

胃 MALTリンパ腫：基礎

吉野 正, 赤木 忠厚

はじめに

悪性リンパ腫の分類はほぼ10年単位で改変されてきており、もっとも新しい新 WHO 分類には粘膜関連リンパ組織リンパ腫 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, 以下 MALTリンパ腫と略す) が取り入れられた¹⁾。「粘膜関連リンパ組織」とは、胃を始めとする消化管, 呼吸器, 泌尿生殖器, 眼付属器, 甲状腺, 唾液腺, 乳腺などであり, 粘膜には被われていなくとも同様の病変が発生する。これらの臓器の多くは IgA を産生する形質細胞が頻繁にみられ, 粘膜性免疫をするという共通した性格をもっている。MALTリンパ腫のもう一つの共通の特徴は慢性炎症を基盤にして発生するという点である。胃, 甲状腺, 唾液腺ではそれぞれ慢性胃炎, 慢性甲状腺炎(橋本氏病), 慢性唾液腺炎などを前駆病変としている。それ以外の臓器でもしばしば非腫瘍性の慢性炎症像を合併していることを経験する。

MALTリンパ腫の頻度は比較的高く, 我々の教室では非ホジキンリンパ腫のなかの15%あまりを占めており, びまん性大細胞性リンパ腫に次いでいる。MALTリンパ腫の中でも胃に発生するものが最も多く, 全体の約半数を占めている。胃 MALTリンパ腫の発生母地は *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 感染による慢性炎症であることが知られているが, 疫学的に関連性を有するだけでなく, *H. pylori* を除菌することにより大部分の症例が消滅・寛解する, という事実が最近明らかになった。本稿では胃 MALT

リンパ腫の臨床病理学的特徴を概説する。

胃 MALTリンパ腫の組織学的特徴

胃 MALTリンパ腫の診断基準を表1にまとめた²⁾。組織学的特徴は以下の4点である。(1)リンパ腫細胞は centrocyte-like cells (CCL cells) の形態をしめすことが多い。(2)リンパ腫細胞が上皮腺管とともに lymphoepithelial lesion (LEL) を形成する。(3)しばしば形質細胞への分化がみられる。(4)マントル帯の外側にリンパ腫細胞の増殖がみられるのが基本形であるが, 胚中心内にリンパ腫細胞の浸潤し follicular colonization を形成することがある。このような組織所見は偶然の産物ではなく, マージナル・ゾーンB細胞 (MZB) の持つ性格を考慮すると理解しやすい。図1にB細胞の分化成熟過程を模式的にまとめた³⁾。B細胞は主として骨髄で抗原非依存性に分化したのち, 成熟リンパ球は各末梢リンパ装置に分布する。末梢血中の naive B細胞は抗原刺激を受けた後, 末梢リンパ組織では大部分のB細胞は胚中心内でさかんに分裂し, その過程で somatic hypermutation と免疫グロブリン重鎖の class switch が起こり, 抗原に対してより効率的な免疫グロブリンを産生しうるB細胞のみが生き残る。このように選択されたB細胞は胚中心を出て形質細胞に最終分化するか, 記憶B細胞として永く生存する。

MZB細胞はまさにこのような記憶B細胞の分化段階にある細胞である。MZB細胞は胚中心での選択を受けた細胞段階であり胚中心細胞と近い関係にあることはすでに述べたが, これはまた形質細胞ときわめて近接した分化段階でもある。このことは MALTリンパ腫細胞が胚中心細胞への形態的近似性をしめすこと, 胚中心内への浸潤性 (follicular coloniza-

表1 胃 MALTリンパ腫の診断 (文献2を一部改変)

組織学的特徴

- (1) リンパ腫細胞は中型核を有し、胚中心細胞に近似した centrocyte-like cells (CCL cells) の形態をとることが多く、一部は淡明な胞体を有す monocytoid B cell の形態を示す。
- (2) リンパ腫細胞が上皮腺管内に浸潤し、いわゆる lymphoepithelial lesion (LEL) を形成する。
- (3) 形質細胞への分化がみられときにはしばしば Dutcher body が認められる。
- (4) 胚中心を残しつつマントル帯の外側にリンパ腫細胞の増殖がみられるのが基本であるが、胚中心内にリンパ腫細胞の浸潤し follicular colonization を形成する。

