

報 告

I. 2004 年度年報 II. 1994 年から 2004 年までに施行された同種造血幹細胞移植

山 根 孝 久¹、中 前 美 佳²、日 野 雅 之¹

¹ 大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

² 同 Clinical Research Coordinator

略語

AA : aplastic anemia (再生不良性貧血)
ALL : acute lymphocytic leukemia (急性リンパ性白血病)
AlloHSCT : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (同種造血幹細胞移植)
AML : acute myelocytic leukemia (急性骨髄性白血病)
AS : advanced status
ATL/L : adult T cell leukemia/lymphoma (成人 T 細胞白血病/リンパ腫)
BMT : bone marrow transplantation (骨髄移植)
CBT : cord blood transplantation (臍帯血移植)
CML : chronic myelocytic leukemia (慢性骨髄性白血病)
EFS : event free survival
ES : early status
GVHD : graft versus host disease (移植片対宿主病)
HLA : human leukocyte antigen
MDS : myelodysplastic syndrome (骨髄異形成症候群)
ML : malignant lymphoma (悪性リンパ腫)
MM : multiple myeloma (多発性骨髄腫)
NHL : non-Hodgkin lymphoma (非ホジキンリンパ腫)
PBSCT : peripheral blood stem cell transplantation (末梢血幹細胞移植)
RA : refractory anemia
RAEB : refractory anemia with excess of blasts
RRT : regimen related toxicity
TRM : transplant-related mortality (移植関連死)

I. 2004 年度年報

外来患者

血液内科外来は大阪市立大学医学部附属病院 2 階に開設されており、外来診察室は 3 診から成る。2004 年初診患者数は 762 例、のべ患者数は 9831 例であった。

入院患者

血液内科病棟は 7 階東に開設されており、通常入院可能患者数は 22 人である。男性病床 10 床、女性病床 8 床、個室 4 床が設けられている。また西病棟には 8 床の無菌病室が設置されている。2004 年度入院患者数は 231 例であった。入院患者の内訳は AML 16 例、ALL 6 例、ATL 3 例、ML 56 例、

MDS 14 例、MM 8 例、CML 2 例、AA 2 例、その他 6 例であった。昨年度の alloHSCT の実績は 23 症例 (1994 年～2004 年の 10 年間に 127 症例) であり、BMT、PBSCT、CBT、すべての幹細胞源を用いた移植、また骨髄破壊的移植のみならず、ミニ移植と呼ばれる骨髄非破壊的同種移植が施行された。

II. 1994 年から 2004 年までに施行された同種造血幹細胞移植

1994 年 6 月より 2004 年 12 月までの 10 年間に大阪市立大学医学部附属病院血液内科においてのべ 127 症例に alloHSCT を施行した (表 1)。なお、

本項では複数回 alloHSCT 施行症例については第 1 移植を対象とした（解析対象は 116 例）。

疾患病期

AML、ALL および NHL の第一寛解期、CML の第一慢性期、MDS RA を ES、AML、ALL、NHL の第二寛解期以上および非寛解期、MDS RAEB 以上、ATL/L を AS と定義した。

造血回復日

好中球数の回復は 3 日間好中球数が $0.5 \times 10^9/l$ 以上となった最初の日、血小板の回復は血小板輸血 3 日間血小板数が $30 \times 10^9/l$ 以上となった最初の日と定義した。

GVHD

急性 GVHD は生着確認が行われ、移植後 21 日以上生存している症例に対して Seattle criteria に基づいて診断し、病期決定を行った。慢性 GVHD については移植後 100 日以上生着が維持され、生存している症例について評価した。

TRM、EFS

TRM は疾患による死亡以外の死亡と定義した。再発は形態学的再発を基本として診断した。EFS は移植日から再発、非寛解、生着不全およびあらゆる原因（RRT および TRM）による死亡を event とした日までの期間と定義した。

2005 年 1 月 5 日までに集積したデータをもとに行い、主として EFS による解析を行った。

1. 2004 年に行われた HSCT

2004 年には 21 症例（男性 11 例、女性 10 例、平均年齢 46 歳）に対してのべ 23 回の alloHSCT（2 例は 2nd transplantation、2nd HSCT を施行）が施行された。

2nd HSCT を除いた 21 例は、MDS 4 例（MDS より進行した AML 1 例を含む）、AML 6 例（男性 2 例、女性 4 例）、ALL 4 例（男性 3 例、女性 1 例）、CML 1 例（男性 1 例、大腸癌合併）、ATL 3 例（男性 1 例、女性 2 例）、NHL 2 例（女性 2 例）、MM 1 例（男性 1 例）であった。

造血細胞源および HLA については非血縁者間 BMT 10 例（一致 7 例、遺伝子 1 座不一致 3 例）、CBT 4 例（HLA 1 座不一致 1 例、2 座不一致 3 例）、血縁者間 BMT 1 例（一致 1 例）、血縁者間 PBSCT 6 例（一致 5 例、血清 1 座不一致 1 例）は全症例 PBSCT であった。21 症例の病期については ES 9 例（23.3%）（AML 4 例、ALL 4 例、CML 1 例）、AS 12 例（57.1%）（AML 2 例、ATL 3 例、MDS 4 例、MM 1 例、NHL 2 例）であった。

21 例中 9 例（42.9%）、AS 12 例中 7 例（58.3%）、再発 3 例、死亡 2 例、生着不全 1 例）、ES 9 例中 2 例（22.2%、再発 1 例、死亡 1 例）に event が発生した。

2. 1994 年から 2004 年までに行われた HSCT

1994 年 4 月に第 1 例目の血縁者間 BMT を行い、1999 年 3 月に第 1 例目の血縁者間 PBSCT を施行

表 1 症例

	(ES/AS)
症例数	127
初回	116 (51/65)
複数回	11
性別（男性/女性）	63/53
年齢（歳）	38 (15-69)
疾患	
AA	2 (2/0)
ALL	27 (18/9)
AML	39 (18/21)
ATL/L	4 (0/4)
CML	15 (10/5)
MDS	14 (3/11)
MM	2 (0/2)
NHL	9 (0/9)
NK cell leukemia	1 (0/1)
Plasma cell leukemia	1 (0/1)
Renal cell carcinoma	2 (0/2)
造血細胞数	
・ BMT ($\times 10^8/kg$)	2.58
血縁者	3.16
非血縁者	1.95
・ PBSCT ($\times 10^6/kg$)	4.05
・ CBT ($\times 10^7/kg$)	2.61
造血回復（日）	
・ 好中球数 500 以上	17.3
BMT	18
血縁者	18.3
非血縁者	17.8
PBSCT	16
CBT	20.3
・ 血小板数 3 万以上	22.8
BMT	24.8
血縁者	25.6
非血縁者	23.9
PBSCT	16.5
CBT	50.7

した（UPN-24）。1999 年に骨髓移植推進財団認定施設となり、2000 年 6 月に第 1 例目の非血縁者間 BMT（UPN-35）を行った。2002 年に臍帯血バンク認定施設となり、2003 年に第 1 例目の CBT（UPN-93）を行った。

10 年間に行った 127 症例のうち BMT は 68 症例（血縁者 33 症例、非血縁者 35 症例）、PBSCT 46 症例、CBT 13 症例であった。127 例のうち 11 例が複数回移植（2nd HSCT が 10 例、3rd transplantation が 1 例）を行っている（BMT 1 症例、PBSCT 4 症例、CBT 6 症例）。各年度の施行症例数推移を図 1 に示す。血縁者間 BMT は 1998 年度をピークに減少し、2000 年 4 月に血縁者への G-CSF の投与が

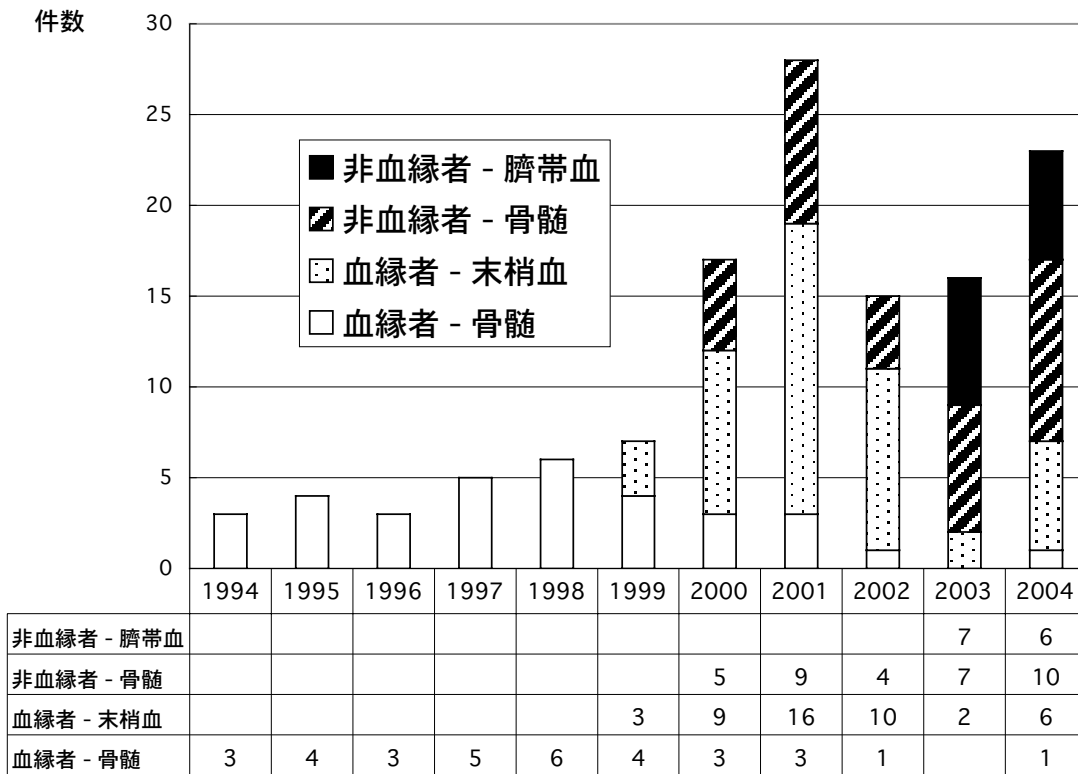


図1 各年度の施行症例数推移

認められたことにより PBSCT が増加、2001 年には 16 症例となり、血縁者間 BMT は減少した。2003 年、2004 年には CBT はそれぞれ 7 例、6 例と当科における移植術の一手段となった。疾患病期別では AS が 75 症例、ES が 52 症例であった。ES で行った症例数は年度によって異なるが AS で行った症例数は 2000 年以降 5 年間 10 例以上を占めている。

臨床検討

A. ドナー別

血縁者間 HSCT (79 例) において BMT 33 例 (全例 HLA 一致ドナー)、PBSCT は HLA 一致ドナーから 37 例、遺伝子型不一致ドナーから 2 例、血清型不一致ドナーから 7 例の計 46 例であった。79 例中 5 例は 2nd HSCT が施行された。2nd HSCT を除いた 74 例 (ES 36 例、AS 38 例) の 5 年 EFS は 44.4% (図 2) であった。

非血縁者 HSCT (48 例) において BMT は HLA 一致ドナーから 30 例、遺伝子型不一致ドナーから 5 例の計 35 例、CBT 13 例 (全例血清型 HLA 不一致ドナー) であった。複数回 HSCT 6 例を除いた 42 例 (ES 15 例、AS 27 例) の 5 年 EFS は 34.2% (図 3) であった。

B. 疾患別

(1) AML (39 例)

39 例 (平均年齢 37 歳、17 歳～69 歳、男/女 13/26) に対してのべ 43 回の HSCT を施行した。うち 4 回については 2nd HSCT として行った。1st HSCT 39 例の内訳は血縁者 BMT 11 例 (ES 7 例、AS 4 例)、血縁者 PBSCT 12 例 (ES 6 例、AS 6 例)、非血縁者 BMT 13 例 (ES 3 例、AS 10 例)、CBT 3 例 (ES 2 例、AS 1 例) であった。AS が全体の 53.8% を占めている。全 39 例の 5 年 EFS は 52.5% (図 4)、ES (18 例) 53.5%、AS (21 例) 50.3% であった (図 5)。血縁者 23 例の 5 年 EFS は 49.3%、非血縁者 16 例 (CBT 3 例含む) の 3 年 EFS は 61.1% であった (図 6)。

(2) ALL (27 例)

27 例 (平均年齢 34 歳、15 歳～55 歳、男/女 19/8) に対してのべ 29 回の HSCT を施行した。うち 2 回については 2nd HSCT として行った。1st HSCT 27 例の内訳は血縁者 BMT 10 例 (ES 9 例、AS 1 例) (5 年 EFS 50.0%)、血縁者 PBSCT 7 例 (ES 2 例、AS 5 例) (3 年 EFS 28.6%)、非血縁者 BMT 9 例 (ES 6 例、AS 3 例) (3 年 EFS 20.0%)、CBT 1 例 (ES 1 例) であった。全 27 例の 5 年 EFS は 29.4%、AS 9 例は 3 年 EFS 11.1%、ES 18 例は 5 年 EFS 40.0% であった (図 7)。

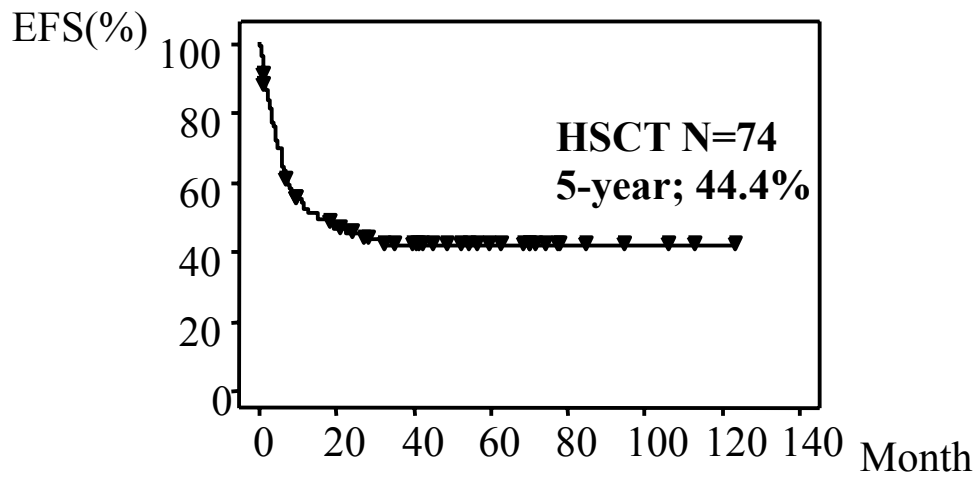


図2 EFS : 血縁者間造血幹細胞移植

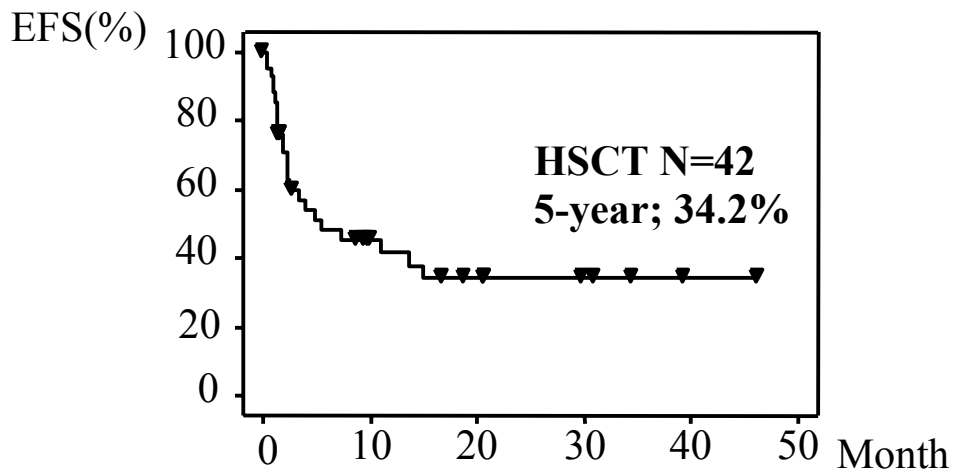


図3 EFS : 非血縁者間造血幹細胞移植

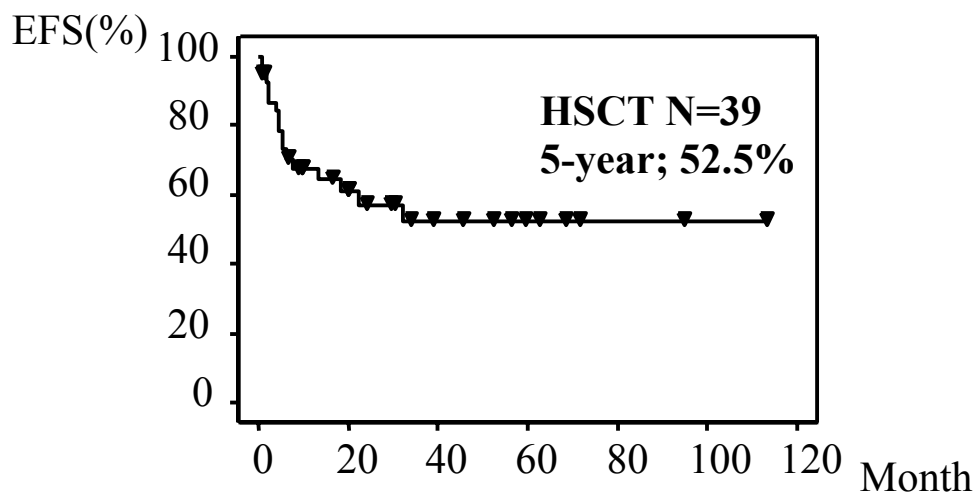


図4 EFS : 急性骨髄性白血病

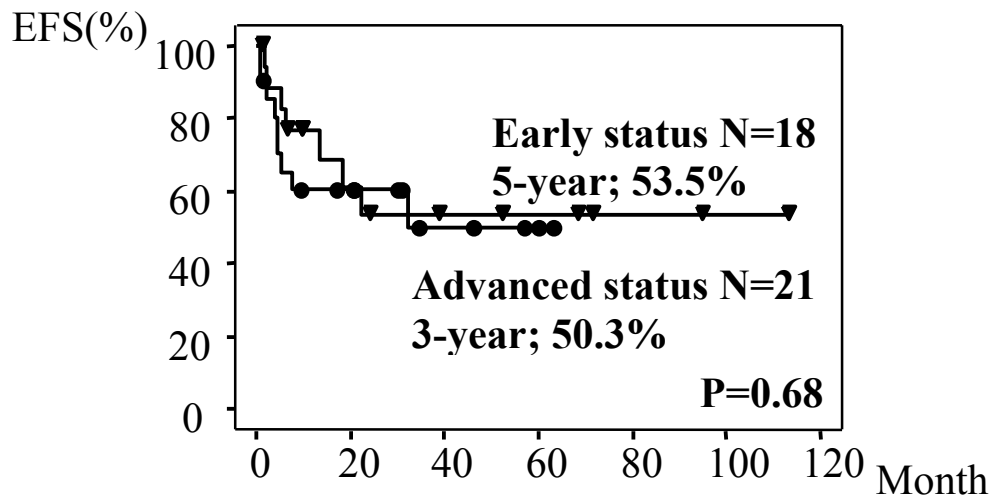


図5 EFS (ES vs. AS) : 急性骨髄性白血病

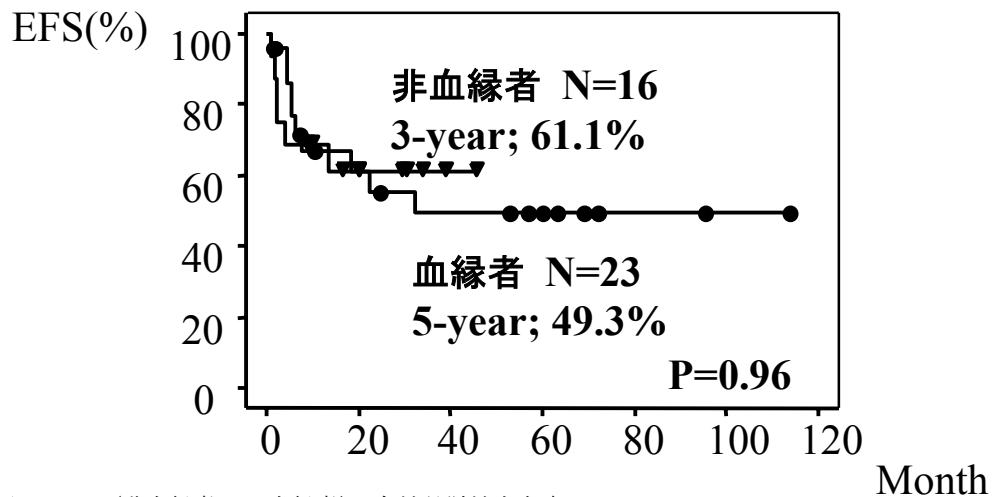


図6 EFS (非血縁者 vs. 血縁者) : 急性骨髄性白血病

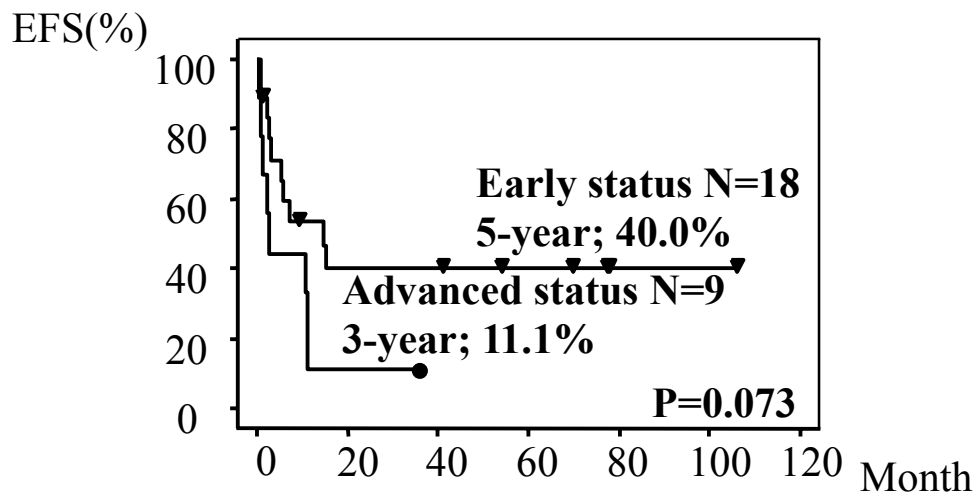


図7 EFS (ES vs. AS) : 急性リンパ性白血病

(3) CML (15 例)

15 例 (平均年齢 39 歳、23 歳～54 歳、男/女 9/6) に対してのべ 16 回の HSCT を施行した。うち 1 回については 2nd HSCT として行った。1st HSCT 15 例の内訳は血縁者 BMT 7 例 (ES 5 例、AS 2 例)、血縁者 PBSCT 4 例 (ES 2 例、AS 2 例)、非血縁者 BMT 2 例 (ES 2 例)、CBT 2 例 (ES 1 例、AS 1 例) であった。全 15 例の 5 年 EFS は 42.0%、血縁者 11 例の 5 年 EFS は 50.9%、うち ES 7 例では 64.3% であった。

(4) MDS (14 例)

14 例 (平均年齢 42 歳、25 歳～66 歳、男/女 9/5) に対してのべ 18 回の HSCT を施行した。うち 2 例については 2nd HSCT を、1 例については 2nd、3rd HSCT を行った。1st HSCT 14 例の内訳は血縁者 BMT 1 例 (AS 1 例)、血縁者 PBSCT 7 例 (ES 3 例、AS 4 例)、非血縁者 BMT 6 例 (AS 6 例) であった。全 14 例の 3 年 EFS は 43.7% (図 8)、血縁者 8 例の 3 年 EFS は 62.5%、ES (3 例) 100%、AS (5 例) 40% であった。非血縁者 BMT 6 例においては最後の観察症例が 1 年に達しないため、現時点では算出できない。

(5) NHL (9 例)

9 例の NHL (平均年齢 39 歳、18 歳～56 歳、男/女 5/4) に対して HSCT を施行した。その内訳は血縁者 PBSCT 7 例 (AS)、非血縁者 BMT 2 例 (AS) であった。全 9 例の 3 年 EFS は 37.0% であった。血縁者 PBSCT 7 例では 3 年 EFS は 38.1% であった。骨髄非破壊的移植は 7 例の 3 年 EFS は 47.6% であった (図 9)。

(6) その他 (6 例)

AA 2 例、NK 細胞白血病 1 例、形質細胞白血病 1 例、腎細胞癌 2 例の 6 例を対象として同種 HSCT を施行した。AA 2 例は血縁者 BMT によって行われたが 1 例は再燃、1 例は 75.9 ヶ月無病生存中である。NK 細胞白血病、腎細胞癌は血縁者 PBSCT (骨髄非破壊的移植) が施行された。腎細胞癌の症例は一時的に腫瘍の縮小が認められた。形質細胞白血病症例は非血縁者 BMT が施行されたが再発した。

C. 移植前治療別

(1) 骨髄破壊的治療を用いた同種 HSCT

74 例 (平均年齢 33 歳、15 歳～54 歳、男/女 42/32) に対してのべ 78 回の骨髄破壊的前処置を用いた同種 HSCT を施行した。2nd HSCT 4 回を除いた 74 例について解析を行った。全 74 例の 5 年 EFS は 39.3%、ES 36 例は 46.7%、AS 38 例では 31.8% であった (図 10)。血縁者 BMT 31 例の 5 年 EFS は 54.5%、非血縁者 BMT 22 例の 3 年 EFS は 30.9% であった。

(2) 骨髄非破壊的治療を用いた同種 HSCT

骨髄非破壊的治療を用いた HSCT は臓器障害および従来は移植対象にはなりにくかった 50 歳以上の症例を移植対象とすることが可能な移植法として注目を集めている。

42 例 (平均年齢 47 歳、21 歳～69 歳、男/女 21/21)

に対してのべ 49 回の骨髄非破壊的前処置を用いた同種 HSCT を施行した。2nd HSCT 6 回、3rd HSCT 1 回を除いた 42 例の移植について解析を行った。全 42 例の 3 年 EFS は 44.5%、ES 15 例の 3 年 EFS は 73.3%、AS 27 例においては 28.5% であった (図 11)。血縁者 HSCT 24 例において BMT は 1 例 (ES)、PBSCT は 23 例 (AS 15 例、ES 8 例) であった。PBSCT 23 例の 3 年 EFS 44.9%、ES 8 例では 87.5%、AS 16 例では 24.0% であった。非血縁者 HSCT 18 例においては BMT 13 例 (AS 11 例、ES 2 例)、CST 5 例 (AS 1 例、ES 4 例) であった。BMT 13 例の 3 年 EFS は 47.0% であった。

50 歳以上の 21 症例 (ES 9 例、AS 12 例) に対して骨髄非破壊的治療を用いた alloHSCT を施行した。全体の 3 年 EFS は 45.5%、ES においては 66.7% (3 年)、AS においては 28.1% (2 年) であった。

D. 急性 GVHD

急性 GVHD の評価はドナー血球生着が確認され、移植後 21 病日まで生存した 108 症例を対象に行った。108 例中血縁者は 73 例、非血縁者は 35 例であった。

(1) ドナー別

1) 血縁者間移植

急性 GVHD 0、I、II、III、IV の発症例数は血縁者間移植 73 例において 26 例 (35.6%)、20 例 (27.4%)、17 例 (23.3%)、5 例 (6.8%) および 5 例 (6.8%) であった (図 12)。血縁者 BMT 32 例では 16 例 (50.0%)、10 例 (31.5%)、4 例 (12.5%)、1 例 (3.1%) および 1 例 (3.1%)、PBSCT 41 例においてそれぞれ 10 例 (24.4%)、10 例 (24.4%)、13 例 (31.7%)、4 例 (9.8%) および 4 例 (9.8%) であった。BMT および PBSCT、それぞれの急性 GVHD 別の EFS を図 13、14 に示す。血縁者 PBSCT 18 症例のうち 4 例は母児間移植症例 (HLA 血清型 3 座不一致 3 例、2 座不一致 1 例)、1 例は 2 座不一致症例であった。これらの 5 症例のうち、3 例が IV 度、2 例が II 度の GVHD を発症した。

2) 非血縁者間移植

急性 GVHD 0、I、II、III、IV の発症例数は非血縁者 BMT 32 例においてそれぞれ 11 例 (34.4%)、4 例 (12.5%)、10 例 (31.3%)、3 例 (9.4%) および 4 例 (12.5%) であった。それぞれの急性 GVHD 別の EFS を図 15 に示す。CBT は 3 例に行われ、急性 GVHD は 3 例に発症 (I 1 例、II 2 例) したが、全例 2.9 ヶ月、8.8 ヶ月、10.2 ヶ月生存中である。

(2) 移植前治療別

1) 骨髄破壊的前処置

骨髄破壊的前処置を受け、急性 GVHD 評価可能であった 71 例について急性 GVHD 0、I、II、III、IV の発症例数は 26 例 (36.6%)、17 例 (23.9%)、20 例 (28.2%)、3 例 (4.2%) および 5 例 (7.1%) であった (EFS を図 16 に示す)。血縁者 BMT 31 例では 16 例 (51.6%)、10 例 (32.2%)、3 例 (9.7%)、1 例 (3.2%) および 1 例 (3.2%)、PBSCT 19 例においてそれぞれ 5 例 (26.3%)、5 例 (26.3%)、7 例 (36.8%)、1 例 (5.3%) および 1 例 (5.3%) で

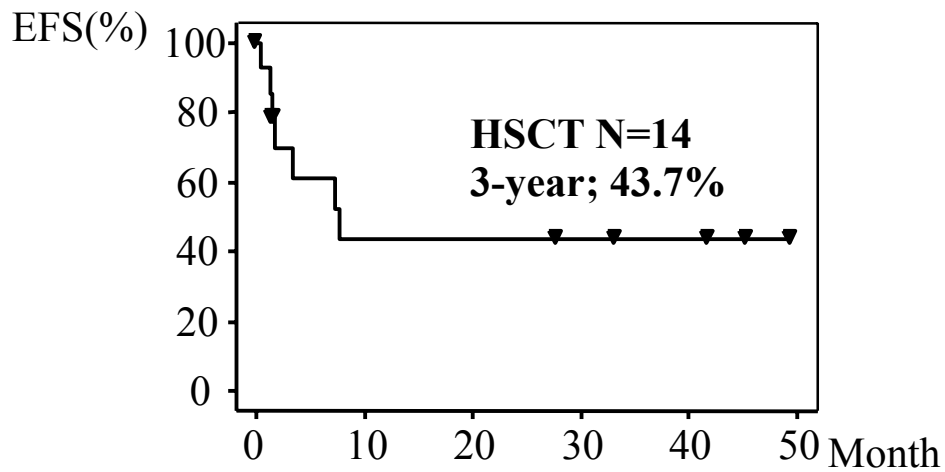


図8 EFS : 骨髓異形性症候群

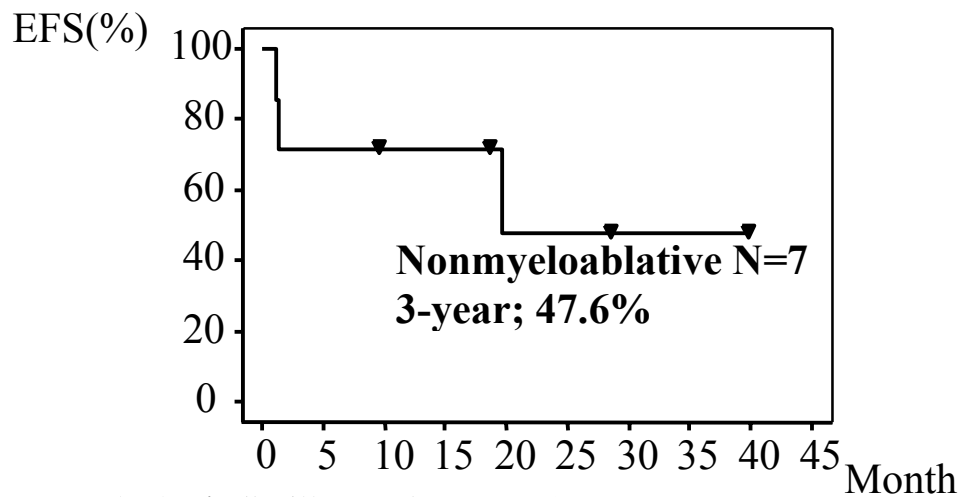


図9 EFS (骨髓非破壊的移植) : 非ホジキンリンパ腫

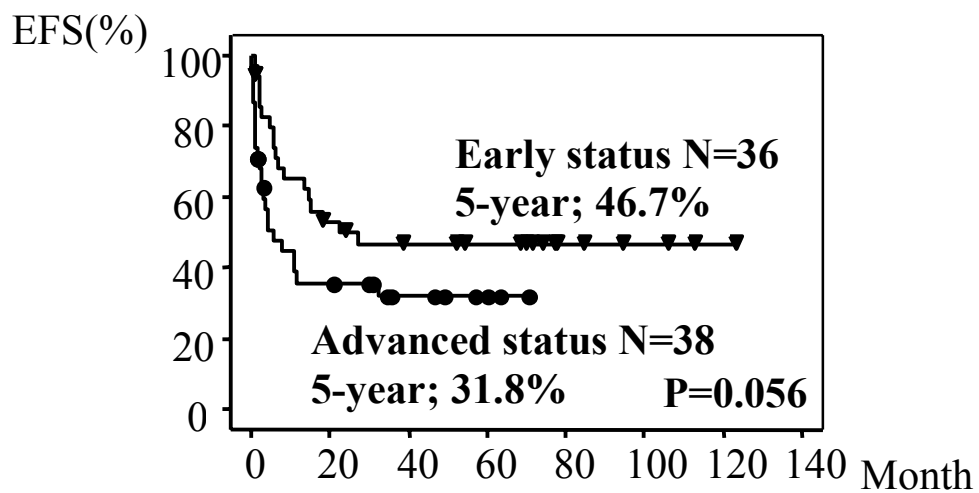


図10 EFS (ES vs. AS) : 骨髓破壊の同種移植

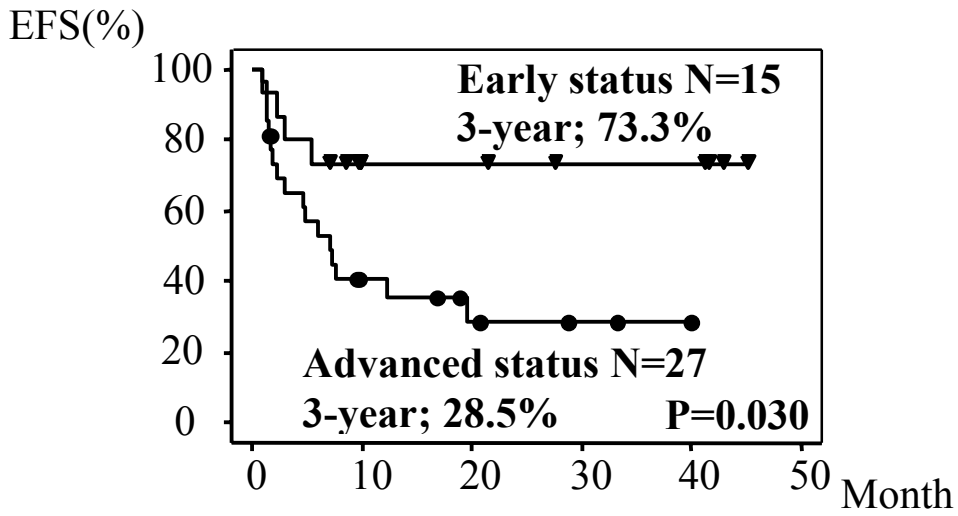


图 11 EFS (ES vs. AS) : 骨髓非破壞的同種移植

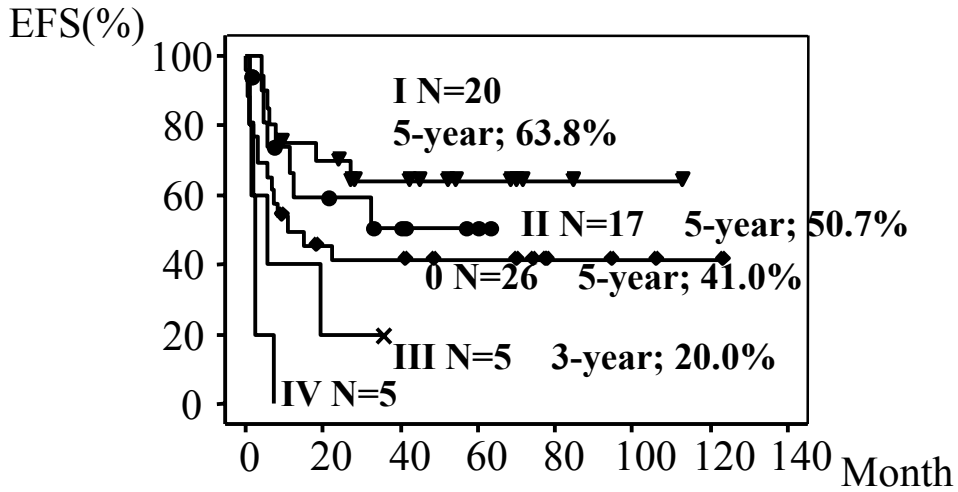


图 12 EFS (急性 GVHD 別) : 血縁者間移植

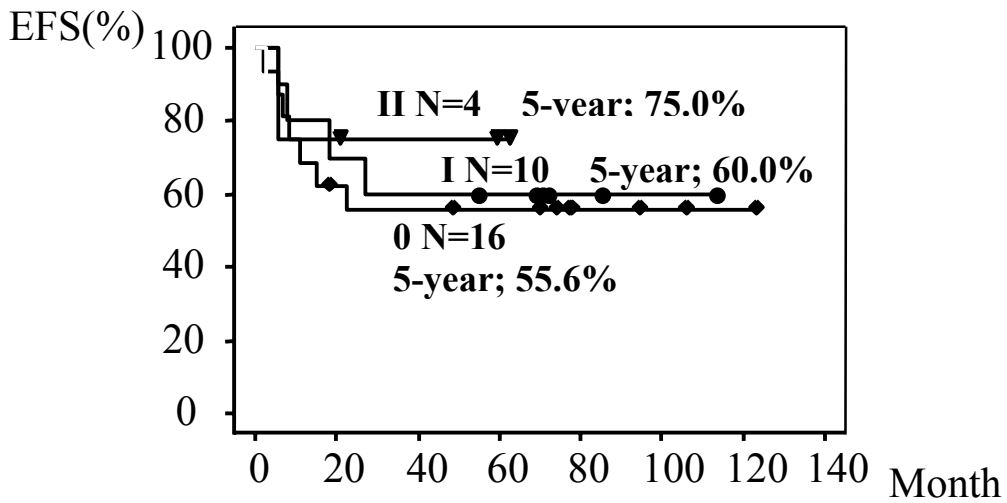


图 13 EFS (急性 GVHD 別) : 血縁者間骨髓移植

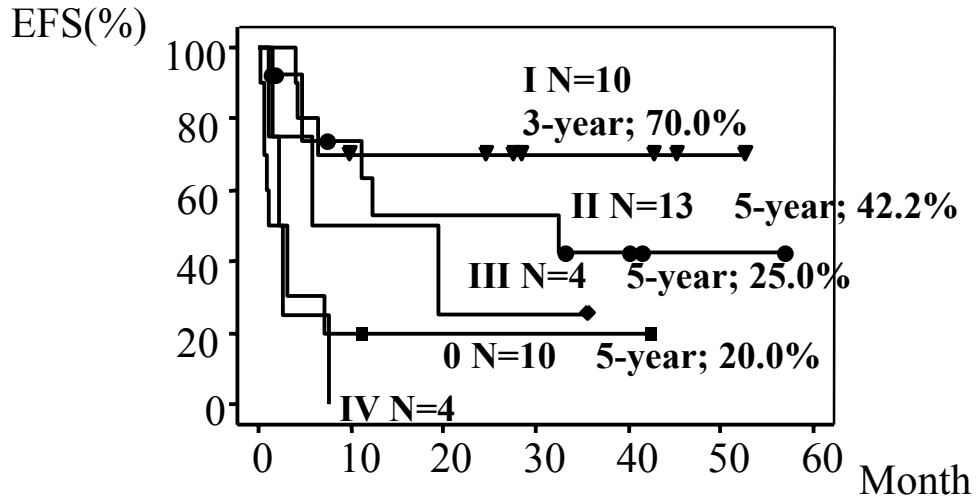


图 14 EFS (急性 GVHD 別) : 血縁者間末梢血幹細胞移植

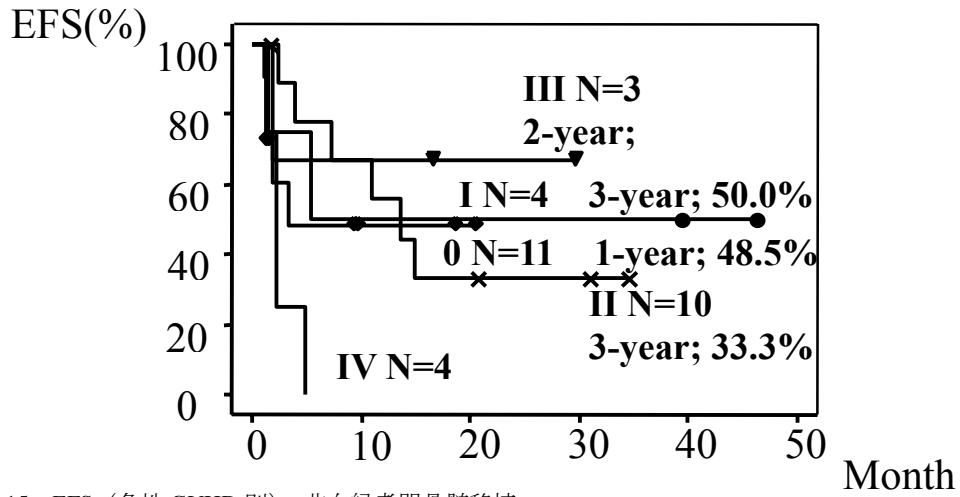


图 15 EFS (急性 GVHD 別) : 非血縁者間骨髓移植

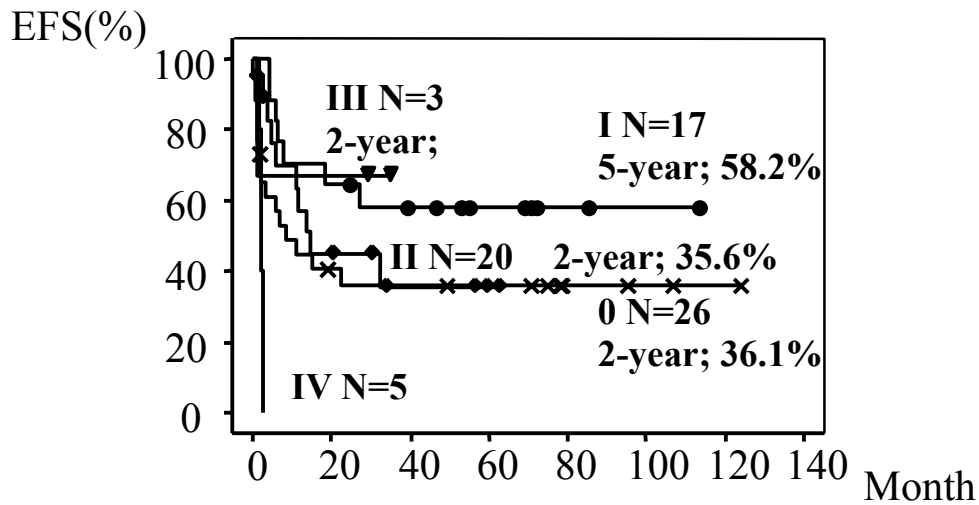


图 16 EFS (急性 GVHD 別) : 骨髓破壊の同種移植

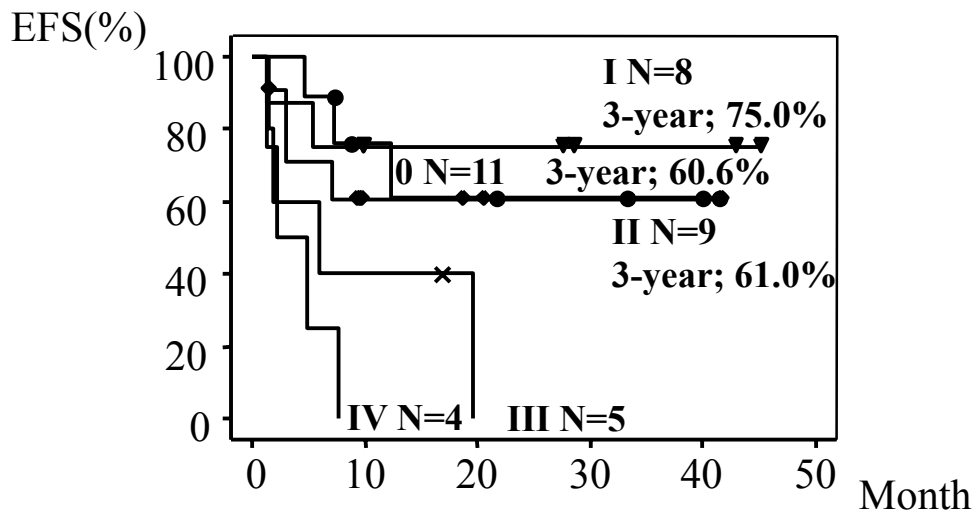


図 17 EFS (急性 GVHD 別) : 骨髄非破壊的同種移植

