

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目： 「同種造血幹細胞移植後早期のサイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス 6 型感染の危険因子の検討」

学位申請者： 青山 泰之

本論文は、本学付属病院血液腫瘍内科にて、血液腫瘍治療のために同種造血幹細胞移植を施行した 81 例を対象とし、移植後早期に発症するサイトメガロウイルス (CMV)、ヒトヘルペスウイルス 6 型 (HHV-6) 感染の危険因子の探索を目的に、定量的リアルタイム PCR 法 (RQ-PCR 法) と前者については Antigenemia 法 (Ag 法) を併用して、後方視的に解析した研究である。

CMV や HHV-6 は同種造血細胞移植後に高頻度に再活性化を来し、それぞれ間質性肺炎や脳炎などの予後不良な合併症を起こすため、早期診断に基づく速やかな治療が必要とされる。現在、CMV に対して保険適応がある検査法は Ag 法のみであるが、造血能の回復前には検査が不可能であり、HHV-6 に対しては適当なモニタリング法さえない。そこで、本研究ではこれらのウイルスに対し、移植後 2 週、3 週、4 週に RQ-PCR 法を施行し、CMV においては Ag 法も併用して、早期診断法としての感度の比較や、移植後 100 日以内の抗ウイルス薬で治療を要するウイルス再活性化の予測因子としての有用性を検討した。その結果、RQ-PCR 法陽性群では Ag 法より早期かつ高感度にウイルス再活性化を検出できることを明らかにし、さらにウイルス再活性化の危険因子として、リンパ系腫瘍であることや、低ガンマグロブリン血症であることを見いだした。同種造血幹細胞移植後の重篤な合併症であるウイルス感染症の早期・高感度診断法としての RQ-PCR 法の可能性が明確に示されており、本研究は博士論文に値する研究であると考えられた。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

1. CMV 検出に関し、早期に検出できるメリットと、先制治療が過剰になるデメリットは、どちらが大きいと考えるのか。
2. RQ-PCR 法にて検出後、実際に先制治療が不必要だったケースは、Ag 法での検出と比較し、有意に高いと判断できるのか。
3. ウイルス感染防御に重要な細胞性免疫を担う CTL の出現時期は移植後、どのくらいか。
4. CMV 感染高リスク群での、実際の感染症発症はどの程度であったか。
5. γグロブリン投与について、特異抗体の高いγグロブリンの投与はどうか。
6. 競合リスクイベントが発生した症例はどの程度有ったか。
7. 統計解析法の選択、論文中の記述方法について。
8. 今回の検討では検出感度以上を陽性として判定しているが、ROC 解析等でより有用なカットオフ値を検討すべきではないか。
9. 移植後細胞性免疫を評価する方法について。
10. 今後の移植後ウイルス感染症治療、予防対策について。

これらの質問に対して申請者は自らの研究成果を解析した結果を含めて適切に回答され、また今後の研究の展望についても明確なコンセプトを示した。今後、さらにデータを積み重ねることにより、実際の移植医療に有用な解析結果を得られるものと考えられ、さらなる研究の発展を期待できるものと判断

された。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。
したがって、申請者 青山 泰之 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	矢部 普正	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	浅野 浩一郎	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	安藤 潔	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	藤本 修平	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（薬学）	穂積 勝人	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）