[12]

氏名（本籍）	北 川 順 一 （岐阜県）
学位の種類	博 士（医学）
学位授与番号	甲第 778 号
学位授与日付	平成 21 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	Serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) is an extremely strong prognostic factor for patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecifed (PTCL-U)
審査委員	（主査）教授 清 島 満 （副査）教授 伊 藤 善 規 教授 近 藤 直 実

論文内容の要旨

Rituximabの臨床への導入後CD20陽性B細胞性リンパ腫の治療成績は改善が認められた。しかし，末梢性T細胞リンパ腫：Peripheral T-cell Lymphoma, unspecified (PTCL-U)を中心としたT細胞性リンパ腫の治療成績は依然として十分とは言えず，自己末梢血幹細胞移植療法の位置づけも不明確である。また，主にびまん性大細胞型リンパ腫：Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)を中心としたB細胞リンパ腫では多くの予後因子解析の報告がみられるが，PTCL-Uにおいては不明な点が多い。

今回我々は岐阜大学医学部附属病院血液・感染症内科および関連施設にて経験したPTCL-Uをretrospectiveに解析し，可溶性IL－2レセプター(sIL-2R)を中心に，予後因子等について検討した。

【対象と方法】

1995年11月から2006年10月までに当科で経験したPTCL-U30例を対象とした。

初期治療は70歳未満にはCHOP療法 (cyclophosphamide 750 mg/m^2 day 1, doxorubicin 50 mg/m^2 day 1, vincristine 1.4 mg/m^2 day 1, prednisolone 100mg day 1-5)，または，THP-COP療法(cyclophosphamide 750 mg/m^2 day 1, pirarubicin 50 mg/m^2 day 1, vincristine 1.4 mg/m^2 day 1, prednisolone 100mg day 1-5)を14日サイクルで8コース施行した。また，70歳以上に対しては，THP-COP療法(cyclophosphamide 650 mg/m^2 day 1, pirarubicin 40 mg/m^2 day 1, vincristine 1.4 mg/m^2 day 1, prednisolone 40mg day 1-5)を21日サイクルで施行した。Bulky massに対しては30-40Gyの放射線療法を併用し，自己末梢血幹細胞移植を初回寛解例のうち6例で施行した。治療効果判定にはChesonらのcriteriaを用いた。

【結果】

患者背景は，年齢は14から79歳（中央値59歳）。男性23例，女性7例。LDH正常8例，上昇22例。PS0/1 24例，2-4 6例。節外病変数0/1 18例，2以上12例。臨床病期I/II 4例，III/IV 26例。B症状有13例，無17例。Bulky mass有4例，無26例。International Prognositc Index (IPI) Low (L) 5例，Low intermediate (LI) 10例，High intermediate (HI) 6例，High (H) 9例。Prognostic index for PTCL-U (PIT) Group1/2 18例，Group3/4 12例。sIL-2R 176－80450 U/ml(中央値2801 U/ml)。sIL2-Rは臨床病期III/IVにおいて著明に高値を示し，IPI HI/H群は，L/LI群と比較して，有意に高値であった。

治療効果はcomplete response (CR) 21例, parcial response (PR) 2例, failures 7例で奏効率は76.7%，寛解率70.0%であった。5年全生存率は42.1%であった。単変量解析において，全生存率はIPIと有

意な相関を示し，IPI は予後を反映していた (P<0.05)。また，sIL-2R を 2000 U/ml を cut off 値として 2 群に分けたところ，2 群間の全生存率に，著明な有意差を認めた (P<0.005)。全生存率における単変量解析では，IPI や sIL-2R 以外にも，performance status (PS)，年齢，Group1,2 と Group3,4 の 2 群間に分けた場合の PIT において有意差を認めたが，多変量解析では sIL-2R のみに有意差を認めた (P<0.01)。

なお，初期治療における CHOP 療法と THP-COP 療法の比較では，寛解率において有意差を認めず (85.7% vs 73.7%)，同様に全生存率においても有意差を認めなかった (41.7% vs 63.4%)。自己末梢血幹細胞移植施行例は，非施行例と比較して全生存率において有意差は認められなかった (33.3% vs 37.6%)。

【考察及び結論】

PTCL-U において，IPI は予後を反映しており，予後予測における有用性が示唆された。PIT においては，2 群間に分けた場合において有意差を認めたが，4 群間では明らかな差を認めず，PIT 単独での予後予測に関しては有用性を確認できなかった。予後因子における多変量解析で有意差を認めたものは，sIL-2R のみであった。当科では，DLBCL において，sIL-2R が予後予測因子となりうることを以前報告したが (Goto et al. 2000)，PTCL-U 症例においても sIL-2R の予後因子としての重要性が確認された。

また，PTCL-U に対する CHOP（THP-COP）療法の全体としての治療成績はいまだ満足できるものではなかった。自己末梢血幹細胞移植の有用性も明らかにならなかった。今回，PTCL-U の予後因子として，sIL-2R 値の重要性が示唆されたが，今後治療成績の向上のためにも，より有用な予後因子の検討及び最適な予後因子の組み合わせの検討を進め，患者層別化を図る必要性があると考える。

論文審査の結果の要旨

申請者　北川順一は，末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL-U)における可溶性 IL-2 レセプターの予後因子としての有用性を明らかにした。この知見は，PTCL-U 症例において患者層別化を図る上で重要な意義を有し，血液病学・臨床腫瘍学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

［主論文公表誌］

Jun-ichi Kitagawa , Takeshi Hara , Hisashi Tsurumi , Naoe Goto , Nobuhiro Kanemura , Takeshi Yoshikawa , Senji Kasahara , Toshiki Yamada , Michio Sawada , Takeshi Tanahashi , Masahito Shimizu , Tsuyoshi Takami , Hisataka Moriwaki,: Serum-soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) is an extremely strong prognostic factor for patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecifed (PTCL-U)

J Cancer Res Clin Oncol 135, 53-59 (2009).