

ど) と、ミニ移植 (骨髄非破壊的前処置: Fludarabine+Busulfan+TBI 4 Gy など)、中間強度群を表 3 に示す。GVHD 予防法は cyclosporin、tacrolimus の使用と methotrexate の投与の有無について検討した。

観察期間中央値は 401.5 日 (33 日 - 2591 日) であった。

(表 1) 患者背景

Age		median 45 y.o. (16 - 79)
Immunophenotype		
B cell/T cell/ Unknown		143/126/80
Cytogenetics		
Normal		78
Ph+		98
Other abnormality		82
Duration between diagnosis and trasplantation		
		219 (36-3818) (mo.)
Disease status at trasplantation		
CR1		147
CR2,3		55
RL1		45
RL2,3		22
induction failure		70

(表 2) 臍帯血

Donor/recipient HLA compatibility serological mismatch	
rejection	31/126/186/2
0/1/2/3	
GVHD 0/1/2/3	34/118/190/3
genetical mismatch	
rejection	13/41/115/76/25/7
0/1/2/3/4	
GVHD 0/1/2/3/4	13/42/112/79/25/6
Cord blood	
TNC (× 10 ⁷ /kg)	2.55 (1.39 - 5.34)
CD34 (× 10 ⁵ /kg)	0.78 (0.07 - 5.8)

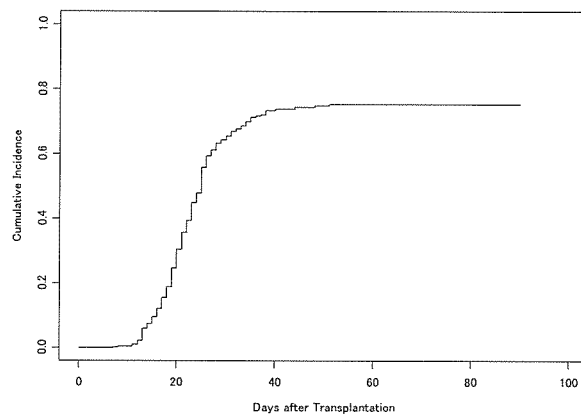
(表 3)

Conditioning regimen	
骨髄破壊的	212
RIST	93
中間強度	17
その他	23
GVHD prophylaxis	
なし	0
CyA	66
CyA+MTX	141
FK	61
FK+MTX	52
other	11

【生着】

累積生着率を図 4 に示す。生着に関する多変量解析では、CD34 陽性細胞数が多いほど生着が早く、細菌感染症があると遅いことが示された。

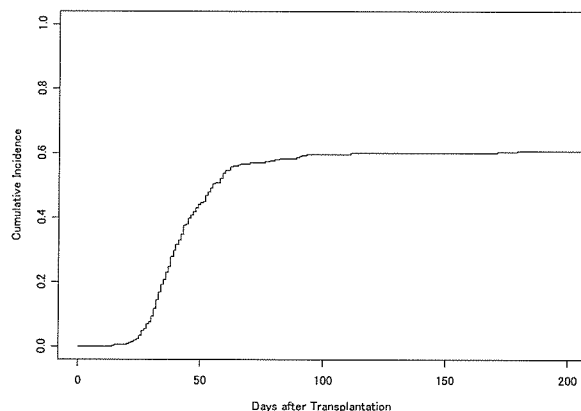
(図 4) 生着 好中球



生着 (好中球>500/μl) 多変量解析

	ChiSq	95%CI
CD34	p<0.0001	1.625 (1.342 - 1.969)
細菌感染	p=0.0030	0.643 (0.480 - 0.861)

生着 血小板 2万



【生存率】

1 年生存率は 46.5%、3 年生存率は 35.6% (95% CI 32.4-38.8%) であり、骨髄バンクを介した非血縁ドナーからの移植成績と比較して、遜色ない数値であった (図 2)。しかし、両者の患者背景の差があるため、単純な比較は無意味であることに留意する必要がある。

(図 5) Over-all Survival

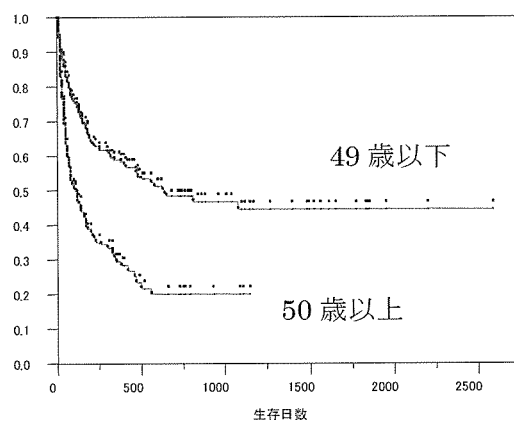
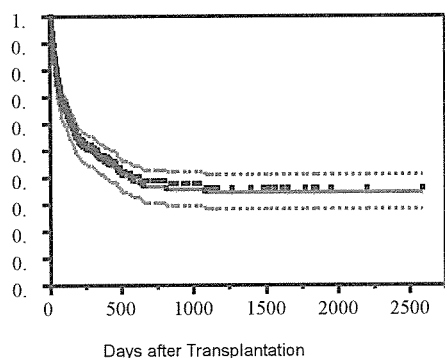
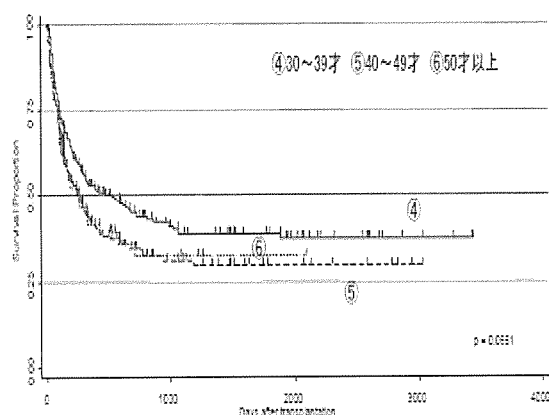
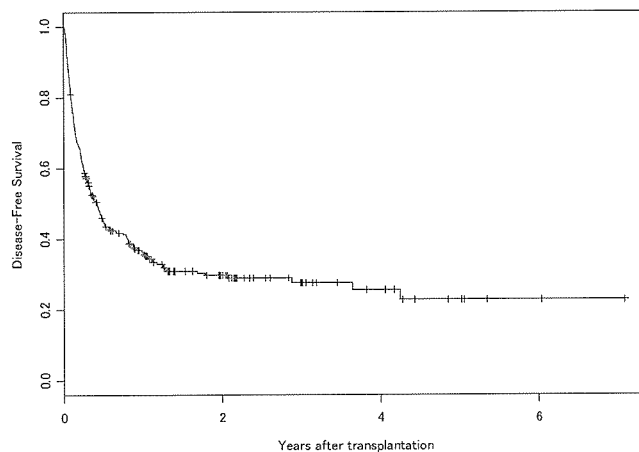


図 6 に、Disease Free Survival、図 7 には累積再発率を示す。

(図 6) Disease Free Survival



群	症例数	event数	3年無病生存率	5年無病生存率
30~39才	219	116	39±8%	39±8%
40~49才	171	105	31±8%	30±8%
50才以上	81	44	33±14%	33±14%



骨髄バンクを介した移植 ALL 年齢別生存率との比較

<http://www.jmdp.or.jp/patient/seiseki/seiseki03.html>

多変量解析では、年齢、移植時病期、細菌感染、間質性肺炎が有意な要因であった。急性・慢性 GVHD の発症は有意ではなかった。

Overall Survival 多変量解析

	ChiSq	95%CI
age	p=0.0018	1.018 (1.007 - 1.029)
disease status	p<0.0001	
細菌感染	p=0.0019	1.652 (1.204 - 2.269)
間質性肺炎	p<0.0001	2.850 (1.735 - 4.683)

(図 7) 累積再発率

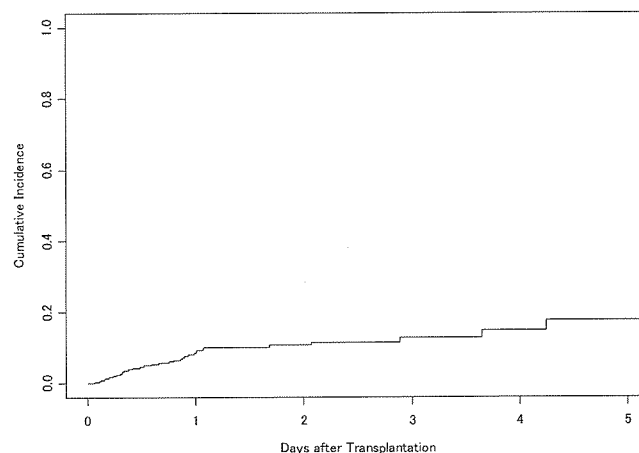
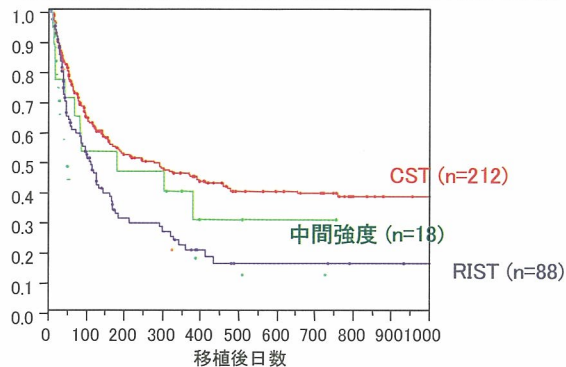
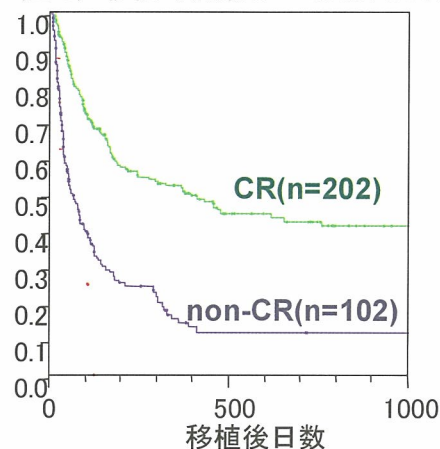


図 8 に、Disease Free Survival と前処置強度について、前処置強度毎に Disease Free Survival を示した。しかし多変量解析では有意ではなかった。

(図 8) 前処置強度と DiseaseFree Survival



(図 9) 移植時病期と Disease Free Survival

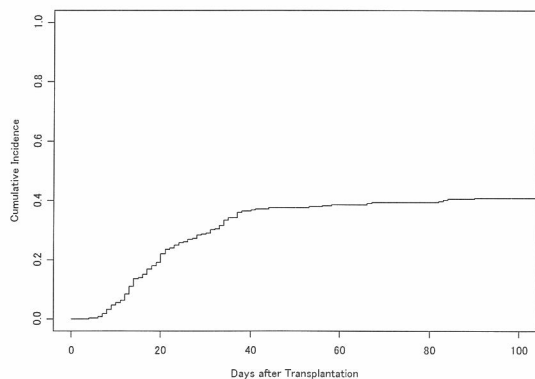


【GVHD 発症】

図 10 に、grade II-IV の急性 GVHD の累積発症率、grade III-IV の重症急性 GVHD の累積発症率を示す。

急性 GVHD grade II-IV 発症の因子について、多変量解析を行ったところ、ドナー女性、病期、CMV 感染症の存在が、有意な因子であった。

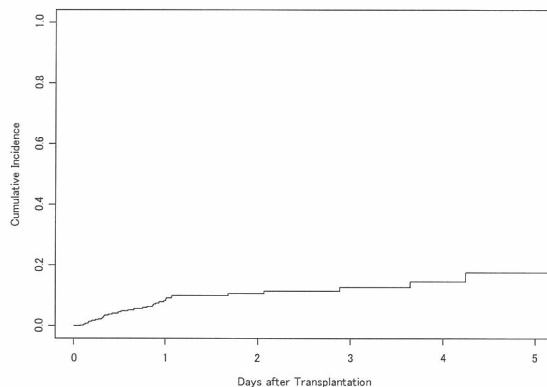
(図 10) 急性 GVHD 累積発症率 grade II-IV



多変量解析
acute GVHD (grade II-IV)

	ChiSq	95%CI
donor	p=0.0021	0.534 (0.358 - 0.797)
disease status	p<0.0001	
CMV infection	p=0.0201	2.088(1.122 - 3.883)

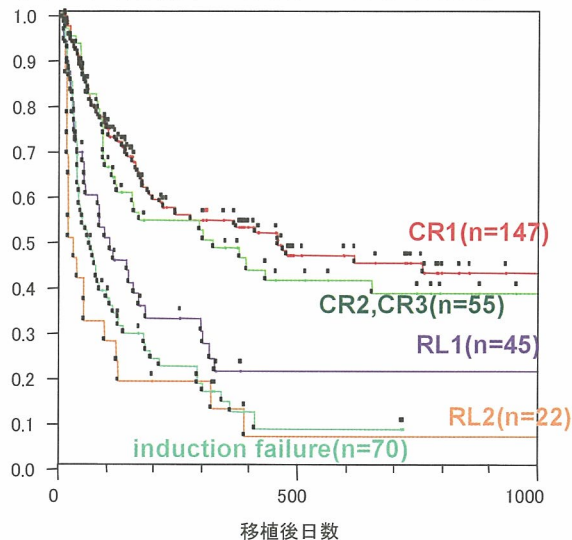
急性 GVHD 累積発症率 grade III-IV



【臍帯血移植の有効性】

成人 ALL で化学療法単独では予後不良である CR2、CR3 の症例において、長期生存が得られており、臍帯血移植は有効である (図 11)。

(図 11) 病期別 Disease Free Survival



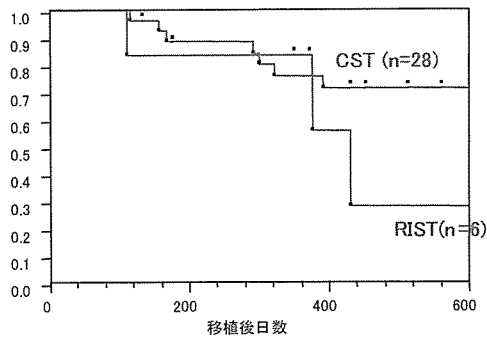
臍帯血移植には、前処置と Graft versus Leukemia Effect の二つの要素がある。どの要素が臍帯血移植の有効性に寄与しているかについて、検討を行った。前処置強度と Disease Free Survival について検討した。骨髄破壊的前処置 (CST) 症例は RIST 症例より良好だが、n が少ないこと、CST 症例と RIST 症例間の患者背景が異なることから、前処置の有効性について

