



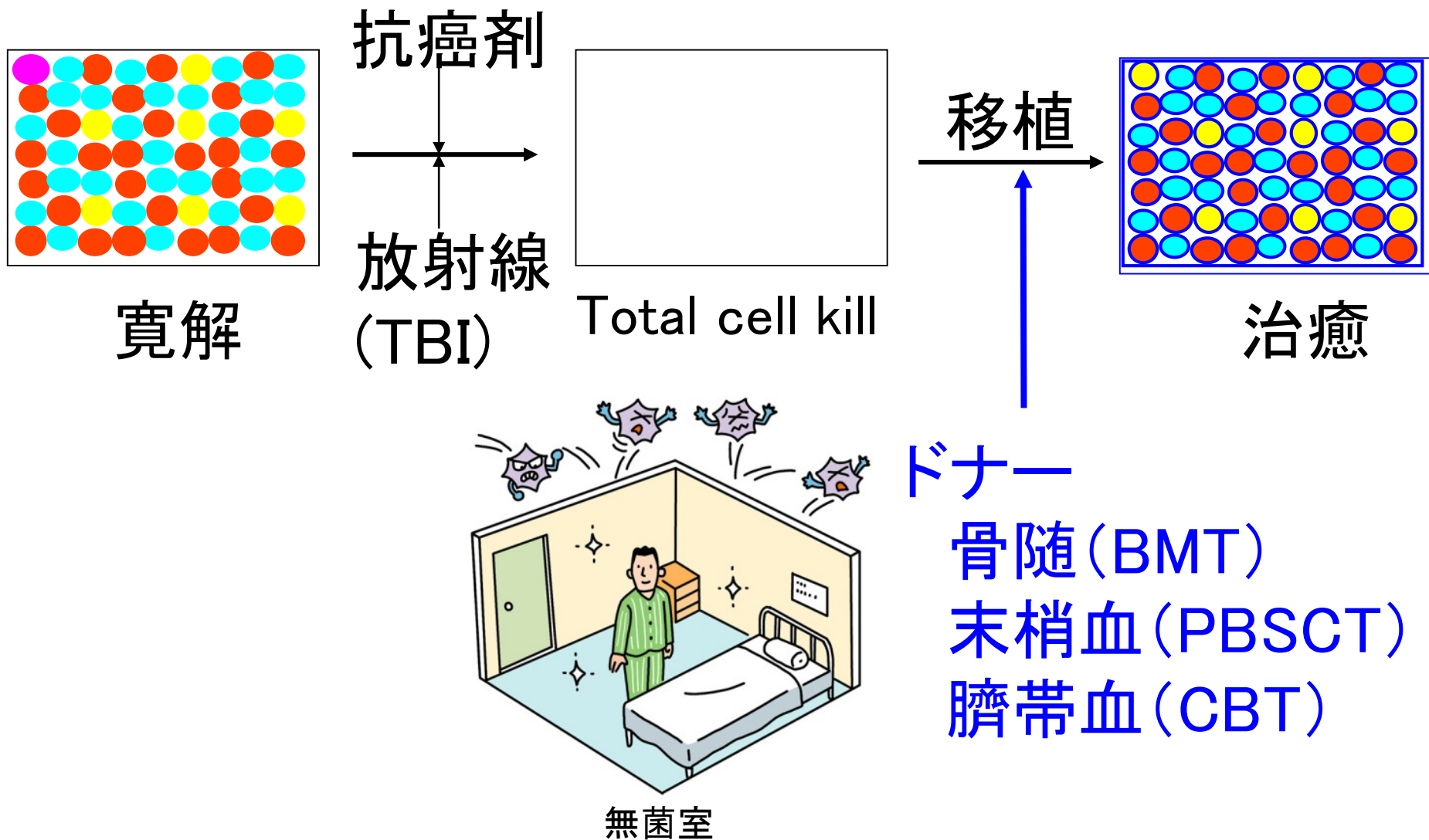
造血幹細胞移植推進拠点病院  
造血幹細胞移植看護基礎研修会 I

# 造血幹細胞移植の基礎知識



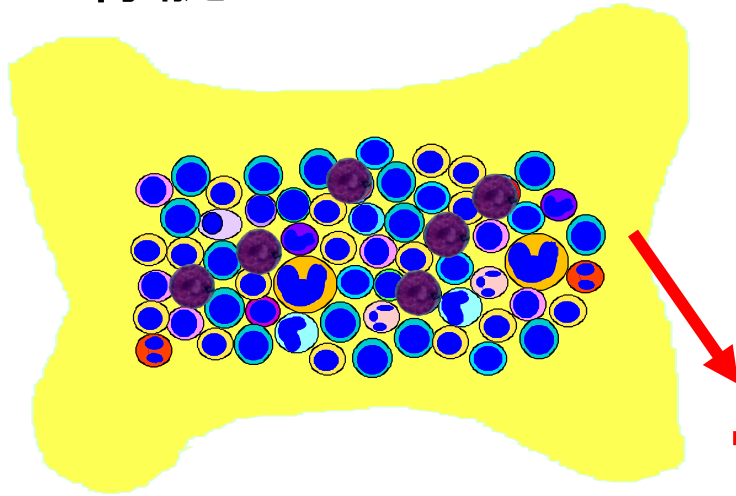
大阪市立大学医学部附属病院  
血液内科・造血細胞移植科  
日野雅之

# 造血幹細胞移植



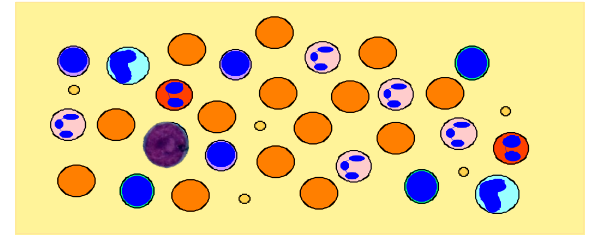
# ドナー

骨髓

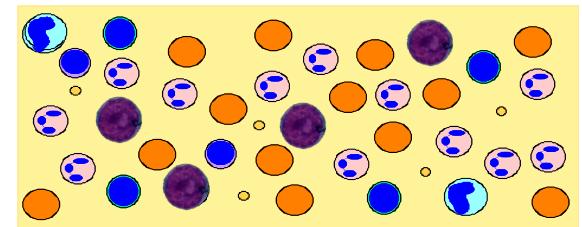


骨髓移植

末梢血



↓ G-CSF



末梢血幹細胞移植

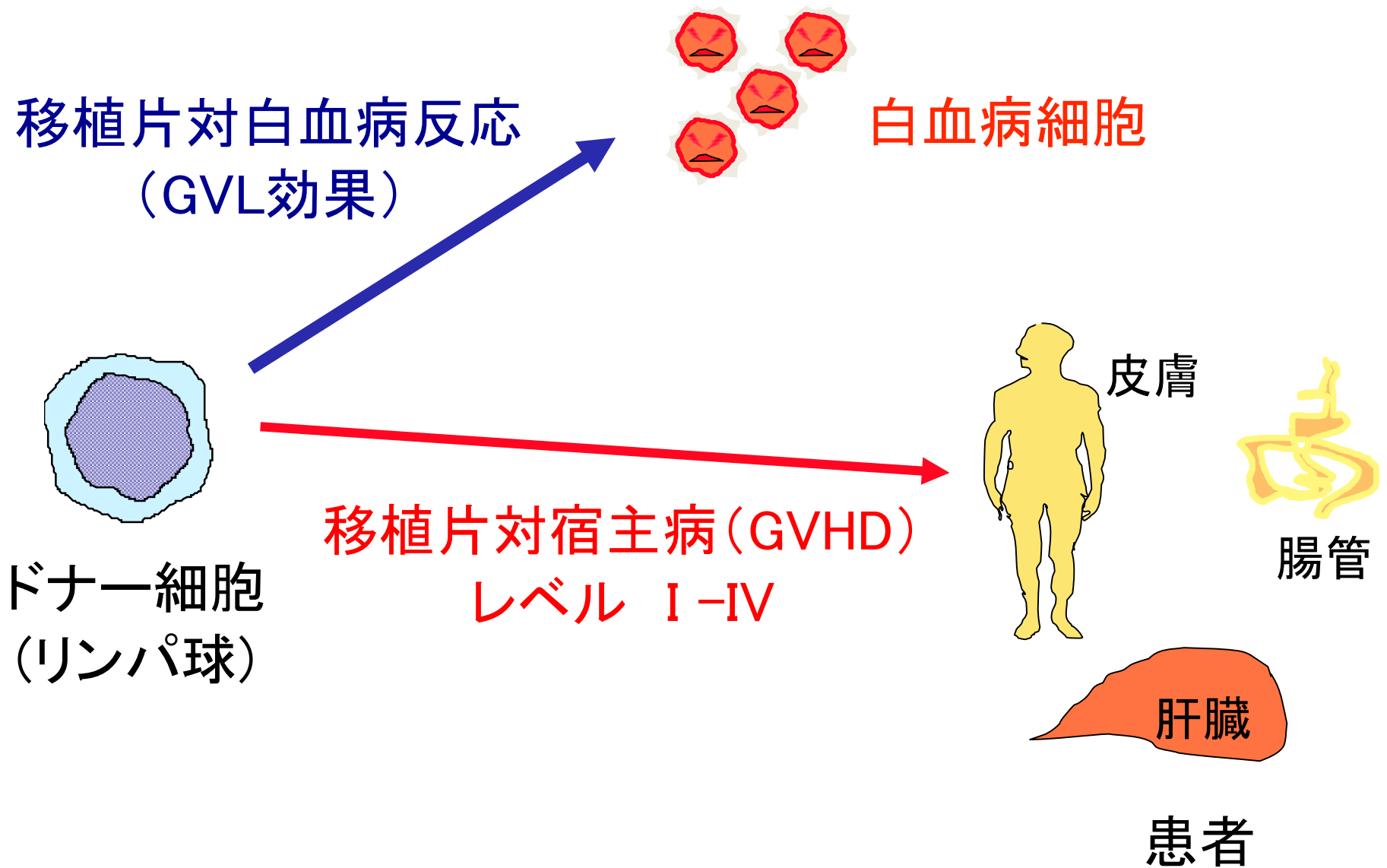
臍帯血



臍帯血移植



# 同種造血幹細胞移植に見られる免疫反応



# GVL効果

骨髄移植後  
側頭部に腫瘍



腫瘍の増大



腫瘍の縮小



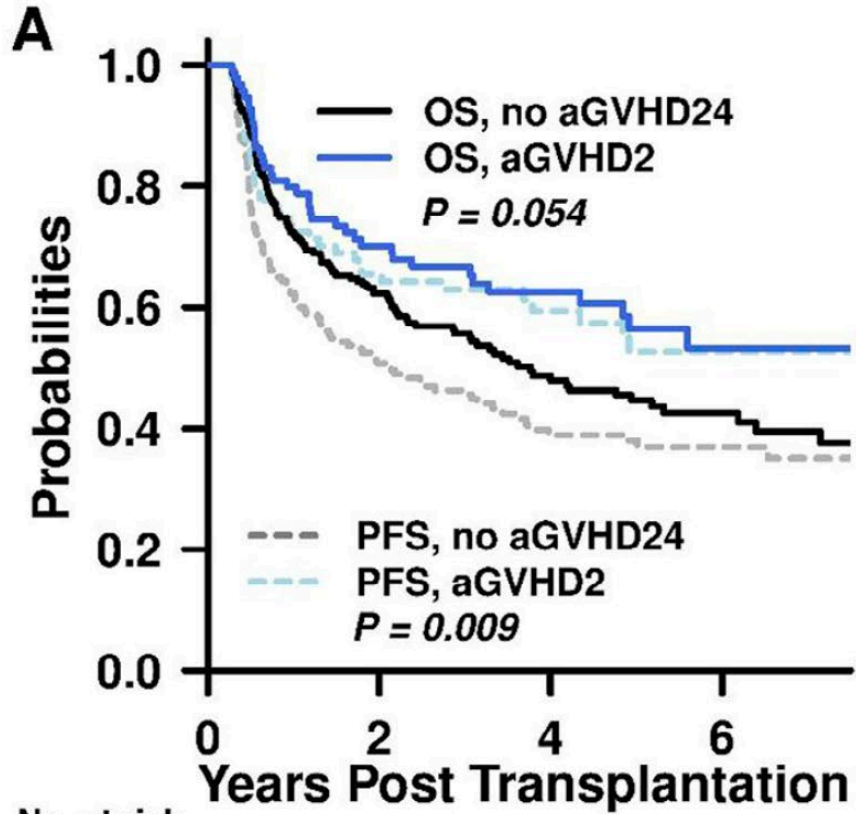
生検で白血病皮膚再発

免疫抑制剤中止  
(2010.12)

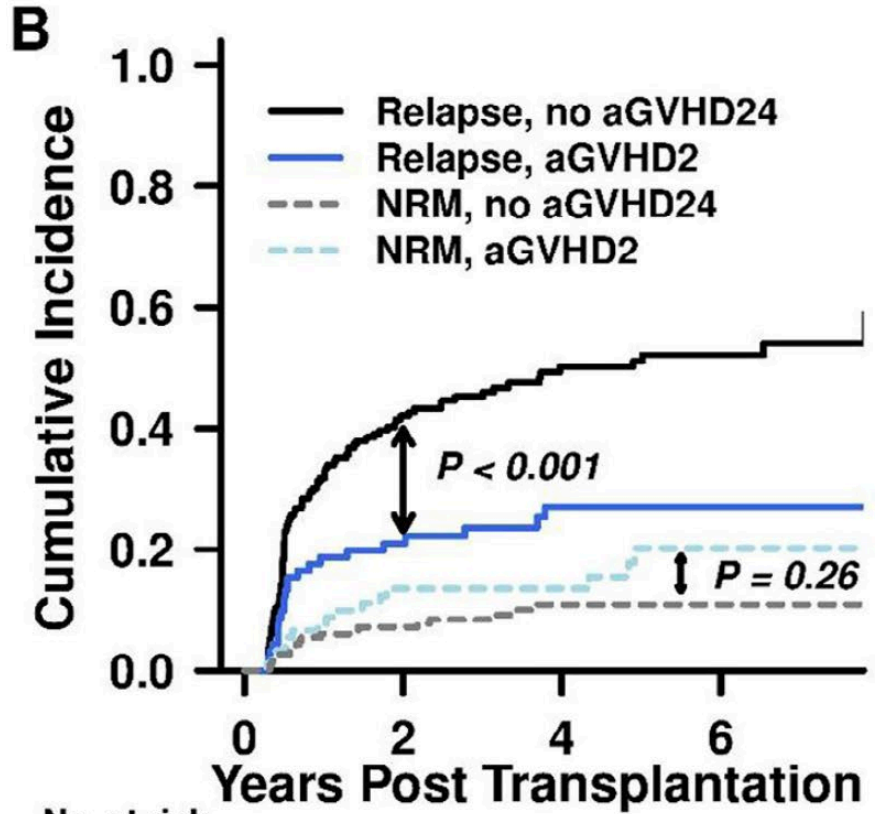
現在まで  
抗がん剤治療なし

軽度のaGVHDが出た方が成績がよい

aGVHDがないと再発が多い



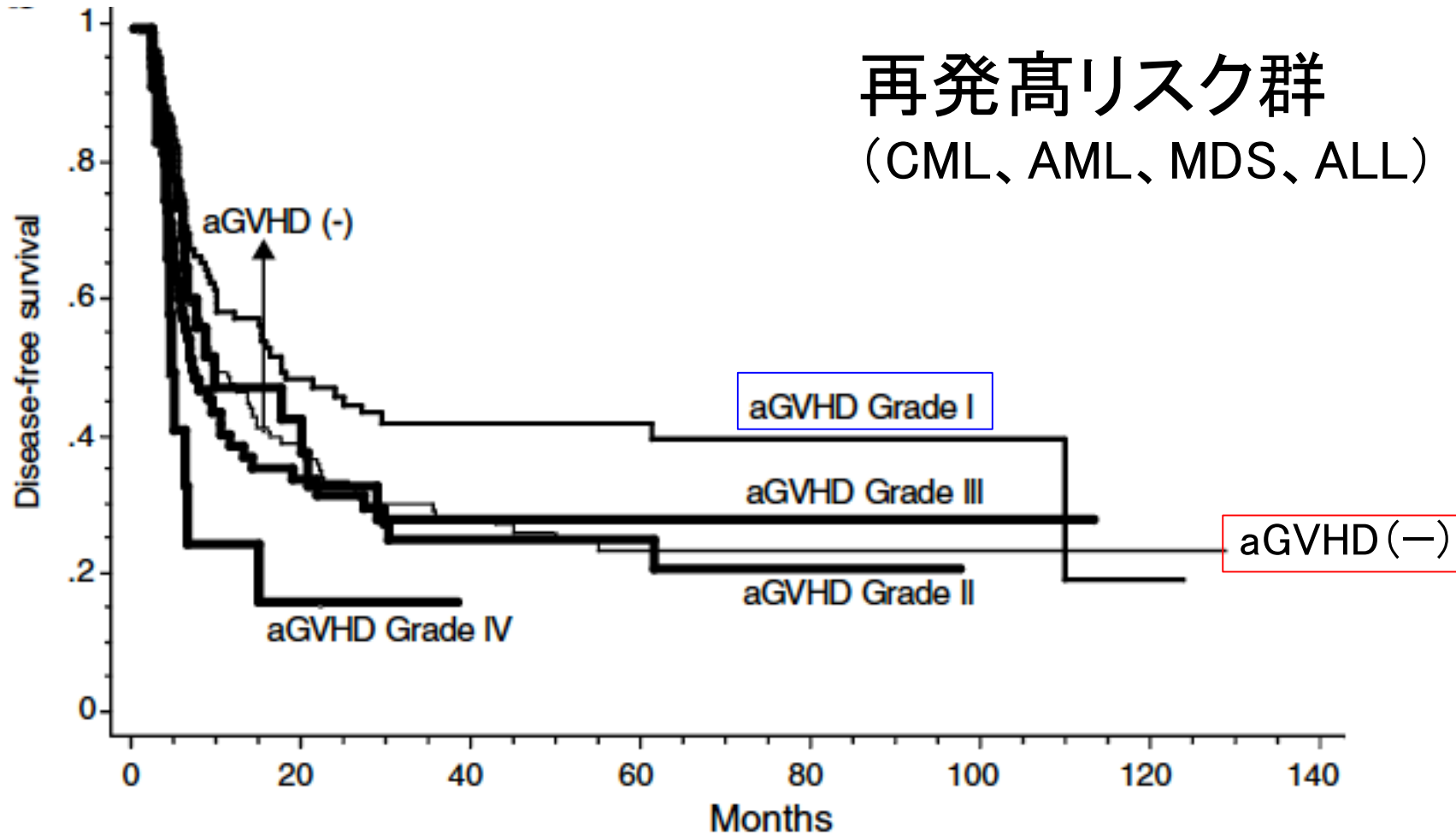
No. at risk		0	2	4	6
OS, no a24:	208	118	63	33	
OS, a2:	95	63	37	11	
PFS, no a24:	184	84	44	24	
PFS, a2:	91	55	32	9	



No. at risk		0	2	4	6
no a24:	184	84	44	24	
a2:	91	55	32	9	

# 急性GVHDと生存率 (HLA一致同胞からの移植)

## 無病生存率



# ドナーリンパ球輸注 (DLI)

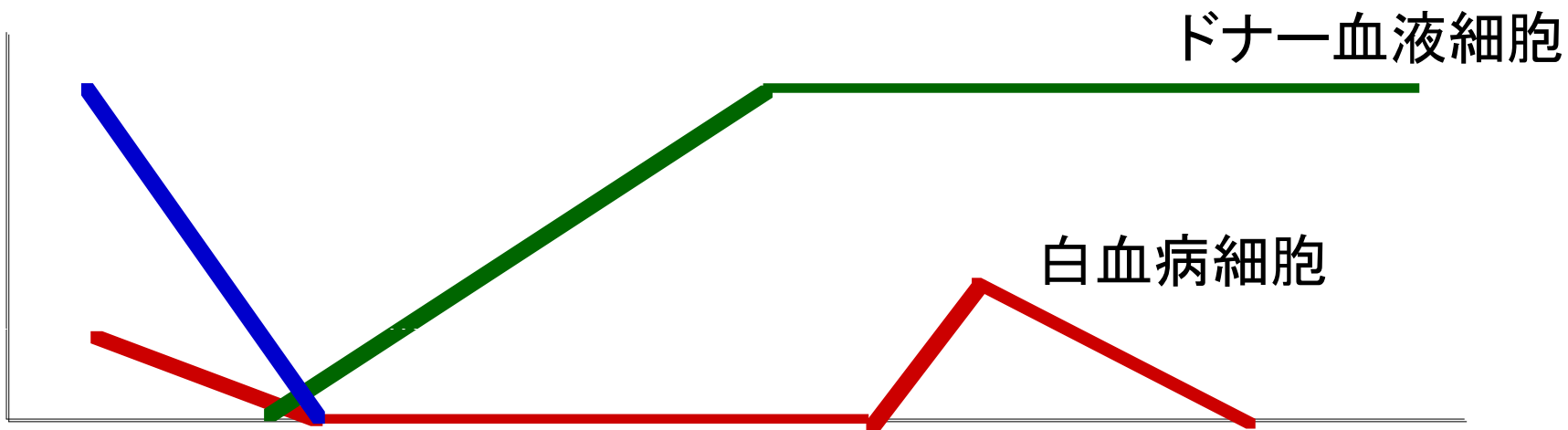
抗癌剤  
治療



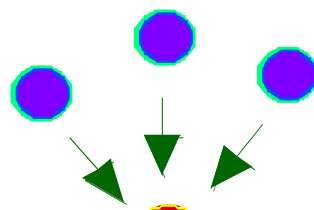
移植



DLI



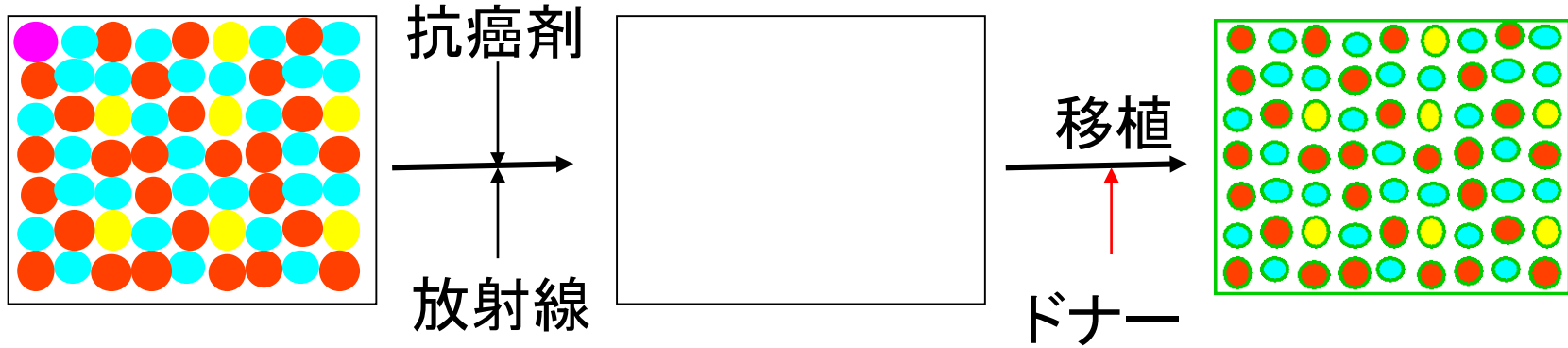
リンパ球



GVL効果

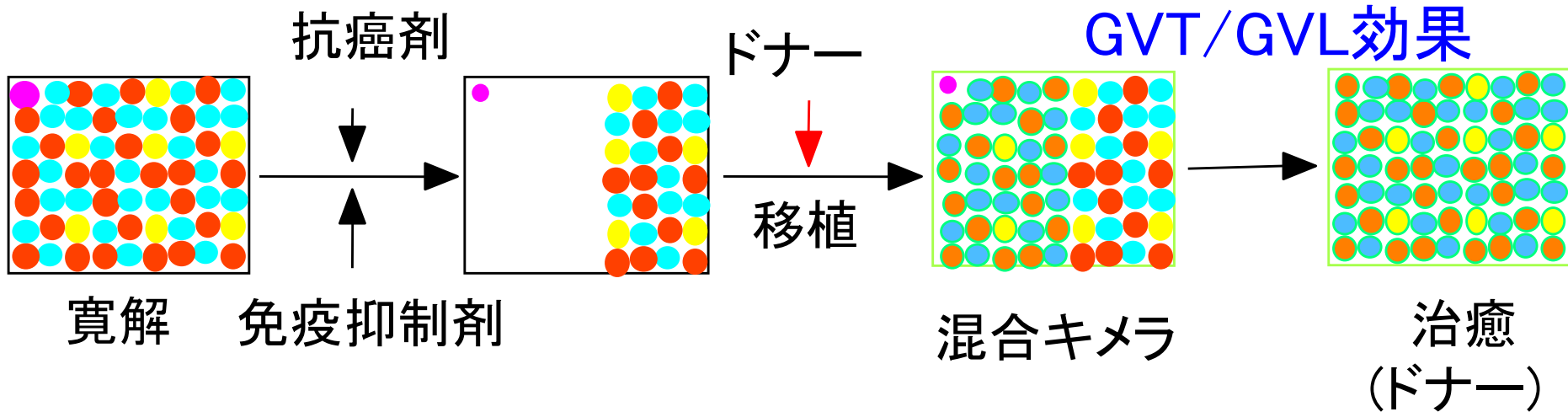
白血病細胞

# 骨髓破壊的造血幹細胞移植

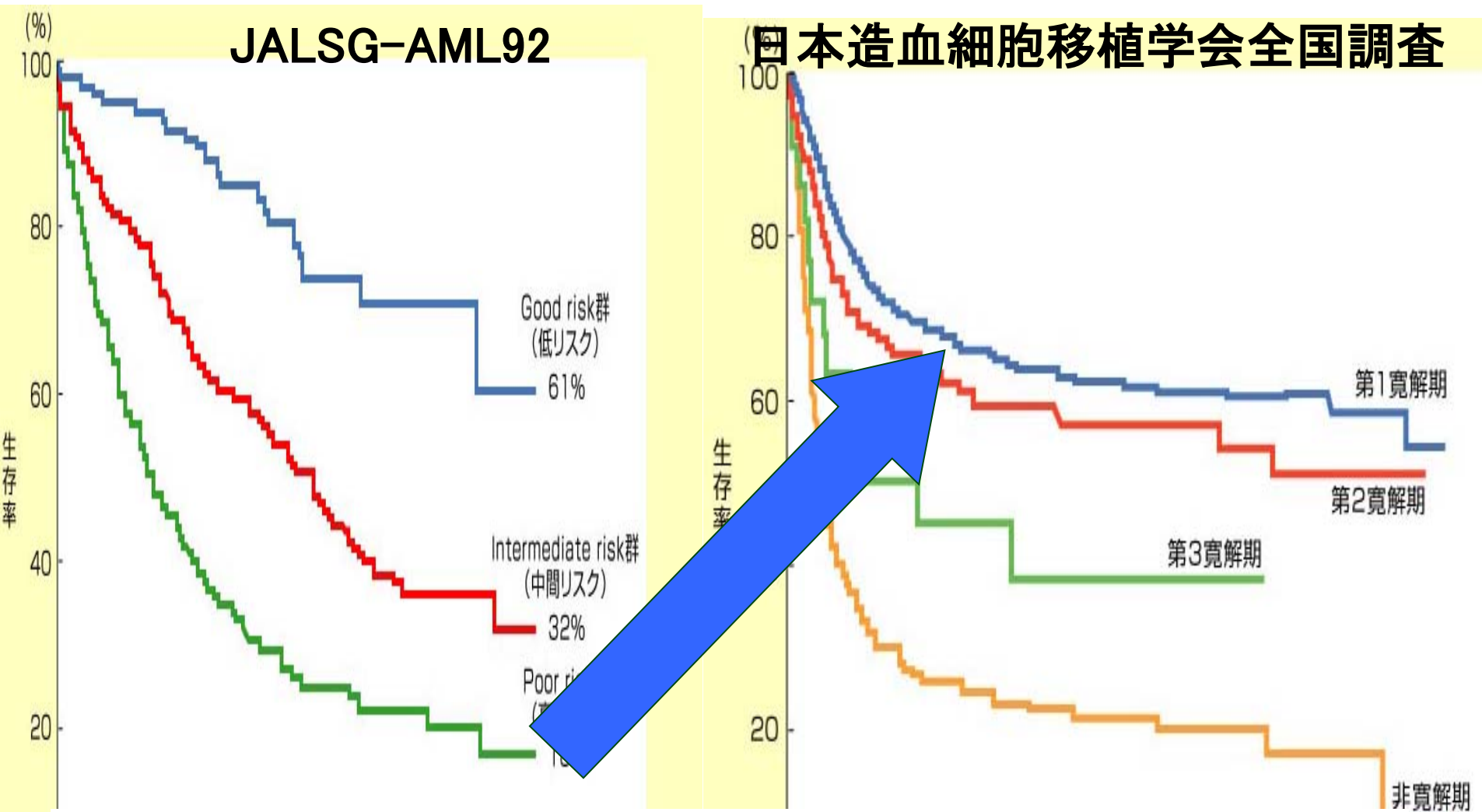


(高齢者や臓器障害のある患者)

## ミニ移植(骨髓非破壊的造血幹細胞移植)



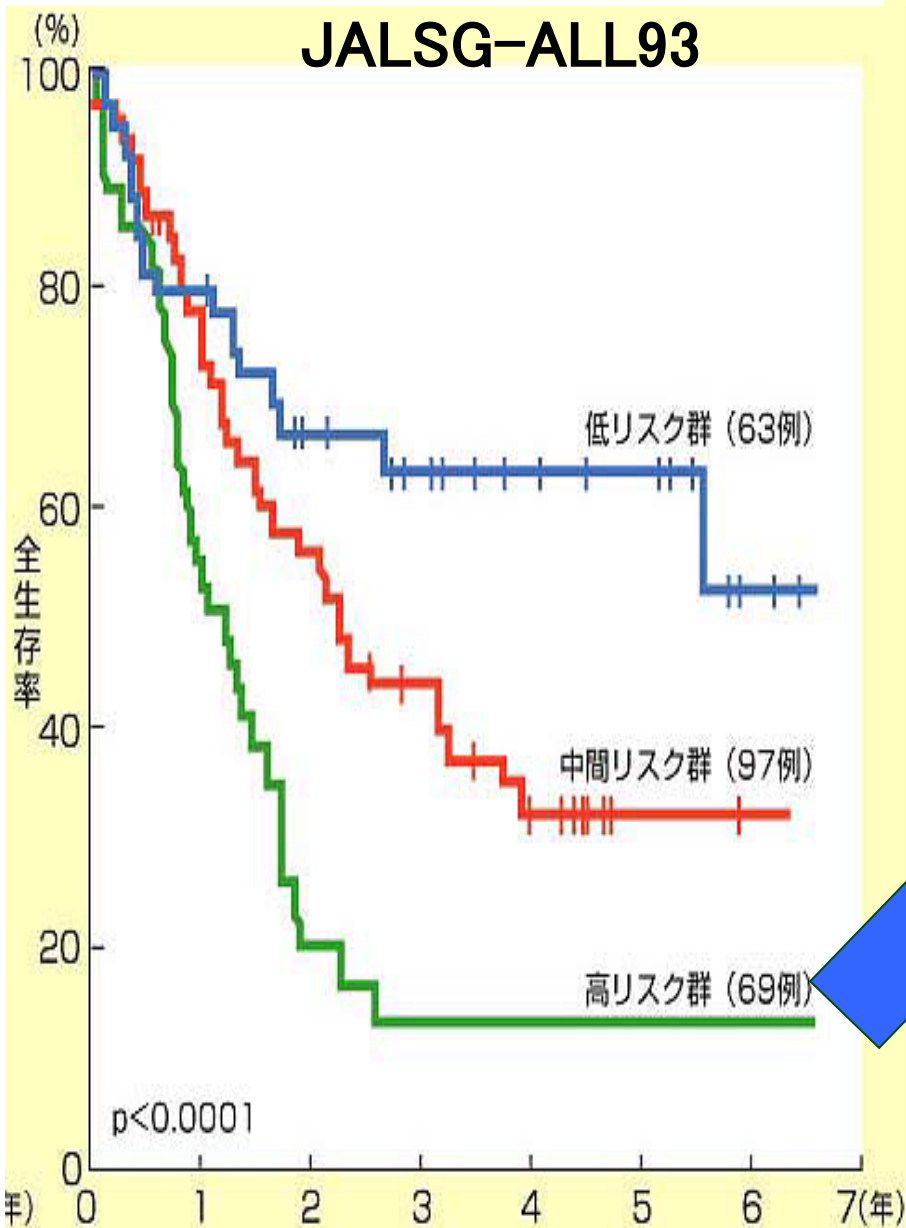
# 移植成績と比較して、移植適応を決める



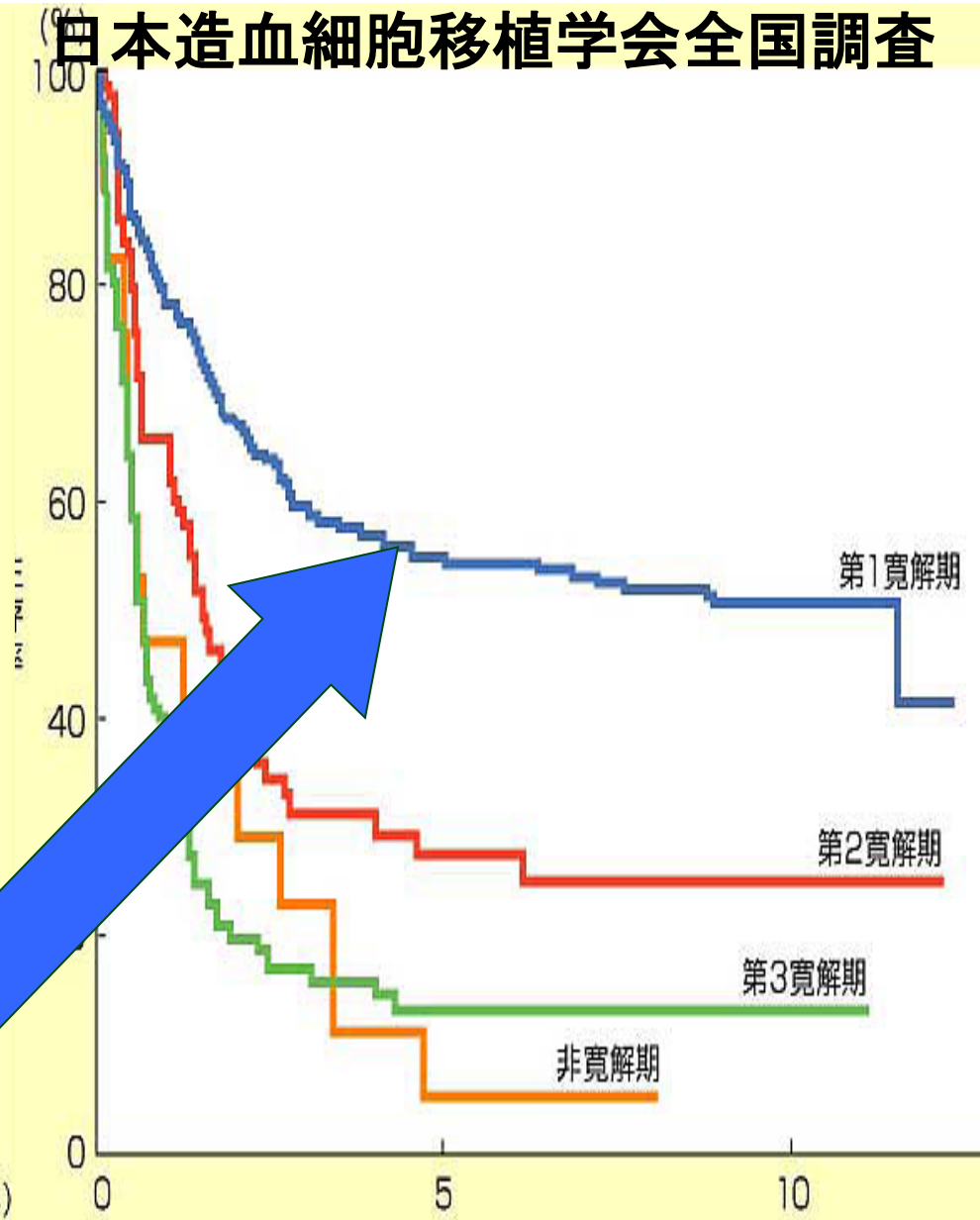
高リスクのAMLは第1寛解期での同種移植の方が治る可能性が高い

# 移植成績と比較して、移植適応を決める

## JALSG-ALL93



## 日本造血細胞移植学会全国調査

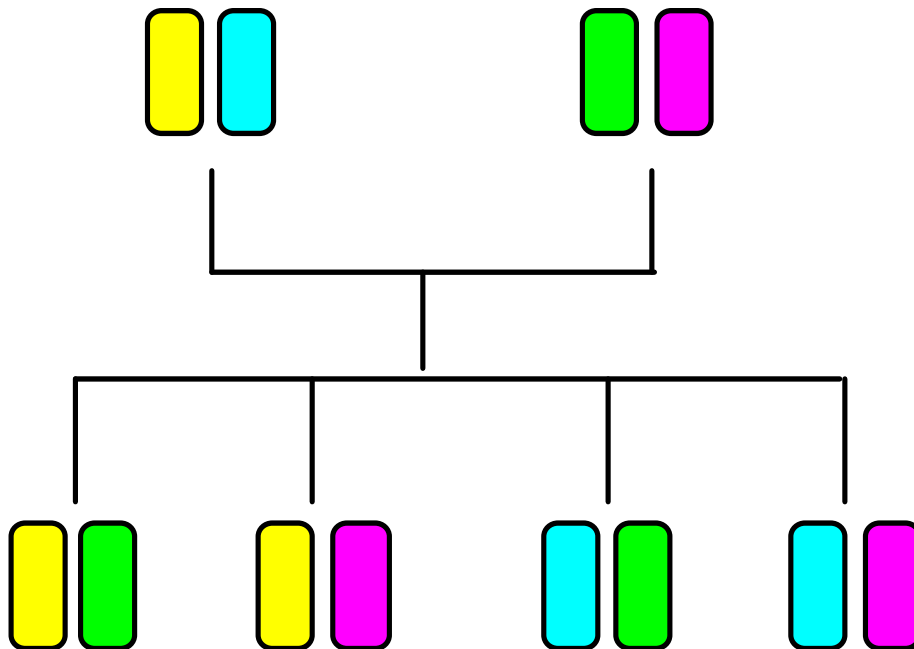


# 同種骨髄移植ドナーの必要条件

昔は、HLAの一致

class I     HLA-A, B, C

class II     HLA-DP, DQ, DR

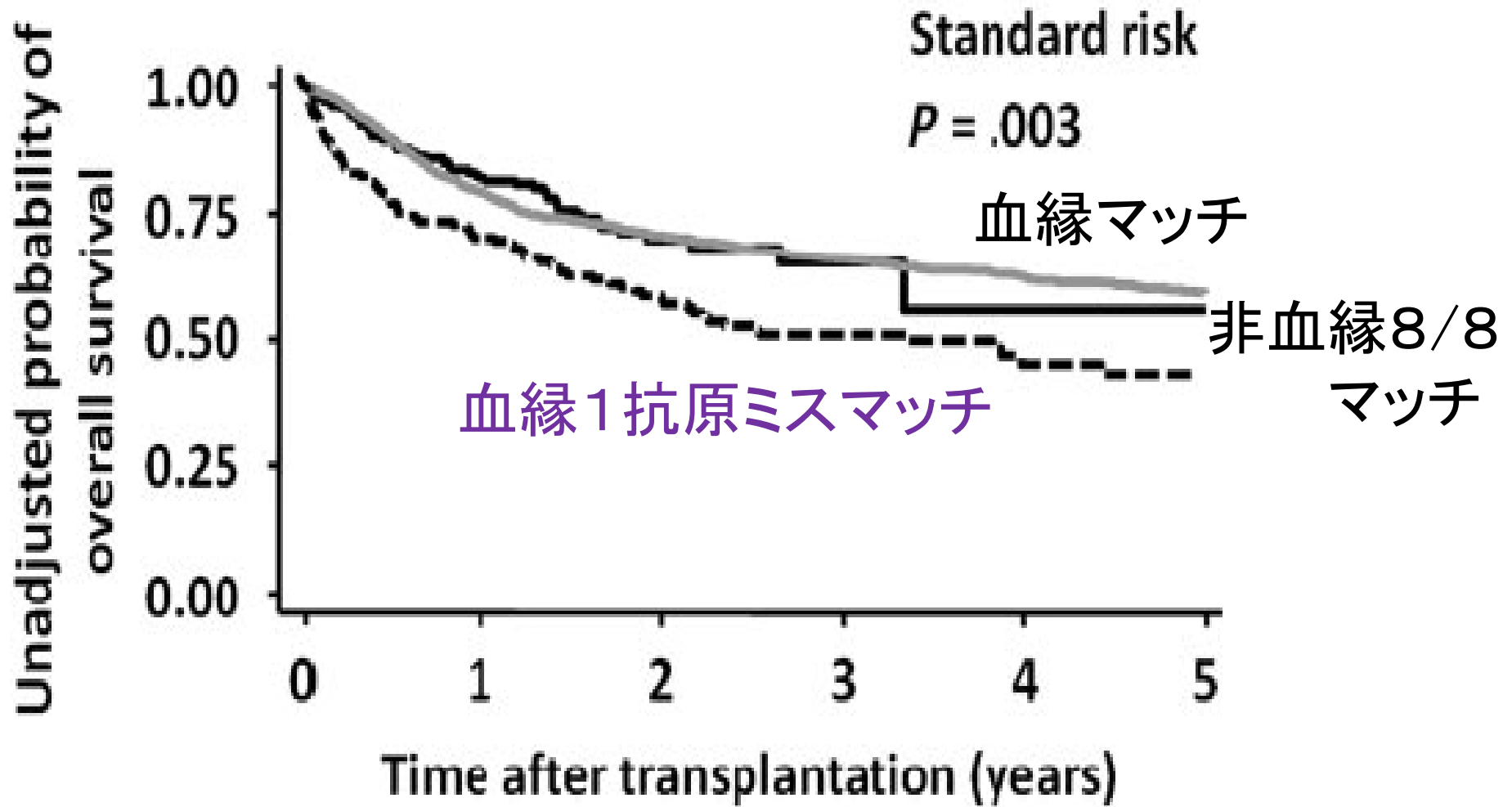


HLAが一致する確率

兄弟姉妹 1/4

非血縁 ~1/30万

# HLA一致血縁 vs HLA1座不一致血縁 vs 非血縁



# 第1選択ドナー

HLA完全一致同胞

(頻度は低い)

HLA完全一致血縁(親子)

