【143】

氏　名(本　籍)	小林敏貴(東京都)
学位の種類	博　士(医　学)
学位記番号	博　乙　第　897　号
学位授与年月日	平成5年5月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医　学　研　究　科
学位論文題目	Ki-1リンパ腫の臨床的，病理学的検討
主　査	筑波大学教授　医学博士　小　形　岳三郎
副　査	筑波大学教授　医学博士　大　塚　藤　男
副　査	筑波大学教授　医学博士　柏　木　平八郎
副　査	筑波大学教授　医学博士　中　井　利　昭
副　査	筑波大学教授　医学博士　濱　口　秀　夫

論　文　の　要　旨

〈目的〉

近年，種々の造血細胞の膜抗原が検出可能となり，その膜抗原の発現型の分析により悪性リンパ腫の分類が見直されつつある。1982年からSchwabらによってHodgkin細胞(L428)に対する抗体として作成されたKi-1抗体は，Hodgkinリンパ腫のReed-Sternberg細胞を認識するが，1985年Steinらは，Hodgkinリンパ腫以外の反応性また腫瘍性のリンパ組織にもこの抗体に陽性を示すものがあることを報告すると共に，腫瘍細胞の表面形質の解析からKi-1抗体にて認識される抗原は活性化したリンパ球に発現することから，Ki-1リンパ腫は活性化リンパ球由来の腫瘍という説を唱えた。その後，Ki-1抗体に強陽性を示す非Hodgkinリンパ腫を現在Ki-1リンパ腫の名称で呼ばれるようになった。しかし，この種のリンパ腫は未だ多数例での研究は少ないため，Ki-1リンパ腫の臨床的特徴について統一した見解もなく，病期・病型分類，治療法も確立されていない。また，その腫瘍細胞がT細胞，B細胞，組織球いずれの細胞系由来であるか不明である。そこで本研究はKi-1リンパ腫について病理学的および臨床的特徴を明らかにする目的で，Hodgkinおよび他の非Hodgkinリンパ腫と比較検討を行った。

〈対象および検索方法〉

Ki-1抗体陽性の非Hodgkinリンパ腫12例(リンパ節病変のみ6例，皮膚病変のみ3例，リンパ節・皮膚病変3例)を対象とし，病理組織学的に検索するとともに，T細胞，B細胞，組織球等の24種の形質抗体を用いて腫瘍細胞の形質発現を免疫組織化学的に検索した。また，この12症例の臨床事項，特に年令，性，病変部位，検査所見，治療効果，予後等について，Hodgkinリンパ腫36例およびKi-1抗原陰性の非Hodgkinリンパ腫24例の臨床事項と比較検討した。

〈結果〉

1）病理組織学的検討

Ki-1リンパ腫の腫瘍細胞は比較的特徴的な形態を示し，豊富な胞体，類円形から馬蹄形の核，好酸性の明瞭な核小体を持つ大型の細胞からなっていた。リンパ節では，腫瘍細胞が傍皮質領域を中心にシート状あるいは遊離状に増殖し，洞内浸潤もみられた。皮膚病変では，皮下より真皮組織にかけて腫瘍細胞が密に浸潤増殖していた。

2）免疫組織化学的検討

12例のKi-1リンパ腫の7例はT細胞のみの形質発現，3例はT細胞と組織球の形質発現，1例は組織球のみの形質発現のみ，他の1例はT細胞，B細胞，組織球のいずれの形質も陰性であり，特定の細胞系の腫瘍である証拠はなかった。以上の如くT細胞の形質発現した例が多かったが，T細胞に特異的と考えられているLeu4とBF1は各々3例づつしか陽性でなく，対照として用いた末梢Tリンパ腫では全例陽性であったことと比較して著しく異なっていた。また，活性化リンパ球に特徴的な抗原であるTscやHLA-DRはほぼ全例が陽性であった。

3）臨床的事項の検討

12例のKi-1リンパ腫症例は年令7才から69才(平均40才)に分布し，男性8例，女性4例であった。リンパ節腫脹10例，皮膚病変6例，肝臓浸潤10例，脾臓浸潤5例，骨髄浸潤3例と既報告とほぼ同程度であった。対照としたHodgkinリンパ腫およびTリンパ腫と比較すると，皮膚浸潤がHodgkinリンパ腫より，脾腫がTリンパ腫より高率であった。検査所見では，白血球増加がHodgkinリンパ腫例より著明であり，血球沈降速度がTリンパ腫例より大きかった。病期はⅢ期やⅣ期と進行した症例が多く，予後も平均21ヶ月とTリンパ腫例の予後と同程度で，Hodgkinリンパ腫例より不良であった。治療は7例について施行され完全寛解に達した。

〈考察および結論〉

本研究により，Ki-1リンパ腫は次にあげる特異的な特徴をもつことがわかった。即ち，(1)腫瘍細胞は核小体の明瞭な大型の細胞よりなる。(2)T細胞の表面形質を不完全ながら発現するものが多い。(3)リンパ節では主として傍皮質領域に増殖する。(4)リンパ節腫脹を主症状として発症する例が多く，皮膚病変を高率に合併する。(5)予後はリンパ腫のうち不良の群に属する。これらの結果は，今までの報告と矛盾しない。従って，このような病理組織学的，免疫組織化学的，臨床的な特徴から，Ki-1リンパ腫は一つの疾患群として取り扱いうるものと考えられる。今回の細胞形質の研究からも，Ki-1リンパ腫は活性化を示す形質が全例にみられ，活性化したリンパ球の腫瘍であるとするSteinの説を支持する結果であったが，同一の細胞系より発生したものとは考え難い。

審　査　の　要　旨

本研究は，Hodgkin細胞由来のKi-1抗体の精製以後，問題になっているKi-1陽性の非Hodgkinリンパ腫(Ki-1リンパ腫)について，自験例12例をもとに病理学的及び臨床的にその特徴を検討したもので

ある。Stein らの最初の報告(1985)以来10例以上の纏まった報告は僅かで，このリンパ腫についてはいまだ不明な点が多い。その意味からも本研究は貴重な研究である。特にリンパ球および組織球の細胞形質に対する多数の抗体を用いて検討し，本腫瘍の形質発現の全体像を明らかにした点高く評価される。また，患者の症状，検査事項，予後や治療効果に関しても検討したことは，このリンパ腫の診断治療面で大きく貢献した。しかし，Ki-1抗体にて認識する抗原の本体が明らかになっていない現在では，Ki-1リンパ腫が単一な疾患単位として規定してよいかどうか問題が残る。将来の基礎的な研究成果を期待したい。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。