

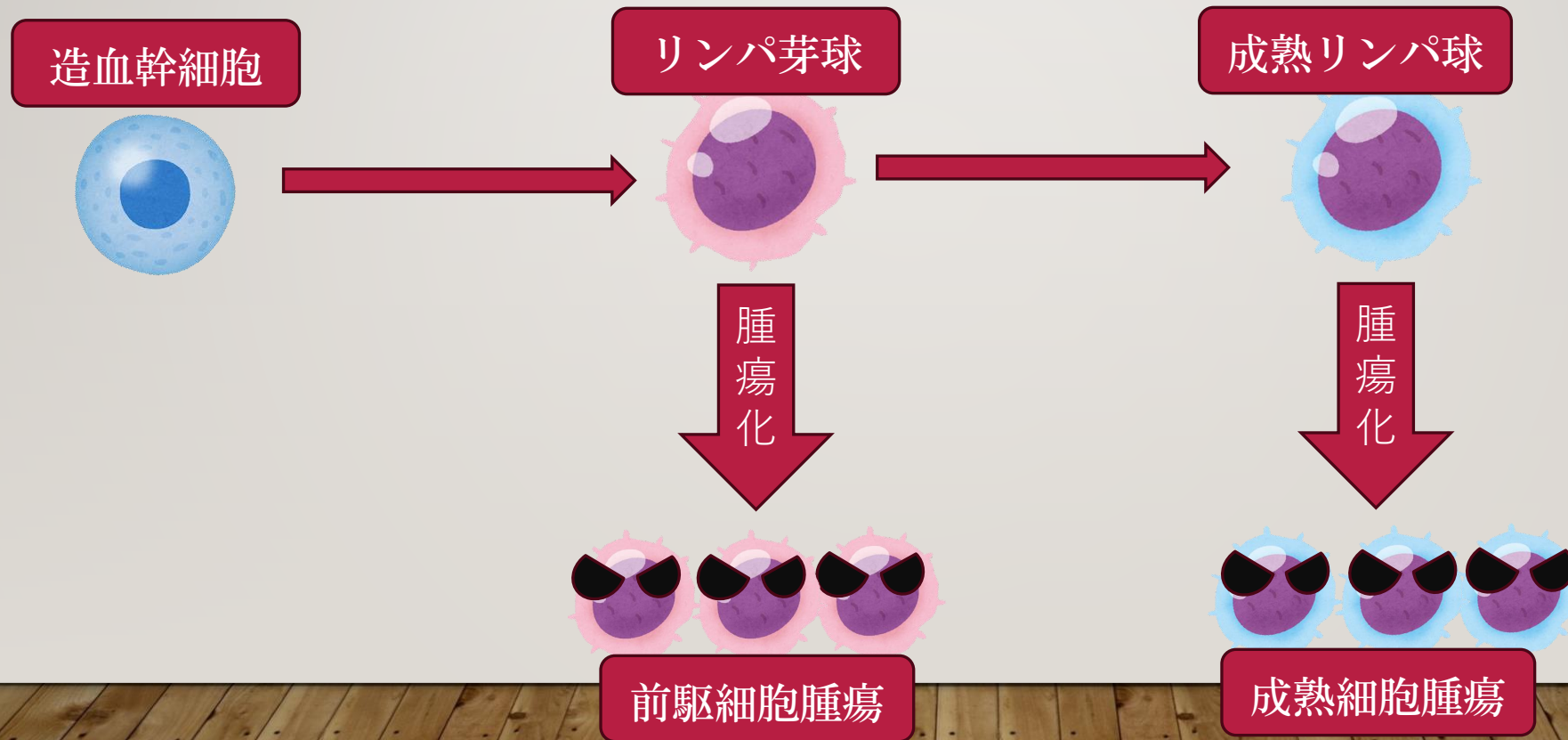
悪性リンパ腫について

獨協医科大学埼玉医療センター 臨床検査部 堀口大介

埼玉県技師会研修会 2023.10.27

リンパ系腫瘍とは？

リンパ系腫瘍は造血器腫瘍の中でB細胞、T細胞、NK細胞に生じた遺伝子異常によって腫瘍増殖をきたし、白血病や悪性リンパ腫などの様々な病態をとる疾患です。

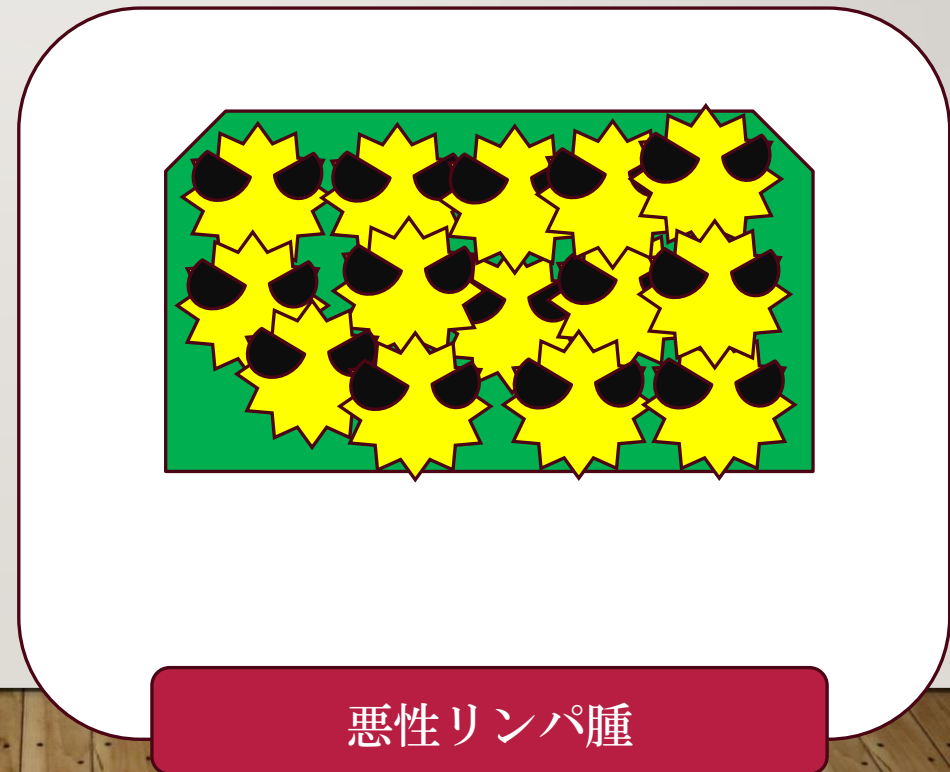


リンパ系腫瘍の分類と病態

Hodgkinリンパ腫	B細胞腫瘍	T/NK細胞腫瘍	病態
Hodgkinリンパ腫	<ul style="list-style-type: none"> 慢性リンパ性白血病/ 小リンパ球性リンパ腫 有毛細胞性白血病 <p>急性リンパ性白血病</p> <ul style="list-style-type: none"> B前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫 <p>代表的な非ホジキンリンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> Burkittリンパ腫/白血病 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> 濾胞性リンパ腫 マントル細胞リンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> MALTリンパ腫 原発性マクログロブリン血症 (LPL) <ul style="list-style-type: none"> 多発性骨髄腫 (形質細胞腫瘍) 	<ul style="list-style-type: none"> T細胞性前リンパ球性白血病 <p>T前駆細胞リンパ芽球性白血病/リンパ腫</p> <ul style="list-style-type: none"> 成人T細胞性白血病/リンパ腫 <ul style="list-style-type: none"> 末梢性T細胞リンパ腫 血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 菌状息肉腫/セザリー症候群 節外性NK/T細胞リンパ腫鼻型 	<p>白血病</p> <p>悪性リンパ腫</p> <p>免疫グロブリン異常</p>

リンパ性白血病と悪性リンパ腫の違い

リンパ性白血病は、増殖した腫瘍細胞が末梢血や骨髄中で認められるものをいいます。一方、悪性リンパ腫は腫瘍細胞がリンパ節などのリンパ組織や皮膚などのリンパ節外の臓器にとどまり、そこで増殖し腫瘍などの病変を形成するものをいいます。



悪性リンパ腫の白血化

リンパ節などで初発した悪性リンパ腫は細胞増殖が盛んになると、腫瘍細胞がその初発部位から末梢血へ流入するようになる。そのことを悪性リンパ腫の白血化という。



悪性リンパ腫に共通する特徴

	特徴
症状	B症状（発熱、盗汗、体重減少） 皮膚掻痒感
身体所見	リンパ節腫脹（無痛性、可動性あり、弾性硬）
血液検査	CRP ↑、LD ↑、可溶性IL-2レセプター ↑
免疫反応	ツ反陰転化



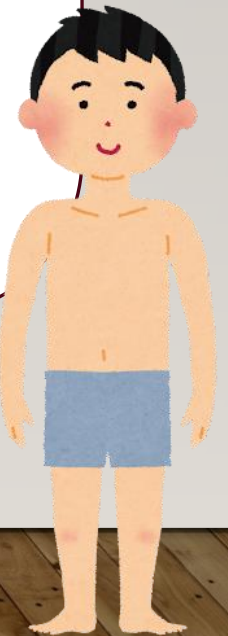
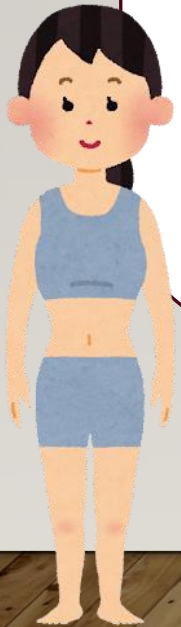
1. 病歴

問診により、既往症、治療中の疾患、合併症、初発症状、症状の出現時期、全身症状（発熱、体重減少、盗汗など）の有無、必要があれば出生地を記録する。

2. 身体所見

診察により以下の所見を記録する。

- 身長，体重，体温，血圧，脈拍
- Performance Status (PS0～PS4)
- 貧血，黄疸の有無，皮疹の有無，胸部・腹部の聴診・打診，腫大リンパ節の有無〔有りの場合，部位（リンパ節領域名，左右），個数，サイズ，性状（硬さ，可動性の有無など）〕，触知可能な肝腫大・脾腫大の有無，浮腫の有無
- 運動神経麻痺・異常知覚・髄膜刺激症状の有無



3. 一般検査

- 末梢血血球算定, 血液像

(白血球数, 好中球数, リンパ球数, 腫瘍細胞数, 赤血球数, Hgb値, 血小板数)

- 生化学検査

(TP, Alb, ALT, AST, LDH, ALP, γ -GTP, Na, K, Cl, Ca, P, BUN, Cr, FBS, UA)

- 血清学的検査

(CRP, IgG, IgA, IgM, 蛋白分画, 可溶性IL-2R, β_2 ミクログロブリン)

- ウイルス検査

(HBs抗原, HBs抗体, HBc抗体, HCV抗体, HIV抗体, HTLV-1抗体)

- 尿検査

(糖, 蛋白, 潜血, 沈渣)



- 骨髄検査
（骨髄吸引・生検）
- 腹水・胸水
（細胞診）
- リンパ節
（リンパ節生検）
- 画像検査など

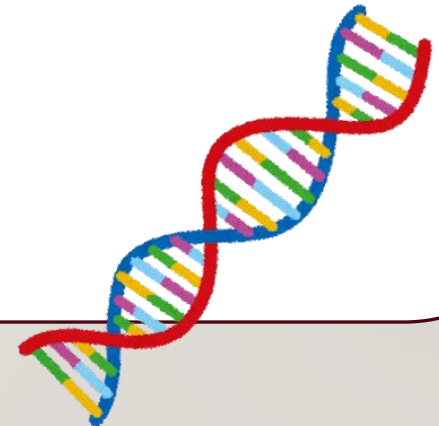
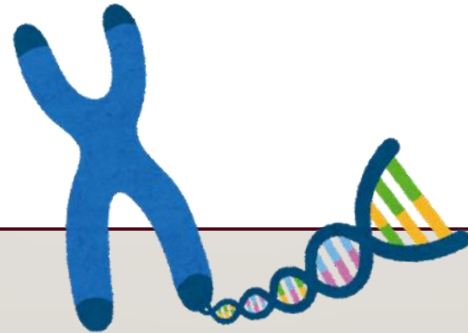
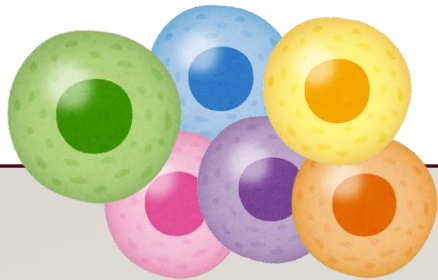
（胸部X線検査，十二誘導心電図，頸部・胸部・腹部・骨盤CT，上部・下部
消化管内視鏡，PET，頭部CT・MRI，髄液検査，動脈血ガス分析，心エコー，）



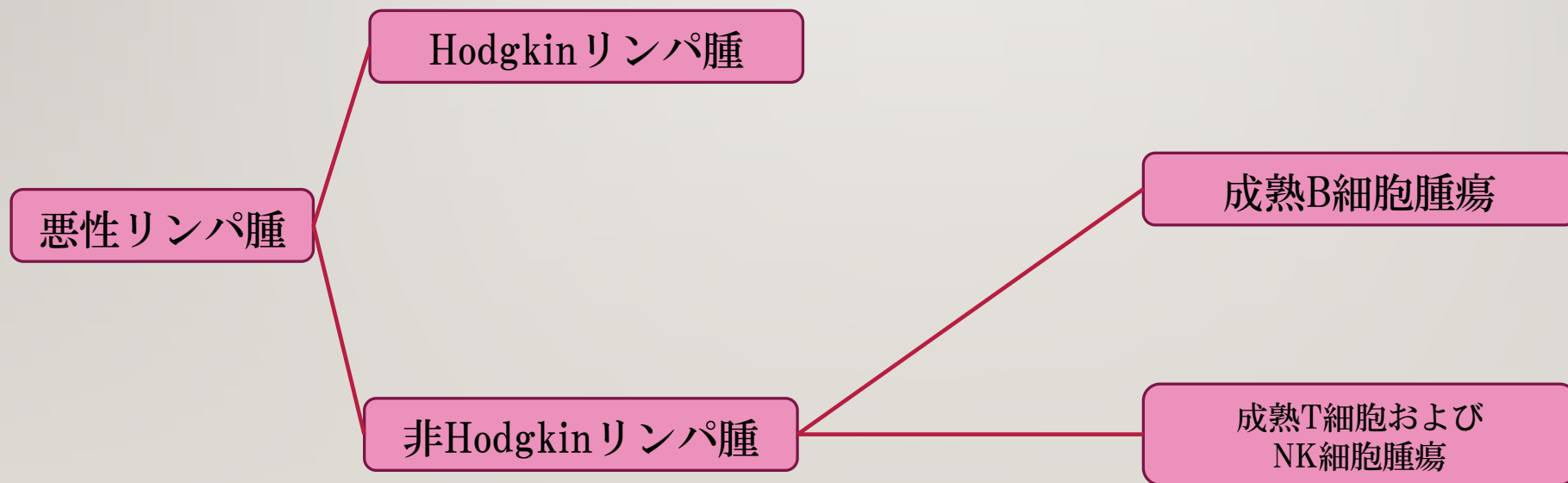
4. その他の検査

可能な限り検体より細胞を分離し、以下の検査を行う。

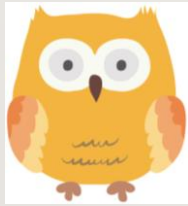
- フローサイトメトリー
- 染色体分析
- 遺伝子解析



悪性リンパ腫は、白血球のうちリンパ球ががん化する病気です。
悪性リンパ腫は、がん細胞の形態や性質によって、Hodgkinリンパ腫と非Hodgkinリンパ腫に分かれます。
細かくは、100種類近くのタイプがあります。

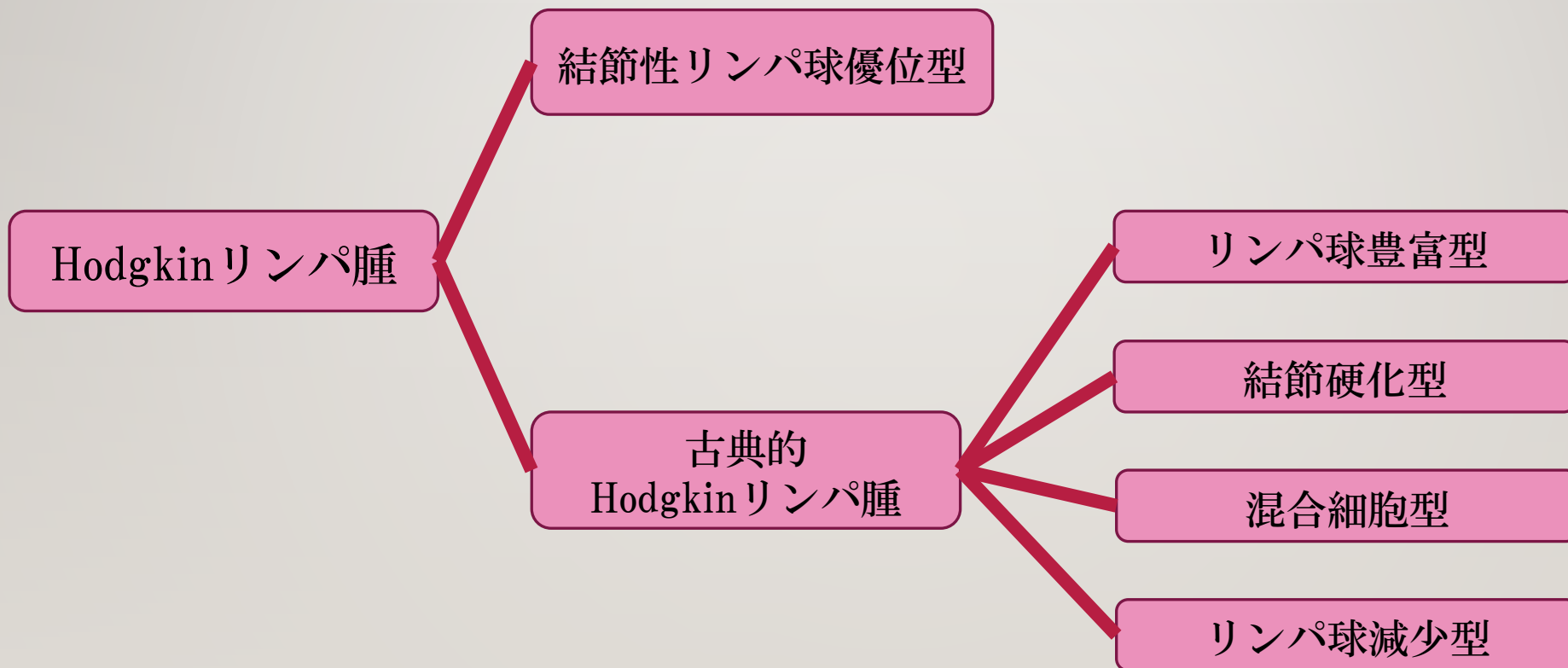


Hodgkinリンパ腫

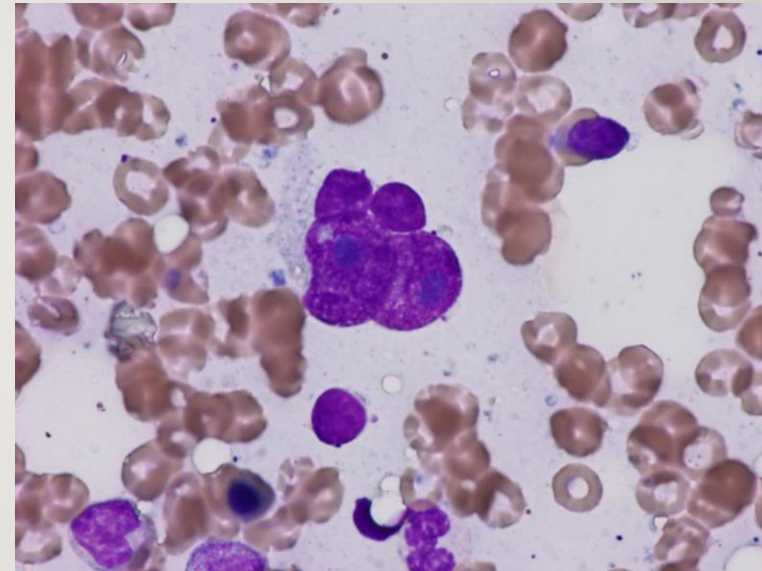
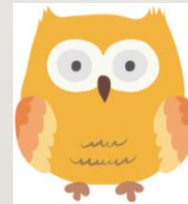
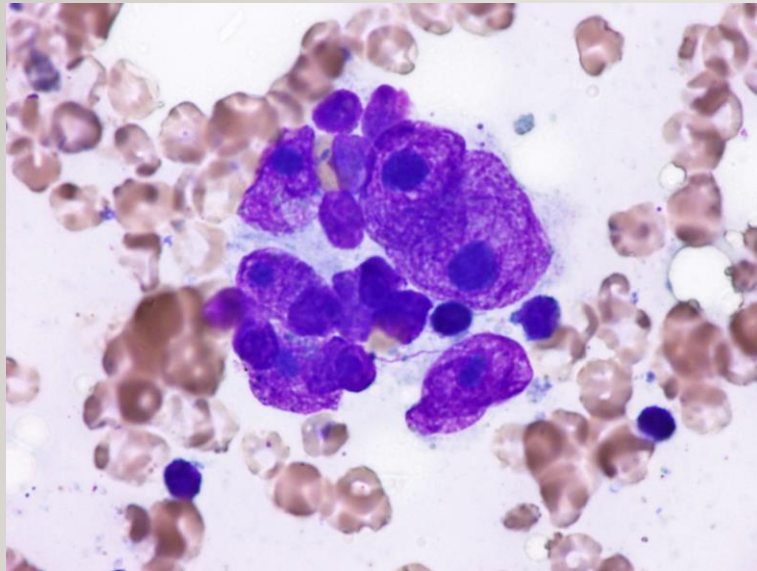


