

学位論文の要約
(研究成果のまとめ)

氏名 長谷部 晋士

学位論文名 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

学位論文の要約

背景：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 療法が導入後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投与量が異なる事を示唆しているのかも知れない。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

Shinji Hasebe, Keiko Tanaka, Yoshihiro Miyake, Hiroaki Asai, Kazuto Takeuchi, Tomomi Fujii, Hitoshi Kawazoe, Kazushi Tanimoto, Jun Yamanouchi, Taichi Azuma, Masaki Yasukawa, Yoshihiro Yakushijin: Analysis of Clinical Factors and Mortality in Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Over or Under 80 Years of Age. International Journal of Gerontology. DOI: 10.1016/j.ijge.2017.11.001