

# 移植療法

## 骨髄移植・末梢血幹細胞移植

### 1. はじめに

白血病をはじめとする血液疾患に対する治療法として造血幹細胞移植があります。一般的には「骨髄移植」として知られていることが多い治療法ですが、実際には骨髄移植や末梢血幹細胞移植、さい帯血移植というようにいくつかの種類の移植治療があります。また、ドナーさんから造血幹細胞をもらって移植する「同種移植」の他に、自分の造血幹細胞を移植する（もとに戻す）「自家移植」という移植もあります。ここでは、同種造血幹細胞移植の概要を骨髄移植と末梢血幹細胞移植を中心に説明をしていきます。

### 2. 造血幹細胞とは

私たちの体の中を流れている血液の細胞成分である赤血球、白血球、血小板は「血液の工場」である骨髄の中でつくられています。骨髄の中には造血幹細胞と呼ばれる「血液の種」のような細胞があり、それがいろいろな血液細胞に成長（分化といいます）して増えたのちに、血液中に流れ出て体内の必要な場所でそれぞれの役割を果たします。

### 3. 同種造血幹細胞移植とは

造血幹細胞移植には、自分の造血幹

細胞を用いる「自家移植」と、他人であるドナーさんの細胞を用いる「同種移植」とがあります。

自家移植では自分の造血幹細胞をあらかじめ採取して保存しておき、その後大量の抗がん剤治療を行い病気の細胞を攻撃します。大量の抗がん剤治療を行うと正常な造血幹細胞もやられてしまうため、いつまでたっても骨髄機能が回復せずに正常な血液細胞がつかれないままです。それをレスキューするために、あらかじめ保存しておいた造血幹細胞を体の中に戻して骨髄機能を回復させます。

自分の骨髄の中に悪性の細胞が存在しているような病気（白血病など）や自分で十分な血液の細胞が作れない病気（再生不良性貧血など）の患者さんでは自家移植は行えません。実際には、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫の患者さんに自家移植が多く行われています。

他人であるドナーさんから造血幹細胞を移植する「同種移植」の場合には、自家移植と同様にまずは大量化学療法や全身放射線照射などによる前処置を行うことで患者さんの骨髄とともに腫瘍細胞を根絶させます。そして、破壊された骨髄機能を回復させるためにドナーさんの造血幹細胞を輸注します。同種移植の場合には、ドナーさん

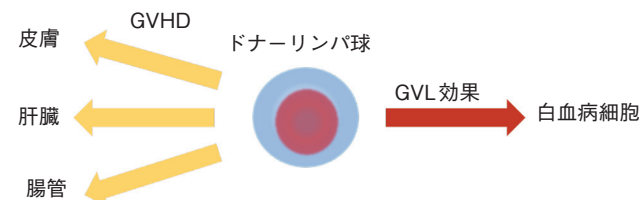


図1 GVL効果とGVHD

由来であるリンパ球など免疫を担う細胞が、免疫の力によって腫瘍細胞を抑えてくれる効果が期待される点が大きな違いとなります。

この効果は、GVL（Graft versus leukemia; 移植片対白血病）効果やGVT（Graft versus tumor; 移植片対腫瘍）効果と呼ばれています。したがって、同種移植はいわば「免疫療法」とも呼べる治療法であります。一方で、患者さんの体の正常な組織も敵とみなして攻撃をしてしまう副作用が問題となり、これをGVHD（Graft-versus-host disease; 移植片対宿主病）といいます（図1）。

### 4. 造血幹細胞移植の歴史

ここで少し造血幹細胞移植の歴史について説明します。もともと動物実験で効果が確認されていた骨髄移植をヒトに対してはじめて臨床応用したのは1957年のことです。のちにノーベル賞を受賞したトーマス博士によって、白血病の患者さんに対して抗がん剤と全身放射線照射による前処置で骨髄移植が行われました。その後、1959年のユーゴスラビアでの原子炉事故で被ばく者6名に対して骨髄移植が実施されています。

1960年代は世界各国で骨髄移植がブームとなり、その頃の約200名の患

者さんに対する移植成績が報告されていますが、ドナーさんの骨髄が患者さんに根付く「生着」が確認されたのがたったの5%という結果であり、骨髄移植は一時下火となってしまいました。この頃は、白血球の型である「HLA」の知識が不十分であり、HLAの検査やGVHDの予防が行われていなかったことが原因と考えられます。

のちにHLAが適合したドナーからGVHD予防法を用いて行う「近代的骨髄移植」がトーマス博士によって確立され、1970年以降、現在行われているような移植治療が行われてきました。日本でも1959年に放射線事故に対する国内初の骨髄移植が行われていますが、近代的骨髄移植としては1974年に血縁者をドナーとした骨髄移植が行われています。1970年代後半には米国や英国で骨髄バンクが設立され、日本では1991年に日本骨髄バンクが発足しています。現在、日本では年間3500件以上の同種移植が実施されるようになってきています。

### 5. 造血幹細胞移植の種類

造血幹細胞をどこから採取するかによって、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、さい帯血移植に分類されます。血液の工場であり造血幹細胞が含まれる骨髄液を、全身麻酔下でドナーさんか

ら採取をして移植する方法が骨髄移植です。末梢血幹細胞移植では、ドナーさんにG-CSFという白血球を増やす作用のある薬を注射することで、普段は骨髄の中に存在している造血幹細胞を血液中に動員して、それを成分採血装置で採取して患者さんに移植をします。赤ちゃんのへその緒であるさい帯の中にも造血幹細胞が多く含まれているため、出産時にへその緒に含まれるさい帯血を採取してさい帯血バンクに保存し、それを移植に用いるのがさい帯血移植です。

現在、日本で行われている同種移植では、血縁者間移植、非血縁者間移植（骨髄バンクドナーさんからの移植）、さい帯血移植がそれぞれ3分の1ずつの割合となっています。血縁者間移植においては末梢血幹細胞移植の割合が高くなっています。非血縁者間移植においては、2010年に導入された末梢血幹細胞移植の実施件数が増えてきていますが、まだ骨髄移植の割合が高くなっています。

## 6. HLAについて

HLA（Human Leukocyte Antigen；ヒト白血球抗原）は、ヒトの白血球の「血液型」として発見された抗原で、体の中のほぼ全ての細胞や体液に存在し、自分と自分ではないもの（自己と非自己）との識別に関与しています。赤血球には ABO 血液型や Rh 血液型、これ以外にもたくさんの種類の型がありますが、HLA にもたくさんの種類があります。

移植に関係して特に重要な HLA は、A、B、C、DR の四つがあります。それぞれの HLA は対になってい

て、母親と父親から1対ずつ受け継ぎますので、A、B、C、DR に関しては8個の HLA をみることとなります。最近では DP や DQ といった HLA も移植の成績に関係していることが報告されていますので、12個の HLA を検査でみていくこととなります。

これらの HLA の組合せは数万通りも存在しています。兄弟間で HLA が一致する（母親と父親からそれぞれ同じ HLA を受け継ぐ）確率は25%です。他人同士の場合には、A、B、C、DR について HLA を検査して適合する確率は、数百人から数万人に1人の確率となります。HLA が適合していないドナーさんから移植を行うと、ドナーさん由来の免疫細胞が患者さんの体を攻撃する GVHD の危険性や、移植したドナーさんの造血幹細胞が患者さんの体に残った免疫細胞によって拒絶される生着不全の危険性が増加します。

なお、HLA が適合していても、検査していない HLA や HLA 以外の抗原の違いによって GVHD や拒絶が一定の割合で起こります。最近では、移植後シクロホスファミド（PT-CY）という GVHD 予防法が確立されたことで、HLA が半分しか一致していない（HLA 半合致）ドナーさんからの移植（ハプロ移植）が可能となってきています。HLA が半分一致する確率は、親子では100%、兄弟では50%、いとこでは25%となりますので、ハプロ移植のドナー候補が見つかる可能性は高くなります。なお、ABO 血液型が患者さんとドナーさんとで異なっても移植を行うことができます。

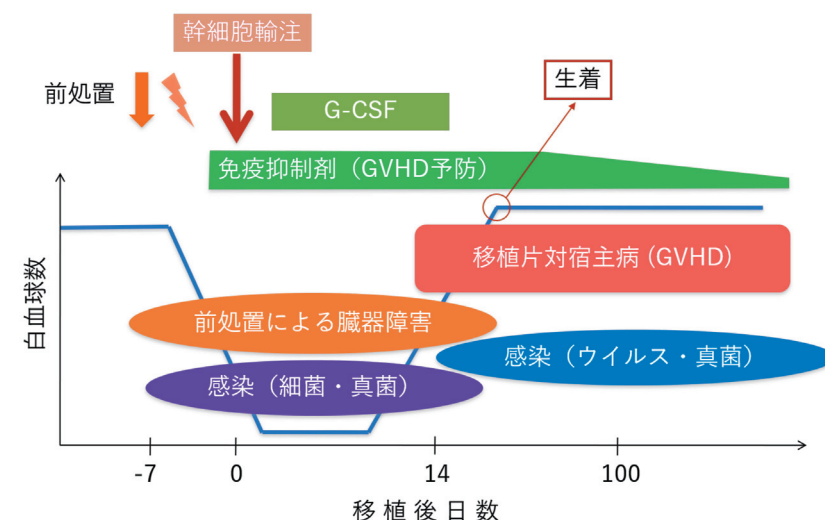


図2 同種造血幹細胞移植のながれ

## 7. 同種造血幹細胞移植のながれ

同種造血幹細胞移植のながれを図2に示します。

### (1) 前処置

まず始めに、移植日の約1週間前から移植を受ける患者さんに対して、大量の抗がん剤投与や全身放射線照射による前処置を行います。前処置を行う目的には次の三つがあります。①体内に残っている白血病細胞などの腫瘍細胞を根絶する、②患者さんの造血幹細胞を排除してドナーさんの造血幹細胞が根付くスペースを確保する、③移植するドナーさんの造血幹細胞が拒絶されないように患者さんの免疫の働きを抑制しておく、という目的です。前処置には、患者さんの骨髄を完全に空っぽにするような非常に強力な前処置である「骨髄破壊的前処置」のほかに、高齢の方や合併症をもった方、あるいは

腫瘍細胞を根絶するような強力な前処置を必要としない病気の方に対して行う、治療強度を落とした前処置である「骨髄非破壊的前処置」があります。骨髄非破壊的前処置を用いた移植には、いわゆる「ミニ移植」と呼ばれる移植が含まれます。骨髄非破壊的前処置を用いる場合には、ドナーさんの免疫力によって患者さんの腫瘍細胞を攻撃する GVL 効果がより期待されます。

