

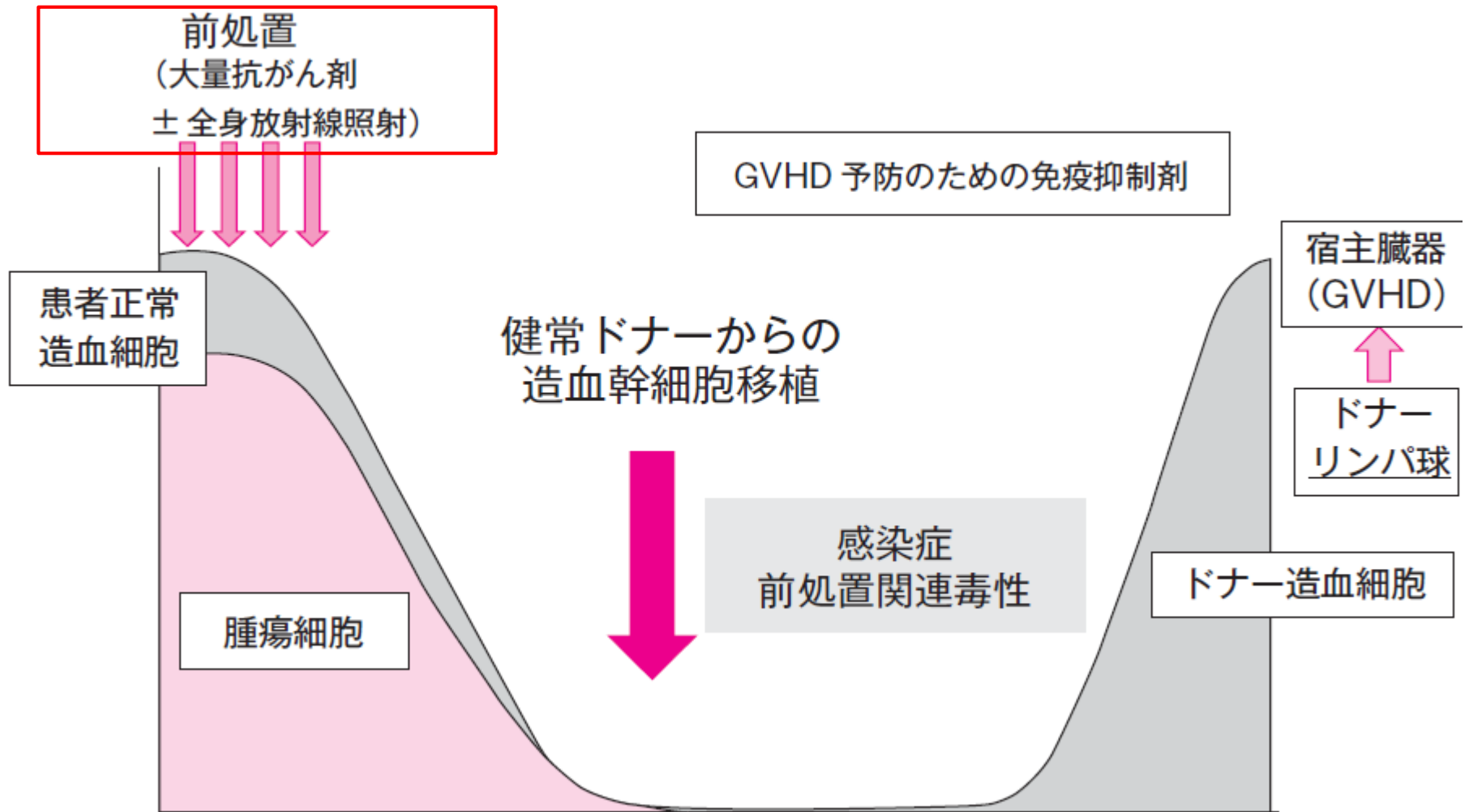
研修目標

- ▶ 造血細胞移植適応となる疾患について説明できる
 - ▶ 造血細胞移植の経過(前処置～移植後1年頃まで)を説明できる
 - ▶ 抗がん薬の管理について説明できる
 - ▶ 移植前処置に使用する抗がん薬の種類・特性が説明できる
 - ▶ 移植前処置中(全身放射線照射・大量化学療法)の患者観察・看護ケアを説明できる
 - ▶ カテーテル関連血流感染防止策を説明できる
 - ▶ 感染防止のための環境管理を説明できる
 - ▶ 感染防止のための食事管理を説明できる
-



移植前処置とは

同種造血幹細胞移植の流れ



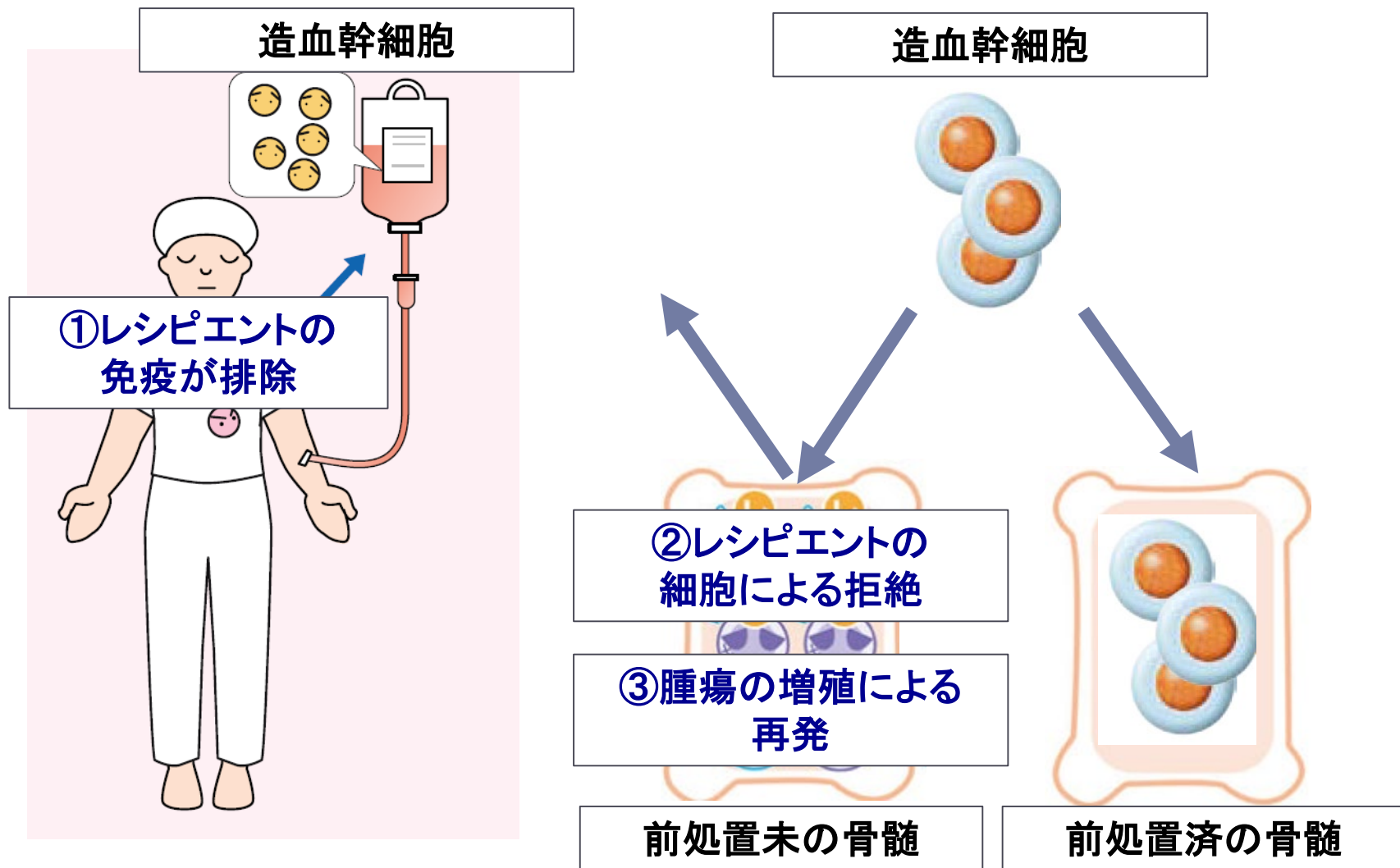
移植前処置とは

造血幹細胞移植に先行して実施される一連の化学療法や放射線治療などの総称で同種移植における移植前処置の目的は以下の3点である

- ▶ ①患者の免疫を適切に抑制し、移植片の拒絶を予防すること(免疫抑制効果)
 - ▶ ②患者の骨髄内において移植片の生着を得るために、患者自身の造血機能を廃絶させること
 - ▶ ③患者の体内に残存する腫瘍細胞をできるだけ減少させること(抗腫瘍効果)
-

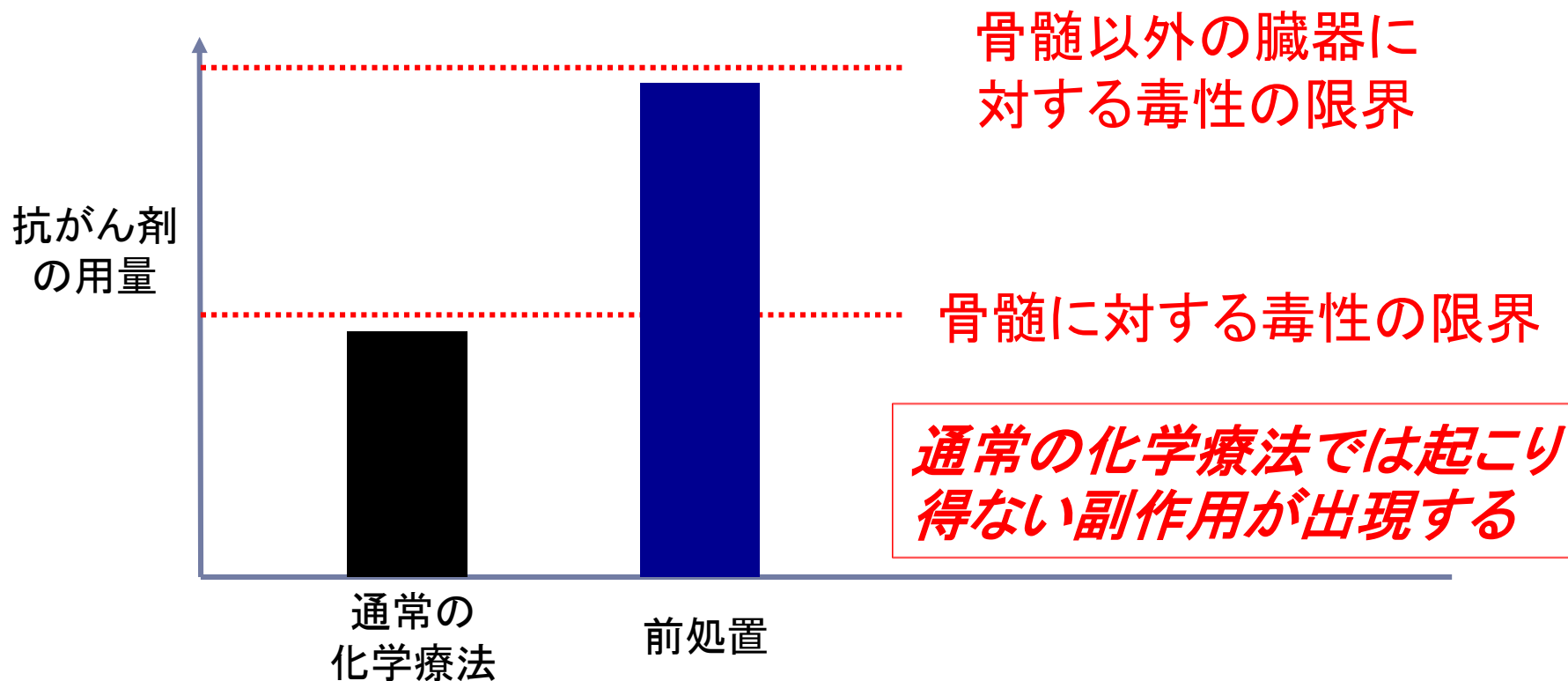


前処置をしないと・・・



前処置に用いられる抗がん剤の特徴

- ▶ 免疫抑制効果の強い薬剤であること
- ▶ 投与量を増やせば、より強い抗腫瘍効果が得られること
- ▶ 骨髄抑制以外の副作用が軽微であること



通常の化学療法では起こり得ない副作用が出現する

前処置に用いられる抗がん剤

- ▶ シクロホスファミド(エンドキサン)
- ▶ ブスルファン(ブスルフェクス)
- ▶ シタラビン(キロサイド)
- ▶ メルファラン(アルケラン)
- ▶ エトポシド(ラステット・ペプシド)
- ▶ フルダラビン(フルダラ)



移植前処置の分類

▶ 骨髄破壊的前処置(MAC)

骨髄を破壊して深い汎血球減少を来す。汎血球減少は不可逆的であり、幹細胞の輸注なしに造血は回復しない。

▶ 強度減弱前処置(RIC)

不可逆的ではないが、深い汎血球減少を来し、造血の回復には通常幹細胞の輸注を必要とする。

▶ 骨髄非破壊的前処置(NMA)

投与後の血球減少は、著明なリンパ球減少を伴うものの軽度であり、幹細胞輸注なしに自己造血は回復する。



MAC（骨髄破壊的前処置）の薬物投与量

以下の投与量を満たす場合MACと定義される

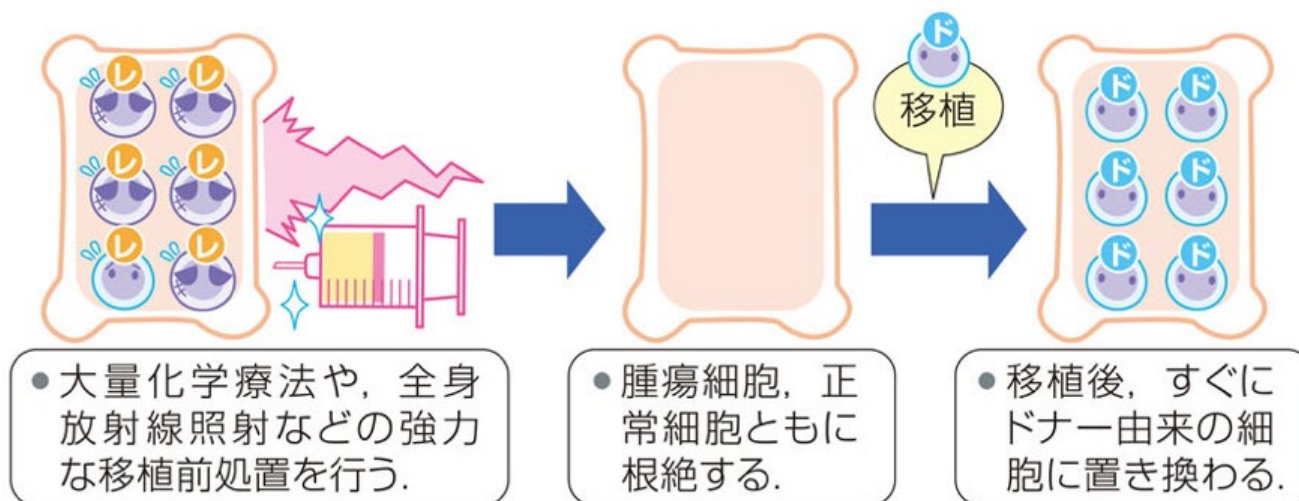
- ▶ TBI \geq 5 Gy (単回照射)
- ▶ TBI \geq 8 Gy (分割照射)
- ▶ ブスルファン(ブスルフェクス) $>$ 6.4 mg/kg
- ▶ メルファラン(アルケラン) $>$ 140 mg/m²



移植方法

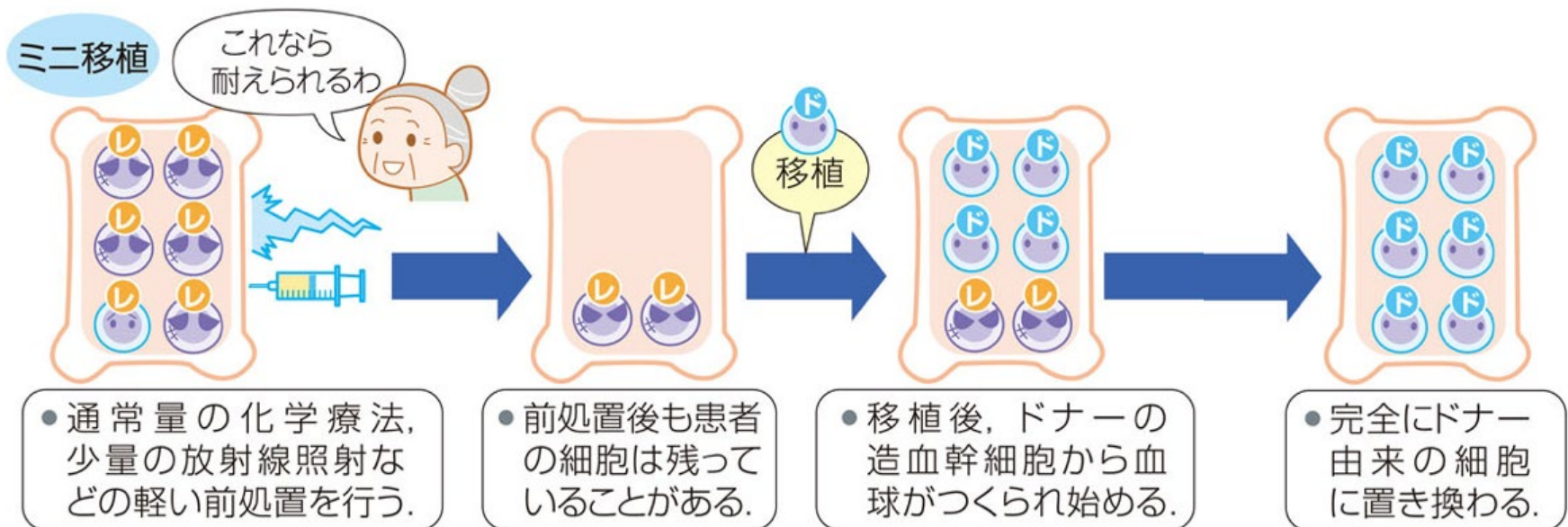
フル移植

- ▶ 骨髄破壊的前処置(MAC)を用いた移植
- ▶ TBIを含む前処置と大量化学療法を主体とする前処置に大別される
- ▶ 抗腫瘍効果大、臓器障害のリスク大



ミニ移植

- ▶ 強度減弱前処置 (RIC) や骨髄非破壊的前処置 (NMA) を用いた移植。
- ▶ フル移植と比較して毒性を弱めているためより高齢の患者さんを対象とすることが可能
- ▶ 抗腫瘍効果小、臓器障害のリスク小



前処置の副作用

移植前処置の副作用

抗がん剤

放射線



悪心・嘔吐

口内炎

口内炎(感染)

下痢

感染症

出血

貧血

臓器障害(心臓、肝臓、腎臓)

悪心・嘔吐

- ▶ 抗がん剤の催吐リスクは4段階に分類されており、使用する薬剤に合わせて適切な制吐剤を投与する

高度催吐リスク(催吐頻度>90%)

シクロホスファミド(エンドキサン)($\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$)

中等度催吐性リスク(催吐頻度30~90%)

ブスルファン(ブスルフェクス)

シタラビン(キロサイド)($> 200 \text{ mg/m}^2$)

メルファラン(アルケラン)

軽度催吐リスク(催吐頻度10~30%)

エトポシド(ラステット・ペプシド)

最小度(催吐頻度<10%)

フルダラビン(フルダラ)

悪心・嘔吐

高度催吐リスク(催吐頻度>90%)

アプレピタント(イメンド)+5-HT₃受容体拮抗剤+デキサメタゾン
*オランザピン(ジプレキサ)の追加は考慮してもよい

中等度催吐性リスク(催吐頻度30~90%)

5-HT₃受容体拮抗剤+デキサメタゾン

軽度催吐リスク(催吐頻度10~30%)

デキサメタゾン or 5-HT₃受容体拮抗剤

5-HT₃受容体拮抗剤

パロノセトロン(アロキシ)のみ3日間ほど効果が持続する

グラニセトロン(カイトリル) アザセトロン(セロトーン)

オンダンセトロン(ゾフラン) ラモセトロン(ナゼア)

制吐剤の具体例

- ▶ 造血幹細胞移植の前処置は複数日にまたがるため投与される日によって制吐剤を変える必要がある
- ▶ ステロイドは免疫抑制を懸念して使用されにくい傾向にある

day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Ara-C 2 g/m ² ×2				↓	↓				
CY 60 mg/kg						↓	↓		
TBI 2 Gy×2	↓	↓	↓						

<div data-bbox="537 529 915 725" style="background-color: #002060; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> 中等度 グラニセトロン ±ステロイド </div>	<div data-bbox="933 529 1267 725" style="background-color: #002060; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> 中等度 グラニセトロン ±ステロイド </div>	<div data-bbox="1271 505 1709 753" style="background-color: #002060; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> 高度 アプレピタント +グラニセトロン ±ステロイド </div>
<div data-bbox="537 1072 915 1296" style="background-color: #002060; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> 中等度 グラニセトロン ±ステロイド </div>	<div data-bbox="933 1072 1709 1325" style="background-color: #002060; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> 高度 アプレピタント +パロノセトロン(day-5のみ) ±ステロイド </div>	

下痢

- ▶ 前処置に伴い移植後早期に出現する下痢は約半数の症例で認められ、粘膜傷害に伴うものと感染に伴うものがある
- ▶ 感染性下痢に止瀉薬を投与すると重篤になる可能性があるため、止瀉薬を使用する場合は感染を除外する。
- ▶ 前処置や感染以外にもGVHDなどの免疫反応によるものの可能性も考慮する
- ▶ 対処療法として整腸剤を使用することもある
(当院ではミヤBMを前処置開始時から内服している)

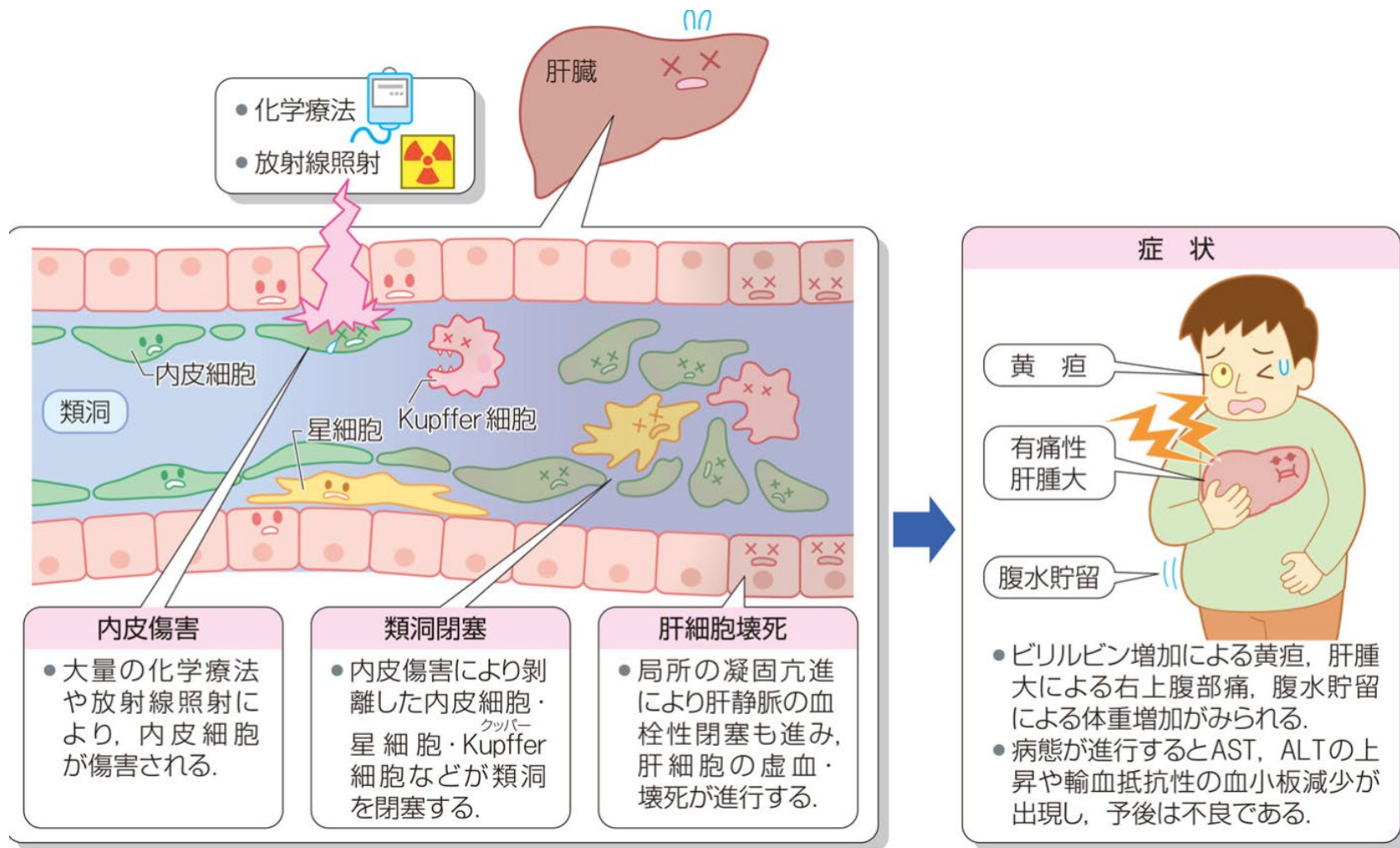


肝障害

- ▶ 前処置に用いられる薬剤やGVHD予防に用いられる薬剤によりしばしば薬剤性肝炎を引き起こす
- ▶ その他に前処置により類洞閉塞症候群(SOS/VOD)が移植後早期に発症し、黄疸、有痛性肝腫大、腹水あるいは体重増加を主とする(詳細は次スライド)。
- ▶ SOSの予防としてウルソデオキシコール酸(ウルソ)の内服を行う
- ▶ SOSの治療としてはディフィブロタイド(デファイテリオ)が2018年に承認された。



類洞閉塞症候群 (SOS/VOD)の病態



各薬剤に特徴的な副作用と看護ケア

投与ルートについて

- ▶ 前処置に用いられる薬剤のいくつかはフィルター使用が必須のもの、不可のものがある。また、ルートの材質にも注意を払う必要がある。

- ▶ 当院では
PVCフリーJMS輸液セットフィルタなし、ポンプ用
PVCフリーJMSプラネクタ輸液セットフィルタ付き
を使用しています。



シクロフォスファミド（CY：エンドキサン[®]）

▶ **【投与時】**揮発性の抗がん剤のため投与時の曝露には注意

▶ **【副作用】**心毒性

好発時期：CY大量投与後早期（0～10日以内）に発症

症状：胸部不快症状・頻脈・不整脈

対策：投与中は心電図モニター装着

：イトラコナゾール（イトリゾール[®]）はCYの代謝に影響を与えるため、移植前処置中の併用を避ける



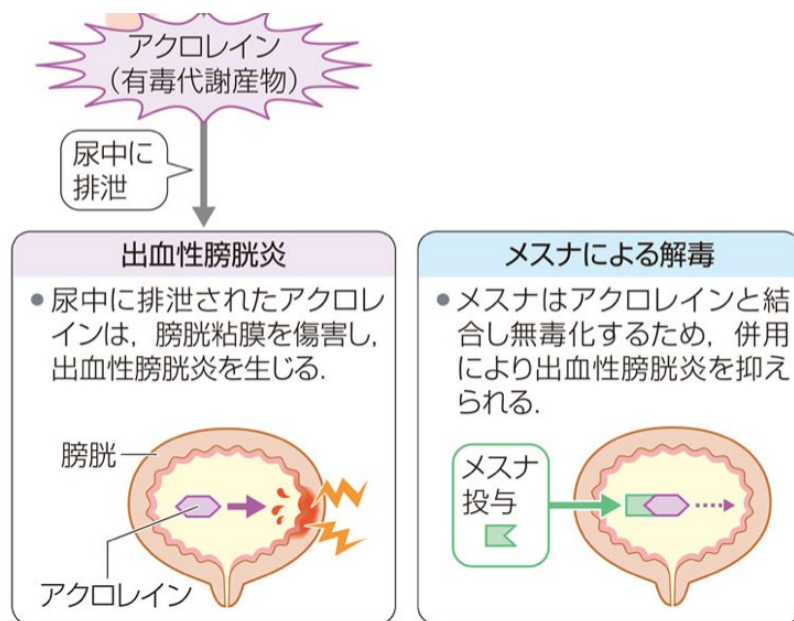
シクロフォスファミド（CY：エンドキサン®）

▶【副作用】出血性膀胱炎

好発時期：投与直後から数日後

症状：残尿感、頻尿、排尿時痛、血尿

対策：大量補液による尿量確保とメスナ（ウロミテキサン）をCY投与開始時、4時間後、8時間後に投与



ブスルファン (Bu:ブスルフェクス®)

- ▶ **【投与時】**従来は1日4回の投与が行われていたが、2018.9月に1日1回投与が承認された(注:小児の適応は1日4回)
 - ▶ **【投与時】**溶解後8時間以内に投与を終了する
 - ▶ **【投与時】**フィルターを用いる場合はポリエーテルスルホン製、ポリスルホン製又はポリエステル製のフィルターを使用する
 - ▶ **【投与時】**ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、そのコネクタ一部分にひび割れが発生する可能性があるので可能な限り避ける
-



ブスルファン（Bu:ブスルフェクス®）

▶ **【副作用】**中枢神経毒性

好発時期：投与直後から投与終了後24時間以内
（予防投与なしでは10%以上）

症状：痙攣

対策：フェニトイン（アレビアチン）・バルプロ酸ナトリウム（デパケン）・レベチラセタム（イーケプラ）などの抗痙攣薬の予防投与

メルファラン（Mel,L-PAM：アルケラン[®]）

▶ **【投与時】**溶解後90分以内に施注する必要あり

▶ **【副作用】**粘膜障害

好発時期：1-2週間

症状：口内炎・下痢

対策：口内炎に対してはクライオセラピー

▶ **【副作用】**当院のクライオセラピーの例

MEL投与15分前から投与中および投与後30分にわたり、口腔内に氷片を含有して口腔粘膜を冷却する。



シタラビン（AraC：キロサイド®）

▶ **【投与時】**移植前処置時は白血病の寛解導入療法の使用方法と異なる

▶ **【副作用】**中枢神経障害

好発時期：投与開始3-8日目

症状：痙攣や一過性の脳症（運動失調、傾眠、頭痛など）

対策：投与中止

投与時間を短縮した場合中枢神経系毒性の増加が懸念される。



シタラビン（AraC：キロサイド®）

▶ 【副作用】シタラビン症候群

好発時期：6～12時間で発症する

症状：発熱、悪寒、発汗、筋肉痛、皮疹など

対策：治療・予防として副腎皮質ステロイドの投与

▶ 【副作用】角結膜炎

好発時期：4～8日目に出現

症状：眼痛や流涙、視力障害や羞明

対策：予防的な副腎皮質ステロイド点眼薬の使用



エトポシド（ETP,VP16:ラステット,ペプシド）

- ▶ **【投与時】**溶解後の安定性が悪いため速やかに投与する。
（エトポシドのメーカーや希釈濃度により安定時間は様々）
 - ▶ **【投与時】**大量投与を行う場合は希釈せずに原液のままシリンジポンプを用いて持続静注する方法もある。その際に、生理食塩水または5%ブドウ糖液1000mL以上を側管より同時に点滴静注する。
 - ▶ **【投与時】**高濃度のETPを投与する際は点滴セットやカテーテル、フィルターなどの材質に注意する（詳細は添付文書参照）。
 - ▶ **【副作用】**急速投与で低血圧・アレルギー反応が起きることがあるためステロイドの前投与を行う
-



フルダラビン (Flu:フルダラ®)

- ▶ **【投与時】**強い免疫抑制効果を持つため、ミニ移植で用いられる
- ▶ **【副作用】**この投与量での用量規制因子は明らかではない。



抗胸腺細胞グロブリン

(ATG：サイモグロブリン®)

- ▶ **【投与時】**抗がん剤ではないが強力な免疫抑制効果を有するため前処置として使用される。
 - ▶ **【投与時】**インラインフィルターを使用する
 - ▶ **【副作用】** Infusion Reaction
好発時期：投与直後
症状：発熱・悪寒・呼吸困難など
対策：試験投与を行う。また、投与時には、予防のためにアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬を併用する。
-



実際の移植前処置例

前処置の選択

以下の点を考慮しながら前処置内容は決定される。

- ▶ 患者の年齢・全身状態
 - ▶ 原疾患
 - ▶ 病勢
 - ▶ 残存する病変部位
 - ▶ 前治療歴
 - ▶ HLA適合度
 - ▶ ドナーソース
 - ▶ 併存合併症など
-



MACレジメン

▶ CY-TBI(シクロホスファミド-TBI)

CYとTBIの順番は逆でも可

卵巣保護の観点から若年女性に選択される

リンパ系腫瘍に頻用される

day	-5	-4	-3	-2	-1	0
CY 60 mg/kg	↓	↓				
TBI 2 Gy×2			↓	↓	↓	

▶ AraC-CY-TBI(シタラビン-シクロホスファミド-TBI)

day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Ara-C 2 g/m ² ×2				↓	↓				
CY 60 mg/kg						↓	↓		
TBI 2 Gy×2	↓	↓	↓						



MACレジメン

▶ BU-CY(ブスルファン-シクロホスファミド)

AMLやMDSで使用される

day	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BU 3.2 mg/kg	↓	↓	↓	↓					
CY 60 mg/kg						↓	↓		

▶ Flu-Bu12.8(Flu-Bu4)

毒性が比較的少ないため60代の患者にも使用される

day	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
FLU 25~30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
BU 3.2 mg/kg		↓	↓	↓	↓			



RICレジメン例

▶ Flu-Bu6.4 (Flu-Bu2)

day	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
FLU 25~30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
BU 3.2 mg/kg			↓	↓				

▶ Flu-MEL I 40/Flu-MEL80

day	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
FLU 25~30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
MEL 70 mg/m ²					↓	↓		

day	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
FLU 25~30 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
MEL 40 mg/m ²					↓	↓		



参考文献

- ▶ 造血幹細胞移植ポケットマニュアル 医学書院
 - ▶ 造血幹細胞プラクティカルガイド 南江堂
 - ▶ 造血幹細胞移植診療マニュアル 南江堂
 - ▶ 造血幹細胞移植の看護 改訂2版 南江堂
 - ▶ 造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂3版 医薬ジャーナル
 - ▶ 造血幹細胞移植ガイドライン 移植前処置 第2版
 - ▶ 病気がみえる メディックメディア 第2版
 - ▶ 薬がみえる vol.3 メディックメディア
 - ▶ がん治療副作用対策マニュアル改訂3版 南江堂
-



ご清聴ありがとうございました

