



## 炎症が持続する局所から悪性リンパ腫が発生する

大阪大学医学系研究科病態病理学 青笹克之

感染症からの生体の防御やがんなどの悪性腫瘍の発生を抑制する機能を担うリンパ球が無制限に増殖して腫瘍を形成し、治療しないと死に至る疾患を悪性リンパ腫と呼びます。悪性リンパ腫の中には炎症が持続している局所に腫瘍が発生する例があることに注目してきた私はその代表的な例として世界に先駆けて膿胸関連リンパ腫（pyothorax-associated lymphoma: PAL）を報告しました。PAL は現在世界的によく知られています。このような研究を通じて、腫瘍の予防につながるヒントが得られるものと考えています。

### ● はじめに

病理学とは疾病の原因や成り立ちの解明を目的とした学問領域です。実際の医療において病理専門医は病変部の顕微鏡観察を中心とした手法を用いて病気の診断に携わっており、特に腫瘍が良性か悪性かの診断においては中心的な役割を担っています。このため病理専門医は全身の臓器から発生する実に多種多様な疾病と相対することになります。悪性リンパ腫（以下リンパ腫と略す）を主な研究分野とする私は全国の膨大な数のリンパ腫症例の臨床記録と病変の顕微鏡観察を通じて、1980年代の半ばには長期間炎症の持続する局所からリンパ腫の発生がみられることに気付きました。以下に代表的な二種類のリンパ腫について紹介します。

病態解明を目的として不幸にして病に倒れた人々の剖検に携わる病理専門医は誰よりも病気の予防、早期発見の重要性を日々痛感しています。私の研究により得られた知見が病気の予防に幾分なりとも寄与することを期待しています。

### ● 炎症局所から発生する悪性リンパ腫

橋本病は1912年に橋本策博士により報告された、女性に多い甲状腺の炎症性疾患であり、その経過中に急速な甲状腺腫大をきたす場合は、リンパ腫や甲状腺癌が発生した可能性があります。かつて、国民病であった肺結核患者の胸腔に炎症が波及し結核性胸膜炎となった場合や肺結核病巣をつぶす目的で人工気胸術（胸腔内に空気を注入）を行った患者の胸腔に膿が貯留（膿胸）すると胸腔内で炎症が持続します。そのような患者の胸腔壁にリンパ腫（PAL）が発生します。膀胱壁からリンパ腫が発生することがあります。リンパ腫は他の悪性腫瘍と同様に男性優位に発生しますが、膀胱壁から発生するリンパ腫は女性に多く、しばしば慢性膀胱炎の存在が確認されます。ピロリ菌の感染は胃炎、胃潰瘍を引き起こす一方、感染者の胃からはがんやリンパ腫発生の危険性が高まります。このように長

期間にわたる炎症の局所からリンパ腫の発生がみられます。腫瘍化するリンパ球は抗体産生を担うBリンパ球です（B細胞性リンパ腫）。

● 橋本病（甲状腺の慢性炎症）患者の甲状腺から悪性リンパ腫が発生する

・橋本病の女性の甲状腺からは同様の年齢層の健常女性より67-80倍の高頻度にリンパ腫が発生していることが1985年に私たちとスウェーデンのグループからそれぞれ報告され、橋本病の存在が甲状腺リンパ腫の発生要因であることが明らかとなりました（表1）。

・FAS, DAP (Death-associated protein: 細胞死関連タンパク質) キナーゼ、K-RAS 遺伝子の異常が甲状腺リンパ腫発生に関与している可能性があります。

・炎症局所に出現するリンパ球、マクロファージなどの炎症細胞が産生するサイトカイン（マクロファージ、リンパ球などが産生する種々の細胞の成熟、生長、反応性を調節する低分子蛋白）が腫瘍発生を促進すると考えられます。

・炎症局所に出現するマクロファージや好中球が産生・分泌する活性酸素が同様に出現するBリンパ球のDNAを損傷し、リンパ腫発生を促進していると考えられます。

このように炎症巣に出現する種々の物質がリンパ腫発生を促進していると考えられます。

表1 甲状腺リンパ腫の発生頻度

原疾患	甲状腺リンパ腫				
	患者数	延べ人数	観察値(O)	予測値(E)	O/E
橋本病	5,592	45,623	8	0.10	80.0
バセドウ病	3,856	32,886	0	0.04	0.0

Jpn J Cancer Res 76:1095, 1985

● 肺結核に続発する膿胸は胸腔壁より発生する悪性リンパ腫（膿胸関連リンパ腫：PAL）の発生母地となる

1985年、一人の肺外科医が肺結核の後に膿胸を患っている数名の患者の胸腔壁に発生した腫瘍について私の意見を求めてきました。腫瘍はリンパ腫でした。私は胸腔壁からのリンパ腫発生例は初めて経験したことと、背景に膿胸が存在していることを併せ、本疾患は独立の疾患単位であること、甲状腺リンパ腫とともに、長期間の炎症の存在がリンパ腫の発生要因となっていることを確信しました。このため、全国調査を繰り返し、病態を明確に整理しました。また細胞学的、分子遺伝学的検討を重ねた結果、1987年に新しい疾患として膿胸関連リンパ腫（pyothorax-associated lymphoma: PAL）の名称を提唱しました。PALは2008年度版のWHO分類に新規の疾患として記載されました。以下にPALの概

略を紹介します。

- ・ 20年以上の膿胸の経過中に発生します（図1）。
- ・ 肺結核に対して人工気胸術を施行された患者に多く発生します。
- ・ 組織学的には大型のBリンパ球の増殖よりなります。
- ・ Epstein-Barr ウィルスが腫瘍細胞の核内に検出され、リンパ腫発生に関与しているものと考えられます。

・ PAL 腫瘍細胞の遺伝子発現パターンは通常的大型Bリンパ球腫瘍と異なり、特異です。

背景にある膿胸という特殊な環境を反映しているものと考えました。

- ・ 培養細胞を用いた実験は、活性酸素やサイトカインの作用がリンパ腫発生を促進している可能性を示しています。

以上、PAL は長期間の炎症を基盤に発生するリンパ腫と結論されます。

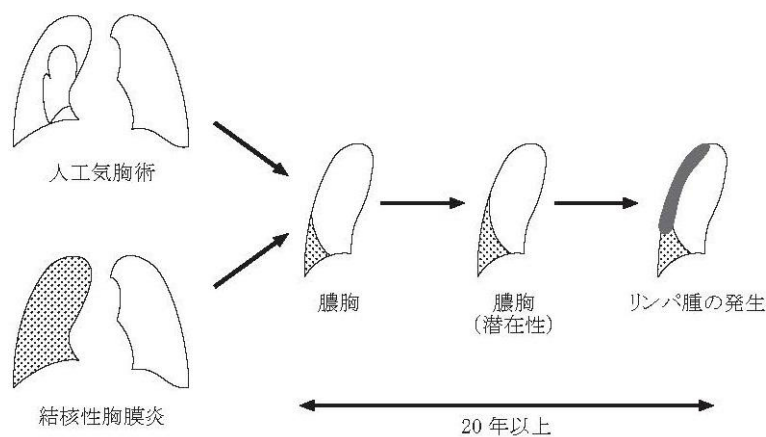


図1 膿胸関連リンパ腫の発生

## ● おわりに

長期間にわたって持続する炎症局所での悪性腫瘍の発生は昔から知られていました。やけどの皮膚に持続する皮膚炎からの皮膚癌、肝炎の肝臓からの肝がんの発生、最近ではピロリ菌に感染した胃が胃癌の発生母地となることが注目されています。私の研究はリンパ腫の発生にも炎症が関与していることを示唆しています。炎症局所に出現する炎症細胞が産生する活性酸素がBリンパ球のDNAを損傷して遺伝子異常を引き起こすこと、炎症局所に出現するマクロファージやリンパ球が産生するサイトカインが腫瘍増殖を促進していることなどが考えられます。

炎症を抑止することが腫瘍発生の予防につながることを期待されます。

第90回日本病理学会 宿題報告（平成13年日本病理学賞）

「慢性炎症を基盤に発生する悪性リンパ腫」