

原 著

東京女子医科大学病院における造血幹細胞移植の後方視的解析

¹東京女子医科大学医学部血液内科学（主任：泉二登志子教授）²東京女子医科大学八千代医療センター血液・腫瘍内科³獨協医科大学越谷病院内科

ヨシナガケンタロウ	エノモト	ユキ	ワタナベ	アヤ	イシモリ	ノリコ	ティン	イエ
吉永健太郎 ¹	榎本	有希 ¹	渡邊	彩 ¹	石森	紀子 ²	丁	瞳 ¹
シムラ	ハナエ	コダマ	シヨウコ	タナカ	ノリナ	アサノ	チヒロ	ミツハシケンジロウ
志村	華絵 ¹	兒玉	聖子 ¹	田中	紀奈 ¹	浅野	千尋 ²	三橋健次郎 ¹
イシヤマ	コンドウ	トシアキ	ヤスナミ	タケシ	カザマ	ヒロシ	オカムラ	タカミツ
石山みどり ¹	近藤	年昭 ¹	安並	毅 ¹	風間	啓至 ¹	岡村	隆光 ³
イマイ	ヨウイチ	シセキ	マサユキ	モリ	ナオキ	ヤマダ	オサム	テラムラ
今井	陽一 ¹	志関	雅幸 ¹	森	直樹 ¹	山田	修 ¹	寺村
マスダ	ミチヒコ	モトジ	トシ	コ				マサナオ
増田	道彦 ²	泉二登志子 ¹						正尚 ¹

(受理 平成25年2月27日)

Retrospective Analysis of Hematopoietic Stem Cell Transplants in Tokyo Women's Medical University:
A Single Center Experience

Kentaro YOSHINAGA¹, Yuki ENOMOTO¹, Aya WATANABE¹, Noriko ISHIMORI², Ye DING¹,
Hanae SHIMURA¹, Shoko KODAMA¹, Norina TANAKA¹, Chihiro ASANO¹, Kenjiro MITSUHASHI¹,
Midori ISHIYAMA¹, Toshiaki KONDO¹, Takeshi YASUNAMI¹, Hiroshi KAZAMA¹, Takamitsu OKAMURA³,
Yoichi IMAI¹, Masayuki SHISEKI¹, Naoki MORI¹, Osamu YAMADA¹, Masanao TERAMURA¹,
Michihiko MASUDA² and Toshiko MOTOJI¹

¹Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Department of Hematology and Oncology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center³Department of Internal Medicine, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

We retrospectively analyzed the clinical outcomes of all patients treated with hematopoietic stem cell transplants (HSCTs) from 1985 to 2011 in Tokyo Women's Medical University (TWMU). A total of 207 patients including 18 with chronic myeloid leukemia (CML), 28 with acute myeloid leukemia (AML), 30 with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 83 with lymphoma, and 30 with multiple myeloma (MM) received a total of 223 transplants. Among allogeneic HSCTs, a related donor, unrelated bone marrow donor, and unrelated cord blood were selected for 62%, 24%, and 14%, respectively. The 76.9% of CML patients who had received allogeneic HSCTs in the first chronic phase survived 5 years after transplantation. The overall survival (OS) of AML patients who received transplants during complete remission (CR) and non-CR were 71.4% and 28.6%, respectively ($P=0.04$). The 3-year OS of the ALL patients who received allogeneic HSCTs in 2007-2011 improved significantly to 67.5%. All patients with diffuse large B-cell lymphoma who received up-front autologous HSCTs during the first CR were alive. Conditioning regimen including rituximab improved the OS significantly. The 5-year OS of MM patients who received autologous HSCTs in CR and very good partial response or below was 75% and 47.8%, respectively ($P=0.09$). We present the outline and clarify the actual outcomes of HSCTs in TWMU.

Key Words: hematopoietic stem cell transplants, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, diffuse large B-cell lymphoma, multiple myeloma

緒 言

1968年にGattiらが免疫不全の小児に同種骨髄移植を行った成功例を報告してから、半世紀が過ぎようとしている¹⁾。その間、ヒト白血球抗原(HLA)のDNAタイピング、新規免疫抑制剤、自家移植、HLA不一致移植、骨髄非破壊的移植、非血縁者間骨髄移植、臍帯血移植など造血幹細胞移植の進歩には目覚ましいものがある²⁾。造血幹細胞移植の成績はこうした直接的な移植関連の進歩だけでなく、感染症の管理、輸血医療、原疾患に対する薬物療法の進歩など様々な要因の影響を受けた総合医療と考えられる。

東京女子医科大学病院血液内科においても1985年に最初の血縁者間同種骨髄移植を開始し、1991年からは自家移植を開始した。1991年12月に骨髄移植推進財団(骨髄バンク)が設立され、当院でも1998年から非血縁者間骨髄移植を、2005年から非血縁者間臍帯血移植を開始した。自施設の成績を把握することは患者への説明および今後の治療戦略を考える上で重要と考えられる。そこで当院での移植の概略をまとめ、まとまった症例がある疾患に関しては長期予後と主な死因を後方視的に分析することとした。

対象および方法

対象は1985年1月～2011年12月までに当科で行われた造血幹細胞移植症例である。当院における造血細胞移植の年次推移、疾患構成、ドナーソース、移植の種類、移植後生存期間、死亡原因について調べた。急性白血病はFAB分類に基づいて分類した。一方、分類不能型白血病や成人T細胞型白血病(adult T-cell leukemia: ATL)は全体のOthersに分類した。リンパ腫では粘膜関連濾胞辺縁帯リンパ腫(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: MALT lymphoma)やマントル細胞リンパ腫など少数例のリンパ腫をOther lymphomaにまとめた。

症例数のまとまった慢性骨髄性白血病(chronic myelogenous leukemia: CML)、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia: AML)、急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia: ALL)、びまん性大細胞型Bリンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)、多発性骨髄腫(multiple myeloma: MM)について、移植前の状態と移植した年代別に、Kaplan-Meier法にて全生存率(overall survival: OS)の算出と生存曲線の作成を行った。OSは初回の移植日から死亡あるいは2012年10月時点の最終外来受診日までの期間で算出した。

なお、データ収集にあたっては厚生労働省が定める「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、診療情報を匿名化した上で、後方視的にデータの集積・分析するとして東京女子医科大学倫理委員会に承認を得た。

結 果

1985～2011年末までに合計223回の造血細胞移植が行われていた。そのうち同種移植が107回、同系移植が1回、自家移植が115回を占めていた。同一患者で2回移植を行った症例が14例、3回移植を行った患者が1例あり、症例ベースでは207例であった。同種同系移植108回のうち前処置の強度としては骨髄破壊的移植が87回(81%)に対して、骨髄非破壊移植が21回(19%)を占め、ドナータイプでは血縁者骨髄あるいは末梢血幹細胞が67回(62%)、非血縁者骨髄26回(24%)、非血縁臍帯血15回(14%)であった(Fig. 1, Table 1)。

疾患の内訳はCML 18例、AML 28例(1例は移植後の2次性白血病のためリンパ腫と重複)、ALL 30例、リンパ腫 83例(うち自家移植 77例)、形質細胞性腫瘍 32例(うち30例がMM)、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS) 5例、再生不良性貧血 6例、その他 5例であった(Table 1)。

1. CML

CMLでは全体で18例が同種・同系移植を受けており、第一慢性期に14例、移行期あるいは急性転化期や第二慢性期に4例で移植が行われていた。2001年11月のimatinib発売以前はCMLに対して同種移植が唯一治癒を期待できる治療であったが、imatinibの効果が確立された2002年以降に移植が行われたのは、移行期に進行した1例のみであった。

生存率をみると第一慢性期に移植を行った症例は、10年の生存率が76.9%であるが、移行期以降に移植された4例は移植後2年までに全例死亡していた(Fig. 2)。全体で18例中8例が死亡しており患者の死因をみると、原疾患の再発・増悪による死亡は急性転化後に移植を行った1例(12.5%)のみであり、移植片対宿主病(graft-vs-host disease: GVHD)と感染が死亡の大きな要因を占めていた(Table 2)。1例は移植から20年を経て2次性悪性腫瘍で亡くなっていた。再発のため2例がリンパ球輸注療法を、1例は初回移植後にドナー細胞が拒絶されそのまま慢性期に戻ったため第一慢性期に2回目の移植を受けているが、いずれも生存中であった(data not shown)。

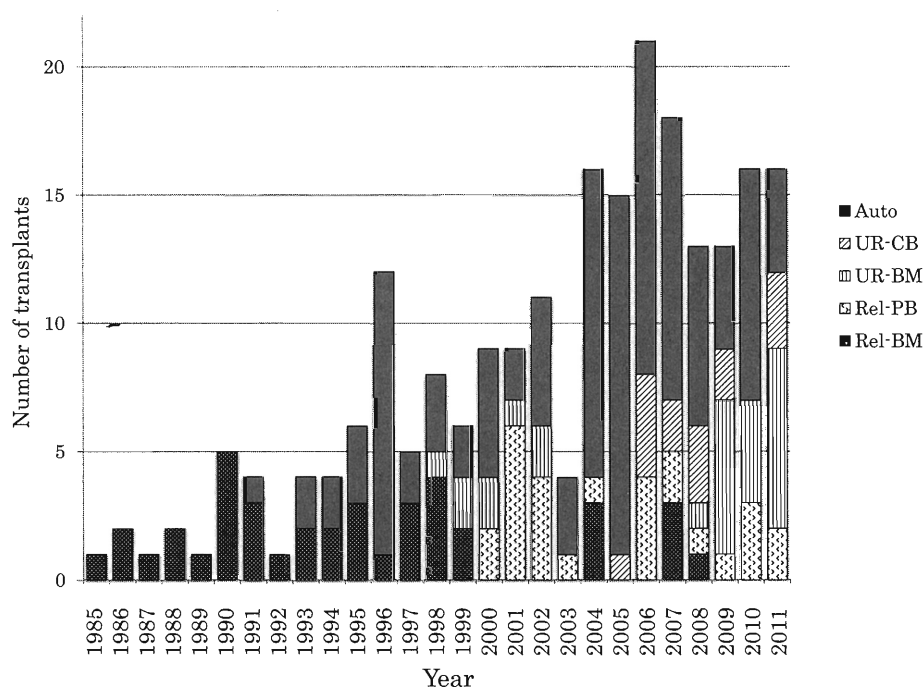


Fig. 1 Numbers of hematopoietic stem cell transplants.

Auto-SCT: autologous stem cell transplants, UR-CBT: unrelated cord blood transplants, UR-BMT: unrelated bone marrow transplants, Rel-PBSCT: related peripheral blood stem cell transplants, Rel-BMT: related bone marrow transplants.

2. AML

骨髄破壊的同種移植を第一寛解期に10例、第二寛解期に4例が受け、それぞれ10例中7例(70%)、4例中3例(75%)が生存中であった。また7症例(初回寛解導入失敗5例、再寛解導入療法失敗2例)が非寛解期に骨髄破壊的移植を受けていたが、2例(28.5%)が生存中であった。第一寛解期と第二寛解期に移植を受けた例の生存にはほぼ差がなく、Fig. 3には寛解期に移植した14例と非寛解期に移植した7例の生存曲線を示した。寛解期に移植した症例の5年全生存率は71.4%で、非寛解で移植した群の5年全生存率28.6%より有意に優れていた。

一方、高齢あるいは臓器障害のため7例(寛解期に2例、非寛解期に5例)が骨髄非破壊的移植を受けていた。2例が生存中だったが、2例は非寛解期に移植を受けていた(data not shown)。

1985~2006年と2007~2011年に行われた移植で比較した場合、3年全生存率が50%と63.6%であり有意な差は認められなかった。

現時点でAML全28症例中14例(50%)が生存していた。死亡例14例の原因をみると、原疾患の増悪または再発が5例(死亡原因の35.7%)で、生着不全が3例(21.3%)、GVHDが2例(14.2%)、感染2例(14.2%)、肝静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive

disease: VOD)1例(7%)、臓器不全(呼吸器)1例(7%)であった(Table 2)。移植後100日以内の早期死亡が5例(17.9%)で認められていて、そのうち3例が生着不全、2例が原疾患の増悪で、1例が感染による死亡であった(data not shown)。

3. ALL

全30症例に31回の同種移植と2回の自家移植が施行されていた。自家移植を行った1例を含む13例が生存中である。このうち自家移植症例2例、他院で移植を受けた再発後の1症例、非寛解で行った骨髄非破壊移植を受けた1症例を除く26症例について、第一寛解期とそれ以外で分けて分析した。第一寛解期に行った症例の方が移植早期には生存しているが、5年全生存率は34.7%で、第一寛解期以外で行った36.3%と有意差が認められなかった(Fig. 4)。一方、1985~2006年と2007~2011年に行われた移植で比較した場合、3年全生存率が67.5%と25%であり、最近の症例の成績が改善していた(Fig. 4)。解析した26症例中にPh陽性ALLが10例含まれるが、2007年以前に移植を受けたPh陽性ALL6例は全例が亡くなっているのに対して、2007年以降に移植を受けた7例中5例が生存中であった。また、Ph陰性ALL16例では2007年以前に移植を受けた11例中4例が生存、2007年以降に移植を受けた5

Table 1 Characteristics of patients who received hematopoietic stem cell transplants

Disease and disease status	Case			Transplants										Year	
	Num- bers	Sex	Age	Total trans- plants	Donor type				Condition- ing of allo-SCT		Condition- ing of auto-SCT				
		M/F	Median (range)	N	Re- lated	UR- BMT	CBT	Auto- SCT	MA	NMA	Rit (+)	Rit (-)	1985- 2006	2007- 2011	
Chronic myeloid leukemia	18	12/6	32 (18-65)	19	18*	1	0	0	18	1			18	1	
First CP	14	9/5		15	14*	1	0		14	1			15	0	
AC, BC, second CP	4	3/1		4	4	0	0		4	0			3	1	
Acute myeloid leukemia	28	12/16	47 (18-65)	28	15	8	5	0	21	7			12	16	
CR	16	6/10		16	8	6	2		14	2			8	8	
Non-CR	12	6/6		12	7	2	3		7	5			4	8	
Acute lymphoblastic leukemia	30	17/13	35 (15-64)	33	14	12	5	2	30	1	0	2	19	14	
First CR	15	10/5		15	5	8	2	0	15	0			8	7	
Non-first CR	15	7/8		18	9	4	3	2	15	1			11	7	
Lymphoma	84	45/39	52 (14-65)	89	10	3	1	75	9	5	35	40	65	24	
Hodgkin lymphoma	6	4/2		8	1	1	0	6	1	1	0	6	5	3	
Non-Hodgkin lymphoma	78	41/37		81	9	2	1	69	8	4	35	34	60	21	
Follicular lymphoma	9	5/4		9	1	0	0	8	1	0	8	0	7	2	
Diffuse large B-cell lymphoma	48	24/24		49	1	0	0	48	0	1	24	24	35	14	
First CR	18	8/10		18				18			15	3	9	9	
Second or third CR	8	5/3		8				8			3	5	8	0	
Non-CR	22	11/11		23	1			22			6	16	18	5	
T-cell lymphoma	13	9/4		15	5	2	1	7	6	2	0	7	12	3	
Other lymphoma	8	3/5		8	2	0	0	6	1	1	3	3	6	2	
Plasma cell neoplasms	32	13/19	56 (22-69)	38	0	0	0	38	0	0	0	38	23	15	
Multiple myeloma	30	12/18		36				36					22	14	
CR or VGPR	7	4/3		7				7					2	5	
Less than VGPR	23	8/15		29				29					20	9	
POEMS	2	1/1		2				2					1	1	
Myelodysplastic syndrome	5	3/2	45 (32-62)	5	2	2	1	0	2	3			4	1	
Aplastic anemia	6	2/4	35 (21-65)	6	6	0	0	0	6	0			6	0	
Others	5	4/1	47 (39-63)	5	2	0	3	0	1	4			1	4	
Total	208	108/100		223	67*	26	15	115	87	21	35	80	148	75	

*Including one syngenic transplant. M: male, F: female, UR-BMT: unrelated bone marrow transplant, CBT: cord blood transplant, auto-SCT: autologous stem cell transplant, allo: allogeneic, MA: myeloablative, NMA: non-myeloablative, Rit: rituximab, CP: chronic phase, AC: accelerated phase, BC: blastic crisis, CR: complete remission, VGPR: very good partial response, POEMS: plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes.

例中4例が生存中であった (data not shown).

亡くなった17例をみると、死亡原因で最も多いのは、原疾患の増悪または再発で8例(47.1%)、感染3例(17.6%)、生着不全2例(11.8%)、GVHD2例(11.8%)、臓器障害(肺障害)1例(5.9%)、出血1例(5.9%)であった(Table 2)。移植後100日以内の早期死亡が5例(17.2%)に認められ、生着不全で2例、原疾患の増悪で2例、感染で1例が亡くなっていた (data not shown)。

4. 悪性リンパ腫

全体で83例に89回の移植(自家移植75回と同種移植14回)が行われていた。自家移植を行われた75例の中では、DLBCLが48例(64%)を占めていて、続いて濾胞性リンパ腫が8例、ホジキンリンパ腫が

6例と続いた。

一番症例の多かったDLBCL48例の生存曲線を示す(Fig. 5)。第一寛解期に自家移植を受けた症例では1例で再発を認めたものの全例が生存していた。一方、第二あるいは第三寛解期に移植を受けた症例の5年生存率は45%、非寛解で移植を受けた症例の5年生存率は14%であった(Fig. 5)。第一寛解期に移植を受けた症例の年齢補正した国際予後指数 age-adjusted international prognostic index (a-IPI)³⁾は、Low-intermediate が1例、High-intermediate が11例、High が6例であった。Low-intermediate で移植した1症例は bulky mass を有していたため移植を受けていた。一方、第二あるいは第三寛解期に移植を受けた症例では、Low の患者が5例、Low-

intermediate が 3 例, 非寛解で移植を受けた症例では Low の患者が 1 例, Low-intermediate が 9 例, High-intermediate が 9 例, High が 1 例, 不明が 3 例を占めていた。移植前処置は 1 例で Total body irradiation + CPA + VP16, 23 例は MEC (MCNU + VP-16 + carboplatin) ± PSL, その後の 24 症例は rituximab を加えた MEAM (MCNU + VP-16 + Ara-C + melphalan) が用いられていた。Rituximab の使用の有無により分けてみると, 治療未使用患者の 50% 生存期間は 1.4 年であったが, rituximab 使用患者ではまだ未到達で, 5 年生存率は rituximab を使用した群では 77.5%, 未使用群の 34.6% に比較し

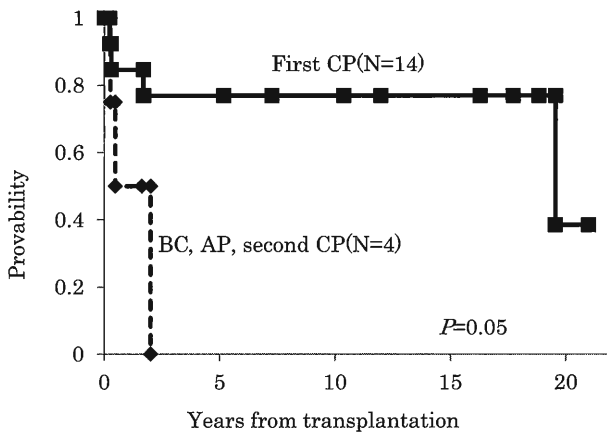


Fig. 2 Overall survival (OS) of patients who received transplants for CML
 A: The 5-year OS of patients who received transplants was 76.9% and 0% in the first CP and non-first CP, respectively ($P=0.05$).
 CML: chronic myeloid leukemia, CP: chronic phase, BC: blastic crisis, AP: accelerated phase.

て有意に優れていた。DLBCL で死亡原因がわかっている 20 例中 17 例 (85.0%) が, 原疾患の再発または増悪によるもので, 2 例が臓器不全, 1 例が 2 次性悪性腫瘍によるものであった (Table 2)。リンパ腫全体でも 39 例の死亡例のうち原疾患の再発または増悪によるものが 29 例 (74.3%) を占めていた (Table 2)。

一方, 同種移植は末梢 T 細胞性リンパ腫 3 例, T 前駆細胞性リンパ腫 2 例, ホジキンリンパ腫 2 例を含む様々なリンパ腫に同種移植が行われていた。

5. MM

形質細胞性腫瘍 32 例中 30 例が MM, 2 例は Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes (POEMS) 症候群であった。このうち MM 30 例に対して, 合計 36 回 (2 回行った症例が 6 例) の移植が行われていた。移植前処置は大量 melphalan 療法を用いられていた。移植前に complete response (CR) あるいは very good partial response (VGPR) であった症例の 5 年生存率は 75% であり, VGPR 未到達の 47.8% に比較して良い傾向が認められた (Fig. 6)。2007 年以降に移植を受けた群の 3 年全生存 70.7% で, それ以前の 53.3% と比較して有意差がなかった。30 例中 13 例が亡くなっており, 9 例 (69.2%) が再発と原疾患の増悪に関連して亡くなっていて, 4 例 (30.8%) が感染で亡くなっていた。

