

## 同種造血幹細胞移植-急性白血病を中心に-

山根孝久<sup>1</sup><sup>1</sup>大阪市立大学医学部附属病院血液内科・造血細胞移植科

## はじめに

急性白血病は初回治療として数種類の抗癌剤を使用する多剤併用化学療法が施行され、その有効率は完全寛解率、無病生存率として表されます。急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML)、急性リンパ性白血病 (acute lymphogenous leukemia, ALL) とともに完全寛解率は 80~90%、無病生存率は 30~40%と報告されております。特に予後不良因子を有する症例は化学療法のみでは再発率が高く、同種造血幹細胞移植の適応となります。同種造血幹細胞移植は後述いたします骨髄非破壊的前処置治療の導入により臓器障害、高齢者に対する移植が可能となり、移植数は増加傾向にあります。今回、同種造血幹細胞移植および急性白血病に対する同種造血幹細胞移植について概説いたします。

本文は『患者さんのための日曜セミナー』（平成 19 年 9 月 2 日開催）の一部ならびに近畿合同検査学会（平成 19 年 12 月 2 日、大阪国際会議場）で発表した内容の一部（急性白血病について）を加筆し、作成したものです。本文中、スライド No.と記載されている No.は 31 (63) ページから 44 (76) ページに掲載されている『患者さんのための日曜セミナー』で使用したスライド No.の内容に一致いたします。ご参照下さい。尚、スライド No.が前後することをご了承ください。

## A. 同種造血幹細胞移植

## 1. 種類

同種造血幹細胞移植は移植源として骨髄、末梢血、臍帯血、ドナーとして血縁者、非血縁者に分類できます。本邦で行われている同種造血幹細胞移植は血縁者間骨髄移植、血縁者間末梢血幹細胞移植、非血縁者間骨髄移植および臍帯血移植となります。非血縁者間末梢血幹細胞移植については骨髄から末梢血に造血幹細胞を動員するために使用される顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) が本邦において非血縁者に保険適応されておらず、実施されておられません。

2005 年、同種造血幹細胞移植は全国で 1880 例に対して施行されました。血縁者間造血幹細胞

移植は 2001 年に末梢血幹細胞移植数が骨髄移植数を逆転、特に 2002 年には血縁者間造血幹細胞移植 (601 例) の 67.7%を占めておりましたが、2005 年には骨髄移植数が再び逆転いたしました。臍帯血移植は年々増加、成人臍帯血移植が全国の施設で行われるようになった 2003 年以降、急激に増加、2005 年には 371 例と同種造血幹細胞移植全体の 19.8%を占めるに至りました (図 1)。疾患別 (図 2) では AML 症例および高齢者、臓器障害を有する症例に対する同種造血幹細胞移植の適応拡大があり、高齢者での発症が多い骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome、MDS) 症例が増加しております。また分子標的治療薬イマチニブの投与が第一適応となった慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia、CML) 症例は減少しております。

骨髄採取は造血幹細胞を確実に採取することができますが、手術室、麻酔、自己血採取が必要であり、また術後、穿刺部の出血・感染・疼痛に注意しなければなりません。一方、末梢血幹細胞採取は骨髄採取と異なり手術室、麻酔、自己血採取は不要ですが、造血幹細胞を骨髄から末梢血に動員するため G-CSF を投与しなければならず、この薬剤による副作用 (腰痛、血栓症等) あるいは長期的合併症 (白血病発症<sup>1)</sup> など) に注意する必要があります。また連続血液成分採取装置を使用するために低カルシウム血症 (抗凝固剤であるクエン酸と血液中のカルシウムが結合するために生じます)、迷走神経反射によるショック (血液が体外を循環するため) 等が報告されています (スライド No. 17)。末梢血幹細胞移植と骨髄移植の臨床成績を比較すると欧米での多数例の解析において病初期、進行期いずれの病期においても再発率は末梢血幹細胞移植群で有意に低く、非再発死亡は骨髄移植と同等であることが報告されています。従って、血縁者間移植では再発率の高い進行期症例は末梢血幹細胞移植を考慮してもよいものと考えられます (スライド No. 18)。

一方、臍帯血採取は全国に展開する 11 カ所の臍帯血バンクと提携している産科施設で行われます。臍帯血採取について同意が得られた妊婦が出産後、臍帯より血液が採取され、臍帯血バ

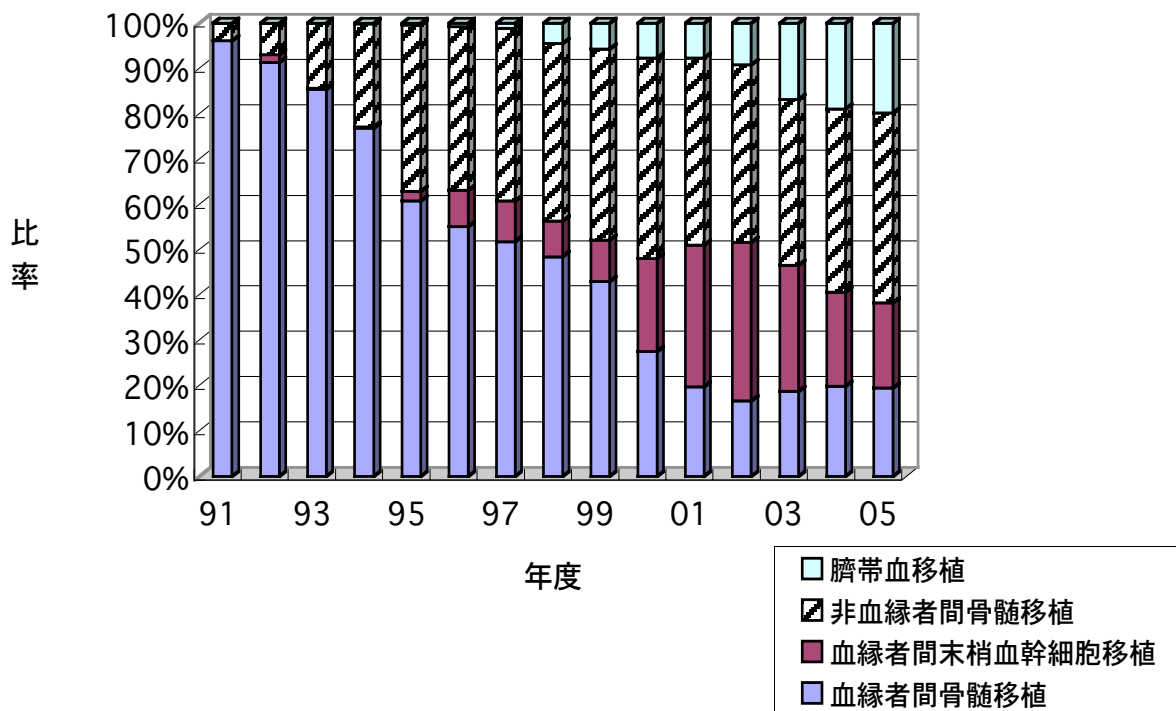
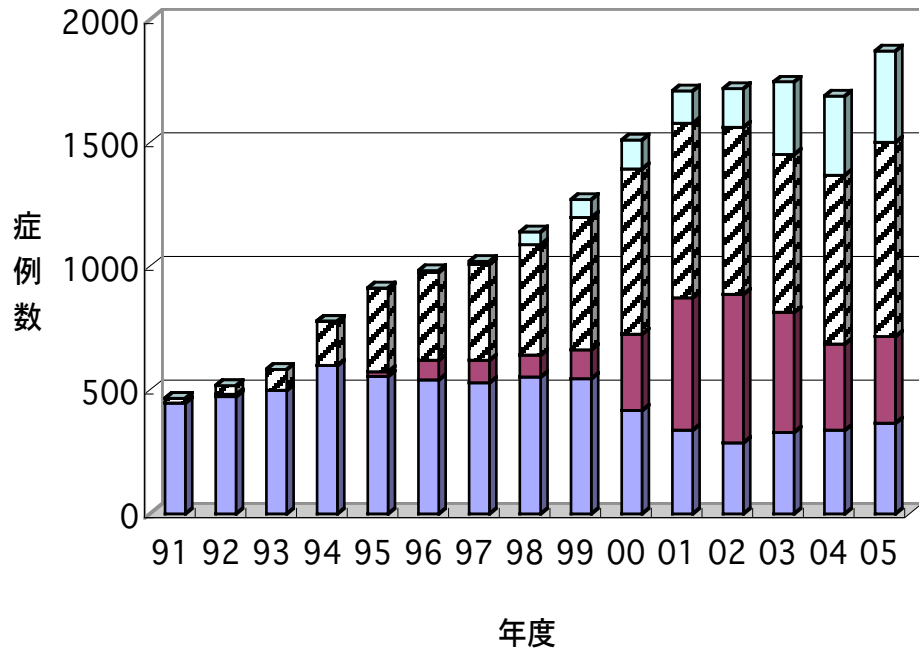


図1 初回移植

\*同種移植には同系移植を含む。骨髄移植、末梢血幹細胞移植併用症例は含まない

ンクに保存されます（採取は胎盤が母体内に存在する状態で行われる方法と胎盤が取り出された後に行われる方法があります）。6ヶ月後に生まれてきた児が健康であることが確認された後、この臍帯血の細胞数、HLA情報をインターネット

ト上で公開されます。すでに種々の検査が施行された検体であり、迅速な移植が実施可能です。臍帯血移植のメリットはHLA1座、2座臍帯血であっても重症急性移植片対宿主病（graft versus host disease、GVHD）発症がHLA一致非血縁者

間骨髄移植と同等であることから移植が可能ですが、成人では生着に必要な細胞数 ( $2 \times 10^7/\text{kg}$  以上) が得られない検体が多くを占めます。このデメリットを克服するために 2 つの異

なった臍帯血ユニットを利用する複数臍帯血移植が施行されております。Baker らは進行期造血器悪性疾患患者 23 例に複数臍帯血移植を施行し、評価可能 21 例全例に生着を確認、1 年での

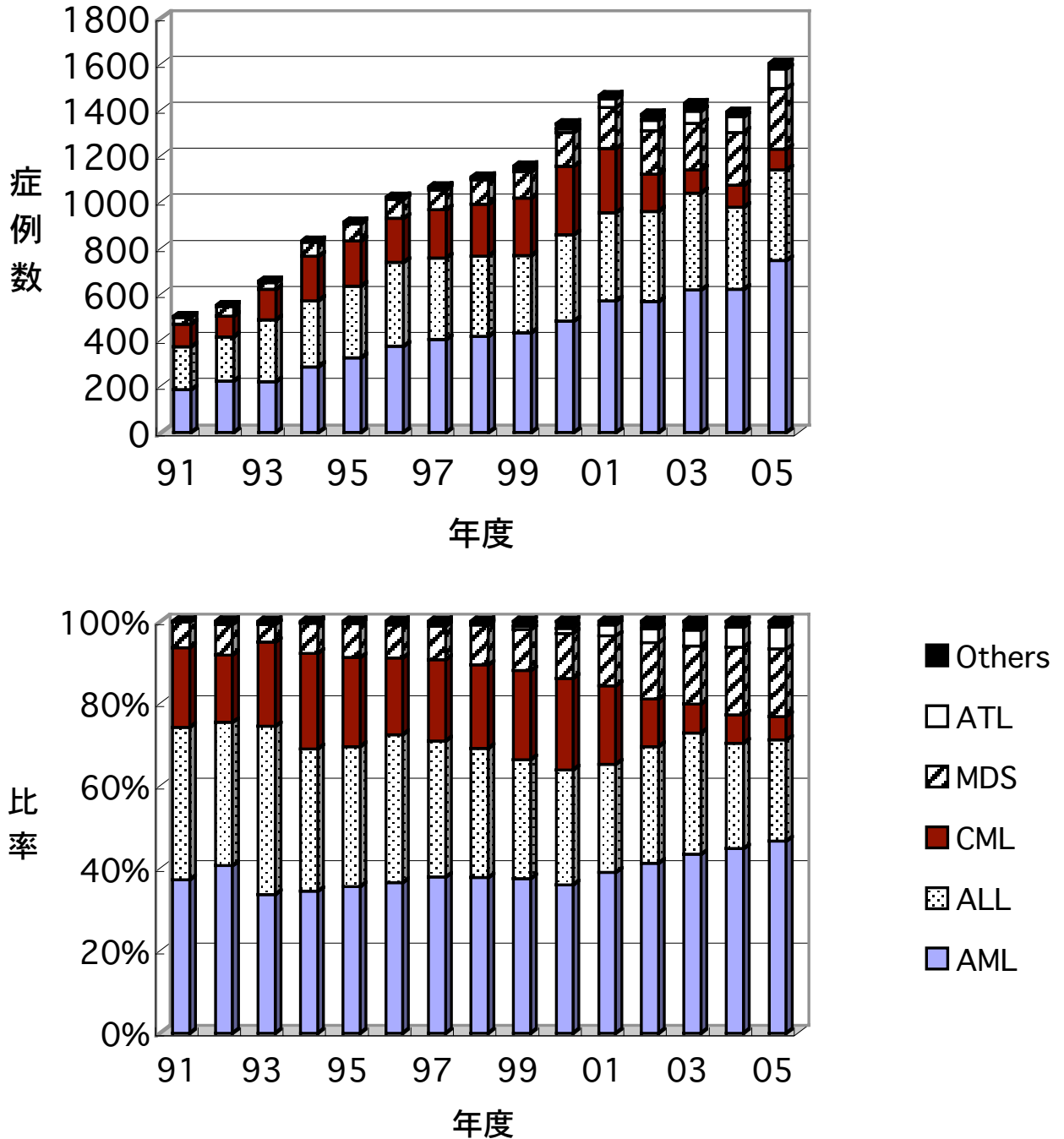


図2 疾患別

Others：下記以外の疾患

ATL：adult T cell leukemia、成人 T 細胞白血病

MDS：myelodysplastic syndrome、骨髄異形成症候群

CML：chronic myelogenous leukemia、慢性骨髄性白血病

ALL：acute lymphogenous leukemia、急性リンパ性白血病

AML：acute myelogenous leukemia、急性骨髄性白血病

無病生存率が 57%、移植時寛解症例においては 72%、再発率が単一移植よりも有意に低いことを報告しました（移植前処置治療は後述する骨髓破壊的前処置治療）。本邦においても多施設共同研究が 2006 年 4 月より進行しております（スライド No. 19）。

