

特 集

—臓器移植・人工臓器・再生医療の現況—

## 造血幹細胞移植

獨協医科大学 内科学 (血液・腫瘍)

市川 幹 三谷 絹子

### はじめに

骨髄移植をはじめとする造血幹細胞移植は臓器移植の一つでもあるが、自己複製能と多分化能をもつ造血幹細胞を患者に移植することにより成体造血が再構築されるという再生医療の性質を当初から持った医療の一つである。造血組織を標的とした再生医療においては胚性幹細胞や誘導多能性幹細胞などからの血球の産生も一つのトピックであるが、既に標準治療として実施されている造血幹細胞移植についても、ドナーソースの拡大、対象となるレシピエントの拡大をはじめとした不断の進歩が続いている。この項においては、現在行われている造血幹細胞移植の解説とあわせて、こうした進歩の一端を紹介したい。

### 造血幹細胞移植とは

1990年のノーベル医学・生理学賞は「人間の病気治療に関する臓器および細胞移植についての発見」に対して、1954年に世界初の腎移植を行ったJoseph E. Murrayと、その後白血病に対してシアトルにおいて初めての骨髄移植を行ったE. Donnall Thomasに与えられた。1959年に行われた白血病小児に対する最初の一卵性双生児間の移植では生着が得られたものの原疾患の治癒が得られなかったが<sup>1)</sup>、その後、他の固形臓器の移植と同様に、骨髄移植を含む造血幹細胞移植は組織適合性抗原をはじめとする移植免疫に関する理解や免疫抑制剤の発見および投与方法の進歩に従ってより安全に施行できるようになり、移植成績も向上してきている。

造血幹細胞移植と固形臓器の移植には、失われた臓器機能をドナーからの臓器・細胞の移植により回復させるという共通の目的もあり、特に造血不全症が前面にたつ疾患である再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植などは主にこの目的のために行われ、移植の成否が移植免疫によって大きく影響を受けるという点も共通している。一方で、以下の2つの点で固形臓器の移植と造血幹細胞

移植には大きな違いが存在する。

一つ目の違いは、造血幹細胞移植を行う対象が多くの場合難治性の造血器悪性腫瘍である点から生じる。抗がん剤や放射線照射の用量・線量は多くの場合増加させるとともに高い抗腫瘍効果が得られるが、この用量・線量は正常組織に対する毒性 (dose-limiting toxicity ; DLT) によってその限界 (maximum tolerated dose ; MTD) が規定されている。造血幹細胞移植を伴わない化学療法において、抗がん剤の用量を規定する毒性は多くの場合造血組織に対する毒性、すなわち血液毒性である。造血組織を破壊するほどの強力な治療で腫瘍の根絶が期待できる場合、こうした強力な治療の後に造血組織を移植により再構築させることで腫瘍の根絶を図るのが造血器悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植の目的の一つである。

もう一つの大きな違いは、造血幹細胞移植の場合は移植片 (graft) そのものが免疫系を構築する細胞である点から生じる。固形臓器の移植も造血幹細胞移植も移植免疫の制御がその成否を左右する最も重要な点の一つであるが、固形臓器の移植ではレシピエントの免疫系はレシピエント自身の細胞からなるのと対照的に、造血幹細胞移植ではレシピエントの免疫系そのものがドナーの細胞によって置き換えられるという点が特徴である。このことから、造血幹細胞移植においてはレシピエントの免疫系によって移植片が攻撃を受け排除される移植片拒絶とともに、移植片が生着し造血回復が得られたのちにドナー由来の移植片が再構築した免疫系がレシピエントの臓器・組織を攻撃し障害を与える移植片対宿主病 (graft-versus-host disease ; GVHD) についても考慮が必要である。固形臓器の移植において術後の免疫抑制剤投与はレシピエントの同種免疫による移植片拒絶の予防を目的としているが、造血幹細胞移植においては移植片拒絶の予防は主に移植前処置が担っており、移植後の免疫抑制療法は主としてGVHDの予防を目的として行われる。移植後時間の経過とともにドナー由来の免疫はレシピエ

ントの臓器・組織と免疫学的な寛容状態となるため、多くの場合、長期的には免疫抑制剤の投与は完全に中止することができる。一方、ドナー免疫はレシピエントの正常組織のみならず、前処置後も残存した残存腫瘍細胞に対する腫瘍免疫としても働き (graft-versus-tumor (GVT) 効果。腫瘍が白血病の場合は graft-versus-leukemia (GVL) 効果と呼ぶ)、このことが腫瘍の根絶にも寄与する免疫療法としての働きを持っていることも特徴的である。

GVT 効果が造血幹細胞移植の効果において重要な役割を果たしていることが明らかになったことが、造血幹細胞移植の新たな手法の開発と治療対象の拡大をもたらしている。移植前処置は前述のように MTD を超えた抗がん剤投与・放射線照射による抗腫瘍効果とレシピエントの免疫系の破壊による移植細胞の拒絶の予防を2つの大きな目的として行われるが、GVT 効果による腫瘍免疫を重視し、移植細胞の拒絶の予防に寄与する免疫抑制効果を高めつつ治療強度を減弱することで、前処置の副作用による臓器障害 (前処置関連毒性: regimen-related toxicity, RRT) を軽減することが行われるようになってきている。こうした減弱前処置 (reduced-intensity regimen) による移植 (ミニ移植とも呼ぶ) が実現していることで、臓器障害を合併しやすい高齢者の予後不良造血器悪性腫瘍においても移植適応が拡大されてきている。

### 造血幹細胞移植の種類

移植に用いられる造血幹細胞の組織適合性および採取の方法によって、造血幹細胞移植は以下のように分類される

#### ・組織適合性に注目した分類

- 1) レシピエント本人の造血幹細胞を用いる場合  
(自家移植: autologous transplantation)

悪性リンパ腫などの造血器腫瘍を中心とする抗がん剤・放射線に感受性の高い腫瘍に対する超大量療法を行うことで治癒が期待できる場合、あらかじめ冷凍保存した患者本人の造血幹細胞を超大量療法後に輸注し患者由来の造血を回復させることにより腫瘍の根絶をはかることができる。自家移植においては GVHD の合併はほぼ無視できる反面、GVT 効果はほとんど期待できない。

- 2) レシピエント本人以外のドナーからの造血幹細胞を移植する場合 (同種移植: autologous transplantation)

同種移植は組織適合性抗原である HLA の一致の程度に応じてさらに細かく分類される。レシピエントと遺伝

的に同一である一卵性双生児ドナー (同系移植: syngeneic transplant) が存在する場合移植ドナーとして選択されることがあるが、それ以外で最も組織適合性が高いと考えられる HLA 一致同胞 (HLA-matched sibling) が拒絶率・GVHD 合併率の低さから最も望ましいドナーと考えられており、それ以外のドナーを代替ドナーと呼ぶ。代替ドナーの種類としては、HLA 不一致血縁者、HLA 一致非血縁者、HLA 不一致非血縁者が挙げられる。骨髄バンクや臍帯血バンクの設立により、血縁者内に適合ドナーが得られない患者においてもドナーが得られる機会が得られるようになってきており、また GVHD 予防法や前処置、感染症予防の進歩により HLA 不一致ドナーからの移植の安全性も向上したことにより、より多くの患者において造血幹細胞移植による救命が目指せることとなっている<sup>2)</sup>。

#### ・造血幹細胞の採取法による分類

造血幹細胞は成体では骨髄中に主に存在することから、最初の造血幹細胞移植は骨髄から採取した細胞を用いた骨髄移植 (bone marrow transplant) であった。ところが、末梢血や臍帯血といった骨髄以外の組織にも造血幹細胞が存在することが分かり、これらも移植に用いられるようになった。造血幹細胞をドナーから採取する方法によって、骨髄移植・末梢血幹細胞移植・臍帯血移植の3つに造血幹細胞移植を分類することができる。

1960年代よりマウスやイヌ、ヒト以外の霊長類において末梢血に造血組織を移植により再構築できる造血幹細胞がわずかに認められることが示されていたが、ヒトにおいても末梢血に造血幹細胞が存在することが示され、1986年には化学療法後の骨髄抑制からの回復期に末梢血の単核球を連続遠心分離によって採取しこれを冷凍保存することによって、超大量化学療法後の造血再構築が可能な造血幹細胞が得られることが示された<sup>3)</sup>。1990年代になり、末梢血への造血幹細胞の動員が骨髄抑制からの回復期に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) を投与することで促進させられることが示され、自家造血幹細胞移植に用いられるようになった。末梢血への造血幹細胞の動員は G-CSF 単独でも得られ、これにより1990年代後半には健常ドナーからの造血幹細胞採取に、G-CSF によって末梢血に動員した幹細胞を採取する末梢血幹細胞採取も用いられるようになった。

また、分娩後の臍帯および胎盤に含まれる胎児血、すなわち臍帯血にも造血幹細胞が比較的高頻度で含まれていることが分かり、造血幹細胞のソースとして用いられるようになった。レシピエント体重当りに得られる幹細胞の数の問題から当初は小児の血液疾患に対する移植

表1 造血幹細胞移植の分類ごとの長所・短所

組織適合性による分類

ドナー	自家	HLA 一致同胞	代替ドナー
ドナーが得られる可能性	高い (不適な場合以外ほぼ全例)	限られる (一名あたり 1/4 の確率)	比較的高い
生着不全・GVHD のリスク	低い	中間	高い
再発リスク	高い (疾患によっては移植片への混入リスクあり)	GVT 効果により低減	GVT 効果により低減

造血幹細胞の採取法による分類 (同種移植の場合)

採取法	骨髄	末梢血幹細胞	臍帯血
ドナーの安全性	全身麻酔のリスク 採取後の疼痛	G-CSF 投与のリスク (血栓症等)	ドナーへの負担なし
コーディネートにかかる時間	非血縁者では比較的長い (確認検査・健康診断必要)	非血縁者では比較的長い (確認検査・健康診断必要)	短い (緊急移植も可能)
造血回復までの期間	中間	短い	長い
慢性 GVHD リスク	中間	高い	低い
その他			免疫不全による特殊な感染症

が行われたが、臍帯血バンクの整備、必要な細胞数や組織適合性についての知見の発展とともに、成人に対する治療においても臍帯血移植が行われるようになっていく<sup>4)</sup>。

#### ・造血幹細胞移植の種類を選択

造血幹細胞移植の種類を選択する場合、多くの同種移植では HLA が適合するドナーによって幹細胞採取の方法も制約されることが多い。たとえば、HLA の適合するドナーが親族にも骨髄バンクにも得られなければ、非血縁者の臍帯血を選択せざるをえず、ドナー選択が必然的に移植細胞の採取法も規定することになる。移植適応を決定するにあたっては、ドナーの種類や幹細胞採取法によって、生着不全の危険性・抗腫瘍効果の強弱・合併症の種類が異なってくることを念頭におく必要がある (表1)。血縁ドナーにおいてはドナーの意向によって骨髄での採取、末梢血幹細胞の採取のどちらにも対応できる場合もあり、その場合はレシピエントである患者の状態によって幹細胞採取法を選択する場合もある。たとえば、難治性の造血器腫瘍に対する移植で生着前の細菌感染症のリスクが高い場合には好中球回復の早い末梢血幹細胞を選択し、抗腫瘍効果が不要でありかつ生着不全や GVHD が主要な問題となる再生不良性貧血に対する移植においては骨髄を選択する、などの方法が考えられる。

#### 造血幹細胞移植の実際

同種造血幹細胞移植の流れを図1に示す。造血幹細胞移植の成功には (1) ドナーとレシピエントの HLA 適合、(2) 移植前処置の実施、(3) 移植後免疫抑制剤投与による GVHD の予防、(4) 無菌管理が重要であり、これらにより造血幹細胞移植が治療法として確立したと言える。

造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植は大量の化学療法・放射線照射とドナー同種免疫 (GVT 効果) の2つの効果による腫瘍の根絶を目指している。黎明期に行われた白血病に対する骨髄移植は腫瘍がコントロールされていない治療不応期に行われ、再発の多さから治療成績が不良であったが、その後寛解期に地固め療法として移植が行われることによって治療成績が向上した。そのため、造血器腫瘍に対する移植においては、事前に疾患の再発リスクを正確に評価し、予後不良群に分類される疾患に対して寛解期に移植を行うことが治療成績の向上につながる。自家移植において GVT 効果は原則として期待できず、骨髄毒性による限界量を超えた超大量化学療法のみを期待することになるため、化学療法不応期の造血器腫瘍では自家移植は通常適応とならない。

移植前処置は残存腫瘍の根絶と患者免疫機構の破壊による移植片 (造血幹細胞) の拒絶防止のために行われ、抗がん剤の大量投与、全身放射線照射 (TBI) 等が用いられる。比較的標準的に用いられる骨髄破壊の前処置と

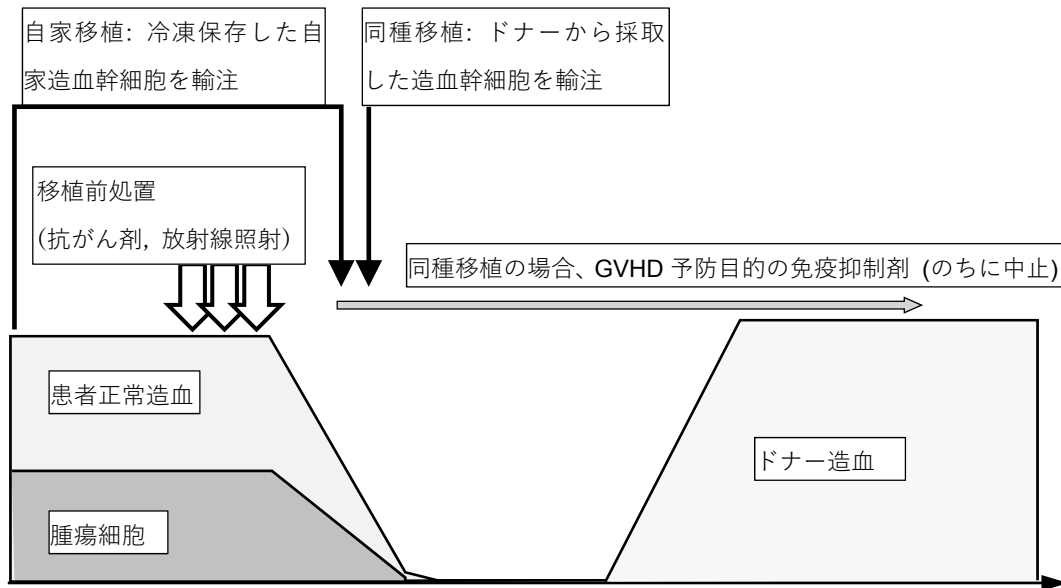


図1 造血幹細胞移植の流れ

してはシクロホスファミド (CY, 120 mg/kg) と TBI (12 Gy 分割照射) の併用などが挙げられるが、通常これらの DLT である骨髄毒性による MTD を大きく上回る量が投与されるため、通常と異なる副作用、例えば CY であれば心毒性などが RRT (として観察されることに注意が必要である。また、再生不良性貧血などの非腫瘍性疾患に対する移植においては、ドナー由来の造血幹細胞による造血再構築 (もしくは血液細胞において産生される酵素等の補充) を目的とするため、前処置は抗腫瘍効果ではなくもっぱら免疫抑制による生着促進を目的に行われる。

輸注されたドナー造血細胞がレシピエント骨髄造血支持組織に生着し新たに各系統の造血を再構築することにより造血回復がみられるが、生着までの間末梢血の好中球数がほぼ 0 となる深い好中球減少が持続し、前処置や GVHD 予防目的の免疫抑制剤投与による粘膜障害等もあり重篤な感染症のリスクが高い。この間は HEPA フィルタを用いた層状の室内空気流を実現した無菌室での管理を行うとともに、腸内の殺菌を行うための予防的抗生剤・抗菌薬投与と無菌食が用いられ、重篤な感染症の予防に努める。生着後も液性免疫・細胞性免疫の低下はサイトメガロウイルス感染症を含む各種の致死的な感染症のリスクが持続し、それらの予防やあるいは発症早期での治療が求められる。

造血生着前後より day 100 前後までは輸注された T 細胞に起因する同種免疫反応によりレシピエントの組織、とくに皮膚・消化管・肝臓が傷害を受ける急性 GVHD の危険があり、このリスクは HLA 適合を代表と

する組織適合性が低くなるとともに上昇する。Day 100 以降においてはより広範囲な臓器が障害をうけ、しばしば自己免疫疾患に類似した病態を呈する慢性 GVHD が発症することがある。慢性 GVHD は生着した造血幹細胞から分化・成熟した T 細胞が発症に関与するとされている。限局した病変のみの慢性 GVHD は局所療法のみで対応可能であるが、多くの臓器が侵されている場合、重篤な臓器合併症がみられる場合などにはステロイドなどによる全身治療を要する。慢性 GVHD の発症時はその存在そのものが免疫学的再構築の遅延と関与するほか、治療としての免疫抑制療法の影響もあり深い免疫不全状態が長期間持続する。このことから、慢性 GVHD の発症時には感染症が最大の死因となる。また、慢性 GVHD の発症と関与して非感染性肺合併症、特に閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans, BO) が発症することがあり、免疫抑制療法に対する反応に乏しく予後不良であるため、呼吸不全が進行する場合には肺移植の適応ともなりうる。

### 造血幹細胞移植の対象疾患

造血幹細胞移植が適応となる疾患としては (1) 予後不良の造血器悪性腫瘍、(2) 悪性腫瘍以外の造血不全症、(3) その他の疾患、が挙げられる。

#### (1) 予後不良の造血器悪性腫瘍

予後不良の造血器悪性腫瘍に対しての造血幹細胞移植は自家移植と同種移植の双方が行われている。同種移植においては自家移植同様の超大量化学療法としての効果

のほか DLT 効果も期待できることから、化学療法だけでの治癒が困難な疾患において腫瘍の根絶が期待できる唯一の治療であることも多い。

自家移植の適応としては、予後不良、もしくは再発後救済化学療法に反応した悪性リンパ腫に対する地固め療法、再発後再寛解導入療法で分子生物学的完全寛解が得られた急性前骨髄球性白血病に対する地固め療法、比較的若年の多発性骨髄腫において深い寛解を得るための治療が実臨床としては主な適応と考えられている<sup>5-7)</sup>。急性前骨髄球性白血病は ATRA (全トランスレチノイン酸) の登場以降急性骨髄性白血病のうち化学療法単独による治癒が期待できる予後良好の疾患とされているが、再発時には、亜ヒ酸などによる寛解導入療法ののち分子生物学的完全寛解が得られた状態での自家末梢血幹細胞移植を地固め療法として行い、治癒を期待する。多発性骨髄腫は腫瘍の根絶が困難な疾患であるが、新規分子標的薬の登場により、より深い寛解を得ることにより長期間の生存が得られるようになってきている。自家移植は多発性骨髄腫に対する新規分子標的薬の登場以前から大量療法により長期間の寛解を得ることができ生存期間を延長することが示されてきたが、新規分子標的薬が従来の治療よりも深い寛解を導くことができるようになった後も予後を改善することが示されており、いまだに重要な治療オプションの一つである<sup>8-10)</sup>。

予後不良の急性白血病に対しては GVL 効果による治癒を期待して同種造血幹細胞移植を行う。前述のように非寛解期の移植は再発リスク・感染症などによる移植関連死亡のリスクが高く、できる限り寛解期での移植が予後を改善するため、寛解期のうちに白血病再発のリスクを適切に評価し、移植適応を決定する。急性骨髄性白血病 (AML) のうち特定の染色体転座 (t(8;21), t(15;17), inv(16)) を持つ AML は予後良好とされ第一寛解期での移植は適応ではないとされているが、予後不良の染色体異常を持つ AML は同種造血幹細胞移植の適応となる。通常染色体検査で染色体異常の同定されない正常核型 AML などでは予後中間群とされているが、この中には反復して認められる遺伝子変異が発見されており、その一部は予後因子として同定されている。AML において既知の遺伝子変異を広くスクリーニングし予後予測を行うことは従来困難であったが、次世代シーケンシング技術の発達により AML で変異がみられる遺伝子の変異を網羅的に検出する手法が実用化されつつあり、今後は予後因子を遺伝子変異の面から明らかにした上での移植適応の決定が行われるようになっていくと考えられる<sup>11)</sup>。急性リンパ性白血病 (ALL) は小児期の一部の病型は化学療法のみで治癒が期待できる予後良好の疾患で

あるが、成人においては予後不良であり、多くの場合治癒を目指した治療としては同種造血幹細胞移植が必要となる。特に、染色体転座 t(9;22) およびそれによって形成される BCR-ABL 融合遺伝子を有する Ph 染色体陽性 ALL は極めて予後不良であり、第一寛解期での造血幹細胞移植が標準治療である<sup>12)</sup>。かつて造血幹細胞移植の最も良い適応の一つであった慢性骨髄性白血病に対する造血幹細胞移植はチロシンキナーゼ阻害薬の臨床導入後激減しており、現在では治療抵抗性や病期進行期の例以外は移植適応とならない。また、AML に移行する造血器悪性腫瘍の一種である骨髄異形成症候群 (MDS) は造血幹細胞移植以外では治癒が期待できない予後不良の疾患であるが、高齢者に多い疾患であり従来移植適応は限られていた。近年になりドナーソースの拡大やミニ移植により、高齢者の MDS においても移植の対象となる例が拡大している<sup>13)</sup>。

## (2) 悪性腫瘍以外の造血不全症

再生不良性貧血などの造血不全症においても、ドナー由来の造血幹細胞の移植によって造血再構築を期待できる同種造血幹細胞移植は根治療法として適応となる。特に、若年者で HLA 適合同胞ドナーが得られる再生不良性貧血においては同種移植の成績が良好で、第一選択の治療法である。

## (3) その他の疾患

胚細胞腫瘍など、化学療法感受性の高い一部の固形癌に対する自家末梢血幹細胞移植は治癒的な治療となりうるため行われることがあるが、その適応は限られている。また、先天性代謝異常症の一部 (造血組織に特異的な酵素欠損症や蛋白異常症、ライソゾーム病や副腎白質ジストロフィーなど) は同種造血幹細胞移植によって進行を抑制できることがあり、移植の対象となりうる<sup>14)</sup>。

## 新しい造血幹細胞移植とその適応の拡大

造血幹細胞移植の成功には前述の通り (1) HLA 適合、(2) 移植前処置、(3) GVHD 予防、(4) 無菌管理の 4 つが重要だが、近年の造血幹細胞移植医療の進歩によりこれらの条件は変化してきており、それにより移植適応の拡大と治療成績の向上が得られるようになってきている。

### (1) HLA 適合

HLA 検査としては血清学的な検査が古くから実施されてきたが、この方法では検出できない HLA の差異が特に GVHD の発症に重要であることがわかり、現在

HLA 検査は遺伝子レベルでの検査が行われている。抗原タイピングによる2桁表示のHLA表示から4桁表示の精密DNAタイピングに移行し、さらにHLA-A, B, DRの6座一致からC, DQ座を含めた8座ないし10座一致を目指すことにより、非血縁者間、すなわち骨髄バンクを介した移植においても血縁者間の移植に匹敵する高いHLA一致率が得られるようになり、HLA適合非血縁者間の移植成績は向上した<sup>15-17)</sup>。骨髄バンクに引き続いて臍帯血を冷凍保存する臍帯血バンクも整備されてきたが、臍帯血では移植片に含まれるT細胞の絶対数が少なく機能的に未熟なことから、骨髄移植と比較してHLA不適合でもGVHDのリスクが低い。このことから臍帯血移植においては通常HLAの6抗原中2抗原不一致までが許容されており、多くの場合レシピエントHLAに適合する臍帯血が保存されている現状である。むしろ、臍帯血では凍結保存されている細胞数が少なく、レシピエント体重に対して十分な細胞数が確保されているかどうかの方が問題となることが多い。

これと同時に、GVHD予防法の進歩により、HLA一致の程度がさらに低いHLA半合致移植の良好な成績も報告されてきている。特に、移植後に大量シクロホスファミド(PTCy)を投与するHLA半合致移植が急速に普及しつつある<sup>18,19)</sup>。HLA一致の程度を半合致にまで拡大する場合、レシピエントの両親および子は確実にHLAが半合致であるため、ドナーが得られる可能性はさらに上昇し、患者の状況に応じて最適なドナーを選択することが可能になる。この手法での移植は従来のGVHD予防法よりもむしろGVHDの頻度も低い可能性があり、今後の改良が待たれる。

## (2) 移植前処置

移植前処置は抗腫瘍効果とレシピエントの免疫機構の破壊による拒絶予防を目的に行われるが、前述のように、GVT(GVL)効果を重視し、減弱前処置による移植(ミニ移植)が広く行われるようになってきている。ミニ移植の導入によりこれまででは前処置関連毒性の懸念から55歳程度を上限に年齢制限を設けていた造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植の対象となる年齢が拡大し、特に高齢者に多い予後不良の造血器悪性腫瘍において治療が期待できる治療として広く行われるようになってきている<sup>20)</sup>。

