骨髄移植の実際と問題点
—自験例を中心に—

川崎医科大学　血液内科
大槻剛巳，八幡義人
東京大学医科学研究所　内科
幸道　秀樹，浅野　茂隆，三輪　史朗

（昭和61年12月23日受付）

Experience of Bone Marrow Transplantation in Two Cases with Hematological Malignancies: Present Status and Its Limitation

Takemi Ohtsuki and Yoshihito Yawata
Division of Hematology, Department of Medicine
Kawasaki Medical School
Hideki Kodo, Shigetaka Asano
and Shiro Miwa
Department of Medicine, Institute of Medical Science
University of Tokyo

(Accepted on December 23, 1986)

同種骨髄移植は，造血器悪性腫瘍，再生不良性貧血などの疾患に対する根治療法として，最近10余年にわたり著しくその成績を向上させてきた．しかし，いま解決されねばならない問題点も多く，ここに白血病の2症例を提示し，その実際と問題点について述べる．症例1は急性単球性白血病の12歳の女性．分割放射線全身照射と **high-dose Ara-C** にて前処置を行い，**HLA** の一致した姉より骨髄移植を施行した．移植後の回復は順調であり，合併症もほぼ認められなかった．症例2は慢性骨髄性白血病急性転化の25歳の女性．**high-dose busulfan** と **cyclophosphamide** にて前処置を行い，**HLA** の一致した弟より，移植を施行した．移植後，血液学的回復は良好であった．**GVHD** は軽度で **IP** は認められなかったが，**day** 30以降に重度の肝内胆汁うっ滞型肝細胞障害を呈した．その後全身状態は改善していったが，**day** 90の骨髄染色体検査にて再発を認めた．前処置の選択，**GVHD, IP**，種々の感染症の予防等の問題点は，基礎的，臨床的な研究の成果により，かなり改善が認められてきている．しかし，急性白血病再発例や，慢性骨髄性白血病急性転化例に対する対策や再発予防といった点が，今後の課題となる．

Allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for hematological malignancies has remarkably improved during the last decade. In spite of recent progress, however, many problems remain unsolved in the clinical treatise and in basic research. In this paper, BMT are described practically in two patients with

hematological malignancies, and their problems at the present time are also discussed.

The first patient (12-year-old female) with acute monocytic leukemia was pretreated by fractionated total body irradiation and high-dose cytosine arabinoside in her first remission. BMT was performed utilizing the marrow cells from a HLA-identical sibling. After severe marrow suppression, granulocytes and platelets reached 500/μl at day 32 and 20,000/μl at day 20, respectively. On day 90, no serious complications had been observed.

The second patient (25-year-old female) with a second blastic crisis in Ph1-positive chronic myelogenous leukemia was pretreated with high-dose busulfan and cyclophosphamide and received BMT from her HLA-identical brother. After severe marrow suppression, granulocytes and platelets recovered at day 23 and at day 70, respectively. Graft-versus-host disease (GVHD) was minimal (grade I) and no interstitial pneumonitis (IP) was observed in this patient. Severe intrahepatic cholestasis, however, appeared after day 30. Although her general condition improved slowly around in day 90, metaphasic Ph1-positive blasts were found in the patient's bone marrow, indicating a relapse of leukemia.

The following problems are left to be solved in the BMT for acute or chronic leukemia. First is the selection of the best conditioning regimen for pretreatment of BMT, for which no appropriate standard has been available. Second, complications should be prevented, such as bacterial and fungal infections, GVHD, IP, and so on. For these purposes, new prophylaxes for viral infection and for GVHD will be required. Third, the contributions of basic and clinical research should be introduced into BMT extensively. More this to just after research such as work on suppression of the residual leukemic clone, on prolongation of the disease-free survival state, and on the appropriate therapeutical regimen for relapsed cases with acute leukemia or with blastic crisis of chronic myelogenous leukemia.

Key Words ① Bone marrow transplantation ② Acute monocytic leukemia ③ Chronic myelogenous leukemia

緒　言

骨髄移植療法は，造血器悪性腫瘍（白血病，悪性リンパ腫など），再生不良性貧血，先天性免疫不全症，固形腫瘍，遺伝子病（サラセミア，酵素欠損症など）に対する治療法として，最近10余年にわたり著しくその成績を向上させてきた.[1] それは数々の症例の積み重ね，基礎的研究の成果により，前処置法，患者管理，あるいは感染症，移植片対宿主病（graft-versus-host disease：GVHD），間質性肺炎（interstitial pneumonitis：IP）等の合併症の予防にめざましい進歩が得られた結果である．

今回本論文筆頭著者が，東京大学医科学研究所病態薬理学研究部（部長：三輪史朗教授）にて研修を行う機会を得，骨髄移植の実際をつぶさに見ることができた．ここに著者が主治医となって経験した，2症例の白血病の同種骨髄移植の概要を紹介すると共に，その現状と問題点にも触れてみたい．

<症例1>（Fig. 1）

12歳，女性．昭和61年1月中旬より顔面の毛嚢炎様皮疹，口内炎が出現，2月末近医（皮

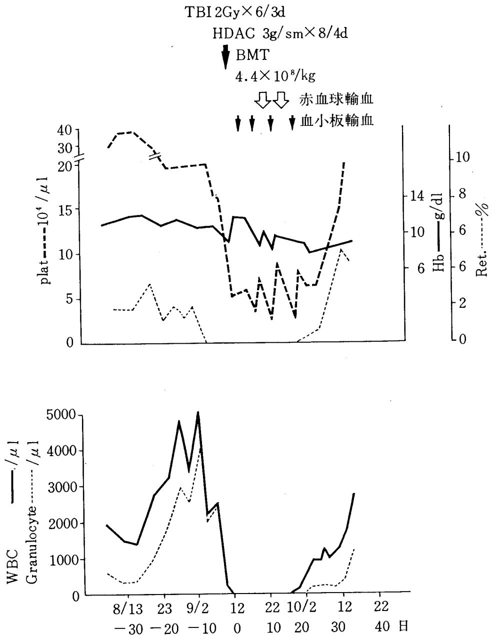

Fig. 1. Clinical course (case 1).

膚科）にて白血球増多を指摘され，他の近医受診．理学所見上，貧血，歯肉腫脹，頸部リンパ節腫脹を認め，末梢血にて白血球8,900/cmm（単芽球様細胞46％），骨髄検査にて非特異的エステラーゼ陽性の異形細胞を93.2％に認め，急性単球性白血病（AMoL. M5）の診断を受けた．以後，behenoyl Ara-C, acrarubicin, 6MP を中心とする化学療法を受け完全寛解に導入されたため，8月8日骨髄移植（BMT）目的にて入院となった．

入院後，身体所見に異常なく，検査所見にても著変は認められなかった．また，骨髄検査にて完全寛解が確認された．

BMT にあたっては，**Table 1** に示すスケジュールに合わせて行われた．前処置は，分割放射線全身照射（fractionated total body irradiation：F-TBI）と high-dose Ara-C にて行われた．GVHD の予防には，“short methotrexate (MTX)＋ciclosporin (CSP)”，IP の予防には，cytomegalovirus (CMV) に高い抗体価を有するグロブリン製剤の使用と，血小板輸血に際して CMV 抗体陰性の donor を選択することが行われた．

Table 1. The BMT schedule for these two cases.

case 1	case 2
Conditioning	
Day−10 TBI 2Gy×2 Day− 9 TBI 2Gy×2 Day− 8 TBI 2Gy×2 Day− 7 Day− 6 HDAC 3g/kg×2 Day− 5 HDAC 3g/kg×2 Day− 4 HDAC 3g/kg×2 Day− 3 HDAC 3g/kg×2 Day− 2 Day− 1 Day 0 BMT	Before, MTX 10mg/sm IT Day−7 BU 4 mg/kg (po) Day−6 BU 4 mg/kg (po) Day−5 BU 4 mg/kg (po) Day−4 BU 4 mg/kg (po) Day−3 CY 60 mg/kg (div) Day−2 CY 60 mg/kg (div) Day−1 Day 0 BMT MTX IT Day 32, 60, 74, 88, 102
GVHD Prophylaxis	
Short MTX + CSP a) MTX (max 15 mg) Day−1 15 mg/sm iv Day−3, 6, 11 10 mg/sm iv b) CSP From Day−1 3 mg/kg div (>8HR) To Day 30〜50 Then 3〜5 mg/kg po divided 2 times	
IP Prophylaxis	
HT Glb 250 mg/kg From Day−1, every 2 weeks Select seronegative blood products	HT Glb 250 mg/kg From Day−1, every 2 weeks
P. Carinii Prophylaxis	
Baktar 12T/d, Day−14 〜 −7	
Systemic Decontamination	
DVA, From Day−14 To Day 30〜50	

9月12日（day 0）に HLA，ABO 血液型共に一致した姉より 4.4×10^8/kg の骨髄細胞を移植した．移植後の血液学的回復については，末梢白血球数1,000/cmm，顆粒球数500/cmm，血小板数20,000/cmm を超えたのが，それぞれ day 25，day 32 および day 20 であった．

合併症としては，day-1 から12にかけて軽度の下痢と，38度前後の発熱を認め，また day 10 前後に軽度のトランスアミナーゼの上昇を

認めたものの短期間に軽快した．GVHD に関しては，明らかな皮膚所見も認められず，また現在までのところ胸部レ線，血液ガス上，明らかな IP も認められていない．

現在 day 90 をむかえ，全身状態も順調に回復している．なお，本例では donor と recipient の間に性差もないので，生着の指標としては，MN 式の血液型を検査する予定である．

本例は，年齢，病期共に至適な条件のもとで BMT を施行でき，また，患児も無菌室療法に精神的にも充分に耐え，非常に良好な経過を辿っているといえる．

＜症例2＞

(Figs. 2, 3)

25歳，女性．昭和59年5月，腰痛，易疲労感を主訴に近医受診，慢性骨髄性白血病慢性期の診断を受ける．10月より busulfan (BU) 2～6 mg/日にてコント

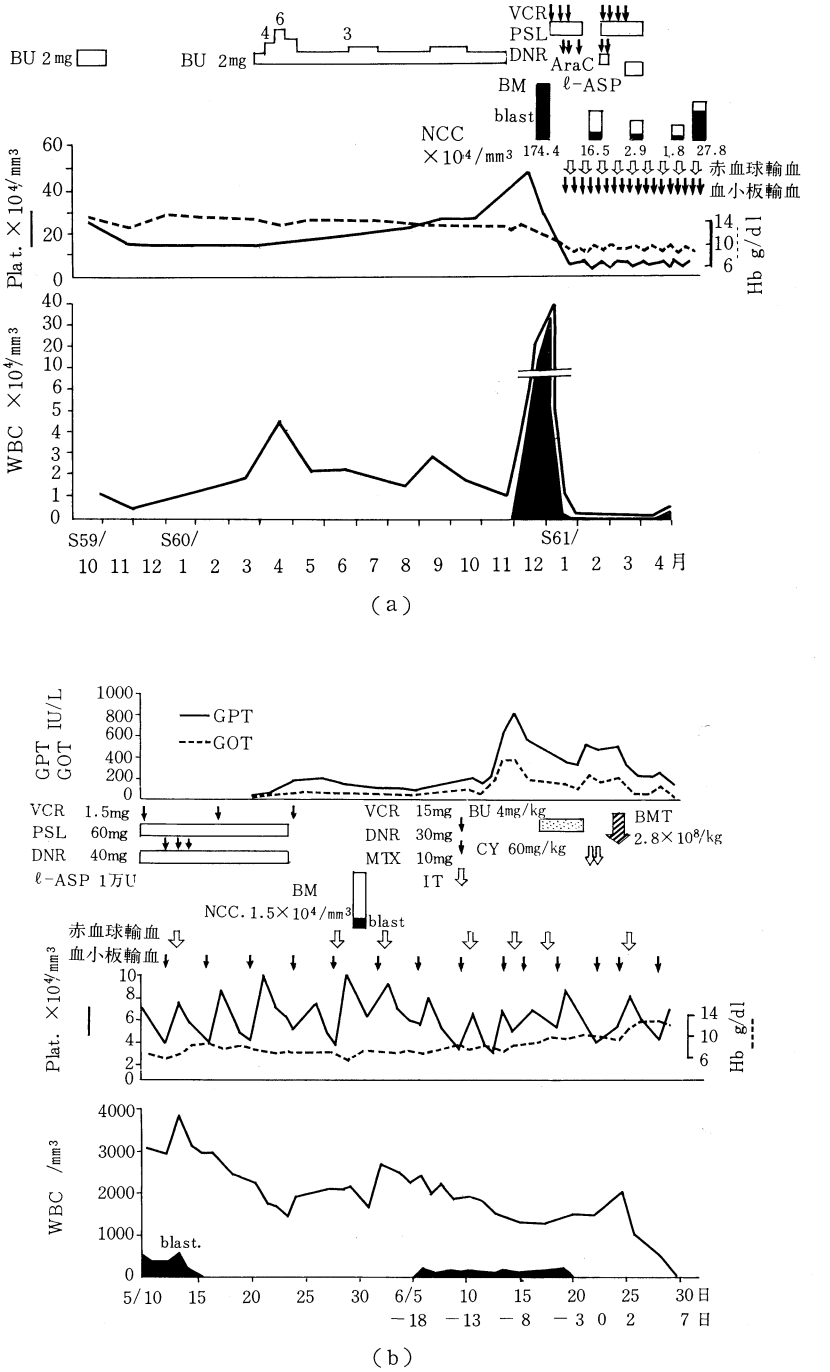

Fig. 2. Clinical course (case 2).

(a) Before BMT (Part 1 : from Oct. 1984 through April 1986)
(b) Before BMT (Part 2 : from May 10 through June 30, 1986)

