

病理診断アトラス (20)

造血系：悪性リンパ腫の病理診断

東京女子医科大学病理診断科

マスダ アキヒロ
増田 昭博

(受理 平成19年7月26日)

Atlas of Diagnostic Pathology (20)

Hematopoietic System: Pathology of Malignant Lymphoma

Akihiro MASUDA

Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

The diagnosis of malignant lymphoma is done according to the WHO classification of hematopoietic and lymphoid tissue, which is based on the Revised European American Classification of Lymphoid neoplasms (REAL) published in 1994. Three major categories of lymphoid neoplasm, i.e. B cell neoplasm, T and NK cell neoplasms, and Hodgkin lymphoma, are recognized in the classification. The REAL classification emphasized the definition of real disease entities rather than focusing on subtleties of morphology or immunophenotype or primarily on patient survival. Thus, a large number of distinct diseases are listed within the categories of B cell neoplasm and T and NK cell neoplasms in the WHO classification. Although specific disease entities are defined by a combination of morphology, immunology, genetic features, and clinical features, malignant lymphoma can be diagnosed by morphological examination and immunophenotyping by immunohistochemistry with consideration of clinical data in most cases. An outline of the WHO classification is given and pitfalls in the pathological diagnosis of malignant lymphoma are discussed.

Key words: malignant lymphoma, immunohistochemistry, WHO classification

はじめに

悪性リンパ腫の分類はリンパ球に関するデータの蓄積に伴って幾多の変遷を経ているが、現在のところ用いられている新 WHO 分類についても様々な議論があり、今後も更に改訂を重ねていくものと考えられる。本稿では、WHO 分類の概要とともに、悪性リンパ腫の病理診断にあたって注意すべき事項について述べる。

1. 検体の取り扱い

悪性リンパ腫の診断に際しては免疫学的、分子生物学的手法による検索などの多岐にわたる検査が診断のために必要となっている。これには、T 細胞抗原受容体遺伝子あるいは免疫グロブリン遺伝子の再構成の有無の検出や、HTLV-1 などのウイルス組み込みの有無の検出、あるいは染色体異常の検出、フ

ローサイトメーターによる免疫表現型の解析などが含まれる。病理学組織学的・免疫組織化学的所見のみでは診断困難な症例については、これらの検査はとくに重要である。このため採取された標本は適切に分割して、それぞれを各種の検査に振り分けねばならない。

正確な病理組織学的な診断のためには、いかなる組織であっても、迅速・適切な固定が行われることが必須であり、組織は充分量のホルマリン中に直ちに投入する。また採取した標本には適切な割をいれないと固定液が充分浸透せず不良な組織標本となるので注意を要する。

2. 免疫組織化学

悪性リンパ腫の病理組織診断においては、免疫組織化学的手法によって得られる免疫表現型のデー

表1 リンパ腫診断のための重要な免疫染色のマーカー

TdT : TdT (terminal deoxyribonucleotidyl transferase) を発現する前駆型 (リンパ芽球性リンパ腫) か、発現されない末梢型かの鑑別に必須。
κ 鎖, λ 鎖 : 単クローン性の増殖を示すか否かの検討は、形質細胞性腫瘍のみならず、形質細胞への分化を示す低悪性度 B 細胞性リンパ腫でも、腫瘍か否かの判定に有用。
CD20, CD79a : B 細胞マーカー。CD79a は分化のより後期まで発現があり、形質細胞への分化を示す細胞では、CD20 (-) CD79a (+) となり、さらに形質細胞性腫瘍はしばしば、CD79a (+) となる。
CD5, CD3, UCHL-1 : T 細胞マーカー。CD5 は、マンツル細胞リンパ腫、B-CLL にも陽性所見を示す (CD5 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の判定にも使用) が、この判定においては、B 細胞腫瘍に混在する非腫瘍性の T 細胞との区別のため、必ず CD3 の染色と比較して発現を検討しなければならない。
CD43 (MT1, Leu22) : T 細胞マーカーであるとともに、顆粒球系の細胞にも発現され、顆粒球肉腫にも陽性。B 細胞性リンパ腫で、aberrant に陽性となることがあり、腫瘍性か反応性かの鑑別に有用なことがある。
CD30 (BerH2) : 細胞表面あるいは Golgi 野に陽性所見を呈する。細胞質にびまん性の陽性所見を呈する場合は陽性であることが疑わしいので注意。ホジキンリンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) の診断に有用ではあるが、ALCL 以外の type の T 細胞腫瘍あるいは B 細胞腫瘍の大型細胞にもしばしば陽性となり、さらには非腫瘍性の活性化リンパ球にも発現されるので注意を要する。
CD15 (LeuM1) : ホジキンリンパ腫に陽性 (顆粒白血球にも陽性)。
CD21 : 基本的には濾胞樹状細胞に陽性。時に B 細胞性リンパ腫に陽性で、濾胞樹状細胞由来の腫瘍にも陽性。濾胞樹状細胞は、正常胚中心に網状の構造として見られ、濾胞性リンパ腫においては濾胞構造に一致して同様の所見がある。血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫において、不規則な濾胞樹状細胞の増生を確認することは診断に有用である。
CD23 : 低悪性度 B 細胞リンパ腫の鑑別に有用であるとされている (表 2 参照)。また濾胞樹状細胞の一部も陽性である。
CD56 : Natural killer (NK) 細胞およびその腫瘍に陽性。鼻および鼻型 NK/T 細胞リンパ腫のみならず、他の型の T 細胞性リンパ腫でも発現される。また腫瘍性の形質細胞にもしばしば発現されるのに注意。
Bcl-2 : 反応性の胚中心の過形成と、濾胞性リンパ腫の鑑別に有用。低悪性度 B 細胞性リンパ腫のいずれにおいても陽性となりうるので、subtype 間の鑑別はできないことに注意。
cyclin D1 : マンツル細胞リンパ腫の核に陽性 (なお、血管内皮細胞や組織球あるいは腺上皮の核陽性像が、染色の成否の確認に有用)。形質細胞の腫瘍でも陽性となることがある。
CD138 (syndecan-1) : 形質細胞のマーカーとして有用。
EMA : Epithelial membrane antigen。上皮性マーカーであるが、ALCL にも陽性。
ALK : Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性の未分化大細胞型リンパ腫の診断に有用。
S-100 蛋白 : 指状嵌挿細胞を含む樹状細胞に陽性。指状嵌挿細胞肉腫、ランゲルハンス細胞組織球症 (histiocytosis X) など樹状細胞由来の腫瘍に陽性であるが、神経由来のものを始めとする様々な非上皮性腫瘍に広く発現されるので注意を要する。

タが不可欠である。ホルマリン固定のパラフィン切片に用いることのできる抗体が多数開発されており、適切な抗原賦活法との組み合わせによって有用なデータを得ることができる (表 1)。免疫組織化学の成否も、適切な固定が行われているか否かが非常に重要である。

3. 悪性リンパ腫の分類と病理形態

悪性リンパ腫の分類はリンパ球の成熟段階との対応によって完全に体系づけられるということにはなっておらず、現存する疾患をすべて羅列するという形になっており、必然的に長いリストとならざるを得ない。個々の疾患は形態および免疫学のおよび分子生物学的な性格に加えて臨床的な性格によって決定されるものとされる。ホジキンリンパ腫、および非ホジキンリンパ腫の B 細胞性と、NK 細胞を含む T 細胞性という 3 つのカテゴリーに大別し、非ホジキンリンパ腫については、それぞれ未熟型と成熟型 (末梢型) に大別されるという大まかな枠組みがある。

1) 非ホジキンリンパ腫, B 細胞

前駆 B 細胞の腫瘍性増殖は、B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫であり、それ以降の分化段階より

発生するものは成熟 B 細胞腫瘍である。B 細胞の最終分化段階である形質細胞の腫瘍性増殖は、形質細胞腫あるいは骨髄腫に相当する。

(1) リンパ芽球性リンパ腫 lymphoblastic lymphoma

B 細胞性リンパ芽球性白血病/リンパ腫 precursor B lymphoblastic leukemia/lymphoma であり、腫瘤形成性の病変に限られている場合にリンパ芽球性リンパ腫と呼ぶ。中等大のリンパ球の大きさの腫瘍細胞の単調な増殖を示す。形態的には T 細胞性のリンパ芽球性リンパ腫との区別はできない。免疫組織化学的に terminal deoxyribonucleotidyl transferase (TdT) が核に陽性の所見を呈する。

(2) 低悪性度 B リンパ腫 low grade B cell lymphoma

いわゆる低悪性度 B リンパ腫は、小型～中型細胞が主体をなすものということになっているが、症例によって、腫瘍細胞の大きさにはバリエーションがある。濾胞性リンパ腫 follicular lymphoma, B 細胞性慢性リンパ性白血病/B 細胞性小細胞性リンパ腫 chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (B-CLL/SLL), マンツル細胞リンパ腫

表2 Low grade B cell lymphoma の免疫組織化学的鑑別

	FL	MCL	MALT	CLL/SLL
CD10	(+)	(-)	(-)	(-)
CD5	(-)	(+)	(-)	(+)
CD23	(-)	(-)	(-)	(+)
Cyclin D1	(-)	(+)	(-)	(-)
Bcl-2	(+)	(+)	(+)	(+)

FL: follicular lymphoma, MCL: mantle cell lymphoma, MALT: extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, CLL/SLL: B cell chronic lymphocytic leukemia/B cell small lymphocytic lymphoma.

mantle cell lymphoma, 粘膜関連濾胞辺縁帯 B 細胞リンパ腫 extranodal marginal zone B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT リンパ腫 MALT-lymphoma) が主たるものである。臨床的には進行が遅いものが多く、病理診断にあたっては暫定的に low grade B cell lymphoma と診断・報告することは実際的といえる。しかし、このうちマンテル細胞リンパ腫は予後不良で、low grade とはいえないものであり、鑑別は非常に重要である。濾胞性リンパ腫、マンテル細胞リンパ腫、MALT リンパ腫は、結節様の構造を示すとともに、腫瘍細胞が胚中心細胞に似た形態をとることが多く、形態のみでの鑑別は時に困難であり、免疫組織化学的な所見は鑑別に重要である (表2)。

低悪性度 B リンパ腫は、しばしば反応性病変との鑑別が問題となる。また、定義そのものが必ずしも明確であるとはいえないリンパ形質細胞性リンパ腫 lymphoplasmacytic lymphoma (血清中に免疫グロブリンの単クローン性増加を認める症例の多くは IgM の増加で、これはマクログロブリン血症に相当する) や、本邦ではあまり頻度の高くない B-CLL/SLL などが含まれており、診断困難な場合がある。鑑別には、臨床的な情報とともに、免疫組織化学による免疫表現型が重要である。

①濾胞性リンパ腫 (図1)：濾胞様結節構造が形成されるものであり、小型～中型の括れや切れ込みを有する胚中心細胞に類似した細胞と、胚中心芽細胞類似の大型細胞が混在する。大型細胞の混在の割合により、grade 1, 2, 3 としている。grade 3 ではびまん化する領域を伴うことが多い。grade 1/2 と grade 3 は、治療や予後が異なり、病理診断において grade の記載は必須である。また、びまん化領域の割合も予後との関連があるとされており、同時に記載

することが必要である。

②マンテル細胞リンパ腫 (図2)：リンパ濾胞の暗殻の B リンパ球由来で、びまん性から輪郭の不鮮明な結節性の増殖所見の像を呈する。ときに非腫瘍性の反応性胚中心の残存がみられる。Cyclin D1 の核陽性像が診断の決め手となる。

③ MALT リンパ腫 (図3)：節外性濾胞辺縁帯リンパ腫であり、一般に粘膜固有層・粘膜下層の病変で、中型の不整の強くない細胞の増殖からなり、反応性のリンパ濾胞の残存がみられる。リンパ腫細胞はしばしば腺上皮に浸潤してこれを破壊する所見である lymphoepithelial lesion の像を示すとされているが、明瞭でないことが多い。リンパ節由来の濾胞辺縁帯リンパ腫は非常に稀とされており、診断にあたっては発生部位の考慮が重要である。

(3) びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 diffuse large B cell lymphoma (DLBL) とその亜型 (図4)

非ホジキンリンパ腫の 40～60% を占める DLBL は、腫瘍細胞の核が小リンパ球の 2 倍以上か、組織球の核より大きい大細胞のびまん性の増殖である。最初から DLBL として発生するものと、低悪性度 B リンパ腫を基盤として発生するものがある。

WHO 分類で一括して DLBL としているものは、様々な臨床的経過をもつものが含まれているが、遺伝子の形質や、免疫形質による subtype と臨床経過の関係を解明する試みについては、報告により様々な違いがある。gene array を用いて、胚中心 B 細胞様のパターンを示すものと活性化 B 細胞のパターンを示すものを鑑別する試みや、さらにこの 2 種を免疫組織化学的に鑑別する試みが報告されている。また CD5 発現されるか否かで予後が異なるという報告がある。また、細胞形態も多彩であり、WHO 分類においては、形態的な亜型 morphologic variants として、免疫芽球型 immunoblastic などが記載されているが、診断の客観化の困難さや、免疫表現型などのデータが、明瞭な亜型として設定しうるだけのものとして確立されていないなどにより、これらの亜型は variant という位置付けであり、現在のところ subtype とはされていない。

WHO 分類においては、臨床的に特殊な病態をもつものが subtype として挙げられており、縦隔 (胸腺) 大細胞型 B 細胞性リンパ腫 mediastinal (thymic) large B cell lymphoma (組織診断上、ホジキンリンパ腫との鑑別が重要である)、原発性滲出リンパ腫 primary effusion lymphoma、血管内大細胞型 B

