
骨髄移植(造血幹細胞移植)

宮崎泰司¹⁾ / 栗山一孝²⁾

1: 長崎大学病院血液内科

2: 琉球大学医学部保健学科血液免疫検査室

はじめに

一般にいわゆる「骨髄移植」は、骨髄に存在する「造血幹細胞」を移植することである。以前は、造血幹細胞を得るための幹細胞源として骨髄のみが用いられたためにこうした移植を骨髄移植と総称したが、近年、骨髄以外の造血幹細胞源が利用できるようになり、「造血幹細胞移植」と呼ばれるようになった。「骨髄移植」は「造血幹細胞移植」の一部となっているため、本稿では造血幹細胞移植をテーマとして論ずる。

1 血球の役割と造血幹細胞

血液細胞は、末梢血中に赤血球、白血球、血小板として存在し、このうち赤血球と血小板は核をもたない。赤血球はそのなかにヘモグロビンを有し、肺(肺胞)と組織のあいだで酸素・二酸化炭素の交換に携わっており、血小板は止血において中心的役割を果たしている。白血球と呼ばれる細胞はさらに顆粒球(好中球, 好塩基球, 好酸球からなる), 単球, リンパ球(T細胞, B細胞, NK細胞)に分類される。なかでもTリンパ球は、細胞性免疫の中心で生体の免疫学的な自己-非自己認識機構において最も重要な細胞と考えられている。同種移植後に生ずる免疫学的な反応を「同種免疫反応」と呼ぶ。臓器移植後にみられる拒絶反応がその代表であるが、T細胞はこの同種免疫反応に深くかかわっている¹⁾。

こうした血液細胞は、すべて「造血幹細胞」と呼ばれる細胞に由来する^{2,3)}。造血幹細胞は生理的状态では骨髄中に存在し「多分化能」と「自己複製能」をもつとされる。多分化能とは、1つの造血幹細胞が分裂増殖しつつ上記のような多系統の細胞に分化成熟していくことを指す。また、自己複製能とは、細胞分裂しても分裂前と同じく自己複製能と多分化能を維持していることで、これによって造血幹細胞の枯渇を防いでいると考えられる。骨髄中には、造血

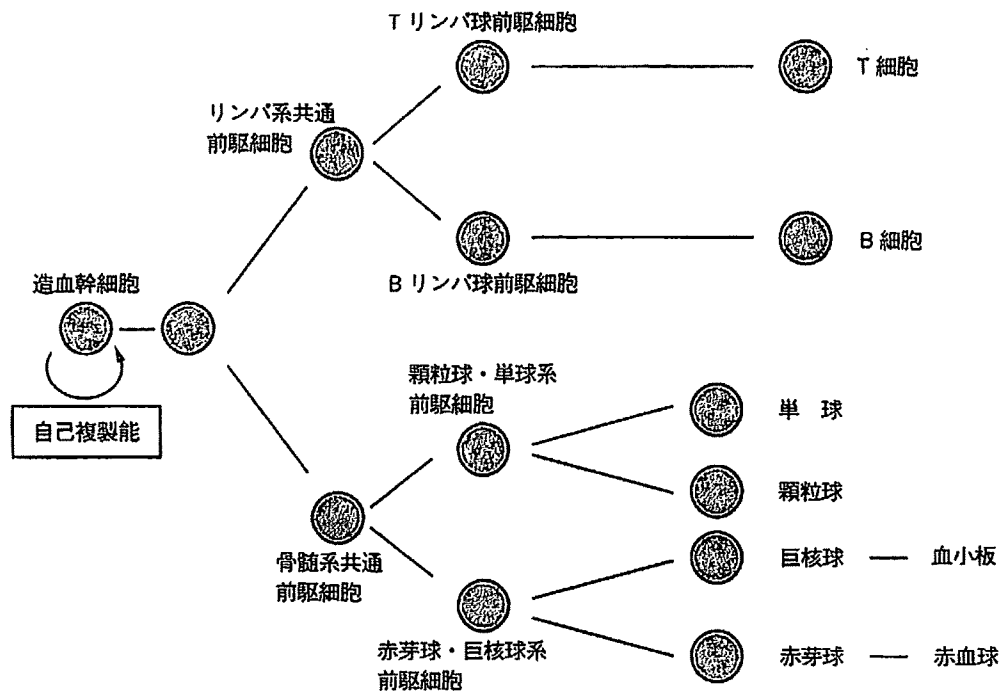


図1 造血幹細胞からの分化

血液細胞は多能性造血幹細胞が分化増殖することにより供給される。リンパ系細胞、骨髄系細胞にそれぞれの段階で前駆細胞が同定され、細胞の成熟に伴い1つの系統への分化が進むことが確認されている。

幹細胞に由来し分化増殖している造血細胞が多数みられるが、骨髄中の造血幹細胞の頻度は約10万分の1と考えられており、形態的に判別するのは困難である。しかし、マウスを用いた実験などによりその存在は確認されており、図1に示すような分化経路をたどり血球を供給していると考えられている⁴⁾。したがって、造血幹細胞移植を受けた「レシピエント」においては、移植された造血幹細胞のみでなくそれに由来するすべての血球が造血幹細胞を提供した「ドナー」タイプに置き換わる。そのなかには免疫学的な自己-非自己を決定するリンパ球も含まれており、移植後に免疫系がドナー型に変化することは、心臓移植や肝臓移植などほかの臓器移植と違い造血幹細胞移植に特徴的である。

臨床的に、移植に必要な造血幹細胞を十分に集められる幹細胞源としては、

- ① 生理的な幹細胞の存在場所である「骨髄」
- ② 造血を司る造血因子(顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor ; G-CSF)など)の刺激によって造血幹細胞を一時的に末梢血中へ動員した後それを集めた「末梢血幹細胞」
- ③ 出産後の胎盤側に残った「臍帯血」

がある⁵⁾。

表1 移植の分類

ドナー・レシピエントの関係	幹細胞源	血縁/非血縁	注
同種	骨髄移植	血縁 非血縁	骨髄バンクを介して
	末梢血幹細胞移植	血縁 非血縁	海外骨髄バンクを介してのみ
	臍帯血移植	血縁 非血縁	まれにしか実施されない 臍帯血バンクネットワークを介して
同系 (一卵性双生児間)	骨髄移植 末梢血幹細胞移植 (臍帯血移植)		現実には行われない
自家	骨髄移植 末梢血幹細胞移植 (臍帯血移植)		現実には行われない

2 造血幹細胞移植の分類

造血幹細胞移植の分類は、ドナーとレシピエントの関係、および幹細胞源を組み合わせることによって表される(表1)。同種骨髄移植のうち非血縁者ドナー由来のものは、いわゆる「骨髄バンク」を介した移植であり、同種臍帯血移植のほとんどは日本さい帯血バンクネットワークを介した非血縁者間移植である。現在計画が進んでいるものの、国内の非血縁ドナーを用いた末梢血幹細胞移植は2009年7月時点では実施されていない。また、造血幹細胞移植の現場では、異種移植は行われていない。

この分類によると、造血幹細胞移植は自家移植と同種移植で大きく2つに分けられる。移植の目的にも関係するが、上述のように移植成立後に生ずる同種免疫反応の有無が臨床病態に強く関与しており、この2つは大きく異なる。以下では、自家移植、同種移植の順で述べる。

3 造血幹細胞移植の実際

1. 自家造血幹細胞移植

自家移植は、文字通り患者本人の造血幹細胞を移植する治療法である。対象となる疾患は悪性腫瘍がほとんどであり、疾患の治療、生存期間の延長を目的として行われる。移植に先立ち、患者より移植に十分な造血幹細胞を採取する必要がある(造血幹細胞採取)。

生理的に骨髄に存在する造血幹細胞は、

- ① 造血因子の投与
- ② 骨髄(造血)抑制からの回復期

に、一時的に末梢血中を循環する。患者に通常量の化学療法を実施し、それによる骨髄抑制からの血球回復前後に造血因子(G-CSF)を投与することで、末梢血中に十分量の造血幹細胞を動員した後、連続血球成分分離装置を用いて単核球細胞を採取できる⁹⁾。通常は、このなかに十分量の造血幹細胞が含まれており、採取された末梢血幹細胞は一時的に凍結保存される。

末梢血幹細胞移植では骨髄移植と比較し白血球(好中球)回復が迅速である。G-CSFが好中球系細胞の分化増殖を刺激するため、造血幹細胞の動員と同時に顆粒球系(好中球系)の幼若な前駆細胞を増幅し、こうした前駆細胞が幹細胞と一緒に採取され患者に移植されることによると考えられる。これは、移植後の好中球減少期が短いことを意味しており、骨髄移植にかわり、ほとんどの自家移植で末梢血幹細胞が利用されている^{7,8)}。

自家造血幹細胞移植を受ける患者は造血幹細胞を採取した後、自家造血が回復しない超大量(「骨髄破壊的」と呼ぶ)の化学療法・放射線療法を受ける(前処置)。その後に採取・保存していた自家造血幹細胞の移植を受けることで、原疾患への治療効果と自家造血回復を得ることになる。この治療法では悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果は前処置にあり、造血幹細胞をあらかじめ採取しておくことで、前処置の強度を骨髄破壊的レベルに引き上げることを可能にする治療法ということができる。

こうした一連の流れからわかるように、造血の場である骨髄や末梢血中に腫瘍細胞が存在する状態では、自家末梢血幹細胞移植で原疾患の治療を目指すことはできない。前処置後に腫瘍細胞の再注入が起こるからである。

この治療法が適応とされている代表的疾患は、リンパ節を中心に増殖する「悪性リンパ腫」である。この場合、悪性リンパ腫の病型・病期によってその適応が細かく検討されている⁷⁾。非ホジキンリンパ腫のなかで、標準療法で寛解に達した後再発しその後の化学療法に感受性を示す例は、本治療法の最もよい適応であると考えられている。そのほかに、標準療法で寛解に達しないホジキンリンパ腫や早期再発ホジキンリンパ腫もその適応とされている。

一方、対象疾患によっては本法により患者体内の総腫瘍量を減じることで、治療は望めなくとも生存期間の延長を目指す場合がある。その代表が「多発性骨髄腫」である^{9,10)}。

2. 同種造血幹細胞移植

自家造血幹細胞移植と異なり、同種造血幹細胞移植では幹細胞を提供するドナーが必要となる。ドナーとなる条件は、健常者であることや感染性の疾患を有しないことはもちろんであるが、患者とヒト白血球抗原(human leukocyte antigen; HLA)が一致することが最も重要である。HLAは主要組織適合性遺伝子複合体(major histocompatibility complex; MHC)であり、class I, IIに分類されるが、同種造血幹細胞移植ではclass IのA, B座、class IIのDR座について6座(3座×2、父親由来と母親由来)がドナー・レシピエント間で一致することが原則である¹¹⁾。HLAはきわめて多様性に富んでおり、日本人では数千万とおりの多様性が存在するとされる。これが免疫学的自己-非自己認識の基礎となっている。HLA遺伝子はすべて6番染色体短腕に存在するため、通常同胞間では4分の1の確率で一致する¹²⁾。しか

臨床経過(同種造血幹細胞移植)

