

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月23日現在

機関番号：17701
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591227
 研究課題名(和文) 皮膚T細胞リンパ腫の生物学的予後因子に基づく予後予測モデルの構築
 研究課題名(英文) Development of prognostic models for predicting the outcome of cutaneous T-cell lymphomas based on biological prognostic factors
 研究代表者
 河井 一浩(KAWAI KAZUHIRO)
 鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・准教授
 研究者番号：90242411

研究成果の概要(和文)：

皮膚原発のATL(皮膚型ATL)の予後予測モデルを構築するために、皮膚病変を伴うくすぶり型ATL患者の予後因子を解析した。全死亡をエンドポイントとした多変量解析では、年齢、LDH高値、可溶性IL-2レセプター値が有意な予後不良因子であり、紅皮症とCXCR3の発現は予後良好因子であった。急性型・リンパ腫型への移行と原病死をエンドポイントとした場合、LDH高値と可溶性IL-2レセプター値がリスク因子であり、紅皮症およびCXCR3とT-betの発現は進行のリスクを下げる因子であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：

To develop a prognostic model for predicting the outcome of primary 'cutaneous-type' ATL, prognostic factors in the smoldering-type ATL patients with cutaneous lesions were analyzed. Independent prognostic factors for poor overall survival in multivariate analyses were higher age, high serum LDH, and higher soluble IL-2 receptor levels, while erythroderma and CXCR3 expression on tumor cells were associated with good survival. High serum LDH and higher soluble IL-2 receptor levels were also associated with higher risk for acute crisis or death from ATL. Patients with erythroderma or CXCR3-/T-bet-expressing tumor cells had lower risk for disease progression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：ATL、皮膚型ATL、予後因子、臨床的予後因子、生物学的予後因子、多変量解析、予後予測モデル

1. 研究開始当初の背景

がん患者の診療においては、予後因子に基づいて患者の予後を推定し、予後に応じたリスク群に層別化して治療を選択することが重要である。従来用いられてきた年齢・病型・病期・腫瘍マーカーなどの臨床的予後因子に加えて、近年、染色体・遺伝子異常や mRNA・蛋白発現異常など腫瘍細胞における分子異常が生物学的予後因子として用いられるようになってきた。皮膚 T 細胞リンパ腫においても、さまざまな分子異常が報告されているが、生物学的予後因子として確立しているものはなく、治療選択は病型と病期のみに基づいて行われているのが現状である。また臨床の場で予後因子に基づく層別化を行うためには、複数の臨床的予後因子と生物学的予後因子の包括的解析により実用的な予後予測モデルを構築する必要がある。

ATL は急激な経過をとる急性型・リンパ腫型と比較的緩徐な経過をとる慢性型・くすぶり型の 4 病型に分類され、急性型・リンパ腫型・臨床的予後不良因子を有する慢性型に対してのみ化学療法が施行される。皮膚のみに病変を有する ATL (皮膚型 ATL) は上記の病型分類ではくすぶり型に含まれるため、皮膚病変に対する局所療法が行われることが多いが、一部の患者は短期間に急性型・リンパ腫型に移行し急激な経過をとる。したがって皮膚型 ATL のうち、急性型・リンパ腫型に移行するリスクの高い患者を層別化し、新規治療戦略を開発する必要がある。皮膚病変のタイプや範囲は皮膚型 ATL の臨床的予後因子であることが報告されているが、進行リスクを臨床的予後因子のみから正確に予測することは困難である。

近年、急性型・リンパ腫型 ATL におけるさまざまな分子異常が報告されており、これらの分子異常をもつ皮膚型 ATL は進行リスクが高いと考えられる。しかし、皮膚型 ATL における分子異常の解析はほとんど行われておらず、臨床の場で生物学的予後因子として用いられているものはない。したがって、皮膚型 ATL においても臨床的予後因子と生物学的予後因子の包括的解析により急性型・リンパ腫型に移行するリスクを予測できるようになる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、代表的な皮膚 T 細胞リンパ腫の一つである皮膚型 ATL における臨床的予後因子と生物学的予後因子を同定し、多変量解析により両者を包括した予後予測モデルを構築することである。具体的には皮膚病変を伴うくすぶり型 ATL 患者を対象にした後向きコホート研究により臨床的予後因子を同定するとともに、皮膚生検組織の免疫染色により生物学的予後因子を同定し、同定された予後因子の多変量解析によって臨床の場で層別化に用いることのできる実用的な予後予測モデルを構築する。

なお、当初、皮膚型 ATL 以外に早期菌状息肉症の予後予測モデルの構築を計画していたが、皮膚型 ATL と比較して予後良好な早期菌状息肉症については、予備解析の結果、統計学的有意差を得るために必要な症例数を単一施設で集積することは困難であることが明らかになったため、将来的には多施設共同研究を計画すべきと考えられる。

3. 研究の方法

1998 年から 2009 年の間に鹿児島大学病院皮膚科で診断・診療した皮膚病変を伴うくすぶり型 ATL 患者 42 人の予後因子を解析した。

臨床的予後因子としては、年齢、性別、performance status、B 症状、皮膚病変のタイプ、皮膚病変の範囲、bulky 病変、組織学的深達度、末梢血病変、肺病変、末梢血好酸球増加、貧血、血小板減少、BUN 高値、Alb 低値、LDH 高値、CRP 高値、可溶性 IL-2 レセプター値を選択した。

