

原 朋子 辻 真一郎 別宮 浩文
石橋 直子 尾崎 敬治 後藤 哲也

徳島赤十字病院 血液科

要 旨

症例は39歳男性。上気道炎に続発した血小板減少（4万/ μ l）で、2008年2月当科初診。骨髓は巨核球数のみ減少、異形成なく正常核型。PAIgGが高値でありステロイドを投与するも反応不良。貧血も進行し赤血球輸血依存となった。骨髓生検、脊椎MRIなど再精査し再生不良性貧血と診断。ATG（Zetbulin）+CyA治療を行うも効果なく、2010年9月一卵性双生児の弟より前処置Flu+CYにて同系骨髓移植を施行したが造血回復不良で輸血依存が持続。2011年2月ATG（Thymoglobuline）の前処置で再度同一ドナーより末梢血幹細胞移植を施行。輸血依存から離脱したが5ヶ月後より再び血小板のみ低下。2012年12月TBI 4Gy+Fluの前処置で3回目の同系移植（末梢血幹細胞）を施行し、約5ヶ月間正常造血を認めた。本例は同一ドナーから前処置を変更しながら同系移植を3回施行し造血回復を認めた。前処置やgraftの選択などの点で興味深い症例と考え報告する。

キーワード：同系移植、重症再生不良性貧血、移植前処置

はじめに

再生不良性貧血（aplastic anemia:AA）に対する造血幹細胞移植は、完全な造血回復と治癒を期待できるが、一方で移植関連の致死合併症の危険を伴う治療である。非腫瘍性疾患であるAA患者にとって、免疫学的な抗腫瘍効果は不要であることから、一卵性双生児からの移植は、拒絶と移植片対宿主病（GVHD）を回避するためには理想的なドナーと考えられる。しかし、実際には前処置なしの移植では約半数に生着不全が認められるとも報告されている¹⁾。今回我々は、重症AA患者に対し異なった前処置ならびに、骨髓、末梢血両者による同系移植を行ったのでその経過を報告する。

症 例

症 例：39歳 男性

主 訴：点状出血

家族歴：特記事項なし

現病歴：上気道炎に続発した血小板減少（ 4.0×10^4 / μ l）で、2008年2月当科紹介初診。骨髓穿刺では巨核球数

の減少がみられたが異形成はなく、染色体は正常男性核型であった。PAIgGが一時 $1,350\text{ng}/10^7\text{cells}$ と高値であったことより免疫性血小板減少性紫斑病を疑いステロイドを投与するも反応不良で血小板数は 1×10^4 / μ l以下となった。2010年4月には貧血も進行し赤血球輸血依存となった。骨髓生検、脊椎MRIなど再精査の結果、重症再生不良性貧血と診断した。PNH血球は陰性であった。抗Tリンパ球ウサギ免疫グロブリン（ATG:Zetbulin）+シクロスポリンによる免疫抑制療法を行うも効果なく、好中球も $500/\mu\text{l}$ 未満と汎血球減少が進行するため、2010年9月一卵性双生児の弟より同系骨髓移植目的で入院した。

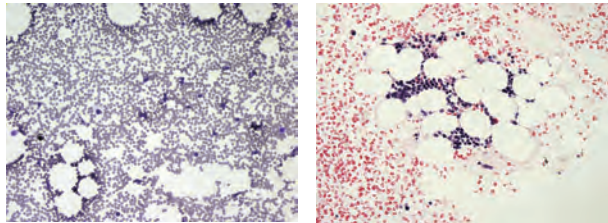
入院時現症：意識清明、身長167.7cm、体重70.2kg、体温 36.7°C 、血圧107/67mmHg、脈拍75/分、 SpO_2 98%、頸部・肩・腹部・下腿皮膚に点状出血、呼吸音清、心雑音なし、腹部平坦、軟、浮腫なし

入院時検査所見（表1）：Hb 5.6g/dl、WBC $1,610/\mu\text{l}$ （neut 43.2%）、Plt $0.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と著明な汎血球減少を認めた。血液化学検査では軽度LDH上昇を認める以外特記すべき所見は認めず。

骨髓検査所見（図1）：次第に脂肪髄の進行をみとめ初回移植前にはcellularity<10%の低形成髄であった。

表1 入院時検査所見

検尿		血液化学		免疫血清	
Protein	—	T-bil	0.8 mg/dl	CRP	0.05 mg/dl
Sugar	—	AST	17 U/l	IgG	500 mg/dl
Occult blood	—	ALT	23 U/l	IgA	72 mg/dl
末梢血		LDH	264 U/l	IgM	89 mg/dl
RBC	160×10 ⁴ /μl	ALP	174 U/l	血液凝固	
Hb	5.6 g/dl	γ-GTP	38 U/l	PT	10.8 sec
Ht	15.9 %	Alb	4.8 g/dl	APTT	28.3 sec
Ret	12 %	BUN	14 mg/dl	fib	274 mg/dl
WBC	1,610 /μl	Cr	0.81 mg/dl	AT-3	118 %
neutro	43.2 %	Na	141 mEq/l	FDP	2.5 > μg/ml
eo	1.2 %	K	3.5 mEq/l		
ba	0 %	Cl	102 mEq/l		
mono	7.1 %	UA	5.9 mg/dl		
ly	48.5 %				
Plt	0.3×10 ⁴ /μl	BS	111 mg/dl		
		GA	14.8 %		



2010年3月
 NCC 2.3 ×10⁴/μl
 MgK <10 / μl
 M/E 2.16
 Chromosomal analysis 46,XY

2010年9月
 (Bone marrow biopsy)
 cellularity <10%

図1 骨髄所見

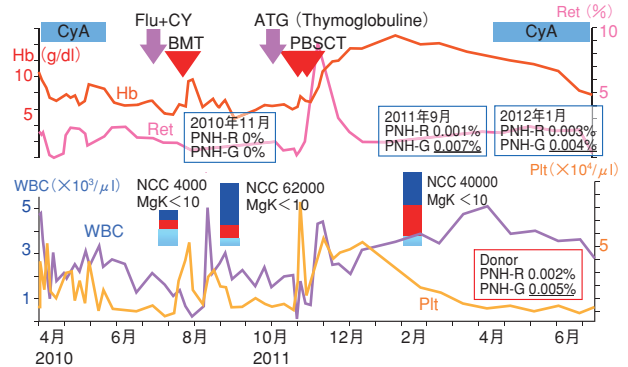


図2 a 臨床経過1

臨床経過 (図2)：発病から約2.5年後に一卵性双生児の弟より初回同系骨髄移植を施行した。前処置は fludarabine (Flu)+cyclophosphamide (CY), 移植細胞数 2.81×10⁸/kg, CD34陽性細胞数2.6×10⁶/kg であった。day12に好中球は生着したものの赤血球, 血小板輸血依存状態が持続するため約5ヶ月後に ATG (thymoglobuline) の前処置にて同一ドナーより末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation: PBSCT) を施行。移植細胞数10.0×10⁸/kg, CD34陽性細胞数13.2×10⁶/kg であった。day13に好中球生着し, 輸血依存からも離脱したが, その後半年の経過で

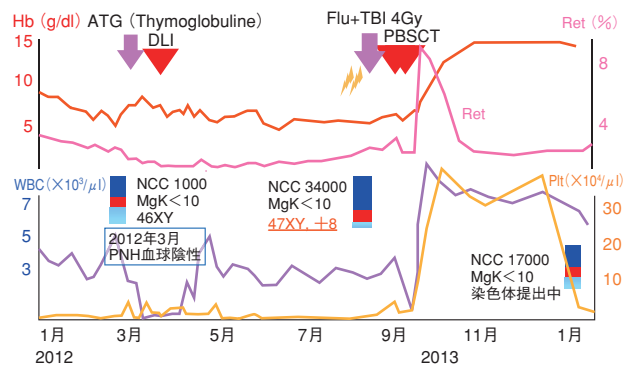


図2 b 臨床経過2

血球減少が再燃した。2回目同系移植 (PBSCT) 後14ヶ月目 (初回移植から19ヶ月) に ATG 再投与後ドナーリンパ球輸注も施行したが効果は認めず。さらに8ヶ月後 (初回移植から27ヶ月), 全身放射線照射 (total body irradiation: TBI) 4Gy+Flu の前処置にて3回目の同系移植 (PBSCT) を実施。移植細胞数 7.7×10^8 /kg, CD34陽性細胞数 8.7×10^6 /kgであった。day 14に好中球生着, 輸血依存からも離脱した。それぞれの移植情報, 正着評価を表2に示す。以後, 末梢血は基準値内で推移していたが, 最終移植から約6ヶ月後に突如血小板数が $0.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低下。その際の骨髓は低形成で, 顆粒球, 赤芽球の軽度の異形成があり, 3回目の同系移植前の骨髓検査にて染色体異常 (47, XY, +8) を認めたことから骨髓異形成症候群 (MDS) への移行も疑われた。MDS に対する治療薬である脱メチル化剤 (アザシチジン) の投与を開始したが, 血小板数は $1.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後で推移している。

考 察

1960年代より SAA 患者に対する同系移植の症例報告が散見される²⁾⁻⁴⁾。1997年に, Hinterberger らが, 28年間で40例の SAA 同系移植の結果を報告している¹⁾。前処置後に移植を行った13例は安定した生着を得, うち11例が長期生存し, 一方, 前処置なしの移植で生着した患者は23例のうち12例であった。この結果から, 患者の体内には正常造血幹細胞を障害する免疫機構の存在が示唆された。また40例の10年生存率は78%であり, 初回骨髓移植時前処置なし群の生存率が前処置あり群より高く (87% vs 70%), 結論として, 一卵性双生児からの骨髓移植において移植前処置により骨髓回復が得られる可能性は増加したが, 生存率には寄与しなかった。さらに最近では, 2013年に Gerull らが, ヨーロッパグループでの SAA 患者88人に対する同系移植を retrospective に解析し報告している⁵⁾。1976年~2009年において, 88人の患者が113回の同系移植を受けた。85の移植で前処置があり, うち22移植が ATG を含んでいた。移植は経年的に変化し, 前処置と, ATG の使用, また近年は末梢血幹細胞移植が増加していた。10年の全生存率は93%であり, 32%の移植に生着不全を認めた。生着不全のリスクは, 前処置がない, 移植ソースが骨髓であった。移植後の免疫抑制なしでは, 生着不全が増加する傾向があり, ATG の使用は影響を与えなかった。よって, SAA に対する同系移植では移植前処置を行うことと, 移植ソースとして末梢血幹細胞を用いることを推奨する結果であった。2010年第72回日本血液学会学術集会で森が, 我が国で同種移植を実施した AA 患者450例につき日本造血細胞移植学会登録データの提供をうけ解析している⁶⁾。移植前処置を5群 (1. 骨髓破壊的, 2. CY 単独, 3. CY-ATG or CY+全リンパ節照射 (total lymphoid irradiation, TLI), 4. CY-Flu, 5. Flu-Melphalan or Flu-BU) に分類したが, 5群間で生存率に有意差はみられなかったが骨髓破壊の前処置は他と比較し早期死亡が多い傾向がみられた。本例は3回の移植すべてに前処置を行ったが, 1回目は骨髓を幹細胞ソースとして用いており, PBSCT と比較して有核細胞数, CD 34陽性細胞数とも少なかったことが一次生着不全に影響したと考えられた。2, 3回目はいずれも PBSC を移植ソースとしたが, とくに3回目は前2回と比較

表 2 a 移植情報

・HLA 適合度
完全一致 (同系移植) A 24, 26 B 61, 56 DRB1 120101, 140501
・初回移植前総輸血量 RCC 18単位, PC 230単位

	移植細胞	前処置	移植細胞数	CD34細胞数
初回 (2010年9月)	骨髓	Flu+CY (day-6~-3) ・Flu 25mg/m ² /day ・CY 750mg/m ² /day	2.81×10^8 /kg	2.6×10^6 /kg
2回目 (2011年2月)	末梢血	ATG (day-6~-3) ・Thymoglobuline 2.5mg/kg/day	10.0×10^8 /kg	13.2×10^6 /kg
3回目 (2011年2月)	末梢血	Flu (day-4~-3)+TBI 4Gy ・Flu 30mg/m ² /day ・TBI 4Gy (2Fr)	7.7×10^8 /kg	8.7×10^6 /kg

表 2 b 生着評価

	Neutrophil 500 \leq	Ret 1% \leq	Plt 5 $\times 10^4$ \leq	transfusion
1 st SCT (BMT 2010.9)	day+12	day+38	—	依存状態
2 nd SCT (PBSCT 2011.2)	day+13	day+3	day+60	離脱 RCC day-2 PC day+13
3 rd SCT (PBSCT 2012.12)	day+15	day+9	day+23	離脱 RCC day+3 PC day+10

