

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

## 白血病に進展した重症先天性好中球減少症における造血幹細胞移植

研究分担者 小林正夫（国立大学法人広島大学 名誉教授）

研究要旨：重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）は5疾患に分類され、*ELANE* 変異による SCN1 が最も多く、本邦では75～80%を占めている。SCNは重症慢性好中球減少、骨髄像での成熟障害、生後早期から反復性細菌感染症を特徴としている。多くの症例で、G-CSF投与により、好中球出現と易感染性に対する有効性から、QOL向上が認められている。しかし、一部の症例ではG-CSFに対する反応不良や高用量のG-CSFを必要とし、G-CSFの長期投与ならびに高用量使用は、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）の発症リスクであり、20%以上の症例でMDS/AMLへの進展が報告されている。SCNからG-CSF反応性不良例でAML進展に対しては造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、確立されたものはない。今回、SCNからAML進展例に対して、同種骨髄移植を施行し、移植後3年、再発なく良好に経過している症例を報告する。AML移行症例に対して、寛解導入療法なく骨髄非破壊的前処置による移植の有効性から、今後の移植治療の参考となる症例と思われる。

### A. 研究目的

重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）は責任遺伝子から5疾患（SCN1～SCN5）に分類されている。SCNは重症慢性好中球減少、骨髄像での成熟障害、生後早期から反復性細菌感染症を特徴としている。多くの症例で、G-CSF投与により、好中球出現と易感染性に対する有効性から、QOL向上が認められている。しかし、一部の症例ではG-CSFに対する反応不良や高用量のG-CSFを必要とする。G-CSFの長期投与ならびに高用量使用は、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）の発症リスクであり、20%以上の症例でMDS/AMLへの進展が報告されている。AML進展に対しては造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、確立された移植法はなく、予後は極めて不良である。今回、SCNからAML進展例に対して、同種骨髄移植を施行し、移植後3年弱、再発なく良好に経過している症例を報告する。

### B. 研究方法

臨床所見（好中球絶対数が $50/\mu\text{l}$ 以下の慢性好中球減少、骨髄像で前骨髄球と骨髄球間での成熟障害ならびに乳児期からの難治性皮膚感染症の反復）と*ELANE*遺伝子変異（c.1A>G (M1V)）からSCN1と診断した症例。経過中に急性骨髄性白血病

（AML）に進展し、同種骨髄移植を施行した。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査を含め、すべての検査ならびに治療法は患者ならびにその保護者の同意のもとに行った。

### C. 研究結果

症例：○歳女児。生後まもなくから、膿痂疹を契機に慢性好中球減少を指摘される。膿痂疹は反復、難治性であった。乳児期後半にG-CSFの投与を開始するも、 $20\mu\text{g}/\text{kg}$ まで増量するが、好中球の出現なく、以後中止とした。1歳時に広島大学病院を紹介され、骨髄検査と*ELANE* 遺伝子変異（c.1A>G (M1V)）から、SCN1と診断した。以後、皮膚感染ならびに呼吸器感染を反復し、抗菌剤投与で経過観察中であった。数年経過後、入院3か月前に末梢血に芽球出現、その後増加を認めSCNの白血病転化を診断され、当院に紹介入院となった。入院時白血球 $1620/\text{ml}$ 、好中球0、芽球15%、Hb $6.3\text{g}/\text{dl}$ 、血小板 $15\text{万}/\text{ml}$ 、骨髄では芽球を50%認めた。芽球はMPO染色陽性、CD13, 33, 11b, 117陽性、染色体検査では92XXXX, +8, inv(9)(p12q13)x2/46XX, inv(9)を認め、FISHにて8判染色体5倍体を60%認めた。芽球の遺伝子検査ではCSF3R(c.2245C>T)とRUNX1(c.614-2A>G)変異を

同定したことから、SCN から AML への進展と診断した。骨髄バンク、臍帯血バンクともに適合ドナーなく、父親をドナーとするハプロ移植を検討した。その後、重症皮膚感染は抗菌薬の使用により改善、骨髄中芽球も抗がん剤による化学療法の施行なく自然寛解状態となったため、一時退院とした。退院 3 か月後、再び芽球増加と呼吸困難を認め、当院緊急入院となった。入院時著明な扁桃肥大と頸部リンパ節腫大を認め、緊急生検と気管切開を施行し、呼吸管理を開始した。リンパ節生検は正常リンパ球の反応性増加であり、白血病細胞は認められなかった。骨髄は芽球を 92%認め、芽球は前回に認めたものと同様な形質を示した。抗菌薬ならびにステロイドホルモン使用で治療開始し、全身状態は徐々に改善したが、骨髄の芽球は 80%以上を存在した。骨髄バンクのドナー検索で、HLA 抗原 7/8 一致のドナーが 1 名認められたため同種骨髄移植を決断した。前処置は当科で SCN の移植に用いている免疫抑制を強化した骨髄非破棄的前処置 (Flu, Mel, ATG, TBI) を選択し、VP-16 を追加した。移植後 16 日に好中球出現を認め、移植後の血球回復は順調であった。移植後 30 日の骨髄でドナー細胞を 90%の混合キメラ状態であった。その後、ドナー細胞の比率が減少し、拒絶の方向に傾いたためドナーリンパ球輸注 (DLI) の申請を行い、DLI を施行した。この時のドナー細胞比率は 5%程度であった。その後数回の DLI を追加したところ、皮膚に急性 GVHD が認められたが、免疫抑制剤は最小限にとどめて経過観察、骨髄中のドナー細胞の比率の増加を認めた。以後、骨髄中のドナー細胞比率は 95%以上に回復し、芽球の出現なく、移植後 5 か月で退院となった。現在移植後 3 年を経過しているが、AML の再発なく、易感染性もなく、正常血液像に回復している。通常の日常生活、学校生活を過ごしている。

#### D. 考察

SCNにおいて白血病化した症例の予後は極めて不良である。化学療法だけの生存例はなく、造血幹細胞移植が唯一の治療法であるが、治療成功例は少ないのが現状である。本症は、骨髄バンクからの同種移植後3年を経過したが、再発、易感染性とも認められず、正常血液像で全く健康な状況で日常生活を送っている。

SCN からの白血病進展例における造血幹細胞移

植では、白血病の寛解導入療法を行うことは推奨されていない。過去の報告からも寛解導入療法を行うことでの感染症リスクの増加からの死亡例が多く、標準的白血病治療を行わずに早期の移植を行うことで、生存例が散見されている。本症例も、骨髄非破壊的前処置に VP-16 を加えることで、白血病細胞腫瘍量の減少を期待した前処置とした。全身状態の悪化を招くことなく、移植経過は良好であり、生着を認めた。しかしながら、完全キメラを誘導することは難しく、数回の DLI を余儀なくされた。幸い完全キメラを達成することが出来たが、骨髄非破壊的前処置の問題点は明らかであった。前処置の強度を上げることは全身状態への影響が危惧されることから、前処置の選択は今後の大きな課題と思われる。何れにせよ標準的な白血病治療後の移植成績は不良であることから、最小限の白血病治療と造血幹細胞移植が有効であろう。今後、白血病進展した骨髄不全症候群の造血幹細胞移植の方法については、症例集積が必要と思われる。

#### E. 結論

SCN1からAMLに進展した症例に対して、骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植を施行し、3年以上、再発なく経過している症例を経験した。今後の白血病化症例に対する治療法を考える上で、貴重な症例である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Tsumura M, Miki M, Mizoguchi Y, Hirata O, Nishimura S, Tamaura M, Kagawa R, Hayakawa S, Kobayashi M, Okada S. Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN- $\gamma$ . *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jan;149(1):252-261.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.018.
  - 2) Tomioka K, Miyamoto T, Akutsu SN, Yanagihara H, Fujita K, Royba E, Tauchi H, Yamamoto T, Koh I, Hirata E, Kudo Y, Kobayashi M, Okada S, Matsuura S. NBS1 I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. *Sci Rep.* 2021 Oct 4;11(1):19661. doi: 10.1038/s41598-021-98673-7.

- 3) Hama A, Hasegawa D, Manabe A, Nozawa K, Narita A, Muramatsu H, Kosaka Y, Kobayashi M, Koh K, Takahashi Y, Watanabe K, Ohara A, Ito M, Kojima S. Prospective validation of the provisional entity of refractory cytopenia of childhood, proposed by the World Health Organization. **Br J Haematol.** 2022 Feb;196(4):1031-1039. doi: 10.1111/bjh.17921.
- 4) Kajiume T, Kawahara Y, Yuge L, Kobayashi M. Osteoblastic adherence regulates hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation: a conceptual *in vitro* and *in vivo* study. **Stem Cell Investig.** 2021 Oct 11;8:21. doi: 10.21037/sci-2021-019.
- 5) Imanaka Y, Taniguchi M, Doi T, Tsumura M, Nagaoka R, Shimomura M, Asano T, Kagawa R, Mizoguchi Y, Karakawa S, Arihiro K, Imai K, Morio T, Casanova JL, Puel A, Ohara O, Kamei K, Kobayashi M, Okada S. Inherited CARD9 deficiency in a child with invasive disease due to exophiala dermatitidis and two older but asymptomatic siblings. **J Clin Immunol.** 2021 Jul;41(5):975-986. doi: 10.1007/s10875-021-00988-7.

## 2. 学会発表

- 1) 溝口洋子, 谷千尋, 西村志帆, 松原啓子, 富岡啓太, 下村麻衣子, 中島祐子, 川口浩史, 岡田賢, 小林正夫. The efficacy of continuous US evaluation for joint health in pediatric patients with hemophilia. **第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))**.
- 2) 郷田聡, 唐川修平, 早川誠一, 川口浩史, 岡田賢, 小林正夫. Tregs abnormalities and variational usage of TCR repertoire in children with autoimmune neutropenia. **第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))**.
- 3) 松村梨紗, 望月慎史, 下村麻衣子, 唐川修平, 土居岳彦, 川口浩史, 梶俊策, 清水順也, 嶋田明, 小林正夫, 岡田賢. Successful bone marrow transplantation in a case with C1q deficiency associated with refractory SLE. **第 83 回日本血液学会学術集会 (2021 年 9 月 23 日-25 日, 仙台 (Web 開催))**.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし