

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
分担研究報告書

東北大学小児科において骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植を施行した
小児 CAEBV 5 症例の検討

研究分担者 笹原洋二

東北大学大学院医学系研究科 発生・発達医学講座小児病態学分野 准教授

研究要旨

慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)の根治療法としては、同種造血幹細胞移植が現在のところ唯一の治療法としてあげられる。以前より、本症に対する移植では、(1)適切な移植時期、(2)前治療の必要性、(3)血管障害をはじめとする移植関連毒性(RRT)の軽減、が検討課題とされている。今回我々は、CD4 陽性 T 細胞感染例 2 例、T 細胞感染例 1 例、NK 細胞感染例 2 例の計 5 症例に対して、病状安定期に、化学療法前治療なしで、骨髄非破壊的前処置(RIC): Fludarabine (Flu) + Cyclophosphamide (CY) + Low-dose TBI を用いた造血幹細胞移植(RIST)を施行したので、臨床的考察を加えて報告する。

A. 研究目的

慢性活動性 EBV 感染症(CAEBV)の根治療法として最も重要な治療法は、同種造血幹細胞移植である。以前より、本症に対する移植では、移植時期、前治療の必要性、血管障害をはじめとする移植関連毒性(RRT)の軽減が臨床的課題として挙げられている。今回我々は、当科で施行した 5 症例の臨床的検討を行い、その成果と問題点についてまとめることを目的とした。

B. 研究方法

当科で CAEBV と診断し、同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例について、臨床所見をまとめ、上記問題点について検討した。症例の内訳は、CD4 陽性 T 細胞感染例 2 例、T 細胞感染例 1 例、NK 細胞感染例 2 例の計 5 症例である。

(倫理面への配慮)

患者に関する個人情報の保護について十分に配慮し、臨床情報をまとめた。臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)を遵守して行った。

C. 研究結果

表 1 に 5 症例の臨床所見の概要を示す。3 症例が T 細胞感染型、2 例が NK 細胞感染型であった。移植前の化学療法は施行せず、症例 1 のみ cooling 療法を先行させた。移植前処置は骨髄非破壊的前処置(RIC): Fludarabine (Flu) + Cyclophosphamide (CY) + Low-dose total body irradiation (TBI)を採用し、図 1 にその移植レジメンの概要を示す。図 2-5 に症例 1 - 4 における各々の移植後臨床経過を示す。EBV ゲノムの消失は、同胞間の症例 2 を除き速やかで

あった。全例生存中であり、血管関連を含めて RRT は軽微であり、移植後 QOL は良好に保たれている。最終的に全例で完全キメラを得たが、経過中の混合キメラの克服に対しては、免疫抑制剤の早期減量、赤芽球瘰への Rituximab 投与などの対応を要した。症例 2 は HLA 一致同胞ドナーからの移植であったが、移植後ドナー T 細胞に再度 EBV が感染した極めて稀な症例である。感染細胞の解析により、モノクローナルな感染細胞を同定できた症例であり、図 6A-C に移植後の TCR レパトア解析、EBV 感染細胞同定、キメリズム解析結果を示す。これらの解析の結果、ドナーの CD4-Vβ3 陽性 T 細胞に EBV が感染したことを同定できた。

D. 考察

CAEBV 感染症に対する造血幹細胞移植は、前処置法や移植ソースなどまだ臨床的に解決すべき点が多い。今回の 5 症例は全て同様の前処置にて移植を施行した。その結果、病状安定期に、前化学療法を行わず、RIC によって、治癒を目指しうる可能性が示された。RIC: Flu+CY+low-dose TBI にて最終的に完全キメラを得たが、経過中の混合キメラの克服に対しては、免疫抑制剤の早期減量、赤芽球瘰への Rituximab 投与などの対応を要したため、前処置法については更なる検討が必要である。EBV ゲノムの消失は、RIC によっても速やかであった。全例生存中であり、血管関連を含めて RRT は軽微であり、移植後の長期的 QOL は良好に保たれており、RIST の利点が十分生かされている結果となった。今後は、全国規模で症例を蓄積し最適な移植法について検証する必要があると考えられる。

E. 結論

1. CAEBV 感染症に対する造血幹細胞移植では、(1)(Cooling 後の)病状安定期、

(2) 化学療法なし、(3)RIST によって、治癒を目指しうる可能性が示された。

2. Flu+CY+low-dose TBI にて最終的に完全キメラを得たが、経過中の混合キメラの克服に対しては、免疫抑制剤の早期減量、赤芽球瘰への Rituximab 投与などの対応を要した。
3. EBV ゲノムの消失は、同胞間の症例 2 を除き、速やかであった。
4. 全例で血管関連を含めて RRT は軽微であった。全例生存中であり、移植後の長期的 QOL は良好に保たれている。
5. 小児科領域では、RIST が主体となりつつある。至適前処置については、全国規模で症例を蓄積し検証する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe Y, Sasahara Y, Satoh M, Looi CY, Katayama S, Suzuki T, Suzuki N, Ouchi M, Horino S, Moriya K, Nanjyo Y, Onuma M, Kitazawa H, Irie M, Niizuma H, Uchiyama T, Rikiishi T, Kumaki S, Minegishi M, Wada T, Yachie A, Tsuchiya T, Kure S.A case series of CAEBV of children and young adults treated with reduced intensity conditioning and allogeneic bone marrow transplantation; a single center study. Eur. J. Haematol., 91: 242-248, 2013.