鑑不明である (図 12)。

次に、Land mark 法により、急性 GVHD と DFS を示したが、GVHD の有無で DFS に有意な差はなかった (図 13)。

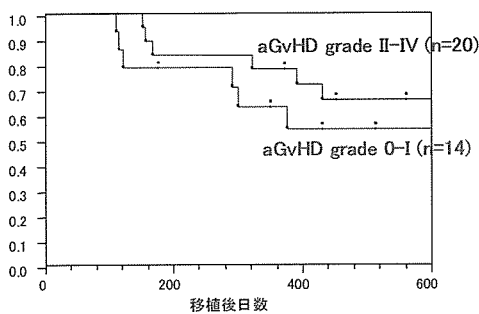
(図 12)

成人 ALL に対する臍帯血移植の有用性
CR2,CR3 症例(n=36)のDFS 前処置



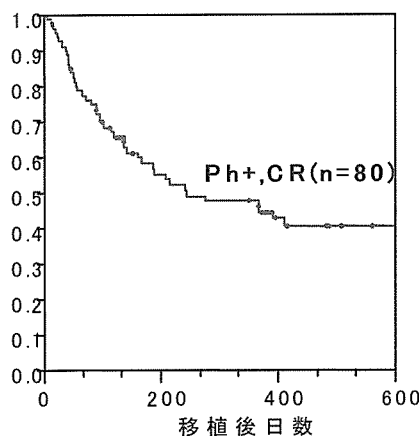
(図 13)

成人 ALL に対する臍帯血移植の有用性(1)
CR2,CR3 症例(n=36)のDFS acuteGvHD



Ph+ALL も、化学療法単独で予後不良であるが、臍帯血移植後は長期 Disease Free Survival が得られている。

(図 14)



D. 考察

成人 ALL に対する非血縁者間臍帯血移植の解析を行った。移植後 Overall Survival は、骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の成績と比して遜色ない数値を示していた。しかし両者の患者背景などが異なるため、単純に比較することは不可能である。

急性 GVHD 発症が生着前となっている報告が多い。骨髄移植や末梢血幹細胞移植においては、通常、急性 GVHD は生着後に発症すると定義されている。しかし、臍帯血移植の急性 GVHD の発症は、別の定義や概念を用いて検討する必要があると考えられる。

成人 ALL のうち、化学療法単独では予後不良であることが知られている、Ph+染色体陽性症例、CR2 以降の寛解症例に対して、非血縁者間臍帯血移植施行後に長期生存が得られていることから、臍帯血移植の有効性が示唆された。

上記症例について、臍帯血移植が有用である理由を検討したが、GVL 効果は証明できず、多変量解析でも有意な関係を認めなかった。前処置の有効性について、骨髄破壊的移植と RIST について検討を行ったが、RIST の症例数が少ないこと、RIST 症例では移植前全身状態が不良である可能性があることから、今回の解析では不明であり、今後の検討課題である。

E. 結論

成人急性リンパ性白血病に対する臍帯血移植の有効性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 本邦における臍帯血移植後の GVHD について

研究協力者 宮腰 重三郎 東京都老人医療センター血液科 医長

研究要旨

本邦における臍帯血移植後の GVHD に関する大規模な報告はない。今回、臍帯血バンク登録症例を解析した。結果として、臍帯血移植後の急性 GVHD 発症率は約 40%で、その臨床的特徴は急性 GVHD の臓器別発症は消化管 GVHD が多く、肝 GVHD に少なく、GVHD 死亡 99 例(5.8%)と少ないことであった。臍帯血移植における GVHD と GVM 効果に関する関係は認められなかった。

A. 研究目的

臍帯血移植後の GVHD の臨床像および GVHD と GVM 効果の関係を調査する。

B. 研究方法

1997 年 6 月から 2006 年 8 月、日本臍帯血バンクに登録された臍帯血移植 2713 例の急性、慢性 GVHD に関して解析。

C. 研究結果

対象:1997 年 6 月から 2006 年 8 月まで、日本臍帯血バンクに登録された。臍帯血移植 2713 例の急性、慢性 GVHD に関して解析。対象症例は良性疾患、固定腫瘍、生着が確認できなかった症例、GVHD 評価法の症例及びデータ不備症例を除外した 1695 例。年齢中央値 35 歳、体重 60kg

移植前処置と免疫抑制療法:骨髄破壊的移植 1019 例、ミニ移植 676 例。GVHD 予防は FK506(タクロリムス)based 576 例、CyA(シクロスポリン)based 1066 例。臍帯血は GVHD 方向一座不一致と二座不一致が各々 715 例と 714 例で、拒絶方向一致と同様。移植細胞数 $2.7 \times 10^7 / \text{Kg}$

急性 GVHD に関しては、図 1 を参照。

急性 GVHD 発症の多変量解析では、臍帯血性別女性、年齢、血液型および MTX の使用が発症抑制因子で、CyA の使用は発症増加因子として挙げられた。

生存と無病生存に関しては、急性 GVHD(grade III-IV)は予後不良因子として挙げられたが、急性 GVHD(grade II)は予後良好因子とはならなかった。

慢性 GVHD の発症率とリスクファクターの結果に関しては、図 2 と表 1 を参照。

急性 GVHD が GVM 効果を有するかの検討結果は、図 3 を参照。

D. 考察

臍帯血移植後の GVHD 発症に関しては、急性 GVHD (II-IV) の発症率は 40%及び急性 GVHD (grade III-IV)の発症率は約 20%であった。必ずしも臍帯血移植だからといって急性 GVHD の発症頻度は低くはない結果となった。臨床的特徴は、消化管 GVHD が多く、肝 GVHD が少ないこと、また GVHD 死亡は少ないと思われた。慢性 GVHD に関しては発症率が 20%と明らかに少ないと思われた。一方、同種造血幹細胞移植後のいわゆる GVM 効果に関しては今回の検討では明らかにされなかった。

E. 結論

本邦における臍帯血移植後の GVHD は、急性 GVHD 発症率は約 40%、慢性 GVHD の発症率は約 20%であった。臨床上的特徴は、消化管 GVHD が多いことと GVHD 死亡が少ないことであった。残念ながら今回の検討では臍帯血移植後の GVM 効果が確認出来ず、今後 GVM 効果が現れやすい疾患群対象にした新たな解析が必要である。

F. 健康危機情報

特になし

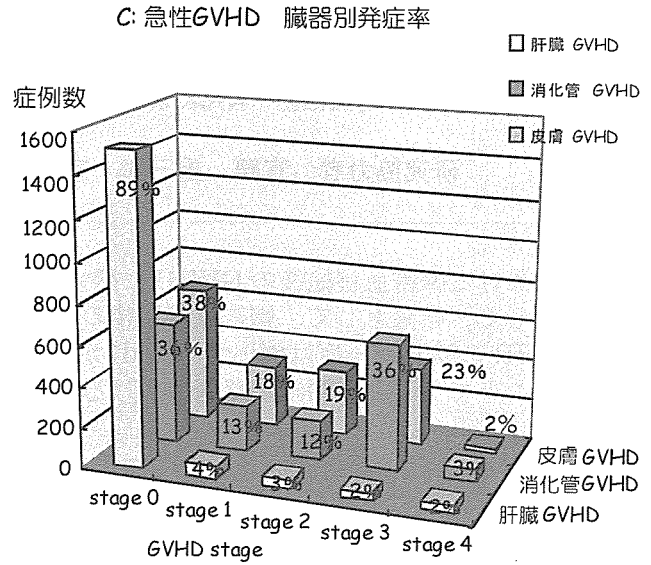
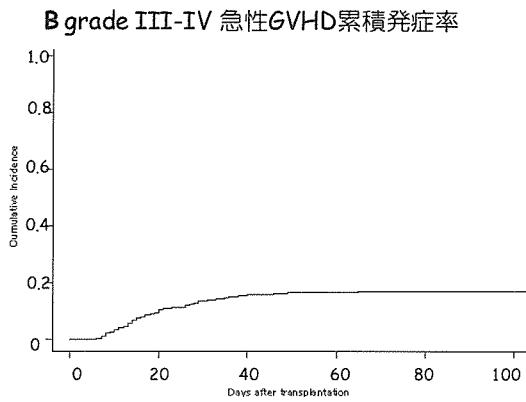
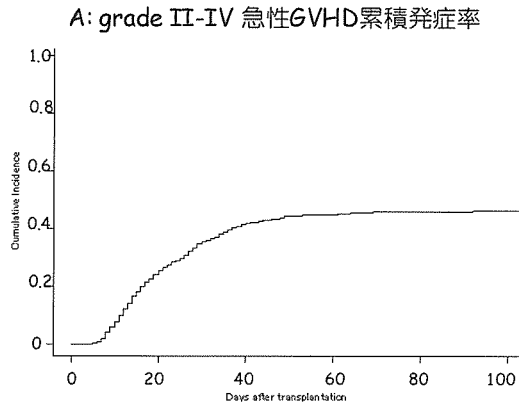
G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特になし

図1:急性GVHD臨床像



治療効果

1908例(I-IV)中
734例に治療が施行され
603例(82%)効果あり
GVHD関連死亡 99例(5.8%)

図2:慢性GVHD累積発症率

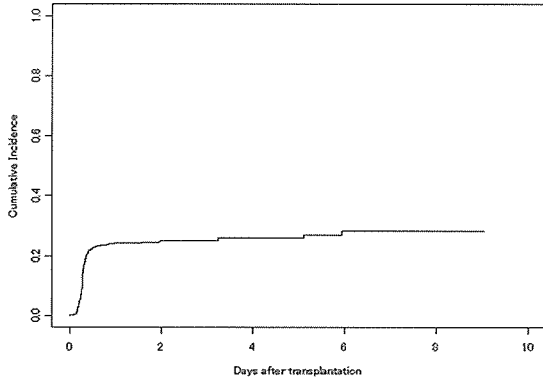
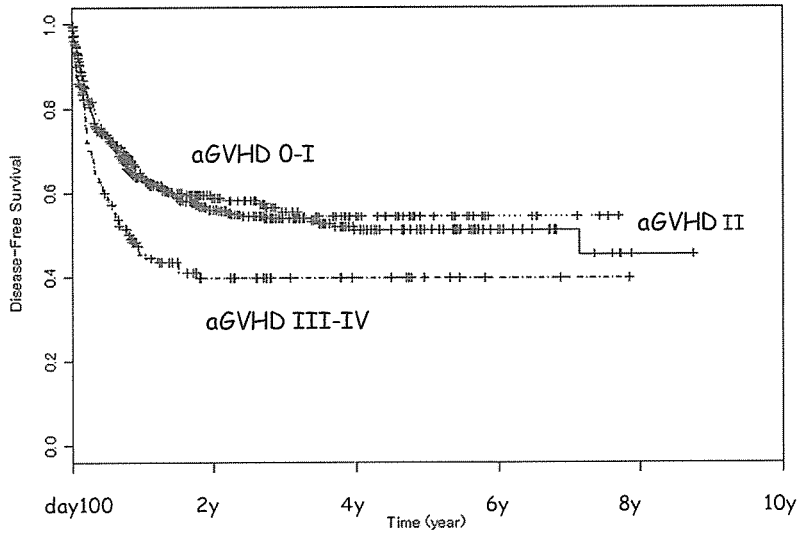


表1:慢性GVHDの発症に関する多変量解析

因子	Hazard ratio	95% CI	P
移植細胞数	0.91	0.85-0.96	0.004
血液型			
minor mismatch	1.61	0.68-1.44	0.007
HLA GVHD方向	1.41	1.18-1.68	0.0002
骨髄破壊の前処置	1.62	1.24-2.12	0.0004
MMF	1.81	1.14-2.85	0.01
2001年以降	2.12	1.34-3.37	0.001
grade II-IV aGVHD	1.68	1.3-2.17	<.0001

図 3: 移植 100 日以上生存した症例での無病生存率への予後因子解析

無病生存率



厚生労働科学研究費補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究事業
研究協力報告書

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 先天性代謝疾患に対する臍帯血移植の成績

研究協力者 麦島 秀雄 日本大学先端医学講座細胞再生・移植医学部門

長村 登紀子 東京大学医科学研究所附属病院輸血部

1997年7月から2005年1月までに日本さい帯血バンクネットワークを介して移植された先天性代謝異常症は31例で疾患別内訳は(表1)に示すように Adrenoleucodystrophy(ALD)が12例(39%)と最も多く、次いでムコ多糖症 type1 である Hurler 病とムコ多糖症 type2 の Hunter 病がそれぞれ5例(16%)ずつである。移植患者の背景として(表2)性別は男性が27名で女性の4名で、移植時平均年齢は 5.8 ± 6.2 歳(0~34歳)である。平均輸注細胞数は NC: $4.7 \pm 2.2 \times 10^7/\text{kg}$, GM: $34.2 \pm 30.4 \times 10^4/\text{kg}$, CD34: $1.8 \pm 2.5 \times 10^5/\text{kg}$ で診断から移植までの中央値は393日(24~1705日)である。初回移植は28名で2回目の移植は3名である。

結果と考察

生着に関しては好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に達したのは31名中74.2%でそのうち血小板数が2万以上に達したのは23名(82.6%)で中央値は37日であった。HLAの不適合度は生着日数に相関性が見られなかった。(表3)生存率に関してOSは79.2%であったが、5年EFSは中央値179日で25.4%であった。(表4)

ALDの12名については、移植時年齢が34歳の患者1名を除けば、すべて6歳から12歳の小児である。前処置はCY+BU+TEPA+ALG, L-PAM+ATG+FLU, CY+BU+ATG, CY+FLU, 無処置、の非放射線照射例が5名でその他の7名はTBI, TAI, TLIを併用した放射線照射例である。生着不全は4名で、好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に達したのは66.7%で中央値は26日である。OSは82.5%である。移植時年齢が9歳以上の患児は8歳以下の患児に比較してDFSが低

下する傾向が見られた。(P=0.02)

Hurler 病の5名については、移植時年齢は8か月~2歳で、前処置は3名がCY+BU+ALGでその他はCY+BU+FLUとCY+BU+ALG+TAIである。CY+BU+ALG+TAIの患は生着不全の再移植例で生着できずに移植後318日目に心不全で死亡している。

生着までの日数は15~38日である。3名に改善が見られ、他の1名はHHV6 Serratiaの感染と多臓器不全症で移植後107日目に死亡している。好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に達したのは66.7%で中央値は26日である。OSは82.5%である。

Hunter 病の5名については、移植時年齢は2歳~9歳で、前処置はTBI照射併用例が4名でTBI+CYが2名、TBI+CY+ALG、TBI+CY+TEPAが各1名でその他の1名は非TBI照射併用例でCY+BU+ATGである。

生着不全は1名で生着までの日数は20~24日である。1名に改善が見られているが、その他の患児は評価不能である。好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上に達したのは80%で中央値は24日である。EFSは60%でOSは100%である。

その他の疾患については(表5)にまとめてある。

死因は(表6)に示すように移植関連死亡が殆どでその中でもARSDが最も高頻度に見られた。代謝性疾患に対する移植療法の有効性を評価することは、移植適応を決める上でも極めて重要であるが、その評価方法に関しては関連する分野の専門医の協力が不可欠であり、今後は効果判定基準の作成も必要である。

表 1

Patient Profile I (Metabolic diseases)

1997年7月～2005年1月

Hurler (MPS-IH)	5	16%
Hunter(MPS-II)	5	16%
Other mucopolysaccharidosis	1	3%
Gaucher Disease	1	3%
Ectopic leukodystrophy	2	6%
Adrenoleucodystrophy	12	39%
Osteopetrosis	1	3%
Globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease)	2	6%
α SYS-HIFN Mannosidosis	1	3%
Mucopolidosis II (I- cell disease)	1	3%
	31	

表 2

Patient Profile II (Metabolic diseases)

No. of Patients	N=31	Mean \pm SD
Gender (male:female)	27:4	
Age	5.8 \pm 6.2yrs (range:0-34)	
BM (kg)	21.5 \pm 13.2(5.1-69.3)	
Collected CB volume (ml)	78.8 \pm 25.4(range:42.5-155.2)	
Dose of NC (x10 ⁷ /kg)	4.7 \pm 2.2(Range:2.1-9.1)	
Dose of GM (x10 ⁴ /kg)	34.2 \pm 30.4(Range:5.7-132.7)	
Dose of CD34 (x10 ⁵ /kg)	1.8 \pm 2.5(Range:0.19-10.54) (n=19)	
Duration from Dx. to CBT	Median 393 days (Range:24-1705)	
1st	28	
2nd SCT	3	

表 3

Engraftment

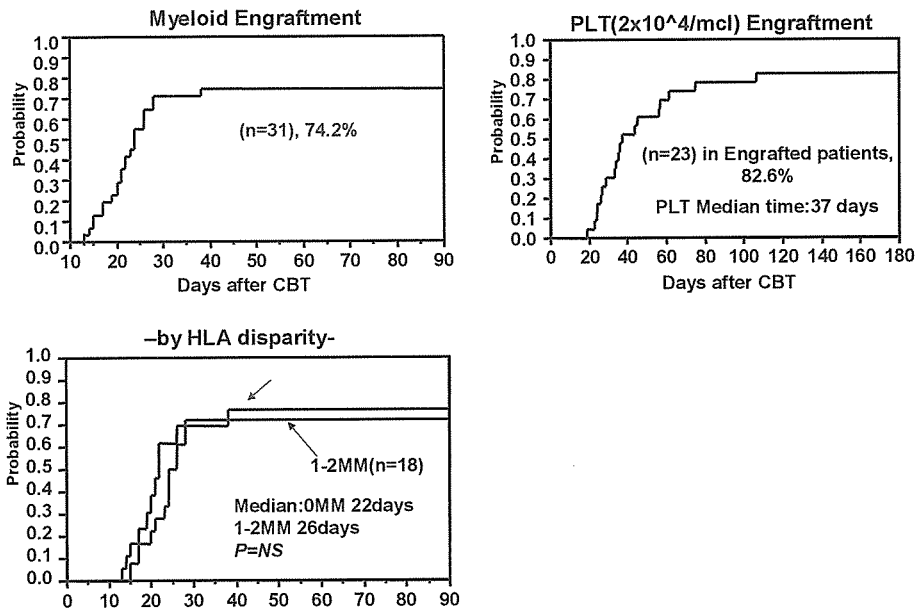


表 4

Survival

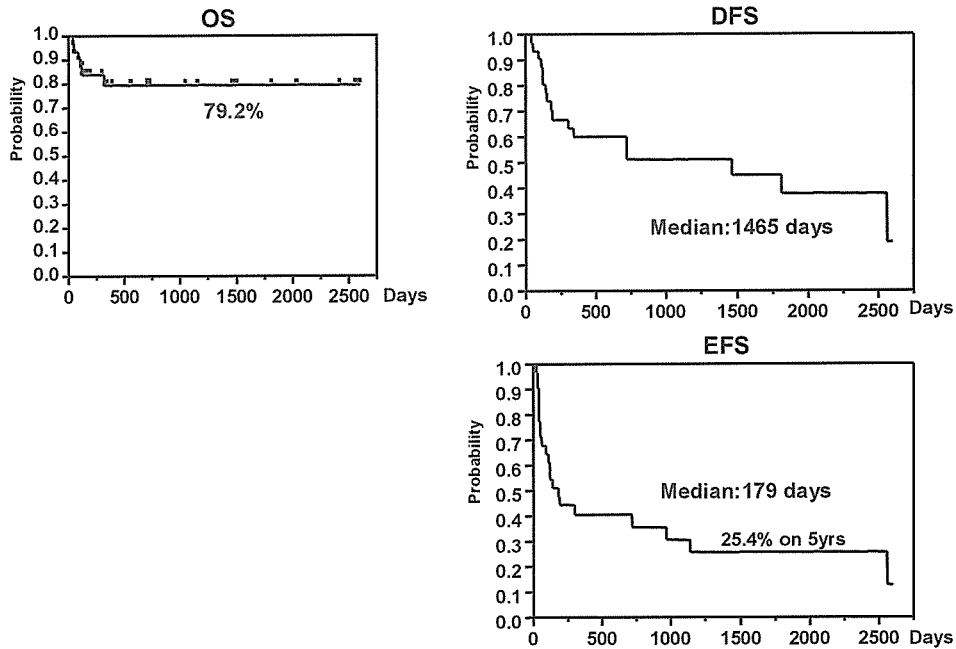


表 5

CBT results of Other Metabolic disease

Disease	Age (yr)	Gender	Conditioning	Engraft	Outcome
Krabbe disease (Globoid cell leukodystrophy)	9	M	CY(200)+BU(600/m ²)+Flu(180)	20	Improved , alive on 717days
Krabbe Disease	0	M	CY(200)+BU(11)+Flu(120)	21	Died of ARDS and Pul. Hemorrhage
Lysosomal storage disease (mucopolidosis II)	0	F	No Conditioning?	26	Died of Cerebral hemorrhage during intubation for cardiac failure
α SYS-HIFN-Mannosidosis	2	M	CY(200)+BU(600mg/m ²)+ATG(10)	GF	GF, but improved after 2nd HSCT, alive on 1818days
Osteopetrosis	7	M	TBI(9)+CY(50)+Flu(180)	28	Alive, but no changed of optic disorder on 2035days

表 6

Cause of Death

Dead	N=6
<u>Transplantation related</u>	5
# ARDS	1
# ARSD/Pul. hemorrhage	1
# IP (UBMT history+)	1
# Bleeding/Cardiac toxicity/ARDS	1
# IP/Viral infection/ARDS /Cardiac toxicity/MOF/TMA	1
#Cardiac failure after 3 rd CBT for Graft failure	1

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 臍帯血移植後の感染症の検討

研究協力者 森 慎一郎 国立がんセンター中央病院臨床検査部細菌免疫検査室 医長

研究要旨

日本さい帯血バンクネットワークに報告された 2713 例の追跡調査のデータを解析し、臍帯血移植後の感染症について後方視的に解析した。移植後に死亡した 1518 例うち、63% (950 例) が非再発死亡であり、主たる死因として感染症が関与した症例はそのうちの 50% (479 例) であり、年代とともに改善する傾向はみられなかった。その内訳を解析すると、死亡原因としては細菌感染症が約 30% と最大であり、この頻度は年代に関わらず不変であった。一方、真菌感染症の頻度は減少傾向がみられたが、ウイルス感染症は特に成人におけるミニ移植例で増加傾向であった。感染症は臍帯血移植後の治療関連死亡の最大の要因であり、適切な予防と治療の方法論の確立は急務である。

A. 研究目的

臍帯血移植後の感染症について生命予後に与える影響を中心に後方視的に検討する。

B. 研究方法

1997 年から 2006 年 8 月までに日本さい帯血バンクネットワークを介して実施された非血縁者間臍帯血移植を実施された症例のうち、2006 年 10 月までにデータ管理事務局に初回報告書が提出され、解析可能であったのべ 2713 例について、後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

全ての患者からは書面による同意が得られており、個人情報を含む記録は個人情報保護法に基づき「日本さい帯血バンクネットワークの保有する個人情報保護規定」に従って個人情報管理者が厳重に管理している。解析担当者には ID を付与し、個人識別情報を除去したデータが渡され、連結情報はバンクの個人情報管理者のみが管理し、責任体制が明確化されている。

C. 研究結果

解析対象の 2713 例のうち、骨髄破壊的前処置を用いた移植 (フル移植) 例が 1393 例、いわゆるミニ移植例 834 例、その他が 473 例であった。治療年代別では、1997-2000 年の移植例 330 例 (6.3%)、2001-2003 年の移植例 1,022 例 (37.7%)、2004 年以降の症例が 1361 例 (50.2%) であった。死亡症例は 1,518 例で粗死亡率は 55% であり、

Kaplan-Meier 法による生存期間中央値は 8.6 ヶ月であり、移植後 2 年時点での推定生存率は 39% であった。

死亡例 1,518 例の死因としては、非再発死亡 63% と最も多く、原病の再発または再燃が 36%、その他が 1% を占めていた。非再発死亡例 950 例のうち、感染症が関与したと報告されたケースは 479 例 (50.4%) であり、感染症は非再発死亡の最大の原因であった。移植結果を移植年代別に分析すると、観察期間の差を反映してか、再発による死亡例は年代ともに減少し、素生存率は改善している傾向がみられるが、非再発死亡例の割合については年代を通してほぼ 30% 強と改善傾向はみられていない (表 1)。非再発死亡 950 例について、死因として感染症が含まれる割合を年代別に比較すると、感染症全体では改善傾向がみられず、細菌感染症やウイルス感染症は増加傾向にあり、真菌感染症は減少傾向であった (表 2)。死因となった感染症の内訳の変化について、近年成人領域の臍帯血移植例が急増している事との関連を検討したところ、成人例では小児例と比較して細菌感染症が死因となっている例が明らかに高頻度であり、死因となる細菌感染症の増加は成人例の増加によるものであることが示唆された (表 3)。一方、成人領域におけるミニ移植例とフル移植例の比較では、非再発死亡例はミニ移植群で明らかに高率であった (表 4)。成人領域で治療関連死亡となった 578 例について検討すると、ミニ移植実施例では明らかに死因に関与したウイルス感染症が高頻度

であり（表 5）、近年のウイルス感染症による死亡の増加は成人領域におけるミニ移植実施例の増加が関与しているものと推察された。尚、感染症死に対する移植片拒絶の影響を検討したところ、全 2713 例中感染症による非再発死亡例は 482 例（17.8%）であったのに対し、一次性生着不全の症例を除外した 2249 例中感染症死亡例は 357 例（15.8%）とその割合の差は僅か 2%に過ぎなかった。

D. 考察

非血縁者間臍帯血移植後の主たる死亡原因は非再発死亡であり、その中でも感染症が最大の要因であることが判明した。感染症による非再発死亡の頻度は全体としては年代とともに改善する傾向がみられず、特に成人症例では移植実施例の約 3 割が細菌感染症で死亡しており、臍帯血移植の治療成績の改善のために最も重要と思われた。一方、真菌感染症は減少傾向にあり、近年の診断技術の進歩とともに、新たな抗真菌薬の出現が寄与した可能性がある。一方、ウイルス感染症は増加傾向にあり、これは主に成人領域でミニ移植実施例が増加していることと関連している可能性がある。また、生着率の低さは臍帯血移植の重大な課題であるが、今回の解析により、仮に生着率が改善しても、感染症に

よる死亡の大幅な減少には結びつかない可能性が示唆され、さい帯血移植後に特化した至適な感染制御の方法論を確立する必要があると思われる。

E. 結論

感染症はさい帯血移植後の最大の死亡原因であり、臨床試験に基づく臍帯血移植に最適化された感染症の制御方法の確立や、臍帯血移植に適した抗ウイルス剤の適応拡大が必要であると思われる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図表

表 1 移植年代別死因

	再発死	NRM	不明	生存
小児 (n = 808)	20.0%	24.4%	0.3%	55.5%
成人 (n = 1905)	20.5%	39.8%	0.4%	39.4%
全体	20.3%	35.0%	0.3%	44.2%

表 2 NRM 例 (n = 950) の死因として感染症が含まれる割合

	全感染症	細菌	ウイルス	真菌	不明
1997-2000	46.7%	21.9%	8.6%	17.1%	5.7%
2001-2003	50.1%	30.9%	5.8%	13.7%	4.8%
2004-	51.5%	30.9%	11.5%	11.2%	4.1%
全体	50.7%	29.9%	8.9%	9.9%	4.5%

表 3 世代別死因

	再発死	NRM	不明	生存
小児 (n = 808)	20.0%	24.4%	0.3%	55.5%
成人 (n = 1905)	20.5%	39.8%	0.4%	39.4%
全体	20.3%	35.0%	0.3%	44.2%

表 4 成人例の死因と前処置

	再発死	NRM	不明	生存
フル (n = 785)	17.7%	31.9%	0.5%	49.9%
ミニ (n = 763)	21.0%	43.0%	0.3%	35.8%
全体	19.3%	37.3%	0.4%	43.0%

表 5 成人例の死因と前処置

	全感染症	細菌	ウイルス	真菌	不明
フル (n = 250)	50.4%	33.2%	6.8%	12.0%	3.6%
ミニ (n = 328)	56.1%	34.2%	11.9%	12.8%	4.6%
全体	53.6%	33.7%	9.7%	12.5%	4.2%

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 先天性免疫不全症に対する臍帯血幹細胞移植成績

研究協力者 森尾 友宏 東京医科歯科大学大学院発達病態小児科学分野 助教授

研究要旨

臍帯血移植を行った 62 名の先天性免疫不全症について、移植成績、関連合併症などについて解析を行った。重症複合型免疫不全症、Wiskott-Aldrich 症候群での成績は、今までの非血縁者間骨髄移植の成績と同等あるいはそれ以上であった。一方、慢性肉芽腫症のように、リンパ球機能が十分にあり、合併症を抱えながら移植の成績は十分ではない。GVH(L)効果が必要のない先天性免疫不全症に対しては、早期移植方針を下した場合に、選択の上位にくる有用な移植手段と考えられる。

A. 研究目的及び方法

T細胞機能不全を中心とする先天性免疫不全症に対する治療の第一選択は造血細胞移植であるが、診断後移植までに感染症が重症化する危険性がある。GVH(L)効果が必要ないことなどとあわせ、移植手段として臍帯血移植に注目が集まっている。今回、臍帯血移植を行った先天性免疫不全症患者 62 名についての移植成績、関連合併症などについて解析を行った。

(倫理面への配慮) 非連結匿名化解析であり、抵触するものはない。

B. 結果

(1) 移植患者内訳

移植を受けた疾患の内訳は以下の通りであった(図 1)。

重症複合型免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID)	29
ウィスコット・アルドリッチ症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)	14
慢性肉芽腫症 (Chronic granulomatous disease: CGD)	6
無顆粒球症	4
その他の免疫不全症	9

その他の免疫不全症には、分類不能型免疫不全症、X連鎖高IgM症候群、X連鎖リンパ増殖症候群症候群、DiGeorge症候群などが含まれている。

(2) 移植成績

先天性免疫不全症全体に対する移植成績は 5 年 over all survival (5Y-OS)が 65.5%、5 年 disease free survival (5Y-DFS)が 61.2%であった。各疾患に対する成績を以下に紹介する。

1. 重症複合型免疫不全症 (SCID)

SCID に対する CST の 5Y-OS は 72.7%であり、ヨーロッパグループの HLA-mismatched SCT 成績(Lancet, 2003)に匹敵するものであった(図 2)。移植年齢は 6 ヶ月 (0~18 ヶ月): 中央値 (範囲) であり、中央値で $10.9 \times 10^7/\text{kg}$ の細胞が輸注された。Reduced intensity conditioning (RIC)は 12 症例、Full での前処置は 7 例、前処置なしでの移植は 10 例であった。前処置のない移植での生存は 5/10 であるが、感染症などで前処置を行えないために移植に踏みきった症例が含まれていると予想される。

2 度以上の GVHD が 6 例でそのうち 2 例は 3 度であった。好中球、血小板 ($>20,000/\text{mm}^3$)、網赤血球の生着 (中央値) はそれぞれ、20.5 日、32.5 日、19 日であった。なお SCID の原因は様々であり、今回の症例にも γ C 欠損症、RAG 異常症、JAK3 欠損症などが含まれている。

2. ウィスコット・アルドリッチ症候群 (WAS)

WAS は易感染性、血小板減少、頑固な湿疹を三主徴とする X連鎖免疫不全症である。WAS に対する CST の 5Y-OS は 85.7%、5Y-DFS は 71.4%と、最新のヨーロッパグループの HLA-mismatched SCT 成績より優れた成績を示した(図 3)。移植年齢は 14 ヶ月 (4~29 ヶ月): 中央値 (範囲) であり、中央値で $6.42 \times 10^7/\text{kg}$ の細胞が輸注された。WAS では T細胞機能低下があるものの、十分な拒絶能力があり、前処置は全例 BU/CY あるいは TBI/CY±ATG であった。GVHD 予防の内容に関わらず grade 2 GVHD が 8 例で認められた。また少ない症例数ではあるが、HLA 一致度と GVHD には相関がなかった。

3 例で拒絶されたが、移植年齢が比較的高く (15, 17, 29 ヶ月)、また拒絶方向の HLA 一致

度も 3/6 が 2 例、5/6 が 1 例であった。好中球、血小板(>20,000/mm³)、網赤血球の生着(中央値)はそれぞれ、17.5 日、65 日、26 日で、血小板の生着が遅れる傾向がある。移植後の感染症(敗血症、出血性腸炎など)も 7 症例で認められた。

3. 好中球異常症(慢性肉芽腫症:CGD、無顆粒球症)

無顆粒球症では 5Y-OS が 100%、5Y-DFS が 75%で、良好な成績を示している(図 4)。一方 CGD では 2 度目の移植が 2 例、3 度目の移植が 2 例であった。4 例が rejection 後に死亡しており、その原因は全例移植前からの感染症であった。2 例(1 例は 2 度目の移植)はしかし、拒絶なく生存中である(図 5)。

4. そのほかの免疫不全症

そのほかの免疫不全症 9 例に対する移植成績は様々であり、今後の症例の蓄積が待たれる。X 連鎖高 IgM 症候群、NEMO 異常症、自己炎症性症候群患者が現在生存中である(生存者 3/9 症例)。

C. 考察

先天性免疫不全症は非腫瘍性疾患であり、移植年齢も低いことが多いため、十分な細胞数を短時間の待ち時間で移植できる利点がある。また、HLA 不一致が有利になることはなく、GVHD や拒絶のリスクファクターとなることが予想される。

SCID に対して前処置なしで CST を行った症例には、血縁ドナーが得られずまた非血縁者間

骨髄移植まで待てない症例が含まれていると考えられる。生後間もない場合には前処置が不要という論文もあるが、厚生労働省免疫不全症班会議で作成中のガイドラインでは、RIC にての臍帯血移植を第一候補としてあげている。SCID には Omenn 症候群など、拒絶能力のある症例も含まれるため、個々の症例については遺伝子異常などとあわせ、慎重な検討が必要である。

WAS に対する移植成績は極めて良好であった。年齢が低い段階で行っていることが一因と考えられる。一方 GVHD や rejection、移植後感染症対策は今後の検討課題である。WAS も WASP 遺伝子異常/WASp タンパク発現により表現型が大きく異なるが、特にタンパク発現のない症例では早期の移植が望ましい。その点で、血縁ドナーがいない場合、非血縁骨髄バンクドナーとの条件を検討しつつ、CST を躊躇わず選択することも場合も多いと考えられる。現時点では RIC よりフルの前処置が選択される。

文献上、CGD に対する移植成績は全般的に悪く、例外的に日本での成績が良い(熊本大学医学部小児科布井先生らのまとめ、私信)。拒絶が大きな問題になっており、現時点では移植後に DLI が組み込まれているが、今後臍帯血移植時には、臍帯血 CD4-DLI などを組み入れるのかなどいくつかの事項につき検討が必要と思われる。

D. 結語

先天性免疫不全症に対する CST の成績は良好であり、早期移植が必要な症例では特に有用である。

図1 臍帯血移植を行った先天性免疫不全症患者

重症複合型免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency: SCID)	29
ウィスコット-アルドリッチ症候群 Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	14
慢性肉芽腫症 (Chronic granulomatous disease: CGD)	6
無顆粒球症 (Agranulocytosis)	4
その他	9
Common variable immunodeficiency (CVID)	2
X-linked hyperIgM syndrome (X-HIM)	1
X-linked lymphoproliferative disorder (XLP)	1
DiGeorge syndrome (DGS)	1
NEMO deficiency (HED-ID)	1
X-linked Immunodeficiency, polyendocrinopathy, enteropathy (IPEX)	1
Blau syndrome	1
CD4 lymphopenia	1
	62

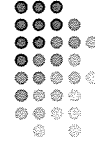
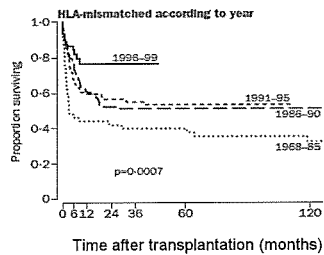
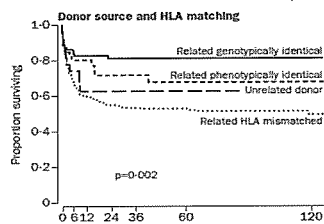
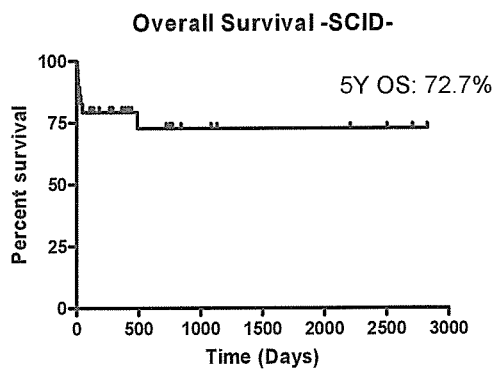


図2 SCIDに対する臍帯血移植



Lancet 2003; 351:553

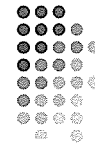
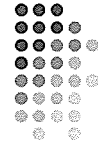
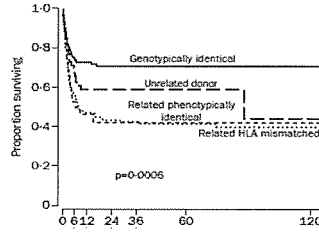
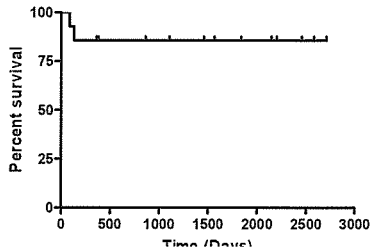


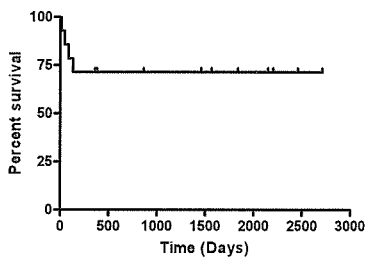
図3 Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) に対する臍帯血移植



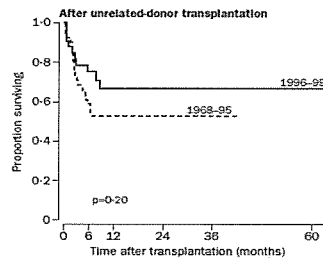
Overall Survival -Wiskott-Aldrich syndrome



Survival of Data WAS-FFS

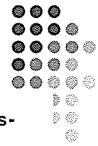


%



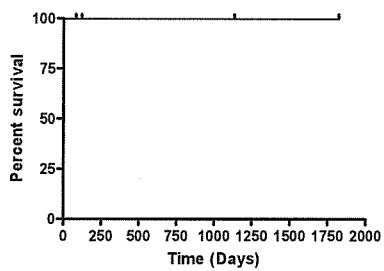
Lancet 2003; 351:553

図4 好中球異常症に対する臍帯血移植

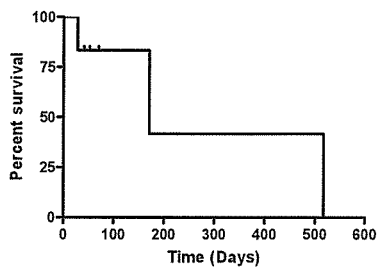


Chronic granulomatous disease	6
Agranulocytosis	4

Overall survival -Agranulocytosis-



Survival of Data -CGD-



Failure free survival -Agranulocytosis-

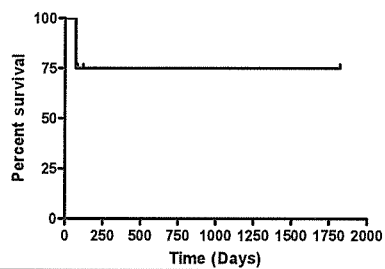


図5

Chronic granulomatous disease
に対する臍帯血移植



Age	SCT before CBSCT	HLA	Outcome	Cause of death
15Y4M	RBMT→RBMT	2/6	→rejection	→ RBMT 肺肉芽腫からの出血
3Y7M	CBSCT→RBMT	6/6	→rejection	細菌感染症
8Y		5/6	→rejection	真菌性脳動脈瘤破裂
3Y	URBMT	6/6	→rejection	細菌・真菌感染症
20Y8M		4/6	生存	
2Y6M	RBMT	5/6	生存	

臍帯血を用いる造血幹細胞移植技術の高度化と安全性確保に関する研究
研究課題 悪性リンパ腫に対する臍帯血移植の成績

研究研究者 湯地 晃一郎 東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科 助教

研究要旨

悪性リンパ腫（以下 ML）に対する臍帯血移植に関し、まとまった報告はなく成績は不明である。日本臍帯血バンクの報告データから、ML に対する非血縁臍帯血移植の成績を解析した。1 年生存率は 34%、3 年生存率は 29%（観察期間中央値 112 日（1 日-2558 日））であった。患者背景が異なるため単純な比較は不可能だが、化学療法抵抗性の患者群においても、非血縁者間臍帯血移植施行後に長期生存が得られていることから、臍帯血移植の有効性が示唆された。

ML に対して、臍帯血移植が有用である理由を検討した。今回の解析では、急性移植片対宿主病（acute GVHD）の有無と再発率に有意な相関は認めず、多変量解析でも有意な関係を認めなかった。今後の検討課題である。

A. 研究目的

ML は化学療法不応性の場合、同種移植の有効性が示されている。しかしながら高齢患者が多い点、化学療法の前治療が複数回施行されていることから臓器毒性を有する患者が多く移植関連毒性が問題となる。また同胞ドナーも高齢であるため幹細胞提供可能な HLA 適合ドナーが得られない場合も多い。臍帯血移植はドナーへの負担が少なく、HLA が完全一致でなくても施行可能であり、コーディネイト期間が不要であるという、大きな利点を有する。

本邦における ML に対する臍帯血移植のまとまった報告はなく、成績は不明である。ML に対する非血縁者間臍帯血移植の成績を、移植施設から臍帯血バンクに提出された報告データをもとに解析した。

B. 研究方法

臍帯血移植施設から臍帯血バンクに移植報告書として送付されたデータをもとに、患者背景、移植成績、移植合併症について、解析を行った。

（倫理面への配慮）

患者の臨床データは、非連結匿名化を行った。

C. 研究結果

【患者背景】

1998 年 3 月から 2006 年 7 月までに臍帯血バンクを通じて非血縁者間臍帯血移植を施行し、臍帯血バンクに報告された、ML 対す

る移植 290 例のうち、1 回目の同種移植後の再発に対し 2 回目の同種移植として臍帯血移植が行われた 19 例を除き、271 例を解析対象とした。

患者内訳について Table 1 に示した。患者年齢中央値は 47 (1-75) 歳であった。移植時病期は、非寛解期が 225 例、寛解期(第 2 寛解期以降)が 46 例と大多数が非寛解例を占めた。診断から移植までの期間は中央値 595 (25-7196) 日であった。

前処置について Table 2 に示した。フル移植が 80 例、RIST が 132 例を占めた。

Table 2. Conditioning Regimen

	All	Indolent lymphoma	aggressive lymphoma
前処置なし	1	1	0
Full	80	6	65
RIST	132	33	84
Flu/ATG または少量放射線+免疫抑制剤のみ	5	1	4
Others (ミニや分類不能)	45	9	30
TBI(8-9Gy>)	8	2	6

Table 3 に、臍帯血とレシピエントの HLA 一致数を示す。輸注細胞数は TNC 2.60(1.57 - 13.57)×10⁶/kg、CD34+ 細胞 0.78(0.01 - 6.62)×10⁵/kg であった。