

氏 名	本田 裕子
-----	-------

論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)

Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic leukaemia who developed blast crisis: MDS Committee of Japanese Society of Paediatric Haematology/Oncology.
(急性転化した若年性骨髄単球性白血病の臨床的特徴)

論文要旨

目的：若年性骨髄単球性白血病 (JMML) は乳幼児に好発し、骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome: MDS) と骨髄増殖性疾患 (Myeloproliferative disease: MPD) の両方の性格を併せ持つ多能性造血幹細胞のクローン性異常である。一次性 MDS の約 1/3 を占め、発症率は 100 万人あたり 1-2 例と極めて稀である。JMML の臨床経過は多様で自然寛解する例もあれば、臓器腫大、骨髄不全などから急激な経過をたどり、早期に死亡する例もある。以前より JMML は慢性白血病のように急性転化することはないと考えられてきたが、近年急性転化したと考えられる JMML 症例が存在することが分かり、今回その特徴を明らかにするために後方視的検討を行った。

方法：1989 年から 2007 年までに小児血液がん学会の MDS 委員会に JMML として登録された 153 例のデータベースから、経過中に急性転化したと考えられた 23 例を選択し、それぞれの治療施設へ調査用紙を配布し、所見、治療、予後を集計し、後方視的解析を行った。

結果：経過中に急性転化した症例は 153 例中 15 例 (9.8%) で、男児が 11 例、女児が 4 例であった。診断時に染色体異常を有する症例は少なく、15 例中 12 例 (80%) が正常核型で 1 例に monosomy7 を認めた。診断から急性転化までの期間は、中央値 15 ヶ月 (1~48 ヶ月) で 3 例が無治療経過観察中、9 例が 6MP 内服中、3 例が移植後に急性転化していた。また、核型異常に関しては初診時に染色体異常を認めた症例は 3 例のみであったのに対し、急性転化時にはその割合は 10 例まで増えていた。単独の monosomy7 が 3 例、複雑核型が 6 例でそのうち 5 例は monosomy7 を含む複雑核型を示していた。治療と予後についての検討では、急性転化後 7 例に造血幹細胞移植が施行されていたが、最終的に生存例は造血幹細胞移植を受けた 4 例のみで、それらはすべて正常核型を示していた。残りの 10 例は原病の進行、1 例は治療関連合併症で死亡していた。急性転化した JMML 症例と急性転化しなかった JMML 症例の比較検討では、初発時の年齢、白血球数の中央値、血小板数は有意差がなく、唯一、HbF 値のみが急性転化した JMML 症例で高値であった。

考察：今回の検討で、急性転化時には monosomy7 や複雑核型などの染色体異常が新たに出現した症例が多く、それらの付加的異常が急性転化に関わっている可能性が示唆されること、急性転化症例は治療抵抗性であることが明らかになった。しかし、急性転化のメカニズムは現時点では不明である。過去の報告からは 6MP などの化学療法により、核型異常をもった minor population が選択されることで病型移行が生じる可能性や片親性ダイソミー (UPD) が 2nd hit として加わることで急性転化したと考えられた症例の報告もある。今後、前方視的な調査と急性転化前後での遺伝子変異の解析が重要であると考えられた。さらに、近年 JMML の分子生物学機序が明らかになり、*ras* 変異例は病勢が比較的緩徐である一方、*PTPN11* 変異を有する例は年長児に多く、病勢が急であることも示されている。今回解析した 15 例は古い症例が多いため、ほとんど遺伝子解析が行えていないが、今後 JMML の分子生物学研究がさらに進むことで、急性転化する可能性のある症例や移植適応症例を選別化し、層別化治療につながられる可能性があると考えられた。

結論：JMML はまれな疾患であり、その臨床経過も多様で、不明な点も多い。しかし、一部の症例は急性転化し、一旦急性転化すると治療抵抗性であることが今回の検討で明らかになった。特に経過観察中は monosomy7 などの核型異常の出現に注意し、注意深くフォローアップする必要がある。

学位論文審査結果要旨

氏 名	本 田 裕 子					
論文審査委員	主査 所属	生体適応 系	生体機構 部門	中山 敏幸	(印)	(印)
	副査 所属	障害機構 系	病態機構 部門	田中 良哉	(印)	(印)
		障害機構 系	災害医学 部門	中村 元信	(印)	(印)
		系	部門		(印)	
		系	部門		(印)	

論 文 題 目

Clinical characteristics of 15 children with juvenile myelomonocytic leukaemia who developed blast crisis : MDS Haematology/Oncology. (急性転化した若年性骨髄単球性白血病の臨床的特徴)

学位論文審査結果要旨

乳幼児に発生する若年性骨髄単球性白血病 (JMML) は、骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome : MDS) と骨髄増殖性疾患 (Myeloproliferative disease : MPD) の両方の性格を併せ持つ多能性造血幹細胞のクローン性異常である。一次性 MDS の約 1/3 を占め、発症率は 100 万人あたり 1-2 例と極めて稀である。臨床経過は多様で、自然寛解する例もある一方、臓器腫大や骨髄不全などから急激な経過をたどり早期死亡する例もある。以前より JMML は急性転化することはないと考えられてきたが、近年急性転化したと考えられる JMML 症例が存在することが報告され、今回その特徴を明らかにするため後方視的検討を行った。

小児血液がん学会 MDS 委員会において 1989 年から 2007 年に JMML として登録された 153 例を検討した。データベースより経過中に急性転化したと考えられた 23 例を選択し、各治療施設へ調査用紙を配布し、所見、治療、予後を収集し、解析を行った。

153 例中、経過中に急性転化した症例は 15 例 (9.8%) で、男児 11 例、女児 4 例であった。診断時の染色体異常について、15 例中 12 例 (80%) が正常核型、1 例のみに monosomy7 を認めた。診断から急性転化までの期間は、中央値 15 カ月 (1~48 カ月) で、3 例が無治療経過観察中、9 例が 6MP 内服中、3 例が移植後に急性転化していた。また、核型異常について初診時に染色体異常を認めた症例は 3 例のみであったが、急性転化時には 10 例に増加しており、単独の monosomy7 が 3 例、複雑核型が 6 例でそのうち 5 例は monosomy7 を含む複雑核型を示し、複雑核型ではない核型異常が 1 例であった。治療と予後について、急性転化後 7 例に造血幹細胞移植が施行されたが、生存例は造血幹細胞移植を受けた 4 例のみで、すべて正常核型であった。残りの 10 例は原病の進行、1 例は治療関連合併症で死亡していた。急性転化した JMML 症例と急性転化しなかった JMML 症例の比較検討では、初発時の年齢、白血球数の中央値、血小板数は有意差なく、HbF 値のみが急性転化した JMML 症例で高値であった。

本研究では、急性転化時には monosomy7 や複雑核型などの染色体異常が新たに出現した症例が多く、それらの付加的異常が急性転化に関わっている可能性が示唆されたこと、急性転化症例は治療抵抗性であることが明らかになった。更なる JMML の研究進展が必要ではあるが、急性転化する可能性のある症例や移植適応症例の選別化が可能となることが示唆され、新たな層別化治療等に繋がる研究であると考えられることから、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 27 年 8 月 25 日

氏 名

越智 光宏

論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)

Gait training in subacute non-ambulatory stroke patients using a full weight-bearing gait-assistance robot: A prospective, randomized, open, blinded-endpoint trial

(全荷重式歩行支援ロボットを用いた脳卒中亜急性期歩行不能患者の歩行訓練：前向き無作為化オープンラベル、エンドポイント盲検化試験)

論文要旨

【目的】

我々が開発した歩行支援ロボット (Gait-assistance robot: GAR) はロボットアーム機構を採用し、全荷重で歩行し足圧の程度を被験者にフィードバックができることが特徴で、急性期・亜急性期に歩行不能な患者に対し効果が期待できる。そこで、脳卒中亜急性期に歩行不能である患者を対象にして、GAR を用いた歩行訓練が通常歩行訓練よりもより歩行障害を改善するか否かを検証することを目的に、前向き無作為化オープンラベル、エンドポイント盲検化試験を行った。

【方法】

26 例の脳卒中亜急性期 (発症 5 週未満) 片麻痺患者を無作為に、GAR を用いた歩行訓練 (GAR-assisted gait training: GAGT) 群と、通常の歩行訓練 (Overground conventional gait training: OCGT) 群に振り分けた。両群は、20 分の GAGT または OCGT を週に 5 日間、合計 4 週間の介入を行い、さらにそれぞれ 60 分の理学療法も実施した。一次評価項目は Functional Ambulation Classification (FAC) とし、二次評価項目は下肢伸展筋のピークトルクと 10m 歩行試験とした。下肢機能は Fugl-Meyer Assessment で評価し、日常生活動作は Functional Independence Measure (FIM) で評価した。評価者には割り付けを知らされていなかった。統計解析は介入前後の変化は Wilcoxon signed-rank test を、変化の群間比較は Mann-Whitney test を用い、有意水準を 5%未満とした。

【結果】

GAGT 群と OCGT 群で年齢、性別、診断、麻痺側、発症からの期間 (OCGT 群 26.1±8.0 日、GAGT 群 22.9±7.4 日) に有意差はなかった。GAGT 群は OCGT 群よりも FAC と非麻痺側下肢伸展筋のピークトルク値が有意に改善し ($p = 0.02$)、歩行速度は改善傾向にあった ($p = 0.07$)。麻痺側の下肢機能や FIM 移動項目には両群間で有意差を認めなかった。

【考察】

今回の前向き無作為化オープンラベル、エンドポイント盲検化試験により GAGT と理学療法の併用が、OCGT と理学療法の併用に比べてより有用であることが確認できた。GAGT は起立歩行不能な患者に対しても効果的な課題特異的訓練を提供でき、全荷重で足圧フィードバックができることが下肢筋力や歩行関連機能の改善に寄与したと考えられる。また患者に GAR の着脱に要する時間も 5 分程度と短く効率がいよことも要因の一つと考えられる。ロボット支援歩行訓練の過去の報告では、発症 3 か月以内の歩行困難な患者では通常の歩行訓練よりも有益であると述べられており我々の報告と一致するが、有益でないという報告もあり、どの患者に最も有益なのか、また、どのロボットを使うのがよいかはまだ明らかでない。また GAGT のみでは下肢機能を改善させる訓練のすべてを網羅できないので理学療法との併用が重要である。

【結論】

脳卒中亜急性期の歩行不能な片麻痺患者に対する GAGT と通常理学療法の併用は、OCGT よりも歩行機能分類や非麻痺側下肢ピークトルク値の有意な改善につながった。

学位論文審査結果要旨

氏 名	越智 光宏				
論文審査委員	主査 所属	環境・産業生態 系	環境適応医学 部門	足立 弘明	印
	副査 所属	環境・産業生態 系	環境生態 部門	明星 敏彦	印
		障害機構 系	災害外科 部門	酒井 昭典	印
		系	部門		印
		系	部門		印
論文題目					
<p>Gait training in subacute non-ambulatory stroke patients using a full weight-bearing gait-assistance robot: A prospective, randomized, open, blinded-endpoint trial. (全荷重式歩行支援ロボットを用いた脳卒中亜急性期歩行不能患者の歩行訓練：前向き無作為化オープンラベル、エンドポイント盲検化試験)</p>					
学位論文審査結果要旨					
<p>本研究は、著者らが開発した歩行支援ロボット (Gait-assistance robot: GAR) を用いて、脳卒中亜急性期の歩行不能である患者を対象にして、GAR を用いた歩行訓練が通常歩行訓練よりもより歩行障害を改善するか否かを検証することを目的に、前向き無作為化オープンラベル、エンドポイント盲検化試験を行ったものである。この GAR はロボットアーム機構を採用し、全荷重で歩行し足圧の程度を被験者にフィードバックができることが特徴で、急性期・亜急性期に歩行不能な患者に対し効果が期待された。</p> <p>方法は、26 例の脳卒中亜急性期 (発症 5 週未満) の片麻痺患者を、無作為に GAR を用いた歩行訓練 (GAR-assisted gait training: GAGT) 群 13 例と、通常の歩行訓練 (Overground conventional gait training: OCGT) 群 13 例に振り分け、両群とも 20 分の GAGT または OCGT を週に 5 日間、合計 4 週間の介入を行い、さらにそれぞれ 60 分の理学療法も実施して行われた。一次評価項目は Functional Ambulation Classification (FAC) とし、二次評価項目は下肢伸展筋のピークトルクと 10m 歩行試験とされた。下肢機能は Fugl-Meyer Assessment で評価され、日常生活動作は Functional Independence Measure (FIM) で評価された。評価者は、割り付けを知らされていなかった。統計解析は、介入前後の変化は Wilcoxon signed-rank test を、変化の群間比較は Mann-Whitney test を用いて、有意水準は 5%未満とされた。</p> <p>結果は、GAGT 群は OCGT 群よりも FAC と非麻痺側下肢伸展筋のピークトルク値が有意に改善し ($p = 0.02$)、歩行速度は改善傾向にあった ($p = 0.07$)。麻痺側の下肢機能や FIM 移動項目には両群間で有意差を認めなかった。GAGT 群と OCGT 群で年齢、性別、診断、麻痺側、発症からの期間 (OCGT 群 26.1 ± 8.0 日、GAGT 群 22.9 ± 7.4 日) に有意差はなかった。</p> <p>ロボット支援歩行訓練の過去の報告では、発症 3 か月以内の歩行困難な患者では通常の歩行訓練よりも有益とされるものがみられる。今回の前向き無作為化オープンラベル、エンドポイント盲検化試験によっても、GAGT と理学療法の併用が OCGT と理学療法の併用に比べてより有用であることが実証された。介入の割り付けは被験者、担当医および担当理学療法士にはオープンラベルであったが、評価はブラインドで行われ、方法は適切と考えられた。被験者の数がやや少なかった影響で、下肢麻痺と FAC の初期評価の中央値をみると GAR 群のほうが通常歩行群に比べて悪く、被験者が男性に偏り、結果への影響が議論されたが、両群間の比較妥当性は保たれていると判断された。GAGT は、訓練が受動的になる面はあるものの、全荷重で足圧フィードバックができることが下肢筋力や歩行関連機能の改善に寄与したと考えられた。改善の群間比較で、GAGT 群は OCGT 群よりもばらつきが大きく、その原因として GAR に対する responder と non-responder が存在することが推察され、今後の検討課題と考えられた。OCGT では理学療法士への身体的負担が大きいが、本研究によって GAGT と理学療法士による理学療法と併用することでより大きなリハビリテーション効果をもたらすことが期待されることとなり、本研究は本学の学位論文として適格であると判断した。</p>					
平成 27 年 8 月 19 日					