

表-6

結語

今回われわれは2例の再生不良性貧血に対して拒絶予防として前処置にATGを使用した移植を行った。拒絶と急性GVHDは生じなかったが、EBV-LPDを発症した。

EBV-LPDに対して日本骨髄バンクを介して施行したDLIによりリンパ腫はコントロールし得た。DLIはリクエスト後 3日および4日を必要としたのみで早期に施行できた。しかしごく少量のリンパ球の輸注を行ったのみであったにもかかわらず、DLI後皮疹・口腔内粘膜病変などの症状を呈し、病理学的に慢性GVHDと診断された。免疫抑制剤の追加にても再発を認めなかった。

表-7

2. 非放射性物質を用いたリンパ球細胞障害活性の検討

はじめに

造血幹細胞移植後のT細胞やNK細胞の細胞障害活性は免疫能の指標のひとつとして重要である。通常、障害活性は $^{51}\text{-Cr}$ release assayで測定されるが、放射性物質を用いるために特別な施設を必要とすることや、放射性廃棄物の問題また安全性にも問題があり非放射性物質を使用する方法が検討されてきた。私たちは、一般病院においても可能な非放射性物質Eu-DTPAを用いた細胞障害活性測定法およびLDH release assayを用いて細胞障害性Tリンパ球(CTL)活性およびNK細胞活性を測定することを検討している。

表-8

中間結果
<p>白血病細胞株および状態のよい保存白血病細胞で標識細胞を得ることがLDH release assayにおいて可能であった。また、K562およびRajiにたいするIL2 activated T cellの細胞障害活性を安定して測定できた。</p>
考察
<p>造血幹細胞移植後の末梢血リンパ球の特異的細胞障害活性をベッドサイドでリアルタイムに簡便に測定することが可能となれば、DLTの効果の定量化(EBLPDに対する抗EBウイルス効果の定量化、GVLによる抗腫瘍効果の定量化など)により、疾患別のDLTの至適細胞数の検討が可能となる。 また、GVHDの病勢などの定量化によりGVHD治療法選択の基準となりうる。</p>

図-4

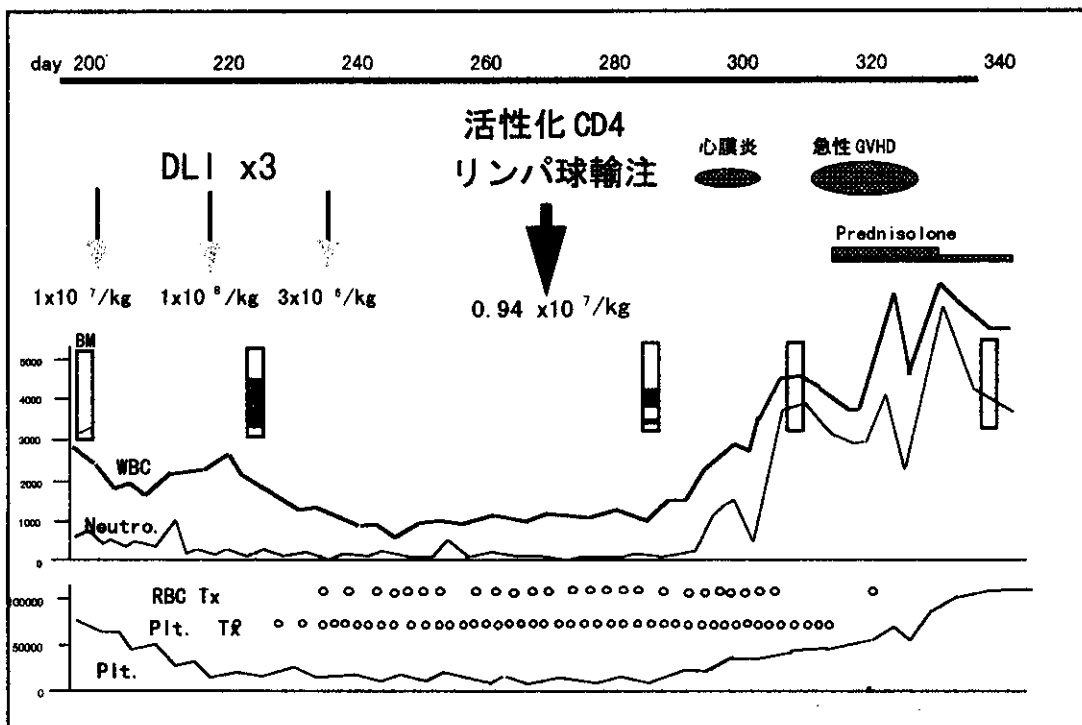


表-9

Nationwide Registry System of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japan-(1)	
For adult patients: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation	
For pediatric patients: The Japanese Society of Pediatric Hematology	
Both were combined since 1998.	
Registered institutes (as of December, 1999):	
Internal Medicine: 154, Pediatrics: 115, Urology: 14	
Gynecology: 4, Surgery: 1	
Total: 288 institutes	<i>JSHCT</i>

表-10

Nationwide Registry System of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Japan-(2)	
The cases of UR-BMT are also independently reported to JMDP.	
The cases of unrelated CBSCT are also independently reported to Japan Cord Blood Bank Network.	
The cases of allogeneic PBSCT are also independently reported to the subcommittee for allogeneic PBSCT in JSHCT since April 2000.	

