耳鼻科編
vol.9

Reference Scope from the Experts

エキスパートが選んだこの一報

「Vilde JL, et al：Association of Epstein-Barr virus with lethal midline granuloma.
N Engl J Med. 313 : 1161, 1985」

原渕 保明
旭川医科大学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科　教授

プロフィール

1982年、旭川医科大学卒業。1983年、札幌医科大学大学院医学研究科に入学。1985～1986年、北海道大学医学部附属癌研究施設ウイルス部門特別研究生を兼任。1987年、札幌医科大学大学院医学研究科卒業。1988年、札幌医科大学耳鼻咽喉科学講座助手。1991～1993年、ニューヨーク州立大学バッファロー校医学部小児科学講座研究員を兼任。1993年、札幌医科大学耳鼻咽喉科学講座講師。1998年より現職、旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座教授。2015年、同大学学長補佐（大学基金担当）を兼任。

現在第一線で活躍されているエキスパートの先生は、いつ、ご自身の研究テーマや臨床に影響を受けるほどの論文と出会ったのか。前号の執筆者からご推薦いただくリレー形式で今回もエキスパートの先生にご登場いただき、臨床医家としての目のつけどころ、論文のどこに注目し感銘を受けたのか、その後ご自身の研究とその発展にどのように絡んできたのかなど、エキスパートとなられた先生の目線で、論文と向き合う心構えやヒントを語っていただいた。

バイエル薬品株式会社

要 旨

1985年、N Engl J Med誌のletterに掲載された1/2ページ程度の小さな症例報告記事である。30歳の女性が咽頭潰瘍、発熱、体重減少で入院した。局所所見では顔面正中部に腫瘤が認められた。5回生検を行ったが、病理組織は炎症性肉芽腫のみであった。臨床的に、致死性正中肉芽腫症(lethal midline granuloma)と診断された。血清EBウイルス抗体価を測定したところ、VCA-IgGとEA-IgGの上昇が認められた。また、生検組織には炎症性細胞浸潤にEBウイルスゲノムがin situ hybridization法で同定された。局所照射、プレドニゾロン、シクロフォスファミドの治療によって4ヵ月後、咽頭所見は改善した。しかし、その1ヵ月後、小腸穿孔にて死亡した。小腸にはdiffuse lymphoblastic lymphomaが発見された。このリンパ腫は、免疫抑制療法の副作用で出現したと考えられた。

コメント

私が、鼻性NK/T細胞リンパ腫の原因がEBウイルスであることを発見するきっかけとなった症例報告記事である。

鼻腔に発生し、顔面正中部に沿って進行する破壊性の壊死性肉芽腫性病変を主体とする予後が極めて不良な疾患に対して、20世紀中頃から数多くの研究者が関わってきた。私は1982年に旭川医科大学を卒業後、入局した札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室では、本疾患の本態がT細胞リンパ腫であることを提唱していた。

大学院3年目になった私は、北海道大学医学部附属癌研究施設ウイルス部門で扁桃リンパ球におけるEBウイルスの感受性について研究することになった。EBウイルスについてほとんど知識がなかった私は、できる限りEBウイルスに関する文献を集めていた。当時はPubMedはなく、インターネットもなかったので、図書館でIndex Medicusで調べていた。そのような毎日であった1986年 春、本記事を発見した。そのletterでは、組織の浸潤細胞に免疫抑制剤の副作用によってEBウイルスが感染していると考察していた。当時、EBウイルスはB細胞だけに感染するといわれており、上咽頭癌を除いてすべてB細胞増殖良性疾患またはB細胞型リンパ腫であった。もし、進行性鼻壊疽、すなわちT細胞リンパ腫細胞にEBウイルスが同定されたとすると大発見である。早速、本患者から得られた凍結切片を用いてEBNA染色を行った。染色が終了し、高ぶる気持ちを抑えながら蛍光顕微鏡を覗いてみた。私は思わず「やったネ!!」と叫んだ。切片上には核に一致して緑色に淡く光るEBNAと思われる細胞が散見されたのである。翌日、研究の指導を直接受けていた先生に切片を見ていただいたところ、非特異的染色ではないか?というコメントをいただいた。卒後まだ4年目であった私は、このコメントによって進行性鼻壊疽とEBウイルスの研究を中断してしまった。

しかし、2年経った1988年初頭に、当時北海道大学医学部附属癌研究施設ウイルス部門では川崎病患者末梢血T細胞にEBウイルスDNAを発見し、Nature誌に発表した。また、N Engl J Med誌にEBウイルスDNAが証明され末梢性T細胞リンパ腫の2例報告がなされた。これらの報告は、私のみならず、北海道大学医学部附属癌研究施設ウイルス部門の先生を再び進行性鼻壊疽とEBウイルスの解析へと導いた。その結果、本疾患5例にEBウイルスDNAやEBウイルス蛋白が証明され、1990年 春にLancet誌に掲載されたのである。

現在、指導する立場に立ち、当時の情熱と感動を若い先生に伝えようと努力している。私のLancet誌に掲載された論文も、この1つの小さな症例報告記事がきっかけである。このように、症例報告が医学の発展に大きく寄与する可能性がある。臨床医にとって症例報告の発表は責務であるといえる。臨床医が行う研究は、最終的には臨床応用を目標とするものでなければならない。アイデアは患者の病態を考える習慣を持つことによって生まれ、そのヒントは日常診療の中にたくさん転がっている。ネガティブデータであるといわれても、それが新たな発見につながる可能性もある。加えて、患者をなんとか治したいという臨床に向けた情熱は、病態解明への情熱と通じている。これらを教えてくれた一症例報告であった。

2017年9月作成
(201709)CLA-1.0(PR/HH)

L.JP.MKT.CH.08.2017.0490
資材番号 CLA170109