

氏名（本籍）	中村博	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1207号	
学位授与日付	令和4年7月20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	Clinical significance of oxidative stress for untreated patients with diffuse large B-cell lymphoma	
審査委員	（主査）教授	小川 武則
	（副査）教授	原 明 教授 岩田 浩明

### 論文内容の要旨

固形癌の発がんにおいて酸化ストレスが重要な役割を果たすことは多く報告されているが、酸化ストレスと血液腫瘍の関連を検討した報告は1件のみである。そこでDiffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)の予後因子としての酸化ストレスの役割について後ろ向き研究で検討した。

#### 【対象・方法】

2012年12月から2016年3月の間に岐阜大学医学部附属病院で診断された未治療 CD20 陽性 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)の55人の連続した患者を対象とした。対照群は36人の健康なボランティアとした。酸化ストレスは治療開始前の血清で d-ROMs(derivatives of reactive oxygen metabolites)テストキット, BAP(Biological Antioxidant Potential)テストキットを用いて評価した。また治療開始前の血液で白血球数, serum concentrations of lactate dehydrogenase(LDH), soluble interleukin 2 receptor(sIL-2R), C-reactive protein(CRP)を測定した。DLBCLの全例は標準療法である R-CHOP 療法もしくは R-THP-COP 療法 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin/tetrahydropyranil-adriamycin, vincristine, prednisolone)を6-8コース施行された。巨大病変を伴う症例には化学療法後に同部に放射線照射を施行された。治療抵抗性の症例は救援化学療法を施行され、若年者にはその後大量化学療法併用の自家移植が施行された。治療効果判定は偶数コース後と治療終了時に身体所見, Computed Tomography, FluoroDeoxyGlucose-Positron Emission Tomography, Bone-Marrow examination で行った。検定に関しては nonparametric Mann-Whitney U 検定, クラスカル・ウォリス検定を用いた。d-ROMs と他の血清マーカーとの関連性の評価にはスピアマンの相関係数を用い, d-ROMs と他の血清マーカーの生存のあたえる影響に関しては Kaplan and Meier, log-rank 検定を用いて評価した。Cox 比例ハザード回帰法を用いて多変量解析を行い d-ROM や BAP 等の変数の予後的意義を検討した。P 値 0.05 未満を有意とした。

#### 【結果】

DLBCL 患者の年齢中央値は72歳, 健康ボランティアの年齢中央値は50.5歳であった。d-ROMs 中央値は健康なボランティア(329  $\mu$ M)と比較して DLBCL 患者(425  $\mu$ M;  $P < 0.001$ )で有意に増加していた。BAP 中央値は健康なボランティア(2,352  $\mu$ M;  $P < 0.001$ )に比べて DLBCL 患者(2,002  $\mu$ M)で有意に減少していた。DLBCL 患者における d-ROMs と臨床病期との間に有意な相関は認められなかったが d-ROMs と LDH( $P < 0.01$ ), sIL-2R( $P < 0.001$ ), International Prognostic Index (IPI) ( $P < 0.05$ ), B 症状( $P < 0.001$ ), 巨大病変( $P < 0.01$ )の間には有意な相関を認めた。また BAP と IPI の間には有意な相関を認めたが ( $P < 0.001$ ), BAP と臨床病期, sIL-2R, B 型症状, LDH, パフォーマンスステータス(PS), 巨大病変の

間には有意な相関は認めなかった。DLBCL 患者において d-ROM/BAP と臨床病期 ( $P < 0.05$ ), sIL-2R ( $P < 0.0001$ ), IPI ( $P < 0.05$ ), B 症状 ( $P < 0.001$ ) に有意な相関を認めなかった。全 DLBCL 患者の寛解 (complete remission:CR) 率は 83.6%, d-ROM  $< 425 \mu\text{M}$  および  $\geq 425 \mu\text{M}$  の患者の CR 率は 81.5 および 85.7% であった (not significant:NS)。BAP  $< 2,002 \mu\text{M}$  および  $\geq 2,002 \mu\text{M}$  の患者の CR 率は 77.8% および 88.9% であった (NS)。d-ROM/BAP が 0.203 未満および 0.203 以上の患者の CR 率は 88.9% および 77.8% であった (NS)。DLBCL 患者の CR 率に有意に関連する因子はなかった。追跡期間中央値 26.2 ヶ月で d-ROM が  $425 \mu\text{M}$  未満と  $425 \mu\text{M}$  以上の患者の 3 年全生存率 (overall survival:OS) は 67.2% と 72.0% であった (NS)。BAP  $< 2,002 \mu\text{M}$  と  $\geq 2,002 \mu\text{M}$  の患者の 3 年 OS 率は 60.9% と 75.9% であった (NS)。d-ROMs/BAP が 0.203 未満と 0.203 以上の患者の 3 年 OS 率は 65.5% と 71.6% であった (NS)。OS の有意な悪化に関連する他因子は、PS 不良 ( $>1$ ) と IPI の中高リスク群であった。d-ROM が  $425 \mu\text{M}$  未満と  $425 \mu\text{M}$  以上の患者の 3 年無増悪生存率 (progression-free survival:PFS) は 66.7% と 65.1% であった (NS)。BAP  $< 2,002 \mu\text{M}$  と  $\geq 2,002 \mu\text{M}$  の患者の 3 年 PFS 率は 54.0% と 73.7% であった (NS)。d-ROMs/BAP が 0.203 未満の患者と 0.203 以上の患者の 3 年 PFS 率は 66.7% と 65.1% であった (NS)。PFS の有意な悪化に関連する他因子は進行期 (III または IV), IPI の高リスクグループであった。多変量解析により年齢, PS, 臨床病期, sIL-2R が OS の独立した予後因子として, LDH, 臨床病期, d-ROM が PFS の独立した予後因子として同定された。

#### 【考察・結論】

本研究では、DLBCL 患者の d-ROMs は健常者と比較して増加しており BAP は健常者と比較して減少していた。これは酸化ストレスが DLBCL の発症に関与していることを示している。また d-ROMs は DLBCL の予後因子である sIL-2R および IPI の両方と有意な相関があった。さらに、d-ROMs, BAP, d-ROMs/BAP は CR 率, 3 年 OS に有意差は認められなかったが、多変量解析で d-ROMs は DLBCL 患者の PFS における独立した予後因子であることが明らかになり、d-ROMs は発がんのみならず DLBCL 患者の予後に影響を与える可能性が示された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 中村 博は酸化ストレスと血液腫瘍の関連に着目し、CD20 陽性 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) 患者の d-ROMs と BAP を検討した。DLBCL 患者の d-ROMs は健常者と比較して増加しており BAP は健常者と比較して減少し、酸化ストレスが DLBCL の発症に関与していること、さらには、d-ROMs は発がんのみならず DLBCL 患者の予後に影響を与える可能性を示した。これらは、悪性リンパ腫の病態における酸化ストレスの理解と将来の診断、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]

HIROSHI NAKAMURA, TAKESHI HARA, RYOKO MABUCHI, TAKURO MATSUMOTO, NOBUHIKO NAKAMURA, SORANOBU NINOMIYA, JUNICHI KITAGAWA, NOBUHIRO KANEMURA, YUSUKE KITO, TSUYOSHI TAKAMI, TATSUHIKO MIYAZAKI, TAMOTSU TAKEUCHI, MASAHITO SHIMIZU and HISASHI TSURUMI : Clinical significance of oxidative stress for untreated patients with diffuse large B - cell lymphoma  
MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY, 2022 Jan; 16(1): 4.  
Published online 2021 Nov 4. doi: 10.3892/mco.2021.2437  
PMCID: PMC8609529 PMID: 34824844