

原 著

当科における造血幹細胞移植のあゆみ

Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult Patients with Hematologic Malignancies and Solid Tumors in 1994-2011

石 黒 卓 朗 五十嵐 夏 恵 広 瀬 貴 之
今 井 洋 介 張 高 明Takuro ISHIGURO, Natsue IGARASHI, Takayuki HIROSE,
Yosuke IMAI and Takaaki CHOU

要 旨

造血幹細胞移植療法は難治性血液悪性腫瘍に対する有力な治療法である。当科では難治性造血器腫瘍と固形腫瘍の治療成績向上を目的に1994年から積極的に実施してきた。2011年まで18年間の総実施件数は自己移植が569件、同種移植が177件であった。自己移植の疾患別内訳は悪性リンパ腫：260件、形質細胞性腫瘍：105件、急性白血病と固形腫瘍がそれぞれ102件であった。そのうち再発の危険性が高い非ホジキンリンパ腫と急性骨髄性白血病の予後良好群では治療成績は特に良好であった。多発性骨髄腫でも自己移植は標準的治療として確立しているが、今後新薬との組み合わせにより更に良好な治療効果が期待される。同種移植は薬物療法では治療困難な予後不良症例に実施し46例（26%）が救命された。同種移植の最大の問題点は20%以上の高率な治療関連死亡率であり、治療成績向上のためには同種移植特有の致命的合併症の克服が急務である。

はじめに

造血幹細胞移植は当初、骨髄移植（bone marrow transplantation:BMT）として歴史を積み重ねてきたが、近年では骨髄以外の造血幹細胞源を利用した末梢血幹細胞移植（peripheral blood stem cell transplantation:PBSCT）や臍帯血幹細胞移植（cord blood stem cell transplantation:CBST）が実施されるようになり、造血幹細胞源も多様化してきた。これら全ての方法を総称して造血幹細胞移植（hematopoietic stem cell transplantation:HSCT）と称する。当院は日本骨髄バンク認定非血縁者間骨髄移植、骨髄採取指定施設および日本臍帯血バンク認定移植施設であり、難治性血液悪性疾患と固形腫瘍を対象に1994年より2011年まで18年間にわたりHSCTを積極的に実施してきた（図1）。今回、HSCTについて当科における治療の変遷と移植成績を検討した。

I 対象と方法

1994年5月より2011年6月までに当科で実施した自己移植：569件、同種移植：177件を対象とした。自己移植は悪性リンパ腫、形質細胞性腫瘍、急性白血病及び固形腫瘍の疾患別に治療の変遷を概説し治療成績について後方視的に検討した。全生存率（overall survival:OS）はKaplan-Meier法で算出した。図中のOSは5年生存率を示した。

II 結果と考察

1. 自己造血幹細胞移植

自分自身の造血幹細胞を使った移植を“自己（autologous:auto-）HSCT”と称し、そのうち骨髄を使用する場合には“auto-BMT”，末梢血幹細胞の場合には“auto-PBSCT”と称する。大量化学療法（high dose chemotherapy:HDCT）を実施すると自己骨髄中の造血幹細胞が枯渇してしまうが、前もって患者自身の造血幹細胞を採取・保存し、それを患者に戻

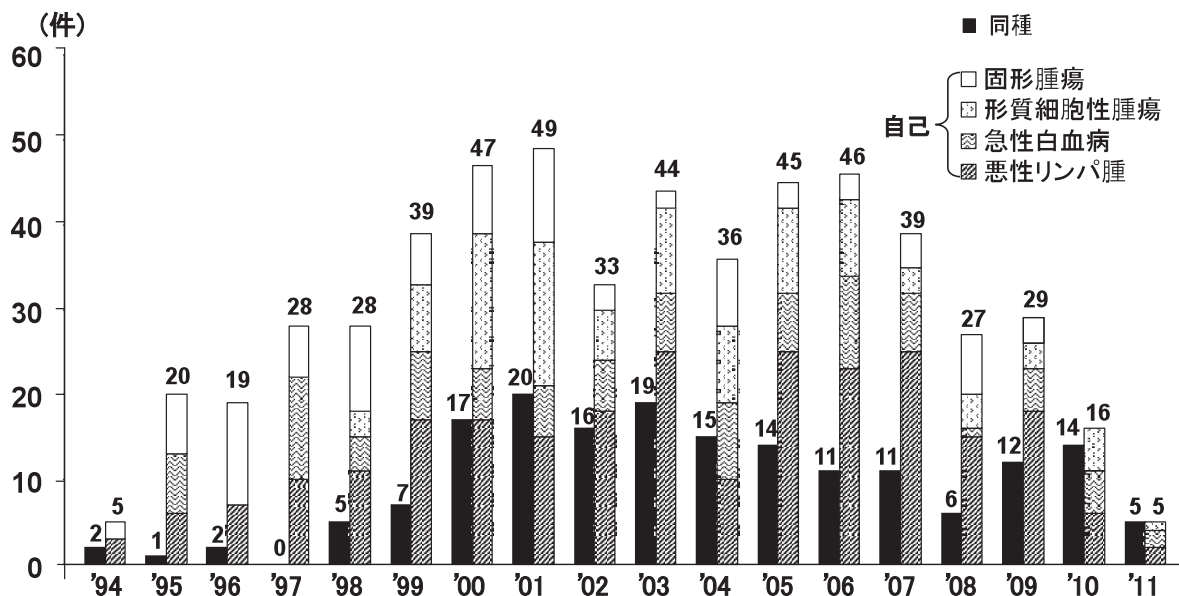


図1 造血幹細胞移植件数 年次別推移

すことでHDCT後の造血機能の再構築が可能となる。つまり理論的には、自己移植=HDCTと理解可能である。auto-PBSCTの一般的な適応は、通常化学療法に感受性を有するが通常化学療法のみでは治癒し難い疾患ということになる。また、auto-PBSCTの最大の特徴は、auto-BMTに比し、造血機能の回復が極めて迅速（好中球数>500：9日，血小板数>2万：11日 当科全症例平均）であるという点である。そのため、移植後の感染症の合併が抑えられ費用対効果も優れており、加えて採取も簡便で患者の肉体的負担も軽減されたため、近年ではauto-BMTは殆ど実施されずauto-PBSCTに取って替わられているのが現状である。

当科で実施した自己移植総件数は569件であった。

内訳は血液悪性腫瘍：467件（82%），固形腫瘍：102件（18%）であった（表1）。平成21年度日本造血細胞移植学会全国調査報告書によると1991年から2008年までの当科のauto-PBSCT総実施件数は全国3位であり、1999年から2001年までは3年連続日本一であった。以下、移植件数の多い疾患順に検討した。

1) 悪性リンパ腫 (malignant lymphoma:ML)

260件のauto-PBSCTを実施した。通常化学療法のみで治癒する可能性が高いホジキンリンパ腫は再発した6症例のみであり、非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma:NHL) が254例であった。中高悪性度NHLに対する治療方針はInternational prognostic index (IPI)¹⁾ のリスクに応じて決定するのが標準的である。現在auto-PBSCTが標準的治療とみなされる

表1 自己末梢血幹細胞移植件数

合計 569 件 (1994-2011.6)			
血液悪性腫瘍	467 (82%)	固形腫瘍	102 (18%)
非ホジキンリンパ腫	254	術後転移性乳癌	38
多発性骨髄腫	105	原発不明癌	24
急性骨髄性白血病	92	進展型小細胞肺癌	10
急性リンパ性白血病	10	精巣腫瘍	9
ホジキンリンパ腫	6	ユーイング肉腫	6
		甲状腺未分化癌	4
		卵巣癌	3
		原始神経外胚葉性腫瘍	2
		横紋筋肉腫	2
		平滑筋肉腫	1
		性腺外胚細胞腫瘍	1
		胸腺癌	1
		悪性神経鞘腫	1

のは初発症例のうちIPIがhigh-intermediate (high-int) risk以上の中高悪性度NHL症例と再発後に救済化学療法で第2完全寛解期 (second complete remission : CR2) に導入された症例である。症例の背景は表2に示した。auto-PBSCTで生着を得るためには患者体重1kgあたり 2×10^6 個以上のCD34陽性PBSCが必要である。当科におけるPBSC採取はVP-16 : 500mgを2日間静注後G-CSF : 10μ /kg/日で動員するか、救済化学療法後にG-CSFを併用する方法で動員し、全例で十分量のPBSCが採取できた。

移植前処置のHDCTはLEED (Melphalan : 130mg/m² x1, VP-16 : 300mg/m² x3, CPA : 60mg/kgx2, DEXA : 40mgx4) 療法が226例、他のレジメンが34例であった。有害事象は発熱性好中球減少症を除くGrade 3以上の非血液毒性は少なく治療関連死亡も1例のみでありほぼ安全に実施可能であった (表3)。治療成績は以下の3群に分類して検討した。

① IPIがhigh-int risk以上の中高悪性度NHL症例

この群の症例は通常化学療法のみでは再発のリスクが高いため、治療成績の向上を目指してCHOP療法などの導入化学療法で第1完全寛解期 (CR1) に

導入された症例に対する強化療法としてHDCTを実施してきた。2010年まではこの寛解後強化療法としてのHDCTの有効性については確立していなかったが、同様のsettingでデザインされた通常化学療法群とHDCT群を比較した大規模無作為化臨床試験であるSWOG 9704の結果が2011年の米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology:ASCO) で発表され、HDCT群の有意性が示された (エビデンスレベル : 1b)。また、B細胞型の症例には初回治療でCHOP療法にリツキサンを併用する方法が標準的で、5年生存率もCHOP療法単独と比較すると20ポイント程度上昇することが報告されているが²⁾、前述のASCOの報告ではリツキサン併用CHOP症例においてもHDCTによる上乗せ効果があった。IPIにおけるhigh-int及びhigh risk群の予測5年生存率はそれぞれ43%、26%であるが、当科においてCR1で実施した症例で解析するとhigh-int risk群 (62例) : 82% ,high risk群 (32例) : 57%と両群とも良好な治療成績であった (図2)。

