

## 症 例

## Marginal zone B-cell lymphoma の 1 例

阿部 雄造<sup>1)</sup> 林 淳弘<sup>1)</sup> 安福 和弘<sup>2)</sup>  
大岩 孝司<sup>2)</sup> 黒須 克志<sup>3)</sup> 三方 淳男<sup>3)</sup>

**要旨:** 症例は 60 歳, 女性. 胸部エックス線写真上右下肺野に腫瘤影を指摘され, 経気管支肺生検にて悪性リンパ腫と診断された. 右中葉切除術を施行し, 組織像では, 腫瘍細胞が粘膜上皮へ侵入し, lymphoepithelial lesion の形成を認めた. flow cytometry を用いた腫瘍部細胞の表面マーカーの検索では, B リンパ球系を示す CD 19, CD 20 が増加し, CD 5, CD 10 は共に陰性であった. 表面免疫グロブリンは, IgM および  $\kappa$  型軽鎖が著増しており, 単クローン性が示された. また, 免疫グロブリン H 鎖遺伝子に再構成バンドを認めた. 以上より気管支関連リンパ組織 (BALT; bronchus-associated lymphoid tissue) 由来の BALT リンパ腫, REAL 分類上, marginal zone B-cell lymphoma と診断した.

**キーワード:** 肺原発悪性リンパ腫, BALT リンパ腫, Marginal zone B-cell lymphoma

Primary pulmonary lymphoma, Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma, Marginal zone B-cell lymphoma

## はじめに

肺原発悪性リンパ腫は稀な疾患とされてきたが, 分子生物学的な検討などにより従来反応性とされていた病変の中に, 悪性リンパ腫が含まれるようになってきている. 今回我々は, 免疫組織学的, 分子生物学的にも検討しえた肺原発悪性リンパ腫の 1 例を経験したので報告する.

## 症 例

症例: 60 歳, 女性.

主訴: 胸部異常陰影精査.

喫煙歴: なし.

既往歴: 1886 年より IgA 腎症のために, 当院外来で経過観察.

家族歴: 父が皮膚癌.

現病歴: IgA 腎症のために, 当院外来で経過観察されていたが, 1996 年 5 月, 胸部エックス線写真上, 右下肺野に腫瘤影を指摘され, 6 月気管支鏡検査を施行. 経気管支肺生検にて悪性リンパ腫と診断され, 治療方針決定のために入院となった.

入院時現症: 身長 151 cm, 体重 44 kg, 体温 36.0, 血圧 118/70 mmHg, 脈拍 76 回/分, 整. 表在リンパ節

〒271 0064 千葉県松戸市上本郷 4005 番地

<sup>1)</sup> 国保松戸市立病院内科

<sup>2)</sup> 松戸市立福祉医療センター東松戸病院呼吸器外科

<sup>3)</sup> 千葉大学医学部第一病理学教室

(受付日平成 9 年 9 月 4 日)

は触知せず. その他理学的所見に特記すべきことなし.

入院時検査所見 (Table 1): 末梢血液検査では異常所見なく, 生化学検査でも特に異常所見を認めなかった. リウマチ因子以外の各種自己抗体は陰性で, 腫瘍マーカーでは SCC が軽度上昇していた. 各種免疫グロブリンは正常範囲内で, M 蛋白は陰性であった. 骨髄生検では悪性リンパ腫細胞の浸潤を認めなかった.

胸部エックス線写真 (Fig. 1): 心右縁に接して 65 × 35 mm 大の腫瘤影を認めた.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	4,100 /mm <sup>3</sup>	GOT	21 IU/l
Seg	61.7 %	GPT	14 IU/l
Eo	0.5 %	LDH	263 IU/l
Ba	0.2 %	T.P.	6.0 g/dl
Mo	7.6 %	Alb	3.5 g/dl
Ly	30.0 %	BUN	13.1 mg/dl
RBC	368 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CRE	0.81 mg/dl
Hb	11.7 g/dl	Na	146 mEq/l
Ht	34.6 %	K	3.8 mEq/l
PLT	11.0 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Cl	112 mEq/l
Serological test		Immunology	
CRP	< 0.3 mg/dl	IgG	1,320 mg/dl
RAHA	× 80	IgA	60 mg/dl
ANA	( - )	IgM	174 mg/dl
HTLV-I	( - )	M-protein	( - )
Tumor marker		Sputum cytology	
CEA	1.1 ng/ml	class I	
SCC	2.3 ng/ml		
NSE	7.1 ng/ml		



Fig. 1 Chest X-ray film on admission.

