

氏名	祇園 由佳
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5587 号
学位授与の日付	平成29年9月29日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Clinicopathological analysis of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: Comparison of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma types (メソトレキサート関連リンパ増殖性疾患の臨床病理学的解析: びまん性大細胞型リンパ腫型と古典的ホジキンリンパ腫型との比較)
--------	---

論文審査委員	教授 岩月啓氏	教授 堀田勝幸	准教授 佐田憲映
--------	---------	---------	----------

### 学位論文内容の要旨

メソトレキサート (MTX) 治療中の関節リウマチ(RA)患者において、しばしばメソトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) が発症することが知られている。MTX-LPD は MTX の投与中止のみで自然消褪する例や、追加の化学療法が必要な例が存在するが、両者の差異は明らかではない。

自然消褪に重要な因子を明らかにするため、MTX-LPD を発症した RA 患者 51 例 (びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫; DLBCL 型 34 例, 古典的ホジキンリンパ腫型; CHL 型 17 例) を対象に、臨床病理学的解析を行った。MTX 投与中止後、追加の化学療法を行うまでの期間を解析したところ、DLBCL 型患者の 81% が MTX の投与中止のみで病変が縮小したのに対し、CHL 型では 76% の患者で追加の化学療法が必要であった。これらの 2 群間では統計学的有意差があった ( $p=0.001$ )。このことから、病理組織学的差異が MTX-LPD における MTX 投与中止後の予後予測因子となることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

申請者は、メソトレキサート (MTX) 治療中の関節リウマチ (RA) 患者に発症した MTX 関連リンパ増殖症 (MTX-LPD) の 51 例について、病理組織型、EB ウイルス (EBV) 感染の有無と EBV 遺伝子発現、免疫グロブリン JH 遺伝子再構成を検索し、患者の臨床データに基づき、自然消退率、無増悪生存期間と全体生存期間等の解析を行った。その結果、51 例の MTX-LPD は、びまん性大細胞型リンパ腫 (DLBCL) 型 34 例と古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) 型 17 例に分類され、EBV 感染はそれぞれ 28 例 (82%) と 14 例 (82%) に認められた。CHL 型における EBV 潜伏感染タイプは、I 型; 2 例、II 型; 6 例、III 型; 0 例であった。36 例のクローン解析の結果では、2 例のみが単クローン性増殖を示した。MTX 中止後の自然消退は、DLBCL 型では 27 例中 22 例、CHL では 17 例中 4 例で寛解し、7 例は消退後の再発が認められた。CHL 型の 13 例 (76%) は追加の化学療法を必要とす、その無増悪生存期間は、DLBCL 型に比べて有意に短縮していた。

本研究は、MTX-LPD の病理組織型が、MTX 中止後の自然消退を予測させる重要な因子であることを見出した。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。