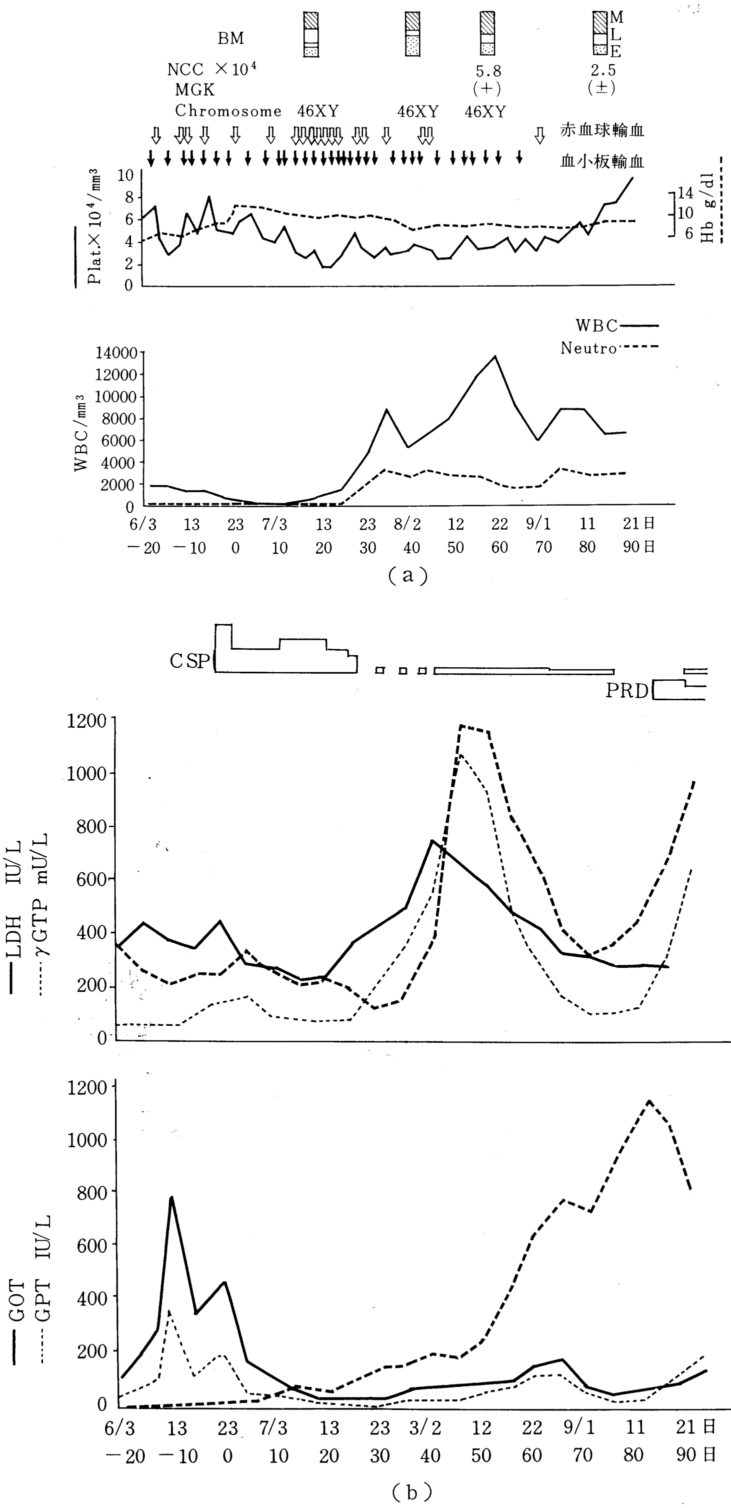

Fig. 3. Clinical conditions of after BMT (case 2).
(a) Hematological data　(b) Liver functions

ロールを受けていた．60年12月初旬より微熱，易疲労感が出現し，61年1月近医に入院．白血球数380,000/cmm，芽球が80％を占め急性転化と診断され，化学療法開始後BMT目的にて転院となった．転院時，身体所見では，貧血と脾を2横指触知する以外は著変なかった．検査所見では血液型AB型，末梢血検査にては，白血球数175,000/cmmと増加，芽球は58.5％と増加していた．骨髄は過形成で，ほとんどが小一中型の芽球であり，急性転化と診断した．なお，これらの芽球細胞は形態学的にはリンパ芽球様であった．染色体検査ではPh 1以外の異常は認められなかった．出血傾向検査では，フィブリノーゲン55mg/dl，血清FDP 80 μg/dlとDICの存在を認めた．生化学検査では，LDHの著増を認める以外は著変が

なかった.

入院後，化学療法を継続，DICに対してはヘパリンを使用した．末梢血および骨髄中の芽球は順調に消失したが，その後低形成が持続し，末梢血での汎血球減少症が続いた．2月21日より再び化学療法を行うも，汎血球減少症に変化なく，5月9日骨髄穿刺にて再び急性転化像を認めた．この時点で，重篤な合併症を併発しない限り，BMTを行うことを前提として，5月10日より再び化学療法を施行後，**Table 1** に示すスケジュールに入った．ただし，6月10日よりGOT, GPTの急上昇を認め，非A非B型急性肝炎と診断，トランスアミナーゼがピークを超えた時点より前処置に入った．

前処置は，TBIを用いず，BUとcyclophosphamide (CY) にて行い，出血性膀胱炎の予防にはメスナを用い，膀胱洗浄は行わなかった．またGVHD, IPの予防法は症例1と同様に行った．6月23日，HLAの一致したB型の弟より，2.8×10^8/kgの骨髄細胞を移植した．移植後の血液学的回復は，末梢白血球数1,000/cmm，顆粒球数500/cmm，血小板数20,000/cmmを超えたのが，それぞれday 23, day 26, およびday 70であった．生着はday 18の骨髄穿刺にて，有核細胞数1,500/cmm，染色体検査にてすべての分裂細胞が46XYのドナータイプの男性型との結果を得て，生着を確認した．

合併症としては，day 13より手掌，足底を中心とする軽度の掻痒感を伴う発赤腫脹が出現，融合拡大したが，day 40頃に消失した．同時期に下痢は認めず，GVHDとしてgrade Iと診断した．他に，day 30から60にかけての胆道系酵素活性の上昇，day 60以降の著明な黄疸を認めた．黄疸は，肝内胆汁うっ滞型肝細胞障害と考えられ，prednisoloneとCSPの投与にて軽快した．IPの発生も認められていない．しかし，day 90の骨髄染色体検査にて20個の分裂細胞中，4個に46XX, Ph 1 (+) が認められ，再発と診断した．

本例は，慢性期への導入後にBMTを施行予定であったが，2回目の急性転化を認めた時点で，慢性期への導入がより困難になったこと，合併症併発の可能性が高いこと，HLAの一致したdonorが存在し，家族の移植への希望も強い点なども考慮の上，化学療法を施行し体内の白血病細胞総数を減少させた上で，BMTを施行した．またその前処置にあたっても，長期にわたる汎血球減少症を考慮し，TBIによる新しい感染症発生の危険のない方法を選んだ．しかし，約3ヵ月後再発に至った．殺細胞効果としての前処置法の評価，あるいは移植後の肝細胞障害と移植直前の急性肝炎，肝障害（特に肝静脈閉塞性疾患（VOD））が副作用として重要視されているBU[2]との関連等の，いくつかの問題点を含んでいると考えられた．

症例のまとめと考按

1）適　応

同種骨髄移植の適応として，donorの存在 (HLA identical sibling)，良好な全身状態（う歯，痔疾などもないこと），若年者（45歳以下）などの条件が必要となってくる．加えて，白血病ならば，急性白血病なら第1寛解期，慢性骨髄性白血病であるなら慢性期がその最もよい適応となる．また，例えば血小板輸血等を受けた回数が少ない例などは，さらに条件がよいと判断される．症例1などは，至適な例となるわけであり，こういった症例では成績もdisease free survical (2 yr) で60%を超えるに至っている.[3),4)] しかし，実際には症例2のごとき慢性白血病の急性転化例や急性白血病再発例において施行せねばならないことが少なくなく，これらの治療成績を向上させることが今後の課題ともなっている．

2）前 処 置

白血病に対する通常の化学療法では，骨髄抑制がその治療を制限する大きな要因となる．しかし，骨髄細胞を移植することでその救済を計ることにより，体内に存在する悪性細胞（白血病細胞）を根絶するべく，より大量の抗癌剤，放射線照射が実施可能になる．

通常行われている前処置 (conditioning) は，TBIとCYである.[5)] TBIに関しては，従来

Table 2. Results of BMT by various conditioning regimens.

ALL

Regimen	Survival (%)	Relapse (%)
CY＋TBI	33	
VM 26＋Ara-C＋CY＋TBI	33	
CY＋F-TBI	33	50
TBI＋HDAC	50	25

AML

Regimen	1st CR		>2nd CR	
	Survival	Relapse	Survival	Relapse
CY＋TBI	45	25	30	30–60
HDAC＋TBI	45	20	45	20
Hyper F－TBI＋CY	45	10	45	20
BU＋CY	45	0	30	10
Hyper F－TBI＋other			40	35

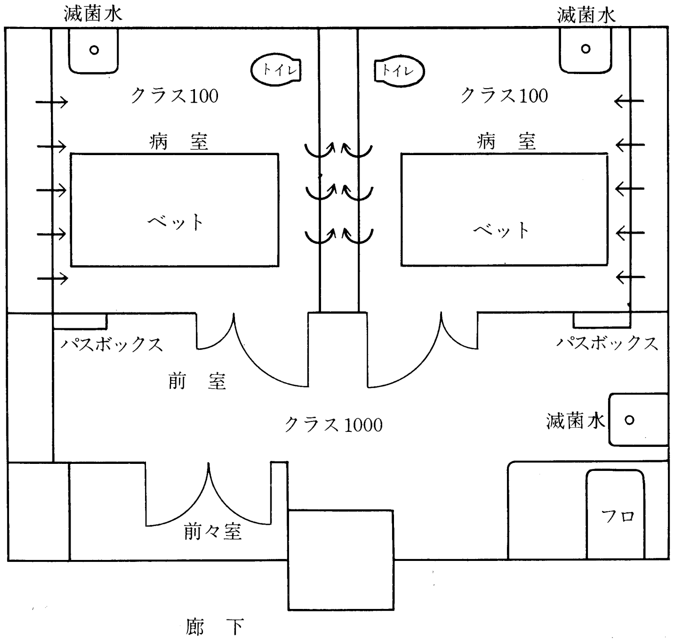

Fig. 4. Outline figure of clean rooms.

10Gy 前後の一括照射が行われていたものが，最近は，症例1のごとく 2Gy を一日2回，3日間かけて照射するような分割照射法，加えて IP の予防には肺を遮蔽することなども行われ，より副作用を軽減する対策がとられている．

またCYに関しては，2日間で 120 mg/kg 投与されることとなり，出血性膀胱炎が大きな問題となるが，3ウェイバルーンカテーテルにより膀胱洗浄を行ったり，CY の膀胱内代謝産物を非活性化するメスナの使用などにより，充分管理可能になってきている．

その他にも，症例1のごとく，high-dose Ara-C や，最近では，VP-16，VM26 と TBI による方法[6] や，症例2のように TBI を用いない BU＋CY の方法[7] も施行されている．いくつかの方法での成績を **Table 2** に示す．

3）無菌室療法

移植された骨髄細胞が生着し充分に増殖するまでの3週間前後の間，患者は骨髄低形成，無顆粒球症の時期を経過しなければならない．よってこの時期の感染防御は非常に重要であり，厳密な管理化下に置かれることになる．東大医科研内科の基本プロトコールを紹介すると，まずカリニ肺炎予防のため，day-14 前後より1週間，ST 合剤12錠/日を内服し，また同時期より腸管内殺菌のための1日量 vancomycin (VCM) 2,000 mg, dibekacin (DKB) 1,000mg, nystatin (NYS) 1,200万単位（もしくは amphotericin (AMPH) 800mg) (DVN or DVA) の4回の含そう後内服，気道内殺菌のための1回量 VCM 100mg, DKB 25mg, AMPH 5mg (DVA) の一日4回の吸入が開始される．前処置直前に全身の散髪剃毛を終え，TBI の間は簡易ラミナフローベッドにて管理され，TBI 終了後に無菌室に入室する．無菌室は **Figure 4** のごとき設計となっている．患者は0.05%ヒビテン浴のの

ち，1％ヒビテンクリーム塗布による清拭の上，入室する．食事は加熱されたものをさらに電子レンジにて再加熱して与えられ，内服薬その他の物品の搬入は紫外線灯をもつパスボックスより行われる．注射薬は中心静脈カテーテルに，患者が無菌室内で生活し得る4mの長さのチューブを接続の上，室外にて管理される．原則的に，診察処置のための医師の入室は週1回とする．患者は，蓄尿の提出，検温，脈拍の測定等をすべて自分で行うことになる．

症例1は12歳という年齢もあり，長期の無菌室療法に耐容できるかどうかが疑問であったが，TVや読書を中心に生活しほとんど問題はなかった．逆に症例2では，日数を経るにしたがい，無表情，緩慢な動作などが出現，精神的な管理の重要性も考えさせられた．なお，カテーテルは偶発的に抜けたり，感染源にならないように，皮下トンネルを通し，カテーテルに付いているダクロンカフにて結合を強化し，感染を予防するようになっている．

4）　骨髄採取

Day 0に骨髄採取を行い，同日に経静脈的に移植する．donorは，通常は全身麻酔下（医科研内科では，腰椎もしくは硬膜外麻酔下）にて，両側の後上腸骨稜より頻回の骨髄穿刺の要領で500～1,000 mlを採取する．得られた細胞浮遊液は，メッシュにてろ過された上で移植される．

なお，donorとrecipientの間に血液型の不一致がある場合，例えば症例2（BからABへ）のようにminor mismatchの場合では，骨髄液を遠沈し血漿成分を除去することが必要となる．また，major mismatchの場合（例えばBからOへ）には，採取骨髄液から赤血球を除去する方法[8]や，recipientに血漿交換などを行い，抗A（あるいは抗B）抗体を除去する方法[9]が用いられる．

donorはday-10前後に自家血約400 mlを採取されており，通常採取後は自家血輸血にて特に問題ない．また，軽度の発熱をみる場合もあるが，骨髄採取に伴う合併症はまず認められない．

5）　GVHDの予防

GVHDはdonorの免疫担当細胞がrecipientの組織を他人と認識することにより発症し，その中心となるのはT細胞であるとされている．**Table 3**に骨髄移植におけるGVHDの分類と，臓器別の臨床的重症度，全体的な臨床的分類を示す．[10] GVHDは，時により致死的な全身反応にまで進展する例も存在し，また同様の反応は輸血によっても生じることもある（**Table 4**）．[10]

紹介した2症例はいずれもGVHDの予防として“short MTX+CSP”[11]が行われた．従来は，MTXあるいはCSPの単独投与が行われてきたわけであるが，MTXでは回復の遅延という重要な副作用が出現する．またCSPはGVHDの予防も含めて免疫抑制効果は充分であるが，腎障害，血圧上昇，肝障害，低Mg血症，capillary leak syndromeなどの重篤な副作用が多く，[12] またそれ故に血中濃度の綿密なモニターの必要性もある．

今回の2症例の方法は，両者の投与量をそれぞれの単独投与よりも少なくすることで副作用を軽減させた上で，相加的作用をも求める方法で，良好な効果が得られるとの報告[11]が見られている．なお，これらの投与によっても重篤なGVHDの発症，増悪が認められる場合には，種々の免疫抑制剤，大量のmethly prednisolone, ALG (anti lymphocyte globulin)なども用いられる．[13]

これらの薬剤による免疫抑制の他に，GVHDの主因となるT細胞を除去したのちに採取骨髄細胞を移植するという目的で，モノクローナル抗体[14]や密度勾配遠心法[15]などを用いるという試みもなされている．

6）　IPの予防

IPの発症には外因性の感染，薬剤や放射線照射に伴う肺毒性，GVHD，潜在性の感染の顕性化などの種々の要因が考えられる．[16] これらの中で特に重要と考えられるのは，CMV，放射線であり，また症例2のごとく慢性骨髄性白血病では，移植前のBU治療の期間なども問題

Table 3. Classification and staging of GVHD.

GVHD の急性型と慢性型

	急　性　型	慢　性　型
骨髄移植における頻度	50〜70%	25〜40%
発症までの日数	100日以内	100日以上
標　的　臓　器	皮膚，肝，消化器	多　臓　器

臓器別 GVHD の臨床的病期分類

stage	皮　　膚	肝（ビリルビン）	腸　　管
＋	体表25%の紅斑	2〜 3 mg/dl	＞ 500 ml の下痢/日
＋＋	体表25〜50%の紅斑	3〜 6 mg/dl	＞1000 ml の下痢/日
＋＋＋	全身の紅斑	6〜15 mg/dl	＞1500 ml の下痢/日
＋＋＋＋	水疱形成と剥離を伴う全身の紅斑	＞15 mg/dl	イレウスを伴わない腹部の激痛（イレウスは合併してもしなくても良い）

GVHD の臨床的重症度分類

grade	器　官　併　発　度
I	＋〜＋＋　皮膚紅斑；消化管併発なし；肝併発なし；治療行為の必要なし
II	＋〜＋＋＋　皮膚紅斑；＋消化管併発；あるいは＋肝併発；治療行為の必要あり
III	＋＋〜＋＋＋　皮膚紅斑；＋＋〜＋＋＋消化管併発あるいは＋＋〜＋＋＋肝併発；治療行為の必要あり
IV	IIIに似て＋＋〜＋＋＋器管併発と臨床状態の悪化；集中治療の必要あり

Table 4. Comparison of types and extents of GVHD induced by blood transfusion and BMT.

	輸　血	骨髄移植
発症までの日数	1 週間（4〜30日）	3〜6週間（100日以内）
graft の種類	末梢細胞	骨髄細胞
皮　膚	紅斑，斑状丘疹	同　じ
肝	トランスアミナーゼ．ビリルビンの上昇	同　じ
消化器	下　り	同　じ
骨　髄	汎血球減少症しばしば	汎血球減少症まれ

になる．放射線に関しては，分割照射，肺の遮蔽などがその予防として施行される.[17] また CMV 感染に関しては，今回の2症例に施行されたように，CMV に対する高抗体価グロブリン製剤を，day-1 より 250mg/kg，2週間に1回点滴静注する方法，あるいは輸血の際にあらかじめ調査されている CMV 抗体陰性の donor より採取するといった方法がとられ，IP の発生を減少させ得たとの報告もある.[18]

今回の2症例ではいずれも IP の発症は認められず，これらの予防処置は充分な効果を発揮していると考えられる．

7）問　題　点

白血病の同種骨髄移植に際して最も問題となる点は再発である．再発に対しては，基本的には前処置の強化がひとつのポイントになる．しかし，現在のいくつかの前処置法にても，急性白血病第1寛解期では，かなり良好な成績が得られており，**Table 2** に示したごとく，0〜25% という再発率である．問題は体内に存在する悪性細胞（白血病細胞）の総量が大である再発例や急性転化例であり，また寛解期であっても，体内にもし白血病細胞が残存するならば，多くの薬剤に対して抵抗性を獲得していると思われる何回目かの寛解期のような症例である．このような症例に対しては，化学療法剤や放射線照射の投与量の増加や，多剤を併用することが考えられる．

また，最近では，GVHD 発症例には再発が

少ないという報告,[19] GVHDの予防としてT細胞を除去した移植では再発が多いという報告[20]などが注目されるようになってきている．すなわち，移植したリンパ球による移植片対白血病効果 (graft-versus-leukemia effect: GVL) がもうひとつのポイントとなる．GVHD と GVL が両刃の剣であるならば，両方を適度に発生させるという方法もあるかも知れないが，GVHD と GVL を起こすクローンは異なるクローンであるという考え方[21]もあり，より詳細な研究が必要となると思われる．

その他，移植後長期にわたる免疫不全状態と，それに伴う易感染性，慢性 GVHD などいくつかの問題点が残されている．

また，HLA identical sibling が存在しない場合に不一致のままで行うか，あるいは同胞以外から一致した donor を求めることができるかどうかという問題，自己の血液幹細胞の移植，幹細胞を培養にて増殖させた上での移植など，将来につながるいくつかのアプローチも考慮されている．

結　　語

白血病の同種骨髄移植に関して，東京大学医科学研究所内科にて2症例を経験したので経過を報告すると共に，骨髄移植療法に関する現在の諸問題の概要を報告した．現在，骨髄移植は至適な条件の症例に対しては，造血器悪性腫瘍に対する根治療法としてめざましい成績を残し得るようになっている．しかし，条件の悪い症例に対する治療成績の向上に向けて，解決されねばならない問題点も多い．現状に甘んじることなく，これらの問題点に対し，今後積極的に基礎的，臨床的な研究がなされ，より一層の治療成績の向上が望まれる．

稿を終えるにあたり，御指導を賜りました東京大学医科学研究所内科骨髄移植チームの諸兄に深謝いたします．

文　　献

1) Thomas, E. D.: Marrow transplantation for malignant disease. J. clin. Oncol. 1 : 517—531, 1983
2) Shulman, H. M., McDonald, G. B., Matthews, D., Doney, K. C., Kopecky, K. J., Gauvreau, J. M. and Thomas, E. D.: An analysis of hepatic venoculusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. Gastroenterology 79 : 1178—1191, 1980
3) Witherspoon, R., Flournoy, N., Thomas, E. D., Ramberg, R., Buckner, C. D. and Storb, R.: Recurrence of acute leukemia more than two years after allogeneic marrow grafting. Exp. Hematol. 14 : 178—181, 1986
4) Thomas, E. D., Clift, R. A., Fefer, A., Appelbaum, F. R., Beatty, P., Bensinger, W. I., Buckner, C. D., Cheever, M.A., Deeg, H. J., Doney, K., Flournoy, N., Greenberg, P., Hansen, J. A., Martin, P., McGuffin, R., Ramberg, R., Sanders, J. E., Singer, J., Stewart, P., Storb, R., Sullivan, K., Weiden, P. L. and Witherspoon, R.: Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. Ann. intern. Med. 104 : 155—163, 1986
5) Thomas, E. D., Buckner, C. D., Banaji, M., Clift, R. A., Fefer, A., Flournoy, N., Goodell, B. W., Hichman, R. O., Lerner, K. G., Neiman, P. E., Sale, G. E., Sanders, J. E., Singer, J., Stevens, M., Storb, R. and Weiden, P. L.: One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood 49 : 511—533, 1977
6) Thomas, E. D.: High-dose therapy and bone marrow transplantation. Semin. Oncol. 12(Suppl. 6) : 15—20, 1985
7) Lu, C., Braine, H. G., Kaizer, H., Saral, R., Tuschka, P. J. and Santos, G. W.: Preliminary results of high-dose busulfan and cyclophosphamide with syngeneic or autologous bone marrow rescue. Cancer Treat. Rep. 68 : 711—717, 1984

8) Braine, H. G., Sensenbrenner, L. L., Wright, S. K., Tutschka, P. J., Saral, R. and Santos, G. W.: Bone marrow transplantation with major ABO blood group incompatibility using erythrocyte depletion of marrow prior to infusion. Blood 60 : 420—425, 1982

9) Gale, R. P., Feig, S., Ho, W., Falk, P., Rippee, C. and Sparkes, R.: ABO blood group system and bone marrow transplantation. Blood 50 : 185—194, 1977

10) 幸道秀樹，浅野茂隆：輸血による GVHR とその対策. Immunohaematology 7 : 143—148, 1985

11) Storb, R., Deeg, H. J., Whitehead, J., Appelbaum, F., Beatty, P., Bensinger, W., Buckner, C. D., Clift, R., Doney, K., Farewell, V., Hansen, J., Hill, R., Lim, L., Martin, P., McGuffin, R., Sanders, J., Stewart, P., Sullivan, K., Witherspoon, R., Yee, G. and Thomas, E. D.: Methotrexate and cyclosporine compared cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N. Engl. J. Med. 314 : 729—735, 1986

12) Gratwohl, A. and Speck, B.: Bone marrow transplantation with ciclosporin. Prog. Allergy 38 : 404—431, 1986

13) Ramsky, N. K. C., Kersey, J. H., Robinson, L. L., McGlave, P. B., Woods, W. G., Krivit, W., Kim, T. H., Goldman, A. I. and Nesbit, M. E.: A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease. N. Engl. J. Med. 306 : 392—397, 1982

14) Prentice, H. G., Blacklock, H. A., Janossy, G., Bradstock, K. F., Skeggs, D., Goldstein, G. and Hoffbrand, A. V.: Use of anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 to prevent acute graft-versus-host disease in allogeneic bone-marrow transplantation for acute leukemia. Lancet I : 700—703, 1982

15) De Witte, T., Hoogenhout, J., de Pauw, B., Holdrinet, R., Janssen, J., Wessels, J., van Daal, W., Hustinx, T. and Haanen, C.: Depletion of donor lymphocytes by counterflow centrifugation successfully prevents acute graft-versus-host disease in matched allogeneic bone marrow transplantation. Blood 67 : 1302—1308, 1986

16) Weiner, R. S., Bortin, M. M., Gale, R. P., Gluckman, E., Kay, H.E.M., Kolb, H. J., Hartz, A. J. and Rimm, A. A.: Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Ann. intern. Med. 104 : 168—175, 1986

17) Bortin, M. M., Kay, H. E. M., Gale, R. P. and Rimm, A. A.: Factors associated with interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation for acute leukemia. Lancet I : 437—439, 1982

18) Bowden, R. A., Sayers, M., Flournoy, N., Newton, B., Banaji, M., Thomas, E. D. and Meyers, J. D.: Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation. N. Engl. J. Med. 314 : 1006—1010, 1986

19) Weiden, P. L., Sullivan, K. M., Flournoy, N., Storb, R. and Thomas, E. D.: Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. N. Engl. J. Med. 304 : 1529—1533, 1981

20) Mitsuyasu, R. T., Champlin, R. E., Gale, R. P., Ho, W. G., Lenarsky, C., Winston, D., Selch, M., Elashoff, R., Giorgi, J. V., Wells, J., Terasaki, P., Billing, R. and Feig, S.: Treatment of donor bone marrow with monoclonal anti-T-cell antibody and complement for the prevention of graft-versus-host disease. Ann. intern. Med. 105 : 20—26, 1986

21) Truitt, R. L., Shih, C. C-Y. and LeFever, A. V.: Manipulation of graft-versus-host disease for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic bone marrow transplantation in AKR mice with spontaneous leukemia/lymphoma. Transplantation 41 : 301—310, 1986