年代に入ると免疫学の進歩とともに、種々の免疫学的検索方法が普及した。リンパ球はT細胞とB細胞から構成されることが明らかにされ、リンパ腫の細胞由来に関する研究が急速に展開された。その結果Rappaportらが用いてきたhistiocyticといわれてきた腫瘍の大半はBおよびTリンパ球に由来する腫瘍であることが判明した。そして欧米の専門家によってTBの概念を取り入れたLukes-Collins分類¹³⁾やKiel分類¹⁴⁾などの新分類が続々と提案され、互いにその優秀性を競い合っただけの間のリンパ腫の世界に混沌の時代が到来した。

IV. LSG 分類

これらの動きにやや遅れて日本では、成人T細胞白血病／リンパ腫 (Adult T-cell leukemia/lymphoma; ATLL) の発見を契機としてTリンパ腫に関する知見が著しく発展した。その過程で、施設を横断したリンパ腫病理研究者のグループLymphoma Study Group (LSG) は、この疾患の腫瘍がしばしば示す組織像の特徴を持つTリンパ腫を多形細胞型リンパ腫 (ML pleomorphic type) とし、それを一独立項目とする新分類案とともに提唱した (1978年)¹⁵⁾。これがLSG分類である。

この分類はRappaport分類を基礎にリンパ腫を濾胞性とびまん性に分け、腫瘍細胞の大きさに基づいて、小、中、混合、大に分けた。さらに日本人に特有のATLLを

多形型リンパ腫として項目を作り、小児に多いリンパ芽球型とBurkittリンパ腫を加えた。しかしこの分類は臨床的悪性度や予後を判定できる分類になっておらず、国際的には通用しないものであった。

V. Working Formulation (WF 分類) (表2)

1970年代後半～1980年代前半に米国のNCIやStanford大学の研究者などが中心となって、治療選択の指針になりうるリンパ腫の病理組織分類の枠組みを検討するためのプロジェクトが行われた。欧米のセンター病院で診療された1175例の非ホジキンリンパ腫症例を対象として、12人の血液病理医が、既存の6つの病理組織分類の互換性について主として節性Bリンパ腫を対象に検討を行った。その結果これらの分類で特に優れた分類はないことが明らかとなったが、種々の悪性リンパ腫分類を一方から他方へ翻訳する機構を提唱し、世界中で臨床試験の結果を比較する必要があるとして、1982年にRappaport分類の発展型としてInternational Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphomas for Clinical Usage (WF分類) が発表された¹⁵⁾。この分類は増殖のパターン (follicularかdiffuseか) と細胞の大きさが基本になっているので、比較的簡単に利用できた。また病理形態分類であるとともに患者の予後を反映するという視点を取り入れた臨床医のための病理予後分類になっており、予後の良悪によりリンパ腫をlow gradeからintermediate, high gradeと3段階に分けている。これによって治療研究の対象が特定され、比較性が保たれるようになって国際的な分類として定着した。

しかしながら対象症例の多くがB細胞腫瘍であったと

表2 Working Formulation (WF分類)

Low grade
A. Malignant lymphoma, small lymphocytic consistent with chronic lymphocytic leukemia plasmacytoid
B. Malignant lymphoma, follicular, predominantly small cleaved cell diffuse areas sclerosis
C. Malignant lymphoma, follicular, mixed small cleaved and large cell diffuse areas sclerosis
Intermediate grade
D. Malignant lymphoma, follicular, predominantly large cell diffuse areas sclerosis
E. Malignant lymphoma, diffuse, small cleaved cell sclerosis
F. Malignant lymphoma, diffuse, mixed small and large cell sclerosis epithelioid cell component
G. Malignant lymphoma, diffuse, large cell cleaved cell non-cleaved cell sclerosis
High grade
H. Malignant lymphoma, large cell, immunoblastic plasmacytoid clear cell polymorphous epithelioid cell component
I. Malignant lymphoma, lymphoblastic convoluted cell non-convoluted cell
J. Malignant lymphoma, small non-cleaved cell Burkitt's follicular areas