# 第2選択ドナー

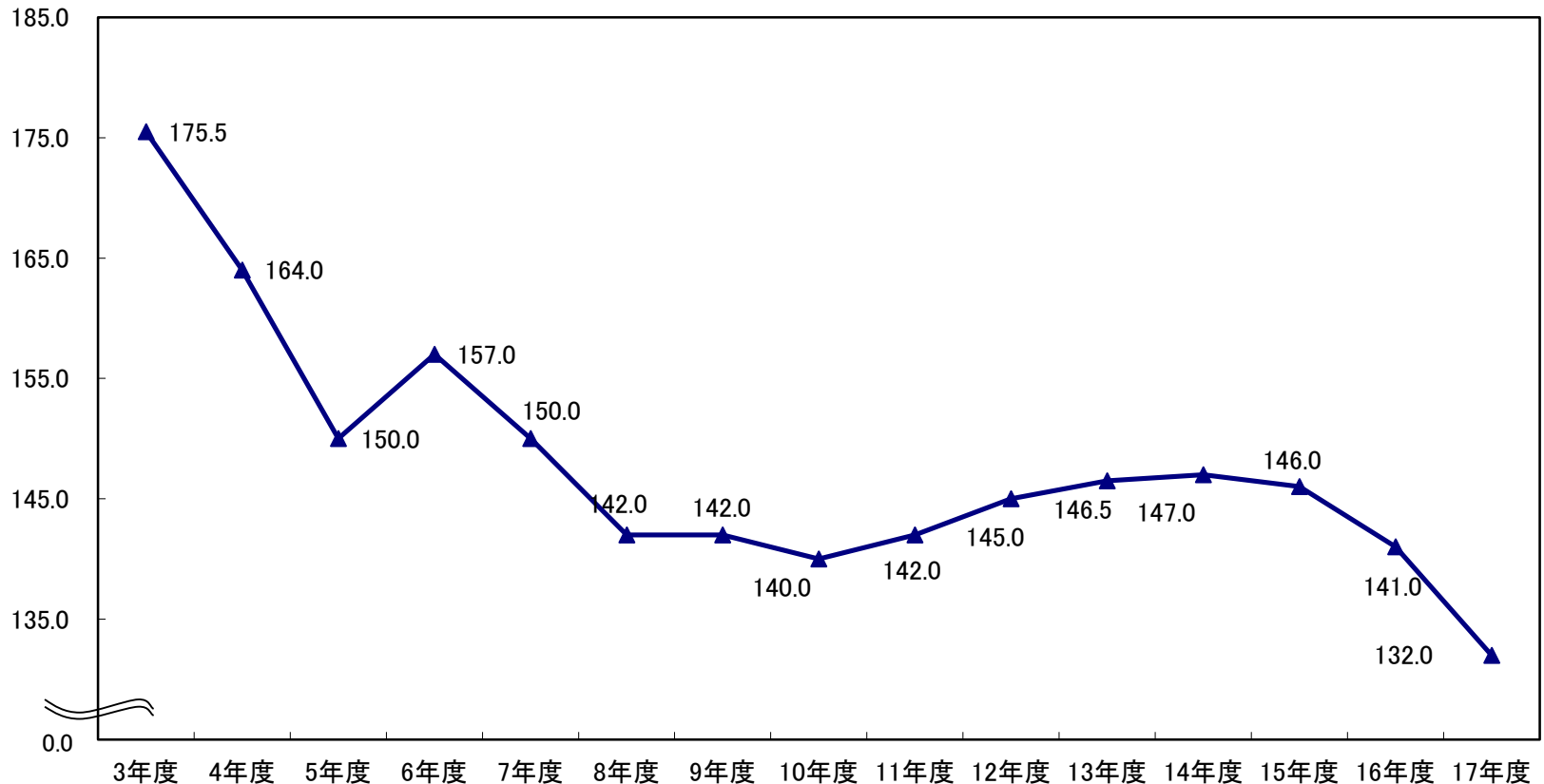
HLA完全一致骨髓バンクドナー

これ以外は、施設により差がある

# 骨髄バンクの移植は、すぐにできるとは限らない

骨髄バンクからの移植は、期間は短縮されてきているが、登録してから平均**132**日かかる。

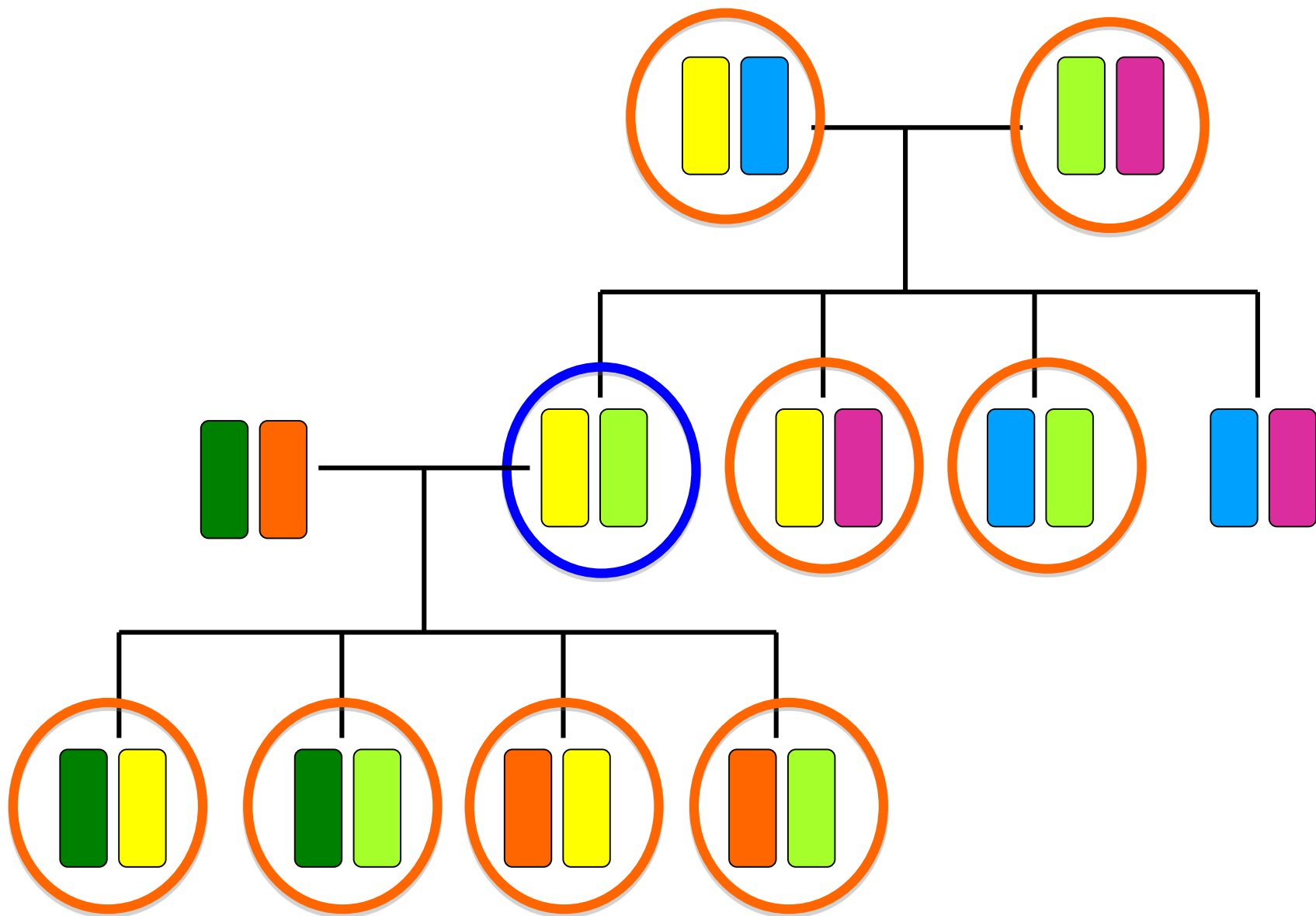
患者登録日～移植日の中央値の推移(2003～2017年度)



