

## 症例報告

# 血液悪性疾患に対する自家造血幹細胞移植： 当科ににおける治療成績と文献的考案

山田哲也<sup>1)</sup>、香月憲作<sup>1)</sup>、竹田孔明<sup>1,2)</sup>、亀田奈緒子<sup>1,2)</sup>、有好浩一<sup>1,2)</sup>、豊澤賢明<sup>1,2)</sup>、  
安藤寿彦<sup>1,2)</sup>、井上博文<sup>1,2)</sup>、野見山 淳<sup>1,2)</sup>、大枝栄一<sup>1,2)</sup>、亀井信二<sup>1,2)</sup>、湯尻俊昭<sup>1,2)</sup>、  
篠原健次<sup>1)</sup>

山口県立中央病院血液内科<sup>1)</sup> 防府市大字大崎77 (〒747-8511)

山口大学医学部第3内科<sup>2)</sup> 宇部市小串1144 (〒755-0067)

**Key words** : 自家造血幹細胞移植、骨髓移植、末梢血幹細胞移植、血液悪性疾患

**Running title** : 血液悪性疾患に対する自家造血幹細胞移植

### はじめに

癌化学療法や放射線療法は、感受性のある悪性腫瘍に対して用量依存性の抗腫瘍効果を示す。従って、抗腫瘍剤の投与量や放射線照射量を増すことによって抗腫瘍効果も高まることが期待されるが、同時に骨髓抑制および臓器毒性などのregimen related toxicityも強くなりdose escalationは自ずから限界がある。そこで、あらかじめ保存しておいた自家造血幹細胞の移植によって血液学的再構築をはかれば、大量化学療法による骨髓抑制を克服することが可能になり、これによって抗腫瘍効果の増大による治療成績の向上が期待される<sup>1)</sup>。

自家造血幹細胞移植は悪性血液疾患、特に悪性リンパ腫、白血病などに対して行われるが、最近では多発性骨髄腫に対しても行われる<sup>2)</sup>。従来は、自家骨髓細胞を用いて行われてきたが、(autologous bone marrow transplantation, ABMT)、最近ではもっぱら末梢血造血幹細胞移植、(peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT)が行われる<sup>3)</sup>。更に、造血刺激因子が用いられるようになり、末梢血中に動員された造血幹細胞、mobilized PBSCを用いて移植が行われるようになった<sup>4)</sup>。我々も同様の変遷を経てきた。

我々は平成2年より当科において、従来の化学療法では予後が不良と考えられる血液悪性疾患に対して、自家造血幹細胞移植を行ったのでその治療成績に最近の文献を参照し考案したので報告する。

### 対 象 (表1, 表2)

年齢は15才～64才であった。血液悪性疾患22例に対しABMT9例、PBSCT13例(14回)を施行した。疾患の内訳は、ABMTではnon-Hodgkin's lymphoma(NHL)6例、chronic myeloid leukemia(CML)1例、acute lymphoblastic leukemia(ALL)1例、Ewing肉腫1例であった。PBSCTではNHL6例、acute myeloblastic leukemia(AML)3例、ALL1例、multiple myeloma(MM)3例であった。

NHLのAnn Arbor分類(stage I～IV)による臨床的進展度はstage I～IVの症例があり中でも、stage IVの症例が多くstage IV以外ではリンパ節外浸潤(E)が多くを占め、international prognostic index (IPI)<sup>5)</sup>ではLow～Highであり、巨大腫瘍を有する症例もあった。MMはDurie & Salmonの病期分類(stage I～III)によればstage I～IIIの症例であった。診断から移植までの期間は多くは1年以内であったが、中には5～9年経過していた。最初の10例は1例を除いてはABMTを施行したが、その後はPBSCTのみであった。

移植前処置としてはmitoxantrone(MIT) 7mg/m<sup>2</sup>,day1~3, cytosine arabinoside(Ara-C) 3g×2/m<sup>2</sup>,day1~3, およびetoposide(VP-16) 300mg/m<sup>2</sup>,day1~3, によるものが多かったが, その他にpirarubicin(Terarubicin

,TER) 25mg/m<sup>2</sup>,day1~3, busulfan(BUS) 4mg/kg, day1~2, cyclophosphamide(CY) 50mg/kg,day1~3, L-phenyl alanine mustard (melphalan, L-PAM) 12mg/m<sup>2</sup>,day1~10などを用いた.

