

京都大学	博士 (医学)	氏名	島津 裕
論文題目	Predicting the efficacy of monoclonal antibodies against multiple myeloma. (多発性骨髄腫に対する抗体療法の有効性の予測)		
(論文内容の要旨)			
<p>多発性骨髄腫(MM)は、近年の新規薬剤登場により劇的に予後が改善している。特に抗SLAMF-7抗体(elotuzumab)や抗CD38抗体(daratumumabなど)を用いた抗体療法は、再発・難治性MMに対して、治験においてelotuzumabはlenalidomideとの併用で約8割、daratumumabは9割以上の高い奏効率を示した。しかし長期フォローアップではelotuzumab療法を受けた約1/4の症例でのみ長期奏効が維持され、daratumumab療法も実臨床では再発・難治例において高い奏効は得難く奏効が得られても維持できないことが明らかにされた。本臨床研究ではelotuzumabやdaratumumabの抗体療法の良好な治療効果を事前に予測する因子の検索を目的とした。抗体療法は従来の殺細胞性抗がん剤と異なり、治療効果は治療開始前の腫瘍量のみならず、宿主の免疫状態にも深く関連すると考え、宿主免疫を反映する因子として白血球数およびその分画である好中球数、リンパ球数、単球数に着目して解析を行った。本研究は関西骨髄腫フォーラムに登録されたリアルワールドデータをを用いた。</p> <p>始めにdaratumumab療法で治療を行った324例の再発・難治性MM症例(daratumumab, lenalidomide, dexamethasone (DLd)療法196例、daratumumab, bortezomib, dexamethasone (DBd)療法128例)を解析した。治療開始時の年齢、前治療レジюме数、次治療までの期間の中央値は、それぞれ68歳、4レジюме、8.02か月であった。次治療までの期間はdaratumumab治療開始後から病勢増悪による治療中止/死亡/最終観察日/副作用による中止/計画された中止までの期間と定義し、次治療までの期間を主要評価項目とした。多変量解析では、DLd療法において単球数$\geq 200/\mu\text{L}$または白血球数$\geq 3500/\mu\text{L}$、β_2ミクログロブリン$< 5.5\text{mg/L}$、前治療レジюме数< 4で次治療までの期間は有意に長かった。一方、DBd療法では次治療までの期間に影響する因子は認められなかった。</p> <p>次にDLd療法の奏効予測モデルを考案した。治療前の単球数($\geq 200/\mu\text{L}$で0点、$< 200/\mu\text{L}$で1点、モデル1)または白血球数($\geq 3500/\mu\text{L}$で0点、$< 3500/\mu\text{L}$で1点、モデル2)とβ_2ミクログロブリン($< 5.5\text{mg/L}$で0点、$\geq 5.5\text{mg/L}$で1点)を用いて、0/1/2点の3群に分類すると、両モデルとも次治療までの期間および全生存割合の両者において0点の群は、1/2点の群と比較して有意に良好な成績であった。</p> <p>続いてelotuzumab療法で治療を行った201例の再発・難治性MM症例(elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone (ERd)療法146例、elotuzumab, pomalidomide, dexamethasone (EPd)療法55例)の解析を行った。治療開始時の年齢、前治療レジюме数、次治療までの期間の中央値は、それぞれ71歳、4レジюме、6.29か月であった。多変量解析では、リンパ球数$\geq 1400/\mu\text{L}$、κ/λ比が0.1-10、β_2ミクログロブリン$< 5.5\text{mg/L}$、daratumumab治療を受けていない症例において次治療までの期間は有意に長かった。</p> <p>次にelotuzumab療法の奏効予測モデルを考案した。治療前のリンパ球数($\geq 1400/\mu\text{L}$で0点、$< 1400/\mu\text{L}$で1点)とκ/λ比(0.1-10で0点、< 0.1または≥ 10で1点、モデル1)またはβ_2ミクログロブリン($< 5.5\text{mg/L}$で0点、$\geq 5.5\text{mg/L}$で1点、モデル2)を用いて、0/1/2点の3群に分類すると、両モデルとも次治療までの期間および全生存割合の両者において0点の群は、1/2点の群と比較して有意に良好な成績であった。</p> <p>以上、本研究では多発性骨髄腫に対するdaratumumab療法およびelotuzumab療法の奏効予測モデルを構築した。後方視的研究のため、治療法の選択バイアスは否定できず、他の前向きコホートにより今回の奏効予測モデルの有用性を検証する必要がある。本研究の臨床的意義は、日常診療で測定される検査項目のみで事前に治療効果の予測が可能であることを初めて示したと考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

多発性骨髄腫(MM)の予後は新薬登場により改善した。中でも抗SLAMF-7抗体:elotuzumabや抗CD38抗体:daratumumabの有効性は高いが奏効の維持は難しい。今回腫瘍量に比し宿主免疫細胞が多い症例で奏効が持続すると予測し本研究を行った。Daratumumab療法(324例)の検討では、治療前の単球数($\geq 200/\mu\text{L}$:0点、 $< 200/\mu\text{L}$:1点、モデル1)または白血球数($\geq 3500/\mu\text{L}$:0点、 $< 3500/\mu\text{L}$:1点、モデル2)と β_2 ミクログロブリン($< 5.5\text{mg/L}$:0点、 $\geq 5.5\text{mg/L}$:1点)を用いて3群に分類すると、両モデルとも次治療までの期間・全生存割合で0点群は1/2点群と比較して有意に($p < 0.001$)良好であった(c-indexは各0.73、0.64)。Elotuzumab療法(201例)の検討では、治療前のリンパ球数($\geq 1400/\mu\text{L}$:0点、 $< 1400/\mu\text{L}$:1点)と κ/λ 比(0.1-10:0点、 < 0.1 または ≥ 10 :1点、モデル1)または β_2 ミクログロブリン($< 5.5\text{mg/L}$:0点、 $\geq 5.5\text{mg/L}$:1点、モデル2)を用いると、同様に次治療までの期間・全生存割合で0点群は有意に($p < 0.001$)良好であった(c-indexは各0.68、0.69)。

以上の研究はMMに対する抗体療法の奏効が持続する群を事前に予測することができMM患者に対する治療成績の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和5年9月6日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降