

造血幹細胞移植



はじめに

小児がんに対する治療の基本的な 3 本柱は手術、化学療法、放射線治療です。造血幹細胞移植は、これらの通常治療を行った後で、それでも残存しているがん細胞を根絶するために、仕上げの治療として行われることが一般的です。すなわち、通常治療では治せないような場合に造血幹細胞移植が行われます。

おおむね、白血病に対しては移植する造血幹細胞を人からもらう同種移植が、神経芽腫など固形腫瘍に対しては自分の造血幹細胞を使う自家移植が行われています。

骨髄移植として始まった造血幹細胞移植は、その後末梢血幹細胞やさい帯血を用いる移植が行われるようになり、さらに最近、骨髄非破壊的前処置による移植（ミニ移植）が開発されたように、次々と新しい取り組みが展開し、進歩し続けています。このリーフレットでは同種移植を中心に、造血幹細胞移植について解説いたします。

1. 造血幹細胞移植の適応

日本造血細胞移植学会が2002年に発行した「移植の適応ガイドライン」に小児急性白血病の移植適応（その治療が合うこと）が示されています（表1、2）。これは、もっとも実績が多い骨髄移植の成績をもとに作成されているので、移植数の少ない末梢血幹細胞移植やさい帯血移植、新しい移植法であるミニ移植は評価対象とされていません。また、このガイドラインの冒頭にあるように、おおよその目安であって、絶対的な基準ではありません。それぞれの患者さんの状況に応じて柔軟に判断すべきです。

表1 小児急性リンパ性白血病（ALL）に対する移植適応ガイドライン

病期	リスク	同種移植		自家移植
		HLA 適合同胞	非血縁	
初回寛解期	低リスク、 標準リスク	×	×	×
	高リスク			
第二寛解期	早期再発			
	晩期再発			
第三寛解期以降				

（日本造血細胞移植学会 2002年）

：積極的に移植を勧める

：移植を考慮するのが一般的

：移植が標準的治療とはいえないので、臨床試験として実施すべき

×：移植は一般的には勧められない

表 2 小児急性性骨髄性白血病 (AML) に対する移植適応ガイドライン

病期	リスク	同種移植		自家移植
		HLA 適合同胞	非血縁	
初回寛解期	低リスク	×	×	×
	標準リスク		×	
	高リスク			
第二寛解期以降				

(日本造血細胞移植学会 2002年)

：積極的に移植を勧める

：移植を考慮するのが一般的

：移植が標準的治療とはいえないので、臨床試験として実施すべき

×：移植は一般的には勧められない

医学の進歩とともに移植適応が変わってくるのは当然のことです。たとえば、慢性骨髄性白血病においては移植が唯一の根治療法ですが、イマチニブという分子標的治療薬が導入されて以降、少なくとも移植を急ぐ必要がなくなり、一部の患者さんには移植せずに治癒する可能性が出てきました。また、ドナーと患者さんの白血球型 (HLA) が一致することが移植を行うための必須条件でしたが、さい帯血幹細胞移植においては HLA 不一致移植が多数を占めています。腎障害や肝障害など臓器障害のある患者さんは、移植前処置としての大量化学療法や全身放射線照射 (TBI) に体が耐えられないため、移植を行うことは危険でしたが、組織傷害の少ない前処置によるミニ移植の導入により、このような患者さんも移植を受けることが可能になってき

ました。

神経芽腫など固形腫瘍に対しては自家移植が一般的に行われてきましたが、それでも治癒を得られないような患者さんに対しては、免疫反応である移植片対腫瘍細胞（GVT）効果を狙った同種移植が試みられています。

移植適応を考える際に大切なことは、一般的に適応と考えられているかどうかはもちろんのこと、患者さんの状態を踏まえて、従来の治療成績を参考にしながら、移植を行うべきか他の治療法を選ぶべきか、移植を選ぶ場合どのような移植を行うか、医療者と患者さん・ご家族が十分話し合った上で結論が導き出されることです。臨床試験として移植を受ける場合も、試験内容について担当医師から十分な説明を聞き、理解し納得して参加すべきでしょう。「すべてを先生にお任せします。」というのは、自分自身では何も考えないと言っているのと同じです。

2．造血幹細胞移植の基本的な考え方

移植前処置と呼ばれる大量化学療法や全身放射線照射（TBI）により、がん細胞を根絶し、同時に骨髄の働き（血液を造る働き：造血）が著しく低下することになるので、造血幹細胞を輸注（移植）して正常造血を回復（再構築）する治療が造血幹細胞移植です。

（1）同種移植

移植に用いる造血幹細胞を人からもらう方法です。移植前処置による効果だけでなく、移植細胞から来る免疫担当細胞（リンパ球など）による移植片対腫瘍細胞（GVT）、移植片対白血病

細胞（GVL）効果が期待できる治療法ですが、一方で移植片対宿主病（GVHD）という合併症を予防することが必要です。また、造血幹細胞は誰のものでも良いというわけではなく、基本的には白血球型（HLA）が一致していることが条件です。血液型が一致する必要はありません。

（２）自家移植

初期治療としての化学療法を繰り返す狭間で患者さん自身の造血幹細胞を採取保存して移植に用いる方法が自家移植です。骨髄を用いる方法が一般的でしたが、近年末梢血幹細胞を用いる方法が多用されるようになりました。自家移植は同種移植の場合に生じる免疫反応としての移植片対宿主病（GVHD）の心配はありませんが、一方でGVT、GVL効果は得られません。すなわち、移植という言葉が使われていますが、抗がん剤を大量に投与することに意義がある治療なので、化学療法の延長線上にあると理解すべきです。また、わずかではあっても移植に用いる細胞にがん細胞が混入している可能性がある場合には、がん細胞除去（パージング）が必要です。

３．造血幹細胞

骨髄移植として始まった造血幹細胞移植は、現在では末梢血幹細胞移植、さい帯血幹細胞移植と、移植細胞ソース（どこから移植細胞を採るかの源）が広がってきました。細胞ソースが何であれ、移植を成功させるために必要な細胞は造血幹細胞そのものです。

造血幹細胞は、本来、私たちの骨髄にあって造血を担ってい

ます。生涯にわたって継続的に成熟血液細胞（白血球、赤血球、血小板）を造り続ける源となる細胞で、自己再生能（自分と同じ細胞を造る能力）と成熟血液細胞への分化能の両方を兼ね備えた細胞です。その形態は単核球で、形だけで明確に認識することは困難です。造血幹細胞あるいは造血幹細胞に近い前駆細胞は、細胞表面に CD34 抗原を発現していると考えられており、CD34 陽性細胞数を調べることで造血幹細胞数を把握する指標として役立っています。

（１）骨髄における造血幹細胞

骨髄は造血の場であり、血液の源となる造血幹細胞から成熟した血液細胞まで、分化段階にあるさまざまな細胞が密に存在しており、成熟した細胞は骨髄から血液中へ出ていきます。造血機能を維持するためには造血幹細胞に代表される血液細胞の分化・増殖を支える骨髄という環境（骨髄間質、骨髄微小環境、ニッシュ）が重要といわれています。造血幹細胞は骨髄に存在する血液細胞の約数%を占めているに過ぎません。

骨髄採取は腸骨から行います。骨髄採取針を腸骨に穿刺し骨髄血を注射器で吸引して採取するため、疼痛が著しく全身麻酔下で行います。清潔に行うことが必要であり、手術室で麻酔医の全身管理下で行います。

（２）末梢血幹細胞

末梢血中にも造血幹細胞が存在することが知られていましたが、非常に少ない（約 0.01%）ので、平常時これを採取することは困難です。しかし、患者さんの場合は化学療法による骨髄抑制からの回復期に、多くの造血幹細胞が末梢血中に動員され

まずし、病気でない健常人においても顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を投与すると、平常時の100倍近く造血幹細胞が骨髓から末梢血中に動員されることを利用して、効率的に末梢血幹細胞を採取することが可能です。健常人にG-CSFを投与した場合、CD34陽性細胞は末梢血単核球の1%近くまで増加します。

