



Title	Unrelated bone marrow transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease
Author(s)	岡村, 隆行
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47350
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	岡村隆行
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 20651 号
学位授与年月日	平成 18 年 9 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Unrelated bone marrow transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease (Epstein-Barr ウイルス関連 T/NK 細胞増殖症に対する非血縁者間同種移植療法の有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 大菌 恵一 (副査) 教授 青笹 克之 教授 金倉 譲

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

EB ウイルスは、経口感染により咽頭上皮に感染し、さらに末梢血 B 細胞に感染する。初感染の多くは不顕性感染の形をとるが、一部に伝染性単核症を発症する。またバーキットリンパ腫や上咽頭癌の原因ウイルスでもあり、造血幹細胞移植や臓器移植後の免疫不全状態下の B 細胞増殖性疾患の原因ウイルスとしても知られている。しかし、1988 年に Jones らが慢性活動性 EB ウイルス感染症において EB ウイルスが末梢血 T 細胞に感染していることを報告、翌 1989 年には Kawa らが NK 細胞にも感染しうることを報告し、EB ウイルスが T/NK 細胞にも感染することが明らかとなった。臨床的には、慢性活動性 EB ウイルス感染症、EB ウイルス関連血球貪食症候群、蚊刺過敏症、鼻性 T/NK リンパ腫等であるが、相互に類似した症状を呈することも多く、現在では EBV 関連 T/NK 細胞増多症とする疾患群として扱われている。治療としては、抗ウイルス剤、ガンマグロブリン製剤、抗癌剤等による治療が施行されてきたが、概して予後不良であり、根治的治療法の開発が望まれていた。1990 年代末より、EB ウイルス感染 T/NK 細胞の排除と正常免疫能および同種免疫反応を期待して同種幹細胞移植が行われるようになり、その有効性が注目されるようになった。本研究では、EB ウイルス関連 T/NK 細胞増多症に対する非血縁者間同種骨髄移植の有効性と、治療効果の評価として PCR 法による末梢血での EB ウイルス DNA の検出が有用であることを明らかにした。

〔 方法ならびに結果 〕

(症例) 対象は 1999 年 1 月から 2000 年 12 月までに大阪府立母子保健総合医療センターにて非血縁者間同種幹細胞移植 (UBMT) を施行した EBV 関連 T/NK 細胞増多症の 5 例である。全例で末梢血単核球より抽出した DNA から EBV-DNA が検出された。また、免疫ビーズ法と PCR 法を用いた検索により、2 例が T 細胞に、3 例が NK 細胞への感染であることを確認した。EBV の terminal repeat 部位の Southern blot 法による検索では、全例で EBV はモノクローナルな感染様式であった。

(治療) 原則として症状と EBV-DNA の半定量の結果により、3 つの段階を追って施行した。まず、症状の改善を目的として、エトポシド、プレドニンおよびシクロスポリンを用いた免疫化学療法を施行、次に第 2 段階として CHOP 療法 (サイクロフォスファミド、ビンクリスチン、アドリアシン、プレドニン) やキロサイド大量療法などの多剤

併用化学療法を施行した。この時点で症状が認められるものおよび EBV-DNA が末梢血中より検出される症例に対して、UBMT を施行した。移植前処置は、全身照射（12 Gy）、エトポシド（900 mg/m²）、サイクロフォスファミド（120 mg/kg）を用いた。一例のみ心血管障害を有していたためサイクロフォスファミドの代わりにメルファラン（210 mg/m²）を用いた。移植片対宿主病（GVHD）予防にはタクロリムスとメソトレキセートを用いた。

（結果）5 例とも、第 2 段階の多剤併用化学療法後も末梢血中より EBV-DNA が検出されたため、UBMT を施行した。移植後、5 例中 4 例で生着を得て完全寛解を維持している（中央値 19 ケ月）。1 例は、血液学的回復を得る前に感染症および腎不全により死亡した。生着を得た 4 例中 2 例で grade II～IV の急性 GVHD を認めたが、メソトレキセートおよびステロイド剤にて改善を得た。慢性 GVHD は 1 例で認められたが、タクロリムスにて改善を得ている。

移植前後のウイルス学的検索では、EB ウイルス抗体価は化学療法後に全例で低値になったが、末梢血単核球中の EBV-DNA は PCR 法にて検出された。移植後 100 日までの検索では、生着を得た 4 例中 3 例では EBV-DNA は検出感度以下になった。1 例は移植後 3 ケ月まで非常に低いレベルでの EBV-DNA を検出したが、その後検出感度下となった。

〔 総 括 〕

非血縁者間同種骨髄移植は EBV 関連 T/NK 細胞増殖症に対する根治療法の一つとなりうる。また、末梢血単核球を用いた PCR 法による EBV-DNA の検索は、微小残存 EBV 感染細胞の検出に有用であり、本疾患の移植適応・時期の指標および治療効果の判定にきわめて有用な手段である。

論文審査の結果の要旨

Epstein-Barr ウイルス関連 T/NK 細胞増殖症は、慢性活動性 EB ウイルス感染症や EB ウイルス関連血球貪食症候群などを総称した、難治性かつ予後不良の疾患である。1990 年代後半より白血病や悪性リンパ腫に準じた治療が試みられるようになり、造血幹細胞移植の有用性も示唆されていた。本研究は、慢性活動性 EB ウイルス感染症での血縁者間同種骨髄移植の成功を踏まえて、本疾患に対して非血縁者間同種骨髄移植を施行、さらに移植前後での末梢血単核球中の EB ウイルス DNA 量の推移を検討したものである。

非血縁者間同種骨髄移植を施行した 5 例中 4 例で生着を得て完全寛解を維持している。1 例は移植前より心血管障害をもつ重症例であり、移植合併症により死亡した。また、5 例とも移植前には末梢血単核球中より PCR 法にて EB ウイルス DNA が検出されたが、移植後寛解を維持している 4 症例では検出感度以下となった。

本研究は、EBV 関連 T/NK 細胞増殖症に対する非血縁者間同種骨髄移植の有効性と、EB ウイルス DNA 量の検索の臨床的意義を明らかにしたものである。本疾患に対する根治療法の開発に大きく寄与した研究であり、学位の授与に値するものと考えられる。