## (3) GVHD 予防

移植後の致命的な合併症の一つであるGVHDの予防は移植の成否を大きく左右する重要な点であるが、長期にわたり標準的な治療としてはカルシニューリン阻害剤

と短期メトトレキサート投与が行われてきた。近年では、腎移植などにおいて用いられていたミコフェノール酸モフェチルがメトトレキサートと同程度のGVHD予防効果を持ちつつ、メトトレキサートで問題となる粘膜障害や造血抑制などの有害事象が少ない点から、特に臍帯血移植や骨髄非破壊的移植における有用性が確認されてきており、GVHDの予防法にも改善がみられる<sup>21)</sup>。また、難治性となったGVHDに対する治療のうち、特に消化管GVHDに対しては同種間葉系幹細胞の効果が確認され、幹細胞由来の細胞治療としては初めて日本国内においても保険適応として使用が可能となっている<sup>22)</sup>。

## (4) 無菌管理

移植後のもう一つの重要な致命的合併症は感染症であり、造血幹細胞移植後は深い好中球減少や液性・細胞性免疫の低下から、造血幹細胞移植に特有のさまざまな感染症を合併する。造血幹細胞移植の実用化においては感染対策が重視され、当初は室内の空気清浄化、滅菌した食事の提供、全身の消毒などを含む無菌室内での徹底した無菌管理が行われていた。このことによっではじめて骨髄移植が実用化したといえるが、厳密な無菌管理は患者のQOLを低下させ高コストであることから現在は見直しが進んできている。例えば、無菌室内の空気清浄化とその流れを一方向化する効果は主に真菌症の予防効果であり、身の厳密な消毒や食事の滅菌、腸管内の無菌化などは無菌管理としては必須ではないことが明らかになってきており、このことからより広範な施設において移植医療の実施が可能となってきている。また、好中球生着後のサイトメガロウイルス感染症のような致命的な感染症に対しても先制攻撃的治療の方法が進歩し、また予防薬も登場するなど、効果的な対応が行えるようになってきている。

## おわりに

臓器再生医療のさきがけともいえる造血幹細胞移植は知見の集積によってより多くの患者に、より広範な施設で、より安全に行えるよう進歩が続いている。これらの進歩は造血器腫瘍をはじめとする難治性疾患の患者の救命に大きく寄与するほか、臓器再生医療のモデルケースの一つとして、造血幹細胞移植から得られた知見が今後も広く再生医療にフィードバックされ続けるであろう。

## 文 献

- 1) Thomas ED, Lochte HL Jr, Cannon JH, et al: Supralethal whole body irradiation and isologous marrow

- transplantation in man. *J Clin Invest* **38** : 1709-1716, 1959.
- 2) Takahashi S, Iseki T, Ooi J, et al : Single-institute comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* **104** : 3813-3820, 2004.
  - 3) Körbling M, Dörken B, Ho AD, et al : Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood* **67** : 529-532, 1986.
  - 4) Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al : Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* **335** : 157-166, 1996.
  - 5) Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al : High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* **13** : 183-196, 2007.
  - 6) Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al : Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* **15** : 1479-1484, 2009.
  - 7) Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al : Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **333** : 1540-1545, 1995.
  - 8) Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al : Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med* **376** : 1311-1320, 2017.
  - 9) Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al : Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma : a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **16** : 1617-1629, 2015.
  - 10) Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al : Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* **371** : 895-905, 2014.
  - 11) Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al : Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* **358** : 1909-1918, 2008.
  - 12) Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al : Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-ima-tinib era : results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* **113** : 4489-4496, 2009.
  - 13) Aoki K, Ishikawa T, Ishiyama K, et al : Allogeneic haematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning for elderly patients with advanced myelodysplastic syndromes : a nationwide study. *Br J Haematol* **168** : 463-466, 2015.
  - 14) Sakata N, Kawa K, Kato K, et al : Unrelated donor marrow transplantation for congenital immunodeficiency and metabolic disease : an update of the experience of the Japan Marrow Donor Program. *Int J Hematol* **80** : 174-182, 2004.
  - 15) Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, et al : Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. *Japan Marrow Donor Program. N Engl J Med* **339** : 1177-1185, 1998.
  - 16) Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, et al : The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* **99** : 4200-4206, 2002.
  - 17) Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al : Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation : a nationwide retrospective study. *Blood* **119** : 2409-2416, 2012.
  - 18) Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, et al : HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* **21** : 1646-1652, 2015.
  - 19) Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al : HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative condi-

- tioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* **14** : 641-650, 2008.
- 20) Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al : Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* **363** : 2091-2101, 2010.
- 21) Iida M, Fukuda T, Ikegame K, et al : Use of mycophenolate mofetil in patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol* **93** : 523-531, 2011.
- 22) Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al : Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* **363** : 1439-1441, 2004.