

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 Lushun Chalise

論 文 題 目


Comparing the Efficacy of DeVIC Therapy and High-dose Methotrexate Monotherapy with Whole-brain Radiation Therapy for Newly-diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma: A Single Institution Study

(初発中枢神経原発悪性リンパ腫に対する、全脳照射併用DeVIC療法および大量メトトレキセート単独療法の有効性に関する比較検討：単一施設研究)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

高橋 義行 

名古屋大学教授

委員

門私 健治 

名古屋大学教授

指導教授

若林 隆彦 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、初発中枢神経原発悪性リンパ腫（PCNSL）に対して名古屋大学で行われた DeVIC 療法および HD-MTX 療法を後方視的に解析し、それぞれの有効性や安全性について比較検討した。両群において患者背景に有意差はなかったが、奏効率は DeVIC 療法が HD-MTX 療法と比べ有意に高かった(95.2% vs 50%, $p=0.002$)。生存期間については有意差を認めなかったが、1 年および 2 年無病生存率は DeVIC 療法の方が高い傾向にあった。DeVIC 療法では HD-MTX 療法と比較し、Grade 3 (CTCAE V4.0) 以上の白血球減少、好中球減少および血小板減少の有害事象が有意に多かった($p=0.0001$, 0.0001 および 0.0045)が、治療関連死はみられなかった。DeVIC 療法の有効性が証明され、HD-MTX 療法の有力な代替治療となる可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 2. MTX にリツキシマブを追加することによって奏効率が有意に上昇するという報告がある。HD-MTX 療法の特徴として、初期の HD-MTX 導入療法にて完全寛解 (CR) が得られた症例に関しては、CR が得られなかった症例と比べて生存期間が有意に長いことが挙げられる。この特徴を利用しつつ奏効率を上げるため、リツキシマブも併用したレジメンを使用するのは最も合理的であると考えられる。近年、当院では HD-MTX とリツキシマブにプロカルバジンとビンクリスチンを加えた RMPV 療法を行っているが、この治療法は DeVIC 療法と同様に 90%以上の高い奏効率がある。しかし RMPV に対して治療抵抗性を示した症例あるいは再発症例で全脳照射を既に実施している症例に対しては、DeVIC 療法が有力な代替治療になると考えられる。DeVIC 療法では HD-MTX 療法と比較して有害事象が多くみられたが、有害事象のマネジメントは可能で治療関連死も認めていないことから、セカンドラインとしては妥当な選択だと考える。

3. リツキシマブの髄液移行性については、サルを用いた実験で血漿の 0.1%程度であったという報告がある。また、ヒトにおいては血液の 0.7%程度であったという報告や、全身静脈投与した場合、髄液中濃度が $0.2\sim 0.6\ \mu\text{g/ml}$ という報告がある。リツキシマブの髄液移行性は通常極めて低いですが、造影効果を示す腫瘍では、血液脳関門構造が破壊されており、全身投与化学療法が腫瘍へ到達すると考えられる。

4. PCNSL は殆ど B 細胞由来の腫瘍であり、抗 CD19/CAR-T 療法が治療抵抗症例や再発症例に対して有望な治療法になり得る。名古屋大学で非ウイルスベクター遺伝子導入法で作成した導入効率が高い抗 CD19 CAR-T が既にあり、治療困難な PCNSL 症例に対してこの CAR-T を臨床試験薬として導入するのが一番現実的と考えられる。CAR-T 細胞特有の cytokine release syndrome や on-target/off-tumor などの有害事象に注意した適切な管理を行うためには、多くの科との協力が必要と考えられる。以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名 Lushun Chalise
試験担当者	主査 豊岡伸哉 (豊岡) 西橋義行 (高橋) 門子建之 (門子) 指導教授 若林俊彦 (若林)		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 現在の中脳神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する標準治療である大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法の治療成績を改善させる方法について
2. 有害事象の高いDeVIC療法を行う妥当性について
3. 全身投与リツキシマブの髄液移行性について
4. PCNSLの治療困難な症例に対するCAR-T細胞療法の可能性について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、脳神経外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。