

第 42 回日本小児感染症学会会長講演

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植

土 屋 滋*

はじめに

白血病に対する造血幹細胞移植の前処置は、①白血病細胞を撲滅し、②骨髄にドナー造血幹細胞生着のためのスペースを作ることを目的とし、12 Gy の全身放射線照射 (TBI) とシクロホスファミド (CY: 60 mg/kg×2), あるいはブスルファン (BU16: 4 mg/kg×4) と CY (60 mg/kg×2) を基本に設定される。しかし、近年フルダラビン (FLU) による免疫抑制作用を主体とし、必ずしも骨髄抑制を強力に加えなくとも、ドナー造血幹細胞の生着が可能であることが明らかにされ、特に高齢者の臍帯血移植における前処置法として急速な発展を遂げた。現在は、前者の前処置を骨髄破壊的、後者のそれを骨髄非破壊的および毒性軽減前処置と呼んでいる。

一方、移植の原因となった疾患が治癒しても、造血幹細胞移植の晩期合併症が、子どもたちの QOL (quality of life) を著しく損なう症例が少なからず存在する。このことが、少なくとも小児の非腫瘍性疾患に対しては、臓器毒性の軽減を目的とした骨髄非破壊的前処置を積極的に推進しようとする根拠となっている。本講演では、われわれの経験を紹介しつつ、骨髄非破壊的前処置の考え方について紹介したい。

I. Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) 患者で経験した造血幹細胞移植後合併症

19 歳の WAS 患者に、CY 60 mg/kg×2 と 12

Gy TBI による、いわゆる骨髄破壊的前処置後に、非血縁者間骨髄移植を施行した。すでに移植前処置の最中からミオクローヌ様の痙攣発作をみた。移植後には全身の紅斑と皮膚落屑が出現し、それは亡くなるまで繰り返された。移植後 60 日目頃から全身倦怠感、歩行困難が出現、100 日目には近位筋優位の筋萎縮、錐体路症状が出現、労作時の呼吸困難を合併した。脳波は低電位となり、その後眼振、両側視神経萎縮が出現、200 日目には気管切開、人工呼吸器管理、370 日目には脳波は完全に平坦となり、移植後 726 日目に死亡した。MRI 上は、両側中小脳脚から小脳内側に T2 高信号、両側内包後脚・大脳脚にも高信号域が認められた。種々のウイルス学的検索を行ったが、原因を明らかにすることはできなかった。

II. WAS の移植成績に関する Filopovich らのデータ

同時期に、Filopovich らのグループから、WAS に対する移植成績の集計結果が発表された¹⁾。この時代なので移植前処置は骨髄破壊的前処置で行われている。彼らのデータによると、血縁者間移植の成績には問題がなく、80%を超える生存率が得られている。非血縁者間移植では、5 歳以下の移植成績は良好で生存率 80%以上となっていたが、5 歳を超えると極端に移植成績が悪くなり、生存率は 25%にまで一気に落ち込み惨憺たる結果であった。このデータから、WAS 自体は免疫不全症状のさほど強くない疾患であるにもかかわらず

* 東北大学大学院医学系研究科発生発達医学講座小児病態学分野 Shigeru Tsuchiya
〔〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1〕

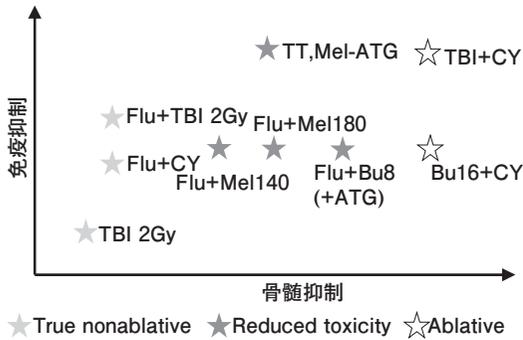


図 1 骨髄破壊・非破壊的前処置 (文献 2) より引用, 一部改変)

