

する全施設のすべての症例が登録されることが望まれる。

F. 健康危惧情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

I. 参考文献

1. 中尾眞二: 再生不良性貧血の診療ガイドライン案. 2005
2. Bain BJ: Br J of Haematol 94: 206-209, 1996
3. Tichelli A et al: Blood 80, 1992

再生不良性貧血の治療と予後に関するレトロスペクティブ調査

中尾 眞二¹、山崎 宏人¹、杉盛 千春¹、小峰 光博²

金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学¹、昭和大学藤が丘病院内科血液²

研究要旨 本邦における成人再生不良性貧血治療の実態を明らかにするために、1995年11月24日以降に新たに診断された199例の治療成績を検討した。観察期間の中央値は34ヶ月（1～102ヶ月）で、5年予想生存率は85.8%であった。治療別奏効率はATG+C_sA±G-CSF療法が82%、CyA単独療法は49%であった。ATG±CyA±G-CSF後の再発率は18.3%、AML・MDSやPNHなどへの病型移行はあわせて2.0%と、いずれも欧米の報告より低率であった。

A. 研究目的

再生不良性貧血の治療成績は、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）やシクロスポリン（C_sA）の登場により飛躍的に向上した。本邦においても、1995年11月24日にATG（リンフォグロブリン）が薬価収載されて以降、欧米で実施されている標準的治療が可能となった。しかし、我が国の成人再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の治療成績についてはほとんど検討されておらず、治療薬選択の実態やその有効率あるいは再発率など、不明な点が多い。我が国における成人再生不良性貧血の治療成績をさらに向上させるためには、こうした治療の実態を把握し問題点を明らかにする必要がある。再生不良性貧血の治療経過や予後に関する正確な情報が集積できれば、今後新たな臨床試験を進める上で重要な基礎資料になるはずである。そこで、本邦における成人再生不良性貧血治療の実態を明らかにするために、ATGが薬価収載された1995年11月24日以降に新たに診断された15歳以上の患者を対象に、レトロスペクティブ調査を実施した。

B. 研究方法

1. 対象

1995年11月24日にATG（リンフォグロブリン）が使用可能となってから2003年12月31日までの約8年間に新たに再生不良性貧血と診断された15歳以上の例のうち、「特発性造血障害に関する調査研究班」（小峰班）および「重点研究：骨髄異形成症候群に対する画期的治療法の開発に

関する研究班」（三谷班）に属する研究者の施設および関連施設において診断・治療または経過観察を受けたすべての症例。

2. 方法

- 1) 小峰班および三谷班の分担研究者および研究協力者が所属する施設へ患者調査票を送付する。
- 2) 各参加施設は患者の連結可能な匿名化を行った後、診療記録等を参考にして添付の患者調査票にデータを記入し研究事務局（金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学）へ郵送する。
- 3) 研究事務局にて各症例の「症例登録番号」を決定する。
- 4) 回収された患者調査票に基づきデータを収集し統計学的解析を行う。

C. 研究成果

1. 患者背景

13施設より登録のあった225例のうち、評価可能であった199例について解析を行った。年齢の中央値は58才（15-84）、男女比は2:3（男性81例、女性118例）、年齢分布は2峰性を示し20才代および60才代にピークを認めた（図1）。成因別では原因不明の特発性が90%を占めた（表1）。診断時に染色体検査が実施されていた184例のうち22例（12%）に染色体異常を認めたが、その内容については一定の傾向は見られなかった。本班の新基準に基づいた重症度別ではstage 2（中等症）およびstage 4（重症）の症例数が多く、年齢層別にみてもその傾向は同様であった（図2）。ただし、「定期的な輸血を必要とする」こと

が条件となっている stage 3 (やや重症) については、診断時点では輸血依存性の判断が下せないことから、実際には stage 2 に分類されている例もあることが予想され、stage 2 および stage 3 の頻度については慎重に判断する必要があると思われる。

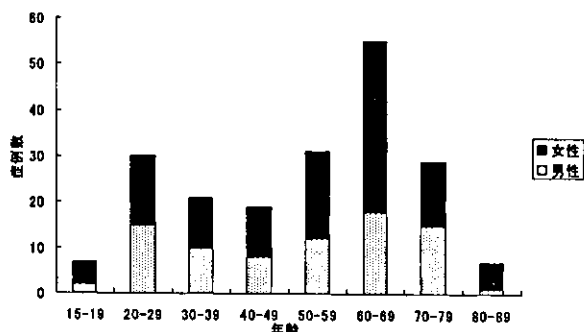


図1. 解析症例の年齢分布

表1. 成因別分類

分類	症例数
特発性	179
肝炎関連	8
薬剤性	6
先天性 (HS)	1
胸腺腫	1
妊娠	2
二次性	2

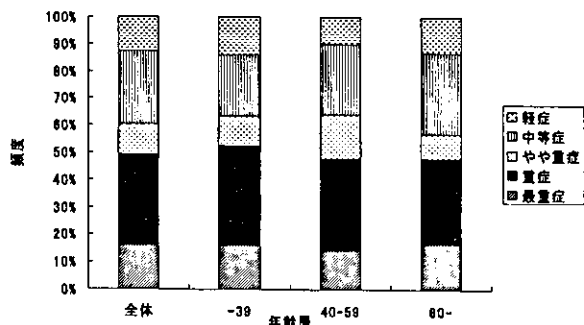


図2. 年齢層別の重症度頻度

2. 選択された治療法とその奏効率

選択された治療法とその奏効率 (PR+CR) の一覧を表2に示す。

表2. 選択された初回治療法とその奏効率

治療法	内訳	成績 (解析可能例)	奏効率
ATG	6	2/5	40%
ATG+G-CSF	7	3/7	43%
ATG+CsA	30	24/29	83%
ATG+CsA+G-CSF	63	51/63	81%
CsA	52	25/51	49%
蛋白同化ホルモン	18	10/18	56%
G-CSF	1	1/1	
副腎皮質ホルモン	3	1/3	
造血幹細胞移植	5		
無治療	14		
計	199		

ATG 単独療法および ATG+CsA 併用療法における G-CSF の追加は奏効率には影響を与えなかった。免疫抑制剤による治療別奏効率は、ATG+CsA±G-CSF が 82%、ATG±G-CSF が 42%、CsA が 49% で、ATG+CsA 併用療法は ATG 単独療法および CsA 単独療法に比べて有意に奏効率が高かった (図3) ($p=0.0006$)。各治療法の重症度別奏効率を図4に示す。蛋白同化ホルモンは軽症例を中心に投与され、その奏効率は 56% (10/18) であった。

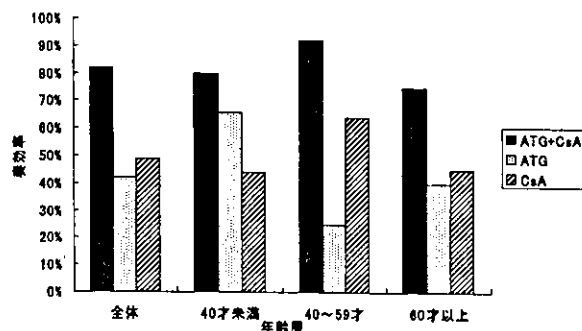


図3. 免疫抑制剤による治療別奏効率

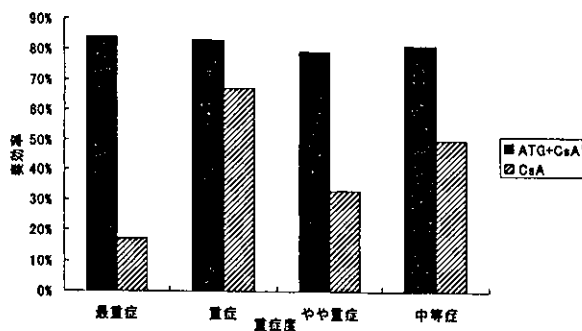


図4. 免疫抑制療法の重症度別奏効率

3. 生存率と予後

観察期間の中央値は 34 ヶ月 (1 ~ 102 ヶ月) で、5 年予想全生存率は 85.8 % であった (図 5)。年齢別では 40 才未満が 88.5 %、40 歳 ~ 59 歳が 94.0 %、60 歳以上が 78.5 % であった (図 6)。また、重症度別では最重症が 70 %、重症が 87 %、やや重症が 89 %、中等症が 85 % であった (図 7)。治療法別では ATG+C_sA±G-CSF 療法が 88 %、

