原 著 IV

原発性胃悪性リンパ腫の臨床病理学的検討 特に増殖形式における Interfollicular type について

増田 雄一, 大島 孝一, 竹下 盛重, 菊池 昌弘

福岡大学医学部病理学第一教室

(平成3年5月28日受付)
(平成3年9月24日受理)

A Clinicopathological study of Primary Gastric Lymphoma Associated with Interfollicular Proliferation

Yuichi Masuda, Kohichi Ohshima, Morishige Takeshita and Masahiro Kikuchi

First Department of Pathology, Fukuoka University, School of Medicine

The seventy-six cases of primary gastric lymphomas have been studied morphologically, immunohistochemically and genetically. The lymphomas usually showed B-cell phenotype. According to the update Kiel classification 33 were of low-grade malignancy (all B-cell) and 43 were of high-grade malignancy (41 of B-cells and 2 of T-cell). Diffuse, follicular and interfollicular types were categorized by the infiltrating patterns. Specific interfollicular pattern was detected in 14 cases and the cases consisted of various histological groups, including lymphocytic type with monoclonal surface immunoglobulin and clear cell variant, and possessed no bcl-2 gene rearrangement. Bcl-2 gene rearrangement was detected in three of centroblastic type including one with follicular patterns, and one of centroblastic/centrocytic type. The results indicate the presence of follicular center cell origin of the gastric lymphoma.

Key words: Gastric lymphoma, Interfollicular proliferation, Immunohistochemistry, Mucosa-associated lymphoid tissue, bcl-2

はじめに

原発性胃悪性リンパ腫(以下PGL)は節外性悪性リンパ腫のなかで最も頻度の高い疾患であり, 全胃悪性腫瘍の1~5%を占めると言われている¹⁾²⁾。今回我々は, 76例のPGL手術症例について臨床病理学的, 免疫組織学的ならびに分子生物学的検討を行った。さらにリンパ節にはほとんど見られないびま

んに濾胞間に腫瘍細胞の浸潤を示すB細胞性リンパ腫14症例の詳細について述べ, 若干の文献的考察を加え報告する。

材料と方法

対象は1979年から1990年6月までに福岡大学第一病理学教室で診断された2130例の悪性リンパ腫症例のうち胃原発と診断され, 胃切除術を施行された76

表 1 使用 1 次抗体

Antisera	CD Number	Specificity	Source
B1	CD20	B cell marker	Colulter
B4	CD19	B cell marker	Colulter
Leu14	CD22	pan B	Becton-Dickinson
UCHL1	CD45RO	pan-T marker	Dakopatts
CALLA	CD10	common ALL antigen	Becton-Dickinson
Tac	CD25	Interleukin-2 receptor	gift from Dr. Hanaoka, Kyoto
Leu1	CD5	pan T	Becton-Dickinson
anti-IgM		mu heavy chain	Dakopatts
anti-IgG		gamma heavy chain	Dakopatts
anti-IgA		alpha heavy chain	Dakopatts
anti-IgD		delta heavy chain	Dakopatts
anti - kappa		kappa light chain	Dakopatts
anti - lambda		lambda light chain	Dakopatts
LN1		B cells in germinal center	Techniclone International
LN2		pan-B cell	Techniclone International
Ki-67		proliferation cells	gift from Dr. Lennert, Kiel

例である。生検標本，手術標本はともに10%緩衝フォルマリンあるいはB-5固定液にて固定されパラフィン包埋されたあと3 μ mで薄切を行い，hematoxylin-eosin (HE)，Giemsa，alcian-blue-PAS ならびに Gomori 鍍銀染色を行い検討した。26例では未固定新鮮凍結組織を OTC コンパウンドに包埋し-80℃に保存し免疫組織染色と分子生物学的検索に使用した。免疫組織学的検索は，パラフィン包埋ならびに凍結保存材料について3～5 μ mの厚さで切片を作製し，難波らの方法に準じて Avidin-Biotin-Complex 法にて行った³⁾。用いられた免疫染色については表1に示す。

病変の取り扱いについては胃癌取り扱い規約に準じ，組織分類は updated Kiel 分類に従って行った。また PGL の診断に際して，術後3カ月以内に再発を見ない症例を対象とした。

今回凍結切片の得られた26例中24例に対して，bcl-2 遺伝子の major break point (mbr) を含む primer 1' GCCTTGAAACATTGATG ならびに免疫グロブリン重鎖遺伝子 J 4 領域の primer 2' ACCTGAGGAGACGGTGAC (Takara, Kyoto, Japan) にそれぞれ特異的な Primers を合成し，GeneAmp DNA amplification reagent kit, DNA thermal Cycler (いずれも Perkin-Elmer Cetus,

