

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 客員教授）

研究要旨：Fanconi 貧血（FA）は DNA 修復障害による染色体不安定性から、成人後高率に固形がんを発症する。我が国での FA に伴う固形がんの疫学データは少なく、東海大学小児科で造血細胞移植を施行した 80 例の FA 症例における固形がんの発症と予後を解析した。19 例が固形がんを発症、発症年齢は中央値 25 歳、発症後の 5 年生存率は 41.4%（95%CI;18.7-62.9%）であった。固形がんの早期発見と新規治療の開発が重要と考えられた。

A. 研究目的

Fanconi 貧血（FA）は DNA 修復障害を基盤病態とし、骨髄不全や高発がんを特徴とする疾患で、生命予後の改善には造血細胞移植（HSCT）と固形がん対策が重要である。HSCT の成績は近年著しく向上したが、平均寿命の延長によって、固形がんの発症例が増える傾向にある。本研究では FA の HSCT 後固形がんの疫学を明らかにし、FA の診療ガイドラインを確立することを目的とする。

B. 研究方法

東海大学小児科において 1985 年より 2021 年に HSCT を施行した FA の 80 例の診療記録より、固形がんを発症した症例の癌腫、発症時期、治療内容と予後について解析した。

（倫理面への配慮）

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」と「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た。「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

移植時年齢の中央値は 9 歳（範囲；5～28 歳）で、19 例が固形がんを発症、発症年齢の中央値は 25 歳（範囲 14～46 歳）であった。癌腫は舌がん 6 例、食道がん 4 例、口腔がん 3 例、咽頭がん 2 例、肝臓がん、上顎がん、盲腸がん、褐色細胞腫がそれぞれ 1 例であった。HSCT から固形がん発症までの期間は中央値 14 年（範囲 5～29 年）であった。治療として外科手術、放射線治療、化学療法が症例に応じて選択されたが、

10 例が固形がん診断後中央値 19 か月（範囲；1～57 か月）でがん死した。固形がん診断後の 2 年および 5 年生存率はそれぞれ 59.2%（95%CI, 32.9-78.1%）、41.4%（95%CI, 18.7-62.9%）であった。

D. 考察

今回、FA 患者の HSCT 後発症の固形がんは、19 例中 12 例が頭頸部がん、4 例が食道がん、この両者で 84% を占めていた。国内の造血細胞移植登録（TRUMP）の解析では有意差を認めなかったが、海外からは移植前処置の放射線照射と慢性 GVHD が発がんのリスク因子とされている。放射線照射は慢性 GVHD のリスク因子でもあり、放射線照射量の減量が望まれているが、非血縁ドナーからの HSCT における拒絶予防として 3Gy の照射は必須であった。実際 Minnesota 大学の Wagner 教授らは 1.5Gy への減量を試みたところ、3 例中 2 例で拒絶され、減量を断念している。

我々は高発がん部位である口腔～食道にかけての局所（甲状腺を含む）と、中枢神経、眼、性腺への照射量の減量を図るべく、volumetric modulated arc therapy (VMAT) を併用した放射線胸腹部照射 (TAI) を開発した。2018 年から FA および粘膜脆弱性を伴う先天性角化異常症に対する移植に VMAT-TAI を含む前処置を採用しており、今後の固形がん発症頻度の低下が期待される。

定期的に外来を受診している症例は比較的早期に固形がんが診断され、様々な治療によって比較的長期生存しているが、定期受診から外れた症例では進行がんの段階で診断され、不幸な転帰を取る例が多い。抗がん剤の治療選択が限られる FA では外科手術の比重が大きく、早期発見が予後を分

けると言っても過言ではない。東海大学では、すでにHSCT後長期観察期間に入り、年齢が20歳以上となって発がんリスクが上昇している症例が20例以上存在するため、口腔外科、耳鼻科、内視鏡内科と連携して、固形がんの診療体制を整えている。

近年、HSCT施行前のBRCA変異例で、幼少期発症の固形がんに対する化学療法の施行例が報告され、FAでも代謝拮抗剤を始めとして一定強度の化学療法が可能なことや、最近ではPARP阻害剤による治療効果も報告されている。現在でも放射線治療とセツキシマブの併用は試みられているが、今後さらなる新規治療法の開発が期待される。

E. 結論

FAのHSCTに発症する固形がんの多くは頭頸部がんおよび食道がんであり、口腔外科、耳鼻科、内視鏡内科と連携した診療体制の構築と、定期的なフォローアップが重要である。また、稀少疾患の発がんであり、多施設で情報交換を行いつつ、新規治療法の開発を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakaguchi H, Umeda K, Kato I, Sakaguchi K, Hiramatsu H, Ishida H, Yabe H, Goto H, Kawahara Y, Yamashita YI, Sanada M, Deguchi T, Takahashi Y, Saito A, Noma H, Horibe K, Taga T, Adachi S; Transplantation and Cellular Therapy Committee of Japanese Childhood Cancer Group. Safety and efficacy of post-haematopoietic cell transplantation maintenance therapy with blinatumomab for relapsed/refractory CD19-positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia: protocol for a phase I-II, multicentre, non-blinded, non-controlled trial (JPLSG SCT-ALL-BLIN21). **BMJ Open**. 2023 Apr 17;13(4):e070051. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070051. PMID: 37068890.
- 2) Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, Yoshida N, Yabe H, Koike T, Kajiwara M, Kawaguchi H, Takahashi Y, Ishimura M, Sakaguchi H, Hama A, Cho Y, Sato M, Kato K, Sato A, Kato K, Tabuchi K, Atsuta Y, Imai K. Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders. **Bone Marrow Transplant**.

2023 May;58(5):600-602. doi: 10.1038/s41409-023-01937-1. PMID: 36797422.

- 3) Mizuki K, Honda Y, Asai H, Higuchi N, Morita H, Yabe H, Kusuhara K.J. Successful Replantation With Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor Ligand-mismatched Cord Blood in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia That Relapsed After Transplantation. **J Pediatr Hematol Oncol**. 2023 May 1;45(4):e547-e550. doi: 10.1097/MPH.0000000000002614. PMID: 36706271.
 - 4) 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.
 - 5) 伊藤悦朗, 小島勢二, 大賀正一, 菅野仁, 小原明, 矢部普正, 小林明恵, 神尾卓哉, 照井君典, 土岐力, 村松秀城. Diamond-Blackfan 貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p4-15.
 - 6) 矢部普正, 高田穰, 村松秀城. Fanconi 貧血. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン 2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社(東京), 2023, p16-28.
2. 学会発表
 - 1) 山本将平, 小池隆志, 杉下友美子, 川端直子, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 内山温, 矢部みはる, 矢部普正. 造血細胞移植後のファンconi 貧血に合併した固形がんの検討. **第65回日本小児血液・がん学会学術集会**(2023年9月29日-10月1日, 札幌).
 - 2) 奥村康裕, 株木重人, 矢部普正, 秋庭健志, 菅原章友. Fanconi 貧血患児に対するTAIのVMAT技術を用いた治療計画の評価. **日本放射線腫瘍学会第36回学術大会**(2023年11月30日-12月2日, 横浜).
 - 3) Yoshida K, Morishita M, Yabe M, Kakiuchi N, Takata M, Katayama K, Imoto S, Ogawa S, Yabe H. Genetic landscape of myeloid neoplasms in patients

with Fanconi anemia and a related disease. **第85回**
日本血液学会学術総会 (2023年10月13日-15日,
東京) .

- 4) 山本将平, 藤田祥央, 秋山康介, 外山大輔, 小池隆志, 内山温, 矢部普正. JR-141投与に続いて臍帯血移植を施行したMPS-IIの2例. **第64回日本先天代謝異常学会学術集会** (2023年10月5日-7日, 大阪) .
- 5) Morishita M, Yabe M, Kakiuchi N, Takata M, Katayama K, Imoto S, Ogawa S, Yabe H, Yoshida K. Genetic profile of myeloid neoplasms developed with Fanconi anemia and Aldehyde degradation deficiency syndrome. **The 65th American Society of Hematology** (2023年12月9日-12日, 米国・サンディエゴ) .

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし