

急激に増加している濾胞性リンパ腫に新たな病型を確立した

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学(第二/腫瘍)講座

吉野 正



リンパ腫は血液がんの一種ですが、約 40 年間に 6 倍程度増加し、現在では年間 3 万人以上の方が発病されています。濾胞性リンパ腫は同じ期間で約 24 倍になっており、年間 6000 人程度の患者さんがいます。診断時全身に拡がっている方が多いのですが、そのような患者さんでも抗癌剤療法が必要とされない場合がかなりあります。抗癌剤療法をするとよく反応するのですが、再発する確率が非常に高い疾患です。約 9 割の患者さんは長期生存されます。われわれはその濾胞性リンパ腫が十二指腸に好発することを見出し、2017 年の WHO 分類で「十二指腸型」という病型が認められました。

●はじめに

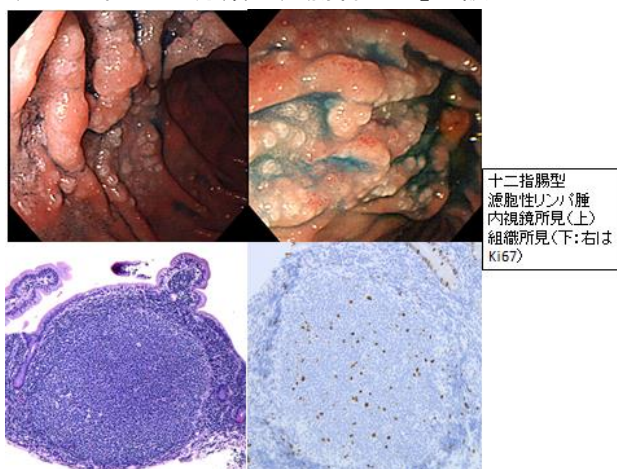
リンパ腫の罹患率は確実に増加しています。本邦では 1985 年には人口 10 万人あたり 5 名程度の罹患数でしたが、2016 年は同 27 名(総数 34240 名)と報告されました(厚生労働省)。この罹患率は、米国のそれとほぼ匹敵しています。つまり、欧米に比して明らかに少ない病気であったのが、この間に 5 倍強に増加して欧米と肩を並べるようになったのです。その理由は判然としませんが、同時期に乳癌も同じ程度増加しており、ライフスタイルの変化が関係しているのかもしれませんが、臓器別でみた場合、罹患数(2017 年度推計値)は本邦では第 8 位でまれな病気ではないのです。中でも濾胞性リンパ腫は増加傾向が顕著で、自験例では、全リンパ腫に占める割合がこの約 40 年間に約 5%が約 20%にまで増加しています。従って、濾胞性リンパ腫の患者数は 40 年前には年間 250 名程度であったものが年間 6000 名以上になっています。

●濾胞性リンパ腫の臨床病理学的特徴

リンパ腫細胞が比較的小型で、初診時全身に拡がっている症例が多く、骨髄などに浸潤している症例(病期 III, IV)が 7-8 割以上にのぼります。リンパ腫の中ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)に次ぐ頻度です。DLBCL は臨床経過が比較的急激ですが、濾胞性リンパ腫の経過は緩徐で何年も前からリンパ節が腫れているといったことを頻繁に経験します。DLBCL は大多数の患者さんに抗癌剤等での加療が必要であり、患者さんの全生存率(OAS)と治療成功生存期間(FFS)との乖離が少ないのですが、濾胞性リンパ腫ではそれらが乖離することが多く、生存率は非常に高いのですが、再発の頻度も高いのです。さらに診断時全身に拡がっていることが断然多いのですが一定の条件を満たせば経過観察が可能で、そのような患者さんも長期に生存されています。このようなことから“悪性”という必ず治療をしなくてはいけないという誤解を生じやすいので、今では“悪性リンパ腫”は単に“リンパ腫”と称するようになってきました。

●“十二指腸型”の確立

濾胞性リンパ腫は基本的にリンパ節に発生し、節外性原発はかなりまれとされてきました。2000年、我々は十二指腸に頻発することを報告し、2008年 WHO 分類で、「腸管型」が設けられました。その後十二指腸原発例と節性のものとの差異を明らかにし、2017年 WHO 第4版改訂版では「十二指腸型」という variant が記載され、かなりのスペースを割いて新しい病気としての地位が明確になりました。十二指腸原発の濾胞性リンパ腫は細胞学的に非常に均一で、大部分の症例が Grade 1 に属し、Ki67 陽性率も非常に低率です(右の図)。最近公式に認定された病型であり、未だ長期の観察期間とはなっていませんが、現時点で高悪性度化症例も少数に留まっています。また、十二指腸原発例は高率に他の腸管に微小な転移結節を有することが明らかになりました。十二指腸型がなぜ緩徐な経過をとるのか、われわれはそれに関係する所見として濾胞樹状細胞のユニークな分布形態を示すことを明らかにしました。

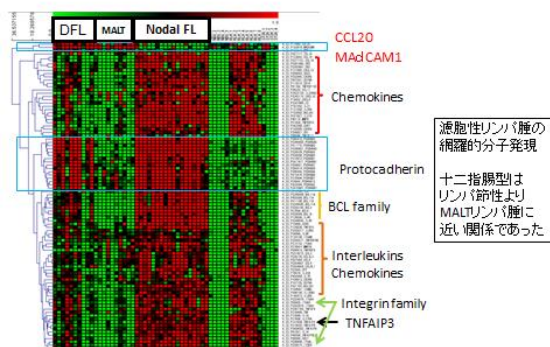


十二指腸型濾胞性リンパ腫内視鏡所見(上)組織所見(下:右はKi67)

● 濾胞性リンパ腫の分子病理

濾胞性リンパ腫、特に節性のものでは再発を繰り返す症例がかなりあり、(リンパ節以外に発生するものを節外性といいます)その分子基盤を検討することは重要な課題でした。われわれは最近 TRA-1-60 という物質に注目し、それを発現している細胞がいわゆる癌幹細胞といってよい性状を示すことを明らかにすることができました。

この陽性細胞は通常は cell cycle に入っておらず、リンパ腫に対して通常行われる治療に抵抗性であるばかりか、治療することによって発現細胞が増加することを見出しました。このような細胞が存在することが濾胞性リンパ腫の再発率が高いことと関係していると考えています。また、十二指腸型でも網羅的分子発現も検索し、リンパ節性のものより MALT リンパ腫と近いという新規な知見を得ました(右の図)。



濾胞性リンパ腫の網羅的分子発現
十二指腸型よりリンパ節性より MALT リンパ腫に近い関係であった

● これから

濾胞性リンパ腫について不明な点は沢山存在します。健常人でも濾胞性リンパ腫の特徴である t(14;18) を有する方が相当数います。本邦では 6000 万人程度はその異常細胞を持っていると考えられますが、発病するのは 6000 人程度です。どのような機序で発病するかは不明です。また、頻度が上昇している原因はなにか、高悪性度化の正確な機序はどのようなものであるかなど今後に残された課題は沢山あります。このような問題に今後とも取り組みたいと思っております。