

造血幹細胞移植の現況と課題

原田, 実根

九州大学大学院医学研究院病態修復内科学分野 : 教授 : 血液内科学, 臨床腫瘍学, 造血幹細胞移植

<https://doi.org/10.15017/3856>

出版情報 : 福岡醫學雜誌. 98 (2), pp.35-47, 2007-02-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :

造血幹細胞移植の現況と課題

九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学分野

原 田 実 根

はじめに

すべての血球に分化し、かつ自己複製能を有する造血幹細胞は、骨髄だけでなく末梢血にもごく少数ながら存在することが古くから知られており、最近では臍帯血中にも存在することが明らかにされている。したがって、造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) は、造血幹細胞源やドナーのちがいによって表 1 に示すように多様化している。しかし、末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT) も臍帯血幹細胞移植 (cord blood stem cell transplantation, CBSCT) も、膨大な基礎的、臨床的研究がなされて来た骨髄移植 (bone marrow transplantation, BMT) から発展してきた造血幹細胞移植法であり、その原理や臨床応用は BMT を基本としている。いずれの移植法も保険診療が認められているが、唯一実施されていないのは非血縁ドナーからの PBSCT である。本稿では、わが国における造血幹細胞移植の現状と課題について、われわれの経験を中心に述べてみたい。

1. わが国における同種骨髄移植の臨床応用

わが国において、近代的な同種 BMT の本格的な臨床応用が開始されたのは 1974 年頃のことである。臨床応用に積極的に取り組んだのは、名古屋大学第一内科、大阪府立成人病センター内科、金沢大学第三内科の移植チームであったが、当初は移植に密接に関連した合併症 (GVHD, 間質性肺炎, 敗血症など) による死亡 (transplant-related mortality, TRM) が相次ぎ、多数の貴重な症例を失った¹⁾。当時在籍していた金沢大学第三内科では、同種 BMT はまだ実験的で危険な治療であるという評判が広まったためか、移植のために紹介される症例は北陸地方以外の患者さんばかりであった。わが国における移植後長期生存の最初の成功例は金沢大学から報告された。症例は 27 歳の男性、診断は急性リンパ性白血病の再発例で、1978 年 6 月 22 日 HLA が遺伝的に一致する 18 歳の妹から同種 BMT が行われた²⁾。移植後、急性および慢性 GVHD、さらに間質性肺炎を併発したが、その後白血病の再発なく 27 年間生存された。本症例では、骨髄細胞の性染色体は XY 型から 100%XX 型に変換しており、このことは生着の直接的な証明として利用され、同時に BMT が最近注目されている再生医療のプロトタイプであることを示している。

表 1 造血幹細胞移植

| 幹細胞ソース | ドナー | 移植の種類 | 臨床応用 | 保険適用 |
|--------|------------|----------------|---------------------|---------------------|
| 骨 髄 | 一卵性双生児 | 同系骨髄移植 | 1974 | 1983 |
| | HLA 一致血縁者 | 同種骨髄移植 | 1975 | 1983 |
| | HLA 一致非血縁者 | 非血縁ドナー骨髄移植 | 1989 | (1993) ^a |
| | 自己 | 自家骨髄移植 | 1978 | 1994 |
| 末梢血 | 自己 | 自己末梢血幹細胞移植 | 1988 | 1994 |
| | HLA 一致血縁者 | 同種末梢血幹細胞移植 | (1993) ^b | 2000 |
| | HLA 一致非血縁者 | 非血縁ドナー末梢血幹細胞移植 | 1998 | (N.D.) ^c |
| 臍帯血 | HLA 一致血縁者 | 同種臍帯血幹細胞移植 | 1994 | 1998 |
| | HLA 一致非血縁者 | 非血縁ドナー臍帯血幹細胞移植 | 1997 | (2000) ^d |

a. 日本骨髄バンク (JMDP) を介した骨髄移植が開始された

b. 欧米における本格的な臨床応用

c. 日本では未施行 (not done)

d. 日本臍帯血バンクネットワークを介した臍帯血移植が開始された

Mine HARADA

Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences
Current Status and Issues in Hematopoietic Stem Cell Transplantation

同種 BMT の臨床応用が開始された当初、特異的な移植免疫反応である移植片対宿主反応 (graft-vs-host reaction, GVHR) に基づく病態である移植片対宿主病 (graft-vs-host disease, GVHD) の診断には非常に難渋を強いられた。特徴的な丘疹性紅斑は特異疹ではなく、肝および腸管の GVHD 病変である黄疸と下痢は鑑別診断が困難であり、われわれだけでなく病理医も未経験の病態であった。欧米では中等症から重症の急性 GVHD の頻度が 50%以上と報告されていたが、われわれの数少ない経験では 25%前後と低く、多臓器不全で死に至る重症例も少数しか経験しなかった。その後、日本人症例は欧米人症例に比べて急性 GVHD が低頻度であることが報告され、その理由として遺伝的均質性が指摘された³⁾。一方、GVHD の予防や治療に抗胸腺細胞抗体あるいは抗胸腺細胞グロブリン (ATG) が有効なことが示され⁴⁾⁵⁾、臨床応用が進められ、現在では ATG が臨床的に用いられている。また、移植片から T 細胞を除去する方法も GVHD 予防にきわめて有効であるが、ドナー T リンパ球が抗白血病作用を示す移植片対白血病 (graft-vs-leukemia, GVL) 効果も失われることから、最近では、T 細胞除去 BMT は実施されない。いずれにしろ、以上の知見はドナー由来 T 細胞によって GVHD が誘導されることを証明している。1980 年代後半には、T 細胞に特異的な免疫抑制作用を有するカルシニューリン阻害剤である ciclosporine が開発され、急性 GVHD の予防に頻用されるようになり、急性 GVHD の発症は著明に減少した。さらに、1990 年代後半に登場したカルシニューリン阻害剤 tacrolimus (FK 506) も効果的で GVHD の予防や治療に大きな期待が寄せられている。

同種 BMT 患者の予後を左右する最も重大な合併症は間質性肺炎 (Interstitial pneumonia, IP) であり、約半数の症例に合併し、致死率は約 50%であり、移植成績を改善するために解決すべき最も重要な問題であった¹⁾。同種 BMT 後の IP の原因としては cytomegalovirus (CMV) と *Pneumocystis (P) carinii* が重要であったが、*P. carinii* 肺炎は sulfa-methoxazole-trimethoprim (ST 合剤) の予防投与の徹底によって防止できるようになった。しかし、CMV 肺炎は常に死因のトップを占め、致死率も 90%にも及び、移植は成功したが CMV-IP で失った症例が続出していた。CMV 肺炎は、移植後 2—4 ヶ月に好発するが、日本人成人では 90%以上が CMV 抗体陽性であるため⁶⁾、ほとんどの場合移植を引き金に CMV 既感染の再活性化が生じ、免疫不全患者の日和見感染症として発症する⁶⁾⁷⁾。CMV 未感染者に CMV 既感染ドナーからの移植を行うと CMV 肺炎の発症リスクが高くなる。レシピエントもドナーも CMV 抗体陰性の場合、輸血にはすべて CMV 抗体陰性の血液製剤を選択的に使用する。CMV 感染症の予防や治療には、当初高力価の CMV 中和抗体やインターフェロン α の投与が試みられたが、予防効果や治療効果は十分とはいえなかった⁸⁾⁹⁾。CMV のウイルス量は CMV 感染症発症と密接に関連するので、移植後の CMV 感染モニタリングの重要性が指摘されていた。CMV 抗原血症はウイルス量を反映すると考えられるが、1990 年代に入って CMV に感染した末梢血中の白血球を血清学的に評価する方法が開発された¹⁰⁾。また、CMV にきわめて強力な抗ウイルス効果を有する ganciclovir が使用可能となり、致命的 CMV 肺炎は減少した。さらに最近では、移植後 CMV 抗原血症をモニターしながら、陽性化した場合に ganciclovir を早期投与する、いわゆる preemptive therapy が標準的に実施されるようになり、CMV 肺炎は著減している。CMV の同定には real-time PCR 法も利用され、現在抗原血症と PCR 法の比較検討が行われている。さらに、CMV 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) の同定も可能になり¹¹⁾、CTL を用いる養子免疫療法も試みられている。

このように、同種 BMT は新しい免疫抑制剤 (ciclosporine, tacrolimus) の導入、支持療法や合併症対策の進歩とくに CMV 肺炎の克服、さらに移植前の臨床状態を良好にするため移植時期を非寛解期から寛解期に移行させることなどによって、移植後早期の TRM が大幅に減少した。例えば、同種 BMT の移植成績を移植年代別生存率で見ると、図 1 のように移植成績は年々飛躍的に向上している。主要血液疾患に対する同種 BMT の治療成績 (表 2) では、5 年生存率と 10 年生存率はほぼ変わらない、すなわち生存曲線はプラトーに達していることが示されている。したがって、同種 BMT は、かつては「不治の病」とされていた難治性血液疾患に対して高率に長期生存が期待できる治癒的治療法と位置付けられている¹²⁾。

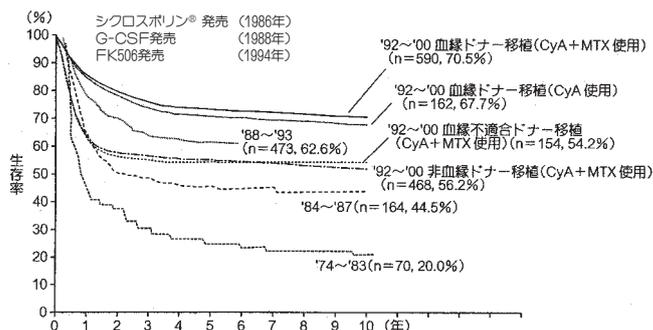


図1 同種骨髄移植の移植年代別生存率

(Transplantation Now Vol.8. No.1, 1995, JSHCT Annual Report 2003)

同種骨髄移植は、シクロスポリンの使用が可能になった1986年以降生存率が向上、それに比べ有意な成績改善が示されている。

表2 同種骨髄移植による主要血液疾患の治療成績

| 疾患 | 移植時期 または年齢 | 5年/10年生存率 (症例数) | |
|-----|---------------|-----------------|-----------------|
| | | 血縁ドナー骨髄移植*1 | 非血縁ドナー骨髄移植*2 |
| AML | 第1寛解期 | 63% / 60% (540) | 58% / NA (436) |
| | 第2寛解期 | 59% / 51% (206) | 57% / NA (319) |
| | 非寛解期 | 22% / 17% (265) | 16% / NA (455) |
| ALL | 第1寛解期 | 56% / 52% (440) | 57% / NA (527) |
| | 第2寛解期 | 29% / 27% (76) | 47% / NA (297) |
| | 非寛解期 | 14% / 14% (182) | 16% / NA (354) |
| CML | 第1慢性期 | 74% / 70% (693) | 58% / NA (662) |
| | 移行期 | 45% / 39% (75) | 42% / NA (150) |
| | 急性転化期 | 26% / 26% (72) | 14% / (-) (110) |
| AA | 16-19歳 | 74% / 72% (89) | 63% / NA (104) |
| | 20-29歳 | 79% / 79% (181) | 61% / NA (61) |
| | 30-39歳 | 74% / 74% (99) | 54% / NA (40) |

AML：急性骨髄性白血病，ALL：急性リンパ性白血病，CML：慢性骨髄性白血病，

AA：再生不良性貧血，NA：Not Available

* 1 (日本造血幹細胞移植学会 平成16年度全国調査報告書，2005年2月)

* 2 (日本骨髄バンク 2004年度集計，2004年12月，無病生存率で示す)

2. 造血幹細胞移植の動向

造血幹細胞移植 (HSCT) は、造血幹細胞源やドナーのちがいによって多様化しているが、臨床応用から保険適用までの期間は移植のタイプによって大きく異なっている (表1)。このことは、保険適用が必ずしも科学的評価に耐えうるデータに基づいてではなく、その時点での医療状況や社会的要請によって決定されるためと推測される。しかしながら、いったん保険診療が認められると、その治療法はあたかも確立された治療法のように一人歩きするようになり、科学的検証がきわめて難しくなる。この点は、わが国における臨床研究、とくに臨床試験の実施を困難にする大きな要因と考えられ、今後改善すべき医療システムの重要な課題といえる。

わが国における HSCT の動向を図2に示す。これまでの移植件数の累積は30,000例を超えると推定され、最近では年間3,000例以上のHSCTが実施され、自己移植が1/3以下、同種移植が2/3以上を占める。血縁ドナーが得られる場合、HSCTの基本である同種BMTの実施件数は減少し、その代替法として2000年に保険適用となった同種PBSCTが急増したが、最近やや減少傾向を示している。一方、血縁ドナーが得られない場合、非血縁ドナーからのBMT (unrelated donor BMT, UR-BMT) が積極的に実施されている。1991年に設立された日本骨髄バンク (Japan Marrow Donor Program, JM DP) を介して1993年から2006年までに実施されたUR-BMTの件数は7,000例を超え、ドナー登録数も260,000人に到達し

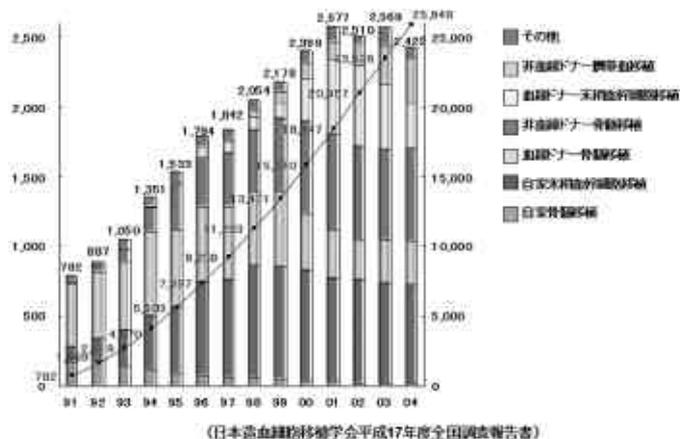


図2 わが国における造血幹細胞移植の推移

UR-BMT は血縁ドナーBMT と同様に治癒的治療法として一般化しつつある¹³⁾。HLA 遺伝子のアレルレベルの検討によって、日本人では欧米人と異なり HLA-A, B 不適合が移植成績により強く影響することが指摘されている¹⁴⁾。最近では、HLA-C 不適合が拒絶や GVHD に関与しうることが明らかにされつつある。これまで、非血縁ドナーから骨髄採取までのコーディネートに数ヶ月を要していたが、その短縮化が図られ、ドナーの年齢上限も 55 歳に引き上げられた。今後ドナープールの拡大(JMDP では 300,000 人を目標)とともに、より適合度の高いドナーが得られるようになるものと期待される。欧米と異なり日本では、まだ非血縁ドナーからの PBSCT は実施されていないが、今後取り組むべき課題である。

一方、第三世代の HSCT として 1990 年代に臨床応用が開始された CBSCT は、1998 年の保険適用、さらに 2000 年にスタートした日本さい帯血バンクネットワークの設立によって急速に普及しつつあり、2006 年までに 3,300 例以上に実施されている。CBSCT は、当初移植細胞数が限定されるために主に小児例に用いられていたが、最近では成人例への移植が増加して、成人の CBSCT が約 8 割を占め、年間移植件数は UR-BMT に匹敵しつつある。これまでの成績から、同種 BMT や同種 PBSCT に比べて、HLA 不適合でも GVHD の増加はみられないものの、生着不全、移植後の造血回復遅延や免疫不全が問題点として指摘され、予後影響因子として移植細胞数や HLA 適合度の重要性が明らかにされている。移植成績は、実施施設によって大きく異なり、一部の施設では UR-BMT に負けない優れた成績が報告されているが¹⁵⁾、全体の成績は UR-BMT に比べて不良である。その理由としては、CBSCT は UR-BMT と異なり、第三者(コーディネーターや麻酔医)の介在がなく迅速に実施できるため、ドナー検索の時間に余裕のない病期の進行した症例に実施される場合が多いことが考えられる。CBSCT は、1) アクセスが容易でドナーのリスクもない、2) HLA 不適合(1-3 抗原)でも GVHD は重症化しない、など有利な点もあるが、移植細胞数が限定され、生着遅延の原因になりうるという大きな欠点を有する。そこで、この欠点を克服するため 2 ユニットの臍帯血を移植する複数臍帯血移植が中国、米国そしてわが国でも試みられた。その結果、複数臍帯血移植は安全に実施可能であり、いわゆる cell dose バリアを解決できる可能性が示されている¹⁶⁾。この方法の有効性が確認されれば、HSCT における CBSCT の役割は極めて大きいものと予想される。

3. 自己造血幹細胞移植

自家 BMT は大量癌化学療法を可能にする方法として、1980 年代に積極的に利用されていた。具体的には、骨髄細胞を冷凍保存し¹⁷⁾、骨髄破壊的な大量癌化学療法を実施し、その骨髄レスキューに解凍した自己骨髄を移植する方法であり、わが国では 1982 年に最初の成功例が報告された¹⁸⁾。しかし、1980 年代後半から、癌化学療法後や造血因子投与後に骨髄から末梢血に動員される PBSC を大量に採取し、これを自家移植に用いる自己 PBSCT が自家 BMT より優れた方法として急速に普及し、最近では自家 BMT はほとんど行われなくなった(図 2)。わが国では、自己 PBSCT は HSCT の中で最も多く、一時は年間 700 例以

た。1999 年以降、UR-BMT は血縁ドナー BMT より多く実施されるようになり、同種 HSCT の中で最も多く実施されている(図 2)。わが国で UR-BMT が急速に普及した理由としては、1) 血縁ドナー BMT と遜色ない治療成績が得られている(表 2)、2) ドナープールの拡大により適合ドナーが増加した、3) HLA 検査が血清型から DNA 型になり適合度の高いドナーが得られる、などが考えられている。UR-BMT 後の 5 年生存率は欧米の成績よりも明らかに優れており、血縁ドナー BMT と同様に高率に治癒が期待できることから(表 1)、

上実施され、種々の悪性腫瘍に対して既に7,000例以上実施されているが、残念ながらエビデンスになりうるような報告はほとんどなされておらず、最近では減少傾向を示している。したがって、癌治療戦略において、自己PBSCによって可能な骨髄破壊的大量癌化学療法がどのように位置づけられるか、未だに明らかにされていない。

自己PBSCは、自家BMTと同じ治療原理を有するが、自家BMTに比べて、1)移植後の造血回復が速やかである、2)造血幹細胞採取に全身麻酔を必要としない、3)したがって経費を節減できる、などの利点が指摘され、急速に普及した。わが国における自己PBSCの本格的な臨床応用は、小児に対しては1988年徳島大小児科で、成人に対しては1989年九大第一内科で開始された¹⁹⁾。骨髄から末梢血へのPBSCの動員は、化学療法後の造血回復期に顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) を併用する方法が一般的である²⁰⁾。PBSCが骨髄から末梢血へ動員されるメカニズムについては種々検討が行われ、少なくともG-CSFが造血幹/前駆細胞に直接作用しているわけではなく、G-CSFが好中球を活性化することを介してケモカインや接着因子が修飾を加えられ、1)造血幹細胞の遊走能刺激、2)造血幹細胞と造血支持組織との結合阻害、3)造血幹細胞の血管基底膜通過、などの複数の因子がバランスよく作用してPBSCの末梢への動員を可能にしていることが明らかにされつつある²¹⁾²²⁾。

自己PBSCを利用する急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) の治療方式を図3に示す。まず、寛解導入療法により完全寛解 (complete remission, CR) が得られたら、寛解地固め療法を2コース実施し、その造血回復期にG-CSFを併用投与してPBSCを動員し、連続血液成分分離装置でPBSCに富む単核球分画を大量に採取、凍結保存する。自己PBSCの具体的な症例を図4に呈示する。症例は26歳男性、AMLで、移植前治療として大量のbusulfan (BU), etoposide (VP-16), Ara-CからなるBEA療法を施行後、十分量の自己PBSCを移植した。移植後、白血球および血小板は急速に減少し、顆粒球は0となった。しかし、移植後9日目には白血球、顆粒球とも1,000/ μ l以上に回復、15日目には血小板も20,000/ μ l以上となり、生着が確認された。血小板輸血はわずか2回であり、きわめて速やかな造血回復といえる。福岡BMTグループでは、1989年よりAMLに対する寛解後療法として自己PBSCによって可能な骨髄破壊的大量化学療法の検討を開始した(図3)²³⁾。1993年までにAMLの第一寛解期 (CR1) に自己PBSCを受けた94例の非再発生存率 (relapse-free survival, RFS) は、初診時の染色体所見からt(8;21), t(15;17), inv(16)の核型を示す低リスク群、正常核型の標準リスク群、その他の核型の高リスク群に分けると、5年RFSはそれぞれ85.5%, 60.4%, 41.6%であった(図5)²⁴⁾。標準リスク群の成績はAMLのCR1の同種BMTの成績に匹敵するものといえる。この成績は、十分量のPBSCが採取可能で大量化学療法に耐えうる良好な全身状態を有する症例が選択されているというバイアス是否定できないが、自己PBSCがAMLの寛解後療法として期待できることを示唆している。この結果を検証するために、CR1のAMLに対する寛解後療法として自己PBSCの安全性、有効性を多施設共同の、共通プロトコールによる前期第II相試験として検討した。1993年から1995年の間に登録された105例中、49例は様々な理由で移植を受けず、残る56例にCR1での自己PBSCによる治療が行

初回寛解時のAMLに対する骨髄破壊的大量化学療法と自己末梢血幹細胞移植 (Auto-PBSC)

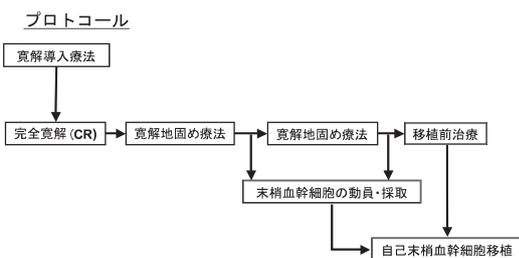


図3 急性骨髄性白血病に対する自己PBSC

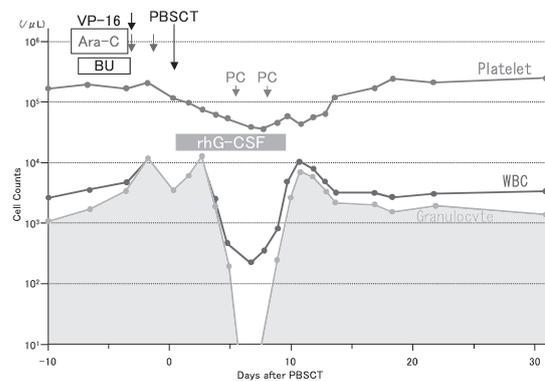


図4 自己PBSCの臨床経過

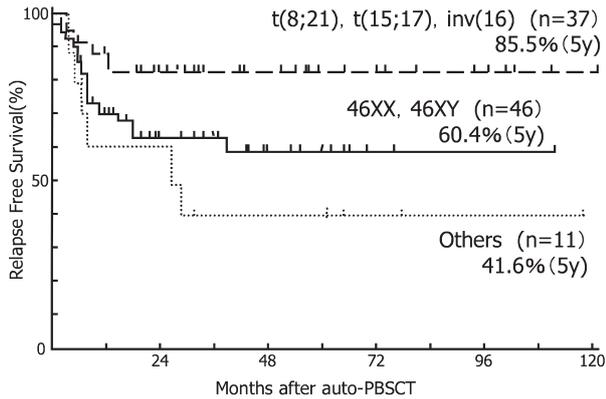


図5 福岡 BMT グループにおける AML への auto-PBSCT の成績

福岡 BMT グループで AML 第一寛解期に auto-PBSCT を行った症例の成績を示す。初診時の染色体で、低リスク群、標準リスク群である正常核型、高リスク群に分けて非再発生存率を表した。全例で、白血病細胞の抗がん剤感受性を増加させるための G-CSF を併用した BEA 療法を移植前治療として使用した。

解析すると、6年 RFS は A 群 47.2%、B 群 55.1% と自己 PBSCT 群の方が維持療法群より良好な結果が得られたが、有意差は認められなかった (図 6)²⁶⁾。

自己 PBSCT によって可能な骨髄破壊的な大量化学療法は、AML に対する治癒をめざした寛解後療法として期待される。これまで報告された化学療法と自家 BMT との無作為化比較試験の報告²⁷⁾では、自家 BMT の方が再発が少なく抗白血病効果に優れるが、治療関連毒性 (regimen-related toxicity, RRT) の増強や TRM の増加によって、結果としては明らかな優位性は認められていない。一方、自己 PBSCT は自家 BMT に比べて移植後の速やかな造血回復が多く^{23)~25)}の報告で確認されており、造血幹細胞採取に全身麻酔を要しない点とともに自己 PBSCT の有利な点といえる。さらに、迅速な造血回復により RRT の低下、TRM あるいは非再発死亡の減少により、自家 BMT に比べて自己 PBSCT による治療成績の向上が期待される。したがって、AML/CR1 に対する寛解後療法として自己 PBSCT の有用性を確かめるためには、標準的な寛解後療法との前方視的無作為化比較臨床第 III 相試験が必要である。そこで、日本細胞治療

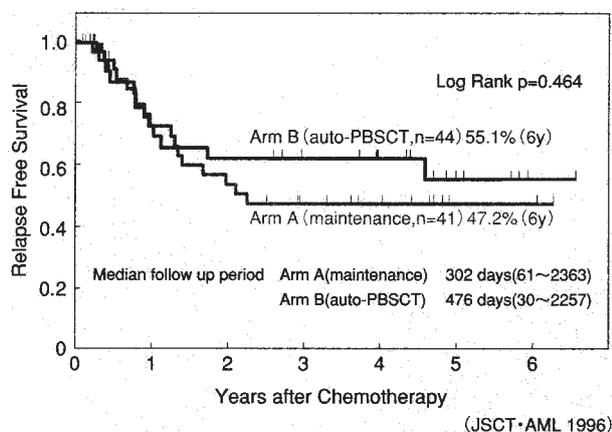


図6 AML 第一寛解期に対する寛解維持療法と G-CSF/BEA+auto-PBSCT の無作為化比較第 II 相試験の治療成績

われた。その結果、きわめて速やかな造血回復が認められ、移植後 100 日以内の TRM は 8% (4 例)、RFS は 60.8% であった。一方、移植を受けず化学療法による治療が行われた 49 例の RFS は 38.4% で有意に低い成績であった²⁵⁾。

前期第 II 相試験の結果から、AML の寛解後療法としての自己 PBSCT の有効性を検証するため、AML/CR1 の症例を対象に自己 PBSCT と通常の寛解維持療法を比較する前方視的無作為化比較第 II 相試験を実施した²⁶⁾。CR が得られた症例を無作為に A、B の 2 群に分け、2 コースの寛解地固め療法後に A 群は通常の寛解維持療法、B 群は自己 PBSCT が実施された。123 例が登録されたが、うち 37 例は種々の理由で無作為化が行われず、また A 群のうち 9 例、B 群のうち 14 例は割り付けられた治療以外の治療を受けた。最終的に移植を受けた症例における造血回復はきわめて速やかであった。治療成績を移植を受けなかった例も割り付けられた群に含めて (いわゆる intention

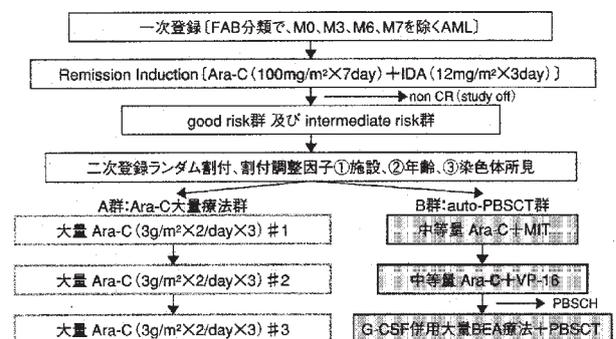


図7 AML に対する寛解後療法 (Ara-C 大量療法 vs G-CSF/BEA+auto-PBSCT) のランダム化比較第 III 相試験のプロトコール

移植研究会 (JSCT) では低リスクおよび標準リスクの AML/CR1 の症例に対する自己 PBSCT の臨床的有用性を検討するため、図 7 に示すように、標準的治療とされる Ara-C 大量療法との前方視的無作為化比較第 III 相試験を開始している。この臨床試験によって、AML の治療戦略における自己 PBSCT によって可能な大量化学療法の寛解後療法としての位置づけが明らかになるものと期待される。

4. 同種 BMT と同種 PBSCT

1990 年代に入り、自己 PBSCT が自家 BMT より有利な点を考慮して、同種 BMT と治療原理が同一である同種 PBSCT の臨床応用が開始された。また、G-CSF 単独投与によって健常人から大量の PBSC を動員・採取できることが明らかにされた²⁸⁾。当初、動員・採取される PBSC の中には T リンパ球が骨髄の 10 倍以上含まれているため、GVHD の増加や重症化が危惧された。しかし、初期の報告では、同種 PBSCT は同種 BMT に比べて移植後の速やかな造血回復は明らかにされたが、GVHD の増加や重症化については一定の成績は得られなかった。そこで、欧米では同種 BMT と同種 PBSCT の前方視的無作為化比較試験 (prospective randomized controlled trial : RCT) によって両者の差異が検証された。多くの報告では、同種 PBSCT における速やかな造血回復が確認されたが、GVHD や生存率 (overall survival : OS, disease-free survival : DFS) に関しては必ずしも一定の成績は得られていない。そこで、造血器腫瘍に対する同種 BMT と同種 PBSCT の RCT について、個別症例のデータに基づいたメタアナリシスの結果が報告された (図 8)²⁹⁾。有意差が認められたのは、好中球の生着、血小板の生着、全身型慢性 GVHD、再発率、再発による死亡率、DFS であった。急性 GVHD や OS について、有意差は認められていない。したがって、少なくとも同種 PBSCT の同種 BMT に対する優位性は確認されていない。

わが国では、同種 PBSCT は 2000 年に保険適用が認められて以来、同種 BMT の代替法として急速に普及し、2001 年には同種 PBSCT の実施症例数は同種 BMT のそれを超えた (図 2)。同種 PBSCT の有利な点、不利な点が明らかにされないまま、同種 PBSCT が同種 BMT より優先的に実施されている状況といえる。そこで、わが国で 1999 年から 2001 年に実施された同種 BMT (295 例) と同種 PBSCT (214 例) の症例調査を行い、比較検討した。その結果、有意差が見られたのは全身型慢性 GVHD のみであった (表 3)³⁰⁾。この解析は後方視的であり、症例選択基準や移植方法の違い、施設間格差など大きなバイアスが避けられない比較である。さらに、日本人は同種 BMT 後の急性および慢性 GVHD が欧米人より低頻度であ

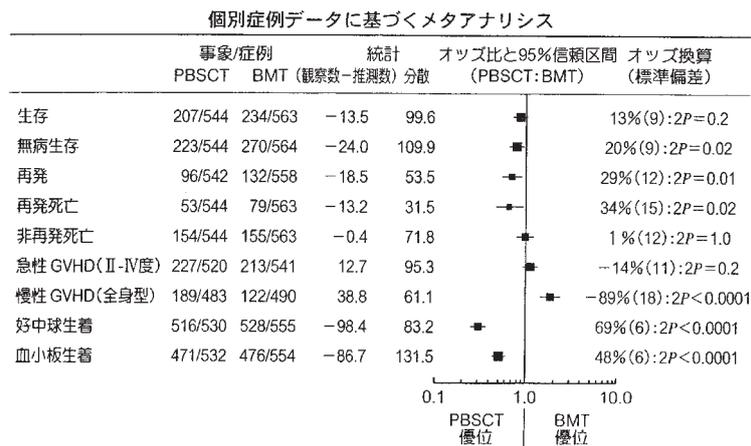


図 8 造血器腫瘍に対する同種 PBSCT 対同種 BMT (Stem Cell Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol 22 : 5079, 2005)
造血器腫瘍に対する同種 PBSCT と同種 BMT の比較では、好中球生着、血小板生着、全身型慢性 GVHD、再発率、再発死亡、DFS に有意差が認められたが、急性 GVHD や OS については認められなかった。

表3 日本人症例における血縁ドナーからの同種 BMT 対同種 PBSCT の臨床成績の比較解析 (1999~2001)¹¹⁾

| | BMT | PBSCT | |
|-------------------------|------|-------|------------|
| 症例数 | 295 | 214 | |
| 好中球>500/ μ Lの回復日 | 16 | 14 | NS |
| 血小板>20,000/ μ Lの回復日 | 22 | 18 | NS |
| 急性GVHD (II~IV度) (%) | 32.0 | 37.4 | NS |
| 慢性GVHD (全身型) (%) | 27.1 | 41.9 | $p < 0.01$ |
| 100日目の移植関連死亡 (%) | 9.7 | 15.0 | NS |
| 標準リスク群における再発率 (%) | 8.1 | 7.5 | NS |
| 高リスク群における再発率 (%) | 37.1 | 33.3 | NS |
| 標準リスク群における非増悪2年生存率 (%) | 64.7 | 68.2 | NS |
| 高リスク群における非増悪2年生存率 (%) | 37.7 | 34.9 | NS |
| 標準リスク群における2年生存率 (%) | 73.8 | 74.1 | NS |
| 高リスク群における2年生存率 (%) | 44.5 | 39.1 | NS |

ることはよく知られている。したがって、これらのことを考慮して造血幹細胞移植における同種 PBSCT の位置づけを明らかにするためには、わが国においても同種 BMT と同種 PBSCT の大規模 RCT を実施することが不可欠である。そこで、2002年に「成人白血病に対する HLA 一致血縁ドナーからの同種骨髄移植と同種末梢血幹細胞移植の無作為比較試験」を厚生省班研究として開始した。具体的には、同種造血幹細胞移植が適応となる成人白血病を対象とし、白血病無再発生存 (relapse-free survival, RFS) と OS を主要評価項目として同種 BMT と同種 PBSCT の有効性を比較し、同時に骨髄ドナーと PBSCT ドナーの安全性を比較することを目的とした臨床第III相研究である。しかしながら、わが国の実績から十分到達可能と考えられた目標症例数 340 例に対して、症例登録は低迷しており試験の完遂が危ぶまれている。このように、わが国で RCT の実施が困難な理由としては、まず医療制度の問題として、保険診療が認められたことは治療法として確立しているのではないかという誤解、医師側の問題として、医師の科学的評価に基づかない裁量権や RCT に対する不慣れや無理解、そして患者側の問題点として、治療選択の好みや RCT に対する不安が挙げられる。同種 BMT と同種 PBSCT の RCT においては、患者サイドとくにドナーが BMT か PBSCT かの選択に強い決定権を有している実態が指摘され、RCT の成立がきわめて困難な状況に陥っている。わが国では非血縁ドナーからの同種 PBSCT (UR-PBSCT) はいまだ実施されていないが、血縁ドナーからの BMT と PBSCT を比較する RCT で得られるデータは UR-PBSCT の実現に非常に重要と考えられる³¹⁾。

5. 移植片対白血病 (GVL) 効果とミニ移植

1979年、白血病に対する同種 BMT において、急性および慢性 GVHD を合併した症例の方が、非合併例に比べて移植後の白血病再発が少なく生存率が高いことがシアトルから報告され、大きな注目を集めた³²⁾。この GVHD に伴う抗白血病効果は多くの臨床的観察事実により確認され、GVHD を伴わない場合にも見られることから、移植片対白血病 (graft-vs-leukemia, GVL) 効果と呼ばれる (図9)。この GVL 効果は、白血病に対する同種 HSCT の治療原理が抗白血病免疫療法あるいは抗原特異的免疫療法であることを示唆する。さらに、GVL 効果の概念は固形腫瘍に対する同種 HSCT の臨床応用へと発展し、例えば腎細胞癌に対する同種 HSCT において GVT (graft-vs-tumor) 効果の存在が確認され³³⁾、われわれも臨床応用を試みている³⁴⁾。一方、GVL 効果を誘導しうる有力な標的抗原としてマイナー組織適合抗原 (minor histocompatibility antigen, mHA) の重要性が明らかにされ、既に数種類の mHA が同定されており、免疫療法としての同種 HSCT の研究進展が期待される³⁵⁾。

従来、同種 HSCT は、異常をきたした造血幹細胞を正常な造血幹細胞で置き換える replacement therapy とみなされ、移植片拒絶を防ぐための強力な免疫抑制、さらに拒絶を免れた造血幹細胞が生着する空間 (niche) を作り出すために、骨髄破壊的な移植前治療 (myeloablative conditioning) が必須と考えられてきた。また、白血病に対する HSCT では残存白血病細胞を根絶するための骨髄破壊的抗白血病効果も con-

conditioning の役割として求められていた。1990年代に入り、多くの動物実験や臨床経験の蓄積から、強力な免疫抑制がなされ、十分量の造血幹細胞が移植されれば、myeloablative conditioning を用いなくても生着が得られることが明らかにされ、conditioning には骨髄破壊的作用よりも免疫抑制作用がより重要と考えられるようになった。これらの知見に基づいて、1990年代後半に conditioning を骨髄非破壊的にした HSCT (nonmyeloablative conditioning stem cell transplantation, NST) あるいは通常より減弱化した HSCT (reduced-intensity conditioning stem cell transplantation, RIST), いわゆるミニ移植が開発された³⁶⁾³⁷⁾。その後、ミニ移植の有効性が次々と示され、わが国でも積極的な臨床応用が進められ、実施症例数は急速に増加しつつある。ミニ移植は、通常の HSCT に用いられる myeloablative conditioning に比べて骨髄抑制や RRT が減少し、TRM の低下が期待されるので、従来移植適応でないと判断されていた高齢患者 (55 歳以上) や主要臓器障害を有する症例に対しても NST や RIST は実施可能と考えられている。したがって、白血病に対するミニ移植は、治療原理として GVL 効果を期待する免疫療法ともいえる。

ミニ移植は、造血器腫瘍に対する同種 HSCT の適応拡大を可能にする新しいタイプの造血幹細胞移植であり、conditioning の直接的な抗腫瘍効果よりも GVL 効果を期待する治療法である。しかしながら、ミニ移植はまだ治療法として確立されているとはいえず、検討すべき課題が少なくない。具体的には、1) RRT の減少や TRM の低下は得られるか、2) どのような conditioning regimen が至適か、3) GVHD の頻度や重症度は減少するか、4) GVL 効果や GVT 効果は維持されるか、5) 通常と同種 HSCT と同等の成績が得られるか、6) 有効性の検証および有用性の評価をどのように行うか、などが挙げられる。したがって、ミニ移植は必ずしも安全で容易に実施できる移植法ではなく、同種 BMT や同種 PBSCT に習熟した移植医、移植チームによってあくまでも臨床試験として実施すべき状況にあり、今後その適応や有用性を明らかにしていくべきである。さらに、今後の重要な課題としては、1) 非血縁ドナー骨髄や臍帯血を用いるミニ移植は安全に実行可能か、2) 若年者 (55 歳未満) にも NST や RIST は適応拡大が可能か、など検討が待たれる³⁸⁾。

6. 難治性自己免疫疾患に対する自己 PBSCT

自己免疫疾患の生命予後は悪性腫瘍に比べると良好であるが、一部の症例では遷延性の機能障害や臓器障害が進行し、生活の質のレベルに重大な障害をもたらす。症例によっては急激に臓器障害が進行し死の転帰をとることもある。自己免疫疾患の動物モデルにおいては、図 10 に示すように、同種あるいは同系 BMT によって発症抑制や寛解導入が示されている。一方、血液疾患に対して同種および自己 HSCT を行ったところ、偶然合併していた自己免疫疾患が寛解した症例が蓄積されてきており、自己免疫疾患に対する HSCT の臨床応用の根拠となっている³⁹⁾。

自己免疫疾患の中で、従来の治療に抵抗性で重症または予後不良の病態が適応となる。全身硬化症 (sys-

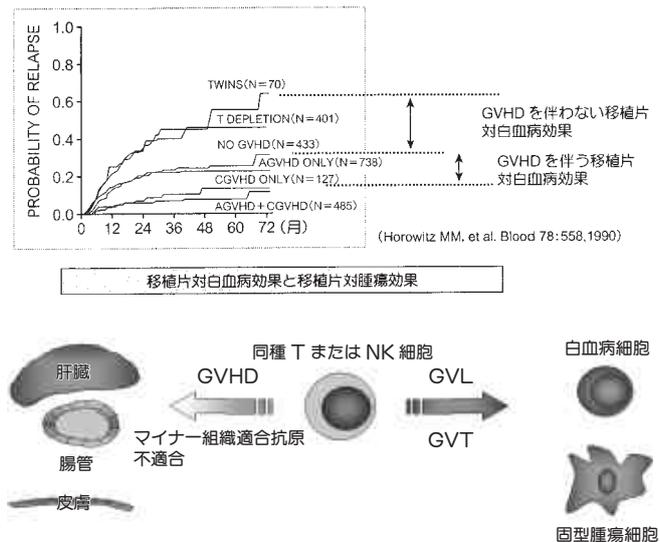


図 9 移植片対白血病効果と移植片対腫瘍効果

ドナー由来 T/NK 細胞によるホストの組織適合抗原 (HLA 抗原やマイナー抗原) を標的抗原とする移植免疫反応は移植片対宿主病 (GVHD) を惹起し、特徴的な臓器障害 (皮膚、肝、腸管) が生じる。この GVHD と同様に、同種移植後にみられるホストの白血病細胞の増殖を抑制する効果は移植片対白血病 (GVL) 効果と呼ばれる。この GVL 効果と同様に、固形癌に対する同種移植では移植片対腫瘍 (GVT) 効果が見られ、積極的な臨床応用が試みられている。

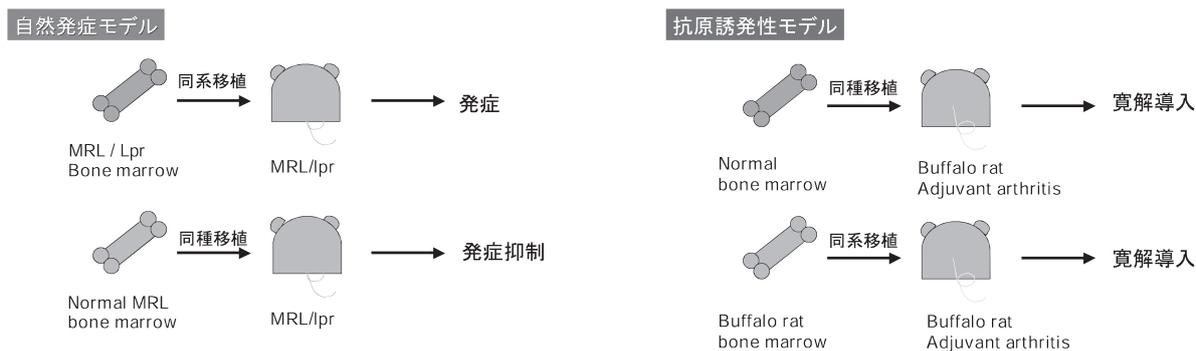
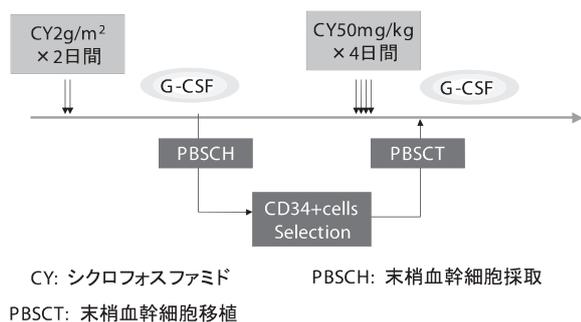


図 10 自己免疫疾患の動物モデルと BMT の効果



CY: シクロフォスファミド
PBSC: 末梢血幹細胞移植

図 11 大量免疫抑制療法と自己末梢血純化 CD34 陽性細胞移植

表 4 自己免疫疾患に対する自己 PBSCT の治療成績

| No. | 年齢/性 | 疾患名 | 観察期間 | 治療効果 | 再発(移植後の期間) |
|-----|------|----------|-------|----------|------------|
| 1 | 54/F | SSc, SLE | 56 ヶ月 | + | - |
| 2 | 54/F | ADM | 54 ヶ月 | + | - |
| 3 | 55/F | SSc | 48 ヶ月 | + | - |
| 4 | 58/M | SSc | 45 ヶ月 | + | - |
| 5 | 53/F | SSc | 43 ヶ月 | + | - |
| 6 | 53/F | SSc | 40 ヶ月 | + | - |
| 7 | 21/F | WG | 39 ヶ月 | + | + (19 ヶ月) |
| 8 | 47/F | SSc | 36 ヶ月 | + | - |
| 9 | 34/F | SSc | 20 ヶ月 | 皮膚+, IP- | + (20 ヶ月) |
| 10 | 61/F | SSc | 20 ヶ月 | + | - |
| 11 | 61/F | SSc | 15 ヶ月 | + | - |
| 12 | 44/F | SSc | 11 ヶ月 | + | - |
| 13 | 52/M | SSc | 7 ヶ月 | + | - |
| 14 | 42/F | DM | 2 ヶ月 | + | - |

SSc: Systemic sclerosis, ADM: Amyopathic dermatomyositis, WG: Wegener's granulomatosis, DM: Dermatomyositis

(2006 年 12 月)

temic sclerosis, SSc) は間質性肺炎を合併しやすく、確立された有効な治療法がないため、適応症例が多い。その他、われわれは皮膚筋炎⁴⁰⁾、ウェゲナー肉芽腫に対しても自己 PBSCT を試みている。自己 PBSCT の具体的な方法を図 11 に示す。まず PBSC を動員するため、比較的高用量の cyclophosphamide (CY) 2 g/m² を 2 回投与し、その造血回復期に G-CSF を併用投与して PBSC を連続血液成分分離装置によって大量に採取する。採取した PBSC から免疫学的方法(イムノビーズ)によって造血幹/前駆細胞(CD 34 陽性細胞)を純化し冷凍保存する。移植前治療(conditioning)の目的は自己反応性リンパ球の根絶である。われわれは、再生不良性貧血に対する同種 BMT で用いられる移植前治療(CY 50 mg/kg × 4 日)を選択している。これまでの経験では TRM は 1 例もなく、自己 CD 34 陽性細胞(中央値 4.9 × 10⁶/kg)の移植によって、好中球 > 500 μl は 9-13 日と速やかな生着が得られた⁴¹⁾。移植後の治療効果としては、皮膚硬化の改善、間質性肺炎の軽快、肉芽腫の縮小、難治性皮膚潰瘍/指尖潰瘍の軽快など全例に有効性を示す所見が得られた(表 4)。一方、CD 34 陽性細胞に純化した移植片には T 細胞が大部分除去されているため、各種の日和見感染症とくにウイルス感染症のリスクが高くなるので、同種 HSCT に準じた患者管理が重要である。これまでの経験から、難治性自己免疫疾患に対する自己 PBSCT の安全性と有効性が確認された。今後、患者選択基準の検討、通常の標準的治療との前方視的無作為比較試験、長期予後の検討などが必要である⁴²⁾。

おわりに

HSCT の多様化とともに、臨床的適応拡大や移植成績向上をめざして様々な研究開発が行われているが、取り組むべき課題も多い。具体的には、同種 BMT vs 同種 PBSCT、あるいは通常移植 vs ミニ移植

をどのように使い分けるか、また HLA 適合ドナーが得られない場合、UR-BMT, CBSCT, HLA 不適合血縁ドナーからの HSCT のいずれを選択するか、それらを判断する根拠となるデータはきわめて乏しい状況である。臨床的に有用なエビデンスを得るためには、倫理的かつ科学的に適正な臨床試験の実行が何よりも不可欠であり、保険診療あるいは日常診療といえども標準的治療が確立されていない場合には臨床試験として実施する (to be undertaken in approved clinical research protocols, CRP) 必要がある。わが国では、この CRP の考え方を徹底させることがきわめて重要であり、そのための努力が求められている。

参 考 文 献

- 1) 服部絢一編著：骨髄移植。中外医学社，東京，1983。
- 2) 幸道秀樹，吉田 喬，舟田 久，石野千津子，石崎武志，丹波和夫，末永孝生，金森一紀，手島博文，久田友一郎，原田実根，中村 忍，大槻典男，立野育郎，服部絢一：同種骨髄移植に成功し，graft-vs-host disease や間質性肺炎にも耐過し，長期生存中の急性リンパ性白血病の 1 例。臨床血液 21：375-381，1980。
- 3) Morishima Y, Morishita Y, Tanimoto M, Ohno R, Saito H, Horibe K, Hamajima N, Naito K, Yamada K and Yokomaku S: Low incidence of acute graft-versus-host disease by the administration of methotrexate and cyclosporine in Japanese leukemia patients after bone marrow transplantation from human leukocyte antigen compatible siblings; possible role of genetic homogeneity. The Nagoya Bone Marrow Transplantation Group. Blood 74: 2252-2256, 1989.
- 4) Harada M: Prevention or reduction of GVH reaction: Physical separation of immunocompetent cells and immunosuppressive potential of antithymocyte serum. Acta Haematol Jpn 40: 57-67, 1977.
- 5) Harada M and Gale, RP: Evaluation of antithymocyte globulin for human bone marrow transplantation. Antihematopoietic and immunosuppressive activity. Transplantation 33: 625-630, 1982.
- 6) Harada M, Yoshida I, Funada H, Hattori K, the Kanazawa University Bone Marrow Transplant Team: Interstitial pneumonia after allogeneic and autologous bone marrow transplantation. Jpn J Clin Oncol 14 (Suppl 1): 519-530, 1984.
- 7) 森 孝夫，吉本良三，安江静香，湯上礼子，筒井和美，酒井敦子，原田実根，松田 保，服部絢一：EIA, IHA, CFT によるサイトメガロウイルス抗体価の測定。医学のあゆみ 133: 864-865, 1985。
- 8) Teshima H, Masaoka I, Inoue I, Kato S, Naito K, Mori I, Kanamura A, Saito Y, Ohira M, Moriyama Y, Kodera Y, Harada M, Baba M, Nakade Y, Tasaka H and Yoshikawa S: Interstitial pneumonitis in allogeneic bone marrow transplantation: a report from the Japanese BMT study group. Bone Marrow Transplant 1: 179-184, 1986.
- 9) 森 孝夫，原田実根，松田 保，金沢大学骨髄移植チーム：CMV 感染症の予防。日本輸血会学雑誌 3: 297-300, 1987。
- 10) Gondo H, Minematsu T, Harada M, Akashi K, Hayashi S, Taniguchi S, Yamasaki K, Shibuya T, Takamatsu Y, Teshima T, Eto T, Nagafuji K, Mizuno S, Hosoka K, Mori R, Minamishima Y and Niho Y: Cytomegalovirus (CMV) antigenemia for rapid diagnosis and monitoring of CMV-associated diseases after bone marrow transplantation. Br J Haematol 86: 130-137, 1994.
- 11) Gondo H, Himeji D, Kamezaki K, Numata A, Tanimoto T, Takase K, Aoki K, Henzan H, Nagafuji K, Miyamoto T, Ishikawa F, Shimoda K, Inaba S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Nakashima H, Otsuka T, Kato K, Kuroiwa M, Higuchi M, Shibuya T, Kamimura T, Kuzushima K, Tsurumi T, Kanda Y and Harada M: Reconstitution of HLA-A*2402-restricted cytomegalovirus-specific T-cells following stem cell transplantation. Int J Hematol 80: 441-448, 2004.
- 12) 原田実根：内科 100 年のあゆみ (血液) 10. 造血幹細胞移植。日本内科学会雑誌 91: 2019-2023, 2002。
- 13) 日本造血細胞移植学会全国データ集計事務局：平成 16 年度，17 年度全国調査報告書。2005 年 2 月，2006 年 2 月。
- 14) Sasazuki T, Juji T, Morishima Y, Kinukawa N, Kashiwabara H, Inoko H, Yoshida T, Kimura A, Akaza T, Kamikawaji N, Kodera Y, Takaku F, Nose Y, Ono T, Sakamaki T, Kato S, Akiyama Y, Okamoto S, Dohy H, Harada M, Asano S for the Japan Marrow Donor Program: Effect of matching of class I HLA alleles on clinical outcome after transplantation of hematopoietic stem cells from an unrelated donor. N Engl J Med 339: 1177-1186, 1998.
- 15) Takahashi S, Iseki T, Ooi J, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y, Yamada T, Uchimaruru K, Tojo A, Shirafuji N, Kodo H, Tani K, akahashi T, Yamaguchi T and Asano S: Single-institute

- comparative analysis of unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation for adult patients with hematologic malignancies. *Blood* 104 : 3813-3820, 2004.
- 16) Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS, Verfaillie CM and Wagner JE : Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 105 : 1343-1347, 2005.
 - 17) Barker JN, Weisdorf JN, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS, Verfaillie CM and Wagner JEs : Conditions for cryo-preservation of human bone marrow for use in autologous transplantation. *Acta Haematol Jpn* 45 : 754-762, 1982.
 - 18) Harada M, Ishino C, Odaka K, Matsue K, Shiobara S, Kodo H, Mori I and Hattori K : Combined-modality therapy and autologous bone marrow transplantation in the treatment of advanced non-Hodgkin's lymphoma and solid tumor : The Kanazawa experience. *Transplant Proc* 14 : 733-737, 1982
 - 19) 原田実根, 藺田精昭, 高上洋一 (編集) : 末梢血幹細胞移植. 基礎から臨床まで. 南江堂, 1985.
 - 20) Teshima T, Harada M, Takamatsu Y, Makino K, Taniguchi S, Inaba S, Kondo K, Minamishima I, Ishii E, Nishimura J and Niho Y : Cytotoxic drug and cytotoxic drug/G-CSF mobilization of peripheral blood stem cells and their use for autografting. *Bone Marrow Transplant* 10 : 215-220, 1992.
 - 21) 宮本敏浩, 原田実根 : 末梢血幹細胞・前駆細胞の動員. *血液・免疫・腫瘍* 8 : 292-296, 2003.
 - 22) Teshima T, Harada M, Takamatsu Y, Makino K, Taniguchi S, Inaba S, Kondo, Minamishima, Ishii, Nishimura and Niho Y : Mobilization of human lymphoid progenitors after treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Immunol* 175 : 2647-2654, 2005.
 - 23]** Gondo T, Harada M, Miyamoto T, Takenaka K, Tanimoto K, Mizuno S, Fujisaki T, Nagafuji K, Hayashi S, Eto T, Taniguchi S, Akashi K, Harada N, Yamasaki K, Shibuya T, Matsuishi E, Ohno Y, Makino S, Takamatsu Y, Murakawa M, Teshima T, Hirota Y, Okamura T, Kinukawa N, Inaba S and Niho Y : Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 20 : 821-826, 1997.
 - 24) Harada M, Akashi K, Hayashi S, Eto T, Takamatsu Y, Teshima T, Hirota Y, Taniguchi S, Nagafuji K, Mizuno S, Gondo H, Niho Y, The Fukuoka Bone Marrow Transplant Group : Granulocyte colony-stimulating factor-combined marrow-ablative chemotherapy and autologous blood cell transplantation for the treatment of patients with acute myelogenous leukemia in first remission. *Int J Hematol* 66 : 297-302, 1997.
 - 25) 河野文夫, 清川哲志, 品川克至, 竹中克斗, 今城健二, 林 真, 広田雄一, 大野裕樹, 津田弘之, 権藤久司, 渋谷恒文, 久野修賀, 原田実根, 小川一誠, 高久史磨 : 成人急性骨髄性白血病第1寛解期における自己末梢血幹細胞移植の前期第II相試験—多施設共同研究—. *臨床血液* 40 : 1051-1057, 1999.
 - 26) Harada M, Imajo K, Shinagawa K, Gondo H, Kawano F, Ogawa M and Takaku F : Randomized phase II study of maintenance chemotherapy versus high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation as postremission therapy of AML. *Exp Hematol* 31 : 107, 2003.
 - 27) Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, Head DR and Wiernik PH : Chemotherapy Compared with Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation in the Management of Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *NEJM* 339 : 1649-1656, 1998.
 - 28]** Harada M, Nagafuji K, Kubota A, Mizuno S, Takenaka K, Miyamoto T, Ohno Y, Gondo H, Kuroiwa M, Okamura T, Inaba S, Niho Y : G-CSF-induced mobilization of peripheral blood stem cells from healthy adults for allogeneic transplantation. *J Hematotherapy* 5 (1) : 63-72, 1996.
 - 29]** Stem Cell Trialists' Collaborative Group : Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies : an Individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 23 : 5074-5087, 2005.
 - 30) Tanimoto ET, Yamaguchi T, Tanaka Y, Saito A, Tajima K, Karasuno T, Kasai M, Kishi K, Mori T, Maseki N, Morishima S, Miyakoshi S, Kasai M, Ohono Y, Kim SW, Numata A, Kami M, Takaue Y, Mori S and Harada M : Comparative analysis of clinical outcomes after allogeneic bone marrow transplantation versus peripheral blood stem cell transplantation from a related donor in Japanese patients. *Br J Haematol* 125 : 480-493, 2004.
 - 31]** 原田実根 : 造血幹細胞移植の進歩と多様化. *日本内科学会雑誌* 94 : 1271-1273, 2005.
 - 32]** Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD and Storb R : Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 300 :

- 1068-1073, 1979.
- 33) Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, Read EJ, Tisdale J, Dunbar C, Linehan WM, Young NS and Barrett AJ: Regression of metastatic renal-cell carcinoma after non-myeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 343: 750-758, 2000.
- 34) Baba E, Nagafuji K, Harada M: Allogeneic nonmyeloablative peripheral blood stem cell transplantation for treatment of advanced solid tumors. (Submitted)
- 35) Goulmy, Schipper, Pool, Blokland, Falkenburg F, Vossen J, Gratwohl A, Vogelsang G, Houwelingen H, Rood J: Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 334: 281-285, 1996.
- 36) Giralt S, Estey E, Albitar M, Besien KV, Rondon G, Anderlini P, O'Brien S, Khouri I, Gajewski J, Mehra R, Claxton D, Andersson B, Beran M, Przepiora D, Koller C, Kornblau S, Korbling M, Keating M, Kantarjian H and Champlin R: Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 89: 4531-4536, 1997.
- 37) Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A and Or R: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 91: 756-763, 1998.
- 38) 原田実根: 造血幹細胞移植の適応拡大—ミニ移植の現況. *日本内科学会雑誌* 93: 465-470, 2004.
- 39) Openshaw H, Nash RA, McSweeney PA: High-dose immunosuppression and hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune disease: clinical review. *Biol Blood Marrow Transplant* 8: 233-248, 2002.
- 40) Oryoji K, Himeji D, Nagafuji K, Horiuchi T, Tsukamoto H, Gondo H and Harada M: Successful treatment of rapidly progressive interstitial pneumoni with autologous peripheral blood stem cell transplantations in a patient with dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 24: 637-640, 2005.
- 41) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyoma T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, Tanaka Y, Nagasawa K and Harada M: A phase I - II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 65: 508-514, 2006.
- 42) 長藤宏司, 原田実根: 自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植. *総合臨床* 54: 1791-1797, 2005.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

原田 実根 (はらだ みね)

九州大学大学院教授 (医学研究院病態修復内科学分野)。医博

◆略歴 1943年福岡生まれ。68年九州大学医学部卒業後、九州大学医学部附属病院研修医、70年同第一内科医員、72年金沢大学医学部第三内科医員、73年同助手、75年同輸血部講師、78年米カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) 医学部内科血液腫瘍学部門留学 (2年間)、80年金沢大学医学部講師、87年九州大学医学部講師、91年同助教授、94年岡山大学医学部第2内科教授、01年より現職。03年医学研究院長 (2年間)。

◆専門分野 内科学とくに血液内科学、臨床腫瘍学、造血幹細胞移植

◆研究テーマ 難治性疾患および悪性疾患に対する治癒的治療法の基礎的・臨床的開発研究

◆趣味 読書, 散策, テニス