

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：田中 美穂

専攻分野：皮膚科学

指導教授：門野 岳史

主論文の題目：

Predictive Factors and Scoring System for Intravascular Large B-cell Lymphoma among Suspected Cases: A Single-center Retrospective Analysis

(血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫疑い症例における予測因子とスコアリングシステム-単施設後ろ向き解析-)

共著者：

Tomomitsu Miyagaki, Tatsuro Okano, Sora Takeuchi, Takafumi Kadono

緒言

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Intravascular Large B-cell Lymphoma: IVLBCL) は非ホジキンリンパ腫であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Diffuse Large B-cell Lymphoma: DLBCL) の稀な亜型であり、様々な臓器の微小血管内で腫瘍細胞が増殖する特徴を有する。悪性リンパ腫であるがリンパ節腫大を呈さず、原因不明の発熱を繰り返し、時に診断の遅れから致死的経過を辿る。早期診断にはランダム皮膚生検が侵襲性が比較的少なく、有用とされている。本研究ではどの症例でランダム皮膚生検を施行すべきか、IVLBCL の診断予測因子とスコアリングシステムの確立について検討した。

方法・対象

2010 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日までに、当院で IVLBCL の疑いとしてランダム皮膚生検を施行された患者を対象とした。生検標本は腹部や大腿部の無疹部分、もしくは老人性血管腫から複数個採取した。医学的データとして最終診断、性別、年齢、全身症状、画像所見、末梢血中の白血球数 ($/\mu\text{L}$) および血小板数 ($/\text{L}$)、血中ヘモグロビン値 (g/dL)、LDH 値 (IU/L)、血清可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) 値 (U/mL)、血清フェリチン 値 (ng/dL) を検討した。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認番号第 5704 号)の承認を得たものである。統計は Wilcoxon の順位和検定と Fisher の正確確率検定を用い、カットオフ値の設定には receiver operating characteristic:ROC 曲線分析と Youden index を用いた。

結果

ランダム皮膚生検を施行された 53 名の患者を登録し、評価対象とした。ランダム皮膚生検の結果 7 名が IVLBCL と診断され、更に剖検で 1 名が IVLBCL と診断された。10 名は最終診断に至る前に急死あるいは緩和治療に移行したため、確定診断がなされなかった。診断がついた 43 名のランダム皮膚生検の感度と特異度は、それぞれ 87.5%と 100%であった。次に IVLBCL 群と非 IVLBCL 群を比較したところ、発熱、中枢神経症状、呼吸器症状、消化器症状の臨床症状及び画像検査による異常所見の頻度に、2 群間に有意差は認められなかった。検査所見では、IVLBCL 群で、血清 LDH、sIL-2R 値が有意に高く、血小板数が有意に低い結果となった。これらの結果から、IVLBCL の診断に有用なスコアリングシステムを確立するため、ROC 曲線分析と Youden Index を用いて、血清 LDH 256IU/L (AUC 0.429、感度 100%、特異度 43%)、sIL-2R 2011U/mL (AUC 0.6、感度 100%、特異度 60%)、血小板数 $107 \times 10^9/\text{L}$ (AUC 0.857、感度 75%、特異度 86%) をカットオフ値とした。これらの数値にそれぞれ 1 点

ずつを割り当てたところ、スコア 0、1、2、3 の IVLBCL の症例の確率は 0%(0/11)、0%(0/14)、18%(2/11)、86%(6/7)であった。

考察

IVLBCL 症例と非 IVLBCL 症例を比較したところ、血清 LDH、sIL-2R 値、血小板数に有意差を認めた。IVLBCL の予測因子として、血清 LDH と sIL-2R の高値については、多数の報告があるが、血小板数の低値を IVLBCL の予測因子に含めた報告は限られている。IVLBCL は西洋型とアジア型の地域的分布の違いを認め、本邦を含むアジア型では血球貪食症候群を合併しやすいことが知られている。血球貪食症候群では、血球減少や血小板数の低下が見られる。IVLBCL 以外の悪性腫瘍や感染症、膠原病でも血小板数減少を認める可能性はあるが、アジア型の優勢な地域において血小板数の減少は、IVLBCL を疑う判断予測因子となり得る。

対照的に、臨床症状と画像検査による異常所見に有意差は認められなかった。ただし、ほとんどの症例でリンパ節腫脹を伴わない不明熱を認めており、これらの情報が IVLBCL を疑う大前提になっていることを忘れてはいけない。

これらの予測因子を踏まえ、我々は採血検査のみで判断可能なスコアリングシステムを確立した。スコアが 2 点もしくは 3 点と高い場合、IVLBCL の可能性が高くなりランダム皮膚生検を施行することを積極的に考慮する必要がある。

結論

IVLBCL 疑い症例において血清 LDH、sIL-2R 値、血小板数の測定は予測因子になり得る。またスコアリングシステムを活用することで、ランダム皮膚生検の施行を積極的に考慮できる可能性を示した。