

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

小児がん拠点病院等の連携による移行期を含めた小児がん医療提供体制整備に関する研究
分担研究報告書

「HLA 半合致造血細胞移植後の中枢神経系再発に対する非ドナーHLA 半合致リンパ球髄注療法」

研究分担者 井上雅美

大阪府立母子保健総合医療センター 血液・腫瘍科 主任部長

研究要旨

造血細胞移植後再発小児急性白血病の予後は極めて不良である。筆者らは、HLA 半合致造血細胞移植後、中枢神経系に再発したフィラデルフィア染色体陽性急性白血病症例に対して移植ドナーと異なる HLA 半合致リンパ球を髄腔内投与し、重篤な副作用を認めず、治療効果を得た。難治性中枢神経系白血病に対する治療法として、HLA 半合致リンパ球髄腔内投与は選択肢のひとつとして考慮可能と考えられた。

A. 研究目的

頻回再発、造血細胞移植後再発などの難治性小児急性白血病の予後は極めて不良である。化学療法、頭蓋・脊髄放射線照射、造血細胞移植など濃厚な治療施行後の中枢神経系再発に対する最適な治療法は確立されていない。化学療法、チロシンキナーゼ阻害薬、中枢神経系放射線照射、HLA 半合致造血細胞移植後、中枢神経系に再発したフィラデルフィア染色体陽性急性白血病症例に対して、非移植ドナーHLA 半合致リンパ球髄注療法を施行し、その有効性を検証した。

B. 研究方法

父親からの HLA 半合致造血細胞移植

後、中枢神経系に再発したフィラデルフィア染色体陽性急性白血病の 13 歳女子に対して、移植ドナーではない母親からの HLA 半合致リンパ球髄注療法を行い、その有効性、副作用を評価した。本研究実施について施設倫理審査委員会に申請し承認を得た。本人および保護者の両方から本研究について同意を得た。

C. 研究結果

リンパ球髄注療法前に、髄液中にフィラデルフィア染色体の遺伝子である bcr/abl シグナルを FISH 法で認める有核細胞を 12/μl 認めた。母親の末梢血を採取しリンパ球を分離して、平均 2.2×10^7 CD3 陽性細胞（T 細胞）を週

1回、計7回髄腔内投与した。髄腔内投与直後に一過性の頭痛を認めたが、重篤な副作用は出現しなかった。リンパ球髄腔内投与後、髄液中の有核細胞は増加した(44 - 303/ μ l)が、HLA検査による評価で母親由来のリンパ球であることを確認した。また、フィラデルフィア染色体の遺伝子である bcr/abl シグナル陽性の細胞は消失した。

D. 考察

1例だけの検討であるため、有効性・副作用については慎重に判断すべきであるが、重篤な副作用を認めず、有効性が得られたため、今後も同様の難治性中枢神経系白血病に対してHLA半合致リンパ球髄注療法は取り組む価値があると考えられる。

E. 結論

標準的治療に反応しない難治性中枢神経系白血病に対して、HLA半合致リンパ球髄注療法は選択肢のひとつとして考慮可能と考えられるため、本研究を継続する。

F.健康危険情報

なし。

G.研究発表

論文採用あり(J Pediatr Hematol Oncol)、掲載待ち。

1. 論文発表

論文採用あり(J Pediatr Hematol Oncol)、掲載待ち。

Intrathecal Infusion of Haploidentical Nondonor

Lymphocytes for Central Nervous System Leukemic

Relapse After Haploidentical

Hematopoietic

Stem Cell Transplantation

Azusa Mayumi, MD, Akihisa

Sawada, MD, PhD, Aya Ioi, MD, Kohei

Higuchi, MD,

Mariko Shimizu, MD, Maho Sato, MD,

PhD, Masahiro Yasui, MD, and Masami

Inoue, MD

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。