

悪性リンパ腫に関する一考察

新潟大学医学部第二病理教室（主任：大西 義久教授）

本間 慶一・根本 啓一
大西 義久

A Study of Malignant Lymphomas

Keiichi HOMMA, Keiichi NEMOTO and
Yoshihisa OHNISHI*Second Department of Pathology, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Yoshihisa OHNISHI)*

We review and classify 234 cases of non-Hodgkin's lymphomas which were diagnosed in our hospital during past eleven years, according to LSG classification. 74 cases of nodal lymphomas and 160 cases of extra-nodal lymphomas are divided. Concerning extranodal lymphomas, individual organ shows some characteristics of LSG classification.

We make an immunohistochemical study of gastric lymphoproliferative diseases, using immunogold-silver staining method. The result indicates that we must be cautious in diagnosis of gastric non-Hodgkin's lymphomas, particularly small cell type.

We also make an immunohistochemical study of Hodgkin's diseases, using several monoclonal antibodies including Ki-1, LeuM1, MT1 and SL-26. The result reveals that Ki-1 and LeuM1 are reliable markers of Hodgkin's cells. Examinations of both Ki-1 and LeuM1 are necessary to diagnosis of Hodgkin's disease.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, LSG classification,
Gastric lymphoproliferative diseases, Immunohistochemistry.

はじめに

著者らは1988年2月の新潟医学会シンポジウムにおいて本学附属病院の過去10年間の悪性リンパ腫症例のLSG分類¹⁾による結果を報告し考察を加えた²⁾。今回は更に1988年度の症例を加え、過去11年間の症例のまとめと

して紹介する。また著者らが疑問に感じた胃悪性リンパ腫に関し、新たに免疫組織化学的検索を加えたので報告する。

更に、ホジキン病（以下HDと略）のパラフィン包埋材料でホジキン細胞の免疫組織化学的マーカーの染色性についても検討したので併せて報告する。

Reprint requests to: Keiichi HOMMA,
Second Department of Pathology,
Niigata University School of Medicine
Niigata, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二病理教室

本間 慶一

材料および方法

1978年から1988年の過去11年間で本学附属病院で採取され、中検病理及び病理部で診断された悪性リンパ腫症例は247例である。全例未治療の初発ないし第一回生検材料と判断した症例についての検索であり、提出された病理検査依頼用紙の記載から、治療後や再発の症例および他臓器または他部位リンパ節からの転位と判断した材料は除外した。年齢、性別、生検部位を確認の上、HE標本を観察し、必要に応じ鍍銀染色、メチルグリーン・ピロニン染色等の特殊染色や免疫染色を施し、LSG分類¹⁾に準拠して分類した。なお、皮膚原発の悪性リンパ腫には菌状息肉症、セザリ-症候群が含まれるが、今回はLSGで分類せずにその他として一括した。

胃悪性リンパ腫及びその類縁疾患の免疫組織化学に用いた材料は4手術例で、その内訳は反応性リンパ球過形成（以下RLHと略）1、び慢性小細胞型非ホジキンリンパ腫（以下NHLと略）1、部分細胞性中細胞型NHL 1、び慢性中細胞型NHL 1であった。何れも通常のパラフィン免疫組織化学によりBリンパ球の増殖による病変であることを確認済みの材料である。方法はパラフィン切片を型の如く脱パラ後、適当な処理を施し、通常の酵素抗体法と同じく一次抗体（抗ヒト免疫グロブリン κ 鎖及び λ 鎖家兎血清、生化学工業）を反応させた。その後、GoldTagS™ indirect Kit (Lipshaw corporation)を用い、immunogold-silver stainingを施し検討した。

ホジキン病の免疫組織化学的検索のために、著者らのファイルから26例のHDおよびその疑い例を選んだ。その内訳はLP 7例、MC 7例、NS 6例、LD 1例、HD 疑い5例である。パラフィン切片上でKi-1、LeuM1を免疫染色し、ホジキン細胞の染色態度を検討した。またT細胞、B細胞のマーカーの代表として、それぞれMT1、SL-26を選び、これも同時に染色し背景のリンパ球の反応態度を検討した。方法は著者らが通常に行っているストラビジェンキット（生化学工業）を用いた間接酵素抗体法である。

成績ならびの考案

I. 悪性リンパ腫の過去11年のまとめ

過去11年間で本学附属病院中検病理または病理部で診断された悪性リンパ腫材料247例のうちNHLは234例で、HDは13例であった（図1）。リンパ節性と節外性とに分けてみると、NHLはリンパ節性74例、節外性160例と節外性リンパ腫の症例が優位を占めるが、HDは

全例リンパ節原発であった。BLはborder line lesionである。

NHLの年齢分布は20才以下の小児・若年者と50才以上の中高齢者に2峰性のピークを示した（図2）。各年代とも男性優位で男女比はおおよそ1.7:1となった。図3はNHLをLSGにて分類しリンパ節性と節外性と分けてその症例数をグラフに表したものである。細胞性リンパ腫はリンパ節性、節外性ともごく少数で、び慢性リンパ腫はリンパ節性では大細胞型が優位となった。節外性ではび慢性大細胞型も多いが、リンパ節原発例よりも小細胞型・中細胞型の割合が増加していた。

次に節外性リンパ腫に注目し、主な臓器別に症例を分けてみると、臓器別のLSG分類上の特長が明瞭になった（表1）。即ち、鼻腔では中細胞～混合型、Waldeyer輪では大細胞型が優位であった。なお皮膚原発リンパ腫ではLSGに分類されないセザリ-症候群や菌状息肉症の症例が18例あり、これを除くと大細胞型が多かった。これに対し、腸管・眼科領域の症例ではび慢性小細胞型の症例の多いことが興味を引いた。

これらの検索結果は昨年発表した10年間の材料の検索結果²⁾とはほぼ同様の傾向であったので、今回は紙面の関係から主な成績のみを紹介するにとどめた。詳しくは前回の成績を参照されたい。他施設の報告³⁾とも一部を除いて大差はない。前回は指摘したが、節外性リンパ腫が意外に多いのが注目される。しかし、節外臓器と言ってもリンパ装置のない臓器は無いと言ってよく、従って節外のどの臓器にもリンパ腫が発生し得ることに矛盾はない。リンパ腫の国際分類であるWorking formulation⁴⁾で見ると、low gradeに分類される小細胞型やintermediate gradeに相当するび慢性中細胞型がリンパ節原発の症例よりも節外性リンパ腫の方に多かった。この点は節外性リンパ腫が一般に予後良好であるのに関係すると思われる。

II. 胃悪性リンパ腫について

前述のように、腸管や眼科領域に小細胞型NHLが多いことは注目に値する。両者ともいわゆる偽リンパ腫やRLHと呼ばれる良性のリンパ球増殖状態の存在が知られており、悪性リンパ腫への進展を考える上で興味ある領域と思われる。眼科領域では小細胞型リンパ腫が多いとされているので、著者らの成績と他施設の報告とに大きな相違はないが、腸管のリンパ腫は大細胞型が多いとしている報告が他施設では一般的で⁵⁾⁶⁾、著者らの成績はかなり特異的であった。特に胃と小腸・大腸に分けて分類してみると、胃のリンパ腫に小細胞型の割合が

新潟大学医学部附属病院 (1978-1988)

