

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

Extranodal Adult T-cell Leukemia/Lymphoma of the Head and Neck: a Clinicopathological Study of Nine Cases and a Review of the Literature

(頭頸部領域の成人 T 細胞白血病／リンパ腫: 9 症例の臨床病理学的検討および文献的考察)

氏 名 高 城 敬 

【緒言】成人 T 細胞白血病 / リンパ腫 (ATLL) は human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) を病因とする T 細胞リンパ腫であり，多彩な臨床病理学的特徴を有する。侵攻性（急性型，リンパ腫型）

ATLL は高 LDH 血症，高 Ca 血症を伴い，平均生存期間 (MST) は 1 年以下と極めて予後不良である。緩徐性（慢性型，くすぶり型）ATLL は緩徐な臨床経過を示し，侵攻性 ATLL に比して長期生存する。ATLL の主な浸潤部位として皮膚，肺，肝臓，骨，消化管，骨髓が挙げられる。一方，頭頸部の節外病変を有する症例は少数であり，その臨床病理学的特徴は十分には認識されていない。本研究では，頭頸部領域に病変を認めた ATLL 9 症例について検討した。

【方法】1999-2007 年に琉球大学医学部附属病院で経験した 9 症例の臨床，画像，病理学的所見及びサザン法，PCR 法を用いて HTLV-1 プロウイルスの組み込み状態について検討した。

【結果】検討例は男 6 例，女 3 例，年齢は 38-88 歳（中央値 56 歳）。6 例は発症時に病変

が末梢血の異常リンパ球を除き頭頸部領域（下顎，鼻・副鼻腔，耳下腺，頬筋）に限局し，3例は全身性に病変を認めた。治療として7例にCHOPまたはCHOP様の化学療法，2例に短期CHOPと局所放射線照射の併用療法が施行された。臨床，画像（CT，MRI）検査ではATLLに特異的な所見を認めず。組織型は6例がdiffuse pleomorphic (medium and large cell)-type（内1例は血管中心性の増殖様式を認め，NK/T細胞リンパ腫様の病理像を呈した），1例がHodgkin-like，1例がanaplastic large cell-typeを示した。サザン解析にてHTLV-1プロウイルスのモノクローナルな組み込みが全例に検出され，また，複数のプロウイルス，欠損プロウイルス組み込みを各々3例に認めた。発症時に節外性頭頸部病変を有するATLLの特徴について，より詳細に検討するため文献レビューを行った。40例（本検討例を含む）が検索され，病変が頭頸部領域に局在する群（localised group）23例と全身性病変を有する群（disseminated group）17例に分類可能であった。前

者では鼻・副鼻腔，唾液腺，口腔への浸潤が多く，LDH上昇，高Ca血症を示す症例は少ない。MSTは39.6ヶ月で，緩徐進行の臨床経過を示した。後者ではワルダイエル輪，鼻・副鼻腔への浸潤が多く，MSTは8.1ヶ月，殆どの症例が侵攻性ATLLに分類された。病理学的にATLLは種々の組織型を示す。組織型は予後と関連し，diffuse pleomorphic (medium and large cell)-type，anaplastic large cell-typeは予後不良とされる。また，非典型的なプロウイルス（複数のプロウイルス，欠損プロウイルス）組み込みは侵攻性ATLLに多く見られる。しかし本検討のlocalised group 6例では，予後不良の組織型あるいは非典型的プロウイルスの組み込みのいずれかを認めたが，治療法に関わりなく5例で予想以上の長期生存（27ヶ月以上）を示した。

【結語】節外性頭頸部リンパ腫の鑑別診断としてATLLも考慮すべきである。本研究では，頭頸部領域に局限するATLLは，緩徐進行性の臨床病態を示すことが示唆された。

平成21年3月9日

(別紙様式第7号)

## 論文審査結果の要旨

報告番号	* 課程博 論文博	第334号	氏名	宮城 敬
論文審査委員	審査日	平成 21 年 3 月 6 日		
	主査教授	藤田 次郎		印
	副査教授	森 直樹		印
	副査教授	村山 貞之		印
(論文題目) Extranodal adult T-cell leukemia/lymphoma of the head and neck: a clinicopathological study of nine cases and a review of the literature				
(論文審査結果の要旨) 上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準等につき慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。				
1. 研究の背景と目的 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)はhuman T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)を病因とするT細胞リンパ腫であり、多彩な臨床病理学的特徴を有する。侵襲性(急性型、リンパ腫型) ATLL は高LDH血症、高Ca血症を伴い、予後は極めて不良である。緩徐性(慢性型、くすぶり型) ATLL は緩徐な臨床経過を示す。頭頸部領域に病変を有する ATLL 症例は少数であり、その特性は十分には認識されていない。本研究では、頭頸部に節外病変を認めた自験例及び文献報告例の臨床病理学的特徴について検討している。				
2. 研究内容 1999-2007年に琉球大学医学部附属病院で経験した9症例の臨床病理学的所見、およびサザン法、PCR法を用いたHTLV-1プロウイルスの組み込み状態について検討した。 検討症例は男性6症例、女性3症例、年齢は38-88歳(中央値、56歳)であった。6症例は発症時に末梢血の異常リンパ球を除き、頭頸部領域(下顎、鼻・副鼻腔、耳下腺、頬筋)の限局病変を呈した。7症例に全身性化学療法、2症例に化学・放射線療法が施行された。臨床、画像検査ではATLLに特異的な所見を認めなかった。組織型はdiffuse pleomorphic (medium and large cell)-type (NK/T細胞リンパ腫様の病理像を示す1症例を含む)が6症例、Hodgkin-like 1症例、anaplastic large cell-type 1症例であった。サザン解析にて全症例にHTLV-1プロウイルスのモノクローナルな組み込みが検出され、複数のプロウイルス、欠損プロウイルス組み込みを各々3症例に認めた。 文献検索により当該症例40症例(本検討症例を含む)が抽出され、病変が頭頸部領域に局在するlocalized group 23症例と全身性病変を有するdisseminated group 17症例に分類可能であった。前者では鼻・副鼻腔、唾液腺、口腔への浸潤が多く見られ、LDH上昇、高Ca血症は少なく、平均生存期間は39.6ヶ月であった。後者ではワルダイエル輪、鼻・副鼻腔浸潤が多く、平均生存期間8.1ヶ月で、殆どが侵襲性ATLLに分類された。 ATLLの組織型、プロウイルスの組み込み状態は予後と相関し、diffuse pleomorphic (medium and large cell)-type, anaplastic large cell-type, 非典型的プロウイルス(複数、欠損プロウイルス)組み込みは予後不良とされる。しかし本検討のlocalized group 6症例では、予				

後不良の組織型または非典型的プロウイルスの組み込みのいずれかを認めたが、5 症例で予想以上の長期生存を示した。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究はこれまで不明であった頭頸部領域 ATLL の臨床病理学的特徴について、自験及び文献報告症例を対象に包括的に検討し、頭頸部原発節外性リンパ種の鑑別疾患に ATLL を含める必要があること、さらに、頭頸部領域の限局性節外病変を有する ATLL ではその組織型、HTLV-1 プロウイルスの組み込み状態に関係なく、緩徐進行性の臨床病態を呈することを示した点で、学術的価値があり、国際的にも評価されるものであると判断する。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A 4 とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。