表-11

Nationwide Registry System of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
in Japan-(3)

Capture rate (in terms of case numbers)

Overall allogeneic BMT: approx. 70%

Overall autologous HSCT: <70%

UR-BMT: nearly 100%

CBSCT: nearly 100%

Allogeneic PBSCT: nearly 100%

図-5

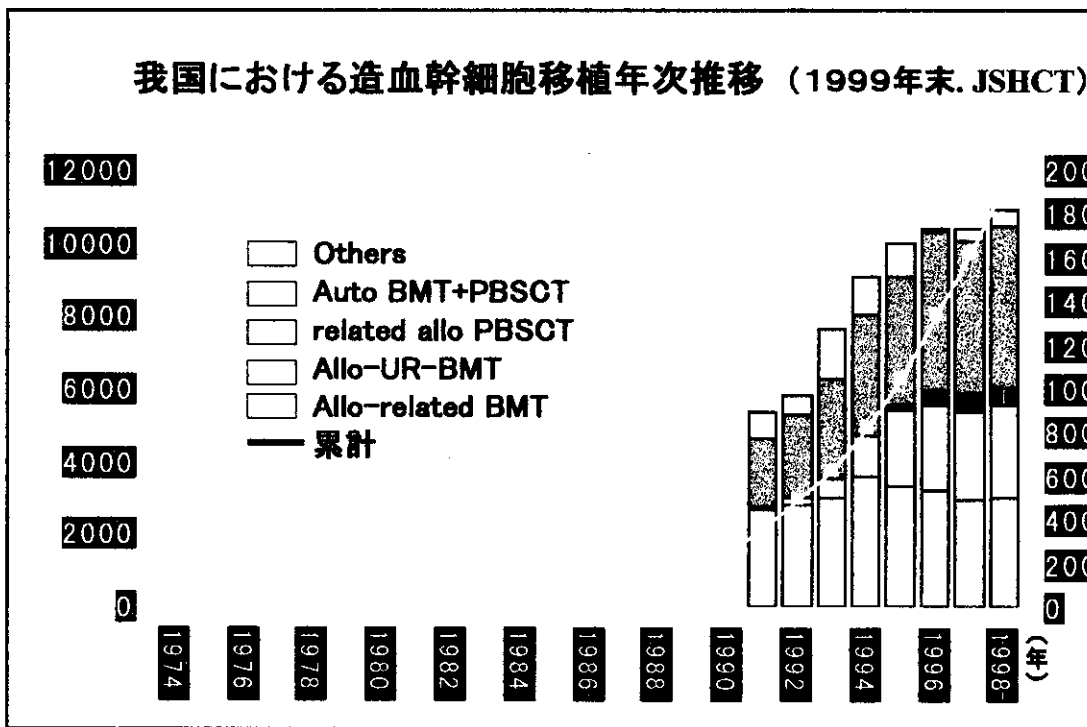


図-6

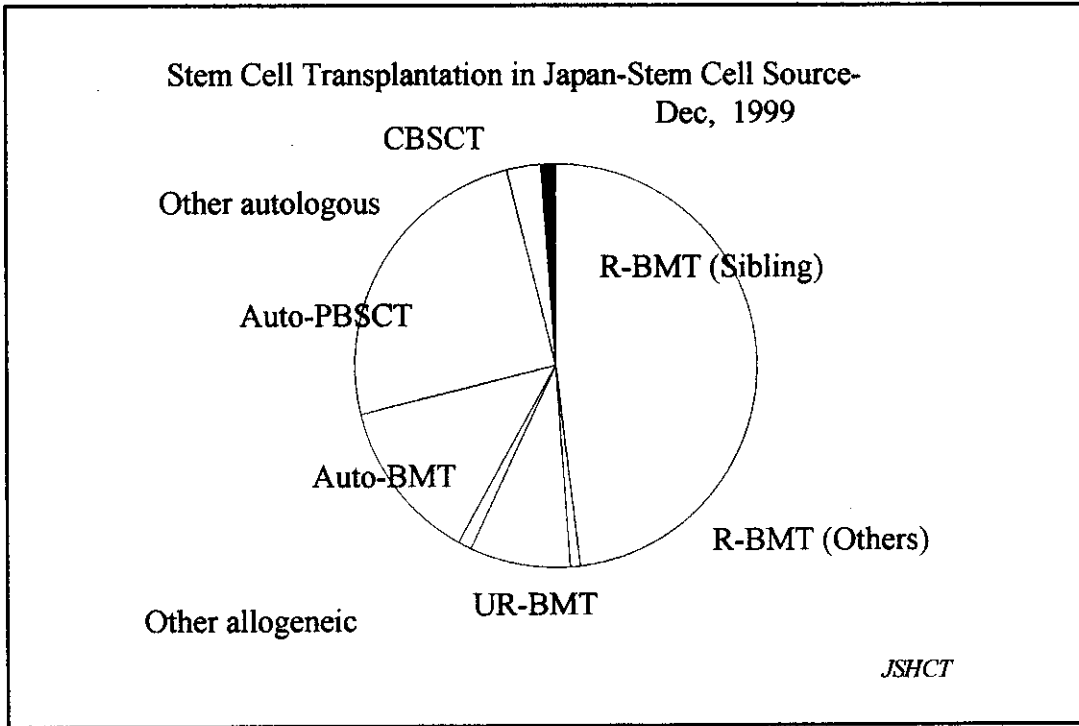


図-7

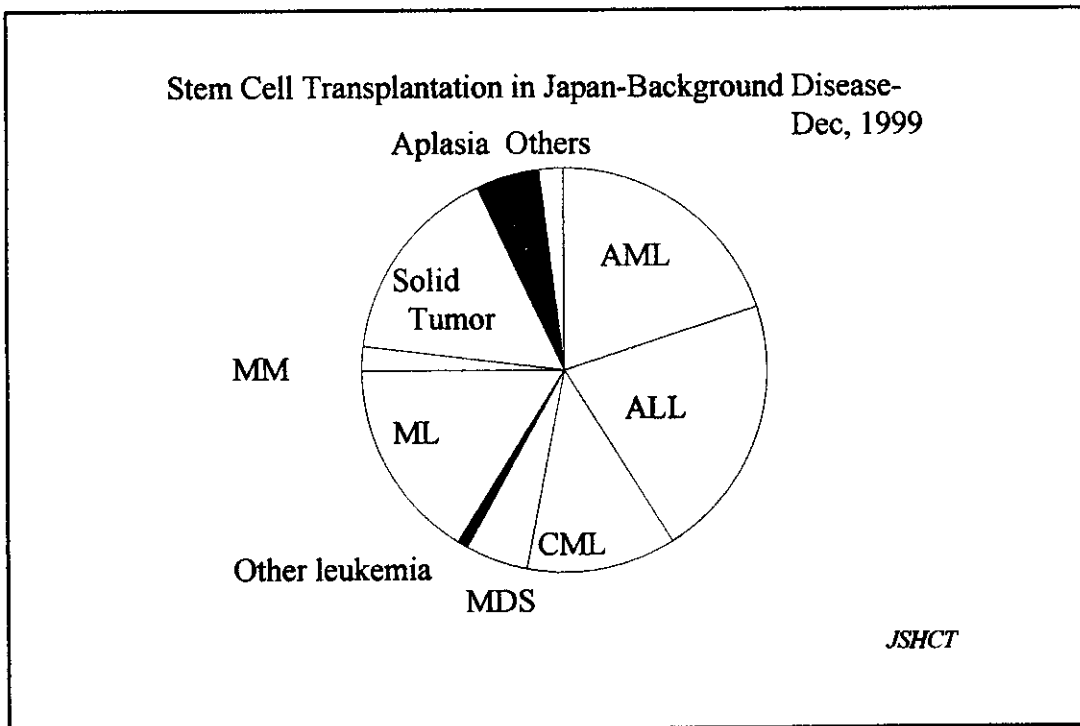
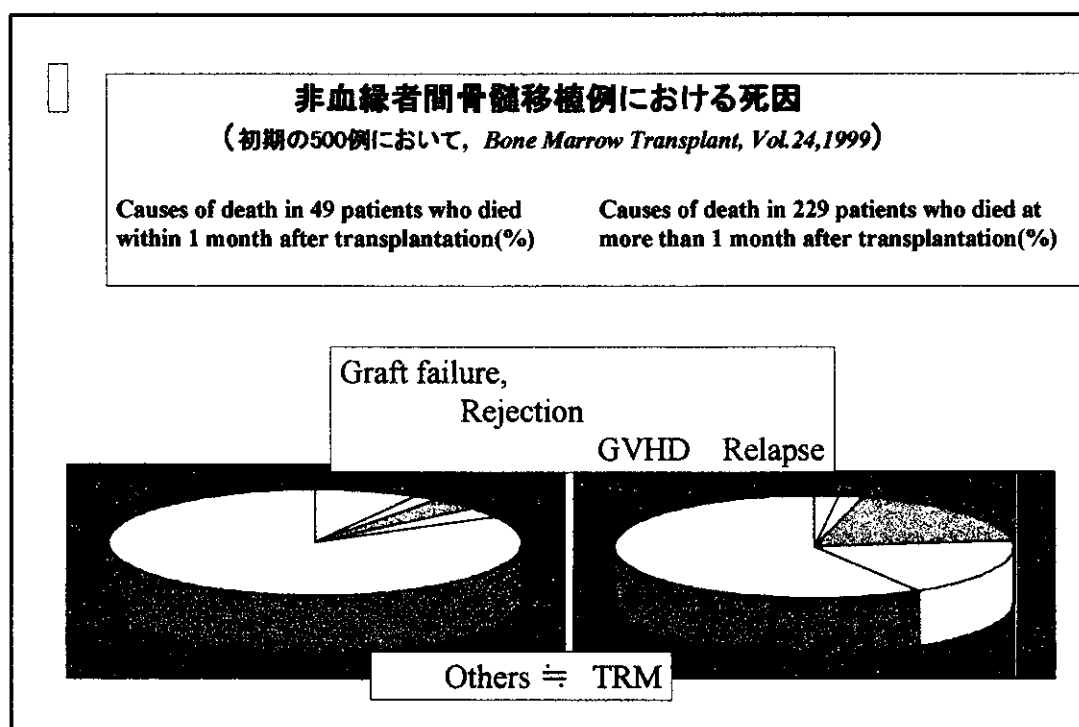


表-12

我が国における造血細胞移植の潜在需要と供給率				
	年間発生例数	44歳以下	化療等治愈例	潜在需要 (a)
1. 血液系悪性腫瘍				
急性白血病	4,066	2,526	740	1,786
慢性白血病	845	480	?	480
2. 血液系非悪性疾患				
再生不良性貧血(重症)	300	200	?	200
	1999年実績(全年齢)	実施率(供給率)		
1. 血液系悪性腫瘍	(b)	(b/a)		
急性白血病	580	32%		
慢性白血病	217	45%		
2. 血液系非悪性疾患				
再生不良性貧血(重症)	66	33%		

図-8



厚生科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
「造血細胞の自己修復能力、再生能力を利用した治療法の開発と
普及に関する研究班」
分担研究報告書

同種末梢血幹細胞移植に関する臨床的研究

分担研究者	原 田 実 根	岡山大学医学部第二内科教授
研究協力者	品 川 克 至	〃 助手
	竹 中 克 斗	〃 助手

研究要旨 同種末梢血幹細胞移植 (allogeneic-Peripheral Blood Stem Cell Transplantation;allo-PBSCT)の確立を目的として臨床的検討を行った。健常人ドナーに対する G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor)投与による PBSCT 採取は安全に実施可能であるが、稀に心血管障害や脾臓破裂などの有害事象やアフェレーシスに伴う合併症などがあり、注意が必要である。ドナーの適格条件の遵守とドナーの全例登録システムによる継続的な安全性の検討が必要である。Allo-PBSCT と同種骨髄移植との retrospective な比較では、allo-PBSCT では移植後の造血回復は速やかであるが、急性 GVHD (Ⅱ~Ⅳ度) および慢性 GVHD の頻度は増加傾向が認められた。標準的リスクの白血病では、約 70% の 3 年生存率が得られている。今後、GVHD の頻度と重症度および無病生存率に関して、同種 BMT との前方向的比較試験が必要である。PBSCT を用いた骨髄非破壊的移植は、移植前処置に伴う副作用が軽度であり、年齢および疾患に関して同種造血幹細胞移植の適応拡大が期待される。

