

## 悪性リンパ腫びまん性大細胞型Bリンパ腫

( Diffuse large B-cell lymphoma )の発生母地と亜分類に関する検討

吾妻 美子 , 宮元 祥平

高知学園短期大学紀要 第41号 別刷 (平成23年3月)

Reprinted from Bulletin of Kochi Gakuen College, No. 41( March, 2011 )

原著

## 悪性リンパ腫びまん性大細胞型Bリンパ腫

### (Diffuse large B-cell lymphoma)の発生母地と亜分類に関する検討

吾妻 美子<sup>1\*</sup>, 宮元 祥平<sup>2</sup>

要約：104例の悪性リンパ腫びまん性大細胞型Bリンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma：以下DLBCL) 症例を、Hans *et al*<sup>1)</sup>の方法に従い、腫瘍細胞がGerminal center B type (GCB type)か、Non-germinal center B type (Non-GCB type)かに亜分類するために、CD10、MUM-1、BCL-6の抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。また、悪性度判定のためにKi-67の免疫組織化学と、核分裂数をカウントした。免疫組織化学染色の結果、BCL-6またはCD10陽性のGerminal center B type (GCB type) 24例 (23%) と、主としてMUM-1陽性例のNon-germinal center B type (Non-GCB type) 80例 (77%) に分類した。GCB typeの腫瘍細胞は、くびれのあるクロマチンの豊富な核を有し、細胞質の乏しいcentroblasticないしはcentrocyte様細胞であった。一方、Non-GCB typeの腫瘍細胞は、類円形ないし楕円形の大型核を有し、著明な核小体が認められ、好塩基性の豊かな細胞質を有する免疫芽球様細胞ないしは形質細胞様細胞が増殖していた。しかしKi-67の免疫染色と核分裂数のカウントによる悪性度判定の結果、GCB typeと Non-GCB typeの間に有意差はなかった。

キーワード：悪性リンパ腫びまん性大細胞型Bリンパ腫, Germinal center B type, Non-germinal center B type

#### はじめに

悪性リンパ腫びまん性大細胞型Bリンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma：以下DLBCL) は洋の東西を問わず最も多いリンパ腫であり、本邦でもリンパ腫の33.3%、Bリンパ腫の48.7%を占めるとされる<sup>2)</sup>。著者<sup>3)</sup>による高知県における悪性リンパ腫の検索でも、リンパ腫の48.5%、Bリンパ腫の70.7%と発生頻度は高かった。

DLBCLは末梢成熟B細胞性リンパ腫に分類される。びまん性の増殖形式をもち、大型のB細胞性の腫瘍で、腫瘍細胞の核の大きさは組織球の核、

あるいは小型リンパ球の2倍以上である。平均年齢は70歳代であるが各年齢層に見られ、リンパ節性、胃、腸、扁桃等の節外性の両者に発生する<sup>4)</sup>。

悪性リンパ腫の分類は1832年のThomas Hodgkinの分類に始まり、最新版として2008年に新WHO分類第4版<sup>5)</sup>が出版された。第4版におけるDLBCLの分類は、DNA診断や免疫組織化学的診断の結果に基づき、2001年に提唱された第3版<sup>6)</sup>よりさらに細分類され、追加・変更も多い。第4版では、1. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS)の中に、従来の

<sup>1\*</sup>高知学園短期大学 医療衛生学科医療検査専攻 Email: agatsuma@kochi-gc.ac.jp

<sup>2</sup>高知県高知市病院企業団 高知医療センター Email: w-road-.b-ambitious-.18@ezweb.ne.jp

Common morphologic variants、Molecular subgroups、Immunohistochemical subgroups が追加され、さらに、Molecular subgroups には Germinal center B-cell-like と Activated B-cell が、また Immunohistochemical subgroups には CD5-positive DLBCL と Germinal center B-cell-like と Non-germinal center B-cell like に再分類された。

また、新項目のひとつとして加齢性 EBV 関連 B細胞リンパ増殖異常症 EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly が追加された<sup>7)</sup>。

Hans *et al*<sup>1)</sup>は、CD10、BCL-6、MUM-1 の 3 抗体を用いて免疫組織化学的に検索し、DLBCL を Germinal center B type (GCB type) と Non-germinal center B type (Non-GCB type) に亜分類する方法を提唱した(図 1)。

