

胃原発悪性リンパ腫症例のパラフィン包埋材料 による免疫組織化学的再検討

新潟大学医学部第二病理

本間 慶一・根本 啓一・大西 義久

Immunohistochemical Re-Examination of Gastric Malignant
Lymphoma, Using Paraffin Embedded Specimens

Keiichi HOMMA, Keiichi NEMOTO and Yoshihisa OHNISHI

Second Department of Pathology, Niigata University School of Medicine

We examined surgically resected specimens from 13 patients with gastrointestinal lymphoproliferative diseases using the immunogold-silver staining technique. They included 11 cases of gastric non-Hodgkin's lymphoma (NHL), one case of gastric reactive lymphoid hyperplasia and one of intestinal NHL, large cell type. The initial diagnosis of gastric NHLs were diffuse small cell type (5 cases), medium sized cell type (3 cases), mixed type (one case) and large cell type (2 cases). In paraffin sections, the presence of surface immunoglobulins in lymphocytes was shown. Using an image analysis system, OLYMPUS CIA-102, we estimated the monoclonality of individual cases. While all of medium sized or large cell type NHLs revealed monoclonality, three cases of 5 small cell type NHLs did not show the monoclonality. The result of this study suggested that the previous diagnosis of NHL, small cell type was still open to discussion. The histological diagnosis of gastrointestinal NHL should be amply confirmed by immunological or immunohistochemical studies.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, reactive lymphoid hyperplasia, stomach, immunogold-silver staining, κ - λ analysis.

非ホジキンリンパ腫, 反応性リンパ球過形成, 胃, 免疫金-銀染色法, κ - λ 解析

緒 言

我々は新潟大学医学部附属病院病理部に扱われた悪性リンパ腫症例を再検討し, 過去数回にわたり, そのデータを発表し続けてきた¹⁾⁻³⁾. その際, 胃原発の非ホジ

キンリンパ腫 (以下 NHL と略) 症例には小細胞型が最多であることが分かった. この結果は他施設の報告とは異なっていたので, 胃原発 NHL 小細胞型と診断された症例のすべてが腫瘍性と言えるかどうか確認する必要性を感じた.

Reprint request to: Keiichi HOMMA,
Second Department of Pathology, Niigata
University School of Medicine, Asahimachi-
Dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1-757
新潟大学医学部第二病理

本間 慶一

一般にリンパ球増殖疾患において、単クローン性が証明出来れば、腫瘍性増殖と判断され、NHL の診断は確定する。B cell NHL の場合、軽鎖免疫グロブリンの単クローン性の証明がそれに当たる。最近、感度の高い免疫組織化学染色法として immunogold-silver staining (以下 IGSS と略) 法が考案され⁴⁾、現在では市販のキットを使えば、日常検索として簡単に応用できる染色法になった。また、パラフィン切片上でリンパ球膜表面の軽鎖免疫グロブリンの検索も可能との報告もある⁵⁾。

そこで、単クローン性の有無を検討する目的で、胃原発の NHL と Reactive Lymphoid Hyperplasia (以下 RLH と略) と診断されていた手術材料のパラフィン切片に IGSS 法を用いた免疫組織化学的な κ - λ 解析を行ったので、特に胃小細胞性 NHL につき若干の考察を加え、その結果を報告する。

材料および方法

1. 材料 (表 1)

本学附属病院または他施設で切除され、診断された胃原発 NHL 11例と、胃 RLH 1例、小腸原発 NHL び慢性大細胞型 1例のパラフィン包埋材料を用いた。胃原発 NHL の内訳はび慢性小細胞型 5例、中細胞型 3例、混合型 1例、大細胞型 2例である。なお、リンパ節原発の濾胞性中細胞型 NHL 1例と、新鮮凍結材料の蛍光抗体法で膜表面免疫グロブリンを確認してある肺原発の

び慢性中細胞型 NHL 1例も陽性対照として、同様に処理した。

2. 顕微鏡的観察とリンパ球系マーカー染色

新たに HE、鍍銀、ビロニンの染色を行い、顕微鏡的観察で NHL の組織型、深達度を確認した。次に、CD45 (LCA)、CD43 (MT1)、CD45R (MB1)、CD45RO (UCHL1)、CDw75 (LN1)、CD74 (LN2)、LN3、L26 の各種市販のリンパ球系表面マーカーを一次抗体とし、次いで、B-SA 法キットのストラビジェン (BioGenex) を用いて免疫組織化学的染色を施し、増生細胞の主体を

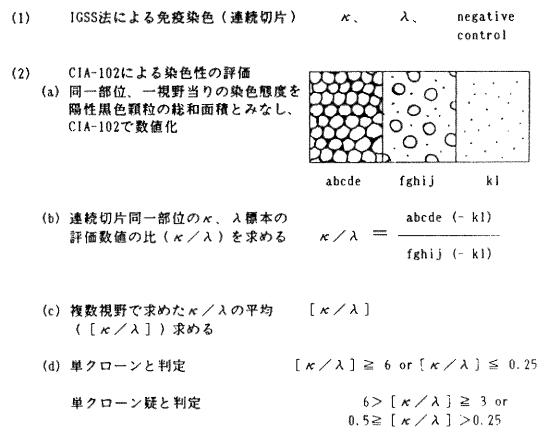


図 1 IGSS 法による κ - λ 解析

表 1 検 索 症 例

| 症例 | 名前 | 年齢/性 | 部 位 | 肉 眼 型 | 大きさ (mm) | 診 断 | 深達 |
|-----------|------|---------|------------------|---------------|----------|----------|----|
| 1 | Y.T. | 64y, m. | {MA} min | 表層 | 50×45 | NHL, DS | sm |
| 2 | J.I. | 58y, m. | {C} maj | 表層 | 70×70 | NHL, DS | sm |
| 3 | M.N. | 49y, m. | {M} ant and post | 表層, IIc 様 3ヶ | | NHL, DS | sm |
| 4 | T.H. | 53y, m. | {C} post | 隆起 | 40×40 | NHL, DS | pm |
| 5 | T.A. | 47y, f. | {M} maj | 隆起 | 60×60 | NHL, DS | pm |
| 6 | U.K. | 70y, f. | {C} ant | 表層, IIb 様 | small | NHL, DM | mm |
| 7 | S.H. | 53y, m. | {M} min | 隆起 | 60×35 | NHL, DM | pm |
| 8 | K.H. | 49y, m. | {MA} circ | び慢浸潤 | 150×90 | NHL, DM | pm |
| 9 | T.W. | 50y, m. | {MA} min | 浸潤潰瘍 | 90×70 | NHL, DMX | pm |
| 10 | S.O. | 69y, f. | {M} ant | 表層, IIc 様 | 15×13 | NHL, DL | sm |
| 11 | M.S. | f. | {M} post | 隆起 | 不詳 | NHL, DL | sm |
| 12 | U.K. | 57y, m. | {回腸末} circ | 限局潰瘍 | 90×85 | NHL, DL | ss |
| 13 | I.M. | 66y, m. | {M} post | 隆起 | 16×15 | RLH, | sm |
| <control> | | | | (IIa + IIc 様) | | | |
| 14 | U.N. | 66y, m. | Cv. LN | — | | NHL, FM | |
| 15 | F.S. | 62y, m. | 肺 | — | | NHL, DM | |

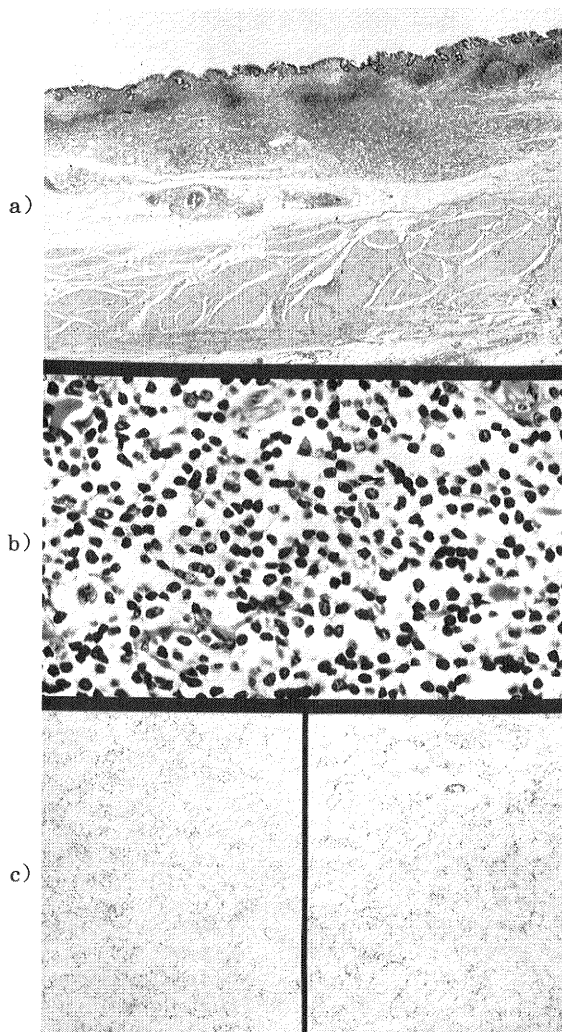


写真1 び慢性小細胞型非ホジキンリンパ腫と診断されていたが、単クローン性は確認できなかった症例(症例1)。

- a) 粘膜，粘膜下組織にび慢性にリンパ球の増生がある。粘膜の腺管は著しく減少しているが，一部で明瞭なリンパ濾胞の形成が認められる。(HE 染色，弱拡大)
- b) 増生するリンパ球は小型で殆ど異型がない。組織像からは RLH も否定できない。(HE 染色，強拡大)
- c) Immunogold-silver 法による免疫染色では，殆ど κ ， λ に差を認めない。(左 κ ，右 λ)

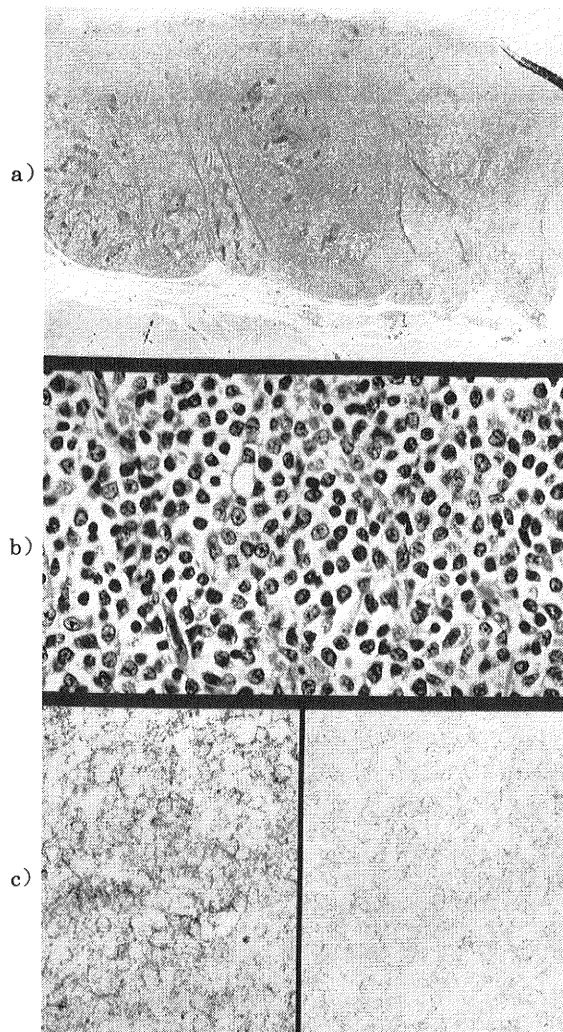


写真2 び慢性中細胞型非ホジキンリンパ腫で，単クローン性を確認できた症例(症例8)。

- a) 粘膜，粘膜下組織に高度のリンパ球増生があり，萎縮性にリンパ濾胞が見られる。(HE 染色，弱拡大)
- b) 中型の異型あるリンパ球のび慢性増殖組織像のみでも，非ホジキンリンパ腫と判断が可能である。(HE 染色，強拡大)
- c) Immunogold-silver 法による免疫染色では，光顕的にも明らかに κ 優位である。(左 κ ，右 λ)

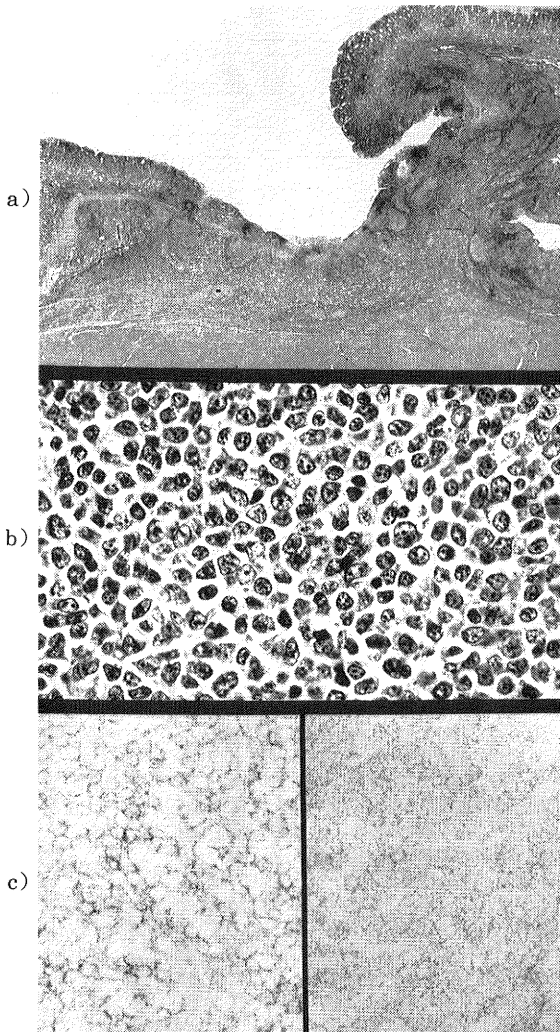


写真 3 び慢性大細胞型非ホジキンリンパ腫で、単クローン性を確認できた症例（症例10）。

- a) 粘膜，粘膜下組織境界部主体にリンパ球増生があり，IIc 型類似の表層型胃原発非ホジキンリンパ腫，一見結節性に見えるが，真の腫瘍性濾胞ではなく，び慢性リンパ腫と診断した。（HE 染色，弱拡大）
- b) 大細胞型の異型の強いリンパ球の密な増生から，非ホジキンリンパ腫の診断は容易。（HE 染色，強拡大）
- c) Immunogold-silver 法による免疫染色では，光顕的にも κ 優位である。（左 κ ，右 λ ）

なすリンパ球の形質を判定した。CD43, CD45RO は，T cell マーカーで，CD45R, L26, CDw75, CD74, LN3 は B cell マーカーである。

3. IGSS 法を用いた κ - λ 解析

膜表面軽鎖免疫グロブリンの存在は，連続パラフィン切片上の免疫染色で検討した。一次抗体としては，抗 κ および抗 λ 家兔血清（生化学工業）を用い，GoldTagsTM Indirect Rabbit Kit (Lipshaw Co.) を利用し反応時間等を一部改変した IGSS 法を施した。光顕的観察での陽性の判定には，軽鎖免疫グロブリンの著しい染色性の偏りを指標とした。即ち， κ （または λ ）が著しく強く染色されている場合のみ，単クローン性に κ （または λ ）陽性と判断した。一方， κ と λ の染色性に軽度の差がある場合には単クローン疑診例とし，殆ど染色性に差のない例は多クローン性と判定した。

また，オリンパスカラー画像解析システム CIA-102 を用い，図 1 の様な判定式を考案し，より客観的な判断を試みた。即ち，核染を施していない κ または λ の染色標本の対応する部位で，対物レンズ40倍，1視野あたりの黒色の陽性所見を κ または λ 陽性面積として，CIA-102 に計測させ，数値にて表現し，ついで κ と λ の陽性面積の比を求めた。さらに部位を変えた3カ所で同様の処理を行い，各部の比の平均を計算し，各症例の κ/λ 比とした。単クローン性の判定基準は，後述する理由で， $\kappa/\lambda \geq 6$ または $\kappa/\lambda \leq 0.25$ を単クローン確診例とし， $6 > \kappa/\lambda \geq 3$ または $0.5 \geq \kappa/\lambda > 0.25$ を単クローン疑診例とした。なお，陰性対照標本は計測数値が非常に小さくなるため，今回の検討の判定式には加えなかった。

結 果

1. 肉眼型と初回病理診断

表 1 に検索症例の NHL の肉眼型，初回病理診断による組織型，深達度を表した。肉眼的には，平坦で IIb または IIc 型早期胃癌類似の表層型と，進行胃癌の Borrmann 分類に対応した隆起型，限局潰瘍型，浸潤潰瘍型，び慢性浸潤型とに分けた。複数の症例を検索した小，中，大細胞型には，それぞれ深達度 sm までのいわゆる早期悪性リンパ腫と pm 以上に深達する進行悪性リンパ腫が見られた。RLH 例（13）は隆起型であった。

2. 表面マーカー染色

表 2 に表面マーカーの染色結果を示した。B cell マーカーでは，L26 は全 NHL 例が陽性で，CD45R も 1 例を除き陽性であった。T cell マーカーのうち CD43

表2 免疫組織所見

| 症例 | CD45 | CD45R | L26 | CD45RO | CD43 | CDw75 | CD74 | LN3 |
|----|------|-------|-----|--------|------|-------|------|-------|
| 1 | + | + | + | + | + | + | + | ND |
| 2 | + | + | + | + | + | + | + | ND |
| 3 | + | + | + | + | + | + | + | ND |
| 4 | + | + | + | ND | + | DN | DN | ND |
| 5 | + | + | + | - | - | + | + | + |
| 6 | + | + | + | ND | - | + | ± | ND |
| 7 | + | + | + | - | - | - | + | ND |
| 8 | ND | + | + | - | - | ± | + | + |
| 9 | + | + | + | - | + | + | + | + |
| 10 | + | + | + | - | + | + | - | ± |
| 11 | + | - | + | - | - | + | - | + ~ - |
| 12 | ND | + | + | + ~ - | + | + | + | + |
| 13 | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 14 | + | + | + | - | - | + | + | + |
| 15 | + | + | + | - | - | + | + | ± |

(ND: not done)

