

小児 ANLL の骨髄移植例

長尾 大 西平浩一
飯塚 敦夫 気賀沢 寿人
豊田 恭徳 西川 健一 (神奈川県立こども医療センター)

<はじめに>

骨髄移植は、いくつかの血液疾患において、数少ない有効な治療法として認められるようになってきている。また、骨髄移植はかなりリスクの高い治療法であるが、小児・若年層の方が成人・高齢者よりも有利であるといわれている。

第25回小児血液研究会(会長 白井朋包・広島大教授, 運営委員長 植田穰・日医大教授)の骨髄移植ワークショップで行なった全国調査では、1983年6月30日現在、小児期白血病患者25例に骨髄移植が行なわれており、12例が死亡、13例が生存中であり、その内3例に白血病の再発を認めている。いずれも HLA 合致の同胞、あるいは一卵性双生児を骨髄提供者としている。これ迄の報告同様、寛解時に行なった方が成績がよく、その成績も次第に向上してきている。

骨髄移植の適応時期などは、化学療法の成績との兼ね合いで決まるものと思われるが、化学療法を補い、白血病の治療を目指す上で、今後ともその発展に大きな努力を傾注する必要があると思われる。

今回、われわれは、13才の急性骨髄性白血病の患児に対し、初回寛解中に兄より骨髄移植を行なったので報告する。

<症 例>

昭和45年2月4日生れの女兒。発熱、全身倦怠感を主訴に、昭和57年6月近医を受診した。骨髄有核細胞 $56 \times 10^4 / \mu l$, 96%を芽球が占めていた。急性骨髄性白血病 (FAB 分類 M1) と診断され、DCMP 療法1クール、その後 cytosine arabinoside と aclacinomycin を投与されて、8月末には完全寛解に到達した。9月に神奈川県立こども医療センターへ紹介され転院した。以後、cytosine arabinoside, adriamycin による強化療法を型通りに5週間ごとに行なった。

第3回の強化療法中に、cytosine arabinoside 投与にともない、発熱・発疹・眼球結膜

充血などの、いわゆる Ara-C syndrome の症状が出現した。第5回、第6回の強化療法中には、これに加えて、吸気性呼吸困難などの喉頭浮腫の症状が出現した。このため、化学療法の継続は困難と考え、昭和58年6月2日、HLA-A, B, C, DR一致、MLC 陰性、ABO 式血液型一致の16才の兄を donor として、骨髄移植を行なった。移植までの anthracycline 系薬剤の投与量は、adriamycin 280 mg/m², daunomycin 120 mg/m², aclacinomycin 100 mg/m²であった。

移植は、空気清浄器 (Envilacaire) をつけた一般個室において行ない、非吸収性抗生剤投与による腸管内の無菌化は行なわなかった。前処置として、Day-9, -8 に cyclophosphamide 60 mg/kg/日を点滴静注、Day-4, -3, -2, -1 に 300 rad/日 (合計 1,200 rad) の放射線全身照射を行ない、Day 0 に骨髄有核細胞 3.3×10^8 /kg を移植した。移植後は、GVHD (graft versus host disease) 予防のため、Thomas 等の方式にもとづき、methotrexate を Day 102 まで投与した。これ以外の抗白血病剤は全く投与されていない。また、cytomegalovirus の reactivation が抑えられることを期待して、cytomegalovirus specific IgG 320 倍のスルホ化免疫グロブリンを、週1回、100 mg/kg ずつ投与した。

移植前後の末梢好中球数、血小板数、網状赤血球数の変動を図1に示した。移植後25日頃より回復が見られ、好中球数 $500/\mu\ell$ 以上は移植後32日に、血小板数 $100,000/\mu\ell$ 以上は移植後34日に観察された。移植後は血小板数を $20,000/\mu\ell$ 以上に保つように、血小板輸血を行なったが、移植後24日まで、合計7回の投与を必要とした。赤血球、好中球の輸血は、行なう事態に至らなかった。

移植後25日より、顔面、頸部に掻痒感をともなった紅斑が出現した。黄疸、下痢などはなく、I度のGVHDと診断、治療せずに経過を観察したところ、移植後35日には紅斑は消失した。

移植後の骨髄像の変化を図2に示した。移植後18日には、有核細胞数 $8,500/\mu\ell$ と少ないが、CFU-C は、有核細胞 2×10^5 個あたり137個と、正常に形成された。また、骨髄細胞の染色体分析において、移植骨髄の生着を確認した。

移植前後のリンパ球数、リンパ球 subpopulation, Tcell subset の変化を図3に示した。移植後リンパ球数は減少しているが、E-rosette 陽性細胞、surface immunoglobulin 陽性細胞の比率は、ほぼ正常範囲内にあった。移植後 OKT₄ 陽性細胞の減少、OKT₈ 陽性細胞の増加がみられ、OKT₄/OKT₈ 比は、移植後113日には0.67まで低下した。

Cytomegalovirus に対する抗体は、specific IgM は経過中ずっと10倍以下であり、

IgG 抗体は移植前160倍、移植後も80倍以上の値を示した。入院中、数回にわたり尿より cytomegalovirus の分離を試みたが、分離されなかった。

患児は精神的に弱いところがあり、強化療法のための入院中にも狂躁状態になるなど、母親の付添いを必要としていた。従って、骨髄移植も、母親の付添いの下に行ない、入院期間も、移植後120日とした。移植後150日に、右三叉神経第1枝領域の帯状疱疹のため再入院、acyclovir 15 mg/kg/日・1週間投与により軽快した。発病後1年8カ月、骨髄移植後8カ月の現在、正常の日常生活・学校生活を送っている。

< 考 察 >

小児期白血病の治療成績の向上は著しく、ALL では40～50%の長期初回寛解持続例すなわち治癒例が報告されている。しかし、再発例の長期予後は極めて悪いといわなくてはならない。また、AML などの非リンパ性白血病 (ANLL) は、寛解導入率も低く、長期予後も悪いのが一般的である。一方、骨髄移植のリスクは余りにも高かったが、再発中ではなく、寛解中に骨髄移植を行なうことにより、次に成功率が上昇してきた。わが国でも、1982～3年より、小児科領域での試みが増加してきている。このような点から、骨髄移植の適応時期として、ALL で第2回寛解期、ANLLで初回寛解期に行なう、という提案が多くみられるようになった。

しかし一方、骨髄移植が成功した場合でも、長期的にみると、間質性肺炎、GVHD、白血病の再発など、解決しなくてはならない問題も数多い。このほか、白内障、成長に対する影響などの問題もある。また更に、白血病の化学療法も進歩しており、われわれの施設でのAML の治療成績は、初回寛解導入率85%、その長期生存率約40%となっており、初回寛解時に骨髄移植を行なうことの是非が問題となる。もっとも、AML においては、再発した場合、再度寛解に導入することは至難の技であり、第2回寛解時以後に骨髄移植を行なうということは、実際上不可能に近く、悩みは大きい。

本症例においては、cytosine arabinoside の投与により喉頭浮腫などの重篤な副作用が出現するようになり、また anthracycline 系薬剤の総投与量が400 mg/m²を起え、AML に対し有効なこれらの薬剤の投与が困難になったこと、また、われわれの成績では10才以上で発病したAML の予後が不良であること、などから骨髄移植の適応と判断した。

このように、骨髄移植の適応決定には、色々な因子が関与しており、今後の進歩と共に次第に変化することも考えられるが、ALLの第2回寛解期が、数の上から言って、最も重要な適応になると思われる。しかし、HLA 合致同胞の得られる確率は1/4である。HLA の合致しない両親と donor とする。骨髄移植の可能性を、今後とも追求する必要がある。

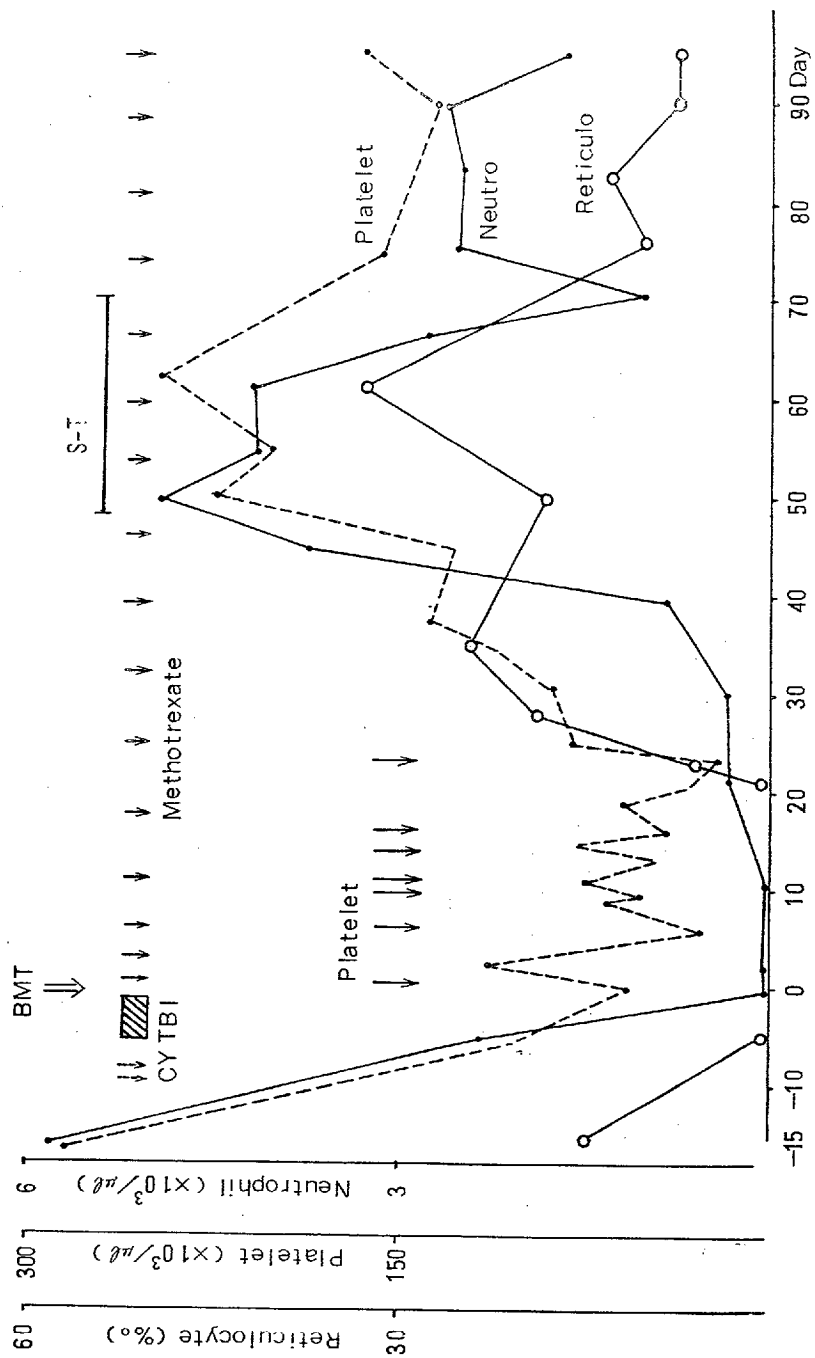


図1 末梢血所見の推移

CY: CYCLOPHOSPHAMIDE/ TBI: TOTAL BODY IRRADIATION
 BMT: BONE MARROW TRANSPLANTATION S-T: SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM

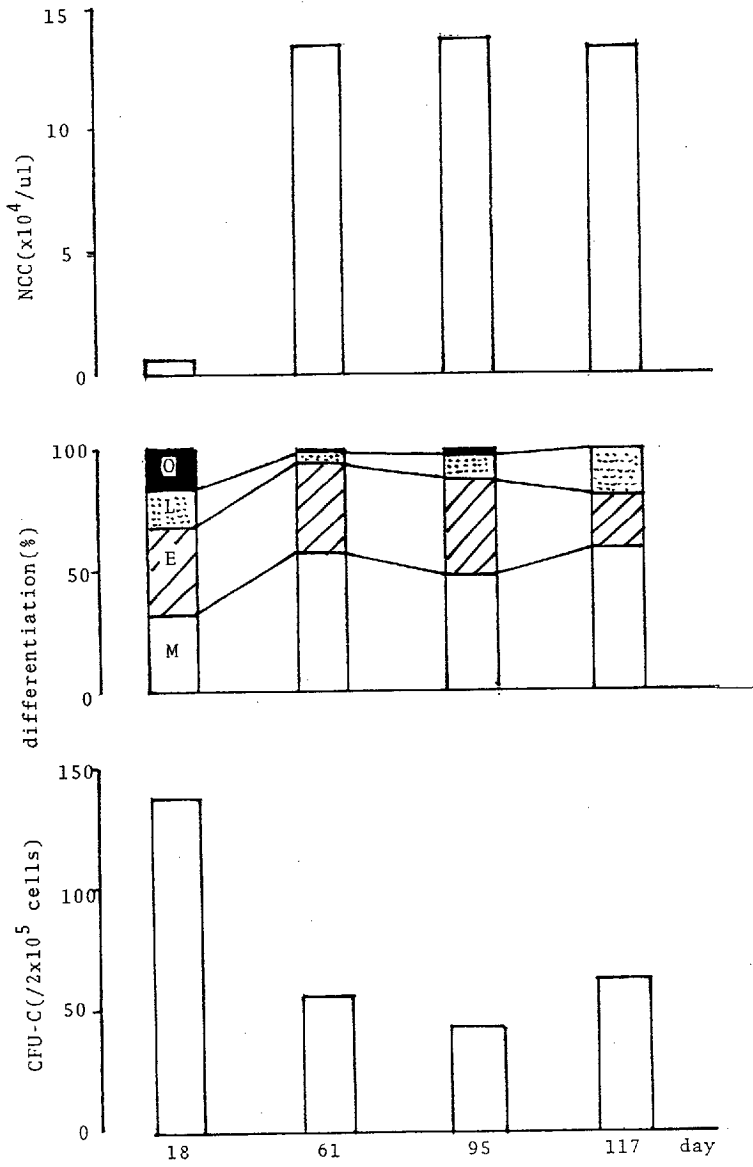


図2 移植後の骨髓像の推移

M: 顆粒球系 E: 赤芽球系 L: リンパ球 O: その他

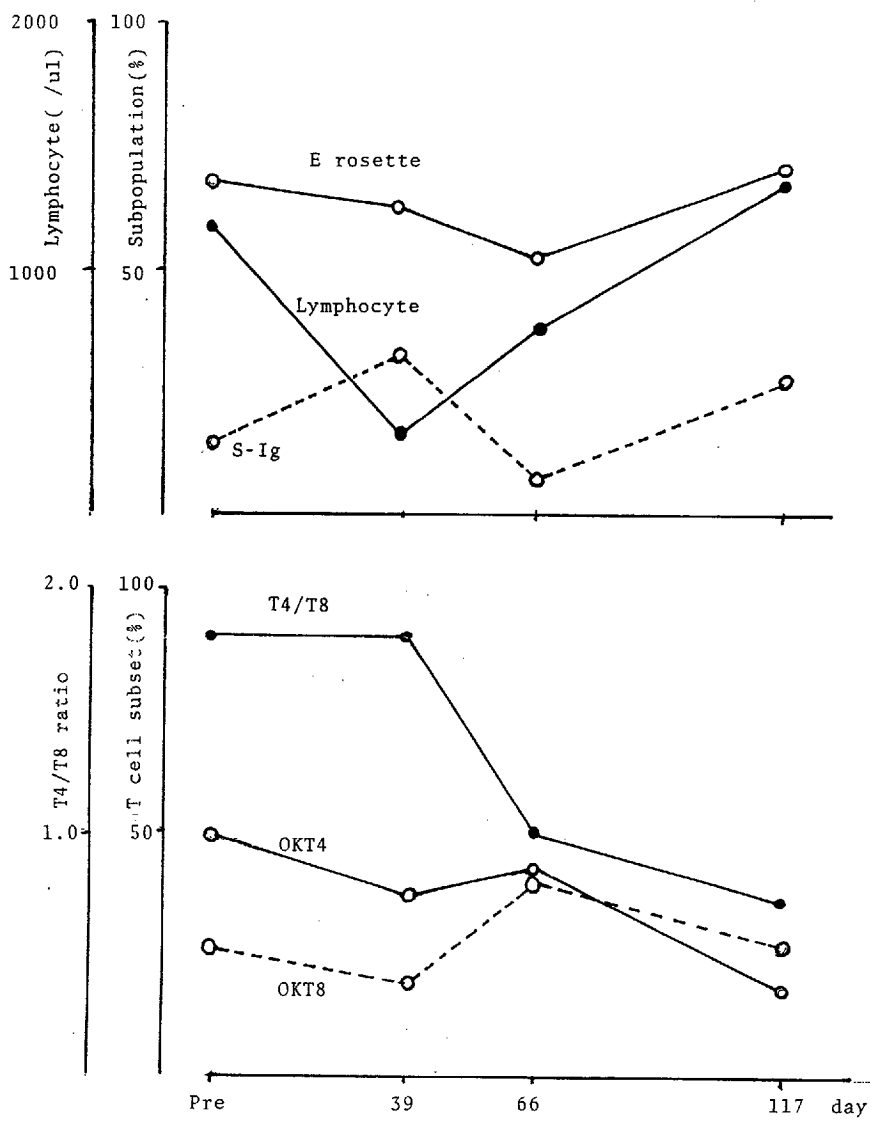
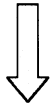
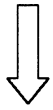


図3 リンパ球数 Subpopulation, Tcell subset の推移



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

骨髄移植は、いくつかの血液疾患において、数少ない有効な治療法として認められるようになってきている。また、骨髄移植はかなりリスクの高い治療法であるが、小児・若年層の方が成人・高齢者よりも有利であるといわれている。

第25回小児血液研究会(会長臼井朋包・広島大教授, 運営委員長 植田穰・日医大教授)の骨髄移植ワークショップで行なった全国調査では、1983年6月30日現在、小児期白血病患者25例に骨髄移植が行なわれており、12例が死亡、13例が生存中であり、その内3例に白血病の再発を認めている。いずれもHLA合致の同胞、あるいは一卵性双生児を骨髄提供者としている。これ迄の報告同様、寛解時に行なった方が成績がよく、その成績も次第に向上してきている。

骨髄移植の適応時期などは、化学療法の成績との兼ね合いで決まるものと思われるが、化学療法を補い、白血病の治癒を目指す上で、今後ともその発展に大きな努力を傾注する必要があると思われる。

今回、われわれは、13才の急性骨髄性白血病の患児に対し、初回寛解中に兄より骨髄移植を行なったので報告する。