

わが国における非血縁者間さい帯血移植の成績

日本さい帯血バンクネットワーク

はじめに

1997年2月～2005年3月の期間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さい帯血移植の件数は2,345件となっています。

日本さい帯血バンクネットワークでは移植結果を解析して定期的に公表することになりました。ここでは、2004年12月までにデータ管理事務局に初回報告書が届き解析可能であった1,304症例の解析結果について説明をすることとします。

・造血幹細胞移植に関する基本的な知識

1．造血幹細胞移植の種類

移植される造血幹細胞の種類によって骨髄移植、末梢血幹細胞移植、さい帯血移植の3種類に分類されます。

次に、健康なドナーからの移植を同種移植といい、自分自身の細胞を用いる移植を自家移植あるいは自己移植といいます。

2．HLA抗原

ヒトの細胞の表面にはHLA抗原と呼ばれるタンパクがあり、自分と自分以外を見分ける標識となっています。HLA抗原にはクラスⅠ抗原とクラスⅡ抗原があり、クラスⅠ抗原にはA、B、Cなど、クラスⅡ抗原にはDR、DQ、DPなどがあり、これらの抗原は第6番目の染色体上に数珠つなぎになった遺伝子群によって支配されています。

造血幹細胞移植で重要な役割を演じているのはA、B、DRの3つの抗原で、1人の個人はそれぞれについて2つずつの抗原を両親から受け継いでいるため、合計6抗原を持っていることになります。

HLAの検査法としては、抗原蛋白を抗血清で調べる「血清型」と、DNAレベルで調べる「遺伝子型」とがあります。血清型はいくつかの遺伝子型に分かれています。遺伝子型の表記方法は検査法の精度によってlow resolutionとhigh resolutionがあり、low resolutionは血清型と同じレベルの精度、high resolutionは最も精度の高いものです。

骨髄移植や末梢血幹細胞移植ではこのHLA抗原が一致していなければ移植が成功しませんが、さい帯血移植では後に述べる移植片対宿主病(GVHD)が軽症であることが多いため、HLAが部分的に不一致であっても移植が可能であるという特徴があります。

日本さい帯血バンクネットワークでは、HLAの一致数(不一致数)をA、B、DRの3遺伝子座合計6個のHLA抗原の一致度によって判定しています。ドナー(さい帯血)側から見た一致度をGVH方向、患者(*)側から見た一致度をHVH(拒絶)方向と表現しています。

*「患者様」、「患者さん」、「患者」などの表現がありますが、本文においては「患者」と

いう表現に統一させていただきますことをご了解下さい。

3．移植前処置

造血幹細胞移植においては移植した移植片が生着するためには宿主である患者（レシピエント）の造血能と免疫能のすべてを涸渇させなければならないものと考えられていました。そのために全身放射線照射や超致死量といわれる化学療法（エンドキサンやブスルファンなど）を組み合わせ、骨髄破壊的前処置という治療を行ったうえで造血幹細胞移植を行います。

しかし、同種造血幹細胞移植においては宿主の免疫能を涸渇することが最も大切で、骨髄破壊的な前処置でなくとも十分ドナー由来の造血能が再建できることが分かり、高齢者や臓器障害を有する症例では骨髄非破壊的と呼ばれる前処置による移植が行われるようになりました。フルダラビンというお薬を主体とした組合せが多く用いられています。

骨髄破壊的前処置による移植を「フル移植」、骨髄非破壊的前処置による移植を「ミニ移植」といって区別しています。さい帯血移植においてもミニ移植の実施数が増加していますが、実際にはフル移植とミニ移植の中間的な前処置も多くあり、少しでも骨髄抑制を軽くしたものを reduced intensity stem cell transplantation (RIST) と総称することもあります。

4．移植片対宿主病（GVHD）

移植されたさい帯血（「移植片」といいます）の中に含まれているリンパ球が患者（移植片を受け入れるという意味で「宿主」といいます）の組織や細胞を異物（自分とは違うもの）と認識して免疫反応を起こすと、移植片対宿主病という症状を起こすことがあります。

骨髄移植や末梢血幹細胞移植ではドナーと患者のHLA抗原が一致していないとGVHDが重症化することから、HLAが一致したドナーからの移植が絶対的な条件となっています。一方、さい帯血移植においてはリンパ球がまだ未熟であることからGVHDが重症化しにくいといわれています。

5．移植が適応となる疾患

さい帯血移植が適応となる病気は骨髄移植や末梢血幹細胞移植と基本的には同じです。

（1）白血病

血液細胞の一部あるいは全部が腫瘍化 細胞の起源によって骨髄性とリンパ性に分かれ、発症の様式によって急性と慢性に分かれます。

- ・ 急性骨髄性白血病（AML）
- ・ 急性リンパ性白血病（ALL）
- ・ 慢性骨髄性白血病（CML）
- ・ 慢性リンパ性白血病（CLL）

その他に特殊な型として成人T細胞性白血病（ATL）があります。

（2）骨髄異形成症候群（MDS）

骨髄の細胞が異形成（正しく形作られない）となるもので、以下のように分類されます。

- ・ 不応性貧血 (R A)
- ・ 不応性鉄芽球性貧血 (R A R S)
- ・ 芽球増加を伴う不応性貧血 (R A E B)
- ・ 移行期の R A E B (R A E B - T)
- ・ 慢性骨髄単球性白血病 (C M M o L)

(3) 再生不良性貧血

骨髄の機能不全のために造血ができなくなるもので、以下のように分類されます。

- ・ 後天性 (特発性、肝炎後、赤芽球癆)
- ・ 先天性 (Fanconi 貧血、Diamond-Blackfan 症候群)

後天性の再生不良性貧血におけるさい帯血移植の成績は不良で、現時点では積極的な適応とは考えられていません。

(4) 先天性免疫不全症

免疫機能を担当する白血球が欠損するか機能が落ちているために、感染症が重症化しやすくなるもので、主なものに以下のような病気があります。

- ・ 重症複合免疫不全 (S C I D)
- ・ Wiskott-Aldrich 症候群 (W A S)
- ・ Chediak-Higashi 症候群 (C H S)
- ・ 慢性肉芽腫症 (C G D)
- ・ 先天性好中球減少症 (Kostmann 型)

(5) 先天性代謝異常疾患

先天的に酵素が欠損するために体内に異常産物が蓄積する状態で、欠損酵素が血液細胞にも存在するような病気では造血幹細胞移植の適応となります。

- ・ ムコ多糖症 (M P S) などのライソゾーム病
- ・ 副腎白質ジストロフィー (A L D)

(6) その他の疾患

悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などの造血器腫瘍、慢性活動性 E B ウイルス感染症、血球貪食症候群などの病気でも造血幹細胞移植が行われています。

・ 治療成績の見方

1 . Kaplan-Meier (カプラン・マイヤー) 法による生存率

治療成績を生存曲線で示しますが、データの解釈の仕方についてご説明します。以降のグラフで用いられる生存率は、Kaplan-Meier 法と呼ばれる統計学的な計算によって算出された生存曲線です。生存率の表現方法には以下の 3 つの方法があります。

粗生存率 (overall survival , OS)

「生存」か「死亡」かのみで区別して、「生存している患者」の率を表現する方法です。この場合は、既に白血病などの原病を再発したが生存はしているという患者を含めて「生

存」とした率です。

無病生存率(disease free survival, DFS)

上記の生存例から生存はしているが原病を再発した患者を除いて、「無病で生存している患者」の率を表したものです。この場合、移植したさい帯血は生着せずに、自分自身の造血が回復した状態で無病生存している患者も含まれています。

無イベント生存率(event free survival, EFS)

「移植したさい帯血が生着し、原病の再発無く生存している患者」の率を表したものです。生着不全が少なくないさい帯血移植においては、この無イベント生存率が最も正確に移植の成功率を表現するものと考えられているため、本報告では原則として無イベント生存率により生存率を表現することにいたします。

2．有意差

「有意差」とは、複数の治療法の成績の差が意味のあるものかどうかを示すもので、P 値(危険率)という数字で表します。ある仮説が何%の危険率で間違えている可能性があるかという意味です。

0.1、0.01、0.001、0.0001 と P 値が小さくなればなるほど意味のある差ということになります。一般的には $P < 0.05$ (5%未満) ならば、「統計学的に有意である」といいます。

3．症例数(N)と信頼性

扱っている症例数(N)が大きいほど、そこから導き出された結論は信頼性が高いことになります。したがって、表やグラフを見るときに、単に%で比較するだけでなく、その%が出てきたNの大きさにも注目してみてください。10人程度のデータと1,000人レベルのデータとでは「重み」が違うということについては、すぐご理解いただけたと思います。

少数例の段階では有意とされた現象が症例数の増加につれて有意ではなくなることや、その逆の現象はよくあることです。これから紹介する成績の多くは初期的なもので、今後症例数の増加や観察期間の延長によって大きく変化する可能性が高いものであることを念頭においてご覧いただきたいと思います。

4．生存率と標準誤差

Kaplan-Meier 法による移植後のある時点における生存率は \pm %と表現します。症例数が多いほど の数値(標準誤差)は小さくなります。逆に症例数が少ないときは が大きくなり、 の数値の信頼度が低いことを意味します。

5．単変量解析と多変量解析

多くの現象には複数の因子が関係していることが多く、造血幹細胞移植においてもその成績を左右している因子は数多く知られています。

これらの因子をそれぞれ単独で解析する方法を「単変量解析」と言います。ある1つの因子の有無によって結果がどのように異なるかということを解析します。

しかし、これらの因子間には相互に関係が存在することがあります。たとえば、年齢と体重の間には密接な関係があります。また、男性と女性との間には体重の差が存在します。ある現象と年齢、体重、性別がいずれも相関しているような場合に、どの因子が最も大きく影響しているかを検定する方法が「多変量解析」です。

単変量解析で「有意」とでも多変量解析では「有意ではない」ということがしばしばあります。したがって、最終的な判断は多変量解析によるのが科学的とされています。

これから紹介する成績は単変量解析ですので、その解釈にあたっては注意が必要であることを知っておいて下さい。

6. リスク

白血病では移植を実施した時期によってスタンダードリスク(SR)群とハイリスク(HR)群とに分けられます。

本報告では、小児におけるSR群を急性リンパ球白血病(ALL)と急性骨髄性白血病(AML)の第1, 第2寛解期、慢性骨髄性白血病(CML)の第1慢性期、骨髄異形成症候群(MDS)の不安性貧血(RA)、HR群はそれ以外の病期と定義いたしました。成人では、AMLとALLの第1寛解期、CMLの第1慢性期、MDSのRA、HR群はそれ以外の病期としました。

・わが国における非血縁者間さい帯血移植の動向(図1)

わが国においては1987年に最初の非血縁者間さい帯血移植が実施されました。1999年には厚生労働省の補助事業として日本さい帯血バンクネットワークが発足し、当初は小児を中心として移植が進められました。

成人における移植も2000年頃から増加し始め、2003年からは急速な移植数の増加がみられ、その多くを成人の患者が占めるようになっていきます。これは団塊の世代が50歳台となり、白血病や骨髄異形成症候群を発症する患者が多くなったことと、高齢者におけるミニ移植の普及があいまった結果と考えられます。

・移植成績

1. 生着

移植されたさい帯血が患者の体内で増殖し、十分な造血を営むことができるようになることを「生着」と言います。主な造血細胞としては赤血球、白血球、血小板などがありますが、生着の指標として使われるのは好中球と血小板です。好中球は500/ μ l以上になった時点を生着日といい、血小板については血小板の輸血なしで2万/ μ lまたは5万/ μ lを

維持できるようになった日を生着日といいます（この報告では5万/ μ lで示します）。

生着を評価するためには、対象となる患者の条件をなるべく一定にして検討をする必要がありますので、小児と成人に分けてデータをお示しします。

小児急性白血病において移植された細胞数（正確には有核細胞数といいます）のほぼ中央値である 5×10^7 /kgを境として、それ以上の135例と未満の148例で比較すると両群には有意の差がありませんでした（図2）。

つぎに造血幹細胞の指標とされるCD34陽性細胞数で見ますと、 1.5×10^5 /kg以上の90例においては未満の108例よりも有意に早く生着をしていました（図3）。

成人で同様の比較をすると、有核細胞のほぼ中央値である 2.5×10^7 /kg以上の121例と未満の111例の間では有意の差はありませんでした（図4）。（なお別の値での比較では、2.0未満と2.0以上の間、3.0未満と3.0以上の間の差は有意でした。）

CD34陽性細胞で比較しますと、 0.8×10^5 /kg以上の110例と未満の90例との間の差は有意でした（図5）。

このように、小児と成人のいずれにおいても移植時の細胞数を有核細胞全体で見たものよりもCD34陽性細胞として見たものの方が好中球生着と強く相関していました。今後のさい帯血の選択の際に参考にすべきことと思われます。

2．移植片対宿主病（GVHD）

GVHDは患者の年齢によって重症度が異なることから、小児と成人で別々に解析することが望ましいと考えられます。図6に小児急性白血病におけるGVH方向の血清型HLA抗原の不一致数と1度以上の急性GVHDの発症率の関係を示します。血清型HLA抗原の不一致と急性GVHDとの間には相関は認められませんでした。

また、GVHDの予防として最も多く使われているサイクロスポリンと短期メソトレキセート（CYA+MTX）とタクロリムスと短期メソトレキセート（FK+MTX）の2群を比較したところ、1度以上の急性GVHDの発症率に差はありませんでした。

3．生存率

これまでさい帯血移植が行われた代表的な病気毎に小児と成人とに分けて生存率をお示しします。

（1）小児白血病SR群

生存表記方法別の生存率

SR群における生存率を表記法別に示したものが図8になります。移植後1000日（約3年）ほどは粗生存率（OS）は無病生存率（DFS）や無イベント生存率（EFS）よりも上回っていますが、4年以降になるとほぼ同じレベルで推移しています。これは移植後に白血病が再発して「無病」、あるいは「無イベント」ではなくなっても「生存」している時期があることによりですが、再発した場合には最終的には不幸の転帰をとるため、長期の生存率はほぼ同じとなる訳です。そこで、以後の成績はEFSでお示しすることにします。

移植歴の有無による生存率

当該のさい帯血移植よりも以前に何らかの造血幹細胞移植歴がある場合には、初めての移植例と比較して生存率が著しく劣っています（図 8）。これは、SR群といっても他の移植の生着不全の救済として行われることや、他の移植後の再発後の第 2 寛解期に行われた症例での移植であることが原因です。さい帯血移植はこのような形でも実施されていることが多いため、成績を解析あるいは判断する際には注意を要します。

疾患別生存率

小児白血病 SR 群を疾患別で EFS をみたものが図 10 です。

ALL 121 例と AML 49 例の EFS はほぼ同等です。CML は 1 例、MDS は 3 例と少ないので参考程度としてみていただきたいと思います。

移植細胞数による生存率

移植細胞数で $5 \times 10^7 / \text{kg}$ 以上の群と未満の群に分けて EFS を比較すると両群に差は認められません（図 11）。しかし、CD34 陽性細胞数で $1.5 \times 10^5 / \text{kg}$ 以上と未満の群に分けて比較すると、有意の差とはなりません、1.5 以上の群の方が長期生存率が高い傾向にあります（図 12）。

HLA の一致度と生存率

HLA の不一致数による EFS の比較では、有意差はありませんでした。グラフに示すと不一致数が多いほど EFS が高い傾向があるように認められますが、統計学的な差はありません（図 13）。欧米からは同様の結果と逆の結果の両方が報告されていますので、この結果の解釈については慎重である必要があると思われる。

(2) 小児白血病 HR 群

生存表記法別の生存率

SR 群と同様に粗生存率と無病生存率、無イベント生存率との間に差はありますが、SR 群での差ほど大きくはありません（図 14）。これは HR 群では白血病の再発後の生存はそれほど長くないことによるものと思われる。

移植歴の有無による生存率

HR 群においても移植歴の有無による生存率（EFS）の差があり、移植歴がある場合には移植後 1000 日での EFS は 5% 程度となっています（図 15）。

疾患別生存率

初回移植例のみの疾患別 EFS を図 16 に示します。ALL や AML では 20% 未満の EFS ですが、CML や MDS では症例数は少ないのですが 30% をやや上回る EFS となっています。

移植細胞数による生存率

HR 群においては移植細胞数、CD34 陽性細胞数のいずれにおいても、その多寡による生存率の差は認められませんでした（図 17、18）。

HLA 抗原の一致度と生存率

H L A 抗原の不一致数による E F S を図 19 に示しました。S R 群での傾向とは異なっており、ここでも慎重な解釈が必要であると思われます。

(3) 個別の病型

乳児白血病

おもに 1 歳未満の乳児期に発症し、特殊な染色体異常 (4 ; 11 転座) や遺伝子異常 (M L L 遺伝子再構成) を有する A L L は現在でも化学療法の成績はきわめて不良で、造血幹細胞移植が適応となっています。さい帯血移植が行われた 44 例の E F S は 41.4% で、すぐれた成績と評価されています (図 20) 。

乳児白血病の症例は体重が少ないために十分な細胞を有するさい帯血を見いだすことができることと、さい帯血移植であれば条件の良い第 1 寛解期に移植が可能なことなどから、治療プロトコールにそってさい帯血移植を行うことが良いと考えられています。

フィラデルフィア染色体 (Ph) 陽性 A L L

Ph 陽性 A L L も化学療法では治癒を期待しにくい白血病です。小児 Ph 陽性 A L L でのさい帯血移植の E F S を図 21 に示します。第 1 , 2 寛解期では約 3 分の 1 が無イベント生存しており、早期の移植であれば治癒を望める可能性があります。

(4) 成人白血病 S R 群

移植歴の有無による生存率

移植歴のない 117 例における移植後 1000 日の E F S は 39.6% であったのに対して、移植歴を有する 18 例では移植後 400 日で 25.9% であり、その差は有意でした (図 22) 。

疾患別にみた生存率

初回移植例のみで疾患別の E F S を図 23 に示しました。A M L では 1000 日における E F S が 41.2%、A L L では 23.0%、M D S では 62.5% でした。C M L は症例数が少ないので参考程度の成績ですが、3 例中 2 例が無イベント生存中です。

S R 群でフル移植を受けた症例のみを解析したのが図 24 です。M D S と C M L では症例数は少ないのですが良好な成績と考えられます。

移植細胞数による生存率

移植細胞数による E F S を図 25 に示します。2.0X10⁷/kg、2.5X10⁷/kg、3.0X10⁷/kg、のいずれで検討しても有核細胞数による無イベント生存率の差は明確ではありませんでした。移植された CD34 陽性細胞数の差も認められませんでした (図 26) 。

H L A 一致度と生存率

G V H 方向の H L A 一致度と無イベント生存率の間にも差は認められませんでした (図 27) 。

(5) 成人白血病 H R 群

移植歴の有無による生存率

移植歴のない 361 例では 21.2%であったのに比較して、移植歴のある 82 例では 500 日で 8.5%で最終的には 0%となり、その差は有意でした（図 28）。

疾患毎の生存率

初回移植の HR 群を疾患別にみえますと、MDS でやや良好な成績がえられています（図 29）。さらにフル移植を受けた MDS 41 例では 47.9%という良好な成績でした（図 30）。

移植細胞数と生存率

成人では HR 群においても移植細胞数、移植 CD34 陽性細胞数のいずれにおいても無イベント生存率に差は認められませんでした（図 31、図 32）。

（6）フル移植とミニ移植

移植前処置別に生存率を比較してみます。

まず 50 歳未満の成人におけるフル移植の成績を図 33 に示します。SR 群では 1000 日で 40.8%、HR 群では 22.9%でした。しかし、50 歳以上の年齢層ではフル移植の成績は不良で、SR 群、HR 群とも 20%程度の EFS でした（図 34）。

50 歳以上の年齢層でミニ移植の成績をみると、観察期間が 300 日程度ですが SR 群で 30.8%、HR 群で 8.6%でした（図 35）。ミニ移植では観察期間が短く、まだ十分な評価をできるレベルにはないと考えられ、今後の解析に待つべきものと思われます。

以上、日本さい帯血バンクネットワークを介して行われた非血縁者間さい帯血移植の成績を紹介しました。十分な歴史のある小児においては評価が定まりつつあるものの、歴史の浅い成人領域においてはまだ検討すべき点が数多く残されていると考えられます。

図1 . わが国における非血縁者間臍帯血移植の年齢別実施数

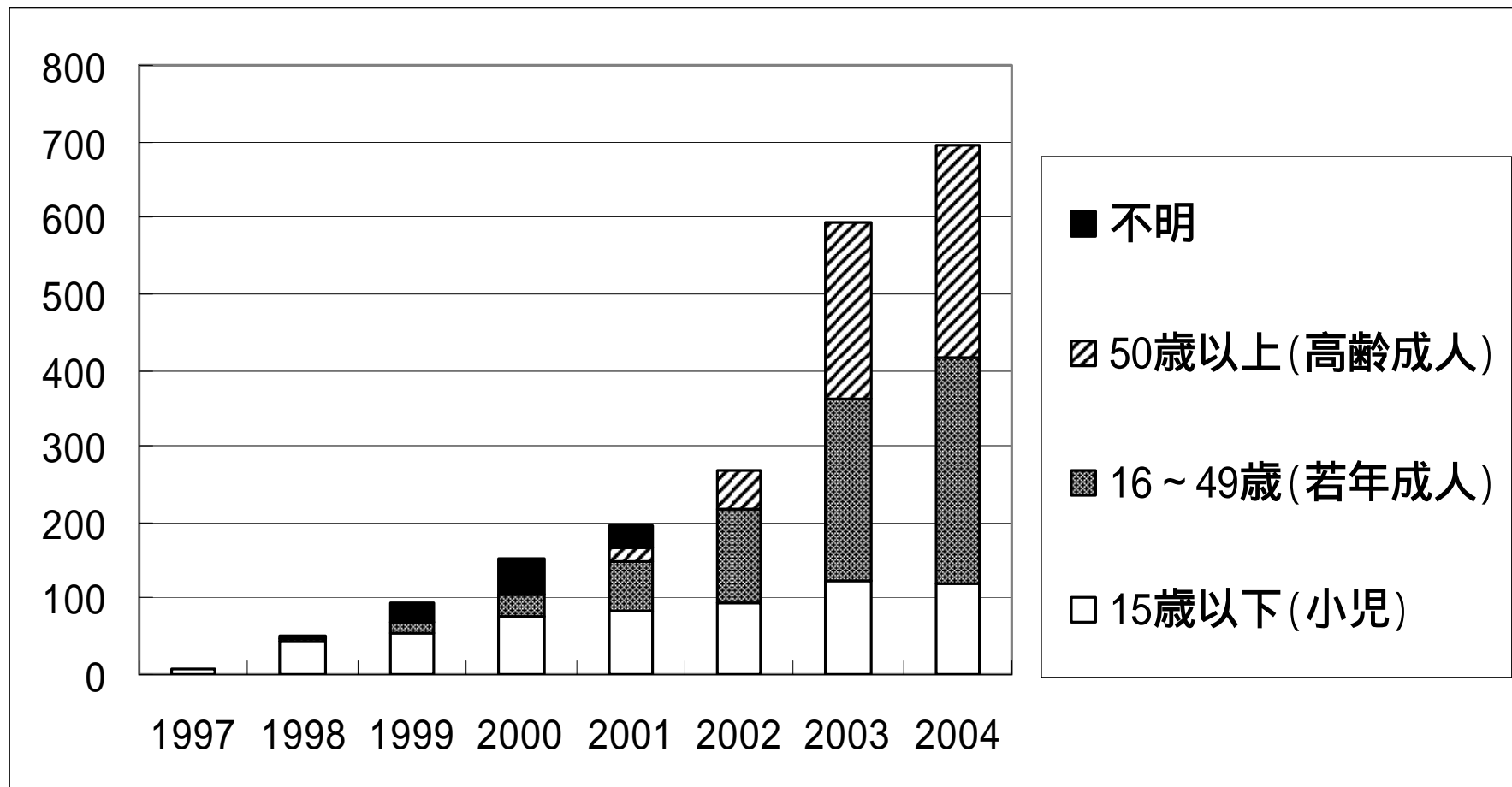


図2. 小児急性白血病

移植細胞数と好中球生着

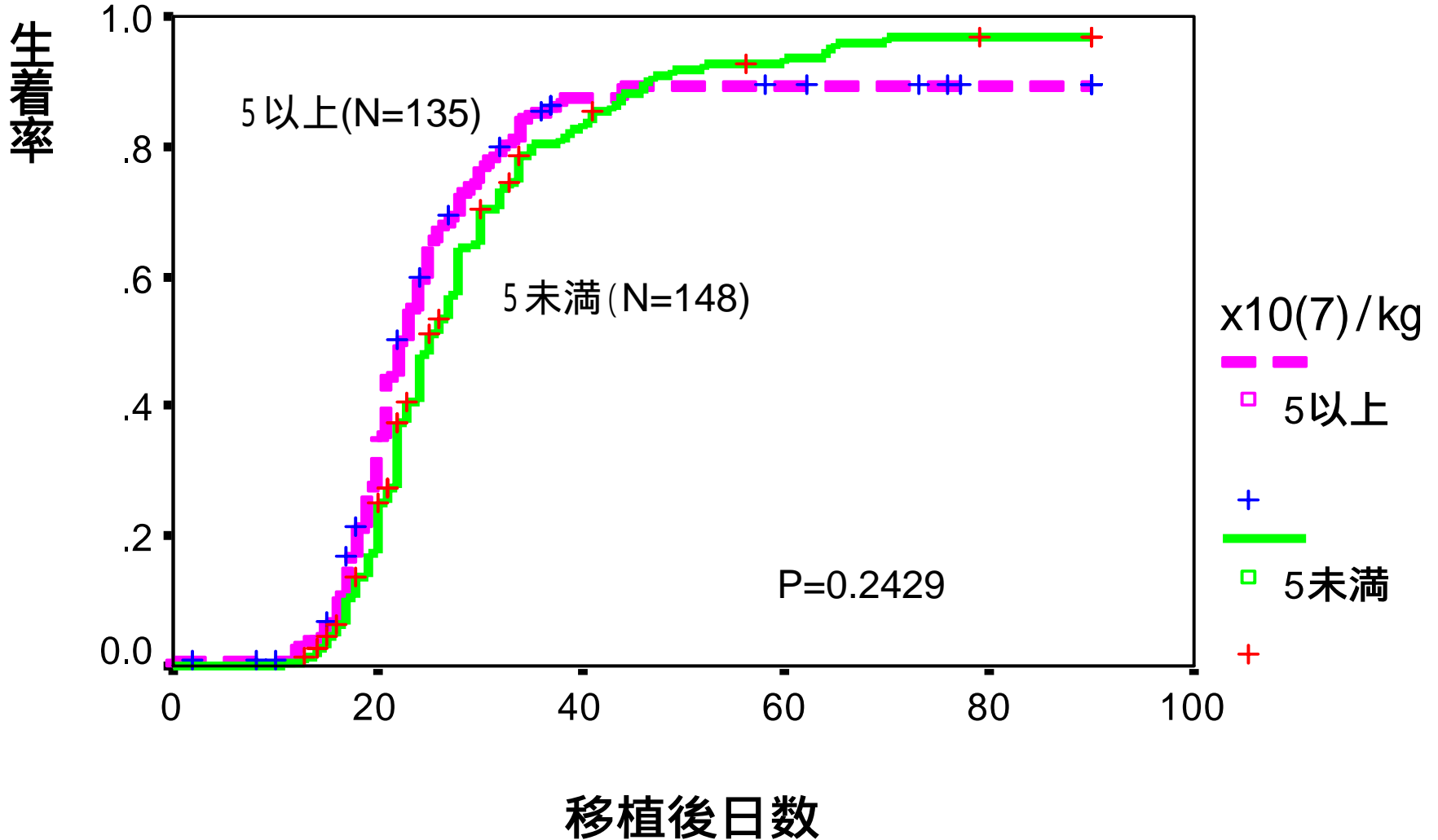


図3. 小児急性白血病

移植CD34数と好中球生着

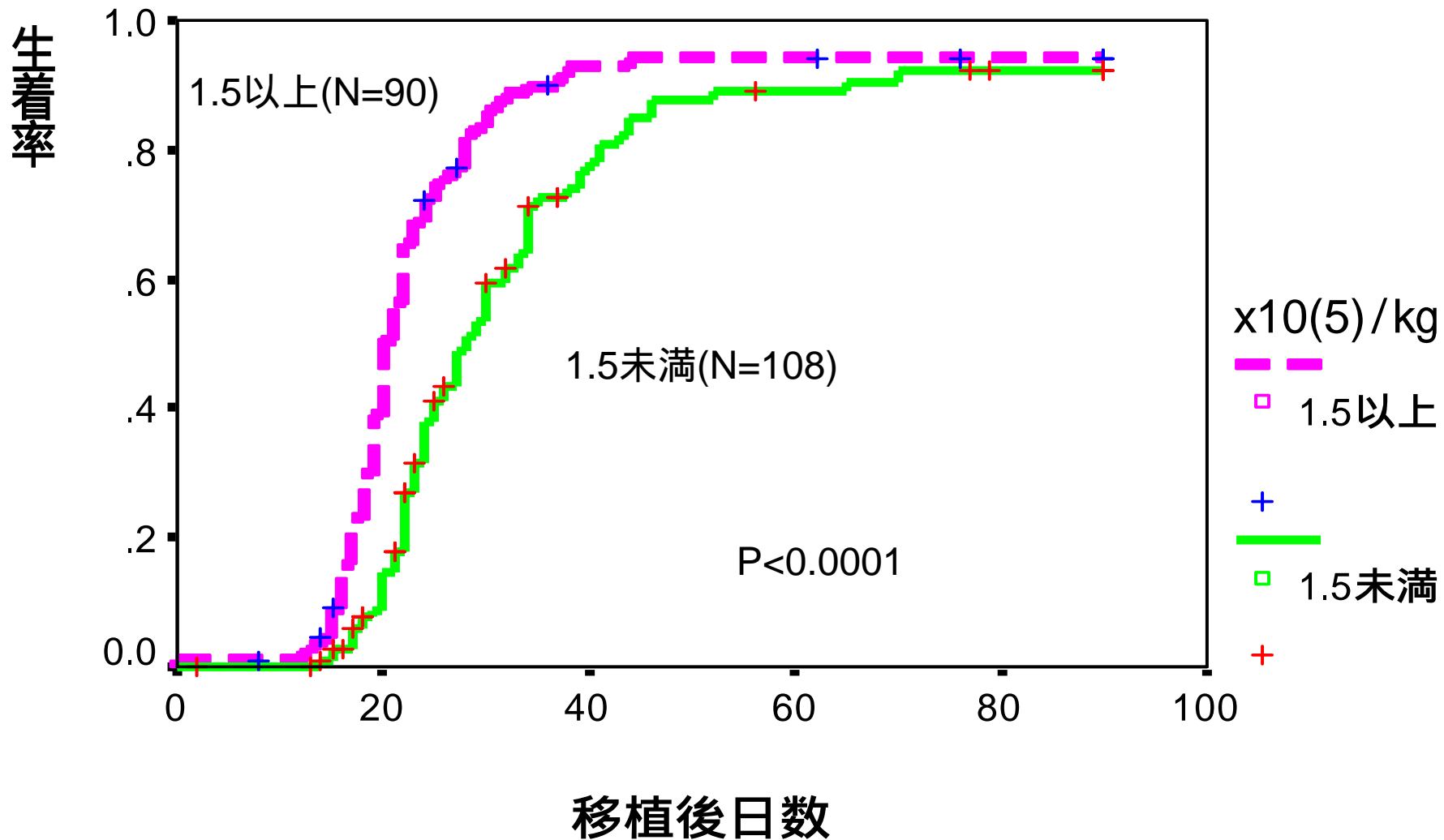


図4 . 成人急性白血病(フル移植)

移植細胞数と好中球生着

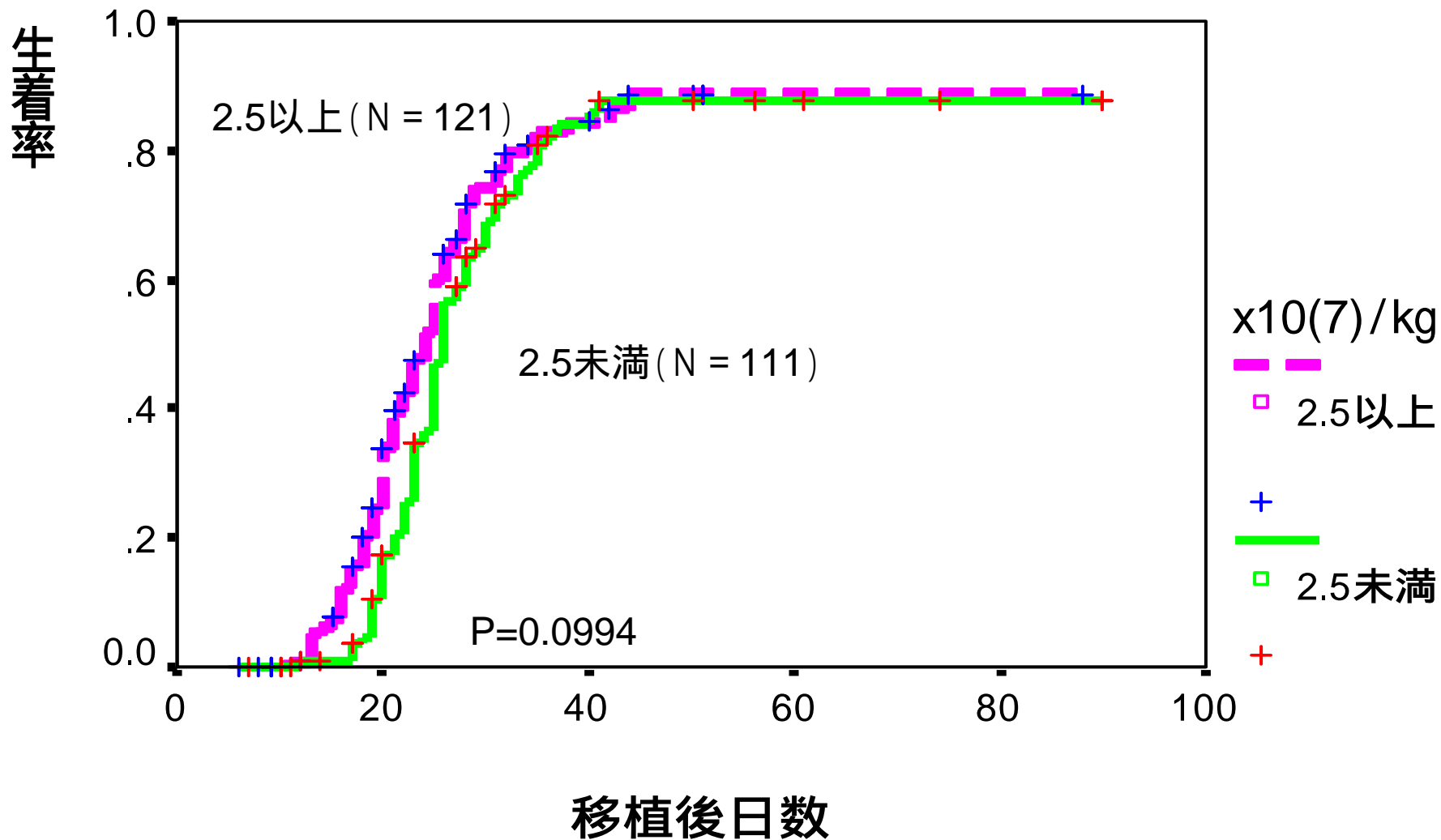


図5. 成人急性白血病(フル移植)

移植CD34細胞数と好中球生着

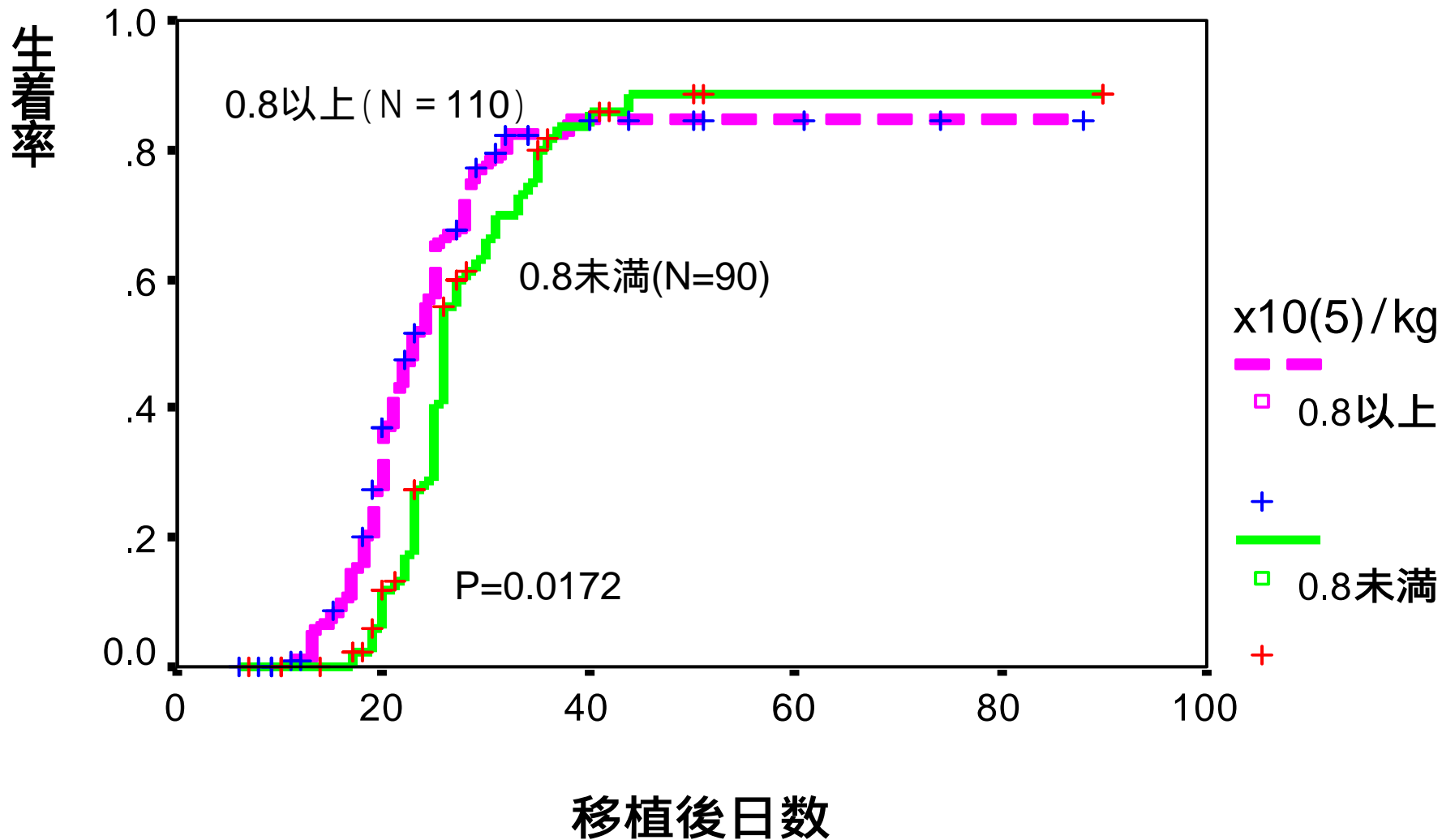


図6. 小児急性白血病 急性GVHD

GVHD方向のHLA不一致数

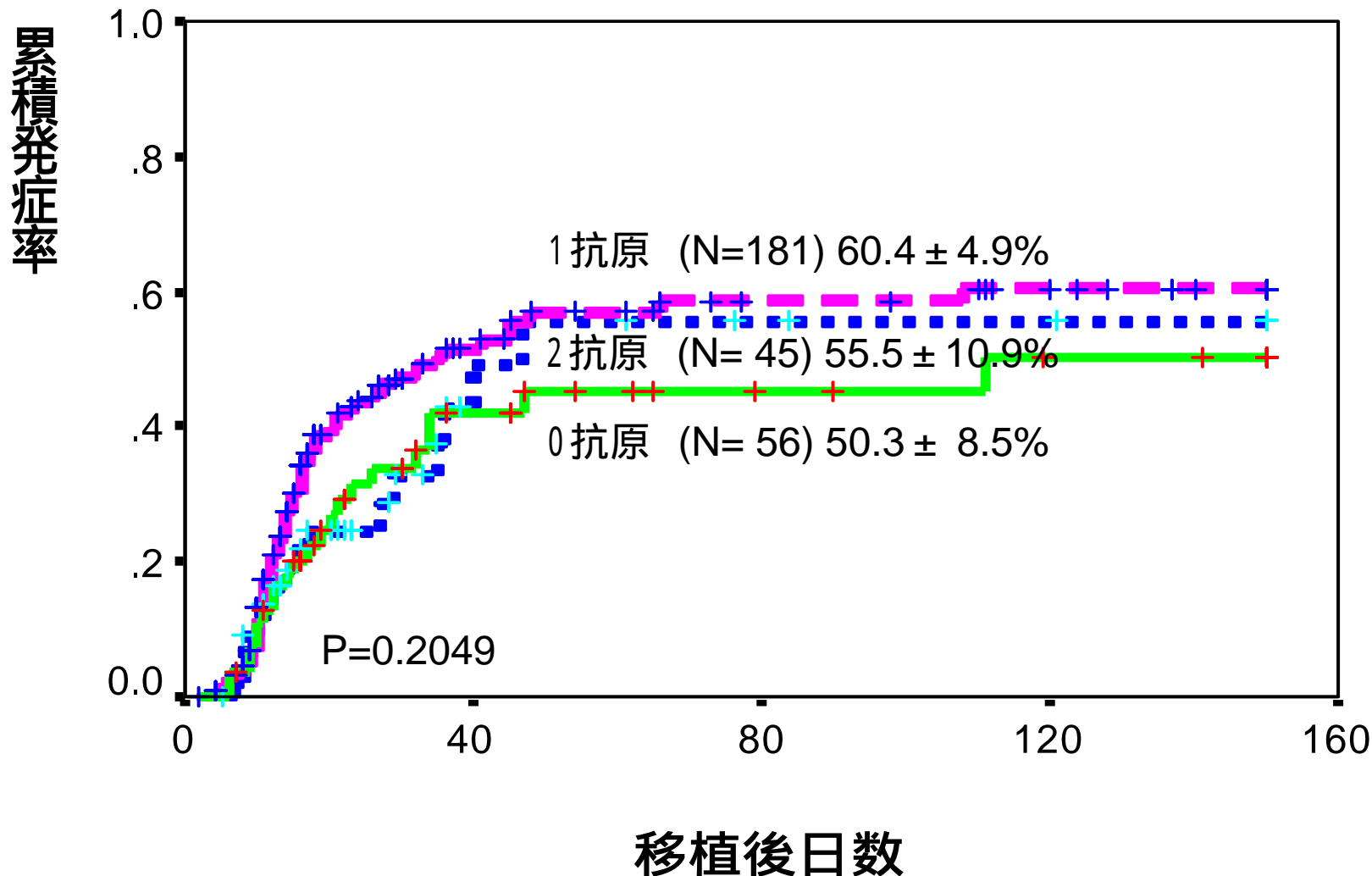


図7.

小児急性白血病 急性GVHD (初回移植)

予防法と 度以上のGVHD発症率

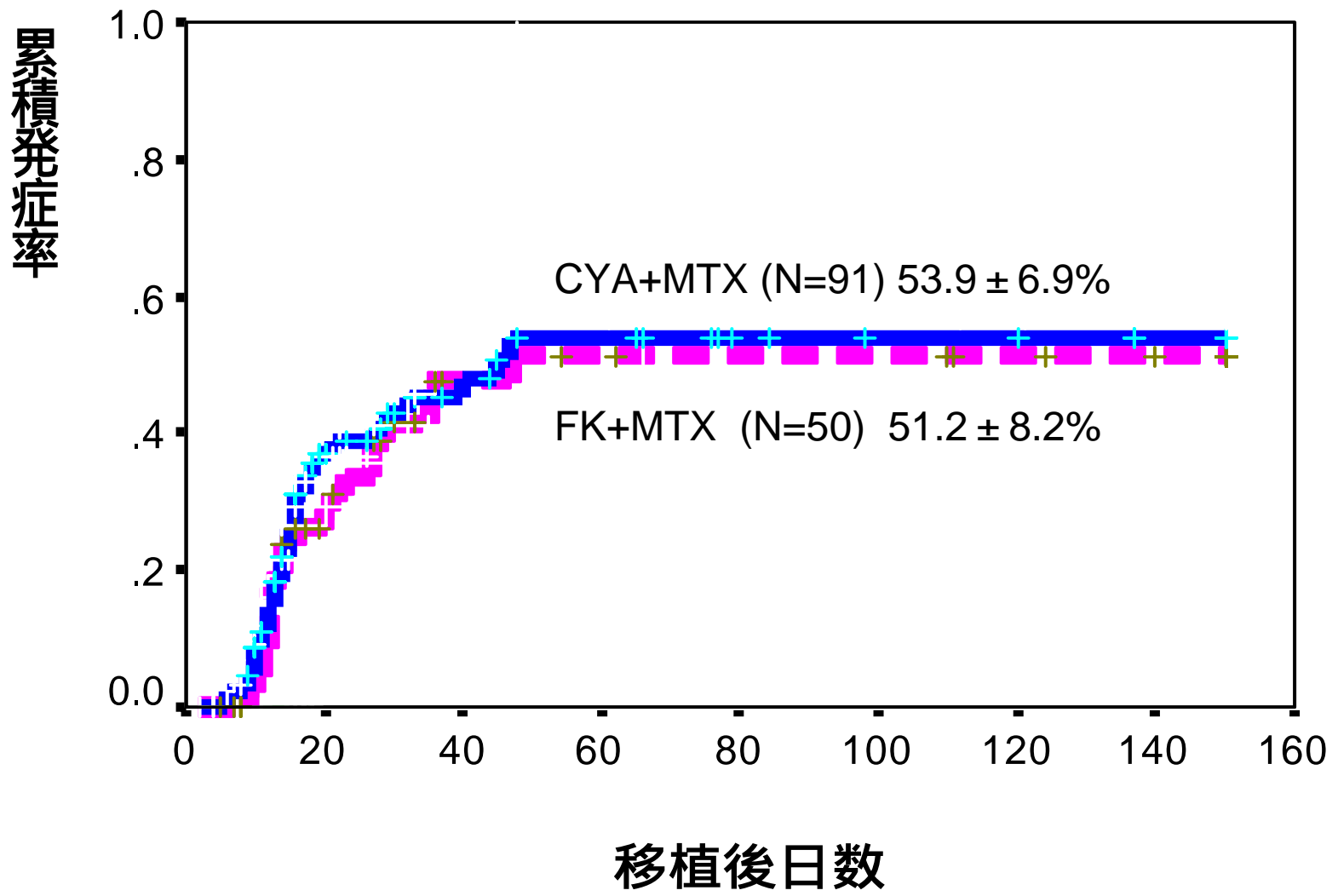


図8 .

小児白血病SR群

生存表記法別の生存率

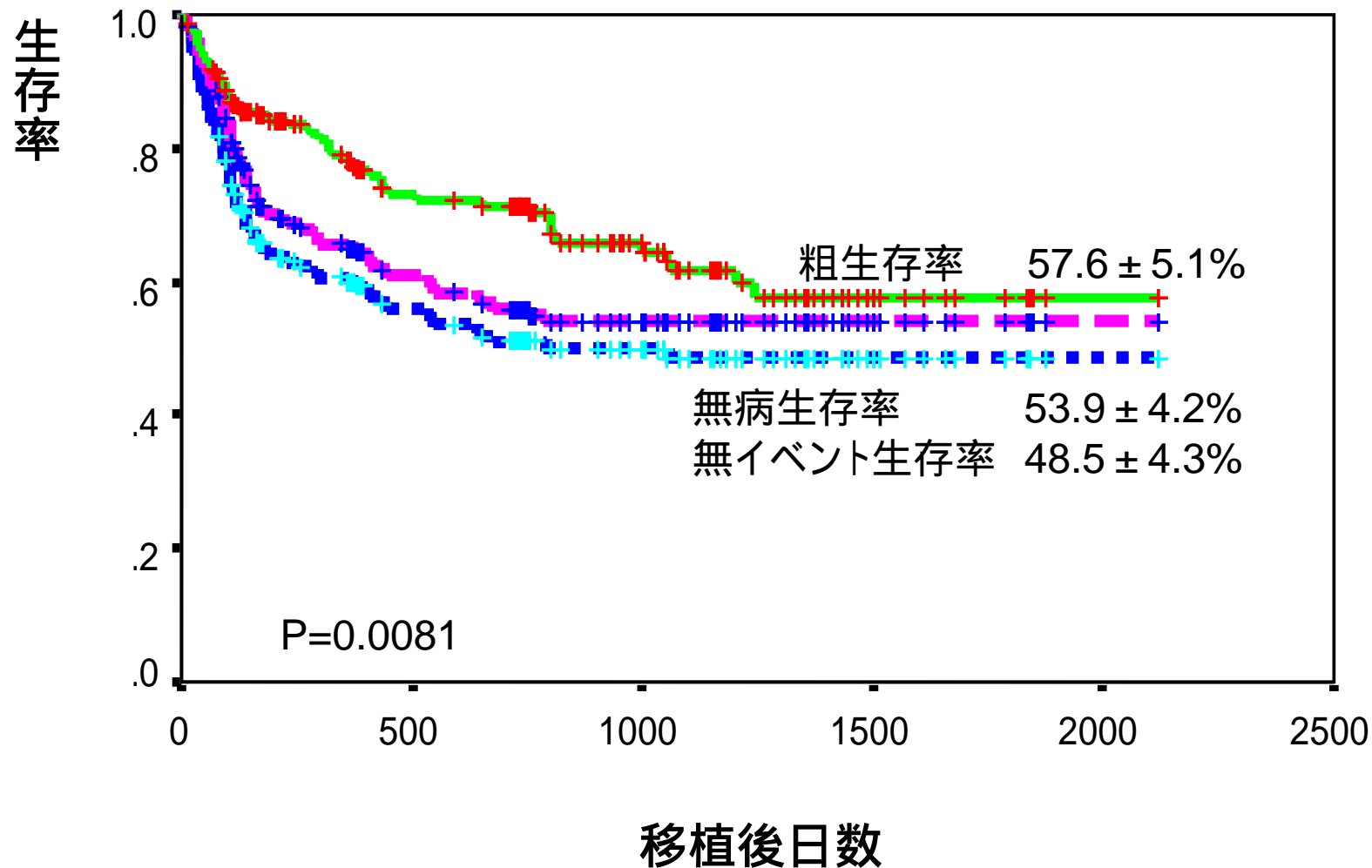


図8.

小児白血病SR群

移植歴の有無とEFS

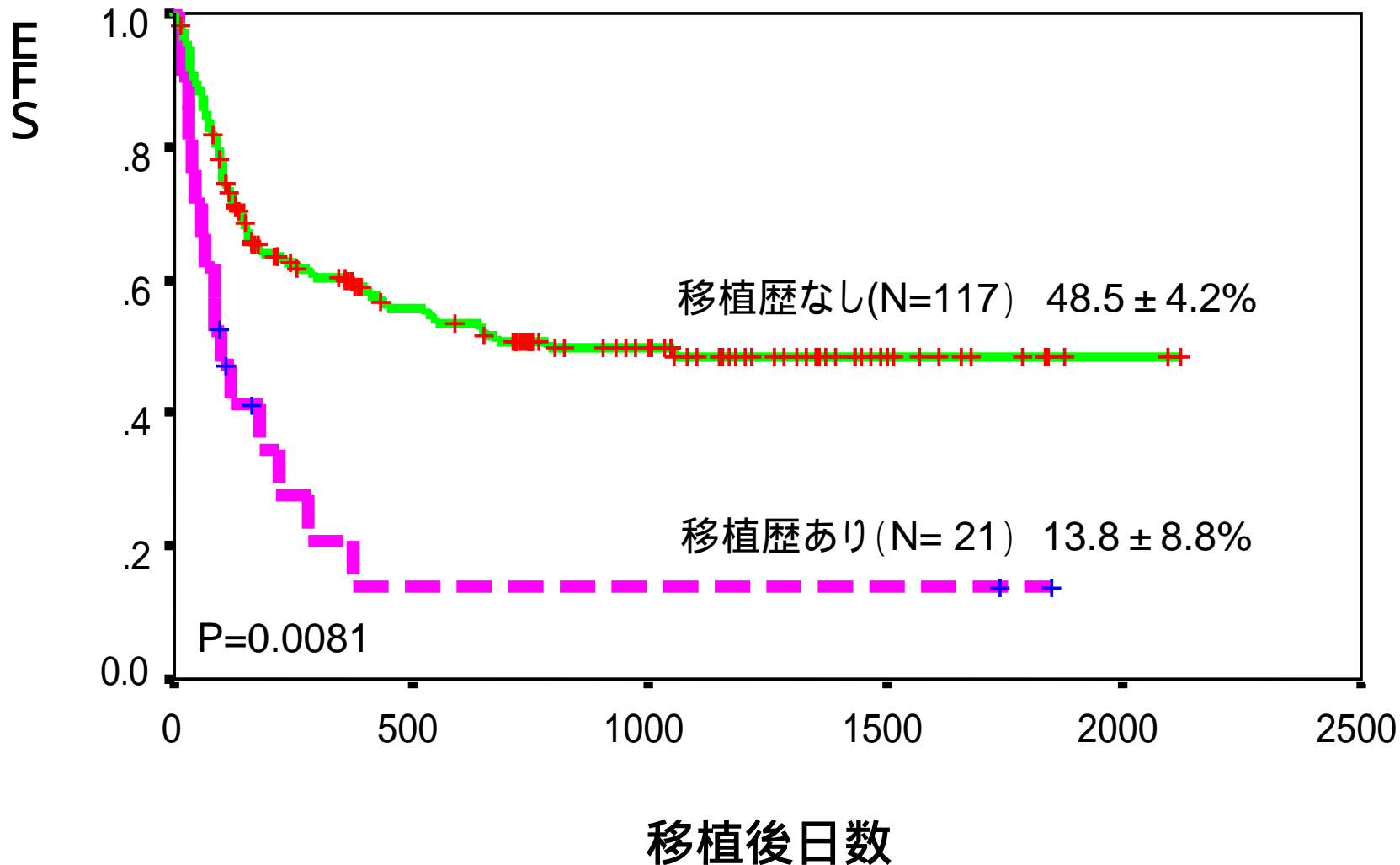


図10. 小児白血病SR群(初回移植)

疾患毎のEFS

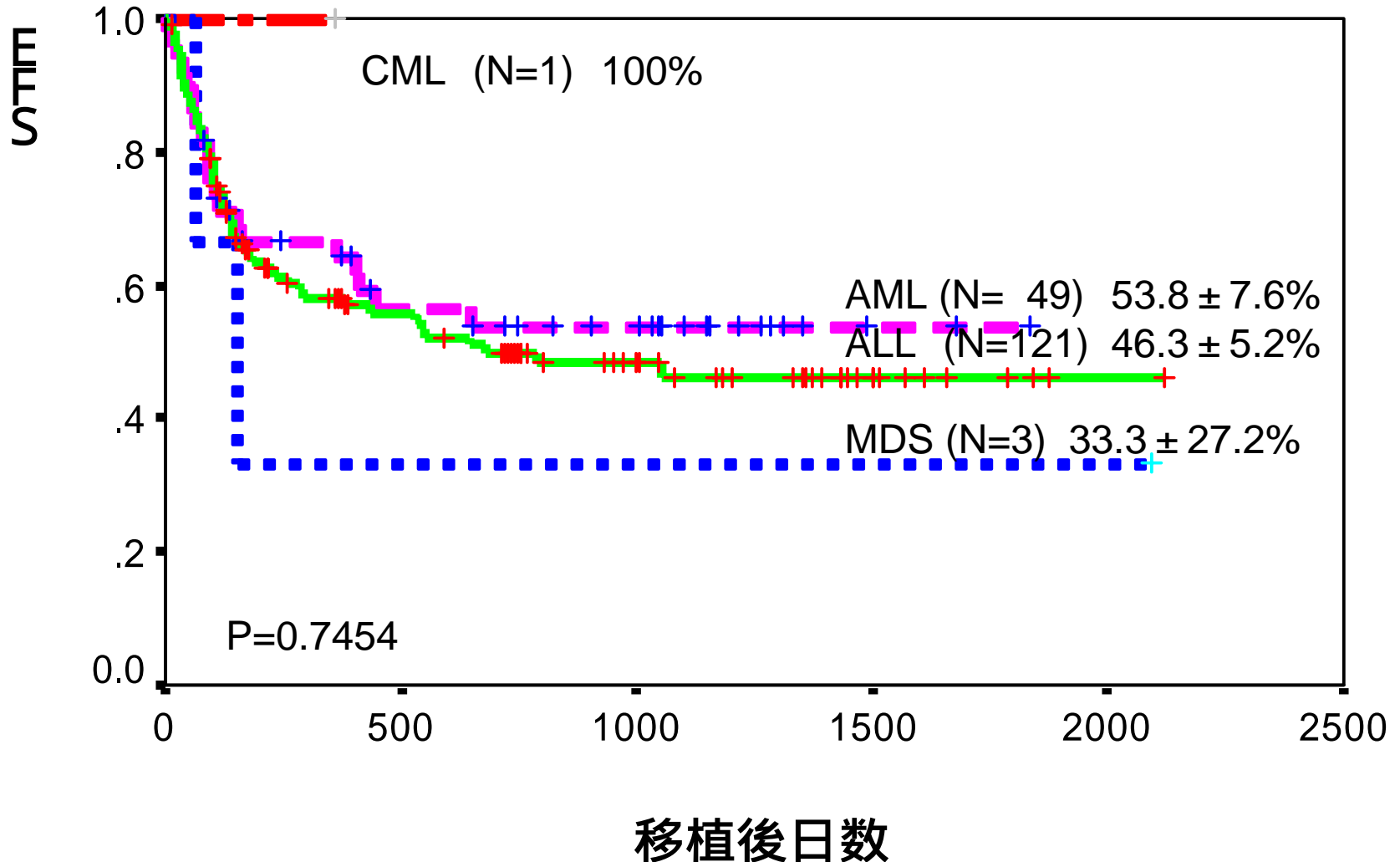


図11.

