

X連鎖リンパ増殖症候群に対する造血幹細胞移植法の確立に関する研究

研究分担者

川口 裕之 防衛医科大学小児科学講座 准教授
小林 正夫 広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科 教授
原 寿郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小児科 教授

研究協力者

金兼 弘和 富山大学附属病院小児科 准教授

研究要旨

X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome; XLP) は造血幹細胞移植以外の方法では治癒をもたらすことのできない重篤かつ稀な原発性免疫不全症であり、原因遺伝子の異なる XLP1 と XLP2 が存在する。これらはいずれも稀少疾患であり散発的な研究が複数報告されているが、従来統計学的に有意な所見の得られる症例数の多いコホートで治療法の評価を行なった研究は限られていた。今回の研究班では XLP1 (国内) と XLP2 (国内・国外) の臨床症例の調査を造血幹細胞移植に焦点を当てて行ない、最適な移植の方法についての情報を得ることを目標として研究を行なった。この結果、XLP1 については (a) 低年齢・低ガンマグロブリン血症が重症化の傾向があり早期の移植が適応となる (b) 移植のドナー・前処置による差は少なく、各施設の実情により最適な方法を選択することが許容されることが考えられること、XLP2 については (a) 低年齢・低ガンマグロブリン血症が重症化の傾向があり早期の移植が適応となる (b) 移植のドナー・前処置による差は少なく、各施設の実情により最適な方法を選択することが許容されることが考えられること、積極的に本邦で行なわれた造血幹細胞移植において 12 例中 11 例が生存していることが判明した。また、XLP2 については、(a) 移植時年齢 2 歳以上 (b) 移植細胞の HLA6 座以上一致 (c) 骨髄非破壊的前処置 (d) 移植時活動性の血球貪食症候群に罹患していないこと が望ましい移植の条件であることが示唆された。XLP1 と XLP2 の何れに対しても、今後前方視的な臨床研究によって症例の集積をはかるとともに、病態生理についての基礎的研究を推進することも重要と考えられた。

A. 研究目的

X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lympho-proliferative syndrome; XLP) には、

SAP/SH2D1A の異常に起因する XLP1 と、BIRC4 の異常に起因する XLP2 (XIAP 異常症) の二種類があり、何れも希少な原発

性免疫不全症である。造血幹細胞移植はこれらの疾患の根治的治療と考えられるが、症例数の制約によりエビデンスに基づく最適な移植の方法についての情報は乏しかった。

上記の事情により、XLP に対して造血幹細胞移植を行なった症例を精査し、今後の治療・医療資源の最適な配置の指針となる情報を医師・厚生労働行政に提供することを目的として、今回の研究を計画した。

B. 研究方法

1) XLP1 の移植例についての検討の方法

XLP1 については、一般的な文献検索の方法により本邦において症例報告のあった症例を抽出した。各症例について、本人もしくは保護者からの書面による同意を得た後、これらの症例について遺伝子型と細胞学的分析、臨床情報の収集を行い、臨床経過と患者の特性、造血幹細胞移植の施行の有無と予後の関連等について質問票により後方視的に分析した。また、比較の為の対照として Booth 等による国際共同研究のコホートの情報 (Blood, 2100, 117 巻 1 号, 53-62 頁) を参照した。

生存分析の群間比較においては、log rank 試験と Gehan-Breslow-Wilcoxon 試験を用い、hazard ration の算出を含む統計学的分析には GraphPad Prism vvesion 5.00 を使用した。

2) XLP2 の移植例についての検討の方法

XLP2 については、国内症例のみでは総数が少なく検討に堪えないことが予想された為、国際共同研究を行った。文献による報告、国際組織球症研究グループへの報

告等から XLP2 に対して造血幹細胞移植を行なった症例を抽出した。研究代表者の所属する医療機関 (シンシナチ小児病院) の倫理委員会の承認を得た後、これらの症例について担当医に質問用紙を送付し、遺伝子型と細胞学的分析の結果、臨床情報の収集を行い、臨床経過と患者の特性、造血幹細胞移植内容と予後の関連等について後方視的に分析した。生存分析については XLP1 で採用した方法に準じた。