では、12例中7例で多数の陽性細胞を認めたが、一方CD45ROでは、検索した10例中4例のみが陽性細胞を多く含んでいた。特に、小細胞型の5例中3例では、CD45ROとCD43の二種類のT cellマーカーの両者で、共に陽性となる細胞が多数あり、比較的多数のT cellの混在が考えられた。しかし、L26やCD45Rが一例を除き陽性であった点と、いずれの例でもCD74とCDw75の少なくとも一方が陽性であった点から、主体となる増生細胞はB細胞性と判断できた。

RLH例(13)では明瞭なリンパ濾胞がリンパ球増殖巣内に多数存在し、小型の胚中心から腫大した活動性の胚中心まで多彩な像を示した。この症例の免疫染色もB cell優位でB細胞性増殖と判断したが、T cellの混在も見られた。即ち、表面マーカーの染色態度では、症例(1)、(2)、(3)と症例(13)との間に類似性があった。

3. κ - λ 解析の結果

表3にIGSS法による κ - λ 解析の結果を示した。光顕的観察では、NHLの12例中6例で単クローン性と判定可能の著しい染色性の違いを認めた(小細胞5例中1例、中細胞型3例中2例、大細胞型3例中3例)。症例(4)、(6)、(9)は単クローン疑診例となった。一方、CIA-102を用いた解析では、12例中8例が単クローン確診例、1例が単クローン疑診例となった。即ち、光顕的観察で単クローン性と判定した例はすべて、CIA-102

でも単クローン性となり、光顕的疑診例の症例(4)と(6)が、CIA-102の解析で単クローン確診例と変わり、症例(9)のみが疑診例に残った。しかしこの症例は、手術時の新鮮材料を用いたFlow cytometryでは κ 優位の所見を得ており、単クローン性が別の手段で証明されていた。免疫染色による表面マーカーの染色態度も弱いことから、固定不良例と判断した。

RLH例(13)はIGSS法の結果、濾胞間に存在するリンパ球では、やや λ が優位で単クローン疑診例となったが、単クローン性とは断定できなかった。

小細胞型NHLの症例(1)、(2)、(3)では、光顕的判定、画像解析判定ともに単クローン性を証明できなかった。これら3例はいずれも病変がsm上部までに限局しており、肉眼的には表層型に分類される症例で、組織学的には少数のリンパ濾胞を混在させて、異型の乏しい小型リンパ球が増生しており、RLHとの鑑別が非常に困難な症例であった。

考 案

これまでの報告では、胃原発のNHLはび慢性大細胞型または混合型に分類される症例が多く、小細胞型に分類される例は少数であった⁶⁾⁻⁸⁾。ところが、我々の集計では、本学附属病院では胃原発NHLと診断された症例の約半数が小細胞型であった¹⁾⁻³⁾。一方、従来RLHと診断されてきた病変が、免疫学的検索を行うと、

表 3 Immunogold-silver staining の評価 (画像解析装置 CIA-102 を用いて)

| 症例 | κ | λ | κ / λ | mcan | 光 顕 判 定 (備 考) |
|----|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------|---|
| 1 | 3,893 241,867 743 | 3,037 242,723 938 | 1.2818 0.9964 0.7921 | 1.0234 | 多クローン κ, λ |
| 2 | 31,361 39,660 125,036 | 48,149 84,562 141,033 | 0.6513 0.4690 0.8865 | 0.6689 | 多クローン κ, λ |
| 3 | 13,428 16,427 38,070 | 11,677 10,951 17,684 | 1.1499 1.5000 2.1527 | 1.6008 | 多クローン κ, λ |
| 4 | 5,649 2,823 18,396 | 1,227 230 530 | 4.6039 12.2739 34.7094 | 17.1957 | 単クローン疑 $\kappa > \lambda$ |
| 5 | 607 3,842 798 | 28,297 41,343 60,583 | 0.0214 0.0929 0.0131 | 0.0424 | 単クローン $\kappa \ll \lambda$ |
| 6 | 10,870 12,236 16,057 | 1,216 1,410 697 | 8.9391 8.6780 23.0373 | 13.5514 | 単クローン疑 $\kappa > \lambda$ |
| 7 | 18,954 9,229 17,136 | 86,789 39,337 71,966 | 0.2381 0.2346 0.2381 | 0.2303 | 単クローン $\kappa \ll \lambda$ |
| 8 | 23,782 23,264 26,966 | 1,060 184 246 | 22.4358 126.4347 109.6178 | 86.1327 | 単クローン $\kappa \gg \lambda$ |
| 9 | 13,781 11,372 20,305 | 4,047 4,840 3,396 | 3.4052 2.3493 5.9790 | 3.9111 | 単クローン疑 $\kappa > \lambda$ (Flow で κ) |
| 10 | 1,603 3,988 3,920 | 32 417 294 | 50.0937 9.5335 13.3333 | 24.3201 | 単クローン $\kappa \gg \lambda$ |
| 11 | 20,726 13,353 9,901 | 1,041 1,610 337 | 19.9125 8.2937 29.3798 | 19.1953 | 単クローン $\kappa \gg \lambda$ |
| 12 | 71 100 65 | 3,265 1,350 7,631 | 0.0217 0.0740 0.0085 | 0.0347 | 単クローン $\kappa \ll \lambda$ |
| 13 | 10,098 7,515 9,522 | 39,974 20,264 27,845 | 0.2526 0.3708 0.3419 | 0.3217 | 単クローン疑 $\kappa < \lambda$ |
| 14 | 2,086 2,628 6,809 | 71 89 311 | 29.3802 29.5280 21.8938 | 26.934 | 単クローン $\kappa \gg \lambda$ |
| 15 | 1,003 1,316 2,616 | 31,377 27,545 24,285 | 0.0319 0.0477 0.1077 | 0.0624 | 単クローン $\kappa \ll \lambda$ (IF で λ) |