考 察

1985 年に骨髓移植を始めた当初は年間 1~2 例しか造血幹細胞移植は行われていなかったが, 徐々に増加傾向にあり最近では年間 15 例前後の移植が行わ

Table 2 Incidence and causes of death

Disease (total cases)	Primary disease or relapse	Causes of death							Total death (mortality)	
		Engraftment failure	GVHD	Infection	VOD	Bleeding	Organ failure	Secondary malignancy		Others
CML (N = 18)	1 (12.5%)		4 (50%)	2 (25%)				1 (12.5%)		8 (44.4%)
AML (N = 28)	5 (35.7%)	3 (21.3%)	2 (14.2%)	2 (14.2%)	1 (7.1%)		1 (7.1%)			14 (50.0%)
ALL (N = 30)	8 (47.1%)	2 (11.8%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)		1 (5.9%)	1 (5.9%)			17 (56.7%)
Lymphoma (N = 84)	29 (74.3%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (5.1%)			4 (10.3%)	2 (5.1%)		39 (46.4%)
DLBCL (N = 48)	17 (70%)						2 (10%)	1 (5%)		20 (41.6%)
MM (N = 32)	9 (69.2%)			4 (30.8%)						13 (40.6%)
MDS (N = 5)	1 (33.3%)		2 (66.7%)							3 (60%)
AA (N = 6)	0						1 (50%)		1 (50%)	2 (33.3%)
Others (N = 5)	2 (40.0%)						3 (60.0%)			5 (100%)

GVHD: graft-versus-host disease, VOD: veno-occlusive disease, CML: chronic myeloid leukemia, AML: acute myeloid leukemia, ALL: acute lymphoblastic leukemia, DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, MM: multiple myeloma, MDS: myelodysplastic syndrome, AA: aplastic anemia.

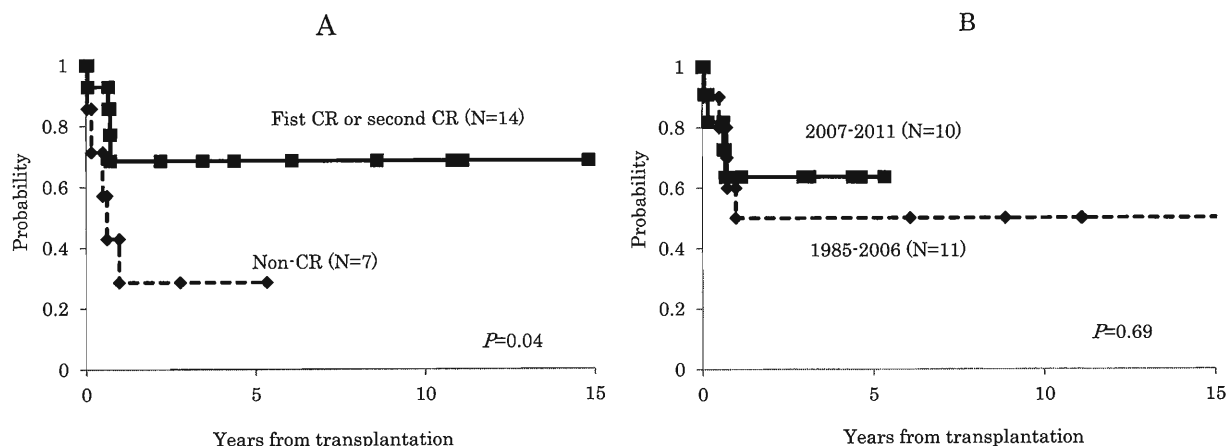


Fig. 3 Overall survival (OS) of patients who received allogeneic transplants for AML

A: The 5-year OS of AML patients who received myeloablative allogeneic transplants in CR and non-CR was 71.4% and 28.6%, respectively ($P=0.04$). B: The 3-year OS of AML patients who received myeloablative allogeneic transplants in 2007-2011 and 1985-2006 was 63.6% and 50%, respectively ($P=0.69$).

AML: acute myeloid leukemia, CR: complete remission.

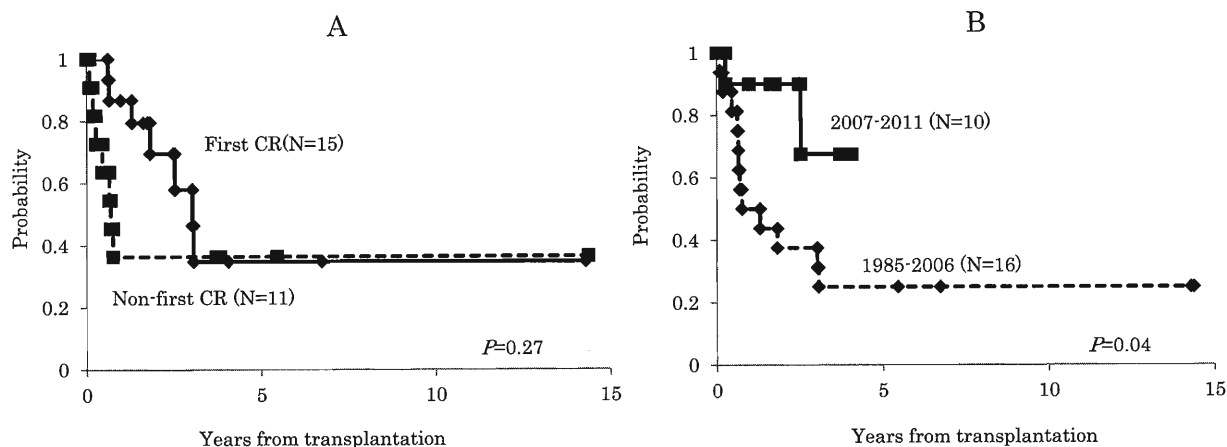


Fig. 4 Overall survival (OS) of patients who received allogeneic transplants for ALL

A: The 5-year OS of ALL patients who received myeloablative allogeneic transplants in the first CR and non-first CR was 34.7% and 36.3%, respectively ($P=0.27$). B: The 3-year OS of ALL patients who received myeloablative allogeneic transplants in 2007-2011 and 1985-2006 was 67.5% and 25.0%, respectively ($P=0.04$).

ALL: acute lymphoblastic leukemia, CR: complete remission.

れていて、特に同種造血細胞移植が増加傾向にある (Fig. 1)。同種移植症例の増加は、骨髄バンクや臍帯血バンクが整備されたこと、非血縁者間でも HLA の 1 座不適合移植が可能となり、ドナーが不在で移植を受けられない症例が減っていること、以前は 45~50 歳までに制限していた患者年齢も骨髄非破壊移植の導入により 65 歳前後までに適応拡大したこと、無菌室の整備と簡略化により医療従事者の負担が軽減されたことなど多数の要因が関係していると考えられる。

当科で移植を受ける疾患構成としては、白血病に

とどまらずリンパ腫や骨髄腫に至るまで多様な疾患に対応し、ドナーソース、前処置の強度 (骨髄破壊的あるいは骨髄非破壊的) など種々の移植を行っていることが特徴的である (Table 1)。他診療科通院中の患者紹介が多いことから、高齢者や合併症患者が多く、2001 年に始めた骨髄非破壊的移植が同種移植の 19% (21/108) を占めていた (Table 1)。

当初の同種移植は CML が多くを占めていたが、2002 年 imatinib の有効性が確立された後、当院で行われた CML に対する移植は移行期に施行した 1 例のみであった⁴⁾。第一慢性期に移植を行った症例の 5

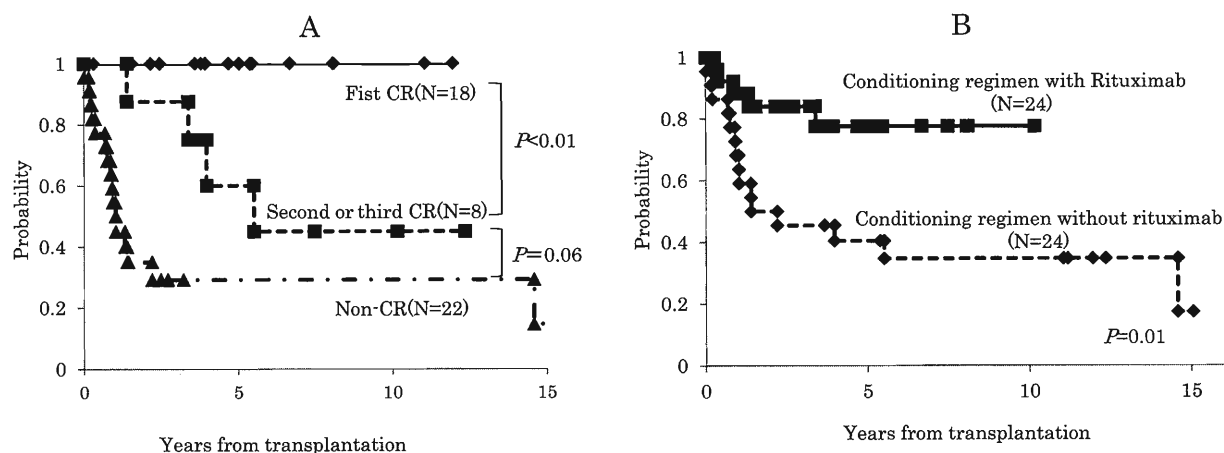


Fig. 5 Overall survival (OS) of patients who received autologous transplants for DLBCL
 A: The 5-year OS of DLBCL patients who received autologous transplants in the first CR improved significantly: 100% in the first CR, 45% in the second or third CR, and 14% in non-CR, respectively (first CR vs. second or third CR, $P < 0.01$; second or third CR vs. non-CR, $P = 0.06$). B: The 5-year OS of patients treated with rituximab containing or not containing a conditioning regimen was 77.5% and 34.6%, respectively ($P = 0.01$).
 DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, CR: complete remission.

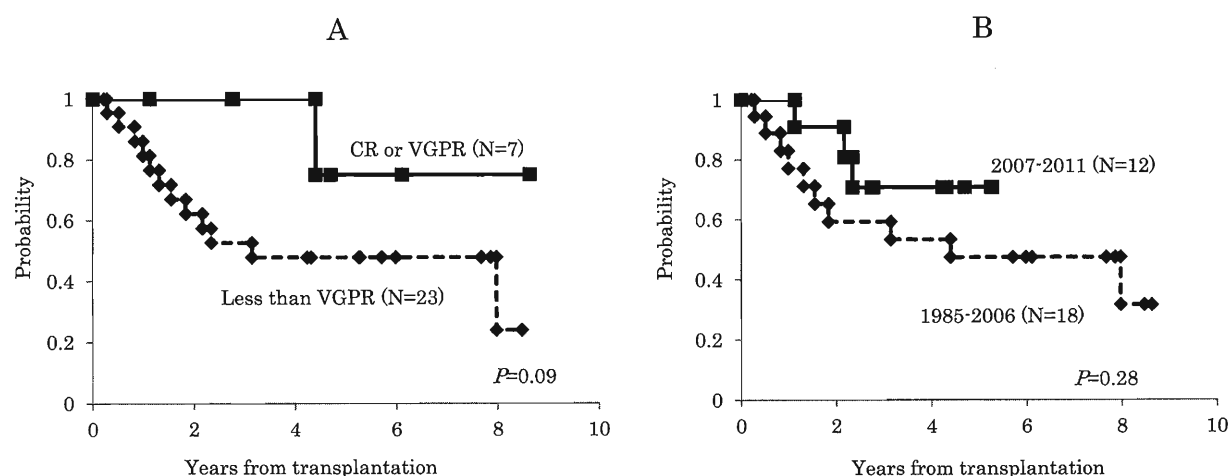


Fig. 6 Overall survival (OS) of patients who received autologous transplants for MM
 A: The 5-year OS of MM patients who received autologous transplants in CR or VGPR and less than VGPR was 75.0% and 47.8%, respectively ($P < 0.09$). B: The 5-year OS of MM patients who received autologous transplants in 2007-2011 and 1985-2006 was 70.7% and 53.3%, respectively ($P = 0.28$).
 MM: multiple myeloma, CR: complete response, VGPR: very good partial response.

年生存率は77%と良好な成績であったが、移行期以降に移植した症例は4例と少ないものの2年以内に全例が死亡していた。慢性期・移行期以降を含めて原疾患による死亡は移行期以降に移植を行った1例のみであり、GVHDとそれに関連する肺障害による死亡が多かった。今後も移行期以降の症例には移植が必要と考えられるが、今回の解析の結果からCMLにおいては再発よりもGVHDを重視しコントロールする必要があると思われた。後述する当院でのPh

陽性ALLの移植成績がimatinibの使用により大きく改善しており、imatinibはPhクローンを抑えるとともに、慢性GVHDの抑制効果も報告されていることから、今後の移行期以降の症例の移植成績の改善に期待されるところである⁹⁾。

AMLに対して寛解期に同種移植を行った当院の5年生存率は69%で、非寛解期に行った5年生存率29%より有意に優れていた。全国データ(日本造血細胞移植学会の平成23年度報告)と比較すると16

歳以上の第一寛解期の成人 AML の 5 年生存率が血縁者間骨髄移植で 61.5%，血縁者間末梢血幹細胞移植で 55.0%，非血縁者間骨髄で 59.2% と報告されている⁵⁾。症例数が少ないため当院データは第一寛解期と第二寛解期，ドナーソース混ぜているため直接の比較が難しいが，遜色のない成績と考えられた。また非寛解での移植に関しても全国データによると血縁者間骨髄移植で 23.5%，血縁者間末梢血幹細胞移植で 19.4%，非血縁者間骨髄で 18.1% であり，遜色のない成績と考えられた⁶⁾。

なるべく寛解を目指して治療を行うのは当然であるが，高齢であったり合併症が多かったり，寛解状態を得ることが困難な症例も多く，個々の症例に応じて移植のタイミングと種類を決定する必要があると思われる。当院でも個々の症例について検討を重ねている。非寛解で骨髄非破壊的移植を行った 5 例中 2 例 (40%) が長期生存しており (2 次性白血病で亡くなった例を含めると 3 例)，非寛解でも白血病細胞が少ない状態でコントロールできれば，GVL 効果を期待して移植を行う意義があると考えられた。2007 年以降の成績と以前の成績にほとんど変わりがないう原因として，HLA 不一致移植や臍帯血移植，高齢者の移植など条件の悪い移植が増えていることが関与していると考えられた。

ALL に対する移植は第一寛解期に行った症例の方が移植早期には生存しているが，5 年時点では 34.7% で，第一寛解期以外で行った 36.3% と有意差が認められなかった。全国データでは第一寛解期に行われた場合の 5 年生存率は血縁者間骨髄移植で 59.8%，血縁者間末梢血幹細胞移植で 48.5%，非血縁者間骨髄で 57.5% と報告されており，当院の第一寛解期の成績は不良であると言わざるを得ない⁶⁾。その原因として他施設では HLA 一致同胞がいれば標準リスクでも移植を行っていた時期，当科では化学療法で成績が良好であったため，いわゆる標準リスクでは第 2 寛解期に移植するスタンスであったことが考えられる。現在は他施設でも標準リスクの第一寛解期の ALL には移植をすることが少なくなった感がある。

またもう一つの大きな要因が，Ph 陽性 ALL の移植成績と思われる。以前 Ph 陽性 ALL の移植成績は特に不良であったが，2007 年より imatinib を寛解導入療法から用いるようになり，imatinib を用いた化学療法を受けて移植した 7 例では 5 例が生存していた。亡くなった 1 例は imatinib の効かない T315I

変異を有し非寛解であったために除外すると，寛解期に移植した 6 例は 5 例が生存しており特筆すべきことと思われる。1985～2006 年に行った症例の 5 年生存率 34.7% であったが，2007 年以降の第一寛解期に行った生存率は 67.5% で今後成績の改善が望めると考えた。

悪性リンパ腫に対する移植では，当初再発あるいは非寛解の症例に自家移植を行っていたが，2004 年の Milpied らの報告⁷⁾をもとに a-IPI で High intermediate 以上の予後不良群の症例では，再発を待たずに up-front に自家移植を行うこととした。移植しなかった場合の長期生存は 60 歳以下の症例で aIPI が High-intermediate で 46%，High が 32% と報告されている⁷⁾。当院で第一寛解期に移植した症例の 18 例中 17 例がこうした High intermediate 以上の症例であるが，現時点では 1 例で再発が認められるものの 5 年生存率 100% で，第二あるいは第三寛解に移植を行った群と比較して有意に優れていた ($P < 0.01$)。2002 年後半の同時期から前処置に rituximab を加えて in vivo purging を行ったことが，この成績の向上に寄与したと思われるが，a-IPI で予後不良因子を持つ症例に up-front に自家移植を行う有用性が確認された。一方で第二あるいは第三寛解期や非寛解症例に行った症例には，初発時 IPI で Low や Low-intermediate の症例が含まれていた。IPI が Low や Low-intermediate でも予後が悪くなる原因として，DLBCL の遺伝子発現プロファイルの違いが考えられる。DLBCL は遺伝子発現プロファイルで germinal center B-like (GCBL) タイプと activated B like (ABL) タイプに分けると，ABL タイプの予後が GCB タイプに比較して著しく劣ることが報告⁸⁾されており，IPI と独立して予後に影響する因子として報告されている。今後のこれらの関与について検討する必要があると考えられる。

多発性骨髄腫の治療は 1960 年代の (melphalan + prednisolone) MP 療法の出現以降長く予後の改善が乏しかったが，2000 年頃の自家移植の出現により生存期間の延長が報告された。その後 2006 年末より Thalidomide, Bortezomib, Lenalidomide など低分子化合物の出現によりさらに長期生存例が認められるようになった。2003 年 Attal らが tandem transplantation の有用性を発表し，当院でも自家移植を行い寛解に至らなければ 2 回移植するというスタンスで多発性骨髄腫の治療を行ってきた⁹⁾。当院の自家移植後の症例もほぼ全例が再発を来しており tha-

lidomide, bortezomib, lenalidomide あるいは、インターフェロンや MP 療法を投与されている。今回の解析で移植前に CR あるいは VGPR の方が良い傾向にあることが分かった。最近では新規の低分子化合物で初期治療をした方が CR や VGPR が多いことから、2007 年以降の成績が良いことが予想されたが、今回の解析では 2007 年以前の症例にも移植後の再発に低分子化合物が投与されているためか有意差が出なかったものと思われる。以前は 5 年、10 年生存する多発性骨髄腫は稀であったが、今回の解析から自家移植と、その後の治療の進歩が、予後の改善に寄与していると考えられた。

当院で移植を受けた全 207 例中 2 次性悪性腫瘍で 3 例が亡くなっていた。悪性リンパ腫治療後の白血病が 2 例、臍帯血移植後のドナー由来白血病が 1 例認められ、移植後は長期の経過観察が必要と思われる。

造血幹細胞移植は同種骨髄移植から始まり、自家移植、末梢血幹細胞移植、非血縁者間移植、HLA 不一致移植、高齢者や合併症患者に対する骨髄非破壊的移植など時代とともに進歩しており、当院の移植も時代とともに変化し成績が改善していることが分かった。施設によって移植の適応、患者の年齢層、ドナーの選択、前処置、免疫抑制剤の使い方などが異なっており、疾患による成績を単純に比較することが困難である。がんの治療成績が公開される時代に来ており、自施設の成績を把握することは患者への説明および今後の治療戦略を考える上で重要と考えられ、今回当院の 1985～2011 年に行われた造血幹細胞移植の概略をまとめたが、この結果をもとに次の治療戦略の改善に役立てられればと考える。

謝 辞

東京女子医科大学血液内科に過去所属した医師、看護師、輸血部、薬剤部、また指導いただいた溝口秀昭名誉教授に深く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD et al: Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 2: 1366-1369, 1968
- 2) A history of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *In* Thomas' hematopoietic cell transplantation (Frederick RA, Stephen JF, Robert SN et al eds), pp3-6, Wiley-Blackwell, Oxford (2008)
- 3) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. the International Non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 329: 987-994, 1993
- 4) Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 346: 645-652, 2002
- 5) Olivieri A, Locatelli F, Zecca M et al: Imatinib for refractory chronic graft-versus disease with fibrotic features. *Blood* 114: 709-718, 2009
- 6) 「日本造血細胞移植学会平成 23 年度全国調査報告書」, pp91-147, 日本造血細胞移植学会データセンター (2012)
- 7) Milpied N, Deconinck E, Gaillard F et al: Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 350: 1287-1295, 2004
- 8) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403: 503-511, 2000
- 9) Attal M, Harousseau JL, Facon T et al: Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349: 2495-2502, 2003