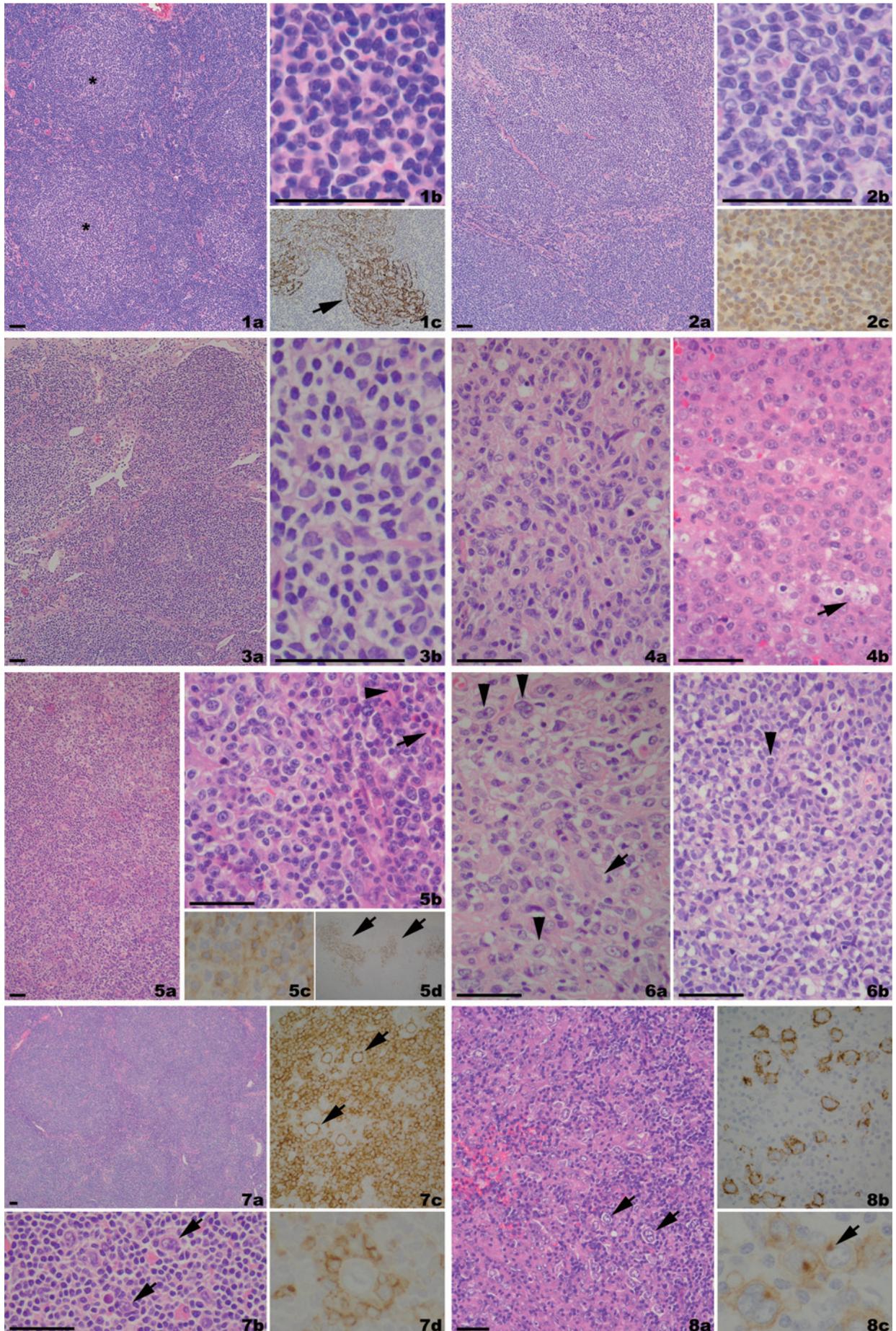


図1～8まで、barはすべて50 μ m、特記したものの以外はすべてヘマトキシリン・エオジン染色である。

図1 濾胞性リンパ腫

弱拡大(1a)では結節状の増殖構造を示す。比較的に明瞭な濾胞状構造の中心(*)は明るく、この腫瘍性胚中心を構成する細胞は中型までのリンパ球である(1b)。この症例は大型の細胞がほとんどみられず、いわゆる胚中心細胞様の細胞が主体でgrade 1の所見。CD21陽性の濾胞樹状細胞の網目状の陽性所見が結節構造に一致して認められる(1c矢印:CD21免疫染色)。

図2 マントル細胞リンパ腫

弱拡大(2a)ではほんやりとした結節状の構造が認められる。結節を構成する細胞は中型までのリンパ球のmonotonousな増殖を示し(2b)、cyclin D1の免疫染色で腫瘍細胞の核に陽性所見を示す(2c:cyclinD1免疫染色)。

図3 MALTリンパ腫

肺に発生したMALT typeのリンパ腫で、やはりほんやりとした結節状の構造を示している(3a)。増殖する細胞は、明るい胞体を有する中型までのサイズのリンパ球である(3b)。

図4 びまん性大型B細胞性リンパ腫(4aおよび4b)

4aで示した症例では、腫瘍細胞の核は比較的に多形で大小不同が認められる。一方、4bで示した症例は核小体の明瞭な核を有する細胞の増殖で、免疫芽球様の形態と考えられる。apoptoticな細胞が混在し、核破砕物を貪食する組織球も散見される(矢印)。

図5 血管免疫芽球型T細胞リンパ腫

胞体の明るい細胞の増殖の間に、好酸球(矢印)や形質細胞(矢頭)の混在をみる(5a, 5b)。増殖細胞はCD4陽性(5c:CD4免疫染色)。またCD21陽性の濾胞樹状細胞の不規則な網目状の陽性所見が認められる(5d:CD21免疫染色)。

図6 T細胞性リンパ腫

6aで示した症例は、核小体の目立つ核を有するホジキン細胞様の細胞(矢頭)も混在するなど多形な核の所見が目立つ。非腫瘍性の組織球とみられる細胞(矢印)も混在する。6bで示した症例では、異型リンパ球の密な増殖所見を示し、脳回状の核を有する細胞(矢頭)も混在する。

図7 結節性リンパ球優位型のホジキンリンパ腫

ほんやりとした結節様構造を示す(7a)。小型のリンパ球間にlymphocytic and/or histiocytic(L & H)細胞あるいは核が空胞状を示すためポップコーン細胞などと呼ばれる大型の細胞が散在性にみられている(7b)。これらの大型はCD20陽性であり、また、この周囲の非腫瘍性のB細胞もCD20を発現している(7c:CD20免疫染色)。UCHL-1陽性のT細胞がホジキン細胞の周囲を取り囲むように分布している(7d:UCHL-1免疫染色)。

図8 古典的ホジキンリンパ腫(混合細胞型)

小型のリンパ球や、組織球の集簇などの多彩な非腫瘍性細胞を背景に、大型のホジキン細胞、Reed-Sternberg細胞が散在性にみられる(8a)。本症例ではホジキン細胞はCD20陽性であるが(8b:CD20免疫染色)、背景にはCD20陽性のB細胞は僅である(7cと比較されたい)。CD30の免疫染色では、ホジキン細胞、Reed-Sternberg細胞の細胞膜に陽性で、また胞体内にはドット状(矢印)に陽性所見がみられる(8c:CD30免疫染色)。

細胞性リンパ腫intravascular large B cell lymphomaがある。また、WHO分類には記載されていないが、結核性膿胸の癒痕治癒部から発生する膿胸関連リンパ腫は、大細胞型B細胞性リンパ腫の形態であり、Epstein-Barr virus (EBV)関連リンパ腫である。

DLBLの亜型のうちで、ホジキンリンパ腫等との鑑別診断上重要なものとして、T cell-rich B cell lymphomaがある。これは、大多数の細胞が、非腫瘍性のT細胞でその間に少数の腫瘍性大型B細胞が散在するものである。DLBLでは通常多かれ少なかれ非腫瘍性のT細胞の混在があり、“rich”の定義は曖昧であるが、WHOの記載においては腫瘍成分が

10%以下とされている。また非腫瘍性のT細胞が必ずしも小型のもののみではないなどの所見があり、T細胞性リンパ腫との鑑別が問題となることもある。

(4) バーキットリンパ腫 Burkitt lymphoma

DLBLよりはやや小型のリンパ球のびまん性増殖で、apoptoticな腫瘍細胞を貪食する反応性のマクロファージの散在を示すいわゆる“星空像(starry sky pattern)”の形態で広く知られるものである。染色体分析でt(8;14)(q24;q32)とその亜型をみるか、*c-myc*遺伝子の再構成を示すことが必須であるが、これらの所見はバーキットリンパ腫にのみみられるものではなく、診断にあたっては病理形態が重要で

ある。アフリカ等の流行地ではEBVがほぼ全例で認められるが、それ以外の地域のものでは認められないものが多数ある。Atypical Burkitt/Burkitt-like variantとされるものは、腫瘍細胞の大きさの不均一性などの細胞の形態による亜型であって、診断には*c-myc*の異常を示すことが必須とされている（追記参照）。

(5) 形質細胞性腫瘍

形質細胞骨髄腫（多発性骨髄腫）が代表的であるが、限局性の形質細胞腫（孤立性骨形質細胞腫 solitary plasmacytoma of bone, 髄外性形質細胞腫 extramedullary plasmacytoma）は、孤立性であって、多発性骨髄腫とは区別される。腫瘍性の形質細胞は、一般にCD20を発現しないが、CD79aがしばしば陽性で、syndecan-1 (CD138)も陽性である。また、正常の形質細胞が発現しないCD56が陽性となることがある。

2) 非ホジキンリンパ腫, T細胞性

リンパ芽球型リンパ腫 lymphoblastic lymphoma は、前駆細胞由来で、急性Tリンパ球性白血病と同一である。腫瘍形成性の病変に限られている場合にリンパ腫と呼ぶ。TdTを発現する。

リンパ芽球型リンパ腫以外は、成熟T細胞・NK細胞腫瘍 mature T-cell and natural killer cell neoplasm に分類されており、NK細胞由来のものが含まれる。T細胞リンパ腫の病理形態は非常に多様であり、形態的には勿論、免疫表現型によっても subtype を決定することが困難である。これらの腫瘍は発生臓器特異性が強く、臨床的な病型や発生部位が subtype の決定には非常に重要な要素となり、これらの点はB細胞リンパ腫と大いに異なる。成熟T細胞・NK細胞腫瘍は、これらの観点から以下のように4種に大別されている。

(1) 白血病型

T細胞前リンパ球性白血病, 大顆粒リンパ球性白血病, および成人型T細胞性白血病/リンパ腫 adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) を含む。

このうち、本邦に多いATLLは、HTLV-1により発生するもので、その急性型やリンパ腫型は、多形性を示す大小不同核を有する細胞のびまん性増殖を呈する。腫瘍細胞はCD3 (+), CD5 (+) で、多くはCD4 (+) でCD8 (-) である。

(2) 皮膚型

菌状息肉症 mycosis fungoides/セザリ-症候群 Sezary syndrome, 皮膚原発未分化大細胞型リンパ

腫 cutaneous anaplastic large cell lymphoma 等よりなる、いわゆる皮膚T細胞性リンパ腫 cutaneous T cell lymphoma である。皮膚原発未分化大細胞型リンパ腫においてはその増殖細胞の形態は、後述の節性の未分化大細胞型リンパ腫と同様であるが、臨床的には比較的に予後良好であり、別箇に分類されている。節性の未分化大細胞型リンパ腫の皮膚への浸潤とは厳密に区別しなければならない。

(3) その他の節外性

鼻および鼻型NK/T細胞リンパ腫・皮下蜂窩織炎様T細胞リンパ腫 subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma 等である。

鼻および鼻型NK/T細胞リンパ腫 (angiocentric T cell lymphoma) は、かつて多形性細網症 polymorphic reticulosis あるいは、致死的正中線肉芽腫 lethal midline granuloma などと呼ばれていたものである。腫瘍細胞はCD56を発現しており、EBV感染の関与が示されている。かつて、多形性細網症の概念に含まれていた lymphomatoid granulomatosis は、特殊な type の EBV positive T cell rich B cell lymphoproliferation であって、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫へと移行するものであり、鼻および鼻型NK/T細胞リンパ腫とは異なる。

(4) リンパ節由来のものを主体とするもの、あるいは普遍的な型というべきもので、これには、以下の3型がある。

①血管免疫芽球型T細胞リンパ腫 angioimmunoblastic T cell lymphoma (図5) は、多クローン性高γグロブリン血症などの全身的な症状とともに、組織学的にも比較的特徴的な所見を示すもので、腫瘍性T細胞である淡明細胞の増殖とともに、反応性の細胞増生が目立つのが特徴である。背景の反応性の細胞増生としては、血管や形質細胞の増生が目立ち、またCD21の免疫染色によって検出できる濾胞樹状細胞の不規則な増生巣の出現も特徴的で、組織学的な診断基準のひとつとして重要な所見である。

② peripheral T cell lymphoma, unspecified (図6) は、末梢型T細胞腫瘍の包括的カテゴリーであり、ここには様々な形態・gradeのものが一括されており、臨床的にも多様で、gradeの低いものから高いものまでが含まれる。リンパ類上皮細胞性リンパ腫 lymphoepithelioid (Lennert's) lymphoma や、T領域リンパ腫 T-zone lymphoma といった特徴的な組織所見を示すものも形態的な亜型 morphologic variants としてこの中に含まれるが、DLBLにおけ

るそれと同様に、診断の客観化の困難さや、immunophenotypingなどのデータが、明瞭な亜型として設定しうるだけのものとして確立されていないなどのために subtype とはされてはいない。

③未分化大細胞型リンパ腫 anaplastic large cell lymphoma: ALCL は、CD3 とともに、CD30 (Ki-1) を発現し、核は多形で、豊富な胞体を有する大型の細胞の増殖からなる。類洞浸潤像が高率にみられるが、これは形態的に上皮性腫瘍の転移との鑑別が問題となる所見である。多くは anaplastic large cell lymphoma kinase と nucleophosmin 等とのキメラ蛋白質である ALK を発現しており、免疫組織化学的に検出が可能である。ALK を発現する症例は、明確な疾患単位を形成していると考えられており、他の T 細胞腫瘍に比べて予後良好と考えられている。ALK を発現する小型細胞からなる ALCL の small cell variant も存在する。

3) ホジキンリンパ腫 (図 7, 8)

従来ホジキン病と称されていたホジキンリンパ腫は、WHO 分類に至って、リンパ腫の名が与えられた。反応性の背景を伴って、特徴的な腫瘍細胞である単核のホジキン細胞および、多核の Reed-Sternberg 細胞の出現をみる。これらの腫瘍細胞が背景の反応性細胞に比して少数であることがその特徴である。典型的な Hodgkin/Reed-Sternberg 細胞 (HRS 細胞) は、大型光輝性の核小体を有する。

HRS 細胞類似のいわゆるポップコーン細胞の出現をみる結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫 nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) (図 7) と、結節硬化型、混合細胞型、リンパ球豊富型、リンパ球減少型の 4 型をみる古典的ホジキンリンパ腫 Classical Hodgkin lymphoma (CHL) (図 8) とに大別されるが、前者の腫瘍細胞については B 細胞由来であることが確定しており、後者においても多くは B 細胞性腫瘍とみられている。

CHL における HRS 細胞は CD30・CD15 を発現し、CD20 の発現もしばしば認められるが、LCA の発現はほとんどない。多くの症例で、EBV の存在が証明される。一方、NLPHL の popcorn 細胞は、B 細胞マーカーの発現を認め、周囲に T 細胞がロゼットを形成し、背景のリンパ球は B 細胞が優位である。

4) 組織球、樹状細胞腫瘍

WHO 分類では、ホジキンリンパ腫、および非ホジ

キンリンパ腫とは別に、組織球および、樹状細胞由来の腫瘍が記載されている。このうち Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) は、従来 Letterer-Siwe 病、Hand-Schuller-Christian 病、好酸性肉芽腫などとして知られている疾患を包括する概念である。

マクロファージの腫瘍としての組織球腫瘍および、リンパ組織の T 細胞領域の樹状細胞である指状嵌入細胞由来の肉腫、胚中心において重要な役割を有する濾胞樹状細胞 (骨髄由来の樹状細胞群とは異なり、おそらく間質の細胞に由来すると考えられている) の腫瘍性増殖である濾胞樹状細胞肉腫はいずれも非常に稀なものである。これらの腫瘍においては、いくつかのマクロファージ・樹状細胞関連抗原が陽性であることが報告されている。濾胞樹状細胞肉腫では、その紡錘形細胞の増殖の形態とともに、CD21 の発現が診断の根拠となる。病理学的診断に際してはこれらの腫瘍の可能性を念頭におくことが重要である。

4. 悪性リンパ腫の病理組織学的診断における注意点

1) 腫瘍性か反応性か

形態および免疫組織化学だけではなく、診断にあたっては T 細胞抗原受容体遺伝子あるいは免疫グロブリン遺伝子の再構成や、染色体異常の有無などの分子生物学的手法による検索も非常に重要である。

(1) 濾胞性リンパ腫か反応性の胚中心過形成か

形態的には、極性を有し、細胞分裂像や tingible body macrophage に富む正常胚中心との形態の相違が観察できれば比較的容易である。bcl-2 の免疫染色は非常に有用であるが、ときに bcl-2 陰性の濾胞性リンパ腫もみられる。

(2) T 細胞性の非ホジキンリンパ腫か、反応性のリンパ節症か

薬剤性のリンパ節症では、血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫に類似した形態を示すことがあるなど、時に極めて診断困難なものがみられる。臨床経過が重要である。

(3) MALT lymphoma か、炎症性の病変か

いわゆる lymphoepithelial lesion などの特徴的な所見は常に明瞭とは言えず、また非腫瘍性のリンパ濾胞の残存の所見などがあって、消化管の生検など材料の小さい場合などにはしばしば診断は困難である。免疫グロブリン軽鎖の免疫染色により、形質細

胞への分化を示す腫瘍細胞の単クローン性の胞体内免疫グロブリンの発現を確認することや、aberrantに発現するCD43の免疫染色を行うことなども時に診断のために有用である。また、サイトケラチンなどの上皮性のマーカーによる免疫染色で、lymphoepithelial lesionが明瞭に観察されるようになり、有用なことがある。

(4) Hodgkin/Reed-Sternberg細胞類似の細胞は、反応性の病変においても出現し、またCD30は活性化リンパ球にも発現されるので注意を要する。

(5) 壊死性リンパ節炎 necrotizing lymphadenitisでは、大型のリンパ球の増生がみられ、悪性リンパ腫との鑑別が問題となることがある。臨床所見も診断に重要である。

2) 他の腫瘍との鑑別

免疫組織化学が非常に有用である。顆粒球肉腫、ユーイング肉腫、低分化の上皮性悪性腫瘍、悪性黒色腫、等が鑑別の対象となる。

3) 悪性リンパ腫 subtype の鑑別

悪性リンパ腫のおおまかな流れは、以下のようになろう。

(1) ホジキンリンパ腫か、非ホジキンリンパ腫か？

Hodgkin/Reed-Sternberg細胞類似の細胞は非ホジキンリンパ腫でも出現する。CD30は上述のようにHodgkin/Reed-Sternberg細胞の特異的なマーカーではなく、未分化大細胞型リンパ腫は勿論、B細胞性のリンパ腫との鑑別も必要である。

(2) 非ホジキンリンパ腫であれば、T/NK細胞由来か、B細胞由来か？

(3) 非ホジキンリンパ腫であれば、前駆型(TdTを発現する)か、末梢型(TdTが発現されない)か？

(4) 非ホジキンリンパ腫で、T/NK細胞由来の末梢型であれば、未分化大細胞型リンパ腫あるいはAdult T cell lymphoma/leukemiaなどの可能性はどうか？

(5) 非ホジキンリンパ腫で、B細胞由来の末梢型であれば、low gradeか、high gradeか？

小組織片の観察では困難な場合がある。

(6) Low grade B cell lymphomaの各typeの鑑別、とくにマントル細胞リンパ腫かそれ以外か？

既に述べたようにマントル細胞リンパ腫は予後不良であり、他のlow grade B cell lymphomaの病型とは、確実に鑑別をする必要がある。MALT-lymphomaは、その発生が大部分リンパ節外である

ことを考慮することが診断上重要である(表2)。

(7) 濾胞性リンパ腫であれば、grade 1/2かgrade 3か、びまん化領域の割合はどのくらいかの検討が必要である。

(8) Burkitt lymphoma と DLBL

染色体検査や*c-myc*再構成の検査などがなされない症例が少なくないわけであるが、そのような場合、MIB-1 (Ki-67)の免疫染色によりほぼすべての腫瘍細胞が陽性である症例をBurkittあるいはBurkitt-likeとし、そうでないものはDLBLとして扱うことが実際的とされている。

追記

本稿は受理後、掲載までに2年半を閲しており、その間の2008年にはリンパ腫の国際分類であるWHO分類も改訂されている(WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition, IARC press, Lyon (2008)). 改訂されたWHO分類では、全体の枠組み等に基本的な変化はないが、多少の補足・追加を要する。

濾胞性リンパ腫(FL)のgradeについては変更なく、grade 1~3に分ける。注意すべきは、びまん性大細胞B細胞性リンパ腫(DLBCL)の形態の領域がある場合は、これを第一の診断とし、同時にみられるFLの形態の部位は付記する形としてそれぞれの領域の%を記載する。この際、CD21の免疫染色が有用であり、CD21陽性の濾胞樹状細胞の分布がみられる濾胞構造部位と、これが消失したびまん化領域の鑑別に役立つ。また、皮膚のFLであるprimary cutaneous follicular center lymphomaがリストに加わっているが、これはほとんどの症例が**bcl-2**を発現しないので、注意が必要である。

*c-myc*の異常はバーキットリンパ腫(Burkitt lymphoma)の診断に必須とされていたが、これは必ずしも特異的なものとはいえず、必須ではなくなった。バーキットリンパ腫と、DLBCLとの中間に位置するような鑑別困難なリンパ腫がB cell lymphoma, unclassifiable, with feature intermediate between diffuse large B cell lymphoma and Burkitt lymphomaとされているが、やはり鑑別が問題になる場合があると考えられる。

ホジキンリンパ腫(HL)とDLBCLとの鑑別が困難なものが、B-cell lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphomaとして記載されている。HL(あるいはその多く)が、B細胞由来であるという近年の知見によ

り予測される「HLとB細胞性リンパ腫との境界の不明瞭化」に関連して非常に興味深いものであるが、これに相当する症例は極めて稀なものとみられる。なお、HLについてのWHO分類の記載には特記すべき変更はない。

未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）については、2008年改訂では、予後良好なALK陽性ALCLと予後不良なALK陰性ALCLが別記されるかたちになっており、免疫組織化学による検討が必須となるものとみられる。

このほか、膿胸関連リンパ腫が、“DLBCL associated with chronic inflammation”として記載されており、また中枢神経原発のDLBCLなどの亜型もリストに加わっている。芽球型NK細胞リンパ腫（blastic NK-cell lymphoma）とされていたものは、形

質細胞様樹状細胞の腫瘍（Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm）として骨髄性白血病に分類されており、さらにT細胞性リンパ腫のリストには多数のまれな疾患が記載されているなど、リストは更に長いものとなっている。詳細についてはWHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissuesを参照されたい。

文 献

- 1) 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* **84**: 1361-1392, 1994
- 2) WHO classification, Tumor of Hematopoietic and Lymphoid tissues (Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al eds), IARC press, Lyon (2001)
- 3) 「最新・悪性リンパ腫アトラス」(菊池昌弘, 森 茂郎編), 文光堂, 東京 (2004)