

氏名（本籍）	今田裕貴	（栃木県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1234号	
学位授与日付	令和5年3月25日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Computed Tomography Imaging Findings for Predicting Histological Subtypes and Clinical Outcomes in Patients With Head and Neck Nodal Involvement of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma	
審査委員	（主査）教授 原 明	
	（副査）教授 小川 武則	教授 大倉 宏之

## 論文内容の要旨

頭頸部領域においてリンパ腫は最も頻度の高い非上皮性悪性腫瘍である。リンパ腫の組織学的亜型は、びまん性大細胞性リンパ腫（以下DLBCL: Diffuse Large B-Cell Lymphoma）が最多であり、濾胞性リンパ腫（以下FL: Follicular Lymphoma）が続く。DLBCLとFLは治療方針が異なるため、病理組織診断前のできるだけ早い段階に、両者を鑑別することや予後を予測することが臨床的に重要である。今までに造影MRIでDLBCLとFLを鑑別した報告や、CTとMRIで頭頸部領域非ホジキンリンパ腫の予後を予測した報告はあるが、頭頸部の節性リンパ腫のCT所見でDLBCLとFLの鑑別や予後を予測した報告はない。頭頸部領域におけるDLBCLとFLのリンパ節病変のCT所見を後方視的に評価し、DLBCLとFLの鑑別や臨床転帰の予測に有用なCT所見を検討した。

### 【対象と方法】

岐阜大学医学部附属病院において2006年6月から2018年5月の間に、頭頸部領域の節性リンパ腫と病理組織診断された73例（DLBCL 48例、FL 25例）を対象とした。この中で、治療前にCTが施行され、かつCT上で節外病変を認めない64例（DLBCL 43例、FL 21例）のCT所見を評価した。CT所見の定量的評価項目として最大リンパ節病変の長径を計測し、定性的評価項目として単発/多発、片側/両側、壊死の有無、病変境界、周囲脂肪織濃度上昇の有無を評価した。DLBCL 43例（平均年齢68.1歳（31-94歳）；男性25例、女性18例）、FL 21例（平均年齢62.5歳（32-86歳）；男性7例、女性14例）の中で、55例（DLBCL 36例、FL 19例）が24ヵ月以上の経過観察期間で追跡でき、39例の予後良好群（DLBCL 21例、FL 18例）と16例の予後不良群（DLBCL 15例、FL 1例）に分類した。55例に対して施行された治療の内訳は、化学療法単独が30例、放射線化学療法が19例、放射線治療単独が1例、無治療経過観察が5例であった。

### 【結果】

DLBCLとFLにおいて、単変量解析では、DLBCLはFLと比較して病変最大長径（ $33.2 \pm 16.0$  mmおよび $24.3 \pm 9.1$  mm,  $p < 0.01$ ）が有意に大きく、多発（86%および62%,  $p < 0.05$ ）、壊死（44%および5%,  $p < 0.01$ ）、境界不明瞭（33%および0%,  $p < 0.01$ ）、周囲脂肪織濃度上昇（56%および14%,  $p < 0.01$ ）の頻度が有意に高かった。年齢、性別、病変最大長径4 cm以上、片側/両側に関しては両者に有意差を認めなかった。多変量解析では、壊死（ $p < 0.01$ ；オッズ比, 0.058；95%信頼区間, 0.007-0.468）のみがDLBCLを予測する有意な因子となった。

単変量解析では、予後不良群は予後良好群と比較して多発（100%および67%,  $p < 0.01$ ）、両側

(44%および13%,  $p < 0.05$ ), 周囲脂肪織濃度上昇(69%および28%,  $p < 0.01$ )の頻度が有意に高かった。年齢, 性別, 長径, 壊死, 境界不明瞭に関しては両者に有意差を認めなかった。多変量解析では, 両側( $p < 0.05$ ; オッズ比, 4.479; 95%信頼区間, 1.039–19.315)と周囲脂肪織濃度上昇( $p < 0.05$ ; オッズ比, 0.202; 95%信頼区間, 0.054–0.757)が予後不良群を予測する有意な因子となった。

#### 【考察】

リンパ腫のリンパ節病変は, 石灰化がなく内部均一で境界明瞭であること, 隣接するリンパ節病変と癒合傾向であることが典型的な画像所見とされている。しかし, 高悪性度のリンパ腫ではしばしば節外浸潤, 壊死, 嚢胞変性が観察されることが知られている。本研究の多変量解析では壊死がDLBCL群(44%)とFL(5%)を鑑別するために有用な唯一のCT所見であり, 病理組織像を反映した画像所見と考えられた。臨床で壊死を伴う頸部リンパ節病変に遭遇した場合, DLBCLや高悪性度のリンパ腫を鑑別に入れる必要がある。

リンパ腫の予後に関連する臨床的指標として, DLBCLでは年齢, 血清乳酸脱水素酵素, パフォーマンスステータス, 病期, 節外病変の有無が用いられ, FLでは年齢, 血中 $\beta 2$ ミクログロブリン, 血中ヘモグロビン, 病期, 最大リンパ節病変の長径, 骨髄浸潤の有無が用いられる。近年では画像所見からリンパ腫の予後を予測する研究が散見され, DLBCLのCTおよびFDG-PET/CT所見では壊死, 末梢性T細胞リンパ腫の全身CT所見および頭頸部領域非ホジキンリンパ腫のCTおよびMRI所見では境界不明瞭が予後不良因子として報告されている。本研究の多変量解析では, 両側および周囲脂肪織濃度上昇が予後不良因子となったが, 以前の研究ではこれらの画像所見が検討されていなかったため, 更なる調査が必要である。

本研究の制限として, コホートが小規模であること, 後方視的研究であること, 造影CTが施行されていないために壊死の評価が不十分な症例があること, 頭頸部領域以外における画像評価を行っていないこと, 臨床転帰の決定のための追跡期間が24ヵ月と短いことなどが挙げられる。

#### 【結論】

頭頸部領域の節性リンパ腫のCT所見に関して, DLBCLとFLにおいてリンパ節病変の壊死がDLBCLを示唆する重要な画像所見であり, リンパ節病変の両側性分布や周囲脂肪織濃度上昇が予後不良因子であった。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 今田 裕貴は 頭頸部領域の悪性リンパ腫の中で頻度の高いびまん性大細胞性リンパ腫(DLBCL)および濾胞性リンパ腫(FL)に着目し, CT所見で両者を区別し予後を予測することを検討した。両者を区別する上でリンパ節病変の壊死が重要な画像所見であること, リンパ節病変の両側性分布や周囲脂肪織濃度上昇が予後不良因子であることを明らかとした。本研究において明らかとなった知見は, 頭頸部領域悪性リンパ腫の代表例であるDLBCLとFLについて, 将来の診断, 新治療開発の発展に少なからず寄与するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Hiroki Imada, Hiroki Kato, Tomohiro Ando, Masayuki Matsuo: Computed Tomography Imaging Findings for Predicting Histological Subtypes and Clinical Outcomes in Patients With Head and Neck Nodal Involvement of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma  
J Comput Assist Tomogr 45, 472–476 (2021)