

特集 臨床血液内科学 一病態解明と診断・治療の新展開一

## 造血幹細胞移植における現在・展望

昭和大学医学部内科学講座血液内科学部門  
服部 憲路

### はじめに

造血幹細胞移植は、これまでの薬物療法では長期生存が困難な血液疾患に対し唯一治療をもたらしうる先駆的な治療法である。海外では1950年代から造血幹細胞移植が行われているが、本邦では1974年に初めて造血幹細胞移植が施行された。以後年々移植件数は増加し、近年では年間5,000件を超える移植が施行されている。約半世紀を経て、この治療法は国際的にも普及し、現在では多くの血液疾患に対し標準治療として行われ、また近年ではハプロ移植などの移植療法自体にも多様性がみられている。このめざましい発展を遂げている治療法であるが、一方で個々の移植施設における実臨床をみれば、この特殊な治療法をより安全で効果的なものとするために多くの課題が残されている。GVHD（移植片対宿主病）は同種造血幹細胞移植（以下、同種移植）後特有の合併症であり、その予防法や治療法においてさらに開発が進んでいる。また造血幹細胞移植の実臨床は薬剤管理、栄養管理、衛生管理、リハビリテーションなどさまざまな要素で支えられている。その中で移植を成功させるためには、医師だけではなく、移植にかかわるさまざまな職種の人々が協力しあうことが不可欠であり、そのすべての人々が結集して質の高いチーム医療を行うことが大切である。ここでは、造血幹細胞移植の歴史や概念、特に同種移植の現状や展望を中心に述べる。

### 造血幹細胞移植の歴史と現状

同種移植の種類は、現在骨髄、末梢血、臍帯血の3種類であるが、歴史的に最も早く開発されたのは骨髄移植である（図1）。1950年代、Lorenzらは致死放射線をあびて造血不全になったマウスに幹細胞を移植すると造血能が回復することを報告し<sup>1)</sup>、

さらにFordらの報告では移植後の血液細胞がドナー由来であることが判明した<sup>2)</sup>。この動物実験での成果を受け、骨髄移植のヒトへの応用が考えられるようになった。ヒトの白血病に対して世界で初めて骨髄移植を行ったのは1957年のことで、Thomasらは白血病の治療に骨髄移植を行い<sup>3)</sup>、1958年フランスで6名の血液疾患患者に対しTBI後に骨髄移植を行った。しかし、この当時はまだ「HLA」も発見されておらず、移植後の生着不全やGVHD対策に有効な免疫抑制剤などが知られていなかったため、この時期の移植はほとんどが失敗に終わり、一時骨髄移植は衰退した。その後HLA適合の重要性や移植後の免疫抑制剤の投与により安定したGVHD予防が得られることがわかり、1968年世界で初めてのHLA適合血縁者間骨髄移植が成功し、1970年代に入ると多くの難治性血液疾患を対象として骨髄移植が行われるようになった。その中で、Thomasらは移植のための4条件、「HLA適合のドナー選択」「骨髄破壊の前処置の施行」「移植後GVHD予防のための免疫抑制剤投与」「無菌室管理」を提唱し、近代的骨髄移植法が確立した。その後、移植成績の向上を目指す国際学術団体として北米には国際骨髄移植登録機構（CIBMTR）、欧州には欧州骨髄移植グループ（EBMT）が結成された。1973年に英国で世界初の骨髄バンクが設立され、1980年代には世界各国に非血縁者間骨髄移植のための骨髄バンクが設立された。また臍帯血中やG-CSF投与後の末梢血にもHSCsが豊富に含まれていることが発見され、1980年代後半以降には臍帯血移植や末梢血幹細胞移植の臨床応用が開始された。近年ではHLA半合致移植（ハプロ移植）なども行われてる。

本邦では1960年代まで白血病の死亡率が100%であり、白血病の治療は全く無力で、ただただ苦痛を少なく看取ることが治療目標であったとされる<sup>4)</sup>。

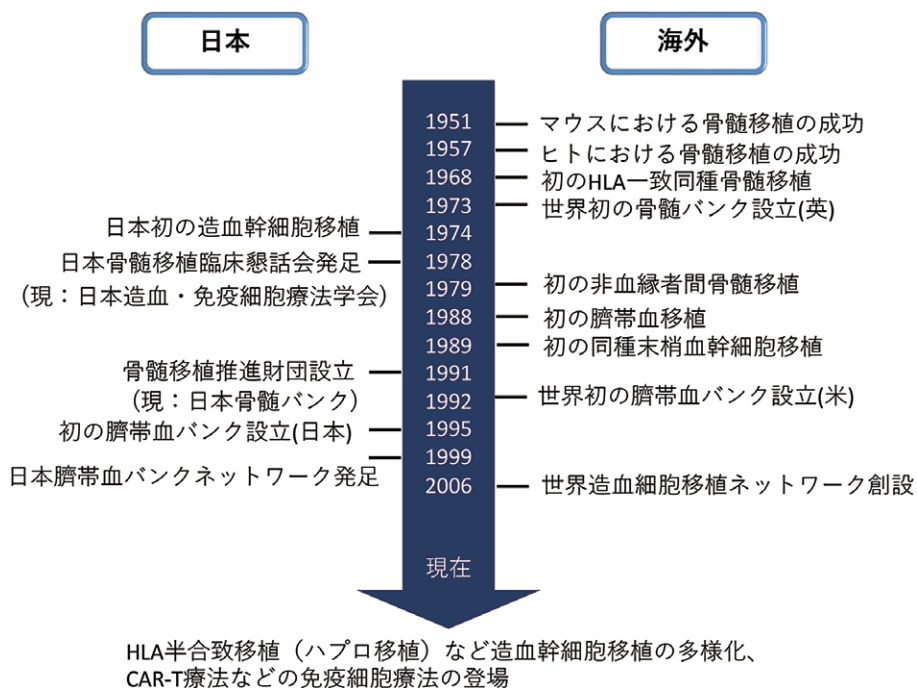


図 1 同種移植の歴史  
日本と海外における同種移植の黎明期から現在に至るまでの発展の経緯を示す。

1970年代から世界の動向を背景として、本邦でも骨髄移植が実臨床として導入された。しかし、欧米での報告と同様、初期の移植成績はきわめて悪く、1978年には造血細胞移植の治療成績および安全性の向上を推進し、造血細胞移植の研究、教育及び診療の向上を図ることを目的として、現在の日本造血・免疫細胞療法学会の母体となる「骨髄移植臨床懇話会」が開催された。この発足後、移植技術に着実な進歩をもたらし、移植成績も大幅に向上した。1989年に本邦で初の非血縁者間骨髄移植が実施され、1991年に「日本骨髄移植推進財団」（現在は「日本骨髄バンク(JMDP)」）が設立された。さらに1999年には「日本さい帯血バンクネットワーク」の発足による公的な臍帯血バンク事業が開始された。

現在、非血縁者間の移植の普及により同種移植を受ける患者の総数は増加している<sup>5)</sup>。近年では自家移植と同種移植を合わせた年間の移植登録総件数は約5,500件に及び、同種移植は年間3,500件をこえる(図2A)。また自家移植と同種移植共に、60歳以上の移植件数の増加が目立つ(図2B)。同種移植においては日本さい帯血バンクネットワークの発足以降、臍帯血移植件数は年々増加している(図2C)。疾患別で、

同種移植では急性骨髄性白血病、自家移植では悪性リンパ腫や多発性骨髄腫に多い傾向にある(図2D)。

#### 造血幹細胞移植とは

移植(transplantation)とは、提供者(ドナー)から患者(レシピエント)に組織や臓器を移植する医療技術の総称である。移植で用いられる組織や臓器を「移植片」という。造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)とは、当初なんらかの原因により正常に機能しなくなった造血幹細胞を、「移植」によって正常な機能を有する造血幹細胞に入れ替える治療法と考えられた。また同種移植においてはドナーの免疫細胞を介して同種免疫反応をきたし腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果も期待する治療法である。

造血幹細胞(hematopoietic stem cells: HSCs)は主として骨髄の中に存在しており、定常状態では細胞周期を静止状態に維持しているが(休眠)、血液や組織中に存在するさまざまな血球を作り出すことが可能であるとともに(多分化能)、自らと同じ細胞を複製することができる(自己複製能)機能をもっている(この稿で述べるHSCsは造血前駆細胞