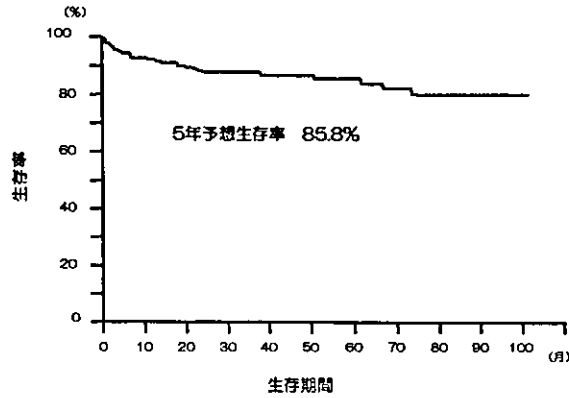


図 5. 全生存率

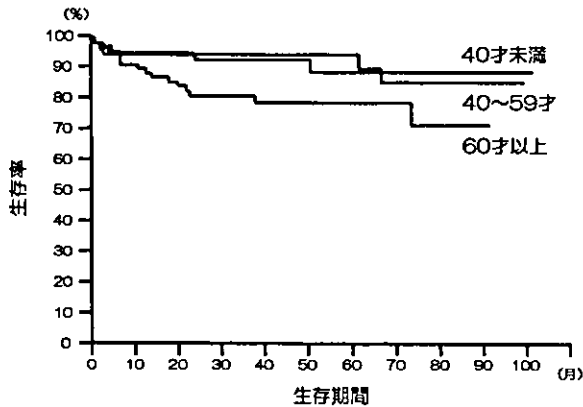


図 6. 年齢層別の全生存率

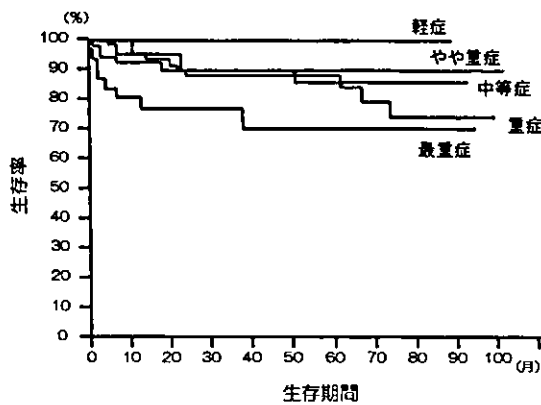


図 7. 重症度別の全生存率

C_sA 療法が 87 % であった (図 8)。199 例中 27 例の死亡例が報告され、主な死因は感染症 (48 %)、出血 (26 %)、悪性腫瘍 (11 %) であった。また、AML/MDS への移行例は 1 % (2/199)、PNH への移行例は 1 % (2/199) であった。ATG+C_sA±G-CSF 後の再発率は 18.3 % であった。ATG+C_sA±G-CSF 療法後の failure free survival を示す (図 9)。

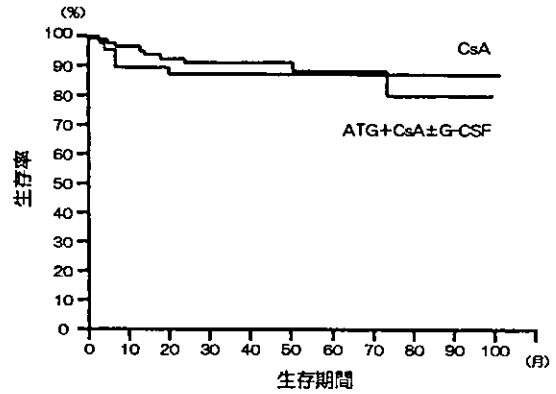


図 8. 治療別全生存率

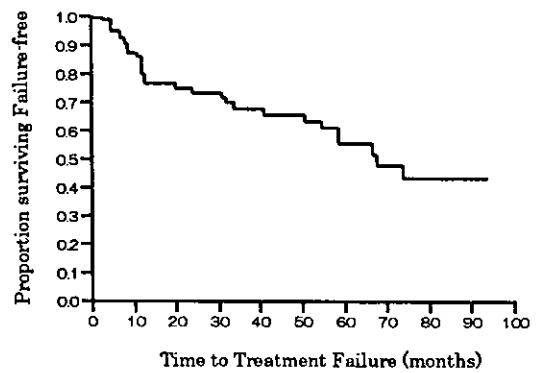


図 9. Failure-free survival (ATG+C_sA±G-CSF)

D. 考 察

我が国の成人再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の長期成績については、これまでほとんど検討されておらず不明な点が多かったが、今回のレトロスペクティブ調査により欧米の報告との類似点および相違点が明らかになった。

生存率に関しては欧米と比較しても遜色なく良好であった。治療別では ATG+C_sA の併用がそれぞれの単独療法に比べて奏効率が有意に高かった。この傾向は高齢者においても同様であった。一方、欧米に比して、AML/MDS や PNH への病

型移行の頻度は低く、ATG+CsA 療法後の再発率も低かった。しかし、今回の調査は欧米からの報告に比べて観察期間が短いことから、今後もさらに追跡調査が必要と思われる。

E. 結 論

ATG+CsA により、本邦成人再生不良性貧血患者の 88% に 5 年生存が得られることが示された。二次性のクローン性疾患への移行率や再発率は欧米の再生不良性貧血患者よりも低い可能性がある。

F. 健康危惧情報

該当なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1. 杉盛千春, 山崎宏人: 再生不良性貧血治療の問題点と今後の展望. 臨床血液, 第 45 巻第 8 号, 134, 2004

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

I. 参考文献

1. Frickhofen N, et al. Blood 101: 1263, 2003

NTT 関東病院における成人再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の結果

浦部 晶夫、壹岐 聖子、臼杵 憲祐、飯島喜美子

NTT 関東病院 血液内科

研究要旨 NTT 関東病院で経験した成人再生不良性貧血に対する免疫抑制療法 (IST) の効果と長期予後を検討した。症例数は 50 例で、年齢の中央値は 47 歳であった。初回の IST が無効、あるいは反応したが再発した症例 21 例に IST の再治療が行われた。初回 IST の奏効率と再発率は各々 76.7 % と 23.3 % であり、IST 再治療の奏効率は 61.9 % であった。初回あるいは 2 回目の IST によって 50 例中 32 例の再生不良性貧血患者が軽快している。10 年全生存率は 84.0 %、10 年無病生存率は 62.0 % であった。経過中クロール疾患の発生は 2 例にみられた。出血や感染症による早期死亡は高齢患者に多かった。IST で治療された再生不良性貧血患者の多くは良好な反応を示し、長期生存が期待出来ることが示された。

A. 研究目的

成人 AA に対する IST の効果と長期予後を明らかにするために、NTT 関東病院血液内科で経験した 50 例の AA 患者をレトロスペクティブに検討した。

B. 研究方法

対象は 1988 年 4 月から 2004 年 4 月の約 16 年間に当院で IST を受けた成人 AA 患者 50 例である。そのうちの 7 例は前医で ATG を含む初回 IST を受けたが難治性で当院に転院となった症例である。IST の効果判定は治療から 18 ヶ月までの血球数の変化と輸血の必要性をもとに、Camitta らの判定基準¹⁾を用いて評価した。partial response (PR) 以上を有効例として奏効率を計算した。有効例のうち輸血が再度必要になったもの、寛解時に比べて 2 g/dl 以上ヘモグロビン値が低下した場合を再発と定義し、再発率を計算した。追跡期間中央値は 5 年半 (67 ヶ月) であり、全生存率 (overall survival : OS) は初回 IST から最終生存確認日または死亡日までの期間から Kaplan-Meier 法で解析した。IST に反応なし、再発 (IST 再治療を行った症例は再治療後の再発)、AA または IST に起因した死亡、輸血依存性、クロール疾患の発症を IST 不応のイベントとし、初回治療からイベント発生までの期間をもとに無病生存率 (failure-free survival : FFS) を解析した。

C. 研究成果

1. 患者の特徴と治療 (表 1、2)

症例数は 50 例で、全例血縁者間骨髄移植 (BMT) の適応にならない患者であった (表 1)。

表 1 Characteristics of Patients.

No. of patients		50
Age at diagnosis		median 47y (18~92y)
18~29y		10
30~39y		8
40~49y		8
50~59y		8
60~69y		7
70y and over		9
Sex (male/female)		21/29
Cause of aplastic anemia		
idiopathic		39
drug		6
hepatitis		2
pregnancy		3
Severity of disease		
mild	stage 1	1
moderate	stage 2	10
slightly severe	stage 3	8
severe	stage 4	22
very severe	stage 5	9
PNH clone*		
tested case No.		18
positive case		9
Karyotype		
normal		44
monosomy 7		0
8 trisomy		2
others **		4

* CD55⁺ CD59⁻ granulocytes and erythrocytes detected by flow cytometry.

** 7q⁺, add(2)(p11), inv(9), t(2;5)(q33;q13)

表2 Characteristics of Treatments.
G-CSF: recombinant human granulocyte colony-stimulating factor

Initial IST	N=43
CsA alone	2
ATG alone	13
ATG with CsA	28
Salvage IST	N=21
ATG alone	5
ATG with CsA	16
Species of repeated ATG	N=21
horse / horse	18
rabbit / horse	3
Combination therapy	
G-CSF	43
Androgens	39

50 例中、当院で初回 IST を行った症例は 43 例であった (表 2)。IST の方法は重症度にかかわらず、1997 年以前は抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin : ATG) 単独、1998 年以降は ATG とシクロスポリン (cyclosporin : CsA) の併用が主であった。初回 IST のうち CsA 単独が 2 例あり、ATG 投与が困難と判断された 92 歳の超高齢者とアルツハイマー型痴呆症を併発していた 74 歳の症例であった。ATG を含む初回 IST 無効例及び再発例に対する IST の再治療は 21 例で行われた (表 2)。このうち 7 例は前医で初回 IST が行われたが再発もしくは効果がなかった症例であった。治療に用いた ATG は、1995 年にウマ ATG (Lymphoglobuline) が上市される以前は個人輸入や臨床研究によるウマ ATG (Atgam、Upjohn) またはウサギ ATG (Thymoglobuline) も含まれていたが、1995 年以降は再投与時も含めて全て Lymphoglobuline が用いられている。ATG 再投与例の製剤の組み合わせはウマ/ウマが 18 例、ウサギ/ウマが 3 例であった。ウマ/ウマの 18 例については、患者とその家族に informed consent を得た上で ATG 再投与を行った。大部分の患者に、recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) や蛋白同化ステロイドの併用が行われていた。G-CSF は、主に好中球減

表3 Response to immunosuppressive therapy
CR: complete response. PR: partial response. NR: no response

Initial IST	N=43		
Response by 12 months	CR 3	PR 30	NR 10
Response	33		
Relapse	10		
Salvage IST	N=21		
Response by 12 months	CR 0	PR 13	NR 8
Response	13		
Relapse	4		

少を伴う患者に、IST と併用あるいは外来維持療法として 43 例の患者に使用された。蛋白同化ステロイドは 39 例の患者で使用された。

2. IST の効果 (表 3)

初回 IST 後 PR 以上の血球回復が 43 例中 33 例にみられ、奏効率は 76.7 % であった。効果の発現は 1 例のみ 12 ヶ月で、その他の 32 例は 6 ヶ月以内であった。10 例に再発を認め、再発率は 23.3 % であった (表 3)。初回 IST 無効例 (9 例) と再発例 (12 例) の 21 例にサルベージ療法として IST の再治療が行われた (表 3)。IST の再治療から 6 ヶ月以内に 12 例、6 ヶ月以降更に 1 例 (17 ヶ月後) に効果がみられ、奏効率は 61.9 % であった。その後 4 例が再発し、再発率は 19.0 % であった (表 3)。最終的に、初回あるいは 2 回目の IST によって AA 患者 50 例中 32 例 (64 %) が軽快しているということになった。全症例において、IST の奏効率を因子別に比較した。まず、診断時年齢では、奏効率に明らかな差はなかった (40 歳未満 61.1 %、40 歳から 60 歳未満 62.5 %、60 歳以上 68.8 %)。同様に PNH クローンの有無でも、明らかな差は認めなかった (陽性群 66.7 %、陰性群 66.7 %)。IST 以降に蛋白同化ステロイドが併用された症例が 9 例あり、非併用群 11 例と比較した結果、奏効率に有意差は認めなかった (併用群 77.8 %、非併用群 81.8 %)。しかし、IST に反応はあったものの血球回復が停滞していた時点で蛋白同化ステロイド (mestanolone 20 mg) を併用したところ、血球回復が明らかに改善した症例が 1 例あった。IST 有効例のうち CsA が中止で

きた症例は 7 例で、投与期間の中央値は 19 ヶ月 (8 ~ 36 ヶ月) であった。IST 不応例中 11 例に、stem cell factor (SCF) などのサイトカイン療法や他院にて非血縁者間骨髄移植 (unrelated bone marrow transplantation : uBMT) が行われ、7 例 (SCF と G-CSF 併用 2 例²⁾、erythropoietin と G-CSF 併用 1 例、G-CSF のみ 2 例、uBMT 2 例) が治療に反応している。

3. 予後 (図 1)

10 年全生存率は 84.0 % (図 1 実線)、10 年無病生存率は 62.0 % (図 1 点線) という結果であった。死亡例は 8 例であった。AA 発症後約 1 年以内の早期死亡が 4 例あり、いずれも 70 歳以上の高齢者であった。その死因は治療に関連したもの、あるいは原病そのものによるもので、感染または出血であった。長期の罹病期間を有する症例の死因は輸血による鉄過剰症に起因したものであった。悪性腫瘍やクローナル疾患の発生は 2 例にみられ、1 例は IST から 10 年後に胃ガンを発症したが、早期であったため手術にて治療した。もう 1 例は診断から 9 年後、IST から 2 年後に急性単球性白血病を発症し死亡した。本例は白血病発症前には明らかな染色体異常はみられなかった症例であった。また、血管内溶血の明らかな PNH に移行した症例は 1 例もなかった。

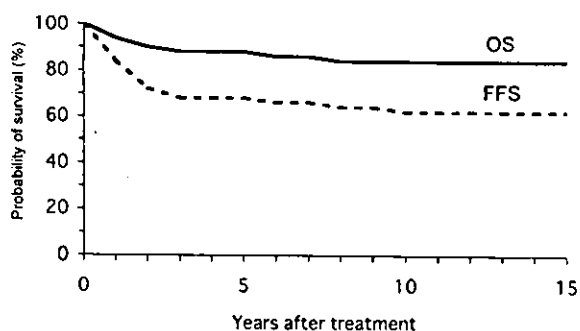


図 1 Overall survival (solid line) and Failure-free survival (dotted line) of 50 patients with aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy at NTT Kanto Medical Center. Failure-free survival was measured from the time of start of initial IST to the time of disease or treatment-related death, relapse after initial or salvage IST, transfusion dependency, and development of a clonal disorders or solid tumor.

4. 重症度別の成人再生不良性貧血治療指針 (図 2)

免疫抑制療法と骨髄移植を中心にした成人の再生不良性貧血の治療指針 (案) を図 2 に示す。特発性造血障害に関する調査研究班では、これまで 1997 年と 2003 年に成人再生不良性貧血の治療指針を発表してきたが^{19, 20)}、今回示す治療指針は 2003 年のものに改訂を加えたものである。

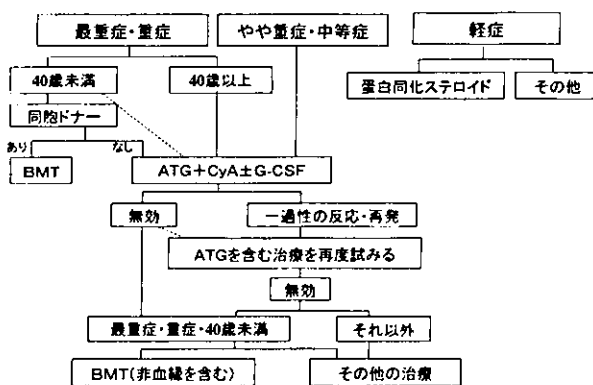


図 2 成人再生不良性貧血の治療指針

D. 考 察

AA の治療は重症度と年齢によって選択が異なる。重症で HLA6/6 一致の同胞ドナーが存在する若年患者では、同種骨髄移植 (related bone marrow transplantation : BMT) が IST よりも治療成績が優れている。本邦の報告でも小児 (17 歳以下) の AA の 10 年生存率は BMT が 97 % に対し IST は 55 % と明らかな差が出ている³⁾。成人 AA の場合、40 歳未満の BMT の長期生存率は 80 % 以上であるのに対し、40 歳以上では 55 % と劣っていることから BMT を第 1 選択とすべきとされている年齢は一般に 40 歳未満と考えられている⁴⁾。40 歳以上の患者については BMT よりも IST の方が成績がよい⁵⁾。ATG と CsA の組み合わせによる初回 IST の短期的な奏効率は 70-78 %、再発率は 36 % とされている^{6, 7)}。IST 後の長期予後に関する最近の報告によると、全生存率は 55 % (7 年後) から 58 % (11.3 年後)、無病生存率は 39 % (11.3 年後) となっている^{8, 9)}。無病生存率の向上が IST の今後の課題といえる。初回の IST が無効、あるいは反応したが再発した症例に

対する治療は、ATG を含む IST の再治療が欧米では一般的である^{10, 11, 12)}。ヨーロッパの成績では奏効率は 63-77 % で、10 年生存率は 52 % となっている^{13, 14)}。我々の成績 (61.9 %) も含めると、再投与の奏効率は約 60 % と考えられる。そしてこれらの研究においても ATG 再投与の安全性については概ね問題はないとされている。本邦では、同一製剤の ATG の再投与が制限されているため、IST の再治療が一般に躊躇されている^{15, 16, 17)}。平成 15 年度の厚生労働省研究班による ATG 再投与に関する多施設アンケート調査結果では、33 施設中 13 施設 (39 %) で ATG 再投与の経験があり、全症例 36 例中有効例は 15 例で奏効率は約 42 % であった¹⁷⁾。ただし、この研究には、抗ヒト T リンパ球グロブリン (Zetbulin) を用いた症例が約 4 割含まれており、ヨーロッパや我々の成績との差に影響を与えていると考えられる。

高齢者は非高齢者と比較し、IST の奏効率には差はないが、治療の副作用が出やすい事、治療や疾患関連早期死亡率が高い点が問題である。高齢者は合併症や生理機能の低下によって IST の副作用が強く出やすいのがその原因であると思われた¹⁸⁾。

AA の長期予後で問題になるもののひとつに IST 後のクローナル疾患の発生があり、その危険性は 10-25 % とされる^{8, 9)}。今回 2 例にその発症がみられ、当院における現時点の発生率は 4 % に過ぎなかった。特に、これまでの IST の報告では血管内溶血の明らかな PNH への移行が約 20 % にみられると言われているが、本研究では 1 例もみられなかった。この原因については更に症例数を増して検討を続けたい。

E. 結 論

IST で治療された再生不良性貧血患者の多くは良好な反応を示し、長期生存が期待出来ることが示された。

F. 健康危惧情報

該当なし

G. 研究発表

臨床血液に掲載予定

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

I. 参考文献

1. Camitta BM, et al. Acta Haematol 103: 16-18, 2000
2. 浦部晶夫, 他: 平成 14 年度総括・分担研究報告書: p45-47, 2003
3. Kojima S, et al. Br J Haematol, 111, 321-328, 2000
4. 日本造血細胞移植学会平成 13 年度全国調査報告書: p92-95
5. Bacigalupo A, et al. Semin Hematol 37: 69-80, 2000
6. Frickhofen N, et al. N Engl J Med 324: 1297-1304, 1991
7. Rosenfeld SJ, et al. Blood 85: 3058-3065, 1995
8. Rosenfeld SJ, et al. JAMA 289: 1130-1135, 2003
9. Frickhofen N, et al. Blood, 101, 1236-1242, 2003
10. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 123: 782-801, 2003
11. 浦部晶夫: Annual Review 血液 2000, 中外医学社: 64-69, 2000
12. 浦部晶夫, 壺岐聖子: 血液フロンティア 12: 1083-1089, 2002
13. Tichelli A, et al. Br J Haematol 100: 393-400, 1998
14. Bona ED, et al. Br J Haematol 107: 330-334, 1999
15. 浦部晶夫, 他: 平成 11 年度研究業績報告書: 42-44, 2000
16. 浦部晶夫, 他: 平成 12 年度研究業績報告書: 48-49, 2001
17. 浦部晶夫, 他: 平成 15 年度総括・分担研究報告書: 62-63, 2004
18. 浦部晶夫, 他: 平成 10 年度研究業績報告書: 41-43, 1999
19. 浦部晶夫, 溝口秀昭: 平成 8 年度研究業績報告書: 9, 1997
20. 小峰光博: 平成 14 年度総括・分担研究報告書: 24, 2003

小児期発症特発性再生不良性貧血中等症・軽症症例の臨床像

月本 一郎、小原 明、小島 勢二、中畑 龍俊、麦島 秀雄

(東邦大学医学部第一小児科学教室・日本小児血液学会再生不良性貧血委員会)

研究要旨 日本小児血液学会再生不良性貧血委員会は症例診断登録による後ろ向き研究を 1994 年から実施している¹⁾。このデータベースから明らかになったことは、重症型再不貧の予後が近年著しく改善していることに比べて、中等症・軽症症例の予後は改善していない事である²⁾。これら中等症・軽症症例の病態、特に重症型や MDS との差違に関する研究と、適切な治療法の開発が必要である³⁾。その基礎データとしてデータベースからその臨床像の特徴を観察した。

A. 研究目的

小児期に発症する中等症・軽症の特発性再生不良性貧血臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

診断施設登録による後ろ向き研究。小児血液学会会員施設において診断された 16 歳未満発症の造血障害疾患（骨髄異形成症候群症例を除く）を対象にして登録し、年次追跡調査を重ねた。今回検討する対象症例は 1994 年 1 月から 2002 年 12 月末の期間に診断された特発性再不貧 498 例中の中等症 136 例、軽症 40 例である。臨床情報が不完全な中等症 27 例、軽症 10 例は今回の検討から除外した。用いた重症度分類は研究班重症度分類 (stage 分類 1-5) のうち、stage 1 軽症を軽症とし、stage 2、3 を中等症とした。

C. 研究成果

1. 診断時末梢血液所見 (表 1)

軽症 mild AA 症例の血球減少は、重症度分類の定義から当然の事ながら単血球系減少 single cytopenia であり、血小板数 5 万/ μ l 未満が 24 症例 (60%) と最も多い。血小板数は 8,000 から 23 万/ μ l の広範囲に分布している。貧血、好中球減少の頻度と程度は共に軽微・低頻度である。Hb 値 12 g/dl 以上で貧血の無い 12 症例中、MCV 値が 95 fl 以上の異常高値例が 10 例ある。血小板数 5 万/ μ l 未満の 21 症例中、Hb 値 8 g/dl 未満は 1 例のみであり、中央値は 10.4 g/dl と貧血は軽度である。

中等症 moderate AA 症例では、好中球減少、血小板減少が共に高度である。3 血球系統減少を示す症例は全体の 46% である。2 血球系の減少では、血小板減少を含む症例が多い (43%)。血小板数 5 万/ μ l 未満の症例数は 122 (90%)、網赤血球数 6 万/ μ l 未満の症例数は 106 (78%)、好中球数 1,000/ μ l 未満の症例数は 103 (76%) である。

2. 診断後 1 年間の治療 (表 1)

再不貧診断後 1 年間に行われた治療を後方視的に解析した。軽症例では 40 症例中 17 例 (42.5%) で無治療・無輸血で診療が開始されていた。これらの症例の内、その後 4 例で何らかの治療が必要となっているが、死亡症例はいない。一方、中等症症例では 13 例 (9.6%) が無治療・無輸血で診療が開始されたが、その後 2 例で輸血が必要となり、1 例が骨髄移植を施行された。副腎皮質ステロイド薬、蛋白同化ステロイド薬を中心とした治療 (シクロスポリン・抗リンパ球グロブリンを投与しない) で診療が開始された症例は、軽症例で計 11 例、中等症症例で計 26 例。それぞれで血液所見の悪化に伴い軽症例で 1 例 (重症感染症)、中等症症例で 4 例 (重症感染症 2 例、移植関連死 1 例、劇症肝炎 1 例) が死亡した。

