

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1174 号	氏 名	小 森 一 寿
論文審査担当者	主 査 小 泉 知 展 副 査 塩 沢 丹 里 ・ 石 塚 修		

### (論文審査の結果の要旨)

造血幹細胞移植 (HSCT) は小児血液悪性腫瘍の高リスク群の根治的治療として重要である。しかし、小児期に HSCT を受けた患者の多くは、晩期合併症のため長期にわたり生活の質の低下に苦しんでいる。特に性腺機能障害は HSCT 後に最も高頻度に認める合併症である。HSCT 後の女性の長期生存者では、移植前処置として大量ブスルファン療法を受けた患者の 1%、全身放射線照射 (TBI) を受けた患者の 10-15%のみで性腺機能が回復したと報告されている。

晩期合併症を減らすため移植前処置の強度を減弱した非骨髄破壊的前処置を用いた HSCT が、主に非腫瘍性疾患に対して実施され、性腺機能を含めた晩期合併症を軽減できたと報告されている。我々は抗腫瘍効果を維持しながら治療関連毒性の軽減を目指して、8-Gy TBI、フルダラビンとシクロホスファミドで構成される毒性を軽減した骨髄破壊的前処置 (RTMAC) を開発した。今回、RTMAC 後に HSCT を受けた女兒の性腺機能への影響を明らかにするため本研究を実施した。

その結果、小森らは次の結論を得た。

- 1) 19 名の女兒が 8-Gy TBI をベースとした RTMAC 後に HSCT を受けていた。そのうち、除外基準に該当しなかった症例 14 例を解析対象とした。
- 2) 移植時年齢の中央値は 9.6 歳 (0.8-22.8 歳)、HSCT 後の観察期間の中央値は 12.2 年 (3.7-15.7 年) であった。
- 3) 観察期間中に 5 名が原発性卵巣不全 (POI)、2 名が POI 疑いと判定された。最終観察時点では、14 名中 3 名が POI の状態であった。
- 4) 36% (14 名中 5 名) の患者が観察期間中に POI を発症したが、最終観察時点では 21% (14 名中 3 名) に減少した。
- 5) 移植時の性成熟度別に比較してみると、HSCT 時に思春期前の 10 名のうち 1 名のみが最終観察時点で POI の状態であった。一方、HSCT 時に思春期後の 3 名は全例 POI を発症し、そのうち 2 名は最終観察時点でも POI の状態であった。

本研究では、36% (14 名中 5 名) の患者が観察期間中に POI を発症し、最終観察時点でも 21% (14 名中 3 名) が POI の状態であった。12-Gy TBI をベースとする従来の骨髄破壊的前処置後の POI の発症率は 85-90%と報告されているので、8-Gy TBI ベースの移植前処置は卵巣毒性を軽減できることが示唆された。移植時の性成熟度別に比較してみると、HSCT 時に思春期前の 10 名のうち 1 名のみが最終観察時点で POI の状態であった。一方、HSCT 時に思春期後の 3 名は全例 POI を発症し、そのうち 2 名は最終観察時点でも POI の状態であった。したがって、8-Gy TBI をベースとする RTMAC は、HSCT 時に思春期前の女兒の性腺機能を温存するのに適している可能性がある。今回の研究から、8-Gy TBI をベースとした RTMAC を用いた HSCT は、従来の骨髄破壊的前処置を行った患者と比較して、HSCT 時に思春期前の患者において卵巣機能を温存できる可能性が高いことが示唆された。一方で、HSCT 時に思春期後の患者における卵巣機能を十分に保存できていないことも示された。これらのことは小児、思春期がん患者の妊孕性温存に関する診療に役立つ重要な知見と思われ、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。