

4) 自家 BMT による造血器腫瘍の治療

新潟大学医学部第一内科学教室 (主任: 柴田 昭教授)

後藤 隆夫・岸 賢治
瀧 淳・橋本 誠雄
新国 公司・樋口 涉
成田美和子・古川 達雄
鳥羽 健・品田 章二
森山 美昭

Autologous Bone Marrow Transplantation
for Hematological Malignancies

Takao GOTOH, Kenji KISHI, Jun TAKIZAWA, Shigeo HASHIMOTO,
Kouji NIKKUNI, Wataru HIGUCHI, Miwako NARITA, Tatsuo FURUKAWA,
Ken TOBA, Shoji SHINADA and Yoshiaki MORIYAMA

1st Department of Int. Med.
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)

Intensive chemoradiotherapy with autologous bone marrow transplantation (ABMT) has been explored as a treatment for hematological malignancies. Ten cases with acute leukemia and Hodgkin's disease were treated with high dose chemotherapy followed by autologous marrow cells (2 unpurged, 8 purged). Six leukemia relapse were observed between day 28 to 331 days after ABMT in 9 patients with hematological reconstitution. One case was dead of interstitial pnemonitis and two are alive without relapse. Attempts to remove minimal residual disease from the harvested marrow have been made by several ex vivo purging methods, but the effects of such procedures have not yet been clarified. In this airticle, we showed the present condition and problems of ABMT in hematological malignancies.

Key words: autologus bone marrow transplantation, Hematological malignancy, Graft-versus-leukemia effect
自家骨髓移植, 造血器腫瘍

Reprint request to: Takao GOTOH,
Department of First Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科学教室
後藤 隆夫

はじめに

現在造血器腫瘍の治療は多剤併用療法による強力な化学療法が行われている。この成績は近年の支持療法の進歩により向上も認めており、多くの症例で初回寛解が得られるようになってはいるが、長期的予後については満足できるものとは言い難い。

造血器腫瘍の治療を目指し、長期予後を改善させる目的として行われている同種骨髄移植療法 (allo BMT) は、① HLA 一致 donor の必要性、② donor の負担 (入院、全身麻酔が必要)、③ 免疫抑制療法のための易感染性、④ 臓器障害、などの問題を残しており、確かに公的骨髄バンク設置により多くの症例で適用できるようになりつつあるが、完璧な治療とは言えない。

腫瘍の根絶を計る強力な化学療法に凍結保存した骨髄を輸注することを併用した自家骨髄移植 (auto BMT) は、化学療法に反応する多くの固形腫瘍において適用されるようになって来たが造血器腫瘍でも同様の治療が試みられつつある。ここではこの治療法の造血器腫瘍の治療への応用について自験例を示し概説する。

2. 造血器腫瘍に於ける自家骨髄移植

実際の自家骨髄移植の手順は急性白血病を例にとると図 1 に示したように、まず寛解導入療法により完全寛解を得た後に自己骨髄を採取し採取骨髄中の腫瘍細胞を除去 (ex vivo purging) し保存、時期をみて同種骨髄移植に準じた超大量化学療法 (conditioning) で治療した患者に処理自家骨髄細胞を点滴静注する方法で行われる。

この間で重要なことは、患者体内、採取骨髄中の腫瘍細胞をいかに根絶させることができるかである。

a) ex vivo purging

ex vivo purging は、採取骨髄中の腫瘍細胞を除去する方法のことである。これが完全に行われないと、腫瘍細胞が患者体内に再移植されることになり、いつかは再発となって現れる。そのため各種方法が試みられている。詳細は、前述 (Ex vivo marrow purging・高密度無菌治療部森山美昭助教授) されているので省略する。

b) pretransplant treatment (conditioning)

自家骨髄移植を併用した癌の化学療法では、治療後に移植細胞により造血組織が再構築されるため、治療時に抗癌剤の limiting factor である骨髄毒性を無視した量の薬剤の使用が可能となる。現在これらの薬剤は、通常使用量に比べ cyclophosphamide で 7.5 倍、melphalan

