

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	鳥海 尚久
学位論文題目			
<p>Risk factors for human herpesvirus 6 reactivation and its relationship with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after stem cell transplantation in pediatric patients.</p> <p>(小児における造血細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6型再活性化の危険因子と抗利尿ホルモン不適合分泌症候群との関連について)</p>			
共著者名			
小林良二, 吉田真, 井口晶裕, 更科岳大, 大久保仁史, 鈴木大介, 佐野弘純, 緒方正男, 東寛			
Journal of Pediatric Hematology/Oncology; 36(5): 379-383			
平成26年7月			
研究目的			
<p>ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV6) は、ほとんどすべての小児が幼児期に突発性発疹として初感染するウイルスである。初感染後のHHV6は潜伏感染し、何らかの理由で免疫抑制状態となることにより再活性化する。過去の報告によれば、成人の造血幹細胞移植 (SCT) 患者の40~50%でHHV6再活性化がみられると報告されている。しかし、小児における移植後のHHV6再活性化の報告はほとんどない。移植中のHHV6再活性化は、肝炎、肺疾患、脳炎などの合併症を引き起こすため重要である。さらには、肺疾患や脳炎は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の原因となる。SIADHは移植合併症としても知られており、骨髄移植や末梢血幹細胞移植よりも臍帯血移植 (CBT) でSIADHの症状が強く、かつ、神経学的後遺症を残しやすいことが報告されている。今回我々は、小児のSCTにおいて移植前後の保存血清でHHV6のDNAコピー数を測定し、かつ、その臨床情報を併せて検討することで、小児のHHV6再活性化の頻度とその危険因子を明らかにすることを目的とした。さらに、SCT後のSIADHとHHV6再活性化の関連についても検討することとした。</p>			
材料・方法			
<p>【対象】1988年から2011年に、旭川医科大学、北海道大学、札幌北楡病院で造血幹細胞移植を受け、移植前後の保存血清がある小児80例</p> <p>【方法】HHV6再活性化の有無を明らかにするため、移植前、移植後20日、移植後40日の保存血清で血清中のHHV6-DNAコピー数をreal-time PCR法で測定する。さらに、臨床情報を統計学的に検討し、HHV6再活性化の危険因子、および、SIADH発症の危険因子を後方視的に解析する。</p>			

成 績

1. 血清中にHHV6-DNAが検出されたのは移植後40日では80例中4例(5.0%)であったのに対して移植後20日で80例中28例(35.0%)と有意に多かった。移植前の血性は全例の解析はできなかったが、39例中1例のみがHHV6-DNA陽性であった。
2. HHV6再活性化の危険因子は、単変量解析では臍帯血移植(CBT)、非血縁者間移植、原病が悪性疾患、放射線の全身照射、移植片対宿主病(GVHD)予防としてのmethylprednisoloneの使用、Grade 2以上のGVHD、GVHD治療としてのprednisolone使用であった。多変量解析ではHHV6再活性化の危険因子としてCBTのみが有意であった。Kaplan-Meier法の生存曲線では、HHV6再活性化の有無でoverall survivalに有意差は認めなかった。
3. SIADHは80例中14例(17.5%)に合併した。SIADHを発症した14例のうち11例がCBTであり、CBT11例中10例(90.9%)が移植後20日のHHV6-DNAが陽性であった。
4. SIADHを発症した14例のうち4例は重篤な神経学的異常を認め、2例は神経学的後遺症を残した。4例とも移植後20日のHHV6-DNAは陽性であり、そのうち2例はHHV6による脳炎と診断された。

考 案

成人における報告では、HHV6再活性化は移植後2~6週に多く、HHV6-DNA陽性を示す期間は短いとされている。今回の我々の結果から、小児においてもHHV6-DNAコピー数の増減は成人と同様の傾向であることが示された。過去の成人の報告でCBTがHHV6再活性化の危険因子であるとされているが、今回の結果は、小児においてもCBTが再活性化の危険因子であることを示している。一方で、HHV6再活性化の有無によって全生存率に有意差は認めなかった。再活性化が死亡率と関連がある、あるいは、高DNAコピー数(1.0×10^3 copies/mL以上)が死亡率と関連があるという報告があるが今回の我々の結果では関連は認めなかった。しかし、重篤な神経学的合併症がみられた4例についてはDNAコピー数が高い傾向がみられ、HHV6再活性化の程度は予後因子の1つの指標となる可能性が示唆された。

SIADHは移植合併症としてしばしば報告され、また、CBTの場合にSIADHの発症が早く症状が重いとす報告もある。今回の結果では、HHV6再活性化はSIADHを合併した場合に頻度が高く、また、CBT患者にSIADHの発症が多く、いずれも強い関連があると考えられる。HHV6再活性化により脳炎となる場合があるが、脳炎自体がSIADHの原因として知られている。SIADHの全例が脳炎ではないが、SIADHの発症からHHV6脳炎を早期に診断して抗ウイルス薬などの治療に繋げることができる可能性があり、臨床的に有用であると考えられる。

結 論

成人と同様、小児においても造血幹細胞移植後にHHV6再活性化がみられた。また、HHV6再活性化とSIADHとの間に強い関連が認められた。HHV6再活性化とSIADHの双方に対してCBTは危険因子であった。

引 用 文 献

(重要な引用文献3編以内を掲載すること。)

1. Ogata M. Human herpesvirus 6 in hematological malignancies. J Clin Exp Hematop. 2009 Nov;49(2):57-67.
2. de Pagter PJ, Schuurman R, Visscher H, et al. Human herpes virus 6 plasma DNA positivity after hematopoietic stem cell transplantation in children: an important risk factor for clinical outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Jul;14(7):831-839.
3. Hill JA, Koo S, Guzman Suarez BB, et al. Cord-blood hematopoietic stem cell transplant confers an increased risk for human herpesvirus-6-associated acute limbic encephalitis: a cohort analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Nov;18(11):1638-1648.

参 考 論 文

(参考論文5編以内を掲載すること。)

1. Kobayashi R, et al. Hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion complicating stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2004; 34: 975-979.
2. Suzuki Y, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with SCT: clinical differences following SCT using cord blood and BM/peripheral blood. Bone Marrow Transplantation. 2008; 42: 743-748

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	鳥海 尚久
<p>審査委員長 小林 博也 (印)</p> <p>審査委員 若宮 伸隆 (印)</p> <p>審査委員 羽田 勝計 (印)</p>			
<p>学位論文題目</p> <p>Risk factors for human herpesvirus 6 reactivation and its relationship with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after stem cell transplantation in pediatric patients.</p> <p>小児における造血細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6型再活性化の危険因子と抗利尿ホルモン不適合分泌症候群との関連について</p> <p>掲載雑誌</p> <p>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</p> <p>2014 Jul;36(5):379-383</p>			
<p>[目的] ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV6) は、幼児期の初感染後は潜伏感染し、免疫抑制状態によって再活性化する。成人の造血幹細胞移植 (SCT) では40~50%でHHV6再活性化がみられるが、小児における移植後のHHV6再活性化の報告はほとんどない。移植中のHHV6再活性化は、肺疾患や脳炎などの合併症を引き起こすが、これらは抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の原因となる。そこで、小児のHHV6再活性化の頻度とその危険因子を明らかにし、SCT後のSIADHとHHV6再活性化の関連についても検討することを目的とした。</p> <p>[方法] 1988年から2011年に、旭川医科大学、北海道大学、札幌北楡病院で造血幹細胞移植を受け、移植前後の保存血清がある小児80例を対象とした。移植前、移植後20日、移植後40日の血清中のHHV6-DNAコピー数をreal-time PCR法で測定した。臨床情報を統計学的に検討し、HHV6再活性化の危険因子、および、SIADH発症の危険因子を後方視的に解析した。</p>			

[結果] 1. 血清中の HHV6-DNA 再活性化は移植後 20 日で 80 例中 28 例 (35.0%) にみられた。2. HHV6 再活性化の危険因子は、多変量解析では CBT のみが有意であった。Kaplan-Meier 法の生存曲線では、HHV6 再活性化の有無で全生存率に有意差を認めなかった。3. SIADH は 17.5% に合併した。SIADH を発症した 14 例のうち 11 例が CBT であり、そのうち 90.9% が移植後 20 日の HHV6-DNA が陽性であった。

[要約] 成人と同様、小児においても SCT 後に HHV6 再活性化がみられた。また、HHV6 再活性化と SIADH との間に強い関連が認められた。本論文は、移植中の HHV6 再活性化と SIADH との関連を強く示唆する知見を新たに提示したもので学術的価値が高いと考える。

本論文の内容は独創的で、データ解析も十分なされていた。論文提出者は、各審査委員の諮問において当該論文および関連領域に関する質問に的確に答え、十分な知識を有することが確認された。また本論文は既に国際的学術雑誌である *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 誌に掲載済みである。以上より本審査委員会は、本論文が博士の学位に値するものと判断した。