

内 容 要 旨 目 次

主 論 文

CD10 down expression in follicular lymphoma correlates with gastrointestinal lesion involving the stomach and large intestine

(消化管濾胞性リンパ腫の CD10 発現低下は胃や大腸への浸潤と関連する)

大西信彦、高田尚良、高田(宮田)友子、佐藤康晴、田利 晶、祇園由佳、能島(原田)舞、谷口恒平、田端哲也、永喜多敬奈、表 静馬、高畑浩之、岩室雅也、岡田裕之、前田嘉信、柳井広之、吉野 正
Cancer Science(掲載予定)

主論文

CD10 down expression in follicular lymphoma correlates with gastrointestinal lesion involving the stomach and large intestine

(消化管濾胞性リンパ腫の CD10 発現低下は胃や大腸への浸潤と関連する)

【緒言】

濾胞性リンパ腫(FL)は最も頻度の高い、低悪性度の成熟 B 細胞性リンパ腫である。FL を診断するうえで、免疫染色にて胚中心マーカーである CD10 と、アポトーシス抑制遺伝子である BCL2 の共発現を確認することは、非常に重要である。しかし経験的に FL の消化管病変においては部分的な CD10 の発現低下が時折起こることが分かっており、そのような場合、他のリンパ腫との鑑別が問題となる。節性の FL においては、すでに CD10 発現低下の意義は検討されており、それらは優位に Grade が高く aggressive な病態をとるということが報告されている。しかし消化管病変においては、ほとんどが Grade1/2 であるにもかかわらず、しばしば CD10 の発現低下が経験されるという点で節性と異なる。これら消化管病変にて CD10 発現低下を示す正確な頻度と、その特徴についてこれまで報告がない。

FL の多くは節性病変を作るが、節外性では消化管において多く発生することが報告されている。消化管 FL は稀な疾患ではあるが、近年の内視鏡の普及、および技術の発展により、その病態が徐々に明らかになってきている。これらはほとんどの症例で十二指腸下降脚に病変が存在し、小腸全体に広がることも多い。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) への転化も報告されているが、基本的には緩徐な経過をとり、経過観察で一部は自然消退するという報告もある。また消化管 FL、殊に十二指腸病変では、濾胞樹状細胞 (FDC) の特殊な meshwork pattern、VH usage の偏り、AID の発現を欠くという点で、節性とは異なる memory B cell への分化を示す特殊な病態であり、網羅的分子発現の検討で MALT リンパ腫との類似点が証明された。

この研究では FL の消化管病変を、CD10 陽性群と発現低下群に分け、臨床病理学的特徴の調査や分子生物学的検討を行い、消化管 FL での CD10 発現低下の意義を明らかにしようと試みた。

【材料と方法】

患者と材料

1993 年から 2012 年までに岡山大学第二病理学教室にコンサルトされた症例のうち消化管材料にて FL と診断された 172 例を対象とした。比較対象として 2012 年、2013 年にコンサルトされた症例のうち節性 FL と診断された 144 例を対象とした。Grade 3 以上、diffuse area あるいは別の部位に DLBCL が存在する症例、FL in situ は除外した。

CD10 発現低下例について FL とする診断基準として、

- ① 組織学的に、中型主体で大型の細胞が混在する腫瘍性濾胞を形成し、同部で免疫染色によって CD10 と BCL2, あるいは BCL6 と BCL2 が共陽性の部分が確認されること
- ② FISH によって CD10 陰性部分に t(14,18)があること
- ③ PCR によって同一患者における CD10 陽性腫瘍性濾胞と陰性腫瘍性濾胞が同一 clone であること
- ④ 同一部位からの異なる生検材料で CD10 陽性 BCL2 陽性の腫瘍性濾胞があること
のいずれかを証明した。

また消化管に病変が存在する症例のうち 58 例で臨床情報が得られ、そのうち Lugano classification に基づき Stage I と II 1 と確認できた 29 例を消化管原発とした。

免疫組織化学

ホルマリンで固定され、パラフィン包埋された標本を、Bond-max stainer にて染色した。一次抗体として CD20、CD3、CD10、BCL2、BCL6、CD21、cyclinD1、CAM5.2 を使用した。CD10、BCL6 の評価基準は、濾胞において陽性細胞が腫瘍細胞の 50% 以下のものを発現低下と判定した。CD21 染色による FDC の meshwork pattern は過去の論文を参照して nodal、intermediate、duodenal

pattern と分類した。

分子生物学的検討

10%ホルマリンで固定され、パラフィン包埋された標本を使用し PCR を行った。同一患者の CD10 陽性生検材料と、CD10 陰性生検材料とで、IgH の rearrangement peak を比較した。また同様の材料を使用し、t(14;18)を証明するための FISH を行った。

