

博士(医学) 鈴木秀久

学位論文題名

造血幹細胞移植後の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群；
幹細胞源による臨床的相違と
神経学的後遺症予測因子としての意義

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 造血幹細胞移植 (SCT) は種々の疾患に有用だが、多くの合併症を起こし得る。抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) もその一つだが報告は極めて少なくその特徴や機序も不明であるため、SCT 後 SIADH 例を解析し、臨床像や予後を検討した。

【対象と方法】 対象は 1988 年 2 月より 2007 年 3 月までに北海道大学病院小児科で SCT を受けた 197 例 (男 126 例、女 71 例)。原疾患は急性リンパ性白血病等の悪性疾患 149 例、再生不良性貧血等の非悪性疾患 48 例。移植法は骨髄移植 (BMT) 122 例、末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 25 例、BMT+PBSCT4 例、臍帯血移植 (CBT) 46 例。ドナーは HLA 一致血縁者 (MRD) 62 例、HLA 不一致血縁者 (MMRD) 16 例、HLA 一致非血縁者 (MUD) 48 例、HLA 不一致非血縁者 (MMUD) 38 例、自家 33 例。前処置に cyclophosphamide が 125 例、busulfan が 69 例、melphalan が 57 例、抗ヒト胸腺細胞グロブリンが 43 例に投与され、全身放射線照射が 93 例に行われた。移植片対宿主病予防に cyclosporin が 119 例、methotrexate が 113 例、tacrolimus が 33 例、methylprednisolone が 44 例に投与された。血中 Na 濃度 130mmol/l 未満を低 Na 血症と定義し、SIADH の診断は Bartter と Schwartz の基準に従った。

【結果】 SCT197 例中 26 例 (13.2%) で SIADH を発症した。男 17 例、女 9 例、発症時年齢 0~15 歳、移植法は CBT16 例、BMT9 例、PBSCT1 例、ドナーは MMUD14 例、MUD6 例、MMRD5 例、MRD1 例。SIADH 症状は嘔気 16 例、痙攣 5 例、傾眠 2 例、四肢硬直 1 例、無症状 2 例であった。最低血中 Na 濃度は 106~128 (中央値 120) mmol/l、SIADH 発症時の移植後日数と白血球 (WBC) 数は 15~74 (中央値 24.5) 日と 0.1~13.3 (中央値 2.1) $\times 10^9$ 個/1 であった。神経学的後遺症 (精神発達遅滞、痙攣) は SIADH 発症例の 26 例中 5 例 (19.2%) に対し非発症例は 171 例中 2 例 (1.2%)、生存者でも SIADH 発症例の 22 例中 5 例 (22.7%) に対し非発症例は 93 例中 2 例 (2.2%) と、ともに SIADH 発症例で有意に多かった ($p < 0.01$)。SIADH 発症例を CBT 群と BMT/PBSCT 群に分けて比較すると、性別、年齢、最低血中 Na 濃度に有意差はなかったが、重症な SIADH 症状 (痙攣、傾眠、四肢硬直) は BMT/PBSCT 群では 10 例中 0 例に対し CBT 群では 16 例中 8 例 (50.0%) に見られ、CBT 群で有意に多かった ($p < 0.01$)。SIADH 発症時の移植後日数と WBC 数は、CBT 群の 15~54 (中央値 19.5) 日に対し

BMT/PBSCT 群は 18~74 (中央値 46) 日, CBT 群の 0.1~4.2 (中央値 1.1) $\times 10^9$ 個/1 に対し BMT/PBSCT 群は 2.5~13.3 (中央値 3.1) $\times 10^9$ 個/1 と, CBT 群で有意に早く, また少ない WBC 数で SIADH を発症していた ($p < 0.01$). 神経学的後遺症は CBT 群の 16 例中 4 例 (25.0%) に対し BMT/PBSCT 群は 10 例中 1 例 (10.0%), 生存者でも CBT 群の 14 例中 4 例 (28.6%) に対し BMT/PBSCT 群は 8 例中 1 例 (12.5%) と, ともに CBT 群で多いが統計学的有意差はなかった ($p > 0.38$).

【考 察】 薬剤や疾患は SIADH の発症や幹細胞源による臨床的相違に影響を与えておらず, CBT 群と BMT/PBSCT 群との SIADH の臨床的相違点は, SCT 後 SIADH の発症機序がこの二群間のより本質的な相違点に関連するかこの二群間で異なる可能性を示唆していると考えられた. 両群の大きな違いは CBT 群で血液学的・免疫学的再構築により時間を要することであるが, CBT 群で約 3 週間早くかつ約 3 分の 1 の WBC 数で SIADH を発症しており, ドナーヒートの生着自体がその発症に直接関係する可能性は考え難い. 最近高熱と体重増加を伴う *pre-engraftment immune reactions* (PIR) と呼ばれる CBT 後早期の免疫反応が提唱されている. BMT/PBSCT 後の報告はなく, CBT 後 9 日頃に発症し, サイトカインの関与が推測されている. 今回サイトカインの評価は未施行だがインターロイキン 6 と SIADH の関連は以前より報告されているため, 一定の潜伏期を経て PIR が CBT 後 SIADH の発症に関与している可能性があり, SIADH の臨床的相違点を PIR の関与, つまり両群間のサイトカインの差から一部説明できるかもしれない. 今回 SCT 後の SIADH 発症例では非発症例より神経学的後遺症が有意に多いことも明らかにした. CBT 群と BMT/PBSCT 群に分けても同様の傾向があり, さらに CBT 群でより多い傾向であったが, これらは症例数が少なく有意ではなかった. SIADH 発症後に髄液からヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) DNA が検出され, HHV-6 脳炎と診断した症例が一例あったが, その症例では的確な治療を受け問題なく低 Na 血症から回復したにも関わらず, 痙攣と精神発達遅滞の後遺症を残した. SIADH と HHV-6 脳炎との関連は報告されており, この症例の SIADH と神経学的後遺症の原因是 HHV-6 脳炎と考えた. この他に神経学的基礎疾患がみつかった SIADH 発症例はなかったが, SCT に関連した感染性や薬剤性, 代謝性の脳症や脳炎, 及び脳血管障害等が診断されずに隠れていた可能性は否定できない. 中枢神経症状のない BMT 後の患者髄液から HHV-6 DNA が検出された報告もあり, 頭痛等の明らかな中枢神経症状がなくても SCT 後の患者には無症候性の神経学的疾患が SIADH と同時に存在し得るかもしれない. それゆえ SIADH は SCT 患者の神経学的疾患の存在を示唆するとともに神経学的後遺症の予測因子となる事が考えられた.

【結 語】 機序は明らかではないが CBT 後の SIADH は BMT/PBSCT 後と比べより早期に, より少ない WBC 数で発症するうえ症状も重いということ, さらに SCT 後の SIADH の発症は神経学的基礎疾患の存在とそれに引き続く神経学的後遺症の可能性を示唆することが新たに発見された. 発症機序の解明にはさらなる症例の蓄積とその解析が必要である.

学位論文審査の要旨

主査教授 有賀 正

副査教授 今村 雅寛

副査教授 武藏 学

学位論文題名

造血幹細胞移植後の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群； 幹細胞源による臨床的相違と 神経学的後遺症予測因子としての意義

造血幹細胞移植（SCT）の合併症としての抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の報告は極めて稀なため、SCT後SIADHの多数例を解析し、臨床像や予後を検討した。

対象は1988年2月より2007年3月までに北海道大学病院小児科でSCTを受けた197例。原疾患は悪性149例、非悪性48例。移植法は骨髄移植（BMT）122例、末梢血幹細胞移植（PBSCT）25例、BMT+PBSCT4例、臍帯血移植（CBT）46例。ドナーはヒト組織適合抗原（HLA）一致血縁者62例、HLA不一致血縁者16例、HLA一致非血縁者48例、HLA不一致非血縁者38例、自家33例。前処置にcyclophosphamide125例、busulfan69例、melphalan57例、抗ヒト胸腺細胞グロブリン43例、全身放射線照射93例が、移植片対宿主病予防にcyclosporin119例、methotrexate（MTX）113例、tacrolimus33例、methylprednisolone（mPSL）44例が用いられた。SIADHの診断はBartterとSchwartzの基準に従った。

SCT197例中26例（13.2%）でSIADHを発症した。若年患者、CBT、mPSL、自家やHLA一致血縁者以外のドナー（alternative donor）が発症因子であったが、多変量解析ではalternative donorのみが危険因子となった。SIADHの最低血中Na濃度は120mmol/l、発症時の移植後日数は24.5日、白血球数は 2.1×10^9 個/l（以上すべて中央値）、症状は嘔気16例、痙攣5例、傾眠2例、四肢硬直1例、無症状2例であった。神経学的後遺症（精神発達遅滞、痙攣）はSIADH発症26例中5例に残り、非発症171例中2例と比べ有意に多かった（ $p < 0.01$ ）。SIADH発症例をCBT群とBMT/PBSCT群に分けて比較すると、性別、年齢、最低血中Na濃度に有意差はなかったが、SIADH発症時の移植後日数及び白血球数は、BMT/PBSCT群の46日及び 3.1×10^9 個/lに対し、CBT群で19.5日及び 1.1×10^9 個/l（以上すべて中央値）、重症なSIADH症状（痙攣、傾眠、四肢硬直）はBMT/PBSCT群の10例中0例に対しCBT群で16例中8例と、SIADHはCBT群で有意に早くかつ少ない白血球数で発症するうえ症状も重くなっていた（ $p < 0.01$ ）。神経学的後遺症に有意差はなかった。

薬剤や疾患はSIADHの発症や幹細胞源による臨床的相違に影響を与えていないため、SIADHの幹細胞源による臨床的相違は、SCT後SIADHの発症機序がこの二群間の本質的な

相違点に関連する、または二群間で異なる可能性を示唆していると考えられた。両群の大きな違いは CBT 群で血液・免疫学的再構築により時間を要することであるが、ドナー細胞の増殖自体がその発症に直接関係する可能性は考え難い。インターロイキン 6 と SIADH の関連は以前より報告があり、*pre-engraftment immune reactions (PIR)* のような二群間のサイトカインの差がその発症に関与しているかもしれない。また神経学的後遺症を残した症例の中に SIADH と同時にヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 脳炎が存在した症例があった。中枢神経症状のない BMT 後の患者髄液から HHV-6 DNA が検出された報告もあるため、無症候性あるいは軽度症状のみの神経学的疾患が SIADH 発症時に診断されず、それらが神経学的後遺症の原因となった可能性は否定できない。SCT 後の SIADH の発症は神経学的基礎疾患の存在とそれに引き続く神経学的後遺症の可能性を示唆すると考えられた。

公開発表に際し、今村雅寛教授から SIADH が小児に多いかどうか、なぜ SIADH 発症例で生存率が良いのに神経学的後遺症が多いのか、SIADH 発症と薬剤の関連を完全否定できるのかについて、次いで武藏学教授から PIR と MTX の関係や HHV-6 感染の早期発見法について、最後に主査の有賀正教授から今回の結果を今後の移植にどう生かすかについての質問があったが、いずれの質問に対しても申請者は妥当な回答をした。

本研究は、SCT 後 SIADH の臨床像が幹細胞源によって異なり、しかもその発症は生存率の改善にも関わらず何らかの神経学的基礎疾患の存在と神経学的後遺症の可能性を示唆することを初めて明らかにした点で高く評価された。今後、更なる症例の蓄積から SCT 後 SIADH 発症機序の解明、その管理、治療法の確立につながることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有する者と判定した。