

2022 年度

岡山大学大学院保健学研究科

博士学位申請論文

## 内容要旨

看護学分野

谷垣 静子 教授 指導

平見 有希

2022 年 12 月提出

## 内 容 目 次

### 主 論 文

Comparison of serum sIL-2R and LDH levels in patients with intravascular large B-cell lymphoma and patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma

(血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫と進行期びまん性 B 細胞リンパ腫患者における

血清 sIL-2R および LDH 値の比較検討)

平見有希, 西村碧フィリーズ, 浦田知宏, 森本美智子, 前川倖希奈, 吉野正, 西村義人,  
佐藤康晴

Journal of Clinical and Experimental Hematopathology 掲載予定

# 主 論 文

Comparison of serum sIL-2R and LDH levels in patients with intravascular large B-cell lymphoma and patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma  
(血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫と進行期びまん性 B 細胞リンパ腫患者における  
血清 sIL-2R および LDH 値の比較検討)

|        |   |
|--------|---|
| 【緒言】   | 1 |
| 【研究方法】 | 1 |
| 【結果】   | 1 |
| 【考察】   | 2 |
| 【結論】   | 3 |
| 【引用文献】 | 4 |
| 【図表】   | 6 |

## 【緒言】

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVL) は、中小血管の内腔に選択的に腫瘍が増殖することを特徴とする、まれな節外性大細胞型 B 細胞リンパ腫である<sup>1</sup>。IVL は通常 65 歳以上の成人に発症し、顕著なリンパ節腫脹や節外腫瘍の形成を伴わず、腫瘍の発生部位に応じて様々な臨床症状を呈する<sup>2</sup>。IVL は血管外に腫瘍塊を形成しないため診断されにくく、多くの症例が死後に診断されている<sup>3</sup>。

血清の可溶性インターロイキン 2 レセプター (sIL-2R) は、リンパ腫の腫瘍関連バイオマーカーとして認識されている。血清 sIL-2R 値は、非ホジキンリンパ腫 (NHL) を含む一部の血液リンパ系新生物で上昇することが確認されており<sup>4</sup>、NHL の診断および予後因子としても提案されている<sup>5, 6</sup>。

IVL の高い侵襲性を鑑みると、迅速かつ正確な診断と早期の治療の開始は非常に重要であるが<sup>7</sup>、IVL の年間発症率は 100 万人あたり 1 人以下と推定されており<sup>8</sup>、エビデンスに基づく診断アルゴリズムを確立するための症例を得ることは困難である。

IVL と同じ大細胞型 B 細胞リンパ腫の最も一般的なサブタイプであるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL, NOS) において sIL-2R の予測的有用性<sup>9</sup>が示されていることから、我々は IVL においても sIL-2R が有用な診断バイオマーカーであり、予後判定において乳酸脱水素酵素 (LDH) と同等である可能性があるかと仮定した。

そこで、IVL 患者と DLBCL, NOS 患者を対象に、sIL-2R と LDH 値に着目したレトロスペクティブな調査分析を行った。

## 【研究方法】

IVL 患者 39 例 (以下 IVL 群) と Ann Arbor 分類ステージ IV の DLBCL, NOS 患者 56 例 (以下 DLBCL 群) の臨床的特徴を解析した。全症例が日本人であり、IVL 群については 2002 年から 2020 年、DLBCL 群については 2017 年から 2018 年の間に岡山大学病理学 (腫瘍病理/第二病理) 教室の診察記録からレトロスペクティブに同定された。臨床データは、年齢、性別、血清 sIL-2R 値、血清 LDH 値、生検部位、B 症状の有無などを記録から抽出した。本研究は、岡山大学倫理審査委員会の承認を受けて実施した (承認番号: 2102-002)。

統計分析については、順序変数または連続変数の差の評価には、Mann-Whitney U 検定を行い、カテゴリー変数はカイ二乗検定を行い、 $p$  値 0.05 未満を統計的に有意とした。統計解析には IBM SPSS (ver.23.0) を使用した。

## 【結果】

### 1. 臨床的特徴

患者の臨床的特徴を表 1 に示す。上記の期間に診断された IVL は 40 例であったが、病変が数年以上皮膚に局限し、臨床経過が著しく良好であった 1 例 (皮膚変異型) は分析から除外した。DLBCL 群では男性が有意に多かった ( $p=0.034$ )。年齢については両群に有意差はなかった。IVL 群は骨髄 (64.1%) および皮膚 (35.9%) の生検で診断されることが多く、一方、DLBCL

