



造血細胞移植

ガイドライン

原発性免疫不全症

2018年2月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はじめに	1
原発性免疫不全症に対する造血細胞移植の特徴および注意点	2
X連鎖重症複合免疫不全症およびJAK3欠損症	4
I. 病態	4
II. 症状	4
III. 検査所見	4
IV. 診断	4
V. 造血細胞移植までの管理	4
VI. 造血細胞移植法	5
VII. 移植後の問題点・定期的評価項目	7
VIII. 参考文献	8
CD3 delta 欠損症	9
I. 病態	9
II. 症状	9
III. 検査所見	9
IV. 診断	9
V. 造血細胞移植までの管理	9
VI. 造血細胞移植法	9
VII. 移植後の問題点・定期的評価項目	11
VIII. 参考文献	11
Wiskott-Aldrich症候群	12
I. 病態	12
II. 症状	12
III. 検査所見	12
IV. 診断	12
V. 造血細胞移植までの管理	12
VI. 造血細胞移植法	12
VII. 移植後の問題点・定期的評価項目	14
VIII. 参考文献	14
X-linked thrombocytopenia	15
I. 病態	15
II. 症状	15
III. 検査所見	15
IV. 診断	15
V. 造血細胞移植までの管理	15
VI. 造血細胞移植法	15
VII. 移植後の問題点・定期的評価項目	16
VIII. 参考文献	16
慢性肉芽腫症	17
I. 病態	17
II. 症状	17

III. 検査所見	17
IV. 診断	17
V. 造血細胞移植までの管理	17
VI. 造血細胞移植法	17
VII. 移植後の問題点・定期的評価項目	19
VIII. 参考文献	19
重症先天性好中球減少症	21
I. 病態	21
II. 症状	21
III. 検査所見	21
IV. 診断	21
V. 造血細胞移植までの管理	21
VI. 造血細胞移植法	21
VII. 移植後の問題点・定期的評価項目	23
VIII. 参考文献	23
CD40 ligand 欠損症	24
I. 病態	24
II. 症状	24
III. 検査所見	24
IV. 診断	24
V. 造血細胞移植までの管理	24
VI. 造血細胞移植法	24
VII. 移植後の問題点・定期的評価項目	26
VIII. 参考文献	26
家族性血球貪食性リンパ組織球症	28
I. 病態	28
II. 症状	28
III. 検査所見	28
IV. 診断	28
V. 造血細胞移植までの管理	28
VI. 造血細胞移植法	28
VII. 移植後の問題点・定期的評価項目	29
VIII. 参考文献	29
X連鎖リンパ増殖症候群	31
I. 病態	31
II. 症状	31
III. 検査所見	31
IV. 診断	31
V. 造血細胞移植までの管理	31
VI. 造血細胞移植法	31
VII. 移植後の問題点・定期的評価項目	32
VIII. 参考文献	33

はじめに

原発性免疫不全症には300種類以上の疾患があり、重症の疾患では造血細胞移植による治療を要する。原発性免疫不全症は、各疾患によって病態が異なり、易感染性を示す病原体も異なる。また、発がんしやすい疾患や、放射線感受性を示す疾患もあり、治療法は疾患によって異なる。造血細胞移植を計画する際も、その疾患の病態を踏まえ、感染症や合併症の治療や予防を十分に行い、造血細胞移植を行う時機を患者ごとに十分検討する必要がある。人種の違いや国内の医療環境を考えると、海外の情報をそのまま国内の治療に応用することは正しくない。他方、各疾患の国内の造血細胞移植数は海外と比較すると少なく、できるだけ多くの情報を集積する必要がある。移植後の免疫能の評価も重要な課題であり、液性免疫の状態、細胞性免疫の状態、キメリズムの評価等を適宜行い情報を収集・集積していくことが大切である。造血細胞移植を行うためには、原発性免疫不全症と造血細胞移植法に関する十分な理解が必要である。これらのデータを基に、できるだけ安全に、かつ長期的に正常の免疫能を維持できるように計画する必要がある。同時に、移植経験に関する情報を発信し、他の医療者と情報を共有する意思をもつ必要がある。ここに提示する造血細胞移植ガイドラインは、あくまで、これまでの国内の情報と海外の情報（特にESID/EBMT：<http://esid.org/layout/set/print/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources/UPDATED!-EBMT-ESID-GUIDELINES-FOR-HAEMATOPOIETIC-STEM-CELL-TRANSPLANTATION-FOR-PI>）を基盤として、現在の国内の医療状況に応じて作成したものである。情報を共有するためのあくまで参考資料であり、他の方法を否定するものではなく、今後、適宜改訂していく予定である。

原発性免疫不全症に対する造血細胞移植の特徴および注意点

原発性免疫不全症に対する造血細胞移植は、原発性免疫不全症を背景におこる感染症や合併症としての腫瘍、自己免疫疾患、炎症などが、コントロール困難となることが予想される場合に適応となる。造血細胞移植は、原発性免疫不全症に対する根治療法であるが、移植合併症も考慮する必要があるが、また造血細胞移植が成功したとしても、原発性免疫不全症のすべての問題が解決するわけではない場合もある。各疾患の病態をよく理解した上で、綿密な計画を立てる必要がある。移植時に感染症や合併症があると、移植成績が低下してしまう。移植が必要であれば、移植する年齢、移植時機を早期に設定し、造血細胞移植まで、できるだけ感染症や合併症がないように、あるいは良い移植条件を確保するために注意深い管理が必要である。

造血細胞移植後の合併症には、造血細胞移植を原因とする合併症と、原疾患による合併症とがある。移植前処置の選択については、基礎疾患の放射線感受性の有無や、臓器障害などの合併症を考慮する必要がある。重症複合免疫不全症では移植前処置がなくてもT細胞の生着が可能であることが多いが、この場合B細胞機能の回復が得られないことが多い。感染症などの合併症のために、早急にT細胞の回復が必要である場合や移植合併症に耐えられないと考えられる場合には、移植前処置をせずに急いで造血細胞移植を行うことが救命のために必要である場合も少なくない。また、これまで受けた化学療法(悪性リンパ腫を合併した例など)、免疫担当細胞の活性化状態も移植前処置の選択のために重要な因子である。全体的には、安全である範囲でできるだけ、造血幹細胞レベルでの高いキメリズムを目指すことが望まれる。Busulfan (BU) の投与に関しては、試験投与および血中濃度測定によるtarget BUを原則とする(具体的な方法についての問い合わせ先：東京医科歯科大学 今井耕輔)。

GVHD予防法としては、基本的には施設の判断によるが、一般的には、MTXを含む方法が良いようである(Short term MTX + TACなど)。

移植後の評価項目としては、免疫能の評価、キメリズムの状態、移植合併症の評価が重要である。原発性免疫不全症では、これらの項目を長期的に観察していくことが必要になる。一旦完全キメラを獲得し、しばらく維持できたとしても、必ずしも正常な免疫能が長期的に維持できるとは限らない。

以下に原発性免疫不全症に対する造血細胞移植後の具体的な免疫学的評価項目を提示する。

1. 末梢血(骨髄)中の白血球全体および、Lineage毎のキメリズム解析

HLA mismatchの移植の場合、HLAの組み合わせによってはFCMによるHLA-Flowが可能である。HLA matchの移植では、各細胞分画(T細胞、B細胞、NK細胞、骨髄系細胞)に細胞を純化して、キメリズム解析を行う。

2. 免疫学的評価

少なくとも以下の項目をフォローする。

リンパ球サブセット：CD3、CD4、CD8、CD19、CD16/56、HLA-DR/CD3、CD45RA/CD3

NK活性、PHA/ConAによるリンパ芽球化反応

3. 特異抗体産生能

移植後1年を過ぎて不活化ワクチン接種が可能である場合、インフルエンザワクチン接種などの際には、接種前と接種1-2か月後の特異抗体価を測定し、特異抗体産生能を調べる。

1、2については、少なくともDay 60、Day 180、1年目、2年目、3年目で解析を行う。(Lineageごとのキメリズム解析の方法等の問い合わせ先：ガイドライン委員会)

また、短期的な移植合併症だけでなく、成長や神経・内分泌障害の有無、発がん、妊孕性などに関する点も詳細な解析やデータ収集が必要である。今回提示している移植前処置には、BUなどの妊孕性の低下に強く関連する薬剤を含むものがあるため、それぞれの患者の状態に応じて移植スタッフ間で十分に議論し、専門科の意見を取り入れた上で移植方法を選択し、患者・家族へ説明し同意を得る必要がある。また適応年齢であれば、精子保存を事前に行う。卵子保存については、現在可能な施設

が限られているが、検討を要するであろう。

これらのデータや移植経験による知識は、できるだけ他の移植医と共有していく必要がある。今後、BUなどを中心に薬剤血中濃度のモニタリングも重要な課題となるため、できるだけ詳細なデータ収集が必要である。

X連鎖重症複合免疫不全症およびJAK3欠損症

I. 病態

X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)は、X連鎖劣性遺伝形式をとり、T細胞、NK細胞が欠損することを特徴とする。B細胞は通常末梢血に正常範囲内の数で認められるが免疫グロブリン産生能は欠損している。X-SCIDの原因は、X染色体上にコードされている共通ガンマ鎖の遺伝子異常による。共通ガンマ鎖は、IL-2レセプター(R)、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-15R、IL-21Rの構成分子であり、この疾患患者において、これらのサイトカイン受容体は機能しない。JAK3欠損症は、共通ガンマ鎖からのシグナル伝達に必須の分子であり、JAK3が欠損することによって共通ガンマ鎖が機能しない。従ってJAK3欠損症はX-SCIDと同じ臨床像を呈する。JAK3欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとる。いずれにしてもIL-7R機能の欠損によってT細胞分化が障害され、IL-15R機能の欠損によってNK細胞分化が障害される。また、B細胞は末梢血等に認められるが、B細胞機能は障害されている。これはIL-4RとIL-21Rの欠損が理由であるとされている。B細胞機能にintrinsicに異常があるという点は、造血細胞移植の移植前処置を考える上で、十分考慮される必要がある。

II. 症状

通常、生後数か月以内に、感染症を繰り返す、あるいは重症感染症を起こすことが特徴である。気道感染症、慢性下痢、鷺口瘡、体重増加不良などが見られる。サイトメガロウイルス、ニューモシスチス・イロヴェチ、アデノウイルスなどによる重症肺炎をおこすことも少なくない。BCG接種はBCG感染症を起こし、致死的になる場合もある。ロタウイルスワクチンも重症感染症をおこす。出生後、母体のT細胞が患児に移行し(Maternal engraftment)、広範囲の紅斑や紅皮症などの皮膚病変をきたすこともある。

III. 検査所見

B細胞が存在するため、末梢血リンパ球数は、必ずしも減少しない。末梢血リンパ球サブセット解析により、T細胞の欠損が認められる。NK細胞も欠損することが多いが、NK細胞が正常に存在する事もあるので注意が必要である。また、Maternal engraftmentがあれば、T細胞数の減少が明確ではない場合があるので、注意が必要である。Maternal engraftmentの場合、メモリーT細胞や活性化T細胞が著しく増加していることが特徴であり、異性間FISHで確認できる。胸部X線で胸腺陰影の欠損が確認できることが多い。なお、胸腺サイズは造血細胞移植後には回復する。胸腺でのT細胞分化が起こらないため、末梢血の、T cell receptor excision circles (TRECs)が欠損する。TRECsの定量的PCRによる大規模な新生児スクリーニングが海外で行われており、出生後早期の診断、および早期治療に寄与している。国内では大規模スクリーニングは行われていない。

IV. 診断

末梢血リンパ球サブセット解析で強く疑うことができる。フローサイトメーターを用いたB細胞表面の共通ガンマ鎖発現の欠損を確認し、遺伝子検査で診断を確定する。

V. 造血細胞移植までの管理

この疾患は造血細胞移植を緊急に行う必要がある。免疫グロブリンの補充を早急に行い、血清IgGのトラフ値を高め維持する(700mg/dL以上)。BCGなどの抗酸菌を含む細菌やウイルス、真菌、ニューモシスチス・イロヴェチなどの感染症の有無を調べ、感染症に罹患している場合には抗菌剤や抗ウイルス剤、抗真菌剤などによる治療を迅速に適切に行う。平行して造血細胞移植の準備を行う。BCGを接種していた場合、BCG感染症が重症化することもある。BCG感染症が起こっていない場合もあるが、いずれにしても、INHなどの抗結核剤投与が必要である。なお、その場合、造血細胞移植後に完全に免疫能が正常化するまで抗結核剤を継続する必要がある(通常移植後6か月程度以上)。

VI. 造血細胞移植法

X-SCID、JAK3欠損症では、輸注した細胞が生着しやすい。ただし、特に乳児期早期以降、時に拒絶が起こることがあるので注意が必要である。HLA一致血縁ドナー(MRD)からの造血細胞移植では、移植前処置を行わなくても免疫構築が期待できる。その場合、B細胞のほとんどがレシピエント由来のままであっても、90%以上の患者で、細胞性免疫のみならず、液性免疫の回復が期待できる¹⁾。

他方、HLA一致血縁ドナー以外では、移植前処置なしで移植すると細胞性免疫の回復は見られるが、液性免疫の回復は通常認められず、多くが生涯免疫グロブリン補充を要することになり、易感染性も見られることから患者のQOLが低下してしまう。移植前処置を行った場合でも長期的には次第にT細胞分化能が低下してしまう例が見られる。しかし、骨髄系細胞のキメリズムが良い場合には、T細胞の分化は長期的に持続することが報告されている。即ち、移植前処置を行ってできるだけ多くの血球系前駆細胞が生着した方が、長期的な細胞性免疫の維持が可能であることが示されている²⁾。ただし感染症が重症で、早期に細胞性免疫の回復が必要な場合には、感染症の治療を行いながら移植前処置をせず、できるだけ早期に移植を行う。

1. HLA一致同胞ドナー

HLA一致同胞をドナーとする場合、GVHDが起こりにくいことが知られているが、その理由は明らかではない³⁾。また、HLA一致ドナーでの移植では、細胞性免疫に加えて液性免疫が回復しやすいことが知られている。従って、HLA一致同胞をドナーとする場合、通常、移植前処置をせず、GVHD予防は必要ないとされている。あるいは軽いGVHD予防で十分である。

2. HLA部分一致血縁ドナー

SCIDでは、基本的に拒絶が起こりにくい。即ち、GVHD方向にHLAが一致している場合には、拒絶方向にHLAが一致していなくてもドナーとなり得る。この点を十分考えて、血縁ドナーのHLAと患者のHLAをよく確認することが重要である。

3. 臍帯血移植

X-SCIDおよびJAK3欠損症では、造血細胞移植をできるだけ早期に行わなければならない。また移植の延期は患者の生命に直接関わってくる可能性がある。従って、血縁者に適切なドナーがない場合、通常、臍帯血移植を行うことになる。HLA完全一致が良い。血清学的2座不一致までドナーとなり得るが、できるだけGVHD方向は一致させる。

4. 非血縁骨髄ドナー

通常は、非血縁骨髄ドナーは使用しないが、他のドナーが確保できない場合で、かつ移植までの時間がある場合(出生直後に診断された場合など)にはドナーとして選択できる。

これらのドナーが確保できない場合には、ハプロ移植を行わざるを得ないが移植成績は不良である。ハプロ移植では、GVHD対策として、シクロフォスファミドを用いる方法や、ドナー細胞のCD45RA陽性T細胞を除く方法などが報告されているが、高度に専門的であり、ここでは省略する。

患者の状態が良い場合は、移植前処置をして移植を行うが、その治療関連毒性を考慮して、生後3か月以上の児に対して行う。

移植前処置の方法については、ESIDでは、MACからRICまで、幅広い提示がなされている。移植前処置なしでもT細胞機能が回復することを考慮すれば、移植前処置の目的は、液性免疫の回復が主眼である。移植後の造血細胞のキメリズムを高く維持することが細胞性免疫の維持に重要であることを考慮する必要がある⁴⁾。

厚生労働省の「原発性免疫不全症候群に関する調査研究」班が2009年に提示したガイドライン
http://pidj.rcai.riken.jp/medical_guideline100625.html

では、移植前処置の治療関連毒性を考慮して、液性免疫を回復させるために必要な、できるだけ軽い移植前処置を選択するという考えを基本としており、現時点では、この考えを踏襲する事とする。これに基づいた移植前処置法の概略を以下に示す(X-SCID-JAK3移植前処置-1およびX-SCID-JAK3移植前処置-2)。

X-SCID-JAK3欠損症移植前処置-1

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
BU							↓↓↓↓	↓↓↓↓
FLU	●	●	●	●	●	●		

BU

BU(静注薬)の一回投与量は以下とする。

体 重	投与量(mg/kg)
9kg未満	1.0
9kg以上16kg未満	1.2
16kg以上23kg以下	1.1
23kg超34kg以下	1.0
34kg超	0.8

1回量を2時間かけて点滴静注し、一日4回、2日間投与する。中心静脈内投与する。薬剤調整・投与方法は添付文書を十分確認し正しく投与すること。

できる限りBU Targetを行う。前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定し、BUのAUCを25~35mg/L x hに設定する。

FLU

1回30mg/m²を一日1回1時間かけて点滴静注する。6日間；全投与量180mg/m²。

薬剤調整・投与方法は添付文書を十分確認し正しく投与すること。

上記の方法では完全キメラを達成できる場合もあると報告されている⁵⁾が、キメリズムが低い結果になる場合もある。いずれにしても抗体産生能も含めた免疫能の回復が期待できる。

次に、FLU + L-PAMによる、X-SCID-JAK3欠損症移植前処置-1同様に軽い移植前処置による方法を以下に示す⁶⁾。

X-SCID-JAK3欠損症移植前処置-2

	-7	-6	-5	-4	-3
FLU	●	●	●	●	●
L-PAM				●	●

FLU

1回30mg/m²を一日1回1時間かけて点滴静注する。5日間；全投与量150mg/m²。

L-PAM

70mg/m²を1日1回点滴静注。2日間；全投与量140mg/m²。

より高いキメリズムを目指す場合、以下のX-SCID-JAK3移植前処置-3を用いる（ESID/ EBMTのプロトコルBに相当）。3つの移植前処置法に関して、安全性や長期的免疫能の維持のためにどれが良いか現時点では不明である。

X-SCID-JAK3欠損症移植前処置-3

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
BU					↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
FLU	●	●	●	●				

BU

BU Targetを行う。前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定する。BUのAUCは55～65mg/L x hに設定する。

FLU

45mg/m²を一日1回1時間かけて点滴静注する。4日間；全投与量180mg/m²。
（但し、保険内適応使用としては1日量30mg/m²、6日間）

GVHD予防

CsA + short MTXあるいはFK506 + short MTX, CsA + mPSLなどドナーに応じて各施設で選択する。

MTX	10mg/m ²	iv	day 1
	7mg/m ²	iv	day 3, 6
FK506	0.02mg/Kg/dayで開始 血中濃度10ng/mL前後	cDIV	

VII. 移植後の問題点・定期的評価項目

- ① 造血細胞移植後も免疫グロブリン補充を継続し、血清IgG値が補充なしで500mg/dL以上を維持できるようであれば免疫グロブリン補充は中止可能であるが、より高い血清IgG値を維持する必要がある症例もある。
- ② リンパ球サブセット解析、リンパ球幼若化反応、免疫グロブリン産生能を含む免疫能の総合的評価、および細胞Lineageごとのキメリズム解析を定期的に行い長期的な評価を行う。
- ③ 造血細胞移植後の長期的合併症の評価、特にパピローマウイルスによる疣贅、他の感染症、発癌、自己免疫疾患の発症の有無をチェックしていく。この疾患ではパピローマウイルスによる疣贅を発症しやすいといわれている。移植後の免疫状態によっては、いろいろな感染症や発癌、自己免疫疾患などを発症する可能性があり、その評価が必要である。

VIII. 参考文献

1. Antoine C, Müller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968–1999. *Lancet* 361: 553–560, 2003.
2. Cavazzana-Calvo M, Carlier F, Le Deist F et al. Long-term T-cell reconstitution after hematopoietic stem-cell transplantation in primary T-cell-immunodeficient patients is associated with myeloid chimerism and possibly primary disease phenotype. *Blood* 109:4575–4581, 2007.
3. Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 203: 98–109, 2005.
4. Cytoreductive conditioning for severe combined immunodeficiency—help or hindrance? Laberko A, Gennery AR. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11 (7) :785–8
5. Iguchi A, Kawamura N, Kobayashi R, Takezaki SI, Ohkura Y, Inamoto J, Ohshima J, Ichikawa M, Sato T, Kaneda M, Cho Y, Yamada M, Kobayashi I, Ariga T. Successful reduced-intensity SCT from unrelated cord blood in three patients with X-linked SCID. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Dec;46 (12) :1526–31.
6. Kumaki S, Sasahara Y, Kamachi Y, Muramatsu H, Morio T, Goi K, Sugita K, Urabe T, Takada H, Kojima S, Tsuchiya S, Hara T. B-cell function after unrelated umbilical cord blood transplantation using a minimal-intensity conditioning regimen in patients with X-SCID. *Int J Hematol*. 2013 Sep;98 (3) :355–60.

CD3 delta欠損症

I. 病態

CD3 delta欠損症は、T細胞は欠損するが、B細胞やNK細胞の機能が正常に認められるタイプ (T-NK+B+SCID) の稀な重症複合免疫不全症である。常染色体劣性遺伝形式をとる。CD3 delta鎖が欠損することによって、T細胞レセプターが欠損し、T細胞が胸腺内で成熟しない。末梢血にはT細胞は認められない。即ち、胸腺内にT前駆細胞が存在しているが成熟せず細胞死に陥ることになる。胸腺が欠損していない点がX連鎖重症複合免疫不全症やJAK3欠損症と異なる。

II. 症状

T細胞が欠損するため、重症複合免疫不全症を呈する (X連鎖重症複合免疫不全症およびJAK3欠損症の項参照)。

III. 検査所見

末梢血にT細胞は認められない。B細胞およびNK細胞は正常に認められる。B細胞の機能はintrinsicには正常であるが、T細胞が欠損するためB細胞も機能せず、抗体産生は認められない。NK活性は正常である。

IV. 診断

末梢血のリンパ球サブセット解析で強く疑うことができる (T-B+NK+)。なお、IL-7 α 鎖欠損症などでもT-B+NK+の表現型をとる。確定診断は遺伝子検査による。

V. 造血細胞移植までの管理

X連鎖重症複合免疫不全症およびJAK3欠損症と同様に感染症や合併症の治療および感染症の予防を行う。

VI. 造血細胞移植法

海外の症例はすべて移植前処置後に造血細胞移植がなされている¹⁾。CD3 delta欠損症は国内では1家系しか報告されていない。国内のCD3 delta欠損症患者2名は、家族歴から出生直後に診断され、生後1か月頃に、移植前処置無しで造血細胞移植を受けている。これによって短期的には細胞性免疫能、液性免疫能、NK活性いずれも回復したが、T細胞のほとんどはドナー由来の成熟T細胞が増殖した、いわゆるperipheral expansionによるものであり、胸腺で分化したものはごくわずかで、長期的には、細胞性免疫能の回復が不十分であり、さらに徐々にT細胞数が減少した。移植後の胸腺でのキメリズムを改善させるためには、移植前処置を行うことが薦められるものと考えられる²⁾。これはドナーがHLA一致同胞でも同様である。NK+ SCIDの前処置なしでの移植後のキメリズムがNK-SCIDに比較して良くないというHassanらの報告の中でも同様の議論がなされている³⁾。また、この疾患ではNK細胞が正常の機能を有していることがX-SCIDやJak3欠損症と異なっており、NK細胞が拒絶に関与する可能性があることも移植前処置が必要であると考えられる根拠となる。

ただし、感染症や合併症によって患者の状態が、移植前処置に耐えられない場合、早急に移植前処置なしでドナー細胞 (HLA一致同胞あるいは臍帯血) を移植する必要がある。

CD3 delta欠損症移植前処置-1

	-7	-6	-5	-4	-3	-2
BU					↓↓↓↓	↓↓↓↓
FLU	●	●	●	●	●	●

BU

BU（静注薬）の一回投与量は以下とする。

体 重	投与量 (mg/kg)
9kg 未満	1.0
9kg 以上 16kg 未満	1.2
16kg 以上 23kg 以下	1.1
23kg 超 34kg 以下	1.0
34kg 超	0.8

1回量を2時間かけて点滴静注し、一日4回、2日間投与する。中心静脈内投与する。薬剤調整・投与方法は添付文書を十分確認し正しく投与すること。

BU Targetが可能な場合、前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定し、BUのAUCを25～35mg/L x hに設定する。

FLU

1回30mg/m²を一日1回1時間かけて点滴静注する。6日間；全投与量180mg/m²。
薬剤調整・投与方法は添付文書を十分確認し正しく投与すること。

次に、FLU + L-PAMによる、CD3 delta欠損症移植前処置-1同様できるだけ軽い移植前処置による方法を提示する。

CD3 delta欠損症移植前処置-2

	-7	-6	-5	-4	-3
FLU	●	●	●	●	●
L-PAM				●	●

FLU

1回30mg/m²を一日1回1時間かけて点滴静注する。5日間；全投与量150mg/m²。

L-PAM

70mg/m²を1日1回点滴静注。2日間；全投与量140mg/m²。

より高いキメリズムを目指す場合、以下のCD3 delta欠損症移植前処置-3を用いる（ESID/ EBMTのプロトコールBに相当）。

CD3 delta欠損症移植前処置 -3

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
BU					↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
FLU	●	●	●	●				

BU

BU Targetを行う。前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定する。BUのAUCは55～65mg/L x hに設定する。

FLU

45mg/m²を一日1回1時間かけて点滴静注する。4日間；全投与量180mg/m²。
(但し、保険内適応使用としては1日量30mg/m²、6日間)

GVHD予防

CsA + short MTXあるいはFK506 + short MTX, CsA + mPSLなどドナーに応じて各施設で選択する。

MTX	10mg/m ²	iv	day 1
	7mg/m ²	iv	day 3, 6
FK506	0.02mg/Kg/dayで開始 血中濃度10ng/mL前後	cDIV	

VII. 移植後の問題点・定期的評価項目

- ① 造血細胞移植後も免疫グロブリン補充を継続し、血清IgG値が補充なしで500mg/dL以上を維持できるのであれば免疫グロブリン補充は中止可能であるが、より高い血清IgG値を維持する必要がある症例もある。
- ② リンパ球サブセット解析、リンパ球幼若化反応、免疫グロブリン産生能を含む免疫能の総合的評価、および細胞Lineageごとのキメリズム解析を定期的に行い長期的な評価を行う。
- ③ 造血細胞移植後の長期的合併症の評価、特に感染症、発癌、自己免疫疾患の発症の有無をチェックしていく。移植後の免疫状態によっては、いろいろな感染症や発癌、自己免疫疾患などを発症する可能性があり、その評価が必要である。

VIII. 参考文献

1. Marcus N, Takada H, Law J, Cowan MJ, Gil J, Regueiro JR et al. Hematopoietic stem cell transplantation for CD3δ deficiency. J Allergy Clin Immunol. . . . 2011 Nov;128(5):1050-7.
2. Takada H, Ishimura M, Hara T. Insufficient immune reconstitution after allogeneic cord blood transplantation without chemotherapy conditioning in patients with SCID caused by CD3δ deficiency. Bone Marrow Transplant. 2016 Mar 21.
3. Hassan A, Lee P, Maggina P, Xu JH, Moreira D, Slatter M et al. Host natural killer immunity is a key indicator of permissiveness for donor cell engraftment in patients with severe combined immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2014 Jun;133(6):1660-6.

