

氏名	位田 文香
学位の種類	博士 (栄養科学)
学位番号	第20号
学位授与年月日	令和6年3月20日
学位論文名	同種造血幹細胞移植患者に対するNST新プロトコルの検証 —早期介入が移植後の栄養状態とQOLに及ぼす効果—
論文審査委員	主査 教授 北川 元二 副査 新井 英一 副査 教授 下方 浩史 副査 教授 塚原 丘美

論文内容の要旨

同種造血幹細胞移植による合併症や感染症などによって、食事を含めた生活上の注意点が増加する。移植前と同様の生活に戻るまでには年月を要するため、精神的なケアも必要である。移植患者の栄養状態や栄養摂取量とともにQOLの状態を把握することは、栄養サポートチーム (NST) の栄養管理において極めて重要である。従来の栄養管理 (旧プロトコル) の実態を調査した先行研究では、NST介入後に栄養状態を示す多くの身体計測値や血液検査値が悪化していた。しかしながら、栄養摂取量が維持あるいは増加すれば、栄養状態や体重が維持できる可能性が示唆された。よって、同種造血幹細胞移植が決定した時点から早期にサポートすることが望ましいと考え、この点を考慮した新プロトコルを作成し、移植決定時点から早期に栄養評価と栄養投与を行った。そこで、同種造血幹細胞移植患者における、NSTによる早期介入かつ定期的なサポートが、移植後の栄養状態とQOLに及ぼす効果を明らかにするために、以下の3つの研究を実施した。

研究1：新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態

【目的】浜松医科大学医学部附属病院 (以下、当院) における同種造血幹細胞移植患者に対するNSTの活動は、移植決定時より介入し外来フォローまで行っている (新プロトコル)。この早期から関わる栄養管理の効果を評価するために、従来の栄養管理 (旧プロトコル) と比較検討を行った。

【方法】当院で2012年1月から2017年6月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人68名のうちNSTが介入した47名と、2018年8月から2021年1月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人21名のうち退院した17名を対象とした。調査項目は、NST介入開始時期、栄養摂取量、Body mass index (BMI)、身体計測値、血液検査値とした。NST介入時期および栄養摂取量や栄養状態について比較した。

【結果】新プロトコルでは、全症例において、同種造血幹細胞移植前最終インフォームドコンセント後 (移植14日前 (13-20日前)) からNSTが介入していた。新プロトコルにおける移植前の血清総たんぱく値および血清アルブミン値は、旧プロトコルに比べて有意に高かった。また退院時のエネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量は有意に多く、移植前の摂取量を維持できていた。

研究2：当院における同種造血幹細胞移植患者のQOLの評価

【目的】同種造血幹細胞移植前後におけるQOLの推移を観察し、今後のNST介入のあり方を検討した。

【方法】当院で2018年8月から2021年7月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人21名を対象とした。QOL調査票は、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) のQLQ-C30 (version 3.0) を用いた。QOLのスコア化は、EORTCのscoring manualに従った。移植前、移植後30日および移植後60日での比較に加えて、同種造血幹細胞移植の種類やgraft-versus-host disease (GVHD) 発症の有無、先行研究との比較についても検討した。

【結果】健康度は、移植前に比べて移植後30日および移植後60日に有意に低下したが、移植後30日に比べて移植後60日は有意に改善していた。機能スケールおよび症状スケールでは、移植後のQOLは全体的に低下していた。一方、移植方法やGVHDの発症による明らかな差は無かった。造血幹細胞移植患者の先行研究との比較では移植前後においてQOLが概ね良好だったが、他の癌種との比較では移植後にQOLがより低下した。よって、QOLスコアをモニタリングし、そのケアをNSTの介入内容に取り入れる必要があった。

研究3：新プロトコルを実施した同種造血幹細胞移植患者の栄養状態とQOL

【目的】同種造血幹細胞移植患者の栄養状態とQOLの推移を観察した。

【方法】当院で2018年8月から2021年10月までに同種造血幹細胞移植を施行した成人26名を対象とした。栄養指標は、栄養摂取量、身体計測値、BMI、握力、体組成分析装置測定値 (InBody S10)、血液検査値とした。QOL調査票は、EORTC QLQ-C30 (version 3.0) を用いた。QOLのスコア化は、EORTCのscoring manualに従った。移植前、移植後30日、移植後60日、退院時の比較に加えて、移植前の栄養状態とQOLとの関連についても検討した。

【結果】移植後の在院日数の中央値は97日 (78-123日) だった。エネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量は、移植前、移植後30日、移植後60日、退院時のすべてにおいて、中央値はエネルギー31 kcal/kg/day、たんぱく質1.0 g/kg/dayを維持できていた。移植前の栄養状態と移植後のQOLとの関連を検討するために、移植前のトランスサイレチン値と移植後60日のQOLスコアの関連を解析した。その結果、QOLスコアの「健康度」および「運動機能」、「学習・記憶」、「情緒」は有意な正の相関、「倦怠感」、「痛み」は有意な負の相関がみられ、移植前のトランスサイレチン高値と移植後QOLの改善を示す関連がみられた。

全体のまとめ

同種造血幹細胞移植患者において、移植が決定した時点からのNSTによる早期介入と定期的なサポートは、栄養素 (エネルギーおよびたんぱく質) 摂取量と栄養状態を維持し、これらは移植後60日のQOLを改善させる可能性があることから、新プロトコルによる栄養管理を継続して実施すべきであると考えられた。また、栄養管理のみならずQOLのモニタリングも患者ケアの一助となり得るため、NSTと担当診療科の医療チームが連携してサポートできる体制づくりも必要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

高度先進医療を担う特定機能病院においては、管理栄養士が主体となって栄養管理を担うことが期待されている。本研究は、同種造血幹細胞移植患者の栄養管理において管理栄養士が中心となり新プロトコルを作成し、患者の栄養状態、QOLの改善にどのようにつながったかを検証した研究である。わが国の造血幹細胞移植は、近年では年間6,000件を超えており、同種造血幹細胞移植を受ける患者の総数は年々増加している。しかし、合併症や感染症などによって栄養状態が悪化しやすく、栄養管理や生活のサポートが重要となる。先行研究で実施した従来の栄養管理法では栄養介入時にはすでに低栄養状態であり、効果的な栄養介入の必要性が指摘されている。本研究は、同種造血幹細胞移植患者において、移植決定時点からNSTによる早期介入かつ定期的なサポートが、移植後の栄養状態とQOLに及ぼす効果について明らかにすることを目的として、さらに今後の同種造血幹細胞移植治療の支持療法としてのNSTのかかわり方や適切な栄養管理法を検討するために実施された。

[研究1]では、造血幹細胞移植の栄養管理において、従来の主治医などからの依頼があつてからはじめて栄養介入を行う旧プロトコルとNSTが移植決定時より介入し外来フォローまで行う新プロトコルを導入後の栄養管理の効果について比較検討している。新プロトコルにおける移植前の血清総たんぱく値・アルブミン値は、旧プロトコルに比べて有意に高く、退院時のエネルギー摂取量およびたんぱく質摂取量は、新プロトコルにおいて有意に多く、移植前の摂取量を維持できていたことを報告している。移植決定時からのNSTが早期介入することにより移植前から退院時まで適切なエネルギー摂取量のある程度維持できることを明らかにした。本研究では、比較するコントロール群を旧プロトコル実施群としているため新プロトコル群と5年程度の時間差があるためバイアスを生じている可能性があるが、早期栄養介入により術前の栄養状態を改善できたことは明らかである。また、同時期の症例を用いたRCTの実施には倫理的問題が生じるため致しかたない面もある。

