

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 鈴木 隆晴  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 941 号  
学位授与の日付 令和2年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名 Clinicopathological analysis of splenic red pulp low grade B-cell lymphoma  
(脾臓赤脾髄原発低悪性度B細胞性リンパ腫の臨床病理学的解析)  
論文審査委員 主査 教授 阿部 理一郎  
副査 准教授 今井 千速  
副査 准教授 関根 正幸

### 博士論文の要旨

#### 背景と目的

WHO 分類 2017 における脾臓原発の B-cell lymphoma で、病変の主座が赤脾髄を中心としたものに Hairy cell leukemia (HCL)、Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable (SPLL-U) が報告されている。広義の SPLL-U は Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL) と Hairy cell leukemia-variant (HCL-v) が疾患単位として定義されている。これらに分類されないものが狭義の SPLL-U (SPLL-U-NS) として分類される。広義の SPLL-U は脾臓原発 B 細胞性リンパ腫の 9% を占めるとの報告がある。2011 年、Enrico Tiacci らは Whole-exome sequencing で HCL の全患者に BRAF mutation (V600E) を認めることを明らかにした。CD103 と CD11c は免疫染色で HCL に陽性になることが報告されている。1 これらの項目は特異度の高い HCL の診断項目である。SPLL-U に関しては、一亜型である SDRPL において、免疫染色で 33 例中 24 例に CyclinD3 陽性を認めたと報告されている。その他の亜型において、BRAF mutation (V600E) と CyclinD3 の発現に関する詳細な報告はない。

申請者は久留米大学病理が抗講座で診断した脾臓原発で赤脾髄に浸潤する Low grade B-cell lymphoma 12 例の臨床病理学的解析を目的とした。これらの症例の BRAF mutation (V600E) の解析、免疫染色における CyclinD3 の発現を中心に解析することにした。

#### 方法

2005 年 4 月から 2018 年 2 月までに久留米大学病理学講座で脾臓摘出後の検体で、脾臓原発で赤脾髄に浸潤する Low grade B-cell lymphoma と診断した 12 人の成人患者を対象とした。WHO 分類 2017 に基づいて、12 症例を病理診断した。BRAF mutation (V600E) はサンガーシーケンス法で解析した。免疫染色で CyclinD3 の発現を解析した。その他の B-cell lymphoma に関するマーカーは免疫染色およびフローサイトメトリーで判定した。

#### 結果

12 症例の内訳は 2 症例が HCL-v、6 症例が狭義の SPLL-U (SPLL-U-NS) であった。残りの 4 例は骨髄もしくは

は末梢血の情報を得ることができず、確定診断できなかつた。BRAF mutation (V600E) を認めた症例は 3 例であった。BRAF mutation (V600E) を認めた 3 症例の病理診断は SPLL-U-NS であつた。BRAF mutation (V600E) の有無によって、CD103, CyclinD3, CyclinD1 の発現の傾向が異なつた。BRAF mutation (V600E) を認める症例は CD103, CyclinD1 が陽性となる症例が多かつた。BRAF mutation (V600E) を認めない症例は CyclinD3 陽性となる症例が多かつた。長期予後を追えたのは 8 例であり、1 例が観察期間内に原病死を認めた。

#### 考察

常リンパ球を認めた、残りの 1 例はこれらの情報を得ることができなかつた。本邦では強制乾燥で末梢血塗抹標本を作製しているが、欧米では自然乾燥で末梢血塗抹標本を作製することが一般的である。末梢血標本の作製法方法は医療施設毎に一任した。全例を自然乾燥標本で評価したわけではない。申請者は全周性の Hairy cell が確認できた場合に限り、HCL と診断することにした。そのため本研究では、HCL と診断できた症例はなかつた。末梢血や骨髓に浸潤してくる場合、HCL の診断となる可能性がある。

#### 審査結果の要旨

Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable (SPLL-U) は Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL) と Hairy cell leukemia variant (HCL-v) の亜型に分類され、これらに分類されないものは狭義の SPLL-U (本研究では SPLL-U-N と呼ぶことにした。) になる。本邦における SPLL-U の病態は解析されておらず、赤脾髄を主座とする脾低悪性度 B 細胞リンパ腫の診断に苦勞することが多くなっている。SPLL-U の発症頻度は非ホジキンリンパ腫の約 0.9% であり、極めて稀な疾患である。HCL-v の類縁疾患として Hairy cell leukemia (HCL) がある。HCL の全患者に BRAF V600E 変異を認めることが報告されている。HCL はクラドリビン単剤療法が奏功するが、HCL-v はクラドリビン単剤療法に抵抗性であると報告されており、両者の疾患を正確に診断することは治療法選択に極めて重要となっている。本研究は、日本人の SPLL-U について、病理学的かつ BRAF V600E 変異の遺伝子学的な解析を行い、診断に有用な特徴を明確にすることを目的とした。

2005 年から 2017 年までに久留米大学病理学講座で診断した悪性リンパ腫の中で、明らかな HCL を除く脾臓赤脾髄原発の Low grade B-cell lymphoma と診断した 12 症例を解析対象とした。脾臓のパラフィンブロックより DNA を抽出し、BRAF V600E 変異はサンガー法でシーケンス解析した。脾臓の組織切片を用いて免疫組織化学により、CD20、CD10 など一般的な B 細胞形質とともに CD103、CD11c、CyclinD1、CyclinD3 の発現を解析した。

12 症例のうち、2 症例が HCL-v、6 症例が SPLL-U-NS に診断された。残りの 4 症例は確定診断に至らず、SDRPL と診断できた症例はなかつた。SPLL-U-NS 3 症例に BRAF V600E 変異を認めた。BRAF V600E 変異陽性例は CD103・CD11c・CyclinD1 の陽性率が高く、CyclinD3 陽性例はなかつた。

今回の脾臓赤脾髄を主座とする脾臓低悪性度 B 細胞リンパ腫の検討では、BRAF V600E 変異の有無で免疫表現型が異なり、BRAF V600E 変異陽性例は HCL に類似していることが明確になった。

SPLL-U は極めて稀な疾患であり、BRAF V600E 変異の有無による免疫表現型の違いを明らかにしたことは、臨床現場における診断で非常に意義があると考えられ、博士論文として十分価値を認めるものである。