

原 著

当科における造血器腫瘍患者に施行したReduced Intensity Conditioning Stem Cell Transplantationの後方視的解析

安藤寿彦, 田中真由美, 田中芳紀, 三谷紀之, 山下浩司, 中邑幸伸,
縄田涼平, 高橋 徹, 有好浩一, 湯尻俊昭, 谷澤幸生

山口大学医学部 応用医工学系・内科学第三講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 減量前処置 (RIC) を用いた移植 (RIST), 造血器腫瘍, 同種移植, 高齢者, 臓器障害

和文抄録

血液悪性腫瘍に対し, ドナー血球の生着と抗腫瘍効果を期待し, 従来骨髓破壊的・免疫破壊的な強力な移植前処置が行われてきた。この強力な前処置は毒性も強いため, 若年者で全身状態の良好な患者にしか施行できなかった。しかし, これまでの臨床研究で, 前処置の強度を軽減してもドナー血球が良好に生着することが確認されてきた。当科でも当初倫理委員会の承認を得て, 2002年10月からReduced intensity conditioning stem cell transplantation (RIST) を開始している。今回我々は, 2002年10月から2007年12月までに, 初回同種移植としてRISTを施行した20症例について後方視的解析を行った。平均年齢は50.2歳で, 疾患は悪性リンパ腫が8症例と最も多かったが, 多岐に及んでいた。3年間の全生存, 無進行生存, 再発率, 移植関連死亡はそれぞれ, 57.8%, 46.7%, 31%, 30%であった。移植血球生着については, 好中球生着率100%で, 生着中央日は13日であった。血小板生着については, 移植後50日までで生着率94.3%で生着群での生着中央日は23日であった。移植片対宿主病 (GVHD) については, 急性GVHDは, grade II-IV 44.4%の発症率で, 慢性GVHD発症率は移植後2年までで82.1%であった。また, 移植関連毒性について多変量解析を行い検討

したところ, 高齢や臓器障害の有無は有意でなく, RIST施行の目的は果たされていると考えられた。これまでのRIST施行症例の移植結果をまとめるとともに, 今後の方針について考察し報告する。

緒 言

同種造血幹細胞移植は, 造血器腫瘍を中心に治療を期待できる治療法として着実に成果をあげてきている。従来, その対象患者は若年者が中心であり, 全身放射線照射や大量化学療法などの強力な移植前処置に耐えられない高齢者や臓器障害を有する患者は適応外とされてきた。しかし, 同種造血幹細胞の生着には患者骨髓破壊が必ずしも必要でなく, また同種移植後再発の慢性骨髓性白血病に対しドナーリンパ球輸注のみで抗腫瘍効果が確認されたことを筆頭に, 移植後の抗腫瘍効果には放射線や化学療法の抗腫瘍効果だけでなく, 免疫効果 (移植片対腫瘍効果; graft-versus-tumor effect: GVT効果) も重要であるとの認識が一般的となった¹⁻²⁾。それにとともに, 従来の強力な前処置を軽減した移植方法が試みられるようになり, 同種移植療法の適応は確実に広がった。この移植法は, 骨髓非破壊的移植や減量前処置を用いた移植 (Reduced intensity conditioning stem cell transplantation: RIST) などと呼称されている。通常前者は, ドナー造血幹細胞が生着しなくても4週間以内に患者血球が回復す

