
 シンポジウム

移植医療の現況

Present Status of Transplantation in Japan

第551回新潟医学会

日時 平成11年7月17日(土)午後1時30分から

会場 新潟大学医学部 有壬記念館

司会 高橋公太教授(泌尿器科)

演者 古川達雄(無菌治療部), 吉澤弘久(第二内科), 常木郁之輔(産婦人科), 柴田実(形成外科), 市田隆文(第三内科), 齋藤和英(泌尿器科)

発言者 谷川俊貴(泌尿器科), 高橋益宏(保健学科)

司会 血液疾患における同種骨髄移植, 末梢血幹細胞移植ということで, 無菌治療部古川先生よろしくお願ひ します。

1) 血液疾患に対する同種骨髄移植・末梢血幹細胞移植

新潟大学医学部附属病院無菌治療部 古川達雄

Allogeneic Bone Marrow Transplantation (BMT) and
Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (PBSCT)
for Patients with Hematological Malignancies.

Tatsuo FURUKAWA

*Division of Bone Marrow Transplantation
Niigata University Medical Hospital*

Allogeneic bone marrow transplantation (BMT) from HLA-identical sibling donors has been accepted as a cure-oriented treatment for patients with hematological

Reprint requests to: Tatsuo FURUKAWA,
Division of Bone Marrow Transplantation
Niigata University Medical Hospital
Asahimachidohri 1-751,
Niigata, 951-8520 Japan

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市旭町通り1-754
新潟大学医学部附属病院無菌治療部 古川達雄

malignancies. BMT has been, however, a possible modality of treatment only for one-third of the patients because of the lack of HLA-matched related donors. In December 1991, the Japanese Marrow Donor Program (JMDP) was organized and we could identify unrelated donors through JMDP. Recently, allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) has been developed using granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) mobilized peripheral blood stem cells. Allo-PBSCT results in rapid hematological recovery without excessive acute graft-versus-host disease compared with BMT patients and longer follow-up period will be required to assess the real efficacy of allo-PBSCT.

Key words: Allogeneic BMT, PBSCT
 同種骨髄移植, 同種末梢血幹細胞移植

はじめに

同種骨髄移植は、白血病をはじめとする血液悪性腫瘍患者において完全治癒を期待できる治療法として確立している。当院では1999年6月までに154例163回の造血幹細胞移植を施行した。最近、骨髄バンクを利用した非血縁者間骨髄移植の増加、さらに最近造血幹細胞源として、G-CSFを投与することで末梢血に動員されてくる造血幹細胞を利用するPBSCTの利用が新たな方向性として確立されつつあり、その点を中心に最近の造血幹細胞移植の現況を総括する。

同種骨髄移植

同種骨髄移植は前処置、ドナーからの骨髄採取そして移植後のGraft-versus-host disease (GVHD) 予防のための免疫抑制からなる(図1)。前処置は残存している腫瘍細胞をなるべく減量する目的と、投与されるドナー幹細胞が拒絶されないように、Hostの免疫抑制を目的として、化学療法剤投与と一般的には全身のX線照射(TBI)からなる。前処置の後に骨髄液輸血が施行されるが、同時にドナーリンパ球による免疫反応としてのGVHD予防のための免疫抑制剤が投与される。このころになると前処置により、患者の白血球はほとんど無顆粒球の状態となることから、支持療法として無菌室の利用、腸内滅菌が施行される。また補助療法として輸血、血小板輸血が必要となることが多い。

移植早期の合併症として、感染症のほかには、hepatic veno-occlusive disease (VOD) に注意が必要である。大体2-3週間を経過すると、白血球の回復、引き続いて血小板、最後に網状赤血球回復との順序でド

ナー造血が開始される。その頃になると急性GVHD症状への注意が必要で、重症急性GVHD発症率はこれまで当科の移植では約8%程度である。

非血縁者間骨髄移植 (UR-BMT)

