

学位論文題名

Primary cutaneous large B-cell lymphomas.
Clinicopathologic features, classification,
and prognostic factors in a large series of patients.

(原発性皮膚大細胞型 B 細胞リンパ腫. 多症例を用いての
臨床病理学的特徴, 病型分類, 予後因子)

学位論文内容の要旨

緒言：2005年に提唱された，WHO/EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) による皮膚リンパ腫の新分類では，皮膚原発大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Large B-cell lymphoma (LBCL)) は3つのカテゴリーに分かれている。すなわち，「下肢型」，「びまん性濾胞中心リンパ腫 (FCL) 型」，「その他の型」である。しかし，この分類方法が臨床病理学的特徴，予後の点を考慮すると適切であるか否かは不明である。また，予後因子も明らかになっていない。

目的：本研究の目的は，多数の LBCL 症例を用いて病理学的特徴，臨床学的特徴，予後に関して LBCL について WHO/EORTC 分類が適切であるか否かを検討すると同時に，予後因子の同定を試みることにある。

対象と方法：93例の皮膚原発 LBCL を対象とした。この93例は WHO/EORTC 新分類に沿うと「下肢型」LBCL は40例，「びまん性 FCL 型」は44例，「その他の型」は9例と分類された。これらの症例に関し，LBCL 全体および各群において①病理学的特徴，②臨床学的特徴，③予後に関する解析を行った。具体的な解析内容を以下に記す。

①臨床情報，②皮疹の性状，③予後，各個人から得られた皮膚生検組織を用いての④H-E 染色プレパラートによる腫瘍細胞の形態学的解析，⑤腫瘍細胞のフェノタイプを解析する

ための BCL-2, BCL-6, MIB-1, MUM-1, FOX-P1 などのモノクローナル抗体を用いた免疫染色, ⑥PCR によるヘルペスウイルス 8 型 (HHV8) DNA の検出, ⑦ *Borrelia burgdorferi* DNA の検出, ⑧ IgH 遺伝子再構成の検出, ⑨ in situ ハイブリダイゼーション法を用いた EBウイルスの発現.

結果：統計学的解析では「下肢型」と「びまん性 FCL 型」に分類された症例は臨床病理学的特徴や生存率において明らかに差があり, その独立性が証明された. 具体的には「下肢型」が「びまん性 FCL 型」に比較して以下の差異が有意差をもって得られた.

すなわち, ①年齢分布が median age で 12.5 歳高く ($p < 0.0001$), ②下肢に優位に多く ($p < 0.0001$), ③MUM-1 (形質細胞や一部の濾胞中心 B 細胞に発現する転写因子) が優位に発現し ($p < 0.0001$), ④FOX-P1 (forkhead box protein P1, 節性びまん性活性型 B 細胞由来の症例で優位に発現がみられる転写因子) が優位に発現し ($p < 0.0001$), ⑤予後不良 (61.7%対 86.7%), であった.

一方, LBCL 全体における予後不良因子の同定を試みたところ, 以下の因子が同定された. すなわち, ①病変が下肢に存在する ($p = 0.001$), ②発症年齢が 70 歳以上 ($p = 0.007$), ③腫瘍細胞の形態が cleaved cell よりも round cell 優位 ($p = 0.02$), ④BCL-2 陽性 ($p = 0.05$), ⑤MUM-1 陽性 ($p = 0.05$), ⑥FOX-P1 陽性 ($p = 0.03$).

また, 「その他の型」は臨床学的, 病理学的に「下肢型」と「びまん性 FCL 型」の中間の特徴を備えていた.

考按：本研究において, ①皮疹の性状などの臨床所見は病変の存在部位を除いて予後とは関係なく, LBCL の分類に寄与しない, ②正確な腫瘍細胞の形態学的解析およびフェノタイプの解析をすることによって, ほとんどの症例 (93 例中 84 例, 90%) は予後が有意に異なる 2 群, 「下肢型」あるいは「びまん性 FCL 型」に分類可能であることが示された.

第 3 のカテゴリーと分類せざるを得ない「その他の型」は全ての皮膚原発 LBCL の 10% に当たるが, これらの症例が実際に独立した臨床病理学的特徴を備えているか否かを明らかにするためにさらなる研究が必要であると考えられた.

