

2017年 悪性リンパ腫 WHO分類改訂のポイント

Vol. **7**

2017リンパ腫WHO分類改訂のポイント



執筆

吉野 正先生

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
病理学(腫瘍病理/第二病理)教授

はじめに

2017年WHO分類¹⁾が出てからすでに2年を経過し、かなり浸透してきた。それにも拘わらず、いろいろなご質問をいただく。分類上、注意すべき点に何があるのか、焦点を絞って解説したい。

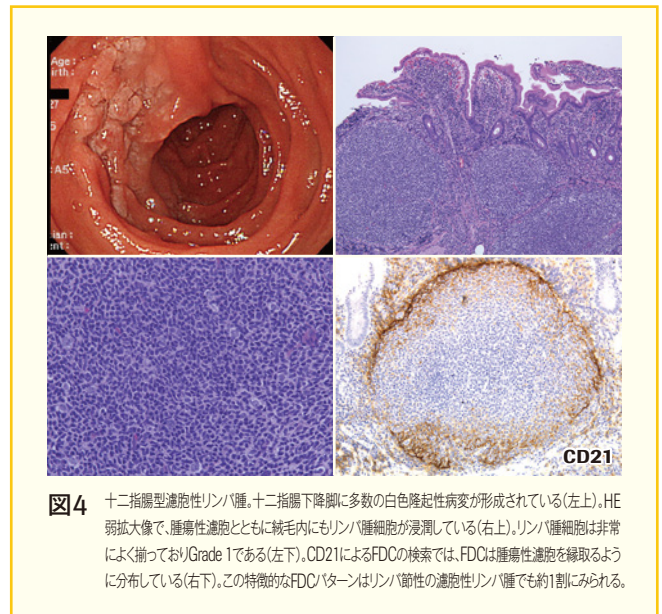
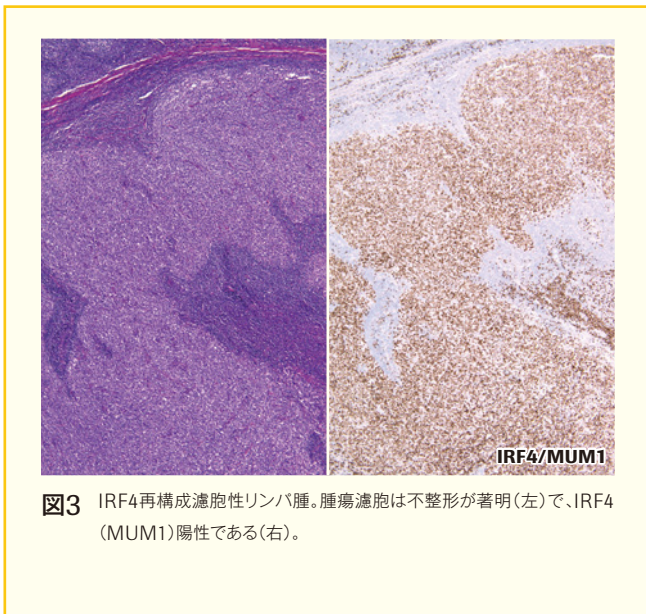
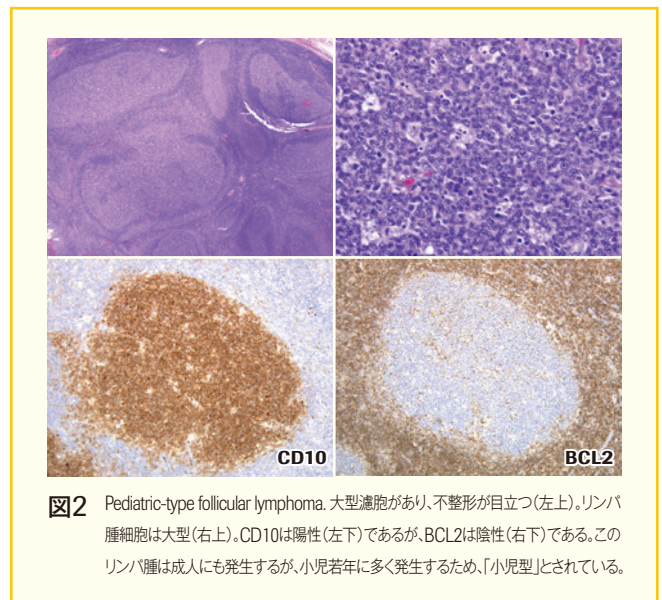
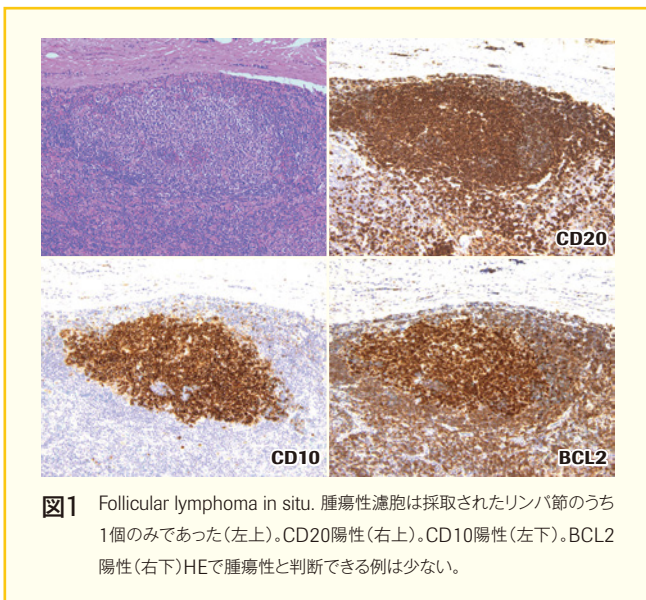
本冊子は「2017年悪性リンパ腫----」という題名になっている。後述するように現在100種類以上のリンパ腫があるなかで、積極的治療が不必要であったり、自然消退例が多いものが10種類程度あることが判明してきた。過度の治療を抑制するという観点で「悪性」という言葉を使わないということが原則になった。2016年に2017年WHO分類(以下2017WHO)の概要を示す論文がBloodに掲載されたが、malignantという言葉は3か所のみであって、いずれも過去の分類等を紹介するところに限られている²⁾。

リンパ腫分類の歴史を簡単に俯瞰すると、WHOの通称blue bookの第1シリーズは1976年に出版された。その当時、いろいろな分類があり、WHO分類はほとんど使用されなかった。なお、本邦ではLSG分類が1978年に策定された。欧州(Kiel分類)と米国(Working formulation)のカテゴリーを統一する目的で(通称)REAL分類³⁾が1994年にBloodに掲載された。その改訂ともいうべきものが2001年WHO分類⁴⁾(このときのものは第3シリーズに属し、正確には第3版ではない。わたくしが調べた範囲では第2シリーズのリンパ腫分類は存在しない)。しかし、2008年WHO分類⁵⁾は堂々と第4版という記述になっている。以上リンパ腫関係の分類はREAL分類以降7年おきに上梓されている。そのようなことから2015年頃には第5版を目指す動きがあったが、他の臓器系との整合性が取れないということで第5版を名乗ることが許可されず2017年に「改訂」第4版が発行された。

リンパ腫の種類は学問、研究の進歩により着実に増加し、REAL分類では28種類、WHO分類2001年版では約50種類であったが2008年版では90種類、2017年版では120種類となった。ちなみに、リンパ腫・関連疾患のページ数はWHO分類2001年版194頁、2008年版211頁、2017年版300頁である。従って、2017年版は「改訂」となっているが部分改訂の範囲を超えていると思う。2019年から第5版(消化器)が出てきたが、リンパ腫白血病については準備段階というところである。

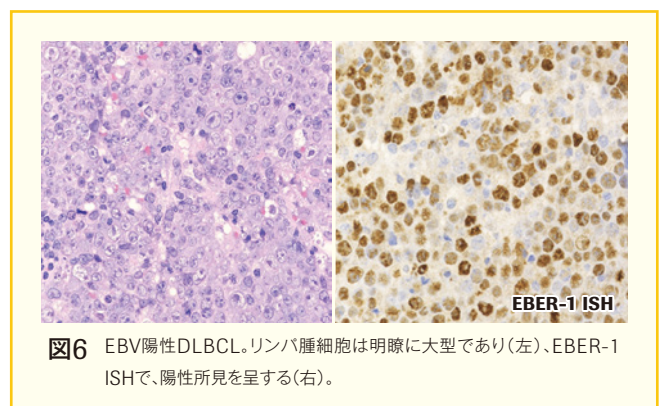
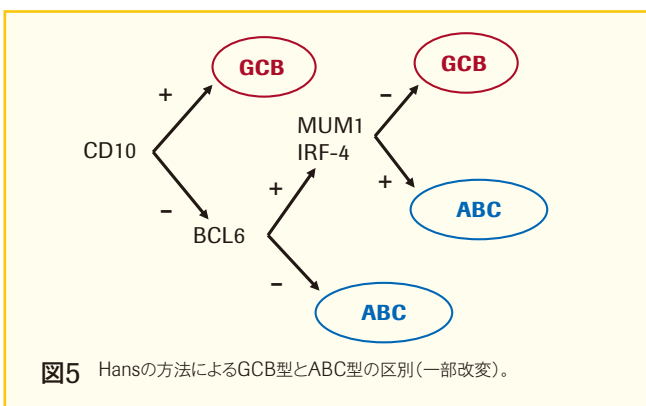
B細胞リンパ腫

1. CLL/SLLの定義の明確化とその前段階にあたるmonoclonal B-cell lymphocytosisが定義され、後者では顕在化しにくいlow-count(500/ μ l以下)とCLLの前段階であるhigh-count(500-5,000/ μ l)が示された。2017WHOでは初期病変が注意深く記載されており、濾胞性リンパ腫(図1)、マントル細胞リンパ腫ともin situというごく初期病変が記載された。これらも進展しにくいとされている。
2. 年齢にも注意が払われ、小児(あるいは若年)に起こりやすい濾胞性リンパ腫としてTesticular, Pediatric-type(図2), with IRF4 rearrangement(図3)といった病型が記載された。
3. 筆者が提唱し、2008WHOでintestinal follicular lymphomaとして記載されたものは十二指腸原発する症例群の独自性が認められ、duodenal-type follicular lymphomaと改称され詳述された(図4)。
4. 最も高い頻度を示すびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)は2008WHOでもvariant, subgroup, subtypeといった細分類がされたが、2017WHOではGCB型とABC型について詳述された。両者の分子的発癌機序が異なることが明瞭になってきて、前者がepigeneticな異常が多いのに対して後者がNF- κ Bが関係する異常が優勢であることが判明した。また、治療法の進歩があったが、標準的治療法であるR-CHOP療法では前者が後者より予後良好であることが明瞭になってきた。且つ、分子基盤の差異により分子標的薬の選択にも関係することも研究報告が出てくるに至った。胚中心由来と活性化B細胞由来については、そもそもLennert先生らにより形態学的差が示されていたものであり、今や形態との相関性を論じることは難しいところであるが、その先見性は驚くほかはない。皮膚B細胞リンパ腫



のfollicle centre lymphomaが2008WHOから採用されているが、これもKiel分類によるものである。なお、GCB型とABC型を決定する方法としては網羅的分子発現を検索することが本来であるが、Hansのcriteriaに代表される免疫組織学的な鑑別のほうが汎用されている(図5)。この方法では概ね9割の症例が分子発現の結果と一致している。

5. 本邦からの情報発信として、2008年中村らが示した加齢性EBV陽性DLBCL(図6)については、加齢性(老人性)というところが削除された。50歳未満での発生例があるというのがその理由であるが、しかし、加齢により患者頻度は上昇するので、その重要性は高いと評価している。また、アジア型血管内DLBCLはIVLの中に記載が残されている。CD5陽性DLBCLは議論が絶えないところであるが、2017WHOでは



残念ながら扱いが小さくなっている。しかし、これは今後の課題というべきであろう。EBV関連ではmucocutaneous ulcerが新規の病型である。これは緩徐な経過をとり、自然消退例も多い。メソレキセートなどの医原性のもと重複がかなりあるが、口腔粘膜などに発生した場合にはother iatrogenicには分類しない。本邦からの情報発信ではないが、primary effusion lymphoma (PEL) は本邦例のほとんどがHHV8陰性であり、しばしば自然消退することがあるので、PELではなく、PEL-likeとすべきである(図7)。

6. 2017WHOでの最大の変更は高悪性度B細胞リンパ腫; high-grade B-cell lymphoma (HGBL) が設けられたことである。2008WHOでバーキットリンパ腫(BL)(図8)とDLBCLの中間型というのがあり、実際診断していると確かにそのような症例は存在するが、その定義の曖昧さから非常に多くの問題と混乱を生じてきた。今回のHGBLはそれを收拾する目的で制定された。形態的な中間型は、例えば濾胞性リンパ腫がt(14;18)に加えてMYCの転座がある場合には、まさに両者の中間像を示す。しかし、DLBCLとバーキットの診断には個人差があり、当然その中間型というも診断が一致しにくいものになったのである。

HGBLにはふたつのカテゴリーがある。一つ目のカテゴリーがほとんどを占める。これはMYC, BCL-2 and/or BCL6の再構成がある(double hit, triple hit)(図9)。形態的にはDLBCLあるいはBLあるいはBLとDLBCLの中間型で、少数は芽球性である。(バーキットリンパ腫はcMYCの再構成のみを示すものとなる)芽球性はTdT陽性などの所見があればlymphoblasticとする。つまり、double hit, triple hitがあればごく少数の例外を除けば細胞像は問わない(図10、図11、図12)。もうひとつはDLBCLとBLの中間型あるいはblastoidで、double hitが認められないものであるが、非常に例外的でどうみてもバーキットとDLBCLの中間型とするしかない、という症例に限るので、この診断名は事実上使わないようにすべきである。

前者は濾胞性リンパ腫、B細胞リンパ芽球性リンパ腫(B-LBL)以外のリンパ腫白血病はこれに入る。濾胞性リンパ腫grade 3B,

complete follicularは濾胞性リンパ腫であるのでこの診断にはならないが、DLBCLの成分があればこれに入れることができる。その場合double hitかtriple hitかを記載する必要があるB-LBLでdouble hitがあっても濾胞性リンパ腫からのtransformあるいは同時存在例はHGBLとはしない。

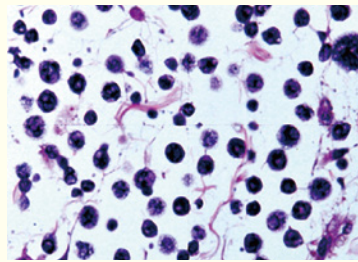


図7 PEL-like lymphoma。心嚢液中に大型のリンパ腫細胞が浮遊している。このような所見は胸水や腹水などでもみられる。HHV8陰性であり、本邦例では(一時的な)自然消退をすることが多い。

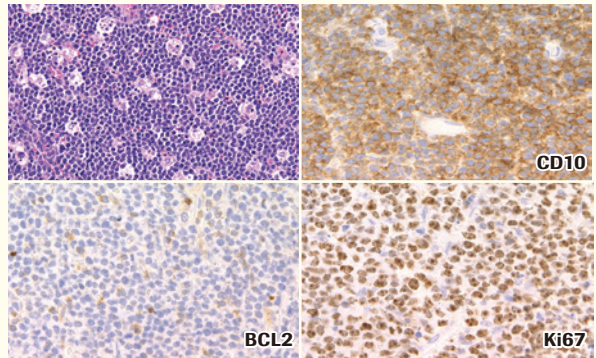


図8 バーキットリンパ腫。中型主体のリンパ腫細胞が増生しており、starry-sky像が明瞭である。診断上重要な所見である(左上)。CD10陽性(右上)。BCL2陰性(左下)。Ki67はリンパ腫細胞のほとんどに陽性である(右下)。本リンパ腫は以上の形態的免疫組織学的特徴を有し、且つcMYCの再構成を示すもの(BCL2の再構成はない)のみを診断する。

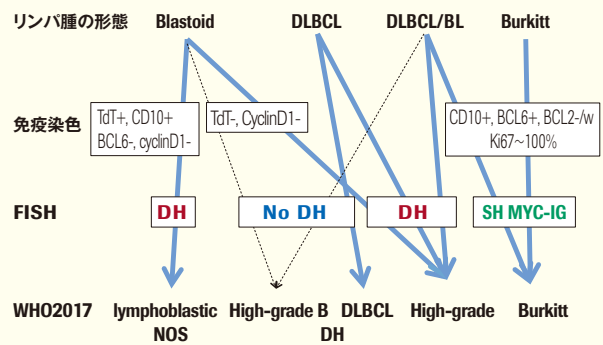


図9 HGBLと従来の病型との関係を示したもの。この図の関係をよく理解する必要がある。

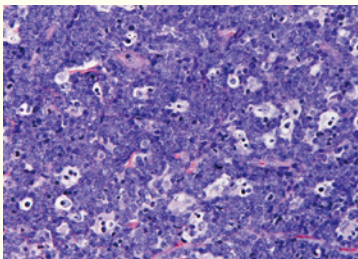


図10 HGBL。double hit例で、バーキットリンパ腫との鑑別は組織学的には非常に難しい。

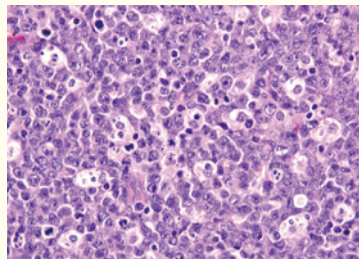


図11 HGBL。double hit例で、組織学的にはDLBCLと診断する像を呈する。

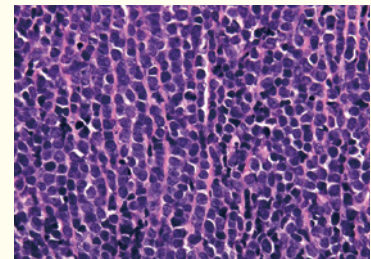


図12 HGBL。double hit例で、一列縦隊と称される所見もあり、リンパ芽球性リンパ腫の像を呈する。

double hit, triple hitは染色体検索あるいはFISHで決定する。コピー数の増加やsomatic mutationはこれには入れない。また、後述するdouble expressorはHGBLには入れない。原則的にde novoの症例に限る。前にindolent lymphoma (FLや他の病型)があったものは、HGBL with MYC and BCL2 rearrangements, transformed from follicular lymphoma,というように表現する。

7. 上記HGBLでは当然BCL2、cMYCは高発現する。逆に両者が高発現していてもdouble hitが証明されない症例がある。これらはdouble expressorと称するが(図13)、2017WHOにはentityとしては独立していない。これはdouble expressorは大部分がABC型に入ることが理由になっているが、患者さんの予後は通常のDLBCLとHGBLとの中間的であるので、臨床的には判定を求められることが多い。MYCの陽性率は論文上では40%をthresholdとするものが多いが、個人的には50%以上を高発現とする。BCL2については論文により5%から50%まで非常に差があるが、陽性例では半数をはるかに超えるので、判定に難渋することはほとんどない。
8. ホジキンリンパ腫との中間型は 2008WHOで認められた疾患単位である。大部分が前縦隔に病変があり、若年男性優位で、縦隔のDLBCL、結節硬化型のclassic Hodgkin lymphomaより難治であるとされている。両者の境界といってもリンパ腫細胞は相当に幅があり、lacunar細胞やホジキン細胞に類似した細胞であったり(図14)、部分的にDLBCLという所見が出ることもあるなど種々様々な記載がされている。形態のみでは何をもって中間型というかまだ議論の余地が残っているように見えるし、診断の一致率が低いというデータも出ている。マーカーについての報告例ではCD20, CD79a, CD30陽性が多く、CD15も一部に陽性であり、このような免疫染色の結果を重視したほうがよいと感じている。これに加えてPAX5, BOB1, OCT2も陽性であることが多いとされている。

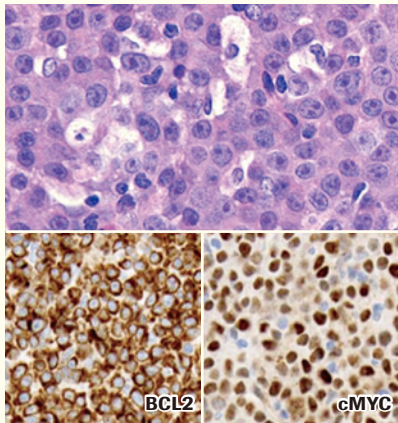


図13

double expressor DLBCL例。HEではimmunoblasticな核型を示す細胞が多い(上)。BCL2陽性であり(下左)、cMYCも明らかに陽性である(下右)。本例はdouble hitは有しない。

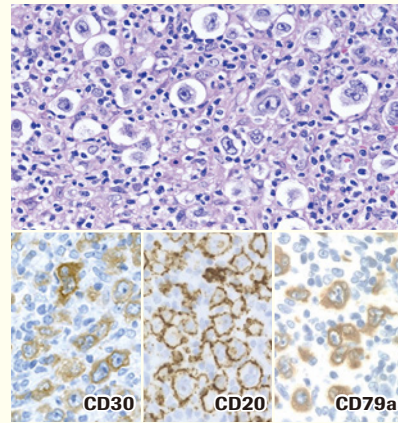


図14

ホジキンリンパ腫とDLBCLの中間とした症例。HE所見ではホジキンリンパ腫と考える像がある(上)。CD30陽性(下左)であるが、CD15は陰性。CD20陽性(下中央)でCD79aも陽性であった(下右)。PAX5も明瞭に陽性でBOB1, OCT2も陽性であった。

T/NK細胞リンパ腫

主な変更点を列挙する。2008WHOで小児のEBV陽性TLPDとされていたものは、T-cell, NK-cellとされた。2008年版が発刊されるとほぼ同時にNIHでEBV関連疾患のclosed meetingがあり、そのことでNK細胞の重要性が本邦からの情報発信としてなされたものである。蚊アレルギーも2017WHOに取り入れられた。腸管T細胞リンパ腫では、2008WHOではenteropathyに関連するものが2型に分けられていたが、enteropathy関連は本邦ではほとんどない。2017WHOでは腸管のTリンパ腫として記載され、enteropathyに関連するものと、それと関連しないmonomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL)に大別された(図15、16)。このほか、皮膚原発の

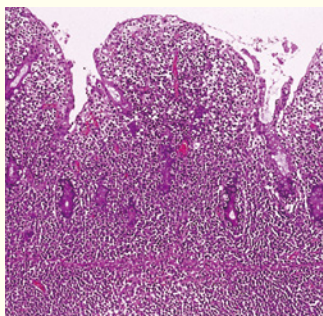


図15

MEITL。小腸例で、弱拡大で腺管密度が減少している。本画像はその一部を拡大したもので、腺管の外側からリンパ腫細胞の浸潤が著明に見られる。

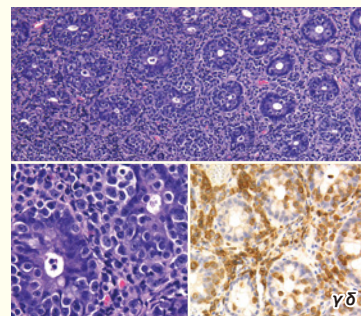


図16

MEITLの大腸例。腺管への浸潤性を示した(上、下左)。本例は $\gamma\delta$ に対する抗体で陽性であった(下右)。

T細胞リンパ腫の稀な病型が列挙されたが、原書を参照いただきたい。

T細胞リンパ腫で2017WHOの最も大きな改変は、follicular helper型のリンパ腫が整理、拡張したところである。その代表例はangioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)であるが、同様のphenotypeを有するものがPTCL,NOSとされていたものの4割がたを占めることが判明した⁶⁾(図17)。そのphenotypeとはCD4陽性であり、PD1, ICOS, (いずれも9割以上で陽性) CXCL13, CD10(いずれも半数弱で陽性), BCL6,(3割程度で陽性)のうち2つ以上の陽性のものをfollicular helperとする。自験例ではこれまではPTCL, NOSが全リンパ腫のほぼ5%、AITLがほぼ2%程度であったので、

これからはfollicular helper型Tリンパ腫が4%、PTCL, NOSが3%程度となることが予想される。ALCLも乳房のインプラント関連疾患が記載された(本邦では非常にまれである)。また、治療上の選択によりCD30の発現性も重要な課題となっている。図18はPTCL, NOSと診断されたものであるが、図19では10%を超えるCD30陽性細胞があり、CD30陽性と回答している。

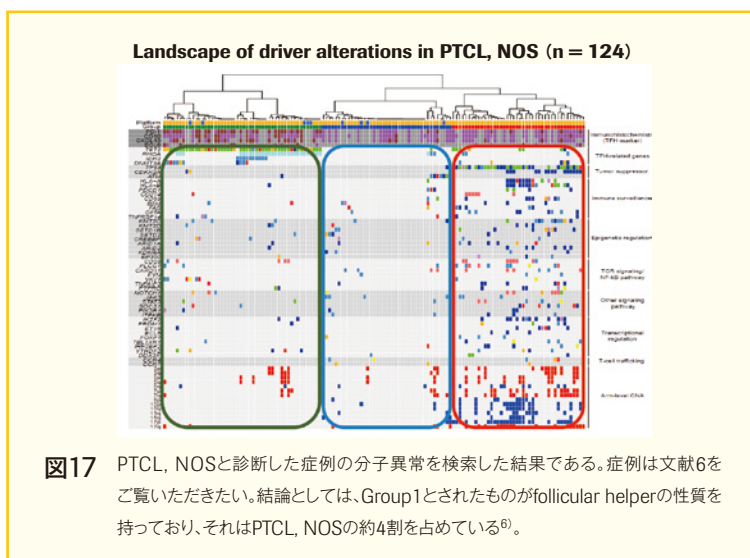


図17 PTCL, NOSと診断した症例の分子異常を検索した結果である。症例は文献6をご覧ください。結論としては、Group1とされたものがfollicular helperの性質を持っており、それはPTCL, NOSの約4割を占めている⁶⁾。

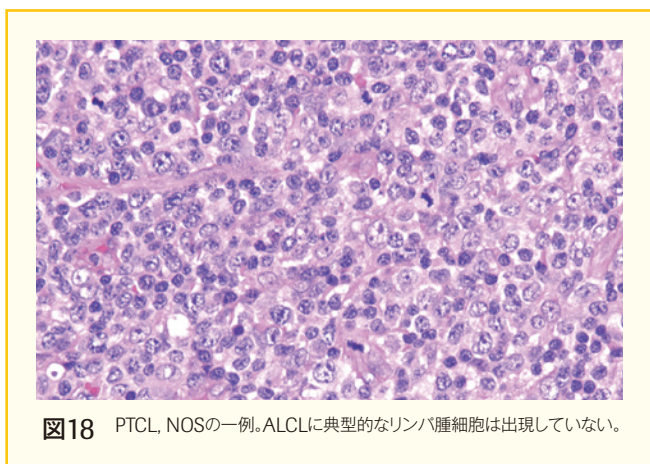


図18 PTCL, NOSの一例。ALCLに典型的なリンパ腫細胞は出現していない。

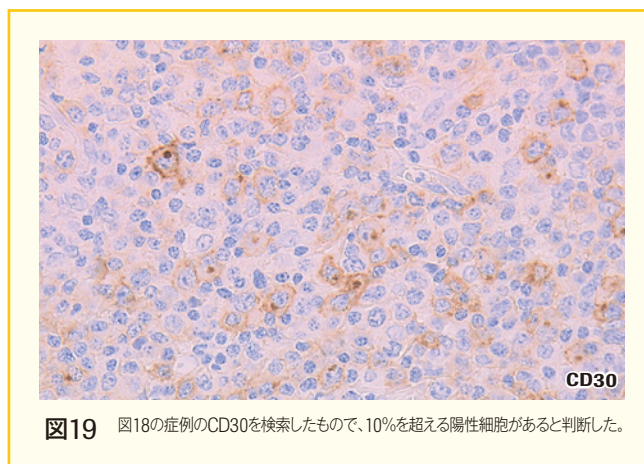


図19 図18の症例のCD30を検索したもので、10%を超える陽性細胞があると判断した。

ホジキンリンパ腫

最も大きな改変は、classical ホジキンリンパ腫という言葉がclassicホジキンリンパ腫と変更されたことである。これは語感的にはわれわれにはやや理解しにくい、classicとは名詞では名作、形容詞では典型的という意味になるのに対して、classicalとは古典(的)ということになるとされている。(https://gimon-sukkiri.jp/classic-classical)ホジキン病は1832年のThomas Hodgkinの症例報告に始まるが、厳密には彼は腫瘍であるとは言っていないということもあり、「古典的」というのはたしかにそぐわないところである。

そのほかの大きな変更はないが、ホジキンは大半がB細胞性であることが判明したにも拘わらず、いまだ重要なリンパ腫であり、治療法も独特である。自験例ではこの約40年間ずっと全リンパ腫の5%を占めている。この間にリンパ腫の罹患率が6倍以上となっているので、実数としては増加しているものと考えられる。ホジキンリンパ腫の診断の難しさは、鑑別診断の多いことにある。すなわち、DLBCL, ALCL, T-cell/histiocyte-rich BMLなど種々様々なものと鑑別する必要があるし、背景にT細胞リンパ腫が潜んでいることも非常にまれではない。

今後の展開

リンパ腫の診断は難しいとされている。二つの理由があると考え。ひとつは、リンパ腫の種類が多すぎて、どこに入れてよいか判然としない症例もあるという問題点である。これはREAL分類から2001WHO、2008WHOがほぼ倍々のペースで疾患が増加した頃によく聞いた批判である。しかし、この傾向は今後とも変わらないのではないかと思われる。研究の進展により、DLBCLがGCB型とABC型に分類され、PTCL, NOSにfollicular helper型の存在が強調されるようになったのと同様、新たな発見が新たな疾患単位を生むことは致し方ないと思われる。しかし、森を見て木を見ずという言葉があるように、今や葉の形や葉脈の走行がどうであるかというような、いわば重箱の隅をつつくがごとくの議論が必要であるかは一度考えてみる必要があるように感じる。因みに、表1に自験例のデータを示すが、5%を超えるリンパ腫はわずか5種類しかない。このことを理解しておくことは非常に重要なことである。

今一つの問題は、リンパ腫の頻度が上昇しているということである。40年ほど前には本邦では年間5,000名程度の患者さんがあったが、現在では31,000名を超えるところまで来ている。6倍以上となっている。この理由は判然としないが、同時期乳がん等も同様の上昇をしているので、ライフスタイルの変化が関係している可能性がある。また、非常に興味深いことに同じ40年ほど前に全リンパ腫の4-5%程度であった濾胞性リンパ腫は今では全リンパ腫の20%を占めるまでになった。その頻度は欧米と同等である。すなわち、リンパ腫全体の頻度が変わると同時に(少なくとも)一部のリンパ腫は欧米的頻度になった、ということである。そして、きわめて重要なことに、臨床的にリンパ腫が疑われる(これには強く疑う場合も除外診断も含めて)症例のなかで真のリンパ腫は7割程度であり、その比率はここ40年間ほとんど変化がない。すなわち、リンパ腫は非リンパ腫との鑑別が第一義的に最も重要であり、その中に困難例が一定の割合あり、実数は明らかに増加しているということである。

以上のような視点を持ってリンパ腫をとらえていただきたいと願っている。

表1 自験例でのリンパ腫の各病型の頻度

岡山大学病理学 (1989-2018) 計 15,511例							
分類	節性	節外性	頻度(%)	分類	節性	節外性	頻度(%)
B細胞性	4,293	8,049	79.6	T細胞性	1,053	1,196	14.5
びまん性大細胞	2,156	3,531	36.7	末梢T細胞性	488	302	5.1
濾胞辺縁帯	193	2,171	15.2	血管免疫芽球	318	20	2.2
濾胞性	1,362	641	13.3	NK/T細胞、鼻型	11	235	1.6
形質細胞	37	489	3.4	ATL	71	85	1.0
マントル細胞	149	166	2.0	Anaplastic large	89	63	1.0
リンパ芽球	13	120	0.9	皮膚 CD30	2	121	0.8
バーキット	15	40	0.3	リンパ芽球	42	57	0.6
リンパ形質細胞	29	102	0.8	皮膚T細胞	9	217	1.5
小細胞	62	42	0.7	腸管	0	20	0.1
有毛細胞	2	9	0.1				
low grade B, NOS	208	428	4.1	Hodgkin	737	31	5.0
計 (B,Tともにothers除く)					6,077	9,434	100.0

〔文献〕

- 1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, ES et al (ed) WHO classification tumours of haemtopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2017
- 2) Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms. Blood 2016;127:2375-90.
- 3) 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 1994;84:1361-92.
- 4) Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2001
- 5) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, ES et al (ed) WHO classification tumours of haemtopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2008
- 6) Watatani Y, Sato Y, Miyoshi H et al. Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling. Leukemia. 2019;33:2867-2883.

