

話 題

21 世紀への造血細胞移植：ミニ移植

付属病院第3内科 田近 賢二

血液疾患をはじめ、先天性免疫異常症、先天性代謝性疾患の治療方法として考案された骨髄移植は、その功罪が明らかになって、21世紀に向け、大きく飛躍しようとしている。ここでは従来の骨髄移植の原理・問題点を概説し、21世紀に向けての新たな進歩を紹介する。

骨髄移植を可能にしたのは、造血機構の概要が解明されたことによる。すなわち、末梢血中の白血球、赤血球、血小板は共通の祖先“造血幹細胞”に由来し、この造血幹細胞を移植することでホストにドナー由来の造血を構築できるのである。白血病を対象とした骨髄移植は、抗癌剤・放射線に感受性のある白血病細胞を超大量の抗癌剤・放射線全身照射（前処置）によりすべて破壊し、その後ドナー造血幹細胞を移植することで前処置により荒廃したホストの造血をドナー由来の造血に置換し、完治を獲ようとしたものであった。しかし、2つの大きな誤算が生じた。ひとつは移植片対宿主病（GVHD）であり、もう一つは、白血病が完治に至るプロセスである。GVHDとはドナー免疫細胞がホストを異物と認識し排除しようとするものである。主要組織適合性抗原（HLA）を適合させていても約50%の発生頻度でGVHDは発症し、約20%が急性期に重症化、また約20%が慢性化し、造血細胞移植医療の成否を大きく左右する。最近の研究では、移植前に行われる前処置による炎症性サイトカインの産生が、特に急性GVHDの発症に大きく関与していることも判明した。骨髄移植において、炎症性サイトカインの産生抑制が急性GVHDの軽減をもたらすものと期待され、新たな移植前処置の開発が不可欠となった。

さらに、最近の分子生物学の進歩によりもたらされた微小残存病変の解析により造血細胞移植における白血病完治の主なプロセスが解明された。このプロセスは以前考えられていた移植前処置による total cell killing ではなく、移植片対白血病効果（GVL効果）によるものであり、ドナー由来のTリンパ球・NK細胞が重要であることが明らかにされた。

これらのことを考慮に入れ2段階で造血細胞移植を行う新たな造血細胞移植が考え出された。従来の移植前処置に比べ抗癌剤あるいは放射線量が少ないので“ミニ移植”と呼ばれている。第1段階は前処置による毒性をできるだけ抑えドナー造血幹細胞が宿主に拒絶されずに生着することを目的とし、第2段階で十分なGVL効果が獲られるように患者免疫能をコントロールし、免疫療法として移植治療を成立させようとするものである。

前処置として、busulfan or cyclophosphamide, fludarabine, anti-human thymocyte globulin を利用している。第1の工夫、すなわち前処置による急性毒性を少なくし、かつ効率よく生着を得る工夫は fludarabine によるところが大きい。Fludarabine は purine analogue に分類される抗癌剤であるが、骨髄抑制作用よりむしろ強力な免疫抑制作用を特徴とする。従来は前処置後造血機能が回復するまで2~4週間を要し、完全無菌室を必要とした造血細胞移植が、この新しい前処置により白血球数 100/ μ l 以下になることなく、ドナー由来の造血を確立することができるようになった。赤血球・血小板輸血の頻度も数回と非常に少なくなった。さらに大切な点は前処置による急性毒性を抑えることで炎症性サイトカインの分泌を抑え、急性GVHDの発症を抑えることが可能となったことである。従来の移植術ではこの前処置後急性毒性と急性GVHDのため移植医療の適応外とされていた50歳以上の高齢者にも、このミニ移植は門戸を開放したのである。

ドナー造血細胞が生着し、リンパ球が100%ドナー由来の細胞になるように、必要に応じてドナーリンパ球輸注を行うのが第2段階である。この100%ドナー由来リンパ球となった段階で、免疫療法としての抗白血病効果が期待できるのである。

ミニ移植がもたらすと予想される大きな利点の一つが妊娠の可能性を残存できる点である。従来の造血細胞移植ではアルキル化剤・放射線照射による不妊が移植後の患者の社会生活で大きな問題となっていた。白血病治療早期にこのミニ移植を用いることで、移植患者も移植後は普通の社会生活が期待できるのである。さらに、ミニ移植により造血細胞移植の適応症を一段と拡大できる。ミニ移植における前処置が非常に効率よく患者リンパ球を絶滅せしめるため、有害な自己反応性リンパ球を有する自己免疫性疾患に対しても治療門戸を開放しつつある。従来の免疫療法ではコントロール困難であった慢性関節リウマチ症、重症SLE患者に対しミニ移植が良好な治療成績を上げている。

最後に、固形癌の中でも免疫療法が効果的である腎癌・乳癌に対してもその応用が開始され、良好な治療効果が報告されつつある。これらの疾患に対しては外科的アプローチ、抗癌剤による化学療法、さらには免疫療法としてのミニ移植を組み込んだ集学的治療が要求されるようになって考えられる。

以上、ミニ移植について概説した。解決すべき問題点も数点残されているが、ミニ移植は血液疾患、自己免疫疾患、固形癌の治療法のみならず、遺伝子治療の補助としての役割も期待されており、今後の移植医療の発達を見据えながら、我々の施設でも積極的に取り組んでいく予定である。

（受付：2000年11月7日）

（受理：2000年11月24日）