

## 臨床医のために

## 21世紀の造血細胞移植

田近 賢二

日本医科大学内科学第3教室

## Stem Cell Transplantation in the 21st Century

Kenji Tajika

Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

## はじめに

20世紀後半から実施されるようになった造血細胞移植は、当初移植細胞として骨髓を中心に使用したため骨髓移植の名前で親しまれていた。その後、末梢血造血幹細胞移植、臍帯血移植が臨床実施されるようになり、これらをまとめて造血(幹)細胞移植と呼ばれるようになった(表1)。対象疾患も急性白血病、慢性骨髄性白血病、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、一部の先天性代謝疾患に限られていたが、最近では固形腫瘍、自己免疫性疾患にまで応用されるようになった。本稿では、造血細胞移植の変遷を概説し、21世紀再生医療としての新たな造血細胞移植の可能性に言及したい。

## 概念の変遷

造血細胞移植は当初 total cell killing theory に基づく治療法として考えられていたが、その治療効果をあげる役割にドナーリンパ系細胞による細胞性免疫の関与が明らかにされ、最近では免疫療法としても理解されるようになりつつある。

## 1. Total cell killing theory

急性白血病をはじめとする血液悪性腫瘍に造血細胞移植が導入されたのは、血液悪性腫瘍治療における total cell killing theory に基づくものであった(図1)。すなわち、超大量の放射線・抗がん剤を患者に投与すること(移植前処置)で、発症時約  $10^{12}$  個の白血病細胞をその薬剤・放射線感受性を利用し、従来の化学療法では到達し得なかった約  $10^4$  個以下まで一回の治療で撲滅しようとするものである。当然最大の副作用である造血抑制に対処しなければならない。これを補うため健康人ドナー、あるいは患者自身から取り出し凍結保存した造血幹細胞を移植し、造血機能を再構築することでがん治療における最大の抗腫瘍効果をあげようとする考えである。

この考え方に基づく治療が可能であることが確認され、現在、一部の急性骨髄性白血病や悪性リンパ腫の治療法として造血細胞移植療法が市民権を得るに至った<sup>1</sup>。しかし、同種移植(健康人ドナーからの造血幹細胞移植)の場合は、ドナー由来のリンパ系細胞による移植片対宿主病(graft-versus-host disease; GVHD)、およびその治療にともなう易感染性が治療副作用として問題となった。GVHD軽減のための方策が検討されたが、それらの努力が逆に移植後再発につ

表1 造血(幹)細胞移植の種類

自家骨髓移植	血縁者間	非血縁者間臍帯血移植
自家末梢血造血(幹)細胞移植	同種骨髓移植	
	同種末梢血造血(幹)細胞移植	
	非血縁者間同種骨髓移植	

Correspondence to Kenji Tajika, MD, Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: tajika@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

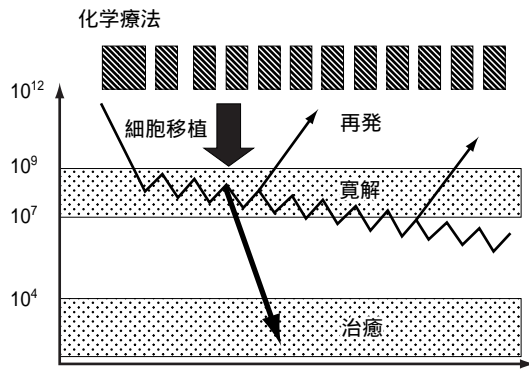


図1 Total cell killing theory

患者体内に存在する白血病細胞数と治療との関係を示す。化学療法により $10^{7-9}$ 個に白血病細胞が減少すると、正常造血が回復し、一見完治したように見える。この状態を完全寛解と呼ぶ。さらに化学療法を時間をかけて行うことで、 $10^4$ 個まで減少すると患者免疫機序などにより白血病細胞は患者の生涯にわたり増加しない。この状態を完治と表現する。造血細胞移植前処置では一回の治療で白血病細胞数をこのレベルまで減少させると考案された治療法である。■は化学療法を示す。↓は前処置と造血細胞移植を示す。

ながることが明らかにされ、同種造血細胞移植には total cell killing theory 以外の治療機構が存在することが示唆された。

2. Total cell killing theory/Immunotherapy

HLA 完全一致同胞と一卵性双生児をドナーとした場合の急性骨髄性白血病第一寛解での移植成績が比較検討された。GVHD の存在しない一卵性双生児の方が治療成績は良いだろうとする予想に反し、治療成績は HLA 一致同胞の方が優れていたのである。これは一卵性双生児群では白血病の再発が多いことが原因であった(図2)。このような事実などから、GVHD には残存悪性細胞を攻撃し治療効果をあげる作用(graft-versus-leukemia 効果; GVL 効果; Immunotherapy)があることもわかり、同種造血細胞移植の場合は total cell killing theory に基づく面のみならず Immunotherapy としての側面があることが判明した。このような事実をふまえしばらくの間は GVHD をいかにコントロールするかが同種移植の最大の問題となった。すなわち GVHD を抑制すると GVL 効果も減少し、GVL 効果を増強しようとする GVHD が悪化するというジレンマに陥ることになった。GVHD の担当リンパ球と GVL の担当リンパ球とを分離すること等が精力的になされているが<sup>3)</sup>、残念ながら臨床応用にはもう少し時間がかかりそうである。

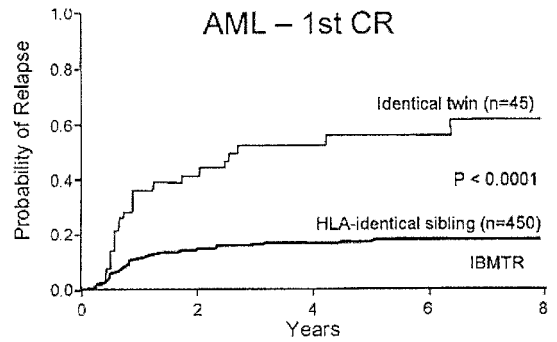


図2 急性骨髄性白血病第一寛解期での造血細胞移植再発率; HLA 一致同胞間移植と一卵性双生児間移植との比較。両群は同様の前処置を行ったにもかかわらず、再発率は一卵性双生児間移植で高いことが示された。

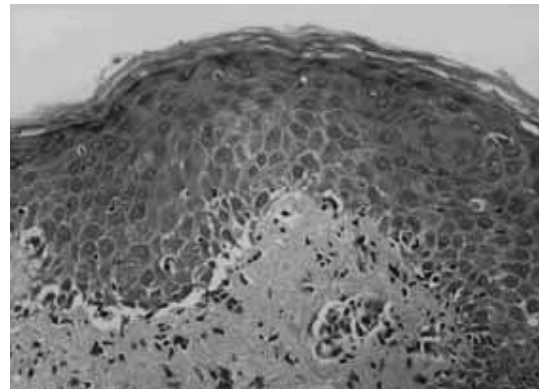


図3 皮膚急性 GVHD の病理組織像

3. Immunotherapy

GVHD は当初便宜的に移植後約 100 日以内に発生するものを急性 GVHD、それ以降に発症するものを慢性 GVHD と定義し、各種臨床データの比較を行っていた。図3, 4, に皮膚・大腸急性 GVHD の病理所見と大腸内視鏡所見を示す。皮膚では肉眼的には斑状丘疹状の紅斑で発症し、やがて皮疹が癒合し全身性の紅皮症となる。病理学的には皮下組織の浮腫、細胞浸潤、さらに基底細胞層に空胞変性に陥った細胞が多数認められる(図3)。大腸では慢性の粘膜浮腫、びらん、潰瘍が特徴である(図4)。これらはアロ抗原刺激を受けたドナーリンパ球が産生するパーフォリンなどによる細胞障害の結果である。その後の研究によりこの GVHD のうち急性 GVHD は移植前処置により産生された大量の炎症性サイトカインおよび造血幹細胞輸注時に同時に患者に輸注されるドナー由来成熟

