

その点、Schuster 法に代表される人工膜利用の多段階手術はヘルニアの大きさによる制限はないし、数ヶ月以内の比較的短期間に修復し得る。腹圧の急激な上昇をきたすに徐々に腹腔へ環納できる点で、巨大な本症に残された唯一の治療法ともいえる。

しかし、その管理には難しい点も多い。まず、比較的短期間に環納し得るが、逆に腹腔の良好な発達を促すためには、生後なるべく早期に拡張してやる必要がある。腹圧の急激な上昇を避けるために短期間に頻回に縫縮術を行わなければならない。その点非常に煩雑で、手術の度に呼吸循環管理を要する症例もあったり、高カロリー輸液を併用せざるを得ないことも多い。更に問題となるのは感染を起し易い点である。組織反応の少ない silastic sheet ではあっても異物であり、初期の頃には sheet は皮下に覆れず外界と接するため、どうしても感染をかぶり易くそのため sheet が脱落することも稀ではない。殊に破裂した臍帯ヘルニアや腹壁破裂では最初から腹膜炎があるため、創の感染や哆開が多く、敗血症の危惧が常にあり、厳重な管理を必要とする。

これらの理由と、これまでは本法でしか治療し得ない重症の腹壁奇形を治療対象としてきたため、本法による治療成績は必ずしも良好ではない。しかし、比較的短期間に腹壁ヘルニアを形成せずに治療し得るので、今後は十分な管理のもとに本法の適応を中等度のものにまで広げてゆきたいと考えている。

#### 4) 組織適合性と臓器移植、とくに骨髄移植を中心として

新潟大学医学部附属病院輸血部

品田 章二 および 新潟大学骨髄移植チーム

機能の荒廃した臓器を正常な臓器におきかえる移植には、同種の臓器が用いられる。移植する臓器の代表例は、固型臓器としては腎臓、液状臓器としては骨髄がある。

生体は同種の細胞表面抗原に免疫状態になっていると移植された組織を拒絶し、移植臓器は機能不全をきたす。したがって移植を成功させるためには、(1) 生体側を拒絶できない状態にしておくこと、(2) 患者 (recipient) の主要組織適合性複合体 major histocompatibility complex, MHC の近似している臓器提供者 (donor) を選出することが要求される。

骨髄移植には多くの診療科の協力が不可欠であることが痛感されたので、昭和59年2月に、内科、婦人科、放

#### おわりに

人工膜を用いた巨大臍帯ヘルニアの治療の実際を述べ問題点に触れた。

本法は感染の恐れや管理の面で難しい点も多いが、小児外科管理の向上しつつある現在、短期間で修復ができ、形成外科的にも良好な腹腔の発達を期待できるので、今後より選択されるべき治療法と考えている。

#### 参考文献

- 1) 大沢義弘, 他: 臍帯ヘルニア, 腹壁破裂の治療経験, 日小外会誌, 14(5): 765~772, 1978.
- 2) 岩淵 真, 他: 臍帯ヘルニアの手術法 (Schuster 法), 手術, 38(4): 401~408, 1984.

司会 ちょっとお伺いしておきたいのですが、三回目ぐらいの時に人工膜の表面は皮膚は全くカバーしていないのですか。

大沢 全部はカバーできてません。少しずつ縫縮していくことによって皮膚をカバーしていきます。

司会 もうひとつの考えとして人工皮膚で dressing すれば感染や蛋白や水分の loss を防ぐ効果があるのではないかと思うのですが。

大沢 それもあると思います。

射線科, 無菌治療部, 皮膚科, 病理, 輸血部の医師を中心として、新潟大学骨髄移植チームを結成し、その成果は逐一各分野から報告している<sup>1)2)3)</sup>。

本稿では、チーム結成以前の昭和56年以来3年8ヶ月の間に施行した骨髄移植 bone marrow transplantation, BMT 11例の成績を中心に組織適合性と臓器移植について記述する。

#### I. 骨髄移植の概略

移植に必要な十分な造血幹細胞を得るためには、donor に全身麻酔をかけて両側の腸骨稜から、有核細胞数を  $1\sim 2 \times 10^{10}$  個含有するように、約 1,000ml の骨髄液を採取する。

一方 recipient には marrow lethal な化学療法 (大量の cyclophosphamide, CY) と全身レ線照射 total body irradiation, TBI により conditioning しておく, 得られた骨髄液ないし造血幹細胞分画を静注する。

移植後幹細胞が増殖するまで, recipient は無菌室において管理する。

骨髄移植では (1) 生着の問題, (2) 生着しても, 骨髄中に存在する免疫担当細胞が recipient の組織を attack する graft versus host 病, GVHD の問題および (3) 合併症などを解決することが要求される。

BMT が各種の白血病, 再生不良性貧血および重症複合免疫不全症などの根治療法としての地位を獲得できる

か否かは, BMT 後に長期間, 無治療のままの患者数をいかに増加させるかにかかっている。

## II. 自験例の概略

これまでに施行した allo-または iso-BMT の症例の概略を表1に示す。

第1から5例まではいずれも6ヶ月以内の早期に死亡したが, 第6例は2年経過した現在も完全寛解の状態にあり, 治療は行っていない。第9, 第10例は出血性膀胱炎で現在入院中である。第11例は移植51日目, 末梢血白血球数は 1,000/ul であるが, その後の増加が少なく, rejection された状態を懸念しつつ観察中である。

表1 Allo-または Iso-BMT の施行11例の概略

#	氏名	年齢	診断	病期	転帰	死因	状態
1.	N.M.	28	APL	1st relapse	17日死亡	呼吸不全	
2.	T.M.	29	CML	blastic crisis	15日死亡	脳出血	
3.	M.H.	42	APL	1st relapse	173日死亡	IP	
4.	S.M.	50	AML	1st CR	115日死亡	真菌症	
5.	A.M.	25	AMMoL	1st relapse	63日死亡	急性 GVHD	
6.	K.K.	19	ALL	2nd CR	生存>24月		勤務中
7.	A.K.	28	APL	1st early relapse	生存>13月		休職中
8.	T.I.	30	AMMoL	1st relapse	生存>9月		主婦業遂行中
9.	K.I.	31	APL	1st relapse	生存>6月		出血性膀胱炎
10.	H.Y.	17	CML	chronic phase	生存>3月		出血性膀胱炎
11.	S.Y.	35	CML	chronic phase	生存>52日		拒絶?

84/12/08現在, 新潟大学骨髄移植チーム

## III. 組織適合性の検査

BMT を考慮する場合, 第一に患者の HLA と適合している donor がいるかを検索する。白血病患者では, 初回治療で完全寛解に入った時点で, 患者および兄弟のリンパ球を検体として HLA の A, B, C および DR ローカスにつき, 検索をすすめる。

HLA の A, B, C ローカスは Class I 分子として総称され, 末梢血から単核球を分離し, それを既知の抗 HLA 抗体と補体に反応させ, 細胞毒性 cytotoxicity でタイピングする。

検査する施設の使用する抗血清の数と質によりタイピングに差も生じること, 抗血清が epitope を識別するスペクトラムにも大小があるので, 少なくとも検査はペアで実施することが必要である。

Class II 分子と呼ばれる HLA の DR ローカスは現在は当輸血部では検査を実施していないで, 外注により成績を得ている。D ローカスは必要時に混合リンパ球培養 mixed lymphocyte culture, MLC で stimulation index を求めて適合性を判断する。

MLC では A, B, C および DR と異なり, donor と recipient のリンパ球の反応をみるもので, 各単核球を  $0.75 \times 10^5$  に調整して混合し, 5% CO<sub>2</sub> incubator で 37°C に5日間培養後, H<sup>3</sup> thymidine を加え, 1日後に細胞を集めて, 細胞に取り込まれた放射活性を測定する。

Stimulation index は, 片方のリンパ球の分裂を mitomycin C で処理して停止させ, これを stimulator とし, 他方の未処理リンパ球 responder の反応を比較するもので, この値が高い場合には, D ローカスの適

表 2 HLA タイピング

#	関係	年齢	性	A	B	C	D(SI)	DR
1.	N.M.	28	男	9, 10	5, w15	—	0.01	nd
	母親	50	女	9, 10	5, 15	w4		nd
2.	T.M.	29	男	2, w30+w31?	w54	w1	2.16	nd
	姉	36	女	2, w30+w31	w54	w1		nd
3.	M.H.	42	男	11	w40, w54	w1	1.58	nd
	弟	35	男	11	w40, w54	w1		nd
4.	S.M.	50	男	w24(9)	7, w51(5)	—	0.01*	nd
	双子	50	男	w24(9)	7, w51(5)	—		nd
5.	A.M.	25	男	2	w35, 15	w3?, w4	0.25	nd
	姉	27	女	2	w35, 15	w3?, w4?		nd
6.	K.K.	19	男	2, 3, 11	15	—	0.50	2, 4, MT1, 3, 4
	弟	16	男	2, 3?, 11?	15	—		2, 4, MT1, 3, 4***
7.	A.K.	28	女	2, 9	5	—	1.27	nd
	姉	31	女	2, 9?	5	—		nd
8.	T.I.	30	女	9, 11	5	—	0.79	nd
	姉	34	女	9, 11, 3	5	—		nd
9.	K.I.	31	男	1, 9	37, w52	w6	1.77	2, MT2
	妹	20	女	1, 9	37, w52	w6		2, MT2
10.	H.Y.	17	男	2, 9	55, 59	1	0.05	2, 4
	姉	18	女	2, 9	55, 59	1		2, 4**
11.	S.Y.	35	女	2, w24	w61, w62	w3	5.24	2, w9, MT1, 3, 4
	弟	21	男	2, w24	w61, w62	w3		2, w9, MT1, 3, 4***

nd: 検査なし

新潟大学 BMT チーム

\* 信楽園病院

\*\* 国立佐倉病院

\*\*\* イムノロジーセンター

合度が低いことを示唆する。

著者らは MLC の SI が 2.0 以下を適合（陰性）と判定しているが、血液疾患患者とくに白血病の血液を扱う場合、なんら刺激を加えなくとも DNA の合成が旺盛な例のあることや、単核球に白血病細胞が混入することもあって、極端に SI の低い例も経験している。

