

両側性 MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)型 結膜悪性リンパ腫の1例

川本 潔, 宮永 嘉隆, 鳥山 聖子

東京女子医科大学附属第二病院眼科

要 約

両側性の MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)型リンパ腫と思われる結膜悪性リンパ腫の1例を経験した。症例は32歳の女性で、難治性のアレルギー性結膜炎として当科紹介受診し、病理組織形態学的、免疫組織化学的検査および遺伝子解析を行った。病理組織形態学的検索で小型胚中心細胞様細胞の増殖と lymphoepithelial lesion, リンパ濾胞の形成がみられ、遺伝子解析から腫瘍細胞の単クローン性が証明された。これらの結果から MALT 型悪性リンパ腫と診断された。MALT 型悪性リンパ腫は1983年 Isaacson らによって発表された粘

膜のリンパ装置である MALT から発生する低悪性度のリンパ腫であるが、他のリンパ腫にはみられない独特な臨床像と病理形態学的特徴を有していた。結膜では両側性のものも稀ではなく、診断には特徴的臨床病態や病理組織形態学的所見とともに、免疫組織化学的検索、遺伝子解析による腫瘍細胞の単クローン性の証明が有用であった。(日眼会誌 100:246-252, 1996)

キーワード: 悪性リンパ腫, 結膜, MALT, 遺伝子解析

A Case of Bilateral MALT(mucosa-associated lymphoid tissue) Type Conjunctival Malignant Lymphoma

Kiyoshi Kawamoto, Yoshitaka Miyanaga and Satoko Toriyama

Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital

Abstract

A case of bilateral MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) type conjunctival malignant lymphoma is reported. The patient, a 32 year old female, was referred to our hospital with the diagnosis of allergic conjunctivitis. We performed histopathological, immunohistochemical, and molecular genetical examination. The histopathological findings showed proliferation of CCL (centrocyte-like) cells, lymphoepithelial lesion, and follicular colonization. Monoclonality of the tumor cells was revealed by molecular genetical analysis. On the basis of these detailed examinations, the patient was

diagnosed as having MALT type malignant lymphoma. MALT type malignant lymphoma was first described by Isaacson in 1983. Both histological and clinical features are characteristic and quite different from other lymphomas. Some patients are affected bilaterally. Immunohistochemical and molecular genetical examinations in MALT type malignant lymphomas were found to be useful. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:246-252, 1996)

Key words: Malignant lymphoma, Conjunctiva, MALT, Molecular genetical analysis

I 緒 言

粘膜を介した刺激を受けることによって形成されるリンパ組織を MALT(mucosa-associated lymphoid tissue)と呼び、1983年、Isaacson ら¹⁾は MALT から発生した悪性リンパ腫を MALT 型リンパ腫と呼称した。その

後、種々の消化管、気管支、甲状腺、眼窩などから同様の病変が報告^{2)~6)}され、近年、この疾患概念が注目されている。今回、我々は32歳女性の両側結膜に発生した MALT 型結膜悪性リンパ腫の1例を経験した。このリンパ腫は、種々の特徴的な臨床的、病理組織形態学的所見を有しており、また、腫瘍細胞の異形性が乏しく反応性病

別刷請求先: 116 東京都荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学附属第二病院眼科 川本 潔
(平成7年7月25日受付, 平成7年10月31日改訂受理)

Reprint requests to: Kiyoshi Kawamoto, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital, 2-1-10 Nishiogu, Arakawa-ku, Tokyo 116, Japan.

(Received July 25, 1995 and accepted in revised form October 31, 1995)

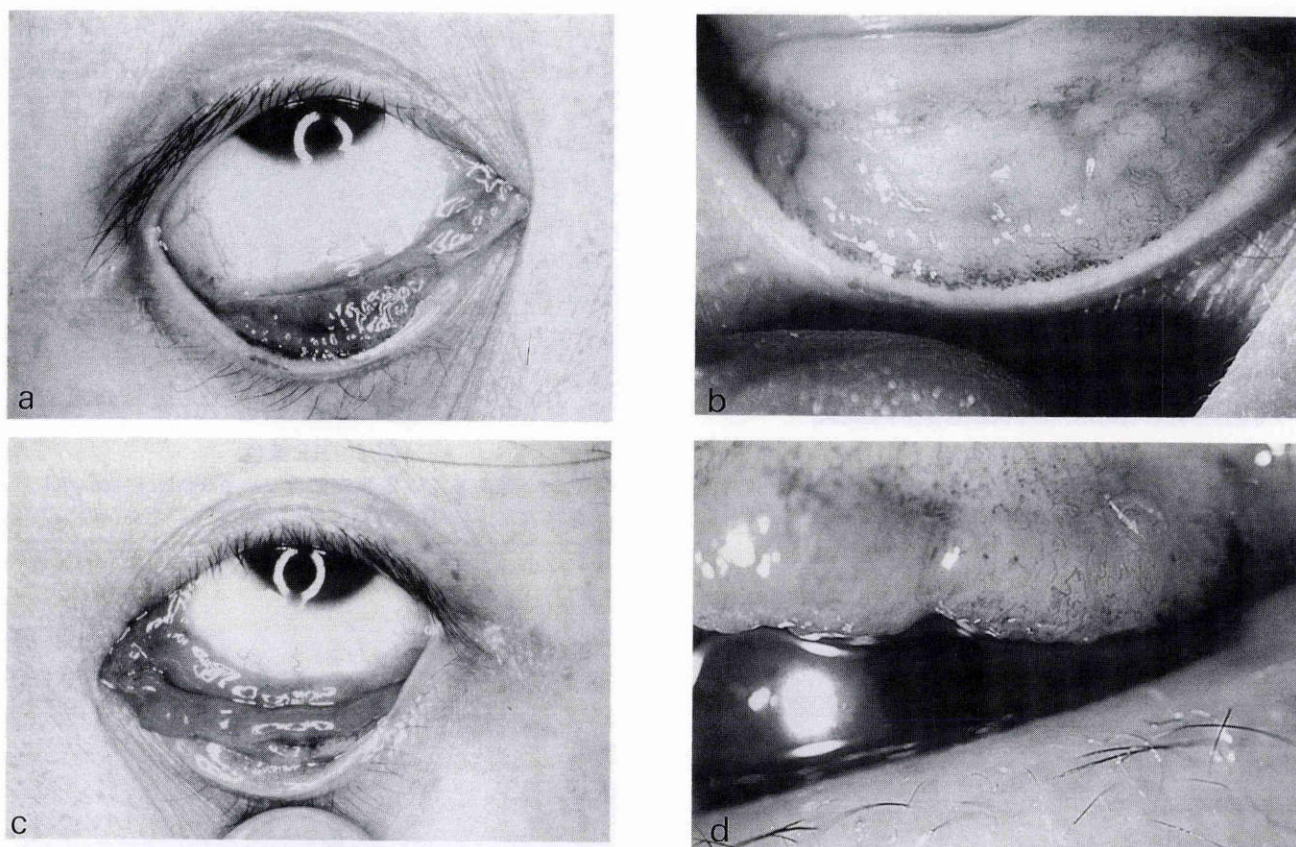


図1 初診時結膜所見.

眼瞼結膜から円蓋部にかけて濾胞形成と異常な結膜増殖を認めた。a: 右下眼瞼, b: 右下眼瞼濾胞, c: 左下眼瞼, d: 左上眼瞼

変との鑑別に免疫組織学的検査, 遺伝子解析検査が有用であった。本邦において, MALT 型結膜悪性リンパ腫の詳細な報告は未だないので報告する。

II 症 例

症 例: 32 歳, 女性。

初 診: 1994 年 12 月 8 日。

主 訴: 両眼の掻痒感。

現病歴: 1994 年 5 月頃から両眼の掻痒感, 結膜の浮腫が出現し, 近医を受診した。アレルギー性結膜炎の診断で点眼治療を行ったが, 症状の改善は得られず, 出産のため治療を中断した。出産後他院を受診し治療を行ったが軽快せず, アレルギー性結膜炎, 春季カタルの診断を受け, 1994 年 12 月 8 日当科紹介となった。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

初診時所見: 右眼視力 1.0 (1.2 × -0.25 D), 左眼視力 1.5 (矯正不能), 眼圧, 中間透光体, 眼底所見には異常を認めなかった。両上下眼瞼結膜から円蓋部にかけて濾胞形成が著明で, 異常な結膜の増殖を認めた (図 1)。

核磁気共鳴画像所見: 眼瞼結膜の著明な増殖以外, 眼窩内に異常を認めず, 頭頸部のリンパ節腫脹も認められなかった。

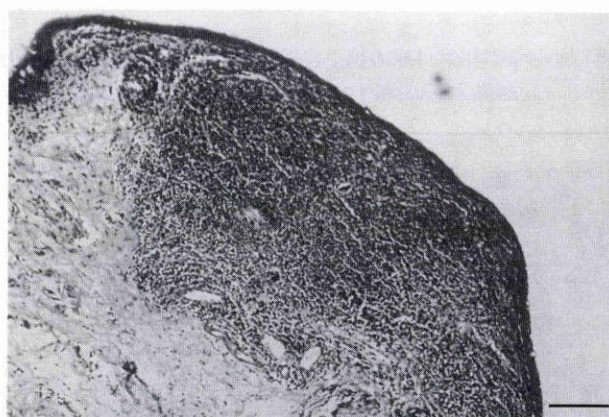


図2 Hematoxylin eosin (HE) 染色.

