

表題

血液疾患に対する治療時の好中球減少とリンパ球減少の評価：血球減少の程度と持続期間を同時に評価する指標.

論文の区分 論文博士

著者名 木村 俊一

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

2013年11月1日申請の学位論文

紹介教員

自治医科大学大学院医学研究科 地域医療学系専攻 内科系総合医学

神田 善伸 教授

目次

1. はじめに	2
2. 血球減少の程度と持続期間を同時に評価する指標	3
3. 目的・方法	5
4. 好中球減少の程度と持続期間を同時に評価する指標：D-index	
・造血幹細胞移植後早期の感染症発症予測における D-index の有用性	
(1) 背景	5
(2) 目的	5
(3) 方法	5
(4) 結果	6
(5) 考察・結論	12
・大量シタラビン療法での地固め療法を受ける急性骨髄性白血病患者における D-index の意義	
(1) 背景	14
(2) 目的	14
(3) 方法	14
(4) 結果	16
(5) 考察・結論	20
5. リンパ球減少の程度と持続期間を同時に評価する指標：L-index	
・造血幹細胞移植患者における L-index の解析	
(1) 背景	22
(2) 目的	22
(3) 方法	22
(4) 結果	24
(5) 考察・結論	30
6. おわりに	32
7. 引用文献	34

1. はじめに

血液疾患に対する化学療法や造血幹細胞移植においては、好中球減少、細胞性免疫不全、液性免疫不全、粘膜・皮膚のバリアの障害といった免疫機能の破綻により、感染性合併症のリスクが高まる。血液疾患の治療成功のために、感染性合併症を十分に制御することは重要な課題の一つである。そのために、免疫不全の種類と程度に応じた感染症のリスク評価を行い、リスクに応じた感染対策を講じることが重要である。

急性骨髄性白血病に対する化学療法や造血幹細胞移植後早期では好中球減少が感染性合併症発症の主要なリスク因子となる[1]。好中球減少は、絶対数あるいは持続期間で示されることが一般的である。絶対数については好中球数 $500/\mu\text{l}$ 未満、とりわけ、 $100/\mu\text{l}$ 未満で細菌・真菌感染症のリスクが高まると言われる。また持続期間に関しては、好中球減少状態での最初の 1 週間では細菌感染症が起きやすく、1 週間を超えると真菌感染症のリスクが高まる。真菌感染症はカンジダに代表される酵母真菌とアスペルギルスに代表される糸状真菌の感染症に分けられる。前者は皮膚や消化管などに存在するため、皮膚や粘膜のバリアの破綻から血流感染症を起こすことが多く、後者は孢子が気道から吸入されるため、肺感染症を起こす頻度が多い。造血幹細胞移植患者や急性骨髄性白血病の化学療法など 1 週間以上の好中球減少期間が予測される治療において、広域抗菌薬不応性の発熱が 4~7 日間持続する場合、その時点で抗真菌薬を開始する経験的治療が現在の確立した標準的な治療となっている[1]。最近では真菌の血清診断法や画像診断法が進歩したことを背景に、真菌学的検査や画像検査を行って真菌感染症を示唆する徴候がみられる場合にのみ抗真菌薬治療を開始する先制治療が試みられるようになった。この方法は不要な抗真菌薬の投与を減らし、毒性、医療費などの観点から優れた治療戦略となる可能性はある。しかし、先制治療はまだ研究段階の治療に位置づけられ、真菌症の見逃しや治療開始の遅れの懸念などが指摘されている。

化学療法や自家造血幹細胞移植では、血球が回復すると免疫能も回復するが、同種造血幹細胞移植では、好中球生着後の移植後中期、後期でも細胞性免疫不全、液性免疫不全などの免疫不全が持続する[2]。特に移植片対宿主病(GVHD)の発症や GVHD に対してステロイドの投与を受ける場合などに顕著となる。日常臨床における細胞性免疫の指標としては、全リンパ球数や CD4 陽性 T リンパ球数、CD8 陽性 T リンパ球数、CD4/8 比などが用いられている。同種造血幹細胞移植後、細胞性免疫が低下した状態ではサイトメガロウイルスに代表されるウイルス感染症のリスクが高くなる。このため、サイトメガロウイルスアンチゲネミアを週 1 回程度モニタリングし、アンチゲネミアが陽性化、すなわちサイトメガロウイルスの再活性化がみられた時点で抗ウイルス薬を開始する先制治療を行うことで、その後の重篤なサイトメガロウイルス感染症の発症を抑制する治療戦略がとられる。ガンシクロビルやホスカルネットなどのサイトメガロウイルスに対する抗ウイルス薬は、それぞれ骨髄抑制や腎機能障害などの副作用の頻度が高く、副作用で難渋する場合もある。ドナーの種類やステロイド投与の有無・投与量などのリスクに応じて抗ウイルス薬を開始するアンチゲネミアの閾値を変更し、不要な抗ウイルス薬の投与を減らす戦略も試みている[3]。

高リスクの患者において、抗真菌薬や抗ウイルス薬は必要時に早期に開始することが感染症をコントロールする上で重要である。一方で、実際には必要ではない患者に対する投与は、副作用や医療費等の観点から避けることが必要である。抗真菌薬や抗ウイルス薬での治療の必要性をより適切に判断する上で、患者の免疫能と感染症発症のリスクを正確に評価することの指標の開発が望まれる。

2. 血球減少の程度と持続期間の両者を同時に評価する指標

これまで好中球減少やリンパ球減少の評価において、その血球減少の程度(degree)と持続期間(duration)を同時に評価することのできる指標は知られていなかったが、2009年にブラジルの Portugal らによって、好中球減少の程度と持続期間を同時に評価する D-index が提唱された(図 1) [4]。D-index は好中球減少期間における好中球数をプロットして描かれたカーブと好中球数 $500/\mu\text{l}$ で水平に引いた直線で囲まれた面積と定義される(図 1A)。好中球減少の程度が強く、持続期間が長いほど D-index は高値を示す。D-index を用いることで、軽度の好中球減少が長期に続く患者や高度の好中球減少が短期間の場合など、患者によって多様性のある好中球減少状態を一つの指標で評価することができる。D-index の欠点として、好中球数が回復した時点で始めて計算することができる指標であるため、好中球減少状態で感染症を併発した場合などにリアルタイムに用いることができないことが挙げられる。そこで、感染症発症までの累積の D-index を cumulative D-index (c-D-index)として、臨床経過でリアルタイムに評価できる指標として定義した(図 1B)。感染症を発症しなかった患者での c-D-index は、通算の指標である D-index と同じとみなした。Portugal らの報告では、急性骨髄性白血病の寛解導入療法の受ける患者においてアスペルギルス症をはじめとした侵襲性糸状真菌感染症を発症した患者群での D-index は非発症群の D-index よりも有意に高値であった。また、発症群での感染症発症までの c-D-index と非発症群の D-index を比較しても、発症群での c-D-index が有意に高値であった。ROC 解析で、D-index、c-D-index は単純な好中球減少期間よりも侵襲性糸状真菌感染症の発症予測に有用であった。さらに、ROC 解析で c-D-index の閾値を 5800 に設定すると、侵襲性糸状真菌感染症の診断における c-D-index の感度、特異度がそれぞれ 91%、58%となり、その発症率を 5%、10%、15%と仮定した場合の陰性予測値はそれぞれ 99%、98%、97%と非常に高かった。すなわち、c-D-index が 5800 未満の状態においては、侵襲性糸状真菌感染症を発症している可能性は低い。

図 1. D-index と c-D-index

図 1A. D-index の算出

好中球減少期間が 14 日間であった場合、好中球数 500 で水平に引いた直線で囲まれる長方形の面積(Ae)は $14 \times 500 = 7000$ となる。台形法で求められる好中球数のグラフよりも下の面積(Ao)が 1540 であった場合、 $D\text{-index}(Ae - Ao) = 7000 - 1540 = 5460$ となる。

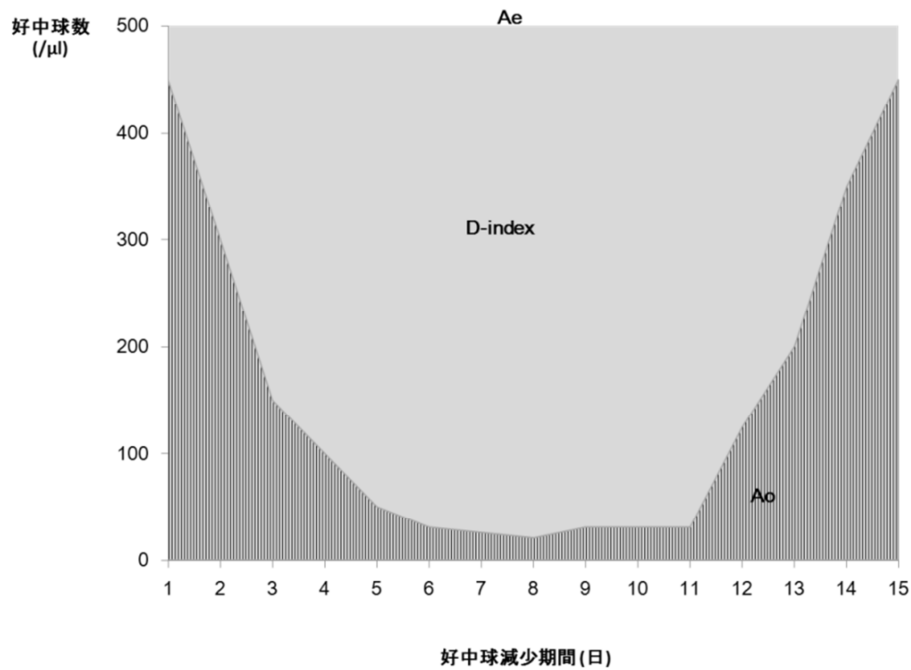
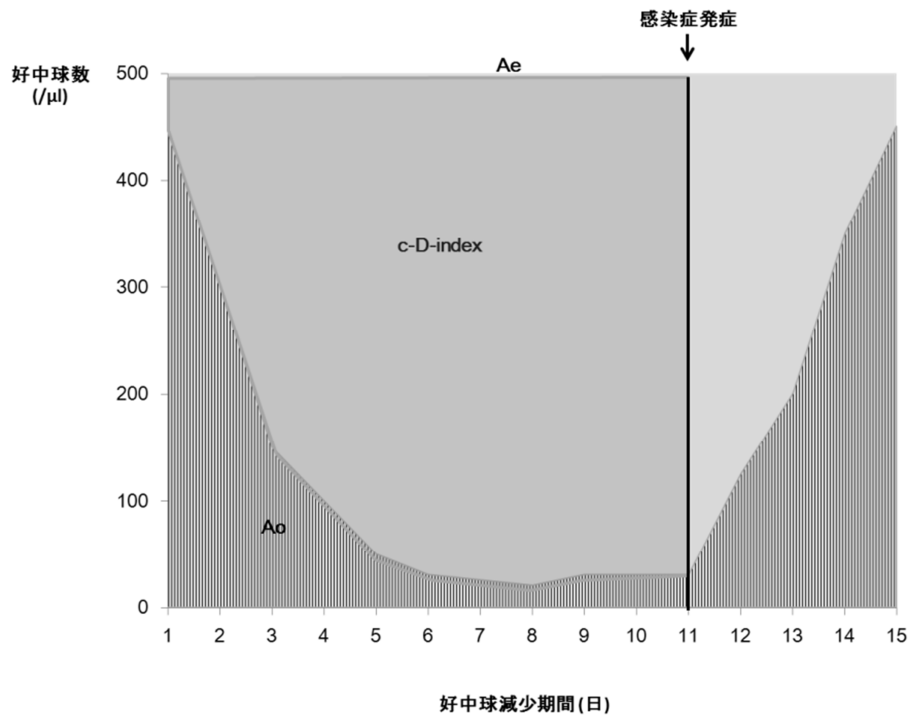