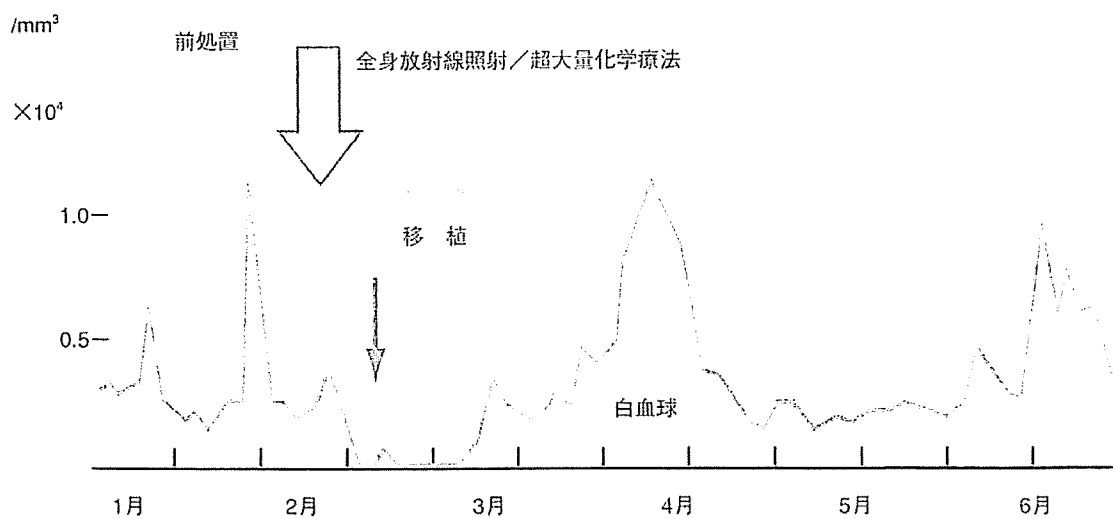
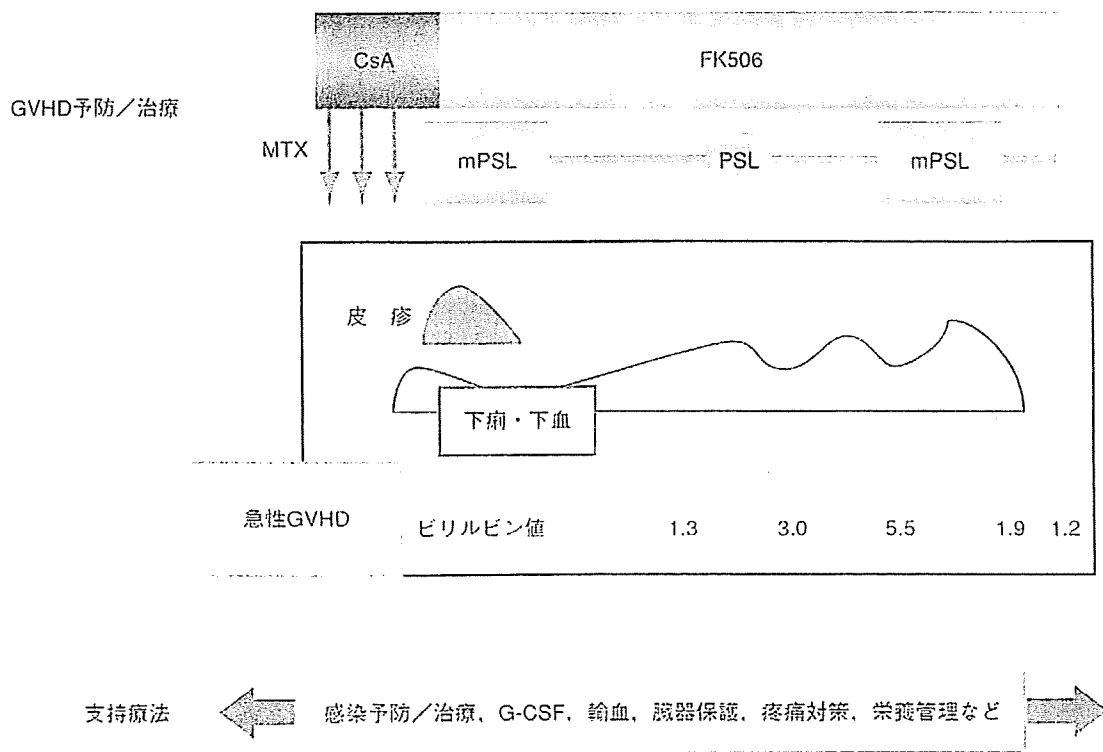


図2 同種造血幹細胞移植後の経過

前処理によって患者は強度の血球減少をきたす。生着までのあいだはさまざまな支持療法が必要である。本例では移植後早期に急性GVHDを合併したが、免疫抑制薬の変更・追加によって改善した。
 MTX：メトトレキサート、CsA：シクロスポリン、FK506：タクロリムス、PSL：プレドニゾロン、mPSL：メチルプレドニゾロン。

し、高度の多様性のために血縁者に HLA 一致同胞がいない場合、個人単位で HLA 一致ドナーを検索することは困難である。この問題を解決するには、多数のドナー候補者や移植可能幹細胞を確保する必要がある。国内には 39 万人以上のドナープールが設定されている「骨髄バンク」(骨髄移植推進財団による)や、「日本さい帯血バンクネットワーク」があり、これを利用した非血縁ドナーからの移植が可能となっている。

同種造血幹細胞移植の典型的な経過を挙げる(図 2)。患者は、自家移植の場合と同様に移植前に前処置と呼ばれる骨髄破壊的強度の化学療法・全身放射線照射を受ける。その後、HLA 一致健常人ドナーより採取された造血幹細胞を移植される。患者は前処置により自身の造血能を失っており、そのため、血球減少、なかでも白血球減少は輸血で対処できず、移植幹細胞からの造血が回復するまでは検査値上 0 となり、強度の易感染性を呈する。この時期には無菌室入室や予防的抗生物質投与など、十分な感染症対策をとる必要がある。また、前処置や併用薬剤による強い粘膜障害(口腔粘膜、消化管)、臓器障害(肝障害、腎障害など)が出現するところでもあり、さまざまな支持療法を要する。移植後 3~4 週間で白血球が回復してくるが、移植幹細胞からの造血回復を生着と呼ぶ。G-CSF を用いることもあり、生着時にはまず好中球が回復してくる。前処置による臓器障害からも回復がみられる時期で、患者の全身状態は改善してくる。しかし、このころより幹細胞と同時に移植されたドナーリンパ球とレシピエント臓器間の免疫反応が明らかとなってくる。これを移植片対宿主病(graft versus host disease; GVHD)と呼ぶ。GVHD は、同種造血幹細胞移植に特有の移植関連有害事象であり、その対処法の進歩がなければ現在の移植の普及はなかったと考えられる¹³⁾。同種移植を受けた患者免疫能は血球回復後も十分でなく移植時に引き続き易感染状態にある。しかし、造血幹細胞移植では、ほかの同種臓器移植と異なり徐々に同種免疫反応は低下してくることが多く、長期的な免疫抑制薬投与を必要としない例が多い。造血幹細胞由来のリンパ球がレシピエント体内での教育を受けることによると考えられている。

以上の経過より、同種造血幹細胞移植では、

- ① 感染症
- ② 前処置関連臓器障害
- ③ GVHD

を重要な早期の移植関連合併症とすることができる。

4 移植関連有害事象

前項でふれたように、早期の移植関連有害事象は感染症、前処置関連臓器障害、GVHD であるが、ここでは同種造血幹細胞移植に特異的な GVHD を中心に述べる¹⁴⁾。

GVHD は、造血幹細胞とともに輸注されたドナーリンパ球あるいは生着した幹細胞に由来するリンパ球がホスト臓器を攻撃するもので、移植後 100 日以内に生じるものを急性型、それ以降に生じるものを慢性型と分類する。急性型では主な標的臓器が肝、皮膚、消化管であり、

表 2 急性 GVHD の重症度分類

stage の定義		皮膚 (皮疹(%))	肝 (総ビリルビン(mg/dL))	消化管 (下痢(mL/日))
stage				
1		<25	2~3	500~1000 または持続する嘔気
2		25~50	3~6	1000~1500
3		>50	6~15	>1500
4		全身性紅皮症 (水疱形成)	>15	高度の腹痛・腸閉塞

grade の定義		皮膚 (stage)	肝 (stage)	消化管 (stage)
grade				
I		1~2	0	0
II		3	or 1	or 1
III		—	2~3	or 2~4
IV		4	or 4	—

*：各項目の stage が何であっててもかまわないことを示す。
 皮疹の広がり計算、消化管病変の確認、合併症の有無など適応に際しての細則がある
 (略)。(文献 15 より改変引用)

その障害の程度によって急性 GVHD の重症度(grade)を I~IV 度に分類している(表 2)¹⁵⁾。急性 GVHD は、HLA 適合同胞間の移植で約半数に出現する。国内の報告では最も軽微な I 度は 26.2%，II 度，III 度，IV 度がそれぞれ 15.2%，5.1%，3%と報告されている¹⁶⁾。IV 度急性 GVHD では患者の全身状態は著しく障害され、GVHD による臓器障害ならびに合併する免疫不全と引き続く感染症のために患者予後はきわめて不良となる。

急性 GVHD の発症には、移植前処置による組織障害と、それによってもたらされる炎症性サイトカインの放出がまず重要と考えられる¹⁴⁾。体内に細菌やその関連物質(エンドトキシンなど)が進入すると腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor α ; TNF α) やインターフェロン γ (interferon- γ ; IFN- γ) の産生が高まり、移植抗原提示や接着分子の発現を引き起こす。次に、こうした分子をリンパ球が認識し免疫反応が惹起されていく。T リンパ球は granzyme B/perforin や Fas/Fas-L を用い細胞障害を発揮していくとされている。こうした同種免疫反応を引き起こす移植抗原として、HLA ばかりではなく minor histocompatibility antigen (mHa) の重要性が認識されている¹⁷⁾。mHa は HLA に拘束性をもつペプチド抗原であるが、その一部が知られているのみで全体像はいまだ不明である。mHa 不一致が同種造血幹細胞移植後の同種免疫反応を考えるうえで重要であることは、HLA 一致同胞間移植でみられる GVHD の原因であることから明らかであろう。

HLA 一致ドナーからの移植でも、なんの予防策もとられなければほぼ 100%に重症

GVHDが発症するとされ、シクロスポリンまたはタクロリムスとメトトレキサートを組み合わせてGVHD予防がなされる。予防したにもかかわらず発症したGVHDに対しては、ステロイドを中心とした治療がなされる¹³⁾。シクロスポリン、タクロリムスともにT細胞が、その受容体刺激を介してのインターロイキン2 (interleukin 2 ; IL-2)産生を抑制する。これが、両者の免疫抑制機構に重要とされている¹⁸⁾。

GVHD発症についてはドナーとレシピエント間のHLA不一致が強い関連をもつが、mHaについては検索ができず、また、いったん重症GVHDが発症すればその対応に苦慮することが多いため、十分な予防策をとることが原則である。

5 同種免疫による抗腫瘍効果(graft versus leukemia 効果)

同種移植後の原疾患(造血器悪性腫瘍)の再発とGVHDの関連、移植後全生存率とGVHDとの関連などの臨床的研究より、GVHD発症が原疾患の再発を抑制し、軽度の急性GVHDが患者予後に対して有利に働くことが明らかとなった¹⁹⁻²¹⁾。さらに、同種造血幹細胞移植後再発した白血病患者にドナーから採取されたリンパ球を輸注したところ、急性GVHDを発症しつつ白血病細胞が消失し、一部では治癒例が得られることが示された²²⁾。また、同系移植では同種移植と比較して再発率が高いことなどの臨床的観察よりGVHDを含む同種免疫反応が強い抗腫瘍効果をもつことが明らかとなった。これをgraft versus leukemia(GVL)効果と呼ぶ。骨髄破壊的な前処置後に残存していた腫瘍細胞に対しても効果のある場合があり、移植後再発に対してGVLを期待したドナーリンパ球輸注(donor lymphocyte infusion ; DLI)が実施される。ただしDLIの効果は対象疾患によって異なり、慢性骨髄性白血病に対して最も有効であり、ついで急性骨髄性白血病に効果があるといわれている。したがって、同種造血幹細胞移植では骨髄破壊的な前処置に加えてGVLによる抗腫瘍効果を期待できる。最近、GVHDを含む免疫反応を抑制するリンパ球(regulatory T cell)の存在が示された²³⁾。regulatory T cellのうち、その表面にCD4とCD25マーカーが陽性(CD4⁺/CD25⁺)のものはcell-cell contactを通じて抑制効果を発揮するとされている。この細胞はマウスを用いた実験ではGVHDを抑制するが、GVL反応(報告ではリンパ腫細胞が用いられた)は温存されるため今後の臨床応用への期待がなされている²⁴⁾。

6 同種造血幹細胞移植の適応

同種造血幹細胞移植では、移植関連有害事象のため移植後早期に10~20%におよぶ移植関連死亡が認められる。したがって、この治療法は十分に適応を検討して実施する必要がある。移植以外に同程度の効果をもつ治療法があればそちらを優先するのが原則である。適応疾患は、

① 造血不全

② 造血器悪性腫瘍と類縁疾患

③ 先天性造血細胞異常による疾患

に大別できる。強力な前処置や以後の GVHD などに耐えることが、レシピエント側にも求められ、通常 50~55 歳までで、臓器機能が十分に保たれている症例が対象である^{7,25)}。

①の造血不全の代表疾患が重症再生不良性貧血である。若年者(40 歳未満)では HLA 一致同胞からの移植後成績は 80~90%とされており(表 3)、原疾患の重症度からよい適応と考えられている。年齢が高い例では免疫抑制療法が選択される。

②の造血器悪性腫瘍の白血病は、急性白血病と慢性白血病に分けて考える必要がある。急性白血病では化学療法にて治療が難しいと判断される例が適応である。再発白血病で患者状態が良好な例、化学療法の感受性不良が予想される例の初回寛解期に同種造血幹細胞移植を行う。第一寛解期に実施された例での移植成績を表 4 に示す。

慢性骨髄性白血病では、分子標的治療薬であるイマチニブ不応例、移行期・急性期例に適応があると考えられている。

造血幹細胞の単クローン性疾患である骨髄異形成症候群では、血球減少が強く輸血依存となっている例、感染症を繰り返す例、白血病化の危険性が高い例に対して同種造血幹細胞移植が

表 3 再生不良性貧血症例の移植後経過年数による生存率(血縁者間移植)

疾患名	患者年齢	患者数(人)	生存率(%)			
			1年	3年	5年	10年
再生不良性貧血	16~19歳	49	85.7	83.4	83.4	83.4
	20~29歳	111	90.0	87.9	87.9	87.9
	30~39歳	66	83.1	81.4	81.4	81.4
	40~49歳	28	76.9	68.1	62.0	62.0
	50~59歳	9	77.8	77.8	77.8	

対象は 1991~2000 年までに第 1 回目の移植を受けた症例。

(文献 16 より改変引用)

表 4 急性白血病症例の移植後経過年数による生存率

疾患名	病期	患者数(人)	生存率(%)			
			1年	3年	5年	10年
小児急性骨髄性白血病	全病期	1059	76.0	61.5	60.0	57.4
成人急性骨髄性白血病	第 1 寛解期	540	80.0	67.6	63.2	60.3
小児急性リンパ性白血病	全病期	1669	69.8	54.3	50.8	47.4
成人急性リンパ性白血病	第 1 寛解期	440	78.7	61.0	55.9	52.3

対象は 1991~2002 年までに第 1 回目の血縁者間移植を受けた症例。小児は年齢 15 歳未満。

(文献 16(成人), 25(小児)より改変引用)

なされる。

先天性疾患としては、主に小児科領域での移植となるが、先天性の重症型免疫不全症、代謝性疾患の一部が移植対象となっている。

同種造血幹細胞移植では移植関連有害事象があるため、移植法の進歩(関連有害事象の減少)による適応拡大と、各疾患の非移植療法の進歩による移植適応の縮小との狭間で臨床現場の適応が決められている。

7 同種造血幹細胞移植ドナー・幹細胞源の拡大

移植療法がさまざまな疾患や病期に対して試みられ一定の効果が明らかとなると、血縁者内に HLA 一致ドナーを得られない症例に対するドナー確保が重要な問題となった。移植の分類でもふれたが、その解決策のひとつとして非血縁者からのドナー確保がなされ、非血縁者骨髄を利用する「骨髄バンク」が整備された。また、移植幹細胞源が骨髄から末梢血幹細胞へ拡大し、さらに臍帯血も利用されるようになり「臍帯血バンク」と「日本さい帯血バンクネットワーク」が整備された。

こうした HLA 一致幹細胞源の拡大以外にも移植幹細胞が求められるようになっている。HLA 不一致幹細胞を用いた移植である。移植細胞から GVHD の主体である T 細胞を除去したり(T 細胞除去)、GVHD 予防法を強化したりすることで、これを可能とする試みがなされている。母児間の免疫学的寛容(妊娠中には母児間できわめて少量ながら血液細胞の相互移行がみられることによる)を利用した移植ドナー拡大の試みもなされている。

8 前処置の細胞破壊強度を減弱した同種造血幹細胞移植(ミニ移植)

通常同種造血幹細胞移植は、骨髄破壊的前処置を実施した後ドナーから採取された造血幹細胞を移植する。この前処置には、

- ① 強い抗腫瘍効果
- ② 移植造血幹細胞のための骨髄スペース作り
- ③ レシピエントリンパ球に対する免疫抑制(拒絶予防)

の意味があるとされてきた。しかし、GVL が強い抗腫瘍効果をもち、小動物を用いた実験で移植幹細胞の生着には必ずしも強力な前処置が必要ないことが示されると、前処置の細胞破壊強度を弱めた同種造血幹細胞移植が試みられるようになった²⁰⁾。これを「ミニ移植」と呼ぶ。前処置には、細胞破壊性は高くないが免疫抑制能の高い薬剤が用いられる。移植後は、ドナー細胞とレシピエント細胞が混在する「混合キメラ」状態があり、その後ドナーリンパ球の作用によって次第にドナー型の完全ドナーキメラに移行する。前処置は骨髄非破壊的であるため、たとえ移植幹細胞の生着が得られなくともレシピエント造血が回復することになる。前処置関連の有害事象、とくに臓器障害は通常前処置よりはるかに軽度で、高齢者、臓器機能に問題が

あって移植できなかった患者など、ドナー側の移植基準が拡大できる。抗腫瘍効果を GVL 反応にのみ頼った治療法であるが、こうした移植によってどの程度の臨床的効果が上げられるのか、現在さまざまな臨床研究がなされている。

おわりに

造血幹細胞移植について概説したが、自家、同種造血幹細胞移植ともに現在、一般医療として広く実施されている。このなかで、自家移植での末梢血幹細胞移植の導入と適応疾患の確立、同種移植での GVL 効果の発見とそれを利用した新たな移植法の進歩、さらに同種移植のためのドナー・移植幹細胞源の拡大が進んでいる。こうした流れのなかでも移植関連有害事象をいかに防止するかは、今後も引き続き重要な課題であろう。また、近年再生医療としての骨髄細胞の利用が注目されており、新たな分野としての発展が期待される。

References

- 1) Singer A, Munitz TI, Golding H et al : Recognition requirements for the activation, differentiation and function of T-helper cells specific class I MHC. *Immunol Rev* 98 : 143-170, 1987
- 2) Weissman IL : Stem cells : units of development, units of regeneration and units in evolution. *Cell* 100 : 157-168, 2000
- 3) Osawa M, Hanada K, Hamada H, Nakauchi H : Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science* 273 : 242-245, 1996
- 4) Kondo M, Wagner AJ, Manz MG et al : Biology of hematopoietic stem cells and progenitors : Implications for clinical application. *Annu Rev Immunol* 21 : 759-806, 2003
- 5) Thomas ED, Blume KG : Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 5 : 341-346, 1999
- 6) Teshima T, Sunami K, Bessho A et al : Circulating immature cell counts on the harvest day predict the yields of CD34⁺ cells collected after granulocyte colony-stimulating factor plus chemotherapy-induced mobilization of peripheral blood stem cell. *Blood* 89 : 4660-4661, 1997
- 7) 日本造血細胞移植学会 : 造血幹細胞移植の適応ガイドライン
- 8) Goldman JM, Schmitz N, Niethammer D, Gratwohl A : Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders : Current practice in Europe in 1998. Accreditation Sub-Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 21 : 1-7, 1998
- 9) Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al : A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Inter group Francais du Myelome. *N Engl J Med* 335 : 91-97, 1996
- 10) Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR et al : Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 93 : 55-65, 1999
- 11) Thomas ED : Marrow transplantation for malignant diseases. *J Clin Oncol* 1 : 517-531, 1983
- 12) The MHC sequencing consortium (Aguado B, Bahram S, Inoko H et al) : Complete structure and gene map of a human major histocompatibility complex (MHC). *Nature* 401 : 921-923, 1999

- 13) 日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン—GVHDの診断と治療に関するガイドライン
- 14) Ferrara JLM, Levy R, Chao NJ : Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 5 : 347-356, 1999
- 15) Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al : Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 15 : 825-828, 1995
- 16) 日本造血細胞移植学会：平成16年度 全国調査報告書, 日本造血細胞移植学会 全国データ集計事務局, 2005年12月
- 17) Goulmy E, Schipper R, Pool J et al : Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of acute graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 334 : 281-285, 1996
- 18) Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS et al : Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 66 : 807-815, 1991
- 19) Sullivan KM, Weiden PL, Storb R et al : Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood* 73 : 1720-1728, 1989
- 20) Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al : Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 75 : 555-562, 1990
- 21) Barrett AJ : Mechanism of the graft-versus-leukemia reaction. *Stem Cells* 15 : 248-258, 1997
- 22) Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM et al : Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusion in marrow grafted patients. *Blood* 86 : 2041-2050, 1995
- 23) Itoh M, Takahashi T, Sakaguchi N et al : Thymus and autoimmunity : production of CD25⁺ CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J Immunol* 162 : 5317-5326, 1999
- 24) Edinger M, Hoffmann P, Ermann J et al : CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med* 9 : 1144-1150, 2003
- 25) 日本造血細胞移植学会：平成14年度 全国調査報告書, 日本造血細胞移植学会 全国データ集計事務局, 2002年10月
- 26) Giralt S, Estey E, Albiatar M et al : Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy : Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 89 : 4531-4536, 1997

りんしょうぶん し きいぼうせいぶつがく
臨床分子細胞生物学

定価 本体 9,000 円(税別)

2009 年 8 月 1 日 第 1 版第 1 刷発行©

編集 はなのおかみ としおと なぐくら としかず
花岡炳雄, 永倉俊和
発行者 松岡光明
発行所 株式会社メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島 3-19-11 湯島ファーストビル
電話/03-3835-3041(代)

編集部 電話/03-3835-3043 FAX/03-3835-3040
✉ editor-2@m-review.co.jp

販売部 電話/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075
✉ sale@m-review.co.jp

〒541-0045 大阪市中央区道修町 1-5-18 朝日生命道修町ビル
電話/06-6223-1468(代) 振替 大阪 6-307302
<http://www.m-review.co.jp/>

印刷・製本/壮光舎印刷株式会社

用紙/株式会社松菱洋紙店

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)メディカルレビュー社が保有しています。

©(社)出版者著作権管理機構 委託出版物

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN 978-4-7792-0444-9

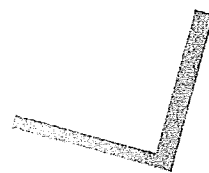
現場で役立つ
**血液腫瘍治療
プロトコール集**

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座
血液・腫瘍内科学教授

直江 知樹 編

I. 急性白血病

1. 急性骨髄性白血病



○初発 AML に対する治療

はじめに

初発 AML (acute myeloid leukemia : 成人急性骨髄性白血病, *de novo* AML) に対する基本的な治療戦略は、治癒を目指した強力化学療法である。化学療法による組織・臓器毒性や、治療後に生ずる血球減少期の合併症に十分に耐えられるかが、その適応の判断に重要となる。したがって、年齢、全身状態 (performance status : PS)、初診時の合併症 (感染症や臓器障害)、臓器機能 (心、肺、肝、腎など) によって患者が選択される。*de novo* AML は十分な化学療法が施されれば一定の割合で長期生存 (治癒) が得られることも確かであるが、治癒を目指す治療には重篤な有害事象が多い。十分な経験を持つ専門医のもとで実施されるべきである。現在の治療レジメンでは、化学療法の強度をこれ以上単に増しても抗腫瘍効果の強化が有害事象の増加と相殺され、生存率の上昇には結びつかないと考えられている。

1 概要

AML に対する治療の基本は、多剤併用化学療法である。AML 患者では高齢者例や合併症を持つ例も多く経験されるが、少なくとも若年成人 (65 歳未満) では PS や臓器機能が許せばできる限り強力な化学療法を実施する。AML に対する化学療法は、初回治療である「寛解導入療法」と、寛解が得られた後に実施する「寛解後療法」からなっている。

寛解導入療法では、骨髄中の白血病細胞をできるだけ減少させ、正常造血を回復させることを第一の目的とする。AML の初診時には造血不全に由来する感染・出血の合併症も多く、白血病細胞浸潤による臓器障害もみられ、化学療法の有害事象増加へとつながり得る。そのため、十分な支持療法を行いつつ治療を実施する必要がある。寛解導入療法では、キロサイド® (シタラビン : Ara-C) とアントラサイクリン系薬剤であるダウノマイシン® (ダウノルビシン : DNR)、またはイダマイシン® (イダルビシン : IDR) の併用が世界的に見ても標準となっている^{1,2)}。1 コースで寛解が得られない場合には同じ治療をもう一度繰り返すことが多く、2 回の治療のうち *de novo* AML (初発 AML) であれば 75 ~ 80% の例で完全寛解 (complete remission : CR) が得られる。2 回の治療でも寛解が得られない例に対しては、不応例としてサルベージ療法が試みられる。

寛解後療法は、Ara-C 大量療法 (high dose Ara-C : HDAC) と Japan Adult Leukemia Study

I. 急性白血病

Group (JALSG)にて確立されたAra-C + 種々のアントラサイクリン系薬剤による4コースの治療が主に行われる。以前JALSGで行われていた地固め療法3コース+維持強化療法(外来中心)6コースという治療法もあり、JALSGによる比較試験において4コース地固め療法と同等の成績であることが示されている。世界的にはHDACが標準的寛解後療法とされているが、国内ではJALSGスタイルの寛解後治療も広く実施されている。JALSGスタイル(4コース)と地固め療法(3コース)+維持強化療法はJALSG AML97試験で³⁾、JALSGスタイル4コースとHDACの両者はJALSG AML201試験でそれぞれ臨床試験として比較され^{4,5)}、全体で見るとそれぞれの効果に差はみられなかった。この三者が直接比較されたわけではないが、両試験の結果からみてこれらの三者には生存率に関して大差がないと考えてよいだろう。AML201試験のサブグループ解析でHDACの方が有利なサブグループが指摘されており⁵⁾、今後はHDACとJALSGスタイルの治療が使い分けられていく可能性がある。諸外国の報告でもcore binding factor (CBF) 遺伝子に異常を持つAML (t(8;21), inv(16)例)で特にHDACの有効性が高いとされている。

2 プロトコールレジメン

1. 寛解導入療法

プロトコール1 : IDR + Ara-C 療法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15分 200mL/時	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL イダマイシン® 注 12mg/m ²	30分	↓	↓	↓				
③	CIV	生理食塩液注 500~1,000mL* キロサイド® 100mg/m ²	24時間	—————→						

DIV : 点滴静注, CIV : 持続点滴

*総点滴投与量によって調節する。

プロトコール2 : DNR + Ara-C 療法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15分 200mL/時	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL ダウノマイシン® 50mg/m ²	30分 200mL/時	↓	↓	↓	↓	↓		
③	CIV	生理食塩液注 500~1,000mL* キロサイド® 100mg/m ²	24時間	—————→						

*総点滴投与量によって調節する。

2~3回に分割して24時間持続点滴投与とする。

キロサイド® による薬剤性発熱に対してはステロイドの併用を行う。

1回の投与で寛解に到らない場合には同じ治療をもう一度行う。

2. 寛解後療法

1) 地固め療法

1 コース : MIT + Ara-C 療法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL ノバントロン® 注 7 mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓	↓	↓		
③	CIV	生理食塩液注 500 ~ 1,000mL * キロサイド® 200mg/m ²	24 時間	—————→				

MIT: ミトキサントロン

*総点滴投与量によって調節する。

2 コース : DNR + BH-AC 療法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 250mL ペプシド® または ラステット® 100mg/m ²	60 分	↓	↓	↓	↓	↓		
③	DIV	生理食塩液注 100mL ダウノマイシン® 50mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓	↓	↓				
④	DIV	生理食塩液注 500mL/m ² サンラビン® 200mg/m ²	3 時間	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
⑤	PO	ロイケリン® 散 70mg/m ²	1 日 1 回	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

PO: 経口

BH-AC: エノシタピン

3 コース : ACR + BH-AC 療法

	投与方法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL アクラシノン® 14mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
③	DIV	生理食塩液注 500mL/m ² サンラビン® 200mg/m ²	3 時間	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

ACR: アクラルピシン

I. 急性白血病

2) 維持療法

1 コース : DNR + BH-AC 療法

	投与法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓		
②	DIV	生理食塩液注 100mL ダウノマイシン® 50mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓			↓			
③	DIV	生理食塩液注 500mL/m ² サンラビン® 170mg/m ²	3 時間	↓	↓	↓	↓	↓		
④	PO	ロイケリン® 散 70mg/m ²	1 日 1 回	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

2 コース : MIT + Ara-C 療法

	投与法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL ノバントロン® 注 5mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓	↓	↓		
③	DIV	生理食塩液注 500mL/m ² サンラビン® 170mg/m ²	3 時間	↓	↓	↓	↓	↓

3 コース : VP-16 + BH-AC 療法

	投与法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 8
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓	
②	DIV	生理食塩液注 250mL ペプシド® または ラステット® 80mg/m ²	60 分	↓		↓		↓	
③	DIV	生理食塩液注 100mL フィルデシン® 2 mg/m ²	30 分	↓					↓
④	DIV	生理食塩液注 500mL/m ² サンラビン® 170mg/m ²	3 時間	↓	↓	↓	↓	↓	

VP-16 : エトポシド

4 コース : ACR + BH-AC 療法

	投与法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓		
②	DIV	生理食塩液注 100mL アクラシノン® 14mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓			
③	DIV	生理食塩液注 500mL/m ² サンラビン® 170mg/m ²	3 時間	↓	↓	↓	↓	↓		
④	PO	ロイケリン® 散 70mg/m ²	1 日 1 回	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

5 コース : 維持療法 1 コースと同じ

6 コース : 維持療法 3 コースと同じ

3) 地固め療法 (JALSG スタイル)

1 コース : MIT + Ara-C 療法

	投与法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL ノバントロン® 注 7 mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓	↓	↓		
③	CIV	生理食塩液注 500 ~ 1,000mL * キロサイド® 200mg/m ²	24 時間	—————→				

*総点滴投与量によって調節する。

2 コース : DNR + Ara-C 療法

	投与法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL ダウノマイシン® 50mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓	↓	↓		
③	CIV	生理食塩液注 500 ~ 1,000mL * キロサイド® 200mg/m ²	24 時間	—————→				

*総点滴投与量によって調節する。

I. 急性白血病

3 コース : ACR + Ara-C 療法

	投与法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓
②	DIV	生理食塩液注 100mL アクラシノン® 20mg/m ²	30 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓
③	CIV	生理食塩液注 500 ~ 1,000mL* キロサイド® 200mg/m ²	24 時間	→				

*総点滴投与量によって調節する。

4 コース : A-triple V 療法

	投与法	薬剤	投与時間	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day8	Day10
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓	↓	↓	↓	↓		
②	DIV	生理食塩液注 250mL ベプシド® または ラステット® 100mg/m ²	60 分	↓	↓	↓	↓	↓		
③	CIV	生理食塩液注500~1,000mL* キロサイド® 200mg/m ²	24 時間	→						
④	IV	生理食塩液注 20mL オンコビン® 0.8mg/m ² **							↓	
⑤	IV	生理食塩液注 20mL フィルデシン® 2 mg/m ²								↓

IV : 静注

*総点滴投与量によって調節する。

**ときに神経障害に関連した麻痺性イレウスがみられるため、排便状況に十分注意し、処置をとる必要がある。

4) HDAC 療法

	投与法	薬剤	投与時間	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
①	DIV	生理食塩液注 50mL カイトリル® 注 3 mg/ 3 mL	15 分 200mL/ 時	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
②	DIV	生理食塩液注* 500mL** キロサイド N® 注 2,000mg/m ²	3 時間 (12 時間毎)	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓

* 5%ブドウ糖溶液でもよい。

**キロサイド® 原液で 150mL を超える場合があり、輸液バッグ内に混注できるように生理食塩液注をあらかじめ減量する。