

〔課程-2〕

審査の結果の要旨

氏名 小倉 瑞生

本研究は、非ランゲルハンス細胞性組織球症の一型であるエルドハイム・チェスター病 (Erdheim-Chester disease ; ECD) の、本邦における診療実態を初めて全国規模で調査した。その結果、海外報告との差異、及び予後不良因子を明らかにした。本疾患の病態解析あるいは治療法の検討には遺伝子変異に関する研究が重要であるが、その遺伝子変異探索の系を確立したものであり、下記の結果を得ている。

1: 国内で 71 例の ECD 症例を確認し、本邦における ECD 診療の概要を明らかにした。

疫学的には、本邦の ECD の男女比は 1.2 : 1、発症年齢中央値は 40 代であり、症例の 8 割以上を 40 代以上の患者が占めていた。初発から確定診断までの期間は平均して 1 年 10 カ月程度であり、5 年生存率は約 70% であった。これらの結果は、以前に海外からなされた報告と一致した結果であった。

2: 本研究では多変量解析によって「発症年齢が 50 歳以上であること」「循環器病変を伴うこと」が ECD 患者の生命予後に負の影響を与える因子であることを統計学的に明らかにした。また、この 2 因子のうち一つ以上を有する「予後不良群」と、一つも有さない「予後良好群」に患者を分け、生命予後を比較したところ「予後不良群」は「予後良好群」に比べて有意に予後が悪いことを明らかにした。

3: *BRAF* 遺伝子変異、及び *NRAS* 遺伝子変異の検出の系を確立した。

現時点で使用可能であった 4 症例 6 検体について解析を行い、*BRAF* 遺伝子変異は 1 症例 1 検体で陽性、*NRAS* 遺伝子変異は全例が陰性であった。*BRAF* については同一患者で臓器によりクローンが異なる可能性があること、またクローンによって治療反応性が異なる可能性があることを明らかにした。

以上、本論文は本邦における ECD 診療の概要、生命予後に影響を与える因子を明らかにし、また遺伝子変異の検出の系を確立した。本研究で得られた情報は今後の ECD の診療及び研究の発展に貢献しうるものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。