

骨髄移植による先天代謝異常症治療の試み

一大豆凝集素及び羊赤血球により T 細胞を除去
した HLA 不適合の母親からの骨髄移植—

研究協力者 多田 啓也

後藤 洋一 峯岸 正好 大浦 敏博

山口 佳子

(東北大学医学部小児科)

I. はじめに

骨髄移植は重症複合型免疫不全症、重症型再性不良性貧血や白血病などの難治性血液疾患、および一部の先天性代謝異常症に対する有効な治療として近年その地位が確立されてきている。骨髄の donor は HLA の一致した同胞が適当なのだが、現実的にはその獲得は困難と言わざるを得ない。前回われわれは重症複合型免疫不全症の患児において大豆凝集素および羊赤血球により T 細胞を除去した HLA 不適合の母親からの骨髄細胞移植を試みた。その結果、GVH 反応の出現をみることなく生着し、部分的な免疫能の再建に成功したのである。今回ここに報告するものは大理石病の患児に対して HLA 不適合の母親の骨髄細胞を同じ方法で処理し移植を試みた 1 例である。大理石病は代謝性骨疾患で破骨細胞による骨吸収の障害によって起こる全身の骨硬化症。治療法として最近骨髄移植が試みられている。成功例もいくつか報告されている〔①, ②, ③, ④〕けれども、残念ながら、われわれの症例においては GVH 反応の出現を見ることなく、リンパ系細胞の生着は認められたが破骨細胞の生着はみられなかった。

II. 症 例

患児は、男児で満期正常分娩にて58年1月29日第三子として出生。出生時の体重は3,200 gであった。家族歴については、両親が従兄弟同士の結婚。第一子（長女）は53年12月生後5ヵ月で大理石病にて死亡している。第二子の次女は3歳6ヵ月になるが、健康である。ほか、大理石病で死亡している者はいない。患児は生後から肝脾腫および発育不良が見られ、末梢血にも赤芽球様細胞が出現、全身骨 X-P にて骨硬化像を認めたため、同年6月21日当科へ大理石病の疑いで入院となった。入院時の体重は4,970 g。肝脾腫、眼球突出、うっ血乳頭などがあり、骨生検においては hypermineralization, hematopoiesis の減少、および osteoclast の著明な減少などが確認され、大理石病と診断した次第である。

家族内には HLA 適合の donor がおらず（表1）、HLA ハプロタイプ不一致、ABO 同型

表1 HLA phenotypes

□ 32y	○ 28y
A 9, Bw51, —, DRw 6	A 2, —, —, DR 2
A10, Bw35, Cw 3, DR 4	A 2, B15, Cw 4, DR 4
┌───────────┴───────────┐	
○ 3y6m	■ Pt
A10, Bw35, Cw 3, DR 4	A 2, —, —, DR 2
A 2, B15, Cw 4, DR 4	A 9, Bw51, —, DR 6

表2 患児末梢血リンパ球の HLA typing

(59年4月5日)

T cell A2, 9 ; Bw51, — ; C—, —

B cell A2, 9 ; Bw51, — ; C—, — ; DR2, 6(4)

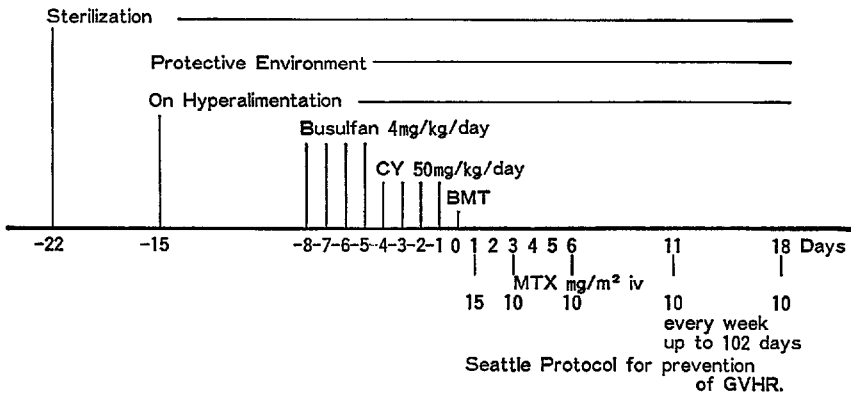


図1 Protocol for management of bone marrow transplantation

の母親より骨髓血を採取することに決定した。

III. 方 法

患児は、中心静脈栄養を行った後、Vancomycin, Tobramycin, Amphotericin-Bを経口投与して腸内細菌叢を無菌化し、無菌室に収容した。前処理としてはブズルファン 4 mg/kg/day ×4 days, エンドキサン50 mg/kg/day×4 days を静脈注射した後、骨髓移植を行うという Coccia らの方法を用いている〔④(図1)〕。骨髓血よりT細胞を除去する方法は Reisner らの方法により行った(図2)。骨髓血は手術場で全身麻酔下において、腸骨および胸骨穿刺により採取。得られた約400~500mlの骨髓血はメッシュを通した後、0.66%の Hetastarch を用

Heparinized Bone Marrow Cells

45 min	Hetastarch 0.66%
--------	---------------------

Leukocyte-Rich Fraction

5 min	SBA Agglutination
10 min	5% BSA

Upper layer (SBA-)

2 hr 0°C	SRBC Rosetting
30 min 400 g	Ficoll Separation

Interface (SBA-E-)

1 hr 0°C	SRBC _N Rosetting
30 min 400 g	Ficoll Separation

Interface (SBA-E-E_N-)