ず, HLA 一致血縁ドナーが得られないときの移植は 5 歳になるまでに行うこととされている。なぜ非血縁者間移植に限って, 5 歳以上の移植成績が芳しくないのかの理由については定かではない。しかし, われわれの移植経験は, まさに Filopovich の報告を追試したような結果となってしまったことが悔やまれた。

III. 小児に対する臓器毒性を軽減した骨髄非破壊的移植前処置

造血幹細胞移植後の合併症としては, 急性移植片対宿主反応病 (GVHD), 慢性 GVHD, 各種日和見感染症が真っ先にあげられるが, 小児の場合には, 成長障害をはじめとする内分泌障害, 妊孕性の問題, 種々の「こころ」の問題, 学習障害さらには二次癌などに至るさまざまな晩期合併症への配慮が不可欠である。骨髄非破壊的前処置は, この観点から極めて重要な意味を有する。

骨髄非破壊的前処置は, 米国血液学会教育プログラムの Storb らによる講演が総説としては優れている²⁾。図 1 は横軸に骨髄抑制の程度, 縦軸に免疫抑制の程度を 2 次元的に, 連続したスペクトラムとして表現している。右端にある TBI+CY, あるいは BU16+CY が骨髄破壊的 (myeloablative), FLU+CY, FLU+2 Gy TBI などが骨髄非破壊的 (true nonmyeloablative) 前処置に相当する。骨髄非破壊的前処置の定義は, 化学療法後 28 日以内に自己造血が回復する程度の前処置とされている。一方, それらの中間に FLU+MEL 140 (mg/

m²) や FLU+BU8 といった前処置が存在し, 自己造血の回復は見込めない強度であるが, 臓器毒性の程度は骨髄破壊的前処置よりも軽減されている (reduced toxicity)。骨髄非破壊的前処置と臓器毒性軽減前処置は FLU をベースにした前処置なので, 本稿では便宜上両者を合わせて骨髄非破壊的前処置と呼び, 骨髄破壊的前処置と相対する位置づけとしたい。

IV. 小児免疫不全患者に対する骨髄非破壊的前処置

1. 症例 1: 慢性肉芽腫症 19 歳男性

FLU 30 mg/m²×5+CY 60 mg/kg×2 による前処置を施行した³⁾。HLA 一致同胞をドナーとし, 血液型は主不適合 (ドナー AB, 患者 B) の組合せであった。白血球が 1,000/μl 以下になる時期は 1 週間程度, 移植後 100 日目までにはドナー側に 100% の完全キメラを達成した。図 2 に 80 日までの移植経過を示す。この患者はその後, 残存する患者抗 A 抗体産生細胞が産生する抗 A 抗体によるドナー由来 AB 型赤血球の溶血, すなわち血液型主不適合による pure red cell aplasia の状態になり, リツキサンの使用にて軽快した。前処置強度が不十分であったため, ドナーの形質細胞を生き延びさせてしまったことによる合併症であった。

2. 症例 2: 白血球接着不全症 20 歳女性

前症例を受けて, FLU 30 mg/m²×5+CY 60 mg/kg×2 に 2 Gy TBI を追加し, 前処置の強化を図った⁴⁾。HLA 一致, 血液型一致非血縁ドナーであったが, 特に大きなトラブルもなく移植は順調に経過した。

3. 症例 3: 慢性肉芽腫症 9 歳男児

慢性肉芽腫症に対する 2 例目の移植を, HLA 一致, 血液型一致非血縁ドナーにより行った。症例 2 に倣い, FLU 30 mg/m²×5+CY 60 mg/kg×2+4 Gy TBI の前処置とした。白血球が 1,000/μl 以下の時期は 14 日間, 移植後 23 日目には殺菌能が陽性となった。ステージ 2 の皮膚 GVHD をみたが, 移植後 112 日に FK506 を中止, 119 日には 100% ドナータイプのキメリズムが確認された。移植後 2 年を経過し, 移植時にあった肺肉芽腫様の陰影は, 現在ほとんど消失している (図 3)。

4. 症例 4 : WAS 22 歳男性

WAS 患者に対し、同じく FLU 30 mg/m²×5+CY 60 mg/kg×2+4 Gy TBI の前処置にて、HLA 一致、血液型副不適合(ドナー A 型, 患者 AB 型) 同胞ドナーからの移植を行った。この患者は最初に述べた WAS 患者といとこどうしにあたる。EBV ゲノム陽性 diffuse large B cell lymphoma にて R-CHOP 4 コール, R-ICE 3 コール施行後の移植であった。化学療法後であることもあり、白血球 1,000/μl の時期は 3 週間持続したが、移植後 27 日目以降 100%ドナー側の完全キメラを持続している。現在のところ悪性リンパ腫再燃の兆しはない。血縁ドナーではあるが、成年 WAS 患者に骨髄非破壊的前処置を行い、完全な生着を得ることが可能であることを示した貴重な症例である。この方法が 5 歳以上の WAS 患者非血縁者間移植に適応可能であれば、Filopovich らの示した移植成績の改善に結びつくことが期待される。

ほかに免疫不全症では CD40 リガンド欠損症, IPEX 症候群, X 連鎖重症複合免疫不全症各 1 例に骨髄非破壊的前処置による移植を行った。移植骨髄の生着はみたが、後の 2 例は部分キメラに終わり、現在経過観察中である。免疫不全症以外の

疾患では、慢性活動性 EBV 感染症 4 例, 副腎白質ジストロフィー (ALD) 兄弟例, 再生不良性貧血 2 例の計 8 例に同様の前処置で移植を行い、いずれも完全キメラを得ることに成功している。ALD 兄弟例の場合は、FLU+MEL (140 mg/m²) +4 Gy TBI と、より骨髄抑制を強化した前処置を使用し、正常骨髄の患者造血を速やかにドナー側の造血に置き換えることが可能であった。

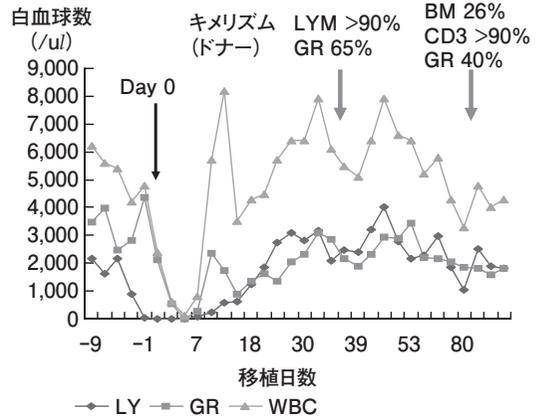


図 2 症例 1 慢性肉芽腫症 骨髄非破壊的移植後の臨床経過

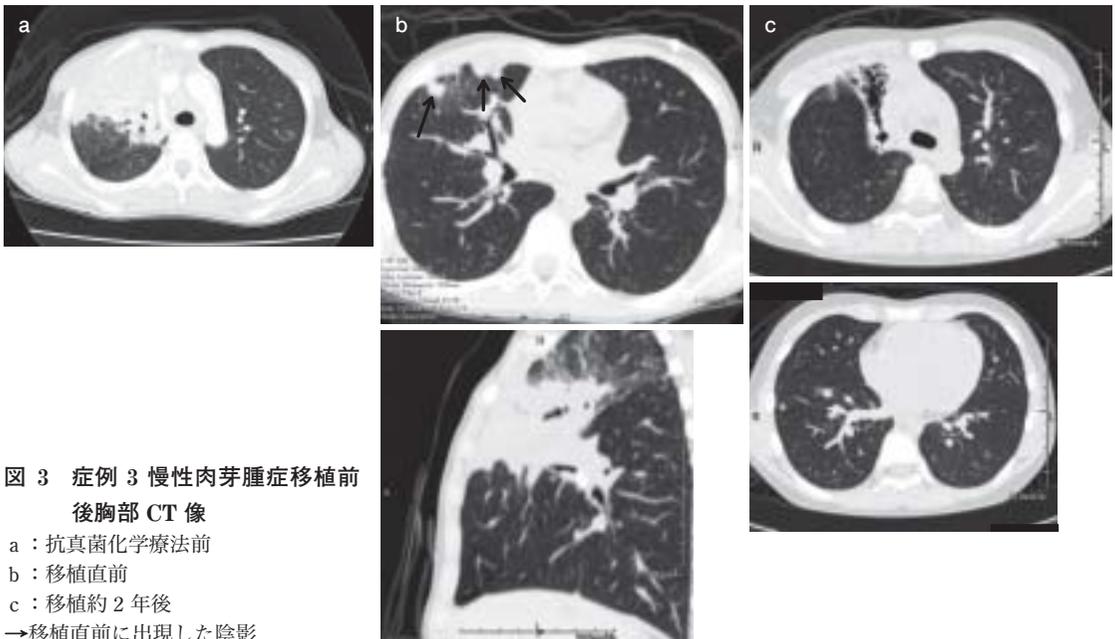


図 3 症例 3 慢性肉芽腫症移植前後胸部 CT 像

- a : 抗真菌化学療法前
 - b : 移植直前
 - c : 移植約 2 年後
- 移植直前に出現した陰影

5. 結 論

骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植は、原発性免疫不全症のみではなく、骨髄機能が正常である遺伝性代謝性疾患においても、ドナー骨髄の着生には有効な前処置法であることが示された。

6. 考察と提言

移植後 B リンパ球増殖症に対して、抗悪性リンパ腫化学療法は全く効果を示さないが、免疫抑制剤を中止し、あるいはまたドナーリンパ球輸注 (DLI) を行うことにより制御可能となる。慢性骨髄性白血病の移植後再発に対しても、DLI は有効であることが証明されている。以前より伝染性単核球症の際の異型リンパ球は、EBV 感染 B 細胞を認識して増殖した T 細胞であることが知られていた。これらの事実は、ウイルスや白血病特異抗原、あるいは芽球に存在するマイナー組織適合抗原を標的とした、細胞障害性 T 細胞の存在を強く支持する。慢性 GVHD の程度と白血病再発率の負の相関も同様の線上の現象と考えられる。したがって、難治性白血病に対する骨髄移植療法の効果は、細胞障害性 T 細胞が担っているといえる。しかし、前処置による白血病細胞撲滅効果に対する期待を捨て去ることは、データの集積に乏しく現時点では困難と思われる。だからこそ、せめて小児の非腫瘍性疾患に対しては、白血病の移植前処置として広く使用されている骨髄破壊的前処置

による移植は中止し、FLU をベースとした広義の骨髄非破壊的前処置による造血幹細胞移植を行い、可能な限り前処置による臓器毒性を軽減する方向性をもつことが移植医には求められる。移植後晩期合併症の頻度、重症度を減らし、移植後の患者 QOL 向上に向けた努力は不可欠である。今回われわれは TBI を前処置に加えているが、TBI を除いた前処置法、あるいは TBI の代わりに ATG (抗胸腺グロブリン) を加えた前処置法など、晩期合併症の軽減に向け、検討すべき課題は多い。

原発性免疫不全症に関しては、厚生労働省「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班のガイドラインが PIDJ WEB サイトに存在する。そこには X-SCID および JAK3 欠損症に対する臓器毒性を軽減した前処置による移植ガイドラインが掲載されている。移植対象疾患はいずれも希少疾患であり、各施設の症例を集積し、より優れた移植法の開発につなげていく必要がある。今後、疾患ごとの多施設共同研究の推進が強く望まれる。

文 献

- 1) Filipovich, et al : Blood 97 : 1598, 2001
- 2) Storb, et al : Am Soc Hematol Educ Program, pp375-391, 2001
- 3) Tsuchiya S, et al : Int J Hematol 79 : 293, 2004
- 4) Tsuchiya S, et al : Int J Hematol 86 : 91, 2007

* * *