

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 385 号	学位申請者	徳永 雅仁
審査委員	主査	石塚 賢治	学位
	副査	河野 嘉文	副査
	副査	古川 龍彦	副査
			博士 (医学)
			堀内 正久
			久保田 龍二

主査および副査の 5 名は、平成 28 年 8 月 8 日、学位申請者徳永 雅仁君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問 1) 非同胞のドナーとは何か、ATL の移植において、非同胞のドナーの例数は増えているのか

(回答) 非同胞ドナーは、全例骨髄バンクドナーである。ATL 患者とその兄弟が高齢化しているため同種ドナーでの移植が少なくなっており、骨髄バンクドナーの割合が増加している。最近は臍帯血移植も増加している。

質問 2) 今村病院分院の倫理委員会の承認を受けているが、実際に患者さんにはどう対応したか、拒否の申し入れがあったか。

(回答) 対象への侵襲を伴わない臨床研究であるため、今村病院分院の HP に公表するオプトアウトの形式をとった。今回の研究で参加拒否の申し入れはなかった。

質問 3) Table 4. の単変量解析などで、Hb、血小板などの検査値を連続変数として解析したか。解析で 2 群に分けた方法はどのようにしたか。LDH、Ca 値を入れていないのはなぜか。

(回答) 連続変数としては解析していない。cut off をいろいろな値で解析し、最も有意差がみられた値で、また 2 群間で例数の偏りがないようにした。LDH、Ca 値は単変量解析で有意差がなく、意義が重複する項目であったため解析には入れなかった。

質問 4) 論文の p16、284-286 行に「some bias」とあるが、今村病院分院の治療で bias となるものがあるのか。

(回答) 後方視的解析である点を bias と考えた。同院の患者選択、治療に特殊なもの、bias があるという意味ではない。

質問 5) HTLV-1 キャリアドナーからの移植について、ドナーの適応基準はあるか。移植後、患者の抗体価はどう変化するか。

(回答) HTLV-1 抗体陽性で、プロウイルスが検出 (ウイルスも存在する状態) されても良いが、サザンブロッティングでモノクロナリティがないことが条件である。抗体は診断時、移植前に検査するが、その後、経時的な検査は実施されていないため、今回キャリアドナーから移植した長期生存例も抗体検査は実施されていない。また、これまで HTLV-1 キャリアドナーからの移植例で ATL を発症した症例はない。

質問 6) LDH、リンパ球数など病勢を反映するデータと、sIL-2R に違いはあるか。

(回答) LDH、異常リンパ球数、リンパ節病変の大きさなど病勢を評価できるデータは種々あるが、解析の結果、治療効果、予後と最も相関するのは、sIL-2R になる。

質問 7) EBMT リスクスコアの中で、特に ATL に重要な因子は

(回答) 年齢は 90% 以上で 2 点になるため重要でない。病期は重要であるが、多変量解析では単独で予後因子として抽出されないため、スコア化することに有用性があると思われる。

質問 8) 臍帯血移植の成績はどうか。

最終試験の結果の要旨

(回答) 本研究における臍帯血移植例は 6 例で、成績は良くない。しかし、その後、補助療法が工夫されるなど、成績が改善してきており、近年は臍帯血移植例も増加している。

質問 9) 死因に自殺が 2 例含まれているが、ATL、移植治療の影響はないか。

(回答) 2 例とも原疾患のコントロールがついており、経過も良好だったため、影響はなかったと考える。

質問 10) 今回の結果を今後の治療にどう生かしていくか。

(回答) HCT-CI に関しては、診断時点で評価できる項目が多く生かせると思われる。EBMT リスクスコアでは、病期は移植直前にならないとわからないが、移植までの期間や、ドナーの選択などは生かせるかと考える。

質問 11) sIL-2R は腫瘍量を反映しているのか、もっと質的なものか。

(回答) 腫瘍量だけに相関するものではなく、治療効果を反映することから、質的に意義があるかと考える。

質問 12) GvATL と GvHD は何が違うのか。

(回答) 不明なところが多く明確に区別できないが、GvHD が誘導されたほうが、GvATL 効果も発揮されていると判断する。Tax への CTL だけでは説明できない。

質問 13) キャリアドナー 5 例のうち、3 例が生存しており、成績がいいようだが理由はあるか。

(回答) 今回は例数が少なく明確なことはいえないが、キャリアドナーの方が成績が良いとの報告はない。

質問 14) 非血縁ドナーからの移植が予後不良とは、なぜなのか。

(回答) 同胞ドナーと比較して予後が悪く、HLA が一致している場合でもその傾向がある。HLA マイナー抗原の影響と推察される。

質問 15) 移植に際して、HLA はどの程度まで検査するのか。

(回答) HLA の A、B、C、DR 抗原のみ測定する。

質問 16) sIL-2R 高値が予後不良であるのなら、低下するように化学療法を強めるなど工夫は可能か。

(回答) 今回の症例の 87%は、mLSG15 療法を受けており、これはすでにかなり強力な治療でこれ以上強度を上げるのは、合併症を多くする可能性のほうが高く困難である。

質問 17) リンパ球は、異常リンパ球も含むのか。

(回答) 異常リンパ球を含んだ値である。

質問 18) 貧血や血小板減少は ATL の骨髄浸潤を反映しているのか。

(回答) 移植前に骨髄検査は実施していないが、貧血や、血小板減少は化学療法の影響と思われる。

質問 19) 観察期間内にモガムリズマブが適応できる期間が含まれているが、投与例はいないか。

(回答) 今回は、あえて投与を控えたわけではなく、モガムリズマブ投与例はいなかった。

質問 20) HTLV-1 キャリアドナーのほうが CTL 活性が高く、抗 ATL 効果があるのでは、について言えることは。

(回答) HTLV-1 キャリアドナーの抗 ATL 効果については明確になっていない。実臨床では、現時点で複数の HLA 一致ドナーがいる場合、抗体陰性者を選択している。

質問 21) HCT-CI が OS に反映しないことがあり得るのか。

(回答) ないと思われるが、過去に ATL での報告はなかった。

質問 22) ATL-PI はどのように解析したか。

(回答) 初診時、診断時のデータで ATL-PI をだした。High 群は 3 例しかいなかった。Intermediate 群は移植により予後が改善したが、low 群は移植をしても変わらなかった。

質問 23) EBMT リスクスコア、sIL-2R が、ATL の移植の成績に影響するということは、ATL の病勢が重要ということでは。

(回答) その点が最も大事と考える。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。