末梢血幹細胞採取は血液成分分離装置を用いて行います。骨髓採取のように全身麻酔を必要としないので、一般病室で行うことが可能です。

末梢血幹細胞移植は、造血幹細胞だけでなく、ある程度分化した前駆細胞も一緒に移植することになるので、骨髓移植よりも生着が速いことが特徴です。

（3）さい帯血幹細胞

さい帯血中に良質の造血幹細胞が存在することが知られるようになったのはつい最近、1980年代になってからのことです。胎児造血は胎生初期の1次造血と、その後の2次造血に分けられます。さい帯血に含まれる造血幹細胞は、造血を生涯にわたって担うと考えられている2次造血によってつくられた細胞で、基本的には成人骨髓中の造血幹細胞と起源が同じと考えられています。

さい帯血は新生児分娩後に、さい帯血管に採取針を穿刺して採取します。採取後のさい帯血は速やかに有核細胞を分離して凍結保存されます。また、採取施設・細胞分離・保存施設は日本さい帯血バンクネットワークが定めた基準を満たした施設に限定されています。

さい帯血に含まれている免疫担当細胞は未熟であることから

強い免疫反応を起こさないことが知られており、さい帯血幹細胞移植は白血球型（HLA）不一致移植が可能な一方で、骨髄移植よりも生着が遅い傾向があります。また、さい帯血幹細胞移植においては、ドナーリンパ球輸注（後述）ができないことを認識しておく必要があります。

4．同種移植の実際

（1）移植前処置

移植前処置は移植日 7～10 日前に開始します。もっとも標準的で古典的な移植前処置は、全身放射線照射（TBI）とシクロフォスファミド大量投与を組み合わせた方法ですが、前処置に用いる薬剤の組み合わせや強度は様々に工夫されてきました。患者さんの疾患や病状に合わせた移植前処置が選択されます。

TBI は放射線を適切に照射することが大切です。放射線照射による白内障や肺合併症を回避するために、ブロックやシールドを用いて放射線照射野と照射線量の調整を行います。TBI は副作用を軽減する目的で何回かに分割して行うことが一般的な方法で、1 回の照射に要する時間は数十分（方法によって若干の違いがあります）です。TBI 実施時に患者さんが体を動かすと、適切な放射線照射が行えなくなりますので、年少児の場合は睡眠導入を行ってから、年長児の場合は音楽やビデオを用いて退屈しないような工夫を行います。

（2）造血幹細胞の移植（輸注）

造血幹細胞の移植は、中心静脈カテーテルから輸注するという方法で行います。血液型が異なる移植では赤血球除去が必要

な場合があります。たとえば、A型の患者さんにO型のドナーから移植する場合にはそのまま輸注することが可能ですが、逆の組み合わせの場合には赤血球の除去が必要です。さい帯血幹細胞移植のように、いったん凍結保存された細胞を解凍して輸注する場合、細胞と一緒に輸注される保存液が気分不良などの症状を誘発することがありますが、一時的な反応です。

骨髄移植の場合、必要な有核細胞数の目安は体重1kgあたり 3×10^8 個で、採取骨髄血の量としては体重1kgあたり15mlです。つまり体重20kgの患者さんであれば、ドナーさんから採取する骨髄血は300mlで、赤血球除去が必要でない場合には、抗凝固剤を加えた希釈液を合わせて約400mlを輸注することになります。

末梢血幹細胞の場合、造血幹細胞の評価としてCD34陽性細胞を計測することが簡便かつ有用で、体重1kgあたり 2×10^6 個以上のCD34陽性細胞を移植することが生着のために望ましいといわれています。

さい帯血の場合は、移植細胞数として体重1kgあたり 2×10^7 個以上が望ましいとされており、移植細胞数が多いほど良い結果に結びつくといわれています。さい帯血移植はHLA一致である必要がないことから、HLA一致度と細胞数の両方を勘案して移植に用いるさい帯血を選択することになります。

(3) 移植片対宿主病 (GVHD) 予防

移植細胞に含まれる免疫担当細胞(おもにTリンパ球)が患者さんの体を攻撃する反応が移植片対宿主病(GVHD)です。急性GVHDは移植細胞が生着して白血球数が増え始める頃(移植後