考えられ、わが国に地理病理学的に偏在するATLLなどのT細胞リンパ腫に関する知見を必ずしも十分に反映していなかった。また、この分類はRappaport分類を下敷きにしており、悪性リンパ腫の細胞由来であるTB分類を基本にしたものではない。マントル細胞リンパ腫や辺縁帯リンパ腫などWF分類では規定されない独立した疾患単位が認識されるようになり、従来のWF分類の組織学的枠付けの中に当てはめることは適切でないことが次第に認識されるにいたった。

VI. Updated Kiel 分類

1987年、Lennertの主導する欧州学派によって細胞起源を重視したUpdated Kiel分類が提唱され¹⁷⁾、そこで初めて非ホジキンリンパ腫をT細胞性とB細胞性に分けるという分類の哲学が明確に示された。この分類ではリンパ腫をlow gradeとhigh gradeに分け腫瘍細胞が芽球の形態を示すものをhigh gradeと記載している。この分類は多くの特徴のあるリンパ腫を理解するのに適しているという利点がある。しかし、主に節性リンパ腫の分類を目

的として作られており、節外性リンパ腫の分類には適さず、診断上再現性に乏しいことが欠点として挙げられる。

VII. REAL 分類

1990年代になると多くの疾患概念が新しく認識されてきたために、WF分類では十分に対応できなくなってきた。またこの分類で診断するに当たって、細胞表面マーカーは考慮されていなかったが、その後、表面形質によって予後が大きく違うことが知られてきた。

1994年、欧米の第二世代のリンパ腫研究者(International Lymphoma Study Group; ILSG) による共同討議の成果としてRevised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm (REAL分類) が発表された¹⁸⁾。リンパ系腫瘍をその増殖細胞の免疫学的種別、成熟度、分子生物学的特性、形態および臨床上的特徴などから際立った独立疾患単位をなすとみなしうるものを、リンパ節発生 (nodal) とリンパ節外発生 (extranodal) とを問わずすべてを網羅して並べたという

もので、ホジキン病をも包含するリンパ系腫瘍全体にわたるものである。この分類では免疫学的検索と遺伝子検索は必須のものとされ、基本的な枠組みは、B細胞、T/NK細胞に二分され、それがさらに未分化型と成熟型に分類され、それ以後の病型分類において形態学的基準が用いられている。基本的にはこの分類はupdated Kiel分類と基本構成も各亜型項目も共通する点が多い。さらに特徴的なのは、伝統的な節性リンパ腫と節外性リンパ腫という区別の概念が消失し、後者のうちの特異なものが部位特異性リンパ腫として扱われている点である。この分類は、単に疾患のリストなので、新しいデータの蓄積に伴って変更することが容易である。この分類は生物学的な概念が強調されており、純粋な形態学的手法から離れた点で新しい分類法を示している。

VIII. WHO 分類 (第3版) (表3)

2001年に世界保健機構 (World Health Organization: WHO) の国際腫瘍分類シリーズの Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissueが出版された¹⁹⁾。このWHO分類はREAL分類のパラダイムに従いながら、リンパ系腫瘍のみならず造血器腫瘍全体を対象とし、リンパ系腫瘍の項においてはREAL分類発表後に見出された新病型を加え、矛盾点を訂正して発表された。

造血器腫瘍に対してのWHO分類は、まず細胞由来について、リンパ球系細胞、骨髄系細胞、樹状細胞/組織球ならびに肥満細胞の細胞系列に区分している。そしてそれぞれの細胞系列について、REAL分類と同様に、形態、免疫形質、遺伝子、ならびに臨床像で疾患単位を明確にするとともに、それぞれの疾患単位について細胞由来を推測している。リンパ球系腫瘍に対しての分類は3つの腫瘍群に区分がなされている。つまりB細胞リンパ腫、T/NK細胞リンパ腫、ならびにホジキンリンパ腫である。またリンパ性白血病は一緒にされリンパ球系腫瘍、つまりリンパ腫に含まれている。またBならびにT/NK細胞リンパ腫は前駆ないし未熟細胞と末梢性ないし成熟型に大別され、その中でさらに多数の疾患単位に区分されている。これらの疾患単位とされた病変は、診断の単位をなす組織像、免疫形質、遺伝子所見や臨床像に加えて、特徴的な地理学的分布や病因を認めるとともにしばしば治療に対しての特異的な反応が見られることにより分けられている。

この構成はKielおよびREAL分類と同様である。この分類に基づく診断には、免疫組織学的方法が主要な役割を果たす。現在では便利なことに、広範囲の表面形質の検査を通常ホルマリン固定標本で行うことが可能に

なったので、必要な場合には、標本を専門の研究施設に送付することもたやすくなった。この分類のもう一つの重要な面は、多くの疾患の診断に臨床の情報が不可欠であり、必要な情報がない場合には、ときに確定診断が不可能である点である。

本分類においてはREAL分類と同様に各種節外発生リンパ腫を独立項目として配置している。粘膜関連リンパ組織 (MALT) 型リンパ腫が最も重要な節外リンパ腫として位置づけられているが、その腫瘍細胞は濾胞周辺域のmarginal zone cellに相当するとの観点から節外性のmarginal zone B-cell lymphomaとされている。一方でsplenic marginal zone lymphomaはそれとは異なるものとして、末梢血にvillous lymphocytesを伴うものとあわせて、別の疾患単位としている。

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) はREAL分類と同様にその本質または形態学的特徴の差異にかかわらず一括している。その理由として第一にはその診断に当たって観察者内および観察者間の一致率が極めて低いこと、第二に現在のところこれらのphenotypeないしgenotypeに関する所見がこれらを明瞭な亜型に分けるのに役立っていないということをあげている。それに対して、この型の亜型として縦隔 (胸腺) 型Bリンパ腫、primary effusion lymphoma、intravascular lymphomaの項目を設定している。

T系列では白血病的な病変、T/NK細胞系の節外リンパ腫、節性ないしsystemicなT細胞腫瘍の3群に分けられている。ただ、peripheral T-cell lymphoma, unspecifiedという項目が設定されて、HTLV-1を原因とするATLLを除いた比較的low-gradeからhigh-gradeまでの多くの組織型の末梢T細胞リンパ腫をここに一括することとしている。

節外臓器発生腫瘍ではT細胞性のものに加え、概念的にNK細胞由来と考えられるものが多く含まれる。これらは発生臓器特異性がきわめて強く、臨床病態および免疫学的特性と密接に関連しており、皮膚、鼻、腸、肝脾あるいは皮下など発生部位を冠する亜型項目が列記されている。

WHO分類は細部においては種々注意点や問題点がみられるが、大きくは現時点におけるphenotypic, genotypicおよびmorphologicalなリンパ系腫瘍群の総合的な整理を達成し、造血器腫瘍分類の世界の共通言語として普及しつつある。以前米国を中心に広く用いられたWF分類とは基本的なコンセプトが異なるため、WF分類で定義された病型はWHO分類では多岐にわたる。

表3 WHO分類 (第3版)

Precursor B-cell and T-cell neoplasms	Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma Precursor T lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma
Mature B-cell neoplasms	Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma B-cell prolymphocytic leukaemia Lymphoplasmacytic lymphoma Splenic marginal zone lymphoma Hairy cell leukaemia Plasma cell myeloma Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) Solitary plasmacytoma of bone Extrasosseous plasmacytoma Primary amyloidosis Heavy chain disease Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-lymphoma) Nodal marginal zone B-cell lymphoma Follicular lymphoma (grade 1, 2, 3) Mantle cell lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma Intravascular large B-cell lymphoma Primary effusion lymphoma Burkitt lymphoma/leukemia
B-cell proliferations of uncertain malignant potential	Lymphomatoid granulomatosis Post-transplant lymphoproliferative disorder, polymorphic
Mature T-cell and NK-cell neoplasms	
Leukaemic/disseminated	T-cell prolymphocytic leukaemia T-cell large granular lymphocytic leukaemia Aggressive NK cell leukaemia Adult T-cell leukaemia/lymphoma
Cutaneous	Mycosis fungoides Sezary syndrome Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma Lymphomatoid papulosis
Other extranodal	Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type Enteropathy-type T-cell lymphoma Hepatosplenic T-cell lymphoma Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Nodal	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma Peripheral T-cell lymphoma, unspecified Anaplastic large cell lymphoma
Neoplasm of unceratin lineage and stage of differentiation	Blastic NK cell lymphoma
Hodgkin lymphoma	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma Classical Hodgkin lymphoma Nodal sclerosis classical Hodgkin lymphoma Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

IX. WHO 分類（第4版）（表4）

2008年に刊行されたWHO分類第4版²⁰⁾は、2001年に刊行された第3版の改訂版であり、この間の種々の研究成果を取り入れている。その基本はリンパ腫の由来細胞を明らかにし、臨床病理学的特徴を加味した分類となっている。REAL分類以来、リンパ系腫瘍の分類は形態学のみならず、免疫形質、遺伝子、染色体解析などを応用し、臨床所見の解析を踏まえて個々の亜型の特徴を強調している。そのため独立性の証明できるものでは限り疾患亜型として取り上げられており、第3版では約50疾患単位であったものが、第4版では90疾患単位と増加している。

B細胞性腫瘍においては、pyothrax-associated lymphoma (PAL) に代表されるDLBCL associated with chronic inflammationやlarge B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease、DLBCLのまれなsubtypeとして紹介されていたplasmablastic lymphomaやALK positive large B-cell lymphomaが確固たる疾患亜型として追加された。またDLBCLのsubtypeにprimary DLBCL of the CNS、primary cutaneous DLBCL、leg typeが追加された。

T/NK細胞性腫瘍においてはEBV positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhoodとしてsystemic EBV positive T-cell lymphoproliferative disease of childhoodおよびhydroa vacciniforme-like lymphomaが、primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas、rare subtypesとしてprimary cutaneous gamma-delta T-cell lymphomaが新たな疾患亜型として追加された。

一方、確固たる疾患亜型としての証拠が不十分であり、さらなる検討が必要であるとする暫定的亜型もいくつか提唱されている。B細胞性腫瘍としては、splenic B-cell lymphoma/leukemia、unclassifiable、pediatric nodal marginal zone lymphoma、pediatric follicular lymphoma、EBV positive DLBCL of the elderlyなど、T/NK細胞性腫瘍としては、chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells、primary cutaneous peripheral T-cell lymphomas、rare subtypesとしてprimary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma、primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphomaなどが挙げられている。さらに今回はB細胞性腫瘍にDLBCLとclassical Hodgkin lymphoma、DLBCLとBurkitt lymphomaの中間像を呈するものを一つの亜型とした、分類不能な境界病変が提唱された。

X. WHO 分類（改訂第4版）（表5）

2017年に刊行されたWHO分類改訂第4版¹⁾は、2008年に刊行された第4版の改訂版であり、この間の種々の研究成果を取り入れている。第4版では約90疾患単位であったものが、改訂第4版では101疾患単位と増加している。

B細胞性腫瘍においては、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫の初期病変としてin situ mantle cell neoplasia、in situ follicular neoplasiaが追加され、DLBCLのsubtypeとしてgerminal center B-cell subtypeとactivated B-cell subtypeを追加した。その他、high-grade B-cell lymphoma、EBV+DLBCL、NOSが新たな疾患亜型として追加された。暫定的亜型としてはlarge B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement、EBV+ mucocutaneous ulcer等が追加された。

T/NK細胞性腫瘍においてはT濾胞ヘルパー（T follicular helper: TFH）細胞由来とされるangioimmunoblastic T-cell lymphoma、follicular T-cell lymphomaとperipheral T-cell lymphoma、NOSの一部はTFH細胞型の節性T細胞リンパ腫へ包括化された。enteropathy-associated T-cell lymphomaのI型とII型を分離し、II型にかえて、新たにmonomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphomaが追加された。その他indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract、primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma、breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma等が追加された。また原発性皮膚CD4陽性小型/中型T細胞リンパ腫、種痘様水痘症類似リンパ腫はともにリンパ増殖異常症に名称変更された。

XI. リンパ腫分類の将来

2017年にWHO分類改訂第4版が刊行されて5年が経過し、この間にさまざまな知見や論文が執筆されている。それらの研究成果を取り入れたWHO分類第5版²¹⁾は2022年8月3日に公開されており、今後それが使用されていくだろう。ただWHO分類第5版に反対する改訂第4版グループも存在し、別分類としてのInternational Consensus Classification (ICC)²²⁾を2022年9月に公表している。

