

## 機関リポジトリ登録用論文の要約

論文提出者氏名	成育科学領域小児病態学分野 氏名 小山石 隼
<p>(論文題目)</p> <p><b>Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia</b>  (ダイヤモンドブラックファン貧血の小児例に対する骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植の有用性)</p>	
<p>背景：</p> <p>ダイヤモンドブラックファン貧血 (Diamond-Blackfan anemia : DBA) は、乳幼児期に発症する、赤血球造血のみが障害される先天性の赤芽球癆である。重複拇指などの合併奇形や、大腸癌、骨肉腫、白血病などの悪性腫瘍の発症率が高いことが知られている。重篤な貧血の改善のためには輸血が行われるが、頻回の輸血は鉄過剰症のリスクになる。DBA 治療の第一選択としてステロイドが投与されるが、ステロイド不応性の輸血依存例に対しては、同種造血幹細胞移植が考慮される。DBA に対する移植においては、拒絶や混合キメラの問題から、ブスルファン (BU) やシクロフォスファミド (CY) を用いた骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning : MAC) が推奨されているが、不可逆的な性腺機能障害などの晩期合併症が懸念されている。近年、骨髄非破壊的前処置 (reduced-intensity conditioning : RIC) を用いた移植症例の報告が増えているが、報告された症例数は限られており、MAC との比較をした報告は無い。そこで我々は、小児の DBA 患者に対して、RIC を用いた移植が有用であるかを検討した。</p>	
<p>対象と方法：</p> <p>2000 年から 2018 年にわたり、当科で遺伝子解析を行った日本国内の DBA 患者 186 名の主治医へアンケート調査を実施した。アンケートでは、それぞれの患者の出生歴、診断時の年齢、家族歴、身体所見、検査所見、ステロイドへの反応性、移植の有無、転帰について調査した。さらに、移植が行われた DBA 患者に関しては、移植前処置、移植ソース、合併症などについての二次調査を行い、MAC 群と RIC 群に分けて統計解析を行った。</p>	
<p>結果：</p> <p>アンケートを送付した 186 名の患者のうち、165 名分の返答が得られた。そのうち 27 名の患者で移植が行われており、MAC 群 12 例、RIC 群 15 例であった。移植が行われた年齢の中央値は 3.6 歳で、移植後観察期間の中央値は 40 ヶ月であった。移植ソースは骨髄が 25 例、臍帯血が 2 例であった。移植ドナーについては、HLA 一致同胞からの移植は MAC 群で 3 例、RIC 群で 2 例と共に少なかった。移植前処置については、MAC 群の多くで BU、CY が用いられていた。RIC 群では、フルダラビン (FLU)、メルファラン (MEL)、抗胸腺細胞グロブリン (ATG)、全身放射線照射 (TBI) を用い</p>	

たレジメンが多くを占めた。

生着については、MAC 群、RIC 群全ての症例で生着を認め、生着までの期間の中央値は両群共に 18 日であり、有意差を認めなかった。移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) の発症率については、急性 GVHD (Grade II -IV) は MAC 群 58%、RIC 群 40%、慢性 GVHD は MAC 群 25%、RIC 群 40%であり、急性・慢性共に有意差を認めなかった。移植合併症は、MAC 群で 9 例、RIC 群で 6 例が発症し、比較的 MAC 群に多く見られたものの、有意差を認めなかった。しかし MAC 群の 3 例において、重篤な合併症である肝中心静脈閉塞症 (sinusoidal obstruction syndrome : SOS) を発症しており、いずれの症例においても、前処置で BU と CY が用いられていた。混合キメラは、MAC 群で 1 例、RIC 群で 2 例と有意差を認めず、RIC で懸念された拒絶も認めなかった。

生存率に関して、3 年 failure-free survival は、MAC 群 91.2%、RIC 群 86.2%で有意差を認めず、3 年 overall survival についても、MAC 群 100%、RIC 群 92.9%で有意差を認めなかった。

考察 :

DBA 治療の第一選択はステロイドだが、ステロイド不応性の輸血依存例に対しては同種造血幹細胞移植が考慮される。移植前処置として MAC の使用が推奨されているが、晩期合併症を懸念して RIC を用いた移植症例が増えてきており、その有用性を検討する余地がある。

今回の研究では、MAC 群の 12 例中 3 例 (25%) に SOS を合併していることがわかり、BU、CY の前処置が要因となっている可能性が考えられた。対照的に、RIC 群では SOS を 1 例も発症しておらず、RIC 群で最も多かった FLU、MEL、ATG、TBI を用いたレジメンの症例では、全例生着した上で完全キメラとなっていた。MAC 群、RIC 群共に良好な生存率が得られたことから、RIC を用いた移植では、MAC を用いた移植に比べ、より安全に移植を行える可能性が示唆された。しかし、今回の研究における移植症例数は 27 例と少なく、観察期間も 5 年未満と短いため、DBA の治療として RIC を用いた移植が実際に有効かどうか、また、性腺機能障害などの晩期合併症を減少させるかどうかについては、更なる症例の集積と長期の観察が必要と考える。

結語 :

小児の DBA 患者に対する RIC を用いた造血幹細胞移植の有用性を検討した。RIC を用いた移植では、SOS などの重篤な合併症のリスクを抑えながら、良好な生着と無病生存率を得られる可能性が示唆された。しかしその有用性を示すには、更なる症例の集積と長期の観察が必要である。