

氏 名	佐藤 美樹
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 515 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 22 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	造血幹細胞移植後の合併症予測因子の検討
論文審査委員	(委員長) 教授 室井 一 男 (委員) 教授 森 本 哲 准教授 佐久間 康 成

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

白血病、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの造血器疾患に対しては、主に、抗がん剤治療、免疫療法、造血幹細胞移植などが行われている。しかし、抗がん剤、免疫抑制剤を用いた治療の場合、腫瘍のみならず正常細胞、正常臓器への障害が避けられず、特に全体の免疫能が低下し感染症などの合併症を引き起こしやすい。さらに造血幹細胞移植では、移植片対宿主病（GVHD）という新たな疾病を生み出してしまうことさえある。昨今の化学療法、移植療法の発展により恩恵を受ける患者は飛躍的に伸びたが、一方で、その合併症は多様化しているのが現状である。このため、治療関連合併症の的確な予後予測モデルの構築および適正な治療法の開発が急務である。近年、CRP の測定方法にラテックス凝集比濁法(latex agglutination turbidimetry: LA 法)が新しく開発され、低濃度から高濃度域まで精度良く正確に測定できるようになった。高感度 CRP により CRP の微量定量の臨床的意義が重要となり、その予測能の向上が期待されるようになった。このことから、以前に急性骨髄性白血病の患者で、治療開始前の高感度 CRP 値測定によって、その後の感染症の合併を予測できるか否かを検討した結果、地固め療法開始前の CRP 値が発熱性好中球減少症(febril neutropenia:FN)では閾値 0.19mg/dl で、臨床的に診断された感染症(documented infection: DI)に対しては閾値 0.26mg/dl で、高い予測効果が認められ、高感度 CRP 値の有用性が証明されたことを報告した。これらの結果を踏まえて、造血幹細胞移植施行例でも前処置施行前の CRP 値が移植後の合併症予測因子となるかを検討することとした。さらに、CRP よりも他の炎症性疾患から感染症を区別するのに役立つと注目を浴びているマーカーのひとつであるプロカルシトニン(PCT)に着目し、PCT 値での予測能を CRP 値と比較検討した。研究は以下の 3 つに分類される。

- (1) 同種造血幹細胞移植における前処置施行前 CRP 値による移植関連合併症の予測
- (2) リンパ腫と多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植施行前 CRP 値による感染症発症予測
- (3) 同種造血幹細胞移植における前処置施行前プロカルシトニン値による移植関連合併症の予測

### 2 研究方法

- (1) 同種造血幹細胞移植における前処置施行前 CRP 値による移植関連合併症の予測  
前処置施行直前の血清 CRP 値を測定し、移植後 30 日、100 日以内の DI、100 日以内の非再発死

亡 (non relapse mortality:NRM) を評価し、ROC 曲線を用いて CRP 値の適切な閾値と感度、特異度を検討する。

(2)リンパ腫と多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植施行前 CRP 値による感染症発症予測  
前処置施行前の血清 CRP 値を測定し、その後の感染症発症予測を ROC 曲線を用いて評価する。

(3)同種造血幹細胞移植における前処置施行前プロカルシトニン値による移植関連合併症の予測  
前処置施行前の血漿は測定まで凍結保存し、後方視的に PCT 値を測定する。CRP と PCT での移植後 30 日以内の DI と血液培養が陽性となった血流感染症(blood stream infection:BSI)、100 日以内の NRM の予測能を ROC 曲線を用いて評価し、その予測能を AUC で比較する。

### 3 研究成果

(1) 同種造血幹細胞移植における前処置施行前 CRP 値による移植関連合併症の予測

前処置施行前の CRP 値は造血幹細胞移植後、早期の感染症発症予測には有用でなかった。

前処置前の CRP 値 0.6 mg/dl 以上は早期 NRM の独立したリスク因子となった。

CRP 値が 0.6 mg/dl 以上の症例では Grade III-IV の急性 GVHD の発症頻度が有意に高かった。

(2)リンパ腫と多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植施行前 CRP 値による感染症発症予測  
自家移植施行前の血清 CRP 値はその後の DI 発症予測とはならなかった。

(3)同種造血幹細胞移植における前処置施行前プロカルシトニン値による移植関連合併症の予測  
前処置施行前の PCT 値は、CRP 値と同様に造血幹細胞移植後、早期の感染症発症予測には有用ではなかった。前処置施行前 CRP 値は早期 NRM の独立した予測因子となり、これは(1)の研究結果と同様であった。しかしながら、PCT 値は測定値のみならず測定時に微細な感染兆候を伴う症例では、実際に PCT 値が上昇しているとその後の DI、BSI 発症頻度が高いことが示唆された。

### 4 考察

(1) 同種造血幹細胞移植における前処置施行前 CRP 値による移植関連合併症の予測

過去の報告からも移植前の CRP 値が高いということは、造血幹細胞移植後の臨床結果に関連すると思われるが、その意義は原疾患や前処置の違いや患者背景の違い、CRP のカットオフ値によっても様々である。今回の研究では前処置施行前の CRP $\geq$ 0.6mg/dl の症例は III-IV 急性 GVHD の発症頻度が高く、これが OS に影響した可能性がある。CRP が高いということは移植前に臨床的に問題となるようなものではないような感染症の残存や腫瘍そのものの残存による微細な炎症環境を反映していると考えられる。GVHD と炎症性サイトカインの関連を報告したものはいくつかあり、例えば TNF $\alpha$ 、IL1、IL6 は前処置による組織障害によって放出され、T 細胞を刺激する。こうした炎症性サイトカインは、ドナーとレシピエントの同種免疫反応を過剰に反応させ GVHD に至ると考えられる。このため前処置による組織障害の程度は GVHD の誘因として非常に重要なものであると考えられる。一方、骨髄破壊的前処置では強度の高い前処置によって炎症環境がマスクされてしまった可能性がある。

(2)リンパ腫と多発性骨髄腫に対する自家末梢血幹細胞移植施行前 CRP 値による感染症発症予測  
前処置施行前の高感度 CRP 値は感染症発症には有用ではなく、前処置施行後の他の因子が影響を与えているのかもしれない。

(3)同種造血幹細胞移植における前処置施行前プロカルシトニン値による移植関連合併症の予測

前処置施行前 PCT 値単独では感染症発症予測因子とはならなかった。しかし、PCT 値と臨床所見を組み合わせることで DI 発症、BSI 発症の高リスク症例をみつけることが可能となった。PCT 値のみでは感染症イベント発症予測能はみられなかった理由として、予防的抗菌薬投与による偽陰性例の増加が考えられる。また、本研究では閾値が 0.1ng/ml 以下であり、これは過去の報告から細菌感染症を診断する閾値(0.5-1.3ng/ml)と比較してもかなり低い値である。近年 PCT の高感度定量が可能となり、本研究での閾値は正常下限値である 0.5ng/ml よりも低く、偽陽性例を増加させてしまったかもしれない。よってバイオマーカーとしての PCT 値と臨床所見としての局所的な感染兆候を組み合わせることで偽陽性例を減らすことができたのかもしれない。

## 5 結論

同種造血幹細胞移植における前処置施行前の CRP 値が高い症例はその後の III-IV 急性 GVHD の発症頻度が高く、NRM、OS にも関連することが示唆されたが、感染症イベント予測は不可能であった。自家末梢血幹細胞移植施行例でも、前処置施行前の CRP 値での発症予測は不可能であった。同様に同種造血幹細胞移植時における前処置施行前 PCT 値単独では、その後の感染症発症予測因子とはならなかった。しかしながら、測定時に臨床的に問題とならない微細なものであっても感染兆候が存在する症例では PCT 値が上昇していると、その後の DI、BSI 発症頻度が高くなることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

造血幹細胞移植後、感染症、臓器障害、GVHD によって命を落とすことがあり、非再発死亡(NRM)と呼ばれている。申請者は、血清の CRP とプロカルシトニン (PCT) に着目し、造血幹細胞移植前のこれらの値が NRM を予測するか統計学的手法を用いて検討した。CRP の測定は、高感度検出法を用いた。CRP と PCT は、単独では造血幹細胞移植後の感染症イベント (DI) を予測出来なかったが、これらと造血幹細胞移植前の微小な感染巣の有無を組み合わせることによって、DI を予測できることが示された。一方、CRP は NRM の予測因子となること、CRP 高値群では重症の急性 GVHD が多いことが示された。この現象は、骨髓非破壊的前処置群でのみ認められ、通常の骨髓破壊的前処置群では認められなかった。最近、類似の報告があることが示された。この現象は大変興味深く、この現象のメカニズムを解明する必要性が述べられた。本学位論文のもととなる複数の論文は、既に海外誌に発表されており、本学位論文の学術的価値は高く、審査員全員一致で合格と判定した。

## 最終試験の結果の要旨

申請論文の内容に従い、研究の背景、目的、方法、結果、考察について、丁寧な説明がなされた。対象集団の詳細、CRP の測定法、結果の解釈、申請論文以外の研究成果、今後の研究の発展について、多数の質問がなされたが、各々の質問に対し的確に返答された。質疑応答の経過から、造血幹細胞移植全般について深い知識を有しており、この分野で取り組むべき課題を理解していることが伺えた。以上より、申請者は医学博士に相応しい資質を有することから、審査委員全員一致で合格と判定した。