② 再発後、救済化学療法でCR 2に導入された中高悪性度NHL症例

救済化学療法に感受性を有し奏効するsensitive relapse症例である。中高悪性度NHLは再発してしまうと通常化学療法のみで治癒に持ち込める可能性は極めて低い。1995年に発表された無作為化比較試験PARMA studyでは、sensitive relapse症例に対して通常化学療法とHDCTの有効性が比較され、HDCT群の有意性ととも再発症例を治癒に持ち込める可能性が示された³⁾ (エビデンスレベル:1b)。現在ではsensitive relapse症例に対する標準的治療と認識されている。当科ではCR2 48症例に実施し5年生存率は51%であり、論文の成績³⁾ (5年生存率53%) と遜色がない良好な結果であった (図2)。

③ 治療抵抗性症例

通常化学療法に治療抵抗性となった症例である。再発 (relapse:REL) 症例と初回治療難反応症例 (refractory:REF) から成る。この群 (REL/REF) の症例に対してはいかなる治療方法をもってしても治癒困難であり、標準的治療も確立していない。当科においても2000年初頭ぐらいまでは少しでも救命率を上げたいと考え、これまで99症例に積極的に実施してきたが、全体的な治療成績は惨憺たるものであった (図2)。ここ数年は様々な治療を実施し尽くして尚、患者が希望するか、あるいは同種移植までのつなぎの治療として実施するなどの場合に限定的に実施しているが実施症例数は極めて少なくなっている。

2) 形質細胞性腫瘍

105件のauto-PBSCTを実施した。ALアミロイドーシス4例と形質細胞腫1例を含むが、100件は多発

表2 症例背景 悪性リンパ腫

自己移植総数	260
男性/女性	177/83
年齢中央値 (range)	55 (17-78)
NHL/HL	254/6
採取CD34陽性細胞数 (range) (x10 ⁶ /kg)	6.6 (1.0-27.7)
移植時病期	
CR 1	116 (45%)
high-int (中高悪性度)	62
high (中高悪性度)	32
low-int (中高悪性度)	4
低悪性度	18
CR 2	48 (18%)
non-CR	96 (37%)

表3 有害事象 悪性リンパ腫

有害事象	Grade (NCI-CTC)				
	0	1	2	3	4
嘔気	32	209	6	13	0
嘔吐	220	34	2	4	0
下痢	203	46	3	8	0
心毒性	260	0	0	0	0
肝毒性	139	92	22	6	1
腎毒性	212	48	0	0	0
感染症	58	0	0	202	0

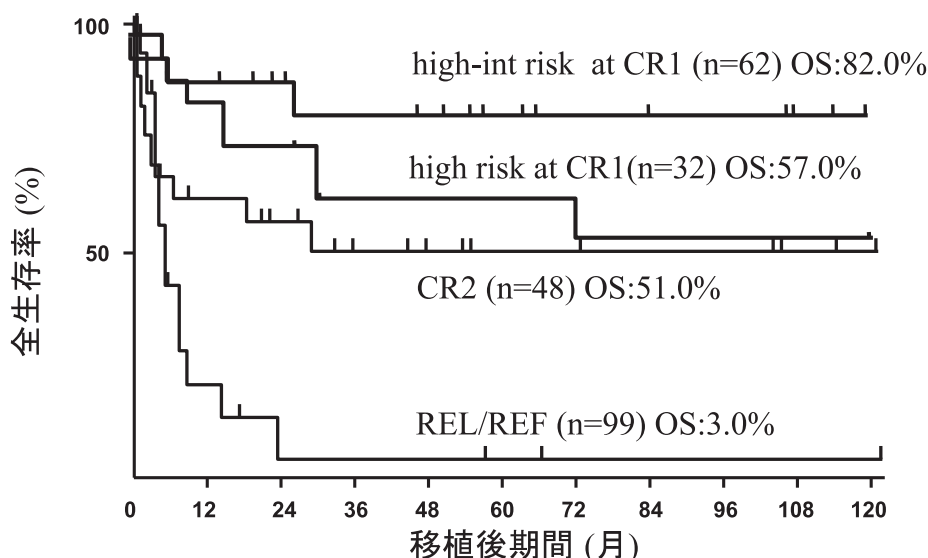


図2 全生存率 非ホジキンリンパ腫

性骨髄腫 (multiple myeloma:MM) であった (表4)。高齢者症例が多いため移植時の平均年齢が61.3歳と他疾患より高いが, NHL同様にほぼ全例で十分なPBSCが採取可能であり移植後の造血機能の回復も問題はなかった。HDCTはMelphalan (MEL) : 200mg/m²が一般的である。NHL同様に重篤な有害事象の合併はなく安全性も問題がなかった。

MMに対するHDCTの位置付けは, その時代の化学療法のインパクトとともに変遷してきた。従来MMに対する標準的化学療法はMEL+Prednisolone (MP) 療法などであったが, CR率は5%未満, 平均生存期間も20~30ヶ月と予後は極めて不良であった。そのような状況下で生存期間を大幅に延長できる治療手段として登場したのが, auto-HSCT併用MEL大量療法であった。1996年にフランスのグループから65歳未満の進行期MM症例を対象として通常化学療

法とauto-BMTとの無作為化比較試験が報告された⁴⁾。通常化学療法群の5年生存率が12%であるのに対して, auto-BMT群では52%と有意に良好な結果であった (エビデンスレベル:1b)。この報告の後, 同様の結果が続々と報告されMEL大量療法は65歳未満のMM症例に対する標準的治療として確立された。しかし, 大量化学療法を実施しても多くの症例は再発し生存曲線は平坦化せず治癒は困難であった。その後2006年後半にMMに対する新規薬剤であるプロテアソーム阻害剤のBortezomib (商品名: ベルケイド) が登場し, 奏効率や生存期間のさらなる改善が得られた⁵⁾。加えてThalidomide (商品名: サレド) やLenalidomide (商品名: レブラミド) などの免疫調整剤などの新薬が続々と臨床応用されてきた。そのためここ数年は新規薬剤の最適組み合わせを模索することが重視された反面, auto-PBSCTの位置付けが不明確になりつつあった。しかしながら, これらの新規薬剤を組み合わせることによって生存期間は延長傾向であるものの, やはり殆どの症例が再発し未だに治癒困難な状況である。当科の成績では, 移植時には76%が部分奏効以上の症例であったにもかかわらず (表4) 生存症例は105例中26例のみで5年全生存率は9.4%であった (図3)。ベルケイドが使用され始めた2007年で区切ると, 2007年以前は88症例 (84%) に実施し生存例は16例のみであり, HDCTのみでは治療効果に限界があることが明白である。2007年以降は17例 (16%) に実施したが, そのうち10例は生存している。この生存症例は1例を除きHDCT後に再燃しているが, その後新規薬剤などにより病勢が制御されている。症例数も少なく観察期間が短い, この事実は新規薬剤とHDCTを組み合わせることにより生存期間がさらに延長する可

表4 症例背景 形質細胞性腫瘍

自己移植総数	105	
男性/女性	60/45	
年齢中央値 (range)	61	(37-76)
疾患		
多発性骨髄腫	100	
AL アミロイドーシス	4	
形質細胞腫	1	
採取CD34陽性細胞数 (range) (x10 ⁶ /kg)	2.2	(1.2-11.7)
移植時病期		
CR	13	(12%)
PR	67	(64%)
others (REL etc)	25	(24%)
移植年度		
2007年以前	88	(84%)
2007年以降	17	(16%)

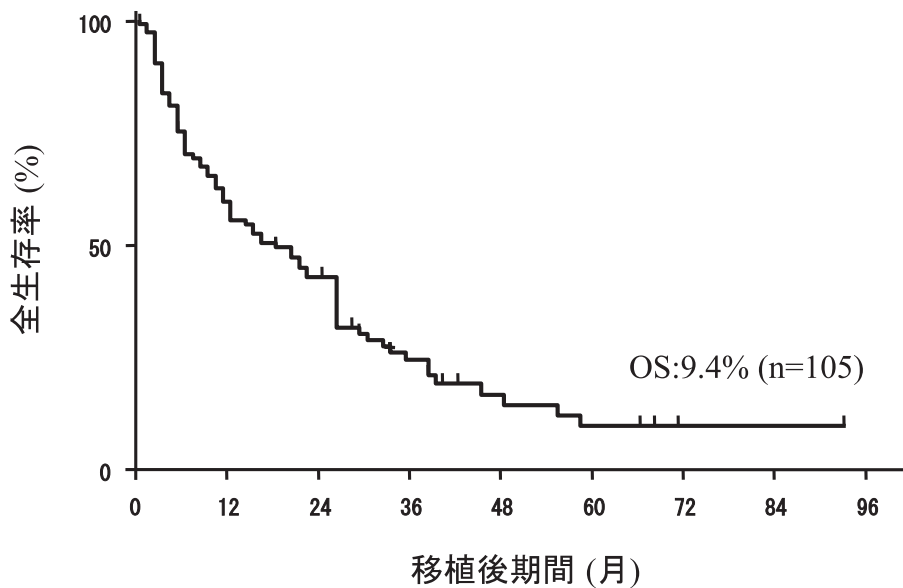


図3 全生存率 形質細胞性腫瘍

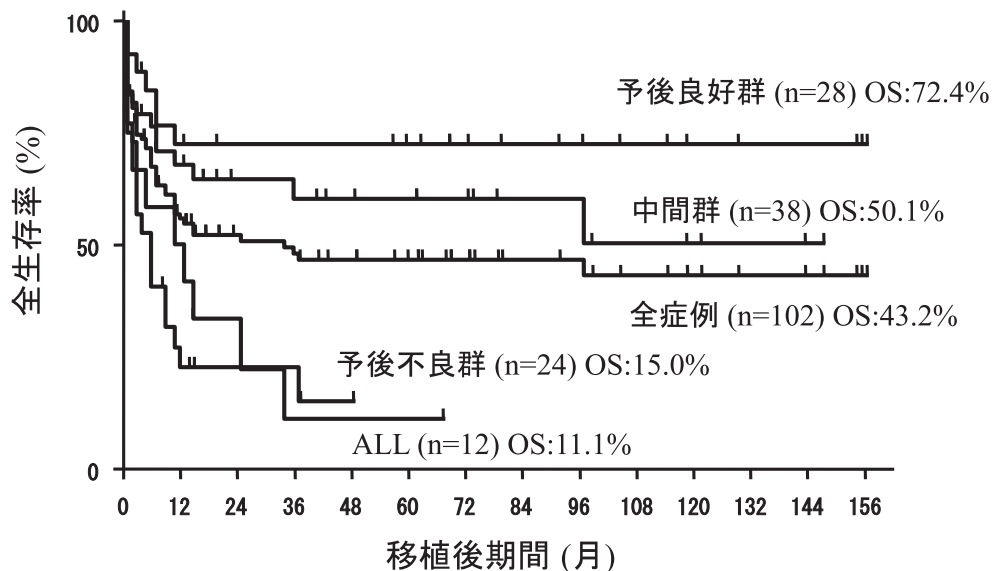


図4 全生存率 急性白血病

能性を示唆している。

今後は新規薬剤による初回治療で良好な治療反応が得られた後の治療内容が重要な検討課題である。つまりBortezomibなど新規薬剤で導入療法を行いauto-PBSCTで地固め療法を実施し、その後維持療法を行うような方法が有望である。当科の移植件数も2007年以降減少したが(図1)、今後は移植症例が再度増加するものと推測される。

3) 急性白血病

102件のauto-PBSCTを実施した。疾患による内訳は急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia:AML)が90件、急性リンパ性白血病(acute lymphoblastic leukemia:ALL)が12件であった(表5)。PBSCは平均的には十分量のPBSCが採取されたが、そのうち2

例ではCD34陽性細胞数が $1 \times 10^6/\text{kg}$ 未満しか採取できなかった。確たる根拠はないが、造血幹細胞レベルでの異常を有する症例では動員が難しいと推測される。

現時点ではAML、ALLともにauto-PBSCTの意義は確立していない。対象をそろえた大規模な無作為化比較試験が実施されていないことが大きな理由である。ALLは小児では比較的治療率が高いが、成人の場合はHDCTを含めた化学療法では治療困難である(図4)。従ってドナーがいれば同種移植を考慮するのが標準的である。それゆえ、当科においてもALLに対するauto-PBSCTの実施例数は少ない。

一方、AMLに対する治療はtotal cell killの概念から寛解導入療法、地固め療法、維持・強化療法の3

表5 症例背景 急性白血病

自己移植総数	102	
男性/女性	72/30	
年齢中央値 (range)	55	(13-78)
急性骨髄性白血病	90	
予後良好群	28	(31%)
中間群	38	(42%)
予後不良群	24	(27%)
急性リンパ性白血病	12	
採取CD34陽性細胞数 (range)	4.6	(0.5-10.1)
(x10 ⁶ /kg)		

段階に分けて段階的に白血病細胞を減少させていく方法で実施される。加えて、NHLにおけるIPIのような予後因子が英国のMRCグループなどから報告されている^{6,7)}。すなわち初発時の白血病細胞の染色体異常のパターンにより予後良好群、中間群、予後不良群の3群に層別化され、リスクに応じた治療を実施するのが標準的である。予後不良群はHDCTを含めた化学療法による治癒は期待できないため(図4)、可能であればallo-HSCTを速やかに計画すべきである。中間群と予後良好群ではどのような地固め・強化療法が最適なのか未だに結論は出していない。寛解導入療法は標準的治療が確立しているが標準的な維持・強化療法は確立していないため、方法は施設によって異なる。中には地固め療法後、約2年間外来で維持化学療法を延々と続ける施設もある。当科では患者負担を軽減する目的で、地固め療法中にauto-PBSCを採取し、PBSCが十分量採取された症例では地固め療法3コース後にauto-PBSC併用Ara-C大量療法(Ara-C:4g/m²4日間)を強化療法として一回のみ実施し経過をみる方針としている。MRCグループは予後良好群に含まれるt(8;21), inv 16などの染色体異常を含むcore binding factor(CBF)白血病に対してAra-C大量療法が有効と報告している⁶⁾。ちなみに予後良好群に含まれるt(15;17)を有するAML(M3)症例に対するAra-C大量療法の有効性は疑問視する向きもあるが、初発M3に対してはレチノイン酸と亜ヒ酸による治療効果が極めて高いためauto-PBSCを実施する必要性は低い。当科の成績からは予後良好群28症例では約70%の生存率が得られており、良好な治療結果と考えられる(図4)。M3を除く予後良好群に対しては当科で実施しているAra-C大量療法+auto-PBSCは有望な治療選択肢となる可能性がある。

最も治療選択が難しい群が中間群である。この群の当科における生存率は約50%であるが(図4)、治療選択を難しくさせる情報はCR1での同種移植の治療成績である。CR1で同種移植を実施した場合、

60%程度の生存率が期待される。つまり化学療法群より若干良好な生存率が期待されるが、同種移植は後述するように治療関連死亡率(treatment related mortality:TRM)が20~30%と高率であるため、選択すべきかどうか医療者も患者も常に悩まされる。中間群の症例は初回寛解導入療法により約80%は完全寛解導入される。従って寛解の状態でもallo-HSCTを実施したとしても、一定の割合でTRMが発生してしまう。その場合、移植に携わる医療者であれば誰でも経験したことがあると思われるが、allo-HSCTを実施しなければまだ存命していたかもしれないという強い後悔の念に苛まれることになる。移植をしないで治癒すれば問題はないが、再発した場合CR2におけるallo-HSCTの成績はCR1と大差ないとされてはいるものの、化学療法に抵抗性であることも多く再度寛解に入る保証はないため真の治療成績はCR2=CR1とは言い難い。以上の状況から中間群の症例に対してはCR1でallo-HSCTを実施すべきか、せざるべきかのジレンマが常に問題となる。allo-HSCTと化学療法・HDCTを比較する臨床試験から高いevidenceが創出されることを期待したいが、allo-HSCTは高率なTRMを伴うため前方視的な大規模臨床試験の構築が難しい。そのため、患者の状態やドナーの有無、あるいは上記のジレンマを全て御理解頂いた上での患者の希望などを総合的に考慮し個別に治療方針を決定せざるを得ないのが実情である。

4) 固形腫瘍

急性白血病症例と同数の102件のauto-PBSCを実施した。当科は血液腫瘍内科として血液疾患のみならず、多種多様な固形腫瘍の治療も実施してきた。症例数が最も多いのは術後転移性乳癌であった。1995年に南アフリカのBezwodaらが術後腋窩リンパ節転移10個以上の症例では通常化学療法よりもHDCTが有効とする報告を行ったためわが国でも追試したが、後にその論文が捏造されたものであったことが判明した⁸⁾。当科でも同様の症例に対してauto-PBSCを実施したが論文捏造を受けて2000年で一旦中止した。その後、2007年に腋窩リンパ節転移4個以上の乳癌に対する自家tandem(2回)移植を併用した術後補助化学療法のpilot study;JSCT-BC07多施設共同臨床研究が新たに開始され、これまでに4例が登録されauto-PBSCを実施した。それ以外の癌種においては、当初化学療法に感受性を有する固形腫瘍症例に対して治療の上乗せ効果を期待して様々な疾患にauto-PBSCを実施してきた(表1)。PBSC採取とHDCTに伴う有害事象は血液疾患同様に問題はなかった。しかし、いかに化学療法に感受性を有するとはいえ、通常化学療法以上のメリットが期待できるのは進行・再発期の精巣腫瘍と性腺外

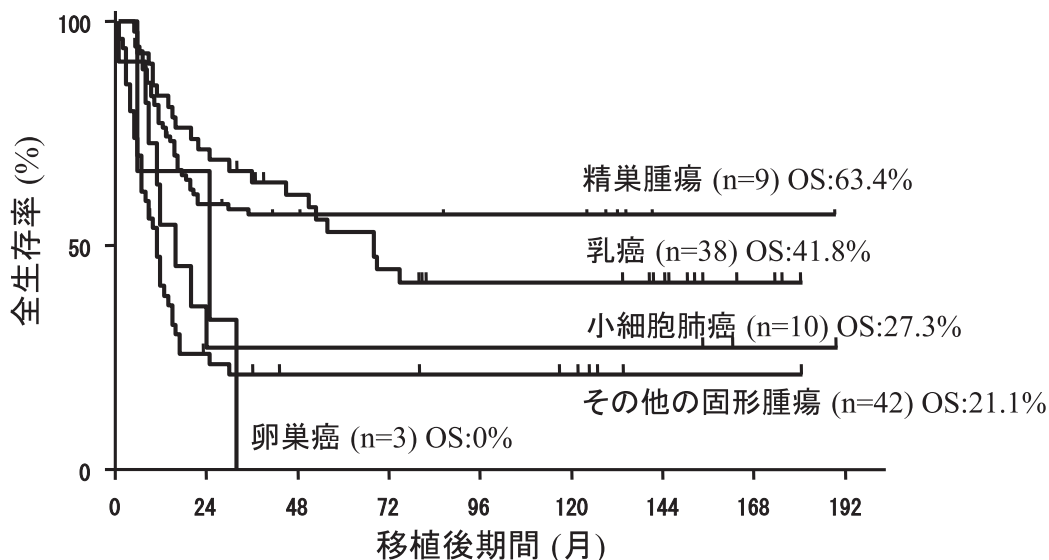


図5 全生存率 固形腫瘍

胚細胞腫瘍の一群のみと考えられる (図5)。そのため固形腫瘍に対するauto-PBSCTは2010年以降1例も実施されておらず、今後もこの傾向は続くと考えられる。

2. 同種造血幹細胞移植

allo-HSCTは化学療法に抵抗性となり無効になった症例や化学療法では再発のリスクが高いなど薬物療法では治癒・長期生存が困難な難治症例を治癒に導きうる有力な治療方法である。auto-PBSCTはHDCTで治癒を目指す方法だが、allo-HSCTは薬物の力に期待するのではなく、移植片から生み出されるドナーの免疫細胞で腫瘍を攻撃するという純粋な免疫効果に期待する治療方法である。

日本では1974年にHLA適合同胞間同種 (allogeneic:allo-) BMTが初めて実施され1983年に保険適応となった。以降、1993年に非血縁者間 (unrelated:U-) BMT, 1998年にCBSCT, 2000年にHLA一致血縁者間PBSCT, 2010年にHLA一致非血縁者間PBSCTが順次保険承認された。

allo-HSCTの前治療には2種類の方法がある。一つはHDCTや全身放射線照射により腫瘍細胞を根絶し、かつ宿主の造血細胞を再生不能にする骨髄破壊的前処置である。もう一つは移植前治療の強度を弱めた骨髄非破壊的前治療であり通称“ミニ移植”と称される方法である。この方法は、allo-HSCTにおいて、強力な前治療は必須ではなく⁹⁾、さらに、主たる抗腫瘍効果が同種免疫反応である移植片対腫瘍 (graft versus tumor:GVT) 効果であるとする理論に基づく方法で、近年の移植医療において最もインパクトのある進歩と考えられる^{10,11)}。これらの背景をもとに1998年頃からミニ移植が普及し始めた。ミニ移植

は従来の骨髄破壊的移植では適応外であった高齢者、余病が多い患者や臓器機能障害を有する患者などにも治療指向的治療の道を開く画期的な治療法といえる。骨髄破壊的移植の大きな問題点は、移植前治療が強力であるがゆえに移植後のTRMが高率であることであったが、ミニ移植の導入により移植後早期のTRMは減少することが期待された。

以上の背景の中、当科では1994年に第一例目のallo-BMTを開始し、これまでに177件のallo-HSCTを実施した (表6)。全例が薬物療法に抵抗性の再発症例か通常化学療法では再発のリスクが高い予後不良難治症例であった。2000年からはミニ移植を導入し、それまでには適応外であった高齢者症例などが含まれるようになり症例数が大幅に増加した (図1)。症例背景は表7に示した。移植年齢は1999年までは骨髄破壊的前処置を実施していたことから50歳未満が96例 (54%) と多かったが、2000年以降はミニ移植症例が急増傾向であり50歳以上の症例も81例 (46%) を占めた。移植源はPBが100件 (58%) と最多で以下BM:63件 (35%), CBSC:4件 (2%) と続いた。前処置はミニ移植が80%であった。患者の年齢が若くても、前治療歴が長く合併症などで骨髄破壊的前処置が実施困難な症例が多いことを反映している。全生存曲線は図6に示す。予後不良血液悪性腫瘍症例46例 (26%) が救命された。ミニ移植導入後は難治性固形腫瘍に対してもGVT効果に期待して20例 (11%) に臨床I II相試験として実施したが生存症例は皆無であった。固形腫瘍は血液腫瘍に比べるとGVT効果は発現しにくいものと推測される。allo-HSCTにおける救命率向上の障害はTRMであり、42例 (24%) に発生した。発生頻度と年齢の相関は

表6 同種造血幹細胞移植件数

合計 177 件 (1994-2011.6)			
血液悪性腫瘍		固形腫瘍	
急性骨髄性白血病	59	原発不明癌	9
悪性リンパ腫 (非寛解期)	36	腎細胞癌	3
急性リンパ性白血病	32	悪性神経鞘腫瘍	2
多発性骨髄腫	12	ユーイング肉腫	2
骨髄異形成症候群	10	乳癌	1
骨髄増殖性疾患	5	膵臓癌	1
慢性骨髄性白血病 (急転期)	2	精巣癌	1
重症再生不良性貧血	1	骨肉腫	1

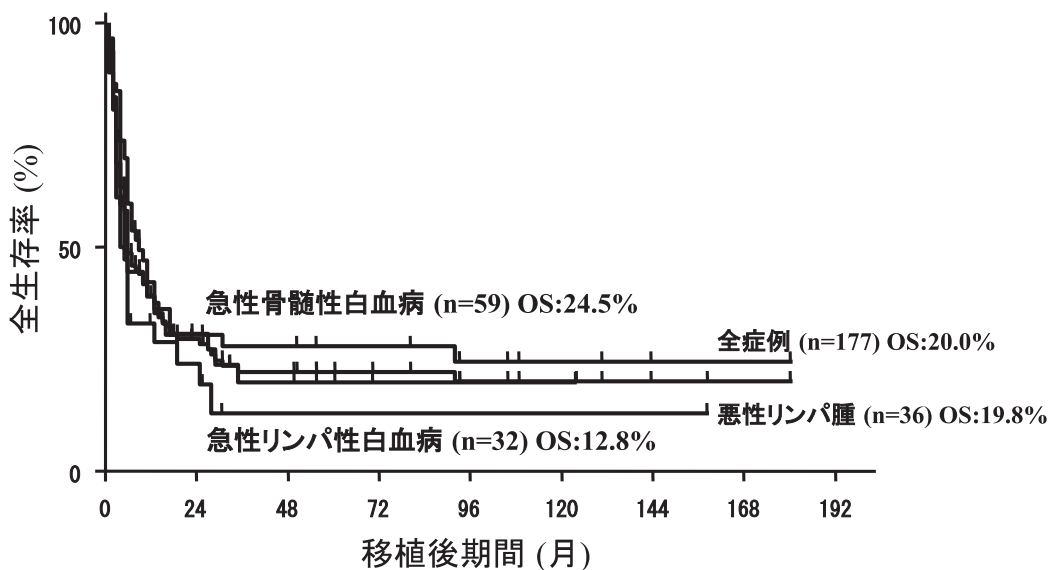


図6 全生存率 同種移植

表7 症例背景 同種移植

同種移植総数	177	
男性/女性	121/56	
年齢中央値 (range)	50	(17-77)
~49歳	96	(54%)
50歳~59歳	38	(21%)
60歳~	43	(24%)
幹細胞源		
PB	100	(58%)
BM	63	(35%)
BM+PB	10	(5%)
CBSC	4	(2%)
前処置		
骨髄非破壊的	142	(80%)
骨髄破壊的	35	(20%)
移植関連死亡	42	(24%)
GVHD	14	(33%)
TMA	13	(31%)
呼吸器合併症	6	(14%)
感染症	5	(12%)
VOD	4	(10%)

なかった。TRMの内訳はGVHDが14例(33%)と最多であり、以下血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy:TMA)13例(31%)、閉塞性細気管支炎などの呼吸器合併症6例(14%)、感染症5例(12%)、肝静脈閉塞症(hepatic veno-occlusive disease:VOD)4例(10%)であった。

GVHDが全く起きない症例では再発率が高くなる一方、Grade III以上の強いGVHDが起きると生存率が低下する。そのため適度なGVHDが発現するか否かが移植の成功に大きく影響する。allo-HSCTでは主たる治療効果はGVT効果であると繰り返し述べたが現状で最大の問題は、GVT効果は意図的に引き出すことは不可能であり、常に後方視的にしか確認できない現象ということである。GVHDとGVTは移植後免疫反応という共通点はあるが、詳細な機序や相違点は明らかではない。臨床の現場で実施可能なのは免疫抑制剤の量を調節してGVHDを誘導することでGVT効果の発現に期待することであるが、実際は個人差も大きく自在に制御することは不可能に近い。この点が同種移植を前方視的な臨床試験として実施しにくい最大の理論的要因と思われる。将来的にはGVHDとGVTの機序の差異を明確に解明し、GVHDを起こさずにGVT効果を惹起できれば理想的である。TMAやVODも移植後比較的早期に起こりうるallo-HSCT特有の致死的合併症であるが、発生機序が詳細には解明されておらず確実な予防方法や治療法は確立されていない。また、移植後数年経てから合併する晩期の呼吸器合併症も致死率が高く解決すべき大きな障壁である。今後allo-HSCTの成功率を高めるには、これらのTRMをいかに低下させるかにかかっている。

終わりに

当科における過去18年間の造血幹細胞移植の変遷と治療成績を検討した。

我々は保険適応とほぼ時を同じくして造血幹細胞移植を開始し移植医療の黎明期を築いてきた。auto-PBSCTは中高悪性度NHLやMMにおいては標準的治療として確立されるに至り、予後不良症例に対する有力な治療法となった。一方、allo-HSCTは薬物療法では制御不可能な難治性血液腫瘍を治癒に導きうる有力な治療法であるが、治療成績は未だ十分ではない。救命率向上のためにはGVHDの制御を含めたallo-HSCT特有の致死的合併症の克服が今後の最も重要な検討課題である。

最後に、今から50年後創立100周年記念号に執筆するであろう後輩スタッフにメッセージを記す。本稿は単なる統計としてのみではなく、移植の黎明期を歩んできた我々の様々な思いも込めて後輩のよき

参考となるように執筆したつもりである。創立100周年記念号では前述の課題がことごとく解決され満足すべき治療成績が記載されることを熱望する。

文 献

- 1) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 30;329(14):987-94 1993
- 2) Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 109:1857-1861, 2007
- 3) Philip T, Guglielmi C, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* Dec 7;333(23):1540-5.1995
- 4) Attal M, Harousseau JL, Bataille R. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myélome.* *N Engl J Med.* Jul 11;335(2):91-7. 1996
- 5) Igarashi N, Chou T, Ishiguro T et al. Bortezomib and dexamethasone for Japanese patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a single center experience. *Int J Hematol.* 92(3):518-23. Epub 2010
- 6) Grimwade D, Walker H, Goldstone A et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties.* *Blood.* 92(7):2322-33 1998
- 7) Slovak ML, Kopecky KJ, Appelbaum FR et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood.* 96(13):4075-83 2000
- 8) Weiss RB, Rifkin RM, Beveridge RA et al. High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet* 355(9208):999-1003 2000
- 9) Storb R, Yu C, Shulman H et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood.* 89(8):3048-54 1997
- 10) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood.* 75(3):555-62 1990
- 11) Kolb HJ, Schattenberg A, Ansari H et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia.* *Blood.* 86(5):2041-50 1995