A. 研究目的

同種骨髄移植 (allogeneic-Bone Marrow Transplantation;allo-BMT) に代わる新しい造血幹細胞移植法として、同種末梢血幹細胞移植 (allogeneic-Peripheral Blood Stem Cell Transplantation;allo-PBSCT) の確立を目的とする。本研究では、健常人同胞ドナーからの PBSCT の至適採取法および、PBSCT を用いる同種移植術式を確立する。

昨年度までの報告書では、①1994年12月・97年11月に実施された103例のallo-PBSCT症例に関する第一次全国調査および1997年11月・99年11月に実施された症例に関する第二次全国調査の結果、②第一次全国調査と日本造血細胞移植学会全国調査のデータにより、従来の

同種骨髄移植 (allo-BMT) との retrospective な matched-pair analysis による比較検討、③PBSCT 研究会 allo-PBSCT 分科会の結果、④岡山大学第二内科における結果、を報告してきたが、本報告書ではこれらをもとにわが国の allo-PBSCT の現状を総括する。

Allo-PBSCT は平成 12 年 4 月より保険診療が承認されたが、Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 動員による末梢血幹細胞 (PBSCT) 提供ドナーは、日本造血細胞移植学会による全例登録システムとなっており、安全性確保のためのフォローアップが実施され、PBSCT の動員と採取に伴う副作用などのデータを集積しており、その現状と結果を報告する。また、

岡山大学医学部第二内科でのドナーに関して、①55歳以上の例、②採取不十分例の背景因子、③G-CSF投与にともなう脾腫、に関して検討した。

Allo-PBSCTでは、allo-BMTに比し多量の造血幹細胞が得られることと、リンパ球輸注が実施しやすい利点から allo-PBSCTを用いた骨髄非破壊的移植(non-myeloablative stem cell transplantation; NMSCT)の臨床研究が注目されているが、我々の自験例を報告し、NMSCTの解決すべき問題点を検討した。

B. 研究方法

①1994年12月・97年11月に実施された103例のallo-PBSCT症例に関する第一次全国調査の結果、1997年11月・99年11月に実施された275症例に関する第二次全国調査の結果、PBSCT研究会 allo-PBSCT分科会による多施設共同研究により、1996年1月・1997年6月の間に登録されたスタンダードリスク白血病26例の結果、さらに岡山大学医学部第二内科において、1995年4月・2000年9月の間に実施された移植施行症例30例の結果を総括する。またPBSCT研究会 allo-PBSCT分科会による多施設共同研究症例とこれに準じた移植が行われた計37例に関して、スタンダードリスク白血病に対するallo-PBSCTとallo-BMTとの比較研究を目的として、日本造血細胞移植学会全国集計データからallo-BMTの症例を統計学的に抽出しretrospectiveなmatched-pair analysisをおこなった。②ドナーの短期的および長期的副作用の検討のため、日本造血細胞移植学会により2000年4月より実施されているドナー登録システムによる、564例のドナーの短期的副作用に関して解析した。また岡山大学医学部第二内科での、ドナー45例に

関して、①55歳以上のドナーでの安全性の検討、②採取不十分例の背景因子や予測因子の検討、③G-CSF投与にともなう脾腫に関して投与前、投与中、投与後のspleen indexを腹部超音波検査により検討した。③骨髄非破壊的移植(NMSCT)は、従来の同種移植における前処置での副作用の軽減と、Graft versus Leukemia(GVL)効果を意図した新しい移植法であり、岡山大学医学部第二内科で実施した9例を解析した。

C. 研究結果

①第一次全国調査、第二次全国調査、PBSCT研究会allo-PBSCT分科会による多施設共同研究、岡山大学医学部第二内科の結果を次表に示す。

	1997 全国 調査	1999 全国 調査	PBSCT 研究会	岡山 大学
症例数	103	237	26	30
移植CD34+ 細胞数 ($\times 10E6$)	5.4 (1.0-30.4)	5.0 (0.3-31.7)	7.15 (2.0-26.5)	6.0 (1.3-19.7)
好中球(日) >500/ μ l	13	11	12	12
血小板(日) >20000/ μ l	13	14	13	14
急性GVHD II・IV(%)	39	40	36	36
III・IV(%)	16	15	8	9
慢性GVHD limited(%)	72	65	76	32
extensive(%)	15	33	12	0
全生存率(%)	57	32	64	32
標準リスク	70 (3年)	70 (2年)	70 (4年)	68 (4年)
高リスク	38 (3年)	25 (2年)		25 (3年)

これらのデータから、・移植後の造血回復は、好中球、血小板共に allo-BMT に比し速やかな傾向にある、・急性 GVHD grade II-IV 度の頻度は 45-55% であり、grade III-IV の重症型は 8-16% である、・慢性 GVHD は 32-72% である、・生存率では、標準的リスクの白血病で約 70% である、ことが明らかとなった。

スタンダードリスク白血病に対する allo-PBSCT と allo-BMT の、matched pair analysis により両群の GVHD の頻度を解析した。Grade II-IV の急性 GVHD は、allo-PBSCT 群で 40.5%、allo-BMT 群で 22.4% ($p=0.01$)、Grade III-IV の急性 GVHD は、allo-PBSCT 群で 13.5%、allo-BMT 群で 5.3% ($p=0.04$) であり、いずれも allo-PBSCT 群で有意に多いという結果が得られた。慢性 GVHD (extensive 型) は allo-PBSCT 群で 56.3%、allo-BMT 群で 21.7% ($p<0.001$) であり allo-PBSCT 群で有意に増加していた。また慢性 GVHD 症例の PS は、PS 0 の症例が 65%、PS 3~4 の症例は 4% であり、重症例は少ないものと思われた。

②日本造血細胞移植学会による全例登録システムにより、2000年4月1日より2001年1月31日迄に142施設より564例が登録された(うち4例は二度採取)。年齢の中央値は41歳(10か月・72歳)、主な分布は19・54歳が72.2%、55・59歳が9.9%、60・65歳が5.1%であり、66歳以上は8例(1.4%)であった。男:女比は290:274、HLA一致同胞が73.4%、表現型一致血縁が9.9%、部分一致血縁が16.7%であった。ガイドラインのドナー適格性を満たすものが97.9%、満たさないものが13例(2.3%)であった。レシピエントはAML 23.9%、ALL 16.7%、CML 14.4%、MDS 11.9%、AA 3.5%、その他29.6%であった。まずドナー適格性を満

たさない13例の内容は、高血圧または高脂血症が8/13例と最も多く、1例はTIA様の既往歴があった。その他、高年齢、低年齢、授乳中、早期癌の既往であった。最も多い高血圧または高脂血症のドナーでは、事前の血圧管理やアフエレーシス時に注意深く管理を行うなどの対策が行われた。次に、報告された有害事象は9例であった。G-CSFに関連すると考えられるものが6例あり、腹水、心嚢液、全身浮腫(day7)、血小板減少(2例:66000/ μ l, day8 および 51000/ μ l, day5)、胸部圧迫感(day3,4)、悪心嘔吐(day3)、肝機能障害(day9)であった。腹水、心嚢液、全身浮腫の例は利尿剤が投与されたが、その他の例は自然軽快している。アフエレーシスに関するものは3例あり、低カルシウム血症によるテタニー、手足のしびれと脱力、迷走神経反射による徐脈と血圧低下、であった。低カルシウム血症の2例はカルチコールの投与により、迷走神経反射の例はアフエレーシスの中止とアトロピンの投与により速やかに回復している。すべての例で後遺症は認められていない。

岡山大学医学部第二内科において経験されたG-CSF動員PBSCドナーは45例であるが、うち55歳以上のドナー9例に関して検討した。1例はレシピエントの再移植の必要性から2度の採取を実施した。年齢は平均60歳、白血球最高値は平均38,300/ μ l、血小板最低値は平均98,000/ μ lであり、骨痛などの副作用も若年者と同様であった。採取されたCD34+細胞数は、平均3.72(1.84~10.0) $\times 10^6$ /kgと良好であったが、血管脆弱性によるブラッドアクセスの不十分例が1例、アフエレーシス中の迷走神経反射出現が1例にみられた。G-CSF投与による二度の動員採取を実施した例では、一度目と二度目の

間隔は6か月であり、二度目の採取量及び副作用ともに初回と同様であった。

採取不十分例に関しては、G-CSF投与中のday4とday0(投与前)の血液学的因子を解析した。採取不十分例では、末梢血中に出現する幼弱白血球数(後骨髄球、骨髄球、前骨髄球の総計)、LDH、CRPに関して、day4/day0比が低値であった。またG-CSF投与前の末梢血中CD34陽性細胞数は有意に低値であったが、採取されたCD34陽性細胞数との相関は認められなかった。したがって採取不十分例を予測する有意な指標は見いだせなかった。

さらに、腹部超音波によりday0、day3、day5、さらに投与後day11-18でのspleen index(SI)を計測した。Spleen indexはday0に比しday3、day5では有意に増大し、投与終了後は減少した。またSIとWBC、好中球、LDH、ALP、UAの間に相関は認められない、投与前では肥満傾向(BMI>22)の例でSIが大きいこと、腫大率(day3/day0、day5/day0)は45歳未満では45歳以上の例より大きい、SIとCD34陽性細胞採取量との相関はない、こと等が認められた。

③岡山大学医学部第二内科において、1999年1月・2001年1月に実施したNMSCT10例を解析した。年齢は16-67歳で50歳以上が5名、疾患は全例ハイリスクで再発または初回の非寛解例であり、AML3例(1例は再移植)、ALL1例、CML(AP)1例、MDS2例(CMMOL,RAEB)、NHL2例(1例は再移植)であった。NMSCTを選択した理由は、再移植、高齢、腎障害、難治性感染症、などである。移植前処置法は、CA/CY2例、fludarabineを含むものが8例、GVHD予防はCSP/sMTXまたはCSP/mPDN、HLA不適合の1例にはATGを追加した。移植されたCD34+細胞数は $4.0(1.8-7.34) \times 10^6/\text{kg}$ であった。

移植後造血回復は好中球 $>500/\mu\text{l}$ に13(10-18)日、血小板 $>20000/\mu\text{l}$ 以上に16(9-25)日であった。移植時の副作用は全例Bearmanの基準ではI度以下であり軽度であった。急性GVHDはgradeIIIが2例にみられ1例死亡した。移植後のキメリズム解析(VNTR法)では、リンパ球(CD3)に関しては、全例28日以内に80-90%以上のドナー型が達成されているが、fludarabine投与例のMDSの1例で28日以後混合キメラが継続している。またCA/CY群では、原疾患の進行(CMMoL)と再発(CML)とともにドナー型が減少した。評価可能例での抗腫瘍効果は、CA/CY群の2例では、2か月(CMMoL)と3か月(CML)のstable diseaseが得られ、fludarabine群では、化学療法に全く抵抗性であったM5bとALL(Ph陽性)例に血液学的寛解が得られ退院可能となり、またNHL(mantle cell lymphoma)で腫瘍の縮小がみられている。

D. 考察

Allo-PBSCにおいて骨髄移植より有利な点は、①ドナーに関してallo-BMTでの骨髄採取における全身麻酔や骨髄穿刺が不要であり、より快適に造血幹細胞が採取可能である、②好中球、血小板の早期回復により、感染症や輸血量の減少による移植安全性が向上する、③骨髄採取に比し多量の造血幹細胞及びリンパ球が得られるため、これを用いた細胞療法への応用が容易である、等があげられる。

一方解決すべき課題として、ドナー側では①PBSC採取不十分例に対する対策の確立、②ドナーの安全性確保のため、ドナーの適格性に関するガイドラインの遵守、ドナー登録システムによるドナー全例の短期的および長期的副作用の追跡調査を実施することが重要であり、レシ

ピエント側では、急性および慢性 GVHD に関して頻度と重症度、疾患および病期別の長期的な抗白血病効果、に関して allo-BMT との差異を明らかにする必要がある。

非血縁者間 allo-PBSCT に関しては、ドナーにとって全身麻酔や骨髄穿刺がなく、より快適な造血幹細胞採取法と考えられるため、骨髄バンクのドナーリクルート拡大が期待できるが、ドナーに関する安全性の確保に関して今後も注意する必要がある。また非血縁者間 BMT では血縁者間 BMT に比し急性 GVHD が増加するため、血縁者間 allo-PBSCT に関して、血縁者間 allo-BMT との差異を明らかにしておく必要がある。急性および慢性 GVHD に関しては、欧米での allo-PBSCT と allo-BMT の prospective randomized study の結果ではいずれの発症頻度にも有意差は認められていない。今後我が国においても骨髄移植との prospective randomized study による比較検討が必要である。

NMSCT では、前処置の副作用の軽減により、従来の同種造血幹細胞移植に比し、より高齢者や臓器機能低下症例に実施可能であり、適応疾患も広がる可能性がある。自験例では、fludarabine を含む前処置により、リンパ球のキメリズムは、移植後 28 日以内に、ほぼドナー型が達成されたが、免疫抑制剤の減量法やドナーリンパ球輸注のタイミングなど解決すべき問題がある。また、適応疾患に関して、ハイリスク症例とスタンダードリスク症例に関してそれぞれ明らかにする必要がある。さらに graft vs tumor 効果を意図した造血器腫瘍以外の固形腫瘍に対する研究や、免疫学的治療として自己免疫疾患での研究も必要と思われる。

E. 結論

Allo-PBSCT では、ドナーに関して、① G-CSF による PBSC 動員では、稀な有害事象が見られ注意が必要であり、ドナーの適格条件を事前に注意深く検討する必要がある。② G-CSF 投与による PBSC 採取は 55 歳以上のドナーにおいても、若年者と同様に実施可能であったが、高齢者の身体的特性に留意する必要がある。③ 採取不十分例の有意な背景因子は明らかでないが、関連傾向のある血液学的データを参考にシアフレーションを行う必要がある。④ G-CSF 投与に伴い、spleen index は増大し、投与後は縮小する、ことが明らかとなった。またレシピエントに関して、① 移植後の好中球及び血小板の回復は速やかであった、② HLA 一致同胞間の allo-PBSCT と allo-BMT の retrospective な比較検討では、急性 GVHD (Grade II ~ IV) および慢性 GVHD の頻度は骨髄移植に比し有意に増加傾向が認められた③ 生存率では、標準的リスクの白血病で約 70% である、ことが明らかとなった。

NMSCT では、fludarabine を含む前処置では、副作用は軽度で高齢者や臓器機能低下症例に実施可能であり、移植後の造血回復も従来の allo-PBSCT と同様に速やかであった。また生着に関して、リンパ球のキメリズムは、移植後 28 日以内に、ほぼドナー型が達成される、ことが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) M Harada, et al: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is coming of age. *Int J Hematol.* 62:1-5, 1995
- 2) M Harada, et al: G-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells from healthy adults

- for allogeneic transplantation. *J Hematotherapy* 5(1):63-72, 1996
- 3) M Harada, et al: Mobilization of peripheral blood stem cells for autologous and allogeneic transplantation. *Vox Sang* 70 (suppl. 3):71-73, 1996
 - 4) M Harada, et al: Clinical results of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Japanese survey 1995. *Bone Marrow Transplant* 17(suppl. 29):S47-S50, 1996
 - 5) T Yano, et al: G-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells for allografting : comparative study of daily single versus double dose of G-CSF. *Int J Hematol* 66:169-178, 1997
 - 6) T Teshima, et al: Mobilization of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation. *Cytokines, Cellular and Molecular Therapy* 3:101-104, 1997
 - 7) Y Nawa, et al: Responses of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells to alloantigen stimulation. *Blood* 90:1716-1718, 1997
 - 8) Y Katayama, et al: Bone marrow necrosis in a patient with acute myeloblastic leukemia during administration of G-CSF and rapid hematologic recovery after allotransplantation of peripheral blood stem cells. *Am J Hematol* 57:238-240, 1998
 - 9) M Harada, et al: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for standard-risk leukemia. A multicenter pilot study: Japanese experience. *Bone Marrow Transplant* 21(suppl 3):S54-S56, 1998
 - 10) R Masuda, et al: allogeneic peripheral Blood Stem Cell transplantation for treatment of refractory follicular lymphoma. *Internal Medicine* 37:1050-1054, 1998
 - 11) M Naira, et al: Analysis of circulating hematopoietic progenitor cells after peripheral blood stem cell Transplantation. *Int J Hematol* 69 :36-42, 1999
 - 12) Y Katayama, et al: Hematopoietic progenitor cells from allogeneic bone marrow transplant donors circulate in the very early post-transplant period. *Bone Marrow Transplant* 23:659-665, 1999
 - 13) Y Maeda, et al: Monitoring of human herpesviruses after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 105:295-302, 1999
 - 14) Y Nawa, et al: Successful treatment of advanced natural killer cell lymphoma with high-dose chemotherapy and syngeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 23:1321-1322, 1999
 - 15) S Nakao, et al: Early establishment of hematopoietic chimerism following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in comparison with allogeneic bone marrow transplantation *Eur J Haematol* 62:265-270, 1999