群はリンパ節（39.3%）で診断されることが多かった。sIL-2R および LDH はいずれも IVL 群が DLBCL 群よりも有意に高かった（それぞれ  $p=0.035$ ,  $p=0.00$ ）。ヘモグロビン、血小板数、アルブミン値は IVL 群が DLBCL 群より有意に低く（すべて  $p<0.001$ ）、CRP は IVL 群が DLBCL 群より有意に高かった（ $p<0.001$ ）。白血球数、クレアチニン値には両群間に有意差は認められなかった。B 症状は IVL 群で有意に多かった（ $p=0.027$ ）。

## 2. B 症状の有無による sIL-2R と LDH 値の比較

B 症状のある患者とない患者の検査値の比較を表 2 に示す。IVL 群では、B 症状の有無によって sIL-2R, LDH の値には有意差がなかった（それぞれ  $p=0.206$ ,  $p=0.441$ ）。一方、DLBCL 群では、sIL-2R, LDH とともに B 症状がある場合に高値を示した（それぞれ  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ）。B 症状がある場合、両群間で sIL-2R と LDH 値に有意差はなかった（それぞれ  $p = 0.270$ ,  $p = 0.774$ ）。

## 3. DLBCL における骨髄病変の有無による sIL-2R および LDH 値の比較

ステージ IV の DLBCL 患者 56 名を対象に、骨髄病変の有無による sIL-2R と LDH 値の差の有無についても検討した。対象者はすべて節外病変を有しており、骨髄単独病変（BM 単独）が 13 例（23.2%）、骨髄以外の節外病変が 23 例（41.1%）、骨髄と他の節外病変がともにある例（BM と他の節外病変の両方）が 20 例（35.7%）であった。3 群における sIL-2R と LDH 値の比較を図 1 に示す。

その結果、「BM 単独」群では、「BM なし節外病変」群（sIL-2R は  $p=0.001$ , LDH は  $p=0.012$ ）, 「BM とその他の節外病変両方」（sIL-2R は  $p=0.013$ , LDH は  $p=0.018$ ）いずれよりも sIL-2R と LDH レベルが有意に高くなることが明らかにされた。一方、「BM を伴わない節外病変」と「BM と他の節外病変の両方」（sIL-2R で  $p=0.876$ , LDH で  $p=0.842$ ）には有意差はなかった。

### 【考察】

本研究では、血清の sIL-2R 値と LDH 値は IVL 群が DLBCL 群よりも有意に高かった。sIL-2R は膜結合型 IL-2R $\alpha$ (CD25) のタンパク質分解切断により生成され、CD25 は主に CD4+ T 細胞に発現するため、血清中の sIL-2R のレベルは CD4+ T 細胞のマーカーとして有用であることが証明されている<sup>10</sup>。したがって、血清中の sIL-2R のレベルは、成人 T 細胞リンパ腫のような T 細胞リンパ腫の腫瘍量を反映していると考えられている<sup>6, 10</sup>。しかし、B 細胞リンパ腫では、B リンパ腫細胞は一般的に CD25 陰性であるため、sIL-2R が増加する仕組みは十分に理解されていない。最近の研究では、DLBCL、濾胞性リンパ腫（FL）のリンパ腫細胞は部分的に CD25 を発現しているが数は少なく、B 細胞リンパ腫の CD25 発現と sIL-2R レベルには明確な相関はないことが報告されている<sup>11</sup>。一方、IL-2R $\alpha$  (CD25) を切断して sIL-2R を放出すると考えられている MMP-9 は、主に腫瘍に関連するマクロファージによって産生され、DLBCL, FL において sIL-2R と腫瘍微小環境中の MMP-9 産生マクロファージの数には正の相関があると報

告されている<sup>11, 12</sup>。さらに、IVL のリンパ腫細胞は MMP-9 の発現を欠くことがいくつかの研究で示されている<sup>12, 13</sup>。これらの結果を総合すると、IVL における血清 sIL-2R 値は、豊富なバイスタンダーT 細胞や MMP 産生マクロファージなどの末梢血の微小環境を反映していると思われるが、結論を出すにはさらなる実験と研究が必要である。

LDH 値は、侵襲性 B 細胞リンパ腫の患者において有意に高く、特定の治療に対する反応性やその再発を判断するためのスクリーニングツールとして採用することが可能である<sup>14</sup>。IVL でも DLBCL でも腫瘍溶解は起こるが、IVL の場合、腫瘍溶解は血管内で起こるので、急性に検査値に反映される可能性がある。また、腫瘍細胞は塊として存在する時よりも血管内にある時の方が崩壊を生じやすい可能性もあり、血管内に腫瘍細胞が存在する IVL では腫瘍の増殖や破壊が速く、その結果として LDH が高値を示すのかもしれない。