図 1B. c-D-index の算出

好中球減少の 11 日目に感染症を発症したとする。11 日目までの好中球数のグラフよりも下の累積の面積が(Ao)が 980 であった場合、感染症発症までの累積の D-index、すなわち $c\text{-D-index}(Ae - Ao) = (10 \times 500) - 980 = 4020$ となる。



3. 目的・方法

血球減少の程度と持続期間の両者を同時に評価する指標が感染症発症予測における有用性を評価することを目的に研究を行った。また、その指標が抗真菌薬・抗ウイルス薬での治療の必要性などを判断する上で有用な指標となるか検証することを目的とした。

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科で治療を受けた患者を後方視的に解析した。急性骨髄性白血病に対する寛解導入療法と同様に好中球減少が感染症発症の主要なリスク因子となる造血幹細胞移植後早期や急性骨髄性白血病の地固め療法において、D-index、c-D-index が感染症の発症予測に有用であるかどうかを検討した。また、血球減少の程度と持続期間を面積で同時に評価する方法をリンパ球減少の評価にも用いて、リンパ球減少の指標としてL-indexを考案し、同種造血幹細胞移植後の細胞性免疫が低下した状態において問題となりうるサイトメガロウイルス感染症とL-indexとの関係について解析を行った。

4. 好中球減少の程度と持続期間を同時に評価する指標：D-index

・造血幹細胞移植後早期の感染症発症予測におけるD-indexの有用性

(1) 背景

造血幹細胞移植後早期（移植から生着までの約1ヵ月間）において感染症は重要な合併症の一つである[2]。自家、あるいは同種造血幹細胞移植のいずれにおいても、抗がん剤や放射線照射を用いた移植前処置の影響で、好中球減少と口腔・腸管の粘膜障害が感染症のリスク因子となる。この時期における主要な感染症として、血流感染症と肺感染症が挙げられる。血流感染症は、障害された口腔や腸管の粘膜、あるいは血管内留置カテーテルを介して病原体が侵入することによって起きることが多い。一方、好中球減少状態での肺感染症では、アスペルギルスをはじめとした侵襲性糸状真菌感染症を念頭におく必要がある。

(2) 目的

これまで、造血幹細胞移植後早期において好中球減少が血流感染症と肺感染症の発症に同様に影響するのか、あるいは異なった影響を及ぼすのかについては明らかにはされていなかった。そこで、D-index、c-D-indexを好中球減少の指標として用い、造血幹細胞移植後早期の血流感染症、肺感染症の関連を解析し、発症予測に有用であるかどうかを検証することを目的に本研究を行った。

(3) 方法

2005年4月から2009年3月の期間に、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科で造血幹細胞移植を受けた患者を連続的にカルテレビューし、後方視的に解析した。造血幹細胞移植はHEPAフィルター（high efficiency particulate air：高性能微粒子フィルター）と無菌層流（LAF：Laminar air flow）の設備のある無菌室、あるいはそれに準じる環境で行われた。自家移植患者23例、同種移植患者35例の合計58例が本研究での対象となった。

自家造血幹細胞移植の移植前処置では、リンパ腫に対してM-BEAM(ラニム

スチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン) (9 例)、骨髄腫に対して大量メルファラン (13 例) が主に用いられた。急性前骨髄性白血病に対する前処置として 1 例でブスルファンとメルファランの前処置が用いられた。同種造血幹細胞移植の前処置では、骨髄破壊的前処置として、大量シクロホスファミドと全身放射線照射 (16 例) あるいはブスルファン (2 例) が組み合わせられた。さらに、2 例で大量シタラビンが大量シクロホスファミドと全身放射線照射に加えられた。高齢者や全身状態のよくない患者では、フルダラビンをベースとした、強度を弱めた前処置(RIC ; Reduced-intensity conditioning) が用いられた (10 例)。再生不良性貧血に対してはフルダラビン、シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリン (ATG ; antithymoglobulin)、低線量全身放射線照射を用いた前処置が使用された (2 例)。HLA 2 抗原以上不適合のドナーからの移植では、アレムツズマブを含む前処置が使用された (3 例)。

同種造血幹細胞移植における GVHD 予防ではシクロスポリンと短期メソトレキセートが主に用いられた。タクロリムスと短期メソトレキセートの組み合わせが 1 例のみ用いられた。細菌感染症対策として、主にレボフロキサシンが予防的に投与された。真菌感染症予防として、フルコナゾール (17 例)、イトラコナゾール (31 例)、ミカファンギン (7 例)、その他の抗真菌薬 (3 例) が投与された。ニューモシスチス肺炎の予防として、生着後から ST 合剤の内服あるいはペンタミジンの吸入が行われた。ウイルス感染症対策としては、アシクロビルが予防的に投与された。

移植後早期の感染症は前処置開始から生着後 1 週間以内に発症した感染症と定義した。血流感染症は血液培養陽性により診断した。コンタミネーションと鑑別するため、皮膚常在菌は 2 セット以上の血液培養陽性を血流感染症と定義した。肺感染症は微生物学的な検査結果に関わらず、胸部レントゲンあるいは胸部 CT で認めた新たな肺浸潤影と定義した。ただし、心原性肺水腫、生着症候群など明らかな非感染性の原因は除外した。

好中球減少の指標には、D-index の他、好中球減少期間($<500/\mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間($<100/\mu\text{l}$)を用いた。血流感染症あるいは肺感染症を発症した患者では、c-D-index、感染症発症までの好中球減少期間($<500/\mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間($<100/\mu\text{l}$)を算出した。感染症を発症しなかった患者では、感染症発症までの好中球減少の指標は、通算の指標と同じとみなした。統計学的解析では、名義変数は Fisher の正確検定を用い、連続変数では Mann-Whitney *U* 検定を用いた。*P* 値 <0.05 を有意とした。D-index、c-D-index、好中球減少期間の感染症発症予測における有用性の評価では、ROC 解析を用い、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値を算出した。

(4) 結果

患者背景を表 1 に示す。58 例のうち、12 例 (自家 1 例、同種 11 例) が血流感染症を、7 例 (全例同種移植) が肺感染症を発症した。移植から感染症発症までの期間は、血流感染症が 9.5 日 (範囲 ; 1-24 日)、肺感染症で 14.5 日 (範囲 ; 4-27 日) であった。12 例の血流感染症のうち 11 例が生着前に感染症を発症し、1 例が生着後 1 週間以内に発症した。7 例の肺感染症のうち 4 例が生着前に発症、

残りの 3 例は生着後 1 週間以内の発症であった。血流感染症の原因病原体は、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (11 例)、腸球菌(1 例)、Pseudomonas 属 (1 例)、アシネトバクター (1 例)、カンジダ (1 例) であった。2 例が複数の病原体による血流感染症であった。肺感染症は 7 例全例で原因微生物の確定はできなかったが、EORTC/MSG の診断基準において 1 例が侵襲性糸状真菌感染症・臨床診断例 (Probable diagnosis)、3 例が侵襲性糸状真菌感染症・疑い例 (Possible diagnosis) に分類され[4]、他の 2 例も臨床的に真菌感染症が疑われた。結果として、7 例中 6 例が肺真菌症としてポリコナゾールあるいはリポソーマルアムホテリシン B での治療を受けた。

血流感染症、肺感染症いずれも自家移植患者よりも同種移植患者で多く発症がみられた (それぞれ $P=0.013$ 、 $P=0.022$)。年齢、性別、基礎疾患、前処置、抗真菌薬予防ではいずれの感染症の発症にも有意な影響はみられなかった。さらに、口腔粘膜、消化管の前処置関連毒性、中心静脈カテーテルの挿入期間、グレード II-IV の急性 GVHD の発症については、移植後早期の血流感染症、肺感染症のいずれにも有意な影響がみられなかった。

血流感染症の発症群と非発症群を比較した解析では、好中球減少期間($<500/\mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間($<100/\mu\text{l}$)、D-index はいずれも血流感染症を発症した患者群で少なくとも長い、あるいは高い傾向がみられた(中央値 17.5 vs. 10.5 日、 $P=0.072$; 15 日 vs. 7 日、 $P=0.031$; 7102.5 vs. 3963.5、 $P=0.055$)。しかし、血流感染症発症までの好中球減少期間($<500/\mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間($<100/\mu\text{l}$)、c-D-index と非発症例での通算の指標の比較では、両群間で差はみられなかった(中央値 8.5 vs. 10.5 日、 $P=0.397$; 7 日 vs. 7 日、 $P=0.900$; 3375 vs. 3963.5、 $P=0.443$)。

肺感染症発症群では非発症群と比較して好中球減少期間($<500/\mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間($<100/\mu\text{l}$)、D-index がいずれも有意に長い、あるいは高値であった (中央値 24 vs. 11 日、 $P=0.003$ 、18 vs. 7 日、 $P=0.008$ 、9816.5 vs. 3999.5、 $P=0.007$)。さらに、肺感染症発症までの好中球減少期間($<500/\mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間($<100/\mu\text{l}$)、c-D-index を非発症群の通算の指標と比較しても、発症群で有意に長い、あるいは高値であった (中央値 20 vs. 11 日、 $P=0.020$; 15 vs. 7 日、 $P=0.024$; 7859 vs. 3999.5、 $P=0.028$)。解析を侵襲性糸状真菌感染症の臨床診断例、疑い例、臨床的疑い例の 6 例に絞ると、通算の好中球減少の指標は発症群、非発症群で有意差がみられたが (中央値 23 日 vs. 11 日、 $P=0.020$; 17 日 vs. 7 日、 $P=0.027$; 8702 vs. 4059、 $P=0.027$)、感染症発症までの指標は傾向がみられるにとどまった (中央値 18 日 vs. 11 日、 $P=0.090$; 15 日 vs. 7 日、 $P=0.077$; 6678 vs. 4059、 $P=0.081$)。

表 1. 患者背景 (造血幹細胞移植後早期の感染症発症予測におけるD-indexの有用性)

	全体 (n = 58)	血流感染症 (n = 12)	P値 *1	肺感染症 (n = 7)	P値 *2
年齢、中央値 (範囲)	50.5 (15 – 64)	43.5 (15 – 61)	0.274	41 (21 – 54)	0.312
性別、男性 / 女性	29 / 29	7 / 5	0.517	4 / 3	0.687
自家 / 同種 造血幹細胞移植	23 / 35	1 / 11	0.013	0 / 7	0.022
基礎疾患			0.068		0.075
急性骨髄性白血病	14 (24.1%)	4 (33.3%)		4 (57.1%)	
急性リンパ性白血病	6 (10.3%)	2 (16.7%)		1 (14.3%)	
リンパ腫	17 (29.3%)	0		0	
骨髄異形成症候群	3 (5.2%)	1 (8.3%)		0	
再生不良性貧血	4 (6.9%)	2 (16.7%)		1 (14.3%)	
骨髄腫	11 (19.0%)	1 (8.3%)		0	
その他	3 (5.2%)	2 (16.7%)		1 (14.3%)	
前処置			0.699		0.656
骨髄破壊的前処置	46 (79.3%)	10 (83.3%)		6 (85.7%)	
RIST	12 (20.7%)	2 (16.7%)		1 (14.3%)	
抗真菌薬予防			0.190		0.096
フルコナゾール	17 (29.3%)	6 (50.0%)		2 (28.6%)	
イトラコナゾール	31 (53.4%)	4 (33.3%)		2 (28.6%)	
その他	10 (17.2%)	2 (16.7%)		3 (42.9%)	
好中球減少期間 (< 500 / μ l)	11.5 (3 – 40)	17.5 (5 – 27)	0.072	24 (13 – 29)	0.003
中央値 (範囲)					
高度の好中球減少期間 (< 100 / μ l) 中央値 (範囲)	8 (0 – 35)	15 (3 – 35)	0.031	18 (8 – 29)	0.008
D-index 中央値 (範囲)	4553.5 (942 – 17800)	7102.5 (1653.5 – 13445.5)	0.055	9816.5 (4599.5 – 13973)	0.007

c-D-index	中央値 (範囲)		3374.75 (1378 – 10086)	0.443	7589 (4599.5 – 11159)	0.028
治療関連毒性 (Bearman分類)						
	口腔粘膜障害 > Grade II	34 (58.6%)	7 (58.3%)	0.982	6 (85.7%)	0.121
	腸管の有害事象 > Grade I	21 (36.2%)	3 (25%)	0.364	3 (42.9%)	0.696
	中心静脈ラインの挿入日数 中央値 (範囲)	32.5 (0 – 85)	39 (17 – 50)	1.000	32 (24 – 56)	0.674
	急性GVHD > Grade II *3	8 (22.9%)	2 (18.1%)	0.656	1 (14.3%)	0.546

*1：血流感染症発症群と非発症群との比較

*2：肺感染症発症群と非発症群との比較

*3：同種移植患者での解析

次に、ROC 解析を用いて、好中球減少期間、D-index、c-D-index の肺感染症の発症予測における診断精度を検証した(図 2)。D-index、好中球減少期間(<500/ μ l)、高度の好中球減少期間(<100/ μ l) の ROC 曲線の AUC はそれぞれ、0.810、0.801、0.832 であった(図 2A)。c-D-index、肺感染症発症までの好中球減少期間(<500/ μ l)、高度の好中球減少期間(<100/ μ l) の AUC はそれぞれ、0.756、0.769、0.762 であった(図 2B)。いずれの指標も肺感染症発症に同等の予測能を有していた。

ROC 解析から最適な閾値を設定すると、D-index が 7600、好中球減少期間(<500/ μ l) が 20、高度の好中球減少期間(<100/ μ l) が 15 となった。これらの閾値を用いて、肺感染症の発症予測における各指標の感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値を算出すると、D-index は 71.4%、84.3%、29.4%、95.1%、好中球減少期間(<500/ μ l)は、71.4%、78.4%、38.7%、95.6%、高度の好中球減少期間(<100/ μ l)は、71.4%、76.5%、31.3%、95.2%であった。同様に ROC 解析で肺感染症発症までの好中球減少の指標の最適な閾値を求めると、c-D-index が 5500、感染症発症までの好中球減少期間(<500/ μ l)が 13、感染症発症までの高度の好中球減少期間(<100/ μ l)が 14 となった。これらの閾値を用いて各指標の感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値を算出すると、c-D-index は、85.7%、74.7%、31.6%、97.4%、感染症発症までの好中球減少期間(<500/ μ l) は、100%、60.8%、25.9%、100%、感染症発症までの高度の好中球減少期間(<100/ μ l)は 71.4%、72.5%、35.7%、94.9%であった。なお、陽性予測値、陰性予測値の算出にあたっては、本研究の患者群での肺感染症の発症率 12%を用いた。血流感染症では発症群、非発症群間で有意差がみられたのが全体の深い好中球減少期間(<100/ μ l)のみであったため、ROC 解析は行わなかった。

図 2. 肺感染症発症予測における好中球減少の指標の ROC 解析

図 2A. D-index、好中球減少期間(<math><500/\mu\text{l}</math>)、高度の好中球減少期間(<math><100/\mu\text{l}</math>)

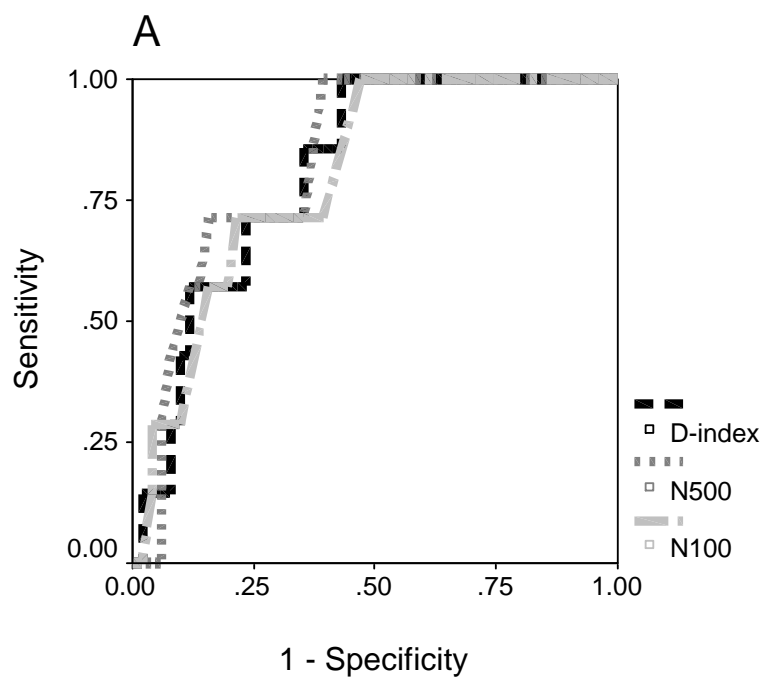
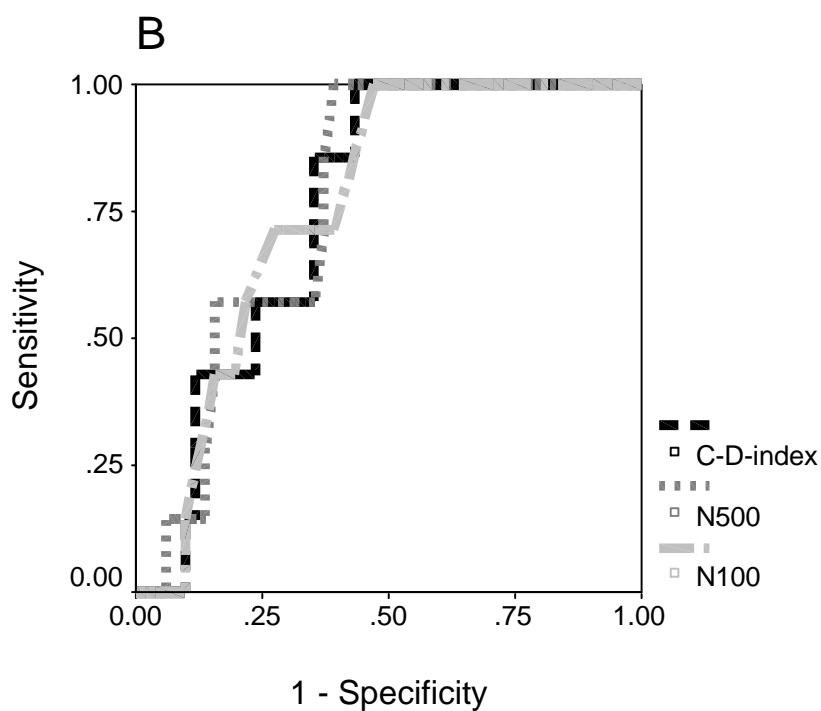


図 2B. 肺感染症発症までの c-D-index、好中球減少期間(<math><500/\mu\text{l}</math>)、高度の好中球減少期間(<math><100/\mu\text{l}</math>)



(5) 考察・結論

血流感染症と肺感染症は造血幹細胞移植後早期の主要な感染症であり、ときに致死的となる。本研究での造血幹細胞移植後早期の血流感染症、肺感染症の発症率は既報とほぼ同等であった[5, 6]。フルオロキノロンの予防投与が行われるようになってからグラム陽性菌による感染症の頻度が増加しており、本研究においても血流感染症の原因菌としてコアグラウゼ陰性ブドウ球菌が最多であった。また、肺感染症の7例中4例がEORTC/MSGの診断基準で侵襲性糸状真菌感染症の臨床診断例・疑い例に該当した。アスペルギルス症をはじめとした侵襲性糸状真菌感染症もまた、同種移植後の致死的な感染症の一つである[7]。

好中球減少は造血幹細胞移植後早期の感染性合併症の重要なリスク因子と考えられている。Engelsらは好中球数の対数が骨髄移植患者での感染症発症と有意に関連していることを報告した(ハザード比0.49)[8]。また、Bonadioらの報告によると、造血幹細胞移植後の感染性合併症の多くは骨髄抑制期に発症し、特に好中球数 $<200/\mu\text{l}$ の高度の好中球減少と長期にわたる好中球減少を伴う患者でみられた[9]。Offidaniらは好中球数 $<100/\mu\text{l}$ の好中球減少の5日間以上の持続が自家移植患者での早期の感染症の発症リスクになると報告した[10]。さらに、Marrらは好中球減少を時間依存変数として扱うと、好中球減少が移植後早期の侵襲性アスペルギルス症の発症リスクとなることを報告した[7]。しかし、これまで好中球減少の程度と持続期間の両者で評価する指標が造血幹細胞移植患者で検証されたことはなかった。

本研究の結果から、c-D-indexは造血幹細胞移植後早期の肺感染症の発症予測に有用であった。一方、血流感染症は、D-indexが高値の患者で多い傾向はみられたものの、感染症発症までのc-D-indexは発症予測に役立たなかった。この違いは、血流感染症が肺感染症よりも造血幹細胞移植後の早い段階で発症する傾向があることを反映していると考えられる(中央値9.5日 vs. 14.5日)。血流感染症は口腔や腸管の粘膜障害や中心静脈カテーテルに関連して好中球減少期の早期に発症することが多いため、持続期間の影響が少ないことがその理由として考えられる。一方、肺感染症とc-D-indexとの関連がみられた理由の一つとしては、肺感染症の中に持続する好中球減少がリスクとなる侵襲性糸状真菌感染症が含まれていることが挙げられる。肺感染症の発症までの好中球減少期間の中央値は20日、非発症群での好中球減少期間の中央値は11日であった。一般に侵襲性糸状菌感染症のリスクは好中球減少期間が10-14日間を超えると高くなると言われているが、本研究の結果とも合致する。

本研究では、c-D-indexの閾値を5500と設定すると肺感染症発症に対する陰性予測値は97.4%と非常に高かった。すなわち、c-D-indexが5500未満では肺感染症を発症している可能性が低く、無菌室での治療を受けている状況であれば、一般に行われている抗真菌薬の経験的治療や先制治療の必要性が低いと言えることができるかもしれない。Portugalらの報告では、D-indexやc-D-indexが単純な好中球減少期間よりも侵襲性糸状真菌感染症の発症予測に優れていた。本研究では、造血幹細胞移植後早期の肺感染症の発症予測において、D-index、c-D-indexは好中球減少期間と同等の有用性であった。これは造血幹細胞移植が化学療法と比べて好中球減少の程度が強く、その経過も比較的一様であること

が理由として考えられる。実際、D-index、c-D-index はそれぞれ通算の好中球減少期間、感染症発症までの好中球減少期間と強い相関がみられた（相関係数 0.974、 $P<0.001$; 0.968、 $P<0.001$ ）。

同種、自家造血幹細胞移植のいずれにおいても、移植後早期の感染症のリスクが好中球減少と粘膜障害で同じであるため、本研究では両者を一緒に解析した。生着後の時期においては、同種造血幹細胞移植では GVHD やそれに対するステロイド投与などが加わるため、自家造血幹細胞移植との違いが明らかとなる。本研究で同種造血幹細胞移植と自家造血幹細胞移植で感染症の発症率が異なったのは好中球減少期間の違いによると考えられる。同種造血幹細胞移植患者での好中球減少期間は自家造血幹細胞移植患者と比較して有意に長かった（中央値 18.5 日 vs. 6.5 日、 $P<0.001$ ）。

本研究にはいくつかの限界がある。1 点目は対象となった患者数が少ないことである。対象患者が増えることで、血流感染症に対する D-index の影響などは有意となる可能性がある。2 点目として、本研究では肺感染症の発症日を画像検査で肺の陰影が出現した時点としていることが挙げられる。実際の肺感染症の発症はもっと早い段階の可能性もある。3 点目は、c-D-index の有用性は抗真菌薬の予防によって変わり得ることである。本研究ではフルコナゾールの予防を受けている患者と抗糸状菌薬の予防を受けている患者を一緒に解析している。抗真菌薬の予防内容による違いを解析するには、本研究での対象患者数が不足していた。最後に、c-D-index の肺感染症に対する陽性予測値は 31.5%と低いため、抗真菌薬を開始する基準として用いることは難しいことに注意が必要である。

結論として、造血幹細胞移植後早期の血流感染症、肺感染症はいずれも D-index 高値の患者で多く発症がみられた。一方、c-D-index は肺感染症の発症予測に有用であったが、血流感染症では有用ではなかった。造血幹細胞移植患者では、c-D-index は単純な好中球減少期間と同等の有用性であった。

・大量シタラビン療法での地固め療法を受ける急性骨髄性白血病患者におけるD-indexの意義

(1) 背景

強力な化学療法を受ける白血病患者において、好中球減少は感染性合併症の主要なリスク因子となる[11]。好中球減少の程度と持続期間の両者を評価するD-indexは急性骨髄性白血病の寛解導入療法における侵襲性糸状真菌感染症、造血幹細胞移植患者での移植後早期の肺感染症の発症予測に有用であることが示された。

大量シタラビン療法は成人急性骨髄性白血病患者での強化地固め療法として広く用いられている[12, 13]。一般に地固め療法では、寛解導入療法と比べて各コースでの好中球減少期間は短く、感染症の発症リスクは低いものの、やはり感染症は治療中に問題となる合併症の一つである[14]。地固め療法においてもD-indexが感染症発症の予測に有用であるかどうかは、これまで明らかにされていない。また、地固め療法においては、それ以前の化学療法における好中球減少が影響を及ぼす可能性があるが、それについても、十分に検証されていない。

(2) 目的

急性骨髄性白血病の第一寛解期で大量シタラビン療法での地固め療法を受ける患者において、D-indexと肺感染症との関連を検証することを目的として本研究を行った。

(3) 方法

2007年3月から2011年5月までの期間で、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科で治療を受けた患者を連続的にカルテレビューし、そのうち、1回あるいは2回の寛解導入療法で第一寛解に入った後、大量シタラビン療法での地固め療法を受けた患者を対象として後方視的な解析を行った。33例が解析の対象となった。

1回目の寛解導入療法はイダルビシン 12mg/m² 1日1回 30分で点滴静注 3日間とシタラビン 100mg/m² 24時間持続点滴 7日間 (IDA-AraC) が用いられた。1回目で寛解に到達しなかった5名が2回目の寛解導入療法を受けた。2回目の寛解導入療法は、1名がIDA-AraC、4例がシタラビン 2g/m² 1日2回 3時間で点滴静注 4日間とミトキサントロン 7mg/m² 1日1回 30分で点滴静注 2日間の組み合わせで行われた。

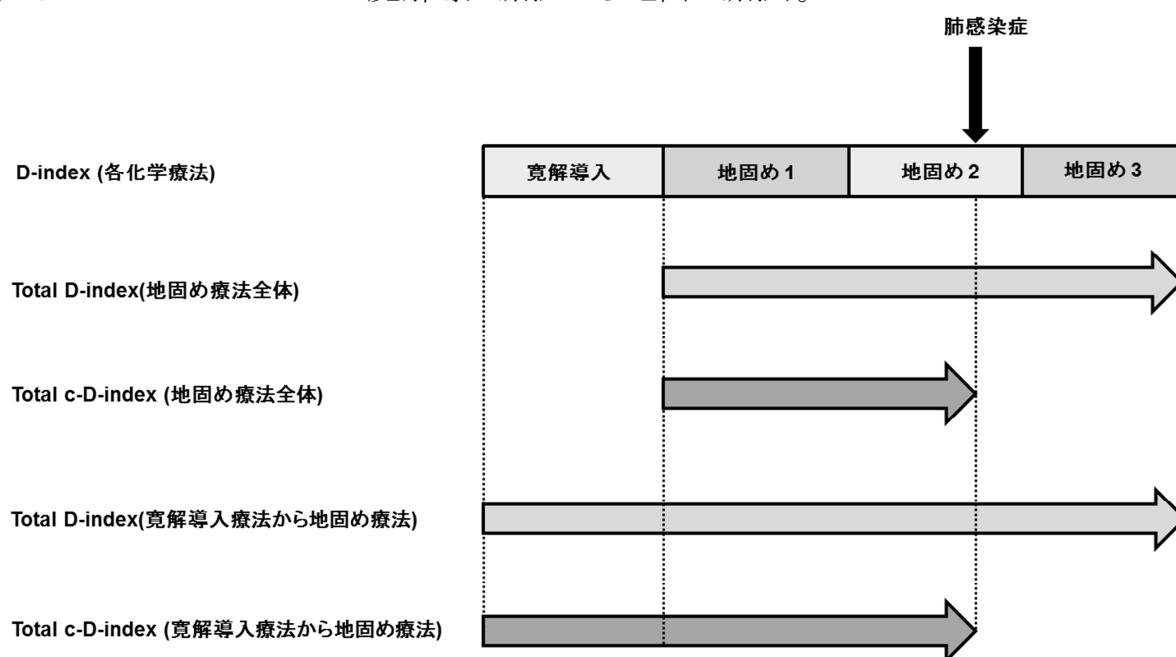
地固め療法の大量キロサイド療法は、シタラビン 2g/m² 1日2回 3時間で点滴静注 5日間で行われた。60歳以上の患者では、1回のシタラビンの投与量が1.5g/m²に減量された(2例)。18例が3コースの大量シタラビン療法を完遂した。残りの患者は、第一寛解期での造血幹細胞移植への移行(5例)、重篤な副作用(3例)、地固め療法中の再発(7例)のため完遂しなかった。G-CSF製剤は4例のみで使用され、いずれも診断された感染症を発症した後に治療的に投与された。すべての患者で細菌感染症、真菌感染症に対する予防がなされた。前者はフルオロキノロン、多くがレボフロキサシンで行われた。後者の内訳はフルコナゾール(3例)、イトラコナゾール(26例)、その他の抗真菌薬(4例)であった。シ

タラビンによる角結膜炎の予防のため、ステロイド点眼、生食点眼が予防的に使用された。

好中球減少の指標として、各地固め療法での D-index、好中球減少期間($500/\mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間($100/\mu\text{l}$)を用いた。肺感染症発症例においては、c-D-index、感染症発症までの好中球減少期間($500/\mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間($100/\mu\text{l}$)を算出した。地固め療法においては、寛解導入療法やそれまでの地固め療法での好中球減少の影響が加わる可能性がある。このため、化学療法ごとの指標に加えて、地固め療法開始からの D-index を合わせた Total D-index(地固め療法全体)、感染症発症までの Total c-D-index(地固め療法全体)、また、寛解導入療法開始からの D-index を合わせた Total D-index(寛解導入療法から地固め療法)、感染症発症までの Total c-D-index(寛解導入療法から地固め療法)を計算し、その影響を検討した(図 3)。

図 3. Total D-index、Total c-D-index

各化学療法での D-index、地固め療法開始から計算した Total D-index(地固め療法全体)、肺感染症発症までの Total c-D-index(地固め療法全体)、寛解導入療法開始から開始した Total D-index(寛解導入療法から地固め療法)、肺感染症発症までの Total c-D-index(寛解導入療法から地固め療法)。



肺感染症は微生物学的な検査結果に関わらず、胸部レントゲンあるいは胸部 CT で認めた新たな肺浸潤影と定義した。日常臨床においては、呼吸器症状のある患者や経験的な抗菌薬投与でも発熱が持続する場合には、胸部レントゲンで異常所見がみられなくても胸部 CT を撮影している。

統計学的解析では、患者を肺感染症の発症群、非発症群の 2 群に分け、2 群間で患者背景、疾患背景、好中球減少の指標などを比較した。名義変数は Fisher の正確検定を用い、連続変数は t 検定あるいは Mann-Whitney U 検定を用いた。

P 値<0.05 を有意とした。

(4) 結果

患者背景を表 2 に示す。解析の対象となった 33 例のうち、7 例が地固め療法開始までに肺感染症の既往があった。地固め療法中の肺感染症の発症群、非発症群の比較検討においては、これら 7 名は除外した。残りの 26 名の中で、地固め療法の 1 コース目で 1 例、2 コース目で 2 例、3 コース目で 2 例の合計 5 例が地固め療法中に肺感染症を発症した。EORTC/MSG の診断基準で 1 例が侵襲性糸状真菌感染症・臨床診断例 (Probable diagnosis)、4 例が侵襲性糸状真菌感染症・疑い例 (Possible diagnosis) に分類された[15]。全例が、ポリコナゾールあるいはリポソーマルアムホテリシン B での治療で改善した。

本研究において、大量シタラビン療法中に死亡した患者はいなかった。化学療法による非血液毒性は軽度であった。合計 75 コースの大量シタラビン療法のうち、シタラビン関連の皮疹が 28%、角結膜炎が 15% でみられた。

好中球減少の指標の解析結果を表 3 に示す。33 例での地固め療法 1 コース目の D-index の平均値は 5583 ± 3019 で、それらの患者での寛解導入療法での D-index の平均値 11189 ± 5405 と比較して、地固め療法 1 コース目では有意に低値であった ($P < 0.001$)。3 コースの地固め療法を完遂した 18 例において反復測定分散分析を用いて解析すると、地固め療法を繰り返すごとに各コースでの D-index は増加する傾向がみられた (4877 ± 2277 , 5763 ± 2108 , 6112 ± 1543 , $P = 0.115$)。好中球減少期間 ($< 500 / \mu\text{l}$) でも同様の傾向がみられた (12.2 ± 6.4 , 13.4 ± 4.9 , 15.0 ± 4.6 , $P = 0.117$)。地固め療法開始前の好中球数 $3400 / \mu\text{l}$ 未満が、地固め療法での D-index 高値と有意に関連した ($P = 0.040$)。

肺感染症を発症した 5 回の化学療法における D-index、好中球減少期間 ($< 500 / \mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間 ($< 100 / \mu\text{l}$) の平均値は、 4850 ± 1096 、 11.0 ± 2.3 、 8.8 ± 1.9 であり、肺感染症を発症していない化学療法との違いはみられなかった。これらの化学療法における c-D-index の最大値は 5900、最小値は 3084 であった。寛解導入療法時に c-D-index の閾値に設定された 5800 を超えたのは 1 例のみであった。

33 例のうち、地固め療法開始前の肺感染症の既往のある 7 例を除いた 26 例を地固め療法中の肺感染症を発症した 5 例と発症しなかった 21 例にわけ、患者背景、疾患背景、予防薬や D-index を含めた好中球減少の指標を両群間で比較した。背景因子について両群間で差はみられなかった。好中球減少の指標に関しては、肺感染症を発症した 5 回の化学療法の D-index、好中球減少期間 ($< 500 / \mu\text{l}$)、高度の好中球減少期間 ($< 100 / \mu\text{l}$) の平均値は 4850 ± 1096 、 11.0 ± 2.3 、 8.8 ± 1.9 で、それ以外の化学療法と比較して差はみられなかった。