免疫組織学的特徴

- (1) 形質細胞への分化がみられる場合、免疫グロブリンの検索をすると軽鎖が monotype である。重鎖としては IgM を発現していることが最も多く、IgA は稀である。
- (2) リンパ腫細胞は凍結切片での検索を加えると表面免疫グロブリンで軽鎖の monotype が証明される。その他のマーカーでは CD3-, CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23- といった形質をしめす。
- (3) LEL をよりよく認識するためには cytokeratin や EMA といった上皮系マーカーを組み合わせることが有用である。

免疫遺伝学的、染色体検査

- (1) サザン法による免疫グロブリン重鎖の再構成が見られた場合は腫瘍性とみなしてよい。PCR 法による重鎖 CDR3 領域のクロナリティの検索はパラフィン材料ででき、鋭敏な方法であるが、陽性率は60-80%くらいである。
- (2) 染色体検索では第3番染色体の trisomy や第11番と第18番染色体の translocation が出現しやすい。

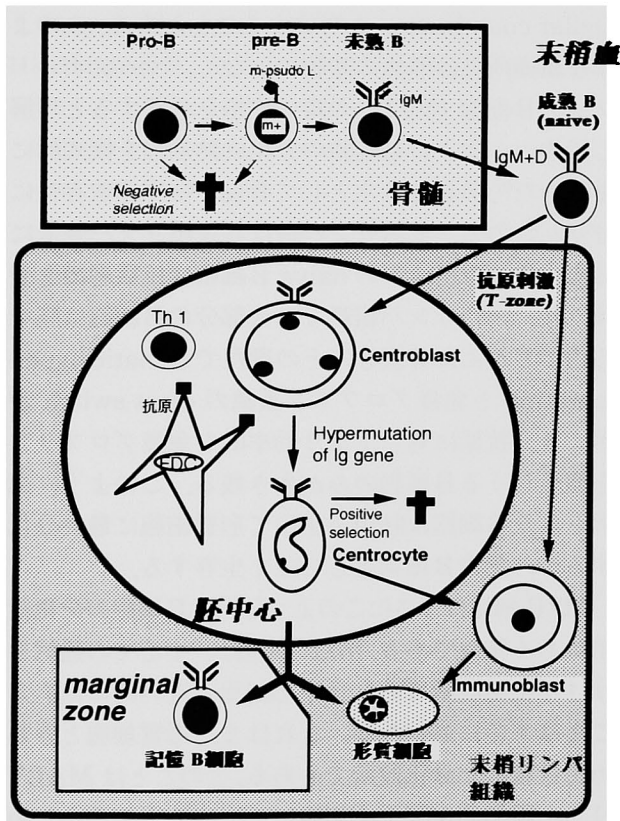


図1 B細胞の分化過程 (文献3を一部改変)

tion),そして形質細胞への分化をきたしやすいことをかなりよく説明しうる所見である。また、MZB細胞と同様の記憶B細胞が monocytoid B細胞の形態を示し易いことから、ときに monocytoid B細胞形態を示すのである。胃 MALTリンパ腫では診断上最も重要な位置づけにある LEL の形成過程は充分解明されていない。もしかすると、記憶B細胞が粘膜上皮間にも存在することを反映しているのかもしれないが、同じ MALTリンパ腫であっても腸原発などでは LEL の形成は不完全で、胃 MALTリンパ腫にみられるような典型的なものはむしろ稀である。従って、臓器毎にその重要性が異なっている。

鑑別診断

(a) 非腫瘍性反応性リンパ組織増生

MALTリンパ腫は慢性胃炎を背景にして発生することは最初に述べたが、病変としては腫瘍化に向けて連続性に進展している。Wotherspoonらはこの点に注目して grade 0 から5までの6段階に分けることを提唱しており、広く使われるようになってきている(表2)^{2,4)}。Grade 0-2は無病変から慢性胃炎

までをしめしており、Grade 3, 4が灰色病変、Grade 5は典型的 MALT リンパ腫である。このようにして分けることの意義について、PCR 法を使って検索したところ、Grade 0-2には clonality を証明された検体はなく、Grade 3で非常に低率で、約80%の陽性率をしめす Grade 4, 5はとの間には明かな差があった。従って組織学的な Grading は実用に充分耐えうる評価基準である⁹⁾。

なお、胃の病変には最近まで RLH (reactive lymphoid hyperplasia) という診断名が使われていたが、現在の目でみると、その大半は MALT リンパ腫であり、reactive すなわち反応性とするには問題がある。したがって、胃では RLH の診断名を使うべきではない。

(b) 他の低悪性度リンパ腫

組織像でしめしたように、MALTリンパ腫は多彩で LEL の形成、形質細胞への分化などがあれば鑑別は比較的容易である。しかし、そのような証拠が得られず、中型の濾胞中心細胞がびまん性あるいは結節性に増殖している場合は濾胞性リンパ腫やマントル細胞リンパ腫と鑑別する必要がある。そのような場合には免疫組織学的検索が非常に有用である。近年 Microwave oven を用いる抗原の賦活化をすることにより、検索できるリンパ球抗原が飛躍的に増加している。鑑別を要する疾患についてはそれぞれに特異的なマーカー検索をする必要がある⁶⁾。

(c) 癌

低悪性度リンパ腫と癌とが鑑別になる、というのは意外な感じがするかもしれないが、リンパ腫細胞の浸潤により signet ring 細胞が著明になる場合がある。このような症例では signet ring cell carcinoma との鑑別を要する²⁾。また、EB ウイルスの感染による lymphoepithelioma でも MALTリンパ腫との鑑別が大変難しいことがある。胃 MALTリンパ腫では多発性の不正形潰瘍やポリープなどを示すことが多く、内視鏡的に得られる情報は大変重要である。両者の鑑別を要するときには臨床-病理医間の情報伝達に齟齬がないようにしなければならない。

除菌療による治療

胃 MALTリンパ腫における最大の特徴は、*H. pylori* を除菌することにより大部分の症例で病変が消退することである。過去の文献報告に見られる症例数を単純に合計してみると約7割の症例で除菌後の完全寛解が得られている^{4,6-15)}。その機序についての知見は別項(河原ら)により述べられるが、要するに腫瘍性でありながら、少なくとも一部は他の因子、たとえばサイトカインなどに依存していると推測される。MALTリンパ腫細胞の産生する抗体は自己抗原であり、*H. pylori* 自体が直接リンパ腫細胞に作用するというよりは*H. pylori* を認識し反応するT細胞が間接的に重要な役割をしているという可能性

表2 MALTリンパ腫の診断における組織学的診断基準

Grade	記 載	組 織 学 的 特 徴
0	正常	粘膜固有層内に散在する形質細胞。リンパ濾胞を認めない。
1	慢性活動性胃炎	粘膜固有層内のリンパ球小集簇。リンパ濾胞は認めず、LEL もみない。
2	リンパ濾胞を伴った慢性活動性胃炎	マントル帯と形質細胞に囲まれた明らかなリンパ濾胞の形成。LEL はみとめない。
3	おそらく反応性と考えられる粘膜固有層のリンパ球浸潤	リンパ濾胞の形成と小型リンパ球の固有層内のびまん性浸潤。ときに上皮内にも少数の浸潤を認める。
4	リンパ腫が疑われる粘膜固有層のリンパ球浸潤	リンパ濾胞は centrocyte-like (CCL) 細胞に囲まれており、後者の固有層内のびまん性浸潤と上皮細胞間への集簇性浸潤を認める。
5	低悪性度 MALTリンパ腫	粘膜固有層内への CCL 細胞の著しい浸潤がみられ、lymphoepithelial lesion の形成も明らかである。

がある。このような可逆性の性格を有することは通常のリンパ腫には見られない特徴である。しかしながら、リンパ腫と診断される症例では単クローン性の増殖が証明され、且つリンパ節などへ浸潤・転移する症例もみられることから、現時点ではこれらを一括して胃 MALTリンパ腫として診断している。また、MALTリンパ腫ではt(11;18)が注目されているが、染色体異常を示すものでは除菌による寛解が得られにくい、という報告もあり、今後の検討を要する。

なお、前述の Wotherspoon's scoring (Grading) は除菌後の評価にも使われているが、除菌後早期に胚中心や LEL が消失することから同じ判定基準でよいかという疑問がある。除菌後問題になるのは異型性に乏しいがかなり明瞭なリンパ球の集簇がみられるケースである。PCR法を用いて検討したところ、腺管内浸潤が見られない場合にはまず寛解と判定してよいという結論を得ている⁹⁾。

おわりに

胃 MALTリンパ腫の診断基準と鑑別診断について記した。大細胞型リンパ腫との鑑別と関係については詳述しないが、臨床病理学的に検討したデータを報告したので参照されたい¹⁰⁾。ひとつだけ述べると、低悪性度 MALTリンパ腫では多発性の浅い潰瘍やポリープを形成することが多いのに対して、大細胞型リンパ腫では殆どが進行癌を思わせる腫瘍形成性が見られる。つまり、どのような肉眼型を示すかはきわめて重要な情報である。

MALTリンパ腫の解析には第二病理学教室の万波智彦、高瀬純枝、高田晋一、小林計太、宗政 充らがあたっており、*H. pylori* をめぐって岡山大学細菌学教室の小熊恵二教授、横田憲治講師の指導のもと細菌学教室、第一内科教室と共同研究が進行している。MALTリンパ腫症例については同大第一内科消化器内視鏡グループ、とくに水野元夫講師、岡田裕之先生、河原祥朗先生に深謝します。

文 献

1) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.: World health organization classification of neoplastic diseases of

the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-airline house, virginia, november 1997. *J Clin Oncol* (1999) 17, 3835-49.

- 2) 吉野 正: 胃 MALT リンパ腫の病理診断 *J. Helicobacter Research* (2000) 4, 287-293.
- 3) Yoshino T, et al.: Gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: Their histogenesis and high-grade transformation. *Pathol Int* (1998) 48, 323-331.
- 4) Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al.: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* (1993) 342, 575-77.
- 5) 吉野 正, 万波智彦, 高瀬純枝ら: 胃 MALT リンパ腫の良悪性境界病変と寛解判定. *消化器科* (2000) 30, 283-290.
- 6) 吉野 正, 赤木忠厚: 低悪性度 B 細胞性リンパ腫の病理. *血液フロンティア* (2001) 11, 137-147.
- 6) Stolte M, Eidt S. Healing gastric MALT lymphomas by eradicating *H. pylori*? *Lancet* (1993) 342, 568.
- 7) Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al.: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* (1995) 345, 1591-4.
- 8) Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al.: Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* (1995) 122, 767-9.
- 9) Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al.: Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* (1996) 87, 1255-60.
- 10) Montalban C, Manzanal A, Boixeda D, et al.: *Helicobacter pylori* eradication for the treatment of low-grade gastric MALT lymphoma: Follow-up together with sequential molecular studies. *Ann Oncol* (1997) 8, 37-39.
- 11) Pinotti G, Zucca E, Roggero E, et al.: Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma.

- Leuk Lymph (1997) **26**, 527—537.
- 12) 斎藤大三：胃 MALT リンパ腫。日本リンパ網内系学会雑誌 (1997) **37**, 67—77.
 - 13) Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. : Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by endosonographic staging. *Gastroenterol* (1997) **113**, 1087—1090.
 - 14) Thiede C, Morgner A, Alpen B, et al. : What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and Gastric MALT lymphoma? *Gastroenterol* (1997) **113**, S61—S64.
 - 15) 吉野 正ら：H. pylori の胃リンパ腫への関与。癌の臨床 (2000) **46**, 839—845.
 - 16) Yoshino T, Omonishi K, Kobayashi K, et al. : Clinicopathological features of gastric mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas: high grade transformation and comparison with diffuse large B cell lymphomas without MALT features. *J Clin Pathol* (2000) **53**, 187—190.