

原発性免疫不全症候群に対するT細胞除去骨髄移植、  
非血縁者間骨髄移植の効果と問題点  
(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

研究協力者：矢田 純一

共同研究者：森尾 友宏

要旨：原発性免疫不全症候群に対する、T細胞除去骨髄移植(TCD-BMT)、非血縁者間骨髄移植(UR-BMT)の有用性と問題点について検討した。当科では今までに6例の重症複合型免疫不全症、4例のWiskott-Aldrich syndromeに対し、計9回のTCD-BMT(残存T細胞:0.1-1.0%)、2回のUR-BMTを施行し、4例が生存中である。8例に対して行ったTCD-BMTでは大半の例でGVHDの程度は軽度であったが、1例を除き、免疫系の再構築は不完全で、6例が感染症や悪性腫瘍を合併し死亡した。一方UR-BMTを施行した2症例では、1例でCMV脳炎を合併したものの、GVHDも軽症で、2例共に生存中である。これらの疾患ではHLA適合血縁者/非血縁者ドナーがいる場合には、診断確定後早期に、感染症をコントロールした上、前処置を行い移植を施行すべきと考える。胎内骨髄移植や、臍帯血幹細胞移植、遺伝子治療の有用性と問題点は今後検討されるべき点である。

見出し語：原発性免疫不全症候群、重症複合型免疫不全症、Wiskott-Aldrich syndrome、

T細胞除去骨髄移植、非血縁者間骨髄移植、感染症、悪性腫瘍、GVHD

研究目的：重症複合型免疫不全症(severe combined immunodeficiency;SCID)、Wiskott-Aldrich syndrome(WAS)は生命予後の極めて不良な疾患で、遺伝子治療が可能な限られたグループを除き、現在のところ骨髄移植が唯一の根治的治療法である。骨髄移植療法に関しては主要組織適合抗原(HLA)が一致した兄弟姉妹がいる例に限られている点が問題である。HLA一致血縁者がいない場合、血縁者からHLA-

haploidentical T cell depleted BMT(TC-BMT)やHLA一致非血縁者間骨髄移植(unrelated allogeneic BMT;UR-BMT)が行われている。今回の研究ではそれぞれの骨髄移植法の有用性と問題点について検討した。

研究対象：研究対象は当科にて1984年から1996年までの13年間に、骨髄移植を行ったSCID 6例WAS 4例の計10例である。TCD-BMTは8例に対して計9回、UR-BMTは2例に対して計2回行なった。

研究結果：

1. SCIDに対する骨髄移植（表1）

6例の内5例に対して前処置なしでTCD-BMTを施行した（表1）。いずれの症例も1歳に達する前に移植を施行した。1984年に移植を施行した症例では、現在の基準から判断すると適量の骨髄有核細胞、T細胞を輸注したと考えられ、急性GVHDを発症して死亡したが、残りの4症例でのGVHDは軽度であった。TCD-BMTを施行した例では、移植後も免疫グロブリン産生は認めなかった。ドナーの骨髄が生着したケースでも、T細胞機能は低下したままで、通常のウイルス感染は治癒し得たが、長期生存中にCMV感染症

やBBV感染症に罹患した。第6例目の患者はカリニ肺炎で発症し、SCIDと診断された後骨髄移植バンクに登録され、約7ヶ月後に非血縁者間骨髄移植が行われた。Ⅱ度のGVHDを発症したが移植後の経過は順調で免疫グロブリン産生能も出現しT細胞の増殖能も良好である。

患者	診断	BMT	前処置	生着	GVHD	合併症	結果
1.	B+SCID	TCD	none	-	IV	acute GVHD	死亡(acute GVHD)
	(9 Mo)						
2.	B+SCID	TCD	none	chimera	I	CMV 網膜炎 肺結核	生存中 (>11 Y)
	(4 Mo)						
3.	B+SCID	TCD	none	chimera	I	EBV-LPD	死亡 (EBV LPD)
	(8 Mo)						(57 Mo post BMT)
4.	B+SCID	TCD	none	chimera	0	肺炎	死亡 (ARDS)
	(11 Mo)						(3 Mo post BMT)
5.	B-SCID	TCD	none	chimera	I	肺炎	死亡 (pneumonia)
	(4 Mo)						(11 Mo post BMT)
6.	B-SCID	UR	BUS+CY	full	II	なし	生存中 (>120 d)
	(14 Mo)	(DRB1不一致)					

表1 SCID患者に対する骨髄移植のサマリー

TCD: HLA-haploidentical T-cell depleted, UR: unrelated  
 EBV LPD: EB virus associated lymphoproliferative disease  
 BUS: Busulfan, TBI: total body irradiation

## 2. WAS に対する骨髄移植

全例に対して前処置を施行した。4例中3例に対し父親からTCD-BMTを、1例に対してUR-BMTを行った。症例1では、一回目の移植骨髄は拒絶され、TBIを加えた前処置の上、再度骨髄移植を行った。現在免疫能は正常である。移植1年後に網膜炎をおこしたが、現在進行は止まっている。TCD-BMTを施行した他の2例では、移植後それぞれCMV, EBV感染症による合併症で死亡した。4例目の患者に対しては、HLA-DP不一致の非血縁者ドナーから移植を行い、現在生存中である。WASの責任遺伝子が近年確定したが、それまではいくつかの検査異常所見と臨床症状がそろってから（反復感染をおこしてから）

WASと診断され、骨髄移植が行われたケースがほとんどである。

表2にWAS患者が移植前後に罹患した感染症を示した。TCD-BMTを施行した症例2では移植後にヘルペスウイルス属感染症による死亡した。症例3は移植前には特記すべき感染症に罹患していなかったが、移植後のT細胞機能が不十分でEBV関連リンパ増殖性症候群に罹患して死亡した。症例4では3歳時に非血縁者間骨髄移植を行う予定であったが、キャンセルとなり、別のドナーが見つかる間の2年間の間にCMV脳炎を発症した。種々な方法でCMVが検出不能である事を確認してから、骨髄移植を施行したが移植後5か月目にCMV脳炎を再発し、さらに同ウ

患者	BMT	前処置	生着	GVHD	移植前合併症	合併症	結果
1-1. (3 Y)	TCD	BUS+CY +AraC	拒絶	0	カリニ肺炎		再移植
1-2 (3 Y)	TCD	TBI+CY +AraC	full	0		網膜炎	生存中 (> 5y)
2. (3 Y)	TCD	TBI+CY +AraC	full	I	水痘	CMV 脳炎	死亡(CMV脳炎) (1y post BMT)
3. (10 Mo)	TCD	TBI+CY +AraC	chimera	0	なし	EBV-LPD	死亡(EBV LPD) (8Mo post BMT)
4. (5 Y)	UR	TBI+CY +AraC+ATG	chimera	I	CMV 脳炎	CMV 脳炎 CMV 網膜炎	生存中(> 1y)

表2 WAS患者に対する骨髄移植のサマリー

TCD:HLA-haploidentical T-cell depleted, UR: unrelated

EBV LPD: EB virus associated lymphoproliferative disease

BUS: Busulfan, TBI: total body irradiation

AraC: Cytosine arabinoside, ATG: antithymocyte globulin

イルスによる網膜視神経炎に罹患した。

### 3. T細胞除去骨髄移植の効果と問題点

1990年以降は抗T細胞抗原モノクローナル抗体とイムノマグネチックビーズあるいはモノクローナル抗体をコートしたフラスコを用いてT細胞を除去している。T細胞除去効率とCD34+造血幹細胞の回収率を表3に示した。

表に示すようにT細胞除去処理により残存T細胞数は1/100以下となり、輸注T細胞数は大半の症例で $1 \times 10^5/\text{kg}$ 以下にとどまった。GVHDも軽度であった。しかし、輸注骨髄が生着しないケースが2回あった。8例中7例では移植後に十分なT細胞機能を認めず、8例中2例では移植後にEBV関連リンパ増殖性症候群を発症し

死亡した。またB+SCID患者に対して施行した前処置なしのT細胞除去骨髄移植では、移植後患児のB細胞が残存し、抗体産生能を認めなかった。

### 4. 非血縁者間骨髄移植の有用性と問題点

当科でおこなった2例の非血縁者間骨髄移植では、両者とも今のところほぼ正常に近いT細胞機能を保持している。GVHDもコントロール可能な程度であった。

SCID患者では、生後1年以内に移植を行うべきとされている。1症例ではしかし、骨髄移植まで7か月間待機している必要があり、14カ月時に移植が行われた。当科で非血縁者間骨髄移植を予定していたもう1例のSCID患者は、待機

患者	CD3+細胞除去率 (log)	輸注CD3+細胞数 ( $\times 10^4/\text{kg}$ )	CD34+細胞回収率 (%)	輸注 CD34+細胞数 ( $\times 10^6/\text{kg}$ )	GVHD
----	--------------------	--	-------------------	--	------

#### CD2/CD6 mAb-coated immunomagnetic beads 法

1.	2.46	3.5	64.1	3.19	I
2.	2.22	11.1	90.7	1.36	0
3-1.	2.63	11.6	15.3	0.56	0
3-2.	2.10	25.9	37.1	0.86	0
4.	2.61	5.9	18.8	0.30	I
5.	2.22	5.0	11.5	0.24	I

#### CD5/CD8 mAb-coated flask法

6.	1.99	10.0	100	1.09	I
----	------	------	-----	------	---

表3 T細胞除去骨髄移植におけるT細胞除去率とCD34陽性細胞回収率

中にカリニ肺炎、肺胞蛋白症を合併し死亡した。

WAS 患者でも、2例が移植待ちの間にそれぞれ頭蓋内出血、CMV 脳炎でなくなっている。非血縁者間骨髄移植をおこなった1例も、3歳時に予定された移植が延期になり、次のドナーが見つかる間にCMV 脳炎に罹患し、移植後に再燃、網膜視神経炎を合併し片眼の視力を失った。

このように非血縁者間骨髄移植ではドナーが見つからない可能性があること、移植までの待機期間が長いことが問題である。またGVHDの程度も血縁者からの移植に比して高いことが報告されている。

#### 5. HLA 一致血縁者ドナーが存在しない場合の原発性免疫不全症に対する骨髄移植

HLA 一致血縁者ドナーが存在しない場合にはまずHLA 一致非血縁者間骨髄移植を考慮すべきと考える。この際SCID患者でもできれば前処置は必要である。移植までの間にヘルペス属ウイルス感染症に十全の注意を払うべきである。

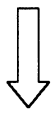
T細胞除去骨髄移植はSCID患者に限り、緊急非難的に、前処置なしで行うべきものとする。移植後のT細胞機能は不十分なので、CMV 感染症などに対する効果に、多くは期待できない。HLA 一致非血縁者骨髄提供者が存在すればいずれ前処置を行った上再移植を考慮する。HLA 一致非血縁者ドナーが存在しなければ、前処置後T細胞除去骨髄移植を行うことも考えられる。

このような治療はしかし、今後臍帯血幹細胞移植、胎内骨髄移植、遺伝子治療などによってかわられるものと考えられる。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要旨:原発性免疫不全症候群に対する、T細胞除去骨髄移植(TCD-BMT)、非血縁者間骨髄移植(UR-BMT)の有用性と問題点について検討した。当科では今までに6例の重症複合型免疫不全症、4例のWiSkott-Aldrich syndromeに対し、計9回のTCD-BMT(残存T細胞:0.1-1.0%)、2回のUR-BMTを施行し、4例が生存中である。8例に対して行ったTCD-BMTでは大半の例でGVHDの程度は軽度であったが、1例を除き、免疫系の再構築は不完全で、6例が感染症や悪性腫瘍を合併し死亡した。一方UR-BMTを施行した2症例では、1例でCMV脳炎を合併したものの、GVHDも軽症で、2例共に生存中である。これらの疾患ではHLA適合血縁者/非血縁者ドナーがいる場合には、診断確定後早期に、感染症をコントロールした上、前処置を行い移植を施行すべきと考える。胎内骨髄移植や、臍帯血幹細胞移植、遺伝子治療の有用性と問題点は今後検討されるべき点である。