(倫理面への配慮)

患者に対する倫理的面での配慮として、すべての調査研究はヘルシンキ宣言 (1964 年世界医師会において策定、2000 年改訂) を遵守して行われた。すなわち、新たに検体を採取する必要のある被験者には、研究の目的・危険性・研究に伴う利益と不利益を説明した上で、書面で同意を得、同意の撤回が可能であることについても説明した。死亡例を含む後方視的な検討においては、各施設から匿名化された情報のみを収集し、各研究分担者は症例の個人情報把握できないようにした。上記の処置により、研究対象者に対する不利益は発生しなかったと考えられた。また、研究方法の特性上、研究による危険性は存在しない。

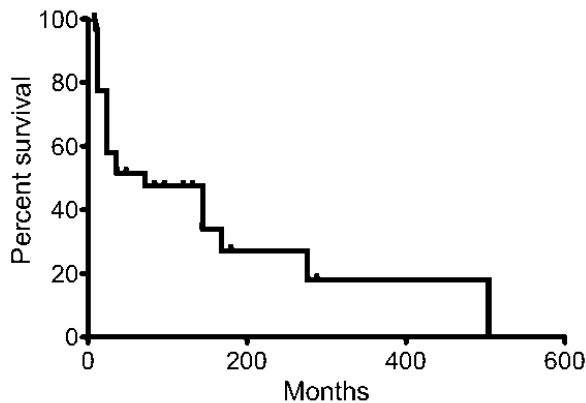
C. 研究結果

1) XLP1 についての研究結果

(i) XLP1 の自然歴

XLP1 について国内での調査の結果、前年報告書に記載した通り 21 家系の 33 症例を見いだした。この 33 例について移植を

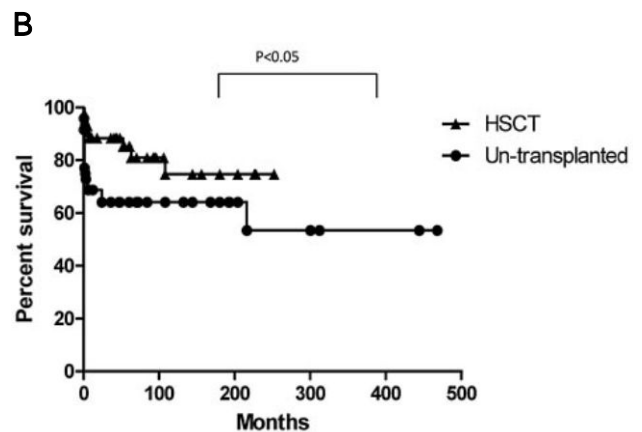
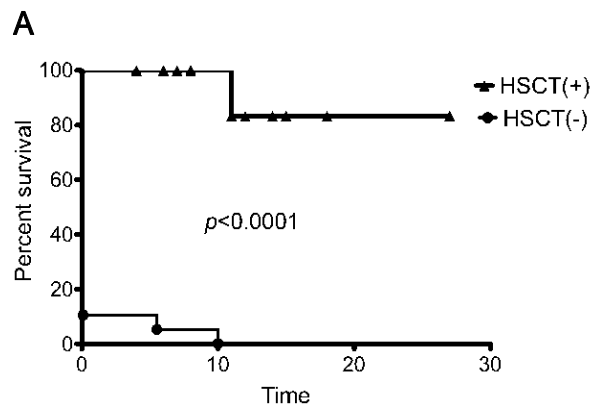
censored (観察打ち切り) として生存分析を行なったところ、図 1 の生存曲線を得た。生存期間の中央値は 72 か月であった。すなわち、XLP1 の症例は移植を行なわなければ生存期間の中央値は 3 歳前後であることが判明した。これは Booth らの先行研究とほぼ合致する所見であると考えられた。