## 2. 前処置治療

### (1) 骨髓破壊的造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植前に行われる治療を前処置治療と言います。通常、同種造血幹細胞移植で用いられる前処置治療は骨髓が耐えることができる量を超えた抗癌剤を投与、患者骨髓とともに悪性腫瘍を壊滅し、その後にドナーあるいは患者本人の造血幹細胞を輸血して造血能力を補う方法であり、抗癌剤の毒性が強いため、高齢者あるいは臓器障害を有する症例に対しては施行困難な前処置治療です。この前処置治療を用いた移植は骨髓破壊的移植と呼ばれます。

世界的に施行されているスタンダードな前処置治療は①シクロフォスファミド（60mg/kg、2日間）、全身放射線照射（12Gy、6分割）ならびに②シクロフォスファミド（60mg/kg、2日間）、経口ブスルファン（4mg/kg、4日間）であり、これらの治療は骨髓毒性をはじめとした細胞毒性が強く（治療関連毒性）、治療関連死亡が多くなります。②の治療で用いるブスルファンは経口投与されるために血中濃度が不安定であり、血中濃度が低いと再発が多くなり、高いと治療関連毒性が高まることとなります。従って、シクロフォスファミド・全身放射線療法の効果はシクロフォスファミド・経口ブスルファン療法と同等ないし優れていることが報告されています。この経口ブスルファンの欠点を克服すべく開発されたのが静注用ブスルファンであり、シクロフォスファミド（60mg/kg、2日間）、静注ブスルファン（3.2mg/kg、4日間）によって安定した血中濃度が確保され、治療関連毒性が軽減され、生存率が改善されております。静注ブスルファンは平成 18 年より本邦でも使用可能となりました（スライド No. 8）。

### (2) 骨髓非破壊的造血幹細胞移植

一方、1990 年代後半にフルダラビンなど細胞毒性の少なくかつ免疫抑制効果の高い抗腫瘍薬を使用することによって、移植後早期にドナー造血細胞と患者造血細胞が存在する（混合キメラ）状態を作り、その後ドナー免疫細胞が患者造血細胞と腫瘍細胞を排除することによって、最終的にはすべての造血細胞をドナー造血細胞に置換する（完全キメラ）移植（スライド No. 9）法が開発されました<sup>2,4)</sup>。この造血幹細胞移植法は骨髓非破壊的 HSCT と呼ばれ、抗癌剤の毒性が弱いため、骨髓破壊的 HSCT が不可能であった高齢者および臓器障害を合併している症例に

対しても施行され、移植適応が拡大されました。

## 3. 移植片対腫瘍効果

前処置治療に伴う治療関連毒性とともに同種造血幹細胞移植において問題となるのは急性 GVHD です。急性 GVHD は患者の皮膚、肝臓、腸管に対してドナーリンパ球が障害を与える合併症であり、grade 1~4 まで分類され、grade 3・4 が合併すると予後は非常に不良となります。しかし急性 GVHD を免疫抑制剤（シクロスポリン、プロGRAF、セルセプト、プレドニンなど）で抑え込むと免疫抑制剤の副作用（脳症、腎不全など）、感染症あるいは血栓性微小血管症などによる移植関連死亡が増加することとなります。一方、患者に生着したドナーリンパ球は急性 GVHD を引き起こす一方、残存している腫瘍細胞に対しても攻撃を仕掛ける移植片対腫瘍（graft versus tumor, GVT）効果をもたらすことが臨床的に知られています。実際、再発した造血器悪性腫瘍症例（CML に最も有効）に対して連続血液成分採取装置を用いてドナーリンパ球を採取、輸注することによって GVT 効果を発動し、再寛解に導入するドナーリンパ球輸注といった治療も行われております（スライド No. 61）。

この GVT 効果を利用した移植法が前述した骨髓非破壊的移植です。前処置治療が弱いため抗癌剤による殺腫瘍効果は期待できず、生着後に生じる GVT 効果に期待することとなります。従って、腫瘍の進行が速いとこの GVT 効果が出現する前に病勢が悪化するために比較的安定した病状の症例に対して施行する必要があります。腫瘍進行が速い症例に対して施行するとするならば骨髓非破壊的移植施行前に腫瘍の進行を食い止めるための化学療法が必要であると Kahl らは考察しております<sup>5)</sup>。

### B. AML に対する同種造血幹細胞移植

AML 症例に対する造血幹細胞移植を施行するか否か、これについて最も重要な指標となるものは予後因子です。予後因子としては年齢、初診時 performance status、初診時白血球数、寛解までに要した化学療法コース数、芽球ペルオキシダーゼ染色率、French-American-British 分類、染色体などが報告されております。この中で最も重要とされるのが染色体検査です（スライド No. 21）。予後良好染色体、中間染色体、予後不良染色体を有する症例において化学療法での生存率はそれぞれ 55%、38%および 11%となり 3 群間に有意差が認められています（スライド No. 22）。染色体型別で化学療法群と同種造血幹細胞移植群に分類した臨床研究（対象は AML 第一寛解期でドナーは血縁者）では予後中間群、予後不良群で同種造血幹細胞移植群が有意に良好であり（スライド No. 24）、HLA 一致血縁ドナーが得られる AML 症例については予後良好群を

除き、同種造血幹細胞移植を選択するのは妥当であると考えられます。第 2 寛解期を対象とした多施設共同研究においても化学療法、自家移植に比較して同種造血幹細胞移植の成績が良好であることが報告され、本邦においても第 1 寛解期と同等の成績であり、HLA 一致血縁者間移植は積極的に施行されております (スライド No. 25)。

AML 病初期において HLA 一抗原不一致血縁者あるいは HLA 適合非血縁者をドナーとして選択した場合には HLA 一致血縁ドナーに比べて重症急性 GVHD 発症が増加、再発率は同等であるため、生存率が低下します。従って、病初期においては HLA 一致血縁者がドナーとして最適と考えられます (スライド No. 13)。一方、進行期においては HLA 一抗原不一致血縁者あるいは HLA 適合非血縁者間造血幹細胞移植では重症 GVHD 発症が増加するものの、この急性 GVHD が GVT 効果につながるため再発率は低下、HLA 適合血縁者間造血幹細胞移植との生存率間に有意差を認めなくなります (スライド No. 14)。そのため、進行期においてはコーディネートに時間を要する非血縁者間造血幹細胞移植 (本邦では骨髄移植のみ) を待つよりも HLA 一抗原不一致血縁者をドナーとして選択するのが妥当であると考えられます。

AML 以外の疾患症例も含む報告ですが、血縁者ドナーが存在しない場合、HLA 適合非血縁者、HLA 一抗原不適合非血縁者、臍帯血移植の 3 群間で再発率に差を認めず、移植関連死亡は HLA 適合非血縁者間造血幹細胞移植で有意に低率であり、臍帯血移植と HLA 一抗原不適合非血縁者間造血幹細胞移植 (骨髄移植および末梢血幹細胞移植) とは同等の成績と報告されております。しかし本邦 (単施設報告、HLA 適合非血縁者 vs. 臍帯血) では移植関連死亡 (29% vs. 9%) および無病生存率 (44% vs. 74%) はいずれも臍帯血移植が良好であると報告されております (スライド No. 26)。一方、臍帯血バンクからの報告では 50 歳未満成人急性白血病に対する骨髄破壊的前処置治療による CBT における無病生存率は病初期 (急性白血病第 1 寛解期) で 40.8%、進行期で 22.9%とその評価は未だ定まっておりません (スライド No. 27)。

