

再発難治性中等度悪性 B 細胞リンパ腫に対する  
R-IVAD 療法の効果と BCL2 および MYC 蛋白  
の臨床的影響（要約）

日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野

三浦 勝浩

申請年 2015 年

指導教員 武井 正美

## 目的

再発・難治性中等度悪性 B 細胞リンパ腫に対する標準治療は現時点でも確立に至らず、また遺伝子・蛋白発現レベルでの生物学的多様性が予後に与える影響も初回治療例と比較して多くが不明である。そこで研究者は rituximab 登場以前に開発したプラチナ製剤や大量 cytarabine など毒性の強い抗腫瘍薬を含まない、ifosfamide、etoposide、cytarabine および dexamethasone からなる IVAD 療法に、rituximab を併用した R-IVAD を再発難治性中等度悪性 B 細胞リンパ腫に対する新たな救済治療として開発し、その臨床効果と毒性を検討した。さらに、これら再発・難治症例における BCL2、MYC 蛋白過剰発現いわゆる”Double-expressor lymphoma” (DEL) の予後因子としての意義を明らかにするため本研究を行った。本研究の成果は予後不良といわれる再発・難治性中等度悪性 B 細胞リンパ腫患者に新たな治療選択肢を提供するとともに、DEL の診断基準確立や再発難治症例における個別化治療への応用に貢献できるものと期待される。

## 対象と方法

World Health Organization (WHO)分類にてびまん性大型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、またはろ胞性リンパ腫 (FL) Grade3 と診断された症例で、2001 年 1 月から 2009 年 12 月の期間に日本大学医学部附属板橋病院においてヘルシンキ宣言に基づくインフォームドコンセントを得て R-IVAD 療法を用いて救済治療が行われた再発・難治症例の診療記録を後方視的に解析した。本研究は日本大学医学部附属板橋病院臨床研究審査委員会の承認 (RK-101112-3 ; 平成 22 年 12 月 1 日承認、RK-140411-4 ; 平成 26 年 5 月 7 日承認) を得て行った。検体入手が可能な症例のホルマリン固定パラフィン埋没組織検体より BCL2 および MYC 蛋白の発現強度を標準的手順に準じた免疫染色法にて評価した。BCL2 および MYC の発現は十分量の腫瘍組織が含まれた切片標本を用いて観察した。BCL2 および MYC 免疫染色のカットオフ値に統一された基準はないが、それぞれ腫瘍細胞あたり最も多く汎用される 50%および 40%と設定し、これら以上の染色性を示したものを陽性とした。これらの評価法により、BCL2 および MYC の両者が陽性となったものを double-expressor lymphoma (DEL)と定義し、R-IVAD 療法による臨床効果との関連を検討した。さらに評価が可能な腫瘍組織の BCL2 および MYC 遺伝子再構成を Paraffin-embedded tissue section-fluorescence *in situ* hybridization (PS-FISH) 法を用いて分析した。

## 結果

本研究の対象に該当する計 32 例が解析された。対象患者は平均して 2.6 サイクルの R-IVAD 療法を受けていた。全ての症例を対象として、全奏効率は 72%、完全寛解率は 56%であった。全奏効率、完全寛解率ともに初回治療抵抗例のグループよりも再発例のグループで統計的に有意に良好であった。中央値 16 ヶ月（範囲 2–99 ヶ月）の観察期間において、2 年全生存率（OS）および無イベント生存率（EFS）はそれぞれ 55%および 36%であった。R-IVAD 治療開始時の IPI で分類すると、低または中等度低リスクのグループは高または中等度高リスクのグループと比較して統計的に有意に OS が良好であった。再発例のグループは初回治療抵抗例のグループと比較して統計的に有意に OS が良好であった。OS に影響を及ぼしうる予後因子に関する単変量および多変量解析の結果、IPI 高または中等度高リスク（IPI スコア 3–5）および初回治療抵抗例がそれぞれ独立して統計的に有意に生命予後不良であることと関わっていた。R-IVAD 療法に関わる毒性で最も顕著であったのは骨髄抑制であった。グレード 3 以上の好中球減少、貧血、血小板減少はそれぞれ 31 例（97%）、24 例（75%）、24 例（75%）でみられた。R-IVAD 療法およびその後の寛解後療法を通じて治療関連死亡はみられなかった。計 27 例で BCL2 および MYC 蛋白発現が評価可能であった。BCL2 陽性のものは 24 例、MYC 陽性のものは 13 例で、これらのうち 12 例が（44%）が両者ともに陽性の DEL と判定された。DEL 群は非 DEL 群に対して奏効率がより低い傾向が見られた。また DEL 群は非 DEL 群と比較して EFS では統計的に有意に、OS では統計的に有意差はみられなかったが不良な傾向にあった。パラフィン

埋没標本が得られた 27 例の検体で *BCL2* および *MYC* 遺伝子に対する PS-FISH を実施したところ、それぞれ 21 例および 22 例でハイブリダイゼーション後に評価に必要な蛍光シグナルが認識可能であった。このうち腫瘍細胞の 10%以上に *BCL2* スプリットシグナルが観察されたのは 3 例で、*MYC* スプリットシグナルが観察されたのは 2 例であった。このうち DLBCL の 1 症例は *BCL2* (63%) および *MYC*(45%) 両者のスプリットシグナルを有し、G 分染法でも t(14;18)(q32;q21)を含む複雑染色体異常をみとめることから、DEL 症例であると同時に Double-hit lymphoma (DHL)症例であることが確認された。

## 結論

本研究において再発難治性中等度悪性 B 細胞リンパ腫に対する R-IVAD 療法の良好な効果と忍容性が示された。この結果は一般に予後不良とされる高齢患者が含まれているにもかかわらず、これまでに報告されているより強力な化学療法とおおむね同等であった。また R-IVAD 療法は造血幹細胞の末梢血動員効果が高く、寛解後強化療法の対象となる患者において効率的に大量化学療法／自家末梢血幹細胞移植を実施することが可能であった。一方で IPI スコアの高い症例や初回治療抵抗例に対する治療効果は不十分であり、これらの患者に対する新たな治療戦略が必要であると考えられた。また免疫組織化学的に評価された BCL2 および MYC 蛋白の両者を発現する DEL は再発難治性 B 細胞性リンパ腫においても生物学的予後不良のマーカーとなることが示され、一部の症例において DHL とスペクトルを共有していることが確認された。以上の結果より BCL2/MYC に関連した予後不良な中等度悪性 B 細胞リンパ腫に対する新たな診断基準の確立と新規治療の開発が急務であると考えられた。

## 研究業績

三浦 勝浩

- I 発表 ①一般発表 75
  - ②特別発表 8
- II 論文 ①原著論文 14 (共 14)
  - ②症例報告 7 (共 7)
  - ③総説 15 (共 15)
- III 著書 2

以上