結膜内にリンパ球の著明な浸潤がみられた。バーは 250 μ m

全身検査所見: 血液生化学検査において軽度の IgM の増加がみられたが, アレルギー性疾患を思わせる好酸球, IgE の増加は認められなかった。

病理所見: 両側結膜から組織検査を行った。組織標本は, 一部を遺伝子解析検査とし, 残りの組織は液体窒素凍結後免疫組織染色, さらに 10% 中性緩衝ホルマリン固定後パラフィン包埋し, hematoxylin eosin (HE) 染色および免疫組織染色を行った。HE 染色で結膜内に小型の異

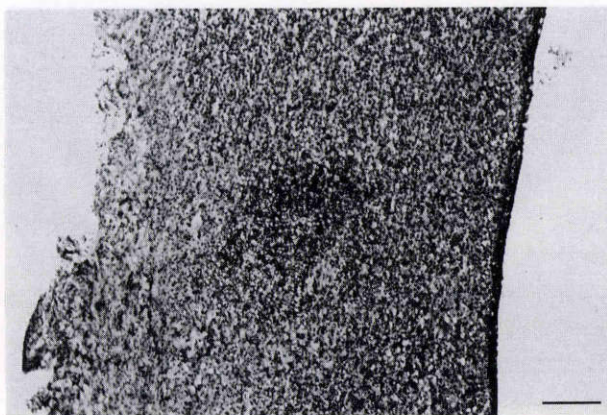


図3 HE染色.

一部にリンパ濾胞の形成がみられた (follicular colonization). バーは 250 μm

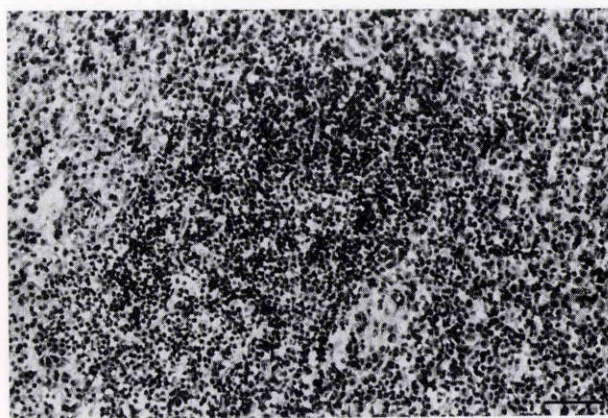
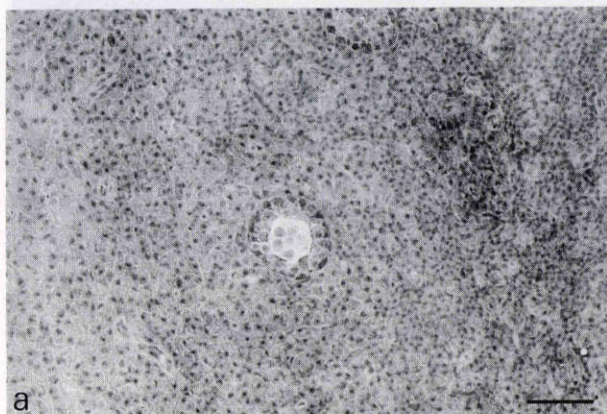
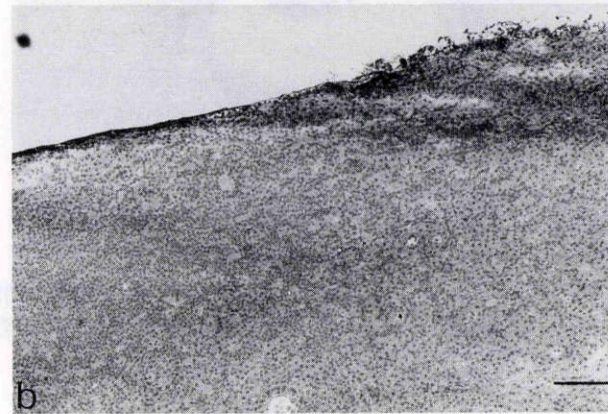


図4 HE染色.