前述したように高齢者、臓器障害を合併する症例に対する骨髄非破壊的移植が実施されるようになりました。これを受けて高齢者に対する同種造血幹細胞移植は年々増加しております (図 3)。2005 年には 50 歳代の症例に対して 834 例 (20 歳以上の症例の 33.5%に当たる)、60 歳以上の症例に対して 457 例に対して非血縁者間造血幹細胞移植が施行されており、これらの症例に対する移植のほとんどが骨髄非破壊的同種造

血幹細胞移植であるものと考えられます。Mohty らは予後不良因子を伴う 50 歳以上あるいは臓器障害を有する AML 症例 (第 1 寛解を得られなかった患者、予後良好染色体異常を有した症例は含まず) に対して HLA 適合血縁者ドナーが存在した場合にはフルダラビン、ブスルファン、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンを用いた骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植、HLA 適合ドナーが存在しない場合には自家移植を行ったところ、無病生存率は有意に骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植群が良好であった事を報告しています (スライド No. 30)。

それでは骨髄非破壊的臍帯血移植の成績はどうでしょうか。症例は AML 以外に ALL、MDS 等を含みますが、高齢 (45 歳以上) のみが危険因子である場合、骨髄非破壊的臍帯血移植は魅力的な移植法であるものの performance status が 3、4 (日常活動性が不良) あるいは臓器障害、移植 4 ヶ月以内の真菌感染症がある高リスクな症例において無病生存率は 17%となり考慮を要すると考察しております。また複数臍帯血移植は GVHD が多いものの無病生存率は通常の臍帯血移植と比較すると有意に良好であることが報告されております<sup>6)</sup>。骨髄非破壊的臍帯血移植については AML、ALL とともに単独症例での検討がなく、また進行期症例が多く含まれること、観察期間が短期間であることより今後の検討が必要と考えられます。

実際のところ、何歳の (and/or) どのような・どの程度の臓器障害の症例に対して骨髄破壊的あるいは骨髄非破壊的前処置治療のどちらを選択すべきか、についての明確な基準はなく、各施設に委ねられています。2005 年に移植前の臓器障害を総合的に評価 (スコア化) し、移植をより安全に施行できる症例を選択する試みが提唱 (スライド No. 31) され、実際スコアが高い (臓器障害の程度が重い) 程、非再発死亡率が高まり、生存率が低下することが報告されました。更に症例を重ね検討が重ねられた結果、低スコアかつ低リスク疾患グループでは骨髄破壊的移植群の非再発生存率は骨髄非破壊的移植群を上回っていました (75% vs. 63%)。しかしながら骨髄非破壊的移植は再発率が高いものの非再発死亡率 (移植関連死亡率) が低いため低スコアかつ中間・高リスク疾患グループおよび高スコアグループでは骨髄非破壊的移植は骨髄破壊的移植と同等ないし上回る非再発生存率を示しており、骨髄非破壊的移植の適応について示唆に富む結果を報告しております (スライド No. 32)。

