

同種造血幹細胞移植についての説明（骨髄異形成症候群）

1. 骨髄異形成症候群（MDS）の国際予後予測スコアリングシステム（IPSS）

骨髄異形成症候群(MDS)は比較的軽いものから白血病に近いものまで様々の病型があり、治療法も病型、年齢、健康状態によって違ってきます。MDS の治療方針（特に同種造血幹細胞移植の適応）は国際予後予測スコアリングシステム（IPSS）に従って決めています。

IPSS は骨髄中の幼若芽球の割合、染色体異常の種類と数、末梢血の血球減少の種類 の 3 項目から分類します。ただし、CMML で白血球数 12000 / μ l 以上のものは判定より除外。

スコア	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髄中芽球 (%)	<5	5~10	-	11~20	21~30
核型異常	Good 正常 -Y 5q- 20q-	Intermediate	Poor 第7染色体異常 3つ以上の異常		
血球減少*	0/1	2/3			

血球減少*：ヘモグロビン<10.0g/dl、好中球<1,500/ μ l、血小板<10万/ μ l
スコアの合計によって Low:0、Int-1:0.5~1.0、int-2:1.5~2.0、Poor (High): \geq 2.5

2. 骨髄異形成症候群に対する治療

IPSS : Low (0)

ヘモグロビンが65歳未満で10.0g/dl以上または65歳以上で8.0g/dl以上は経過観察。
40歳以下の症例では積極的に同種骨髄移植を勧めるガイドラインもある。

IPSS : int-1 (0.5~1.0)、int-2 (1.5~2.0)、high (\geq 2.5)

	ドナー	年齢<40	41~50	50~65	65<
Int-1	血縁	同種移植			支持療法
	非血縁	ミニ移植			
Int-2 /high		化学療法後、以下の移植			
	血縁	同種移植			
	非血縁	ミニ移植			
	なし	自家移植(?)			

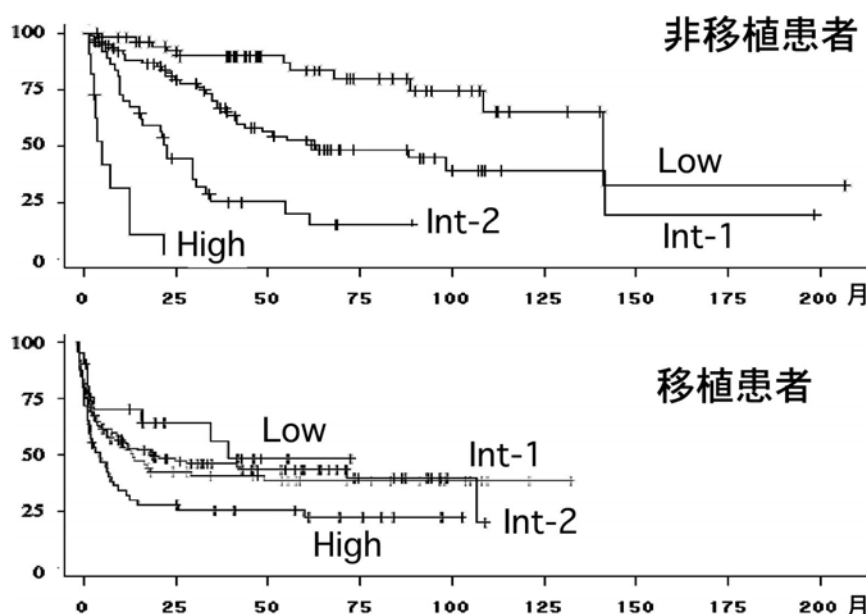
(英国のガイドライン)

病状に応じて支持療法（輸血、G-CSF）、免疫抑制剤、化学療法が行われますが、**造血幹細胞移植を以外に治癒（治ること）は望めません**。したがって、比較的発症年齢が若い場合には、ヒト白血球型抗原（HLA）が一致したドナーが見つければ、同種造血幹細胞移植を行

ないです。また最近では、70歳までの中高年者を対象に薬剤の強度をおとした同種造血幹細胞移植（ミニ移植）の試みが研究的治療として行われています。その他、新しい化学療法あるいは新規薬剤の臨床試験などの治療研究が積極的に進められております。

3. 造血幹細胞移植について

50才以下の患者さんの場合は同種造血幹細胞移植を勧めます。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によって骨髄を含めた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、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が完全に一致して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により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。

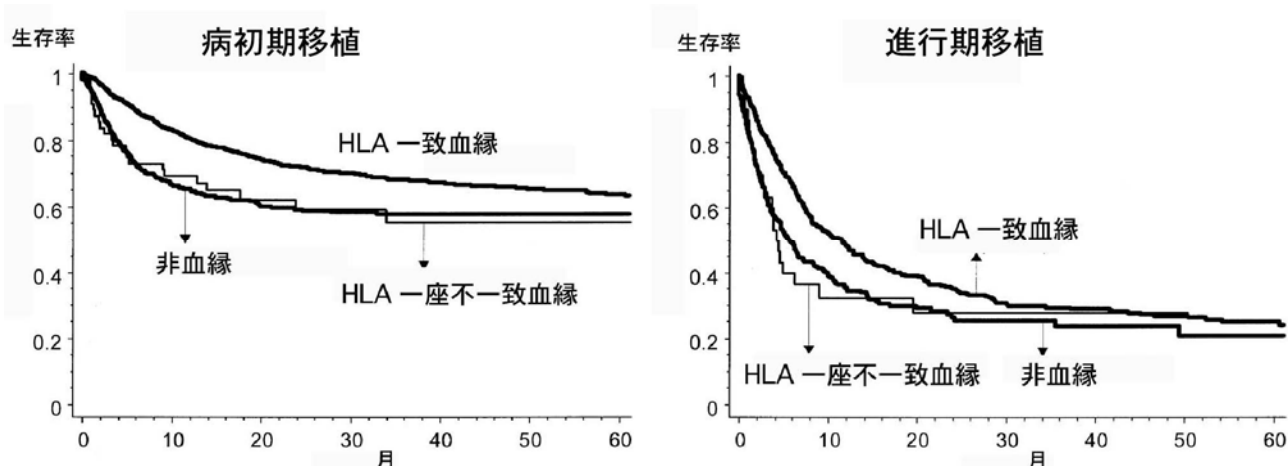
（ドナー選定）

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）。

4. 同種造血幹細胞移植の有効性



(Blood 102, 1541, 2003)。

骨髄異形成症候群の患者さんで、病気の状態の良い**標準リスク**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、30〜40%ぐらいの患者さんでは白血病が**再発**します。病気の状態の良くない**ハイリスク**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からの移植はGVHDなどの合併症の頻度が高くなっています。なお、寛解状態でない急性白血病の患者さんは、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。

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良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。

骨髄異形性症候群 (MDS) の造血幹細胞移植適応 (日本造血幹細胞移植学会 2002 年)

IPSS(リスク)	病態	HLA 適合同胞	HLA 適合非血縁
低 (Low)	RA/RARS	R	CRP
中等度 I (int-1)	RA/RARS	R	CRP
	RAEB-I	R	CRP
中等度 II (int-2)	RA/RARS/RAEB-I	D	R
	RAEB-II/RAEB-T	D	R
高 (high)	RAEB/RAEB-T	D	R
増殖型 CMML		D	R
2 次性 MDS		D	R
白血病化		D	R

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

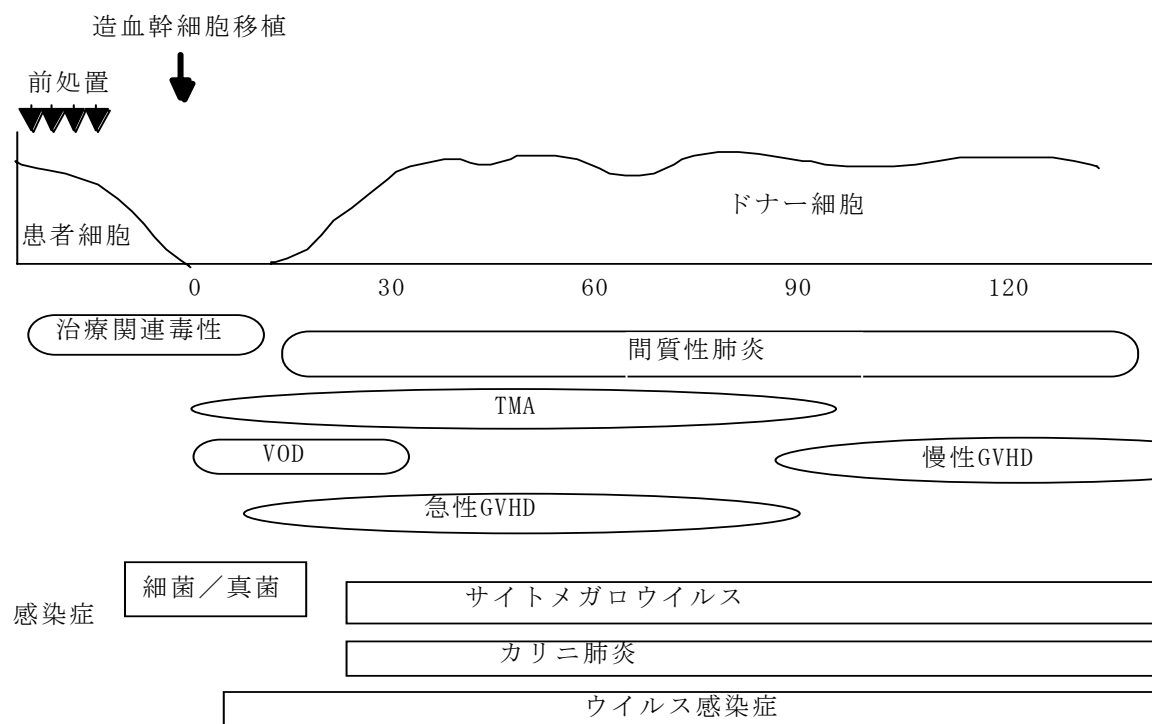
NR : 一般的に勧められない場合

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〜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、带状疱疹など）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

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、感染源となる虫歯や痔は必ず治しておかなければなりません（虫歯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

骨髄異形成症候群は高齢者に多いため、超大量化学療法を用いた骨髄破壊的前処置療法による通常の造血幹細胞移植は、副作用（心臓、肝臓、腎臓の障害）のため、かえって命を縮めてしまいます。そのため最近では、移植前投与する抗がん剤の量を減らした移植（ミニ移植）が考案され、今までは移植ができなかった高齢者（50～70才）や臓器障害をもつ患者さんも移植が可能となってきております。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。また、いま示された治療を受けると決めても、副作用がきつい場合など納得ができなければ、いつでも治療を断ることができます。その際に主治医から治療の状況が詳しく説明されます。

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19年1月1日改訂）

外来 06-6645-3391、病棟 06-6645-3070