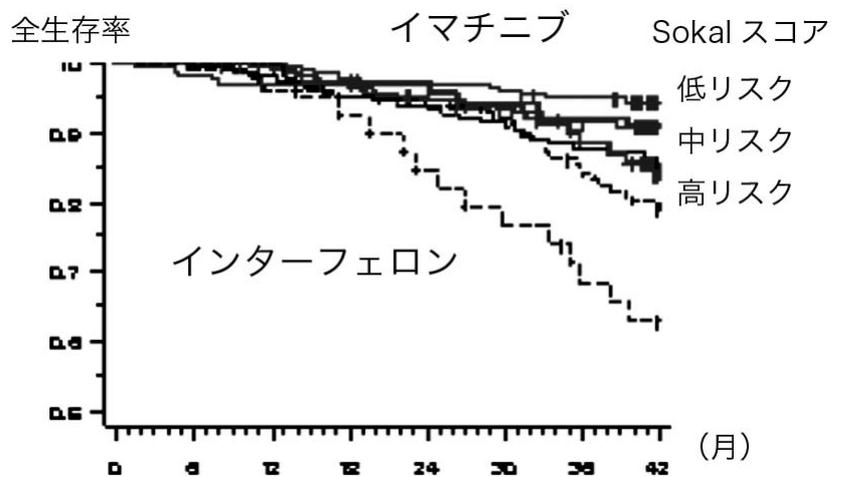


## 同種造血幹細胞移植についての説明（慢性骨髄性白血病）

### 1. 慢性骨髄性白血病の治療について

慢性骨髄性白血病は、慢性期の間は特別な治療をしなくても数年間症状を自覚しないこともあります。しかし、患者さんによって時期はまちまちですが、数年後には急性転化をおこし、急性白血病と同じような病態になって、病状のコントロールが非常に困難となり、亡くなってしまわれます。そのため、状態の良い慢性期に造血幹細胞移植を行うのが、治癒を期待できる最良の方法と考えられていました。しかし、造血幹細胞移植では大量の抗がん剤や免疫抑制剤を使用するため強い副作用により亡くなってしまう可能性もあります。最近では、グリベック（イマチニブ）という新しい薬により約

84%の患者さんではフィラデルフィア染色体を持った白血病細胞が検査上認められなくなります（IRIS研究）。一方、サイトカインの一種であるインターフェロン療法も病期の進行を遅らせたり、約 15%の



患者さんでは白血病細胞が検査上認められなくなります。これらの薬で病気が完全に治るかどうかは現時点では不明ですが、予後解析にSoKalスコア（年齢、脾臓の大きさ、血小板数、芽球比率から計算）が用いられています。その他ハイドレアを白血球数を減らすために投与する場合があります。現在、慢性骨髄性白血病の治療方針は、患者さんの年齢、HLA一致ドナーの有無、病期、治療に対する反応性、フィラデルフィア染色体の有無を考慮して決定されていますが、初期治療にはグリベックが用いられています。急性転化期もしくは急性転化にいたる移行期には、グリベックを増量したり、急性白血病と同様の化学療法が行われ、慢性期に戻る場合もありますが、すぐに悪化するため、できるだけ早く同種造血幹細胞移植を行う必要があります。

### 2. 造血幹細胞移植について

グリベックの効果が不十分（フィラデルフィア染色体が消失しない）な場合は同種造血幹細胞移植の適応になります。体内にあるすべての白血病細胞と残存する正常の血液細胞を死滅させるために大量の化学療法（シクロホスファミドやブスルファン）または全身放

射線照射 (TBI) の組み合わせによる前処置治療を行い、HLAが一致したドナーから採取した正常な骨髄を、静脈から輸血のように体内に入れ、破壊された骨髄と入れ換え、白血病を治してしまう治療が**骨髄移植 (BMT)**です。造血幹細胞は、骨髄だけにあるのではなく、G-CSFを4～5日注射することにより血管の中(末梢血)にも流れ出て来ますので、成分献血のように集めて移植する治療が**末梢血幹細胞移植 (PBSCT)**です。日本をはじめ多くの国で、血縁者間でHLAが一致したドナーが見つからない患者さんのために骨髄バンクが設立されており、現在、約26万人のドナーが登録されています。また、赤ちゃんの臍の緒の中を流れている臍帯血にも存在していることが分かっており、これらを使って移植する**臍帯血移植 (CBCT)**も可能です。臍帯血移植の場合はHLAが完全に一致しなくても移植ができます。

同種造血幹細胞移植ではドナーのリンパ球を移植することよりの免疫力を利用して白血病細胞が排除される (GVL) 効果があります。この作用は、移植後に再発したような場合にも利用され、ドナーのリンパ球のみを輸注すること (DLI) によって再発を免れる患者さんもあります。

#### (ドナー選定)

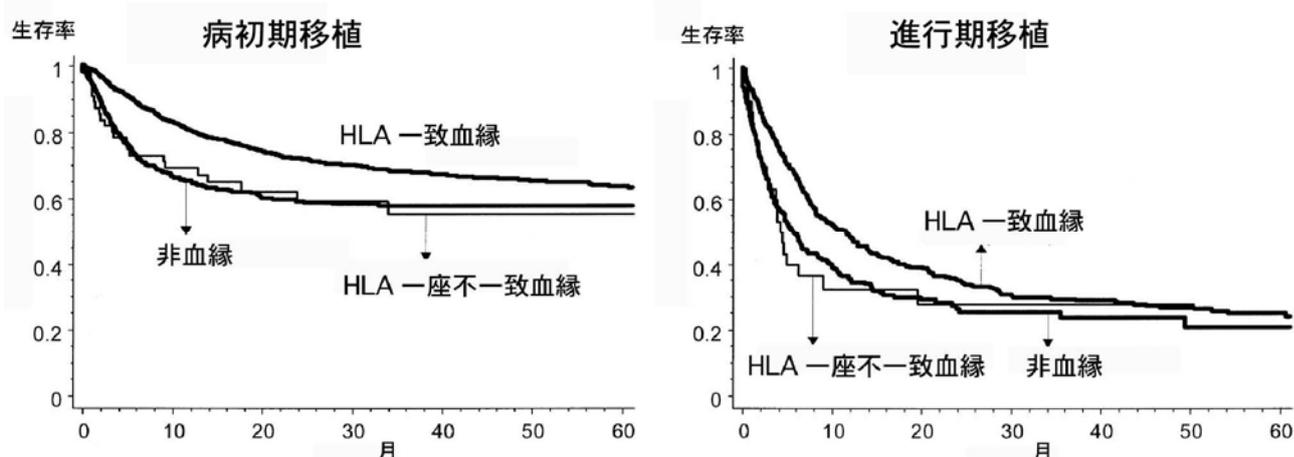
赤血球にA B O式の血液型があるように、白血球にもHLA型があります。HLA型は、両親から各座半分ずつを遺伝的に受け継ぐため、兄弟姉妹間では4分の1の確率で一致しますが、非血縁者間(他人)では、数百～数万分の1の確率でしか一致しません。

兄弟姉妹にHLAが完全に一致したドナーがいる場合は最も良い適応になります。血液型が一致している必要はありません。骨髄移植(BMT)と末梢血幹細胞移植(PBSCT)で急性GVHDの頻度に差がなく、PBSCTの方が若干回復が早い程度で、病初期の移植ではあまり差がないと言われています。PBSCTの方が慢性GVHDが強いため、進行期の症例ではGVL効果がより期待できるという報告もありますが、はっきりとはわかっていません。血縁にHLAが一致したもしくは1座のみ不一致のドナーがいない場合は、骨髄バンクの非血縁ドナーからの骨髄移植か臍帯血移植となります。成人の臍帯血移植は生着不全が多い(20%)という報告もありますが、最近では改善してきており、すぐに移植ができるメリットがあります。また、最近では、母児間に免疫寛容(お互いの細胞を拒絶せずに受け入れること)が成立している場合があることが、報告されており、その場合はHLAが一致していなくても移植が可能な場合があります(研究的治療)。

### 3. 同種造血幹細胞移植の有効性

慢性期の慢性骨髄性白血病の患者さんなど病気の状態の良い**病初期**の患者さんでは移植

により約 50～60%が治癒しておりますが、約 30～40%の患者さんでは白血病が再発し、約 20%（非血縁では 30%）の患者さんが合併症等で 1 年以内に亡くなっています。移行期の慢性骨髄性白血病の患者さんなど病気の状態の良くない**進行期**の患者さんでは移植成績が下がっています。また、HLA一致の血縁ドナーからの移植に比べて、HLAが一致していない場合や非血縁ドナー（骨髄バンク）からの移植は合併症の頻度が高くなっています。なお、急性転化をおこし、慢性期に回復していない患者さんでは、移植をしても 95%以上が再発してしまいますので、移植のメリットがなくなり、副作用で苦しむだけということもあります。そのため、できるだけ良い状態で移植を行うことが重要です。



(Blood 102, 1541, 2003)

多くの白血病は同種移植により治癒の可能性が高くなりますが、その反面、合併症のため命を失ったり、長い間しんどい思いをすることもありますので、必ずしもすべての患者さんが同種移植を行った方がよい結果になるとは限りません。通常の治療を続けた場合と同種移植を行った場合を比較して、どちらの治療がよいかを選択する必要があります。以下に日本造血細胞移植学会推奨を示します。

慢性骨髄性白血病の造血幹細胞移植適応（日本造血幹細胞移植学会 2002 年）

病期	治療反応性 ph 染色体	HLA 適合同胞	非血縁	
			DNA 型適合	DNA 型非適合
第 1 慢性期	66%以上	R	R	R/CRP
	36-65%残存	R	R/CRP	NR
	35%以下	R/CRP	NR	NR
移行期/第 2 慢性期		D	D	D
急性転化期		R	R/CRP	CRP

D：積極的に移植を勧める場合

R：移植を考慮するのが一般的な場合

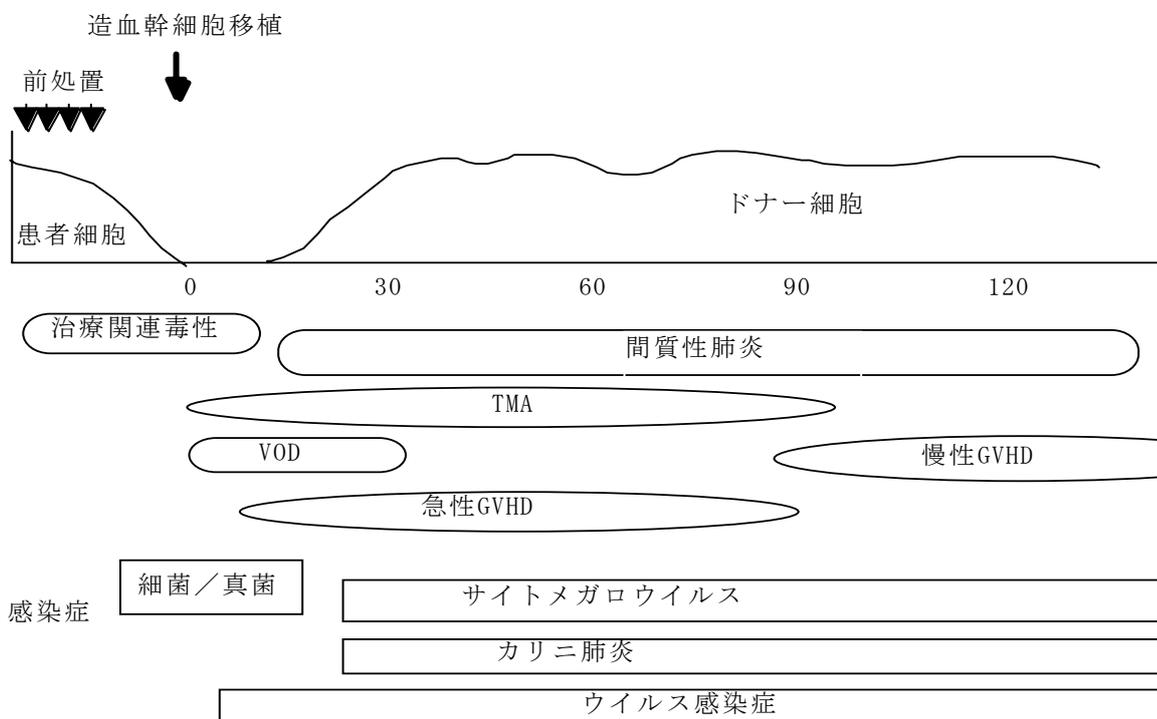
CRP：研究的治療

NR：一般的に勧められない場合

ミニ移植は、すべてCRPです。

#### 4. 同種造血幹細胞移植に伴う合併症

造血幹細胞移植の場合は、抗癌剤を用いた前処置療法の抗がん剤による副作用（通常の化学療法よりはかなりひどい吐き気や嘔吐、口内炎、下痢、時には出血性膀胱炎、心臓、肝臓、腎臓の障害など）や感染症（細菌、カビ、ウイルス）、または移植されたリンパ球が肝臓などの臓器に障害を与える移植片対宿主病（GVHD）、肝臓の静脈が詰まってしまう肝中心静脈閉塞症（VOD）、全身の細い動脈が詰まってしまう血栓性微小血管病変（TMA）など数多くの合併症があります。また、移植した造血幹細胞が働かなくて血球が増えてこないことや、一度増えていたのになくなってしまうこともあります（生着不全）。特に怖いのがGVHDで急性と慢性があります。急性GVHDは移植後早期（～3ヶ月）におこり、皮膚症状（皮膚が赤くなる程度一皮がめくれてしまうぐらいひどいもの）、下痢（5リットル以上の下痢や血便になることも）、黄疸が主な症状です。慢性GVHDは移植後100日以後に皮膚、肝臓、肺をはじめすべての臓器に起こる可能性があり、何年間も続くこともあります。GVHDの予防・治療のために免疫抑制薬やステロイド治療を行います。免疫力が低下するためにカビ（肺炎や膿瘍など）やウイルス（肺炎、腸炎、出血性膀胱炎、帯状疱疹など）などの日和見感染を起こしてしまうこともあります。なお、多くの患者さんは生涯子供ができなくなります



造血幹細胞移植に伴う重篤な合併症の発症時期

造血幹細胞移植を行なう前に、白血病が治っているかどうかを診断することは残念ながらまだできません。同種造血幹細胞移植を行うことにより病気が治る可能性は高くなります

が、逆に合併症によって命を失ってしまったり（50歳以上の患者さんの場合、移植後の死亡率は高くなっています）、長い間合併症で悩まされる可能性もあります。

## 5. 感染管理について

移植前には、移植に伴う合併症をできるだけ少なくするためにも、感染源となる虫菌や痔は必ず治しておかなければなりません（虫菌が原因で亡くなった方もいます）。骨髄抑制のため白血球が減少した場合は、無菌室に移っていただいたり、アイソレーターというきれいな空気を送る装置を使ったりします。また、患者さんにはうがいや手洗いによって感染をできる限り防いでいただきます。そのためには食事の制限や日常生活の制限も必要になる場合があります。感染症が発症すればできるだけ早く強力な抗生物質で治療を始め、場合によっては白血球（顆粒球）を増やす薬であるG-CSF（細胞が作るサイトカインの一種）を投与します。また、移植後には免疫抑制剤やステロイド投与により非常に感染しやすい状況が長期続くことがあり、食べ物（生もの）の制限も必要です。

## 6. 輸血について

血小板減少による出血傾向には血小板輸血を、貧血の進行には赤血球輸血を行います。輸血はアレルギーや感染症（肝炎やAIDS）など必ずしも安全とは言えませんが必要な治療です。

## 7. ミニ移植

通常の造血幹細胞移植は、超大量化学療法および放射線照射を用いた骨髄破壊的前処置療法による副作用（心臓、肝臓、腎臓の障害）のため、高齢者や臓器機能が悪い患者さんでは死亡率が高くなります。