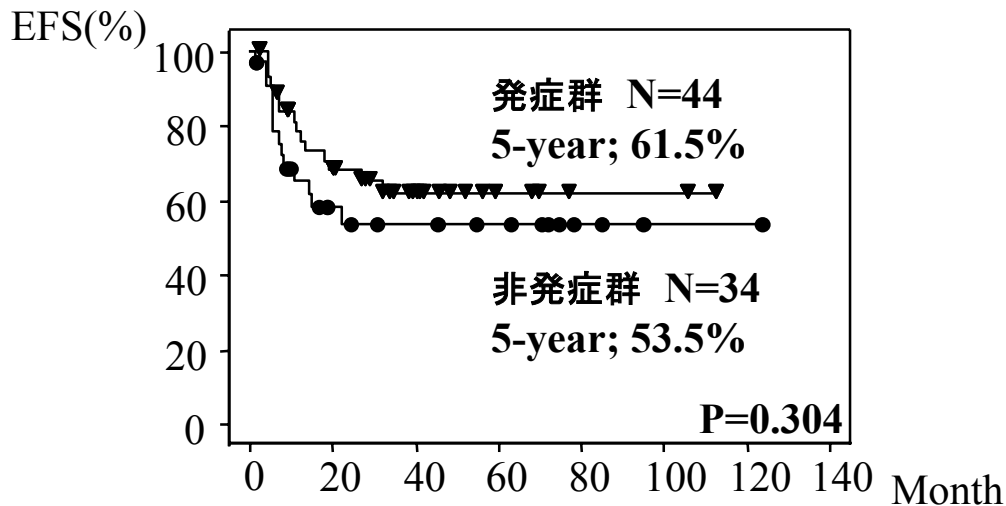


図 18 EFS : 慢性 GVHD

あった。CBT は 1 例に行われ、急性 GVHD II が発症したが、2.9 ヶ月無病生存中である。

2) 骨髄非破壊の前処置

骨髄非破壊の前処置を受け、急性 GVHD 評価可能であった 37 例について急性 GVHD 0、I、II、III、IV の発症例数は 11 例 (29.7%)、8 例 (21.6%)、9 例 (24.3%)、5 例 (13.5%) および 4 例 (10.8%) であった (EFS を図 17 に示す)。血縁者 PBSCT 22 例では 5 例 (22.7%)、5 例 (22.7%)、6 例 (27.3%)、3 例 (13.6%) および 3 例 (13.6%)、非血縁者 BMT 13 例においてそれぞれ 6 例 (46.1%)、2 例 (15.4%)、1 例 (7.7%)、2 例 (15.4%) および 1 例 (7.7%) であった。CBT は 2 例に行われ、急性 GVHD I および II が発症したが、それぞれ 10.2 ヶ月、8.8 ヶ月無病生存中である。

E. 慢性 GVHD

慢性 GVHD の評価はドナー血球生着が確認され、移植後 100 病日以上生存した 78 症例を対象に行った。78 例中血縁者は 55 例 (BMT 28 例、PBSCT 27 例)、非血縁者は 23 例 (BMT 20 例、CBT 3 例) であった。慢性 GVHD の発症は 78 例中 44 例 (56.4%)、その内訳は血縁者間 BMT 28 例中 10 例 (35.7%)、非血縁者間 BMT 20 例中 12 例 (60.0%)、血縁者間 PBSCT 27 例中 21 例 (77.8%)、CBT 3 例中 1 例 (33.3%) であった。

全 78 症例における慢性 GVHD の有無別の EFS は慢性 GVHD 発症 44 例において 5 年 EFS 61.5%、非発症群において 53.5% であった (図 18)。血縁者間 BMT 28 例 (5 年 EFS) では発症群 78.7%、非発症群 45.0% ($p = 0.156$)、非血縁者 20 例 (3 年

EFS) では発症群 56.3%、非発症群 65.6% ($p = 0.728$)、血縁者間 PBSCT 27 例 (3 年 EFS) では発症群 56.3%、非発症群 33.3% ($p = 0.074$) であった。

おわりに

今回、EFS を中心とした解析を報告した。生存期間、多変量解析等を利用した統計学的報告また文献的考察については別の機会に譲る。

APPENDIX

(あいうえお順)

青山泰孝、太田健介、太田忠信、金島 広、
木下喜光、久村岳央、高 起良、洪 鉉寿、
康 秀男、河野謙一郎、小坂さおり、酒井宣明、
坂本恵利奈、阪本親彦、柴田仙子、菅野安喜、
鈴木賢一、田窪孝行、武岡康信、巽 典之、
田中一巨、寺田芳樹、中尾隆文、中嶋康博、
中根孝彦、中前博久、中前美佳、西屋克己、
任 太性、萩原潔通、朴 勤植、橋本卯巳、
長谷川太郎、日野雅之、日吉基文、廣瀬朝生、
福島裕子、福森達郎、牧田香理、間部賢寛、
麥谷安津子、安田 滋、山根孝久、山村亮介

受付：2005 年 4 月 4 日

受理：2005 年 4 月 15 日