小児急性白血病SR群 移植有核細胞数とEFS

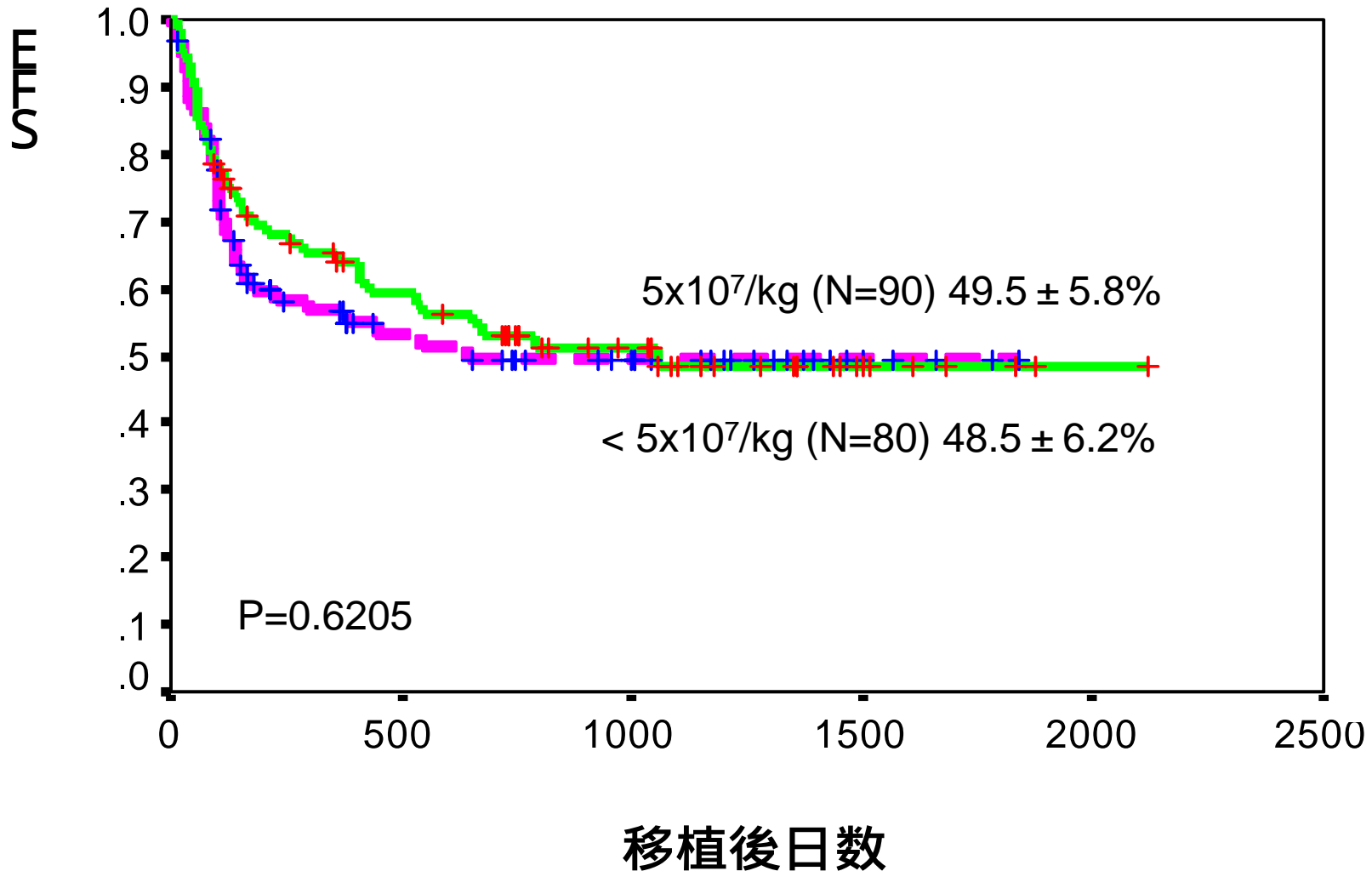


図12.

小児急性白血病SR群

移植CD34陽性細胞とEFS

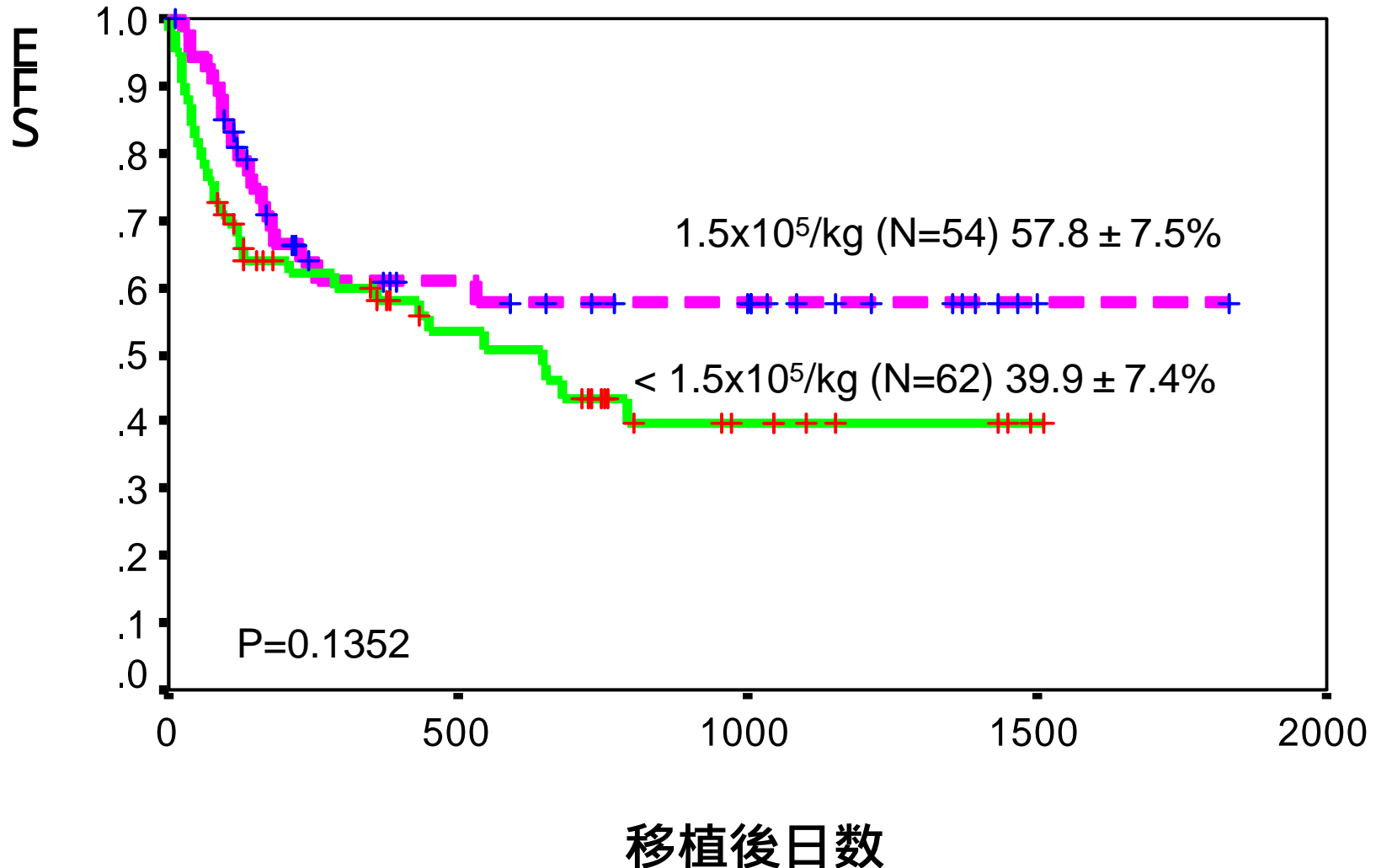


図13. 小児白血病SR群(初回移植)

GVH方向HLA不一致数とEFS

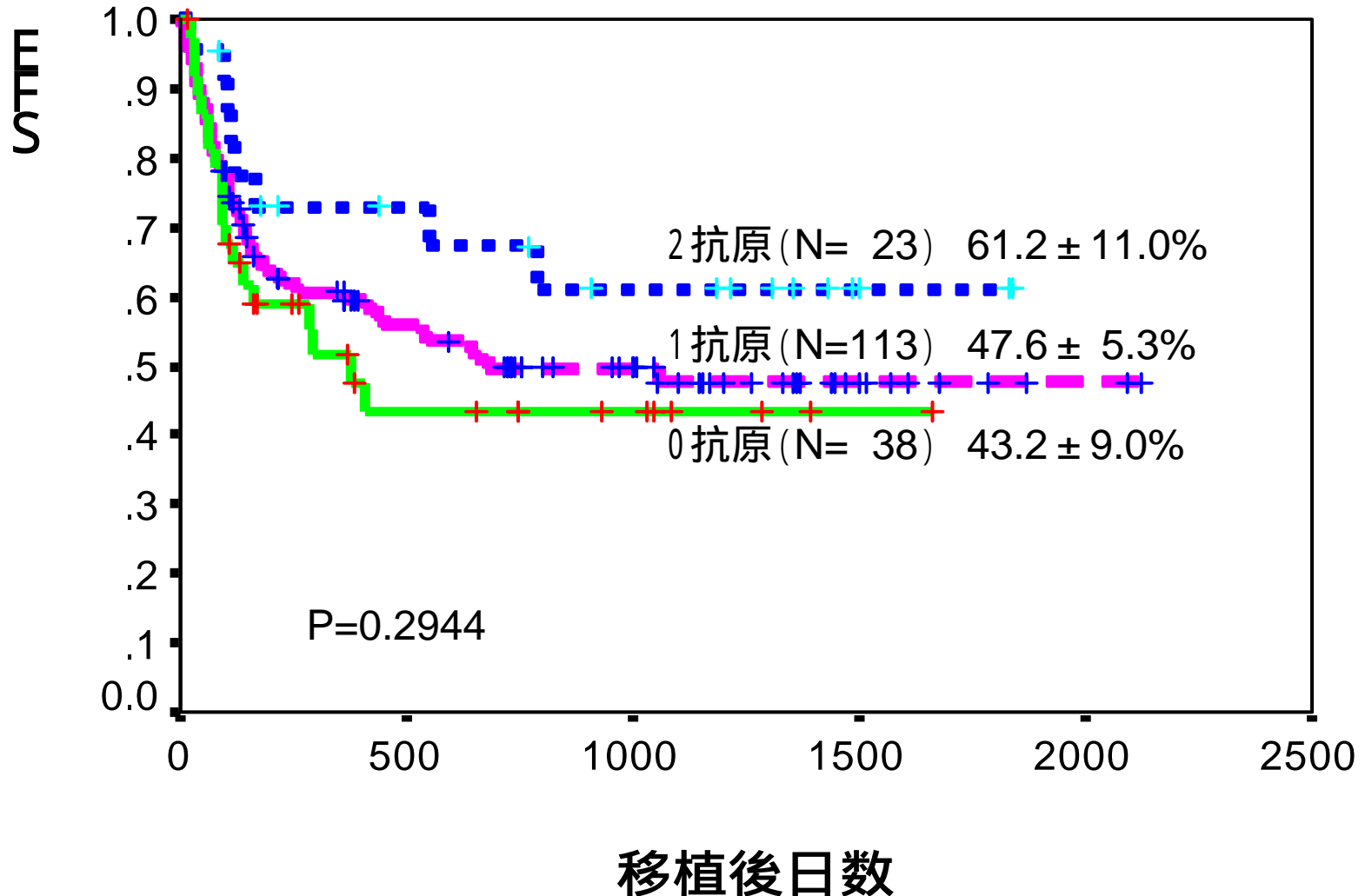


図14.

小児白血病HR群

生存表記法別の生存率

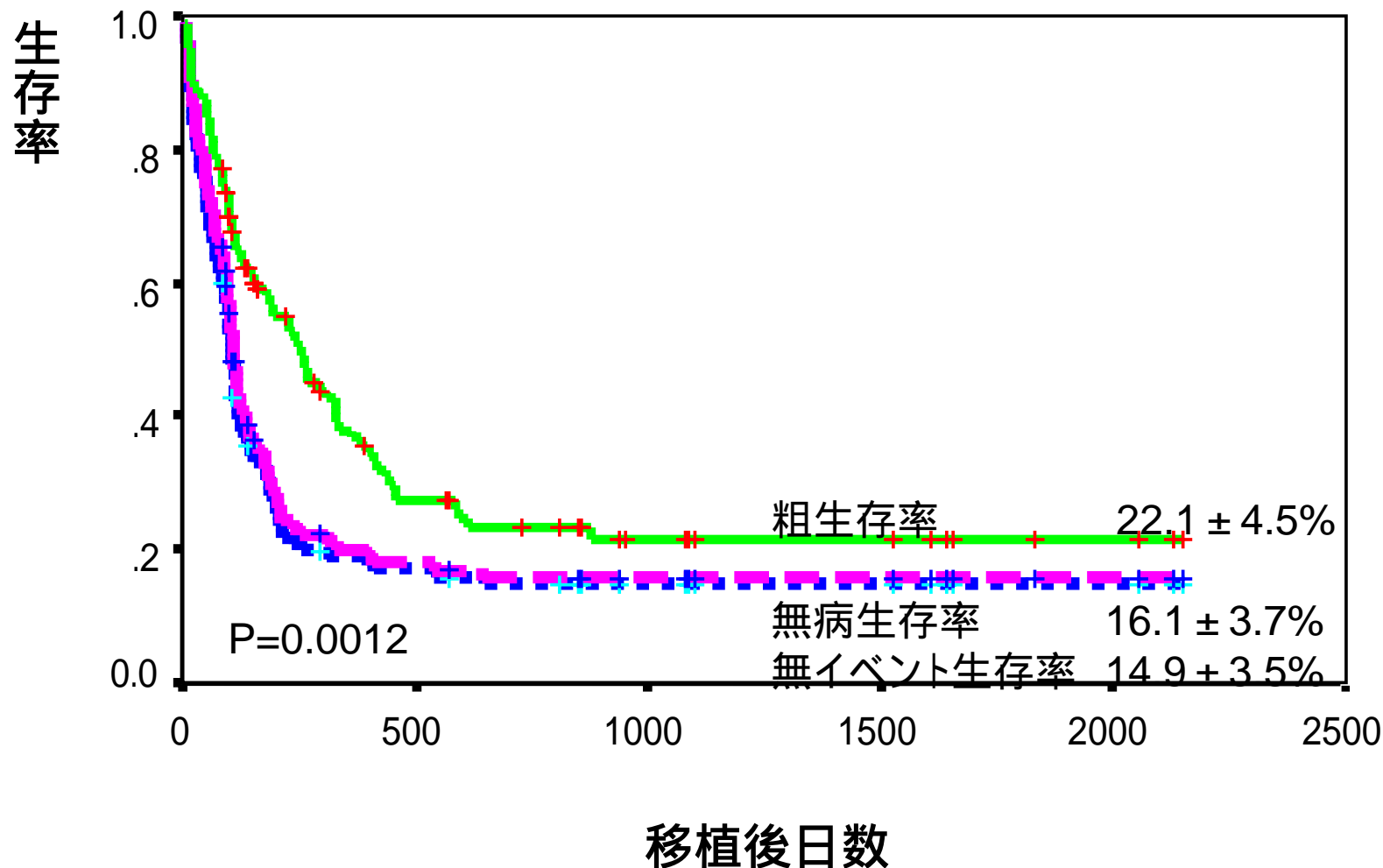


図15.