シクロスポリン・抗リンパ球グロブリンを投与する免疫抑制療法は、中等症症例の 76 例が診断 1 年以内に受けており、その後 5 例が死亡した。死亡例で頭蓋内出血 1 例を除く 4 例はいずれも免疫抑制剤に対する反応不良ないし悪化、再発により造血細胞移植を受けた症例であり、移植関連死

亡である。

3. 造血細胞移植 (表 1)

軽症例で 10 例が、中等症症例で 52 例が同種造血幹細胞移植を施行された。軽症例では 10 例中診断後 1 年以内の病像悪化に伴う移植は 2 例 (兄弟間移植)、同じく中等症症例では 11 例 (兄弟間移植 10 例、臍帯血移植 1 例) であった。逆に診断 3 年以後に行われた移植は診断時軽症例で 7 例、中等症症例で 19 例であった。

4. 死亡原因 (表 1)

軽症例 40 例中 4 例が死亡した。頭蓋内出血 1

例、重症感染症 1 例、移植関連死亡 2 例 (2 回の移植後の aGVHD、cGVHD 罹患状態での重症感染症) である。中等症症例 136 例中 10 例が死亡した。頭蓋内出血 1 例、重症感染症 2 例、移植関連死亡 6 例 (感染症、出血、シクロフォスファミド心不全、cGVHD 罹患状態での重症感染症、拒絶、各 1 例)、その他 1 例である。

5. 生存率

Kaplan Meier 法による生存率は、軽症 40 例で 88.9%、中等症 136 例で 88.3%と予測された。

表 1

mild AA (40 patients)			Moderate AA (136 patients)		
Initial CBC					
	median	range		median	range
Hb	g/dl	10.7 (3.0-13.3)	Hb	8.7 (3.5-13.8)	
Ret	/ml	7 (0.26-20.4)	Ret	4 (0-19.1)	
MCV	fl	98.8 (82.5-124.3)	MCV	100.1 (66.8-117.7)	
Plt	x104/ml	4.7 (0.8-23.4)	Plt	2.6 (0.2-8.8)	
WBC	/ml	4,200 (2,460-6,700)	WBC	3,100 (900-8,600)	
Neut	/ml	1,427 (510-4,209)	Neut	781 (0-3,388)	
Cytopenia (Plt<5x104/ml, Ret<6x104/ml, Neut<1,000/ml)					
single cytopenia		Pts. Number(%)	pancytopenia		Pts. Number(%)
	Plt	24 (60)	Plt ,Ret and Neut		63 (46.3)
	Ret	10 (25)	bicytopenia		
	Neut	6 (15)	Plt and Neut		27 (19.9)
			Plt and Ret		32 (23.5)
			Ret and Neut		14 (10.3)
Front line (the 1st year) treatments					
		Pts. Number			
noRx, no Transfusion		17	noRx, no Transfusion		13
noRx, only Transfusion		4	noRx, only Transfusion		5
Cortico steroid		4	Cortico steroid		13
Anaboic steroid		7	Anaboic steroid		13
CyA and ect.		1	CyA and ect.		20
ALG/ATG contained Rx.		7	ALG/ATG contained Rx.		56
SCT		1	SCT		7
			no data		9
SCT BM			BM		
	MSibD, FamilyD	6	MSibD, FamilyD		28
	BM MUD	4	BM MUD		22
			CB UD		2
MDS		1			1
Dead			total		10
	total	4	Bleeding		1
	Bleeding	1	Infection		2
	Infection	1	SCT related		6
	SCT related	2	other		1
Overall survival		88.9+5.3%			88.3+4.3%

D. 考 察

小児血液学会再生不良性貧血委員会による全国調査¹⁾(症例登録による後ろ向き疫学研究によるデータベースを構築)を10年間継続して行い、軽症例・中等症症例の臨床像を観察した。

軽症・中等症症例は臨床像は多様であり、軽症例や、病初期に輸血が不必要である中等症症例でも経過中に重症化する症例が少なからず存在した。軽症例のMCV値は貧血のない症例でも異常高値であった。発症病態に免疫機構が関与し、急激に造血不全が進行する肝炎後再不貧の診断時MCV値を、我々のデータベースにある肝炎後再不貧114例から観察すると、中央値82.7fl、90%tile値でも96.2flである(未発表データ)。したがって今回、軽症例のMCV値が貧血のない症例でも高値であったことの観察は、軽症・中等症症例が、肝炎後再不貧に代表される「急性造血不全」とは対照的な、「慢性型」発症を呈する造血不全である事を示唆する一つの所見と考えた。

軽症・中等症症例の死因として出血・重症感染症は、輸血医療の充実と抗生物質の開発等の支持療法の進歩によって少なくなっている。一方、移植関連死亡が相対的に多くなり重要な課題であることが明かとなった。

生存率88%は一見良好な数字であるが、重症型のそれとほぼ同等である。臨床像が多様な軽症・中等症症例に対する適切な治療法の実現が必要である。

E. 結 論

小児期の軽症・中等症特発性再不貧の臨床全体像を明らかにする事ができた。

F. 健康危惧情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohga, S., Mugishima, H., Ohara, A., Kojima, S., Fujisawa, K., Yagi, K., Higashigawa, M., Tsukimoto, I., for the Aplastic Anemia

Committee of Japanese Society of Pediatric Hematology. Diamond-Blackfan Anemia in Japan: Clinical outcome of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 79: 22-30, 2004

2. 小原明: 自己免疫性溶血性貧血, 悪性貧血. *小児内科*. 36(10): 1621-1624, 2004
3. 小原明: 小児の輸血療法. *臨床医*. 30(10): 1861-1863, 2004
4. 小原明: 顆粒球輸血. *日本輸血学会雑誌*. 50(1): 27-32, 2004

2. 学会発表

1. Ohara, A.: Symposium; Recent advances in pediatric hematology. Aplastic anemia; epidemiology and clinical trial in Japan. the 10th Congress of the International Society of Hematology, Asian-Pacific Division. Nagoya 2004. 9
2. 原田涼子, 麻生敬子, 徳山美香, 小原明, 月本一郎: 同種骨髄移植後1年8ヶ月でCoombs試験陽性溶血性貧血を発症した再生不良性貧血の1例. 第46回日本小児血液学会. 京都 2004. 11
3. 工藤寿子, 磯貝光治, 小原明, 気賀沢寿人, 小坂嘉之, 佐藤武幸, 百名伸之, 迫正廣, 原純一, 小島勢二: 小児肝炎後再生不良性貧血におけるHLA-DRの解析. 第46回日本小児血液学会. 京都 2004. 11
4. 小原明: 顆粒球輸血の現況と問題点. 顆粒球輸血研究会公開シンポジウム. †京都 2004. 11
5. 大塚欣敏, 矢部みはる, 岡村純, 真部淳, 小原明, 土田昌宏, 小島勢二, 日比成美, 河敬世, 生田孝一郎, 渡辺新, 上田一博, 中澤眞平, 宮崎澄雄, 中畑龍俊: MDS99 治療研究における治療成績. 第46回日本小児血液学会. 京都 2004. 11

H. 知的所有権の取得状況

該当なし

1. 参考文献

1. 小原明: 日本における小児特発性再生不良性貧血の現状. 日本小児血液学会雑誌 17(6): 531-538, 2003
2. 月本一郎, 小原明, 小島勢二, 中畑龍俊, 大賀正一, 麦島秀雄: 小児期発症特発性再生不良性貧血の予後調査 免疫抑制療法・非血縁者間骨髓移植治療導入後の予後変化. 厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業) 特発性造血障害に関する調査研究班平成十四年度総括・分担研究報告書: 51-53, 2003
3. Tsukimoto, I., Tsuchida, M., Ohara, A., Akabane, T., Nakahata, T., Akatsuka, J., Taguchi, N., Nagao, T., Tsujino, G., Konishi, S., and Miyazaki, S.: Long-term prognosis and residual abnormalities of idiopathic acquired aplastic anemia in children. Acta Hematol Jap 52: 1370-1378, 1989

同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血患者の 長期予後に関する検討 (II)

岡本真一郎

慶應義塾大学医学部内科

研究要旨 同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血患者の長期予後とそれに影響を及ぼす因子を明らかにするために、207 の移植施設を対象に移植法、転帰、移植後後期合併症、Karnofsky score (KS) /SF36 で評価した QOL についてアンケート調査を実施した。138 例（血縁者間移植 83 %、非血縁者間移植 17 %）の最終解析では全体の長期（10 年）生存率は 83.3 % で、拒絶、非血縁ドナー、移植前の臓器障害（+）、II-IV 度の急性 GVHD が生存に関する予後不良因子であった。移植後 6 ヶ月以上生存した症例で認められた移植後後期合併症では、感染症が最も多く（31 %）、続いて肺、関節/骨、眼、内分泌臓器合併症が 6-10 % に認められた。移植後後期合併症発症の主要な危険因子は慢性 GVHD、急性 GVHD、移植前の頻回の輸血歴であった。二次性発癌は 3.1 % で認められたが、その発症と放射線を用いた前処置との有意な相関は認められなかった。KS および SF-36 による評価では、長期生存者の QOL は、全体としてみると良好に保たれており、移植後 2 年以降のスコアは対照群と同等であった。しかし、約 10 % の症例では特に身体面での QOL の低下が認められ、移植後後期合併症の有無と QOL の低下が有意に相関する事が明らかとなった。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血患者の長期予後とそれに影響を及ぼす因子を明らかにする。

B. 研究方法

1991 年 1 月から 2001 年 12 月までに、骨髄、末梢血あるいは臍帯血を用いて同種造血幹細胞移植を受けた、成人再生不良性貧血症例を対象としてアンケート調査を行った。小児例、同系移植、骨髄非破壊的移植（いわゆるミニ移植）、幹細胞処理（T 細胞除去や CD34 陽性細胞純化など）による移植を受けた症例は除外した。調査用紙は日本造血細胞移植学会に移植症例を登録している 207 施設に、調査への参加の意思を確認した後送付した。

調査内容は（1）患者背景（診断時期、診断から移植までの治療、再生不良性貧血の重症度と原因、移植までの輸血回数、移植時の臓器障害）（2）移植関連データ（造血幹細胞ソース、HLA 適合度、移植細胞処理、移植前処置、GVHD 予防法、ATG 使用、移植年度）（3）移植後早期合併症

（生着の有無、移植後のキメリズム、混合キメラ/拒絶に対する治療と結果、急性 GVHD）（4）移植後後期合併症（慢性 GVHD の発症時期/障害臓器/重症度/治療/現時点での慢性 GVHD の活動性と免疫抑制剤投与の有無、入院治療を必要とした感染症、眼合併症、非感染性肺合併症、肝合併症、関節および骨合併症、内分泌臓器合併症、生殖器合併症、二次性悪性腫瘍）（5）転帰（生死、現時点での造血状態、QOL の評価、死因）（6）移植後後期合併症に対する医療費負担のソースとした。

生存率、移植後合併症の累積発症率は Kaplan-Meier (KM) product limit estimate 法を用いて算定した。QOL の評価に関しては Karnofsky score に加えて SF-36 を用いた。後期合併症および QOL に影響を及ぼす因子の解析には Fisher exact test、Wilcoxon 検定、Mantel-Haenszel 検定、Logistic regression 解析などの統計的手法を用いた。

C. 研究成果

1. 患者背景

1991 年 1 月から 2001 年 12 月までの期間に 41

施設より 138 症例に関する調査票、76 症例の SF36 調査用紙が回収された。患者平均年齢は 29 歳 (16-53 歳) で、性別は男性 75 人、女性 59 人であった。移植対象となった再生不良性貧血は最重症が 27 %、重症が 67 %、中等症が 8 % で、病因から見ると特発性が 96 % を占めていた。約 75 % の症例で移植前に 10 単位を超える輸血歴があり、赤血球輸血、血小板輸血のない症例は各々 5.8、9.6 % であった。輸血歴に関しては 18 % の症例において十分なデータを得る事ができなかった。移植前治療に関しては ATG/ALG が 25 %、シクロスポリンが 50 %、蛋白同化ホルモンが 39 %、ステロイドが 62 % の症例で投与されていた。一部の症例では、移植前に臨床的に明らかな臓器障害が認められた。その内訳は心機能障害 (心エコーによる EF の低下) 3.9 %、糖尿病/耐糖能異常 6.5 %、肝機能障害 12.3 %、腎機能障害 1.4 % であり、肝障害の 65 % は C 型肝炎によるものであった。

2. 造血幹細胞ソース

血縁者間移植が 82 %、非血縁者間移植が 18 % であった。幹細胞ソースは 84 % が骨髄で、16 % が末梢血であった。HLA 不適合移植の頻度は低く、血清学的不適合移植は血縁者間、非血縁者間で各々 4 % の症例で施行されているのみであった。HLA 血清学的適合非血縁者間移植では、56 % の症例で HLA 型がドナーとアレルレベルで適合していた。

3. 移植前処置と GVHD 予防

様々な移植前処置と GVHD 予防法が用いられていた (表 1)。血縁者間移植ではシクロフォス

ファミドと放射線を併用する前処置が過半数の症例で用いられており、非照射レジメン (シクロフォスファミド+ATG/ALG) は 25 % の症例で用いられていた。非血縁者間移植では、この傾向がより明らかとなり、殆どの症例で放射線照射を含む前処置が用いられていた。放射線照射の具体的な方法 (照射野、照射線量) は様々であり、ここでは放射線照射としてまとめて解析を行う事とした。骨髄非破壊的移植は 8 % の症例で施行されていた。GVHD 予防に関してはシクロスポリン単独あるいはシクロスポリン/タクロリムスと MTX の併用が大多数の症例で用いられており、タクロリムス単独あるいは T 細胞除去移植を受けた症例はなかった。

4. 移植成績

KM 法による全症例の 10 年生存率は 83.1 % であった。拒絶は 6.5 % の症例で、I-IV 度の急性 GVHD は 18.9 % の症例で認められた。慢性 GVHD の累積発症率は移植後 10 年の時点で 33.7 %、罹患率は 15.2 % であった。しかし、長期生存症例の中で免疫抑制剤が中止できているのは約 42 % であり、残り 46 % では長期に渡って免疫抑制剤が投与されていた。HLA 型血清学的不適合症例を除いた 133 例を対象として生存率に影響を及ぼす因子について検討した (表 2、図 1-3)。その結果、単変量解析では移植前の臓器障害、非血縁者間移植、拒絶、II-IV 度の急性 GVHD の発症、そして年齢 (40 歳未満と 40 歳以上) が有意な因子であり、多変量解析では拒絶、非血縁者間移植、移植前の臓器障害、そして年齢 ($p=0.003$) が有意な因子として同定された。

表 1 Transplant Characteristics (N=138)

		Sibling / Related (N=113)	Unrelated (N=25)
Conditioning	CTX	4.4%	0%
	CTX+ATG/ALG	25.6%	4%
	CTX+Radiation	58.4%	48%
	CTX+Radiation+ATG/ALG	4.4%	28%
	Others	7.2%	20%
GVHD Prophylaxis	CSP	10.6%	4%
	CSP+MTX	80.5%	84%
	Tacrolimus	0%	0%
	Tacrolimus+MTX	2.7%	16%
	Others	6.2%	0%

表 2 Factors Negatively Affecting Overall Survival (N=133)

● Univariate analysis		
Pretransplant organ damage (+)		0.035
Unrelated transplant		0.001
Rejection (+)		0.001
Acute GVHD (II-IV)		0.072
Frequent transfusion before SCT		0.091
● Multivariate analysis		
Rejection		0.0009
Unrelated transplant		0.0129
Pretransplant organ damage		0.0299
Acute GVHD (II-IV)		0.051

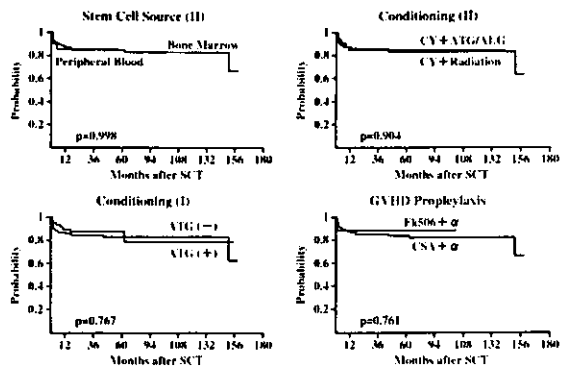


図1 Factors Affecting Overall Survival (N=133)

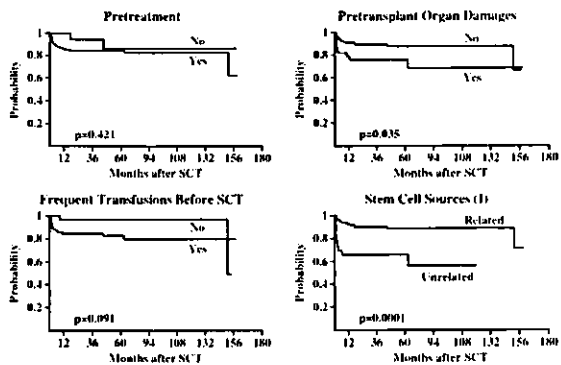


図2 Factors Affecting Overall Survival (N=133)

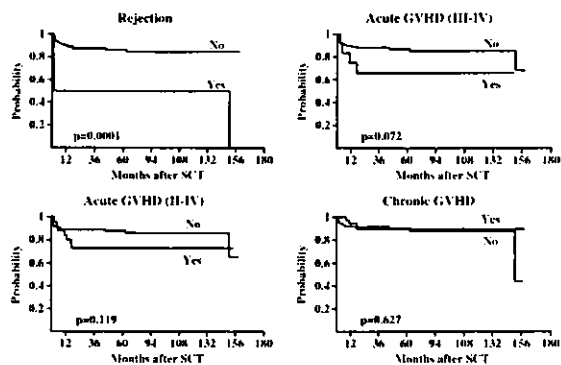


図3 Factors Affecting Overall Survival (N=133)

5. 移植後期合併症

次に移植後6ヶ月以上生存した109例を対象として移植後後期合併症の頻度と危険因子について検討を加えた。移植後後期合併症で最も頻度に認められたのが入院を必要とする感染症31%であり、その内訳は細菌性28%、真菌性10.5%、ウイルス性31.6%、原因菌不明29.9%であった。感染症の種類としては肺炎が最も頻度が高かった。感染症に続いて肝合併症11%（肝GVHD、薬剤性肝障害、肝硬変、B型肝炎）、眼合併症11

%（白内障、ドライアイ、角膜炎）、内分泌臓器障害7.3%（下垂体機能不全症、新たな糖尿病の発症、甲状腺機能低下症）、骨/関節障害6.4%（骨粗しょう症、大腿骨頭壊死、関節拘縮）、肺合併症6.4%（閉塞性細気管支炎、喘息、肺線維症、原因不明の低酸素血症）、その他5.5%（腎機能障害、nephrotic syndrome、アトピー性皮膚炎、肺炎、自己免疫性溶血性貧血、食道狭窄）であった。二次性発癌は4例（3.7%）で認められ、内訳は涙腺のMALToma、耳下腺および気管支のmucoepidermoid carcinoma、舌の扁平上皮癌が各々1例であり、すべて移植後5年後に発症していた。女性患者の53%が移植後早期閉経し、このうち55%がホルモン補充療法を受けていた。今回の調査では妊娠/分娩を移植後経験した症例はなかった。

6. 移植後のQOL

移植後6ヶ月以上生存した109例の内、KSスコアが報告された87例では、61%の症例でスコアが100%、89%の症例でスコアが90%以上であった。また、同意が得られSF36質問表による評価が可能であった76例では、全体としてみると、前年齢層および年齢30-39歳の対照日本人と比較して、身体機能（RF）、日常役割機能（身体）（RP）、体の痛み（BP）、全体的健康感（GH）、活力（VT）、社会的な生活機能（SF）、日常役割機能（精神）（RE）、心の健康（MH）のすべてのドメインにおいて、そのスコアに有意差を認めなかった（表3）。しかし、移植後のSF36スコアの推移を経時的に検討すると、移植後2年まではBP、GH、SF、REのドメインのスコアが対照群の下限値を下回り、RPに関しては移植後4年までは低

表3 SF-36 Score after SCT for SAA

Domains	This study (N=76)	Control (I)	Control (II)
RF	85.1	87.9 ± 15.5	92.6 ± 9.6
RP	72.8	85.3 ± 29	90.5 ± 22.6
BP	77.4	76.2 ± 22.7	77.2 ± 21.0
GH	55.7	65.0 ± 19.6	67.8 ± 17.0
VT	62.0	65.8 ± 20.4	65.9 ± 19.0
SF	78.9	86.2 ± 19.4	87.1 ± 17.3
RE	76.3	83.4 ± 31.5	86.4 ± 28.8
MH	71.2	72.7 ± 19.2	72.6 ± 17.6

Control I: N=375 Age 16-93 (Median 46.2)
Control II: N=531 Age 30-39

値となるが、その後対照群と同等に回復する事が明らかとなった(表4)。また、Karnofsky スコアと SF36 RF、RP、GH、SF のスコアの間には相関関係が認められた。

表4 SF-36 Score after SCT for SAA
—According to the time after SCT—

Domains	Years after SCT				
	~2 (N=3)	2~4 (N=24)	4~6 (N=19)	6~8 (N=8)	8~ (N=23)
RF	73.3	80.4	87.7	87.5	89.1
RP	50 ↓	63.0 ↓*	74.1	81.3	83.7
BP	31.5 ↓	73.4	81.9	78.0	86.4
GH	41.3 ↓	56.0	58.0	55.0	57.0
VT	41.7	62.7	58.7	64.3	67.3
SF	50 ↓	73.9	82.2	87.5	82.6
RE	0 ↓	81.2	71.9	91.7	84.1
MH	61.3	70.4	68.8	75.4	76.7

* significantly lower than control value

7. 移植後後期合併症発症と QOL 低下の危険因子

表5に示す因子について多変量解析を行い、移植後後期合併症発症に関係する因子について検討し、慢性GVHD、頻回の輸血歴、男性が移植後後期合併症発症の有意な危険因子として同定された。KSスコアで見た移植後のQOLの低下は後期合併症の発症と有意に相関した(表6)。個々の移植後後期合併症に関しては、肝合併症を除いてほぼ同等にQOLに影響を及ぼす事が確認された(表7)。次にHLA適合血縁者間移植症例を対象として、移植前処置が移植後後期合併症、二次性発症を含む移植性席に及ぼす影響について単変量解析にて検討したが、拒絶率、II-IV度の急性GVHD発症率、慢性GVHD発症率、移植後後期合併症、二次性発症の頻度については両群間で有意差は認められなかった(表8)。

表5 Risk Factors for Developing Late Transplant Complications

Factors assessed ;
Chronic GVHD, Acute GVHD, Conditioning with ATG/ALG
Age at transplant, Use of TLI/TBI, Frequent transfusion before SCT, Sex, Preexisting organ damage

- Infections requiring hospitalization
CGVHD (p=0.0007)
- Eye complications
CGVHD (p=0.03) Frequent transfusion (p=0.04)
male sex (p=0.03)
- Lung complications
AGVHD (p=0.003) Male sex (p=0.03)
- Bone/Joint complications
Frequent transfusion (p=0.05)
- Endocrine complication
CGVHD (p=0.03)

表6 QOL (Karnofsky Score) and Late Transplant Complications (LTCs)

Karnofsky Score	Frequency of LTCs	P
100%	44.4%	0.049
≤ 90%	66.7%	
90% ≤	38%	0.032
< 90%	88.9%	

表7 QOL (Karnofsky Score: KS) and Late Transplant Complications

LTCs	KS 100%	KS ≤90%	P
Infection	18.9% *	46.7%	0.011
Eye	5.6	24.2	0.017
Lung	0.0	12.1	0.019
Liver	7.4	15.6	0.283
Bone	1.9	21.2	0.0042
Endocrine	1.9	18.2	0.011

* Incidence of each LTC

表8 Effect of Conditioning on Transplant-Outcome
—Matched Sibling Transplant (N=92)—

	CTX+ATG/ALG (N=30)	CTX+Radiation (N=62)	P
Rejection	3.3%	4.8%	N.S.
AGVHD (II-IV)	20.7%	13.1%	N.S.
CGVHD	44.8%	28.1%	N.S.
LTCs	54.2%	56.6%	N.S.
II malignancy	4.2%	2.0%	N.S.

