

Senile EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorder

尾山 卓¹, 中村 栄男²

はじめに

本疾患を簡潔に述べるならば、「加齢に伴う免疫力の低下を背景要因として, Epstein-Barr virus (EBV) 陽性 B 細胞の増殖性(腫瘍性)病変により特徴づけられる疾患群」という事になろう。この疾患概念は比較的新しいものであり¹⁾, 現段階では未だ病理医, 臨床医に広く認知されるには至っていない。しかしながら, 新たな疾患概念としてコンセンサスを得る際に必用とされる諸条件, すなわち, 「病因の存在」, 「組織学的特徴」, 「臨床的特徴」, 「独立疾患とした場合の新たな治療戦略の必要性」などを凡そ満たすと云えるものと我々は考えている。

本項では, EBV 関連血液疾患の概説, 本疾患認識に至った背景, 既に公表した結果, 及びその後の新たな知見及び今後の方向性, について簡述する。

EBV と血液疾患

Epstein-Barr virus (EBV) は1964年にアフリカのバーキットリンパ腫培養細胞から発見された。その後, 上咽頭がんや胃がんなどの関わりも明らかにされ, 歴史的に最も活発に研究がなされてきたヒトがんウイルス human cancer virus であると言える。その明らかな発癌との関連にも関わらず, EBV は高度に普遍的なウイルスでもある。EBV は主に唾液を介した母子感染によって伝播されると考えられる。わが国の25歳以上の成人人口においては, ほぼ100%に近い感染率を示すとされる。

EBV と血液リンパ系疾患との関わりは深い。表 1 に, 主な EBV 関連血液リンパ系疾患を示す。知られる限りリンパ系疾患が主体であり, 顆粒球系など他系統 lineage の血液細胞には余り関与しないようである。通常, EBV は B 細胞に潜伏 (latent) 感染することから想像されるように, 多くの疾患は B 細胞性である。一方, T 細胞や natural killer (NK) 細胞由来のリンパ増殖性疾患にも EBV は関わりを有する^{2,3)}。幼児期までの EBV 初感染はほとんどが無症状で終わるが, 少年期以降における EBV 初感染は, 伝染性単核球症 infectious mononucleosis (IM) として発症する。思春期に多く, ときに kissing disease とも呼ばれる。また, 稀ではあるが EBV 初感染は, ウイルス関連血球貪食症候群の原因となる⁴⁾。さらに伴性劣性リンパ増殖性疾患 X-linked lymphoproliferative disorder⁵⁾ や慢性活動性 EBV 感染症⁶⁾ などの致死的な病態を呈する場合もある。また, ごく最近では, IM 発症者における EBV 陽性ホジキンリンパ腫の発症リスクが非発症者と比較して有意に高いという興味深い疫学データが確認された⁷⁾。EBV とリンパ増殖性疾患 (lymphoproliferative disorder; LPD) との関わりは非常に複雑で, 多岐に亘るものであると言える。

本項の主題である加齢性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖異常症 senile EBV-associated B-cell LPD は, 免疫不全関連リンパ腫と最も深い関わりがあるものである⁸⁾。

WHO 分類における免疫不全関連リンパ腫 immunodeficiency-associated LPD

臓器移植, 特に難治性血液疾患に対する骨髄移植が広く施行されるにつれ, ときに移植後に特異なリンパ増殖性疾患の発生を見ることが次第に明らかにされた⁹⁾。この免疫不全関連リンパ増殖異常症は, 多くが B 細胞由来であり, 高率に EBV が関連している。拒絶対策や移植片対宿主病対策として用いられる cyclosporin A や FK506 等の強力な免疫抑制療法によって, EBV の再活性化が起こることが原因とされる。非常に経過が早く致死的なものから, 免疫抑制剤の減量に伴い自然退縮を示すものまで, 非常に幅の広い疾患であることが特徴である。

REAL 分類を踏襲する形で2000年に出版された WHO

¹愛知県がんセンター薬物療法部

¹(〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1)

²愛知県がんセンター遺伝子病理診断部

Senile EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorder

Takashi Oyama¹, Shigeo Nakamura²

²Aichi Cancer Center, Department of Pathology & Molecular Diagnostics

¹1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya 464-8681, Japan

TEL: 052-762-6111

FAX: 052-764-2923

e-mail: ¹t-oyama@aichi-cc.jp ²snakamur@aichi-cc.jp

表1 EBV 関連血液疾患

反応性（～境界性）疾患	
1	伝染性単核球症
2	伴性劣性リンパ増殖性疾患（XLP）
3	慢性活動性 EBV 感染症
4	ウイルス関連血球貪食症候群
腫瘍性疾患	
B 細胞リンパ腫	
1	バーキットリンパ腫* Burkitt lymphoma
2	リンパ腫様肉芽腫* Lymphomatoid granulomatosis
3	EBV 関連びまん性 B 大細胞型リンパ腫 EBV-associated diffuse large B-cell lymphoma — 膿胸関連リンパ腫* Pyothorax associated lymphoma — 形質芽細胞リンパ腫* Plasmablastic lymphoma
4	免疫不全関連リンパ増殖病変* Immunodeficiency related-lymphoproliferative disorders — 先天性免疫不全 Primary immune disorder — Human immunodeficiency virus (HIV) 感染 — 臓器移植後 Post-transplant — (自己免疫疾患患者における) 免疫抑制剤の使用 (慢性リウマチ患者におけるメソトレキセート投与など)
T および NK 細胞リンパ腫	
1	鼻型節外性 NK/T 細胞リンパ腫 Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
2	EBV 関連細胞傷害性 T 細胞リンパ腫* EBV-associated cytotoxic T-cell lymphoma
3	慢性活動性 EBV 感染症に伴う T/NK 細胞リンパ腫* T and NK-cell lymphoma arising in the patients with chronic active EBV infection
4	その他 Others — Angioimmunoblastic T-cell lymphoma など (一部の細胞に EBV を見るが, 病因的意義は明らかではない)
ホジキンリンパ腫*	
1	混合細胞型 Mixed cellularity
2	リンパ球減少型 Lymphocyte depletion

*免疫不全患者で見ることがある。

分類においては、新たに免疫不全関連リンパ腫という項目が設けられた¹⁰⁾。これには以下の4つの背景群、1. 先天性免疫不全 primary immune disorder, 2. human immunodeficiency virus (HIV) 感染, 3. 臓器移植後 post-transplant, および 4. 主に慢性リウマチ患者におけるメソトレキセート methotrexate などの免疫抑制剤投与によるもの、が列記されている。これら個々の背景群には、それぞれに特徴的な病態・病理所見を持つ LPD がある。例えば、HIV 関連リンパ腫は脳など中枢神経組織に高頻度に浸潤し、治療反応性が不良である事が良く知られている¹¹⁾。ただし、いずれの背景群にも関わらず、共通した特徴もある。炎症性要素に富む多彩な polymorphic 組織像を呈すること、多くは EBV 陽性の B 細胞由来の LPD であること、節外臓器浸潤が多いこと、などがあげられよう¹⁰⁾。

加齢性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖異常症

Senile EBV-associated B-cell LPD 認識に至った背景

本疾患認識の契機は、主に診断困難症例としてコンサルトを受けた症例の中に、節外病変であるにも拘わらず一見ホジキンリンパ腫様の組織像を呈し、腫瘍細胞は B 細胞

性で、かつ EBV 陽性となる一群が存在するという認識に端を発している。臨床経過上は、急速に進行し予後不良な症例が多数見受けられた。びまん性 B 大細胞型リンパ腫 diffuse large B-cell lymphoma (DLCL) で EBV が関与する事は比較的稀なことであり、その臨床病理学的な特異性とあいまって注目に値する所見と思われた。症例が集積するにつれ、ほとんどが高齢者であること、節外臓器を好んで侵し、一部症例は LMP 1 のみならず EBNA 2 も陽性であり免疫不全リンパ腫との関連性が示唆される事、などが次第に明らかとなった。REAL¹²⁾あるいは WHO 分類など既存のリンパ腫分類に従えば、びまん性 B 大細胞型リンパ腫あるいはホジキンリンパ腫のいずれと診断されるべきかがしばしば問題となる類の病変が含まれる。多くは単に EBV 陽性びまん性 B 大細胞型リンパ腫と診断されることが多い (そうとしか分類の仕様が無い) 訳であるが、次の問題点が指摘されよう。現在のリンパ腫分類におけるびまん性 B 大細胞型リンパ腫とは、基本的に多様な疾患群とみなされ、今後更に体系化されるべきというのが多くの血液病理医、内科医の見解であろう (山口らによる CD 5 positive lymphoma¹³⁾、あるいは遺伝子発現パターンによる

表2 患者背景

症例番号	年齢/性別	IPI	組織分類	治療	治療反応	追跡期間(月)	転帰
1	86/F	HI	LCL	VP	PD	0.5	原病死
2	60/M	LI	LCL	CHOP	PD	6	原病死
3	83/M	LI	LCL	CHOP	PD	3	原病死
4	60/F	L	LCL	CHOP	CR	43+	無病生存
5	76/M	H	LCL	Operation	PD	9	原病死
6	69/M	H	LCL	THP-COP	CR	8	原病死
7	64/F	L	LCL	CHOP	PD	6	原病死
8	75/F	LI	LCL	CHOP/RT	PD	5	原病死
9	70/M	L	LCL	CHOP	CR	2+	無病生存
10	79/M	LI	PLPD	RT	CR	17+	再発, 2 nd CR
11	82/M	L	PLPD	THP-COP	CR	23+	無病生存
12	88/M	LI	PLPD	THP-COP	CR	22+	無病生存
13	79/F	L	PLPD	none	自然退縮	20+	無病生存
14	73/F	LI	PLPD	CHOP	CR	15+	有病生存
15	83/M	LI	PLPD	CHOP	CR	5	他病死
16	68/M	H	PLPD	PMACECBOM	CR	6+	無病生存
17	85/M	HI	PLPD	PSL + VP16	PD	1	原病死
18	78/M	HI	PLPD	THP-COP	CR	8+	有病生存
19	78/F	HI	PLPD	CHOP	CR	9+	無病生存
20	71/F	HI	PLPD	CHOP	CR	8+	無病生存
21	69/F	L	PLPD	Operation	CR	47+	無病生存
22	63/F	H	PLPD	CHOP	CR	21+	再発, 2 nd CR

略語：IPI, intenational prognostic index ; L, low ; LI, low-intermediate ; HI, high-intermediate ; H, high LCL, large cell lymphoma ; PLPD, polymorphic lymphoproliferative disorder

VP, vincristine and prednisone ; RT, radiotherapy ; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone

THP-COP, cyclophosphamide, pirarubicin, vincristine, and prednisone

PMACECBOM, prednisone, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, cytocine arabinocide, bleomycin, vincristine, and methotrexate

分類¹⁴⁾, など). そのような立場から, 高齢者に発生する特異なEBV陽性B細胞リンパ増殖異常症も単なるEBV陽性びまん性B大細胞型リンパ腫との診断を越えて, 加齢に伴う免疫機能の低下を背景として病態・病理所見に一定の共通項と連続性を有する新たな一つの臨床病理学的疾患単位として認識すべきというのが我々の主張である. 今後に予想される, わが国における人口分布の急速な高齢化に鑑みて, 至近の問題と思われる. 以下に22症例を対象に行なった解析の結果を示す.

対象症例

愛知県がんセンターのリンパ腫ファイル(コンサルテーションケースを含む)から後方視的に抽出したびまん性B大細胞型リンパ腫を主体とする大型B細胞増殖病変403例から, *in situ* hybridizationによりEBV-encoded small RNA (EBER)陽性となる症例を抽出した. 既によく知られたEBV関連疾患である膿胸関連リンパ腫¹⁵⁾やHIV関連リンパ腫などの明らかな免疫不全の背景要因を有さない22例のEBV陽性大型B細胞リンパ増殖異常症が最終的に同定された. これら症例に対し, 組織像, 病態, 治療反応性などを調査・解析した.

患者背景

表2に主な患者背景因子を示す. 性差は特になく, 男女比は12対10であった. 特記すべきは60才~88才という年齢分布であり, 中央値は76歳であった. 全例において免疫不全を示唆する既往歴, 生活歴などは認めず, また検査した限りにおいて, HTLV1及びHIVは陰性であった. また自己免疫疾患の既往も認めなかった.

50%の症例で発熱, 寝汗, 体重減少(B症状)を認めた. また, 18症例(82%)で, 節外臓器への浸潤が認められた. その部位に特徴があるといえ, 皮膚(5症例), 肺(4症例)など, 通常のびまん性B大細胞型リンパ腫としては比較的稀な部位への浸潤傾向が認められた. 浸潤部位から見る限り, Jaffeらによって提唱されたリンパ腫様肉芽腫症 lymphomatoid granulomatosis (EBV+)¹⁶⁾との関連が示唆された.

病理所見

通常のびまん性B大細胞型リンパ腫と比べて, 以下の特徴が列記される. しばしば強い炎症性背景, すなわち小リンパ球, 形質細胞, 組織球などの浸潤 (polymorphous appearance) を伴い, ときに炎症性(良性)病変との鑑

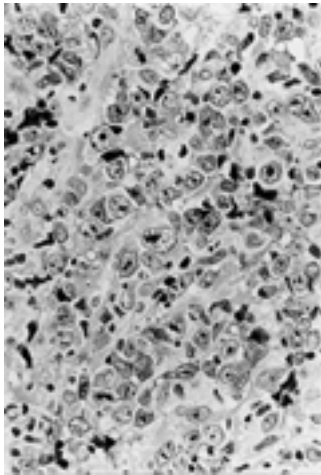


図1 加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症 Senile EBV-associated B-cell LPD, large cell lymphoma type の組織像
大型異型細胞の増殖を認める。

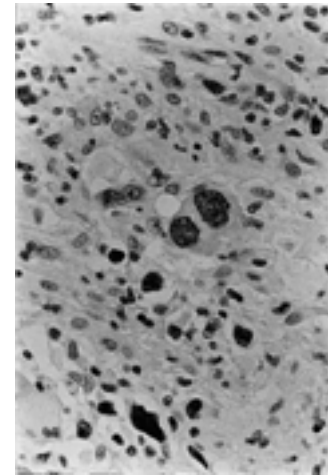


図3 EBNA 2
核に明らかな陽性シグナルを認める。

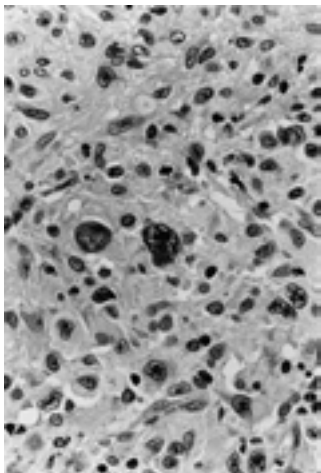


図2 加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症 Senile EBV-associated B-cell LPD, polymorphic LPD type の組織像
多彩な細胞構成を示す。中央には Reed-Sternberg Cell 様の巨細胞を認める。

別が問題となる。また、17症例で、病変内に広範囲かつ高度の壊死部分が観察された。血管中心性増殖、血管破壊性増殖もときに見られる特異的な所見であった。大型異型リンパ球系細胞はB細胞性であるが、背景の浸潤小型リンパ球形細胞はむしろT細胞優位であった。また、ホジキンリンパ腫で観察される Reed-Sternberg 細胞様の巨細胞、核小体の目立つ大型細胞が15例で認められた。ホジキンリンパ腫との鑑別は、それら大型細胞の多くがB細胞マーカー（CD20, CD79a など）陽性である点に尽きる。

22症例の病理組織学的所見の検討から、大きく2群に大別された。すなわち9症例は、大型異型細胞（腫瘍細胞）が密に増殖する部分、すなわちびまん性B大細胞型リン

パ腫との認識が比較的容易なものであった（図1）。この一群は、大細胞リンパ腫亜型 large cell lymphoma subtype と分類された。他の13症例では、異型大型細胞の集簇が認められず背景の反応性要素が優位であり反応性病変あるいはホジキンリンパ腫との異同鑑別が問題となる病変であった。これらは、リンパ増殖異常症亜型 polymorphic LPD (PLPD) subtype に分類された（図2）。

免疫染色とEBV関連タンパク発現パターン

本解析の対象症例の定義からも明らかなように、全症例でEBERは陽性であった。また全症例において腫瘍細胞はB細胞マーカー（CD20, CD79a）陽性であった。CD30の発現が半数の症例で認められたが、CD15は全例で陰性であった。背景のT細胞は、CD8陽性細胞が、しばしば優位であった。

LMP1は全症例で陽性であり、特筆すべきはEBNA2陽性例が7症例あったことである（図3）。従来、EBNA2の発現、すなわち latency 3 パターンは、lymphoblastoid cell line や高度の免疫抑制状態（AIDS や骨髄移植後）でのみ認められる所見とされてきた。加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症の約三分の一にEBNA2を認めたという事は、背景に存在するであろう免疫力の低下という我々の仮説を強く支持する所見と考えられよう。また治療戦略として、細胞療法や免疫療法等の可能性を示唆する所見でもあろう⁶⁾。

PCR法による免疫グロブリン重鎖遺伝子の解析

加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症22症例のうち、パラフィンブロック等から遺伝子が利用可能であった12症例についてPCRによる免疫グロブリン重鎖遺伝子

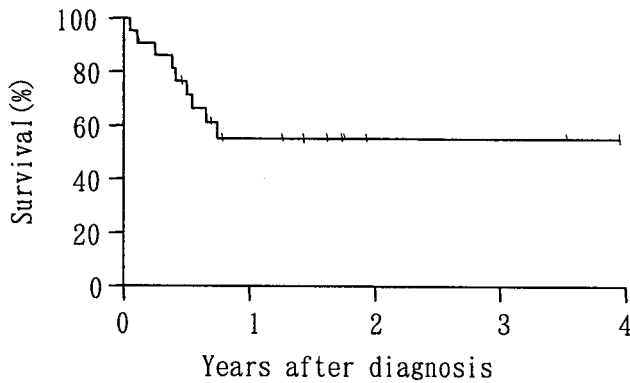


図4 22症例の Overall survival

(IgH) のクロナリティー解析を行なった¹⁷⁾。9症例でモノクロナリティーが証明された。組織亜型別では、大細胞リンパ腫亜型5症例中4例がモノクローナルな増殖を呈した。同様にリンパ増殖異常症亜型7例中5例にクロナリティーが証明された。移植後リンパ増殖性疾患においては、同一患者の複数の検体から異なる再構成バンドが検出されること等が知られており、PCR結果の解釈には慎重な態度が必要とされる。今回の解析からは組織学的な二亜型間に明らかな差は認められず、当面、全体を一連の腫瘍性疾患として取り扱う（化学療法の対象とする）ことの一つの根拠とはなろう。

治療反応，転帰

22例中18症例が多剤併用化学療法を施された。他は、手術のみが2例、放射線治療のみ1例、経過観察1例であった。化学療法の内容は、16例でCHOPに代表されるアンスラサイクリン系薬剤を含んでおり、高齢患者であっても積極的な化学療法が選択されたと言える。

全症例の生存曲線を図4に示す。早期死亡を示す一群と、比較的予後良好群との2つのグループが認められた。この結果を受け、前述した組織学的な亜型分別による2群の生存曲線の比較を図5に示す。今回の検索の範囲内では、組織亜型と大細胞リンパ腫亜型において、完全寛解complete remission (CR)を得られた症例は9例中3例のみであったのに対し、リンパ増殖異常症亜型では13例中11例がCRであった。この2群間において、年齢、国際予後指標 (IPI)、及び治療法には有意な差は認められなかった。

終わりに 一新たな知見と今後の展望

以上22症例の解析によって、加齢性EBV関連B細胞リンパ増殖異常症という疾患の輪郭は示し得たものと自負している。しかしながら、少数例からの後方視的解析であり、今後の更なる症例の積み重ねによる解析が必用なことは言うまでも無い。