【図 1】 XLP1 全症例の全生存率の Kaplan-Meyer 曲線

横軸は年齢であり、造血幹細胞移植を受けた症例は censored (観察打ち切り) とした。

次に 33 例中移植が行なわれた 12 例 (年齢中央値 7.0 歳) について移植群と非移植群の二群について生存分析を行なった。生存期間中央値は移植群 undefined、非移植群 1 か月未満 (図 2) であった。すなわち、移植を行なわない場合の予後は著しく不良であったが、これは同様の検討を行なった国際共同研究の結果よりも明瞭な違いであり、XLP1 の臨床像において人種差が存在する可能性を示唆する所見と考えられた。



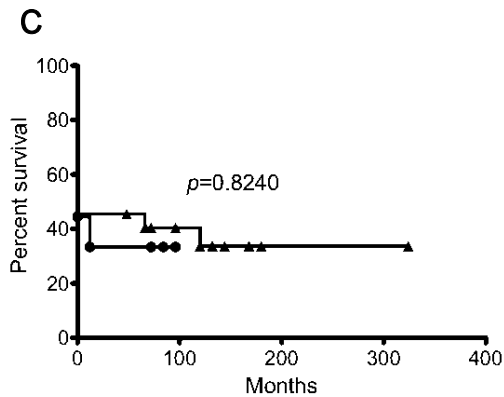
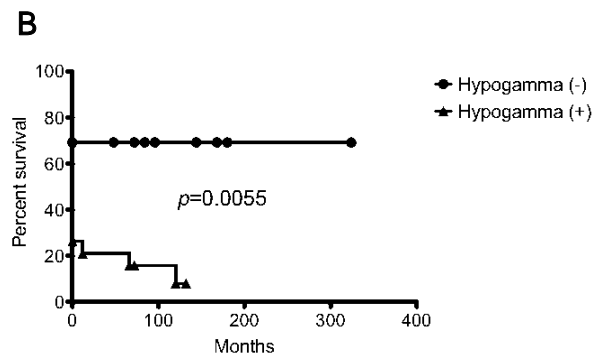
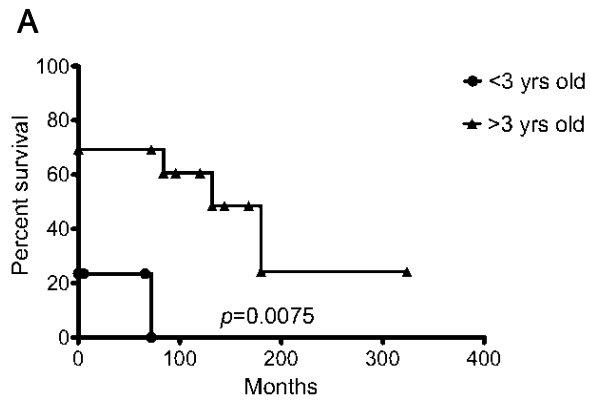
【図 2】 造血幹細胞移植 (HSCT) を行なった群と行なわなかった群の生存分析

A: HSCT を行なった群と行なわなかった群の全生存率の Kaplan-Meyer 曲線
B: 同様の検討を行なった Booth 等のデータ。横軸は発症してから期間

