

氏 名	西脇 詩
(ふりがな)	(にしわき うた)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 1197 号
学位審査年月日	令和2年2月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Prediction of bortezomib-induced peripheral neuropathy with the R-R interval variation of the electrocardiogram in plasma cell myeloma: a retrospective study (心電図 R-R 間隔変動を用いたボルテゾミブ誘発性末梢神経障害発症予測の検討)
論文審査委員	(主) 教授 石坂 信和 教授 寺崎 文生 教授 近藤 洋一

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 《緒 言》

多発性骨髄腫は B 細胞の最終分化段階である形質細胞に由来する造血器腫瘍の一形態である。その治療は化学療法が主体であるが、現時点では完全寛解は困難な状況である。一方、新規薬剤の出現により生存期間は延長してきている。ボルテゾミブは抗悪性腫瘍効果を有する可逆的かつ選択的なプロテアソーム阻害薬である。近年、難治性の造血器腫瘍である多発性骨髄腫に対する治療薬として導入されている。治療効果が期待できる反面、末梢神経障害などの副作用により、日常生活動作の低下を強いられたり、治療継続を断念せざるを得ない状況になるケースも存在する。よって、個別化治療に向けた取り組みがテーマとなり、良好な生活の質を維持しながら長期生存を目指すことが治療目標となっている。

## 《目 的》

ボルテゾミブ投与前に施行した安静時 12 誘導心電図検査の R-R 間隔変動と、ボルテゾミブ誘発性末梢神経障害 (bortezomib-induced peripheral neuropathy ; BIPN) 発症の有無と発症までの期間との関連を統計的に解析し、BIPN 発症予測モデルを確立することを目的とした。

## 《対 象》

2008 年 3 月から 2017 年 8 月までの間に、大阪医科大学附属病院血液内科で多発性骨髄腫と診断し、ボルテゾミブ (1.3 mg/m<sup>2</sup>) を投与した患者 59 名のうち、安静時 12 誘導心電図施行時に心房細動調律であった 3 名を除く 56 名を対象とした。多発性骨髄腫の診断は、International Myeloma Working Group (IMWG 2017) の診断基準に基づき行った。

## 《方 法》

末梢神経障害は、診療記録を参照することで National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 5.0 に基づき評価した。NCI-CTCAE において grade 1 と BIPN なしの場合を “No Clinically obvious BIPN”、grade 2 以上、およびボルテゾミブ投与前より末梢神経障害がある症例では症状が悪化した場合を “Clinically obvious BIPN” と定義した。

心電図 R-R 間隔変動の評価には、ボルテゾミブ投与前にスクリーニング検査として施行した安静時 12 誘導心電図検査結果を用いた。5 心拍の R-R 間隔を計測し、R-R 間隔変動 (R-R interval variation (RRIV)= standard deviation/mean of R-R intervals×100) を求めた。

Clinically obvious BIPN 群と No Clinically obvious BIPN 群を判別するための RRIV カットオフ値を、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて決定した。臨床的特徴と BIPN の関連を調べるために、Pearson の  $\chi^2$  検定を用いた。ボルテゾミブ投与開始から Clinically obvious BIPN 発症までの期間は Kaplan-Meier 法でグラフ化し、log-rank

test で検定した。統計解析は、SPSS ver. 20J software for Windows を用いた。p<0.05 を統計的に有意とした。

#### 《結 果》

56名のうち、Clinically obvious BIPN を発症した患者は17名であった。ROC 曲線を用いた解析の結果、Clinically obvious BIPN 群と No Clinically obvious BIPN 群を判別するために最適な RRIV のカットオフ値は RRIV=1.391 であった(感度 74.4%, 特異度 70.6%, area under curve value=0.740)。RRIV 低値群 (RRIV<1.391)では Clinically obvious BIPN の発症が有意に多数であった(p=0.002、Pearson の  $\chi^2$  検定)。年齢、性別、骨髄腫のアイソタイプ、国際病期分類、初発あるいは再発、神経毒性を有する薬物の治療歴の有無、ボルテゾミブ投与前の神経障害の有無、糖尿病の有無、化学療法のレジメン、投与頻度、投与経路は、BIPN の有無と統計学的に有意な関連を認めなかった。また、RRIV とボルテゾミブ投与開始から Clinically obvious BIPN 発症までの期間は統計学的に有意な関連を認めた (p<0.001、log-rank test)。

#### 《考 察》

本研究では、ルーチンで施行する安静時心電図検査を後方視的に解析し、5心拍による RRIV を用いて、ボルテゾミブ投与前の RRIV が BIPN 発症の予測因子であることを明らかにした。今後、長時間波形を用いた前方視研究を行うことにより、RRIV による BIPN 発症予測をより正確に明らかにできる可能性が示唆された。

#### 《結 論》

BIPN 発症予測モデルの確立を目的とし、RRIV を用いて解析した。ボルテゾミブ投与前の安静時 12 誘導心電図における RRIV 低値(RRIV<1.391)は、BIPN 発症と発症までの期間に有意な関連があり、予測因子となった。RRIV は、ボルテゾミブ投与後の末梢神経障害発症の予測に有用であることから、治療薬剤の選択や用量設定とともに、治療におけ

る患者管理に有用な指標となる可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

多発性骨髄腫は B 細胞の最終分化段階である形質細胞に由来する造血器腫瘍である。プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブは、多発性骨髄腫に対して高い抗腫瘍効果を発揮する。しかし、重大な有害事象として、ボルテゾミブ誘発性末梢神経障害 (bortezomib-induced peripheral neuropathy ; BIPN) が知られている。BIPN は患者に日常生活動作の低下を強いるのみならず、時に治療継続を困難にする。

申請者は、本研究において、心電図 R-R 間隔変動 (R-R interval variation ; RRIV)測定を用いた BIPN 発症予測の意義について検討した。本学で多発性骨髄腫と診断されボルテゾミブ投与を受けた 56 名の患者を対象として、その診療記録を用いてデータを取得した。RRIV はボルテゾミブ投与前の安静時 12 誘導心電図の 5 心拍から測定した。まず、BIPN 発症の有無を判別するために最適な RRIV のカットオフ値を RRIV=1.391 と設定し、その後 RRIV と BIPN 発症との関連、さらに RRIV と BIPN 発症までの期間との関連について検討している。その結果、RRIV 低値(RRIV<1.391)は、BIPN 発症と発症までの期間に関連があり予測因子となると結論付けている。

申請者が今回試みた RRIV を用いた BIPN の発症予測は、これまで報告されていないものである。BIPN 発症リスクの高い患者を早期に同定することで、個々の患者に対する個別化治療が可能となり、その結果、良好な生活の質を維持しながら長期生存を目指すことができる。よって、本研究は多発性骨髄腫の治療に貢献するものと思われる。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Leukemia & Lymphoma, 2020 in press

doi: 10.1080/10428194.2019.1678152.