表 1, 症例1

症例	移植時年齢(才)	疾患	IPI	巨大腫瘍	診断日	移植までの期間
1) T.M.	39	NHL(StageIV,腹腔内播種)	LI	+	H2	6カ月
2) T.T.	49	NHL(Stage I E,盲腸)	LI	+	H2	1年
3) T.Y.	40	NHL(Stage I E,左扁桃)	LI		H3	1年1カ月
4) R.O.	15	NHL(StageIII,5th CR)	L		S63	5年10カ月
5) E.N.	51	NHL(Stage I E,左鼻腔)	HI		H3	2年2カ月
6) S.H.	45	NHL(Stage I E,頸髄)	LI		H3	1年7カ月
7) K.O.	47	NHL(StageIV,白血化)	LI		H6	7カ月
8) A.H.	39	NHL(StageIV,骨髄浸潤)	LI	+	H6	8カ月(1回目) 1年2カ月(2回目)
9) T.H.	36	NHL(Stage II E,右精巣)	L		H7	7カ月
10) A.T.	64	NHL(StageIV,両肺野)	H		H8	6カ月
11) S.Y.	64	NHL(StageIV)	HI		H8	7カ月
12) S.M.	57	NHL(Stage II)	L		+	7カ月
13) T.O.	17	AML(M1)			S63	6年8カ月
14) T.Y.	26	AML(M5a)			H5	10カ月
15) K.T.	29	AML(M2)			H6	10カ月
16) H.T.	45	ALL(L2,Ph <sup>+</sup> )			H2	1年4カ月
17) K.H.	18	ALL(L2)			S61	9年
18) K.K.	49	CML(CP)			H3	1年
19) M.T.	50	MM(Stage I)			H4	1年
20) T.T.	62	MM(Stage II)			H6	10カ月
21) M.A.	55	MM(StageIII)			H8	7カ月
22) S.H.	45	Ewing's sarcoma			H3	1年5カ月

表 2, 症例2

症例	種類	前処置	生着までの日数	再発までの期間	最終結果
1) T.M.	ABMT	MIT+AraC+VP-16	-		15日:肝不全,脳出血
2) T.T.	ABMT	TER+AraC+VP-16	14	2ヶ月	8カ月:再発,急性腎不全
3) T.Y.	ABMT	MIT+AraC+VP-16	9		6年1カ月+
4) R.O.	ABMT	MIT+AraC+VP-16	24		9カ月:骨髄不全,肺炎
5) E.N.	ABMT	MIT+AraC+VP-16	16		4年8カ月+
6) S.H.	ABMT	AraC+VP-16	15		4年7カ月:肺癌
7) K.O.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	13		3年4カ月+
8) A.H.	PBSCT(1回目)	MIT+AraC+VP-16	14		
	PBSCT(2回目)	MIT+AraC+VP-16	18		2年11カ月+
9) T.H.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	19	1ヶ月	6カ月:再発,白血化
10) A.T.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	12		1年6カ月+
11) S.Y.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	14		1年4カ月+
12) S.M.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	12		6カ月+
13) T.O.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	15		4年10カ月+
14) T.Y.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	10	5ヶ月	7カ月:再発,肺炎
15) K.T.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	14	1ヶ月	7カ月:再発
16) H.T.	ABMT	MIT+AraC+VP-16	19	3ヶ月	1年9カ月:再発,間質性肺炎
17) K.H.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	17	2ヶ月	6カ月:再発,DIC
18) K.K.	ABMT	BUS+AraC+CY	N.D.		0日:急性心不全
19) M.T.	PBSCT	CY+AraC+VP-16	N.D.		0日:急性心不全,出血性心筋炎
20) T.T.	PBSCT	L-PAM+CY+AraC+VP-16	N.D.		0日:急性心不全
21) M.A.	PBSCT	MIT+AraC+VP-16	14	6ヶ月	9カ月+
22) S.H.	ABMT	MIT+AraC+VP-16	-	1ヶ月	1年4カ月:再発

## 結 果

移植後, 現病の再発を認めず長期生存している症例は, ABMTではNHL 2例であり移植後4~6年間生存し, PBSCTではNHL 5例, AML 1例で移植後6カ月~4年間生存している. NHLにおいては白血球化, 節外病変, IPI:High, 巨大腫瘍などの予後不良因子を有する症例においても, 長期生存が得られた例もあった. 症例8は1回のPBSCTでは腫瘍は残存し, 2回PBSCTを施行し, 寛解導入後約3年間も長期生存している. 移植直後の原疾患の再発は8例において認められた. そのうち7例では死因となり, 内訳は4例の急性白血病(AML 2例, ALL 2例), 2例の巨大腫瘍あるいは節外浸潤を伴ったNHL, および1例のEwing肉腫であった. それらは再発による腫瘍により, あるいはその後の化学療法中の出血または感染性合併症にて死亡した. 移植直後に再発を起こさない症例はその後再発を認めず, 長期生存した. 移植前処置による急性心毒性による死亡がCML 1例, MM 2例, 計3例あった. 2例においては移植細胞の生着が認められなかった(症例1, 2). 症例4は移植後9カ月目にEBウイルス感染症による骨髄不全に伴う感染性合併症にて死亡した. 症例6は移植後4年7カ月目に肺癌の発症により死亡した.

## 考 案

G-CSFで動員された造血幹細胞を用いたPBSCTと

ABMTとの比較では好中球が $500/\mu\text{l}$ に回復するまでの期間は, 11日対14日, 血小板数が $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ に回復するまでの期間は16日対23日, とPBSCTはABMTに比較して血球の回復は早いと報告されている<sup>9)</sup>. 我々の症例においても同様であり, 移植後の早期の造血能の回復は感染症および出血などの合併症の程度および, 頻度を軽減し, このことがPBSCTが頻回に行われるようになった理由である<sup>9)</sup>.

ABMTとPBSCTの治療成績は報告によれば基本的には同様であり, 4年間の観察期間で全体的生存率, (overall survival, OS)はABMTで65.3%に対しPBSCTで52.7%, 再発率は42%対49.2%であった<sup>9)</sup>.

悪性リンパ腫における予後因子としては年齢, clinical staging (I~IV), LDH, 巨大腫瘍(直径>10cm), performance status(PS), リンパ節外病変(E)の数などがあり, またこれらをスコア化したinternational prognostic index(IPI)によるlow(L), low intermediate(LI), high intermediate(HI), high(H)などの分類<sup>2,4)</sup>および病理学的分類がある<sup>9)</sup>. 我々の症例も臨床的進展度の高い症例, 節外臓器への侵襲例, IPIはLI以上の例, および巨大腫瘍を有する例が多かった.

諸家の報告による悪性リンパ腫に対する化学療法と移植の成績の対比を示す(表3).

Haiounらの最初の報告によると, 第1寛解期のHI, H-gradeの患者はABMTと連続的化学療法を比較し3年間の観察期間での無病生存率, (disease free survival, DFS), およびOSには差はなかったが<sup>10)</sup>, 1997年に追試が行われ, aggressiveリンパ腫の

表3. Prospectiveな比較試験による悪性リンパ腫における化学療法と移植の成績

Reference	Patients	Type	Regimens	DFS	OS
Haioun <sup>9)</sup>	234	CR1,HI,H	LNH-84 consol	52%-3yr	71%-3yr
	230		CVB-ABMT	59%-3yr (p=0.46)	69%-3yr (p=0.60)
Haioun <sup>10)</sup>	55	HI,H	LNH-84 consol	39%-5yr	52%
	77		CVB-ABMT	59%-5yr (p=0.01)	65% (p=0.06)
Gianni <sup>7)</sup>	50	HI,H	MACOP-B	49%-7yr	55%-7yr
	48		Sequential-PBSCT	76%-7yr (p=0.004)	81%-7yr (p=0.09)

HI, Hの患者では5年間のDFS, OSではABMTの有効性が認められた<sup>14</sup>. Vitoloらはdiffuse large cell lymphomaの患者において大量化学療法とABMTあるいはPBSCTによる自家造血幹細胞移植併用により72%の完全寛解率, 平均3.2カ月の観察期間でのDFS 69%, OS 56%を得た<sup>15</sup>. またGianniらはB細胞diffuse large cellリンパ腫のHI, Hの患者におけるMACOP-Bによる第三世代の化学療法とsequential化学療法後のPBSCTとのrandomized studyを実施し, DFS, OS共にPBSCTが有意に優れていることを報告した<sup>9</sup>. これらの成績は予後不良因子を有する症例の第1寛解期にはABMTあるいはPBSCTの良い適応と思われる. 一方, aggressive NHLにおいて緩徐に反応する患者においては通常のCHOPによる化学療法とABMTと比較し差はなかったとの報告もある<sup>13</sup>. またリンパ腫の再発例における移植の成績は, 移植前の化学療法に対する感受性に大きく左右され, 感受性再発に対しては化学療法よりも明らかに有効であるが, 一方, 治療抵抗性例では十分な治療効果が期待できないと報告された<sup>5,6</sup>.

我々の症例では予後不良因子(臨床的進展度の進行例, 節外臓器侵襲を有する例, IPI:High, および巨大腫瘍を有する例)を有する症例においても有効であった症例があり, また症例8では1回のPBSCTでは寛解に達せず, 2回のPBSCTを行うことにより長期寛解を得た<sup>10</sup>. このような症例に対する自家造血幹細胞移植を用いた積極的治療が支持された.

NHLにおけるABMTと自家骨髄移植, allo-BMTとのprospectiveな比較による報告では平均1.4カ月間の観察期間でDFSは24%対47%であり, ABMTで著明に低く<sup>15</sup>, これらの結果はgraft-versus lymphoma効果の存在を示唆し, リンパ腫の若い患者にはallo-BMTはABMTより優れていることを示し, またABMT後の抗腫瘍効果を求めた免疫療法の必要性を支持した<sup>15,16</sup>.

AMLに対する移植では, 諸家らの報告によると, ZittounらはABMTとallo-PBSCTでは4年間のDFSは各々48%と55%であり, 大量化学療法では30%であった<sup>17</sup>. しかしOSには3者間での差は認められなかったと報告した<sup>17</sup>. 第1寛解期ではallo-BMT, ABMT共に強力地固め療法, (intensive consolidation chemotherapy, ICC)よりは良い成績をもたらした<sup>17</sup>.

また移植は再発直後あるいは第2寛解期でも良いと考えた<sup>17</sup>. Ravindranathらは第1寛解期の小児AMLにおいてABMTとICCを比較し, 3年後のDFS 38%対36%を得, またOSにも差を認めず, 小児のAMLの第1寛解期ではABMTもICCと同様な成績をもたらすと考えた<sup>18</sup>. ReiffersらはAllo-BMT(I)とABMT+化学療法(II)を比較し3年間のDFSはI群では66.5%, II群では42.4%, 再発率はI群では24%, II群では56%とallo-BMTの有用性を報告した<sup>19</sup>. また, ABMTと化学療法の間ではDFS, 再発率および生存期間には差を認めなかった<sup>19</sup>. Harousseauらは寛解後の治療として, 4年間ではallo-BMTとABMT+ICCではDFSおよびOSに差は認めなかった(前者は各々44%, 53%, 後者は各々38%, 53%)<sup>20</sup>. また, ABMTとICCではDFSには差は認めなかった(44%対40%)<sup>20</sup>. これらの結果はAMLではauto-PBSCTが化学療法と比較して, 少なくとも同程度あるいはより良好な治療成績をもたらすことを示している. allo-BMTとABMTとの比較ではallo-BMTの有効性を示す報告が多いが, allo-BMTではGVHDや拒絶などの移植関連合併症が重要な問題であるが, graft-versus leukemia効果による再発抑制効果を期待できるため再発危険因子を有する症例ではallo-BMTの施行が勧められる. また, このような症例でもHLA一致ドナーを得られない場合には, 条件が揃えばauto-PBSCTが適応になると考えられる. 我々のAML症例は少ないのでその臨床的結果については議論できないが, 長期生存例は1例のみであり, 2例においては移植後の再発を認めた.

ALLに対するABMTの諸家による報告では, Billettらは3年間のDFS 53%とDFSの最も重要な因子として, ABMT前の寛解の期間が長いほど再発率が低かったことを報告した<sup>21</sup>. Doneyらも第1寛解期の移植でのDFSは50%, 第2寛解期では27%, 再発時では8%を認めた<sup>22</sup>. FiereらはABMTと化学療法では, 3年後の成績でDFS 39%対32%と同様の成績を得て, 化学療法に対するABMTの有用性を認めなかった<sup>23</sup>. 我々の症例数は少なく, また全例において再発を認めた. わが国の全国調査の報告でもABMTでは, AMLに比べてALLの移植後の再発率が高かった<sup>24</sup>. 一方, allo-BMTとの比較ではAttalらがallo-BMTでABMTに対して, 有意の低い再発率と高いDFSを報告した<sup>25</sup>. allo-BMTで認められる低い

再発率が移植関連合併症により相殺されることはあるが, ABMT後の高い再発率を考慮すれば, ALLに対してはHLA一致ドナーが得られれば, allo-BMTが第1選択と考えられる。しかしABMTでも化学療法よりは高い長期生存の可能性が残されている。ALLに対する治療法としてABMTを位置づけるには, 微少残存白血病細胞, (minimal residual disease, MRD)を減少するための移植前治療の強化, 試験管内での purgingなど, 再発に対する対策が必要である。

MMに関する諸家の報告では, 65歳以下のstage II, III症例を対象としてABMTと化学療法をprospectiveに比較し, 5年間のDFS 35%対10%とABMTの優位性を示した報告がある<sup>26)</sup>。しかも, 完全寛解および質の高い部分寛解症例において, ABMTで高い長期生存率が示された<sup>26)</sup>。一方, PBSCTでは完全寛解率13~43%, 部分寛解率68~91%, 平均生存期間46~60カ月であり, ABMTとほぼ同等の成績であった<sup>27)</sup>。ABMTとPBSCTをprospectiveに比較した成績はないが, retrospective studyは奏効率, 完全寛解率, DFS, 生存期間に差を認めなかった<sup>28)</sup>。最近では2回の自家移植 (tandem transplantation) を連続して行い, 完全寛解率の改善が試みられている。Vesoleらの報告では部分寛解率が68%から81%へ, 完全寛解率が24%から43%へ高められ, 初回治療より1年目に1回目を, その後6カ月以内に2回目の移植を行うことにより, 無病生存期間および生存期間の有意な延長が得られた<sup>29)</sup>。一方, Barlogieらは40%の完全寛解率, DFS, OSの平均値は各々49カ月, 63カ月以上と優れた成績を報告した<sup>30)</sup>。また, 我々もリンパ腫の症例(case No.8)において, 2回のPBSCTを行うことにより長期寛解を得た症例を経験した。今後MMのみならず, 他の症例においても, 症例によっては2回の移植により治癒をもたらす方法も検討されるべきである。

我々のMM症例では一例は移植直後に再発し, 二例は移植前処置による心毒性にて死亡した。

CMLに関する諸家の報告では, allo-BMTにおけるかなり高い死亡率を克服する目的にてABMTが行われるが, 高い再発率により制限されている<sup>31,32)</sup>。移植細胞液の試験管内でのcyclophosphamide, あるいはそのanalogueとの培養, anti-sense oligonucleotide, 長期間培養によるpurgingなどは, Ph1-陰性造

血幹細胞の分離を可能にする<sup>31)</sup>。しかし, 白血病細胞を除く目的にてあまりに複雑な操作を行うと, 造血幹細胞の損失により生着不全を高率に起こす<sup>31)</sup>。最近の200人のABMTの成績では平均年齢42才における, 平均30カ月の観察期間では, 慢性期の患者ではmedian survivalには到達しなかったが, 増悪期のそれでは36カ月, 急性転化時では4カ月であった。また, 10%が生着以前に死亡した<sup>32)</sup>。

ABMTおよびPBSCTにおいて再発した場合は, ①患者における腫瘍細胞の残存, ②採取した細胞中の残存腫瘍細胞の混入, あるいは①+②の両方などが考えられる。MRDの検出には最近はその感度の高さもあり, 分子生物学的手法が用いられ, PCRを用いて,  $10^5 \sim 10^6$ に一個の腫瘍細胞の検出が可能である<sup>33)</sup>。

白血病におけるMRDの検出に, 各種染色体転座に伴う特異的なキメラ癌遺伝子m-RNAの検出が行われ, 詳細が解説してある<sup>33)</sup>。我々の症例(case No.15)でもt(6;9)(p23;q34)においてDEK/CAN m-RNAが移植前の患者骨髄および採取PBSC中にも終始検出され, 移植直後に再発し, 再発の原因が患者のMRDの残存か採取PBSC中へのMRDの混入か決定できなかった<sup>34)</sup>。

t(14;18)を伴うNHLにおいては, IgM gene(14q21)とBCL-2 gene(18q32)の再構成を検出することによりMRDが検索される<sup>35)</sup>。t(14;18)を伴うFollicular NHLのStage IおよびII型の限局型においてもMRDは循環血中に存在したと報告された<sup>36)</sup>。

NHLにおいては採取したPBSCあるいは骨髄細胞中にMRDがない場合が, MRDのある場合より生存率が高く, 諸家の報告によると, 5年間のDFSはMRD陰性PBSCTでは64%, MRD陰性ABMTでは57%, MRD陽性ABMTでは17%であった<sup>37)</sup>。急性白血病においても同様の傾向が得られた<sup>38)</sup>。

MM症例におけるMRDはimmunoglobulin heavy chain(IgH) geneをfingerprintingで検出し, 患者のPBSC中にも骨髄腫細胞が高頻度に認められた<sup>39)</sup>。

ABMTとPBSCTを比較したとき, 従来はABMTの場合よりPBSCTの際のPBSC中の腫瘍細胞の混入が少ないと考えられていた。しかし文献的には, PBSC採取に際してはG-CSFを用いないnon-mobilizeの時には腫瘍細胞の混入が少ないが, 最近ではG-CSFなどを用いて造血幹細胞をmobilizeする事が多く,

その際にはPBSC中に多量の腫瘍細胞の混入が認められた<sup>39)</sup>。NHL患者においては骨髓中と末梢血中のリンパ腫細胞の混入は1 log以下であり採取した骨髓液とmobilized PBSCの間では混入率には差は認めなかったとの報告がある<sup>40)</sup>。PBSCの場合にはmobilized PBSCを用いてABMTより多くの細胞が輸注されるために、PBSCにおいてはより多くの腫瘍細胞が輸注されるという報告もある<sup>40)</sup>。混入する腫瘍細胞を減少する目的にて各種の方法による腫瘍細胞のpurging, CD34陽性造血幹細胞のpositive selectionなどが行われる<sup>41)</sup>。乳癌細胞が最初から存在していた症例では、CD34+positive selectionにより腫瘍細胞は1log~4log程減少した<sup>42)</sup>。また、selectionを行わないPBSCと比べて、CD34+ positive selection PBSCを用いた場合の好中球および血小板の回復の速度は同様であった<sup>43)</sup>。

我々の3症例(症例18, 19, 20)は移植前処置直後に急性心不全で死亡した。移植前処置として、大量のAra-CとCYを併用しており、この薬剤の組み合わせが心不全を起こしたものと考えられた。症例19では剖検において出血性心筋炎が認められた<sup>44)</sup>。その後はこの薬剤の組み合わせを中止した。移植前処置としての大量化学療法剤投与による臓器毒性, regimen related toxicity, の発症を減らす工夫が必要である。

症例4ではABMT自体は成功したが、移植後9カ月目にEBウイルス感染症による骨髓不全により死亡した<sup>45)</sup>。自家移植とはいえ、移植後の免疫抑制状態がその発症に原因していると思われた<sup>46)</sup>。

我々の自家造血幹細胞移植の症例は未だ少なく、今後症例を重ねたい。

## ま と め

当科における血液悪性疾患に対する自家造血幹細胞移植の成績を報告した。また最近の文献を参照して考案を行った。予後不良が予想される難治性の血液悪性疾患においてHLA一致ドナーがない場合には自家造血幹細胞移植による治癒を目的とした治療が最適である。しかしなお、治療成績の向上のために、移植適応症例、移植適応時期の厳選、残存腫瘍細胞の検出、より治療関連毒性が少なく、より効果的な残存腫瘍細胞の減少の得られる移植前処置の

方法などに関する研究、改良が必要である。

## 文 献

- 1) Antin J H, et al. Bone marrow transplantation for hematologic malignancies. In: McArthur J R, et al. eds. *Hematology-1997*, The educational program of American Society of Hematology, p. 151-165.
- 2) The international Non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;**329**:987-994.
- 3) Schmitz N, et al. Randomized trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996;**347**:353-357.
- 4) Majolino I, et al. Peripheral-blood stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a new matched-pair analysis of the European group for blood and marrow transplantation registry data. *J Clin Oncol* 1997;**15**:509-517.
- 5) Philip T, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;**333**:1540-1545.
- 6) Philip T, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987;**316**:1493-1498.
- 7) Nademanee A, et al. Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor risk intermediate- and high-grade lymphoma: international index high and high-intermediate risk group. *Blood* 1997;**90**:3844-3852.
- 8) Gianni A M, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997;**336**:1290-1297.

- 9) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;**49**: 2112-2135.
- 10) Haioun C H, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. *J Clin Oncol* 1994;**12**:2543-2551.
- 11) Haioun C, et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH 87-2. *J Clin Oncol* 1997;**15**:1131-1137.
- 12) Vitolo U, et al. Intensified and high-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem-cell transplantation support as first-line therapy in high-risk diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;**15**:491-498.
- 13) Verdonck L F, et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;**332**:1045-1051.
- 14) 有好浩一, 他. 末梢血幹細胞移植により治療に成功した不応性悪性リンパ腫の2症例. *山口医学* 1997;**45**:265-274.
- 15) Ratanatharathorn V, et al. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994;**84**:1050-1055.
- 16) Verdonck L F, et al. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;**90**:4201-4205.
- 17) Zittoun R A, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;**332**:217-223.
- 18) Ravindranath Y, et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1996;**334**:1428-1434.
- 19) Reiffers J, et al. Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. *Leukemia* 1996;**10**:1874-1882.
- 20) Harousseau J-L, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997;**90**:2978-2986.
- 21) Billett A L, et al. Autologous bone marrow transplantation after a long first remission for children with recurrent acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993;**81**:1651-1657.
- 22) Doney K, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1993;**12**:315-321.
- 23) Fiere D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as post remission therapy. *J Clin Oncol* 1993;**11**:1990-2001.
- 24) 日本造血幹細胞移植学会 平成9年度 全国調査報告書  
成人での造血幹細胞移植
- 25) Attal M, et al. Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1995;**86**:1619-1628.
- 26) Attal M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;**335**:91-97.
- 27) Kovacovics T J, Delay A. Intensive treatment strategies in multiple myeloma. *Sem Hematol* 1997;**34**:49-60.
- 28) Harousseau J L, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1995;**15**:963-969.

- 29) Vesole D H, et al. Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned?. *Blood* 1996;**88**:838-834.
- 30) Barlogie B, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997;**89**:789-793.
- 31) Bhatia R, et al. Autologous transplantation therapy for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1997;**89**:2623-2634.
- 32) McGlave P B, et al. Autologous transplants for chronic myelogenous leukaemia: results from eight transplant groups. *Lancet* 1994;**343**:1486-1488.
- 33) Campana D, Pui C-H. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood* 1995;**85**:1416-1434.
- 34) 豊澤賢明, 他. t(6;9)(p23;q34)を伴うAML-M2の症例におけるDEK/CANキメラ m-RNAの化学療法および末梢血幹細胞移植後の検索. *臨床血液* 1997;**38**:33-40.
- 35) Gribben J G, et al. Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1991;**325**:1525-1533.
- 36) Lambrechts A C, et al. Translocation (14;18)-positive cells are present in the circulation of the majority of patients with localized (stage I and II) follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1993;**82**:2510-2516.
- 37) Sharp J G, et al. Outcome of high-dose therapy and autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma based on the presence of tumor in the marrow or infused hematopoietic harvest. *J Clin Oncol* 1996;**14**:214-219.
- 38) Bird J M, et al. Molecular detection of clonally rearranged cells in peripheral blood progenitor cell harvests from multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 1994;**88**:110-116.
- 39) Brugger W, et al. Mobilization of tumor cells and hematopoietic progenitor cells into peripheral blood of patients with solid tumors. *Blood* 1994;**83**:636-640.
- 40) Leonard B M, et al. Lymphoma cell burden in progenitor cell grafts measured by competitive polymerase chain reaction: less than one log difference between bone marrow and peripheral blood sources. *Blood* 1998;**91**:331-339.
- 41) Gorin N-C, et al. Preparation and successful engraftment of purified CD34+ bone marrow progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1995;**85**:1647-1654.
- 42) Shpall E J, et al. Transplantation of enriched CD34-positive autologous marrow into breast cancer patients following high-dose chemotherapy; influence of CD34-positive peripheral-blood progenitors and growth factors on engraftment. *J Clin Oncol* 1994;**12**:28-36.
- 43) Brugger W, et al. Positively selected autologous blood CD34+cells and unseparated peripheral blood progenitor cells mediate identical hematopoietic engraftment after high-dose VP-16, ifosphamide, carboplatin, and epirubicin. *Blood* 1994;**84**:1421-1426.
- 44) Oeda E, et al. Fatal heart failure caused by pre-conditioning with cyclophosphamide containing regimen in two patients for autologous stem cell transplantation. *Jap Arch Int Med* 1994;**41**:134-142.
- 45) Inoue H, et al. Fatal aplastic anemia caused by Epstein-Barr virus infection after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin malignant lymphoma. *Internal Medicine* 1994;**33**:303-307.
- 46) Rossilo M C, et al. Immune recovery after autologous or rhG-CSF primed PBSC transplantation. *Eur J Haematol* 1996;**56**:301-307.



## Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hematological Malignancies: Results of Our Institution and Review of the Literatures

Tetsuya YAMADA<sup>1)</sup>, Kensaku KATSUKI<sup>1)</sup>, Koumei TAKEADA<sup>1,2)</sup>,  
Naoko KAMEDA<sup>1,2)</sup>, Kouichi ARIYOSHI<sup>1,2)</sup>, Keimei TOYOSAWA<sup>1,2)</sup>,  
Toshihiko ANDO<sup>1,2)</sup>, Hirofumi INOUE<sup>1,2)</sup>, Jun NOMIYAMA<sup>1,2)</sup>, Eiichi OEDA<sup>1,2)</sup>,  
Shinji KAMEI<sup>1,2)</sup>, Toshiaki YUJIRI<sup>1,2)</sup> and Kenji SHINOHARA<sup>1)</sup>

*1) Division of Hematology, Department of Medicine,  
Yamaguchi Prefecture Central Hospital, Hofu, Japan*

*2) The Third Department of Internal Medicine,  
Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan*

### SUMMARY

We performed autologous hematopoietic stem cell transplantation in the patients with hematological malignancies of 12 cases of malignant lymphoma, 3 cases of acute myeloblastic leukemia, 2 cases acute lymphoblastic leukemia, 3 cases of multiple myeloma, 1 case of chronic myelogenous leukemia and 1 case of Ewing's sarcoma. The former 9 cases were autologous bone marrow transplantation, and recent cases were peripheral blood stem cell transplantation. Long-term surviving without relapse was obtained in 5 cases of malignant lymphoma and 1 case of acute myeloblastic leukemia. It was obtained in the patients of malignant lymphoma even with poor prognostic factors. Main cause of failure was relapse shortly after transplantation and associated complications. There were 3 cases of death of acute cardiac failure related to preconditioning regimen containing high doses of cyclophosphamide and cytosine arabinoside. The studies for the proper selections of the patients for transplantation and the timing of transplantation, improvement in the methods of detection and in vitro purging of minimal residual disease cells and, the improvement in the preconditioning regimens to decrease the minimal residual disease and to decrease regimen related toxicity, are necessary for achievement of the better result of the transplantation.