

研 究 報 告 書
研究課題：A (一般)
(平成 26 年度)

平成 28 年 3 月 31 日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 高山 昭三 殿

研究施設 東京大学医科学研究所附属病院

住 所 東京都港区白金台 4-6-1

研究者氏名 小沼 貴晶



(研究課題)

高齢者骨髓性腫瘍に対する G-CSF 併用による毒性を減弱した骨髓破壊的前処置を用いた臍帯血移植

平成 27 年 4 月 1 日付助成金交付のあった標記指定課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

研究成果概要

研究題目：高齢者骨髓性腫瘍に対する G-CSF 併用による毒性を減弱した骨髓破壊的前処置を用いた臍帯血移植

研究代表者：小沼 貴晶

【目的】

急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、骨髓増殖性腫瘍を含む骨髓性腫瘍の発症年齢中央値は、60-70 歳であり、若年者では根治的治療法として行われる同種造血幹細胞移植の恩恵を受けられないことが多い。骨髓性腫瘍の治療に最も使用されるシタラビン(Ara-C)は細胞周期依存性であり、静止期にある白血病幹細胞を分裂期に導入する顆粒球コロニーステレイン(G-CSF)との併用により、その殺細胞効果が高まることを利用して、申請者らは、これまで 55 歳以下の急性骨髓性白血病症例に対して、G-CSF 併用大量 Ara-C 含む骨髓破壊的前処置を用いた臍帯血移植において、再発率の減少および生存率の改善など高い有効性を報告してきた(Konuma T, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*.2014;20:396-401、Konuma T, et al. *Haematologica*.2014;99:e264-8、Konuma T, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*.2015;21:1632-40)。今回、HLA が適合する血縁および非血縁ドナーが存在しない骨髓性腫瘍の比較的高齢者において、G-CSF を併用することにより抗がん剤の增量を伴わないことで毒性を軽減した骨髓破壊的前処置を用いた非血縁者間臍帯血移植の安全性及び有効性を後方視的に解析した。

【対象と方法】

1. 対象症例

2013 年 11 月から 2016 年 2 月までの間に、東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科で初回同種移植として臍帯血移植を施行した成人 38 例の中で、骨髓性腫瘍を有する 56 歳以上の比較的高齢者で毒性を軽減した骨髓破壊的前処置を施行した 9 症例を解析対象とした(表 1)。4 例が骨髓異形成症候群(MDS)で、5 例が急性骨髓性白血病(AML)であった。移植時病期は全例が非寛解期であった。診断から移植までの期間は、中央値 10 か月(範囲、1~219 か月)であった。2016 年 3 月 31 日を最終観察日とした。

表 1. 対象症例の背景

症例	年齢/性別	体重/kg	疾患	移植時病期	染色体異常	診断から移植,月
1	58/男	54.6	MDS	RAEB-2	正常核型	219
2	62/男	46.6	AML	PIF	t(3;12)(q26.2;p13)	5
3	63/男	53.6	MDS	RAEB-2	複雑核型	30
4	67/男	54.6	AML	PIF	inv(3)(p23q25),-7	10
5	62/男	61.6	MDS	RAEB-1	正常核型	79
6	64/女	44.2	AML	Untreated	正常核型	1
7	63/女	68.6	AML	PIF	正常核型	2
8	64/女	40.8	MDS	CMML	正常核型	4
9	65/女	47.2	AML	Untreated	+21	115

PIF:初回寛解導入不能、Untreated:移植前無治療で CBT

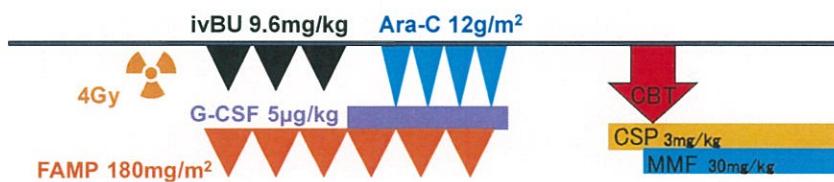
2. 移植前処置

全例に全身放射線照射(TBI)4Gy、静注用ブスルファン(ivBU)9.6mg/kg、フルダラビン(FAMP)180mg/m²、および G-CSF 併用 Ara-C 12g/m²で行った(図 1)。移植前処置開始後は、患者は laminar air-flow の装備された無菌室で管理した。

3. 移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)予防

全例でシクロスポリン(CSP)CSP3mg/kg およびミコフェノール酸モフェチル(MMF)30mg/kg による GVHD 予防を行った(図 1)。

図 1.移植前処置および GVHD 予防



4. 移植臍帯血

移植された臍帯血の凍結時有核細胞数は中央値が、 $2.43 \times 10^7/\text{kg}$ (範囲, 1.73-3.32 $\times 10^7/\text{kg}$)であった。また、CD34 陽性細胞数は中央値が、 $0.81 \times 10^5/\text{kg}$ (範囲, 0.55-1.63 $\times 10^5/\text{kg}$)であった。HLA 適合度に関しては、A,B は血清型、DR-B1 は遺伝子型で判定して、5/6 が 4 例、4/6 が 4 例、3/6 が 1 例であった。

【結果】

1.造血回復

生着前に肺胞出血により死亡した 1 例を除いた 8 例に好中球及び血小板の生着を認めた。好中球 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 以上までの期間は中央値で 23.5 日(範囲、20~29 日)であった。血小板 $50 \times 10^9/\text{L}$ 以上までの期間は中央値で 69 日(範囲、39~137 日)であった。

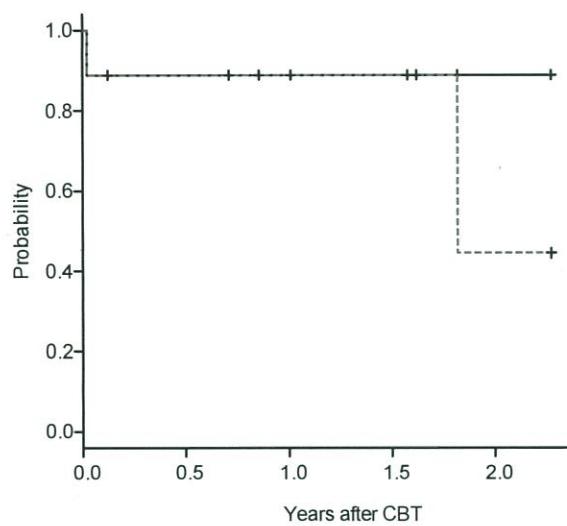
2.GVHD

生着を認めた 8 例中 7 例に急性 GVHD を発症した。7 例が Gradell の急性 GVHD を発症したが、Grade III 以上の急性 GVHD は認めなかった。また、慢性 GVHD に関しては、移植後 100 日以上無病生存した 7 例中 5 例に発症したが、5 例とも限局型であった。

3.生存

1 例が、移植後 8 日にびまん性肺胞出血で死亡した。また、1 例が移植後 21 か月で再発した。生存者の観察期間中央値は 15 か月(範囲、1~27 か月)で、1 年全生存率は 89%(95% 信頼区間、43~98%)であった(図 2)。

図2.全生存率(実線)および無病生存率(点線)



【結論】

症例数が少なく観察期間が短いが、TBI4Gy、FAMP180mg/m²、ivBU9.6mg/kg、G-CSF併用 Ara-C12g/m²を用いた毒性を軽減した骨髓破壊的前処置を用いた非血縁者間臍帯血移植は、比較的高齢者の非寛解期の骨髓性腫瘍に対して一定の有効性を認めた。今後は、症例数の蓄積および観察期間の延長と同様に、有効と考えられる骨髓性腫瘍の特性についても検討していく予定である。