本研究は、2001 年の WHO 分類に則って DLBCL と診断された高知県の 104 症例を Hans *et al*<sup>1)</sup>の方法に従い免疫組織化学的方法で GCB type と Non-GCB type への細分類を試み、両タイプの細胞および組織の特徴について検討した。また、GCB type と Non-GCB type 間における悪性度の違いについて、核分裂像数と Ki-67 抗体を用いて比較した。

#### 対象

検索対象は、2001年に提唱された新 WHO 分類<sup>6)</sup>に則って診断された高知県における 104 例のホルマリン固定パラフィンブロックである。男女比は 1.3 : 1 で、年齢分布は 50 歳代が 28 例(27%)、次いで 60 歳代が 25 例(24%)、70 歳代が 21 例

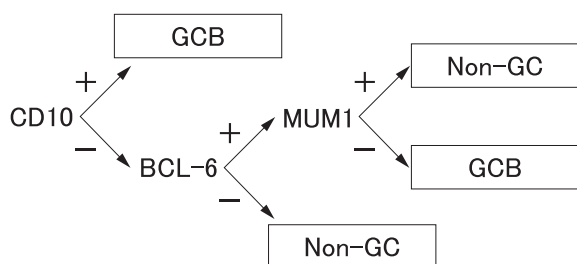


図 1. DLBCL における GCB type と Non-GCB type 参考文献 1) より引用

(20.2%) である。リンパ節発症 57 例(55%) 中頸部リンパ節が 22 例と一番多く、次いで鼠径部リンパ節が 10 例、腋窩リンパ節が 7 例、鎖骨上窩リンパ節が 4 例であった。節外性発症は 47 例(45%) で、発生部位別では胃が 20 例と最も多く、次に扁桃 7 例、回腸 3 例、小腸、乳腺、精巣各 2 例であった。

#### 方法

GCB、Non-GCB type の亜分類のために、全症例に MUM-1 抗体と BCL-6 抗体、CD10 抗体を用いて免疫組織化学酵素抗体法<sup>8,9)</sup>で検索した。

MUM-1/IRF4 (Multiple Myeloma Oncogen1) IRF4 gene は多発性骨髄腫にみられる染色体転座に関係する遺伝子として同定される遺伝子産物タンパクで B細胞の増殖分化を調節している。このタンパクは centrocyte からリンパ濾胞を経ずに直接形質細胞へ分化する成熟リンパ球において発現している<sup>10)</sup>。BCL-6 は 706 アミノ酸からなる核蛋白をコードしている遺伝子産物タンパクで、B細胞の増殖分化を調節している。主として胚中心 B細胞に発現しており、Germinal center 由来細胞かつ胚中心における centroblast と centrocyte に発現する<sup>11)</sup>。CD10 (common acute lymphocytic leukemia antigen: CALLA) は、細胞膜表面のメタロペプチダーゼで、分化前のリンパ球前駆細胞に発現する。BCL-6 と同様に胚中心 B細胞に発現している<sup>12)</sup>。

GCB type と Non-GCB type 間で悪性度に差があるか否かを検討するために、Ki-67 抗体を免疫組織化学的に検索し陽性率を測定した。Ki-67 は細胞の核に発現しているタンパクで、細胞周期の G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub>、M 期に発現し、G<sub>0</sub> 期には発現していないため細胞増殖や悪性度のマーカーとして用いられている<sup>13)</sup>。陽性率は 400 倍で視野内に観察される腫瘍細胞の Ki-67 陽性割合を計測した。また同様に 400 倍で 10 視野の核分裂像の数を計測し、1 視野あたりの平均値を算出した。Ki-67 陽性率と核分裂数の有意差検定には SPSS (ver12) と一元配置分散分析 多重検定を用いた。

結果

検索対象104例のうち、MUM-1は74例に陽性で、全症例の71%、30例(29%)が陰性であり、MUM-1陽性74例のうち、リンパ節発症例は44例、節外性発症例では30例であった。MUM-1陰性30例では、リンパ節発症例が13例、節外性発症例が17例であった。BCL-6は104例のうち32例(31%)が陽性で、リンパ節発症例は14例、節外性発症例は18例であった。72例(69%)は陰性で、その中でリンパ節発症例は43例、節外性発症例は29例であった。CD10は104例中13例(12.5%)が陽性で、リンパ節発症は5例、節外性発症は7例であった。92(87.5%)が陰性であった。

Hans *et al*<sup>1)</sup>のアルゴリズムに従い、CD10陽性13例と、CD10陰性であるがBCL-6陽性11例の計24例(23.0%)をGCB typeと亜分類した。CD10陰性例のうちで、BCL-6、MUM-1とも陽性が10例、BCL-6陰性でMUM-1陽性59例、両者とも陰性が11例で、これら80例(77.0%)をNon-GCB typeと分類した。

GCB typeの節性と節外性の比は8:16で節外性発症数が多かった。一方Non-GCB typeでは、節性と節外性の比は49:31で節性発症例のほうが

多かった。特にBCL-6(-) MUM-1(+)では、節製38例、節外性21例と2倍近かった(表1)。

GCB typeの細胞の形態的特徴は、CD10陽性細胞とBCL-6陽性細胞は共通しており、組織中に濾胞が残存している症例もあり、腫瘍細胞は中型から大型で、核はMUM-1陽性細胞より小さく、クロマチンが豊富でくびれを有し、細胞質が乏しいcentroblasticないしはcentrocyte様細胞であった(図1, 2)。

一方Non-GCB typeに分類した症例のMUM-1陽性細胞は類円形ないし楕円形の大型核を有し、核クロマチンは少ないが、核の中心部に大型の核小体を有し、好塩基性の広い細胞質を有するimmunoblast様細胞、あるいは形質細胞への分化が認められた(図3, 4)。また多数の核分裂像、ホジキン細胞様の多核巨細胞が出現し細胞活性が高い像を呈する症例もあった。

Ki-67は全症例に陽性であったが、腫瘍細胞の陽性率は10.0~100.0%とばらつきがあった(図5)。

Non-GCB typeの平均陽性率は68.2%、GCB typeの平均陽性率は67.7%とほとんど差がなく、検定の結果、有意差がなかった。そこでNon-

表1. 免疫組織化学酵素抗体法検索結果

	CD10 (+)	CD10 (-)			
		BCL-6 (+) MUM-1 (-)	BCL-6 (+) MUM-1 (+)	BCL-6 (+) MUM-1 (+)	BCL-6 (+) MUM-1 (-)
節性	3例	5例	5例	38例	6例
節外性	10例	6例	5例	21例	5例
全症例	13例 13/104=12.5%	11例 11/104=10.6%	10例 10/104=9.6%	59例 59/104=56.7%	11例 11/104=10.6%
type	GCB type : 24例 (24/104=23.0%) 節性 < 節外性 = 8 < 16		Non-GCB type : 80例 (80/104=77.0%) 節性 > 節外性 = 49 > 31		

