

## 症 例

# 75歳の父親より同種骨髄移植を施行した急性リンパ性白血病

武岡 康 信<sup>1</sup>、中 根 孝 彦<sup>1</sup>、廣 瀬 朝 生<sup>1</sup>、  
坂 本 恵 利 奈<sup>1</sup>、萩 原 潔 通<sup>1</sup>、寺 田 芳 樹<sup>1</sup>、  
長 谷 川 太 郎<sup>1</sup>、中 前 博 久<sup>1</sup>、太 田 健 介<sup>1</sup>、  
山 根 孝 久<sup>1</sup>、日 野 雅 之<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

症例は 49 歳、男性。2003 年 12 月にフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病と診断。化学療法にて完全寛解となった。75 歳の父親以外には HLA 適合ドナーがなく、臍帯血移植の同意は得られなかった。そのため 2004 年 5 月に、HLA 完全一致の父親より骨髄移植を行った。骨髄穿刺も含め、父親の術前検査を十分に行った。高血圧・糖尿病を認めたが、降圧薬と食事療法により改善し、麻酔科医とも検討し手術可能と判断した。事前の検査では骨髄有核細胞数は保たれていたが、採取できた細胞数は  $1.4 \times 10^8$  個/kg であった。好中球数回復 ( $> 500 /\mu\text{l}$ ) は day +19、血小板数回復 ( $2.0 \times 10^4 /\mu\text{l}$ ) は day +33 であった。移植後早期の合併症に重篤なものはみられなかった。しかし、day +110 にアデノウイルス腎炎を発症し、day +176 に肺炎で死亡した。白血病の再発はみられなかった。高齢者ドナーからの同種移植の可能性を考える上で貴重な症例であると考えられた。

**Key Words :** 急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia)、高齢者ドナー (elderly donor)、アデノウイルス腎炎 (adenovirus nephritis)

### はじめに

急性白血病では化学療法の成績向上により、化学療法のみで治癒が期待できる症例も増加している。しかし依然として同種移植を行うことが治癒のため必要である症例も多い。そのような場合に HLA の適合する血縁者が得られないことも多く、非血縁者ドナーや HLA 不適合の血縁者からの移植を選択することもある。そのような移植の成績は向上しているものの合併症の頻度は高率であり、HLA 適合血縁者からの移植が望ましいことには変わりはない。

我々は、HLA が一致した 75 歳の父親から骨髄移植を施行したフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病の一例を経験した。患者は移植後 176 日にアデノウイルス腎炎により死亡したが、生着不全はなく再発もみられなかった。高齢者への同種移植が数多く行われるようになり、ドナーも高齢化してくることが予想される。高齢者ドナーからの造血幹細胞移植の可能性を考える上で貴重な症例であると考え、報告する。

### 症例

**症例 :** 49 歳、男性

**主訴 :** 発熱

**既往歴 :** 2 型糖尿病、高脂血症

**家族歴 :** 特記すべきことなし

**現病歴 :** 2003 年 12 月頃より 39 度台の発熱が出現。全身倦怠感も伴うようになり近医を受診。フィラデルフィア染色体陽性、minor bcr/abl 遺伝子陽性の急性リンパ性白血病 (FAB 分類、ALL L2) と診断された。化学療法 (hyper C-VAD 療法と大量 Ara-C + MTX 療法) 1 コースにて完全寛解となった。その後同様の化

学療法を計 3 コース行い、完全寛解を維持していた。血縁者の HLA 検査の結果、75 歳の父親と HLA-A、B、DR が完全一致 (表 1) であることが判明し、骨髄移植施行目的にて、2004 年 5 月に当科へ転院となった。なお、他の血縁者や骨髄バンクの検索では、HLA 適合ドナーは得られなかった。臍帯血バンクの検索では、使用可能と考えられる臍帯血が数検体認められた。そのため、臍帯血移植について患者・家族に十分な説明を行ったが、患者・家族ともに父親からの移植を希望したため、骨髄移植を行うこととした。

表 1 HLA typing of the family

	A	B	DR
mother	2 24	61 62	12 8
father	0206	4006	1201
(donor)	1101	5401	0405
patient	0206 1101	4006 5401	1201 0405

**入院時検査所見 (表 2) :** 前医での化学療法の終了直後であったため、貧血と軽度の肝機能障害を認めたが、他の異常を認めなかった。いずれも経過観察のみで改善した。骨髄穿刺では、目視では芽球を認めず、minor bcr/abl の定量 PCR でも陰性であった。

**ドナー検査所見 (表 3) :** 全身状態は良好であったが、血圧 190/100 と高血圧を認めた。降圧薬内服と食事療法を開始し、2 ヶ月後に血圧は 150/80 まで低下した。血液検査・胸腹部レントゲン・呼吸機能検査・腹部エ

表2 Laboratory data on admission

<Peripheral blood>		<Blood chemistry>		<Coagulation>	
WBC	6100 / $\mu$ l	TP	6.3 g/dl	PT	9.3 sec
Hb	9.1 g/dl	Alb	3.9 g/dl	INR	0.92
Ht	27.1 %	AST	44 IU/l	APTT	36.2 sec
Plt	20.2 $\times 10^4/\mu$ l	ALT	88 IU/l	Fbg	346 mg/dl
St	10.0 %	LDH	435 IU/l	FDP	2.9 $\mu$ g/ml
Seg	59.0 %	T-Bil	0.5 mg/dl	<Bone marrow>	
Lym	5.0 %	BUN	9.0 mg/dl	TNC	12.2 $\times 10^4/\mu$ l
Mono	24.0 %	Cre	0.81 mg/dl	Blast	0 %
Blast	0 %	Na	144 mEq/l	m-bcr/abl (PCR)	
		K	3.5 mEq/l	negative	
		UA	7.5 mg/dl		
		CRP	0.5 mg/dl		

表3 Laboratory data of his father

<Peripheral blood>		<Blood chemistry>		<Serology>	
WBC	6200 / $\mu$ l	TP	6.9 g/dl	Ferritin	78.6 ng/ml
Hb	14.7 g/dl	Alb	4.2 g/dl	RPR	negative
Ht	41.8 %	AST	35 IU/l	TPHA	negative
Plt	24.7 $\times 10^4/\mu$ l	ALT	32 IU/l	HBs-Ag	negative
St	7.0 %	LDH	423 IU/l	HBs-Ab	negative
Seg	44.0 %	T-Bil	0.5 mg/dl	HCV-Ab	negative
Lym	40.0 %	BUN	17.0 mg/dl	HTLV-1Ab	negative
Mono	6.0 %	Cre	0.91 mg/dl	HIV-Ab	negative
Blast	0 %	Na	139 mEq/l	ANA	negative
<Coagulation>		K	4.9 mEq/l	<Bone marrow>	
PT	9.9 sec	UA	6.5 mg/dl	TNC	15.2 $\times 10^4/\mu$ l
INR	1.02	CRP	0.1 mg/dl	Myel	51.6 %
APTT	45.0 sec			Lymph	11.4 %
Fbg	262 mg/dl			Erythro	33.0 %
				Mono	2.0 %

コー・心エコーのいずれも異常を認めなかった。骨髄穿刺では総有核細胞数  $15.2 \times 10^4/\mu$ l、骨髄球系細胞 52%、赤芽球系細胞 33%であり、異型性や染色体異常は認められなかった。以上の結果を麻酔科医と共に検討した結果、全身麻酔についても支障なく、骨髄移植のドナーになり得ると判断した。なお血液型は父親が AB+、患者が B+であった。

**臨床経過** (図1)：移植前処置は、cyclophosphamide 60 mg/kg (day -6, -5)、TBI 12 Gy (day -3, -2, -1) を用いた。GVHD 予防にはシクロスポリンの内服と短期 methotrexate (10 mg/m<sup>2</sup> day +1, 7 mg/m<sup>2</sup> day +3, +6) を用いた。ドナーの骨髄穿刺では有核細胞数は保たれていたが、採取可能であった有核細胞数は  $1.4 \times 10^8$  個/kg であった。そのため、臍帯血移植への変更も可能であることを患者に説明し、患者の同意を得た上で骨髄移植を施行した。好中球数回復 (> 500 / $\mu$ l) は day +19、血小板数回復 ( $2.0 \times 10^4/\mu$ l) は day +33 と遅延なく、day +30 には T 細胞キメラズム (STR 法) でも完全キメラを確認した。その後、day +33 より grade II の急性 GVHD が出現したためにメチルプレドニゾロン 1 mg/kg の投与により改善した。メチルプレドニゾロンの漸減後も急性 GVHD の再燃は認められなかった。day +54 には VZV ウイルスの再活性化を生じたが、アシクロピルの投与により改善した。その後は全身状態は良好に保たれていた。しかしながら、day +110 より血小板減少・血尿・腎機能障害が出現。尿中・血中のアデノウイルス量の増加を認め、アデノウイルスによる腎炎と診断した。血中のアデノウイルス DNA 量は  $4 \times 10^6$  コピー

/ml (基準値 <  $2 \times 10^2$  コピー/ml) にまで達した。ara-A の投与・ドナーリンパ球輸注などを行ったが急速に腎機能障害が悪化した。day +176 に肺炎にて死亡した。移植後の全経過を通して、白血病の再発は認められなかった。なお、現在までドナーの健康状態に問題は生じていない。

## 考察

末梢血幹細胞採取ではドナーが高齢になると、採取に伴う合併症の発現頻度が高くなることが知られている。造血幹細胞移植学会のガイドラインでは、末梢血幹細胞採取のドナー年齢の上限は 65 歳とされている。そのため、今回の症例でも末梢血幹細胞採取ではなく、骨髄採取を選択した。骨髄提供者の年齢の上限は、日本骨髄バンクでは 50 歳、全米骨髄バンクでは 60 歳と定められている。しかしながら血縁者の場合には、ドナー年齢の上限についての明確な指標はない。加齢に伴い造血幹細胞の機能が低下することは実験的に確認されている<sup>1)</sup>。しかしながら実際の造血幹細胞移植において、ドナー年齢によりどのような影響があるのかについては、ほとんど検討されていない。高齢者ドナーからの骨髄移植は、これまで国内で 2 例<sup>2,3)</sup> (75 歳、65 歳) の報告がされている。いずれも十分量の骨髄有核細胞が採取され、生着不全も生じていない。われわれの症例でも好中球数回復 (> 500 / $\mu$ l) は day +19、血小板数回復 (>  $2.0 \times 10^4/\mu$ l) は day +33 であり、いずれも遅延はみられなかった。

骨髄非破壊的前処置を用いた同種移植が広く行われ

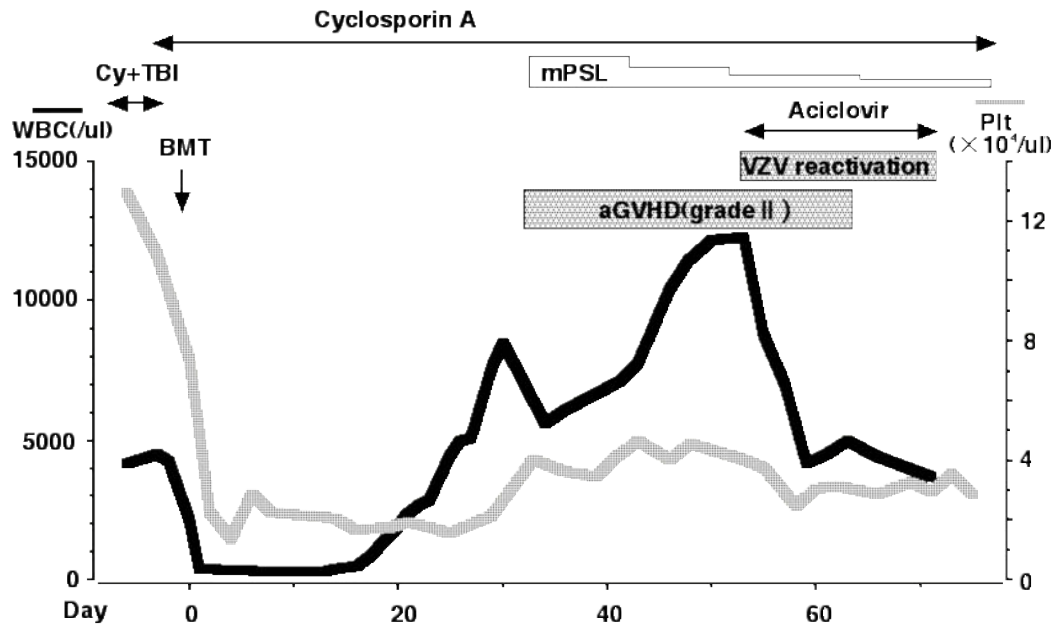


図1 Clinical course during early phase after transplantation

Cy: cyclophosphamide, TBI: total body irradiation, BMT: bone marrow transplantation, mPSL: methyl prednisolone, VZV: varicella-zoster virus, aGVHD: acute GVHD

るようになり、同種移植を受ける患者の年齢は高齢化する傾向にある。それに伴い、ドナー年齢も高齢化することが予想される。生体腎移植においても、患者年齢の高齢化・ドナー不足などにより高齢者ドナーからの移植が増加する傾向にある。麻酔・手術手技の発達により高齢者においても安全に、全身麻酔下での手術が行えるようになってきている。田中ら<sup>4)</sup>は、高齢者ドナーからの生体腎移植を行う場合でも、慎重にドナー評価を行い適格性を判断することで若年のドナーと比較し遜色ない成績が期待できると報告している。

しかしドナー年齢の高齢化により、ドナーからレシピエントへ悪性腫瘍・感染症・自己免疫疾患などが伝播される可能性が増加することが危惧される<sup>5)</sup>。Kissら<sup>6)</sup>は、ドナー候補となった血縁者の全例に骨髓穿刺を行い、うち3名(42、65、72歳)が血液悪性疾患と診断されたと報告している。また、Niederwieserら<sup>5)</sup>はドナーが56歳以上である場合には、骨髓穿刺を含めた悪性腫瘍の検索を行うのが望ましいとしている。われわれも事前に骨髓穿刺を行い、有核細胞数が保たれており形態異常や染色体異常がないことを確認した。

この症例では、実際に採取できた有核細胞数は $1.4 \times 10^8$ 個/kgであった。再生不良性貧血では、造血能の評価、造血巣の検索に全身MRIが有用であるとの報告がある<sup>7)</sup>。この症例では行っていないが、必要量の有核細胞数が採取可能であるかを検討するために、全身MRIが有用である可能性がある。この症例では、採取量が目標細胞数に達していないことが判明した後も、患者に十分な説明を行った上で同意を得て、臍帯血移植ではなく骨髓移植を施行した。高齢者ドナーからの移植を行う際には、採取不良であった場合を考慮し十分なバックアップ体制をとることが重要であると考えられた。最終的にはアデノウイルス腎炎により不幸な転帰をとったが、生着は速やかであり、白血病の再発

はみられなかった。高齢の血縁者から移植を検討する場合には、年齢のみでなくその適格性を慎重に判断することが、ドナーのみならず、患者にとっても有益であると考えられる。

## 文献

- 1) Van Zant G, Liang Y: The role of stem cell aging. *Exp Hematol* **31**: 659~672, 2003
- 2) 伊藤国明, 他: 高齢の父親より同種骨髓移植を施行した急性骨髓単球性白血病の1例. *臨床血液* **29**: 2152~2157, 1988
- 3) 鶴池直邦, 他: 高齢母親(75歳)の凍結保存骨髓細胞を移植した急性リンパ性白血病の1例. *臨床血液* **35**: 801~803, 1994
- 4) 田中三津子, 他: 75歳以上の高齢者ドナーからの生体腎移植. *移植* **38**: 209~215, 2003
- 5) Niederwieser D, et al.: Transmission of donor illness by stem cell transplantation: should screening be different in older donors? *Bone Marrow Transplant* **34**: 657~665, 2004
- 6) Kiss TL, et al.: Bone marrow aspirates as part of routine donor assessment for allogeneic blood and marrow transplantation can reveal presence of occult hematological malignancies in otherwise asymptomatic individuals. *Bone Marrow Transplant* **33**: 855~858, 2004
- 7) 飯塚雅美, 他: Whole-body MRIによる再生不良性貧血の骨髓の評価. *日本医学放射線学会雑誌* **61**: 502~507, 2001

受付: 2005年4月6日

受理: 2005年4月18日