Norwalk, CT) を使用して，染色体異常 t (14; 18) の相互転座に関連しているとされている major break point (mbr) と J 4 領域の immunoglobulin heavy chain (JH) を，polymerase chain reaction (PCR) 法を使用して DNA を増幅した^{16)~18)25)}。小スビッチューブ内に前述の kit の dNTP mixture (各々200 μ M, 総量16 μ l)，Taq DNA polymerase (0.5 μ l)，合成 primer1', primer2' (各々5 μ l)，10倍 reaction buffer (10 μ l)，および鋳型 DNA 10 μ l を入れ，蒸留水を加え総量を100 μ l とする。このチューブを DNA thermal Cycler 内にて94℃で加熱 (initial melting) 後，94℃1分間，37℃1分間 (anneal)，72℃2分間 (polymerize) のサイクルを25～30回繰り返したのち4℃下に保存した。

この方法によって増幅された DNA 鎖と，JH と bcl-2 proto oncogene (mbr) の probe を用い，Southern blotting 法にて解析を行った (図2)。

統計的検索については生存曲線を updated Kiel 分類の low grade と high grade に分け，Kaplan-Meier 法にて算定した。

結 果

手術時年齢は，11歳から88歳に分布し平均年齢は56.1 $\pm$ 14.5歳であり，男女比は1.3: 1 とやや男性が

図1 胃悪性リンパ腫の肉眼所見

(a) Elevated type (E型)；前庭部後壁の腫瘤状隆起病変（大矢印）、(b) Ulcerated type (U型)；噴門部前壁～大弯～後壁に低い不整な周堤（大矢印）を伴う辺縁不整な潰瘍性病変部（小矢印）、(c) Infiltrating type (I型)；明らかな隆起や潰瘍を伴わない粘膜粗造な皺襞の肥大を胃体部～前庭部後壁全体に認める（小矢印）。

多かった。76症例中66例（86.8%）に生検が施行され、38例（57.5%）に悪性リンパ腫の術前診断が得られていた。

手術術式は、胃全摘術が48例（63.1%）に、亜全摘術が7例（9.2%）に、幽門側部分切除術が15例（19.7%）、また残胃摘出術が3例（3.9%）に施行されていた。術式の不明な症例は3例（3.9%）であった。PGLは胃のいずれの部位にも認められ、特に特異的な発生部位はなかった。多発症例は9例（11.8%）に認められた（表2）。

肉眼分類では、佐野の分類や胃癌取り扱い規約に準じた分類が使われることが多いがここでは、1）表面から著明に突出し、潰瘍形成の認められない elevated type (E型)、2）境界不明瞭でひだの肥厚や粘膜表面の粗造化が著明な infiltrating type (I型)、3）潰瘍形成を特徴とする ulcerated type (U型)、4）これらが共存する combined type (C型)

と分類した（図1 a, b, c）。U型48例（63.2%）が過半数をしめ、次いでI型13例（17.1%）、E型9例（11.8%）、C型6例（7.9%）であった。

深達度から見ると、粘膜下層に浸潤する症例が最も多く31例（40.8%）に認められ、肉眼型との関係ではU型、ならびにI型で粘膜下ならびに漿膜を越える浸潤が多く見られた（表3）。

76例の Updated Kiel 分類による分類を表4に示す。組織学的に、PGLはいずれも non-Hodgkin lymphoma (NHL) で Hodgkin's disease の症例は認められなかった。B細胞性74例では low grade 33例、high grade 41例で、low grade は lymphocytic (lc) 4例、lymphoplasmacytoid/-cytic (lp) 8例、plasmacytic (pc) 2例、centrocytic (cc) 7例、centroblastic/-cytic (cb/cc) 12例、follicular 5例、diffuse 7例であった。High grade では centroblastic (cb) 30例、immunoblastic (ib) 8例、Bur-

表2 占拠部位

Location	Cases
ECJ*	4
C, CM**	16 (1)
M, MC**	19
A, AM**	19
whole	10 (1)
remnant stomach	3
unknown	5
Total	76 (2)

(): Numbers of T-cell lymphoma

*ECJ: esophago-cardiac junction

**C: cardiac, M: middle, A: antral

表3 肉眼分類と深達度

	m	sm	pm	ss	s~	Total
Elevated type	0	2	3	3	1	9
Infiltrating type	1	6	1	1	4	13
Ulcerated type	2	21	6	3	16	48
Combined type	0	2	2	2	0	6
Total	3	31	12	9	21	76

kitt's 2例, lymphoblastic (lb) 1例であった。T細胞性2例は high grade で pleomorphic, medium and large cell であった。Low grade のT細胞性症例は認められなかった。また、癌と合併した症例が3例認められたが、いずれも cb の症例であった。また、reactive lymphoid hyperplasia (RLH) で経過観察中に cb の悪性リンパ腫が合併した症例が1例認められた。

免疫組織染色の結果(表5)では、B細胞性リンパ腫はL26が64例中61例(95.3%)と高率に陽性であった。その他のB細胞マーカーではCD19, CD20, CD22がそれぞれ93.2%, 82.1%, 88.4%と高い陽性率を示した。またヒトリンパ節胚中心細胞を抗原として作られたLN1は61.8%, pan-B markerで mantle-zone の細胞にも陽性であるLN2は86.1%陽性を示した。極く一部のB細胞、特に濾胞辺縁帯の細胞に反応するとされるCD5がlpの2例(33.3%)に見られた。しかし同じ濾胞辺縁帯の細胞に反応するとされているalkaline phosphatase (Alp)は全例陰性であった。細胞質内免疫グロブリンは、

表4 組織型分類(Updated Kiel 分類による)

Histology	Total
# B-cell Lymphoma	
<i>Low grade (33 cases)</i>	
lymphocytic	4
lymphoplasmacytoid/-cytic	8
plasmacytic	2
centrocytic, diffuse	7
centroblastic/-cytic	
follicular	5
diffuse	7
<i>High grade (41 cases)</i>	
centroblastic	30
immunoblastic	8
Burkitt's type	2
lymphoblastic	1

# T-cell Lymphoma	
<i>High grade (2 cases)</i>	
pleomorphic, medium & large	2
Total	76

軽鎖の陽性率は41.5% (27/61) で、 κ : λ の比は2:1で κ 優位であった。Low grade では11:2と κ 鎖が優位であったが、high grade では差はなかった。重鎖ではIgMとIgGがそれぞれ14.3%, 12.7%とほぼ同程度認められたがIgD, IgA陽性例は認めなかった。組織型別にみるとlp, ib, cc型で検出率が高い傾向があった。

リンパ腫細胞の増殖形式の特徴から既存の分類に反応性のリンパ濾胞間に腫瘍細胞がびまん性に増殖を示す1群を加え、PGLを3つの亜型、すなわち1) Diffuse type, 2) Follicular type, 3) Interfollicular type と分類した(図3)。Diffuse type (B細胞性55例, T細胞性2例)では腫瘍細胞がびまん性に増殖し腫瘍組織内には濾胞構造を認めない。High grade 群に多くcbの1例を除きhigh grade の症例はすべてこの様式を示した。Follicular type (B細胞性5例)は腫瘍細胞が濾胞構造を示し、増殖する型ですべてlow grade, cb/cc typeであった。Interfollicular type (IF) type (B細胞性14例)は反応性のリンパ濾胞を残しながら、濾胞間領域に

Immunoglobulin heavy chain gene

bcl-2 gene

図2 Bcl-2 gene の遺伝子構築と primer

Primer 1'; bcl-2 遺伝子上の major break point(mbr)を含む 17bases の oligomer を PCR の primer として合成, Primer 2'; 免疫グロブリン重鎖遺伝子 J4 領域の 18bases を primer 2' として合成, PCR 法に使用した.

腫瘍細胞がびまん性に進展, 増殖する形式を示すもので, 腫瘍細胞の増殖領域に 3 つ以上の反応性リンパ濾胞がみられるものとした。この IF 型は, 通常リンパ節に認められる B リンパ腫の腫瘍細胞の増殖様式とは, 増殖細胞の細胞形態, 広がりや異にする点が見られるのでとくに詳細に検討した (表 7)。

IF 型の 14 症例は男性 9 例, 女性 5 例で 20 歳から 75 歳に分布し, 平均年齢は 49.2 ± 15.76 歳である。肉眼的所見では U 型 6 例 (42.8%), I 型 4 例 (28.6%), E 型 2 例 (14.3%), C 型 2 例 (14.3%) であり, 発生部位は特に一定の傾向は認められなかった。組織学的には 14 例中 13 例が low grade に属し, lp 5 例,

lc 3 例, cc 3 例, cb/cc, diffuse type 2 例であった。残り 1 例が high grade, cb であった (図 5, 6)。

免疫組織染色では, 全例 B 細胞性で, L26, CD19, CD20, CD22 は各々 100%, 85.7%, 100%, 87.5% と高い陽性率を示していた。免疫グロブリンに対する染色も 14 例中 12 例 (85.7%) で Clg 或は SIg のいずれかが陽性を示していた。LN1 は 3 / 9, 33.3% の陽性率であったのに対し, LN2 は 77.8% と比較的高い陽性率を示した。CD5 は 7 例中 2 例に陽性所見を認め, CD25 は 8 例中 1 例のみ陽性例を認めた。IgD, Alp. はいずれも陽性所見を示した症例は認められなかった。経過観察の可能であった 13 例では 6 カ月か

