

**第 26 回**  
**(社)日本病理学会関東支部学術集会**

**悪性リンパ腫**  
**- 最近のトピックスから -**

**日時**：2005 年 3 月 19 日 (土) 13 : 00 ~ 17 : 05

**場所**：川越ビル (埼玉医科大学かわごえクリニック)

**主催**：(社)日本病理学会関東支部・支部長 根本則道

**世話機関**：埼玉医科大学病理学教室

**スケジュール**

12 : 00 ~ 16 : 00 標本閲覧 (川越ビル 4F 会議室)

13 : 00 ~ 15 : 30 基調講演 (川越ビル 6F 大会議室)

15 : 45 ~ 17 : 05 症例検討 (同上)

17 : 15 ~ 懇親会 (ラ・ボア・ラクテ : 会場の隣)

## プログラム

基調講演 13 : 00 ~ 15 : 30 ( 1 講演 40 分、付議 10 分 )

座長 : 深山正久

( 東京大学大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学分野 )

- 1 . 田丸淳一 ( 埼玉医科大学総合医療センター 病理 )  
「大型細胞が主体をなすリンパ腫の鑑別診断」
- 2 . 石倉 聡 ( 国立がんセンター東病院 放射線治療部 )  
「胃 MALT リンパ腫の治療 - 現状と今後の展望 - 」
- 3 . 松野吉宏 ( 国立がんセンター中央病院 臨床検査部 )  
「Low grade B cell lymphoma の病理診断をめぐって」

- - 休憩 15 : 30 ~ 15 : 45 - -

症例検討 15:45～17:05 ( 1 演題 10 分、付議 5 分 )

座長：新井栄一 ( 埼玉医科大学 病理学教室 )

1 . 「血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に合併した EB ウイルス陰性びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫の一例」

大田泰徳 ( 東京大学医学部附属病院 病理部 ) 他

2 . 「AIDS 患者に発生した T-cell lymphoma の 1 例」

松原大祐 ( 国立国際医療センター 臨床検査部病理 ) 他

座長：斉藤 澄 ( 国立国際医療センター 検査部病理 )

3 . 「顕著な壊死を伴い診断に苦慮した悪性リンパ腫の一例」

砂川恵伸 ( 日本大学医学部病理学教室 ) 他

4 . 「Lymphoepithelial lesion を伴う乳腺悪性リンパ腫の一例」

大谷明夫 ( 独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター 病理 ) 他

5 . 「慢性関節リウマチ ( RA ) に伴うメソトレキセート ( MTX ) 関連リンパ増殖性疾患および間質性肺炎で死亡した剖検例」

百瀬修二 ( 埼玉医大総合医療センター 病理部 ) 他

# 基調講演

## 基調講演 1

### 大型細胞が主体をなすリンパ腫の鑑別診断

埼玉医科大学総合医療センター 病理部 田丸淳一

悪性リンパ腫の診断は病理組織学的検索に委ねられるが、フローサイトメトリーでの表面マーカー検索、染色体解析、遺伝子解析などのさまざまな補助手段をもちいての総合的判断の重要性はいうまでもない。しかし、大きな腫瘍細胞からなる疾患あるいはそのような腫瘍細胞の絶対数が少ない疾患においてはこれらの補助手段の利用にも限りがあり、その診断には病理組織学的検索の役割が非常に重要である。

大型の腫瘍細胞が主体をなす悪性リンパ腫の代表として、Hodgkin リンパ腫(HL)、未分化大細胞性リンパ腫(ALCL)があげられる。これらのリンパ腫亜型は腫瘍細胞の大きさのみならず、ともに CD30(Ki-1)抗原を発現するという共通性を有している。近年の研究成果からは、HL の多くは B 細胞性腫瘍であり、ALCL は cytotoxic T 細胞性腫瘍という認識が高まってきた。このように B 細胞性あるいは T 細胞性という枠組みがなされ、これら疾患の独立性は明確なごとき印象をうけるが、実際の診療現場においては鑑別診断に苦慮する場面がしばしばある。

ALCL は t(2;5)を代表とする 2 番目染色体の異常による ALK 蛋白の発現の有無によって ALK 陽性 ALCL と ALK 陰性 ALCL に二分され、特に ALK 陽性 ALCL は確固たる疾患亜型を形成しており、免疫染色の活用で鑑別診断に困ることはあまりないであろう。しかし、後者においては疾患を規定する分子は見つかっておらず、何をもちいて確定診断をするのかが問題として残されており、このことはとりもなおさず腫瘍細胞の豊富な HL 症例との鑑別の難しさを招いている。両者とも CD30 を発現するリンパ腫であり、多くの場合、遺伝子レベルにおいて B 細胞性あるいは T 細胞性の証明がなされるが、実際の診療現場において single cell analysis などの遺伝子解析を行うことは困難である。したがって、その診断は蛋白発現の検索に委ねられるが、これらでは組織免疫染色においては B あるいは T 細胞性腫瘍の証明に使用される一般的な蛋白の発現はみられないのが通常で、このことはこれら疾患亜型の特徴とも言える。さらに、HL においてはしばしば蛋白の aberrant な発現も認められるため免疫染色での鑑別が難しいのが現実である。

また、HL が B 細胞性腫瘍として認識されたことによって、これまでにまして、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)の亜型との鑑別を強いられることもしばしばある。それらは WHO 分類において、DLBCL の subtype として列記されている anaplastic variant, T-cell/histiocyte rich variant、さらには mediastinal large B cell lymphoma などがあげられる。

今回、HL を主体に上記疾患亜型との鑑別に際して注意すべき組織学的所見ならびに使用される抗体について述べる。

## 基調講演 2

胃 MALT リンパ腫の治療 - 現状と今後の展望 -

国立がんセンター東病院 放射線部

石倉 聡

2003 年 2 月に改訂された日本ヘリコバクター学会改訂ガイドラインにおいて、胃 MALT リンパ腫は「除菌が勤められる疾患」とされたように、胃 MALT リンパ腫の 70-80% の症例は *H. pylori* の除菌により退縮する。従来は胃全摘が主として選択された疾患が 1 週間の抗生物質の投与で治癒が期待できるというインパクトは極めて大きく、現在では世界的にも *H. pylori* 除菌治療が第一選択となっている。その一方で除菌治療では改善しない、あるいは経過中に急激に増悪する場合もあり、このような除菌抵抗例の予測および治療が重要となっている。最近の研究により内視鏡形態、深達度、臨床病期に加え API1-MALT1 キメラ遺伝子が除菌抵抗例の予測因子として認識されるようになり、除菌抵抗例に対しては局所療法として放射線治療が多くの場合有効であることが示され、また進展例に対する抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブの効果も期待されている。しかしながら多くは retrospective analysis によるものであり、大規模な prospective study による検証が必要である。

今回は、代表的な retrospective analysis の結果および厚生労働省がん研究助成金「原発性胃悪性リンパ腫に対する非外科的治療の適応と有効性の評価に関する研究」班で実施中の胃 MALT リンパ腫に対する臨床試験（150 例）の中間成績を紹介するとともに、未解決である今後の課題につき述べる予定である。

### 基調講演 3

## Low grade B cell lymphoma の病理診断をめぐって

国立がんセンター中央病院 臨床検査部

松野 吉宏

小リンパ球との識別がしばしば困難な小型リンパ球を腫瘍細胞の主体とする幾つかの腫瘍性疾患単位は、低悪性度 B 細胞性リンパ腫 (low grade B cell lymphoma) と総称される。本来、低悪性度とは腫瘍学の領域では「生物学的悪性度が低い、つまり臨床経過が緩慢で、生命予後は良好」と理解される用語である。しかし低悪性度 B 細胞性リンパ腫は「年余にわたる緩慢 (indolent / less aggressive) な臨床経過を示す小型 (~ 中型) B 細胞性リンパ腫で、濾胞辺縁帯リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫などの疾患単位から成るが、マントル細胞リンパ腫のごとき予後の極めて不良なリンパ腫を含む」と理解した方が実際的である。一般に低悪性度 B 細胞性リンパ腫の治癒の可能性は増殖している細胞の割合が低い (low growth fraction) ことから従来治療 (放射線療法や化学療法) 単独で腫瘍細胞を根絶することは困難である。従って、まずは反応性・腫瘍性の鑑別を慎重に行うべきこととあわせ、病型・病期によって無治療経過観察や除菌療法、分子標的治療など現実の臨床対応も多様性に富むことを、病理診断医は十分に認識しておきたい。

### おもな Low grade B cell lymphoma とその特徴

	細胞形態の特徴	増殖パターン	免疫学的表現型
マントル細胞リンパ腫 (節性発症)	centrocyte 類似の小～中型細胞の極めて単調な増殖 (monomorphic feature)	びまん性増殖 結節性増殖 (vague nodular pattern) (mantle zone pattern) (naked germinal center)	CD5+ CD43+/- Cyclin D1+
濾胞性リンパ腫 (節性発症)	核のくびれの目立つ小～中型細胞 (small cleaved cell) と大型細胞 (non-cleaved cell) の混在。 (Mixed cell population)	結節性増殖: 他病型に比べて最も明瞭な結節を形成。ときに腫瘍性濾胞間領域の拡大が目立つ。	腫瘍性濾胞に一致して CD10 および Bcl-2 陽性
小細胞性リンパ腫 (節性発症)	小型円形細胞のびまん性増殖と大型の異型細胞 (paraimmunoblast) の領域性増殖。	小型円形細胞のびまん性増殖領域は暗調な領域として認識され、paraimmunoblast が集簇する領域は明調な領域として認識される。	CD5+ CD23+ CD43+
MALT リンパ腫 (節外性発症)	胚中心様 (CCL) 細胞が主体に増殖する。しばしば形質細胞様分化を呈する。淡明な細胞質をもつ monocytoid B-cell の集簇も混在する。	濾胞辺縁帯を主座としてびまん性に増殖。 胚中心内に浸潤して濾胞性リンパ腫に類似した結節を形成することがある。	<u>特異的なマーカーなし</u> CD5- CD10- CD23-
反応性リンパ濾胞胚中心	既存の二次リンパ濾胞の胚中心の細胞構成と同様。大きくなるにつれて核分裂像や核片貪食マクロファージが目立つようになる。	既存の二次リンパ濾胞と同様の結節様構造を呈する。細胞の分布極性はよく保たれている。	Bcl-2 陽性細胞分布が特徴的で「胚中心陰性、マントル層陽性」のパターンを呈する。

( <http://pathol.ncc.go.jp> を一部改変 )

# 症例検討



## 症例検討 1

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に合併した EB ウイルス陰性びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫の一例

大田泰徳 1)・竹内賢吾 2)・伊豆津宏二 3)・篠原明仁 3)・浅井隆司 3)・大橋健一 1)・深山正久 1)

1) 東京大学医学部附属病院 病理部 2) 財団法人癌研究会 癌研究所 病理部 3) 東京大学医学部附属病院 血液腫瘍内科

### 【症例】

57 歳男性．他院にて頸部リンパ節生検を行い T 細胞リンパ腫と診断され，化学療法施行．完全寛解したが約 1 年で再発し当院受診．化学療法，自己末梢血幹細胞移植を施行した．移植から約 1 か月で両側頸部リンパ節腫脹が見られ，リンパ節生検施行された．

### 【病理所見】

初診時の検体は血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AILD) の像であり，検体内に大型 B 細胞が散見された．B 細胞の一部が EBER in situ hybridization にて陽性であった．Southern blot にて TCR 再構成がみられ，PCR にて IgH 再構成 (oligoclonal) がみられた．

再発検体は大型 B 細胞のびまん性増殖がみられ，わずかに腫瘍性 T 細胞が遺残していた．EBV は PCR, in situ いずれの方法でも検出されなかった．PCR にて IgH 再構成 (monoclonal) がみられた．

### 【問題点】

1. AILD に伴う EBV 陽性 B 細胞リンパ増殖疾患は多数の報告があるが，EBV 陰性例の報告はほとんど見られない．
2. 初診時の IgH 再構成をどう考えるか．

## 症例検討 2

演題名：AIDS 患者に発生した T-cell lymphoma の 1 例

発表者：松原大祐、笹尾ゆき、藤井丈士、斎藤 澄

所属：国立国際医療センター 臨床検査部病理

32 歳の HIV(+)の男性。皮疹、リンパ節腫大及び胃粘膜下腫瘍の精査目的で入院。頸部リンパ節には高内皮細静脈の樹枝状増生と、その周囲に淡明な細胞質を有する中型異型リンパ球の増生が認められた。免疫染色にて異型リンパ球は CD3(+)、CD45RO(+)、MT-1(+)、CD20(-)となり、peripheral T-cell lymphoma が示唆された。CD4 < CD8、EBER(-)、LMP1(-)であった。皮膚にも同様の T 細胞性リンパ腫の浸潤が認められた。一方、胃生検では形質細胞への分化を示す CD20(+)の大型の異型リンパ球の増殖を認めたが、LMP1(-)、かつ T 細胞マーカー (CD45RO、MT-1) が陽性であった。頸部リンパ節の組織像を AILT としてよいか、AIDS 関連リンパ腫とすべきか、また胃の B 細胞性リンパ腫との関連性などについて論じていただきたい。

### 症例検討 3

演題名：顕著な壊死を伴い診断に苦慮した悪性リンパ腫の一例

発表者：砂川恵伸、菊池建太郎、生沼利倫、杉谷雅彦、根本則道

所属：日本大学医学部病理学教室、同板橋病院病理部

#### 抄録

症例は 51 歳、男性。昨年春ころより両側頸部腫脹を自覚する。一度は腫脹軽減するも再度腫脹し半年後に当院耳鼻咽喉科受診。両側頸部リンパ節腫大と扁桃腫大が認められた。外来で扁桃生検が二度施行され、初回は慢性炎症性の変化で、二回目は necrotic debris を伴う扁桃であった。その後 3x3x2.5cm の大きさの右頸部リンパ節が生検された。濾胞様の構造が残され、不規則な大小の地図状の壊死が顕著な像であった。異型を有する細胞が散見されたがその時点では腫瘍性とは断定できなかった。亜急性リンパ節炎の診断でステロイド漸減投与が施行され、リンパ節腫大は軽減した。しかし、投与約 1 ヶ月後より再度腫大傾向を示し、頸部に引き続き腋窩、兪径部のリンパ節も腫大した。血中の可溶性 IL-2 Receptor は 3,500 U/ml であった。

最終的には悪性リンパ腫と考えたが、組織型の確定と壊死の原因についてご意見をいただきたい。

## 症例検討 4

Lymphoepithelial lesion を伴う乳腺悪性リンパ腫の一例

大谷明夫<sup>1</sup>、加藤智也<sup>1</sup>、田枝督教<sup>2</sup>、岡村佳代子<sup>2</sup>、植木浜一<sup>2</sup>

独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター<sup>1</sup>病理、<sup>2</sup>外科

症例は 84 歳、女性。右乳房の腫瘍を自覚し、当院外科受診。Paget 病様外観があり、乳癌が疑われた。マモグラフィーでは境界不鮮明な高濃度の腫瘍であった(当日供覧)。全身のリンパ節腫大はみとめなかった。

手術摘出乳腺標本では乳頭から外下部に広がる 45x25mm 大の腫瘍をみとめた。断面は灰白調。中央に 18x15mm 大の白色部位をみとめた(これは線維化であった)。副病変はみとめなかった。

ミクロ的には腫瘍は大型から小型のリンパ球様細胞のびまん性増殖からなりたっていた。大型細胞は CD20+, CD79α+, CD3- であった。

本例は腫瘍周辺・腫瘍内部において既存の乳管上皮内に多数のリンパ球様細胞が浸潤している像が確認された。それらは B 細胞優位であった。MALT lymphoma で知られている lymphoepithelial lesion と同様のものであると判断された。周囲乳腺の乳管周囲に慢性炎症性病態は特に見出されなかった。

本院の過去の乳腺悪性リンパ腫 3 例を比較のため検討したが、lymphoepithelial lesion はみられなかった。

問題点：組織診断。とくに high-grade MALT lymphoma の用語について。

## 症例検討 5

慢性関節リウマチ（RA）に伴うメソトレキセート（MTX）関連リンパ増殖性疾患および間質性肺炎で死亡した剖検例

埼玉医大総合医療センター病理部、第二内科\*

百瀬修二、田丸淳一、黒田一、三浦一郎、豊住康夫、糸山進次

\* 奥山あけみ、\* 亀田秀人、\* 竹内勤

【症例】死亡時 71 歳男性。死亡 8 年前に近医にて RA と診断されステロイド、MTX を処方されていた。死亡 2 年半前に右腋窩に母指頭大の腫瘤認め、次第に増大し当院受診。受診時上記腫瘤は 15cm 大にまで増大し、外科にて生検目的で入院予約していたが呼吸困難を主訴に時間外受診し、緊急入院となった。胸部 X 線上、間質性肺炎が疑われ、抗生剤およびステロイドパルス療法開始。腫瘤生検材料は壊死が強く診断に苦慮し、死亡 2 日目にリンパ腫として CHOP 療法開始するも 2 日後に突然心停止にて死亡。

【剖検所見】解剖時腫瘤は 12x10x9cm 大で、組織学的には壊死が非常に強く、異型性を有するリンパ球の血管中心性増殖像を伴い Hodgkin 細胞を思わせる細胞も認められた。同様の病変は全身リンパ節に系統的にみられ、さらに脾臓および両肺下葉に大豆大の結節性病変がみられた。両肺は左 950g、右 1150g と重量が増し、器質化肺炎およびびまん性肺胞傷害の像を認めた。さらにうっ血水腫の像も伴い、胸膜は線維素性胸膜炎の像を呈し、左右それぞれ 400cc、800cc の黄色胸水がみられた。心（480g）は新鮮および陳旧性心筋梗塞の像が左右前壁にみられた。慢性関節リウマチは、膝関節滑膜に際立った増生は見られず、活動性病変は認められなかった。

【考察】リンパ節病変と肺病変に関して、ご意見を賜りたく呈示いたします。