

放送 毎週木曜日 21:30~21:45

ラジオNIKKEI

# 虎ノ門医学セミナー

～より良い地域連携医療をめざして～

企画・制作: 虎の門病院・医師と団塊シニアの会  
提供: 総合メディカル株式会社



よい医療は、よい経営から

総合メディカル株式会社

2016年7月7日放送

## 「骨髄移植の適応と最近の治療成績」

虎の門病院 血液内科 部長 谷口 修一

骨髄移植は、1990年ノーベル賞を臨床医学領域で初めて受賞されたシアトルにあるフレッドハッチンソンがんセンターの故トーマス博士により1960年代の後半に開始されました。通常の抗がん剤治療、化学療法で治癒が望めない白血病患者さんに、骨髄機能は回復しないレベルの大量の抗がん剤や全身に放射線を照射します。そのままでは血球の回復はありませんので、HLAと略称されるいわゆる白血球型が一致したドナーから骨髄液を採取し、それを経静脈的に、一見輸血のように点滴します。すると輸注された造血幹細胞の一部が骨髄に達し、ドナー型の造血が始まり、白血病を治すというものです。骨髄移植の実態は、白血病の治癒を目ざす超大量の放射線と抗がん剤治療と、造血組織である骨髄の臓器移植というよりも、骨髄に含まれる造血幹細胞の細胞移植により、造血細胞を補充するという形で発展しました。現在ではこの造血幹細胞を、骨髄だけでなく、末梢血液中や臍帯血から採取することが可能となり、造血幹細胞移植と呼ばれています。

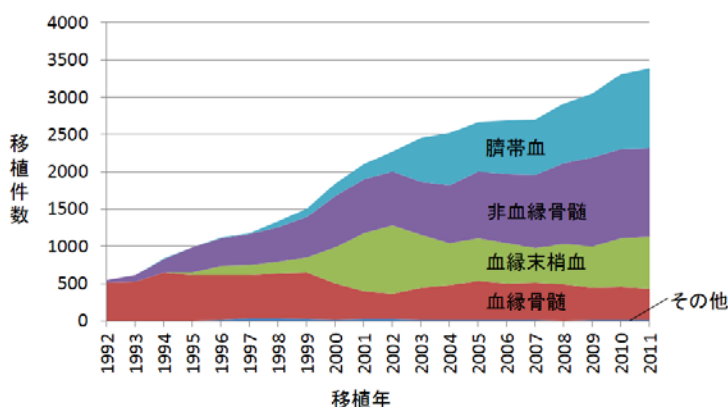
我が国でも1970年代の後半、金沢大学の移植チームにより開始され、名古屋、大阪と広がり、1982年には金沢大学の服部絢一元教授らのご尽力により保険適応となり、一気に全国に広がっていきます。

通常HLA一致ドナーは、兄弟であることが原則で、いわゆるメンデルの法則により、4人に一人しか一致しませんので、兄弟でHLA一致ドナーが得られない場合は移植医療の対象になりませんでした。しかし全くの他人でも、500人から数万人探すとHLAが一致した人が見つかりますから、それ以上のドナープールがあると移植可能ということに

なり、1980年代後半、東海地区、九州地区に骨髄バンクが誕生します。1993年からこれらは統合し、公的な日本骨髄バンクからの移植が開始されました。現在では約46万人が登録されており、ほぼ移植可能なドナーが見つかる時代になり、多くの患者さんを救ってきました。ただ骨髄バンクの宿命とも言えますが、残された問題として移植までの時間が平均5ヶ月ほどかかることが指摘されています。これは健全なボランティアドナーに対して全身麻酔をかけて、骨髄採取術を行うわけですから、説明と同意の過程を十分に行う必要があること、また安全に骨髄採取術を行うために十分な検査や自己血の貯蓄などに要する時間です。

しかし、患者さんの病状によってはこの5ヶ月を待てない方も多くおられます。それで発展してきたのが、臍帯血移植です。出産時に臍帯、いわゆるへその緒ですが、これを保存される方はおられるかもしれませんが、その中身の臍帯血は通常は捨てられる運命にあります。実はこの中に移植も可能とする造血幹細胞が多く含まれていることを日本の研究者が発見しました。これを凍結保存しておけば、いつでも必要な患者さんに移植医療を提供できることを目標として設立されたのが臍帯血バンクです。日本では1990年代から主に体重あたりの臍帯血細胞をより多く確保しやすい小児領域で開始され、成人でも2000年頃から十分安全に実施できることがわかり、それ以降、急速に発展しました。日本では年間3500例ほど移植が行われるのですが、その1/3が血縁ドナー、1/3が骨髄バンクドナー、残りの1/3が臍帯血で行われるまでに発展しています。臍帯血は全国に6施設ある臍帯血バンクに凍結して保存されていますので所定の手続きの後、いつでも移植できるというメリットがありますし、HLAが2/3ほど一致すれば移植可能という特徴もあり、現在では成人でも90%以上の確率で適切な臍帯血が確保できます。当初、患者さんの体重あたりの細胞数が十分でないという理由で臍帯血移植では生着不全、いわゆる拒絶が多いとか、白血球の回復まで時間がかかるといった問題がありましたが、現在では生着不全のリスクは、ほぼ克服され、血縁やバンク移植と遜色のない成績=長期生存率、すなわち治癒する可能性が得られています。

