

氏名	新田 英昭 ^{にった ひであき}
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 700号
学位授与年月日	平成 27年 6月 22日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	診断時末梢血単球数はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における中枢神経再発を予見する
論文審査委員	(委員長) 教授 仁木 利郎 (委員) 教授 山田 俊幸 講師 森田 光哉

論文内容の要旨

1 研究目的

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)は最も頻度の高いリンパ腫病型であり、悪性リンパ腫の約 30%を占め病因、病理学的、分子生物学的に不均一な疾患の集合体である。中枢神経再発は予後にかかわる重要な因子でありこれまで国際予後因子、LDH 高値、PS 不良、進行病期、骨髄、乳腺、精巣、眼窩、硬膜腔などの節外病変が危険因子として報告されている。最近、診断時末梢血単球数高値が非ホジキン、ホジキンリンパ腫両方の患者群において独立した予後不良因子であることが報告されている。マクロファージは腫瘍微小環境や免疫反応において重要な役割を果たしている。そこで本研究では診断時末梢血単球数とびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の中枢神経再発との関連を後方視的に調査し統計学的に解析することを目的とした。

2 研究方法

がん研究会有明病院において 2005 年 2 月から 2014 年 5 月までの間に病理学的に確定診断がなされた 550 例のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を対象とした。初診時に中枢神経浸潤を認めた 7 例は除外した。本研究はがん研究会有明病院 IRB の承認を得た。本研究の患者は R-CHOP か R-CHOP を基礎とした治療を施行された。乳腺、精巣、眼窩、硬膜外腔、傍椎体病変、高腫瘍量などの 72 例のハイリスク患者はメソトレキセート、シタラビン、プレドニゾンによる髄注療法を受けた。末梢血単球数、単球割合の至適カットオフポイントは ROC 曲線解析を用いて行った。CNS 無再発生存率は過去の文献に従い、CNS 再発無しの死亡患者は打ち切りとし cause-specific function により解析を行った。イベントが起こるまでの期間の開始日は診断時と定義した。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における CNS 再発危険因子に関しては過去の文献に基づき年齢、性別、可溶性 IL-2 レセプター、LDH、PS を採用し加えて今回の研究の目的である診断時末梢血単球数と単球割合をそれぞれ評価した。単変量解析、多変量解析はそれぞれログランク検定、Cox 回帰分析を用いて行った。P 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。CNS 再発を伴う群と伴わない群の患者背景に関しては Fisher の正確検定と Student t 検定を用いて比較した。すべての解析は統計解析ソフト EZR を用いて行った。

3 研究成果

550 例のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫のうち 26 例が CNS 再発を来した (Figure 1)。3 年 CNS 無再発生存率は 95.6%、5 年 CNS 無再発率は 94.2%であった。全症例の観察期間中央値は 44.5 ヶ月、範囲は 1–111 ヶ月であり、生存患者の観察期間中央値は 52 ヶ月、範囲は 2–111 ヶ月であった。ROC 曲線解析による至適カットオフ値は感度と特異度が最も高くなる点とし末梢血単球数は $510/\mu\text{l}$ 、単球割合は 8%であった。5 年 CNS 無再発生存率は低単球数群で 96.4%に対し高単球数群では 90.0%と有意に低く (P 値 <0.001 、Figure 1)、低単球割合群で 96.1%に対し高単球割合群では 90.8%と有意に低かった (P 値 $=0.0177$)。単球数の CNS 再発への影響を調整するため CNS 再発に対する他の有意な因子を単変量解析した結果、病期 III–IV 期、PS2 以上、可溶性 IL-2 レセプター高値の 3 項目が有意な因子であった (Table 2)。それから Cox 比例ハザードモデルにすべての因子を投入し多変量解析を行った。Table 3 に示すように高単球数 (ハザード比 2.94、95%信頼区間 1.28–6.76、P 値 $=0.011$)、PS2 以上 (ハザード比 4.01、95%信頼区間 1.70–9.48、P 値 $=0.0016$)、病期 III–IV 期 (ハザード比 2.76、95%信頼区間 1.09–6.99、P 値 $=0.033$) が CNS 再発に対する独立した有意な予後因子であった。全身性再発は CNS 再発の強力な予後因子であり診断時高単球数が全身性再発の有意な危険因子と報告されているので、次に我々は CNS 再発に対する単球数の影響が全身性再発の影響から独立しているかどうかを評価した。実際にこのコホートにおいても全身性の無増悪生存率は診断時単球数と有意に関連していた (5 年無増悪生存率；低単球群：78.4%、高単球群：67.4%、P 値 $=0.0019$)。故に我々は Cox 比例ハザードモデルに時間依存性変数として全身性再発を加えた。CNS 再発に対する単球数の影響は全身性再発で補正した後も尚有意であった (Table 3、ハザード比 2.46、95%信頼区間 1.04–5.75、P 値 $=0.039$)。加えて全身性再発を来した 130 例の患者のうち引き続き CNS 再発率は診断時高単球群で有意に高かった (Figure 3、全身性再発後の 5 年 CNS 無再発率；低単球群：78.0%、高単球群：65.9%)。これらの結果は CNS 再発における単球数の影響が全身性再発の影響とは独立していることを示唆している。