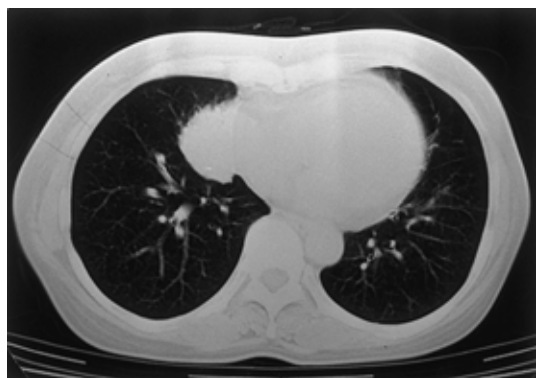


Fig. 2 Chest CT scan shows a mass lesion in the right middle lobe.

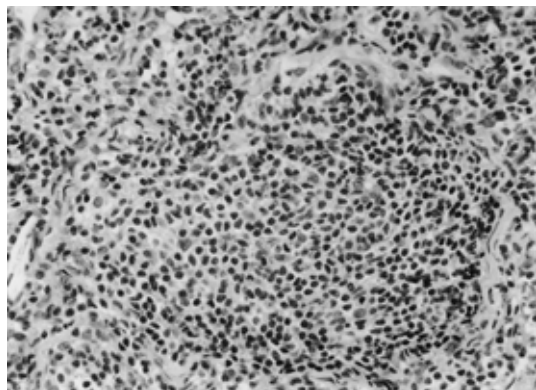


Fig. 3 Transbronchial lung biopsy specimen shows diffuse proliferation of small to medium-sized lymphoid cells. (H.E. stain.  $\times 400$ )

胸部 CT 写真 (Fig. 2) : 右 S5 に辺縁が比較的明瞭な 42  $\times$  30 mm 大の腫瘤影を認めた。肺門および縦隔リンパ節の腫大は認めなかった。

気管支鏡下肺生検病理組織所見 (Fig. 3) : 肺胞壁,

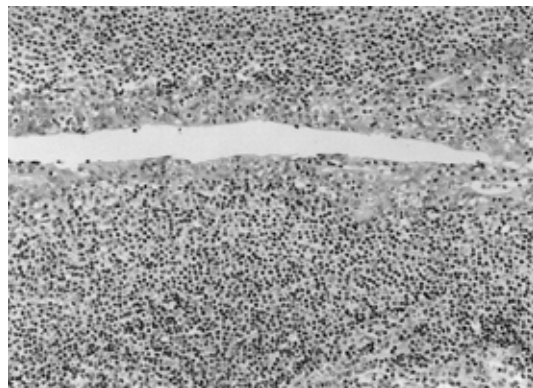


Fig. 4 Histopathological findings of the resected specimen. there is invasion of the bronchiolar epithelium by centrocyte-like cells forming a characteristic lymphoepithelial lesion. (H.E. stain.  $\times 200$ )

肺胞内に小型から中型で、多少胞体があり、円形からやや細長くびれを持った核を有するリンパ系細胞のびまん性増殖を認めた。免疫組織学的検査では、CD 20 (L26) 染色陽性、CD 45 RA (MB-1) 染色陽性、CD 45 RO (UCHL-1) 染色陰性、CD 43 (MT-1) 染色陰性であり、B 細胞由来であった。

頭部及び腹部 CT、腹部超音波検査、上部消化管内視鏡、注腸造影、Ga シンチグラフィ、骨シンチグラフィで遠隔転移巣の検索を行ったが、肺以外の病巣を認めなかった。以上の検査所見より B 細胞性肺原発悪性リンパ腫と診断し、病変が肺に限局していたため、手術の適応と判断した。

1996 年 8 月胸腔鏡下右中葉切除術、肺門、縦隔リンパ節サンプリングを施行した。腫瘍は S<sup>5</sup> 縦隔側に存在し、大きさは 60  $\times$  30  $\times$  35 mm だった。切除標本の H-E 染色組織像では (Fig. 4)、肺の正常構造はほとんど消失し、小型から中型の、円形ないし切れ込みのあるクロマチンの濃いリンパ球の増殖をびまん性に認めた。末梢気道と思われる上皮性細胞集団中に、リンパ系腫瘍が浸潤し、lymphoepithelial lesion を形成し、気管支粘膜にも同様な lymphoepithelial lesion の形成を認めた。サンプリングしたリンパ節には、リンパ系腫瘍の浸潤を認めなかった。

