

特 集

造血幹細胞移植

獨協医科大学 内科学 (血液)

仲村 祐子 三谷 絹子

はじめに

造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation) は血液悪性腫瘍に対する根治的治療であり、現在では移植種類も多様化している。他人の造血幹細胞の提供を受ける同種造血幹細胞移植、自分の造血幹細胞を用いる自家造血幹細胞移植があり、移植幹細胞ソースとしては骨髓、末梢血、臍帯血が用いられている。

その起源は1951年のマウスにおける骨髓移植の成功 (Lorenz) にある。1960年代にヒトへの臨床応用が試みられたが、1968年免疫不全患者に対しHLA一致同胞から骨髓細胞を採取し、cyclophosphamide (CY) を前処置に用い生着に成功した (Bach) のが近代的移植のはじまりと言われている。

わが国では1974年名古屋大学医学部で再生不良性貧血の患者にHLA一致同胞から同種骨髓移植を施行したのがはじめとされている。その後も多施設で同種移植が試みられ、免疫抑制剤の導入によりGVHD (graft-versus-host disease) の予防が可能となり、さらに移植成績は向上した。しかし、HLA一致同胞ドナーを得られるのはごくわずかの患者で、大半は骨髓移植を希望しても受けられない状況が続いた。患者、患者家族、医師などの働きかけにより1991年日本骨髓バンクが設立され、1993年日本骨髓バンクによる初の骨髓移植が行われた。2008年にはドナー登録者数は30万人に達し、2008年12月に骨髓移植症例は1万人に達した。また、1982年中畑龍俊氏 (京都大学大学院教授) により臍帯血中に造血幹細胞が発見され、1994年東海大学で日本で最初の臍帯血移植が行われた。1999年に日本臍帯血バンクネットワークが設立され2009年5月現在、11のバンクには31000本を超える利用可能な臍帯血が保管され、2009年3月までに行われた非血縁者間臍帯血移植は5000例を超えている。

1. 造血幹細胞移植

1) 同種造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植とはレシピエント (患者) に骨髓

破壊的前処置 (myeloablative preparative regimen) として強力な化学療法や全身放射線照射 (total body irradiation ; TBI) を行い、腫瘍細胞のみならず正常な造血細胞も死滅させ、HLA (human leukocyte antigen) の一致したドナーから造血幹細胞を採取しレシピエントに輸注し造血能の置換を行い、正常造血を得る治療法である。造血幹細胞のソースとして骨髓、末梢血、臍帯血がある。ドナーにHLAの一致した同胞が存在する場合は血縁者間移植が可能であるが、その確率は1/3と言われており、一致していない場合にはバンクを介したHLAの一致した他人から造血幹細胞の提供を受ける非血縁者間移植を行う。日本造血細胞移植学会平成20年度全国調査報告書より疾患、移植法別の生存率を図1に示す。

HLAのA, B, C, DR座の4座8抗原を検査し、DNAタイピングを行うことが重要で、HLAの不一致が多いほどGVHDの発症頻度が増していく (図2)。

移植の適応

日本造血細胞移植学会より、造血細胞移植の適応ガイドラインが示されている (表1)。

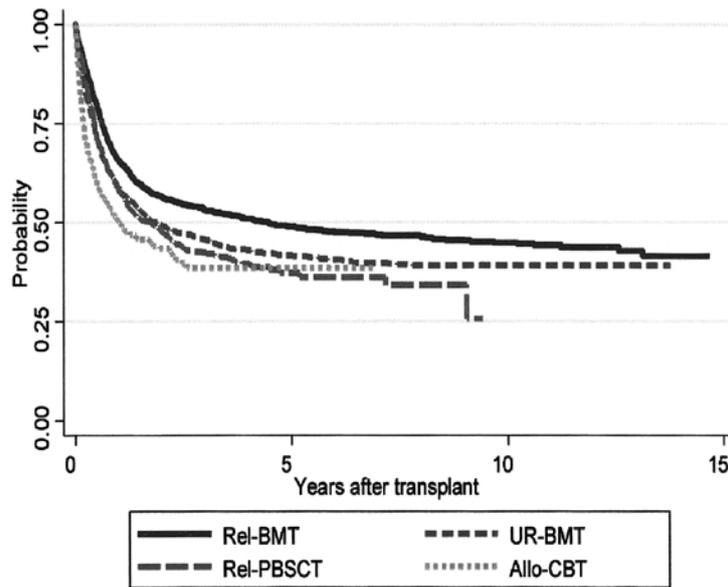
骨髓移植

ドナーより骨髓液の提供を受ける移植法である。移植可能となった際、骨髓移植では全身麻酔下で骨髓採取が行われるため麻酔科の診察を受ける必要がある。また、骨髓採取量は患者体重、ドナーの体重・ヘモグロビン値により決定され、約400 mlから1000 mlで、術前に自己血の貯血を準備し術中に輸血を行う必要がある。ドナーの入院は3泊4日程度で直ちに社会復帰可能であるが、退院後2週間前後に術後の健康診断を行っている。我が国では1970年代から行われ経験が多く、安定した成績を得ている。

末梢血幹細胞移植

健康人ドナーに顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor ; G-CSF) を投与し、末梢血中に造血幹細胞を誘導し、血液成分分離装置を用い採取

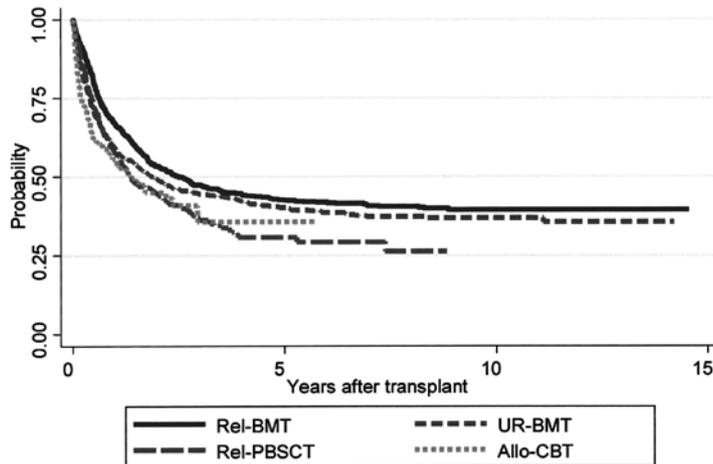
AML 移植種別



対象症例	症例数	移植後 1年			移植後 5年		
		生存率	95%信頼区間	観察症例数	生存率	95%信頼区間	観察症例数
① Rel BMT	1554	65.7%	63.2-68.0%	951	49.1%	46.4-51.7%	458
② UR BMT	1930	59.1%	56.9-61.3%	1033	41.6%	39.1-44.0%	335
③ Rel-PBSCT	1007	58.2%	54.9-61.3%	492	37.3%	33.0-41.6%	40
④ Allo-CBT	568	49.9%	45.6-54.2%	212	38.6%	33.0-44.2%	7

図 1a

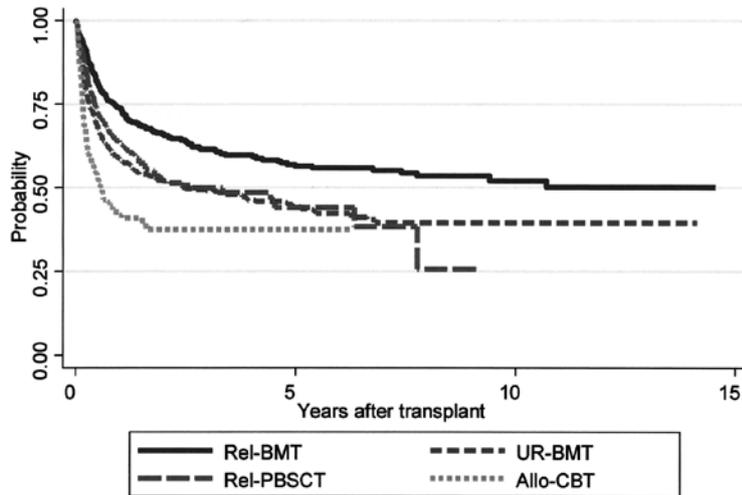
ALL 移植種別



対象症例	症例数	移植後 1年			移植後 5年		
		生存率	95%信頼区間	観察症例数	生存率	95%信頼区間	観察症例数
① Rel BMT	946	66.9%	63.7-69.8%	588	42.6%	39.2-46.0%	249
② UR-BMT	1227	59.2%	56.4-61.9%	673	40.2%	37.2-43.2%	254
③ Rel-PBSCT	443	57.5%	52.5-62.1%	219	30.8%	25.1-36.7%	21
④ Allo-CBT	210	55.7%	48.3-62.4%	82	35.7%	23.7-47.9%	2

図 1b

MDS 移植種別



対象症例	症例数	移植後 1年			移植後 5年		
		生存率	95%信頼区間	観察症例数	生存率	95%信頼区間	観察症例数
① Rel-BMT	405	74.0%	69.4-78.1%	271	56.5%	50.8-61.8%	113
② UR-BMT	575	58.9%	54.7-62.8%	310	44.2%	39.6-48.8%	105
③ Rel-PBSCT	296	63.6%	57.6-69.0%	164	44.1%	35.4-52.4%	16
④ Allo-CBT	149	41.8%	33.5-49.8%	52	37.5%	29.2-45.8%	2

図 1c

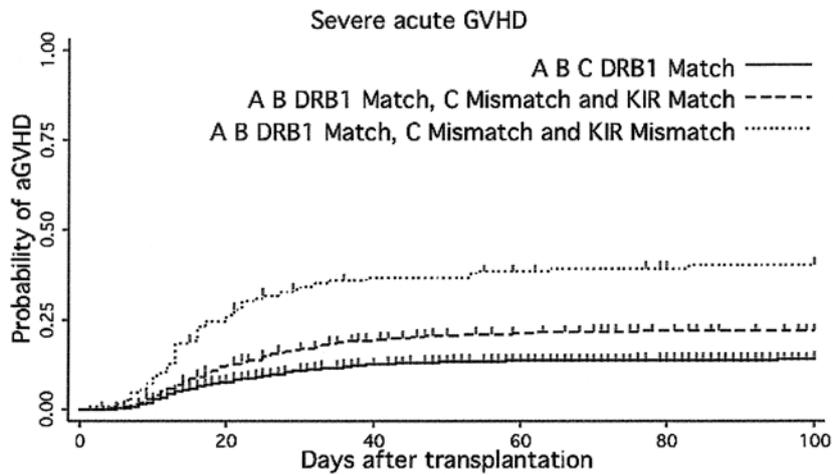


図 2

非血縁者間骨髄移植における HLA-C 適合度の解析 : update
 2007 年 10 月 12 日 骨髄移植推進財団 HLA 委員会
 KIM : killer cell Ig-like receptor

する方法である。ドナーに高用量の G-CSF を 4~5 日投与し、1 日~3 日間末梢血幹細胞採取を行う。採取した幹細胞は凍結保存される。2000 年より同種末梢血幹細胞移植が保険適応となり、全身麻酔の必要性がなく、末梢静脈または中心静脈からの血管確保により採取可能であることからドナーへの負担が少ないと考えられてい

た。しかし、健常人への G-CSF 投与による長期的な有害事象については不明な点もあり、必ずしも安全とは言えない。また、高用量の G-CSF 投与による骨痛は短期間ではあるがよく認められ、頭痛、発熱などが見られる。日本造血細胞移植学会、日本輸血・細胞治療学会では 2003 年 4 月に「同種末梢血幹細胞移植のための健常人ド

日本造血細胞移植学会

造血幹細胞移植の適応ガイドラインより

表 1a 急性骨髄性白血病

病期	リスク	同種移植		自家移植
		HLA 適合同胞	非血縁	
第1寛解期	t (15; 17)	CRP	NR	R/CRP
	低リスク	CRP	CRP	R/CRP
	標準リスク	D	R	R
	高リスク	D	R	CRP
第2寛解期		D	R	CRP
第3寛解期以降		R	R	CRP
第1再発早期		R	R/CRP	NR
再発進行期/寛解導入不応期		R/CRP	R/CRP	NR

表 1c 急性リンパ性白血病

病期	リスク	同種移植		自家移植
		HLA 適合同胞	非血縁	
第1寛解期	標準リスク群	CRP	CRP	CRP
	高リスク	D/R	D/R	CRP
第2寛解期		D	D	CRP
再発早期		R	R	NR
再発進行期/寛解導入不応期		R/CRP	R/CRP	NR

高リスク群は予後不良因子を有する症例。

予後不良因子として、例えば予後不良の染色体異常 t (9; 22), t (4; 11), t (1; 19), +8 や年齢 (30歳以上), 寛解までに4~6週以上。

診断時白血球数 > 30000/μl などがあげられる。

表 1b 急性骨髄性白血病予後良好 SCORE

	予後良好因子	スコア
芽球の MPO 陽性率	> 50 %	2
年齢	≤ 50 歳	2
白血球数	≤ 2,000/mm ³	2
Performance status	0,1,2	1
寛解導入療法の回数	1	1
t (8; 21) or inv (16)	1	1
Total score		
Good risk group	8~10	
Intermediate risk group	5~7	
Poor risk group	0~4	

表 1d

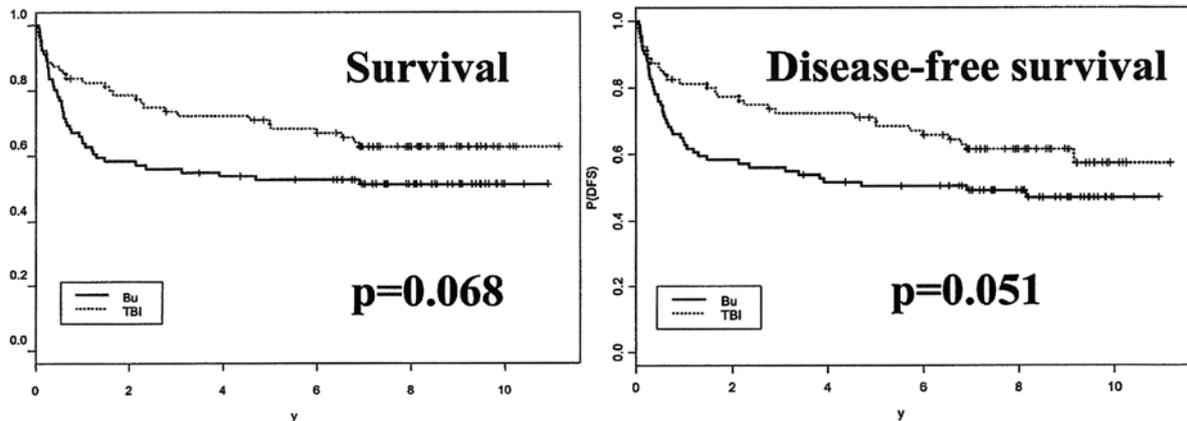
D (definite) :	積極的に移植を勧める場合。
R (in routine use for selected patients) :	移植を考慮するのが一般的な場合。
CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) :	標準的治療法とは言えず、臨床研究として実施すべき場合。
NR (not generally recommended) :	一般的には勧められない場合。

ナーからの末梢血幹細胞動員・採取に関するガイドライン改訂3版」を示しドナーの安全性を高めるための適格基準を明確にしている。しかし、骨髄ドナーと末梢血ドナーに造血器悪性腫瘍発症頻度の報告に大きな差はみられず¹⁾、非血縁者ドナーからの末梢血幹細胞採取の是非について現在検討されている。これが実現すれば、ドナーにとっては、全身麻酔の必要性がなくなり、貯血の必要もなく、入院期間も短縮される等の利点がある。移植後の造血能の回復も骨髄移植に比べ早いという利点がある。また、採取された幹細胞が保存されることによりレシピエントのより条件のよい時期に移植が可能となる。骨髄移植ではドナーがみつかったも、ドナー・レシピエントいずれかの事情で中止されるケースも少なくなく、

末梢血幹細胞移植が増えれば移植全体の件数も増加していくことが予想される。我が国においては血縁者に限り行われている。非血縁者における末梢血幹細胞採取については、今後も十分ドナーの安全性を含め検討していく必要がある。

臍帯血移植

臍帯血移植は当初、小児を中心に開始されたが、成人にも適応が広まっている。臍帯血中にはより多くの未分化な造血幹細胞が含まれ、免疫学的寛容性が高いことから、血清学的に HLA が 1~2 座不一致でも移植が可能である。我が国では 1997 年に小児で非血縁者間の臍帯血移植が行われ、1998 年に成人で非血縁者間臍帯血移植



AML

図 3

が行われた。

全国の11の臍帯血バンクに臍帯血は凍結保存され、臍帯血の情報を日本臍帯血バンクネットワークが管理している。インターネットにより候補移植片の検索が可能であり、従来ドナーの選定から移植までに骨髄移植においては血縁者ドナーでは最低1~2か月を要し、バンクドナーで3~6か月を要していたが、臍帯血移植においては3週間ほどあれば移植片の入手が可能である。また、ドナーにかかる負担も少なく、経済的な負担も少ない。通常有核細胞数は 2.0×10^7 個/kg (患者体重)を必要としており、成人においては、より多くの造血幹細胞を含む臍帯血を確保することが重要である。また、骨髄移植に比べ生着までに時間を要し、移植後30日で生着率が70%前後である。また、10%程度に生着不全がみられることが問題点となる²⁾。

移植前検査/準備

レシピエント側の準備として、入院前に移植を受ける必要性、危険性を説明し、移植の同意を得る。その後、移植前検査として、臓器検査(呼吸機能検査、腹部・心臓超音波検査)や血液免疫検査などを行ったり、感染巣となりうる病変の有無を確認し(う歯、痔核、中耳炎、副鼻腔炎など)、必要があれば治療を行う。また、造血幹細胞移植では大量の化学療法や全身放射線療法などによる身体的苦痛、また、無菌室への隔離など心理的苦痛が大きくなるため、精神科を受診し移植に耐えうるかを判断し、継続してサポートしていく必要がある。経済的負担についても先に医事課や医療相談部で相談しておく。大量の化学療法、全身放射線照射により生殖機能障害が起こる。若年レシピエントでは精子保存や卵子保存

などを検討する。

移植3週前に入院し、中枢神経への再発予防のため、髄腔内化学療法(MTX 15 mg/body + PSL 30 mg/body)を行う。また、予防内服(抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤)も開始される。

前処置

1週間前から前処置が開始となる。前処置はTBIを含むレジメンと含まないnon-TBIレジメンがあり、疾患、病期により選択される。

TBIレジメンで多く用いられているのはCY(cyclophosphamide) 60 mg/kg/day \times 2 + TBI 12Gyで、non-TBIレジメンで用いられるのはBU(busulfan) 4 mg/kg/day \times 4 + CY 50 mg/kg/day \times 4が代表である。BUは内服薬しか保険適応がなかったが2006年注射剤が保険適応となった。これまで内服では嘔吐などにより薬剤の血中濃度が上がらないことが問題となっていたが、注射剤により解決された。急性骨髄性白血病では10年生存率はCY/TBIが63%、BU/CYが51%で有意差がみられ³⁾(図3)。肝静脈閉塞症(veno-occlusive disease; VOD)はTBIレジメンで少ないとされ、また、非血縁者間移植では生着不全、全生存率に関してCY/TBIのほうがBU/CYよりも優れているとの報告⁴⁾もある。TBIは免疫抑制効果に優れ、化学療法抵抗性になった場合も治療効果が期待でき、中枢神経や精巣などの聖域にも治療効果がもたらされることから、長きにわたり使用されている。拒絶が問題となる移植ではTBIレジメンが用いられる傾向にある。

ミニ移植

ミニ移植の登場により高齢者や臓器合併症をもつ症例に移植治療が拡大した。ミニ移植とは移植前処置の毒性を軽減し免疫抑制力の強い前処置を行うことにより生着を促し、ドナーリンパ球による抗腫瘍効果 (graft-versus-leukemia effect ; GVL 効果) を利用する治療法である。この中心的な薬剤となるのがプリンアナログ系薬剤であるフルダラビン (fludarabine ; Flu) である。代表的なレジメンは Flu + CY で、非血縁者間移植ではこれに TBI 2Gy を追加することにより生着がより確実となる。ミニ移植はレシピエント細胞とドナー細胞が混在した混合キメラ状態をつくり、免疫抑制剤の減量やドナーリンパ球の輸注 (donor lymphocyte infusion ; DLI) を行うことによりドナー細胞に置換していく移植法である。

ミニ移植の前処置は造血機能回復時に混合キメラ状態が得られる骨髄非破壊的前処置 (non-myeloablative ; NMA) レジメンと、NMA と骨髄破壊的前処置の中間的前処置がありこの中間的前処置を用いる移植を RIST (reduced intensity stem cell transplantation) と呼んでいる。

骨髄破壊的移植に比べ好中球減少期間が少なく、前処置自体の毒性が少ないという利点はあるものの、移植後の GVHD 発症が多いことなど抱える問題点も多い。

GVHD 予防

移植 1 日前より免疫抑制剤の投与が開始される。標準的な GVHD 予防法は短期メトトレキサート (methotrexate ; MTX) やカルシニューリンインヒビターであるシクロスポリン (cyclosporine A ; CyA) やタクロリムス (tacrolimus ; FK506) の併用である。短期 MTX は day 1 に 10 mg/m² を day 3, 6, 11 に 7 mg/m² を静注する。粘膜障害の程度により day 11 の投与を中止する場合もある。CyA は 3 mg/kg/day を 24 時間持続投与され、血中濃度を 250 ~ 400 ng/ml に設定し調整を行う。一般的には day 28 ころより内服可能となったら、点滴と内服の併用を行い徐々に内服に移行し、day 50 ころより徐々に減量し半年を目安に中止していく。しかし、GVL 効果を狙って早期に減量を開始したり、GVHD のため長期に投与せざるをえない状況もみられる。FK506 は CyA に比べ強力な免疫抑制作用を発揮する。CyA 同様 0.03 mg/kg/day を 24 時間持続点滴し血中濃度を 10 ~ 15 ng/ml に設定し調整を行う。急性 GVHD の発症頻度は CyA に比べ低いと報告もあるが⁵⁾、血栓性微小血管症 (thrombotic micro-angiopathy ; TMA) が増加したとの報告⁶⁾もある。また、FK506 はアゾール系抗真菌

剤との併用時に血中濃度が高くなるため、注意が必要である。また、抗ヒト胸腺細胞グロブリン (anti-thymocyte globulin ; ATG) はドナーの T 細胞の活性化を抑制することにより GVHD の頻度を低下させる。しかし GVL 効果の減弱や感染、EB ウィルス関連のリンパ増殖性疾患の発症など問題点もみられる。また、ATG は異種タンパクであり投与中みられる即時型アレルギーや一時的な汎血球減少、血清病などについても注意が必要である。

幹細胞輸注

移植当日、完全無菌室に入室し、末梢血管を確保し幹細胞の輸注を行う。骨髄移植では、ドナーとレシピエントの ABO 血液型が一致している場合、骨髄液の処理は必要としない。しかし、ドナー赤血球がレシピエントの血漿中の抗体で破壊される major ABO mismatch では赤血球除去を行い、レシピエントの赤血球がドナーの血漿中の抗体で破壊される minor ABO mismatch では血漿除去処理を行う必要がある。レシピエントの血液型はドナー型に変わる。

移植早期感染症予防

移植後、生着までの期間は骨髄移植では 2 週間から 3 週間、末梢血幹細胞移植では 2 週間前後、臍帯血移植では 4 週間前後である。生着するまでの間、高度貧血、血小板減少を来すため、適宜輸血療法 (赤血球輸血、血小板輸血) を行う。また、白血球減少もみられるため、前処置による障害粘膜が門戸となり全身性の細菌感染や真菌感染を起こしやすい。細菌感染の予防にはキノロン系抗生物質が選択される。発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia) に対しては、抗菌薬使用のガイドラインに基づき、初期管理としてセファピムまたはカルバペネム系薬剤を単独投与するか、セファピムまたはセフトジジムまたはカルバペネム系薬剤にアミノグリコシド系薬剤を併用し 3 日後評価、4 ~ 5 日目に発熱が持続していた場合は培養検査など再評価し抗真菌剤の併用を検討する。

真菌感染予防はフルコナゾール (FCZ) の投与が行われてきたが、アスペルギルス属に無効でカンジタ属の一部 (C.Krusei, C.glabrata) にも無効なため、イトコナゾール (ITCZ) やミカファンギン (MCFG) も使用されている。FN に対して、抗菌薬使用のガイドラインに基づきアムホテリシン B リポソーム製剤 (L-AMB) やボリコナゾール (VCZ) の併用が推奨されている。

移植早期の単純ヘルペスウィルス感染症予防のためにアシクロビル投与を移植後 35 日まで行い十分な効果を得ている。ニューモシスティス肺炎の予防は ST 合剤

表2 急性GVHDの重症度判定基準

ステージ	皮膚	肝	消化管	グレード	皮膚	肝	消化管
	皮疹	総ビリルビン	下痢		ステージ	ステージ	ステージ
1	(%) <25	(mg/dl) 2~3	(mL/day) 500~1000 または持続する嘔気	I	1,2	0	0
2	25~50	3~6	1000~1500	II	3	or 1	or 1
3	>50	6~15	>1500	III	—	2,3	or 2~4
4	全身性紅皮症 (水疱形成)	>15	高度の腹痛, 腸閉塞	IV	4	or 4	—

表3 慢性GVHDの重症度判定基準

I 限局型	限局した皮膚病変あるいは肝障害
II 広範型	1 広範な皮膚病変 または
	2 限局した皮膚病変あるいは肝障害のいずれかと下記のいずれか1つ
	3a. 慢性活動性肝炎, 架橋壊死, 肝硬変
	3b. 眼球障害 (Schirmer test < 5 mm)
	3c. 唾液腺または口唇生検により証明された口腔粘膜障害
	3d. 他臓器障害

で行われるが、内服困難な場合はペンタミジンの吸入を行うことで予防可能である。

移植中期から後期感染予防

生着後に問題となるのはCMV感染である。移植前より免疫グロブリンの投与を行っているが、免疫抑制剤の併用よりCMV感染が認められてしまう。生着後は週に1回以上、白血球中のCMV抗原検査(サイトメガロアンチゲネミア法)を行い、3個以上見つかったときには陽性と診断し、ガンシクロビルでの治療を開始する。その後も定期的に検査を行いガンシクロビルの投与量を変更する。CMV感染症は肺炎、胃腸炎、網膜炎、肝炎などを引き起こす。また、ガンシクロビルは骨髄抑制を来すため注意が必要である。

急性GVHDの診断/治療

急性GVHDは生着後100日以内にみられ、それ以降にみられるGVHDは慢性GVHDである。ドナーリンパ球がレシピエントの皮膚、消化管、肝臓を攻撃し、皮疹、下痢、黄疸などの症状を来す。その危険因子として女性から男性への移植、HLAの不一致、移植の種類(PBSC > BMT)、前処置の強度などがある。その診断は生検による病理学的診断であるが、困難なことも多い。皮膚症状は手掌、足底に好発し全身に拡大する。水様性下痢が

1日500ml以上認められる。肝臓のGVHDは胆道系酵素(ALP, γ GTP)の上昇がみられるため、薬剤性肝障害、ウイルス感染、肝中心静脈閉塞症と同様の所見であり鑑別が難しい。この時期の肝生検は難しいことが多く他の疾患の可能性を否定する必要がある。またGVHDの重症度判定基準は1994年のconsensus conferenceで提唱されたものを用いている(表2)。重症度II以上が治療の適応となり、II以上であっても皮膚に限局し進行が遅い場合はステロイド剤の外用で経過観察することもある。

急性GVHDの初期治療はメチルプレドニン(methylprednisolone; m-PSL)1~2mg/kg/dayの投与である。5日目以降に効果がみられない場合は二次治療に移行する。

中等量ステロイド(2~4mg/kg/day)やステロイドパルス療法(0.5~1g/kg/day)が行われてきた。他にATGやモノクローナル抗体である抗Campath-1(CD52)抗体アレムツズマブ、抗CD20抗体リツキシマブ、抗TNF- α 抗体インフリキシマブ、抗CD3抗体ムロモナブ-CD3などあり、イノシン1リン酸脱水素酵素阻害剤であるミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil; MMF)も選択肢となりうる。

表4 移植後TMAの定義と重症度分類

診 断	
1	末梢血の強拡大の検鏡で毎視野2個以上の破碎赤血球を認める。
2	血清LDHが正常上限を上回っている。
3	他の原因で説明がつかない腎障害。 (前処置開始前の血清クレアチニン値から2倍以上の上昇, あるいはクレアチンクリアランス値の50%以下の低下)や神経所見を認める。
4	間接および直接クームス試験が陰性である。
重症度分類	
グレード1	破碎赤血球の出現のみで臨床症状を認めない。
グレード2	破碎赤血球の出現に加えて血清クレアチニン値が正常上限の1~3倍に上昇している。
グレード3	破碎赤血球の出現に加えて血清クレアチニン値が正常上限の3倍以上に上昇しているが透析は必要としない。
グレード4	破碎赤血球の出現に加え透析を要する腎障害あるいは脳症を合併している。

慢性GVHDの診断/治療

慢性GVHDは移植後100日以降に発症する。移植された造血幹細胞から分化、成熟したT細胞が関与すると考えられている。扁平苔癬様皮疹、皮フ角化症、食道狭窄症、眼球乾燥症、閉塞性細気管支炎などがみられる。1980年にShulmanにより慢性GVHDの重症度判定基準が提唱された(表3)。予後良好な限局型と予後不良な広範型に分類される。限局型の治療はステロイドの外用などの局所治療であるが、広範型では初期治療としてPSL単独またはCyAとの隔日投与が行われ、抵抗性を示す場合は二次治療としてFK506やMMF、サリドマイドの併用を行っている。

その他の移植合併症

GVHD以外の合併症には肝中心静脈閉塞症(veno-occlusive disease; VOD)がある。放射線や免疫抑制剤などが肝臓洞の内皮細胞を障害し、肝静脈の血栓性閉塞や線維性の狭窄が起り肝細胞の壊死へとつながる。臨床的には黄疸、有痛性肝腫大、体液貯留を主症状とする。シアトルとバルチモアから診断基準が提唱されている。予防としてヘパリンやウルソデオキシコール酸の投与が行われているが、発症してしまった場合には軽症例では利尿剤投与を行うが、重症化した際の有効な治療は確立されていない。

血栓性微小血管症(thrombotic micro angiopathy; TMA)は血管内皮の障害により細小動脈に血小板血栓が形成され血球破壊が起こり、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)様の腎障害や血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)様の中枢神経症状を呈する。一般のTMAではADAMTS13活性が低下するが、移植後

TMAでは低下しない。危険因子として高齢者、女性、全身照射、カルシニューリンインヒビター(CyA, FK506)非血縁者間移植、感染などがある。破碎赤血球の出現や、腎機能障害などが認められた際は注意する必要がある。2005年にHo VTらによって定義と診断基準が示された(表4)。治療としては軽症例では新鮮凍結血漿やATⅢ製剤の補充、重症例では血漿交換などが行われるが確立された治療はない。

2) 自家造血幹細胞移植

患者本人の骨髓や末梢血幹細胞をソースとし骨髓破壊的前処置を行い腫瘍細胞を減らしそこに前もって保存していた細胞を輸注する方法である。当初骨髓移植が多かったが1994年に自家末梢血幹細胞移植(peripheral blood stem cell transplantation; PBSCT)が保険適応となった以降は、ほとんどがauto-PBSCTである。auto-PBSCTの利点は腫瘍細胞の混入が少なく、全身麻酔の必要性がなく、造血幹細胞の採取が簡便で、移植後の造血の回復が速いことである。適応疾患は悪性リンパ腫や多発性骨髄腫、急性前骨髄球性白血病などの造血器悪性腫瘍である。急速進行性非ホジキンリンパ腫(aggressive non-Hodgkin's lymphoma)では予後因子(International Prognostic Index; IPI)でIntermediate High以上で治療効果のある65歳以下の症例で行われる。末梢血幹細胞採取をR-CHOP4コース後に行い、その後R-CHOPを6コースまで引き続いてPBSCTを行っている。

多発性骨髄腫では65歳以下の症例で標準的治療であるVAD療法で腫瘍量を減らしシクロファスファミド(cyclophosphamide; CY)で化学療法を施行しG-CSFを用いて造血幹細胞を採取する。その後、標準的にはメ

