

2017年
悪性リンパ腫
WHO分類改訂のポイント

Vol. 5

EBV関連リンパ腫・リンパ増殖異常症の
病理分類



執筆

中村 栄男先生

名古屋大学大学院医学系研究科
臓器・病態診断学 教授

はじめに

EBV関連リンパ腫・リンパ増殖異常症は、多数の疾患単位entity・亜型subtypeから構成される。それらの鑑別において、EBV-encoded small RNA(EBER) *in situ* hybridization (ISH)による検索は必須である。病態の多様性により特徴付けられ、単純に組織所見のみに固執することなく、患者背景(年齢、既往疾患の有無)、解剖学的部位などを仔細に検討する必要がある。

診断の要点

1. EBV関連リンパ腫・リンパ増殖異常症の診断は、第一義的にEBER-ISHによるEBV陽性細胞の確認が必須である。
2. EBV関連リンパ腫・リンパ増殖異常症は、多岐にわたる(表1)。個々の診断は成書を参考にされる。単に組織診断に留まることなく、自然消退例の存在など、病態の多様性に留意する必要がある。

EBV陽性粘膜皮膚潰瘍を例示する(図1)。組織所見からはEBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫とも診断されるが、しばしば無治療にて自然消退する。節外性で臨床病期限局例の場合、まずは可能性を考えるべきであろう。

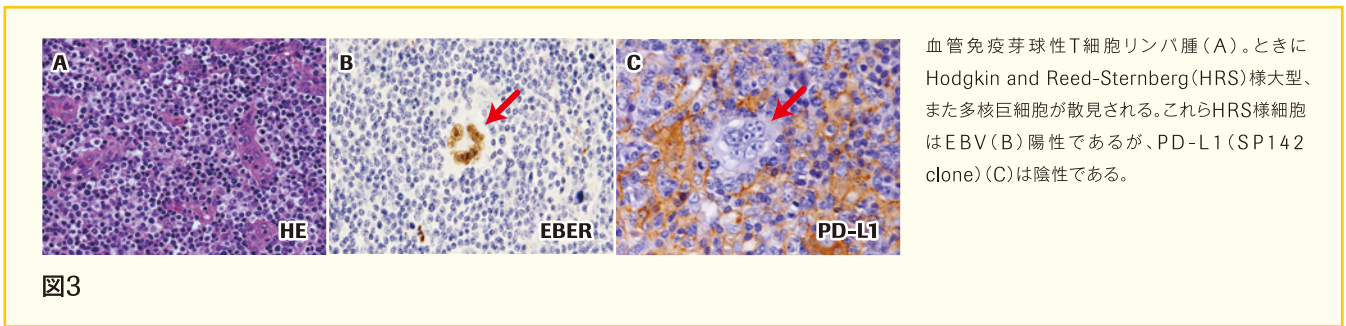
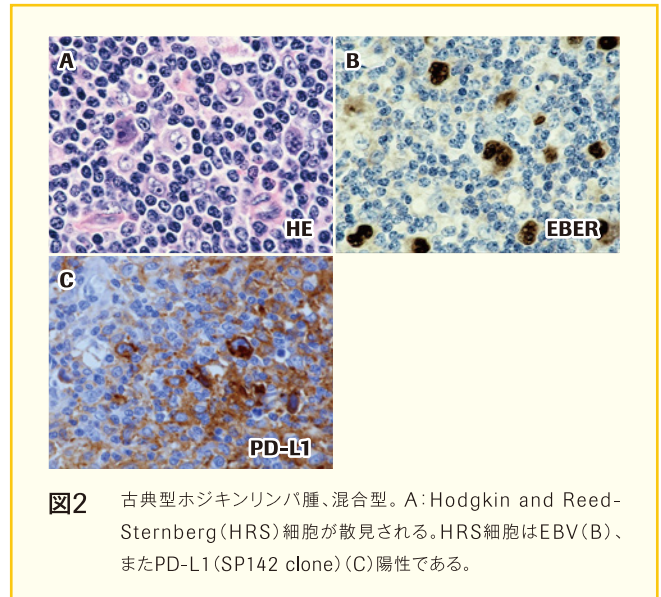
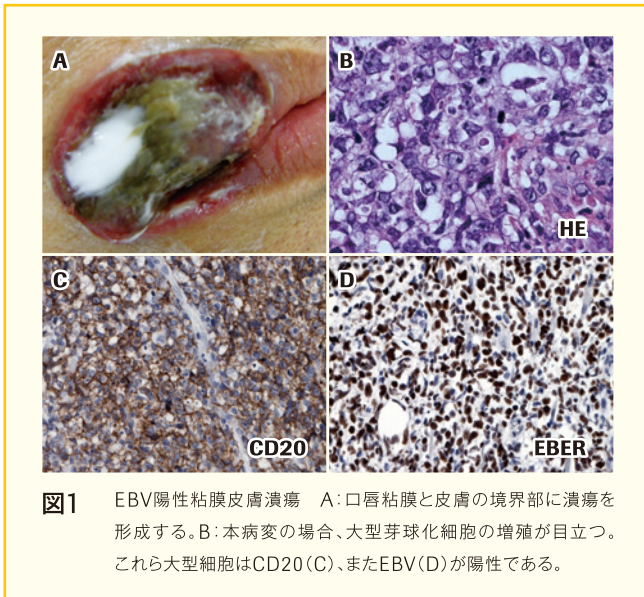
3. EBV関連リンパ腫・リンパ増殖異常症は、免疫不全immunodeficiencyと免疫逃避immune escapeの観点から二大別される。これら両者の鑑別には、PD-L1免疫染色(著者らはSP142* cloneを推奨)が有用である¹⁵⁾。免疫逃避型の場合、EBV陽性細胞はPD-L1陽性である。一方、免疫不全型の場合、EBV陽性細胞はPD-L1陰性である。

免疫逃避型の例として古典型ホジキンリンパ腫、混合型におけるHodgkin and Reed-Sternberg(HRS)細胞(腫瘍性)を示す(図2)。免疫不全型の例として血管免疫芽球形T細胞リンパ腫にときに随伴するEBV+HRS様細胞(反応性)を示す(図3)。

表1 EBV関連リンパ腫・リンパ増殖異常症(2017年WHO分類改訂から抜粋)

<p>成熟B細胞腫瘍</p> <ul style="list-style-type: none">・EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型(年齢関連)<ul style="list-style-type: none">—若年性(45歳未満)節性⁵⁾—加齢(老人)性(45歳以上)^{1~4, 15, 16)}・EBV陽性粘膜皮膚潰瘍^{7, 8)}<ul style="list-style-type: none">—医原性(MTX関連、治療後リンパ腫関連など)—加齢(老人)性・慢性炎症関連びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・リンパ腫様肉芽腫症(節外性)・形質芽球形リンパ腫<ul style="list-style-type: none">—HIV関連—加齢(老人)性⁹⁾・原発性体腔液リンパ腫(HHV8との共感染)・パーキットリンパ腫¹⁰⁾・びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典型ホジキンリンパ腫の中間的特徴を持つB細胞リンパ腫・分類不能型(EBV陽性例)¹¹⁾ <p>成熟T細胞およびNK細胞腫瘍</p> <ul style="list-style-type: none">・急速進行性NK細胞白血病・小児全身性EBV陽性T細胞およびNK細胞リンパ増殖異常症<ul style="list-style-type: none">—TおよびNK細胞型活動性EBV感染・全身型—種痘様水疱症様リンパ増殖異常症—蚊刺過敏症・節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型 <p>EBV+ B細胞を伴う点に留意すべき疾患</p> <ul style="list-style-type: none">・成人T細胞白血病／リンパ腫<ul style="list-style-type: none">—ホジキン様—Fox-P3陽性型^{12, 13)}・血管免疫芽球形T細胞リンパ腫および他の濾胞ヘルパーT細胞起源節性リンパ腫¹⁴⁾	<p>ホジキンリンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none">・古典型ホジキンリンパ腫—混合型 <p>組織球性および樹状細胞腫瘍</p> <ul style="list-style-type: none">・濾胞樹状細胞肉腫—炎症性偽腫瘍様濾胞／樹状細胞肉腫 <p>免疫不全関連リンパ増殖異常症</p> <ul style="list-style-type: none">・原発性免疫異常症に伴うリンパ増殖異常症・HIV感染に伴うリンパ腫・移植後リンパ増殖異常症・その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖異常症<ul style="list-style-type: none">—Methotrexate(MTX)関連¹⁷⁾—治療後リンパ腫関連 <p>反応性病変</p> <ul style="list-style-type: none">・伝染性単核球症・加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症(上記のリンパ腫・リンパ増殖異常症以外)—EBV関連過形成 <p>リンパ腫との鑑別が問題となるEBV陽性癌腫</p> <ul style="list-style-type: none">・鼻咽頭癌・EBV陽性胃癌
---	--

*Spring Bioscience社の一次抗体を使用。



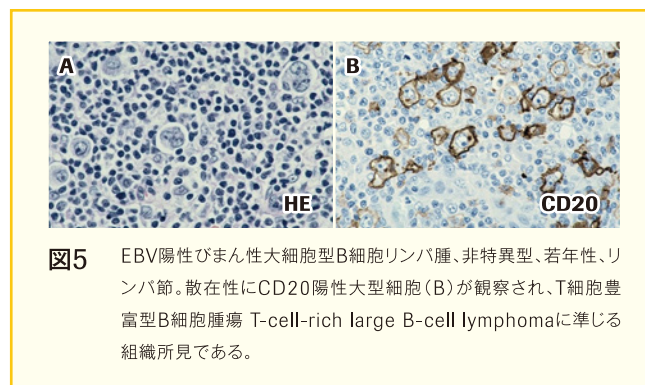
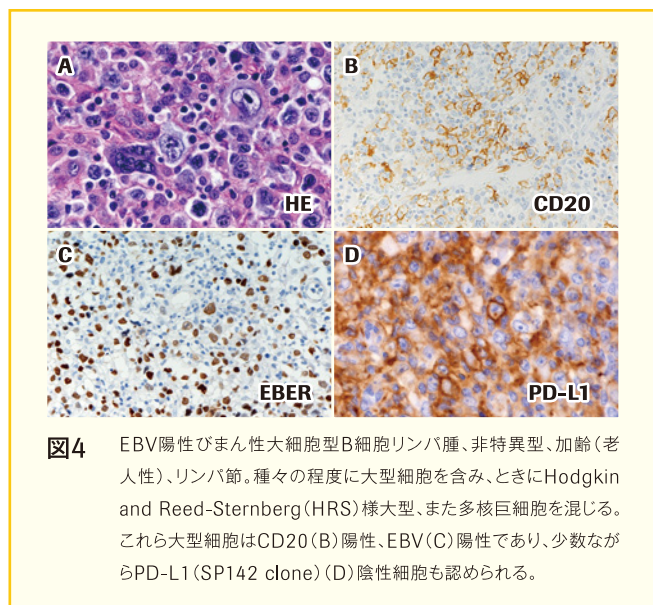
主な病型の解説

EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特異型 EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified (NOS)^{1~3)}

2003年にOyama(尾山)らにより、老耄(老人性)性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorder(LPD)として、後に加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症age-related EBV+ B-cell LPDとして継続的に報告された^{1~3)}。加齢に伴う免疫機能低下に由来するEBV関連B細胞増殖病変を包括的に理解するために提案されたものである。それゆえに、当初、疾患というよりも疾患概念に近いとの批判もあったが、2011年、Dojcinovら(Rlaine S Jaffeらのグループ)により米国NIHデータにて欧米においても同様の結果が確認された⁴⁾。反応性から明らかなリンパ腫病変までを網羅する疾患スペクトラムであり、それらの中で、腫瘍性部分が2008年WHO分類ではEBV+ DLBCL of the elderly、2017年WHO分類では、より若年でも発生することより非特異型EBV+ DLBCL, NOSの呼称が用いられた(図4)¹⁾。一方、若年(45歳未満)と加齢性(45歳以上)では明らかに病態が異なる。若年患者は、基本的にリンパ節病変であり、多くがT細胞/組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphomaに準じる組織所見(図5)、またPD-L1陽性を示す⁵⁾。治療反応性は良く、5年生存率は84%とされる。節外発症例は、基本的に伝染性単核球症に続発するリンパ増殖異常症であり、B細胞性の慢性活動性EBV感染症を考慮すべきである。一方、加齢性は約70%の症例で節外病変を伴い、リツキシマブ時代でも5年生存率は25%ほどである。また、高齢者の場合、EBV陰性DLBCLであってもEBER-ISHによって背景細胞にEBV陽性が検出される症例は相対的に予後不良である⁶⁾。

EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍 EBV-positive mucocutaneous ulcer

前述のDojcinovら(Rlaine S Jaffeらのグループ)による米国NIH加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症の解析の過程で見いだされた病型である⁷⁾。皮膚・粘膜に限局するEBV陽性B細胞リンパ増殖症は、経過中、しばしば自然消退を示す点に着目したものであり、まさに慧眼といえる。高齢者に多く、比較的多様な組織構築を示す。メソトレキセートmethotrexate (MTX) で加療中のリウマチ患者や高齢者に多く発生する。最近では悪性リンパ腫治療後の患者に二次的に発生を見ることがある⁸⁾。医原性疾患として留意すべきであり、悪性リンパ腫治療後の長期生存者の増加とともに日常診療において遭遇する機会が増えるものと思われる。



〔文献〕

- 1) Nakamura S, Jaffe ES, Swerdlow SH. EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. In: SH Swerdlow, E Campo, NL Harris, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. 243-244.
- 2) Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol*. 2003. 16-26.
- 3) Oyama T, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res.*; 2007. 5124-32.
- 4) Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*. 2011. 4726-4735.
- 5) Nicolae A, Pittaluga S, Abdullah S, et al. EBV-positive large B-cell lymphomas in young patients: a nodal lymphoma with evidence for a tolerogenic immune environment. *Blood*. 2015. 863-872.
- 6) Ohashi A, Kato S, Okamoto A, et al. Reappraisal of Epstein-Barr virus (EBV) in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): comparative analysis between EBV-positive and EBV-negative DLBCL with EBV-positive bystander cells. *Histopathology*. 2017. 89-97.
- 7) Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, et al. EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*. 2010. 405-417.
- 8) Daroontom T, Kohno K, Eladl AE, et al. Comparison of Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer associated with treated lymphoma or methotrexate in Japan. *Histopathology*. 2018. 1115-1127.
- 9) Liu F, Asano N, Tatematsu A, et al. Plasmablastic lymphoma of the elderly: a clinicopathological comparison with age-related Epstein-Barr virus-associated B cell lymphoproliferative disorder. *Histopathology*. 2012. 1183-1197.
- 10) Satou A, Asano N, Nakazawa A, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-positive sporadic burkitt lymphoma: an age-related lymphoproliferative disorder? *Am J Surg Pathol*. 2015. 227-235.
- 11) Elsayed AA, Satou A, Eladl AE, et al. Grey zone lymphoma with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathological study of 14 Epstein-Barr virus-positive cases. *Histopathology*. 2017. 579-594.
- 12) Karube K, Aoki R, Sugita Y, et al. The relationship of FOXP3 expression and clinicopathological characteristics in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Mod Pathol*. 2008. 617-625.
- 13) Satou A, Asano N, Kato S, et al. FoxP3-positive T cell lymphoma arising in non-HTLV1 carrier: clinicopathological analysis of 11 cases of PTCL-NOS and 2 cases of mycosis fungoides. *Histopathology*. 2016. 1099-1108.
- 14) Eladl AE, Satou A, Elsayed AA, et al. Clinicopathological Study of 30 Cases of Peripheral T-cell Lymphoma with Hodgkin and Reed-Sternberg-like B-cells from Japan. *Am J Surg Pathol*. 2017. 506-516.
- 15) Sakakibara A, Kohno K, Eladl AE, et al. Immunohistochemical assessment of the diagnostic utility of PD-L1: a preliminary analysis of anti-PD-L1 antibody (SP142) for lymphoproliferative diseases with tumour and non-malignant Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS)-like cells. *Histopathology*. 2018. 1156-1163.
- 16) Ishikawa E, Kato S, Shimada K, et al. Clinicopathological analysis of primary intestinal diffuse large B-cell lymphoma: Prognostic evaluation of CD5, PD-L1, and Epstein-Barr virus on tumor cells. *Cancer Med*. 2018. 6051-6063.
- 17) Kohno K, Suzuki Y, Elsayed AA, et al. Immunohistochemical assessment of the diagnostic utility of PD-L1 (SP142 clone) for methotrexate-associated lymphoproliferative disorders with an emphasis of neoplastic PD-L1-positive classic Hodgkin lymphoma type. *Am J Clin Pathol*. 2019. (in press)