

遺伝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（東海大学医学部医学科 客員教授）

研究要旨：HLA 適合ドナーがいない FA 患者に両親からの HLA ハプロ一致移植が検討されるが、近年主流となっている PT-CY 法は、アルキル化剤の総量に制限のある FA では減量が必要で有効性に疑問が生じている。東海大学では GVHD 予防法として短期 MTX、Tacrolimus、ATG、MMF を組み合わせ、3 例の FA 患者にハプロ一致移植を施行した。全例が生着し、急性および慢性 GVHD は制御可能で生存しており、PT-CY 法なしでのハプロ一致移植が可能であることが示された。また、診療ガイドラインの改正を行った。

A. 研究目的

Fanconi 貧血 (FA) の治療として造血細胞移植 (HSCT) は重要であるが、HLA 適合ドナーが得られない場合のハプロ一致移植における GVHD 予防法は確立されていない。FA 患者はアルキル化剤に感受性が高く通常の PT-CY 法を応用するのは難しく、短期 MTX、Tacrolimus、ATG、MMF の組み合わせによる GVHD 予防を試み、FA に対するハプロ一致移植を確立する。

B. 研究方法

重症骨髄不全あるいは輸血依存の FA に対するハプロ一致移植において、移植前処置は既に確立した非血縁移植と同じくし、GVHD 予防法として従来 HLA1 抗原以上不一致移植で用いてきた短期 MTX、Tacrolimus、ATG、MMF の組み合わせを試みた。

(倫理面への配慮)

「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

対象は3例のFA患者で、移植時年齢は16歳、10歳、7歳、男性2例、女性1例であった。FA相補群はA群が2例、他の1例は検査中である。病期はRCC/RCMDが2例、SAAが1例であった。輸血状況は赤血球/血小板がそれぞれ100回以上/100回以上、12回/7回、0回/2週毎であった。ドナーはいずれもHLA-A, B,

DRB1不一致で母が1例、父が2例であった。移植細胞はいずれも骨髄で、有核細胞数はそれぞれ $1.37 \times 10^8/\text{kg}$ (血漿除去後)、 $0.81 \times 10^8/\text{kg}$ (赤血球除去後)、 $3.77 \times 10^8/\text{kg}$ (赤血球除去後)、CD34陽性細胞数はそれぞれ $0.36 \times 10^6/\text{kg}$ (血漿除去後)、 $3.09 \times 10^6/\text{kg}$ (赤血球除去後)、 $8.39 \times 10^6/\text{kg}$ (赤血球除去後) であった。生着は全例で得られ、好中球500個/ μL 以上に到達した日はそれぞれ19日、14日、10日であった。Short-tandem repeat (STR) 法によるドナーキメリズムは移植後28日の骨髄細胞でそれぞれ100%、95.5%、100%であった。急性GVHDはgrade 0、grade I、grade IIIがそれぞれ1例で、grade IIIの1例では治療としてPSL、MTX、ATGを投与し、MSCを3回のみ追加し、全身状態の低下なく制御された。慢性GVHDの合併はなく、全例が移植後1~21年に渡って生存している。

D. 考察

FAに対するハプロ一致移植におけるGVHD予防法として、T細胞除去 (Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:571-6) や PT-CY (Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:310-7) などが報告されている。前者は急性GVHDの予防効果は良好であるものの、1次生着不全が12例中3例と多く、晩期拒絶もあって無イベント生存率は67%にとどまっている。後者ではFA患者のCY耐用量を考慮して移植後CY投与量を $25\text{mg}/\text{kg} \times 2$ に減量しており、12例中9例がgrade II以上の急性GVHDを、10例が慢性GVHDを合併しており、その後ATGを追加することでGVHD制御の改善を得ている。ドナー由来のT細胞のCYに対す

る感受性はFA患者より低いため、減量したCYではGVHD予防効果が不十分であったと考えられる。

本研究ではGVHD予防法として短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせを用いたが、GVHDの抑制効果はほぼ良好で、1例がgrade IIIの急性GVHDと判断されたが、下痢がstage 2+に至った期間は僅かで、全身状態も保たれ、MSCの投与も3回のみであった。本例では移植細胞数が通常の3倍を超えており、T細胞の移入量が多かったことが急性GVHDの誘因となった可能性が考えられる。他の移植関連合併症としては、2例で敗血症を合併したがCRPのピークは10mg/dL未満で重篤に至らず、真菌感染症では β -D-glucanの上昇のみ、ウイルス感染ではCMV、EBVの再活性化のみで、いずれも臨床症状は伴わなかった。

E. 結論

FAに対するハプロ一致移植におけるGVHD予防法として、短期MTX、Tacrolimus、ATG、MMFの組み合わせは過度な免疫抑制状態なしで適切なGVHD予防効果を発揮する可能性が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanagisawa R, Hirakawa T, Doki N, Ikegame K, Matsuoka KI, Fukuda T, Nakamae H, Ota S, Hiramoto N, Ishikawa J, Ara T, Tanaka M, Koga Y, Kawakita T, Maruyama Y, Kanda Y, Hino M, Atsuta Y, Yabe H, Tsukada N. Severe short-term adverse events in related bone marrow or peripheral blood stem cell donors. **Int J Hematol.** 2023 Mar;117(3):421-427. doi: 10.1007/s12185-022-03489-4. PMID: 36403180.
- 2) Toyama D, Koganesawa M, Akiyama K, Yabe H, Yamamoto S. Invasive Pulmonary Aspergillosis Successfully Treated with Granulocyte Transfusions Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Severe Childhood Aplastic Anemia. **Tokai J Exp Clin Med.** 2022 Sep 20;47(3):136-138. PMID: 36073285.
- 3) Ishida Y, Kamibeppu K, Sato A, Inoue M, Hayakawa A, Shiobara M, Yabe H, Koike K, Adachi S, Yamashita T, Kanda Y, Okamoto S, Atsuta Y. Karnofsky performance status and visual

analogue scale scores are simple indicators for quality of life in long-term AYA survivors who received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in childhood. **Int J Hematol.** 2022 Nov;116(5):787-797. doi: 10.1007/s12185-022-03426-5. PMID: 36056987.

- 4) Kanda Y, Doki N, Kojima M, Kako S, Inoue M, Uchida N, Onishi Y, Kamata R, Kotaki M, Kobayashi R, Tanaka J, Fukuda T, Fujii N, Miyamura K, Mori SI, Mori Y, Morishima Y, Yabe H, Atsuta Y, Kodera Y. Effect of Cryopreservation in Unrelated Bone Marrow and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in the Era of the COVID-19 Pandemic: An Update from the Japan Marrow Donor Program. **Transplant Cell Ther.** 2022 Oct;28(10):677.e1-677.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2022.06.022. PMID: 35803526.
- 5) Murakami T, Hamada M, Odagiri K, Koike T, Yabe H. A Case of Intratemporal Rhabdomyosarcoma in a Child Presenting with VIIth, IXth, and Xth Cranial Nerve Paralysis. **Tokai J Exp Clin Med.** 2022 Jul 20;47(2):85-89. PMID: 35801554.
- 6) Yabe H. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. **Int J Hematol.** 2022 Jul;116(1):28-40. doi: 10.1007/s12185-022-03383-z. PMID: 35594014.
- 7) Tsumanuma R, Omoto E, Kumagai H, Katayama Y, Iwato K, Aoki G, Sato Y, Tsutsumi Y, Tsukada N, Iino M, Atsuta Y, Kodera Y, Okamoto S, Yabe H. The safety and efficacy of hematopoietic stem cell mobilization using biosimilar filgrastim in related donors. **Int J Hematol.** 2022 Jun;115(6):882-889. doi: 10.1007/s12185-022-03318-8. PMID: 35397766.
- 8) Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. **J Clin Immunol.** 2022

2. 学会発表

- 1) 外山大輔, 秋山康介, 杉下友美子, 藤田祥央, 小池隆志, 山本将平, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. ハプロロー致移植を施行したファンconi貧血の3例. **第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会**(2023年2月10日-12日, 名古屋).
- 2) 秋山康介, 外山大輔, 杉下友美子, 藤田祥央, 小池隆志, 山本将平, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. 先天代謝異常に対する臍帯血移植に必要な輸注細胞数の検討. **第45回日本造血・免疫細胞療法学会総会**(2023年2月10日-12日, 名古屋).
- 3) 杉下友美子, 柴田真由子, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 内山温, 高田穰, 矢部みはる, 矢部普正. 新規遺伝性骨髄不全症候群、Aldehyde degradation deficiency (ADD)症候群の2例. **第84回日本血液学会学術集会**(2022年10月14日-16日, 福岡(ハイブリッド開催)).
- 4) 柴田真由子, 杉下友美子, 川端奈央子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 山本将平, 小池隆志, 内山温, 高田穰, 矢部みはる, 矢部普正. 進行速度が異なる2例の若年型Krabbe病に対する造血幹細胞移植. **第84回日本血液学会学術集会**(2022年10月14日-16日, 福岡(ハイブリッド開催)).

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし