

CPC報告 2011

洛和会音羽病院 病理診断科
安井 寛

CPC report 2011

Department of pathological diagnosis, Rakuwakai Otowa Hospital
Hiroshi Yasui

【要旨】

近年剖検率の低下が著しく、厚生労働省の定める臨床研修病院の条件である年20件を確保することは困難になりつつある。剖検・CPCの意義についての理解を高めるための活動の一環として、洛和会病院医学雑誌上にCPC報告を行うこととし、今回は第一報として、本年3月に行った非常にまれな悪性リンパ腫のCPCについて報告した。

【Abstract】

Autopsy rate is decreasing so that it is going to be difficult for a clinical training hospital to secure 20 cases per year, which the Ministry of Health, Labour and Welfare defines. In order for clinicians to appreciate the meaning of autopsy, it might be effective to report about CPC every year on Rakuwakai Byouin Igaku Zasshi. This time, I reported about a CPC on a case of rare malignant lymphoma, which affected the jejunum and also other vital organs.

Key words : 剖検、CPC、悪性リンパ腫
autopsy, CPC, malignant lymphoma

【緒言】

洛和会音羽病院のように、研修医教育に力点をおく一般市中病院にとって剖検が不可欠であることはいうまでもない。

剖検件数はコントロールできるものではないが、適切な件数の定義は可能であろうか？ 厚生労働省の臨床研修病院の指定基準の中に、“年間の剖検例が20体以上であり剖検率が30%以上であること、又はその他剖検に関する数値が相当数以上あること”という要件が挙げられている。また、日本内科学会認定教育病院の要件にも、“内科剖検体数が10体以上あること、CPCが年5症例以上定期的に開催されていること”という項目が含まれる。研修医のみならず、全ての医師の研鑽のために剖検やCPCを通じて学ぶことは、他に代え難いと思われるが、日本のみならず世界的に剖検率

の低下が著しく、これらの要件とおりの剖検数を確保することは困難になりつつある。剖検率の低下については様々な原因が挙げられているが、病理医としては今後も剖検診断能力を高める努力を続けつつ、剖検の意義をアピールしていくことが必要と思われる。

筆者が洛和会音羽病院 病理診断科部長として赴任した2007年から現在（2011年10月）までの約5年間に102件の剖検および44件のCPCが行われた（表）。1回のCPCで複数の症例を提示することもあり、検討した症例の総数は65例であった。形式としては①カンファレンスルームや講義室において、司会者の進行のもと、討論を交えつつ臨床経過・病理所見の提示を順に行う通常型のCPC、および②病理診断室（検査室）においてディスカッション顕微鏡を活用して

標本の供覧・討議を行うミニCPCを、症例によって適宜選択して行っており、上記44件のうち①が29件②が15件であった。

表 過去5年間の剖検数・CPC数の推移 (2011年11月25日現在)

	剖検数	CPC 開催数
2007	16	2
2008	35	15
2009	20	10
2010	20	9
2011	11	8
計	102	44

洛和会音羽病院臨床医の剖検・CPCへの意識を高めるため、洛和会病院医学雑誌にCPCに関する報告を行うことは意義深いと思われる。第一報として、本年に行った7件のCPC12症例のうち最も印象深かった症例を以下に提示する。

【CPC症例提示】

CPC日時：2011年3月11日

場 所：山科医師会診療センター

司 会：洛和会音羽病院 副院長 酒見英太

発 表：(臨床) 同研修医 来住知美

同総合診療科 遠藤功二

(病理) 安井 寛

<臨床所見>

症 例：70歳男性

主 訴：下痢、食思不振

臨床経過：10カ月前より腹痛・水様下痢が出現、次第に悪化。2カ月間で16kgの体重減少を認め、1カ月前精査目的で入院。上・下部消化管内視鏡検査により、胃潰瘍・大腸多発びらんを認めた。胃・十二指腸・大腸より生検が行われ、いずれにも粘膜上皮・固有層に小型～中型リンパ球の高度な浸潤を認めた。リンパ球の免疫形質より enteropathy-associated T cell lymphoma (EATL) が疑われたが、内視鏡・画像診断いずれによっても明らかな腫瘍形成を認めず確定には至らなかった。ステロイド・免疫抑制剤による治療が行われたが、腎不全・黄疸・汎血球減少を合併し死亡された。

最終的な臨床診断：malignant lymphoma, EATLの疑い。

臨床的問題点：

1. 消化管悪性リンパ腫の診断について

2. 肺炎の有無

3. 骨髄の所見について

再生不良性貧血の所見はあるか

リンパ腫が浸潤している所見はあるか

4. 黄疸・腎不全の原因

薬剤性か、リンパ腫の直接浸潤によるものか

【病理所見】

剖検は2010年**月**日(日)13時50分、死後13時間に行われた。

外表所見として、黄疸・貧血・浮腫を認めた。腹水は4,000ml、黄褐色透明であった。血性胸水を左側に300ml、右側に400ml認めた。心嚢液は少量であった。

【主病変：小腸病変について】

小腸は全体に肥厚・拡張しびらんが散在していたが、空腸の一部に境界不明瞭ではあるが肥厚の目立つ腫瘍を認めた(図1)。同病変には組織学的に主として中等大のリンパ球が全層性に密で単調な増生を示していた(図2)。これらのリンパ球の免疫形質は、CD3(+) CD4(-) CD5(-) CD8(+) CD20(-) CD56(+) TIA-1(+) granzyme B(+) perforin(+) で、サザンブロット法にてモノクローナルな TCR γ 遺伝子再構成を認めた。これらの結果はT細胞性リンパ腫を示唆しており、単調な細胞形態、lymphoepithelial lesionの存在、セリアック病の既往を欠くことより、EATL type II と診断した。

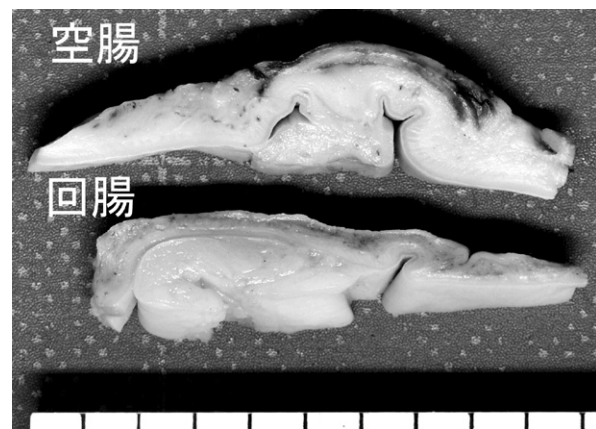


図1 空腸病変のマクロ像

空腸の断面像。一部に、境界不明瞭ながら肥厚の目立つ、腫瘍様病変を認めた。下に対照として回腸の断面を示した。

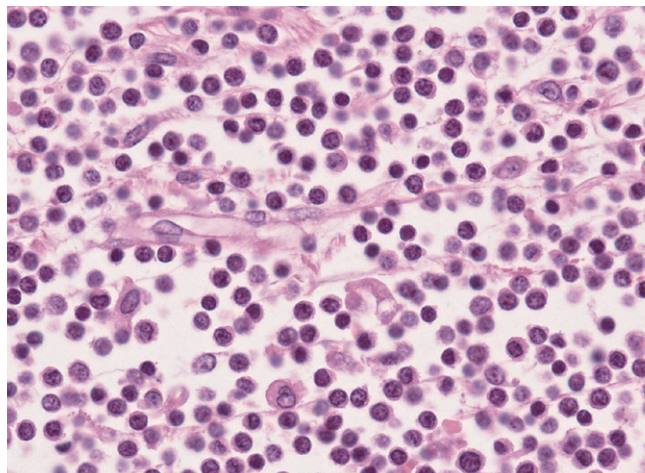


図2 空腸病変のミクロ像

主として中等大のリンパ球が全層性に密で単調な増生を示していた。

【リンパ腫の全身臓器への拡がりについて】

消化管：食道には著変を認めなかった。胃・十二指腸・大腸には肉眼的に明らかな腫瘍形成は認めなかったが、組織学的に小型から一部中等大のリンパ球が粘膜内に浸潤、lymphoepithelial lesionを呈しており、部分的に潰瘍形成を伴っていた。

肝：重量は1,216g。高度の胆汁うっ滞、門脈域線維化や肝細胞脱落が見られた。門脈域・小葉内にリンパ球浸潤を認め、小葉間胆管上皮に lymphoepithelial lesionを認めた。

腎：重量は左180g、右186g。糸球体は概ね保たれていたが、尿細管の拡張・萎縮が目立っていた。また、髄質小血管内に小～中型リンパ球が浸潤していた。

上記の胃・十二指腸・大腸の粘膜・胆管上皮・腎髄質小血管内に浸潤していたリンパ球は、空腸病変と同様の免疫形質を示し、リンパ腫細胞と考えられた。

脾：肉眼的に腫大が高度で、表面～断面に黄白色の斑状壊死性病変が散在していた。壊死性病変の周囲脂肪織への進展は認めなかった。同病変には組織学的に脂肪壊死・鹼化・炎症細胞浸潤が見られ、典型的な急性壊死性脾炎の像であった。リンパ腫細胞の浸潤は認めなかった。急性脾炎の機序として、近位の脾管～総胆管合流部～ Vater乳頭へのリンパ腫浸潤が関与した可能性が推定された。

骨髄：生検では hypocellularであったが、剖検時は hypercellularで、3系統の造血細胞は保たれていた。血球減少とリンパ腫との関係は明らかでなかった。

【その他の病変について】

小腸・大腸粘膜の一部に CMV 感染細胞を認めた。

肺は左473g、右568gと中等度の重量増加を認めた。組織学的に広範なうっ血水腫が見られ、一部（左上葉）に気腔内fibrin析出・含気減少など急性肺胞障害の像を認めた。

【剖検診断】

A. 主病変

Enteropathy-associated T cell lymphoma (EATL), type 2
 CD3 (+) CD4 (-) CD5 (-) CD8 (+) CD20 (-) CD56 (+)
 TIA-1 (+) Granzyme B (+) perforin (+)
 TCR- γ 遺伝子再構成(+)

主な病変部位：空腸

浸潤臓器：胃・十二指腸・回腸・大腸・肝・腎

B. 関連病変

1. EATL の浸潤によると考えられる病変

- 1) 消化管：胃・小腸・大腸：びらん・潰瘍 (+)、明らかな腫瘍形成なし
- 2) 肝：胆汁うっ滞
- 3) 腎尿細管障害 (180g/186g)

2. EATLの関与が疑われる病変

- 1) 急性壊死性脾炎

3. 二次的病変

- 1) サイトメガロウイルス感染症 小腸・大腸
- 2) 急性肺胞障害、局所的、左上葉 (473g/568g)
- 3) 全身臓器のうっ血・浮腫
 - (1) 腔水症
 - 腹水 400ml、淡黄褐色透明
 - 胸水 300ml：400ml、血性
 - (2) 肺・腎・脾のうっ血・浮腫（脾：130g）
- 4) 出血傾向

臨床的疑問点に対する回答

1. 空腸病変より Enteropathy-associated T cell lymphoma (EATL), type 2 と確定診断した。
2. 急性壊死性脾炎を認めた。発症にはEATLの関与が推定された。
3. 骨髄は hypercellularであり、リンパ腫細胞の浸潤は明

らかではなかった。

4. 黄疸・腎不全の発症にはEATLの関与が強く示唆された。

【考 察】

日本では、剖検を行うためには家族の承諾を必要とすることが法律に定められている(死体解剖保存法第7条)。従って病理医が剖検を行うためには①臨床医が遺族に対し剖検の意義を説明し承諾を願い出る②遺族が剖検を承認するという2つの手続きを要する。すなわちこれらが行われる率の低下が剖検率低下に直結する。①の率低下の原因として第一に考えられるのが臨床医の剖検への熱意低下である。先進的な診断技術の進歩によって臨床診断への信頼感が高まり、相対的に病理学的検索に対する期待感が後退していると考えられる。一方、②の率低下の一因として医療への不信感があり、その背景にマスコミ報道や世論の医療に対する厳しい見方が存在すると思われる。また、臨床医・家族間のコミュニケーションの低下も指摘されている。米国でも上記の事情は酷似しており、剖検率低下を主題にした論文が多く発表されている。その一つに、臨床医が遺族に行う剖検の意義についての説明を工夫することで剖検率が向上したという報告が見られる^{1) 2)}。その中で、遺族に剖検承諾を決心させた最大の要因は臨床医と家族の間の個人的な人間関係であったと述べられている。家族の死に臨んで剖検というある意味酷い要請を受け入れる条件として“心”の通い合いが重要なかもしれない。

臨床診断と剖検診断の不一致率は10~30%と報告されている³⁾。この数字が高いか低いかは見方に個人差があるが、臨床医に対して病理解剖の意義を喚起するには十分な数字ではないだろうか。一方、一致・不一致にかかわらず剖検を行うことでより広い視野に立った総合的診断が可能になるという点は強調されるべきと思われる。生前の臨床診断の上に立ちさらに全臓器の形態学的・免疫組織化学的・分子生物学的所見を加えた詳細な病態解析を行い得るのが剖検の強みである。またそれを踏まえてCPCにおいて総合的なディスカッションを行う意義はいかに臨床診断技術が発達しても不変と考える。

本稿で提示した腸管症型T細胞リンパ腫(EATL)は小腸を主な発症部位とする上皮内Tリンパ球の腫瘍である^{4) 5)}。消化管リンパ腫の5%以下とまれな疾患で、早期診断が困難で予後不良であることが特徴とされている。本例は臨床的にEATLが疑われたものの主病変(腫瘍)の存在が不明で生検所見も非典型的であったため確定診断に至らなかった。また原因不明の高度な多臓器障害を合併し治療に難渋した。臨床的問題の多い本症例で剖検の承諾が得られたことは幸いであった。剖検の結果、①空腸に腫瘍を確認、同部の組織より分子生物学的にTCR遺伝子の単クローン性再構築が証明され、EATLと確定診断できた。②多臓器障害のメカニズムについて病理学的説明が可能になった。リンパ腫細胞は高度の上皮内浸潤及び一部血管内浸潤を示し、そのことが肝・腎を含め多臓器障害につながったと推定された(図3)。

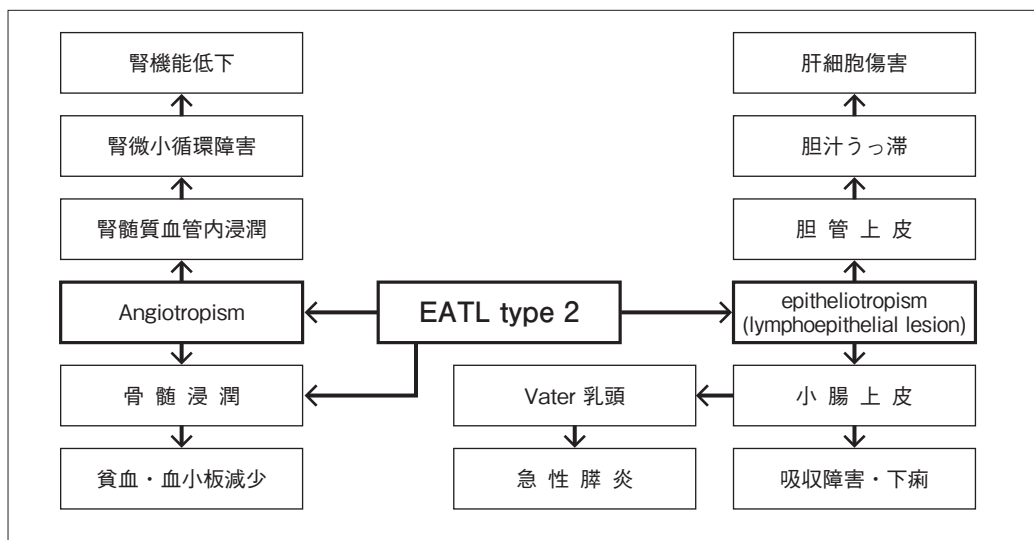


図3 病態相関図

一方、“背景”にあるTリンパ球がどこまで真に腫瘍性（≒悪性）なのかという問題については未解決であり、今後の研究課題である。

最終診断における剖検の比重は症例により様々であるがその意義が薄れるとは考えにくい。今後剖検活性化を目標として種々のアクションが必要であり、そのためにはまず臨床医の剖検への熱意を取り戻さなければならない。病理側としても剖出した臓器とCT・MRI画像との対比により画像診断能力向上をはかるなどの工夫を重ねていきたい。なお、今回の提示症例の病理学的解析には臨床担当医師とのディスカッションが大いに役立った。剖検の遂行からCPCまでを病理医単独で行うことは困難であり、臨床医・臨床検査技師等多くのスタッフの協力が不可欠であることをここで強調したい。

【文 献】

- 1) Lugli A et al : Effect of simple interventions on necropsy rate when active informed consent is required. *Lancet*, 354, 1391, 1999.
- 2) Ayoub T et al : The conventional autopsy in modern medicine. *J R Soc Med* 101 : 177-181, 2008.
- 3) 森脇昭介：“遺体に学ぶ 一病院病理医の人生観・死生観”：48-49、アトラス出版、2009.
- 4) 青笹克之 他：“癌診療指針のための病理診断プラクティス リンパ球増殖疾患”：254-26、中山書店、2010.
- 5) Steven H Swerdlow, et al : WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (4th ed) , 289-291, 2008.