

氏名	きむら しゅんいち 木村 俊一
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 683 号
学位授与年月日	平成 26年 2月 20日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	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.
論文審査委員	(委員長)教授 藤井 博文 (委員)准教授 永井 正 准教授 藤原 寛行

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

好中球減少の程度と持続期間を同時に評価する D-index が 2009 年に提唱された。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。また、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。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の発症予測において、高い陰性予測値を持つことが報告された。

本研究では、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も、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証した。また、血球減少の深さ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、リンパ球減少の指標として L-index を考案し、その有用性を検証した。

### 2 研究方法

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や急性骨髄性白血病に対する化学療法を受けた患者を後方視的に解析した。カルテから臨床情報を収集した。

まず、造血幹細胞移植後早期の血流感染症、肺感染症発症予測における D-index、c-D-index の有用性について検証した。好中球減少の指標として、D-index、c-D-index の他、好中球減少期間についても解析し、比較検討した。また、急性骨髄性白血病の大量シタラビン療法での地固め療法において、D-index、c-D-index の肺感染症の発症予測での有用性について検討した。地固め療法では、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ため、好中球減少の指標として各化学療法での D-index、肺感染症発症までの c-D-index 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)、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)も計算し、その影響を検討した。

リンパ球減少の指標として、リンパ球減少の程度と持続期間を面積で同時に評価する L-index を考案し、同種造血幹細胞移植後において、その有用性を検証した。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。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。その他、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 陽性細胞数、CD8 陽性細胞数についても解析し、リンパ球減少が同種移植後のサイトメガロウイルス (CMV) 再活性化に与える影響を検証した。

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、あるいは t 検定を用いた。多変量解析では、単変量で有意、あるいはその傾向がみられた因子を組み込んでロジスティック回帰分析を用いた。P 値 $<0.05$  を有意とした。血球減少の指標の有用性は、ROC 解析で評価した。

### 3 研究成果

造血幹細胞移植後早期の血流感染症においては、好中球減少期間、D-index はいずれも発症群で非発症群と比較して長い、あるいは高い傾向がみられたが、血流感染症発症までの指標は両群間で差はみられなかった。肺感染症では、発症例で非発症例と比較して好中球減少期間、D-index が有意に長い、あるいは高値であり、さらに、肺感染症発症までの好中球減少期間、c-D-index を非発症例の通算の指標と比較しても有意差がみられた。ROC 解析で求めた c-D-index の閾値 5500 を用いると、肺感染症発症における c-D-index は、感度 85.7%、特異度 74.7%、陽性予測値 31.6%、陰性予測値 97.4%であった。

急性骨髄性白血病の地固め療法中の肺感染症発症例と非発症例を比較すると、肺感染症を発症した化学療法の D-index、好中球減少期間( $<500/\mu\text{l}$ )、深い好中球減少期間( $<100/\mu\text{l}$ )は、それ以外の化学療法と比較して差はみられなかった。地固め療法開始時からの Total D-index(地固め療法全体)も両群で差を認めなかった。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)は発症群で有意に高値であり、特に寛解導入療法に限った D-index で、発症群で有意に高値であった。

同種移植後の L-index の検証では、移植後の CMV アンチゲネミアの陽性化群では非陽性化群と比較して L-index(30)は有意に高値であった。リンパ球サブセット解析では、陽性化群において移植後 30 日の CD4 陽性細胞数が有意に低値であり、移植後 90 日での CD8 陽性細胞数が有意に高値であった。ROC 解析で設定した L-index(30)の閾値を 22318 を用いると、CMV アンチゲネミア再活性化に対する L-index(30)の感度、特異度はそれぞれ、50.0%、85.0%であった。多変量解析でも、L-index(30)と年齢が独立した有意な因子となった。

### 4 考察

造血幹細胞移植後早期において、c-D-index は血流感染症の発症予測に役立たなかった。これは血流感染症が肺感染症よりも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。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考えられる。一方、肺感染症は c-D-index との有意な関連がみられた。その理由として、肺感染症に好中球減少が大きなりリスク因子となる侵襲性糸状真菌感染症が含まれることが考えられる。

急性骨髄性白血病の地固め療法では、化学療法ごとの D-index は肺感染症の発症予測に有用ではなかった。寛解導入療法と比較して地固め療法時の D-index が低値であることその理由として考えられる。また、地固め療法時にはそれまでの化学療法の影響が関わる可能性がある。

同種移植後の L-index の検証においては、L-index(30)が移植後 30 日での総リンパ球数よりも CMV 再活性化に密接な関連があることが示唆された L-index(30)は CMV 再活性化に関連する独立した因子であった。一方、L-index(100)と CMV 再活性化の関連はみられなかった。本研究での CMV 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。

## 5 結論

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の予測に有用であり、好中球数、リンパ球数の絶対数だけでなく、持続期間も合わせた評価が重要であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

血液悪性腫瘍においては高度な骨髄抑制を来す薬物療法が治療成績向上の一翼を担っている。これを成功させるため最も重要な管理の一つとして抵抗力が低下した際の感染症対策がある。ここで用いられる薬剤が抗生剤になるが、むやみな多用は、耐性菌の出現、副作用、費用対効果などの問題を生じてくるため、患者の状態にあった個別化され至適な投与方法の確立が要求されている。

この研究では血液腫瘍で高度な血球減少を来す薬物療法を実施した際に認められる、血球減少の程度とその持続期間から感染症発症の危険性を正確に予測する指標としての有用性を検討している。

真菌感染症発症においては、高度の好中球減少が長期化する指標を意味する D-index 高値が発症予測に有用であることが示され、抗真菌薬の先制治療と経験的治療を組み合わせた提案がされている。ウイルス感染においては、高度のリンパ球減少とその持続期間を指標とする L-index を検討したが有用性は示せなかった。

今後は、D-dimer に基づく大規模な臨床試験の実施、リンパ球サブセットの変化と持続期間、抗がん薬・支持療法・予防薬の違いに注目した研究などの提案、などを考察で述べている。

以上より、本研究が学位論文にふさわしいものであることを、審査委員全員一致で確認した。

## 試問の結果の要旨

申請者より学位論文に関する研究内容の発表を、3名の審査委員で評価した。

申請者は課題とした研究内容について、その背景、目的、方法、結果及びその解釈、さらには

課題に対する提言について説明した。審査前の段階では理解しにくい構成、内容も含まれていたが、発表では判りやすく説明がなされ、質疑応答により理解を深めることができた。

質疑応答においては、迅速かつ適切に回答対応され、本研究分野において広い知見と推察力を有していることが確認された。

今回の学位論文においては、血液疾患の薬物療法に由来する高度な血球減少時における感染予防として用いる抗生剤投与の判断として、血球減少の持続期間を同時に評価する方法を検討し、その有用性が述べられている。また、後方視的な解析、薬物療法・予防的抗生剤・併用薬剤の違いなど、今回の解析の限界についても理解されている。現状での課題も把握されており、その解決に向けた前向きな研究の提案や展開などについても広い視野からの考察ができていた。

質疑応答で修正を指示した内容については適切に変更、追記され提出された。

以上、申請者の学識、研究能力は学位を授与するに十分値することを、審査委員全員一致で確認した。