

原発性免疫不全症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 今井耕輔

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

小児・周産期地域医療学講座 准教授

研究協力者 水谷修紀、森尾友宏、高木正稔、富澤大輔、青木由貴、
小林千佳、宮脇零士

東京医科歯科大学小児科

梶原道子

東京医科歯科大学医学部附属病院輸血部

研究要旨

本年度は、2例の ELA2 異常症、1例の STAT1 異常症、1例の NEMO 異常症に対して、造血幹細胞移植を行った。STAT1 異常症の1例は致死性のマクロファージ活性化症候群により、3回の移植と集中治療の甲斐なく不幸な転帰となった。2例の ELA2 異常症に対する臍帯血移植では、1例は拒絶後血縁者間半合致移植で救命が可能であり、1例は重症 GVHD を来したが、現在免疫抑制剤にてコントロール中である。NEMO 異常症についても、骨髄非破壊的前処置により、重度の感染症を来すことなく、生着が得られた。今後、昨年までの移植例とともに晩期障害についての検討が必要である。

重症複合免疫不全症患者に対する造血幹細胞移植のデータ解析を行い、日本における臍帯血移植の有効性、安全性について検討した。140例の移植が行われており、特に移植前の遺伝子診断と前処置法、キメリズム解析法の標準化と前向き観察試験が必要であると考えられた。

A. 研究目的

当科では、原発性免疫不全症の中で自然経過が不良である病型、特に細胞性免疫不全症患者に対して、その根治療法として、造血幹細胞移植(骨髄移植、臍帯血移植)を行っており、これまでの総数は62例で生存例は40例である(64.5%)。内訳は、重症複合免疫不全症(SCID)18例、Wiskott-Aldrich症候群15例、CD40L欠損

症9例、慢性活動性EBV感染症5例、その他15例である。

本年度は、ELA2異常症2例、STAT1異常症1例、NEMO異常症1例に対して、造血幹細胞移植を行った。

また、造血細胞移植学会を母体とした統合データベース TRUMP のデータ解析により、国内における重症複合免疫不全症の成績について解析した。

B. 研究方法

ELA2 遺伝子異常を持つ 2 例の患者、STAT1 異常をもつ 1 例の患者、NEMO 異常を持つ 1 例の患者について、HLA1 座不一致臍帯血、HLA 一致非血縁者骨髄を用い、欧州骨髄移植学会プロトコール B(フルダラピン 180mg/sqm、ブスルファン 16mg/kg、抗胸腺グロブリン：ATG 5-10mg/kg)を前処置として移植を行った(図 1:25 ページ参照)。生着不全の場合、代替ドナーとして、HLA0-1 座不一致臍帯血あるいは血縁 HLA 半合致骨髄を用いて移植を行った。

TRUMP データについては、一元化委員会の許可の元、SCID についての成績を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京医科歯科大学、および防衛医科大学校倫理審査委員会で承認を得られた研究計画に基づいて行われた。

C. 研究結果

ELA2 欠損症については、1 例(3 歳、男児)は重症 GVHD を呈し、1 例(2 歳、男児)は拒絶後重症 GVHD を呈したが、どちらの症例もタクロリムス、プレドニン、ミコフェノール酸、リツキサソ、シクロフォスファミド、を組み合わせるによりコントロールが可能になり、生着し、安定した好中球数を保つことが可能となった。

B 細胞欠損、パルボウイルス感染症後赤芽球癆、頻回血球貪食症候群を呈した STAT1 異常症患者(9 歳、男児)に対して、HLA 一致非血縁者間骨髄移植を行ったが、移植後血球貪食症候群を呈して拒絶され

た。緊急で、前処置後非血縁臍帯血移植を行ったが、血球回復時に再度血球貪食症候群となり拒絶された。その後、重症アデノウイルス感染症に罹患し、救済として、父からの HLA 半合致移植を行ったが、血球回復時に重症の毛細血管漏出症候群(CLS)を呈し、多臓器不全にて亡くなった。アデノウイルス感染症に対して、学内の倫理委員会の承認後、家族への説明・同意の後、未承認薬であるシドフォビルの投与を行ったが、白血球減少、CLS 状態であったためか、十分な効果は得られず、腎不全となり、腹膜透析を余儀なくされた。

播種性 BCG 感染症、重症 MAC 感染症を既往とする NEMO 異常症の 1 例(12 歳、男児)に対して、HLA 一致非血縁者間骨髄移植を行った。前処置後に何度か CRP 上昇を伴う発熱も見られた。白血球減少時のものは、細菌感染症だった可能性もあるが、有意な培養結果は得られず、抗生物質投与で軽快した。抗結核薬併用を行っており、抗酸菌感染症は見られなかった。

TRUMP データベースを用いて、1974 年から 2010 年までの SCID に対する造血幹細胞移植について検討した。140 例に対して移植が行われ、72 例が初回移植後生存しており、58 例が死亡していた。2 回以上の移植を 10 例に施行しており、5 例が生存していた。C 鎖をコードする IL2RG 遺伝子異常による X 連鎖性 SCID が約 50% を占めることもあり、75% が男児であった。ドナーとしては、1/3 が血縁一致、1/3 が血縁不一致で、1/3 が臍帯血であった。年代があがるにつれ、臍帯血移植の割合が増え、血縁不一致移植の割合が減っていた。5 年生存率は 56.6% であり、諸外国での検討と同程

度であった。特に1年以内の生存率は年代を追う毎に改善しており(49.3% 84.6%)移植技術の向上が窺われた。3ヶ月未満の乳児期の移植は100%の成功率であり、今後、新生児マススクリーニングの導入により、重症感染症前の発見を行うことで、予後の飛躍的上昇が見込めると考えられた。

D. 考察

ELA2 異常症に対する非血縁者間臍帯血移植は、国内で4例に対して施行されており、3例で生着が得られていたため、HLA一致骨髄ドナーの得られない2症例で臍帯血移植を行った。GVHD予防、拒絶予防に有効とされるATGではあるが、今回は重症GVHD、拒絶ともに見られており、臍帯血移植での本剤の使用の問題点が明らかになった。今後の臍帯血移植症例に対しては、ATG非使用により施行したい。

STAT1 異常症に対する骨髄移植では、類似症例が国内、海外で報告されており、本疾患に対する移植の困難さ、治療法の開発が急務であると考えられた。また、今回は効果不十分であったが、アデノウイルス感染症に対する唯一の治療薬である、シドフォビルの投与を行った。本治療薬については、各学会から承認の要望が出ているが改めてその必要性を感じた。

NEMO 異常症に対する造血幹細胞移植は、世界調査にて22例が施行されていることが明らかとなっている(Picard, et al.未発表データ)。その中では、骨髄破壊的に近いブスルファンを用いた例での成功が見られた。このため、EBMTプロトコールBを用いたところ、粘膜障害も軽微であり、生着も

速やかに得られた。今後、NEMO 異常患者に対して症例を重ねて行きたい。

SCID に対する移植は諸外国と遜色のない数を行っており、また成績も悪くはないことが明らかになった。今後は米国で導入されている新生児マススクリーニングを日本にも導入し、また英米仏伊で行われている遺伝子治療の導入により、さらなる予後の向上を図ることが望ましいと考えられた。

E. 結論

原発性免疫不全症に対する移植法については、前処置法、GVHD 予防法、感染症に対する予防および治療法、移植後マクロファージ活性化症候群のコントロール、晩期合併症の対策など、改善の余地は多々ある。国内未承認薬の問題も大きく、継続して、研究を重ね、患者の予後改善に寄与するべきと考えられる。

国内 SCID 患者に対する造血幹細胞移植のデータ解析からは、日本における臍帯血移植の有効性、安全性について明らかになった。しかし、混合キメラになった例や、遺伝子型によっては不幸な転帰を取っている例もあり、前処置法の検討、キメリズム解析法の標準化と前向き観察試験が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, Wada T, Yachie A, Imai K, Ariga T, Santisteban I, Hershfield MS, Miyawaki T. Successful bone marrow transplantation with

reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency. *Pediatr Transplant.* (2013).17.E29-E32.

2. 学会発表

(海外)

- 1) Imai K. SCT for SCID—Japanese experience. ESID/EBMT Inborn Errors Working Party Conference. Leiden, Netherlands .15th Sep .2013. 学会発表資料添付 (P26-29)

(国内)

- 1) 小林千佳、宮脇零士、青木由貴、富澤大輔、高木正稔、今井耕輔、梶原道子、森尾友宏、水谷修紀. 重症先天性好中球減少症(ELANE変異)に対する非血縁者間同種臍帯血移植. 第19回小児HSCT研究,2013年10月25日,東京.
- 2) 渡辺恵理,渡辺信和,森尾友宏,今井耕輔,阿部泰子,工藤寿子,糸洲倫江,原寿郎,中内啓光. 原発性免疫不全症に対する臍帯血ミニ移植後の混合キメリズムの解明と治療法の開発. 医科研共同研究成果報告会.2013年3月11日,東京.
- 3) 関中佳奈子,今井耕輔,梶原道子,富澤大輔,長澤正之,森尾友宏,水谷修紀,野々山恵章.CD40リガンド異常による高IgM症候群に対する造血細胞移植療法についての後方視的検討. 第35回日本造血細胞移植学会総会.2013年3月9日,金沢.
- 4) 今井耕輔, 国内SCID140症例の造血幹細胞移植成績について. 第6回日本免疫不全症研究会(一般口演). 2013年1月26日,品川.
- 5) 大川哲平,小林千佳,手束真理,満生紀子,磯田健志,富澤大輔,今井耕輔,高木正稔,梶原道子,長澤正之,森尾友宏,水谷修紀. 多彩な皮膚粘膜症と血球減少、複合型免疫不全を呈し、非血縁臍帯血移植に至ったSTAT1異常症の1例.第35回日本造血細胞移植学会総会.2013年3月9日,金沢.

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

Reduced Intensity Conditioning

PROTOCOL	CHEMOTHERAPY	SEROTHERAPY	GVHD PROPHYLAXIS
B	Busulfan (iv) (AUC dosing) ² Fludarabine 180 mg/m ²	†Campath 1H (TD 0.6-1mg/kg) OR ‡ATG (TD 7.5-10mg/kg)	CyA or CyA + MMF or MTX (as 2 nd agent)
C	Fludarabine 150 mg/m ² Melphalan 140 mg/m ²	Campath 1H (TD 0.6-1mg/kg)	CyA or CyA/MMF
D	Treosulphan 42 g/m ² Fludarabine 150 mg/m ²	None or Campath 1H(0.6-1mg/kg)	CyA or CyA/MMF

²AUC dosing for iv Bu = 60+/- 5 mg*h/L. (see appendix for specific protocols for different donor sources and dosing)
 Avoid Melphalan 140mg/m² < 1 year of age unless HLH
 Treosulphan 36g/m² < 1 year of age (see appendix for specific protocols)
 If using ATG with protocols C or D – be aware of increased incidence of EBV-PTLD
 For these protocols if using matched UD or MFD – PBSCs are stem cell source of choice
 If using BM consider decrease in Campath 1H dose to 0.6mg/kg esp if condition requires full donor chimaerism as in WAS or MHC class II deficiency

図1：欧州骨髓移植学会先天性疾患作業グループ推奨骨髓非破壊的前処置法