

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

### DBAと鑑別が必要な遺伝性骨髄不全症に対する造血細胞移植法の検討

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）  
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科 教授）  
研究協力者 石村匡崇（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教講師）  
江口克秀（ 同 助教）  
園田素史（ 同 医員）  
槍澤大樹（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 講師）

研究要旨：先天性骨髄不全症は奇形徴候や腸管病変など多臓器症状を呈する全身性疾患である。骨髄不全の根治療法は造血細胞移植であるが、その時期と方法は発がんリスクや晩期障害も考慮して個別に検討する必要がある。今回、Diamond-Blackfan 貧血（DBA）2名と Hoyeraal-Hreidarsson 症候群（HHS）2名に造血細胞移植を行った。DBAの2名は造血も回復し経過良好だった。一方、HHSの2名は生着後に造血と免疫が再構築され血球貪食症候群と致死性感染は制御されたものの腸管病変の増悪から死亡した。先天性骨髄不全症に対する造血細胞移植の時期と方法は、疾患毎に表現型と長期予後を考慮して治療選択を行う個別精密医療の重要性が示された。今後も継続してこれら稀少疾患を網羅的遺伝子解析から早期診断し、治療関連毒性の予測や長期フォローの観点から有用な情報を集積していく。

#### A. 研究目的

先天性骨髄不全症候群は、骨髄不全のみならず、身体奇形や腸管病変など多臓器にわたり症状をきたす全身性疾患である。疾患概念の普及および遺伝子解析技術の進歩から年々診断される患者数が増加傾向にある。いずれの疾患も簡便な診断法はなく、臨床症状と検査成績に遺伝子検査を組み合わせる診断する。骨髄不全や免疫不全には根治療法として造血細胞移植が行われるが、治療関連毒性やがん素因などの晩期障害から予後不良となることもあるため治療選択には苦慮する。これら稀少疾患の診療に寄与する臨床情報の蓄積を目的に研究を行った。

#### B. 研究方法

先天性骨髄不全症候群と診断し、血液学的根治を目的に造血細胞移植を行った例を対象とした。原因遺伝子解析は、かずさDNA研究所 小原收先生、弘前大学 伊藤悦朗先生、名古屋大学 村松秀城先生のご協力を得て行った。DBAスクリーニングの赤血球酵素活性測定は、東京女子医科大学 菅野仁先生、テロメア長測定は、名古屋大学小児科の協力を得た。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は倫理委員会の承認を受け、対象患者とその家族より同意書を取得して解析した。必要に応じて、対象患者およびその家族に遺伝カウンセリングを行った。

#### C. 研究結果

##### 1 : Diamond-Blackfan貧血（DBA）

1名は23歳男性。新生児発症の赤芽球癆にステロイド治療を行い輸血依存なく経過したが、次第にHbが低下した。21歳から輸血依存となり造血細胞移植目的に当科に紹介された。奇形徴候のない低身長を認め、赤血球eADA活性と還元型グルタチオン濃度からDBA型と判断、遺伝子解析からRPS19にヘテロ接合性変異（c.185G>A, p.Arg62Gln）を同定した。移植前血清フェリチン値は1557.2 ng/mLだったが、輸血依存が30か月と比較的短期で臓器障害もなく、造血細胞移植の適応と判断した。

1名は3歳女兒。生後3か月で高度貧血を認めた。奇形徴候なく成長発達にも異常はなかった。赤血球酵素活性は輸血後効果のためか非DBA型だった

が、RPS26にヘテロ接合性変異 (c.1A>G, p.Met1Val) を同定した。ステロイド治療に反応せず輸血依存となり造血細胞移植の適応と判断した。血清フェリチン値は860.9 ng/mLで輸血依存は36か月だった。

2名とも強度減弱前処置である用量調整ブスルファン/フルダラビンをういた非血縁者間骨髄移植後に完全キメラを得て輸血依存から脱却した。類洞閉塞症候群など重篤な関連毒性もなかった。

## 2 : Hoyeraal-Hreidarsson症候群 (HHS)

1名は在胎29週、625gで出生した男児。生後10か月でPneumocystis肺炎を発症し、低ガンマグロブリン血症とB/NK細胞減少から当科を紹介された。発達遅滞、好中球減少・血小板減少、頭蓋内石灰化および小脳低形成を認めた。末梢血テロメア長は-0.87 SDと短縮はなかったが、表現型からHHSを疑った。遺伝子解析でDKCI遺伝子にヘミ接合性変異 (c.1082G>A, p.Gly361Asp) を同定し、HHSと診断した。1歳1か月より血便を認め、S状結腸から直腸に糜爛・潰瘍を認め、原疾患に伴う腸管病変と判断した。1歳3か月よりHLHを発症し、ステロイド・免疫抑制療法による病勢コントロールが困難となり、1歳6か月で非血縁者間骨髄移植を行った。

1名は在胎35週、1272gで出生した男児。生後5か月より肺炎・中耳炎を繰り返した。低ガンマグロブリン血症とB細胞減少を認め、免疫グロブリン補充療法を受けた。低身長、小頭症、言語発達遅滞および多指症から先天性疾患が疑われ、遺伝子解析を行ったところ、RTEL1にヘミ接合性変異 (c.2941C>T, p.Arg981Trp) と大欠失を同定し、HHSと診断した。血球減少はなく末梢血テロメア長も+0.89 SDと短縮はなかった。感染症を反復し、両親と協議の結果、造血細胞移植の方針とした。2歳4か月より血便を認め、下行結腸から直腸にかけて糜爛・潰瘍を認め、原疾患に伴う腸管病変と判断した。2歳5か月で非血縁者間骨髄移植を行った。

2名とも強度減弱前処置であるフルダラビン/シクロフォスファミド/TLIを用いた。両名とも完全キメラとなったが、腸管GVHDは治療抵抗性で、それぞれ移植後10か月、12か月に死亡した。

## D. 考察

DBAの赤芽球癆はステロイド治療が第一選択で約80%が反応するが、これに不応か抵抗性で輸血依存に至った場合に造血細胞移植が行われる。輸血依存の鉄過剰症による臓器障害やがん素因を考慮すると、前処置強度の低減が望ましいが、生着不全のリスクから確立された強度減弱前処置はない。今回用いた用量調整ブスルファン/フルダラビンはその選択肢の1つとして許容される前処置と考えられる。DBAは10歳未満の移植が良好な予後因子だが、今回成人例にも安全に移植を行うことができた。移植適応として血清フェリチン値、年齢、輸血依存期間を考慮することが重要と考える。

HHSの造血および免疫不全に対する根治療法として造血細胞移植は1つの選択肢だが、先天性角化不全症では特に移植後合併症が問題となる。GVHDや肺合併症により生存率が低下すると報告されており、今回の腸管GVHDに関してはHHSに伴う腸管上皮の脆弱性が治療抵抗性の要因と考えられた。今後、肺保護とともに腸管保護を考慮した前処置や早期間葉系細胞療法などの改善が必要である。

## E. 結論

2名のDBAと2名のHHSに対する造血細胞移植の経過を報告した。先天性骨髄不全症候群は全身性疾患で、疾患毎の治療関連毒性を考慮した至適前処置の検討が必要である。発がん素因のあるこれらの稀少疾患患者に対して、正確な診断と症例毎の細やかな臨床経過の蓄積が望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. **Hum Genome Var.** 2020;7(1):42.
- 2) 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.** 2020 Sep 18. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. [Online ahead of print]
- 3) Kurokawa M, Nishiyama K, Koga Y, Eguchi K, Imai T, Oba U, Shiraishi A, Nagata H, Kaku N, Ishimura M, Honjo S, Ohga S. Hyperferritinemia and acute kidney injury in pediatric patients receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Pediatr Nephrol.** 2020;35(10):1977-1984.
- 4) Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M, Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, Sakai Y, Ohga S. De novo p.G696S mutation in COL4A1 causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature. **Eur J Med Genet.** 2020;63(4):103825.
- 5) Nishiyama K, Watanabe Y, Ishimura M, Tetsuhara K, Imai T, Kanemasa H, Ueki K, Motomura Y, Kaku Y, Sakai Y, Imadome K, Ohga S. Parvovirus B19-infected tubulointerstitial nephritis in hereditary spherocytosis. **Open Forum Infect J.** 2020;7(8):ofaa288.
- 6) Yamamoto S, Shiraishi A, Ishimura M, Motomura Y, Yada Y, Moriuchi H, Ohga S. Cytomegalovirus-associated hemolytic anemia in an infant born to a mother with lupus. **Neonatology** 2021. (in press)
- 7) 大賀正一, 石村匡崇, 江口克秀, 長谷川一太, 小倉浩美, 檜澤大樹, 菅野仁. 新生児の遺伝性溶血性貧血 - 遺伝子診断の臨床的意義 - . **臨床血液** 2020;61(5):484-490.
2. 学会発表
- 1) 木下恵志郎, 江口克秀, 石村匡崇, 幸伏寛和, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症に対する造血細胞移植 : Fanconi 貧血と重症型先天性角化不全症の予後と課題. **第11回日本血液学会九州地方会** (2021年3月13日, WEB) .
- 2) 江口克秀, 石村匡崇, 大賀正一. A retrospective study of eltrombopag for the treatment of pediatric aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndrome in Japan. **第27回小児再生不良性貧血治療研究会学術集会** (2020年11月8日, WEB) .
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし