

小児同種造血幹細胞移植後の下肢痛症例の検討

名古屋大学 整形外科

三 島 健 一・鬼 頭 浩 史・松 下 雅 樹・門 野 泉
杉 浦 洋・北 村 暁 子・西 田 佳 弘・石 黒 直 樹

要 旨 造血幹細胞移植の重篤な合併症の一つに骨壊死があり、下肢に発生すると永続する下肢痛を引き起こす。そのほか、脆弱性骨折、関節痛、筋痛などによっても一過性の下肢痛を生じる。過去 10 年間(2005~2014 年)の当院における小児造血幹細胞移植症例を網羅的に調査し、下肢痛発症のリスク因子を検討した。対象は、移植時年齢 18 歳未満の同種造血幹細胞移植症例 87 例(男 49 例女 38 例、移植時平均年齢 8 歳 4 か月、移植後平均フォロー期間 6 年)である。持続する下肢痛を主訴に当科を受診した症例を下肢痛発症群とし、非発症群と比較検討した。移植前半年から移植時入院の退院から半年までの期間に投与されたステロイド製剤の積算投与量(プレドニゾロン換算)は、下肢痛発症群で有意に大きかった。使用された注射ステロイド製剤別では、メチルプレドニゾロンとデキサメサゾンの積算投与量が有意に下肢痛の発症と関連していた。

背 景

同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT : allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation) の実施件数は、増加傾向を示し、原疾患が治ることによって長期生存例も増えている。しかし、長期生存例の中には、性腺機能不全、低身長、中枢神経障害、心機能障害、二次がんといったさまざまな晩期合併症が発生し、その後の QOL(生活の質)を大きく損なう例もある⁶⁾。運動器に生じる代表的な晩期合併症は骨壊死 (AVN : Avascular Necrosis) であり、股関節や膝関節に発生すると下肢痛を引き起こす²⁾。そのほか、造血幹細胞移植後には脆弱性骨折、関節痛、筋痛などによる一過性の下肢痛も時に生じることがある^{3,4)}。当院における過去 10 年間の小児期 allo-HSCT 症例を網羅的に調査し、下肢痛症例の臨床的特徴や発症リスク因子を検討した。

対象と方法

2005 年から 2014 年の過去 10 年間に、当院小児科にて allo-HSCT を行った移植時 18 歳未満の症例は、138 例であった。その中から移植後フォロー期間が 2 年未満の 44 例、移植後に再発および脳症を発症した 5 例、移植後に死亡した 2 例を除外した合計 87 例(男 49 例女 38 例、移植時平均年齢 8 歳 4 か月、移植後平均フォロー期間 6 年)を対象とした。原疾患の内訳は、再生不良性貧血などの造血障害が 39 例、白血病や悪性リンパ腫などの悪性血液疾患が 33 例、重症複合型免疫不全症などの免疫不全疾患が 14 例、代謝異常症(副腎白質ジストロフィー)が 1 例であった。主な調査項目は HLA (Human Leukocyte Antigen) 適合性 (HLA-A, -B, -C, -DR の 8 座)、急性/慢性移植片対宿主病 (GVHD: graft-versus-host-disease) の有無や罹患臓器、全身放射線照射 (TBI:

Key words : lower limb pain(下肢痛), allogeneic hematological stem cell transplantation(同種造血幹細胞移植), avascular necrosis(骨壊死), total body irradiation(全身放射線照射), steroid(ステロイド)

連絡先 : 〒 466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 名古屋大学医学部付属病院 三島健一 電話(052)741-2111
受付日 : 2016 年 12 月 19 日

表 1. 下肢痛症例の一覧

症例	病因	罹患部位	移植時年齢	移植から発症までの期間	治療
1	骨壊死	両大腿骨頭	15 歳	7 か月	人工関節置換術
2	骨壊死	両大腿骨頭	15 歳	18 か月	関節温存手術*
3	脆弱性骨折	右脛骨近位	6 歳	6 か月	経過観察
4	脆弱性骨折	両内側楔状骨	11 歳	0 か月	足底板
5	付着部炎	右足関節内果	7 歳	3 か月	ギプス固定
6	帯状疱疹	右下肢	11 歳	21 か月	抗ウイルス薬

*右は大腿骨頭前方回転骨切り術，左は大腿骨彎曲内反骨切り術

total body irradiation)線量，内服／注射ステロイド製剤の種類や積算投与量であり，下肢痛発症群と非発症群の2群に分けて比較検討を行った。ステロイド製剤の積算投与量は，移植前6か月から移植時入院の退院後6か月までの期間で集計した。ドナーが非血縁であれば，1座不一致，血縁であれば2座不一致，臍帯血であれば3座不一致をHLA不適合移植とし，下肢痛発症群は，持続する下肢痛を主訴に小児科から当科を紹介受診した症例とした。Kolmogorov-Smirnov検定でデータ分布の正規性評価を行い，2群間の統計学的評価はFisherの正確確率検定，Mann-WhitneyのU検定およびt検定を用い， $p < 0.05$ を有意とした。

結果

下肢痛発症群は6例あり，その原因の内訳はAVN2例，脆弱性骨折2例，付着部炎1例，帯状疱疹1例であった(表1)。2例のAVNはいずれも大腿骨頭に発生し，移植時年齢は15歳であった。病型(Type)と病期(Stage)は症例1では両側ともType C-2とStage 3B，症例2では右Type C-2とStage 3A，左Type C-2とStage 3Bであった。移植から診断までの期間は7か月と18か月であり，それぞれ人工関節置換術と関節温存手術が行われた。脛骨近位に脆弱性骨折を発症した1例は，膝関節MRI検査後も早期診断に至らず，経過観察となっていた。下肢痛の発症時，症例2と6では，ステロイド投与は終了していた。残りの4症例は，いずれもステロイドの漸減段階最後に下肢痛を発症していた。移植後下肢痛の発症に関わるパラメータを，患者要因(移植時年齢，性別，移植時体表面積)と治療要因(ステ

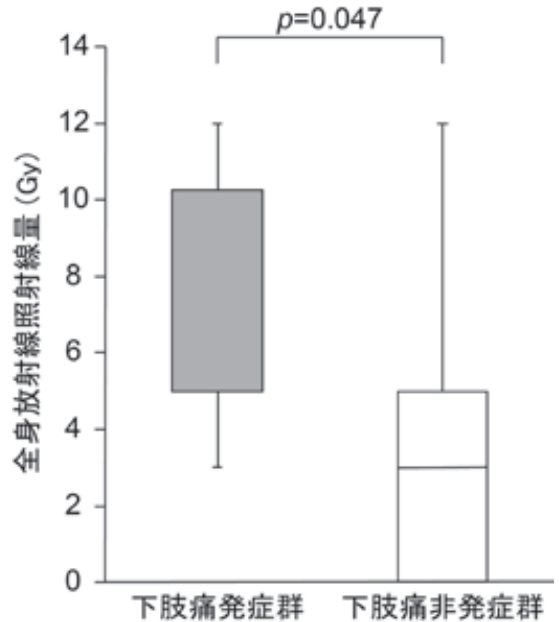


図 1. 下肢痛発症群と非発症群の全身放射線照射線量の比較

ロイドの種類や積算投与量；移植前ではTBI線量，HLA適合性，ドナーの種類；移植後ではGVHD発症の有無や種類，罹患臓器数)の中から検討したところ，TBI線量(図1)とプレドニゾン換算したステロイド製剤の積算投与量(注射製剤単独量および経口製剤と注射製剤の合計量)が有意に関連していた(図2)。さらに，使用された6種類の注射ステロイド製剤ごとに検討したところ，メチルプレドニゾン(ソルメドロール)とデキサメサゾン(デカドロン)の積算投与量が有意に下肢痛の発症と関連していた(図3)。

考察

造血幹細胞移植後に発生する主な運動器障害に

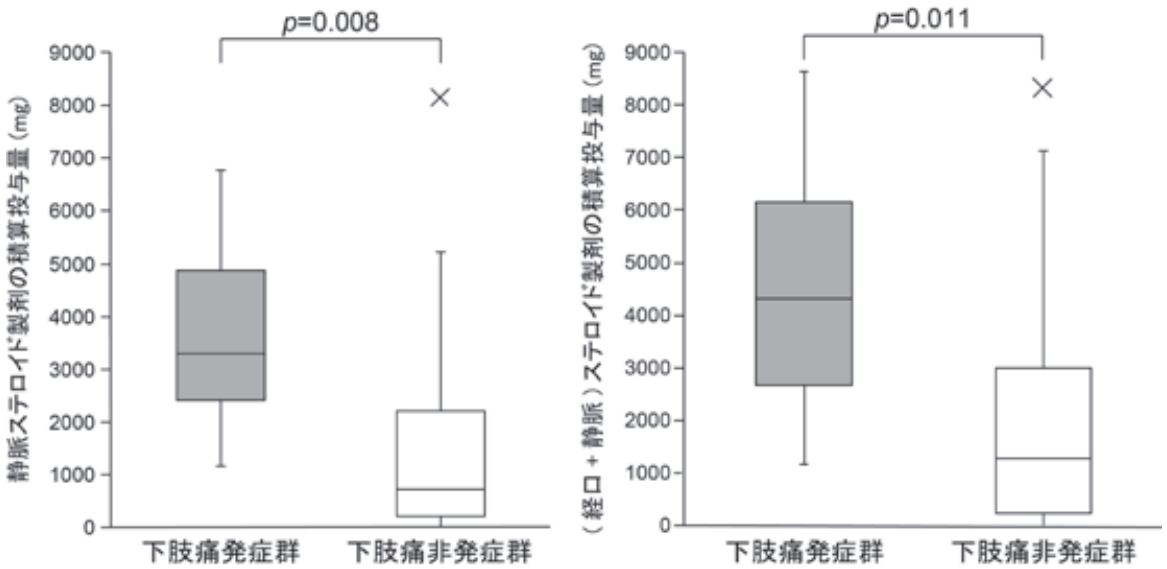


図2. 下肢痛発症群と非発症群のステロイド製剤の積算投与量(プレドニゾン換算)の比較. 左は注射製剤単独の投与量, 右は経口製剤と注射製剤の合計投与量

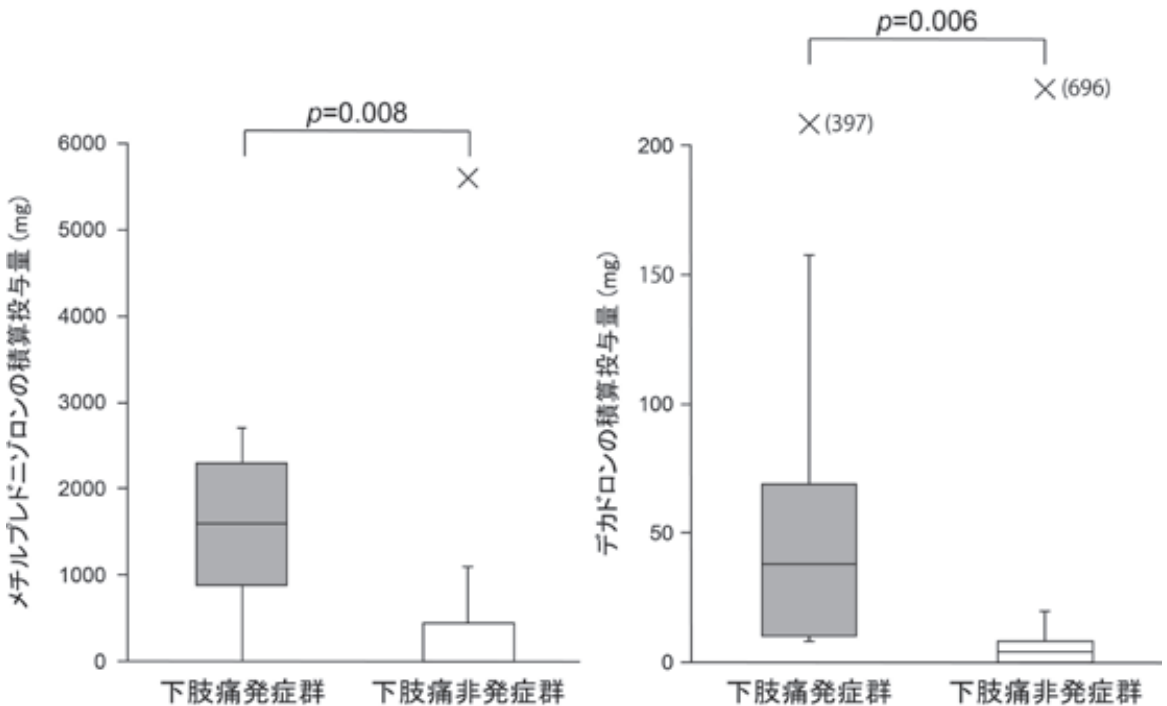


図3. 下肢痛発症群と非発症群の各注射ステロイド製剤の積算投与量の比較. 左はメチルプレドニゾンの投与量, 右はデカドロンの投与量

は、骨壊死のほかに骨量減少や筋量減少がある⁹⁾¹⁰⁾。骨壊死は、壊死部の骨に圧潰を生じると痛みが発生し、骨量減少も軽微な外力で脆弱性骨折を引き起こすと痛みの原因となる。筋量減少

は、支持性が弱まって関節への負担が増大すれば、間接的に靭帯や腱の付着部や筋実質に損傷を生じる可能性がある。そのほか、移植後にしばしば発生する慢性GVHDには一症状として関節痛

を生じることがある⁴⁾。まれな病態としてタクロリムスやシクロスポリンといった免疫抑制薬による神経障害性疼痛や全身放射線照射後の骨軟骨腫によっても運動器に疼痛を生じる⁵⁾⁸⁾。涉猟し得た限り、小児同種造血幹細胞移植後に発生する下肢痛症例を検討した報告は皆無であった。

造血幹細胞移植後に発生する AVN のリスク因子については、数々の報告がある。小児期に移植を行った研究では、いずれも移植時年齢がリスク因子として抽出されており、特に 10 歳以上で発生リスクが高くなると報告されている⁷⁾。本研究でも、AVN 2 症例の移植時年齢はいずれも 15 歳と年長であった。そのほかに報告されているリスク因子は、女性、悪性血液疾患、骨髄破壊的前処置、全身放射線照射、臍帯血移植、GVHD の発症、ステロイドの使用などである²⁾⁷⁾。興味深いことに、移植前の骨密度低下や移植後の急激な骨量減少は、リスク因子ではないとの報告があり、骨壊死と骨量減少に密接な関連は少ないと考えられる¹⁰⁾。

小児造血幹細胞移植後 AVN の発症時期については、移植から平均 14 か月との報告がある²⁾⁷⁾。本研究の 2 例の AVN 症例は、移植から半年以降 2 年以内に発症していた。一方、脆弱性骨折や付着部炎による 3 例の下肢痛は移植から半年以内に発症していた。造血幹細胞移植後の骨量や筋量は、それぞれ移植から 100 日以内、3 か月以内の比較的短期間に急激に減少すると報告されている¹⁾¹⁰⁾。つまり、AVN 以外の運動器由来の下肢痛は、骨量や筋量が急激に減少する移植後早期の回復期に活動量が増加することによって発症すると考えられる。

本研究の弱点として、①小児科から紹介された患者のみを下肢痛発症群としたこと、②ステロイドの使用期間をリスク因子として考慮していないこと、③MRI による AVN 発生のスクリーニングを行っていないこと、④化学療法薬や免疫抑制薬をリスク因子として考慮していないことなどが挙げられる。

結 論

(1) 小児 allo-HSCT では、移植治療期間中のステロイド製剤の積算投与量が移植後下肢痛の発症リスク因子である。

(2) 注射ステロイド製剤の中では、メチルプレドニゾロンとデキサメサゾンの積算投与量が移植後下肢痛の発症と有意に関連する。

(3) AVN 以外の運動器由来の下肢痛は、移植後半年以内の比較的早期に発症する傾向がある。

文献

- 1) Bechard LJ, Gordon C, Feldman HA et al : Bone loss and vitamin D deficiency in children undergoing hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* **62** : 687-692, 2015.
- 2) Faraci M, Calevo MG, Lanino E et al : Osteonecrosis after allogeneic stem cell transplantation in childhood. A case-control study in Italy. *Haematologica* **91** : 1096-1099, 2006.
- 3) Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A et al : Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int* **24** : 867-879, 2011.
- 4) Inamoto Y, Pidala J, Chai X et al : Assessment of joint and fascia manifestations in chronic graft-versus-host disease. *Arthritis Rheumatol* **66** : 1044-1052, 2014.
- 5) King EA, Hanauer DA, Choi SW et al : Osteochondromas after radiation for pediatric malignancies: a role for expanded counseling for skeletal side effects. *J Pediatr Orthop* **34** : 331-335, 2014.
- 6) Leung W, Ahn H, Rose SR et al : A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine* **86** : 215-224, 2007.
- 7) Li X, Brazauskas R, Wang Z et al : Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* **20** : 587-592, 2014.
- 8) Prommer E : Calcineurin-inhibitor pain syndrome. *Clin J Pain* **28** : 556-559, 2012.

- 9) Schulte CMs, Beelen DW: Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* **103** : 3635-3643, 2004.
- 10) Schulte CMS, Beelen DW : Low Pretransplant Bone-Mineral Density and Rapid Bone Loss Do

Not Increase Risk for Avascular Osteonecrosis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantation* **79** : 1748-1755, 2005.