

## 症例報告

〈第 64 回中国四国血液地方会若手奨励賞（品川賞） 受賞論文〉

## 濾胞性リンパ腫治療中に発症した EBV 陽性節性 T/NK 細胞リンパ腫様免疫表現型を示す 免疫不全関連リンパ腫

前田 悠作<sup>1</sup>, 原田 武志<sup>1</sup>, 堀 太貴<sup>1</sup>, 住谷 龍平<sup>1</sup>,  
大浦 雅博<sup>1</sup>, 曾我部 公子<sup>1</sup>, 八木 ひかる<sup>1</sup>, 藤井 志朗<sup>1</sup>,  
中村 信元<sup>2</sup>, 三木 浩和<sup>3</sup>, 蔭山 武史<sup>4</sup>, 松岡 賢市<sup>1</sup>

Epstein-Barr virus (EBV) 陽性節性 T/NK 細胞リンパ腫 (EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma, EBV<sup>+</sup> nTNKL) は、WHO 分類第 5 版で新たに定義された、細胞傷害性 T 細胞由来の予後不良な疾患である。我々は、濾胞性リンパ腫 (FL) の治療経過中に発症した EBV<sup>+</sup> nTNKL の表現型を呈する免疫不全関連リンパ腫の稀少例を経験した。症例は 71 歳の女性。FL, grade 3A に対して rituximab 併用化学療法を施行したが、再発の経過を辿った。経過中に発熱とリンパ節腫大を認め、腋窩リンパ節生検にて CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, TIA-1<sup>+</sup>, granzyme B<sup>+</sup>, EBER-ISH<sup>+</sup> の異常リンパ球のびまん性増殖を認め、EBV<sup>+</sup> nTNKL の免疫表現型を呈する免疫不全関連リンパ腫と診断した。CHOP 療法を施行したが、病勢制御は困難で、診断から 5 週間で永眠された。本症例は、B 細胞リンパ腫の治療経過中に発症した例であり、FL の臨床経過中に急激な病勢変化を認めた場合には、FL の形質転換のみならず EBV 関連リンパ腫も鑑別疾患に含める必要があることを示唆する。今後、症例の集積と分子病態の解析により、診断精度の向上と治療戦略の確立が期待される。(臨床血液 67 (5) : 379~385, 2026)

Key words : EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma, CD4, CD8, Follicular lymphoma

### 緒 言

Epstein-Barr virus (EBV) 陽性節性 T/NK 細胞リンパ腫 (EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma, EBV<sup>+</sup> nTNKL) は、WHO 分類第 5 版において新たに独立疾患として定義された稀少かつ予後不良のリンパ腫である<sup>1)</sup>。本疾患は、形態学的には diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) に類似した像を示すが、節外性 NK/T 細胞リンパ腫 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: ENKTCL) に特徴的な凝固壊死や血管侵襲を欠く点で区別される<sup>1)</sup>。一方、EBV 関連リンパ腫は、ENKTCL や Burkitt リンパ腫、DLBCL、ホジキンリンパ腫など多様な病型で発症することが知られている<sup>2)</sup>。

また、免疫不全/免疫調節異常に起因するリンパ腫 (lymphomas arising in immune deficiency/dysregulation) の疾患概念も確立されている<sup>1)</sup>。Follicular lymphoma (FL) は、病理組織学的に濾胞構造を保持したまま増殖するグレード 1~3A のインドレント型と、組織学的形質転換により濾胞構造が破壊され、DLBCL 様の形態を呈するグレード 3B のアグレッシブリンパ腫に大別される<sup>3)</sup>。このような組織像や EBV 感染の関与が複雑に入り組むリンパ腫病態において、正確な診断は治療方針の決定と予後予測に直結する極めて重要な要素である。今回我々は、FL の治療経過中に発症した EBV<sup>+</sup> nTNKL の表現型を呈する免疫不全関連リンパ腫の 1 例を経験した。CD4 陽性例の報告は稀であり、本例は疾患スペクトラムの理解を深める上で貴重な症例と考えられる。

### 症 例

患者 : 71 歳, 女性。

主 訴 : 咽頭痛。

現病歴 : 2021 年 3 月, 咽頭痛が出現し, 前医を受診

受付 : 2025 年 9 月 30 日

受理 : 2026 年 2 月 24 日

<sup>1</sup> 徳島大学大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学分野

<sup>2</sup> 徳島大学大学院医歯薬学研究部 実践地域診療・医科学分野

<sup>3</sup> 徳島大学病院 輸血・細胞治療部

<sup>4</sup> 徳島赤十字病院 病理診断科

**Table 1** A) Laboratory data on the first admission. B) Laboratory data on the second admission

Complete blood count		Biochemistry	
WBC	3,700/ $\mu$ l	T-bil	0.5 mg/dl
Seg	81.0%	AST	19 U/l
Eosino	1.0%	ALT	10 U/l
Baso	0.0%	LDH	127 U/l
Mono	4.0%	BUN	14 mg/dl
Lymph	14.0%	Cre	0.44 mg/dl
RBC	350 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	CRP	0.05 mg/dl
Hb	10.8 g/dl	sIL-2R	402 U/ml
MCV	92.0 fl	IgG	1,626 mg/dl
PLT	21.7 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	EB-VCA-IgM	<10
		EB-VCA-IgG	40
		EB-EA-IgG	<10
		EB-EBNA	10

Complete blood count		Biochemistry	
WBC	9,300/ $\mu$ l	T-bil	0.6 mg/dl
Seg	68.0%	AST	27 U/l
Eosino	0.0%	ALT	27 U/l
Baso	0.0%	LDH	333 U/l
Mono	2.0%	BUN	15 mg/dl
Lymph	30.0%	Cre	0.50 mg/dl
RBC	385 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	CRP	0.83 mg/dl
Hb	9.4 g/dl	$\beta$ 2MG	4.27 mg/l
MCV	78.8 fl	sIL-2R	5,591 U/ml
PLT	12.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgG	783 mg/dl
		EBV-DNA	7.77 logIU/ml

した。両側扁桃腫大と右口蓋扁桃の潰瘍化を認め、当院耳鼻科に紹介され、右口蓋扁桃摘出術で濾胞性リンパ腫、グレード3Aと診断され、当科に紹介された。

**既往歴：**胃がん（中～低分化腺がん、EBER-ISH<sup>-</sup>、リンパ腫と同時期に診断され、リンパ腫治療前に胃全摘術施行）。

**家族歴・生活歴：**特記すべき事項なし。

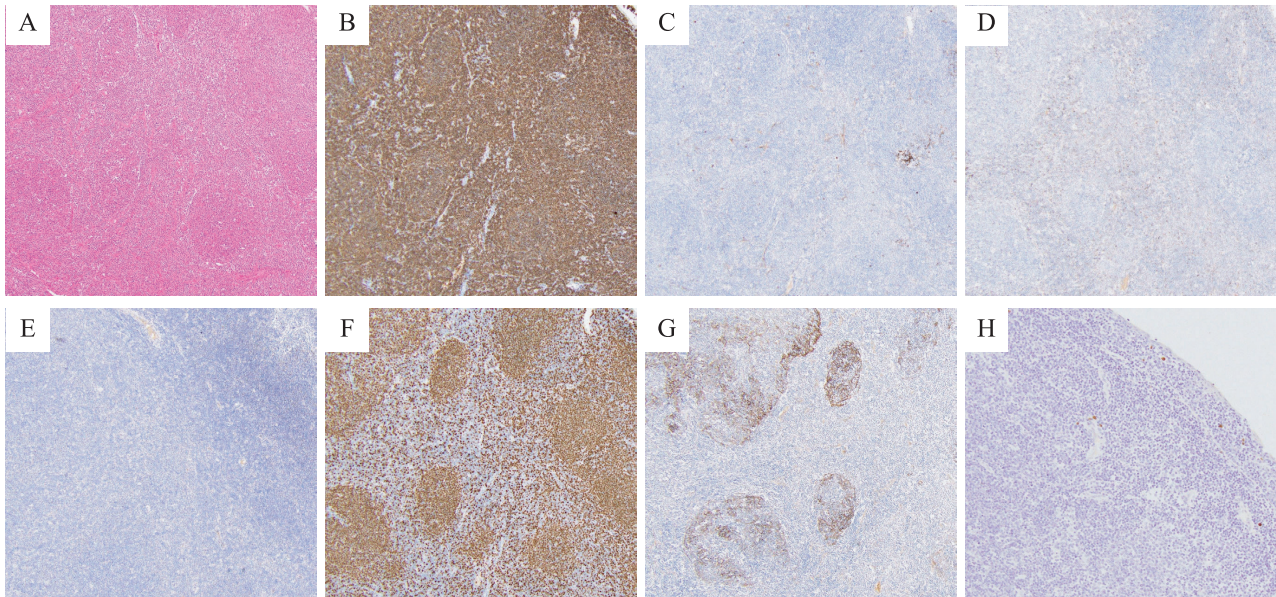
**初回入院時身体所見：**ECOG PS1, 156 cm, 36.7 kg, BMI 15.1 kg/m<sup>2</sup>, 意識清明, 血圧 116/80 mmHg, 脈拍 85/min, 体温 37.0°C, 酸素飽和度 96%（室内気）。両側扁桃腫大あり（Mackenzie 分類 3 度）、表在リンパ節触知せず。肝脾腫なし。

**初診時検査所見（Table 1A）：**血球に異常所見は認めなかった。LDH 127 IU/l, sIL-2R 402 U/ml と正常範囲内、EBV 抗体価は既感染パターンであった。

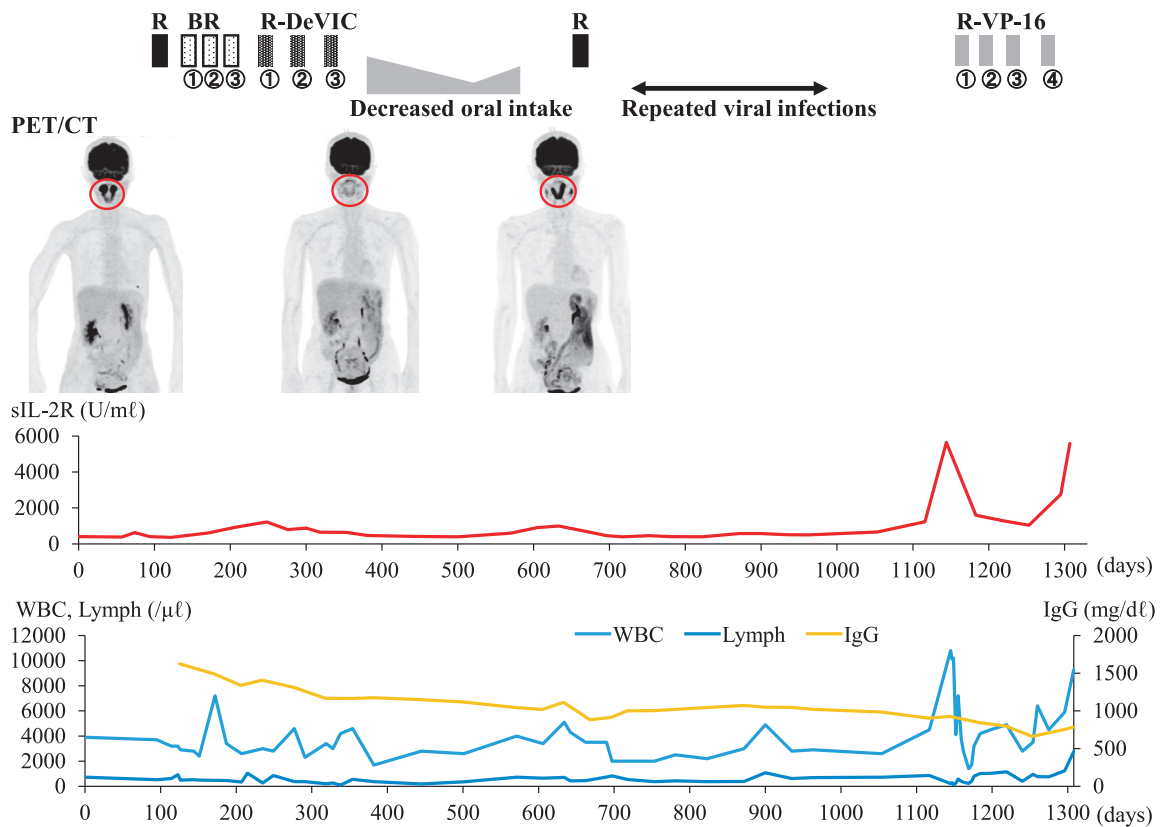
**右口蓋扁桃病理所見（Fig. 1）：**中型の異常リンパ球が

follicular pattern で増殖し、CD20<sup>+</sup>, CD10<sup>-</sup>, Bcl-2 と Bcl-6 一部陽性、MUM1 一部陽性、Ki-67 labeling index 70%、背景に CD21<sup>+</sup>濾胞樹状細胞 meshwork を認めた。EBER-ISH はごく一部の細胞に陽性であった。

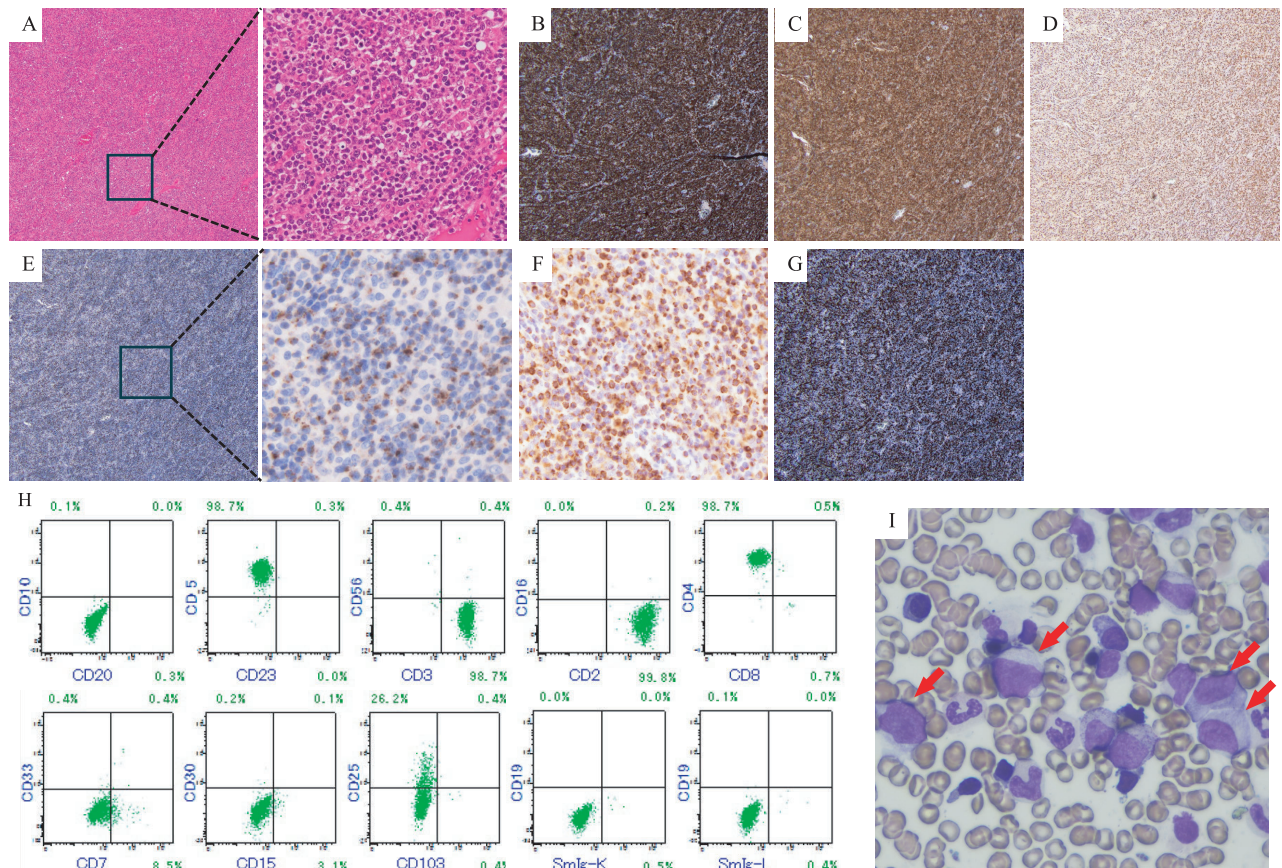
**臨床経過（Fig. 2）：**PET-CT では、両側扁桃に SUVmax 21 の集積を認め、左第 10 肋骨にも FDG 集積病変を認めた。濾胞性リンパ腫グレード 3A, FLIPI2 low, stage IV と診断し、2021 年 5 月より rituximab 単剤、続いて bendamustine + rituximab (BR) 療法を行ったが、3 コース時点で不応であり、R-DeVIC 療法に変更し、3 コース後の PET-CT では寛解を得た。しかし、胃全摘の影響もあり、経口摂取不良から PS は 3 まで悪化し、経過観察となった。2022 年 9 月の PET-CT で両側口蓋扁桃、両側頸部リンパ節に FDG 集積病変を認め、再発と診断した。PS を考慮して 2022 年 11 月に rituximab の投与を行ったが、顔面帯状疱疹および帯状



**Fig. 1** Histopathological findings of the right palatine tonsil biopsy. (A) Hematoxylin and eosin staining. Medium- to large-sized abnormal lymphocytes proliferated in a follicular pattern. The abnormal lymphocytes were (B) CD20 positive, (C) CD10 negative, (D, E) partially positive for (D) Bcl-2 and (E) Bcl-6, and (F) showed a Ki-67 labeling index of 70%. (G) A meshwork of CD21<sup>+</sup> follicular dendritic cells was observed in the background. (H) Few EBER-ISH-positive cells were observed. Microscopic images of the specimen at ×40 magnification.



**Fig. 2** Clinical course of treatment for follicular lymphoma. R, rituximab; BR, bendamustine + R.



**Fig. 3** Histopathological findings of the left axillary lymph node biopsy.

(A) Hematoxylin and eosin staining. The follicular structure was lost, and diffuse proliferation of medium-sized abnormal lymphocytes was observed. The abnormal lymphocytes were (B) CD3 positive, (C) CD4 positive, (D) positive for EBV-ISH, (E, F) positive for granzyme B and TIA-1, (G) Ki-67 labeling index of 60%. Flow cytometry data (H) of left axillary lymph node showing lymphoma cells positive for CD2, CD3, CD4, and CD5, and negative for CD7, CD8, CD10, CD19, CD20, CD15, and CD30 without light-chain restriction. Microscopic images of the specimen at  $\times 40$  magnification, excluding hematoxylin and eosin staining (A, right,  $\times 400$ ), granzyme B (E, right,  $\times 400$ ), and TIA-1 (F,  $\times 400$ ) images. (I) The bone marrow examination revealed medium-sized abnormal lymphocytes with nucleoli and nuclear indentations (arrows).

疱疹後疼痛でPSはさらに悪化し、その後も感冒を繰り返した。化学療法の継続が困難であり、rituximabは1コースで終了したが、リンパ腫病変は縮小し、以降は経過観察とした。2024年1月のPET-CTではリンパ腫病変を認めず、再寛解を確認したが、2024年3月に、sIL-2R 5,647 U/mlの上昇と、CT検査で腸管膜リンパ節腫大を認め、再々発と診断した。R-VP-16療法により一時的に部分奏効が得られたが、4コース後に、扁桃肥大は認めないが、腹腔内や腋窩リンパ節腫大、肝脾腫をきたし、再入院した。

**再入院時検査所見** (Table 1B)：白血球  $9,300/\mu\text{l}$ 、Hb  $9.4\text{ g/dl}$ 、血小板  $12.6\text{ 万}/\mu\text{l}$  と軽度の貧血、血小板減少を認めた。LDH  $333\text{ U/l}$ 、sIL-2R  $5,591\text{ U/ml}$  と上昇し、EBV-DNA  $7.77\text{ logIU/ml}$  を検出した。

