

造血幹細胞移植よもやま話

浜の町病院 血液内科

2020年版 患者さん用資料

造血幹細胞移植概論～抗がん剤の限界～

白血病治療の基本概念は“Total Cell Kill”

→ 抗がん剤の最大耐容量 (Maximum Tolerable Dose : MTD) を規定するのは骨髄抑制

治癒を目指して大量の抗がん剤を投与したい

だけど。。

抗がん剤を大量投与すると正常な造血すら戻らなくなる

二律背反

この矛盾を克服するには

造血幹細胞移植

発想自体は極めて単純

造血幹細胞移植概論～造血幹細胞とは～

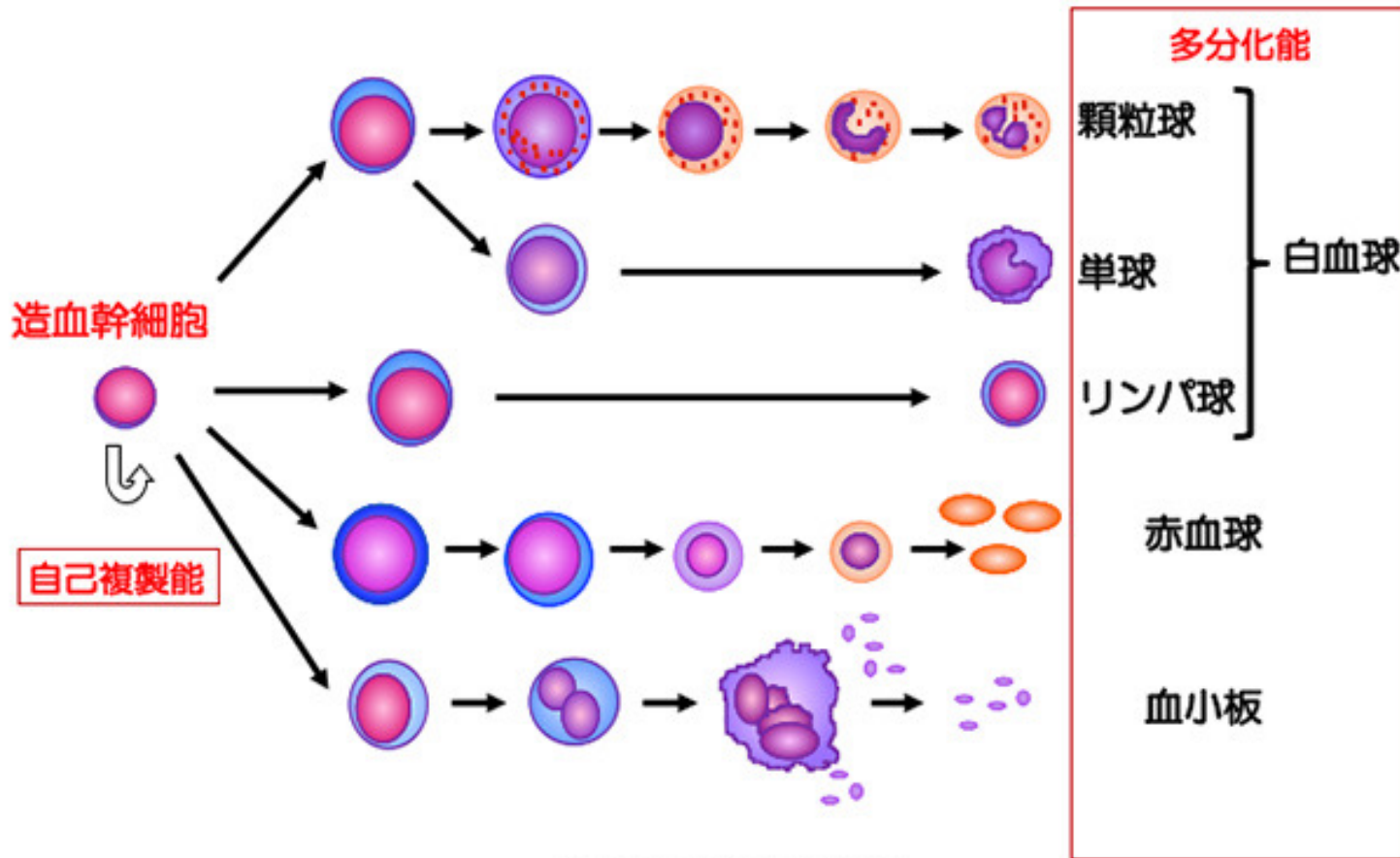


図2: 血球の分化

全ての血球の元になる細胞のことを
造血幹細胞と呼ぶ

造血幹細胞は抗がん剤の影響を受けにくく、
治療で失われることはそうそうない

造血幹細胞さえ残っていれば
抗がん剤でどれだけ血球が減少しても
時間がたてば血球数は回復してくる

しかし、一部の血液疾患では治癒を期待して
造血幹細胞まで全て殺してしまうほどの
抗がん剤投与を行う必要がある

抗がん剤投与で失われた造血幹細胞を
他人からもらう必要がある

造血幹細胞移植概論～何を補充する？～

どのような幹細胞源を用いて移植を行うか？

	末梢血	骨髄	臍帯血
自己	○	△	例外的
同種	○	○	○

一部の民間企業が
行っているだけで
血液疾患の治療のために
使われるわけではない

公的な臍帯血バンク
が運営・管理

※自己のことをautologus、同種(同種族の略)のことをallogenicと言い、
我々はよくオート、アロ、などと表現します。

手に入りやすさやHLA、あるいは細胞数、いろいろな条件を鑑みながら
その都度どの幹細胞を使うか検討する

造血幹細胞移植概論～まとめ～

造血幹細胞移植は

不足した造血幹細胞を補うため

に行われる

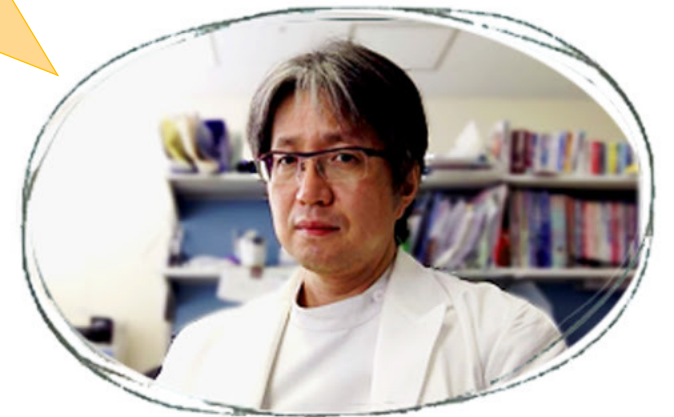
幹細胞源は

臍帯血、骨髄、末梢血幹細胞

に分けられ、

自己と同種

の2種類がある

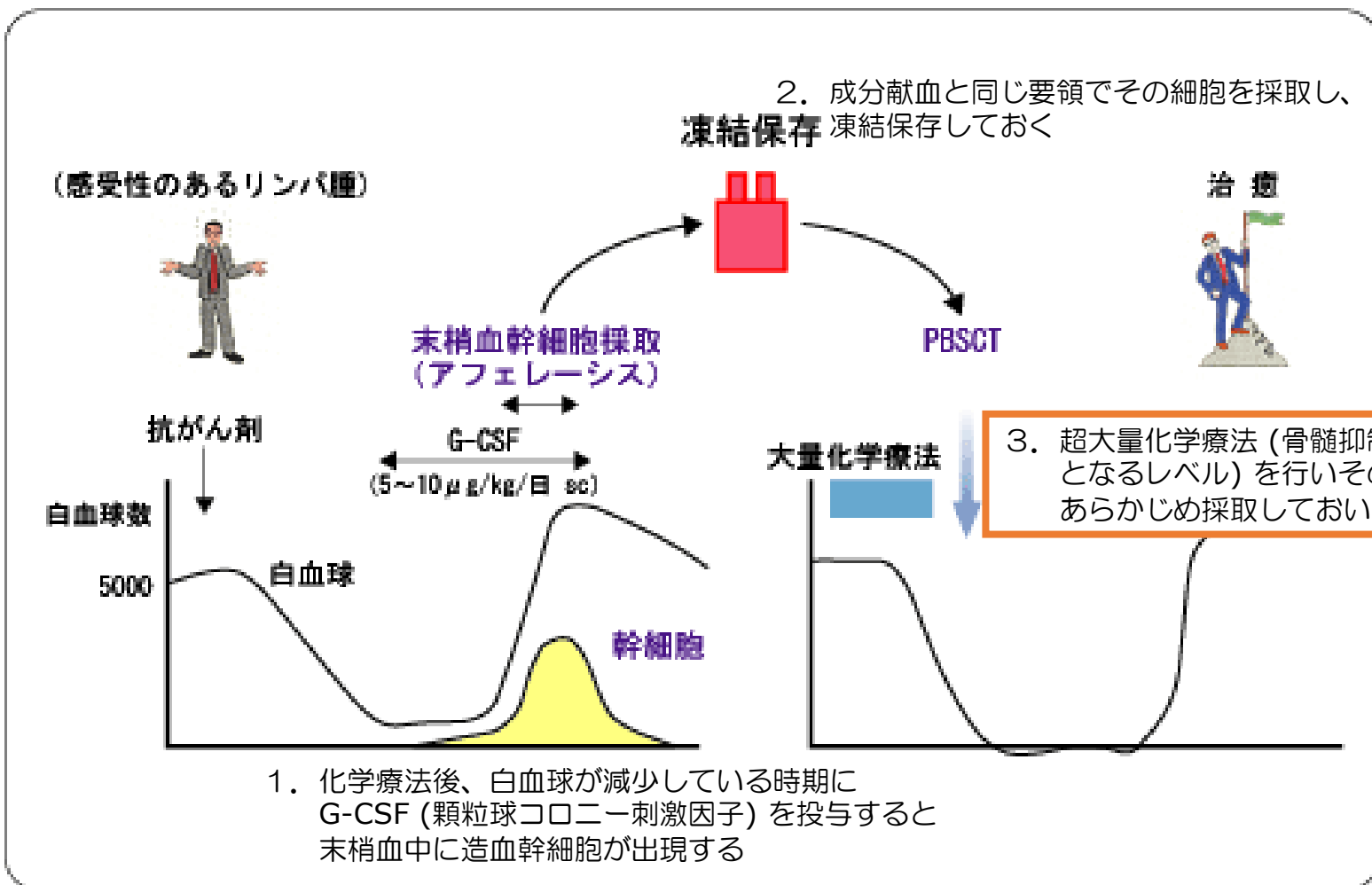


造血幹細胞移植 各論

自己末梢血幹細胞移植

以前は自家骨髄移植も行われていたが
現在は自家移植は末梢血幹細胞がほとんど

- 主に悪性リンパ腫や多発性骨髄腫の患者さんで行う
- 目的は「造血幹細胞の補充」



適応疾患・・・

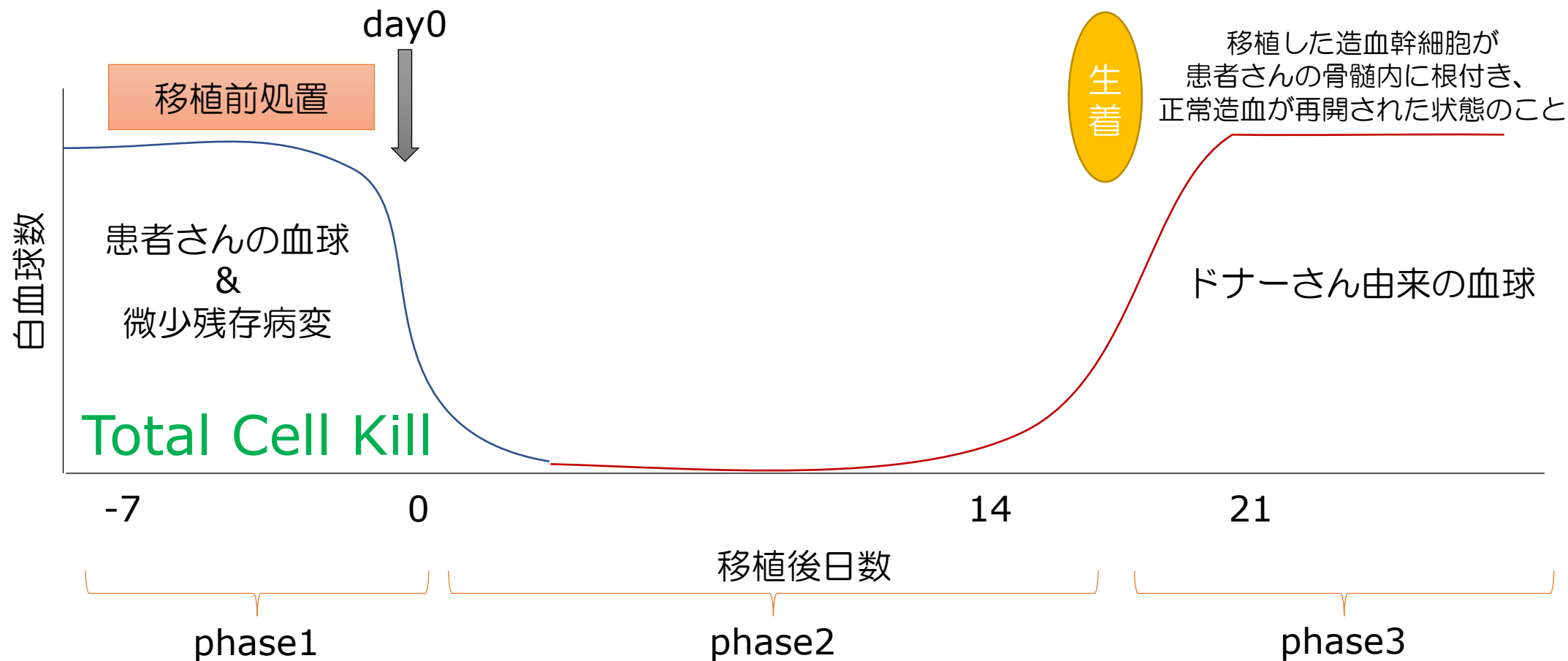
悪性リンパ腫

APL第二寛解期

多発性骨髄腫

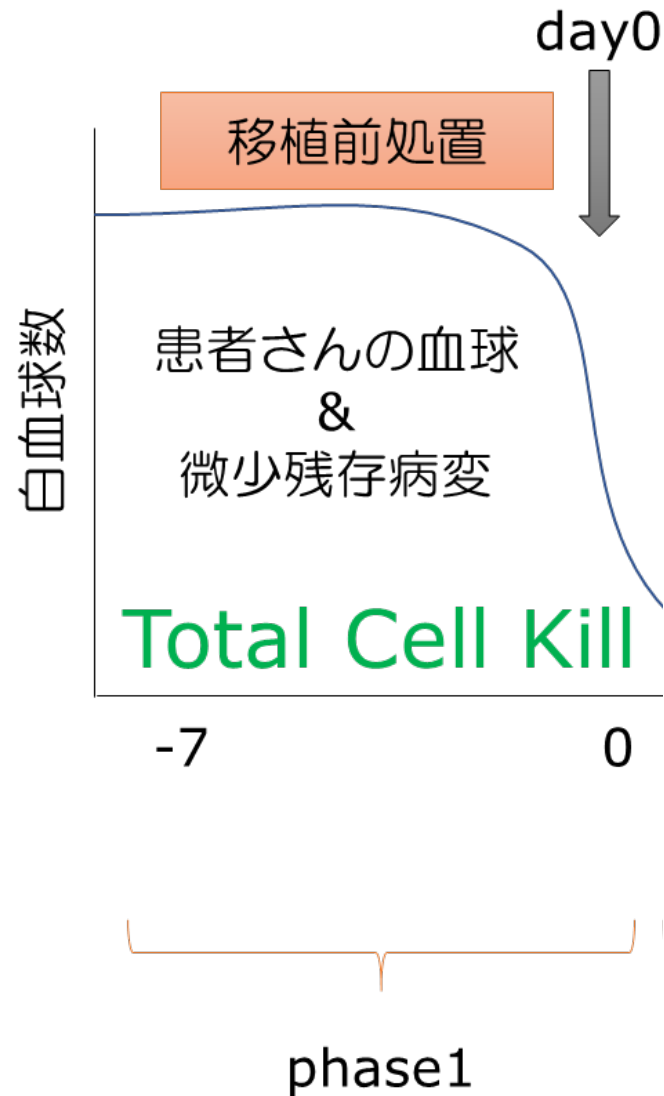
など

同種移植～基本と原理～



「3つのヤマ」を乗り越えることが移植を成功させるために重要

同種移植～基本と原理～ phase1：前処置



- 移植前処置を行って残存している病変を排除するとともに骨髄をすっからかんにする時期
- 前処置には様々な種類があり、患者さんの全身状態や原疾患などによって異なる前処置を使い分ける

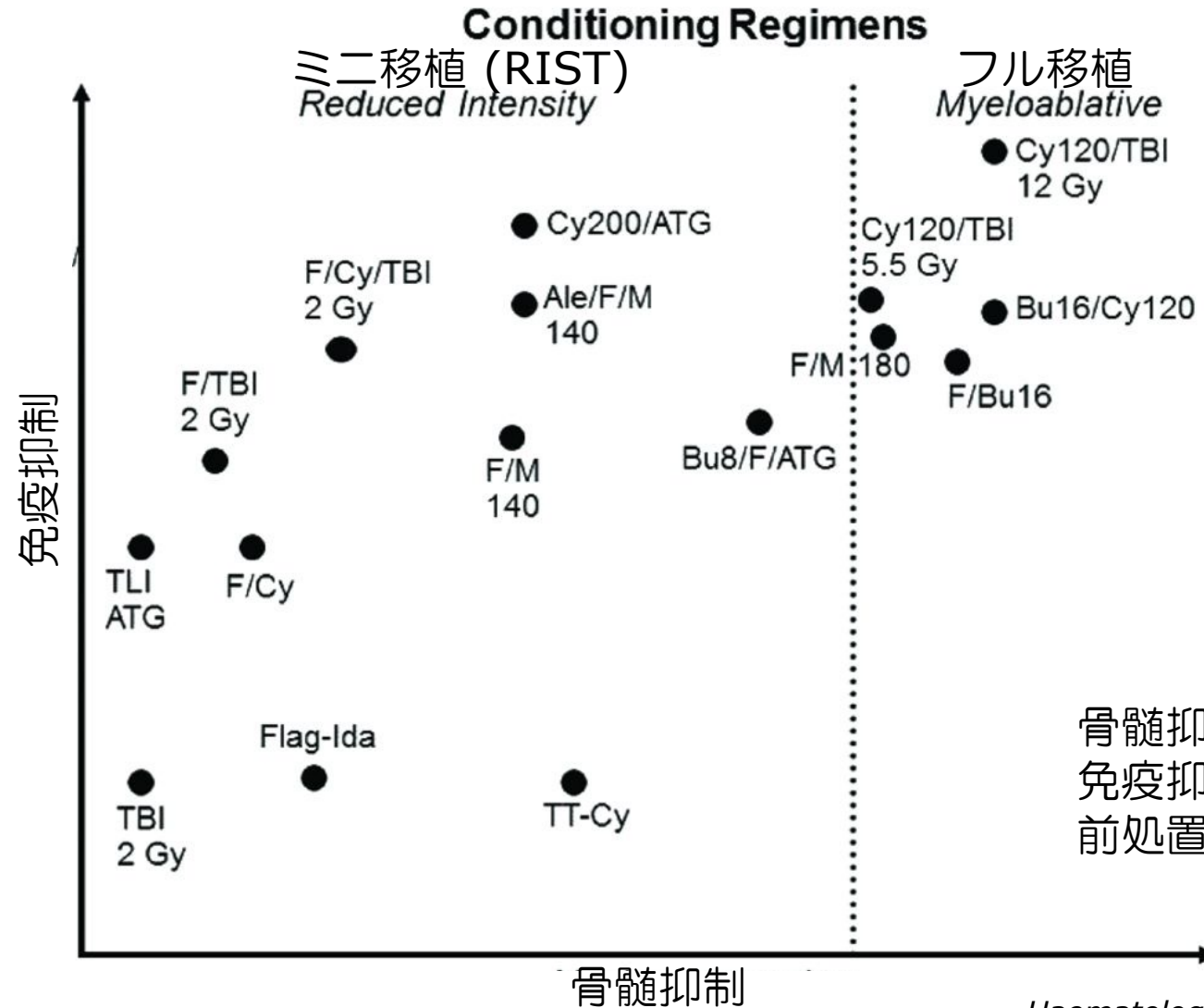
移植前処置の目的

1. 残存病変排除 (原疾患の治療)
2. 免疫抑制 (拒絶防止)
3. 骨髄抑制 (ドナー細胞の居場所作り)