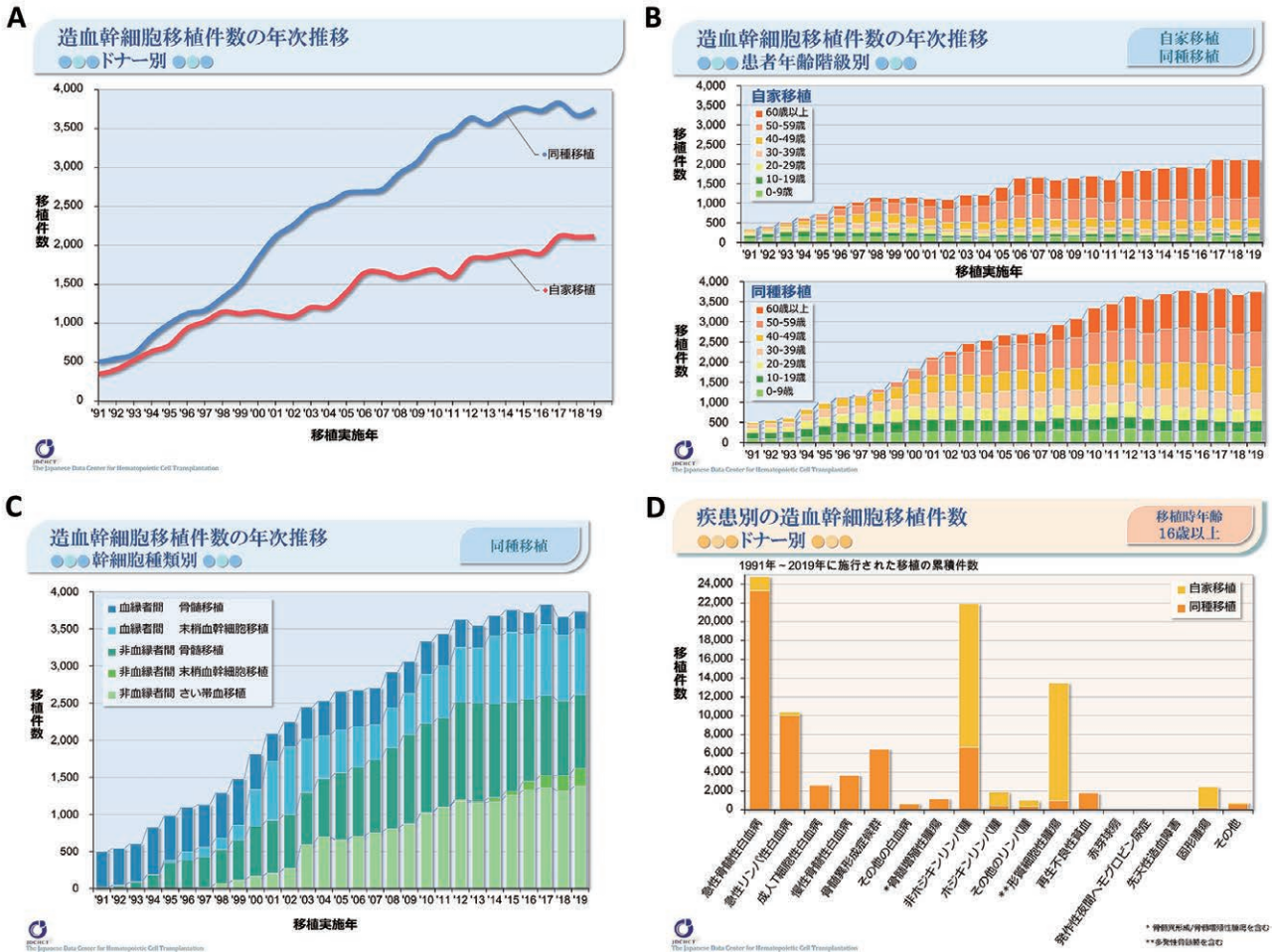


図 2 日本における造血幹細胞移植の動向<sup>5)</sup>  
 A：造血幹細胞移植件数の年次推移  
 B：患者年齢別移植件数の年次推移  
 C：幹細胞種類別移植件数の年次推移  
 D：疾患別による造血幹細胞移植件数

も含む広義の CD34 陽性細胞と定義する)。HSCs は通常骨髄に存在するが、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor : G-CSF) を投与したときなどの特殊な状況下では、骨髄から血液中に動員される。血液中に動員された HSCs を末梢血幹細胞と呼ぶ。また、臍帯 (臍の緒) と胎盤の中に含まれる臍帯血にも HSCs が存在する。

H SCT は自家造血幹細胞移植 (以下、自家移植) と同種移植の大きく分けて 2 つがあり、自家移植と同種移植の意義はそれぞれによって異なる (図 3)。自家移植は、骨髄の造血を再構築するために必要な分量の患者自身の造血幹細胞を採取しておく。自家移植においては骨髄あるいは末梢血幹細胞を用いた

移植が可能であるが、骨髄採取には全身麻酔を要することを主な理由として現在は末梢血幹細胞移植が大部分を占めている (自家末梢血幹細胞移植)。末梢血幹細胞採取は、G-CSF を用いて骨髄から末梢血に HSCs を動員し、血液成分分離装置を用いて HSCs の採取を行う (この分離採取の手法をアフエレーシスとよぶ)。HSCs の末梢血への動員は、① G-CSF 単独投与、② プレリキサホル (CXCR4 ケモカイン受容体拮抗薬) という HSCs を末梢血に動員するための薬剤を併用する、③ 化学療法後の造血回復期に G-CSF を投与する場合がある。採取した HSCs は数年間凍結状態で保存が可能となる。自家移植は、通常の化学療法では治癒が目指せない症例 (例えば化学療法後に



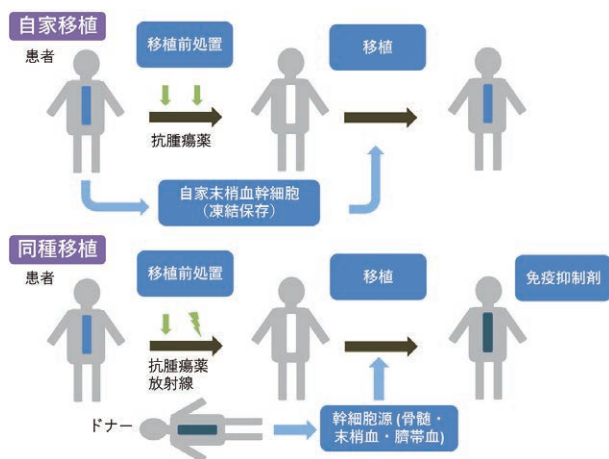


図3 自家移植と同種移植の概要

自家移植は移植前処置とよばれる大量の抗腫瘍薬の投与を行った後、自己の造血幹細胞を移植する治療法である。同種移植は移植前処置によって腫瘍細胞および患者の細胞を減らした後、免疫抑制薬を投与しながら他者由来の造血幹細胞を移植する治療法である。

再発した悪性リンパ腫など）、あるいはより強度を高めた化学療法が有効と判断される症例（例えば多発性骨髄腫など）が適応となり、残存する腫瘍細胞の根絶を目的として移植の前処置に大量の抗腫瘍薬を使用する。このようにきわめて強力な前処置を行うと回復不能な骨髄毒性が生じ、正常な造血機能が回復しなくなるため、それを上記によって採取しておいたHSCsを体内へ戻すことにより（移植）、造血機能を回復させることが自家末梢血幹細胞移植の主な目的である。すなわち、自家末梢血幹細胞移植は大量の抗腫瘍薬による治療を行うために必要となる支持療法としての移植であり、化学療法の延長上にあると考えられる。この治療法は自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法と一般的によばれている。これは末梢血幹細胞を採取するときに腫瘍細胞が混入していると、移植すれば体内で腫瘍細胞が増殖することがあるため末梢血中に腫瘍細胞が出現している場合には適応とならない。造血器腫瘍においては悪性リンパ腫や多発性骨髄腫などが自家移植のよい適応となる。

同種移植は、健常ドナー（非自己）から提供された造血幹細胞を移植に用いる（図3）。「同種」とは「同じ種類の生物」（ヒト）という意味である。同種移植は自家移植とは異なり、健常ドナーから提供を受けるため、使用する移植片のなかに腫瘍細胞が混入することはない。しかし、患者自身とは異なる

HSCs, 他人＝「非自己」に由来するHSCsを用いるため、さまざまな移植後合併症が生じ、移植の成功にはそれらの合併症を克服する必要がある（図4）。そのなかで最も重要なものが「拒絶反応」と「移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD）」である。拒絶を防ぐためには「非自己」の細胞を傷害する患者（＝宿主）の免疫反応を十分に抑制しなければならない、場合によっては完全に破壊する必要がある。よって、同種移植においても自家移植と同様に大量化学療法やTBI（total body irradiation：全身照射）を用いる前処置が行われるが、その目的は「腫瘍細胞の根絶」と「患者における免疫系の強力な抑制」の2つの目的がある。患者の免疫細胞が移植片（ドナーHSCs）を非自己とみなし、移植片を傷害した結果生着不全に至るのが拒絶反応であり（生着不全は同種移植後ドナーの造血が十分回復しない状態を指し、特に生着不全の原因が患者側の免疫細胞によって移植片を傷害する場合は拒絶と呼ぶ）、一方で、ドナーの免疫細胞（主にTリンパ球）が患者の細胞を非自己とみなし、患者の臓器を傷害するのがGVHDである。同様に、ドナーの免疫細胞は患者の腫瘍細胞も非自己とみなし、腫瘍細胞を傷害することが知られており、この反応をGVT（graft-versus-tumor：移植片対腫瘍）効果、あるいは特に白血病に対してGVL（graft-versus-leukemia：移植片対白血病）効果とよぶ。この同種免疫反応による効果は同種移植において特異的なものであり、同種移植は自家移植よりも原疾患の再発が少ないのはこのGVL効果があるためと考えられている。つまり同種移植は前処置による抗腫瘍効果に加え、移植後にドナーの免疫細胞を介した同種免疫反応による抗腫瘍効果（GVL効果）も期待した治療ということになる。

しかしながら、この同種移植はドナーの免疫細胞が患者側の正常組織ならびに腫瘍を含む同種抗原（主にヒト白血球抗原（human leukocyte antigen：HLA））を標的としていることからGVHDとGVL効果を分離するのが困難であった。そこで腫瘍細胞に発現している抗原を標的とし、採取した自己のT細胞に遺伝子導入を行い、培養・増幅させたうえで輸注する、キメラ抗原受容体遺伝子（chimeric antigen receptor：CAR）導入T細胞（CAR-T）療法を中心とした免疫細胞療法が登場し、その高い治療効果が近年注目されている。遺伝子導入を行ったCAR-T細

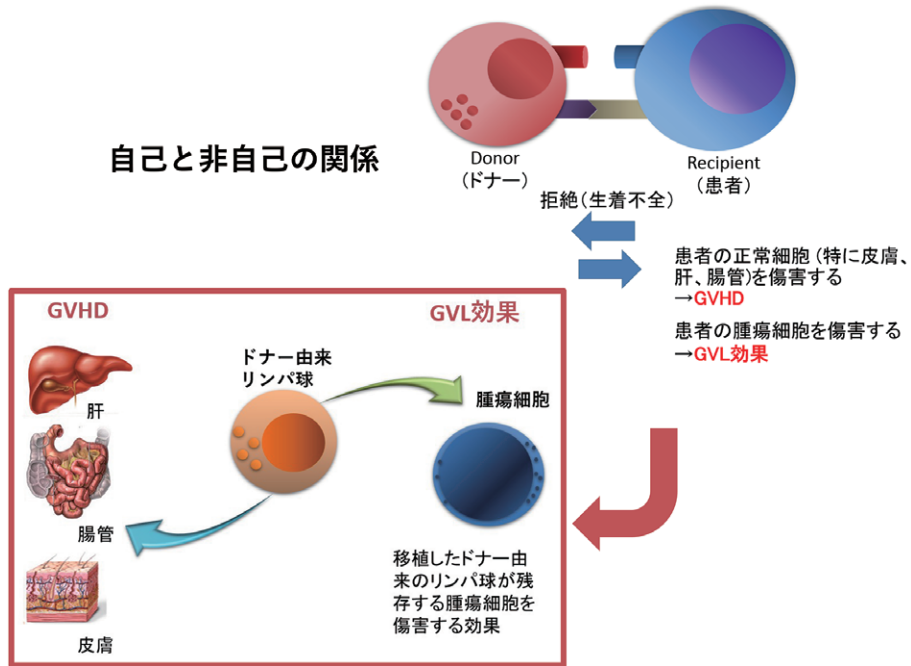


図 4 同種移植における移植片対宿主病 (GVHD) と移植片対白血病 (GVL) 効果の関係

ドナーの免疫細胞が患者の細胞を非自己とみなし、患者の正常細胞を傷害するのが GVHD であり、またドナーの免疫細胞は患者の腫瘍細胞も非自己とみなし、腫瘍細胞を傷害する免疫反応を GVL 効果とよぶ。

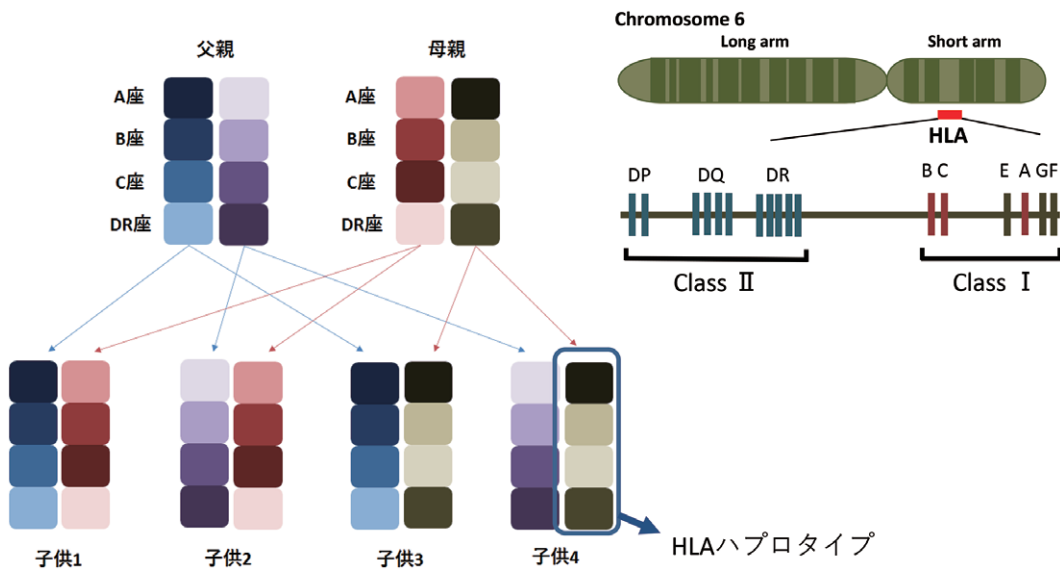


図 5 ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA)

HLA をコードする遺伝子は 6 番染色体短腕上にあり、HLA 分子の機能や構造から HLA-A, B, C などのクラス I 分子と、HLA-DR, DQ, DP などのクラス II に大別される。両親から受け継いだ遺伝子の染色体は一对になっているが、そのために HLA も同様に両親から受け継いだ 2 つの型が一对となって 1 つのセットを形成している。それを「HLA ハプロタイプ」と呼ぶ。

胞は HLA 非拘束性に腫瘍細胞表面の蛋白や糖鎖を認識し、抗腫瘍効果をもたらす。B 細胞の分化抗原である CD19 を標的とした CD19-CAR-T 療法が 2019 年に本邦で承認され、再発難治性急性リンパ性白血病やびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に奏効や治癒をもたらしている。一方でサイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome : CRS) や神経毒性 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome : ICANS), off-target toxicity (正常細胞にも一部の標的抗原が発現していることにより、抗体が予想外の交差反応をおこす) など CAR-T 療法に特有の合併症も報告されている。また再発 (腫瘍細胞上の標的抗原の陰性化や CAR-T 細胞の疲弊化など) や費用においてもまだ課題は残されている。

### HLA (human leukocyte antigen)

「自己」と「非自己」を識別するために重要な役割を果たしているのが、HLA である (図 5)。HLA は、ほぼすべての細胞に発現しており、HLA の不一致 (ミスマッチ) が多いほど、生着不全や GVHD などの有害な合併症の発症率が高まる。HLA 分子は、T 細胞に「自己」や「非自己」の識別を提示する働きをもっており、その構造の違いによってクラス I 分子とクラス II 分子の 2 種類に大別される。クラス I 分子には HLA-A, HLA-B, HLA-C の 3 種類、クラス II 分子には HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP の 3 種類があり、主にクラス I 分子は CD8 抗原を発現する細胞傷害性 T 細胞に対して、クラス II 分子は CD4 抗原を発現するヘルパー T 細胞に対して抗原提示を行う。クラス I 分子はすべての有核細胞および血小板の細胞膜に発現しているが、クラス II 分子は抗原提示細胞 (単球, マクロファージ, 樹状細胞, B 細胞) など特定の細胞にしか発現していない。HLA をコードする遺伝子は 6 番染色体短腕上に位置し、両親からクラス I 遺伝子とクラス II 遺伝子の組み合わせを 1 種類ずつ「セット」として受け継ぐという特殊な様式をとって子どもに遺伝される。このような HLA 遺伝子のセットを「HLA ハプロタイプ」とよんでいる。同じ両親から生まれた子どもでは、理論的に父親のもつハプロタイプ 2 種類と母親のもつハプロタイプ 2 種類からできる 4 種類の組み合わせしか生じないため、同胞間 (兄弟・姉妹間) では 1/4 (25%) の確率で HLA の適合するドナー候補者が得られる可能性がある。

る。また、近年では、移植後大量シクロホスファミドなどの新しい HLA 不適合移植法の開発によって、ハプロ移植のような HLA が半分しか適合していない血縁者 (患者と 1 組だけ HLA ハプロタイプが適合) がドナーとして選択される機会も増加している。

### 造血幹細胞源

同種移植の幹細胞源として骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血がある (図 6)。実臨床において HSCs を含む骨髄・末梢血・臍帯血の移植は経静脈的に投与され、そのことを輸注とよぶ。輸注された HSCs は血液循環から骨髄に定着して (ホーミング)、造血を再構築することになる。自家移植では凍結保存されていた末梢血幹細胞が、移植当日に解凍され、速やかに輸注される。同種移植の場合、骨髄移植は採取された同日に HSCs の輸注が行われる。末梢血幹細胞移植の場合、血縁者では HSCs は凍結保存され、その後移植されることが多いが、非血縁者の場合には凍結保存することなく輸注されることが原則となっている。臍帯血は臍帯結紮後に胎盤の娩出前または娩出後に採取を行い、採取された臍帯血は凍結保存される。臍帯血を含めて凍結保存された HSCs は 37℃ の恒温槽で急速に解凍が行われる。解凍後は HSCs の生存率が下がるため、可及的速やかに輸注を行う。輸注時にはアレルギー反応や血圧上昇などの輸注反応が起こる場合があり、慎重な観察が必要である。アレルギー反応予防のため輸注開始前にステロイド薬が投与される場合もある。末梢血幹細胞移植は、末梢血幹細胞採取時に HSCs と共にドナーリンパ球が多く含まれるため、骨髄移植と比較し慢性 GVHD の発生率が増加する<sup>6)</sup>。一方で末梢血幹細胞移植では好中球の生着が早いとされている。再生不良性貧血などの非造血器腫瘍の場合、GVL 効果を期待する必要がないため、GVHD リスクの低い骨髄移植が選択されることが多い。臍帯血移植では骨髄や末梢血幹細胞移植に比べて HSCs の数が少なく、生着不全のリスクが高くなる。また生着までの期間が長く、易感染状態の期間が延長する結果、感染リスクも高くなる傾向にある。しかし、骨髄移植や末梢血幹細胞移植と異なり、臍帯血移植においては HLA 不適合が移植成績に与える影響が少ないことが知られており、HLA は 2 抗原不一致までは許容されるため、ドナー候補は骨髄バンクを



	骨髄(BM)	末梢血(PB)	臍帯血(CB)
ドナー HLA適合性 負担	非血縁では血清型一致またはDR1座不一致まで 全身麻酔のリスク 採取に伴うリスク	非血縁では血清型一致またはDR1座不一致まで G-CSF投与のリスク 対外循環のリスク	血清型2座不一致またはDNA型3座不一致まで なし
コーディネート	非血縁では3か月以上	非血縁では3か月以上	不要 (通常2-4週)
レシピエント 細胞輸注数 生着 拒絶 急性GVHD 慢性GVHD	$2 \times 10^8/\text{kg}$ CD34: $1 \times 10^6/\text{kg}$ 10日-2週 2-5 % 25% 40%	- CD34: $2 \times 10^6/\text{kg}$ 1週-10日 2-5 % BMと同等 BMより多い	$2 \times 10^7/\text{kg}$ CD34: $1 \times 10^5/\text{kg}$ 2-3週 7-40 % BMより少ない BMより少ない



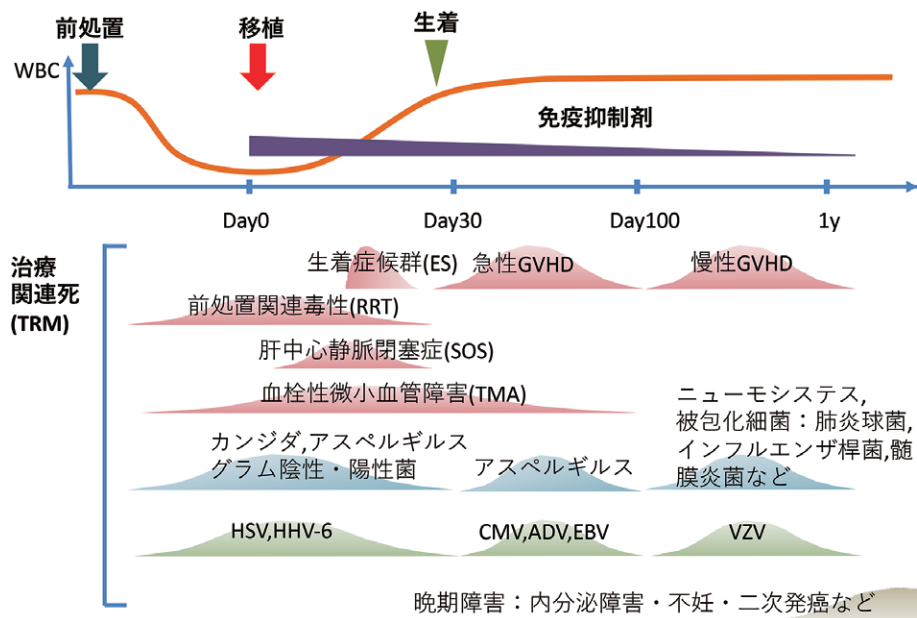
図 6 同種移植に用いられる幹細胞源の特徴  
骨髄, 末梢血幹細胞, 臍帯血のそれぞれの特徴を示す。

介した移植よりも大幅に広がる<sup>7,8)</sup>。また骨髄, 末梢血幹細胞においては採取した結果によりドナーを選択することはできない。一方, 臍帯血移植では, すでに臍帯血バンクに凍結保存されている多くの臍帯血のなかから, 必要な細胞数のものを選択することが可能である。さらに骨髄バンクからの骨髄または末梢血幹細胞提供調整の期間 (コーディネート期間) は3-4 か月を費やすが, 臍帯血はすでに凍結保存されているため臍帯血提供までの期間は2週間前後である。骨髄ドナーには全身麻酔や骨髄採取に伴うリスク, 末梢血幹細胞ドナーには G-CSF 投与やアフエーシスに伴うリスクがあるが臍帯血にはそれらが無い。以上のような長所と短所を踏まえながら, 疾患の予後や病態, 患者の状態に応じて総合的に判断し, 幹細胞源を選択する。

#### 移植前処置

自家移植においては免疫反応による拒絶を懸念する必要はないため, 自家移植の移植前処置は, 患者自身の造血機能を廃絶させるほどの大量化学療法を用いて腫瘍細胞をできる限り根絶させることを目的とする。一方, 同種移植における移植前処置の目的

