

先天性骨髄不全症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立に関する研究

DBAに対する造血細胞移植の適応と方法に関する検討

研究分担者 大賀正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 教授）
研究分担者 菅野 仁（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング部 教授）
研究協力者 石村匡崇（九州大学病院総合周産期母子医療センター 助教）
白石 暁（九州大学病院小児科 助教）
江口克秀（九州大学病院小児科 特任助教）
園田素史（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 博士課程）

研究要旨： 輸血依存の重症 DBA 患者には造血細胞移植が唯一の根治療法である。しかし、移植症例数は限られ、同胞ドナーの選択、生着不全、遺伝的発がん素因の問題など造血細胞移植療法の課題は多い。赤血球酵素活性によるスクリーニングから遺伝子解析で確定診断した重症 DBA とその類縁疾患の長期治療経過に関する情報を集積して、用量調整ブスルファン（Targeted BU）による前処置を用いた至適移植法について検討した。

A．研究目的

重症DBA症例および近縁疾患に対する造血細胞移植の至適移植時期や前処置を明らかにする。

B．研究方法

赤血球酵素活性と遺伝子解析から確定診断して長期に診療している重症DBA症例（治療抵抗性および輸血依存）に対して造血細胞移植を実施し、至適移植法について検討した。また、鑑別すべき類縁疾患である先天性骨髄不全症患者についても移植経過の情報を集積した。

（倫理面への配慮）

患者および家族への説明・同意を得て、治療を実施した。

C．研究結果

*RPL5*変異による治療抵抗性のDBA患者が長期観察中に輸血依存となり~~del20q~~を伴うMDSに進展したため、造血細胞移植を実施した。ブスルファンの血中濃度をモニタリングし、投与量を調節したTargeted BUによる前処置法を用いて、重症DBA3例に造血細胞移植を実施した。2例は生着し、1例

は一次生着不全となったが、再移植で生着を得られた。また、先天性造血障害であるMonoMAC症候群および重症 α サラセミアに対しても造血細胞移植を行った。MonoMAC症候群は非定型抗酸菌の敗血症から血球貪食症候群を発症していた。いずれの症例もDBAと同様な生着不全が問題となるため、移植前に先行する化学療法（preceding chemotherapy）を組み込んで行ったところ良好な生着が得られた。

D．考察

*RPL5*変異の症例では骨髄異形成症候群（MDS）発症時の骨髄検査で異形成の他、非典型的な赤芽球分化を認めていたことから、*L3MBTL1*遺伝子を含む~~del20q~~の変異が赤芽球分化に与える影響が示唆された。DBAの造血細胞移植において鉄過剰症による臓器障害や悪性腫瘍の合併は移植成績に影響を与える重要な因子である。MDS進展例あるいはTargeted BUで拒絶された1例も上記のような要因が影響を与えたことが推察された。また、DBAや重症 α サラセミアのように赤芽球系以外の造血系が保たれるかむしろ過剰で免疫系に明らかな異常がない患者には、preceding chemotherapyの有用性を検討していく必要がある。

E . 結論

DBA患者に対する造血細胞移植は悪性化及び臓器合併症の進行する前に慎重な移植時期の検討が必要である。Targeted BUによる前処置およびpreceding chemotherapyの有用性に関して症例を集積して検討する。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sonoda M, Ishimura M, Ichimiya Y, Terashi E, Eguchi K, Sakai Y, Takada H, Hama A, Kanno H, Toki T, Ito E, Ohga S. Atypical erythroblastosis in a patient with Diamond-Blackfan anemia who developed del(20q) myelodysplasia. **Int J Hematol.** 2018;108(2):228-231.
- 2) Eguchi K, Ishimura M, Sonoda M, Ono H, Shiraishi A, Kanno S, Koga Y, Takada H, Ohga S. Nontuberculous mycobacteria-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in MonoMAC syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2018;65(7):e27017.
- 3) 大賀正一，石村匡崇，槍澤大樹，菅野仁．新生児の遺伝性溶血性貧血～疾患概念の拡張～．**日本産婦人科・新生児血液学会誌** 2018;27(2):41-47.

2. 学会発表

- 1) 園田素史，石村匡崇，長谷川一太，幸伏寛和，矢田裕太郎，江口克秀，白石暁，野口雄史，島貴史，岡田純一郎，楠田剛，金城唯宗，漢伸彦，高畑靖，大賀正一．新生児期の集学的治療によって救命し得た最重症型 α サラセミア症例に対する根治治療としての造血細胞移植．**第9回日本血液学会九州地方会**(2019年3月16日，福岡)．

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし