

勤務医部会だより

EBウイルスと悪性リンパ腫



幹事 鏡味 良豊

慢性関節リウマチ患者の治療の増加に伴い、しばしばEBウイルス (EBV) 関連悪性リンパ腫を経験します。血液内科においては、EBVは多くの病態に関与し、最も遭遇する頻度の高いウイルスです。そもそも、 γ ヘルペス属ウイルスのEBVは、急性期にBリンパ球内で複製し、ウイルス粒子として拡散しますが、免疫成立後は、潜伏感染状態となって、ウイルス蛋白を持たず、172Kbの環状DNAとして一生を過ごします。個体レベルでは、小児期では不顕性感染として、思春期以降では伝染性単核球症として発症し、免疫が成立すると、 $10^6 \sim 10^7$ に1個程度のリンパ球内で潜伏感染状態で生き残り、感染力はなくなります。しかしながら、慢性活動性EBウイルス感染症は、EBVがTリンパ球やNKリンパ球に感染後伝染性単核球様症状が持続し、蚊アレルギー症状も来すことがある予後不良の疾患で、血球貪食症候群も見られることがあります。

一旦潜伏感染状態へ移行した後も、生体内環境の変化から、リンパ系腫瘍を発症する事があります。EBVの関与で有名なバーキットリンパ腫は、本邦ではEBV非関連のB細胞リンパ腫として発症しますが、AIDS発症の場合はEBVが関与しており、AIDS関連悪性リンパ腫の多くはB細胞リンパ腫で、多くがEBV関連です。Tリンパ球による、EBV感染Bリンパ球に対する免疫監視機構の破綻が原因であり、同様に、臓器移植後の免疫不全状態でも、EBV関連Bリンパ球増殖疾患からリンパ腫発症が問題となります。

極東アジアに多い、NK/T細胞リンパ腫は、顔面正中の鼻腔領域に好発するEBV感染NK細胞又はT細胞型のリンパ腫であり、腫瘍細胞は動脈壁周囲に炎症細胞とともに壊死・破壊性の病巣を形成し、顔面に至るまでの組織に潰瘍・壊死を伴いつつ、炎症症状を含む多彩な病態を形成します。通常化学放射線療法を行わないと治癒が期待できない難治性疾患

で、放射線照射を行えないような全身型での予後は極めて不良です。

また、EBVに関連したB細胞由来リンパ腫としてホジキンリンパ腫 (HL) が挙げられます。HLは、若年者に多い印象がありますが、発症頻度では、若年者と60~70歳の高齢者の2峰性であり、高齢者のピークはEBVが存在する頻度が高い混合細胞型が多いためであります。EBV関連蛋白であるLMP-1、LMP-2Aが腫瘍細胞表面に存在し細胞増殖シグナル伝達とアポトーシスの回避に関与しています。

非ホジキンリンパ腫に関しては、加齢関連のびまん性大細胞型Bリンパ腫 (DLBCL) の存在が挙げられます。極東アジアでは、背景に免疫不全状態がないものの、70歳前後を中心とする高齢者において、EBV陽性のDLBCL症例が多いことが分かりました。病態的には通常の中悪性度B細胞リンパ腫と同様であります。典型的なDLBCL以外に、B細胞リンパ増殖疾患様、ホジキンリンパ腫様の形態の場合もあり、腫瘍細胞のEBV感染の影響が考えられます。患者のEBVに対するTリンパ球の免疫反応は、若年者と差がないようであり、一方では、加齢において細胞障害機能が低下したEBV特異的Tリンパ球の増加の報告もあり、本疾患における加齢の関与との関連はT細胞性免疫全般の変化と腫瘍発生という複雑な問題があるようです。直ちに化学療法が施行されるのは、通常の中悪性度B細胞リンパ腫と同様であります。

最後に、近年のメソトレキセートによる慢性関節リウマチ治療に伴うリンパ増殖疾患の問題があります。本治療後3年程度で、DLBCLやHLを発症してることがあり、EBVの関与が認められることから、免疫抑制状態の影響が考えられます。通常は薬剤投与中止を判断し、経過観察することにより縮小を認めることがあります。しかしながら、元々、慢性関節リウマチでは、リンパ腫の発症頻度が高い可能性が指摘されており、腫瘍化機構も不明であることから、縮小しない症例も多く、通常化学療法や放射線治療を行うことが多い状態です。今後、高齢者の増加により、薬剤治療からのリンパ腫発症は増加していくのではないかと考えられます。

(豊田厚生病院)