

HLA 血清型不適合非血縁者間骨髄移植

加藤 俊一

Key words : HLA-mismatch, Serology, UBMT, JMDP

はじめに

同種造血幹細胞移植が適応となった症例において同胞間に HLA 適合ドナーを見いだせる確率は 20~30% にすぎず、これらの症例では代替ドナーを骨髄バンク、臍帯血バンク、あるいは HLA 不適合血縁者に求めなければならぬ。

非血縁者間骨髄移植においては、ドナーとレシピエント間の HLA が DNA high resolution typing (アリル) で一致していれば HLA 適合同胞間骨髄移植と匹敵する成績がえられることが報告されている。わが国における成績の解析では、クラス I におけるアリル一致が最も重要であり、クラス II におけるアリル不適合は許容範囲であるとされている。

このような報告に基づいて、クラス I, II ともにアリル一致の非血縁ドナーを探す努力がなされているが、そのような完全一致ドナーが見いだせなければ、クラス I がアリル一致でクラス II がアリル不適合であるようなドナーからの移植が行われている。さらに、最近ではクラス II が血清型 (low resolution typing) で不適合の非血縁者ドナーからの移植も少数例ながら実施されている。

本報告では、今後のドナー選択のために役立つことを目的として、わが国における血清型不適合非血縁者間骨髄移植の成績を解析した。なお、HLA タイピングの多くが DNA typing によって行われるようになった現在、「血清型」という表現は正確ではないが、本論文では便宜上 2 桁表記を「血清型」、4 桁以上の表記を「アリル」と区別して表現することとする。

1. 対象

1973 年~2003 年の期間に骨髄移植推進財団 (JMDP) を介して実施された 5020 例の非血縁者間骨髄移植症例

を対象とした。このうち GVHD 方向で HLA が血清型で不適合であった症例は 181 例であった。なお、今回の解析においては HLA-C 座の適合不適合については解析の対象とはしなかった。

不適合の HLA はクラス I (A 座, B 座) が 17 例, クラス II (DR 座) が 164 例であった。年齢別に見ると、15 歳以下の小児が 30 例, 16 歳以上の成人が 151 例であった。5 例では以前の移植歴があったが、176 例では初回移植であった。

疾患別にみると急性リンパ性白血病 (ALL) が 42 例, 急性骨髄性白血病 (AML) が 50 例, 成人 T 細胞白血病 (ATL) が 2 例, 慢性骨髄性白血病 (CML) が 35 例, 骨髄異形成症候群 (MDS) が 24 例, 悪性リンパ腫 (NHL) が 10 例, 重症再生不良性貧血 (SAA) が 16 例, その他が 2 例であった。

2. 結果

(1) 急性 GVHD

急性 GVHD について評価が可能であった症例は 3859 例で、クラス I と II がともにアリルまで全一致 (A 群) 2469 例, クラス II アリル不適合 (B 群) 545 例, クラス II 血清型不適合 (C 群) 149 例, クラス I アリル不適合 (D 群) 486 例, クラス I 血清型不適合 (E 群) 16 例であった。

移植後 100 日までの II 度以上の急性 GVHD の累積発症頻度 (Kaplan-Meier 法による) は、A 群 47.3±1.3%, B 群 60.9±2.6%, C 群 69.7±5.0%, D 群 60.9±2.6%, E 群 46.4±12.9% であり、B~D 群においてはいずれも A 群よりも有意に高頻度であった ($P < 0.0001$)。

(2) 慢性 GVHD

慢性 GVHD が評価可能であったのは全体で 3674 例で、慢性 GVHD の合併頻度 (カッコ内の数字は広範囲) は A 群 37.2% (22.6%), B 群 36.2% (20.7%), C 群 33.3% (16.7%), D 群 38.6% (22.8%), E 群 21.3%

(21.3%) であり、群間に有意の差は認めなかった。

(3) 生存率

1) 腫瘍性疾患

腫瘍性疾患のうち、小児急性白血病の第1と第2寛解期、成人急性白血病の第1寛解期、慢性骨髄性白血病の第1慢性期、骨髄異形成症候群の不応性貧血(RA)をstandard risk (SR) 群、それ以外をhigh risk (HR) 群として、それぞれの群内でHLA適合度による無病生存率(disease free survival, DFS)を比較した。

SR群における5年DFSはA群(1131例)60.1±1.7%、B群(220例)51.5±4.0%、C群(49例)47.5±9.0%、D群(183例)42.2±4.0%、E群(4例)50.0±25.0%であった。すなわち、SR群においては全一致症例のDFSが最も優れており、次いでクラスIIアリル不適合、クラスIアリル不適合の順となっていた($P<0.0001$)。クラスIがアリル適合であれば、クラスIIのアリル不適合と血清型不適合との間に差は認められなかった。また、クラスIIがアリル適合例において、クラスI血清型不適合症例数が少ないため、アリル不適合例と血清型不適合例の間の有意差の検討できなかった。

HR群における5年DFSは、A群(1109例)31.2±1.7%、B群(281例)34.9±3.3%、C群(91例)30.8±6.5%、D群(233例)22.2±3.0%、E群(10例)25.0±14.8%であった。すなわち、全一致とクラスIIアリル不適合との間には差は認められず、クラスIアリル不適合では有意に劣っていた($P<0.0001$)。クラスIがアリル適合であれば、クラスIIのアリル不適合と血清型不適合との間に差は認められなかった。また、SR群と同様に、クラスIIがアリル適合例において、クラスI血清型不適合症例数が少ないため、アリル不適合例と血清型不適合例の間の有意差の検討できなかった。

2) 再生不良性貧血

再生不良性貧血における5年生存率はA群(144例)70.2±4.3%、B群(30例)53.3±9.1%、C群(14例)78.6±11.0%、D群(48例)53.9±7.6%、E群(2例)50.0±35.4%であった。各群における症例数が少ないために詳細な統計学的解析は困難であるが、クラスIがアリルあるいは血清型で不適合の症例における生存率が全

一致症例やクラスIIアリルあるいは血清型不適合症例よりも劣っていた($P<0.01$)。

3. 考 察

わが国で実施された血清型HLA不適合非血縁者間骨髄移植の成績を解析した結果から、以下のような結論が得られた。

HLAがアリルレベルでクラスI、IIとも一致している症例に比べ、クラスIあるいはIIのいずれかに関わらず、アリルあるいは血清型のいずれにも関わらず不適合があれば、II度以上の急性GVHDの頻度は増加していた。

したがって、HLA不適合非血縁者間骨髄移植においては急性GVHDの予防と治療は重要であり、多くの施設でシクロスポリン(CYA)やタクロリムス(FK)とメソトレキセート(MTX)を組み合わせたGVHD予防が行われている。今回の血清型不適合症例のうち、クラスIIのみの不適合例についてCYA+MTX群とFK+MTX群におけるII度以上の急性GVHDの発症頻度を比較したが、両群間に有意の差は認められなかった。なお、腫瘍性疾患におけるDFSについてもSR群においてCYA+MTXが、HR群においてFK+MTXがやや上回る傾向があったものの有意差は認められなかった。

次に、HLAの不適合がDFSに及ぼす影響についてみると、SR群ではアリル全適合症例が最も良好な成績であり、次いでクラスII不適合症例、クラスI不適合症例の順となっており、それぞれのクラス別ではアリル不適合と血清型不適合の間には差は認められなかった。

一方、HR群ではアリル全適合症例とクラスII不適合例の成績は同等であり、クラスI不適合例の成績が劣っていた。ここでもクラス別でアリル不適合と血清型不適合の間には差が認められなかった。

これらの結果から、少なくともクラスIIにおいてはアリル不適合と血清型不適合の間に大きな差はないと考えて良いのではないかとと思われる。クラスIについては症例数が少ない現時点においては同様に差がないと言えるかどうかについては不明であり、今後の症例の蓄積に待つ必要があると考える。

<Special Article> わが国の造血幹細胞移植の特徴

加藤 俊一*

要 旨

- わが国における造血幹細胞移植の歴史的な経緯と造血幹細胞移植医療の現況について、欧米、とくに米国と比較し具体的な数値をもとに概説した。
- わが国では多くの施設で少数例ずつの移植が行われるという実態があげられるが、最近では一部の施設に集約化される傾向も出はじめています。
- 狭い国土であり、医療資源に限りがあることを考えると、基幹病院を中心とした医療ネットワークを整備し効率的で効果的な造血幹細胞移植医療を実現していくべきであろう。そのためには医療者みずからの努力とともに、社会の理解と行政からの支援が不可欠である。

はじめに○

難治性血液疾患治療に不可欠となった造血幹細胞移植は治療法としての多様化のみならず、医療形態としても国により地域により多種多様である。そのような多様性は、それぞれの国や地域における歴史的背景や地理的背景によるところが大きい。

本稿では、わが国における造血幹細胞移植の歴史と地理的な条件を踏まえて、欧米諸国との比較と国内での比較について解説する。

歴史的背景○

第二次世界大戦の原爆開発研究であるマンハッタン計画の中で開始された骨髄移植の研究は、1960年代の試行的臨床応用の時期を経て、シアトルのThomasらによって、1970年代には現行の治療法の原型が完成された。

わが国においても1960年代ころから初期的な

骨髄移植の試みがなされていたが、本格的な臨床応用の開始は1970年代後半からである。金沢大学内科の服部絢一、大阪府立成人病センター内科の正岡 徹、名古屋大学内科の山田一正、新潟大学内科の森山美昭、国立がんセンター小児科伊勢泰などによって、無菌室、全身放射線照射装置などのハード面での整備が行われ、本格的な骨髄移植の時代を迎えることになった^{1,2)}。

1970年代には白血病の再発時など病末期の移植であったために長期生存はきわめてまれであったが、1980年代になると白血病における移植実施時期が寛解期となり、移植成績も飛躍的に向上した。また、医師、看護スタッフ、その他のコメディカルが協力してのチーム医療が成熟し、骨髄移植は集学的治療として医療界のみならず社会からも注目されるようになった。

1990年代前半には非血縁者間での骨髄移植を可能にする骨髄バンクが設立され、同胞にドナーをもたない多くの患者にも移植の機会が開かれるようになった。また顆粒球コロニー刺激因子

* S. Kato(教授)：東海大学基盤診療学系再生医療科学。

Table 1. 主要4カ国における非血縁者間造血幹細胞移植(骨髄移植と末梢血幹細胞移植, 2002~2004年)

	日本	米国	ドイツ	フランス
人口(100万人)	127	278	82	59
骨髄バンク認定移植施設 (2002~2004年の平均)	147施設, 181診療科	118施設	39施設, 48診療科	86施設
人口100万人あたりの認定施設	1.16施設, 1.43診療科	0.42施設	0.23施設 ※	1.45施設
UBMT+UPBSCT(1年平均)	732	2,167	1,899	355
UPBSCTの割合	0%	51%	78%	21%
1施設あたり移植数(1年平均)	5.0	18.4	48.7	4.1

UBMT: 非血縁者間骨髄移植, UPBSCT: 非血縁者間末梢血幹細胞移植

※ 0.48施設, 0.59診療科

(granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)の開発により, 末梢血幹細胞を用いての移植が自家(自己)のみならず同種においても可能になり, 骨髄移植という言葉では包含しきれなくなり, あらたに「造血幹細胞移植」という呼称が用いられるようになった。

1990年代半ばに造血幹細胞源として臍帯血が加わり, さらに1990年代後半には臍帯血バンクのネットワーク化が整備されたことにより, ほぼ現在の造血幹細胞移植体制が完成したことになる。

日本における保険医療○

わが国においては国民皆保険制度により, 「どこでも」「誰でも」「平等に」医療を受けられることが基本とされ, 医療技術の普及には診療報酬(保険点数)に組み込まれることが絶対的な条件となってきた。

骨髄移植が健康保険で認められたのは1983年で, 金沢大学の服部絢一らの努力によるものである。さらに, はや1985年に大阪成人病センターの正岡徹らの班研究の成果をもとにして無菌室加算が点数化された(1日300点, 30日まで)。以後, 無菌室加算は幾度かの改訂を経て現在の1日3,000点90日までとなり, 造血幹細胞移植医療の経済的基盤を形成している。1992年には, 適応疾患が白血病, 再生不良性貧血, 免疫不全の3つから, 「白血病, 再生不良性貧血, 骨髄異形成症候

群, 重症複合免疫不全などの予後絶対不良の先天性疾患」に拡大された。

1998年には厚生大臣の直々の指示で臍帯血移植が異例のスピードで保険収載を認められ, 2000年には同種末梢血幹細胞移植も日本造血細胞移植学会によるドナーの中長期フォローアップを条件に保険収載された。

このような保険医療や社会的システムの実現と充実には医療関係者のみならず, 骨髄バンクや臍帯血バンクを求めるボランティアの活動も大きく貢献した。ドナーを必要とする移植医療は医療の現場のみでは完結できず, 社会とともに活動してはじめて実現するものであることを忘れてはならない。

欧米との比較○

一般的に欧米では少数の施設で多数の移植を集約的に行っているのに対し, わが国では多数の施設で少数の移植を行っているという傾向は, 現在も続いている。移植の実態をもっとも正確に把握できる骨髄バンクの認定病院における移植実績数をもとに, 日米欧の比較をしてみたい。

1. 概況

Table 1は, 日米独仏4カ国における人口, 骨髄バンク認定施設数, 2002~2004年における非血縁者間移植数(骨髄・末梢血幹細胞)を比較したものである。人口100万人あたりの認定病院数は, 日本が診療科数で1.42, 施設数で1.16であるのに対

Table 2. 日米の骨髄バンク認定施設における移植種別移植数の比較

	日本 (2003~2005年)	米国 (1998~2002年)
認定施設数(2005年現在)	147施設, 186診療科	122施設
年間全施設同種移植数(1施設あたり)	2,338(15.9)	4,223(34.6)
血縁 BMT	464(3.2)	1,307(10.7)
血縁 PBSCT	555(3.8)	1,334(10.9)
血縁 CBT	不明	16(0.1)
非血縁 BMT	787(5.4)	1,030(8.4)
非血縁 PBSCT	0(0)	233(1.9)
非血縁 CBT	531(3.5)	302(2.5)
自家(自己)移植	不明	6,569(53.8)

して、米国が施設数で0.42、ドイツが0.23、フランスが1.45となっている。

人口100万人あたりの非血縁者間骨髄移植(UBMT)・末梢血幹細胞移植(UPBSCT)合計の年間実施数平均は、日本5.8例、米国7.8例、ドイツ23.2例、フランス2.0例となっている。1施設あたりの年間平均移植数は日本5.0例(診療科あたりでは4.0例)、米国18.4例、ドイツ48.7例、フランス4.1例である。また、日本では非血縁者ドナーからは骨髄移植しか行っていないが、末梢血幹細胞移植が全体の中で占める比率は米国が51%、ドイツが78%、フランスが21%となっている。

認定施設ごとの移植種別実施数については日本と米国しか公表されていないので、日米間のみでの比較を行う。日本のデータは2003~2005年の最近3年間と過去すべての累計の数字がJMDPのホームページ³⁾で、米国のデータは1997~2002年の6年間については移植種別に、2003年6月~2004年5月の1年間については移設ごとの移植数合計のみがNMDPのホームページ⁴⁾で公開されている。

日本においては診療科単位で認定され、130の内科系診療科(6施設は内科と小児科の合同)と56の小児科系診療科の合計186で、施設単位では147となっている。米国は診療科単位ではなく施設またはグループ単位での認定で、合計122施設・グループが認定されている。

2. 骨髄バンク認定施設における移植種類別実施数

これらの認定施設における移植を、血縁者間骨髄移植(血縁 BMT)、血縁者間末梢血幹細胞移植(血縁 PBSCT)、血縁者間臍帯血移植(血縁 CBT)、非血縁者間骨髄移植(非血縁 BMT)、非血縁者間末梢血幹細胞移植(非血縁 PBSCT)、非血縁者間臍帯血移植(非血縁 CBT)、自家(自己)造血幹細胞移植の種別でみたものがTable 2である。調査期間については日本が2003~2005年、米国が1998~2002年であり、両者を正確に比較することはできないものの、ある程度の傾向をみてとれるものと思う。

1施設あたりの年間同種造血幹細胞移植の平均が日本15.9件、米国34.6件で倍以上の差があるが、非血縁者間臍帯血移植については、日本の移植実施が米国を上回っている。

3. 移植種類別移植数上位施設

日米の骨髄バンク認定施設における同種造血幹細胞移植の合計と非血縁者間細胞源別移植について、全施設(診療科)の約10%程度を占める上位施設をTable 3とTable 4に示した。

米国では上位10施設(非血縁者間臍帯血移植においては上位3施設)が全国の移植総数の中で占める割合が、同種移植全体で35%、非血縁者間骨髄移植で42%、非血縁者間末梢血幹細胞移植で56%、非血縁者間臍帯血移植で42%となっている。

Table 3. 米国における同種移植種類別移植数上位施設 (1998~2002 年の年間平均移植数)

	同種移植合計	数	UBMT	数	UPBSCT	数	UCBT	数
1	Seattle	290	Seattle	88	Seattle	45	Duke	65
2	MD Anderson	183	Dana Far.	61	Dana. Far.	18	Minnesota	33
3	Dana Farber	182	MD Anderson	53	Baylor	13	USCF	29
4	City of Hope	163	Minnesota	46	City of Hope	12	(以下省略)	
5	Minnesota	146	City of Hope	42	Michigan	10		
6	Michigan	112	Barnes-Jewish	41	Chicago	9		
7	Barnes-Jewish	104	Michigan	33	Cleveland	7		
8	Duke	102	Oklahoma	27	Sloan-Kettering	7		
9	Cleveland	97	Sloan-Kettering	24	Wayne	6		
10	Sloan-Kettering	92	Baylor	20	Zalmen A	5		
10	施設合計	1,471	10 施設合計	435	10 施設合計	132	3 施設合計	127
	全施設合計	4,223	全施設合計	1,030	全施設合計	233	全施設合計	302
	上位 10 施設合計移植数の全体での割合 (%)	35%	上位 10 施設合計移植数の全体での割合 (%)	42%	上位 10 施設合計移植数の全体での割合 (%)	56%	上位 10 施設合計移植数の全体での割合 (%)	42%

UCBT：非血縁者間臍帯血移植

Seattle：Seattle Cancer Care Alliance (Fred Hutchison Cancer Center), MD Anderson：MD Anderson Cancer Center, Dana Farber：Dana Farber/Partners Cancer Care, City of Hope：City of Hope National Medical Center, Minnesota：University of Minnesota Medical Center, Fairview, Michigan：University of Michigan Medical Center, Barnes-Jewish：Barnes-Jewish Hospital at Washington University School of Medicine, Duke：Duke University Medical Center, Cleveland：University Hospitals of Cleveland, Sloan-Kettering：Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Oklahoma：HCA Health Services of Oklahoma, Baylor：Baylor University Medical Center, Chicago：University of Chicago Stem Cell Transplant Program, Wayne：Karmanos Cancer Institute Wayne State University & Harper Hospitals, Zalmen A：Zalmen A. Arlin Cancer Institute

一方、日本では内科系 130 診療科での上位 10 施設が占める割合が、同種移植全体で 27%、非血縁者間骨髄移植で 30%、非血縁者間臍帯血移植で 41% であり、小児科系 64 診療科での上位 5 施設の占める割合が、同種移植全体で 25%、非血縁者間骨髄移植で 29%、非血縁者間臍帯血移植で 29% となっている。

このように米国と比較すると日本においては 1 施設あたりの年間移植数が少ないが、従来と比べ、最近では少数のセンターへの集中化の傾向がはじめており、虎の門病院、国立がんセンター中央病院、東京都立駒込病院などにおける移植数の増加が顕著である。

日米のいずれにおいても、どのようなドナーからどのような細胞を用いて移植を行うかという点については、施設によって方針が異なっており、米国における非血縁者間末梢血幹細胞移植や臍帯血移植、日本における血縁者間末梢血幹細胞移植

や非血縁者間臍帯血移植において、特定の移植に偏重する施設が目立っている。

日本国内での地域差

次に、わが国の中での地域差について考察してみたい。

日本造血細胞移植学会が行っている造血幹細胞移植全国調査年次報告書によれば、同学会に報告を行っている内科系・小児科系のチーム数は 377 あり、日本全体としてみると人口 100 万人あたり 3 チーム程度となる⁵⁾。このうち骨髄バンクが認定している移植チームは約半数であるが、現在認定施設のない県が 4 つある (岐阜、佐賀、宮崎、沖縄)。骨髄バンクの認定条件の一つとして、最近 3 年間における同種造血幹細胞移植実績があり、内科系 10 例、小児科系 7 例とされている。

移植件数についての都道府県別データとしては、骨髄バンクを介しての非血縁者間骨髄移植が

Table 4. 日本における同種移植種類別移植数上位施設(2003~2005年の年間平均移植数)

	同種移植合計	数	UBMT	数	UCBT	数
内科系						
1	虎の門病院	113	浜の町病院	27	虎の門病院	69
2	国立がんセンター中央	84	国立がんセンター中央	25	東大医科研	24
3	都立駒込病院	61	都立駒込病院	25	兵庫医大	14
4	浜の町病院	51	虎の門病院	23	都立駒込病院	14
5	名古屋第一日赤病院	43	名古屋第一日赤	20	国立がんセンター中央	10
6	熊本医療センター	35	慶應義塾大学	18	日本医大	10
7	京都大学	35	愛媛県立中央	17	りんくう総合	9
8	慶應義塾大学	34	京都大学	16	奈良県立医大	9
9	神奈川がんセンター	34	名鉄病院	14	神奈川がんセンター	8
10	東京大学(本郷)	34	東京大学(本郷)	13	慶應義塾大学	8
上位 10 施設合計		524	上位 10 施設合計	198	上位 10 施設合計	176
全施設合計		1,930	全施設合計	658	全施設合計	433
10 施設合計移植の全体の割合		27%	上位 10 施設割合	30%	上位 10 施設割合	41%
小児科系						
1	大阪府立母子保健	32	東海大学	10	北海道大学	7
2	九州がんセンター	21	九州がんセンター	8	神奈川こども	6
3	東海大学	19	大阪府立母子保健	8	大阪府立母子保健	5
4	名古屋大学	17	名古屋第一日赤	6	九州がんセンター	5
5	大阪大学	15	名古屋大学	6	弘前大学	5
上位 5 施設合計		104	上位 5 施設合計	38	上位 5 施設合計	28
全施設合計		408	全施設合計	129	全施設合計	98
5 施設合計移植の全体の割合		25%	上位 5 施設割合	29%	上位 5 施設割合	29%

Table 5. 都道府県別移植施設と移植数

	人口(千人)	学会報告 チーム数	骨髓バンク チーム数	非血縁者間 骨髓移植数	移植数/ 人口(100万人)	移植数一居住数
1	東京 12,064	東京 41	東京 23	東京 1,234	愛知 116	東京 555
2	大阪 8,805	愛知 25	愛知 13	愛知 820	東京 102	愛知 360
3	神奈川 8,489	大阪 23	北海道 12	大阪 600	福岡 96	福岡 165
4	愛知 7,043	北海道 23	大阪 11	福岡 488	愛媛 89	大阪 81
5	埼玉 6,938	福岡 19	福岡 11	北海道 463	岡山 87	京都 40
∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴
43	福井 828	青森 2	山梨 1	山梨 5	山梨 6	茨城 -61
44	徳島 824	山形 2	沖縄 0	和歌山 4	和歌山 4	静岡 -69
45	高知 813	宮崎 2	佐賀 0	沖縄 3	佐賀 2	千葉 -74
46	島根 761	島根 2	岐阜 0	佐賀 2	沖縄 2	岐阜 -114
47	鳥取 613	山梨 1	宮崎 0	岐阜 0	岐阜 0	埼玉 -157

もっとも正確である。2006年3月までに骨髓バンクに移植を希望して登録をした患者は17,264人

おり、都道府県別にみると、ほぼ人口に比例している。人口100万人あたりの患者数でみると、全

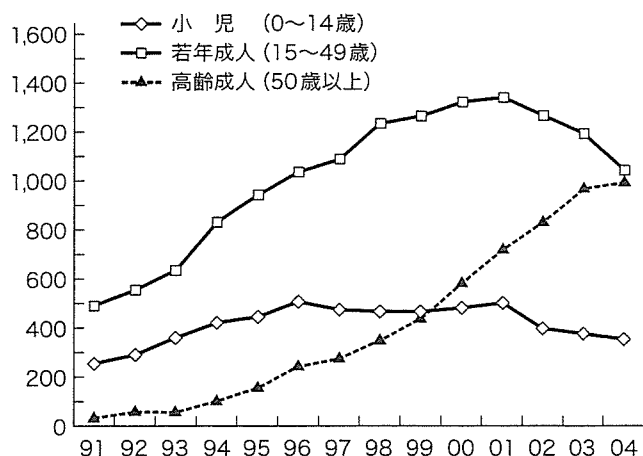


Fig. 1. 年齢構成別造血幹細胞移植の推移

国平均で 136 人となり、もっとも多い島根県の 201 人ともっとも少ない秋田県の 71 人とでは 3 倍弱程度の差であり、実際に移植を受けた患者の住所を都道府県別にみると、最大/最小の比が 3 倍強となっている。移植を受けた病院を都道府県別にみると、東京、愛知、大阪、福岡、神奈川などの大都市圏に集中しており、100 万人あたりで見ると、116 人の愛知から 0 人の岐阜まで大きな差がみられている (Table 5)。

ブロック別に非血縁者間骨髄移植の実施数と居住患者数の差をみると、関東が +214 人、中部・北陸が +82 人であるのに対し、東北 -121 人、中四国 -88 人、などと地域による偏りがあることがわかる。さらに都道府県別の移植数と移植患者の居住地別の数の差をみると、東京、愛知、福岡などでは大幅な移植数超過となっているのに対して、埼玉、岐阜、千葉などの周辺県は逆に大幅な減少となっており、近県間での移動が主体となっているものと推測される (Table 5)。

