

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

FAの臨床データ解析・遺伝子診断・診療ガイドラインの作成

研究分担者 矢部普正（東海大学医学部基盤診療学系先端医療科学 教授）

研究要旨：成人を含む日本人ファンconi貧血患者 163 例に対する造血細胞移植成績を解析した。5 年生存率は病型別に再不貧、MDS、白血病でそれぞれ 89%、71%、44%であった。MDS/白血病群における予後不良因子は、移植時 18 歳以上、ATG/ALG を用いない前処置、Grade II -IV の急性 GVHD であった。15 例に頭頸部、食道を中心とする二次がんの合併を認めた。

A. 研究目的

Fanconi貧血（FA）はDNA修復欠損を基盤に、造血不全、身体奇形、白血病、固形がんなどを呈する稀な遺伝性疾患である。本研究では、我が国におけるFAの病態や遺伝子異常および臨床症状を明らかにし、診断基準や重症度基準を見直し、予後不良因子に対応した移植方法を開発して、FAの診療ガイドラインを確立することを目的とする。

B. 研究方法

日本造血細胞移植データセンターに登録された我が国の成人を含むFA患者を対象に、再生不良性貧血（以下、再不貧）、骨髄異形成症候群（以下、MDS）あるいは急性白血病（以下、白血病）等の病型別の5年生存率を解析し、予後不良病型における予後因子を抽出する。以上で明らかになった予後不良因子に対応した移植前処置の確立、GVHDを初めとする移植関連合併症対策を検討し、長期予後の改善と生活の質（QOL）の向上をもたらす移植方法を提示する。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」を順守し、インフォームドコンセントに基づいた研究の計画を実施している。「ファンconi貧血とその類縁疾患の原因遺伝子の探索および病態解明の研究」が東海大学倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

成人を含む日本人FA貧血患者163例が対象で、病

型別の内訳は、再不貧が118例、MDSが30例、白血病が15例であった。病型別の性差、ドナーのHLA適合度、照射レジメンの採用、GVHD予防法には有意差が無かったが、移植時年齢はMDS/白血病群で18歳以上が多く（ $p<0.001$ ）、ATG/ALGを用いた前処置は再不貧群に多かった（ $p<0.001$ ）。5年生存率は病型別に再不貧、MDS、白血病でそれぞれ89%、71%、44%であった。多変量解析で明らかになったMDS/白血病群における予後不良因子は、移植時年齢18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II -IVの急性GVHDであった。15例に二次がんの合併を認め、うち12例は頭頸部がん、食道がんで、3例は舌がん（2例）あるいは食道がんで死亡したが、9例は移植後6～19年を経て生存中である。残る3例はドナー細胞で発症したAML、非ホジキンリンパ腫、肝炎後の肝がんがそれぞれ1例で、いずれも二次がんにより死亡した。

前年度に口腔がんや食道がん対策として、VMAT（Volumetric modulated arc therapy）を用いて当該部位の被曝量を0.6Gyまで減量した前処置を試みた4例のフォローアップでは、いずれの症例も慢性GVHDの合併無く、良好な粘膜状態とQOLを保って社会復帰している。

D. 考察

FAの治療は造血細胞移植により骨髄不全や血液腫瘍による死亡が著しく減少し、1980年代には18歳と言われていた平均寿命は30歳前後まで伸びている。一方で、長期生存に伴い、二次がんは次の大きな障

壁となっており、その対策は急務である。今回、163例という過去最多の症例数をもとに、FA患者の長期生存率と予後不良因子の解析を行った。再不貧群の移植後成績は世界的に見ても良好であり、特にMDS/白血病群における予後不良因子に注目すると、移植時年齢18歳以上、ATG/ALGを用いない前処置、Grade II-IVの急性GVHDが抽出された。

二次がんの予後不良因子として、海外からは放射線照射前処置と慢性GVHDが指摘されているが、今回の解析では単変量解析の段階で、いずれも有意差とはならなかった（照射レジメン； $p=0.368$ 、慢性GVHD； $p=0.404$ ）。実際には非血縁骨髄移植の生着率向上に少線量の放射線が必須で、慢性GVHDは急性GVHDの重症度を制御することで軽減に繋げることができるため、発がん高頻度の口腔～食道の照射量を減量したVMATの採用と、急性GVHDの予防に有効なATG/ALGの併用が望ましい。以上に加えて臓器別の慎重かつ丁寧な長期フォローアップを行うことで、長期生存率の向上と二次がんの予防あるいは早期治療に貢献できる可能性がある。

E. 結論

FA患者の長期予後とQOLの維持には、予後不良因子に対応した移植方法の確立と移植後合併症の管理を行った上で、慎重かつ丁寧なフォローアップが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. **Mol Cell**. 2020;80(6):996-1012.e9. doi: 10.1016/

j.molcel.2020.10.012. PMID: 33147438. [Online ahead of print]

- 2) Yabe M, Morio T, Tabuchi K, Tomizawa D, Hasegawa D, Ishida H, Yoshida N, Koike T, Takahashi Y, Koh K, Okamoto Y, Sano H, Kato K, Kanda Y, Goto H, Takita J, Miyamura T, Noguchi M, Kato K, Hashii Y, Astuta Y, Yabe H. Long-term outcome in patients with Fanconi anemia who received hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective nationwide analysis. **Int J Hematol**. 2021;113(1):134-144. doi: 10.1007/s12185-020-02991-x. PMID: 32949371.
- 3) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant**. 2021;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. PMID: 32948829.
- 4) Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kudo K, Yabe M, Miyamura T, Koh K, Kawaguchi H, Goto H, Fujita N, Okada K, Okamoto Y, Kato K, Inoue M, Suzuki R, Atsuta Y, Kojima S; Pediatric Aplastic Anemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide. **Bone Marrow Transplant**. 2020 Jul;55(7):1272-1281. doi: 10.1038/s41409-020-0948-8. Epub 2020 May 23. PMID: 32444864.
- 5) Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T,

Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. **Haematologica**. 2020 Apr;105(4):1166-1167. doi: 10.3324/haematol.2019.245720.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし