

学位論文（博士）

三次元コンピュータ断層撮影を用いて測定した同種
造血幹細胞移植前の腎臓体積と脾臓体積の重要性

氏名 能野 翔太

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 病態制御内科学講座

令和8年1月

目次

要旨	1
研究の背景	1
目的	2
方法	2
結果	4
考察	19
結語	21
謝辞	22
参考文献	23

1. 要旨

同種造血幹細胞移植（同種移植）前の臓器体積と移植後転帰との関連は明確になっていない．そのため，我々は三次元コンピュータ断層撮影（three-dimensional computed tomography: 3D-CT）を用いて測定した腎臓，脾臓および肝臓の臓器体積と同種移植後転帰との関連について解析した．2016 年から 2022 年までに初回同種移植を施行された 16 歳以上の患者を対象とした．移植前処置開始時の臓器体積を患者体表面積で補正して算出し，全生存率（overall survival: OS）に対する receiver operating characteristic curve 解析により各臓器体積のカットオフ値を決定した．多変量解析で腎臓体積（kidney volume: KV） ≥ 198 mL/m² および脾臓体積（spleen volume: SV） < 60 mL/m² が OS 不良の独立したリスク因子であり（hazard ratio [HR]: 2.80, 95% confidence interval [CI]: 1.27-6.14; および HR: 2.06, 95 % CI: 1.14-3.70），KV ≥ 198 mL/m² は非再発死亡率の独立したリスク因子であることが判明した．肝類洞閉塞症候群の発症率は KV ≥ 198 mL/m² が KV < 198 mL/m² と比較して有意に高かった（10.5% vs. 0.0%, $P < 0.01$ ）．本研究の結果は，3D-CT で測定した KV 値高値および SV 値低値が同種移植後の不良な転帰と関連があることを示している． -

2. 研究の背景

同種造血幹細胞移植（同種移植）は，造血器疾患患者に対して根治的治療法として施行されるが，移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）ならびに移植後感染症など重篤な合併症を発症する場合があります，これらは時に致死的となる¹⁾．したがって，同種移植後の合併症および死亡率の予測は，患者の転帰改善に不可欠である．

先行研究においては，同種移植後の予後と画像診断によって計測された脾臓・腎臓・肝臓等の臓器サイズとの関連性が報告されている．具体的には，同種移植前の脾腫が生着遅延²⁻⁶⁾および生存率低下⁴⁻⁹⁾のリスク因子であることが報告されている．対照的に，慢性 GVHD 経過中に認められる脾縮小が莢膜被包菌感染症と関連することが報告されている¹⁰⁾．また，同種移植前の腎機能障害は非再発死亡

率 (non-relapse mortality: NRM) の増加および生存率低下と有意に関連することが示されている^{11,12)}。腎臓の体積は腎機能・年齢・性別・併存症等多様な要因と関連しており¹³⁾、既報では移植後に腎臓の体積が変化する可能性も指摘されている¹⁴⁾。さらに、同種移植前の肝臓の体積が移植後転帰と関連することも報告されている¹⁵⁾。

近年、三次元コンピュータ断層撮影 (three-dimensional computed tomography: 3D-CT) の導入により、各臓器の体積について詳細かつ定量的な評価が可能となった^{3,6,5)}。専用解析ソフトウェアにより、既存の multidetector-row CT 画像から臓器容積の自動定量化が可能である。従来、同種移植後転帰と臓器体積の関連解析は超音波検査または二次元 CT による臓器長計測が主流であったが、3D-CT は臓器の体積をより高精度で評価できる技術として注目されている^{16,17)}。

3. 目的

本研究では、3D-CT によって精密に測定された同種移植前の腎臓、脾臓および肝臓の体積が、移植後の予後と関連性を有するか否かを検証することを目的とした。特に、移植前の腎臓の体積と移植後転帰との関連についてはこれまで十分に検討されておらず、独自性の高いアプローチである。本研究は、3D-CT 解析により評価された各臓器体積と同種移植後の合併症発生率や患者アウトカムとの関係性を明確化することを最終的な目的としている。

4. 方法

(1) 研究デザイン

本研究は山口大学医学部附属病院の単施設で実施された後方視的観察コホート研究である。研究プロトコールは山口大学医学部附属病院倫理審査委員会（承認番号：H2023-186）の承認を受け、ヘルシンキ宣言に準拠して遂行した。後ろ向き研究であるため、インフォームドコンセントは倫理審査委員会による免除基準を満たし、拒否権行使は施設ウェブサイトを通じて取得した。参加を辞退した患

者およびその家族はいなかったためインフォームドコンセントは得られたとみなされた。

(2) 対象

2016 年から 2022 年までに初回同種移植を施行された 18 歳以上の患者を対象とした。ドナー型好中球生着不全例，原疾患による臓器腫大リスクの高い成人 T 細胞白血病/リンパ腫および骨髄増殖性腫瘍（慢性骨髄性白血病，骨髄線維症および慢性骨髄単球性白血病）患者を除外した。また，前処置前 CT 未施行例および左腎摘出既往例も除外し，最終的に 90 例が本研究に登録された。

(3) 臓器体積測定

全例に対し前処置前に CT 検査を実施した。Multidetector-row CT 装置 (Aquilion Precision; Canon Medical Systems, Tochigi, Japan, SOMATOM Force, SOMATOM Drive; SIEMENS Healthineers, Forchheim, Germany, Optima 660 pro; GE Healthcare, Chicago, IL, USA) により撮像を行った。SYNAPSE VINCENT® version 6.8 0001 (FujiFilm, Tokyo, Japan; <https://www.fujifilm.com/jp/ja/healthcare/healthcare-it/it-3d/vincent>) を用いて 3D-CT 画像を構築し，腎臓体積 (kidney volume: KV)，脾臓体積 (spleen volume: SV)，肝臓体積 (liver volume: LV) を自動的に定量化した。各臓器体積は単純 CT 画像より自動的に定量化された。定量化の際にエラーを認めた場合は手動的に補正を施した。KV は両側腎実質の合計，SV は脾臓実質，LV は肝内胆管・静脈・動脈・門脈を含む肝実質（下大静脈を除外）を対象とした。各体積値は DuBois 式による体表面積で補正した¹⁸⁾。

(4) 生着および GVHD の定義等の基準

好中球生着日は好中球数 $500/\mu\text{L}$ 以上が 3 日間持続した初日，血小板生着は輸血非施行で血小板数 $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上が 7 日間持続した初日と規定した。急性・慢性 GVHD の診断は臨床症状や組織学的所見に基づき，重症度はコンセンサス基準を用いた^{19,20)}。VOD/SOS は European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation 基準またはシアトル基準で診断した^{21,22)}。NRM は寛解中の死亡とし，全生存率 (overall survival: OS) は移植から死亡または最終観察までの

期間と定義した。Disease risk index (DRI) は造血器腫瘍症例のみ評価し、既報の基準に従った²³⁾。Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index は既報に従い算出した²⁴⁾。骨髄破壊的前処置および強度減弱前処置の定義は既報の基準に則った^{25, 26)}。血液検査値は移植前処置開始前に測定し、eGFR は年齢別に 19 歳以上の場合に日本腎臓学会式²⁷⁾、19 歳未満の場合にシュワルツ式で算出し²⁸⁾、ガイドラインに基づき値ごとに群分けした (≥ 90 mL/min/1.73 m², 60-89 mL/min/1.73 m², 30-59 mL/min/1.73 m²)²⁹⁾。

(5) 統計解析

二群比較には二値変数で Fisher の正確検定、連続変数で Mann-Whitney U 検定を用いた。OS 予測マーカーとしての KV・SV・LV のカットオフ値の決定には Yorden の J 統計量による receiver operating characteristic curve を作成した。OS の単変量解析は Kaplan-Meier 法および log-rank 検定を用いた。好中球生着、血小板生着、急性/慢性 GVHD、VOD/SOS の累積発症率には Gray 検定を適用した。再発・NRM 累積発生率にも Gray 検定を用い、各イベントを競合リスクと見做した。OS および NRM の多変量解析は Cox 比例ハザード回帰モデルおよび Fine-Gray 比例ハザード回帰モデルで実施し、 $P < 0.1$ の変数を採用した。連続変数間相関はスピアマン順位相関分析で評価した。有意水準は $P < 0.05$ と定義した。統計解析は EZR ソフトウェア ver. 1.66 (自治医科大学さいたま医療センター開発) を用いた³⁰⁾。

5. 結果

(1) 患者背景と移植背景

90 例の初回同種移植が実施された患者が登録された。一般背景および移植関連背景因子は、Table 1 に示す通りである。原病の診断から移植までの期間の中央値は 193 日 (range: 45-2896 日) であった。疾患カテゴリーは、骨髄性腫瘍 57 人 (急性骨髄性白血病 43 例, 骨髄異形成症候群 14 例), リンパ系腫瘍 29 例 (急性リンパ球性白血病 18 例, 悪性リンパ腫 7 例, 形質細胞性腫瘍 4 例), 良性疾患 4 例 (再生不良性貧血 3 例, 異染性白質ジストロフィー 1 例) であった。造血器

腫瘍における同種移植実施時の病期は、完全完解 62 例、部分完解 5 例、病状安定 7 例、病状進行 8 例、寛解導入不良 4 例であった。患者は DRI に基づき 2 群に分類し、Low/ Intermediate risk 群 52 例、High/ Very high risk 群 34 例であった。CT 検査は同種移植前中央値 22 (range: 9-62) 日に実施された。移植前に原疾患による腫瘍浸潤や髄外造血はいずれの患者においても認められなかった。移植前の B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) 表面抗原と C 型肝炎ウイルス IgG 検査はすべての患者において陰性であった。24 例の患者で移植前の HBV surface-IgG あるいは HBV core-IgG 検査が陽性であったが、HBV DNA は陰性であった。移植前の血液検査の結果は Table 1 に示した通りである。

Characteristics	Group	Overall
<i>n</i>		90
Median age (years, range)		47.5 (16.0-66.0)
Sex (%)	Male	46 (51.1)
	Female	44 (48.9)
Disease (%)	Lymphoid	29 (32.2)
	Myeloid	57 (63.3)
	Others	4 (4.4)
DRI (%) ^a	Low+Intermediate	52 (60.5)
	High+Very high	34 (39.5)
HBs or HBc IgG (%)	Negative	66 (73.3)
	Positive	24 (26.7)
Previous cytotoxic chemotherapy (%)	No	19 (21.1)
	Yes	71 (78.9)
Performance status	0	48
	≥ 1	42
HCT-CI	0	64 (71.1)
	1-2	17 (18.9)
	≥ 3	9 (10)
Intensity of conditioning (%)	RIC	33 (36.7)
	MAC	57 (63.3)
GVHD prophylaxis (%)	CyA+MMF	1 (1.1)
	CyA+MTX	16 (17.8)
	Tac+MMF	25 (27.8)
	Tac+MTX	48 (53.3)
Donor sex (%)	Male	56 (62.2)
	Female	34 (37.8)
Sex matching (%)	Matched	41 (45.6)
	Mismatch	49 (54.4)
ABO matching (%) ^b	Matched	52 (58.4)
	Mismatch	37 (41.6)

HLA matching (%)	Matched	43 (47.8)
	Mismatch	47 (52.2)
Source (%)	Related BM	3 (3.3)
	Related PB	16 (17.8)
	Unrelated BM	29 (32.2)
	Unrelated PB	5 (5.6)
	CB	37 (41.1)
Median ALT (U/L, range)		20 (5-141)
Median AST (U/L, range)		20 (8-136)
Median T-Bil (mg/dL, range)		0.4 (0.2-1.8)
Median TG (mg/dL, range)		142.5 (46.0-609.0)
Median eGFR (mL/min/1.73 m ² , range)		85.85 (37.30-171.90)
eGFR classification (n, %)	30-59 mL/min/1.73 m ²	14 (15.5)
	60-89 mL/min/1.73 m ²	42 (46.7)
	≥ 90 mL/min/1.73 m ²	34 (37.8)

Table 1. 患者背景および移植背景.

^aDRI は造血器腫瘍患者においてのみ評価した. ^b1 例の患者で血液型を同定できなかった.

Abbreviations: ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BM: bone marrow, CB: cord blood, CyA: cyclosporin A, DRI: disease risk index, eGFR: estimated glomerular filtration, GVHD: graft-versus-host disease, HBc: hepatitis B virus core, HBs: hepatitis B virus surface, HCT-CI: hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index. HLA: human leucocyte antigen, IgG: immunoglobulin G, MAC: myeloablative conditioning, MMF: mycophenolate mofetil, MTX: methotrexate, n: number, PB: peripheral blood, RIC: reduced-intensity conditioning, Tac: tacrolimus, T-Bil: total bilirubin, TG: triglyceride

(2) 腎臓・脾臓・肝臓体積

各臓器体積は患者の体表面積で補正した. 前処置前の KV, SV および LV の中央値はそれぞれ 169.5 (range: 119-296) mL/m², 91.0 (range: 30-362) mL/m², および 793.5 (range: 612-1408) mL/m²であった. KV と eGFR に弱い相関 (correlation coefficient = 0.23, P = 0.03) が認められたが, KV と SV の間に有意な相関は認められなかった (correlation coefficient = 0.06, P = 0.57; Figure 1).

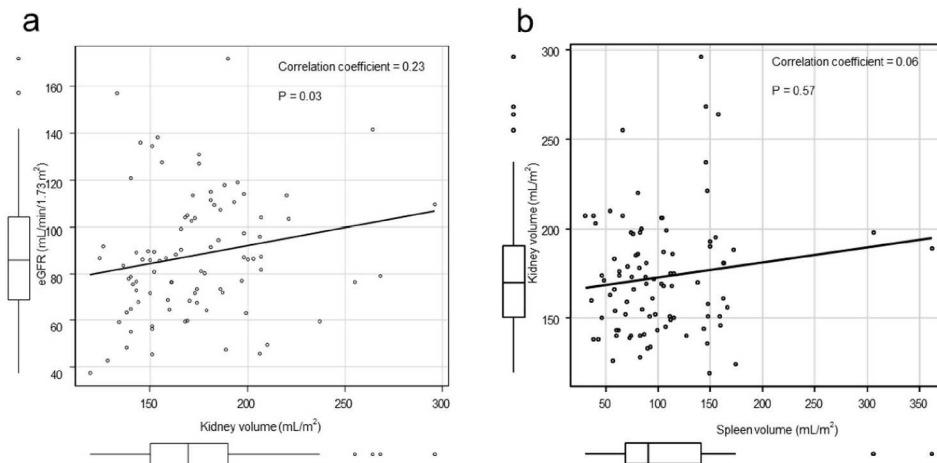


Figure 1. (a) eGFRと腎臓体積の相関, (b) 腎臓体積と脾臓体積の相関.

(3) 臓器体積と OS との関連

全体でフォローアップ期間の中央値は 42.5 (range: 3.6-86.6) か月であり, 3 年 OS は 68.0 % (95 % confidence interval [CI]: 56.5-77.1 %)であった. 移植前処置前の各臓器体積の推定カットオフ値を評価するために OS に対する Receiver operating characteristic 解析を実施し, KV, SV および LV のカットオフ値はそれぞれ 198 mL/m² (sensitivity : 34.5 %, specificity: 86.9 %), 60 mL/m² (sensitivity: 31.0 %, specificity: 86.9 %)および 916 mL/m² (sensitivity: 27.6 %, specificity: 86.9 %)となった. これらのカットオフ値を用いて OS を評価した. KV $\geq$ 198 mL/m² の患者における 3 年 OS は KV < 198 mL/m² の患者に比べ有意に低かった (44.6 % [95 % CI: 21.4-65.5 %] vs. 74.5 % [95% CI: 61.6-83.6%], $P < 0.01$; Figure 2a; Table 2). SV < 60 mL/m² の患者における 3 年 OS は SV $\geq$ 60 mL/m² の患者と比較して有意に低かった (53.3 % [95 % CI: 26.3-74.4 %] vs. 71.1 % [95 % CI: 58.4-80.6%], $P = 0.04$; Figure 2b; Table 2). 一方で, LV における 3 年 OS は LV $\geq$ 916 mL/m² の患者群と LV < 916 mL/m² の患者群との間に有意な差は認められなかった (60.0 % [95 % CI: 31.3-79.9 %] vs. 69.8 % [95 % CI: 57.1-79.5 %], $P = 0.16$; Figure 2c; Table 2). 臓器体積, 患者背景および移植背景による OS の単変量解析と多変量解析は Table 2 に

示す通りである。単変量解析では、KV と SV に加え移植時年齢 ≥ 47.5 歳の患者が有意に不良な OS と関連していた ($P = 0.02$)。KV と SV のカットオフ値と移植時患者年齢を用いた OS の多変量解析で、KV ≥ 198 mL/m² (hazard ratio [HR]: 2.80, 95% CI: 1.27-6.14, $P = 0.01$)、SV < 60 mL/m² (HR: 2.06, 95% CI: 1.14-3.70, $P = 0.02$) および移植時患者年齢 ≥ 47.5 歳が OS の独立したリスク因子であることが示された (Table 2)。KV と OS との間に有意な関連が認められたが、eGFR の分類と OS との間には有意な関連は認められなかった (Table 2)。

Factor	Group	n	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			Three-year OS (%, 95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Kidney volume (mL/m ²)	< 198	71	74.5 (61.6-83.6)	< 0.01	1	0.01
	≥ 198	19	44.6 (21.4-65.5)		2.80 (1.27-6.14)	
Spleen volume (mL/m ²)	< 60	15	53.3 (26.3-74.4)	0.04	2.06 (1.14-3.70)	0.02
	≥ 60	75	71.1 (58.4-80.6)		1	
Liver volume (mL/m ²)	< 916	74	69.8 (57.1-79.5)	0.16		
	≥ 916	16	60.0 (31.3-79.9)			
Age (years)	< 47.5	45	79.4 (62.7-89.3)	0.02	1	0.03
	≥ 47.5	45	56.2 (39.5-69.9)		2.36 (1.09-5.14)	
Sex	Male	46	66.3 (49.5-78.7)	0.72		
	Female	44	69.8 (52.8-81.7)			
Disease	Lymphoid	29	66.9 (45.9-81.3)	0.43		
	Myeloid	57	66.3 (51.1-77.7)			
	Others	4	100 (NA-NA)			
DRI*	Low+Intermediate	52	69.5 (53.8-80.8)	0.60		
	High+Very high	34	61.9 (42.4-76.5)			
HBs or HBc IgG	Negative	66	68.0 (54.2-78.4)	0.73		
	Positive	24	68.4 (44.8-83.6)			
Previous cytotoxic chemotherapy	No	19	79.2 (47.0-93.0)	0.27		
	Yes	71	64.6 (51.5-75.0)			
Performance status	0	48	70.4 (55.1-81.3)	0.60		
	≥ 1	42	66.9 (48.7-79.9)			
HCT-CI	0	64	62.9 (49.1-73.9)	0.20		
	1-2	17	84.7 (49.8-96.1)			
	≥ 3	9	72.9 (27.6-92.5)			
Intensity of conditioning	RIC	33	64.9 (44.0-79.7)	0.97		
	MAC	57	69.4 (54.8-80.1)			
GVHD prophylaxis	CyA+MMF	1	NA (NA-NA)	0.31		
	CyA+MTX	16	67.7 (38.8-85.2)			
	Tac+MMF	25	73.5 (49.9-87.3)			
	Tac+MTX	48	69.5 (53.9-80.7)			
Donor sex	Male	56	70.4 (55.5-81.1)	0.45		
	Female	34	65.0 (45.6-79.0)			
Sex matching	Matched	41	71.1 (53.7-82.9)	0.49		
	Mismatch	49	65.2 (48.8-77.5)			
ABO matching ^b	Matched	52	72.2 (56.8-82.9)	0.27		
	Mismatch	37	60.5 (41.5-75.1)			
HLA matching	Matched	43	70.8 (54.3-82.3)	0.99		
	Mismatch	47	64.7 (47.3-77.6)			
Source	Related BM	3	66.7 (5.4-94.5)	0.66		
	Related PB	16	66.1 (36.4-84.4)			
	Unrelated BM	29	74.3 (53.3-86.9)			
	Unrelated PB	5	50.0 (5.8-84.5)			
	CB	37	65.5 (45.9-79.4)			
ALT (U/L)	< 20	43	68.3 (50.6-80.7)	0.88		
	≥ 20	47	67.5 (51.2-79.4)			
AST (U/L)	< 20	42	71.4 (54.1-83.1)	0.81		
	≥ 20	48	65.5 (49.2-77.7)			

T-Bil (mg/dL)	< 0.4	29	70.9 (50.1-84.3)	0.76		
	≥ 0.4	61	66.3 (51.6-77.5)			
TG (mg/dL)	< 142.5	45	73.4 (56.9-84.4)	0.36		
	≥ 142.5	45	63.4 (46.6-76.2)			
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	< 85.85	45	63.9 (47.2-76.5)	0.47		
	≥ 85.85	45	72.3 (55.2-83.7)			
eGFR classification (mL/min/1.73 m ²)	30-59	14	55.0 (20.9-79.6)	0.85		
	60-89	42	70.0 (53.2-81.7)			
	≥ 90	34	69.0 (48.5-82.7)			

Table 2. 因子別の全生存率に関する単変量解析と多変量解析 (N=90).

^aDRI は造血器腫瘍患者においてのみ評価した. ^b1 例において血液型を同定できなかった.

Abbreviations: ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BM: bone marrow, CB: cord blood, CI: confidence interval, CyA: cyclosporin A, DRI: disease risk index, eGFR: estimated glomerular filtration, GVHD: graft-versus-host disease, HBc: hepatitis B virus core, HBs: hepatitis B virus surface, HCT-CI: hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index. HLA: human leucocyte antigen, HR: hazard ratio, IgG: immunoglobulin G, MAC: myeloablative conditioning, MMF: mycophenolate mofetil, MTX: methotrexate, NA: not available, n: number, OS: overall survival, PB: peripheral blood, RIC: reduced-intensity conditioning, Tac: tacrolimus, T-Bil: total bilirubin, TG: triglyceride.

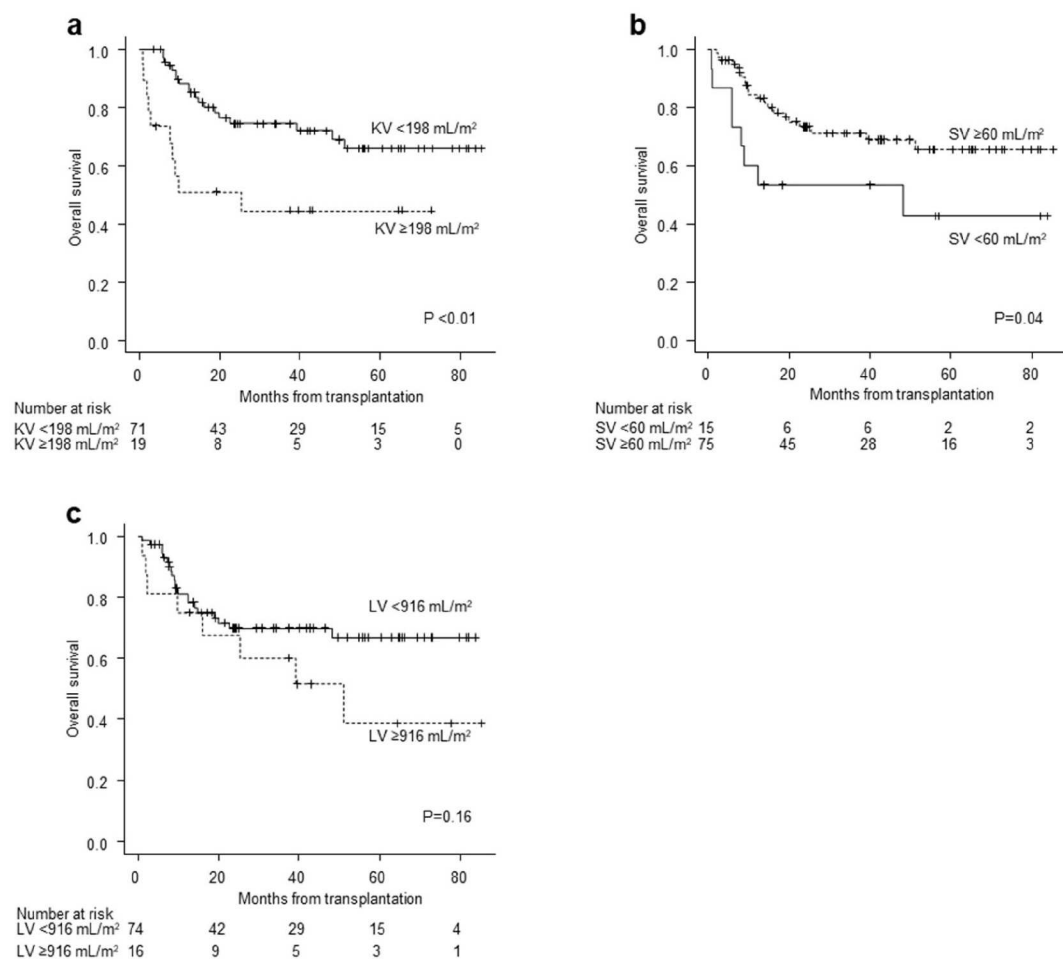


Figure 2. (a) 腎臓体積 $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 198 \text{ mL/m}^2$, (b) 脾臓体積 $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 60 \text{ mL/m}^2$, (c) 肝臓体積 $\geq 916 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 916 \text{ mL/m}^2$ による全生存率の比較.

(4) 臓器体積と NRM あるいは再発との関連

KV $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ の患者の 3 年 NRM は KV $< 198 \text{ mL/m}^2$ の患者と比較して有意に高く (38.1 % [95 % CI: 16.2-59.8 %] vs. 3.3 % [95 % CI: 0.6-10.2 %], $P < 0.01$; Figure 3a; Table 3), SV $< 60 \text{ mL/m}^2$ の患者の 3 年 NRM は SV $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ の患者と比較して高い傾向にあった (20.0 % [95 % CI: 4.4-43.5 %] vs. 8.6 % [95 % CI: 3.5-16.7 %], $P = 0.19$; Figure 3b; Table 3). しかしながら, LV $< 916 \text{ mL/m}^2$ の患者と LV $\geq 916 \text{ mL/m}^2$ の患者との間では 3 年 NRM に有意差は認められなかった (9.0 % [95 % CI: 3.9-17.3 %] vs. 18.8 % [95 % CI: 4.3-41.0 %], $P = 0.20$; Figure 3c; Table 3). 臓器体積, 患者背景および移植背景による NRM の単変量解析および多変量解析は Table 3 に示す通りである. 移植時年齢 ≥ 47.5 歳の患者の 3 年 NRM は移植時年齢 < 47.5 歳の患者と比較して有意に高かった (18.7 % [95 % CI: 8.6-31.7 %] vs. 2.6 % [95 % CI: 20.2-11.8], $P = 0.01$). KV と移植時患者年齢を用いた NRM の多変量解析では, KV $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ は NRM の有意なリスク因子であることが示された (HR: 14.20, 95 % CI: 3.36-59.70, $P < 0.01$). 3 年累積再発率は KV $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ と KV $< 198 \text{ mL/m}^2$ との比較 (16.6 % [95 % CI: 3.8-37.4 %] vs. 38.7 % [95 % CI: 26.6-50.6 %], $P = 0.10$; Figure 3d), SV $< 60 \text{ mL/m}^2$ と SV $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ との比較 (34.3 % [95 % CI: 23.0-45.8 %] vs. 33.3 % [95 % CI: 11.3-57.5 %], $P = 0.56$; Figure 3e) および LV $\geq 916 \text{ mL/m}^2$ と LV $< 916 \text{ mL/m}^2$ との比較 (45.5 % [95 % CI: 19.0-68.9 %] vs. 31.3 % [95 % CI: 20.4-42.7 %], $P = 0.35$; Figure 3f) において, いずれも有意差は認められなかった. KV と NRM との間に有意な関係が認められたものの, eGFR 分類と NRM との間に有意な関連は認められなかった (Table 3). 90 例の患者のうち 29 例が死亡した. 死因については, 原病 15 例, GVHD 5 例, 感染症 6 例およびその他 3 例 (特発性肺炎症候群, VOD/SOS, 肺出血各 1 例ずつ) であった. 死因は KV $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ と KV $< 198 \text{ mL/m}^2$ との間で有意な差異が認められ ($P = 0.01$), KV $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ の患者では, ほとんどの死因が原病以外であった. 一方で SV $< 60 \text{ mL/m}^2$ と SV $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ との間には死因における有意な差異は認められなかった (Table 4).

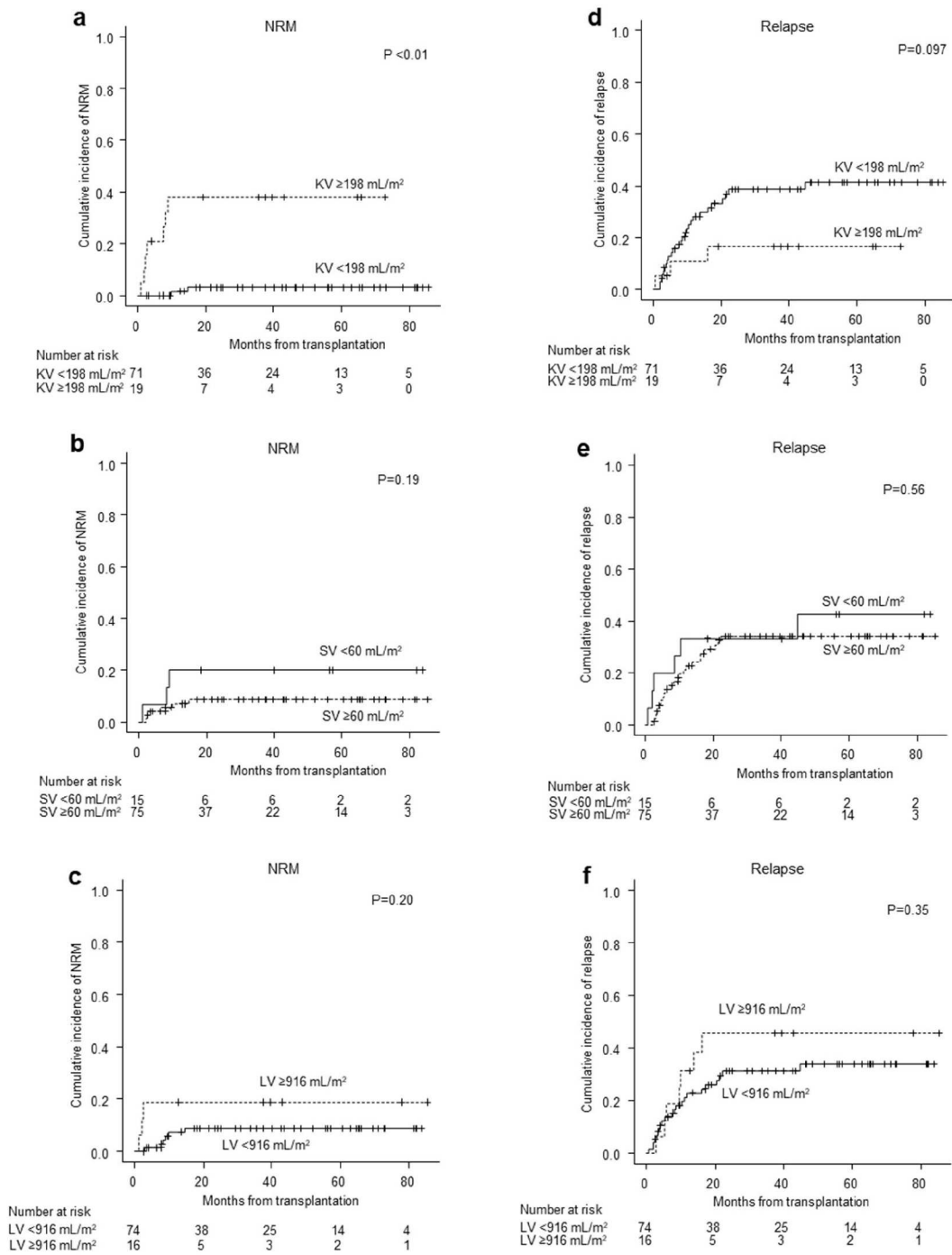


Figure 3. (a) 腎臓体積 $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 198 \text{ mL/m}^2$, (b) 脾臓体積 $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 60 \text{ mL/m}^2$, (c) 肝臓体積 $\geq 916 \text{ mL/m}^2$ vs $< 916 \text{ mL/m}^2$ による非再発死亡率の比較. (d) 腎臓体積 $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 198 \text{ mL/m}^2$, (e) 脾臓体積 $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 60 \text{ mL/m}^2$, (f) 肝臓体積 $\geq 916 \text{ mL/m}^2$ vs $< 916 \text{ mL/m}^2$ による累積再発率の比較.

Factor	Group	n	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			Incidence of three-year NRM (% , 95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Kidney volume (mL/m ²)	< 198	71	3.3 (0.6-10.2)	< 0.01	1	< 0.01
	≥ 198	19	38.1 (16.2-59.8)		14.2 (3.36-59.7)	
Spleen volume (mL/m ²)	< 60	15	20.0 (4.4-43.5)	0.19		
	≥ 60	75	8.6 (3.5-16.7)			
Liver volume (mL/m ²)	< 916	74	9.0 (3.6-17.3)	0.195		
	≥ 916	16	18.8 (4.3-41.0)			
Age (years)	< 47.5	45	2.6 (0.2-11.8)	0.01	1	0.06
	≥ 47.5	45	18.7 (8.6-31.7)		6.9 (0.92-59.73)	
Sex	Male	46	8.9 (2.8-19.6)	0.66		
	Female	44	12.3 (4.4-24.6)			
Disease	Lymphoid	29	10.9 (2.7-25.8)	0.79		
	Myeloid	57	11.3 (4.5-21.5)			
	Others	4	NA (NA-NA)			
DRI ^a	Low+Intermediate	52	14.9 (6.4-26.8)	0.243		
	High+Very high	34	5.9 (1.0-17.4)			
HBs or HBc IgG	Negative	66	7.9 (2.9-16.4)	0.19		
	Positive	24	17.9 (5.3-36.6)			
Previous cytotoxic chemotherapy	No	19	5.3 (0.3-2.21)	0.46		
	Yes	71	12.0 (5.5-21.1)			
Performance status	48		8.3 (2.6-18.4)	0.45		
	42		13.6 (4.8-27.0)			
HCT-CI	0	64	14.8 (7.2-25.0)	0.14		
	1-2	17	0.0 (0.0-0.0)			
	≥ 3	9	0.0 (0.0-0.0)			
Intensity of conditioning	RIC	33	9.7 (2.4-23.3)	0.82		
	MAC	57	11.0 (4.4-21.1)			
GVHD prophylaxis	CyA+MMF	1	NA (NA-NA)	0.49		
	CyA+MTX	16	19.4 (4.3-42.5)			
	Tac+MMF	25	13.5 (3.1-31.4)			
	Tac+MTX	48	6.4 (1.6-15.8)			
Donor sex	Male	56	13.2 (5.7-23.9)	0.27		
	Female	34	6.2 (1.1-18.4)			
Sex matching	Matched	41	10.4 (3.2-22.5)	0.91		
	Mismatch	49	11.0 (4.0-22.2)			
ABO matching ^b	Matched	52	10.3 (3.7-20.9)	0.76		
	Mismatch	37	11.2 (3.5-24.1)			
HLA matching	Matched	43	14.4 (5.7-26.9)	0.29		
	Mismatch	47	6.8 (1.7-16.9)			
Source	Related BM	3	NA (NA-NA)	0.61		
	Related PB	16	20.1 (4.4-44.0)			
	Unrelated BM	29	6.9 (1.2-20.1)			
	Unrelated PB	5	26.7 (0.2-75.1)			

	CB	37	8.7 (2.2-21.2)			
ALT (U/L)	< 20	43	7.4 (1.9-18.3)	0.35		
	≥ 20	47	13.6 (5.4-25.5)			
AST (U/L)	< 20	42	10.1 (3.1-21.8)	0.87		
	≥ 20	48	11.0 (4.0-22.1)			
T-Bil (mg/dL)	< 0.4	29	7.2 (1.2-21.0)	0.48		
	≥ 0.4	61	12.1 (5.3-22.1)			
TG (mg/dL)	< 142.5	45	11.7 (4.2-23.5)	0.76		
	≥ 142.5	45	9.2 (2.9-20.2)			
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	< 85.85	45	9.2 (2.9-20.2)	0.70		
	≥ 85.85	45	12.0 (4.3-24.1)			
eGFR classification (mL/min/1.73 m ²)	30-59	14	14.9 (2.1-39.0)	0.65		
	60-89	42	7.3 (1.9-18.1)			
	≥ 90	34	13.0 (3.9-27.6)			

Table 3. 因子別の非再発死亡率に関する単変量解析および多変量解析 (N=90).

^aDRI は造血器腫瘍患者においてのみ評価した. ^b1 例において血液型を同定できなかった.

Abbreviations: ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BM: bone marrow, CB: cord blood, CI: confidence interval, CyA: cyclosporin A, DRI: disease risk index, eGFR: estimated glomerular filtration, GVHD: graft-versus-host disease, HBc: hepatitis B virus core, HBs: hepatitis B virus surface, HCT-CI: hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index. HLA: human leucocyte antigen, HR: hazard ratio, IgG: immunoglobulin G, MAC: myeloablative conditioning, MMF: mycophenolate mofetil, MTX: methotrexate, NA: not available, n: number, NRM: non-relapse mortality, PB: peripheral blood, RIC: reduced-intensity conditioning, Tac: tacrolimus, T-Bil: total bilirubin, TG: triglyceride.

	Kidney volume			Spleen volume		
	< 198 mL/m ²	≥ 198 mL/m ²	P value	< 60 mL/m ²	≥ 60 mL/m ²	P value
Total number of deaths	19	10		8	21	
Primary disease (%)	14 (73.7)	1 (10.0)	< 0.01	4 (50.0)	11 (52.4)	1.00
GVHD (%)	2 (10.5)	3 (30.0)		1 (12.5)	4 (19.0)	
Infection (%)	3 (15.8)	3 (30.0)		2 (25.0)	4 (19.0)	
Others (%)	0 (0.0)	3 (30.0)		1 (12.5)	2 (9.5)	

Table 4. 腎臓体積および脾臓体積のカットオフ値による死因.

Abbreviations: GVHD: graft-versus-host disease.

(5) 臓器体積と生着, GVHD および VOD/SOS との関連性

累積好中球生着率については, KV, SV および LV のそれぞれのカットオフ値の間で有意な関連は認められなかった (Figure 4a-c). 累積血小板生着率については, KV のカットオフ値と有意な関連が認められたが, SV および LV のカットオフ値とは有意な関連は認められなかった (Figure 4d-f). 移植後 100 日の急性 GVHD

(grade II-IV) および移植後 3 年の慢性 GVHD の累積発症率については, KV, SV および LV のそれぞれのカットオフ値で有意な差は認められなかった (Figure 5a-f). 一方で, 移植後 30 日の VOD/SOS 累積発症率は KV ≥ 198 mL/m² の患者で KV < 198 mL/m² の患者と比較して有意に高く (10.5 % [95 % CI: 1.7-29.0] vs. 0.0 % [95 % CI: 0.0-0.0], $P < 0.01$; Figure 5g), SV と LV の各カットオフ値では有意差は認められなかった (Figure 5h, i).

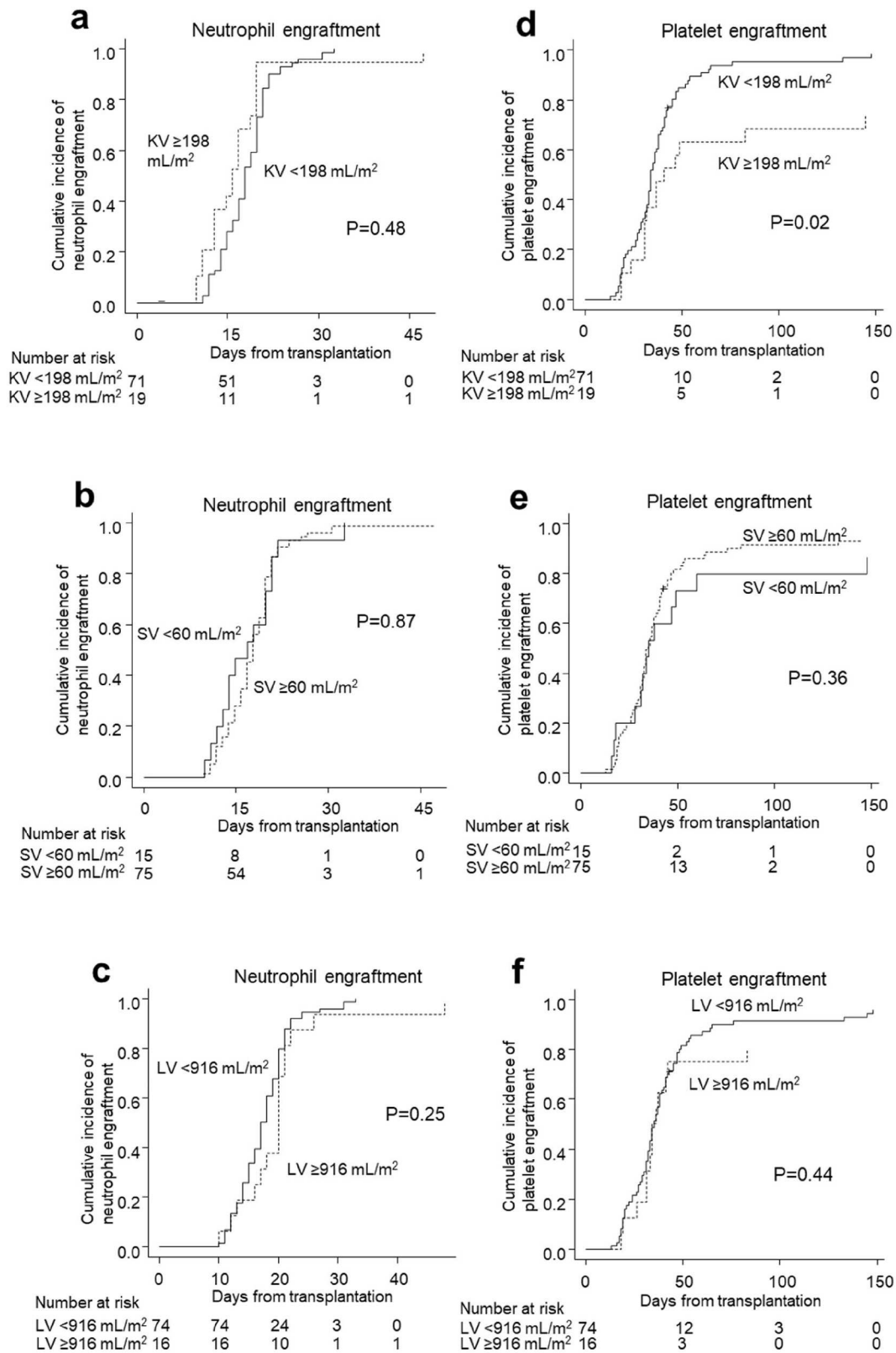


Figure 4. (a) 腎臓体積 ≥ 198 mL/m² vs. < 198 mL/m², (b) 脾臓体積 ≥ 60 mL/m² vs. < 60 mL/m², (c) 肝臓体積 ≥ 916 mL/m² vs < 916 mL/m². による累積好中球生

着率の比較. (d) 腎臓体積 $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 198 \text{ mL/m}^2$, (e) 脾臓体積 $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 60 \text{ mL/m}^2$, (f) 肝臓体積 $\geq 916 \text{ mL/m}^2$ vs $< 916 \text{ mL/m}^2$ による累積血小板生着率の比較.

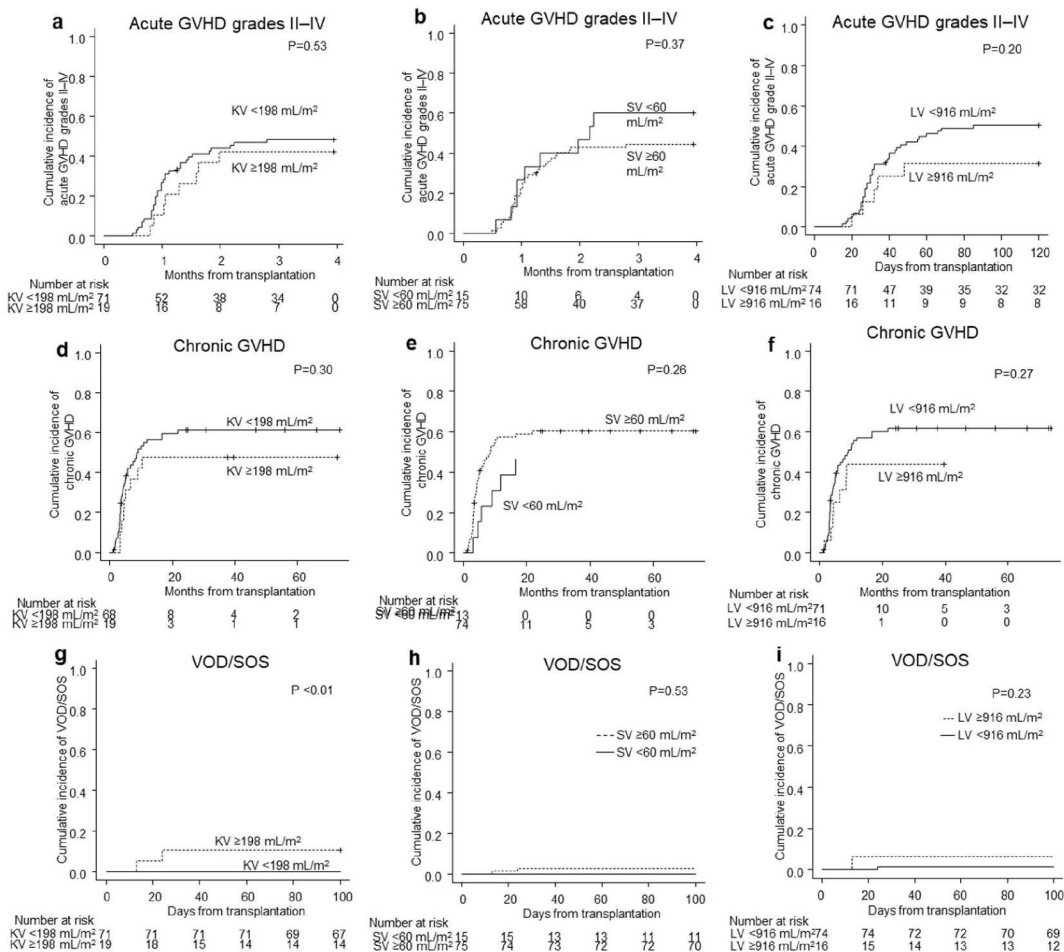


Figure 5. (a) 腎臓体積 $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 198 \text{ mL/m}^2$, (b) 脾臓体積 $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 60 \text{ mL/m}^2$, (c) 肝臓体積 $\geq 916 \text{ mL/m}^2$ vs $< 916 \text{ mL/m}^2$ による急性 GVHD grade II–IV の累積発症率の比較. (d) 腎臓体積 $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 198 \text{ mL/m}^2$, (e) 脾臓体積 $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 60 \text{ mL/m}^2$, (f) 肝臓体積 $\geq 916 \text{ mL/m}^2$ vs $< 916 \text{ mL/m}^2$ による慢性 GVHD の累積発症率の比較. (g) 腎臓体積 $\geq 198 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 198 \text{ mL/m}^2$, (h) 脾臓体積 $\geq 60 \text{ mL/m}^2$ vs. $< 60 \text{ mL/m}^2$, (i) 肝臓体積 $\geq 916 \text{ mL/m}^2$ vs $< 916 \text{ mL/m}^2$ による肝類洞閉塞症候群の累積発症率の比較.

(6) 臓器体積と患者背景および移植背景との関連性

KV, SV および LV のカットオフ値に基づいて、患者背景、移植背景および前処置前に実施された血液検査結果を比較した (Table 5). SV のカットオフ値に基づいた結果では、原病の種類 ($P < 0.01$), HBV surface-IgG あるいは HBV core-IgG 陽性 ($P = 0.02$), ドナーとレシピエントの性別適合 ($P = 0.045$), alanine transferase ($P = 0.01$) および total bilirubin ($P = 0.03$) で有意差が認められ、LV のカットオフ値に基づいた結果ではドナーソースで有意差が認められた。しかしながら、これらの因子と OS あるいは NRM との関連は認められなかった (Table 2, 3).

Characteristics	Group	Kidney volume			Spleen volume			Liver volume		
		< 198 mL/m ²	≥ 198 mL/m ²	<i>P</i> value	< 60 mL/m ²	≥ 60 mL/m ²	<i>P</i> value	< 916 mL/m ²	≥ 916 mL/m ²	<i>P</i> value
<i>n</i>		71	19		15	75		74	16	
Median age (years, range)		45.0 (16.0-66.0)	50.0 (39.0-65.0)	0.13	48.0 (35.0-65.0)	47.0 (16.0-66.0)	0.48	46.0 (16.0-66.0)	50.0 (18.0-64.0)	0.72
Sex (%)	Male	36 (50.7)	10 (52.6)	1	8 (53.3)	38 (50.7)	1	37 (50.0)	9 (56.2)	0.79
	Female	35 (49.3)	9 (47.4)		7 (46.7)	37 (49.3)		37 (50.0)	7 (43.8)	
Disease (%)	Lymphoid	23 (32.4)	6 (31.6)	0.91	0 (0.0)	29 (38.7)	<0.01	24 (32.4)	5 (31.2)	0.91
	Myeloid	44 (62.0)	13 (68.4)		15 (100.0)	42 (56.0)		46 (62.2)	11 (68.8)	
	Others	4 (5.6)	0 (0.0)		0 (0.0)	4 (5.3)		4 (5.4)	0 (0.0)	
DRI (%) ^a	Low+Intermediate	41 (61.2)	11 (57.6)	0.8	8 (53.3)	44 (62.0)	0.57	46 (62.9)	8 (50.0)	0.4
	High+Very high	26 (38.8)	8 (42.1)		7 (46.7)	27 (38.0)		26 (37.1)	8 (50.0)	
HBs or HBc IgG (%)	Negative	52 (73.2)	14 (73.7)	1	7 (46.7)	59 (78.7)	0.02	53 (71.6)	13 (81.2)	0.54
	Positive	19 (26.8)	5 (26.3)		8 (53.3)	16 (21.3)		19 (26.8)	3 (18.8)	
Previous cytotoxic chemotherapy (%)	No	15 (21.1)	4 (21.1)	1	1 (6.7)	18 (24.0)	0.18	13 (17.6)	6 (37.5)	0.1
	Yes	56 (78.9)	15 (78.9)		14 (93.3)	57 (76.0)		61 (82.4)	10 (62.5)	
Performance status	0	40	8	0.31	9	39	0.78	41 (55.4)	7 (43.8)	0.42

	≥ 1	31	11		6	36		33 (44.6)	9 (56.2)	
HCT-CI	0	51 (71.8)	13 (68.4)	0.92	9 (60.0)	55 (73.3)	0.28	52 (70.3)	12 (75.0)	0.34
	1-2	13 (18.3)	4 (21.1)		3 (20.0)	14 (18.7)		13 (17.6)	4 (25.0)	
	≥ 3	7 (9.9)	2 (10.5)		3 (20.0)	6 (8.0)		9 (12.2)	0 (0.0)	
Intensity of conditioning (%)	RIC	27 (38.0)	6 (31.6)	0.79	5 (33.3)	28 (37.3)	1	27 (36.5)	6 (37.5)	1
	MAC	44 (62.0)	13 (68.4)		10 (66.7)	47 (62.7)		47 (63.5)	10 (62.5)	
GVHD prophylaxis (%)	CyA+MMF	1 (1.4)	0 (0.0)	0.48	0 (0.0)	1 (1.3)	0.09	1 (1.4)	0 (0.0)	0.39
	CyA+MTX	13 (18.3)	3 (15.8)		6 (40.0)	10 (13.3)		12 (16.2)	4 (25.0)	
	Tac+MMF	17 (23.9)	8 (42.1)		4 (26.7)	21 (28.0)		23 (31.1)	2 (12.5)	
	Tac+MTX	40 (56.3)	8 (42.1)		5 (33.3)	43 (57.3)		38 (51.4)	10 (62.5)	
Donor sex (%)	Male	44 (62.0)	12 (63.2)	1	8 (53.3)	48 (64.0)	0.56	47 (63.5)	9 (56.2)	0.58
	Female	27 (38.0)	7 (36.8)		7 (46.7)	27 (36.0)		27 (36.5)	7 (43.8)	
Sex matching (%)	Matched	36 (50.7)	5 (26.3)	0.07	3 (20.0)	38 (50.7)	0.045	33 (44.6)	8 (50.0)	0.79
	Mismatch	35 (49.3)	14 (73.7)		12 (80.0)	37 (49.3)		41 (55.4)	8 (50.0)	
ABO matching (%) ^b	Matched	43 (60.6)	9 (50.0)	0.44	9 (60.0)	43 (58.1)	1	40 (54.8)	12 (75.0)	0.17
	Mismatch	28 (39.4)	9 (50.0)		6 (40.0)	31 (41.9)		33 (45.2)	4 (25.0)	
HLA matching (%)	Matched	34 (47.9)	9 (47.4)	1	9 (60.0)	34 (45.3)	0.4	33 (44.6)	10 (62.5)	0.27
	Mismatch	37 (52.1)	10 (52.6)		6 (40.0)	41 (54.7)		41 (55.4)	6 (37.5)	
Source (%)	Related BM	3 (4.2)	0 (0.0)	1	1 (6.7)	2 (2.7)	0.29	2 (2.7)	1 (6.2)	0.02
	Related PB	13 (18.3)	3 (15.8)		5 (33.3)	11 (14.7)		13 (17.6)	3 (18.8)	
	Unrelated BM	22 (31.0)	7 (36.8)		3 (20.0)	26 (34.7)		19 (25.7)	10 (62.5)	
	Unrelated PB	4 (5.6)	1 (5.3)		0 (0.0)	5 (6.7)		5 (6.8)	0 (0.0)	
	CB	29 (40.8)	8 (42.1)		6 (40.0)	31 (41.3)		29 (40.8)	8 (42.1)	
Median ALT (U/L, range)		20 (7-90)	22 (5-141)	0.64	26 (9-141)	18 (5-104)	0.01	19.5 (7.0-141.0)	22.0 (5.0-90.0)	0.7
Median AST (U/L, range)		20 (8-52)	21 (12-136)	0.28	21 (13-136)	20 (8-52)	0.43	20.0 (8.0-136.0)	20.5 (11.0-52.0)	0.58

Median T-Bil (mg/dL, range)		0.4 (0.2-1.8)	0.4 (0.3-1.5)	0.19	0.3 (0.2-0.6)	0.4 (0.2-1.8)	0.03	0.4 (0.2-1.7)	0.4 (0.2-1.8)	0.31
Median TG (mg/dL, range)		156.0 (46.0-609.0)	118.0 (71.0-402.0)	0.14	156.0 (68.0-402.0)	133.0 (46.0-609.0)	0.94	136.0 (46.0-609.0)	147.5 (53.0-402.00)	0.57
Median eGFR (mL/min/1.73 m ² , range)		83.40 (37.30-171.90)	87.10 (45.70-141.60)	0.62	86.50 (48.40-138.40)	85.60 (37.30-71.90)	0.82	86.05 (37.30-150.10)	80.25 (45.50-171.90)	0.66
eGFR classification (n, %)	30-59 mL/min/1.73 m ²	11 (15.5)	3 (15.8)	0.89	2 (13.3)	12 (16.0)	1	10 (13.5)	4 (25.0)	0.46
	60-89 mL/min/1.73 m ²	34 (47.9)	8 (42.1)		7 (46.7)	35 (46.7)		36 (48.6)	6 (37.5)	
	≥ 90 mL/min/1.73 m ²	26 (36.6)	8 (42.1)		6 (40.0)	28 (37.3)		28 (37.8)	6 (37.5)	

Table 5. 腎臓体積および脾臓体積、肝臓体積のカットオフによる患者背景および移植背景.

^aDRI は造血器腫瘍患者においてのみ評価した. ^b1 例において血液型を同定できなかった.

Abbreviations: ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BM: bone marrow, CB: cord blood, CyA: cyclosporin A, DRI: disease risk index, eGFR: estimated glomerular filtration, GVHD: graft-versus-host disease, HBc: hepatitis B virus core, HBs: hepatitis B virus surface, HCT-CI: hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index. HLA: human leucocyte antigen, IgG: immunoglobulin G, MAC: myeloablative conditioning, MMF: mycophenolate mofetil, MTX: methotrexate, n: number, PB: peripheral blood, RIC: reduced-intensity conditioning, Tac: tacrolimus, T-Bil: total bilirubin, TG: triglyceride.

6. 考察

本研究で、我々は同種移植前に 3D-CT を用いて測定した KV, SV および LV と移植後転帰との関連について評価した. 本研究で、KV 高値および SV 低値が OS の有意なリスク因子であることが示された. また、KV 高値は NRM の有意なリスク因子でもあった. 我々の調べる限り、本研究は同種移植前の KV 高値と SV 低値が移植後の不良な転帰と関連があることを示した最初の報告である.

本研究では、臓器体積の測定に 3D-CT 解析を用いた. 従来は超音波画像検査や従来型 CT 検査による長さの測定が主流であったが^{4, 5, 7, 9, 10, 14, 15)}、3D-CT は空間分解能が高く、臓器全体の三次元的な情報を取得できるため、体積評価が可能となり、より正確かつ再現性の高い臓器サイズ評価が実現できる^{16, 17)}. したがって、

3D-CT 解析は臓器サイズの精密な測定および移植後転帰との関連性を評価する上で、非常に有用な手法である。

本研究において KV 高値は同種移植後の OS 低下、NRM の増加、VOD/SOS 発症の増加および累積血小板生着率の低下と有意に関連していた。これらは、従来報告されていない新たな知見である。KV は、年齢、性別、体格、筋肉量、身体活動レベル、喫煙歴、糖尿病や高血圧といった合併症、さらには腎機能など複数の因子に依存して決定されることが示唆されている³¹⁻³⁴⁾。また、KV は一般的に eGFR と正の相関を認める^{13, 31-33)}。移植前 eGFR の低値は OS 低下や NRM 増加との関連が指摘されており^{11, 12)}、さらに腎機能は VOD/SOS 発症リスクと関連する可能性がある^{34, 35)}。一方、糖尿病や高血圧の合併は KV の増大と関連することが報告されている³¹⁻³³⁾。本研究では、KV と eGFR との間に弱い正の相関を認めたものの (Figure 1)、患者背景および移植背景からは KV 増大に寄与する要素は特定できなかった (Table 5)。さらに、eGFR 自体には、OS (Table 2) および NRM (Table 3) との有意な関連は示されなかった。KV は、患者個々の生理的恒常性やストレス応答により変動する¹³⁾。本研究においては、KV が高値となった詳細なメカニズムは不明であるが、合併症や原病に対するこれまでの治療歴といった同種移植前の毒性が KV の増大に影響した可能性がある。結論として、同種移植前に KV 高値を呈する症例では NRM および VOD/SOS の発症リスク増加、血小板生着率の低下、そして OS 低下と関連したと考えられる。

SV 低値は、今回の研究で OS の有意なリスク因子であり、NRM と関連する傾向にあることが判明した。対照的に、これまでの研究では同種移植前の脾腫が血小板生着を遅らせ²⁻⁶⁾、NRM の増加⁷⁻⁹⁾や OS 低下⁴⁻⁹⁾と関連があることが報告されている。これまでの研究における SV のカットオフ値は、我々の研究と比較すると 4 から 5.3 倍高く^{3, 6, 8)}、既報では同種移植前の巨脾の影響を検討されていると考えられる。一方で、我々の研究では、髄外造血や腫瘍細胞浸潤などの事象による臓器体積評価への影響を軽減するため患者登録の際に対象疾患を制限した。このことによって、同種移植後転帰に関して同種移植前の SV 低値が重要であることを強く示し、臓器体積のカットオフ値によって同種移植後転帰が有意に異なることが判明した。脾臓は免疫的恒常性を制御することから、脾臓機能低下は脾臓摘除

後と同様に免疫機能低下および感染症リスクの増加と関連する³⁶。SV 低値は、細菌感染症、特に莢膜形成細菌による感染症のリスク因子となることが報告されている^{10, 37, 38}。そのような病態生理が、我々の研究における SV が小さい患者において観察された成績の低下に寄与した可能性がある。

最近の報告で、同種移植前の肝腫大が非寛解状態の急性白血病や骨髄異形成症候群における移植後再発と関連することが明らかにされた¹⁵。同研究では、肝腫大は白血病浸潤によるものと考えられ、これは肝腫大と同種移植後再発との間に潜在的な関係性があることを示唆している。しかしながら、我々の研究では、対象とする臓器への腫瘍細胞浸潤の影響を最小限にするため、対象疾患を限定した。そのため本研究では、LV は同種移植後転帰と関連しなかったと考えている。

本研究ではいくつかの限界がある。第一に、本研究は単一施設における小規模な後方視的研究であり、制御不能なバイアスを除外することができていないことである。第二に、病理学的検査ならびに MRI 検査や PET-CT 検査といった他のモダリティによる画像検査による臓器評価は行えていないことが挙げられる。第三に、原病の診断から前処置前や同種移植後にかけての各臓器体積の変化については評価できていないことが挙げられる。それらの変化が移植後転帰に関連する可能性があり、今後の検討が必要である。

7. 結語

3D-CT を用いて測定した同種移植前の KV 高値や SV 低値が移植後転帰の重要な指標となる可能性があり、我々の知る限り、本研究は同種移植後の転帰における KV 高値や SV 低値の重要性を明らかにした最初の研究である。我々が確立した KV や SV のカットオフ値や 3D-CT 解析の臨床適応を含む結果を検証するためにより大規模の前向き研究が必要である。

8. 謝辞

本論文の作成にあたり山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学講座の先生方に多大なるご支援をいただきました。謹んで感謝申し上げます。太田康晴教授には、本研究の実施ならびに論文作成にあたり貴重なご指導，ご助言を賜りました。中邑幸伸准教授には本研究の立案から解析，論文作成にわたり終始熱心にご指導いただきました。病態検査学講座 湯尻俊昭教授には研究結果の解釈における示唆に富むご助言をいただきました。また，本研究の遂行にあたりご協力いただきました当講座の諸先生方，ならびに日常診療および研究活動において支えてくださった関係各位に心より感謝申し上げます。

9. 参考文献

1. Copelan, E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl. J. Med.* 354, 1813-1826 (2006).
2. Akpek, G. et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 48, 825-831 (2013).
3. Khimani, F. et al. Nonfluorodeoxyglucose-avid persistent splenomegaly at time of transplantation delays neutrophil and platelets engraftment without affecting survival in patients with lymphomas undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 22, 2201-2207 (2016).
4. Zhao, Y. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 25, 1898-1907 (2019).
5. Yuasa, M. et al. Splenomegaly negatively impacts neutrophil engraftment in cord blood transplantation. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 26, 1689-1696 (2020).
6. Shimomura, Y., Hara, M., Katoh, D., Hashimoto, H. & Ishikawa, T. Enlarged spleen is associated with low neutrophil and platelet engraftment rates and poor survival after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Ann. Hematol.* 97, 1049-1056 (2018).
7. Bacigalupo, A. et al. Allogeneic Hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transpl.* 45, 458-463 (2010).

8. Pohlmann, A. et al. Pretransplant spleen volume and outcome after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Ann. Hematol.* 102, 2543-2553 (2023).
9. Polverelli, N. et al. Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A retrospective analysis by the chronic malignancies working party on behalf of European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Am. J. Hematol.* 96, 69-79 (2021).
10. Picardi, M., Selleri, C. & Rotoli, B. Spleen sizing by ultrasound scan and risk of Pneumococcal infection in patients with chronic GVHD: preliminary observations. *Bone Marrow Transpl.* 24, 173-177 (1999).
11. Farhadfar, N. et al. Impact of pretransplantation renal dysfunction on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl. Cell. Ther.* 27, 410-422 (2021).
12. Shouval, R. et al. Baseline renal function and albumin are powerful predictors for allogeneic transplantation-related mortality. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 24, 1685-1691 (2018).
13. Piras, D. et al. Kidney size in relation to ageing, gender, renal function, birthweight and chronic kidney disease risk factors in a general population. *Nephrol. Dial Transpl.* 35, 640-647 (2020).
14. Chapman, T., Bodmer, N., Benkeser, D. C., Hingorani, S. R. & Parisi, M. T. Transient renal enlargement in pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Pediatr. Transpl.* 18, 288-293 (2014).
15. Okayama, Y. et al. Pretransplant hepatomegaly is linked to relapse in patients with leukemia and myelodysplastic syndrome not in remission. *Int. J. Hematol.* 119, 316-326 (2024).

16. Seppelt, D. et al. Reliability and accuracy of straightforward measurements for liver volume determination in ultrasound and computed tomography compared to real volumetry. *Sci. Rep.* 12, 12465 (2022).
17. Mohapatra, N. et al. Three-dimensional volumetric assessment of graft volume in living donor liver transplantation: does it minimise errors of estimation? *J. Clin. Exp. Hepatol.* 10, 1-8 (2020).
18. Du Bois, D. & Bois, D. E.F.A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 5, 303-311; discussion 312-313 (1916). (1989).
19. Przepiorka, D. et al. Bone Marrow Transplant. Consensus Conference on Acute GVHD Grading. 15, 825-828 (1995). (1994).
20. Jagasia, M. H. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 21, 389-401, e1 (2015).
21. Mohty, M. et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 51, 906-912 (2016).
22. McDonald, G. B. et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann. Intern. Med.* 118, 255-267 (1993).
23. Armand, P. et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 120, 905-913 (2012).
24. Sorrow, M. L. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 106, 2912-2919 (2005).

25. Giralt, S. et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 15, 367-369 (2009). Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research.
26. Bacigalupo, A. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 15, 1628-1633 (2009).
27. Matsuo, S. et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am. J. Kidney Dis.* 53, 982-992 (2009).
28. Schwartz, G. J., Brion, L. P. & Spitzer, A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Clin. North. Am.* 34, 571-590 (1987).
29. Stevens, P. E., Levin, A. & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 158, 825-830 (2013).
30. Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transpl.* 48, 452-458 (2013).
31. Cho, J. M. et al. Associations of MRI-derived kidney volume, kidney function, body composition and physical performance in $\approx 38,000$ UK biobank participants: a population-based observational study. *Clin. Kidney J.* 17, sfae068 (2024).
32. Roseman, D. A. et al. Clinical associations of total kidney volume: the Framingham heart study. *Nephrol. Dial Transpl.* 32, 1344-1350 (2017).

33. Dabers, T. et al. Age- and sex-specific reference values for renal volume and association with risk factors for chronic kidney disease in a general populationan-MRI-based study. *J. Clin. Med.* 13, 769 (2024).
34. Jiang, S. et al. Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel. *Haematologica* 106, 446-453 (2021).
35. Roeker, L. E. et al. Early clinical predictors of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after myeloablative stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 25, 137-144 (2019).
36. Di Sabatino, A., Carsetti, R. & Corazza, G. R. Post-splenectomy and hyposplenic States. *Lancet* 378, 86-97 (2011).
37. Shimoyama, K., Azuma, K., Nakamura, I. & Oda, J. Prediction of the prognosis of patients with bacteremia caused by encapsulated organisms using spleen volume: A retrospective study. *Acute Med. Surg.* 8, e698 (2021).
38. Nous, A. et al. Post-stroke infections associated with spleen volume reduction: A pilot study. *PLOS One.* 15, e0232497 (2020).