

後天性慢性赤芽球癆に対する ABO 血液型一致同胞間骨髄移植後も 赤血球造血のみ遅延した 1 例

西田 徹也¹⁾ 今橋 真弓¹⁾ 今橋 伸彦¹⁾ 大橋 春彦²⁾ 勝見 章¹⁾
寺倉精太郎¹⁾ 村田 誠¹⁾ 清井 仁¹⁾ 直江 知樹¹⁾

後天性慢性赤芽球癆の多くは自己免疫的機序が関与しており、免疫抑制療法が有効であるが、難治例や再発例に対する治療は難渋することがある。今回、後天性慢性赤芽球癆に対して HLA 一致同胞間骨髄移植を行った。症例は 36 歳、女性。びまん性全身性強皮症を合併した赤芽球癆と診断され、シクロスポリンによる治療が無効であったため、HLA 一致および ABO 血液型一致の実妹より骨髄移植を施行した。移植後の好中球と血小板の回復は速やかであったが、赤血球造血のみ遅延し、移植後 2 カ月以上も網状赤血球は回復せず、赤血球輸血依存の状態が続いた。末梢血 T 細胞は、移植後 50 日以上ドナー由来 60~70% と混合キメラが持続したため、day64 と day85 にドナー CD3 陽性 T 細胞をそれぞれ $1.10 \times 10^7/\text{kg}$ 、 $3.30 \times 10^7/\text{kg}$ 輸注した。その後、ドナーキメリズム回復とともに赤血球造血回復も得られた。難治性赤芽球癆に対して同種骨髄移植は有効ではあるが、ドナー完全キメラ達成が赤芽球癆の治癒に重要である。

キーワード：後天性慢性赤芽球癆，同種骨髄移植，ドナーリンパ球輸注，ドナーキメリズム

はじめに

後天性赤芽球癆は、ヒトパルボウイルスや薬剤といった外的要因、あるいは、抗体やリンパ球による内的要因による赤血球系造血前駆細胞の分化・増殖が阻害されることによって生じる。外的要因による赤芽球癆は急性の経過をとることが多く、感染からの回復や薬剤中止により改善する。一方、抗体やリンパ球など自己免疫的機序が関与する場合には慢性に経過し、免疫抑制療法が必要となることが多い。免疫抑制療法として副腎皮質ステロイドやシクロスポリンなどの薬剤が用いられ、高い有効性が示されている¹⁾。しかし、難治例や再発例においては、免疫抑制療法に対する反応が初回治療より劣っており、予後も不良である²⁾。そのような場合に同種造血幹細胞移植が試みられることがあるが、報告は文献上わずかに散見されるのみである^{3)~6)}。我々は、強皮症を合併する後天性慢性赤芽球癆に対して HLA 一致および ABO 血液型一致同胞間骨髄移植を行ったところ、速やかな白血球、血小板回復は得られたものの、赤血球造血のみ遅延した稀な症例を経験したので、貴重と考え報告する。

症 例

患者は 36 歳、女性。20XX-2 年 6 月より両手関節、足関節、肩関節などに疼痛が出現し、徐々に増悪、近医整形外科にて慢性関節リウマチとの診断にて、同年 12 月よりブシラミン内服開始となった。20XX-1 年 5 月頃より労作時息切れを自覚、近医内科にて貧血を指摘、精査の結果、赤芽球癆と診断され、薬剤性赤芽球癆の可能性があるためブシラミン中止となったが赤芽球癆の改善は見られず、20XX-1 年 9 月よりシクロスポリンによる免疫抑制療法が開始された。その後も貧血の改善は見られず、週 2~4 単位の赤血球輸血が必要な状態が続き、実妹と HLA が一致していたことから、同種骨髄移植目的にて 20XX 年 1 月に当院へ転院となった。慢性関節リウマチについて評価を行ったところ、関節炎所見や骨変化などは見られず、レイノー症状も見られることから他の膠原病の検索のため皮膚生検などを行い、びまん性全身性強皮症と診断された。

20XX 年 4 月に HLA 一致および ABO 血液型一致の実妹より骨髄移植を施行した(図)。移植前治療は、シクロホスファミド ($50\text{mg}/\text{kg} \times 4$) + 全リンパ節照射 ($3.75\text{Gy} \times 2$) で行い、短期メトトレキサート + シクロスポリンにて移植片対宿主病 (graft-versus-host disease ;

1) 名古屋大学医学部附属病院血液内科

2) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター

〔受付日：2016 年 11 月 26 日，受理日：2017 年 2 月 6 日〕

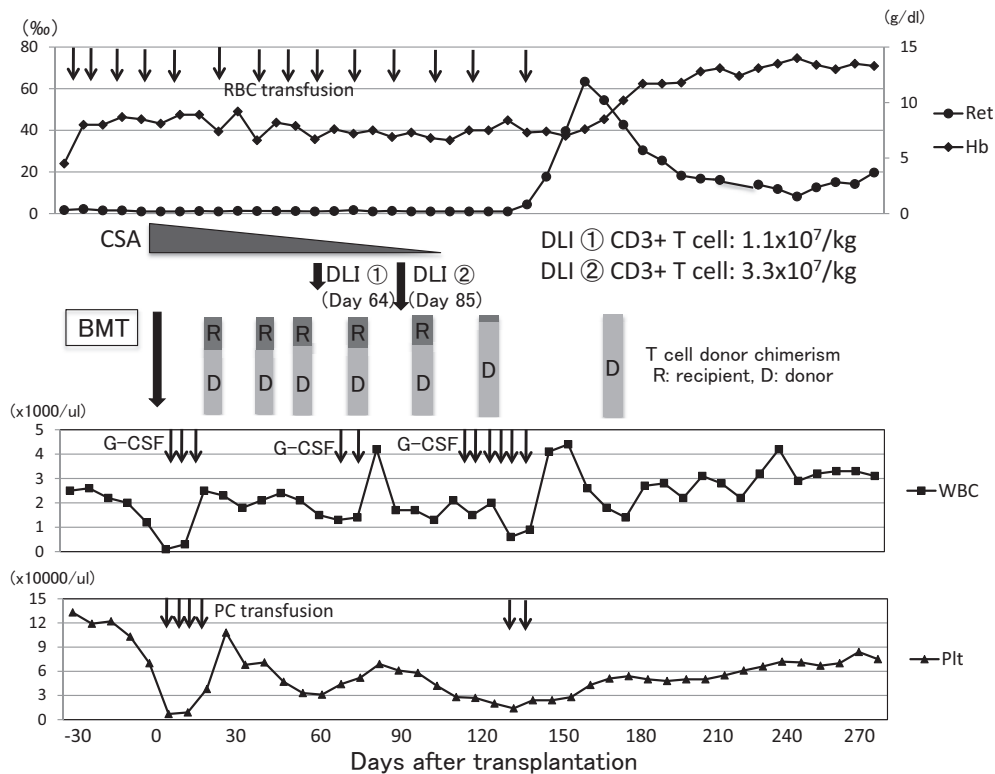


図 Clinical course. BMT: bone marrow transplantation, CSA: cyclosporine, DLI: donor lymphocyte infusion, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, RBC: red blood cells, PC: platelet concentrate, R: recipient, D: donor

GVHD) 予防を行った. 患者体重あたりの輸注有核細胞数および CD34 陽性細胞数は, それぞれ $2.9 \times 10^8/\text{kg}$, $2.18 \times 10^6/\text{kg}$ であった.

移植後 day15 に白血球 $1,000/\mu\text{l}$ 以上, 好中球 $500/\mu\text{l}$ 以上となり, 血小板 $50,000/\mu\text{l}$ 以上は day21 に到達したが, 移植後 2 か月以上も網状赤血球は回復せず, 赤血球輸血が必要であった. 急性 GVHD はなく, day 5 に発熱性好中球減少を合併したが, 抗生剤投与により改善した. パルボウイルス B19-IgM 抗体は陰性であり, サイトメガロウイルス抗原血症に対して day49 から day 62 にガンシクロピルの投与を行ったが, 他にウイルスなどの感染症の合併はみられなかった. また, エリスロポエチン ($582.50\text{mIU}/\text{ml}$), ビタミン B12 ($1,500.00\text{pg}/\text{ml}$ 以上) は高値, 葉酸 ($7.60\text{ng}/\text{ml}$) は基準値を示し, 不規則抗体も検出されなかった.

末梢血 T 細胞キメリズム解析 (表 1) では, day15 にドナー由来が 66.3% と混合キメラの状態であり, その後も day28, day40, day54 にそれぞれ 64.2%, 66.2%, 70.5% と改善せず, day60 まで網状赤血球が 2% 以下で赤血球輸血依存が続いたため, シクロスポリン早期減量を行うとともに, day64 と day85 にドナー CD3 陽性 T 細胞をそれぞれ $1.10 \times 10^7/\text{kg}$, $3.30 \times 10^7/\text{kg}$ 輸注した. 2 回目のドナーリンパ球輸注 (donor lymphocyte infusion; DLI) 後の day126 に末梢血単核球ドナーキメリ

ズムは 93% と回復してきたが, その頃に汎血球減少となり, 赤血球輸血に加え, 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor; G-CSF) 投与と血小板輸血が必要となった. その後, 好中球, 血小板は回復, G-CSF と血小板輸血が不要となるとともに, day145 に網状赤血球が 10% 以上となり赤血球輸血も不要となった. DLI による GVHD の合併は見られなかった.