同種移植～基本と原理～

phase1：前処置

移植前処置で使用する抗がん剤と放射線の組み合わせ方は様々なものがある

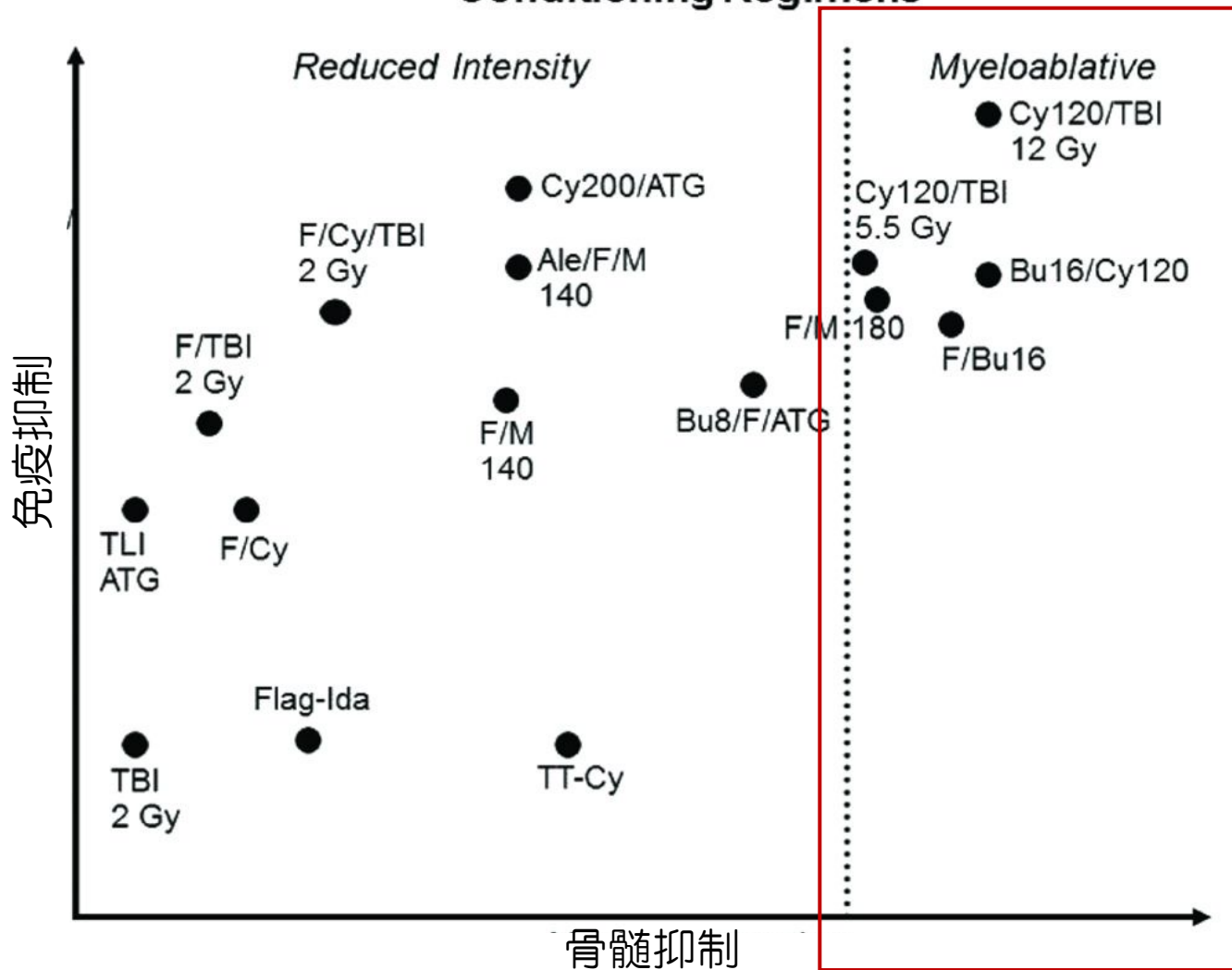


骨髓抑制 (≡抗腫瘍効果) を狙うか
免疫抑制 (≡拒絶予防) を狙うかで
前処置の選択肢は様々

同種移植～基本と原理～

骨髓破壊的前処置

Conditioning Regimens



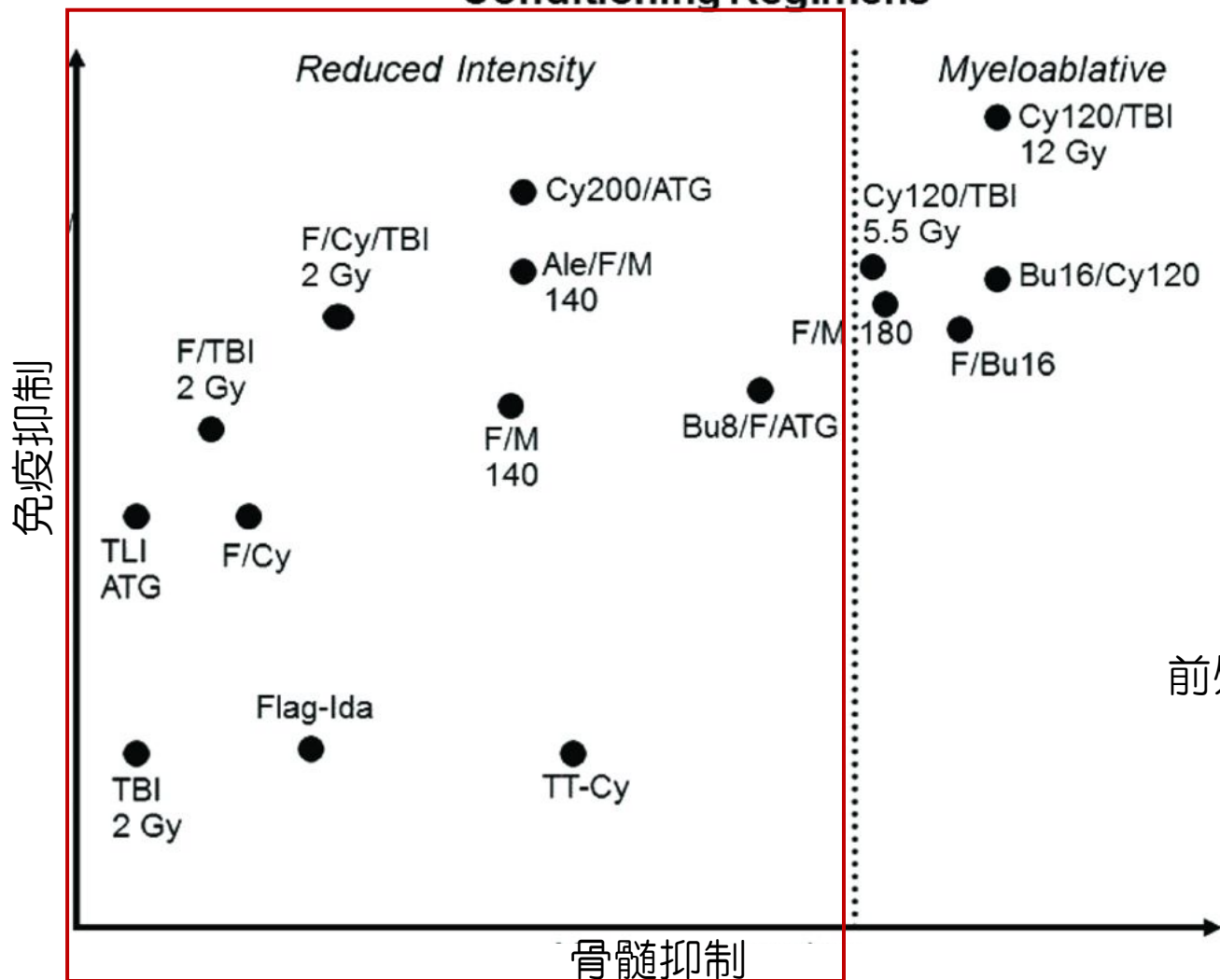
抗腫瘍効果、免疫抑制ともに強い。

しかしその副作用も強く出現するため、若年者、初回移植でしか行わない。

同種移植～基本と原理～

骨髓非破壊的前処置

Conditioning Regimens



一方で、GVL効果（後述）が知られるようになり、GVHDの適切なコントロールが行えるようになってきた昨今、同種移植を行うために完全に骨髓を破壊しなくてもいいのではないかと、という考え方がされるようになってきた。



骨髓非破壊的前処置 / 移植

前処置の強度を弱めても十分に移植を行うことが可能。高齢者や全身状態がやや悪くても比較的安全に移植をおこなうことができるようになった。

患者さんの体力や疾患の状態によって前処置を使い分ける

同種移植～基本と原理～ phase2：生着まで

- 移植前処置によって白血球は生着まで0
- さらにこの間、移植前処置の副作用

生着

口内炎

下痢

特に口内炎は疼痛コントロールをするために麻薬まで必要になることがある

(主に細菌)
感染症

14

移植後日数

phase2

前処置の副作用が様々な形で出現する時期

- 骨髄抑制・・・日和見感染症のリスク大
- 口内炎、下痢・・・抗がん剤によって粘膜が傷害される
- その他前処置関連毒性として

VOD (肝臓の微小血管障害)

TMA (微小血管障害。主に腎不全)

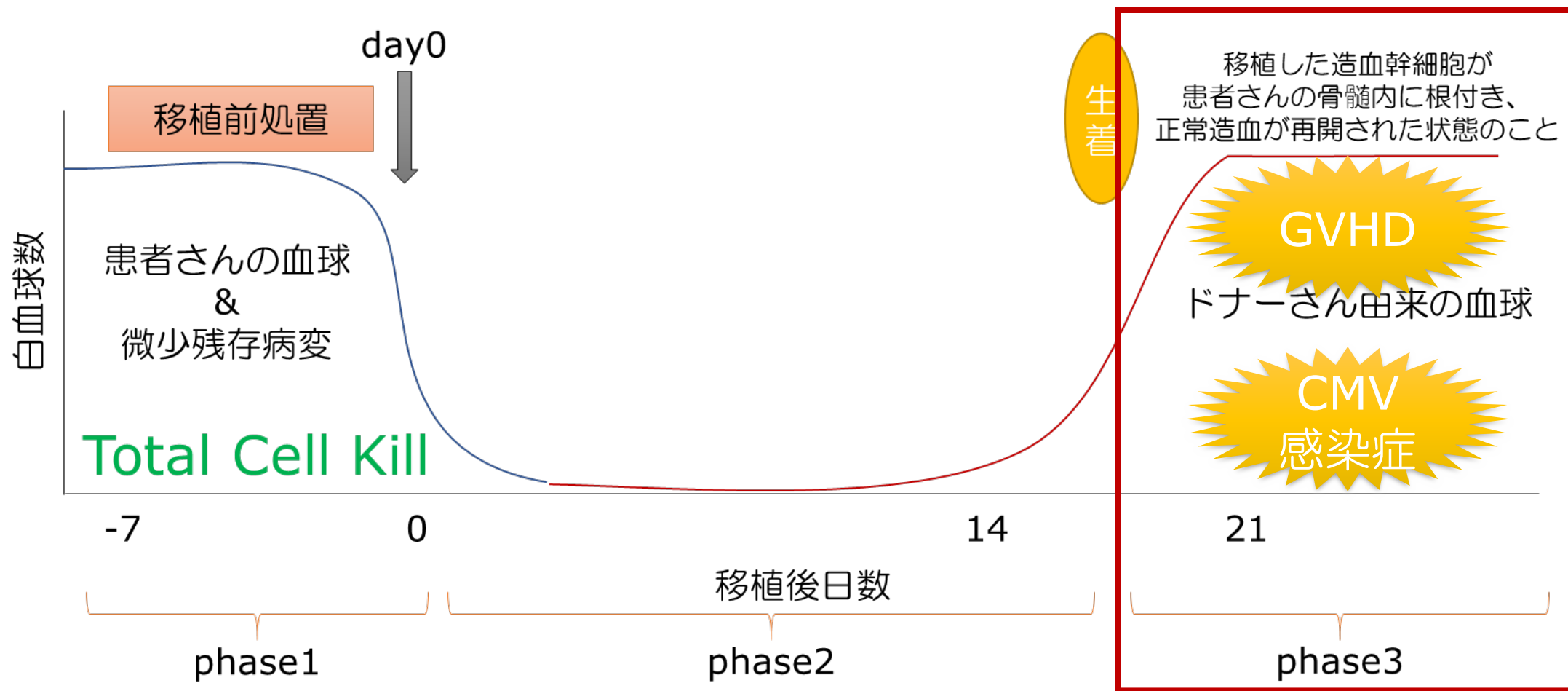
心筋炎 (エンドキサンを用いる前処置で注意)

などがある

移植を受けた患者さんにとって一番きつい時期

同種移植～基本と原理～

phase3：生着後



GVHDをどうコントロールしていくかが同種移植では一番大事

同種移植～HLAとGVHDとGVLと～

GVHD : Graft Versus Host Disease

移植片 対 宿主 病
(ドナーのこと) (患者のこと)

造血幹細胞移植後はドナーさんの白血球が患者さんの体内で増殖する



ドナー白血球からすれば患者さんは異物



ドナー白血球は異物 (患者さんの体) に対して免疫応答を開始する



GVHDの発症

同種移植～HLAとGVHDとGVLと～ HLA

HLA：Human Leukocyte Antigen (ヒト白血球抗原)

- すべての細胞が表面にHLAを有しており、白血球はHLAを認識して攻撃対象を決定する
- 異なるHLAを有する細胞に対して白血球は激しく攻撃を開始する

安全に移植を行うためにはドナーと患者でHLAを合わせる必要がある

同種移植～HLAとGVHDとGVLと～ HLA

兄弟間の場合

父親のHLA遺伝子群
の組み合わせ



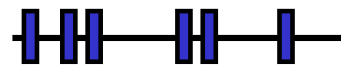
DP/DQ/DR B/C A

母親のHLA遺伝子群
の組み合わせ



DP/DQ/DR B/C A

こどものHLA遺伝子群の組み合わせ（4通り）



DP/DQ/DR B/C A

DP/DQ/DR B/C A

DP/DQ/DR B/C A

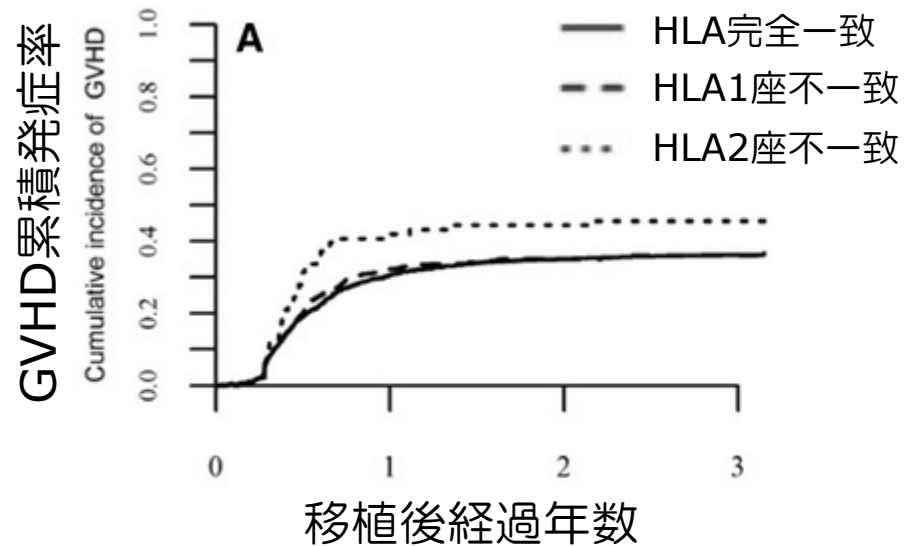
DP/DQ/DR B/C A

日本造血細胞移植学会HPより抜粋

- HLAは両親から半分ずつ引き継がれる
- つまり、両親からは4通りのHLAの組み合わせの子供が生まれる
- すなわち、兄弟間では**1/4の確率**でHLAが合致する

同種移植～HLAとGVHDとGVLと～ GVHD

HLAを合致させなければGVHD発症のリスクは高くなる。



M. T. Rubio et al, Hematol & Oncol, 2016より改変

この事実から、ドナーと患者さんのHLAは

血縁間では1座不一致まで
バンク（骨髄/末梢血幹細胞）では基本完全一致

を許容する、とされている。

※臍帯血は2座不一致まで許容する

同種移植～HLAとGVHDとGVLと～ GVHD

GVHD：Graft Versus Host Disease（移植片対宿主病）の症状

ドナーのリンパ球が患者さんの体を異物と認識して攻撃するために起きる症状

1. 急性GVHD (acuteGVHD：aGVHD)

a. 皮疹

b. ビリルビン上昇（肝障害）

c. 下痢（腸管粘膜障害）

皮疹の範囲、ビリルビンの値、下痢の量によって
GradeがI～IVまで分けられる

治療は主に

ステロイド（メチルプレドニゾン：1～2 mg/kg）

抗胸腺グロブリン

テムセル

が用いられる。

これらの症状は移植後day30くらいから（生着後、十分に白血球が増加してきてから）生じることが多い

同種移植～HLAとGVHDとGVLと～ GVHD

GVHD：Graft Versus Host Disease (移植片対宿主病) の症状

ドナーのリンパ球が患者さんの体を異物と認識して攻撃するために起きる症状

2. 慢性GVHD (chronic GVHD：cGVHD) day100以降 (外来で経過観察するようになってから) 出てくることが多い

標的臓器	診断的徴候	特徴的徴候
皮膚	多型皮膚萎縮 扁平苔癬様皮疹 強皮症様変化	色素脱失 鱗屑を伴う丘疹性病変
爪	-	爪形成異常 (萎縮、変形) 爪床剥離
頭皮、体毛	-	脱毛、鱗屑
口腔	扁平苔癬様変化	口腔乾燥、粘膜萎縮
眼球	-	ドライアイ、疼痛 角膜障害 結膜障害
生殖器	扁平苔癬様変化 腔癬痕、陰核/陰唇癒着 尿道癬痕化、包茎	びらん、潰瘍
消化器	食道ウェブ	-
肺	閉塞性細気管支炎	CTなどの検査所見
筋、関節	筋膜炎 関節拘縮	-

急性も慢性も、一旦発症すると
治療に難渋することが多い



予防が大事

同種移植～HLAとGVHDとGVLと～ 予防

代表的なGVHD予防策

1. カルシニューリンインヒビター

カルシニューリンはTリンパ球が免疫応答を開始するために必要なタンパク質。血縁間移植の時はシクロスポリン、非血縁間移植の時はタクロリムスを用いる。移植前から開始、移植後半年程度で明らかなGVHD発症がなければ終了する。

2. メソトレキセート

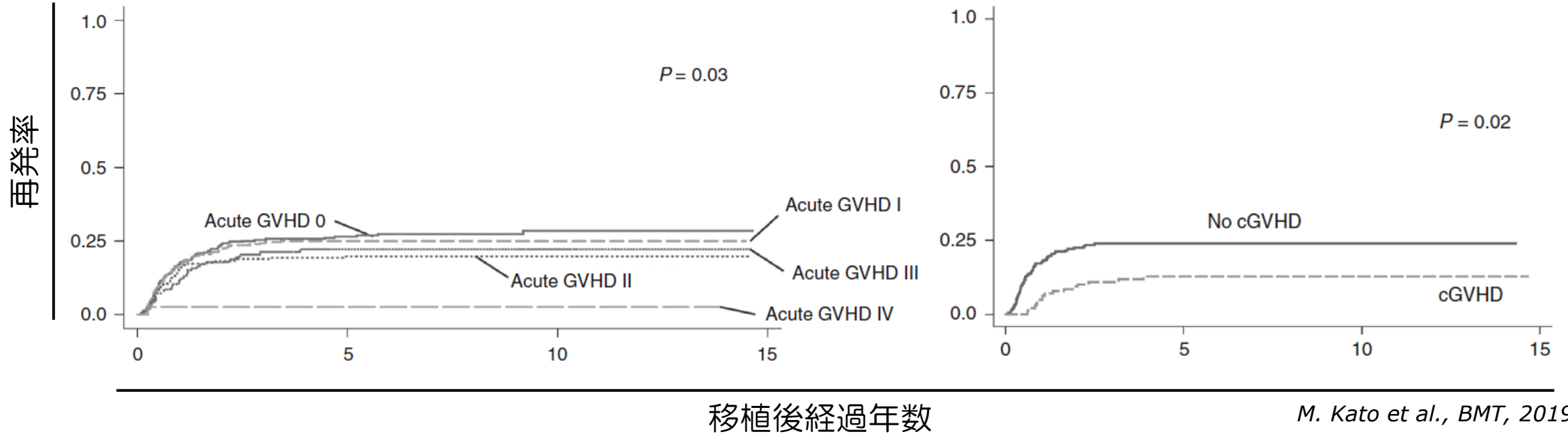
リンパ球を抑制する葉酸拮抗薬。元々抗がん剤。これを移植後早期に用いることでドナーリンパ球の活性化を抑えGVHDを予防する。

3. MMF (ミコフェノール酸モフェチル)

DNAの構成要素あるプリン塩基の代謝を阻害することで免疫抑制作用を有する。臍帯血移植や、Haplo移植 (後述) で用いられることが多い。

同種移植～HLAとGVHDとGVLと～ GVL

GVHDをなんとか抑えて移植を成功させたいその裏で。。。



M. Kato et al., BMT, 2019より改変

GVHDは、あまりに強いものが生じると死亡を増加させてしまうが、GVHDが生じた方が再発率を低下させることが分かってきた

Graft Versus Leukemia/Lymphoma効果

同種移植～移植後再発について～

0. 免疫抑制剤中止

何をおいてもまずは行う。GVHDがあっても、よほどのことがないかぎり。
つまりGVLを期待する。

1. DLI (Donor Lymphocyte Infusion : ドナーリンパ球輸注)

これもGVLを期待して行う。
CMLなどではDLIで寛解に入ることが期待される。

2. 救済化学療法

移植すら生き残ってきたがん細胞に対する化学療法。

3. 再移植

治癒が期待できる。が、合併症などのリスクが高い

移植後再発はリスクが高かったり
エビデンスが乏しい治療が多いけれども、
何もできないわけではありません。

同種移植～まとめ～

- 同種移植では自家移植では生じ得ない合併症が生じる
- その代表がGVHD (Graft Versus Host Disease)
- GVHDとは別にGVL (Graft Versus Leukemia/Lymphoma) が存在する
- 同種移植は大量化学療法としての側面だけではなく、免疫治療としての側面も持つ
- 免疫療法としての側面を期待しているのがRIST (骨髄非破壊的移植) であり、高齢者や全身状態が万全でない人にも移植を行えるようになった



よもやま話

造血幹細胞移植事始め～世界の流れ編～

- 1940年代 マウス実験

原爆開発の際に、放射線が生物に与える影響を調べるために様々な実験が行われた。その一環として放射線照射で失われた造血幹細胞を健康なマウスから補充する、という実験が行われており、造血幹細胞移植という概念の出現とされている。

- 1950年代 E. D. Thomasによるヒト-ヒト間骨髄移植の実践

難治性の白血病患者に全身放射線照射を行い、骨髄移植をヒトで初めて施行
→後述するHLAの概念やGVHDの知見がなく、結果は惨憺たるものであった。。。

- 1960年代 HLAの発見

- 1970年代 有効なGVHD予防法の開発

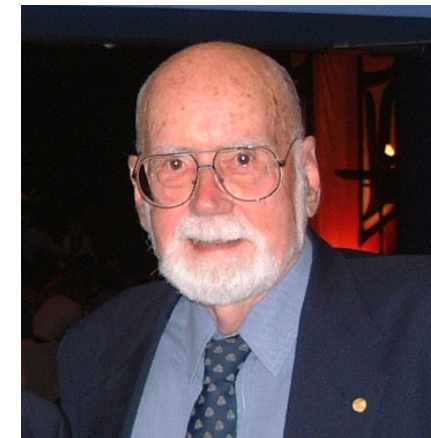
HLA (後述) の存在やGVHD (後述) の対処法が分かってきたことで移植成績は飛躍的に改善

- 1980年代 ドナー確保手段の拡充

当初、兄弟姉妹のみであったドナーが、
臍帯血やバンクドナーの体制が確立された

- 1990年代 RIST (後述) の確立、造血幹細胞移植適応疾患の拡大

- 2000年代～現代 HLA不適合でも移植が可能な時代へ



E. Donnall Thomas (1920–2012)

骨髄移植法開発の業績で
1990年にノーベル医学生理学賞受賞

約**80**年前から連綿と受け継がれてきた技術と知識の集大成が現代の移植

造血幹細胞移植事始め～日本の流れ編～

- 1960年代 末期造血器腫瘍患者さんへの骨髄移植

名古屋大学などで開始。
当時はやはりHLAの概念が未だなく、
移植成績はけして良いと言えるものではなかった

- 1970年代 HLA適合者同士での骨髄移植

前九州大学第一内科教授原田実根先生（金沢大、当時）や
名古屋大などが日本国内における基本的な移植技術を確立。

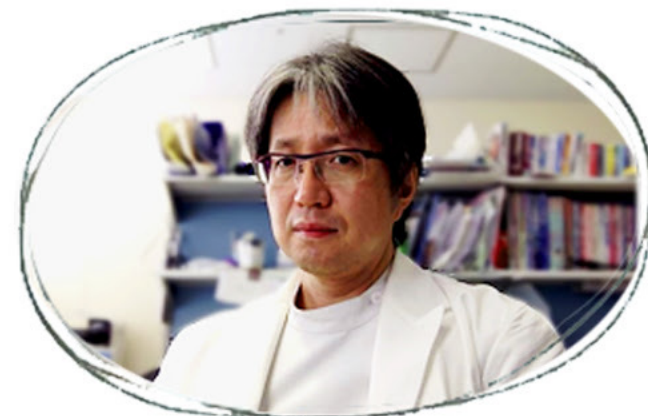
- 1980年代 新規移植技術が日本から発信されるように

末梢血幹細胞移植法の確立（原田ら、九大）やタクロリムスの
骨髄移植への応用（平岡ら、大阪成人病センター）、
移植におけるHLA適合の重要性（笹月ら、九大）など、
現代においても極めて重要な知見、技術が発信されている。

- 1990年代 バンクの設立

1991年に骨髄バンク、1999年に臍帯血バンクが設立され、2020年3月末までに、
骨髄バンクからは24000件以上（含末梢血幹細胞）、臍帯血バンクからは18000件以上の移植が実施されている

- 2000年代～現代 より安全、かつ治療効果の高い移植方法の確立へ向けて数多
の臨床試験が進行中



（リボンの会HPより拝借）

衛藤 徹也（1963～）

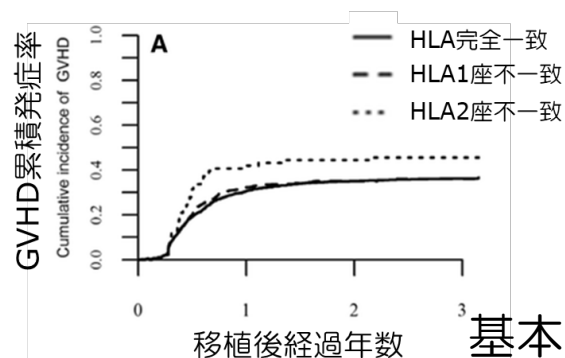
浜の町病院血液内科部長

福岡、九州で血液疾患治療を牽引する第一人者

よもやま話～HLA半合致造血幹細胞移植

HLAが半分しか合ってなくても移植できる！？

HLAを合致させなければGVHD発症のリスクは高くなる。



この事実から、ドナーと患者さんのHLAは

血縁間では1座不一致まで
バンク (骨髄/末梢血幹細胞) では基本完全一致

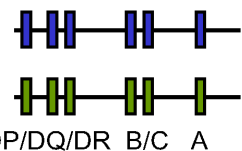
を許容する、とされている。

※臍帯血は2座不一致まで許容する

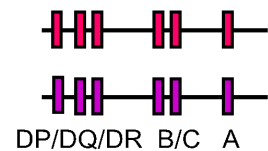
基本的にHLAは完全一致か1座不一致まで。

M. T. Rubio et al, Hematol & Oncol, 2016より改変

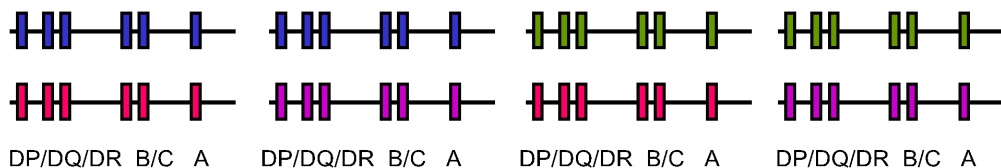
父親のHLA遺伝子群
の組み合わせ



母親のHLA遺伝子群
の組み合わせ



こどものHLA遺伝子群の組み合わせ (4通り)



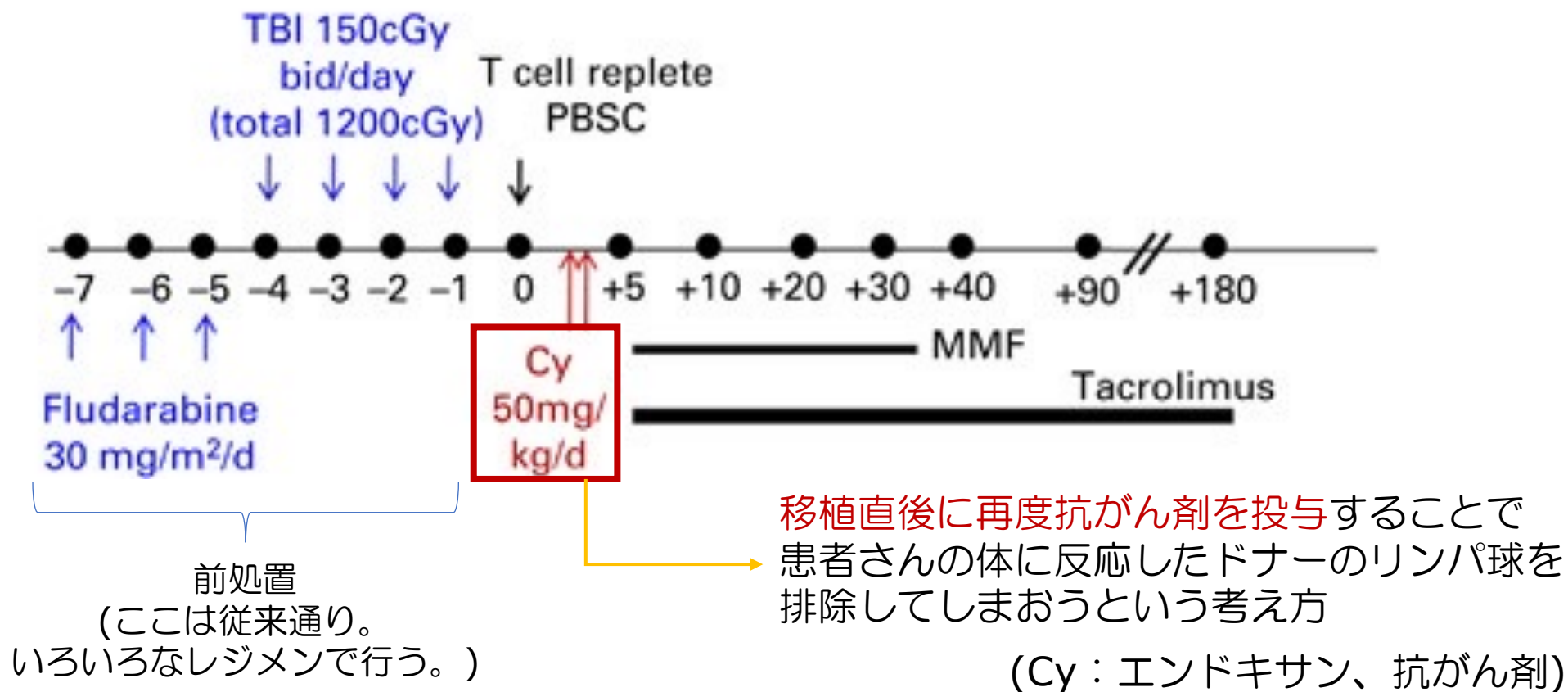
兄弟なら1/2、親子なら確実にHLAは半分合致する。
もしHLA半合致移植 (ハプロ移植) が可能なら
ドナー選択の幅が大幅に広がる



HLA不一致移植が研究されるようになってきた

よもやま話～HLA半合致造血幹細胞移植

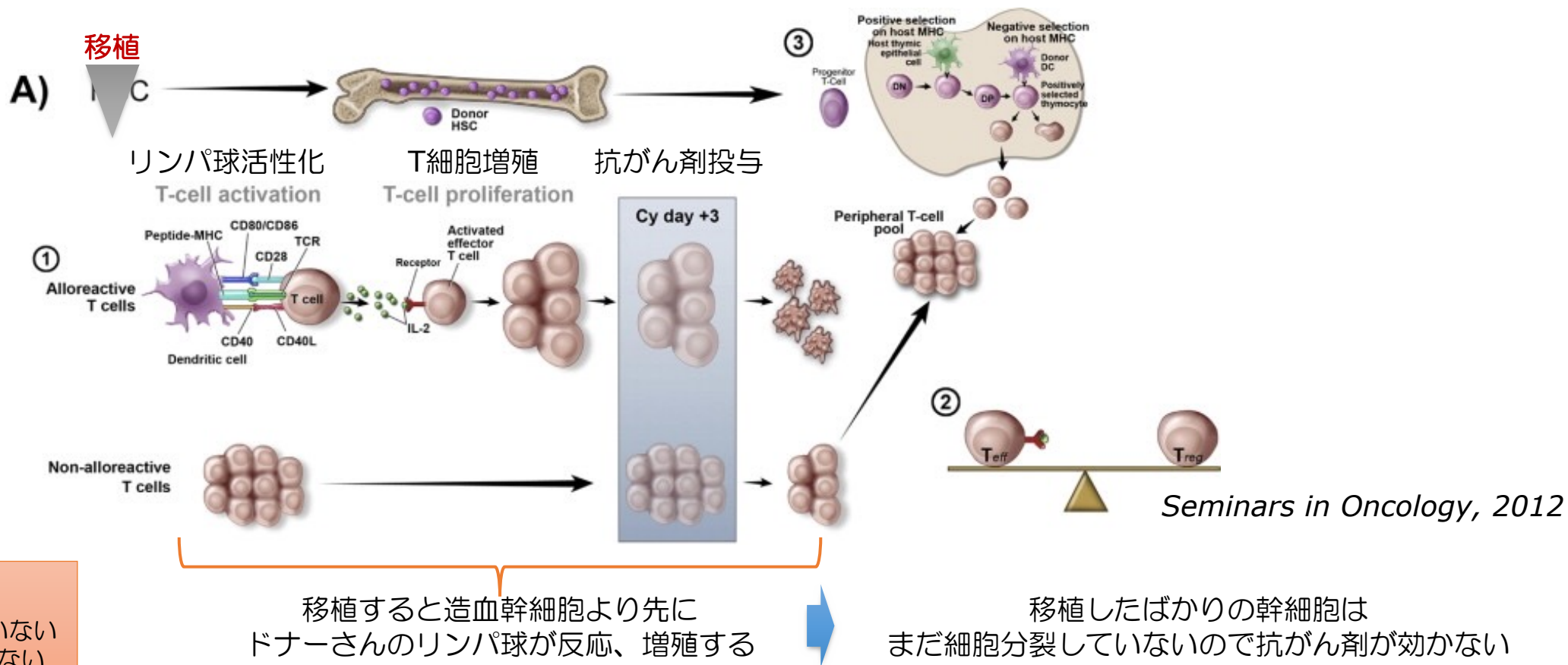
GVHDの原因は造血幹細胞移植の際に一緒に入ってしまうTリンパ球である



Post Transplant CY : PTCY

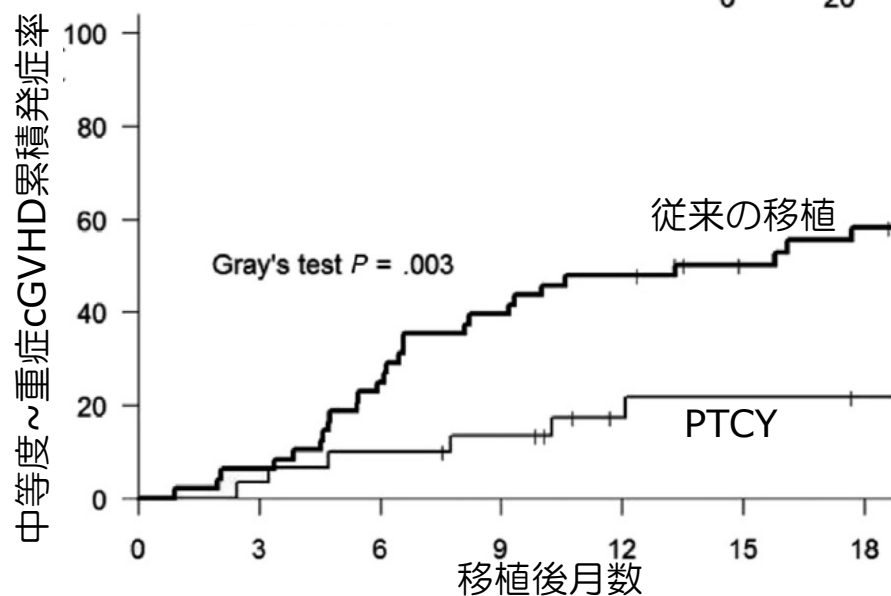
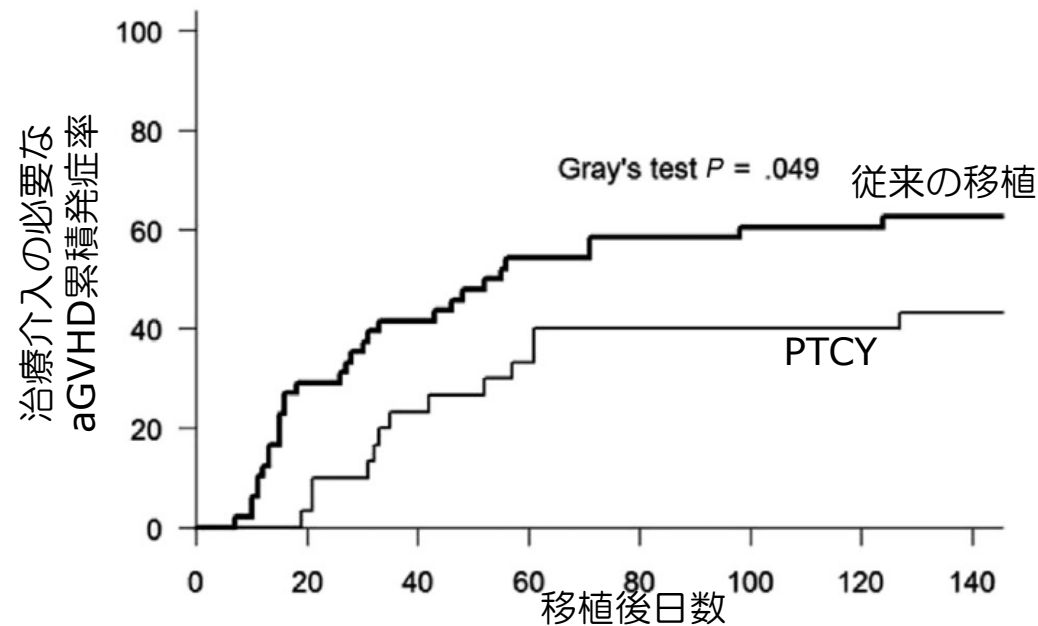
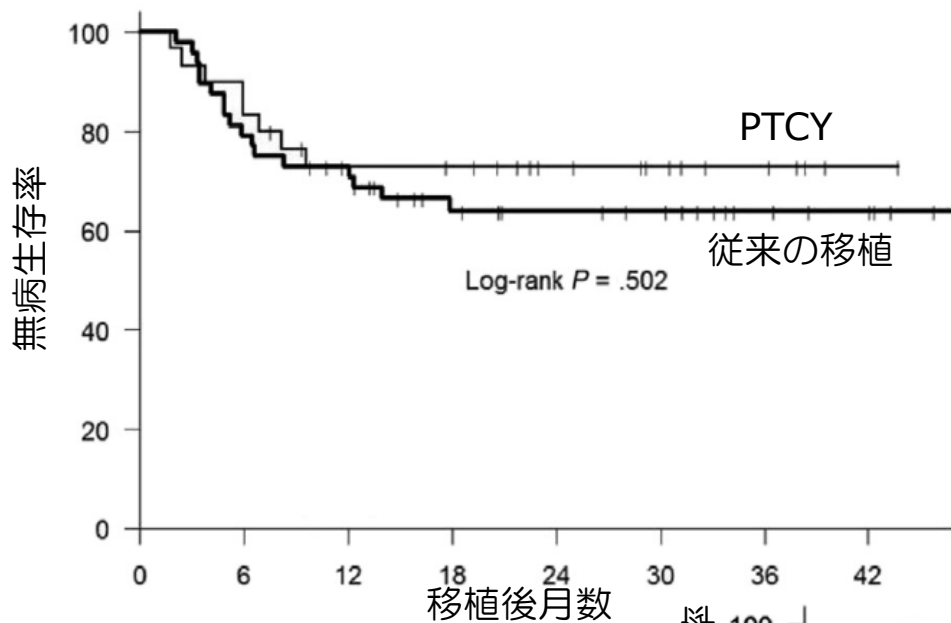
よもやま話～HLA半合致造血幹細胞移植

移植直後に抗がん剤投与したらせっかく移植した造血幹細胞が死ぬのでは??



移植直後の抗がん剤投与で幹細胞は殺さずにGVHDを引き起こす細胞だけを排除できる

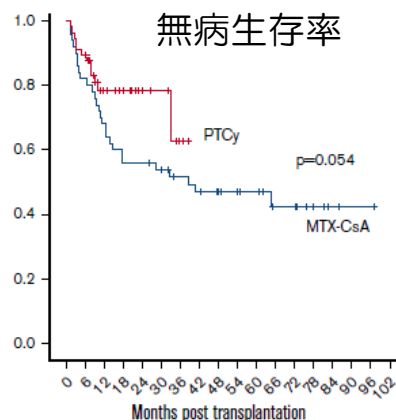
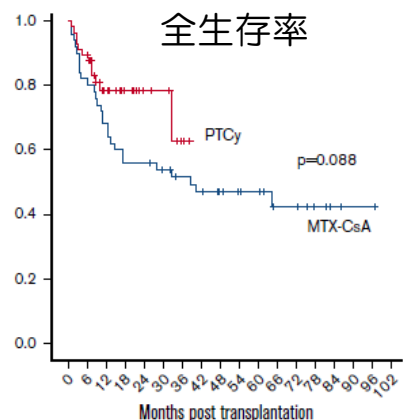
よもやま話～HLA半合致造血幹細胞移植



PTCY-ハプロは生存率を下げずに重症GVHDの発症率を下げる

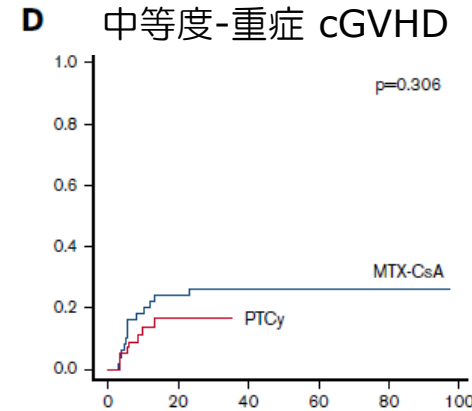
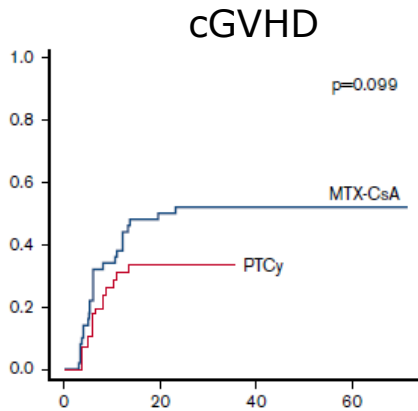
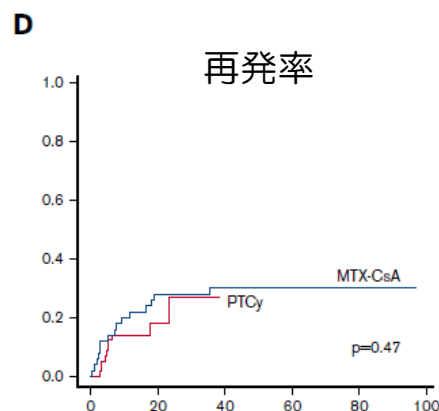
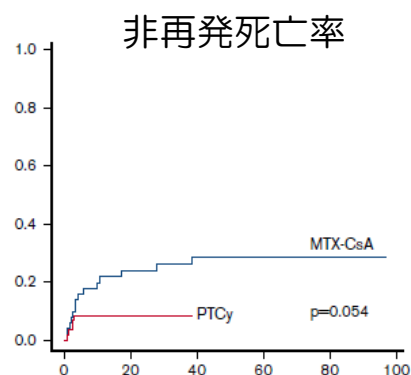
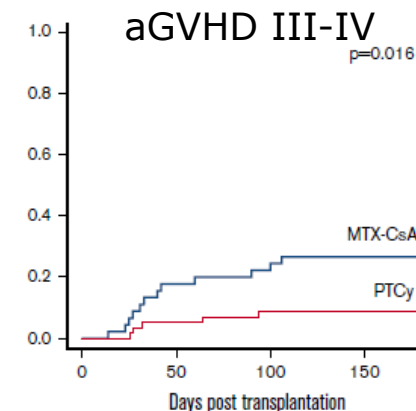
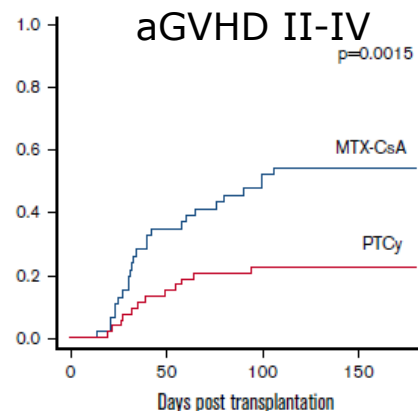
よもやま話～PTCY移植の適応拡大

HLA一致移植でもPTCY法を用いて移植をすればさらにいいことがあるんじゃないか



PTCY

従来の移植



Blood advances, 2019

HLA一致移植でもPTCY法を用いることで生存率を変えずにGVHDを減らす。
非再発死亡率はむしろ低下。→より安全な移植

現在日本でも臨床試験中

よもやま話～今後への期待

- 治療で足りなくなった細胞は人から貰えばいい、という単純な発想で始まった
→最初はとにかく強い化学療法を行うための手段であった
- GVL効果が知られるようになり、移植前処置の強度を弱めても十分有効な移植が行えるということが分かってきた
→同種移植の目的にGVLを維持する、ということが含まれるようになってきた
→高齢者や全身状態が万全でない人にも移植できるようになった
- GVHDをいかに巧くコントロールしてGVLを引き出すか、現在も研究が続けられている
- 一方で、より安全かつ治療効果の高い移植方法の研究が目下盛んであり、様々な移植法やGVHD予防法の改善など、日進月歩の世界である。

