

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

### 先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植法の検討

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・細胞プロセッシング科 特任教授）  
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（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教）  
園田 素史（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教）  
足立 俊一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 博士課程）  
槍澤 大樹（東京女子医科大学医学部輸血・細胞プロセッシング科 准教授）

研究要旨：先天性溶血性貧血は、単一遺伝子異常により赤血球寿命の短縮、溶血が生じる疾患群であり、重症例では造血細胞移植が選択肢となる。先天性溶血性貧血では無効造血や鉄過剰症により生着不全リスクが高く、preconditioning の必要性が示唆されるが、症例数が限られるため確立された造血細胞移植法はない。今回、 $\beta$ -サラセミア 1名、GATA1 関連溶血性貧血 1名および SPTA1 関連遺伝性球状赤血球症 1名の計3名におけるハイドロキシウレア単剤による preconditioning の有用性・安全性を検討した。3名とも速やかに生着と完全キメラを得られ、類洞閉塞症候群等の重篤な有害事象は認めなかった。ハイドロキシウレア投与前後では cytoreduction 効果や溶血所見の改善が得られ、鉄代謝マーカーの推移からは無効造血改善が得られ、ハイドロキシウレア単剤による preconditioning の有用性が示唆された。投与中の有害事象もなく安全に使用可能であった。先天性溶血性貧血の造血細胞移植における preconditioning の有用性と鉄代謝マーカーに関連する知見は乏しく、今後の症例の蓄積が望まれる。

#### A. 研究目的

先天性溶血性貧血は、単一遺伝子異常により赤血球寿命の短縮、溶血が生じる疾患群である。重症例の場合、赤血球輸血依存となり、長期的に鉄過剰症や骨変形が問題となるため、血液学的根治治療として造血細胞移植が選択肢となる。

先天性溶血性貧血では、赤芽球を中心とした骨髄過形成や無効造血・赤血球輸血依存に伴う鉄過剰症により生着不全リスクが高く、骨髄破壊的前処置が一般的であるが、確立された前処置はない。一方で、鉄過剰症のため、前処置関連毒性の発症リスクも高く、前処置の強度減弱が望まれる。

今回、生着不全リスク低減ならびに前処置強度の減弱を目的として、ハイドロキシウレアを用いた preconditioning の有効性と安全性を検討した。

#### B. 研究方法

2019年1月から2023年12月までで、赤血球酵素活性と遺伝子解析を用いて先天性溶血性貧血と診断

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。東京女子医科大学が赤血球酵素活性測定と遺伝子解析を担当し、ヘモグロビン異常症に関しては福山臨床検査センターに遺伝子解析のご協力を得て行った。

ハイドロキシウレアは、前処置前の2か月間経口投与し、臨床経過、検査成績を評価した。前処置としてブスルファンを使用した症例では、移植前に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。

（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

HBB遺伝子に複合ヘテロ接合性 variants を同定し

たβ-サラセミア 1名、GATA1遺伝子にヘミ接合性variantを同定したGATA1関連溶血性貧血 1名およびSPTA1遺伝子に複合ヘテロ接合性variantsを同定したSPTA1関連遺伝性球状赤血球症 1名を解析対象患者とした。全例乳児期に発症し、赤血球輸血依存のため移植適応と判断した。移植時年齢はそれぞれ5歳、24歳、11歳であり、2名はHLA完全一致の血縁骨髄、1名はHLA1座不一致の非血縁骨髄を移植源とした。前処置は全例で骨髄非破壊の前処置を用い、targeted BU/FLUレジメンが2名、FLU/MEL/TBIレジメンが1名であった。3名とも速やかに生着し、完全キメラを達成した。全例でGradeIIの急性GVHDを認めたが、ステロイド投与で軽快した。類洞閉塞症候群の発症例はなかった。移植後観察期間の平均値は36か月（範囲：8-57か月）であり、全例赤血球輸血依存なく、生存している。

ハイドロキシウレア投与前後の血液学的パラメーターの推移は以下の通りであった（平均値；投与前/2か月後）。血球数の変化は、白血球数 8757/3070（ $\mu\text{L}$ ）、好中球数 4522/863（ $\mu\text{L}$ ）、リンパ球数 3283/1829（ $\mu\text{L}$ ）、血小板数 54.9/22.6（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）とcytoreduction効果を認めた。溶血所見の変化は、網状赤血球数 96.7/20.0（%）、総ビリルビン値 5.6/3.4（ $\text{mg/dL}$ ）、LDH 422/213（U/L）と改善傾向であった。鉄代謝マーカーの変化は、可溶性トランスフェリン受容体値 32/16（ $\mu\text{g/mL}$ ）、ヘプシジン 8.8/42.0（ $\text{ng/mL}$ ）、エリスロフェロン 1.4/1.4（ $\text{ng/mL}$ ）、ヘプシジン/エリスロフェロン比 8.4/29.3であり、無効造血の改善を示唆する所見であった。ハイドロキシウレア投与中には、有意な有害事象を認めなかった。

#### D. 考察

先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植では無効造血による骨髄過形成や鉄過剰症による拒絶リスク上昇が問題点となる。サラセミアにおいては、ハイドロキシウレア、アザチオプリン、フルダラビンを用いたpreconditioningを行うことで生着不全が減少し移植成績向上に寄与したことが報告されており、先天性溶血性貧血においてpreconditioningの重要性が示唆された。今回、ハイドロキシウレア単剤を用いたpreconditioningを先天性溶血性貧血3名に行い、全例で速やかな生着が得られた。ハイドロキシウレアによるCytoreduction効果や無効造血改善により生着不全リスクが低減した可能性が示唆され、有害事象もなく安全に使用可能であった。先

天性溶血性貧血の造血細胞移植におけるpreconditioningの有用性と鉄代謝マーカーに関連する知見は乏しく、今後の症例の蓄積が望まれる。

#### E. 結論

先天性溶血性貧血3名に対する造血細胞移植において、ハイドロキシウレア単剤によるpreconditioningを行い、重篤な有害事象なく、生着不全を回避し血液学的根治を得られた。Hydroxyureaの投与により、cytoreductionの効果に加え、無効造血の抑制が示唆されたが、更なる症例の蓄積が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sonoda M, Motomura Y, Ishimura M, Kanno S, Kiyosuke M, Ohga S. Williamsia muralis bacteraemia in a patient with Fanconi anaemia after haematopoietic cell transplantation. **Access Microbiol.** 2023 Dec 4;5(12):000679.v3. doi: 10.1099/acmi.0.000679.v3. PMID: 38188236.
- 2) Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Motomura Y, Fujino K, Ohga S. Adenovirus-associated Paroxysmal Cold Hemoglobinuria as Chilly Month Hemolytic Crisis. **Pediatr Infect Dis J.** 2024 Apr 1;43(4):e147-e148. doi: 10.1097/INF.0000000000004230. PMID: 38134371.
- 3) Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. **Pediatr Blood Cancer.** 2024 Mar;71(3):e30809. doi: 10.1002/pbc.30809. PMID: 38078568.
- 4) Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Kinoshita K, Matsuoka W, Motomura Y, Kaku N, Kawaguchi N, Takeuchi T, Ohga S. Pretransplant ribavirin and interferon- $\alpha$  therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant. **J Infect Chemother.** 2024 Apr;30(4):362-365. doi: 10.1016/j.jiac.2023.11.003. PMID: 37944696.
- 5) Nakahara E, Yamamoto KS, Ogura H, Aoki T, Utsugisawa T, Azuma K, Akagawa H, Watanabe K, Muraoka M, Nakamura F, Kamei M, Tatebayashi K, Shinozuka J, Yamane T, Hibino M, Katsura Y, Nakano-Akamatsu S, Kadowaki N, Maru Y, Ito E,

Ohga S, Yagasaki H, Morioka I, Yamamoto T, Kanno H. Variant spectrum of PIEZO1 and KCNN4 in Japanese patients with dehydrated hereditary stomatocytosis. **Hum Genome Var.** 2023 Mar 2;10(1):8. doi: 10.1038/s41439-023-00235-y. PMID: 36864026.

- 6) Tobai H, Endo M, Ishimura M, Moriya K, Yano J, Kanamori K, Sato N, Amanuma F, Maruyama H, Muramatsu H, Shibahara J, Narita M, Fumoto S, Peltier D, Ohga S. Neonatal intestinal obstruction in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with novel RTEL1 variants. **Pediatr Blood Cancer.** 2023 Jun;70(6):e30250. doi: 10.1002/pbc.30250. PMID: 36776130.
- 7) 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.
- 8) 槍澤大樹, 菅野仁, 大賀正一. 先天性溶血性貧血. **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, p76-88.

## 2. 学会発表

- 1) 足立俊一, 江口克秀, 石村匡崇, 朴崇娟, 木下恵志郎, 矢田裕太郎, 園田素史, 中川慎一郎, 白山理恵, 高畑靖, 菅野仁, 大賀正一. 先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植 - Hydroxyurea単剤によるpreconditioningの有効性 -. **第46回日本造血・免疫細胞療法学会総会** (2024年3月21日-23日, 東京) .
- 2) 江口克秀, 石村匡崇, 園田素史, 大賀正一. Diamond-Blackfan 貧血における用量調整ブスルファンレジメンを用いた造血細胞移植成績の検討. 「**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**」班 (伊藤班) 令和5年度班会議 (2023年9月21日, Web開催) .

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし