

当科における初回造血幹細胞移植としての臍帯血移植 -2005 年度報告-

山根孝久¹、中前博久¹、康秀男¹、
中根孝彦¹、武岡康信¹、金島広¹、
坂本恵利奈¹、中前美佳¹、高起良¹、
太田健介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大阪府済生会中津病院血液内科

はじめに

現在、同種移植を施行するための造血細胞源として骨髄、末梢血、臍帯血の3種類が使用されている。最も新しい移植源である臍帯血を用いた非血縁者間移植は本邦では1987年に施行された。その後、1999年に日本さい帯血バンクネットワークが発足、① HLA 不一致であっても急性移植片対宿主病発症の頻度が骨髄移植、末梢血幹細胞移植と比較すると低い、② 臍帯血供給までの期間が短期間であり、早期に移植をしなければならぬ症例に適した移植源である、などの利点から小児を中心として臍帯血移植が増加してきた。2006年4月24日には全国11ヶ所の臍帯血バンクに24657検体が保存されており、3月末までに2931件の臍帯血移植が施行された。成人に対する臍帯血移植は前述した理由に加えて骨髄非破壊的移植が導入されたことによる移植対象年齢の高齢化によって2003年頃より急速に増加している。当科では2004年7月4日に第1例目の臍帯血移植を施行し、2006年3月までに16症例に対してのべ20回の臍帯血移植を経験した。今回、初回造血幹細胞移植として臍帯血移植を施行された13例について報告する。

対象

前述したように当科においては2004年7月4日に第1例目の臍帯血移植が施行された。以後、16症例に対してのべ20回の臍帯血移植が施行された。今回、初回移植が臍帯血移植であった13例について検討を行った。年齢中央値は49歳(18~69歳)、男性6例、女性7例であった。

疾患内訳は急性骨髄性白血病5例(5/0)、急性リンパ性白血病1例(0/1)、成人T細胞白血病1例(0/1)、成人T細胞白血病/リンパ腫1例(0/1)、慢性骨髄性白血病1例(0/1)、慢性骨髄性白血病・大腸癌合併例1例(0/1)、骨髄異形成症候群1例(0/1)、非ホジキンリンパ腫2例(0/2)であった。括弧内は(early status/advanced status)例を示す。early statusは急性骨髄性白血病の第一寛解期、advanced statusはフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病、成人T細胞白血病・リンパ腫、非ホジキンリンパ腫非寛解期、固形癌非寛解期と定義した。early

status例は5例、advanced status例は8例であった。

結果(表1、2)

1. 臍帯血

臍帯血は東海臍帯血バンク(3例)、東海大学臍帯血バンク(1例)、東京都赤十字臍帯血バンク(3例)、神奈川臍帯血バンク(1例)、北海道臍帯血バンク(2例)、中国四国臍帯血バンク(2例)および兵庫臍帯血バンク(1例)より提供を受けた。HLA一致移植が1例(7.7%)、1座不一致移植が4例(30.8%)、2座不一致移植が8例(61.5%)であった。

2. 移植前治療

臍帯血移植前治療として骨髄破壊的治療が7例、骨髄非破壊的治療が6例であった。

3. 造血回復

好中球数が500/ μ l以上に回復した9例(69.2%)の回復までに要した期間は平均23日(13~32日)、血小板数が3万以上に回復した6例の回復までに要した期間は平均94日(36~215日)、網赤血球比率が1%以上に回復した9例の回復までに要した期間は平均33日(26~51日)であった。生着不全は3例(23.1%)に生じた。

4. 急性移植片対宿主病(acute graft versus host disease、aGVHD)

aGVHDに対してcyclosporine単独4例、cyclosporine・methotrexate併用5例、cyclosporine・MMF併用3例およびtacrolimus単独1例であった。

生着不全3例および移植後早期死亡1例を除いた9例全例にaGVHDが生じた。aGVHD病期はII度4例(44.4%、HLA1座不一致1例、2座不一致3例)、III度4例(44.4%、HLA一致1例、1座不一致1例、2座不一致2例)、IV度1例(11.2%、HLA2座不一致1例)であった。

5. 予後

Kaplan-Meier法を用いて以下3点の生存率を算出した。

① overall survival(OS): 生存か死亡かのみを区別して生存している患者の比率を表す。

② disease free survival(DFS): OSの生存例から生存はしているが再発した患者を除いて、無病で生存して

表 1 初回移植として臍帯血移植が施行された症例一覧 1

No.	年齢	性別	疾患	分類	状態	Status	血液型	HLA	移植前処置
1	55	女性	ALL	L2(Ph+)	1st CR	advanced	M/m	1 座不一致	非破壊的
2	61	男性	AML	M2	1st CR	early	一致	2 座不一致	非破壊的
3	69	女性	AML	M2	1st CR	early	一致	1 座不一致	非破壊的
4	57	男性	AML	M1	2nd CR	early	m	2 座不一致	非破壊的
5	48	女性	AML	M2	1st CR	early	m	2 座不一致	破壊的
6	31	女性	AML	M2	2nd CR	early	M	1 座不一致	破壊的
7	42	女性	ATL		1st CR	advanced	M	2 座不一致	破壊的
8	61	男性	ATLL		NR	advanced	一致	2 座不一致	破壊的
9	54	男性	CML	chronic	2nd	advanced	一致	1 座不一致	破壊的
10	52	男性	CML・ Colon ca	1st chronic	1st (CML), NR (Colon ca)	advanced	m	2 座不一致	非破壊的
11	18	女性	MDS	RAEBt	NR	advanced	M	2 座不一致	破壊的
12	66	女性	NHL	unknown	NR	advanced	M	一致	非破壊的
13	29	男性	NHL	FL	NR	advanced	一致	2 座不一致	破壊的

ALL, acute lymphocytic leukemia; AML, acute myelocytic leukemia; ATL, adult T cell leukemia; ATLL, acute T cell leukemia/lymphoma; CML, chronic myelocytic leukemia; ca, carcinoma; MDS, myelodysplastic syndrome; FL, follicular lymphoma; M, major 不一致; m, minor 不一致; CR, complete remission; NR, non-remission

表 2 初回移植として臍帯血移植が施行された症例一覧 2

No.	疾患	輸注細胞数	CD34 陽性 細胞数	好中球 >500/ μ l	血小板 >2 x 10 ⁴ / μ l	aGVHD 予防	aGVHD grade	cGVHD 重症度	臍帯血 移植結果	最終 予後
1	ALL	2.73	0.46	NE	NE	CyA, MTX	NE	NE	生着不全	3.8
2	AML	2.13	0.70	NE	NE	CyA, MMF	NE	NE	生着不全	8.2
3	AML	3.80	1.37	17	54	CyA	2	limited	生着	26.8+
4	AML	2.56	0.9	NE	NE	CyA, MMF	NE	NE	生着不全	1.8
5	AML	3.33	1.35	25	158	CyA, MTX	3	extensive	生着	13.0+
6	AML	3.51	1.81	25	39	CyA, MTX	3	extensive	生着	12.1+
7	ATL	2.54	1.48	25	62	CyA	2	extensive	生着	19.4+
8	ATLL	2.79	1.06	20	NE	tacrolimus	4	NE	生着	1.2
9	CML	2.37	0.44	NE	NE	CyA, MMF	NE	NE	早期死亡	0.8
10	CML・ Colon ca	3.20	2.79	19	36	CyA	2	なし	生着	16.4
11	MDS	2.07	1.35	30	215	CyA, MTX	2	extensive	生着	11.2+
12	NHL	3.20	1.56	13	NE	CyA	3	NE	生着	1.9
13	NHL	2.39	0.60	32	NE	CyA, MTX	3	extensive	生着	9.5

NE, not evaluation; CyA, cyclosporine; MMF, mycophenolat mofetil; MTX, Methotrexate; +, alive

いる患者の比率を表す。

③ event free survival (EFS) : 移植した臍帯血が生着し、原病の再発なく生存している患者の比率を表す。

2006年4月24日時点で評価を行った。13例中生着不全は3例(23.1%) (3例ともに再移植を施行したが死亡)、移植関連死亡は4例(30.8%) (3例が感染症、1例がaGVHD、感染症3例のうち1例は移植後28日以内の早期死亡)、大腸癌進行による死亡は1例(7.7%、CMLの合併例であったがCMLは寛解状態)であった。生存5例(early status 3例、advanced status 2例)において再発症例はない(DFS 100%)。

全13例における移植後24ヶ月のOSは30.8%、その内、advanced status 8例(症例10はadvanced statusとした)における移植後12ヶ月のOSは37.5%、early status 5例の移植後24ヶ月のOSは60.0%であった。また生着不全3例を除いた10例における移植後24ヶ月のEFSは40%、その内、advanced status 7例における移植後18ヶ月のEFSは21.4%、early status 3例(全例AML)では100%であった。

考察

成人造血器悪性腫瘍に対する臍帯血移植の報告は、

欧米を中心に 2001 年より増加している。Laughlin ら⁷⁾は臍帯血移植を成人 68 例 (平均年齢 31 歳) に対して施行、① HLA2 座以上の不一致移植例が 71%、② 好中球生着が確認された症例が 90%でその回復までに要した平均日数は 27 日、③ 血小板数が $2.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上に回復するのに要した期間は 58 日、④ 急性移植片対宿主病 III 度、IV 度発症率は 20%、慢性 GVHD は評価可能例の 30%、⑤ 移植後 100 日までの移植関連死亡率は 47%、⑥ 22 ヶ月の平均観察期間において無病生存率は 26%であることを報告した。Long ら²⁾も 57 症例に対して臍帯血移植を行い、好中球、血小板回復に要した期間はそれぞれ 26 日、84 日で 3 年無病生存率は 19%と報告している。本邦では単施設の報告であるが 2004 年に Ooi ら³⁾が AML 18 症例に対して骨髓破壊的治療を前処置として臍帯血移植を行い、好中球回復期間 23 日、急性移植片対宿主病 II~IV 度の発症が 11 例 (61.1%) に見られ、2 年予測無病生存率が 76%と良好な成績を報告した。日本さい帯血バンクネットワークは 2005 年に 1997 年 2 月から 2004 年 12 月までに実施され、初回報告がなされた 1304 例の臨床成績を報告した⁴⁾。成人急性白血病例において移植から好中球生着までの日数を有核細胞数 $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ 以上の 121 例とそれ未満の 111 例で比較した結果、両群間に明らかな有意差は認められなかった。しかし CD34 陽性細胞数では $0.8 \times 10^5/\text{kg}$ 以上の 110 例はそれ未満の 90 例と比較すると好中球生着までの期間は明らかに短縮されていた。当科における CD34 陽性細胞数は生着した 9 例中 8 例が $1.0 \times 10^5/\text{kg}$ 以上であった。しかしながら生着不全 3 例では有核細胞数は $2 \times 10^7/\text{kg}$ 以上であったものの CD34 陽性細胞数は $1.0 \times 10^5/\text{kg}$ 以下であった。従って、有核細胞数が $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 以上あったとしても CD34 陽性細胞数が十分含まれていなければ好中球生着期間が遅延するのみならず生着不全を引き起こす可能性があるものと考えられる。また、生着不全が生じた 3 例はいずれも移植前処置が骨髓非破壊的治療であったが、生着に関する治療法の影響については評価は定まっていない。

日本さい帯血バンクネットワークの報告では成人白血病の standard risk 群 (当科分類における early status 群) 117 例の移植後 1000 日の EFS は 39.6%、疾患別では急性骨髓性白血病では 41.2%、急性リンパ性白血病では 23.0%、また初回移植 high risk 群 (当科分類における advanced status 群) 361 例における EFS は 21.2%であり、欧米の成績にほぼ一致していた。当科では AML 5 例、ALL 1 例に対して臍帯血移植を行っており、early status AML 3 例は無病生存 (AML 5 例中 2 例は生着不全) を続けているが、症例数が少数であり詳細な解析は症例の集積を待って行いたい。

おわりに

HLA 1 座あるいは 2 座不一致であっても移植可能な点、また複数の臍帯血を同時に用いる移植法⁵⁾、臍帯血の一部を体外で培養、造血幹細胞を増幅させて移植する方法⁶⁾など新たな移植法が施行されており成人領域においても極めて魅力ある移植源であることには間違いがない。しかしながら臍帯血移植は HLA 一致非血縁者間骨髓移植よりも劣るものの HLA 一致非血縁者間骨髓移植とほぼ同等であるという報告⁸⁾、HLA 一致非血縁者間骨髓移植とほぼ同等であるとい

う報告⁹⁾、非血縁者あるいは血縁者骨髓移植とほぼ同等もしくは明らかに臍帯血移植が予後良好であるとしている報告¹⁰⁾があり、未だ意見が分かれるところである。Ballen¹¹⁾は本邦の一部の施設のデータが欧米に比較すると優れている点については検討症例数が少数である点ならびに民族の均一性にあると考察している。近年、症例数が増加している骨髓非破壊的移植への適応も含め、今後、本邦においても日本さい帯血バンクネットワーク、日本造血細胞移植学会を中心としたデータ集積による多施設共同研究が必要である。

文献

- 1) Laughlin MJ, et al.: Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* **344**: 1815~1822, 2001
- 2) Long GD, et al.: Unrelated umbilical cord blood transplantation in adult patients. *Biol Blood Marrow Transplant* **9**: 772~780, 2003
- 3) Ooi J, et al.: A clinical comparison of unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* **103**: 489~491, 2004
- 4) 日本さい帯血バンクネットワークホームページ: <https://www.j-cord.gr.jp>
- 5) Barker JN, et al.: Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancies. *Blood* **105**: 1343~1347, 2005
- 6) Jarosca J, et al.: Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. *Blood* **101**: 5061~5067, 2003
- 7) Shpall EJ, et al.: Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant* **8**: 368~376, 2002
- 8) Laughlin MJ, et al.: Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *New Engl J Med* **351**: 2265~2275, 2004
- 9) Rocha V, et al.: Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *New Engl J Med* **351**: 2276~2285, 2004
- 10) Takahashi S, et al.: Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* **104**: 3813~3820, 2004
- 11) Ballen KK: New trends in umbilical cord blood transplantation. *Blood* **105**: 3786~3792, 2005

受付: 2006 年 4 月 4 日

受理: 2006 年 4 月 24 日