2 週間前後) に現れることが多く、その主症状は発疹、下痢、黄疸で、重症化すると、発疹は火傷様の紅斑となり水疱形成し、下痢は血便、イレウスになり耐え難い腹痛を伴うようになり、黄疸が進行し肝機能障害をきたして、患者さんの状態を著しく損なうこととなります。HLA 一致同胞間移植においても GVHD は一定の頻度で生じることから、予防は必須です。免疫抑制剤であるサイクロスポリン A とメソトレキサートを併用する方法がもっとも多く用いられていますが、タクロリムスなど他の免疫抑制剤も使われています。

発症した場合には第 1 選択としてステロイド剤の投与が行われることが多く、その有効性も高いのですが、ステロイド剤の効果が不十分な場合は、他のさまざまな免疫抑制剤も効果がなく、治療が困難になる場合が多いです。

移植後 100 日以降の GVHD を慢性 GVHD と位置づけています。慢性 GVHD は急性 GVHD のようなきまった症状ではなく、なんとなく倦怠感がある、食欲が出ない、体重減少があるという漠然とした症状から始まることが多く、口内炎が治りにくい、食べ物を飲み込みにくい、起床時目ヤニで開眼しにくい、関節痛や筋肉痛がある、皮膚が硬くなるといった多彩な症状が出現します。慢性 GVHD に対しても免疫抑制剤による治療が基本で、長引くことが多く、気長に治療を続けることが必要です。

(4) 感染対策

移植日前後には、移植前処置による骨髄抑制がおこって白血球数が著減します。移植細胞が生着して白血球数が回復するまでの期間(約 2 週間)、細菌や真菌による感染症(ほとんどは発

熱のみで感染症の部位や原因菌を特定できない発熱性好中球減少症)を発症しやすい時期なので、無菌的な病室で治療を行うこととなります。体に侵入してくる病原菌対策と並行して、もともと体に存在する常在菌が感染症を引き起こすこともあるため、抗菌剤・抗真菌剤投与を除菌目的で投与します。咽頭、尿、便などに存在する菌を監視する意味で定期的な培養検査を行います。

白血球数が回復してからも免疫の状態が不安定な時期が続くため、ウイルス感染症に対する注意が必要です。単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルスなどヘルペス属ウイルスは、既感染者の体内に潜伏しており、免疫能低下時に再活性化して感染症を発症するリスクがあります。とくにサイトメガロウイルスによる肺炎をいったん発症すると、その治療に難渋することが多いため、ウイルス検査を定期的に行って監視することが必要です。単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスに対してはアシクロビルが、サイトメガロウイルスに対してはガンシクロビルが抗ウイルス剤として有効です。この他、移植後半年～1年間はバクタによるカリニ肺炎予防を行います。経過が順調であれば、移植後1年くらいで免疫能が回復してきます。

(5) 微小血管障害

移植後早期(1ヶ月以内)に黄疸、肝腫大、腹水、原因不明の体重増加で発症する肝中心静脈閉塞症(VOD)と、それ以降に発症する微小血管血栓形成症(TMA)が知られています。VODは急性GVHDとの鑑別が困難で、GVHDに対する治療である免疫抑

制療法を強化することが VOD を増悪させる場合があり、注意が必要です。TMA はけいれんなどの中枢神経症状や腎障害、溶血など多様な症状を呈する全身性の微小血管障害です。これらの微小血管障害は、いずれも有効な治療がなく、今後の課題になっています。

(6) ドナーリンパ球輸注

移植後に再発した慢性骨髄性白血病 (CML) や、移植後合併症である EB ウイルス関連リンパ増殖症に対して、ドナーリンパ球輸注 (DLI) が有効です。これは、まさに同種造血幹細胞移植が免疫療法としての側面を持っていることを示しています。上記と診断した場合には、日本骨髄バンクからの移植においては、ドナーの承諾が得られれば DLI が可能です。

(7) 長期フォローアップ

移植が成功しても、その後も心配の種は尽きません。移植後 2 年以上経過すると、再発の心配はほとんどなくなりますが、身長伸びや二次性徴発来が遅れに気をつける必要があります。

子どもは成長し大人になる過程にあります。移植を受けた子どもたちの成長を見守り、支援することは小児科医の責務です。移植前処置としての大量化学療法や全身放射線照射 (TBI) を受けると、一定の頻度で生じる内分泌障害や不妊という晩期障害が避けられません。移植後一定期間経過したところで、スクリーニング検査を行うことも必要になります。また、二次がんのリスクについても認識しておかねばなりません。このように多くのことを背負って生きていく子ども達の精神的サポートも忘れてならないことの一つです。移植はその時だけの治療ではな