る程度の前処置強度，後者は前処置毒性を軽減しているがドナー血球不生着時に4週間以内に患者血球が回復しない程度の強度として区別されている。これらの移植後免疫効果を主に期待した移植法は大きく、シアトルグループを中心としたTBI 2 Gyのみの前処置で、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) 予防としてシクロスポリンAとミコフェノレートモフィチルを用いて強力に移植後免疫抑制をかけて血球生着をはかるminimally myelosuppressive regimenの流れ (骨髄非破壊的移植に相当)³⁾と、M.D. Andersonとイスラエルグループを中心としたフルダラビン(プリンアナログ、免疫抑制をかけることを主目的に使用)+アルキル化剤+/-抗胸腺リンパ球抗体の前処置にGVHD予防はシクロスポリンAとするreduced intensity conditioning (RIC) regimenの流れ (RISTに相当)⁴⁻⁶⁾の2つにより推し進められてきた。日本では1990年代後半より国立がんセンター中央病院を中心に後者のRICを用いた方法に準じて開発がすすみ、その結果RISTが広く行き渡って施行されている⁷⁾。移植前処置を軽減しているためドナー造血幹細胞の確実な生着を担保する目的で幹細胞源は当初最も生着力が強いと考えられていた末梢血幹細胞移植を中心に行われていたが、現在、骨髄移植・臍帯血移植への応用が進んでいる。欧米では現在も、移植後免疫効果が末梢血幹細胞で最も強力であるとの考えから、RIST時には末梢血幹細胞移植を中心に施行されている。しかし、日本の状況はRISTでの骨髄・臍帯血の使用が欧米に比較してすすんでいる特徴があるように思われる。また、適応疾患については、RIST開発当初は通常の化学療法ではなかなか治癒が得られず、腫瘍の増生が比較的緩徐で免疫原性が高いと考えられGVT効果が得られやすいのではないかという観点から、慢性骨髄性白血病や濾胞性リンパ腫が適応疾患の中心であったが、imatinibやrituximabの登場に伴い移植以外の治療法での予後が改善され、適応疾患が変化するにいたっている。

当科では倫理委員会の承認を得たのち、2002年10月よりRISTを開始した。対象は造血器腫瘍患者で、血清学的検査でHLA GVH方向5/6 match以上のドナーを有し、年齢50-70歳または、心エコーで左室駆出率35-60%、血清クレアチニン値1.5-4.0mg/dlなど臓器障害を持つか、比較的緩徐な経過

をとり強力な化学放射線療法を行うことよりも同種免疫の効果が疾患治癒に重要と思われる患者であった。当初は末梢血幹細胞移植に限定して施行していたが、現在では骨髄移植・臍帯血移植にも応用して施行している。今回は臍帯血移植を除き、移植前処置を全身放射線照射 (TBI) 4 Gy+プリンアナログ+アルキル化剤 (ブスルファン経口8 mg/kg, 静注6.4mg/kg, L-PAM 140mg/m²以内) 以下の強度のものをRISTと規定し、これに該当する20症例の成績を後方的に検討し、今後の方針について考察したので報告する。

方 法

1) 患者および治療背景

当科では、2002年10月から2007年12月までに、初回同種移植としてRISTを20症例に施行した。症例背景・治療背景を表1、2に示している。平均年齢は50.2歳で、男性13症例、女性7症例であった。疾患は悪性リンパ腫が8症例と最も多かったが、多岐に及んでいた。移植幹細胞源は血縁末梢血幹細胞が14症例と最も多かったが、血縁骨髄2症例・非血縁骨髄4症例を含んでいた。HLAの合致度は、HLA-A, B, DRの血清型の検査で、移植片対宿主病 (GVH) 方向1 mismatchを5症例 (25%)、拒絶方向 (HVG) 方向1 mismatch以上を6症例 (30%) に認めていた。移植時の臓器障害の影響については、Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index (HCT-CI)⁸⁾で検討をしたが、呼吸機能のDLCO (一酸化炭素肺拡散能力) はすべての患者で未施行であり、呼吸機能を評価項目から除外している。移植幹細胞数は、末梢血幹細胞でCD34陽性細胞数 3.0×10^6 /kg、骨髄で総有核細胞数 2.0×10^8 /kg以上を目標とした。移植細胞数の平均は、骨髄・末梢血ともに十分量であり、非血縁骨髄移植1症例のみ有核細胞数 1.47×10^8 /kgと目標数以下であったが他の症例は十分量であった。移植片対宿主病 (GVHD) 予防は、血縁HLA GVH方向matchはシクロスポリンA (CsA)+methotrexate (MTX)を基本とし、血縁HLA GVH方向mismatchおよび非血縁移植はtacrolimus (FK)+MTXを基本としており、この両者が大部分であった。移植前処置については、表2に記載した通りである。HLA一致

表1 患者背景

患者背景 n=20		HLA合致度/GVH方向	
年齢	平均 50.20歳 (31-63)	match	15 75%
	<30	mismatch	5 25%
	31-40	すべて1mismatch	
	41-50	HVG方向	
	51-60	match	14 70%
	60<	mismatch	6 30%
性別	男性 13 女性 7	1mis 2人, 2mis 2人, 3mis 2人	
疾患	AML 3 15%	移植細胞数	血縁骨髄 ANC 2.99x10 ⁶ /kg
	ICR 1, 2CR 1, NR 1		血縁末梢血 CD34 ⁺ 細胞 5.25x10 ⁶ /kg
	ALL 3 15%		非血縁骨髄 MNC 2.99x10 ⁷ /kg
	ICR 3	GVHD予防	なし 1
	MDS(RA) 1 5%	CsA	2
	CLL 2 10%	CsA+steroid	2
	ML 8 40%	CsA+MTX	6
	FL 5, HL 1, LAHS 1, ATLL 1	CsA+MTX+ATG	1
	MM 2 10%	FK+MTX	5
幹細胞源	血縁骨髄 2 10%	FK+MTX+ATG	1
	血縁末梢血 14 70%	FK+MTX+MMF	1
1人同系		FK+MMF+PSL	1
非血縁骨髄	4 20%	HCT-CI	0 11
			1~2 5
			3~5 4

AML: 急性骨髄性白血病, CR: 寛解, NR: 非寛解, ALL: 急性リンパ性白血病, MDS: 骨髄異形成症候群, RA: 不応性貧血, CLL: 慢性リンパ性白血病, ML: 悪性リンパ腫, FL: 濾胞性リンパ腫, HL: ホジキンリンパ腫, LAHS: リンパ腫関連血球貪食症候群, ATLL: 成人T細胞性白血病リンパ腫, MM: 多発性骨髄腫, GVH: 移植片対宿主, HVG: 拒絶, CsA: シクロスポリンA, MTX: メソトレキセート, ATG: 抗胸腺リンパ球抗体, FK: タクロリムス, MMF: ミコフェノレートモフィチル, HCT-CI: Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index

表2 移植前処置

前処置	
Flu or 2CdA + Bu or Mel	8
Flu + Bu or Mel+ATG	2
Mel 140mg/m ²	1
TBI 4Gy+Flu or 2CdA + Bu or Mel	9

Fluは180mg/m², 2CdAは0.66mg/kg
Buは8mg/kg (ivBuは6.4mg/kg), Melは70-140mg/m²

Flu: フルダラビン, 2CdA: クラドリピン, Bu: プスルファン, Mel: メルファラン, ATG: 抗胸腺リンパ球抗体, TBI: 全身放射線照射

の末梢血幹細胞移植時の、フルダラビン (Flu) またはクラドリピン (2CdA) のプリンアナログ+プスルファン (Bu) またはメルファラン (Mel) の組み合わせを基本とし、HLA不一致時や骨髄移植時では生着の安定のためTBI 4 Gyを追加投与しており、この2つの組み合わせが大部分を占めている。

2) 解析方法

データ解析は2009年7月31日を最終観察日として行った。全生存 (OS) は、移植施行日から死亡までとし、生存例は最終観察日をセンサーした。無進行生存 (PFS) は、移植施行日から再発、進行、死亡のうちいずれかを最初に生じた日とし、寛解生存

例をセンサーした。再発率 (RR) は、部位を問わず再発したものとし、移植関連死亡 (TRM) は、原病の再発、進行を伴わない死亡とした。血球生着については、好中球は2回連続して500/ μ l以上となった初回検査日とし、血小板は1週間以上輸血なしで20000/ μ l以上を維持した初日とした。GVHDは、移植後28日以上生存し、100日以内に発症したものを急性GVHD (aGVHD) とし、100日以降のものを慢性GVHD (cGVHD) とした。重症度分類については、aGVHDについては、1994年に開かれた重症度に関するconsensus conferenceで提唱された分類⁹⁾、cGVHDについては、Shulmannらによって提唱された分類にしたがった¹⁰⁾。統計解析は、StatMate III (ATMS Co., Ltd., Tokyo, Japan) を使用して行った。OS, PFS, RR, TRM, 好中球生着, 血小板生着, aGVHD累積発症率, cGVHD累積発症率はKaplan and Meier法で計算し、移植前・移植時の因子の影響については、Log-rank testで単変量解析を行った。また、TRMについては、単変量解析でp<0.5の結果を得た因子については、Cox regression modelで多変量解析を行った。

結 果

1) 患者および治療背景

患者および治療背景は、表1, 2に要約する。移植時平均年齢は50.2歳と高くなっている。51歳未満が9症例で、9症例中HCT-CI 1点以上が4症例 (うち2症例は3点以上) であり、若年で臓器障害の無い患者のRIST適応の理由は、基礎疾患がlow grade lymphomaやmyelomaであるためであった。51歳以上は11症例で、HCT-CI 3点以上の高リスク群は2症例であった。基礎疾患は、悪性リンパ腫が最も多いがその組織型の内訳は、濾胞性リンパ腫5症例、ホジキンリンパ腫1症例、リンパ腫関連血球貪食症候群1症例、成人T細胞性白血病・リンパ腫 (リンパ腫型) 1症例であった。今回の患者群での特徴は、HLAの不適合患者を多く含んでいることで、GVH方向は不一致5症例すべて1 mismatchであるが、HVG方向不適合群は6症例中4症例が2 mismatch以上であった。

2) OS, PFS, RRとTRM

3年間のOS, PFS, RR, TRMはそれぞれ, 57.8%, 46.7%, 31%, 30%であった. Kaplan and Meier curveを図1に示す. 最終観察時点で20症例中9症例に死亡を認めており, その原因は, 原病死3症例, GVHD関連1症例, 移植関連血管内皮障害2症例, その他真菌症・播種性水痘・脳出血が各1症例ずつであった.

OSについて, 以下の移植前因子, 年齢 (51歳未満 vs 51歳以上), 疾患リスク (high riskを化学療法抵抗性で病勢コントロール困難例とし, 非寛解でも病勢コントロールの容易な症例はlow riskと規定), HLA GVH方向合致度 (match vs 1 mismatch), 移植幹細胞源 (BMT vs PBSCT), HCT-CI (0 - 2 vs 3以上) で比較した. 疾患リスク (p=0.008) およびHCT-CI (p=0.037) で有意であり, high risk群 (low risk群では3年OS 73.3%に対し, high risk群29%) およびHCT-CI 3以上が不良な結果となった. HLA GVH方向合致度はp=0.055とマージナルな結果であったが, 1 mismatch群がmatch群と比較して予後不良の傾向があった. 年齢および移植幹細胞源では有意差を認めなかった. TRMについても前述の因子で単変量・多変量解析を行った. 移植後1年・3年で検討

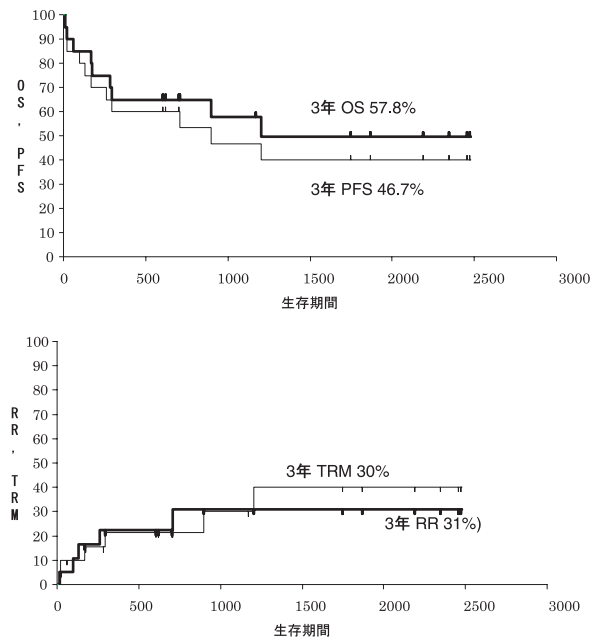


図1 移植成績Kaplan and Meier curve
OS: 全生存, PFS: 無進行生存, RR: 再発率, TRM: 移植関連死亡

を行ったが, 表3, 4に示すように, 単変量解析ではHCT-CI (0 - 2 vs 3以上) が1年時点でp<0.05で有意な因子として抽出された. しかし, 単変量解析でp<0.5の因子で多変量解析を行ったところTRMにはHCT-CIでなく, 疾患リスクの方が1年時点でp=0.052, 3年時点でp<0.01で有意な予後因子である結果となった. PFS, RRの解析については, 最も重要である疾患が多岐に及んでおり, 症例数も少ないため解析は行わなかった.

3) 血球生着について

血球生着については, 図2に示す. 移植後20日以内の早期死亡1症例を除いた19症例での解析となった. 好中球生着については, 生着率100%で, 生着中央日は13日であった. 血小板生着については, 移植後50日までで生着率94.3%で, 生着群での生着中央日は23日であった. 一般的に末梢血幹細胞移植の方が, 骨髄移植と比較して速やかな血球生着が得られることが知られており, 末梢血幹細胞移植群 (n=13) と骨髄移植群 (n=6) での好中球生着を比較したところ, それぞれ生着中央日が13日と16日で末梢血幹細胞移植群が有意 (p=0.037) に早期に生着することが確認された. また, HLA HVG方向不一致群は理論的に血球生着不全の危険が増すが,

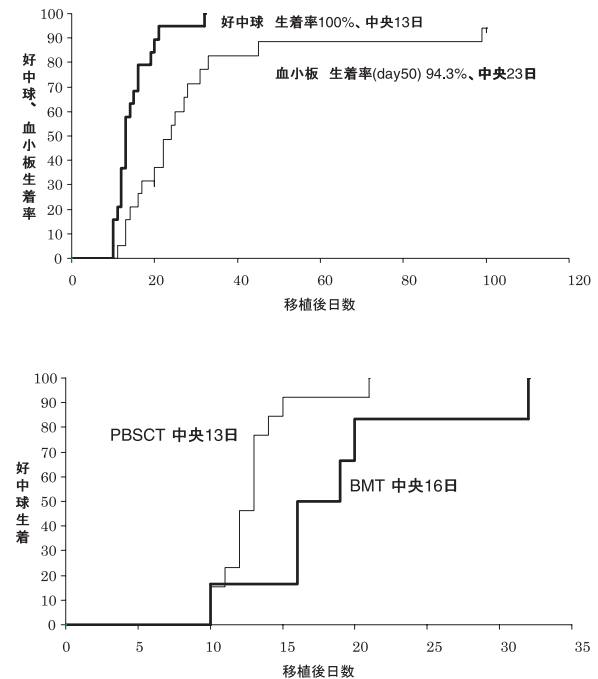


図2 血球生着
BMT: 骨髄移植, PBSCT: 末梢血幹細胞移植

表3 移植関連死亡単変量解析

移植関連死亡(1年)			
	p値	HR	95% CI
年齢 51歳未満 (n=9) vs 51歳以上 (n=11)	0.817	0.794	0.110-5.714
幹細胞源 骨髄 (n=6) vs 末梢血 (n=14)	0.672	1.372	0.180-11.63
HCT-CT 0-2 (n=16) vs 3以上 (n=4)	0.033	6.329	1.294-500
HLA GVH方向一致度 match (n=15) vs mis (n=5)	0.835	1.269	0.114-14.706
疾患リスク low (n=13) vs high (n=7)	0.268	2.833	0.372-34.483
移植関連死亡(3年)			
	p値	HR	95% CI
年齢 51歳未満 (n=9) vs 51歳以上 (n=11)	0.933	0.934	0.186-4.673
幹細胞源 骨髄 (n=6) vs 末梢血 (n=14)	0.525	1.961	0.296-10.870
HCT-CT 0-2 (n=16) vs 3以上 (n=4)	0.073	4.405	0.797-142.857
HLA GVH方向一致度 match (n=15) vs mis (n=5)	0.237	2.494	0.364-27.778
疾患リスク low (n=13) vs high (n=7)	0.358	2.217	0.322-22.707

表4 移植関連死亡多変量解析

移植関連死亡(1年)			
	p値	risk ratio	95% CI
HCT-CT 0-2 (n=16) vs 3以上 (n=4)	0.467	1.739	0.391-7.741
疾患リスク low (n=13) vs high (n=7)	0.052	2.797	0.989-7.909
移植関連死亡(3年)			
	p値	risk ratio	95% CI
HCT-CT 0-2 (n=16) vs 3以上 (n=4)	0.661	1.434	0.287-7.184
HLA GVH方向一致度 match (n=15) vs mis (n=5)	0.409	1.811	0.442-7.414
疾患リスク low (n=13) vs high (n=7)	0.01	4.292	1.419-12.984

前処置にTBI 4 Gyを追加し末梢血幹細胞移植を施行した今回の症例群では全例生着を認めた。キメリズム検査については異性間FISH検査またはshort-tandem-repeat (STR) 検査で行っているが移植後28日までに全例95%以上のドナータイプであることを確認した。

4) GVHDについて

GVHDについては、図3に示す。aGVHDについては、移植後28日以前に死亡し評価不能の2症例を除いた18症例で評価した。その結果、gradeII-IV 44.4%、III-IV17%の発症率であった。HLA GVH方向の一致群、不一致群でgradeII-IVの発症率はそれぞれ42.8%と50%で発症率に有意差はなかった。また発症時期について前者は移植後50日以降に2例の発症を認めたのに対し、後者の発症2症例は移植後早期であった。cGVHDについては、移植後100日以上生存の17症例で検討をした。その結果cGVHD発症率は移植後2年までで82.1%と高率で、その内訳は広汎型が75.7%で大部分であった。

考 察

今回の検討は、症例数が20症例と比較的少数であり、また後方視的解析のため、基礎疾患、病期、移植幹細胞源、HLA一致度など多岐に及んでおり、

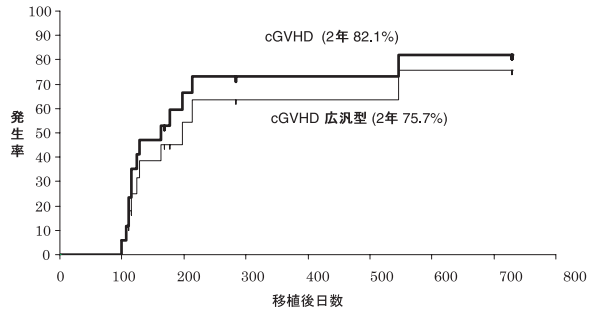
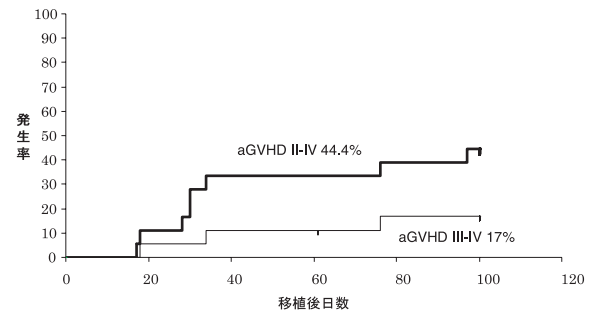


図3 GVHD発症率

aGVHD：急性移植片対宿主病，cGVHD：慢性移植片対宿主病

OS, PFS, RRについてはあくまで参考値である。

RISTの最もよい適応は、前処置を軽減しても疾患のコントロールに心配が少なく、通常の強力な前処置を用いた移植では移植関連死亡が高率となることが予想される高齢者や臓器障害をもつ患者である。しかし、今回の検討では、基礎疾患が化学療法抵抗性で病勢のコントロールが困難であるhigh risk症例を7症例含んでいた。high risk群では、3年OSが29%と、low risk群と比較して有意に予後が不良である結果ではあったが、この患者群は移植を施行しなければ長期生存は見込めない患者群であり、前処置を軽減したRISTであっても一定の長期生存が得られたことは評価できる。RISTは同種移植であり、前処置の化学・放射線療法による抗腫瘍効果と伴に、移植後抗腫瘍免疫反応である移植片対腫瘍効果（GVT効果）を期待して行う治療法である。このため基礎疾患の免疫原性が治療効果に反映されることが予想される。当科でのRIST開始当初は、基礎疾患に対するGVT効果の期待度が世界的に未だ検討中の状況であったが、症例の蓄積に伴いある程度のGVT効果期待度のランク分けが行われてきている¹¹⁾ので、今後はその結果を十分に加味した適応の検討が重要と考えられる。今回の検討においても再発症例は、GVT効果の期待度の低い疾患