なお著者らがこれまで検索した重症の再生不良性貧血の頻回の輸血がなされた後のためか、いずれも SI が高値を示したために、BMT は施行していない。

これまでの HLA のタイピングの成績を表 2 にしめす。第 11 例の場合、A, B, C, DR ローカスが合致していたにも拘わらず SI が 5.24 と高値であったことが、現時点でも生着が確認できない原因と考えている。

総じて HLA の A, B, C が identical で、MLC が

陰性であっても、必ずしも良好な転帰を保証する条件ではないことがわかる。

#### IV. BMT の障害点

BMT 後には種々の障害点があるが、移植後 1 週～3 ヶ月の間に出現する急性 GVHD をどのように処置するかはきわめて重要である。

急性 GVHD ではリンパ球の増殖にひきつづき上皮の necrosis やリンパ組織の反応が強くなり、clinical には皮疹、肝機能障害、消化器障害が出現する。3 ヶ月を過ぎても皮疹が持続したり、それまでなかったものが出現することがあり、これを慢性 GVHD を呼ぶ。

第 6 症例は約 2 年の生存を保持しているが、「この症例以降は methotexate, MTX の代わりに cyclosporin

A, CyA を免疫抑制剤として使用したこと, TBI の照射線量率をそれまでは毎分 20cGy であったものを 6~4cGy にしたことにより, GVHD の程度が軽減した」との印象を得ている。

生着すれば末梢血の顆粒球が増加するが, 500/ul を越えるのは約1ヶ月後である。

### V. 長期生存例の経過

第6症例の経過を記す。全身症状として, cyclosporin A の静注により, 激しい嘔吐, 下痢, 第10日に尿量減少, 顔面浮腫が出現した。その後, 血清クレアチニン増加, クレアチニンクリアランスの低下を認めたので, cyclosporin A の減量, フロセミドの増量, さらに cyclosporin A を経口投与にきりかえたところ, 両者

表3 Allo-または Iso-BMT 施行11例の赤血球型

#	名前	関係	年齢	性	ABO型	mismatch
1.	N.M.	母親	28	男	A B	minor
			50	女	A	
2.	T.M.	姉	29	男	B	
			36	女	B	
3.	M.H.	弟	42	男	A	
			35	男	A	
4.	S.M.	双子	50	男	A	
			50	男	A	
5.	A.M.	姉	25	男	A	minor
			26	女	O	
6.	K.K.	弟	19	男	O	major
			17	男	B	
7.	A.K.	姉	28	男	A	major
			31	女	B	
8.	T.I.	姉	30	女	A	
			34	女	A	
9.	K.I.	妹	31	男	A	major
			20	女	A B	
10.	H.Y.	姉	17	男	O	
			18	女	O	
11.	S.Y.	弟	35	女	A	minor
			21	男	O	

はいずれも正常化した。

第130日以降にトランスアミナーゼの上昇, 直接ビリルビンの増加をみたが, プレドニソロン 20mg 投与により正常化し, その後退院して職場に復帰している。

この例では, B型の donor から O型の recipient への BMT であったので, 可及的に B型赤血球を除去するために, 連続血液成分採血装置に O型解凍赤血球を用い, 有核細胞数  $1.12 \times 10^{10}$  個を得た。赤血球容量は約 30ml, その内 B型赤血球は約 20ml を含む骨髄液をハプトグロビン 2,000 単位とともに輸注されたが, 溶血はなかった。

### VI. 赤血球型の適合度

これまでに施行した BMT の赤血球型を表3に示す。Major mismatch が3例あり, 他には minor mismatch が3, 同型が5例である。Major mismatch の3例では, recipient の抗 B 凝集素価がいずれも 64 倍以下であったために, 交換血漿な抗凝集素除去を施行しなかった。約 20ml の異型赤血球を輸血したことになるが, いずれも重篤な溶血所見はみられなかった。

### 結 論

これまでに施行した11例の allo-または iso-BMT の経過をまとめると, 次のようになる。

(1) 白血病の BMT では, 患者の状態の良い時, すなわち完全寛解期に施行すれば, 結果も良い。

(2) HLA が identical であっても clinical course を保証するものではない。

(3) Cyclosporin A をはじめとする免疫抑制剤の使用は有用である。

(4) ABO 型の不適合は BMT においては必ずしも contra-indication にはならない。

### 参 考 文 献

- 1) 酒井 力, 高橋益広, 青柳愛孝, ほか: Identical twin より骨髄移植を行った急性骨髄性白血病の1例, Immunohaematology, 4(4): 450~456, 1982.
- 2) 渡辺 恒, 根本啓一, 大西義久: 骨髄移植の臨床病理学的検討, 病理と臨床, 2(5): 677~687, 1984.
- 3) 増子倫樹, 伊藤 薫, 伊藤雅章, ほか: Acute Graft Versus Host Disease — 電顕的検索 —, 臨床皮膚科, 38(9): 823~828, 1984.