



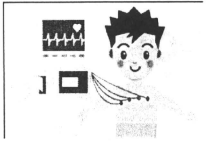



## 5. 「遺伝子治療」の方法

国立成育医療研究センター病院で、3歳以上、5名の患者さんに参加してもらい、安全に治療ができるのか、どれくらい効くのかを確認する目的があります。

### (1) 遺伝子治療を始める前の検査




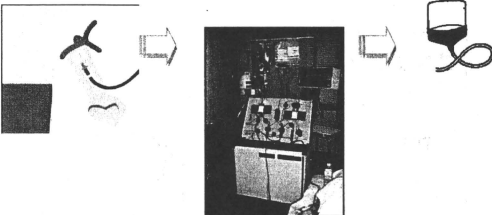
遺伝子治療について、担当の医師から説明があります。

治療を始める前の検査と診察をして、遺伝子治療ができるかを確認します。

検査（*入院をして検査をすることもあります。）		
血液検査（採血） 	尿検査 	心電図・心エコー検査 
こつずい 骨髄検査 	CT 検査 	レントゲン検査 

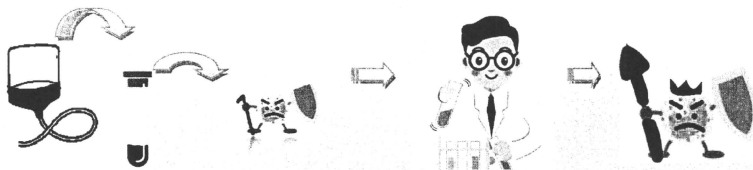
(2) <sup>造血幹細胞</sup>造血幹細胞をとるための入院

**造血幹細胞とは**  
 血液は、赤血球、白血球、血漿板とよばれるものがあり、これらの血液をつくりだすものの細胞が造血幹細胞です。  
 この、造血幹細胞は、胸や背中や腰の骨の中の骨髄から作られます。

<sup>造血幹細胞</sup> <b>造血細胞のとり方</b>	
5日間、 <sup>注射</sup> 注射をします。 	造血細胞を取るために、 G-CSF と呼ばれる薬を注射します。 
注射を始めて 6日目と7日目 	血管に管をいれ、機械を使って造血幹細胞を取ります。 


～一度退院します。～













機械で取った造血幹細胞は、医師が、あなたの「血液細胞」に遺伝子を入れ、  
 細菌に強い「血液」が作られるようにします。



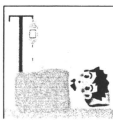




### (3) 治療のための入院

- ①治療のために、胸から点滴を入れるためのCV（中心静脈カテーテル）を入れます。
- ②遺伝子を入れた細胞が、体に入り、はたらくようになるための点滴をします。
- ◎ 遺伝子のはいった造血細胞が、あなたの体の中に長い間とどまるために、<sup>こつずい</sup>骨髄の中に「場所」を作る必要があります。（\*この事を「前処置」と呼びます。）
- ◎ そのために、一時的に骨髄の機能を抑える目的で、ブスフアンという薬を使います。

<b>個室（無菌室）に入室</b>	
<p><sup>ぜんじょうち</sup> *前処置</p> 	<p>薬（ブスフアン）を1日4回、3日間 点滴します。          体重によって薬の量が決まります。</p>

ブスフアンの点滴				
1 日目				
2 日目				
3 日目				

③ 強くなった遺伝子を入れた造血幹細胞を、体にもどします。

<p>強くなった遺伝子を入れた造血幹細胞の点滴をします。</p>	
	<p>造血幹細胞を、ゆっくりと10分くらいかけて、点滴注射します。</p> 
<p>遺伝子治療後</p> 	<p>3日間くらい、排泄物（便や尿）を消毒します。 トイレに行く時は、看護師に連絡してください。</p> 
<p>クリンルームから、お部屋へ</p> 	<p>造血機能が回復したら、クリンルームからお部屋にもどります。 血液検査などの結果により、退院日を決めます。</p>

(4) 退院後

退院後も、治療がきているのか、病気が良くなったか、体に良くないことは起きていないかなどを、確認するために定期的に受診します。また、感染症にかかった回数や、学校を休んだ回数を確認します。

- ・退院後1年目までは、1ヵ月毎に診察と検査があります。

ここの病院には、3ヵ月毎に来院をお願いします。それ以外は、近くの病院で診察と検査をうけることもできます。

- ・1年目以降5年間は、3ヵ月毎の診察と検査をお願いします。

ここの病院には、6ヵ月毎の来院をお願いします。

- ・骨髄検査があるときは、入院をすることがあります。



## (5) 退院後 5 年以降

遺伝子治療が安全にできているか、どれくらい効いているかをみるために、あなたの健康状態と血液検査の結果を確認する必要があります。

そのため、この病院に受診してもらう必要がありますが、受診することが難しい場合は、近くの病院に行くこともできます。

## 6. \*前処置に使用する薬「ブスルファン」について

この薬は、血液を作る作用のある骨髄の機能を弱める作用があるため、いろいろな副作用がでます。

### ① けいれんと吐き気

ブスルファンを使うとけいれんや吐き気などがあります。これを予防するために、数回に分けてゆっくりと点滴します。

また、点滴の前にけいれんしないように薬を使います。吐き気が強いときは、吐き気止めを使います。

### ② 造血能抑制

ブスルファンを点滴することにより新しい血液を造る能力（造血能といいます）が低下します。そのため、貧血ひんけつになったり、出血しゅっけつしやすくなったり、風邪など感染症にかかりやすくなったりします。

また、体の免疫機能めんえきのうも低下するため、感染予防のためにクリンルームに入ります。

### ③ 肝臓の働き（肝機能）の低下

ブスルファンの重大な副作用として、肝臓が急激はに腫れ、おなかに水がたまる（腹水ふくすい）や体が黄色くなる（黄疸おうだん）になることがあります。

### ④ 生殖細胞への影響

ブスルファンを使用することにより、生殖細胞（精子）が障害されることがあります。将来子どもを持つことに何らな影響がある可能性があります。

この他にも、ブスルファンを使用することで体に良くないことが起こる可能性があ

ります。

## 7. この遺伝子治療の良い作用(効果) と 良くない作用(副作用)

### (1) 予想される効果

遺伝子治療によって、今までのように重い感染症にかかることが少なくなると予想されます。

### (2) 予想される副作用

造血機能が回復しても、遺伝子が入った細胞が十分に働かない事もあります。

ヨーロッパで遺伝子治療を受けた方の中で、白血病にかかった患者さんがいます。アメリカで行われた遺伝子治療では、今のところ白血病を含む血液の異常になった人はいません。今回行う、遺伝子治療は、アメリカで行われた遺伝子治療と同じ方法で行いますが、白血病にならないとは言えません。

この遺伝子治療中や遺伝子治療の後も、いつもと違うことがあれば、すぐに連絡してください。診察や治療をします。

## 8. お願いしたいこと

- ① この遺伝子治療を行っている期間は、医師や看護師の指示に従ってください。
- ② 別な病気などで他の医師にかかる場合は、担当医師にお知らせください。
- ③ 遺伝子治療後もあなたの健康状態や治療効果をみる必要があります。そのため、あなたの住所や連絡先が変わった時は、担当医師にお知らせください。

- ④ 今回の遺伝子治療では 5 年間の避妊をお願いしています。あなたが、将来、結婚され、お子様を持つと思われた際には担当医師までご連絡ください。

## 9. プライバシーの保護について

この遺伝子治療の臨床研究が、安全に行われていることや、有効であること、正式に評価されるためその内容を公表します。この遺伝子治療臨床研究の結果は、国（厚生労働省）に提出します。また、医学関係の会議や雑誌などに報告されることがあります。そのような場合は、あなたの個人情報は、守られます。

## 10. 「臨床研究」に参加すること

この遺伝子治療の臨床研究に参加するかどうかは、あなた自身で考えて決めてください。

この遺伝子治療の臨床研究に参加しなくても、他の方法で治療することもできます。この遺伝子治療でわからないこと、心配なことがありましたら、いつでも相談してください。

### 【連絡先】

病院の名前	国立成育医療研究センター
担当医師の名前	河合 利尚
電話番号	03-3416-0181（代表）







## 意思確認書

研究名：慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究

私はこの「遺伝子治療臨床研究」について説明を聞きました。

私はこの「遺伝子治療臨床研究」に参加します。

意思決定日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

名前： \_\_\_\_\_

【担当医師】	
説明年月日	西暦
名前	

【協力者】	
説明年月日	西暦
名前	

別添 1-5 :

「慢性の肉芽腫症」のパンフレット及び簡単な説明書

# 『慢性肉芽腫症』についてのパンフレット

(第1版 2010.10.11)

(1-2版 2010.12.17)

国立成育医療研究センター

## 目次

1.慢性肉芽腫症とは .....	3
2.慢性肉芽腫症に対する従来の治療 .....	4
(1) 予防治療 .....	4
(2) 対症療法 .....	5
(3) 根治療法 .....	5
3.造血幹細胞移植 .....	5
4.遺伝子治療 .....	7
5.慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療 .....	10
6.遺伝子治療で発生した重い副作用（白血病の発生） .....	14
7.成育医療研究センターにおける遺伝子治療の方法 .....	15
8.用語集、その他 .....	17

## 1.慢性肉芽腫症とは

### 1) 病気の原因

細菌やカビ（真菌）などの病原体が身体の中に入ってきた時、身体を守るしくみを免疫といいます。その免疫の中で重要な役割を果たしているのが、血液の中にいる好中球です。この好中球は、病原体が身体に侵入してきた時、持っている酵素（NADPH オキシダーゼ）を使って、活性酸素をつくり、病原体をこわします（殺菌）。

ところが、この好中球が NADPH オキシダーゼを持っていないと、活性酸素が作られず、病原体を殺菌することができません。このように好中球が活性酸素を作れない病気を慢性肉芽腫症といい、患者さんは細菌や真菌などの感染症を何度も繰り返すことになります。同時に、患者さんは、抗生剤などの治療によっても完全に病原体を取り除くことができません。そのため、腸や肝臓、肺などに肉芽腫という一種のこぶのようなものをつくり、まわりの正常な組織を押しつぶし、臓器障害を起こすことがあります。



好中球



肉芽腫

### 2) 症状

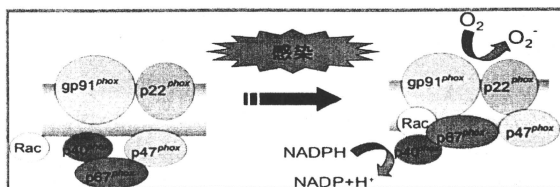
発熱や咳（肺炎）、リンパ節の腫れ（リンパ節炎）、皮膚の膿瘍、肛門周囲の膿瘍、下痢や腹痛（腸炎）などがみられ、しばしばこのような症状を繰り返します。その他、肝臓や骨に膿（うみ）がたまることもあります。さらに、細菌や真菌などによる感染症が悪化すると、全身に病原体が広がり（敗血症）、複数の抗生剤を使っても感染症がおさまらず、治療が困難になります。

### 3) 原因遺伝子

病原体を殺菌する活性酸素をつくるには、NADPH オキシダーゼを構成する 6 つのタンパク質が一つに集まる必要があります。つまり、これらタンパク質のうち、どれ一つが欠けても NADPH オキシダーゼが形成されず、慢性肉芽腫症

が発症します。ただ、そのうち gp91<sup>phox</sup> と呼ばれるタンパク質 (gp91<sup>phox</sup> 蛋白) が欠けている場合が最も多く、この遺伝子 (CYBB) がヒトの染色体の X 染色体にあることから、「X連鎖慢性肉芽腫症」と呼ばれています。

X連鎖慢性肉芽腫症は主に男性に発症し、国内では全慢性肉芽腫症の約80%を占めます。



gp91<sup>phox</sup>蛋白など6種類の蛋白でできたNADPHオキシダーゼは、感染がおこると活性酸素 (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) をつくり、病原体を殺菌する。

障害されるタンパク質	遺伝子	遺伝形式	活性酸素産生能 (%)
gp91 <sup>phox</sup>	CYBB	X連鎖性 (男性に発症)	0
p22 <sup>phox</sup>	CYBA	常染色体劣性 (男性/女性に発症)	0
p47 <sup>phox</sup>	NCF1	常染色体劣性 (男性/女性に発症)	0~1
p67 <sup>phox</sup>	NCF2	常染色体劣性 (男性/女性に発症)	0~1

慢性肉芽腫症の分類

## 2. 慢性肉芽腫症に対する従来の治療

### (1) 予防治療

重い感染症にかからないためには、日頃から薬を飲んで、感染症を予防する必要があります。具体的には、細菌感染症に対するバクタ (ST 合剤) やアスペルギルスなど真菌感染症を予防するイトリゾール (抗真菌剤) などがあります。また、約3割の慢性肉芽腫症の方に、インターフェロン・ガンマの注射が感染予防として効果的であるとの報告もあります。

## (2) 対症療法

日頃から予防治療を受けていても、感染症にかかることがあります。抗生剤などを服用しても症状が落ち着かない場合には、入院して抗生剤や抗真菌剤の点滴を行います。また、肺や腸、脊髄神経など身体の様々な場所に肉芽腫ができ、周りの組織を圧迫して下痢や麻痺などを起こす場合は、ステロイドなどを使用し、炎症を抑えて肉芽腫を小さくすることもあります。必要に応じて、肉芽腫を手術によって取り除くこともあります。

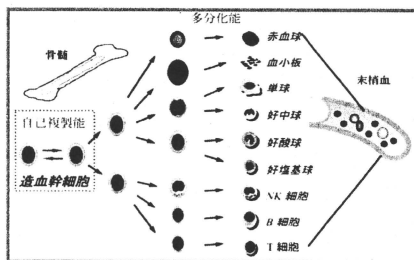
## (3) 根治療法

根治療法とは、病気を根本から完全に治すことができる治療法を指します。現在ある慢性肉芽腫症の治療法の中で、根治療法とよべるものは「造血幹細胞移植」しかありません。

## 3. 造血幹細胞移植

### 1) 造血幹細胞とは

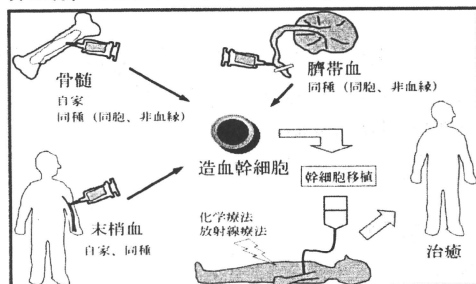
私たちのからだの中では、日々、古い血液細胞がこわされ、新しい血液細胞によって置き換わっていますが、この新しい細胞を生み出している細胞が造血幹細胞とよばれる細胞です。この造血幹細胞は、骨の中の骨髄と呼ばれる場所において、生涯にわたり赤血球、血小板、好中球など血液すべての細胞を生み出すことから、「血液細胞の源（みなもと）」と考えられている細胞です。



**造血幹細胞**；骨髄の中で赤血球、好中球、リンパ球、血小板などの血液細胞になる細胞。

## 2) 造血幹細胞移植とは

造血幹細胞は「血液細胞の源」の細胞ですから、造血幹細胞を健康な方から採取し、静脈注射として患者さんに注射すると、これら造血幹細胞は患者さんの骨髄に移動し、そこで生着（住み着くこと）して、再び、患者さんの身体の中で健康な赤血球、血小板、好中球などを生み出すこととなります。この治療法を造血幹細胞移植とよび、採取する場所（骨髄、臍帯血、末梢血）や採取されるヒト（血縁や非血縁）の違いによりその手順が異なります。



**造血幹細胞移植:** レシピエントの造血幹細胞を前処置により減らしてから、骨髄、末梢血、臍帯血から得た正常なドナーの造血幹細胞を投与する。

ただ、造血幹細胞移植を成功させるためには条件があります。それは、造血幹細胞を提供してくれる方（ドナーと呼びます）と患者さん（レシピエントとよびます）の血液型を一致させることです。ここでいう血液型は一般に使われている赤血球の血液型（ABO型）と異なり、HLAと呼ばれる白血球の血液型のことです。造血幹細胞移植の際に調べられるHLAはA、B、DRの3種類で、各々2つずつあることから $3 \times 2$ で6つのHLAの血液型が比べられます。すなわち、HLAが完全に一致するということは、6つのHLAがすべて一致することで、この確率は親子より兄弟の方が高く、4人にひとり（25%）の確率で一致することになります（血縁のよる移植）。ただ、このような方が親族にいない場合、骨髄バンクに登録された方から候補者を探すこととなりますが、HLAが完全に一致する確率は10万人にひとり程度と考えられています。そのため、必ずしも適切なドナーが見つかるとは限りません。また、最近では、臍帯血を用いた造血幹細胞移植も行われますが、骨髄細胞と違い拒絶される（生着しない）場合も多く、移植する際に強い前処置が必要です。



## 2) 慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植

日本では、2008年までに評価可能な慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植は、34名の方に38回行われてきました。そのうち、骨髄由来の造血幹細胞を用いた移植は27回、末梢血由来は4回、臍帯血由来は7回です。また、HLAが6つとも完全に一致していた例は24例、HLAが5つ一致していた例は8例、HLAの一致が4つ以下の例は6例でした。治療成績は、使用した造血幹細胞や前処置の種類により大きく異なりますが、血縁、非血縁を問わずHLAが完全に一致した骨髄を用いた場合、20例中19例で移植が成功していることから、移植の成否にはHLAの完全一致が重要であることがわかります。また、臍帯血を用いた移植は、現在まで7回行われ、HLA完全一致は2例、HLA5/6一致は4例で、そのうち移植成功例は3例です。

ただ、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植は、白血病に対する移植とは異なり、実施数が極めて少ないことから、現時点でどのような移植が適切なのかはわかっていません。このため、これまでの治療成績を考慮し、以下の順でドナーを選定することが望まれています。

1. 血縁でHLA完全一致（移植成功例 12例中11症例）
2. 非血縁でHLA完全一致（移植成功例 8例中8症例）
3. 血縁でHLA 5/6一致（移植成功例 2例中1症例）
4. 非血縁（骨髄、臍帯血）でHLA 5/6一致（移植成功例 5例中4症例）

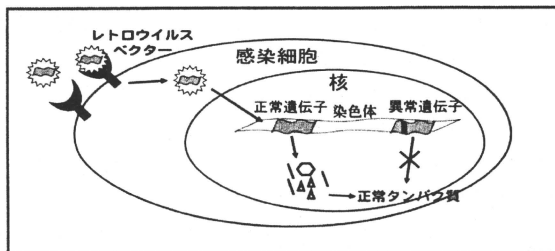
しかし、HLAの一致が4つ以下でも、病状などを考慮して移植が行われることがあります。

## 4. 遺伝子治療

### 1) 遺伝子治療とは

成人のがんや糖尿病は、複数の遺伝子が複雑に絡みあって発症することがわかってきました。一方、子供の頃に発症する難治性の病気では、一つの遺伝子の変化が病気の原因になることが多く、このような病気を単一遺伝病といいます。単一遺伝病は、本来の遺伝子を回復することで治療できる病気であるため、このような病気の方に本来の遺伝子を入れて治療する方法を、遺伝子治療と呼びます。現在、変化した遺伝子を取り除くことはできませんが、本来の遺伝子を

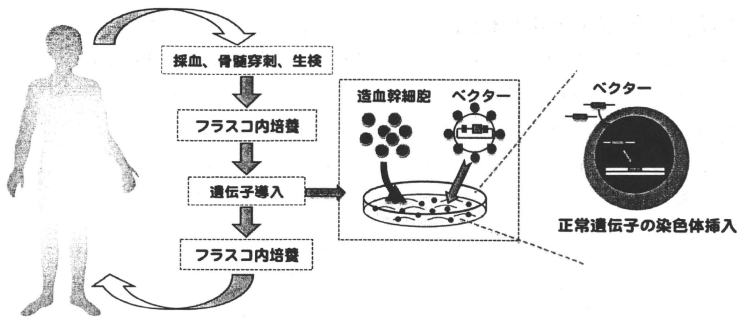
新たに染色体に入れることで治療します。遺伝子治療では、本来の遺伝子を染色体に入れるために、「レトロウイルス」（遺伝子の運び屋）を使用します。このレトロウイルスは感染した後、その細胞の染色体に自分の遺伝子を入れる能力を持っています。このため、今回の遺伝子治療では、このレトロウイルスの特性を利用して、あなたの造血幹細胞細胞に本来の遺伝子を運びます。



## 2) 原発性免疫不全症に対する遺伝子治療

遺伝子が変化したことで、生まれながらに免疫が働かず、重い感染症を繰り返す病気を「原発性免疫不全症」といいます。特に、病気が重く、造血幹細胞移植以外に治療法がない病気を「重症複合免疫不全症」といいます。「重症複合免疫不全症」の方にとって、HLA が一致したドナーからの造血幹細胞移植は最善の治療法です。しかし全ての方に、適合するドナーがいるとは限りません。このため造血幹細胞移植を受けられない場合、欧米で造血幹細胞遺伝子治療が行われています。

この遺伝子治療では、患者さんから造血幹細胞を採取し、身体の外でレトロウイルスベクターによって本来の遺伝子を造血幹細胞に入れました。そして、その遺伝子の入った細胞を再び、身体へ点滴しました。

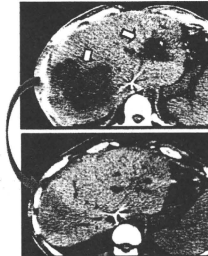


現在まで原発性免疫不全症の82名の方が、造血幹細胞遺伝子治療を受けました。近年、遺伝子治療で前処置が行われるようになり、ほぼ全ての方で治療効果が得られています。適合するドナーがないため造血幹細胞移植を行えないアデノシン・デアミナーゼ欠損症の方にとって、欧米では、すでに造血幹細胞遺伝子治療は治療法の一つとして考えられるようになってきました。

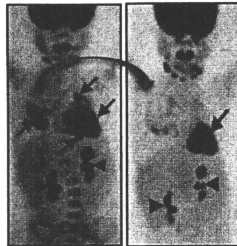
病名	国名	患者数	前処置	治療効果	重大な副作用
アデノシン・デアミナーゼ欠損症	イタリア	15	あり	あり	なし
	アメリカ	6	あり	あり	なし
	イギリス	9	あり	あり	なし
	日本	2	なし	あり	なし
X連鎖重症複合免疫不全症	フランス	12	なし	あり	4 (白血病)
	イギリス	11	なし	あり	1 (白血病)
	アメリカ	3	なし	あり	なし
Jak3欠損症	アメリカ	1	なし	なし	なし
ウイスコット・アルドリッチ症候群	ドイツ	10	あり	あり	なし
慢性肉芽腫症	イギリス	4	あり	あり	なし
	ドイツ・スイス	4	あり	あり	3 (造血異常)
	アメリカ	3	あり	あり	なし
	韓国	2	あり	-	なし

## 5. 慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療

慢性肉芽腫症の根治療法は、造血幹細胞移植です。しかし欧米では、適合するドナーが見つからない方には、造血幹細胞遺伝子治療が行われています。現在まで、慢性肉芽腫症の13名の方が造血幹細胞遺伝子治療を受けました。その結果、肝膿瘍や肺膿瘍など、従来の治療では軽快しなかった感染症が、11名中8名で改善しました（韓国の遺伝子治療は、感染症がない患者さんを対象にして行われました）。



肝膿瘍の治癒例



肺膿瘍の治癒例

施設 ベクター名	症例	前処置	遺伝子導入率	投与 CD34 <sup>+</sup> /kg	生着 (>3ヶ月)	臨床的効果	毒性	現在の結果
フランクフルト SFgp91	2	ブスルファン 8.0mg/kg	39.5~45%	9.0~ 11.3x10 <sup>6</sup>	あり	あり	あり	17ヶ月目に死亡
					あり	あり	あり	幹細胞移植
チューリッヒ SFgp91	2	ブスルファン 8.8mg/kg	32.3%	~6.0x10 <sup>6</sup>	あり	あり	なし	生存 (1%)
					あり	あり	あり	幹細胞移植
ロンドン 1xMFGSgp91 3xSFgp91	4	メルファラン 140mg/sqm	5~20%	0.2~ 10x10 <sup>6</sup>	なし	あり	なし	1%以下
					なし	なし	なし	1%以下
					なし	なし	なし	1%以下
					なし	あり	なし	1%以下
NH 1xMFGSgp91	3	ブスルファン 10mg/kg	25~73%	18.9~ 71.0x10 <sup>6</sup>	あり	あり	なし	生存 (1%)
					なし	なし	なし	1%以下
					なし	あり	なし	1%以下
ソウル MTgp91	2	ブスルファン 6.4mg/kg フルダラビン 120mg/sqm	10.5~28.5%		なし	あり	なし	1%以下 (9ヶ月)
					なし	あり	なし	1%以下 (9ヶ月)