

## 当院で治療を行った血管内 B 細胞性リンパ腫 17 例における 臨床的、病理学的特徴

### Relationship between MYC protein expression and disease progression with intravascular B cell lymphomas

高橋宏通<sup>1),2)</sup>、三浦勝浩<sup>1)</sup>、西巻はるな<sup>3)</sup>、濱田高志<sup>1)</sup>、中川 優<sup>1)</sup>、飯塚和秀<sup>1),2)</sup>、内野慶人<sup>1)</sup>、入山規良<sup>1)</sup>、八田善弘<sup>1)</sup>、中山智祥<sup>2)</sup>、増田しのぶ<sup>3)</sup>、武井正美<sup>1)</sup>  
Hiromichi TAKAHASHI<sup>1),2)</sup>, Katsuhiko MIURA<sup>1)</sup>, Haruna NISHIMAKI<sup>3)</sup>, Takashi HAMADA<sup>1)</sup>, Masaru NAKAGAWA<sup>1)</sup>, Kazuhiro IIZUKA<sup>1),2)</sup>, Yoshihito UCHINO<sup>1)</sup>, Noriyoshi IRIYAMA<sup>1)</sup>, Yoshihiro HATTA<sup>1)</sup>, Tomohiro NAKAYAMA<sup>2)</sup>, Shinobu MASUDA<sup>3)</sup>, Masami TAKEI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>日本大学医学部附属板橋病院 血液膠原病内科、<sup>2)</sup>日本大学医学部 病態病理学系臨床検査医学分野、<sup>3)</sup>日本大学医学部 病態病理学系腫瘍病理学分野

#### [要旨]

当院で治療を行った 17 例の血管内 B 細胞リンパ腫(IVL)患者を対象として、患者背景、予後、病理学的特徴を評価した。予後は 3 年の無病生存率(PFS)51%、3 年の全生存率(OS)74%であり平均的な DLBCL と比較し予後不良の傾向があった。特徴的であったのが、増殖因子である MYC タンパク陽性率は 82%の症例で陽性となり、BCL2 陽性も 71%であり、予後不良な Double-Expressor Lymphoma も 53%に該当するものも 53%を占めていた。結果として IVL 症例の多くで腫瘍細胞中の MYC タンパクが高発現していることを証明した。IVL は予後不良といわれているが、その原因として MYC タンパクの増加が寄与している可能性がある。

#### [背景と目的]

血管内 B 細胞リンパ腫(intravascular B cell lymphoma: IVL)はリンパ節腫大を伴わず、主に血管内、その周囲に腫瘍性病変が限局するびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫(DLBCL)の亜種である。<sup>1)</sup> また日本人においては高率に血球貪食症候群を合併し、非常に強い全身症状を伴うと言われているが、病理学的特徴の詳細はわかっていない。近年 DLBCL において、myc 遺伝子の再構成や MYC タンパクの発現亢進が予後不良因子となる報告があり、<sup>2)</sup> 臨床的にも応用されてきているが IVL における myc 遺伝子再構成や MYC タンパクの発現に対する報告はほとんどない。そのため当院における

IVL 患者の臨床的特徴と予後を評価し、その病理検体を用い、MYC タンパクの発現率と myc 遺伝子の再構成の有無を評価する。

### [方法]

IVL の定義として、①明らかなリンパ節の腫大を伴わず、節外性に明らかな腫瘤形成を認めない。②腫瘍細胞は実質臓器や皮下組織の血管内とその周囲に限局する、もしくは骨髄内に限局する。③腫瘍細胞は病理学的に成熟 B 細胞である、上記①～③をすべて満たすものとする。症例はすべてリツキシマブを含めた多剤併用化学療法を施行していた。臨床経過は生存の有無、再発の有無、中枢神経浸潤の有無を評価した。病理学的には CD10、

BCL6、MUM1 から Cell of Origin (COO) を評価し、MYC、BCL2 から Double-Expressor Lymphoma (DEL) を評価した。また、一部の症例で c-myc の break apart を FISH 法で解析し、myc 再構成の有無を評価した。

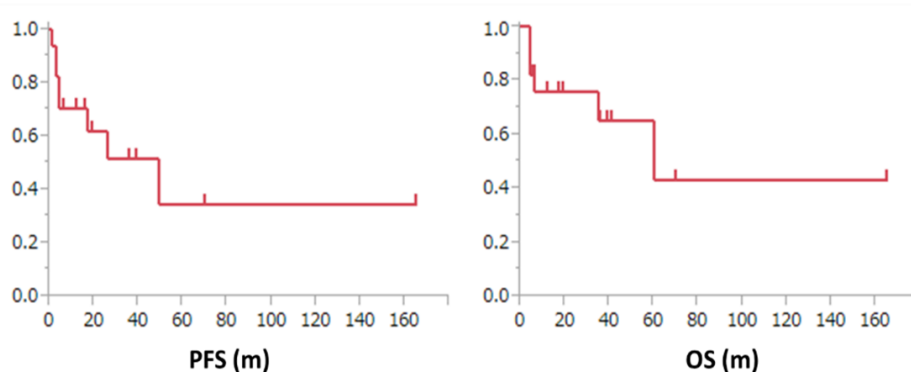
### [結果]

当院 IVL 患者 17 例を解析したところ、年齢中央値は 66 歳であり、骨髄浸潤が 76% で最多であり、続いて脾臓、皮膚浸潤が多かった。血球貪食症候群に関しては、骨髄で血球貪食像が認められたのが 55% であり、HLH2004 クライテリアを満たすものを含めると 63% であった(表 1)。予後は 3 年の無病生存率(PFS)51%、3 年の全生存率

表1 患者背景

	n = 17	(%)
年齢 (median)	66	(43-81)
性別 (M/F)	7/10	
浸潤臓器		
骨髄	13	(76)
脾臓	8	(47)
皮膚	5	(29)
CNS	2	(12)
肝臓	2	(12)
肺	1	(6)
血球貪食像		
あり	6	(55)
フェリチン		
≥500	10	(67)
HLH2004		
あり	10	(63)
治療		
R-CHOP	10	(59)
R-intensified-Chemo	7	(41)

図1 IVL17例の治療予後



左が無病生存率 (PFS)、右が生存率を (OS) をそれぞれ月ごとに、 Kaplan-Meier 法を用いて算出した。中央観察期間は16ヶ月であり3年PFS およびOSはそれぞれ51%、74%であった。

(OS)74%であり平均的なDLBCLと比較し予後不良の傾向があり、中枢神経浸潤を29%と高度に認めた(図1)。病理学的特徴としてCOOではすべてがnon GCB typeであり、CD5は27%に陽性で、EBERはすべて陰性であった。MYC陽性率は82%の症例で $\geq 40\%$ の陽性率であり、BCL2陽性も71%であり、DELに該当するものが53%を占めていた(表

表2 17例の病理学的特徴

No.	sex	age	COO	CD10	BCL6	MUM1	BCL2	CD5	EBER	MYC-IHC(%)	MYC $\geq 40$	DEL	CNS invasion	Outcome
1	M	70	non GCB	-	-	-	+	-	-	10	-	-	-	A
2	M	50	non GCB	-	-	+	+	-	-	30	-	-	-	A
3	M	74	non GCB	-	-	+	+	+	-	30	-	-	-	A
4	M	66	non GCB	-	-	+	+	-	-	40	+	+	+	D
5	F	69	non GCB	-	-	+	-	+	-	50	+	-	+	D
6	F	79	non GCB	-	-	+	+	-	-	50	+	+	+	D
7	M	56	non GCB	-	-	+	+	+	-	50	+	+	-	A
8	F	43	GCB	-	+	-	-	+	-	60	+	-	-	A
9	F	57	non GCB	-	-	+	+	-	-	60	+	+	-	A
10	F	72	non GCB	-	+	+	-	-	-	60	+	-	-	A
11	F	64	non GCB	-	-	-	-	-	-	70	+	-	-	A
12	M	78	non GCB	-	-	+	+	-	-	70	+	+	-	A
13	M	58	non GCB	-	+	+	+	-	-	70	+	+	-	A
14	F	81	non GCB	-	-	+	+	-	-	70	+	+	-	D
15	F	56	non GCB	-	+	+	+	+	-	70	+	+	+	A
16	F	64	non GCB	-	-	+	-	+	-	80	+	-	-	D
17	F	70	non GCB	-	-	+	+	-	-	80	+	+	+	D
				(%)	0	24	82	71	27	0	82	53	29	