(平均で $(\kappa/\lambda) \geq 6$ or $(\kappa/\lambda) \leq 0.25$ を単クローンと判定し、下線で表示した.)

この中にかなりの NHL を含み、その多くは小細胞型もしくは中細胞型に相当する症例であるとの指摘もある⁹⁾。事実、最近 ISHIDO ら¹⁰⁾ は、小細胞型 NHL が37例中10例 (27%) に見られたと述べ、従来より小細胞型の割合の増加したデータを公表している。そこで我々は、本学胃原発 NHL 症例を免疫組織化学的に検討し、診

断の蓋然性を確認する必要を感じた。

さて、B cell 表面の免疫グロブリンのうち、重鎖 ($\alpha, \gamma, \delta, \epsilon, \mu$ の各鎖) は、単クローンでも分化に伴って、class switch をすることが知られているが、軽鎖 (κ または λ 鎖) は B cell の一生を通じて、いずれか一方しか発現されないという原則がある。正常の B

cell 集団は κ と λ が約2:1の割合で混在している。また、B cell は腫瘍化しても、表面免疫グロブリンや胞体内免疫グロブリンを有していることが知られている。従って、増殖している B cell 集団の κ/λ 比の偏りの有無で、単クローン性増殖か否か、即ち腫瘍性増殖か反応性増殖かの検証が出来るはずである。

リンパ節病変であれば、新鮮材料をリンパ球浮遊液にするか凍結切片にして、各種表面マーカーや免疫グロブリンの解析がしばしば行われている。しかし、節外性病変の場合は、個々の臓器では NHL の頻度が少なく、また検体を採取する臨床医が血液学の専門医でないため、免疫学的検索が可能な検体処理を行わないことが多い。表面マーカーの免疫組織化学染色には凍結切片が望ましく、通常ホルマリン固定のパラフィン切片上でなかなか安定した結果を得ることが出来ないことも事実である。今回、我々が組織学的な $\kappa-\lambda$ 解析に応用した IGSS 法は、HOLGATE ら⁴⁾によれば、PAP 法の40~200倍の感度があり、また SANGSTER ら⁵⁾によれば、リンパ球の膜表面の軽鎖免疫グロブリンをパラフィン切片上でも検出できるとされる。例えば、SMITH ら¹¹⁾はパラフィン切片の IGSS 法による κ と λ 染色で浸潤リンパ球の単クローン性を調べ、CLL や NHL 症例の胃腸管浸潤を検討して、信頼出来る成績を発表している。我々の染色法でも、表3の対照とした症例のように、 κ と λ の染め分けは充分可能であった。

今回の検索で、単クローン性の基準を $\kappa-\lambda \geq 6$ または $\kappa-\lambda \leq 0.25$ としたが、その理由は以下の如くである。種々の組織のリンパ球浮遊液を蛍光抗体法で検討した TAYLOR ら¹²⁾や、LEVY ら¹³⁾の報告では、単クローン性の基準を $\kappa/\lambda \geq 3$ または $\lambda/\kappa \geq 2$ (即ち $\kappa/\lambda \leq 0.5$)においた。しかし、我々の場合には、パラフィン切片という免疫グロブリンの検出には必ずしも適当でない材料を用いるので、リンパ球浮遊液を材料としたものと同じ基準を単純に当てはめることは出来ないと考えた。また免疫組織染色では、多少の非特異的な back ground staining は免れ得ない。このため、 $\kappa/\lambda \geq 3$ または $\kappa/\lambda \leq 0.5$ では単クローン疑診例とし、単クローン性確診のためには、診断基準を更に2倍の厳しさで設定し、 $\kappa/\lambda \geq 6$ または $\kappa/\lambda \leq 0.25$ としたのである。複数の部位を測定し、その平均をもって評価したもの、免疫染色の back ground staining や、同一切片における染色態度の不均一性を考慮に入れたためである。

