

学 位 論 文 題 名

Subclinical alterations in coagulation and fibrinolysis  
in patients undergoing autologous peripheral  
blood stem cell transplantation.

(自己末梢血幹細胞移植における凝固線溶系の動態)

学位論文内容の要旨

1. 緒言

自己末梢血幹細胞移植 (APBSCT) は、根治を目指した癌治療法として普及しつつある。APBSCTは、造血回復が迅速で安全性が高いという利点はあるが、超大量化学療法が引き起こす高度の骨髄抑制をはじめその臓器毒性のためにおこる合併症が認められる。BMTにおいては、これらの合併症の発症に凝固線溶系因子の関与が指摘されている。一方、APBSCTにおける凝固線溶動態は、今のところ明確にはされていない。APBSCTにおいては合併症は少ないとされているものの、将来APBSCTが頻用されることを考慮すれば、APBSCTにおける凝固線溶系の動態を把握することは、その合併症の発症機序の解明及びその予防、予後の検討の上で、重要なことと思われる。本研究は、APBSCTにおいて経時的に凝固線溶系因子を測定し、APBSCT輸注と超大量化学療法の影響について検討した。

2. 対象と方法

<症例>

1994年6月から1995年5月にかけて北大第2内科で施行されたAPBSCT 10例 (急性白血病4例、悪性リンパ腫5例、多発性骨髄腫1例) を対象とした。

<採血>

移植前処置 (conditioning) 前、終了後、APBSCT輸注後 (DAY1)、輸注後7日後 (DAY7)、14日目 (DAY14)、28日目 (DAY28) に静脈血を採取した。

<各因子の測定>

von Willebrand factor (vWF) はリストセチン凝集法 (ヘキスト)、Protein C (PC) は蛇毒を用いた合成基質法 (第一化学)、free Protein S (f-PS)、tissue plasminogen activator (t-PA) はERISAによる測定キット (各々、帝人) を用いた。soluble thrombomodulin (s-TM) は三菱瓦斯化学のERISAキットで、血中tissue factor (TF) は中村、神窪らが開発したERISA法により測定した。その他は、既知の方法で測定した。

### <統計処理>

すべての結果はmean±SEで示され、有意差はWilcoxonの符号付き順位検定にてconditioning前の値とのみ比較して検討を行った。conditioning regimenの差異による評価は、regimenを主要なregimenであるMCCVCとその他に分けてrepeated measures analysisで検定し有意差が認められた場合のみ、さらにMann-Whitney U testを用い各ポイントでの検討を行った。

### 3. 結果

①今回の症例ではVOD、DIC等の重篤な合併症及び臓器障害はなく、9例に感染症によると思われる発熱、1例に肺炎を認めたが、全例輸注された幹細胞の生着は良好だった。

②我々が検討した30種の凝固線溶系因子のうち7因子のみ経過中に変動を示した。PT、aPTTおよび各凝固線溶系因子の23種は、経過中に有意な変動を認めなかった。

③経過中に有意な変動を認めたのは、t-PA、TF、PC、Fbg、PIC、f-PS、s-TMの7因子で、その変動はPBSCT前における増加とPBSCT後における増加の2通りの変動を示した。一つはt-PA、TF、PCに認められるconditioning直後(early phase)における増加であった。PCは全経過正常範囲内の変動であったがconditioning直後に有意な増加が認められた。TFもまたconditioning後増加を認め、t-PAはconditioning前を除き全体的に高値で、特にconditioning直後にかけて有意な増加を認めた。これらの変動はconditioningの超大量化学療法による血管内皮細胞や血液細胞の崩壊に伴う結果であると考えられた。他方はPBSCT後7日目から28日目までに認められた変動である。FbgはDAY7、14で有意に上昇、DAY28には前値に回復した。PICはDAY7以降に有意な増加を認めたが軽度であった。TATは有意差はなかったがPBSCT後に若干の増加を認めた。PICの上昇とも考え合わせると、この結果はplasminおよびthrombinのわずかな生成が認められたことを示している。f-PSは全経過高値でDAY14、28に有意な増加がみられ、s-TMはDAY14、28で有意に増加した。これらの変動は白血球減少に伴う感染症や、薬物の直接的な障害の遷延によって引き起こされた炎症による影響と考えられた。

④APBSCT直後(DAY1)には、凝固線溶系因子の有意な変動は認めなかった。

⑤二つの主要な regimen による凝固線溶系因子の変動に有意差は認めなかった。

### 4. 結語

APBSCTにおける凝固線溶系因子の動態は、大部分においては有意差のない正常範囲内での変動であったが、7因子ではAPBSCT前後において2通りの変動を認めた。ひとつはconditioning直後(early phase)の変動(t-PA、TF、PC)で、他方はAPBSCT後7日目から28日目まで(late phase)の変動(Fbg、PIC、f-PS、s-TM)であった。APBSCTでは、前処置として行われる超大量化学療法による細胞障害及びそれに伴う骨髄抑制が引き起こす感染症により、軽度の凝血的な異常をきたし、若干のplasminおよびthrombin形成を起こすが、合併症に至るような影響は与えなかった。APBSCTの輸注は凝固線溶系因子に直接は影響しなかった。今回の我々の検討から、APBSCTは凝固線溶系因子の変動の面からも安全な方法であると思われた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 浅 香 正 博  
副 査 教 授 柿 沼 光 明  
副 査 教 授 小 池 隆 夫

学 位 論 文 題 名

## Subclinical alterations in coagulation and fibrinolysis in patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation.

(自己末梢血幹細胞移植における凝固線溶系の動態)

本研究は、自己末梢血幹細胞移植 (APBSCT) 症例において、経時的に凝固線溶系因子を測定し、APBSCT経過中のその動態を明らかにすることにより、超大量化学療法と幹細胞輸注の影響について検討したものである。

### I 研究対象及び方法

- 1) 対象症例は、1994年6月から1995年5月にかけて、北大第二内科で施行されたAPBSCT 10例で内訳は急性白血病4例、悪性リンパ腫5例、多発性骨髄腫1例であった。
- 2) 各凝固線溶系因子30項目を測定した。個々の症例において、超大量化学療法前後、および幹細胞輸注後、1、7、14、28日目に1/9容の3.8%クエン酸ナトリウムを用いて採血し、即時に血漿に分離した後、 $-80^{\circ}\text{C}$ に保存し、測定用の試料とした。
- 3) 各測定結果は、超大量化学療法前の値とのみ比較して、Wilcoxonの符号付き順位検定にて有意差の検討を行った。

### II 結果

- 1) APBSCTにおける凝固線溶の動態は、30項目中7項目が幹細胞輸注前後において2通りの有意差のある変動を認めた。ひとつは超大量化学療法直後(early phase)の変動で、プロテインC、tissue factor、t-PAの三つの因子であった。他方はAPBSCT後7日目から28日目までの変動(late phase)で、フィブリノーゲン、PIC、プロテインS、可溶性トロンボモジュリンの四つの因子であった。
- 2) APBSCTは、移植早期の重篤な合併症である肝中心静脈閉塞症やDICほか出血、血栓などの発症に至るような影響を与えなかった。
- 3) 幹細胞の輸注自体は凝固線溶系因子に臨床上問題となる直接的な影響を与えなかった。

### III 考案

early phaseの変動は、超大量化学療法による血管内皮細胞を中心に、血液細胞、肝細胞を含めた細胞の障害、崩壊に伴う結果であり、late phaseの変動は、骨髄抑制により惹起された炎症や、薬物の直接的な細胞障害の遷延によって引き起こされたものと考えられた。また、今回の検討からAPBSCTは凝固線溶系因子の変動の面からも安全な方法ではあるが、超大量化学療法を誘因としてsubclinicalではあるものの二相性の変動を示す因子があるという点は、何らかの誘因によって病態が大きく変化する可能性があり、临床上、留意されるべきであると思われた。

### IV 審査の概要

口頭発表に際し、柿沼教授から移植細胞と超大量化学療法が凝固線溶動態に与える影響、同種と自家（自己）という移植細胞の違いによる影響、合併症の発症を予知するための因子について、小池教授から通常の化学療法での動態、可溶性トロンボモジュリンが早期に上昇していない理由、超大量化学療法の違いによる変動の差異について、浅香教授から骨髄移植で認められたプロテインCとの変動の差異、APBSCT経過中の肝機能、炎症性反応物質と凝固線溶系因子の変動の関係についての質疑及び指摘があった。これらに対して、学位申請者は、概ね適切な回答をした。本研究はAPBSCTの際の凝固線溶系の二相性の変動とその動態に関する詳細な解析結果を初めて示しており、APBSCT時の合併症の発症機序および临床上留意すべき点を示唆したものであり、博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。