化学・放射線療法

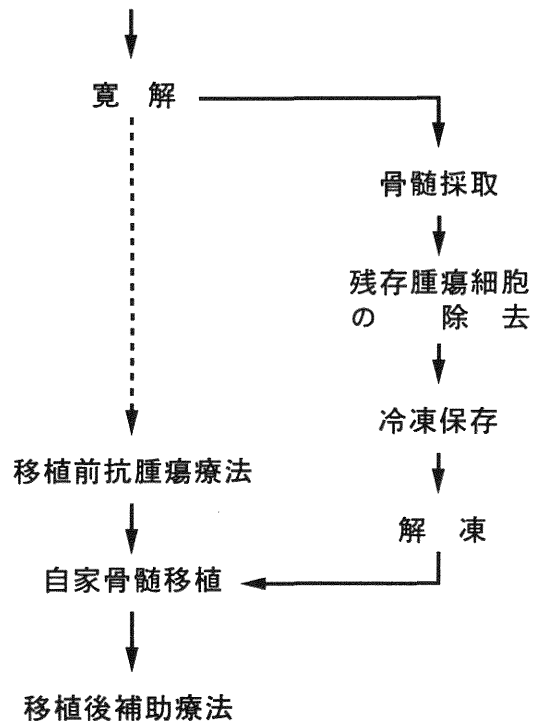


図 1 自家骨髄移植の手順

で 5.6 倍、VP-16 で 4 倍、mitoxantrone で 3 倍程度の使用が可能になると言われている¹⁾。図 2 に当科で現在使用している主な conditioning 法を示した。

c) posttransplant therapy

移植後に残存する腫瘍細胞の消滅を目的に移植後療法が注目され、現在 GVL (移植片対白血病) 効果²⁾を期待した GVHD (移植片対宿主病) 誘導が検討されている。同種骨髄移植では GVH 反応がおり、宿主である白血病細胞にも移植片が作用し、この GVL 効果により再発率を減少できる可能性があることが報告されている。厚生省の研究班の報告にても、同系移植での再発率が 62.5 %であったのに比べ、同種骨髄移植で 36.8 %、移植片対宿主病 (GVHD) を発症した群で更に 25.8 %と減少していることが報告されている。自家骨髄移植でも GVHD を起こすことが出来れば、GVL 効果により minimal residual disease (MRD) を治療できると思われる。このような自己 GVHD を誘導できる薬剤として免疫抑制剤の cyclosporin A が用いられている³⁾。この機序として cyclosporin A による胸腺内 T リンパ

CY + TBI (Acute leukemia)	-4 -3 -2 -1 0	TOTAL
Cyclophosphamide (60mg/kg/day × 2日)	<input type="text"/>	6.0g ~ 8.4g
Total Body Irradiation (2Gy × 2/day × 3日)	<input type="text"/>	12 Gy
BU + CY + TBI (Acute leukemia)	-6 -5 -4 -3 -2 -1 0	TOTAL
Busulfan (1mg/kg × 4/day × 4日)	<input type="text"/>	800mg ~ 1200mg
Cyclophosphamide (60mg/kg/day × 2日)	<input type="text"/>	6.0g ~ 8.4g
Total Body Irradiation (3Gy)	<input type="text"/>	3 Gy
BU + Ara-C + VP-16 (Acute leukemia)	-8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0	TOTAL
Busulfan (1mg/kg × 4/day × 4日)	<input type="text"/>	800mg ~ 1200mg
Ara-C (4000mg/day × 2日)	<input type="text"/>	4000mg
VP-16 (400mg/day × 2日)	<input type="text"/>	400mg
BEAM (Hodgkin's disease)	-6 -5 -4 -3 -2 -1 0	TOTAL
Melphalan (5mg/m ² /day × 5日)	<input type="text"/>	160mg
MCNU (400mg/day × 1日)	<input type="text"/>	400mg
VP-16 (2000mg/day × 1日)	<input type="text"/>	2000mg
Ara-C (2000mg/day × 1日)	<input type="text"/>	2000mg

図2 自家骨髄移植前の抗腫瘍治療 (conditioning regimen, 新潟大学大一内科使用例)

球成熟障害とそのための自己寛容成立の障害が挙げられている。実際に自家骨髄移植に cyclosporin A を投与した報告では, GVHD の発症率, disease free survival 共に改善が見られた⁴⁾。

そのほか, 自家骨髄移植後の IL-2 投与にて NK 活性の増強を来す⁵⁾ という報告もあり, IL-2 投与による残存白血病に対する抗腫瘍効果の増強なども期待されている。

3. 自 験 例

我々は, 1981年に APL の 2nd relapse の患者に救命目的に施行したのをはじめに, これまでに10例の自家骨髄移植 (表1) を経験した。

purging は, monoclonal antibody の使用例が2例, 4HC が1例, Hyperthermia と α -IFN を使用したものが5例であった。4HC で purging した症例4と温熱で purging した症例6で graft failure を経験したが (症例6は, back up の未処理骨髄の再移植で生着を確認できた), 他の8例では生着を確認している。生着を確認できた9例の内, 6例は残念ながら再発を認めたが, 症例7は再発を認めないまま間質性肺炎で亡くなった。症例9と10は現在も無病生存中である。症例7, 8,

9, 10の3例に GVL 効果を期待し cyclosporin A を投与したところ症例7 (移植12日後頃より皮膚 GVHD を疑わせる皮疹が出現) と症例9 (移植19日後頃より消化管と皮膚 GVHD を疑う所見が出現) で GVHD 様病変の出現を認めた。

温熱で purging を行った症例5 (図3)⁶⁾ と症例7 (図4) の経過を示した。(症例7は cyclosporin A 投与で GVHD を誘導できたと考えられた症例である。)

1) 症例5 Y.S. 20歳 女性

診断 ALL (L2) 4th CR

経過 1985年4月, 縦隔腫瘍を伴う ALL で発症, 多剤併用療法にて寛解となり縦隔への放射線照射と強化療法の後に骨髄細胞を採取した。採取骨髄は温熱で処理した後凍結保存した。患者はその後再発と寛解を繰り返して1990年1月30日, Busulfan と cyclophosphamide による conditioning の後に自家骨髄移植を施行した。day+1 より rhG-CSF 450 μ g/day の投与と同種骨髄移植に準じた支持療法を行った。day+4 で白血球数 500/ μ l 以下となったが, day+14 で 500/ μ l 以上となり day+21 には, 顆粒球数も 500/ μ l 以上となった。血小板の回復はやや遅れ20回の PC 輸血を必要とした。経過中一過性に発熱を認めた以外明らかな合併症はなかった。day+48

表 1 新潟大学第一内科，自家骨髄移植症例

	症例	年齢・性	診 断	移植年月日	conditioning	purging	outcome
1	N.M	28 M	APL 2nd relaps	'81. 2.27	CY	(-)	d 187 relapse
2	K.H	28 M	ALL (L ₂) 3rd CR	'84.10. 4	CY, TBI	Mo Ab	d 150 relapse
3	Y.H	34 M	ALL (L ₂) 3rd CR	'85. 5.20	CY, TBI	Mo Ab	d 331 relapse
4	D.T	14 M	AML (M5b) 2nd relaps	'87. 3. 7	Ara-C, VP-16 DNR, TBI	4 HC	d 10 death (pulmonary edema)
5	Y.S	20 F	ALL (L ₂) 4th CR	'90. 1.30	BU, CY	Hyperthermia α -IFN	d 210 relapse
6	T.Y	40 M	ALL (L ₂) 3rd relaps	'90. 9.22 '90.10.17	BU, CY, VP-16	Hyperthermia α -IFN	d 53 (d 28) relapse
7	M.F	29 F	ALL (L ₂) 3rd CR	'91. 4.24	BU, Ara-C, TBI	Hyperthermia α -IFN	d 191 death (IP)
8	Y.T	15 F	ALL (L ₂) 1st CR	'91. 8.16	BU, CY	Hyperthermia α -IFN	d 180 relapse
9	Y.W	35 F	AML (M ₂) 3rd CR	'91.12. 6	BU, Ara-C, VP-16	Hyperthermia α -IFN	d 315+CR
10	K.S	39 F	Hodgkin's disease	'92. 9. 4	Melpharan, MCNU VP-16, Ara-C	(-)	d 43+CR

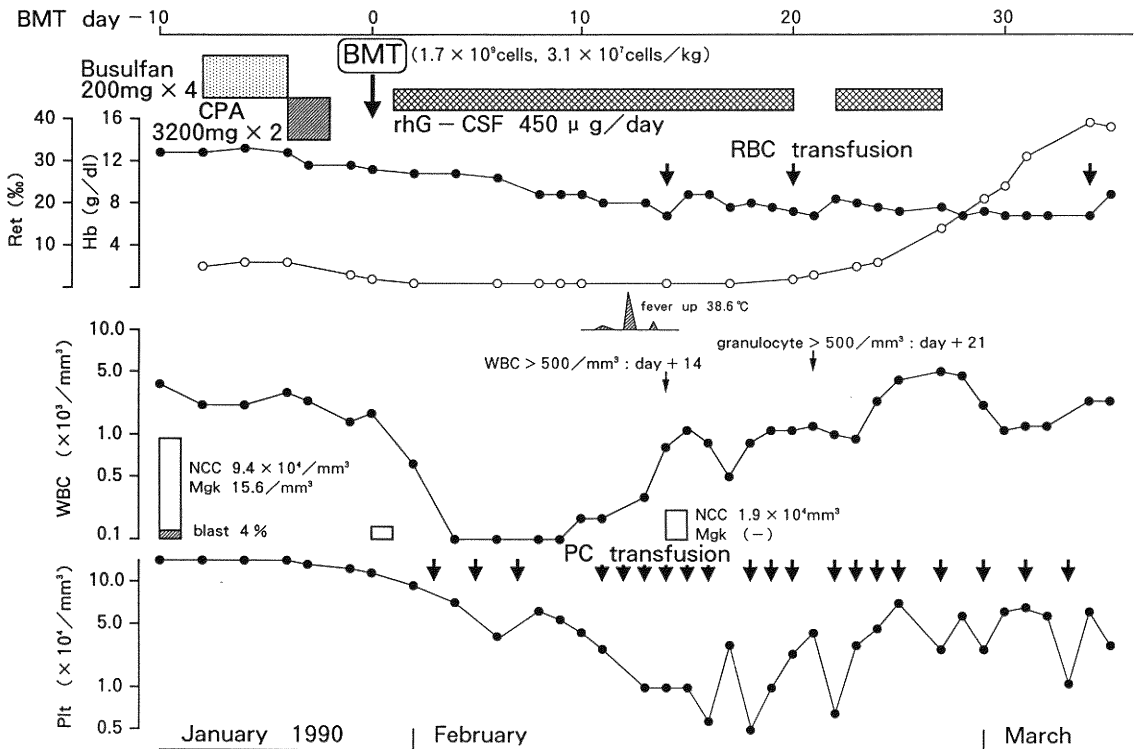


図 3 症例 5 Y.S. 20F

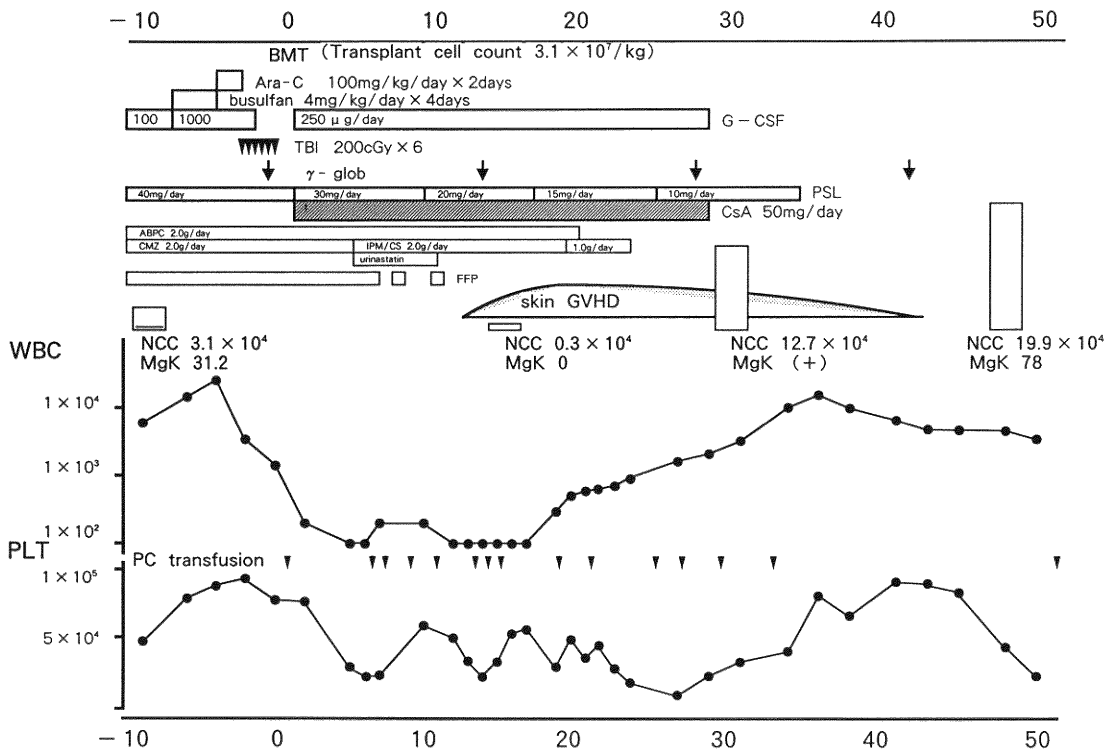


図4 症例7 M.F. 32F

に無菌室退室後寛解を維持していたが、day+210 leukemia cutis と骨髄再発をきたした。

2) 症例7 M.F. 29歳 女性

診断 ALL (L2) 3rd CR

経過 1989年3月当科にて ALL (hybrid type) の診断をうけ、DVP 療法 4 course にて CR となるが強化療法中に再発、再寛解導入療法を施行し1890年4月、寛解時に骨髄細胞を採取し温熱処理後保存した。その後外来受診せず、1991年4月、2回目再発にて緊急入院となった。治療に抵抗性な為通常治療での寛解の維持は困難と考え、busulfan, Ara-C の前治療にひきつづき4月24日、自家骨髄移植を施行した。day+1 より 250 μ g/day の rhG-CSF を用い、GVL 効果を期待して cyclosporin A 50mg/day を投与した。day+2 にて速やかに白血球数は 500/ μ l 以下となった後 day+20 には 500/ μ l 以上に回復、顆粒球数も day+26 には 500/ μ l 以上となった。この間 day+13 頃より両手背を中心に紅斑が出現、手背皮膚の生検組織像でも GVHD を強く疑わせる所見であった。白血球減少期に発熱と口内炎、粘膜炎を認めたが白血球の回復と共に軽快した。day+28

の骨髄所見でも造血組織の回復を認め、皮疹も cyclosporin A の中止にて無治療で軽快した。day+31 にて無菌室を退室し、day+88 には退院となった。GVL 効果による寛解の長期持続が期待されたが、day+191 に間質性肺炎で亡くなった。剖検結果上も骨髄再発を疑わせる所見はなく残念な結果であった。

4. 考 案

骨髄移植ドナーの得られない高リスク白血病において治癒を目指した治療としての自家骨髄移植療法について自験例を含め記述した。

自家骨髄移植の治療成績は、Martin⁷⁾の報告によると初回寛解期での 4HC 処理骨髄移植での長期 DFS (disease free survival) が約60%と auto BMT 無施行での当科初回寛解持続期間、約20~30%と比較しても良い成績と言える。IBMTR (International Bone Marrow Transplantation registry) による国際集計での 1st CR における allo BMT の DFS も60~70%であり、ほぼ匹敵する治療法ともいえる。これまでの当科の症例は再発例が大部分 (表 1) で1年以上の無再発生存例はなく、

現在 M2 の症例10で約10ヶ月、ホジキン病の症例11で1ヶ月、寛解を維持しているのみである。

しかし conditioning の改良や purging の確立、適切な移植時期、posttransplant therapy の開発などにより、donor の問題等無しに、同種骨髄移植と同等か、それ以上の治療成績が期待できると思われる。

参 考 文 献

- 1) Ogawa, M. and Mukaiyama, T.: Indication of autologous bone marrow transplantation on lymphoma, 21(4): 441~446, 1990.
- 2) Butturini, A., et al.: Graft-versus-leukemia following Bone Marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation, 2: 233, 1987.
- 3) Glazier, A., et al.: Graft-versus-host Disease in cyclosporin A-treated rats after syngeneic and autologous bone marrow reconstitution. J. Exp. Med. : 158, 1, 1983.
- 4) Andrew, M., Yeager, George, W., Santos., et al.: Induction of Cutaneous Graft-Versus-Host Disease by Administration of Cyclosporine to Patients Undergoing Autologous Bone Marrow Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. Blood, 11: 3031~3035, 1992.
- 5) D.Blaise., et al.: Recombinant Interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation: a pilot study in 19 patients. Eur. Cytokine Net. 2: 121~129, 1991.
- 6) Higuchi, W., Moriyama, Y., et al.: Hematological recovery in a patient with acute lymphoblastic leukemia after an autologous marrow graft combined hyperthermia and interferon in vitro. Bone Marrow Transplantation, 7: 163~166, 1991.
- 7) Martin Körbling, et al.: Disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. Blood. 6: 1898~1904, 1989.

司会 どうもありがとうございました。ただいま、血液領域の自家骨髄移植ということで発表頂きましたが、どなたかご質問ございませんでしょうか。はい、どうぞ。

手塚 昨年から昨年、柴田教授に来て頂いて新発田市医師会で骨髄移植の話があったときに、自家骨髄移植のときに免疫抑制剤を使うというお話を伺ったのですが、それは結局 cyclosporine でむしろ GVHD を誘導するということなんでしょうか。

後藤 そういうことだと思います。

手塚 実際には拒絶反応を抑制するために抑制剤を使うということはないわけですね。

後藤 「自家」の場合にはそういうことはないと思います。

手塚 わかりました。それから、急性白血病を寛解にもっていく場合に、温熱療法は使えないんでしょうか。全身的に42~43℃にすることは不可能なことなんでしょうか。

司会 これは私の方からお答えしますが、動物実験では1984年頃そのような検討をした成績が報告されていますが、人間ではなかなか難しいようであります。

手塚 やはり生体がそれに耐えられないということですかね。

司会 そうです。その他、ございませんでしょうか。はい、どうぞ。

手塚 温熱処理でどの程度腫瘍細胞を除去できるのでしょうか。

司会 この点は先程、私が説明しましたが、42℃60分から120分でだいたい4~6 log 程度の purging が可能です。

手塚 温熱処理による自家骨髄移植の臨床成績はいかでしょうか。

司会 未だ症例が少なく、結論を出すには至っておりません。今後症例を重ねていきたいと思えます。Kaplan-Meier による生存曲線を求めるには少なくとも10例以上ないとできませんのでもう少し時間がほしいと思えます。その他ありませんでしょうか。どうもありがとうございました。では次に移らせて頂きます。5席「脳腫瘍に対する自家骨髄および末梢血幹細胞増殖の試み」驚山先生、お願いします。