

## 学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	飛澤 慎一
<p style="text-align: center;">学 位 論 文 題 目</p> <p>Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome : Clusterin expression as a novel prognostic factor. (菌状息肉症とセザリー症候群日本人患者105例における予後因子：新しい予後因子 としてのクラステリン発現)</p> <p style="text-align: center;">共 著 者 名    本間大, 山本明美, 西條泰明, 飯塚一</p> <p style="text-align: center;">Journal of Dermatological Science 71巻 160頁～166頁 平成25年</p> <p style="text-align: center;">研 究 目 的</p> <p>皮膚悪性リンパ腫の予後因子分析は日本人症例に関しては少数の報告のみである。クラス テリンは全身性未分化大細胞リンパ腫および原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫の腫瘍細胞に 発現する80kDaのヘテロ二量体糖蛋白であるが、皮膚悪性リンパ腫の代表疾患である菌状息肉 症とセザリー症候群におけるクラステリン発現は少数の症例報告のみで検討されてきた。今 回、われわれは旭川医科大学で治療を受けた症例を対象に、日本人における菌状息肉症とセ ザリー症候群患者の臨床および病理組織学的予後因子を解析した。</p> <p style="text-align: center;">材 料 ・ 方 法</p> <p>1976年11月～2011年10月に旭川医科大学皮膚科を受診した105人の菌状息肉症とセザリー症 候群患者を対象に後ろ向きコホート研究を行った。初診時から全ての原因による死までの生 存期間をOverall survival(OS)、原疾患の進行、感染症、治療に関連した死までの生存期間 をDisease specific survival(DSS)、TNMB分類または臨床病期の進行や原疾患による死をDis ease progressionと定義した。予後との関連を初診時年齢、性別、performance status(PS )、血清LDH値、TNMB分類と臨床病期、生検組織のクラステリン、CD30、Ki-67発現についてKa plan-Meier法、Log-Rank検定を用いて検討し<math>P&lt;0.05</math>を統計学的に有意と判定した。単変量解 析において有意な予後因子についてCox回帰分析を用いて多変量解析を行った。</p>			

## 成 績

旭川医科大学で治療を受けた105名の菌状息肉症とセザリ－症候群患者において、臨床病期ⅠA期およびⅡA期とⅢA期との間では生存期間の有意差は認めなかった。また、皮膚病変として局面が存在するT2bと紅斑のみであるT2aとの間では生存期間とDisease progressionにおいて有意差を認めなかった。単変量解析において有意な予後因子は年齢(70歳以上)、TNMB分類(T3, T4, N3, B2)および臨床病期(ⅡB期、ⅣA2期)、performance status (PS)2-4、血清LDH高値、真皮Ki-67発現、クラステリン発現であった。TNMB分類を用いて検討した多変量解析ではT3、PS2-4、血清LDH高値が独立した予後因子であったが、TNMB分類の代わりに臨床病期で検討するとⅣA期とクラステリン発現が独立した予後因子であった。

## 考 案

本研究は日本人における菌状息肉症とセザリ－症候群を対象とした単施設、後ろ向きコホート研究としては調べ得た限りでは最大規模の検討である。ⅢA期はⅠA期より予後不良とする複数の海外報告があるが、日本人においてⅢA期は予後良好であり、本邦既報告に矛盾しない結果であった。海外と相反する結果は、ⅢA期症例が少数であったことや人種差、治療の違いに関連した可能性が考えられた。皮膚病変として局面のある症例(T2b)は紅斑のみの症例(T2a)より予後不良とする報告があるが、今回の検討では有意差を認めなかった。

免疫組織化学的な予後因子についてCD30、Ki-67、そしてクラステリン発現について検討した。Large cell transformation(LCT)を起こしていない菌状息肉症における真皮CD30発現は予後不良因子とする報告があるが、表皮・真皮CD30発現は予後との関連を認めなかった。この相違は使用した抗体や手技の違い、LCTを起こした症例が含まれていたことが考えられた。クラステリンの抗アポトーシス作用が示唆されている報告があるが正確な機能は不明である。これまで少数例の菌状息肉症での検討で、クラステリンがLCTと相関するという報告があったが、われわれの解析でも、この発現が菌状息肉症、セザリ－症候群において予後不良因子である結果が得られた。早期T病変でのクラステリン陽性6例中5例で後にLCTを生じており、早期菌状息肉症におけるクラステリン発現は将来のLCTの発生に関連している可能性が示唆された。

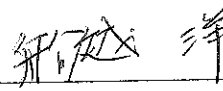

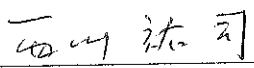

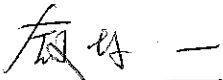

## 結 論

日本人における菌状息肉症・セザリ－症候群のⅢA期は予後良好症例が含まれる可能性が示唆された。多変量解析では最も予後を規定する因子は皮膚外病変の存在であった。クラステリン発現は新しい予後不良因子である可能性が示された。

## 引 用 文 献

1. S. Suzuki, K. Ito, M. Ito, K. Kawai  
Prognosis of 100 Japanese patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome  
J Dermatol Sci, 57 (2010), pp. 37-43
2. H. Saffer, A. Wahed, G.Z. Rassidakis, L.J. Medeiros  
Clusterin expression in malignant lymphomas: a survey of 266 cases  
Mod Pathol, 15 (2002), pp. 1221-1226
3. S.H. Olsen, L. Ma, B. Schnitzer, D.R. Fullen  
Clusterin expression in cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders  
and their histologic stimulants  
J Cutan Pathol, 36 (2009), pp. 302-307

# 学位論文の審査結果の要旨

報 告 番 号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	飛澤 慎一
<p>審査委員長  </p> <p>審査委員  </p> <p>審査委員  </p>			
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sezary syndrome: Clusterin expression as a novel prognostic factor. (菌状息肉症とセザリー症候群日本人患者105例における予後因子：新しい予後因子としてのクラステリン発現)</p>			
<p>皮膚悪性リンパ腫の予後因子分析は、日本人症例に関しては少数例の報告のみであり、人種差の大きいとされる本腫瘍の挙動について明確な答えは得られていない。今回、学位申請者は、1976年11月から2011年10月までの間に、旭川医科大学皮膚科で治療を受けた105名の菌状息肉症とセザリー症候群患者症例を対象に検討を行い、臨床および病理組織学的予後因子を解析している。</p> <p>その結果、単変量解析において有意な予後因子は、年齢(70歳以上)、TNMB分類(T3, T4, N3, B2)、臨床病期ⅡB期とⅣA2期、performance status (PS)2-4、血清LDH高値、真皮Ki-67発現、クラステリン発現であり、TNMB分類を用いての多変量解析では、T3、PS2-4、血清LDH高値が、また、臨床病期による多変量解析では、ⅣA期とクラステリン発現が独立した予後因子であることが示されている。クラステリンは未分化大細胞リンパ腫の腫瘍細胞に、しばしば発現する糖蛋白質であるが、菌状息肉症ないしセザリー症候群において、予後</p>			

との相関を示唆する結果は、本研究が初めてであり注目される。

本研究は日本人における菌状息肉症とセザリー症候群を対象とした単施設、後ろ向きコホート研究としては、最大規模の検討であり、日本人においては、欧米と異なりⅢA期はⅠA期より予後良好であるなど、臨床的にも興味ある知見が得られている。また免疫組織化学的な予後因子についても CD30、Ki-67 のほか、クラステリンの発現が、特に、予後悪化因子としての **Large cell transformation** への移行の予測因子となりうる可能性を示唆しており、現に解析した早期 T 病変におけるクラステリン陽性 6 例中 5 例で、後に **large cell transformation** が生じている。さらにクラステリンの持つ抗アポトーシス作用を考慮すると、本分子が、将来の治療標的になりうる可能性も示唆される。

本研究は、皮膚悪性リンパ腫の病態進行・予後決定の新しい分子機序を提案するものであり、さらに将来の治療基盤を提供するものである点で臨床医学への寄与が大きい重要な研究である。

また、論文提出者に対する試問審査においても、適切かつ論理的回答がなされ、関連分野に関する十分な知識を有していることが認められた。

以上の内容から、本審査委員会は本論文が医学博士の学位論文として値するものであると判定した。