### (2) 造血幹細胞の輸注（移植）

前処置が終わったのちに、造血幹細胞を患者さんの体内へ移植します。この日を「移植日」と呼び、移植の0日目（day 0）と数えます。移植といっても外科手術を行うわけではありません。骨髄移植、末梢血幹細胞移植、さい帯血移植いずれの場合も、造血幹細胞が含まれる幹細胞液を輸血などと同様に点滴ルートから輸注します。さい帯血移植などで、患者さんの骨髄の中

に直接移植を行うこともあります（骨髄内移植）。移植された造血幹細胞は血液の流れに乗って全身を回り、最終的には骨髄にたどり着いてそこに根付いて働き始めます。

骨髄移植を行うときに、赤血球のABO血液型が患者さんとドナーさんとで異なる場合には、骨髄液から赤血球あるいは血漿（血液の中の液体の部分）を除く処理を行ったのちに造血幹細胞を移植します。末梢血幹細胞移植やさい帯血移植の場合には、あらかじめ赤血球や血漿成分が除かれたかたちになっていますので、そのまま移植します。

造血幹細胞移植では、移植日をもって治療終了というわけではありません。移植日以降に、前処置に伴う合併症、感染症、生着不全、GVHDなどさまざまな合併症が出現する可能性がありますので、これらの合併症をうまくコントロールしていくことが移植成功への鍵となります。

### (3) GVHD予防

移植後にはドナーさんの免疫細胞が患者さんの体の正常組織を攻撃してしまうGVHDが起こる可能性があります。このGVHDは、急性GVHDと慢性GVHDに分類されます。急性GVHDは、幹細胞とともに輸注されたドナーさんのリンパ球によって引き起こされ、多くは移植後100日以内に起こります。皮膚や肝臓、腸管が標的となるため、皮疹、黄疸、下痢を特徴とします。慢性GVHDは、生着後に造血幹細胞から分化・成熟したリンパ球によって引き起こされ、移植後100日以降に起こることが多く、全身のさ

まざまな臓器において、膠原病（自己免疫疾患）に似た症状を呈します。慢性GVHDは末梢血幹細胞移植で多く発症し、さい帯血移植では発症が少ないとされています。

このようなGVHDが起こらないようにGVHD予防を行います。現在行われているGVHD予防で一番多い方法は、免疫抑制剤であるタクロリムスやシクロスポリンを移植日の前日から点滴で投与開始し、移植後1、3、6日目に免疫抑制作用を持つ抗がん剤であるメソトレキセートを投与するという方法です。血液中の免疫抑制剤の濃度が適正となるように投与量を調整していくことが重要です。GVHDが発症しないか確認をしながら、免疫抑制剤を内服へと変更していき、その後は少しずつ投与量を減らしていき、最終的には移植後半年から1年を目標として免疫抑制剤の投与終了を目指します。HLAが完全に適合していない場合など、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）というリンパ球を抑える作用のある抗体薬を用いることもあります。

### (4) 生着

移植したドナーさんの造血幹細胞が患者さんの骨髄の中で造血を行えるようになることを「生着」と呼びます。血液中の好中球が $500/\mu\text{l}$ 以上となった時点を生着とします。生着を迎える日は、骨髄移植では移植後14日程、末梢血幹細胞移植では移植後12日程、さい帯血移植では移植後21日程とされています。移植したドナーさんの造血幹細胞が、患者さんの免疫細胞によって拒絶されたりすることで、生着に至らない「生着不全」という合併

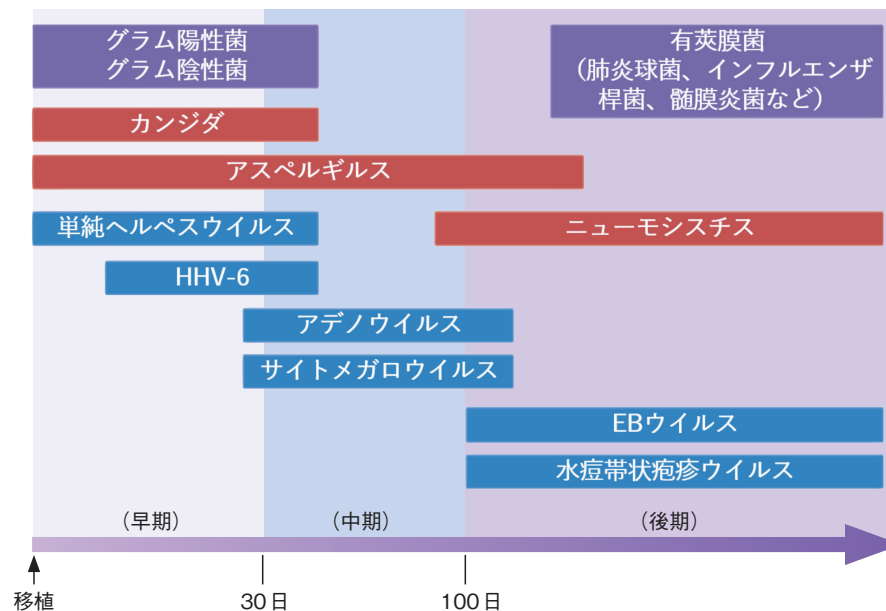


図3 同種造血幹細胞移植後の感染症

症が起こる場合もあります。その場合には再移植を行う必要がありますが、好中球が0の期間が長くなってしまいますので感染症をコントロールしていくことが重要となります。

また、生着の時期に、発熱・体重増加・呼吸困難などの症状が起こることがあり「生着症候群」と呼ばれています。重症となる場合には人工呼吸管理が必要となることもあります。生着症候群に対しては必要に応じてステロイド治療を行います。

### (5) 感染症

移植後は免疫力が非常に低下するため、さまざまな感染症を発症する可能性がありますので、移植治療は感染症との戦いとなります（図3）。

移植後早期（移植後1カ月）では、

ドナーさんの血液が生着するまでは白血球が0に近い状態が続くため、細菌や真菌（カビ）による肺炎や敗血症などの危険性があります。あらかじめ抗生物質で予防をしていきます。単純ヘルペスによる口内炎も発症しやすくなるため、抗ウイルス剤の予防投与も行います。赤ちゃんが発症する突発性発疹の原因ウイルスであるHHV-6というウイルスが、体の中で再活性化することによって脳症を発症することもあります。

移植後中期（移植後1～3カ月）では、サイトメガロウイルスによる肺炎・肝炎・腸炎といった感染症の危険性があります。定期的な血液検査によってサイトメガロウイルスの監視を行い、感染症を発症する前の段階から抗ウイルス剤で治療をします。最近では



サイトメガロウイルスの予防薬が使えるようになりました。アデノウイルスやBKウイルスによる出血性膀胱炎を発症することもあります。

移植後後期（移植後100日以降）では、水痘・帯状疱疹ウイルスによる帯状疱疹を発症することがあります。また、免疫力が低下している状態では、EBウイルスによってリンパ節が腫れてくる移植後リンパ増殖性疾患という合併症が起こることもあります。慢性GVHDを発症し長期的な治療が必要な場合などは、抵抗力が低下した状態が続くため、長期的な感染対策が必要となります。

造血幹細胞移植を行うと、これまでに接種してきた予防接種の効果がリセットされてしまいますので、移植後に落ち着いた時期から再度予防接種を受けていくことが推奨されています。

## (6) 移植に関連する合併症

前処置の大量抗がん剤や全身放射線照射によって、食欲低下や吐き気が起こりますので、吐き気止めを予防や治療に用います。また、口や胃腸の粘膜障害も前処置によって起こりやすい副作用です。粘膜障害による痛みが強い場合には医療用麻薬を使用して痛みをコントロールします。腸の粘膜障害によって下痢が起こりますので、下痢止めなどで対応します。消化器症状や口の粘膜障害によって食事摂取が不十分となる場合には中心静脈栄養（カロリーの高い輸液の投与）を行います。粘膜障害は1～2週間ほど続くことが多いですが生着とともに改善していきます。この他に、肝臓、腎臓、心臓、肺、中枢神経などの臓器障害が起こる

可能性があります。脱毛も起こります。移植後日数が経過しますと再び毛が生えてくることが多いです。前処置の種類や患者さん個人によって副作用の程度は変わってきます。

前処置の影響に加えて、免疫抑制剤や抗生剤などの薬剤、感染症、GVHDなどさまざまな影響によって起こる移植後特有の合併症もあります。肝中心静脈閉塞症（Veno-Occlusive Disease; VOD）や類洞閉塞症候群（Sinusoidal Obstruction Syndrome; SOS）と呼ばれている肝臓の合併症は、多くは移植後3週以内に発症して、黄疸・腹水・体重増加・肝臓の痛みといった症状が現れます。移植関連微小血管障害（Transplant-Associated Microangiopathy; TAM）では、細い血管の壁の内側を覆っている細胞が障害を受け、血管が閉塞して血液の流れが妨げられ、いろいろな組織の障害が引き起こされます。症状として下痢、黄疸、腎機能障害、意識障害などが現れます。

移植後の合併症では、同じ症状でも原因が異なったり、いくつもの要素が絡まりあったりしていることが少なくありません。原因によって治療法が正反対となることもありますので、胃や大腸の内視鏡検査、皮膚の生検検査、肺の気管支鏡検査などを行って診断を行うことも重要となります。

## (7) 移植後長期的な合併症

移植後長期的に問題となる合併症もあります。男女ともに不妊は一部の場合を除いて避けられない問題です。精子保存や卵子保存などについて必要に応じて移植前に産婦人科に相談をします。女性の場合には、女性ホルモンの

低下によって骨粗しょう症などを合併することがあるため、女性ホルモンの補充療法が必要となることがあります。移植後に抗がん剤や放射線などの影響で、大腸がん、食道がん、皮膚がんなど他のがん（二次がん）を発症することがあります。高血圧、糖尿病、脂質異常症といった生活習慣病を発症する危険性が高くなるとも言われています。これらの長期的な合併症を予防し、早期発見や早期治療できるように移植後の長期的なフォローアップを行っていきます。

## 8. 移植後の再発について

治療を期待して造血幹細胞移植を行いますが、現状では一定の割合で再発が起こってしまいます。再発の可能性を低くするためには、移植前にできるだけ白血病細胞などの腫瘍細胞が少ない時期に移植をすることが重要です。移植後は、過度の免疫抑制がかからないように免疫抑制剤の量を調節して、ドナーさんの免疫力によるGVL効果に期待します。再発の兆しがあった場合などに、ドナーさんに再度協力をしてもらい、成分採血装置を用いてドナーさんのリンパ球を採取してそれを輸注するドナーリンパ球輸注（DLI）を行うこともあります。

病気の種類によっては、治療効果をモニタリングしながら分子標的薬など病気を狙い撃ちするような治療薬を併用します。これらの対応でも病気の細胞が増えてくるような場合には、通常の化学療法を行うこととなります。また、2回目の造血幹細胞移植も選択肢のひとつとなりますが、初回の移植に比べて合併症の危険性も高くなるため

に、2回目の移植を行うかどうかは慎重な判断が必要となりますが、複数回の移植を経て治療に至った患者さんもあります。

## 9. ドナーさんについて

ドナーさんの第一候補はHLAが一致した兄弟姉妹（同胞）となります。兄弟姉妹の中でドナーさんが見つからない場合には、骨髄バンクに登録をしてHLAが適合するドナーさんを探していきます。骨髄バンクでもHLAが適合するドナーさんが見つからない場合には、さい帯血移植やHLAが一部適合しないドナーさんからの移植、さらには最近ではHLAが半分一致した親子間や兄弟間などでのハプロ移植が検討されます。

造血幹細胞の採取方法には、骨髄採取と末梢血幹細胞採取があります。どちらも一長一短があり、それぞれを用いた移植の成績も一律にどちらかが優れているというわけではありません。

骨髄採取の場合には、採取日（移植日）の1～3週間前までの間に、骨髄採取時の輸血用としてドナーさん自身の血液（自己血）を貯血しておきます。骨髄採取の前日に入院をして、採取当日は手術室で全身麻酔をしたうえで、腰の骨である腸骨に骨髄穿刺針を繰り返し刺して骨髄液を採取します。患者さんの体重によって採取する骨髄液の量が変わってきますが、多い場合には1L以上の骨髄液を採取することもあります。採取した骨髄液の分だけ出血することとなりますので、採取中にあらかじめ貯めておいた自己血を輸血します。経過に問題がなければ術後

2日程度で退院となります。

末梢血幹細胞採取の場合には、全身麻酔や自己血を貯血しておく必要はありません。採取の4日ほど前に入院をして、G-CSF製剤という白血球を増やす薬を連日皮下注射して、骨髓にいる造血幹細胞を血液中に動員します。採取当日は両腕の血管に針を刺して、一方の血管から血液を抜き、成分採血装置で処理をして造血幹細胞が含まれる部分を取り出します。それ以外の血液は反対側の腕の血管から戻していきます。大人の場合には1回の採取で10Lほどの血液を約3～4時間かけて処理します。1回の採取で必要な量の造血幹細胞が採取できない場合には翌日にも採取を行います。採取が終了すれば翌日に退院となることが多いです。

## 10. おわりに

現在では、同種造血幹細胞移植は血

液の病気に対する根治的な治療法として日本中で広く行われる治療となりました。適切なドナー選択、新たなGVHD予防法・治療薬の登場、抗生剤の進歩などによって移植の治療成績は向上してきています。しかしながら、まだ一定の割合で致命的な合併症は発症しますし、移植後の再発も起こってしまいます。これらを克服するための研究が現在も進められていますので、新しい治療薬の登場や移植法の開発などによって今後も移植成績が向上していくことが期待されます。また、移植によって病気が治った患者さんが、長期的な合併症や社会的な問題で苦しまなくなるように、長期的なフォローアップ体制を地域全体で整えていく必要があります。

(名古屋第一赤十字病院

血液内科医長 後藤辰徳)

## 関連ミニ辞典

**造血幹細胞 (HSC)** 赤血球・白血球・血小板などさまざまな成熟血液細胞の元になる細胞であり、多分化能に加えて自己再生能力を持っています。その多くは骨髓中に存在していますが、一部は末梢血中を流れているとされます。

**HLA (ヒト白血球抗原)** 赤血球を除く全身のほとんどの細胞上に存在するタンパク質です。HLAには多数の種類と組み合わせがあり、造血幹細胞移植前にこの組み合わせの型を調べることをHLAタイピングといいます。患者さんと

ドナーさんのHLA一致度は移植後免疫反応の程度と大きく関係するため、HLAができるだけ一致したドナー選択が重要とされています。

**好中球** 血液中で微生物を食べる主要な食細胞で、感染防御を担っています。

**GVHD (移植片対宿主病)** 同種造血細胞移植後、ドナーさんの細胞(移植片)に含まれるTリンパ球が、患者さん(宿主)の体細胞を非自己と認識して、患者さんの正常臓器を攻撃する重篤な免疫学的合併症です。

# ハプロ移植

## はじめに

同種造血幹細胞移植ではHLA (Human Leukocyte Antigen: ヒト白血球抗原) と呼ばれる白血球の血液型が一致した方をドナーとして行われるのが原則ですが、同胞(兄弟や姉妹)とHLAが適合している確率は約25%しかありません。同胞とHLAが適合しなかった場合には、骨髓バンクに登録してドナーさんからの移植を目指しますが、骨髓バンクにHLAが適合したドナーさんがいない場合や、病状から骨髓バンクでのコーディネート期間を待つのが難しい場合もあります。そのような場合にさい帯血移植やHLA半合致移植(ハプロ移植)と呼ばれる

移植が行われるのですが、HLA半合致移植は近年急速に増加しています(図1)。

## I. HLA半合致移植とは

HLAはA座、B座、C座、DR座と四つの抗原の検査をすることが一般的ですが、HLAは父親と母親の型を一つずつ受け継ぐため、A座、B座、C座、DR座でそれぞれ二つずつの型をもつこととなります。通常はA座、B座、C座、DR座で各2個、合計八つのHLAが適合したドナーさんからの移植(HLA適合移植)を行います。A座、B座、C座、DR座の各1個、合計四つのHLAが適合したドナーさんからの移植が行われることがあ

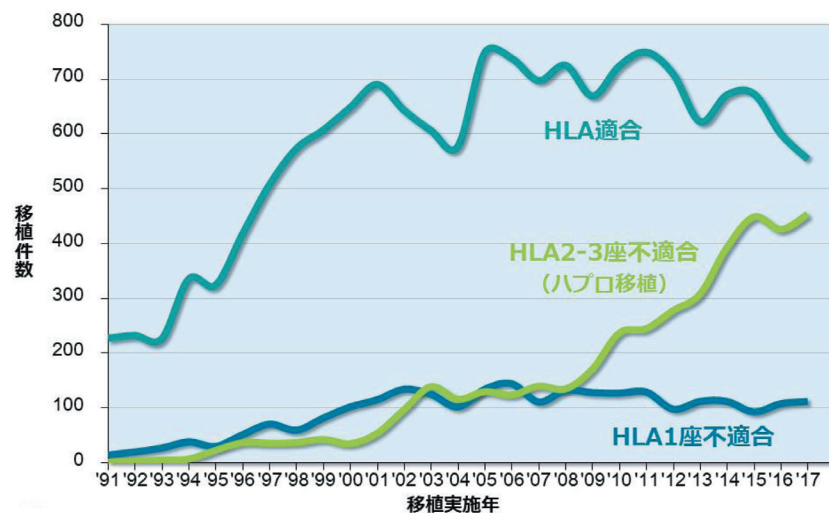


図1 HLA適合度別の造血幹細胞移植の年次推移

(一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2018年度 日本における造血幹細胞移植の実績より)



り、これを8個中4個、すなわち半分のHLAが適合した移植という意味で、HLA半合致移植と呼びます。

父親もしくは母親から受け継いだ遺伝子は一つのセットとなっており、そのセットをハプロタイプと呼ぶのですが、8個中4個のHLAが適合するというのは、両親どちらかから遺伝したハプロタイプが一致した移植であるためハプロ移植とも呼ばれています。

## II. HLA半合致移植のドナー選択

前述のようにHLA半合致移植は、父親もしくは母親から受け継いだ遺伝子のセット（ハプロタイプ）が一致した人からの移植ですので、親子であれば100%、同胞であれば50%の確率でHLAが半合致となります。さらに親子、同胞でドナーが見つからなかった場合には、従兄弟などもHLA半合致となる可能性もありますので、ほとんど全ての人にドナーが見つかる可能性があるといえます。このドナーの得られやすさがHLA半合致移植の大きな利点です。

ただし、患者さんによってはHLA抗体というものを持っている場合がありますので注意が必要です。HLA抗体は輸血や妊娠などによって、自分以外の人のHLAが体に入ったことがきっかけとなり産生された抗体であり、20～40%の患者さんにHLA抗体が検出されると報告されています。HLA抗体の有無は非常に重要ですので、HLA半合致移植を行う前には必ずHLA抗体の検査を行います。仮にHLA抗体が検出されたとしてもすべての場合で問題となるわけではありませんが、ドナーさんのHLAに対応す

るHLA抗体をもっていた場合には、そのドナーさんからの移植は生着不全（移植した造血幹細胞がうまく根付いてくれないこと）となる危険性が高いため、患者さんのHLA抗体に反応しないと思われる他のドナーさんを探すことが推奨されています。

## III. HLA半合致移植開発の歴史

HLAは白血球の血液型として発見されましたが、実際には白血球だけにあるのではなく、ほぼすべての細胞にあります。そのため、移植されたドナーさんの免疫細胞が、患者さんの体を攻撃してしまう反応である移植片対宿主病（GVHD）の危険性が、HLA適合移植よりも高くなります。実際に1990年頃の欧米からの報告では、HLA半合致移植をHLA適合移植と同様の方法で行ったところ、急性の移植片対宿主病（GVHD）が75%以上、重症GVHDが50%以上と、HLA適合移植と比べて安全性の面で大きく劣る結果でした。少なくともHLA適合移植と同じ方法ではHLA半合致移植はうまくいかないことが明らかになり、世界中でさまざまな工夫がなされるようになりました。

HLA半合致移植を成功させるためになされた工夫にはいくつか種類がありますが、原則は移植細胞からドナーさんのT細胞を取り除くことです。移植細胞には造血幹細胞以外にも、T細胞、B細胞などのリンパ球が含まれており、T細胞はGVHDを引き起こすことが知られているため、原因であるドナーさんのT細胞を取り除くことでGVHDを防ぐことが期待できます。T細胞を除去する方法は大きくわ

けて二つあり、ドナーさんから採取された移植細胞をCliniMACS®という特殊な機器を用いて体外でT細胞除去を行う方法（ex vivo T細胞除去）と、患者さんに薬剤を投与し体内でT細胞除去を行う方法（in vivo T細胞除去）があります。前者の機器を用いて行う方法はヨーロッパを中心に行われていますが、日本では一般的ではありません。日本では薬剤を用いる後者の方法が中心であり、T細胞を除去するための薬剤にはいくつかありますが、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）やシクロホスファミドが多く用いられています。

## IV. ATGを用いたHLA半合致移植

ATGにはいくつか種類がありますが、日本では主にサイモグロブリン®という薬剤が使用されています。サイモグロブリン®はヒトの胸腺細胞を抗原として、ウサギを免疫して得られた血清から分離精製された抗体であり、日本では造血幹細胞移植後のGVHD予防・治療に保険適用がある薬剤です。ヒトの胸腺細胞を抗原として作られた抗体であるため、T細胞を含めたリンパ球を除去することが可能です。ウサギを免疫して作られた抗体であるため、発熱など強いアレルギー症状の副作用には注意が必要ですが、造血幹細胞移植に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する場合には抗がん剤などと比べれば、比較的安全に使用可能な薬剤といえます。

ATGを用いたHLA半合致移植は、北京大学が開発したATG、シクロスポリン、メソトレキセート、ミコフェ

ノール酸モフェチルの4種類の免疫抑制剤を使用する北京大学方式、兵庫医科大学が開発したATG、タクロリムス、メチルプレドニゾロンの3種類の免疫抑制剤を使用する兵庫医科大学方式など複数の方法がありますが、日本では兵庫医科大学方式が最も多く行われています。

通常はGVHDの治療として用いられることが多いメチルプレドニゾロンを最初から予防を目的として使用することが兵庫医科大学方式の特徴の一つです。またATG投与量についても大きな違いがあり、北京大学方式では10 mg/kg（患者さんの体重1kgあたり10mgの投与量）を用いているのに対して、兵庫医科大学方式では2.5 mg/kgの投与量と比較的少量となっています。

ATG投与量が多すぎれば感染症の危険性が高くなり、ATGの投与量が少なすぎればGVHDの危険性が高くなることから、最適な投与量の決定が望まれますが、現段階ではまだ検討が必要な段階といえます。また、ATGと併用する免疫抑制剤（タクロリムス、メチルプレドニゾロン）の調整も非常に重要であり、多すぎれば感染症や再発の危険性が高くなり、少なすぎればGVHDの危険性が高くなることから熟練した医師による適切な管理が必要です。一定のリスクはあるものの、HLA適合移植よりも強いと思われるHLA半合致移植の抗腫瘍効果を期待して、日本では病気が寛解とならない場合や、移植後再発をしてしまった場合の2回目以降の移植として行われることも多い方法です。

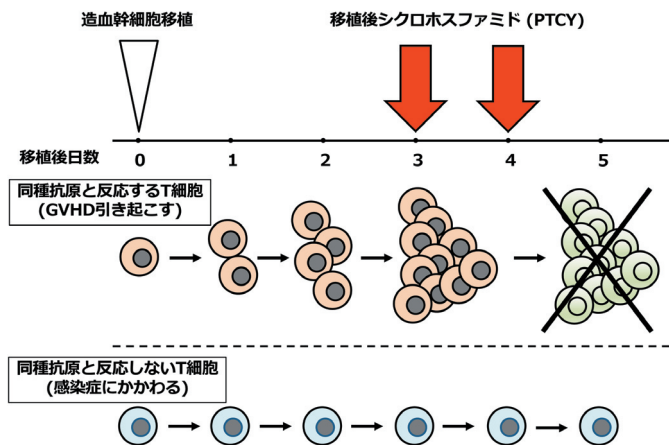


図2 移植後シクロホスファミドの原理

## V. シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植

シクロホスファミド（エンドキサン<sup>®</sup>）は抗がん剤の一つであり、急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫などの血液悪性疾患の治療に使用されている薬剤ですが、リンパ球への作用が強く免疫抑制作用が期待できることから、全身性エリテマトーデス、全身性血管炎などの難治性リウマチ性疾患に対して使用されることもある薬剤です。

造血幹細胞移植領域では、造血幹細胞の安定した生着を目的としてシクロホスファミドを移植前に投与することが造血幹細胞移植の黎明期から現代に至るまで一般的に行われていますが、この薬剤を移植後に投与することで優れたGVHD予防効果が得られることが近年わかってきました。従来の「移植前」ではなく「移植後」に投与することが特徴であるため、移植後シクロホスファミド（posttransplant cyclophosphamide: PTCY）と呼ばれています。

これまでの機器や薬剤を用いたT細胞除去ではすべてのT細胞が区別なく除去されていたため、GVHDが減少する一方感染症の危険性が高くなってしまったという欠点がありました。移植後シクロホスファミドでは同種抗原（ドナーさんの細胞からみた患者さんの細胞の抗原）と強く反応するT細胞、すなわちGVHDを引き起こしてしまうT細胞ほどより多く傷害されるとされています。その理由は、患者さんの体内ではドナーさんのT細胞が活発に増殖しますが、GVHDを引き起こしてしまうT細胞ほどより強い反応をおこして、より活発に増殖するので、抗がん剤であるシクロホスファミドによるダメージを受けやすく、一方で、同種抗原とは反応しない感染症にかかわってくれているようなT細胞はシクロホスファミドによる影響を受けにくいためとされているためです（図2）。

このようにまず体内でT細胞を反応させた後に、強い反応をおこした患

者さんにとってより相性の悪いT細胞を、移植後3日目、4日目（または5日目）にシクロホスファミドを投与することで取り除くという方法が、移植後シクロホスファミドという方法の原理です。多くの場合、移植後シクロホスファミド投与後の5日目よりタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルも投与されます。

移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植は2008年にジョン・ホプキンス大学から68例の報告がされた以降、急速に普及し、現在まで多数の報告がなされています。特に大規模なものでは、米国の国際造血細胞移植データ登録機構（CIBMTR）やヨーロッパの欧州造血細胞移植グループ（EBMT）のデータベースを用いた報告があり、移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植は、HLA適合移植と同等の移植成績が期待でき、GVHDの危険性についてはHLA適合移植と比べても同等あるいはむしろ低いとの結果が示されました。

日本ではJapan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT) 研究会による複数の臨床試験が実施され、欧米での結果と同様に、GVHDを十分に抑制し、比較的安全にHLA半合致移植が実施可能であることが示されています。これらの結果を踏まえると、従来は病気が寛解とならない場合や、移植後再発をしてしまった場合の2回目以降の移植など、高リスクの患者さんに実施されることが多かったHLA半合致移植ですが、HLA適合のドナーさんが得られない場合には標準リスクの患者さんにも考慮することができるものと考えます。

移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植は、基本的には安全性が高いとされていますが、注意すべき合併症の一つとして、サイトカイン放出症候群があります。サイトカイン放出症候群は移植後早期に同種抗原と強く反応するT細胞（GVHDを引き起こしてしまうT細胞）が活発に増殖する際にサイトカインという炎症を引き起こす物質が体内に大量に放出するために起きる合併症であり、移植後数日以内に38℃から40℃の高熱が認められます。ほとんど場合、高熱は持続するものの全身状態は比較的安定しており、シクロホスファミドを投与すると速やかに改善を認めますが、ときに血圧低下が認められたり、酸素投与が必要な状態とったりすることもあり注意が必要です。

## おわりに

HLA半合致移植が行われるようになったことで、同胞からの移植、骨髄バンクドナーからの移植、臍帯血のいずれにおいてもドナーを見つけることができなかった方でも同種移植を行える可能性がでてきました。現在は少子高齢化の時代であり、白血病や悪性リンパ腫などを発症する患者さんが増えていく一方で、ドナーとなれる若年者は減少していくため、従来よりもドナー確保が困難となっていくことも懸念されますが、HLA半合致移植がより安全に行えるようになることで、すべての必要な方が同種移植を行えるようになることを願っています。（北海道大学大学院医学研究院内科学分野血液内科学教室 講師 杉田純一）



# さい帯血移植

## はじめに

1982年にさい帯血中に造血幹細胞が存在することが発見され、世界初の同種骨髄移植（1957年）から遅れること約30年後の1988年にフランスで、世界初のさい帯血移植が行われました。日本では、1994年に血縁者間、1997年に非血縁者間のさい帯血移植の第1例がそれぞれ実施されました。1999年の日本さい帯血バンクネットワーク発足以降、さい帯血移植数は飛躍的に増加し、2017年には年間1,362例実施されました。2018年はやや減少したものの、2019年11月末時点で累計は1万8千例を超え、造血細胞移植方法として確立されたものとなっています。

さい帯血移植の特徴として、ドナーへの負担がなく、凍結保存されているさい帯血を用いるため必要な時に移植が可能であること、重症GVHDが少ないことなどの利点がある半面、骨髄移植や末梢血幹細胞移植に比べ、移植後の生着不全が多いことや、好中球や血小板の回復が遅いこと、そのために感染症の頻度が多いことなどが欠点として報告されています。これらの欠点を克服しようとする取り組みも行われており、利点を生かし欠点に十分に配慮したうえで移植を行う必要があると考えられます。

## I. さい帯血バンク

1995年にわが国最初のさい帯血バンクとして「神奈川さい帯血バンク」

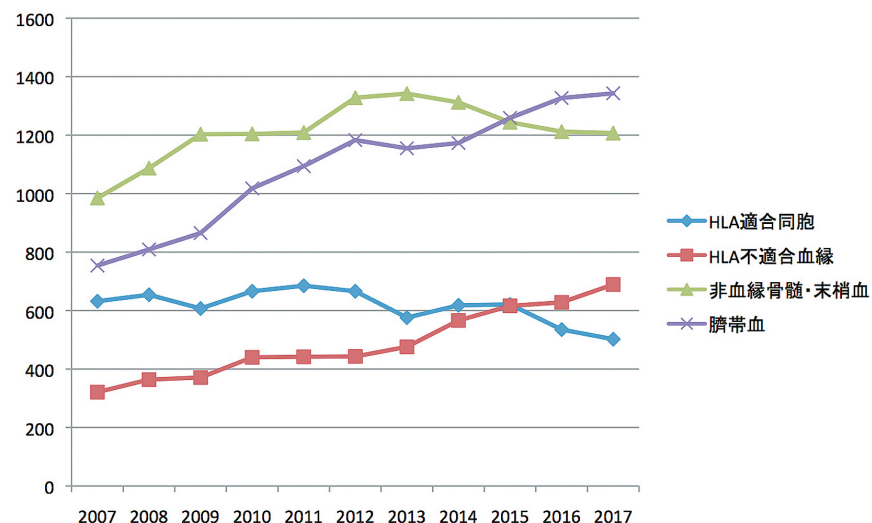


図1 我が国における同種造血幹細胞移植ドナーの年次推移

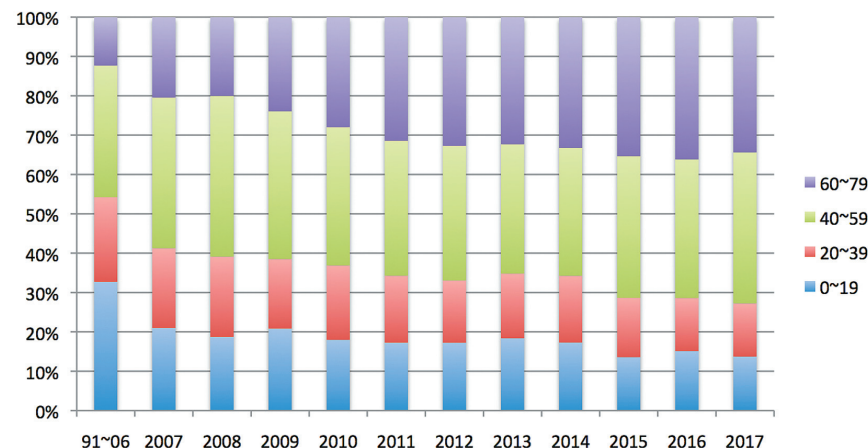


図2 我が国の非血縁者間臍帯血移植（初回移植）年齢別年次推移

が設立されて以来、各地にさい帯血バンクができ、2003年には11カ所に増加しました。しかし、その後減少し、現在、厚生労働大臣の許可を受け、さい帯血の採取、調整、保存を行うとともに、患者さんが移植を希望した場合に移植を受ける医療機関へさい帯血を引き渡す業務を行っている公的さい帯血バンクは、全国に6カ所（北海道さい帯血バンク、関東甲信越さい帯血バンク、近畿さい帯血バンク、九州さい帯血バンク、中部さい帯血バンク、兵庫さい帯血バンク）あり、約1万の保存さい帯血が移植のために公開されています。さい帯血は、HLAがすべて一致していなくても移植に用いることができることから、ほとんどの患者さんに移植可能なさい帯血が見つかるようになってきています。

