

骨髓移植療法と全身照射法の治療スケジュールに についての国内調査

井上 俊彦^{*1}, 母里 知之^{*2}, 飯野 祐^{*3}
菅原 正^{*4}, 正岡 徹^{*5}, 柴田 弘俊^{*5}

NATIONAL SURVEY OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND TOTAL BODY IRRADIATION WITH SPECIAL REFERENCE TO TREATMENT SCHEDULE IN JAPAN

Toshihiko INOUE^{*1}, Tomoyuki MORI^{*2}, Yuu IINO^{*3},
Tadashi SUGAWARA^{*4}, Tohru MASAOKA^{*5} and Hiroshi SHIBATA^{*5}

(Received 20 March 1989, accepted 19 April 1989)

Abstract Data from the Japanese bone marrow transplantation (BMT) registry, which is based on 667 BMT patient records at 38 participating hospitals from 1975 through 1987, shows that the number of BMT cases increased annually from 1981. BMT treatment of leukemia has progressed rapidly during the last 10 years. Changes in patient selection criteria as well as treatment modalities, such as fractionated total body irradiation (TBI) and the selection of platelet donor with negative cytomegalovirus titer, have significantly improved survival rates and decreased the incidence of interstitial pneumonitis since 1981. A national TBI survey confirmed that the most widely adopted TBI dose schedule was 12 Gy in 6 fractions over 3 days with a median dose rate of 6 cGy/min. Twenty-seven out of 32 hospitals adopted the traditional regimen, specifically, chemotherapy followed by TBI. However, the other 5 hospitals chose to use TBI preparation regimen first, followed by chemotherapy. TBI was found to be a more significant factor than chemotherapy in determining the time required for the white blood cell count to reach a minimum. Also, when TBI regimen proceeds chemotherapy, a bioclean environment is not needed for the patient during irradiation treatment.

Key words: Bone marrow transplantation, Total body irradiation, Treatment schedule, National survey

はじめに

悪性腫瘍に対する骨髓移植療法は国の内外において過去 10 年間に驚異的な進歩を遂げた¹⁾。国際骨髓移植登録には年間 2000 例が登録され、国内でも年間 160 例を越える骨髓移植が行われるようになった。実施施設数の増加につれ

て、骨髓移植の前処置としての全身照射の方法も多様化してきた。それは物理面に止まらず、生物学的因子についても多彩になってきた。1982 年の第 2 次国内調査で、全身照射のスケジュールについてまとめたが²⁾、既に 6 年を経過したので再調査を行い、骨髓移植療法の国内の現状とあわせて報告する。

*1 大阪府立成人病センター放射線治療科(〒537 大阪府大阪市東成区中道 1-3-3)

Department of Radiation Therapy, The Center for Adult Diseases, Osaka, 1-3-3, Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka-shi, Osaka 537, Japan.

*2 東海大学医学部放射線医学教室 Department of Radiology, Tokai University Medical School.

*3 東京大学医科学研究所放射線科 Department of Radiology, Tokyo University Institute of Medical Science.

*4 自治医科大学中央放射線部 Department of Radiology, Jichi Medical School.

*5 大阪府立成人病センター血液内科 Department of Hematology, The Center for Adult Diseases, Osaka.

方 法

1988年8月に厚生省骨髓移植療法研究班(正岡班)における骨髓移植登録協力38施設を対象に、骨髓移植例の初回予備登録と既登録例の追跡調査を行った。

全身照射法の調査対象は各施設における最近の白血病あるいは悪性リンパ腫症例とした。調査内容は、診断名、線量/分割/日数、線量率、全身照射の時間割及び週間予定表、前処置の組合せと投与計画、最低白血球数の到達日、全身照射時の無菌操作である。1988年8月に厚生省正岡班で把握していた国内48施設にアンケート用紙を送付し、33施設より回答が寄せられた(このうち2施設は現在実施せず)。同年12月に1施設に対して追加調査を行い、最終的に32施設の調査報告がまとめられた。

生存率と間質性肺炎の発症確率はKaplan-Meier法で求め⁵⁾、有意差検定にはlogrank testを用いた⁶⁾。

結 果

骨髓移植療法の国内の現状

1) 骨髓移植登録

1975年から1987年の間に全国38施設で骨髓移植を受けた667例が登録された。1980年以前には総数43例が骨髓移植を受けたにすぎなかった。総施設数もわずか9施設であった。1981

年以降急速に施設数と症例数が増加し、1985年には100例を越え、1987年には38施設で年間167例に達した(Fig. 1)。内訳は急性リンパ性白血病186例、急性非リンパ性白血病183例、慢性骨髄性白血病96例、骨髄形成不全症候群9例、悪性リンパ腫63例、固形がん34例、再生不良性貧血89例、重症複合免疫不全症など7例であった。自家骨髓移植は90例、同種551例、同系26例であった。

2) 骨髓移植治療成績

1986年12月以前に同種骨髓移植療法を受けた320例の白血病症例を年代順に3群に分けた。1980年以前のA群27例、1981年から1983年6月のB群64例、1983年7月から1986年のC群229例の各3年生存率は4%、34%、44%であった。3群間に有意差が認められた($P=0.0001$) (Fig. 2)。第一適応とされる急性非リンパ性白血病の第一寛解期における同種骨髓移植61例の5年生存率は59%であった。

間質性肺炎は骨髓移植療法の死因の第1位(30%)を占めた。原疾患の再燃(26%)と感染症(11%)がこれに続いた。間質性肺炎の発症の有無の判断のできない早期死亡例を除いた309例の同種骨髓移植を受けた白血病症例について、前記の年代別の3群に分けた間質性肺炎の1年発症確率はA群92%、B群52%、C群32%であり、3群間に有意差が認められた($p=0.0001$)

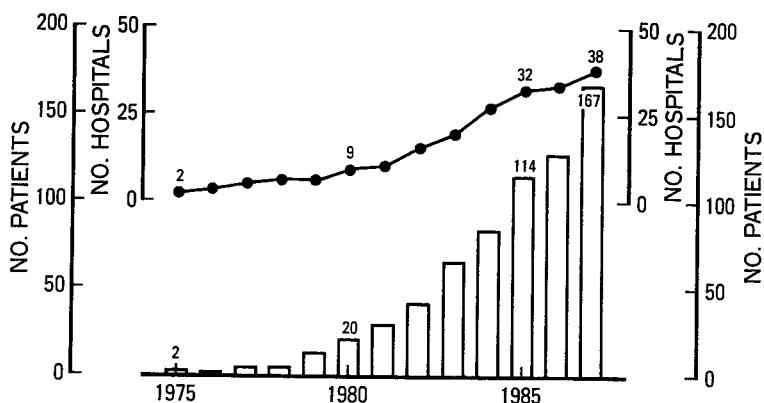


Fig. 1. Annual number of patients and cumulative number of hospitals in Japanese bone marrow transplantation registry (1975-1987).

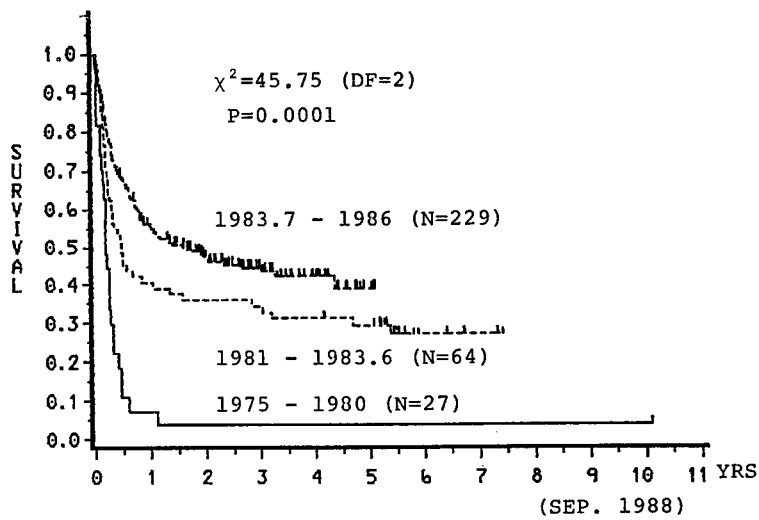


Fig. 2. Survivals of leukemia patients treated with allogeneic bone marrow transplantation by year.

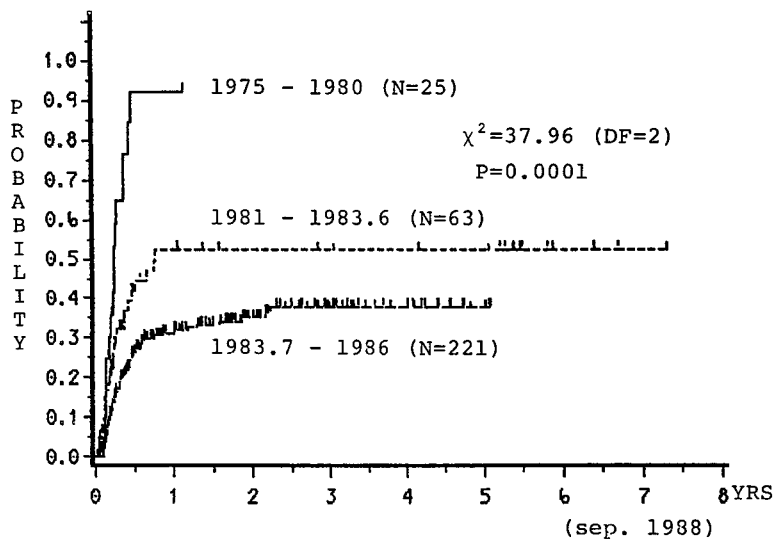


Fig. 3. Probabilities of developing interstitial pneumonitis in leukemia patients treated with allogeneic bone marrow transplantation by year.

(Fig. 3).

生存率及び間質性肺炎の発症率からみると、1981年以降の国内の骨髓移植成績の急速な向上は明らかである。

全身照射法の現状

1) 線量・分割と線量率

全 32 施設で分割全身照射が採用されていた。最も多い線量分割は 12 Gy/6 回/3 日の 1 日 2 分割法であった。1 日 1 分割は 12 施設、1 日 2 分割が 19 施設で、1 日 3 分割が 1 施設であった。1 日 2 分割全身照射の間隔は 6 時間が多く、1 日 3 分割法では 4-5 時間の間隔であった。1 日多分割全身照射の実施 20 施設中 7 施設では午前 7

Table 1. TBI dose and fractionation

FRX size	commom F-TBI		MDF-TBI	
	dose (Gy)/FRX/D	No. Hosp.	dose (Gy)/FRX/D	No. Hosp.
3.3	9.9/3/3	1		
2.5	10/4/4	3	10/4/2	1
4	12/3/3	1		
3	12/4/4	3	12/4/2	3
2.4	12/5/5	2		
2	12/6/6	2	12/6/3	14
1.8			12.6/7/4	1
1.2			13.2/11/4	1

TBI national survey (Jan. 1989)

F-TBI: Fractionated total body irradiation

MDF-TBI: Multiple daily fractionated total body irradiation

Table 2. TBI dose rate

dose rate (cGy/min)	No. Hosp.
2.3-4.9	5
5.0-9.9	20
10.0-14.5	7

TBI national survey (Jan. 1989)

Table 3. Preparation regimen and median time (range) to white blood cell count nadir

Preparation regimen	days to WBC count nadir from		No. Hosp.
	BMT	TBI	
CHEM/TBI	7(1-21)	7(2-22)	27
TBI/CHEM	3(0-6)	9(6-13)	5

TBI national survey (Jan. 1989)

BMT: Bone marrow transplantation

TBI: Total body irradiation

CHEM: Chemotherapy

時から午前9時の時間帯での早朝勤務が行われていた (Table 1)。線量率の中央値及び最小・最大値は 6(2.3~14.5) cGy/分であった (Table 2)。なお1日3分割全身照射の線量率は10 cGy/分であった。

2) 前処置と最低白血球数の到達日

27施設で通常の化学療法+全身照射の前処置が採用されていた。残りの5施設では全身照射を移植-10病日ないし-7病日より先行させる全身照射+化学療法の組合せを採用していた。移植後に白血球数が最低値を示す日数(中央値)は前者で7日, 後者で3日であった。しかし, 起算日を全身照射の最終日にとすると, 各々7日と9日になった (Table 3)。

前処置の薬剤は cyclophosphamide (Cy) を主とするもの, cytosine arabinoside (Ara-C) を中心とするものと, 両者の併用を主にする群に大別された。他の併用薬剤としては ACNU, Vp-16, hydroxyurea, methotrexate, daunorubicin が使用された。3群間の白血球数の最低値到達日は移植日を起算日にとすると Ara-C 群が早い, 全身照射の最終日を起算日にとすると差がみ

られなかった (Table 4)。Ara-C 群には全身照射先行の前処置を採用する3施設が含まれ, その影響がみられた。

3) 全身照射中の無菌操作

国内では現在までのところ, 全身照射中の無菌操作の是非についての統一見解がない。無菌ワゴンにより, 無菌室から照射室までの輸送及び照射中も厳重な無菌を要求するものから, 無菌衣でよしとするもの, 全く通常の照射と同様に扱うものまで千差万別である。無処置施設は12施設である。しかし, 全身照射の先行前処置を採用する5施設はすべて無菌操作に関して無処置で済ましていることは大変興味ある事実である。全身照射を先行させることにより, 照射期間の患者の全身状態が一般に良好で, 無菌操作が不要なため, 全身照射がより円滑に実施できると報告された (Table 5)。

Table 4. Drug combination in preparation regimen and median time (range) to white blood cell count nadir

Drug combination	Days to WBC count nadir from		No. Hosp.
	BMT	TBI	
Cy (+others)	7 (2-11)	9 (3-12)	18
Ara-C (+others)	4 (0-6)	9 (4-13)	4
Cy+Ara-C (+others)	8 (1-21)	10 (2-22)	9

TBI national survey (Jan. 1989)

BMT: Bone marrow transplantation

TBI: Total body irradiation

Cy: Cyclophosphamide

Ara-c: Cytosine arabinoside

考 察

骨髄移植療法は過去 10 年間に急速な進歩を示し、白血病の完治療法としての地位を獲得しつつある。のみならず、再生不良性貧血、悪性リンパ腫、ある種の固形がん、重症複合免疫不全症、先天性代謝異常などの治療にも好成績が報告されるようになった^{1,2)}。

国内でも以前から骨髄移植療法は試みられているが^{7,8)}、1975 年以降の症例を登録した国内集計でみると、1981 年以降移植症例が急増した。この背景には無菌室治療の整備、治療成績の向上、完治療法としての骨髄移植療法の位置づけがあげられる^{3,9)}。

骨髄移植の実施施設の増加にともなって、全身照射の方法も多様化してきた。初期には情報不足を補うため、最近では多様化した全身照射の標準化をはかるために、全身照射の実施施設間の情報交換が必要となった。

1981 年に全身照射法についての情報交換と基礎的並びに臨床データの集積を目的として、全身照射法小委員会が厚生省班研究（重松班）の作業部会として組織された。全身照射法の現状把握と線量評価に関する標準化のために第 1 次国内調査を行い、7 施設の全身照射法の比較一覧表が作成された¹⁰⁾。第 2 次調査で線量分割と線量率について調査し、共同研究の必要性和可能性を検討した⁴⁾。第 3 次調査では厚生省班研究（正岡班）の中で骨髄移植集計を併せて行

Table 5. TBI conditions and preparation regimen

Gnotobiotic situations	CHEM/TBI	TBI/CHEM
Bioclean box	8 a, b	0
Sterilized gown	13 a, b	0
Room cleaning	2 a	0
+UV		
No manipulation	7	5

TBI national survey (Jan. 1989)

a, b: overlap

CHEM: Chemotherapy

TBI: Total body irradiation

UV: Ultraviolet

い、14 施設における急性白血病的同種骨髄移植例の予後因子を解析した¹¹⁾。これを契機に骨髄移植全国登録を開始した。1987 年には装置・照射法などの主として物理的因子について調査が行われた¹²⁾。

急性白血病的骨髄移植成績は、移植までの再発回数、移植時の寛解状態、診断時年齢、初診時白血球数などの多くの因子の影響を受ける¹³⁾。国内登録例における多変量解析によると、治療成績の向上には、移植の最適時期（寛解期、感染症非合併例）を選び、移植後の GVHD (graft versus host disease) と間質性肺炎の予防対策を講じることの重要性が明らかにされた¹⁴⁾。

間質性肺炎は骨髄移植療法の最も重篤な合併症のひとつである。国際登録の解析でも、methotrexate 使用例、高齢者、GVHD 重症例、診断から治療までの長期例、全身状態不良例、methotrexate 使用例では高線量率全身照射例に間質性肺炎の発症率が高いとされている¹⁵⁾。国内登録例の検討でも、分割全身照射の採用、サイトメガロウイルス抗体価陰性の血小板提供者の選択、抗サイトメガロウイルス高力価グロブリンの予防投与などにより、その発症率は著しく減少した¹⁶⁻¹⁸⁾。この減少が骨髄移植の成績向上に大きく貢献したことはいうまでもない。

1982 年の第 2 次国内調査と今回の調査の異なる点は、施設数の増加、分割全身照射の全面的採用と全身照射先行の前処置の出現である。分割全身照射では前処置としての時間的制約から 1 日 2 分割照射が多くなってきた¹⁹⁾。Shank らは 1 日 3 分割の 13.2 Gy/11 回/4 日法で成績

の向上を報告した。その前処置は-7 から-4 病日に全身照射を行い、-3・-2 病日に cyclophosphamide を投与する全身照射先行型である。肺部分遮蔽の併用で間質性肺炎を減少させ、早期死亡の低下により生存率が向上した²⁰⁾。この成績に刺激されて、従来の抗癌剤先行型から全身照射先行型への移行がみられるようになった。

線量率は 5 cGy/分と 10 cGy/分の採用施設が多く、平均すると 6 cGy/分であった。分割全身照射と線量率の至適条件が提案され²¹⁾、次の課題としてとりあげられている。国内でも次の 3 条件に絞って今後の研究を進める予定である。

- a) 12 Gy/4 回/2-4 日; 3-5 cGy/分
- b) 12 Gy/6 回/3-6 日; 5-12 cGy/分
- c) 13.2 Gy/11 回/4 日; 20 cGy/分

この線量分割と線量率であれば、各施設の現状をさほど変更することなく実施できると考えられる。

分割全身照射の採用と線量率の組合せで、1 回当たりの治療時間の短縮がはかられ、あるいは全身照射先行の前処置の採用で、全身照射は特殊な治療法でなく、通常の治療としての方向へ進みつつある。

CSF (colony stimulating factor) は骨髄移植後の白血球数の増加に極めて有効で、その減少期間を有意に短縮させる²²⁾。一般に移植後 3 ないし 5 病日より投与を開始する。ところが、G-CSF 投与共同研究の際に最低白血球数の到達日に施設間で差があり、漠然と前処置による印象を受けていた。今回の調査で白血球数が最低値を示す日は全身照射に強く影響を受けていることが判った。

全身照射中の無菌操作については今のところ統一見解がない。即ち、全身照射中も無菌状態を保つことで感染症、間質性肺炎、GVHD の減少を期待する意見と²³⁾、外輪郭補償、肺密度補償、部分遮蔽など全身照射の精度を上げ¹²⁾、間質性肺炎などの合併症を減少させることに重点をおき無菌操作を不要とする意見がある。欧州では無菌ワゴンの使用は少数派になり、照射室内の消毒清掃程度で済まされている²⁴⁾。全身照射

先行の前処置により無菌操作が不要になったとする報告は大変興味あり、今後この前処置が増加すると予測される。

ま と め

国内でも年間 160 例を越える骨髄移植が行われ、白血病の 3 年生存率も 1980 年以前の 4% から最近では 44% に向上した。これには重篤な合併症のひとつである間質性肺炎の発症率の減少が大きく寄与している。そのひとつの因子に分割全身照射の採用があげられる。今回の調査では 12 Gy/6 分割/3 日法の分割全身照射法が最も多く、線量率 (中央値) は 6 cGy/分であった。移植後の白血球数の最低値を示す時期は全身照射に大きく影響を受けていた。全身照射先行の前処置の採用により照射中の無菌操作が不要で、照射がより円滑に行われることが報告された。

稿を終えるにあたり、骨髄移植登録及び全身照射国内調査に御協力をいただいた、北海道大学、秋田大学、東北大学、山形大学、新潟大学、群馬大学、千葉大学、東京大学、東京大学医科学研究所、日本大学、東京女子医科大学、東京慈恵会医科大学、帝京大学、東海大学、自治医科大学、国立がんセンター、神奈川県立こども医療センター、神奈川県立がんセンター、埼玉県立小児医療センター、埼玉県立がんセンター、都立駒込病院、横浜市立大学、松戸市民病院、国立小児医療センター、信州大学、佐久総合病院、静岡県立こども病院、金沢大学、名古屋大学、藤田学園名古屋保健衛生大学、三重大学、名古屋第一赤十字病院、名古屋第二赤十字病院、国立名古屋病院、京都大学、大阪大学、兵庫医科大学、近畿大学、大阪府立成人病センター、神戸中央市民病院、山口大学、鳥取県立中央病院、広島総合病院、広島県立安佐市民病院、広島大学、広島赤十字病院、九州大学、九州がんセンター、小倉記念病院の関係諸先生に深謝いたします。本研究は厚生省がん研究助成金 (61-4) の援助を受けた。本論文の要旨は 1989 年 1 月 15 日第 1 回日本放射線腫瘍学会学術大会 (東

京)において発表した。

文 献

- 1) Thomas, E. D., Storb, R., Clift, R. A. *et al.*: Bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* **292**: 832-843, 895-902, 1975.
- 2) Thomas, E. D.: Marrow transplantation for malignant diseases. *J. Clin. Oncol.* **1**: 517-531, 1983.
- 3) 正岡 徹, 井上俊彦: 骨髄移植の適応と成績. 癌と化学療法 **13**: 1811-1815, 1986.
- 4) 井上俊彦: 骨髄移植と放射線照射—第2回 TBI 小委員会報告—. *Immunohaematology* **5**: 184-189, 1983.
- 5) Kaplan, E. L., Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Stat. Ass.* **53**: 457-481, 1958.
- 6) Peto, R., Pike, M. C., Armitage, P. *et al.*: Design and analysis randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. 11. Analysis and examples. *Brit. J. Cancer* **35**: 1-39, 1977.
- 7) 服部絢一: 骨髄移植の歴史. 骨髄移植, 服部絢一編, 中外医学社, 東京. 1983, pp. 1-8.
- 8) 阿部光幸, 小野山靖人, 大久保雄二郎他: 全身照射と骨髄移植による白血病治療の1経験—その基礎的背景と問題点—. 日本医放会誌 **26**: 1557-1567, 1967.
- 9) Yamada, K., Yamada, H., Kodera, Y.: Clinical use of bio-clean rooms in Japan with special reference to medical isolators. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **13**(Suppl. 1): 91-94, 1983.
- 10) 井上俊彦, 柴田弘俊: BMTにおけるTBI. クリニカ **8**: 1011-1020, 1981.
- 11) Inoue, T., Masaoka, T., Shibata, H.: Total body irradiation for allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: A co-operative study from the TBI Subcommittee in Japan. *Strahlenther. Onkol.* **162**: 100-104, 1986.
- 12) 井上俊彦, 母里知之, 菅原 正, 飯野 祐, 正岡 徹: 骨髄移植療法のための全身照射の国内調査, 癌の臨床 **34**: 831-835, 1988.
- 13) Dinsmore, E., Kirkpatrick, D., Flomberg, N. *et al.*: Allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **62**: 381-388, 1983.
- 14) 井上俊彦: 骨髄移植療法における放射線の全身照射治療について. 放治システム研究 **4**: 17-29, 1987.
- 15) Weiner, R. E., Bortin, M. M., Gale, R. P. *et al.*: Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Assessment of risk factors. *Ann. Intern. Med.* **104**: 168-174, 1986.
- 16) Inoue, T., Masaoka, T., Shibata, H.: Risk factors associated with interstitial pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in Japanese experience. *Strahlenther. Onkol.* **162**: 368-373, 1986.
- 17) Teshima, H., Masaoka, T., Inoue, T. *et al.*: Interstitial pneumonitis in allogeneic bone marrow transplantation: A report from the Japanese BMT study group. *Bone marrow Transplant.* **1**: 179-183, 1986.
- 18) Inoue, T., Masaoka, T., Shibata, H.: Interstitial pneumonitis following allogeneic bone marrow transplantation in the treatment of leukemia based on BMT survey in Japan. *Strahlenther. Onkol.* **164**: 729-733, 1988.
- 19) Peters, L. J., Withers, H. R., Cundiff, J. H. *et al.*: Radiobiological considerations in the use of total body irradiation for bone marrow transplantation. *Radiology* **131**: 243-247, 1979.
- 20) Shank, B., Hopfan, S., Kim, J. H. *et al.*: Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. 1. Early results in leukemia patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **7**: 1107-1115, 1981.
- 21) Trott, K.-B.: Radiobiological aspects of total body irradiation. *Strahlenther. Onkol.* **160**: 212-213, 1987.
- 22) Masaoka, T., Motoyoshi, K., Takaku, F. *et al.*: Administration of human urinary colony stimulating factor for bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **3**: 121-127, 1988.
- 23) 森山美昭: 無菌病室—その治療の実際. 図説臨床[癌]シリーズ, No. 21. 骨髄移植(末柄恵一, 正岡徹編), メジカルビュー社(東京), 1988, pp. 52-60.
- 24) Quast, U.: Total body irradiation—review of treatment techniques in Europe. *Strahlenther. Onkol.* **9**: 91-106, 1987.

要旨：日本骨髓移植登録に 1975 年から 1987 年の間に国内 38 施設で移植を受けた 667 例が登録された。移植症例は 1981 年以降年々増加がみられる。過去 10 年間に白血病の骨髓移植療法は急速に進歩した。分割全身照射，サイトメガロウイルス抗体価陰性の血小板提供者の選択などの治療法の変化のみならず適応症例の選択基準の変化が 1981 年以降の生存率の向上と間質性肺炎の減少に明らかな改善をもたらした。全身照射法の国内調査で，最も多い線量分割は 12 Gy/6 回/3 日で，線量率は 6 cGy/分であった。32 施設中 27 施設は化学療法＋全身照射の前処置を採用し，残り 5 施設は全身照射先行型の前処置を採用していた。白血球数の最低値を示す日は化学療法よりも全身照射に大きな影響を受けていた。全身照射先行型の前処置を採用すれば，全身照射中の無菌操作が不要であることが示された。