

京都大学	博士 ( 医学 )	氏 名	渡邊 瑞希
論文題目	<b>Analysis of factors that have impacts on various infectious diseases after allogenic hematopoietic stem cell transplantation</b> (同種造血幹細胞移植後の感染症発症リスクに影響を与える因子の解析)		
(論文内容の要旨) <p>同種造血幹細胞移植後の患者は様々な感染症を発症する。特に移植後早期は重篤な免疫不全状態にあるため、これらの感染症は移植関連死亡の主な原因の一つとなっている。更に近年、臍帯血移植やHLA不適合移植、高齢者への移植など、感染症発症リスクが高い移植の施行数が増加している。各患者において効果的な予防投薬や戦略的な先制治療を行うためには、血球生着の有無やステロイド使用の有無などの既存の評価に加えて、より詳細かつ客観的な指標が不可欠である。そこで、移植後早期の感染症リスク評価の指標として、末梢血中リンパ球数濃度曲線下面積(Lymphocyte-AUC)及び累積ステロイド使用量の有用性を検討した。いずれも研究対象は京都大学医学部附属病院血液内科にて同種造血幹細胞移植を行った286名であり、Cox比例ハザードモデルあるいはFine-Gray比例サブハザードモデルに基づく多変量解析を行った。</p> <p>まず、抗ウイルス免疫の指標として、Lymphocyte-AUCの有用性を検討した。各ウイルス再活性化の好発時期を考慮し、ヒトヘルペスウイルス6型(HHV-6)については移植後15日まで、サイトメガロウイルス(CMV)については、移植後30日までのLymphocyte-AUCを評価した。その結果、移植後15日までのLymphocyte-AUCが230/<math>\mu</math>L(2/3分位値)を上回る群では、HHV-6再活性化リスクが有意に高い(HR, 1.83; P=0.048)ことが示された。HHV-6は死亡原因になるばかりでなく、HHV-6脳炎は患者QOLに大きな影響を与えるため、抗ウイルス薬の早期開始や増量の臨床判断が非常に重要である。同種造血幹細胞移植後に急速なリンパ球回復が見られる患者では特に注意してHHV-6DNA量を継続的に評価することが推奨され、また、予防的抗ウイルス薬の使用・増量が検討される。HHV-6の再活性化の機序や潜伏感染細胞については十分に解明されていないが、HHV-6再活性化がリンパ球の増加を伴うという今回の結果は、炎症やサイトカインの増加を背景にHHV-6脳炎が発症することが多いという臨床的知見を支持するものであった。また、CMV再活性化については、30日時点のLymphocyte-AUCが5250/<math>\mu</math>L(2/3分位値)を上回る群で再活性化リスクが低い(HR, 0.61; P=0.052)ことが示された。持続的回復が確認されるまでCMV抗原/DNA量の継続的な評価が推奨される。</p> <p>一方、累積ステロイド使用量については、移植後30日までの使用量がその後の感染症発症に与えるリスクについて評価を行った。累積ステロイド使用量(プレドニン換算)が7mg/kgを超える群では、血球生着の有無に関わらず、CMV再活性化(HR, 1.91; P=0.037)と、細菌感染症(HR, 2.59; P=0.053)が有意に増加することが示された。血球回復が見られた後も、長期間あるいは高用量のステロイド投与下にある患者では定期的なCMV抗原測定が推奨され、発熱時は積極的な抗菌剤の追加投与が検討されるべきである。</p> <p>これらの研究で、同種造血幹細胞移植後の免疫不全患者において、末梢血中リンパ球数濃度曲線下面積や累積ステロイド使用量はウイルスの再活性化や細菌感染症の有用な指標であることが示された。これらを考慮に入れた治療選択は移植成績の向上に貢献することが期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

同種造血幹細胞移植後の感染症は大きな課題であり、患者毎のリスクに応じた戦略的な予防投薬や先制治療が重要である。既知の指標は多様化する移植における易感染性の評価として不十分と考え、新たな指標として末梢血中リンパ球数濃度曲線下面積(Lymphocyte-AUC)と累積ステロイド使用量の有用性を検討した。京都大学医学部附属病院血液内科で同種造血幹細胞移植を行った286名を対象に、Cox比例ハザードモデルあるいはFine-Gray比例サブハザードモデルに基づく多変量解析を行った。

Lymphocyte-AUCの検討の結果、移植後急速なリンパ球回復が見られる(Lymphocyte-AUC >230/ $\mu$ L)群はHHV-6再活性化リスクが高く、ウイルス量の継続的な評価と予防的抗ウイルス薬の使用・増量が推奨された。一方、30日時点で持続的なリンパ球回復が見られない(Lymphocyte-AUC <5250/ $\mu$ L)群はCMVウイルス再活性化リスクが高く、CMV抗原/DNA量の継続的な評価が推奨された。また、累積ステロイド使用量(プレドニン換算)が7mg/kgを超える群は、血球生着の有無に関わらず、CMV再活性化と細菌感染症のリスクが有意に高く、血球回復後も長期間あるいは高用量のステロイド投与下の患者では定期的なCMV抗原測定と発熱時の積極的な抗菌剤追加投与が検討されるべきである。

Lymphocyte-AUCと累積ステロイド使用量は移植後の易感染性の有用な指標であり、これらを考慮した治療選択は移植成績の向上に貢献することが期待される。

以上の研究は同種造血幹細胞移植後の感染症発症リスクの解明に貢献し、移植成績の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(血液・腫瘍内科学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和2年2月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降