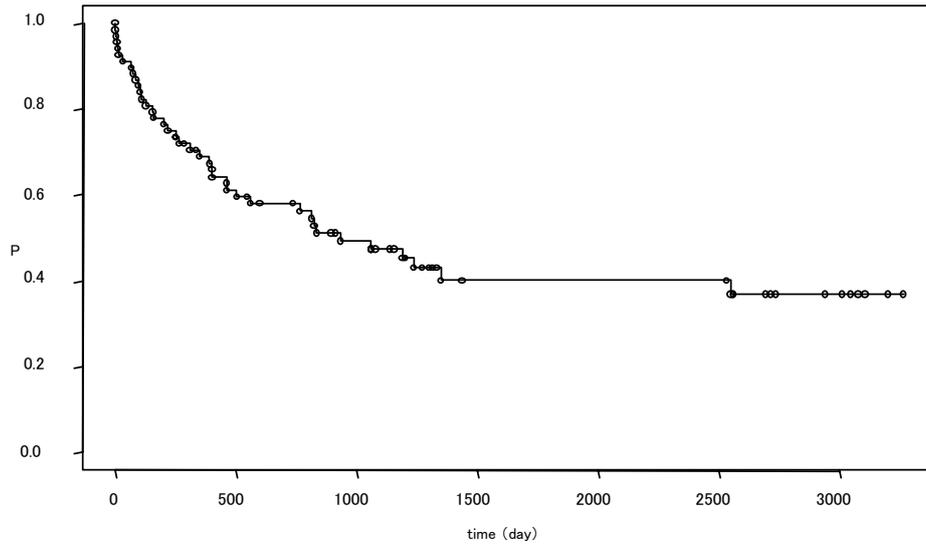


図 4a 全生存曲線

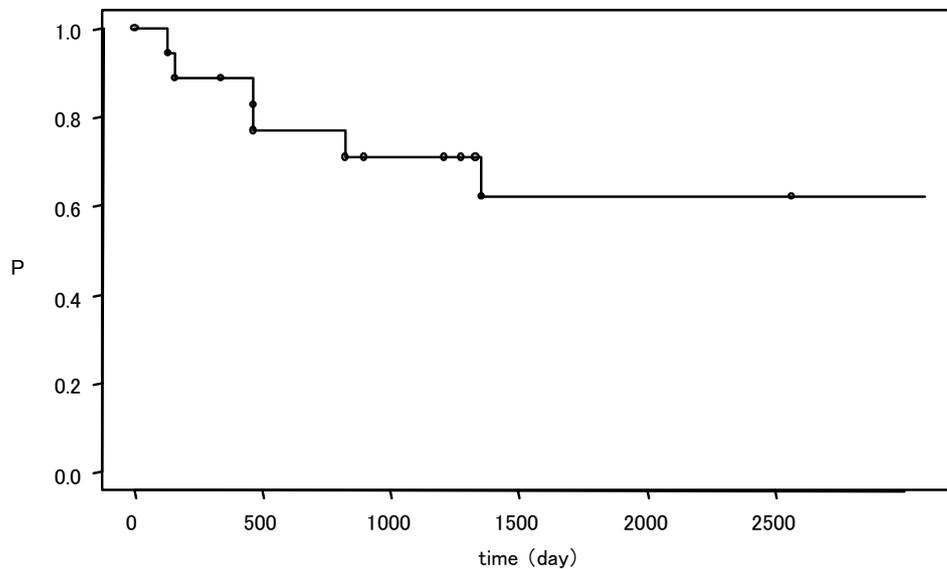


図 4b 生存曲線 (標準リスク)

ルファラン (melphalan; MEL) 大量療法で前処置を行いPBSCTを施行する。また、1回だけのシングル移植と、連続2回の移植タンドム移植の比較では1996年のAttal Mらの報告で7年生存率はタンドム移植群42%、シングル移植群21%でタンドム移植がすぐれており、タンドム移植が推奨される。また、PBSCT後の維持療法としてはサリドマイドやボルテゾミブを使った治療が行われつつある。

2. 当院での成績

獨協医科大学病院においては、1991年より2007年までに行われた造血幹細胞移植は血液内科で161例、小児科で70例（日本造血細胞移植学会データセンター）で

あった。血縁者間骨髄移植は小児科34例、血液内科47例、非血縁者間移植は小児科21例、血液内科48例で、同種臍帯血移植は小児科7例、血液内科では5例であった。血液内科では新棟病棟に完全無菌室を2床完備し、2000年から2008年までに106例に幹細胞移植を行い、同種造血幹細胞移植68例（血縁24例、非血縁35例、臍帯血9例）で、標準リスク群での5年生存率はおよそ60%であった（図4）。また、前処置を軽減し移植片対白血病効果を誘導する骨髄非破壊的前処置によるミニ移植も血液内科では2002年より行われるようになり55歳以上の症例にも行われるようになった。

文 献

- 1) Gratwohl A, Kodera Y, et al : Severe donor events after stem cell donation. 30th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. 2004.
- 2) 日本さい帯血バンクネットワーク；わが国における非血縁者間さい帯血移植の成績
- 3) Socie G, et al : Buslfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia : long-term follow-up 4 randomized studies. *Blood* **98** : 3569-3574, 2001.
- 4) Hartman AR, et al : Survival,disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogenic bone marrow transplantation with buslfan/cyclophosphamide vs total body irradiation : meta-analysis.*Bone Marrow Transplant* **22** : 439-443, 1998.
- 5) Hiraoka A, et al : Phase III study comparing tacrolimus with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **28** : 181-185, 2001.
- 6) Horowitz MM, et al : Tacrolimus vs.cyclospoline immunosuppression : results in advanced-stage disease compared with historical controls treated exclusively with cyclospoline.*Biol Bone Marrow Transplant* **5** : 180-186, 1995.