リンパ球により惹起されることが明らかとなった。このことから骨髄非破壊的前処置と呼ばれる、薬剤・放射線量を減量した前処置を利用することで炎症性サイトカインの産生を抑制し、急性GVHDを軽減できる新たな移植術が考え出された<sup>4</sup>。このような造血細胞移植では抗腫瘍効果は前処置の際の抗がん剤や放射線ではなく、生着したドナー由来のリンパ系細胞により発揮されることを期待している。すなわち、造血細胞移植を一種のImmunotherapyと位置づけたわけである。今日ではこの種の移植が多くの患者に適應され、現在その臨床効果が検討されているところである。

### 血液疾患における造血細胞移植の選択

どの血液疾患に対してどの時期にどの造血細胞移植を選択するかが患者および血液専門医の頭を悩ます最大の問題となっている。当然、より効果が高く、最も副作用の頻度の少ないものを選択したいわけである。当然、prospective randomized studyが必要となるわけであるが、現在造血細胞移植はその種類が非常に増え、そのため、残念ながら疾患ごとに、このようなデータを入手することは現在の所不可能である。日本国内

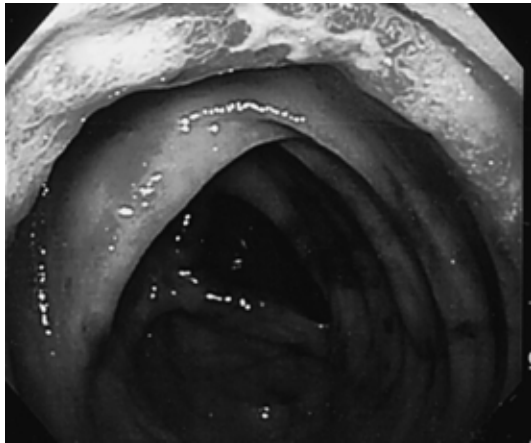


図4 消化管急性GVHD；大腸内視鏡所見

では多施設共同の各種移植データの集積が行われており、retrospectiveなデータ解析が毎年行われ、発表されている<sup>5</sup>。われわれもこのデータ集積に協力しており、その他、国内移植センターとの多施設共同研究にも参加している。

### 造血細胞移植の適応拡大

造血細胞移植の適応拡大として、自己免疫性疾患への試み、固形癌への試み、臓器移植時の補助療法としての試みが挙げられる。

造血細胞移植の際の前処置は移植片の拒絶を防ぐため、きわめて免疫抑制作用の強い薬剤を選択する。これにより正常な患者リンパ球はもとより自己を攻撃するようなリンパ球まで撲滅できることが明らかとなった。この点に注目し、重症の自己免疫性疾患の治療法として、自己末梢血幹細胞移植が試みられるようになった<sup>6,7</sup>。

さらに造血細胞移植が免疫療法である点に注目し、固形腫瘍に対しても試みられている。この際の対象となる固形腫瘍は腎癌、乳がんなど<sup>8,9</sup>であるが、最近では膀胱癌、大腸癌などにも試みられ始めている。

臓器移植の補助療法としての造血細胞移植も検討され始められている。臓器移植の治療が普及したが、一つの点が重大な課題として残っている。すなわち、臓器移植を受けた患者は生涯に渡り免疫抑制剤を必要とするということである。このため患者は一生免疫抑制剤の副作用にさらされていることとなる。この点を造血細胞移植で改善しようとする試みである。臓器移植後、臓器ドナーから造血細胞をとりだし、患者に移植する。造血細胞生着後は患者の体の中には臓器ドナー由来のリンパ球が患者免疫を担当するようになる。したがって、移植臓器の拒絶は生じない<sup>10,11</sup>。一方造血細胞移植後の免疫抑制剤はある一定の期間後は不必要となる。これにより、臓器移植の残された問題が解決できるわけである。一定の倫理問題等の基準を設け(表2),

