

Clinical Results of Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Disorders

Yasushi TAKAMATSU¹⁾, Midori KUMAGAWA¹⁾²⁾, Keiko SUZUKI¹⁾,
Shinichi WAKAMATSU¹⁾, Masanao ISHIZU¹⁾, Shigetoshi SHIRAHAMA¹⁾,
Tomomi KAWANO¹⁾, Akihiko SHIRAHASHI¹⁾, Mikiko SHISHIME¹⁾,
Keiko NIBU²⁾, Junji SUZUMIYA¹⁾ and Kazuo TAMURA¹⁾

¹⁾ *First Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine*

²⁾ *Blood Transfusion Unit, Fukuoka University Hospital*

Abstract : A total of 24 patients aged from 21 to 62 years (median 37 years) underwent allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HST) at Fukuoka University Hospital between May 1999 and December 2003. The indications for HST were : 11 myeloid malignancies (acute myeloid leukemia (n=9), chronic myeloid leukemia (n=1), myelodysplastic syndrome (n=1)), 12 lymphoid malignancies (acute lymphoblastic leukemia (n=5), malignant lymphoma (n=6), adult T cell leukemia (n=1)), and 1 non-malignant disease (severe aplastic anemia). The cell sources used for transplantation were either bone marrow cells from siblings in 11, peripheral blood stem cells from siblings in 12, or unrelated cord blood cells in 1. In 11 patients with myeloid malignancies, 8 are alive in remission for from 5 to 55 months (median 17 months) after HST. Only one patient had a relapse. The oldest patient, a 62-year-old man, received HST when he developed a second relapse for acute myeloid leukemia, and has since enjoyed a complete remission for 26 months. In contrast, 4 of 12 patients with lymphoid malignancies have survived in remission for from 11 to 48 months (median 26 months), while 6 subsequently relapsed after HST. One patient with severe aplastic anemia is still alive in a good condition at 16 months after the HST. Up to now, 10 patients have died after HST. The causes of death were disease progression in 6 patients, fungal pneumonia in 3, and bacterial sepsis in 1. Following HST, 13 of 24 patients, whose diseases were fatal and difficult to cure by chemotherapy, have survived and are in remission for from 5 to 55 months (median 16 months), thus indicating that HST is an effective treatment. Especially in myeloid malignancies, prolonged survival should be expected after undergoing HST. To improve the disease-free survival, a new strategy to decrease the incidence of recurrence in lymphoid malignancies and to prevent fatal fungal infections should be established in the future.

Key words : Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation, Myeloid malignancies, Lymphoid malignancies, Non-malignant hematological diseases

難治性血液疾患に対する同種造血幹細胞移植

高松 泰¹⁾ 熊川みどり¹⁾²⁾ 鈴木 恵子¹⁾
若松 信一¹⁾ 石津 昌直¹⁾ 白濱 重敏¹⁾
河野 友美¹⁾ 白橋 顕彦¹⁾ 志々目光希子¹⁾
丹生 恵子²⁾ 鈴宮 淳司¹⁾ 田村 和夫¹⁾

¹⁾福岡大学医学部内科学第一（血液糖尿病科）

²⁾福岡大学病院輸血部

要旨：福岡大学病院では簡易無菌室を設置して1999年5月から2003年12月までの間に難治性血液疾患24例に対して同種造血幹細胞移植を実施した。対象疾患は骨髄系腫瘍11例（急性骨髄性白血病9例，慢性骨髄性白血病1例，骨髄異形成症候群1例），リンパ系腫瘍12例（急性リンパ性白血病4例，悪性リンパ腫7例，成人T細胞白血病1例），再生不良性貧血1例で，腫瘍性疾患23例のうち13例は寛解期，10例は非寛解期に移植を行った。患者の年齢は20歳～62歳（中央値37歳），男性11例女性13例であった。ドナーは兄弟姉妹21例，親2例，非血縁臍帯血1例で，22例は患者とドナーの組織適合性抗原（HLA-A，B，DRの表現型）が完全一致，2例は1座不一致であった。骨髄系腫瘍11例中の8例は移植後5カ月～4年7カ月（中央値1年5カ月）を経過して寛解生存している。最高齢の62歳急性骨髄性白血病患者に対して2回目の再発時に移植を行ったが重篤な合併症を来さず2年2カ月を経過して寛解生存している。移植後に再発したのは11例中1例のみで，骨髄系腫瘍では同種造血幹細胞移植により長期寛解生存が期待できると考えられる。リンパ系腫瘍の12例中寛解生存しているのは4例（移植後11カ月～4年，中央値2年2カ月）で，6例は移植後に腫瘍が再発した。再生不良性貧血の患者は移植後1年1カ月を経過して寛解生存している。全24例中6例は腫瘍が再発・増悪して死亡，3例は真菌性肺炎，1例は緑膿菌敗血症を発症して死亡した。化学療法では治癒が望めない血液疾患24例に移植を行い13例が寛解生存していること，62歳の高齢患者に対しても安全に移植を実施できたことより，福岡大学病院における同種造血幹細胞移植療法は確立したと評価できる。今後は治療成績をさらに上昇させるべく，リンパ系腫瘍の再発を下げ，真菌感染症の発症を予防する方法を確立することが重要である。

索引用語：同種造血幹細胞移植，骨髄系腫瘍，リンパ系腫瘍，非腫瘍性血液疾患

はじめに

同種造血幹細胞移植は，白血病・再生不良性貧血など骨髄の造血幹細胞に障害がある難治性血液疾患の治療を目的として，組織適合性抗原（HLA）一致のドナーから正常な造血幹細胞を移植する治療法である。成人急性骨髄性白血病の5年生存率は化学療法では約30%だが，寛解期に同種造血幹細胞移植を行うと60%前後に上昇する。また化学療法では治癒が望めない慢性骨髄性白血病の場合，第一慢性期に同種骨髄移植を行うと約70%の患者で長期寛解生存が期待できる¹⁾。

同種造血幹細胞移植後には，ドナー由来のリンパ球がレシピエントの体細胞に発現しているHLAの違いを認識して攻撃する移植片対宿主病（GVHD）が起こる。移植後30日頃に出現する急性GVHDは，皮膚，腸管粘膜，肝臓が主なターゲット病変となり，皮膚病変として全身性の紅斑，腸管病変として下痢，肝病変として黄疸を生

じ，重症化すると致死的になる。移植後100日を過ぎた頃から出現する慢性GVHDは，それ自体で致死的になることは少ないが，皮膚乾燥，関節痛，涙・唾液分泌低下，易感染性などの合併症を生じ患者のQOLを低下させる。一卵性双生児からの移植はGVHDが全く起こらないため，理想的な移植と考えられていた。しかし双生児から移植した白血病患者は双生児以外の兄弟から移植した患者に比べて移植後の白血病再発が多く，また兄弟から移植した場合も全くGVHDを来さなかった症例ではGVHDを軽度生じた症例に比べて移植後再発の頻度が高いことが報告された²⁾。このことは，白血病細胞といえどもレシピエント由来であるため，GVHDのターゲットとなる皮膚，腸管粘膜，肝臓などの体細胞と同様にレシピエント由来のHLAを発現しており，ドナーのリンパ球がHLAの違いを認識して白血病細胞を攻撃する結果，GVHDを生じた症例では白血病の再発が少ないと考えられる。実際に移植後に再発した白血病患者に対して，抗白血病薬は全く使用せずドナーのリン

パ球を輸注（リンパ球輸注療法）することにより白血病が再寛解に至る症例がある³⁾。以上のことより、同種造血幹細胞移植を行うとドナーのリンパ球による抗白血病作用＝移植片対白血病（GVL）効果が期待できることが

明らかになった。最近では白血病以外の腫瘍細胞にもレシピエント由来の HLA が発現しており、同種造血幹細胞移植を行うことにより移植片対腫瘍効果が期待できると推測されるため、骨髄の疾患ではない悪性リンパ腫や固

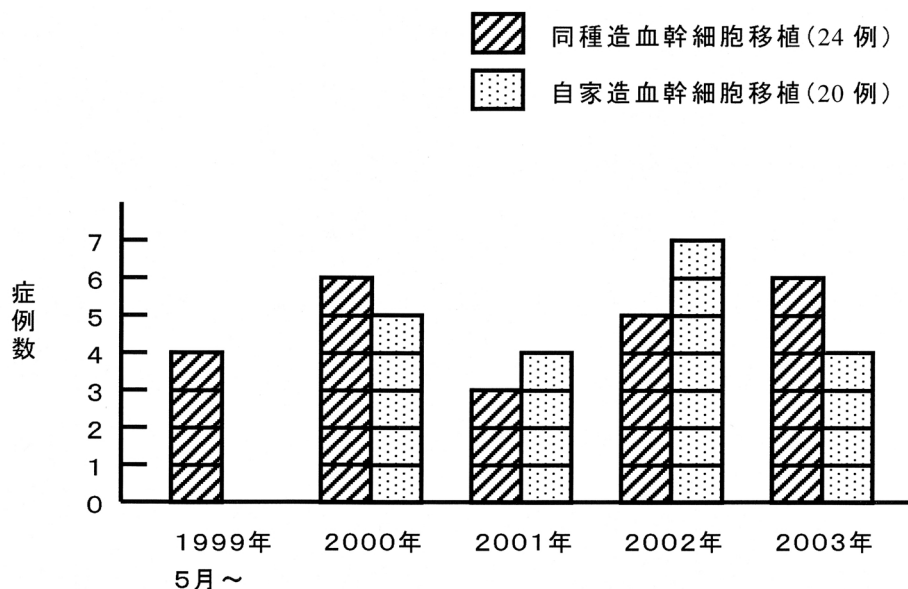


図1 同種および自家造血幹細胞移植の年度別実施数
福岡大学病院では1999年5月から2003年12月までに同種造血幹細胞移植24例および自家造血幹細胞移植20例を実施した。年代別の移植症例数を示す（2003年12月現在）。

表1 同種造血幹細胞移植24症例の特徴

UPN	年齢	性別	疾患	病期	ドナー	HLA 適合性	移植細胞
1	33	M	急性骨髄性白血病	第2寛解期	弟	完全一致	骨髄
2	55	M	急性骨髄性白血病	非寛解期	弟	完全一致	末梢血
3	24	F	急性骨髄性白血病	第1寛解期	弟	完全一致	骨髄
4	24	F	急性リンパ性白血病	第1寛解期	兄	完全一致	骨髄
5	31	F	悪性リンパ腫	第2寛解期	兄	完全一致	骨髄
6	39	M	急性リンパ性白血病	非寛解期	母	完全一致	末梢血
7	31	M	急性骨髄性白血病	非寛解期	兄	完全一致	骨髄
8	20	F	急性リンパ性白血病	第1寛解期	兄	完全一致	骨髄
9	59	M	悪性リンパ腫	非寛解期	兄	完全一致	末梢血
10	45	F	悪性リンパ腫	非寛解期	弟	完全一致	骨髄
11	58	M	慢性骨髄性白血病	慢性期	妹	1座不一致	骨髄
12	25	M	急性リンパ性白血病	第1寛解期	母	完全一致	末梢血
13	62	M	急性骨髄性白血病	非寛解期	姉	完全一致	末梢血
14	45	M	成人T細胞白血病	非寛解期	兄	完全一致	末梢血
15	35	F	急性骨髄性白血病	第1寛解期	妹	完全一致	末梢血
16	27	F	骨髄異形成症候群		妹	完全一致	骨髄
17	48	F	悪性リンパ腫	非寛解期	姉	完全一致	末梢血
18	27	F	再生不良性貧血		兄	完全一致	骨髄
19	47	F	急性リンパ性白血病	第1寛解期	妹	完全一致	末梢血
20	60	F	悪性リンパ腫	第3寛解期	弟	完全一致	末梢血
21	21	F	急性骨髄性白血病	第2寛解期	兄	完全一致	末梢血
22	46	M	急性骨髄性白血病	第2寛解期	弟	完全一致	末梢血
23	34	M	急性骨髄性白血病	第2寛解期	妹	完全一致	骨髄
24	58	F	悪性リンパ腫	非寛解期	非血縁	1座不一致	臍帯血

形癌に対しても同種造血幹細胞移植が試みられている⁴⁾。

福岡大学病院では簡易無菌室を設置し、1999年5月から2003年12月までの間に24例の同種造血幹細胞移植を行った(図1)。その治療成績を報告する。

対 象

対象患者の特徴を表1に示す。疾患分類は、急性骨髄性白血病9例、急性リンパ性白血病4例、悪性リンパ腫7例、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、成人T細胞白血病、再生不良性貧血各1例である。再生不良性貧血を除く腫瘍性疾患23症例中の13例は寛解状態、10例は非寛解状態で移植を行った。移植時の患者年齢は、20歳代が7例、30歳代が6例、40歳代が5例、50歳代が4例、60歳代が2例で、最高齢は62歳の患者であった。性別は男性が11例、女性が13例である。

ドナーは23例が血縁者(兄弟姉妹21例、親2例)、1例が非血縁臍帯血であった。血縁ドナー1例と臍帯血1例は患者(レシピエント)とHLA-A, B, DRの表現型が1座不一致で、他の22例は完全に一致していた。血縁ドナーからの移植に用いた造血幹細胞は骨髄細胞が11人、末梢血幹細胞が12人であった。

移植前処置療法

造血幹細胞の移植(輸注)に先駆けて薬剤もしくは放射線を用いた前処置療法を行う。前処置の目的は患者の体内に残存する白血病(腫瘍)細胞を撲滅すること、およびドナー由来の造血幹細胞がレシピエントに拒絶されることなく生着するためにレシピエントの免疫能を抑制することである。標準的な移植の前処置療法は全身放射線照射(TBI)にシクロホスファミド(CY)静脈内投与を併用するTBI+CYレジメン(表2)⁵⁾、もしくはブスルファン(BU)内服にCY静脈内投与を併用するBU+CYレジメン(表2)⁶⁾である。24例に対しては表3に示す前処置療法を用いて移植を行ったが、その前処置法の選択基準は以下の通りである。

骨髄系腫瘍(急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群)に対しては、無作為比較試験でTBI+CY群とBU+CY群で移植後の無病生存率に有意差が見られていないため⁷⁾⁸⁾、より簡便に実施可能なBU+CY(BU 16mg/kg+CY 120mg/kg)レジメンを選択している。リンパ系腫瘍(急性リンパ性白血病、寛解期悪性リンパ腫)に対しては、International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR)の解析でTBI+CY群の方がBU+CY群に比べて優れた生存率が示されているため⁹⁾、TBI+CY(TBI 12Gy+CY 120mg/kg)レ

表2 前処置療法レジメン

TBI+CY 療法								
移植病日	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	
TBI (4Gy/日・2分割照射)	↓	↓	↓					
CY (60mg/kg/日・静注)				↓	↓			

BU+CY 療法								
移植病日	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BU (4mg/kg/日・4分割内服)	↓	↓	↓	↓				
CY (60mg/kg/日・静注)					↓	↓		

TBI+CY+Ara-C 療法 ミニ移植									
移植病日	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
TBI (2Gy/日・1回照射)	↓	↓	↓						
Ara-C (2g/m ² /日・2分割静注)				↓	↓				
CY (50mg/kg/日・静注)						↓	↓		