4 考察

本研究では 550 例のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者の臨床データを後方視的に解析し CNS 再発と診断時単球数との相関について評価した。CNS 無再発率は単球数 $510/\mu\text{l}$ 以上の高単球群において有意に低かった。この関連は全身性再発が CNS 再発の強力な予後因子であり、診断時高単球数群は全身性再発の有意な危険因子であるという以前の報告によって説明可能かもしれない。実際、このコホートでも全身性の無増悪生存率は診断時高単球数と有意に関連していた。しかしながら本研究では単球数の影響が全身性再発を時間依存性変数として補正した後も CNS 再発に対して有意であるという結果が得られた。加えて全身性再発を来した 130 例の患者のうち引き続き CNS 再発率は診断時高単球群で有意に高かった。故に診断時高単球数は全身性再発とは独立して CNS 再発において有意な悪影響を及ぼしていると言える。全身性再発の制御とともに中枢再発の制御にも十分な治療戦略が必要である。

これまでの報告ではホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫ともに診断時末梢血単球数高値、リンパ球数/単球数比(LMR)低値は予後不良と関連すると報告されてきた。最近の大規模コホート多施設合同後方視研究では DLBCL における診断時末梢血単球数高値は単変量解析、多変量解析と

もに有意に生存率と関連していたがリンパ球数低値は関連していなかった。今回の我々の研究成果により DLBCL において診断時単球数高値が全身性再発とは独立して中枢神経再発の危険因子となり DLBCL において簡便で有用なバイオマーカーになるという知見が初めて得られた。これは診断時高単球数が DLBCL における新しく見出された重要な中枢再発危険因子であり中枢再発予防を念頭に置いた治療戦略を考慮する必要があることを示唆している。リンパ腫患者の予後は腫瘍微小環境の免疫細胞により影響されることが示されており腫瘍浸潤リンパ球や腫瘍関連マクロファージなどにより影響を受ける。最近、DLBCL 患者における遺伝子発現プロファイル解析で stromal-2 という遺伝子発現が腫瘍微小環境を反映し DLBCL の臨床経過と関連することが報告されている。腫瘍関連マクロファージと単球は増殖や血管新生を促進することによって癌の進行を早める。単球の M2c サブタイプは CXCL13 と IL-10 を産生する能力を持っておりそれらは CNS リンパ腫の進展に関与することが報告されている。従ってびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における診断時単球数は CNS 再発と関連するのかもしれない。診断時高単球数の患者は CNS 再発に対する強力な予防を必要とする可能性がある。髄注療法がハイリスク患者における CNS 再発を予防するかどうかはエビデンスが十分でなく議論の余地がある。実際に最近の研究では、髄注療法が CNS ハイリスク患者に施行されたが、患者の CNS 再発率は高いままであったと報告されている。故に中枢再発ハイリスク患者にはメソトレキセートを軸としたシタラビン併用の強力な全身化学療法が必要となる可能性があるが副作用との兼ね合いもあり今後さらなるエビデンスの集積に基づき検討を十分に重ねる必要がある。

5 結論

我々の研究結果は診断時単球数がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者の CNS 再発において独立した影響を及ぼしていることを示唆している。CNS 再発予防に対する最新の治療戦略が高単球数群患者に調査されるべきである。

論文審査の結果の要旨

学位論文表題：診断時末梢血単球数はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における中枢神経再発を予見する

本研究は診断時末梢血単球数とびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の中枢神経再発との関連を後方視的に解析したものである。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 550 例を対象とし、中枢神経再発の危険因子について単変量解析、多変量解析をおこなっている。

はじめに中枢神経無再発率は診断時末梢血の単球数 $510/\mu\text{l}$ 以上の高単球群において有意に低いことを示し、次いで Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、高単球数は中枢神経再発に対する独立した予後因子であることを明らかにしている。

中枢神経再発は全身性再発に依存している可能性もあるため、さらに、全身性再発で補正した後、あるいは全身性再発を来した 130 例の患者のなかでも解析し、高単球数は全身性再発とは独立して中枢神経再発において有意な悪影響を及ぼしていることを示している。

近年、診断時末梢血単球数高値が非ホジキン、ホジキンリンパ腫両方の患者群において独立した予後不良因子であることが報告されている。今回の研究では、これら先行研究の知見に加え、高単球数が全身性再発とは独立した中枢神経再発の予測因子であることを初めて明らかとした点が評価される。

ただ当初提出された論文では、今回の論文の新規性についての記載が不十分であることが指摘された。また今回の知見を今後の治療に反映するにはまだ検討すべき問題点があることについて十分考察されていないとの指摘もあった。さらに全体的に学位論文として、研究背景や考察が不十分であるとの指摘もあった。

これらの点については、審査員で審議した結果、指摘された点について大幅に加筆すること、追加・修正された内容について審査員全員が最終確認をおこなうこととし、合格とすることに合意が得られた。

試問の結果の要旨

学位論文表題：診断時末梢血単球数はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における中枢神経再発を予見する

申請者は学位論文に準拠して発表を行った。発表の論旨は明確であり、研究に対する真摯な態度が伝わってくる内容であった。

審査員からは、以下のような質問があった。

- 1) 先行研究を引用しているが、今回の学位論文と先行研究の違いは何か？
- 2) 中枢神経再発は全身性再発とも関連しているということはないのか。全身性再発とは独立した予測因子とのことだが、中枢神経再発を予防するための治療戦略は全身再発の制御にかかっている、ということはないのか。発表でも少し触れられてはいるが、もう少し詳しく考察すべきだ。
- 3) 高単球数の症例が必ずしもすべて再発するわけではないので、高単球数のすべての症例について強力な化学療法を行うべきか、という点についてはさらに今後検討を重ねる必要があるのではないか。

申請者はいずれの質問に対しても、自分の言葉で返答していた。自らの問題意識として研究に臨んでいることがわかる返答内容であった。また研究結果での不足部分についても理解しており、今後の検討がさらに必要であることも認識されていた。

以上の発表、質疑応答の内容から、申請者が医学博士号を受けるに値すると審査員全員の

一致がえられ、合格とした。