さらに切除標本に対して flow cytometry を用いて、腫瘍部細胞の表面マーカーを検索した。two-color 分析では、B リンパ球系を示す CD 19、CD 20 が著明に増加し、なおかつ CD 5、CD 10 は陰性だった。また表面免疫グロブリンは、IgM および  $\kappa$  型軽鎖が著増しており、IgM  $\cdot$   $\kappa$  型軽鎖の単クローン性が示された (Table 2)。

その後、切除腫瘍の凍結標本から抽出した DNA に対して、Southern blot 法による遺伝子再構成を検索した。

Table 2 Flow cytometric analysis of the resected tumor

Two-color analysis	
CD20 -	CD20 +
CD5 + 1.8 %	CD5 + 14.5 %
CD20 -	CD20 +
CD5 - 0.7 %	CD5 - 83.0 %
CD19 -	CD19 +
CD10 + 0.1 %	CD10 + 0.6 %
CD19 -	CD19 +
CD10 - 3.8 %	CD10 - 95.5 %
Surface immunoglobulin	
IgG	8 %
IgA	17 %
IgM	96 %
IgD	6 %
	95 %
	2 %

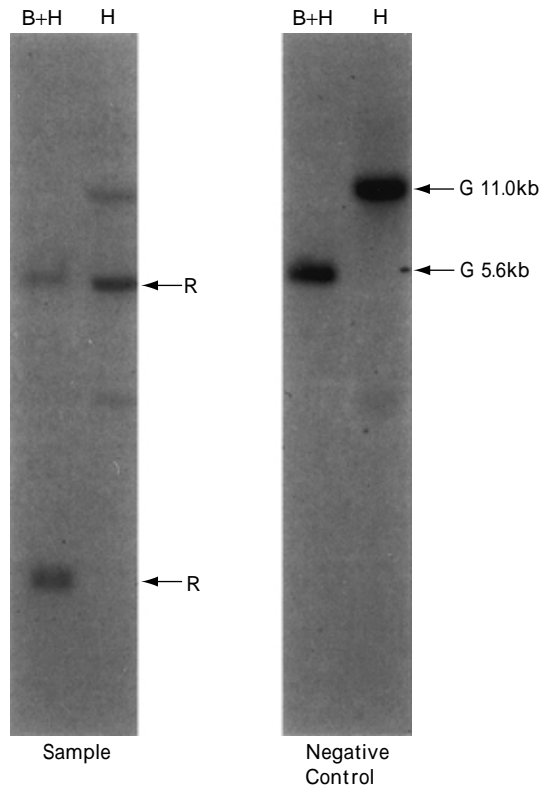


Fig. 5 Southern blot analysis of DNA derived from resected tumor. The JH probe, which hybridizes to the joining region of the immunoglobulin heavy chain gene, detected a 5.6-kb BamHI/Hind III germline fragment, a 11.0-kb Hind III germline fragment and a rearranged fragment, "R". B: Bam HI (restriction enzyme) H: Hind III (restriction enzyme)

JH probe で、R で示すような免疫グロブリン H 鎖遺伝子の明らかな再構成バンドを認めたが (Fig. 5), T cell receptor 遺伝子の再構成バンドは認めなかった. この結果より B 細胞の単クローン性増殖が確認され、前述の表面マーカーの結果と一致していた.

以上の組織所見、表面マーカー、遺伝子解析の結果から、IgM・κ 型軽鎖の単クローン性を示す気管支関連リンパ組織 (BALT; bronchus-associated lymphoid tissue) 由来の BALT リンパ腫と診断した. また、最近提唱された REAL 分類における marginal zone B-cell lymphoma に合致していた.

## 考 察

リンパ節以外の臓器より発生した悪性リンパ腫は一般に節外性リンパ腫と呼ばれているが、肺原発悪性リンパ腫は、わが国では節外性リンパ腫の 0.7% 程度とされ<sup>1)</sup>、そのほとんどが低悪性度 B 細胞リンパ腫である.

肺原発悪性リンパ腫は、細胞異型の少ない小細胞型が最も多く経過が長く穏やかであるために、かつて良性の経過をとると考えられ、反応性リンパ球増殖性病変すなわち Saltzstein<sup>2)</sup>らが提唱した偽リンパ腫 (pseudolymphoma) という言葉が使われたが、その後 McNamara<sup>3)</sup>ら、Greenberg<sup>4)</sup>らが報告したように経過中に悪性転化する可能性がある prelymphomatous status とする考え方、さらには Isaacson<sup>5)</sup>らにより肺におけるリンパ増殖性病変を明確に悪性リンパ腫としてとらえる MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫へと疾患の概念に変遷がみられた.

肺では気管支関連リンパ組織 (BALT; bronchus-associated lymphoid tissue) より発生することより BALT リンパ腫とも呼称されている<sup>6,7)</sup>.

Li と Lennert は 62 例の肺原発悪性リンパ腫を検索し、肺の低悪性度 B 細胞リンパ腫の大部分の例が BALT リンパ腫であることを報告した<sup>8)</sup>. つまり 58 例が B 細胞性でこのうち 43 例は BALT リンパ腫で、5 例は BALT リンパ腫が共存する高悪性度 B 細胞リンパ腫であった.

これまで悪性リンパ腫の分類は腫瘍細胞の形態及び増殖様式に重点が置かれてきたが、機能的意味合いの強いリンパ球を形態学的に把握することは容易ではなく、Working Formulation, Lymphoma Study Group (LSG) などの分類でも、いくつかの問題点が指摘されている.

最近になり、細胞生物学・免疫学の進歩、あるいは分子生物学的手法の開発に伴い、細胞の表面抗原の検索や、免疫グロブリンおよび T 細胞受容体の遺伝子レベルでの解析が日常的な診断手法として利用されるようになり、リンパ腫の分類は、従来の形態学を中心とした分類

から、リンパ球の機能的な側面も含めた分類へとシフトしてきている。このような中で、1994年悪性リンパ腫を含むリンパ系腫瘍を総括する分類法として、Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms, いわゆる REAL 分類が提唱された<sup>9)</sup>。REAL 分類は分類のための手段として免疫表現型、遺伝子解析も取り入れ、腫瘍の組織発生や細胞起源が十分考慮されたものとなっている。

REAL 分類では BALT リンパ腫は、二次濾胞の mantle zone のさらに周辺を取り巻く marginal zone の B 細胞由来と考えられており、marginal zone B-cell lymphoma の extranodal type に分類している。REAL 分類で重要視されている腫瘍細胞の表面マーカーは通常 SIgM<sup>+</sup>, SIgD<sup>-</sup>, CD5<sup>-</sup>, CD10<sup>-</sup>, CD23<sup>-</sup> の免疫表現型を示す。細胞形態は多様であり、marginal zone (centrocyte-like) cell の形態をとるもの、monocytoid B-cell の形をとるもの、形質細胞の形をとるもの、稀には大型細胞よりなる場合などもある。典型的なものでは、腫瘍細胞が上皮内に浸潤している像、いわゆる lymphoepithelial lesion や腫瘍細胞が濾胞内への集簇性を有する像、follicular colonization がみられる<sup>10)</sup>。

marginal zone B-cell lymphoma の発生母地とされる BALT は Bienenstock<sup>11)</sup>らが 1973 年にラットやマウスなどの動物ではじめてその存在を報告したが、健常成人ではほとんど認められないとされる<sup>12)13)</sup>。しかし、びまん性汎細気管支炎などの慢性気道感染症や慢性リウマチなどの気道病変などで認められることが報告されている。さらに marginal zone B-cell lymphoma はシェーグレン症候群や、橋本病などの自己免疫疾患を高率に合併していることが多い。このことは、自己免疫や慢性炎症によって、節外臓器に二次的に粘膜関連リンパ組織が形成され、リンパ腫の発生に関与していることを示唆している<sup>9)</sup>。

本症例は、組織学的に腫瘍細胞は centrocyte-like cell よりなり、lymphoepithelial lesion が認められ、表面マーカーでは、汎 B 細胞抗原である CD19, CD20 が陽性で、CD5, CD10 は陰性であり、また表面免疫グロブリンでは、IgM 陽性、IgD 陰性であることより marginal zone B-cell lymphoma と診断した。さらに Southern blot 法により、JH probe で免疫グロブリン H 鎖遺伝子の再構成バンドを認め、この方法からも本症例が B 細胞由来の悪性リンパ腫であることが確認された。Southern blot 法による monoclonality の証明には腫瘍細胞が 1~10% 存在すれば可能であるとされ<sup>14)</sup>、きわめて鋭敏な方法である。本症例の場合は、組織像と flow cytometry による単クローン性の証明で悪性リンパ腫としての診断には十分であったが、免疫グロブリン H 鎖遺伝子の再

構成バンドが認められた点で、確実な診断が得られたといえる。また本症例の病因に関して、肺には慢性気管支炎等の慢性炎症は臨床には存在しないが、リウマチ因子が陽性であり何らかの膠原病の先行病変の可能性もあり、今後も外来にて経過観察を行う予定である。

marginal zone B-cell lymphoma は indolent な経過を示し、年余にわたって発生局所に限局する傾向が強いが、ごく稀に large cell lymphoma に分化し、播種がおこる。局所にとどまる腫瘍は局所治療が奏功するとされており<sup>15)</sup>、本例も手術が選択された。

REAL 分類は公表されてからまだ日が浅く、分類のための各種検査がやや専門的である点と臨床的予後に直接結びつけられない点からいまだ積極的に利用されていないが、表現型解析による組織発生や細胞起源のこれまでの研究の集大成であり、本例のような症例の蓄積により REAL 分類との対比がなされ、悪性リンパ腫への理解が深まることが期待される。

## 文 献

- 1) 須知泰山, 本告 匡, 長谷川かおり: 節外性リンパ腫の病理学的特徴。病理と臨床 1986; 4: 475-479.
- 2) Salzman SL: Extranodal malignant lymphomas and pseudolymphomas. Pathol Ann 1969; 4: 159-184.
- 3) McNamara JJ, Kingsley WB, Paulson DL, et al: Primary lymphosarcoma of lung. Ann Surg 1969; 169: 133-140.
- 4) Greenberg SD, Heisler JH, Gyorkey F, et al: Pulmonary lymphoma versus pseudolymphoma: A perplexing problem. South Med J 1972; 65: 775-784.
- 5) Isaacson P, Wright DH: Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. Cancer 1984; 53: 2515-2524.
- 6) Herbert A, Wright DH, Isaacson P: Primary malignant lymphoma of lung: Histopathologic and immunologic evaluation of nine cases. Human Pathology 1984; 15: 415-422.
- 7) Addis B, Hyjek E, Isaacson P: Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. Histopathology 1988; 13: 1-17.
- 8) Li G, Hansmann ML, Lennert K, Zwingers T: Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. Histopathology 1990; 16: 519-531.
- 9) Harris NL, Jaffe ES, Stein HA, et al: Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood 1994; 84: 1361-1392.

- 10) 森 茂郎, 森 尚義 : REAL 分類の今日的意義 . 日本網内系学会誌 1996 ; 36 : 9 - 33.
- 11) Bienenstock J, Johnston N, Perey DYE : Bronchial lymphoid tissue : I. Morphologic characteristics. Lab. Invest 1973 ; 28 : 686 - 692.
- 12) Pabst P : Is BALT a major component of the human lung immune system? Immunol. Today 1992 ; 13 ( 4 ) : 119 - 122.
- 13) Pabst P, Gehrke I : Is the Bronchus-associated lymphoid tissue ( BALT ) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans? Am J Respir Cell Mol Biol 1990 ; 3 : 131 - 135.
- 14) Arnold A, Cossman J, Bakhshi A, et al : Immunoglobulin-gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. N Eng J Med 1983 ; 309 : 1593 - 1599.
- 15) Fiche M, Caprom F, Berger F, et al : Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. Histopathology 1995 ; 26 : 529 - 537.

### Abstract

### A Case of Marginal Zone B-Cell Lymphoma

Yuzo Abe<sup>1)</sup>, Atsuhiko Hayashi<sup>1)</sup>, Kazuhiro Yasufuku<sup>2)</sup>, Takashi Oiwa<sup>2)</sup>,  
Katsushi Kurosu<sup>3)</sup> and Atsuo Mikata<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Matsudo Municipal Hospital, 4005 Kamihongou, Matsudo City, Chiba, 271-0064, Japan

<sup>2)</sup>Department of Chest Surgery, Matsudo Welfare and Medical Center, Higashi Matsudo Municipal Hospital

<sup>3)</sup>First Department of Pathology, School of Medicine, Chiba University

A 60-year-old woman had an abnormal shadow in the right lower lung field on chest roentgenogram. Trans-bronchial lung biopsy revealed findings consistent with malignant lymphoma, and a right middle lobectomy was performed. Pathological findings showed that tumor cells had infiltrated the epithelium, forming so-called lymphoepithelial lesions. Flow cytometric analysis of the resected specimen revealed that B-cell associated antigens (CD 19, 20) were expressed, and that the tumor cells were CD 5<sup>-</sup>, CD 10<sup>-</sup>. A marked increase in the number of lymphocytes with an IgM kappa component suggested monoclonal origin for the tumor cells in the resected specimen. Southern blot analysis showed clonal rearrangement of the heavy chain of the immunoglobulin gene.

A diagnosis of malignant lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue was made. This tumor was defined according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms as a marginal zone B-cell lymphoma.