

## 学位論文審査結果の要旨

氏名	長谷部 晋士
審査委員	主査 渡部 祐司 副査 浜川 裕之 副査 田内 久道 副査 大沼 裕 副査 亀井 義明

論文名：80歳未満、および80歳以上のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫患者における臨床因子と予後の解析

### 審査結果の要旨

【背景・目的】びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)患者の予後は、Rituximab(R;抗CD20モノクローナル抗体)を用いたR-CHOP療法の導入後に顕著に改善している。しかしながら、80歳以上の超高齢患者に対する治療の詳細はほとんど報告されていない。本報告では、80歳以上の超高齢者患者と一般年齢層患者とを比較し、おのおのの予後因子と死亡リスクとの関係を明らかにすることで、超高齢者DLBCLに対する治療を考察した。

【方法】愛媛大学医学部附属病院で、2006年から2014年までに、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)と診断された(80歳以上の症例33例を含む)141症例を後ろ向きに集計した。International Prognostic Index(IPI)の構成因子である、年齢、病期(II期までとIII期以上)、Performance status Score(PS:1以下と2以上)、乳酸脱水素酵素値(LDH:正常範囲内と正常範囲超)、リンパ節外病変数(1個以下と2個以上)に加え、性別、標準的治療の有無(標準治療であるR-CHOP/R-THP-COP療法を行っている群とそれ以外の治療群)、modified International Prognostic Index(mIPI) score(年齢は79歳以下と80歳以上、scoreが2以下と3以上)、を変数として年齢・性別調整死亡率を検討した。

【結果】全年齢層(n=141)の解析では、患者年齢が80歳以上(HR:2.68, 95%CI:1.56-4.61)、PSが2以上(3.15, 1.88-5.57)、mIPI scoreが3以上(2.71, 1.60-4.60)であること、は有意に死亡率を上昇させた。一方、病期、LDH値、節外病変数は患者予後に影響を与えなかった。興味深い事に、女性患者であることは全年齢層において有意(0.56, 0.32-0.97)に患者の予後を改善し

た。更に患者を80歳未満(n=108)と80歳以上(n=33)の2群に分け、各々の集団で性差と死亡率を解析したところ、80歳以上の女性患者で有意に死亡率が低下し(0.35, 0.13-0.94)、80歳未満では性差は予後に影響を与えなかった(0.72, 0.36-1.43)。またPSが2以上、およびmIPI scoreが3以上であることは80歳以上の患者(PS $\geq$  2; 3.90, 1.36- 11.2)、(mIPI $\geq$  3; 3.23, 1.22 - 8.55)、80歳未満の患者(PS $\geq$  2; 2.93, 1.44- 5.95) (mIPI $\geq$  3; 2.56, 1.33- 4.91)共に有意に死亡率を上昇させ、その影響は80歳以上の患者でより有意な傾向にあった。また80歳未満の患者では、標準治療未施行群で有意に予後が不良(2.96, 1.34- 6.54)であるものの、80歳以上の患者では標準治療の有無は予後に有意な影響を与えなかった(1.74, 0.65- 4.67)。

【考察】今回我々が行った解析では、従来DLBCL患者で言われているように、①(modified) IPIは患者予後を全年齢層において推測する予後予測因子であった。更に、②全身状態が不良であることは標準治療の選択を断念させ、全年齢層ならびに80歳未満の一般治療年齢層において死亡率に影響する予後不良因子であると言える。一方、③超高齢者DLBCL患者においても、依然全身状態の悪化は予後不良因子であるものの、標準治療の有無は大きく患者の予後には影響しなかった。このことと、本症例のほぼ全てが標準治療の有無にかかわらず低毒性のRituximabの投与がなされていることを鑑みれば、従来報告のある、④高齢女性でのRituximabのクリアランスの低下が、超高齢者女性の予後に影響を与えている可能性が推測される。

【結語】DLBCL患者において、全身状態が不良であるが為に標準治療から逸脱することは、患者の予後を悪化させる誘因である。その一方で、超高齢者女性では全身状態が許せるならば、Rituximab治療を行うことは、患者予後を改善する可能性がある。この事は、個々の患者において最適なRituximab投与量が異なる可能性が想定された。

本論文の公開審査会は、平成29年1月31日に開催された。

申請者は、本研究の意義と内容、更には本研究を元にした今後の臨床への展望について明確に発表した。各審査員からは次のような広範にわたる質問がなされた。

1. DLBCL発症の年齢分布と今回の年齢設定を行った根拠、2. 病理学的因子との関連、3. 治療効果に性差が発生する理由、4. 環境因子の影響、5. 高齢者の余命の影響、6. Driver geneの関与、7. IPI(国際予後指標)に含まれる項目の意義、8. 高齢者の免疫能の影響、9. Retrospective studyにおける統計上の問題点、10. 臓器別予後の差、11. 治療上有用な血中マーカーの有無など。

申請者は、これらに対しいずれにも的確に回答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。