また、地固め療法開始時からの Total D-index (地固め療法全体) も両群間で差を認めなかった (14296 ± 5886 vs. 12976 ± 5035 , $P = 0.616$)。しかし、寛解導入療法から通算した Total D-index (寛解導入療法から地固め療法) は肺感染症発症群で非発症群と比較して有意に高値であった (28879 ± 4724 vs. 22888 ± 4724 , $P = 0.014$)。しかし、肺感染症発症群での寛解導入療法開始から肺感染症発症ま

での Total c-D-index(寛解導入療法から地固め療法)と非発症群の Total D-index(寛解導入療法から地固め療法)の比較では有意差を認めなかった(25541±3713 vs. 22888±4724, $P=0.257$)。一方で、寛解導入療法に限った D-index を比較すると、肺感染症発症群で非発症群と比較して有意に高値であった(14583±6024 vs. 9911±2981, $P=0.019$)。

本研究では先行研究の検証として、本研究の 33 例のうち、寛解導入療法時に肺感染症を発症した患者を対象として、寛解導入療法時の D-index が寛解導入療法時に発症した肺感染症の発症予測に有用であったかどうかについても解析を行った。急性骨髄性白血病の発症時にすでに肺感染症を発症していた 3 例は解析から除外すると、寛解導入療法時の肺感染症は 4 例でみられた。解析の結果、寛解導入療法中に肺感染症を発症した 4 例と発症しなかった 26 例で、寛解導入療法での D-index に差はみられなかった(13586±12477 vs. 10846±4089, $P=0.377$)。

また、D-index と血流感染症の関連についても解析を行った。大量シタラビン療法の 1 コース目で 33 例中 9 例が血流感染症を発症した。その 9 例での D-index は血流感染症を起こさなかった症例と比較して D-index は低値であり(3686±1407 vs. 6325±3174)、D-index は血流感染症の予測に有用ではなかった。

表 2. 患者背景(大量シタラビン療法での地固め療法を受ける急性骨髄性白血病患者における D-index の意義)

	全体 (n=33)	肺感染症発症群 (n=5)	肺感染症非発症群 (n=21)	P値 *1
年齢、中央値 (範囲)	43 (19 – 65)	45 (36 – 59)	43 (22 – 65)	0.474
性別				0.281
男性	20	5	13	
女性	13	0	8	
地固め療法前の 肺感染症の既往	7	–	–	
発症時の白血球数、 中央値(範囲)	21650 (1780 – 211500)	21510 (1780 – 211500)	41040 (7255 – 160100)	0.767
染色体				0.801
予後良好群	9	1	5	
中間群	18	2	12	
予後不良群	6	2	4	
寛解までの 化学療法回数				0.085
1回	28	3	20	
2回	5	2	1	
地固め療法の回数				0.787
1回	9	1	4	
2回	6	0	5	
3回	18	4	12	
抗真菌薬の予防				0.085
フルコナゾール	3	2	1	
イトラコナゾール	26	3	20	
その他	4	0	0	
肺感染症発症の タイミング				
1コース目	–	1	–	
2コース目	–	2	–	
3コース目	–	2	–	

*1: 肺感染症発症群と非発症群の比較。地固め療法開始前に肺感染症の既往のある7例は除外。

表 3. 好中球減少の指標

	全体 (n=33)	肺感染症 発症群 (n=5)	肺感染症 非発症群 (n=21)	P値 *1
各化学療法の D-index				
1 コース目	5583±3019	4505±2126	5407±2972	0.532
2 コース目	5793±2236	5482±1302	5380±2011	0.925
3 コース目	6204±1553	6757±3064	5897±1041	0.394
肺感染症発症時	—	4850±1096	—	
Total D-index (地固め療法全体)	13012±6217	14296±5886	12976±5035	0.616
好中球減少期間(地固め療法全体)	30.9±16.0	32.8±14.7	30.7±12.9	0.748
高度の好中球減少期間(地固め療法全体)	20.0±10.5	23.0±11.9	20.0±8.4	0.509
Total D-index (寛解導入療法から地固め療法)	23861±8290	28879±4724	22888±4724	0.014
Total c-D-index (寛解導入療法から地固め療法)	—	25541±3713	22888±4724	0.257
好中球減少期間 (寛解導入療法から地固め療法)	59.3±19.1	72.6±6.6	56.2±12.3	0.009
高度の好中球減少期間 (寛解導入療法から地固め療法)	40.4±14.8	46.0±15.8	39.1±9.0	0.203
寛解導入療法の D-index	11189±5405	14583±6024	9911±2981	0.019
寛解導入療法の好中球減少期間	29.3±12.2	39.8±17.6	25.6±7.0	0.007
寛解導入療法の高度の好中球減少期間	21.0±9.9	23.0±13.8	19.2±6.3	0.351

*1: 肺感染症発症群と非発症群の比較。地固め療法開始前に肺感染症の既往のある 7 例は除外。

(5) 考察・結論

本研究の結果から、急性骨髄性白血病の地固め療法時の肺感染症の発症において、化学療法ごとの **D-index** は感染症の発症予測に有用ではなかった。寛解導入療法においては **D-index**、**c-D-index** が侵襲性糸状真菌感染症の発症予測において高い陰性予測値を有することが報告されている[4]。この違いの原因として考えられることは、寛解導入療法と比較して地固め療法時の **D-index** が低値であることが考えられる。寛解導入療法時に **D-index** の閾値として設定された 5800 を超えたのは、本研究において肺感染症を発症した 5 回の化学療法のうち、1 回のみであった。2 点目として、地固め療法時にはそれまでの化学療法による影響が関わることもその原因として考えられる。Hammond らの報告では、時間依存変数として扱う好中球減少の期間が、急性白血病に対する寛解導入療法から 100 日以内の侵襲性真菌感染症の発症と関連がみられた[16]。予防的な抗真菌薬の投与も抗真菌薬の発症に影響を与えられとされる。本研究においては、抗真菌薬の予防投与として主にイトラコナゾールが用いられた。フルコナゾールでの予防を受けたのは 3 例のみであり、予防薬の違いに関しての解析や結論を導くことは難しいと考えた。

今回の研究では、寛解導入療法からの **Total D-index**(寛解導入療法から地固め療法) は肺感染症発症群で非発症群と比較して有意に高値であった。さらに、寛解導入療法時の **D-index** において両群間での有意差がみられた。この結果は、通算の好中球減少、とりわけ寛解導入療法時の好中球減少が地固め療法時の肺感染症発症のリスクを規定していることを示唆している。臨床的に明らかな問題とならない感染症やコロナイゼーションが寛解導入療法中に起きている可能性もある。通常、寛解導入療法時に高熱の持続や肺感染症の徴候がなければ地固め療法前に胸部 CT を撮影することはない。しかし、本研究の結果からは、特に寛解導入療法時の **D-index** が高値であった患者では、臨床症状がない場合でも地固め療法を開始する前にルーチンでの胸部 CT を撮影することが、臨床的にはまだ問題となっていない小さな感染巣を発見することに有用かもしれない。

先行研究の結果も含め、**c-D-index** は肺感染症や糸状真菌感染症の発症に対して高い陰性予測値を有することから、**c-D-index** を不要な経験的抗真菌薬投与を減らす指標として用いることができる可能性がある。経験的な抗真菌薬治療は広域抗菌薬不応性の高リスクの血液疾患患者において標準的な治療戦略として推奨されるが[1]、経験的治療の適応となる患者のうち実際に真菌感染症を発症している患者の割合は多くない。**c-D-index** の高い陰性予測値を利用し、**c-D-index** 低値の場合には経験的な抗真菌薬投与を避けることは、不要な抗真菌薬投与を減らす一つの戦略になりうる。また、不要な抗真菌薬を減らす可能性のある他の治療戦略として、血清マーカーや CT などで真菌症の徴候がみられた場合にのみ抗真菌薬を投与する先制治療 (**Pre-emptive therapy**) がある。しかし、経験的治療と先制治療を比較したランダム化比較試験の結果、好中球減少の程度が強い治療においては、先制治療群で真菌感染症の発症が多くみられた[17]。著者らは、先制治療に **c-D-index** を用いた治療戦略を組み合わせ、**c-D-index** が閾値を超えるまでは先制治療、閾値を超えた場合に経験的治療を行う治療戦略を提案する。重要な点として、化学療法前の臨床的には問題となっていない

感染症やコロナイゼーションに注意することが必要である。本研究で肺感染症を発症した症例のうちの1例は、c-D-indexが4000未満で侵襲性アスペルギルス症を発症した。この症例では化学療法前に臨床的には問題となっていない感染症があった可能性を考えている。前の化学療法でのD-indexが7143と高値であり、侵襲性アスペルギルス症の発症が発熱性好中球減少を発症した直後であったためである。

本研究ではいくつかの限界がある。1つ目は対象となった患者数が少ない、特に肺感染症を発症した患者数が少ないことである。対象患者が増えることで、地固め療法中の肺感染症に対するD-indexの影響は有意となる可能性がある。2点目として、c-D-indexの有用性は抗真菌薬の予防によって変わり得ることが挙げられる。本研究のほとんど患者は抗アスペルギルス作用のあるイトラコナゾールの予防投与を受けていた。本研究では寛解導入療法時のD-indexと寛解導入療法時の肺感染症発症との関連がみられなかったが、先行研究との違いの原因の一つとしてこの抗真菌薬予防の違いが挙げられる。他に考えられる原因として、2回の寛解導入療法で寛解に入らなかった症例、すなわちD-index高値で感染症発症のリスクが高いと考えられる症例が本研究では除外されていることが考えられる。3点目として、本研究が65歳以下の患者を対象としていることである。一般に感染症のリスクが高いと考えられる高齢者には本研究の結果を当てはめることはできない。

結論として、大量シタラピン療法での地固め療法時の肺感染症の発症予測に各化学療法のD-indexは有用ではなかった。寛解導入療法を含めた通算の好中球減少の影響が地固め療法時の肺感染症のリスクを規定している可能性がある。寛解導入療法時のD-indexが高値であった症例では、地固め療法開始前にルーチンで胸部CTを撮影することが有用である可能性がある。また、c-D-indexを指標として抗真菌薬の先制治療・経験的治療を組み合わせる治療戦略が不要な抗真菌薬を減らし、かつ真菌症の見逃しのリスクを少なくする方法として考えられる。

5. リンパ球減少の深さと持続期間を同時に評価する指標：L-index

・造血幹細胞移植患者における L-index の解析

(1) 背景

同種造血幹細胞移植後のリンパ球再構築は、日和見感染症の制御、抗腫瘍効果において重要な役割を果たす[18]。同種移植後早期のリンパ球回復は日和見感染症、治療関連死亡、再発を減らしたという報告がある[19-25]。さらに、同種移植後の総リンパ球数低値は T リンパ球の免疫寛容を障害し、急性 GVHD の発症につながるという報告もある[20, 21]。同種造血幹細胞移植後のリンパ球再構築あるいはリンパ球減少の評価として、日常臨床においては、総リンパ球数、CD4 陽性 T リンパ球数、CD8 陽性 T リンパ球数、CD4/8 比などが用いられるが、これらは 1 ポイントの血液サンプルから得られた結果に基づいており、その減少の持続期間は考慮されていない。

(2) 目的

同種造血幹細胞移植後のリンパ球減少の指標として程度と持続期間の両者を面積で表す L-index を考案し(図 4)、その有用性を検証することを目的に本研究を行った。移植前処置開始から 30 日までの L-index(30)と 100 日までの L-index(100)を計算し、L-index に影響を与える因子を検討した。また、L-index と同種移植後のサイトメガロウイルス再活性化との関連を解析した。リンパ球減少はサイトメガロウイルス感染症のリスクとして知られている[19]。さらに L-index と総リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD8 陽性 T 細胞数を比較し、サイトメガロウイルス再活性化に与える影響を検討した。

(3) 方法

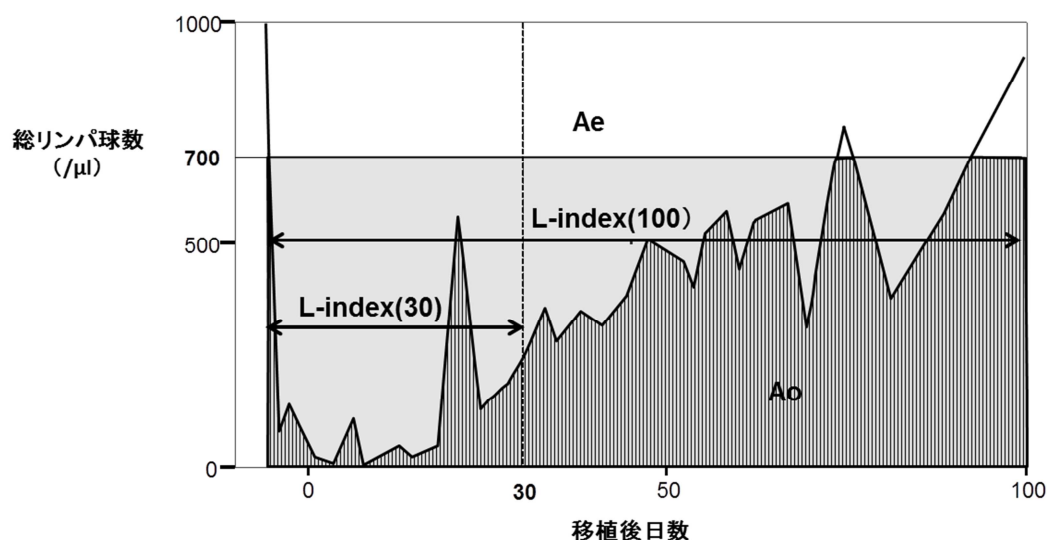
2007 年 5 月から 2009 年 5 月までの期間で、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科で同種造血幹細胞移植を受けた患者を連続的にカルテレビューし、後方視的に解析した。この期間に同種移植を受けた 54 例のうち、早期死亡の 4 例を除いた合計 50 例が対象となった。

L-index は総リンパ球数 $700/\mu\text{l}$ 未満のリンパ球減少期間において、リンパ球数のグラフと総リンパ球数 $700/\mu\text{l}$ で水平に引いた直線で囲まれる面積と定義した。対象となった 50 名の患者での同種移植後 100 日付近での総リンパ球数の中央値が約 $700/\mu\text{l}$ であったことから、リンパ球減少の閾値として総リンパ球数 $700/\mu\text{l}$ を採用した。前処置開始から移植後 30 日の早期のリンパ球減少を反映した L-index(30)と、移植後 100 日の中期までのリンパ球減少を反映した L-index(100) を定義した (図 4)。その他のリンパ球減少の指標として、移植後 30 日、60 日、90 日での総リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD8 陽性 T 細胞数のデータを収集し、L-index と比較検討した。

図 4. L-index(30)と L-index(100)

L-index は総リンパ球数 700 で水平に引いた直線で囲まれる長方形の面積 (Ae) から台形法で求められるリンパ球数のグラフよりも下の面積 (Ao) の差 (Ae-Ao) で計算される。例えば、移植 day-7 から総リンパ球数が $700/\mu\text{l}$ 未満に

減少した患者を仮定し、移植後 30 日までの Ao が 4550 であった場合、 $L\text{-index}(30)=37 \times 700 - 4550 = 21350$ となる。同様に、移植後 100 日までの Ao が 43928 であった場合、 $L\text{-index}(100)=107 \times 700 - 43928 = 30972$ となる。なお、本研究で対象となった 50 名の患者での同種移植後 100 日付近での総リンパ球数の中央値が約 $700/\mu\text{l}$ であったことから、リンパ球減少の閾値として総リンパ球数 $700/\mu\text{l}$ を採用した。



移植前処置として、骨髄破壊的前処置では大量シクロホスファミドと全身放射線照射 (28 例)、あるいはブスルファン (1 例) の組み合わせが用いられた。1 例では大量シタラビンと全身放射線照射が組み合わせられた。高齢者や骨髄破壊的前処置に耐えることのできない患者ではフルダラビンをベースとした、強度を弱めた前処置 (RIC) が用いられた (13 例)。重症の再生不良性貧血に対してはフルダラビン、シクロホスファミド、抗胸腺細胞グロブリンに場合によっては全身放射線照射 2Gy を加える前処置が用いられた (7 例)。2 抗原以上不適合のドナーからの移植ではアテムツズマブを含む前処置が用いられた (4 例)。

GVHD 予防ではシクロスポリンあるいはタクロリムスと短期メソトレキセートの組み合わせが用いられた。持続点滴でのシクロスポリンの目標血中濃度は、標準リスク群で $450\text{-}550\text{ng/ml}$ (30 例)、高リスク群では $250\text{-}350\text{ng/mL}$ (19 例) に設定された。タクロリムスの目標血中濃度は 15ng/ml に設定された (1 例)。細菌感染症予防としてフルオロキノロン、真菌感染症予防として、フルコナゾールあるいはイトラコナゾール、ニューモシスチス肺炎の予防として、生着後から ST 合剤の内服あるいはペンタミジンの吸入が行われた。ウイルス感染症対策として、アシクロビルが予防的に投与された。

サイトメガロウイルスアンチゲネミアは C10/11 法で測定された。非血縁ドナーからの造血幹細胞移植を対象としたランダム化比較試験の結果、C10/11 法での 2 スライド 3 個の閾値は、サイトメガロウイルスの血清の Real time PCR で 300 コピー/ml の閾値よりも感度が高いことが報告されている [26]。白血球回復

後から 1 週間ごとに測定し、再活性化に対してガンシクロビルによる先制治療が行われた。先制治療を開始するサイトメガロウイルスアンチゲネミアの閾値は、HLA 適合同胞からの移植では 2 スライド 20 個以上、HLA 不適合同胞からの移植、非血縁者間移植、臍帯血移植では 2 スライド 3 個以上とした。アテムツズマブを含む前処置を用いた症例では、2 スライド 1 個以上で先制治療が開始された。ガンシクロビルの初期投与量は原則として 5mg/kg で開始されたが、アテムツズマブを含む前処置では 10mg/kg のガンシクロビルが用いられた。

統計学的解析では、名義変数は Fisher の正確検定を用い、連続変数では Mann-Whitney *U* 検定を用いた。患者背景、疾患背景、移植方法、移植後の経過などのさまざまな因子が L-index に与える影響について単変量解析を用いて解析し、単変量で有意、あるいはその傾向がみられた因子 ($P < 0.15$) を組み込んでロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行った。L-index のサイトメガロウイルス再活性化の発症予測における有用性の評価では ROC 解析を用いた。 P 値 < 0.05 を有意とした。

(4) 結果

L-index(30)の中央値は 21081(範囲 ; 8757-26512)、L-index(100)の中央値は 29987(範囲 ; 8757-65789)であった。L-index(30)、L-index(100)に影響を与える因子についての解析を表 4 に示す。L-index(30)に影響を与える因子については、単変量解析では、女性、非リンパ系疾患、アテムツズマブを含む前処置、非血縁ドナー、HLA 不適合ドナー、骨髄移植が L-index(30)の高値に関連、あるいは関連する傾向がみられた。これらの因子を多変量解析した結果、HLA 不適合ドナー、女性、非リンパ系疾患が L-index(30)に影響する独立した有意な因子として同定された(それぞれ、 $P=0.010$ 、 $P=0.019$ 、 $P=0.042$)。L-index(100)では、女性、非リンパ系疾患、ATG を含む前処置、アテムツズマブを含む前処置、HLA 不適合ドナー、骨髄移植、grade III-IV の急性移植片対宿主病(GVHD)の発症が L-index(100)の高値に関連、あるいは関連する傾向がみられた。多変量解析では、grade III-IV の急性 GVHD、アテムツズマブを含む前処置、非リンパ系疾患が独立した有意な因子として同定された(それぞれ、 $P=0.003$ 、 $P=0.002$ 、 $P=0.003$)。

次に移植後にサイトメガロウイルスアンチゲネミアの陽性化群、非陽性化群にわけて、L-index を含めたリンパ球減少の指標の影響を解析した。サイトメガロウイルスアンチゲネミア陽性化は 2 スライド 3 個以上と定義した。50 例のうち 30 例で陽性化がみられ、20 例で陽性化しなかった。移植から陽性化までの期間は中央値で 29 日(範囲 ; 13-61)であった。一方、サイトメガロウイルスアンチゲネミアが最大値となるまでの日数は、中央値で 51.5 日(範囲 ; 17-100)であった。サイトメガロウイルスアンチゲネミア最大値の中央値は 2 スライド 20.5 個(範囲 ; 3-3468)であった。患者背景での比較を表 5 に示す。単変量解析では、非血縁者ドナーからの移植が陽性化群で有意に多くみられた($P=0.047$)。GVHD 予防に関しては、陽性化群で目標血中濃度 300ng/mL のシクロスポリンがより多く用いられていた($P=0.032$)。年齢を 41 歳で区切った二値変数として扱うと、陽性化群で 41 歳以上の患者の割合が有意に多かった($P=0.043$)。また、陽性化

群でアテムツズマブを含む前処置がより多く用いられる傾向がみられた ($P=0.083$)。一方、急性、慢性 GVHD やステロイドの使用に関しては両群間で差を認めなかった。

さらにリンパ球減少の指標とサイトメガロウイルスアンチゲネミア再活性化の関連について検討した(表 6)。移植後 30 日での総リンパ球数は陽性化群、非陽性化群で差を認めなかったが、L-index(30)は陽性化群で有意に高値であった(中央値 22030 vs. 19038、 $P=0.050$)。リンパ球のサブセット解析では、移植後 30 日の CD4 陽性 T 細胞数が陽性化群で有意に低値であり(中央値 77 vs. 174、 $P=0.023$)、移植後 90 日での CD8 陽性 T 細胞数が陽性化群で有意に高値であった(中央値 622 vs. 205、 $P=0.041$)。L-index(100)やその他のリンパ球減少の指標は両群間で差を認めなかった。ROC 解析を行い、L-index(30)の最適な閾値を 22318 に、移植後 30 日での CD4 陽性 T 細胞数の最適な閾値を 59 に設定した。これらの閾値を用いると、サイトメガロウイルスアンチゲネミア再活性化に対する L-index(30)と CD4 陽性細胞数の感度、特異度はそれぞれ、50.0%、85.0% と 47.8%、88.9%であった。

L-index(30)が 22318 以上の患者では、それ未満と比べてサイトメガロウイルスアンチゲネミア陽性化が有意に多くみられた($P=0.016$)。単変量解析にて両群間で有意差のみられた年齢、ドナー種類、GVHD 予防法とともに L-index(30)をロジスティック回帰分析に組み込んで多変量解析を行ったところ、L-index(30)と年齢が独立した有意な因子となった(オッズ比：95%信頼区間、6.71 : 1.470-30.70、4.45 : 1.190-16.60)。

