

筑波大学

博士（医学）学位論文

“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”の  
臨床的特徴及び遺伝子変異解析についての研究

2021

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

梶 大介

本論文の作成において、

British journal of haematology 誌に掲載された

Retrospective analyses of other iatrogenic immunodeficiency-associated

lymphoproliferative disorders in patients with rheumatic diseases. Kaji D. ;

Kusakabe, M. ; Sakata-Yanagimoto, M. ; Makishima, K. ; Suehara, Y. ; Hattori,

K. ; Ota, Y. ; Mitsuki, T. ; Yuasa, M. ; Kageyama, K. ; Taya, Y. ; Nishida, A. ;

Ishiwata, K. ; Takagi, S. ; Yamamoto, H. ; Asano-Mori, Y. ; Ubara, Y. ; Izutsu,

K. ; Uchida, N. ; Wake, A. ; Taniguchi, S. ; Yamamoto, G. ; Chiba, S., *British*

*journal of haematology*. 2021 Sep 23. Doi: 10.1111/bjh.17824.

の内容を再利用した。

## 目次

|          |    |
|----------|----|
| 1. 背景    | 7  |
| 2. 目的    | 11 |
| 3. 対象と方法 | 12 |
| 4. 結果    | 18 |
| 5. 考察    | 25 |
| 6. 参考文献  | 34 |
| 7. 図表    | 38 |
| 8. 謝辞    | 79 |
| 9. 出典    | 80 |

<略語一覧>

ABVD; doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine

CHOP; cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone

COO; cell of origin

CVP; cyclophosphamide, vincristine, prednisone

CRP; C-reactive protein; C 反応性蛋白

DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

DLBCL-NOS; diffuse large B-cell lymphoma-not otherwise specified; びまん性  
大細胞型 B 細胞性リンパ腫-非特定型

EBV; Epstein-Barr virus; EB ウイルス

EBER; Epstein-Barr virus-encoded small RNA

DMARDs; disease modifying anti-rheumatic drugs; 抗リウマチ薬

FF; fresh frozen sample; 凍結保存していた腫瘍組織

FFPE; formalin-fixed and paraffin-embedded; ホルマリン固定パラフィン包埋  
切片

FFT; freedom from treatment; 無治療期間

GCB; germinal center B-cell; 胚中心 B 細胞型

HIV; human immunodeficiency virus; ヒト免疫不全ウイルス

HL; Hodgkin lymphoma; ホジキンリンパ腫

IPI; international prognostic index; 国際予後指標

LDH; lactate dehydrogenase; 乳酸脱水素酵素

MTX; methotrexate; メトトレキサート

OIIA-LPDs; other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders; その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患

OS; overall survival; 全生存期間

PFS; progression-free survival; 無増悪生存期間

PolyPhen-2; Polymorphism Phenotyping v2

PS; performance status; 身体活動度

RCHOP; rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone

RTHPCOP; rituximab, pirarubicin, doxorubicin, vincristine, prednisone

sIL-2r; soluble interleukin-2 receptor; ヒト可溶性 IL-2 受容体

SIFT; Sorting Intolerant From Tolerant

THPCOP; pirarubicin, doxorubicin, vincristine, prednisone

WHO; World Health Organization; 世界保健機関

## 1. 背景

悪性リンパ腫などの血液疾患は、World Health Organization(WHO)分類改訂第四版に基づき診断が行われる<sup>1)</sup>。WHO 分類改訂第四版では、免疫不全関連リンパ増殖性疾患について言及されており、原発性免疫不全に関連して発生するリンパ増殖性疾患、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) 感染に関連して発生するリンパ増殖性疾患、臓器移植あるいは造血幹細胞移植後の免疫不全を背景に発生するリンパ増殖性疾患、自己免疫性疾患に対して免疫抑制剤を使用していることを背景にして発生するリンパ増殖性疾患という4つの項目に分けられている。自己免疫性疾患に対して免疫抑制剤を使用していることを背景に発症するリンパ増殖性疾患は、原発性免疫不全、HIV ウィルス感染症、移植後の3者を除く免疫不全状態を背景にして発生するリンパ増殖性疾患であるということから、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患 (other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders)”と WHO 分類改訂第四版では定義されている。“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”には、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma, HL) など様々な種類の悪性リンパ腫が含まれるとともに、病理学的に polymorphic infiltrates と診断された、つまり悪性リンパ腫

ではない疾患も含まれる。悪性リンパ腫とは、病理学的に異型細胞が増生するとともにリンパ節の基本構造が破壊されているが、リンパ増殖性疾患とは、病理学的にリンパ節の基本構造が保たれていることから、悪性リンパ腫とは言い難いが、異型細胞の増生を認める疾患も含まれる。polymorphic infiltrates は後者に該当する。以上のような背景があることから、“その他の医原性免疫不全関連リンパ腫”とは言わずに、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”と命名されている。

“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”に関連した初めての報告は、1991年に Ellman らによって行われた<sup>2</sup>。Ellman らは、関節リウマチ患者に低用量のメトトレキサート (methotrexate, MTX) を週に 1 回、33 か月間投与を続けたところ悪性リンパ腫が発生したという症例報告を行った<sup>2</sup>。MTX は葉酸代謝に関わる酵素を阻害する葉酸拮抗剤である。白血病などの悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果を有するので抗がん剤としても使用されるが、細胞増殖に必要な葉酸を阻害することで、炎症を抑えることができるため、抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) としても使用される。症例報告を契機に、関節リウマチ患者に対して MTX を使用した多数例の後方視的解析が行われるようになり、MTX 投与は、リンパ増殖性疾患の発症リスクを増加させると認識されるようになった<sup>3-6</sup>。また、MTX 使用の有無に関わら



ず、関節リウマチ患者は、健常人と比べてリンパ増殖性疾患を 2.0-5.5 倍発症しやすいと言われている<sup>7</sup>。このように、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”とは主に、関節リウマチ患者に対して MTX を使用した症例が大半を占める。しかしながら、関節リウマチ以外の自己免疫性疾患や MTX 以外の免疫抑制剤、インフリキシマブなどの生物学的製剤を使用してもリンパ増殖性疾患の発症リスクが上昇する可能性がある<sup>8-14</sup>ことから、WHO 分類改訂第四版では、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”という名前で、記載されている。

“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”の組織亜型には、B 細胞性リンパ腫、T 細胞性リンパ腫、NK/T 細胞性リンパ腫など様々な種類の悪性リンパ腫とともに、polymorphic infiltrates などの悪性リンパ腫ではない疾患が含まれている。その中で、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”の大半を占める MTX 関連リンパ増殖性疾患の組織亜型に着目すると、DLBCL が最も多く、全体の 35-60%を占め、次に HL が多く、全体の 12-25%を占めると報告されている<sup>1</sup>。

悪性リンパ腫は、悪性腫瘍であるため、基本的には、経過観察のみで病変が自然退縮することはなく、化学療法実施を必要とする。一方で、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”では、MTX を始めとした免疫抑制剤の休

薬により、病変の自然退縮が見られることがある。どのような症例において免疫抑制剤の休薬のみで自然退縮しやすいかについての検討がこれまで行われてきており、組織亜型が DLBCL である場合の方が HL である場合に比べて、免疫抑制剤の休薬のみで病変の自然退縮を認めやすいとする報告がある<sup>6</sup>。その反面、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”において組織亜型が DLBCL である場合は、その他の組織亜型に比べて生存期間が短かったとする報告<sup>15</sup>もあり、組織亜型と予後の関連性については依然定まっていない。

また、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”でよく見られる遺伝子変異の特徴は、組織亜型が DLBCL である場合は、通常の de novo DLBCL と差がないと言われており、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”である場合とない場合で、遺伝学的特徴の差異については明らかになっていない。しかしながら、組織亜型が DLBCL である場合についても、文献での報告はなされていないこともあり、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”の DLBCL(組織型)である場合は、de novo DLBCL と比べて本当に遺伝子変異プロファイルが違うのか、どの遺伝子変異が予後に相関するかなど明らかになっていない。

## 2. 目的

“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”の症例を、後方視的に解析を行い、臨床病理学的特徴を明らかにすることを本研究の目的とした。また、リンパ節などの既存の検体を使用して、ターゲットシーケンスを行うことで、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”によく見られる遺伝子変異を明らかにし、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”の DLBCL と de novo DLBCL で明らかな違いがないか、どの遺伝子変異が、予後に相関するかについても明らかにすることを本研究の目的とした。

### 3. 対象と方法

#### 症例の選定

この研究では、筑波大学附属病院、虎の門病院、虎の門病院分院の3施設において、2009年から2018年までの10年間に、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”と診断された計67例について後方視的に解析を行った。それぞれの病院の病理部において、“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”と診断された全症例を対象とし、年齢制限は加えなかった。この研究はそれぞれの参加施設の研究倫理審査委員会により、承認された（臨床題目（筑波大学附属病院）：「造血器腫瘍及び固形腫瘍におけるゲノム及びエピゲノム異常の網羅的解析」 承認番号 H24-75、臨床題目（虎の門病院）および承認番号 1710-H、臨床題目（虎の門病院分院）：「“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”の臨床病理像についての研究」。承認された計画に従って、既存の凍結保存していた腫瘍組織あるいは、既存の手術検体によるホルマリン固定パラフィン包埋切片(formalin-fixed and paraffin-embedded, FFPE)を使用して遺伝子解析を行った症例については、ヘルシンキ宣言に基づき、インフォームドコンセントを行い、当該患者から同意書を取得した。ただし、すでに転院あるいは死亡されており、インフォームドコンセント取得が困難な症例についてはその限りではない。本研究の概要は、承認に基づき、開示した。Figure 1に

示すように、臨床的特徴と、組織亜型が DLBCL である場合については、遺伝子変異の検出も行うことで、遺伝子変異と予後の相関を調べた。組織亜型が HL である場合については、DLBCL に比べて腫瘍細胞比率が少なく、遺伝子変異の評価が困難であったことから今回の研究では遺伝子変異の検出においては対象から外した。

### 病理診断

“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の診断は、WHO 分類改訂第四版に基づき、当該施設の病理専門医により診断が行われた。またそれに加え、血液病理専門医が、全症例の診断に至った病理標本を鏡検し、診断の再確認を行った。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”において、腫瘍細胞が形態学的に大型異型 B 細胞から構成されている場合、DLBCL と判断した。現在の WHO 分類に基づき DLBCL-not otherwise specified (NOS)、Epstein-Barr virus (EBV)陽性 DLBCL-NOS と診断されたものが、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL に含まれた。EBV 感染については、病理学的に腫瘍細胞のうち 50%以上に Epstein-Barr virus-encoded small RNA(EBER)陽性細胞を認めた場合、EBV 感染ありと判断した。DLBCL については、遺伝子発現プロファイルによる予後の違いが報告されている<sup>16</sup>。Hans らによる分類に基

づき、CD10、BCL6、MUM1 の 3 種類の免疫組織化学染色を使用して、germinal center B-cell(GCB)型、non-GCB 型に分類した<sup>17</sup>。CD10 陽性の場合あるいは、CD10 陰性、BCL6 陽性、MUM1 陰性の場合を GCB 型と判定し、CD10 陰性、BCL6 陽性、MUM1 陽性の場合あるいは CD10 陰性、BCL6 陰性の場合を non-GCB 型と判定した(Figure 2)。

### 腫瘍組織検体

既存の凍結保存していた組織型が DLBCL と診断された腫瘍組織あるいは FFPE から QIAampDNA ミニキット (Qiagen, Hilden, Germany) を用いてゲノム DNA の抽出を行った。凍結保存していた腫瘍組織は計 15 症例、FFPE は計 5 症例収集することができ、全部で 20 症例について、ゲノム DNA の抽出を行った。Agilent FFPE QC kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) を用いて、FFPE から抽出したゲノム DNA をライブラリに加えられる品質を保持しているかどうかを判断するために、DNA integrity number を算出した。FFPE から抽出した DNA は、normalized integrity score ( $\Delta\Delta Cq$  values)が 1.5 を下回る場合のみ、ライブラリ調整に使用した。

### ターゲットシーケンスおよび遺伝子解析

ゲノム異常を解析する手法として、本研究ではターゲットシーケンスを用いてデータ解析を行った。悪性リンパ腫において頻度が多いと報告されている 47 遺伝子のエクソン領域を標的として、Haloplex HS 標的遺伝子カスタムパネル (Agilent, Santa Clara, CA, USA) を使用し、ターゲットシーケンス解析を行った (Table 1)。50ng の腫瘍由来 DNA を材料として Haloplex HS kit (Agilent) を用いてライブラリ調整を行った。次世代シーケンサーとして、HiSeq 4000 (Illumina, San Diego, CA, USA) を使用した。次世代シーケンサーから得られたデータは hg19 ヒトリファレンスゲノム配列と比較、マッピングを行った。データ解析には、SureCall tool (ver4.0) と Genomon2 pipeline (<https://github.com/Genomon-Project>) (アクセス日：2020 年 6 月 3 日) の 2 種類のパイプラインを使用した。全ての変異は Integrative Genomics Viewer (ver.2.4.10; <https://software.broadinstitute.org/software/igv>) (アクセス日：2020 年 6 月 3 日) を使用して目視で確認した。同義変異は解析より除外し、エクソン領域を確認した。アミノ酸配列の変化に関しては、PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2) にて Benign、SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) にて Tolerated、と予測される変化は解析から除外することにより絞り込みを行った。また、生殖細胞系列の遺伝子変異を除外するために、TOGO VAR (<https://togovar.biosciencedbc.jp>) (アクセス日：2020 年 6 月 3 日) にて日

本人集団の1%以上で認める変異は多型として解析から除外し、変異アレル頻度が5%以上40%未満のゲノム異常を解析の対象とした。また、frame shift 変異、missense 変異、nonsense 変異のみを解析対象とした。

### 統計解析

全生存期間(overall survival, OS)は、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”と診断された日から、死亡した日あるいは最終診察日までの期間と定義した。無増悪生存期間(progression-free survival, PFS)は、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”と診断された日から、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”が進行した日あるいは再発した日あるいは死亡した日までの期間と定義した。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”については、免疫抑制剤の休薬のみで自然消退し、化学療法を必要としない場合もあることから、OS、PFSに加えて、freedom from treatment(FFT)についても規定して評価を行った。FFTは、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”と診断された日から、化学療法を開始した日あるいは開始せずに死亡した日あるいは最終診察日までの期間と定義した。OS、PFS、FFTについてはそれぞれKaplan-Meier法を用いて算出した。OS、PFS、FFTの群間での比較には、logrank検定を使用した。二群間での治療反応性や自然消退しやすいかどうかについての



比較については、Fisher の正確検定を使用した。また、OS、PFS、FFT の独立した予測因子については、Cox 比例ハザード分析を用いて、解析を行った。全ての分析において、両側検定を施行し、P 値が 0.05 未満の場合、統計的に有意であるとみなした。単変量解析の結果、P 値が 0.1 未満であった因子のみ多変量解析の対象とし、Cox 比例ハザード分析を用いて多変量解析も行った。これらの分析はすべて、EZR を使用して解析をした<sup>18</sup>。

## 4. 結果

### 患者選定

“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の計 67 例の内訳は、筑波大学附属病院の症例が 30 例、虎の門病院の症例が 27 例、虎の門病院分院の症例が 10 例であった。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型については Table 2 に示した。DLBCL を 36 例、HL を 19 例で認め、DLBCL が最も多い組織亜型で、HL が 2 番目に多い組織亜型であり、これら 2 つの組織亜型が“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”全体の 80%を占めていた。そのため、本研究では、組織亜型が DLBCL の場合と HL の場合の臨床的特徴について比較を行い、その結果を Table 3 に示した。67 例全体を見ると、男女比が 1:3.2 と女性に多く、発症した際の年齢中央値が 69 歳(30 歳-85 歳)であった。67 例のうち、関節リウマチの症例が 62 例と多かった。また、悪性リンパ腫には IPI(international prognostic index)という国際予後指数があり、61 歳以上、performance status (PS) 2 以上、LDH が基準値より上昇、リンパ節外病変 2 個以上、Stage III 以上の 5 つの項目を満たせば満たすほど予後が悪いとされている<sup>19</sup>。IPI 3 点以上の症例が、全体で 46%、組織亜型が DLBCL の場合に 47%、HL の場合に 50%とほぼ半数を占めていた。

## MTX あるいはタクロリムス中止後の効果

“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”発症時に、MTX あるいはタクロリムスを中止した際の臨床効果について、Table 4 に要約した。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”全 67 症例のうち、発症時に、MTX あるいはタクロリムスを使用していた症例は、59 例(88%)であった。59 例のうち、50 例は MTX のみ使用しており、4 例はタクロリムスのみ使用していた。残りの 5 例は、MTX とタクロリムス両者を使用していた。発症時に MTX あるいはタクロリムスを使用していた 59 症例のうち、1 例のみ MTX 使用を継続した。残りの症例では、MTX およびタクロリムスは中止された。組織亜型が polymorphic であった症例を 3 例認めたが、MTX あるいはタクロリムス中止のみで全例、病変は消退し、再発も認めなかった。組織亜型が DLBCL であった場合は、MTX あるいはタクロリムスの中止で、32 例中 15 例(47%)は、自然消退しその後、再発も認めなかった。自然消退し、その後再発も認めなかった 15 例の DLBCL 症例のうち、EBV 感染を 10 例の症例で認めた。Table 5 に示すように、DLBCL では、EBV 陽性の場合、EBV 陰性の場合に比べて、MTX あるいはタクロリムス中止により病変が消退してその後再発を認めなかった症例が有意に多かった(67% vs 33%, P 値=0.013)。それに対して、HL では、EBV 感染の有無は、病変消退の割合に影響を与えなかった。

## 化学療法への反応性

“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”発症後に、21例のDLBCL症例と15例のHL症例において化学療法を施行された。化学療法を施行されたDLBCL症例21例のうち、1例は初回化学療法を施行されてから1か月以内に他院に転院したため、化学療法の効果判定ができなかった。残りのDLBCL症例20例について化学療法の反応性を見たところ、全奏効率は90%、完全寛解率は65%であった。HL症例15例についても化学療法の反応性を見たところ、全奏効率は63%、完全寛解率は53%であった(Table 6)。

## 予後の評価及び予後規定因子

“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”全67症例について解析した結果、観察期間中央値32.4か月(0.9か月-139.5か月)において、2年OSは92.7%(95%信頼区間、81.7-97.2)、2年PFSは72.1%(95%信頼区間、58.4-82.0)、2年FFTは35.9%(95%信頼区間、23.9-48.1)であった(Figure 3)。組織亜型がDLBCLである場合と、HLである場合を比べてみると、2年OSは、DLBCLでは93.4%(95%信頼区間、75.8-98.3)であり、HLでは86.7%(95%信頼区間、56.4-96.5)であった(P値=0.257)。2年PFSは、DLBCLでは

81.0%(95%信頼区間、62.5-91.0)であり、HL では 40.9%(95%信頼区間、16.4-64.3)であった(P 値=0.021)。2 年 FFT は、DLBCL では 44.7%(95%信頼区間、27.5-60.5)であり、HL では 10.2%(95%信頼区間、8.3-33.5)であった(P 値=0.088)(Figure 4)。以上の結果を踏まえると、PFS において、組織亜型が DLBCL である場合、HL である場合に比べて有意に予後が良好であった。また、組織亜型が DLBCL である場合、EBV 陽性例の方が EBV 陰性例に比べて有意に FFT が良好な成績が得られた。しかしながら、OS、PFS には両者に差が見られなかった(Figure 5)。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”全 67 症例のうち、死亡例は 8 例であった。死亡例 8 例の内訳を見てみると、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”が死因である症例が 7 例あり、残りの 1 例は間質性肺炎が死因であった。PFS に影響を与える因子を同定するために単変量及び多変量解析を行った。単変量解析及び多変量解析の結果を Table 7、Table 8、Table 9 に示すように、B 症状のみが、PFS に影響を与える因子として抽出された。B 症状とは、38°Cを越える発熱、盗汗、過去 6 ヶ月で通常体重の 10%以上の体重減少の 3 つの項目の 1 つ以上を満たした場合に、ありと判断される。

#### 組織亜型が DLBCL である場合の遺伝子情報

“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”のうち組織亜型が DLBCL でありなおかつ DNA を抽出することができた 20 症例について、47 遺伝子のタンパク質コード領域を対象としたターゲットシーケンスを行った。Table 10 に示すように、ターゲットシーケンスを行った DLBCL20 症例の coverage の平均値が 458.7x (243-957)、中央値が 313x (210-691)であった (Figure 6.)。

DLBCL20 症例において見られた遺伝子変異数は中央値 4 (2-25)であった。

DLBCL20 症例において見られた遺伝子変異の頻度については、Figure 7 に示した。DLBCL20 症例において、最もよく見られた遺伝子変異が、*KMT2D* 変異で 8 例(40%)、次に多く見られた遺伝子変異が *TNFRSF14* 変異で 6 例(30%)であった。また、Figure 8 にはオンコプロットを示し、Figure 9 においては、遺伝子変異が FFT 及び PFS に与えた影響についての単変量解析の結果を示した。Figure 9 に示された遺伝子変異のうち、有意差を持って FFT 及び PFS に影響を与える遺伝子変異を認めたものの、*TNFAIP3* 変異を除く遺伝子変異は、1-2 例と少数例において検出されたのみであった。*TNFAIP3* は NF- $\kappa$ B 経路を抑制する作用を有している<sup>20</sup>が、ターゲットシーケンスを行った DLBCL 症例 20 例中、4 例で変異が見られたことから、*TNFAIP3* 変異に注目をした。

Figure 10 に示すように、組織亜型が DLBCL の症例において、*TNFAIP3* 変異を有する症例は *TNFAIP3* 変異を有さない症例に比べて有意に PFS 及び FFT

が短縮していた。今回の *TNFAIP3* 変異を認めた DLBCL 4 症例 (20%) について見てみると、missense 変異を 3 症例で、frame shift 変異(61 番目のアミノ酸以降、ヒスチジン付加後ストップコドンにより C 末側欠失)を 1 症例で認めた (Figure 11A)。

これまでに、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”でない、“初発 de novo DLBCL”については、ゲノム解析結果の報告が多数ある。その中で大きなコホートで詳細なゲノム解析結果を報告している 5 つの論文をレビューした。

5 つのコホートを合わせると、初発 de novo DLBCL 2270 症例中 204 例 (9.0%) で *TNFAIP3* 変異が同定されていた。204 例の変異の内訳は missense 変異が 45 例、truncating 変異(frame shift 変異または nonsense 変異により C 末側欠失)が 159 例であった (Figure 11B)<sup>21-25</sup>。Truncating 変異は N 末端に近いケースも多数あり、切れ目なく分布していることから、5 つの論文はいずれにおいても frame shift 変異は機能欠失型変異であると結論しており、少数の missense 変異も同様に機能欠失型であろうと推察している。本報告で同定された frame shift 変異(*TNFAIP3*R61fs)も N 末端近傍で truncate されており、一方 missense 変異のうち 1 つ(*TNFAIP3*N102S)は de novo DLBCL ですすでに同定されている。したがって、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”で同定される *TNFAIP3* 変異はいずれも、de novo DLBCL における変異と同様に

*TNFAIP3* タンパク質の機能欠失により腫瘍形成に関わっていることが示唆された。今回の研究では、MTX またはタクロリムス中止により病変が自然消退するかどうか、全奏効率、完全寛解率に対して遺伝子変異の有無が影響を与えるかどうかについても解析したが、統計学的な有意差は認めなかった。



## 5. 考察

本研究において、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の臨床像について解析を行うとともに、組織亜型が DLBCL である症例での遺伝子変異についても解析を行った。本研究では、組織亜型が DLBCL である症例は、HL である症例に比べて有意に PFS 延長効果を認めることを示した。また、組織亜型が DLBCL である症例では、EBV 陽性である場合、EBV 陰性である場合に比べて、MTX あるいはタクロリムス中止した際に有意に病変の自然消退が見られることも明らかとなった。それに加え、組織亜型が DLBCL である症例では、*TNFAIP3* 変異の存在が予後不良因子であることも示された(Figure 10)。

本研究での結果に反して、組織亜型が DLBCL である症例は、その他の組織亜型に比べて OS の短縮を認めているとする報告もある<sup>1,15</sup>。しかしながら、組織亜型が DLBCL である場合、OS 悪化を認めていると報告する文献については、DLBCL 以外の症例に反応性リンパ節炎も含まれており、組織亜型が DLBCL である場合と HL である場合を直接比較した報告ではないことを考慮する必要がある。先行研究では FFT に関しては、組織亜型が DLBCL である場合と HL である場合、Logrank 検定を用いて比較した結果、DLBCL 12.1 か月、HL 6.4 か月と DLBCL である場合の方が有意に良好な結果が得られているとする報告がある(P 値=0.001)<sup>6</sup>。この報告と本研究の結果を踏まえると、組織

亜型が DLBCL である場合は、HL である場合に比べて予後良好であることが示唆された。de novo DLBCL の場合、EBV 陽性例は陰性例と比べて、特に 50 歳以上の場合、予後不良であると報告されている<sup>26</sup>。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型が DLBCL である場合、本研究では EBV 陽性例が多く(65 例中 39 例(60%))、年齢中央値が 71 歳と高齢であることも考えると、本来であれば予後不良であることが予想される。しかしながら、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型が DLBCL である場合、EBV 陽性例は、EBV 陰性例に比べて、MTX あるいはタクロリムス中止により病変が消退してその後再発を認めなかった症例が有意に多かった(67% vs 33%, P 値 =0.013)。組織亜型が HL である場合は、EBV 感染の有無で、予後には差が見られなかった。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型が DLBCL である場合、EBV 陽性例の予後が必ずしも悪くないと考えられる。この点が、組織亜型が DLBCL である場合、HL である場合に比べて、予後が良いことに起因している可能性がある。

“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”において、発症時に MTX あるいはタクロリムスを中止した際に、EBV 陽性例の方が、病変の自然消退が得られやすいと報告されている<sup>3,5,15,27-29</sup>。本研究でも、組織亜型が DLBCL である場合は、EBV 陽性例の方が、病変の自然消退が得られやすいことが示された。

自己免疫性疾患があることが EBV 感染に関連しているとする報告もあれば<sup>30</sup>、MTX などの免疫抑制剤が EBV 感染に関連しているとする報告もある<sup>31</sup>。

DLBCL では、免疫不全に関連して、EBV 感染例が増加すると報告されている<sup>1</sup>。以上を踏まえると、EBV 感染の持続及び再活性化が、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL の発症に関与していると考えられる。そのため、免疫抑制剤を中止することで免疫系統が回復することにより、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の EBV 陽性 DLBCL 病変の自然消退を導いていると考えられる。

移植後リンパ増殖性疾患の DLBCL については、de novo DLBCL と比較した報告がある<sup>32</sup>。同報告では、移植後リンパ増殖性疾患 37 例についてターゲットシーケンスを行い、76 例の de novo DLBCL と比較が行われている。また、同報告では移植後リンパ増殖性疾患の EBV 陽性 DLBCL は de novo DLBCL と比べて遺伝子変異の頻度が少なく ( $P=0.007$ )、特に NF- $\kappa$ B 経路に関連した遺伝子変異の頻度が少ないと示されている。移植後リンパ増殖性疾患の EBV 陽性 DLBCL においても、免疫抑制剤の休薬のみで自然消退する症例を認めることから、NF- $\kappa$ B 経路に関連した遺伝子変異の頻度が少ないことが、自然消退することと関連している可能性がある。しかしながら、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の EBV 陽性 DLBCL 症例においては、自然消退例と

NF- $\kappa$ B 経路に関連した遺伝子変異の頻度との関連性が見られなかった。

WHO 分類改訂第四版によると、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型において、DLBCL が最も多く、2 番目に HL が多いとされている<sup>1</sup>。本研究でも、DLBCL が全体の 52%を占め、最も多く、HL が全体の 28%を占め 2 番目に多かった。悪性リンパ腫全体を見てみても、DLBCL は米国でも日本でも最も多い組織型であるが、HL は米国では悪性リンパ腫全体の 11.6%、日本では、5.9%であり、ともに“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”における HL の割合より少ない<sup>33</sup>。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型が HL であった 10 例についての報告があり、そのうち 8 例が EBV 陽性であったとされている<sup>10</sup>。組織亜型が HL である場合に EBV 陽性例が多いことと、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”は免疫不全を背景としているため、組織亜型に関わらず、EBV 陽性例が多いことが、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”において HL が多いことに起因している可能性がある。

本研究では、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL では、2 年 OS が 93.4%、2 年 PFS が 81.0%であることが示された。de novo DLBCL の過去の報告<sup>19</sup>では、de novo DLBCL の 3 年 OS が 75.1-92.9%、3 年 PFS が 71.1-86.3%であり、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL と

大きさ差異は見られなかった。また、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL と de novo DLBCL の遺伝子変異についても大きな差異は見られなかった<sup>21-25</sup>。その反面、本研究では、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の HL では、2年 OS が 86.7%、2年 PFS が 40.9%であった。。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”に分類されない、de novo の古典的 HL の OS は 50 か月の時点で 92%と報告されているように<sup>34</sup>、古典的ホジキンリンパ腫の予後は良好であることが知られている<sup>34-36</sup>。そのため、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の HL の予後は、de novo の古典的 HL よりも悪いことが予想される。しかしながら、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の HL の診断時の年齢中央値は 67 歳(52-79)と、de novo の古典的 HL 全体と比較し発症年齢が高齢である<sup>37</sup>ことを考慮する必要がある。スイスの主な 15 施設において 2000 年～2017 年に診断された 60 歳以上の古典的 HL269 名についての後方視研究が報告されており、60 歳から 70 歳までの人々と、70 歳から 80 歳までの人々の 5 年 OS を見てみると、78.2%(95%信頼区間、70.8-86.5)と 52.2%(95%信頼区間、42.3-64.3)であった<sup>38</sup>。以上のように、年齢も考慮すると、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”のホジキンリンパ腫と de novo の古典的 HL の予後には明確な差はないと考えられるが、後方視的解析であることの限界や、人種差など症例選択バイアスなども含まれるのでより詳細

な解析、今後の症例の蓄積が必要である。

WHO 分類改訂第四版によると、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の遺伝的特徴は、同じ組織亜型の“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”とは関係ないリンパ腫を比較した際、相違が見られないと報告されている<sup>1</sup>。しかしながら、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”に対してコピー数多型およびヘテロ接合性の消失についてはこれまで解析が行われているが<sup>4</sup>、ターゲットシーケンスを行われた報告はこれまでにない。本研究では、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL に対してターゲットシーケンスを行い、*TNFAIP3* 変異を有することが予後不良因子であることを示した。

免疫抑制剤内服や免疫不全などを背景因子として持たない de novo DLBCL についての遺伝子解析については様々な報告<sup>21-24,39</sup>がある。その中の一つで Schmitz らは、ゲノム異常に基づき、DLBCL を 4 つの病型に分類している。*MYD88 L265P* 変異と *CD79B* 変異を同時に持つ MCD 型、*BCL6* 転座と *NOTCH2* 変異を同時に持つ BN2 型、*NOTCH1* 変異を持つ N1 型、*EZH2* 変異と *BCL2* 転座を同時に持つ EZB 型の 4 つの病型である<sup>22</sup>。4 つの病型のうち、BN2 型は、NF- $\kappa$ B 経路に関わる遺伝子の異常を認めることが特徴的とされているので、NF- $\kappa$ B 経路を抑制する作用を持つ *TNFAIP3* の変異は BN2 型

で頻繁に見られる。Schmitz らの報告では、BN2 型は予後良好であると報告されている<sup>22</sup>。しかしながら、本研究では、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL では、*TNFAIP3* 変異を有する場合、予後不良であった。この結果は、de novo DLBCL と“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL の間で *TNFAIP3* 変異の果たしている役割が異なることを意味しているのかもしれない。しかしながら、本研究で *TNFAIP3* 変異を認めた症例数は限られるため、今後症例を集積してさらなる解析を行うことが望まれる。

今回の研究では、*KMT2D* 変異 (n=8, 40%) と *TNFRSF14* 変異 (n=6, 30%) が“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型が DLBCL である場合、頻度が多く見られた遺伝子変異であった。過去の報告では、*TNFRSF14* 変異や *TNFAIP3* 変異は関節リウマチに関連した single-nucleotide polymorphisms (SNPs) の可能性が指摘されている<sup>40,41</sup>。これらの報告では、*TNFRSF14* 変異や *TNFAIP3* 変異は、微小環境での免疫関連に応答していると考えられている。*TNFAIP3* は NF- $\kappa$ B 経路を抑制する作用を持っており、免疫応答の制御にも重要な役割を担っていることが予想される。Kato らは、B 細胞性リンパ腫において *TNFAIP3* 遺伝子の loss-of-function mutation が見られること、*TNFAIP3* 変異はリンパ腫において腫瘍抑制の作用を担っていることを示した<sup>20</sup>。また、Carreras らは、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾

患”の組織亜型が DLBCL である場合、*TNFAIP3* 変異の copy number loss と *TNFRSF14* 変異の copy neutral loss of heterozygosity が見られることを報告している<sup>4</sup>。これらを合わせると、*TNFAIP3* 変異及び *TNFRSF14* 変異が“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型が DLBCL である場合、腫瘍の発生に強くかかわっている可能性が示唆された。本研究にて検出され、かつ de novo DLBCL でも報告されている *TNFAIP3*N102S 変異は Clinvar にも登録されていた(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/135330/>)。しかしながら登録数は限られ、機能解析結果は提供されていないため、この変異の機能的影響については断定できない。

最後に全体を要約すると、本研究は“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL についてのゲノム異常について解析を行った初めての後方視研究であった。“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL は HL に比べて PFS 延長効果が得られていた。また、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の DLBCL において、*TNFAIP3* 変異を有することは、PFS と FFT の短縮につながっていた。ただ、本研究において、DLBCL のゲノム解析を行った症例数は 20 例と限られていることから、予後に相関する遺伝子変異などを同定するにはより多数例での解析が望まれる。しかしながら、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”という疾患の稀少性について考慮する



と、現時点では、本研究は可能な限り多くの検体を集めてゲノム解析を行ったと考えられる。したがって、本研究の結果は、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の臨床的及び遺伝的特徴を最も反映した結果であると考えられる。

## 6. 参考文献

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition, Volume 2. Lyon, France: The International Agency for Research on Cancer 2017.
2. Ellman MH, Hurwitz H, Thomas C, Kozloff M. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol.* 1991;18(11):1741-1743.
3. Kurita D, Miyoshi H, Ichikawa A, et al. Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorders in Patients With Rheumatoid Arthritis: Clinicopathologic Features and Prognostic Factors. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(7):869-884.
4. Carreras J, Yukie Kikuti Y, Miyaoka M, et al. Genomic Profile and Pathologic Features of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Subtype of Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder in Rheumatoid Arthritis Patients. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(7):936-950.
5. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol.* 2007;34(2):322-331.
6. Gion Y, Iwaki N, Takata K, et al. Clinicopathological analysis of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: Comparison of diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma types. *Cancer Sci.* 2017;108(6):1271-1280.
7. Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer.* 2000;88(3):497-502.
8. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517-524.
9. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3151-3158.
10. Loo EY, Medeiros LJ, Aladily TN, et al. Classical Hodgkin lymphoma arising in the setting of iatrogenic immunodeficiency: a clinicopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(8):1290-1297.
11. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *Jama.* 2012;308(9):898-908.
12. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour

necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1895-1904.

13. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1433-1439.
14. Wong AK, Kerkoutian S, Said J, Rashidi H, Pullarkat ST. Risk of lymphoma in patients receiving antitumor necrosis factor therapy: a meta-analysis of published randomized controlled studies. *Clin Rheumatol*. 2012;31(4):631-636.
15. Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol*. 2013;91(1):20-28.
16. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-511.
17. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282.
18. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZRR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(3):452-458.
19. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-2380.
20. Kato M, Sanada M, Kato I, et al. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature*. 2009;459(7247):712-716.
21. Ennishi D, Healy S, Bashashati A, et al. TMEM30A loss-of-function mutations drive lymphomagenesis and confer therapeutically exploitable vulnerability in B-cell lymphoma. *Nat Med*. 2020;26(4):577-588.
22. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396-1407.
23. Karube K, Enjuanes A, Dlouhy I, et al. Integrating genomic alterations in diffuse large B-cell lymphoma identifies new relevant pathways and potential therapeutic targets. *Leukemia*. 2018;32(3):675-684.
24. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24(5):679-690.
25. Reddy A, Zhang J, Davis NS, et al. Genetic and Functional Drivers of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cell*. 2017;171(2):481-494.e415.

26. Bourbon E, Maucort-Boulch D, Fontaine J, et al. Clinicopathological features and survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. *Blood Adv.* 2021;5(16):3227-3239.
27. Yamada K, Oshiro Y, Okamura S, et al. Clinicopathological characteristics and rituximab addition to cytotoxic therapies in patients with rheumatoid arthritis and methotrexate-associated large B lymphoproliferative disorders. *Histopathology.* 2015;67(1):70-80.
28. Inui Y, Matsuoka H, Yakushijin K, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: management by watchful waiting and observation of early lymphocyte recovery after methotrexate withdrawal. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(11):3045-3051.
29. Tokuhira M, Saito S, Okuyama A, et al. Clinicopathologic investigation of methotrexate-induced lymphoproliferative disorders, with a focus on regression. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(5):1143-1152.
30. Rickinson AB, Moss DJ. Human cytotoxic T lymphocyte responses to Epstein-Barr virus infection. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:405-431.
31. Feng WH, Cohen JI, Fischer S, et al. Reactivation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(22):1691-1702.
32. Menter T, Juskevicius D, Alikian M, et al. Mutational landscape of B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol.* 2017;178(1):48-56.
33. Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol.* 2014;164(4):536-545.
34. Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):434-439.
35. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(26):6400-6408.
36. Diehl V, Engert A, Re D. New strategies for the treatment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(5):897-914.
37. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5739-5745.
38. Moccia AA, Aeppli S, Güsewell S, et al. Clinical characteristics and outcome of patients over 60 years with Hodgkin lymphoma treated in Switzerland. *Hematol Oncol.* 2020.
39. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer*

*Cell*. 2020;37(4):551-568.e514.

40. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376-381.

41. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219.

## 7. 図表

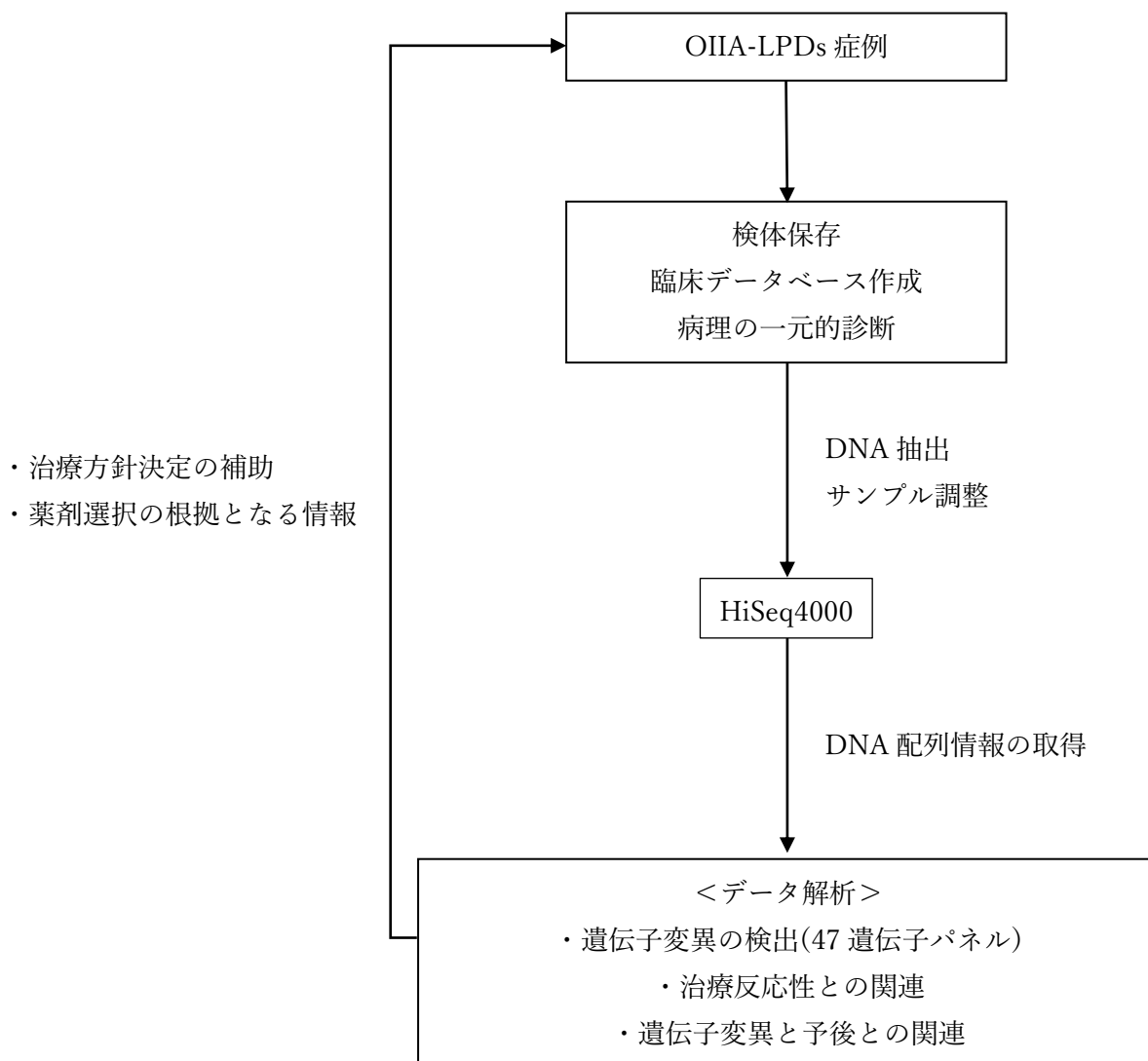


Figure 1. 本研究のワークフロー

OIIA-LPDs 症例を後方視的に集積した。集積した症例の臨床データベースを作成し、血液病理専門医により、病理検体を再度評価した。また、組織亜型が DLBCL の症例については、ターゲットシーケンスを行い、遺伝子変異の検出、遺伝子変異と予後との関連などについても解析した。OIIA-LPDs; other

iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders ; その他  
の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患

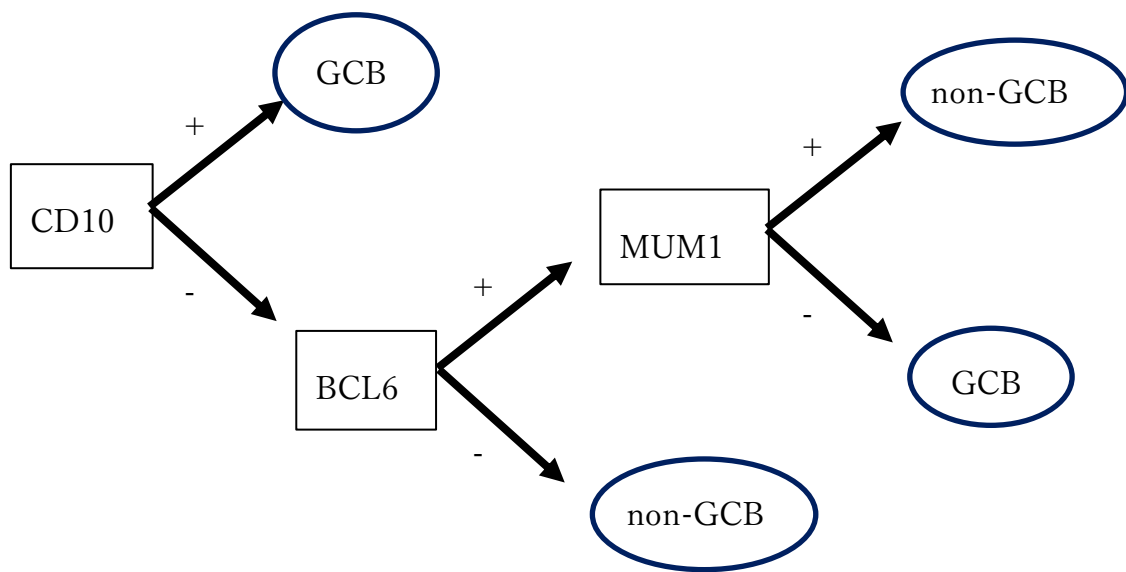


Figure 2. Hans らによる DLBCL の亜分類<sup>17</sup>

CD10、BCL6、MUM1 の結果を使用して、GCB と non-GCB に DLBCL を分類した。GCB; germinal center B-cell; 胚中心 B 細胞型、DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫



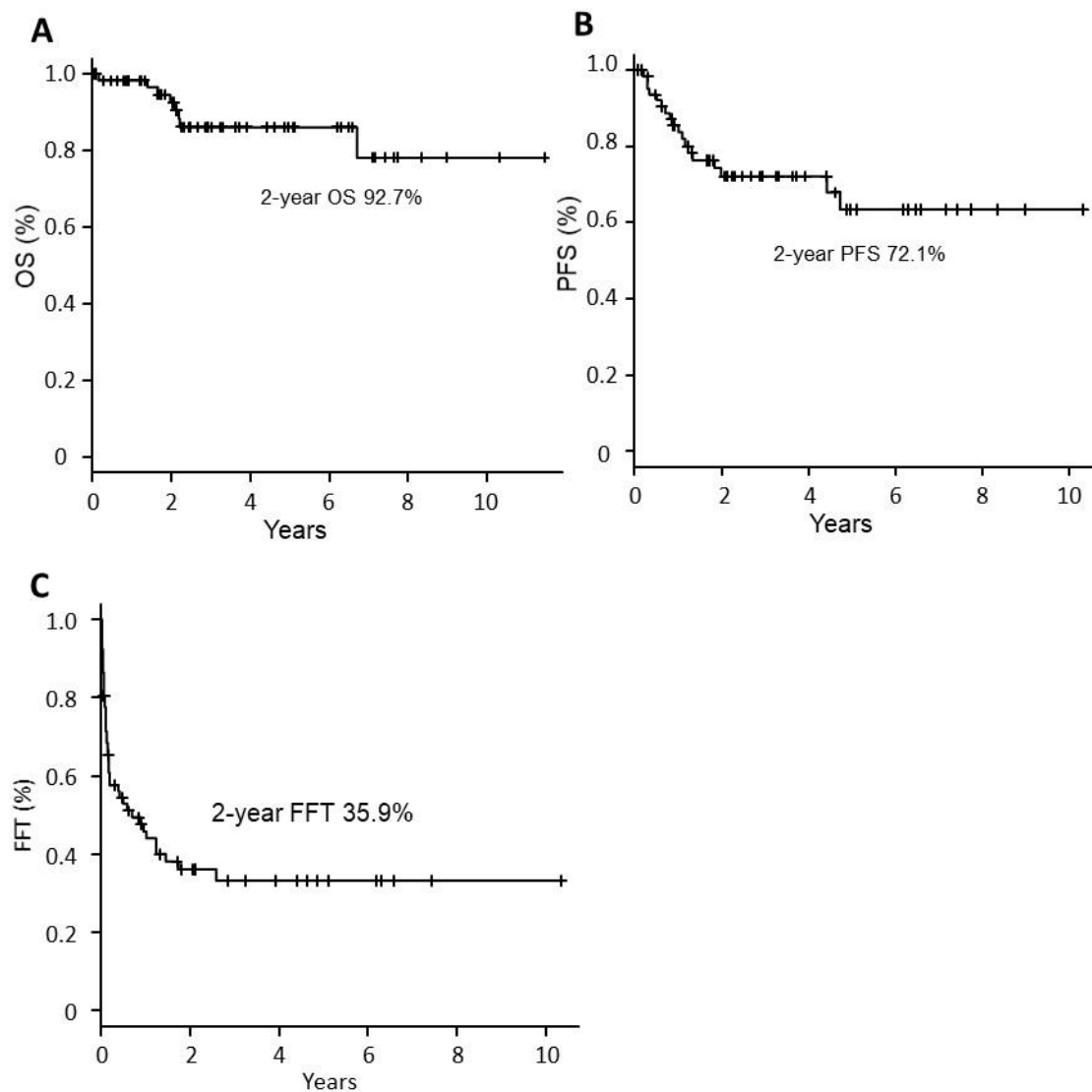


Figure 3. “その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”全体での OS、PFS、

FFT (A: OS、B: PFS、C: FFT)

“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”全体での OS(2年) 92.7%、PFS(2

年) 72.1%、FFT(2年) 35.9%であった。OS; overall survival; 全生存期間、

PFS; progression-free survival; 無増悪生存期間、FFT; freedom from treatment;

無治療期間

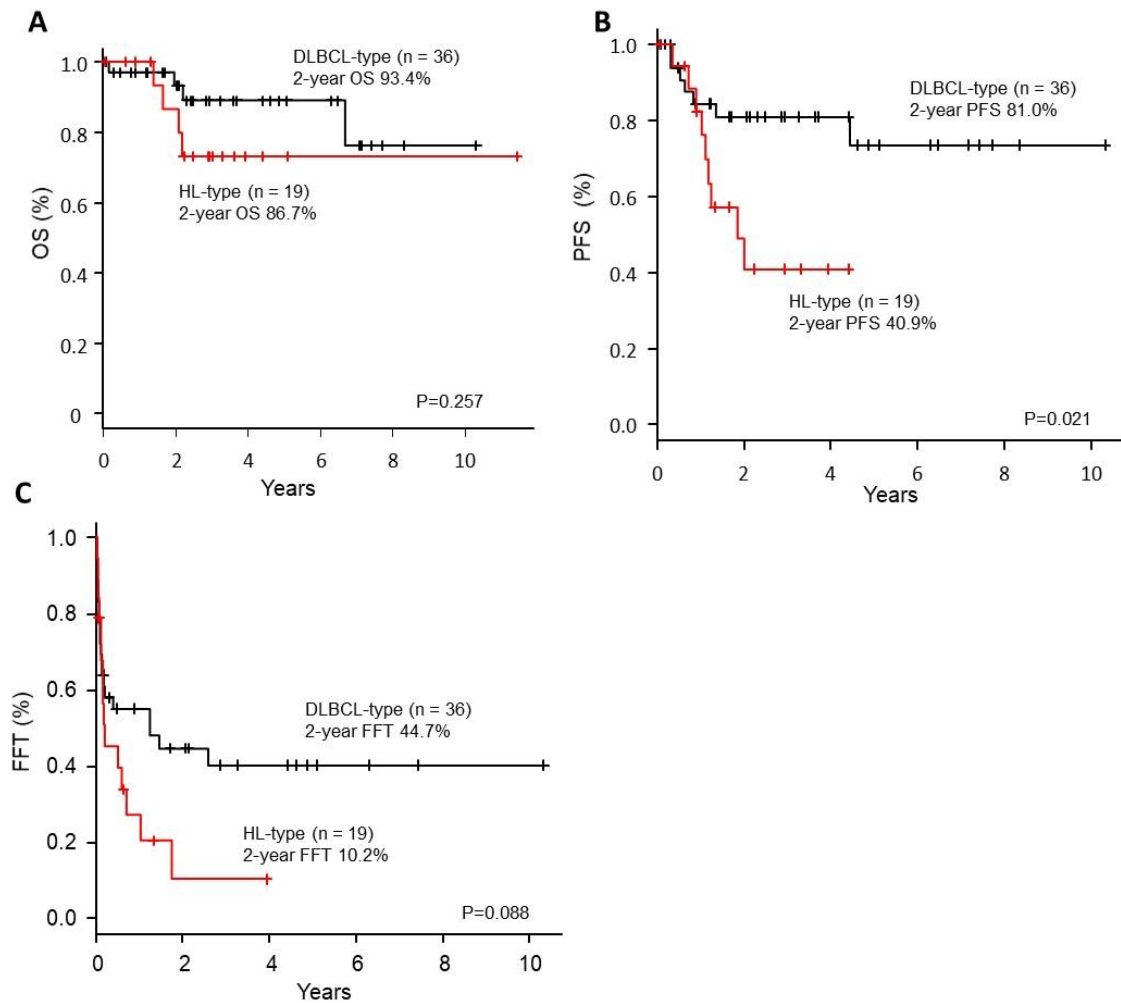


Figure 4. 組織亜型が DLBCL あるいは HL である場合の OS、PFS、FFT (A: OS、B: PFS、C: FFT)

組織亜型が DLBCL あるいは HL である場合の OS、FFT では統計学的に有意差が得られなかったが、PFS については、DLBCL が PFS(2 年) 81.0%、HL が 40.9%であり、有意差を持って DLBCL の方が良好な成績が得られた。OS; overall survival; 全生存期間、PFS; progression-free survival; 無増悪生存期間、FFT; freedom from treatment; 無治療期間、DLBCL; diffuse large B-cell

lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、HL; Hodgkin lymphoma; ホ  
ジキンリンパ腫

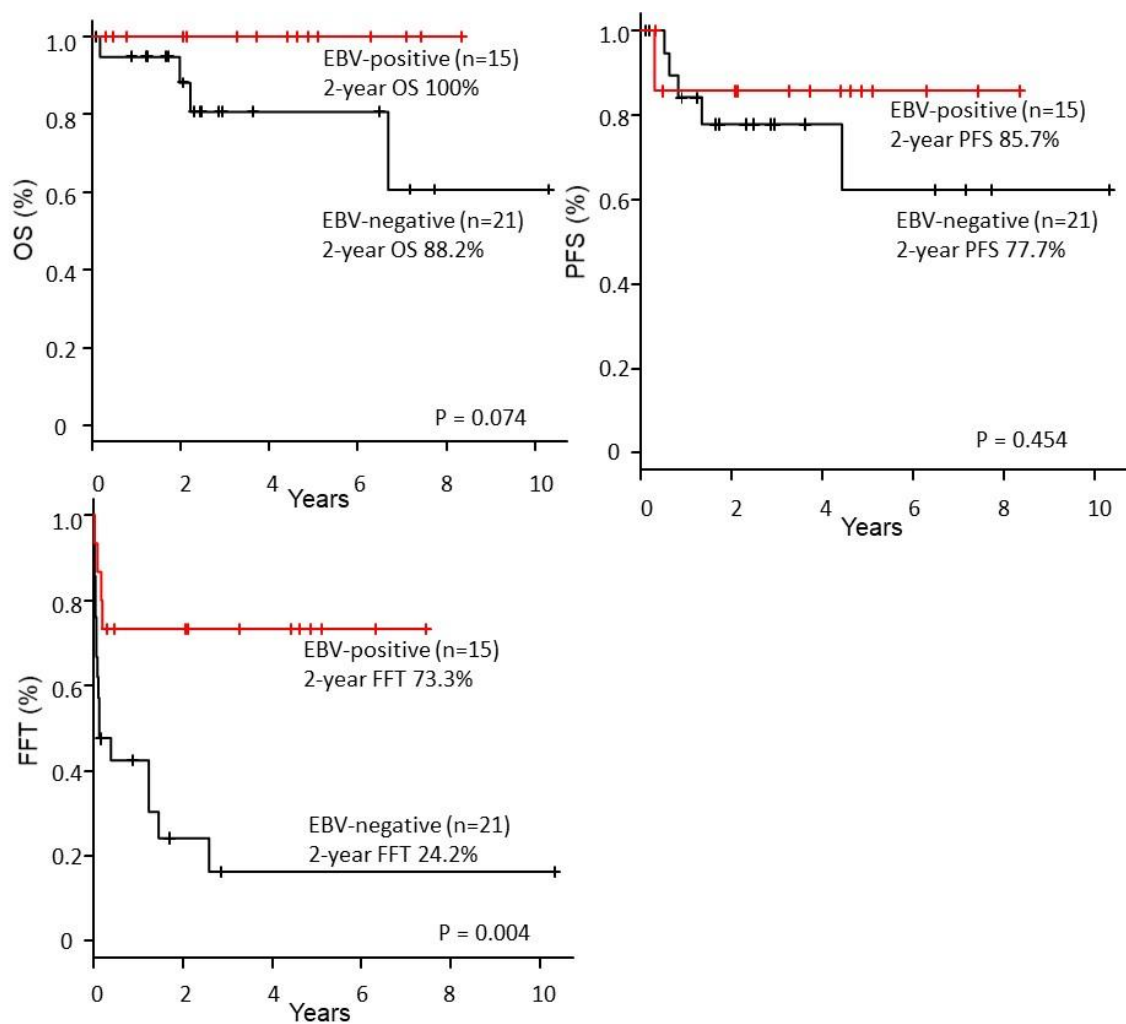


Figure 5. 組織亜型が DLBCL である場合の OS、PFS、FFT を EBV 陽性例と陰性例に分けて比較

EBV 陽性あるいは陰性であることは、OS、PFS では統計学的に有意差を認めなかったが、FFT については、EBV 陽性例が PFS(2 年) 73.3%、EBV 陰性例が 24.2%であり、有意差を持って EBV 陽性例の方が良好な成績が得られた。

OS; overall survival; 全生存期間、PFS; progression-free survival; 無増悪生存期間、FFT; freedom from treatment; 無治療期間、DLBCL; diffuse large B-cell

lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、EBV; Epstein-Barr virus; EB

ウイルス

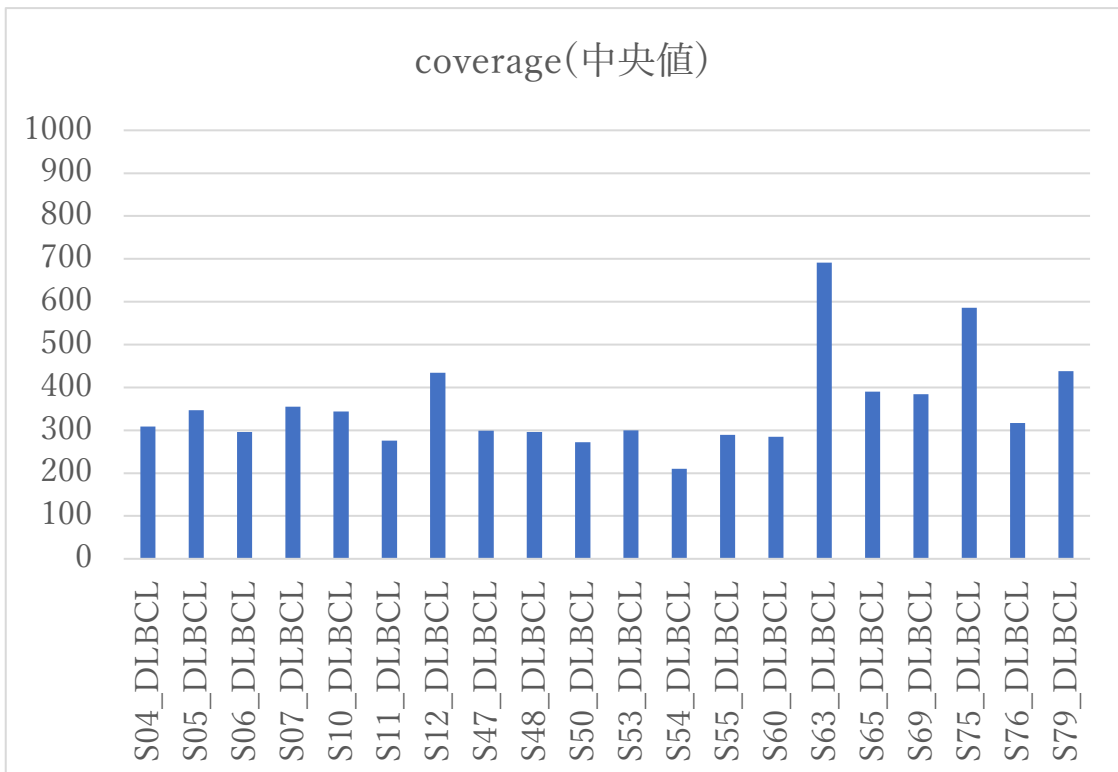
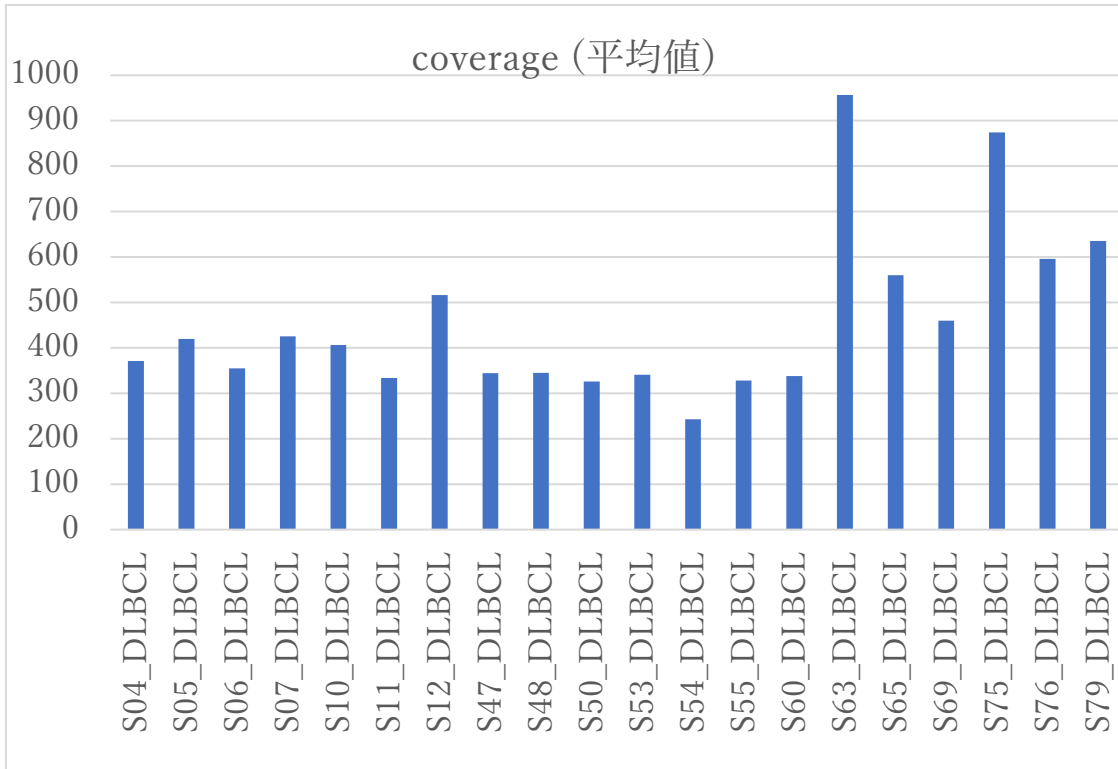


Figure 6. ターゲットシーケンスを行った DLBCL20 症例の coverage

ターゲットシーケンスを行った DLBCL20 症例の coverage の平均値が 458.7x (243-957)、中央値が 313x (210-691)であった。DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

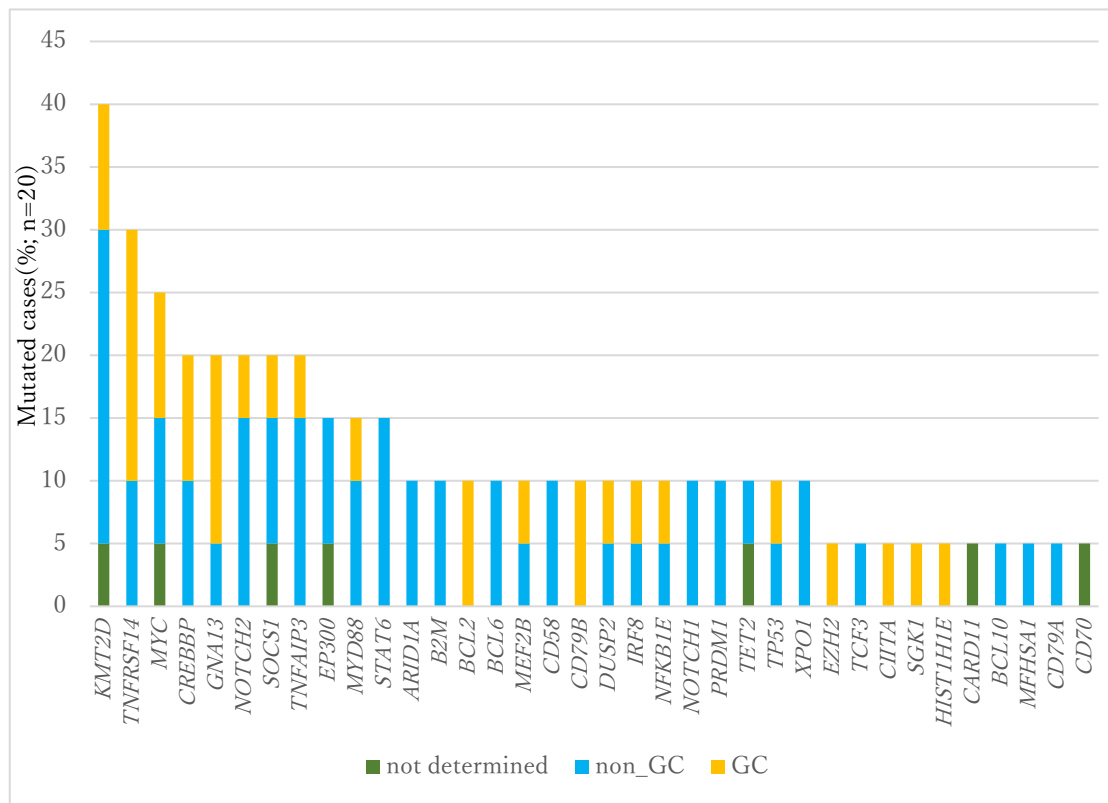


Figure 7. 組織亜型が DLBCL であるときに見られる遺伝子変異の頻度

組織亜型が DLBCL であるときに見られる遺伝子変異の頻度を多い順より並べた。横軸には遺伝子名、縦軸には、ターゲットシーケンスを行った DLBCL20 症例のうち、変異を認めた症例数を示した。DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、GC; germinal center; 胚中心



