

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 藤岡 侑香

〔題名〕

Bronchial structural changes analyzed with three-dimensional computed tomography correlate with severe acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(三次元コンピューター断層撮影による気管支の構造変化と同種造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病との関連性)

〔要旨〕

同種造血幹細胞移植は通常 of 化学療法で治癒困難な血液腫瘍において根治的な治療となり得るが、その治療強度の高さから治療関連死亡率が高い。急性移植片対宿主病 (急性 GVHD) は移植後早期に起こる合併症であり、時に重篤な経過となり死亡率の上昇に寄与する。急性 GVHD を予測するバイオマーカーは複数報告されているが、それらのバイオマーカーは一般臨床では測定が困難であることが多く、日常診療において活用しづらい。好中球生着期に起こる生着症候群などの合併症は急性 GVHD のリスク因子であるが、重症の場合は肺障害を併発し呼吸器官の形態学的変化に影響を及ぼすことが示唆される。近年、3次元コンピューター断層撮影法 (3D-CT) とその専用ソフトウェアによる解析が広く利用されており、閉塞性細気管支炎など移植後合併症との関連も報告されている。以上より、好中球生着時における急性 GVHD のマーカーとしての 3D-CT 気管支解析の有用性を検討した。

当院で 2016 年から 2020 年に初回同種造血幹細胞移植を行った 55 名の患者を後方視的に解析した。3D-CT 解析を用いて第 3-5 世代気管支の気道内腔面積 (Ai)、壁面積 (WA)、壁厚 (WT) を測定し、各値は体表面積 (BSA) に応じて調整した。好中球生着時の値と移植前処置前の値の比 (好中球生着時の値 / 移植前処置前の値) で評価した。第 4 気管支における好中球生着時の WA/BSA と移植前処置前の WA4/BSA の比は、grade II-IV 急性 GVHD の患者は grade 0-I 急性 GVHD の患者と比較して有意に低下した。ROC 解析で算出した cutoff 値を用いて患者を層別化し、WA4/BSA の比 < 0.955 の患者群は、grade II-IV 急性 GVHD の累積発生率が有意に高かった。本研究は、3D-CT 解析を用いて同種造血幹細胞移植後の好中球生着期の気管支構造変化を定量化でき、さらにこれらの変化は重症急性 GVHD の発生率と相関した。同種造血幹細胞移植後の転帰を改善する新しいアプローチとなる可能性がある。

学位論文審査の結果の要旨

令和 7 年 4 月 16 日

報告番号	医博甲第 1738 号	氏名	藤岡 侑香		
論文審査担当者	主査教授	伊東 克能			
	副査教授	朝霧 成彦			
	副査教授	太田 康晴			
Bronchial structural changes analyzed with three-dimensional computed tomography correlate with severe acute graft-versus-host disease after allogenic hematopoietic stem cell transplantation (三次元コンピューター断層撮影による気管支の構造変化と同種造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病との関連性)					
Bronchial structural changes analyzed with three-dimensional computed tomography correlate with severe acute graft-versus-host disease after allogenic hematopoietic stem cell transplantation (三次元コンピューター断層撮影による気管支の構造変化と同種造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病との関連性) Annals of Hematology 2025 Jan 14. doi.org/10.1007/s00277-025-06195-3 (2025 年 1 月掲載) Yuka Fujioka, Yukinori Nakamura, Kaoru Yamamoto, Yoshihiro Tokunaga, Shota Nono, Takahiro Sasaki, Kohei Sakai, Kohei Okamura, Taishi Ando, Hiroko Nakabayashi, Ayumi Fukatsu-Chikumoto, Tsunahiko Hirano, Kazuto Matsunaga, Yasuharu Ohta, Toshiaki Yujiri (論文審査の要旨)					
同種造血幹細胞移植後の重症急性GVHDの発症と3D-CT解析を用いた気管支構造の変化との関連を単施設後ろ向き観察研究で検討した。55名のallo-HSCT患者を対象に前処置前と好中球生着期にCT検査を施行し、3D-CT解析システムで気管支解析を行った。第3-5世代気管支の各中点の内腔面積(Ai)、壁面積(WA)、壁厚(WT)を体表面積(BSA)で補正し、好中球生着期の値/前処置前の値を算出し、急性GVHD grade 2-4との関連を解析した。好中球生着期において全症例でAi/BSAの狭小化、WA/BSAの拡大、WT/BSAの肥厚を認めた。特に急性GVHD grade 2-4発症群は、非発症群と比較して第4世代気管支WA4/BSAが有意に低いことが明らかとなった。WA4/BSAの変化がカットオフ値未満の患者群では、急性GVHD grade 2-4の累積発生率が有意に高いことが示された。本研究において、同種造血幹細胞移植後の好中球生着期までに気管支構造が変化し、3D-CT解析を用いることで定量化できること、また第4世代気管支におけるWA4/BSAの変化が、重症急性GVHDの発症と関連し、今後急性GVHD grade 2-4の予測因子となる可能性があることが示唆された。 審査論文の弱点として単施設 retrospective の研究であること、サンプル数が小規模であること、気管支構造の変化がGVHDの発症にどのように変化するか病態メカニズムの解明、既報バイオマーカーとの比較がない、カットオフ値について外部コホートで検証していること、が挙げられた。 病態メカニズムについては、生着時の合併症である生着症候群が急性GVHDのリスク因子であり、両者ともにサイトカイン高値となるため、その程度が気管支壁構造の変化に影響している可能性がある。既報バイオマーカーとの比較はないが、検査の簡便性、迅速性は3D-CT解析の方が優れていることに言及している。また、単施設 retrospective の研究であるものの気管支壁の定量的評価方法などは既報に沿って行っていた。 以上により、学位論文として価値あるものと認めた。					