今回の症例は免疫組織化学的には、すべて B cell 主体のリンパ球増殖状態であるので、軽鎖免疫グロブリン

の単クローン性の有無で腫瘍性増殖か否かを判断することが可能である。び慢性小細胞型 NHL 5例の単クローン確診例は、光顕的観察では1例にのみ、CIA-102の解析では2例のみであった。これに対し、固定不良の1例を除けば、び慢性中細胞型および大細胞型の計6例中、光顕的観察では5例、さらに CIA-102の解析では6例全例が単クローン確診例であった。光顕的には疑診例であった2例が、画像解析の定量的判定で、単クローン確診例と変わった。このように、光顕的観察で判断が微妙な例では、定量的解析が有用であろう。

一方、表1で示したように、リンパ球増殖の深達が粘膜内ないし粘膜下組織に局限した症例を見ると、組織学的には小細胞型、中細胞型、大細胞型の各型がある。このうち、小細胞型の症例(1)、(2)、(3)のみが単クローン性を証明できなかった点は注目したい。小細胞型は表面免疫グロブリンの発現量が少なく、今回の検索では検出できなかった可能性を否定できないからである。症例(1)、(2)、(3)は、表面マーカーの染色では RLH 例(13)と類似の染色態度を示し、B cell 優位ではあるが、多数の T cell の混在した例であった。このことは単にリンパ球表面の軽鎖免疫グロブリンが検出感度以下であったとしても、説明できない事実である。組織学的にも、異型の殆どない小型リンパ球を主体にしたリンパ球集団が粘膜下組織までに局限して、散在性に分布しており、RHL との鑑別が極めて困難である。以上のように、組織像、表面マーカー染色態度の RLH 例との類似性ならびに単クローン性の否定からみると、やはりこれらの症例は RLH かそれに類似した反応性病態であると考えた方が理解しやすい。

逆に、症例(13)の RLH 例のほうが、光顕的に λ がやや優位で、CIA-102を用いた結果でも、単クローン疑診例に入った。先に述べたように、これまで RLH と診断されてきた例の中に、NHL 例が含まれているという議論もある⁹⁾。形態像から症例(13)を NHL と考えるのは困難であるが、本例がかなり単クローン性に傾いていることは事実と思われる。今後同様の症例を集積・解析して、NHL と RLH の関係を明らかにする必要がある。

症例(1)、(2)、(3)は、リンパ濾胞が少ない点と異型は乏しいが比較的均一なリンパ球集団が分布している点、正常の粘膜構造の消失、即ち腺管を減少させてリンパ球が浸潤する点などから、これらを悪性リンパ腫と考えたものと思われる。しかし、NHL の診断は細胞異型のみが手がかりなので、たとえ内視鏡観察並びに肉眼

観察を駆使しても、癌腫に比べ胃原発 NHL の診断は困難である¹⁴⁾。混合型や大細胞型 NHL であれば細胞異型のみでも、かなりの正診率を期待できるが、小細胞型 NHL の形態学的確定診断は困難で、特に RLH との鑑別には常に注意が必要である。小細胞型のリンパ球増殖性疾患の良悪性の形態学的診断が困難であることは、必ずしも胃腸管のみとは限らない。例えば、小細胞型が比較的多いとされている眼窩領域の NHL でも、1/3 の症例では免疫組織学的検索を行わなければ、良性のリンパ球増殖性疾患と NHL とを区別することができないと言われている¹⁵⁾。著者らも、節外性のリンパ球増殖性疾患において、小細胞型 NHL と良性反応性病変との鑑別は、形態のみでは不可能な例があると考えている。

これまで述べてきたように、小細胞型 NHL は病理形態のみでは反応性か腫瘍性かの判断に苦む場合も多く、また NHL の最も確実な診断根拠は単クローン性の証明であるので、胃腸管の NHL を疑う症例でも、免疫（組織化）学的検索を併用して確定診断すべきである。つまり、胃腸管リンパ球増殖性疾患の場合でも、リンパ節材料では既に半ばルーチン化している新鮮材料や PLP 固定材料での免疫学的検索が必要であり、今後の検体処理にあたっては留意すべき点と思われる。しかし、パラフィン包埋材料でしか検索できない場合でも、より鋭敏な免疫組織化学的方法の採用と解析法の工夫により、B cell lymphoma に関しては、かなり正確に単クローン性を証明でき、ひいては臨床に寄与する点も多いと思われる。