Wiskott-Aldrich症候群

I. 病態

WASP遺伝子の異常によっておこるX連鎖劣性遺伝性疾患であり通常男性に発症する。しかし極めてまれにX染色体不活化の異常によって女性ヘテロ接合体でも発症することが確認されている。WASPと結合する蛋白であるWIPの欠損によっても極めてまれに起こることが報告されているが、この場合常染色体劣性遺伝形式をとる。

II. 症状

易感染性、血小板減少、難治性湿疹を3主徴とする。WASP遺伝子異常でも血小板減少のみを呈する場合があります、X-linked thrombocytopenia (XLT) と呼ばれている。重症度分類として以下のものがある。

クラス1 (XLT)：血小板減少のみ
クラス2 (XLT)：血小板減少+軽症一過性の湿疹±軽症感染症
クラス3 (WAS)：血小板減少+持続性の湿疹 and/ or 反復性感染症
クラス4 (WAS)：血小板減少+持続性難治性湿疹+反復性重症感染症
クラス5 (WAS)：血小板減少+湿疹 and/ or 反復性感染症+自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

Wiskott-Aldrich症候群(WAS)では血小板減少による出血症状が新生児期からみられることが多く、皮下出血や血便が多くみられる。易感染性に関しては、肺炎球菌やブドウ球菌などによる中耳炎、肺炎、皮下膿瘍などを反復する。ウイルスや真菌に対しても易感染性を呈する。湿疹は難治性・治療抵抗性である。自己免疫疾患や炎症性腸疾患、IgA腎症を合併することがある。EBウイルス関連の悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を合併することもある。

III. 検査所見

血小板数は数万/ μL 以下のことが多い。血小板サイズの減少を伴っており、MPV (mean platelet volume) が低下している。T細胞機能の低下が認められ、NK活性も低下する例も少なくない。血清IgG値は正常範囲であることが多いが特異抗体産生能は低下する場合もある。好中球の遊走能は低下する。

IV. 診断

免疫性血小板減少症との鑑別が重要である。フローサイトメーターを用いて細胞内のWASP蛋白の発現を調べ、遺伝子検査で確定診断する。

V. 造血細胞移植までの管理

この疾患では、血小板減少による出血や、発がんなどによって長期的な生存が困難であることが多く、造血細胞移植が適応になる疾患である。通常はregimen related toxicity (RRT) を考慮して、1歳以上で移植を行う。その間、出血や感染症に対する対策が重要である。移植の時機を失しないよう注意が必要である。血小板減少に対する治療として脾臓摘出は通常行わない。

VI. 造血細胞移植法

この疾患では、BUを含む骨髄破壊的移植前処置 (Myeloablative conditioning: MAC) を施行した場合にも拒絶をきたしたり、混合キメラになったりする割合が高いこと、混合キメラの例では移植後に自己免疫疾患の合併頻度が有意に高いことが報告されており、完全キメラを目指した移植が基本である^{1,2)}。通常1歳以上、4歳以下で移植を行う。ドナーは、HLA一致血縁骨髄ドナー、HLA一致非血縁骨髄ドナー、臍帯血ドナーいずれも適応となる。国内患者57例の報告では、5年全生存率が73.3%

であり、HLA一致非血縁ドナーの成績がHLA一致血縁ドナーの成績に匹敵しており、BUを用いた移植前処置、HLA一致ドナー、移植時年齢が4歳以下であることが移植成績が良い因子であると報告されている³⁾。BU + CY以外の移植前処置、特にBU + FLU180mg (+ ATG)はESID/EBMTプロトコールとして採用されているものであり⁴⁾、国内でも完全キメラを達成している実績があるため、今後は採用される例が増加するものと考えられる。ただし臍帯血移植の場合、HLA一致同胞からの移植の場合はATGは用いない。BU + L-PAM(140mg/m²)による移植前処置も実際に行われており、完全キメラを達成しやすい可能性も指摘されているが、有効性や安全性に差があるかどうかについての結論はでていない。

ESID/EBMTでは、BUやCYの薬剤関連毒性を考慮し、BU + FLUによる移植前処置を用いる例が増えている。このガイドライン委員会では、このBU + FLUを用いた方法を推奨する。

	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
ATG									●
BU					↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	
FLU	●	●	●	●					

ATG

臍帯血移植の場合、ATGは投与しない。HLA一致同胞からの移植の場合、ATGは使用しない。日本人でのATGの至適投与量は正確には不明であり、症例ごとの調整も必要であるが、ここでは、2.5mg/kgを一回投与する例を記載している。

BU

BU(静注薬)の初回投与量は以下とする。

体 重	投与量 (mg/kg)
9kg未満	1.0
9kg以上16kg未満	1.2
16kg以上23kg以下	1.1
23kg超34kg以下	1.0
34kg超	0.8

BU Targetを行う。前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定する。BUのAUCは55～65mg/L x hに設定する。

FLU

45mg/m²を1日1回1時間かけて点滴静注する。4日間；全投与量180mg/m²。
(但し、保険内適応使用としては1日量30mg/m²、6日間)

他方、他のRICでも完全キメラが達成されることもあり、特に合併した悪性リンパ腫の治療のため、造血細胞移植前に化学療法が行われている例などでは、完全キメラが獲得される傾向がみられるようである。具体的には、

① BU 6.5mg/kg + FLU 150mg/m² + TBI 4Gy

② FLU 150mg/m² + CPM 120 mg/Kg + TBI 4Gy

などで完全キメラが達成されているが、いずれにしてもRICによる移植成績は全体としてMACと比較して良くないようであり、完全キメラを達成できる可能性は低くなるため、RICの選択は症例ごとに適応を十分考慮する必要がある。

GVHD予防

CsA + short MTXあるいはFK506 + short MTX, CsA + mPSLなどドナーに応じて各施設で選択する。

MTX	10mg/m ²	iv	day 1
	7mg/m ²	iv	day 3, 6
FK506	0.02mg/Kg/dayで開始 血中濃度 10ng/mL 前後	cDIV	

VII. 移植後の問題点・定期的評価項目

- ① リンパ球サブセット解析、リンパ球幼若化反応、免疫グロブリン産生能を含む免疫能の総合的評価を経時的に行う。
- ② 完全キメラを達成できているかを確認する。また、Lineageごとのキメリズム解析を定期的に行い長期的な評価を行う。
- ③ 完全キメラを達成できていない場合、可能であればDLIを行い、最終的な完全キメラ達成に努める。DLIによるGVHD発症の危険があるため、適応を十分考慮し、適切に行う。
- ④ キメリズムの状態に関わらず、IgA腎症や自己免疫疾患、発がんの早期診断のため、定期的に、検尿、自己抗体測定を行い、EBウイルス抗体価の推移に注意する。

VIII. 参考文献

1. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, Schulz A, Thrasher AJ, Mazzolari E, Slatter MA, Le Deist F, Blanche S, Veys P, Fasth A, Bredius R, Sedlacek P, Wulffraat N, Ortega J, Heilmann C, O'Meara A, Wachowiak J, Kalwak K, Matthes-Martin S, Gungor T, Ikinogullari A, Landais P, Cant AJ, Friedrich W, Fischer A. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008 Jan 1;111 (1) :439-445.
2. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jan;15 (1 Suppl) :84-90.
3. Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, Kanegane H, Tsuchiya S, Morio T, Yabe H, Nagatoshi Y, Kawa K, Tabuchi K, Tsuchida M, Miyawaki T, Kato S. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. *Br J Haematol*. 2006 Nov;135 (3) :362-366.
4. <http://esid.org/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources/UPDATED!-EBMT-ESID-GUIDELINES-FOR-HAEMATOPOIETIC-STEM-CELL-TRANSPLANTATION-FOR-PI>
5. Koga Y, Takada H, Suminoe A, Ohga S, Hara T. Successful treatment of non-Hodgkin's lymphoma using R-CHOP in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome followed by a reduced-intensity stem cell transplant. *Pediatr Transplant*. 2014 Sep;18 (6) :E208-11.

X-linked thrombocytopenia

I. 病態

Wiskott-Aldrich症候群と同じくWASP遺伝子変異が原因で起こる疾患である。X-linked thrombocytopenia (XLT)ではWASでみられる症状のうち、易感染性や皮疹が認められない。これまでXLTに対して造血細胞移植を行うべきかどうかについて議論されてきた。移植の適応については、症例ごとに十分考慮する必要があるが、今後造血細胞移植例が増加する可能性がある(後述)¹⁾。

II. 症状

血小板減少およびそれによる出血傾向が主体である。軽度の皮疹を伴うものもXLTに含める。

III. 検査所見

血小板減少およびそれに伴う出血傾向を認める。血小板サイズを示すMPVは低値をとる。

IV. 診断

免疫性血小板減少性紫斑病との鑑別が重要である。家族性(X連鎖劣性遺伝形式)のある血小板減少症の場合、この疾患を疑う。

V. 造血細胞移植までの管理

出血傾向に対しては基本的に対症療法を行う。出血傾向のコントロールが困難である場合には、造血細胞移植を急ぐ必要がある。Oshimaら¹⁾の報告によると、国内外のXLT患者で造血細胞移植を受けた症例は24例であり、全例MACによって移植を受けていた。そのうち2例は移植前に脾臓摘出術を受けており移植後に敗血症で死亡、残り2例は重症GVHDに伴うアスペルギルス感染症が死因となっている。残りの20例は生存しておりQOLも問題ないと報告されている。キメリズムに関しては1例を除き95%以上のドナーキメリズムが達成されている。

他方、非移植例の長期経過をみると、75%の患者が脳内出血、脾臓摘出術後の重症感染症、自己免疫疾患、悪性腫瘍を発症しており、造血細胞移植は根治療法として治療の選択肢となると考えられる。これらの点を十分考慮して移植適応を決定する。

VI. 造血細胞移植法

移植方法は、Wiskott-Aldrich症候群と同じ方法を用いる。完全キメラを目指すことが原則である。

	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
ATG									●
BU					↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	
FLU	●	●	●	●					

ATG

臍帯血移植の場合、ATGは投与しない。HLA一致同胞からの移植の場合、ATGは用いない。日本人でのATGの至適投与量は正確には不明であり、症例ごとの調整も必要であるが、ここでは、2.5mg/kgを1回投与する例を記載している。

BU

BU Targetを行う。前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定する。BUのAUCは55～65mg/L x hに設定する。

FLU

45mg/m²を1日1回1時間かけて点滴静注する。4日間；全投与量180mg/m²。
(但し、保険内適応使用としては1日量30mg/m²、6日間)

GVHD予防

CsA + short MTXあるいはFK506 + short MTX, CsA + mPSLなどドナーに応じて各施設で選択する。

MTX	10mg/m ²	iv	day 1
	7mg/m ²	iv	day 3, 6
FK506	0.02mg/Kg/dayで開始 血中濃度10ng/mL前後	cDIV	

VII. 移植後の問題点・定期的評価項目

- ① リンパ球サブセット解析、リンパ球幼若化反応、免疫グロブリン産生能を含む免疫能の総合的評価を経時的に行う。
- ② 完全キメラを達成できているかを確認する。また、Lineageごとのキメリズム解析を定期的に行い長期的な評価を行う。
- ③ 完全キメラを達成できていない場合、可能であればDLIを行い、最終的な完全キメラ達成に努める。DLIによるGVHD発症の危険があるため、適応を十分考慮し、適切に行う。
- ④ キメリズムの状態に関わらず、IgA腎症や自己免疫疾患、発がんの早期診断のため、定期的に、検尿、自己抗体測定を行い、EBウイルス抗体価の推移に注意する。

VIII. 参考文献

1. Oshima K, Imai K, Albert MH, Bittner TC, Strauss G, Filipovich AH, Morio T, Kapoor N, Dalal J, Schultz KR, Casper JT, Notarangelo LD, Ochs HD, Nonoyama S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for X-Linked Thrombocytopenia With Mutations in the WAS gene. J Clin Immunol. 2015 Jan;35(1):15-21.

慢性肉芽腫症

I. 病態

慢性肉芽腫症は、好中球の活性酸素の産生に重要なNADPHオキシダーゼが欠損する疾患である。好中球の活性酸素による殺菌ができないため、カタラーゼ陽性菌に対して易感染性を呈する。原因遺伝子として、CYBB、CYBA、NCF1、NCF2、NCF4などが報告されている。これらの遺伝子は、活性酸素産生に関わるNADPHオキシダーゼ複合体を形成する分子である、gp91^{phox}、p22^{phox}、p47^{phox}、p67^{phox}、p40^{phox}をコードしている。国内ではCYBB遺伝子変異によっておこるものが80%程度を占め最も多い。CYBB遺伝子はX染色体上にコードされており、他の4遺伝子は常染色体上にコードされている。従って、慢性肉芽腫症は男児に多い。また、活性酸素産生障害のため、過剰な炎症が遷延し、肉芽腫を形成すると考えられている。

II. 症状

H₂O₂を産生しないカタラーゼ陽性菌を殺菌できないため、ブドウ球菌や大腸菌、セラチアなどの感染症が重症化する。特に肝膿瘍などの深部膿瘍を形成し、抗菌剤治療にも難治性である。アスペルギルスやカンジダなどの真菌感染症や、播種性BCG感染症など抗酸菌感染症も重症化しやすい。また、炎症性腸疾患 (CGD colitis) を合併する例も少なくない。

III. 検査所見

食細胞の活性酸素産生能が低下・欠損する。通常、DHR-123を用いたフローサイトメーターによる検査によって活性酸素産生能の低下を確認する。

IV. 診断

DHR-123を用いたフローサイトメーターによる活性酸素産生能の低下を確認し、さらにフローサイトメータを用いてgp91^{phox}などの細胞内染色を行い、遺伝子検査で診断を確定する。

V. 造血細胞移植までの管理

画像検査などによって、感染巣を十分検索しておく。また、抗菌剤やインターフェロン・ガンマ投与によって感染症の治療や予防を十分行う必要がある。感染予防としての抗菌剤としてはST合剤＋イトラコナゾールが通常よく用いられる。

アスペルギルス感染症は難治性であり、造血細胞移植の成績に直接影響する。炎症性腸疾患の治療のためにステロイドや免疫抑制剤等を使用せざるを得ない場合、易感染性が増悪し、予後が不良となる。インターフェロン・ガンマ投与は移植1～2か月前までには中止しておく。

VI. 造血細胞移植法

易感染性が比較的軽い場合には造血細胞移植を行うかどうか判断が困難であることも少なくない。造血細胞移植を受けずに80歳を超えてQOLも良い状態で生存している例もある。他方、最初は軽症と考えられた症例でも、次第に重症感染症の頻度が増加したり、炎症性腸疾患などの合併症をおこすこともあり、造血細胞移植の時機を失しないように注意が必要である。責任遺伝子の同じ変異であっても、重症度が大きく異なることがある。造血細胞移植を受けていない例では、受けた例と比較して、明らかに感染症や炎症性腸疾患などの合併が多く、生活の質が低下している^{1,2)}。

移植適応の基準は、現時点では以下のように考えられる。

- 1) 重症感染症を反復する。
- 2) 炎症性腸疾患が難治である。
- 3) HLA一致血縁または非血縁骨髄移植ドナーがいる。

造血細胞移植を受ける年齢については、現時点では具体的なデータが乏しいが、15歳以上では明

らかに移植成績が低下するため、移植適応かどうかの判断を早期に行う必要がある。

臍帯血移植は症例数が少なく有効性が十分確認されていないため、適応を慎重に考慮する必要がある。MACによる移植前処置およびATGの使用によって臍帯血移植でも良好な成績を得ている報告もある³⁾。

慢性肉芽腫症では移植までに感染症を繰り返しており、移植時に免疫担当細胞が活性化しているため、生着不全への対策のためにもATGの使用が推奨される。

国内では、RIC (CGD移植前処置-1)による移植例が増加しており、良い成績が得られている。ただし、特にHLA一致同胞では、キメリズムが低下する例もみられる。海外ではTreosulfanを用いた方法での移植例も増加している³⁾。

CGD移植前処置-1

	-7	-6	-5	-4	-3	-2
TBI	●					
ATG		●	●	●	●	
FLU		●	●	●	●	●
CY		●	●	●	●	
L-PAM						●

TBI

3～4 Gy

ATG

1日1回2.5～3.0mg/kgを4日間。移植後のGVHD予防に有効であると同時に、生着不全の回避にも有効である可能性が示唆されている。

FLU

25mg/m²を1日1回1時間かけて点滴静注する。5日間；全投与量125mg/m²。

CY

30～40mg/kgを1日1回投与。4日間。

L-PAM

90mg/m²を1日1回投与。1日のみ。

他方、ESID/EBMTでは、BUを中心とした移植前処置が推奨されている。2014年の報告によると、BU (AUC 45-65 mg/L x h) + FLU + ATG (+ alemtuzumab : HLA一致非血縁者間移植の場合のみ)の移植前処置で、移植2年後の全生存率96%、無病生存率91%を達成し、高いキメリズムが確認されている⁴⁾。これに相当する移植前処置を以下に示す (CGD移植前処置-2)。

この2つの移植方法のどちらが良い成績が得られるのかは現在不明である。

CGD 移植前処置 -2

	-7	-6	-5	-4	-3	-2
ATG	●	●	●			
BU			↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
FLU	●	●	●	●		

ATG

1日1回2.5mg/kgを3日間。

BU

BU Targetを行う。前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定する。

BUのAUCは以下のように設定する。

6歳未満：65-70mg/L x h。

6歳以上：55～65mg/L x h。

(ただし、文献7では、年齢に関係なく45～65 mg/L x hとしている。)

FLU

45mg/m²を1日1回1時間かけて点滴静注する。4日間；全投与量180mg/m²。

(但し、保険内適応使用としては1日量30mg/m²、6日間)

GVHD予防

CsA + short MTXあるいはFK506 + short MTX, CsA + mPSLなどドナーに応じて各施設で選択する。

MTX	10mg/m ²	iv	day 1
	7mg/m ²	iv	day 3, 6
FK506	0.02mg/Kg/dayで開始 血中濃度10ng/mL前後	cDIV	

VII. 移植後の問題点・定期的評価項目

- ① キメリズムが60%以下に低下するようであれば、免疫抑制剤を中止し、DLI実施を考慮する必要がある⁵⁻⁷⁾。DLIはドナー末梢血T細胞2～5 x 10⁶/kgから開始し、キメリズムの状態を確認しながら、1～2 x 10⁷/kgまでとする。DLIに伴うGVHDには十分な注意が必要である。異性間FISHなど通常キメリズムの評価で用いている方法以外に、7D5抗体などを用いて、疾患関連分子をフローサイトメーターで解析する方法によっても正確なキメリズムの評価が可能である。
- ② 移植後のキメリズムの低下の改善が見られない場合、キメリズム5～10%以下では基礎疾患による易感染性が起こる可能性が高くなり、感染予防を考慮する。再移植の是非や適応については十分なデータがない。

VIII. 参考文献

1. Cole T, Pearce MS, Cant AJ, Cale CM, Goldblatt D, Gennery AR. Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell

- transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1150–5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.031. Epub 2013 Jul 16.
2. Cole T, McKendrick F, Titman P, Cant AJ, Pearce MS, Cale CM, Goldblatt D, Gennery AR. Health related quality of life and emotional health in children with chronic granulomatous disease: a comparison of those managed conservatively with those that have undergone haematopoietic stem cell transplant. *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33(1):8–13.
 3. Tewari P, Martin PL, Mendizabal A, Parikh SH, Page KM, Driscoll TA, Malech HL, Kurtzberg J, Prasad VK. Biol. Myeloablative transplantation using either cord blood or bone marrow leads to immune recovery, high long-term donor chimerism and excellent survival in chronic granulomatous disease. *Blood Marrow Transplant*. 2012 Sep;18(9):1368–77.
 4. Morillo-Gutierrez B, Beier R, Rao K, Burroughs L, Schulz A, Ewins AM, Gibson B, Sedlacek P, Krol L, Strahm B, Zaidman I, Kalwak K, Talano JA, Woolfrey A, Fraser C, Meyts I, Müller I, Wachowiak J, Bernardo ME, Veys P, Sykora KW, Gennery AR, Slatter M. Treosulfan based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicentre experience. *Blood*. 2016 May 23. pii: blood-2016-03-704015. [Epub ahead of print]
 5. Gungör T, Teira P, Slatter M, Stussi G, Stepensky P, Moshous D, Vermont C, Ahmad I, Shaw PJ, Telles da Cunha JM, Schlegel PG, Hough R, Fasth A, Kentouche K, Gruhn B, Fernandes JF, Lachance S, Bredius R, Resnick IB, Belohradsky BH, Gennery A, Fischer A, Gaspar HB, Schanz U, Seger R, Rentsch K, Veys P, Haddad E, Albert MH, Hassan M; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet*. 2014 Feb 1;383(9915):436–48.
 6. Björgvinsdóttir H, Ding C, Pech N, Gifford MA, Li LL, Dinauer MC. Retroviral-mediated gene transfer of gp91phox into bone marrow cells rescues defect in host defense against *Aspergillus fumigatus* in murine X-linked chronic granulomatous disease. *Blood*. 1997 Jan 1;89(1):41–8.
 7. Chollet-Martin S, Lopez A, Gaud C, Henry D, Stos B, El Benna J, Chedevile G, Gendrel D, Gougerot-Pocidallo MA, Grandchamp B, Gérard B. Severe X-linked chronic granulomatous disease in two unrelated females. *Eur J Pediatr*. 2007 Feb;166(2):153–9.
 8. Gennery A. Recent advances in treatment of severe primary immunodeficiencies. *F1000Res*. 2015 Dec 16;4.

重症先天性好中球減少症

I. 病態

重症先天性好中球減少症は、*ELANE* 遺伝子や *HAXI* 遺伝子などの変異によっておこる先天的な好中球減少症である。*ELANE* 遺伝子異常によるものが最も多く、国内では75～80%をしめ、常染色体優性遺伝形式をとる。*HAXI* 遺伝子異常によるものは、Kostmann病と呼ばれ、国内では15～20%を占めており、常染色体劣性遺伝形式をとる。*HAXI* はミトコンドリア内膜に発現しており、アポトーシスを制御している。

II. 症状

生下時から好中球減少がみられ、それによる易感染性を特徴とする。乳児期早期から、皮膚感染症、臍炎、上下気道感染症、口内炎、肛門周囲膿瘍などの細菌感染症を反復し、時に重症感染症となる。*HAXI* 遺伝子異常による重症先天性好中球減少症では好中球減少以外に発達障害、神経学的異常(精神運動発達遅滞、難治性痙攣)を合併することが多い。好中球数を増加させるために長期的にG-CSFが使用される場合、MDS/AMLが発症しやすい。

III. 検査所見

末梢血の好中球数が著しく減少しており、通常200/ μ L未満である。代償性に単球や好酸球の増加がみられる。骨髄では、前骨髄球や骨髄球の段階での成熟障害が認められる。

IV. 診断

末梢血好中球数の著しい減少、および特徴的な骨髄所見：骨髄系細胞の成熟障害像によって診断し、遺伝子検査も診断に重要である。

V. 造血細胞移植までの管理

早期に診断し、感染症を予防することが重要である。ST合剤が感染予防によく使用される。G-CSF投与によって好中球数を増加させることが可能となったが、長期的な投与によってMDS/AMLの発症のリスクが上昇するため、造血細胞移植の時期を考慮しながら診療していく必要がある。

VI. 造血細胞移植法

G-CSFによって好中球数はある程度コントロール可能となり長期生存が可能となってきた。しかし、G-CSF開始15年間での敗血症による死亡は、G-CSF 8 μ g/kg/day以下で好中球数2188/ μ L以上を保つことができる低リスク患者では5%、G-CSF投与量が8 μ g/kg/dayを超えても好中球数が2188を保てない高リスク患者では18%であると報告されている。また、MDS/AMLの発症は、低リスク患者で15%、高リスク患者で34%となっており、これらの点を十分考慮して移植の適応を判断する必要がある¹⁾。感染症のコントロールが困難な場合やMDS/AMLを発症するリスクが高い場合、造血細胞移植の適応となると考えられるが、症例ごとに、感染症の程度や好中球数の推移によって移植の適応を考える必要がある。

2015年のFioreddaらの報告²⁾によると、136例の移植後の3年全生存率は82%と報告されている²⁾。それによると、10歳未満での移植およびHLA一致ドナー(血縁と非血縁に有意差なし)の場合が予後が良かったと報告されている。ただし、急性GVHDの発症はHLA一致血縁ドナーが低頻度であった。また、移植前処置はMACが多く、MACとRICとの間で移植成績に有意差はなかった。移植時にMDS/AMLであっても、治療予後が不良とは言えないという結果であった。国内では、慢性肉芽腫症に準じたRICによる骨髄移植例が多い。

臍帯血移植では生着不全の頻度が高い可能性がある²⁾。また無病生存率も臍帯血移植では骨髄移植と比較して低い可能性も指摘されている。

SCN 移植前処置 -1

	-7	-6	-5	-4	-3	-2
TBI	●					
ATG		●	●	●	●	
FLU		●	●	●	●	●
CY		●	●	●	●	
L-PAM						●

TBI

3～4 Gy

ATG

1日1回2.5～3.0mg/kgを4日間。臍帯血移植の場合、ATGは使用しない。HLA一致同胞からの移植の場合、ATGは使用しない。

FLU

25mg/m²を1日1回1時間かけて点滴静注する。5日間；全投与量125mg/m²。

CY

30～40mg/kgを1日1回投与。4日間。

L-PAM

90mg/m²を1日1回投与。1日のみ。

SCN 移植前処置 -2

BU + FLU (+ ATG) による移植前処置による造血細胞移植例も増えている。

	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
ATG									●
BU					↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	
FLU	●	●	●	●					

ATG

1日1回2.5mg/kgを1日間。臍帯血移植の場合、ATGは使用しない。HLA一致同胞からの移植の場合、ATGは使用しない。

BU

BU Targetを行う。前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定する。

BUのAUCは以下のように設定する。

6歳未満：65-70mg/L x h。

6歳以上：55～65mg/L x h。

あるいは、年齢に関係なく45～65 mg/L x hでも良い。

FLU

45mg/m²を1日1回1時間かけて点滴静注する。4日間；全投与量180mg/m²。
(但し、保険内適応使用としては1日量30mg/m²、6日間)

GVHD予防

CsA + short MTXあるいはFK506 + short MTX, CsA + mPSLなどドナーに応じて各施設で選択する。

MTX	10mg/m ²	iv	day 1
	7mg/m ²	iv	day 3, 6
FK506	0.02mg/Kg/dayで開始 血中濃度10ng/mL前後	cDIV	

VII. 移植後の問題点・定期的評価項目

骨髓系細胞のキメリズムのチェックを行い、キメリズムが低下してくるようであればDLIを行う。

VIII. 参考文献

1. Rosenberg PS, Zeidler C, Bolyard AA, Alter BP, Bonilla MA, Boxer LA, Dror Y, Kinsey S, Link DC, Newburger PE, Shimamura A, Welte K, Dale DC. Stable long-term risk of leukaemia in patients with severe congenital neutropenia maintained on G-CSF therapy. *Br J Haematol.* 2010 Jul;150 (2) : 196-9.
2. Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J et al. Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2015 Oct 15;126 (16) :1885-92.

CD40 ligand欠損症

I. 病態

高IgM症候群は、B細胞の内因性のクラススイッチ障害を基本とした病態であり、高IgM血症、低IgG血症、低IgA血症を特徴とする。高IgM症候群の約半数はCD40 ligand欠損症であり、X連鎖劣性遺伝形式をとる。CD40 ligandは活性化したT細胞に発現しており、T細胞機能にも重要な役割を果たしている。そのため、この疾患では、液性免疫不全症に加えて、細胞性免疫不全を呈し、複合免疫不全症の臨床像をとる。

II. 症状

低ガンマグロブリン血症によって細菌感染症を罹患しやすい。また、ニューモシスチス・イロヴェチ肺炎をおこしやすいこともこの疾患の特徴である。下痢を起こしやすい、しばしばクリプトスポリジウムの感染が原因となる。クリプトスポリジウム感染は、硬化性胆管炎や肝硬変をきたす。これらの病原体以外に、単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、カンジダ、アスペルギルス、ヒストプラズマ症、クリプトコッカスなどの感染症にもり患しやすい。

III. 検査所見

高IgM血症、低IgG血症、低IgA血症を呈する。ただし、一部の患者では、必ずしもこのような特徴的な高IgM血症とはならないので注意が必要である。

IV. 診断

血清IgG低値、IgA低値、IgM高値であればこの疾患の可能性が高い。家族歴も診断に重要である。CD40 ligandは活性化T細胞に発現しているため、T細胞をin vitroで活性化した後、フローサイトメーターでCD40 ligandの発現を確認し、遺伝子検査で確定診断する。

V. 造血細胞移植までの管理

早期に診断し、免疫グロブリンの補充などによって感染症を予防することが重要である。クリプトスポリジウムやニューモシスチス、真菌、各種ウイルスなどの感染症が高頻度で認められ、移植成績を左右してしまう。十分な感染症対策、予防が必要である。IgGの補充はIgGのトラフ値を700mg/dL以上になるように定期的補充を行う。クリプトスポリジウム感染を予防するために、飲用水は煮沸後のものを用いる。市販のミネラルウォーターは滅菌水ではないことが多く、直接飲用水としては用いない。ペットからの感染を予防する事も重要である。ニューモシスチスやクリプトスポリジウム感染を予防のために、ST合剤およびクラリスロマイシンの内服を行う必要がある。

VI. 造血細胞移植法

この疾患では、免疫グロブリンの補充による治療が以前は主体であったが、ヨーロッパや日本においても死亡例が多く、予後不良であることが確認され、造血細胞移植の適応であると考えられるようになり、その成績に関する報告も増えている^{1,2)}。国内の56名のCD40 ligand欠損症患者の経過を調べた結果³⁾、29名が造血細胞移植を受けていた。造血細胞移植を受けなかった27名の10歳時での生存率は68%、40歳時点での生存率は28%と低く、造血細胞移植を受けた患者の方が全生存率は高かった。さらに5歳以下で移植を受けた患者の無病生存率は、6歳以上で移植を受けた患者よりも高かった。移植が遅れた場合、感染症および合併症によって種々の臓器障害を生じ、移植成績に影響しているものと考えられる。即ち、この疾患では造血細胞移植の時機を失しないように注意が必要である。国内症例の調査では、RICによる移植の生着率は7例中4例であり、他方BU+CYのMACによる移植による生着率は18例中15例であった。ただし、5歳未満では、RICでも3例中3例が生着している点にも注目していく必要がある。臓器障害がある場合には、移植前処置としては

RICを選択する。

CD40L 移植前処置 -1

臓器障害のない場合を選択する。

臓器障害が認められる場合は後述する CD40L 移植前処置-2 あるいは CD40L 移植前処置-3 を選択する。

BU + CY

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
BU					↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
CY	●	●	●	●				

BU

BU Targetを行う。前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定する。

BU Targetが可能な場合、前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定し、定常状態における平均血中濃度を600～900 ng/mlに設定した投与量を決定し投与する。

CY

50mg/kgを1日1回2時間で点滴。4日間(合計200mg/kg)。

CD40L 移植前処置 -2

ヨーロッパでは、CYの心筋障害の可能性を考慮して、RIC (BU + FLU) を推奨している。この疾患に対する国内でのBU + FLUの実績は少ないが、今後この移植前処置法が増えていく可能性が高いものと考えられる。このガイドライン委員会でも、臓器障害がない場合の移植前処置としては、この方法を推奨する。

	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
ATG									●
BU					↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	
FLU	●	●	●	●					

ATG

臍帯血移植の場合、ATGは投与しない。HLA一致同胞からの移植の場合、ATGは使用しない。日本人でのATGの至適投与量は正確には不明であり、症例ごとの調整も必要であるが、ここでは、2.5mg/kgを1回投与する例を記載している。

BU

BU Targetを行う。前もってBUの試験投与を行い血中濃度を測定する。BUのAUCは55～65mg/L x hに設定する。

FLU

45mg/m²を1日1回1時間かけて点滴静注する。4日間；全投与量180mg/m²。
(但し、保険内適応使用としては1日量30mg/m²、6日間)

CD40L 移植前処置 -3

臓器障害や重症感染症を有する場合：FLU + L-PAM + Low-dose TBIによる移植前処置。

	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1
TBI 3 Gy								●
FLU	●	●	●	●	●			
L-PAM						●	●	

TBI

3 Gy

FLU

30mg/m²を1日1回1時間かけて点滴静注する。5日間：全投与量150mg/m²。

L-PAM

70mg/m²を1日1回点滴静注。2日間：全投与量140mg/m²。

GVHD 予防

CsA + short MTXあるいはFK506 + short MTX, CsA + mPSLなどドナーに応じて各施設で選択する。

MTX	10mg/m ²	iv	day 1
	7mg/m ²	iv	day 3, 6
FK506	0.02mg/Kg/dayで開始 血中濃度10ng/mL前後	cDIV	

VII. 移植後の問題点・定期的評価項目

- ① キメリズムが60%以下に低下するようであれば、免疫抑制剤を中止し、DLI実施を考慮する必要がある。DLIはドナー末梢血T細胞2～5 x 10⁶/kgから開始し、キメリズムの状態を確認しながら、1～2 x 10⁷/kgまでとする。DLIに伴うGVHDには十分な注意が必要である。
- ② 移植後のキメリズムの低下の改善が見られない場合、キメリズム10%以下では基礎疾患による易感染性が起こる可能性が高くなると考えられている⁴⁻⁵⁾。十分な感染予防が必要となる。再移植の是非についてはデータがない。

VIII. 参考文献

1. Gennery AR, Khawaja K, Veys P, Bredius RG, Notarangelo LD, Mazzolari E, Fischer A, Landais P, Cavazzana-Calvo M, Friedrich W, Fasth A, Wulfraat NM, Matthes-Martin S, Bensoussan D, Bordigoni P, Lange A, Pagliuca A, Andolina M, Cant AJ, Davies EG. Treatment of CD40 ligand deficiency by hematopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993–2002. Blood. 2004 Feb 1;103 (3):1152–7.
2. Allewelt H, Martin PL, Szabolcs P, Chao N, Buckley R, Parikh S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for CD40 Ligand Deficiency: Single Institution Experience. Pediatr Blood Cancer. 2015 Dec;62 (12):2216–22.

3. Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Sato H3, Tomizawa D, Kajiwara M, Nagasawa M, Morio T, Nonoyama S. Clinical features and hematopoietic stem cell transplantations for CD40 ligand deficiency in Japan. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct;136(4):1018-24.
4. de Saint Basile G, Tabone MD, Durandy A, Phan F, Fischer A, Le Deist F. CD40 ligand expression deficiency in a female carrier of the X-linked hyper-IgM syndrome as a result of X chromosome lyonization. *Eur J Immunol*. 1999 Jan;29(1):367-73.
5. Hollenbaugh D, Wu LH, Ochs HD, Nonoyama S, Grosmaire LS, Ledbetter JA, Noelle RJ, Hill H, Aruffo A. The random inactivation of the X chromosome carrying the defective gene responsible for X-linked hyper IgM syndrome (X-HIM) in female carriers of HIGM1. *J Clin Invest*. 1994 Aug;94(2):616-22.

家族性血球貪食性リンパ組織球症

I. 病態

家族性血球貪食性リンパ組織球症(FHL)は、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)を唯一の表現型とする原発性免疫不全症であり、現在5型まで知られている。原因不明の1型を除き、2～5型では原因遺伝子が特定されている(*PRF1/UNC13D/STX11/STXBP2*)。これらの遺伝子がコードする蛋白は、全て細胞傷害顆粒に関連する蛋白であり、NK細胞や細胞傷害性T細胞の機能不全を来とし、免疫の活性化が持続し異常な高サイトカイン血症をきたし、HLHを発症する。

II. 症状

乳児期に発症することがほとんどを占めるが、まれに年長児発症例もある。発熱、脾腫を呈し、汎血球減少症、DICに伴う出血症状、貧血症状が見られる。しばしば急性肝炎や脳症を呈する。

III. 検査所見

二系統以上の血球減少(Hb<9.0 g/dL：新生児は10 g/dL、血小板<10万/μL、好中球<1000/μL)があり、骨髓、脾臓、リンパ節で血球貪食像が見られる。高中性脂肪(空腹時>265 mg/dL)、低フィブリノゲン血症(<150 mg/dL)NK細胞活性の低下/欠損があり、血清フェリチン、可溶性IL-2受容体値の上昇(それぞれ>500ng/mL、>2400 U/mL)を認める。

IV. 診断

HLHを呈し、NK活性の低下/欠損によって強く疑われる。FHL3-5型では、細胞表面CD107a(LAMP-1)発現解析によるNK細胞脱顆粒能低下を認める。FCMを用いたPerforin蛋白発現解析やWestern blotting法によるPerforin、Munc13-4、Munc18-2、Syntaxin11により蛋白発現評価を行い、遺伝子診断により確定する。これらの蛋白発現が正常であっても、蛋白機能異常によるFHLも存在することに留意する。

V. 造血細胞移植までの管理

HLHを沈静化するため、HLH 2004 protocolを参考にVP16、DEX、CyAを用いた寛解導入療法を行う。脳症合併例に対してはMTXやHDCの髄注を寛解導入時に行う。HLHを沈静化させた後はCyAを継続し、VP16、DEXの間欠的な投与によりHLHの再燃を予防し、造血細胞移植の準備を行う¹⁾。

VI. 造血細胞移植法

HLHが寛解し次第、速やかな造血細胞移植が望ましく、血縁骨髄または非血縁臍帯血移植を移植源として用いる²⁾。MACによる移植は治療関連毒性のため治療成績が良くない。FHLの予後はRICによる移植により3年生存率90%以上と改善した。混合キメラでも20%以上のキメリズムがあればHLHは再燃しないため、RICレジメンが推奨される³⁾。発症時に重度の肝炎、肝障害を呈する本疾患では、前処置としてBUの投与は推奨されない。また、多くの症例で乳児期に移植となるため、できるだけTBIを避けることが望ましい。そのため、Fluに加え、乳児であってもMELを用いたRICレジメンで行う。HLHを抑制するためVP16および、骨髄移植の場合はATGの投与を行う。我が国の臍帯血移植の報告ではFlu+MEL±TBIでのRICがほとんどであり、low dose TBI+MEL 120mg/m²以上または高容量MEL(180mg/m²)を用いたRegimenでの成績がよいとの報告がある⁴⁾。

	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2
TBI								●
ATG						●	●	
VP-16	●	●	●					
FLU	●	●	●	●	●			
L-PAM				●	●			

TBI

3 Gy

1歳未満ではTBIは行わない。

ATG

1日1回2.5mg/kgを2日間。

臍帯血移植ではATGは用いない。

VP16

100mg/m²を1日1回。3日間。

FLU

30mg/m²を1日1回。5日間；総投与量150mg/m²。

L-PAM

70mg/m²を1日1回。2日間；総投与量140mg/m²。

GVHD予防

CsA + short MTXあるいはFK506 + short MTX, CsA + mPSLなどドナーに応じて各施設で選択する。

VII. 移植後の問題点・定期的評価項目

- ① キメリズムが低下するようであれば、免疫抑制剤を減量中止し、DLI実施を考慮する必要がある。
DLIに伴うGVHDには十分な注意が必要である。
- ② 移植後のキメリズムの低下の改善が見られない場合、キメリズム10%以下では基礎疾患によるHLHが再燃する可能性が高くなるため、CyAやVP16・DEXによる寛解維持療法を再開し、再移植を準備する。

VIII. 参考文献

1. Henter JI1, Horne A, Aricó M, et al, HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* ;48: 124-131. 2007
2. Nishi M1, Nishimura R, Ohga S, et al, Reduced-intensity conditioning in unrelated donor cord blood transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 87: 637-639, 2012.
3. Marsh RA, Vaughn G, Kim MO, et al. Reduced-intensity conditioning significantly improves survival of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 116:5824-5831, 2010.

4. Ohga S, Kudo K, Ishii E et al, Hematopoietic stem cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* ;54: 299-306, 2010

X連鎖リンパ増殖症候群

I. 病態

X連鎖リンパ増殖症候群(X-linked lymphoproliferative syndrome: XLP)は、血球貪食性リンパ組織球症、劇症伝染性単核症(fulminant infectious mononucleosis)、リンパ腫、低ガンマグロブリン血症などを呈する疾患であり、しばしば、Epstein-Barr(EB)ウイルス感染症によってそれらの臨床像が誘発されることを特徴とする。SAPをコードする*SH2D1A*遺伝子あるいはXIAP蛋白をコードする*XIAP*遺伝子の異常によっておこる。X連鎖劣性遺伝形式をとる。

II. 症状

血球貪食性リンパ組織球症(HLH)、劇症伝染性単核症(FIM)、リンパ腫が主症状であるが、血管炎、再生不良性貧血、肺のgranulomatosisを呈することもある。XIAP欠損症では脾腫、炎症性腸疾患も見られるが、リンパ腫はみられない。極めて予後不良の疾患であると考えられていたが、近年、生存率は向上しており、早期診断、感染症に対する治療、免疫グロブリン補充、造血細胞移植などが、予後の向上に貢献していると考えられている。

III. 検査所見

SAP欠損による場合、NK活性は低下しており、NKT細胞は欠損している。メモリーT細胞の減少がみられる。XIAP欠損症ではMDP刺激によるサイトカイン産生が低下している。

IV. 診断

臨床症状、家族歴を参考に診断を進める。フローサイトメーターで細胞内のSAP分子やXIAP分子の欠損を同定する。遺伝子検査で確定診断する。

V. 造血細胞移植までの管理

HLHでは、診断後できるだけ早期にステロイドとシクロスポリンAを開始し、重症である場合にはエトポシドによる化学療法を行う。EBウイルスによるHLHではリツキシマブが有効である。低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン補充を定期的に行う。

VI. 造血細胞移植法

XLPでは重症のHLHを乳児期から発症する例もある。他方、比較的軽症の経過をとっていても、その後、急速にHLHを発症する場合もある。XLPの根治療法は造血細胞移植であり、移植のタイミングを失わないことが重要である。ほとんどのXLP患者では造血細胞移植が必要であると考えられるが、XIAP欠損症の一部は軽症の経過をとるものもある。SAP欠損症では、EBウイルス感染症がない患者で移植を受けない場合の死亡率は、移植を受けた患者の死亡率よりも高いことから、全例造血細胞移植が必須であるとの考えもある²⁾。いずれにしても造血細胞移植の適応・移植時期および移植方法については個々の症例で十分考慮する必要がある¹⁾。Boothら²⁾の報告によると、SAP欠損症に対する造血細胞移植によって81.4%の生存率および比較的良好なキメリズムが得られている。しかしHLHを発症した患者では、移植後の生存率は50%と低下している。移植前処置(MACまたはRIC)やリンパ腫の合併、EBウイルス感染の既往などは移植成績には影響しなかったと報告している。XIAP欠損症については、これまでの造血細胞移植の報告では、移植成績は良好とは言えない³⁾。特にMACによる移植、HLHを発症していた患者での成績が悪い。また、VODと肺出血の頻度が高い。おそらくXIAP患者の病態背景にあるアポトーシスの亢進が、MACによるRRTに強く影響しているものと考えられる。上記の理由から、XLPでは造血細胞移植はRICによる前処置を選択するべきであると考えられる。HLHを合併している例では、十分なコントロールを行って移植を行う必要がある。

XLP 移植前処置

XIAP欠損症ではこの方法を用いる。SAP欠損症も対象となり、特に重症合併症があるSAP欠損症ではこの移植前処置を選択することが推奨される。この移植前処置による移植が国内では多い⁵⁾。

	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1
TBI 3 Gy								●
FLU	●	●	●	●	●			
L-PAM						●	●	

TBI

3 Gy

1歳未満ではTBIは行わない。

FLU

30mg/m²を1日1回1時間かけて点滴静注する。5日間：全投与量150mg/m²。

L-PAM

70mg/m²を1日1回点滴静注。2日間：全投与量140mg/m²。

移植関連HLH予防（エトポシド + Lipo-DEXによるHLH予防を行う）
特にXIAP欠損症の場合に移植関連HLH予防を行う事が薦められる。

エトポシド

100～150mg/m²をDay-11～-9に1日1回。全投与量300～450mg/m²。

Lipo-DEX

5mg（成人での量、体格により適宜減量）をDay2、Day4、Day7

ただし、エトポシド + Lipo-DEXのHLH予防および移植成績への効果は確認されていない。

GVHD 予防

CsA + short MTXあるいはFK506 + short MTX, CsA + mPSLなどドナーに応じて各施設で選択する。

MTX	10mg/m ²	iv	day 1
	7mg/m ²	iv	day 3, 6
FK506	0.02mg/Kg/dayで開始 血中濃度10ng/mL前後	cDIV	

VII. 移植後の問題点・定期的評価項目

- ① キメリズムが60%以下に低下するようであれば、免疫抑制剤を中止し、DLI実施を考慮する必要がある。DLIはドナー末梢血T細胞2～5 x 10⁶/kgから開始し、キメリズムの状態を確認しながら、1～2 x 10⁷/kgまでとする。DLIに伴うGVHDには十分な注意が必要である。
- ② 移植後のキメリズムがどの程度の低下まで許容できるかについては明らかではない。X染色体不

活化のskewingによって、正常XIAP発現細胞が10%以下となったXIAP異常のヘテロ接合体(女性)で軽症HLHを発症した例が報告されているので、移植後のキメリズム低下の際の病態の評価に参考になると考えられる⁶⁾。

VIII. 参考文献

1. Aguilar C, Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol*. 2015 May;35 (4) :331-8.
2. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H, Heath PT, Steward CG, Smith O, O'Meara A, Kerrigan H, Mahlaoui N, Cavazzana-Calvo M, Fischer A, Moshous D, Blanche S, Pachlopnik Schmid J, Latour S, de Saint-Basile G, Albert M, Notheis G, Rieber N, Strahm B, Ritterbusch H, Lankester A, Hartwig NG, Meyts I, Plebani A, Soresina A, Finocchi A, Pignata C, Cirillo E, Bonanomi S, Peters C, Kalwak K, Pasic S, Sedlacek P, Jazbec J, Kanegane H, Nichols KE, Hanson IC, Kapoor N, Haddad E, Cowan M, Choo S, Smart J, Arkwright PD, Gaspar HB. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood*. 2011 Jan 6;117 (1) :53-62.
3. Marsh RA, Kim MO, Liu C, Bellman D, Hart L, Grimley M, Kumar A, Jodele S, Myers KC, Chandra S, Leemhuis T, Mehta PA, Bleesing JJ, Davies SM, Jordan MB, Filipovich AH. An intermediate alemtuzumab schedule reduces the incidence of mixed chimerism following reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Nov;19 (11) :1625-31.
4. Marsh RA, Rao K, Satwani P, Lehmborg K, Müller I, Li D, Kim MO, Fischer A, Latour S, Sedlacek P, Barlogis V, Hamamoto K, Kanegane H, Milanovich S, Margolis DA, Dimmock D, Casper J, Douglas DN, Amrolia PJ, Veys P, Kumar AR, Jordan MB, Bleesing JJ, Filipovich AH. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood*. 2013 Feb 7;121 (6) :877-83.
5. Ono S, Okano T, Hoshino A, Yanagimachi M, Hamamoto K, Nakazawa Y, Imamura T, Onuma M, Niizuma H, Sasahara Y, Tsujimoto H, Wada T, Kunisaki R, Takagi M, Imai K, Morio T, Kanegane H. Hematopoietic stem cell transplantation for XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2017 Jan;37 (1) :85-91.
6. Yang X, Hoshino A, Taga T, Kunitsu T, Ikeda Y, Yasumi T, Yoshida K, Wada T, Miyake K, Kubota T, Okuno Y, Muramatsu H, Adachi Y, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H. A female patient with incomplete hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by a heterozygous XIAP mutation associated with non-random X-chromosome inactivation skewed towards the wild-type XIAP allele. *J Clin Immunol*. 2015 Apr;35 (3) :244-8.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

原発性免疫不全症部会

- * 高田 英俊 (九州大学大学院医学研究院周産期・小児医療学)
- 野々山恵章 (防衛医科大学校医学研究科小児科学)
- 平家 俊男 (京都大学大学院医学研究科発達小児科学)
- 小島 勢二 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)
- 村松 秀城 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)
- 小林 正夫 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学)
- 有賀 正 (北海道大学大学院医学研究院小児科学)
- 今井 耕輔 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学)
- 笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学)

* 部会長・執筆者

【作成協力】

- 金兼 弘和 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学)
- 石村 匡崇 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)
- 日本医療研究開発機構 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(移植医療技術開発研究分野)
- 原発性免疫不全症に対する造血細胞移植法の確立班

編集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成30年2月～)

- * 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)
- 池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)
- 上村 智彦 (原三信病院血液内科)
- 鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
- 加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)
- 小林 光 (長野赤十字病院血液内科)
- 笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
- 澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
- 澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)
- 長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)
- 増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

* 委員長

日本造血細胞移植学会

原発性免疫不全症

発行日 平成30年2月21日

発行者 日本造血細胞移植学会