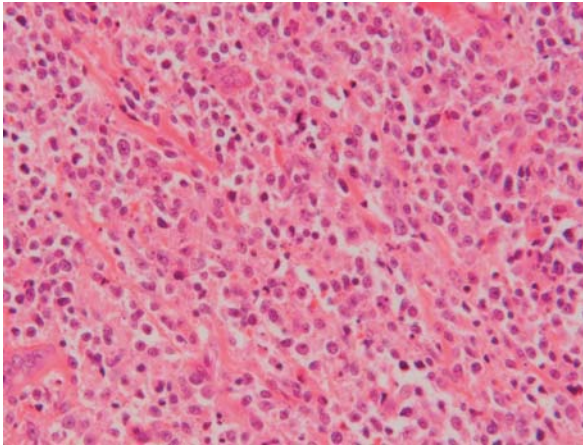


図1．BCL-6陽性例  
Centrocyte 様細胞．Hematoxylin eosin  
染色．×240

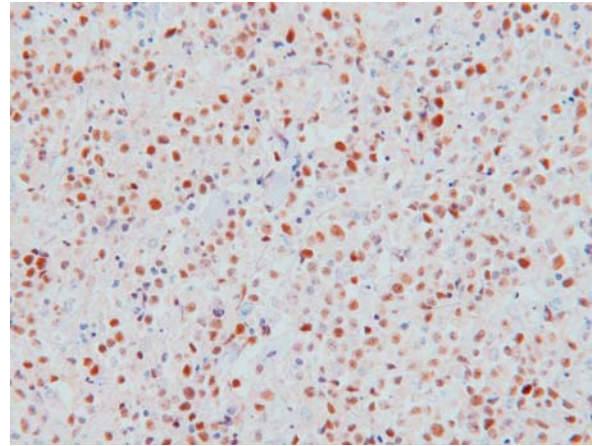


図2．BCL-6陽性細胞  
免疫組織化学酵素抗体法．BCL6染色．  
×240

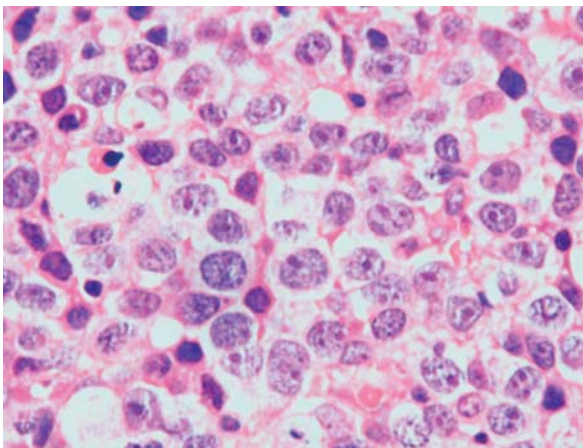


図3．MUM-1陽性例  
免疫芽球様細胞．Hematoxylin eosin  
染色．×480

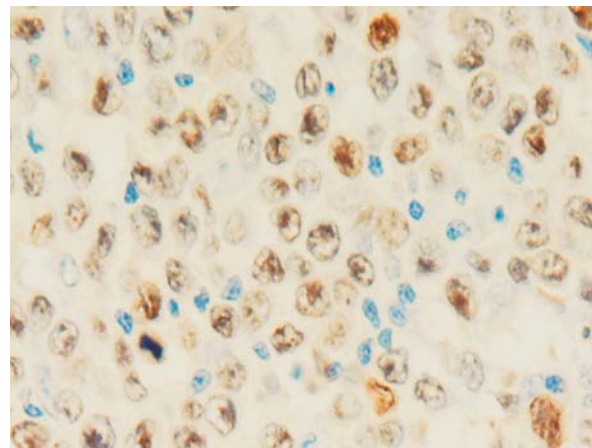


図4．MUM-1陽性細胞  
免疫組織化学酵素抗体法．MUM-1染色．  
×480

GCB type を①MUM-1(+)BCL-6(+)群、②MUM-1(+)BCL-6(-)群、③MUM-1(-)BCL-6(-)群と、また GCB type を④MUM-1(-)BCL-6(+)群、⑤CD10(+)群に分類した。その結果、①MUM-1(+)BCL-6(+)群の Ki-67 陽性率の平均は74.3%、②の平均陽性率は70.2%、③60.0%、④65.3%、⑤70.0%であった。有意差検定の結果、③MUM-1(-)BCL-6(-)群と他の①、②、④、⑤間にのみ有意差が認められた。しかし、①、②、④、⑤群の間には有意差はなかった(図6)。

核分裂像も、ほとんどの症例で認められた。Non-GCB type の平均核分裂数は2.75個、GCB

type は2.98個と両者間に差はなく有意差検定でも差が認められなかった。そこで、Ki-67と同様に、①～⑤群に分類しそれぞれの陽性率を比較した。

MUM-1(+)BCL-6(+)群核分裂数平均 3.00個、②MUM-1(+)BCL-6(-)群 3.15個、③2.10個、④3.01個、⑤2.95個であった。有意差検定の結果、Ki-67の検定結果と同様に③MUM-1(-)BCL-6(-)群と他の①、②、④、⑤間にのみ有意差が認められた(図7)。核分裂数では、Non-GCB と GCB type で有意差はなかった。

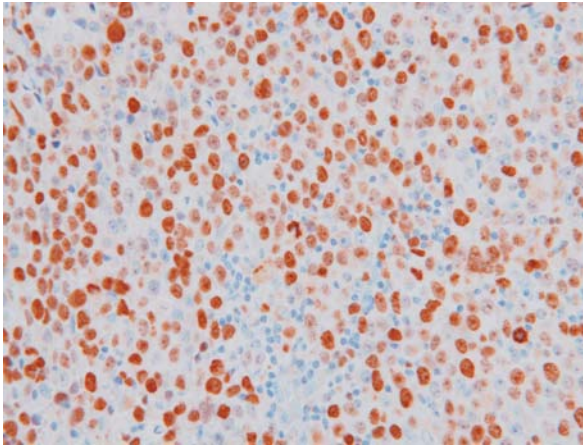


図5. Ki-67陽性像  
MUM-1(+)/BCL6(-)例. 免疫組織化学酵素抗体法. Ki-67染色. ×240

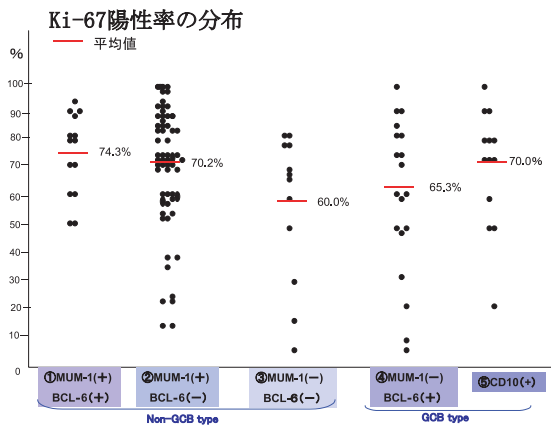


図6. Ki-67陽性率分布  
Ki-67の平均陽性率は、Non-GCB type 68.2%、GCB type 67.7%で有意差なし.

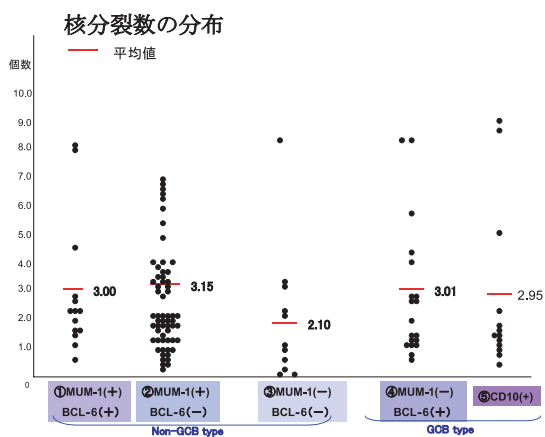


図7. 核分裂数の分布  
核分裂数の平均値は、Non-GCB type 2.75個、GCB type 2.98個で有意差なし.

### 考察

悪性リンパ腫B腫瘍細胞の発生は、正常なB細胞の分化成熟過程に対応する<sup>14)</sup>。骨髄からリンパ節に入った一部の細胞は、胚中心を形成しそこで盛んに分裂増殖し、GCB-typeのDLBCLが発生する。一方、骨髄を出た成熟B細胞がリンパ節に入ると、濾胞間の抗原提示細胞より抗原刺激を受け、その一部はリンパ濾胞外で形質細胞に分化し、Non-GCB typeのDLBCLになる。

Stein *et al*<sup>5)</sup>によるWHO第4版ではDLBCLは、遺伝子診断やDNAマイクロアレイ、免疫組織化学的診断結果に基づき、再分類、亜分類がなされた。Alizadeh *et al*<sup>15)</sup>はDNAマイクロアレイを用いてDLBCLをGCB-likeとactivated B-likeの2者に分類しGCB typeのほうが予後良好であると報告している。

Hans *et al*<sup>1)</sup>は、CD10、BCL-6、MUM-1の3種類の抗体を用いた免疫組織化学的検索が、遺伝子解析の結果と一致し、予後とも相関する有効な方法であると提唱した。すなわち、遺伝子解析の技術を用いることなく、日常の病理診断のためのホルマリン固定パラフィンブロックで検索できることである。しかも、過去の症例も検索可能であることを意味する。そこで、我々は2001年のWHO分類で、DLBCLと診断された104症例のパラフィンブロックを用い、Hans *et al*<sup>1)</sup>のアルゴリズムに則って、GCB-typeとNon-GCB typeに亜分類した。GCB typeに分類した症例の腫瘍細胞は、CD10、BCL-6陽性で、くびれた核を有し細胞質の乏しいcentroblasticないしはcentrocyte様細胞であった。一方Non-GCB typeの腫瘍細胞は、MUM-1陽性で円形ないし類円形の核と、その中に顕著な核小体を持ち、好塩基性の広い細胞質を有する免疫芽球様あるいは形質細胞様細胞であった。多核巨細胞も出現する症例が多く、activated B cell type(ABC type)の特徴を有していた。その結果、GCB-type 24例(23.0%)とNon-GCB type 80例(77.0%)に亜分類した。

この比率は、Siozawa *et al*<sup>16)</sup>がアジアにおけるDLBCL 248例をGCB-type 29.0%とNon-GCB

type 71.0%に亜分類した結果に類似している。しかし、デンマークの研究者である Sjo *et al*<sup>17)</sup>が、Hans *et al*<sup>1)</sup>のアルゴリズムに従って亜分類した結果は、GCB-type 50.0% と Non-GCB type 50.0%で、比率が異なる。欧米諸国と日本やアジアでは、DLBCLの発生源母地が異なることを意味していると思われる。

疾患の悪性度判定には、患者の予後追跡が有効であるが、今回我々が行った検討は、過去に遡った症例の検索のため、患者の予後追跡は不可能である。そこで、Ki-67の免疫組織化学的検索と組織中の核分裂数を算定し、GCB-type と Non-GCB type 間における悪性度の差の有無を検討した。伊藤<sup>9)</sup>によるとKi-67は、Burkittリンパ腫では、ほぼ100%に陽性であるが、DLBCLでは、80%程度であると述べている。今回の我々の検索では、すべての症例に陽性細胞が認められたが、陽性率は幅広く分布しており、平均陽性率は70.0%程度であった。Hans *et al*<sup>1)</sup>のアルゴリズムに従った分類では、Ki-67の平均陽性率はNon-GCB type が68.2%、GCB-type が67.7%と検定の結果、有意差が認められなかった。核分裂数についても、Non-GCB type が平均2.75個、GCB-type は2.98個と両者間に差はなく検定の結果両タイプ間に有意差はなかった。しかし、CD10、BCL-6、MUM-1の3抗体ともすべて陰性であった11例におけるKi-67陽性率平均は60.0%、核分裂数平均2.1個と、CD10、BCL-6、MUM-1のどれかが陽性であるグループより低い値であった。しかもCD10、BCL-6、MUM-1の3抗体のどれかが陽性であるグループのタイプと、3抗体すべてが陰性のグループ間には有意差が認められた。Hans *et al*<sup>1)</sup>のアルゴリズムに従った分類では、CD10、BCL-6、MUM-1の3抗体とも陰性例もNon-GCB type に分類するため、今回の我々の検索症例においてGCB type と Non-GCB type 間に有意差が認められなかったものと思われる。

MUM-1(+ )BCL-6(+ )の陽性率が74.3%ともっとも高く、次いで、MUM-1(+ )BCL-6(- )

が70.2%であった。つまり、MUM-1陽性例のKi-67陽性率が高く、MUM-1陽性であることは悪性度が高いDLBCLであること示している。

Naresh<sup>18)</sup>が follicular lymphoma でMUM-1の検索を行った結果、MUM-1陽性例のKi-67陽性率も高くMUM-1陽性であることを高悪性度に分類している。

Hans *et al*<sup>1)</sup>のアルゴリズムとは異なる方法で、予後とより一致した分類法を検討した報告がいくつかある。Chang *et al*<sup>19)</sup>は、42例のDLBCLをCD10又はBCL-6陽性群15例をGCB cell pattern (A)、CD10(+ )BCL-6(+ )MUM-1(+ )12例をactivated non GCB cell pattern (B)、CD10(- )BCL-6(- )MUM-1(+ )11例をactivated non GCB cell pattern (C)、CD10、BCL-6、MUM-1の3抗体とも陰性4例をnot classifiableと4パターンに分類している。そして、パターンAが最も予後がよく、次いでB、Cの順である。すなわちMUM-1陽性であることが予後を決定するという結果である。これは、先に引用したNaresh<sup>18)</sup>の報告と一致している。

Colomors *et al*<sup>20)</sup>は、Hans *et al*<sup>1)</sup>に先立ち2003年に、BCL-6を用いずアポトーシス抑制遺伝子産物であるbcl-2を用いてDLBCLの亜分類を試み、予後と相関することからbcl-2の有用性を唱えている。そして、Muris *et al*<sup>21)</sup>は、Hans *et al*<sup>1)</sup>とColomors *et al*<sup>20)</sup>両者の方法で、71例のDLBCLを比較検討した結果、bcl-2、CD10、MUM-1の3抗体を用いたアルゴリズムによる分類法がより予後と相関したと報告している。

このように、DLBCLの亜分類は、用いる抗体やアルゴリズムにより予後との相関が異なる。我々の検討した症例も、Hans *et al*<sup>1)</sup>の方法のみではなく、bcl-2を加え、さらにChang *et al*<sup>19)</sup>のようにそれぞれの抗体の陽性例と陰性例でパターンに再分類し、悪性度との相関関係を検討する必要がある。

さらに、2009年にChoi *et al*<sup>22)</sup>はCD10、BCL-6、MUM-1に、GCEPT1とFOXP1の抗体を加えた新しいアルゴリズムを提案した。千木良ら<sup>23)</sup>が、