く、その後の長期フォローが必要な治療なのです。

5. ドナーとバンク

(1) 血縁ドナー

親と子の白血球型 (HLA) が一致する確率は非血縁者と同じ程度で非常に低く、両親から半分ずつの遺伝情報を受け継ぐきょうだいは、1/4 の確率で HLA が一致します。すなわち、小児における血縁ドナーは、ほとんどの場合小児であることを意味します。ご両親の心は、移植を受けないといけないような病気になるってしまった子どもに傾きがちです。その子のきょうだいに HLA 検査を受けさせることは当然と考えますし、もし HLA が一致してドナーになることが可能な場合には、ドナーが得られる喜びで、ドナーになる子どものことを十分考える余裕がないというのが実情ではないでしょうか。

子どもの権利を守るという観点からは、患者さんである子どもとドナーになる子どもは対等の立場です。ご両親には、患者さんに対する気持ちと同等の気持ちできょうだいの子どもたちに接して頂きたいと思います。

(2) 骨髄バンク

日本骨髄バンクのドナー登録者数は 30 万人を超えました (2008 年 2 月末)。また、患者登録から移植までに必要とした期間の中央値は 150 日 (2007 年度) ですが、最近ではさらに短縮されつつあり、迅速コースも選択できるようになっています。ドナーの安全を確保しつつ採取を行い、確実な移植を行うために、採取病院、移植病院は認定施設に限られています。日本骨

髄バンクに関連する情報はホームページ
(<http://www.jmdp.or.jp/index.html>)で公開されています。

(3) さい帯血バンクネットワーク

当初、各地で個別に設立されたさい帯血バンクが個々の責任において運営されていましたが、公的さい帯血バンク設立を望む声も大きく、厚生労働省(当時は厚生省)の指導の下、1999年に一定の基準を満たす地域バンクの連合体として「日本さい帯血バンクネットワーク」(<http://www.j-cord.gr.jp>)が発足し、現在11バンクが参加しています(表3)。総保存さい帯血公開数は29000検体(2008年4月現在)と充実しており、累積移植実施症例数は4300例(2008年2月末現在)を越えています。ホームページ上でHLA型と体重を入力することでHLA一致さい帯血の検索が可能です。骨髓バンクからの移植と同様、移植病院は認定施設に限られています。

骨髓バンクと比較して、さい帯血バンクの利点は下記です。すなわち、1)ドナーの負担がない：従来廃棄されてきた胎盤・^{さいたい}臍帯から採取するので、ドナーである新生児あるいは母体に負担をかけません。2)移植決定から移植まで短期間で実施できる：すでに凍結保存されているさい帯血を出庫するので、骨髓ドナーのようにコーディネートから始まる日程調整は不要という点です。

表 3 日本さい帯血バンクネットワーク

-
- 1) 北海道臍帯血バンク
 - 2) 宮城さい帯血バンク
 - 3) 東京臍帯血バンク
 - 4) 東京都赤十字血液センター臍帯血バンク
 - 5) 神奈川臍帯血バンク
 - 6) 東海大学さい帯血バンク
 - 7) 東海臍帯血バンク
 - 8) 京阪さい帯血バンク
 - 9) 兵庫さい帯血バンク
 - 10) 中国四国臍帯血バンク
 - 11) 福岡県赤十字血液センター臍帯血バンク
-

(2006 年 7 月現在)

(4) 移植細胞の選択

白血球型 (HLA) が一致するきょうだいからの骨髄移植は実績があり、もっとも安全な移植と考えられます。自家移植に頻用されるようになった末梢血幹細胞移植が、同種移植においても行われるようになりましたが、骨髄移植と比較してどちらが良い方法であるのか結論は出ていません。少子化の今日、HLA の一致するきょうだいのいないことが多く、その場合、骨髄バンクからの移植か、あるいはさい帯血バンクネットワークからの移植かのいずれかを選択することになります。それぞれの移植成績は公開されているので参考にしながら、移植を急ぐかどうかなど患者さんの状態を踏まえて、総合的に判断する必要があ

ります。将来的には、患者さんにとって最適な移植をスムーズに選択できるようにするために、骨髄バンクとさい帯血バンクの連携が望まれます。

6 . 新たな取り組み

(1) 白血球型 (HLA) ハプロ一致 (不一致) 移植

子どもは、父親と母親からそれぞれ半分ずつ遺伝情報を受け継ぎます。すなわち、親と子どもは HLA が半分は一致しており、これを HLA ハプロ一致 (不一致) と呼んでいます。とくに母親と子どもは、妊娠 (在胎) という経験を通してお互いに免疫学的寛容が成立している場合があり、HLA 不一致移植であっても理論的に重症移植片対宿主病 (GVHD) を発症するリスクが低いことから、この母児間免疫学的寛容を利用した HLA ハプロ一致 (不一致) 移植が行われるようになりました。また、父親・母親を問わず HLA ハプロ一致 (不一致) 移植を可能にする方法が選択的 CD34 陽性細胞移植です。CD34 を発現している造血幹細胞 (前駆細胞) だけを抽出して移植する方法で、GVHD を引き起こす免疫担当細胞が除去されているため、重症 GVHD を回避することが可能です。

HLA 不一致の親から移植を安全に行えるなら、すべての子どもたちに移植が可能になるということを意味します。この意味で、HLA ハプロ一致 (不一致) 移植の発展に期待が寄せられています。

(2) 骨髄非破壊的前処置による移植 (RIST、通称：ミニ移植)

ミニ移植は、通常の移植に耐えられない老人や臓器障害のあ

る成人にたいする移植を可能にするために開発された移植法です。組織傷害の強い大量化学療法ではなく、拒絶反応を起こす患者さんの免疫担当細胞を抑制するためにフルダラビンなどの免疫抑制剤を中心とする前処置を行います。骨髄抑制期間も短縮されるので感染症のリスクも軽減され、全身状態を損なうことなく移植を行えます。移植後の健全な成長が大きな課題である子どもに対しては、内分泌障害や不妊を回避するという観点からも期待される移植法です。

(3) 移植2回法(ダブルトランスプラント)

難治性神経芽腫など固形腫瘍に対する大量化学療法を強化する目的で行われているのが、ダブルトランスプラントです。副作用を考慮すると、1回の大量化学療法を強化することには限界があります。ダブルトランスプラントは、移植を計画的に2回行うことで、大量化学療法を2回行うという強化された移植法です。自家移植を2回行う方法で始まりましたが、最近と同種移植を組み込んだダブルトランスプラントが報告されつつあります。

まとめ

小児がん治療は外科、放射線科、病理検査科、小児科など多くの部門が協力する集学的医療が機能してこそ、良好な成績が得られます。造血幹細胞移植はこの集学的医療の一部分を担っているということを忘れてはなりません。すなわち、治療全体をどう組み立てるかが重要で、造血幹細胞移植は全体の枠組みのなかで位置づけられるべき治療です。

同種移植においては、ドナーの安全性を確保することも重要です。とくに同胞である子どもがドナーになる場合は、子どもの権利という観点から配慮する必要性を忘れてはなりません。

造血細胞移植は、これからも進歩する余地が残されている治療法です。さらに治療成績を向上させるべく次々と新しい取り組みが報告されており、今後の発展が期待されます。

（井上 雅美 大阪府立母子保健総合医療センター血液・腫瘍科）

< ㄨ ㄛ >

財団法人がんの子供を守る会 発行：2007年7月 改訂：2008年6月

〒111-0053 東京都台東区浅草橋1-3-12 TEL 03-5825-6311 FAX 03-5825-6316 nozomi@ccaj-found.or.jp

この疾患別リーフレットはホームページからもダウンロードできます (<http://www.ccaj-found.or.jp>)

白血病 悪性リンパ腫 脳腫瘍 神経芽腫 肝がん・腎がん・胚細胞腫
横紋筋肉腫 骨肉腫・ユーイング肉腫 網膜芽細胞腫 その他の腫瘍
腫瘍に関わる(遺伝性)疾患 造血幹細胞移植 晩期障害

カット：永井泰子