[研究2]では、新プロトコル導入後の同種造血幹細胞移植前後における移植患者の健康状態、身体機能、症状などのQOLの推移をEORTCのQOL-C30質問紙を用いて、移植前後の変化、臓器移植に伴うGVHDなどの合併症との関係について検討している。同種造血幹細胞移植患者のQOLは、移植後長期にわたり多くの項目で低下し、さらに、他の癌種と比較しても低いことから、NSTを含めた長期的なサポートが必要であると報告している。考察にもあるように、造血幹細胞移植は術前の化学療法、放射線療法により重い副作用がみられるため、他の癌腫の治療と単純な比較は困難である。また、他の造血幹細胞移植のQOL調査との比較では概ね差がみられなかったことから、早期の栄養介入の必要性、長期の栄養支持療法の必要性を明らかにしている。近年、がん治療法の進歩によりがんの生存期間は徐々に延長されているにもかかわらず、良好なQOLは保持されているかについては問題が多い。抗がん薬の効果判定として延命効果、腫瘍縮小効果に加え患者のQOL評価を組み込むことの必要性が高まっている。QOL評価尺度については現在、国際的に評価を受けているQOL調査表で日本語に翻訳されているものは、欧州で多く用いられているEORTC

の QLQ-C30 であるが、主に消化器がん、肺がん、乳がんなどの患者の抗がん薬治療を対象に使用されている。本研究ではこの QLQ-C30 を用いているが、造血幹細胞移植では移植前に高用量の強力な化学療法と全身放射線照射を組み合わせた前処置が実施されるため、治療成績を比較する場合には、造血幹細胞移植に特化した QOL 調査票の開発が今後必要と考えられた。

[研究 3] では、同種造血幹細胞移植患者を対象に、移植前後の栄養指標と QOL の関連を検討した。早期栄養介入により移植前、移植後 30 日、60 日、退院までエネルギー摂取量とたんぱく質摂取量が維持され、移植前の栄養状態を良好に保つことで、移植後の QOL を向上させる可能性があることを報告している。また、移植前のトランスサイレチン値が高いほど移植後 60 日の QOL スコアが高くなる関係がみられた。本研究では、栄養状態の指標としてアルブミンとトランスサイレチンが測定されているが、アルブミンの半減期は 20 日と長く、比較的長期の栄養状態の指標として用いられる。一方、トランスサイレチンの半減期は 2 日と短く、アルブミンよりも鋭敏に栄養状態を反映する。さらにトランスサイレチンを構成するアミノ酸は必須アミノ酸の含有量が多いので、アルブミンよりも栄養状態をより反映していると考えられている。今回、アルブミンは移植後退院時まで低値であるが、トランスサイレチンは全期間を通じてほぼ基準値を維持できている。アルブミン値とトランスサイレチン値の動態の乖離については、今後の検討が必要である。

造血幹細胞移植を受けるすべての患者は栄養学的なリスクを有しているため、栄養管理は必須であり、治療開始前に栄養障害がなくても早期に栄養療法を実施することが推奨されている。本研究は、管理栄養士が中心となり医療チーム全体で新しい早期栄養介入のための栄養管理プロトコルを作成し、実際の患者さんに適用したところ栄養改善と QOL の向上に寄与していることを詳細に実証しており、貴重な臨床研究である。重症患者の診療で重要なカギを握るのは、様々な専門医療職がそれぞれの視点で患者に接し、自ら判断して適切に介入することであり、そのなかで専門性と提供する医療の質が高まると考えられる。診療報酬の改定により入院栄養管理体制加算が新設されたこともあり、管理栄養士の病棟配置が進み、疾病ごとの専門性も高まることが予測される。こうしたことから、管理栄養士が医療チームの中で患者に対する高度な栄養管理の専門職として中心的役割を果たすことがますます期待される。

本論文中の研究手法、統計学的手法は適切であり、その解釈も論理的である。また、論文の文章表現、体裁、論旨、図表、要旨なども適切である。研究 3 は英語論文として専門学術誌掲載されており、十分な語学力を有していると判断できる。当該分野の先行研究については十分に考察し、独自の視点から問題点を指摘し、その解決につながる考察を行っている。

以上のように、本研究は、博士（栄養科学）の学位を授与するに十分な内容であると同時に当該研究者は、高度専門職業人として高度先進医療を担う特定機能病院においてエビデンスに基づいた栄養管理・栄養療法を推進する指導的な管理栄養士として後進の指導にあたりるとともに、臨床研究を実践できる研究者として今後の活躍が期待される。