(ii) 患者背景と予後

患者の条件による予後因子を検討した。

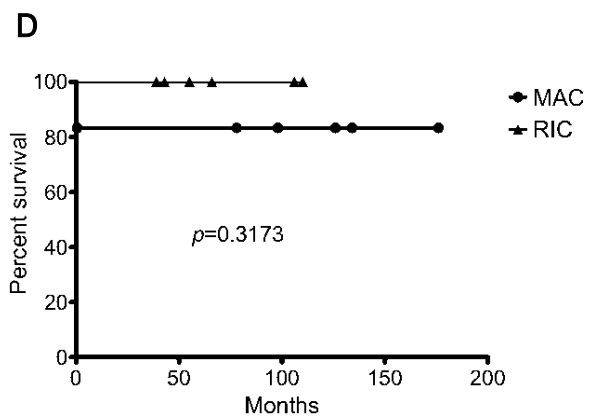
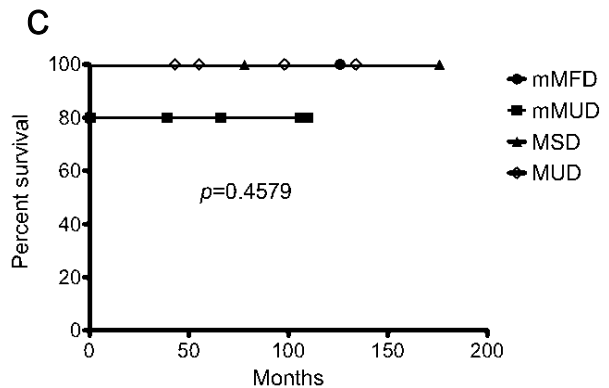
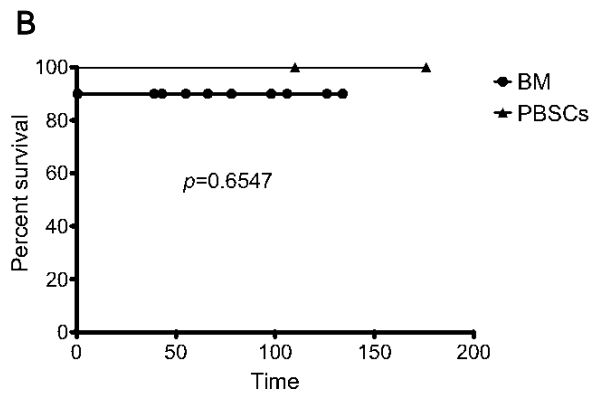
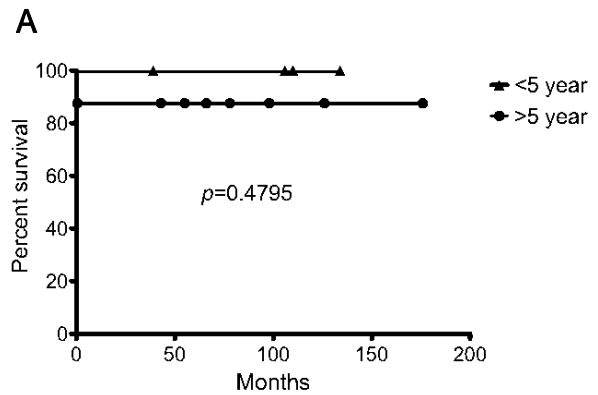
(i) 発症時 3 歳以下の場合 (ii) 低ガンマグロブリン血症がある症例はきわめて短い経過で不幸の転帰をとり (図 3A, B)、家族歴の有無によっては生存率に有意な差は観察されなかった(図 3C)。



【図 3】 A: 発症時年齢 (3 歳未満対 3 歳以上)、B: 低ガンマグロブリン (Hypogamma) 血症の有無、C: 家族歴 (FH) の有無 による群間の比較

(iii) 移植の条件による予後

移植の条件として、移植時年齢 (図 4A)、移植に用いた造血幹細胞のソース (図 4B)、造血幹細胞のドナー (図 4C)、移植前処置 (図 4D) による移植後生存率の比較を行なったが、症例数が少なく群間に統計学的に有意な差があるかどうかの検討は困難と考えられた。

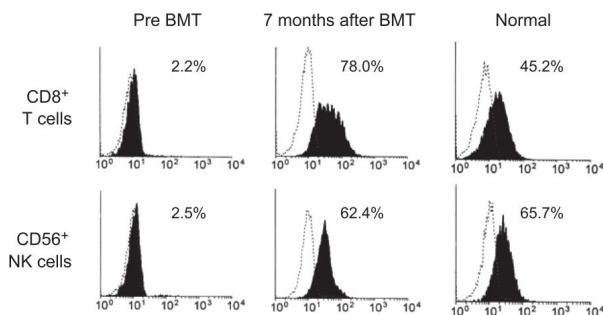


【図 4】 A: 移植時年齢 (5 歳未満対 5 歳以上)、B: 造血幹細胞のソース、C: 造血幹細胞のドナー、D: 移植前処置 による群間の比較

BM: 骨髄血、PBSC: 末梢血幹細胞、MSD: HLA 適合同胞ドナー、MUD: HLA 適合非血縁ドナー、mMFD: HLA 非適合家族内ドナー、mMUD: HLA 非適合非血縁ドナー、MAC: 骨髄破壊的前処置、RIC: 骨髄非破壊的前処置