ヘモグロビン、血小板数、アルブミン値は IVL 群が DLBCL 群に比べ有意に低く、CRP は IVL 群が DLBCL 群に比べ有意に高かった。この結果は既報<sup>15</sup>と一致し、IVL における炎症性サイトカインの調節異常の結果であると思われる。また、IVL はサイトカインストームを起こすことが知られている血球貪食症候群を合併することが多く、それに伴う持続的な炎症状態がこれらの検査値に影響を与えた可能性がある。

DLBCL 群では、B 症状を呈する患者において sIL-2R、LDH が高値であった（表 2）。しかし、IVL 群では、B 症状の有無による sIL-2R、LDH の有意差は認めなかった。DLBCL では、腫瘍量および／または増殖と細胞死を介した腫瘍細胞のターンオーバー速度が、関連する検査値上昇と B 症状の出現を増加させる可能性が示唆された。一方 IVL では、血管内の増殖環境がより大きく影響しており、腫瘍量と臨床検査値上昇、B 症状出現の関係が DLBCL の場合とは異なる可能性がある。

最後に、今回対象とした DLBCL 症例では、選択的骨髄病変を有する症例で sIL-2R と LDH の有意な高値が示唆された。一方で骨髄病変の有無にかかわらず、多臓器病変に有意差は認められなかった。これらの結果は一見矛盾しているように思われるが、多臓器病変の過程でたまたま骨髄に病変が生じた例と骨髄に選択的に病変が生じた例とでは病態が何らかの形で異なっており、後者では sIL-2R や LDH レベルが高いことを示唆しているのかもしれない。sIL-2R や LDH 値が高い傾向にあるリンパ腫は、骨髄に選択的に浸潤しやすいのか、骨髄の腫瘍増殖環境の影響が sIL-2R や LDH 値の上昇と関連しているのか、今後の研究によって明らかにされることが期待される。

## 【結論】

結論として、原因不明の発熱やその他の全身的な炎症（貧血、血小板減少、低アルブミン血症、CRP 上昇など）を有する患者において、血清 sIL-2R と LDH 値の上昇は、骨髄吸引／生検やランダム皮膚生検を考慮する要因となり得り、IVL の診断に有用である可能性が示唆された。IVL で血清 sIL-2R、LDH 値の上昇が見られ、B 症状を高頻度に呈することは、バイスタンダーT 細胞や MMP 産生マクロファージの量など、末梢血中の IVL の腫瘍増殖環境に起因している可能性がある。

# 【引用文献】

- 1 Swerdlow SH, International Agency for Research on C: WHO classification of Tumours (Revised 4th Ed). rev. 4th ed ed, International Agency for Research on Cancer. 2017.
- 2 Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y, *et al.* Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 593-602.
- 3 Davis JW, Auerbach A, Crothers BA, *et al.* Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2022.
- 4 Murakami J, Arita K, Wada A, *et al.* Serum soluble interleukin-2 receptor levels for screening for malignant lymphomas and differential diagnosis from other conditions. *Mol Clin Oncol.* 2019; 11: 474-482.
- 5 Ennishi D, Yokoyama M, Terui Y, *et al.* Soluble interleukin-2 receptor retains prognostic value in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP (RCHOP) therapy. *Ann Oncol.* 2009; 20: 526-533.
- 6 Kubota A, Nakano N, Tokunaga M, *et al.* Prognostic impact of soluble interleukin-2 receptor level profiling in smoldering type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019; 37: 223-225.
- 7 Matsue K, Abe Y, Narita K, *et al.* Diagnosis of intravascular large B cell lymphoma: novel insights into clinicopathological features from 42 patients at a single institution over 20 years. *Br J Haematol.* 2019; 187: 328-336.
- 8 Rajyaguru DJ, Bhaskar C, Borgert AJ, Smith A, Parsons B. Intravascular large B-cell lymphoma in the United States (US): a population-based study using Surveillance, Epidemiology, and End Results program and National Cancer Database. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58: 1-9.
- 9 Shichijo T, Tatetsu H, Nosaka K, *et al.* Predictive impact of soluble interleukin-2 receptor and number of extranodal sites for identification of patients at very high risk of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *EJHaem.* 2022; 3: 385-393.
- 10 Sakai A, Yoshida N. The role of tumor-associated macrophages on serum soluble IL-2R levels in B-cell lymphomas. *J Clin Exp Hematop.* 2014; 54: 49-57.
- 11 Yoshida N, Oda M, Kuroda Y, *et al.* Clinical significance of sIL-2R levels in B-cell lymphomas. *PLoS One.* 2013; 8: e78730.
- 12 Yoshida N, Sakai A, Okikawa Y, *et al.* Levels of sIL-2R in Sera Depend On Number of CD25-Positive Lymphoma Cells and MMP-9-Positive Macrophages in DLBCL. *Blood.* 2009; 114: 1144-1144.
- 13 Kinoshita M, Izumoto S, Hashimoto N, *et al.* Immunohistochemical analysis of adhes

- ion molecules and matrix metalloproteinases in malignant CNS lymphomas: a study comparing primary CNS malignant and CNS intravascular lymphomas. *Brain Tumor Pathol.* 2008; 25: 73-78.
- 14 Alfaifi A, Bahashwan S, Alsaadi M, *et al.* Metabolic Biomarkers in B-Cell Lymphomas for Early Diagnosis and Prediction, as Well as Their Influence on Prognosis and Treatment. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12.
- 15 Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, *et al.* Intravascular large B-cell lymphoma (IVL BCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood.* 2007; 109: 478-485.

【図表】

表 1 対象者の特徴

|                                     |                                   | IVL (n=39)                     | DLBCL (n=56)                  | <i>p</i> -Value    |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Sex                                 | male                              | 18 (46.2%)                     | 38 (67.9%)                    | <b>0.034*</b>      |
|                                     | female                            | 21 (53.8%)                     | 18 (32.1%)                    |                    |
| Age [median (range)]                |                                   | 74 (44–91)                     | 74 (42–91)                    | 0.955              |
| Laboratory data<br>[median (range)] | sIL-2R (U/mL)                     | 6190 (1090–32900)              | 3974.5 (357–65369)            | <b>0.035*</b>      |
|                                     | LDH (U/L)                         | 812.5 (147–3262)               | 431 (144–4886)                | <b>0.002*</b>      |
|                                     | WBC ( $/\mu\text{L}$ )            | 5100 (1200–17150) <sup>†</sup> | 6010 (366–50480) <sup>‡</sup> | 0.115              |
|                                     | Hb (g/dL)                         | 9.8 (6.4–12.2) <sup>†</sup>    | 11.8 (4.8–17.6) <sup>‡</sup>  | <b>&lt;0.001**</b> |
|                                     | Plt ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ) | 8.3 (1.0–43.7) <sup>†</sup>    | 22.2 (2.5–40.5) <sup>‡</sup>  | <b>&lt;0.001**</b> |
|                                     | Alb (g/dL)                        | 2.3 (1.9–4.1) <sup>†</sup>     | 3.5 (1.7–4.7) <sup>‡</sup>    | <b>&lt;0.001**</b> |
|                                     | Cre (mg/dL)                       | 0.8 (0.5–1.7) <sup>†</sup>     | 0.9 (0.5–1.8) <sup>‡</sup>    | 0.515              |
|                                     | CRP (mg/dL)                       | 9.4 (0.9–24.8) <sup>†</sup>    | 1.6 (0.03–17.3) <sup>‡</sup>  | <b>&lt;0.001**</b> |
| Presence of<br>B symptoms           | $\geq 1$                          | 25 (64.1%)                     | 23 (41.0%)                    | <b>0.027*</b>      |

sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor; LDH, lactate dehydrogenase. \*  $p < 0.05$ . \*\*  $p < 0.001$ .

<sup>†</sup> WBC, Hb, Alb, Cre, and CRP were available for 33, 32, 31, 26, 20, and 30 patients with IVL, respectively.

<sup>‡</sup> WBC, Hb, Alb, Cre, and CRP were available for 48, 47, 47, 45, 31, and 45 patients with DLBCL, respectively.

表 2 B 症状の有無に着目した対象者の特徴

|                                  |        | IVL                  |                      |                 | DLBCL               |                     |                    |
|----------------------------------|--------|----------------------|----------------------|-----------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Presence of<br>B symptoms        |        | Present<br>(n=25)    | Absent<br>(n=14)     | <i>p</i> -Value | Present<br>(n=23)   | Absent<br>(n=33)    | <i>p</i> -Value    |
| Sex<br>[n (%)]                   | male   | 12 (48.0)            | 6 (42.9)             | 0.757           | 15 (65.2)           | 23 (69.7)           | 0.724              |
|                                  | female | 13 (52.0)            | 8 (57.1)             |                 | 8 (34.8)            | 10 (30.3)           |                    |
| Age<br>[median (range)]          |        | 73 (44-91)           | 78 (63-89)           | 0.289           | 73 (42-91)          | 74 (54-87)          | 0.623              |
| sIL-2R (U/mL)<br>[median(range)] |        | 6190<br>(1090-16516) | 6500<br>(2480-32900) | 0.206           | 6743<br>(870-65369) | 2063<br>(357-22600) | <b>0.001*</b>      |
|                                  |        |                      |                      |                 |                     |                     |                    |
| LDH (U/L)<br>[median(range)]     |        | 844<br>(147-3262)    | 736<br>(291-1851)    | 0.441           | 815<br>(180-4886)   | 283<br>(144-2415)   | <b>&lt;0.001**</b> |
|                                  |        |                      |                      |                 |                     |                     |                    |

sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor; LDH, lactate dehydrogenase. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.001$ .

