

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Safety and efficacy of high-dose cytarabine MEAM therapy and other treatments for auto-peripheral blood stem cell transplantation

自家末梢血幹細胞移植における大量シタラビンを用いた MEAM 前処置とその他の前処置の安全性と有効性の比較検討

日本医科大学大学院医学研究科 血液内科学分野  
研究生 由井 俊輔  
Asia Pacific Journal of Clinical Oncology 掲載予定

本論文において申請者は、悪性リンパ腫に対しての自家末梢血幹細胞移植(auto-PBSCT)における大量シタラビン (AraC) を用いた MEAM 前処置の安全性と有効性を明らかにすることを計画した。

悪性リンパ腫の再発例や初回治療無効例に対して、救済化学療法が効果的であった場合には大量化学療法による移植前処置での auto-PBSCT が効果的である。特に救済化学療法で第二寛解となった再発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) では、auto-PBSCT を行うことによって全生存率 (OS) が 10%以上改善をする。

Auto-PBSCT の治療効果は前処置による影響が大きいため、これまでに様々な検討がなされている。悪性リンパ腫に対しての auto-PBSCT における標準的な前処置は BEAM 療法である。しかし本邦では intravenous carmustine が保険収載されていないために、同じ nitrosourea anticancer agents である ranimustine を使用し、MEAM 療法としている。MEAM 療法の前処置は、AraC を 1 日 2 回 200 mg/m<sup>2</sup> で 4 日間という中等量投与を行うことが多く日本造血・免疫細胞療法学会のガイドラインではこの中等量 AraC の MEAM 療法が推奨されている。しかし auto-PBSCT 後に中枢神経再発をする症例があり、このような症例は同種造血幹細胞移植などのさらなる強力な治療を行っても予後不良である。本研究は十分な中枢移行が期待できる大量 AraC (2g/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回 2 日間) を用いた新規移植前処置である MEAM 療法(大量 AraC MEAM 療法)を用いた auto-PBSCT の有効性と安全性を検討した。

大量 AraC MEAM 療法の前処置で auto-PBSCT 行った 37 症例について検証した。悪性リンパ腫の病理診断では DLBCL が 25 症例(65%)と最も多く、移植時病期は寛解期が 35 症例(95%)と大多数を占めた。全症例で生着が確認され、移植後 100 日目の治療効果は、35 例が完全寛解、1 例が部分寛解、1 例が病状進行であった。症例の移植後観察期間中央値は 537 日 (58-2198 日) で、全 37 症例で移植後 3 年 OS 80.6%、移植後 3 年無増悪生存率

(PFS) 65.7%であった。大量 AraC MEAM 療法を行った症例 37 人のうち、移植後 6 人が死亡しているが、その原因は他の悪性腫瘍が 1 例、原病の再発が 5 例であった。1 症例中枢神経再発を認めたが、その後の治療で生存している。大量 AraC MEAM 療法とこれまで行ってきた他の移植前処置である ICE 療法や BU/CY/VP-16 療法の治療成績を比較すると、移植後 3 年 OS に関しては、大量 AraC MEAM 療法は、ICE 療法と比較して治療成績が良好な傾向を示した(80.6% vs 57.5%,  $p=0.091$ )。移植後 3 年 PFS に関しては、3 つの前処置の比較で有意差はなかった。

Auto-PBSCT の有効性に関してエビデンスがある DLBCL の再発症例だけで層別解析を行った。大量 AraC MEAM 療法が 21 症例、ICE 療法が 13 症例、BU/CY/VP16 療法が 24 症例で行われた。移植後 3 年 OS に関しては、大量 AraC MEAM 療法は ICE 療法と比較し有意に治療成績が良好であった(100% vs 57.7%,  $p=0.042$ )。BU/CY/VP-16 療法と比較しても治療成績が良好な傾向が得られた(100% vs 65.5%,  $p=0.079$ )。移植後 3 年 PFS に関しては、3 つの前処置での治療成績に有意差は認められなかった。

大量 AraC MEAM 療法の安全性に関しては、100 日以内の治療関連死 (TRM) は 0 例であった。主な治療関連毒性は嘔気、口腔粘膜障害、下痢、感染症であり、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 で grade1-3、Bearman 分類で grade1-2 にとどまった。これまで当院で行ってきた前処置では、TRM が ICE 療法で 2 例、BU/CY/VP-16 療法で 1 例あったことから、より安全な前処置といえるかもしれない。

このように、本研究で開発をした新規移植前処置である大量 AraC MEAM 療法は、これまで行ってきた前処置の ICE 療法や BU/CY/VP-16 療法と比較して有効性や安全性に優れていた。ただし移植施行時期が 5 年以上前の ICE 療法や BU/CY/VP-16 療法と後方視的に比較検討をしているため、治療成績に支持療法の進歩が影響している可能性が考えられた。また近年中枢神経病変がある DLBCL に関して、アルキル化剤である thiotepa を組み込んだ前処置による auto-PBSCT の有用性が報告されつつあり、今後大量 AraC MEAM 療法と thiotepa を含む前処置のどちらが有効性や安全性に優れているのかを検証する必要がある。

二次審査においては、ICE 療法や BU/CY/VP-16 療法と比較したときに、大量 AraC MEAM 療法は OS で良好な成績にもかかわらず PFS に差がない理由、幹細胞を採取する時期をどのように決定しているのか、採取した幹細胞に腫瘍細胞が含まれていないのかをどのように評価しているのか、auto PBSCT と CAR-T 治療のいずれを行うべきなのかを評価するバイオマーカーはあるのか、等と広く質疑が行われた。いずれも適切な回答が行われ、再発難治の悪性リンパ腫の治療に関して今後の具体的な展望が示された。大量 AraC MEAM 療法は新規性のある治療法であり、今後も悪性リンパ腫への auto PBSCT の前処置として使用するには申し分のない成果が証明できた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。