

鈴木さやか 学位論文審査要旨

主 査 藤 原 和 典

副主査 山 崎 章

同 福 田 哲 也

主論文

Development of a prognostic scoring system using MYC expression and soluble interleukin receptor -2 level for diffuse large B-cell lymphoma

(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるMYC発現と可溶性インターロイキン-2受容体を用いた予後予測の開発)

(著者：鈴木さやか、桑本聡史、河村浩二、松下倫子、本倉徹、細田譲、前垣雅哉、細田利奈、原健太郎、梅北善久、福田哲也)

令和5年 Yonago Acta Medica doi: 10.33160/yam.2023.02.007

参考論文

1. 著明な形質細胞増多で発症した血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫

(著者：鈴木さやか、渡邊怜奈、和田良樹、本村鷹多朗、園川佐絵子、岡田啓五、熊谷隆志)

令和元年 日本内科学会雑誌 108巻 992頁～998頁

学位論文要旨

Development of a prognostic scoring system using MYC expression and soluble interleukin receptor -2 level for diffuse large B-cell lymphoma

(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるMYC発現と可溶性インターロイキン-2受容体を用いた予後予測の開発)

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) は悪性リンパ腫の中で3割程度を占める最も多いリンパ腫のタイプであるが、細胞遺伝学的背景はヘテロな集団であり、予後に関しては良好な患者も、非常に不良な患者も混在している。標準治療としてR-CHOP療法の有効性が報告されてからは、ほぼ一律にR-CHOP療法が実施されているが、さらなる層別化や治療戦略の改善が求められている疾患である。

方法

2012年～2020年に鳥取大学医学部附属病院血液内科にてDLBCLと診断し、R-CHOP療法を受けた患者において、病理組織にMYC蛋白の免疫染色を行い、臨床パラメーターとの関連性を調べた。また、MYC陽性率と死亡イベント及び生存期間の関連につき解析を行った。単変量・多変量解析にて年齢、病期、節外病変、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) 値に加え、CD10・BCL2・BCL6等の染色結果及び可溶性インターロイキン2受容体値 (sIL-2R) 等の臨床パラメーターについても生存期間との関連性を調べた。

結果

該当する110人の患者の病理組織及び、臨床データを収集し解析した。年齢中央値は73.5歳 (年齢分布は32～99歳)、追跡期間中央値は38.3カ月 (範囲1.6～100カ月) であった。49.1%の患者で病期Ⅲ以上であり、75.5%の患者でLDHは施設基準値より上昇、sIL-2R値は中央値1236 U/ml (310-48490 U/ml) であった。全体の生存期間は2年生存率79.3%、2年無増悪生存期間は73.1%であった。改定された国際予後指標 (R-IPI) による分類での2年生存率は、very good群92.9%、good群79.8%、poor群71.1%であった。

MYC陽性率と死亡との関連性に関して、ROC曲線よりMYC陽性率のカットオフ値は55%で最も感度・特異度が高く、55%以上を陽性と定義した。2年生存率はMYC陰性群で84.7%、陽性群で57.7% ($P = 0.0091$)、2年無増悪生存期間は陰性群で77.8%、陽性群で54.7%と陽性群で予後不良であった ($P = 0.016$)。また、単変量解析での、MYC陽性、sIL-2R>2000 U/ml、パフォーマンスステータス、年齢が特に予後と関連するという結果を踏まえ、多変

量解析にてハザード比(HR)を求めたところ、MYC陽性(HR 2.496)、sIL-2R>2000 U/ml(HR 3.950)であった。これらの結果から、MYC陽性に加え、sIL-2R値>2000 U/mlも強力な予後不良因子であった。年齢>75歳も予後不良の傾向であり、これらの3項目を用いてスコアリング作成を行った。すると、2年生存率は該当項目が0項目の群で100%、1項目の群で83.0%、2-3項目の群で47.1%と予後の層別化が可能であった。

考 察

MYCは多くの癌腫で細胞増殖に関与する遺伝子であり、悪性リンパ腫においてもその悪性度に関与することが報告されている。DLBCLでは約30%程度に陽性となり、陽性例の治療抵抗性や予後不良の傾向が報告されている。本研究では当院患者での病理組織を用いて、MYC蛋白の発現が予後不良と相関することを確認し、陽性率のカットオフ値は先行研究で主に有意とされる50-60%の範囲と合致していた。またsIL-2R>2000 U/mlも多変量解析にて強い予後不良との相関があった。これらの結果より、MYC、sIL-2R>2000 U/ml、年齢の3項目を用いて独自のスコアリングシステムを作成し、生存率の解析を行ったところ、非常に予後良好な群と非常に不良な群とを層別化することが可能であった。これは、一部の患者で標準治療でもまだ生命予後不良となる患者群がいるという実臨床をよく反映している結果と考えられた。この方法は改定国際予後指標よりも、より精度よく予後不良群を抽出できると考えられた。また、免疫染色は既存の検体を用いるため、診断後でも評価可能であり、sIL-2Rも含めても、とてもシンプルでどこでも実施可能な方法である。DLBCLの予後不良因子は数多く報告されているが、予後分類の統合には至っていないことから、今後さらなる予後予測精度の改善によって、治療方法の層別化や適正化が発展することが期待される。

結 論

本研究では当院のDLBCL患者検体を用いて、MYC陽性率は予後との強い相関関係があることを確認した。また、MYC陽性率とsIL-2R、年齢を組み合わせた独自のスコアリングは、シンプルだがとても有用であることを見出した。