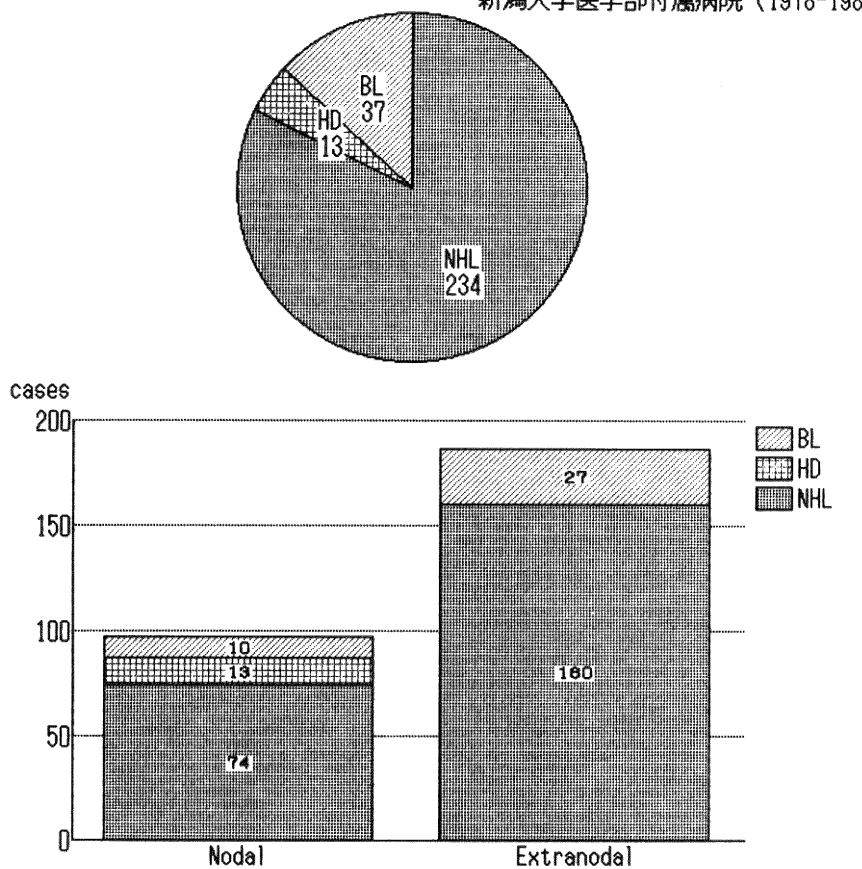


図 1 Malignant Lymphoma

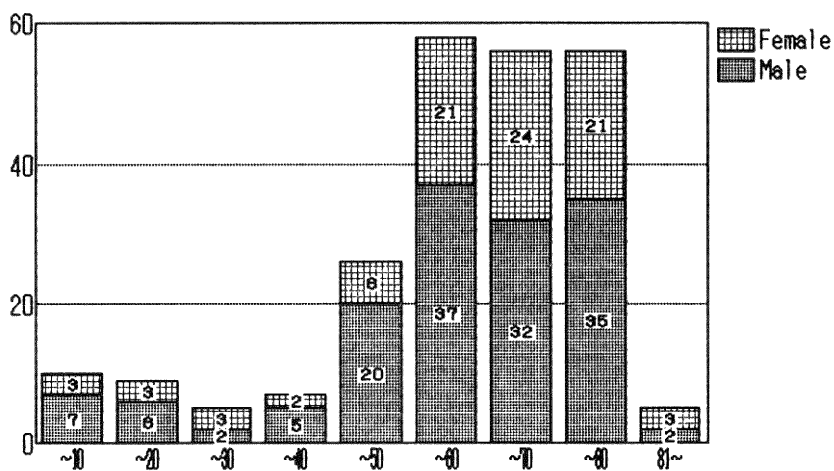


図 2 Non-Hodgkin's Lymphoma (年別症例数)