総 括

① 胃手術材料を中心に、腸管のリンパ球増殖性疾患の13切除例のパラフィン包埋材料を免疫組織化学的に検索した。

② NHL 小細胞型5例、中細胞型3例、混合型1例、大細胞型3例、RLH 1例で、免疫染色でいずれも B cell の増殖状態と判断された。

③ IGSS 法により軽鎖免疫グロブリンの単クローン性を検討したところ、小細胞型 NHL と診断されていた5例中3例では単クローン性を証明できなかった。

④ 単クローン性を証明できなかった小細胞型の3例は、散在性のリンパ球集団が sm までに限られる症例で、組織学的にも免疫染色の態度でも RLH の染色態度によく類似しており、腫瘍性増殖と見るよりも反応性増殖状態と考えた。

⑤ 胃原発の小細胞型 NHL の診断は大変難しく、

RLH との鑑別が常に問題になる。確診のためには光顕的観察のみでなく、単クローン性の証明も含め、免疫（組織化）学的な検索が必要がある。

⑥ 免疫学的な検索には新鮮材料や凍結材料を用いることが望ましい。しかし、IGSS 法のようなより鋭敏な方法を用いれば、パラフィン切片上でも膜表面免疫グロブリンの検索がある程度可能である。

⑦ 免疫組織化学的検索で判断の微妙な症例には、定量的な評価法が有効な場合がある。

稿を終えるにあたり、快く症例の検索をお許しいただいた新潟大学医学部附属病院病理部江村巖助教授をはじめ、大学関連の病院病理の諸先生、技師の皆様へ深謝します。更に、技術的協力を得た第二病理長谷川富淑技官、百崎進技官に深謝致します。

本論文の要旨は第79回日本病理学会総会（福岡）ならびに、第1回新潟病理研究会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 本間慶一，根本啓一，大西義久： 過去十年間における本学の悪性リンパ腫症例の検討，日網会誌，28（補）：67，1988。
- 2) 本間慶一，根本啓一，大西義久： 非ホジキンリンパ腫の基礎と臨床。2) 病理学的検討，新潟医学会雑誌，103：67～74，1989。
- 3) 本間慶一，根本啓一，大西義久： 悪性リンパ腫に関する一考察，臨血，30（11）：2104，1989。
- 4) Holgate, C.S., Jackson, P., Cowen, P.N. and Bird C.C.: Immunogold-silver staining: new method of immunostaining with enhanced sensitivity, J Histochem Cytochem, 31: 938～944, 1983。
- 5) Sangster, G., Crocker, J., Nar, P. and Leyland, M.J.: Benign and malignant (B cell) focal lymphoid aggregates in bone marrow trephines shown by means of an immunogold-silver technique, J Clin Pathol, 39: 453～457, 1986。
- 6) Hirota, T., Misaka, R., Itabashi, M., Yoshida, H., Unakami, M., Kitaoka, H. and Senoo, K.: A clinicopathological study of non-Hodgkin lymphoma of the stomach.-With special reference to the relationship between pathological factors and its prognosis-, Recent Adv RES Res, 20: 110～125, 1980。

- 7) **Brooks, J.J. and Enterline, H.T.:** Primary gastric lymphomas. A clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literature review, *Cancer*, **51**: 701~711, 1983.
- 8) **Aozasa, K., Ueda, T., Kurata, A., Kim, C., Inoue, M., Matsuura, N., Takeuchi, T., Tsujimura, T. and Kadin, M.E.:** Prognostic value of histologic and clinical factors in 56 patients with gastrointestinal lymphomas. *Cancer*, **61**: 309~315, 1988.
- 9) 森 茂郎: 消化管の悪性リンパ腫, 病理と臨床, **4**: 480~485, 1986.
- 10) **Ishido, T., Mori, N., Kikuchi, M. and Nakamura, K.:** Primary gastric lymphoma. A morphological and immunohistochemical study of 38 cases, *Acta Pathol Jpn*, **39**: 229~234, 1989.
- 11) **Smith, G., Crocker, J., Nar, P., Chesner, I. and Leyland, M.J.:** Immunogold-silver technique applied to showing malignant B cell infiltration of gastrointestinal tract in patient with chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma, *J Clin Pathol*, **40**: 756~759, 1987.
- 12) **Taylor, C.R. and Chir, B.:** Results of multiparameter studies of B-cell lymphomas, *Am J Clin Pathol*, **72**: 687~698, 1979.
- 13) **Levy, N., Nelson, J., Meyer, P., Lukes, R.J. and Parker J.M.:** Reactive lymphoid hyperplasia with single class (monoclonal) surface immunoglobulin, *Am J Clin Pathol*, **80**: 300~308, 1983.
- 14) 藤野雅之: 消化管悪性リンパ腫の内視鏡像, 臨床消化器内科, **2**: 1249~1260, 1987.
- 15) **Medeiros, L.J. and Harris, N.L.:** Lymphoid infiltrates of the orbit and conjunctiva. A morphologic and immunophenotypic study of 99 cases, *Am J Surg Pathol*, **13**: 459~471, 1989.

(平成2年5月16日受付)