

急性白血病に対する自家末梢血幹細胞移植 -当科における 13 症例の解析を含めて-

山 根 孝 久¹

¹大阪市立大学大学院医学研究科血液病態診断学

Key Words : 急性骨髄性白血病 (acute myelocytic leukemia、AML)、急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia、ALL)、自家末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation)

はじめに

白血病は化学療法に使用する抗癌剤の量を増やすことにより効果が上昇することより、強力な化学療法が行われています。しかしながら正常な造血細胞に対しても毒性を有するために通常化学療法で用いられる抗癌剤は正常造血が回復できる範囲の量に規定されています。一方、移植は患者体外に造血を支持している造血幹細胞を取り出し、化学療法あるいは放射線療法を行った後に造血幹細胞を移植することによって骨髄再構築を図る方法であり、骨髄破壊的な超大量抗癌剤を使用することが可能となります。自家末梢血幹細胞移植が行われるまでは自家骨髄移植が施行されていましたが、1980年代後半に自家末梢血幹細胞移植の成功例が報告され、また granulocyte-colony stimulating factor の登場によって、その実施症例数は増加しました。自家末梢血幹細胞移植は自家骨髄移植と比較すると①骨髄採取は全身麻酔による手術室での採取が必要であるが、末梢血幹細胞採取は成分献血で使用される連続血液成分採取装置で簡便に採取できる、②移植後の造血回復が早い、③造血回復が早いので抗菌剤、輸血の施行頻度が減少、その結果、入院期間の短縮や医療費が軽減される、④骨髄に比較すると末梢血中には白血病細胞が混入する可能性が低い、などの有利な点が指摘され、現在では自家骨髄移植に代わって自家末梢血幹細胞移植が自家移植全体の 90%以上を占めています (平成 16 年度日本造血細胞移植学会集計では平成 15 年自家移植は 661 症例に対して施行され、その内、骨髄移植が 9 症例 (1.4%)、末梢血幹細胞移植が 628 症例 (95.0%)、両者併用症例が 8 例 (1.2%)、不明 (未記入) 症例が 16 例 (2.4%)。)

急性骨髄性白血病 (acute myelocytic leukemia、AML) に対する自家末梢血幹細胞移植

自家末梢血幹細胞移植は AML においても前述した①~④の理由により自家骨髄移植に取って代わりました。特に AML 第 1 寛解期における自家骨髄移植と自家末梢血幹細胞移植の無作為比較試験において、再発率が自家骨髄移植、末梢血幹細胞移植群ではほぼ同等 (20%、骨髄移植群 31%)、移植関連死亡が末梢血幹細胞移植群では少なく (1%、骨髄移植群 13%)、それによって全生存率は末梢血幹細胞移植群が良好 (77%、骨髄移植群 63%) であることを Sirohi らが報告しました¹⁾。

それでは AML に対する地固め療法としては化学療法、自家移植、同種移植のいずれが優れているのでしょうか。通常化学療法は地固め療法に Ara-C (Cytarabine) 大量療法が導入され、生存率、無病生存率ともに改善が得られたとの報告²⁾もみられますが、その使用方法、タイミングおよび回数についてエビデンスは得られておらず、現在、日本成人白血病研究グループ (Japan Adult Leukemia Study Group、JALSG) AML 201 においても地固め療法において通常化学療法群とシタラビン大量療法群の無作為比較試験を実施しております。従って、地固め療法としての Ara-C 大量療法、自家移植、同種移植の有用性についても報告によって異なっております³⁾。比較的新しい報告⁴⁾では 46 歳以下の AML 第 1 寛解期に対する地固め療法としての自家移植と同種移植の有効性について報告があります (表 1)。同種移植群、自家移植群では 4 年生存率はそれぞれ 52.2%、42.2% (p = 0.044) と同種移植群が有意に予後良好であることを報告しております。しかしながら染色体による予後因子によって分類 (good、intermediate、bad/very bad) すると good 群、intermediate 群は 4 年生存率に有意な差はありませんでしたが (good ならびに intermediate 群では同種移植群の方は再発が少なかったものの移植関連死亡が多く見られたため)、bad/very bad 群では同種移植群の予後は良好でした。従って予後良好染色体を有する症例や低リスク群に相当する症例は第 1 寛解期での同種移植の適応は慎重に考慮すべきと考えられます。一方、化学療法 (特に Ara-C 大量療法) の予後は良好ですが、

表 1 AML 第 1 寛解期における地固め療法としての同種移植および自家移植の成績

危険因子	4 年生存率 (%)	
	同種移植群	自家移植群
good	68.1 ± 6.8	73.9 ± 5.5
intermediate	53.4 ± 6.8	54.3 ± 5.3
bad/very bad	50.2 ± 6.7	29.4 ± 5.3

good : t(8;21)あるいは inv(16)

intermediate : normal karyotype あるいは -Y

bad : good あるいは very bad 以外の染色体異常

very bad : -5, 5q-, -7, 7q- 複雑核型 (4 つ以上の関連のない染色体異常を有する)、3q, t(9;22), t(6;9), 11q23

自家移植、特に自家末梢血幹細胞移植は治療関連死が低いため適応となりうるものと考えられます。標準リスクでの自家移植の有効性については明らかになっておりません。高リスク群に当てはまる症例や予後不良染色体異常を有する症例の化学療法成績は不良であり、ドナーが得られない場合には自家移植を考慮します。高リスク群において自家移植の生存率が同種移植よりも劣っている原因の一つは移植片対白血病効果と考えられています。自家移植と異なり、同種移植は移植されたドナーリンパ球が大量化学療法を免れて生き残った白血病細胞に対して攻撃を行い、免疫反応によって治癒をもたらす可能性があるわけです。

本邦においても AML に対する自家造血幹細胞移植の適応については日本造血細胞移植学会からガイドラインが示されており（表 2）。

第 2 寛解期以後は同種移植を考慮すべきですが、急性前骨髄球性白血病においては再寛解導入療法施行によって遺伝子異常が見られなくなった症例に対する自家移植の全生存率は同種移植を上回っており（同種移植では移植関連死亡が増加するため）、適応になることを Botton らが報告⁹⁾しています（表 3）。

表 2 AML に対する自家移植の適応

疾患	病期	リスク	適応
AML	第 1 寛解期	t(15;17)、 低リスク	R/CRP
		標準リスク	R
		高リスク	CRP
	第 2 以降寛解期		CRP
	再発期/寛解導入不能 例		NR

R : in routine use for selected patients（移植を考慮するのが一般的な場合）

CRP : to be undertaken in approved clinical research protocols（標準治療とは言えず臨床試験として実施すべき場合）

NR : not generally recommended（一般的には勧められない場合）

表 3 急性前骨髄球性白血病第二寛解期における自家移植ならびに同種移植の成績

	症例数	RFS (%)	EFS (%)	OS (%)	TRM (%)
自家移植群	23	79.4	60.6	59.8	6.0
同種移植群	50	92.3	52.2	51.8	39.0
非移植群	49	38.0	30.4	39.5	-

RFS : relapse-free survival

EFS : event-free survival

OS : overall survival

TRM : transplantation related mortality

1991 年から 2002 年までに第 1 回目の造血幹細胞移植を受けた AML 症例の寛解期別生存率を表 4 にまとめております（日本造血細胞移植学会平成 16 年度全国調査報告書から抜粋）。

成人急性リンパ性白血病に対する自家末梢血幹細胞移植

成人急性リンパ性白血病は AML と同様に強力な寛解導入療法によって完全寛解率は 80%以上となりましたが、無病生存率、全生存率はともに 30%前後と報告されています。AML は強力な地固め療法を施行した群は維持療法を行った症例と同等ないしそれ以上の効果が認められることが報告されていますが、急性リンパ性白血病（acute lymphocytic leukemia、ALL）は強力な地固め療法だけで維持療法を施行しなければ再発率が上昇することが報告されており、化学療法の強度のみならず、その治療期間も重要となります。従って、自家移植を行っても腫瘍細胞を根絶することは困難であると考えられ、現在のところ、ALL における自家移植の位置付けについては明らかではありませんが、寛解導入療法不応例や再発例では通常化学療法だけでは長期生存は望めずドナーがなく同種移植が難しい場合には第 2 寛解期以降自家移植の適応があることが報告されています⁶⁾。年齢 30 歳以上、初診時白血球数 30,000/ μ l 以上、寛解導入療法に要した期間が 4~6 週以上、染色体異常 t(9;22)、t(4;11)、t(1;19)等の予後不良因子を有している高リスク群の第 1 寛解期は化学療法、自家移植の成績が悪く、同種移植の積極的な適応が必要とされます^{7,9)}。

ALL に対する自家造血幹細胞移植の適応については下記のような日本造血細胞移植学会からガイドラインが示されており（表 5）。1991 年から 2002 年までに第 1 回目の造血幹細胞移植を受けた ALL 症例の寛解期生存率を表 6 にまとめております（日本造血細胞移植学会平成 16 年度全国調査報告書から抜粋）。

当科において経験した急性白血病 13 例に対する自家末梢血幹細胞移植

現在、当科においては JALSG に参加後はそのプロトコルに準じた治療ならびに同種移植を行っており、自家移植は白血病治療のオプションの一つとして位置付けております。当科における血縁者ドナーが存在しない急性白血病 13 症例について、自家末梢血幹細胞移植の結果について述べます。

症例（表 7）は AML 9 例（男性 6 例、女性 3 例、平均年齢 35 歳）、ALL 4 例（男性 3 例、女性 1 例、平均年齢 37 歳）でした。AML においては core binding factor (t(8;21)ならびに t(15;17)) を有する症例が 4 例（FAB 分類の M2 が 1 例、M3 が 3 例）含まれております。ALL 4 例は全例白血球数が $3 \times 10^4/\mu$ l 以上でした。また寛解に至るまで 2 クール以上を有した症例が 2 例にみられました。自家末梢血幹細胞移植前治療は ACE 療法 4 例、MEAC 療法 4 例、BEA 療法 2 例、MCVAC 療法 3 例でした。13 例において重篤な副作用の発現は見られませんでした。

輸注 CD34 陽性細胞数（造血幹細胞数）は $2.05 \times 10^6/\mu$ l、好中球数 $500/\mu$ l までに回復するまでの期間は 15 日間、血小板数 $3 \times 10^4/\mu$ l 以上に回復するまでの期間は 34 日間（159 日間を要した症例が 1 例あり、この症例を除くと 24 日間）でした（表 8）。

無病生存率（disease free survival、DFS）ならびに全生存率（overall survival、OS）を表 9 に示します。全 13 症例中現在（2005 年 8 月 1 日時点）で 7 例無病生存中です。症例 10 については自家移植 16 ヶ月後に再

表 4 造血幹細胞移植を受けた AML 症例の寛解期生存率

寛解時期	自家移植	同種移植		
		HLA 一致同胞間骨髄移植	非血縁者間骨髄移植*	HLA 一致同胞間末梢血幹細胞移植
第 1 寛解期	65.1	64.5	59.1	71.3
第 2 寛解期	49.7	59.6	57.2	68.1
第 3 寛解期	22.1	43.8	26.6	-

*HLA A B DR 一致ドナー

表 5 ALL に対する自家移植の適応

疾患	病期	適応
ALL	第 1 寛解期	CRP
	第 2 以降寛解期	CRP
	再発期/寛解導入不能例	NR

CRP : to be undertaken in approved clinical research protocols (標準治療とは言えず臨床試験として実施すべき場合)
 NR : not generally recommended (一般的には勧められない場合)

表 6 造血幹細胞移植を受けた ALL 症例の寛解期生存率

寛解時期	自家移植	同種移植		
		HLA 一致同胞間骨髄移植	非血縁者間骨髄移植*	HLA 一致同胞間末梢血幹細胞移植
第 1 寛解期	36.5	55.8	61.5	53.1
第 2 寛解期	8.5	26.9	48.5	53.3
第 3 寛解期	14.2	7.7	22.1	-

*HLA A B DR 一致ドナー

表 7 当科で自家末梢血幹細胞移植を施行した急性白血病 13 例

No.	年齢	性別	病名	FAB	初診時 WBC (μ l)	寛解導入療法回数	染色体
1	25	男性	AML	M1	43200	1	46XY
2	41	男性	AML	M2	31200	1	t(8;21)
3	49	男性	AML	M2	17600	1	46XY
4	27	女性	AML	M2	23700	2	46XX
5	41	男性	AML	M2	5600	1	46XY
6	44	男性	AML	M3	2400	1	t(15;17)
7	49	女性	AML	M6	14800	1	46XX
8	19	女性	AML	M3	1700	1	t(15;17)
9	16	男性	AML	M3	3800	1	t(15;17)
10	19	男性	ALL	L1	36800	2	46XY
11	52	男性	ALL	L1	42300	9	46XY
12	27	女性	ALL	L1	38000	1	46XX
13	48	男性	ALL	L2	55800	1	46XY

発し、同種移植を施行いたしましたが、急性移植片対宿主病により死亡されました。症例 13 は自家移植後造血回復が得られたもののウイルス関連性血球貪食症候群を併発し、死亡されました。

AML 9 例中 7 例が生存しており、2 例が再発によって永眠されておられます。生存中の 7 例のうち M2 3 例、M3 3 例、M6 1 例であり、予後良好である染色体

異常を持つ症例が 4 例含まれております。特に M3 3 例についてはレチノイン酸（一般名トレチノン、商品名ベサノイド）が臨床的に使用される以前の症例であり、化学療法により第 1 完全寛解に至った後、地固め療法最終クールで末梢血幹細胞採取を施行後、自家末梢血幹細胞移植を行っております。3 例全例、現在完全寛解を維持しており、JALSG AML 87、89 および 92

表 8 輸注細胞数ならびに造血回復期間

No.	FAB	輸注 MNC ($\times 10^8/\text{kg}$)	輸注 CD34 数 ($\times 10^8/\text{kg}$)	好中球回復期間 ($500/\mu\text{l}$ 以上)	血小板回復期間 ($3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上)
1	M1	6.21	2.89	12	159
2	M2	5.38	2.20	14	18
3	M2	6.16	2.25	21	23
4	M2	4.20	2.08	17	22
5	M2	5.60	2.10	16	18
6	M3	5.68	2.80	13	12
7	M6	3.20	1.20	11	40
8	M3	10.20	1.36	17	20
9	M3	6.30	2.70	18	33
10	L1	4.20	1.99	10	25
11	L1	3.20	1.12	10	37
12	L1	4.60	1.58	21	30
13	L2	12.60	2.35	19	17
平均		5.96	2.05	15	34

MNC : mononuclear cell

表 9 予後

No.	FAB	無病生存期間 (ヶ月)	最終予後	死亡原因
1	M1	11.0	死亡	再発
2	M2	120.0+	生存	
3	M2	129.0+	生存	
4	M2	91.3+	生存	
5	M2	31.9	死亡	再発
6	M3	128.3+	生存	
7	M6	138.2+	生存	
8	M3	113.9+	生存	
9	M3	118.2+	生存	
10	L1	16.0	死亡	TRM
11	L1	9.6	死亡	再発
12	L1	5.6	死亡	再発
13	L2	2.9	死亡	HPS

TRM : transplantation related mortality

HPS : hemophagocytic syndrome

の急性前骨髄球性白血病 (M3) における event free survival はそれぞれ 32%、32%、54% (JALSG AML 92 よりレチノイン酸を導入) であることから考えると 3 症例と少ない症例数ではありますが、M3 に対する第 1 寛解期における自家末梢血幹細胞移植が有用であることがうかがわれます。しかし、現在ではレチノイン酸の他に、レチノイン酸の誘導体であるタミバロテン製剤 (商品名アムノレイク)、砒素製剤 (商品名トリセノックス) の登場により、自家末梢血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植を含め、急性前骨髄球性白血病に対する治療戦略は多岐にわたっております。前述したように第 2 寛解期において分子遺伝学的寛解に至った場合には、その後の治療戦略に関わらず末梢血幹細胞採取を行い、検体を凍結保存しておくといった手段も考慮する必要があるかもしれません。生存中 7 例のうち 1 例は予後不良とされる赤白血病 (M6) であり、また M2 2 例は t(8;21)を持たない予後中間型でしたが、現在も完全寛解を持続しています。一方、ALL 4 例中 2 例は自家末梢血幹細胞移植後に再発しており、Attal

らが報告¹⁰⁾したように ALL に対しては自家移植よりも同種骨髄移植が有用であると考えられます。しかしながら前述したように同種骨髄移植は予後不良因子を有している高危険度群に対して有効であり、それ以外の標準危険群では化学療法が有効であることが報告されており、予後因子分析ならびに症例ごとの治療戦略について十分検討する必要があるものと考えられます。

おわりに

急性白血病に対する同種移植は①血縁者骨髄および末梢血、非血縁者骨髄および臍帯血の 4 つの移植源によりドナーの選択幅が拡大した事、②高齢者、臓器障害を有している症例に対して移植前治療が弱められた骨髄非破壊的移植が開発された事、によって、その適応範囲が拡大されております。しかしながら自家移植は白血病のタイプあるいは施行時期によっては治癒させることが可能であり、同種移植のみならず自家移植を含めた治療戦略を考慮する必要があります。

文献

- 1) Sirohi B, et al.: Reassessing autotransplantation for acute myeloid leukaemia in first remission - a matched pair analysis of autologous marrow vs. peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplant* **33**: 1209~1214, 2004
- 2) Bloomfield CD, et al.: Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia. *Cancer Res* **58**: 4173~4179, 1998
- 3) Zittoun RA, et al.: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* **332**: 217~223, 1995
- 4) Suci S, et al.: Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia in the first remission (CR1): an intention-to- treat analysis of EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood* **102**: 1232~1240, 2003
- 5) de Botton S, et al.: Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol* **23**: 120~126, 2005
- 6) Sebban C, et al.: Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* **12**: 2580~2587, 1994
- 7) Martin TG, Linker CA: Autologous stem cell transplantation for acute lymphocytic leukemia in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* **15**: 121~143, 2001
- 8) Thiebaut A et al.: Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am* **14**: 1353~1366, 2000
- 9) Hunault M, et al.: Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* **104**: 3028~3037, 2004
- 10) Attal M, et al.: Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *Blood* **86**: 1619~1628, 1995

受付：2005年10月4日

受理：2005年10月15日