**左腋窩リンパ節病理所見** (Fig. 3)：濾胞構造は消失し、小～中型の異常リンパ球のびまん性の増殖を認めた。異常リンパ球は  $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}7^-$ 、 $\text{CD}8^-$ 、 $\text{CD}20^-$ 、 $\text{CD}56^-$ 、 $\text{EBV-ISH}^+$ 、 $\text{TIA-1}^+$ 、 $\text{granzyme B}^+$ 、 $\text{Ki-67 labeling index } 60\%$  であった。フローサイトメトリーでは、 $\text{CD}2^+$ 、 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^-$ 、 $\text{CD}5^+$ 、 $\text{CD}7^-$  の細胞集団を認め、 $\text{CD}25$  は一部に陽性であった。末梢血および骨髄にも同様の形質を持つ細胞集団を認めた。

**臨床経過** (Fig. 4)：入院後、LDHの増加とともに発熱が持続した。リンパ節生検の直後よりCHOP療法を行い、一時的に解熱し、LDHも改善したが、約2週間後に発熱が再燃し、同時に肝障害が増悪し、sIL-2R  $35,870\text{ U/ml}$  まで著増した。病理所見からEBV陽性節性T/NK細胞リンパ腫と診断し、追加治療を検討した。

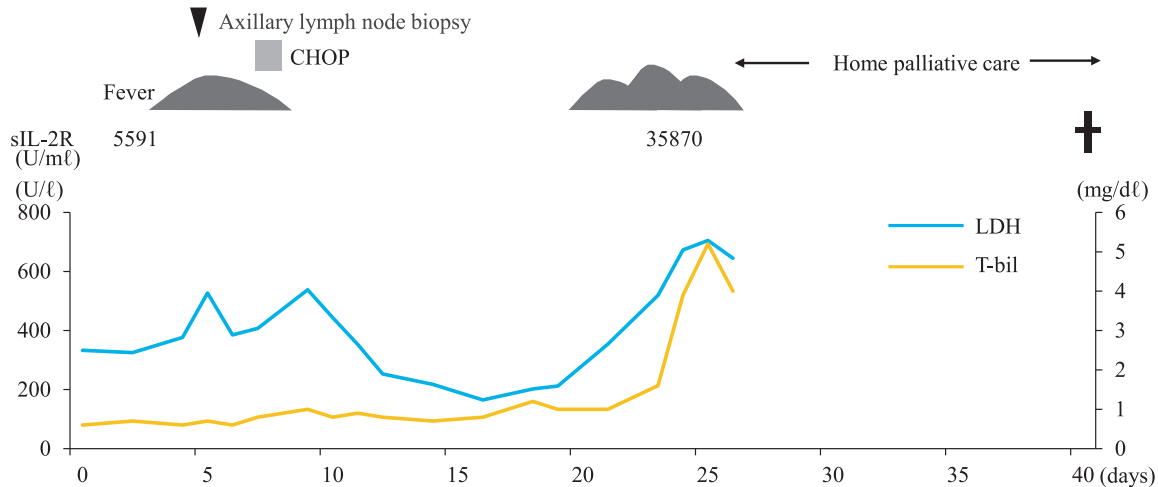


Fig. 4 Clinical course of treatment for EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma.  
Day0 in Fig. 4 corresponds to approximately day1,300 in Fig. 2.

が、積極的な治療は希望されず、在宅での緩和ケアへ移行となり、診断後5週間で死亡した。

### 考 察

EBV<sup>+</sup> nTNKLは、*TET2*や*DNMT3A*などのエピゲノム関連遺伝子変異が高頻度に認められることが報告され<sup>4~6)</sup>、クローン性造血を背景にT/NK細胞へのEBV感染が二次的に加わることで腫瘍化が促進されるモデルが提唱されている。EBV関連リンパ増殖性疾患は、その発症に宿主免疫応答の破綻とEBV感染の持続的刺激が関与すると考えられている<sup>2,7)</sup>。本症例のようにFLに対する化学療法後に、繰り返すウイルス感染を認めた経緯からは、二次的免疫不全状態が発症に寄与した可能性が示唆され、宿主の免疫抑制状態・EBV再活性化・遺伝子異常の関連が本疾患の発症基盤にあると推測される。