近年、生物学的製剤の普及と急速な高齢化に伴い、医原性リンパ増殖異常症が著明に増加し、また進歩の著しい免疫腫瘍学に基づく知見や治療法が増加しており、WHO分類第5版ではそれらを組み合わせた記載がある。

表4 WHO分類 (第4版)

Precursor lymphoid neoplasms	B lymphoblastic leukaemia/lymphoma T lymphoblastic leukaemia/lymphoma
Mature B-cell neoplasms	Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma B-cell prolymphocytic leukaemia Splenic B-cell marginal zone lymphoma Hairy cell leukaemia Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma Hairy cell leukaemia-variant Lymphoplasmacytic lymphoma Waldenstrom macroglobulinemia Heavy chain disease Alpha heavy chain disease Gamma heavy chain disease Mu heavy chain disease Plasma cell myeloma Solitary plasmacytoma of bone Extracranial plasmacytoma Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-lymphoma) Nodal marginal zone lymphoma Paediatric nodal marginal zone lymphoma Follicular lymphoma Paediatric follicular lymphoma Primary cutaneous follicle centre lymphoma Mantle cell lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma Primary DLBCL of the CNS Primary cutaneous DLBCL, leg type EBV positive DLBCL of the elderly DLBCL associated with chronic inflammation Lymphomatoid granulomatosis Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma Intravascular large B-cell lymphoma ALK positive large B-cell lymphoma Plasmablastic lymphoma Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease Primary effusion lymphoma Burkitt lymphoma B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma
Mature T-cell and NK-cell neoplasms	T-cell prolymphocytic leukaemia T-cell large granular lymphocytic leukaemia Chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells Aggressive NK cell leukaemia Systemic EBV positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood Hydroa vacciniforme-like lymphoma Adult T-cell leukaemia/lymphoma Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type Enteropathy-associated T-cell lymphoma Hepatosplenic T-cell lymphoma Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma Mycosis fungoides Sezary syndrome Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders Lymphomatoid papulosis Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma Primary cutaneous CD8 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoma Peripheral T-cell lymphoma, NOS Angioimmunoblastic T-cell lymphoma Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative
Hodgkin lymphoma	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma Classical Hodgkin lymphoma Nodal sclerosis classical Hodgkin lymphoma Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

表5 WHO分類 (改訂第4版)

Mature B-cell neoplasms

- Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
 - Monoclonal B-cell lymphocytosis
 - B-cell prolymphocytic leukemia
 - Splenic marginal zone lymphoma
 - Hairy cell leukemia
 - Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable*
 - Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*
 - Hairy cell leukemia-variant*
 - Lymphoplasmacytic lymphoma
 - Waldenström macroglobulinemia
 - Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM
 - μ heavy-chain disease
 - γ heavy-chain disease
 - α heavy-chain disease
 - Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A
 - Plasma cell myeloma
 - Solitary plasmacytoma of bone
 - Extraosseous plasmacytoma
 - Monoclonal immunoglobulin deposition diseases
 - Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
 - Nodal marginal zone lymphoma
 - Pediatric nodal marginal zone lymphoma*
 - Follicular lymphoma
 - In situ follicular neoplasia
 - Duodenal-type follicular lymphoma
 - Pediatric-type follicular lymphoma
 - Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*
 - Primary cutaneous follicle center lymphoma
 - Mantle cell lymphoma
 - In situ mantle cell neoplasia
 - Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
 - Germinal center B-cell type
 - Activated B-cell type
 - T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
 - Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
 - Primary cutaneous DLBCL, leg type
 - EBV⁺ DLBCL, NOS
 - EBV⁺ mucocutaneous ulcer*
 - DLBCL associated with chronic inflammation
 - Lymphomatoid granulomatosis
 - Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
 - Intravascular large B-cell lymphoma
 - ALK⁺ large B-cell lymphoma
 - Plasmablastic lymphoma
 - Primary effusion lymphoma
 - HHV8⁺ DLBCL, NOS*
 - Burkitt lymphoma
 - Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*
 - High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements
 - High-grade B-cell lymphoma, NOS
 - B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma
- Mature T and NK neoplasms**
- T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells

Aggressive NK-cell leukemia

Systemic EBV⁺ T-cell lymphoma of childhood

Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-associated T-cell lymphoma

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma

Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides

Sézary syndrome

Primary cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorders

 Lymphomatoid papulosis

 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma

Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma

Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma

Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder

Peripheral T-cell lymphoma, NOS

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Follicular T-cell lymphoma

Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype

Anaplastic large-cell lymphoma, ALK⁺

Anaplastic large-cell lymphoma, ALK⁻

Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma

Hodgkin lymphoma

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma

 Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma

 Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

 Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma

 Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

Plasmacytic hyperplasia PTLD

Infectious mononucleosis PTLD

Florid follicular hyperplasia PTLD

Polymorphic PTLD

Monomorphic PTLD (B⁻ and T⁻/NK-cell types)

Classical Hodgkin lymphoma PTLD

Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Histiocytic sarcoma

Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell sarcoma

Indeterminate dendritic cell tumor

Interdigitating dendritic cell sarcoma

Follicular dendritic cell sarcoma

Fibroblastic reticular cell tumor

Disseminated juvenile xanthogranuloma

Erdheim-Chester disease

疾患単位が増加し、一部の臨床医、病理医からは「複雑すぎるので使いにくい」との声も聞かれるが、リンパ腫がより研究され、一部は治癒する疾患になったからこそ、複雑な分類になったのであろう。我々病理医は、この難解な分類を正確に理解し、日常臨床に応用し、医療に貢献していかなければならない。

文 献

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC; 2017.
- 2) 小島瑞, 飯島宗一, 花岡正男, 他. 新分類による悪性リンパ腫アトラス. 東京: 文光堂; 1981.
- 3) 森尚義, 山下依子. REAL分類とその背景. 病理と臨床 1998;16(4):354-63.
- 4) 須知泰山. 悪性リンパ腫の分類: 諸分類の解説と相互の関係. In: 須知泰山, 菊池昌弘. 新・悪性リンパ腫アトラス. 東京: 文光堂; 2000: 13-23.
- 5) 難波鉦二. 悪性リンパ腫分類の歴史. In: 菊池昌弘, 森茂郎. 最新・悪性リンパ腫アトラス. 東京: 文光堂; 2004: 16-25.
- 6) 中村栄男, 小島勝, 本告匡. リンパ腫分類の進化. In: 中村栄男, 大島孝一, 竹内賢吾, 他. リンパ腫アトラス. 第5版. 東京: 文光堂; 2018: 2-11.
- 7) 一迫玲. 悪性リンパ腫分類の歴史の変遷とその背景. 血液・腫瘍科 2004;49 [Suppl. 4]:156-64.
- 8) 難波鉦二. 血液病理学の進歩と発展の歴史. 医学のあゆみ 2005;215:935-41.
- 9) 新野大介, 大島孝一. 悪性リンパ腫の診断と分類の変遷 1) 非ホジキンリンパ腫の診断と分類の変遷. 血液フロンティア 2008;18(8):1277-87.
- 10) Gall EA, Mallory TB. Malignant lymphoma: A clinicopathologic survey of 618 cases. *Am J Pathol* 1942;18:381-430.
- 11) Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. Washington DC: AFIP; 1966: 97-161. Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle.
- 12) 赤崎兼義. 細網内皮系とその腫瘍. 日本病理学会会誌 1952;41:1-26.
- 13) Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974;34(4 Suppl):1488-503.
- 14) Bennett M, Farrer-Brown G, Henry K, *et al.* Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet* 1974;304(7877):405-8. doi: 10.1016/S0140-6736(74)91786-3.
- 15) Suchi T, Tajima K, Nanba K, *et al.* Some problems on the histopathological diagnosis of non-Hodgkin's malignant lymphoma -- a proposal of a new type. *Acta Pathol Jpn* 1979;29: 755-76. doi: 10.1111/j.1440-1827.1979.tb00942.x.
- 16) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-35. doi: 10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2112::aid-cnrcr2820491024>3.0.co;2-2.
- 17) Lennert K, Feller AC. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas: Based on the Updated Kiel Classification. Berlin: Springer-Verlag; 1992.
- 18) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- 19) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, *et al.* Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001. World Health Organization classification of tumours.
- 20) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008.
- 21) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- 22) Campo E, Jaffe ES, Cook JR, *et al.* The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140:1229-53. doi: 10.1182/blood.2022015851.

(受付 2022年9月28日)