

進行期造血器悪性腫瘍に対する臍帯血移植

辻岡 貴之, 和田 秀穂, 武元 良整*, 宇都宮 與**, 末盛晋一郎,
杉原 尚

我々は4例の進行期造血器悪性腫瘍症例に対して臍帯血移植を施行した。1例は生着不全, 1例は生着後急性GVHD (graft versus host disease) にて死亡した。2例は2003年12月現在, 移植後それぞれ, 17ヶ月, 14ヶ月を経過し無病生存中である。移植成功のためにはCD34陽性細胞数の十分な確保と移植前処置にTBI (total body irradiation) を用いることが重要であり, 急性GVHD対策としては十分な免疫抑制剤の投与が必要と考えられた。

(平成16年1月16日受理)

Cord Blood Transplantation for Patients with Advanced Hematological Malignancy

Takayuki TSUJIOKA, Hideho WADA, Yoshinobu TAKEMOTO,
Atae UTSUNOMIYA, Shinichiro SUEMORI, Takashi SUGIHARA

We report the results of cord blood transplantation in four adult patients with advanced hematological malignancy. The first patient did not achieve engraftment, and the second patient died of acute GVHD after engraftment, but the remaining two patients are alive in complete remission more than 17 and 14 months after transplantation, respectively. This study suggests that engraftment is related to the number of CD34-positive cells infused and the intensity of total body irradiation as a conditioning regimen, and that it is important for patients to receive intense immunosuppressive therapy during a period of acute GVHD. (Accepted on January 16, 2004)

Kawasaki Igakkaishi 29(4): 281-286, 2003

Key Words ① Cord blood transplantation ② Rejection
③ Conditioning regimen ④ Total body irradiation
⑤ Infused CD34 positive cell number

川崎医科大学 内科血液部門
〒701-0192 倉敷市松島577

* 今村病院分院 細胞治療部

** 同 血液内科
e-mail address: tsujoka@med.kawasaki-m.ac.jp

Division of Hematology, Department of Medicine, Kawasaki
Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama,
701-0192 Japan

Department of Cell Therapy and Transplantation, Imamura
Bun-in Hospital, Kagoshima, Japan

Department of Hematology, Imamura Bun-in Hospital,
Kagoshima, Japan

はじめに

臍帯血移植 (Cord Blood Transplantation : CBT) の歴史は1988年の Gluckman ら¹⁾の Fanconi 貧血患者への同胞間成功例の報告に始まる。その後、New York 血液センターの Rubinstein ら²⁾による臍帯血バンクの設立とそれを利用した Kurtzberg ら³⁾の報告により、小児患者を中心とした非血縁臍帯血移植は急速に普及していった。我が国では1997年に神奈川臍帯血バンクが供給した臍帯血によって非血縁者間臍帯血移植が初めて施行された⁴⁾。2002年、CBT は小児と成人を併せて206例施行されており、2000年10月以降は移植症例の半数が成人患者である。

本論文では自験例4例の紹介とともに個々の症例から得られた反省点を示し臍帯血移植成功のための要因について検討する。

対象及び方法

対象症例は2001年6月から2003年2月まで、今村病院分院で CBT を施行した4名の患者である。男性3人、女性1人で年齢は21歳から52歳。疾患及び病期は慢性骨髄性白血病の第2慢性期2例と CD30 陽性未分化大細胞リンパ腫及び、Myeloid/NK cell precursor acute leukemia の非寛解期症例である (Table 1)。移植細胞数は有核細胞数 $2.12 \sim 2.67 \times 10^7/\text{kg}$ 、CD34 陽性細胞数 $0.49 \sim 1.45 \times 10^5/\text{kg}$ を輸注した (Table 2)。

Table 1. Patients' characteristics

case	Age (year old)	Sex	Dx	Disease status at SCT	Dx to SCT (month)
case 1	52	M	CML	2nd CP	13
case 2	21	F	ALCL	PR	4
case 3	39	M	AML	PR	14
case 4	43	M	CML	2nd CP	4

Dx : diagnosis, SCT : stem cell transplantation, CML : chronic myelogenous leukemia, ALCL : anaplastic large cell lymphoma (CD30 陽性未分化大細胞リンパ腫), AML : acute myelogenous leukemia (Myeloid/NK cell precursor acute leukemia), 2nd CP : second chronic phase, PR : partial remission