### 国内の同種移植の移植ソース別推移

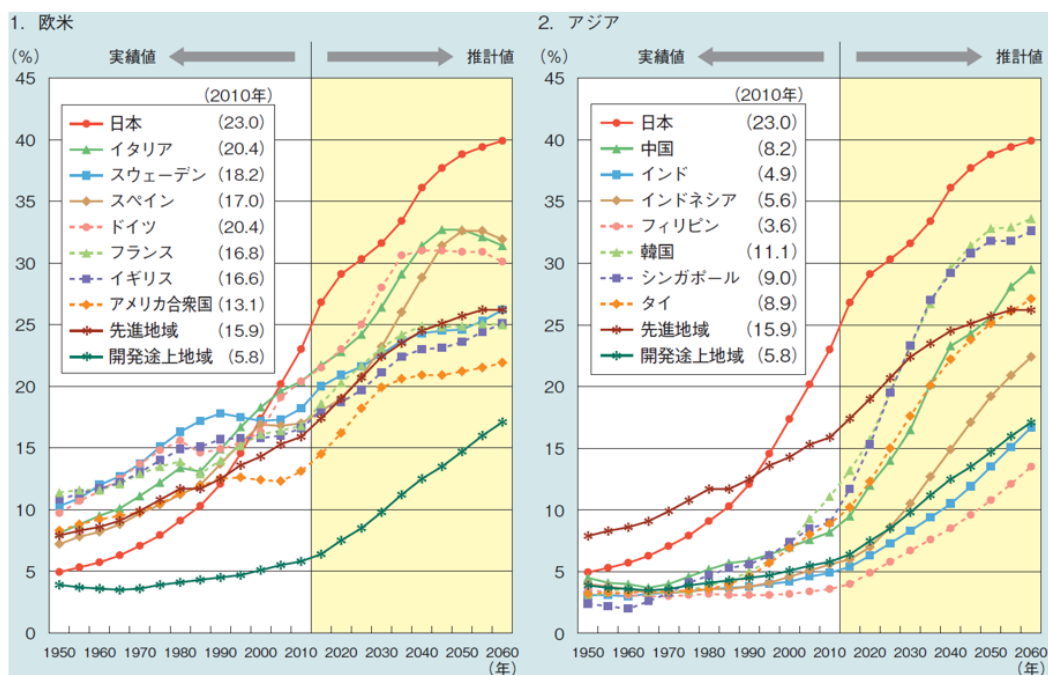


(河北敏郎, 臨床血液, 2013)

また臍帯血移植と同様に、緊急の移植に対応できる HLA が半分しか一致しないハプロ移植と呼ばれる HLA ミスマッチ移植も安全に行えるようになりました。HLA が半分一致するドナーさんは、親子間では 100%、兄弟間で 3/4 の確率で見つかりますので、よほどでなければ移植可能なドナーが見つかる事になります。骨髄移植が始まって、ほぼ 50 年になりますが、HLA が一致した兄弟がいなければ実施できなかった骨髄移植も、ついに誰でもドナーが確保できて、緊急の移植にも対応できるようになりました。

また移植の方法も対象も大きく変わってきました。造血幹細胞移植は、基本的に骨髄を破壊し、白血病細胞を死滅させるだけの大量の抗がん剤と放射線の治療、すなわち移植前治療と言いますが、これを受けるところから始まります。よってこの壮絶な移植前治療に耐えうる 50 歳以下の若い患者さんだけで発展してきました。

## 日本は世界有数の高齢社会



(内閣府website [http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/gaiyou/s1\\_1.html](http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/gaiyou/s1_1.html))

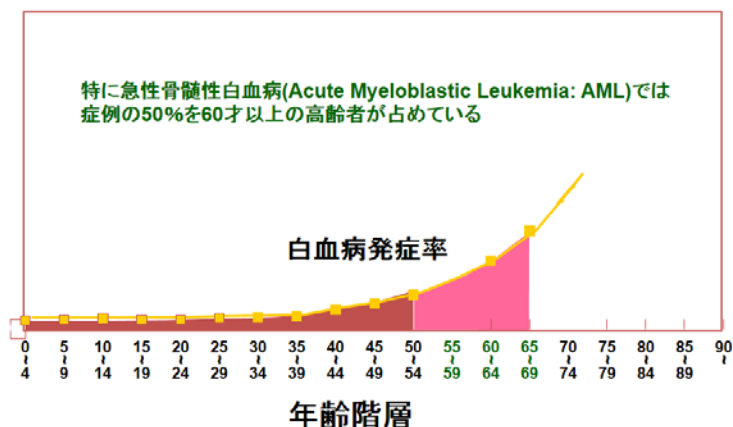
特に 60 歳を超える症例では移植は行えないとされてきたのです。

ところが、1990 年代の後半からミニ移植という概念が登場しました。ミニ移植では、強力な移植前治療を、移植を成立させるだけ、つまり拒絶されないレベルまでに極度に減量し、その毒性を軽減し、移植後の移植片免疫反応、GVHD だけで白血病を治してしまおうというものです。GVHD はドナーさんのリンパ球が、患者さんの体内で生着し、増加してくると、自分ではない非自己の患者さんの体を攻撃する反応です。しかし、患者さんの体に残存している白血病細胞も攻撃してくれるのです。このことは移植が始まった当初から知られており、ミニ移植は、この graft versus leukemia 効果、GVL 効果

で治癒を目指します。この3方法で高齢患者さんや臓器機能障害で移植できなかった患者さんにも幅広く移植できるようになりました。

白血病は小児期の発症や若い人も多いことも知られていますが、やはりがん年齢と言われる40歳を超えるとその発症率が一気に高くなります。特に日本の人口のピークは団塊の世代と呼ばれる年齢層にあり、超高齢時代を迎えています。ということは、実際に60歳以上の患者さんの数が圧倒的に多くなります。この世代の白血

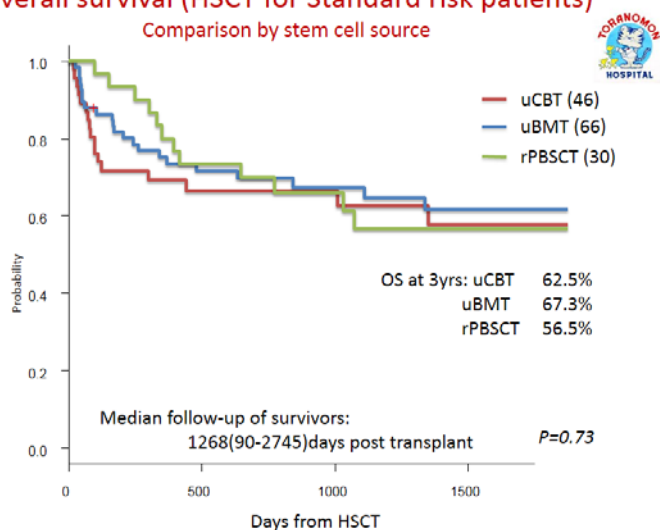
### 年齢別にみた白血病発症頻度



病の特徴としては、骨髄異形成症候群を基礎に発症する患者さんが多いこと、骨髄異形成症候群は造血幹細胞の質的な異常が原因ですから通常の抗がん剤治療、化学療法では治癒が期待できないこと、また白血病細胞そのものの特徴も若い人に比べると予後不良因子を持つ方が多いことも知られ、若い世代並みに治癒が期待できるような標準的な治療法が確立していません。こういう背景もあり、ミニ移植の登場で最も移植が必要とする患者さんが多い60歳以上の症例での移植数が日本でも急増しています。

最近では通常の化学療法で治癒が難しい症例に対しては、やはりミニ移植そのものでは再発が多いこともわかってきており、毒性は増加することなく、抗がん剤の量を増やす方法も可能となってきており、今後の治療成績の改善が期待できます。当院でも今まで20%ほどしか長期生存が期待できなかった日寛解の症例が、このやり方で50%以上治癒が期待できるようになりました。

### Overall survival (HSCT for Standard risk patients) Comparison by stem cell source



Nishida A et al, 2013 ASH

このように骨髄バンクと臍帯血バンク、さらには HLA ミスマッチ移植の台頭により、いかなる緊急の場合でもドナーの確保がほぼ可能となり、ミニ移植の概念の導入により、これまで立ちはだかっていた年齢や臓器障害の壁も乗り越えつつあります。当院では 2003 年ごろからこのミニ移植と臍帯血を組み合わせた臍帯血ミニ移植の開発に取り組み、生着不全は克服し、そのプロトコールは虎の門方式として広く国内外に知られています。最近では、毒性は減らしても、抗腫瘍効果は落とさないレジメンの開発にも取り組み、かなり良好な成績を出しています。この 10 年間は年間臍帯血移植数 100 例程度を続けており、これも世界的にもトップクラスと評価されるようになってきました。

現在は、逆にどういう状況でも移植医療を提供できるがゆえに、ただ安易に移植を実施するということではなく、移植すべきなのか、化学療法で良いのか、お一人お一人の状況を十分検討して治療方針を定めるべく、慎重に血液内科診療に取り組んでいく必要があると虎の門チーム一体となって精進しております。