小児白血病HR群

移植歴の有無とEFS

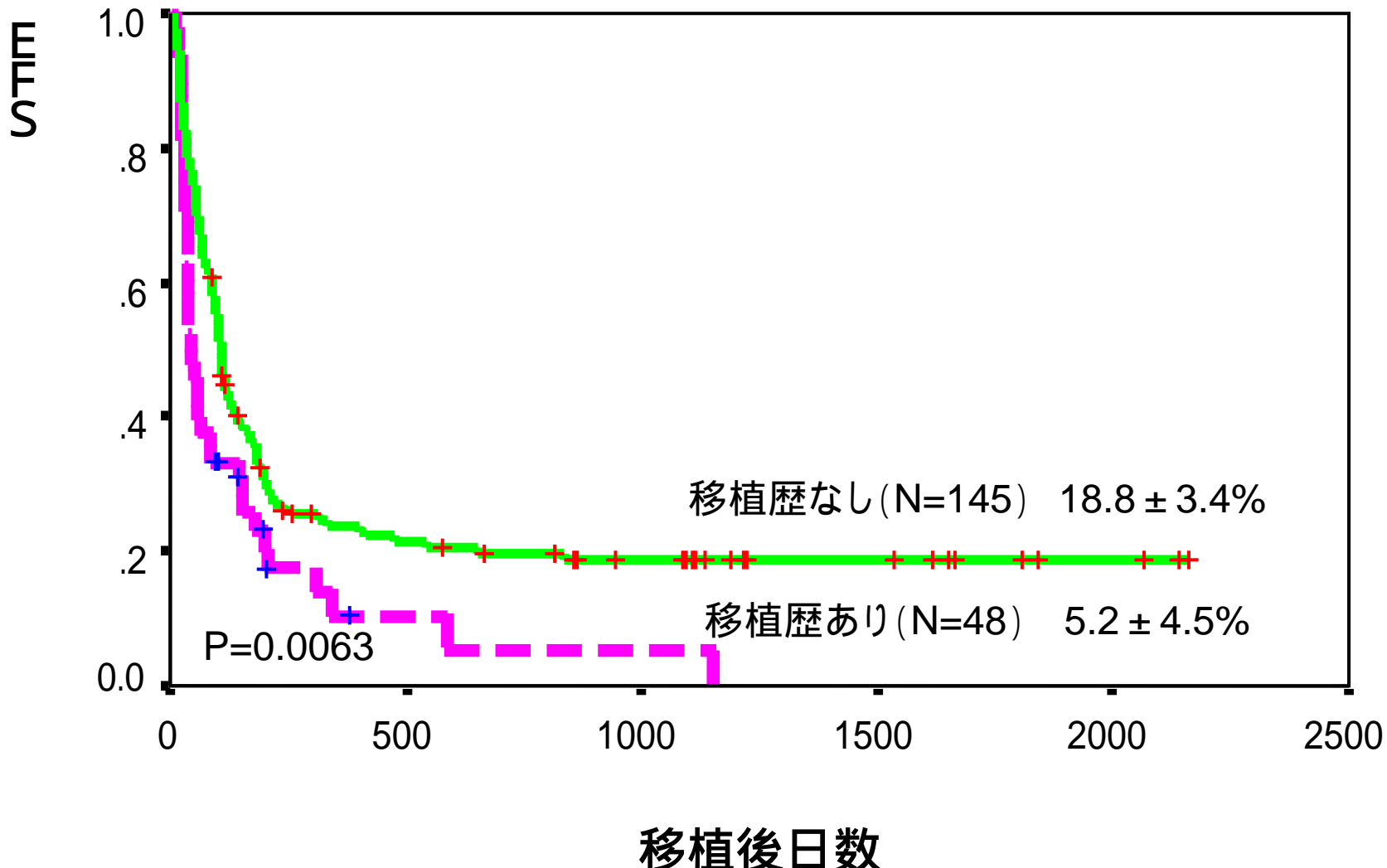


図16. 小児白血病HR群(初回移植)

疾患別EFS

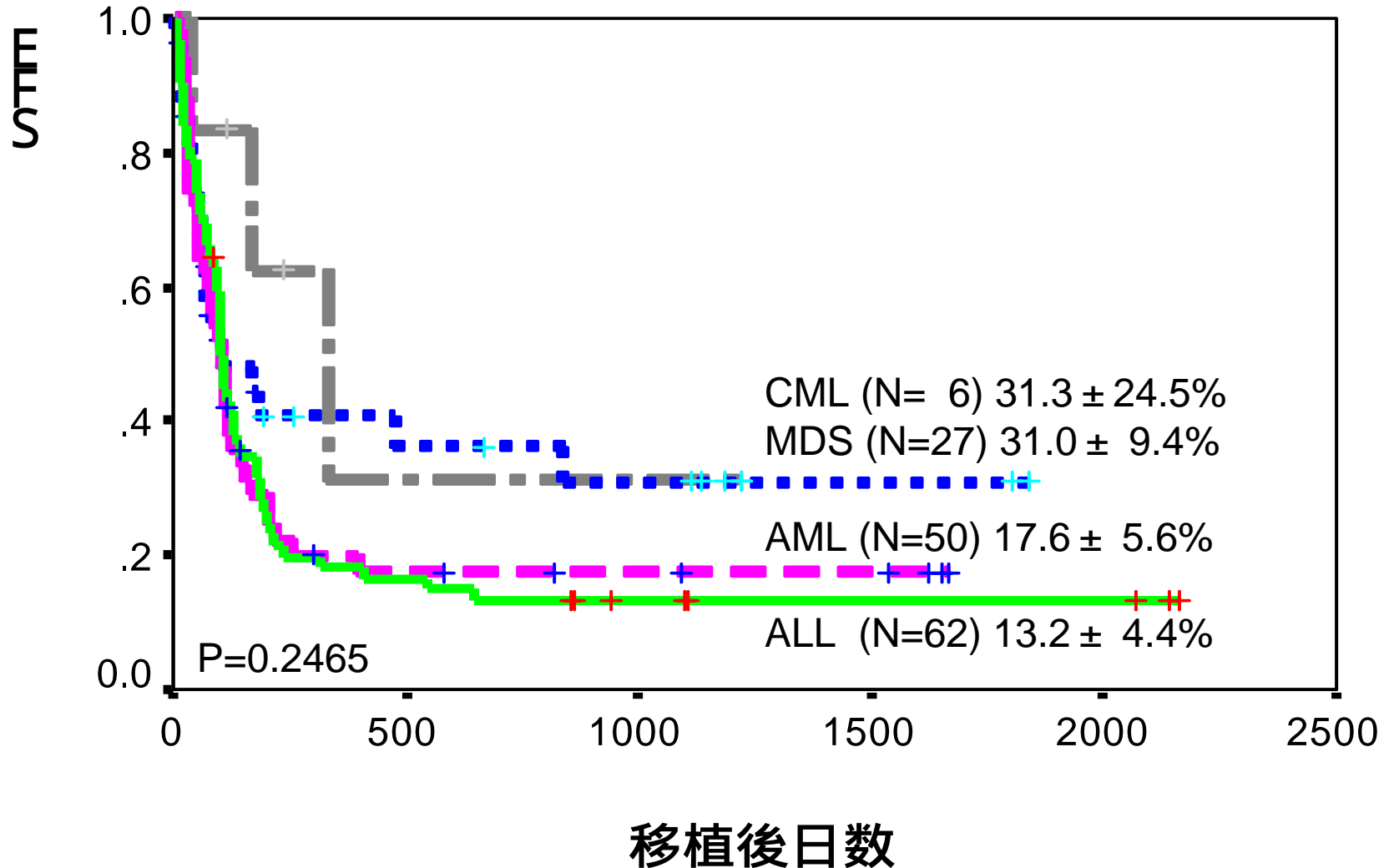


図17. 小児急性白血病HR群(初回移植)

移植細胞数とEFS

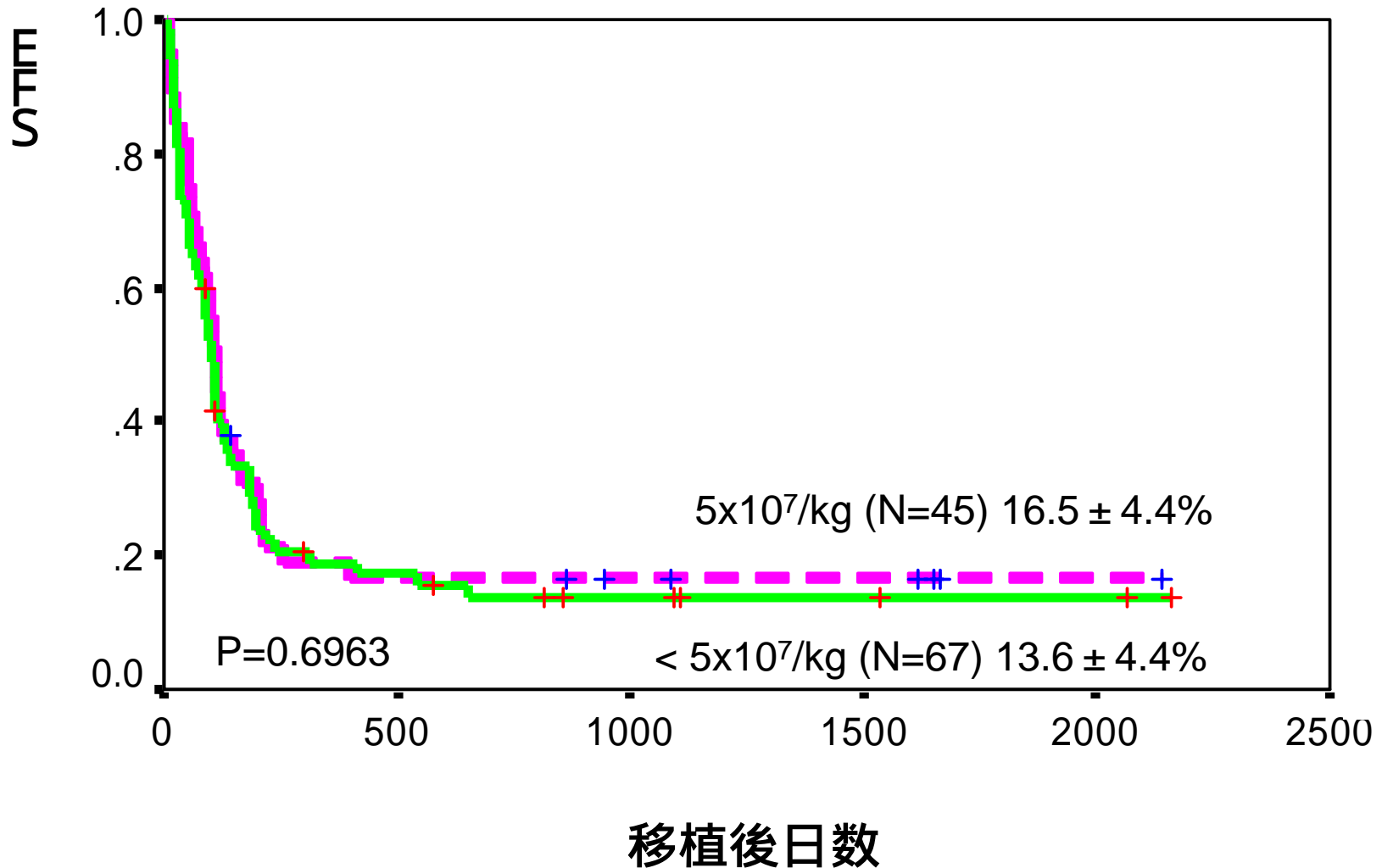


図18. 小児白血病HR群(初回移植)

移植CD34数とEFS

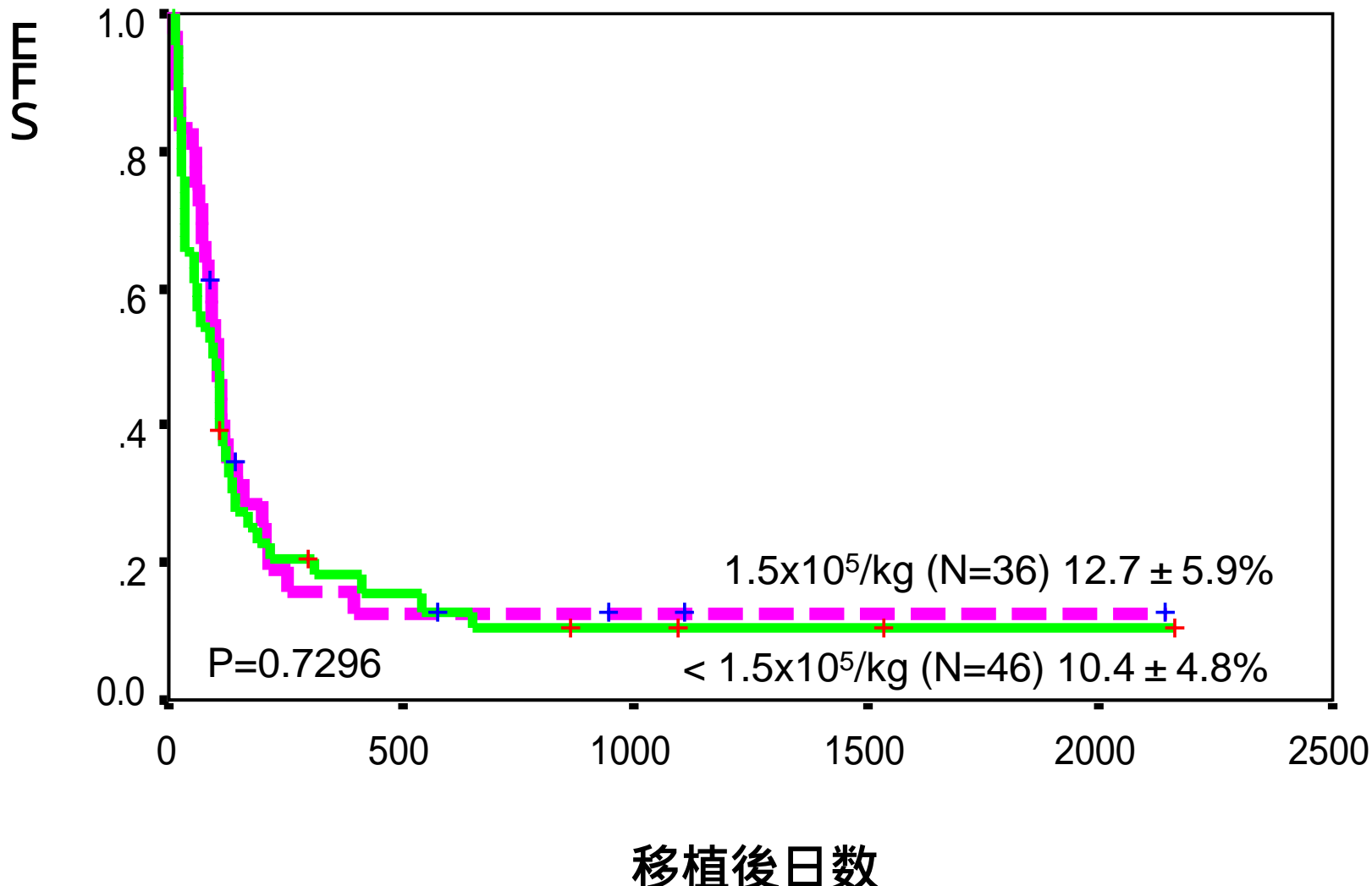


図19.

小児白血病HR群(初回移植)

GVH方向HLA不一致数とEFS

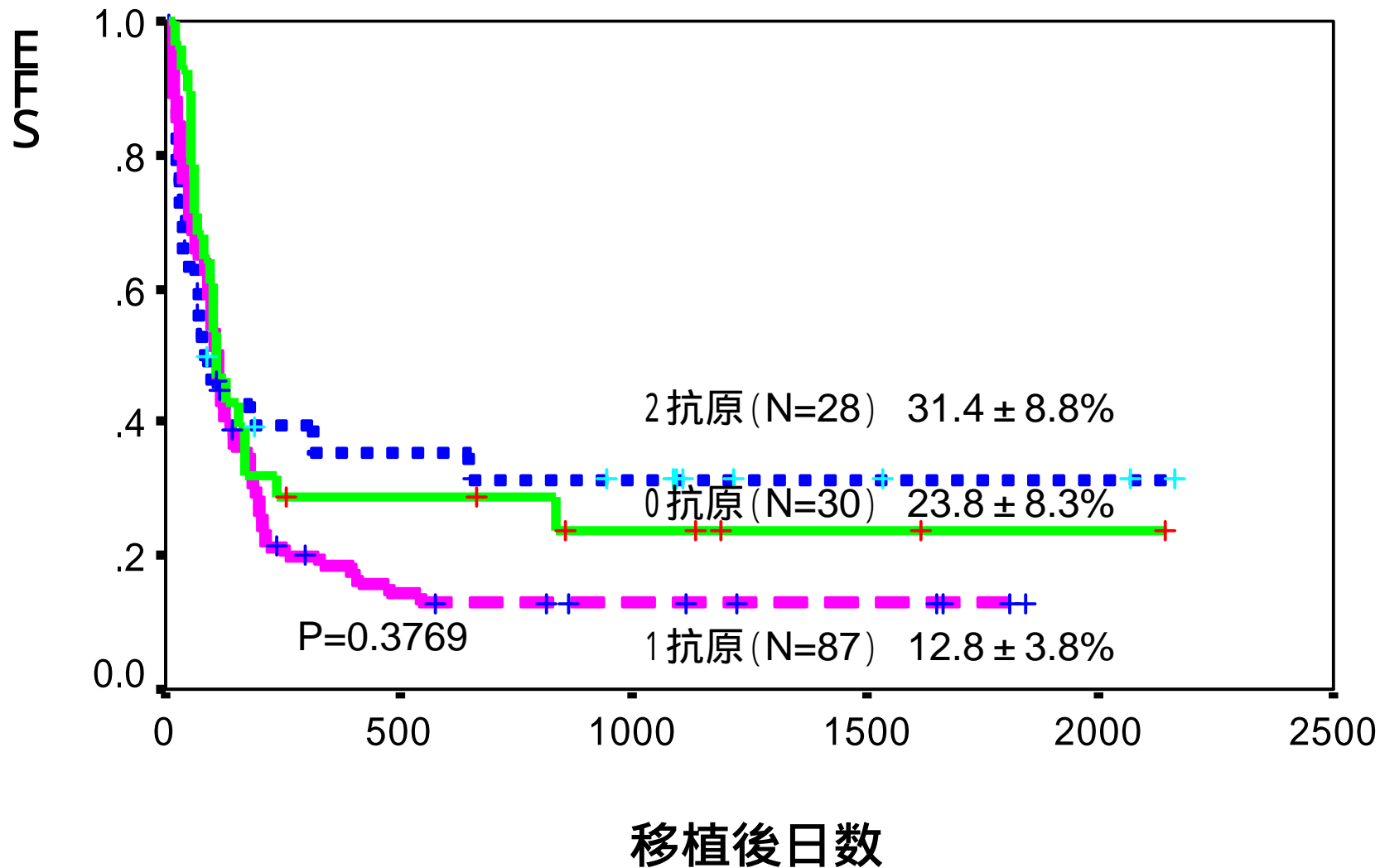


図20. 乳児白血病(4/11転座、MLL+)

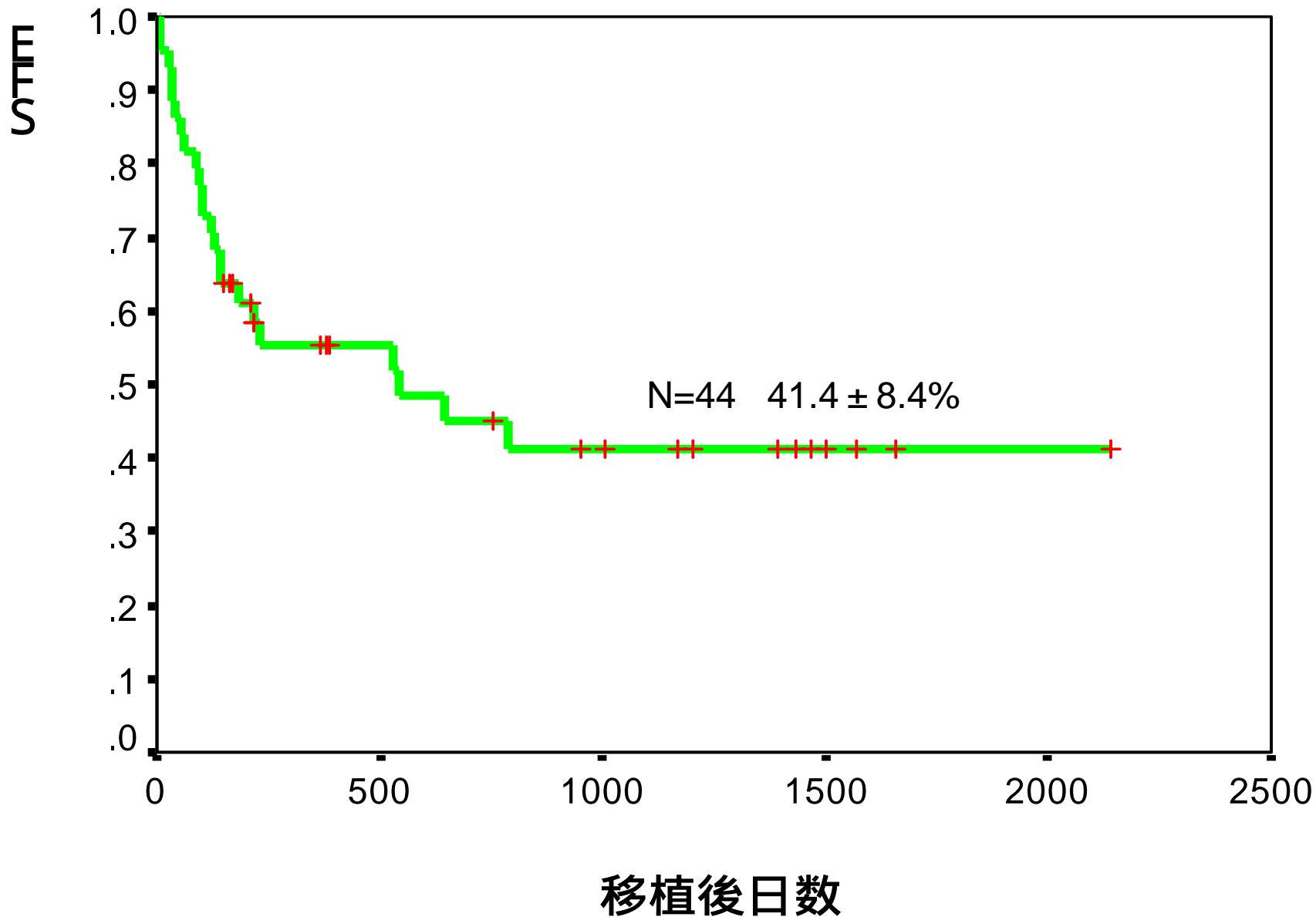


図21.

小児Ph陽性ALL

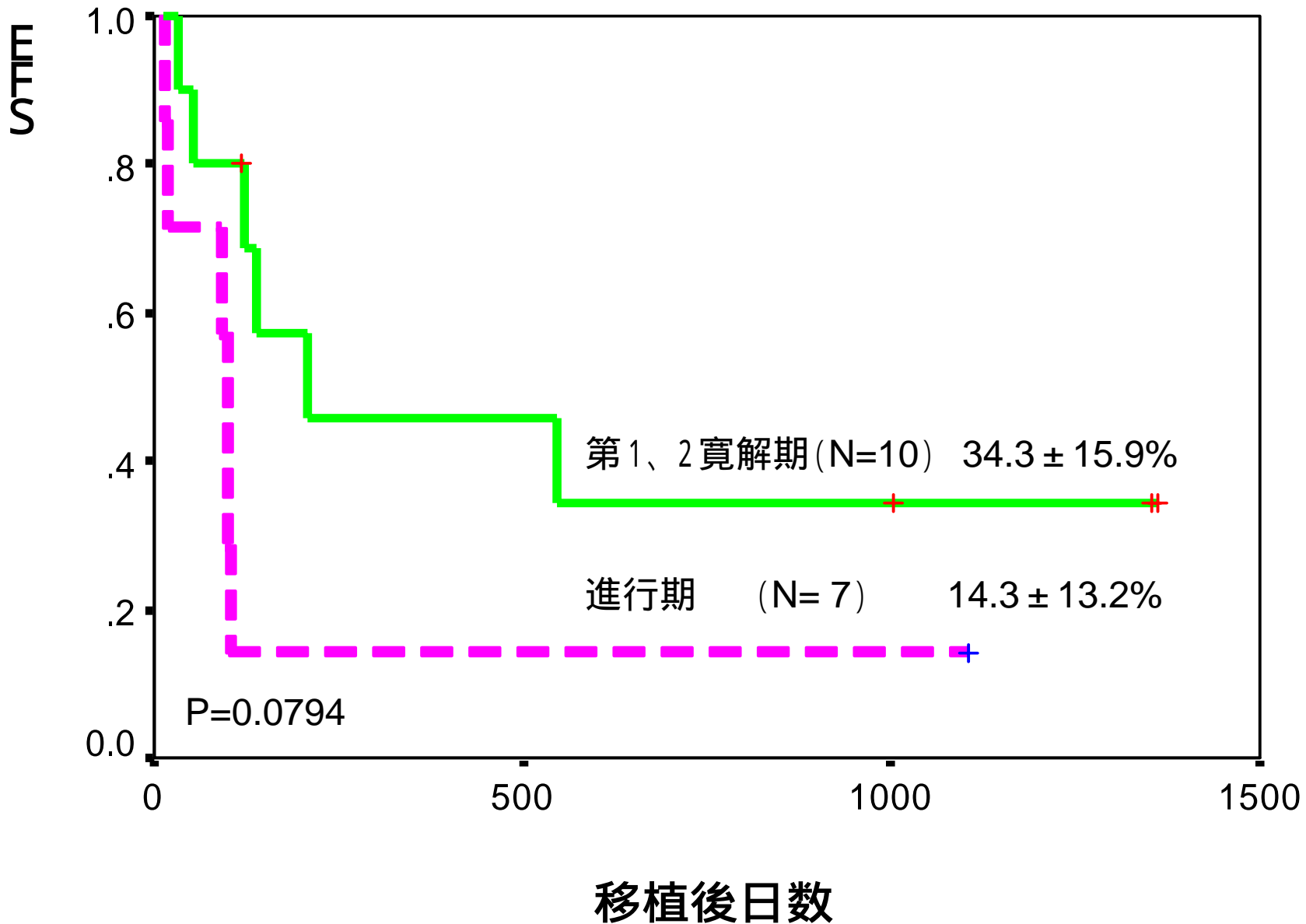


図22.

成人血液腫瘍性疾患SR群

移植歴の有無とEFS

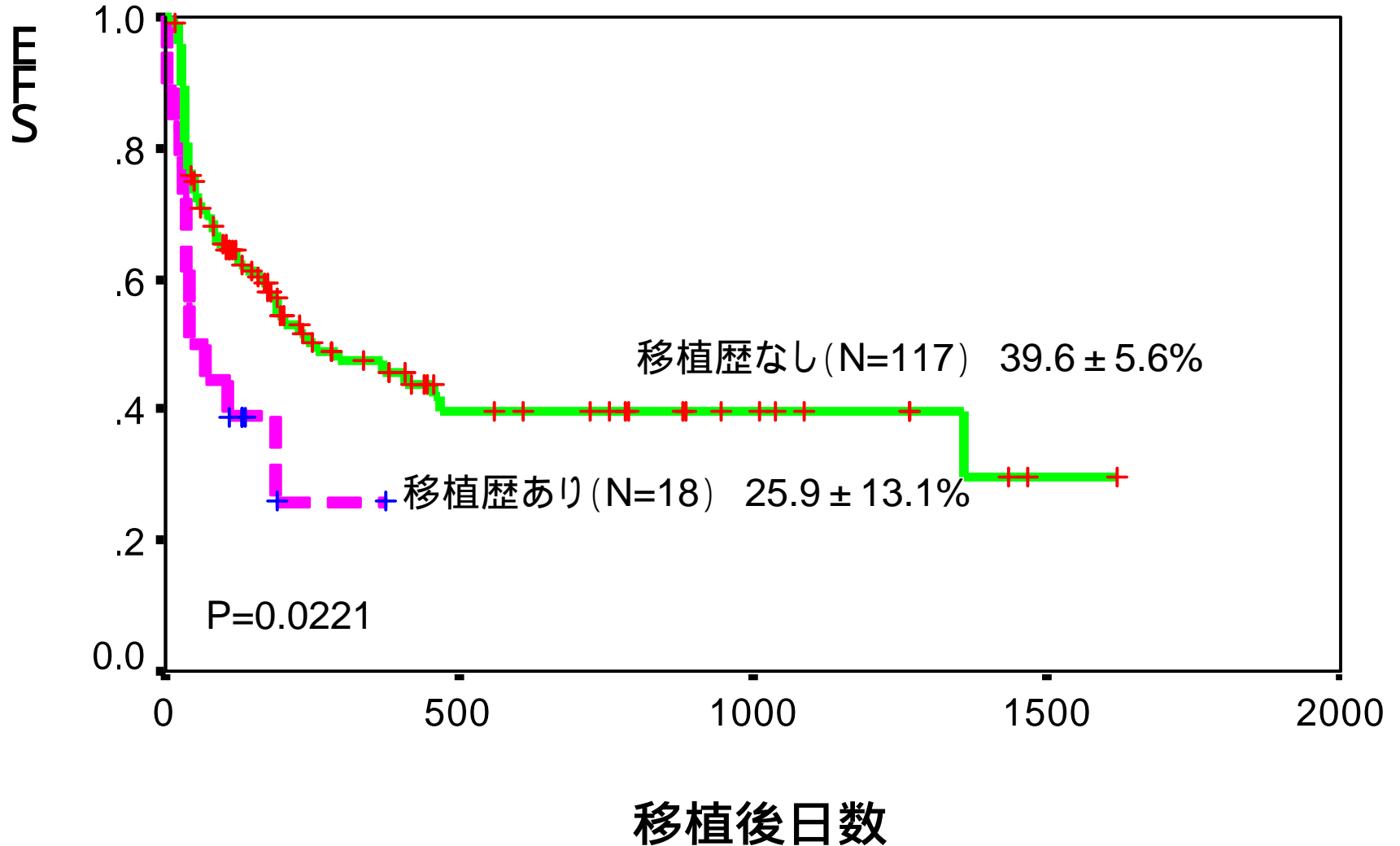


図23. 成人白血病SR群(初回移植)

疾患毎のEFS

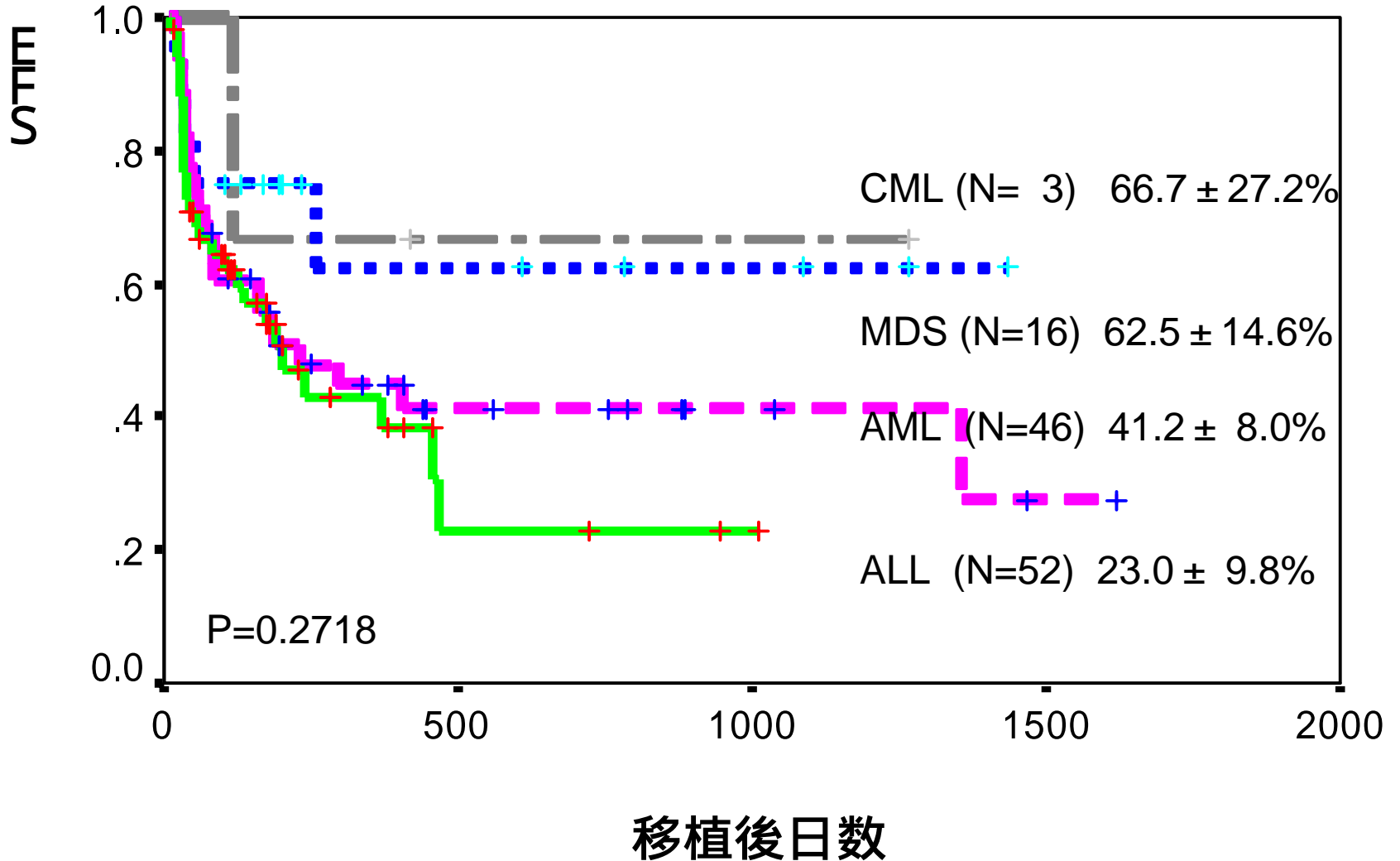


図24. 成人白血病SR群(初回移植)

フル移植; 疾患別のEFS

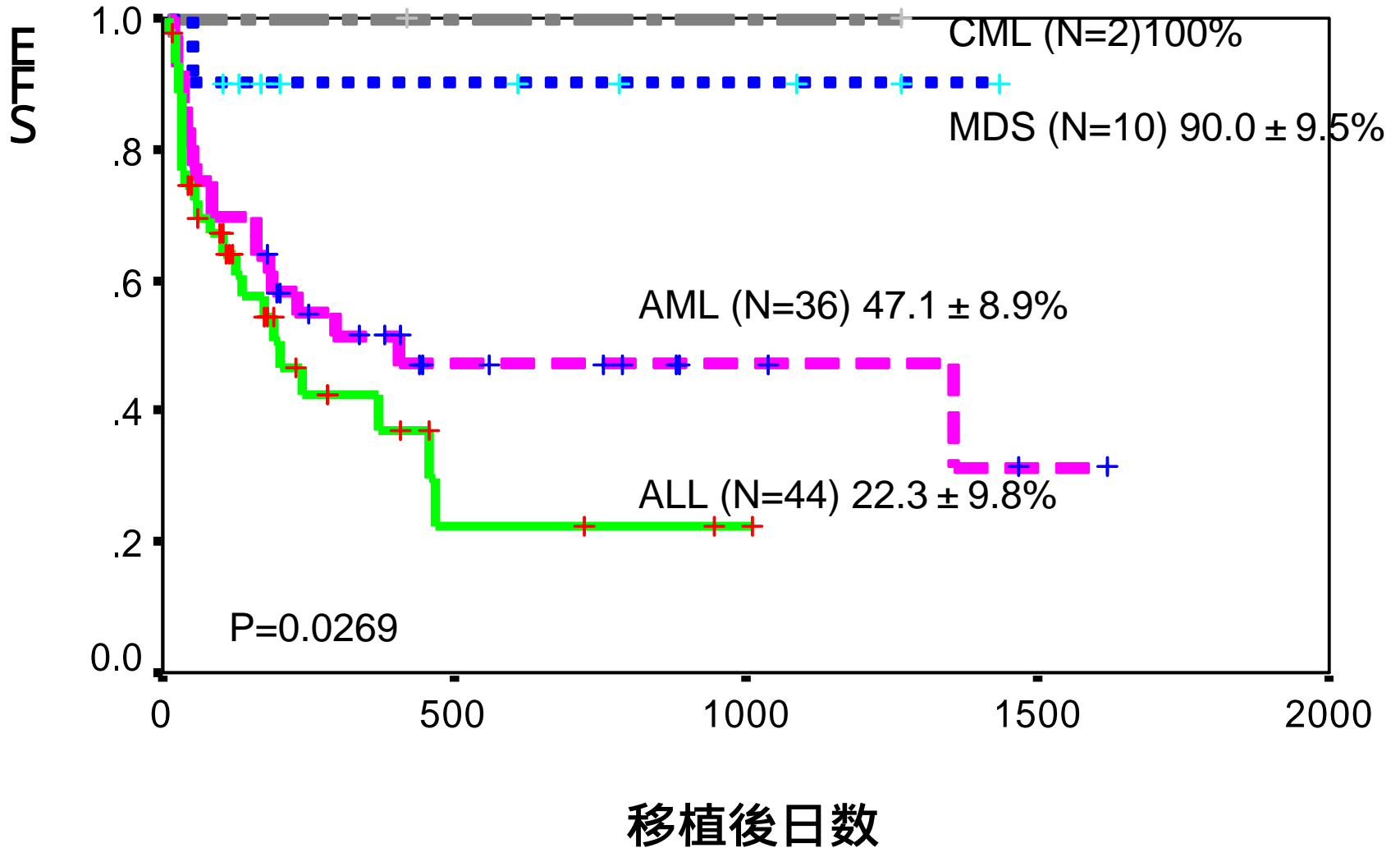


図25. 成人急性白血病SR群(フル移植)

