

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults given 8-Gy total body irradiation-based reduced-toxicity myeloablative conditioning (8-Gy 全身放射線照射をベースとした前処置後に同種造血幹細胞移植を実施した女兒における性腺機能の検討)
(論文の内容の要旨)	<p>[背景]</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>[方法]</p> <p>信州大学医学部附属病院小児科で、2003 年 3 月から 2015 年 3 月までに 8-Gy TBI をベースとした RTMAC 後に HSCT を受けた女兒の性腺機能を後方視的に解析した。2018 年 11 月 30 日までの患者情報を使用した。本研究は、信州大学医学部附属病院倫理委員会で承認を受け (表題: 小児造血幹細胞移植後の女兒における性腺機能に関する検討、承認番号: 3650)、患者の両親および/または患者本人からインフォームドコンセントを得て実施した。</p> <p>解析対象は、8-Gy TBI をベースとした RTMAC 後に続いて HSCT を行った女兒で、除外基準は、(1) HSCT 前に放射線治療歴がある; (2) 初回の HSCT 後に TBI あるいはアルキル化剤を用いた HSCT を行っている; (3) 2018 年 11 月 30 日の時点で 13 歳未満である; (4) そして最終観察時より前に亡くなっている、とした。</p> <p>原発性卵巣不全 (POI) は、卵胞刺激ホルモン (FSH) >30mIU/mL を認め無月経である場合と定義した。HSCT 前に初潮がなく最終観察時点で 16 歳未満である女兒の POI は、FSH >30mIU/mL を認め思春期遅発である場合と定義した。思春期遅発は 13 歳になっても思春期の開始を認めず、思春期の進行が 1 年以上の間認められない場合と定義した。POI の診断基準である FSH 上昇と無月経あるいは思春期遅発のうちいずれかひとつを認める場合を POI 疑いと定義した。卵巣機能の回復は、POI あるいは POI 疑いと診断された後、FSH の正常化 (12mIU/mL 未満) とホルモン補充療法がない状態での月経周期の再開と定義した。</p>

〔結果〕

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名を解析対象とした。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。急性移植片対宿主病(GvHD)はグレード1が5名、グレード2が4名、グレード3が2名に観察され、慢性GvHDは限局型が2名、全身型が4名に観察された。観察期間中に5名がPOI、2名がPOI疑いと判定され、最終観察時点では14名中3名がPOIの状態であった。

〔結論〕

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、最終観察時点では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の発症率が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。

観察期間中にPOIあるいはPOI疑いであった7名のうち5名が慢性GvHDを発症していたが、POIを発症しなかった7名の中では1名のみ慢性GvHDを発症していた。慢性GvHDを発症した6名のうちでは5名がPOIあるいはPOI疑いの状態であった。よって、慢性GvHDもまたPOIのリスク因子であることが示唆された。

要約すると、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。妊娠・出産に対する本前処置の影響に関しては、現時点では評価できていないため、更なるフォローアップが必要である。