- Hodgkin細胞やReed-Sternberg細胞と言う特徴的なB細胞由来の細胞が出現することから他のリンパ系腫瘍と区別されている。
- 全悪性リンパ腫の5%程度。頸部リンパ節や縦隔に好発。
- 比較的予後良好で白血化はほとんどなく、5年生存率は70～80%以上であり非Hodgkinリンパ腫より高率である。

Hodgkinリンパ腫



Hodgkinリンパ腫

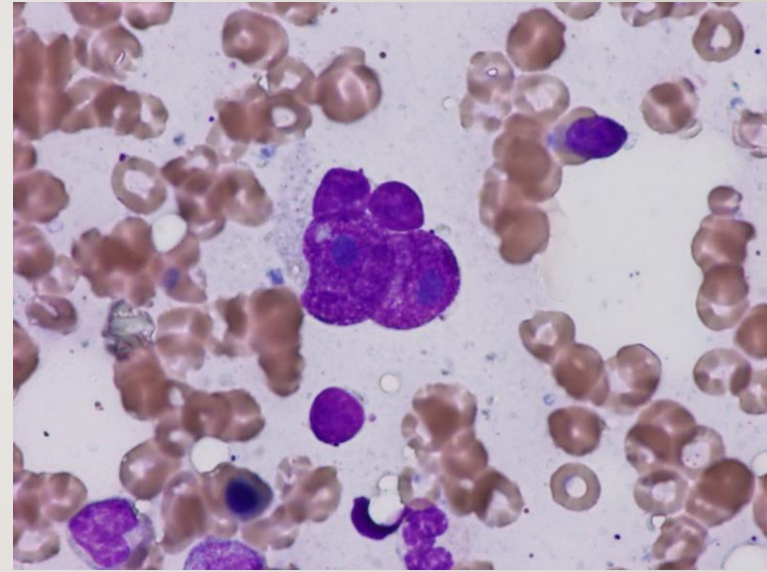
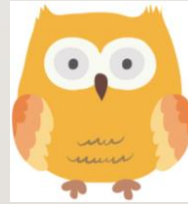
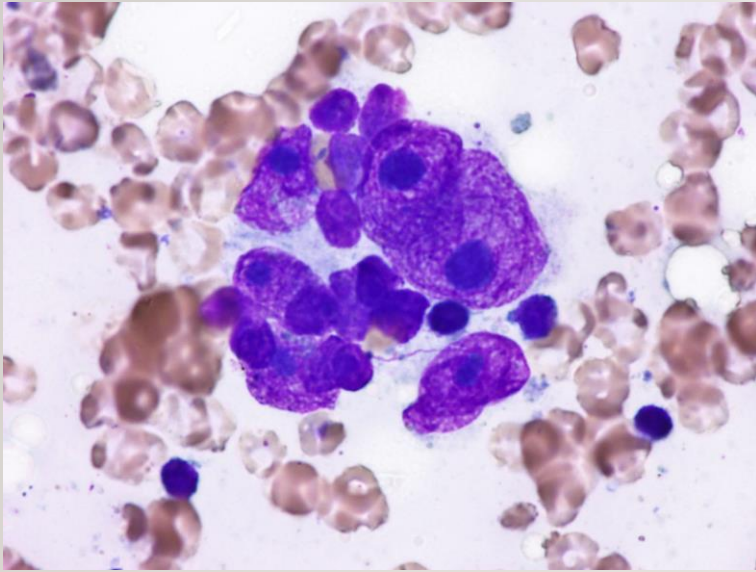


形態学的特徴

核小体が明瞭な大型異型リンパ球、単核細胞はホジキン細胞、多核細胞はReed-Sternberg細胞と呼ばれる。HRS細胞と総称される。

結節性リンパ球優位型では単核大型細胞が増殖しLP細胞（lymphocytepredominant細胞）と呼ばれる。ポップコーン細胞とも呼ばれる。

Hodgkinリンパ腫

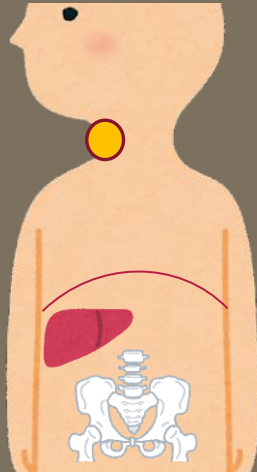
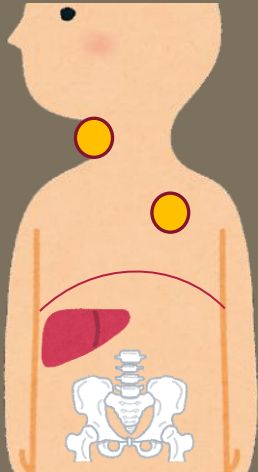
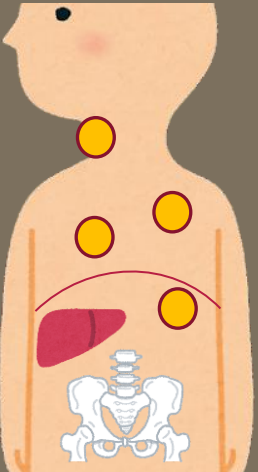
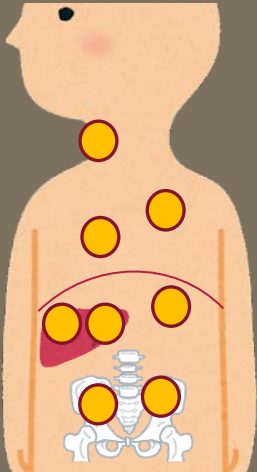


細胞表面マーカー

HRS細胞はCD30陽性、CD45陰性、CD20・CD79a・Sig陰性

LP細胞はCD30陰性、CD20などB細胞系マーカーが陽性

Ann Arbor分類

病気分類	I	II	III	IV
定義				
	リンパ節腫脹が1つの領域にとどまっているもの	横隔膜を挟んで片側のみ、リンパ節腫脹が2領域以上あるもの	横隔膜を挟んで両側で2領域以上あるもの	リンパ節以外の臓器にびまん性または、多発性の病変があるもの 骨髄浸潤があるもの

非Hodgkinリンパ腫

非Hodgkinリンパ腫

成熟B細胞腫瘍

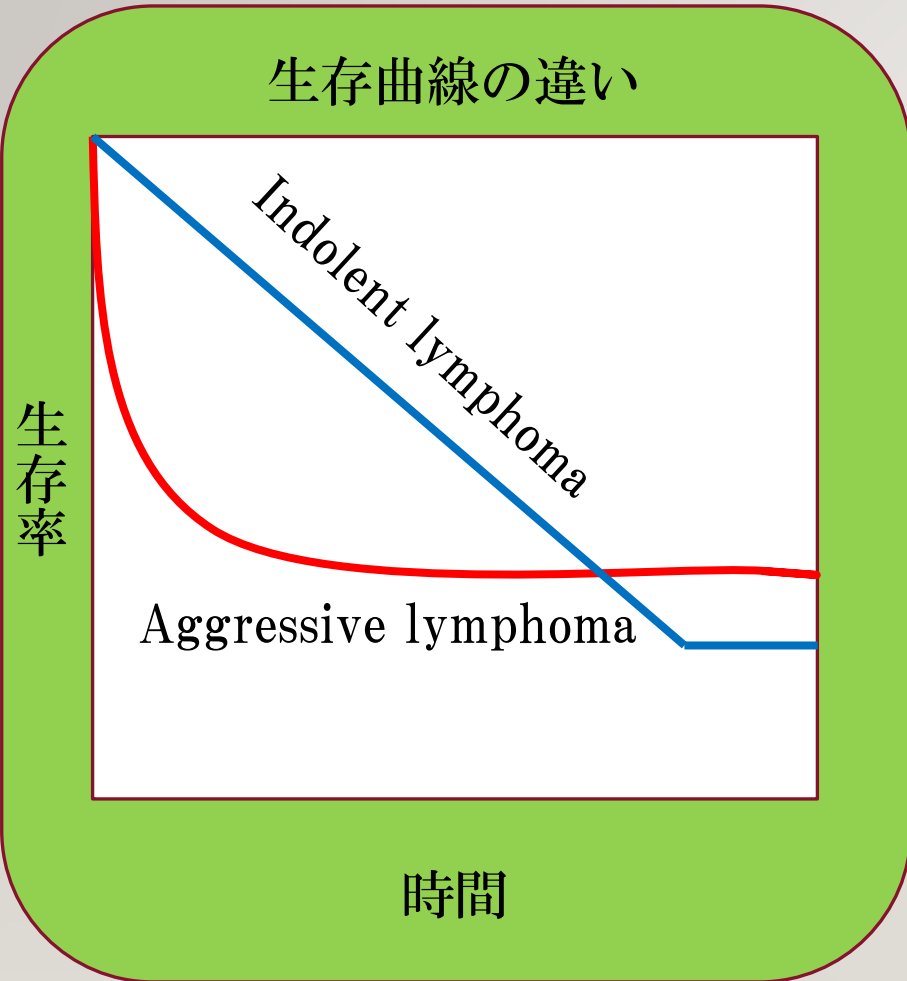
MALTリンパ腫
濾胞性リンパ腫
マントル細胞リンパ腫
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
Burkittリンパ腫

成熟T細胞および
NK細胞腫瘍

末梢性T細胞性リンパ腫
菌状息肉症/セザリー症候群
節外性NK/T細胞性リンパ腫

非Hodgkinリンパ腫

生存曲線の違い

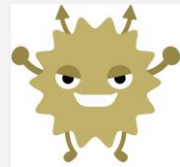


Indolent lymphoma	Aggressive lymphoma
MALTリンパ腫 濾胞性リンパ腫 菌状息肉症/セザリー症候群	マンツル細胞リンパ腫 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 Burkittリンパ腫

非Hodgkinリンパ腫

～発生要因～

感染性要因	化学・物理学的要因	免疫不全状態
EBウイルス HTLV-1 HHV-8 HIV H.Pylori クラミジア	化学療法 放射線療法	先天性免疫不全症候群 後天性免疫不全症候群 (AIDS) 免疫抑制薬投与中臓器移植患者 自己免疫疾患



非Hodgkinリンパ腫

非Hodgkinリンパ腫

成熟B細胞腫瘍

MALTリンパ腫
濾胞性リンパ腫
マントル細胞リンパ腫
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
Burkittリンパ腫

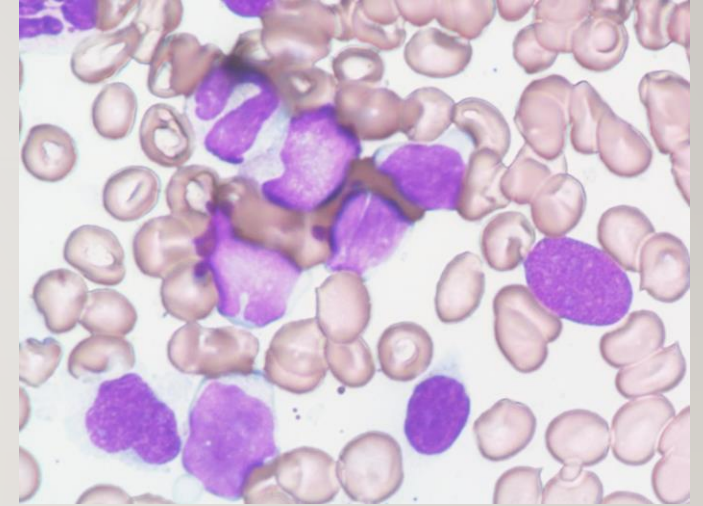
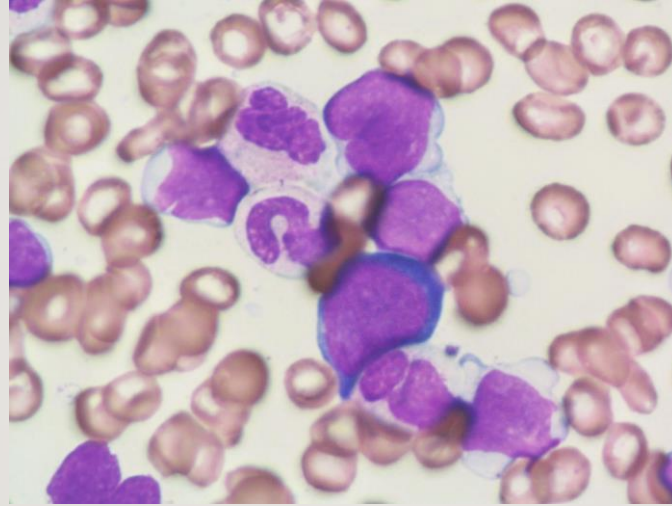
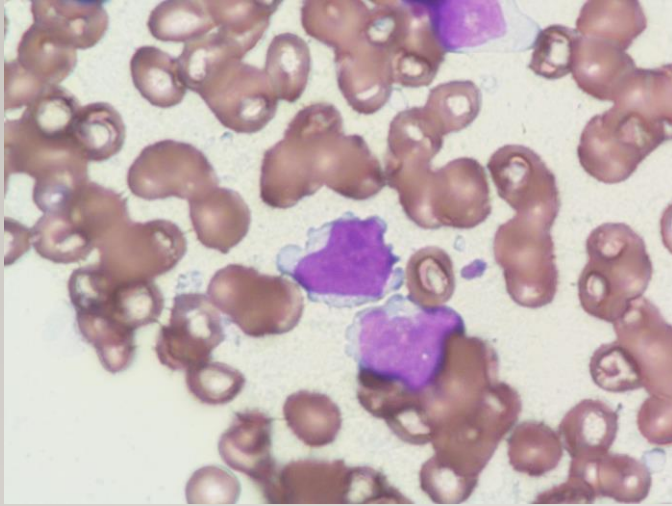
成熟T細胞および
NK細胞腫瘍

末梢性T細胞性リンパ腫
菌状息肉症/セザリー症候群
節外性NK/T細胞性リンパ腫

MALTリンパ腫

- 消化管などの節外臓器、特に胃に多い。他に肺や眼窩、唾液腺、甲状腺などに発生する。
- 病変部位によって異なるが無症状のことも多い。
- 全悪性リンパ腫の7%程度

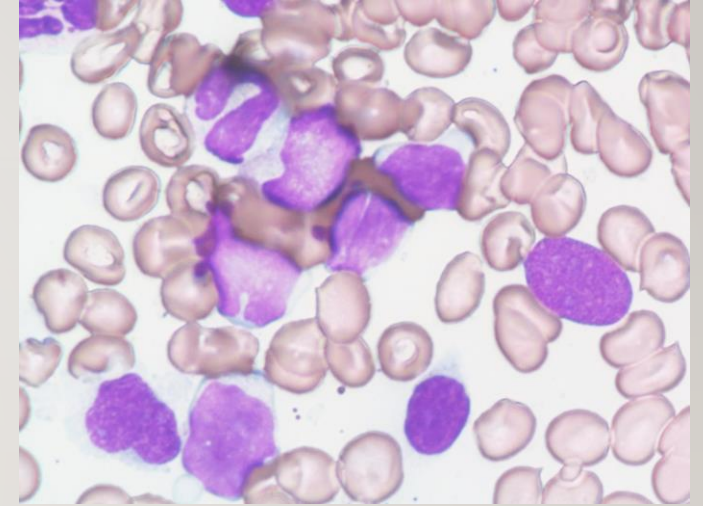
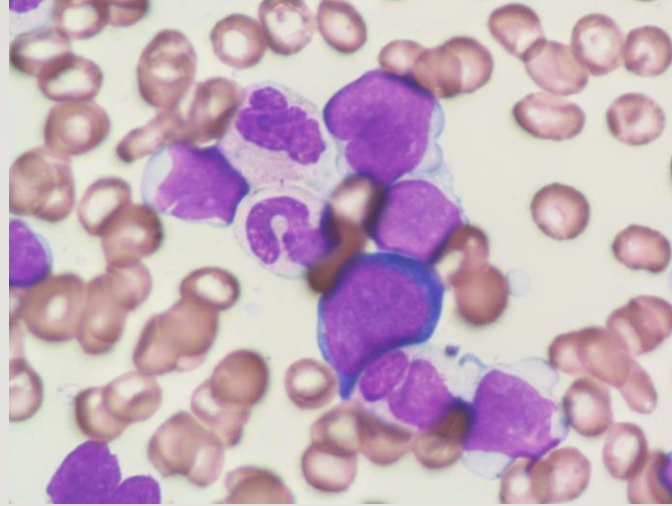
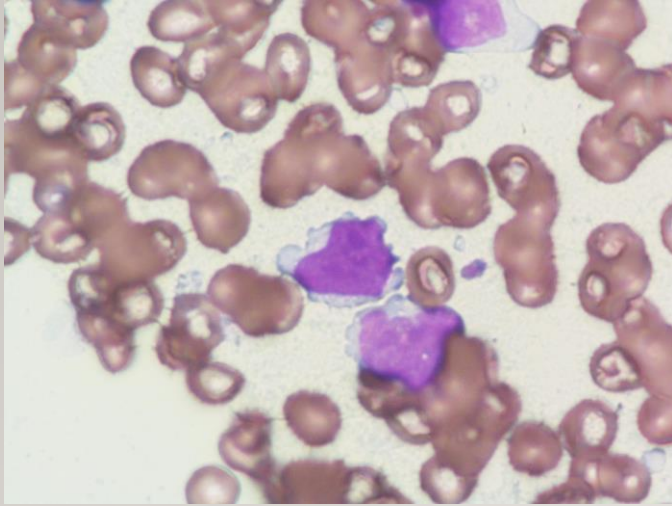
MALTリンパ腫



形態的特徴

- 小～中型の成熟リンパ球様
- 核網織細、核に切れ込みを有し、細胞質塩基性強い、細胞質辺縁不整などがみられる。

MALTリンパ腫



細胞表面マーカー

- CD5、CD10、CD23、Cyclin D1陰性
- CD19、CD20、IgM陽性

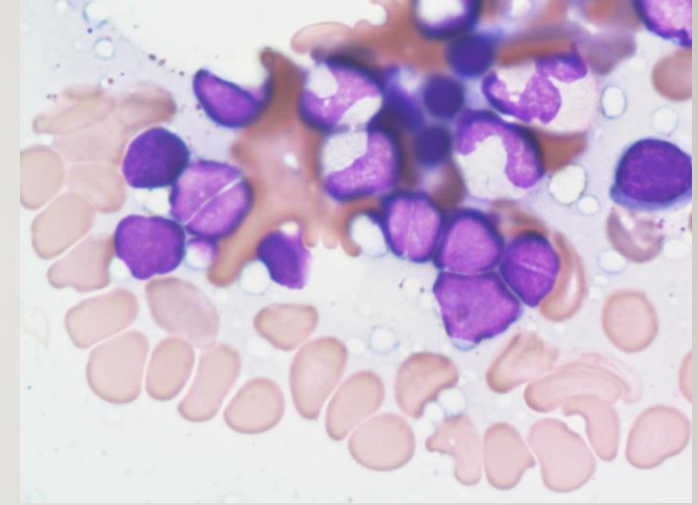
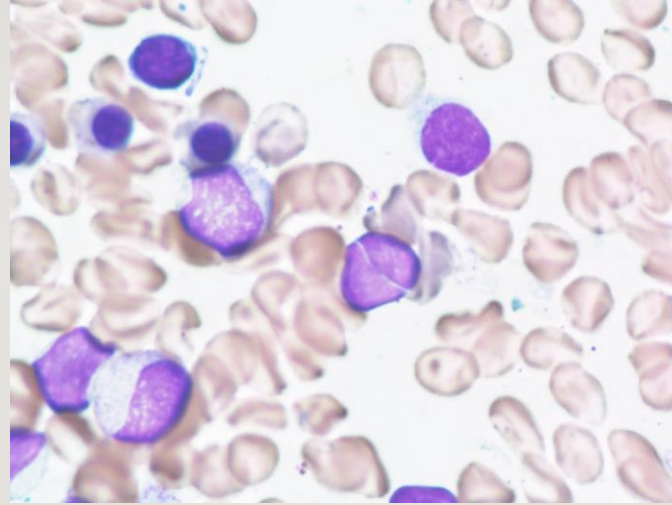
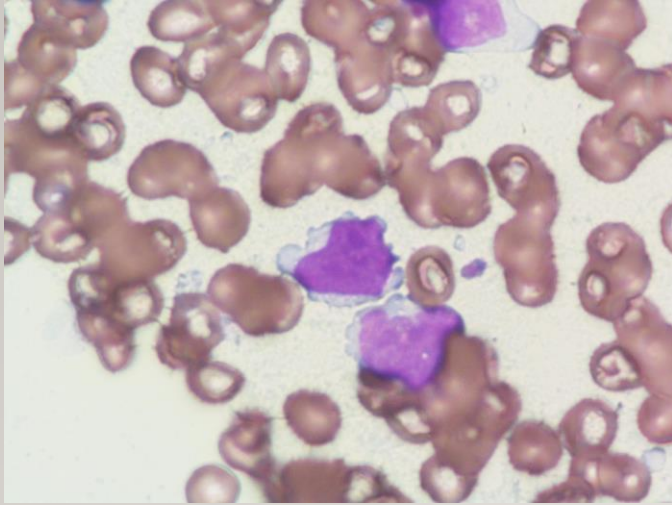
染色体・遺伝子検査