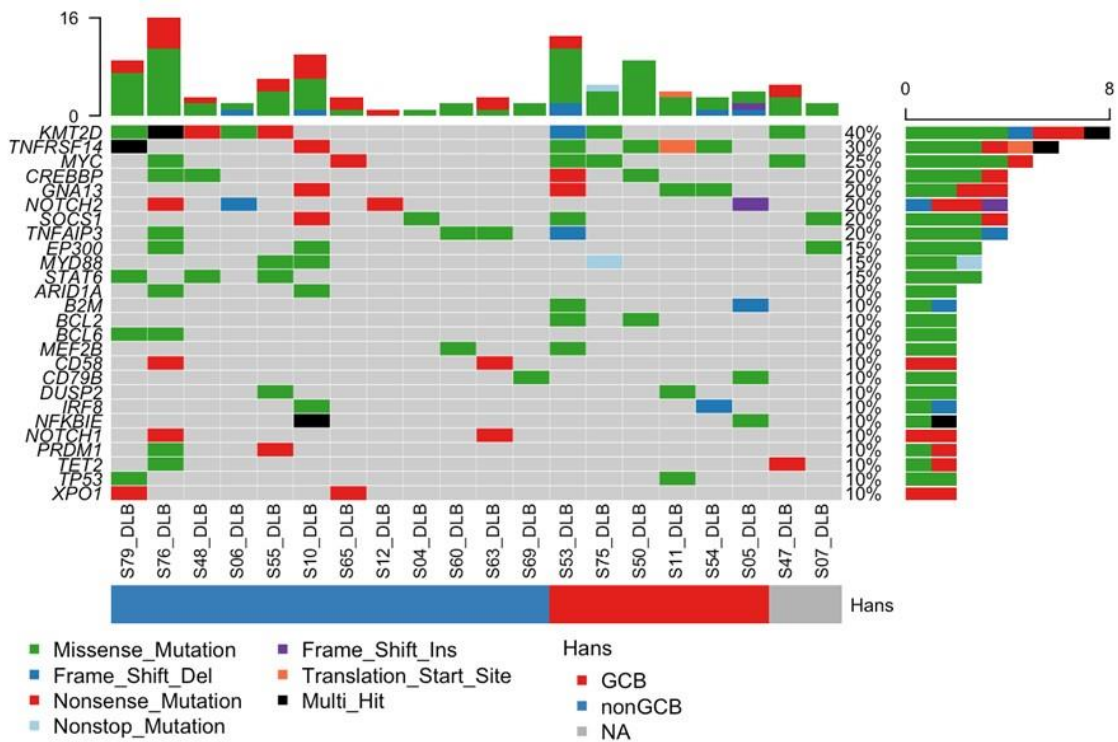


Figure 8. 組織亜型が DLBCL 症例のオンコプロット

組織亜型が DLBCL であるときに見られる遺伝子変異の頻度を多い順より並べた。それぞれの症例においてどの遺伝子変異を認めたか、遺伝子変異の種類などについて示した。DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

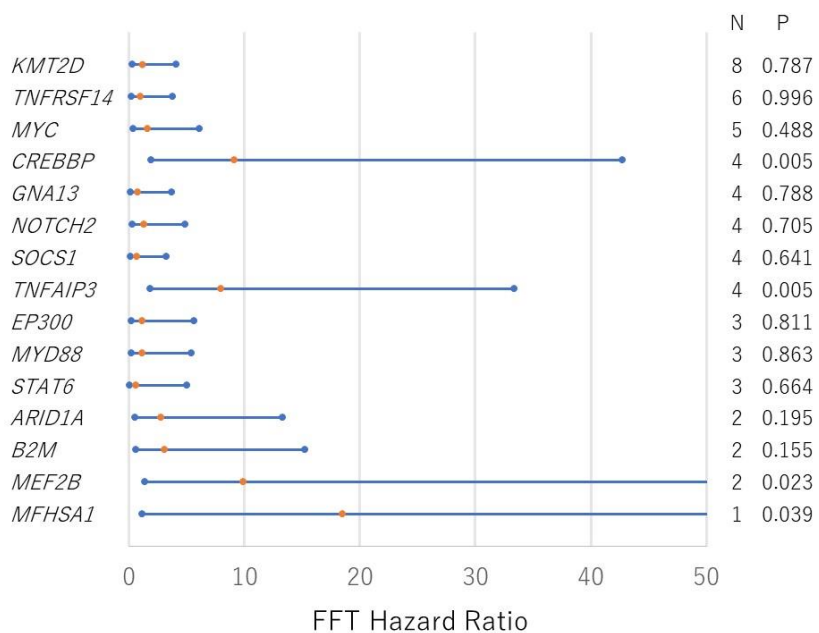
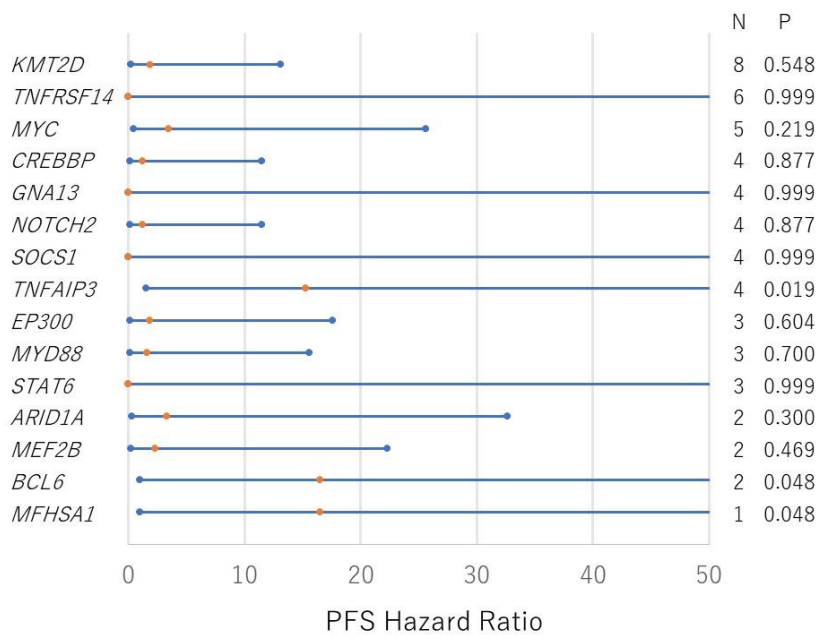


Figure 9. 遺伝子変異が PFS 及び FFT に与える影響(組織亜型 DLBCL 症例)

組織亜型が DLBCL であるときに見られる遺伝子変異の頻度を多い順より並べた。PFS および FFT とともに有意差を持って影響を与えた遺伝子変異で、最も検出頻度が多かったのが *TNFAIP3* の 4 例であった。*MFHSA1* も PFS および

FFT ともに有意差を持って影響を与えた遺伝子変異であったが、1 例のみしか認めなかった。PFS; progression-free survival; 無増悪生存期間、FFT; freedom from treatment; 無治療期間、DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

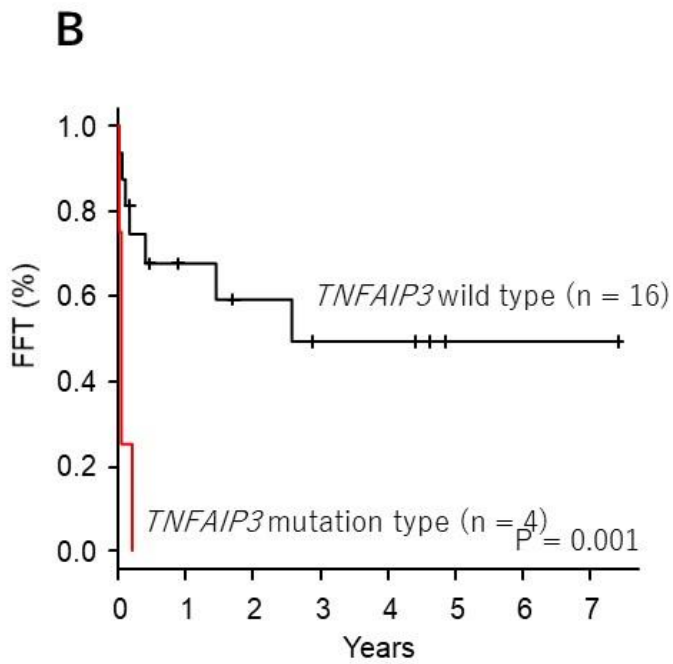
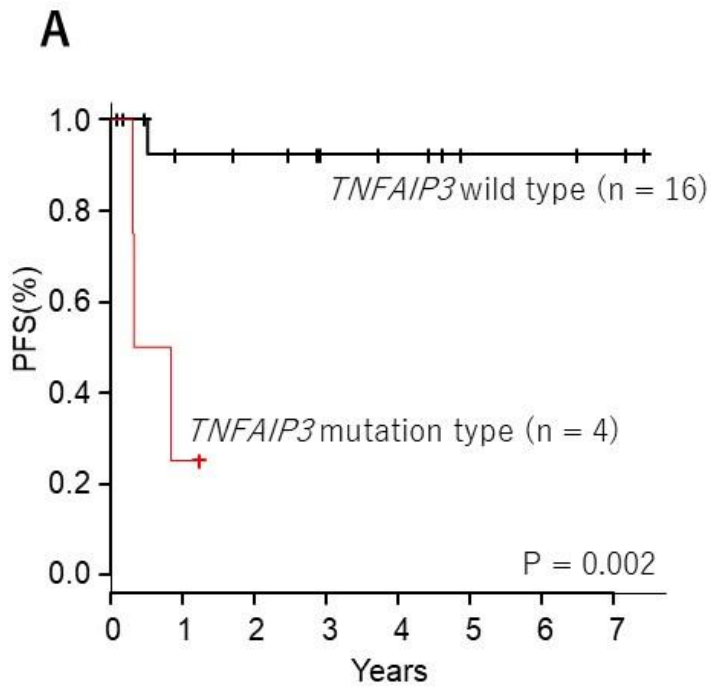


Figure 10: “その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型 DLBCL 症例で *TNFAIP3* 変異の有無が PFS 及び FFT に与える影響

*TNFAIP3*変異を持つ DLBCL 4 症例と変異を持たない 16 症例を比較したところ、PFS および FFT ともに有意差をもって、*TNFAIP3*変異を持つ症例の方が予後不良であった。PFS; progression-free survival; 無増悪生存期間、FFT; freedom from treatment; 無治療期間、DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

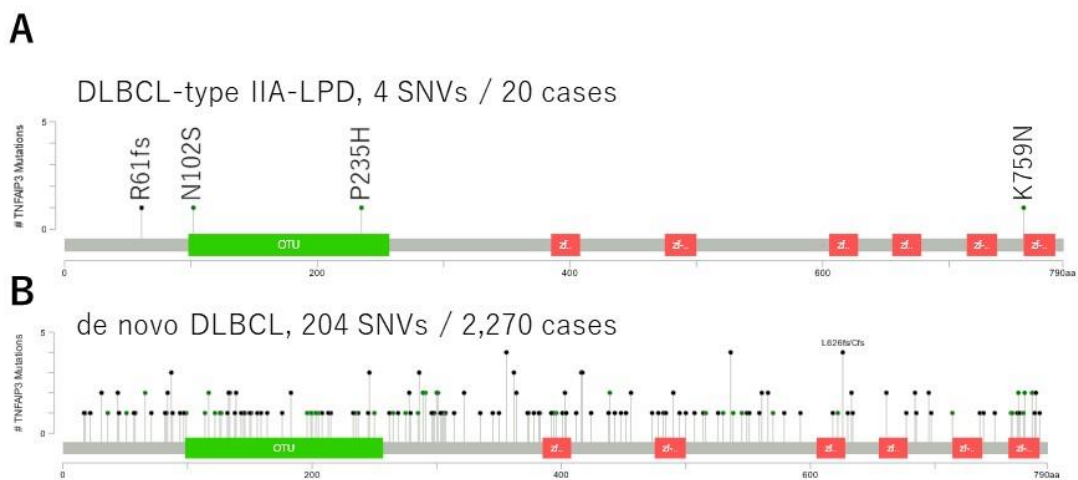


Figure 11A: “その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型 DLBCL 症例で見られた *TNFAIP3* 変異についての Lollipop plot、11B: 過去の報告をもとに作成した de novo DLBCL で見られた *TNFAIP3* 変異についての Lollipop plot<sup>21-25</sup>

A: *TNFAIP3* 変異を認めた DLBCL 4 症例では、missense 変異を 3 症例で、frame shift 変異(61 番目のアミノ酸以降、ヒスチジン付加後ストップコドンにより C 末側欠失)を 1 症例で認めた。

B: これまでに、“その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”でない、“初発 de novo DLBCL”について、大きなコホートで詳細なゲノム解析結果を報告している 5 つの論文をレビューした。5 つのコホートを合わせると、初発 de novo DLBCL 2270 症例中 204 例 (9.0%)で *TNFAIP3* 変異が同定されていた。204 例の変異の内訳は missense 変異が 45 例、truncating 変異(frame shift 変異また

は nonsense 変異により C 末側欠失)が 159 例であった。DLBCL; diffuse large  
B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫

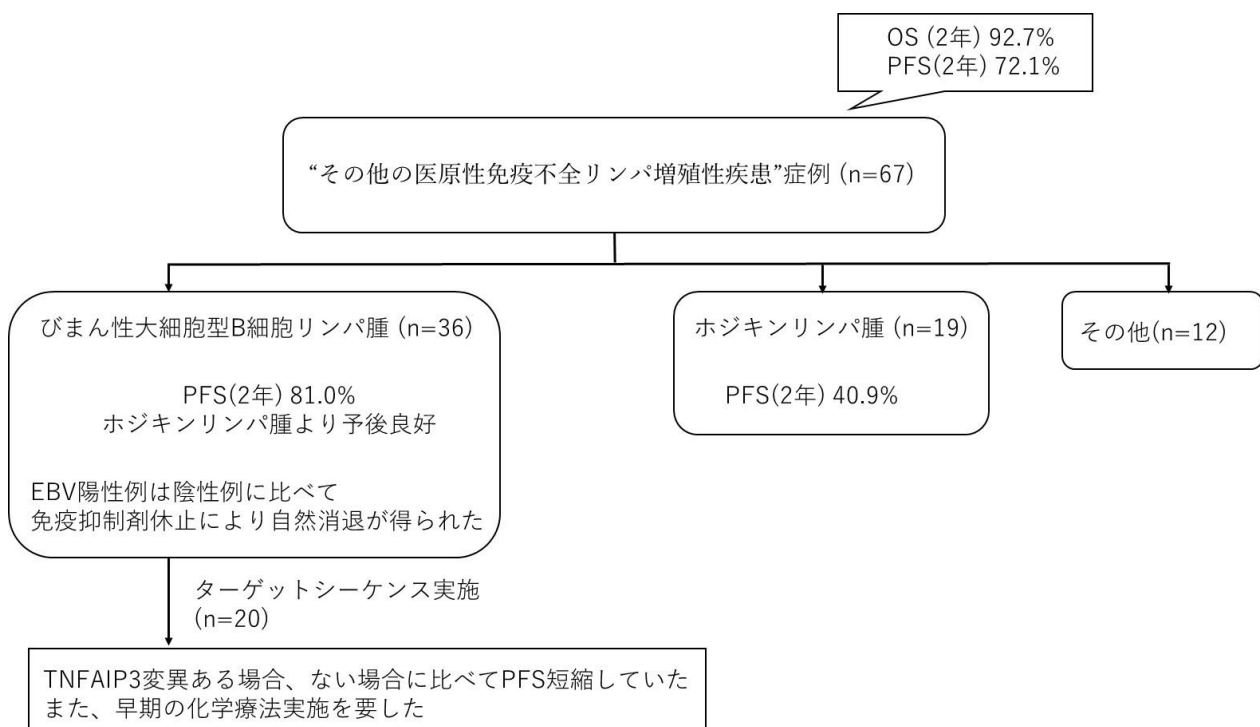


Figure 12. 本研究の概略図

“その他の医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患”67例について後方視的に解析をした。組織亜型がDLBCLである36例と、HLである19例を比較したところ、PFSはDLBCLの方が良好であった。また、DLBCLにおいては、EBV陽性例は陰性例に比べて免疫抑制剤休止により自然消退が得られた。また、DLBCL20症例についてはターゲットシーケンスも実施し、*TNFAIP3*変異がある場合、ない場合に比べてPFSが短縮し、早期の化学療法実施を必要とすることが分かった。PFS; progression-free survival; 無増悪生存期間、DLBCL; diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、HL; Hodgkin lymphoma; ホジキンリンパ腫、EBV; Epstein-Barr virus; EBウイルス



Table 1. ターゲットシーケンスにより解析した 47 遺伝子のリスト

|               |               |                 |               |               |                 |
|---------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|
| <i>ARID1A</i> | <i>CD58</i>   | <i>CREBBP</i>   | <i>IRF4</i>   | <i>NFKBIA</i> | <i>STAT6</i>    |
| <i>B2M</i>    | <i>CD70</i>   | <i>DUSP2</i>    | <i>IRF8</i>   | <i>NFKBIE</i> | <i>TCF3</i>     |
| <i>BCL10</i>  | <i>CD79A</i>  | <i>EP300</i>    | <i>ITPKB</i>  | <i>NOTCH1</i> | <i>TET2</i>     |
| <i>BCL2</i>   | <i>CD79B</i>  | <i>EZH2</i>     | <i>KMT2D</i>  | <i>NOTCH2</i> | <i>TNFAIP3</i>  |
| <i>BCL6</i>   | <i>CD83</i>   | <i>FOXO1</i>    | <i>MEF2B</i>  | <i>PIM1</i>   | <i>TNFRSF14</i> |
| <i>BRAF</i>   | <i>CDKN2A</i> | <i>GNA13</i>    | <i>MFHSA1</i> | <i>PRDM1</i>  | <i>TP53</i>     |
| <i>BTG2</i>   | <i>CDKN2B</i> | <i>HIST1H1E</i> | <i>MYC</i>    | <i>SGK1</i>   | <i>XPO1</i>     |
| <i>CARD11</i> | <i>CIITA</i>  | <i>ID3</i>      | <i>MYD88</i>  | <i>SOCS1</i>  |                 |

Table 2. “その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の組織亜型

| 組織亜型                               | 数 (%)      | 凍結保存検体あるいは<br>FFPE からゲノム<br>DNA を抽出できた数 |
|------------------------------------|------------|---|
| 悪性リンパ腫                             | 64 例       | 35 例                                    |
| DLBCL                              | 35 例 (52%) | 19 例                                    |
| DLBCL と濾胞性リンパ腫                     | 1 例 (1%)   | 1 例                                     |
| HL                                 | 19 例 (28%) | 12 例                                    |
| B 細胞リンパ腫-分類不能型、<br>DLBCL と HL の中間型 | 1 例 (1%)   | 0 例                                     |
| MALT リンパ腫                          | 2 例 (3%)   | 0 例                                     |
| 末梢性 T 細胞リンパ腫・非特定型                  | 3 例 (4%)   | 2 例                                     |
| 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫                   | 1 例 (1%)   | 1 例                                     |
| 節外性 NK/T 細胞リンパ腫                    | 1 例 (1%)   | 0 例                                     |
| バーキットリンパ腫                          | 1 例 (1%)   | 0 例                                     |
| 悪性リンパ腫以外                           | 3 例        | 3 例                                     |
| Polymorphic infiltrates            | 3 例 (4%)   | 3 例                                     |

DLBCL; Diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、

HL; Hodgkin lymphoma; ホジキンリンパ腫、FFPE; formalin-fixed and  
paraffin-embedded; ホルマリン固定パラフィン包埋切片

Table 3. “その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”の臨床的特徴

|                   | 全患者<br>(n=67) | DLBCL 型<br>(n=36) | HL 型<br>(n=19) |
|-------------------|---------------|-------------------|----------------|
| 年齢(中央値)           | 69 歳          | 71 歳              | 67 歳           |
| (範囲)              | (30 歳-85 歳)   | (30 歳-85 歳)       | (52 歳-79 歳)    |
| 性別 (男/女)          | 16/51         | 5/31              | 6/13           |
| PS (0-1/2-4)      | 50/15         | 24/12             | 16/2           |
| Stage I/II/III/IV | 15/15/11/26   | 11/9/3/13         | 3/2/6/8        |
| <b>基礎疾患</b>       |               |                   |                |
| 関節リウマチ            | 62/67 (93%)   | 33/36 (92%)       | 18/19 (95%)    |
| 全身性エリテマトーデス       | 3/67 (4%)     | 1/36 (3%)         | 2/19 (11%)     |
| 重症筋無力症            | 1/67 (1%)     | 0/36 (0%)         | 0/19 (0%)      |
| リウマチ性多発筋痛症        | 1/67 (1%)     | 0/36 (0%)         | 1/19 (5%)      |
| 多発筋炎              | 1/67 (1%)     | 1/36 (3%)         | 0/19 (0%)      |
| 潰瘍性大腸炎            | 1/67 (1%)     | 1/36 (3%)         | 0/19 (0%)      |
| <b>免疫抑制剤</b>      |               |                   |                |
| MTX               | 60/67 (90%)   | 32/36 (89%)       | 17/19 (89%)    |
| MTX+生物学的製剤        | 19/67 (28%)   | 10/36 (28%)       | 6/19 (32%)     |

|                               |                          |                          |                          |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 生物学的製剤(MTX 使用無し)              | 2/67 (3%)                | 1/36 (3%)                | 1/19 (5%)                |
| B 症状                          | 19/65 (29%)              | 6/36 (17%)               | 9/18 (50%)               |
| IPI 3 点-5 点                   | 29/63 (46%)              | 17/36 (47%)              | 9/18 (50%)               |
| 血清ヘモグロビン値 10g/dl 以下           | 12/65 (18%)              | 5/36 (14%)               | 5/19 (50%)               |
| 血清 LDH 値上昇                    | 37/65 (57%)              | 21/36 (58%)              | 13/19 (68%)              |
| 血性アルブミン値 3g/dl 以下             | 14/65 (22%)              | 8/36 (22%)               | 4/19 (21%)               |
| 末梢血リンパ球数 800/ $\mu$ l 以下      | 19/64 (30%)              | 10/35 (29%)              | 5/18 (28%)               |
| 血清 sIL-2r 1000 U/ml 以上        | 37/64 (58%)              | 20/36 (56%)              | 13/19 (68%)              |
| 血清 CRP 値>5.0mg/dl             | 15/65 (23%)              | 8/36 (22%)               | 6/19 (32%)               |
| OIIA-LPDs 診断日からの観察期間(中央値)(範囲) | 2.7 年(0.1 年-11.5 年)      | 2.7 年(0.1 年-10.3 年)      | 2.5 年(0.1 年-11.5 年)      |
| MTX 投与期間(中央値)(範囲)(症例数)        | 7.4 年(0.2 年-24.0 年)、45 例 | 8.4 年(0.5 年-22.3 年)、21 例 | 8.2 年(0.2 年-24.0 年)、14 例 |
| 節外性病変                         | 32/63 (51%)              | 20/36 (56%)              | 6/18 (33%)               |

|           |             |             |             |
|-----------|-------------|-------------|-------------|
| EBER 陽性症例 | 39/65 (60%) | 15/36 (42%) | 15/18 (83%) |
| 死亡例       | 8/67 (12%)  | 4/36 (11%)  | 4/19 (21%)  |

DLBCL; Diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、  
 HL; Hodgkin lymphoma; ホジキンリンパ腫、PS; performance status; パフォーマンスステータス、IPI; international prognostic index; 国際予後指標、LDH;  
 lactate dehydrogenase; 乳酸脱水素酵素、CRP; C-reactive protein; C 反応性蛋白、EBER; Epstein-Barr virus-encoded small RNA、MTX; methotrexate; メトトレキサート、sIL-2r; soluble interleukin-2 receptor; ヒト可溶性 IL-2 受容体

Table 4. “その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”発症時に、MTX あるいはタクロリムスを中止した際の臨床効果

| 発症時に MTX あるいはタクロリムスを使用していた症例 | 全症例<br>(n=59) | DLBCL 症例<br>(n=32) | HL 症例<br>(n=15) |
|------------------------------|---------------|--------------------|-----------------|
| 発症時に MTX のみを使用していた症例         | 50 例(85%)     | 27 例(84%)          | 13 例(87%)       |
| 発症時にタクロリムスのみを使用していた症例        | 4 例(7%)       | 2 例(6%)            | 1 例(7%)         |
| 発症時に MTX とタクロリムス両方を使用していた症例  | 5 例(8%)       | 3 例(9%)            | 1 例(7%)         |
| 発症後に MTX あるいはタクロリムスを中止した症例   | 58 例          | 32 例               | 15 例            |
| ・病変消退し無再発                    | 22 例(38%)     | 15 例(47%)          | 3 例(20%)        |
| ・病変消退後に再発                    | 12 例(21%)     | 4 例(13%)           | 5 例(33%)        |
| ・病変消退せず                      | 12 例(21%)     | 5 例(16%)           | 4 例(27%)        |
| ・効果見る前に化学療法開始                | 11 例(19%)     | 8 例(25%)           | 2 例(13%)        |
| ・フォローアップ終了                   | 1 例(1%)       | 0 例                | 1 例(7%)         |
| 発症後も MTX を継続した症例             | 1 例           | 0 例                | 0 例             |

DLBCL; Diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、

HL; Hodgkin lymphoma; ホジキンリンパ腫、MTX; methotrexate; メトトレキ

サート



Table 5. EBV 感染が MTX あるいはタクロリムス中止後の病変消退に与える影響

|                 | MTX あるいはタクロリムス<br>中止後の効果                        | EBER 陽性<br>(n=29)    | EBER 陰性<br>(n=22)   | P 値   |
|-----------------|---|----------------------|---------------------|-------|
| 全症例<br>(n=51)   | ・ 病変消退し無再発(n=22)<br>・ 病変消退後再発+病変消退<br>せず(n=29)  | 16 (73%)<br>13 (45%) | 6 (27%)<br>16 (55%) | 0.233 |
| DLBCL<br>(n=24) | ・ 病変消退し無再発 (n=15)<br>・ 病変消退後再発+病変消退<br>せず (n=9) | 10 (67%)<br>1 (11%)  | 5 (33%)<br>8 (89%)  | 0.013 |
| HL<br>(n=12)    | ・ 病変消退し無再発 (n=3)<br>・ 病変消退後再発+病変消退<br>せず (n=9)  | 2 (67%)<br>7 (78%)   | 1 (33%)<br>2 (22%)  | 1     |

DLBCL; Diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、

HL; Hodgkin lymphoma; ホジキンリンパ腫、MTX; methotrexate; メトトレキ

サート、EBER; Epstein-Barr virus-encoded small RNA

Table 6. “その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”に対する初回治療

|             | DLBCL   | HL  | P 値   |
|-------------|---|---|-------|
| 化学療法施行された症例 | 58% (21/36)   | 75% (15/19)   | 0.149 |
| 全奏効率        | 90% (18/20)   | 63% (9/15)  | 0.052 |
| 完全寛解率       | 65% (13/20)   | 53% (8/15)  | 0.511 |
| 初回化学療法の内容   | RCHOP (n=17)<br>Rituximab (n=3)<br>RTHPCOP<br>(n=1) | RCHOP<br>(n=2)<br>CHOP (n=3)<br>CVP (n=2)<br>ABVD (n=5)<br>Rituximab<br>(n=3) |       |