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 清 水 宏

副 査 教 授 今 村 雅 寛

副 査 教 授 守 内 哲 也

学 位 論 文 題 名

Primary cutaneous large B-cell lymphomas. Clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients.

(原発性皮膚大細胞型 B 細胞リンパ腫. 多症例を用いての
臨床病理学的特徴, 病型分類, 予後因子)

2005 年に新たに提唱された, WHO/EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) による原発性皮膚リンパ腫の分類では, 原発性皮膚大細胞型 B 細胞リンパ腫 (primary cutaneous large B-cell lymphoma (PCLBCL)) は, 「leg type」「follicular center lymphoma (FCL)」「other type」の 3 群に分けられている. しかし, この分類が臨床病理学的特徴, 予後の点から適切であるか否かは不明であり, 予後因子および病因も明らかになっていない. そのため, 本研究では多数の PCLBCL 症例を解析することにより, 臨床病理学的特徴, 予後に関して WHO/EORTC 新分類が適切であるか否かを検討すると同時に, 予後因子および病因の同定も試みた.

対象は 93 例の PCLBCL であり, WHO/EORTC 新分類に沿うと「leg type」が 40 例, 「FCL type」が 44 例, 「other type」が 9 例と分類された. これらの症例に関して以下の点について検討した. ①新分類の有用性の分析: それぞれの群における年齢, 性差, 皮疹の性状, 予後の解析, H-E 染色プレパラートによる腫瘍細胞の形態学的解析, BCL-2, BCL-6, MIB-1, MUM-1, FOX-P1 などのモノクローナル抗体を用いた免疫染色による腫瘍細胞のフェノタイプの解析を行った. ②予後因子の同定: 症例全体及び個々の群において, 以下のパラメータについて解析を行った. すなわち, 腫瘍細胞形態, 年齢, 下肢病変の有無, 病変数, Bcl-2, MUM-1, FOX-P1, CD10 または BCL-6 各マーカーの発現を調べた. ③原因検索: PCR による HHV-8 および *Borrelia burgdorferi* の検出, in situ hybridization 法を用いた EBV の検出を試みた.

その結果, ①「leg type」と「FCL type」間には臨床病理学的特徴および予後において明らかに差があり, 腫瘍細胞の形態学的およびフェノタイプの正確な解析をすることによって, ほとんどの症例 (93 例中 84 例, 90%) が予後の有意に異なる 2 群, 「leg type」と「FCL type」に分類可能だった. また, 「other type」は臨床病理学的に「leg type」と「FCL type」の間の特徴を備えていた. ②腫瘍細胞形態, 年齢, 下肢病変の存在, Bcl-2, MUM-1・FOX-P1 の発現と予後との間に逆相関を認めた. ③HHV-8 は「leg type」33 例中 1 例のみが陽性だっ

たが、*Borrelia* および EBV は全例陰性だった。

これらの結果より、①WHO/EORTC 新分類は適切であるが、10%を占める「other type」が実際に独立した臨床病理学的特徴を備えているかは確定できないこと、②腫瘍細胞形態、年齢、下肢病変の存在、*Bcl-2*、*MUM-1*・*FOX-P1* の発現、の6つが予後不良因子であること、③ HHV-8、*Borrelia* および EBV が病因でないこと、が明らかになった。今回の研究により、新分類に従って個々の症例を適切に分類することにより、予後の予測および本疾患の再分類につながるデータの蓄積が可能との結論に至った。

公開発表に際し、副査の今村雅寛教授からは本症の分類の今後の改訂の見込みについての質問や治療法についての質問、副査の守内哲也教授からは、*IgH* 遺伝子再構成に関する質問、予後不良因子の一つである *FOX-P1* の遺伝子転座についての質問、主査の清水 宏教授からは、臨床所見が今後の分類に再び含まれる可能性についての質問などが有ったが、申請者は大概適切な回答をなし得た。

この論文は、悪性リンパ腫の一型である PCLBCL において、93 例という多数の症例を用いて臨床病理学的に WHO/EORTC 新分類の適切性が明らかになった点、新分類に基づいた予後不良因子の同定をなしえた点が高く評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。