表 4. L-index(30)、L-index(100)に影響を与える因子

	中央値	P 値
L-index(30)		
単変量解析		
女性 (vs. 男性)	22,264 vs. 18,950	0.048
非リンパ系疾患 (vs. リンパ系疾患)	21,684 vs. 16,552	0.009
ATG を含む前処置 (yes vs. no)	22,299 vs. 19,268	0.157
アレムツズマブを含む前処置 (yes vs. no)	24,956 vs. 19,461	0.001
非血縁ドナー (vs. 血縁ドナー)	22,264 vs. 19,268	0.023
HLA 不適合ドナー (vs. HLA 適合ドナー)	22,962 vs. 19,038	0.015
骨髄移植 (vs. 末梢血幹細胞移植)	21,953 vs. 17,110	0.089
多変量解析		
HLA 不適合ドナー (vs. HLA 適合ドナー)		0.010
女性 (vs. 男性)		0.019
非リンパ系疾患 (vs. リンパ系疾患)		0.042
L-index(100)		
単変量解析		
女性 (vs. 男性)	34,406 vs. 23,711	0.142
非リンパ系疾患 (vs. リンパ系疾患)	34,935 vs. 16,757	0.017
ATG を含む前処置 (yes vs. no)	45,394 vs. 28,455	0.069
アレムツズマブを含む前処置 (yes vs. no)	52,621 vs. 27,872	0.020
HLA 不適合ドナー (vs. HLA 適合ドナー)	39,535 vs. 23,711	0.008
骨髄移植 (vs. 末梢血幹細胞移植)	31,249 vs. 19,933	0.134
Grade III–IV 急性 GVHD (yes vs. no)	45,937 vs. 28,185	0.078
多変量解析		
Grade III–IV 急性 GVHD (yes vs. no)		0.003
アレムツズマブを含む前処置 (yes vs. no)		0.002
非リンパ系疾患 (vs. リンパ系疾患)		0.003

表 5. 患者背景 (造血幹細胞移植患者における L-index の解析)

	全体 (n = 50)	CMV-AG 陽性化群 (n = 30)	CMV-AG 非陽性化群 (n = 20)	P値
年齢、中央値(範囲)	41 (15-63)	47 (15-61)	36 (15-63)	0.062
性別、男性 / 女性	27/23	14/16	13/7	0.203
基礎疾患				0.460
急性骨髄性白血病	19 (38%)	10 (33%)	9 (45%)	
急性リンパ性白血病	5 (10%)	2 (7%)	3 (15%)	
リンパ腫	4 (8%)	4 (13%)	0	
成人 T 細胞性白血病/リンパ腫	6 (12%)	4 (13%)	2 (10%)	
骨髄異形成症候群	5 (10%)	3 (10%)	2 (10%)	
再生不良性貧血	8 (16%)	6 (20%)	2 (10%)	
その他	3 (6%)	1 (3%)	2 (10%)	
リンパ系腫瘍	15 (30%)	10 (33%)	5 (25%)	0.529
移植前処置				0.556
骨髄破壊的前処置	30 (60%)	17 (57%)	13 (65%)	
RIST	20 (40%)	13 (43%)	7 (35%)	
フルダラビンを含む前処置	20 (40%)	13 (43%)	7 (35%)	0.556
ATG を含む前処置	7 (14%)	5 (17%)	2 (10%)	0.506
アレムツズマブを含む前処置	4 (8%)	4 (13%)	0	0.083
ドナー、血縁 / 非血縁	29/21	14/16	15/5	0.047
HLA、適合 / 不適合	35/15	20/10	15/5	0.350
グラフト				0.704
骨髄	30 (60%)	18 (60%)	12 (60%)	
末梢血	19 (38%)	11 (37%)	8 (40%)	

臍帯血	1 (2%)	1 (3%)	0	
GVHD 予防				0.032
CsA300 + sMTX	19 (38%)	15 (50%)	4 (20%)	
CsA500 + sMTX	30 (60%)	14 (47%)	16 (80%)	
FK506 + sMTX	1 (2%)	1 (3%)	0	
サイトメガロウイルス血清検査				0.162
ドナー・患者とも陰性	2 (4%)	0	2 (10%)	
少なくとも一方が陽性	48 (96%)	30 (100%)	18 (90%)	
急性 GVHD				
Grade II-IV	16 (32%)	10 (33%)	6 (30%)	0.804
Grade III-IV	7 (14%)	5 (17%)	2 (10%)	0.506
ステロイド使用	11 (22%)	5 (17%)	6 (30%)	0.265
慢性 GVHD				
全体	18 (36%)	9 (30%)	9 (45%)	0.399
Extensive 型	13 (26%)	7 (23%)	6 (30%)	0.368

CMV-AG, サイトメガロウイルスアンチゲネミア ; GVHD, 移植片対宿主病 ; CsA, シクロスポリン; CsA300, シクロスポリン持続静注での目標血中濃度 300 ng/ml ; CsA500, シクロスポリン持続静注での目標血中濃度 500 ng/ml ; sMTX, 短期メソトレキセート.

表 6. リンパ球減少の指標とサイトメガロウイルス再活性化の関連

リンパ球減少の指標	Total (n = 50)	CMV-AG 陽性化群 (n = 30)	CMV-AG 非陽性化群 (n = 20)	P値
L-index(30), 中央値 (範囲)	21,081 (8,757-26,512)	22,030 (10,062-26,512)	19,038 (8,757-24,527)	0.050
L-index(30)				
≥ 22,318	18	15	3	0.016
< 22,318	32	15	17	
L-index(100), 中央値 (範囲)	29,987 (8,757-65,789)	31,453 (10,062-65,789)	29,585 (8,757-60,624)	0.476
総リンパ球数, 中央値 (範囲)				
移植後 30 日	366 (21-3,774)	326 (21-1,453)	418 (58-3,774)	0.607
移植後 60 日	598 (52-4,308)	589 (106-2,705)	630 (52-4,308)	0.843
移植後 90 日	754 (0-5,261)	859 (0-5,261)	724 (67-2,822)	0.411
CD4 陽性細胞数, 中央値 (範囲)				
移植後 30 日	97 (4-902)	77 (4-587)	174 (17-902)	0.023
移植後 60 日	130 (7-702)	60 (7-544)	176 (91-702)	0.263
移植後 90 日	193 (6-1,005)	189 (6-1,005)	289 (30-401)	0.739
CD8 陽性細胞数, 中央値 (範囲)				
移植後 30 日	142 (5-2,264)	86 (5-1,027)	170 (41-2,264)	0.189
移植後 60 日	295 (22-3,132)	215 (22-1,563)	300 (155-3,132)	0.441
移植後 90 日	383 (25-2,994)	622 (25-2,994)	205 (28-383)	0.041

CMV-AG, サイトメガロウイルスアンチゲネミア。

(5) 考察・結論

本研究の結果から、L-index(30)、L-index(100) はリンパ系疾患と比較して、非リンパ系疾患で有意に高値であった。移植後のリンパ球回復はリンパ系疾患の方がよいと言い換えることができる。リンパ系疾患では移植前にリンパ球を抑制する強力な治療を受けており、そのために移植後にドナーのリンパ球が増加しやすいことが理由として考えられる。しかし、リンパ系疾患の方が非リンパ系疾患よりも同種移植後のリンパ系の免疫機能がよいかどうかは本研究の結果からは明らかではない。また、L-index(30) に影響する因子として、HLA 不適合ドナーと女性が同定された。前者は、HLA 不適合が移植後早期のリンパ球回復に抑制的に働くことを示唆している。後者に関しては、その理由や機序ははっきりしない。grade III-IV の重症の急性 GVHD は L-index(100) の高値に関連していた。急性 GVHD は T 細胞のアポトーシスや胸腺への直接的な障害により、T 細胞の回復に抑制的に働く [18]。さらに、GVHD に対するステロイド使用もリンパ球回復の遅延に影響していると考えられる。本研究の結果では、grade III-IV の急性 GVHD が L-index(100) 高値に関連する独立した因子であった。リンパ球回復の遅延が急性 GVHD の発症と関連するという報告があるが [20, 21]、本研究では L-index(30) や移植後 30 日の総リンパ球数と急性 GVHD の関連はみられなかった。当科ではシクロスポリンの目標濃度を高く設定していることで、リンパ球回復の遅延が急性 GVHD の発症に与える影響を減弱している可能性がある。アレムツズマブの使用もまた、L-index(100) 高値に関連する独立した因子として同定された。これは、アレムツズマブが約 2 ヶ月間にわたって、T 細胞を非常に強く抑制する薬剤であることが理由と考えられる。

本研究のもう一つの目的として、L-index を含むリンパ球減少の指標がサイトメガロウイルス再活性化に与える影響を検証した。Einsele らの報告では、同種移植後 49 日での総リンパ球数 $<300/\mu\text{l}$ 、CD4 陽性 T 細胞 $<100/\mu\text{l}$ 、CD8 陽性 T 細胞 $<100/\mu\text{l}$ が PCR でサイトメガロウイルス血症をきたした患者でのサイトメガロウイルス感染症の発症のリスク因子となった [27]。Kim らは、サイトメガロウイルス再活性化は移植後 21 日目の総リンパ球数 $<350/\mu\text{l}$ の患者群で、 $\geq 350/\mu\text{l}$ の患者群と比べて有意に多いことを報告した [19]。本研究の結果から、L-index(30) が移植後 30 日での総リンパ球数よりもサイトメガロウイルス再活性化に密接な関連があることが示唆された。L-index(30) を閾値 22318 で分けた二値変数で解析すると、L-index(30) はサイトメガロウイルス再活性化に関連する独立した因子であった。この結果は、リンパ球減少の深さだけでなく、持続期間もサイトメガロウイルス再活性化に重要なリスクとなることを示している。さらに、同じ期間のリンパ球数のグラフの AUC とは有意な関連がみられなかったことから、リンパ球の欠損がより密接にサイトメガロウイルス再活性化と関連することを示唆している。移植後の早い段階で総リンパ球数が $700/\mu\text{l}$ 以上となった場合に L-index(30) と AUC の違いが重要になる。本研究の約 20% の患者において、移植後 30 日以内に総リンパ球数が少なくとも一過性に $700/\mu\text{l}$ を超えた。一方、L-index(100) とサイトメガロウイルス再活性化の関連はみられなかった。サイトメガロウイルス再活性化までの期間は中央値で移植後 29 日であり、再活性化までの L-index が影響するため、L-index(30) のみが影

響を与える結果になったと考えられる。L-index(30)の欠点としては、移植後30日の時点で計算できる指標であることが挙げられ、サイトメガロウイルス再活性化群の患者約半数はその時点で再活性化を認めていることになる。そのため、サイトメガロウイルス再活性化を予測する指標としては不十分である。リンパ球サブセット解析においては、移植後30日でのCD4陽性T細胞数は、非再活性化群と比較して再活性化群において有意に低値であり、移植後早期のCD4陽性T細胞はサイトメガロウイルス再活性化の抑制に重要な働きをしていると考えられる。サイトメガロウイルス再活性化に対するROC解析でのAUCはL-index(30)と移植後30日でのCD4陽性T細胞で同等であり、両者のサイトメガロウイルス再活性化の予測における精度は同等と考えられる。また、再活性化群においては移植後90日でのCD8陽性T細胞数が再活性化群で有意に高かった。これはサイトメガロウイルスの再活性化により、CD8陽性T細胞の回復が促進されたためと考えられる[28]。

年齢はサイトメガロウイルス感染症のリスクとして知られている[29, 30]。本研究の結果でも年齢はサイトメガロウイルス再活性化に関連する独立した因子であることが同定されたことから、年齢がサイトメガロウイルス感染症だけでなく、再活性化にも影響することが示された。その他、サイトメガロウイルス感染症のリスクとして報告されているものに、移植前にサイトメガロウイルスに対する抗体が陽性、非血縁者間移植、急性GVHDの発症、ステロイド使用が挙げられる[31-33]。本研究においては、統計学的な差はみられなかったが、サイトメガロウイルス再活性化群の患者は全例がドナーあるいは患者が移植前に抗体陽性であった。単変量解析では、非血縁ドナーが再活性化群で有意に多かったが、多変量解析では有意な因子として残らなかった。急性GVHDの発症、ステロイド使用は両群間で差を認めなかった。

結論として、本研究の結果から、L-index(30)で示される移植後早期のリンパ球減少の深さと持続期間の両者が、サイトメガロウイルス再活性化と有意な関連がみられることが示された。

6. おわりに

血球減少の程度と持続期間の両者を同時に評価する指標、D-index、L-indexが血液疾患に対する治療中の感染症発症と関連していることが示された。これらの研究の結果、好中球数、リンパ球数の減少の程度と持続期間を合わせた評価が重要であることが示唆された。

好中球減少の指標である D-index、c-D-index は、長期にわたる高度の好中球減少が発症リスクとなる真菌感染症の発症予測に有用であると考えられる。ただし、造血幹細胞移植、急性骨髄性白血病の寛解導入療法、あるいは地固め療法など、治療内容によってもその有用性が変わる可能性がある。抗真菌薬の予防内容、例えば、フルコナゾールか、あるいは抗糸状菌薬を用いているかどうかによって、真菌症発症の予測の精度に影響する可能性がある。また、陽性予測値、陰性予測値は施設ごとの発症頻度によっても変わってくる。さらに、細胞性免疫・液性免疫も低下しているような症例やステロイド併用症例など、好中球減少以外のリスク因子が併存している場合には D-index の有用性が低下する可能性がある。こういった状況での D-index の意義については今後の研究課題である。造血幹細胞移植患者においては D-index、c-D-index の有用性は単純な好中球減少期間と同等であったが、Portugal らの急性骨髄性白血病の寛解導入療法における研究結果から、特に好中球減少に多様性がみられる治療において、D-index、c-D-index が単純な好中球減少期間よりも感染症発症予測において診断精度が高いと考えられる[4]。このような注意点を念頭に置きながらではあるが、D-index は真菌感染症の診断、治療を進めるにあたって、有用な指標となりうる。抗真菌薬の先制治療は経験的治療と比較して不要な抗真菌薬の投与を減らし、毒性、医療費などの観点から優れた治療戦略となる可能性はあるが、真菌症の見逃しや治療開始の遅れの懸念などが指摘されている。そこで、c-D-index の高い陰性予測値を利用して、この指標を治療方針の決定に組み込む方法が考えられる。すなわち、c-D-index が閾値を超えるまでは先制治療の戦略を用い、閾値を超えた時点で検査所見に関わらず経験的治療を行うというものである。先制治療をより安全に行うことが可能となると考えられる。この考え方に基づき、『持続する発熱性好中球減少症に対する従来型の経験的抗真菌治療と D-index に基づく早期抗真菌治療の無作為割付比較試験 (CEDMIC trial) (第6次研究)』(UMIN000010411) が開始されている(2013年11月現在、適格患者を一般募集中)。

リンパ球減少の指標では、日常診療で検査を行う総リンパ球数のデータから導くことのできる L-index(30) がサイトメガロウイルス再活性化と関連していることが示された。移植後 30 日の総リンパ球数がサイトメガロウイルス再活性化と有意な関連が示されなかったことから、リンパ球減少の深さと持続期間の両者が重要であることが示唆された。さらに、リンパ球数のグラフの AUC でも関連がみられなかったことは、リンパ球の欠損の程度がより重要であると考えられる。ただ、移植後日数の中央値 29 日で再活性化がみられたのに対して L-index(30) が移植後 30 日で計算できる指標であることから、再活性化の予測には不十分であり、本研究でも探索的に移植後 14 日や 21 日の段階での指標や、再活性化までの累積の L-index、すなわち c-L-index などについても探索的に検

証したが、有意差はみられなかった。このため、現在のところ日常臨床で感染症の発症予測に有用な指標とはなっていない。より早い段階で予測できる指標の作成は今後の課題である。また、造血幹細胞移植以外でも、リンパ系腫瘍、例えば急性リンパ性白血病などに対する化学療法、ステロイド投与でリンパ球を強く抑制する治療においても **L-index** が感染症のリスク評価に有用な指標となるかどうか、今後検討を重ねていきたい。さらに、リンパ球は **CD4 陽性 T 細胞**、**CD8 陽性 T 細胞**、**B 細胞**、**NK 細胞** などの種類によってその働きは異なる。**CD4 陽性 T 細胞**、**CD8 陽性 T 細胞**、**B 細胞**、**NK 細胞** などのリンパ球のサブセットにおいても各ポイントでの絶対数だけでなく、減少の持続期間が同種造血幹細胞移植後の感染性合併症や抗腫瘍効果などに及ぼす影響を検証していくことも今後の課題となる。

7. 引用文献

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad, II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of A. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*; 52(4): e56-93, 2011.
2. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*; 15(10): 1143-238, 2009.
3. Sakamoto K, Nakasone H, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Kawamura K, Ashizawa M, Sato M, Terasako-Saito K, Machishima T, Kimura S, Kikuchi M, Kako S, Kanda J, Yamazaki R, Tanihara A, Nishida J, Kanda Y. Evaluation of the validity of preemptive therapy against cytomegalovirus disease based on antigenemia assay with a cutoff of 20 positive cells per two slides. *PLoS One*; 8(9): e73754, 2013.
4. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol*; 27(23): 3849-54, 2009.
5. Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*; 19(2): 143-7, 1997.
6. Kruger W, Russmann B, Kroger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner HA, Kaulfers PM, Mack D, Fuchs N, Durken M, Kabisch H, Erttmann R, Zander AR. Early infections in patients undergoing bone marrow or

- blood stem cell transplantation--a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant*; 23(6): 589-97, 1999.
7. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*; 100(13): 4358-66, 2002.
 8. Engels EA, Ellis CA, Supran SE, Schmid CH, Barza M, Schenkein DP, Koc Y, Miller KB, Wong JB. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. *Clin Infect Dis*; 28(2): 256-66, 1999.
 9. Bonadio M, Morelli G, Mori S, Riccioni R, Papineschi F, Petrini M. Fluoroquinolone resistance in hematopoietic stem cell transplant recipients with infectious complications. *Biomed Pharmacother*; 59(9): 511-6, 2005.
 10. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, Rupoli S, Frayfer J, Mele A, Manso E, Montanari M, Centurioni R, Leoni P. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplant*; 24(10): 1079-87, 1999.
 11. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis*; 53(8): 798-806, 2011.
 12. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E, 3rd. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*; 331(14): 896-903, 1994.
 13. Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Stamberg J, Koduru PR, Moore JO, Mayer RJ, Davey FR, Larson RA, Bloomfield CD. Repetitive cycles of high-dose

- cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol*; 22(6): 1087-94, 2004.
14. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, Pastore D, Stanzani M, Cattaneo C, Fanci R, Caramatti C, Rossini F, Luppi M, Potenza L, Ferrara F, Mitra ME, Fadda RM, Invernizzi R, Aloisi T, Picardi M, Bonini A, Vacca A, Chierichini A, Melillo L, de Waure C, Fianchi L, Riva M, Leone G, Aversa F, Nosari A. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*; 95(4): 644-50, 2010.
 15. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Munoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*; 46(12): 1813-21, 2008.
 16. Hammond SP, Marty FM, Bryar JM, DeAngelo DJ, Baden LR. Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia. *Am J Hematol*; 85(9): 695-9, 2010.
 17. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, Dhedin N, Isnard F, Ades L, Kuhnowski F, Foulet F, Kuentz M, Maison P, Bretagne S, Schwarzinger M. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a

- randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*; 48(8): 1042-51, 2009.
18. Auletta JJ, Lazarus HM. Immune restoration following hematopoietic stem cell transplantation: an evolving target. *Bone Marrow Transplant*; 35(9): 835-57, 2005.
 19. Kim DH, Kim JG, Sohn SK, Sung WJ, Suh JS, Lee KS, Lee KB. Clinical impact of early absolute lymphocyte count after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*; 125(2): 217-24, 2004.
 20. Savani BN, Mielke S, Rezvani K, Montero A, Yong AS, Wish L, Superata J, Kurlander R, Singh A, Childs R, Barrett AJ. Absolute lymphocyte count on day 30 is a surrogate for robust hematopoietic recovery and strongly predicts outcome after T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*; 13(10): 1216-23, 2007.
 21. Le Blanc K, Barrett AJ, Schaffer M, Hagglund H, Ljungman P, Ringden O, Remberger M. Lymphocyte recovery is a major determinant of outcome after matched unrelated myeloablative transplantation for myelogenous malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*; 15(9): 1108-15, 2009.
 22. Chang YJ, Zhao XY, Huo MR, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Huang XJ. Influence of lymphocyte recovery on outcome of haploidentical transplantation for hematologic malignancies. *Medicine (Baltimore)*; 88(6): 322-30, 2009.
 23. Powles R, Singhal S, Treleaven J, Kulkarni S, Horton C, Mehta J. Identification of patients who may benefit from prophylactic immunotherapy after bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia on the basis of lymphocyte recovery early after transplantation. *Blood*; 91(9): 3481-6, 1998.

24. Kumar S, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Tefferi A, Litzow MR. Effect of slow lymphocyte recovery and type of graft-versus-host disease prophylaxis on relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant*; 28(10): 951-6, 2001.
25. Kumar S, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Tefferi A, Litzow MR. Lymphocyte recovery after allogeneic bone marrow transplantation predicts risk of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*; 17(9): 1865-70, 2003.
26. Kanda Y, Yamashita T, Mori T, Ito T, Tajika K, Mori S, Sakura T, Hara M, Mitani K, Kurokawa M, Akashi K, Harada M. A randomized controlled trial of plasma real-time PCR and antigenemia assay for monitoring CMV infection after unrelated BMT. *Bone Marrow Transplant*; 45(8): 1325-32, 2010.
27. Einsele H, Ehninger G, Steidle M, Fischer I, Bihler S, Gerneth F, Vallbracht A, Schmidt H, Waller HD, Muller CA. Lymphocytopenia as an unfavorable prognostic factor in patients with cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. *Blood*; 82(5): 1672-8, 1993.
28. Heining C, Spyridonidis A, Bernhardt E, Schulte-Monting J, Behringer D, Grulich C, Jakob A, Bertz H, Finke J. Lymphocyte reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study including 148 patients. *Bone Marrow Transplant*; 39(10): 613-22, 2007.
29. Enright H, Haake R, Weisdorf D, Ramsay N, McGlave P, Kersey J, Thomas W, McKenzie D, Miller W. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation. Risk factors and response to therapy. *Transplantation*; 55(6): 1339-46, 1993.

30. Yanada M, Yamamoto K, Emi N, Naoe T, Suzuki R, Taji H, Iida H, Shimokawa T, Kohno A, Mizuta S, Maruyama F, Wakita A, Kitaori K, Yano K, Hamaguchi M, Hamajima N, Morishima Y, Kodera Y, Sao H, Morishita Y. Cytomegalovirus antigenemia and outcome of patients treated with pre-emptive ganciclovir: retrospective analysis of 241 consecutive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*; 32(8): 801-7, 2003.
31. Baron F, Storer B, Maris MB, Storek J, Piette F, Metcalf M, White K, Sandmaier BM, Maloney DG, Storb R, Boeckh M. Unrelated donor status and high donor age independently affect immunologic recovery after nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*; 12(11): 1176-87, 2006.
32. Takenaka K, Gondo H, Tanimoto K, Nagafuji K, Fujisaki T, Mizuno S, Miyamoto T, Okamura T, Hayashi S, Eto T, Osaki K, Yamasaki K, Shibuya T, Harada N, Teshima T, Matsuishi E, Minematsu T, Minamishima Y, Harada M, Niho Y. Increased incidence of cytomegalovirus (CMV) infection and CMV-associated disease after allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors. The Fukuoka Bone Marrow Transplantation Group. *Bone Marrow Transplant*; 19(3): 241-8, 1997.
33. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, Sato H, Watanabe T, Hosoya N, Izutsu K, Asai T, Hangaishi A, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Clinical features of late cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*; 87(3): 310-8, 2008.