() 移植合併症

移植を受けた 12 例中、1 例が生着前に緑膿菌による感染症により死亡した。残り 11 例はドナーキメラリズムを保って生存している (観察期間中央値 7 年 9 か月)。6 例 (55%) に急性 GVHD (移植片対宿主病) が発症し、5 例 (45%) に慢性 GVHD が発症した。フローサイトメトリーによる免疫細胞数の評価ができた症例では、CD8 陽性 T 細胞と NK 細胞における SAP 蛋白の発現は正常化していた (図 5)。



【図 5】 移植前後での CD8 陽性 T 細胞と NK 細胞における SAP 蛋白の発現の変化

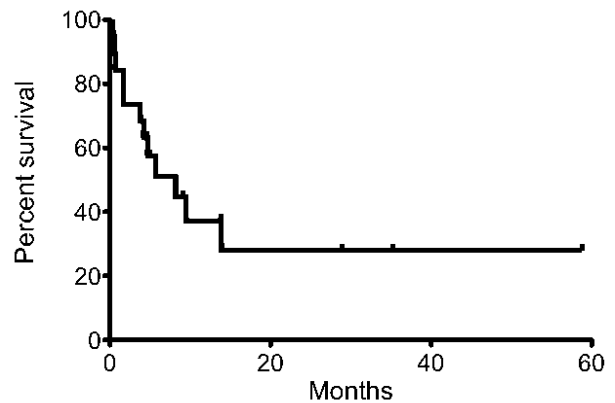
代表的な症例での CD8 陽性 T 細胞と NK 細胞における SAP 蛋白の発現の変化を示した。それぞれのリンパ球において、移植前にはほとんど発現のなかった SAP 蛋白が移植後 7 か月で正常対照と同等の発現を認めるようになっている。

2) XLP2 についての研究結果

(i) XLP2 の移植後生存率

XLP2 の症例に対して造血幹細胞移植を行った症例について国際調査を行い、19

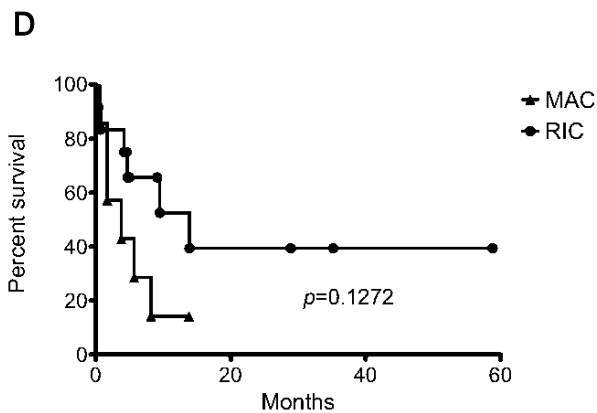
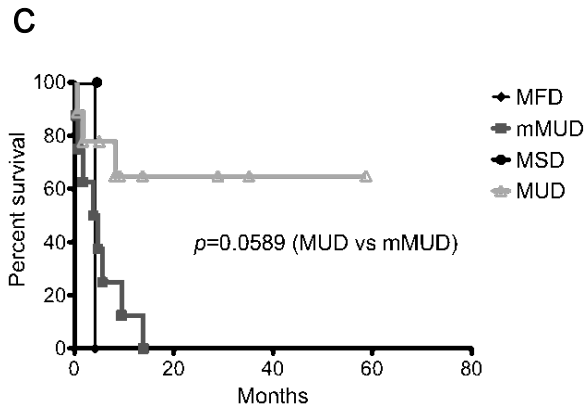
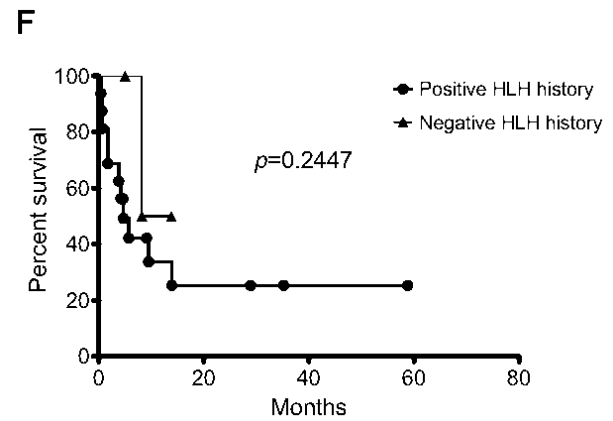
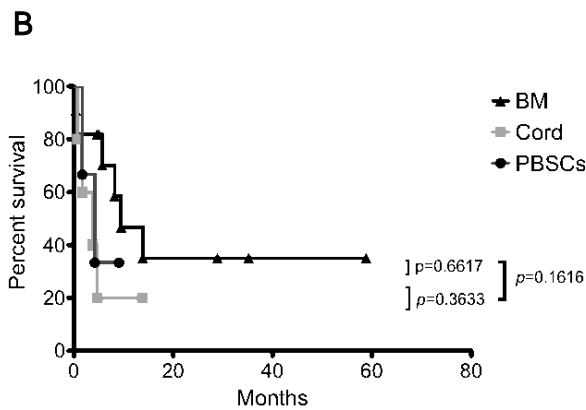
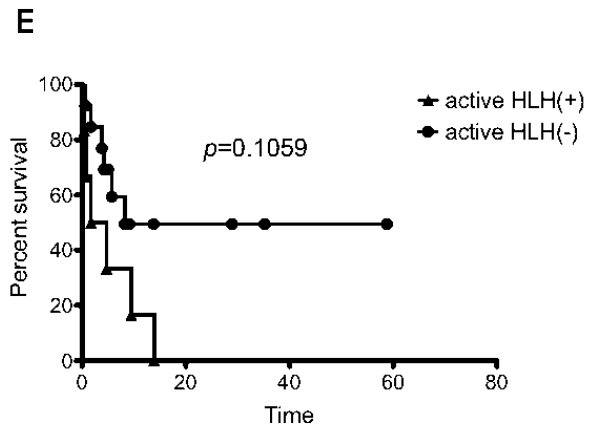
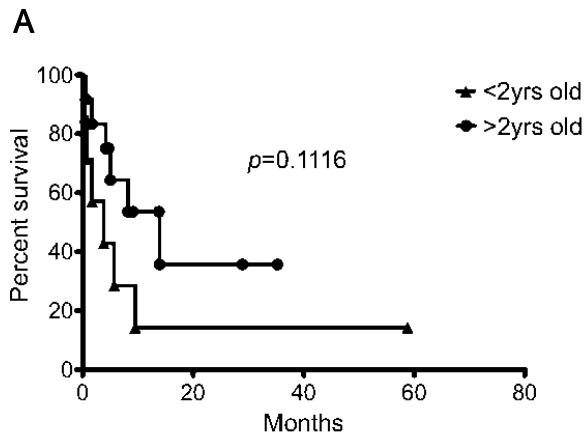
症例を見いだした。このうち移植後現在まで生存しているのは 7 例 (36.8%) であった。図 6 にこれらの症例についての生存曲線を示した。生存期間中央値は 8.2 か月であった。



【図 6】 XLP2 移植症例の全生存率

(ii) 移植の条件による予後

移植の条件として、移植時年齢 (2 歳未満対 2 歳以上) (図 7A)、移植に用いた造血幹細胞のソース (図 7B)、造血幹細胞のドナー (図 7C)、移植前処置 (図 7D)、移植時活動性血球貪食症候群の有無 (図 7E)、移植前血球貪食症候群既往の有無 (図 7F) による移植後生存率の比較を行なった。症例数が少なく群間に統計学的に有意な差を指摘することはできなかったが、移植時年齢 2 歳以上、移植細胞の HLA6 座以上一致、骨髄非破壊的前処置、移植時活動性の血球貪食症候群に罹患していないこと、の条件が満たされた場合に移植後の経過が相対的に良好となる傾向が示された。



【図 7】 移植の条件による予後の違い (A: 移植時年齢、B: 造血幹細胞のソース、C: 造血幹細胞のドナー、D: 移植前処置による群間の比較、E: 移植時の活動性血球貪食性リンパ組織球症 [HLH] の有無、F: HLH の既往の有無)

BM: 骨髄血、PBSC: 末梢血幹細胞、Cord: 臍帯血、MSD: HLA 適合同胞ドナー、MUD: HLA 適合非血縁ドナー、mMFD: HLA 非適合家族内ドナー、mMUD: HLA 非適合非血縁ドナー、MAC: 骨髄破壊的前処置、RIC: 骨髄非破壊的前処置、HLH: 組織球性リンパ増殖症候群 (血球貪食症候群)

D. 考察

昨年の報告でも指摘した通り、XLP1・XLP2 の症例では移植を行なわなかった場合の予後は極めて不良であり、条件が整えば移植を行なうことが強く推奨される。今回の検討によって、XLP1 については 3 歳未満の症例と低ガンマグロブリン血症のある症例の予後は不良であり、これらの条件を

満たした場合の造血幹細胞移植は早期に行なう必要が示唆された。今回のコホートでの症例数の制約により望ましい移植の条件については統計学的に意味のあるデータが十分得られなかったが、海外での報告によれば (i) HLA 一致同胞からの (ii) 活動性の HLH のない時期の移植が望ましいが、前処置 (骨髄破壊的前処置か骨髄非破壊的前処置か) による差は見られていなかった。以上については、今後前方視的臨床研究により日本人についても同じ所見が得られるかどうかについて検証することが課題であると考えられる。

XLP2 では XLP1 の場合と比較して移植に伴う合併症が多く観察されているが、(i) 移植時年齢 2 歳以上 (ii) 移植細胞の HLA6 座以上一致 (iii) 骨髄非破壊的前処置 (iii) 移植時活動性の血球貪食症候群に罹患していないこと、が移植後の経過について良好な条件となる可能性が示唆された。この知見が XIAP の欠失による生物学的現象かどうかについては、今後の基礎的研究の進展を待つ必要がある。

以上により、XLP1・XLP2 の治療において造血幹細胞移植は欠くことのできない位置を占めることが確認されるとともに望ましい移植の変数として複数の要素が抽出されたが、移植の為の最適の条件を同定するための前方視的臨床試験と病態生理についての基礎的研究が今後の課題となると考えられる。

E. 結論

(1) XLP1 については、適当なドナーが存在する場合は、造血幹細胞移植を積極的に行うべきである。現時点では各

施設の条件を勘案してドナー選定・前処置についての判断を行なっても許容される。

- (2) XLP2 については、現時点では骨髄非破壊的前処置による移植が推奨される。
- (3) いずれの疾患の移植についても、日本人について造血幹細胞移植を行った例についての臨床情報の蓄積が十分ではない為、今後行われる移植について調査の継続が必要である。
- (4) XLP1, XLP2 の病態生理についての基礎的研究に、積極的に援助を行なう必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Marsh RA, Rao K, Satwani P, Lehmsberg K, Müller I, Li D, Kim MO, Fischer A, Latour S, Sedlacek P, Barlogis V, Hamamoto K, Kanegane H, Milanovich S, Margolis DA, Dimmock D, Casper J, Douglas DN, Amrolia PJ, Veys P, Kumar AR, Jordan MB, Bleesing JJ, Filipovich AH. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood*, 121;877–83, 2013.
- 2) Wada T, Kanegane H, Ohta K, Katoh F, Imamura T, Nakazawa Y, Miyashita R, Hara J, Hamamoto K, Yang X, Filipovich AH, Marsh RA, Yachie A. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine*, 65;74–8, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし