

病理の現場から

コンサルテーションシステムを用いて 病理診断されたリンパ増殖異常症の一例

安藤 拓朗^{*1}

加留部 謙之輔^{*2}

内容紹介

日常の病理診断において、専門家へのコンサルトや包括的な検索の目的で、各種コンサルテーションシステムが必要な場面が存在する。その一例として、当院ではLSIメディエンスが悪性リンパ腫診断のために開発した総合診断システムを通して、症例のコンサルトを受け付けている。悪性リンパ腫の診断には、病理組織学的所見に加えて、遺伝子検査や染色体検査の所見が必要なものも少なくない。本システムはこれらの包括的な解析が可能で、悪性リンパ腫の診断には非常に有用である。これを用いて確定診断に至った一例を紹介する。

はじめに

当院ではLSIメディエンス社の病理診断コンサルテーションシステム(図1a：許可を得て掲載)を活用し、多施設から悪性リンパ腫疑い症例の診断コンサルトを受け入れている。悪性リンパ腫やその周辺疾患では、診断確定のために多種の免疫染色や遺伝子検査、染色体検査が必要で、

単一施設のリソースでは確定診断に至ることができないケースも珍しくない。そのため、他施設や専門家へコンサルタントできる体制、組織診断以外の検査を依頼できる体制は必須である。本システムはバーチャルスライドを用いた組織診断はもとより、遺伝子検査等もオーダー・実施できる包括的な診断支援ツールである。2024年は年間352件を受け付け診断した。

迅速な診断確定は治療戦略の選択において重要である。悪性リンパ腫の場合、病理学的に決定された組織型による抗腫瘍薬剤選択が非常に細分化されている。あるいは病型・組織型によっては、薬剤投与そのものを回避できる場合も存在する。抗腫瘍薬剤は様々な副作用が知られており、これを回避できることは患者にとって非常に有益である。

今回、当システムを介した病理診断により抗腫瘍薬剤の回避に寄与した一例を経験したため報告する。

I. 症例

【患者】

60歳代 男性

【臨床経過】

関節リウマチに対してメトトレキサート(MTX)内服中であった。

X年8月に発熱、掻痒感を伴う皮疹が出現した。CTでは全身のリンパ節腫脹を認めた。翌9月にコンサルト元施設を受診した時点で、MTXの内

—Key words—
病理診断, コンサルテーションシステム, リンパ増殖異常症

^{*1} Takuro Ando : 名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学

^{*2} Kennosuke Karube : 名古屋大学大学院医学系研究科 臓器病態診断学 教授

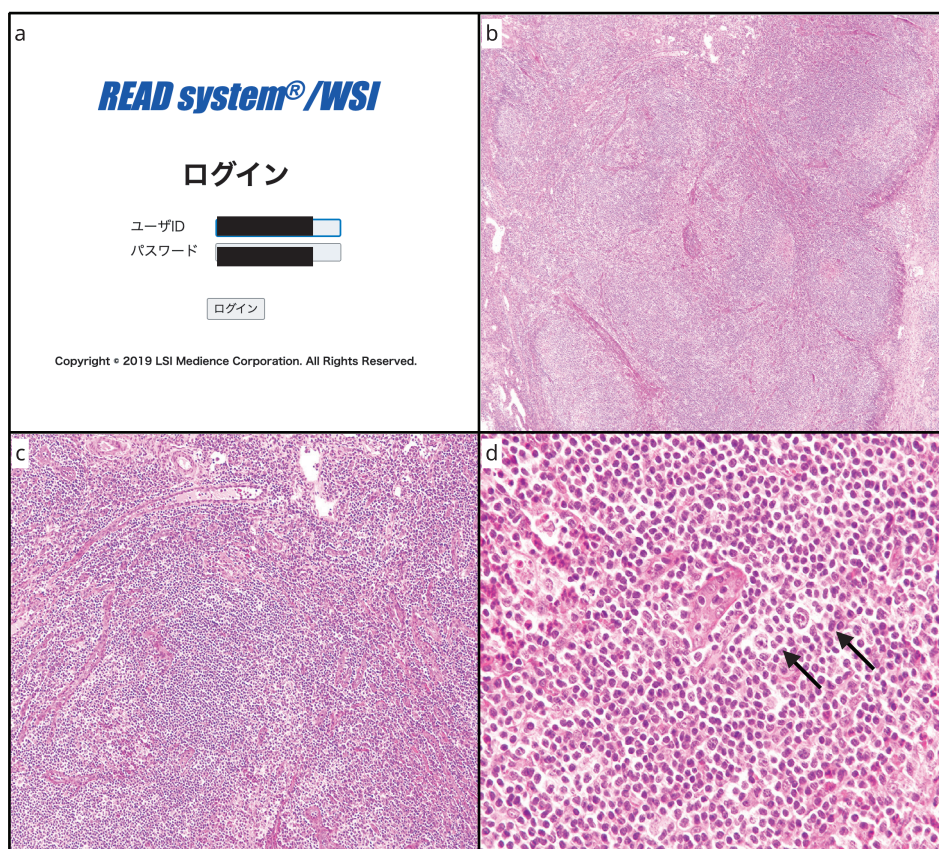


図1 当該症例の病理組織像(バーチャルスライド)

- a) LSI メディエンスによる病理診断コンサルテーションシステム(READ system[®])。(LSI メディエンスに許可を得て掲載)。
 b~d) 本症例の形態像。(HE 染色)
 b) 弱拡大。既存のリンパ節構造を破壊しつつびまん性増殖する病変である。
 c) 中拡大。高内皮細胞静脈の著明な増生をみる。
 d) 強拡大。小型～中型リンパ球様細胞が、形質細胞や分葉核細胞を混じて増殖する。大型細胞(矢印)が孤在性に散見される。

服は中止していた(詳細な時期は不明)。その頃から発熱などの症状は改善し、表在リンパ節も縮小した印象であった。10月にコンサルト元で頸部リンパ節生検が施行され、病理診断のセカンドオピニオン目的で当教室へコンサルトされた。

その後、リンパ節病変はあまり縮小せずに残存するも増悪はなく、慎重に経過観察中である。

【既往歴・併存症】

強迫性障害、関節リウマチ

【病理学的所見】

・形態像：

検体は頸部リンパ節生検であった。傍皮質～

髄質を主座とするびまん性細胞増殖病変を認めた。病変は既存のリンパ節構造を破壊し、皮質リンパ濾胞は一部が残存するのみであった。細胞増殖巣には高内皮細胞静脈の増生がみられた。増殖細胞はやや多形性のある小型～中型リンパ球様細胞で、一部は淡明な細胞質を有していた。また、小型～中型リンパ球様に混じて、単核の大型細胞を散見した。(図1b~d)

・免疫組織化学(図2)：

小型～中型リンパ球様細胞はCD3陽性であり、T細胞増殖性病変であることが示された。また、増殖するT細胞によりCD20陽性B細胞が辺縁に押しやられる「焼け野原」像も見られた。増殖

