

2025 年度

岡山大学大学院保健学研究科

博士学位申請論文

内容要旨

検査学分野

佐藤 康晴 教授 指導

73D22002

今井 みどり

2025 年 12 月提出

内容目次

主論文

The Diagnostic Utility and Frequency of CD56 Expression in Plasma Cell Myeloma

(形質細胞骨髄腫における CD56 発現の診断的有用性と頻度)

今井 みどり、錦織 亜沙美、原田 朋加、西村 碧 フィリーズ、山田 梨央
加藤 将馬、田部 瑞葉、柳井 広之、山元 英崇、佐藤 康晴

Annals of Diagnostic Pathology 81 (2026) 152587. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2025.152587.

主論文

The Diagnostic Utility and Frequency of CD56 Expression in Plasma Cell Myeloma

1. 緒言

形質細胞骨髄腫（PCM）は、骨髄内の腫瘍性形質細胞増殖を特徴とする造血器悪性腫瘍である。PCM の診断には、免疫染色を用いた腫瘍性形質細胞の同定が重要であり、一般的に CD79a、cyclin D1、Ig κ 、Ig λ などの抗体が用いられる。しかし、CD79a および cyclin D1 の PCM に対する検出率は限られており、軽鎖制限の評価に用いられる Ig κ / λ の免疫染色は過剰染色や抗原発現の低下のため評価が困難な症例が存在する。したがって、PCM における腫瘍性形質細胞を高感度で検出可能な抗体が必要である。

本研究では、CD56 の PCM 診断における有用性を検討するとともに、鑑別疾患となるリンパ腫との比較検討を行った。

2. 対象と方法

2.1. 対象

岡山大学病院において PCM と診断された 116 例（1997～2021 年）の骨髄検体を対象とした。全ての PCM 症例は、国際骨髄腫ワーキンググループの診断基準を満たしていた。また、比較対象として LPL 7 例（2015～2022 年）と、MZL 8 例（2001～2018 年）の骨髄検体を用いた。

2.2. 方法

全症例において 10%中性緩衝ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを作製し、H&E 染色を行った。PCM 症例に対し、CD138、cyclin D1、CD56、CD79a、Ig κ 、Ig λ の免疫染色を実施した。Ig κ および Ig λ において、19 例は ISH を実施した。また、LPL、MZL 症例に対して CD138、CD56、CD79a、cyclin D1 の免疫染色を実施した。

H&E 染色にて認められた形質細胞集塊において免疫染色を評価した。CD56 および cyclin D1 は、CD138 陽性細胞の 30%以上が発現している場合に陽性と判定し、30%未満の場合は陰性と判定した。CD79a は、CD138 陽性細胞を基準として、80%未満の場合は発現低下、80%以上の場合は陽性と判定した。軽鎖制限は、免疫染色または ISH で得られた Ig κ と Ig λ を比較し、陽性形質細胞数に 10 倍以上の差がある場合、軽鎖制限ありと判定した。過剰染色により陽性細胞数を正確に検出できなかった症例は判定不能（U.D.）とした。統計解析は、Bonferroni 補正を併用した Fisher の検定を用いて行った。

3. 結果

3.1. 免疫染色

PCM の免疫染色の結果を表 1 に示す。

表 1. PCM における免疫染色の結果

抗体	判定	症例数 (%)
CD138	positive	115/116 (99.1)
	negative	1/116 (0.9)
CD56	positive	85/116 (73.3)
	negative	31/116 (26.7)
CD79a	positive	70/116 (60.3)
	downregulation	46/116 (39.7)
cyclin D1	positive	42/116 (36.2)
	negative	74/116 (63.8)
軽鎖制限	positive	105/116 (90.5)
	negative	0/116 (0)
	U.D.	11/116 (9.5)

U.D.: undetermined. PCM: Plasma cell myeloma.

