

# 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、自分以外（ドナーさん）の造血幹細胞を用いる「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。

自分以外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



図1 GVL効果とGVHD

さん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自家移植との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す。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3,500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4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。兄弟姉妹間で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。近年では、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%、兄弟姉妹では50%、いどこでは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いる場合でも移植を行うことができます。

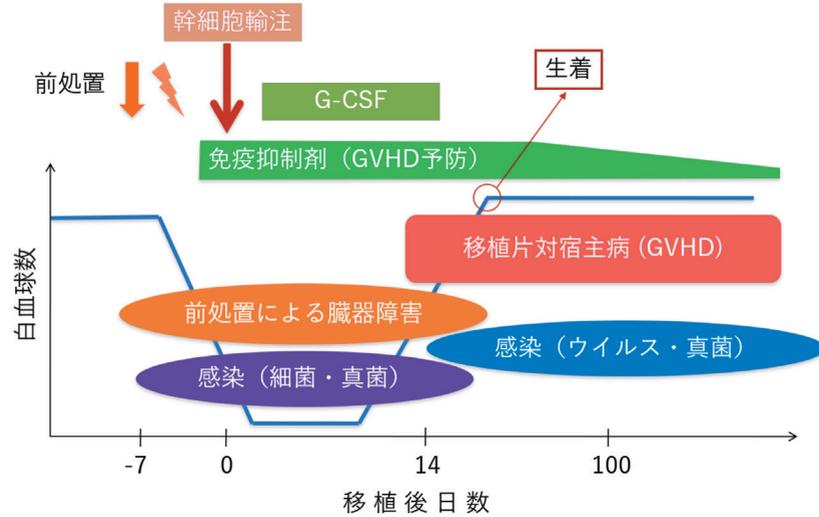


図2 同種造血幹細胞移植のながれ

## 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3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は、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トトレキサ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/ $\mu$ 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

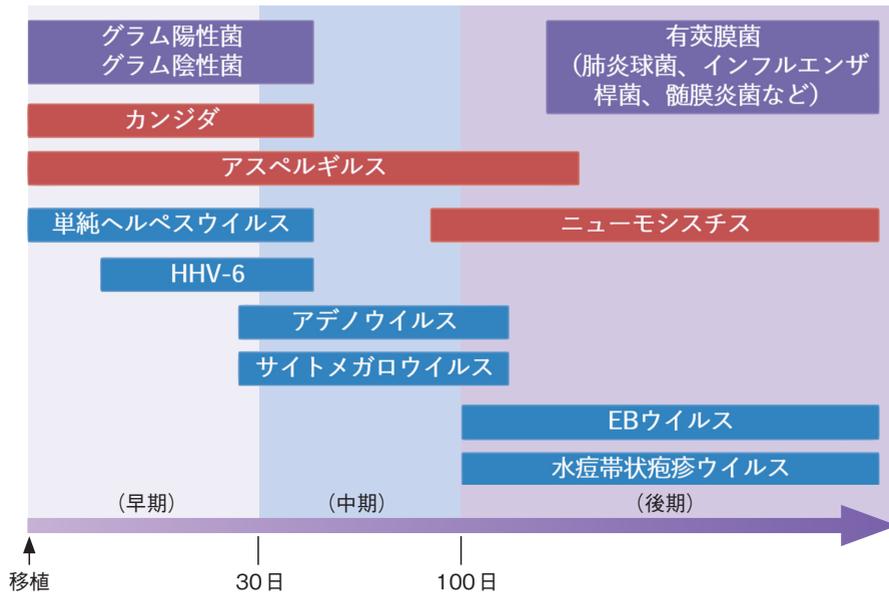


図3 同種造血幹細胞移植後の感染症

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。また、サイトメガロウイルス感染症を発症するリスクに応じて、あらかじめ予防薬の投与を行います。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。脱毛も起こりますが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で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ります。そのため、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います。

## 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HLAが半分一致した親子間や兄弟姉妹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、多い場合では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、骨髄にいる造血幹細胞を血液中に動員します。最近では1回だけの皮下注射でよいG-CSF製剤も用いられてきています。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。

（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 輸血部長 後藤辰徳）



# HLA 半合致移植

## 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型が適合した方をドナーとするのが原則ですが、同胞(兄弟や姉妹)とHLAが適合している確率は約25%に過ぎません。同胞とHLAが適合しなかった場合には、骨髄バンクに登録しての移植が検討されますが、骨髄バンクにHLAが適合したドナーがない場合や、病状から骨髄バンクでのコーディネート期間を待つのが難しい場合には、さい帯血移植やHLA半合致移植と呼ばれる移植が候補となります。近

年、HLA半合致移植は急速に増加しており、2020年以降、血縁者間移植におけるHLA半合致移植の実施件数はHLA適合移植の件数を超え、血縁者間移植では最大の移植方法となっています(図1)。

## I. HLA半合致移植とは

日本ではHLAのA座、B座、C座、DR座を検査することが一般的であり、HLAは父親と母親の型を1つずつ受け継ぎ、A座、B座、C座、DR座でそれぞれ2つずつの型をもつため、合計8つのHLAの適合度を確認することとなります。8つのHLAが適合したドナーからの移植(HLA適

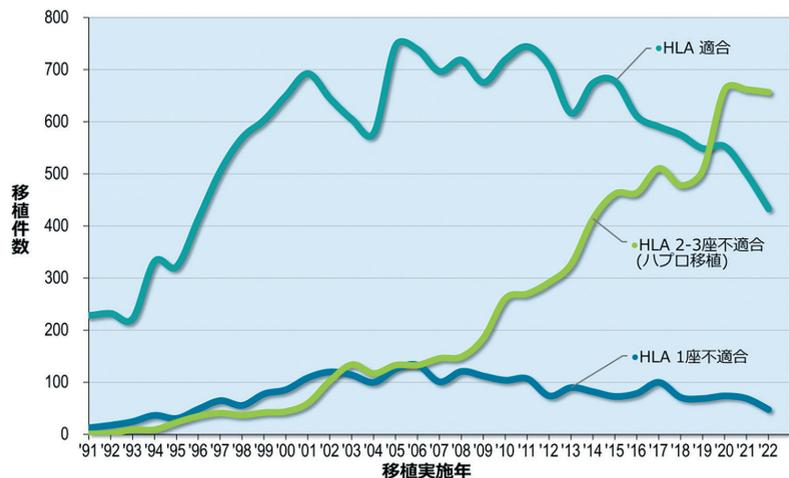


図1 HLA適合度別の造血幹細胞移植の年次推移

GVHD予防法の開発に伴い、2010年以降ハプロ移植の件数は著しく増加している。近年では血縁者間HLA適合移植の年間登録件数を超え、2022年のハプロ移植の登録件数は657件である。

※集計対象は、移植細胞種類が骨髄、末梢血幹細胞、または骨髄+末梢血幹細胞の移植例です。

※HLAの不適合数は、GVH方向の不適合数をカウントしています。

(一般社団法人 日本造血幹細胞移植データセンター 2023年度 全国調査報告書別冊より)

合移植)が第一選択となりますが、A座、B座、C座、DR座の各1個、合計4つのHLAが適合したドナーからの移植が行われることがあり、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1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びます。8個中4個のHLAが適合することは、両親どちらかから遺伝したハプロタイプが適合した移植であることを意味するため、HLA半合致移植はハプロ移植とも呼ばれます。

## 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。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、いかなるHLA半合致となる可能性もあります。従来よりも血縁者でのドナーが見つかる可能性が高くなるといえます。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抗HLA抗体というものをもっている場合があるので注意が必要です。抗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す。抗HLA抗体の有無は非常に重要ですので、HLA半合致移植を行

う前には必ず抗HLA抗体の検査を行います。仮に抗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、ドナーのHLAに対応する抗HLA抗体をもっている場合には、そのドナーからの移植は生着不全(移植をした造血幹細胞が拒絶されてしまう状態)となる危険性が高いため、原則として患者さんの抗HLA抗体に対応しない他のドナー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場合には、急性の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、最も効果的な方法は移植細胞からドナーの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2つあり、ドナーから採取された移植細胞を特殊な機器を用いて体外でT細胞除去を行う方法と、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、日本での保険適用はなく、日本では後者の薬剤を用いる方法が行われています。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、日本ではサイモグロブリン®という薬剤が使用されます。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。

通常はGVHDの治療として用いられる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1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10mg/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2.5mg/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。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半合致移植による抗腫瘍効果を期待して、病気が寛解とならない場合や、移植後に再発をした場合の2回目以降の移植として行われることも多い方法です。

#### 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®）は、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

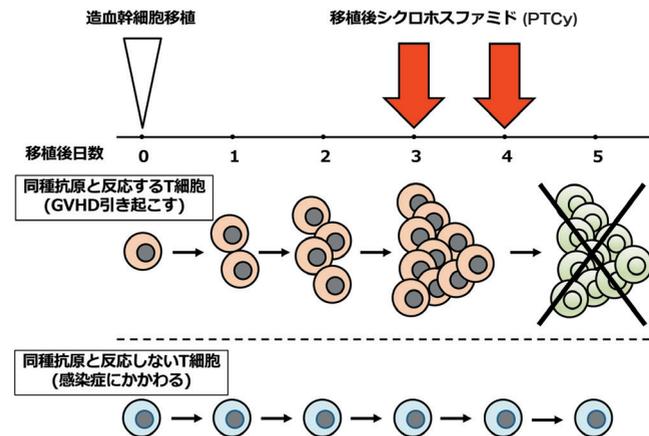


図2 移植後シクロホスファミドの原理

れている抗がん剤ですが、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も使用されることがある薬剤です。2024年2月には造血幹細胞移植におけるGVHDの抑制を効能・効果として正式に薬事承認されました。

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明らかになりました。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いう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いている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の1つです。さらに近年は制御性

T細胞という過剰な免疫反応を抑えてくれる細胞の働きも重要であることが明らかになっています。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年に米国のジョン・ホプキンス大学から報告されて以降、世界中で急速に普及しました。米国の国際造血細胞移植データ登録機構(CIBMTR)、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において、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ています。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 safely HLA半合致移植が実施可能であることが示されました。さらに日本の移植登録一元管理プログラム(TRUMP)のデータベースを用いた解析においても欧米と同様に移植後シクロホスファミドによるGVHD予防の有効性が示されています。従来、HLA半合致移植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のですが、移植後シクロホスファミドの登場により標準リスクの患者さんにも広く用いられるようになりました。

移植後シクロホスファミドを用いたHLA半合致移植の注意すべき合併症の1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。ほとんどの場合、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なったりすることもあり注意が必要です。また、シクロホスファミドは心臓に重大な合併症を起こすことがあるため、心臓が悪い方は受けられないことがあります。

## おわりに

HLA半合致移植が行われるようになったことで、ドナーを見つけることができないことが理由で同種移植を行えないということが非常に少なくなりました。今後も高齢で同種移植を受ける患者さんが増えていく一方で、少子高齢化により若者人口は減少していくため、将来的にドナー確保が困難となることが懸念されていますが、HLA半合致移植がより安全に行えるようになることで、移植が必要なすべての方が同種移植を行えるようになることを心より願っています。

(社会医療法人北楡会 札幌北楡病院  
血液内科 部長 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、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、2020年には新型コロナウイルス感染症の影響もあり年間1,496例実施されました。その後はやや減少したものの、年間1,300~1,400例実施され、2024年10月末時点で累計は約2万5千例を数え、造血幹細胞移植方法

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、慢性GVHDが少ないことなどの利点がある反面、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

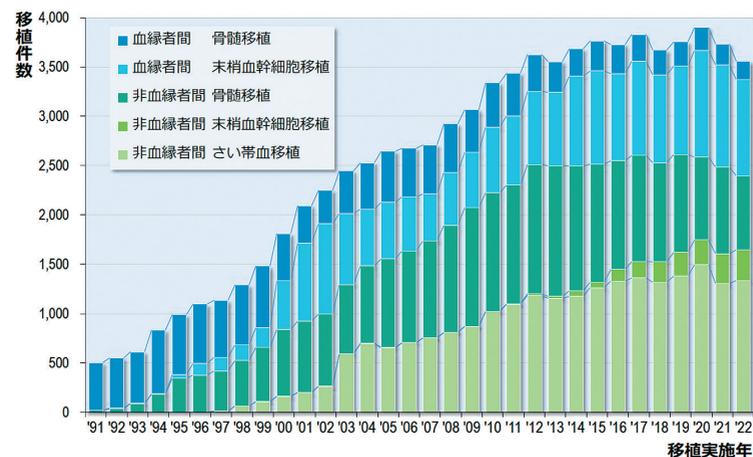


図1 わが国における幹細胞源別の同種造血幹細胞移植件数の年次推移

わが国において第1例目のさい帯血移植が行われた1997年以降、非血縁者間移植を受ける患者の総数は増加しており、特にさい帯血移植が著しく増加しています。

「一般社団法人日本造血細胞移植データセンター 2023年度 全国調査報告書 別冊」より

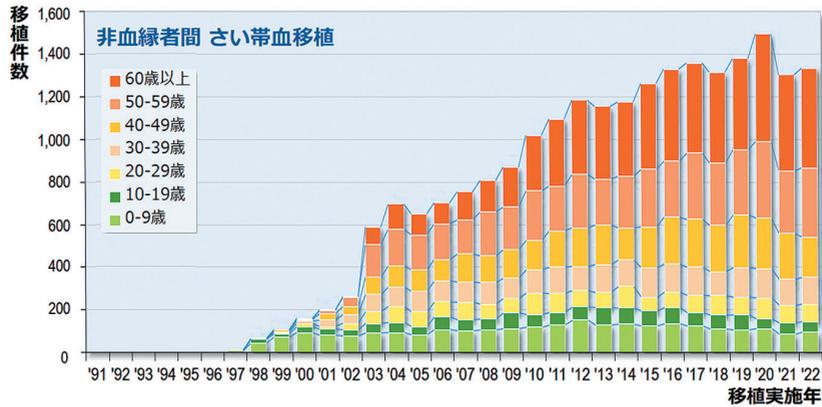


図2 わが国における患者年齢別のさい帯血移植件数の年次推移

高齢者における割合が増加しており、近年50歳以上の患者が半数以上を占めています。「一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2023年度 全国調査報告書 別冊」より

ンクとして「神奈川さい帯血バンク」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所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、中部さい帯血バンク、近畿さい帯血バンク、兵庫さい帯血バンク、九州さい帯血バンク）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

わが国での非血縁者間のさい帯血移植は1997年に第1例目が実施され、その後の増加は著しく、現在その実施件数は世界で最も多く、2021年3月17日には累計2万例を超え、日本が世界をリードしています。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、米国やヨーロッパではさい帯血移植は減少してきており、2013年ごろにハプロ移植がさい帯血移植を上回るようになってきました。2022年のさい帯血移植数は米国が約350例、ヨーロッパが約250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4%、1.3%となっています。一方、わが国でもハプロ移植が増えてきているものの、2022年には約1,400例のさい帯血移植が行われ、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歳以上が約3割を占めています（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疾患が多く、全体の約4分の3を占めています（図3）。再生不良性貧血に対するさい帯血移植は、骨髄移植や末梢血幹細胞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では年間約10～20例行われています。また、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、EBウイルス関連疾患、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レ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36時間以内に凍結保存されます。

その後、血液学的検査、血液型検査、HLA検査、感染症検査、無菌検査を行い、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。保存したさい帯血は10年間移植に使用することができます。

### 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、-DR 6抗原のうち2抗原不一致まで許容されるこ

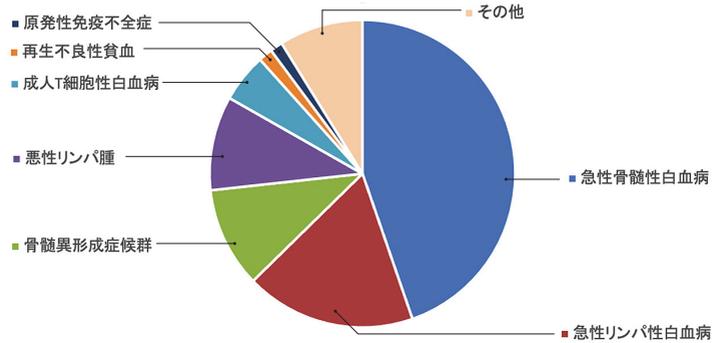


図3 1997～2022年の疾患別初回さい帯血移植数

日本における造血細胞移植・細胞治療2023年度 全国調査報告書のデータより

とから、ほとんどの患者に移植に用いるさい帯血が見つかります。

日本においてHLA一致度のさい帯血移植へ及ぼす影響が検討され、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遺伝子レベルによる検討が行われ、HLA-A、-B、-C、-DRB1の遺伝子レベルでの一致度を用いることがHLA抗原一致度よりも推奨されるようになってきました。小児では遺伝子レベルで5/8以上、成人では6/8以上の一致が生存率を改善する傾向が示されています。ただし、疾患や移植前治療等によって結果が異なる可能性があります。今後のさらなる検討が必要です。

#### 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。生着不全については、以前は20～30%ほどと骨髄や末梢血幹細胞と比べてかなり高かったのですが、近年、生着不全のリスクとなる要因が明らかとなり、生着不全は飛躍的に改善し、適切なさい帯血を用いることで骨髄や末梢血幹細胞に匹敵するようになってきています。

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いわれており、移植には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の有核細胞数が $2.0 \times 10^7/\text{kg}$ 以上でCD34陽性細胞数がより多いさい帯血が選択されています。なお、日本で1997～2019年に実施された初回さい帯血移植13,443件の詳細な検討により、有核細胞数よりCD34陽性細胞数が、生着や生存に影響することが報告され、移植するさい

帯血ユニットを選択する際のCD34陽性細胞数の重要性が増してきています。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きています。

#### 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などの免疫反応は他の移植とは異なるといわれています。GVHD予防は、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ています。わが国におけるさい帯血移植後のgrade III-IV重症急性GVHDの頻度は約10%であり、HLA一致非血縁者間骨髄移植と比べてほぼ同程度ですが、副腎皮質ステロイドによる治療の反応性は他の移植と比べて良好です。また、全身型慢性GVHDの頻度は低く、免疫抑制剤を終了できる可能性や移植後の生活の質（QOL）が良好である可能性があります。さい帯血移植では慢性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高くはなく、高い移植片対腫瘍（graft-versus-tumor, GVT）効果を示す報告が見られています。

#### 6. 感染

さい帯血移植では血球回復遅延などのために感染症が増加します。特に、多くの研究で、細菌感染症とウイルス感染症の合併する頻度が高いと報告されています。血球回復後もサイトメガロウイルスや水痘・帯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

同種造血幹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者（骨髄

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源として候補となります。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、骨髓バンクドナーからの非血縁者間移植との比較がなされ、ほぼ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。再発だけでなく、重症GVHDの合併も考慮に入れた新たな生存の解析方法(GVHD-free, relapse-freesurvival;GRFS)が開発され、さい帯血移植はHLA適合非血縁者間骨髓移植とほぼ同等の結果でした。HLA適合ドナーがない場合に、移植後シクロホスファミド(PT-Cy)を用いたHLA半合致血縁者間移植(ハプロ移植)が近年飛躍的に増加しています。米国において複数さい帯血移植とハプロ移植を比較するランダム化試験が実施され、2年非再発率と2年生存率はハプロ移植の方が良好でしたが、2年無増悪生存率に有意差は認められませんでした。ただし、この試験は日本では行われていない複数さい帯血が使用されるなどわが国におけるさい帯血移植の現状とは異なる点があり、日本での移植にそのままあてはめることはできません。また、日本においても、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急性白血病と骨髓異形成症候群に対して実施されたさい帯血移植とPT-Cyハプロ移植を比較した研究が行われ、2年生存率、2年非再発生存率のいずれも同等との結果が示されています。

## 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、複数のさい帯血を移植する方法が欧米を中心に行われています。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、従来のさい帯血移植との比較試験が実施され、今後の増幅さい帯血の利用に期待できる結果が得られています。

### おわりに

ハプロ移植の増加により、欧米ではさい帯血移植は減少しているものの、わが国においては現在も幹細胞源として多く使われています。近年、さい帯血移植における課題である生着不全や血球回復遅延は改善してきていますが、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。

(日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科

部長 西田徹也)

## 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。これは移植前処置と呼ばれ、患者さんの体内に残存する白血病細胞をせん滅するため(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せずドナー細胞が確実に生着するため(免疫抑制効果)に行います。

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髓“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の強度を軽減し(“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髓非破壊的移植、ミニ移植の基本的な考え方です。現在、移植前処置の強度は、使用する抗がん剤や放射線の量に応じて、3つに分類されています(表)。①骨髓破壊的前処置(myeloablative conditioning; MAC):

単剤または複数の薬剤、あるいは全身放射線照射(total body irradiation; TBI)を含む移植前処置であり、骨髓を破壊して深い血球減少を来たします。血球減少は不可逆的であり、幹細胞の輸注なしに造血は回復しません。

②強度減弱前処置(reduced intensity conditioning; RIC): ①MACと、下記③NMAの中間の強度を有する前処置です。不可逆的ではないが、深い血球減少を来し、造血の回復には通常幹細胞の輸注を必要とします。③骨髓非破壊的前処置(nonmyeloablative conditioning; NMA): 投与後の血球減少は軽度であり、リンパ球の減少が主体です。幹細胞の輸注なしに自己造血は回復しうる一番強度が弱い前処置です。一般的には、①のMACを用いた移植がフル移植、③のNMAを用いた前処置がミニ移植と定義されてきました。しかしながら、現在の高齢者移植の実際においては、純粋なミニ移植を施行することはまれであり、②のRICを用いた移植が広く普及しています。本稿では、従来のフル移植とは異なる、RICおよびNMAを用いた移植を、“前処置軽減移植”と総称して説明します。

前処置軽減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り得る治療方

表 移植前処置の強度分類

骨髄破壊的前処置 MAC	強度減弱前処置 RIC	骨髄非破壊的前処置 NMA
TBI ≥ 5 Gy* ≥ 8 Gy**	TBI < 5 Gy* < 8 Gy**	TBI (≤ 2Gy) ± FLU/CLA FLU + CY ± ATG FLU + CA + IDR
poBU > 8 mg/kg	poBU ≤ 8 mg/kg	CLA + CA TLI + ATG
ivBU > 6.4 mg/kg	ivBU ≤ 6.4 mg/kg	
MEL > 140 mg/m <sup>2</sup>	MEL ≤ 140 mg/m <sup>2</sup>	

TBI：全身放射線照射、FLU：フルダラビン、CLA：クラドリピン、CY：シクロホスファミド、ATG：抗ヒト胸腺細胞グロブリン、CA：シタラピン、IDR：イダルピシン、poBU：経口ブスルファン、ivBU：静注ブスルファン、TLI：全リンパ組織照射、Mel：メルファラン

\*単回照射 \*\*分割照射

「日本造血・免疫細胞療法学会 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置 (第2版)」

法でもあります。前処置軽減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現状について述べます。

## 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®）と全身放射線照射（TBI 12Gy）、もしくは大量ブスルファン（ブスルフェクス®）とシクロホスファミド（エンドキサン®）とを組み合わせた方法が標準的な骨髄破壊の前処置として確立し、現在も広く使用されています。

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よるものではなく、移植後に生じるGVL効果によるものが大きいことが分かってきました。GVHD（graft-versus-host disease 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が起こ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、

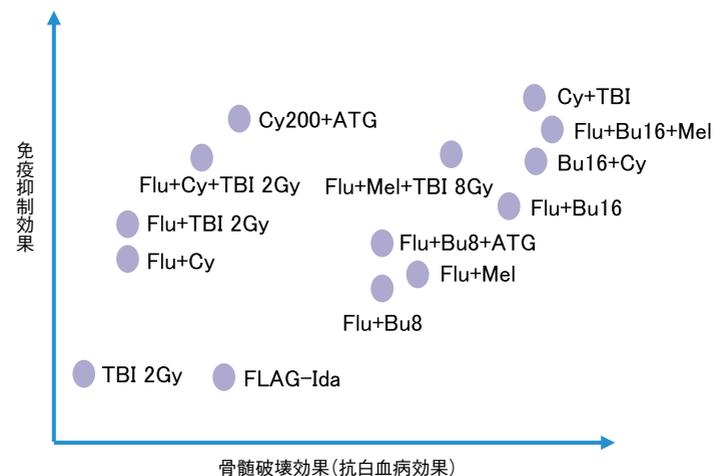


図1 移植前処置の種類

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+シタラピン+イダルピシン+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

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、からっぽにしなくても、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. 前処置軽減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、さまざまな前処置を軽減した移植方法が報告されています。当初は米国のシアトルで主に行われていたTBI 2Gy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®）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前処置軽減移植のその後の成功に重要な役割を果たしたと思われる。

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、メルファラン（アル

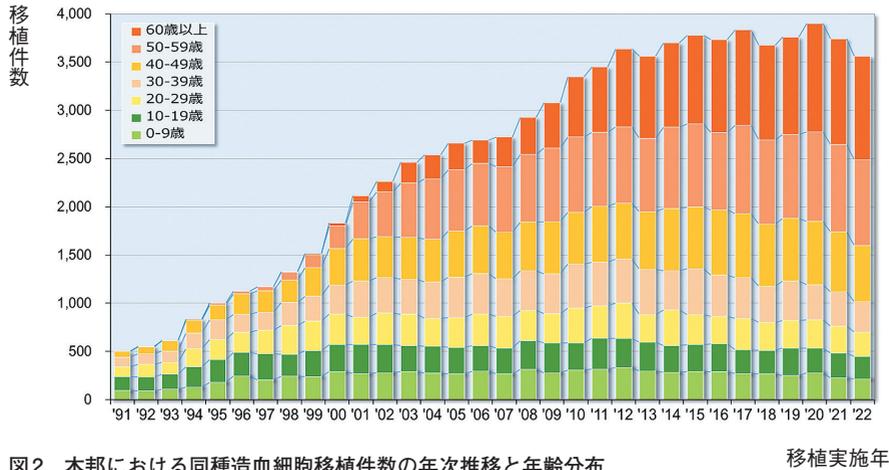


図2 本邦における同種造血細胞移植件数の年次推移と年齢分布

「一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2023年度 日本における造血幹細胞移植 スライド集」より

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（図1）。現在のところ、標準的な方法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が有する抗白血病効果、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さ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髄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、骨髄バンクドナーやHLA部分一致血縁者、HLA半合致血縁者（ハプロドナー）、また、さい帯血を用いた前処置を軽減した移植の開発も進み、安定した成績が得られるようになりました。

特に、さい帯血移植の台頭により、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。さい帯血移植の課題は生着不全でしたが、前処置に用いる抗がん剤などの最適な組み合わせや、さい帯血の至適な選択方法の確立によって、さい帯血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。

強度を軽減した前処置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割合は、全移植のうち50%前後を占めるようになりました（図2）。また、暦年齢だけの判断ではありませんが、65歳、最近では70歳を超える高齢者においても移植実施が可能になりました。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前処置軽減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. 前処置軽減移植の実際とその適応

前処置軽減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療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いますが、前処置軽減移植においても抗がん剤の副作用は懸念点のひとつです。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を起こすことがあります。前処置軽減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来します。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す。

### Ⅳ. 前処置軽減移植の課題と今後

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。前処置軽減移植では、高齢者でも耐えう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され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ってきました。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2つの壁が課題でした。

そこで近年では、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き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、骨髄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、放射線治療の進歩によるTBIの最適化や、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います。これらは毒性減弱骨髄破壊的前処置（reduced-toxicity myeloablative conditioning；RTMAC）と呼ばれ、毒性を最小限に抑えか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新規の抗体薬や抗がん剤、CAR-T療法などの細胞療法、PD-1阻害剤を用いた免疫療法など、移植以外の新規治療方法も目覚しく発展しています。これら新規薬剤を移植前に用いることにより、より良い病気の状態や全身状態で移植に臨めることにより、移植成績の改善が期待できます。また白血病の再発予防のために、移植後に分子標的薬などを用いる治療（移植後維持療法）も行われるようになりました。これら新規薬剤を移植前後に上手に用いること、そして移植前処置の発展により、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れます。

前処置軽減移植や毒性を軽減した骨髄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髄破壊的前処置（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。前処置の強度軽減による再発増加の懸念があるため、若年者への前処置軽減移植の実施は慎重である必要がありますが、毒性を軽減した骨髄破壊的前処置をベースにして、さらに至適な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の開発も

確実に進んでいます。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、高齢者での前処置軽減移植の経験が、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います。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われれます。

### 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前処置軽減移植方法が開発され、それぞれの特性が分かってきました。また、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。さらに近年は、分子標的薬を中心としたさまざまな新規治療方法が登場し、それらを移植前後に上手に組み入れることで、更なる移植成績の改善が期待されます。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）



# 移植後の長期フォローアップ(LTFU)

## 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。長期フォローアップは英語で言うと「Long-Term Follow-Up」となり、頭文字をとって「LTFU(エルティーエフユー)」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、移植を受けてから退院後のお話になりますので、白血病の診断を受けたばかりのご本人、ご家族にはまだ想像が難しいことかもしれません。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骨髄移植、末梢血幹細胞移植、さい帯血移植などの「造血細胞移植」(以下、移植)について担当医から説明があったタイミング、移植を受ける方針が決まったタイミング、移植のために入院中のタイミング、または移植後無事に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」について知りたいときに、お読みいただければと思います。

## 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などの造血器疾患を克服できるようになってきたばかりの頃、例えば2005年頃までは、このような「移植後長期フォローアップ」の概念はあまりありませんでした。移植は難治性の白血病に

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。現在でもまずは急性期を乗り越えることが第一の目標ですが、さらにその先、退院してもととの白血病などの病気が治ってからも、移植から数年といった時間がたつてからも体の合併症や心理面、生活面における困りごとがないかをチェックして支援していこう、という考えが広まってきました。それが「移植後長期フォローアップ」の目的となります。

移植から数年経過してから起こる合併症のことを「晩期合併症」といいます。海外では2006年に移植後の晩期合併症を早期発見するための検査や予防に関するガイドラインが初めて発表されました。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、そして2024年に12年ぶりに改版されました。日本独自のガイドラインは、2017年に日本造血細胞移植学会(現、日本造血・免疫細胞療法学会、以下学会)ガイドライン第4版として発刊され、国内の移植施設で参考にされています。

## 移植後長期フォローアップ外来の実際

このように国内外のガイドラインでも推奨されていることもあり、2012年頃から、多くの移植施設では移植後長期フォローアップ外来の体制がつくられてきました。具体的には、主治医やフォローアップ外来担当医師による診療に加えて、学会の研修を受けた看護師が晩期合併症や退院後の生活における困りごとに対して相談等を行います。必要時には薬剤師や相談支援センターなどのほかの医療者・部署も連携します。2018年に行われた全国調査では、回答のあった188施設中63%の移植施設で移植後長期フォローアップ外来が開始されておりましたが、2024年に行われた調査では、回答のあった239施設中の開設率は82%(血液内科などの成人診療科170施設中の90%、小児科69施設中の64%)とさらに上昇しております。

移植後何年後まで、またどれくらいの頻度で移植後長期フォローアップ外来の受診をしていただくか、どのような検査や診療を行うか、ということに関しては一律に決められたものではなく、各移植施設の方針に則っています。

## 移植拠点病院の方針とLTFUツール全国版

厚生労働省の造血幹細胞移植医療体制整備事業では、「造血幹細胞移植を受けた患者が、どの地域に居住していても、質の保たれた生活を送り、長期のフォローアップを受けることができる医療提供体制を構築すること」を目標の一つとしています。北海道から沖

縄まで、全国9ブロックに12の移植拠点病院が選定されており、この目標に沿ってさまざまな体制整備を進めています。

その一つとして移植拠点病院が運営するものに、LTFUツール全国版(移植後長期フォローアップ外来運営を支援する医療者活用ツール)があります。移植後長期フォローアップ外来において早期発見のための検査や、治療、情報提供、セルフケア指導が行われる対象となる晩期合併症や問題は多岐にわたります。慢性GVHDや二次がんといった身体的合併症のほか、ワクチンをどうしたらよいか、免疫抑制剤の内服が終了したあとの生活や食事をどうしたらよいか、職場復帰はどうしたらよいか、そのほかにも不妊治療や、小児期に移植を受けた患者さんの場合には成長障害など、患者さんによってさまざまなテーマが移植後長期フォローアップ外来における相談ごとになります。LTFUツール全国版は、全国のどの移植施設においても、標準化された情報提供が行われることを目的につくられました。

LTFUツール全国版には何種類かあります。移植後の問題を拾い上げるための問診票、晩期合併症の検査を予定するためのスクリーニングリストといった移植後長期フォローアップ外来に従事する医療者が主に活用するもののほか、特に患者さんの手元にわたるものとして、移植後LTFUリーフレットというツールがつくられています。患者さんから相談を受けることが多い次のテーマのものが用意されておりますので、必要な時は治療担当施設の医師や看護師に相談してみてください。

- 食中毒への対策
- 免疫抑制剤終了後の注意点
- 予防接種
- インフルエンザ流行期の対策
- 帯状疱疹について
- ステロイド内服中の注意点
- 移植後の口腔ケアについて
- 眼のGVHDについて
- 移植後の皮膚ケアについて
- 移植後の爪ケアについて
- 移植後の肺障害について
- 味覚障害について
- 移植後の足のつり
- 筋力トレーニング
- ストレッチ
- 二次がんについて
- 移植後のメタボリックシンドローム
- 移植後の健康管理・LTFU 総論
- 妊よう性
- 甲状腺機能障害

- 性腺機能障害
- 成長障害
- 就労支援

そのほか、やはり移植拠点病院の事業として移植経験者の要望をもとに作成された「造血細胞移植患者手帳」は、移植後の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ただければと思います。

（伊那中央病院

腫瘍内科/包括的がん治療センター  
黒澤彩子）

