

京都市立病院 血液内科の現状

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 血液内科)

伊藤 満

要 旨

京都市立病院血液内科は現在スタッフ8名(日本血液学会血液専門医4名)を抱え、2017年4月～2018年1月実績で、1日平均入院患者数39.6人、外来患者数34.4人、紹介率85.0%、逆紹介率104.7%、2018年1月までに、造血幹細胞移植153症例、延べ175回を実施した。初回移植からの5年全生存率は、自家移植70.5%(N=74)、同種移植44.4%(N=83)であった。当科の患者数および診療内容は、ようやく京都市内中核大病院の血液内科と比肩できるレベルに達した。今後も地域のニーズに応えられるよう、最大限の努力を払い続けたい。

(京市病紀 2018; 38(2): 46-50)

Key words: 造血幹細胞移植, 白血病, 血液疾患

はじめに

4年前の地域医療フォーラムで、当科の造血幹細胞移植の実績について発表した¹⁾。今回はその後4年間の移植実績アップデートを含め、本院血液内科について簡単に紹介したい。まず、当科が現場でどのような診療を行っているのかを紹介するため、造血幹細胞移植の一症例を実例として提示する²⁾。

症 例

患者: 29歳女性(台湾出身)
主訴: 倦怠感(造血幹細胞移植目的紹介)
現病歴: 台湾の前々医で貧血を指摘され、定期的に赤血球輸血をされていた(詳細不明)。来日後、X-1年10月に前医で原発性骨髄線維症と診断。汎血球減少が進行してきたためX年6月当院へ紹介。赤血球および血小板は輸血依存状態であったが血小板輸血不応で抗 human leukocyte antigen (HLA) 抗体が高力価陽性であった。しかし、稀な HLA haplotype をもつため血小板輸血ドナーが限られていた。発熱性好中球減少症も発症したため、早急に移植を行う方針とした。
既往歴: 甲状腺機能低下症、輸血後鉄過剰症
妊娠出産歴: 1児(5歳)
輸血歴: 赤血球60単位以上、血小板140単位
身体所見: 体温36.9度、脈拍80回/分・整、血圧101/75 mmHg、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) 0。
肺音清、心雑音聴取せず、体表リンパ節腫脹認めず、腹部では肝脾を触知しなかったが、CTでは軽度の脾腫を認めた。
血液検査: WBC 650/ μ L(好中球3.0%、リンパ球95.0%、単球1.0%、好酸球1.0%)、RBC 247×10^4 / μ L、Hb 7.2g/dL(輸血後)、網状赤血球0.1%、Plt 3.9×10^4 / μ L(輸血後)、TP 7.1g/dL、

Alb 3.4g/dL, LDH 108U/L, CRP 3.4mg/dL, フェリチン 1906.5ng/mL, 抗 HLA 抗体陽性, 抗 HPA 抗体 (HPA-15b) 陽性。肝腎機能および電解質は正常であった。

骨髄検査: 穿刺は dry tap。生検は細胞密度5%未満、相互に交差を示す細網線維のびまん性増加、一部に膠原線維の増生を認めた。European consensus criteriaによる線維化の程度はMF-2。遺伝子検査では、JAK2 mutation および CALR mutation 陰性。

ドナー検索: 患者は稀な HLA haplotype を持ち、HLA 一致の同胞および国内外の骨髄バンクにドナーなし。しかも自身の持つ HLA 以外のほぼ全ての HLA に対して広汎に高力価の抗 HLA 抗体を発現していたため、haploidentical な妹および殆どの臍帯血をドナーとする事は不可能であった。そこで、graft-versus-host disease (GVHD) リスクが高くなる事を覚悟の上、国内でも実施例の少ない、いわゆる「homo-to-hetero 臍帯血移植」

表1 移植情報要約

【HLA タイピング】(KIR リガンドミスマッチなし)

患者(女性 血液型 O+)

A 11:01, 11:02 B 46:01, 54:01 C 01:02, - DR 03:01, 04:05

ドナー(女性 血液型 O+)

A 11:01, - B 46:01, - C 01:02, - DR 03:01, -

【移植前処置】fludarabine 25 mg/m²×5 days / melphalan 40 mg/m²×2 days / total body irradiation 2 Gy×2 days【輸注細胞数】 2.20×10^7 /kg (CD34 陽性細胞数: 0.62×10^5 /kg 患者体重)

【GVHD 予防】tacrolimus + mycophenolate mofetil

【HCT-CI】0点

【感染症】EB ウイルス, サイトメガロウイルス既感染

【合併症】輸血後鉄過剰症, 甲状腺機能低下症

【輸血】追加許容 HLA 抗原を含む血小板 (HPA-15b 陽性は容認) を3日に1回輸血

KIR: killer cell immunoglobulin-like receptor, GVHD: graft-versus-host disease, HCT-CI: hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index.

(患者のもつ一方の HLA haplotype のみを 2 つもつドナーからの移植)³⁾を実施する事とした(表 1)。

経過: X 年 7 月に臍帯血移植を行った。移植後 day 31 に好中球生着。赤血球輸血は day 28, 血小板輸血は day 54 に離脱した。移植 1 ヶ月後の short tandem repeat (STR) 法によるキメリズム検査では, ドナー細胞 99.9%であった。急性 GVHD は grade I (皮膚のみ stage 1) で治療を要しなかった。退院後も現在(移植後 8 ヶ月)に至るまで経過良好である。

考察: 原発性骨髄線維症は難治性の骨髄増殖性疾患で, 症例数が少なく至適移植方法が確立していない。この患者は紹介時すでに重度の汎血球減少をきたしており, 至急の移植が必要であった。そして稀な HLA タイピングを持ち, かつ抗 HLA 抗体が高力価陽性であったため, ドナー選択肢が極めて限られた。そのため, GVHD リスクを覚悟の上 homo-to-hetero 臍帯血移植に踏み切った。そして使用可能な血小板製剤確保も極めて困難であったが, 血液センターと限られた輸血ドナーの方々の全面的協力を得ることができた。

このように, 本症例は大変難易度の高い造血幹細胞移植症例であったが, 院内スタッフおよび関連機関の多大なるご協力ご尽力のもと, 無事成功に導くことができた。

当科のプロフィール

それでは, ここで改めて当科の紹介を行いたい。京都市立病院血液内科は病床配分 30 床, 2017 年 4 月～2018 年 1 月実績で, 1 日平均入院患者数 39.6 人, 同外来患者数 34.4 人, 紹介率 85.0%, 逆紹介率 104.7%であった。当科のスタッフは 2018 年 3 月現在 8 名, 日本血液学会血液専門医 4 名をはじめ, 血液内科診療に関連する多くの指導医, 専門医, 認定医を取得している。また, 日本血液学会認定研修施設や, 骨髄バンク, 臍帯血バンクなど, 施設としても数多くの認定を受けている(表 2)。当科の診療範囲は血液疾患全般にわたり, 特に入院患者の 80% 以上は血液悪性疾患である。扱う疾患としては, 急性白血病, 慢性白血病, 骨髄異形成症候群, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫, 多血症やその他の骨髄増殖性疾患, 再生不良性貧血, 特発性血小板減少性紫斑病, 各種貧血疾患などが挙げられる。

血液疾患の治療は近年新薬の開発が進んで臨床応用されたものが多く, 特にここ 10 年で大きな変貌を遂げた。当科では血液疾患全般に対して, いわゆる「標準治療」を中心に⁴⁾, そのような新規薬剤を積極的に使用した治療, 各種造血幹細胞移植, JALSG (日本成人白血病治療共同研究グループ) や京都大学血液研究グループによる臨床研究等, 多岐にわたる治療を実施している。

