

同種造血幹細胞移植の進歩と課題

京都第二赤十字病院 血液内科

魚嶋 伸彦

要旨：1970年本格的な臨床応用が始まった同種造血幹細胞移植は、その後骨髄バンクや臍帯血バンクの設立によるドナーソースの拡大、免疫抑制剤の開発、G-CSFの導入やガンシクロビルなどの抗ウイルス剤の開発、強度減弱前処置の導入、移植片宿主病の発症メカニズムの理解などの様々な進歩により治療成績は向上し、白血病などの造血器悪性腫瘍や再生不良性貧血などの骨髄不全症候群に対する治癒的な治療法としてその地位を確立してきた。さらにHLAタイピングの進歩により、よりの確なドナー選択が可能になり、重症の移植片対宿主病の発症率減少がもたらされようとしている。一方ではHLA不適合移植の開発によりさらなるドナーソースの拡大が模索されている。ただし、同種造血細胞移植はこのような進歩にも関わらず、やはり様々な重篤な合併症が発生する危険性ははらんでいる極めて困難な治療法であり、各医療職が全力で協力して初めて望むべき結果がもたらされる。本稿では同種造血幹細胞移植の進歩と課題の概略を説明し、今後のチーム医療の一助となることを目指す。

Key words：同種造血幹細胞移植，日本骨髄バンク，チーム医療

1. はじめに

造血幹細胞移植は、移植前処置と呼ばれる高用量の抗がん剤投与や全身放射線照射などにより、できる限り腫瘍細胞を減少させるとともに患者リンパ球の働きを抑制し後に輸注されるドナー細胞を拒絶しないように準備し、その後ドナーの造血幹細胞とともに免疫担当細胞を輸注し、造血を再構築させるとともに移植後の免疫学的機序により残存腫瘍の排除を図るという化学療法と免疫療法を組み合わせた治療法である。この同種造血幹細胞移植のプロトタイプである同種骨髄移植は、のちにノーベル賞を受賞するDonnall

E. Thomas博士により1957年最初に試みられた。その後、ヒトの主要組織適合性抗原であるHLA (human leukocyte antigen；ヒト白血球型抗原)の検査法の開発などがあり、同博士により1970年代から本格的な臨床応用が始まる¹⁾。以来、骨髄バンクの設立、免疫抑制剤の開発、G-CSFの導入やガンシクロビルな

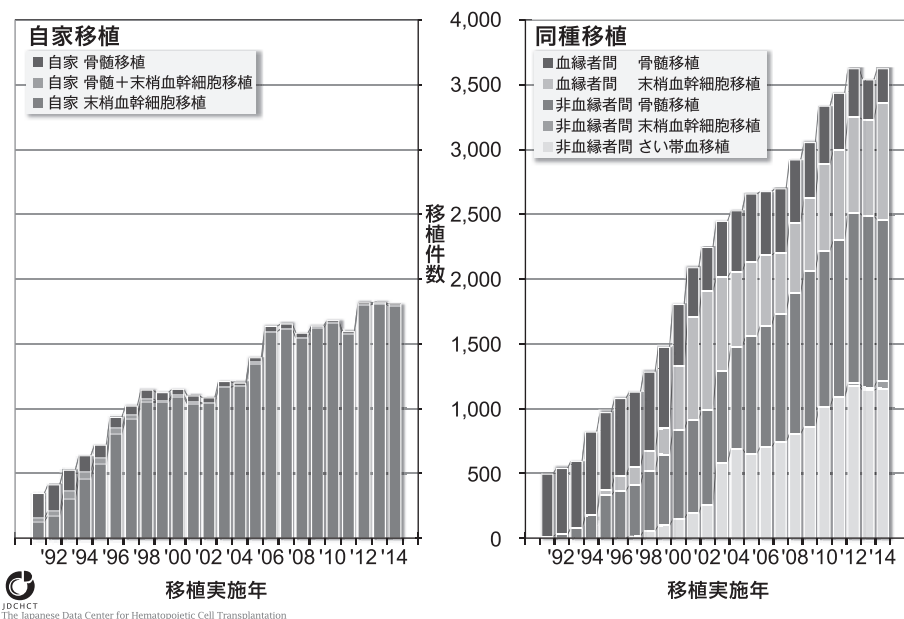


図1 造血幹細胞移植件数の年次推移 (日本造血幹細胞移植データセンター資料)