U.D.と判定した症例はすべて免疫染色標本であった。

PCM における CD56 の発現率は CD79a および cyclin D1 と比較して有意に高値であった（いずれも $p < 0.001$ ）。

3.2. PCM 診断における抗体の組み合わせの検討

各抗体の PCM 検出症例数を図 1A に示す。

CD56、CD79a、cyclin D1 のいずれかにより PCM を検出できた症例数は 116 例中 108 例（93.1%）であった。

また、2 抗体の組合せによる PCM の検出率を検討した（図 1B）。CD56/CD79a の組み合わせでは 105 例（90.5%）の PCM が検出可能であり、CD56/cyclin D1（80.2%）および CD79a/cyclin D1（64.7%）と比較して有意に高い検出率であった（それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p < 0.05$ ）。また、CD56/CD79a と CD56/cyclin D1 の検出率には有意差を認めなかった（ $p = 0.12$ ）。

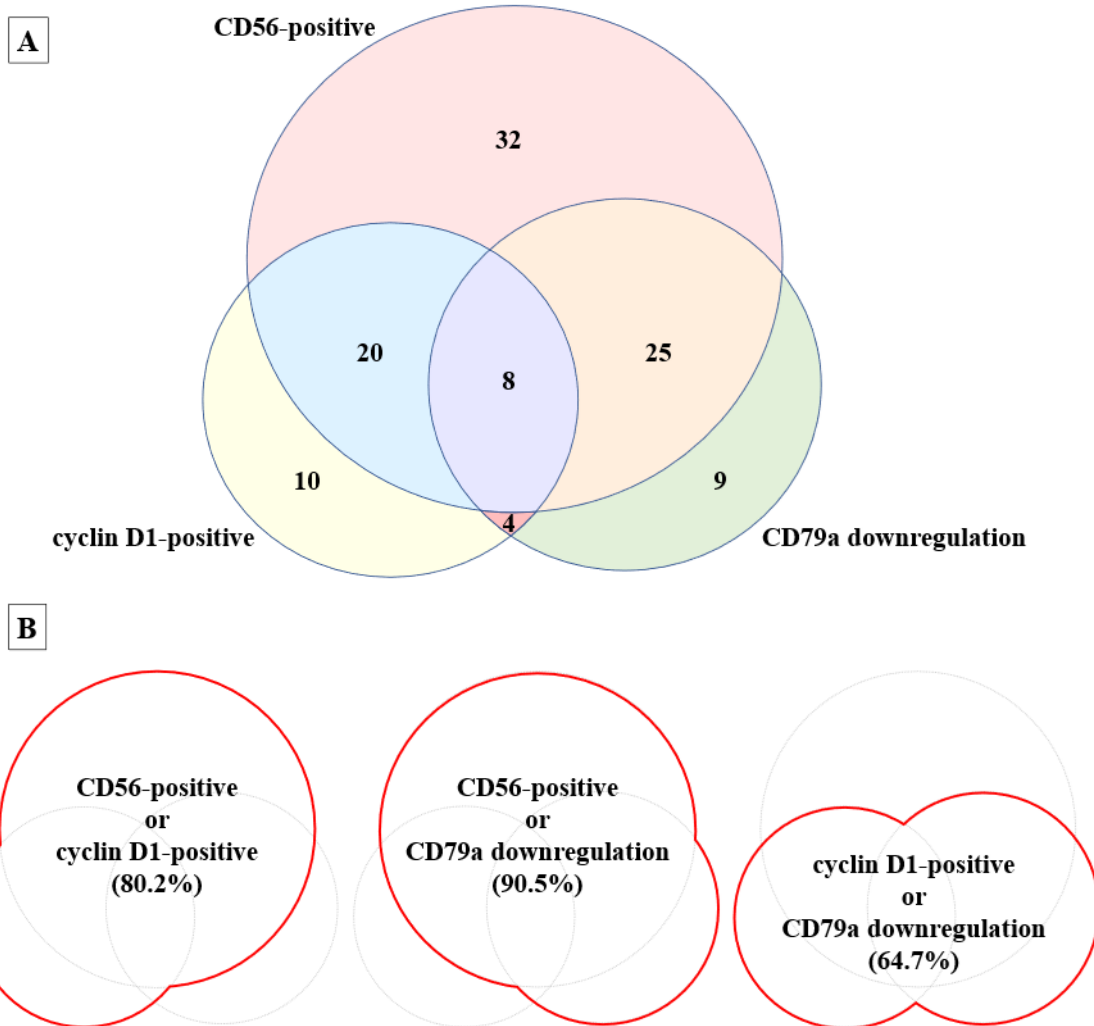


図 1. CD56、CD79a、cyclin D1 による PCM 検出率の比較

A：3 抗体の PCM 検出症例数と関連性 B：2 抗体併用パターンにおける PCM 検出率

3.3. LPL および MZL における CD56 発現の評価

LPL および MZL における CD56、CD79a、および cyclin D1 の発現を評価した。CD79a の発現低下は MZL において 2/8 例 (25.0%) で認めたが、CD56 および cyclin D1 の発現は LPL および MZL のいずれにも検出されなかった (表 2)。したがって、CD56 および cyclin D1 は PCM に対して 100%の特異度を示した。PCM と LPL および MZL を鑑別する感度は、CD56 で 73.3%、CD79a で 61.3%、cyclin D1 で 36.2%であった。