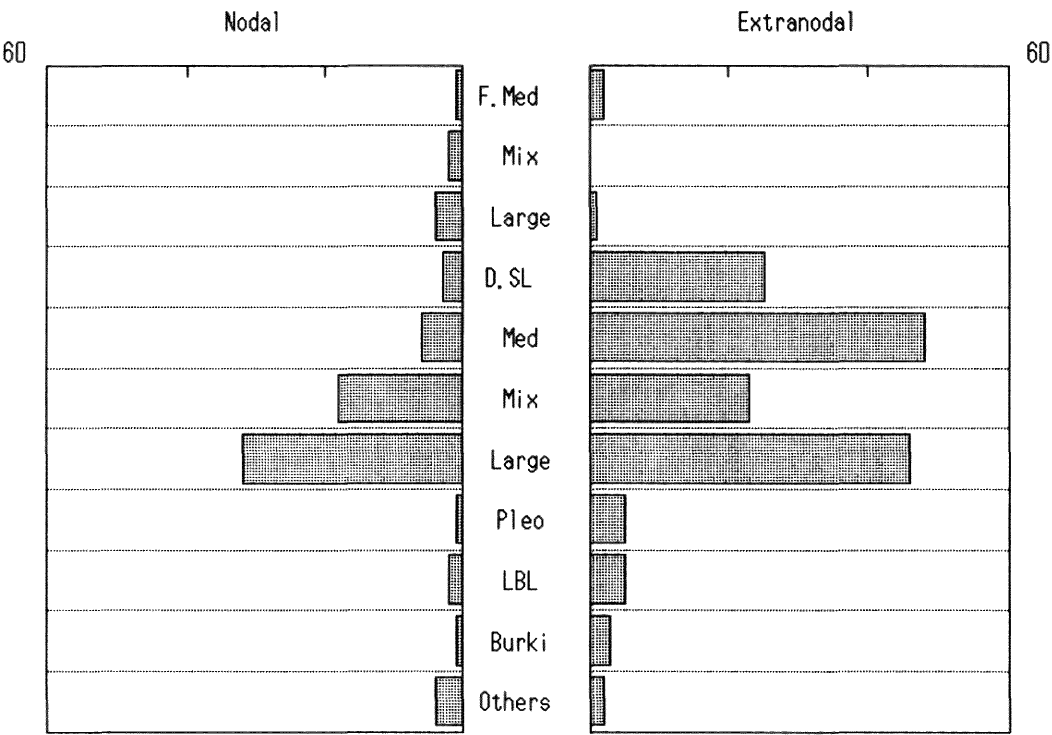


図 3 LSG 分類

表 1 Non-Hodgkin's Lymphoma (1978~1988)
—主な臓器における組織型別症例数—

	鼻 腔	ワ ル ダ イ エ ル			胃 腸 管			皮 膚	眼科領域
F. Medium	0	0			1	1		0	0
Mixed	0	0			0	0		0	0
Large	0	0			0	0		0	1
			(Tonsil)	(Epiph.)		(Stomach)	(Bowel)		
D. Small	0	0			10	8	2	1	7
Medium	5	4	2	2	5	2	3	2	5
Mixed	6	4	1	3	3	2	1	2	0
Large	2	10	8	2	7	3	4	6	2
Pleo.	0	0			0			0	0
LBL	0	0			0			0	0
Burkitt	0	0			0			0	0
Others	0	0			0			18	1

極端に大きくなり、この点で他施設との差異がより明瞭である。そこで著者らは小型リンパ球が主体の胃リンパ球増殖性疾患のモノクローナル性を検討する目的で、パラフィン切片上で免疫組織学的検索を行った。

胃悪性リンパ腫はB細胞性リンパ腫が大多数の症例を占める。T細胞性リンパ腫は稀であるが、特長的な核形態からもT細胞性リンパ腫の診断は不可能ではない。即ち、RLH との鑑別がもっとも問題になるのは核異型の乏しいB細胞性の小細胞型リンパ腫である。Bリンパ球の発生からみると、B細胞性悪性リンパ腫の細胞はごく一部の症例を除き、膜表面にモノクローナルな軽鎖免疫グロブリン有している。従って、増殖リンパ球の膜表面の軽鎖免疫グロブリンにモノクローナル性を証明すれば、腫瘍性増殖との判断が可能である。我々の採用した方法は immunoglod を使った間接抗体法に、銀による増感を加えた方法で、これによりパラフィン切片上でもリンパ球膜表面の免疫グロブリンを光顕的に認識することが可能であると報告されている⁷⁾。

表2がその結果である。症例1のRLH例では κ 鎖、 λ 鎖の染色性に偏りは認めなかった。逆に症例4のび慢性中細胞型NHL例では κ 鎖、 λ 鎖に明らかな染色性の偏りを認め、モノクローナルとの判断が可能であった。これに対し、症例2のび慢性小細胞性NHL例では部位を違えて2切片で染色し検討したが、明らかなモノクローナル性を証明し得なかった。なお、部分 λ 胞性NHLと判断される症例3では作製部位の異なる二つの切片のうち、一枚にのみモノクローナルと判断される λ 鎖免疫グロブリンの強い陽性所見があった。