- t (11 ; 18)(q21;q21)/API2-MALT1
- t (1 ; 14)(p 22 ; q 32)BCL10-IGH

濾胞性リンパ腫

- 発症部位はリンパ節がほとんど。
- 無痛性リンパ節腫脹が特徴的であり、B症状はまれ。
- 全悪性リンパ腫の14%程度

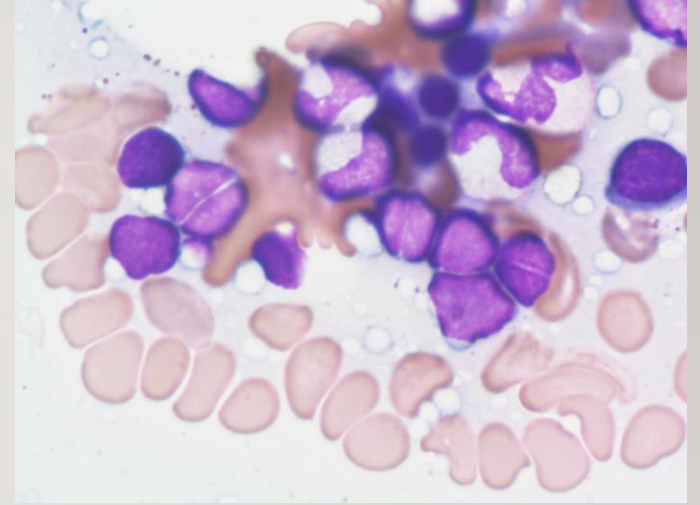
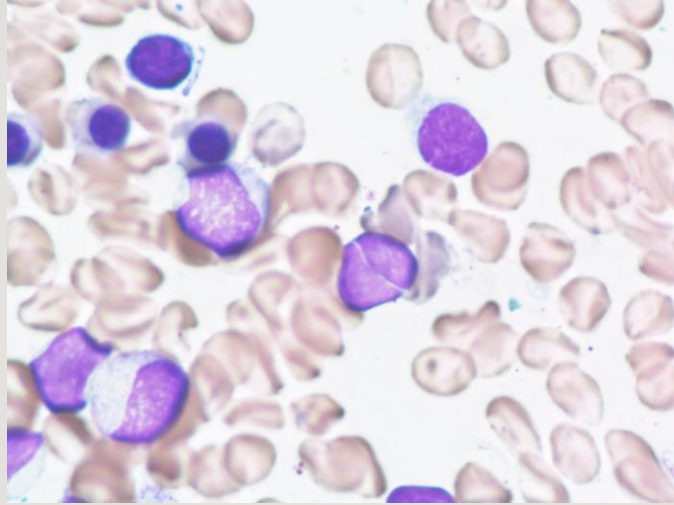
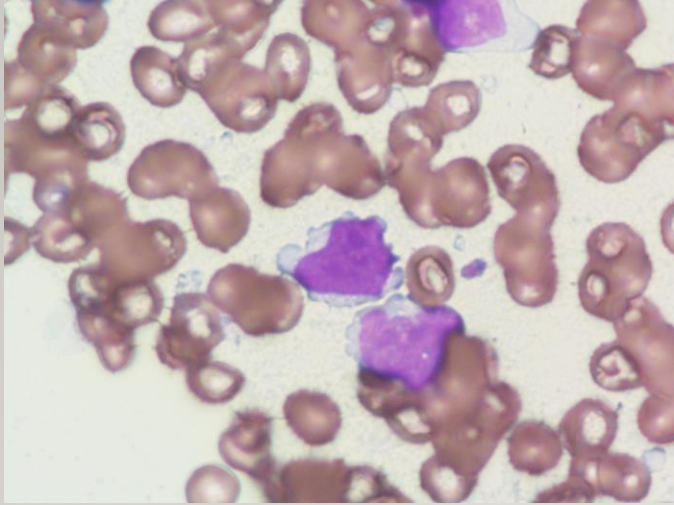
濾胞性リンパ腫



形態学的特徴

- 小型 10～15 μ mでN/C比は90%程度と大きい。
- 幅の狭い切れ込みが核中心性の陥入するCleavedの核形不整が特徴

濾胞性リンパ腫



細胞表面マーカー

- CD10、CD19、CD20、CD22、
CD79a、BCL2、BCL6が陽性
- CD5、CD23は陰性

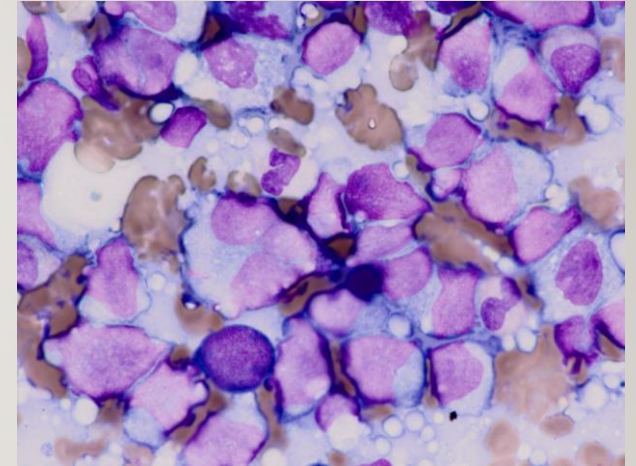
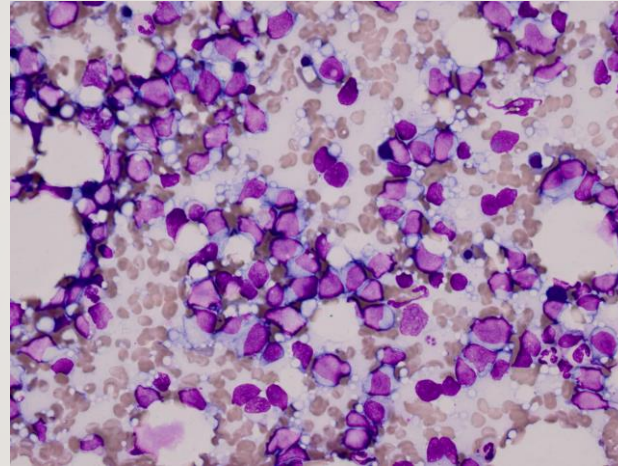
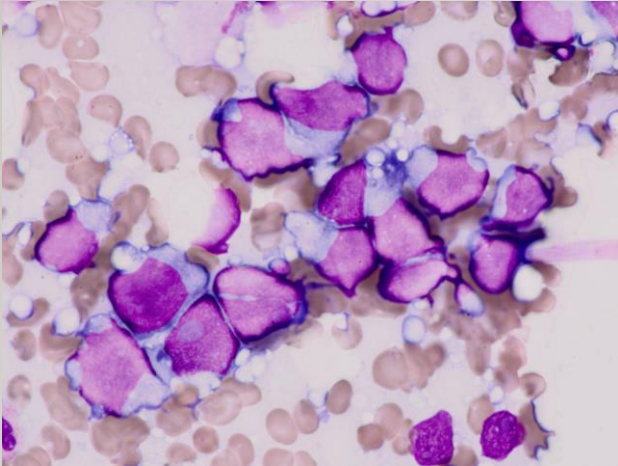
染色体検査

- $t(14;18)(q32;q21)$

マントル細胞リンパ腫

- リンパ節に初発しやすい。
- 消化管に浸潤しやすく、大腸にリンパ腫様ポリポーシスを認めることもある。また、白血化することも多い。
- 全悪性リンパ腫の3%程度。

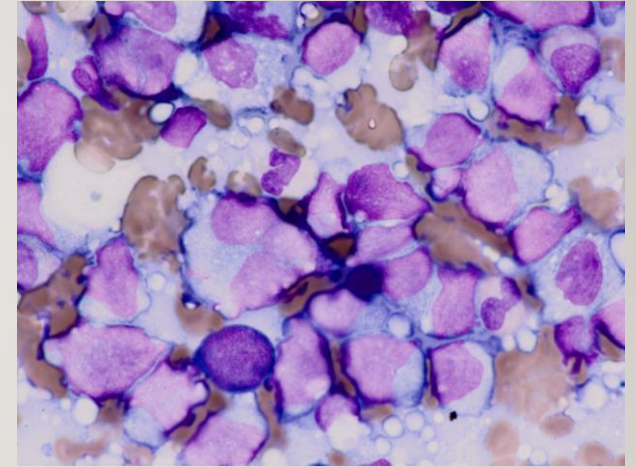
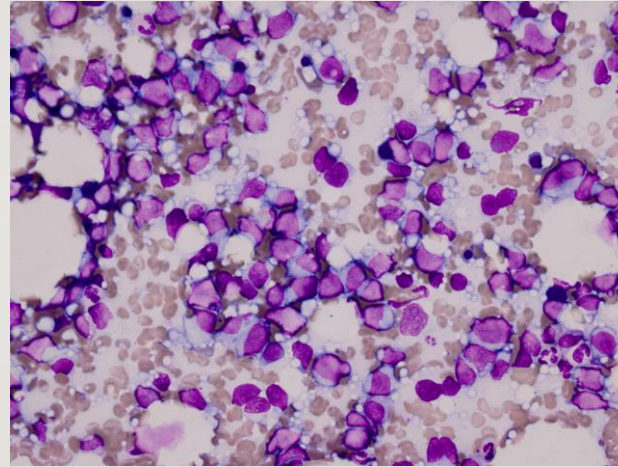
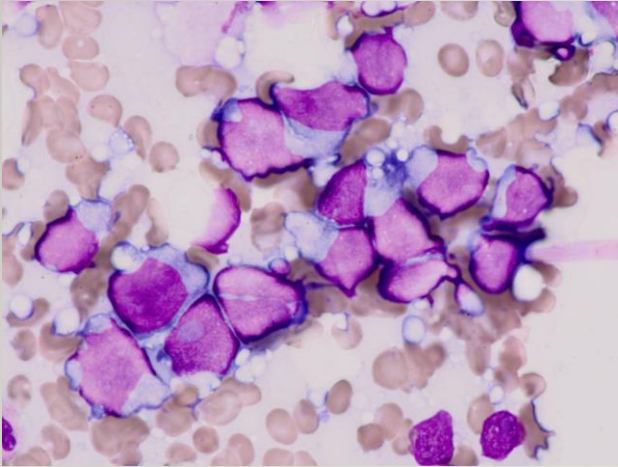
マントル細胞リンパ腫



形態学的特徴

- 小～中型、細胞質は比較的狭くN/C比80%程度、核クロマチン構造は粗剛
- 核は浅い切れ込みやへこんだものなど多様、一部はリンパ芽球様形態や多型性を示したりと様々な形態がみられる。
- 形態学的バリエーションとして芽球型、多形型、小細胞型、類辺縁帯型が知られている。

マントル細胞リンパ腫



細胞表面マーカー

- CD5、CD19、CD20、CD43陽性
- CD10、CD23陰性
- CyclinD1陽性、BCL2陽性

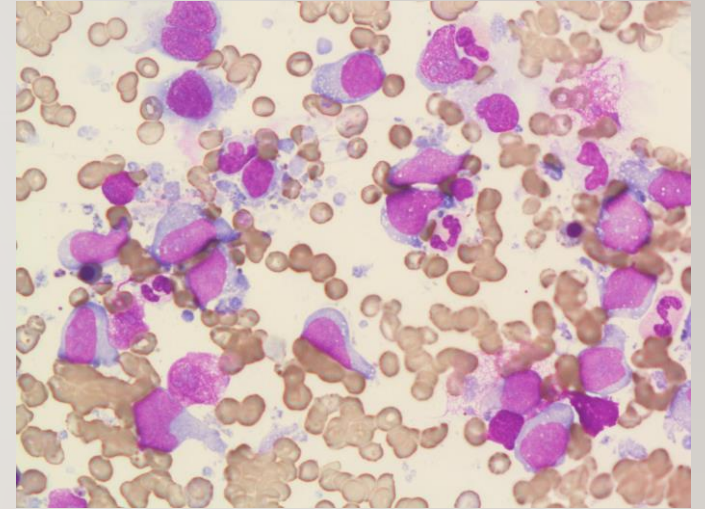
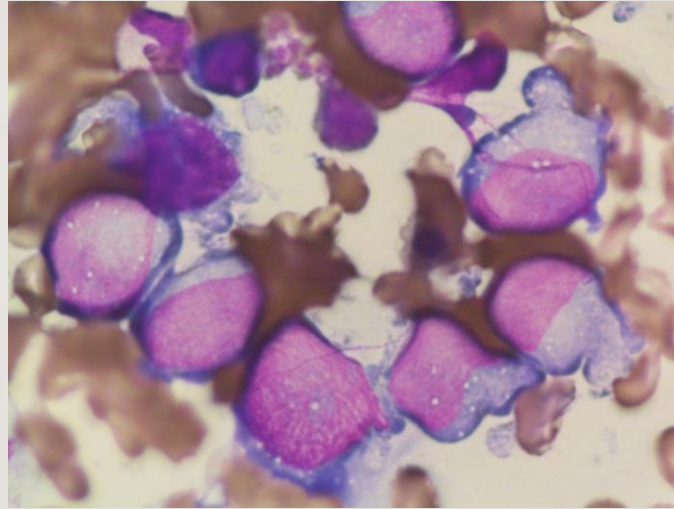
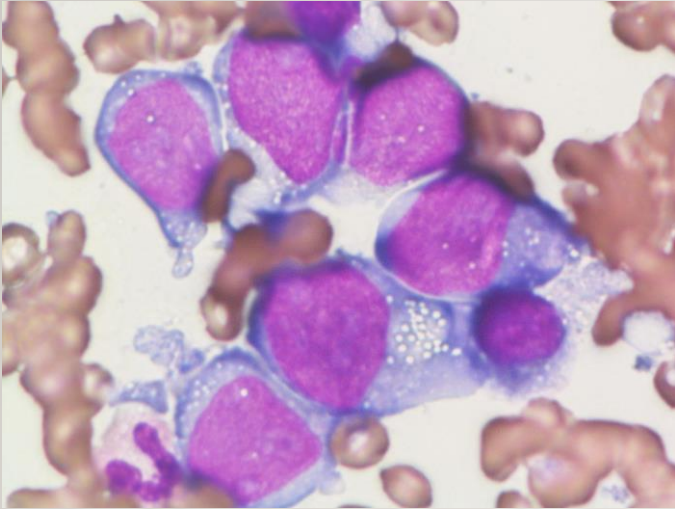
染色体・遺伝子検査

- t(11;14)(q13;q32)

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

- 発症部位は50%がリンパ節、50%が節外で消化管が多い。
- B症状、局所症状などあり。
- 全悪性リンパ腫の30%超を占める。

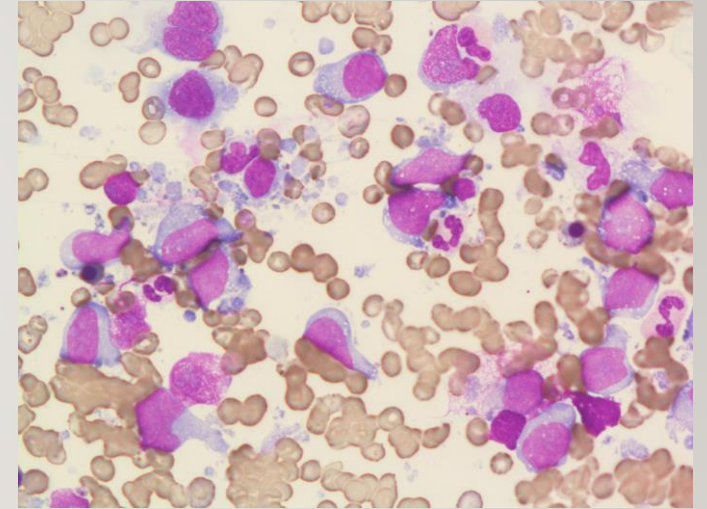
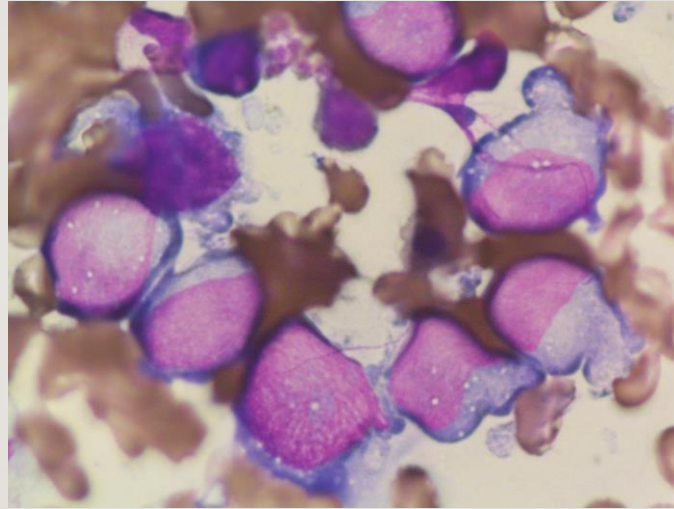
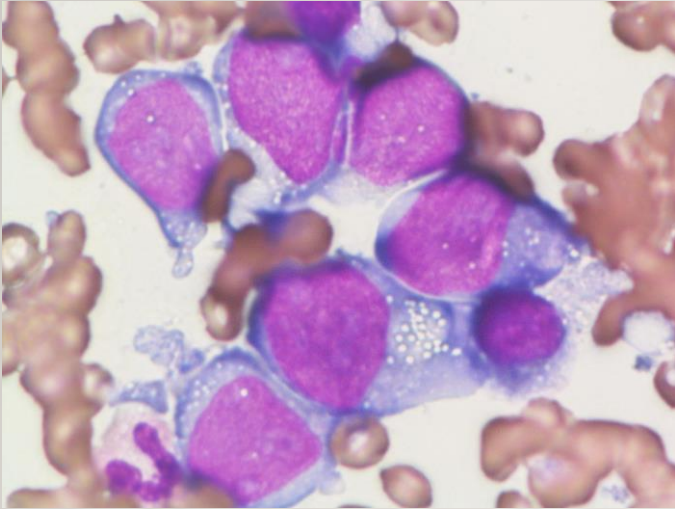
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫



形態学的特徴

- 大きさは $20\mu\text{m}$ 以上の大型、細胞質好塩基性でN/C比は小さい。
- 核網は粗剛で核形不整なことが多い。

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫



細胞表面マーカー

- CD19、CD20、CD22、CD79aが陽性
- CD5は陽性または陰性
- CD10も陽性または陰性

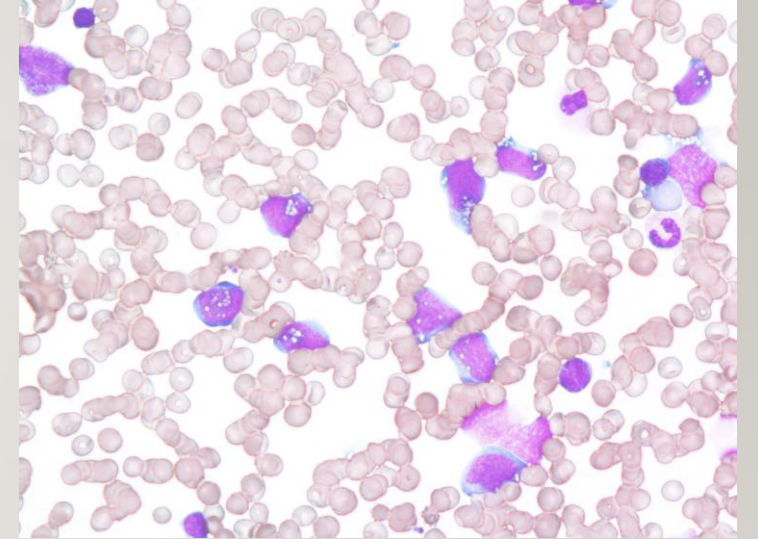
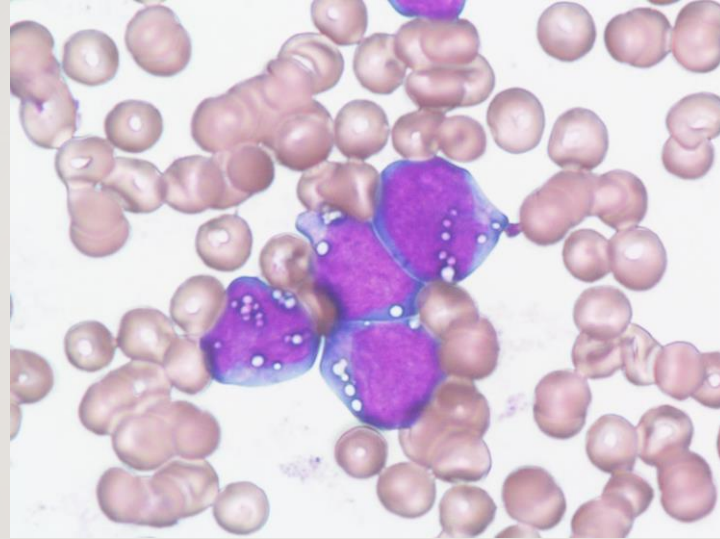
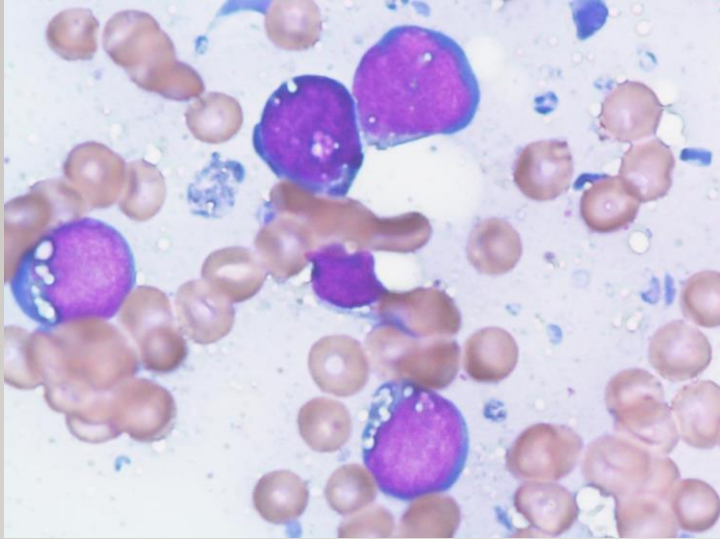
染色体・遺伝子検査

- 3q27(BCL6)
- t(14;18)
- t(8;14)

Burkittリンパ腫

- 腹部、特に回盲部や卵巣、腹膜リンパ節などに発症
- 腹部腫瘍による腹部膨満感。
- 急激な経過をとることが多い。
- 全悪性リンパ腫の1～2%

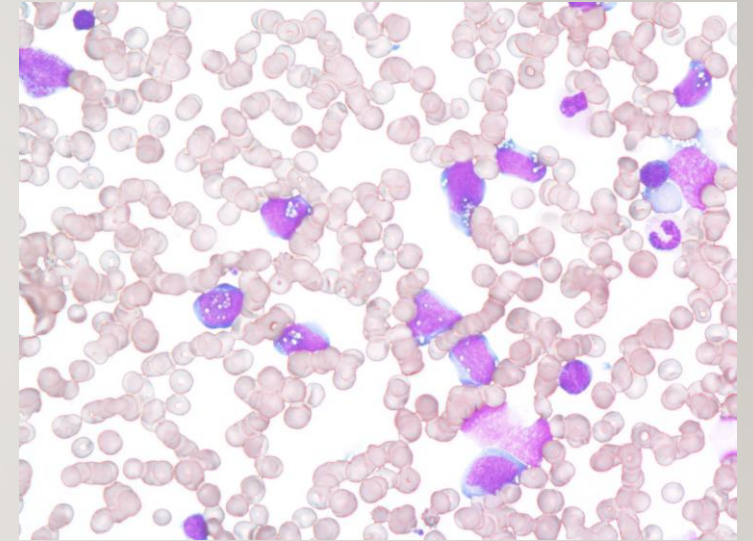
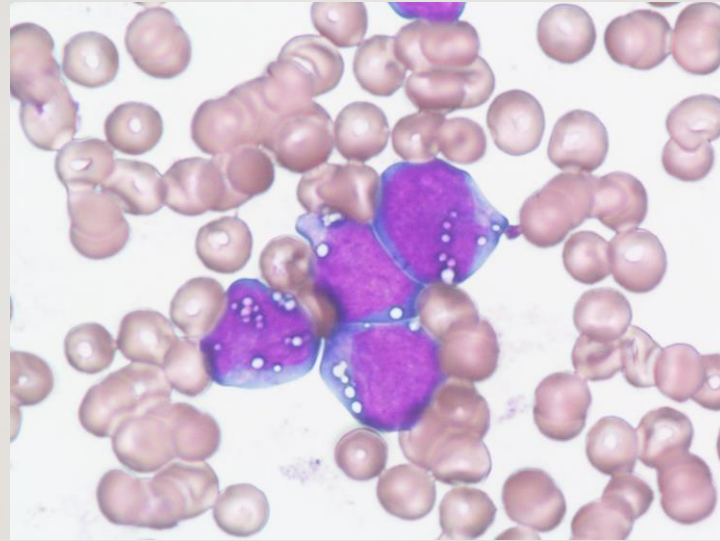
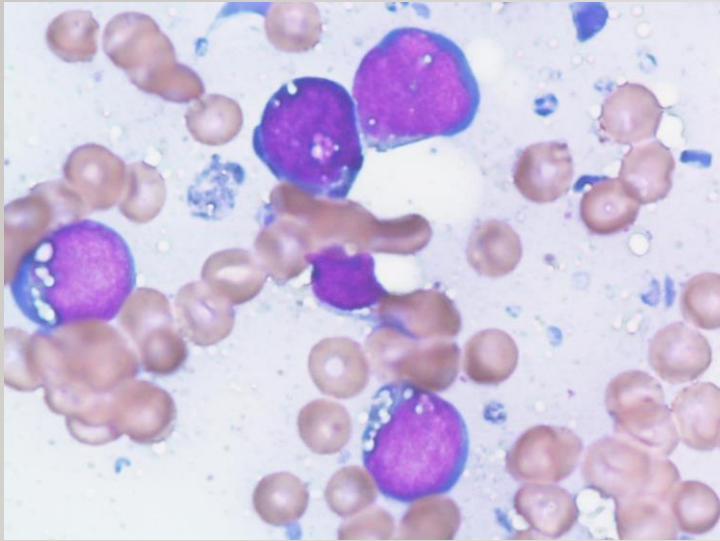
Burkittリンパ腫



形態学的特徴

- 末梢血ではWBCが以上高値となり、大型の芽球様の細胞と認めることがある。
- N/C比が高く細胞質は好塩基性で核クロマチンは緻細。
- 骨髄は中型で円形～類円形の核形で一部核形不整、やや大きな核小体を認める。細胞質は好塩基性で腫瘍細胞は脂肪顆粒を持つため染色の過程で空胞を生じる。

Burkittリンパ腫



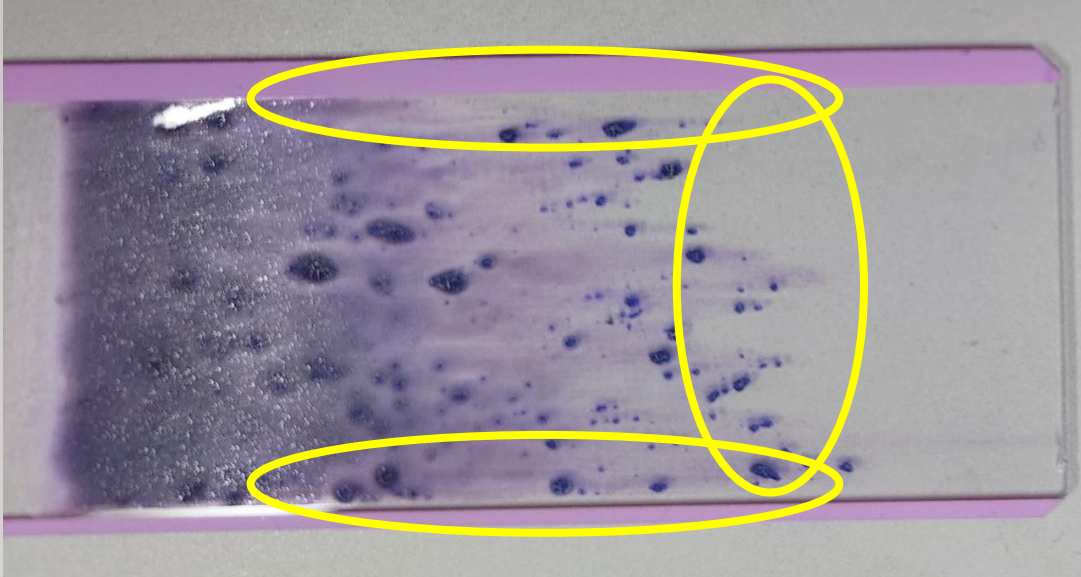
細胞表面マーカー

- CD10、CD19、CD20、CD22、CD79a、Sig陽性
- CD5、CD23陰性

染色体遺伝子検査

- t (8 ; 14)(q 24 ; 32)
- t (8 ; 22)(q24 ; q11)
- t (2 ; 8)(p12 ; q24)

骨髓を観察する上でのポイント



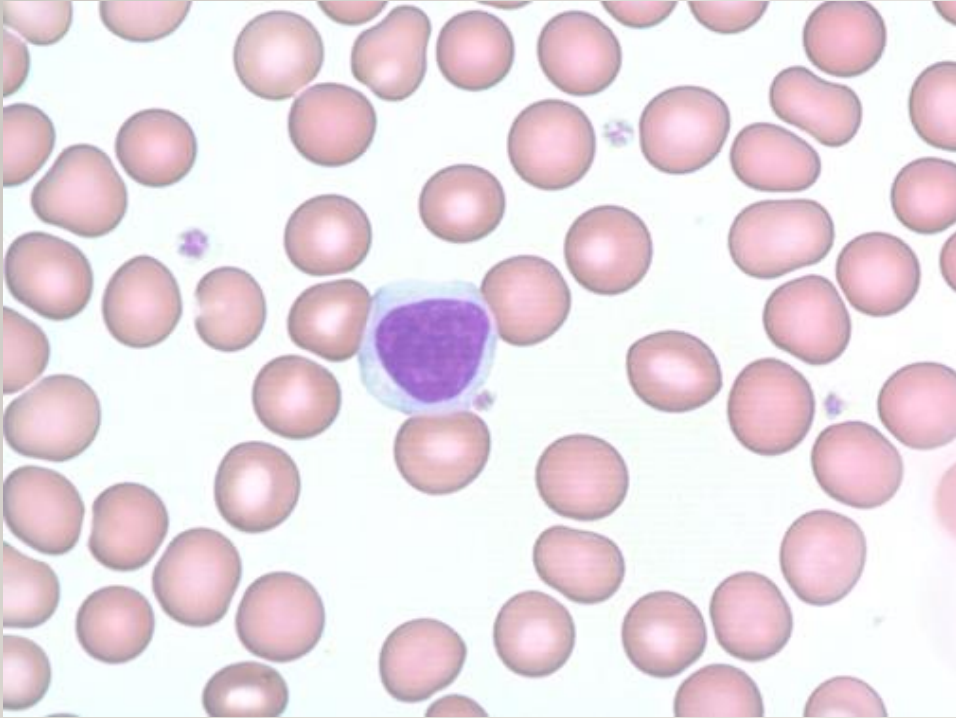
- 腫瘍性の細胞を観察しますが、細胞の大きさなどで標本上を観察する場所が変わってきます。
 - * 小さな細胞の場合は全体的な観察が必要です。
 - * 大きな細胞は標本辺縁や引き終わりなどを観察してみましょう。（但し、全体観察も必要です）
 - * 集簇性・集積性などの有無も確認してください。
 - * 単核裸核にも注意しましょう。

しかしながら…根本的には

リンパ系細胞の

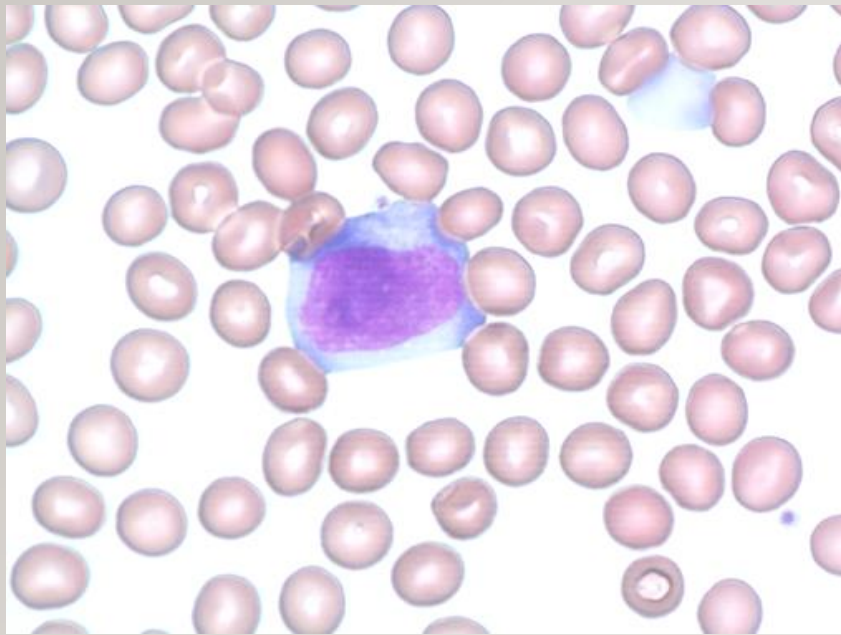
正常、反応性、腫瘍性

の特徴を理解しておく必要があります






リンパ球

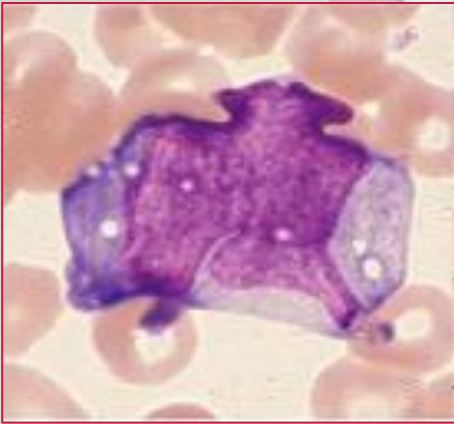
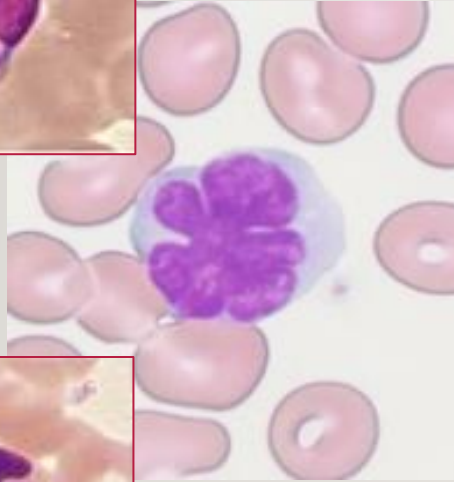
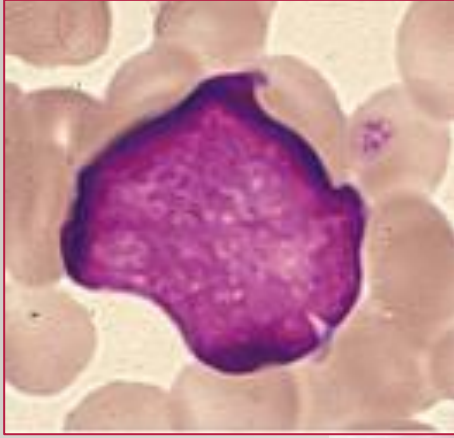
- 直径 $16\mu\text{m}$ 以下
- 細胞質は淡青色
- 核は類円形で、核クロマチンは集塊を形成しクロマチン構造が明かでない
- N/C比は低い



反応性（異形）リンパ球

- 直径 $16\mu\text{m}$ 以上
- 細胞質は好塩基性強い
- 核は類円形、時に変形
- N/C比は低い
- 出現様式は多様性

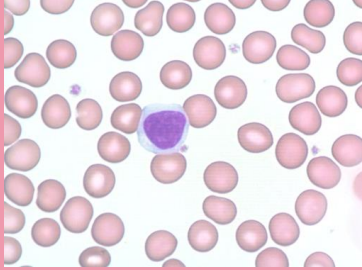
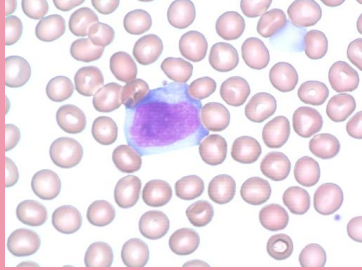
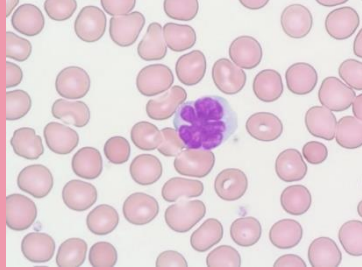
Downy I型 (単球様)	Downy II型 (形質細胞様)	Downy III型 (芽球様)
		



腫瘍性リンパ球

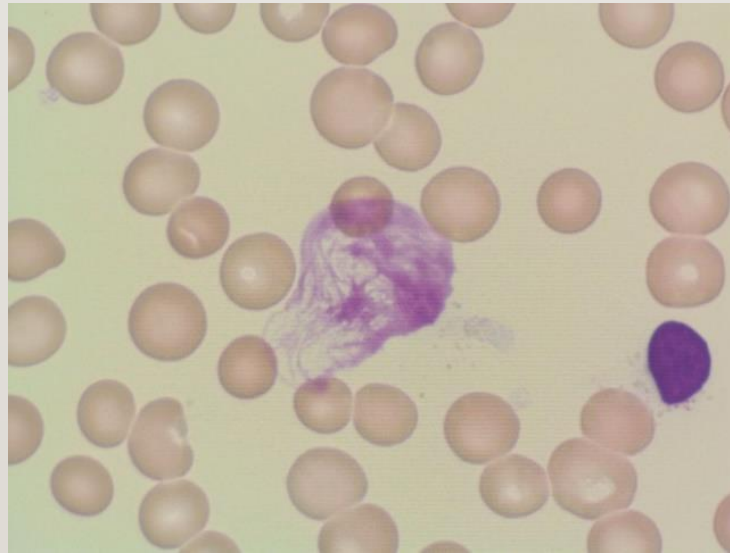
- 大きさは様々
- 細胞質は細胞突起・空砲を有することもある
- 核は顕著な核形不整
- N/C比は様々
- 出現様式は単一性

各細胞のポイント一覧

	リンパ球	反応性(異型)リンパ球	腫瘍性リンパ球
			
大きさ	直径16μm 以下	直径16μm 以上	様々
細胞質	淡青色	好塩基性強い	好塩基性 弱~中等度 突起や空胞
核	類円形	類円形時に変形	顕著な核形不整
N/C比	低い	低い	様々
出現様式		多様性	単一性

こんな細胞も散見される場合は・・・。

分析器で異常リンパ球や異形リンパ球のメッセージがあり、さらには塗抹標本上に裸核などの崩壊像が見られる場合（smudge cell , basket cell）は、標本を作製をやり直しましょう。



埼玉県技師会研修会

初心者・初級者 末梢血形態セミナー
2023年11月19日（日曜日）
埼玉医科大学保健医療学部

事前参加登録
10月22日～

ぜひご検討ください

12月は骨髄編あります

ご清聴ありがとうございました。

これからも一緒に勉強していきましょう。

埼玉県技師会 血液研究班一同

参考文献

- ・病気がみえるvol5 第2版
- ・日本血液学会
造血器腫瘍診療ガイドライン2018年版補訂版
- ・血液形態アトラス