DLBCL; Diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、

HL; Hodgkin lymphoma; ホジキンリンパ腫、

RCHOP; rituximab and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine,

prednisone)、RTHPCOP; rituximab and THPCOP(pirarubicin, doxorubicin,

vincristine, prednisone)、CVP; cyclophosphamide, vincristine, and

prednisone、ABVD; doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine

Table 7. “その他の医原性免疫不全リンパ増殖性疾患”において、PFS に影響を与える因子についての単変量及び多変量解析の結果

| 因子     | 単変量解析 |                    |        | 多変量解析              |       |
|--------|-------|--------------------|--------|--------------------|-------|
|        | 症例数   | ハザード比<br>(95%信頼区間) | P 値    | ハザード比<br>(95%信頼区間) | P 値   |
| 年齢     |       |                    | 0.782  |                    |       |
| 70 歳未満 | 34 例  | 1                  |        |                    |       |
| 70 歳以上 | 33 例  | 1.15 (0.43-3.06)   |        |                    |       |
| 性別     |       |                    | 0.749  |                    |       |
| 男性     | 16 例  | 1                  |        |                    |       |
| 女性     | 51 例  | 1.20 (0.40-3.56)   |        |                    |       |
| PS     |       |                    | 0.073  |                    |       |
| 0, 1   | 50 例  | 1                  |        |                    |       |
| 2-4    | 15 例  | 2.45 (0.92-6.53)   |        |                    |       |
| EBER   |       |                    | 0.407  |                    |       |
| 陰性     | 26 例  | 1                  |        |                    |       |
| 陽性     | 39 例  | 1.56 (0.55-4.42)   |        |                    |       |
| B 症状   |       |                    | 0.0002 |                    | 0.004 |

|                 |      |                   |              |                   |
|-----------------|------|-------------------|--------------|-------------------|
| なし              | 46 例 | 1                 |              | 1                 |
| あり              | 19 例 | 6.34 (2.42-16.61) |              | 6.22 (1.78-21.75) |
| <b>Stage</b>    |      |                   | <b>0.015</b> | <b>0.612</b>      |
| I, II           | 30 例 | 1                 |              | 1                 |
| III,IV          | 37 例 | 4.82 (1.36-17.08) |              | 1.49 (0.32-6.88)  |
| <b>血清 LDH 値</b> |      |                   | <b>0.077</b> |                   |
| 基準値             | 28 例 | 1                 |              |                   |
| 上昇              | 37 例 | 2.55 (0.90-7.19)  |              |                   |
| <b>血清 Hb 値</b>  |      |                   | <b>0.128</b> |                   |
| 12g/dl 以上       | 26 例 | 1                 |              |                   |
| 12g/dl 未満       | 39 例 | 2.25 (0.79-6.39)  |              |                   |
| <b>血清 CRP 値</b> |      |                   | <b>0.02</b>  | <b>0.624</b>      |
| 5mg/dl 未満       | 47 例 | 1                 |              | 1                 |
| 5mg/dl 以上       | 15 例 | 3.01 (1.19-7.65)  |              | 1.29 (0.47-3.56)  |
| <b>IPI</b>      |      |                   | <b>0.004</b> | <b>0.195</b>      |
| 0-2             | 34 例 | 1                 |              | 1                 |
| 3 以上            | 29 例 | 4.49 (1.59-12.62) |              | 2.24 (0.66-7.56)  |

DLBCL; Diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、

HL; Hodgkin lymphoma; ホジキンリンパ腫、PS; performance status; パフォーマンスステータス、IPI; international prognostic index; 国際予後指標、LDH; lactate dehydrogenase; 乳酸脱水素酵素、CRP; C-reactive protein; C 反応性蛋白、EBER; Epstein-Barr virus-encoded small RNA

Table 8. 組織亜型が DLBCL である場合において、PFS に影響を与える因子についての単変量及び多変量解析の結果

| 因子     | 単変量解析 |                    |       | 多変量解析              |       |
|--------|-------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|        | 症例数   | ハザード比<br>(95%信頼区間) | P 値   | ハザード比<br>(95%信頼区間) | P 値   |
| 年齢     |       |                    | 0.015 |                    | 0.289 |
| 70 歳未満 | 16 例  | 1                  |       | 1                  |       |
| 70 歳以上 | 20 例  | 0.32 (0.13-0.80)   |       | 3.81 (0.32-45.16)  |       |
| 性別     |       |                    | 0.766 |                    |       |
| 男性     | 5 例   | 1                  |       |                    |       |
| 女性     | 31 例  | 1.38 (0.16-11.57)  |       |                    |       |
| PS     |       |                    | 0.011 |                    | 0.128 |
| 0, 1   | 24 例  | 1                  |       | 1                  |       |
| 2-4    | 12 例  | 8.43 (1.63-43.71)  |       | 4.25 (0.66-27.33)  |       |
| EBER   |       |                    | 0.461 |                    |       |
| 陰性     | 21 例  | 1                  |       |                    |       |
| 陽性     | 15 例  | 0.54 (0.10-2.80)   |       |                    |       |
| B 症状   |       |                    | 0.001 |                    | 0.025 |

|                       |      |   |                                  |                    |
|-----------------------|------|---|----------------------------------|--------------------|
| なし                    | 30 例 | 1 |                                  | 1                  |
| あり                    | 6 例  |   | 17.65 (3.19-16.54)               | 21.12 (1.48-302.4) |
| <b>Stage</b>          |      |   | 0.166                            | 0.612              |
| I, II                 | 20 例 | 1 |                                  | 1                  |
| III, IV               | 16 例 |   | 3.20 (0.62-16.54)                | 1.49 (0.32-6.88)   |
| <b>血清 LDH 値</b>       |      |   | 0.161                            |                    |
| 基準値                   | 15 例 | 1 |                                  |                    |
| 上昇                    | 21 例 |   | 4.55 (0.55-37.85)                |                    |
| <b>血清 Hb 値</b>        |      |   | 0.7                              |                    |
| 12g/dl 以上             | 16 例 | 1 |                                  |                    |
| 12g/dl 未満             | 20 例 |   | 1.34 (0.30-6.07)                 |                    |
| <b>血清 CRP 値</b>       |      |   | 0.148                            | 0.624              |
| 5mg/dl 未満             | 28 例 | 1 |                                  | 1                  |
| 5mg/dl 以上             | 8 例  |   | 3.03 (0.67-13.66)                | 1.29 (0.47-3.56)   |
| <b>IPI</b>            |      |   | 0.999                            | 0.195              |
| 0-2                   | 19 例 | 1 |                                  | 1                  |
| 3 以上                  | 17 例 |   | $2.50 \times 10^9(0\text{-inf})$ | 2.24 (0.66-7.56)   |
| <b>Cell of origin</b> |      |   | 0.495                            |                    |

---

**GCB type**            14 例   1

**Non GCB type**    19 例   1.77 (0.34-9.24)

---

DLBCL; Diffuse large B-cell lymphoma; びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、

PS; performance status; パフォーマンスステータス、IPI; international

prognostic index; 国際予後指標、LDH; lactate dehydrogenase; 乳酸脱水素酵

素、CRP; C-reactive protein; C 反応性蛋白、EBER; Epstein-Barr virus-

encoded small RNA、GCB; germinal Center B-cell



Table 9. 組織亜型が HL である場合において、PFS に影響を与える因子についての単変量解析の結果

| 単変量解析  |      |                            |        |
|--------|------|----------------------------|--------|
| 因子     | 症例数  | ハザード比<br>(95%信頼区間)         | P 値    |
| 年齢     |      |                            | 0.66   |
| 70 歳未満 | 11 例 | 1                          |        |
| 70 歳以上 | 8 例  | 1.34 (0.35-5.03)           |        |
| 性別     |      |                            | 0.828  |
| 男性     | 6 例  | 1                          |        |
| 女性     | 13 例 | 1.17 (0.29-4.72)           |        |
| PS     |      |                            | 0.0784 |
| 0, 1   | 16 例 | 1                          |        |
| 2-4    | 2 例  | 0.75 (0.09-6.00)           |        |
| EBER   |      |                            | 0.999  |
| 陰性     | 15 例 | 1                          |        |
| 陽性     | 3 例  | $2.40 \times 10^8$ (0-inf) |        |
| B 症状   |      |                            | 0.012  |

|                 |      |                                |              |
|-----------------|------|--------------------------------|--------------|
| なし              | 9 例  | 1                              |              |
| あり              | 9 例  | 7.78 (1.56-38.89)              |              |
| <b>Stage</b>    |      |                                | <b>0.999</b> |
| I, II           | 5 例  | 1                              |              |
| III, IV         | 14 例 | 9.18 × 10 <sup>8</sup> (0-inf) |              |
| <b>血清 LDH 値</b> |      |                                | <b>0.481</b> |
| 基準値             | 6 例  | 1                              |              |
| 上昇              | 13 例 | 1.66 (0.40-6.87)               |              |
| <b>血清 Hb 値</b>  |      |                                | <b>0.293</b> |
| 12g/dl 以上       | 4 例  | 1                              |              |
| 12g/dl 未満       | 15 例 | 3.08 (0.38-25.07)              |              |
| <b>血清 CRP 値</b> |      |                                | <b>0.064</b> |
| 5mg/dl 未満       | 13 例 | 1                              |              |
| 5mg/dl 以上       | 6 例  | 3.50 (0.93-13.2)               |              |
| <b>IPI</b>      |      |                                | <b>0.323</b> |
| 0-2             | 9 例  | 1                              |              |
| 3 以上            | 9 例  | 1.95 (0.52-7.31)               |              |

HL; Hodgkin lymphoma; ホジキンリンパ腫、PS; performance status; パフォー

マンスステータス、IPI; international prognostic index; 国際予後指標、LDH;  
lactate dehydrogenase; 乳酸脱水素酵素、CRP; C-reactive protein; C 反応性蛋  
白、EBER; Epstein-Barr virus-encoded small RNA

Table 10. ターゲットシーケンスを行った DLBCL20 症例の coverage.

| 症例  | COO     | 検体   | EBER | coverage<br>(平均値) | coverage<br>(中央値) | >100 coverage<br>(%) | >200 coverage<br>(%) |
|-----|---------|------|------|-------------------|-------------------|----------------------|----------------------|
| S04 | Non GCB | FF   | 陽性   | 371               | 309               | 90.81                | 83.96                |
| S05 | GCB     | FF   | 陰性   | 420               | 347               | 91.29                | 84.95                |
| S06 | Non GCB | FF   | 陽性   | 355               | 296               | 89.96                | 82.26                |
| S07 | NA      | FF   | 陽性   | 425               | 355               | 91.81                | 85.44                |
| S10 | Non GCB | FF   | 陰性   | 406               | 344               | 91.72                | 85.14                |
| S11 | GCB     | FF   | 陰性   | 334               | 276               | 88.83                | 81.10                |
| S12 | Non GCB | FF   | 陰性   | 516               | 434               | 92.51                | 87.08                |
| S47 | NA      | FF   | 陽性   | 344               | 299               | 91.48                | 84.45                |
| S48 | Non GCB | FF   | 陽性   | 345               | 296               | 91.82                | 84.58                |
| S50 | GCB     | FF   | 陰性   | 326               | 272               | 90.12                | 82.52                |
| S53 | GCB     | FF   | 陰性   | 341               | 300               | 91.75                | 84.34                |
| S54 | GCB     | FF   | 陰性   | 243               | 210               | 89.83                | 80.11                |
| S55 | Non GCB | FF   | 陰性   | 328               | 289               | 92.58                | 85.54                |
| S60 | Non GCB | FF   | 陰性   | 338               | 285               | 90.64                | 82.89                |
| S63 | Non GCB | FFPE | 陽性   | 957               | 691               | 93.46                | 89.72                |

|            |         |      |    |     |     |       |       |
|------------|---------|------|----|-----|-----|-------|-------|
| <b>S65</b> | Non GCB | FFPE | 陽性 | 560 | 390 | 90.44 | 84.82 |
| <b>S69</b> | Non GCB | FF   | 陰性 | 460 | 384 | 93.41 | 87.59 |
| <b>S75</b> | GCB     | FFPE | 陰性 | 874 | 586 | 92.64 | 88.67 |
| <b>S76</b> | Non GCB | FFPE | 陽性 | 596 | 317 | 86.53 | 80.61 |
| <b>S79</b> | Non GCB | FFPE | 陰性 | 635 | 438 | 90.15 | 86.03 |

COO; Cell of origin、FF; fresh frozen sample; 凍結保存していた腫瘍組織、

FFPE; formalin-fixed and paraffin-embedded; ホルマリン固定パラフィン包埋

切片、GCB; germinal center B-cell; 胚中心 B 細胞型

## 8. 謝辞

本研究は、主として筑波大学医学医療系血液内科千葉滋博士(指導教員)、坂田(柳元)麻実子博士、日下部学博士の指導の下に行われた。ここに深く感謝の意を表す。

本研究室所属の阪下由香利技術補佐員、松澤栄子技術補佐員には、次世代シーケンサーによる解析を行う際に、DNA抽出などにおいてご協力いただいた。ここに深く感謝の意を表す。

筑波大学医学医療系診断病理学教室の松岡亮太博士には、筑波大学附属病院の病理標本の診断を行っていただいた。また、東京大学医科学研究所病理部大田泰徳博士には、虎の門病院及び虎の門病院分院の病理標本の診断を行っていただいた。また、大田泰徳博士には、筑波大学附属病院の病理標本についても病理診断およびコメントをいただいた。ここに深く感謝の意を表す。

それ以外の筑波大学医学医療系血液内科諸先生方、虎の門病院血液内科諸先生方、虎の門病院分院諸先生方にも本研究を遂行するにあたり様々な面で御協力いただいた。ここに深く感謝の意を表す。

## 9. 出典

本研究は、*British journal of haematology* 2021 Sep 23. Doi: 10.1111/bjh.17824.に掲載された論文の内容をワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社の規定に従って再利用している。