### C. ALL に対する同種造血幹細胞移植

AML と同様に ALL においても予後不良因子

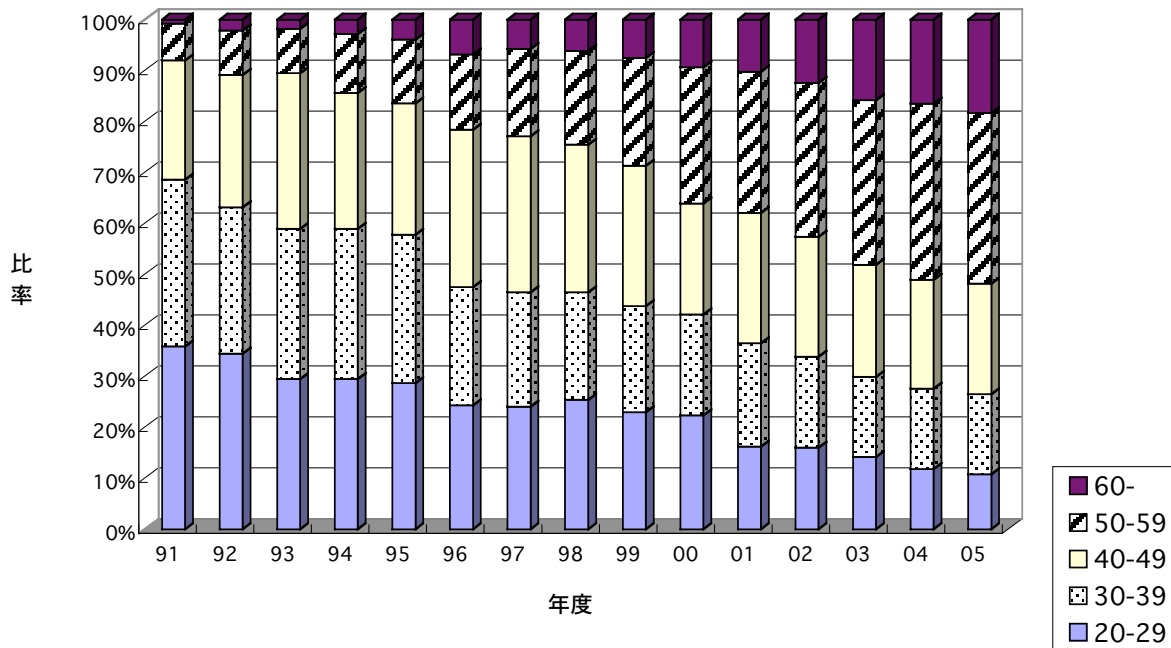
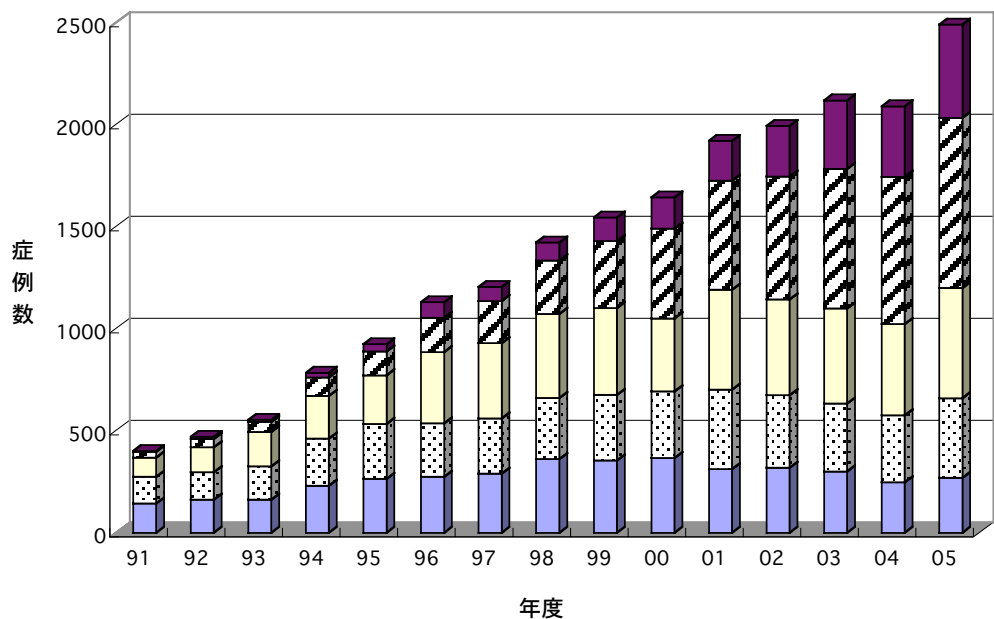


図3 年代別

が治療戦略のポイントとなります。年齢（35歳以上）、初診時白血球数（3万以上）、予後不良染色体異常（フィラデルフィア染色体など）、寛解到達までの期間（4週間以上）が予後に関連することが報告されています（括弧内が予後不良）。一般的には化学療法の完全寛解率は80～90%、キロサイド、メソトレキセート大量療法を繰り返す治療法により無病生存率の改善が報告されているもの<sup>7)</sup>の、無病生存率は20～40%<sup>8-10)</sup>とAMLと比較すると予後不良です。

寛解が得られ ALL 症例を①40歳以下で HLA 適合同胞ドナーがいる症例は同種移植、②50歳以上の症例は化学療法、③それ以外の症例は自家移植か化学療法に割り付けによって治療し、化学療法、自家移植、同種移植の位置づけについて検討が行われた臨床試験では①自家移植と化学療法群間の生存率に差はなし、②40歳以下症例でドナーあり群とドナーなし群においても生存率に差はなし、しかしながら③予後不良因子を有する症例に限定するとドナーあり群が有

