

慢性活動性 EB ウイルス感染症およびその類縁疾患の根治療法の確立に関する研究

研究分担者：坂口大俊 国立成育医療研究センター・小児がんセンター・診療部長

今留謙一 国立成育医療研究センター・高度感染症診断部・統括部長

研究協力者：松井俊大、山田全毅、牛腸義宏、出口隆生、井口晶裕、富澤大輔、
松本公一

研究要旨

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) およびその類縁疾患に対して、同種造血細胞移植は唯一の根治療法であり、本研究ではその移植前処置や GVHD 予防など移植方法の最適化を図ることを目的とした。11 か月時に先天性胆道閉鎖症に対して母から生体肝移植を施行され、その後、EBV 感染に伴う Monomorphic T-PTLD と診断された 3 歳男児に対して、CAEBV の治療経験に基づいて、肝臓と同一ドナーの母から用量調整ブスルファンを用いた強度減弱前処置の下、移植後シクロフォスファミドによる GVHD 予防にて骨髄移植を施行し、良好な移植後経過を得ることができた。

A. 研究目的

慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) およびその類縁疾患に対して、同種造血細胞移植は唯一の根治療法とされる。本研究では同種造血細胞移植前後でのウイルスモニタリングを経時的に施行し、移植前処置や GVHD 予防など移植方法の最適化を図ることを目的とした。

B. 研究方法

我々は、CAEBV およびその類縁疾患と診断された小児患者に対して、同種造血細胞移植を実施し、移植前後の末梢血中の EB ウイルス量の変化と併せて解析し、移植の効果について検討した。

C. 研究結果

3 歳男児。胆道閉鎖症に対して生後 11 か月で母子間生体肝移植 (EBV D+/R-) を

施行。術後から血中 EBV-DNA 量モニタリングを開始し、急性期には感染を認めなかった。肝移植後 2 年 4 か月で発熱・肝機能障害と共に、血中 EBV-DNA の上昇 (2.7×10^4 copies/ μ g DNA) を認めた。感染細胞は CD8+T 細胞で、クロナリティ解析でモノクローナルな増殖を認めた。リンパ節腫大は認めず、肝組織および骨髄に EBV 感染細胞の浸潤を認め、Monomorphic T-PTLD と診断した。免疫抑制薬減量や化学療法を行うも血中 EBV-DNA 量の高値が持続した。肝移植後 T-PTLD の予後は極めて不良であるため、CAEBV の治療経験に準じて、4 歳 6 か月時に肝臓と同一ドナーである母からハプロ一致骨髄移植を行った。用量調整ブスルファン静注 (day -5~-2、1 日 1 回投与法、本投与総 AUC 57.5 mg/L \times h)、フルダラビン 180 mg/m² (day -7~-2)、

ウサギ抗胸腺細胞グロブリン 2.5 mg/kg (day -7)、全身放射線照射 3 Gy (day 0)、を前処置とし、GVHD 予防には移植後シクロフォスファミド (PTCy) 50 mg/kg×2回 (day 3, 4) と day 5 以降にミコフェノール酸モフェチルおよびタクロリムスを用いた。移植後 Day 26 に生着し、EBV-DNA は検出限界未満となり、以降、一貫して血中 EBV-DNA 量は検出限界未満が続いた。急性 GVHD grade III (皮膚 1°、肝臓 0°、消化管 2°) を認めたが支持療法で制御可能であった。現在、移植後 12 か月で寛解を維持している。

D. 考察

代表的な EBV+T-LPD である CAEBV では、同種造血細胞移植を施行することが唯一の根治療法とされており、病勢が制御されている状況で移植を行う場合には、骨髄非破壊的前処置 (RIC) を用いることで移植関連毒性の最小化が期待され、移植成績向上に寄与するものと考えられる。本症例においても病態が安定している状況下で移植実施を選択したことで、用量調整ブスルファンによる強度減弱前処置を施行することが出来、生体肝移植後の患児においても安全に移植を遂行することができたと考えられる。また、ハプロ移植であったが、PTCy 法による GVHD 予防策により GVHD を最小化し、大きな合併症なく退院することができた。生体肝移植と同一ドナーからの骨髄移植であり、今後、タクロリムスなどの免疫抑制剤を完全終了することも期待される。

E. 結論

母子間生体肝移植後に EBV 関連 T-PTLD を発症した際の治療選択として同一ドナーからの PTCy-ハプロ一致骨髄移植は有効な選択肢と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

症例報告を作成中。

2. 学会発表

- 1) 松井俊大ら 生体肝移植後 EB ウイルス関連 T 細胞性リンパ増殖性疾患に対する同一血縁ドナーからのハプロ一致骨髄移植 第 45 回日本造血・免疫細胞療法学会総会 一般口演 2023 年 2 月 11 日 名古屋市

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし