

4 造血幹細胞移植

(1) はじめに

小児がんに対する治療の基本的な三本柱は、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、白血病に対しては人から造血幹細胞をもらう同種移植が、神経芽腫がしゅなど固形腫瘍に対しては自身の細胞を使う自家移植じかが行われています。

骨髄移植こつずいとして始まった造血幹細胞移植は、その後、末梢血幹細胞まつしよけつや、さい帯血たいけつを用いる移植が行われるようになり、さらに骨髄非破壊的前処置による移植（ミニ移植）が最近開発されたように、次つぎと新しい取り組みが展開し、進歩しつづけています。ここ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。

(2) 造血幹細胞移植の適応

日本造血細胞移植学会が二〇〇二年に発行した「移植の適応ガイドライン」に小児急性白血病の移植適応が示されています(表2、3)。ただし、このガイドラインの冒頭に書かれているように、これは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。もっとも実績が多い骨髓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。

医学の進歩とともに移植適応が^{へんせん}変遷するのは当然のことです。たとえば、^{まんせいこつぞうせい}慢性骨髓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、一部の患者さんは移植せずに治癒を得られ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、組織傷害が少ない前処置

表 2 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		◎	○	△

◎：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言えないので、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。

（日本造血細胞移植学会 2002年）

表 3 小児急性骨髄性白血病（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		◎	○	△

◎：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言えないので、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。

（日本造血細胞移植学会 2002年）

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、自家移植じかいしよく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いしよくへんたいしゅようさいぼう（GVT）効果をねら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いっているのと同じです。

(3) 造血幹細胞移植の考え方

移植前処置と呼ばれる大量化学療法やTBIによりがん細胞を根絶し、同時に骨髓の働き（血液を造る働き：造血）が著しく低下することになるので、造血幹細胞を輸注ゆちゆう（移植）し、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貰う方法です。移植前処置による効果のみならず、移植細胞由来の免疫担当細胞（リンパ球など）による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HLAが一致していることが条件ですが、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くり返す狭間^{はざま}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。骨髓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、パーミングと呼ばれているがん細胞除去が必要です。

(4) 造血幹細胞

骨髓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、移植細胞ソースに拡がりを持つようになりました。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、本来は骨髓にあって造血を担っています。造血幹細胞とは、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）を造りつづ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有用です。

① 骨髓における造血幹細胞

骨髓は造血の場であり、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、成熟した細胞は骨髓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・増殖を支える骨髓という環境（骨髓間質、骨髓微小環境、ニッシェ）が重要といわれています。造血幹細胞は骨髓に存在する血液細胞の約数パーセントを占めているにすぎません。骨髓採取は腸骨から行います。骨髓採取

針を腸骨に穿刺し、骨髓血を注射器で吸引して採取するため、疼痛が著しく、全身麻酔下で採取を行います。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（約〇・〇一パーセント）ので、平常時これを採用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髓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すし、健康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、平常時の一〇〇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。健康人にG-CSFを投与した場合、CD34陽性細胞は末梢血単核球の1パーセント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

新生児のへその緒、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

は一九八〇年代になってからのことなので、最近のことといえます。胎児造血は胎生初期の一次造血と、その後の二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二次造血由来の細胞で、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ひき起こさないことが知られており、さい帯血幹細胞移植はHLA不一致移植が可能な一方で、骨髓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。

(5) 同種移植の実際

① 移植前処置

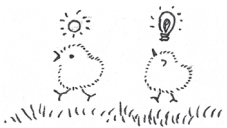
移植前処置は移植日七〜十日前に開始します。もともと標準的かつ古典的な移植前処置はTB I（放射線全身照射）とサイクロフォスファミド大量投与を組み合わせた方法ですが、前処置に

用いる薬剤の組み合わせや強度は、さまざまに工夫されてきました。患者さんの疾患や病状に合わせて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、一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しています。

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冻して輸注する場合、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。

骨髓移植の場合、必要な有核細胞数の目安は体重1キログラムあたり 3×10^8 個で、採取骨髓血の量としては体重1キログラムあたり15ミリリットルです。つまり体重20キログラムの患者さんであれば、ドナーから採取する骨髓血は300ミリリットルで、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400ミリリットル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1キログラムあたり 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言われています。

さい帯血の場合は、移植細胞数として体重1キログラムあたり 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言われています。さい帯血移植はHLAが一致してい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 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）に出現することが多く、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とメソトレキセートを併用する方法がもっともよ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一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に対する反応も不良で、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のような定型的な症状ではなく、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必要があります。

④ 感染対策

移植日前後には、移植前処置による骨髓抑制のために白血球数が著しく減ります。移植細胞が

生着して白血球数が回復するまでの期間（約二週間）、細菌や真菌しんきんによる感染症（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。咽頭いんとう、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・帯状疱疹ウイルスすいとう たんじょうほうしん、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。その他、移植後半年～一年間はバクタ（抗菌剤）によるカリニ肺炎予防を行います。経過が順調であれば、移植後一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（一カ月以内）に黄疸おうだん、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ます。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、溶血などさまざまな症状を示す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法がなく、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。移植後二年以上経過すると、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たち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。

(6) ドナーとバンク

① 血縁ドナー

親と子の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ふ観点からは、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患者きょうだいの子どもたち

に接していただきたいと思います。

② 骨髄バンク

日本骨髄バンクのドナー登録者数は30万人を越えました(二〇〇八年二月末)。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(二〇〇七年度)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^{たけち}バンクが個々の責任において運営されてきましたが、公的さい帯血バンク設立を望む声も大きく、厚生省の指導の下、一九九九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.jcord.gr.jp>)が発足し現在11バンクが参加しています(次頁表4)。総保存さい帯血公開数は二九、〇〇〇検体(二〇〇八年四月現在)と充実しており、累積移植実施症例数は四、三〇〇例(二〇〇八年二月末現在)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。骨髄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。骨髄バンクとの比較において、さい帯血バンクの利点は次の通りです。すなわち、

表 4 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

(2008年4月現在)

(1) ドナーの負担がない・従来廃棄されてきた胎盤・さい帯(へその緒)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、骨髄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。

④ 移植細胞の選択

H L A 一致同胞からの骨髄移植は実績があり、もつ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、H L A 一致のきょうだいがいないことが多く、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、骨髓バンクとさい帯血バンクが個別に活動するのではなく、連携することが望まれます。

(7) 新たな取り組み

① 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ます、HLA（白血球型）不一致移植であっても理論的に重症GVHD（移植片対宿主反応）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）のみ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ので、重症の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の意味します。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、拒絶に働く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うことができます。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 移植二回法（ダブルトランスプラント）

難治性神経芽腫（なんちせいしんけいがしゅ）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、一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、移植を計画的に二回行うことで、大量化学療法を二回行

うという強化された移植法です。自家移植を二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。

(8) 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しゆがくてきが機能してこそ、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。とくに患者さんのきょうだい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。

造血幹細胞移植は、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つぎ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)