造血幹細胞移植のように高度の設備と熟練した医療チームが必要とされる医療においては、このような地域差は起こるべくして起こったものであり、当然のことと考えてよい。しかし、日本のように国土の狭い国においては近県間の移動はそれほどむずかしいものではないかもしれないが、居住地を離れた移植には多くの経済的、社会的困

難が伴うものであり、センターとして遠隔地から患者を受け入れる施設にはそのような需要に応えうる態勢が求められることになる。

施設間格差○

骨髄バンクでは認定 186 診療科 (チーム) について、それぞれの診療科の申告に基づいて診療科の移植に関する概要をホームページにて公開している³⁾。

まず移植を担当している医師数は 1~20 名で平均 5.4 人、無菌病室は 0~36 室で平均 3.7 室、最近 3 年間における 1 年平均の同種造血幹細胞移植数が 1.3~113.0 人で平均 12.6 人、医師 1 名あたりの 1 年平均同種造血幹細胞移植が 0.2~14.1 人で平均 2.3 人となっている。

医師以外に患者の相談窓口が「あり」としている診療科が 73、「なし」としている診療科が 110 となっており、4 割程度の診療科にしか相談窓口がない。相談を担当している職種として「移植コーディネーター」としている診療科は 8 で、そのほかは MSW (メディカル・ソーシャルワーカー) や事務職員などとなっている。欧米などの移植センターでは移植コーディネーターが複数活動しており、データマネージャーなどの職種も充実していることと比較して、わが国における移植医療基盤の貧弱さが如実に表されている。

造血幹細胞移植のために遠隔地から転院する患者家族のための短期滞在施設が整備されている診療科は 43 で、全体の 4 分の 1 にすぎず、小児科系で約半数、内科系で 8 分の 1 となっている。これらの宿泊施設の 1 日分の利用料金は 500~3,500 円で平均 1,400 円程度となっている。また、入院中の小児にとっては勉強や共同生活の場としての院内学級は不可欠のものとなっているが、小児科系診療科の 8 割が「設置されている」と回答している。

このような宿泊施設や教育設備は医療機関の努力のみでは実現できず、行政やボランティアなどの社会の理解と協力に負うところが大きい。

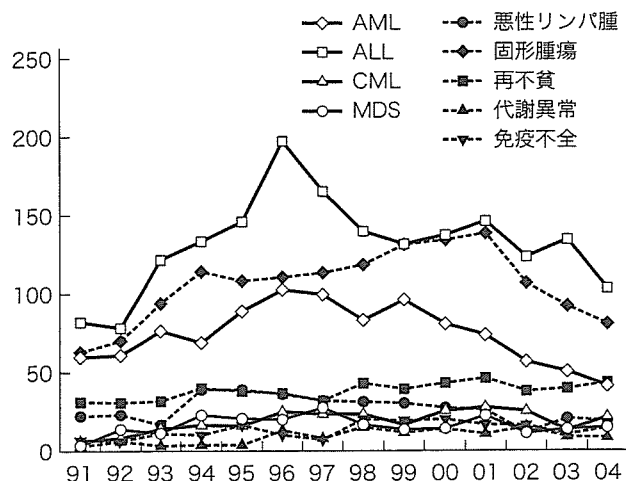


Fig. 2. 小児における疾患別造血幹細胞移植の推移
CML：慢性骨髄性白血病，MDS：骨髄異形成症候群

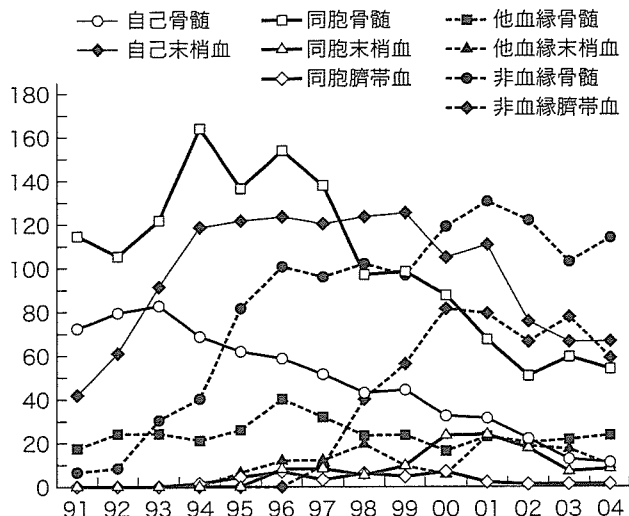


Fig. 3. 小児におけるドナー別造血幹細胞移植の推移

小児と成人における造血幹細胞移植の推移

わが国における造血幹細胞移植の実施状況を日本造血細胞移植学会の平成 17 年度全国調査報告書に基づいて分析した結果を概説する。この全国調査報告書は、小児領域においては小児血液学会が、成人領域においては日本造血細胞移植学会が毎年行っている調査の報告であり、前述の骨髄バンクによる調査よりは捕捉率が落ちることと、直近の報告率がやや低くなる傾向がある、という欠点はあるが、すべての移植を網羅している点で「概況」を捉えることができるものである。

Fig. 1 は 1991～2004 年までの造血幹細胞移植総数の推移を小児(0～14 歳)、若年成人(15～49 歳)、高齢成人(50 歳以上)に分けて示したものである。小児においては 1991～1996 年までは増加し、その後ほぼ一定の数で推移したのちに、2002 年ころからやや減少に転じている。若年成人においては 2001 年まで増加傾向が続き、以後減少に転じている。高齢成人においては 2004 年まで増加の一途をたどり、2004 年には若年成人とほぼ同数となり、2005 年には逆転しているものと推測される。このような年齢構成別の異なった推移は、人口構成の変化、造血幹細胞移植の適応の変化、骨髄バンクや臍帯血バンクの整備によるドナーの

拡大、骨髄非破壊的移植法などの開発による治療法の変化などによるものである。

1. 小児領域

国勢調査によれば、15 歳未満の小児人口は減少を続け、1990 年に 2,254 万人であったものが 2005 年には 1,765 万人となり、全人口の 14% 程度となっている。そのため造血幹細胞移植を必要とする患者の絶対数も減少し、上述のように小児における造血幹細胞移植は 2001 年から減少傾向に転じている。小児をさらに 0～4 歳、5～9 歳、10～14 歳の 3 つの年齢層に分けて推移をみると、1997 年まではほぼ同数であったが、1998 年以降では 0～4 歳の年少児における移植数が年長児における移植数を上回っている。

疾患別の移植数の推移を Fig. 2 に示したが、1996 年の急性リンパ性白血病(ALL)における移植数が突出していることを除けば、ほぼ同じような傾向で変動している。小児においては ALL のみならず急性骨髄性白血病(AML)においても化学療法の成績が向上し、リスクにより層別化した治療法の選択が行われるようになってきている。また、再生不良性貧血においても免疫抑制療法の進歩により、同種造血幹細胞移植の適応時期は同胞ドナーの有無によって異なってきた。

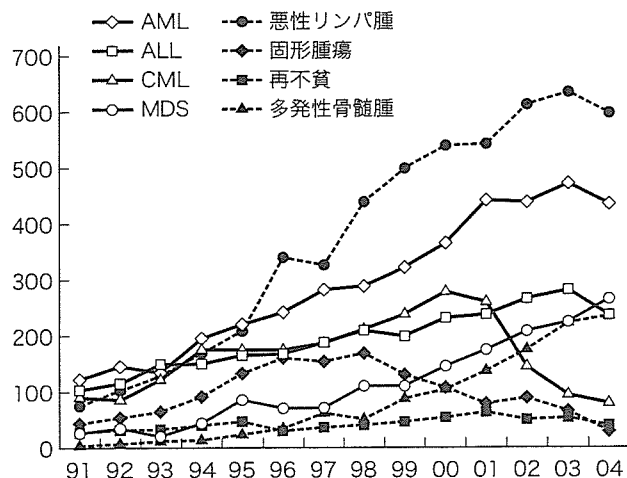


Fig. 4. 成人における疾患別造血幹細胞移植の推移

ドナーと細胞源の組み合わせによる移植種類別の推移を, Fig. 3 に示した. 1990 年代半ばまでは同胞間骨髄移植が最多であったが, 2000 年以降は非血縁者間骨髄移植が最多となり, 1997 年から開始された非血縁者間臍帯血移植は 2000 年までに急速に増加したが, その後はほぼ同数で推移している. また, 同胞間末梢血幹細胞移植は 2000 年ころに一時的に増加したが, その後は減少している.

2. 成人領域

若年成人と高齢成人における移植数の推移は前述のとおりであるが, 10 歳ごとに区切って細分すると, 50 歳台における移植数の急速な増加がきわだっている. いわゆる団塊の世代が骨髄異形成症候群(MDS), 白血病, 悪性リンパ腫などの疾患に罹患する頻度が増加していることと, 多発性骨髄腫において造血幹細胞移植が積極的に適用されている結果であると思われる (Fig. 4).

