厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

Diamond-Blackfan貧血に対する用量調整ブスルファンを用いた造血細胞移植の検討

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　助教）
矢田裕太郎（　同　博士課程）
木下恵志郎（　同　博士課程）
槍澤大樹（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセシング科　講師）

研究要旨： 造血細胞移植は Diamond-Blackfan 貧血（DBA）の血液学的治癒をもたらす治療法である。がん素因や鉄過剰症に伴う治療関連毒性リスクを考慮すると、強度を低減した前処置が望まれるが確立されたものはない。今回、輸血依存となった 6 名の DBA 患者に対して用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植を行い、長期フォローアップ可能であった症例を検討した。5 名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられなかった。移植前フェリチン値が最も高く、輸血依存期間が最も長い 1 名で類洞閉塞症候群を合併し生着不全となり、緊急で臍帯血移植を要した。移植後観察期間の中央値は 49.5 か月で、全例生存しており、悪性腫瘍や肺合併症を発症した症例はない。強度減弱前処置として用量調整ブスルファンレジメンは許容可能な前処置法と考えられるが、長期的な安全性含め慎重な経過観察が必要であり、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

A．研究目的

先天性骨髄不全症候群の1つであるDiamond-Blackfan貧血（DBA）は、リボゾーム機能障害を病因とし、赤芽球癆、身体奇形、悪性疾患の合併を特徴とする。赤芽球癆に対しては、ステロイド治療が第一選択であり、約80%が治療に反応するが、ステロイド治療に不応または抵抗性となり、赤血球輸血依存に至った例が造血細胞移植の適応とされる。DBAに対する造血細胞移植では、放射線を回避した骨髄破壊的前処置が推奨されている。一方で、赤血球輸血依存に伴う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れるが、確立された強度減弱前処置はない。鉄過剰症およびBusulfan（BU）による類洞閉塞症候群のリスクを鑑み、用量調整BUを用いた強度減弱前処置の有効性について検討した。

B．研究方法

DBAと診断し、2015年4月から2022年3月までの6年間で、原因遺伝子が同定され、血液学的根治を目的に造血細胞移植を行い、長期フォローアップが可能であった症例を対象とした。臨床情報は兵庫県立こども病院 田村彰広先生、小阪嘉之先生、原因遺伝子解析は弘前大学 伊藤悦朗先生、照井君典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 菅野仁先生の協力を得た。BUは単回試験投与を行い、得られた血中濃度をもとに、統計解析ソフトウェアを用いてcumulative AUCを算出した。輸血依存期間、移植前フェリチン値を参考に個々のBU投与量を決定した。

（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、解析を行った。必要に応じて、遺伝カウンセリングを行った。

C．研究結果

2015年10月から2021年3月に*RPS19*もしくは

*RPS26*遺伝子ヘテロ接合性変異を同定し、ステロイド治療に不応もしくは抵抗性となり、輸血依存となったDBA 6名（男性：3名、女性：3名）を対象とした。初回移植では、全例非血縁骨髄を移植源とした。移植時年齢の中央値は5.4歳（範囲：1.8-23歳）であった。HLA遺伝子適合度は完全一致が3名、1座不一致が3名であった。輸血依存期間の中央値は31か月（範囲：4-78か月）、移植前フェリチン値の中央値は1164.4 ng/mL（範囲：271.7-2174.0 ng/mL）であった。BUのcumulative AUCの中央値は61 mg/L×hr（範囲：60-75 mg/L×hr）であった。

5名が初回移植で完全キメラを達成し、1名が類洞閉塞症候群（SOS）を発症し生着不全となった。生着不全の1名は6名の中で輸血依存期間が最も長く、移植前フェリチン値が最も高かった。生着不全例に対しては、初回移植から2か月後に臍帯血移植を行い、完全キメラを得た。GradeIII以上の急性GVHDを発症した症例はなく、1名で移植後免疫性血球減少症と慢性期の難治性下痢症を発症し、現在加療中である。移植後観察期間の中央値は49.5か月（範囲：13-78か月）であり、全例生存しており、観察期間中に悪性腫瘍、肺合併症および中枢神経合併症を認めた症例はない。

D．考察

DBAに対して強度減弱前処置を用いた造血細胞移植の報告は限られる。DBAは奇形徴候や鉄過剰症による臓器障害により治療関連毒性のリスクが高い。また、がん素因をもつDBAにおいては移植後悪性腫瘍の発症リスクを軽減するため、前処置強度の低減が望まれる。一方で、DBAは混合キメラや生着不全のリスクが高く、頻回の輸血も生着不全の一因となる。混合キメラは血液悪性疾患の発症リスクも残存するため回避すべきである。今回用量調整ブスルファンを用いた非血縁者間骨髄移植による6名中5名で完全キメラが得られ、重篤な治療関連毒性もみられず、用量調整ブスルファンは許容可能な前処置法と考えられた。移植前血清フェリチン値が高値、かつ輸血依存期間が長い症例ではSOS合併と生着不全を認めたことから、個々の臨床状況に併せて選択する必要がある。また、長期的な安全性はまだ確認されておらず、慎重なフォローアップが重要である。

E．結論

成人例も含め、輸血依存期間および移植前の血清フェリチン値を参考に前処置強度を調節した用量調整BUレジメンは非血縁者間骨髄移植において許容される前処置と考えられた。DBAはがん素因があるため、いずれの前処置を用いた場合も早期発がんの可能性があり、長期フォローアップが重要である。長期フォローアップ成績も含めた至適前処置の確立のため、今後更なる症例の蓄積が望まれる。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, SatoT, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, <u>Ishimura M</u>, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, SarashinaT, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, <u>Kanno H</u>, <u>Ohga S</u>, Ohara A, Kojima S, MiyanoS, 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 May;56(5):1013-1020. doi: 10.1038/s41409-020-01056-1.
2) <u>Sonoda M</u>, <u>Ishimura M</u>, <u>Eguchi K</u>, <u>Yada Y</u>, Lenhartová N, Shiraishi A, Tanaka T, Sakai Y, <u>Ohga S</u>. Progressive B cell depletion in human MALT1 deficiency. **Clin Exp Immunol.** 2021 Dec;206(3):237-247. doi: 10.1111/cei.13662.
3) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Nishimura A, Yanagimachi M, <u>Ishimura M</u>, Sato M, Shigemura T, Kato M, Sasahara Y, Iguchi A, Koike T, Takahashi Y, Kajiwara M, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Patients: a Japanese Retrospective Study. **J Clin Immunol.** 2021 Nov;41(8):1865-1877. doi: 10.1007/s10875-021-01112-5.
4) Eriguchi M, Katsuya H, Kidoguchi K, Ureshino H, Masanori N, Nishihara M, <u>Sonoda M</u>, <u>Ishimura M</u>, Kimura S, Hara H. Immune dysregulation syndrome with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

mutation showing multiplecentral nervous system lesions. **Clin Exp Neuroimmunol.** 2021. doi : 10.1111/cen3.12672.

5) Shimizu M, Shimbo A, Takagi M, Eguchi K, Ishimura M, Sugita J, Morio T, KaneganeH. Successful treatment of joint and fascial chronic graft-versus-host disease with baricitinib. **Rheumatology (Oxford).** 2021 Dec 24;61(1): e1-e3. doi: 10.1093/rheumatology/keab599.
6) Yamamoto S, Shiraishi A, Ishimura M, Motomura Y, Yada Y, Moriuchi H, Ohga S. Cytomegalovirus-Associated Hemolytic Anemia inan Infant Born to a Mother with Lupus. **Neonatology.** 2021;118(3):368-372. doi: 10.1159/000515770.
7) 大賀正一, 虫本雄一, 石村匡崇. これからのゲノム医療 新生児・小児領域のゲノム医療. **日本内科学会雑誌** 2021;110 (9):1898-1903.
8) 石村匡崇, 江口克秀, 園田素史, 白石暁, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症と原発性免疫不全症の治療戦略. **臨床血液** 2021;62(8):1327-1333.

2. 学会発表

1) Eguchi K, Ishimura M, Ohga S. A retrospective study of eltrombopag for the treatment of pediatric aplastic anemia and inherited bone marrow failure syndromes in Japan. 2**021 the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology Autumn Meeting**（2021年10月22日，Web開催）.
2) 石村匡崇. （教育講演）遺伝性骨髄不全症と原発性免疫不全症の治療戦略. **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) 江口克秀, 石村匡崇, 田村彰広, 伊藤暢宏, 木下恵志郎, 幸伏寛和, 園田素史, 白石暁, 小阪嘉之, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血に対する用量調整ブスルファン/フルダラビンを用いた非血縁者間骨髄移植. **小児造血幹細胞移植セミナー九州2021**（2021年1月9日，福岡（Web開催））.
4) Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Yada Y,Shiraishi A, Ohga S. The clinical expression and treatment of MALT1 deficiency due to a novel nonsense mutation. **The 83rd Annual Meeting of Japanese Society of Hematology**（2021年9月23日-25日，仙台（Web開催））.
5) 木下恵志郎, 江口克秀, 石村匡崇, 長谷川一太, 矢田裕太郎, 園田素史, 白石暁, 村松秀城, 大賀正一. 遺伝性骨髄不全症候群における造血細胞移植の課題-Fanconi 貧血と重症型先天性角化不全症. **第63回日本小児血液・がん学会学術集会**（2021年11月25日-27日，大阪（Web開催））.

G．知的財産権の出願・登録状況

該当なし