は, 患者側の免疫を抑制し, 移植片の拒絶を予防すること (免疫抑制効果), 残存する腫瘍細胞をできるだけ減少させること (抗腫瘍効果), 骨髄内において移植片の生着を得るために患者自身の造血機能を廃絶させること, の3点である。移植前処置は, 骨髄を破壊して幹細胞の輸注なしに造血は回復しない骨髄破壊的前処置 (myeloablative conditioning : MAC), 不可逆的ではないが造血の回復には幹細胞の輸注を必要とする強度減弱前処置 (reduced intensity conditioning : RIC), 幹細胞輸注なしに自己造血は回復しうる骨髄非破壊的前処置 (nonmyeloablative conditioning : NMA) に分類される。MACは古くから確立している前処置で, TBI (10Gy 以上) と大量シクロホスファミドを併用するもの (TBI-CY) およびブスルファン (4日間投与) と大量シクロホスファミドを併用するもの (BU-CY) などがある。RIC/NMAは, 抗腫瘍効果が減弱することを許容する一方, 移植片の生着は十分に可能とする免疫抑制効果を保持し, 移植後のGVL効果によって腫瘍細胞の根絶を期待するものである。このRIC/NMAの登場により, 高齢者や合併症を有する患者にも同種移植が広く実施可能となった。



再発死

図 7 同種移植における移植後合併症

同種移植後における主な合併症を示す。前処置関連毒性などの臓器障害、細菌・真菌・ウイルスなどの感染症、移植片対宿主病 (GVHD) などが挙げられる。

移植後合併症

HSCT 後において、自家移植と同種移植に共通の副作用として、前処置（大量の抗腫瘍薬や TBI）に関連して起こる嘔気・粘膜障害などの消化器毒性、肝障害、腎障害、心毒性などの臓器障害、造血機能の抑制（骨髄抑制）がある（RRT, regimen-related toxicity：前処置関連毒性）（骨髄抑制は造血幹細胞移植では避けることができず、RRT からは外して考えるのが一般的である）（図 7）。しかし、同種移植は前述のように「非自己」に由来する HSCs を用いるため、さまざまな移植後特有の合併症を生じうる。

血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy：TMA) は血管内皮障害により生じる血小板血栓が病態と考えられており、溶血所見と血小板減少がみられ、消化管障害・腎障害・中枢神経障害を伴うことがある。その原因としては免疫抑制薬や前処置で使用される抗腫瘍薬や TBI, GVHD, 感染症などの関与があるとされる<sup>9)</sup>。類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome：SOS) は肝類洞内皮細胞の障害による非血栓性の類洞閉塞であり、黄疸、有痛性肝腫大、腹水・体重増加（体液貯留）を特徴とする。

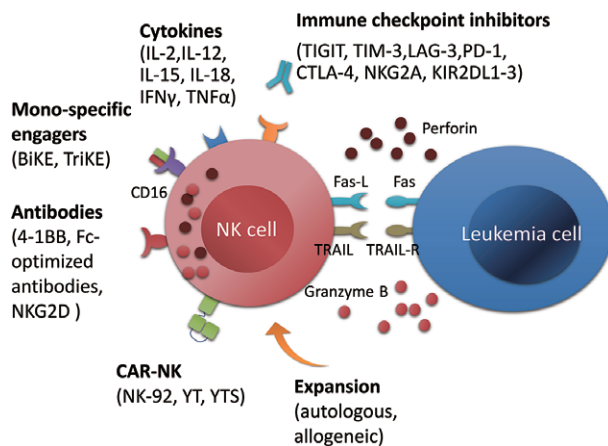


図 8 移植後 NK 細胞をいかしたさまざま治療<sup>22)</sup>  
同種移植後サイトカインや免疫チェックポイント阻害剤、抗体薬などを用いることによってよりドナー NK 細胞活性を促し、移植片対白血病 (GVL) 効果をもたらす。

これまで SOS は肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease：VOD) とよばれていたが、必ずしも肝中心静脈の閉塞がなくても発症しうることから SOS となった。原因としては移植前処置に含まれる大量化学療法、全身放射線照射などが挙げられる<sup>10)</sup>。

生着症候群 (engraftment syndrome：ES) は生



着前後に白血球の増加に伴って炎症性サイトカインの過剰な産生により引き起こされ、非感染性の発熱、皮疹、体重増加、毛細血管漏出症候群 (capillary leak syndrome)、肝障害、下痢などがみられる。

GVHD は同種移植において移植片中に含まれるドナーの免疫細胞 (急性 GVHD)、または移植された HSCs より分化・成熟したドナーの免疫細胞 (慢性 GVHD) により、患者の臓器が傷害を受ける免疫学的反応である。好発時期と臨床症状に基づき、急性 GVHD と慢性 GVHD に分類し、とくに急性 GVHD は、多くは移植後 100 日以内に発症する古典型と 100 日以降に発症する非典型的な遅発型に分類される<sup>11,12)</sup>。急性 GVHD では皮膚、肝臓、消化管が標的となりやすく、それぞれ皮疹・黄疸・下痢の症状を特徴とする。慢性 GVHD では急性型で傷害される臓器に加え、目、口、肺、筋肉などより多くの臓器を傷害する。具体的にはドライアイや結膜炎、口内炎や唾液分泌低下、咳嗽や呼吸不全などをきたす。急性 GVHD では認められない臨床症状を、diagnostic clinical signs (診断的徴候：他の検査所見や他の臓器病変がなくとも慢性 GVHD と診断できる特徴的な徴候) と distinctive manifestation (特徴的徴候：比較的特徴的ではあるが、他の疾患と鑑別するためには検査所見や他の臓器病変の存在を必要とする徴候) とに分類され、診断的徴候が最低 1 つ、あるいは、生検や他の検査で支持される特徴的徴候が 1 つ以上で、他の疾患が除外される場合に慢性 GVHD と診断される<sup>11,12)</sup>。

