

3 悪性リンパ腫の病理診断 —最近の進歩—

悪性リンパ腫^{※1}の分類は、1865年のホジキン病の命名以来、さまざまな視点からアプローチがなされてきましたが、1994年REAL分類においては、従来の形態学に加え免疫学的検索と遺伝子検索が必須とされ、節性/節外性およびびまん性/結節性の概念は消失しています。その後、世界保健機関(WHO)分類策定の国際プロジェクトが開始され、6年後の2001年に新WHO分類が発表され、2008年にWHO分類が改訂されています^{※2}。この分類の根拠となるものは、リンパ腫に“母細胞”を想定し、免疫グロブリン(Ig)HおよびT細胞受容体(TCR)の再構成の有無から、B細胞性、ナチュラルキラー(NK)T細胞性に二分し、さらにホジキン病をリンパ腫として認識することが基礎となっています。以下、最近特に進歩してきた免疫学的検索および遺伝子検索により確定された分類の代表的なものを素描します。

1. 免疫学的検索, 特徴的な分子群の局在による分類

細胞表面分子を指標に単クローン抗体を用いた免疫学的検索によって分類される代表的な悪性リンパ腫を列挙します。

①CD5(+)-Cyclin D1(+)-マンツル細胞リンパ腫(Mantle cell lymphoma)

②CD10(+)-bcl-6(+)-濾胞性リンパ腫(Follicular lymphoma)

③CD30(+)-ALK(+)-未分化大細胞型リンパ腫(Anaplastic large cell lymphoma; ALCL)(図1)

④CD15(+)-CD30(+)-ホジキンリンパ腫

各種抗体の組み合わせにより、これら悪性リンパ腫の診断に方向付けがなされています。

2. 悪性リンパ腫の分子異常

近年、分子生物学的技術(マイクロアレイ、全ゲノムシークエンス法など)の進歩に伴い、悪性リンパ腫の分子病態に関する解明は飛躍的に進んでいます。その第一は遺伝子の転座で、①t(14;18)(q32;q21)-BCL2/IGHが代表的で、濾胞性リンパ腫の約80%、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)の20~30%で認められます。

②t(8;14)(q24;q32)-MYC/IGHはバーキットリンパ腫のほとんどで認められる特徴的な転座です。

③t(2;5)(p23;q35)-ALK/NPMはALCLに特徴的な転座です。ALK遺伝子の転座は、リンパ腫以外に炎症性筋線維芽細胞腫瘍(inflammatory myofibroblastic tumor)や一部肺腺がんでも認められ、最近分子標的治療の標的分子として注目されています(第4回で紹介)。ALK融合遺伝子はFISH(fluorescence in situ hybridization)法で検出します(図2)。

3. 網羅的遺伝子発現解析 Gene Expression Profiling(GEP)

日本における悪性リンパ腫の3分

の1を占めるDLBCLに関する分子異常の検索では、Gene Expression Profiling(GEP)の研究が進んでいます。2000年、DLBCLに関して、cDNA microarrayを用いた特徴的な遺伝子群の発現の違いによる分子生物学的亜分類(molecular subgroup)が発表されています。

大きく正常胚中心B細胞に類似するGCB(germinal center B-cell)様DLBCL、および活性化B細胞に類似するABC(activated B-cell)様DLBCLに分類し、GCB様DLBCLがABC様DLBCLに比べて、予後良好とのデータが初めて報告されています。その後、より詳細な解析が進み、unclassified群も加え、GCB様DLBCL群とnon-GCB(ABC様+unclassified)様DLBCL群に分けられて治療と予後の評価が行われ、GCB様DLBCLはnon-GCB様DLBCLに比べて有意に予後良好とされています。

さらにHansなどはGEPを用いることなく、CD10、bcl-6、MUM1に対する特異抗体による免疫組織染色で、簡便に両者を分類する方法を発表しています(*Blood* 2004; 103: 215-282)。

これらの報告以来、分子遺伝学的分類が悪性リンパ腫分類の基礎となる時代が到来したかといわれ、予後との関連でさまざまな成績が報告され検討されています。さらに分子標



(株)ジェネティックラボ 病理診断部病理専門医 近藤 信夫



北海道大学名誉教授 (株)ジェネティックラボ会長 吉木 敬

的治療薬のリツキシマブ(抗CD20抗体)が使用される時代に入り、新たな治療効果の再検討がなされていますが、必ずしも予後との相関が見られるわけではないとの成績も出されています。

今後はGEPによる分類がDLBCLだけでなく、他の悪性リンパ腫分類の主流になることが想定されますが、いまだ多くの課題が残されていると思います。

4. 最近の話題

最後に、今後増加する見込みの興味深い悪性リンパ腫を紹介します。それは加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症(age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorder)です。

