

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：齊木 祐輔

専攻分野：内科学（血液・腫瘍内科）

指導教授：新井 文子

主論文の題目：

Biopsy Remains Indispensable for Evaluating Bone Marrow Involvement in DLBCL Patients Despite Use of Positron Emission Tomography

（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫患者の骨髄浸潤評価において、骨髄生検は陽電子放出断層画像（PET）導入後も不可欠である）

共著者：

Naoto Tomita, Akiko Uchida, Yu Uemura, Yoshinori Suzuki, Tsuneaki Hirakawa, Masayuki Kato, Masahiro Hoshikawa, Tsuyoshi Kawano, Naoya Nakamura, Ikuo Miura, Ayako Arai.

緒言

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse large B cell Lymphoma: DLBCL) は非ホジキンリンパ腫の中で最も多い亜型であり、骨髄は DLBCL の浸潤臓器として一般的である。悪性リンパ腫の病期診断において陽電子放出断層画像/コンピュータ断層撮影 (Positron Emission Tomography / Computed Tomography: PET/CT) は有用であるが、DLBCL の骨髄浸潤の評価において PET/CT のみでよいか、骨髄生検 (Bone Marrow Biopsy: BMB) も必要かは議論のあるところである。本研究では当院の DLBCL 患者における PET/CT と BMB の結果を比較し、各々の骨髄浸潤診断における感度・特異度や予後に対する影響に関して検討した。

## 方法・対象

当院にて 2008 年から 2017 年に診断され、初回治療前の病期診断として PET/CT と BMB の両方が行われている 84 例の DLBCL の症例を対象とした。本研究における骨髄浸潤の有無は BMB で判定し、基準とした。HE 染色と CD20 染色の 2 つを用いて、一人の血液病理医が骨髄浸潤の陽性/陰性を判定した。BMB での浸潤タイプは 小型の B 細胞の浸潤

(Discordant) と DLBCL 細胞の浸潤 (Concordant) に区別した。PET/CT は単一の施設において行なわれ、一人の放射線科医が骨髄浸潤の有無を判定した。浸潤タイプは 巣状の集積 (Focal) と びまん性の集積 (Diffuse) に区別した。PET/CT での骨髄浸潤の判定は Deauville Criteria での 4 もしくは 5 を陽性とした。両者は当院での診療録や、互いの判定結果は隠された状態で骨髄浸潤の判定を行なった。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 4126 号) の承認を得たものである。統計解析には統計ソフト GraphPad Prism を用い、群間の差異判定には Fisher の直接確率計算法、生存曲線は Kaplan-Meier 法を用い、ログランク検定で検定した。P 値 0.05 未満を有意と判定した。

## 結果

対象患者 84 名のうち、45 名は男性で、39 名が女性であった。年齢中央値は 70 歳であった。PET/CT 陽性は 16 例で、BMB 陽性は 22 例であった。PET/CT 陽性の中には Focal が 7 例あり、Diffuse が 9 例あった。BMB 陽性の中には Discordant が 6 例で、Concordant が 16 例であった。PET/CT および BMB の両者が陽性の患者は 8 例であった。BMB の結果を基準として、PET/CT の骨髄浸潤診断の感度は 36%、特異度は 87% で、陽性適中率は 50%、陰性適中率は 79% であった。BMB 陽性の中に PET/CT 陽性は 8 例あり、Diffuse が 5 例、Focal が 3 例であった。その 8 例は全例で Concordant であった。BMB 陽性の 22 例は陰性の 62 例と比較して無増悪

生存期間 (Progression-Free Survival:PFS) が有意に短かった ( $P = 0.006$ )。同様に全生存期間 (Overall Survival:OS) も有意に短かった ( $P = 0.02$ )。PET/CT 陽性の 16 例は陰性の 68 例と比較して OS・PFS に有意な差は認められなかった。PET/CT 陽性の 16 例の中で、BMB 陽性の 8 例を陰性の 8 例と比較すると、PFS が有意に短かった ( $P = 0.025$ )。同様に OS も有意に短かった ( $P = 0.04$ )。PET/CT 陰性の 68 例の中で、BMB 陽性の 14 例を陰性の 54 例と比較すると OS・PFS に有意な差は認められなかった。BMB 陽性 22 例の中で、Concordant の 16 例と Discordant の 6 例を比較すると、OS・PFS に有意な差は認められなかった。

## 考察

DLBCL の骨髄浸潤の評価において、PET/CT のみでよいか、BMB も必要かは議論のあるところである。PET/CT のみで十分であると結論付ける既報は多数存在する。PET/CT で陽性であれば骨髄生検をする必要はないと結論付けるメタ解析も存在する。本研究では、骨髄生検の陽性は生存期間に有意な影響があり、PET/CT の陽性は生存期間に有意な影響がないことを示した。さらに PET/CT 陽性の 16 例の中で BMB 陽性の 8 例は有意に予後不良であった。これは BMB の必要性を示唆する結果であると考ええる。

BMB における Discordant は、緩徐に進行する B 細胞リンパ腫の骨髄浸潤を示唆し、節性の DLBCL とのクローン性の関連が考えられる。Concordant は DLBCL 細胞の骨髄浸潤を示唆する。Concordant は Discordant と比較して予後が不良であり、中枢神経浸潤が多いとの報告はあるが、本例では予後に有意差は出なかった。しかし BMB で区別を行うことは臨床的意義があると考えられた。

PET/CT において Focal は陽性と判断されるのが一般的であるが、Diffuse においては BMB を施行することが反応性の集積か、浸潤かを区別する一助となる。本研究において、Diffuse の中の 44% の患者が BMB

陰性であった。これらの患者の PET/CT 所見は造血亢進や炎症による偽陽性の可能性がある。

#### 結論

本研究では、骨髄浸潤の診断において PET/CT の診断感度は 36%であり、十分なものではなかった。そして PET/CT 陽性の患者の中で、BMB 陽性例は予後不良であることが示された。未治療の DLBCL 患者において、骨髄浸潤の評価に PET/CT と BMB のどちらも必要であると考ええる。