

京都大学	博士 (医学)	氏名	山川 範之
論文題目	A Clinical, Pathological and Genetic Characterization of Methotrexate-Associated Lymphoproliferative Disorders (MTX 関連リンパ増殖性疾患の臨床的、病理学的、遺伝学的特徴の解析)		
(論文内容の要旨)			
<p>近年、Methotrexate (MTX) は関節リウマチ(RA)における中心的薬剤として広く用いられているが、その重篤な副作用の一つとして MTX に関連するリンパ増殖性疾患 (Methotrexate-Associated Lymphoproliferative Disorders: MTX-LPD) の発症が報告されている。MTX-LPD はしばしば MTX 中止のみで自然退縮することが知られており、約半数の症例には Epstein-Barr virus (EBV) が関与するとされているが、稀少疾患のためその理解は十分には進んでいない。最近、MTX-LPD も含めた EBV 関連 LPD のうち予後良好な経過を示す一群として EBV 陽性粘膜皮膚潰瘍病変 (EBV-Positive Mucocutaneous Ulcer: EBVMCU) という一亜型が提唱されているが、この一亜型の MTX-LPD における臨床的特徴は未だ明らかではない。本研究は、MTX-LPD における予後を規定する因子を臨床的、病理学的、遺伝学的に検討することを目的とした。</p> <p>2000 年から 2012 年に当施設で治療された全身性リウマチ性疾患のうち MTX-LPD と診断された患者 21 例の臨床経過、生検部位、病理学的組織型を分析した。病理学的検討では、EBV in situ hybridization および EBV 免疫染色を行い、EBV 染色パターンによって Latency 分類を行った (Latency I (EBER(+), LMP-1(-), EBNA-2(-)), Latency II (EBER(+), LMP-1(+), EBNA-2(-)), Latency III (EBER(+), LMP-1(+), EBNA-2(+)))。さらに MTX-LPD 発症 RA 患者 16 例を対象として Human Leukocyte Antigen (HLA) タイピング (A, B, DRB) を行い、日本人健常者の HLA データベース (n=21705) と当施設の RA 患者 96 例を対象群として免疫遺伝学的検討を行った。</p> <p>21 例の MTX-LPD のうち RA20 例、多発性筋炎 1 例であった。RA 患者 3 例はシェーグレン症候群、1 例は全身性エリテマトーデス、1 例はリウマチ性多発筋痛症を合併していた。5 例では境界明瞭で痂皮と壊死を伴う紅斑が特徴的な皮膚潰瘍を呈し、病理学的には全例が polymorphic LPD であり、組織の EBV 染色陽性とあわせて EBVMCU と判断した。EBVMCU 群では、非 EBVMCU 群と比べて、18 カ月目までの観察期間のうち、化学療法を施行せず MTX 中止のみで臨床的改善を認めた例が有意に多かった (75% versus 7.7%, P = 0.015)。また、EBV 陽性 MTX-LPD 発症 RA 患者においては日本人健常者や RA 対象群に比して HLA-B15:11 アレルを有する例が有意に多かった (P = 0.0079, 0.024; Bonferroni 補正後)。EBV latency と HLA タイピングは、MTX-LPD の治療経過との間に有意な関連は見出せなかった。EBVMCU が予後良好であった理由として、皮膚粘膜症状の出現による患者の迅速な受診と早期の MTX 中止が考えられた。また EBVMCU の 5 例中 3 例において病変部でリンパ球浸潤を伴う血管炎所見を認めたことから、血管障害による皮膚局所の血流障害と組織壊死が病態の本質であると推測された。</p> <p>EBVMCU は MTX-LPD において予後良好を示唆する臨床的特徴である可能性が示唆された。また RA において HLA-B15:11 は EBV 陽性 MTX-LPD の発症リ</p>			

スク因子となりうると考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 (Methotrexate-Associated Lymphoproliferative Disorders: MTX-LPD) の予後規定因子について臨床的、病理学的、遺伝学的に検討した。MTX-LPD21例を対象とし、基礎疾患は関節リウマチ (RA) 20例、多発性筋炎1例であった。5例では、痂皮と壊死を伴う紅斑を特徴とする皮膚潰瘍という臨床所見を示し、組織のEpstein-Barr virus (EBV) 染色が陽性であり、EBV陽性粘膜皮膚潰瘍病変 (EBV-positive mucocutaneous ulcer: EBVMCU) に相当すると考えられた。これらは全例が病理学的に polymorphic LPDと分類された。EBVMCU群は、18カ月までの観察期間中、化学療法を施行せずMTX中止のみで臨床的改善を示す例がその他の群と比べ有意に多く、EBVMCU はMTX-LPDの予後良好因子と考えられた。免疫遺伝学的解析ではHLA遺伝子型の比較を行った。MTX-LPD発症RA16例についてHLA-A、B、DRBを調べ、各アレル比率を日本人健常者とLPD非合併RA96例をそれぞれ対照群として比較したところ、MTX-LPD発症RAでは日本人での稀少アレルであるHLA-B15:11が多く見られた。対象群をEBV陽性例に限定すると有意差 (Bonferroni補正後) が認められ、HLA-B15:11はEBV陽性MTX-LPDの発症リスク因子である可能性が示唆された。

以上の研究はRAにおけるMTX-LPDの発症リスク因子と予後良好因子の存在を示し、RA患者の治療やMTX-LPDの診療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 3 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。