

2020年10月13日放送

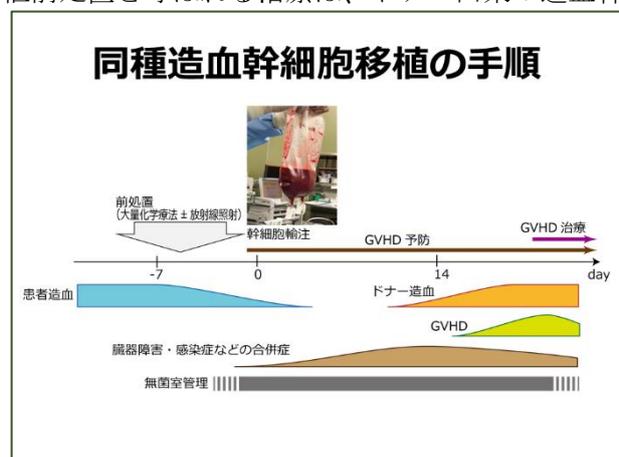
## 小児の免疫不全・悪性腫瘍患者への骨髄移植治療の進歩

国立成育医療研究センター 小児がんセンター 移植・細胞治療科  
診療部長 加藤 元博

骨髄移植に代表される造血幹細胞移植は、白血病などの悪性腫瘍性疾患だけでなく、様々な免疫不全症など命に関わる疾患を治癒させるための切り札として施行されており、小児患者に対する移植は本邦で年間に400から500件が施行されています。本日は、近年の小児患者への造血幹細胞移植領域における最近の進歩についてお話いたします。

まず、一般的に骨髄移植がどのようにして行われるか、を簡単に説明いたします。ドナーの骨髄などから採取した造血幹細胞を患者にそのまま移植しても、患者側の免疫によって、他人であるドナー造血幹細胞は拒絶されてしまいます。そのため、移植の前に抗がん剤や放射線照射によって免疫を抑制しておく必要があります。この移植前処置と呼ばれる治療は、ドナー由来の造血幹細胞を生着させる働きだけではありません。白血病などの悪性腫瘍患者に対して移植を行う場合には、患者の体内に残存している腫瘍細胞を根絶させる役割も担っています。造血幹細胞による救済を前提として、薬剤の投与量をおおきく増やし、また、放射線照射を行うことで、悪性腫瘍の再発率を低下させることができます。

前処置を行った後に、ドナーからの造血幹



細胞を輸注することで、前処置による骨髄抑制を回復させます。しかし、生着後は、ドナー造血幹細胞から産生された免疫担当細胞が患者の臓器に対して免疫反応を起こすことがあります。これが移植片対宿主病、GVHD です。移植後の比較的早期に起こる急性 GVHD では、皮膚や消化管、肝臓が標的臓器であり、発疹や下痢、黄疸が出現します。移植後時間がたってからの慢性 GVHD では、皮膚の硬化や肺障害、粘膜の乾燥などの症状が出現します。

つまり、おおまかに造血幹細胞移植を構成する要素を分けると、移植の前処置、造血幹細胞の輸注、移植片対宿主病の対策、の3つとなります。それぞれについて、最近の造血幹細胞移植の進歩を、特に小児領域への応用という観点からお話をいたします。

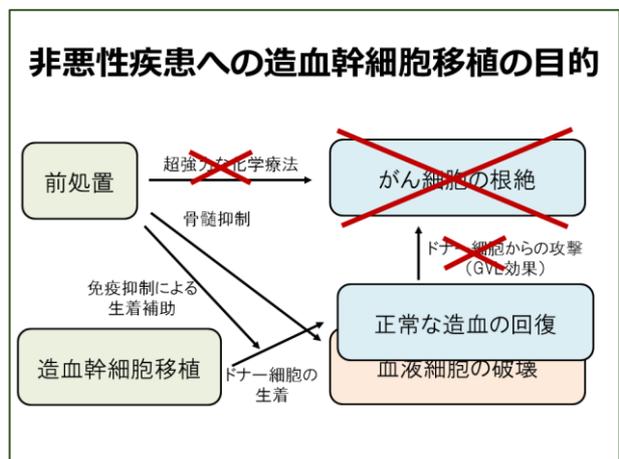
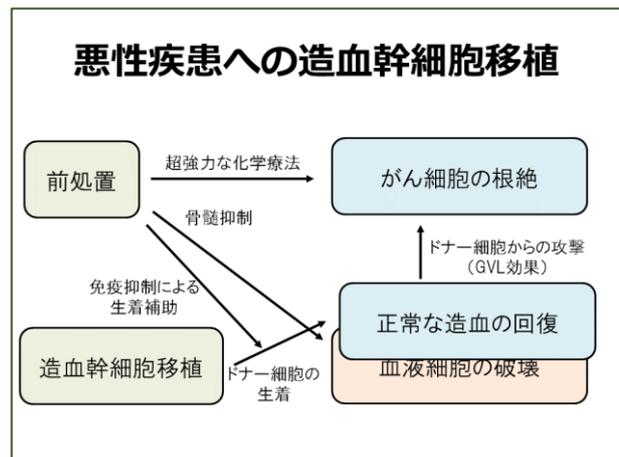
### 移植前処置の進歩

まず、移植前処置の進歩です。白血病などの悪性腫瘍に対するもっとも古典的な前処置の組み合わせは、全身放射線照射、TBI とシクロホスファミドであり、現在でも標準的な前処置のひとつとして広く用いられています。しかし、ある程度の長期生存率が達成された小児悪性腫瘍では、単なる治癒のみが最終目標ではありません。治癒後に 40 年 50 年 60 年と続く患者の人生の中で、より良い健康状態での治癒を達成することが望まれます。強力な前処置は、移植直後の急性期だけでなく、晩期の合併症も誘発します。例えば、通常の線量である 12 グレイの全身放射線照射を用いますと、90%以上の確率で二次性の性腺機能障害、すなわち不妊症を誘発します。

そこで、このような晩期合併症を減らすために、TBI の回避もしくは減量を中心とした前処置強度の減弱が行われるようになりました。このような骨髄を破壊しきらない、骨髄非破壊的前処置は **reduced intensity conditioning, RIC** と呼ばれています。ただし、白血病などの悪性疾患においては、前処置強度の減弱は再発率の上昇を招きうるため、慎重に行われる必要があります。

一方、白血病などの悪性疾患とは異なり、免疫不全症などの非悪性疾患では腫瘍細胞の根絶を目指す必要はないため、骨髄非破壊的前処置が望まれます。

しかし、前処置強度の過度な減弱は患者の免疫を残すことになり、生着不全をきたします。国内外の移植経験や検証的な臨床試験を



通じて、様々な組み合わせと用量の薬剤が試みられており、それぞれの疾患に応じた最適な前処置が模索されてきました。

例えば、免疫不全症のひとつである慢性肉芽腫症は、稀な疾患のため様々な前処置が手探りで行われており、長期生存率は70～80%ほどでした。現在は、フルダラビンと3グレイの放射線照射に加えて、60%ほどに減量したブルスファンを用いた前処置で、90%を超える移植の成功率が報告されています。

このように、免疫不全症に対する造血幹細胞移植は、骨髄非破壊的前処置の導入により、生着率を下げずに急性期合併症を回避することができ、長期生存率が向上しています。免疫不全症の多くは小児期に移植が必要になりますので、晩期合併症をできるだけ少なくする、という点でも骨髄非破壊的前処置は重要です。

しかし、免疫不全症は複数の希少疾患の集合体であり、それぞれに最適な移植前処置の組み合わせがまだまだ確立していない疾患も多くあります。今後の疾患登録や臨床試験を通じて、治療成績のさらなる向上につながるようなエビデンスを創出する必要があります。

## 細胞源に対する進歩

次に、細胞源に対する進歩についてお話しします。

移植において、いい細胞源を選択することは移植の成功に直結する重要な要素です。なかでも、生着不全を回避し、GVHDを最小限に抑えるためには、ヒト白血球抗原、HLAをあわせることが必要です。以前は、抗原型とよばれるおおまかなHLAタイピングをもとに移植が行われておりましたが、現在では、遺伝子型と呼ばれる精密なHLAタイピングをもとにドナーが選択されるようになっており、それぞれの患者に最適なドナーを選択することが可能になっています。

## 移植片対宿主病、GVHDの対策の進歩

3つ目の要素として、移植片対宿主病、GVHDの対策の進歩についてお話しします。

重篤なGVHDは患者の生活の質を低下させるだけでなく、重篤なGVHDは直接的もしくは間接的に死亡の原因ともなりますので、移植後のGVHDの対策は、移植成績を向上させるためにとっても重要な要素です。

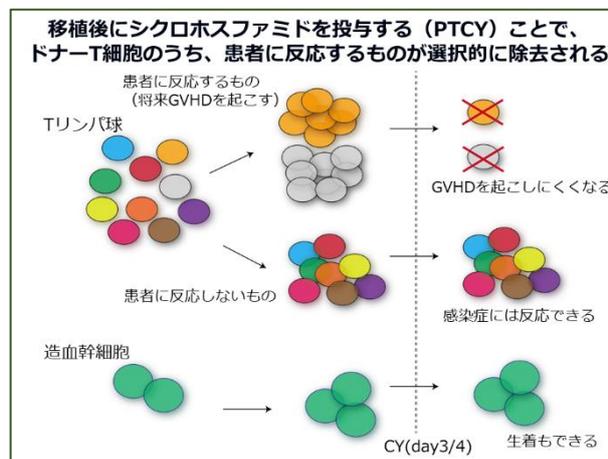
GVHDの最も大きなリスクになるのはHLAの不一致ですが、HLA一致ドナーが得られない場合や、HLA一致ドナーからの移植が不成功に終わった場合などに、HLAが半分しか一致していない親などをドナーとした移植が行われることがありました。このような、HLA半合致の血縁ドナーからの移植を、ハプロタイプが半分だけ一致している移植、略してハプロ移植と呼びます。このハプロ移植では、HLAの不一致度が高いため、やはり重症のGVHDが問題となっていました。

その中で、移植後にシクロホスファミドを投与することにより、GVHDを予防するという報告がなされました。移植の直後は、ドナーのTリンパ球のうち、患者抗原に反応するものが増幅

しており、この反応が後の GVHD につながります。シクロホスファミドは抗がん剤ですので、増殖している細胞が優先的に殺細胞効果の影響を受けます。すなわち、移植直後にシクロホスファミドを用いることで、GVHD の誘因となるアロ反応性の T リンパ球だけを選択的に除去することが可能であると考えられました。この移植後のシクロホスファミド投与は、Post transplant cyclophosphamide、PTCY と呼ばれています。

実際に、PTCY を用いたハプロ移植による重症 GVHD の発症率は、HLA の一致した非血縁ドナーとほぼ同等であるという成果が報告され、ハプロ移植は、PTCY を用いることで HLA 一致ドナーからの移植の代替として使用可能であることが分かりました。

日本では骨髄バンクも整備されているため、一般には骨髄バンクでほとんどの患者のドナー検索が可能ですが、高齢化に伴い、ドナー登録者が減少し、いいドナーを選択することが困難になることが危惧されております。そのような背景で、PTCY を用いることで HLA 不一致血縁ドナーからのハプロ移植が可能になったことは、ドナープールの拡大に大きな貢献をすると期待されています。



## 今後の課題

ここまで、新たな移植法と、その小児への応用についてご紹介いたしました。移植法の改善により、移植成績の向上が得られており、これまでは移植適応とならなかった小児の免疫不全症への移植適応が広がってきております。一方で、移植法が改善しても、一定の確率での急性期・晩期の合併症は起こります。実際に移植を受けた小児患者が、どのように成長し、どのような晩期合併症を持っているのか、継続的なフォローアップ体制の整備が必要であり、移植経験者を支援する社会的な基盤の整備も、移植法の開発と同様に重要な課題と考えられます。

本日は、移植に関する進歩として、前処置の最適化、細胞減の精密な選択、GVHD 対策の進歩、についてお話をいたしました。このほかにも、感染症や臓器障害への対策など、移植に関連する合併症の病態の理解が進み、支持療法の進歩につながり、移植の安全性は徐々にですが向上しています。

## まとめ

- 移植はさまざまな難治性疾患に対して根治をもたらす治療である
  - 適切な前処置、細胞源、GVHD対策
- 造血幹細胞移植の進歩
  - 骨髄非破壊的前処置
  - 新たなGVHD対策：移植後シクロホスファミド
  - 支持療法の進歩による感染症や臓器障害対策
- 造血幹細胞移植の課題
  - 重篤な合併症のリスクは依然として残る
  - 移植後の長期フォローアップ体制の整備

ただ、まだ、移植は 100%安全な治療、という段階には到達していません。現在も、造血幹細胞

移植に関する研究が日々進歩し、小児の骨髄不全や免疫不全、代謝疾患など様々な難治性疾患が移植の対象となりつつあります。造血幹細胞の性質や移植に関わる免疫機構の理解がさらに進むことで、より安全で有効な新しい移植法の開発につながりますので、本日お話ししたような進歩がさらに発展することで、一人でも多くの子どもたちが、より良い状態での治癒を達成できるようになることを期待します。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>