すると速やかで、3系統とも基準値まで回復が得られたことから、前処置に少量 TBI を追加したことがこの効果につながった可能性があると考えられた。しかし、完全な造血回復も約6ヶ月しか維持できず、TBI を追加した前処置による再移植や同系移植後の免疫抑制剤投与、あるいは現在本邦でも臨床試験が計画されているトロンボポエチン受容体作動薬の eltrombopag の投与も検討すべき課題である。

おわりに

同系移植は GVHD の懸念がないため、PBSCT にてより多くの造血幹細胞を移植することが生着不全を防ぐために有効と考えられたが、長期的には二次生着不全をきたすことも多い。至適な移植前処置や移植後免疫抑制療法についてもさらなる検討が必要である。典型的な汎血球減少で発症しなくとも、血球減少、特に血小板減少が先行する骨髓不全患者の診断においては、発症早期より微少PNH型血球などの検索から免疫病態の関与を評価し、その病態に応じた治療戦略をたてることが重要と考えられた。

本症例の微少PNH型血球測定ならびに、治療方針に関してご教示を賜りました金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学 中尾 眞二教授ならびに、同大学血液内科PNH型血球検査担当の諸先生方の御厚情に深く感謝申し上げます。

文 献

1) Hinterberger W, Rowlings PA, Hinterberger-

Fischer M, et al: Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 116-22

2) Appelbaum FR, Fefer A, Cheever MA, et al: Treatment of aplastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins. *Blood* 1980; 55: 1033-9

3) Champlin RE, Feig SA, Sparkes RS, et al: Bone marrow transplantation from identical twins in the treatment of the aplastic anemia: implication for the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 1984; 56: 455-63

4) Marsh JC, Harhalakis N, Dowding C, et al: Recurrent graft failure following syngeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 581-5

5) Gerull S, Stern M, Apperley J, et al: Syngeneic transplantation in aplastic anemia: pretransplant conditioning and peripheral blood are associated with improved engraftment-an observational study on behalf of severe aplastic anemia and pediatric disease working parties of the European group for blood and marrow transplantation. *Hematologica* 2013; 98: 1804-9

6) 森 毅彦: 我が国における再生不良性貧血に対する同種造血幹細胞移植の前処置. *臨血* 2011; 52: 674-8

Recurrent graft failure after syngeneic hematopoietic stem cell transplants for severe aplastic anemia : A case report of a patient who received transplants three times from his identical twin

Tomoko HARA, Shinichiro TUJI, Hirofumi BEKKU, Naoko ISHIBASHI, Keiji OZAKI, Tetsuya GOTO

Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

A 37-year-old man with severe aplastic anemia (AA) failed to achieve permanent engraftment after 3 hematopoietic stem cell transplants (HSCT), 1 bone marrow and 2 peripheral blood transplants, from his syngeneic twin.

In February 2008, the patient had the first onset of thrombocytopenia ($40,000/\mu\text{L}$). Two years later, he developed transfusion-dependent anemia. Severe AA was diagnosed on the basis of the bone marrow biopsy and spinal magnetic resonance imaging findings. Immunosuppressive therapy including anti-thymocyte globulin (ATG, Zetbulin), cyclosporin A, and corticosteroids were ineffective for the treatment of pancytopenia.

In September 2010, the first syngeneic bone marrow transplant was performed using fludarabine and cyclophosphamide as the conditioning regimen; however, it resulted in an early graft failure. In February 2011, the second HSCT was performed using peripheral blood stem cells (PBSC) as a stem cell source and ATG (Thymoglobuline) as the conditioning regimen. The patient achieved partial recovery of hematopoiesis; however, his condition relapsed 5 months later. In December 2012, the third HSCT with PBSC was performed using total body irradiation (4 Gy) and fludarabine as the conditioning regimen. The third transplant led to a full and durable response. Although the thrombocytopenia relapsed after 6 months, transfusion independency was preserved for 11 months.

Herein, the effects of different graft sources and conditioning regimens on the transplant outcomes in a syngeneic setting are discussed with a review of the literature.

Key words: syngeneic transplant, severe aplastic anemia, conditioning

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 19:61–65, 2014
