

博士論文（要約）

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）

旭川医科大学大学院医学系研究科博士課程医学専攻

飛澤 慎一

（ 本間大、山本明美、西條泰明、飯塚一 ）

学位論文題目 : 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τεリン発現)

著 者 名 : 飛澤 慎一

(本間大、山本明美、西條泰明、飯塚一)

掲載雑誌名 : Journal of Dermatological Science 71(2013)160-166

研究目的

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τε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τε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。

材料・方法

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Disease 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τεリン、CD30、Ki-67発現についてKaplan-Meier法、Log-Rank検定を用いて検討し $P < 0.05$ 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。

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一症候群患者において、臨床病期ⅠA期およびⅡA期とⅢA期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 察

本研究は日本人における菌状息肉症とセザリ一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、セザリ一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・セザリー症候群の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 Sezary 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