わが国のOyama, Nakamuraらによって提唱された概念で、当初は反応性のB細胞の増殖からB細胞リンパ腫まで、移植後のリンパ増殖疾患と同様、1つのスペクトラムを形成する疾患と考えられ、senile-EBV+B-cell disorderの名称でした。しかし、senileには“老衰の、終わりに近づいた”という意味合いがあるため、英文名称は

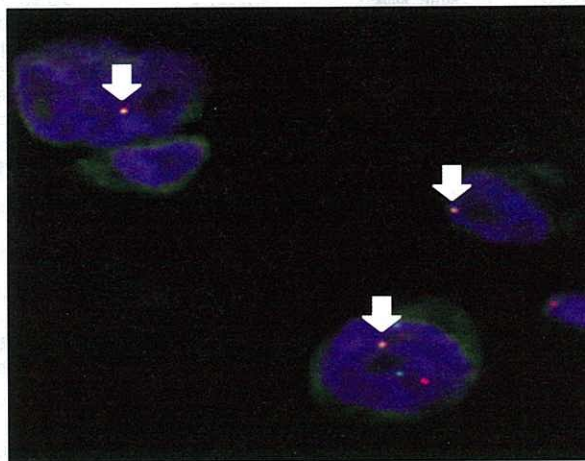
評判が悪く名称の変遷がありました。age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorderの方がよいとされ、さらにDLBCLのsubtypeとしてWHO分類第4版ではEBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderlyと定義され、lymphomaの新項目として独立しています(疾患名に年齢が加わった新たな分類です)。

免疫機能低下や先行リンパ腫のない50歳以上の患者に発生するEBV陽性B細胞群腫瘍で、広範な壊死とホジキンリンパ腫様の大型異型細胞の出現があり、ISH(in situ hybridization)法によってEBER(EBV-encoded small RNA)が陽性になります(図3)。EBER陽性DLBCLはEBV陰性DLBCLより予後不良とされています。最適な治療法が確立されおらず、急速な高齢社会に向けて患者の増加が予想され、今後の注目疾患の1つです。

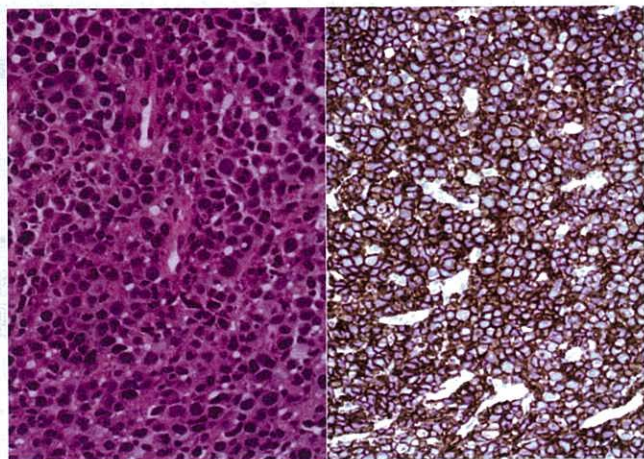
^{※1}わが国ではいまだ“悪性リンパ腫”の診断名が主流ですが、WHOでは“malignant lymphoma”の記載はなく、“lymphoid neoplasm”の名称が使われています。今後は“リンパ腫”の名称が使われる可能性があります。本稿では便宜上“悪性リンパ腫”を使います

^{※2}WHO分類第4版2008年9月WHO classification of Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues

(図2) ALK融合遺伝子のFISH陽性像(矢印)

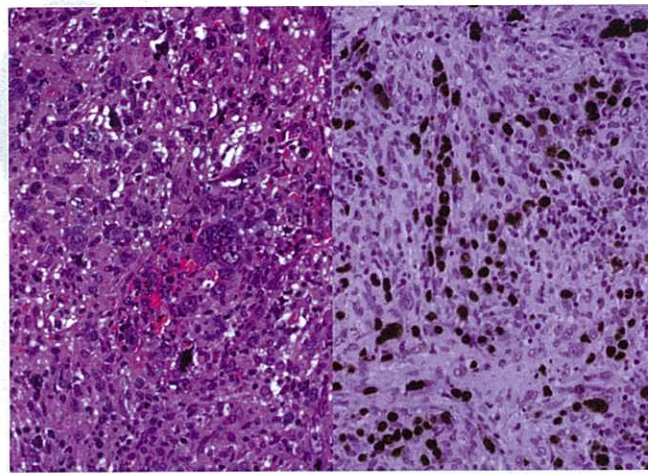


(図1) 未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)のHE染色画像(左)とCD30の免疫染色陽性像(右)



HE CD30(IHC)

(図3) 加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症のHE染色画像(左)とISHによるEBER陽性像(右)



HE EBER(ISH)

(図1~3とも(株)ジェネティックラボ病理解析センター提供)