開業医や一般病院で遭遇する血液疾患

考えられるシチュエーションとしては, 健診での血算異常, 症状有無にかかわらず日常診療で行った検血での血算異常や白血球分画異常, 原因不明のリンパ節腫脹

(無痛性, 経時的増大), 検血での総蛋白上昇や LDH 上昇, あるいは凝固系異常, 検血や検尿での M 蛋白検出等が挙げられる。こういう事例に遭遇した場合, 血液内科にご紹介もしくはご相談頂ければ幸いである。ところで診療を行っているところ, 年間数例は薬剤起因性の血球減少症に遭遇する。教科書的には抗精神病薬, 抗甲状腺ホルモン薬, 解熱鎮痛薬などが有名であるが, 最近特に多いのが, メトトレキサート (商品名リウマトレックス, メトレート) に起因する症例である。かなり重篤な血小板減少や無顆粒球症で緊急紹介となるので, 改めて現場の先生方にも今一度の注意喚起を申し上げる次第である。

当科の造血幹細胞移植実績

1995 年に当科第 1 例目の自家末梢血幹細胞移植を実施してから 23 年, 移植件数は 170 回を越え, 京都府下で 5 番目に多い件数である⁵⁾。造血幹細胞移植の良い適応としては, 自家移植では多発性骨髄腫, 治療感受性のある再発悪性リンパ腫など, 同種移植では急性白血病 (予後良好型を除く), 骨髄異形成症候群, 予後不良型悪性リンパ腫, 再生不良性貧血, 慢性骨髄性白血病が挙げられるが, 近年はチロシンキナーゼ阻害剤の普及で慢性骨髄性白血病の移植例は激減した。当科の造血幹細胞移植は 2018 年 1 月までの集計で 153 症例, 延べ 175 回を数える。内訳は自家移植 86 回, 同種移植 89 回 (血縁骨髄 11, 血縁末梢血 21, 非血縁骨髄 23, 非血縁末梢血 1, 臍帯血 33), 移植時年齢中央値は 55 歳 (自家移植 58 歳, 同種

表 2 当科のプロフィール

病床配分: 30 床
1 日平均入院患者数: 39.6 人 (2017 年 4 月～2018 年 1 月)
1 日平均外来患者数: 34.4 人 (2017 年 4 月～2018 年 1 月)
紹介率: 85.0% 逆紹介率: 104.7%
スタッフ数: 8 名 (部長 1, 副部長 1, 医長 1, 医員 3, 専攻医 2)
日本血液学会血液指導医 2 名
日本血液学会血液専門医 4 名
日本造血細胞移植学会造血細胞移植認定医 2 名
日本輸血・細胞治療学会認定医 1 名
日本内科学会総合内科専門医 3 名
施設認定
・日本血液学会認定研修施設
・日本内科学会認定医制度教育病院
・日本臨床腫瘍学会認定研修施設
・日本がん治療認定医機構認定研修施設
・日本骨髄バンク移植認定病院(骨髄, 末梢血)
・日本さい帯血バンク移植病院
・JALSG (日本成人白血病治療共同研究グループ) 親施設

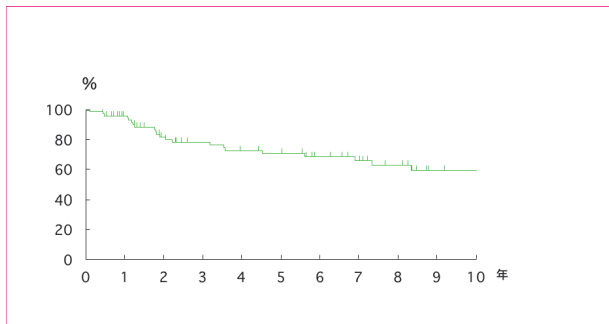
表3 当科造血幹細胞移植症例プロフィール
(2018年1月31日現在)

総計	153症例	延べ	175回	(132例1回	20例2回	1例3回)
自家移植	86回	(末梢血)	86)			
同種移植	89回	(血縁骨髄	11	血縁末梢血	21	非血縁骨髄
		非血縁末梢血	1	臍帯血	33)	
男	91例	女	62例			
年齢中央値	55歳	(17~73歳)				
自家移植	中央値	58歳	(22~71歳)			
同種移植	中央値	49歳	(17~73歳)			
疾患内訳						
急性骨髄性白血病	42例	急性リンパ性白血病	17例			
骨髄異形成症候群	10例	多発性骨髄腫	24例			
悪性リンパ腫	54例	再生不良性貧血	2例	その他	4例	

