

審査の結果の要旨

氏名 森 有 紀

本研究は同種造血幹細胞移植のサイトメガロウイルス(CMV)感染症に対する pre-emptive therapy の問題点を克服し、最大限の予防効果を得るために、CMV 抗原値と CMV 感染症発症及び予後との関係、移植後晩期 CMV 感染の特徴及び pre-emptive therapy におけるガンシクロビル(GCV)の至適投与方法について検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. CMV 抗原高値と感染症の発症率及び危険因子に関する後方視的解析の結果、CMV 抗原陽性化の危険因子として、レシピエントの CMV 抗体陽性、HLA 一致同胞以外からの移植及びグレード II 以上の急性 GVHD が、一方 CMV 抗原高値(50 以上)の危険因子としては GCV 投与開始日の 0.5mg/kg 以上のステロイドの使用が同定された。CMV 抗原高値群の CMV 感染症の発症率は 低値群より有意に高かった (49.5% vs 4%, $P < 0.001$) が、5 年生存率はほぼ等しかった (59.5% vs 59.4%, $P = 0.79$)。CMV 感染症の累積発症率は 49.5%であったが、CMV 感染症が直接の死因となった症例はなかった。これより、CMV 抗原高値は高度な免疫抑制状態で起こりやすく感染症発症のリスクとなるが、発症した場合でも適切な治療により致命的感染症への進展は回避できる事が示された。

2. 晩期 CMV 抗原血症及び感染症の危険因子と予後に関する後方視的解析の結果、晩期 CMV 抗原血症の累積発症率は 53%で、危険因子としてはレシピエントの CMV 抗体陽性、移植前処置におけるアテムツズマブの使用、慢性 GVHD の発症及び 0.5mg/kg/day 以上のステロイドの使用が同定された。CMV 感染症の累積発症は 8%で、発症は胃腸炎と網膜炎のみであり、CMV 感染症が直接の死因となった症例はなかった。移植前処置におけるアテムツズマブの使用が唯一の CMV 感染症の危険因子であったが、非再発死亡の増加とは関連しなかった。これより、移植後晩期の CMV 抗原血症は免疫抑制が高度な患者で比較的高頻度に認められるが、移植後 100 日目以降も CMV モニター及び pre-emptive therapy を継続することにより、晩期 CMV 感染

症の発症及びその致死的状态への進展を防ぎ得る事が示された。

3. 軽度腎機能低下症例に対する GCV の 50%減量投与の妥当性を評価するために、同種造血幹細胞移植後 CMV 抗原が陽性化した腎機能正常患者($CL_{CR} \geq 70 \text{ ml/min}$:A 群)と軽度腎機能低下患者($50 \leq CL_{CR} < 70 \text{ ml/min}$:B 群)に対して各々 5 mg/kg 又は 2.5 mg/kg の GCV を投与し薬物動態を解析した結果、A 群の最高血中濃度は B 群より有意に高かったが ($9.20 \text{ vs } 4.75 \mu \text{ g/mL}$, $P < 0.01$)、B 群では A 群に比して、その後の濃度の低下が緩徐で、総クリアランスが小さく、消失半減期が有意に長かったため、最終的に両群の血中濃度下面積(AUC)に有意差は認めず ($29.8 \text{ vs } 24.6 \mu \text{ g} \cdot \text{ hr/ml}$, $P = 0.57$)、AUC は例外的高値を除くと狭い範囲に分布していることがわかった。これより、移植後の軽度腎機能低下症例に対して現在推奨されている GCV の減量基準は妥当であると考えられた。

以上、本論文は CMV 感染症は免疫抑制が高度な患者で発症率が高く重篤化しやすいが、適切な **pre-emptive therapy** を導入することで、副作用を合併することなく CMV に関連する死亡率を低減できることを明らかにした。本研究は単施設でかつ多症例を対象として行った非常に貴重なデータであり、かつ今まで経験的に行われてきた治療の有用性を実証するものであって、同種造血幹細胞移植後のウイルス感染症の発症率を減少させ、移植の成績を向上させるために重要な貢献をなすと考えられ、学位を授与するに値するものと考えられる。