腸管の手術材料はリンパ節など充分良く固定された材料と比べると固定状況不良であることが多く、リンパ球の核が収縮して核縁が不整に成りやすい。従って良好に固定された材料以上に核異型が強調されることがある。今回の検索では1例のみではあるが小細胞型NHLと

された材料にモノクローナル性を証明できなかった。逆に、従来RLHと考えられてきた症例の中にNHLが含まれている可能性を指摘する報告もある⁸⁾。従って、RLHや胃NHLことに小細胞型と思われる症例に接した場合は、その診断には十分慎重を期するべきで、出来れば形態学的な基準のみで満足することなく免疫組織化学的な検索も有力な補助的診断根拠として付け加えるべきである。今回の検索は症例も少なく、今後更に症例を加え検討を続けたい。

III. ホジキン細胞の免疫組織化学について

ホジキン細胞の由来についてこれまで多くの労作があるにも拘らず、未だ決着を見ていない。しかし、病理医はReed-Sternberg細胞、ホジキン細胞（以下仮に両細胞まとめてRS細胞と呼ぶこととする）をHDの本質的な腫瘍細胞として捉え、この細胞の確認をもってHDの病理組織診断を下している⁹⁾。然るに、病理学者の間でもRS細胞の形態学的認識に差があり、これがまたHDの診断を難しいものになっている。近年の目ざましい血液免疫学の進歩はHDの病理形態診断においても大きく貢献し、現在ではRS細胞の免疫組織学的マーカーとしてKi-1, LeuM1, IL-2R, Iaなどが一応の評価を得ている。特にKi-1, LeuM1はパラフィン切片での染色が可能であるため、過去の症例やパラフィン包埋材料しか無い症例の検討には有効である。

著者らのこれまでの経験から、LeuM1のRS細胞に対する陽性率は文献で言われているよりも低い印象を持っていた。そこで、LeuM1, Ki-1の有効性の比較のため、HD症例を免疫組織化学的に検討した。

表3がその結果である。MT1, SL-26で認識できる背景のリンパ球はT細胞、B細胞が種々の程度に混在していた。Ki-1はHDの21例中20例の症例で陽性であった。これに対し、LeuM1の陽性率は21例中13例であった。同一症例でKi-1, LeuM1の両者が陽性の場合、Ki-1陽性細胞の数はLeuM1陽性細胞の数よりも多いのが普通であった。即ち、Ki-1がLeuM1よりもRS細胞に染まり易かった。

Ki-1はHD以外の症例でも一部リンパ球に陽性になることがある。今回の検索で症例22から26はいずれもB細胞またはT細胞が均一に染め出され免疫組織化学的にNHLと判断されたが、このうち2例ではKi-1が一部リンパ球に弱陽性を呈していた。また症例22は初発時の標本ではKi-1陰性であったが、再生検材料ではKi-1陽性の大型ホジキン様細胞を認めている。

Rye分類で見るとNSとLPの一部でLeuM1陰

表2 Immunogold-Silver Staining for Surface Immunoglobulin of the Stomach

Case			κ	λ
1. RLH	66 y	M.	+	±
2. NHL, SL	49 y	M.	± +	± +
3. NHL, pFM	53 y	M.	± +	++ +
4. NHL, DM	70 y	F.	±	++

表 3 ホジキン病のパラフィン免疫組織化学
—ホジキン細胞・RS 細胞の染色態度—

				Ki-1	Leu M1	MT 1	SL-26	back ground
1	LP	62	y. M	±	—	—	—	T+ / B±
2	LP	82	y. F	+	—	+	+	T+ / B+
3	LP	69	y. M	+	±	—	±	T+ / B++
4	LP	54	y. M	+	+	—	—	T++ / B++
5	LP	53	y. M	+	+	—	±	T+ / B+
6	LP	38	y. M	+	+	—	±	T+ / B+
7	LP	68	y. M	+	+	—	±	T± / B+
8	MC	48	y. M	+	+	±	—	T++ / B+
9	MC	3	m. M	+	+	—	—	T+ / B+
10	MC	24	y. F	+	+	—	—	T+ / B+
11	MC	27	y. F	+	+	—	—	T+ / B++
12	MC	52	y. M	+	+	ND	ND	
13	MC			+	+	ND	ND	
14	MC	29	y. F	±	±	ND	ND	
15	NS	41	y. M	±	—	±	+	T++ / B+
16	NS	22	y. F	+	—	±	±	T+ / B+
17	NS		M	+	—	—	—	T+ / B++
18	NS	22	y. M	+	—	—	—	T++
19	NS	75	y. M	+	—	ND	ND	
20	NS	20	y. F	+	±	ND	—	
21	LD	38	y. F	—	—	—	+	T++ / B±
22	(LP)	47	y. M	—	—	—	+	NHL, DMX (B)
23	(LP)	58	y. M	—	—	—	+	NHL, DM (B)
24	(LP)	32	y. F	±	—	—	—	NHL, DM (B)
25	(NS)	51	y. M	—	—	—	+	NHL, FMX (B)
26	(UC)	58	y. M	±	—	+	—	NHL, DMX (T)

性の症例が集中していることが注目される。HD の亜分類での RS 細胞の性質に違いのある可能性も否定できない。今後の検討課題としたい。しかし、HD の半数以上の症例ことに MC と LP の多くの例で陽性であった点、また HD を否定された症例では一例も陽性を示さなかった点から LeuM1 の RS 細胞のマーカーとしての価値は充分あると判断できる。一方、Ki-1 のみを RS 細胞のマーカーとすると NHL の一部をも HD と誤る可能性も残っている。

HD の診断には diagnostic Reed-Sternberg 細胞の確認が最も重要であるが、これを補助認識するための免疫組織化学では複数のマーカーを駆使することが必要である。

結 語

光顕組織及び免疫組織化学的に悪性リンパ腫症例を検討し、以下の結果を得た。

① 本学病理部で診断した未治療の非ホジキン悪性リンパ腫症例は過去11年間に 234例あり、リンパ節性74例、節外性160例と節外性が優位であった。発生臓器別に見て若干の特徴があった。

② 胃リンパ球増殖性疾患の4例に immunogoldsilver staining を施し、リンパ球膜表面の軽鎖免疫グロブリンのモノクローナル性を検討した。その結果、小細胞型 NHL とされた一例にはモノクローナル性を証明できなかった。胃 NHL 特に小細胞型の診断には十分慎重を期すべきことが必要である。

③ ホジキン細胞に免疫組織化学的検討を加えた結果, Ki-1, LeuM1 ともホジキン細胞のマーカーとして十分の価値があることが判明した. ホジキン病の診断のためには, 複数のホジキン細胞マーカーを併用することが必要である.

参 考 文 献

- 1) 小島 瑞, 飯島宗一, 花岡政男, 須知泰山 (編集): 新分類による悪性リンパ腫アトラス. 文光堂, 東京, 1981.
- 2) 本間慶一, 根本啓一, 大西義久: 病理学的検討. in 大西義久 (司会)「シンポジウム. 悪性リンパ腫の基礎と臨床」新潟医学会雑誌, **103**: 67~74, 1989.
- 3) 須知泰山, 本告 匡, 長谷川かをり, 尾山 淳: 節外性リンパ腫の病理学的特徴. 病理と臨床, **4**: 475~479, 1986.
- 4) **The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project**: National cancer institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*, **49**: 2112~2135, 1982.
- 5) Aozasa, K., Ueda, T., Kurata, A., Kim, C-W, 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.
- 6) Hirota, T., Misaka, R., Itabashi, M., Yoshida, H., Unakami, M. and Kitaoka, H.: A Clinicopathological study of non-Hodgkin's 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) 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.
- 8) 森 茂郎: 消化管の悪性リンパ腫. 病理と臨床 **4**: 480~485, 1986.
- 9) Grogan, T.M.: Hodgkin's disease. in Jaffe, ES. (ed) "Surgical pathology of the lymph nodes and related organs" p.86~134. W.B. Saunders company. Philadelphia, London, Toronto, Mexiciocity, Rio DeJaneiro, Sydney, Tokyo, 1985.