

## IX 血液疾患最新の治療 — 造血細胞移植療法の進歩 —

品川 克至

岡山大学医学部・歯学部附属病院 血液・腫瘍内科

キーワード：白血病，悪性リンパ腫，化学療法，造血細胞移植，骨髄非破壊的移植

### Therapy for hematologic diseases update : Recent advances in hematopoietic stem cell transplantation

Katsuji Shinagawa

Department of Hematology and Oncology, Okayama University Hospital

#### はじめに

白血病や悪性リンパ腫に代表される造血器腫瘍の治療は、血液疾患診療の中心課題であり、近年登場した分子標的薬剤や抗瘤剤の進歩により治療成績は向上してきた。しかしながら薬物療法単独での治療成績には依然明らかな限界があるのが現状である。急性骨髄性白血病や進行期の非ホジキンリンパ腫の薬物療法による治癒率は依然40%の壁を越えていない。薬物療法とならんで造血器疾患の重要な治療法である造血細胞移植療法は、1970年代後半に骨髄移植が実現し、その後約30年の間に大きな進歩を遂げてきた。レシピエント（患者）の造血機能そのものを他人のものに入れ替える同種移植は、ドナーの腫瘍を含まない新たな造血系に置き換える直接的効果とともに、移植されたドナーリンパ球の免疫力で腫瘍を根絶する作用を期待する（graft versus leukemia/lymphoma effect；GVL 効果といわれる）もので、造血器腫瘍の治療率向上に多大な貢献をしてきた。現在、移植に用いられる造血幹細胞（近年は造血細胞と呼ばれることが多い）は骨髄に加えて、末梢血幹細胞や臍帯血に含まれる幹細胞の3種類が用いられるようになった（図1，表1）。また近年骨髄バンク事業の発展に伴い、血縁者骨髄ドナー以外に非血縁者骨髄ドナーの移植が急速に増加している<sup>1)</sup>（図2）。造血細胞移植では、移植前に大量の抗癌剤や

全身放射線照射によりレシピエントの造血能や残存する腫瘍を可能なかぎり根絶する処置（前処置）が行われるが、これによる副作用（治療関連毒性；regimen related toxicity；RRT）が移植適応年齢などの制限になっていた。近年、免疫抑制法の進歩により前処置による副作用を軽減したミニ移植（骨髄非破壊的移植ともいわれる）が開発され移植適応が大きく拡大した。さらに現在、複数臍帯血移植や、骨髄内骨髄移植などが研究段階である。本稿では、代表的な造血器疾患の薬物療法の現状と移植適応、造血細胞移植の現状と進歩、に関して概説する。

#### 造血器腫瘍の薬物療法の現状と造血細胞移植療法の適応

##### 1. 急性白血病，骨髄異形性症候群

急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia；AML）は薬物療法だけでは依然治癒率は40%以下にとどまっているのが現状である。AML の第1寛解期での同種移植，自己移植および化学療法の適応に関しては無作為比較試験が数多くなされ，再発，無病生存率に関してはHLA一致血縁者間同種移植の優位が示されたものの，全生存率についてはほとんどの研究で統計学的に有意差が認められなかった<sup>2,3)</sup>。2002年の日本造血細胞移植学会のガイドラインでは，AML を低リスク，標準リスク，高リスク群に分類し，標準リスク以上では第1，2寛解期での HLA 一致同胞間移植を推奨している。このリスク分類では，染色体異常，Auer 小体の有無，LDH 値，寛解導入回数により層別化を行っている。このうち予後因子として多くの研究で取り上げられているのは，染色体異常と寛解導入回

平成20年6月受理  
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1  
電話：086-235-7226 FAX：086-232-8226  
E-mail：sinagawa@md.okayama-u.ac.jp

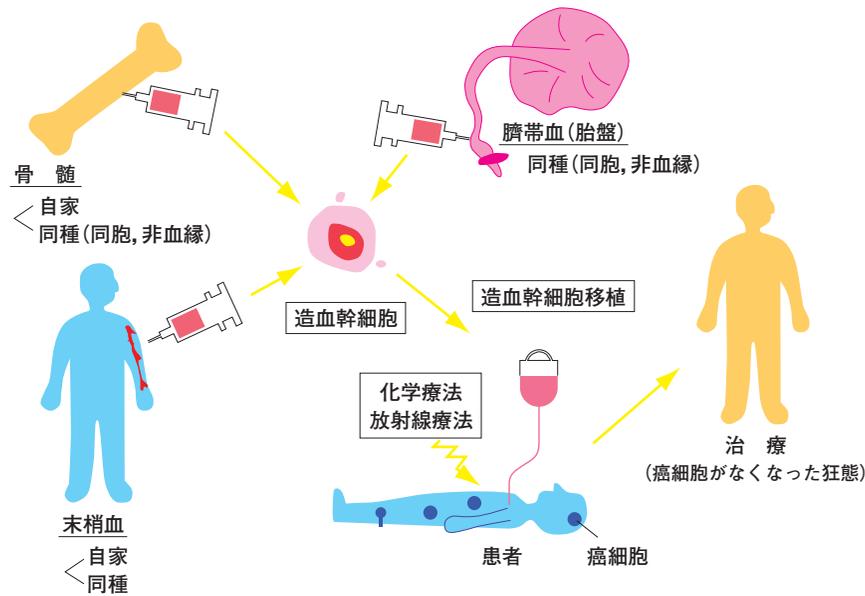


図1 現在行われている3種類の造血幹細胞移植

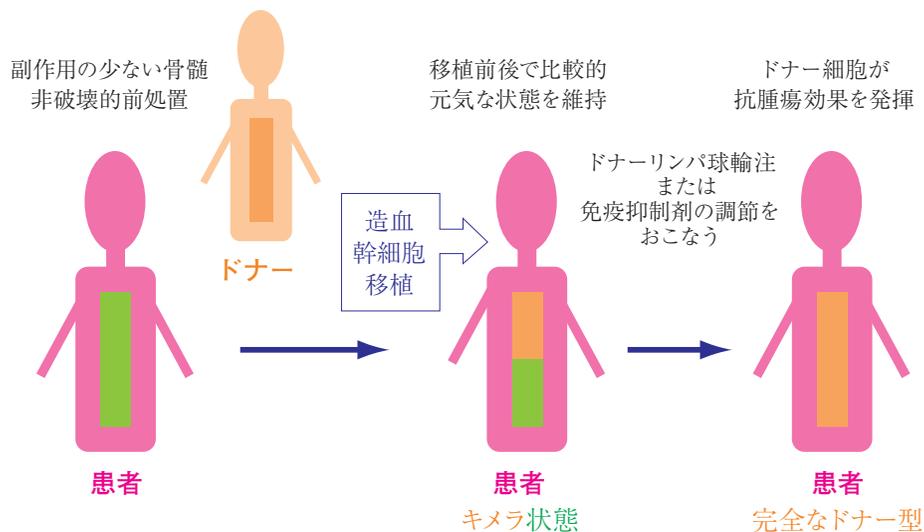


図3 ミニ移植の方法

数である<sup>4,5)</sup>。染色体異常のうち、 $t(8;21)$ 、 $t(15;17)$ 、 $inv(16)$ は予後良好因子とみなされる。これらの良好因子をもつ第1寛解期の患者では、化学療法とHLA一致同胞間移植に有意差が認められず、化学療法が推奨される。一方、 $3q, 11q, 5$ 番や7番の異常、hypodiploid、 $t(9;22)$ 、 $t(6;9)$ 、複雑染色体異常などは予後不良因子と見なされ、化学療法の成績は不良であることからHLA一致同胞のある場合には第1寛解期での移植が薦められている。骨髓異形性症

候群は高率に白血病化がみられAML以上に化学療法に抵抗性であり、標準的治療が確立されていないのが現状である。若年者では移植が考慮されるが、MDSは高齢者に多いのが特徴であり、実際には移植療法の適応者が少ないことが大きな壁である。

## 2. 非ホジキンリンパ腫

リンパ腫には約40の組織型があり、個々の初回治療は大きく異なっている。頻度の高いものは中等度悪性型のびまん性大細胞型と低悪性度型のろ胞性リンパ腫

表1 造血幹細胞移植

| 幹細胞源        | ドナー           | 移植の種類                    | 本邦での臨床の現状             |
|-------------|---------------|--------------------------|-----------------------|
| 骨髄<br>BM    | 自己            | 自家骨髄移植 (auto-BMT)        | 確立                    |
|             | 血縁者           | 同種骨髄移植 (allo-BMT)        | 確立                    |
|             | 非血縁者          | 非血縁者間骨髄移植 (UR-BMT)       | 確立                    |
| 末梢血<br>PBSC | 自己            | 自己末梢血幹細胞移植 (auto-PBSCT)  | 確立                    |
|             | 血縁者           | 同種末梢血幹細胞移植 (allo-PBSCT)  | 確立<br>(保険診療承認2000年4月) |
|             | 非血縁者          | 非血縁者間末梢血幹細胞移植 (UR-PBSCT) | 研究中                   |
| 臍帯血<br>CBSC | 非血縁者<br>(血縁者) | 非血縁者間臍帯血幹細胞移植 (CBT)      | 確立<br>(保険診療承認1998年4月) |