表 5 免疫組織染色の結果

Histology (Kiel)	Positive Number (Performed Number)												
	L26+	CD19+	CD20+	CD22+	LN1+	LN2+	CD10+	CD5+	ALP+	kappa+lambda+	IgG+	IgM+	IgD+
IgA + Total													
<i>Low grade (33 cases)</i>													
Lymphocytic	3(4)	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(4)	1(3)	0(3)	0(3)
Lymphoplasmacytoid/-cytic	7(7)	7(7)	6(7)	7(7)	2(6)	6(6)	0(6)	2(6)	0(6)	4(7)	1(6)	2(6)	0(6)
Plasmacytic	2(2)	1(2)	1(2)	1(2)	0(0)	2(2)	0(2)	0(2)	0(2)	0(2)	0(2)	2(2)	0(2)
Centrocytic, diffuse	7(7)	3(3)	2(3)	2(3)	1(2)	3(3)	0(3)	0(0)	0(0)	3(7)	1(7)	0(7)	0(7)
Centroblastic/-cytic													
follicular	5(5)	2(2)	1(1)	2(2)	0(1)	1(1)	0(2)	0(1)	0(1)	0(5)	1(5)	0(5)	0(5)
diffuse	6(6)	4(4)	4(4)	4(4)	3(4)	3(4)	0(4)	0(4)	0(4)	2(7)	1(7)	2(7)	0(7)
<i>High grade (41 cases)</i>													
Centroblastic	24(25)	15(17)	7(9)	13(16)	13(16)	11(15)	0(10)	0(10)	0(7)	2(24)	0(24)	2(24)	0(24)
Immunoblastic	6(6)	5(5)	1(1)	6(6)	1(3)	3(3)	0(2)	0(2)	0(2)	5(7)	4(7)	1(7)	0(7)
Burkitt's type	1(2)	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)
Lymphoblastic	0(0)	1(1)	0(0)	1(1)	0(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(8)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)
	61(64)	41(44)	23(28)	38(43)	21(34)	31(36)	1(30)	2(26)	0(31)	18(65)	9(65)	9(63)	0(63)
(%)	(95.3)	(93.2)	(82.1)	(88.4)	(61.8)	(86.1)	(3.3)	(7.7)	(0.0)	(27.7)	(13.8)	(14.3)	(0.0)
													(0.0)

図3 胃悪性リンパ腫の増殖パターンによる分類
(a) D(diffuse)型；びまん性に腫瘍細胞の増殖を認める。
(b) F(follicular) 型；腫瘍細胞が濾胞性に増殖。
(c) IF(interfollicular)型；反応性の濾胞の間の領域に腫瘍細胞が増殖している。

ら79カ月の間再発を見ていないがlcの1例では切除後肺への腫瘍細胞の浸潤が認められた。

いわゆる mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 由来のリンパ腫における lympho-epithelial lesion (LEL) の存在が重視されているが、今回の検索において、IF型は low grade では cc 3例, cb/cc 2例, lp 1例 LEL の所見を認め(6/14, 42.9%), high grade の症例には認めなかった。また、LEL の認められる組織型は全体の半数(4/8, 50.0%)が cc であった(表9)。

24例に PCR 法で増幅された DNA を用いて bcl-2 癌遺伝子の検索を行った。24例中 B 細胞性が23例で、うち22例が diffuse type で、cb13例, lp 4例, pc 2例, cc, cb/cc, Burkitt が各々1例ずつ含まれ、cbの3例(15.7%)に再構築が認められた。なお組織学的に IF型を示したものが4例見られているがいずれも bcl-2 遺伝子の再構築は認められなかった。Follicular type は cb/cc の1例に施行され、陽性所見が得られた(図4, 表8)。

76例中61例が経過観察されており、観察期間が2～79カ月(平均33.5カ月)生存が47例、原病死が4例、他病死(腹部大動脈瘤破裂)1例で、予後良好であった。B細胞性では low grade と high grade の間では有意の差は認められなかったが、自験例の

表6 IF型の組織分類 (updated Kiel 分類による)

Subclass	Proliferation types			
	D	IF	F	Total
# B-cell Lymphoma				
<i>Low grade (33 cases)</i>				
Lymphocytic	1	3		4
Lymphoplasmacytoid/-cytic	3	5		8
Plasmacytic	2	0		2
Centrocytic, diffuse	4	3		7
Centroblastic/-cytic				
follicular	0	0	5	5
diffuse	5	2		7
<i>High grade (41 cases)</i>				
Centroblastic	29	1		30
Immunoblastic	8	0		8
Burkitt's type	2	0		2
Lymphoblastic	1	0		1
# T-cell Lymphoma				
<i>High grade (2 cases)</i>				
Pleomorphic, med & large	2	0		2
Total	57	14	5	76
*D; Diffuse type	*IF; Interfollicular type			
*F; Follicular type				

表 7 IF 型 (Interfollicular type) 症例

#	Case	Age & Sex	Gross Findings	Location	Histology	L26Ig	CD19	CD20	CD22	LN1	LN2	CD10	CD25	CD5	ALP	Outcome	Survival (mon)
6	AM	38.M	I	C-ant	lymphocytic	(+)SIgM,SK	ND	(+)	(+)	ND	ND	ND	(-)	ND	ND	Alive	79
10	IY	54.M	E	post**	lymphocytic	(+)(-)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Alive	68
72	SY	53.F	U	M-maj	lymphocytic	(+)SIgG, K	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Alive	70
24	GM	45.F	U	Unknown	LPtoid/-cytic	(+)(-)	ND	ND	ND	(-)	(+)	ND	ND	ND	ND	Not followed	
55	IS	57.F	C #	CMA-min,post	LPtoid/-cytic	(+)CIg-, K	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Alive	8
56	HK	63.M	I	C-maj	LPtoid/-cytic	(+)CIgG,K	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	Alive	6
61	WH	20.M	U	multiple ulcer	LPtoid/-cytic	(+)CIgM, K	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	Alive	8
75	ST	35.F	I	M-post, maj	LPtoid/-cytic	(+)CIgM,L	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	Alive	7
47	HS	74.M	I	M-post	centrocyclic	(+)CIgG,K	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	Alive	17
34	TS	45.M	C##	M-post, min**	centrocyclic*	(+)SIg-, K	(-)	(+)	(-)	ND	ND	(-)	(-)	(-)	ND	Alive	29
75	SN	59.M	U	C-post	centrocyclic	(+)CIg-,K	ND	ND	ND	(-)	(+)	ND	ND	ND	ND	Alive	7
51	WK	46.M	U	A-circ	cb/cc	(+)CIgM,L	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	ND	Alive	14
76	AN	75.M	El	C-ant	cb/cc	(+)CIg-,K	ND	ND	ND	(+)	(+)	ND	ND	ND	ND	Alive	10
43	YC	25.F	Ux2	A-ant, min**	centroblastic*	(+)CIg-, L	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Alive	20

* : with clear cytoplasm ** : multiple U = Ulcerated type E = Elevated type I = Infiltrating type C = Combined type

: C = E + U ## : C = I + U LPtoid/-cytic; Lymphoplasmacytoid/-cytic cb/cc; centroblastic/centrocyclic

図4 PCR法で増幅したDNAをbcl-2(mbr)とJhのprobeを用いてSouthern blotting法で解析を行った。レーン1がcontrol、レーン2, 4がIF型、のこりがD型(3, 5, 6=cb/cc; 7: 8=cb)。レーン6, 7, 8でバンドの増幅が認められる。

節性悪性リンパ腫84例と比較すると有意にPGLが予後良好であった($P < 0.01$)。IF型の14例もfollowされていない1例を除き全症例生存していた。Diffuseとfollicularの増殖様式と生存率とを比較すると有意にIF型が予後良好な傾向が認められた($P < 0.05$) (図7)。

考 察

PGLはその発生頻度²⁾、臨床病理学的¹⁾⁵⁾⁶⁾ならびに免疫組織学的検索の報告⁴⁾⁷⁾¹⁵⁾が諸家によりなされている。今回の検索においてもほぼ同様の成績が得られているが年齢に於て若干若い年齢層に多く見られたため、平均年齢が低くなっている。

年齢では60歳台が最も多いという報告が多いが、年齢では今回調べた症例では若干年齢が低く、特にIF型が 49.2 ± 15.76 歳と全体の平均年齢よりもさらに低い傾向があった。男女比では男性に多く、この傾向はIF型では1.8:1と約2倍の頻度になる。

生検診断では疑診を含め半数以上がPGLと診断されていたが、残りは他の悪性腫瘍が約2割、良性疾患とRLHが約1割づつであり、PGLの診断の難しさを示しており、胃透視による画像診断所見、内視鏡による肉眼所見との総合的判定が重要であると考えられる²⁴⁾。

病変占居部位に関してはM, Cに発生する頻度が高いとする報告⁵⁾と前庭部に多いとした報告⁶⁾²⁴⁾とがあるが、今回の結果では特に多く発生する部位が認められなかった。Sandlerらは約25%に多発病変を認めたと報告しているが、今回の検索でも10%を越す症例に多発病変を認め、PGLにあってはかなりの頻度で多発する可能性が高いことが窺われた。

肉眼形態は、これまでの報告と同様に、潰瘍形成型が多くを占めたが、発生部位や深達度とは特に関係を見いだしていない。

組織学的診断では、high grade, cbが39.5%と最も多く認められたが、これまでの報告では、同様にcbに多いとするものの他に、low gradeのcb/ccと、high gradeのibが多いとする報告も見られる^{1)4)~7)}。

従来B細胞性リンパ腫はfollicularとdiffuseに腫瘍細胞の増殖形式は2分されているが、今回我々は、反応性濾胞を残存しながらその周囲にびまん性の増殖を示すものを認めた。従来濾胞間にびまん性増殖を示すものはT細胞性リンパ腫の特徴とされ、このような腫瘍細胞の増殖を認めた際はT細胞性を考慮しなければならないとされている。しかし14例に於て濾胞間に腫瘍細胞がびまん性に増殖するB細胞性の症例を認めたので、これをinterfollicular (IF)

図5 IF型, lymphoplasmacytoid/-cytic(lp)

(a)H&E染色ルーペ像, 濾胞間に多数のRussell小体を認める。(b)H&E染色強拡大所見, Russell小体と共に小～やや大型の異型細胞の増殖を認める。腫瘍細胞は形質細胞への分化傾向が認められる。(c)免疫染色所見では, 腫瘍細胞はL26に陽性, (d) Russell小体は免疫グロブリン kappa 鎖陽性であった。重鎖はIgGが陽性, Lambda鎖は陰性であった。

型として独立した形態として取り扱った。IF型の組織学的特徴は、腫瘍細胞の増殖の場が濾胞間領域にあることで、濾胞を構成するリンパ球性細胞 follicle-center-cells (FCC) とは連続性は見られない。この増殖様式は Mohri⁹⁾の示した PLH を伴う胃リンパ腫のびまん性増殖を示す腫瘍組織内に非腫瘍性退行性リンパ濾胞の残存を認めたとした prototype にあたるものと考えられた。そして彼はこれらは主に ip ならびに ib から成るとしたが、今回検索した症例では lp, ib の他に lc, cc, cb/cc も認める多彩な組織像を示した。

Isaacson らは消化管を始め粘膜上皮と関連して存在するリンパ組織由来のリンパ腫について mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma という概念の基に統一し、通常のリンパ節由来のリンパ腫とは細胞学的ならびに臨床病理学

的に異なるとしている。PGL についても Isaacson らは組織学的に、反応性濾胞の増生粘膜上皮間への B 細胞浸潤、ならびに濾胞・粘膜上皮層間に於ける形質細胞浸潤を認めるリンパ上皮複合体 lympho-epithelial lesion (LEL) という特徴ある組織像を認めるとし、このリンパ腫は MALT に特有な組織像を有し、さらにこのリンパ腫は極めて予後良好という臨床的特徴も示すとした⁸⁾⁹⁾。今回の検索でも、増殖様式別では IF 型において 42.9% に LEL が認められ、これは D 型 7.0% のみ、F 型には認められないのに比べ、IF 型では LEL が形成される割合が明らかに高いと考えられる。また組織学的に見て 1) small & less angulated nuclei, clear cytoplasm (hairy cell leukemia like), 2) centrocyclic cell-like (CCL) cells (standard), 3) centroblast-, immunoblast-, like CCL cell, prominent nucleoli,

表9 PGL 症例における lymphoepithelial lesion (LEL)

Histology	Interfollicular	Diffuse
<u>Low grade :</u>		
Lymphoplasmacytoid/-cytic	1	
Centrocytic	3	2
Centroblastic/centrocytic	2	
<u>High grade :</u>		
Centroblastic		2
Total(%)	6/14(42.9)	4/57(7.0)

表8 PCR 法による bcl-2 rearrangement の分析結果

	bcl-2 rearrangement	
	/cases	(%)
Interfollicular type	0/4	(0.0)
lymphoplasmacytoid/-cytic	0/4	(0.0)
Others	4/20	(20.0)
<i>low grade</i>		
B :plasmacytic	0/2	
centrocytic	0/1	
centroblastic/-cytic		
follicular	1/1	(100.0)
diffuse	1/2	(50.0)
<i>high grade</i>		
B :centroblastic	2/13	(15.3)
Burkitt	0/1	(0.0)
T :pleomorphic, medium & large	0/1	(0.0)
	4/24	(16.7)

4) pleomorphic blast like CCL cells の4つの群に分類し、免疫組織学的には LN1+, IgM+ で軽鎖は単クローン性であると述べている。さらに免疫学的に見ても増殖リンパ球は CD20+, CD22+, MB1+, KiB3+ を示すことが多く、また脾臓の濾胞辺縁帯のリンパ球と極めて良く似た反応性を示すとしている¹⁰⁾。今回認められた IF 型の症例も各組織型の出現頻度の差はあるが、この4つの分類に非常に類似した形態を有し、免疫組織所見も LN1+, IgM+ の症例が認められ、Isaacson らのいう MALT 由来リンパ腫の所見に一致した。しかしながら一部症例では

SIgD-, CD25-, CD5+ の症例も認められ、必ずしも一致しなかった¹²⁾。組織学的にみて濾胞周囲での腫瘍細胞の増殖であり、また多くの症例で増殖細胞の形態がいわゆる mantle zone lymphoma (MZL) ないし intermediate lymphoma に類似することからこの形のリンパ腫との異同も問題とされている。MZL は B cell marker+, SIgM+, SIgD+, BA1+, IL-2R (CD25)+, Leu-1(CD5)+, alkaline phosphatase (ALP)+ であることが特徴とされている^{11)~13)}。今回対象とされた14例でも CD5 陽性例を2例に認めており IgD ならびに alkaline phosphatase 反応陽性例は見られなかったが、IF 型に於ける濾胞辺縁帯細胞由来リンパ腫の存在の有無については今後さらに多くの症例についての詳細な免疫組織学的検討が必要であろう。Isaacson らは MALT リンパ腫は濾胞中心細胞 follicle center cell (FCC) 由来と考えていたが¹⁴⁾、Pan らは MALT 由来のリンパ腫が FCC 由来ではないことを推察した¹⁸⁾。濾胞中心細胞由来のリンパ腫についてはその約80%に t(14;18) 転座が認められることが知られており、第18番染色体上にある bcl-2 gene の一部が第14番染色体上にある免疫グロブリン重鎖に接して転座した結果の DNA 配列の再構築との相関が報告されている^{16)~19)}。一方、bcl-2 の再構築は follicular lymphoma 以外でも10-30%陽性であることが報告されており、follicular lymphoma との相関を疑問視するむきも見られる²⁰⁾。今回の検索に於ては IF 型で検索された4例では bcl-2 の再構築は認められず、免疫組織所見ならびに bcl-2 再構築の有無の検索結果からは IF 型を濾胞中心細胞由来とする成績は得られず、この形の腫瘍の多くは濾胞辺縁帯あるいはそれに近縁のリンパ球由来の可能性

図6 IF型, centrocytic(cc), clear cell variant

(a)H&E染色弱拡大所見, 濾胞間に明調な腫瘍細胞の増殖を認める。(b)中型の異型細胞は, 核にくびれのある淡明な胞体を有する。(c)腫瘍細胞の細胞膜にL26陽性(ABC法), (d)UCHL1は陰性である。(e)電顕所見では, 腫瘍細胞の胞体には若干の細胞内小器官を認めるのみである(1600倍)。

図7 生存曲線 (Kaplan-Meier 法による)

(a) Grade 別; nodal 群と各 stomach 群 (low grade, high grade, total) には術後 27 ヶ月以後に有意の差 ($P < 0.01$) を認めるが, stomach 群では grade 間で有意差は認めない, (b) 増殖形式別; diffuse 群と follicular, interfollicular 各群には術後 27 ヶ月以後に有意差 ($P < 0.05$) を認める,

が示唆された。もちろん Isaacson らの述べる MALT リンパ球がリンパ節のリンパ球とは異なった分化形質を持つという可能性も否定はできない。

PGL に於て FCC 細胞由来の濾胞性リンパ腫の存

在について, 現在 Isaacson らは, 腫瘍性濾胞構造を認める例は周囲より腫瘍細胞が濾胞に親和性を持つために浸潤したためだとしている。特にこの様な症例において bcl-2 の再構築は見られず, また t (14;

18) も PGL では認められないことを根拠としている。今回の検討では PGL に於て濾胞構造を認める cb/cc の 1 例とびまん性リンパ腫の cb 2 例と cb/cc 1 例に bcl-2 に再構築を認めており PGL に於ける FCC 由来のリンパ腫の存在が強く示唆された。ただ今回認められた bcl-2 の再構築が PCR を用いて DNA 配列を増幅した後 Southern blotting で検索したものであり、DNA sequence そのものではないが、anti-bcl-2 antibodies (mono-, あるいは polyclonal) を作製し bcl-2 oncogene protein が t (14; 18) に関係しない反応性の濾胞や T-, B-リンパ球から検出され bcl-2 の再構築が必ずしも t (14; 18) に特異的ではないとした報告もあり²⁰⁾、PCR で始めて確認された bcl-2 gene が follicular lymphoma と相関関係にあるのか、加えて MALT 由来のリンパ腫が FCC 由来か否かはさらに今後の検討を要するものと考えられる。

Cogliatti らは 21 例の節性 monocytoid B cell lymphoma を検討した結果、1/3 の症例に MALT lymphoma が合併、うち 4 例が胃病変であったと報告し、monocytoid B cell lymphoma の背景に

MALT lymphoma の存在を示唆した²⁶⁾。

T 細胞性の PGL は消化管においては小腸では比較的多く見られるが、胃においては若干の症例報告以外充分な臨床病理学的検索がなされておらず⁴⁾、いずれも腫瘍細胞のびまん性の浸潤を呈していたと述べられている。今回検討した 76 例中にも 2 例の T 細胞性 PGL が認められたが、いずれもびまん性増殖を示していた。

また、1 例 RLH に cb 型のリンパ腫を合併した例を認めているが、RLH と PGL の関係については免疫グロブリンの単クローン性増殖の有無でリンパ腫か否かを決定するが、単クローン性増殖を見る RLH の報告²³⁾や悪性リンパ腫の前駆病変としての RLH の存在を指摘した報告²¹⁾²²⁾もある。今回の検討で認められた RLH 症例は Brooks らの述べている nodular hyperplasia type であったが、follicular structure を呈する RLH とリンパ腫発生とどう関係があるのかは、多くの症例についてのより詳細な免疫組織学的ならびに bcl-2 をはじめとする分子生物学的手法による検索が必要とされるだろう。

文 献

- 1) Jones RE, Willis S, Innes DJ et al.: Primary gastric lymphoma problems in staging and management. *Am J Surg* 155; 118-123, 1988
- 2) Hyes J, Dunn AE: Has the incidence of primary gastric lymphoma increased?. *Cancer* 63; 2073-2076, 1989
- 3) Nanba K, Aoki J, Sasaki N: A new enzyme immunohistochemical technique using alkaline phosphatase-labeled avidin and new fuchsin. *Pathol Clin Med* 5(3); 333-339, 1987
- 4) Papadimitriou CS, Papacharalampous NX, Kittas C: Primary gastrointestinal malignant lymphoma; A morphologic and immunohistochemical study. *Cancer* 55; 870-877, 1985
- 5) Aozasa K, Tsujimoto M, Inoue A et al.: Primary gastrointestinal lymphoma. *Oncology* 42; 97-103, 1985
- 6) Mohri N: Primary gastric non-Hodgkin's lymphomas in Japan. *Virchows Archiv A* 411; 459-466, 1987
- 7) Ishido T, Mori N, Kikuchi M et al.: Primary gastric malignant lymphoma; A morphological and immunohistochemical study of 38 cases. *Acta Pathol Jpn* 39(4); 229-234, 1989
- 8) Isaacson PG, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52; 1410-1416, 1983
- 9) Isaacson PG, Wright DH: Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer* 15; 2515-2524, 1984
- 10) Myhre MJ, Isaacson PG: Primary B-cell gastric lymphoma; A reassessment of its histogenesis. *J Pathol* 152; 1-11, 1987
- 11) Weisenburger DD, Linder JL, Daley DT et al.: Intermediate lymphocytic lymphoma; An immunohistologic study with comparison to other lymphocytic lymphomas. *Hum Pathol* 18; 781-790, 1987
- 12) Abe M, Ono N, Nozawa Y et al.: A histogenesis of malignant lymphoma, small cleaved cell of the B cell type and intermediate lymphocytic

- lymphoma (mantle-zone lymphoma); An immuno-and enzyme histochemical study. *Virchow Arch A* 413; 205-213, 1988
- 13) Jaffe ES, Bookman MA, Longo DL: Lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation; Mantle zone lymphoma; A distinct subtype of B-cell lymphoma. *Hum pathol* 18(9); 877-880, 1990
 - 14) Isaacson PG, Chan JKC, Tang C et al.: Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus; A thymic lymphoma mimicking myoepithelial sialadenitis. *Am J Surg Pathol* 14(4); 342-351, 1990
 - 15) Spencer J, Diss TC, Isaacson PG: A study of the properties of a low grade mucosal B-cell lymphoma using a monoclonal antibody specific for the tumour immunoglobulin. *J Pathol* 160; 231-238, 1990
 - 16) Cleary ML, Galili N, Sklar J: Detection of a second t (14;18) breakpoint cluster region in human follicular lymphomas. *J Exp Med* 164(4-6); 315-320, 1986
 - 17) Stetler-Stevenson M, Raffeld M, Cohen P et al.: Detection of occult follicular lymphoma by specific DNA amplification. *Blood* 72(5); 1822-1825, 1988
 - 18) Pan L, Diss TC, Cunningham D et al.: The bcl-2 gene in primary B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Am J Pathol* 135(1); 7-11, 1989
 - 19) Ngan BY, Nourse J, Cleary ML: Detection of chromosomal translocation t(14;18) within the minor cluster region of bcl-2 by polymerase chain reaction and direct genomic sequencing of the enzymatically amplified DNA in follicular lymphomas. *Blood* 73(7); 1759-1762, 1989
 - 20) Pezzella F, Tse AGD, Cordell JL et al.: Expression of the bcl-2 oncogene protein is not specific for the 14;18 chromosomal translocation. *Am J Pathol* 137(2); 225-232, 1990
 - 21) Eimoto T, Kikuchi M, Futami K et al.: Pseudolymphoma. *Rec Adv RES Res* 23; 200-213, 1983
 - 22) Murayama H, Kikuchi M, Eimoto T et al.: Early lymphoma coexisting with reactive lymphoid hyperplasia of the stomach. *Acta Pathol Jpn* 34(3); 678-686, 1984
 - 23) Eimoto T, Futami K, Naito H et al.: Gastric pseudolymphoma with monotypic cytoplasmic immunoglobulin. *Cancer* 55(4); 788-793, 1985
 - 24) Futami K: A clinicopathological study of malignant lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia of stomach. *Med Bull Fukuoka Univ* 17(2); 159-172, 1990 (Jpn., Engl. Abstr.)
 - 25) Cunningham D, Rosin RD, Hickish T, Sauven P, Baron JH, Farrell PJ, Isaacson PG: Polymerase chain reaction for detection of dissemination in gastric lymphoma. *Lancet* April 1; 695-697, 1989
 - 26) Cogliatti SB, Lennert K, Hansmann ML, Zwingers TL: Monocytoid B cell lymphoma; clinical and prognostic features of 21 patients. *J Clin Pathol* 43(8); 619-625, 1990