移植後感染症の特徴として、生着までの移植後早期の好中球減少期には、細菌や真菌による敗血症・カテーテル関連血流感染症に注意が必要である。また臍帯血移植後の中枢神経系感染症として HHV-6 脳症が知られており、意識障害、記憶障害、痙攣などで発症する<sup>13)</sup>。移植後中期には、肺と副鼻腔に好発する侵襲性アスペルギルス症、サイトメガロウイルス (CMV) の再活性化による CMV 感染症 (CMV 肺炎、CMV 腸炎、CMV 網膜炎など)、アデノウイルス・BK ウイルスなどの再活性化に伴う出血性膀胱炎、まれに EBV 感染リンパ球の腫瘍性増殖による移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) の発症がある<sup>14)</sup>。移植後後期では、ニューモシチス・イロベチイが原因となるニューモシチス肺炎、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) は通常の帯状疱疹と異な

り、播種性帯状疱疹、ときには強い腹痛とともに内臓病変を伴って発症する重篤な内臓播種性 VZV 感染症を引き起こすことがある<sup>15)</sup>。

### 造血幹細胞移植の展望

ハプロ移植などの幹細胞源の多様化、移植前処置 RIC/NMA の登場による移植適応の拡大など、HSCT の治療は日々進歩している。当科においても臍帯血移植の課題である生着率の改善、GVHD の制御、GVL 効果の向上を目的とし、GVHD 予防法として超短期 MTX 療法を実践している<sup>16)</sup>。今後 CAR-T 細胞療法<sup>17)</sup> などの免疫細胞療法の開発は進んでいくと考えるが、いまだ HSCT は非造血器腫瘍や造血器腫瘍に対する根治的な治療法として位置付けられている。いかに再発を抑え、移植関連毒性を軽減し、その成績を向上させるかが今後の課題である。またこれまで移植後の感染症に対する免疫応答や GVL 効果はドナー T 細胞が重要であると考えられているが私共はドナー NK 細胞が重要な役割を果たしていることを見出した<sup>18,19)</sup>。NK 細胞は抗原非特異的で HLA class I の発現が減弱ないし消失した腫瘍細胞を認識して、直接的に抗腫瘍効果をもたらすと共に (GVL 効果)<sup>20)</sup>、抗原提示細胞である患者樹状細胞をも傷害し GVHD の発症を抑制するといわれる<sup>21)</sup>。再発を抑える一つのオプションとして移植後にドナー NK 細胞をいかした治療法が検討されている (図 8)<sup>22)</sup>。

最後に、移植療法とは移植担当医師・歯科医師・薬剤師・看護師・栄養士・理学療法士・臨床検査技師・介護士・緩和ケア・ソーシャルワーカー・医療事務や、幹細胞の提供を担う健常者ドナーなど造血幹細胞提供支援機関も包括されたチームの上に成り立ち、何より患者自身がチームの中心でなければならない。チーム間で常に協力・連携し、医師は日々のたゆまぬ注意深い診察の中からも移植成績向上にむけた新たな創起があると考えられる。

### 文 献

- 1) Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, *et al.* Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst.* 1951;12:197-201.
- 2) Ford CE, Hamerton JL, Barnes DW, *et al.* Cytological identification of radiation-chimaeras. *Nature.* 1956;177:452-454.

- 3) Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, *et al*. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957;257:491-496.
- 4) Masaoka T. History of BMT in Japan. *J Hematopoietic Cell Transplant*. 2018;7:24-30.
- 5) Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation. Hematopoietic cell transplantation in Japan annual report of nationwide survey 2020. (accessed 2021 Sep 6) <http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2020/>
- 6) Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, *et al*. Peripheral blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367:1487-1496.
- 7) Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, *et al*. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351:2265-2275.
- 8) Rocha V, Cornish J, Sievers EL, *et al*. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood*. 2001;97:2962-2971.
- 9) Mohty M, Malard F, Abecassis M, *et al*. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:906-912.
- 10) Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, *et al*. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:129-137.
- 11) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, *et al*. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945-956.
- 12) Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, *et al*. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:389-401.e1.
- 13) Yamane A, Mori T, Suzuki S, *et al*. Risk factors for developing human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its association with central nervous system disorders. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:100-106.
- 14) Liu L, Zhang X, Feng S. Epstein-Barr virus-related post-transplantation lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1341-1349.
- 15) Onozawa M, Hashino S, Haseyama Y, *et al*. Incidence and risk of postherpetic neuralgia after varicella zoster virus infection in hematopoietic cell transplantation recipients: Hokkaido Hematology Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:724-729.
- 16) Hattori N, Saito B, Matsui T, *et al*. Comparative study of tacrolimus and short-term methotrexate: 2-Day versus 3-Day methotrexate as graft-versus-host-disease prophylaxis after umbilical cord blood transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:367-372.
- 17) Maude SL, Frey N, Shaw PA, *et al*. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507-1517.
- 18) Hattori N, Saito B, Sasaki Y, *et al*. Status of natural killer cell recovery in day 21 bone marrow after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation predicts clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1841-1847.
- 19) Hattori N, Kawaguchi Y, Sasaki Y, *et al*. Monitoring TIGIT/DNAM-1 and PVR/PVRL2 immune checkpoint expression levels in allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:861-867.
- 20) Pende D, Marcenaro S, Falco M, *et al*. Anti-leukemia activity of alloreactive NK cells in KIR ligand-mismatched haploidentical HSCT for pediatric patients: evaluation of the functional role of activating KIR and redefinition of inhibitory KIR specificity. *Blood*. 2009;113:3119-3129.
- 21) Sivori S, Carlomagno S, Falco M, *et al*. Natural killer cells expressing the KIR2DS1-activating receptor efficiently kill T-cell blasts and dendritic cells: implications in haploidentical HSCT. *Blood*. 2011;117:4284-4292.
- 22) Hattori N, Nakamaki T. Natural killer immunotherapy for minimal residual disease eradication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2057. (accessed 2019 Apr 26) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539946/pdf/ijms-20-02057.pdf>