移植細胞数とEFS

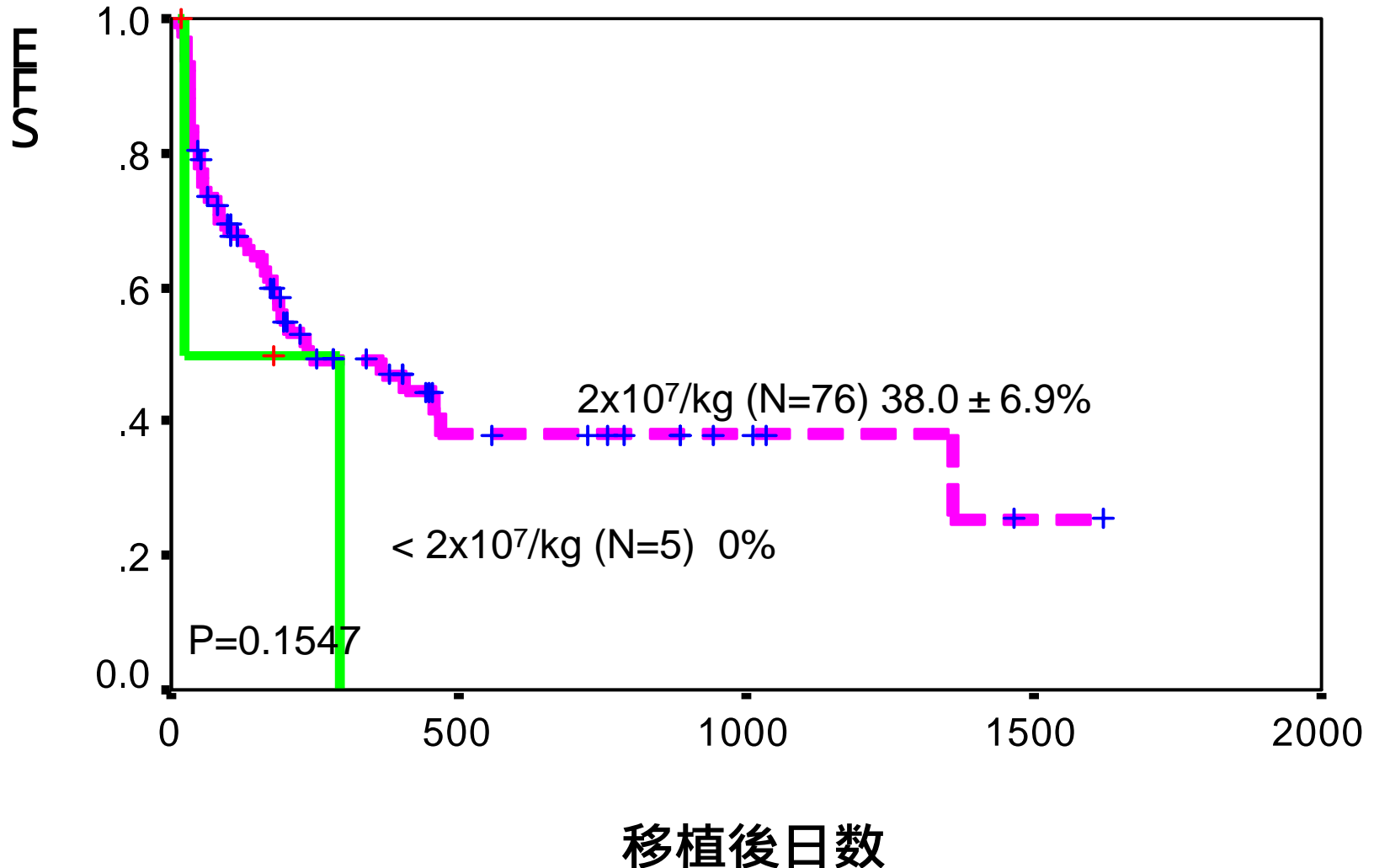


図26. 成人急性白血病SR群(フル移植)

移植CD34陽性細胞数とEFS

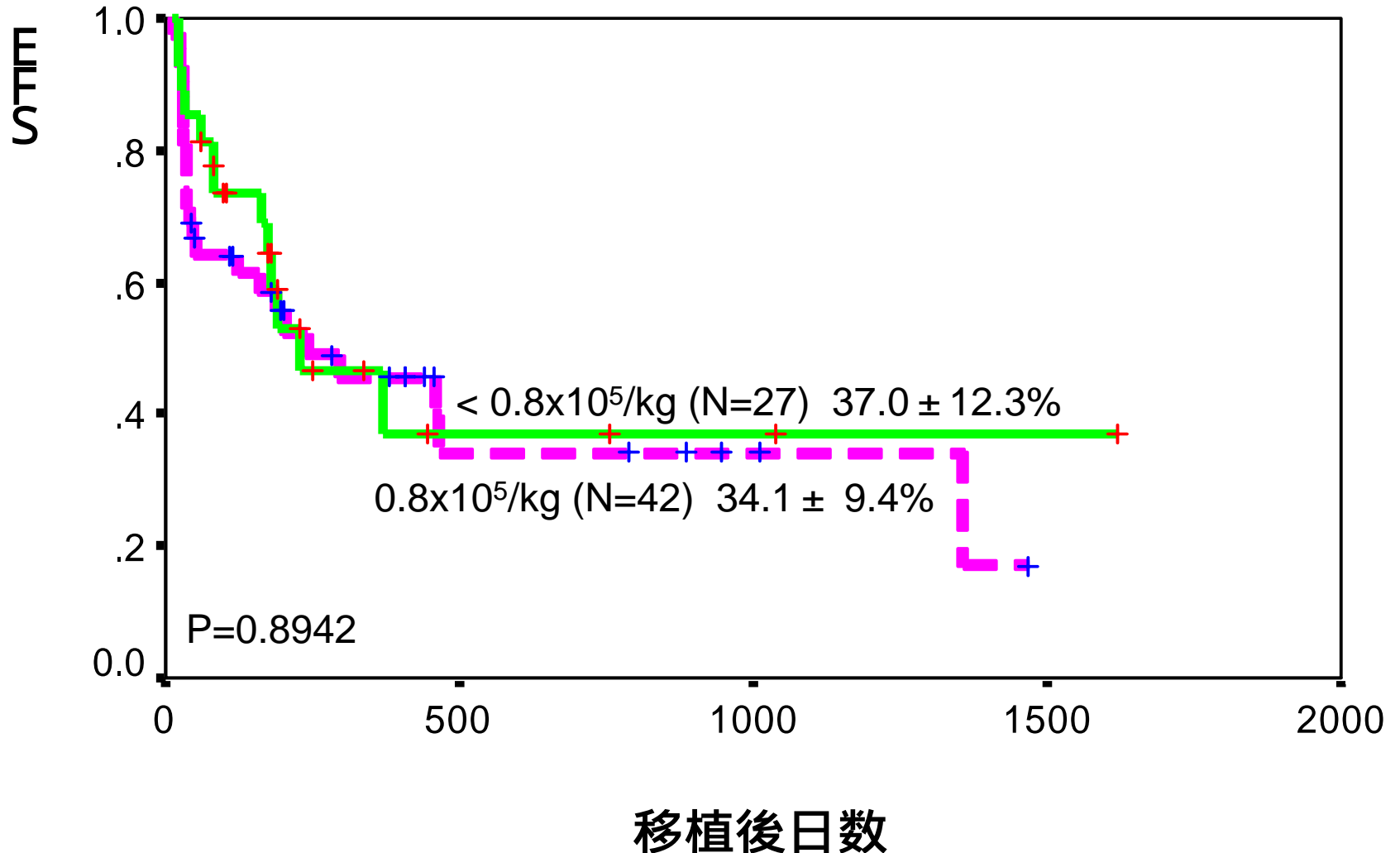


図27. 成人白血病SR群(初回移植)

GVH方向HLA不一致数とEFS

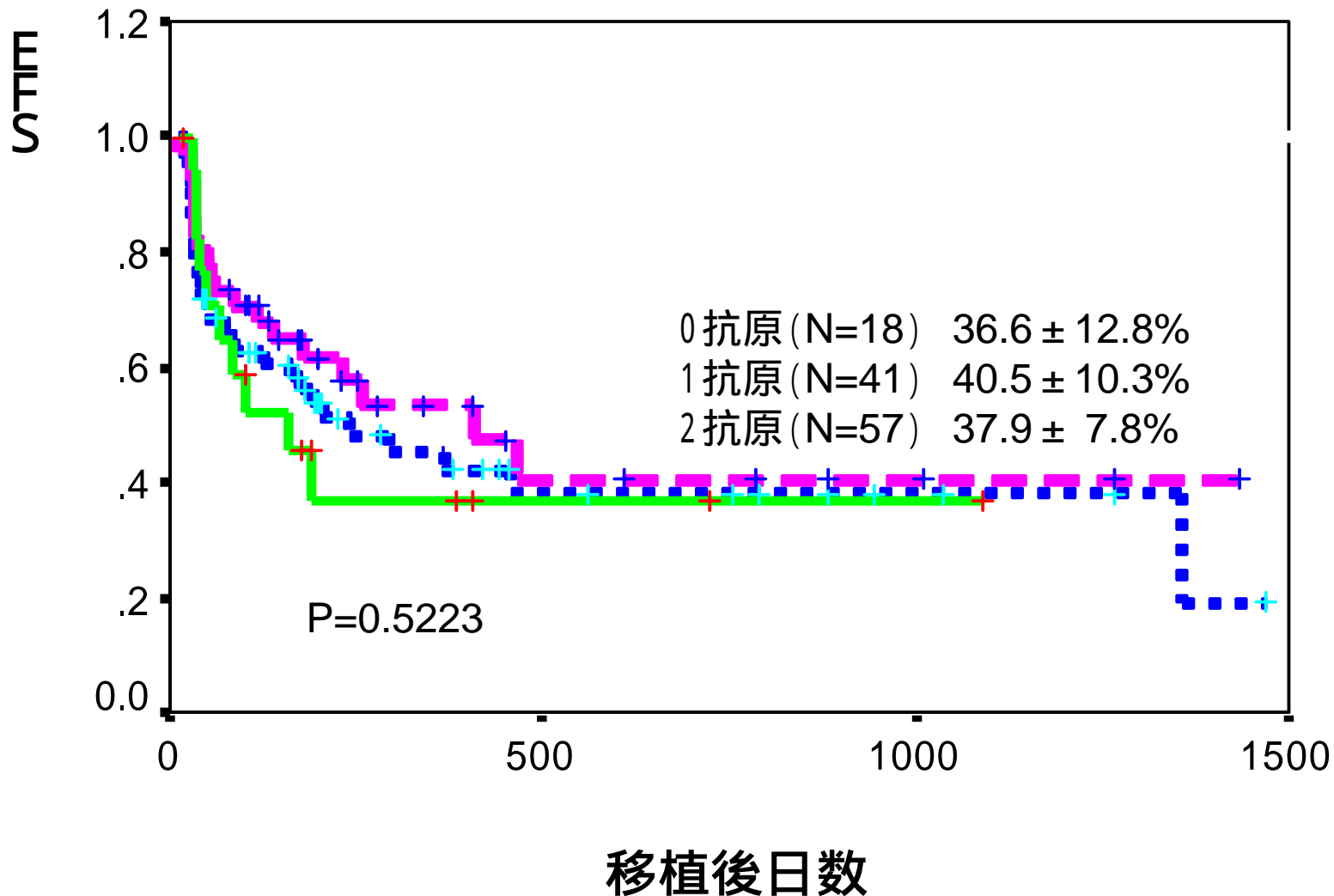


図28.

成人白血病HR群

移植歴の有無とEFS

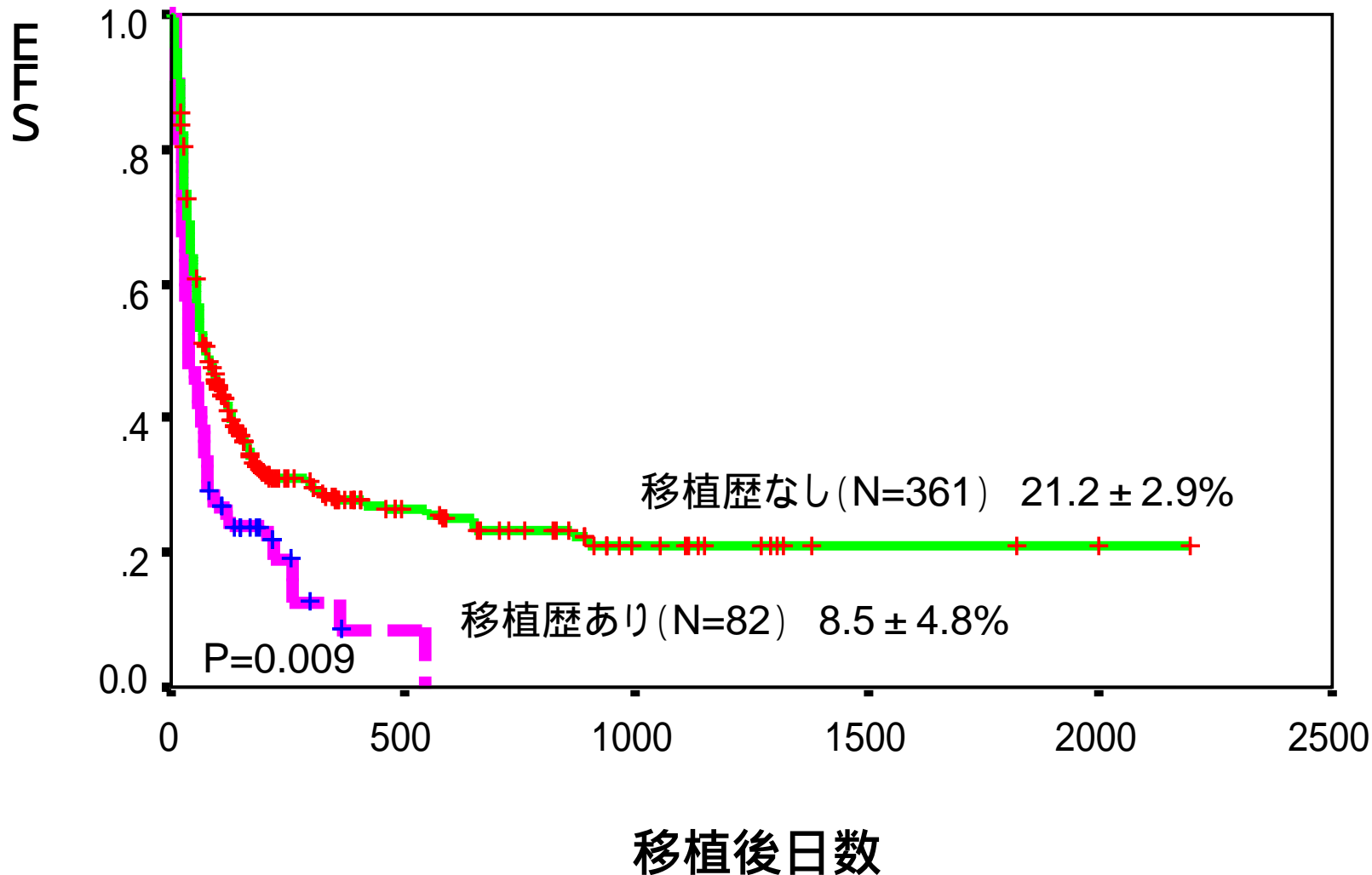


図29. 成人白血病HR群(初回移植)

疾患毎のEFS

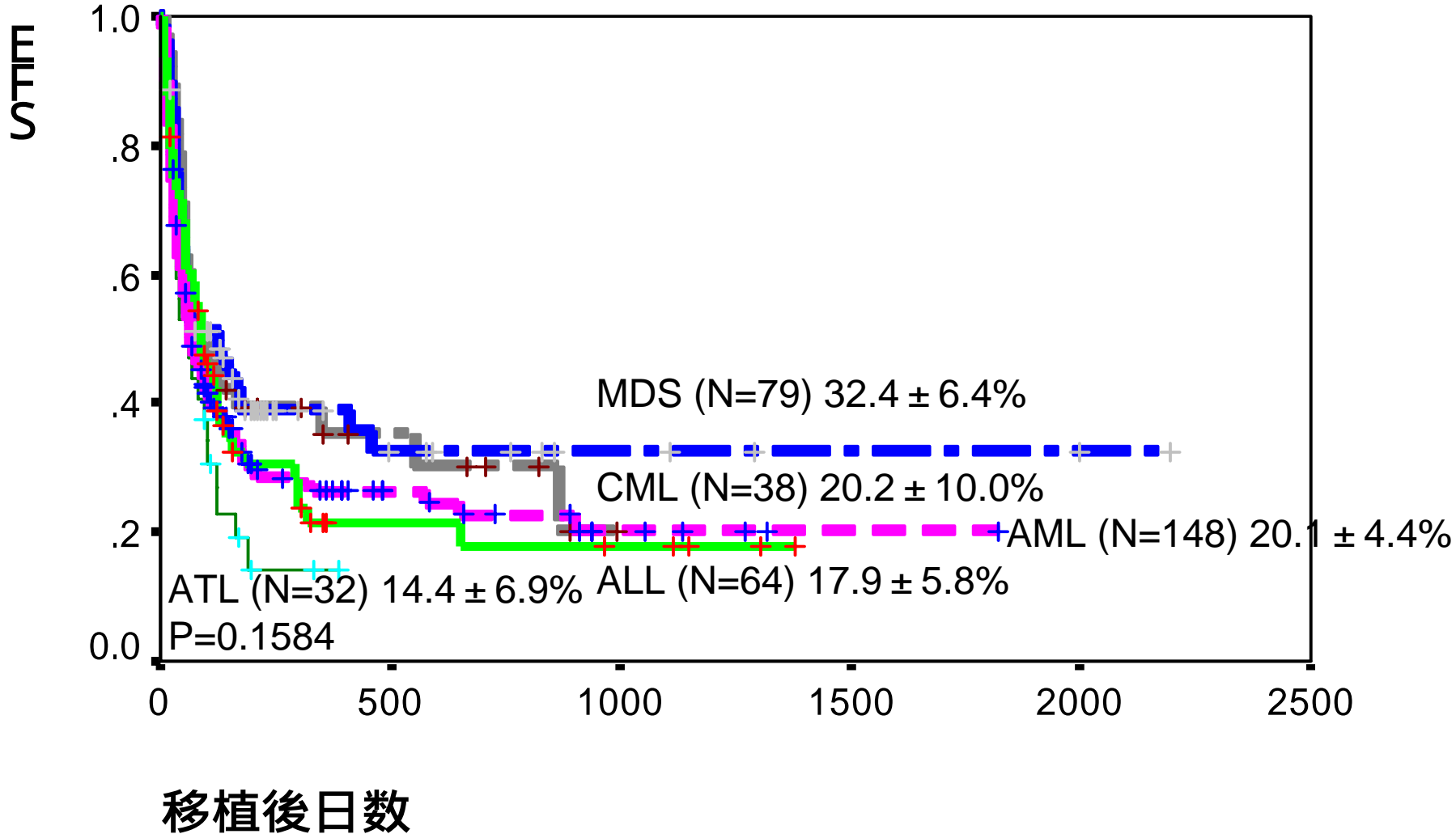


図30. 成人白血病HR群(初回移植)

フル移植: 疾患別のEFS

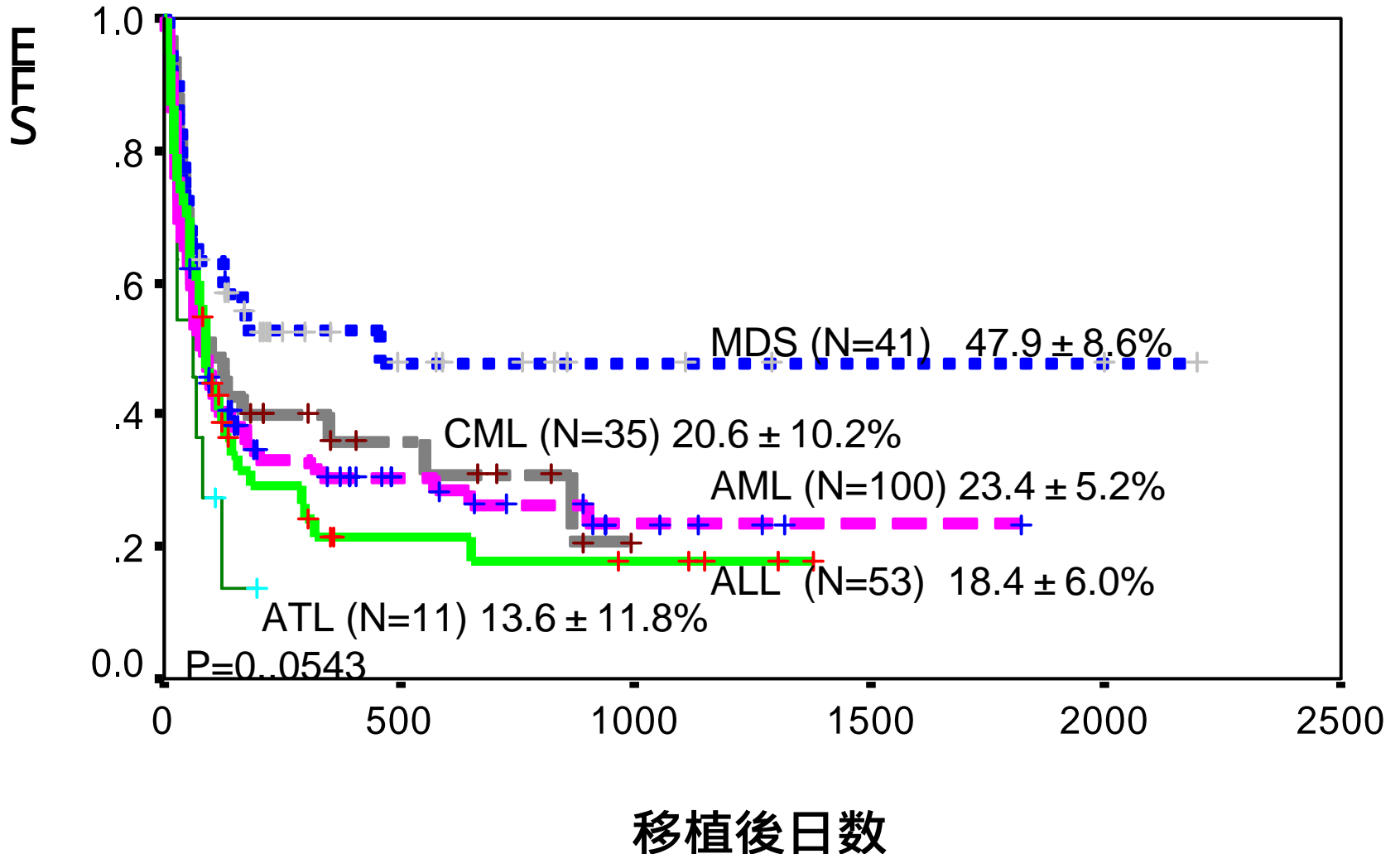


図31. 成人急性白血病HR群(フル移植)

移植細胞数とEFS

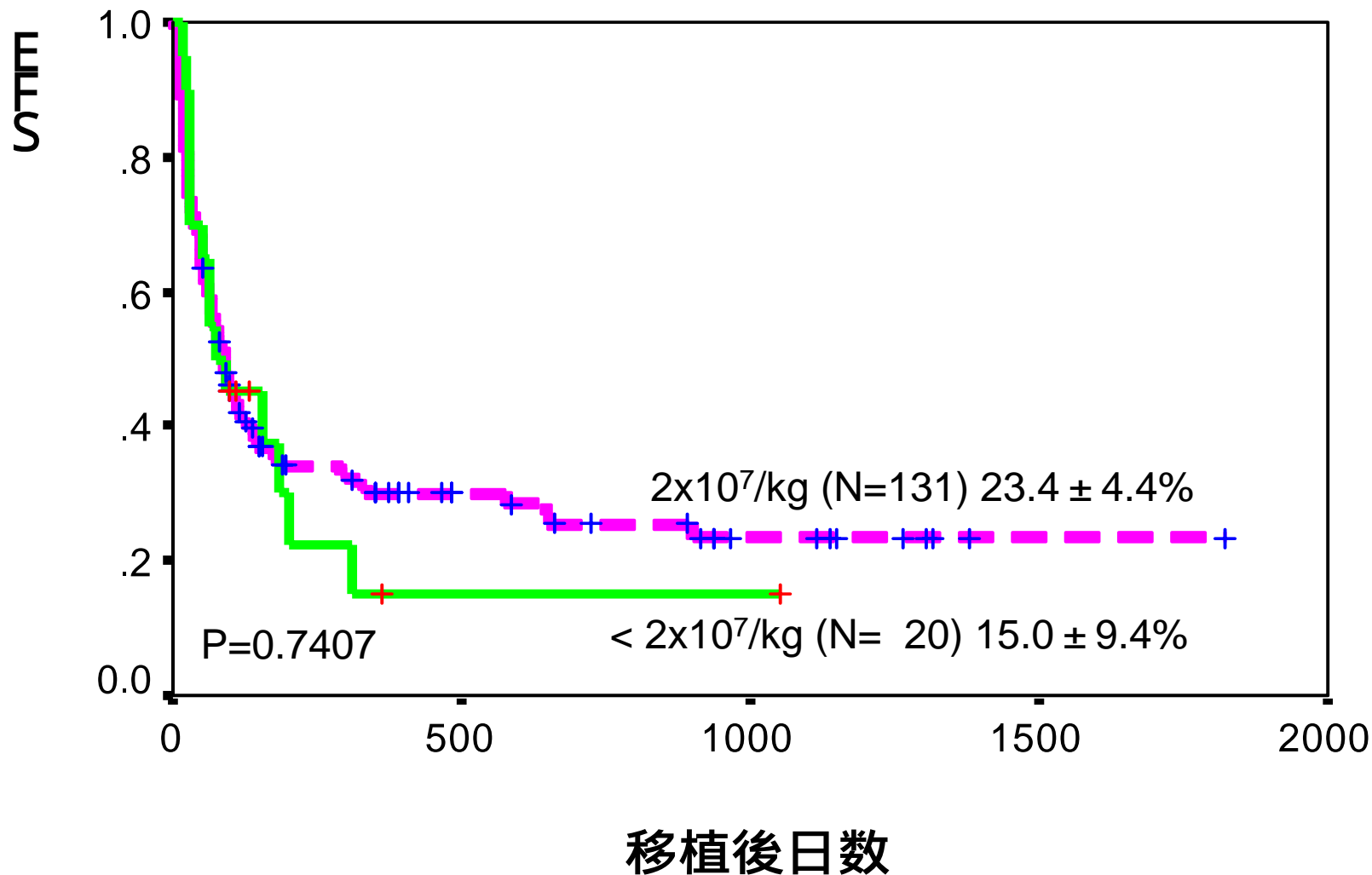


図32. 成人急性白血病HR群(フル移植)

移植CD34細胞数とEFS

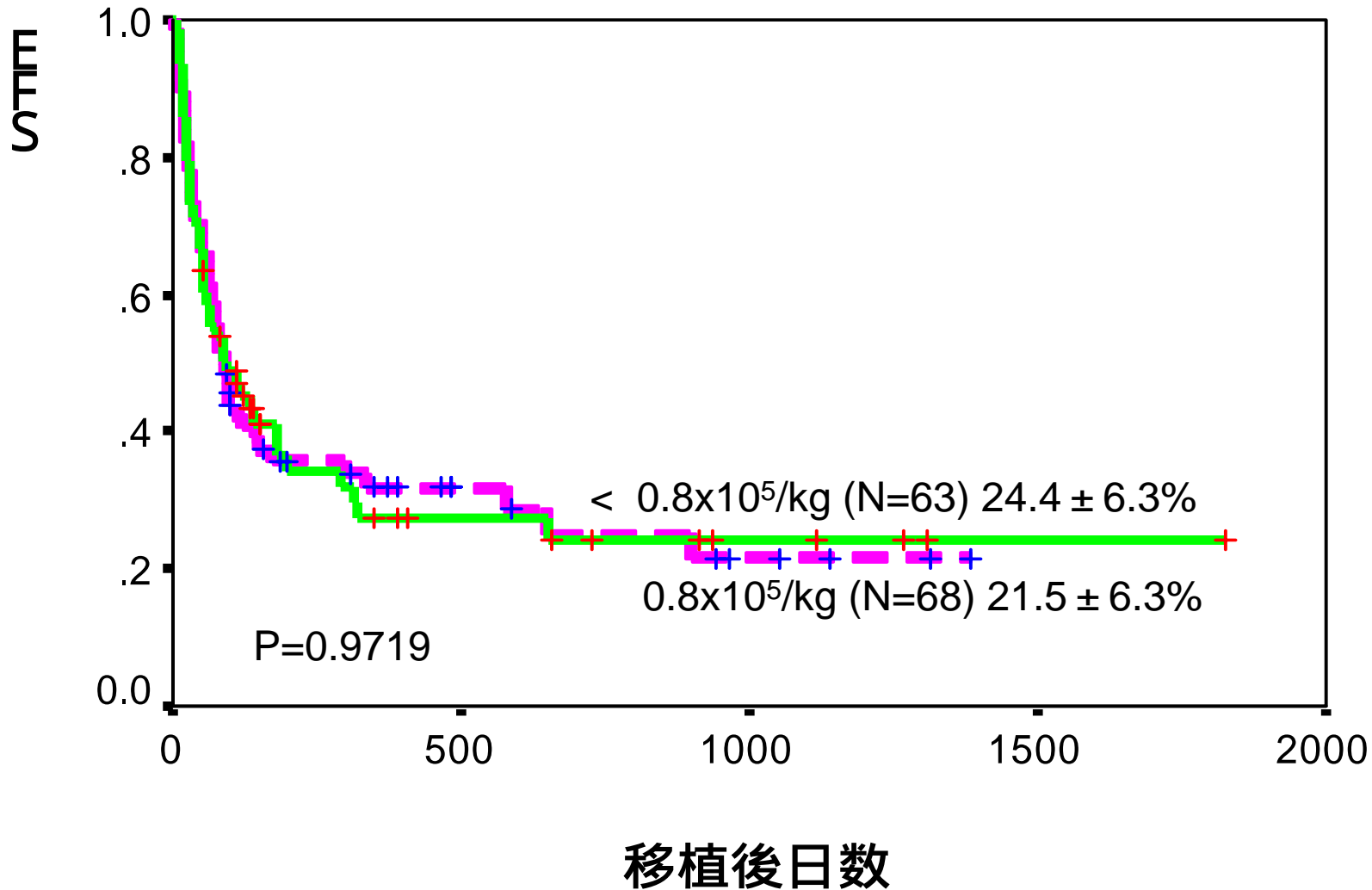


図33.

成人急性白血病(50歳未満・フル移植)

リスク別無イベント生存率(EFS)

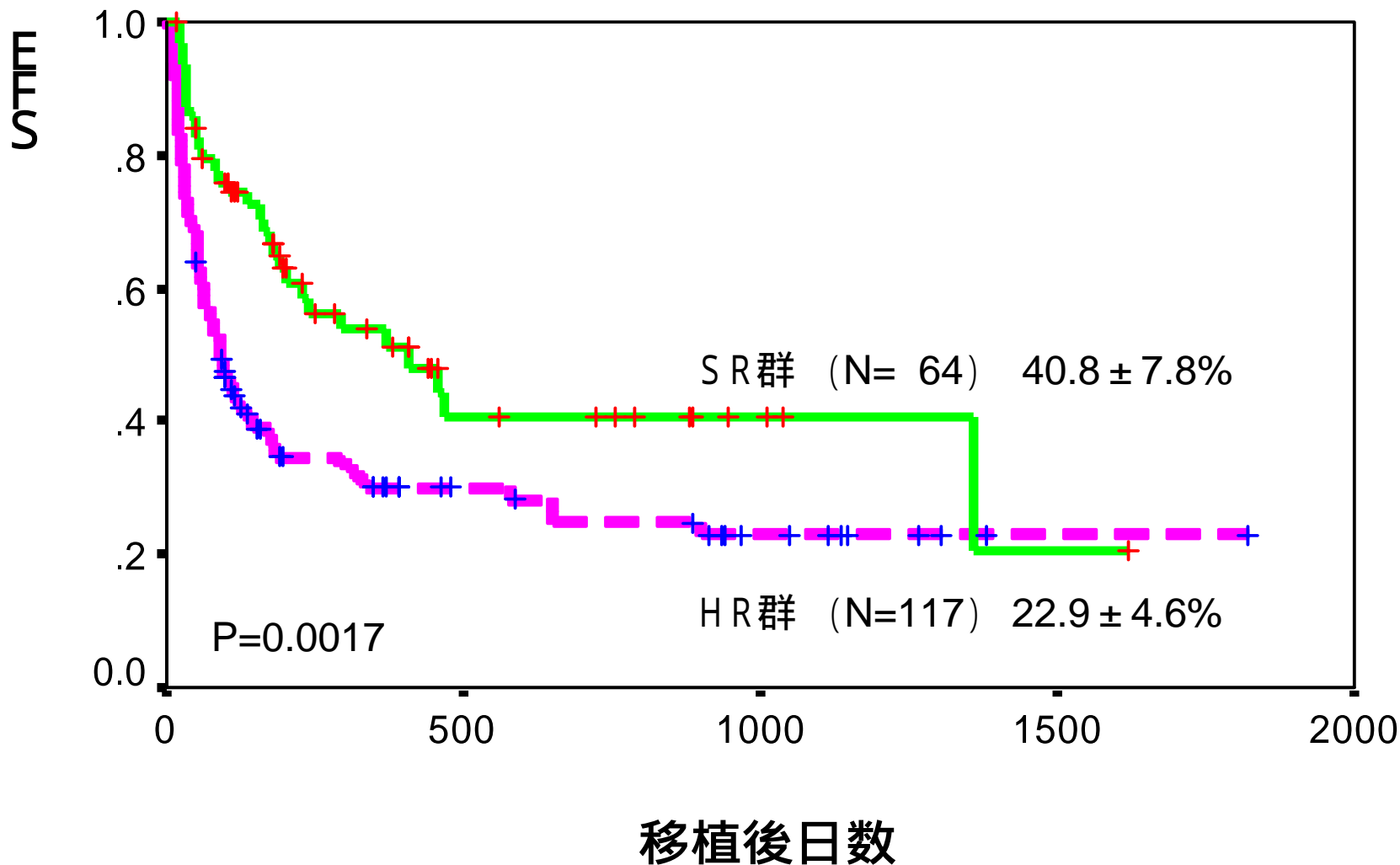


図34. 成人急性白血病(50歳以上・フル移植)

リスク別無イベント生存率(EFS)

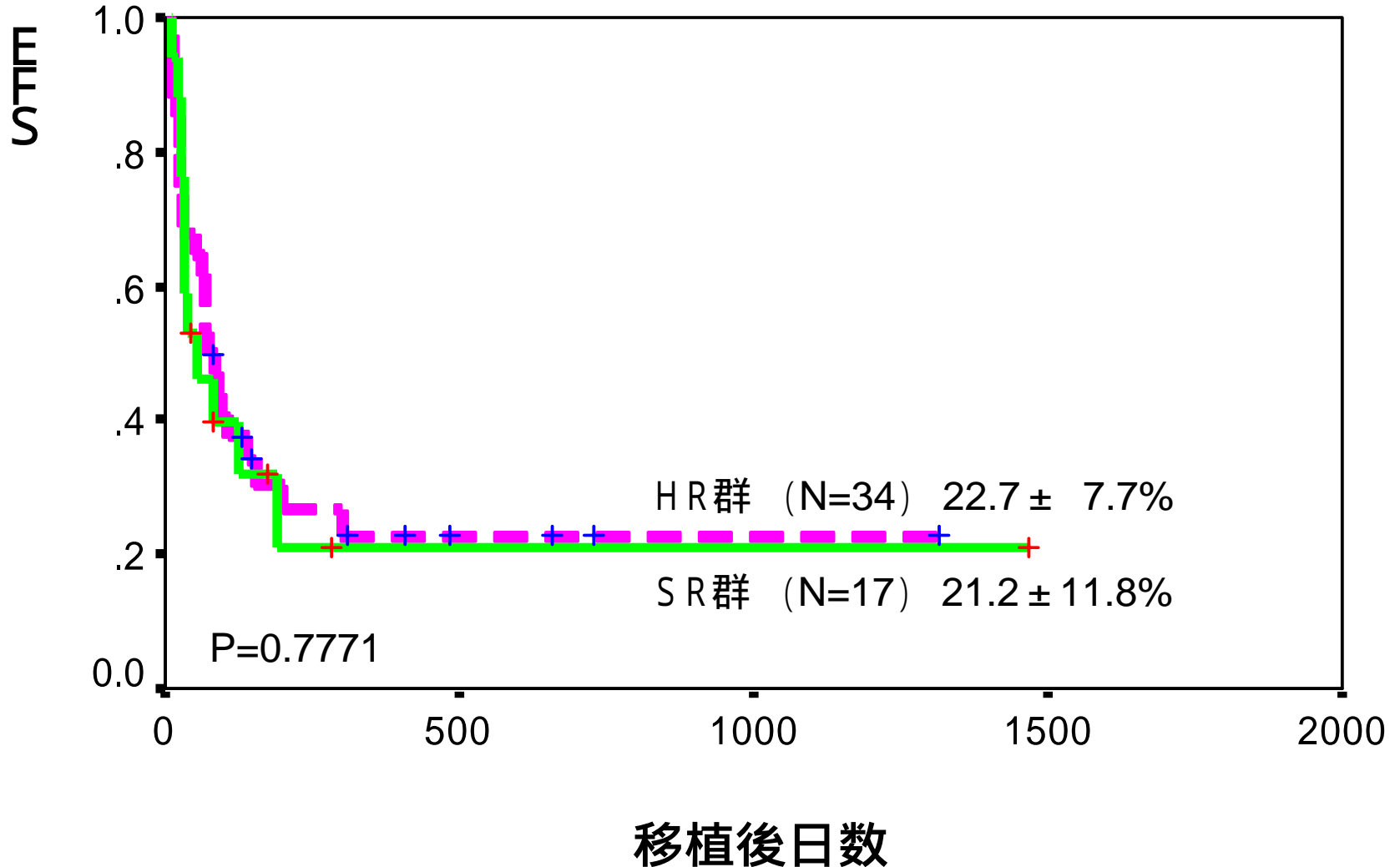


図35. 成人急性白血病(50歳以上・ミニ移植)

リスク別無イベント生存率(EFS)

