

	いずみ のりこ
氏 名	和 泉 典 子
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第198号
学位授与の日付	平成19年 3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	同種造血幹細胞移植における急性 GVHD 発症に対する シクロスポリン濃度測定の意義
論文審査委員	主査 教授 相 澤 義 房 副査 教授 内 藤 眞 副査 教授 安 保 徹

博士論文の要旨

【背景と目的】

造血器悪性腫瘍の根治を目指した治療法である同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)において、graft-versus-host disease (GVHD)は重大な合併症であり、移植治療の成否を決定する重要な要因の一つである。現在 GVHD の予防法としては、cyclosporine(CsA)と methotrexate (MTX)の併用が広く用いられている。

過去に allo-HSCT 症例を対象とした CsA 血中濃度と GVHD 発症率の関連性を検討した研究では、CsA 静注開始前のトラーフレベルと GVHD 発症率に逆相関を認めるとする報告がある。また最近我が国から、CsA の持続静注に比べ一日2回の短時間点滴の方が、grade II-IV急性 GVHD 発症率が低いと報告された。しかし今までのところ、静注後の CsA 血中濃度と急性 GVHD の関連性について検討した報告は認められない。

今回は、当施設で施行された allo-HSCT 症例における grade II-IV急性 GVHD 発症の危険因子について、点滴静注後の CsA 血中濃度を含めて後方視的に解析した。

【対象と方法】

対象は、1989年3月から2001年7月までに、当施設でGVHD予防としてCsAと短期MTX併用を用いたallo-HSCT症例73例である。移植時年齢は中央値29歳(16歳~55歳)、基礎疾患は、再生不良性貧血(AA)6例、急性リンパ性白血病(ALL)18例、急性骨髄性白血病(AML)24例、慢性骨髄性白血病(CML)19例、骨髄異形成症候群(MDS)5例、非ホジキンリンパ腫(NHL)1例であった。今回の解析では、非寛解の急性白血病とNHL、CML移行期症例をhigh riskとし、それ以外をstandard riskとした。

CsAは、day -1から1.5mg/kgを1日2回12時間毎に3時間点滴静注し、患者が前処置による消化管障害から回復し、経口摂取可能になるまで継続した。MTXはday1に15mg、day3、6、11にそれぞれ10mg投与することを原則としたが、高度な口内炎を認めた症例ではday11投与は中止した。

CsA 血中濃度は、CsA 点滴開始直前と点滴開始 5 時間後に測定された。解析に当たり、day0～100 までの期間を 10 日間ごとに分割し、各期間において、CsA 点滴開始直前の値(C0)と点滴開始 5 時間後の値(C5)の平均値を各症例について計算し解析に用いた。

【結果】

Grade II-IV 急性 GVHD は 18 例 (25%) に認められた。

C0 および C5 が急性 GVHD に与える影響について解析した結果では、C0 は GVHD group と control group の間で有意差は認められなかった($P=0.708$)が、C5 は GVHD group で control group に比し有意に低値であった($P=0.023$)。GVHD group における急性 GVHD 発症直前の C5 は $303 \pm 120 \text{ ng/ml}$ で、control group における C5 最終値は $394 \pm 113 \text{ ng/ml}$ であった。どの測定時期においても、control group では、GVHD group に比べ CsA 濃度が約 50-60ng/mL 高値であった。

また急性 GVHD 発症に関与する危険因子についての多変量 COX 回帰解析では、移植後の C5 が高値であることが、grade II-IV 急性 GVHD 発症率を有意に減少させ、C5 が 1ng/ml 増加することで、ハザード比 0.994(95%信頼区間、0.989-0.999)で GVHD 発症率を低下させることが判明した。

【考察】

CsA はカルシニューリンインヒビターの一つで、T リンパ球活性化・増殖に関与するサイトカイン産生抑制が主作用であることから、薬理効果には血中濃度が重要であることが指摘されている。特に腎移植を中心とする臓器移植の急性拒絶予防として CsA 経口剤 Neoral[®]を使用した際、トランプ値よりも投与後の AUC (Area Under the Curve)と内服 2 時間後の C2 モニターリングが重要であることが指摘されている。

今回の研究は、解析症例が 73 例と少なく、また当施設で行ってきた CsA 3 時間点滴静注の 1 日 2 回投与法に限られたものではあるが、CsA 静注開始 5 時間後の血中濃度が低値であることが、急性 GVHD 発症の危険因子であることが示された。従って allo-HSCT の CsA 静注投与においても、CsA 投与後の血中濃度測定は重要であり、臓器移植で行われている様に、CsA 投与後の血中濃度の値により投与量を調節することで、急性 GVHD の発症をより有効に予防できる可能性を示唆している。現在当施設を含めた多施設において、CsA 静注後の血中濃度モニターリングが急性 GVHD 発症予防に有用かどうか確認するため、前方視的観察研究が進行中である。

(論文審査の要旨)

同種造血幹細胞移植において、graft-versus-host disease (GVHD)は重大な合併症で移植の成否に関わる。その予防に、cyclosporine(CsA)とmethotrexate (MTX)が用いられているが、申請者は自験例の移植症例で、II - IV度の急性GVHDとCsA血中濃度の関係を解析した。

対象は同種造血幹細胞移植73例で、CsAは、day -1から1.5mg/kgを1日2回12時間毎に3時間で点滴し、経口摂取可能になるまで継続した。MTXはday1に15mg、day3、6、11に10mgを投与した。点滴開始直前と点滴開始5時間後にCsA血中濃度を測定し、10日間ごとの点滴前値と点滴開始5時間後の平均値を求めた。

II - IV度の急性GVHDは25%に認め、点滴前値には差はなかったが、点滴開始5時間のCsA値は合併例でより低値であった。同種造血幹細胞移植例では、CsA投与後の血中濃度測定が急性GVHDの発症とその回避に有用と考えられた。以上の点を明らかにした点に学位論文としての価値を認める。