

特別講演

主催 埼玉医科大学総合医療センター病理部 ・ 後援 埼玉医科大学卒業教育委員会
平成14年6月7日 於 埼玉医科大学総合医療センター第一講堂

造血幹細胞移植後合併症の病理

伊藤 雅文

(名古屋大学医学部附属病院病理部助教授)

悪性腫瘍を含む血液系疾患に用いられている造血幹細胞移植は強力な前処置による拒絶防止と腫瘍細胞や病的細胞の根絶、枯渇した造血・免疫能の再建を目的とする根治的な置換療法であり、その適応患者は急速に増大している。しかしながら一定の治療関連死が減少せず、その原因究明が成績向上の為の急務であり、病理医の責任も大きい。移植合併症としては従来、皮疹や下痢・肝障害を特徴とする移植片対宿主病変(graft-versus-host disease:GVHD)が重要視されていたが、移植の前処置(全身放射線照射(TBI)やcyclophosphamideなどの大量化学療法)やGVHD予防の為の免疫抑制剤投与(cyclosporin A(CyA), methotrexate(MTX), FK506(tacrolimus))に伴う医原性合併症(後述のRRTやTMAおよび日和見感染症)があり、それらを的確に鑑別することが最も重要であると考えられている。従来GVHDは致死放射線障害primary diseaseを耐過しえた放射線キメラマウスが下痢や体重減少を起こし死亡する症候群(secondary disease)で、胸腺摘除など非放射線キメラマウスの臓器障害であるGVHR(graft-versus-host reaction)とは区別されていた。つまりGVHRは放射線障害の修飾を欠いた'GVHR'でGVHDは放射線による急性・亜急性の組織障害が加わった'GVHR'なのである。しかし1975年Thomasらが急性GVHDの臨床診断基準を発表した後に両者の区別が無くなったことがGVHDの過大評価につながり、放射線・薬剤による医原性合併症との鑑別を困難にした。医原性合併症のひとつに、前処置直後から移植後早期に現れる強い粘膜障害などの移植関連毒性(regimen related toxicity:RRT)がある。移植1週間以内の合併症はRRTによるものであるが、2-3週間後に出現した合併症はRRTとGVHDとの鑑別が難しく、従来は全てGVHDによるものとされてきた。その他治療関連の臓器障害としては肝静脈閉塞症(veno-occlusive disease: VOD)、血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy: TMA)、皮疹に対す

る初期治療に続発する合併症(TMAなど)が挙げられいずれもGVHDとの鑑別が難しい。肝VODは抗ウイルス薬であるガンシクロビル・アシクロビル長期連用により起こる骨髄移植特有の病態である。移植初期の皮疹で頻度が高いのはRRTと海綿状皮膚炎(spongiotic dermatitis)で定型的なGVHDは意外に少ない。海綿状皮膚炎の組織学的特徴のひとつに表皮のspongiosisがあり、この変化は皮膚GVHDでも見られるが、海綿状皮膚炎では皮膚GVHDに特徴的な表皮細胞のapoptosisがTunnel法で証明できずindividual cell keratosisも認められない。また末梢血好酸球増多に先行して単球増加が認められることが多いので血算値から病態を予測できることがある。このような症例をGVHDと判断して免疫抑制剤を強化するとTMAを引き起こすことになってしまうのである。

骨髄移植関連TMAは骨髄移植後の重要な合併症として従来知られてきたHUS, TTP, MAHA(microangiopathic hemolytic anemia)などの細小血管障害を包括する概念であり、急性GVHDと鑑別すべき疾患である。頻度は同種骨髄移植で6.6%, 自家骨髄移植で0.9%, 大部分は移植後300日以内に起こり、死亡率は67.3%である。背景にTBIやCyA, FK506投与があり、これらの治療がTMAを引き起こす要因になっていることはラットの実験系で明らかになっている。この病変の基本病態は微小血管病変(microangiopathy: MAP)に基づく循環障害病変で、組織学的には血管壁の粘液変性・内皮細胞核の消失・破綻出血・血管内外での破碎赤血球の出現・血管の拡張縮小が、従来知られていた腎のみならず肝・腸管などGVHD標的臓器に起こり、臨床症状もGVHDに類似している。肝TMAは門脈域肝動脈枝病変により胆管上皮が虚血に陥り萎縮消失するもので元来はvanishing duct型のGVHDとされていた。腸管TMAは粘膜固有層の毛細血管や細動脈のTMAにより腺管上皮が虚血に陥り、消失(crypt ghost)する。便中には剥離した粘膜上皮が

排出される (mucosal cast).

このように骨髄移植関連TMAとGVHDの臨床症状は類似しているが従来GVHDが過大評価されたため、臨床医は過剰なGVHD予防によりTMAを引き起こしていた可能性がある。更にGVHDとの鑑別に挙げられる疾

患の多くの組織像が従来GVHDの病理像として示されたものと極めて近似している。骨髄移植のさらなる治療成績の向上には病理医も患者個々の臨床経過や治療を把握し的確な病理診断を行うことが重要である。

(文責 糸山進次)