表2 Recommendations of the expert panel on ethical issues in clinical trials of transplant tolerance

Acute rejection rate; 20–25% during the period from 3 to 6 M
Studies incorporate the most sophisticated methods available for detecting and or predicting rejection prior to severe organ damage
Studies should not be initiated in settings where the failure to induce tolerance would be life threatening( e.g., heart and liver )
Kidney and islet transplantation is viewed as appropriate
A clear and comprehensive informed consent is necessary

このような新たな臓器移植が患者にとって有益であるか否かの検討が始まっている<sup>12</sup>。

### 間葉系幹細胞移植の適応

骨髄細胞の中には造血幹細胞以外の幹細胞の存在が明らかにされた。この一つが間葉系幹細胞と呼ばれるものである。血管内皮細胞，軟骨細胞などに分化する能力を有しており，治療への応用が研究されている。特に，血管内皮に分化する幹細胞を皮下組織に注入することで血管のネットワークの再構築が可能であり，末梢動脈閉塞性疾患である閉塞性動脈硬化症やパーリヤー病への治療の試みがすでに開始されている。その他，腎炎治療法として，変形性関節症治療法などの可能性が検討されている。

### 文 献

1. Rowe JM: Current standard therapy of adult acute myeloid leukemia. Hematology 2001 American society of hematology educational program book. 2001; pp 62-68.
2. Storb RF: Hematopoietic cell transplantation in elderly patients with hematologic cancer: Substituting graft-versus-tumor effects for high dose cytotoxic therapy. Hematology 2001 American society of hematology educational program book. 2001; pp 375-379.
3. Taylor PA, Lees CJ, Blazar BR: The infusion of ex vivo activated and expanded CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> immune regulatory cells inhibit graft-versus-host disease lethality. Blood 2002; 15: 3493-3499.
4. Champlin R: Chemotherapy based non-myeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. Hematology 2001 American society of hematology educational program book. 2001; pp 379-383.
5. 日本造血細胞移植学会：平成13年度全国調査報告書，成人での造血細胞移植。
6. Tyndall A, Passweg J, Gratwohl A: Haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune diseases 2000. Ann Rheum Dis 2001; 60: 702-707.
7. Gratwohl A, Passweg J, Gerber I, Tyndall A: International Stem Cell Project for Autoimmune Disease. Best Pract Res Clin Haematol 2001; 4: 755-776.
8. Pedrazzoli P, Da Prada GA, Giorgiani G, Schiavo R, Zambelli A, Giraldi E, Landonio G, Locatelli F, Siena S, Della Cuna GR: Allogeneic blood stem cell transplantation after a reduced-intensity, preparative regimen: a pilot study in patients with refractory malignancies. Cancer 2002; 94: 2409-2415.
9. Bregni M, Doderio A, Paccatori J, Pescardollo A, Bernardi M, Sassi I, Voena C, Zaniboni A, Bordignon C, Corradini P: Nonmyeloablative conditioning followed by hematopoietic cell allografting and donor lymphocyte infusions for patients with metastatic breast cancer. Blood 2002; 99: 4234-4236.
10. Matthes-Martin S, Peters C, Konigsrainer A, Fritsch G, Lion T, Heitger A, Kapelari K, Kronberger M, Offner F, Wrbka F, Margreiter R, Gadner H: Successful stem cell transplantation following orthotopic liver transplantation from the same haploidentical family donor in a girl with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2000; 96: 3997-3998.
11. Donckier V, Toungouz M, Gorldman M: Transplantation tolerance and mixed chimerism: at the frontier of clinical application. Transp Int 2001; 14: 1-5.
12. Rose SM, Billstein N, Rotrosen D: Recommendations of the expert panel on ethical issues in clinical trials of transplant tolerance. Transplantation 1998; 66: 1123-1125.

( 受付 : 2002年 9月 4日 )

( 受理 : 2002年 9月 26日 )