

氏 名	ながやま たかし 永山 隆史
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 742 号
学位授与年月日	令和 7 年 3 月 17 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	同種造血幹細胞移植前の筋肉量と移植後リンパ球・単球の転換を指標とした免疫再構築の予後への影響
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 松村 貴由 (委 員) 教授 仲宗根 秀樹 准教授 中原 史雄

論文内容の要旨

1 研究目的

同種造血幹細胞移植（以下、同種移植）は、一部の血液疾患において根治を目指す治療法として広く行われているが、治療関連死亡や再発などの問題が依然として存在する。これらの課題には、移植前の患者状態や疾患の進行、ドナー選定、免疫再構築の進行具合など、様々な要因が影響している。

最近の報告では、移植前の筋肉量が移植後の予後に影響を与えることが示唆されており、CT による筋肉量の測定が有効とされている。しかし、筋肉量の評価基準は患者集団によって異なるため、既存のカットオフ値を使用した場合、筋肉量と予後との関連を正確に評価できない可能性がある。

また、同種移植後の免疫再構築は再発や感染予防に重要な役割を果たし、リンパ球や単球の回復が予後に影響することが知られている。しかし、リンパ球と単球の回復のバランスが予後に与える影響については、これまでに十分に検討されていない。

本研究では、移植前の筋肉量について、既存のカットオフ値を使用せず、患者集団を筋肉量に基づいて分類し、その異なる筋肉量群ごとに予後との関連を評価した。また、移植後の免疫再構築に関しては、リンパ球数が単球数を上回る時期に着目し、その時期の違いが予後に与える影響を評価した。その後、これら二つの研究の結果を基に、両者の関連性と、組み合わせることによる予後因子としての有効性についても評価した。

2 研究方法

筋肉量に関する研究では、2008 年 1 月から 2019 年 6 月の間に初回の同種移植を受けた急性白血病患者のうち、移植前 90 日以内に CT で第 3 腰椎レベルが撮像されていた 172 名を対象とした。移植前の筋肉量は、CT を用いて第 3 腰椎レベルで骨格筋断面積を測定し、骨格筋指数（Skeletal muscle index : SMI）に基づいて患者を低・中・高 SMI 群に分類した。各群の移植後予後を、他の移植関連因子で調整して比較した。

免疫再構築に関する研究では、2014 年 9 月から 2022 年 12 月までに初回の同種移植を受けた血液疾患患者のうち、臍帯血移植を除いた 235 名を対象とした。血液検査の白血球分画において、移植後にリンパ球数が単球数を 3 回連続で上回った初日を LMRR（lymphocyte-to-monocyte ratio reversal）と定義した。集団内で LMRR の発生時期の中央値を基準に 2 群にわけ、LMRR の発生時期が移植後予後に与える影響を他の移植関連因子で調整し比較した。

上記二つの研究の結果で予後不良とされた群を組み合わせることで、予後予測因子としてさらに有用になるか、またその共通の背景について評価した。

3 研究成果

筋肉量に関する研究では、低 SMI 群には高疾患リスクと PS 不良の患者が多く含まれていたが、それ以外の因子において SMI 群間で有意な違いは見られなかった。SMI 高・中・低の 3 群間で 2 年生存率に有意な差があり、低 SMI 群は生存に不利な因子として抽出された (66.3% vs. 50.5% vs. 36.4%, $P < 0.001$)。SMI は非再発死亡には影響しなかったが、SMI が減少するにつれて再発が増加する傾向が見られた (55.0% vs. 39.8% vs. 28.1%, $P = 0.067$)。多変量解析の結果、再発に関しては、全症例の検討では SMI は有意な因子ではなかったが、疾患リスクに関するサブグループ解析では、標準疾患リスク集団において、高 SMI 群と比較して低 SMI 群で再発が増加する傾向が見られた (hazard ratio (HR) 2.41, 95% confidence interval (CI) : 0.98~5.91, $P = 0.05$)。生存に関する多変量解析では、低・中 SMI 群は高 SMI 群と比較して 2 年生存率が有意に低い傾向が見られた (HR 1.83, 95% CI : 0.95~3.51, $P = 0.07$; HR 1.65, 95% CI : 0.92~2.95, $P = 0.09$)。

免疫再構築に関する研究では、LMRR の中央値は 45 日目であったため、45 日までに LMRR が生じた集団を LMRR45(+)群、それ以外を LMRR45(-)群と定義した。LMRR45(+)群には、末梢血幹細胞移植患者と HLA 適合移植患者が有意に多く含まれていた。LMRR45(+)は、非再発死亡とは関連しなかったが、再発が少なく、生存において有意な因子であった。その他の移植関連因子との多変量解析においても、LMRR45(+)は再発が少なく (HR 0.46, 95% CI 0.27~0.78, $P = 0.004$)、生存が良好な因子 (HR 0.52, 95%CI 0.33~0.81, $P = 0.004$) として検出された。

再発と関連していた低 SMI かつ LMRR45(-)群の 2 年再発率は 61.5%で、単独の低 SMI 群の 51.9%よりも高かった。2 年全生存率に関しても、低 SMI 群は 44.2%だったのに対し、低 SMI かつ LMRR45(-)群は 35.7%であり、SMI と LMRR を組み合わせることで、より予後不良な集団を抽出できた。移植後 180 日の CD4+T 細胞、CD8+T 細胞の回復と SMI および LMRR の関係を評価したところ、低 SMI 群より非低 SMI 群、LMRR45(-)群より LMRR45(+)群の方が CD4+T 細胞と CD8+T 細胞の回復が良好であった。

4 考察

標準疾患リスク患者において筋肉量低下による再発の増加が全生存の低下に関連していた。骨格筋は免疫系の機能を強力に調整する役割を果たしており、その機能はサルコペニアにより損なわれることが知られている。筋肉量が低下した患者ではサルコペニアにより免疫系の調整機能が低下し、再発の増加に関与している可能性がある。

LMRR の早期発生が、リンパ球や単球の回復とは独立して再発が少なく、全生存に有意に寄与する因子であることが示された。この結果から、LMRR の発生時期の評価は、リンパ球数や単球数の回復による免疫再構築の評価とは異なる、新たな指標になる可能性が示唆される。

筋肉量の低下と LMRR の遅れはともに再発に関連する因子であり、両者は移植後の T 細胞の回復とも関連していた。移植前の筋肉量の低下は免疫再構築の遅れのリスク因子となり、LMRR は移植後の免疫再構築の進行の予測因子として有用である可能性がある。

5 結論

本研究で、移植前の筋肉量低下と LMRR の遅れはともに再発増加による生存不良の因子であることを

同定した。両者はともに移植後の T 細胞の回復と関連していたことから、同種移植後の免疫再構築を予測するための重要な指標となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究では、まず、同種造血幹細胞移植において、移植前の筋肉量と予後との関連を評価した。また、移植後の免疫再構築に関して、リンパ球数が単球数を上回る時期に着目し、その時期の違いが予後に与える影響を評価した。その後、これら二つの研究結果を基に、両者の関連性と、組み合わせることによる予後因子としての有効性についても評価した。

本研究は、筋肉量や単球・リンパ球の回復の違いに着目するなど、臨床的な視点から予後予測に結び付けた新規性、独創性のある研究である。研究目的は明確、かつ、研究方法も妥当である。最終試験の発表内容も適切にまとめられ、特に、中間審査で指摘された点を最終審査までに追加で解析した点も高く評価された。最終審査では軽微な修正を指摘されたのみであった。

以上より、博士（医学）の水準に十分達しており、審査委員全員一致で「合格」と判断した。

最終試験の結果の要旨

学位論文については、「論文審査の結果」に記載の通り、審査委員全員一致で「合格」と判断した。最終試験では、軽微な修正を指摘されたのみであり、修正後再提出された論文と最終試験当日の発表内容を総合的に評価して、審査委員全員一致で「合格」と判断した。