

# 論文審査の要旨および担当者

愛知学院大学

報告番号	① 第 号	論文提出者名	池上由美子
論文審査 委員氏名	主査 夏目 長門 副査 前田 初彦 富士谷 盛興		
論文題名	口腔粘膜の視診と口腔粘膜上皮細胞の XY-FISH を用いた造血幹細胞移植後の 新たな生着モニタリング法		

インターネットの利用による公表用

我が国の高齢化に伴い、白血病などの血液悪性腫瘍は増加している。造血幹細胞移植 (HSCT) は、最も有望な治療法であるがドナーへの侵襲のためかつては 55 歳までしか行えなかった。しかし臍帯血バンク設立により高齢者への HSCT への道が開かれた。その際、前処置の副作用から重篤な口腔粘膜障害を併発し敗血症に至るケースも見られる。HSCT 治療では、口腔の状態を評価し必要な治療を行う口腔ケアは極めて重要である。口腔ケアチームは、HSCT の前処置前から患者に口腔ケアを提供しており申請者池上由美子はその経験で HSCT 治療後、多くの場合口腔粘膜の状態の改善が従来行われてきたマーカーによる生着の検出より先行することに気づいた。口腔粘膜の改善と並行して、口腔粘膜上皮 (OME) 細胞診で口腔粘膜への好中球の蓄積が認められその後、骨髓穿刺検査 (BMA) のキメラ現象分析によって生着が確認されていた。また、口腔の粘膜の状態の改善が、好中球数 (ANC) によって、確認された生着よりも数日先行しており申請者はこの知見は HSCT の治療経過判定における新たなモニタリング法になりうると着想した。その後、性別の一致しない幹細胞移植の場合に用いる X 及び Y 染色体特異プローブ (XY-FISH) は、OME 細胞診にも適用できることが明らかとなったので本研究では、口腔粘膜の状態の改善と OME のキメラ現象との関係进行分析するために、BMA の XY-FISH 分析と並行して OME 細胞の XY-FISH 分析を実行していた。

材料および方法は、性別不一致 HSCT を受けた患者 26 名を対象としてい

た。HSCT 患者の口腔の視覚検査は、移植前処置の前後、免疫抑制レジメンの後、および口腔粘膜の状態の改善が検出されたときに行い、左右の頬粘膜と舌、口蓋、口腔底の口腔内写真を撮影していた。また、擦過細胞診の標本は移植前処置の前後、免疫抑制レジメンの後、口腔粘膜の状態の改善が検出された時、並びに BMA 施行日に左右の頬粘膜と口蓋、口腔底をそれぞれ細胞診ブラシを用いて擦過した後パパニコロウ染色を行っていた。移植後の骨髓穿刺検査は、生着確認のために 28 日目と 56 日目（早期生着の場合は 14 日目）に再発、生着不全の確認のために行っていた。口腔粘膜細胞診は、炎症に関連する細胞の変化、微生物の有無および好中球の有無について光学顕微鏡下で観察していた。性別不一致の HSCT を行なった場合は、未分画の BMA と OME 細胞の両方を XY-FISH で分析した。本研究の結果、移植前処置後の HSCT 患者は、重度の免疫不全状態を示し大量の炎症性サイトカインと口腔内細菌による 2 次感染により口腔粘膜の糜爛がみられ、OME 細胞の異型細胞と OME 細胞の周囲の細菌や真菌などの多くの微生物の存在を示し、OME 細胞の周囲は日和見病原体である可能性のある微生物が豊富であるにもかかわらず好中球やその他の免疫細胞は観察されなかった。口腔粘膜の改善は、HSCT 後 10 日目から 14 日目頃に観察され、OME 細胞の周りの好中球の蓄積が明白であった。口腔粘膜改善時に検出されたすべての症例で好中球の蓄積が観察された。平均して、生着は  $ANC > 500 / \mu L$  の HSCT では 17.7 日後、視覚検査、口腔内の擦過細胞診の HSCT では 13.8 日後に決

定された。生着を検出するのに必要な期間は、従来のマーカーである ANC  $> 500 / \mu\text{L}$  よりも 3.9 日短かった。BMA と OME 細胞を XY-FISH で分析した結果、XY-FISH は BMA より遅れるものの OME 擦過細胞診でも確認が可能であり BMA では、26 例中 24 例は、28 日目に生着の決定を示すドナー型細胞を示し 56 日目でドナー細胞を示さなかった症例は 1 例のみであった。一方 OME では、28 日目にはドナー細胞の比率は 0.0~59.0% の範囲であり、56 日目には 10.0~99.0% の範囲であったと報告していた。更に、OME の状態を観察することで再発に関する情報が得られていた。症例 16、21 では、口腔粘膜の変化から OME の擦過細胞診を XY-FISH で分析した結果、ドナー型細胞の比率が下がっており主治医に連絡し BMA のキメラ解析等の臨床検査を実施し再発を早期に確認していた。以上のことから本研究は、

1) OME 擦過細胞診は性別に関係なく従来のマーカーである ANC ( $> 500 / \mu\text{L}$ ) よりも早期に生着を予測できていた。

2) 性別が一致しない場合には、OME 擦過細胞で XY-FISH を実行することで生着後の再発や遅発性生着不全のスクリーニングに有用な事を確認していた。

骨髄穿刺は、著しい苦痛を伴う上に身体への侵襲も大きく高齢者の造血幹細胞移植の障害となっている。また、術後も長時間に渡り定期的に骨髄穿刺を行う事を拒否する高齢者もあり再発の発見が遅れる原因となっている。本法で生着の新たなモニタリングが確立すれば全ての造血幹細胞移植

(論文審査の要旨)

No. ....4.....

(2000字以内のこと)

愛知学院大学

患者にとって大きな福音となり口腔ケア学の発展にも大きく寄与しうると考えられる。本研究結果は口腔病理学、歯科保存学、口腔外科学ならびに関連諸学科にも寄与することは大きい。よって本論文は、博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。