66例のDLBCLをHans *et al*<sup>1)</sup>とChoi *et al*<sup>22)</sup>の方法の両者で亜分類し、予後を比較検討した結果、どちらの亜分類方法でも有意差が認められないと報告している。

Alizadeh *et al*<sup>15)</sup>はDNAマイクロアレイを用いてDLBCLをGCB-likeとactivated B-likeの2者に分類しGCB typeのほうが予後良好であると報告しているように、DLBCLをGCB-typeとNon-GCB typeに分類することは、予後追跡や、治療効果判定に有効である。従って高い精度で厳密に腫瘍細胞の発生母地を明確にして分類をすることは大きな意義がある。

免疫組織化学的検索は、日常の病理診断の中で遺伝子診断を必要とせず疾患を診断できる場合もある。予後判定、治療効果判定とより相関性のある精度の高い方法が期待されている。

今後、bcl-2、GCEPT1とFOXP1を加えた方法を用いて、今回検索した症例の再検討を試みる必要がある。

#### 謝辞

本研究を遂行するにあたり、有意差検定を担当して下さいました本学生活科学学科 高畑 貴志 講師ならびに、高知大学医学部看護学科 吾妻 健教授に深謝いたします。

#### 引用文献

- 1) C. P. Hans, D. D. Weisenburger, T. C. Greiner, R. D. Gascoyne, J. Delabie, G. Ott, H. K. Muller-Hermelink, E. Campo, R. M. Braziel, E. S. Jaffe, Z. Pan, P. Farinha, L. M. Smith, B. Falini, A. H. Banham, A. Rosenwald, L. M. Staudt, J. M. Connors, J. O. Amateau, & W. C. Chan : Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray, *Blood*, **2004**, 103, 275-282.
- 2) World Health Organization Classification of Malignant Lymphomas in Japan. Incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* **2000**, 50,

696-702.

- 3) 吾妻美子：悪性リンパ腫，こうち，**2003**，32(3)，141-148．
- 4) 菊池昌弘：11．びまん性大細胞型リンパ腫，最新・悪性リンパ腫アトラス，**2004**，東京，文光堂，162-172．
- 5) H. Stein, J. K. C. Chan, R. A. Warnke, K. C. Catter, W. C. Chan, E. Campo & E. S. Jaffe : DLBCL. *WHO Classification tumors of hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC), **2008**, 234-237.
- 6) L. Harris, E. S. Jaffe, J. Diebold, G. Flandrin, H. K. Muller-Hermelink, J. Vardiman, T. A. Lister & C. D. Bloomfield: The world health organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Annals of Oncology* **1999**, 10, 1419-1432.
- 7) 浅野直子：DLBCLの新項目：加齢性EBV関連B参謀リンパ増殖異常症．*病理と臨床*．**2010**，28(7)，741-743．
- 8) 下山芳江、榊原綾子、中村栄男：14．リンパ節．*病理と臨床、臨時増刊号、診断に役立つ免疫組織化学*，**2007**，25，155-163．
- 9) 伊藤智雄：悪性リンパ腫の免疫組織化学，*病理と臨床*，**2010**，28(7)，706-713．
- 10) S. Iida, P. H. Rao, M. Butler, P. Corradini M. Boccadoro, B. Klein, R. S. K. Chaganti & R. Dalla-Favera : Deregulation of MUM1/IRF4 by chromosomal translocation in multiple myeloma. *Nature genetics* **1997**, 17, 226-230.
- 11) H. J. Ree, M. E. Kadin, M. Kikuchi, Y. H. Ko, J. Suzumiya, & J. H. Go: Bcl-6 expression in reactive follicular hyperplasia, follicular lymphoma, and angioimmunoblastic T-cell lymphoma with hyperplastic germinal centers: heterogeneity of intrafollicular T-cells and their altered distribution in the pathogenesis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Hum. Pathol.* **1999**. 30 (4), 403-411.



- 12) K. Oshima, C. Kawasaki, H. Muta, K. Muta, V. Deyev, S. Haraoka, J. Suzumiya, E. R. Podack & M. Kikuchi: CD10 and Bcl 10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis. *Histopathology* **2001**, 39, 156-162.
- 13) 笹野公伸、鈴木貴、森谷卓也：細胞増殖関連抗原，免疫組織化学と *in situ* hybridization のすべて 病理と臨床，**2000**，18，85-90。
- 14) 吉野正：リンパ組織の形態と機能，最新・悪性リンパ腫アトラス，**2004**，東京，文光堂，2-15.
- 15) A. Alizadeh, M. B. Eisen, R. E. Davis, C. Ma, I. S. Lossos, A. Rosenwald, J. C. Boldrick, H. Sabet, T. Tran, X. Yu, J. I. Powell, L. Yang, G. E. Marti, T. Moore, J. H. Jr, L. Lu, D. B. Levis, R. Tibshirani, G. Sherlock, W. C. Chan, T. C. Greiner, D. D. Weisenburg, J. O. Armitage, R. Warnke, R. Levy, W. Wilson, M. R. Grever, J. C. Byrc, D. Botstein, P. O. Brown, L. & M. Staudt: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, **2000**, 403, 503-511.
- 16) E. Shiozawa, T. Yamochi-onizuka, M. Takimoto, & H. Ota: The GCB Subtype of diffuse large B-cell lymphoma is less frequent in Asian countries. *Leukemia Res*, **2007**, 31, 1579-1583.
- 17) L. D. Sjo, C. B. Poulsen, M. Hansen, M. B. Moller & E. Palfkiaer: Profiling of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry identification of prognostic subgroups. *Eur J Haematol*, **2007**, 79, 501-507.
- 18) K. N. Naresh: MUM1 expression dichotomizes follicular lymphoma into predominantly, MUM1-negative low-grade and MUM1-positive high-grade subtype. *Haematologica*, **2007**, 92, 267-268.
- 19) C. C. Chang, S. McClintock, R. P. Cleveland, T. Tezpuc, D. H. Vesole, B. Logan, A. Kajdacsy-Balla, & S. L. Perkins: Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in diffuse B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*, **2004**, 28(4), 464-470.
- 20) Colomo, A. Lopez-Guillermo, M. Peraies, S. Rivers, A. Martinez, F. Bosch, D. Colomer, B. Falini, E. Montserrat & E. Campo: Clinical impact of the differentiation profile assessed by immuno-phenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, **2003**, 101(1), 78-84.
- 21) J. F. Muris, C. J. L. M. Meijer, W. Vos, J. H. J. M. van Krieken, N. M. J. I. Wa, G. J. Ossenkuppele, & J. J. Oudejans: Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. *J Pathol* **2006**, 208, 714-723.
- 22) W. W. L. Choi, D. D. Weisenburger, T. C. Greiner, M. A. Piris, A. H. Baniham, J. Delabie, R. M. Braziel, H. Genng, J. Iqbal, G. Lenz, J. M. Vose, C. P. Hans, K. Fu, L. M. Smith, M. Li, Z. Liu, R. D. Gascoyne, A. Rosenwald, G. Ott, L. M. Rimsza, E. Campo, E. S. Jaffe, D. L. Jaye, L. M. Staudt, & W. C. Chan: A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* **2009**, 15(17), 5494-5502.
- 23) 千木良浩志、菊池イアラ幸江、徳中摩実竹腰進、小島稔、安藤潔、中村直哉：DLBCLの新しい免疫組織化学的亜分類の検討，日本リンパ網内系学会誌，**2010**，50，12。

---

**Original Paper**

---

## **The Study of the Origin and Subdifferentiation of the Malignant Lymphoma Diffuse Large B-cell Lymphoma**

Yoshiko AGATSUMA<sup>1\*</sup> and Shohei MIYAMOTO<sup>2</sup>

**Abstract:** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), the most common subtype of malignant lymphoma, is clinically and pathologically heterogeneous. We studied 104 cases of DLBCL with the method that Hans and coworkers developed an immunohistochemical algorithm using CD10, BCL-6 and MUM-1. 24 (23%) cases were considered germinal center B cell type (GCB type) which expressed CD10 or BCL-6, another 80 (77%) cases were non germinal center B cell type (Non GCB type) which expressed BCL-6 or MUM-1. The tumor cells of GCB type were centroblastic or centrocytic cells, and these of Non GCB type were immunoblastic and plasmacitic cells. Furthermore we studied malignancy using Ki-67 and mitotic index. Conclusively we found no difference in malignancy between the GCB type and non GCB type groups. An immunohistochemistry would have wide applicability and practical utility in routine clinical practice.

**Key Words:** malignant lymphoma diffuse large B-cell lymphoma, germinal center B type, non-germinal center B type

---

<sup>1\*</sup> Kochi Gakuen College, Department of Medical Hygiene Technology course, Email: agatsuma@kochi-gc.ac.jp

<sup>2</sup> Kochi Health Science Center, Email:w-road-.b-ambitious-.18@ezweb.ne.jp

