上咽頭癌におけるEBウイルス抗体価

玉田 彰 ・ 牧本 一男¹⁾ ・ 今井 浄子 ・ 日沼 頼夫²⁾
 山辺 博彦³⁾ ・ 中元 康彦⁴⁾ ・ 由井 正剛⁵⁾ ・ 野々村光栄⁶⁾
 広野 喜信⁷⁾ ・ 川西 直子⁸⁾ ・ 大八木章博 ・ 新木 隆⁹⁾

Titers of EBV Antibody in Nasopharyngeal Carcinoma

Akira Tamada, Kazuo Makimoto, Joko Imai, Yorio Hinuma, Hirohiko Yamabe
 (Kyoto University)

Yasuhiko Nakamoto
 (Shimane Prefectural Central Hospital)

Masayoshi Yui
 (Kitano Hospital)

Mitsuharu Nonomura
 (Kurashiki Central Hospital)

Yoshinobu Hirono
 (Fukui Red Cross Hospital)

Naoko Kawanishi
 (Kansai Denryoku Hospital)

Akihiro Oyagi and Takashi Araki
 (Osaka Red Cross Hospital)

It is considered that nonkeratinizing or undifferentiated squamous cell carcinoma in nasopharynx (NPC) is intimately correlated with Epstein-Barr Virus (EBV). 21 patients with NPC were followed in Kyoto University Hospital and 4 in Osaka red cross hospital during the past 2 years from 1980 to 1981. These patients were classified histopathologically according to WHO classification by Shanmugaratham in 1978 and staged with TNM classification in UICC in 1978.

The incidence rate of NPC among the head and neck tumor is 5.6% in our university from 1980 to 1981. The sex ratio of male to female is nearly equal. The stages of III and IV occupy 76% and both of nonkeratinizing and undifferentiated carcinoma predominate 84% of all NPC. The mean age of NPC patients is 56.7 years old.

Sera from these 25 patients with nasopharyngeal carcinoma were collected at intervals of 3 to 8 months over 2 years and examined for their spectra and titers of anti-

-
1) 京都大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任: 松学教授)	6) 倉敷中央病院耳鼻咽喉科
2) 京都大学医学部ウイルス研究所, ウィルス診断部	7) 福井赤十字病院耳鼻咽喉科
3) 京都大学付属病院中検病理部 (主任: 鳥塚莞爾教授)	8) 関西電力病院耳鼻咽喉科
4) 島根県立中央病院耳鼻咽喉科	9) 大阪日赤病院耳鼻咽喉科 (主任: 仁瓶誠吾部長)
5) 北野病院耳鼻咽喉科	

bodies of EBV-related antigens. They were titrated for IgG, IgA and IgM antibodies to EB viral capsid antigen (VCA), for IgG and IgA antibodies to early antigen-DR component (EA) and for antibodies to EBV-associated nuclear antigen (EBNA).

All of these patients were primarily treated with radiation, a few of whom did not responded to this therapy and were subsequently treated with surgery or chemotherapy.

EBV antibodies of VCA-IgG, IgA, EA(DR)-IgG, IgA and EBNA were elevated in 73% and 90% of the nonkeratinizing or undifferentiated NPC patients respectively. That of VCA-IgM was never elevated in almost all the cases.

In contrast to this, those were all in a normal range in the NPC patients with keratinizing squamous cell carcinoma and malignant lymphoma. Also 9% and 10% of nonkeratinizing and undifferentiated carcinoma showed the normal ranges of EBV antibodies, possibly indicating the non-association with EBV.

When NPC disappeared with radiation therapy, EBV antibodies became normalized for 6-18 months. However, those whose NPC did not respond to the combined therapy with radiation, surgery and chemotherapy maintained the high titers of EBV antibodies.

The prognosis was the poorest in the patients with undifferentiated carcinoma, 40% of whom died within 4 years after the diagnosis.

結 言

アフリカの小児癌の一種である Burkitt's lymphoma¹⁾ (BL) が, EBウィルスによってひきおこされることが示唆され, Old²⁾等はその抗体の研究中偶然上咽頭癌 (NPC) の患者血清に, 他の頭頸部癌患者のそれと較べて有意に高い抗体価上昇がみられることを知った.

それ以来, EBウィルスはヒトに癌を発生するウィルスとして数多くの研究がなされている. しかし, 同時にこのEBウィルスは伝染性単核症 (IM) の起因ウィルスであることも Henle 等³⁾ によって報告され, このウィルスが癌発生に関係するばかりでなく, 限局的感染症にも関係することが明らかにされた. またこのウィルスはアフリカに偏在するものではなく, 世界中に広汎に分布しており, 非衛生的地域では3~4才で患し, 衛生条件の良い地域や先進国では思春期-青年期の初感染が多いことなどが判っている.

我が国でも大多数は3~4才でこのウィルスに患しているといわれる. しかし衛生状況の改善とともに最近では思春期以後の初感染例が増加している⁴⁾.

ウィルス感染による大多数のリンパ腫は, T細胞型リンパ腫である. しかし, 例外がある. EBウィルスはこれに該当し, Tリンパ球には感染を示さず, B型リンパ球のみに感染する. その結果, B型リンパ球型 lymphoma に属する Burkitt's lymphoma (BL) や Infectious mononucleosis (IM) が発生すると説明されている. しかし, Nasopharyngeal carcinoma (NPC) のように, 呼吸器上皮性成分にもなぜ感染が生じるのか, この点についてはまだ明らかでない. また, このウィルスが一方でIMのような良性かつ限局的感染症をひきおこしながら, 他方ではBLのような悪性癌を発現するのかその点についても明らかでない. しかも, 先進国で発見されるBLの大多数はEBウィルスとは関連のないことも判明しており, その病理像とEBウィルスは直接的関連性を持つのか, あるいは間接的な役割しか有しないのか判然としない.

この腫瘍は中国でも広東省付近に多発し, 頭頸部癌患者の57%を示めている⁵⁾. これに対し, 日本では頭頸部腫瘍患者総数の5.6% (京大-1980~1981) を占めているにすぎない. 両者は人種の同一のモンゴリアに属するが何故このような差異が生じるのか不明である. またBLは子供に多

く、上咽頭癌（以下NPC）は中高年に多い。その理由も不明である。

我々は、今回、京大耳鼻科と大阪日赤病院耳鼻科を訪ずれたNPC患者を以下のべる要領で分析し、その成績を検討する機会を得た。この論文ではその詳細をのべる。

対象とその検査方法

1980～1981年の2年間に京大病院耳鼻科頭頸部外科外来で診断された21名と大阪日赤病院耳鼻科で診断された4名を加えた合計25名の上咽頭癌患者を対象とした（表1）。男女比は12:13、年齢は31才より78才までで、平均年齢は56.7才であった。

これらの症例をWHOの組織型分類⁶⁾ およびUICCの病期別分類⁷⁾ に従って細別した。従来、lymphepitheliomaと診断されていたものは未分化型に分類した（表1）。

3カ月から6カ月毎に約2年間、EBウイルス抗体価を全症例において次の6種類について測定した。

1) VCA-IgG

2) VCA-IgA

3) VCA-IgM

4) EA-IgG (DR type)

5) EA-IgA (DR type)

6) EBNA

EA-IgAの測定は全症例には行なわれていない。EAはIgA、IgGともにDR型で、特に記載のない時はすべてDR型である。R型の測定はなされていないがDR陽性のものは必然的にD型陽性と判断した。免疫グロブリンの測定は全症例に行なわれた。

正常10名について行った測定中最も高い頻度であられた抗体価をコントロールとして採用した（表6）。

EBウイルス抗体の測定方法

抗原：VCA抗体測定のためにはP₃HR-1株を、EA抗体測定のためには、Raji細胞株にEBV（P₃HR-1株由来）を重感染させPAA（phosphonoacetic acid）存在下で2日間培養した細胞を、EBNA抗体測定にはRaji細胞株を用い、それぞれ塗株標本作製して抗原とした。

蛍光標識抗体：DAKO-immunoglobulins Ltd. 製のFITC標識抗ヒトIgG（ γ 鎖特異

的）、抗ヒトIgM（M鎖特異的）、抗ヒトIgA（ α 鎖特異的）ウサギ血清および、FITC標識抗ヒトC₃-Complement（ β -1-A, β -1-C）ウサギ血清を用いた。

抗体価の測定は、VCAに対しては間接法による、EBNAに対しては補体法による免疫蛍光抗体法を用い日沼ら⁸⁾の手技により測定した。また患者血清の最終陽性希釈倍数をもって抗体価とした。

結

I) 京大病院耳鼻科における上咽頭癌患者の比率および年齢、性、病期分布

1980～1981年の2年間に京大病院耳鼻科に入院した総患者数は1056人で、そのうち頭頸部腫瘍患者数は319人である。この2年間に発見または治療された上咽頭癌患者（新患）は18名で、総患者数の1.7%、頭頸部腫瘍患者数の5.6%に当たる。頭頸部腫瘍には良性のものも若干

果

ふくまれる。従って、悪性腫瘍のみに限定すれば上咽頭癌患者の比率は幾分高くなる（表2）。

我々が対象とした上咽頭癌患者の平均年齢は56.7才である。悪性リンパ腫を除いた扁平上皮癌のみではそれが、57.9才となり、50才後半にピークがあった。男女比は12:13で男女ほぼ同率に発生している。組織分類においても男女間に有意差を見なかった（表3）。病期について

表 1. Histopathological Classification of Patients in Nasopharyngeal Carcinoma

No	Name	Age	Sex	Histopathology	TNM	Stage	Treatment	Time after diagnosis	Clinical course
1		70	♀	Keratizing squamous cell ca.	T1N0M0	I	Radiation 7000rad	1 year	Residual N. P. C.
2		44	♂	Keratizing squamous cell ca.	T4N1M1	IV	Radiation 6000rad	3 years	Alive with cervi. and lung metas.
3		53	♀	Nonkeratinizing ca.	T2N0M0	II	Radiation 6000rad	3 years	N. E. D.
4		64	♀	Nonkeratinizing ca.	T4N1M0	IV	Radiation 6000rad	6 months	N. E. D. (Cranial nerve involve.)
5		40	♀	Nonkeratinizing ca.	T1N2M0	IV	Radiation 6000rad(No)		
							Radiation 5000rad(No)	2 years	N. E. D.
6		55	♂	Nonkeratinizing ca.	T2N2M0	IV	Radiation 7700rad(No)		
							Radiation 6000rad(No)	6 months	Li. cervi. metas.
							lt. rad. neck diss.	1 year	N. E. D.
7		52	♀	Nonkeratinizing ca.	T1N2M0	IV	Radiation 6800rad	2 years	N. E. D.
8		52	♀	Nonkeratinizing ca.	T3N0M0	III	Radiation 5400rad(No)		
							ineffective		
							Bleo-VEMF HA		
9		71	♂	Nonkeratinizing ca.	T2N0M0	II	tumor disappeared	1 year	Alive with residual mass in lt.ear
10		67	♂	Nonkeratinizing ca.	T4N0M0	IV	Radiation 6000rad	6 months	N. E. D.
11		54	♀	Nonkeratinizing ca.	T1N1M0	III	Radiation 6000rad(No et Ne)	2 years	N. E. D. (Cranial nerve involve.)
12		49	♀	Nonkeratinizing ca.	T4N2M0	IV	Radiation 6000rad	9 years	N. E. D.
							Removal of blat		
							cervi. lymph nodes	2 years	N. E. D.
13		78	♂	Nonkeratinizing ca.	T1N0M0	I	Radiation 6400rad	1 year	N. E. D.
14		57	♂	Undifferentiated ca.	T1N0M0	I	Radiation 6000rad	5 years	N. E. D.
15		54	♀	Undifferentiated ca.	T2N2M0	IV	Radiation 8000rad(No)		
							Radiation 2000rad(No)	1year 8months	Recurrent N. P. C.
16		54	♀	Undifferentiated ca.	T1N1M0	III	Radiation 6000rad(No)	2 years	Died of lung metas.
							Removal of rt. cervi.		
							lymph nodes		
17		54	♂	Undifferentiated ca.	T1N1M0	III	Radiation 6000rad	2 years	N. E. D.
18		72	♀	Undifferentiated ca.	T1N2M0	IV	Radiation 6000rad(No)	3 years	N. E. D.
							Radiation 5000rad(No)		
19		52	♀	Undifferentiated ca.	T1N2M0	IV	Radiation 6000rad(No)	2 years	N. E. D.
							Radiation 3000rad(No)		
20		50	♂	Undifferentiated ca.	T1N2M0	IV	Radiation 6000rad(No et Ne)	4 years	Died of recurrent N. P. C.
							Radiation 5000rad(Lu)		
							Chemotherapy	2 years	Lung metas.
21		71	♂	Undifferentiated ca.	T1N3M0	IV	Radiation 2020rad	3 years	Alive with lung metas.
							Rad. neck diss.		
22		58	♂	Undifferentiated ca.	T2N1M0	III	Radiation 6200rad(No)	4 years	N. E. D.
							Rad. neck diss.		
							Chemotherapy	7 months	Bilat. cervi. lymph node metas.
23		68	♂	Undifferentiated ca.	T1N0M0	I	Radiation 6000rad	11months	Died of lung metas.
							Chemotherapy		
24		75	♀	Malignant lymphoma	T1N1MC	III	Radiation 6800rad	6 months	Died
							Rad. neck diss.		
							Radiation 6000rad(No)	6 months	Rt. cervi. lymph node metas.
25		31	♂	Malignant lymphoma	T2N0M0	IV	Chemotherapy	1 year	N. E. D.
								2 months	N. P. C. disappeared
								5 months	Diffuse abdominal metas.
									Died

N. P. C. = Nasopharyngeal carcinoma; N. E. D. = No evidence of disease; rad. = radical; diss. = dissection; metas. = metastasis; No = Nose; Ne = Neck; Lu = Lung; lt. = left; rt. = right; cervi. = cervical; ca. = carcinoma; Bilat. = Bilateral; involve. = involvement; Bleo-VEMF HA = see in text.

表 2. Rate of N. P. C. among Head and Neck Tumour during 1980-1981 in Kyoto University Hospital

	Total number of admission	Head and neck tumour	N. P. C.
Number of the patients	1056	319	18
% of N. P. C.	1.7%	5.6%	—

N. P. C. : Nasopharyngeal carcinoma

表 3. Prognosis at Stage in Each Histopathology

Histopathology	Mean age	♂ : ♀	Stage	Case number	Follow up	Prognosis
Keratinizing squamous cell ca.	57.0±18.4	1 : 1	I	1	1 year	Alive with residual nasopharyngeal tumors
			IV	1	3 years	Alive with cervical and lung metas.
Nonkeratinizing carcinoma	57.7±11.0	4 : 7	I	1	1 year	Alive
			I	2	6 months	Alive
					3 years	Alive
			II	2	1 year	Alive with residual tumor
					9 years	Alive
			IV	6	6 months	Alive
					1 year	Alive
Undifferentiated carcinoma	59.0± 8.2	6 : 4			2 year×4	Alive
			I	2	6 months	Died
					5 years	Alive
			I	—	—	—
			II	3	11 months	Died
					2 years	Alive
					3 years	Alive
			IV	5	2 years	Alive
					2 years	Died
					3 years	Alive with lung metas.
Malignant lymphoma	53.0±31.1	1 : 1	II	1	1 year	Alive
			IV	1	5 months	Died
Average						
Total	56.7	12 : 13	3.12			
Squamous cell ca. only	57.9±11.8	11 : 12	3.17			

は, その平均が3.12期で, IV期が最も多く, 次いでIII期が多かった. III~IV期のものが全上咽頭癌症例の76%を占める. 図に示された年齢分布, 病期分布のそれぞれについて男女比をしらべたが, はほぼ同率で, 有意差をみなかった(図1-a).

II) EBウイルス抗体価

a) 上咽頭癌の組織分類とEBウイルス抗体価

上咽頭癌の組織分類はWHOの分類に従った

(表5). 上咽頭癌中最も多いのは扁平上皮癌で, その中で Nonkeratinizing carcinoma が最も多く44%を占め, はほぼ同様に多いのが, Undifferentiated carcinoma で40%であった(図1-b). すなわちこの両者で全上咽頭癌の84%を占めている. ここでいう Undifferentiated carcinoma には従来の Lymphoepithelial carcinoma も含まれている. Keratinizing squamous cell carcinoma は最も頻度が少なく全体の8%であった. また Malignant lym-

図1 a) 右は病期分布を, 左は年齢分布を示す. 病期ではIV期が最も多く, 次いでIII期が多い. 年齢では50才台が最も多く, 70才台, 60才台と続く. 各々の病期, 年齢における男女比はほぼ1:1である.

図1 b) 組織病理像の分布. Nonkeratinizing ca. が最も多く, Undifferentiated ca. が二番目に多い. Keratinizing squamous cell ca. と Malignant lymphoma は最も少なく同比率にみられる. 各組織における男女比も約1:1である.

phoma も 8% であった。我々の症例には Adenocarcinoma や Adenoid cystic carcinoma はふくまれていない。Keratinizing squamous cell carcinoma と Nonkeratinizing carcinoma の症例には長期的生存例が多く、Undifferentiated carcinoma の症例は半数が 6 カ月から 4 年の間に死亡していた。

以上の癌の中で EB ウィルス抗体価を各組織型についてみると上昇をみるのは Nonkeratinizing carcinoma と Undifferentiated carcinoma の 2 者で、Keratinizing squamous cell carcinoma と Malignant lymphoma は全例抗体価上昇を示さなかった。なお抗体価上昇率は Nonkeratinizing carcinoma の場合は 78%、Undifferentiated carcinoma の場合は 90% であった。但し Nonkeratinizing carcinoma 中には、治療前の抗体価が測定されなかったもの、治療後 9 年を経過し治癒状態にあるもの 2 例がふくまれている。従ってその成績の判断がむずかしく、これらを不明の項に分類した (表 4)。

Keratinizing squamous cell carcinoma は残存腫瘍を局部に持ちながらも予後は良好であ

り、肺転移のある症例 2 でも、直ちに生命にかかわる状況にはなかった。

また、Nonkeratinizing carcinoma 症例は、全員生存し、予後は良好である。これに対し、Undifferentiated carcinoma 症例はその半数が 6 カ月から 4 年の間に死亡している。

Undifferentiated carcinoma で抗体価が上昇しなかった症例 (No18) は一例のみである。検査の時点で組織像は正常所見を示し、癌細胞の壊死、変性像などもみられなかった。

組織分類、病期と EB ウィルス抗体価の相関を表 6 に示した。これらの症例は何れもその EB ウィルス抗体価が、治療により有意の影響をうけていないと判断されたものである。中、未分化型で抗体価の上昇しなかった症例や治療により EB ウィルスに影響が考えられる症例は除外してある。全上咽頭癌症例中 EB ウィルス抗体価上昇を示したものは 68% でそれを示さなかったもの (24%) を有意に上回った (表 4)。

EB ウィルス抗体価の分類は次のように行った。すなわち、VCA-IgG, IgA, IgM, EA (DR)-IgG, EBNA の 5 項目中 3 項目以上で表 4 の欄外に示した数値を上回っている場合高値

表 4. Values of E. B. V. Antibodies in Each Histopathology

Histopathology	Case number	E. B. V. Antibodies		Unknown
		High	Low or normal	
Keratinizing squamous cell carcinoma	$\frac{2}{8\%}$	0	$\frac{2}{100\%}$	—
Nonkeratinizing carcinoma	$\frac{11}{44\%}$	$\frac{8}{73\%}$	$\frac{1}{9\%}$	$\frac{2}{18\%}$
Undifferentiated carcinoma	$\frac{10}{40\%}$	$\frac{9}{90\%}$	$\frac{1}{10\%}$	—
Malignant lymphoma	$\frac{2}{8\%}$	0	$\frac{2}{100\%}$	—
Total	25	$\frac{17}{68\%}$	$\frac{6}{24\%}$	$\frac{2}{8\%}$

E. B. V. = Epstein-Barr virus

V. C. A. = Viral capsid antigen

E. A. = Early antigen

E. B. N. A. = E. B. V. associated nuclear antigen

High; V. C. A. -IgG >160

-IgA >10

-IgM >10

E. A. -IgG >10

E. B. N. A. >10

more than 3 among above 5 items.

Low or normal; V. C. A. -IgG ≤160

-IgA ≤10

-IgM ≤10

E. A. -IgG ≤10

E. B. N. A. ≤10

less than 3 among above 5 items.

とみなしている。これに対し、3項目以上でその値が上記の数値以下であった場合を低値または正常値とみなした。

感染の既往のある正常人値は表6に示した。

b) 上咽頭癌の病期とEBウィルス抗体価

上咽頭癌の病期分類はUICC分類に従った

(表5). **Malignant lymphoma** の病期は統一性をもたせるため Ann Arbor (1971) の標準的分類を採用せず、上咽頭癌のUICCの分類に準じて分類した。

Keratinizing squamous cell ca. では病期の如何にかかわらず抗体価の上昇をみなかった。

表 5. Histological and TNM Classification

I) Histological classification of tumours of the nasopharynx

Epithelial Tumours

A. Benign

1. Squamous cell papilloma
2. Oxyphilic adenoma (oncocyoma)
3. Pleomorphic adenoma (mixed tumour)
4. Others

B. Malignant

1. Nasopharyngeal carcinoma
 - (a) Squamous cell carcinoma (keratinizing squamous cell carcinoma)
 - (b) Non-keratinizing carcinoma
 - (c) Undifferentiated carcinoma (undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type)
2. Adenocarcinoma
3. Adenoid cystic carcinoma
4. Others

II) TNM pre-treatment classification of nasopharynx

T - Primary Tumour

- Tis Pre-invasive carcinoma (carcinoma in situ).
- T0 No evidence of primary tumour.
- T1 Tumour confined to one site (including tumour identified from positive biopsy).
- T2 Tumour involving two sites.
- T3 Tumour with extension to nasal cavity and/or oropharynx.
- T4 Tumour with extension to base of skull and/or involving cranial nerves.
- TX The minimum requirements to assess the primary tumour can not be met.

N - Regional Lymph Nodes

- N0 No evidence of regional lymph node involvement.
- N1 Evidence of involvement of movable homolateral regional lymph nodes.
- N2 Evidence of involvement of movable contralateral or bilateral regional lymph nodes.
- N3 Evidence of involvement of fixed regional lymph nodes.
- NX The minimum requirements to assess the lymph nodes can not be met.

M - Distant Metastases

- M0 No evidence of distant metastases.
- M1 Evidence of distant metastases.
- MX The minimum requirements to assess the presence of distant metastases can not be met.

III) Clinical staging of the nasopharynx

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stage IV	T4	N0, N1	M0
	Any T	N2, N3	M0
	Any T	Any N	M1

Malignant lymphoma の場合も病期がⅢ、Ⅳ期であっても抗体価上昇を認めなかった。

これに対し、Nonkeratinizing ca. や Undifferentiated ca. ではⅠ—Ⅳ期の全期に抗体価上昇を認める。但しⅠ期でも著しく高値を示すものがあり、Ⅲ期やⅣ期でも著明な上昇をみない症例もある。症例数が少なく幾何平均値をとっていないので決定的なことはいえないが、病期と抗体価の間には相関関係を認め難いように思われる(表6)。

c) 上咽頭癌の病期と予後の関係

最も予後が良好なのは Keratinizing squamous cell ca. である。残存腫瘍があったり、肺転移をみても患者の全身状態は良好である。これらの例では病期の進行度と予後は明瞭な正相関はない。

Nonkeratinizing ca. については、6 カ月から9年の追跡を行っているが、病期にかかわらず全例が生存している。Ⅲ期の症例で9年後の現在腫瘍が消失し、EBウィルス抗体価もほぼ正常となり、完治とみなしうる症例がある。また、残存腫瘍と共存し一年以上に亘って生存しているⅢ期例もみられた。従って、病期と予後はこの場合にも明瞭な正相関がみられない。

Undifferentiated ca. については、Ⅰ期で6カ月で死亡したり、Ⅲ期で11カ月で死亡したりする予後不良の症例がある一方、Ⅳ期で4年間生存する例もある。ここでも病期と予後の間には正相関はみられない。

なお、症例数は少ないが、悪性リンパ腫では病期が高い程予後は不良であった。

d) EBウィルス抗体価の治療前値との相関

表 6. E. B. V. Antibodies before, during or soon after Treatment

Histopathology	Stage	Name	V. C. A.			E. A.		E.B.N.A.
			IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	
Keratinizing squamous cell ca.	I	H. F.	160	<10	<10	40	—	20
	Ⅳ	K. T.	160	<10	<10	<10	—	40
Nonkeratinizing carcinoma	I	K. S.	5120	1280	—	1280	—	—
	Ⅰ	A. H.	1280	80	40	320	<10	40
	Ⅱ	—	—	—	—	—	—	—
	Ⅳ	I. M.	1280	20	10	80	40	80
		M. T.	640	10	10	320	10	—
		M. K.	1280	640	<10	320	—	160
		T. Y.	1280	320	Rh(+)*	320	40	320
Undifferentiated carcinoma	Ⅳ	Y. E.	≥640	80	Rh(+)	640	—	≥640
		T. H.	5120	1280	—	1280	—	—
		—	—	—	—	—	—	—
		M. M.	1280	80	—	1280	—	—
		H. S.	640	10	<5	40	—	40
		K. K.	640	160	<10	80	—	160
	Ⅳ	I. H.	>2560	—	—	>640	—	—
Malignant lymphoma	Ⅱ	Y. T.	160	<5	<5	<5	—	60
	Ⅳ	M. A.	80	<10	<10	<10	—	80
Control	Normal, infected in the past		80	<10	<10	<10	<10	40

* Rh(+)=Not measured by Rheumatoid factor

Nonkeratinizing ca. では治療前の抗体価が高くても予後良好例があり, 抗体価と予後の間には相関関係はない。

これに対し, Undifferentiated ca. では, 病期にかかわらず治療前の抗体価の高い症例は短期間(6~11カ月)に死亡している。また, 死亡しない症例(I. H.)でも再発, 転移をくり返しながら終局的には予後不良の転機をとる。抗体価の低い症例は再発, 転移なしに2~3年の生存期間をみており, 予後良好であった(表1, 表6)。

悪性リンパ腫と Keratinizing squamous cell ca. は2例とも抗体価は陰性で, 予後との関係は論じられない。

これらのことから, EBウイルス抗体価が高い程予後は不良と考えられる。

III) 臨床経過とEBウイルス抗体価

A) Malignant lymphoma の場合

2例共に抗体価は正常で, その経時的測定の結果, 治療によるEBウイルス抗体価への影響

はないことが判った。

2例においてEBNA上昇をみている。これは上咽頭組織に対する感染と考えるより他の組織に対する一般的, 日常的EBウィルス感染と理解する方が妥当である。症例Y. T. では再発をみているがむしろEBウィルス値は低値を示し, 腫瘍とEBウィルスの間は直接的関係はみられない(図2)。症例M. A. では広汎な転移がみられるがEBウィルスは高値でなく, 抗体価と臨床経過との間に直接的関係を認め得なかった。

B) Keratinizing squamous cell ca. の場合

2症例共にEBウィルス抗体価は上昇をみえない。症例H. F. ではEAが経過と共に次第に低下している。この状況はEBウィルスの一般的感染がおこり, それがしだいに定常化したものと解釈される。症例K. T. の価はEBウィルス感染が過去にあったことを示唆するもので上咽頭癌との間に因果関係は考え難い(図3)。

図2 Malignant lymphoma 患者のEBV抗体価の推移。縦軸はEBV抗体価, 横軸は初発症状よりの経過月数を示す。2症例共にEBV抗体価は正常域内の変動を示すにすぎない。

図3 Keratinizing squamous cell ca. のEBV抗体価の推移. 2症例共にEBV抗体価は常に正常域内にある.

C) NonkeratinizingおよびUndifferentiated ca.

i) 治療前のEBウイルス抗体価

大多数症例ではEBウイルス抗体価が高い. 特に高値を示すものはVCA-IgG, VCA-IgA, EA-IgGである. VCA-IgMについては高値例も例外的にみられるが, 大多数は陰性である. EA-IgAについては測定できたものでは50%上昇を示している. 但しEA-IgA抗体価の上昇率はEA-IgG程高くない. EBNAは少数例を除いて大多数例で正常範囲内であった(表6).

ii) 治療後のEBウイルス抗体価

a) 治癒例のEBウイルス値

放射線や頸部での外科的摘出手術により腫瘍(鼻咽腔, 頸部)の消失がみられた症例では治療後約6カ月~1年半に亘って上昇していた抗体価(VCA-IgG, VCA-IgA, EA-IgG)が漸減する傾向を示した. EBNAもまた低下傾向を示している. しかし, すべての抗体価が陰性化してもVCA-IgGのみは正常値をやや上回る値をとることが多い. この所見は過去にEB

ウイルス感染のあったことを示唆する重要な所見である(図4-a, b, c). VCA-IgGに比べてVCA-IgA, EA-IgGは治療と共に急激に減少する.

b) 治療後再発しその後治癒へと移行した症例

症例6(T. Y.)は初回治療時には放射線治療により両頸部腫瘍が完全消失し, かつ鼻咽頭腫瘍が50%程度縮小化した状態で退院していった. この間VCA-IgG, EA-IgGの両者は中等度低下を示したが, VCA-IgA, EA-IgA, EBNAは高値のままであった. 治療後約3カ月で, これら抗体価の再度上昇をみた. 特にVCA-IgGの上昇は急激であった. その後, 3カ月して臨床的に左頸部腫瘍の再発が確認され, 再度入院の上, 外科的に頸部腫瘍を摘出した. その結果, EBNAを除いて抗体価は漸減し, 術後約9カ月目には上咽頭の残存腫瘍も完全消失した(図5).

c) 非治癒例とEBウイルス抗体価

放射線治療に抵抗性があり, この療法によって腫瘍が消失せず, かつ化学療法と頸部腫瘍の

摘出手術をうけても、短時間で再発をみる症例では、EBウィルス抗体価は治療中中等度の低下を示すのみである。そして、転移、再発がおこるとこの価は再度上昇し、高値を維持したまま死の転帰をとる。EA-IgGの抗体価が高い症例は予後不良である(図6-a, b, c)。

症例 I. H. は放射線治療により上咽頭、頸部腫瘍の消失をみたが、VCA-IgG, VCA-IgA, EA-IgM は治療後軽度の低下をみたものの、なお、高値にとどまった。

この症例では約1年で肺転移をみている。このために抗体価減少が少なかったと考えられる。化学療法を行なうと抗体価がさらに軽度に低減したが、短日時に再度高値化し、その状態を保っていた。この際患者の状態は重篤であった(図6-a)。

放射線や化学療法または摘出手術により一時的に抗体価が減少傾向を示したが、なお高値を維持している症例(図6-b)や治療を行うも

図 4-a

図 4-b

53 ♀

図4 未分化癌の治癒例のEBV抗体価の推移。放射線治療で腫瘍が消失するに従ってEBV抗体価は漸減し、正常化していく。

図4-c

E. B. V. 抗体価

55 ♂

図5 未分化癌の再発を経て治療した症例のEBV抗体価の推移。放射線治療後一旦EBV抗体価は減少するが、左頸部リンパ節転移、再発と共にEBV抗体価は再度上昇し、頸部廓清術後しだいに減少していく。

E. B. V. 抗体価

図 6 - a

図 6 - b

図 6-c

図 6 未分化癌の再発，転移例のEBV抗体価の推移。EBV抗体価は高値を維持したままか，再度の上昇を示している。

図 7-a

図 7-b

図 7-c

図 7 長期生存例のEBV抗体価の推移. EBV抗体価は回復血清値と思われる値を示す. 9年以上経た例(R.S.)ではEA-IgGを除いて正常域である.

抗体価が上昇を示す症例(図6—c)は予後はきわめて不良である。特に、VCA-IgA, EA-IgGが高値に維持されるものの予後はきわめて悪い。

d) 治癒したと思われる長期観察例におけるEBウイルス抗体価

症例R. S. (No.11)は治療後約9年間生存している。抗体価は現在ほぼ正常である。9年前の測定値との比較ができないが、おそらく高値を示していたものが術後9年を経過し正常化したものと推察される(図7—b)。

考

I. 上咽頭癌とEBウイルス

人癌がウイルス感染によって生じるかどうかはきわめて興味ある問題で、数多くの研究がなされている。

ウイルスには次の二種類の感染様式がある。

1) 細胞に侵入し、そこで自らの蛋白を合成し、細胞を破壊しながら自己増殖する型(一般的なウイルス感染型)。

2) 細胞に侵入したウイルスが核内の染色体に入り、自己増殖を行なわないが、宿主細胞に無制限に増殖する能力を賦与する型(形質転換型)の2型がある。このうち、2)の型は実験室で行われたものであるが、生体内においても成立し、細胞の癌化はこのような機構を経て明瞭となるものと推測されている。

ヘルペスウイルスに属するEBウイルスはヒトにのみ感染する。このウイルスはBリンパ球に容易に感染し、それを形質転換して無限に増殖させる作用があることが知られている。

ウイルス感染がおこった場合、宿主の血清抗体価が上昇することが知られているが、形質転換型では一般感染型に比べて、著名に高い抗体価を示すことが報告されている。

1960年後半より行われたBLの研究を契機として発見されたEBウイルスは、その後の積極的な研究によって数種類の抗体が測定されるようになっていく。そしてその測定結果から次の

他の2症例は2～4年経過しているがこれらの抗体価はVCA-IgGは640以下、VCA-IgAは80以下、EA-IgGは40以下、EBNAは80以下である。すなわち症例Y.E. (No.10)のEBNAを除けば全例抗体価に軽度上昇をみるのみである。

治療後高値のEBウイルス抗体価が2～3年の経過で上記の範囲に入った場合は臨床的に腫瘍は完全に消失し、再発、転移の徴候はないと判断してよいと思う(図7—a, b, c)。

按

三つの疾患の起因菌となりうると考えられている。

(1) Burkitt's lymphoma ; BL, (2) Infectious mononucleosis ; IM, (3) Nasopharyngeal carcinoma ; NPC の3疾患である。

同じウイルスが何故に全く様相の異なった上記3疾患を発現させるのか只今のところ不明である。そして、IMのような自然治癒する軽度の感染症に終止するものから、BLやNPCのような悪性腫瘍をひきおこすものもあり、その機構に関しては不明の域を出ない。また、同じ悪性腫瘍ではあるが、BLはBリンパ球由来の間葉性腫瘍である。これに対しNPCは上皮由来の腫瘍である。このように標的細胞が両者で異なっている。しかも、EBウイルスはBリンパ球には感染するが、上咽頭上皮細胞には直接感染しない。さらに、IMもBリンパ球のEBウイルス感染によって生じるが、IMではこの感染Bリンパ球は形質転換しているのみで増殖能はあるが腫瘍化までに至らない。これに対し、BLではBリンパ球の1つのクローンが完全に腫瘍化している。このようなことが起こるのは患者の遺伝的素因によるものか、それともEBウイルスの subtype が異なるためであるのか只今のところ判然としない。因みに、現在までのところ、EBウイルスの subtype は自然界では発見されていない。

疫学的にもEBウィルスは全世界に分布している。しかしBLはアフリカの子供に多い。NPCは広東省の中、高年の男性に多く他の地域に住む中国人のそれに比べて有意差がある²⁷⁾。また、モンゴル系の日本人にはNPCの発生率はきわめて低く、その頻度は欧米人のそれとほぼ同率である。また、Burkitt's lymphomaについては日本人、欧米人にも発生するが、その発生率は低い。しかもその80%近くはEBウィルスとは無関係の腫瘍であるといわれている。そして、アフリカにおけるBLの2%もEBウィルスとは無関係である。

日本人の大多数は3才前後でEBウィルスの初感染をうけており、少数例が思春期から青年期にかけて初感染をうけ、IMを発生することが最近判明している⁴⁾。この成績は衛生条件の改善と共にEBウィルスの初感染年齢が高年齢化していることを示唆し、注目される。日本人の大多数がアフリカ・中国の住民同様幼小児期にEBウィルス感染をおこすのになぜ前者でBLやNPCの発生率が後者程に高くないのか、その理由はよく判らない。また、それによる疾患の発現をみたと考えられる場合でも初感染後約50年を経て顕現化する理由は不明といわざるをえない。EBウィルスがこれらの癌の真の起因菌なのか、あるいは単純な常在共存菌、また、それが真の起因菌としても最初の引き金となるもので、実際に癌が発生するためにさらに二次、三次の要因が必要であるのか、今後解決されるべき点が多い。

最近滝元⁹⁾らは細胞融合法を用いて実証し次の事実を報告している。すなわち形質転換させたBリンパ球がこの方法で上咽頭由来の上皮細胞と融合し、しだいに後者の核がEBNAで染色可能となることを明らかにしており、生体内でも同様の現象がおこるのではないかと推測している。Gazzolo¹⁰⁾らは電顕で、上咽頭癌に自然発生した細胞融合の像を見ている。また、Bayliss¹¹⁾らもEBウィルスの細胞融合能を報告している。これに対し、Kleinは腫瘍内のリ

ンパ球がT型リンパ球主体であることからEBウィルスは上咽頭の上皮そのものに直接感染をおこすのではなかろうかと考察している¹⁵⁾。

これまでの文献を参照すると、EBウィルスは上咽頭上皮への直接的感染は不可能であるが⁹⁾、Bリンパ球と上皮が自然に細胞融合している場合にはそれに感染が可能で、形質転換の過程を経て癌化へと誘導されるものと推察される。しかし、動物における融合細胞ではこれらの核にEBウィルスのEBNA陽性所見がみられない。このことから上咽頭癌の発生にはヒトの染色体の存在が重要ではないかと考えられている。但し、ヒトの他の組織で、EBNA陽性の融合細胞をつくるのが可能であるが、これらの組織より発生した癌には、EBウィルス抗体価の上昇はみられない。この差異をどう説明するのか、只今までの報告では決定的な資料を欠く。

II. 上咽頭癌における年齢・性・病期・組織像の分布

上咽頭癌は中国の広東省に多発することが知られ、全悪性腫瘍の18%、頭頸部悪性腫瘍の57%⁵⁾を占めている。男女比は3:1で男に多い。これらの地域では上咽頭癌が流行している印象すらうけるといわれる。

これに対し、我が国では、全悪性腫瘍の約0.5%がこの腫瘍であり頭頸部悪性腫瘍にかぎるとその割合は約5%である。男女比では男性に多いとの報告もみられるが、佐藤¹²⁾、馬場¹³⁾はほぼ同率と報告している。好発年齢は50才台である。

今回の我々の統計(1980—1981年の2年間)では全入院患者数に対する上咽頭癌患者数の割合は1.7%であり、頭頸部領域腫瘍に限るとその割合は5.6%である。また、男女比は大略1:1で性差はなかった。年齢分布では50才台に多発している。組織像では中、低又は未分化型が大多数を占め、両者を合わせると84%であった(表4)。

病期の平均は3.1期で(表3)、III、IV期の占

める割合は全症例の76%と著しく高いことがわかった。この所見は初発症状から上咽頭癌と診断されるためにおよ6カ月～1年を要することが多いことを示している。当初は滲出性中耳炎や中耳炎と診断されて治療が行われ病期が進行してはじめてこの疾患が明らかとなる。原発巣が転移巣に比して著しく小さく発見が困難であることも以上の成績を結果する理由の一つであろう。今回の我々の症例でも確信までに1～2年、場合によっては3年もかかった例がかなりの率でみられた。

Ⅲ. 上咽頭癌とEBウィルスの抗体価

上咽頭癌は、WHOの分類(表5)によって数種類に分けられている。これらのうちEBウィルスの感染で生じると考えられる上咽頭癌は扁平上皮癌のみである。Malignant lymphoma などではEBウィルス抗体価の上昇をみない。EBウィルスはBリンパ球感染を起すことが知られており、この事実よりすると上咽頭のMalignant lymphoma はBリンパ球由来のものではないと推測される。但し我々の2例ではこのリンパ球の検索はされなかったが抗体価の上昇はなかった。

また、扁平上皮癌はその組織の分化度により、高度(Keratinizing squamous cell ca.)、中度(Nonkeratinizing ca.)、低度または未分化型(Undifferentiated ca.)に分類される。上咽頭癌ではこの3者のうちEBウィルス抗体価上昇をみるものは中度、低度の分化のもので高度分化型では上昇しないとされている²³⁾。

なお、中度や未分化型でもその組織像は一定でない。従来 lymphepithelioma と診断されていたものは現在未分化型に含められている。我々の未分化型症例の約半数は lymphepithelioma 型であった。この場合、腫瘍内にみられたリンパ球は主としてTリンパ球(87%)であり、EBウィルスの感染標的細胞ではない¹⁴⁾。またこの腫瘍細胞をヌードマウスに継代培養するとリンパ球成分が腫瘍の組織像から全く欠落してしまう¹⁵⁾。従って、この型の腫瘍中に存在

しているリンパ球は癌の一部ではなく、そこに発生した未分化癌に対する反応性のものと考えられている。

同じ扁平上皮癌でも高度分化型ではEBウィルス抗体価が上昇しない。また、EBNAも一般に陰性である。

Huang は、変性または壊死をおこしていない未分化癌ではEBNAはすべて陽性であると報告している¹⁶⁾。これは、未分化型は100% EBウィルス感染により発生することを示唆しているものであるが、我々の抗体価の測定ではNonkeratinizing ca. では73%、Undifferentiated ca. でも90%の陽性率で、それぞれ9%、10%は全く抗体価の上昇を示さなかったものがあった。そして、これらの陰性例では癌組織に壊死や変性はない。森下も未分化癌11例中2例にEBNAを認めなかったと報告している¹⁷⁾。すなわち、EBウィルス感染に無関係な未分化型上咽頭癌が少数ながら存在することを肯定せざるをえない。

このように高度分化型の大多数や、中、低、未分化の一部に抗体価上昇を示さない症例がみられる。このような現象が何故おこるのかよく判らない。考えられることは①EBウィルス感染がおこってもこのウィルスによる細胞融解が起こり難く、血清中にEBウィルス抗体が流出しない。②EBウィルス感染とは異った機構で癌が発生しているなどであろう。

未分化癌でEBウィルス感染が引きおこされた際、特異的に上昇するEBウィルス抗体はVCA-IgG, VCA-IgA, EA-IgG (DR), EA-IgA (DR) の4種で、これらの抗体価が高い場合は、上咽頭癌と診断しうる(表6)。

特に、VCA-IgA 値上昇はNPCに特異的で、これが高値を示した場合はEBウィルスによるNPCと診断しうる有力な根拠をうる。また、EAにはR型とD型があるが、NPCではD型が特異的であると考えられている。

大多数例でVCA-IgMは陰性で、EBNAは陽性であっても正常値の域を出ないことが

多い。従って、それだけでは鑑別診断が困難である。

我々の症例でも、大多数例で上記の4者(EA-IgA)を測定していないものでは残りの3者が陽性であった(表6)。

これら4者のEBウィルス抗体価が上昇していてもNPCでない症例も少数ある。また逆にそれらが上昇していなくても臨床的、組織学的に明らかに未分化型のNPCもある。従って総合判定が鑑別診断には重要である(表7)。

IV. 広義の未分化型上咽頭癌における各EBウィルス抗体価の意義⁸⁾

a) VCA-IgG 抗体価

IgG抗体はEBウィルス感染をうけたヒトにはほぼ100%出現する。上咽頭癌ではVCA-IgGが大多数例で ≥ 640 倍以上をしめし、場合によってはより著大な増加を示して診断の有力な根拠となる。

一般感染では100倍以上になることは極めて少なく、IMの場合でも ≥ 320 以上になることは少ない。今回のシリーズでは、治療前に抗体価を測定しえた症例では大多数が ≥ 640 倍以上を示した。最高値は5120倍であった。この抗体は血中で長期に維持され、治療後の経過でも高値で推移することが多い。

b) VCA-IgA 抗体価

VCA-IgAは上咽頭癌以外の疾患では上昇しない⁸⁾。しかし、上昇しないことが上咽頭癌の否定にはつながらない。我々の症例では大多数で上昇を認めた。しかし、2例では10倍以下の上昇しか示さなかった。これら2症例では、他の抗体価と共に、VCA-IgAが正常域内であった。従って、この2症例はEBウィルス感染と直接的関係を持たないNPCと考えられる。

c) VCA-IgM 抗体価

この抗体はEBウィルス感染で最も早期に現われる抗体で、また、最もすみやかに消失する。

我々の症例ではVCA-IgMは1例を除いて全例陰性で、IMの場合とは著しく相異を示し

た。これはNPCの場合は、EBウィルス抗体は主としてIgGとIgAで構成され、IgMの関与はないためと考えられる。Rh(+)の症例ではVCA-IgMの正確な測定が不能のためVCA-IgMの測定は行なわなかった。

d) EA抗体価

EAにはD成分とR成分があり、前者はNPCに、後者はBLに特有である。

i) EA-IgG (DR)

上咽頭癌では特異的にEA-IgG (DR-Component)が上昇することがHenle¹⁸⁾、日沼¹⁹⁾によって報告されている。我々の症例でもEA-IgG (DR)は全例高値を示した(表6)。従ってEA-IgG (R)が高値の場合、BLが考えられてよい。

ii) EA-IgA 抗体価

上咽頭癌は特異的にIgAクラスの抗体を産生する。従って、VCA-IgA抗体が存在するならEA-IgA抗体も発見されるだろうと推測され検索された。この抗体価の上昇はNPCに特異的である。測定数は少ないが、その50%で高値を見た(表6)。

EA-IgG, EA-IgAは共に血中で変動しやすく永続しない。この抗体価の上昇は、測定に近接した時期にEBウィルス感染または再活性化がおこったことを意味する。

e) EBNA抗体

EBNAはVCAと同様EBウィルス感染をうけたすべてのヒトに上昇し、生涯持続する。従って、EBNA抗体価上昇は高度分化型やMLを含めた全例に陽性にみられる。特に、上咽頭癌で病期の進行した例で高値を示す傾向がある。このようなEBウィルス感染をうけた細胞が、形質転換を行なった場合EBNA抗体は陽性となる。EBウィルス感染細胞を正常人でも大多数が保持しているため、EBNA抗体価はほとんどの場合、どのような疾患に対しても陽性となる。EBウィルス感染の既往歴のある正常人では40—80倍を示すことはしばしばみられる。従ってそれ以上の高値を示す場合を異常と

みなし腫瘍の増殖を考えるべきであろう。

f) 免疫グロブリン-IgA 値

上咽頭癌の患者（中国人症例）では、免疫グロブリンの IgA が特異的に上昇することを Wara²⁰⁾ や Ho²¹⁾ が報告している。森下¹⁷⁾や我々の症例²²⁾では、正常値よりややその値が高いが、他の頭頸部腫瘍群に比べてそれが有意に高くはなかった。但し、そのため VCA-IgA や EA-IgA の値が中国人のそれと比較して上昇し難い所見はなかった。以上の所見は、中国人と日本人との人種的差によるのか、EBウイルスに対する感染頻度の差によるのか不明である。

上咽頭癌がEBウイルスの上咽頭組織へのただ一度の感染で発生するのか、あるいは一般的なEBウイルスによる感染を経験した後ある年月をへてうける重感染を契機として発生するのか、また、あるいは幼小児期にうけた感染で形質転換した細胞が、患者の加齢による細胞性免疫低下で増殖し上咽頭癌発生にいたるのか、その何れの可能性も否定できないが只今のところ決定的証拠はない。

我々の症例では一般的なEBウイルス感染に比べて上咽頭癌患者では、EBウイルス抗体価は有意に高値である。この事実は、一方では形質転換で癌本体が増殖し、他方では細胞融解による抗体放出を行なう癌細胞も存在することを示唆している。

これらの感染細胞は、生体の防衛機構で直ちに腫瘍内から除去されてしまうと考えられている。

V. 臨床経過とEBウイルス抗体価

放射線治療、化学療法、または手術療法が有効であった場合、EBウイルス抗体価は漸減し、治癒例では正常値に復することを Henle²³⁾ が報告している。一方、Ho²⁴⁾ は、腫瘍消失例と腫瘍残存例あるいは再発、転移例との間にEBウイルス抗体価の本質的差異はなかったと報告している。我々の症例では Henle²³⁾ と同様の傾向を示した。すなわち、治癒例では治療前高値を示したEBウイルス抗体価は約6ヵ月から

1年半で正常化し、安定している（図4-a, b, c）。特に VCA-IgA, EA-IgG の低減は顕著である。VCA-IgG は前2者に比べてその低下は急速におこなない。

再発例では、上記抗体価の急激な上昇をみる。また放射線も化学療法も手術も無効の症例では、EBウイルス抗体価は一時的低減をみる場合があっても再び上昇し長期間高値を維持する傾向がある（図5, 図6-a, b, c）。

Henle²³⁾ は4-9年の長期完治例では、治療当初の病期に関係なくEBウイルス抗体価は低減することを報告している。我々の2-9年の長期生存例で、臨床的に完治とみなしうる症例では、これらの抗体価は正常か、上昇を示していても軽度である。治療後、VCA-IgG が640以下、VCA-IgA が40以下、EA-IgG 80以下、EA-IgA が40以下でEBMA が80以下になった場合は、治療の目安となりうる（図7-a, b, c）。

上咽頭癌では特に VCA-IgG, VCA-IgA, EA-IgG の測定は重要である。というのはこれら3者の測定値は臨床経過によく対応し、放射線、化学療法、または外科的治療の効果判定の有力な資料となりうる故である。

例えば、上記のEBウイルス抗体価が治療により減少する場合は予後良好である。これに対しその価がそのまま維持されるかあるいは増加する場合は予後は悪い。

Henle²³⁾ は病期の進行と共に抗体価は上昇し予後は不良となると述べているが、我々の症例では、病期と抗体価の間に直接的相関はみられず、また予後との関連もみられなかった。すなわち、I期のもので高値を示し、死亡例がある（表3）。症例が少ないため結論は差し控えたいが只今までの印象では組織型が同じ場合は病期と予後の相関よりもEBウイルス抗体価とそれとの間により密接な相関がみられるようである。また、組織型と予後の関係では未分化型が最も予後不良で、その約半数が4年以内に死亡している。nonkeratinizing 型の上咽頭腫瘍

は治療に対して良好に反応を示し、6 カ月から9 年間生存し、かつ全例健康である。高度分化型では、肺や頸部に転移をみる場合でも全身状態は一般に良好であった。

Ho²⁴⁾ の症例ではEBウィルス抗体価は2—3年の経過中、治療効果の有無にかかわらず高値を示したままである。この成績は我々のそれとは異なっている。中国人を対象としたHenle²³⁾の成績は我々と類似の結果を得ている。これに対し、日本人を対象とした森下の報告では、治療後3—6カ月の経過追跡結果でみるかぎり、Ho²⁴⁾の成績と相似している。上記の差異がどのような原因で生じるのか明らかではない。

Ⅶ. EBウィルスによる上咽頭癌発生に関する考察

上咽頭癌のうちの未分化癌ではEBNAがほとんど全例にみられる。しかもEBウィルス抗体価は高いと報告されている。

今回の我々の2症例(表7-Nonkeratinizing ca. 一例, Undifferentiated ca. 一例)では腫瘍のEBNAの検索は行なわれていないが、EBウィルス抗体価が上昇していない。森下¹⁷⁾もEBNA陰性の未分化癌が11例中2例みられたと報告している。従ってEBウィルスの感染とは直接的関係はないと考えられる。そのうちの一例のEBウィルス抗体価は正常で、他の一例は高値を示した。前者は、彼の述べるように、組織の壊死、変性が強く、それ故にEBNAが十分に検出されなかったものと考えられる。しかし、この説明は後者例にあてはまらない。我々の症例(表7-control 2)でも完全壊死をおこしたNPCでは抗体価は正常であった。しかし、この症例では、治療前の組織診断がきわめてむづかしく、まだ確信をえていない。

BLにおいてもEBNA陰性はアフリカで2

表 7. Comparison of E. B. V. Antibodies between Non-elevated N. P. C. and the Other Head and Neck Tumor

Number	Name	Age	Histopathology and location	V. C. A.			E. A.	E.B.N.A.
				IgG	IgA	IgM	IgG	
N. P. C. not elevated								
1 (8)		52	Nonkeratinizing ca.	80	<5	<10	<5	40
2 (18)		72	Undifferentiated ca.	160	<5	<10	<20	80
Control								
1		60	Carcinoma in sphenoidal sinus Histology unknown	660	≥320	<10	320	20
2		50	N. P. C. (Complete necrosis) Histology unknown	80	<10	<10	20	40
3		55	Rhabdomyosarcoma in nose	120	<5	<5	10	≥40
4		48	Tonsillar carcinoma Squamous cell ca.	80	<5	<5	<5	—
5		74	Tongue carcinoma Squamous cell ca.	320	<5	<5	80	—
6		39	Tongue carcinoma Squamous cell ca.	320	<5	<5	<5	—
7	49	Tonsillar carcinoma Squamous cell ca.	40	<10	<10	<10	80	
8	42	Retromolar carcinoma Squamous cell ca.	20	<10	<10	<10	10	
9		51	Tumor in the back of uvula Histology unknown	80	<10	<10	<10	40

%, 我が国および米国では80%とされており, しかも, EBウイルス抗体価正常症例があると報告されている. 我々の2症例の組織標本中癌組織に相当する部分には壊死, 変性が認められていない. 従ってそれによる抗体価の低下は考えられない.

Nonkeratinizing ca. の一例は放射線治療に全く反応せず, **Bleo-VEMF'HA** 化学療法²⁵⁾ではじめて腫瘍が消失している. この間, EBウイルス抗体価は正常域内にとどまり, 有意の変動を示さなかった. また, **Undifferentiated ca.** の一例は従来 **Lymphepithelioma** 型と云われていた未分化癌で, 放射線で腫瘍は完全消失した. その治療中EBウイルス抗体価はEBNA抗体が漸増したことを除いて著変を示さず正常域内にあった(図8). 治療効果のあった症例では, EBNA抗体も含めてEBウイルス抗体は低下する傾向を示す. 従ってこれらの症例の未分化癌はEBウイルスと無関係に発生したものと考えられる.

以上の所見を参考にとするとBLと同様, 上咽

頭癌でも **Keratinizing** の明瞭な高度分化型ばかりでなく, 未分化癌の約10%が, EBウイルスとは直接関係のない腫瘍とみなされる.

霊長類を用いたEBウイルス感染実験で, BL同様のリンパ腫の出現が報告されている. この所見よりEBウイルスをヒトの上咽頭癌発生の有力な一因子とみなしてもよいと思うが, しかし, それではEBウイルス陰性の上咽頭癌の程度の説明は困難である.

BLは初感染後数年で生じるが, NPC発生には40—50年の経過を必要とする. 後者のように長期の経過を必要とするのは, EBウイルスの重感染の必要性を意味するのか, あるいは初感染時に形質転換して細胞内に潜伏していたEBウイルスが再活動を開始するに必要な期間がそれにあたるのか明らかでない. IMも感染から発症までに30—50日を要する.

また, EBウイルス抗体価が高く, その価からは上咽頭癌が示唆されながら臨床的に全くそれを認めず, 蝶形骨洞腫瘍であった症例(表7-control 1)が自験された. このような例外を

図8 EB V抗体価の正常な未分化癌のその推移. 左の症例1は **Undifferentiated ca.** で **lymphepithelioma** 型の症例で, 右の症例2は **Nonkeratinizing ca.** の症例である. 両者共にEB V抗体価は正常域内を変動するにすぎない.

除くと、頭頸部腫瘍では扁平上皮癌であってもEBウィルス抗体価は上昇しない(表7)。IMとBLの初発症状は相似している、このことより考えると、患者の細胞性免疫能が強く、感染Bリンパ球を確認破壊してその無制限的増殖を抑制したのがIMとして表出され、その免疫能が弱く、十分に感染細胞を破壊しえなかったものが数年を経てBLへと移行するのではなかろうか?

さて、上咽頭癌発生に関しては、次の二つの推論がなりたつ、その一つは、EBV genome 陰性細胞ではEBウィルスとは無関係に腫瘍は発生する。しかし、EBV genome 陽性細胞が癌化した場合は潜在的感染をおこしているEBV genome も増産され、これらの細胞は、このため正常な分裂が阻害され、未分化癌の形態をとると推察される。なおEBV genome 陽性細胞の癌化にあたっては、EBV genome そのものが重要な役割を演じているものと推察される。

今、他の一つの推測は、EBウィルスにはEBウィルス抗体を産生するものと産生しないものの2種類があり、前者は、分化度の低い癌

を、後者はそれが高い癌を発生してくるのではないかとの推察である。

只今までに我々の自験した成績より考えるとEBウィルスはNPC発生にあたって重要な役割をはたしていることは肯定してもよい。しかし必ずしもこれが唯一の要因とは考えられない。もちろん単純に腫瘍細胞内に迷入し癌の増殖と共に増殖しているにすぎない可能性も否定はできない。

Ito²⁶⁾, Hirayama 等²⁷⁾ はある一定群の化学物質は不活性状態で細胞内に存在するEBV genome の活性化を著しく促進することをのべ、その所見より、それらの化学物質を含む環境因子が、BLまたはNPCの発生に重要な役割を演じているのではないかと推察している。

これを細胞性免疫の面より考察した場合、たとえ上記のような様式で個体に腫瘍細胞を生じたとしても、宿主の細胞性免疫等の防衛能によって、すべてのヒトに癌化がおこるのではない。また、発生する場合も防衛能の差によってあるものはIMに、あるものはBLに、そしてあるものはNPCとなるものと考えられる。

結 語

上咽頭癌患者25名のEBウィルス抗体価を臨床経過において測定し、以下の結果をえた。

1) 上咽頭癌は、50才台の男女にはほぼ同率にかつ高頻度にあられた。その組織所見は広義の未分化型が84%を占めた。確定診断に到るまでの時間は約1年である。病期ではIV期が最も多かった。

2) 悪性リンパ腫や高度分化型の扁平上皮癌では、EBウィルス抗体価は一般に上昇しない。

3) Nonkeratinizing ca. や Undifferentiated ca. では、前者73%、後者90%の確率でEBウィルス抗体価の上昇を示した。病因論上のEBウィルス抗体価の上昇しなかった症例は、EBウィルスと無関係の上咽頭癌と考えられた。

4) EBウィルス抗体で特異的に上昇するのはVCA-IgG, VCA-IgA, EA-IgG (DRtype) の3者であった。EA-IgA (DR) はEA-IgG 程高値を示さなかったが、50%以上は高値を示した。VCA-IgA 抗体の出現は、NPCに特異的であると考えられているが、陰性例でも上咽頭癌を否定できない。

5) 中国人の上咽頭癌患者では有意に免疫グロブリンIgAの上昇をみるとのべられているが、日本人を対象とした測定ではその値は正常人や他の癌患者のそれに比べて有意の上昇を示さなかった。

6) EBウィルス抗体価は病期と直接的相関をみない。但し、抗体価の高いものは同じ組織型を示すものの中では予後不良であった。

7) 予後は Undifferentiated ca. が最も悪く、Nonkeratinizing ca., Keratinizing squamous cell ca. がこれに次ぐ、悪性リンパ腫はEBウィルス感染と直接的関係はなく、その予後は一般的リンパ腫に準ずる。

8) 放射線や化学療法、外科的治療に良く反応するものではEBウィルス抗体価は減少する。これに対し上記の治療が効果的でないか一過性のものは抗体価がそのまま維持されるか、一度は低下しても再上昇した。

9) 長期生存例ではEBウィルス抗体価は、正常か上昇しても軽度であった。

10) 他の頭頸部の扁平上皮癌では大多数でEBウィルス抗体価の上昇を示さない、これに対しNPCのそれではしばしば上昇する。

このことからNPC発生にEBウィルスは、きわめて重要な役割を演じているものと考えられる。但し、それが唯一の原因とは考え難い。

松教授の御校閲を深謝します。

参 考 文 献

- 1) Epstein, M.A. et al. : Virus particles in cultured lymphoblast's lymphoma. Lancet 1 : 702~703, 1964.
- 2) Old, L.J. et al. : Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. Proc. Nat. Acad. Sci. 56 : 1699~1704, 1966.
- 3) Henle, G. et al. : Relation of Burkitt tumor associated herpes type virus to infectious mononucleosis. Proc. Nat. Acad. Sci. 59 : 94~101, 1968.
- 4) 玉田彰, 他 : 急性扁桃炎で発生した Infectious mononucleosis の一例. 第41回耳鼻臨床学会報告. 耳鼻臨床 73 : 227~228, 1980.
- 5) Prasad, V. : Cancer of the nasopharynx : a clinical analysis with anatomicopathological orientation. J. Roy. Coll. Surg. (Edinb) 17 : 108, 1972.
- 6) Shanmugaratham, K : Histological typing of upper respiratory tract tumours. W. H. O. Geneva, 1978.
- 7) TNM-classification of Malignant tumours. 3rd ed. U.I. C. C. Geneva, 1978.
- 8) 日沼頼夫, 他 : EBウィルス抗体検索法の実際. 免疫蛍光法による抗VCA, 抗EA, およびEBNAの測定法. 臨床病理 35 : 179~189, 1978.
- 9) 滝元徹 : EVB in Vitro 感染による上咽頭癌発生機序の実験的研究. 耳鼻 82 : 120~135, 1979.
- 10) Gazzolo, L. et al. : Nasopharyngeal carcinoma II. Ultrastructure of normal mucosa, tumor biopsies and subsequent epithelial growth in vitro. J. Nat. Can. Inst. 48 : 73~86, 1972.
- 11) Bayliss, G.J. et al. : Epstein-Barr virus-induced cell fusion. Nature 287 : 164~165, 1980.
- 12) 佐藤文彦 : 上咽頭腫瘍の統計学的観察. 耳鼻 73 : 1620~1633, 1970.
- 13) 馬場駿吉, 他 : 当科過去8年間における上咽頭悪性腫瘍症例の検討. 耳鼻臨床 63 : 71~84, 1970.
- 14) Jondal, M. et al. : Classification of lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma (NPC) biopsies. Biomedicine 23 : 163~165, 1975.
- 15) Klein, G. et al. : Direct evidence for the presence of Epstein-Barr Virus DNA and nuclear antigen in malignant epithelial cells from patients with poorly differentiated carcinoma of the nasopharynx. Proc. Nat. Acad. Sci. 71 : 4737~4741, 1974.
- 16) Huang, D.P. et al. : Demonstration of Epstein-Barr associated nuclear antigen in nasopharyngeal carcinoma cells from fresh biopsies. Int. J. Cancer 14 : 580~583, 1974.
- 17) 森下和男 : 上咽頭癌と Epstein-Barr-Virus (E.

- B. V.) との病因論的関連性について. 耳鼻臨床 74: 2783~2805, 1981.
- 18) Henle, W. et al.: Differential reactivity of human sera with E.B.V.-induced "early antigens". Science 169: 188~190, 1970.
- 19) Hinuma, Y. et al.: Detection of antibody to a new antigen induced by Epstein-Barr-Virus in serums from patients with malignant lymphoid disease Proc. Jap. Acad. 46: 989~992, 1970.
- 20) Wara, W.M. et al.: Elevated IgA in carcinoma of the nasopharynx. Cancer 35: 1313~1315, 1975.
- 21) Ho, H.C. et al.: Epstein-Barr-Virus-Specific IgA and IgG serum antibodies in nasopharyngeal carcinoma. Br. J. Cancer 34: 655~660, 1979.
- 22) 新木隆, 他: 上咽頭癌患者(NPC)におけるIgA 値について. 第43回耳鼻臨床学会報告. 耳鼻臨床 75: 887~888, 1982.
- 23) Henle, W. et al.: Nasopharyngeal Carcinoma. Significance of changes in Epstein-Barr-Virus-related antibody patterns following therapy. Int. J. Cancer 20: 663~672, 1977.
- 24) Ho, H.C. et al.: Factors affecting serum IgA antibody to Epstein-Barr-Viral capsid antigens in nasopharyngeal carcinoma. Br. J. Cancer 37: 356~362, 1978.
- 25) 大川正直, 他: Bleo-VEMF'HA 同調化学療法を試み. 耳鼻臨床 74: 1865~1876, 1981.
- 26) Ito, Y. et al.: Induction and intervention of Epstein-Barr-Virus expression in human lymphoblastoid cell lines: A simulation model for study of cause and prevention of nasopharyngeal carcinoma and Burkitt's lymphoma. Cancer Campaign Vol 5. Nasopharyngeal carcinoma ed. by Grundmann. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1981.
- 27) Hirayama, T. et al.: A new view of the etiology of nasopharyngeal carcinoma. Prev. Med. 10: 614~622, 1981.

原稿到着: 昭和57年3月30日

別刷請求先: 玉田彰

〒606 京都市左京区聖護院川原町
京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室