

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

分担研究報告書

## 重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植

-細胞治療-

研究分担者 竹谷健（島根大学医学部附属病院輸血部・講師）

### 研究要旨

致死的で治療のない重症低ホスファターゼ症 2 例に対して、骨髄移植を行った後、間葉系幹細胞移植を繰り返し投与（5 回、9 回）する細胞治療を行った。生命予後に寄与している呼吸機能が改善したことから、主目的である 3 年生存率は到達できた。また、身体および精神の発育および骨の石灰化も徐々に回復するが、発達の伸びが停滞しており、正常の骨構造に到達しておらず、一部骨の石灰化が低下する部位もみられた。治療が必要な骨髄移植の有害事象（甲状腺機能低下症）を認めたが、後遺症を残さず軽快している。なお、間葉系幹細胞移植の有害事象は生じていないが、2 例ともにてんかんを発症した。現時点で正常な子供と同程度まで改善がみられていないことから、当該臨床研究の間葉系幹細胞移植の効果は限定的で十分ではないと思われた。最大の課題は移植後の生着細胞が十分でなく、骨構造が正常に到達するまでの改善に至っていないことである。この原因を明らかにして、根治療法としての細胞医療の確立に取り組む必要がある。

### 研究協力者

金井理恵（島根大学医学部小児科・講師）  
鬼形和道（島根大学医学部小児科・講師）  
小林弘典（島根大学医学部小児科・助教）  
虫本雄一（島根大学医学部小児科・助教）  
堀江昭好（島根大学医学部小児科・助教）  
南憲明（島根大学医学部小児科・助教）  
美根潤（島根大学医学部小児科・助教）  
柴田直昭（島根大学医学部小児科・助教）  
三原綾（島根大学医学部小児科・医員）  
小山千草（島根大学医学部小児科・医員）  
田部有香（島根大学医学部小児科・医員）  
山本慧（島根大学医学部小児科・医員）

島根大学医学部附属病院小児センタースタッフ一同

### A. 研究目的

低ホスファターゼ症は *TNSALP* 遺伝子変異によって ALP 活性が低下して、正常な骨形成が障害される常染色体優性遺伝性疾患である。特に、生後 6 か月以内に発症した場合、重篤な骨形成障害により、乳幼児期に死亡する。これまで、本疾患に対しては有効な治療法がなかった。しかし、この患者に、健常人の骨髄および骨、骨をつくる骨芽細胞や骨芽細胞に分化する間葉系幹細胞を移植することによりその提供者の細胞が患者の骨に到達して骨を作り、患者が

救命されたことが報告されている。このことから、我々は 2004 年に当該疾患の患者に骨髄、間葉系幹細胞ならびに産業技術総合研究所（産総研）が独自に開発した培養骨の移植を行い、救命することができた経験を持つ。したがって、根治療法のない重症低ホスファターゼ症の患者を救うことを目的として、骨髄移植と間葉系幹細胞移植を行う臨床研究を行った。

本臨床研究の主目的として、3 年間生存することとした。また、副目的として、臨床症状の改善度（呼吸機能、発育・発達、身長体重、四肢の長さなど）、骨の石灰化（血液検査、レントゲン、骨塩定量など）の改善度、有害事象の評価とした。

## B. 研究方法

### 1. 重症低ホスファターゼ症の対象患者

生後 6 か月以内に発症、呼吸障害の合併、ALP 活性の低い *TNSALP* 遺伝子変異、間葉系幹細胞の骨形成能の低下、の 4 つを満たす患者

### 2. 骨髄提供者の選定

*TNSALP* 遺伝子、HLA 検査などから、患者の家族の中から最適な骨髄提供者を選ぶ。

### 3. 骨髄提供者からの骨髄採取

最適な骨髄提供者に骨髄採取の説明を行い同意が得られた後、骨髄を採取する。

### 4. 骨髄移植

#### 1) 移植時期

重症低ホスファターゼ症の診断が確定した後、生後 6 か月以降に移植を行う。

#### 2) 骨髄移植の前処置

ブスルファン(BU)、シクロフォスファミド(CY)、抗胸腺グロブリン(ATG)の 3 剤を用いる。

#### 3) GVHD 予防

メソトレキセート(MTX)とタクロリムス(FK506)を用いる。

#### 4) その他

骨髄移植を行うに当たり、抗がん剤の副作用対策や感染対策、輸血、栄養管理などは通常の骨髄移植に準じて行う。

## 5. 間葉系幹細胞の培養増殖

島根大学で採取された骨髄は産総研に搬送され、牛胎児血清を含んでいる液体培地を用いて培養する。牛血清は狂牛病との関連が危惧されているが、牛海綿状脳症の発生していない地域（ニュージーランドあるいはオーストラリア）の牛の血清を使用すること、放射線照射などによる最大限の滅菌処理を行うことなどで可能な限りの対処を行う。

## 6. 間葉系幹細胞移植

### 1) 移植時期

骨髄移植 14～21 日後

### 2) 患者への間葉系幹細胞の投与

間葉系幹細胞（移植必要細胞数：患者体重当たり  $10^6$  個/kg）は生理食塩水に懸濁後、経静脈的に 1 時間かけて投与する。

## 7. 再移植の基準と方法

これまでの報告また我々の経験から、間葉系幹細胞を単回移植しただけでは正常な骨形成を回復させることができないことが想定され、間葉系幹細胞移植を繰り返し行う必要がある。そのため、移植後に、症状が悪化したり改善がみられない場合、間葉系幹細胞のみを再移植する。

## （倫理面への配慮）

当該研究は、島根大学医の倫理委員会および

産業技術総合研究所の倫理委員会の承認を得た後、「ヒト幹細胞に用いる臨床研究に関する指針」において平成22年6月21日に厚生労働大臣の認可（資料2）を得て行っている。

## C. 研究結果

### 症例1

移植までの経過：胎児期より四肢短縮を指摘されていた。在胎週数40週1日、出生体重正常経膈分娩で出生。多呼吸を認め、ALPの低値（7IU/L）ALPの基質である尿中 Phosphoethanoamine (PEA)の高値（5727.4 nmol/mgCr）、骨の石灰化不全、骨端部のくる病様変化、狭胸郭から、周産期型低ホスファターゼ症と診断した。生後3か月から、生後3ヶ月をすぎた頃から、急速に換気不全進行し、人工呼吸開始し、4か月時に気管切開を行った。遺伝子検査では、*TNSALP* 遺伝子の1559delTのhomozygous mutationを認め、骨髄間葉系幹細胞の骨形成能の低下を認めたため、重症低ホスファターゼ症と診断した。

骨髄移植：1歳2か月の時に、父（HLA2座（B, DR）ミスマッチ）から骨髄移植を行った（血液型同型、移植細胞数  $3.56 \times 10^8/\text{kg}$ ）。前処置はBU+CY+ATGで行い、浮腫を認めたが対症療法で軽快した。GVHD予防としてshort term MTX およびFK506を使用した。骨髄は移植17日目に生着して、造血細胞は100%ドナータイプであることを確認した。移植合併症として、急性GVHD（skin; grade1, Liver; grade 0, Gut; grade 0）、粘膜障害（気切口）、肝機能障害を認めたが、対症療法で軽快した。なお、移植後8か月で骨髄はキメラ状態となり、ドナー細胞が10%前後まで低下して、そのままの状態を維持している。

間葉系幹細胞移植：これまで5回（1歳2か月、1歳6か月、2歳3か月、2歳8か月、3歳6か月）行った。平均移植細胞数  $1.4 \times 10^6/\text{kg}$ 。

主目的：現在、4歳9か月で生存中である。

副目的：

#### 1) 臨床症状

呼吸機能に関して、間葉系幹細胞移植を2回行った後から原病の合併症である気管攣縮が消失して、呼吸状態の明らかな改善を認め、2回目の移植後5か月頃からは日中は呼吸器を離脱でき、睡眠時に補助呼吸を行っている。胸郭もベル状から樽状に改善している。3歳6か月ごろから、息をとめる動作が出現して、脳波からてんかんと診断し、抗けいれん薬で発作は消失して、脳波上もてんかん波は改善している。身長、体重および四肢の長さは3歳までは徐々に上昇していたが、3歳以降は横ばいである。知能は、原病による気管攣縮に伴う低酸素性脳症後遺症を合併しているが、視力や聴力（補聴器装着中）は徐々に改善しており、人見知りが激しく、好き嫌いがはっきりするようになった。

#### 2) 骨の石灰化

画像検査（レントゲン、CT）では、長幹骨の骨端部から徐々に回復して、骨の石灰化の改善を認めているが、3歳過ぎてから石灰化が停滞している。また、長幹骨の長さも伸びなくなっている。生化学検査では、ALPの低値、尿中PEAの高値が持続しており、骨形成マーカである骨型ALP（BAP）、オステオカルシン（OC）、低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）、インタクト1型プロコラーゲンNプロペプチド（intact P1NP）、骨吸収マーカであるデオキシピリジノリン（DPD）、型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTx）、1型コラーゲン-C-テロペプチド（1CTP）、酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ（TRACP-5b）を測定したところ、骨形成マーカは3歳以降低値を持続している。骨吸収マーカのNTXと1CTPは低下してきた。DXA法による骨塩定量と筋肉量を測定したところ、骨塩定量は少しずつ上昇しているが、筋肉量は3歳以降横ばいである。しかし、4歳になって、骨面積が低下しているため、今後の慎重な経過観察が必要である。

### 3) 重篤な有害事象

骨髄移植の有害事象として、甲状腺機能低下症を合併しているが、甲状腺薬内服でコントロールが良好である。間葉系幹細胞移植の有害事象は認めていない。

## 症例 2

移植までの経過：妊娠中羊水過多がみられたが、骨の異常は指摘されていなかった。在胎 41 週 2 日、出生体重 3,790g、正常経膈分娩で出生。出生後、徐々に呼吸状態が悪化して、気管内挿管後、人工呼吸を開始した。ALP が低値(9 IU/L)で、レントゲンで、胸郭低形成、骨幹端の不整を認めたため、周産期型低ホスファターゼ症と診断した。生後 5 日に痙攣がありピリドキシリン内服開始、以後痙攣は起きていない。生後 1 か月時に気管切開術を施行した。遺伝子型で、*TNSALP* 遺伝子の 1559delT の homozygous mutation を認め、骨髄間葉系幹細胞の骨形成能の低下を認めたため、重症低ホスファターゼ症と診断した。

骨髄移植：生後 7 か月の時に、母 (HLA1 座 (B)ミスマッチ) から骨髄移植を行った (血液型 major mismatch (ドナー B 型、レシピエント A 型)、移植細胞数 (CD34 細胞)  $8.83 \times 10^6/\text{kg}$ )。前処置は BU+CY+ATG を行ったが、ATG に伴う著明な浮腫を認めたため、ATG を減量した。GVHD 予防として short term MTX および FK506 を使用したが、FK506 による高血圧およびけいれんを発症したため、FK506 を中止して、シクロスポリン (CyA) に変更した。骨髄は移植 19 日目に生着して、造血細胞は 100% ドナータイプであることを確認し、現在までその状態を維持している。移植合併症として、急性 GVHD (skin grade 2, Liver 0, Gut 4) を発症した。皮膚症状はステロイドで軽快した。しかし、消化器症状 (下痢、血便) はステロイドやその他の免疫抑制剤で改善しなかったが、2 回目の間葉系幹細胞を移植 (生後 8 か月) した後から、