- 16) Y Nawa, T Teshima, K Sunami, Y Hiramatsu, Y Maeda, T Yano, K Shinagawa, F Ishimaru, E Omoto and Mine Harada: G-CSF reduces IFN- γ and IL-4 production by T cells after allogeneic stimulation by indirectly modulating monocyte function. Bone marrow Transplantation 25:1035-1040, 2000
- 17) Nobuharu Fujii, Yoshinobu Maeda, Katsuto Takenaka, Katsuji Shinagawa, Toshi Imai, Teruhiko Kozuka, Kazuma Ikeda, Kazutaka Sunami, Yasushi Hiramatsu, Fumihiko Ishimaru, Kenji Niiya, Mine Harada: Successful engraftment of allogeneic peripheral blood stem cell transplant after nonmyeloablative preparative regimen with cytarabine and cyclophosphamide: report of 2 cases. Int J Hematol 72:499-503, 2000
- 18) N Fujii, K Takenaka, A Hiraki, Y Maeda, K Ikeda, K Shinagawa, A Ashiba, M Munemasa, K Sunami, Y Hiramatsu, F Ishimaru, K Niiya, T Yoshino and Mine Harada: allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection. Bone marrow Transplantation 26:805-808, 2000
- 19) Katsuto Takenaka, Katsuji Shinagawa, Kazutaka Sunami, Nobuharu Fujii, Yasuhiro Hiramatsu, Yoshinobu Maeda, Yuichiro Nawa, Yoshio Katayama, Takanori Teshima, Fumihiko Ishimaru, Katsuyuki Kiura, Kazuma Ikeda, Mine Harada. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in 23 adult patients with hematologic malignancies: A single-center experience. Int J Hematol 72:362-370, 2000
- 20) 原田実根、他：本邦における血縁者間同種末梢血幹細胞移植の全国調査：現状と問題点 臨床血液 40:1160-1167, 1999
2. 学会発表
- 1) 豊嶋崇徳、品川克至：G-CSFによる末梢血幹細胞移植の現状と問題点。第38回日本臨床血液学会シンポジウム。1996年10月
- 2) 品川克至、原田実根：同種末梢血幹細胞移植の現状と非血縁者間末梢血幹細胞移植への可能性。第39回日本臨床血液学会シンポジウム。1997年10月
- 3) 竹中克斗、原田実根：同種末梢血幹細胞移植の現状と問題点。第40回日本臨床血液学会シンポジウム。1998年10月
- 4) 竹中克斗：HLA一致同胞からの同種PBSCT—成人における成績。第22回日本造血細胞移植学会シンポジウム。1999年12月
- 5) 品川克至、原田実根、他：同種末梢血幹細胞移植30例の臨床成績。第23回日本造血細胞移植学会ワークショップ2000年12月
- 6) 原田実根：末梢血幹細胞移植の臨床。第20回日本臨床血液学会招請講演。2000年11月
- 7) 品川克至、原田実根：Allo-PBSCT

分担研究報告書

分担研究者 岡本 真一郎 慶應義塾大学医学部 内科 講師

研究要旨 自家造血幹細胞移植の有効性及び安全性を明確にすることを目的として1991年1月から1999年12月までに日本造血細胞移植学会（JSHCT）のデータベースに登録された5214例の自家造血幹細胞移植例を解析した。自家造血幹細胞の至適利用という点では、造血器悪性腫瘍・固形癌のいずれにおいても末梢血の骨髄に対する survival benefit は明らかではなかった。移植後の graft failure の頻度は著しく低く、その多くは原病の再発と関連していた。移植後の MDS/AML の発症頻度は末梢血幹細胞移植において有意に高く、その危険因子の解析が今後の重要な課題と考えられた。

A. 研究目的

1. 海外ドナー（異人種ドナー）の造血幹細胞を用いた移植の至適利用（optical use）を明確にする。
2. 各疾患における自家造血幹細胞移植（時に自家末梢血幹細胞移植）の至適利用を明確にする。
3. 自家造血幹細胞移植後の長期の造血能について検討を加える。

B. 研究方法

1. JMDP の国内ドナーから移植を受けた症例を対象とし、海外骨髄バンクの非日本人ドナーを用いた移植成績（生着率、GVHD の頻度、生存率、非再発死亡率）をドナーの人種、HLA allele

disparity より解析する。

2. JSHCT のデータベースを用いて自家末梢血幹細胞移植を自家骨髄移植の成績を造血器疾患、固形癌で比較し、その至適利用について検討を加える。
3. JSHCT のデータベースを retrospective に解析し、二次性 MDS/AML の発症頻度、二次性 graft failure の頻度について検討を加え、かつその危険因子について検討を加える。

C. 研究結果

1. 前回の検討と同様に人種は多変量解析において移植成績に有意な影響を与えなかった。一方、

HLA の allele disparity 特に class II disparity は急性 GVHD (II-IV 及び III-IV)の発症頻度と有意に相関し、結果として移植成績に負の影響を与えることが明らかとなった。

2. 1991年1月から1999年12月までに日本造血細胞移植学会 (JSHCT) のデータベースに登録された5214例の自家造血幹細胞移植例を解析した。対象疾患の内訳は急性白血病、非ホジキンリンパ腫、固形癌が各々三分の一を占めていた。年齢は、0歳~65歳まで広く均等に分布し、約5%は65歳以上を対象に施行されていた。成人の血液疾患、非血液疾患に分けて自家骨髄移植 (BMT) 及び自家末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 後の生存率を比較したが、乳癌を除いて有意差は認められなかった。(表1、2)
3. 自家造血幹細胞移植後の graft failure は、12例で認められた。内、1例を除いて全てが造血器腫瘍であり、その多くは原病の再発と、それに対する治療と関連していた。
4. 自家造血幹細胞移植後の二次性発癌は、55例で認められ(表3)内25例が MDS/AML で

あった。その内訳を(表4)に示す。発症は PBSCT 群で有意に高く、移植より発症までの平均期間は43ヶ月であった。

D. 考察

1. 海外バンクの非日本人ドナーを用いた移植では、Class II disparity が急性 GVHD の頻度、生存率と相関し、JMDP ドナーを用いた検討で明らかにされた Class I disparity の重要性は明らかではなかった。多くの recipient pair では、class I allele match のドナーが選択されていたことによって、十分な解析が出来ていない可能性がある。今後は allele frequency に加えて minor HLA 分子の解析、また、アジア地域内での donor-recipient pair に関しての解析が必要と考えられる。
2. 現時点でのラフな PBSCT と BMT の比較では、多くの症例において両者の至適利用を明確にするデータは得られていない。今後は、比較的施行例数の多い腫瘍を対象として、病期予後因子等を加味した多変量解析、あるいは matched pair 解析を行う必要がある。その為には JSHCT のデータベースの充実が不可欠である。
3. 自家造血幹細胞移植の長期の造

血維持能については、二次的造血不全、MDS/AMLの発症の点より評価する必要がある。二次的造血不全の点からは、その安全性は高いと考えられるが、二次性のMDS/AMLの発症に関しては、それが移植以前の治療によるものか、前処置によるものか、移植細胞によるものかを明確にする必要がある。これに関しては、JSHCTのデータベースの情報のみでは十分な解析は困難と考えられるので、移植前放射線治療、採取時期、mobilizationの方法、採取までに用いた抗癌剤とcourse数、輸注CD34陽性細胞数、移植後の経時的なCBCの推移、karyotypeの異常等についてアンケートを施行し、解析を行う必要がある。

E. 結論

1. 同種造血幹細胞移植の為の至適異人種ドナーの選択に関しては、class II HLA抗原のdisparityが重要であり、人種は必ずしも選択に重要な要因ではなかった。しかし、アジア地域内での海外ドナーを用いた移植に関しては、今後さらに検討を加える必要がある。
2. 自家造血幹細胞移植においては、

造血幹細胞ソースは、移植後の生存率と有意に相関しなかった。自家造血幹細胞移植後のgraft failureの頻度はきわめて低いが、移植後の2～3年をピークとして二次性MDS/AMLの発症が1～2%認められた。この頻度は自家末梢血幹細胞移植で有意に高く、その因果関係を明らかにすることが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Mori T., Okamoto S., Matsuoka S., Yajima T., Wakui M., Watanabe R., Ishida A., Iwao Y., Mukai M., Hibi T., Ikeda Y. : Risk-adapted pre-emptive therapy for cytomegalovirus disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 25: 765-769, 2000.

Mori T., Okamoto S., Kuramochi S., Ikeda Y. : An adult patient with hypersensitivity to mosquito bites developing mantle cell lymphoma. *International Journal of Hematology* 71: 259-262, 2000.

Ohashi K., Tanabe J., Watanabe R., Tanaka T., Sakamaki H., Maruta A., Okamoto S., Aotsuka N., Saito K.,

Nishimura M., Oh H., Matsuzaki M., Takahashi S., Yonekura S. : The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. American Journal of Hematology 64: 32-38, 2000.

Mori T., Sato N., Watanabe R., Okamoto S., Ikeda Y. : Erythema exsudativum multiforme induced by granulocyte colony-stimulating factor in an allogeneic peripheral blood stem cell donor. Bone Marrow Transplantation 26: 239-240, 2000.

高山信之, 岡本真一郎 : CML の造血幹細胞移植. 臨床血液 41 (4) : 283-287, 2000.

2. 学会発表

The Council Meeting of National Marrow Donor Program (NMDP) : Sept. 2000, Minneapolis, USA

The Board Meeting of the World Marrow donor Association (WMDA) : Sept. 2000, Minneapolis, USA

The 3rd International Symposium on Allogeneic Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation: Nov. 2000, MONTREUX, Switzerland

The Asian-Pacific Bond Marrow Transplantation Group Congress 2000: Nov. 2000, Bangkok, Thailand

H. 知的財産権の出願・登録状況
無し

表 1

Autologous SCT : Bone Marrow (BM) vs. Peripheral Blood (PB)

— Hematologic malignancies : adults —

Disease	Stage	Sources (N)	5y-Survival (%)	p
AML	1CR	BM (20)	78.9	N.S.
		PB (254)	66.0	
ALL	1CR	BM (44)	35.0	N.S.
		PB (117)	41.1	
NHL	1CR	BM (29)	65.5	N.S.
		PB (74)	67.7	
	2CR	BM (22)	54.2	N.S.
		PB (35)	54.7	
	NCR	BM (37)	16.2	N.S.
		PB (67)	24.7	
HD	All	BM (22)	47.5	N.S.
		PB (142)	65.2	

表 2

Autologous SCT : Bone Marrow (BM) vs. Peripheral Blood (PB)

— Non-hematologic malignancies : adults —

Disease	Stage	Sources (N)	5y-Survival (%)	p
Breast Ca.	All	BM (269)	35.9	< 0.01
		PB (36)	57.7	
GCT	All	BM (26)	52.8	N.S.
		PB (173)	64.9	
Ovarian Ca.	All	BM (23)	44.5	N.S.
		PB (112)	51.4	

表 3

Secondary Malignancies after Autologous SCT (N=55)

○ Type of malignancies

MDS / AML : 25	Breast ca : 2
Unknown : 8	Rectum ca : 1
HCC : 5	Esophageal ca : 1
Pancrease ca : 1	Tongue ca : 2
Lung ca : 3	Uterus ca : 1
Stomach ca : 1	Thyroid ca : 1
Brain tumor : 1	NHL : 1
	HD : 2

表 4

MDS / AML after Autologous SCT

- No. of reported cases : 25
- Diagnosis for which autologous SCT was indicated
 - Non-Hodgkin's lymphoma : 14
 - Acute myogenous leukemia : 4
 - Hodgkin's disease : 4
 - Germ cell tumor : 2
 - Myeloma : 1
 - Lung cancer : 1
 - Ovarian cancer : 1
- Sources of stem cells
 - PBSCT : 20
 - PBSCT + BMT : 3
 - BMT : 2
- Median age : 43 (20 - 67)
- Median time from transplant to secondary malignancy : 4.2 (1-9) (n=9 ; data not available, 16)