【結果】

臨床的特徴

消化管病変 172 例のうち、男性が 82 例、女性が 90 例であった。節性病変では 144 例のうち、男性が 60 例、女性が 84 例であった。消化管では 35 例(20.3%：男性 18 例、女性 17 例)で CD10 の発現低下がみられた。対して節性 FL では 5 例(3.5%：男性 0 例、女性 5 例)にとどまり、消化管病変にて優位に CD10 の発現低下がみられる結果となった($P<0.001$)。さらに消化管原発症例に限って節性と比較しても、同様の結果であった($P<0.001$)。

また CD10 発現低下群の特徴として、小腸外の消化管(胃、大腸)に浸潤する傾向が見られた($P=0.015$)。消化管原発症例に限った場合、症例数が非常に少ないため、有意差は証明できなかったが、同様の傾向が見られた。

病理学的特徴

CD10 発現低下群で優位に BCL6 も同様に発現低下していた($P<0.001$)。また有意差はなかったものの、CD10 発現低下群で FDC meshwork pattern が duodenal pattern をとりやすいという傾向がみられた。

組織学的に胃に病変のある 12 例のうち 5 例で lymphoepithelial lesion (LEL) を認めた。

分子生物学的特徴

CD10 発現低下群 35 例のうち、34 例で同一患者の CD10 陽性の腫瘍性濾胞と発現低下の腫瘍性濾胞の両方が見られた。そのうち 14 例で PCR を施行することができた。このうち 7 例(50%)で CD10 陽性部位と、CD10 発現低下部位とで IgH の identical clone をみとめた。残り 7 例はいずれも陽性部位、発現低下部位ともに negative であった。

FISH では、施行可能であった 5 例(十二指腸病変 3 例、回腸病変 2 例)で、いずれも CD10 陰性濾胞で IgH/BCL2 fusion signal を認めた。

【考察】

この論文の目的は FL の消化管病変のうち、非典型的な染色態度をとる(CD10 発現低下、BCL6 発現低下、BCL2 陽性)濾胞構造を形成するものの病態を明らかにすることであった。CD10 発現低下は節性より、消化管で多く起こる傾向があり、それらは優位に小腸外消化管への浸潤や BCL6 の陰性化を認めた。さらに組織学的な検討の過程で、FL の胃病変の一部は、辺縁に LEL をともなっていることが明らかになった。

これらの染色態度は MALT リンパ腫と非常に類似している。さらに LEL は、本来 MALT リンパ腫の特徴的な所見とされている。今回の研究では、MALT リンパ腫様の特徴を有しながらも、FL と呼ぶべき病態もあるということ、免疫染色や分子生物学的検討によって示した。言うまでもなくこれらの鑑別は困難となることがある。

ただし、これまでの報告で消化管 FL と消化管の MALT リンパ腫は類似点が多く、近い疾患であることがわかってきている。臨床的に両者ともに限局期の症例が多く、非常に indolent な病態でありまた前述の通り網羅的分子発現の検討でも非常に近いと報告されている。さらにある case report では、病理学的に、典型的な MALT リンパ腫の像をとる回腸病変と、典型的な FL 像をとる十二指腸病変が存在する症例において、Southern blot hybridization 法で両者に同一の monoclonal bands が検出されたという報告がされている。また 2 病変とも FISH 法にて t(14;18)が確認され、FL の病変であると証明された。

FL 消化管病変が MALT リンパ腫に類似した、特殊な病態をとる機序として、過去の論文では、消化管免疫機構における抗原刺激やサイトカインの影響で、FL の腫瘍細胞が memory B cell への分化を示すことが推測されている。今回見られた CD10 および BCL6 の発現低下も同様の機序ではないかと推測する。

【結論】

CD10 発現低下 FL は消化管において、節性より多く存在し、これらは小腸外消化管に浸潤しやすい傾向があった。また FL の胃病変では高率の LEL 像を伴っていた。これらは消化管 FL の新たな知見であり、これまで報告されていた MALT リンパ腫との類似性を支持するものである。実際に診断の場で、今回の症例のような病変に出会ったときは、早急に診断を付けるのではなく、Genetic な検索を加え、診断に至るべきであると考ええる。