リンパ球の多くは異形成に乏しい plasmacytoid cell であった. バーは 100 μm



a



b

図 5

a: リンパ球の腺上皮組織内への浸潤がみられた (lymphoepithelial lesion). バーは 100 μm . b: リンパ球の結膜上皮組織内への浸潤がみられた (lymphoepithelial lesion). バーは 200 μm .

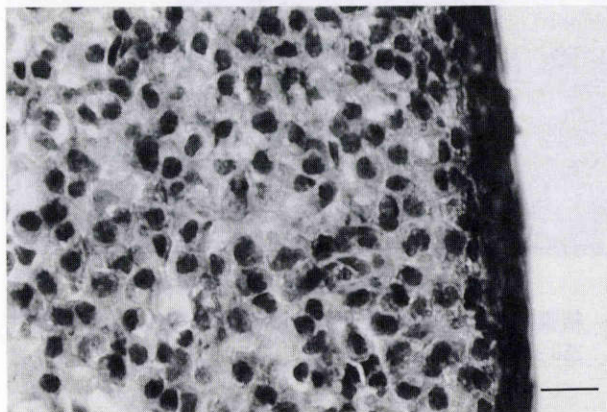


図6 散在性に胞体の豊かな核にくびれのある小型胚中心細胞様細胞(CCL細胞)がみられた.

バーは 20 μm

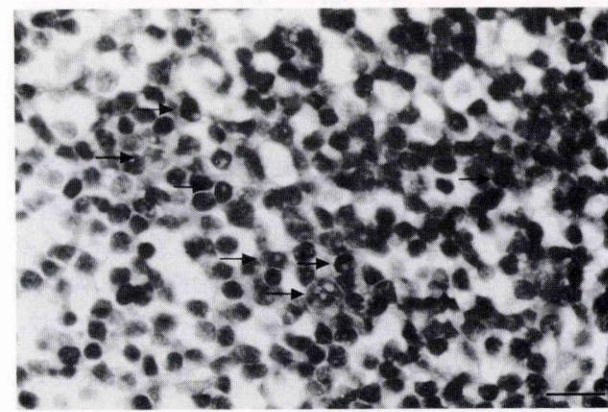


図7 腫瘍細胞内には核内に封入体(Dutcher body)を有するものがみられた.

バーは 20 μm

形性に乏しいリンパ球の著明な浸潤がみられた(図2). 一部にリンパ濾胞の形成があり(図3), リンパ球の多くは形質細胞への分化を示唆する plasmacytoid cell であった(図4). このリンパ球は結膜上皮や腺上皮組織内

への浸潤がみられ, lymphoepithelial lesion の所見を示した(図5). また, 多くの形質細胞に混在し, 散在性に胞体の豊かな核にくびれのある小型胚中心細胞様細胞 (centrocyte-like cell, CCL細胞) がみられ(図6), 形質

細胞の中にも核内に Dutcher body と呼ばれる封入体が認められた(図 7)。これらの所見は, MALT 型リンパ腫に特徴的なものであった。免疫組織化学的検索では, 粘膜内に浸潤したリンパ球は細胞質免疫グロブリン免疫染色 IgM 陽性, IgG 陰性, IgA 陰性, κ 陽性, λ 陰性であった。IgM 染色では粘膜内に褐色に染色された多数のリンパ球の浸潤がみられた(図 8 a)。IgG 染色では一部に褐色に染色される細胞を認めるも浸潤したリンパ球は染色されず陰性で(図 8 b), IgA 染色においては全く染色されず陰性であった(図 8 c)。さらに, κ および λ 染色において浸潤したリンパ球は κ 染色陽性(図 8 d), λ 染色陰性(図 8 e)であった。浸潤したリンパ球は単クローン性を示し,

免疫グロブリン型では IgM, κ 型であった。

遺伝子解析所見: サザンブロッティング法による腫瘍細胞の遺伝子解析を行った。生検で得られた組織を RNase, Proteinase K で処理後, エタノール沈殿し高分子 DNA を抽出した。制限酵素(Hind III, BamH I, EcoR I)で切断し, アガロース電気泳動後, ラベルした重鎖遺伝子(JH プロープ), 軽鎖遺伝子(C κ , C λ プロープ)および BCL-2 プロープとハイブリダイゼーションを行った。ジャームラインの対照として正常人のリンパ球を用いた。JH および C κ プロープで正常ジャームラインと異なる再構成バンドを認め, C λ プロープでは再構成バンドを認めず, B 細胞性の単クローンな増殖があるとして

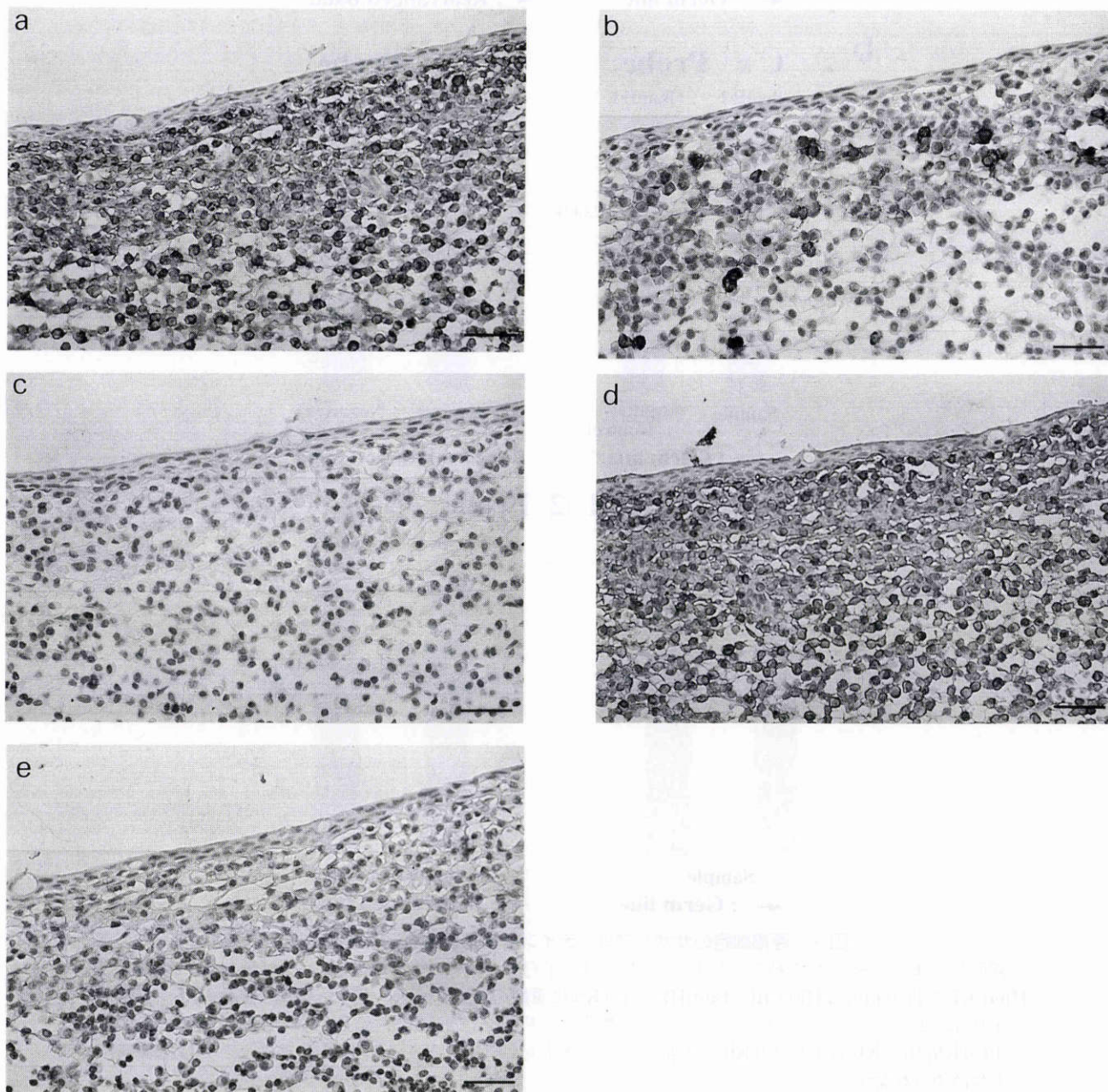


図 8 免疫グロブリン染色。

浸潤したリンパ球は単クローン性を示し, 免疫グロブリン型は IgM, κ 型であった。a: IgM 染色: 陽性, b: IgG 染色: 陰性, c: IgA 染色: 陰性, d: κ 染色: 陽性, e: λ 染色: 陰性。バーは 250 μ m

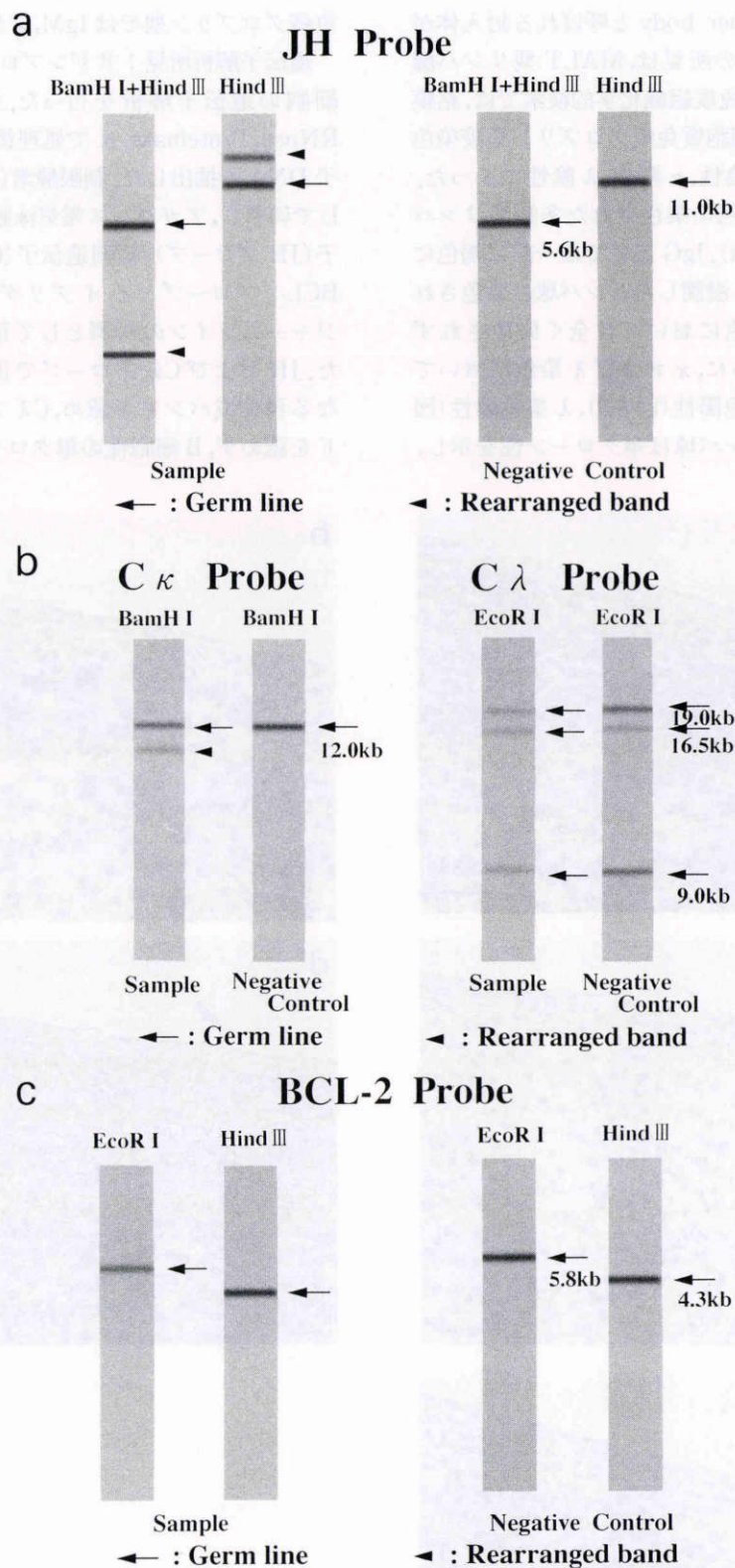


図9 腫瘍細胞のサザンプロッティング法による遺伝子解析結果.

B細胞性の単クローンな増殖を示した. a: 重鎖遺伝子(JHプロブ)で再構成バンド(矢じり)を認めた. Hind III で 11.0 kb に, Hind III+BamHI で 5.6 Kb に重鎖の正常ジャームライン(矢印)を示す. b: 軽鎖遺伝子(C κ , C λ プロブ)では, C κ プロブで再構成バンド(矢じり)を認めた. BamHI で 12.0 Kb に, EcoRI で 19.0 Kb, 16.5 Kb および 9.0 Kb に正常ジャームライン(矢印)を示す. c: BCL-2 プロブでは再構成バンドは認められなかった.

B細胞性の悪性リンパ腫と診断した(図9 a, b). また, 濾胞性リンパ腫に認められる BCL-2 プロブ⁷⁾では再構成

バンドを認めなかった(図9 c).

両側の生検組織は組織形態学的, 免疫組織化学的に同

一で、さらに、遺伝子解析で同一部位に再構成バンドを示し、同一の腫瘍細胞のクローン性増殖と考えられた。以上の所見から、両側性の B 細胞性 MALT 型結膜悪性リンパ腫と診断した。

III 考 按

リンパ節、脾臓、胸腺、扁桃などが固有のリンパ性器官として形成されるのに対し、直接外界に接する消化管、呼吸器、泌尿器、眼窩などには、抗原刺激依存性に消長するリンパ組織が存在する。粘膜を介しての刺激を受けることによって形成されるリンパ組織を MALT と呼び、局所免疫を司る粘膜特有のリンパ装置である。典型例は小腸粘膜におけるパイエル板として知られるが、結膜にも CALT (conjunctiva-associated lymphoid tissue) が存在している。これらのリンパ組織は出生前もしくは出生後の抗原刺激の種類や量に応じて個体差を伴う⁷⁾⁸⁾。1983 年、Isaacson ら¹⁾は従来の病理組織形態学的基準からの分類を見直し、免疫組織化学的方法を使って粘膜を有する臓器に共通して発生する、MALT 由来の独自のリンパ腫の疾患概念を発表した。ある臓器に発生するリンパ腫は、その臓器における生体防御能と深く関連したリンパ球と同性状のリンパ球から成る腫瘍が圧倒的に多いが⁹⁾、MALT 型リンパ腫は濾胞形成を伴った MALT が発生母地と考えられている。このリンパ腫は CCL 細胞とともに免疫芽球、monocytoid B 細胞や形質細胞などが種々の程度に混在して通常のリンパ腫分類のいずれにもあてはめがたいとされ、他のリンパ腫にはみられない独特な臨床像と病理組織形態学的特徴を有していた¹⁰⁾ (表 1)。

表 1 Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 型結膜悪性リンパ腫の特徴

I) 臨床的特徴
1) 腫瘍形成は少なく表在性病変で結膜の増殖、濾胞形成など結膜炎様症状を示す。
2) 原発部位に局在し進展は緩やかで、骨髄や他臓器への転移は希である。
3) MALT 内での進展、転移傾向がある (両側結膜に発症も希ではない)。
4) 低悪性度のものが多く、予後は比較的良好である。
5) MALT の存在が重要で、慢性炎症が先行することがある。
II) 病理形態学的特徴
1) 異形成に乏しく、低悪性度のものが多い。
2) 単クローンな CCL 細胞、形質細胞、monocytoid B 細胞の増殖。
3) 上皮への親和性を有し、粘膜や腺上皮へ浸潤 (lymphoepithelial lesion) する傾向がある。
4) 単クローンな腫瘍細胞の集簇したリンパ濾胞の形成 (follicular colonization)。
5) 腫瘍細胞内にみられる核内封入体 Dutcher body の増加。

臨床的特徴として、結膜ではサーモンピンクの結膜の増殖と濾胞の形成がみられ、初期にはアレルギー性疾患や結膜炎と診断されることも多いようである。多くは低悪性度で、進行は緩慢で経過が数年に及ぶものもある。MALT の存在が不可欠で慢性炎症が先行することが多く、MALT 型リンパ腫の先行病変として消化管ではヘリコバクターピロリ感染による慢性萎縮性胃炎¹¹⁾¹²⁾、唾液腺におけるシェーグレン症候群¹³⁾、甲状腺における橋本甲状腺炎⁴⁾が報告されている。MALT 型リンパ腫の発生に自己免疫疾患や慢性炎症が関与し、慢性炎症がその発生基盤と考えられているが、眼窩においては未だこのような先行病変の報告はなく、今後の研究課題と考えている。原発部位に長く留まることが多く、他臓器や骨髄への転移は少ないが、MALT 内での伸展性が強く粘膜内に広く浸潤することが多い。眼窩では両側の結膜に進展することも稀ではなく、Isaacson ら¹⁰⁾は結膜の MALT 型リンパ腫の 14% に両側性の発生を報告している。我々の症例も両側発生例であるが、遺伝子解析で同一のクローン性を示し、片側からの転移と考えたい。リンパ球のホーミングや腫瘍発生の特長から興味ある特徴と考えられるが、臨床的に発生時期や転移時期は特定できなかった。

粘膜に散在性に存在するリンパ組織 MALT は、発達した反応性胚中心とそれを囲むマントル層から成る B 細胞領域が大部分で、マントル層外層から被覆上皮にかけて存在するリンパ球は不規則にくびれた核を有し、胚中心の小型細胞に類似しているところから CCL 細胞といわれている。このリンパ球は粘膜上皮を介して、抗原情報の授受を行うと考えられている。MALT はネットワークで連絡し合い、他の粘膜へも抗原情報を伝え一つの粘膜免疫系を構成している。リンパ腫の組織発生学的には前濾胞中心細胞 (マントル層リンパ球) 由来、濾胞中心細胞 (胚中心細胞) 由来、後濾胞中心細胞由来の 3 つに分けられるが、現在、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫は胚中心細胞由来、びまん性大細胞型、びまん性小細胞型リンパ腫は後濾胞中心細胞由来と考えられている。MALT 型リンパ腫は形態学的にも免疫表現形質の点からも前濾胞中心細胞 (マントル層のリンパ細胞) に類似し、同部に由来する腫瘍と考えられる¹⁴⁾。病理組織形態像は、基本的には異形成が乏しく、CCL 細胞とこの細胞が分化、成熟したと考えられている形質細胞を中心に大きく淡明な細胞質と明瞭な細胞境界を有する monocytoid B 細胞など、マントル層にみられる各細胞に類似する細胞の増殖がみられる。リンパ腫細胞は上皮への親和性を有し、粘膜や腺上皮へ浸潤 (lymphoepithelial lesion) する傾向がある、この所見は時に反応性病変でも認められることがあり、特異的ではないが診断上は有用な所見である。単クローンなリンパ腫細胞の集簇したリンパ濾胞の形成 (follicular colonization) やリンパ腫形質細胞内にみられる核内封入体 Dutcher body の増加がみられ

る、濾胞性リンパ腫や反応性濾胞との鑑別には、免疫組織化学的検索や遺伝子解析が必要である。免疫組織化学的には、腫瘍細胞である CCL 細胞、形質細胞、monocytoid B 細胞は同型の単クローン性胞体内免疫グロブリンを発現し、sIgM、CD 19、CD 20 に陽性、CD 10 に陰性である。遺伝子解析では B 細胞性で JH、C κ または C λ プローブで再構成バンドを認め、濾胞性リンパ腫でみられる BCL-2 プローブでの再構成バンドは認められない。濾胞性リンパ腫との鑑別として、BCL-2 プローブによる再構成バンド発現の有無が有用であった。

今回、両側性の MALT 型リンパ腫と思われる結膜悪性リンパ腫の 1 例を経験した。かつて、形態学的に異形成が乏しく、胚中心の存在などから反応性と診断されていた結膜のリンパ系腫瘍は、MALT 型リンパ腫の疾患概念の提唱により低悪性度の悪性リンパ腫に含まれる可能性がある。MALT 型の結膜悪性リンパ腫の診断においては、独特の臨床病態のため両側性の場合アレルギー性結膜炎などと診断されることもあり、生検による組織形態学的検索とともに、免疫組織化学的検索、遺伝子解析による腫瘍細胞の単クローン性の証明が重要と考えられた。

文 献

- 1) Isaacson PG, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52: 1410—1416, 1983.
- 2) Isaacson PG, Wright DH: Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer* 53: 2515—2524, 1984.
- 3) Isaacson PG, Spencer J: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 11: 445—462, 1987.
- 4) Hyjek E, Isaacson PG: Primary B cell lymphoma of the thyroid and relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Human Pathol* 19: 1315—1326, 1988.
- 5) Wotherspoon AC, Diss TC, Pan LX, Schmid C, Kerr-Muir MG, Hardman Lea S, et al: Primary low-grade B-cell lymphoma of the conjunctiva: A mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. *Histopathology* 23: 417—424, 1993.
- 6) Aozu K, Inoue A, Yoshimura H, Katagiri S, Matsuzuka F, Yonezawa T: Intermediate lymphocytic lymphoma of the thyroid. An immunologic and immunohistologic study. *Cancer* 57: 1762—1767, 1986.
- 7) 出雲俊之: 低悪性度 B 細胞性 MALT 型リンパ腫。病理と臨床 12: 131—134, 1994.
- 8) 名倉 宏: 節外性リンパ組織の構造と機能。病理と臨床 4: 466—474, 1986.
- 9) 須知泰山, 本吉 匡, 長谷川かをり, 尾山 淳: 節外性リンパ腫臨床病理学的特徴。病理と臨床 4: 475—479, 1986.
- 10) Isaacson PG, Norton AJ: Extranodal lymphomas. Churchill Livingstone, Edinburgh, 119—129, 1994.
- 11) Wotherspoon A, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, Boni M, et al: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342: 575—577, 1993.
- 12) Isaacson PG, Spencer J: Is gastric lymphoma an infectious disease? *Human Pathol* 24: 569—570, 1993.
- 13) Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG: Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Human Pathol* 19: 766—776, 1988.
- 14) 小野伸高, 若狭治毅: 悪性リンパ腫; 発生と進展。消化器外科 16: 1375—1383, 1993.