

主論文の要旨

A prognostic model, including the EBV status of tumor cells, for primary gastric diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era

〔リツキシマブ世代における胃原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の腫瘍細胞への EBV 感染状態を考慮した予後モデル〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：藤城 光弘 教授)

石川 恵里

【緒言】

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma、以下 DLBCL) は胃リンパ腫の約半分を占め、臨床的、病理学的、分子学的に極めて不均一な疾患群である。中でも、Epstein-Barr virus (EBV) 陽性 DLBCL, not otherwise specified (NOS) は、DLBCL 患者の 3-15% を占め、高頻度に節外病変を形成し、不良な経過を辿るとされている。しかし、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブの登場により治療成績が向上した現在においても、腫瘍細胞への EBV 感染の有無が予後に関連するかどうかについては結論が出ていない。

近年、抗 PD-1/PD-L1 抗体製剤が相次いで臨床応用され、幾つかのがんに対して劇的な治療効果が認められている。しかしその奏効率は必ずしも高いものではなく、有効性を予測するバイオマーカーの候補として多くの検討がなされており、病理学的解析の重要性が増している。最近では EBV 感染と PD-L1 発現との関連が報告され、EBV 感染の腫瘍微小環境への関わりが改めて注目されている。しかし、胃原発 DLBCL における EBV 感染の病態への関与についてはこれまでに報告されていない。

今回我々は、胃原発 DLBCL における EBV 陽性例と陰性例を比較し、リツキシマブ世代における予後因子の検討、および予後モデルの作成を行った。

【対象および方法】

1995 年から 2015 年に、当院および関連施設で、胃原発 DLBCL と診断した 240 例を後方視的に検討した。診断時に、明らかに胃に主腫瘍が存在する場合を胃原発と定義した。237 例は内視鏡による生検検体により、3 例は手術による切除検体により診断した。腫瘍の肉眼型は表在型、腫瘍形成型 (潰瘍型・隆起型)、びまん浸潤型、混在型に分類した。全例で *in situ* hybridization により EBV-encoded small RNA (EBER) を評価した。腫瘍細胞の 80% 以上が EBER 陽性である場合を EBV 陽性 DLBCL と診断した。また、54 例で免疫組織化学染色により PD-L1 発現を評価した。抗体は clone SP142 を使用し、Menter や Vranic らの報告に基づき、腫瘍細胞の 5% 以上で PD-L1 発現を認める場合を腫瘍細胞に陽性 (neoplastic PD-L1 【nPD-L1】陽性)、腫瘍微小環境の免疫細胞の 20% 以上で PD-L1 発現を認める場合を免疫細胞に陽性 (microenvironment PD-L1 【miPD-L1】陽性) と定義した。予後はリツキシマブ併用化学療法を施行した 156 例で検討した。統計解析ソフトは STATA 15 を使用した。

【結果】

240 例において、男女比は 1.3 で、年齢中央値は 67 歳 (範囲 32-89 歳) であった。110 例 (46%) が Lugano 進行期 (II2/III/IV) で、69 例 (29%) が IPI High-intermediate/High (HI/H)、57 例 (24%) が B 症状 (発熱、盗汗、体重減少のうち少なくとも 1 つを認める) を有していた。(Table 1) 内視鏡所見が得られた 128 例のうち、3 例 (2%) は表在型、111 例 (87%) は腫瘍形成型、2 例 (2%) はびまん浸潤型、12 例 (9%) は混在型を呈しており、42 例 (33%) で多発胃病変を認めた。25 例 (10%) が腫瘍細胞に EBER

陽性であり、腫瘍微小環境の免疫細胞の EBER 陽性例は認めなかった。PD-L1 発現を評価した 54 例中 29 例 (54%) が miPD-L1 陽性 (EBV 陽性群 86% 【12/14】、EBV 陰性群 43% 【17/40】、 $P=0.006$) であったが、nPD-L1 陽性例は認めなかった。

156 例でリツキシマブ併用化学療法が施行されており、91 例 (58%) がリツキシマブ併用化学療法単独、55 例 (35%) が放射線治療併用であった。156 例のうち 135 例 (87%) で完全寛解が得られ、5 年後 Overall survival (OS) rate、Progression-free survival (PFS) rate はそれぞれ 83%、75%であった。観察期間中央値は 60 ヶ月であった。

EBV 陽性群は EBV 陰性群と比較してびまん浸潤型が有意に多く (10% vs 0%、 $P=0.026$) miPD-L1 陽性が有意に多く (86% vs. 43%、 $P=0.006$)、OS、PFS ともに有意に不良であった。(それぞれ $P=.0029$ 、 $P=.0043$, Figure 1)

リツキシマブ併用化学療法施行例における単変量解析にて、OS に影響する予後因子として Lugano 進行期 ($P<.0001$)、節外病変数 >1 ($P=.0001$)、血清 LDH $>$ 正常上限 ($P=.0002$)、IPI HI/H ($P=.0002$)、多発胃病変 ($P=.0004$)、sIL-2R ≥ 1000 U/ml ($P=.0021$)、EBER 陽性 ($P=.0029$)、B 症状あり ($P=.0066$)、BCL-2 陽性 ($P=.0250$) が同定され、多変量解析にて、OS の独立予後不良因子として、多発胃病変 ($P=.002$)、EBER 陽性 ($P=.003$)、B 症状あり ($P=.018$) の 3 因子が抽出された。(Table 2)

この 3 因子を組み合わせ、リツキシマブ世代における胃原発 DLBCL の予後を予測するための gDLP model (gastric DLBCL prognostic model) を作成した。3 因子のうちいずれの因子も有さない場合を Score 0 (n=52)、1 因子有する場合を Score 1 (n=36)、2 因子有する場合を Score 2 (n=14)、3 因子有する場合を Score 3 (n=1) と定義し、Score 0 の患者群を good-、Score 1 を intermediate-、Score 2-3 を poor-gDLP group と分類した。5 年後 OS はそれぞれ 100%、81%、39%であり、胃原発 DLBCL の OS を有意に層別化した。(P<.0001, Figure 2)

【考察】

本研究は、EBV 陽性胃原発 DLBCL が、miPD-L1 陽性を特徴とし、予後不良な疾患群であることを示した。さらに、多発胃病変、EBER 陽性、B 症状あり、の 3 因子を組み合わせた予後モデルは、胃原発 DLBCL 患者を 3 つの異なる予後グループに分類した。リツキシマブ世代における胃原発 DLBCL の予後不良群を同定することは、近年臨床応用が進んでいる免疫チェックポイント阻害薬の適応患者を選択する上で役立つかもしれない。

本研究で、EBER 陽性がリツキシマブ世代における胃原発 DLBCL の独立予後不良因子の 1 つとして同定された。我々は以前に、不良な経過を辿る「加齢性 EBV 関連 B 細胞性リンパ増殖異常症」を提唱しており、その後 Sato や Hong らによってリツキシマブ世代においても EBV 陽性 DLBCL は予後不良であったと報告されている。一方で、Ok や Ahn らは、EBV 陽性例と陰性例で予後に差はなかったと報告している。これらの矛盾した結果は、広範な原発臓器を有する DLBCL 症例の heterogeneity や、EBER 陽性の判断基準の相違が要因になっているかもしれない。我々は非腫瘍細胞において

偶然に EBER 陽性を認めた例を除外するために、EBER 陽性腫瘍細胞が 80%以上の症例を EBV 陽性と定義した。また、胃原発 DLBCL における内視鏡所見の検討は少なく、gastric non-Hodgkin's lymphoma (NHL) における報告では、胃多発例は primary gastric NHL に比べて secondary gastric NHL で多かったとされている。今回の我々の検討では、多発胃病変も OS の独立予後不良因子の一つとして同定された。

EBER 陽性、多発胃病変、B 症状あり、の 3 因子による gDLP model を作成し、非常に予後良好である good-gDLP group、予後不良である poor-gDLP group を同定した。リツキシマブ世代において予後不良であった poor-gDLP group に対しては、治療法の再検討が期待される。近年、抗 PD-1/PD-L1 抗体製剤が登場し、様々な腫瘍において劇的な効果を示している。効果予測のバイオマーカーは未だ模索段階であるが、miPD-L1 陽性例で抗 PD-1 抗体の治療効果が高かったとの報告もある。また DLBCL における miPD-L1 発現と EBV 感染の関連は Kiyasu らによっても報告されている。これらのことを考慮すると、poor-gDLP group の中で、特に miPD-L1 陽性によって特徴づけられる EBV 陽性胃原発 DLBCL は免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験の候補となりうるかもしれない。

【結語】

PD-L1 発現と関連を示す EBV 感染の有無を考慮した我々の新たな予後モデルは、胃原発 DLBCL 患者の治療を選択する上で有用である可能性が期待される。