表 2. LPL と MZL の免疫染色結果

抗体	判定	LPL (%)	MZL (%)
CD56	positive	0/7 (0)	0/8 (0)
	negative	7/7 (100)	8/8 (100)
CD79a	positive	7/7 (100)	6/8 (75)
	downregulation	0/7 (0)	2/8 (25)
cyclin D1	positive	0/7 (0)	0/8 (0)
	negative	7/7 (100)	8/8 (100)

LPL: Lymphoplasmacytic lymphoma, MZL: Marginal zone lymphoma

4. 考察

本研究では、免疫染色を用いて骨髓の PCM 標本における CD56 の有用性を評価し、CD56 と既存マーカーを併用した場合の PCM 検出率を検討した。CD56 は PCM における発現頻度が最も高く (73.3%)、鑑別疾患である LPL および MZL においても発現を認めなかった。よって、CD56 は CD79a および cyclinD1 と比較して、PCM に対する感度および特異度が最も優れていることが明らかになった。さらに、CD56 単独使用よりも CD79a および cyclin D1 と併用することで診断精度が向上することが示唆された。本検討の結果から、CD56 を中心に CD79a および cyclin D1 を補助的に使用することで、PCM の診断精度が向上する可能性が示唆された。

PCM において、CD56 は骨髓中の腫瘍性形質細胞と破骨細胞間の接着を媒介し、細胞集塊形成を引き起こすことが知られている。臨床的に、CD56 陽性 PCM はステージ I または II に多くみられるのに対し、CD56 陰性 PCM はステージ III に多くみられ、より悪性度が高いと考えられている。したがって、CD56 発現の評価は、PCM 患者の病理学的診断だけでなく、予後指標としても有用である可能性がある。

本研究の結果より、骨髓において形質細胞様細胞を認めた症例において、CD138 および CD56 の発現は PCM の診断を強く示唆することが明らかになった。CD56 が陰性の場合でも、CD79a 発現低下または cyclin D1 発現を認める場合は、PCM が強く疑われる。対して、CD56 の発現を認めず、CD79a 発現低下および cyclin D1 の発現も認めない場合、PCM の可能性は低く、他の鑑別診断を検討する必要がある (図 2)。

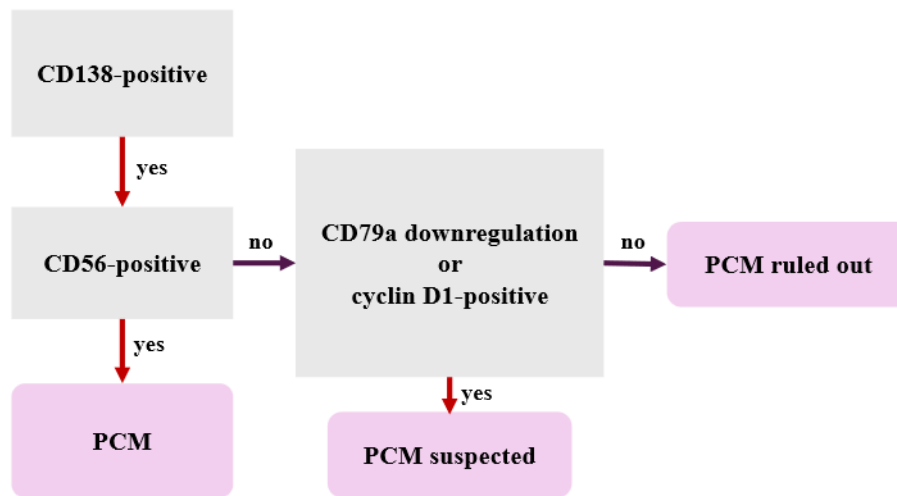


図 2.免疫染色を用いた PCM 診断のアルゴリズム

5. 結論

既存の PCM 抗体の中で、CD56 は PCM において最も高い発現頻度を示した。CD56 を CD79a および cyclin D1 と組み合わせることで、診断精度が向上し、リンパ腫との鑑別にも有用であることが示唆された。