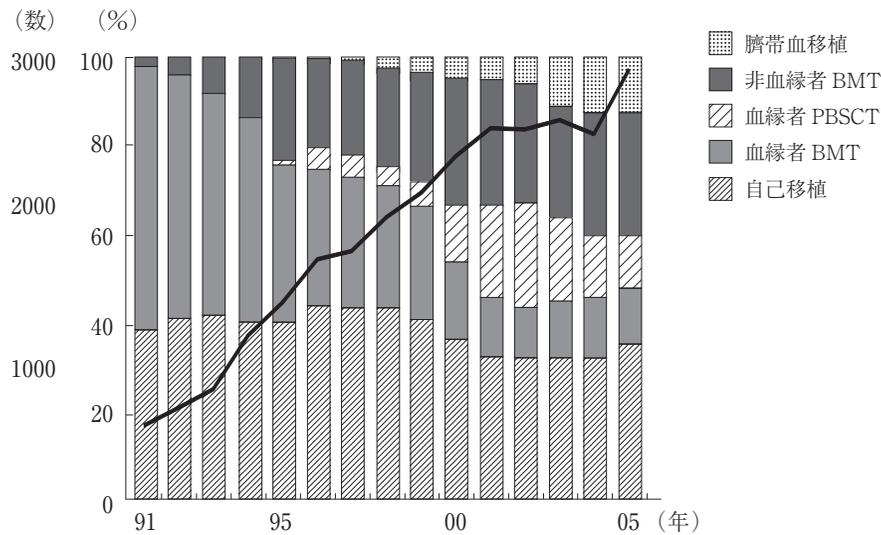


図2 造血幹細胞移植の年次別推移  
(平成19年度日本造血細胞移植学会全国調査による)

である。びまん性大細胞型では、同種移植はしばしば再発または治療抵抗期に考慮されることが多く、その成績は数多く報告されているものの、抗腫瘍効果と移植関連死亡 (treatment related mortality ; TRM) など相反する因子により成績にばらつきがあり一定の見解が得られておらず標準的治療には至っていない。しかしながらろほう性リンパ腫では、分子生物学的寛解が移植後に達成されることなど良好な成績が報告され、GVL 効果の存在が期待されてきた。ろほう性リンパ腫ではミニ移植が広く研究されており、現時点では同種移植の良い適応疾患の一つと考えられている。

### 3. 多発性骨髄腫 (multiple myeloma ; MM)

多発性骨髄腫は、いまだ化学療法による標準的治療

が確立されていない疾患であり、造血幹細胞移植療法の研究が盛んに行われてきた。近年の研究成果として、VAD などの化学療法に反応した時期に、2度の連続した自己移植を行うことにより非進行生存期間の延長が得られたこと、治療抵抗期での同種移植の成績は不良であること、などが明らかとなっている<sup>6)</sup>。欧州からミニ移植に関する後方視的な解析が報告されているが、良好な予後因子として、移植時に化学療法感受性があること、2回以上の自己移植歴がないこと、女性ドナーから男性レシピエントでの移植でないこと、の3つが示されている。また移植後に慢性 GVHD がみられた場合、限局性 limited, 全身性 extensive に関わらず予後良好因子であり、graft versus myeloma 効果

が示唆されている<sup>7)</sup>。

#### 4. 慢性骨髄性白血病 (chronic myelocytic leukemia ; CML)

これまで同種造血幹細胞移植は、CML に対する唯一の根治療法と考えられ、GVL 効果が最も期待される代表的疾患であった。慢性期 (Chronic phase ; CP) の移植後生存率は、約60%に達し、白血病の中でも良好である。しかし近年、tyrosine kinase inhibitor である imatinib の効果が実証され<sup>8)</sup>、慢性期における同種移植の適応は減少した。人口動態の変化に伴い HLA 一致同胞ドナーの減少により TRM の低い HLA 一致同胞間移植が減少したことも一因と思われる。加速期 (accelerated phase ; AP) や急性転化期 (blast crisis ; BC) の場合は、imatinib にて寛解導入を図り、できる限りすみやかに移植を施行するべきと考えられるが CP の場合、初回治療に imatinib を用い、その後治療抵抗性となったとき移植が考慮される。現在、細胞遺伝学的寛解に達するまでに要した時間、遺伝子の mutation など他にも移植が考慮される因子が検討されている。また新規 tyrosine kinase inhibitor である、dasatinib, bosutinib, nilotinib も今後重要な戦略となるであろう。Imatinib に関しては CP の長期的な寛解維持あるいは最終的に治癒にいたるかどうか今後の課題である。このように、現時点では第一 CP での移植適応は imatinib の反応性に十分留意しながら、慎重に考慮する必要がある。

#### 造血細胞移植療法の現状

造血幹細胞移植療法は、用いられる造血幹細胞やドナーの種類により表1の様に分類される。自己移植は大量の抗癌剤を用いて抗腫瘍効果の増強を意図したものであり、そのために生ずる強度な骨髄抑制の救援として行われるものである。最近では、移植後に生ずる一時的な免疫機能の変化、すなわちリンパ球機能の再構築などの特徴を応用して、重症の自己免疫疾患などへの研究も行われている。一方同種造血幹細胞移植は、

- 1) 移植に用いられる幹細胞の種類
- 2) HLA 適合性の問題
- 3) 前処置法や免疫抑制療法の工夫
- 4) 優れた quality of life (QOL) をめざして移植後の重要な合併症である移植片対宿主病 (graft versus host disease ; GVHD) や種々の感染症への対策などの点が重要事項である。