同種骨髄移植はHLA, A, B, DR 抗原一致の血縁者をドナーとして施行するのが原則である。しかし遺伝的に6座完全一致のドナーが得られる確率は約3割に過ぎず、多くの患者では血縁者ドナーが得られない。日本では1991年12月に日本骨髄バンク(JMDP)が設立され、現在登録者数15,550人を有している。この骨髄バンクを利用したUR-BMTの件数も1999年5月13日で2000例を超えたことが報告されている。UR-BMT

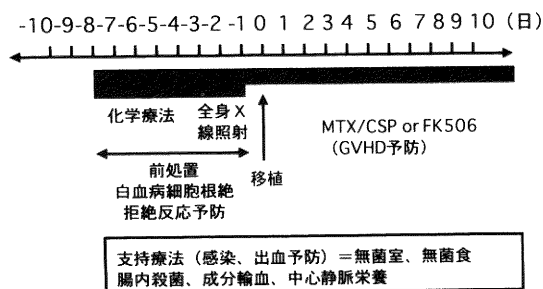


図1 白血病に対する同種造血幹細胞移植の方法
 同種造血幹細胞移植は白血病細胞根絶、拒絶反応予防のための前処置、ドナーからの造血幹細胞移植、そしてGVHD予防のための免疫抑制剤投与からなる。さらに近年の移植治療の安全性の進展には無菌室を含めた支持療法の発展は見逃せないものである。

新潟大学医学部附属病院における 同種骨髄移植および幹細胞移植

1981年10月から1999年6月まで

HLA一致血縁者間BMT:	110例 / 119回
HLA一致血縁者間PBSCT:	7例 / 7回
HLA不一致血縁者間移植:	16例 / 16回
非血縁者間BMT:	21例 / 21回

合計: 154例/163回

においては血縁者間移植に比べ GVHD や骨髄生着不全が多く移植に伴う危険性が高いため、その生存率は低くなると考えられる。反面白血病に対する Graft-versus-leukemia 効果も期待され、その意味では再発率が低くなる可能性もある¹⁾。さらに HLA 検索を遺伝子レベルで確認することで、特に HLA Class I 抗原の一致が合併症予防に重要であることが示唆されている。また GVHD 予防薬としてこれまで Cyclosporine A (CSP) のみであったものが、FK 506 (tacrolimus) の利用が可能となり、より強力な予防効果が期待されている。最近海外バンクとの連携、HLA 一部不適合ドナーの利用などドナーの拡大が図られており、今後非血縁者間骨髄移植はさらに増加することが予想される。

同種末梢血幹細胞移植 (Allo-PBSCT)

最近造血幹細胞源として、サイトカインで末梢血に動員された造血幹細胞を利用する PBSCT や臍帯血幹細胞を利用する臍帯血移植が注目されている。

Allo-PBSCT は健常者であるドナーに rhG-CSF を $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を5日間投与することで末梢血に動員された造血幹細胞を、day 4-6 に血液成分分離装置を用いて採取して患者さんに移植する。当科においては1996年に第1例目を施行してから、これまでに骨髄移植との併用を含めて、7例の血縁者間同種末梢血幹細胞移植を施行した。Allo-PBSCT の患者側利点としては造血回復が早い例が多いことから、感染症や出血などの早期合併症が緩和されることがある。また成熟 T リンパ球が骨髄移植に比して多く(10倍以上)入ることから GVL に対する期待感があり、また最近そのことを裏付ける報告も散見されているが、今後の検討課題と考えられる。ドナーにとっては骨髄採取と異なり、全身麻酔の必要がないのであるが、G-CSF 投与や血液成分

分離装置に関連する副作用として高頻度であるが対処しやすいものが多いが、まれながらも重篤な副作用として、アナフィラキシー反応や脾破裂の報告も認められることや、長期的な影響についての不安があることなどが考えられる²⁾。今後の症例の蓄積により、血液悪性疾患治療戦略における価値が確立していくものと考えられる。

ま と め

血液悪性腫瘍における造血幹細胞移植の現況をまとめ、特に非血縁者間骨髄移植、そして最近注目されている同種末梢血幹細胞移植について報告した。

文 献

- 1) Y, Kodera., Y, Morishita., S, Kato., Y, Akiyama., H, Sao., T, Matsuyama., K, Kawa., H, Sakamaki., S, Nakagawa., N, Hirabayashi., H, Dohi., S, Okamoto., Ahiraoka, H., Gondo, M., Tsuchida, H., O, M, Harada., S, Asano., T, Juji., T, Sasazuki and F Takaku for the Japan Marrow Donor Program: Analysis of 500 bone marrow transplants from unrelated donors (UR-BMT) facilitated by the Japan Marrow Donor Program: confirmation of UR-BMT as a standard therapy for patients with leukemia and aplastic anemia. Bone Marrow Transplantation, 24: 995~1003, 1999.
- 2) 原田実根, 竹中克斗, 中尾眞二, 青墳信之, 沢田 仁, 品川克至, 笠井政晴, 井関 徹, 村田 誠, 岡本真一郎, 兵頭英出夫, 小寺良尚: 本邦における血縁者間同種末梢血幹細胞移植の全国調査: 現状と問題点. 臨床血液 40: 1160~1167, 1999.

司会 それでは古川先生に何か御質問ございませんか?

司会 先生, 化学療法 ABC のレジメが, 原疾患によって変えているのですか?

古川 そのとおりです。悪性度とそれからその病気のフェーズによって、コンディショニングを変えています。

司会 それからもう一つ社団法人日本臓器移植ネットワークでは、どっちかというレシピエント側のほうが登録しているわけですが、骨髄移植バンクは逆にドナー側の方が主体ということで、レシピエントが血液を必要とした場合にはどのような手続きを具体的にはするのですか。白血病というのは急に出てきますね。

古川 治療しまして、寛解に入った段階で主治医の方から説明が行くわけですね。移植の適応というのが最近

はかなりわかってきて化学療法でずっと行った方が良い場合と、移植を積極的に進めた方が良い場合というのがわかってきつつあります。そういう方には主治医の方から説明が行って登録をするという手続きになります。

司会 それは有料ですか？

古川 有料です。

司会 日本臓器移植ネットワークの登録には一臓器3万円がかかりますが、2年目からは更新料で5千円がかかります。

古川 登録だけですと1万ですね。

司会 登録すると、それに合う HLA の方が出てまいりますか？

古川 だいたい8割のかたはでてまいります。

司会 それで出ない場合は、HLA の違うドナーから骨髄移植を受けるのですか？

古川 似通ったものを選ぶか別の治療法を考えることになります。

司会 そうですか、骨髄移植ドナーは11万5千人プールされているのですね、そのほかございませんか？はいどうぞ。

谷川 G-CSF で正常の方から誘導して取れない方がいらっしゃるということですが、それはやる前にわかりますか。前にお聞きしたことがあるんですが、化学療法をやってなかなか取れないということなんですが、2年～3年たつと、骨髄は見た目ほとんど普通にみえるわけなんですが、やる前にわかるものですか？

古川 やってみたいとわかりません。やってみたいとわからないのが実状なので今回取れなかったらうちの例は65歳が最高齢なんですが、取れなかったわけです。その方は、どうしたかという、二回とって取れないものでしたから、BMT を併用しました。それでうまく患者さんの方も生着できまして、現在元気に外来通っていますが取れない例を始めに予知できればそういう苦労もドナーの方への負担も少ないということで今のところ分かります。全く正常の血液データです。とる前は、

司会 その他ございませんか？それでは先生ありがとうございました。それでは第二席固形腫瘍に対する自家末梢血幹細胞移植併用化学療法、第二内科の吉沢先生よろしくお願ひします。