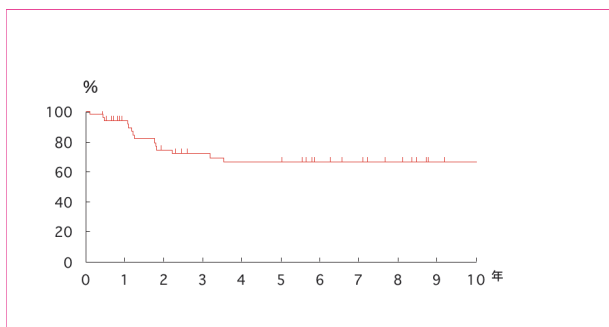
移植 49歳)であった。疾患内訳としては、急性骨髄性白血病 42例、急性リンパ性白血病 17例、骨髄異形成症候群 10例、多発性骨髄腫 24例、悪性リンパ腫 54例となっている(表3)。当科の造血幹細胞移植の特長として、(1)小児科との協力のもと、小児から成人に至るまで全年齢層の移植に対応できる、京都府下でも数少ない病院の1つである(他は京都大学、京都府立医大のみ)、(2)骨髄バンク(骨髄、末梢血)ならびに臍帯血バンク認定を受けており非血縁者間移植が施行できる、(3)HLA半合致移植も手がけている、などの点が挙げられ、あらゆる種類の造血幹細胞移植に対応可能であり、海外のバンクを介した移植も実施している。

初回移植からの5年全生存率であるが、自家末梢血幹細胞移植全体では70.5%(N=74)である。疾患別では、悪性リンパ腫が66.5%(N=49)、多発性骨髄腫が76.1%(N=21)であった。ただし多発性骨髄腫では生存曲線の低下が続く(つまり根治できない)という特徴がある。同種造血幹細胞移植全体では44.4%(N=83)であり、2年を越えるとほぼ一定になる。急性骨髄性白血病では55.4%(N=40)であった(図1, 2)。

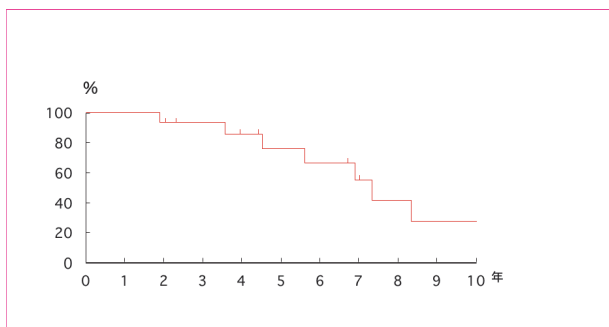
全国的に見た近年の移植の特徴であるが、1990年代は、同種移植は50歳、自家移植は60歳が限界であったが、患者の高齢化および移植技術の発展(骨髄非破壊的移植の導入や支持療法の進歩など)に伴い、同種移植は65歳、自家移植は70歳位まで考慮されるようになった。また同種移植では、少子化による同胞の減少(つまりHLA一致同胞ドナーを得るチャンスが少なくなる)や、「患者の高齢化=同胞ドナーの高齢化」という問題があり、非血



A 全疾患, N=74, 5年生存率 70.5%

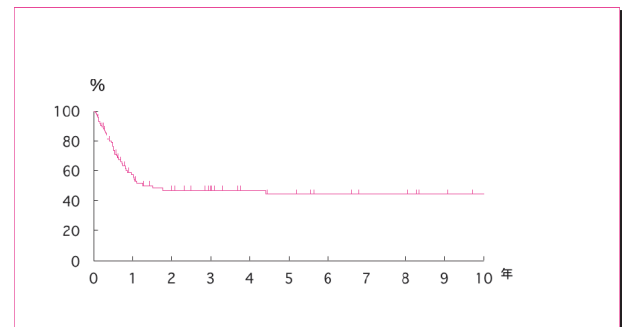


B 悪性リンパ種, N=49, 5年生存率 66.5%

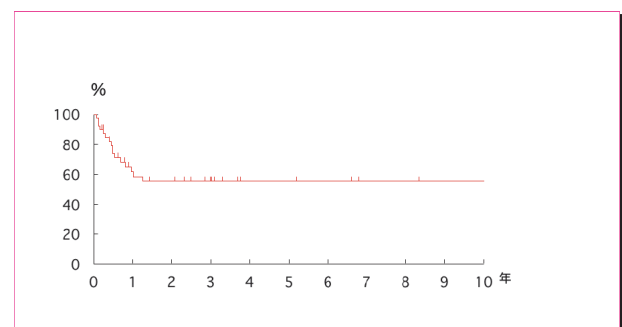


C 多発性骨髄腫, N=21, 5年生存率 76.1%

図1 自家末梢血幹細胞移植の生存曲線



A 全疾患, N=83, 5年生存率 44.4%



B 急性骨髄性白血病, N=40, 5年生存率 55.4%

図2 同種造血幹細胞移植の生存曲線

縁者間移植，特に臍帯血移植が増加した。一方，「HLAの壁」を打破すべく，血縁者間の HLA 半合致移植が全国的に急増している。

当科の今後の目標

当科の患者数および診療内容は，ようやく京都市内の近隣大病院と比肩できるレベルになって来た。特に力を入れている造血幹細胞移植については，同種移植は年間15例前後，自家移植とあわせて年間20例前後を維持できるようにしていきたい。そして今後は京都のみならず，全国からも注目される，そして患者さんや近隣の医療機関にとっても，スタッフにとっても魅力ある血液内科として，さらなる発展を目指して精進したいと考える次第である。

最後に，特に造血幹細胞移植はチーム医療の最たるもので，あらゆるスタッフ，そして患者および家族の協力のもとに成り立つ医療である。また，現在当科がここまで診療内容を充実させる事ができるようになったのも，若手先生達はじめ，多くの方々のご尽力の賜である。この場を借りて，当科にかかわる全ての関係各位に心からの感謝を申し上げたい。

引用文献

- 1) 伊藤 満, 堀澤欣史, 五島悠太, 他: 当科における造血幹細胞移植の現状. 京都市立病院紀要 2014; 34(2): 109-113.
- 2) Iemura T, Itoh M, Mano C, et al. : Successful engraftment after cord blood transplantation from an HLA-homozygous donor (homo-to-hetero Cord blood transplantation) in a primary myelofibrosis patient with broad HLA antibodies. Transfusion 2018; 58(12): 2773-2776.
- 3) Morishima Y, Azuma F, Kashiwase K, et al. : Risk of HLA homozygous cord blood transplantation: Implications for induced pluripotent stem cell banking and transplantation. Stem Cells Transl Med 2018; 7(2): 173-179.
- 4) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版. 一般社団法人日本血液学会, 2018, p1-6.
- 5) 日本における造血幹細胞移植 平成29年度 全国調査報告書. 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会, 2018, p28.

Abstract

Present State and Future Vision of Department of Hematology in Kyoto City Hospital

Mitsuru Itoh

Department of Hematology, Kyoto City Hospital

The Department of Hematology in Kyoto City Hospital has eight staffs, including four board certified members of the Japanese Society of Hematology. From April 2017 to January 2018, we have had a daily average of 39.6 inpatients and 34.4 outpatients. Our referral rate was 85.0% and reverse referral rate was 104.7%. We treated 153 patients with 175 times of hematopoietic stem cell transplantation as of January 2018. The five-year overall survival rate from first transplantation was 70.5% and 44.4% in autologous (N=74) and allogeneic (N=83) settings, respectively. The number of patients and clinical practice contents of our department are now similar to those of hematological departments in the other major hospitals in Kyoto City. We will continue making maximum efforts for meeting the needs of community medicine.

(J Kyoto City Hosp 2018; 38(2):46-50)

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, Leukemia, Hematological disorder