現在、多数施設の先生方のご好意により症例が集積され

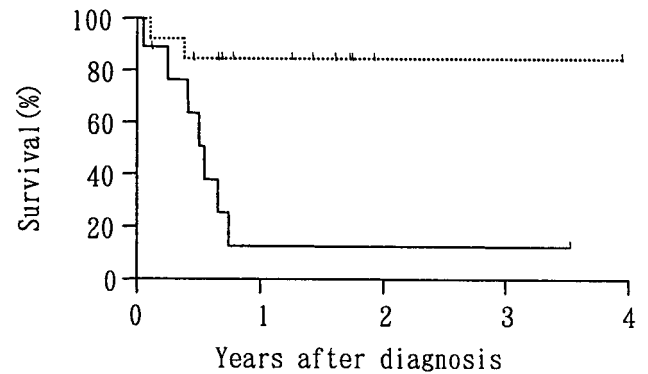


図5 組織学的分類による Overall survival
large cell lymphoma case (実線)の生存は、polymorphic LPD case (破線)との比較で、有意に不良である。(p=0.003)

つつある。組織型による生存率の差は有意ではあるが小さくなる傾向が見られ、組織型に関わらず Senile EBV-associated B-cell LPDを予後不良な一つの疾患と捉えるべきものと思われる。

また後方視的研究には症例選択などにおいて多大な偏りが避けられない。今後は症例を前方視的に登録するシステムの構築が必要と思われる。

参考文献

- Oyama, T., Ichimura, K., Suzuki, R. et al.: Senile EBV + B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* 2003, **27**: 16-26.
- Kagami, Y., Suzuki, R., Taji, H. et al.: Nodal cytotoxic lymphoma. A clinicopathologic study of 66 patients. *Am J Surg Pathol* 1999, **23**: 1184-1200.
- Ishii Y, Yamanaka N, Ogawa K, et al.: Nasal T-cell lymphoma as a type of so-called "lethal midline granuloma". *Cancer* 1982, **50**: 2336-2344.
- 河 敬世.: 血球貪食症候群 Hemophagocytic Syndrome. *日本網内系学会* 1997, **37**: 9-17.
- Sayos J, Wu C, Morra M, et al.: The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 1998, **395**: 462-469.
- Kuzushima K, Yamamoto M, Kimura H, et al.: Establishment of anti-Epstein-Barr virus (EBV) cellular immunity by adoptive transfer of virus-specific cytotoxic T lymphocytes from an HLA-matched sibling to a patient with severe chronic active EBV infection. *Clin Exp Immunol* 1996, **103**: 192-198.
- Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al.: Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003, **349**: 1324-1332.
- Knowles DM.: Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 1999, **12**: 200-217.
- Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, et al.: Correlative morphologic and molecular genetic analysis

- demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995, **85** : 552-565.
- 10) Jaffe, E. S., Karris, N. L., Stein, H. et al. : World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2001
 - 11) Slobod KS, Taylor GH, Sandlund JT, et al. : Epstein-Barr virus-targeted therapy for AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet* 2000, **356** : 1493-1494.
 - 12) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. : A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994, **84** : 1361-1392.
 - 13) Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. : De novo CD 5 + diffuse large B-cell lymphoma : a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002, **99** : 815-821.
 - 14) Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. : The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002, **346** : 1937-1947.
 - 15) Iuchi, K., Aozasa, K., Yamamoto, S. et al. : Non-Hodgkin's lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax. Summary of clinical and pathological findings in thirty-seven cases. *Jpn J Clin Oncol* 1989, **19** : 249-257.
 - 16) Guinee D Jr, Jaffe E, Kingma D, et al. : Pulmonary lymphomatoid granulomatosis. Evidence for a proliferation of Epstein-Barr virus infected B-lymphocytes with a prominent T-cell component and vasculitis. *Am J Surg Pathol* 1994, **18** : 753-764.
 - 17) Reed TJ, Reid A, Wallberg K, et al. : Determination of B-cell clonality in paraffin-embedded lymph nodes using the polymerase chain reaction. *Diagn Mol Pathol* 1993, **2** : 42-49.