どの抗ウイルス剤の開発、移植前処置の改良、ドナーソースの拡大、移植片宿主病の発症メカニズムの理解の深まりなどの様々な進歩により治療成績は向上し、白血病などの造血器悪性腫瘍や再生不良性貧血などの骨髄不全症候群に対する治癒的な治療法としてその地位を確立してきた。さらに近年、移植対象疾患、病期、対象年齢が拡大し、本邦においても年間約 3600 例の同種造血幹細胞移植が実施されている (図 1)。本稿は、当院が 2016 年 3 月非血縁者間骨髄移植・採取認定施設として認定されたのを踏まえ、究極のチーム医療を必要とするこの治療法に携わる院内各職種の方々の参考にしていただくことを目的として、同種造血細胞移植のこれまでの進歩の歴史と現状、今後の課題を概説する。

2. 造血幹細胞移植の黎明期

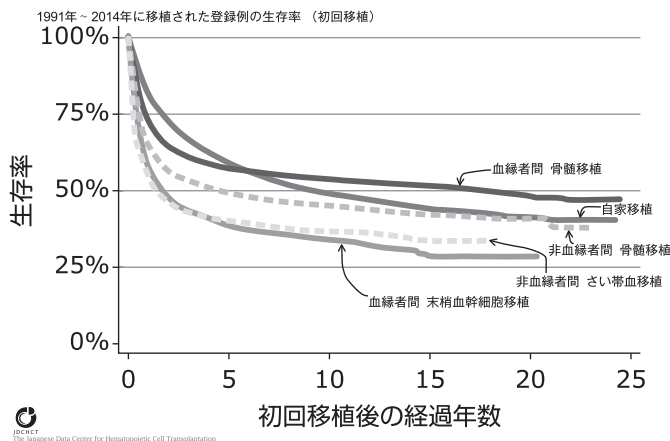


図 2 移植後の成績：移植の種類別
(日本造血幹細胞移植データセンター資料)

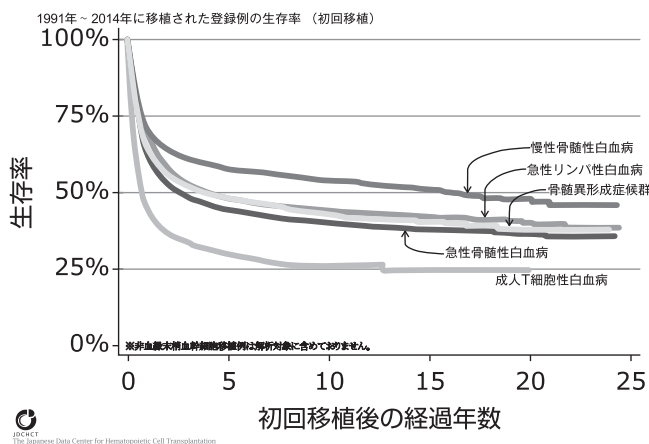


図 3 移植後の成績：白血病の種類別
(日本造血幹細胞移植データセンター資料)

前述のように同種造血幹細胞移植は 1970 年 Thomas 博士により本格的に臨床応用された。我が国においては、1970 年代中頃より筆者の恩師でもある正岡徹先生率いる大阪府立成人病センターや、金沢大学、名古屋大学のチームを中心として開始された。当初の移植成績は惨憺たるものであったようであるが、無菌隔離法の研究、腸管内無菌化、無菌食などの工夫を重ね各チームは移植成績の向上を図った。当時取り入れられたこれらの無菌管理法の多くはその有効性が十分には証明されず、現在では大幅に簡略化された方法で移植は実施されているが、この時代に得られた創意工夫の土壌、チャレンジ精神は脈々と受け継がれていると考える。その後優れた免疫抑制剤であるシクロスポリンやタクロリムスの開発、G-CSF の臨床応用、ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬の進歩、抗生物質の改良や新規抗真菌剤の開発などが後押しとなり、移植成績は徐々にかつ確実に向上し、最近では同種造血幹細胞移植は 50% 以上の長期生存・治癒を獲得できる治療法としてその地位を確立している (図 2, 3)。

3. 骨髄バンクの設立

同種造血幹細胞移植が普及した当初のドナーソースは HLA 完全一致の血縁者のみであったが、90 年代になりドナーや移植細胞源が拡大され骨髄移植は多様化の時代へと推移していった。まず、非血縁者間での骨髄移植を可能にする骨髄バンクが世界各国で誕生し、わが国においても 1991 年に骨髄移植推進財団が設立された。1993 年に公的骨髄バンクを介しての本邦最初の非血縁者間骨髄移植が実施されて以来、2015 年度末までに移植数の累計は 19297 例に達している。現在骨髄バンクの大きな問題はドナー

選定までのコーディネーター期間の長さである。院内移植コーディネーターの採用や各採取施設の連携により少しでも採取・提供までの期間が短縮できるように全国の移植医や移植に関連するスタッフが鋭意努力中である。なお、移植コーディネーターは、血縁および非血縁者間移植コーディネーターの円滑な調整だけでなく、患者と家族の意思決定の支援、ドナーの権利の擁護などの重要な役割を担うこととなり、骨髄バンクでは移植コーディネーターの院内採用を2016年度以降の新しい施設認定の必須条件としている。

4. 末梢血幹細胞移植の導入

本来骨髄に存在する造血幹細胞が特別な条件下において末梢血中に存在することが明らかになり、造血幹細胞移植に使用されるようになった²⁾。まずは高度な白血球減少をもたらす抗がん剤治療後にG-CSFを投与することにより、末梢血中に幹細胞が流出することが判明し、これを成分分離装置を用いて採取し一旦凍結保存し、高用量化学療法後に解凍し患者自身に戻すという「自家末梢血幹細胞移植を併用した高用量化学療法」として臨床応用された。さらに健常者に対してG-CSFを単独で短期間大量に投与するとやはり造血幹細胞が末梢血中に動員されてくることが明らかとなり、これを同様に成分分離装置を用いて採取し、同種末梢血幹細胞移植として用いることができる。本邦においても2000年からまず血縁者間末梢血幹細胞移植が保険収載され広く実施されてきた。さらに欧米諸国から大幅に遅れをとったが、2011年3月より非血縁者間末梢血幹細胞移植も実施されている。採取した末梢血幹細胞を含む液には骨髄に比較して多くのCD34陽性細胞、T細胞、NK細胞が含まれているとされ、これが他のドナーソースに比較して生着までの期間が短くなるという利点につながっている。ただし、急性および慢性移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）の発症が、特に慢性GVHDの発症率と長期間にわたる免疫抑制剤内服が必要になる可能性が有意に高く、これが患者のQoL低下につながるという欠点を有している。一方で海外からの報告では、その裏返しとして骨髄に比してgraft versus leukemia (GVL) 効果が高いというものもあるが、本邦の解析で有意な差は確認されておらず結論はでていないといわざるを得ない。以上から、HLA適合血縁ドナーからの移植に際して骨髄と末梢血幹細胞のいずれを選択すべきかは、疾患毎、疾患の病期別に個々に検討しなければならない。すなわち、移植後の免疫学的機序による残存腫瘍の排除が必要でない病態、例えば再生不良性貧血や、再発リスクの低い芽球の少ない骨髄異形成症候群などの疾患においては骨髄移植が望ましい可能性があり、一方で移植後再発のリスクが高い疾患や病態に対しては高いGVL効果を期待して慢性GVHD増加のリスクを覚悟のうえで末梢血幹細胞移植を選択するという考え方もあるということになる。ただしこれらの治療方針が果たして正しいか否か現時点では明確な結論はない。

5. 移植前処置の改良

Thomas博士が骨髄移植を臨床応用して以来、移植前処置はシクロホスファミド（cyclophosphamide；Cy）と全身放射線照射（total body irradiation: TBI）を組み合わせるか、Cyとブスルファン（Busulfan: Bu）を組み合わせるのがgold standardと考えられてきた。ただしCyには重篤な心毒性と出血性膀胱炎の誘発、経口薬であるBuには強い催吐作用とそれに伴う吸収の不安定さ、痙攣誘発の性質、TBIには肺障害などいずれも無視できない毒性を有している。しかし近年、免疫抑制効果が高く、一方でCyのような臓器毒性をあまり持たないプリン誘導体であるフルダラビン（Fludarabine: Flu）が導入され、さらにBuの静脈注射製剤（ivBU）が開発されこの薬剤の血中濃度の安定が得られるようになり、従来の前処置をこれらの薬剤に置換したFlu+ivBUが移植関連死亡を低く抑えつつ、再発も抑制できる可能性が示されている³⁾。また、ivBUは主に骨髄系腫瘍に対して汎用されているが、リンパ系腫瘍の対する

TBIの重要性は揺るがないという意見もあり、Cy+TBIのCyのみをFluに変えたFlu+TBIによる前処置も本邦における多施設共同研究も含めて複数の臨床試験が進行中である。

6. 骨髄非破壊的前処置の開発

前述のように前処置の改良により移植関連死亡の比率を抑制する試みが行われてきたが、やはり8Gy以上のTBIや高用量のivBuやCyは移植適応年齢を55歳までに限定し、臓器障害のある若年症例も移植を断念せざるを得ない状況を生み出してきた。しかし、2000年前後より、移植前治療は拒絶を回避できる程度に免疫抑制が強力であれば必ずしも骨髄破壊的ではなくてもよいこと、移植後ドナー細胞とレシピエント細胞が混在する混合キメラ状態の一定期間の存在は許容され、1ヶ月以内程度でドナー細胞に完全に入れ替わる完全キメラを達成すればよいことが判明してきた。この知見を踏まえ、前述の免疫抑制効果の高いFluなどのプリン誘導体をベースに用い、他のアルキル化剤などの薬剤やTBIの線量を減量した骨髄非破壊的な移植前処置（強度を減弱した移植前処置）を利用した同種造血幹細胞移植が開発された⁴⁾。これらはreduced intensity conditioning (RIC:強度減弱化移植前処置)を用いた移植(reduced intensity stem cell transplantation: RIST)と呼ばれ、55歳以上の高齢者や臓器障害を有する若年患者への移植適応の拡大につながった。本邦においてもこのRISTは2000年以降急速に広がり、今では移植適応年齢を65～70歳までと考えるのが一般的となっており、当科においても移植時71歳の長期生存例を得ている。

7. 臍帯血移植の開発

娩出直後の新生児の血液である臍帯血中に多くの造血幹細胞が含まれていることが1982年Nakahata(現京都大学IPS研究所副所長・教授)らにより明らかにされた⁵⁾。この臍帯血中の造血幹細胞を用いたBroxmeyer, Gluckmanら⁶⁾によるFanconi症候群の患者の兄妹間での臍帯血移植の成功が1988年に報告され、1992年にはNew York Blood Centerに世界最初の臍帯血バンクが設立された。以後欧米各国に臍帯血バンクが設立され、1993年に小児に対する非血縁者間臍帯血移植、1995年には成人に対する最初の臍帯血移植が実施された。本邦における臍帯血移植は1994年同胞間で、1997年には非血縁間で最初に実施され、1999年には日本さい帯血バンクネットワークが設立され、急速に普及した。現在では非血縁者間移植に匹敵する症例数の移植が年間に実施され(2014年1164例)、これまでの移植数の累計は2014年末までに11569例に達している(図1)。臍帯血移植はドナーへの負担が全くない、HLA2座不一致までが許容される、コーディネート期間が短いなどの大きな利点を有している。ただし、他のドナーソースに比較して生着までの期間の長さ(約21日)や生着不全の確率が高さなどの欠点を有する。またHHV6による辺縁系脳症の発症が他のドナーソースよりも多いことが指摘されており⁷⁾、この予後不良の合併症をホスカルネットの予防投与などで克服できないかという臨床研究が実施されており、当科も参加している。また、臍帯血に含まれるT細胞は骨髄に比較しCD45RA+RO-のナイーブ細胞が多く、免疫学的に寛容度が高く未熟であり、GVL効果発現があまり期待できず、再発が多いのではないかという指摘があるが結論は出ていない。

8. HLA不適合移植の進歩

同種造血幹細胞移植に最も適したドナーはHLA適合血縁者であるが、残念ながらドナーの得られる確率は30%程度に過ぎない。そこで上述のように非血縁者間骨髄移植や、非血縁者間臍帯血移植が開発されてきた。またHLA一抗原不適合血縁者間移植やHLA一アリル不適合非血縁者間移植も免疫抑

制を強化することなどで実施可能とされている。さらにこれらのドナーも得られない場合には、HLA 二抗原以上不適合血縁者間移植が試みられる。当然その場合重篤な GVHD の発症が予測されるので、抗ヒト胸腺細胞抗体とステロイドを用いた強力な免疫抑制の併用⁸⁾、アテムツズマブを用いた体内 T 細胞除去⁹⁾ や、母親から受け継がなかった抗原 (Non-inherited maternal antigen: NIMA) に対して子は寛容になるという理論に基づいた移植 (NIMA 相補血縁者間移植)¹⁰⁾¹¹⁾ などの工夫がなされてきた。近年では、移植後に Cy を投与することにより、移植後早期に同種抗原に応答し活性化したアロ応答性 T 細胞を選択的に障害する一方で、アロ非応答性 T 細胞を温存する新たな HLA 不適合移植¹²⁾¹³⁾ が開発され、本邦でも臨床試験が活発に実施されている。

9. 移植における HLA の意義

同種造血幹細胞移植において、GVHD や生着不全のリスクを減らし移植成績の向上を図るためには、患者とドナーの HLA 適合性を考慮した適切なドナーの選択が重要である。1990 年初めに HLA アリルのタイピングが可能となり、欧米から HLA-DRB 1 のタイピングの重要性が報告された。一方本邦からは日本骨髄バンクのデータを用いて HLA-class I アリル適合の重要性が指摘され、class I アリル不適合は HLA-A, -B, -C のいずれを問わず急性 GVHD のリスクを有意に増加させるとともに生存にも負の影響を与えており、class II のうち HLA-DRB1, -DPB 1 の不適合は急性 GVHD のリスクは増加させるが生存に対しては class I ほどではないと報告された¹⁴⁾。なお、HLA-C の不適合の解析には抗原レベルの不適合も含まれており、HLA-C の抗原レベルの不適合は HLA-A, B, DR のアリルレベルの不適合と同等であるという考えもある。また、そもそも非血縁者間移植において抗原レベルの不適合とアリルレベルの不適合の違いが移植成績に及ぼす影響には明らかにはなっておらず、欧米では両者に差はあまりないとの報告もある¹⁵⁾。さらに最近の解析では HLA-DPB1 の不適合が急性 GVHD のリスクを増強するが、慢性 GVHD には影響せず、白血病の再発率が有意に低下し、生存には影響しないことが報告され¹⁶⁾、DPB 1 のタイピングのルーチン化についても議論されている。また HLA-C のアリル不適合に関しても、白血病再発を DPB 1 同様に低下される可能性を指摘されている。またさらに一部にアミノ酸残基の相違がわずかしかなかく permissible mismatch である可能性を指摘される組み合わせがある一方で、不適合 HLA-C アリルの発現レベルが急性 GVHD や生存率に関連するという報告もある¹⁷⁾。さらに HLA-C は HLA-A3, HLA-A11, HLA-Bw4 とともに、キラー免疫グロブリン様受容体 (killer immunoglobulin-like receptor: KIR) のリガンドとして NK 細胞の機能調節に関与しており、本邦の解析では、HLA-C の KIR リガンド不適合は移植片の拒絶や GVHD のリスクを増加させると報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。

10. ドナーの選択順位

これまで述べた解析をもとに現在移植医は HLA-A,-B,-C,-DRB1 のタイピング結果を踏まえ、また患者の病態を考慮したうえで一般的に以下のようにドナー選択を行っていることが多い。まずは最優先と考えられるドナーは HLA 適合血縁者、次いで優先すべきドナーはコーディネート期間に余裕があれば HLA 適合非血縁者ドナー (8 アリル適合者) であり、適合者のいない場合は第 3 選択ドナーとして HLA 一抗原不適合血縁者、HLA 一アリル不適合非血縁者ないしは HLA 一抗原非血縁者 (ほかのアリルはすべて一致) を選択、さらに第 4 の優先ドナーとして非血縁者間臍帯血、続いて HLA 二抗原以上不適合血縁者を選択する。ただしレシピエント (患者) の疾患、病勢、施設の経験によって第 4 の選択肢は第三選択のドナーとほぼ同等の順位となる場合もありうる。なお、この選択順位は、HLA 一抗原不適合血縁者移植は適合血縁者間移植に比較して急性 GVHD の頻度が増加し、特に B 抗原の不適合は生存率の低下につながり、HLA 一抗原不適合移植と HLA 適合非血縁者間移植では後者が生存率におい

て優れていたという報告に基づくものである²⁰⁾。

11. 移植合併症の概要 (図4)

上記の知見を踏まえ如何に適切なドナーを選択しようとも、残念ながら同種造血幹細胞移植に合併症の発生は避けがたい。しかも移植関連の合併症は多岐にわたり、移植チームが一致協力し全力でその管理に当たることにより初めて移植成績の向上が得られる。まず、同種移植を実施するには移植前処置を実施するのであるが、高用量の抗がん剤、全身放射線療法に伴う臓器障害、粘膜毒性への対応が必要である。さらに移植後生着までの2~3週間は高度の血球減少をきたし重症感染症の危険性が極めて高いため、無菌管理、適切な抗生物質、抗真菌剤の投与を要する。またこの間にHHV6感染症や類洞閉鎖症候群 (sinusoidal obstruction syndrome: SOS) といった特殊な合併症を発生する可能性を常に念頭に入れなければならない。その後通常であればドナー細胞の生着 (好中球数が500/ μ Lを3回連続超えた最初の日を生着日と定義する) は骨髄移植・末梢血幹細胞移植で約2週間、臍帯血移植では3週間で得られるはずであるが、HLAがhost versus graft (HVG) 方向に不一致であったり、移植細胞数が少ない場合、臍帯血移植の場合、強度減弱移植前処置を用いた場合、移植前に化学療法が少ない場合や血球貪食症候群を併発した際に生着不全の危険性が高まる。生着不全が疑われた場合は、末梢血や骨髄細胞のキメリズム解析を実施しドナー由来細胞の生着の有無を確認し、迅速な対応を必要とする。ついで幸いにも生着が得られれば、その時期より生着症候群、急性GVHDの管理を要し、さらにはGVHDとの鑑別が極めて困難な移植関連血栓性微小血管症 (transplantation associated thrombotic microangiopathy: TMA) の発症をみることもある。この時期には免疫抑制剤の血中濃度の管理が極めて重要であり、薬剤部および検査部との密な連携を必要とする。また血圧の管理、迅速で的確な病理診断、時には思い切った免疫抑制剤の減量・中止などの処置を必要とする²¹⁾²²⁾。さらにその後、同種移植症例の管理は、サイトメガロウイルス再活性化による肺炎、肝炎および腸炎、アデノウイルス、BKウイルスやJCウイルスなどによる出血性膀胱炎などのウイルス感染症の診断と治療、非感染性呼吸器合併症や閉塞性細気管支炎症候群 (bronchiolitis obliterans syndrome)、慢性GVHDへの対処と続いていく。特に慢性GVHDによる口腔粘膜、肺、消化管、肝臓、皮膚、眼、筋肉および性器など多岐にわたる臓器に発生する症状への対応は年余に渡り継続される。この間、精神的に破綻をきたす症例も少なからずあり、精神科的アプローチを要することもある。

さらに長期生存者、特に慢性GVHD併発症例における口腔内がんをはじめとする二次発がんの増加も常に頭に置かなければならない。以上、同種移植の管理は究極のチーム医療をしかも長期にわたり必要とする領域である。

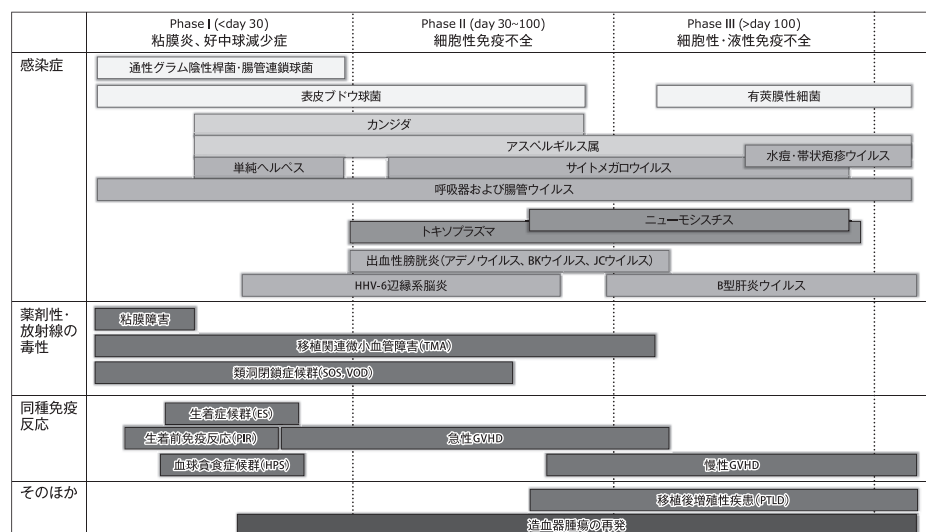


図4 移植後の合併症

12. 移植合併症，移植関連死亡減少への試み

1) 合併症の評価

移植前の患者合併症は移植関連死亡や生存率の影響を及ぼすため、Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) や EMBT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) スコアなどを用いて、正確に患者のリスクを評価し、最適な移植前処置法や免疫抑制法を採用する必要性がある。

2) HLA 抗体

抗原レベルでの HLA 不適合がある移植に際しては、患者がその不適合抗原に対する抗 HLA 抗体を有する場合、拒絶のリスクが高まるため、あらかじめ抗 HLA 抗体のスクリーニングが重要である²³⁾。また HLA 不適合移植後の再発時には HLA 遺伝子の loss of heterozygosity (LOH) による HLA アリル発現の欠失 (HLA loss) が発生している可能性も考慮し、改めて HLA タイピングを実施しセカンドドナーを選択しなければならない。

3) リハビリテーション

移植治療では、無菌隔離期間が長く、移植前処置や移植後の合併症のため、身体活動が極端に制限される。この移植前後の身体的活動量の低下を最小限にし、廃用症候群を予防・回復させるためにリハビリテーションの導入は重要である。早期の介入により、患者自身が治療に参加する意識の向上、転倒予防、ADL や QoL の維持向上、しいては早期退院およびスムーズな社会復帰に結びつくことが期待される²⁴⁾。

4) 栄養

栄養障害のある患者では、合併症と死亡の割合が増加することが証明されており、栄養士を中心とした早期の介入が重要である²⁵⁾²⁶⁾。可能な限り経口摂取による栄養補給が理想であるが、移植後はこれが不十分あるいは不可能になる場合がしばしば発生するため中心静脈カテーテルからの高カロリー栄養が実施される。その場合脂肪製剤併用の高カロリー補充が GVHD を低下させる可能性があることが報告されている。また施設によっては積極的に経腸栄養を用いる場合もあるようである。

13. 移植後長期生存者へのかかわり

1) 移植後のワクチン接種

造血幹細胞移植後は、移植前に自然免疫あるいは予防接種によって得られた免疫能が経年的に低下もしくは消失するため、移植前には予防できた疾患に罹患する可能性がある。そこで移植後にいわゆる vaccine preventable disease (ワクチンで予防できる疾患: VPD) に対する予防接種の重要性がクローズアップされている。具体的には移植後 6~12 ヶ月経過し慢性 GVHD がなければ、まずインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンなどの不活化ワクチンの接種を行う。その後移植後 24 ヶ月を経て慢性 GVHD がなく、免疫抑制剤の投与もない場合、MR ワクチン (麻疹・風疹混合ワクチン)、ムンプスワクチン、水痘ワクチンなどの弱毒生ワクチンを、それぞれのウイルス抗体価を測定したのち必要な場合に順次接種する。なお、接種後抗体価の上昇しないこともしばしば見受けられるため、ワクチン接種後の抗体価のチェックも重要である²⁷⁾。

2) セクシャリティー

移植治療は大量の抗がん剤投与や全身放射線照射を実施するため妊孕性の維持が困難になることが多

い。そこで男性の場合は可能な限り化学療法開始前に精子保存を推奨する。女性の場合も移植前の卵子（受精卵，未受精卵）の保存，放射線照射時の卵巣遮蔽など可能な限り妊孕性維持の方法を患者と密に相談しながら模索する。残念ながらいずれの手段も採用できず妊孕性の回復が困難になった場合，医療者は長期にわたり寄り添い新たな価値観への気付きなどの支援を継続しなければならない。また，妊孕性の問題以外にも男女ともに発生する移植後の性生活の問題，女性のホットフラッシュや急な発汗などのエストロゲン欠落症状などの問題があり，婦人科および泌尿器科などとの連携が重要である。

3) 移植長期フォローアップ外来

慢性 GVHD 発症による種々の症状の早期発見と管理，前述の移植後ワクチン接種の問題，移植のセクシャリティーの問題をサポートするために医師・看護師による移植長期フォローアップ外来の設置が多く施設に広がっている。当院でも現在準備中である。

14. おわりに

同種造血幹細胞移植は最初の成功から約 30 年が経過し，急速に進歩してきた。ただし，ドナーという全く健康な人の善意という土台の上に成り立っているという事実を常に肝に銘じなければならない。また人間の免疫メカニズムを完全に解明できずにいるにも関わらず，それを再構築しようとする一種の暴挙であることもまた事実である。それでもなおこの治療によって命をつなぐことができる多くの患者さんがいる以上さらなる改良を加えつつ勇気を持って治療を進めなければならない。そしてその成績を向上させるためには，すべての職種がその持てる力を総動員してチームとして協力していく必要がある。

利益相反の開示：開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977 ; **49** : 511-533.
- 2) Dührsen U, Villeval JL, Boyd J, et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood*. 1988 ; **72** : 2074-2081.
- 3) Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 ; **16** : 1525-36.
- 4) Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation and Cell Therapy as an Alternative to Conventional Bone Marrow Transplantation with Lethal Cytoablation for the Treatment of Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Blood* 1998 ; **91** : 756-763.
- 5) Nakahata T, Ogawa M, Hemopoietic colony-forming cells in umbilical cord blood with extensive capability to generate mono- and multipotential hemopoietic progenitors. *J Clin Invest*. 1982 ; **70** : 1324-1328.
- 6) Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1989 ; **86** : 3828-3832.
- 7) Ogata M, Satou T, Kadota J, et al. Ogata Human herpesvirus 6 (HHV-6 reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis*. 2013 ; **57** : 671-81.
- 8) Ikegame K, Yoshida T, Yoshihara S, et al. Unmanipulated Haploidentical Reduced-Intensity Stem Cell Transplantation Using Fludarabine, Busulfan, Low-Dose Antithymocyte Globulin, and Steroids for Patients in Non-Complete Remission or at High Risk of Relapse: A Prospective Multicenter Phase I/II Study in Japan. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2015 ; **21** : 1495-1505.
- 9) Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, et al. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. et al. *Transplantation*. 2005 ; **79** : 1351-1357.

- 10) Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, et al. 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.
- 11) Uoshima N, Kamitsuji Y, Maruya E, et al. Successful reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA haploidentical 3-loci-mismatched donor on the basis of fetomaternal microchimerism in a patient with advanced acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2003 ; **78** : 69-72.
- 12) Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010 ; **16** : 482-489.
- 13) Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008 ; **14** : 641-650.
- 14) Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, et al. Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2013 ; **161** : 566-577.
- 15) Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* 2007 ; **110** : 4576-83.
- 16) Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood.* 2015 ; **125** : 1189-1197.
- 17) Petersdorf EW, Gooley TA, Malkki M, et al. HLA-C expression levels define permissible mismatches in hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014 ; **124** : 3996-4003.
- 18) Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, et al. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 ; **13** : 315-328.
- 19) Yabe T, Matsuo K, Hirayasu K, et al. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 ; **14** : 75-87.
- 20) Kanda J, Saji H, Fukuda T, et al. Related transplantation with HLA-1 Ag mismatch in the GVH direction and HLA-8/8 allele-matched unrelated transplantation: a nationwide retrospective study. *Blood* 2012 ; **119** : 2409-2416.
- 21) Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011 ; **118** : 1452-1462.
- 22) Uoshima N, Karasuno T, Yagi T, et al. Late onset cyclosporine-induced cerebral blindness with abnormal SPECT imagings in a patient undergoing unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000 ; **26** : 105-108.
- 23) Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood.* 2010 ; **116** : 2839-2846.
- 24) 石川愛子, 辻 哲也. 造血幹細胞移植とリハビリテーション. *日造血細胞移植会誌* 2016 ; **5** : 107-117.
- 25) Fuji S, Kim SW, Fukuda T, et al. Positive impact of maintaining minimal caloric intake above 1.0 x basal energy expenditure on the nutritional status of patients undergoing allogeneic hematopoietic stem transplantation. *Am J Hematol.* 2009 ; **84** : 63-64.
- 26) 金 成元. 造血幹細胞移植患者における栄養管理. *日造血細胞移植会誌* 2014 ; **3** : 105-113.
- 27) 東 英一. 造血細胞移植後の免疫再構築と予防接種. *日造血細胞移植会誌* 2016 ; **5** : 138-147.

Development and issues in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Department of Hematology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital

Nobuhiko Uoshima

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has been fully available clinically since 1970, and is established as a curative treatment for hematopoietic malignancies, such as leukemia, and bone marrow failure syndromes, including aplastic anemia. Its outcomes have been steadily improved owing to advancements in various aspects of the treatment, including: an increasing number of donor sources due to establishment of bone marrow donor and umbilical cord blood banking programs; development of immunosuppressive agents; introduction of G-CSF; development of antiviral drugs; introduction of the reduced-intensity conditioning regimen; and understanding the mechanisms of graft-versus-host disease. Furthermore, the advancement of the HLA typing technique has made it possible to optimize donor-recipient matching, resulting in a lower incidence of graft-versus-host disease. On the other hand, researchers have been searching for ways to advance HLA-haploidentical stem cell transplantation in order to increase the number of donor sources. In spite of such advancements, however, it should be noted that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is still a difficult treatment technique with an increased risk of severe complications. The treatment is only successful through the cooperation of staff as a team. In this article, the development of and issues concerning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which may contribute to more effective team medicine, are reviewed.

Key words : allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Japan marrow donor program, team medicine