Table 2. Transplanted cell numbers and hematopoietic recovery after CBT

case	TNC ($\times 10^7/\text{kg}$)	CD34 ⁺ cell ($\times 10^5/\text{kg}$)	WBC >1,000/ μl	Neutrophil >500/ μl	Platelet >20,000/ μl
case 1	2.26	0.60	day 16	day 16	day 50
case 2	2.26	0.82	day 32	day 28	day 69
case 3	2.67	0.49	day 44	day 44	NE
case 4-1	2.36	0.89	NE	NE	NE
case 4-2	2.12	1.45	NE	NE	NE

TNC : total nucleated cells, NE : not evaluable, day : days after CBT, Case 4-1 : first CBT of case 4, Case 4-2 : second CBT of case 4

case 1, case 4 は HLA 二座不一致

case 2, case 3 は HLA 一座不一致

Table 3. Clinical results

case	Conditioning	aGVHD grade	Relapse	Outcome/Cause of death
case 1	Bu,CY,TBI	II	no	alive in CR (day 450)
case 2	Bu,CY	II	no	alive in CR (day 330)
case 3	Bu,CY	IV	no	died at day 75/Sepsis
case 4-1	Bu,CY	NE	no	died at day 87/Sepsis
case 4-2	Flu,L-PAM,ATG	NE	no	

Bu : busulfan, CY : cyclophosphamide, TBI : total body irradiation, CR : complete remission, NE : not evaluable, ATG : anti-thymocyte globulin, Flu : fludarabine, L-PAM : melphalan

移植前処置は3例が busulfan, cyclophosphamide (Bu CY), 1例が Bu CY に 10 Gy の TBI を併用した (Table 3)。

結 果

2例が生着後、寛解状態を保ち生存、1例が生着後、急性 GVHD grade IV を併発し day75 で死亡した。また1例は2度に渡り移植を行うも生着せず day87 で死亡した。有核細胞数は4症例ともに $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 以上輸注したが生着には大きなばらつきがみられた。4例中、慢性骨髄性白血病第2慢性期の症例4は移植細胞数、CD34 陽性細胞数ともに充分であったが、生着不全を起こした。生着に44日かかった症例3では移植 CD34 陽性細胞数が $0.46 \times 10^5/\text{kg}$ と最も少なく、生着が最も早かった例は TBI を併用した症例1であった (Table 2)。移植後急性 GVHD はⅡ度以上が3例と多い傾向にあった (Table 3)。以下に今回の移植で完全寛解を得た2例を提示する。

【症例1】

患者：52歳，男性。

診断：慢性骨髄性白血病（第2慢性期）

現病歴：2001年6月4日，健康診断にて白血球増加を指摘され今村病院分院血液内科を受診。慢性骨髄性白血病（慢性期）と診断された。インターフェロン療法を開始したが，2002年4月リンパ芽球性急性転化。Ad-VP (doxorubicin,

vincristine, prednisolone) 療法終了後，imatinib mesylate 投与を開始し分子生物学的寛解を得た。治癒を目指す上で同種造血幹細胞移植が必要であると考えられたが⁵⁾，HLA 一致同胞間ドナー及び骨髄バンクドナーはみつからず，なおかつ非遺伝母 HLA 抗原 (NIMA) 相補同胞もいなかったため CBT (HLA 二座不一致ドナー) を選択した。

入院後経過 (Fig. 1)：診断後13ヶ月で移植。移植前処置は Bu CY と 10 Gy の TBI を施行し，有核細胞 $2.26 \times 10^7/\text{kg}$ ，CD34 陽性細胞 $0.60 \times 10^5/\text{kg}$ を輸注した。移植後 day16 で末梢血好中球数が $500/\mu\text{l}$ に回復した。後日，異性間 T 細胞キメラズムにて生着を確認した。合併症としては白血球回復時に急性 GVHD Ⅱ度（消化管）と，生着後 day72 に出血性膀胱炎を認めた。2003年12月現在，移植後17ヶ月で無病生存中である。

【症例2】

患者：21歳，女性。

診断：CD30 陽性未分化大細胞リンパ腫（皮膚型）

現病歴：2001年7月，眼瞼・四肢の紅斑及び手指・膝関節痛を主訴に川崎医科大学血液内科を受診。皮膚生検の結果，上記疾患と診断された。化学療法に抵抗性であったため同種造血幹細胞移植療法の適応と考えられた。血縁者間及び骨髄バンクにドナーは認められず，また病状の進行が早く可及的早期に移植を行う必要があっ

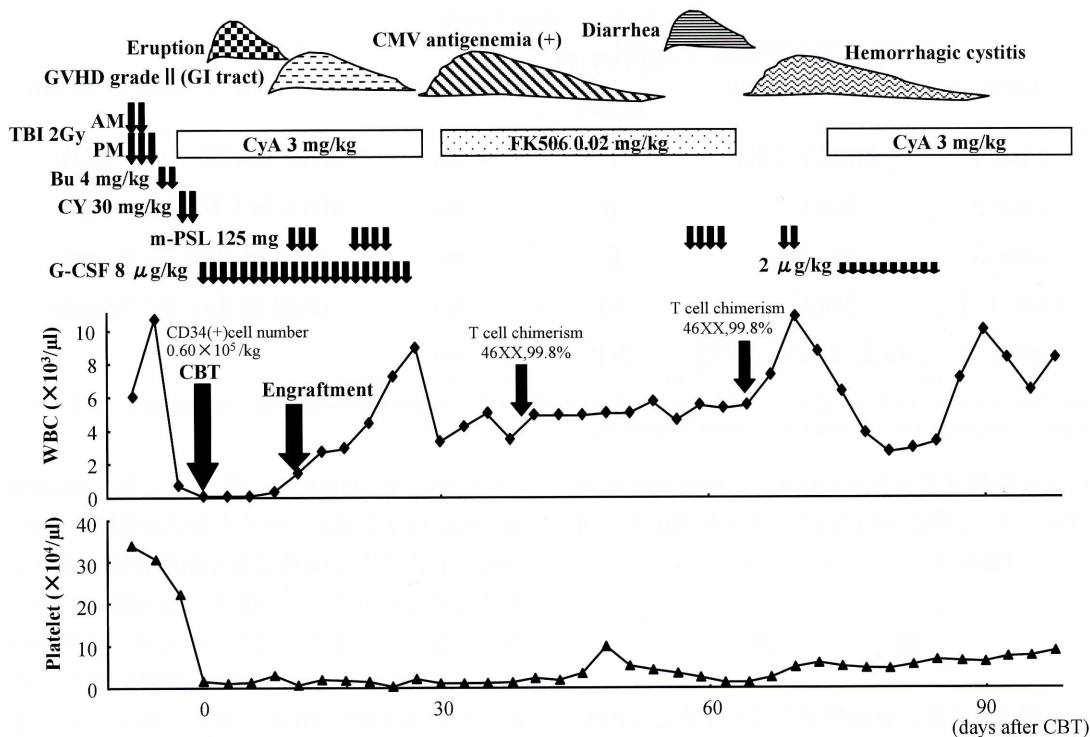


Fig. 1. Case 1: Clinical course after cord blood transplantation
 CyA: cyclosporine A, TBI: total body irradiation
 Bu: busulfan, CY: cyclophosphamide, m-PSL: methyl-prednisolone, G-CSF: granulocyte colony stimulating factor, CBT: cord blood transplantation

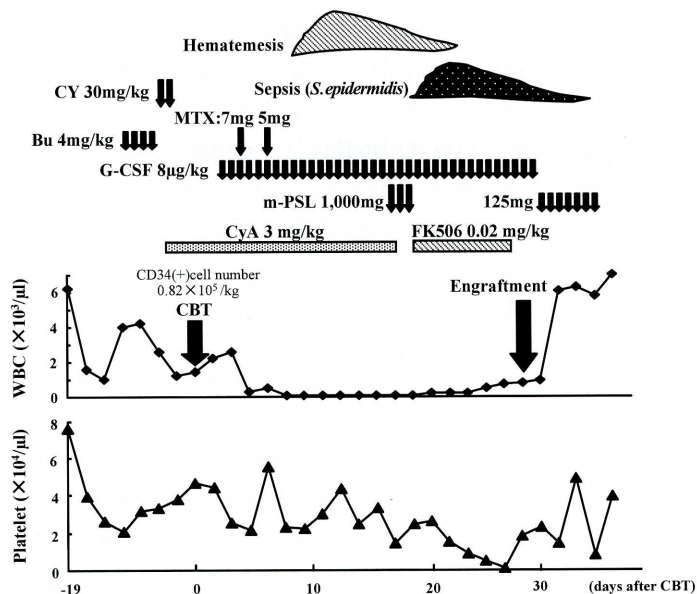


Fig. 2. Case 2: Clinical course after cord blood transplantation
 MTX: methotrexate, CyA: cyclosporine A, Bu: busulfan, CY: cyclophosphamide, m-PSL: methyl-prednisolone, G-CSF: granulocyte colony stimulating factor, CBT: cord blood transplantation

ため CBT (HLA 一座不一致ドナー) を選択した。

入院後経過 (Fig. 2): 診断後 4 ヶ月で移植。移植前処置は Bu CY, 有核細胞 $2.26 \times 10^7/\text{kg}$, CD34 陽性細胞 $0.82 \times 10^5/\text{kg}$ を輸注したところ, 移植後 day 28 で末梢血好中球数 $500/\mu\text{l}$ 以上に回復した。Day39 に急性 GVHD II 度 (消化管) を認めたが, 2003 年 12 月現在, 移植後 14 ヶ月で無病生存中である。

考 察

骨髄移植は造血器悪性腫瘍に対する根治療法として 1970 年代後半から施行されてきたが, 血縁者同胞間で HLA が適合する確率は約

30%であるため、骨髄バンクに非血縁者 HLA 適合ドナーがない場合には同種造血幹細胞移植を断念せざるを得なかった。

一方 CBT は、造血器悪性腫瘍に対する根治治療として、ここ数年急速な進歩を遂げている。日本臍帯血バンクの報告によると2003年9月末で、既に移植例は1,000例を越えている⁶⁾。臍帯血移植症例が増加した理由としては 1) HLA 適合度が4/6 (二座不一致) でも生着可能であること、2) 既に採取され凍結保存されている臍帯血を使用するためコーディネート不要、かつ病期に合わせて移植可能であることが上げられる。欠点としては 1) 生着不全を起こしやすい、2) 生着までの期間が長い、3) 十分な移植細胞数が得られにくい、4) 再発時にドナーリンパ球輸注療法を期待できない、5) 移植後100日以内の移植関連死亡が多いといった問題点がある^{7), 8)}。

今回、我々が経験した4例はいずれも難治性の病態で同種造血幹細胞移植療法以外では長期生存が望めない症例であった。いずれもドナー検索の段階では血縁者間及び骨髄バンクに適合ドナーが得られず、進行性の病態であったためコーディネートの必要がない CBT を選択した。

CBT の最大の問題点として生着不全がある⁹⁾。症例4では2回の移植にもかかわらず生着せず死亡した。現在、生着不全の原因として輸注細胞数と基礎疾患の2つが重要と考えられている。東京臍帯血バンクからの報告によると、移植 CD34 陽性細胞数が生着に重要であることが指摘されている¹⁰⁾。CD34 陽性細胞数が $0.8 \times 10^5/\text{kg}$ 以上の生着期間の中央値は21日であり、それ以下の場合は29日と有意差を認めている。自験例4例の CD34 陽性細胞数は $0.8 \times 10^5/\text{kg}$ 以上が2例、 $0.8 \times 10^5/\text{kg}$ 以下が2例であった。生着に44日を要した症例3では CD34 陽性細胞

数が $0.49 \times 10^5/\text{kg}$ と低値であった (Table 2)。今後十分な CD34 陽性細胞を確保することが重要であると考えられる。

次に、生着不全の割合を基礎疾患でみると、移植前に免疫能の低下している急性白血病で比較的低く、再生不良性貧血や慢性骨髄性白血病では高いといわれている^{11), 12)}。CBT は強力な免疫抑制療法下でも生着不全が多い。その原因については不明な点が多いが、臍帯血に含まれる免疫細胞の未熟性が指摘されている^{13)~15)}。移植時に臍帯血中の T 細胞が宿主の最後の免疫系を壊して生着するため、T 細胞の未熟な CBT では生着不全を起こしやすいと考えられている。我々の経験でも症例4の CML 症例は2度に渡って十分な CD34 陽性細胞が輸注されたにもかかわらず最終的に生着不全を起こしており、原因のひとつとして、TBI を含まない移植前処置であったため宿主の免疫破壊が不十分であったことが考えられた。一方、CD34 陽性細胞が少なかったにもかかわらず最も生着の早かった症例1は10 Gy の TBI を併用した例であった (Table 2)。TBI の線量を下げることによって安全性が増すことは確実であるが拒絶のリスクも高まってくるとの意見もあるため¹⁶⁾、今後 TBI の至適線量の決定を含めた移植前処置の検討が個々の症例において重要と考えられた。

結 語

臍帯血移植は、ドナーの設定が骨髄バンクよりも容易かつ迅速で、待ち時間が少なく移植を行える。今後、同種造血幹細胞移植適応がありながら血縁者間に適切なドナーが見つからない場合は選択すべき治療法の一つであると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P : Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from a

- HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 321 : 1174 - 1178, 1989
- 2) Rubinstein P, Rosenfield RE, Adamson JW, Stevens CE : Stored placental blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Blood* 81 : 1679 - 1690, 1993
 - 3) Krutzberg J, Laughlin M, Graham ML, Smith C, Olson JF, Halperin EC, Ciocchi G, Carrier C, Stevens CE, Rubinstein P : Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 335 : 157 - 166, 1996
 - 4) Nishihira H, Ohnuma K, Ikuta K, Isoyama K, Kinoshita A, Toyoda Y, Ohira M, Okamura J, Nakajima F : Unrelated umbilical cord-blood stem cell transplantation : a report from Kanagawa Cord Blood Bank, Japan. *Int J Hematol* 68 : 193 - 202, 1998
 - 5) Goldman JM, Druker BJ : Chronic myeloid leukemia : current treatment options. *Blood* 98 : 2039 - 2042, 2001
 - 6) 井関 徹 : 臍帯血移植. *内科* 92 : 503 - 506, 2003
 - 7) Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasouini R, Ortega J, Souillet G, Ferreira E, Laporte JP, Fernandez M, Chastang C : Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 337 : 373 - 381, 1997
 - 8) Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, Gerson SL, Lazarus HM, Cairo M, Stevens C, Rubinstein P, Kurtzberg J : Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 344 : 1815 - 1822, 2001
 - 9) 原 宏 : さい帯血移植. *臨床血液* 43 : 418 - 423, 2002
 - 10) Nagamura-Inoue T, Shioya M, Sugo M, Cui Y, Takahashi A, Takada K, Tomita S, Iwamoto U, Tokushima Y, Taguchi A, Zheng Y, Nagayama H, Kodo H, Asano H, Takahashi T : Factors influent on incidence and speed of engraftment of unrelated cord blood transplantation in 46 Japanese adult patients with units shipped from Tokyo cord blood bank : Influence of the dose of CD34 + cell and colony forming cells. *Blood [abstract]* 100 : 466b, 2002
 - 11) Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, Berkowitz RL, Cabbad M, Dobrila NL, Taylor PE, Rosenfield RE, Stevens CE : Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 339 : 1565 - 1577, 1998
 - 12) 大井 淳 : 成人造血器腫瘍の治療成績. *血液・腫瘍科* 45 : 390 - 394, 2002
 - 13) 宮脇利男 : 新生児 B 細胞. (一條元彦, 矢田純一編) : 周産期の感染と免疫. 東京, 南光堂. 1995, pp 34 - 38
 - 14) Kasahara Y, Miyawaki T, Kato K, Kanegane H, Yachie A, Yokoi T, Taniguchi N : Role of interleukin 6 for differential responsiveness of naive and memory CD4 + T cells in CD2- mediated activation. *J Exp Med* 172 : 1419 - 1424, 1990
 - 15) Dimitriou H, Matsuoka C, Perdikoyanni C, Stiakaki E, Bobnaki I, Lydaki E, Koumantakis E, Kulmanti M : Phenotypic characteristics of cord blood hemopoietic cells. *Leukemia Res* 22 : 755 - 758, 1998
 - 16) Kusumi E, Hamaki T, Kami M, Yuji K, Kim SW, Makimoto A : Feasibility of reduced-intensity bone marrow transplantation (RIST) from matched unrelated donors. *Blood [abstract]* 100 : 469b, 2002