Day21, day40, day163 の骨髓細胞をメチルセルロース培地 (stem cell factor, G-CSF, 顆粒球単球コロニー刺激因子, エリスロポエチンを含む) で 11 日~13 日培養し, 赤芽球系コロニーと骨髓球系コロニーの数を計測し, それぞれ合計 81 個のコロニーを回収して DNA 抽出を行い, short tandem repeat 法によりその由来を検討したところ, 混合キメラ状態であった day21 および day40 の骨髓細胞においてドナー由来赤芽球系コロニーとともに患者由来の赤芽球系コロニー形成も確認された (表 2).

考 察

赤芽球癆は稀な疾患であり, その治療法は病型, 病因によって異なる. 特発性造血障害に関する調査研究班から提唱された赤芽球癆診療の参照ガイド⁷⁾において, 悪性リンパ腫などの基礎疾患に対する治療で改善しな

表1 末梢血ドナーキメリズム (%)

	Day15	Day28	Day40	Day54	Day75	Day98	Day126	Day168
顆粒球	71.8	60.8	61.5	42.5	64.9	36.6	93.5	100
Tリンパ球 (CD3陽性細胞)	66.3	64.2	66.2	70.5	68.8	69.6	N/A	100
NK細胞 (CD56陽性細胞)	53.3	69.2	64.2	57.3	50.8	50.4	N/A	96.2
単核球	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	93	N/A

表2 同種骨髄移植後の造血コロニーのキメリズム解析

骨髄ドナーキメリズム	骨髄球系コロニー数		赤芽球系コロニー数	
	ドナー由来	レシビエント由来	ドナー由来	レシビエント由来
Day21	91.6%	25	5	29
Day40	69.4%	25	15	26
Day163	100%	40	0	41

い後天性慢性赤芽球癆に対してまずは免疫抑制療法が考慮されるとされており、特にシクロスポリンは高い有効性が示されている。しかしながら、本症例のように免疫抑制療法に不応な症例も存在している。また、免疫抑制剤の減量に伴い再発した場合に多くの症例は、免疫抑制剤の再開や増量による治療が行われるが、その奏効率は初回治療に比べて低いことが報告されており²⁾、免疫抑制療法の再発・難治例に対する治療法が課題となっている。

同種造血幹細胞移植は、難治性造血器悪性腫瘍に対して治療が期待できる治療法として近年広く行われている。後天性慢性赤芽球癆と同様に免疫学的機序によって発症する再生不良性貧血に対して、特に重症例でHLA一致同胞がいる若年者の場合には早い段階での同種造血幹細胞移植の実施が薦められている⁸⁾。一方、赤血球系のみの造血障害である赤芽球癆に対しては、免疫抑制療法の再発・難治例においても、同種造血幹細胞移植は高い移植関連死亡のため標準的治療とはならず、欧米からの有効症例の報告がわずかにあるのみである^{3)~6)}。今回、我々はシクロスポリン無効の後天性慢性赤芽球癆に対してHLA一致同胞間骨髄移植を行った。好中球、血小板はそれぞれ移植後15日と21日で回復したものの、移植後2カ月の時点でも赤血球のみ回復が見られなかった。Kochethuらは、後天性赤芽球癆に対して同種骨髄移植を行い、移植後赤血球回復が遅延した症例を報告しており、その症例においては抗Kell抗体がその原因であった可能性を示しているが⁹⁾、本症例において不規則抗体は検出されなかった。また、ABO血液型主不適合移植後には、患者由来のドナー赤血球に対する抗体により赤芽球癆の病態を示すことがあるが⁹⁾、本症例では患者とドナーのABO血液型は一致しており他の要因が考えられた。患者/ドナー由来の免疫細胞および液性因子が存在しないin vitroの条件下で行ったコロニーアッセイでは、ドナー由来のみでな

く患者由来の赤芽球系前駆細胞も増殖できた(表2)。しかし、患者体内において、移植後の混合キメラではドナー由来赤芽球系細胞の増殖も障害され赤血球は回復せず、DLIにより患者由来T細胞が消失しドナー完全キメラとなった後、速やかに赤血球造血が回復したことから、赤芽球系前駆細胞増殖を障害する患者由来細胞性因子の存在が示唆された。

DLIはドナーキメリズムの回復に有効ではあるが、GVHDや本症例でも経験されたように骨髄抑制などの合併症が生じる危険性がある¹⁰⁾。今回、再生不良性貧血における移植前治療法¹¹⁾であるシクロホスファミド(200mg/kg)+全リンパ節照射(7.5Gy)を用いたが、移植後にドナー完全キメラを得るには前治療強度が弱かった可能性がある。欧米からのこれまでの報告において、シクロホスファミド(50mg/kg×4)+全身放射線照射(3Gy)の前治療では早期の全血球回復が得られているが³⁾、シクロホスファミド(60mg/kg×2)+フルダラビン(30mg/m²×4)では混合キメラとなりDLIが行われ⁴⁾、シクロホスファミド(50mg/kg×4)+抗胸腺細胞グロブリン(30mg/kg×3)では一旦ドナーキメラとなった後、移植後6カ月に自己造血が回復⁵⁾、フルダラビン(30mg/m²×5)+メルファラン(140mg/m²×1)+アレムツズマブによる前治療では生着不全を来しており⁶⁾、赤芽球癆に対する適切な移植前治療法については今後さらに検討する必要がある。

GVHDや感染症などの移植後合併症の管理には十分に注意を払う必要はあるが、難治性赤芽球癆に対して同種造血幹細胞移植は有効であり、ドナー完全キメラ達成が赤芽球癆の治療に重要である。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M: Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol*, 142: 505—514, 2008.
- 2) Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, et al: Long-term outcome of patients with acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) following immunosuppressive therapy: a final report of the nationwide cohort study in 2004/2006 by the Japan PRCA collaborative study group. *Br J Haematol*, 169: 879—886, 2015.
- 3) Musso M, Porretto F, Crescimanno A, et al: Donor lymphocyte infusions for refractory pure red cell aplasia relapsing after both autologous and nonmyeloablative allogeneic peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 33: 769—771, 2004.
- 4) Tseng SB, Lin SF, Chang CS, et al: Successful treatment of acquired pure red cell aplasia (PRCA) by allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Hematol*, 74: 273—275, 2003.
- 5) Müller BU, Tichelli A, Passweg JR, et al: Successful treatment of refractory acquired pure red cell aplasia (PRCA) by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 23: 1205—1207, 1999.
- 6) Kochethu G, Baden HS, Jaworska E, et al: Reduced intensity conditioning bone marrow transplantation for pure red cell aplasia: successful outcome but difficult post transplant course. *Bone Marrow Transplant*, 36: 81—82, 2005.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班：赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第3版，平成26年3月31日。
- 8) 中尾真二：再生不良性貧血，編者 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会，造血細胞移植学会ガイドライン第2巻，医薬ジャーナル，2015，127—145。
- 9) Gmur JP, Burger J, Schaffner A, et al: Pure red cell aplasia of long duration complicating major ABO-incompatible bone marrow transplantation. *Blood*, 75: 290—295, 1990.
- 10) Giralt SA, Kolb HJ: Donor lymphocyte infusions. *Curr Opin Oncol*, 8: 96—102, 1996.
- 11) Inamoto Y, Suzuki R, Kuwatsuka Y, et al: Long-term outcome after bone marrow transplantation for aplastic anemia using cyclophosphamide and total lymphoid irradiation as conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*, 14: 43—49, 2008.

A CASE OF DELAYED ERYTHROPOIESIS AFTER BONE MARROW TRANSPLANTATION FROM AN ABO-COMPATIBLE SIBLING DONOR FOR ACQUIRED CHRONIC PURE RED CELL APLASIA

*Tetsuya Nishida*¹⁾, *Mayumi Imahashi*¹⁾, *Nobuhiko Imahashi*¹⁾, *Haruhiko Ohashi*²⁾, *Akira Katsumi*¹⁾, *Seitaro Terakura*¹⁾, *Makoto Murata*¹⁾, *Hitoshi Kiyoi*¹⁾ and *Tomoki Naoe*¹⁾

¹⁾Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine

²⁾Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

Abstract:

Acquired chronic pure red cell aplasia (PRCA) is primarily caused by an autoimmune mechanism. Although immunosuppressive therapies are generally effective for the treatment of chronic PRCA, treatment for patients with immunosuppressant-refractory or recurrent PRCA is sometimes difficult. A 36-year-old female was diagnosed with PRCA complicated by diffuse systemic sclerosis, and underwent HLA-identical and ABO-compatible bone marrow transplantation for PRCA refractory to cyclosporine. Both neutrophil and platelet levels recovered soon after transplantation. However, donor erythropoiesis was delayed, and red blood cell transfusions were required more than 2 months after transplantation. Since mixed donor chimerism (50-60%) persisted in the T-cell lineage, $1.10 \times 10^7/\text{kg}$ and $3.30 \times 10^7/\text{kg}$ of donor CD3⁺ T cells were infused on days 64 and 85, respectively. Afterwards, the recovery of erythropoiesis was observed together with conversion to complete donor chimerism in the T-cell lineage. Allogeneic bone marrow transplantation is effective for refractory PRCA and complete donor chimerism is crucial for curing PRCA.

Keywords:

Acquired chronic pure red cell aplasia, allogeneic bone marrow transplantation, donor lymphocyte infusion, donor chimerism