

氏 名	杉 本 美 幸
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 514 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	悪性リンパ腫を対象とした自家末梢血幹細胞移植併用下での MCNU-BEAM 大量化学療法の有効性と安全性、予後因子についての後方視的検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 森 本 哲 (委 員) 准教授 村 田 哲 准教授 菊 池 次 郎

論文内容の要旨

1 研究目的

悪性リンパ腫の中で、初回治療不応例や再発例のホジキンリンパ腫や Aggressive 非ホジキンリンパ腫が、自家末梢血幹細胞移植の適応となる。海外では、自家末梢血幹細胞移植併用下での BEAM 大量化学療法が広く用いられ、有効な治療成績を上げるとの報告がある。しかし、日本では未承認薬剤である BCNU(カルムスチン)を含む BEAM 大量化学療法を行うことはできない。そこで、BCNU と同系薬剤である MCNU(ラニムスチン)を用いた MCNU-BEAM 大量化学療法での自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性、予後因子について本研究で明らかにしたい。

2 研究方法

自治医科大学附属病院および自治医科大学附属さいたま医療センターにおいて、2005 年 1 月から 2014 年 10 月までに自家末梢血末梢血幹細胞移植併用下での MCNU-BEAM 大量化学療法を行った 79 人の悪性リンパ腫の患者を対象に後方視的検討を行った。

79 人の患者の特徴は、男性が 47 人、女性が 32 人、年齢の中央値が 55 歳(17~66 歳)であった。非ホジキンリンパ腫が 70 人、ホジキンリンパ腫が 9 人であり、非ホジキンリンパ腫の中では DLBCL が最多で 45 人であった。診断時の臨床病期は stageⅢ-Ⅳの進行期が多かったが、PS は保持されていた。第一寛解期 (CR1) で移植を受けた例が 26 人あったが、全例が国際予後因子 (IPI) で高リスク群もしくは初回治療不応例であった。

移植時の疾患 Status で CR1 または PR1 で移植を施行した 33 人を Upfront 群、CR2 または PR2 で移植を施行した 32 人を Sensitive Relapse 群とした。また、メルファラン投与を 1 日で行う自治医科大学附属さいたま医療センターの 39 人を MEL1 群とし、メルファラン投与を 2 日に分けて行う自治医科大学附属病院の 40 人を MEL2 群とした。

MCNU-BEAM 大量化学療法後に自家末梢血幹細胞移植を施行し、有効性と安全性、予後因子について統計学的解析を行った。有効性については、全生存 (Overall survival、OS)、無増悪生存期間 (Progression-free survival、PFS) で評価し、安全性については治療関連死亡 (Treatment-related mortality、TRM)、治療関連毒性で評価した。治療関連毒性は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0 を

使用した。

統計学的解析として、主要評価項目は全生存、無増悪生存期間とし、副次評価項目は治療関連毒性とした。主要評価項目の評価はKaplan-Meier方法を使用した。

予後因子の解析はびまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫(DLBCL)の患者を対象に、log-rank 検定で単変量解析後、有意である可能性のある因子($P < 0.15$)を用いてCox 比例ハザード回帰で多変量解析の検討を行った。

すべての統計学的解析はEZR version 1.30を使用した。

3 研究成果

全患者の3年のOSとPFSは77.3%と56.5%であった。びまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫(DLBCL)に組織型を限定すると、3年のOSとPFSは71.7%と58.0%であった。これらの結果はBEAM大量化学療法と同程度の有効性であった。

治療関連毒性で致死的な肺障害の発症は認めなかった。

OSに関して、多変量解析の結果から高齢であることが予後因子と考えられた。

2施設でMCNU-BEAM大量化学療法時のメルファランの投与方法が異なったが、OSやPFSの予後因子ではなかった。MEL1群で下痢の発症頻度が有意に増加し、MEL2群で悪心の発症が有意に多かった。

4 考察

MCNU-BEAM大量化学療法により、60%以上の患者で長期生存が得られ、3年のOSとPFSは77.3%と56.5%が得られた。また、DLBCLに限定すると、3年のOSとPFSは71.7%と58.0%であった。CIBMTR(the Center for International Blood and Marrow Transplant Research)から報告されている海外で行われるCR1を含む悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植併用下でのBEAM大量化学療法や低用量CBV療法、高用量CBV療法、ブスルファン+シクロホスファミド療法、放射線全身照射療法の3年のPFSはそれぞれ、51%、52%、41%、49%、50%であり、MCNU-BEAM大量化学療法はこれらと比較しても同等以上と考えられた。また、DLBCLに限定し比較しても、それぞれ、47%、47%、39%、45%、42%であり、MCNU-BEAM大量化学療法は同等以上と考えられた。よって、自家末梢血幹細胞移植併用下でのMCNU-BEAM大量化学療法は、日本では未承認薬剤であるため使用できないBCNUを含むBEAM大量化学療法の代替療法と成り得ると考えられた。

BCNUやMCNUの副作用として、重篤な肺障害をもたらす特発性肺炎症候群(IPS)がある。この肺障害は移植後の生存に大きく関わる障害である。IPSはBCNUの投与量に依存し発症すると考えられており、ハザード比は低用量CBV療法が1.07、高用量CBV療法が1.88である。

MCNUを含む大量化学療法として、MCNU-BEAM大量化学療法以外に、MCVAC(シタラビン、エトポシド、シクロホスファミド)大量化学療法があり、5年のOSとPFSはDLBCLに限定すると、73.7%と62.5%と報告されている。この結果は、MCNU-BEAM大量化学療法と同等の有効性と考えられているが、MCVAC大量化学療法では、MCNU-BEAM大量化学療法では認められなかった遅発性肺線維症の発症が認められた。これは、MCNUも投与量依存性に肺障害が発生するためと考えられる。

MCNU-BEAM大量化学療法の投与方法の中で、自治医科大学附属病院と自治医科大学附属さいたま医療センターの2施設ではメルファランの投与方法が異なった。多変量解析の結果から投与方法

法は OS や PFS に影響を与えなかったが、治療関連毒性で下痢に関しては MEL1 群の発生頻度が明らかに高かった。これは、1 日での投与のためメルファランの血中濃度がより高くなり消化管の粘膜障害が増悪するためと考えられた。

本研究は、後方視的研究であり、不均一な少数集団を対象としているため、結果の解釈には限界がある。本研究で得られた結果をふまえ、MCNU-BEAM 大量化学療法の有効性と安全性を大規模前方視的研究にて明らかにする必要がある。

5 結論

自家末梢血末梢血幹細胞移植併用下での MCNU-BEAM 大量化学療法は BEAM 大量化学療法と比較し有効性、安全性ともに同等と考えられたが、今後、更に大規模前方視的検討の必要があると思われる。また、他の大量化学療法についてもその有効性や安全性に関して、悪性リンパ腫の組織別に無作為比較試験などで検討すべきと考えられた。

論文審査の結果の要旨

海外では、自家末梢血幹細胞移植併用下の大量化学療法として BEAM 大量化学療法が広く用いられ、有効な治療成績が報告されている。しかし、BEAM 大量化学療法には日本では未承認薬剤である BCNU(カルムスチン)が含まれているため、これを行うことはできない。申請者は、BCNU と同系薬剤である MCNU(ラニムスチン)を用いた MCNU-BEAM 大量化学療法により自家末梢血幹細胞移植を受けた 79 例の悪性リンパ腫の患者を対象に、その有効性と安全性、予後因子を後方視的に検討した。MCNU-BEAM 大量化学療法による自家末梢血幹細胞移植の 3 年の OS と PFS は 77.3% と 56.5% であった。有効性は BEAM 大量化学療法と同程度であり、BEAM で問題となる肺障害の発生はなかった。高齢（55 歳以上）であることが生命予後と関連していた。本学位論文のもととなる論文は、既に英文誌に投稿されており、本学位論文の学術的価値は高く、審査員全員一致で合格と判定した。

最終試験の結果の要旨

申請論文の内容に従い、研究の背景、目的、方法、結果、考察について、丁寧な説明がなされた。対象集団の詳細、MCNU の特性、結果の解釈、今後の研究の発展、などについて多数の質問がなされたが、各々の質問に対し的確に返答された。質疑応答の経過から、造血幹細胞移植全般について深い知識を有しており、この分野で取り組むべき課題を理解していることが伺えた。以上より、申請者は医学博士に相応しい資質を有することから、審査委員全員一致で合格と判定した。