が大部分であった。

RISTの適応を検討する上で重要な、高齢や移植前に臓器障害を持った症例でのTRMについては、単変量解析では、年齢は51歳以上で51歳未満と有意差の無い結果であり、臓器障害を持った症例については呼吸機能を評価に加えない(ただし、移植前の呼吸機能検査、胸部CTで明らかな異常を認めた症例は今回含まれていない)。不完全なHCT-CIでの評価ではあるが、3点以上の群はRISTであっても有意にリスクが高い結果となった。しかし、多変量解析ではHCT-CIは有意な因子ではなくなり、疾患リスクのみがTRMに有意に影響する因子として検出された。以上の結果より、疾患リスクが高くない患者群においては、RISTでTRMは良好に抑制できている結果と考えられる。移植後1年以内の早期は、aGVHDおよび移植関連血管内皮障害が主なものであり、それ以降は高率な広汎型cGVHDが影響しているためか、2年以降に真菌症、播種性水痘という感染症で死亡していることが特徴的であった。

移植血球の生着については、好中球・血小板ともに良好な結果であった。末梢血幹細胞移植の方が有意に骨髄移植よりも生着が早いのは、一般に良く知られたことである。少数例ながら注目に値するのは、HVG方向2 mismatch以上の4症例が全例通常の移植後日数で生着していることである。GVH方向のmismatchは1 mismatch以上は今回含まれていないので、HVG方向のmismatchがGVH方向のmismatchを上回った移植であることが明らかである。HLA mismatchの存在だけでも生着不全が通常の移植法では高率であるが、特にHVG方向のmismatchがGVH方向のmismatchより多い場合はさらに生着不全の危険が高くなることが知られており、このような状況で骨髄移植を通常の前処置強度またはそれ以上で施行した場合20%以上の拒絶率であることが報告されている¹²⁾。我々は、このような状況の場合移植幹細胞源は、生着力が骨髄よりも強力であると考えられる末梢血幹細胞で行い、移植細胞数も通常的目標細胞数である $CD34+3.0 \times 10^6/kg$ より高めの設定($5.0 \times 10^6/kg$)とし、患者免疫の抑制を強める意味で前処置にTBI 4 Gyを追加した方法でRISTを行っており、この方法が生着については良好に作用したと考えられた。

GVHD発症頻度については、造血幹細胞源、

HLA GVH方向一致度、移植後GVHD予防など統一していない。aGVHDについては、発症率自体はこれまでのHLA一致のPBSCTでのRISTの報告¹³⁾と比較して高くはなく、HLA GVH方向の一致度での比較でも有意差はない結果であった。GVH方向不一致の場合GVHD予防を強化した結果と考えられる。aGVHDが発症した際の治療の困難度や、免疫抑制を強化していることに伴う感染症の増加などが、OSにおいてGVH方向mismatch群が予後不良の傾向があることを考えると予想される。cGVHDについては、広汎型が予想以上に高率であった。末梢血幹細胞移植は骨髄移植と比較して、cGVHDが高率であることが報告されている¹⁴⁾。今回の検討ではPBSCTが70%を占めていることが一因であると考えられる。また、GVH方向のmismatch症例が多いことも原因であると考え¹⁵⁾。GVHD対策として、特に再発リスクが低い場合は、cGVHD対策の強化が重要で、HLA GVH方向mismatch時のGVHD予防法、PBSCT時の抗胸腺リンパ球抗体の前処置での使用、移植細胞数最適化の検討などを今後行う必要があると考えられた。

まとめると、今回の検討では、生着率は満足な結果で、高齢者や基礎疾患のある患者群に対してもTRMは比較的抑制されており、かつ疾患のコントロールが可能となった点では、RIST施行目的は達せられていると考えられた。RISTは、現在同種移植法の一法として広く施行されるようになっており、特に血縁HLA一致末梢血幹細胞を用いたRISTは、移植手技としてはほぼ確立されたものになってきている。しかしながら、HLA 不一致ドナーや非血縁ドナーからの骨髄移植での移植法の最適化などは、未だ十分であるとは言い難く、今後も検討を継続する必要性が高いと考えられた。

参考文献

- 1) Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, Heim M, Wilmanns W. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990 ; 76 : 2462-2465.
- 2) Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM,

- Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, Ljungman P, Ferrant A, Verdonck L, Niederwieser D, van Rhee F, Mittermueller J, de Witte T, Holler E, Ansari H. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995 ; **86** : 2041-2050.
- 3) Georges GE, Maris M, Sandmaier BM, Malone DG, Feinstein L, Niederweiser D, Shizuru JA, McSweeney PA, Chauncey TR, Agura E, Little MT, Sahebi F, Hegenbart U, Pulsipher MA, Bruno B, Forman S, Woolfrey AE, Radich JP, Blume KG, Storb R. Related and unrelated nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. *Int J Hematol* 2002 ; **76 (Sup)** : 184-189.
- 4) Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiorka D, Koller C, Kornblau S, Kørbling M, Keating M, Kantarjian H, Champlin R. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy : harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997 ; **89** : 4531-4536.
- 5) Khouri IF, Keating M, Kørbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, Giralt S, Ippoliti C, von Wolff B, Gajewski J, Donato M, Claxton D, Ueno N, Andersson B, Gee A, Champlin R. Transplant-lite : induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998 ; **16** : 2817-2824.
- 6) Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998 ; **91** : 756-763.
- 7) Kami M, Takaue Y. Development of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation in the National Cancer Center Hospital, Japan. *Ther Apher Dial* 2003 ; **7** : 318-328.
- 8) Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT) - specific comorbidity index : a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005 ; **106** : 2912-2919.
- 9) Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; **15** : 825-855.
- 10) Shulmann H, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED. Chronic graft-versus-host disease in man : A clinic pathologic study of 20 long term Seattle patients. *Am J Med* 1980 ; **69** : 204-217.
- 11) Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, Mielcarek M, Maris MB, Blume KG, Niederwieser D, Chauncey TR, Forman SJ, Agura E, Leis JF, Bruno B, Langston A, Pulsipher MA, McSweeney PA, Wade JC, Epner E, Bo Petersen F, Bethge WA, Maloney DG, Storb R. Relapse risk in patients with malignant diseases given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2007 ; **110** : 2744-2748.
- 12) Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Martin PJ, Mickelson E, Nisperos B, O'Quigley J, Ramberg R, Sanders JE, Stewart

- P, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon RP, Thomas ED, Hansen JA. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989 ; **320** : 197-204.
- 13) Bacigalupo A. Second EBMT Workshop on reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplants (RI-HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2002 ; **29** : 191-195.
- 14) Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation : a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** : 3685-3691.
- 15) Sullivan KM. Graft-versus-host disease. In : Forman SJ, ed. *Hematopoietic cell transplantation*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1999, p515-536.

Retrospective Analysis of Reduced Intensity Conditioning Stem Cell Transplantation for Hematological Malignancies

Toshihiko ANDO, Mayumi TANAKA, Yoshinori TANAKA, Noriyuki MITANI, Koji YAMASHITA, Yukinori NAKAMURA, Ryohei NAWATA, Toru TAKAHASHI, Koichi ARIYOSHI, Toshiaki YUJIRI and Yukio TANIZAWA

Internal Medicine III. and Bio-signal Analysis, Yamaguchi University School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

Conventional myeloablative conditioning regimens for allografting rely on the use of toxic myeloablative and immunosuppressive therapies to achieve engraftment and control hematological neoplasia. Unfortunately, these regimens have

resulted in substantial morbidity and mortality, and must be restricted to young patients in good medical condition. Clinical studies have shown that conditioning regimens can be reduced in intensity since the stem cell allograft can create its own space in the host's bone marrow.

After obtaining approval of Institutional Review Board, we started a trial of reduced intensity conditioning (RIC) stem cell transplantation (RIST) in October 2002. In this single center retrospective study, we studied 20 adults with hematological malignancies, who received RIC prior to their first allograft.

The median age of our patients was 50.2 years. These patients demonstrated various diseases including 8 cases of malignant lymphoma. At 3 years, the probabilities of overall survival, progression free survival, relapse rate and transplant-related mortality rate were 57.8, 46.7, 31 and 30% for the whole cohort, respectively.

Regarding engraftment of the donor's blood cells, the rate of white blood cell engraftment was 100%. Rate of platelet engraftment till day 50 after transplant was 94.3%. The incidence of grade II-IV acute graft-versus-host disease (GVHD) and chronic GVHD were 44.4 and 82.1%, respectively.

We then performed multivariate analysis of transplant related mortality. We concluded that the purpose of RIST was achieved, because age distribution and presence of organ dysfunctions did not significantly differ. We summarize satisfactory transplantation results were achieved with RIST, and their future indications' were promising.