FLU+BU 療法 ミニ移植									
移植病日	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
FLU (30mg/m ² /日・静注)	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
BU (4mg/kg/日・4分割内服)			↓	↓					

ジメンを用いて移植を行っている。

同種造血幹細胞移植の効果は、ドナーのリンパ球による抗白血病作用＝移植片対白血病（GVL）効果に因ると考えられるようになって来ており、従来のような残存白血病細胞を全部殺すことを目的とした超大量化学療法および全身放射線照射は行わず、ドナーの造血幹細胞が拒絶されないことを目的に少量の化学療法を前処置として行う「ミニ移植」が試みられている。非寛解期の悪性リンパ腫に対しては、化学療法抵抗性であるため大量化学療法および放射線照射は行わず、免疫学的抗腫瘍効果のみを期待して骨髄非破壊的前処置を用いた移植（ミニ移植）を行っている。

移 植 成 績

移植成績を表4に示す。移植を行った24例中の2例は、造血回復前に原疾患の増悪および緑膿菌による敗血症性ショックで死亡した。残りの22例は移植後に正常造

血が回復し、骨髄検査でドナー由来の造血細胞の生着を確認した。24例中13例が移植後5カ月から4年7カ月（中央値1年4カ月）を経過して寛解生存している。疾患別に治療成績を検討するには症例数が少ないため、骨髄系腫瘍（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群）、リンパ系腫瘍（急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、成人T細胞白血病）、非腫瘍性疾患（再生不良性貧血）に大別して、治療成績を解析した。

1. 骨髄系腫瘍

急性骨髄性白血病9例（寛解期6例、非寛解期3例）に対して移植を行い、7例が移植後5カ月～4年7カ月（中央値1年5カ月）を経過し寛解生存している。寛解期に移植を実施した6例は全員寛解生存を続けており、第2再発期にミニ移植を行った62歳の男性（UPN 13）も移植後2年2カ月を経過して再発することなく寛解状態を維持している。9例中の2例が移植後に死亡したが、1例は非寛解期に移植を行った55歳男性（UPN 2）で、

表3 同種造血幹細胞移植24症例の前処置療法

疾 患	前処置レジメン	症例数
〈骨髄系腫瘍〉		
急性骨髄性白血病	BU+CY	5例
	BU+CY+Ara-C	1例 ^{注1)}
	TBI (12Gy)+MEL	1例 ^{注2)}
	FLU+BU ミニ移植	2例
慢性骨髄性白血病	BU+CY	1例
骨髄異形成症候群	BU+CY	1例
〈リンパ系腫瘍〉		
急性リンパ性白血病	TBI (12Gy)+CY	4例
	TBI (12Gy)+CY+ETP	1例 ^{注3)}
悪性リンパ腫／寛解期	TBI (12Gy)+CY	1例
	BU+CY	1例 ^{注4)}
悪性リンパ腫／非寛解期	TBI (6Gy)+BU+Ara-C ミニ移植	3例
	FLU+BU ミニ移植	1例
成人T細胞白血病	TBI (12Gy)+CY	1例
〈非腫瘍性疾患〉		
再生不良性貧血	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン+CY	1例

注1) 3) 移植直前に白血病が再発し腫瘍量が多かったため、抗白血病効果を期待してシタラピン（Ara-C）、エトポシド（ETP）を追加した（UPN 6, 7）。

注2) 心機能低下があったため、出血性心筋炎の危険があるCYをメルファラン（MEL）に変更。BU+MELでは免疫抑制が不十分なためTBI+MELを選択した（UPN 15）。

注4) リンパ腫に対して放射線照射を実施していたため、TBIを含まないBU+CYレジメンを選択した（UPN 20）。

移植5カ月後にムーコル肺炎を合併して死亡した。もう1例(UPN 7)は非寛解期に移植した31歳の女性で、移植4カ月後に再発し、11カ月後に白血病死した。

慢性骨髄性白血病の58歳男性は、HLA1座不一致の妹から移植を行った。移植後に骨髄中のフィラデルフィア染色体陽性白血病細胞が消失したが、grade IIの急性GVHDを生じ、免疫抑制剤を増量したところ、アスペルギルス肺炎を発症して死亡した。

骨髄異形成症候群の27歳女性は、貧血および血小板減少が進行して輸血依存性になったため、HLA一致の妹から移植を行った。移植後に血液像は正常化し、1年4カ月を経過して寛解生存している。

以上のように11例の骨髄系腫瘍に対して移植を行い、9例が寛解生存している(図2)。再発したのは1例のみで、骨髄系腫瘍に対して同種造血幹細胞移植は有効な治療法と考えられる。

2. リンパ系腫瘍

急性リンパ性白血病5例(寛解期4例、非寛解期1例)に対して移植を行った。その中で移植後寛解生存しているのは、寛解期に移植を行った24歳女性(UPN 4、移植後4年)と47歳女性(UPN 19、移植後11カ月)の2例である。残りの3例はいずれも移植後に再発した。寛解期に移植を行った20歳女性(UPN 8)は移植8カ月後に再発して9カ月後に死亡、25歳男性(UPN 12)は移植4カ月後に再発し1年6カ月後に死亡した。移植直前に再発した39歳男性(UPN 6)は治療抵抗性で移植11日後に死亡した。

第2および第3寛解期の悪性リンパ腫2例に移植を行ったが、2例とも移植後に再発した。鼻腔、皮膚、乳房

に腫瘤を形成したリンパ芽球性リンパ腫の31歳女性(UPN 5)は、第2寛解期に移植を行ったが1年3カ月後に再発し、以後化学療法、ドナーリンパ球輸注療法を行ったが、中枢神経系再発を来たして移植3年4カ月後に腫瘍死した。骨髄原発で治療経過中に中枢神経再発を来たしたびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の60歳女性(UPN 20)は、第3寛解期に移植を行ったが2カ月後に骨髄再発し、現在化学療法を行っている。

化学療法を繰り返したが腫瘍が残存する4例の悪性リンパ腫に対して、移植片対リンパ腫効果による寛解導入および長期生存を期待して移植を行った。化学療法抵抗性であるため超大量化学療法を用いた前処置は行わず、ミニ移植を行った。3例はTBI 6Gy+シクロホスファミド 100mg/kg+シタラビン 4g/m²の前処置療法を用いて、1例はフルダラビン+ブスルファンのレジメンで移植した(表2)。1例目のマンツル細胞リンパ腫の男性(UPN 9)は残念ながら移植6カ月後にアスペルギルス肺炎で死亡したが、59歳と高齢にも関わらず移植前処置に関連する毒性は極めて軽度であった。また死亡後に行った病理解剖では、移植前に見られた巨脾、著しい腹腔内リンパ節腫大は完全に消失していた。血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の45歳女性(UPN 10)および濾胞性リンパ腫の48歳女性(UPN 17)は残存していたリンパ腫病変は移植後に消失し、現在移植後3年1カ月および1年2カ月を経過して寛解生存中である。上記の3例では、化学療法を繰り返しても残存していた腫瘍が移植後に消失しており、悪性リンパ腫に対して移植片対リンパ腫効果は期待できる可能性がある。4例目のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の58歳女性(UPN 24)は、同胞にHLA一致ドナーがいなかったため非血縁臍帯血移植

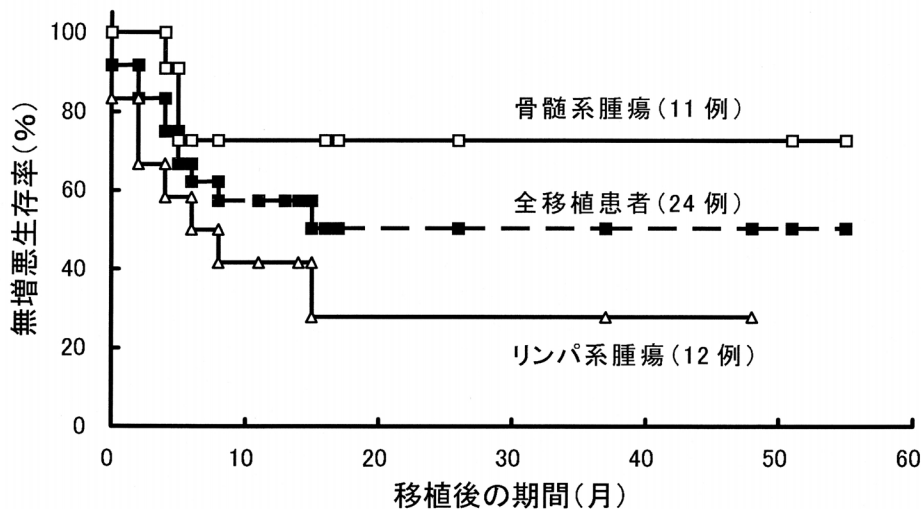


図2 同種造血幹細胞移植後の無増悪生存率
移植を行った全24例、および骨髄系腫瘍11例、リンパ系腫瘍12例の移植後の無増悪生存率をKaplan-Meier法で求めた(2003年12月現在)。

を行ったが、移植片が生着する前の移植15日目に抗菌薬耐性の緑膿菌による敗血症性ショックを生じて死亡した。

成人T細胞白血病の45歳男性は、化学療法で寛解に到達しなかったため移植を行ったが、移植2カ月後に白血病が増悪して4カ月後に死亡した。

リンパ系腫瘍12例の中で寛解生存しているのは4例である（図2）。6例が移植後に再発し、その中の5例は腫瘍死した。骨髄系腫瘍と比較してリンパ系腫瘍では同種造血幹細胞移植を行っても十分な治療効果が得られない可能性がある。

3. 非腫瘍性疾患

重症型再生不良性貧血に対してHLA一致兄から移植を行った27歳女性は、移植関連合併症は極めて軽度で血液像は完全に正常化し、移植後1年1カ月を経過した現在無症状で社会復帰している。

死亡症例の検討

移植を行った24例中の10例が死亡した（表5）。6例は原疾患の再発・増悪、残りの4例は感染症が死因であった。

移植後に再発して死亡した6例中の2例は第1寛解期（UPN 8, 12）、1例は第2寛解期（UPN 5）、3例は非寛解期（UPN 6, 7, 14）に移植を行っており、移植時の病期に関わらず再発を来した。移植後早期死亡した症例を除いた5例でGVHDと再発の関係を見ると、5例中の4例では急性GVHDが発症しなかった（表4）。GVHDが評価可能な全腫瘍性疾患21例で検討すると、急性GVHDが発症しなかった（grade 0）9例中の5例が移植後に再発したが、grade I以上の急性GVHDを生じた12例中再発したのは1例のみで（図3）、移植後にGVHDを発症しなかった症例で再発が多い傾向が見られた。

感染症で死亡した4例はいずれも55歳以上で、3例は非寛解状態で移植、2例はHLA不適合ドナーから移植

表4 同種造血幹細胞移植24症例の成績（2003年12月現在）

疾患	病期	UPN	造血回復（生着）		急性GVHD（grade）	再発（移植後の期間）	死亡（移植後の期間）	寛解生存（移植後の期間）
			好中球 >500	血小板 >5万				
〈骨髄系腫瘍（11例）〉								
急性骨髄性白血病	寛解期	1	13日	21日	0	無	—	4年7月
		3	12日	18日	II	無	—	4年3月
		15	11日	16日	0	無	—	1年5月
		21	11日	13日	III	無	—	8月
		22	13日	13日	I	無	—	6月
	23	13日	17日	0	無	—	5月	
	非寛解期	2	11日	—	—	II	無	5月
7		21日	22日	0	4月	11月	—	
13		12日	28日	I	無	—	2年2月	
慢性骨髄性白血病		11	14日	17日	II	無	5月	—
骨髄異形成症候群		16	12日	22日	I	無	—	1年4カ月
						1例	3例	8例
〈リンパ系腫瘍（12例）〉								
急性リンパ性白血病	寛解期	4	16日	21日	I	無	—	4年
		8	15日	25日	II	8月	9月	—
		12	14日	14日	0	4月	1年6月	—
		19	15日	22日	III	無	—	11月
	6	—	—	—	—	移植直前	11日	—
悪性リンパ腫	寛解期	5	15日	17日	0	1年3月	3年4月	—
		20	11日	14日	0	2月	（再発後生存中）	—
	非寛解期	9	19日	26日	III	無	6月	—
		10	17日	17日	0	無	—	3年1月
		17	14日	14日	III	無	—	1年2月
24	—	—	—	無	15日	—		
成人T細胞白血病	非寛解期	14	18日	—	0	2月	4月	—
						6例	7例	4例
〈非腫瘍性疾患（1例）〉								
再生不良性貧血		18	15日	24日	0	無	—	1年1月

表5 同種造血幹細胞移植後に死亡した10症例のまとめ (2003年12月現在)

UPN	年齢	疾患	病期	HLA適合性	急性GVHD (grade)	再発 (移植後の期間)	死亡時期 (移植後の期間)	死因
〈腫瘍死した症例〉								
5	31歳	悪性リンパ腫	第2寛解期	一致	0	有 1年3月	3年4月	腫瘍死
6	39歳	急性リンパ性白血病	非寛解期	一致	—	有 移植直前	11日	腫瘍死
7	31歳	急性骨髄性白血病	非寛解期	一致	0	有 4月	11月	腫瘍死
8	20歳	急性リンパ性白血病	第1寛解期	一致	II	有 8月	9月	腫瘍死
12	25歳	急性リンパ性白血病	第1寛解期	一致	0	有 4月	1年6月	腫瘍死
14	45歳	成人T細胞白血病	非寛解期	一致	0	有 2月	4月	腫瘍死
〈感染症死した症例〉								
2	55歳	急性骨髄性白血病	非寛解	一致	II	無	5月	ムーコル肺炎
9	59歳	悪性リンパ腫	非寛解期	一致	III	無	6月	アスペルギルス肺炎
11	58歳	慢性骨髄性白血病	慢性期	1座不一致	II	無	5月	アスペルギルス肺炎
24	58歳	悪性リンパ腫	非寛解期	1座不一致	—	無	15日	緑膿菌敗血症

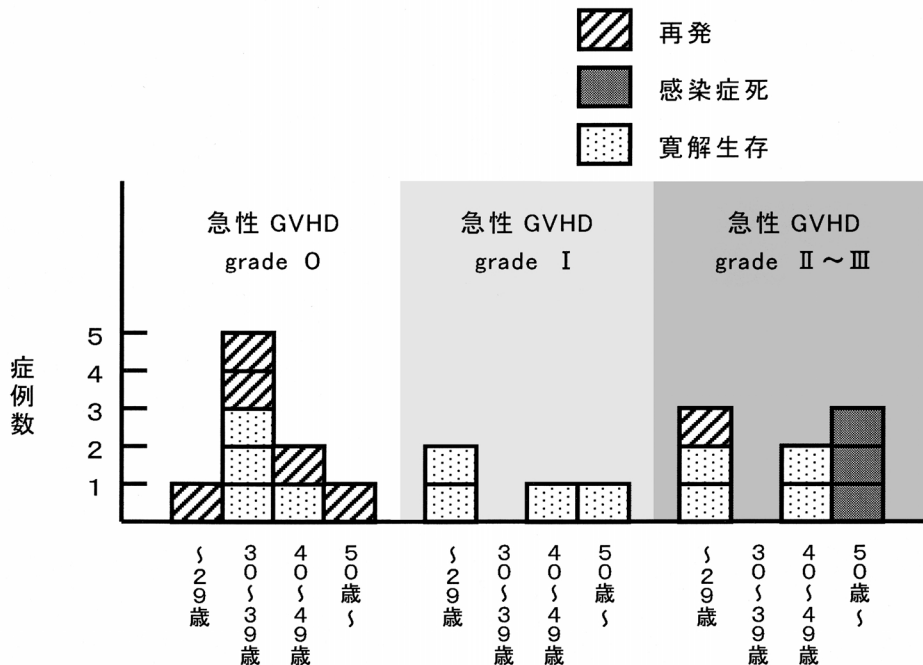


図3 急性GVHD重症度および年齢と移植成績の関係
移植後早期に死亡した2例および非腫瘍性疾患1例を除く21例の腫瘍患者において、急性GVHDの重症度および移植時の患者年齢別に移植後の再発、感染症死の数を検討した。急性GVHDがgrade 0であった9例中の5例が再発したのに対し、grade I以上のGVHDを発症した12例中で再発したのは1例のみであった。またgrade II以上のGVHDを発症した50歳以上の患者3例全員が感染症死した (2003年12月現在)。

を行っており、GVHDを合併する危険が高い症例であった。3例 (UPN2, 9, 11) は移植5～6カ月に真菌性肺炎 (2例がアスペルギルス, 1例がムーコル) を合併して死亡したが、いずれも grade II 以上の急性GVHDを発症したためシクロスポリンに併用して副腎皮質ステロイドを投与していた。図3に示すようにGVHDが評価可能な21例の中で感染症が原因で死亡したのは grade II 以上のGVHDを発症した50歳以上の患者である。GVHDを発症すると再発の危険が低くなる反面、GVHDの治療として免疫抑制剤を増量すると感染防御力が低下し、高齢な患者では致死的な感染症を合併する危険が高くなる。感染症で死亡した残りの1例 (UPN 24) は、非寛解期の悪性リンパ腫に対して非血縁臍帯血移植を行ったが、移植片が生着する前に緑膿菌による敗血症を来たして死亡した。

考 察

年齢が高くなると移植関連合併症の頻度・重症度が高まり死亡率が上昇するため、10年前までは移植を受ける患者は45歳以下と考えられていた。その後、支持療法の進歩およびミニ移植の導入により、60歳前後の患者においても同種造血幹細胞移植を行うことが可能となっている。福岡大学病院で移植を行った60歳および62歳の2症例においても安全に移植が実施可能であった。また、移植を行った24例中13例 (54%) が寛解状態で生存している。化学療法では治癒が望めない患者が移植の対象であることを考えると、難治性血液疾患に対する同種造血幹細胞移植は有効な治療法であり、また福岡大学病院での同種造血幹細胞移植療法は確立したと考えられる。

骨髓系腫瘍患者では、感染症で死亡した2例を除く9例の中で移植後に再発したのは1例 (11%) のみで、残りの8例は寛解生存している。一方、リンパ系腫瘍患者では、感染症で死亡した2例を除く10例中の6例 (60%) が移植後に再発した。移植後に再発した症例に移植片対白血病効果の増強を期待してドナーのリンパ球を輸注する治療法が試みられているが、急性骨髄性白血病と比較して急性リンパ性白血病では、ドナーのリンパ球輸注療法の有効性が低いと報告されており、リンパ系腫瘍に対しては骨髓系腫瘍に比べて移植片対腫瘍効果が得られ難い可能性がある¹⁰⁾。その原因としてリンパ系腫瘍細胞上のHLA class I もしくは接着分子 (LFA1) の発現量が低下しておりT細胞およびNK細胞が認識・攻撃できない可能性が推察されている¹¹⁾¹²⁾。リツキシマブ (抗CD20抗体)、CAMPATH-1H (抗CD52抗体) などのモノクローナル抗体、メシル酸イマチニブなどの分子標的薬は、腫瘍細胞を特異的に殺傷し正常細胞に対する副作用は軽微である。従来の抗腫瘍薬、放射線を用いた移

植前処置の併用薬として、もしくは移植後の再発予防薬としてこれらの薬剤を使用するなど、リンパ系腫瘍に対する抗腫瘍効果を高める手段を検討する必要がある。

ドナーのリンパ球による抗腫瘍作用＝移植片対腫瘍効果が注目されるようになるに従い、前処置として行う大量の化学療法・放射線療法の必要性を疑問視する考えが出て来ている。従来のような残存白血病細胞を全部殺すことを目的とした超大量化学療法および全身放射線照射は行わず、ドナーの造血幹細胞が拒絶されないことを目的に少量の化学療法を前処置として行うミニ移植が最近試みられている¹³⁾。急性骨髄性白血病症例の2例に対してフルダラビン+ブスルファンを用いたミニ移植を行ったところ、移植関連の合併症で死亡する危険が高いと考えられる62歳の高齢患者 (UPN 13) および高度の肝機能障害を有する患者 (UPN 23) でも安全に同種造血幹細胞移植を行うことが可能であった。移植後の白血病再発率に関してミニ移植が通常の前処置を用いた移植と同等であるかは不明であり、今後臨床試験を実施して検討する必要がある。

移植を行った24例中の3例は移植100日以後に真菌性肺炎 (2例がアスペルギルス, 1例がムーコル) を合併して死亡した。造血幹細胞移植後に重篤なカンジダ感染症を来す症例があり、フルコナゾールを予防投与することにより深在性真菌症による死亡率が低下することが無作為比較試験で証明されている¹⁴⁾。福岡大学病院でも移植を行う際はフルコナゾールの内服を行っているが、フルコナゾールはカンジダ感染症には強い抗菌力を有するものの、アスペルギルス、ムーコルに対しては無効である。ムーコルに有効な抗真菌薬は静注製剤であるアムホテリシンBしかないが、アスペルギルスに対しては経口投与薬であるイトラコナゾールが抗菌力を有する。高齢者および重症のGVHDを合併して副腎皮質ステロイドを含めた強力な免疫抑制剤を投与している患者に対しては、抗真菌薬の変更および投与期間を延長する必要があると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 日本造血幹細胞移植学会全国データ集計事務局, 日本造血幹細胞移植学会平成13年度全国調査報告書, 2001年12月。
- 2) Horowitz, M. M., Gale, R. P., Sondel, P. M., Goldman, J. M., Kersey, J., Kolb, H. J., Rimm, A. A., Ringden, O., Rozman, C., Speck, B., Tritt, R. L., Zwaan, F. E., Bortin, M. M.: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 75: 555-562, 1990.
- 3) Kolb, H. J., Mittermuller, J., Clemm, C., Holler, E., Ledderose, G., Brehm, G., Heim, M., Wilmanns, W.: Donor leukocyte transfusions for treatment of recur-

- rent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*, 76 : 2462-2465, 1990.
- 4) Childs, R., Chernoff, A., Contentin, N., Bahceci, E., Schrupp, D., Leitman, S., Read, E. J., Tisdale, J., Dunbar, C., Linehan, W. M., Young, N. S., Barrett, A. J. : Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 343 : 750-758, 2000.
 - 5) Clift, R. A., Buckner, C. D., Appelbaum, F. R., Sullivan, K. M., Storb, R., Thomas, D. E. : Long-term follow-up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood*, 92 : 1455-1456, 1998.
 - 6) Tutschka, P. J., Copelan, E. A., Klein, J. P. : Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*, 70 : 1382-1388, 1987.
 - 7) Clift, R. A., Buckner, C. D., Thomas, E. D., Bensinger, W. I., Bowden, R., Bryant, E., Deeg, K. C., Fisher, L. D., Hansen, J. A., Martin, P., McDonald, G. B., Sanders, J. E., Schoch, G., Sinder, J., Storb, R., Sullivan, K. M., Witherspoon, R. P., Appelbaum, F. R. : Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia : a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide. *Blood*, 84 : 2036-2043, 1994.
 - 8) Socie, G., Clift, R. A., Blaise, D., Devergie, A., Ringden, O., Martin, P. J., Remberger, M., Deeg, H. J., Ruutu, T., Michallet, M., Sullivan, K. M., Chevret, S. : Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia : long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood*, 98 : 3569-3574, 2001.
 - 9) Davies, S. M., Ramsay, N. K. C., Klein, J. P., Weisdorf, D. J., Bolwell, B., Cahn, J. Y., Camitta, B. M., Gale, R. P., Giralt, S., Heilmann, C., Henslee-Downey, P. J., Herzig, R. H., Hutchinson, R., Keating, A., Lazarus, H. M., Milone, G. A., Neudorf, S., Perez, W. S., Powles, R. L., Prentice, G., Schiller, G., Socie, G., Vowels, M., Wiley, J., Yeager, A., Horowitz, M. M. : Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 18 : 340-347, 2000.
 - 10) Kolb, H. J., Schattenberg, A., Goldman, J. M., Hertenstein, B., Jacobsen, N., Arcese, W., Ljungman, P., Ferrant, A., Verdonck, L., Niederwieser, D., van Rhee, F., Mittermueller, J., de Witte, T., Holler, E. : Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusion in marrow grafted patients. *Blood*, 86 : 2041-2050, 1995.
 - 11) Hicklin, D. J., Marincola, F. M., Ferrone, S. : HLA class I antigen downregulation in human cancers : T-cell immunotherapy revives an old story. *Mol Med Today*, 5 : 178-186, 1999.
 - 12) Ruggeri, L., Capanni, M., Casucci, M., Volpi, I., Tosti, A., Perruccio, K., Urbani, E., Negrin, R. S., Martelli, M. F., Velardi, A. : Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 94 : 333-339, 1999.
 - 13) Slavin, S., Nagler, A., Naparstek, E., Kapelushnik, Y., Aker, M., Cividalli, G., Varadi, G., Kirschbaum, M., Ackerstein, A., Samuel, S., Amar, A., Brautbar, C., Ben-Tal, O., Eldor, A., Or, R. : Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic disease. *Blood*, 91 : 756-763, 1998.
 - 14) Marr, K. A., Seidel, K., Slavin, M. A., Bowden, R. A., Schoch, G., Flowers, M. E. D. : Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients : long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*, 96 : 2055-2061, 2000.

(平成16. 2. 2受付, 16. 2.18受理)