公的さい帯血バンクのほかに、本人や家族の病気の治療のために、現在はまだ医療技術としては確立されていない再生医療などに将来利用する場合に備えてさい帯血を保存してもらう民間

さい帯血バンクもあります。しかし、公的さい帯血バンク以外からの不適切なさい帯血の提供を禁止するために「造血幹細胞移植法」が改正され、2019年3月14日に施行されています。

## II. さい帯血移植数の推移と対象疾患

わが国でのさい帯血移植数は、世界で最も多く、世界で行われてきたさい帯血移植の約3分の1を占めます。近年、HLA半合致血縁ドナーからの移植（ハプロ移植）の進歩により、さい帯血移植は減少してきており、米国やヨーロッパでは2013年ごろにHLA不適合血縁者間移植がさい帯血移植を上回るようになっていました。2017年のさい帯血移植数は米国が約500例、ヨーロッパが330例で、同種造血幹細胞移植におけるさい帯血移植が占める割合はそれぞれが約6%、2%となっています。わが国でもハプロ移植が増えてきているものの、2017年には年間1,300例以上のさい帯血移植が行わ



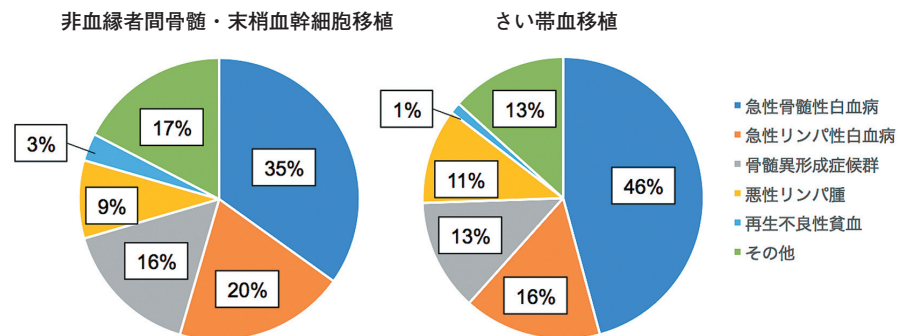


図3 疾患別の移植数(2017年)

れ、同種造血幹細胞移植の約35%を占め、幹細胞源としては最も多くなっています(図1)。

さい帯血中の細胞数に限りがあるため、当初はさい帯血移植を行う患者さんの多くが小児でしたが、その後、成人でも積極的に行われるようになり、2000年に小児と成人の移植数がほぼ同じになりました。骨髄非破壊的前治療による移植がさい帯血移植でも行われるようになり、近年は高齢者において特に増加し、60歳以上が3分の1を占めています。(図2)。

さい帯血移植が実施された疾患は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群の3疾患で4分の3を占めており、非血縁者間骨髄移植とほぼ同様の傾向です(図3)。再生不良性貧血に対するさい帯血移植は、非血縁者間骨髄移植と比較して生着不全や感染症の頻度が高いため敬遠されていましたが、前治療の工夫などで最近5年ほどは年間約20例(非血縁者間骨髄移植の半分～3分の1)行われています。また、主に小児において免疫不全症候群、代謝異常などの先天性疾患や一部の固形腫瘍、血球貪食症

候群等に対してもさい帯血移植が行われています。

### Ⅲ. さい帯血移植の特徴

#### 1. ドナーへの負担

骨髄移植ではドナーは全身麻酔下での骨髄採取術を受け、末梢血幹細胞移植では顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の皮下注射を受けた後に幹細胞採取のためのアフエーシスを行わなければならない、いずれもドナーにとって身体的・精神的な負担があります。一方、さい帯血は、出産後に胎盤とさい帯に残っている血液を採取するためドナーである新生児と妊婦への負担はありません。採取されたさい帯血は、すぐにさい帯血バンクに運ばれて必要な細胞を分離して凍結保存されます。

その後、血液学的検査や感染症検査などを行い、異常がないさい帯血のみが移植に用いられます。また、新生児が先天的な病気などにかかっている可能性もあるため、生後4カ月以降の健診結果やお母さんの出産後の健康状態のアンケートを行い、移植に用いるさい帯血の安全性を高めるようにしてい

ます。移植に用いるさい帯血の保存期間は10年とされています。

#### 2. 移植までの期間

骨髄バンクドナーからの移植の場合、骨髄バンクへの登録から移植まで3～4カ月のコーディネート期間がかかりますが、さい帯血はすでに凍結保存されているため速やかに移植を実施することができます。また、患者の状態に応じて移植日を設定することもできます。さらに移植後の生着不全や何らかの理由でドナーからの造血幹細胞採取ができなくなった場合など、緊急時の移植にも対応が可能です。

#### 3. HLA

さい帯血は、HLA-A、-B、-DR6抗原のうち2抗原不一致まで許容されることから、ほぼすべての患者に移植に用いるさい帯血が見つかります。

日本造血細胞移植学会と日本さい帯血バンクネットワークのデータからHLA抗原の一致度がさい帯血移植へ及ぼす影響が検討されました。その検討結果によると、小児では、HLA不一致数が増えるとともに、GVHDのリスクが増加し、移植関連死亡も増加、生存率が低下していました。一方、成人では、HLA不一致数は移植関連死亡や生存には有意な影響は及ぼしていませんでした。

さらに、最近、HLA抗原よりも詳細なHLA-A、B、C、DRB1遺伝子レベルでの検討も行われ、小児では8つのうち4以上、成人では8つのうち5以上に不一致がある場合に、生存率が低下することが示され、今後、HLA遺

伝子レベルの一致度がさい帯血ユニットを選択する上で重要な情報となることが考えられます。

#### 4. 生着、血球回復

さい帯血移植において、最も大きな問題が血球回復遅延と生着不全です。生着までの期間は、骨髄移植が約2週間であるのに対して、さい帯血移植では約3週間と1週間ほど遅れます。また、生着不全が生じるリスクが10～20%ほどあり、骨髄移植や末梢血幹細胞移植より高くなっています。

生着不全の原因はさまざまではありますが、第一の要因は移植される細胞数です。患者さんの体重あたりの有核細胞数とCD34陽性細胞数が多いほど、好中球回復までの期間が短く、生着不全も少ないと言われており、移植には有核細胞数が多いさい帯血が選ばれます。わが国においては、多くの場合、患者さんの体重あたり有核細胞数が $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 以上のさい帯血が選択されています。欧米では、有核細胞数として $2.5 \sim 3.0 \times 10^7/\text{kg}$ 以上、CD34陽性細胞数として $1.5 \times 10^5/\text{kg}$ 以上とより多くの細胞数を有するさい帯血が推奨されており、体格の違いもあり複数のさい帯血を用いた移植が多く行われています。

第二の要因は、HLA一致度です。HLA不一致数が多いほど、血球回復が遅いとされています。HLA不一致との関連として、患者さんの血液中にHLAに対する抗体がある場合に血球回復率が低くなり、特に、さい帯血との不一致HLAに対する抗体がある場合には、その影響が非常に大きくなるとの報告が、わが国におけるさい帯血

移植386例での検討で明らかとなりました（移植後60日での好中球回復率：抗HLA抗体なし83%、抗HLA抗体あり73%、さい帯血との不一致HLAに対する抗体あり32%）。さらに、さい帯血との不一致HLAに対する抗体がある場合の2年生存率（31%）は、抗HLA抗体がない場合（57%）よりも有意に低くなるとの結果でした。現在、HLA不一致さい帯血を用いる際には、抗HLA抗体検査が必須となっています。

## 5. GVHDと再発

GVHDの原因となるドナー由来Tリンパ球がさい帯血中では未熟であることから、さい帯血移植後のGVHDの頻度は低いと言われています。GVHD予防として、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）に、メソトレキサート（MTX）またはミコフェノール酸モフェチル（MMF）を加えた方法が用いられることが多く、HLA不一致の移植が多いにも関わらず、わが国におけるgradeⅢ、Ⅳの重症急性GVHDの頻度は約10%、全身型慢性GVHDの頻度は10～20%です。さい帯血移植ではGVHDが減少するため、特に非寛解期での移植で再発リスクの増加が懸念されますが、他の幹細胞源と比較して、再発率は変わらないとの報告が多く見られています。

## 6. 感染

さい帯血移植では、生着不全や血球回復遅延のために、移植後の感染症が増加します。また、血球回復後もサイトメガロウイルスや水痘・带状疱疹ウ

イルスなどのウイルス感染症のリスクが高く、感染モニタリングや感染予防のための抗ウイルス薬投与が大切です。小児の突発性発疹の原因ウイルスであるヒトヘルペスウイルス6型（HHV-6）による脳炎の発症頻度がさい帯血移植後に高いことが明らかとなっています。

## 7. 他の幹細胞源との比較

同種造血細胞移植のドナーとして第一選択はHLA適合血縁者、次いでHLA遺伝子型適合非血縁（骨髄バンク）ドナーが選択されます。これらのドナーが見つからない時に、HLA不適合ドナーとともにさい帯血が移植のための幹細胞として候補となります。

最近、日本造血細胞移植データセンターに登録されたデータを用いて、骨髄バンクドナーからの非血縁者間移植との比較がなされ、HLA遺伝子型適合非血縁ドナーと同等の生存率であったとの報告があります。ただし、さい帯血移植の方が劣るとの報告もあり、現時点ではまだ統一された見解には至っていません。近年、再発だけでなく、重症GVHDの合併も考慮に入れた生存の解析方法（GVHD-free, relapse-free survival; GRFS）が開発され、さい帯血移植はHLA適合非血縁者間骨髄移植とほぼ同等の結果でした。

なお、現在、米国においてさい帯血移植とハプロ移植を比較する試験が実施されています。

## 8. 生着不全・血球回復遅延の克服に向けて

患者さんの体重あたりの有核細胞数、CD34陽性細胞数が、さい帯血移

植の生着にとって最も重要であることから、十分な細胞数を有するさい帯血が見つからない時に、二つのさい帯血を移植する方法が欧米を中心に行われ、また、さい帯血の造血幹細胞を体外で増やしてから移植する方法も研究されています。

通常の造血細胞移植では細胞は静脈から輸注されますが、この場合、輸注される細胞の多くは肺などにトラップされ、骨髄に到達する細胞は少ないとされています。そこで、細胞数が限られるさい帯血を骨髄内に効率よく到達させるために、さい帯血を直接骨髄に輸注する方法や、輸注したさい帯血の骨髄への到達を促進する薬剤などの開発が行われています。

## おわりに

ハプロ移植の増加によりさい帯血移

植は減少しているものの、我が国においては現在も幹細胞源として最も多く使われています。しかしながら、生着不全や血球回復遅延への対応はまだ十分とは言えません。また、移植後ウイルス感染や再発に対する治療法の一つであるドナーリンパ球輸注がさい帯血移植では行えないといった問題も残されています。

代替ドナーのほか、移植前治療やGVHD予防など造血幹細胞移植が多様化してきており、疾患・病期に応じて、適切な時期に適切な幹細胞を用いた移植を行うことができるよう、今後さらなる検討が必要です。

（名古屋大学医学部附属病院血液内科  
講師 西田徹也）

## 関連ミニ辞典

**リンパ球** 白血球の一種で免疫応答に関与します。胸腺を經由して分化し、体内を循環してリンパ節や脾臓に配備され、抗原認識や免疫応答の成立と制御の働きにより細胞性免疫を担うTリンパ球と、抗体産生による感染防御である液性免疫機構の主役のBリンパ球があります。

**抗HLA抗体** 輸血や妊娠を契機に、非自己のHLA抗原への感作から産生される抗体です。患者さんのHLA抗体は、血小板輸血や移植したドナーさんの造血幹細胞に作用して、血小板輸血不応性

や移植後の生着不全を引き起こすことが問題となります。

**有核細胞数** 検体に含まれる核を有する細胞の数を指します。一般に骨髄液1μl中の細胞の数を意味しており、白血病など骨髄で細胞が増える病態は高値、再生不良性貧血など骨髄細胞が減少する病態は低値を示します。

**アフエーシス** 専用の装置に供血者の血液を通し、必要に応じて血小板・赤血球・白血球・血漿の各成分を取り出し、残りを供血者に戻す処理のことです。



# 前処置の強度を弱めた移植

## はじめに

同種造血細胞移植の前に、患者さんには約1週間かけて大量の抗がん剤や全身への放射線照射を行います。これは移植前治療と呼ばれ、患者さんの体内に残存する白血病細胞をせん滅させるため（抗白血病効果）と、患者さんの正常リンパ球がドナー細胞を拒絶しないように、ドナー細胞が確実に生着するため（免疫抑制効果）に行われます。

従来の移植前処置は、腫瘍細胞の根絶を最大の目標として超大量の抗がん剤や放射線を用いた骨髄“破壊的”、いわゆるフル移植が標準的であり、その高い毒性ゆえに55歳以上の高齢患者さんや臓器障害を有する患者さんは移植対象外とされていました。しかし、移植のメリットは前処置のみならず、移植後に生じるGVL（Graft-versus Leukemia 移植片対白血病）効果によるものが大きいことが分かってきました。GVL効果とは生着したドナー細胞が免疫的に白血病細胞を攻撃してくれる同種移植最大の武器であります。高齢者や臓器障害を有する患者さんでも耐えられる程度に前処置を軽減し（“非破壊的”）、腫瘍細胞の根絶はGVL効果に期待するというのが骨髄非破壊的移植、ミニ移植の基本的な考え方です。

ミニ移植の登場は年齢の壁を越える大きな一歩になり、高齢者でも、通常の抗がん剤治療では治りにくい白血病

を克服できる時代になりました。しかし、ミニ移植という優しい表現とは裏腹に、同種移植である以上、命に関わる合併症が起こり得る治療方法でもあります。ミニ移植を中心に移植前処置の概念や特徴、さらに最近の進歩を含めた移植前処置の現状について述べたいと思います。

## I. 前処置の歴史とミニ移植登場の背景

1970年代に近代的な同種移植療法が確立しました。移植前処置は腫瘍細胞の根絶（抗白血病効果）とドナー細胞の生着（免疫抑制効果）のために重要な働きを担います。歴史的には大量のシクロホスファミド（エンドキサン<sup>®</sup>）と全身放射線照射（TBI 12 Gy）、もしくは大量ブスルファン（ブスルフェクス<sup>®</sup>）とシクロホスファミド（エンドキサン<sup>®</sup>）とを組み合わせた方法が標準的な骨髄破壊的前処置として確立し、現在も同様です。

前処置は腫瘍細胞の根絶を目的とするがゆえに、可能な限り最大量の抗がん剤や放射線を投与するところから発展しており、同時にその毒性との闘いの歴史でもありました。よって高齢者や臓器障害を有する患者さんは、これら大量の抗がん剤や放射線治療に耐えられないため、同種移植の実施は不可能と考えられていました。

一方で、同種移植の経験が蓄積されてきた1990年ごろから同種移植のメリットは移植前処置の強さだけに

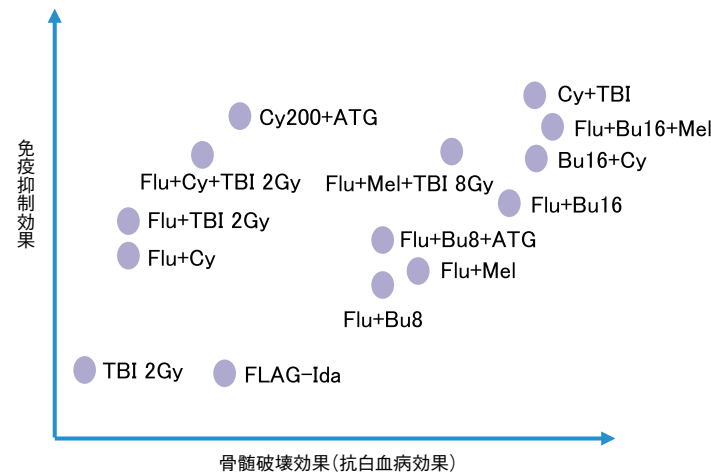


図1 移植前処置の種類

TBI：全身放射線照射、Cy：シクロホスファミド、Flu：フルダラビン、FLAG-IDA：フルダラビン+シタラビン+イダルビシン+G-CSF、Mel：メルファラン、ATG：抗胸腺細胞グロブリン、Bu：ブスルファン

るものではなく、移植後に生じるGVHD/GVL効果によるものが大きいことが分かってきました。GVHD（移植片対宿主病）とは生着したドナー細胞が患者さんの体を他人（非自己）と認識して攻撃する同種移植特有の合併症ですが、ドナー細胞は同時に白血病細胞のことも他人（非自己）と認識して持続的に攻撃、排除するGVL効果を発揮します。GVHDが起らない一卵性双生児からの移植では再発が多いこと、GVHDを合併した患者さんでは再発が少ないこと、また移植後に再発した患者さんにドナーさんのリンパ球を輸注（DLI）するだけで寛解に入る例があることなど、GVL効果が腫瘍根絶に重要であることが明らかになってきました。

また、動物実験の成果により、骨髄を完全に破壊、からっぽにしないで、ある一定の免疫抑制効果を有する

前処置であればドナー細胞が生着することが分かってきました。これらの臨床的および実験的な背景をもとに、移植が成立する（＝ドナー細胞が生着する）必要最小限度まで前処置を弱めて、抗白血病効果は移植後のGVL効果に期待するという新しい移植の概念、「ミニ移植」が登場し、1990年代後半から急速に普及していきました。

## II. ミニ移植の種類とその拡大

現在までに、抗がん剤の種類や量、放射線の組み合わせによって、さまざまなミニ移植方法が報告されています（図1）。当初は米国のシアトルで主に行われていたTBI 2 Gyだけを用いた前処置を純粋なミニ移植としていましたが、この方法では生着不全（拒絶）が多く、そこにフルダラビン（フルダラ<sup>®</sup>）を加えることで生着不全（拒絶）を減らすことに成功しました。フルダ

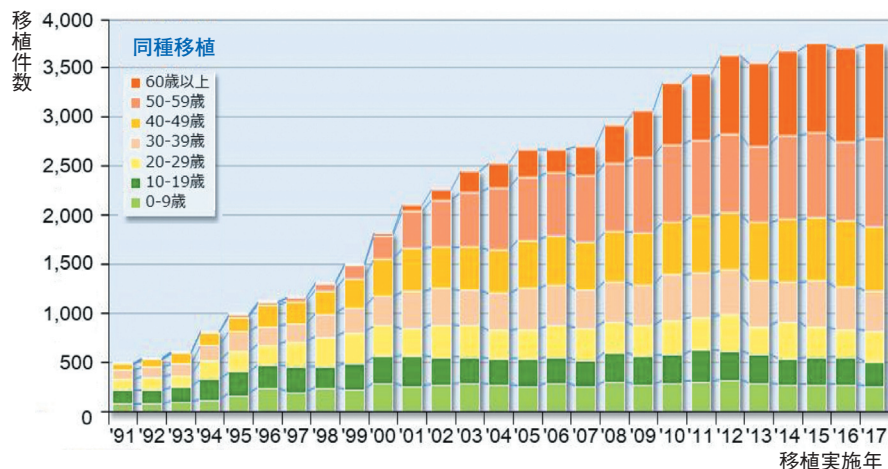


図2 本邦における造血細胞移植の年齢分布

ラビンは抗がん剤としての毒性は非常に少ないものの、免疫抑制効果はきわめて強く、ドナー細胞の生着に良い影響を与えます。フルダラビンの導入がミニ移植のその後の成功に重要な役割を果たしたと思われます。

また、当初はミニ移植の前処置においては、抗白血病効果についてはあまり考慮されることはありませんでしたが、GVL効果の限界つまり移植後再発の問題もあり、最近ではメルファラン（アルケラン<sup>®</sup>）やブスルファン（ブスルフェクス<sup>®</sup>）といった抗がん剤（アルキル化剤）を適量加え、ある程度の抗白血病効果を有した前処置が中心となっています。

これらの前処置は“RIC”（Reduced-intensity conditioning 強度減弱前処置）と呼ばれ、純粋なミニ移植と従来のフル移植の中間程度の強度および毒性を有する前処置であり、日本を含めた世界各地でさまざまな組み合わせが試みられています。現在のところ、標準的なミニ移植・RIC前処置は確立

していませんが、組み合わせられる抗がん剤や放射線の抗白血病効果、免疫抑制効果、ならびに毒性の特徴に加え、何より患者さんの病気の状態と体の元気を十分に吟味したうえで、至適と思われる移植前処置方法を決定していきます。

またドナーに関しては、ミニ移植が始められた当初は造血幹細胞をより多く移植できる末梢血幹細胞が生着するために有利と考えられてきましたが、その後の経験では骨髓細胞でも十分に生着できることがわかりました。一方、白血球の型（HLA：ヒト組織適合性抗原）が一致した血縁ドナーが得られる確率は20～30%と決して高くなく、骨髓バンクドナーやHLA部分一致血縁者を用いたミニ移植の開発も進み、安定した成績が得られるようになりました。

さらにさい帯血バンクの台頭により、より多くの患者さんに対して適切な時期に移植を提供できるようになりました。しかしながらさい帯血移植で

は他のドナーに比べて生着不全のリスクが高かったため、さい帯血ミニ移植での最大の懸念点で克服すべき課題は生着不全でありました。さい帯血の細胞数が少ないことによる拒絶が生着不全の主な原因と考えられておりましたが、細胞数のみならず、前処置に用いる抗がん剤などの組み合わせや至適なさい帯血の選択が生着のために重要であることが分かってきました。さらに拒絶のみならず、過剰なさい帯血の反応が生着不全の原因のひとつであることが解明されました。これらの解明された機序に基づいた最適なさい帯血ミニ移植方法の開発によって、さい帯血ミニ移植における生着不全はほぼ克服できつつある状況になりました。

ミニ移植の発展とさい帯血を含めたドナープールの拡大により、年齢およびドナーの壁を越えて、移植が必要なほぼすべての患者さんに対して適切な時期に移植が施行できる時代となりました。現在、国内において50歳以上に対する移植は、全移植のうち50%前後を占めるようになりました（図2）。通常の抗がん剤治療では治らない、もしくは治りにくい患者さんに対してミニ移植が施行されているわけであり、高齢者に対する移植医療の拡大はつまりは治療の進歩と言っても過言ではないと思われます。

### Ⅲ. ミニ移植の実際とその適応

ミニ移植の登場によって、高齢者や臓器障害を有する患者さんでも、抗がん剤治療では治りにくい白血病の治癒を目指せるようになりました。従来の常識を考えると極めて画期的な治療法であり大きな進歩と思われます。だ

が、決して夢のような治療方法ではありません。

高齢者でも耐えうる程度まで前処置の抗がん剤や放射線の量は減量しておりますが、ミニ移植においても抗がん剤の副作用は懸念点のひとつであります。さらに感染症やGVHDといった合併症を克服しなければなりません。前処置の強さによって程度に差はありますが、移植後は白血球がほとんどない高度な免疫不全状態となり、さまざまな病原微生物（細菌、真菌、ウイルスなど）に対して無防備になります。クリーンルーム内で生活しても、体内に潜んでいる細菌やウイルスによって肺炎、腸炎、敗血症といった重大な感染症に見舞われる場合があります。

また、ドナーの白血球は、主に生着後に患者さんの体を攻撃する反応、GVHD（移植片対宿主病）を起こすことがあります。ミニ移植でも従来のフル移植とほぼ同様にGVHDは起こりますし、ドナーと白血球の型（HLA）が一致していても起こります。胃・腸などの消化管や皮膚、肝臓を標的として攻撃し、下痢や皮膚炎、黄疸など肝機能低下をきたします。移植患者さん全員に起こるわけではありませんが、一部の患者さんで重篤になると致命的になり得ます。感染症やGVHDなどの移植に関連する合併症は、一般的には高齢者ほど起こりやすいため、移植の成功率は若年者と比べ必ずしも高くなく、同種移植を実施したために寿命を縮めてしまうこともあり得ます。

また高齢者といっても何歳まで移植が可能か分かっていません。年齢に伴う心臓・肺・肝臓・腎臓などの機能低下は個人によって異なる速度で起こり



ます。さらに糖尿病、高血圧、高脂血症などの併存疾患の有無により、臓器の予備能力は大きく異なり、単純に暦年齢だけでは移植の危険性を予測することは困難であります。以上のことを踏まえて、年齢だけではなく、病気の状態や体の元気さなどをもとに、治療で得られる効果と予想される毒性を天秤にかけ、十分に吟味したうえで移植に臨まれることが重要であります。

#### IV. ミニ移植の課題と今後

感染症やGVHDなどの合併症に加え、移植後の白血病再発も克服しなければいけない課題です。ミニ移植では、高齢者でも耐える程度まで前処置の量を減らし、GVL効果が抗白血病効果の主要な機構となります。しかしながら、前処置の抗がん剤や放射線の量を減らすと、結果的に移植後の再発率が上昇してしまうことが分かってきました。さらに、GVL 効果による抗白血病効果が発揮するまでにはある程度の時間や病状の安定が必要であること、またGVL効果を最大限に高めようとする半面、併発するGVHDが高齢者では大きな問題であることが分かしてきました。特に移植前に白血病の状態が良くない患者さん（非寛解期の患者さん）においては、再発とGVHDを主体とした合併症という、相反する二つの壁が課題でした。

そこで最近では、再発と毒性を同時に克服できるような新しい前処置の開発が行われています。ブスルファンは前処置において、従来から広く用いられる抗がん剤です。以前は内服剤しかなく、薬の吸収に個人差が大きいことが知られており、予想外の毒性や効果

の減弱が問題でした。その問題を克服すべく、静注剤が開発され、国内においては2006年から移植前処置薬として使用できるようになりました。静注ブスルファン（ブスルフェクス<sup>®</sup>）の導入によって、より安全かつ効果的に抗がん剤を投与できるようになりました。さらにフルダラビンとの組み合わせによって、高齢者においても、骨髓破壊的な量のブスルファンを比較的安全に投与できることが分かってきました。

ブスルファン以外にも、TBI量の調整、海外においてはクロファラビンやトレオサルファンの使用などさまざまな工夫が試みられております。これらは毒性減弱骨髓破壊の前処置（reduced-toxicity myeloablative conditioning；RTMAC）と呼ばれ、毒性を最小限に抑えつつ最大の抗腫瘍効果をもたらすような前処置として今後も開発が期待されます。

また、近年は分子標的薬をはじめとする各種抗がん剤、CAR-T療法などの細胞療法、PD-1抗体を用いた免疫療法など、移植以外の新規治療方法の発展も目覚しく、これらの薬剤を移植前後に用いることにより、前処置の役割の変化、そしてさらに安全で効果的な移植療法の開発も進んでいくと思われます。

ミニ移植や毒性を軽減した骨髓破壊的前処置は高齢者のみならず若年者への応用も期待されます。従来から標準的とされている骨髓破壊の前処置（フル移植）は、若年者であってもやはり毒性が懸念点であり、また晩期障害などの問題も有しています。前処置の減弱による再発増加の懸念があるため、

若年者へのミニ移植の実施は慎重である必要がありますが、毒性を軽減した骨髓破壊の前処置をベースにして、さらに至適方法の開発を進めることで、標準的とされてきたフル移植を超える前処置登場の日もそう遠くないかもしれません。若年者を中心としたフル移植の歴史が、ミニ移植の概念を生み出し、高齢者の白血病患者さんをより救えるようになりました。

そして現在では、高齢者でのミニ移植の経験が、若年者に対しても還元されようとしています。世代を超えた白血病との闘いが新たな可能性を生み出そうとしております。われわれ医療者も、科学的な視点を十分持ちつつも、標準的や限界という言葉にとらわれすぎず、患者さんにとってより最良の方法を追求すべきだと思います。

#### おわりに

ミニ移植の登場は年齢の壁を越える大きな一歩になり、高齢者でも白血病を克服できる時代になりました。しかし、ミニ移植も同種移植である以上、命に関わる合併症が起こり得る治療方法であり、また移植後の再発は克服すべき課題です。現在までにさまざまなミニ移植法が開発され、それぞれの特徴が分かしてきました。また最近は、毒性および再発を同時に克服できるような新しい前処置の開発も進んでいます。将来的にはそれぞれの患者さんの状態や病状に合わせた最適な前処置（オーダーメイド前処置）の確立も決して遠くはないと思っています。（国家公務員共済組合連合会

虎の門病院血液内科 山本久史）

#### 関連ミニ辞典

**拒絶/生着不全** 造血幹細胞移植後に白血球が増えない、もしくは一度増えた白血球が再び減少することがあります。これを拒絶、もしくは生着不全といいます。

**移植前処置** 抗がん剤や全身放射線照射、ときに免疫抑制剤を組み合わせた移植前に行う治療のことです。患者さんの体内の残存腫瘍細胞をできるだけ減らし、ドナー細胞の拒絶を防ぐため患者さん自身の免疫力を抑える目的で行います。治療強度により、骨髓破壊的前処置（MAC）と骨髓非破壊的前処置（RIC）に分類されます。

**PD-1 抗体** 免疫チェックポイント

阻害剤と呼ばれる薬剤の一つで、T細胞表面のPD-1を抗体でブロックし、抗原提示細胞や腫瘍細胞からT細胞へのブレーキを抑えます。T細胞の持続的な活性化で抗腫瘍効果を発揮する免疫療法であり、血液領域ではニボルマブ（オプジーボ<sup>®</sup>）が再発又は難治性古典的ホジキンリンパ腫に対して認可されています。

**TBI**（全身放射線照射） 造血細胞移植における前処置として用いられます。腫瘍細胞を減らす抗腫瘍効果と患者さんのリンパ球を抑制することによる移植片の拒絶予防を目的に行います。

# 移植後の長期経過における問題点とその対策

## はじめに

この項では「移植後長期フォローアップ」についてご紹介したいと思います。英語で言うと「Long Term Follow-Up」となり、省略して「LTFU（エルティーエフユー）外来」という名前で呼ばれることもあります。「移植後長期フォローアップ」はその名の通り、移植を受けられて、退院されたあとのお話になります。白血病の診断を受けられたばかりのご本人、ご家族にはまだ想像が難しいことかもしれませんが、白血病の完治を目指すための治療選択肢のひとつとして「移植」について担当医から説明があったようなタイミング、移植について考えたり迷ったりされているようなタイミング、移植を受ける方針が決まったタイミング、移植を受けるために、または受けられて入院中のタイミング、または無事に移植を受けられて退院されたタイミングなどがあるかと思いますが、「移植後長期フォローアップ」についてお知りになりたい場合に、お読みいただければと思います。

ここでは移植という言葉は造血幹細胞移植、特にドナーさんから骨髄、末梢血幹細胞、さい帯血などの幹細胞を提供してもらうタイプの同種造血幹細胞移植を示すとお考えください。

## 移植後長期フォローアップが始まった背景

移植という治療が始まって、たくさ

んの患者さんが移植によって白血病を克服できるようになってきたころ、例えば2000年前半には、このような概念はあまりありませんでした。移植は再発をしてしまった白血病にも完治の可能性をもたらす一方で、感染症や移植片対宿主病（GVHD）や臓器障害などの、時に命にも関わる重篤な合併症が起こることもあり、負担も大きな治療法でした。ですので、移植をしてから1～3カ月といった特に大変な合併症が起こりやすい急性期の時期を乗り越えて、患者さんが無事に退院するまでの治療とケアに、医師も看護師も力を注いできたのです。

その結果、この15～20年の間に移植の成功率が上がってきていることが国内外から報告されるようになりました。更に多くの患者さんが無事に移植の急性期を乗り越えて、退院されるようになってきたのです。

しかし、退院をしたからそれからは何の心配もいらない、というわけでは残念ながらありません。このあとにご説明するような合併症や問題が移植後の時間が経過してからも起こりうるという情報と経験が蓄積し、徐々に「退院してからも、移植後数年にわたって合併症の管理が大事」という考えが広まってきました。海外では2006年に移植後数年経過した患者さんにはどのような検査や合併症予防が必要か、ということについてのガイドラインが発表され、2012年には本邦も含めた国際ガイドラインとしてアップデートされ

ました。日本独自のガイドラインは2017年に発刊され、国内の移植施設で参考にされています。

## 退院後に起こりうる合併症や困りごと

移植を受けられてからまだ急性期にあたる入院中には、だるさや食欲低下、口内炎などの痛み、発熱、下痢、皮膚の湿疹、といったいろいろな症状が出る場合があります。でもそのような症状がある程度落ち着いて、ご飯も食べられるようになって点滴をしなくてもよくなれば、退院です。おめでとうございます！ でも、退院してからもお付き合いをつづける症状や、新しく現れる合併症、困りごともあります。移植後長期フォローアップ外来では、このあとご説明するような症状や合併症に関して、主治医、看護師を含めた多職種メンバーで予防、早期発見、治療、ご自宅でできることに関する情報提供などをしていきます。

### 1 感染症

まず、移植を終えて退院をされた直後は、ほとんどの方が免疫抑制剤の内服を続けています。免疫抑制剤は患者さんの身体とドナーさんの細胞が仲良くする、つまりGVHDをコントロールするためにとても大切なお薬なのですが、その名の通り、「免疫力」を「抑制」してしまうお薬ですので、私たちの身体にもともと備わっている感染症から身を守る力が落ちてしまいます。

そうすると、感染症にかかりやすく、また重症化しやすくなるというこ

とが起きます。そのような感染症を予防するために、患者さんご本人とご家族には、食べるものや、ご自宅の環境、人混みなどに退院後も気を付けていただくことが大切になります。免疫抑制剤が中止になる時期は早くて移植後半年、平均的には1年前後ですが、GVHDなどの体調によって移植後数年以上、内服を続けることもあります。

また、免疫抑制剤を飲み終わったからといって、急に免疫力がもとに戻るわけではないため、長い期間にわたって感染症には注意が必要になります。

### 2 慢性GVHD

移植後の免疫反応として起こってくるとGVHDも、退院してから現れることがある症状です。特に慢性GVHDは眼、口、皮膚、肺、消化管、関節など、全身のいろいろな場所に症状が出ることがあります。眼、口、皮膚などの慢性GVHD症状は稀ではなく、長くお付き合いが必要になることがあります。そのような症状とうまく付き合いながら日常生活を送っていただく、つまりセルフケアも大事になってきます。また、肺の慢性GVHDは進行してしまうとご自宅でも酸素吸入が必要になったり、重症化してしまった場合には命にかかわったりすることもある合併症です。外来で定期的な検査をすることや、症状が現れた場合には早めに担当医に報告することが大切になってきます。

### 3 二次がん

移植後数年たってから、別のがんが見つかることがあり、そのような悪性



腫瘍のことを、二次がんと呼びます。移植後のがん発症率は一般のがん発症率よりも高いことが分かっていますので、移植のために受けられた薬物治療や放射線、免疫抑制状態が二次がんの発症に影響しているのではないかと考えられています。がんが見つかることが多い場所としては、食道がんなどの消化管、舌がんなどの口の中、皮膚が知られています。GVHD、特に口や消化管のGVHDがあった場合には、なかった場合と比べて二次がんの発症が増えることも示されています。

#### 4 内分泌代謝疾患やその他の臓器障害

移植後は高血圧、糖尿病、高脂血症などの、いわゆる内分泌代謝疾患が増えることが知られています。一般的には生活習慣病として起こることが多く、メタボリックシンドロームとも関連しているわけですが、移植後には決して太っていない患者さんにも高血圧や糖尿病、高コレステロール血症が起きます。そしてそのような状態は治療を十分にしないでおくと、心臓や腎臓といったほかの大事な臓器の機能にも影響をしますので、適切な治療を受けていただくことが大切です。

#### 5 ワクチン

幼少期に受けたワクチンなどによって身体に備わっていた免疫力が、移植の前処置や免疫抑制治療によって、移植後は弱まってしまいます。そのため、前述したような感染予防が必要になるわけですが、ワクチンを再接種することにより、免疫力を再度身に着けることもガイドラインでは推奨されて

います。肺炎球菌、麻疹、風疹、インフルエンザほか、いろいろな種類のワクチンがあり、ワクチンの種類のほか、免疫抑制剤やGVHDなどの患者さんの状態によっても接種時期が異なります。

#### 6 復職、復学

移植を受けられるような方は年齢も比較のお若く、診断を受けるまで長年お仕事をされている、もしくはまだ学生でこれから就職するという方も多いでしょう。白血病の治療のためには移植前の抗がん剤治療もあわせると数カ月の入院、つまり休職、休学を余儀なくされることが多いですし、移植を終えて退院されてからも免疫抑制状態や慢性GVHD症状など、お仕事や学校生活に影響を及ぼす体調の変化があります。移植後に復職や復学をしていたくということは、経済面はもちろん、やりがい、QOLといった面でも患者さんにとって重要事項であることは多くの医療者が認識していますので、遠慮せずに相談をしていただくことが大切です。

ここまでお示した移植後退院後に起こりうる合併症は、すべての方に起こるわけではありませんので、必要以上に心配をしていただく必要はありません。しかし、移植を受けていない場合には起こらない合併症であること、また移植を受けていない場合と比べて発症する割合が高まることが長年の国内外のデータから示されていることでもあります。せっかくドナーさんの力も借りて白血病を克服しつつあるお身体ですから、大事にいただき、他

の合併症でできるだけ具合悪くしないように、予想される合併症は早期発見のためにチェックしていきましょう、ということをご理解いただけたらと思います。

お示したような合併症や困りごとに対して、退院してからの食事をどうしたらよいか、ご自宅の環境はどのように整えたらよいか、どれくらい外出してもよいのか、GVHD症状の対処の仕方、がん検診はどうしたらよいのか、どの時期にどの種類のワクチンを接種すればよいのか、いつから復職してよいのか、どのような業務についてよいのか、などの具体的な心配は退院してそのような問題に直面してから浮かんでくることも多いのが現実です。

移植を受けられた病院によっては退院前の生活指導やパンフレットが用意されているかもしれませんが、外来で主治医の先生に質問することもできと思います。しかし、それだけで、十分に納得できる、実践的な情報を得ることが難しいことも多いでしょう。主治医、看護師、多職種が力をあわせて、このような退院後の合併症や困りごとについて、予防、早期発見、早期治療につなげられるように、必要な検査や診察、生活指導などを通してサポートさせていただくことが移植後長期フォローアップの目標と言えます。

#### 移植後長期フォローアップの実際

最後に、日本国内の移植後長期フォローアップの現状をご紹介します。

本邦では、2012年に移植後長期フォローアップ外来で行われる診療内容が「造血幹細胞移植後患者指導管理料」という名前で診療報酬化されました。診療報酬点数は1回300点（3割負担の方で900円）で1カ月に1回だけ適用されます。それまで、国内で移植後長期フォローアップのための外来を設立している移植施設は1割にも満たなかったのですが（2008年の調査では7%）、2012年に保険診療として認められたことでフォローアップ外来を設立する施設が増え、2018年の調査ではアンケートに回答した全国188移植施設のうち63%が移植後フォローアップ外来を開設していることが分かりました。

日本造血細胞移植学会では移植後フォローアップ外来を担当する看護師のための研修が毎年開催され、2019年時点で1300人を超える看護師が研修を受けています。また前述のとおり、2017年にはフォローアップ外来のためのガイドラインが発刊されています。そのほか、移植経験者の要望をもとに「造血細胞移植患者手帳」が作成され、免疫抑制状態やワクチンの接種時期などについて、移植施設とかかりつけ医との間の情報共有のために活用され始めています。

移植を経験した方々にも協力をいただいて、移植後のQOLや就労、フォローアップ外来に対するニーズを伺うアンケート調査も行われてきました。「退院後の相談窓口がほしい」「主治医だけでなく、他の医療者にもフォローアップしてもらえるのはありがたい」「精神的にも安心する」といった声も多く聞かれ、どのようなことがQOL

に影響するか、といった情報も蓄積してきています。このような患者さん自身の声も参考にさせていただきながら、今後は全国の移植後長期フォローアップ外来でどの患者さんにも必要な移植後の検診と生活指導、情報提供が行われるように、移植施設、かかりつけ医、また血液内科以外の先生方も含めたネットワーク、協力体制を構築する工夫がすすめられています。

移植という大変な治療を終えて、退院後もご自分でさまざまな問題に対処できる方もおられるかもしれません。ですが、困ったときには相談に乗ってくれる窓口がある、ということをお願い出していいただければと思います。  
(伊那中央病院腫瘍内科主任医長／国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科 黒澤彩子)



## 関連ミニ辞典

**QOL** 治療や療養生活を送る患者さんの肉体的、精神的、社会的、経済的、すべてを含めた「生活の質」を意味します。

**ワクチン** 病原性がない（不活化ワクチン）、もしくは弱くした（弱毒生ワクチン）ウイルスや細菌を体内に接種し、免疫をつくり感染症を予防する薬です。同種造血幹細胞移植後には、複数のワクチン接種を計画的に行うことが推奨されています。

**診療ガイドライン** 病気の診断、治

療、予後予測など診療の根拠や手順に関してエビデンスをもとに専門家がまとめた、患者さんと医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書のことです。

**GVHD**（移植片対宿主病） 同種造血幹細胞移植後、ドナーさんの細胞（移植片）に含まれるTリンパ球が、患者さん（宿主）の体細胞を非自己と認識して、患者さんの正常臓器を攻撃する重篤な免疫学的合併症です。