

症例報告

同系骨髄移植が著効した最重症再生不良性貧血の1例

賀川 久美子¹⁾, 中村 信元¹⁾, 八木 ひかる¹⁾, 曾我部 公子¹⁾, 高橋 真美子¹⁾,
丸橋 朋子¹⁾, 宇高 憲吾¹⁾, 藤井 志朗¹⁾, 三木 浩和²⁾, 安倍 正博¹⁾

¹⁾徳島大学大学院生体情報内科学

²⁾徳島大学病院輸血・細胞治療部

(平成26年6月24日受付) (平成26年7月8日受理)

要 旨

若年の最重症再生不良性貧血 (vsAA) は、同種造血幹細胞移植のよい適応であるが、AA における同系造血幹細胞移植例は極めて少なく、移植前処置や GvHD の予防法などの十分な検討がない。症例は30歳女性。抜歯後に発熱が出現し、汎血球減少を指摘され、当科に紹介された。骨髄所見などより vsAA と診断した。シクロスポリンおよび抗胸腺細胞グロブリンに無効であり、診断から8ヵ月後に一卵性双生児の妹から同系骨髄移植を施行した。免疫抑制療法に不応例であったため同系造血幹細胞の生着も困難と考え、フルダラビン、シクロフォスファミドによる、免疫抑制を強化した移植前処置を用い、急性 GvHD の予防も行った。移植後の造血回復は速やかで、移植後安定した造血が維持されている。免疫抑制療法に不応の vsAA に対しては、同種免疫反応の惹起されない同系造血幹細胞移植においても、移植初期の十分な免疫抑制が重要と思われる。

諸 言

再生不良性貧血 (AA) は、造血幹細胞の持続的な減少によっておこる疾患で、背景には自己免疫などの関与が示唆されている。若年の最重症再生不良性貧血 (vsAA) に対する HLA 一致血縁ドナーからの造血幹細胞移植の10年生存率は80%以上と良好で、若年においては標準的治療となっている¹⁾。しかしながら、生着不全や治療関連毒性などのリスクがあることや、血縁ドナーが得られないなどの理由で、初回治療として免疫抑制療法を選択される場合も多い。同種造血幹細胞移植と比較し、AA における同系造血幹細胞移植は、GvHD や治療関連死亡率が低く、減少した造血幹細胞を補うには

同系ドナーは理想的なドナーである²⁾。しかし、同系ドナーの確保は極めてまれであるため、同系造血幹細胞移植における移植前処置や GvHD の予防法などに関しては、十分な検討がなく、また免疫抑制療法に不応の vsAA に対する治療効果も不明である。今回われわれは、vsAA に対し、同系骨髄移植を施行し、良好な結果を得たので臨床経過を報告する。

患者 30歳, 女性

主訴 発熱, 左下歯肉腫脹, 皮下出血

家族歴 血液疾患なし。一卵性双生児妹にアトピー性皮膚炎

既往歴 アトピー性皮膚炎, 小児喘息, うつ病

内服歴 ミルナシプラン (トレドミン®), クアゼパム (ドラール®), ヒドロキシジン (アタラックス P®), スプラタストシル酸塩 (IPD カプセル®), オロパタジン (アレロック®)

現病歴

X年6月より、うつ病のため当院精神科に入院し、上記の投薬を受けていた。入院時の末梢血液検査では、異常を認めなかった。同年9月27日に左下第三臼歯の抜歯を行ったところ、左上下歯肉腫脹と38℃台の発熱がみられ、9月29日の血液検査で WBC900/ μ l, RBC283 \times 10⁴/ μ l, Hb8.7g/dl, Plt1.0 \times 10⁴/ μ l と汎血球減少を指摘され、当科に紹介された。

初診時現症

体温38.0℃, 脈拍104回/分, 血圧124/80mmHg, 眼結膜は貧血様, 黄染なし。左頬は腫脹し、口腔内では左

上下歯肉腫脹を認めた。左頸部に圧痛を伴う1 cm 大のリンパ節を触知した。心音、呼吸音に異常はなかった。肝脾腫を認めなかった。全身の皮膚に点状出血を認めた。

入院時検査所見 (図1, 2)

好中球数 $81/\mu\text{l}$ 、Hb 8.3g/dl 、網赤血球数 $15900/\mu\text{l}$ 、Plt $0.8\times 10^4/\mu\text{l}$ と汎血球減少を認めた。凝固系に異常はみられなかった。生化学検査では、肝酵素上昇や腎機能異常を認めなかった。CRP 16.38mg/dl と炎症所見を認めた。心電図で異常を認めず、画像検査では明らかな感染巣などの異常所見を認めなかった。骨髓検査所見は、細胞密度10%未満の低形成骨髓で、骨髓球系2.8%、赤芽球系1.6%、リンパ球系86.2%とリンパ球系の相対的増加を認めた。異型細胞は認められず、染色体は正常核型であった。また、PNH型の顆粒球、赤血球はいずれも0%であった。

当科初診時検査所見		
末梢血	生化学	免疫血清
WBC 800 / μl	T-Bil 1.0 mg/dl	CRP 16.38 mg/dl
blast 0.0 %	AST 14 U/l	IgG 1182 mg/dl
promyelo 0.0 %	ALT 34 U/l	IgA 255 mg/dl
myelo 0.0 %	LDH 141 U/l	IgM 238 mg/dl
meta 0.0 %	ALP 190 U/l	
stab 1.0 %	γ -GTP 53 U/l	抗核抗体定性(+)
seg 10.0 %	TP 7.1 g/dl	VitB12 481 pg/ml
eosino 0.0 %	Alb 3.7 g/dl	葉酸 4.9 ng/ml
baso 0.0 %	T-Chol 132 mg/dl	EPO 232 mU/ml
mono 1.0 %	Fe 111 $\mu\text{g/dl}$	HBs-Ag (-)
lymph 87.0 %	UIBC 105 $\mu\text{g/dl}$	HBs-Ab (-)
RBC $265\times 10^4/\mu\text{l}$	Ferritin 396 ng/ml	HCV-Ab (-)
Hb 8.3 g/dl	UA 2.1 mg/dl	TPHA (-)
Plt $0.8\times 10^4/\mu\text{l}$	BUN 17 mg/dl	
Ret 6 % (15900 / μl)	CRN 0.46 mg/dl	1,38DG <4.8 pg/ml
	Na 139 mEq/L	GM抗原 0.1
	K 3.9 mEq/L	
	Cl 103 mEq/L	
	血糖 94 mg/dl	
血液凝固		
PT 13.3 sec		
APTT 29.2 sec		
Fib 841 mg/dl		
FDP 3 $\mu\text{g/ml}$		

図1

当科初診時骨髓所見		
NCC - / μL	Erythroid 0.8%	
MgK - / μL	proerythroblast 0.0%	
M/E 3.50	baso erythro 0.2%	
	poly erythro 0.6%	
	ortho erythro 0.0%	
	Myeloid 2.8%	3系統に異形成なし
	blast 0.0%	
	promyelo 0.0%	
	myelo 0.0%	染色体分析 46, XX [20/20]
	meta 0.0%	
	stab 0.4%	骨髓生検
	seg 1.6%	Cellularity <10 %
	eosino 0.6%	
	baso 0.2%	
	mono 1.6%	
	Lymph 86.2%	
	Plasma 4.0%	
	macrophage 4.2%	

図2

治療経過

薬剤や重症感染症が汎血球減少に関与している可能性も考えられたため、服用していた内服薬をすべて中止するとともに、抗菌剤を開始したが、薬剤の中止や感染症の改善後も造血の回復を認めなかった。また、うつ病での入院時の血液検査で異常を認めなかったことから、遺伝性骨髓不全性疾患は否定的であると考え、vsAAと診断した。一卵性双生児の妹がいたため、同系造血幹細胞移植を検討したが、患者側より造血幹細胞移植の同意が得られなかったため、免疫抑制療法を行うこととし、シクロスポリンを開始し、引き続き抗胸腺細胞グロブリン療法(リンフォグロブリン)を施行した。その後も輸血依存が続き、造血の回復はみられず免疫抑制療法に不応と判断した。インフォームドコンセントが得られ、ドナー側より、末梢血幹細胞ではなく骨髓提供を希望されたため、X+1年6月1日に、同系骨髓移植を施行した。一卵性双生児であることは、HLA-A, B, C, DR抗原の一致、ABO血液型の一致、血液細胞のshort tandem repeat-PCR法、また出生時の胎盤が一つであったことで確認した。移植までの総輸血量は、赤血球輸血36単位、濃厚血血小板輸血240単位で、Hematopoietic Cell Transplantation Specific Comorbidity Indexは1点(精神疾患)であった。移植前処置は、フルダラビン($25\text{mg/m}^2\times 4$ 日)+シクロフォスファミド($750\text{mg/m}^2\times 4$ 日)、GvHD予防として、シクロスポリンを移植前日より開始した。移植有核細胞数は $2.3\times 10^8/\text{kg}$ であった。造血回復は速やかで、移植後12日目(day 12)にWBC $\geq 1000/\mu\text{l}$ 、好中球数 $\geq 500/\mu\text{l}$ と生着、day 11に網状赤血球 $\geq 10\%$ 、day 32にPlt $\geq 2\times 10^4/\mu\text{l}$ に到達した。血液毒性以外の治療関連毒性はなく、急性および慢性GvHDの出現も認められなかった。Day 180でシクロスポリンを中止し、移植後7年以上、安定した造血を認めている。

考 察

European Group for Blood and Marrow Transplantationに登録された88例のAAに対する同系造血幹細胞移植の解析では、10年生存率93%と極めて高い生存率であった²⁾。この報告によると、移植前処置を行わなかった18例では、1/3で移植後の造血回復が得られたのみであり、移植前処置を施行した群と比較し、生着不全のリスクが有意に高かった(64% vs 24%, $p<0.001$)。生着不全のリスクとして、移植前処置がないことに加え、移植後の免疫抑制療法がないことも挙げられている。

AAでは造血幹細胞が著減しているが、その原因として造血幹細胞自体に異常がある場合と、造血幹細胞が自

己免疫的機序による攻撃を受ける場合が考えられている。免疫的機序により AA を発症した例においては、免疫抑制作用が十分に得られる移植前処置を行うことにより、移植した造血幹細胞に対する免疫的な攻撃・排除が抑制され安定した生着が得やすくと考えられる。実際、前処置を行わず生着不全をきたした AA に対する同系造血幹細胞移植例に対し、前処置による免疫抑制後同一ドナーから再移植をすることにより多くの例で生着が得られることが報告されている^{2,3)}。近年、AA に対する同種造血幹細胞移植時に用いられる骨髄非破壊的前処置として、フルダラビン (25mg/m²×4日) + シクロフォスファミド (750mg/m²×4日) に抗胸腺細胞グロブリン、全身リンパ節照射を加えた前処置が検討されているが、同系造血幹細胞移植においては、フルダラビン + シクロフォスファミドによる前処置でも十分な免疫抑制が得られると思われる^{2,4)}。

本例は、発症年齢、身体所見、家族歴などから後天性 AA と診断したが、遺伝性骨髄不全においては免疫抑制療法の効果が期待できず、同種移植が第一選択となる。Fanconi 貧血は、まれではあるが成人発症例も存在し、汎血球減少のみでその他の臨床症状がみられない場合もあり、さらに同系造血幹細胞移植時には、ドナーが同一疾患であればドナー不適格になることなどから、ドナー選択においても鑑別が重要である。Fanconi 貧血では、放射線照射や大量シクロフォスファミドの投与で移植関連毒性が強く、また、二次発癌の発生が問題となるため、最近、フルダラビンを含む移植前処置が開発され、優れた成績が示されている⁵⁾。本例は、フルダラビンを含む骨髄非破壊的前処置を用い、良好な経過が得られているが、本例においても染色体脆弱試験などにより、遺伝性骨髄不全との鑑別が必要であったと考えられる。

また、AA に対する同種造血幹細胞のソースに関しては、骨髄ソースが末梢血ソースと比較し慢性 GvHD のリスクが少なく、移植後の QOL や全生存率もよいとされている^{6,7)}。しかし、同系造血幹細胞移植においては、末梢血ソースが骨髄ソースと比較し、GvHD のリスクを高めず、生着率 (37% vs 16%)、および好中球の生着速度 (好中球 > 500/μl の到達: day 17 vs day 12) において骨髄ソースを上回っていることが報告されている²⁾。

本例は、骨髄移植を施行したことから、生着不全のリスクがやや高いと判断し、移植前処置および移植後免疫抑制剤を投与し、移植後早期より速やかな造血回復が得られた。同系造血幹細胞移植後のキメラリズムの解析法の開発は今後の課題であり、近年、somatic mutation の検索による評価などが試みられているが、現時点で確立されたものはない^{8,9)}。免疫抑制療法に不応の vsAA に対しては、同種免疫反応の惹起されない同系造血幹細胞移

植においても、移植初期の十分な免疫抑制が重要と思われる。AA に対する同系造血幹細胞移植は極めて希少であるため、症例の蓄積が望まれる。

謝 辞

本症例の診断、治療にあたりましては、金沢大学大学院医学研究科細胞移植学中尾眞二教授に、PNH 血球の解析および治療についてのご助言をいただきました。厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Locasciulli, A., Oneto, R., Bacigalupo, A., Socie, G., *et al.*: Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*, 92(1): 11-18, 2007
- 2) Greull, S., Stern, M., Apperley, J., Beelen, D., *et al.*: Syngeneic transplantation in aplastic anemia: pre-transplant conditioning and peripheral blood are associated with improved engraftment: an observational study on behalf of the Severe Aplastic Anemia and Pediatric Diseases Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 98(11): 1804-1809, 2013
- 3) Hinterberger, W., Rowlings, P. A., Hinterberger-Fischer, M., Gibson, J., *et al.*: Result of Transplanting Bone Marrow from Genetically Identical Twins into Patients with Aplastic Anemia. *Ann. Intern. Med.*, 126: 116-122, 1997
- 4) 日本造血細胞移植学会編: 造血細胞移植ガイドライン再生不良性貧血 (成人), 2010, pp. 9-11
- 5) Yabe, H., Inoue, H., Matsumoto, M., Hamanoue, S., *et al.*: Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. *Br. J. Haematol.*, 134(2): 208-212, 2006
- 6) Eapen, M., Le Rademacher, J., Antin, J. H., Champlin, R. E., *et al.*: Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*, 118(9): 2618-2621, 2011
- 7) Schrezenmeier, H., Passweg, J. R., Marsh, J. C., Bacigalupo, A., *et al.*: Worse outcome and more chronic

- GvHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood*, 110(4) : 1397-1400, 2007
- 8) Trakhtman, P., Balashov, D., Shipicia, I., Skvortsova, Y., *et al.*: Alkylator-free conditioning regimen for patients with acquired aplastic anemia, transplanted from genetically identical twins. *Pediatr Transplantation*, 11 : 572-574, 2007
- 9) Karastaneva, A., Urban, C., Lackner, H., Schwinger, W.: Dynamics of Graft Function Measured by DNA-Technology in a Patients with Severe Aplastic Anemia and Repeated Stem Cell Transplantation. *Case Rep. Med.*, 2014 : 576373, 2014

Successful treatment of refractory severe aplastic anemia with bone marrow transplantation from a genetically identical twin

Kumiko Kagawa¹⁾, Shingen Nakamura¹⁾, Hikaru Yagi¹⁾, Kimiko Sogabe¹⁾, Mamiko Takahashi¹⁾, Tomoko Maruhashi¹⁾, Kengo Udaka¹⁾, Shirou Fujii¹⁾, Hirokazu Miki²⁾, and Masahiro Abe¹⁾

¹⁾*Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Graduate School of Medical Sciences, University of Tokushima, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of transfusion and cell therapy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Aplastic anemia is a bone marrow failure caused by severely curtailed hematopoietic stem cells (HSCs) and dysregulation of ambient immune cells. Immuno-suppressive conditioning followed by allogeneic HSC transplantation is currently a mainstay in treatment for patients at a younger age or those refractory to conventional immunosuppressive remedies. Syngeneic HSC transplantation appears to be promising, but has been very rarely performed; therefore, its impact on a long-term outcome as well as the best preparative measures for HSC engraftment and immune amelioration are still largely unknown. Here, we reported a successful and beneficial syngeneic HSC transplantation for a refractory case with very severe aplastic anemia. A 30-year-old female presented high fever after tooth extraction, and was diagnosed with very severe aplastic anemia. Cyclosporine and anti-thymocyte globulin were initiated, but showed no hematological effects. After obtaining an informed consent, she underwent bone marrow transplantation from a genetically identical twin following a non-myeloablative conditioning regimen consisted of cyclophosphamide (750mg/m², 4 days), fludarabine phosphate (25mg/m², 4 days). Cyclosporine was given for acute GvHD prophylaxis. Her neutrophils recovered over 500/μl on 12 days after the transplantation, and her blood counts have been maintained in a normal range over 7 years thereafter. Although a fate of HSCs from a genetically identical twin and an immune response of ambient cells in the bone marrow in recipients remains largely unknown, from the present case and previously reported cases, we dare to recommend immunoablative conditioning and acute GvHD prophylaxis in syngeneic HSC transplantation for a refractory case with aplastic anemia for better engraftment and sustained onward recovery of hematopoiesis.

Key words : aplastic anemia, genetically identical twin, syngeneic hematopoietic stem cell transplantation