

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## 原発性免疫不全症患者の炎症性腸疾患に対する 造血細胞移植の効果

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

吉丸 耕一郎 九州大学大学院医学研究院小児外科分野 講師

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

白石 暁 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 助教

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

### 【研究要旨】

免疫細胞異常に起因する超早期発症炎症性腸疾患（very early onset [VEO]-IBD）の患児は、造血細胞移植（HCT）後に腸炎が寛解することある。原発性免疫不全症が基礎疾患であるVEO-IBDの患児11名にHCTを行った。移植後速やかに消化器症状が消失し、内視鏡検査でIBD治癒を確認後再燃はなかった。HCT後腸管移植片対宿主反応の制御に間葉系細胞療法を必要なかった。免疫細胞以外の異常によるIBDやヒルシュスプルング病などには間葉系細胞による炎症制御の研究を継続している。HCT後に根治に至るVEO-IBDと間葉系幹細胞による炎症制御療法が必要な難治性小児消化器疾患の鑑別が必要である。

### A．研究目的

炎症性腸疾患（IBD）の小児例は、全体の20-25%を占め、遺伝素因が関与する。とくに6歳未満発症の超早期発症型（VEO-IBD）では、原発性免疫不全症（PID）などの単一遺伝子病を疑う。このMonogenic IBDは免疫細胞異常と腸管上皮異常に大別され、いずれも難治性である。前者には造血細胞移植（HCT）後に腸炎が制御される報告がある。Monogenic IBDに対するHCTの有用性を自験例から検討した。

### B．研究方法

IBD患児に対して遺伝子解析からPID診断を確定し、HCTがIBD制御に有用と報告されている疾患を対象とした。（倫理面への配慮）遺伝子解析は倫理委員会の承認後、対象患者と家族から同意書を取得し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行った。

（倫理面への配慮）

なし

### C．研究結果

2013年1月から2020年12月にHCTをうけた小児PID42名中11名（26%）が移植時にIBDを合併していた。原疾患は、X連鎖性慢性肉芽腫症5名、IPEX症候群2名、IL-10受容体欠損症1名、MALT1欠損症1名、RELAハプロ不全症1名およびWiskott-Aldrich症候群1名であった。IBD発症年齢の中央値は1歳0か月（範囲：0か月-13歳）で、IL-10受容体欠損症およびIPEX症候群の3名は生後1か月までに発症し、早期よりステロイド、免疫抑制剤や生物学的製剤を必要とした。また、離乳食開始で消化器症状が増悪するため、成分栄養剤のみの管理となり、患児と家族の心理的負担も増加した。これまでの知見から、原疾患とIBDにHCTが有用と報告されている疾患をHCT適応とし判断し、新規疾

患・稀少疾患には十分な説明と同意を経てHCTを実施した。移植時年齢の中央値は8歳（範囲：1歳0か月-14歳）、観察期間の中央値は30か月（範囲：10か月-84か月）であった。前処置は、骨髄破壊的1名、強度減弱前10名であった。移植源は、血縁骨髄3名、非血縁骨髄6名、臍帯血2名であった。初回移植後のキメリズムは、完全キメラが9名、混合キメラが1名、拒絶が1名であった。混合キメラと拒絶はいずれも慢性肉芽腫症患者であった。混合キメラの1名は、好中球と単球のキメリズムは完全ドナー型を維持し、易感染性と腸炎の再燃はなく観察中である。拒絶の1名は、自己血球回復もなく、緊急臍帯血移植を行った。全例生存し、消化管GVHDはなく間葉系細胞療法を必要とする例はなかった。前例腸炎症状は生着とともに速やかに改善し、内視鏡検査で粘膜治癒を確認した。食事開始後の消化器症状もなく身体発育も良好である。

#### D．考察

VEO-IBDを呈したPID11名全員がHCT後に腸管病変の完全寛解を得た。移植後の腸管GVHDは見られず、間葉系細胞療法による免疫制御を必要とする例はなかった。VEO-IBDの診療においては基礎疾患の確定から根治療法を選択することが可能である。完全キメラを目指すHCTが望ましいが、移植の適応、時期と方法に関しては、長期予後を考慮して疾患毎に十分な検討が必要である。

#### E．結論

VEO-IBD児には積極的に遺伝子解析を行い、HCTによる根治療法を検討することが必要である。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yada Y, et al. Acute isolated Aspergillus appendicitis in pediatric leukemia. J Infect Chemother. 2020 Nov;26(11):1229-1231.
- 2) Imai T, et al. Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jun;8(6):2071-2074.e5
- 3) Tezuka J, et al. Possible association between early formula and reduced risk of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2021 Jan;51(1):99-107.

##### 2. 学会発表

なし

#### G．知的財産権の出願・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