1% HSA-Saline

Drip infusion

SBA; soybean agglutinin (MILES-YEDA LTD., VECTOR LABORATORIES)

BSA; bovine serum albumin (SIGMA)

SRBC; sheep red blood cells

N ; neuraminidase (Behringwerke AG)

HSA ; human serum albumin (SIGMA)

図2 Procedure for lectin-separated marrow

いて白血球層を取り出す。次に大豆凝集素非凝集分画に羊赤血球およびノイラミターゼ羊血球とのロゼット形成を行った上で、T細胞を除去する。この分画を1%ヒトアルブミン加生食に浮遊させ、経静脈的に移植した。以上のような方法により、約 4×10^7 /kg BW 前後の骨髓細胞を移植したわけである。この骨髓細胞だが、前年度報告にも示したように SBA⁻, E⁻, E_N⁻, cell fraction は PHA 刺激に対して反応せず、また自己増殖能に富んでおり、リンパ球混合培養においてもほとんど反応を示さない。GVH 反応の予防策としてはシアトルプロトコールに従い MTX を使用した⁶⁾。

IV. 結 果

移植は58年8月3日と58年12月8日の2回にわたり行った。1回目の移植後、肝脾腫の改善および骨生検にて破骨細胞の増加が認められないため、4ヵ月後に再び移植を行ったわけである。その結果、いずれにも一過性の肝機能 GOT, GPT の上昇が見られた以外、特に重篤な

GVH 反応の徴候は認められず、経過観察を続けていた。特筆すべきは、58年11月28日、59年1月30日、59年4月5日のリンパ球検査結果から donor 由来の移植片の生着が証明されたことだ。つまり、患児の末梢血リンパ球の non-T cell fraction に患児と異なった HLA (母親由来と考えられる HLA-PR4 locus) が約50%の割合で反応しているという所見が得られたのである (59年4月6日の所見を表2に示す。)。しかし依然として肝脾腫などにみる臨床症状の著しい改善はなく、骨生検においても破骨細胞の出現は見られなかった。

V. 考 察

骨髄移植が重症複合型免疫不全症、重症型再生不良性貧血、白血病、先天性代謝疾患などへの根治療法としてクローズアップされ、今日、かなりの成功例も報告されているのは周知のことであろう。移植の際には HLA の一致した同胞から提供されることが望ましく、成功例の殆どは HLA の一致した donor が得られたものである。ところが最大の難点は HLA の一致した donor が得られにくいという現状にあり、この問題をいかに打開するかが骨髄移植という治療法を確固たるものにする鍵であることは言うまでもない。その打開策の一つに大豆凝集素および羊赤血球を用いた分画操作法によってT細胞を除去し、造血幹細胞豊富な分画を移植するという Reisner が行った処理法がある。前回われわれはこの方法に従い、生後6ヶ月の重症複合型免疫不全症の男児に骨髄移植を試み、重篤な GVH 病を見ることなく部分的な免疫能再建に成功した。今回は、破骨細胞による骨吸収障害の先天性代謝性骨疾患である大理石病の患児に移植を行ったわけである。HLA 不一致という前回同様の条件のもとに同じく Reisner の方法を用いたのだが、GVH 反応もなくリンパ系細胞の生着は認められたものの、破骨細胞の増加が見られないという点で、骨髄移植は不成功に終わったと言える。前回と今回の経験を通し、われわれが行った処理法の問題点がまず指摘されよう。この方法においては部分的な免疫能の再建には成功し得るが、種々の分化成熟した破骨細胞その他の造血細胞の生着は難しい。この問題は今後のわれわれの課題であり、骨髄移植という治療法の底辺拡大のための課題とも言えよう。

参 考 文 献

- 1) Ballet, J.J. et al. : Bone marrow transplantation in osteopetrosis. *Lancet*, **2** : 1137, 1977.
- 2) Sorell, M.M. et al. : Marrow transplantation for juvenile osteopetrosis. *Am. J. Med.*, **70** : 1280, 1981.
- 3) Stiett, C. et al. : Allogeneic bone marrow transplantation in infantile malignant osteopetrosis. *Lancet*, **1** : 437, 1983.
- 4) Coccia, P.F. et al. : Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *N. Engl. J. Med.*, **302** : 701~708, 1980.
- 5) Reisner, Y. et al. : Transplantation for acute leukemia with HLA-A and B non-iden

tical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Lancet*, **2** : 327, 1981.

- 6) Thomas, E.D. et al. : Bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.*, **292** : 832~895, 1975.



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



1.はじめに

骨髄移植は重症複合型免疫不全症,重症型再性不良性貧血や白血病などの難治性血液疾患,および一部の先天性代謝異常症に対する有効な治療として近年その地位が確立されてきている。骨髄の donor は HLA の一致した同胞が適当なのだが,現実的にはその獲得は困難と言わざるを得ない。前回われわれは重症複合型免疫不全症の患児において大豆凝集素および羊赤血球により T 細胞を除去した HLA 不適合の母親からの骨髄細胞移植を試みた。その結果,GVH 反応の出現をみることなく生着し,部分的な免疫能の再建に成功したのである。今回ここに報告するものは大理石病の患児に対して HLA 不適合の母親の骨髄細胞を同じ方法で処理し移植を試みた 1 例である。大理石病は代謝性骨疾患で破骨細胞による骨吸収の障害によって起こる全身の骨硬化症。治療法として最近骨髄移植が試みられている。成功例もいくつか報告されている〔 , , 〕けれども,残念ながら,われわれの症例においては GVH 反応の出現をみることなく,リンパ系細胞の生着は認められたが破骨細胞の生着はみられなかった。