

「十二指腸型」濾胞性リンパ腫の疾患単位の確立

吉野 正

岡山大学学術研究院医歯薬学域 病理学（腫瘍病理）

キーワード：リンパ腫，濾胞性リンパ腫，疾患単位

Establishment of a new disease entity : Duodenal-type follicular lymphoma

Tadashi Yoshino

Department of Pathology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

2003年に分野（教室，講座）を主宰し，2021年度末をもって退任します。本学を1981年に卒業し，大学院に進んだ後，病理診断の中でリンパ腫関連疾患を専門にして研究を進めてきました。1989年からリンパ腫関連疾患をファイルしており，2021年9月8日までに合計37,394例が登録され，それ以前のものや全国各地で開催される症例検討会等で拝見した症例を併せると約40,000例を診断したことになります。その中で，十二指腸下降脚に濾胞性リンパ腫が頻発することを見出し，研究を進めることで，2017年のリンパ造血器系WHO分類，2019年の消化器WHO分類で独立した疾患単位として認められ，この世界で広く知らしめることができました。

リンパ腫特に濾胞性リンパ腫に罹患する人は明瞭に増加している

国立がん研究センターのデータでは1981年当時人口10万人あたり4人程度の年間罹患数（全国で5,000名

程度）であったものが2021年には36,800名という推計値になっており，7倍を超えた増加となっています。人口10万人あたりでは29人で米国SEERのデータとほぼ同等です。われわれのデータを元に推計すると濾胞性リンパ腫は1981年では全リンパ腫の5%程度（全国で250名/年）であったものが，現在では20%（全国で7,360名/年）となり，約30倍となっています。リンパ腫の罹患数は本邦では全悪性腫瘍中第8位で，米国の第7位とほぼ同等の位置づけになり，リンパ腫は決して稀な病気ではないと言えます。興味深いことに濾胞性リンパ腫は欧米でも全リンパ腫の2割で，リンパ腫自体の罹患率も欧米化しましたが，疾患構成も同じようになってきました。その原因は不明ですが，同じような増加を辿っているのは乳癌や前立腺癌であり生活様式の変化が影響しているのかもしれない。表1にはわれわれの経験したリンパ腫の頻度で，複数回生検などがされているものを除いており，ATLLの非流行地域としてかなり標準的なデータであると思います。

十二指腸型濾胞性リンパ腫について

十二指腸下降脚に濾胞性リンパ腫が頻発することは2000年に文献発表¹⁾しました。2008年の造血器WHO分類から著者に選定されましたが，その時点では「原

2021年9月9日受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7149 FAX：086-235-7156

E-mail：yoshino@md.okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



1981年岡山大学医学部卒業，1985年同大学院修了。1990年～1992年米国スタンフォード大学留学。2003年病理学（腫瘍/第二）第7代教授に就任。2008年から日本癌学会評議員。2010年～2014年日本病理学会理事。2011年～2014年医学部長。2013年国際リンパ腫研究グループの構成員に選任。2018年～2020年日本リンパ網内系学会理事長。2018年～2021年国際病理アカデミー日本支部理事長（会長）。専門は，人体（診断）病理で，血液病理，リンパ腫関連疾患を中心とする。趣味はプロ野球観戦で鼻唄は広島東洋カープ。小学校4年で入信，長い低迷期の末，大学入学時昭和50年に初めて優勝し，興奮しました。現在は低迷していて，最近の3連続セリーグ優勝程度までチーム力が向上することを心から祈っています。

表1 岡山大学病理学症例（1989-2020, 計17,685例）

分類	節性	節外性	頻度 (%)
B細胞性	5,617	8,411	79.3
びまん性大細胞	2,882	3,496	36.1
濾胞辺縁帯	281	2,353	14.9
濾胞性	1,704	817	14.3
形質細胞	49	506	3.1
マントル細胞	191	160	2.0
リンパ芽球	19	126	0.8
バーキット	15	42	0.3
リンパ形質細胞	37	121	0.9
小細胞	80	53	0.7
有毛細胞	2	9	0.1
low grade B, NOS	271	466	4.2
Hodgkin	844	33	5.0
T細胞性	1,343	1,283	14.8
末梢T細胞性	590	297	5.0
血管免疫芽球	376	17	2.2
NK/T細胞, 鼻型	13	252	1.5
ATL	144	99	1.4
Anaplastic large	109	65	1.0
皮膚 CD30	1	146	0.8
リンパ芽球	72	38	0.6
皮膚T細胞	7	263	1.5
腸管	0	25	0.1
計 (B, Tともに others 除く)	7,883	9,802	100.0

1989年から2020年における腫瘍病理（第二病理）にて診断した症例を診断名毎に整理して示した。

「発性腸型濾胞性リンパ腫」として16行の記述に留まっていた。その後の研究の進展により、2017年造血器 WHO 分類では十二指腸型という亜型となり、2頁をその亜型の説明を載せることとなりました。さらに、2019年消化器 WHO 分類では独立した疾患単位として認められ、筆頭著者となりました。この間の研究成果は総説として報告しています²⁾。十二指腸型濾胞性リンパ腫の特徴は、十二指腸下降脚（second portion）に病変の首座があり、よく揃った白色隆起性病変が多数みられること（図1）、組織像では腫瘍性濾胞があり、リンパ腫細胞は揃っていて大半がGrade1であり（図2）、且つ濾胞樹状細胞が腫瘍性濾胞の辺縁のみに存在することなど独自性が次々に明らかになってきました（図2）。さらに、網羅的分子発現の検討により十二指腸型濾胞性リンパ腫は濾胞性リンパ腫でありなが

ら粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALTリンパ腫）に近似した性格を有し、エビジェネティクスの点では、濾胞性リンパ腫としては初期病変であることが判明していきました。診断病理を専門とする者としてWHO分類の著者に選ばれること、自分が見出した疾患が疾患単位として認定されることは非常な名誉であり、目標とも言うべきものでもあります。最初の論文を出したあと、他学のリンパ腫仲間からそのようなものがあることには気付いていて反応性のリンパ増生と診断していた、ということを知ることがありました。確かに注意してみないと反応性増生と誤認することはあるのだらうと思います。しかし、それが反応性としてはおかしいと思い一歩進んで検索することによりリンパ腫であることを見出したのは、診断病理医としての注意深さによるものと自負しています。わたくしの講座は診断病理医が断然多いので、同じような新規性を持った疾患単位の確立をいろいろな臓器系でしていただきたいと願っています。

まとめに替えて

リンパ腫の診断は難しいということがよく喧伝されています。リンパ球自体が免疫の中心細胞でもあり、研究対象にする人も多数います。ASHなどの状態からみると研究者は1万人以上はいるでしょう。わたくしは十二指腸型を見出したこともあって国際リンパ腫研究グループ（ILSG）のメンバーに選ばれました。ILSGは世界中で20名余りによって構成されており、そのメンバーに入ることは非常に難しいことです。現在本邦では2名です。2018年には岡山でILSGの会議を開催しました。腫瘍病理（第二病理）を預かって18年が経ちましたが、大学院生は約50名でそのほとんどは病理医志望です。彼らの情報発信では英文論文423編、日本語論文119編で合計547編、わたくしの著書は110冊（英文11冊）となっています（2021年5月現在）。英文論文の引用合計は19,311回で1論文あたり平均45回です。なお、わたくしの業績全体では英文論文のみで750編、総引用回数28,499回（2021年7月）h指標73、i10指標420です。これらの業績はまさに教室関係者の業績を積み上げた結果であり、日常的に関係している教室関係者80余名と臨床の先生方にこの場を借りて深く感謝します。

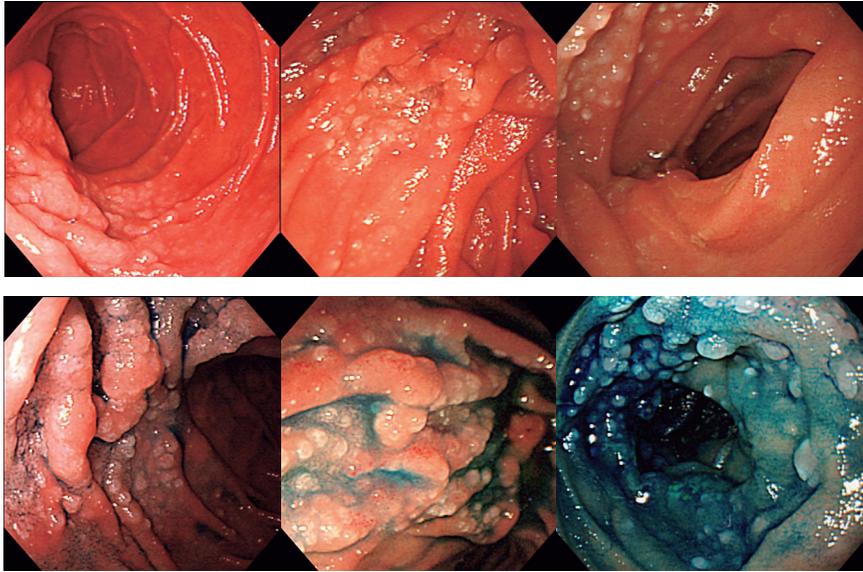


図1 十二指腸型濾胞性リンパ腫の内視鏡像

下降脚に白色隆起性病変が多発している。熟練した内視鏡医ではこの所見のみで十二指腸型濾胞性リンパ腫という臨床診断を下すことも多い。

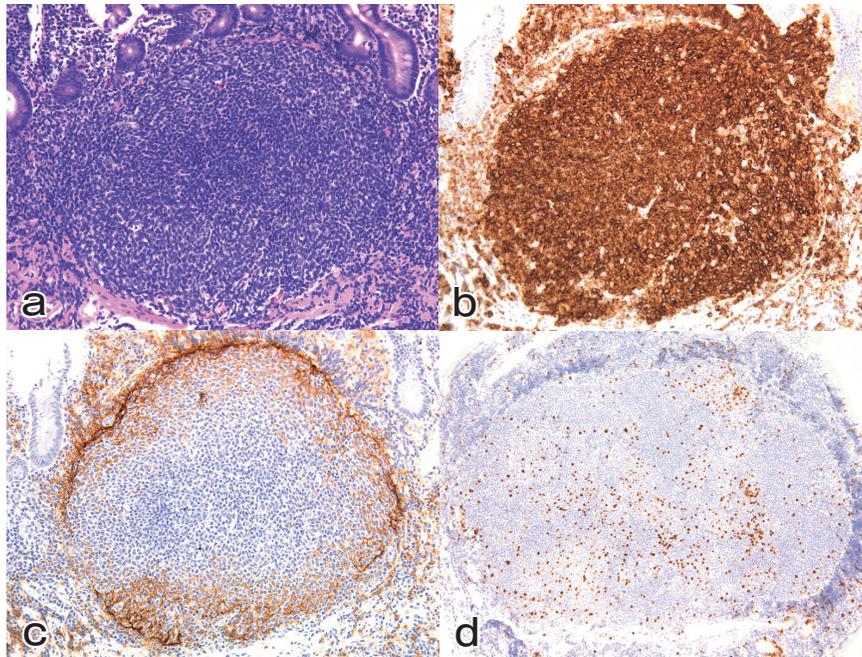


図2 十二指腸型濾胞性リンパ腫の光顕像

a : 十二指腸型濾胞性リンパ腫のHE像。内視鏡の白色隆起性病変にあたる。b : 免疫染色。BCL2蛋白を高発現している。c : CD21濾胞樹状細胞 (FDC) を認識する。節性の濾胞性リンパ腫と異なり、腫瘍性濾胞の辺縁部のみにFDCが存在する。d : Ki67。リンパ腫細胞は非常に低率に陽性で、増殖緩徐という所見に合致する。

文 献

- 1) Yoshino T, Miyake K, Ichimura K, Mannami T, Ohara N, et al.: Increased Incidence of Follicular Lymphoma in the Duodenum. *Am J Surg Pathol* (2000) 24, 688-693.
- 2) Yoshino T, Takata K, Tanaka T, Sato Y, Tari A, et al.: Recent progress in follicular lymphoma in Japan and characteristics of the duodenal type. *Pathol Int* (2018) 68, 665-676.