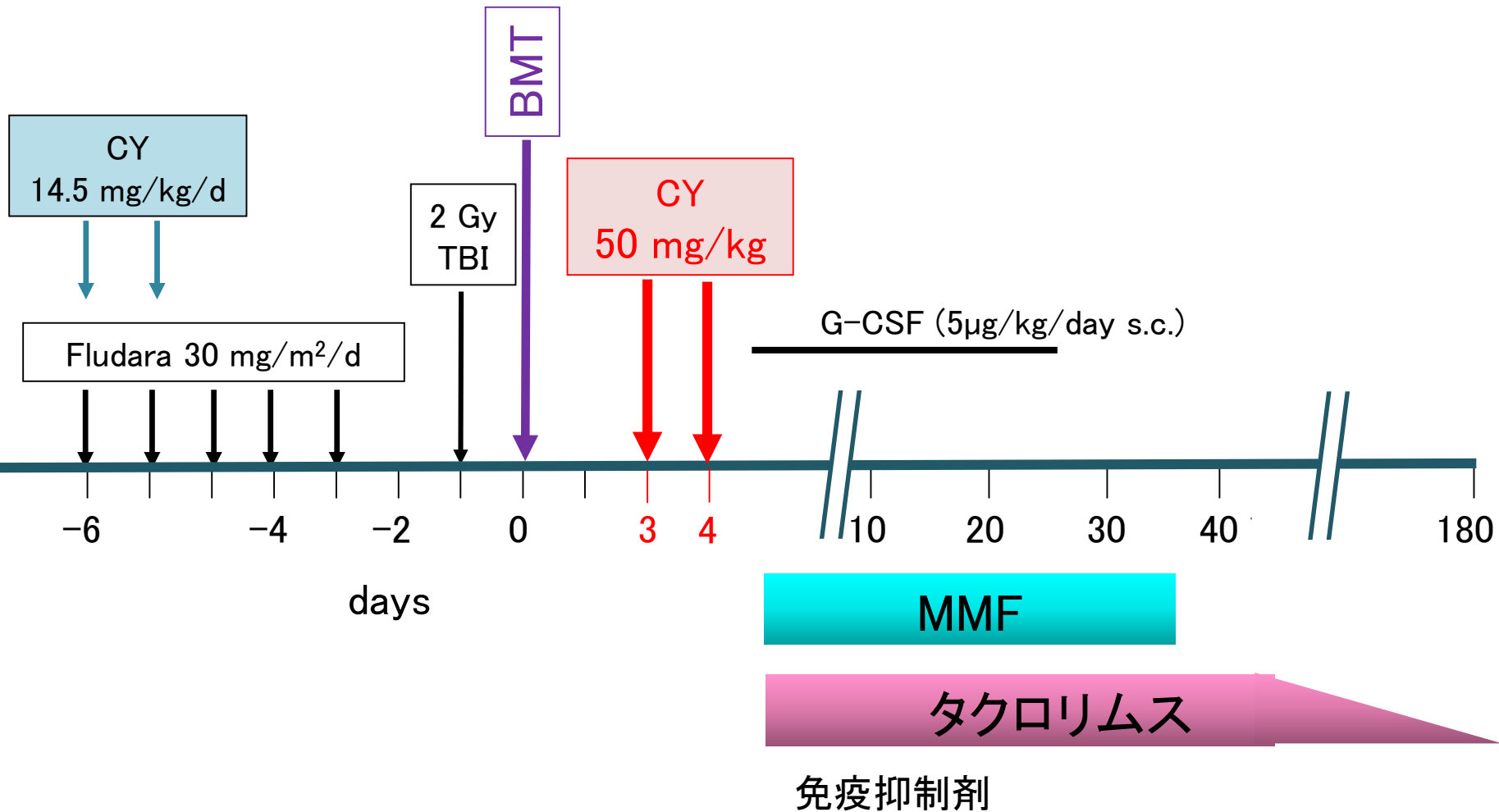
# ドナー

1. HLA完全一致血縁
2. HLA完全一致骨髄バンクドナー  
(問題点)時間がかかる
3. その他  
臍帯血  
ハプロ一致血縁ドナー  
HLA不一致骨髄バンクドナー

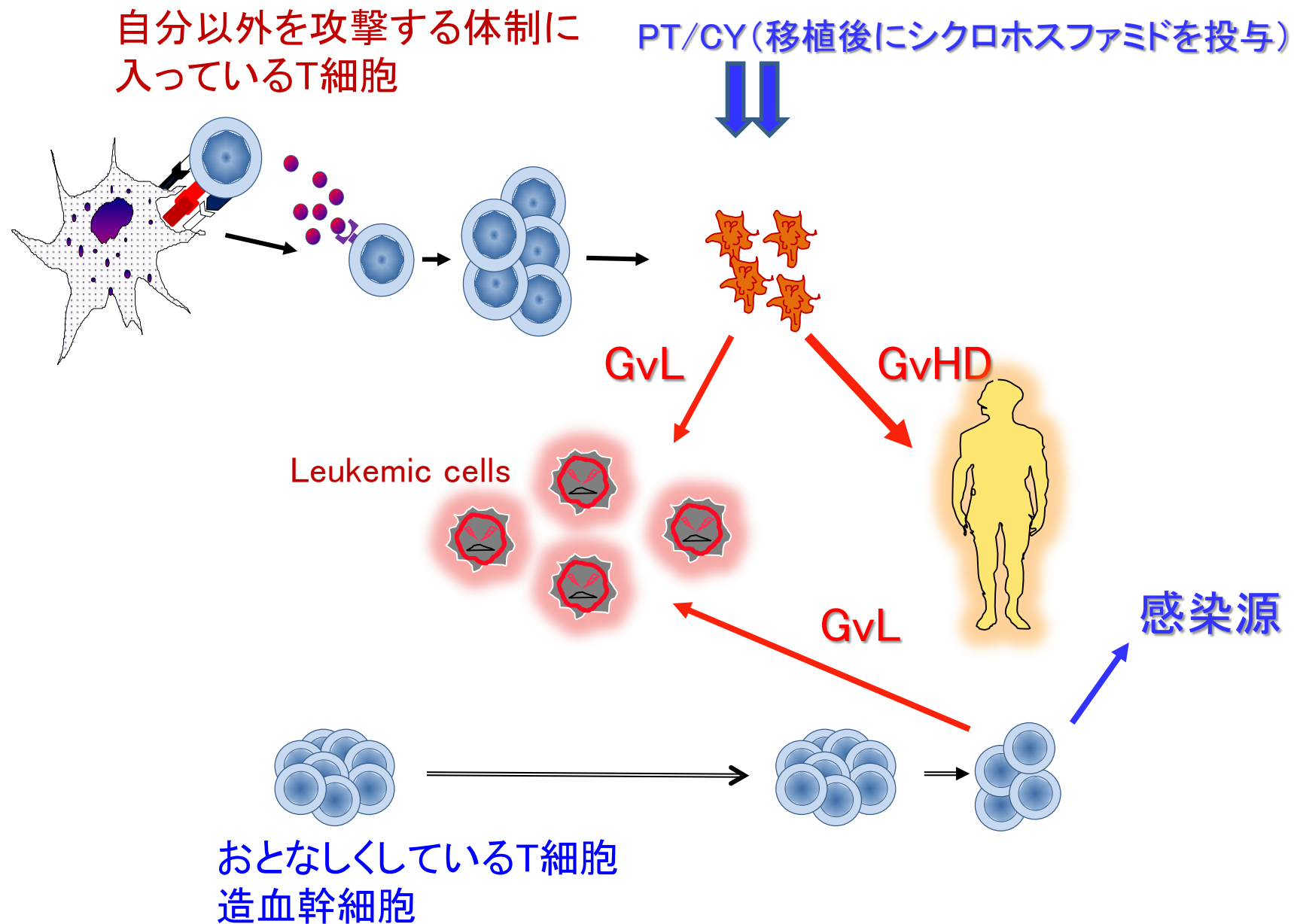
# HLA半合致(ハプロ)移植によるドナーの拡大



# 移植後にシクロホスファミドを投与する(PTCY) HLA半合致(ハプロ)移植

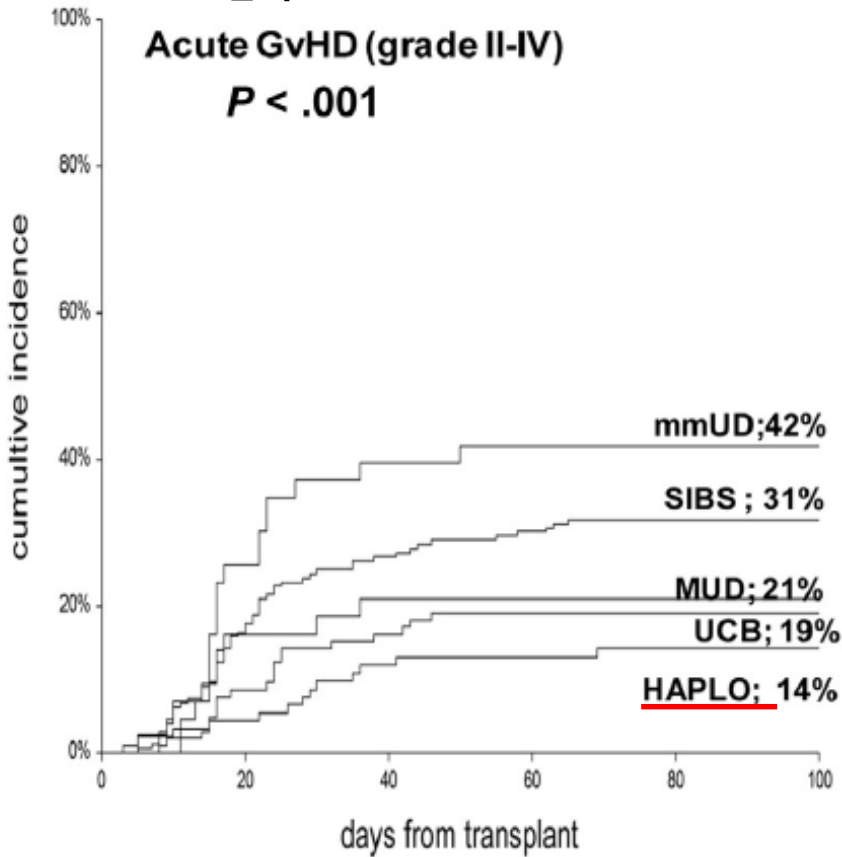


# PTCYハプロ移植のメカニズム

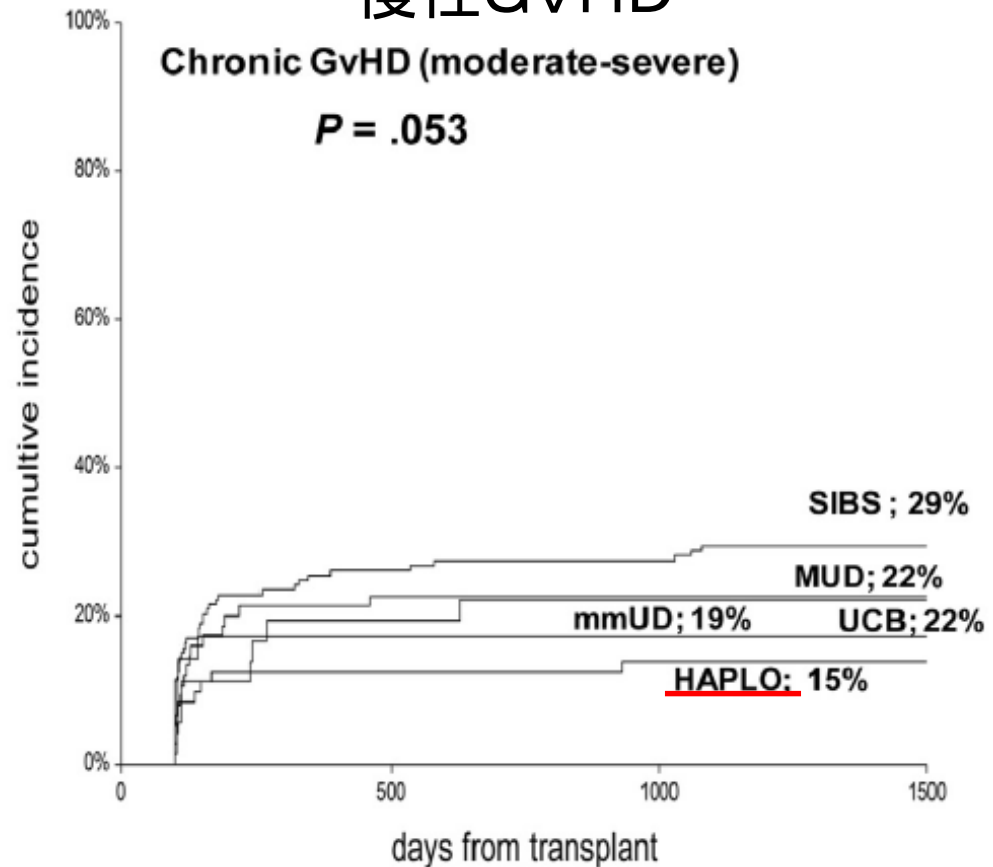


# 様々なドナーからの移植の比較

## 急性GVHD



## 慢性GVHD



mmUD: HLA不一致非血縁

SIBS: HLA一致同胞

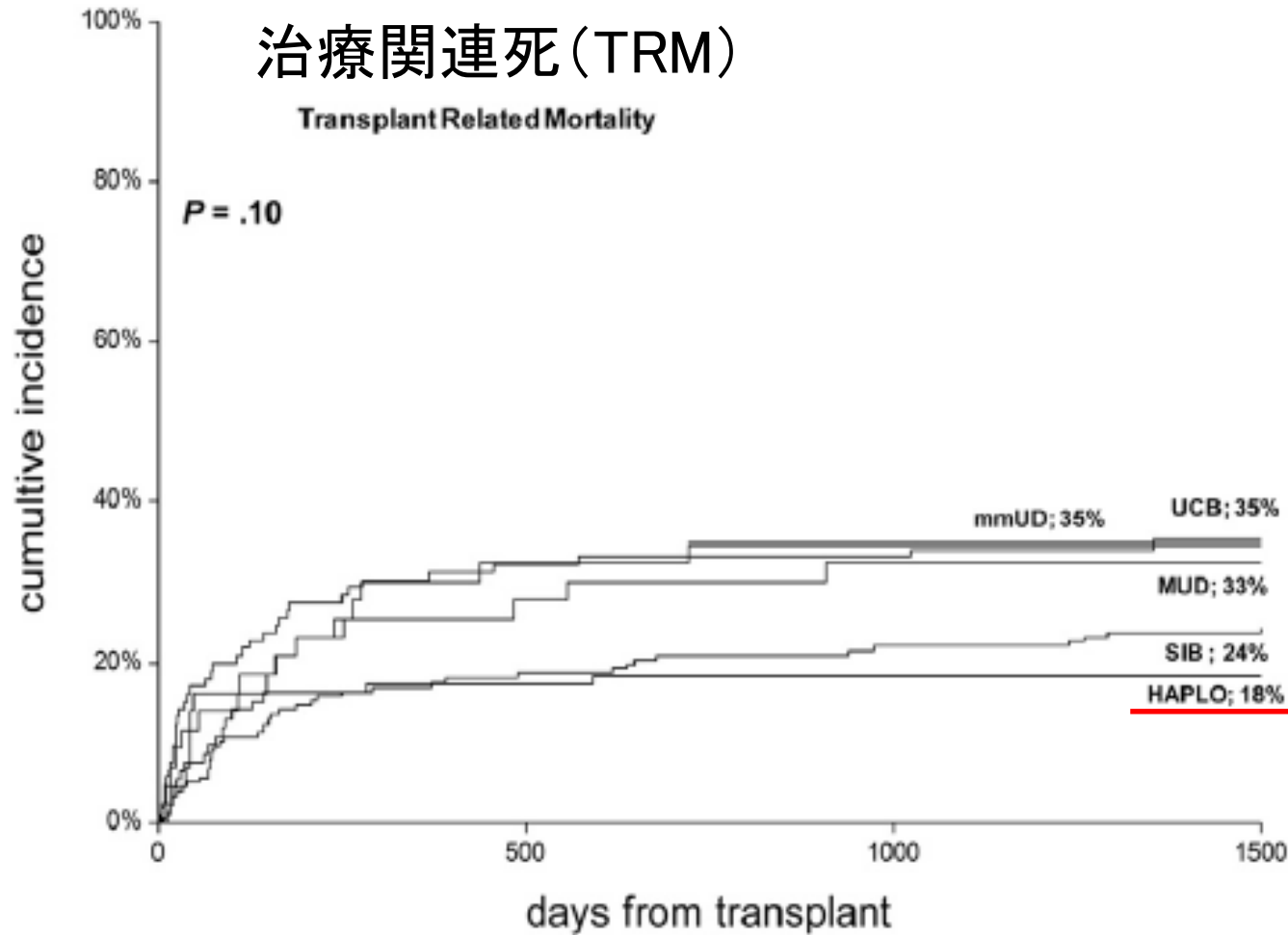
MUD: HLA一致非血縁

UCB: 臍帯血

HAPLO: PTCY-HLA半合致(ハプロ)

n=459 at Jones Hopkins  
between 2006 and 2012

# 様々なドナーからの移植の比較



mmUD: HLA不一致非血縁

SIBS: HLA一致同胞

MUD: HLA一致非血縁

UCB: 臍帯血

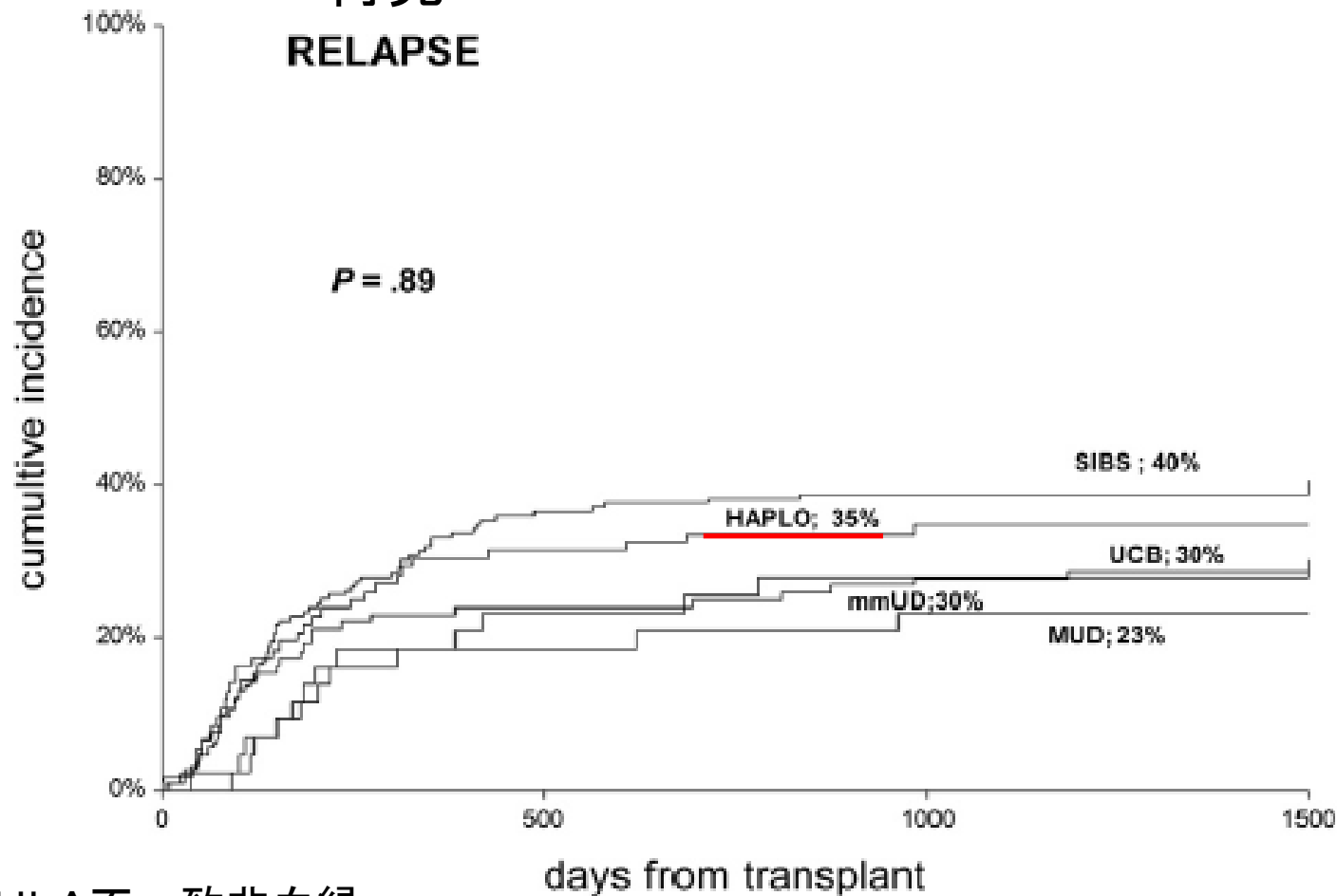
HAPLO: PTCY-HLA半合致(ハプロ)

