

主 論 文

Clinicopathological features of 49 primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma cases; comparison with location, cell-of-origin, and frequency of MYD88 L265P
(消化管原発びまん性大細胞リンパ腫 49 例の検討; 部位, 細胞由来および MYD88 L265P の頻度との比較)

[緒言]

消化管原発 diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)は節外性 DLBCL において最も多い。網羅的発現解析により DLBCL は activated B-cell(ABC)-like と germinal center B-cell(GCB)-like に分けられることが明らかにされ, 免疫染色により ABC-like DLBCL と GCB-like DLBCL の分類を簡便に行う方法が示されている。消化管 DLBCL においては, 部位によって ABC-like DLBCL と GCB-like DLBCL の比率が異なり, 胃原発では 42-73%, 十二指腸では 40%, 小腸では 6-14%, 大腸では 57%が ABC-like DLBCL と報告されている。

Myeloid differentiation primary response protein 88(MYD88) L265P は ABC-like DLBCL で多く認められており, 腫瘍の増殖に寄与する。DLBCL における MYD88 L265P 変異は ABC-like DLBCL は 21.6-31.2%, GCB-like DLBCL では 6.0-9.7%と報告されている。節外臓器のなかでも ABC-like DLBCL が多い精巣原発では 68-71%, 中枢神経原発では 75-94%, 乳腺原発では 58.7%, 皮膚原発では 59%に MYD88 L265P が認められている。

しかし, 消化管に発生する DLBCL における MYD88 L265P 変異についてその頻度や, 臨床病理学的特徴は明らかにされていない。今回我々は消化管原発 DLBCL について MYD88 L265P 変異の検索を行った。

[材料と方法]

患者と材料

2001-2014 年の間に当施設で消化管原発 DLBCL と診断した症例から, Lugano 分類の Stage I-II の 49 例を対象とした。原発部位の内訳は胃 24 例, 小腸 10 例, 大腸 15 例(回盲部 3 例)であった。49 例中 17 例は病変が消化管に限局し, 病期は Lugano Stage I, 21 例は所属リンパ節に浸潤が見られ, Stage II1 であった。Stage II2 の症例は 7 例, Stage IIE が 2 例であった。2 例は Stage 不明であった。

DNA 抽出および Polymerase Chain Reaction(PCR) と Sanger Sequencing

10%ホルマリンで固定したパラフィン包埋切片(FFPET)から, QIAGEN DNeasy kit(QIAGEN, Venlo, Netherland) を用いて DNA を抽出した。抽出した DNA は AmpliTaq Gold PCR Master MIX (Applied Biosystems, CA, USA)を用いて Semi-nested PCR 法によって増幅し, Sanger Sequencing を行った。

免疫組織化学

Bond-Max Autostainer(Leica Biosystems, Melbourne, Australia)を用いて FFPET を 3 μ m に薄切し, 免疫染色を行なった。一次抗体として BCL6(D8, 1:50), CD3(LN10, 1:200), CD5(4C7, 1:100), CD10(56C6, 1:100), CD20(L26, 1:200), c-MYC(Y69, 1:50), CyclinD1(SP4, 1:50), FOXP1(JC12, 1:500), GCET1(RAM341, 1:00), Ki-67(MIB-1, 1:10000), MUM1(MUM1p, 1:50)を用いた。Choi's algorithm に従い ABC-like DLBCL と GCB-like DLBCL に分類した。c-MYC は cutoff 値を 70%に設定した。Ki-67 labeling index は Patholoscope(MITANI CORPORATION, Fukui, Japan)を使用し, 各症例強拡大 1 視野ずつ計測した。

統計解析

Chi-square test と Fisher's exact test は Statcel3(OMS publishing Inc., Saitama, Japan.) を用いて行った. 統計学的有意差は $P<0.05$ とした.

[結果]

臨床検査結果

患者の臨床病理学的特徴について胃, 小腸, 大腸原発DLBCLとで比較した. 小腸で有意に女性が多く($P=0.041$), LDH上昇($P=0.002$), 可溶性IL-2レセプター高値を認めた($P=0.033$). 小腸では胃と比較して, 貧血を認める症例($P=0.031$), CRP高値を示す症例が多かったが($P=0.029$), 大腸原発とは有意差は認めなかった.

免疫組織化学の結果

Ki-67 labeling indexは平均68.3%(35~90%)であった. CD10は22/49例(44.9%), CD5は2/49例(4.1%), c-MYCは11/47例(23.4%)に陽性であった. Choi's algorithmによる分類では35/49例(71.4%)がABC-like DLBCLで, 14/49(28.6%)がGCB-like DLBCLであった.

MYD88 L265P の検出および変異陽性例の臨床病理学的特徴

49例中3例(6.1%)にSanger sequenceでMYD88 L265P変異が検出された. 変異が検出された症例はすべて胃原発であり, ABC-like DLBCLであった. 胃原発における変異陽性例と野生型で臨床病理学的因子を比較したが相関が見られる臨床病理学的因子は指摘できなかった.

[考察]

今回我々が消化管原発DLBCL49例の検討を行った結果, MYD88 L265Pの頻度は6.1%で, すべてが胃原発DLBCLであった. 胃原発DLBCLではABC-like DLBCLが多いにもかかわらず, 他の臓器に比べ変異の頻度が低かった. 消化管は常に抗原刺激を受け, 免疫学的に特殊な環境であり, MYD88 L265Pの頻度が高い臓器を原発とするDLBCLと消化管DLBCLとでは腫瘍化の機序が異なることが示唆される. しかし, 消化管と同じように抗原刺激の多い皮膚原発ではMYD88 L265Pが高率に認められており, この点については議論の余地がある. 免疫学的な要因以外に, 腫瘍化の経路など臓器特異的に変異の割合が異なる要因が存在することが示唆される.

患者の臨床病理学的特徴について臓器別にみると小腸で有意にLDH上昇, 可溶性IL-2レセプター高値を認めた. これは診断時の腫瘍量を反映していると考えられる. また, 小腸では胃と比較して, 貧血を認める症例, CRP高値を示す症例が多く, 10例中6例が手術切除されていた. 診断時の腫瘍量が多いことに加え, 小腸では胃や大腸に比べ口径が狭く, 閉塞症状をきたしやすいためと考えられる.

今回の検討では変異陽性例において野生型と比較して臨床病理学的に予後不良となり得る因子は指摘できなかった. 予後との関連については一定の見解はなく, 臓器別に見ても報告は異なっており, MYD88 L265Pが予後因子となるかどうかは臓器によっても異なることが示唆される.

[結論]

消化管原発DLBCLではMYD88 L265Pが6.1%に存在し, すべてが胃原発かつABC-like DLBCLで, 小腸, 大腸原発DLBCLとGCB-like DLBCLでは1例も検出されなかった. MYD88 L265Pの多い他の臓器のDLBCLとは腫瘍化に至る経路が異なることが示唆される. 今後より多くの変異例での解析やさらなる分子遺伝学的解析が望まれる.