

Title	Pyothorax-Associated Lymphoma : A Review of 106 Cases
Author(s)	中塚, 伸一
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46052">https://hdl.handle.net/11094/46052</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	中塚伸一
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第18997号
学位授与年月日	平成16年8月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Pyothorax-Associated Lymphoma : A Review of 106 Cases (膿胸関連リンパ腫106例の臨床病理学的検討)
論文審査委員	(主査) 教授 青笹 克之 (副査) 教授 川瀬 一郎 教授 金倉 譲

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

1987年、青笹らは慢性膿胸患者の胸膜に悪性リンパ腫が発生することに注目し、胸部疾患専門病院で通院していた慢性膿胸患者134名中3名(2.2%)に胸膜リンパ腫が発生することを報告した。その後の全国調査により胸膜リンパ腫は、20年以上の慢性膿胸の経過後に発生し、ほぼ全例がB細胞性の非ホジキンリンパ腫であるという臨床病理学的特徴を有する一つの疾患単位として認識され、膿胸関連リンパ腫(Pyothorax-Associated Lymphoma; PAL)として提唱した。その後、①PALの腫瘍細胞内に単クローン性にEpstein-Barr virus (EBV)が確認されること、②腫瘍細胞がEBV潜伏感染蛋白であるLMP-1、EBNA-2を発現していること、③PAL患者で血清中の抗EBV抗体価が高値であることから、PALの腫瘍発生にEBVが重要な役割を果たしていると考えられている。本研究ではPALの臨床病理学的特徴を明らかにし、より明確な疾患単位として位置づけるため、106例のPALについて臨床情報、病理組織標本をreviewした。

#### 【方法】

大阪大学関連病院および日本剖検輯報から集めた1972~2000年に入院した膿胸関連リンパ腫106例[入院時年齢:46~82歳(中間値64歳)、男女比:12.3:1]について、臨床病理学的特徴を検討した。生検・切除組織ないし剖検組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて組織学的検討を行った。EBVの検索としてLMP-1、EBNA-2の免疫組織化学とともにEBER-1プローブを用いたin situ hybridization法を施行した。また、従来よりPAL患者の血清NSE値が高値を示すことが指摘されていたため、PALから樹立した細胞株を用いて培養液中へのNSEの産生を検索するとともに、細胞株、腫瘍組織中のNSEの発現を免疫組織化学、RT-PCR法により検索した。

#### 【成績】

(1)全PAL患者は20~64年(中間値37年)の慢性膿胸の経過後にリンパ腫の発生をみた。膿胸の原因の97%は肺結核ないし結核性胸膜炎に対する人工気胸術であった。しかし、腫瘍発生時の胸水に結核菌が証明される症例は11%にとどまり、多くは無菌性ないし非結核性細菌性であった。初発症状として多いのは胸背部痛(57%)、発熱(37%)、腫瘤形成(40%)であり、53%の症例では膿胸、結核、胸膜炎など非腫瘍性疾患が初回入院時の診断で

あった。血液学的検査所見では白血球数、CRP、LDHの上昇を見るほか、NSEの軽度上昇(3.55-168.7 ng/mL、中間値 18.65 ng/mL)を認め、肺小細胞癌との鑑別を要する。また血清NSE値は化学療法、放射線療法後に減少する傾向を認めた。病変は診断時局所にとどまることが多い(stage I、44%)ため、外科的切除を受ける症例もあるが(18%)、多くはconventionalな化学療法および放射線療法が施行され、その反応性は他臓器に発生するB細胞性リンパ腫と概ね変わらない(CR+PR、57%)。生存期間の中間値は9ヶ月、5年生存率は21.6%であり、初回治療に反応性を示す群では高い生存率を示す傾向があった。

(2)組織学的にはdiffuse large B-cell lymphomaが大多数(88%)を占め、T細胞性リンパ腫は4例のみであった。免疫組織化学ではLMP-1、EBNA-2の陽性率は各々67%、70%であり、in situ hybridization法では70%の症例の腫瘍細胞の核にEBVゲノムを確認した。

(3)免疫組織化学でのNSEの陽性率はPAL以外のリンパ腫が38例中6例(15.8%)であるのに対し、PALは14例中10例(71%)と有意に高かった( $p < 0.01$ )。PAL腫瘍組織から樹立した2株の細胞株については腫瘍細胞による培養液中へのNSEの産生を認めた。一方、RT-PCRではPALとPAL以外のリンパ腫の間にNSEのmRNAの発現に有意差を認めず、NSE蛋白の発現亢進の機序については明かでない。

#### 【総括】

PALは長期の慢性膿胸の後、胸膜に発生するB細胞性リンパ腫であり、その腫瘍発生にはEBVが密接に関与する。PALの腫瘍細胞の一部ではNSEの発現が亢進しており、血清NSE値の上昇はPALのマーカーとして有用である。今回の調査はPALが臨床病理学的に明瞭な疾患単位であることを確認した。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、膿胸関連リンパ腫(Pyothorax-Associated Lymphoma; PAL)について106例の症例を収集し、その臨床病理学的特徴をまとめ、報告したものである。PALは20年以上にわたる長期の慢性膿胸の後、胸膜に発生する悪性リンパ腫であり、病理組織学的には大部分がdiffuse large B-cell lymphomaに分類される。腫瘍細胞内には高頻度にEpstein-Barr virus(EBV)が検出され、その遺伝子産物の発現が確認されることから、PALの腫瘍発生にEBVが密接に関与すると考えられる。また、PALの腫瘍細胞がNeuron Specific Enolase(NSE)を過剰に発現、産生するため、PAL患者において血清中NSE値が高値を示すことがあることが示された。本論文は、以上の背景、特徴を以って、PALが臨床病理学的に独立した疾患単位であることを明確にしたものであり、学位に値するものと認める。