

## 学位論文抄録

Feasibility of an intensified myeloablative conditioning regimen consisting of busulfan, fludarabine, cytarabine, and total body irradiation before single cord blood transplantation in elderly patients

(高齢者臍帯血移植におけるブスルファン、フルダラビン、シタラビン、全身放射線照射を用いた強化型骨髄破壊的前処置の有用性)

河北 敏郎

指導教員

松岡 雅雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻 血液・膠原病・感染症内科学

## Abstract of the Thesis

**Background and Purpose:** The optimal conditioning regimen for stem cell transplantation in elderly patients remains to be established. We developed and assessed the feasibility of a novel preparative regimen using fludarabine 180 mg/m<sup>2</sup>, intravenous busulfan 12.8 mg/m<sup>2</sup>, cytarabine 8 g/m<sup>2</sup>, and 4-Gy total body irradiation (Flu/BU4/CA/TBI4) before cord blood transplantation (CBT) in patients older than 55 years with various hematological malignancies.

**Methods:** Patients older than 55 years who received CBT after Flu/BU4/CA/TBI4 between January 2014 and December 2018 at Kumamoto Medical Center, National Hospital Organization, Japan, were included in this retrospective study. The primary endpoint of this study was disease-free survival, defined as the time from transplantation to first relapse or death during complete remission.

**Results:** Thirty-three patients were included in this study, with a median age of 64 years (range 56–70). All but one patient received graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis consisting of cyclosporine and short-term methotrexate. The disease risk index was high or very high in 67% of patients, and 73% had a disease status other than complete remission. The probabilities of overall survival and disease-free survival at 3 years were 60 and 57%, respectively. The cumulative incidences of relapse and non-relapse mortality at 3 years were 18 and 25%, respectively. Regimen-related toxicities were generally tolerable. Disease-free survivors (n = 20) stopped immunosuppressants at a median of 7.4 months (range 2.6–25.0), in all cases by the time of the last follow-up.

**Conclusions:** This highly myeloablative conditioning regimen resulted in a high probability of disease-free, GVHD-free, immunosuppressant-free survival after single CBT.

## 学位論文抄録

[ 目的 ] 同種造血幹細胞移植の年齢上限は徐々に上がっており、近年は70歳前後まで移植が可能となった。しかし再発を抑制するため強力な前処置(骨髄破壊的前処置)を行うと非再発死亡が増加し、安全性のため減弱した前処置(髄破壊的前処置)を用いると再発率が上がるという問題から、高齢者に対する最適な前処置法は確立されていない。我々は強化型骨髄破壊的前処置を用いることで再発率を低下させると同時に、移植後合併症である移植片対宿主病(GVHD)のリスクが低い臍帯血をドナーとして用いることで安全性を確保するという仮説のもと、フルダラビン 180 mg/m<sup>2</sup>+静注ブスルファン 12.8 mg/m<sup>2</sup>+シタラピン 8 g/m<sup>2</sup>+全身放射線照射 4 グレイ(Flu/BU4/CA/TBI4)という新たな強化型骨髄破壊的前処置を開発した。本研究では Flu/BU4/CA/TBI4 による前処置を用いた臍帯血移植の有用性を検証した。

[ 方法 ] 2014年1月から2018年12月までの間に国立病院機構熊本医療センターにて施行され、前処置として Flu/BU4/CA/TBI4 を用いた 56歳以上の臍帯血移植症例を後方視的に解析した。主要評価項目は無病生存率(Disease-Free Survival: DFS)とした。

[ 結果 ] 解析症例は33名で、年齢中央値は64歳(範囲:56~70歳)。GVHD 予防は1例を除いてシクロスポリンと短期メントレキセートを用いた。移植前の疾患リスク指数(DRI)は、高リスクまたは超高リスクが全例の67%を、病期別では非寛解期症例が73%を占めた。全例における3年全生存率及び3年無病生存率はそれぞれ60%、57%だった。3年累積再発率及び3年非再発死亡率はそれぞれ18%、25%で、前処置関連毒性は概ね許容内だった。3年無病生存率はDRI低/中間リスク例で82%、高/超高リスク例で42%だった。最終観察の時点で生存していた20例において、全例で既に免疫抑制剤が中止できており、中止時期の中央値は移植後7.4か月(範囲:2~25か月)だった。

[ 考察 ] 高齢者に対する同種移植の既報では、長期生存率30~40%とする報告が多い。本報告と同等の年齢層(年齢中央値65歳)を対象とした米国の多数例報告では、2年DFSがDRI低/中間リスク例で44%、高/超高リスク例で21%と報告されている(He F, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 September ; 23(9): 1485-1490.)。本報告の結果は、これまでの報告と比較して低い再発率と等々か低い非再発死亡率が得られており、その有用性が示された。またGVHDの合併率が低く早期の免疫抑制剤中止が可能であった。ただし単一施設、少数例の後方視的解析という問題点があるため、今後多数例での検討を要する。

[ 結論 ] この強化型骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植では、高い無病生存率及び無GVHD生存率、無免疫抑制剤生存率が得られた。