河北　敏郎 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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）

本研究は、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しうるという仮説のもと、フルダラビン 180 mg/m^2+静注ブスルファン 12.8 mg/m^2+シタラビン 8 g/m^2+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用いた臍帯血移植の有用性を検証した。

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。

その結果、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%、病期別では非寛解期症例が 73%を占め、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%であった。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、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%であった。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）であった。

審査では、①今回の試験はレトロであったが、前向き試験を計画しなかった理由、②様々な疾患が含まれる研究なので、予後などの比較は困難ではないか、③今回のレジメンを選んだ理由、④移植例の高齢化の理由、⑤臍帯血ドナーの選択方法、⑥過去の報告との比較は適切であったか、⑦レジメンの改良の余地はあるか、⑧超高齢者の治療、⑨倫理面での問題、⑩今回のレジメンでメルファランを使用しなかった理由、⑪GVHD 予防がシクロスポリン＋MTX を選択した理由、⑫非寛解期での移植例が 73%と多いが、臍帯血移植では一般的か、⑬臍帯血移植で問題となる HHV-6 感染症のリスクはどの程度であったか、⑭AML に対する CART 療法の現状と問題点、移植との位置づけ、など各審査員より様々な質疑応答がなされたが、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究では、これまでの報告と比較して低い再発率及び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。今回申請者から報告された強化型骨髄破壊的前処置を用いた臍帯血移植は、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ており、高齢社会の中で臨床的に重要な成果であり、博士（医学）の学位授与に値すると評価した。

審査委員長　消化器内科学担当教授　　田中靖人