$n=459$  at Jones Hopkins  
between 2006 and 2012

# 様々なドナーからの移植の比較

再発

RELAPSE



mmUD: HLA不一致非血縁

SIBS: HLA一致同胞

MUD: HLA一致非血縁

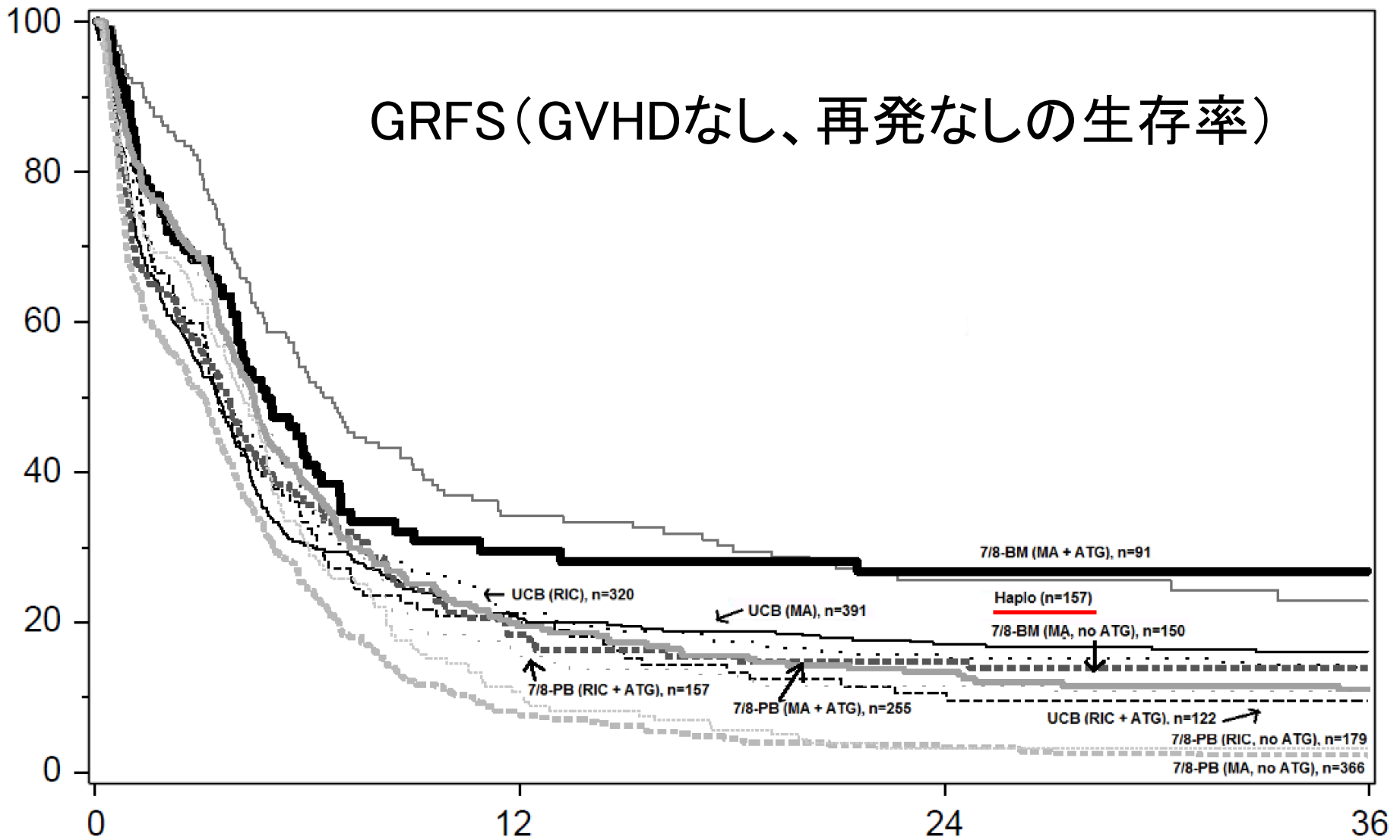
UCB: 臍帯血

HAPLO: PTCY-HLA半合致(ハプロ)

n=459 at Jones Hopkins  
between 2006 and 2012

# 517 Graft-Versus-Host Disease (GVHD)-Free Relapse-Free Survival (GRFS) and Chronic Gvhd (CRFS) in Alternative Donor Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) in Adults

GRFS (GVHDなし、再発なしの生存率)



Months

Rohtesh S. Mehta, 2017 59th ASH

# 様々なドナーからの移植の比較

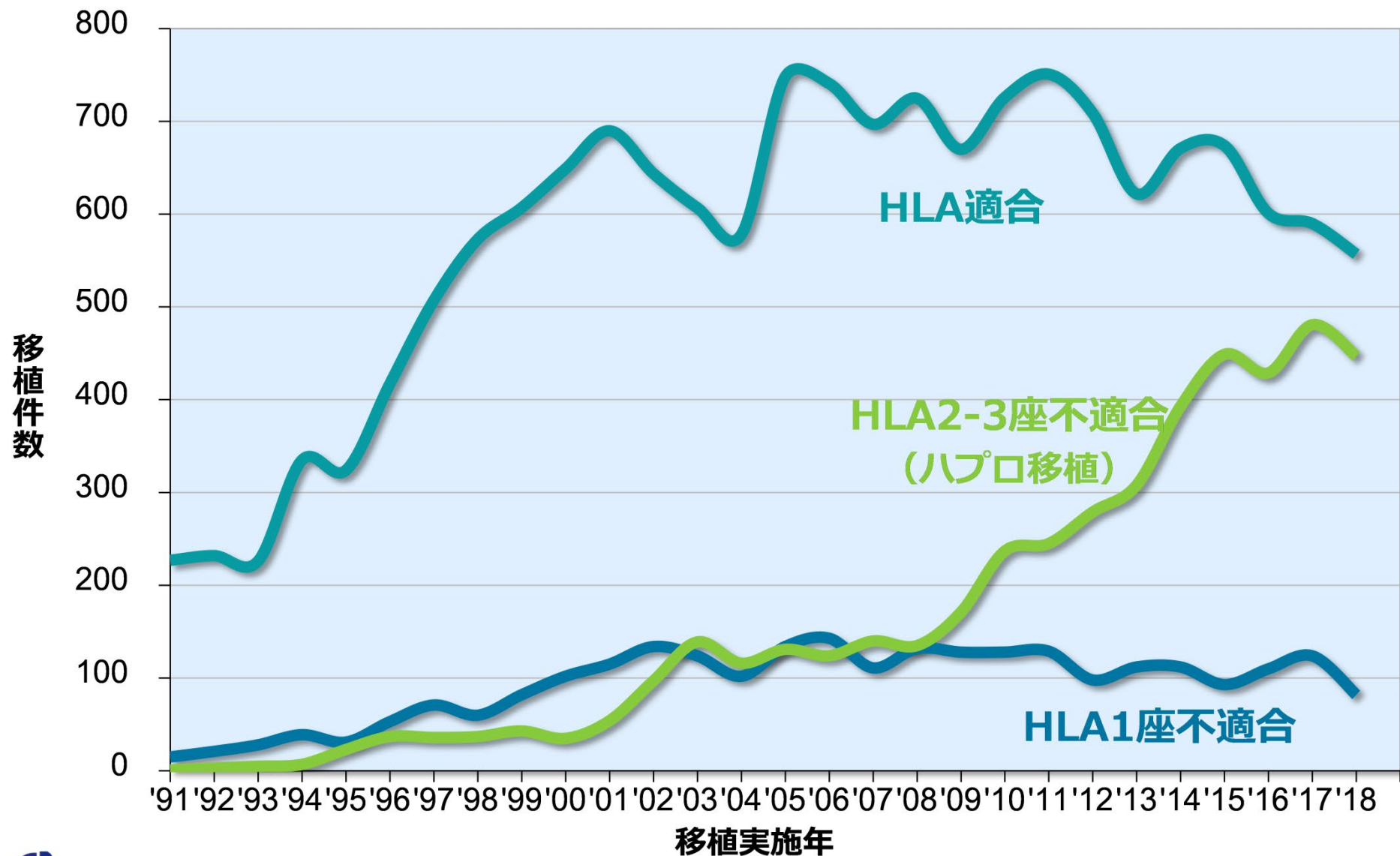
Outcomes	SIB	MUD	mmUD	UCB	Haplo
症例数 (total 459)	176	43	43	105	92
年齢中央値	47	42	47	40	45
生着中央値	18	17	16	23	18
100日でのCD4(免疫の細胞)	229	106	90	63	190
365日時点で免疫抑制剤中止症例数	55	60	57	79	81