ドナー別移植細胞源別の推移をみると, 同胞間移植では 1990 年代には骨髄移植が大半を占めていたが, 同種末梢血幹細胞移植が 2000 年に保険収載されると急速に増加し, 骨髄移植よりも上回ったものの, 最近では骨髄移植と同等の移植数になっている (Fig. 5). これは末梢血幹細胞移植の成績が期待していたほど良好とはいえず, 慢性 GVHD の頻度が高いことなどから移植後長期の

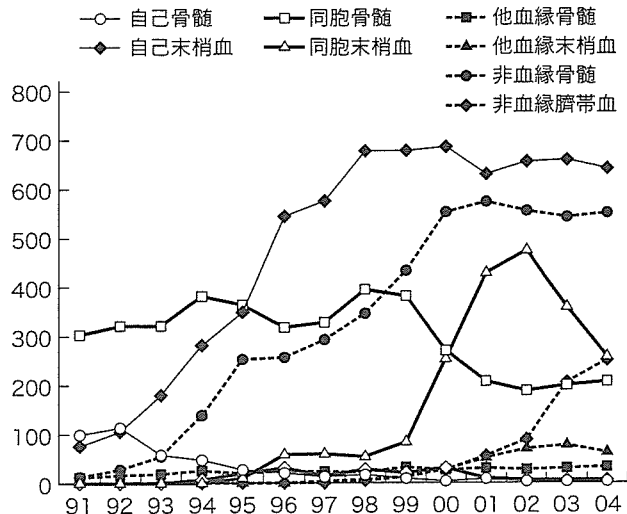


Fig. 5. 成人におけるドナー別造血幹細胞移植の推移

QOL 低下が問題となっている影響ではないかと推測される.

1991 年にはじまった非血縁者間骨髄移植は公的骨髄バンクの整備とともに移植数が増加し, 1999 年には同胞間骨髄移植よりも多くなり, 2002 年ころから急速に増加した非血縁者間臍帯血移植と合わせた非血縁者間移植の数は, 血縁者間移植総数を上回っている.

2000 年代のもう一つの特徴として fludarabine を主体とした骨髄非破壊的前処置による移植 (reduced intensity stem cell transplantation: RIST) の増加があげられる. これは高齢者における移植の需要が高まったことを背景にして, 末梢血幹細胞移植を併用することによりドナー細胞の生着の確実性が増したと移植医が判断した結果であろう. 血縁者間の移植に引き続き, 非血縁者間における移植においても RIST の導入は進んでおり, 2004 年に行われた非血縁者間骨髄移植の 3 分の 1 が RIST であった⁶⁾.

おわりに

わが国における造血幹細胞移植の特徴を地域, 年齢, 治療方法, 社会的システムなどの観点から欧米諸国と比較しながら概観してみた. 移植医は最新の治療成績に精通すると同時に, それらの移

植成績がどのような歴史的経過の中で達成されてきたという点についても理解しておくことが望ましい。また、高度情報化社会の到来で、これらの情報は医療者と同時に一般社会も共有するようになり、医療者には移植のプロフェッショナルとして、より精度の高い情報を患者側に提供する義務が課せられていることを忘れてはならないと考える。

中外医学社，東京，p1-8，1983

- 2) 加藤俊一：骨髄移植の歴史。骨髄移植，中外医学社，東京，p2-15，1992
- 3) 日本骨髄バンク（骨髄移植推進財団）。<<http://www.jmdp.or.jp/>>
- 4) National Marrow Donor Program.<<http://www.marrow.org/>>
- 5) 日本造血細胞移植学会平成 17 年度全国調査報告書。2006 年 2 月
- 6) 日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植の成績報告書。2005 年 12 月

文 献○

- 1) 服部絢一：骨髄移植の歴史。骨髄移植，服部絢一（編），



新刊書案内

著 者	書 名	判型	頁	定価	発行所
内山真一郎 ほか編	抗血小板薬の新しい使い方	B5	180	4,515	医薬ジャーナル社
河野 茂 編	深在性真菌症 Q & A	A5	156	3,360	〃
朝長万左男 編	染色体異常の基礎と臨床	B5	104	4,935	〃
増山 理 編	エキスパートをめざす循環器診療 ① 心不全・ショック	B5	198	7,875	南 江 堂
井上 博 編	エキスパートをめざす循環器診療 ② 不整脈	B5	264	8,400	〃
小谷順一 著	IVUS テクニックマニュアル	B5	192	5,985	〃
南都伸介 監修	抄録・口頭発表・論文作成 虎の巻 ——忙しい若手ドクターのために	A5	176	2,625	〃
小坂真一 総編集	透析患者の循環器疾患に対する最新治療 ——透析医・循環器内科医・心臓外科医の立場から	B5	248	7,350	〃

IX. 臓器移植

造血幹細胞移植

かとう しゅんいち
加藤 俊一

東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学

要旨

ムコ多糖症や副腎白質ジストロフィーなどの先天代謝異常症における造血幹細胞移植の適応と治療効果について解説した。適応となる疾患においては、できるだけ病初期に移植を実施することが肝要であり、診断が確定したらただちに移植専門医に相談をし、適切なドナーを探し始めることが望まれる。一方で、これらの疾患の一部では酵素補充療法が開発されつつあり、両者の長所と短所を症例ごとに検討して、治療法の選択をすべき時代が到来している。

Key Words

先天代謝異常症
ライソゾーム蓄積症
造血幹細胞移植
骨髄移植
臍帯血移植

はじめに

白血病，再生不良性貧血，先天性免疫不全症などの難治性造血系疾患の根治療法として開発された骨髄移植が，ムコ多糖症など先天代謝異常症の一部にも有効であることが，イギリスのHobbsらによって1980年代前半に報告され，ほかに根治療法がなかった当時としては，大きな朗報として迎えられたり，その後アメリカのKrivitらにより系統だった臨床研究が進められ，適応疾患と適応時期，治療方法，治療効果などについてのコンセンサスが形成されつつある²⁾。

1990年代後半になり Gaucher 病において酵素補充療法が開発され，さらに2000年代には，ムコ多糖症のいくつかの病型でも酵素補充療法の研究が進み，骨髄移植以外にも原因治療が臨床応用されるようになり，理論的には，すべての酵素欠損症において酵素補充療法が可能であると考えられている。

このように複数の治療法が存在するようになり，医療者にとっても患者あるいは患者家族にとっても，いずれの治療法を選択すべきかについて迷う時代となっている。

本稿では，先天代謝異常症における骨髄移植などの造血幹細胞移植の適応，移植実施の実態，治療効果などについて解説したい。

治療の原理

骨髄移植は健康なドナーからの骨髄により患者の造血能を置き換えて、白血病などの造血系疾患を治療するものである。骨髄以外にも末梢血幹細胞や臍帯血幹細胞を用いて造血の再建を行うことが可能になり、最近では骨髄移植という用語に代り、造血幹細胞移植という言葉が使われることが多くなった。

また、白血病などの腫瘍性疾患においては、患者自身の骨髄や末梢血幹細胞を用いての自家（自己）移植も行われるが、先天代謝異常症などの遺伝性疾患においては、健康で患者とHLA抗原が一致したドナーからの同種移植により、生着したドナー由来の血球から産生される酵素が組織に到達して異常修復が行われる。さらに、ドナー造血細胞由来の単球が各組織において直接作用することもあり、酵素が到達しない中枢神経系などにおいても、効果を発揮するものと考えられている。

このように同種造血幹細胞移植においては、ドナー造血細胞に置換されることが治療効果を与えるための絶対条件であり、患者の造血能と免疫能を枯渇させるために、超致死量の化学療法や放射線照射を単独あるいは組み合わせて「前処置」を行ったうえで、骨髄などの造血幹細胞を移植する。前処置は拒絶予防のために必要であるが、先天代謝異常症においては、患者の免疫能は正常であることから、超致死量の前処置を行っても拒絶されることや、ドナーとレシピエントの造血細胞が混合状態（キメラ）で共存することがある。

移植されたドナー由来のリンパ球は患者の組織や細胞を非自己と認識して、移植片対宿主病（graft versus host disease, 以下、GVHDと略す）とよばれる免疫学的な反応をおこす。GVHDは重症化すれば致命的となることもあり、計画的な予防として、シクロスポリンやタ

クロリムスなどの免疫抑制薬の投与を行う。HLA一致の同胞ドナーからの造血幹細胞移植と比較すると、非血縁者やHLA不一致血縁者ドナーからの移植においては、GVHDが重症化しやすい。

このように、造血幹細胞移植は患者の造血と免疫をドナーのものに置き換えるという、きわめて人為的かつ毒性の強い治療法であるため、さまざまな合併症による死亡や後遺症というリスクが存在する。また、高度の設備と熟練した医療チームによってのみ実施可能な医療であることから、患者やその家族は、経済的にも社会的にも大きな負担を強いられることになる。

適応と治療効果

1. ムコ多糖症

1) Hurler病（I H型）

ムコ多糖症中もっとも経過が早く予後不良であるため、ドナーが得られれば、できるだけ早期に造血幹細胞移植を考慮すべきである。移植の種類としては、現時点では骨髄移植がほとんどである³⁾。

Petersらの血縁者間骨髄移植における報告によれば、移植後の生存を決める最大の要因はドナーとのHLA適合であった（図1）³⁾。血縁ドナーからの骨髄移植例における移植後の精神発達を、移植時の年齢が2歳未満と2歳以降に分けて比較してみると、2歳未満の群では良好な精神発達が観察されているのに対して、2歳以降の症例の多くは移植時の状態と同程度かやや上回る状態で推移している（図2）。移植時の年齢が2歳未満の症例における移植時の発達指数（MDI）は78であったの対し、2歳以上移植例では63であった。

具体的な臨床効果としては、上記の精神発達の向上のほか、CTやMRI上でVirchow-Robin腔の異常の改善と水頭症の予防、聴力の正常化

(2/3), 乳頭浮腫の改善などが観察されている.
心不全や心筋障害などは移植後1年までに改善

するか進行が停止するのに対して, 心弁膜異常
は進行することが多いと記載されている.

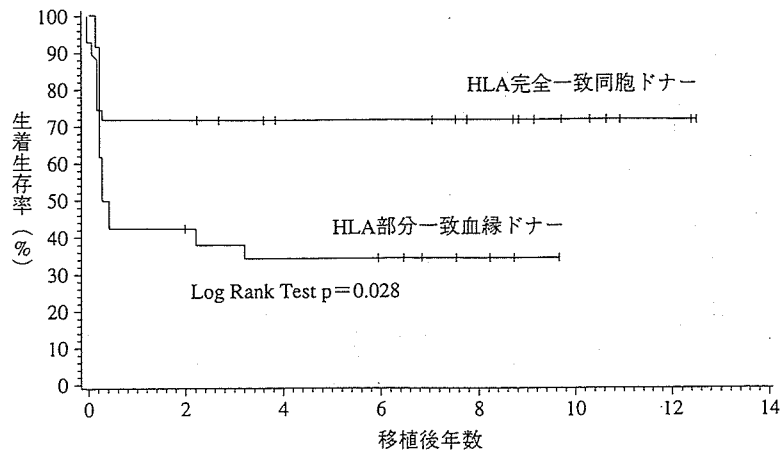


図1 Hurler病に対する血縁ドナーからの骨髄移植. ドナー細胞の生着がえられた生存率(文献3)より引用)

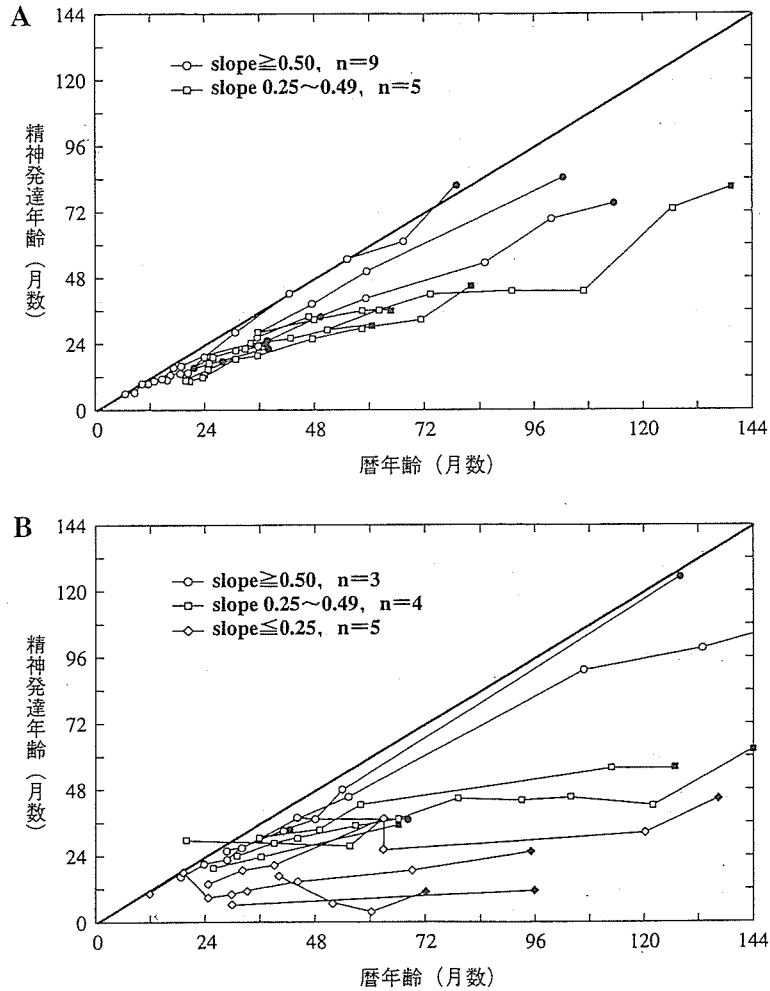


図2 Hurler病に対する血縁ドナーからの骨髄移植後の精神発達(文献3)より引用)

A: 生後2歳未満での移植例, B: 生後2歳以降の移植例

図中黒シンボルは最新の評価結果を示す

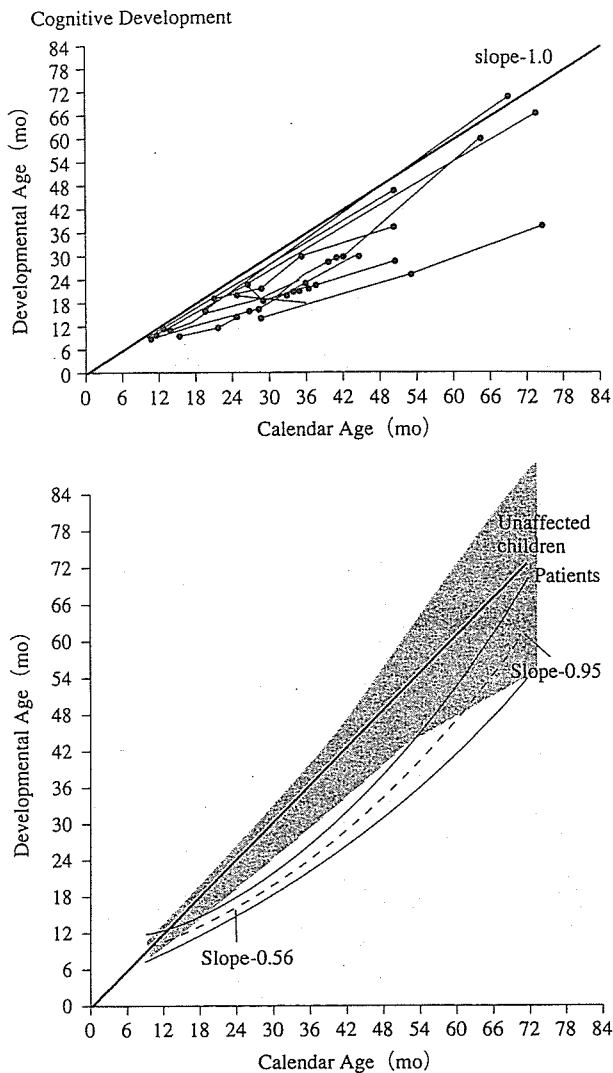


図3 Hurler病に対する非血縁者間臍帯血移植後の精神発達

また Peters らは、HLA 一致非血縁者間骨髄移植における最大の要因は移植細胞数で、 $3.5 \times 10^8/\text{kg}$ 以上の骨髄有核細胞数の移植例においては、 $3.5 \times 10^8/\text{kg}$ 未満の移植例よりも有意に高い生存率がえられたことを報告している⁴⁾。非血縁者間骨髄移植においても、移植時の MDI が 70 以上の症例では移植後の発達が良好であったのに対して、70 未満の症例では緩やかな発達にとどまる症例が多かった。

Duke 大学の Kurtzberg らは臍帯血移植によっても好成績が得られたことを報告している⁵⁾。20 例中 17 例が長期生存し、いずれも完全ドナーキメラ状態が持続し、身長 catch up と神

経学的発達の改善が認められている (図3)。しかし、わが国やヨーロッパにおいては、先天性代謝異常疾患に対する臍帯血移植では生着不全が多いために、その適用については慎重な考えかたが支配的である。

酵素補充療法においては、投与された酵素が血液脳関門を通過しないために、中枢神経系症状の改善がみられないのに対して、骨髄移植や臍帯血移植などの造血幹細胞移植ではドナー単球由来の microglia 細胞により、中枢神経症状にも効果があるものと考えられている。

2) Scheie 症候群 (I S 型)

Hurler と同じ酵素の欠損であるが、臨床症状は軽く、原則として造血幹細胞移植の適応とはならない。Hurler 病との中間型である Hurler-Scheie compound においては、その重症度によって造血幹細胞移植が適応が考慮される。

3) Hunter 病 (II 型)

日本人などのアジア人ではもっとも多い病型で、重症型と軽症型に分けられる。重症型は中枢神経症状を含め I 型と似たような経過をたどるので、適切なドナーがえられれば造血幹細胞移植の適応としてよいと考えられる。関節拘縮、肝脾腫、皮膚症状などが著明に改善し日常生活の質向上が観察されているが、知能や弁膜異常についての著しい改善はみられていない。

軽症型では移植の適応の判断がむずかしい。HLA 一致の同胞ドナーからの移植であれば、合併症などのリスクが低いので適応としてもよいかもしれないが、非血縁者ドナーや HLA 不一致の血縁者からの移植には慎重にならざるをえない。

欧米においては、Hunter 病における骨髄移植の成績は良好とはいえず、造血幹細胞移植の評価は定まっていない⁶⁾⁷⁾。

4) Sanfilippo 症候群 (III 型)

中枢神経症状を主体とした病型で、A, B, C, D のいずれの亜型においてもこれまで骨髄移植

の有効例はない。症状出現前の症例で発病を予防できるかどうか、今後の課題と考えられる。

5) Morquio 病 (IV型)

骨の著明な変形を主体とした病型で中枢神経系は正常である。頸椎亜脱臼による突然死がありうるが、生命予後としては他の病型と比較すると一般的に良好とされている。そのため骨髄移植の実施例は少なく、実施例における効果も病状の進行停止に限定されている。

6) Maroteaux-Lamy 症候群 (VI型)

骨格の異常に加えて気道狭瘻による下気道感染が前面に立つ病型である。骨髄移植により心肺異常と肝脾腫は著明に改善することが多い⁸⁾。本病型では知能障害が軽いので、病初期に行えばより高い効果が期待できる。

7) Sly 病 (VII型)

動物実験において骨髄移植の有効性が示されている。臨床例での報告は少ないが、運動機能の改善と気道感染症の減少が得られたとの報告がある⁹⁾。

2. 副腎白質ジストロフィー (adrenoleukodystrophy: ALD)

X連鎖劣性遺伝で、ペルオキシゾーム酵素であるALD蛋白をコードする遺伝子の変異により極長鎖脂肪酸の代謝異常がおこる。臨床的には小児発症型と成人発症型とに分けられ、同一家系内でも両型が混在することがある。同一家系内では同一の遺伝子変異でありながら、発症時期と重症度に差がある理由については不明である。

小児期発症型は幼児期から学童期にかけて視力障害、学習障害、歩行異常などの症状で始まることが多く、発症すれば進行性であり痴呆、植物状態にまで進展し10歳代半ばで死亡する。成人型では進行性の痙性対麻痺や末梢神経障害などをきたすが、小児期発症例に較べ進行が緩やかである。

血中の極長鎖脂肪酸が増加し、MRIで白質病

変が描出される。前頭葉主体の病変例では、知能障害が主体となり進行が緩やかである傾向があり、頭頂葉～後頭葉主体の病変例では、視力障害が主体であり進行が速い傾向がある。

Shapiroらの報告によれば、病初期に移植を実施できた症例では病状の進行を停止でき、長期にわたって良好な状態を保つことができている¹⁰⁾。しかし、進行期の移植では病状の改善は得られず、移植前処置時の毒性などによってかえって状態を悪化させることや、合併症により致命的経過をたどることも少なくない。

3. その他の疾患

1) Gaucher 病

Gaucher病は症状出現時期と中枢神経症状の有無により、成人型 (I型)、乳児型 (II型)、若年型 (III型)に分けられ、I型とIII型において骨髄移植が実施されていたが、酵素補充療法の開発により、移植の適応は酵素補充療法では効果が期待できないIII型など、きわめて限定的となっている。

実際に骨髄移植を受けたGaucher病症例における治療効果は顕著なものがあり、身長 catch up、運動機能の向上、肝脾腫の消失、造血機能の回復などがえられ、外見上健康児と区別がつかないような良好な状態が長期間維持されている¹¹⁾。

わが国における移植実施の実態

1. 概況

わが国においては、1985～2004年に114例の先天性代謝異常疾患における造血幹細胞移植が報告されている。Hunter病の44例を含めムコ多糖症で72例、副腎白質ジストロフィー38例などがおもな対象疾患である(表)。15例において再移植、1例において3回目の移植が行われていた。移植実施施設は35施設で、1施設あたりの移植回数は40回以上が1施設、15～

表 わが国における先天性代謝異常疾患に対する造血幹細胞移植症例数

(日本小児血液学会造血幹細胞移植登録 1974～2004)

疾患名	症例数
先天性代謝異常疾患	
ムコ多糖症	72
I H : Hurler	(12)
I HS : Hurler-Scheie	(4)
II : Hunter	(44)
III : Sanfilippo	(2)
IV : Morquio	(4)
VI : Maroteaux-Lamy	(4)
VII : Sly	(2)
Pompe	1
MLD (metachromatic leukodystrophy)	7
Krabbe	3
GM1 gangliosidosis	4
Nieman-Pick	3
Gaucher	4
Galactosialidosis	1
Multiple sulfatase deficiency	1
ALD (adrenoleukodystrophy)	38
I-cell disease	6
α-mannosidosis	1
合計	141

20回が2施設, 5～10回が3施設, 5回未満が29施設であった。

患者の性別は男性113例, 女性28例で, 初回移植時の年齢は0歳6例, 1歳11例, 2歳24例, 3歳12例, 4歳16例, 5歳11例, 6歳12例, 7歳12例, 8歳9例, 9歳7例, 10歳以上20例であった。

2. ドナーおよび移植細胞源

初回移植時のドナーは74例が血縁者(同胞63例, 父親5例, 母親6例), 67例で非血縁者であり, 108例でHLAが一致していた。

移植細胞源は113例で骨髄, 1例は末梢血幹細胞, 1例で骨髄+末梢血幹細胞, 22例で臍帯血であった。

3. 生着

99例(70.2%)では初回移植でドナー由来の永続的な生着が得られ, 35例(24.8%)では拒

絶されていた。生着に対して有意に有利な相関を示していた因子としては, 移植細胞源としての骨髄(臍帯血に対して), 同胞ドナー, HLA適合ドナーなどであった。

4. 生存率

初回移植の粗生存率(OS)と無イベント生存率(EFS, ドナー細胞の永続的な生着が得られた生存率)に, 有意に有利に相関していた因子としては移植細胞源としての骨髄, 同胞ドナー, HLA適合, 非照射前処置(ブスルファン主体の前処置)などであったが, 多変量解析では, 移植細胞源が骨髄であるか臍帯血であるかのみが有意な因子となっていた。

5. 臨床効果

わが国における先天代謝異常症に対する造血幹細胞移植の治療効果の全国的な調査は現在進行中であるが, 副腎白質ジストロフィーについては, 厚生労働省特定疾患研究班と日本小児血液学会造血幹細胞移植委員会の合同調査が行われ, 以下のような解析結果が得られている¹²⁾。

1988年9月～2000年1月の期間に, 23例(男児22例, 女児1例)において26回の造血幹細胞移植が行われていた。ドナーはHLA一致同胞12例, HLA不適合同胞1例, 非血縁者12例, 移植細胞は骨髄19例(1例においてT細胞除去), 臍帯血7例であった。前処置は17例でBU+CY±ATG, 9例でTBI・TAI・TLI+CY±BU±ATGであり, 非照射群の全17例と照射群の5例で生着がみられたが, 照射群の4例では生着不全であった。再移植を行った3例ではすべて生着が得られていた。GVHD予防は22例でCYA±MTX, 4例でFK±MTXであり, 急性GVHDはI度3例, II度1例, 慢性GVHDは1例にのみ認められた。23例中5例が死亡し, 17例が生存中である。

病初期に移植が実施された4例では病状の悪化はなく, MRIやIQでも改善が認められたが, 進行期に移植が行われた症例では, 病状の改善

は得られなかった。MRIとIQの間には相関が認められ、MRIにて前頭葉に所見の認められる症例では、発症が遅く軽症であるのに対し、後頭葉～頭頂葉に所見の認められる症例では、発症が早く進行も急速であることが判明した。

以上の結果より、副腎白質ジストロフィーにおいては、MRIにて白質病変（Loes score3以上）が出現し始めた症例では、できるだけ早期に造血幹細胞移植を実施する必要がある、早期に移植を行えば、良好な状態を維持できることが期待される。

おわりに

先天代謝異常症における造血幹細胞移植の適応と治療効果について解説したが、これらの疾患は稀少疾患であり、個々の疾患別の移植症例数はさらに少なく、多数例による十分な解析と評価ができていないものが多い。

わが国においては、すでに150例以上の先天代謝異常症において、造血幹細胞移植が実施されているが、副腎白質ジストロフィーを除いて系統立った全国調査が行われていなかった。現在学会や研究班による全国調査が進行中であり、これらの問題が解明されていくことを期待している。

●文献

- 1) Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ et al.: Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation. *Lancet* 2:709, 1981
- 2) Krivit W: Stem cell bone marrow transplantation in patients with metabolic storage diseases. *Adv Pediatr* 49:359-378, 2002
- 3) Peters C, Balthazor M, Shapiro EG et al.: Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood* 91:2601, 1998
- 4) Peters C, Balthazor M, Shapiro FG et al.: Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 87:4894-902, 1996
- 5) Staba SL, Escolar ML, Poe M et al.: Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 350:1960-1969, 2004
- 6) Vellodi A, Young E, Cooper A et al.: Long-term follow-up following marrow transplantation for Hunter disease. *J Inher Metab Dis* 22:638-648, 1999
- 7) Peters C, Krivit W: Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter disease). *Bone Marrow Transplant* 25:1097-1099, 2000
- 8) Krivit W, Pierpont MF, Ayaz K et al.: Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). Biochemical and clinical status 24 months after transplantation. *N Engl J Med* 311:1606-1611, 1984
- 9) Yamada Y, Kato K, Sukegawa K et al.: Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant* 21:629-634, 1998
- 10) Shapiro E, Krivit W, Lockman L et al.: Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 356:713-718, 2000
- 11) Yabe H, Yabe M, Hattori K et al.: Secondary G-CSF mobilized blood stem cell transplantation without preconditioning in a patient with Gaucher disease. *Tokai J Exp Clin Med* 30:77-82, 2005
- 12) 加藤剛二: 国内の副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植成績. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「運動失調に関する調査及び病態機序に関する研究班」. 主任研究者: 辻省次, 平成14～16年度総合研究報告書

著者連絡先

〒259-1193 神奈川県伊勢原市望星台
東海大学医学部基盤診療学系
再生医療科学
加藤俊一

第 37 回日本小児感染症学会ワークショップ 2: BCG 接種の法的変更と小児期の結核対策

結核予防法改正による免疫不全症患者への影響は？

布 井 博 幸*

要旨 昨年、乳児早期の重症結核感染を予防するため結核予防法が改正され、BCG 初回予防接種を乳児期早期より 6 カ月までに行うこととなった。この予防接種法改正に伴い免疫不全症患者に健康被害が増加することが懸念されている。日本ではこれまで生後 3 カ月から BCG 初回予防接種を行っていたため過去 30 年間で 4 名の全身 BCG 感染症患者の発生が報告されているのみであった。調査漏れの症例が多少あるにしても、乳児期早期 BCG 予防接種を行っている諸外国に比べても重症感染が少ない。全身性 BCG 感染症などの重度の健康被害が報告されている免疫不全症には、1) 重症複合型免疫不全症 (IL-2 R γ 鎖欠損症, ADA 欠損症, Rag 1/2 欠損症など), 2) 慢性肉芽腫症 (gp 91-, p 22-, p 47-, p 67-phox 欠損型 CGD), 3) T 細胞機能不全を伴う免疫不全症 (IFN- γ R 1/2 欠損症, IL-12 p 40, IL-12 R 1 欠損症, STAT 1 欠損症) 等が報告されている。1), 2) の疾患発生頻度は各々 1 名/50,000~75,000 出生, 1 名/220,000~500,000 出生と予測されている。出生後から BCG 接種を行っているチリでは、過去 10 年間で 9 名の全身 BCG 感染症が発生し、新生児 100 万人に 3.4 名の発生率となっている。2 名が SCID, 3 名が慢性肉芽腫症, 4 名が細胞性免疫異常であった。この統計から、日本で生直後の BCG 接種が実行されると、少なくとも日本で年間合計 4~5 名の全身 BCG 感染症患者の発生が想定される。小児科学会が提唱しているように 3 カ月以降 BCG 予防接種が望まれるが、乳児期早期の BCG 予防接種を行う場合には、上記の免疫不全について十分な問診と注意が必要だと思われる。

はじめに

今回の乳児早期の重症結核感染 (結核性髄膜炎や粟粒結核) を予防するため結核予防法が改正され、BCG 初回予防接種を乳児期早期より 6 カ月までに行うこととなった。

この根拠となる考えには、「結核の有病率や罹患率が高い国では、乳児結核を防ぐために、出生後早期に、いかなる場合にも 1 歳までに BCG を接種すべきである。」という WHO 報告によっ

て¹⁾。特に、初回接種に期待される効果を確実にするには、早期接種と経皮接種技術が重要であると強調されている。しかし、今回の接種時期については、免疫不全の問題をはじめ副作用の可能性についても、議論されたが未解決²⁾と記載されている。これまでの日本の BCG 接種体制では、免疫不全者への接種をさけるため、生後 3 カ月以降で接種されていたが、乳児期早期予防接種を実施するに当たっては、実施主体者である医師としてどのような注意が必要か考察した。

* 宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野

表 BCG 副反応報告の状況

	総数		0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5~9歳	10~15歳
総数	602	35.8*	297	132	21	2	2	79	72
1. 腋窩リンパ節腫脹	344	20.5*	224	95	11	1		11	2
2. 局所の潰瘍	79	4.7*	22	11	1			32	13
3. 骨炎, 骨髄炎	5	0.3*		2	3				
4. 皮膚結核病変	13	0.7*	8	2	1			2	
5. 全身性播種性 BCG 感染	3	0.2*	1		1			1	
6. その他の異常	121	7.2*	28	19	1	1			
7. 基準外報告	37	2.2*	14	3	3		2	6	9

*1994年10月1日~2002年3月31日の被接種者100万人対率の推定を示している。

日本における BCG 副反応報告は 1994 年 10 月 1 日~2002 年 3 月 31 日間にわたって行われた BCG 被接種者 100 万人当たり表のように報告されている。重症な合併症としては、骨髄炎 5 名と全身性播種性 BCG 感染症 3 名で、3 歳までの発症は 7 名である(表)。このように、日本ではこれまで生後 3 カ月から BCG 初回予防接種を行っていたため播種性の BCG 感染症は極めてまれで、この 30 年で 4 名の全身性 BCG 感染による死亡者が報告されているのみである。症例は 3 歳時に接種された原因不明(1969)の症例、9 カ月時に接種された CGD(1973)症例、8 カ月時に接種された CGD(1984)症例、4 カ月時に接種された SCID(1984)症例であった。これから推測すると、全身性 BCG 感染の発生は 700~1,000 万接種当たり 1 名の頻度となる。これまでの出生数から、BCG 全身感染は 1 年当たり 1 名、すなわち 110 万出生当たり 1 名、BCG 全身感染死亡例は 1,000 万出生当たり 1 名の頻度となる³⁾。調査漏れの症例が多少あるにしても、乳児期早期 BCG 予防接種を行っている諸外国に比べても重症感染が少ないと考えられている。加えて、わが国が使用している BCG 株(Tokyo No. 172)は諸外国の BCG 株に比べて毒力が弱く、副作用が著しく低い⁴⁾ことも原因と考えられる。

今回の乳児期早期予防接種法改正に伴い免疫不全症患者に健康被害の増大が予測されるので、その可能性と対策についても考察した。

I. 全身性播種性結核感染症の頻度と原因疾患予測

1921~1982 年までの文献より 10,000 以上の BCG 副反応から 35 名の致死性播種性 BCG 症を解析し、うち 20 名が免疫不全の家族歴が認められている。また、残る患者のうち 6 割以上が男子であり、何らかの遺伝の関与を示唆している⁵⁾。

1980~1996 年における複数国をレビューの結果、28 名の播種性 BCG 感染例が記載(0.19~1.56 名/100 万人)されている。71%が 2 歳以下で、68%が男子であった。致死率 71%で、そのうち 24 名で何らかの免疫不全が疑われている(SCID 5 例、CGD 3 例)⁶⁾。

結核低蔓延国スウェーデンでは BCG 接種は通常生後 6 カ月以前には行われていない。1979~1991 年の BCG 被接種者 6 歳未満の 139,000 人(ここでは BCG は全員接種でなく、ハイリスク集団への選択接種となっている)の調査結果、重症播種性 BCG 症 4 名(いずれも新生児期接種)、うち 3 名は重症複合型免疫不全症(SCID)であった。BCG を受けた時期の平均は生後 1.3 月、免疫不全の診断できた時期の平均は生後 5.3 月であったためである⁷⁾。

フランスの Casanova らは全身性播種性 BCG 感染症患者の半分は免疫不全症であったと報告している⁸⁾。

ブラジルでは 175 名の免疫不全患者のうち 4 名が全身性播種性 BCG 感染症に罹患したと述べている。うち 3 例が生後 3 カ月以前に接種を受けていた⁹⁾。