#### 1. 幹細胞の多様化

現在、実用化されている造血幹細胞のソースには、最も古い歴史を持つ骨髄 (bone marrow ; BM)、の他に末梢血幹細胞 (peripheral blood stem cell ; PBSC) および臍帯血 (cord blood ; CB) の3種類がある。PBSC に関しては、歴史的に大量の末梢血白血球を分離収集するための遠心分離装置の開発や granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) などの造血因子投与により、循環血液中に一時的に増加 (動員) される PBSC の採取が可能となった。また幹細胞を提供するドナーに関しては図2に示すように、血縁者間 (主として同胞間) の移植は減少し、非血縁者間が増加している。わが国では1993年から骨髄移植推進財団 (日本骨髄バンク) による非血縁者間骨髄移植が開始され、2005年までに全国累計では7,000件以上の移植が施行されている<sup>1)</sup>。現在日本では血縁ドナーでは BM と PBSC の両方が選択可能であるが、非血縁ドナー (日本骨髄バンク登録ドナー) では PBSC は選択できない。図2の同種 PBSCT は血縁者間である。また近年臍帯血移植 (cord blood cell transplantation) の急増が注目される。

BM と PBSC の相違点として、まずドナーからの見地では、骨髄採取に伴う致命的合併症は麻酔に関連したものが多く、他に穿刺にともなう出血、骨痛などである<sup>9)</sup>。3,290人の BMT ドナーの検討ではその合併症発生率は0.27%であり、また7,857人の検討で、死亡例は2例 (死亡率0.02%) などの報告がある。次に末梢血幹細胞採取では、G-CSF 投与にともない骨痛、全身倦怠感、頭痛、嘔気などの副作用が高率に認められるが多くは一過性である。重大な合併症には、脾破裂、虹彩炎、痛風、アナフィラキシー反応、心筋梗塞などの報告がある。1,337人の PBSC ドナーの検討によると合併症率は1.1%で、ドナー死亡の報告はなかった<sup>10)</sup>。なお、PBSC ドナーでは晩期合併症として G-CSF 投与に伴う白血病など悪性新生物発症の危険性が問題となるが、現時点で関連性の証明はない。こうした点を考慮して、日本造血細胞移植学会では2000年4月より5年間にわたり同種末梢血幹細胞ドナーについて前例登録による前方向視的長期フォローアップ研究を行い、有害事象発生についての全国的な調査研究を行った。近年中に骨髄バンクでの PBSC 採取導入が検討される見通しである。

レシipientからの見地では、腫瘍性疾患において

BMT と PBSCT のいずれを選択するべきかに関していまだ最終的な結論は出ていない。海外の第Ⅲ相試験では PBSCT のほうが無病生存率、全生存率が有意に高いと報告されているものもあるが、2004年の日本での比較研究では両群の移植関連死亡、再発、生存率に差を認めなかった<sup>11-13</sup>。PBSCT の方が好中球生着が早く、慢性 GVHD の発症率が高いこと、また急性 GVHD 発症率は両群で差がないことに関しては多くの研究で一致している<sup>14,15</sup>。非腫瘍性造血器疾患においては、GVHD の発症は利点を持たないため、PBSCT より BMT の方が推奨されている<sup>16</sup>。

臍帯血移植は小児ばかりでなく成人での実施が急増している。臍帯血の利点は、人口動態による HLA 一致同胞ドナーの減少、非血縁ドナーでの詳細な DNA レベルでの検索による候補者の絞り込み（減少）やドナーコーディネイトに要する期間が必要な事、さらに移植は病状にともない至適な時期に行うことが最も望ましいこと、などの点が解決されることにある。問題点として臍帯血は保存可能な移植細胞数に制限があるため、成人の場合レシピエントの体重からみた移植細胞数は重要な予後因子である。現在、複数の臍帯血や *in vitro* で増幅した臍帯血を用いる方法が研究段階である。

## 2. HLA 適合性に関する問題

HLA 一致同胞は造血幹細胞移植適応患者の約30%に得られるに過ぎず、今後人口動態の変化に伴いさらに減少することが予想される。HLA 一致同胞以外のドナーとして、HLA 不一致血縁者あるいは HLA 一致ないし不一致非血縁者が考慮される。さらに臍帯血移植では、HLA 一致臍帯血がみつきり用いられることもあるが、1座ないし2座不一致の臍帯血が用いられることが多い。

HLA 不一致血縁者には親、同胞、子を含むため、ほとんどの患者において移植の可能性を考慮しうると考えられてきた。1985年の Beatty らの報告では、造血器腫瘍における1座不一致血縁者間移植と一致同胞間移植の間で長期生存率に差がなく、これは1座不一致移植では GVHD の発症が高率で TRM が増加する一方、再発率が低下するためと考えられた<sup>17</sup>。このように HLA 不一致移植は GVHD と GVL 効果の関点から、一致ドナーがない場合の対策として長年研究されてきた。しかし、1997年の Szydlo ら、および2003年のわが国の造血器腫瘍に対する HLA 不一致血縁者

