

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	紺野沙織
論文審査担当者	主査 本田孝行 副査 梅村武司・中沢洋三
論文題目	Predictive factors of poor blood collecting flow during leukocyte apheresis for cellular therapy (細胞療法のための白血球アフェレーシス中に生じる脱血不良を予測する因子の検討)
<p><b>【背景と目的】</b>近年、細胞療法の実施を目的として、末梢血から白血球のアフェレーシスを行う機会が増加している。しかし、アフェレーシス中には血管迷走神経反応 (VVR)、血圧低下、クエン酸中毒による低カルシウム血症といった副作用に留意する必要がある。また、アフェレーシス実施には安定した血流確保が必要であるが、実施中に血流確保が困難となる脱血不良の状態が臨床的にしばしば経験される。被採血者に対しては事前に血液検査、心電図検査、X線検査のスクリーニングが実施されているが、アフェレーシス中に発生する副作用や脱血不良の予測は困難である。心電図より算出される QT dispersion (QTD) は心室再分極の不均一性を反映し、致死性不整脈や心不全の予測に用いられ、自律神経失調症との関連性も指摘されている。アフェレーシス実施には、循環機能や自律神経機能が良好であることが望ましく、副作用や脱血不良に対して QTD が有用な予測因子となる可能性がある。本研究では、アフェレーシス中に発生する脱血不良に注目し、QTD を含めアフェレーシス実施前の検査と臨床所見との関連性について後方視的に検討した。</p> <p><b>【方法】</b>信州大学医学部附属病院にて、2012年11月～2017年12月に、WT1パルス樹状細胞ワクチン療法のために白血球アフェレーシスが実施された成人の担癌患者を対象とした。アフェレーシス手順は全例共通で、4000mLの体外処理血液量から約160mLのバフィーコート層を採取した。次の(a)と(b)を共に満たした場合を脱血不良とした。(a)血液成分分離装置において脱血不良アラームの発生記録があるか、脱血不良に関する記載が診療記録にあり、(b)脱血不良発生時の血流流速が10%以上低下した。標準12誘導心電図のQT時間とRR間隔から、Bazzet式(QTbc)とFridericia式(QTfc)で補正し、QTD・QTbcD・QTfcDを算出した。また、アフェレーシス前の身体所見、臨床検査所見、胸部X線検査所見と脱血不良発生との関連性についても検討した。</p> <p><b>【結果】</b>アフェレーシスを行った160名中53名(33.1%)に脱血不良が発生した。脱血不良あり・なしの2群間で単変量解析を行い、女性、低身長、低体重、低体表面積、低循環血液量、低クレアチニン、およびQTD、QTbcD、QTfcDの延長が有意となった。さらに多変量解析にて、女性およびQTbcDの延長が有意となった。脱血不良群では、アフェレーシスの実施時間が延長し、採取細胞数も減少していた。また、脱血不良発生時に心拍、血圧、経皮的酸素飽和度が共に低下したが、VVRとは判断されなかった。</p> <p><b>【考察】</b>アフェレーシス開始直後の脱血不良は、血液が体外にシフトし循環血液量が減少したため生じたと考えられる。特に女性は体格が小さく、高リスクになりやすい。QTDは年齢、原疾患、化学療法歴など様々な要因とそれらの相互作用により延長すると推測される。アフェレーシス前の検査でQTD延長が認められる場合、アフェレーシス中に循環動態の変化に対して調節機能や自律神経系の応答が低下し、脱血不良が発生しやすくなると考えられる。以上より、女性やQTbcDの延長症例に対してアフェレーシスを実施する場合に、バイタル変動や脱血不良を注意深く観察する必要がある。</p>	