劇的に改善して軽快した。また、移植 55 日目から、原因不明の腹水が貯留したが、腹水穿刺で軽快した。さらに、移植 3 か月ごろから、黄疸および肝機能障害が出現したが、FK506 の投与により治癒した (慢性 GVHD 疑い)。

間葉系幹細胞移植：これまで 9 回 (7 か月、8 か月、10 か月、1 歳、1 歳 2 か月、1 歳 5 か月、1 歳 9 か月、2 歳、2 歳 9 か月) 行った。平均移植細胞数  $1.8 \times 10^6/\text{kg}$ 。

主目的：現在、3 歳 0 か月で生存中である。

副目的：

#### 1) 臨床症状

4 回目の間葉系幹細胞移植以降は、気管れん縮が消失し、胸郭もベル状から樽状に改善しているが、人工呼吸管理中である。しかし、1 歳 9 か月から、息をとめる動作が頻発して、脳波からてんかんを診断して、抗けいれん薬内服後、症状が消失した。1 歳 11 か月の時に、てんかん発作および気管支喘息発作が重なり、気管れん縮が再増悪したため、2 歳 0 か月の時に 8 回目の間葉系幹細胞移植を行い、移植後 1 か月ごろから気管れん縮は消失した。2 歳 3 か月の時に、在宅に向けて、近医に転院したが、2 歳 5 か月に、重症肺炎および敗血症を発症し、抗菌薬の投与などで治癒した。しかし、重症の感染症であったため、低栄養から起因する体重減少も伴い、このころから、気管攣縮が再燃したため、2 歳 7 か月に再度入院となった。2 歳 9 か月に 9 回目の間葉系細胞移植を行った後から、体重は元に戻り、気管攣縮も移植後 2 か月からは認められなくなった。身長、体重および四肢の長さは徐々に上昇していたが、2 歳以降その上昇スピードが停滞している。頸定および座位が可能となり、食事は経口摂取であったが、現在は経管栄養を併用している。知能は遅れているが少しずつ伸びており、難聴 (補聴器装着中) も徐々に改善している。

#### 2) 骨の石灰化

画像検査 (レントゲン、CT) では、長幹骨お

よび扁平骨ともに骨の石灰化が徐々に改善しており、特に頭蓋骨は骨の石灰化を全く認めなかったが、移植後に大泉門だけ残してすべて石灰化が回復していたが、2歳以降石灰化が低下している部分がみられている。生化学検査では、ALPは1歳8か月ごろから低下していたが、2歳6か月頃から、再上昇してきている。尿中PEAは1歳頃をピークに徐々に低下しており、現在はピーク時の25%まで下がった。骨形成マーカーであるBAP、OC、ucOCおよびintactP1NPは2歳からの半年間低下したが、それ以降再上昇している。また、骨吸収マーカーであるNTxは低値を持続しているが、DPD、TRACP-5bおよびICTPは一定の変化がみられない。DXA法による骨塩定量と筋肉量を測定したところ、どちらも上昇傾向がみられた。しかし、2歳以降、骨面積が低下しているため、今後の慎重な経過観察が必要である。

### 3) 重篤な有害事象

骨髄移植の有害事象として、急性GVHD (skin; grade 2, Liver; grade 0, Gut; grade 4)および慢性GVHDを発症したが、間葉系幹細胞と免疫抑制剤により軽快した。間葉系幹細胞移植の有害事象は認めていない。

## D. 考察

これまで2症例について、細胞治療を行った。主目的である3年生存率は、2症例ともに達成できた。臨床症状について、呼吸機能の改善は、間葉系幹細胞移植以降は原病の合併症である気管れん縮が起こらないこと、移植回数を増やすことで呼吸状態が安定すること、胸郭が樽状に改善していることから、間葉系幹細胞移植が呼吸障害の改善に寄与していることが示唆された。しかし、呼吸器からの離脱ができていないこと、症例2ではてんかんや気管支喘息に伴い気管れん縮が再燃しているため、永続的な効果を得るには至っていない可能性がある。身体発育に関して、間葉系幹細胞移植の回数に関係

なく、2歳過ぎてから身長と体重の伸びが停滞していることから、原疾患の症状をこの治療で完全にコントロールすることは困難であるかもしれない。中枢神経合併症である、精神発達遅滞や難聴などは徐々に改善はしているが、年齢相当までは回復していないため、今後注意深い観察が必要である。骨の石灰化に関して、どちらの症例も間葉系幹細胞移植により骨の石灰化が改善していたが、移植前の骨の状態によりその改善度が影響する可能性が示唆された。また、どちらの症例ともに骨密度や筋肉量は保たれているが、正常な骨構造に達しておらず、骨面積が低下しているため、今後、慎重な経過観察が必要である。生化学検査に関して、症例2では改善しているが症例1では低値のままである。この理由として、ドナー由来骨髄の生着率に関して、症例1が10%であることに対して、症例2は100%現時点であることから、ドナー由来間葉系幹細胞の生着率も症例2の方が高い可能性があり、このことが生化学検査に反映していると推測される。なお、症例2に関して、骨形成マーカーが1歳8か月から約1年間低下して、その後再上昇していることがみられた。FK506は短期には骨分化を促進するが、長期間しようすると骨形成が低下することがヒトでもマウスでも報告されていることから、GVHDに対する免疫抑制剤であるFK506を長期間使用した影響が考えられる。

永続的な効果が得られるかに関して、間葉系幹細胞を最後に移植してから、症例1は1年以上、症例2は4か月経過している。間葉系幹細胞がいつまで生着するか不明のため、今後の推移を慎重に評価する必要がある。また、現時点で臨床症状ならびに骨の石灰化は、正常な子供と同程度まで改善がみられていないことから、我々の治療プロトコルではその効果が限定的で十分ではないと思われた。

骨髄移植の有害事象に関して、感染症はコントロール可能であったが、前処置の薬剤による

浮腫が2例ともに認めている。また、どちらの症例もGVHDを発症し、特に症例2では免疫抑制剤が十分に使用できなかったことにより重症の消化管GVHDを発症したが、間葉系幹細胞移植により劇的に軽快した。間葉系幹細胞のGVHDへの効果は成人ではその有効性が示されているが、小児でも効果があることが示された。また、2例とも、骨髄移植後甲状腺機能低下症を発症したが、甲状腺ホルモンを内服することで症状は認めていない。間葉系幹細胞移植の有害事象に関して現時点では認めていないため、乳児にも安全に行えることが明らかとなった。なお、2例ともに、息をとめるてんかん発作を発症したが、抗てんかん薬（カルバマゼピン）でコントロール良好である。骨髄移植や間葉系幹細胞移植との関連は、これまでの報告と経過から関係ないと思われ、原病の合併症であるてんかんを発症していることが考えられる。しかし、原病によるてんかんであればビタミンB6依存性であることが多いため、症例を蓄積することでてんかんの原因が明らかになると思われる。

## E. 結論

致死的で治療法のない重症低ホスファターゼ症に関して、骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植が一定の効果を認めることが示唆された。しかし、これまでの臨床研究で問題点も明らかとなった。最大の課題は移植後の生着細胞が十分でなく、骨構造が正常に到達するまでの改善に至っていないことである。この原因を明らかにして、根治療法としての細胞医療の確立に取り組む必要がある。

## F. 健康危険情報

てんかん

## G. 研究発表

### 1. 論文発表:

- 1) 間葉系幹細胞を用いた先天性骨代謝疾患の治療 弓場 俊輔、**竹谷健** 血液フロンティア特集「間葉系幹細胞を用いた細胞治療」医薬ジャーナル 23:53-59, 2013
- 2) **Taketani T**, Kanai R, Abe M, Mishima S, Tadokoro M, Katsube Y, Yuba S, Ogushi H, Fukuda S, Yamaguchi S. Therapy-related Ph + leukemia after both bone marrow and mesenchymal stem cell transplantation for hypophosphatasia *Pediatr Int.* 55(3):e52-5, 2013
- 3) **Taketani T**, Onigata K, Kobayashi H, Mushimoto Y, Fukuda S, Yamaguchi S. Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients. *Arch Dis Child.* 2013 Nov 25. doi: 10.1136/archdischild-2013-305037.

### 2. 学会発表

- 1) 小田泰昭、田所美香、勝部好裕、大串始、**竹谷健**、弓場俊輔．低フォスファターゼ疾患患者 iPS 細胞樹立．第 12 回再生医療学会(会長 高戸毅) 横浜、2013 年 3 月 21-23 日
- 2) **竹谷健**、弓場俊輔、大串始．先天性骨系統疾患に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植．第 12 回日本再生医療学会(会長 高戸毅) 横浜、2013 年 3 月 21-23 日
- 3) **竹谷健**．再生医療の夜明け 再生医療の現状と待ち望まれる臨床応用．島根県保険医協会/出雲支部・第 53 回勉強会(主催 島根県保険医協会/出雲支部) 出雲市、2013 年 7 月 2 日
- 4) 大串始、弓場俊輔、**竹谷健**．同種間葉系幹細胞を用いた骨再生治療．第 86 回日本整形外科学会(会長 越智光夫) 広島、2013 年 5 月 23-26 日
- 5) **Taketani T**, Mihara A, Oyama C, Tanabe

Y, Kanai R, Fukuda S, Yamaguchi S, Katsube Y, Oda Y, Tadokoro M, Sasao M, Yuba S, Ohgushi H. Ex Vivo Expanded Allogeneic Mesenchymal Stem Cells (MSCs) Improved Osteogenesis in Patients with severe Hypophosphatasia- Three case reports of MSC infusions followed by bone marrow transplantation-. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Society for Bone and Mineral Research (President; Hank Kronenberg and Masaki Noda), Kobe, May 28-Jun 1, 2013

6) **Taketani T**, Hattori M, Katsube Y, Oda Y, Tadokoro M, Sasao M, Yuba S, Ohgushi H, Abe M, Hirade T, Fukuda S, Yamaguchi S. The functional analysis of TNSALP mutants in Hypophosphatasia with Japanese patients . 10th ALPS

meeting(president Hieo Orimo), Tokyo, July 27, 2013

7) **竹谷健**、金井理恵、三原綾、小山千草、田部有香、山本慧、山口清次、勝部好裕、笹尾真理、弓場俊輔、大串始 . 低フォスファターゼ症2例に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植 . 第36回日本造血細胞移植学会(会長 岡本真一郎) 沖縄、2014年3月7-9日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

# 症例1：01 Male

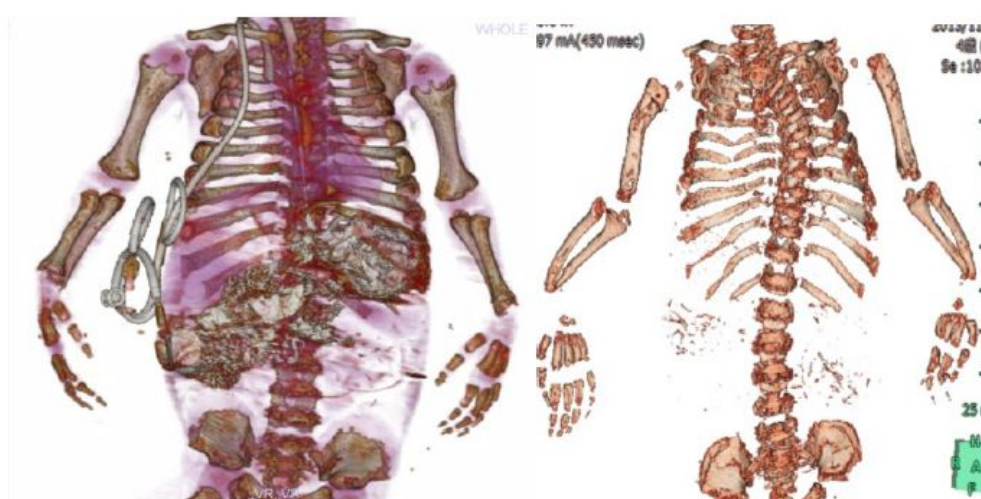
骨髄移植	
年齢	1歳2か月
ドナー	父（保因者）
血液型	A→A
HLA	HLA 2 locus (B, DR) mismatch
移植細胞数	$3.56 \times 10^8 / \text{Kg}$
間葉系幹細胞移植	
移植回数	5回
移植時期	1歳2か月～3歳6か月
移植細胞数	平均 $1.4 \times 10^6 / \text{kg}$

1

## 骨CT

1歳2か月（移植前）

4歳6か月（移植後）





# 骨CT

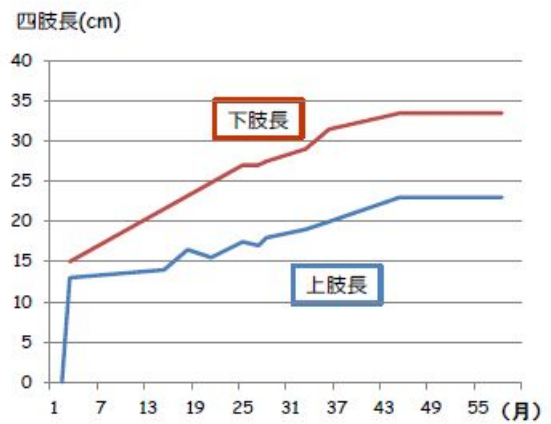
1歳2か月（移植前）



4歳6か月（移植後）

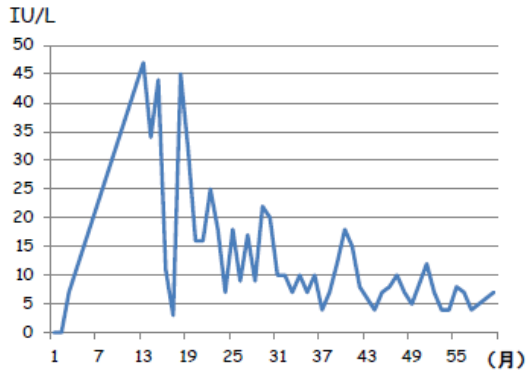


## 身長・体重・上肢長・下肢長

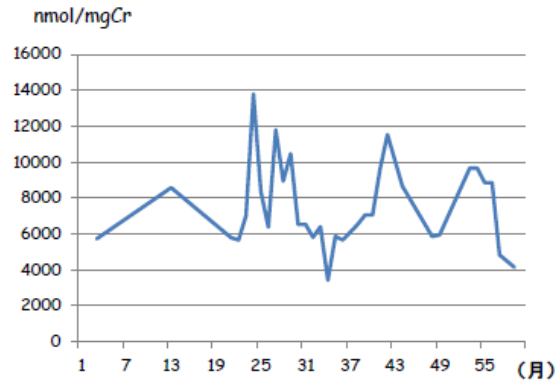


# ALP · U-PEA

## ALP

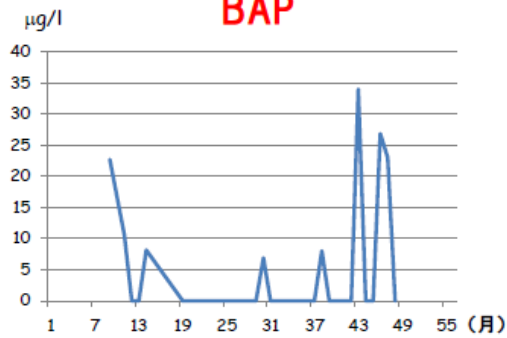


## U-PEA

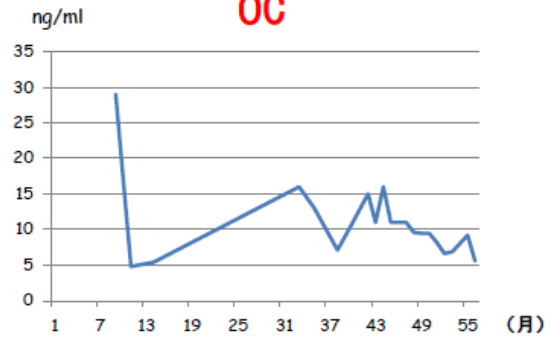


# 骨形成マーカー

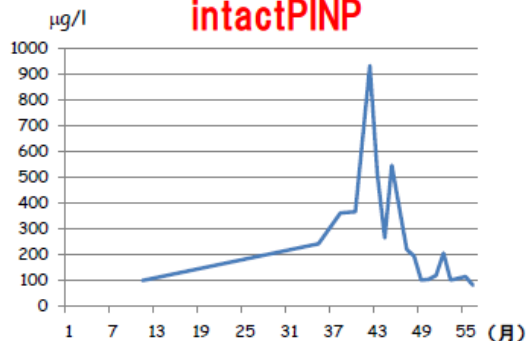
## BAP



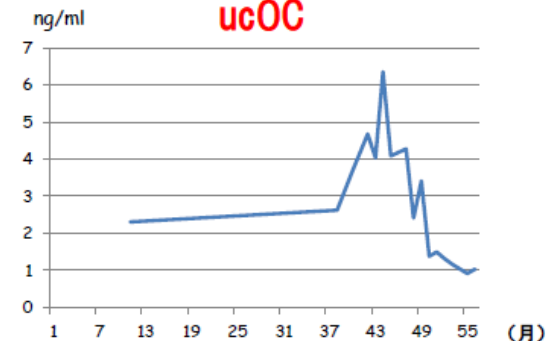
## OC



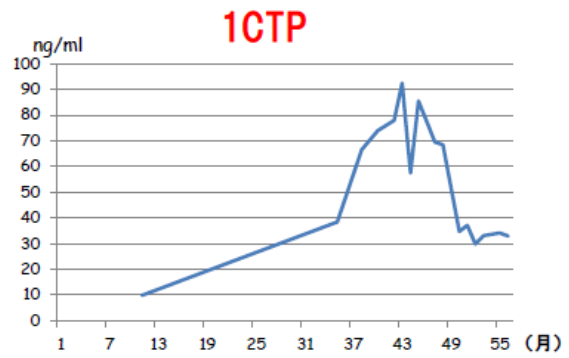
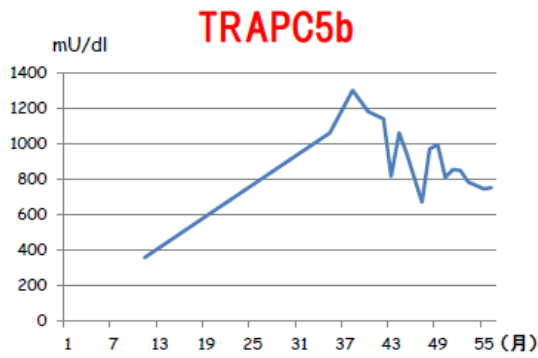
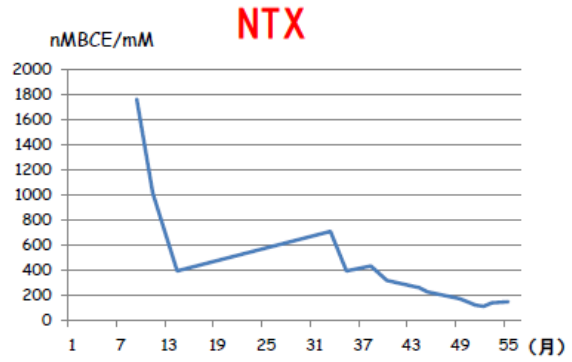
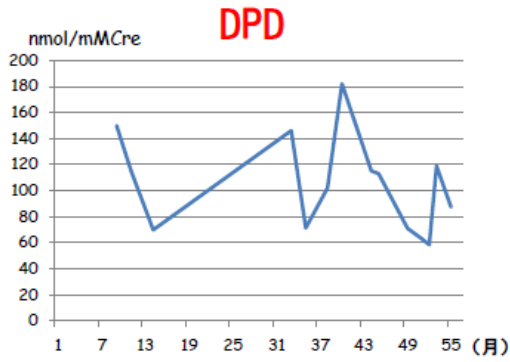
## intactPINP



## ucOC

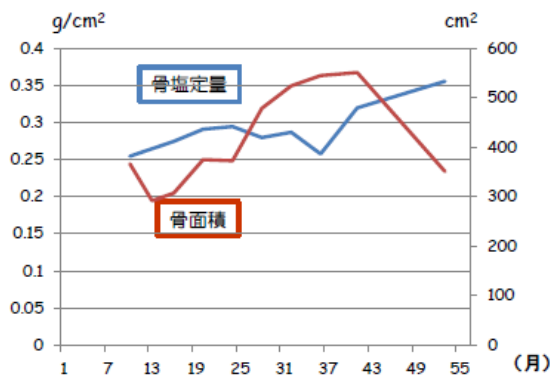


## 骨吸収マーカー

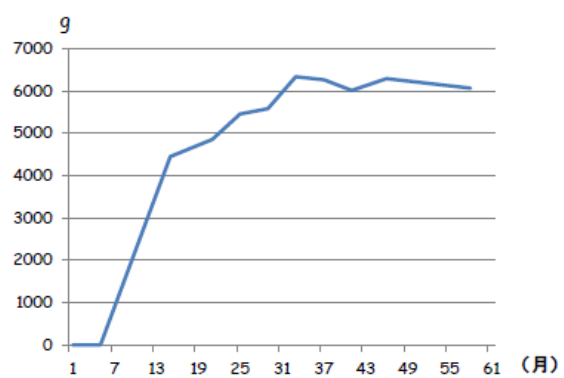


## 骨塩定量・筋肉量

**骨塩定量・骨面積**



**筋肉量**

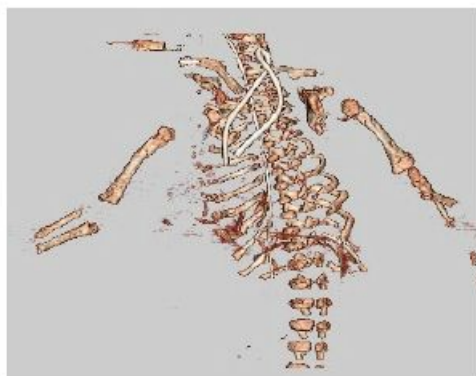


## 症例2：05 Male

<b>骨髄移植</b>	
年齢	7か月
ドナー	母（保因者）
血液型	A→B
HLA	HLA 1 locus (B) mismatch
移植細胞数	CD34 $8.83 \times 10^6 / \text{Kg}$
<b>間葉系幹細胞移植</b>	
移植回数 移植時期 移植細胞数 ( $10^6 / \text{kg}$ )	9回 7か月～2歳9か月 平均 $1.8 \times 10^6 / \text{kg}$

### 骨CT

6か月（移植前）



2歳（移植後）



# 骨CT

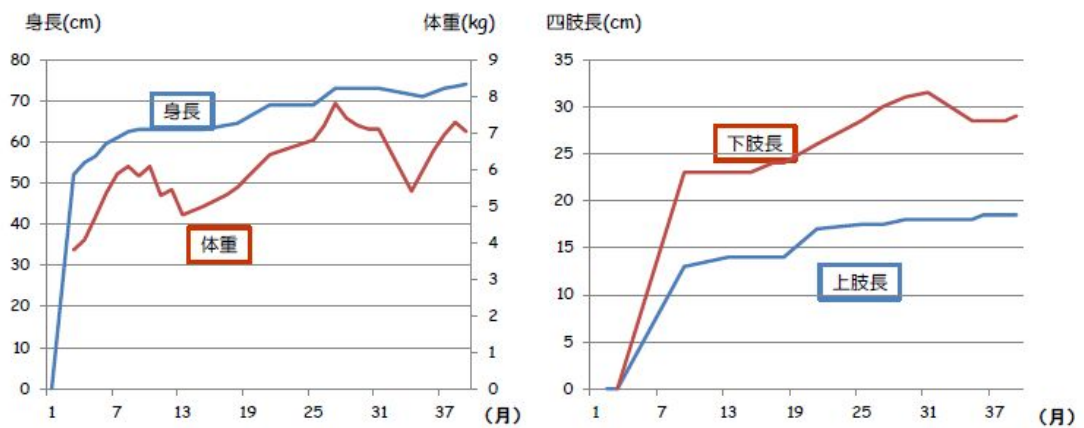
6か月（移植前）



2歳（移植後）

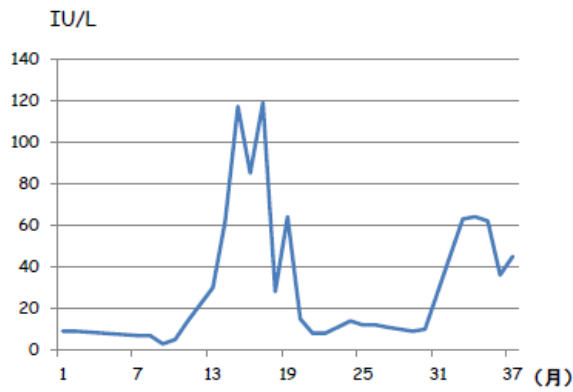


## 身長・体重・上肢長・下肢長

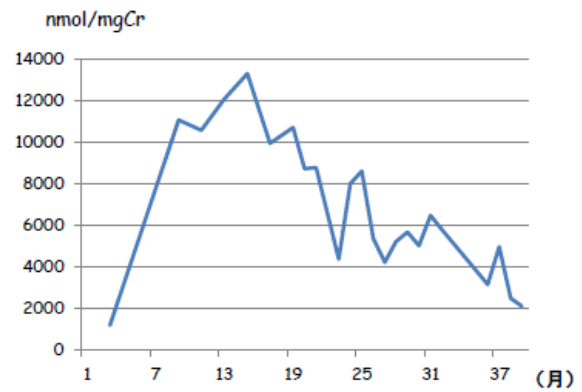


# ALP・U-PEA

## ALP

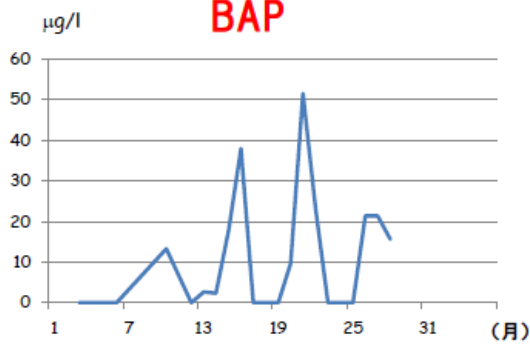


## U-PEA

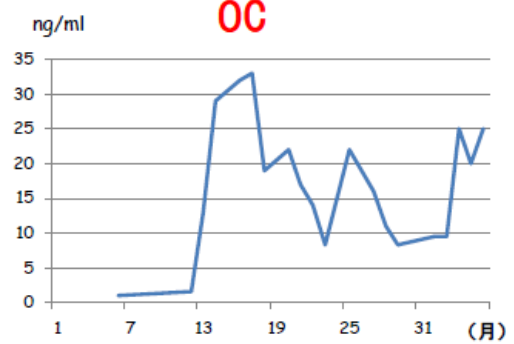


# 骨形成マーカー

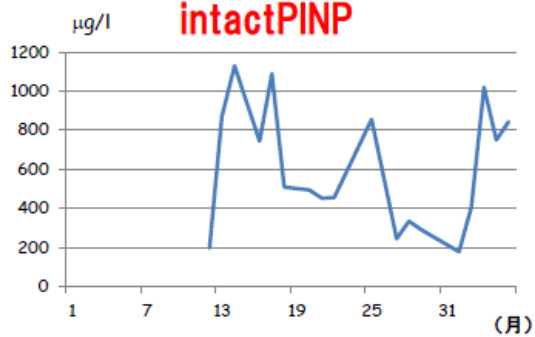
## BAP



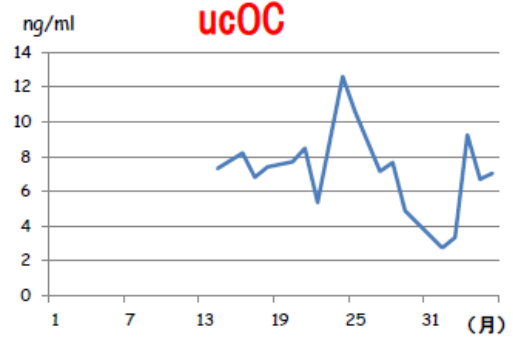
## OC



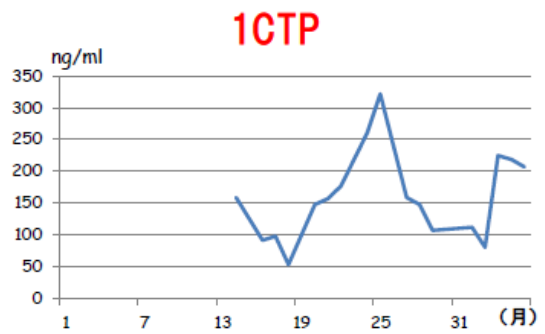
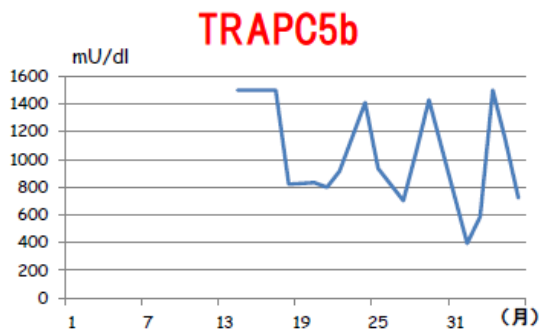
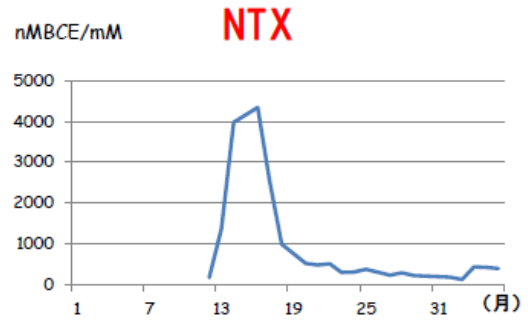
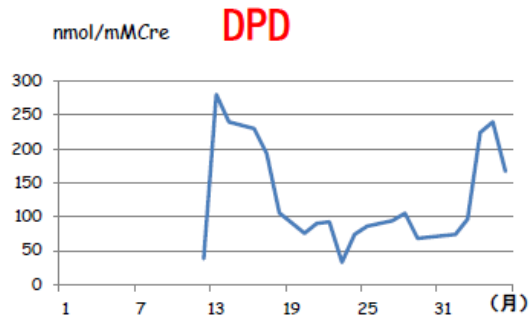
## intactPINP



## ucOC

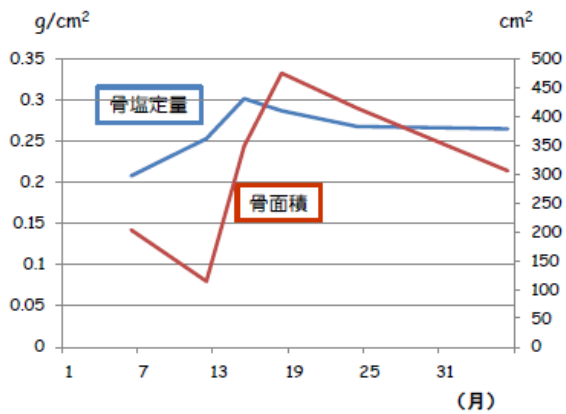


# 骨吸収マーカー

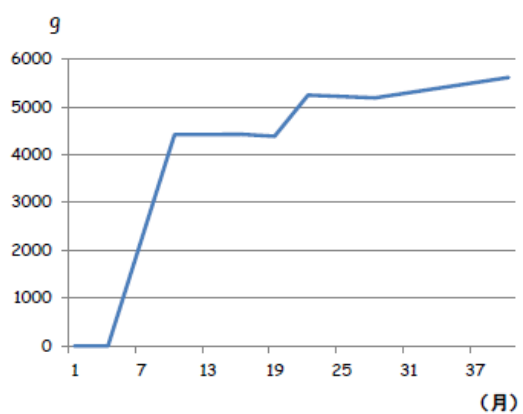


# 骨塩定量・筋肉量

骨塩定量・骨面積



筋肉量



## 2症例のまとめ

		症例 1	症例 2
移植回数	BM	1	1
	MSC	5	9
ドナーの生着	骨髄	10%	100%
	MSC	+(3歳5か月)	+(1歳9か月)
<b>Primary endpoint</b>			
3年生存率		clear	
<b>Secondary endpoints</b>			
臨床症状	呼吸機能	改善	
	発育発達	歩行訓練	頸定、寝返り
	難聴	回復	
骨の石灰化の評価	画像検査	改善	
	骨型ALP	変化なし	上昇
	病理所見	石灰化の回復	
重篤な合併症	BMT	甲状腺機能低下症	
	MSCT	なし	