間移植に関する報告では、1座不一致の生存率は、HLA 一致血縁者と比較し有意に低く、また HLA 一致非血縁者と同等であった<sup>18,19</sup>。さらに2座以上の不一致では HLA 一致非血縁者間移植と比較し明らかに生存率が低下することが多くの研究で一致している<sup>19,20</sup>。現状では、HLA 不一致度の高い血縁者より、HLA 一致非血縁者ドナーが優先されると考えられている。

非血縁ドナーに関しても、わが国の多数の症例が検討されるようになり、DNA レベルでの HLA 一致度と予後との関連が明らかにされつつある。森島らの解析によれば、A および B 座の不一致は予後不良因子であり、DR 座不一致は許容範囲であると考えられている<sup>21</sup>。

さらに、近年 NIMA (non-inherited maternal antigen) による母子間の免疫寛容に関する概念から、ハプロタイプ一致の移植が研究されており、同胞および非血縁に適合ドナーがなく、また病状により移植を急ぐ場合の有効性が報告されている<sup>22</sup>。

臍帯血では、GVHD 発症が少ないことから HLA 2座までが用いられることが多いが、特に成人の場合レシピエントの体重からみた移植細胞数は重要な予後因子である。

現在移植に用いられる幹細胞ソースはきわめて多様化しているが、HLA 一致同胞ドナーが存在しない場合、DNA レベルで検討された非血縁ドナーを検討し、さらに病状から移植実施が急を要する場合は（欧米での研究では約3ヶ月をめやすとすることが多いようである）、臍帯血、ハプロタイプ一致の血縁者間移植を考慮することになると思われる。

## 3. 前処置法や免疫抑制療法工夫

この中で特に前処置法に関しては、従来の骨髄破壊的前処置による移植に変わって、用いられる抗癌剤や放射線の投与量を軽減した骨髄非破壊的移植（ミニ移植または reduced intensity stem cell transplantation: RIST）が広く行われるようになった。RIST では前処置による抗腫瘍効果よりも移植片の免疫学的機序による GVL 効果を主に意図したものである。図3に示すように、模式的には従来の骨髄破壊的移植と異なり、前処置が軽減されたことにより移植時にはレシピエントの造血能は残存していると考えられるが、ドナーの造血細胞は拒絶されることなく生着は高率に達成されることが明らかになっている。これには前処置

で用いられる fludarabine という薬剤が貢献している。Fludarabine は purine nucleotide analogue に属する抗癌剤であり、リンパ系腫瘍に効果があるが、同時にリンパ球抑制効果が強力であり、移植時に必要な免疫抑制効果の増強に寄与している。RIST の登場により移植にともなう RRT の軽減から、移植適応の拡大が得られるとともに、同種移植が疾患の治療をもたらす根本的なメカニズムである GVL 効果や GVHD に関して改めて多くの知見をもたらしている。

急性骨髄性白血病では、年齢や臓器障害などで通常の骨髄破壊的移植が困難であることも多い。このような症例や再発治療抵抗例などを対象に RIST が研究され、高齢者や通常の移植が困難である症例に比較的 safely に施行できることが示されてきた。

しかし最近、ドイツからの報告に見られるように、移植時の芽球の割合が 5%未満では 2 年の期待生存率が約 50%近くであるが、20%を超える場合は約 10%であり、RIST においても骨髄破壊的移植と同様に移植前の病状コントロールが重要な予後規定因子であることが示されている。また karnofsky score も独立した予後因子として指摘されており、骨髄破壊的移植が困難な対象が多い RIST において全身状態の重要性を示している<sup>23)</sup>。このように AML における RIST は、年齢や臓器障害など骨髄破壊的移植の適応が困難であった症例への実施可能性は示されたが、抗腫瘍効果と GVHD のコントロールに関しては、骨髄破壊的移植とほぼ同様な観点から重要であることが明らかとなっている。

ろほう性リンパ腫などの低悪性度リンパ腫では、前

述のように GVL 効果の存在がされてきたことから RIST が多く研究されており、現時点では最もよい適応疾患の一つと考えられている。表 2 に示すように、TRM は 10%程度であり、無病生存率は 70~90%に達している。また、分子生物学的緩解が移植後に達成されていることも観察されている。またマントル細胞リンパ腫でも、シアトルからの報告では、血縁、非血縁ドナーに関わらず、2 年の非進行生存率は 60%と良好であった<sup>24)</sup>。

HLA 適合度に関する問題は前項で述べたが、RIST においても臍帯血を含むドナー選択において HLA 適合度の問題は重要である。わが国の RIST 施行例に関して、全国的調査による後方視的研究の結果が報告されている<sup>6)</sup>。対象は 341 例の成人造血器腫瘍、血縁者間での骨髄または末梢血幹細胞移植による RIST 症例である。総括すると、1 座 HLA 不適合 RIST は移植時高リスク群では適合 RIST と同等であるが、標準リスク群では成績不良であり、2 座以上不適合 RIST はいずれのリスク群でも成績は不良であった。このように HLA 適合度の移植成績に及ぼす影響は RIST においても従来の骨髄破壊的移植と同等の傾向にあると考えられた。

臍帯血移植は、血縁ドナーや非血縁ドナーが存在しない場合などに、病状にあわせて（なるべく寛解期に行うなど）移植を実施できる大きな利点がある。

まだ報告例は多くないが、Minnesota 大学およびわが国の虎ノ門病院からの報告が注目される。成人の CBT ではレシipient 体重あたりの移植細胞数が少ないことから生着率が重視され、前処置に少量の TBI

表 2 濾胞性リンパ腫に対する RIST

|                                      | 症例数         | 前処置       | 対象症例              | DFS (TTP)/OS (%) | TRM (%) | 特記事項                                      |
|--------------------------------------|-------------|-----------|-------------------|------------------|---------|---|
| Khouri<br>Blood 98 : 3595<br>2001    | 20          | Flu/CY±R  | Sensitive relapse | 2y 84%/84%       | 10%     | 良好な成績<br>低いTRM<br>短い観察期間<br>少数例           |
| Robinson<br>Blood 100 : 4310<br>2002 | 188<br>(52) | Flu based | AHSCT後の relapse   | 3y 78%/54%       | 12.8%   | 良好な成績<br>低いTRM<br>短い観察期間<br>Retrospective |
| Escalon<br>JCO 22 : 2419<br>2004     | 20<br>(5)   | Flu/CY/R  | AHSCT後の relapse   | 3y 95%/95%       | 0%      | 良好な成績<br>低いTRM<br>短い観察期間<br>少数例           |

を含むものが多い。Minnesota からは、Fludarabine/BU/TBI 2 Gy 群21例とFludarabine/CY/TBI 2 Gy 群22例の比較検討が報告されている。移植されたCBは1ない2抗原不一致であり、GVHD 予防はCSP/MMFである。生着はBU群76%、CY群94%であり、好中球500/ $\mu$ l以上に回復する期間はそれぞれ26日と9.5日であり有意にCY群が速かった。TRMは48%と28%であり、やはりCY群で低かった。全体でⅡ～Ⅳ度の急性GVHDは44%、Ⅲ、Ⅳ度は9%であり、1年生存率は39%、無病生存率は31%であった。以上より、Fludarabine/CY/TBI 2 Gyによる臍帯血RISTの実施可能性が示されたと思われるが、この報告で注意すべき点は、BU群で43%、CY群で68%の症例で複数臍帯血が用いられていることである。わが国の虎ノ門病院からの報告<sup>7)</sup>は30例を対象に、前処置はFludarabine/MEL/TBI 4 Gy、GVHD 予防はCSPまたはFK単独で行われている。生着は93%で達成され、好中球500/ $\mu$ l以上の回復に19.5日、Ⅱ～Ⅳ度の急性GVHDは27%、TRMは27%、1年生存率は29.9%であった。対象症例が高リスクであることを考慮すると実施可能性は示されていると思われる。CBTでは一般に生着が遅いことや感染症の合併が問題とされる。彼らの解析ではサイトメガロウイルスの再活性化は移植後37%にみられ、発現日の中央値は移植後40日(13-55)であった。また敗血症の発現日は中央値15日(1-98)であり、頻度は臍帯血RISTで32%、骨髄破壊的臍帯血移植で55%であった。またHLA一致同胞からのRISTで20～30%、骨髄破壊的なHLA一致血縁、非血縁では40～50%と報告し、特に有意な差は指摘していない。臍帯血RISTは、今後さらに検討が必要であるが、HLA 1、2座不一致のCBで生着が得られ、重症GVHDの頻度も低い傾向にある。また感染症やTRMなどに関して骨髄破壊的CBTとの差異は明らかではない。前処置、GVHD、対象疾患の確立も今後の課題であるが、移植を急ぐ必要がありドナーの存在しない症例では重要な選択肢であることは間違いないと思われる。

#### 4. 移植後の遅発性合併症の問題

移植後の遅発性合併症として、最も重要なものは慢性GVHDである。遅発性といっても、前述のように移植に用いる幹細胞や移植前処置法、GVHD 予防法の多様化にともない発症時期や病像も、HLA一致同種BMTの時代の概念と異なったものになっている。ま

た、慢性GVHDの一病型とされているが、いまだ真の病因は不明なきわめて重症な合併症として閉塞性気管支炎(brochiolitis obliterance; BO)が重要である。一方慢性GVHDは、前述のように病態的にはGVL効果の観点から再発率低下に寄与する点が重要である。しかしながら慢性GVHDを発症した症例の多くは、種々の臓器機能障害からQOLの低下をきたすことが多く、ほとんど日常生活が困難、あるいは致命的であることもしばしばである。このように慢性GVHDの診断と治療は、きわめて重要でありながら、ここしばらく大きな進歩は見られていないのが現状である。

このような観点から最近米国NIHより、慢性GVHDに関する診断に関して新しい提案がなされた<sup>8)</sup>。これは診断基準や重症度をこれまでになく明確にしようとする試みであり今後重要視されると思われる。この提案の主目的は、①診断基準を標準化すること、②障害されたそれぞれの臓器障害の程度に関して、0から3まで重症度のスコア化をおこなうこと、臓器障害の評価はどの発症時期でも可能であるとともに機能的な評価もとり入れること、③総合的な重症度の共通の評価基準として、障害された臓器数と程度により、mild, moderate, severeに分類すること、の三点である。まず、診断に関しては少なくとも1つの確実な症状(poikiloderma, esophageal webなど)または1カ所の臓器障害(生検や指定の検査で確かめられたもの)が必要とされるとともに、他の病態との鑑別診断が必要である。さらに診断時期はいつでも可能である。また急性GVHDとの関連を明確にするため、GVHD全体を2つの大カテゴリー(いわゆる従来の急性と慢性に相当する)とそれぞれに2つの小カテゴリーに分類する。まず急性GVHDは、①いわゆる古典的な100日以内に発症するもの、②持続型、再燃型、遅発性の急性GVHD(100日以降に発症するものでしばしば、免疫抑制剤の漸減中止後にみられる)、の2つに分類される。次に慢性GVHDは、1)いわゆる古典的な慢性GVHD(急性GVHDの症候や特徴がみられない)、2) overlap syndromeというべき病態として、急性GVHDと慢性GVHDの症候があきらかに混在するもの、の2つに分類される。また治療に関しては、moderateまたはsevereに属する場合、適応があるとされている。

この新しい基準は、HLA一致同胞間のBMTを基本として歴史的に蓄積されてきた慢性GVHDの症候を、臓器別に客観的に評価し、かつ発症のタイミングや急

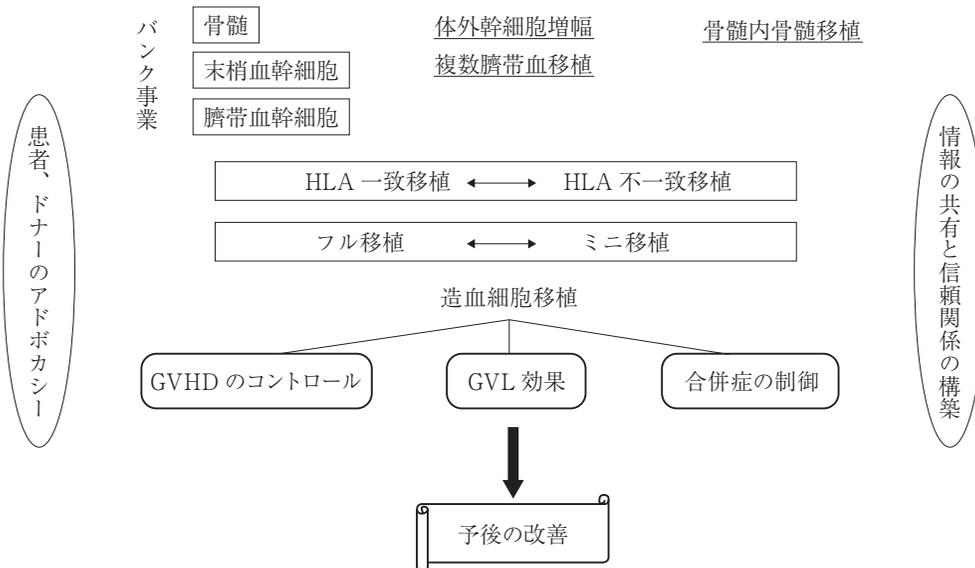


図4 造血細胞移植療法の現状と展望

性 GVHD との症候の重なりなどに関して治療や診断に便利であるように考慮した点に特徴がある。これらの事項はいうまでもなく、我々が日常移植療法の現場においてまさに直面している問題である。

### 今後の課題と展望

造血器疾患の治療は薬物療法と造血細胞移植療法の両輪により進歩してきた。造血細胞移植では、幹細胞ソースの拡大や RIST の普及により移植適応症例が拡大し、治癒が得られる症例が増えたことは大きな進歩である。しかしながら、移植の予後を左右する最も大きな因子として、再発と GVHD、さらに GVL 効果との関連がよりクローズアップされることにもなった。移植時に病状がコントロールされていることは、いまだに良好な予後に寄与する最も大きな因子であり、再発抵抗例での移植成績は不良である。再発とならんで予後を左右する GVHD に対する治療研究も必須である。同種移植の特徴である GVL 効果の問題は同時に、同種造血細胞移植の免疫療法としての側面を深く理解することにもなった。造血細胞移植療法の将来は、これらの問題点を解決し再生医療、免疫療法として完成することが期待される(図4)。造血細胞移植療法では造血能の再生とともに、人間の有する免疫系がどこまで腫瘍をコントロールできるのかが試されているともいえる。一方臨床で直面している問題は、こ

のような多様化する課題に関して前方視的臨床研究を行うことの難しさである。したがって後方視的なデータの集積により得られる知見にも重要なものがある。新しい治療法を実施するにあたっては十分なインフォームドコンセントが必要であるが、日常診療においては、コンセンサスが得られやすい事項と未解決な事項を明確にして、移植適応(治療目的)を考慮していくことが必須である。

### 文 献

- 1) 日本造血細胞移植学会平成19年度全国調査報告書(2008年)。
- 2) Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, Francesco C, Harcel H, et al.: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. N Engl J Med (1995) 332, 217-223.
- 3) Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, Head DR, Wiernik PH: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in management of acute myeloid leukemia in first remission. N Engl J Med (1998) 339, 1649-1656.
- 4) Chalandon Y, Barnett MJ, Horsman DE, Conneally EA,

- Nantel SH, Nevill TJ, Nitta J, Shepherd JD, Sutherland HJ, Toze CL, Hogge DE : Influence of cytogenetic abnormalities on outcome after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* (2002) 8, 435-443.
- 5) Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR : Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia : a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood* (2000) 96, 4075-4083.
- 6) Teshima T, Matsuo K, Matsue K, Kawano F, Taniguchi S, Hara M, Hatanaka K, Tanimoto M, Harada M, Nakao S, Abe Y, Wake A, et al. : Impact of human leucocyte antigen mismatch on graft-versus-host disease and graft failure after reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from related donors. *Br J Haematol* (2005) 130, 575-587.
- 7) Narimatsu H, Matsumura T, Kami M, Miyakoshi S, Kusumi E, Takagi S, Miura Y, Kato D, Inokuchi C, Myojo T, Kishi Y, Murashige N, et al. : Bloodstream Infection after Umbilical Cord Blood Transplantation Using Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation for Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* (2005) 11, 429-436.
- 8) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, 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.
- 9) Bortin MM, Buckner CD : Major complications of marrow harvesting for transplantation. *Exp Hematol* (1983) 11, 916-921.
- 10) Anderlini P, Rizzo JD, Nugent ML, Schmitz N, Champlin RE, Horowitz MM : Peripheral blood stem cell donation : an analysis from International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *Bone Marrow Transplant* (2001) 27, 689-692.
- 11) Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R, Appelbaum FR : Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* (2001) 344, 175-181.
- 12) Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, Shore TB, Walker IR, Browett P, Messner HA, Panzarella T, Lipton JH : Canadian Bone Marrow Transplant Group : A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* (2002) 100, 1525-1531.
- 13) Tanimoto TE, Yamaguchi T, Tanaka Y, Saito A, Tajima K, Karasuno T, Kasai M, Kishi K, Mori T, Maseki N, Morishima S, Miyakoshi S, et al. : Comparative analysis of clinical outcomes after allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation from a related donor in Japanese patients. *British J Haematol* (2004) 125, 480-493.
- 14) Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, Russell N, Apperley JF, Gorin NC, Szer J, Bradstock K, et al. : European Group for Blood and Marrow Transplantation : Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood* (2002) 100, 761-767.
- 15) Ringdén O, Labopin M, Bacigalupo A, Arcese W, Schaefer UW, Willemze R, Koc H, Bunjes D, Gluckman E, Rocha V, Schattenberg A, Frassonni F : Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* (2002) 20, 4655-4664.
- 16) Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, Ribaud P, Devergie A, Traineau R, Gluckman E, Socié G : Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* (2004) 103, 2490-2497.
- 17) Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, Storb R : Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* (1985) 313, 765-771.
- 18) Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, Bradley BA, Casper JT, Flomenberg N, Gajewski JL, Gluckman E, Henslee-Downey PJ, et al. : Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* (1997) 15, 1767-1777.
- 19) Kanda Y, Chiba S, Hirai H, Sakamaki H, Iseki T, Kodera Y, Karasuno T, Okamoto S, Hirabayashi N, Iwato K, Maruta A, Fujimori Y, et al. : Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from family members other than HLA-identical siblings over the last decade (1991-2000). *Blood* (2003) 102, 1541-1547.
- 20) Drobyski WR, Klein J, Flomenberg N, Pietryga D, Vesole DH, Margolis DA, Keever-Taylor CA : Superior survival associated with transplantation of matched unrelated versus one-antigen-mismatched unrelated or highly human leukocyte antigen-disparate haploidentical family donor marrow grafts for the treatment of hematologic malignancies : establishing a treatment algorithm for recipients of alternative donor grafts. *Blood* (2002) 99, 806

-814.

- 21) Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H, Juji T, Akaza T, Yamamoto K, Ishikawa Y, Kato S, Sao H, Sakamaki H, Kawa K, Hamajima N, et al. : The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* (2002) 99, 4200-4206.
- 22) Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, Matsuo K, Tamaki S, Hino M, Watanabe A, Hamaguchi M, Adachi S, Gondo H, Uoshima N, Yoshihara T, et al. : Japanese Collaborative Study Group for NIMA-Complementary Haploidentical Stem Cell Transplantation : Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. *Blood* (2004) 104, 3821-3828.
- 23) Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG, Chauncey TR, Storb R, Deeg HJ : Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia : a retrospective analysis. *Leukemia* (2006) 20, 128-135.
- 24) Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Chauncey T, Stuart MJ, Maziarz RT, Agura E, Langston AA, Pulsipher M, Storb R, Maloney DG : Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* (2004) 104, 3535-3542.