2. 学会発表

笹原洋二、渡辺祐子、小沼正栄、新妻秀剛、内山徹、力石健、峯岸正好、土屋滋
骨髄非破壊的前処置にて同種骨髄移植を施行した慢性活動性 EBV 感染症 4 症例の臨床的検討

第 34 回日本造血細胞移植学会（大阪）、平成 24 年 2 月 24-25 日

笹原洋二、大内芽里、鈴木信、堀野智史、小沼正栄、入江正寛、内山徹、力石健、峯岸正好、呉繁夫

当科における CAEBV 移植 5 症例の検討

第 36 回仙台 BMT 懇話会（仙台）、平成 25 年 1 月 21 日

笹原洋二、渡辺祐子、小沼正栄、入江正寛、内山徹、力石健、呉繁夫、和田泰三、谷内江昭宏

同胞間同種骨髄移植後、ドナー T 細胞に EBV ゲノムが確認された CAEBV の 1 例

第 22 回 EBV 感染症研究会（東京）、平成 25 年 3 月 16 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

表1

No.	Sex	Age (years)	CD4 positive cells (cells/mm ³)	Clinical manifestations	EBV genome (copies/ml EBV)	Therapy before transplant	Regimen of hematopoietic transplantation					Engraftment (day)	Complete chimerism (day)	EBV Specific CTLs	Outcomes		
							Conditioning regimen (RIC)	Donor	HLA mismatch	Stem type	Cell number (cells/kg)					CY500 prophylaxis	Complications
1.	8 male	7	CD4+	T	prolonged rash lymphadenopathy liver dysfunction urinary artery aneurysm positive EBV DNA in CSF ASDM	1.3 × 10 ³	medical treatment	Flu 20 mg/m ² M4 CY 150 mg/m ² M4 TBI 3Gy M1	CR	NA	A-B	1.87 × 10 ⁵	FK506 +MTX	12	136	+ → +	Remission
2.																	8 male
3.	21 female	8	NK	lymphadenopathy allergic allergy liver dysfunction hyper IgE	1.6 × 10 ³	No	Flu 20 mg/m ² M5 CY 60 mg/kg M1 TBI 1Gy M1	CR	1 locus mismatch	A-B	1.18 × 10 ⁵	FK506 +MTX	19	168	+ → +	Remission	
4.																19 male	12
5.	15 male	8	CD4+	T	lymphadenopathy vasculitis liver dysfunction	1.2 × 10 ³	No	Flu 20 mg/m ² M5 CY 60 mg/kg M1 TBI 1Gy M1	Match	NA	A-B	1.28 × 10 ⁵	Cell +MTX	14	161	+ → +	Remission
6.																	Mixed chimera → Donor leukocyte infusion → improved

図1

東北大小児科におけるCAEBVに対する RISTレジメン

前処置法

Fludarabine (Flu) 30mg/m² x5days
Cyclophosphamide (CY) 60mg/kg x2days
Low-dose TBI 3-4Gy

GVHD予防

同胞間 CyA + short-term MTX
 非血縁者間 FK506 + short-term MTX

支持療法

当科における合併症予防法、治療法に従って施行。
 週1回血液Gミーティングにて症例、経過毎の個別的な方針を検討する。

図2

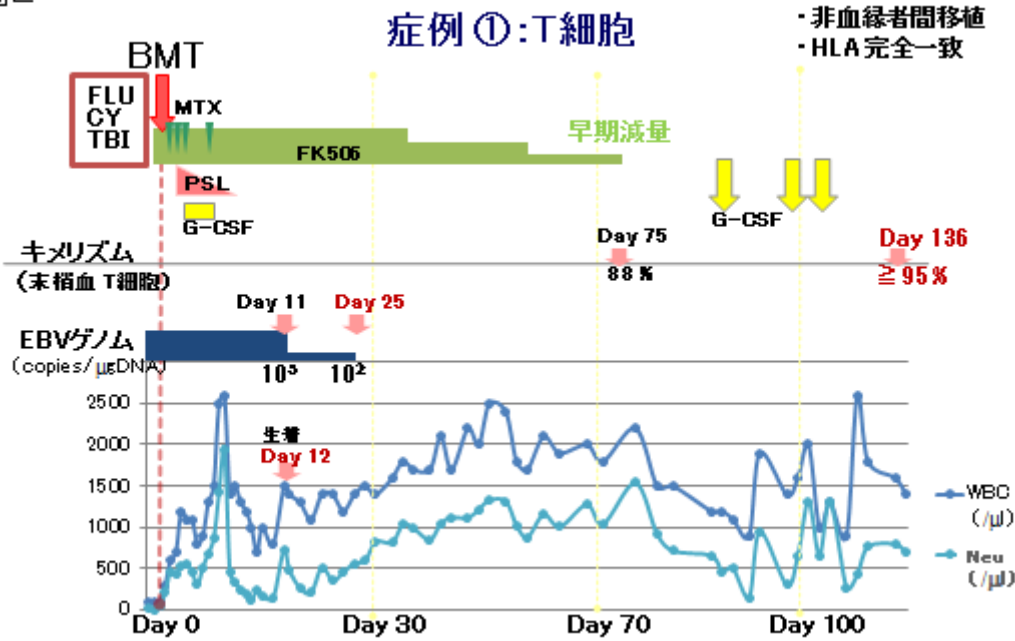


図3

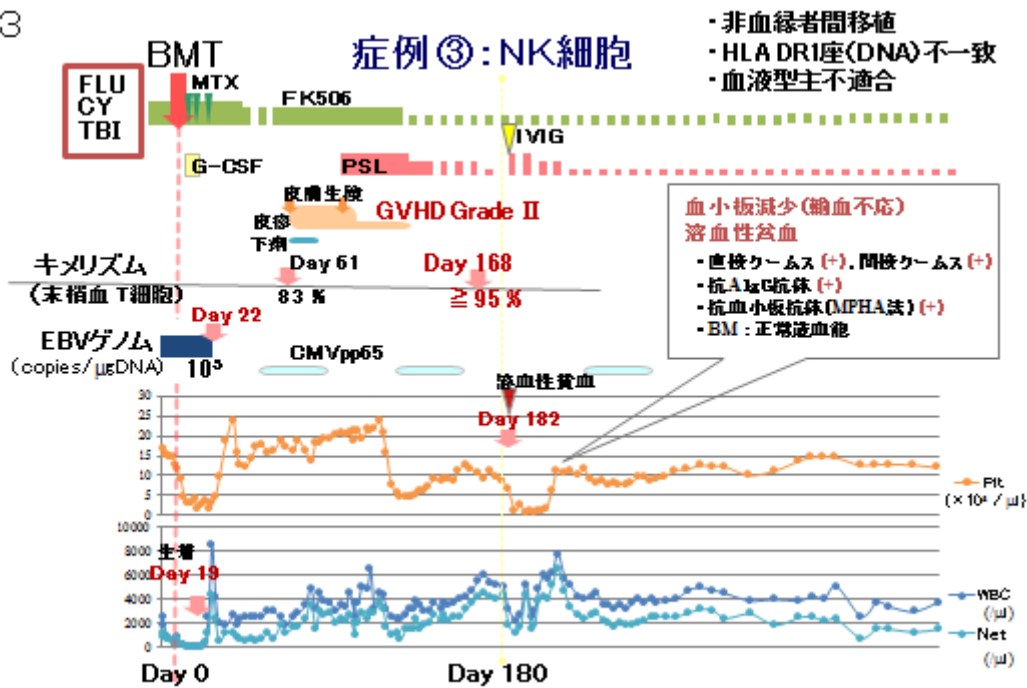


図4

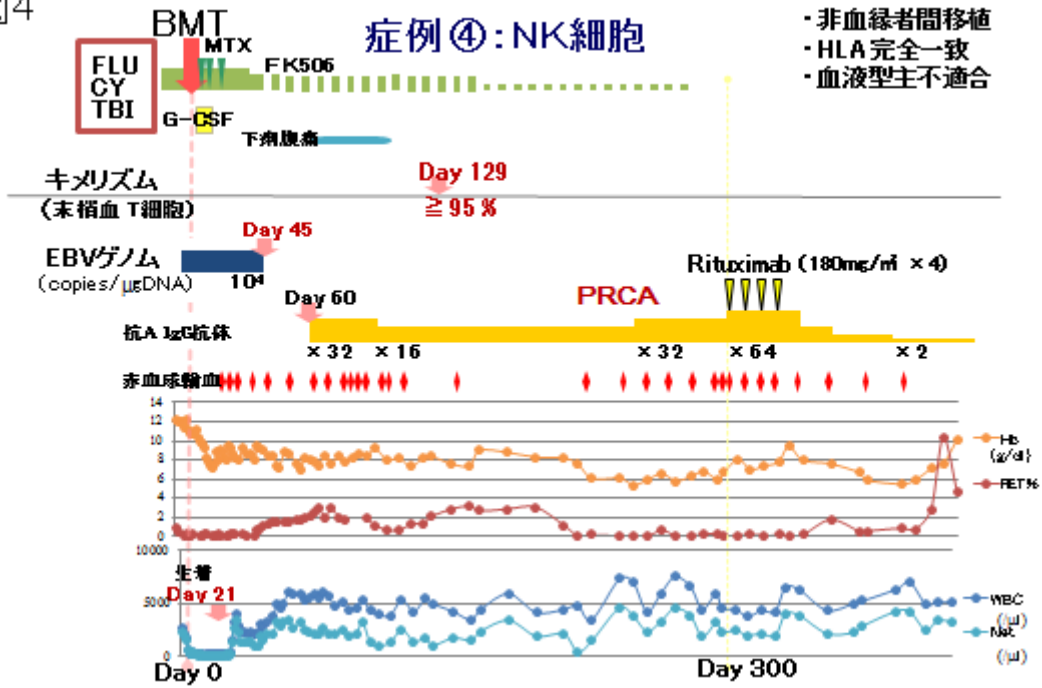


図5

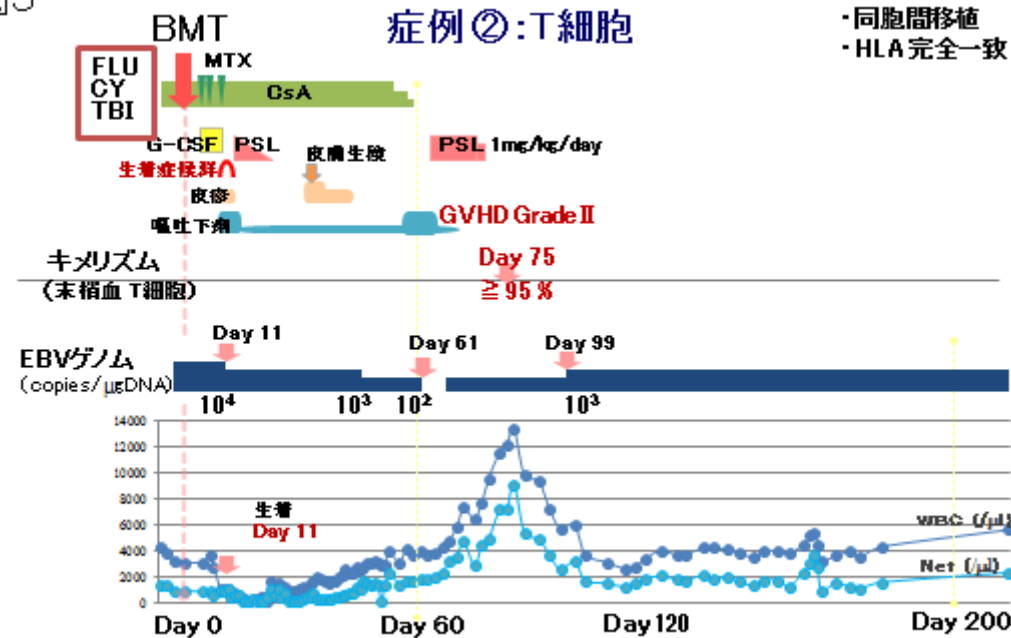


図6

症例2における移植後のTCRRepertoire解析

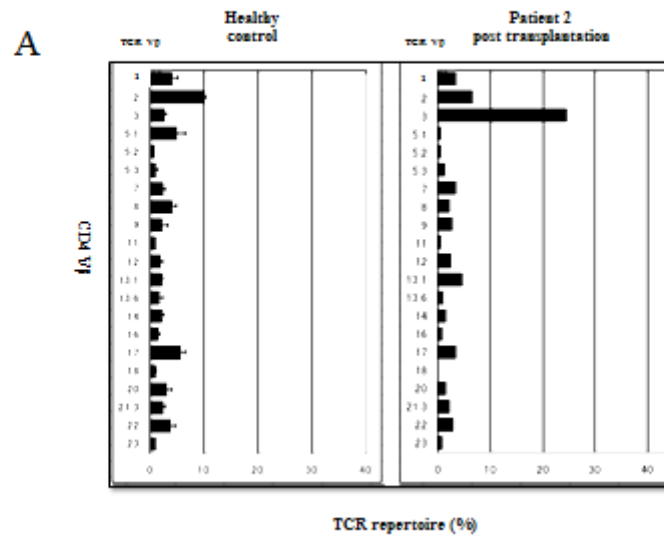


図6

各細胞分画でのEBER-1 in situ hybridization

