

被ばく線量が 250 ミリシーベルト以下での職場環境が保たれない

場合での、自己の末梢血幹細胞を用いた移植治療について

(2011 年 4 月 14 日:補足説明資料)

<要旨>

原発事故現場の職場環境が 250 ミリシーベルト以下となるように厳重な安全策を講じることが最も重要であり、この点が確実に保証されていれば、以下のことは必要ありません。しかし、そうでない場合の対策を提言します。

自己の末梢血幹細胞を保存しておくことにより、突発的放射線事故による 2～10 グレイ (β 線・ γ 線の場合、2,000～10,000 ミリシーベルトに相当)の全身被ばく時に、安全性の高い自家末梢血幹細胞移植をすぐに行うことが可能となります。特に 4～7 グレイの被ばく時は、自家移植を行うことにより救命率が高くなります。一方、同種造血幹細胞移植では、自家移植と比較して合併症死亡が多く、ドナーを探して移植を行うまでに時間がかかります。ただし、重要臓器が傷害される 10 グレイ以上の高線量被ばく時は治療が困難という限界があります。

以上の考察から、被ばく線量が 250 ミリシーベルト以下での職場環境が保たれない場合は、自己の末梢血幹細胞を保存しておくことを提案します。

<A>被ばくによる骨髄毒性に対する治療法

放射線に暴露されることを「被ばく」と呼びます。突発的な事故により高線量の被ばくが起こった場合には、人体の細胞の DNA が急速に傷害されて全身に症状が現れます。これを「急性放射線障害」と呼びます。

全身に被ばくする線量が増加すると、症状の重症度も高くなります。まず 1～2 グレイ (β 線・ γ 線の場合、1 グレイは 1000 ミリシーベルト = 1 シーベルトに相当) 以上で、骨髄の中で産生される血液細胞の数が減ってくるため、感染症や出血を起こしやすくなります (骨髄毒性)。さらに被ばくする線量が増加して高度の骨髄毒性を来たした場合の治療法として、G-CSF (白血球を増加する注射薬) 投与、無菌室管理や細菌・真菌・ウイルス感染に対する予防・治療、および血小板や赤血球の輸血などが行われます。

骨髄毒性により造血機能が完全に破壊された場合には、「造血幹細胞移植」が有用な治療法となります。造血幹細胞移植とは、全ての血液細胞の基となる「造血幹細胞」を採取しておいて、点滴で輸注する治療法です。自分の幹細胞を移植する自家移植と、他の人の幹細胞を移植する同種移植の 2 種類があります。同種移植の場合は、提供者(ドナー)を探すために、前もって白血球の型(HLA)を調べる必要があります。放射線被ばくに対して緊急の同種移植を行う場合は、通常、HLA が一致した血縁者や臍帯血(赤ちゃんの臍の緒)がドナーとして選ばれます。

造血機能を回復させるために移植をするわけですが、他人の幹細胞を移植する同種移植の場合には、ドナー細胞による免疫反応(移植片対宿主病:GVHDと呼ばれます)や感染症などの合併症を起こす危険性があります。一方、自分の末梢血幹細胞を用いた自家移植の場合には、免疫反応は基本的に起こりませんので、他人の幹細胞を用いる同種移植よりも安全性が高くなります。

 自己の末梢血幹細胞を保存しておいた場合の利点

もし事前に自家末梢血幹細胞を保存しておいた場合、大量の被ばくにより骨髄毒性が起きた時に、以下のような利点があるため、救命できる可能性が高くなると考えられます。

1) 自家末梢血幹細胞移植は、同種移植と比較して重症の合併症が少なく、合併症で命を落とす確率も 10 分の 1 以下となります。放射線被ばくに対して行う造血幹細胞移植療法として、自家移植と同種移植の成績を比較したデータはありません。通常の血液疾患の患者さんに同種移植を行う場合、GVHDや感染症などの移植に関連した合併症によって命を落としてしまう確率が20%~30%と高くなります。一方、血液疾患の患者さんに自家移植を行う場合には、ドナー細胞による免疫反応がないため、合併症死亡のリスクは2~3%以下と報告されています。

また被ばく後に移植を行う場合には、皮膚や腸管などの臓器も既に障害されている可能性があり、通常の血液疾患に対する移植の場合と比較して、命にかかわる合併症の危険性が更に高くなることが予測されます。

2) 造血幹細胞移植が必要な血液の状態となった時に、すぐ移植を行うことができます。

既に移植に必要な自己造血幹細胞を採取して凍結保存されているため、移植が必要ということが決定してから、1~2日以内に点滴で輸注し体内に戻す(=移植)することができます。一方、自己の幹細胞を保存していなかった場合には、同種移植のためのドナーを探す必要があります。本人・家族のHLA検査、ドナーとなる方の健康状態のチェックを行ったり、ドナーがご家族の中に見つからない場合には臍帯血移植の手配や事前検査を行うことが必要となります。このため、移植の準備を開始してから実際に行うまでに通常2~3週間の期間を要します。

(C) 自己の末梢血幹細胞を保存することの限界・リスク

1) 腸管や皮膚などの重要臓器が高度に傷害される高線量(10 グレイ以上)で被ばくした場合は、自家造血幹細胞移植を行って造血が回復したとしても、救命することは困難です。このため、自己の末梢血幹細胞保存による安全性の確保には限界があり、全ての被ばくに対して 100%有効な治療法ではないことを、事前にお伝えする必要があります。

2) 自己の末梢血幹細胞を採取する処置自体により合併症を起こす可能性があります。

今までに、同種移植のドナーとして末梢血幹細胞を採取した方が国内で6000人以上おられ、日本造血細胞移植学会ではドナーにおける合併症を調査してきました。骨の痛みなどの合併症はある程度の確率で起きますが一過性であり、命に関わるような重大な合併症は稀です。海外では今までに8人の死亡例の報告がありますが、国内では採取に伴う死亡例の報告はありません(詳細は、日本造血細胞移植学会ホームページの資料をご覧ください)。

(D) 被ばく線量ごとの治療方針

突発的な事故により放射線を被ばくした場合、被ばく線量ごとに治療方針が大きく異なるため、線量の推定が極めて重要です。被ばくから48時間後まで血液中の白血球数・リンパ球の割合などを頻回に測定し、リンパ球数が減少していく程度により被ばく線量を推定することが可能です。また皮膚の炎症や嘔吐などの症状が被ばく後どのタイミングで出現したかも、被ばく線量の推定に参考となります。

1) 全身被ばく線量が2グレイ未満の場合、白血球が減少する可能性はありますが、通常は治療不要で、経過観察のみが行われます。

2) 被ばく線量が2～4グレイの場合、骨髄毒性に対する治療が必要となります。特に白血球が減少した場合、早めにG-CSFを投与し、無菌室管理や抗菌薬投与などの支持療法を行う必要があります。2～4グレイの被ばく後は、通常、G-CSFを投与することで白血球数は回復することが多いのですが、回復までに1カ月以上かかる場合もあり、その間は感染症のリスクが高くなります(支持療法を行わない場合、3～4グレイを被ばくした人の半数が60日以内に死亡するといわれています)。一方、自己の末梢血幹細胞を事前に保存していた場合は、早期に自家移植を行うことも可能となり、2週間以内に白血球数の回復が期待できます。

3) 被ばく線量が4～7グレイの場合、骨髄毒性はかなり強くなり、白血球が急速に減少します。直ちにG-CSFや輸血、抗菌薬投与などの支持療法を行う必要がありますが、造血が回復するまでに長期間かかることが予想され、合併症のリスクも極めて高くなります(支持療法を行った場合でも、6～

7グレイを被ばくした人の半数が60日以内に死亡するといわれています)。自己の末梢血幹細胞を保存していない場合は、他人からの同種造血幹細胞移植も選択肢となりますが、移植自体の合併症も多いため、まずは支持療法を行いながら2～3週間以上待つことが欧州のガイドラインでも推奨されています。白血球がほとんどないこの期間は、重症の感染症を合併するリスクが極めて高くなります。一方、自己の末梢血幹細胞を事前に保存していた場合は、早期に自家移植を行うことが可能となり、2週間以内の白血球数回復が期待できるため、安全に治療することが可能です。

4)被ばく線量が7～10グレイの場合、骨髄毒性に対して造血幹細胞移植が必要となります。自己の末梢血幹細胞を保存していない場合は、支持療法を2～3週間以上行いながら、腸・肺・皮膚などの臓器に不可逆的な(回復しないような)傷害がないことを確認した上で、同種造血幹細胞移植を行うことが推奨されています。しかし被ばく時に傷害を受けた皮膚・腸管の細胞は、ドナー細胞による免疫反応(GVHD)による攻撃も受けやすいため、重症の合併症を起こすリスクが極めて高くなります。一方、自己の末梢血幹細胞を保存していた場合は、早期に自家移植を行うことにより2週間以内の白血球数回復が期待でき、ドナー細胞による免疫反応による攻撃は加わりません。

ただし、7～10グレイの被ばく線量では、骨髄毒性に加えて腸、皮膚、肺などの臓器傷害が重症となる可能性があるため、造血幹細胞移植療法のみでは救命できない場合も十分考えられます。皮膚の傷害に対しては、事前に採取しておいた自分の皮膚組織を培養したシートや、自分の骨髄細胞から誘導した間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cell)を体内に戻すなど研究的治療の効果が期待されています。

(E) 事前に自己末梢血幹細胞採取を行う対象者

事前に自己の末梢血幹細胞を採取する対象者は、突発的事故により被ばくのリスクが高い作業を行う原発関連職員や自衛隊・消防庁などの救助活動を行う方々です(一般の住人に対しては行いません)。自己の末梢血幹細胞を採取することのメリットと限界・リスクについて十分な説明を受けた後に、本人の自由意思により採取を希望した方が対象となります(強制的処置ではありません)。また高齢の方や合併症を持っている方、採取前の検診で異常が見つかった場合は、自己の末梢血幹細胞を採取できない場合もあります。

(F) 自己末梢血幹細胞採取を行う際の作業工程案

- 1)被ばくのリスクが高い原発事故現場で作業する人数の把握
- 2)被ばくリスクを伴う作業を行っている職員の健康管理体制

特に各作業員の総被ばく量の正確な把握と、定期的な血液検査による造血傷害の有無を把握しておく必要があります。

3) 被ばくのリスク、被ばくした後の治療法、自己の末梢血幹細胞を凍結保存しておくことのメリット・限界・リスク(上記A～E参照)について、十分な時間をかけて説明し、同意を取得する体制の構築
放射線傷害への臨床対応の経験を持つ医師、造血幹細胞移植に精通した医師、メンタル面のケアを行う精神科医・臨床心理士、看護師、コーディネーターなどによるチームを作成する必要があります。詳細な説明に関してはビデオを作製することにより統一し、各チームが個別に対象者の相談を受け、同意取得を行います。1週間に50人の対象者へ説明し同意を得るには、1日5件、週2日として5チームが必要となります。

4) 採取対応可能施設へ受け入れ可能人数の最終確認

2011年4月12日現在、全国で118施設が対応可能と表明しています(日本造血細胞移植学会)。

5) 採取が必要な人数と採取を行う期間から採取病院を最終決定

100人の対象者から2週間で採取を行うと仮定すると、1週間で50人の採取が必要となり、概算では20～25施設で対応可能です。外来でのG-CSF投与が可能となれば、施設当たりの採取可能人数は増加するため、10～15施設で対応可能です。

6) 自己末梢血幹細胞採取に伴う予算

4泊5日入院でG-CSFを用いて健康ドナーから末梢血幹細胞採取を行う場合に、自費診療費は合計で約50万円です。内訳は、G-CSFが約30万円、アフエレーシスキットが約3.5万円、自己末梢血幹細胞採取料が15万円、その他が入院費、検査費などです。1人50万円として試算すると、100人分で5000万円、500人分で2億5000万円となり、G-CSFやキットの費用を企業の寄付でまかなうことができれば、100人分で2000万円、500人分で1億円となります。

7) 実際の末梢血幹細胞採取の流れ

健康ドナーから同種末梢血幹細胞を採取する場合は、通常、入院日(1日目)からG-CSF皮下注を開始し、入院4日目の午前中にアフエレーシス(成分採血)を行います(所要時間は4時間前後)。その日の夕方に、十分な量の造血幹細胞が採取できたことを確認できれば、翌日(入院5日目)に退院となります。またG-CSF投与を外来で行う方法も可能です。

8) 凍結保存体制

凍結保存体制に関しては、何人分の末梢血幹細胞をどのくらいの期間保存しておくかにより大きく異なります。もし数年以上の保存を行う場合は、まず各採取施設の冷凍庫・液体窒素内に保存した後、中央で一括保存管理を行うことが望ましいと考えます。40～60人分の末梢血幹細胞を保存するために430リットルの液体窒素タンクが1台必要で、初期費用は約700万円、液体窒素補充が約5万円/月です。

9) 突発的事故により被ばくが起きた場合

早急に放射線医学研究所へ入院し、全身状態や被ばく線量の推定を行います。移植が必要な状態と判断された場合には、内部被ばくがないことを確認後、移植病院への転院日程を調整します。

10) 被ばく事故が起きなかった場合

被ばく事故が起きなかった場合も、被ばくのリスクがある全職員について発がんや晩期合併症について長期間フォローする検診体制を構築することが重要と考えます。

(G) 質問&回答

(Q1) G-CSFを投与した後に放射線を被ばくすると、造血障害が増悪しやすいのではないか？

(A1) G-CSF の作用は、通常は骨髄内の環境に接着している造血幹細胞を引き剥がして末梢血中に動員してくるところにあり、造血幹細胞を増殖させる(細胞周期に入れる)わけではありません。したがって、成熟した白血球が一時的に減少したとしても、最も重要な造血幹細胞に対する傷害は「G-CSF を投与しない場合」と同程度と考えられます。また、被ばく後に造血障害が進行した場合も、自分の末梢血幹細胞をすぐに投与できるよう準備していますので問題はありません。

(Q2) 自己の末梢血幹細胞を採取した後、何日間経過すれば、現場へ戻れるのか？

(A2) 同種移植の健常ドナーの多くは、通常、退院日の1～2日後に復職しています。過去の報告によると、採取日(G-CSF 投与最終日)から3日後には白血球数は正常範囲となっており、採取2～3日後には現場へ戻ることは可能と考えます。

(Q3) 現場で重要な役割をはたしている職員は、1 週間も現場を離れることが困難なのではないか？

(A3) 現場で作業を行う職員の総被ばく線量の上限は250ミリシーベルトと規定されているため、交代勤務(ターンオーバー)の導入により数チームごとに採取を行えば十分可能と考えます。より短期間で現場復帰が希望される場合は、Plerixafor(モゾビル)という薬剤(国内未承認)をG-CSFと併用するという選択肢もあります。

(Q4) 既に少量の被ばくをしている職員から自己末梢血幹細胞を採取を行っても大丈夫なのか？

(A4) 少量の被ばくを受けた方に対してG-CSFを投与することによる発がんリスクについては十分な情報がありません。250ミリシーベルト以下の被ばく量で白血病を発症するリスクが高くなるというデータはなく、採取を行うことのメリットを勘案して決定する必要があります。

【参考】 Tanimoto T, Uchida N, Kodama Y, Teshima T, Taniguchi S.
Safety of workers at the Fukushima Daiichi nuclear power plant.
Lancet. 2011 Apr 15. [Epub ahead of print]