

## 学位論文題名

Severe phimosis as a notable sequela  
of allogeneic stem cell transplantation in boys

(同種造血幹細胞移植後に合併した真性包茎の検討)

## 学位論文内容の要旨

【背景】 造血幹細胞移植は難治性の血液腫瘍性疾患に対する標準的な治療となってきた。支持療法の発達に伴って長期生存例が増加するに従い晩期合併症が問題となってきた。しかしながら内分泌、呼吸器、肝、性腺などの報告は数多く見られる反面、泌尿器合併症は比較的少ない。成人女性においては移植後の泌尿生殖器系の合併症が、移植片対宿主病(GVHD)に関連することが示されており問題となってきた。我々は造血幹細胞移植後に真性包茎を発症した男児が続発する尿路系の合併症を引き起こし手術を要した症例を複数例経験し、後方視的検討にてそのリスクファクターを示した。小児、特に年少児に見られる包茎は大部分が生理的で自然治癒傾向が強く最終的に手術を要する例は少ないとされているが造血幹細胞移植後に真性包茎をきたした報告はこれまでに成人の一例のみで、多数例での発症を検討した報告はない。

【対象と方法】 1991年2月から2005年11月までに北海道大学病院小児科で87人の男児が同種造血幹細胞移植を受けた。日本では割礼の風習はないことから彼らは全員新生児期の割礼は受けていなかった。検討時、28人が死亡しており、2人は他院に転院、11人がフォロー不能であった。このため追跡可能であった45例(年齢0-15歳、中央値6歳)を対象とした。疾患の内訳は急性リンパ性白血病(16例)、急性骨髄性白血病(6例)、再生不良性貧血(4例)、Wiskott-Aldrich症候群(4例)、骨髄異形成症候群(3例)、Kostmann症候群(3例)、X連鎖性重症複合免疫不全症(2例)、非ホジキンリンパ腫(1例)、慢性骨髄性白血病(1例)、若年性骨髄単球性白血病(1例)、横紋筋肉腫(1例)、神経芽細胞腫(1例)、X連鎖高IgM症候群(1例)、Hunter症候群(1例)、Hurler-Scheie症候群(1例)であった。これらの患児のうち32人が骨髄移植、14人が臍帯血移植を受けた。ドナーはHLA一致同胞(18例)、HLA1抗原不一致同胞(1例)、HLA一致または不一致の親(4例)、HLA一致非血縁ドナー(16例)、HLA1抗原不一致非血縁ドナー(7例)であった。さらに移植前処置のレジメンはbusulfan(BU;18例)、total body irradiation(TBI;26例)、melphalan(L-PAM;7例)、cyclophosphamide(CY;34例)、etoposide(VP16;23例)、抗胸腺グロブリン(ATG;10例)であった。GVHD予防は、cyclosporin + short-term methotrexate(CsA+sMTX;20例)、cyclosporin + methylprednisolone(CsA+mPSL;12例)、tacrolimus + short-term methotrexate(Fk506+sMTX;11例)、methotrexate単独(MTX;3例)であった。観察期間の中央値は1,815日(296-5665日)であった。

## (包茎の定義)

対象となった患児について視診および触診にて亀頭と包皮の状態を観察した。包皮内板と亀頭が癒合し手動的に亀頭先端を露出できないものを真性包茎と定義した。このうち包皮口の狭小による排尿障害や逆行性尿路感染症により手術適応となった群を重症群、それ以外を非重症群とした。

### (慢性 GVHD の定義)

慢性 GVHD は、移植後後期に特徴的な皮膚病変とされる苔癬様(lichenoid)もしくは強皮症様(sclerodermatous)の皮膚病変を認めた場合や皮膚生検にて確定診断に至った場合、または他の鑑別診断が除外された肝機能障害を呈した場合とした。亀頭包皮の標本は得られなかった。

### (統計的解析)

統計的解析には t 検定またはカイ二乗検定を用い、移植時の年齢、移植幹細胞源、ドナー(血縁と非血縁、HLA 一致と不一致、HLA 一致同胞と代替ドナー)、疾患の種類(腫瘍性と非腫瘍性)、前処置や GVHD 予防に用いた薬剤、急性 GVHD および慢性 GVHD の有無につき検討した。

【結果】 移植後に真性包茎を合併したのは 15 例(32.6%)、うち手術適応となったのは 6 例(13.0%)であった。6 人のうち手術時の主な症状は、排尿時痛、尿線狭小、包皮口の狭小による排尿障害、反復性亀頭包皮炎症、逆行性尿路感染症であった。移植時の年齢中央値は 4.2 歳(1-7 歳)、手術時の年齢中央値は 6.3 歳(2-7 歳)、移植から手術までの日数の中央値は 880 日であった。これらの症例では ATG 投与群および慢性 GVHD を発症した群で重症包茎の発症が増加する傾向が見られた。多変量解析では慢性 GVHD の発症が唯一、重症包茎の発症に有意差を認めた。

【考察】 今回の解析により慢性 GVHD は重症の真性包茎発症のリスク因子となる可能性が示され、慢性 GVHD による亀頭包皮の炎症および癒着がその原因と推察された。移植前処置に用いた放射線照射に続発した放射線皮膚炎も包茎発症の機序として考えられたが統計学的には有意差は得られなかった。

皮膚慢性 GVHD には大きく 2 種類の病型、すなわち lichenoid type と sclerodermatous type が存在する。前者は主に眼球周囲や耳介、手掌、足底のほか外陰部にも発症し、女性では特に膣狭窄を来す場合もある。それに対し、後者は皮膚深層に病変を来すため潰瘍を呈する場合もあり、成人例の過去の報告では移植後に真性包茎を呈した症例は sclerodermatous type であった。

胎生期には亀頭部と包皮は癒合しており、新生児期にも亀頭を露出できるのは 4%といわれる。成長とともに徐々に亀頭と包皮の癒合が解除されてゆくことから乳幼児期の包茎は physical phimosis と呼ばれることもあるが 6-7 歳でも 63%が部分的な癒合が残存すると言われている。これらの部分的な癒合が移植後の重症包茎の発症に寄与している可能性がある。泌尿器科領域では包茎の初期治療としてステロイド軟膏の塗布が標準的治療として行なわれている。実際に我々の症例でも 2 例にステロイドの局所塗布が行われたにもかかわらず効果は得られなかった。しかし予防という観点からするとステロイドの局所塗布は移植後における包茎の重症化予防に有効である可能性がある。重症包茎は放置すると排尿障害などの生活の質の低下のみならず、尿路感染症、亀頭包皮炎症のような有害事象をきたす可能性があり移植後合併症として留意すべきである。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 野々村 克 也  
副 査 教 授 今 村 雅 寛  
副 査 教 授 有 賀 正

学 位 論 文 題 名

## Severe phimosis as a notable sequela of allogeneic stem cell transplantation in boys

(同種造血幹細胞移植後に合併した真性包茎の検討)

造血幹細胞移植は難治性の血液腫瘍性疾患に対する標準的な治療となってきた。支持療法の発達に伴って長期生存例が増加するに従い晩期合併症が問題となってきた。しかしながら泌尿器合併症は比較的少ない。造血幹細胞移植後に真性包茎をきたした報告はこれまでに成人の一例のみで、多数例での発症を検討した報告はない。

1991年2月から2005年11月までに北海道大学病院小児科で87人の男児が同種造血幹細胞移植を受けた。追跡可能であった46例(年齢0-15歳、中央値6歳)を対象とした。疾患の内訳は急性リンパ性白血病(16例)、急性骨髄性白血病(6例)、再生不良性貧血(4例)、Wiskott-Aldrich症候群(4例)、骨髄異形成症候群(3例)、Kostmann症候群(3例)、X連鎖性重症複合免疫不全症(2例)、非ホジキンリンパ腫(1例)、慢性骨髄性白血病(1例)、若年性骨髄単球性白血病(1例)、横紋筋肉腫(1例)、神経芽細胞腫(1例)、X連鎖高IgM症候群(1例)、Hunter症候群(1例)、Hurler-Scheie症候群(1例)であった。これらの患児のうち32人が骨髄移植、14人が臍帯血移植を受けた。ドナーはHLA一致同胞(18例)、HLA1抗原不一致同胞(1例)、HLA一致または不一致の親(4例)、HLA一致非血縁ドナー(16例)、HLA1抗原不一致非血縁ドナー(7例)であった。さらに移植前処置はbusulfan(18例)、total body irradiation(26例)、melphalan(7例)、cyclophosphamide(34例)、etoposide(23例)、抗胸腺グロブリン(ATG;10例)であった。GVHD予防は、cyclosporin+ methotrexate(20例)、cyclosporin+methylprednisolone(12例)、tacrolimus+ methotrexate(11例)、methotrexate単独(3例)であった。

包皮内板と亀頭が癒合し手動的に亀頭先端を露出できないものを真性包茎と定義し、このうち包皮口の狭小による排尿障害や逆行性尿路感染症により手術適応となった群を重症群、それ以外を非重症群とした。

移植後に真性包茎を合併したのは15例(32.6%)、うち手術適応となったのは6例(13.0%)であった。6人のうち手術時の主な症状は、排尿時痛、尿線狭小、包皮口の狭小による排尿

障害、反復性亀頭包皮炎、逆行性尿路感染症であった。移植時の年齢中央値は4.2歳（1-7歳）、手術時の年齢中央値は6.3歳（2-7歳）、移植から手術までの日数の中央値は880日であった。これらの症例ではATG投与群および慢性GVHDを発症した群で重症包茎の発症が増加する傾向が見られた。多変量解析では慢性GVHDの発症が唯一、重症包茎の発症に有意差を認めた。

公開發表に際し、副査の今村雅寛教授から、慢性GVHDの一症状としての重症包茎の位置づけ、ATGが単変量解析で有意差を示した理由、重症包茎発症時の各種サイトカインのふるまいについての質問があった。次いで副査の有賀正教授から移植前後における泌尿器科的合併症の今後の評価方法、ステロイド以外の局所外用剤の有用性に関して質問があった。また主査の野々村克也教授から、移植後の陰茎包皮の病理像をどのように推測するか、また成人例を含めこれまで欧米からの報告がない理由、割礼の風習は移植後包茎の発症に関与するか否か、陰茎包皮の持つ特有の性質が重症包茎発症に与える影響に関する質問があったが、いずれの質問に対しても申請者は妥当な回答をした。

本研究は造血幹細胞移植後の重症の包茎が慢性GVHDに関連する可能性と、同種造血幹細胞移植後の泌尿器科的合併症の重要性を示した点で高く評価され、今後前方視的に病理所見やサイトカインを合わせて検討することにより慢性GVHDの発症進展の機序の解明につながる可能性がある。

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十分な資格を有するものと判定した。