本症例では、FLの治療経過中にEBV<sup>+</sup> nTNKLの表現型を呈する免疫不全関連リンパ腫を発症した。Raychaudhuriらは、同一リンパ節内にFLを背景としてEBV<sup>+</sup> nTNKLと古典的ホジキンリンパ腫が併存した症例を報告している<sup>8)</sup>。さらに、マントル細胞リンパ腫の経過中にEBV<sup>+</sup> nTNKLが発症した例も報告されている<sup>9)</sup>。本例を含め、非T/NK細胞リンパ腫とT/NK細胞リンパ腫が同一患者に連続して出現することは稀であるが、治療関連の免疫抑制状態やEBV感染の再活性化がEBV関連リンパ腫の病態進展に関与する可能性が示唆される。したがって、FLの臨床経過中にB症状の出現や肝脾腫の増悪など急激な病勢変化を認めた場合には、FLの形質転換のみならず、EBV関連リンパ腫も重要な鑑別疾患として考慮すべきである。

これまでのEBV関連リンパ増殖性疾患に関する研究において、腫瘍細胞はTIA-1, granzyme B, perforinなどの細胞傷害性分子を発現することが多いとされている<sup>10)</sup>。EBV<sup>+</sup> nTNKLはCD8陽性細胞傷害性T細胞由来の例が多いものの、CD4陽性例も報告されている<sup>1,4~6)</sup>。本例はTIA-1およびgranzyme Bを発現するCD4陽性腫瘍細胞による骨髄浸潤と白血化を認め、肝脾への浸潤も疑われる急速な病状進展を呈した点が特徴的であった。T細胞リンパ腫においては、EBV関連の有無に加えて細胞傷害性分子の発現パターンにより、CD4陽性例とCD8陽性例では腫瘍細胞の機能的性質が異なる可能性があり、本疾患スペクトラムの多様性を反映していると考えられる。今後は、CD4陽性例とCD8陽性例における臨床的特徴やリンパ節構造を含む形態学的差異、さらには予後の違いについて、症例の集積と系統的解析が求められる。

近年、遺伝子パネル検査を用いた診断および病態解析の進歩により、リンパ腫のサブタイプ診断や予後予測は大きく向上している。しかしながら、本症例のように既存のFLの経過中に新たなEBV関連リンパ腫が発症する場合、遺伝子解析のみでは正確な疾患単位の把握は困難である。実際、本例ではFLの再発や形質転換との鑑別が問題となり、確定診断には組織学的評価と免疫組織化学的解析が不可欠であった。EBV<sup>+</sup> nTNKLに対する治療としては、既報と同様に本例でもCHOP療法を行ったが病勢制御は困難であった。近年、ICE療法にdexamethasoneを併用したレジメンや同種造血幹細胞移植の有効性が報告されている<sup>11)</sup>。今後は、ENKTCLとの遺伝子学的特徴を比較検討しつつ、EBV<sup>+</sup> nTNKLに特化した治療戦略の構築が求められる。

## 結 語

本症例は、FLの治療経過中にEBV<sup>+</sup> nTNKLの表現型を呈する免疫不全関連リンパ腫を発症した。臨床経過中に急激な病勢変化を認めた場合には、FLの形質転換のみならず、EBV<sup>+</sup> nTNKLを含むEBV関連リンパ腫の発症も鑑別に含める必要がある。本例は、診断および治療方針決定における病理組織学的評価の重要性を改めて示すものであり、疾患スペクトラムの理解を深める上でも貴重な知見と考えられる。今後さらなる症例の集積と分子病態の解明が、本疾患の多様な臨床像の理解を深め、診断精度の向上と新たな治療戦略の確立に繋がることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：原田武志；講演料（ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社）、受託研究・共同研究費（サノフィ株式会社）、中村信元；寄付講座所属（徳島県厚生農業協同組合連合会）、松岡賢市；講演料（ノバルティス ファーマ株式会社、アムジェン株式会社、日本新薬株式会社、第一三共株式会社、アステラス製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、アヴィ合同会社）、受託研究・共同研究費（小野薬品工業株式会社）

## 文 献

- 1) 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**: 1720-1748.
- 2) Bednarska K, Chowdhury R, Tobin JWD, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphomas decoded. *Br J Haematol*. 2024; **204**: 415-433.
- 3) Parry EM, Okosun J. An Updated Understanding of Follicular Lymphoma Transformation. *Blood*. 2025; **146**: 1812-1823.
- 4) Kato S, Hamada M, Okamoto A, et al. EBV<sup>+</sup> nodal T/NK-cell lymphoma associated with clonal hematopoiesis and structural variations of the viral genome. *Blood Adv*. 2024; **8**: 2138-2147.
- 5) Wai CMM, Chen S, Phyu T, et al. Immune pathway upregulation and lower genomic instability distinguish EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma from ENKTL and PTCL-NOS. *Haematologica*. 2022; **107**: 1864-1879.
- 6) Climent F, Nicolae A, de Leval L, et al. Cytotoxic peripheral T-cell lymphomas and EBV-positive T/NK-cell lymphoproliferative diseases: emerging concepts, recent advances, and the putative role of clonal hematopoiesis. A report of the 2022 EA4HP/SH lymphoma workshop. *Virchows Arch*. 2023; **483**: 333-348.
- 7) Dojcinov SD, Pugh MR. The pathology of Epstein-Barr virus lymphoproliferations. *Hemasphere*. 2019; **3**: 70-73.
- 8) Raychaudhuri S, Dong ZM, Knowles S, Graf S. EBV-positive classic Hodgkin lymphoma and primary nodal T-cell/NK-cell lymphoma arising in the background of follicular lymphoma. *Case Rep Hematol*. 2024; **2024**: 8810646.
- 9) Barone PD, Tam W, Geyer JT, Leonard JP, Phillips A, Ouseph MM. Nodal T-cell lymphoma transdifferentiated from mantle cell lymphoma with Epstein-Barr virus infection. *Pathobiology*. 2025; **92**: 109-120.
- 10) Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 2012; **119**: 673-686.
- 11) Choi DH, Yoon SE, Cho J, Kim SJ, Kim WS. Primary nodal Epstein-Barr virus-positive T-cell/NK-cell lymphoma: real-world experience. *Acta Haematol*. 2024; **147**: 625-633.

# Immune deficiency/dysregulation-associated lymphoma with an immunophenotype resembling EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma during treatment of follicular lymphoma

Yusaku MAEDA<sup>1</sup>, Takeshi HARADA<sup>1</sup>, Taiki HORI<sup>1</sup>, Ryohei SUMITANI<sup>1</sup>, Masahiro OURA<sup>1</sup>, Kimiko SOGABE<sup>1</sup>, Hikaru YAGI<sup>1</sup>, Shiro FUJII<sup>1</sup>, Shingen NAKAMURA<sup>2</sup>, Hirokazu MIKI<sup>3</sup>, Takeshi KAGEYAMA<sup>4</sup>, Ken-ichi MATSUOKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

<sup>2</sup> Department of Community Medicine and Medical Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

<sup>3</sup> Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

<sup>4</sup> Department of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

---

Key words : EBV-positive nodal T/NK-cell lymphoma, CD4, CD8, Follicular lymphoma

---

In the 5th edition of the WHO classification, Epstein-Barr virus (EBV)-positive nodal T/NK-cell lymphoma (EBV<sup>+</sup> nTNKL) is a newly defined, poor-prognosis disease originating from cytotoxic T cells. Here, we report a rare case of lymphoma arising in immune deficiency/dysregulation with an immunophenotype of EBV<sup>+</sup> nTNKL that emerged during treatment for follicular lymphoma (FL). A 71-year-old woman was diagnosed with FL grade 3A and received chemotherapy with rituximab. Despite treatment, the disease relapsed repeatedly. During follow-up, she presented with fever and lymphadenopathy. An axillary lymph node biopsy revealed a diffuse proliferation of abnormal lymphocytes expressing CD3, CD4, TIA-1, granzyme B, and EBER, consistent with the EBV<sup>+</sup> nTNKL immunophenotype. CHOP therapy was administered; however, disease control proved difficult, and the patient died 5 weeks after diagnosis. This case exemplifies a rare occurrence of EBV-associated lymphoma arising during the course of B-cell lymphoma. Our experience underscores that rapid clinical deterioration (e.g., fever, hepatosplenomegaly, or B symptoms) during the course of FL should prompt consideration of EBV-associated lymphoma in the differential diagnosis, alongside histologic transformation. Further case reports and molecular analyses should help improve diagnostic accuracy and establish treatment strategies for this rare and aggressive disease.