

氏名	いしばし ひでき 石橋 英樹		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1902号		
学位授与の日付	令和3年10月7日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	Endoscopic and clinicopathological characteristics of colorectal T/NK cell lymphoma （T/NK細胞リンパ腫の大腸病変における内視鏡像および臨床病理学的特徴）		
論文審査委員	（主査）福岡大学	教授	長谷川 傑
	（副査）福岡大学	教授	鍋島 一樹
	福岡大学	准教授	磯部 泰司

内容の要旨

【目的】

消化管悪性リンパ腫は、消化管原発悪性腫瘍の中では1～8%程度と比較的まれであるが、非ホジキンリンパ腫の5～20%、節外性リンパ腫の中では30～40%を占める重要な疾患である。病変部位は、胃が最も多く（60～70%）、次いで小腸（20～30%）、大腸（5～15%）の順でみられ、食道（<1%）はまれである。また、MALTリンパ腫（42%）・びまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）（37%）などのB細胞リンパ腫が多く、T/NK細胞リンパ腫（T/natural killer-cell lymphomas: TNKCL）（7%）は稀である。しかしながら、TNKCLのうち、Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL), Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)は、本邦や東アジアに多く、消化管浸潤例も報告されて

いる。これまで我々は、MEITL・ATLLの消化管病変に関する臨床病理学的特徴を報告してきた。本研究においては、TNKCLの大腸病変に着目し、内視鏡的特徴、臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

1990年から2020年にかけて福岡大学医学部病理学講座に集積されている消化管TNKCL106症例(32MEITL, 61ATLL, 130ther of TNKCL)のうち、上部・下部消化管内視鏡検査が施行されている27症例を対象とした。病理組織学的分類はWHO分類(2017年)、臨床病期はLugano国際分類に準じて解析を行った。内視鏡像はNakamuraの分類を参考に3つの肉眼型(Diffuse infiltrating type, Ulcerative type, Polypoid type)に分類した。病理組織学的所見においては、細胞の大きさ(Monomorphic medium-sized cell, Pleomorphic medium-sized cell, Monomorphic large cell, Pleomorphic large cell)、上皮内異型リンパ球浸潤巣(atypical intraepithelial lymphocytes: atypical IELs)の有無、上皮内反応性リンパ球浸潤巣(reactive intraepithelial lymphocytes: reactive IELs)の有無について、免疫組織学的染色(CD3, CD4, CD8, CD25, CD56, CD30, CD194, CD103, TIA-1, ERERs)を行い、解析を行った。

【結果】

TNKCLの大腸病変27症例のうち、MEITLは9例(33%)・ATLL11例(41%)・Other group 7例(26%)(EBV+CD56+/-TNKCL 4, indolent T-cell lymphoproliferative disorder 2,

Anaplastic large cell lymphoma 1)であった。平均年齢は60歳(43-84)、男女比は19:8であった。臨床症状は、慢性下痢11例(41%)が最も多く、血液検査所見では、ATLLにおいて lactate dehydrogenase, 可溶性 interleukin-2 receptor が高値であり、白血化した症例を多く認めた(6/8例, 75%)。臨床病期は、Stage IV期(17例, 63%)を多く認めたが、大腸原発 TNKCL と考えられる stage I, III期を6例(22%)認めた。消化管での病変部位は、大腸病変のみ15例(56%)、胃・小腸病変併存12例(44%)であった。また、MEITL 7例(78%)、ATLL 7例(64%)において、多発した大腸病変を認め、MEITL 4例(44%)、ATLL 5例(46%)では盲腸から直腸の全結腸に病変を認めた。内視鏡像は、Diffuse infiltrating type 13例(48%)、Ulcerative type 8例(30%)、Polypoid type 6例(22%)であった。疾患別では、MEITL 6例(67%)、ATLL 5例(46%)に Diffuse infiltrating type を認め、Other group 4例(57%)に Ulcerative type を認めた。MEITL や ATLL に認めた Diffuse infiltrating type では、浮腫状粘膜やアフタを認め、腸炎に類似した内視鏡像を呈していた。病理組織学的所見は、MEITL では全例 Monomorphic medium-sized cell を認め、ATLL は Pleomorphic medium-sized cell (8例, 73%)を多く認め、Other group は Monomorphic large cell (4例, 57%)を多く認めた。Atypical IELs (CD3+, CD8+, TIA-1+, CD103+/-)は、MEITL 7/8例(88%)、ATLL 6/10例(60%)の病変部に認め、Other group では認めなかった。Reactive IELs (CD3+, CD8+, TIA-1+, CD103+/-)は、MEITL 5例(56%)、ATLL 1例(9%)の背景粘膜に認め、

lymphocytic proctocolitis に類似した病理学的所見であった。予後については、50%生存期間において stage I, III 期の 5 例は 240 ヶ月以上, stage II2, IIE, IV 期の 20 例は 8.5 ヶ月であった。

【結論】

TNKCL には、臨床病期が早期である大腸原発 TNKCL が存在する。MEITL, ATLL には、atypical IELs を伴う diffuse infiltrating type を多く認め、MEITL の背景粘膜には lymphocytic proctocolitis 様所見を認めた。これらの臨床病理学的所見は、TNKCL 大腸病変の早期診断において、肝要な臨床病理学的所見と考えられた。

審査の結果の要旨

本論文は、稀少疾患である T/NK 細胞リンパ腫 (T/natural killer-cell lymphomas: TNKCL) の大腸病変に着目し、内視鏡像、臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした研究である。本論文において、TNKCL (特に Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL), Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)) の大腸病変における臨床病理学的特徴としては、①臨床症状として慢性下痢が重要な症状であること、②内視鏡像では大腸の全区域に腸炎様のびまん浸潤性の病変が高頻度にみられること、③ ATLL にも MEITL の病理組織学的所見である腫瘍性 intraepithelial lymphocytes (IELs)

を認め、MEITLの背景粘膜にリンパ球性大腸炎様所見がみられること、④LUGANO国際会議分類I, III1期の症例は長期生存例があり早期発見・早期治療が重要であることが示された。TNKCLの大腸病変において、臨床病理学的特徴に関する重要な研究と考えられる。

本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さは以下の通りである。

1. 斬新さ

福岡大学医学部病理学講座には、稀少疾患である消化管TNKCL106例もの症例が集積され、全国的にみても多数例が集積されている。本研究では、そのうちの大腸病変27例が解析されている。疾患別では、MEITLは小腸が主な浸潤臓器と報告されていたが、大腸の全区域にも病変を形成することが明らかになり、その内視鏡像はびまん性に浸潤する腸炎様であることがわかった。病理組織学的所見ではATLLには腫瘍性IELsがみられること、MEITLの背景粘膜にはリンパ球性大腸炎様所見があるが明らかになった。免疫組織学化学染色では、上皮内リンパ球の90%以上に発現するとされる、腸管ホーミングレセプターであるCD103の発現をMEITLの67%、ATLLの36%に認め、既報にない新しい知見が報告されている。以上のように、本論文は、稀少疾患であるTNKCLの大腸病変に関する新しい知見を世界に発信している点において斬新さがある。

2. 重要性

消化管TNKCLは、一般的に予後不良な疾患と言われているが、本研究においてはLUGANO国際会議分類Stage I, III1期では長期生存が可能であることを報告している。したがっ

て、消化管 TNKCL 診療においても、早期発見・早期治療が肝要になる。その意味において、臨床医は消化管 TNKCL の臨床病理学的特徴を把握することが求められており、本研究結果は、本疾患群の生命予後を改善しうる臨床的に大変重要な知見である。

3. 研究方法の正確性

本研究は、「福岡大学医に関する倫理委員会」の審査にて承認のもと行われた（承認番号 U20-06-006）。本研究はきちんとした方法論と統計学的手法を基に論文化され、厳選なるレフリーによる査読を経て、英文誌である「Diagnostic Pathology」（インパクトファクター：2.64）にすでに掲載されている。以上から、研究方法の正確性は担保されているものと判断した。

4. 表現の明確さ

論文のなかでは本研究の目的や方法、結果および考察について明瞭かつ詳細に記載されている。特に結果においては、確かな統計学的手法を用いて有意差を示されており、図表を用いて明確に表現されている。

5. 主な質疑応答

申請者と審査員により以下ものを含む多数の質疑応答があり、活発な討議となったが、申請者はほぼ全ての質疑に対して理論的に回答した。

Q. 27 例の中には大腸病変のみに病変を認めた症例と大腸以外に病変を認めた症例と内視鏡所見と病理組織学的所見に違いがありますか。

A. 27 例中、大腸のみに病変を認めた症例においても、大腸以外に病変を認め症例においても、びまん浸潤性の腸炎様所見が多く認められ、大腸病変における違いは少ないと考えます。同一疾患内で、十二指腸に狭窄性病変や小腸に潰瘍性腫瘍を伴いながら、大腸に腸炎様の病変を認める症例もあり、他部位の消化管病変と大腸病変での内視鏡像には違いがあると考えます。病理組織学的所見には、いずれの臓器においても疾患特異性の所見が確認されており、大きな違いはないと考えます。

Q. MEITL の背景粘膜にリンパ球性大腸炎がみられますが、この所見がどう主病変に繋がっていくと考察されますか。

A. 大腸病変につきましては、リンパ球性大腸炎から主病変に連続し病巣を形成する症例が確認されておらず、明確なご返答ができませんが、小腸病変でお示ししますと、Enteropathy like lesion が背景粘膜にみられ、病理組織学的所見には、反応性 IELs がみられ、徐々に絨毛の萎縮を伴いながら、絨毛において腫瘍性 IELs が増加し、リンパ腫細胞が絨毛間質や粘膜下組織、さらに壁全層性に浸潤することで主病変が形成される浸潤様式を考えております。

Q. 自覚症状としての慢性下痢とびまん浸潤性の広範囲にわたる腸炎様の内視鏡所見とは関連性がありますか。

A. 臨床症状と内視鏡所見に関連性はあると考えます。

Q. 全身性の ATLL はリンパ節病変が主体の疾患と考えますが、ATLL において消化管病変

は主体で、末梢血を含め他部位に異常がなかった症例はありますか。

A. 本検討においては、ATLL では消化管に限局した症例はありませんでした。提示した症例で、虫垂開口部のアフタ様病変のみしか認めなかった症例でも、末梢血において白血化が確認されています。従って、ATLL は全身疾患として捉えるべきであり、消化管病変はその部分的病変と考えます。

Q. MEITL と ATLL の IELs の違いはありますか。ATLL であれば CD4 陽性 T 細胞、MEITL であれば CD8 陽性 $\alpha\beta$ T 細胞が係ると思われませんが、いかがでしょうか。

A. 今回の検討に、細胞起源、フェノタイプに関する検討は含まれておりませんので言及できません。ATLL におきましては、HTLV-1 が胃腸の T 細胞に感染し、粘膜上皮において CD103 陽性 T-IELs が形成され、ホーミングにより、CD103 陽性 T-IELs が全身に流れた状態で腫瘍化する可能性が高いと考えています。MEITL においては、IELs の中で CD8 陽性細胞が腫瘍化したものと推測しています。

Q. TNKCL の大腸病変でみられる腸炎様所見に疾患特異性の所見があるのか、生検病理診断は容易につくものなのか、鑑別に入れないと診断は難しいのでしょうか。

A. 一般的にみられる感染性腸炎の浮腫状粘膜と内視鏡像は異なると考えます。感染性腸炎の場合は、易出血性で膿性粘液が付着した粗糙粘膜を認め、アフタにおいてもびらんや潰瘍を伴うアフタ性潰瘍を呈してきます。一方、TNKCL の大腸病変においては、発赤はみられますが、表面平滑な浮腫状粘膜がみられ、アフタにおいてもびらんや潰瘍を伴わない

アフタ様病変を形成してきます。生検診断においては、臨床上 TNKCL の大腸病変が疑われることを、臨床医が病理医に伝えないとなかなか難しいと思われます。病理診断には免疫染色が必要になります。

Q. I, III 期である限局性した消化管病変と全身性浸潤した後に形成される消化管病変の内視鏡像に違いはありますか。

A. 大腸病変におきましては、I~IV期まで、浮腫状粘膜からアフタ様病変といった多彩な病変を形成してきますので、病期別における内視鏡像に違いはないと思われます。

Q. 手術例はどのような症例が対象でしょうか。

A. 手術症例は、消化管穿孔や腸閉塞を伴う症例が多くみられました。消化管に限局した腫瘍性病変で、なかなか生検診断がつかず、外科的に摘出し、T 細胞リンパ腫の確定診断が得られた症例もあります。

Q. LUGANO 国際会議分類に Stage III がないのはなぜでしょうか。

A. LUGANO 国際会議分類は、消化管病変が原発で MALT リンパ腫やびまん大細胞型 B 細胞リンパ腫が中心に使用される分類です。Stage III がない理由は、所属リンパ節を超えて浸潤すると全身性播種してしまうこと、Stage IV は血行性播種が考えられる場合であり、II 期と IV 期の間の病態がないことが挙げられます。通常は、Ann Arbor 分類は広く用いられていますが、Hodgkin リンパ腫に対する病期分類であり、非 Hodgkin リンパ腫に運用すると不都合な点が多いようです。LUGANO 国際会議分類は、消化管原発のリンパ腫に用いる

病期分類であり、ATLLやEBV陽性NK/T細胞リンパ腫に用いるのは難しいかと思われます。

本論文は、斬新さ、重要性、研究方法の正確さ、表現の明瞭性を示したうえで、上記のような質疑に対して申請者により適切な応答がなされ、審査委員での討議の結果、学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。