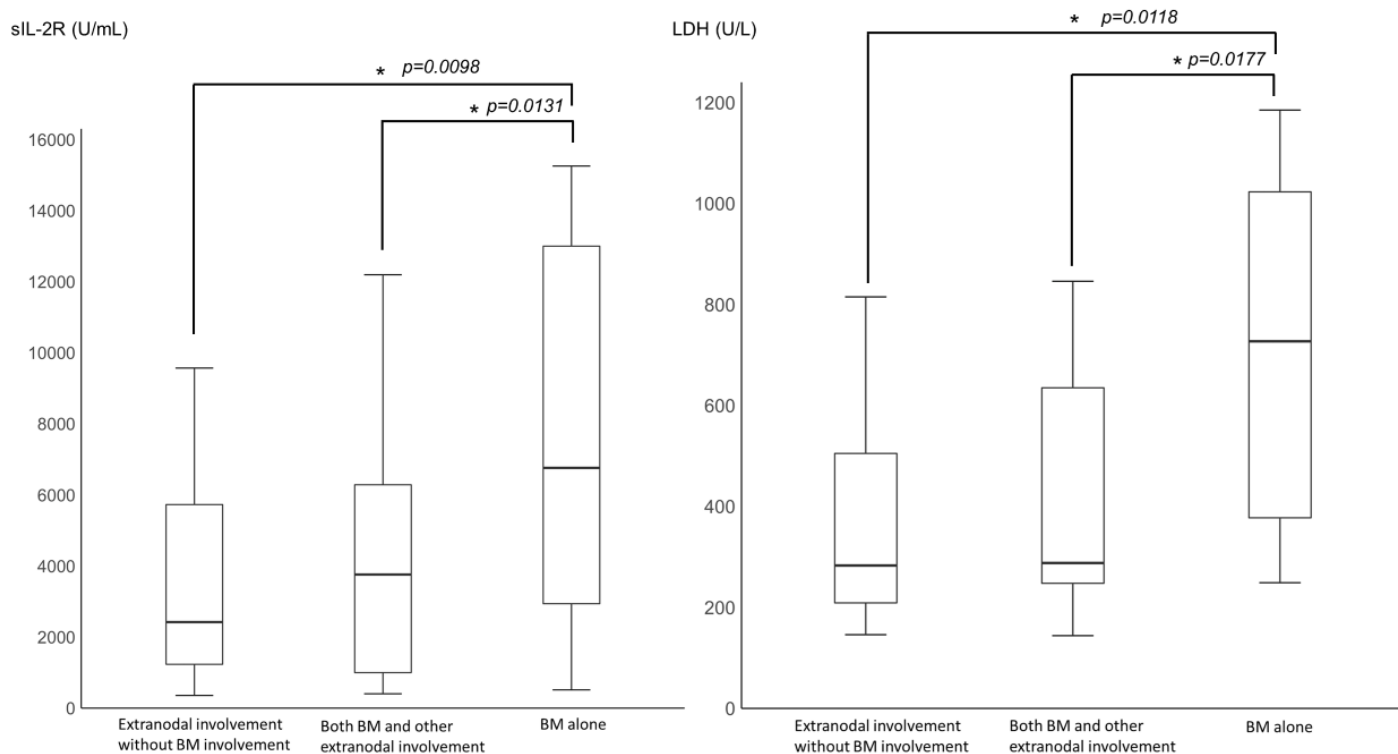


図1 ステージIVのDLBCLにおける骨髄病変の有無によるsIL-2RとLDHの比較

sIL-2RとLDH値は、「BM単独」群で「BM病変のない節外病変」群、「BMと他の節外病変の両方」群のいずれよりも有意に高値であった。BM病変を伴わない節外病変と「BM病変と他の節外病変の両方」の間には有意差はなかった。箱ひげ図は中央値と四分位範囲（IQR；25-75%）を示し、ひげは上下の四分位 $\pm 1.5 \times \text{IQR}$ を表す。2群間の差はMann-Whitney U testで評価した（\* $p < 0.05$ ）。