生物学的予後因子としては、臨床の場での応用を考慮して、パラフィン切片を用いた免疫染色により検出可能なものを検討した。具体的には、腫瘍細胞の免疫学的表現型 (CD3、CD4、CD8、CD25、CD30)、Ki-67、ケモカインレセプター (CXCR3、CCR4)、細胞分化系列特異的転写因子 (T-bet、GATA3、Foxp3)、シグナル伝達分子 (pSTAT3、IRF4)、アポトーシス関連分子および細胞周期制御分子 (BCL2、p16、p53) の発現を解析した。

それぞれの予後因子について、全死亡ある

いは急性型・リンパ腫型への移行と原病死をエンドポイントとして、Kaplan-Meier 法により生存曲線を計算し、群間の生存曲線をログランク検定を用いて比較した。

単変量解析により同定された皮膚型 ATL の臨床的予後因子と生物学的予後因子を共変量として、Cox の比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い、独立した予後因子を同定した。

多変量解析により同定された独立した予後因子の組み合わせにより予後予測モデルを構築し、構築した予後予測モデルを用いて患者を層別化し、リスク群別の予後をログランク検定を用いて比較することにより、モデルの有用性を確認した。

4. 研究成果

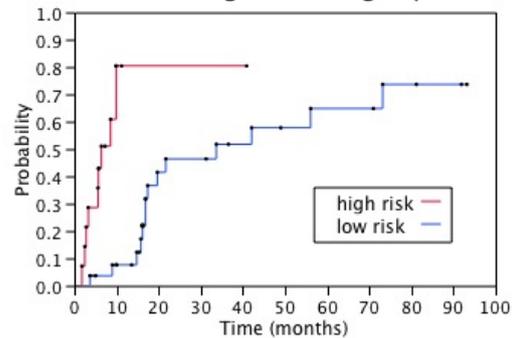
全死亡をエンドポイントとした多変量解析では、年齢、LDH 高値、可溶性 IL-2 レセプター値が有意な予後不良因子であり、紅皮症と CXCR3 の発現は予後良好因子であった (Table 1)。急性型・リンパ腫型への移行と原病死をエンドポイントとした場合、LDH 高値と可溶性 IL-2 レセプター値がリスク因子であり、紅皮症および CXCR3 と T-bet の発現は進行のリスクを下げる因子であることが明らかになった (Table 1)。

Table 1. Prognostic factors in the smoldering-type ATL patients with cutaneous lesions

Prognostic factors	Overall survival		Disease progression	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Higher age	1.09 (1.02-1.17)	0.004	-	-
LDH	normal high	1.00 30.50 (4.73-349.88)	1.00 8.11 (1.96-40.65)	- 0.004
Higher soluble IL-2R	> 1.00 (> 1.00- < 1.01)	0.043	> 1.00 (> 1.00- < 1.01)	0.007
Patch	1.00	-	1.00	-
Plaque	0.07 (< 0.01-4.14)	0.193	4.45 (0.56-39.49)	0.155
Multipapular	0.05 (< 0.01-1.86)	0.096	0.25 (0.03-1.68)	0.149
Nodulotumoral	0.09 (< 0.01-3.63)	0.182	1.21 (0.21-7.64)	0.830
Erythrodermic	< 0.01 (0.00-0.07)	0.005	< 0.01 (0.00-0.23)	0.004
CXCR3	- +	1.00 0.12 (0.02-0.63)	1.00 0.14 (0.03-0.47)	- 0.001
T-bet	- +	- -	1.00 0.16 (0.03-0.63)	- 0.007

同定された予後因子に基づいて構築した予後予測モデルでは、いずれのモデルにおいても、層別化された全てのリスク群の中に早期に死亡・進行する一群が含まれており、重要な未知の予後因子の存在が示唆された (Figure 1)。

Figure 1. Risk for disease progression according to the risk group



本研究により、皮膚病変を伴うくすぶり型 ATL において末梢血病変の有無は有意な予後因子ではないことが確認されたため、今後の解析は、皮膚のみに病変を有する「皮膚型 ATL」に限定せず、皮膚病変を伴うくすぶり型 ATL 全体を対象にすべきであると考えられる。

本研究では、皮膚病変を伴うくすぶり型 ATL の新規生物学的予後因子として Th1 型表現型が同定されたが、これまで重要な臨床的予後因子とされてきた皮膚病変のタイプと範囲については過去の報告と異なる結果が得られたため、将来的には多施設共同研究による検証が必要と考えられる。

同定された予後因子のみに基づいて臨床の場で層別化に用いることのできる実用的な予後予測モデルを構築することはできないことが明らかになったため、今後さらに未知の予後因子の検索を継続する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

- ① 河井一造、皮膚リンパ腫の最近の話題、第69回日本皮膚科学会山梨地方会 (2011年9月3日、山梨)

〔図書〕 (計 1 件)

- ① 河井一造、成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATLL)、医学書院、今日の皮膚疾患治療指針 第4版、2012、pp. 742-744

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ

<http://www.rdc.kagoshima-u.ac.jp/rdc/search/upload/kawai-med.pdf>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河井 一浩 (KAWAI KAZUHIRO)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・
准教授
研究者番号：90242411

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

内田 洋平 (UCHIDA YOUHEI)
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・
医員
研究者番号：30571856