意に優れていたという結果が得られました (スライド No. 36)。従って急性リンパ性白血病すべての症例において第 1 寛解期の同種移植を推奨することはできないものの予後不良因子を 1 つでも有する症例に対しては適応となるものと考えられます (ドナーは HLA 一致同胞)。それでは HLA 一致同胞が存在しない場合の非血縁者間移植の適応はどうでしょうか。2002 年に 517 例の非血縁者間移植と 195 例の自家移植との成績を比較した論文 (スライド No. 37) においては①非血縁者移植は移植後再発が少ないものの移植関連死亡が高いために無病生存率は自家移植と有意な差は見られず、しかしながら②移植後 6 ヶ月以上生存した症例においては、その後の無病生存は非血縁者移植群で有意に優れていたことが報告されました。本邦においては HLA 一致血縁者間移植と HLA 一致非血縁者移植の生存率は同等であり、予後不良因子を有する ALL 症例において HLA 一致非血縁者間移植は検討に値するものと考えられます (スライド No. 38)。第 2 寛解期以降、ALL は化学療法のみで完治する可能性は低く、同種移植の適応となります。第 2 寛解期移植においても HLA 一致血縁者間と HLA 一致非血縁者間移植の生存率は同等であり、自家移植よりも HLA 一致非血縁者移植を優先してもよいものと考えられます。

予後不良として第一に挙げられるフィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性 ALL は化学療法により高率に完全寛解に入りますが、再発率が非常に高く化学療法だけでは長期生存は難しいとされてきました<sup>11)</sup>。本邦において同種移植の 5 年無病生存率は 34% (Ph 陰性では 43%) と報告されています。しかし、キロサイドおよびメソトレキセート大量療法と CML で著明な効果を発揮しているチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブを高用量で用いる地固め療法を組み入れた日本成人白血病研究グループのプロトコールでは 96% (23 例/24 例) が完全寛解に到達、23 例中 19 例が同種造血幹細胞移植を施行され、1 年無病生存率 68%、生存率が 89% と良好な成績を報告しています (スライド No. 39)。

ALL では移植片対白血病効果が得られにくく、この反応を期待する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の適応は AML よりも低いものと考えられます。しかしながら症例数は少ないものの本邦における第一寛解期移植では一部の症例で長期寛解が得られる可能性が示唆されており、今後の症例の集積が待たれるところです (スライド No. 40)。

## おわりに

これまで述べてきたように、現在、移植細胞源として骨髄、末梢血および臍帯血、移植前処置治療として骨髄破壊的治療、骨髄非破壊的治

療があり、その組み合わせにより多種多様な移植法が施行、その臨床データに基づき各移植法が比較検討されている途上です。移植法あるいは免疫抑制剤の進歩が早く、真の結論は出ないのかも知れません。現時点で最も適した移植法を症例毎に検討を行い、同時にデータを蓄積、多施設での検討に積極的に参加することが血液内科医の使命であるものと思われま

## 文献

- 1) Makita K, et al.: Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral blood stem cell harvest. *Bone Marrow Transplant* **33**: 661-665, 2004
- 2) Giralt S, et al.: Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* **89**: 4531-4536, 1997
- 3) Storb R, et al.: Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* **89**: 3048-3054, 1997
- 4) Slavin S, et al.: 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 diseases. *Blood* **91**: 756-763, 1998
- 5) Kahl C, et al.: Relapsed risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after Nonmyeloablative conditioning. *Blood* **110**: 2744-2748, 2007
- 6) Brunstein CG, et al.: Umbilical cord blood transplantation after Nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood* **110**: 3064-3070, 2007
- 7) Linker C, et al.: Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **20**: 2464-2471, 2002
- 8) Kantarjian HM, et al.: Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* **18**: 547-561, 2000
- 9) Tanimoto M, et al.: Response-oriented individualized induction therapy followed by intensive consolidation and maintenance for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: the ALL-87 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* **68**: 421-429, 1998
- 10) Ueda T, et al.: Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* **68**: 279-289, 1998

11) Dombret H, et al.: Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia-results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* **100**: 2357-2366, 2002

受付 : 2008 年 1 月 15 日

受理 : 2008 年 1 月 21 日