

4. 反応性病変の細胞像と鑑別診断

昭和大学藤が丘病院 病理診断科

岸本浩次(CT), 北村隆司(CT), 田尻琢磨(MD), 増永敦子(MD), 楯玄秀(MD), 光谷俊幸(MD)

リンパ節病変の細胞診で最も重要なことは良・悪性の判定である。しかし反応性リンパ節病変のなかには悪性リンパ腫と紛らわしい細胞像を呈し、鑑別に苦慮するものがしばしば経験される。本項では反応性リンパ節病変の理解を深めるため、日常遭遇する機会の多い反応性病変について各種リンパ球の形態学的所見、および出現様相、また鑑別に役立つリンパ球以外の細胞（組織球系等）について述べる。

リンパ節は免疫応答を司る器官であり、種々の要因によりリンパ球が増殖し、リンパ節の腫脹を来す。反応性病変の場合、反応性にリンパ濾胞が増生する型、副皮質が増生し、正常のリンパ節構造が乱れたびまん型、両者が混在した混合型の組織像を呈する¹⁾ (表1)。細胞診にて日常経験する最も頻度の高い病変はリンパ濾胞が増生する型（反応性濾胞過形成）である。俗に反応性リンパ節炎とか非特異性リンパ節炎ともよばれる。細胞像は一般に小型リンパ球が高率（70%以上）に出現し、中型～大型リンパ球、組織球等が混在し、“多彩な細胞像”を呈するといわれる。リンパ濾胞の増生は、大きさ、数ともに様々で軽度な増生の場合、小型リンパ球が大半を占め、あたかも悪性リンパ腫の特徴である“単調な細胞像”として出現することがある。このような場合、重要なのは非腫瘍性小型リンパ球を見極めることである。小型リンパ球は標本中に出現する最も小さなリンパ球であり、核径はGiemsa染色で8μm前後、Pap.染色では、5μm前後、細胞質は狭小で、クロマチン凝集は粗く比較的均等に分布している。なおGiemsa染色標本では、本細胞よりもさらに小さくクロマチンが濃縮した小型リンパ球を認めるが、これも小型リンパ球として扱う必要がある(図1, 2)。また、核小体はPap.染色の油浸（対物100倍）観察で小型リンパ球にもみられるが、われわれの検討では非腫瘍性小型リンパ球の核小体は1μm以下であり、それに比し悪性リンパ腫の核小体は1μm以上の大きさを有していた。1μmの大きさとはいわゆる標本の固定、染色状態にもよるが概ね対物40倍観察にて曖昧にみられる大きさであり、明らかに認識できる大きさは核小体の肥大と考えている(図3, 4)。

鑑別を要する小型～中型リンパ腫細胞を主体とする悪性リンパ腫には小細胞型リンパ腫、濾胞性リンパ腫Grede I、マンテル細胞リンパ腫等が挙げられる。これらのリンパ腫細胞は単調な出現に加え、核形不整（くびれ、切れ込み）や肥大した核小体が目立つのが特徴である²⁾。

一方、濾胞過形成高度では多数の大型リンパ球が出現し、大型リンパ腫細胞を主体とした悪性リンパ腫との鑑別を要することがある。小児や若年成人でしばしば経験される。大型リンパ球が多い原因は、拡張したリンパ節二次濾胞、胚中心の大型リンパ球の出現である(図5)。注目すべき点は、貪食組織球の出現を伴うことである。濾胞過形成の胚中心には必ず核中心性で細胞質に核片を貪食した組織球（tingible body macrophage : TBM）が多数存在する(図6)。濾胞過形成の程度にもよるが、注意して観察すると少なからずTBMがみられる。婦人科細胞診における濾胞性頸管炎と同様の細胞像を呈している(図7)。また胚中心には網目状の構造を有する濾胞樹状細胞が存在する。この樹状細胞とリンパ球、およびTBMが一塊となった細胞集団はlymphohistiocytic aggregates³⁾ (図8)とよばれ、胚中心の存在を示唆する有力な所見となる。すなわち胚中心の存在はリンパ節の正常構造（良性）を表すのに対し、悪性リンパ腫では消失、ないしは高度に萎縮する。

次に経験する頻度の高いものとして壊死性リンパ節炎が挙げられる。本病型の一番の特徴は多数の貪食組織球の出現である(図9)。組織では壊死部辺縁に集簇する組織球で、壊死はリンパ節の一部分に起こることが多い。貪食組織球は胚中心に存在するTBMとは機能、形態ともにやや異なり、核遍在性、核クロマチン融解状、核形が三日月状⁴⁾の特徴を有する。細胞質は豊富で泡沫状、壊死物質を貪食している。但し、疾患名ほど背景には壊死が目立たない。背景のリンパ球は小型リンパ球主体で、やや大型リンパ球も目立つが、通常反応性リンパ増殖パターンを示す。また、本病型では、形質細胞様樹状細胞(図10)⁵⁾が他の反応性リンパ節炎に比べ多数

出現するのも特徴である。

ウイルス性リンパ節炎では副皮質過形成、リンパ節構造の乱れ、部分的に濾胞増生がみられる。実際、穿刺吸引細胞診が施行された段階ではウイルスの同定が成されておらず、通常の反応性リンパ節炎として診断されることが多い。代表的な伝染性単核症では小型リンパ球を主体に、形質細胞や類形質細胞、大型リンパ球、免疫芽球等が種々の割合で出現し、末梢性 T 細胞リンパ腫と類似した細胞像を呈する (図 1 1)。そのため Giemsa 染色が重要となり、反応性の T リンパ球の細胞質は比較的均一な染色性を示すのに対し、末梢性 T 細胞リンパ腫では淡染性から好塩基性に染まる。また、ウイルス性リンパ節炎では時に Hodgkin 細胞や Reed-Sternberg 細胞に類似した異型リンパ球がみられることもあるので注意を要する。

肉芽腫性リンパ節炎では結核やサルコイドーシス (図 1 2)、化膿性リンパ節炎の猫引っ掻き病等がしばしば経験される。いずれも通常の反応性パターンに類上皮細胞やラングハンス巨細胞の出現、化膿性リンパ節炎では多数の好中球出現が特徴となる。

以上、誌面の関係上、詳細については省略した。成書^{6, 7)}を参照されたい。

リンパ節炎の表 1 挿入

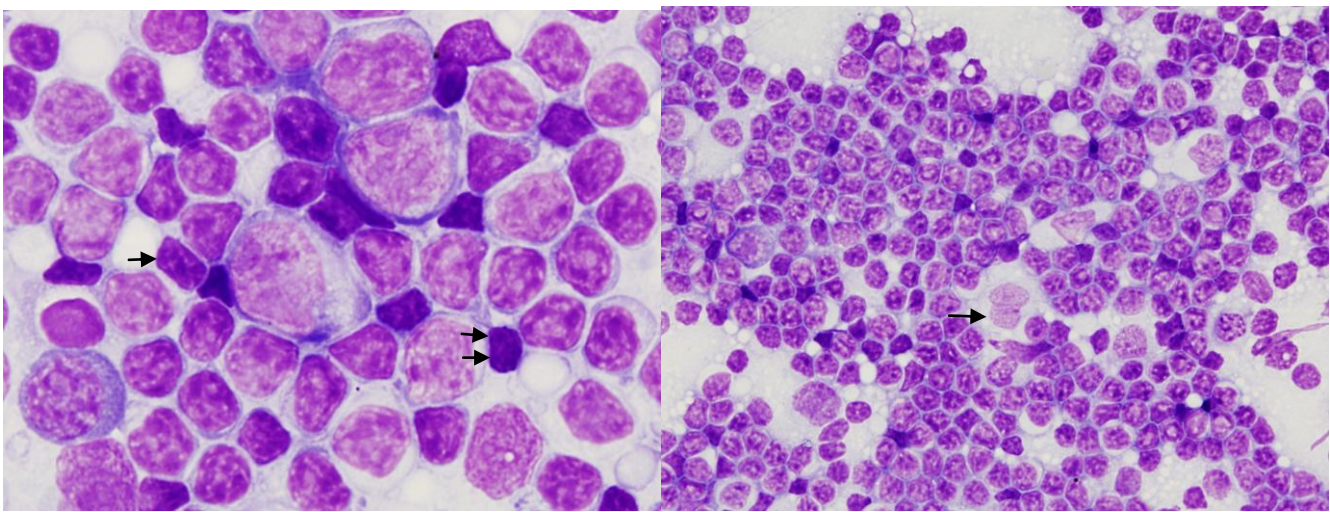


図 1

図 2

図 1 反応性濾胞過形成の細胞像 (Giemsa 染色, 対物×100)

小型リンパ球を主体に中型, 大型リンパ球が混在している。小型リンパ球は核クロマチンが高度凝集, 均等分布 (↓), さらに小さく濃縮したリンパ球 (↓↓) も小型リンパ球と扱う必要がある。

図 2 反応性濾胞過形成の細胞像 (Giemsa 染色, 対物×40)

弱拡大像において小型リンパ球は 70~80%以上と大半を占める。中型, 大型リンパ球, さらに組織球系細胞 (↓) も混在し, 本細胞は豊富な細胞質を有し, 核クロマチンは微細顆粒状である。

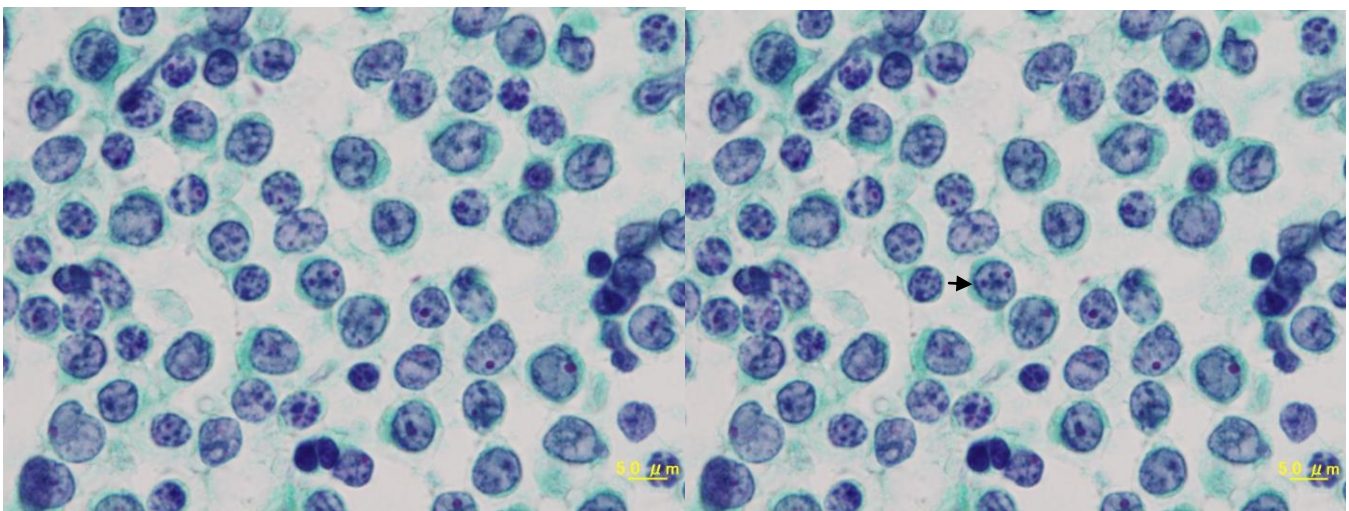


図 3

図 3 反応性濾胞過形成の細胞像 (Pap.染色, 対物×100)

小型リンパ球主体の細胞像で非腫瘍性小型リンパ球はクロマチン凝集高度で均等分布, 小型の核小体もみられる.

図 4 濾胞性リンパ腫 grade 1 (Pap.染色, 対物×100)

小型~中型リンパ球大の腫瘍細胞が出現. 核形不整 (くびれ, 切れ込み), 肥大した核小体が目立つ (↓).

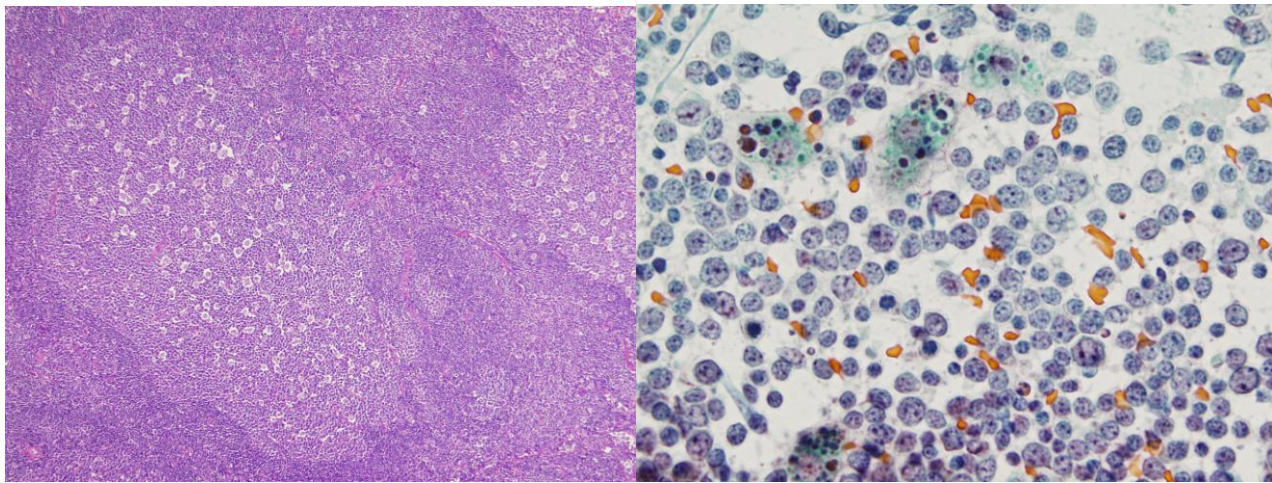


図 5

図 5 反応性濾胞過形成の組織像 (HE 染色, 対物×10)

二次濾胞の胚中心は拡張し, 大型リンパ球の増生, 明るく抜けてみえる TBM が多数出現している. この部位はリンパ球の増生が盛んなため, アポトーシスを来したリンパ球の死骸を TBM が貪食する.

図 6 反応性濾胞過形成高度な細胞像 (Pap.染色, 対物×40)

多数の大型リンパ球が出現しているが核中心性の TBM の出現が目立つ.

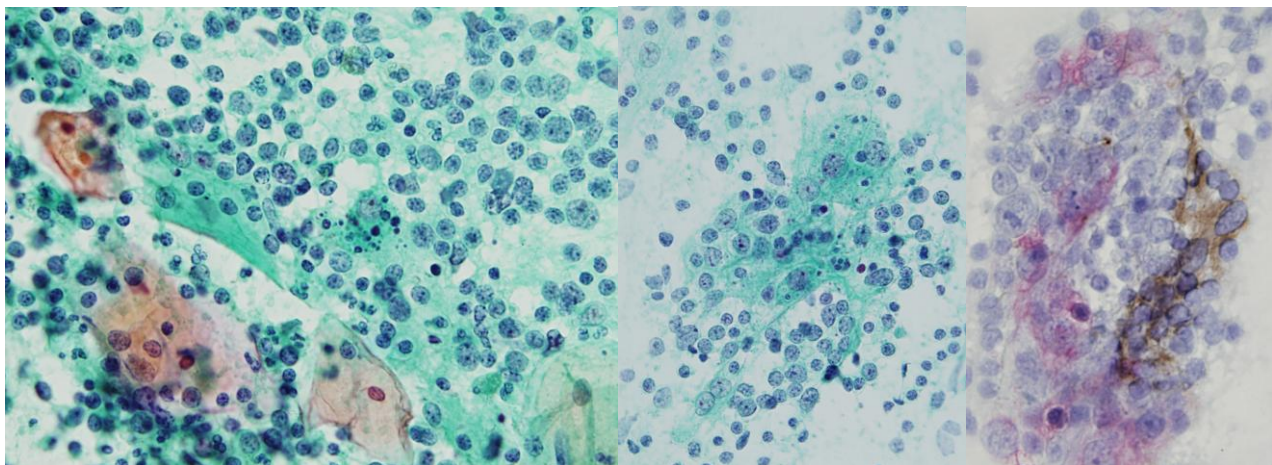


図 7

図 7 子宮頸部擦過, 濾胞性頸管炎の細胞像 (Pap.染色, 対物×40)

大型リンパ球が目立っているが TBM の出現はリンパ濾胞の存在を示唆する所見である.

図 8 反応性濾胞過形成に出現した (lymphohistiocytic aggregates) の細胞像 (左: Pap.染色, 右: 免疫染色, 対物×40)

樹状細胞とリンパ球, および TBM が一塊となった細胞集団がみられる. TBM の核片はライト緑やヘマトキシリンに濃染する小体である. 細胞集団の中を注意して観察する必要がある. 免疫染色では濾胞樹状細胞マーカー CD21 が褐色に, 組織球マーカー CD68 が赤色に染まっている.

図 4

図 6

図 8 左

図 8 右

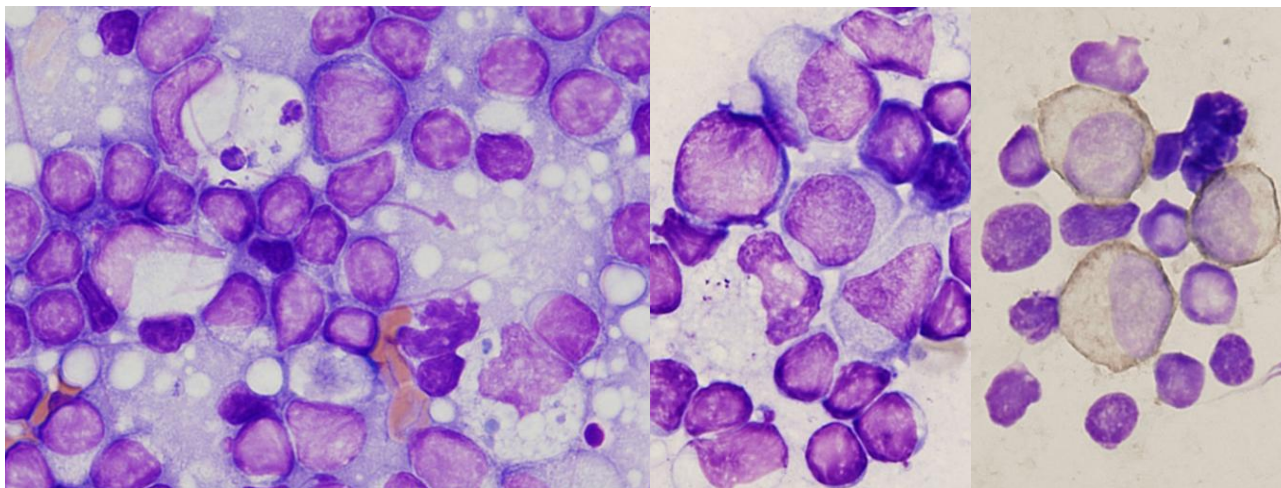


図 9

図 10 左

図 10 右

図 9 壊死性リンパ節炎の細胞像 (Giemsa 染色, 対物×100) 貪食組織球の出現が目立つ。核は偏在性で三日月状を呈している。

図 10 壊死性リンパ節炎の細胞像 (左: Pap.染色, 右: 免疫染色, 対物×100) 形質細胞様樹状細胞は他のリンパ節炎に比べ高率に出現する。大型リンパ球大で細胞質は豊富, 淡染色から弱好塩基性を示す。核は偏在性で核クロマチン凝集は軽度で, 核小体も数個みられる。Giemsa 染色標本では確認できるが Pap.染色では大型リンパ球と区別できない。本細胞は免疫染色で CD123 陽性である。

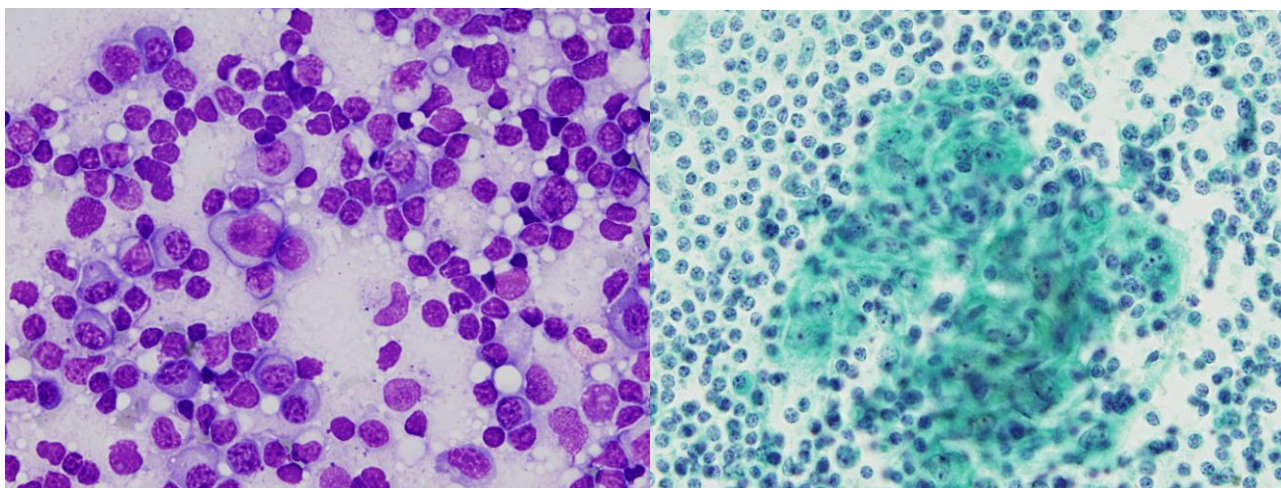


図 11

図 12

図 11 ウイルス性リンパ節炎の細胞像 (Giemsa 染色, 対物×40)

小型リンパ球を主体に, 形質細胞や大型リンパ球, 免疫芽球等が出現し, 末梢性 T 細胞リンパ腫と類似した細胞像を呈している。

図 12 サルコイドーシスの細胞像 (Pap.染色, 対物×40)

小型リンパ球を背景に結合性を有する類上皮細胞の集塊が出現している。核は類円形～紡錘形で, 核クロマチン微細顆粒状, 小型核小体を有し, 細胞質は豊富で多辺形, 紡錘形を呈している。

【参考文献】

- 1) 小島 勝. リンパ節の基本構造と反応性リンパ節病変・免疫染色も含めて. 関東甲信地区臨床検査技師会 第 18 回病理検査研究班合同講習会テキスト. リンパ節の病理. 最近の知見をふまえて. 2009
- 2) Kishimoto K, et.al.. Cytologic differential diagnosis of follicular lymphoma grades 1 and 2 from reactive follicular hyperplasia: cytologic features of fine-needle aspiration smears with Pap stain and fluorescence in situ hybridization analysis to

detect t(14;18)(q32;q21) chromosomal translocation. *Diagn Cytopathol.* 2006 ;34(1):11-7.

3) O'Dowd GJ, et.al. Fine needle aspiration cytology of benign lymph node hyperplasias. Diagnostic significance of lymphohistiocytic aggregates. *Acta Cytol.* 1985;29(4):554-8.

4) Kishimoto K, et.al. Cytologic features and frequency of plasmacytoid dendritic cells in the lymph nodes of patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Diagn Cytopathol.* 2010 ;38(7):521-526.

5) 青木潤, 他. 穿刺吸引細胞診による組織球性壊死性リンパ節炎の迅速診断と臨床的意義. *日本臨床細胞学会雑誌* 36 巻補冊 1 ; 224, 1997

6) 光谷俊幸, 島山重春, 岸本浩次, 松井武寿. カラーアトラス リンパ節細胞診 悪性リンパ腫を中心に. 医歯薬出版 2005

7) 大田秀一, 光谷俊幸, 塩沢英輔, 北村隆司, 岸本浩次. リンパ節病変の病理組織像と細胞診. 頭頸部・口腔細胞診 アトラス 医療科学社 2009

表1. 代表的なリンパ節炎の細胞像

反応性リンパ増殖性パターン	反応性リンパ節炎				肉芽腫性リンパ節炎			
	濾胞増生型		びまん型		混合型			
	濾胞(B領域)過形成		リンパ節構造の乱れ, 副皮質(T領域)過形成		濾胞増生型とびまん型の混在			
代表的な病変	軽度濾胞過形成	高度濾胞過形成	壊死性リンパ節炎	ウイルス性リンパ節炎	結核	サルコイドーシス	猫引っ掻き病	
小型リンパ球の出現	高率	低率	高率	高率	高率	高率	高率	
中型～大型リンパ球の出現	低率	高率	低率	低率	低率	低率	低率	
形質細胞, 類形質細胞				(+) ¹⁾				
好中球							(3+)	
TBM ²⁾ , 貪食組織球, 樹状細胞	TBMが出現(+)	核中心性TBMが出現(2+)	核偏在性貪食組織球が多数出現(3+)	(+)				
類上皮細胞				(+)	(+)	(2+)	(+)	
ランゲハンス型巨細胞					(+)	(+)		
背景の壊死物質			名称の割に目立たない		(3+)		(+)	
Lymphohistiocytic aggregates ³⁾	(+)	(2+)						

1): (+)無いか, やや目立つ, (2+)目立つ, (3+)非常に目立つ

2): tingibl body macrophage: 胚中心に存在する貪食組織球

3): Lymphohistiocytic aggregates: 樹状細胞とリンパ球, およびTBMが一塊となった細胞集団