

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	平林 佳奈枝
論文審査担当者	主 査 駒津 光久 副 査 本田 孝行 ・ 菅野 祐幸
論文題目	Risk factors for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hematological malignancies (小児血液腫瘍患者における同種造血幹細胞移植後の糖尿病および耐糖能異常の発症危険因子)
(論文の内容の要旨)	<p>〔背景と目的〕同種造血幹細胞移植 (HSCT) の治療成績は向上しているが、小児期 HSCT 後患者における晩期障害が問題となっている。中でも内分泌疾患の頻度が高い。近年、小児期に HSCT を受けた患者で糖尿病 (DM) の若年発症が報告されているが、その発症危険因子については明らかにされていない。本研究では、小児血液腫瘍患者における同種 HSCT 後の DM および耐糖能異常 (IGT) の発症危険因子を同定することを目的とした。</p> <p>〔対象と方法〕当科で同種 HSCT を施行され、移植後 2 年以上が経過した小児血液腫瘍患者のうち、耐糖能検査を受けた 22 名 (男 7、女 15) について診療録を用いて後方視的に検討した。初回移植時年齢、耐糖能評価時年齢、移植から耐糖能評価までの期間の中央値は、各々 7.4 歳 (0.8-13.5 歳)、14.1 歳 (6.3 -21.8 歳)、5.9 年 (2.0-14.7 年) であった。3 名は 2 回以上の血縁者間移植を受けた。残り 19 名は単回移植で、6 名は血縁者間骨髄移植、3 名は非血縁者間骨髄移植、4 名は血縁者間末梢血幹細胞移植、6 名は非血縁者間臍帯血移植を受けた。21 例で初回移植時の前処置には全身放射線照射を用いた。移植後急性期は連日または数日毎に早朝食前に血糖測定を行った。21 例において移植後の耐糖能評価として経口ブドウ糖負荷試験を行った。耐糖能異常の診断にはアメリカ糖尿病学会の基準を用いた。発症危険因子の解析には χ^2 検定または Fisher の直接法を用い、$p<0.1$ を示した因子について多変量解析を行った。$p<0.05$ を統計学的有意とした。</p> <p>〔結果〕5 例が DM、5 例が IGT と診断され、DM+IGT の累積発症率は移植後 5 年が 11.6%、10 年が 69.3% であった。評価時に肥満者はいなかった。空腹時血糖、HbA1c、空腹時インスリン、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR と Matsuda ISI は、DM+IGT 群と正常群 (NGT 群) で有意差を認めた。NGT 群 12 例中、2 例に HOMA-IR の高値を認めた。インスリン分泌指数は DM+IGT 群と NGT 群で有意差を認めなかった。多変量解析で DM+IGT の発症に関与する因子として、移植時年齢 6 歳以上が抽出された。DM+IGT 群は移植後に早朝食前血糖値が有意に上昇したが、NGT 群は移植前後で有意差を認めず、移植前処置から移植後 60 日までの早朝食前血糖値は DM+IGT 群が NGT 群より有意に高かった。高血糖を反復する症例 (移植急性期の早朝食前血糖 150mg/dl 以上が 4 回以上) は DM+IGT 群に多い傾向を認めた。糖尿病家族歴、原疾患、移植ソース、グレード II 以上の急性移植片対宿主病 (GVHD)、慢性 GVHD、移植後の糖質コルチコイド投与期間やタクロリムス使用に関しては、有意差を認めなかった。19 例で早朝空腹時の血清レプチンとアディポネクチンを測定したが、DM+IGT 群と NGT 群に有意差は認められなかった。</p> <p>〔考察〕糖尿病は心血管病変を含む様々な慢性疾患の原因となり、患者の QOL を悪化させる。今回、移植後の耐糖能異常の発症危険因子を検討した。多変量解析の結果、移植時年齢 6 歳以上が DM と IGT の発症危険因子として同定された。</p> <p>移植急性期の高血糖反復は統計的に有意な発症危険因子としては同定されなかったが、DM+IGT 群は NGT 群と比較して移植急性期の平均血糖値が有意に高かった。Fuji らは血糖コントロールによって移植後の感染症や臓器障害の頻度が減少すると報告しており、積極的な血糖コントロールが移植後耐糖能異常を軽減できるか今後の検討課題である。</p>

今回、DM+IGT 群に肥満者はいなかった。Annaloro らは、メタボリックシンドロームを合併した成人 HSCT 後患者において、インスリン抵抗性に関与するアディポサイトカインの異常を報告しているが、今回の検討では DM+IGT 群と NGT 群で血中レプチンやアディポネクチン値に有意差を認めなかった。HSCT 後の耐糖能異常には、肥満やアディポサイトカイン産生異常以外の要因が関与している可能性が示唆された。

耐糖能の評価時期が DM+IGT 群と NGT 群で異なっていたことは、思春期におけるインスリン抵抗性の影響や評価時年齢の違いによるのかもしれない。NGT 群の一部の患者で HOMA-IR が高値を示したことを踏まえると、NGT 群であっても DM+IGT に移行する可能性は否定できないため、慎重な経過観察が必要である。