このような状況の患者さんに対し、骨髄抑制や殺細胞効果の弱い前処置療法を用いた造血幹細胞移植（ミニ移植）が考案され、米国やイスラエルをはじめ日本でも行われています。ミニ移植は、フルダラビンとブスルファン、その他の抗癌剤を用いて、造血幹細胞移植を行いません。これらの薬剤の組み合わせでは、骨髄の血液細胞は完全には死滅しませんので、移植後は骨髄中にドナーと患者の細胞が混ざって存在する（混合キメラ）時期があります。ドナーの細胞は免疫の力により、徐々に患者の血液細胞や残っている腫瘍細胞を排除し、最終的には100%がドナーの血液細胞に変わり、治癒に至ります。なお、ドナーの免疫の力が足りない場合は、末梢血よりリンパ球を採取し、輸注する（DLI）ことがあります。

ただし、ミニ移植という名前でも、決して簡単な治療法という意味ではありません。重篤な合併症であるGVHDはやはり生じますし、感染症の危険もあります。また、前処置を弱くしたことが再発の増加につながるのかもわかっていません。ミニ移植は、発展途上の治療法であり、解決すべき多くの課題を残している研究的治療です。

## 8. 標準的治療と研究的治療（研究段階の治療）

造血器悪性疾患に対する治療には、標準的治療と実験的治療があります。標準的治療とは、エビデンス（科学的な根拠）として臨床試験の結果、治癒率、再発率、治療関連死亡率などがわかっている治療で、多くの病院で行われています。研究的治療は治療効果を上げたり、副作用を減らしたりする目的で考案された新しい治療法で、当院をはじめとした高度先進医療機関で行われています。研究的治療と標準的治療の優劣は数年後にしか分かりませんので、新しい治療法が必ずしも良い結果になるとは限らないこともあります。医学、医療の進歩により有効性が確認された研究的治療は標準的治療になっていきます。なお、現時点では、50才以下の患者さんには骨髄破壊的前処置を行い、HLAが完全一致または1座不一致のドナーから骨髄移植（BMT）または末梢血幹細胞移植（PBSCT）を実施することが標準治療となっています。ミニ移植、成人に対する臍帯血移植、HLA2座以上不一致ドナーからの移植については研究段階の治療です。

## 9. セカンドオピニオンについて

現時点で治療法が確立されていない（最も良い治療法が決っていない）疾患に対しては、種々の大学病院で異なった治療法（多くは研究的治療）が行われている場合もあります。御自身が治療法の選択に迷われているのであれば、多くの情報を得て判断されることが重要です。そのために他の専門医にセカンドオピニオンを受けることが可能です。セカンドオピニオンを希望される場合は、紹介状を用意しますので主治医にお知らせ下さい。

## 10. 断ることの自由

現在説明を受けている治療法を断ることはあなたの自由です。主治医は別の治療法について説明をします。

## 11. 質問の自由

病気のこと、治療のことなど、どんなことでも主治医、看護師、薬剤師などに質問することは自由です。

## 12. 治療成績の報告

同種造血幹細胞移植の成績は匿名化（誰かを特定できないように）した上で日本造血細胞移植学会に報告され、今回お示ししたような統計データとなり、今後の治療選択の参考資料となります。あなたのプライバシーは完全に保護されます。

## 13. ドナーのリスク

骨髄移植および末梢血幹細胞移植に関しては、ドナーの方にも合併症のリスクがあります。骨髄採取は全身麻酔下で行いますので、頻度は非常に少ないですが、全身麻酔に伴う合併症（麻酔中の機械的なトラブル、麻酔薬アレルギー、悪性高熱症など）が起ることがあります。また過去にドナーの死亡事故が4例発生しています。末梢血幹細胞採取は全身麻酔はしませんが、脾臓破裂や脳梗塞、心筋梗塞（高齢者の場合）が報告されており、過去にドナーの死亡事故が8例発生しています。またG-CSFを健康な方に使用した場合、数年後の影響はないと考えられますが、十分なデータは得られておりません（ドナーの方が1年後に白血病を発症した報告が1例ありますが、因果関係は明らかではありません）。

大阪市立大学 血液内科（平成18年5月17日改訂）

外来 06-6645-3391、病棟 06-6645-3070