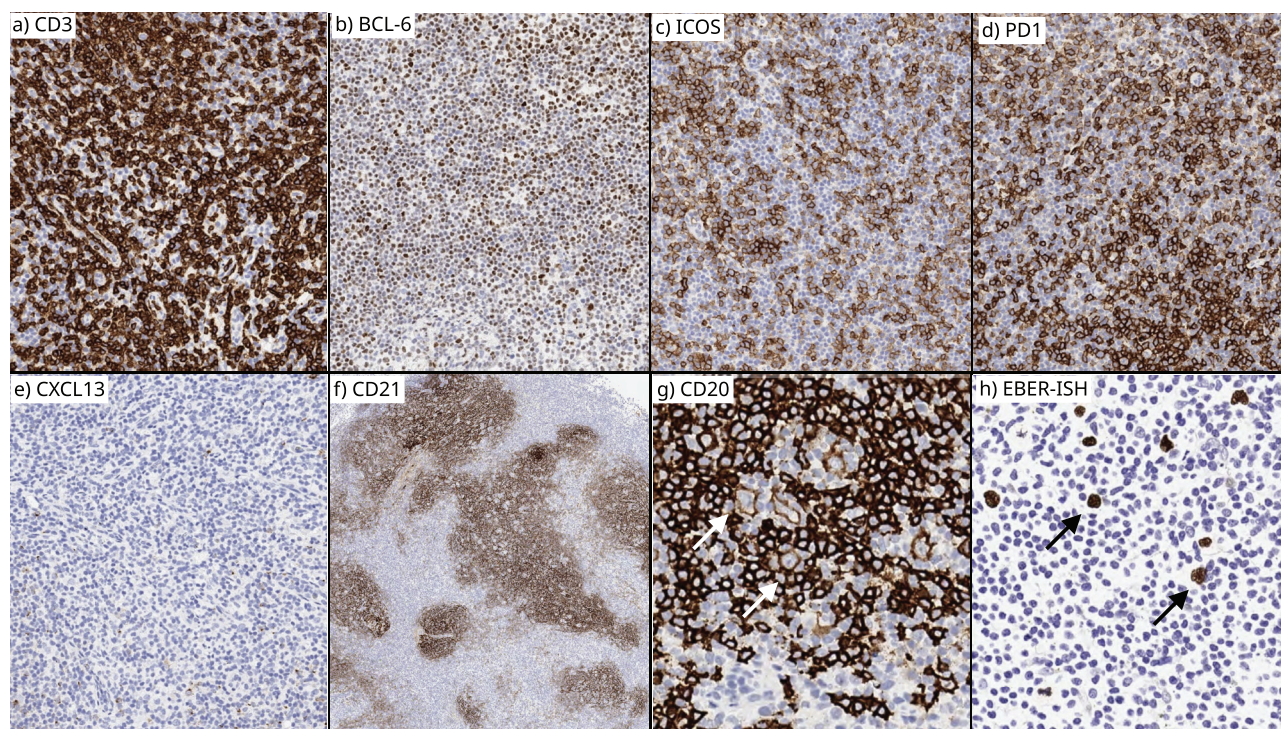


図2 病変部の免疫組織化学所見

a～e) Follicular helper T-cell (TFH) の形質を示す細胞がびまん性に増殖する。f) Follicular dendritic cell (FDC) の突起が拡大・伸長する。g, h) EBV 再活性化を伴う B 細胞性免疫芽細胞が存在する。

する T 細胞は、

陽性：CD5, CD7, CD4, BCL-6, PD-1, ICOS

陰性：CD20, CD8, CXCL13, EBER-ISH

を示し、Follicular helper T-cell (TFH) の形質であった。CD21 陽性の突起構造がリンパ濾胞の範囲を越えて腫瘍巣内に分布し、Follicular dendritic cell (FDC) の拡大・伸長が示された。混在する大型細胞は CD20 弱陽性、Epstein-Barr virus-encoded RNA in situ hybridization (EBER-ISH) 陽性であり、EBV 再活性化を伴う免疫芽細胞と判断した。

・遺伝子検査：

TCR 再構成あり、IGH 再構成なし、RHOA p.G17 変異なし

・染色体検査：

複雑な異常を認める

【病理診断】

Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (OI-LPD) {Histologically; Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)}

II. 考察

本例は免疫抑制薬使用中にリンパ節病変が出現したこと、組織学的にリンパ増殖性疾患に相当する所見を得たことから、「その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症 (OI-LPD)」と診断した一例である。免疫抑制薬中止後に、病状は横ばいとはいえ、増悪を認めなかったことも診断の一助となった。リンパ増殖性疾患の組織型としては、FDC の拡大を伴う TFH 増殖病変であり、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL) に類似する組織像であった。さらに TCR 再構成を認めたことで、悪性リンパ腫であることが確認された。

Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders (OI-LPD) は 2016 年に WHO 分類改訂第 4 版で定義された疾患概念で、免疫抑制薬投与中や移植後を除く免疫不全状態の患者に生じるリンパ増殖疾患またはリンパ腫と定義される。OI-LPD には種々のリンパ腫様の組織像の他、EBV positive mucocutaneous ulcer

(EBVMCU)の像を呈するものも含まれる。免疫抑制薬の中止により症状が軽快することが特徴的で、70%の症例で退縮する一方でそのうち33%が再発するとされている¹⁾。組織学的亜型としては、びまん性大細胞B細胞リンパ腫(DLBCL)型が最多で、古典的Hodgkinリンパ腫(CHL)またはそれに類似する組織型(CHL-like)がそれに続く。より頻度の低いものとして、濾胞性リンパ腫(FL)、Burkittリンパ腫、MALTリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)の各型が報告されている¹⁾。T細胞またはNK/T細胞型は、MTX関連LPDの4~8%で比較的稀とされている。T細胞型MTX関連LPD43例(うち42例が関節リウマチの治療中に発症)の組織型を検証した研究²⁾では、AITL型(25例)、PTCL-NOS型(6例)、CD8陽性T-LPD型(EBV陽性5例/EBV陰性5例)、未分化大細胞リンパ腫型(1例)、成人T細胞性白血病/リンパ腫型(1例)と報告されている。また、T細胞型では腫瘍細胞がEBER-ISH陽性となることがB細胞型と比較して非常に少ない一方で、EBER-ISH陽性のB細胞を背景に伴うことが多い(腫瘍性T細胞がEBER-ISH陰性の38例中32例)。医原性の免疫抑制状態により、EBV特異的細胞傷害性T細胞をはじめとした腫瘍免疫が抑制されていることが、B細胞におけるEBV再活性化の病態であることが示唆されている²⁾。

尚、2024年のWHO分類第5版への改訂において、改訂第4版までOI-LPDに属していた疾患群のうちEBVMCUを除く病型は、Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulationの中の、Polymorphic LPDまたはLymphomas(いずれも接尾辞にarising in immune deficiency/dysregulation)に分類され、OI-LPDなる診断名は消失した³⁾。本例の場合、AITL類似の組織像を呈しさらに遺伝子検査から悪性リンパ腫であることが確認されているため、Lymphomas群に属することとなる。本例診断時はOI-LPDとの診断が一般的であったため、上記のような

診断文とした。一方、今後同様の症例を診断する際に、WHO分類第5版に基づく診断文の一例として次のものが考えられる。

“Lymphomas arising in immune deficiency/dysregulation, Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), MTX-setting”

おわりに

リンパ増殖疾患や悪性リンパ腫は、治療戦略における病理診断の役割が特に大きい分野の一つと言える。しかしその組織型の多彩さから診断確定に必要なリソースは多岐に渡り、単一施設では診断確定が困難なケースが珍しくない。本例はMTX投与中では比較的頻度が低いT細胞性腫瘍であったが、コンサルテーションシステムにより適切に診断しえたために、抗腫瘍薬剤の投与を避け免疫抑制剤の投与中止と経過観察の方針をとることができた。今後、解析技術の進歩により、遺伝子情報を組み込んだ診断の細分化がさらに進むことが十分に想定される。その際、コンサルテーションや検査依頼といった多施設の連携・協力は一層重要となる。現在当教室が使用するようなコンサルテーションシステム、包括検査システムのさらなる普及が望まれる。

利益相反

加留部謙之輔(LSIメディエンスから受託業務として研究費を受諾)

文献

- 1) Shibusawa, M, et al : Other Iatrogenic Immunodeficiency-Associated Lymphoproliferative Disorders. Lymphoma 2021 ; Chapter 4.
- 2) Satou, A, et al : Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders with a T- or NK-cell phenotype. J Clin Exp Hematop, 2019 ; 59 : 56-63.
- 3) Alaggio, R, et al : The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours : lymphoid neoplasms. Leukemia, 2022 ; 36 : 1720-1748.