

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	平 林 耕 一
論文審査担当者	主 査 田 中 榮 司 副 査 角 谷 眞 澄 ・ 菅 野 祐 幸
<p>論文題目</p> <p style="text-align: center;"><b>Reduced-toxicity myeloablative conditioning consisting of 8-Gy total body irradiation, cyclophosphamide and fludarabine for pediatric hematological malignancies</b></p> <p style="text-align: center;">(小児血液悪性腫瘍に対する 8-Gy 全身放射線照射、フルダラビン、シクロフォスファミドから成る毒性を低減した骨髄破壊的前処置)</p>	
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p><b>【背景】</b> 同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) は、小児の高リスク急性骨髄性白血病(AML)や超高リスク急性リンパ性白血病 (ALL)、骨髄異形成症候群(MDS)に対する標準治療法である。従来の骨髄破壊的前処置(MAC)では、しばしば重度の治療関連毒性(RRT)が起きることから、骨髄非破壊的前処置(NMAC)が開始されるようになった。近年では、フルダラビン(FLU)の併用によりブスルファンを減量した骨髄破壊的前処置(RTMAC)も報告されている。一方、小児においては現在も従来型 MAC が前処置としては主流である。しかし、従来型 MAC 後に allo-HSCT を受けた長期生存患者が増えるに従い、生活の質の低下 (特に性腺内分泌系) で苦しむ患者が増加している。このため、我々は 8-Gy 全身放射線照射(TBI)、FLU、シクロフォスファミド(CY)による RTMAC を開発し、移植後早期の低毒性を報告した。平均観察期間が 7 年を超えたため、予後や安全性に関して検討した。</p> <p><b>【方法】</b> 対象は 2004 年 3 月から 2012 年 12 月までに信州大学医学部附属病院小児科で 8-Gy TBI/FLU/CY から成る RTMAC 後に allo-HSCT を受けた 20 歳以下の患者とした。2014 年 8 月までの患者情報を収集した。生殖細胞系列に染色体異常を有する例、allo-HSCT の既往を持つ例、放射線照射の治療歴がある例は除外した。統計解析は EZR を使用した。</p> <p><b>【結果】</b> 対象期間中に 31 名が 8-Gy TBI/FLU/CY から成る RTMAC 後に初回 allo-HSCT を受けた。移植時年齢の中央値は 8.0 歳、疾患は ALL 11 名、AML 13 名、MDS 4 名、若年性骨髄単球性白血病 1 名、分類不能型急性白血病 2 名だった。移植ドナーはヒト白血球抗原 (HLA) 完全一致血縁骨髄 6 例、HLA 不一致血縁骨髄 9 例、HLA 完全一致非血縁骨髄 4 例、HLA 不一致非血縁骨髄 2 例、臍帯血 10 例であった。早期再発した 3 名以外の 28 名は移植後 100 日以内に完全ドナーキメラリズムを達成した。RRT は、grade 1、2、3 がそれぞれ、21 名、6 名、10 名にみられた。また、移植後寛解が維持されている患者では、観察期間中に重度の臓器障害は認めなかった。急性移植片対宿主病(GVHD) の grade III を 12 名に認めたが、grade IV はいなかった。中等症から重症の慢性 GVHD は 4 名にみられた。5 年全生存率は 80%、5 年非再発率は 71%であった。観察期間中 9 名が再発し、そのうち 6 名に再移植が行われ、2 名が観察期間中寛解を維持していた。</p> <p><b>【結論】</b> 今回の解析結果で特に注目すべき点は、(1)非再発死亡を認めなかった、(2)生着不全が少なかった (特に臍帯血移植で 10%)、(3)再発後に再移植可能な例が多かった (9 例中 6 例)、(4)予後が比較的良好だったことである。(1)と(3)に関しては、TBI を 12-Gy から 8-Gy に減弱したために臓器障害が軽減されたためと思われる。(2)に関しては、生着不全のリスクが高い臍帯血移植であっても 90%で生着が得られており、8-Gy TBI/FLU/CY レジメンは生着に対し十分な前処置強度を持つと考えられた。(4)に関しては、患者背景や移植ソースが多様で明確な結論を出せないが、過去の非 TBI-RTMAC レジメンの成績と同程度かそれ以上であった。以上より、8-Gy TBI/FLU/CY RTMAC レジメンは小児の血液悪性腫瘍患者に対して有用な移植前処置であると考えられた。</p>	