




学位論文審査の結果の要旨

平成 28 年 5 月 2 日

審査委員	主査	門脇 則光			
	副主査	辻 晃仁			
	副主査	日下 隆			
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学	
	学籍番号	08D744	氏名	脇 房子	
論文題目	Feasibility of Reduced-Intensity Cord Blood Transplantation as Salvage Therapy for Graft Failure: Results of a Nationwide Survey of Adult Patients				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)				

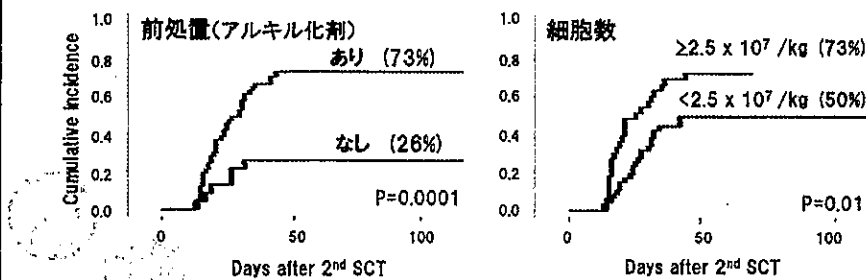
〔要旨〕

【背景・目的】同種造血幹細胞移植は一部の造血器疾患に対する治癒を目指した標準的治療法として広く実施されている。同種移植後にドナー細胞がレシピエント骨髄で造血システムを再構築することが生着であるが、ある一定の頻度で生着不全を来す。生着不全の原因として最も重要なのはホストに残存するリンパ球により移植片が免疫学的に拒絶されることで、HLA不一致座が増えるほど生着不全・拒絶のリスクは高くなる。生着不全後に再移植を受けなかった場合の生存率は10%以下であるため、早期に的確な診断と治療を行うことは重要である。生着不全後に救済療法として再移植を行う際に、どのような前処置や幹細胞源を選択するべきかについては確立されておらず、前移植による臓器障害や全身状態が悪い場合が多いため通常の移植前処置は困難であることが多い。近年、生着不全に対して臍帯血ミニ移植（RICBT）を救済療法として行う例が増加しているが、どのような前処置やGVHD予防が最適なのか明らかにされていない。そこで同種造血幹細胞移植後の生着不全に対するRICBTの日本での現状を明らかにし、有効性と安全性を評価することで、今後の移植後生着不全に対する治療の指針とするため、本邦の移植施設へのアンケート調査を計画した。

【対象】2000年1月から2006年4月までの期間に同種造血幹細胞移植を受けた後に、生着不全を来した16才以上の造血器疾患患者で、フルダラピンを含む移植前処置後にRICBTを施行された患者とした。全国141施設にアンケート用紙を送付し42施設より参加の同意を得、80名が適格基準を満たした。主要評価項目は救済療法として行ったRICBTの生着率、副次的評価項目は移植関連死亡（TRM）、全生存率（OS）、無増悪生存期間（PFS）、治療関連合併症（RRT）とした。

【結果】年齢中央値は51歳（17-68歳）、原疾患は急性骨髄性白血病が43名（54%）と最も多く、生着不全となった元の移植源は臍帯血が59名（74%）と最も多かった。RICBT前の患者状態としては、PS2-4が60%、Grade3-4の臓器不全を有する症例が14%、感染症合併が82%と極めて不良であった。前処置はフルダラピン±アルキル化剤（メルファラン、ブスルファン、シクロホスファミド）±全身放射線照射（TBI 2-4Gy）、臍帯血輸注有核細胞数（TNC）中央値は $2.4 \times 10^7/\text{kg}$ であった。移植後28日以上生存した61名中生着が得られたのは45名（74%）で、1年OS 33%、移植後100日のTRM

は45%でその65%が感染症死亡であった。多変量解析で生着に有意な因子として、TNC $>2.5 \times 10^7/\text{kg}$ とアルキル化剤を含んだ前処置が上げられた(下図参照)。また1回目移植時の高リスク群やRICBT前の臓器不全Grade3-4を有する例は、有意に死亡リスクが高かった。



【結論】同種造血幹細胞移植を受けた後に、生着不全をきたした造血器疾患患者においては、感染症や臓器障害により全身状態が悪化する前に、早期にRICBTに踏み切ることが重要と考える。安定した生着を得るためには、フルダラビンにアルキル化剤を含む前処置を行った後、 $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 以上の臍帯血を移植することが重要と考える。

平成28年5月2日に行われた学位審査委員会において、以下に示す質疑応答が行われ、それぞれに対して適切な回答が得られた。

- ① 一次性生着不全と二次性生着不全の発症機序の違いについて説明してください。
- ② 今回の研究において、ドナー細胞として末梢血幹細胞を使用しなかった理由は。
- ③ RICBT後の生着に関与する因子として、TBIが単変量解析では有意差がみられているが、多変量解析では有意差が認められないのはなぜか。
- ④ 前処置でアルキル化剤使用の有無が移植後の生着に重要な因子であるのに対して、OSでは有意差がみられない理由は。
- ⑤ 移植に使用した臍帯血細胞数と治療成績との関連性について。
- ⑥ アンケート回収率が低いようですが、その理由は。
- ⑦ RICBTは、生着不全を起こした移植症例における救済療法として標準的な治療方法か。
- ⑧ 今回の臨床研究のprimary endpointは、OSとすべきではないか。
- ⑨ なぜ臍帯血移植細胞数を $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ で区切って比較したのか。
- ⑩ 生着不全症例の再移植時における治療方針について。
- ⑪ 生着不全後感染症や臓器不全によりPSが低下する前にRICBTを施行することにより予後が改善されるが、早期にRICBTに踏み切るにはどう判断すればよいか。
- ⑫ RICBT後に合併したウイルス感染症の内訳は。
- ⑬ 生着不全症例において再移植する際にHaplo移植やCBTを行う際のそれぞれにおける利点と欠点について説明してください。
- ⑭ 今後SCTの第一選択としてHaplo移植を行っていく可能性について。
- ⑮ 将来のSCTの治療方針について。
- ⑯ 成人のCBTの頻度は今後減少するのか。

本論文は生着不全に対する臍帯血ミニ移植の有用性に関する研究であり、本審査員会では審査員全員一致して博士(医学)論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲 載 誌 名	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 第17巻, 第6号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2011年6月	出版社(等)名	Elsevier

(備考) 要旨は、1,500字以内にまとめてください。