2)。FISH法によるc-mycのbreak apartはいくつかの症例で認められていた(図2)。

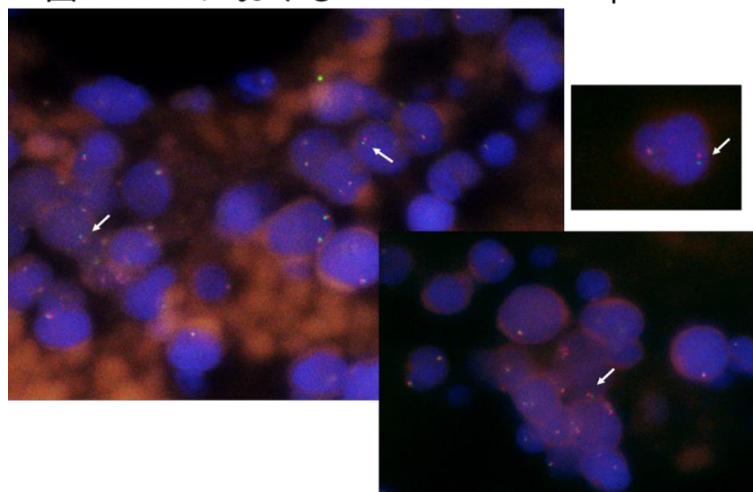
[考察]

IVLは予後不良といわれているが、その原因としてMYCタンパクの増加が寄与している可能性がある。本研究結果からIVLは予後不良であり、その大部分がMYCタンパク高発現であったことが確認された。またいくつかの症例でmyc遺伝子の再構成を示唆する結果が見られた。

最近の報告で、IVLにおけるMYCタンパク発現の増強、MYD88の発現について報告しているがmyc再構成は認めていない。<sup>3)</sup>

本研究のIVL症例においてMYCタンパクの発現と予後、中枢神経浸潤が互いに影響している可能性が示唆され、MYCタンパクの高発現が組織浸潤性や中枢神経浸潤率に影響を与えており、IVLの中枢神経浸潤率の高さにもMYCが関与しているかもし

図2 No. 17におけるMYC-FISH break-apart



c-myc遺伝子領域前後に赤と緑の蛍光プローブをつけ、再構成があった際に分裂するようセッティングしてある。いくつかの症例で再構成を認めているものを図で示した。

れない。ただ、本研究結果からは直接的な因果関係は証明されていない。  
IVL 症例のいくつかで myc 遺伝子の再構成を示唆する所見が得られた。しかし、完全な再構成を証明することは困難であった。そのため IVL における myc 再構成の詳細は不明であり、遺伝子レベルでどのように MYC タンパクの発現に関与しているかは今後の検討課題である。

#### [結語]

IVL 症例の多くで腫瘍細胞中の MYC タンパクが高発現していることを証明した。IVL は予後不良といわれているが、その原因として MYC タンパクの増加が寄与している可能性がある。

#### [参考文献]

- <sup>1</sup>Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S: Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2009; 10(9): 895-902.
- <sup>2</sup>Rosenthal A, Younes A: High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. *Blood Rev.* 2017; 31(2): 37-42.
- <sup>3</sup>Schrader AMR, Jansen PM, Willemze R, Vermeer MH, Cleton-Jansen AM, Somers SF, Veelken H, van Eijk R, Kraan W, Kersten MJ, van den Brand M, Stevens WBC, de Jong D, Abdul Hamid M, Tanis BC, Posthuma EFM, Nijland M, Diepstra A, Pals ST, Cleven AHG, Vermaat JSP: High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018; 131(18): 2086-2089.