D. 考案

重症再生不良性貧血は非腫瘍性疾患の中で同種造血幹細胞移植が適応となる代表的疾患である。近年、移植前処置や支持療法の進歩により同種造血幹移植後の生存率は向上し、長期生存例が着実に増加している^{1,2)}。しかし一方で、二次性発症や慢性移植片対宿主病などの移植後後期合併症による継続加療の必要性、生活の質の低下などの問題克服の重要性が指摘されていることも事実である。生存率から見た移植成績向上に関しては、多数の基礎、臨床研究が成果を上げているが、移植後の長期予後の点から見ると、至適な前処置法が確立されたとはいえない。また、近年盛んに施行されている骨髄非破壊的移植に関してはその実態すら明らかにされていない。

再生不良性貧血に対する移植後長期生存例における移植関連合併症および QOL に関する検討は限られている^{2,3,4)}。わが国では、移植症例の登録システムによって長期の生存率や再発率に関するデータは蓄積されているが、移植後の長期生存者の QOL あるいは後期合併症の実態については、殆ど把握されていないのが現状である。特に成人に関しては、この報告が比較的多数症例を用いてその長期予後について解析した初めての臨床研究と考えられる。今回解析した症例の長期生存率は、血縁者間移植および非血縁者間移植ともに、日本造血幹細胞移植学会の registry data と同等であり、全症例の平均観察期間は 8.3 年である。症例数(特に非血縁者間移植の症例数)は必ずしも十分ではないが、今回得られた解析結果は、わが国における再生不良性貧血に対する同種移植後の長期予後を反映するものと考えられる。

今回の解析は、生存率の解析を第一の目的としたものではないが、生存率に影響を及ぼす予後因子としてこれまでに明らかにされている拒絶、非血縁者間移植、移植前の臓器障害、そして急性 GVHD が有意な因子として同定された。造血幹細胞ソース(末梢血 vs 骨髄)や前処置、GVHD 予防は有意な因子ではなかったが、既に述べたように多岐にわたる前処置と GVHD 予防が施行されており、その影響を明らかにするためにはより多数例での解析が必要であるとともに、これらの因子の影響を明らかにする前方視的臨床研究が不可欠と考えられた。

移植後長期生存者で認められる後期合併症の頻度は、合併症によって異なるが、5-30% の頻度で認められる事が明らかとなった。この頻度は、対象とする患者背景が多少異なるが、欧米の報告とほぼ同等の頻度である。その発症の危険因子としては、慢性 GVHD、輸血歴、移植前の臓器障害などの因子が明らかにされ、移植のタイミングとより効果的な慢性 GVHD の制御法の確立の重要性が再確認された。また、最も高頻度に認められた感染症に関しては、移植後の immunization を含めた感染予防の指針の確立と実践が重要であると考えられた。

KS および SF36 スコアを用いた QOL の評価では、移植後の QOL は時間の経過とともに改善し、移植後 2-4 年後にはほぼ正常に回復するが、約 10% の症例では、移植後の時間経過とは関係無く QOL が持続的に低下している事があきらかとなった。しかし、低下している QOL は主として身体的側面に関する QOL スコアであり、精神的側面の QOL を反映するスコアは比較的良好に保たれており、これはこれまでの報告と一致する所見であった。KS スコアで見た場合、QOL の低下は移植後後期合併症の発症と有意に相関しており、既に述べた移植後後期合併症予防のためのアプローチが、移植後の QOL 改善のためにも重要である事が確認された。

移植後後期合併症から見た至適な移植前処置や免疫抑制療法を明らかにする目的で、HLA 適合血縁者間移植症例を対象として、移植前処置と GVHD 予防法の後期合併症と二次性発癌に及ぼす影響を検討した。その結果、放射線照射の後期合併症および二次性発癌の発症率に及ぼす有意な影響は確認できなかった。欧米の報告とは相反した結果となっているが、二次性発癌を評価するには観察期間が十分ではない事に加えて、放射線照射の方法がさまざまである事を考慮する必要がある。一方で、わが国においては慢性 GVHD の重症度が欧米と比して軽く、その治療として azathioprine などのセカンドラインの治療が用いられる頻度が少ないことが関与している可能性も考えられる。しかし、本邦で放射線照射を含む前処置を再生不良性貧血に対する移植の前処置として推奨しないとするエビデンスは、今回の検討では得られなかった。

E. 結 論

同種造血幹細胞移植を受けた成人再生不良性貧血患者の長期予後を検討した結果、生存率で見た予後は良好であるが、移植後後期合併症が 5-30% の症例でみとめられ、移植後の QOL 低下に関与する事が明らかとなった。長期予後の改善のためには、ドナーソース、前治療の反応性、年齢を指標とした移植の至適時期の決定とより効果的な

慢性 GVHD の制御が重要であると考えられた。

F. 研究発表

本研究の要旨は 2005 年度の European Blood and Marrow Transplant Group の年次総会にて発表予定である。

G. 知的所有権の取得状況

なし

H. 参考文献

1. Kojima S, et al: Outcome of 154 patients with aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 100: 799-803, 2002
2. Deeg HJ, et al: Long-term outcome after marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 91: 3637-3645, 1998
3. Goerner M, et al: Morbidity and mortality of chronic GVHD after hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings for patients with aplastic or refractory anemias. *Biol Blood Marrow Transpl* 8: 47-56, 2002
4. Ades L, et al: Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 103: 2490-2497, 2004

再生不良性貧血に対する血清型 HLA1 座不一致非血縁ドナーからの同種骨髄移植

小島 勢二、谷ヶ崎 博、工藤 寿子

名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学

研究要旨 移植ドナーの拡大を目的に、8例の再生不良性貧血（再不貧）患者に対し血清型 HLA1 座不一致非血縁ドナーから同種骨髄移植を施行した。患者年齢の中央値は 11 歳、HLA の一致度は血清型 DR 座不一致が 5 例、A 座、B 座不一致が各 1 例、他の 1 例は血清型で DR1 座、DNA タイピングで 2 座不一致であった。前治療は、CY (200 mg/kg) + ATG10 mg/kg + TBI5Gy、GVHD 予防は FK506 + MTX でおこなった。1 例を除き生着が得られ、生着不全の 1 例も、再移植により生着が得られた。移植後 3 から 34 ヶ月後の現在、全例が生存中である。

A. 研究目的

日本骨髄バンクに登録されたボランティアドナーの増加にもかかわらず、HLA が完全一致した非血縁ドナーが得られず、移植が受けられない再不貧患者も多い。移植ドナーの拡大を目的に、HLA 血清型 1 座不一致非血縁ドナーからの同種骨髄移植の妥当性について検討する。

B. 研究方法

対象は、2002 年 3 月から 2004 年 10 月までの期間に、当科で HLA 血清型 1 座不一致非血縁ドナーから同種骨髄移植をおこなった特発性再不貧患

者 8 例（男 5 例、女 3 例）である。年齢の中央値は 11 歳（9 ~ 20 歳）、診断から移植までの期間の中央値は 60 月（8 ~ 132 月）であった。赤血球の輸血歴も全例が 20 単位以上で、うち 4 例は 100 単位以上であった。HLA の一致度は、血清型 DR 座不一致が 5 例、A 座、B 座不一致が各 1 例、1 例は血清型で DR1 座、DNA タイピングで 2 座不一致であった。移植前治療は CY (200 mg/kg) + ATG10 mg/kg + TBI5Gy で GVHD 予防は FK506 (0.02 mg/kg) + 短期 MTX でおこなった。(表 1)

表 1 対象症例

症例	年齢 (歳)/性	罹病期間 (月)	輸血歴		HLA 不一致座	移植細胞数 ($\times 10^8$ /kg)(移植後日数)	生着日	生存 (月)
			RBC	血小板				
1	9/M	60	40	17	血清DR座	4.2	17	>34
2	11/M	76	128	93	血清DR座	1.9	18	>27
3	13/M	132	106	269	血清B座	3.2	16	>16
4	13/F	58	46	5	血清A座	2.1	20	>12
5	13/F	120	120	2	血清DR/DRB1座	2.2	22	>12
6	9/M	71	150	250	血清DR座	3.3	16	>11
7	9/F	10	60	61	血清DR座	1.9	生着不全	>10*
8	20/M	8	25	5	血清DR座	1.3	21	>3

*再移植