

研究要旨：

慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリに当科症例群を登録し、レジストリ登録構築に貢献した。

慢性活動性 EBV 病の根治療法としては、同種造血幹細胞移植が現時点での唯一の根治療法である。当科でこれまでに根治療法目的に骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植 (RIST) を施行した 5 症例について、骨髄非破壊的前処置法、生着の有無、合併症について総括した。抗腫瘍薬による化学療法は施行せず、5 例全例が長期生存を得ている。その中で、移植後ドナー T 細胞にモノクローナルに再感染した症例について解析を行い、その長期フォローアップによる臨床経過を考察した。

本分担研究は、本邦における慢性活動性 EBV 病における疾患レジストリの構築および根治療法を確立するために有益な臨床情報を提供した。

A. 研究目的

慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリに当科症例群を登録し、本研究の疾患レジストリ構築に貢献する。

慢性活動性 EBV 病の根治療法としては、骨髄非破壊的前処置による同種造血幹細胞移植 (RIST) が現時点での唯一の根治療法である。しかしながら、至適造血幹細胞移植方法の構築のためには、症例解析の蓄積が必要である。当科でこれまでに根治療法目的に同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例を臨床的に検討し、前処置法、生着の有無、合併症、特異な経過を辿った症例の長期フォローアップによる臨床経過について情報を提供する。

B. 研究方法

慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリに当科症例群を登録した。

当科でこれまでに根治療法として同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例の臨床経過を検討した。その中で、特異な経過を辿った症例について、その分子遺伝学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行について、患者情報の提供においては、本人あるいは御両親への説明と同意のもとで行われた。

C. 研究結果

慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリに当科症例群を登録しており、レジストリ登録構築に貢献することができた。

当科で同種造血幹細胞移植を施行した 5 症例は全例で骨髄非破壊的前処置 (RIC) が選択された。具体的な前処置法は、

Fludarabine+Cyclophosphamide+Low-dose TBI を選択した。5 症例とも生着が得られ、長期寛解と長期生存を得ている。治療関連毒性は少なく、臓器障害も管理可能な範囲で経過することができ、良好な治

療成績を得た。

その中の 1 例において、移植後ドナーの T 細胞に再感染した症例を経験した。ドナーは HLA 一致同胞であったが、骨髄非破壊的前処置により、移植後生着が順調に得られた。治療関連毒性は軽微であり、EBV V ゲノムは速やかに消失した。移植後移植片対宿主病 (GVHD) の治療のためにステロイド剤を併用した後、一旦消失した EBV ゲノムが再上昇した。T 細胞受容体 (TCR) レパトア解析では特定のドナー T 細胞集団が増殖し、EBV がドナー CD4 陽性 T 細胞に感染していることを確認した。背景にある遺伝学的疾患の有無、感染細胞における遺伝子異常、EBV ゲノム自体の変異の有無について遺伝子解析を進めたが、いずれも有意な異常を認めなかった。長期フォローアップを行い、本症例における EBV ゲノム量は一過性の血清 IgM 上昇を契機に次第に減少し、現在は極少量が残存した形で長期生存中である。

D. 考察

慢性活動性 EBV 病の疾患レジストリ構築は、希少疾患である同疾患の全体像を理解する上で極めて重要であるため、当科症例の登録を行っている。

慢性活動性 EBV 病に対する治療として、骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植は、患者の長期寛解を得、かつ生活の質を保持する根治療法として重要であるため、今後も症例を蓄積することにより至適移植レジメンを提唱することが重要である。

また、移植後ドナー CD4 陽性 T 細胞へ再感染した症例は、同症の発症機序を考察する上で、大変重要な所見を提示した。

E. 結論

慢性活動性 EBV 病の全体像把握のために、当科症例の疾患レジストリへの登録を分担した。

慢性活動性 EBV 病の根治療法として、骨髄非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植は症

例の長期寛解と生存を得るために、有効な治療選択肢となる。移植後ドナーT細胞にモノクローナル再感染した1例の病態解析を行い、長期的な臨床経過の情報を提供した。

本分担研究は、本邦における慢性活動性EBV病における疾患レジストリを構築する上で、また至適な根治療法としての同種造血幹細胞移植法の確立のために有益な臨床情報を提供できた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue T, Watabe D, Akasaka K, Sasaki T, Sasahara Y, Asano H.
Refractory atopic dermatitis in a child with hypomorphic mutation in *XIAP* gene and low serum IgG.
J Dermatol, 50(11): e363-365, 2023
- 2) Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hibi M, Mizuochi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Nishikomori R, Rinchai D, Zhang P, Puel A, Casanova JL, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S.
Dominant negative mutations in human *RELA* underlie a type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity.
J Exp Med, 220: e20212276, 2023.
- 3) 笹原洋二
書籍 日本臨牀 2023年10月別冊
血液症候群(第3版)II ～その他の血液疾患を含めて～
Wiskott-Aldrich症候群
p298-303
日本臨牀社
- 4) 笹原洋二
書籍 今日の治療指針 2024年度版 -私はこう治療している-
原発性免疫不全症
p1497-1498
医学書院
- 5) 笹原洋二
原発性免疫不全症候群 診療の手引き(改訂第2版)
ウィスコット・オルドリッチ
(Wiskott-Aldrich症候群) (WAS)
p30-35
日本免疫不全・自己炎症学会 編集
診断と治療社
- 6) 笹原洋二
原発性免疫不全症候群 診療の手引き(改訂第2版)

NFKB2欠損症

p90-95

日本免疫不全・自己炎症学会 編集
診断と治療社

7) 笹原洋二

原発性免疫不全症候群 診療の手引き(改訂第2版)

腸炎を伴う免疫不全症

p125-131

日本免疫不全・自己炎症学会 編集
診断と治療社

2. 学会発表

- 1) 笹原洋二、和田泰三、森尾友宏
一般口演 Wiskott-Aldrich症候群および白血球接着不全症1型における免疫学的シナプス形成後のサイトカイン産生異常
第126回日本小児科学会学術集会
令和5年4月14-16日
グランドプリンスホテル新高輪、東京
- 2) 笹原洋二
特別講演 先天性免疫異常症: IEIを疑う時と最近のトピックス
東北先天性免疫異常症(IEI) WEBセミナー
令和5年7月7日
WEB、仙台市
- 3) 笹原洋二
特別講演: 東北地方における新生児拡大マスキリーニングの現況とその関連疾患
秋田県拡大マスキリーニングWEBセミナー
令和5年7月11日
WEB、秋田市
- 4) 笹原洋二
特別講演: 東北地方における新生児拡大マスキリーニングの現況とその関連疾患
福島県拡大マスキリーニング講演会
令和5年9月1日
WEB、福島市
- 5) 笹原洋二
特別講演: 原発性免疫不全症の視点から考察する Monogenic IBD
第50回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会
令和5年10月20-22日
江陽グランドホテル、仙台市
- 6) 笹原洋二
特別講演: 炎症性腸疾患を合併する先天性免疫異常症
第12回北陸免疫不全症セミナー
令和6年2月2日
TKP 金沢新幹線口会議室、金沢市

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新登録
該当なし

3. その他
該当なし