シンポジウム 悪性リンパ腫 診療の進歩

2. 病態解析の立場から (1) ノンホジキンリンパ腫の 細胞免疫学的分類とその病態解析

国立がんセンター病院内科

下山 正徳

SYMPOSIUM ON MALIGNANT LYMPHOMA

—RECENT PROGRESS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT—

2. APPLICATION OF RECENT DIAGNOSTIC ANALYSIS

(1) CELLULAR ORIGIN OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Masanori SHIMOYAMA, MD

Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital

1. リンパ系腫瘍診断の新しい視点

一般に腫瘍の診断は、その発生母細胞の同定と、病因とによつてなされるのが正しい。通常、病因を明らかにすることは困難で、それを明らかに出来る腫瘍はきわめて限られているため、腫瘍の発生母細胞の同定が、臨床病理学的に診断の主体を占める。

リンパ系腫瘍では、その発生母細胞であるリンパ球の発生、分化、成熟の過程、体内分布およびその免疫機能などは、免疫学の進歩によつて解明されるまで明らかでなく、ようやく最近になり、その本態解明に向けて、大きな手がかりが得られるようになり、リンパ系腫瘍の診断や疾患概念が大きく変貌を遂げつつある。リンパ系腫瘍の診断に関する三つの大きなポイントを表1にまとめて示すが、まず第一に、それが悪性腫瘍であつて、反応性の病変でないことは、通例、臨床の病態と経過観察並びに腫瘍の細胞組織の形態学的所見から判断される。第2は腫瘍細胞の由来を正確にきめることである。腫瘍の発生母細胞の同定は古典的な形態学的観察だけでは不可能であり、腫瘍細胞を免疫機能的に検討することにより、細胞系(幹

表1. リンパ系腫瘍診断の新しい視点
—三つの主要なポイント—

1. Recognition of malignancy
Clinical observation and morphology
2. Cellular origin of tumor cell
 - a) Cell lineage {stem, T, B, NK(?)}
 - b) Differentiative stage
 - c) Functional subset {T_H/H, T_S/c, etc}
3. Etiology
 - a) EBV
 1. African Burkitt
 2. B-lymphoma after organ transplantation
 3. B-lymphoma in X-linked lymphoproliferative syndrome
 - b) Retrovirus
 1. ATL, ATL-related disease
 - c) Oncogenes
 1. Burkitt—C-myc {t(8,14); (2; 8); (8; 22)}
C-sis {t(8; 22)}
 2. ALL—C-myb {6q⁻, t(6; 14)}
 3. CLL—C-ras^K(+12)

細胞系, T細胞系, B細胞系, NK細胞系(?))とその分化成熟度およびサブセットレベルを同定し、どの段階の細胞が癌化したかを決めなければならない。第3は病因の究明である。現在の所、Ebstein-Barr virus (EBV), adult T-cell leukemia (ATL) virus (ATLV) またはhuman T-

cell lymphoma virus (HTLV) と呼ばれている retrovirus, および癌遺伝子が注目されている。EBVはすべてB細胞リンパ腫, 特にBurkitt's lymphoma, 臓器移植後のB-リンパ腫, およびX染色体に連鎖して遺伝するリンパ増殖症候群の一つとしてのB-リンパ腫の発生に, 濃厚に関連している証拠が次々と出されている。一方ATLVまたはHTLVはATLおよびその関連疾患の病因として, まず間違いない。最近注目されている癌遺伝子については, Burkitt's lymphomaでは第8染色体上にあるC-myc geneと第22染色体上のC-sis geneが活性化されている証拠があるし, acute lymphoblastic leukemia (ALL) では第6染色体にあるC-myb, chronic lymphocytic leukemia (CLL) では, 第12染色体にあるC-ras^K geneが活性化されているという報告がある。そして, それぞれの染色体には特有な変化(転座など)がみられている。

以上のなかで, 特にnon-Hodgkin's lymphomaの腫瘍細胞の細胞起原について, 下記に述べる。

2. B細胞の分化成熟過程からみたB細胞腫瘍の細胞起原

B細胞およびB細胞腫瘍の腫瘍細胞を分化抗原を認識する各種のモノクローナル抗体によつて分析した結果をまとめて, 表2に示した。すなわち, 表2に各成熟段階のB細胞の表面形質の特徴を示

し, それらと全く同一の表面形質を持つB細胞腫瘍を対比させて示した。骨髓にあるリンパ球幹細胞(L-stem)はIa様抗原(Ia), TdT (terminal deoxyribonucleotidyl transferase) 活性, common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA)によつて特徴づけられ, さらにpan-B細胞抗原が出現し始めてpre-pre-B cellとなり, 胞体内に免疫グロブリンの μ 鎖(C-Ig μ)が陽性のpre-B cellとなる。これらと全く同じ免疫学的性状を示す腫瘍はすべてacute lymphoblastic leukemia (ALL)であり, 骨髓にあるこれら幹細胞が腫瘍化したものと考えられる。次いで表面免疫グロブリンIgM (S-IgM)が陽性となるimmature B-cellになるが, この細胞の腫瘍化はB-ALLまたはBurkitt's lymphomaである。成熟B細胞は抗原刺激とhelper T細胞が刺激されて出すB-cell growth factor (BCGF)の存在下で増殖し, 幼若化現象を起こすが, 形態学的にリンパ装置の濾胞, 特に2次小節の細胞(follicular center cell: FCC)として認識される。この時期のB細胞のS-Igは重鎖がclass switchを起こし, IgMのほかにIgG, IgA, IgDが同時に存在するし, このうちimmunoblastと呼ばれる大型の細胞は好塩基性の胞体を持ち, Ia様抗原, Pan-B細胞抗原は陽性であるが, S-IgDは消失し, S-IgM, G, Aが陽性か, それも陰性のこ

表2. 細胞起原からみたB細胞腫瘍の分類

Differentiative stage	Ia	J5	TdT	Pan-B (p30)	Pan-T (p67)	S-Ig	C-Ig	Tumor
L-stem	+	+	+/-	-	-	-	-	L-stem ALL
Pre-pre-B (Bo)	+	+	+/-	+	-	-	-	Pre-pre-B ALL
Pre-B	+	+/-	+/-	+	-	-	μ	Pre-B ALL
Immature (young)-B (B1)	+	+/-	-	+	-	M	-	B-ALL, Burkitt
Mature B (B2)	Virgin B	+	+/-	-	+	+	M, D	B-CLL
	FCC	+	+/-	-	+	+	-/+ (M)	B-lymphoma (FCC origin)
	?	+	-	-	+	+	-	B-Hairy cell L.
Presecretory-B (Immunoblast) (B2-3)	+	-	-	+/-	-	+/-	+/- (M)	B-IBS
Secretory B (B3)	Lymphoid	+	-	-	+	-	+	Macroglob. Heavy chain D.
	Plasma cell	-	-	-	-	-	+	Myeloma

とが多い。C3-receptorも消失している。リンパ装置の1次小節、または2次小節のmarginal zoneの小リンパ球はS-IgM、またはS-IgM+Dが陽性で、この細胞は抗原刺激にさらされていないいわゆるvirgin B-cellに相当すると思われるが、これが腫瘍化したものがB-CLLに相当する。B-CLLの細胞にはpan-T細胞抗原 (gp 67 K. dalton) が存在し、正常のリンパ節、扁桃の2～3%にこれと全く同様のマーカーを示すB-cellが存在することも確認されている。一方FCC由来の腫瘍は通例のB-lymphomaであり、形態学的にはfollicular lymphomaとして認識されるが、細胞型が中型のものには、pan-T細胞抗原が存在する。またB-immunoblastに相当する腫瘍細胞は、B-immunoblastic sarcoma (B-IBS) と診断されるものである。丁度形質細胞とFCCの中間に位置する。

抗原刺激とBCGFにより増殖したB細胞が形質細胞へ分化するには、さらに抗原で刺激されたhelper T細胞が出すT-cell replacing factor (TRF)が必要である。FCCの段階でIgのクラススイッチが起こるが、それらはTRFの存在下でimmunoblastを経て形質細胞へ移行する。形質細胞へ移行することが決定されたimmunoblastの腫瘍化が、形質細胞腫、骨髄腫、macroglobulinemia、

heavy chain diseaseである。このうちIgM産生のmacroglobulinemiaやheavy chain diseaseは形態学的にlymphoplasmacytoidの特徴を示し、IgGやIgAを産生する形質細胞腫や、骨髄腫、heavy chain diseaseは形質細胞またはimmunoblastの形態を示すことが多い。

3. T細胞の分化成熟過程からみたT細胞腫瘍の細胞起源

各成熟段階のT細胞の表面形質の特徴と、それらと全く同一の表面形質を持つT細胞腫瘍を対比させて、表3に示した。骨髄にあると想定されるpre-T細胞はIa, CALLA, TdT陽性によって特徴づけられ、これが胸腺に入つて、胸腺T細胞に分化する。Pre-T細胞が腫瘍化したと思われる腫瘍は、すべてALLである。胸腺T細胞はCALLA陰性、Ia陰性であるが、pan-T細胞抗原 (gp 67) 陽性で、各種のT細胞分化抗原の出方によつて3段階の細胞が認識される。未熟胸腺T細胞(E-Thy)は10%以下でT3, T4, T6, T8などの分化抗原が全く出現せず、皮質の胸腺T細胞(C-Thy)は80%以上を占め、T4, 6, 8抗原が同時に陽性で、髄質の成熟した胸腺T細胞(M-Thy)はT6抗原が消失すると共に、T3抗原が出現する。これらの細胞に相当する腫瘍はT-ALLかT-lymphoblastic

表3. 細胞起源よりみたT細胞腫瘍の分類

Differentiation stage	CALLA (J5)	Pan-T (p67)	E-R (p55)	OKT-series				Ia	Tumor
				T3	T4	T6	T8		
Pre-T (T0)	+	+	+/-	-	-	-	-	+	Pre-T ALL
	-	+	+/-	-	-	-	-	+	
Thymic-T (T1)									
E-Thy	-	+	+/-	-	-	-	-	-	T-ALL
C-Thy	-	+	+	-	+	+	+	-	T-Lb ly.
M-Thy	-	+	+	+	+/-	-	-/+	-	(T-CLL)
Peripheral T (T2-3)									
Ti/h	-	+	+	+	+	-	-	+/-	ATL, T-CLL Sézary, MF T-lymphoma
Ts/c	-	+	+	+	-	-	+	+/-	IBL-like T-ly. T-lymphoma LG-T-CLL
NK-cell				+	-	-	-	*	LG-CLL

LG: Large granular

*HNK-1 (+)

lymphomaであり、ほとんどが、E-Thyのマーカーを示す。まれにM-Thyのマーカーを示すものにT-CLLがある。成熟T細胞(peripheral T-cell)は、T3, T4抗原陽性のinducer/helper T細胞 (T_{IH})とT3, T8抗原陽性のsuppressor/cytotoxic T細胞 (T_{SC})の二つのサブセットに大別される。両者とも、抗原刺激とinterleukin-1 (IL-1)の存在下で増殖し(幼若化反応)、さらにIL-2の存在下でそれぞれの機能を発揮する活性化T細胞となる。 T_{IH} 細胞の腫瘍化と思われる腫瘍は、成人T細胞白血病(ATL)、T-CLL、T-リンパ腫、Sézary症候群、菌状息肉症(MF)などであり、 T_{SC} 細胞の腫瘍化と思われる腫瘍はimmunoblastic lymphadenopathy (IBL)-like Tリンパ腫、T-リンパ腫、large granular (LG)-T-CLLである。最近注目されているNK細胞の起原は今の所明らかではないが、この細胞と同じマーカーを持つ腫瘍としてLG-CLLが報告されている。

4. Non-Hodgkinリンパ腫の免疫機能的分類とその病態生理学的特徴

今回、表面形質を分析し得た成人のB-リンパ腫90例、成人のT-リンパ腫90例について、検索した。成人のB-リンパ腫のうち、Burkitt's lymphomaまたはundifferentiated lymphomaは平均年齢が21才と若く、FCC由来のlymphomaやB-IBSの患者の平均年齢が約60才であるのと対照的である。男女比は各疾患とも2:1と男に多い。もつとも特徴的なことは、原発臓器がリンパ節外(extranodal)の場合と、リンパ節(nodal)の場合があり、B-リンパ腫の約半数またはそれ以上がextranodal originであることである。特にFCC由来のB-リンパ腫では扁桃を中心としたWaldeyer輪原発のものが多く、予後は比較的良好で、50%生存期間は7年以上である。一方B-IBSでは、胃を中心とする消化管、扁桃などのWaldeyer輪原発が多く、脳、睾丸、乳房、卵巣、甲状腺原発のリン

表4. 成人のB-リンパ腫の病態生理学的特徴

	No. of cases	Mean age	Sex ratio M/F	Primary site extranodal nodal	S-Ig κ/λ	50% survival
Burkitt's lymphoma or undifferentiated lymphoma	3	21.3	3/0	3/0	—	—
FCC*-lymphoma	46	61.7	31/15	20/26	23/11	>7 year
B-hairy cell leukemia	3	59.3	1/2	0/3	—	—
B-large cell lymphoma or B-immunoblastic sarcoma	38	59.3	26/12	25/13	18/6	25 mo

* Follicular center cell

表5. 成人のT-リンパ腫の病態生理学的特徴

Differentiative stage	Disease	No. of cases	Mean age	Sex ratio M/F	Anti-ATLA antibody (positivity)	Patients from ATL-endemic area	3-year survival rate
Thymic	T-lymphoblastic lymphoma	10	31.4	6/4	0/7	2	0
T4(+) mature T-cell	ATL	25	50.7	14/10	16/19	14	20%
	T-lymphoma	24	57.2	19/5	5/18	2	20%
	T-CLL	4	65.6	2/2	0/4	1	0/4
	MF	10	61.8	6/4	1/9	1	100%
	Sézary	1	—	0/1	1/1	0	1/1
T8(+) mature T-cell	IBL-like	8	59.3	7/1	0/6	0	0/8
	T-lymphoma	7	60.6	7/0	0/5	0	0/7
	LG-T-CLL	1	—	1/0	0/1	0	1/1

パ腫はほとんどがB-リンパ腫であり、その多くはB-IBSの型をとる。予後は一般に悪く、50%生存期間は25カ月であつた。S-Igが検索された58例について、Igの軽鎖をみると $\kappa:\lambda$ は2~3:1と κ 鎖のmonoclonalityを示す腫瘍が多い。

一方、成人のT-リンパ腫の病態の特徴を表5、表6に示したが、最も特徴的な点は、① 胸腺T細胞由来の腫瘍と考えられるT-lymphoblastic lymphoma患者の平均年齢は31.4才と若い、他は50~60才である、② T8抗原陽性のsuppressor/cytotoxic T細胞由来の腫瘍は男性優位が著しい(男:女=15:1)、③ ATLA (ATL virus associated antigen) 抗体陽性疾患はすべてT4抗原陽性のinducer/helper T細胞由来の腫瘍に限られ、そのうちATL患者では約84%、peripheral T-cell lymphomaでは約28%およびMFやSézary's syndromeと診断された患者のごとく一部に陽性である、④ ATL患者の約64%は九州地区出身者

表6. 代表的なT-リンパ腫の臨床病態の特徴

	T-lymphoblastic lymphoma	ATL	Mycosis fungoides	IBL-like T-cell lymphoma
No. of cases	10	25	11	14
Hypercalcemia	0 %	24%	0	0
Eosinophilia	0	28	18%	7%
Hypergamma-globulinemia	0	12	0	100
Coombs' test	0	0	0	14
Pneumonitis	0	32	0	36
Herpes zoster	0	16	0	0

である、⑤ hypercalcemiaやeosinophiliaはT4抗原陽性の腫瘍、特にATLに合併率が高い、⑥ hypergammaglobulinemia, Coombs陽性所見はT8抗原陽性の腫瘍、特にIBL-like T-cell lymphomaに合併率が高い。

5. まとめ

リンパ系腫瘍の腫瘍細胞の膜性状、分化抗原を検索することにより、その細胞起原を明らかにす

図1. リンパ系腫瘍の細胞起原による位置づけ

ることが出来る。この細胞起原をもとにして、リンパ系腫瘍を再整理し、それぞれを、癌化したと思われる正常細胞との対比で、図1に示した。この図から分るように、細胞起原が同一でも、臨床診断は単一でないことが多い。これは① 同一疾患であるのに、臨床診断が異なっている、つまり診断が正しくない場合、② 現段階では細胞起原を同一と判定しているが、さらにサブセットに分けられたら、近縁だが異なつたサブセット由来とされる可能性がある場合、③ 細胞起原は同一でも、病因が異なっている場合、などの可能性が考えられる。①の場合の例として、ATLウイルスによつて起こるATLおよびその周辺疾患があり、周辺疾患の診断はATLと診断されていない場合 (T-

lymphoma, MF, Sézary症候群, T-CLLなどの一部) がある。これらが同一である証拠として、細胞起原が同一で、病因が同一 (ATLVで起こっている) であることが証明されつつある。②の場合の例として、ATLと典型的なMFは異なつた疾患であり、ATLはT4抗原陽性T細胞のうちのsuppressor/inducer T細胞由来であり、MFはhelper T細胞由来である可能性がある。③の場合としてBurkittリンパ腫の場合、EBVの関与が濃厚なアフリカのものと、EBVの関与のないnon-African Burkittリンパ腫が考えられる。

今後は、これらの点を中心に、細胞起原と病因を明らかにし、それらをもとにリンパ系腫瘍の分類、疾患概念を整理していくことが必要であらう。