# 造血幹細胞移植件数の年次推移

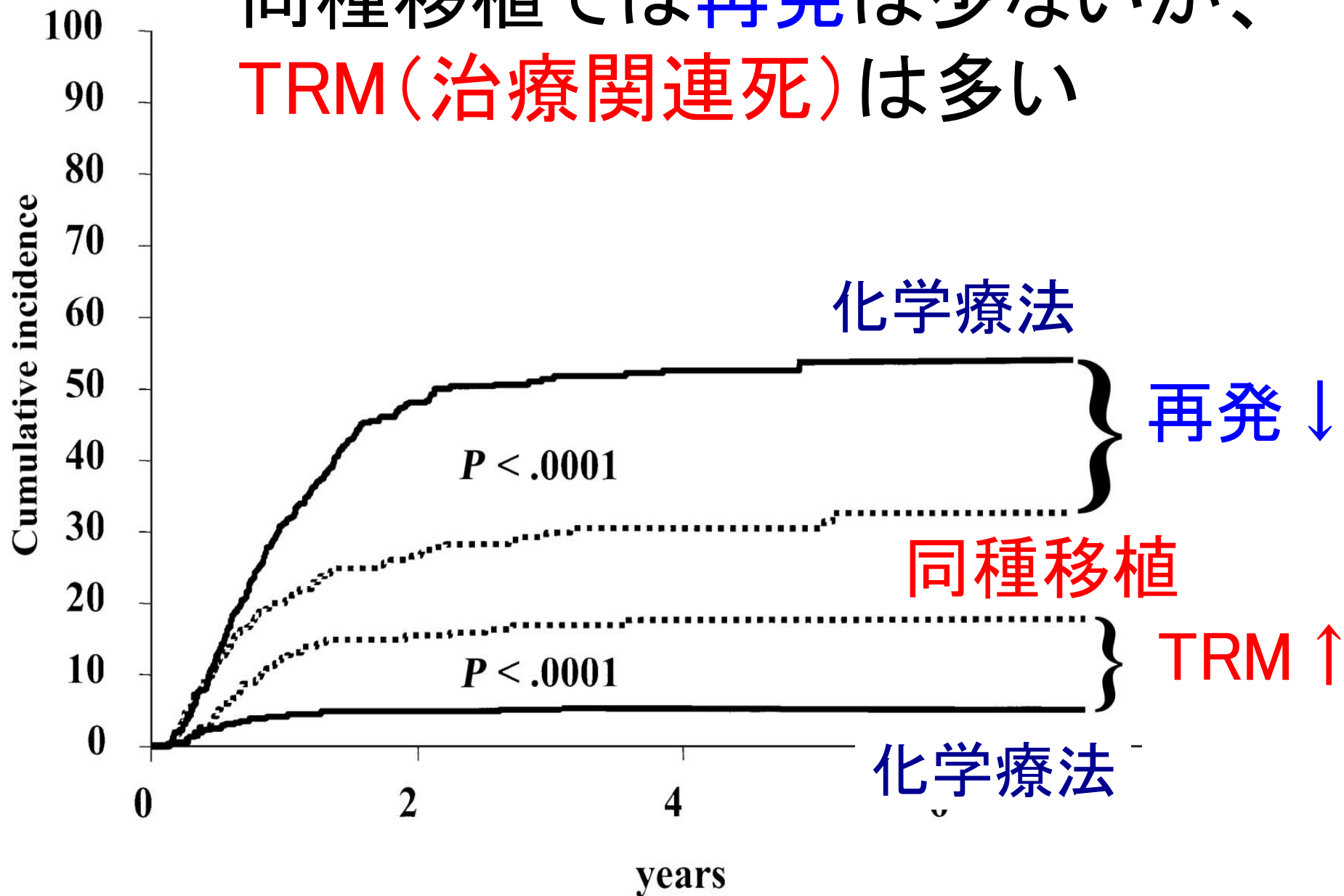
●●● HLA適合度別 ●●●

同種移植

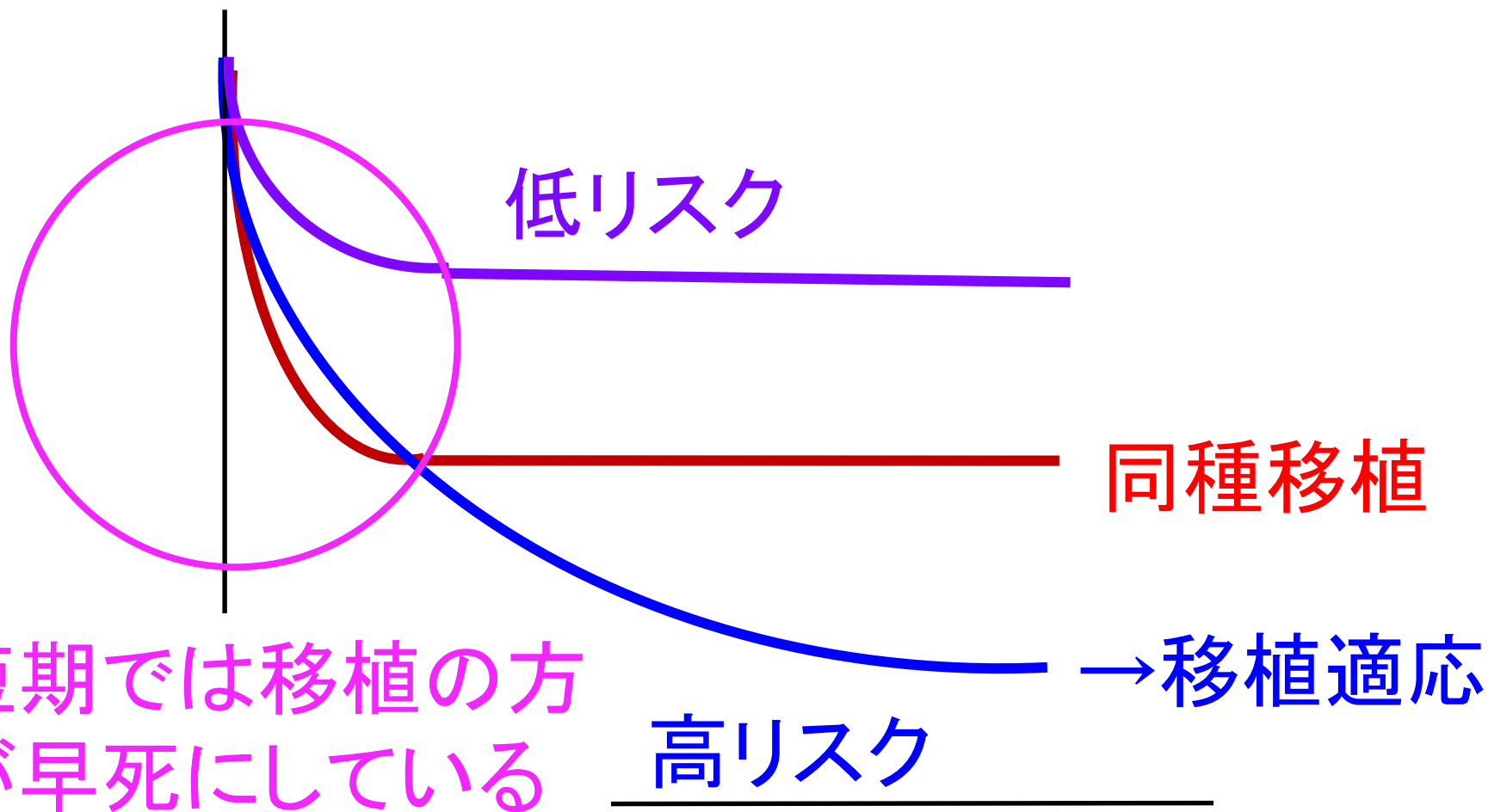
血縁者間



同種移植では再発は少ないが、  
TRM(治療関連死)は多い



# 抗がん剤だけでは治りにくい白血病に対して



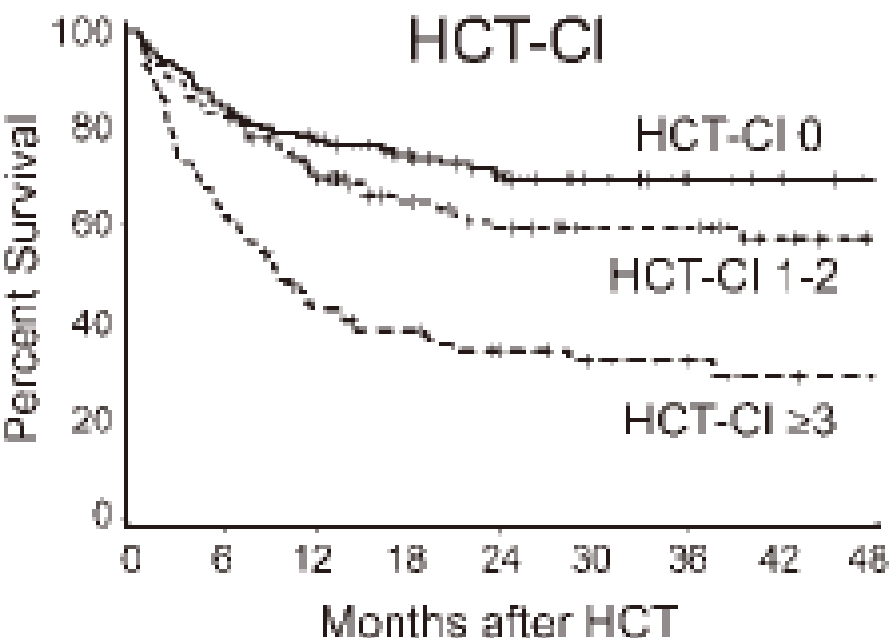
# 移植前併存症のリスク

## Comorbidity

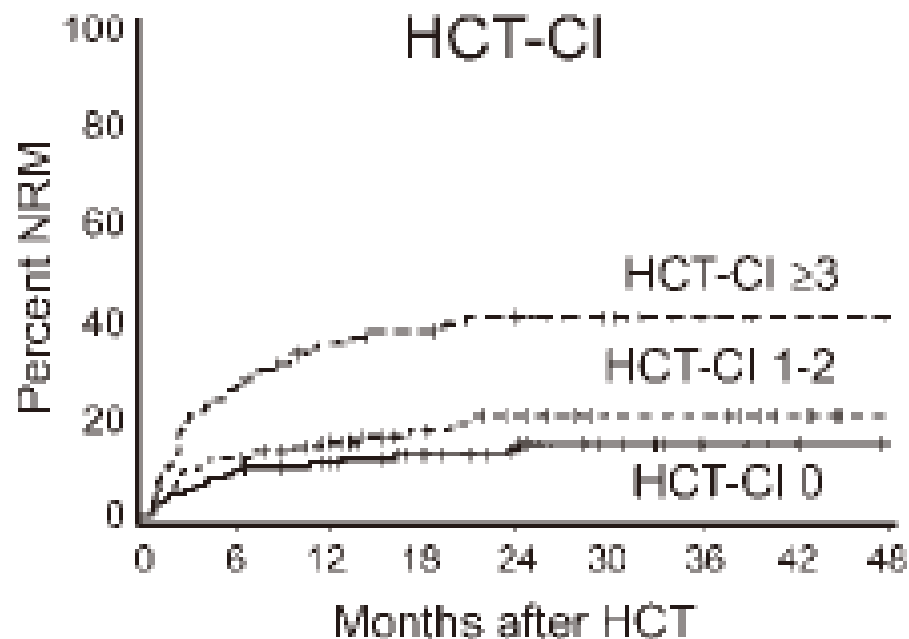
不整脈	心房細動、心房粗動、SSS、心室性不整脈	1
心臓	冠動脈疾患、うっ血性心不全、心筋梗塞、EF ≤ 50%、	1
炎症性腸疾患	クローン病、潰瘍性大腸炎	1
糖尿病	インスリンまたは経口血糖降下薬治療	1
脳血管障害	TIA、脳血管障害	1
精神疾患	うつ、治療が必要な不安症	1
軽度肝障害	慢性肝炎、ビリルビン (ULN ~ 1.5xULN)、AST/ALT (ULN ~ 2.5xULN)	1
肥満	BMI > 35	1
感染症	day 0後にも抗生物質の継続投与が必要な感染症	1
膠原病	SLE、リウマチ、多発性筋炎、MCTD、リウマチ性多発性筋痛症	2
消化性潰瘍	治療中消化性潰瘍	2
中等症／重症腎疾患	Cre > 2、透析、腎移植	2
中等度肺疾患	DlcoまたはFEV1.0 (66 ~ 80%)、労作時呼吸困難、	2
固形腫瘍	治療を受けた固形癌 (メラノーマ以外の皮膚がんを除く)	3
心臓弁膜症	僧帽弁逸脱以外の心臓弁膜症	3
重症肺疾患	DlcoまたはFEV1.0 ≤ 65%、安静時呼吸困難、酸素投与が必要	3
中等症／重症肝障害	肝硬変、ビリルビン > 1.5xULN、AST/ALT > 2.5xULN	3

# 移植前に併発症がたくさんあると非再発死亡が2倍に

## 生存率



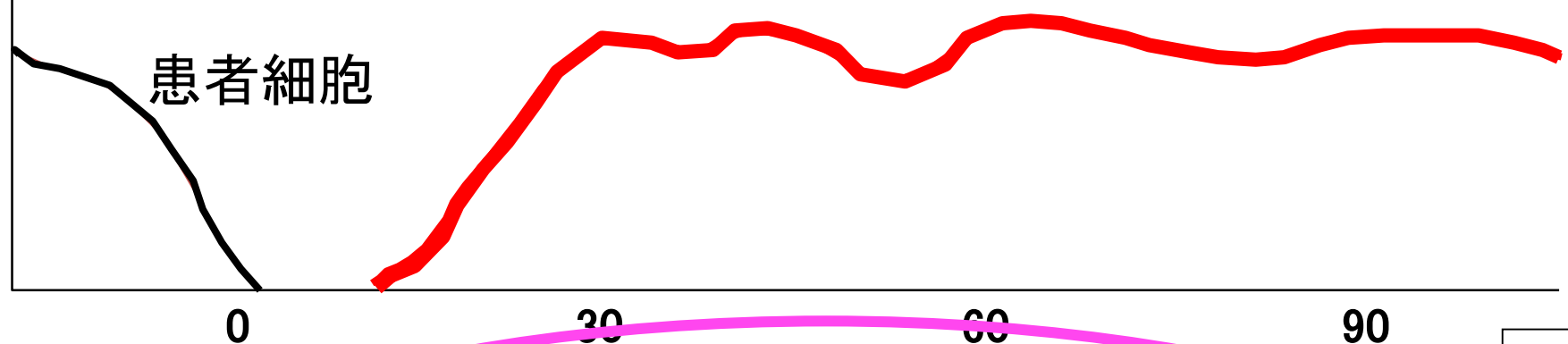
## 非再発死亡



# 造血幹細胞移植の経過

## 造血幹細胞移植

前処置



前処置関連毒性

生着症候群

VOD/SOS

急性GVHD

慢性GVHD

肺合併症

TMA

晩期合併症

多くの合併症がある

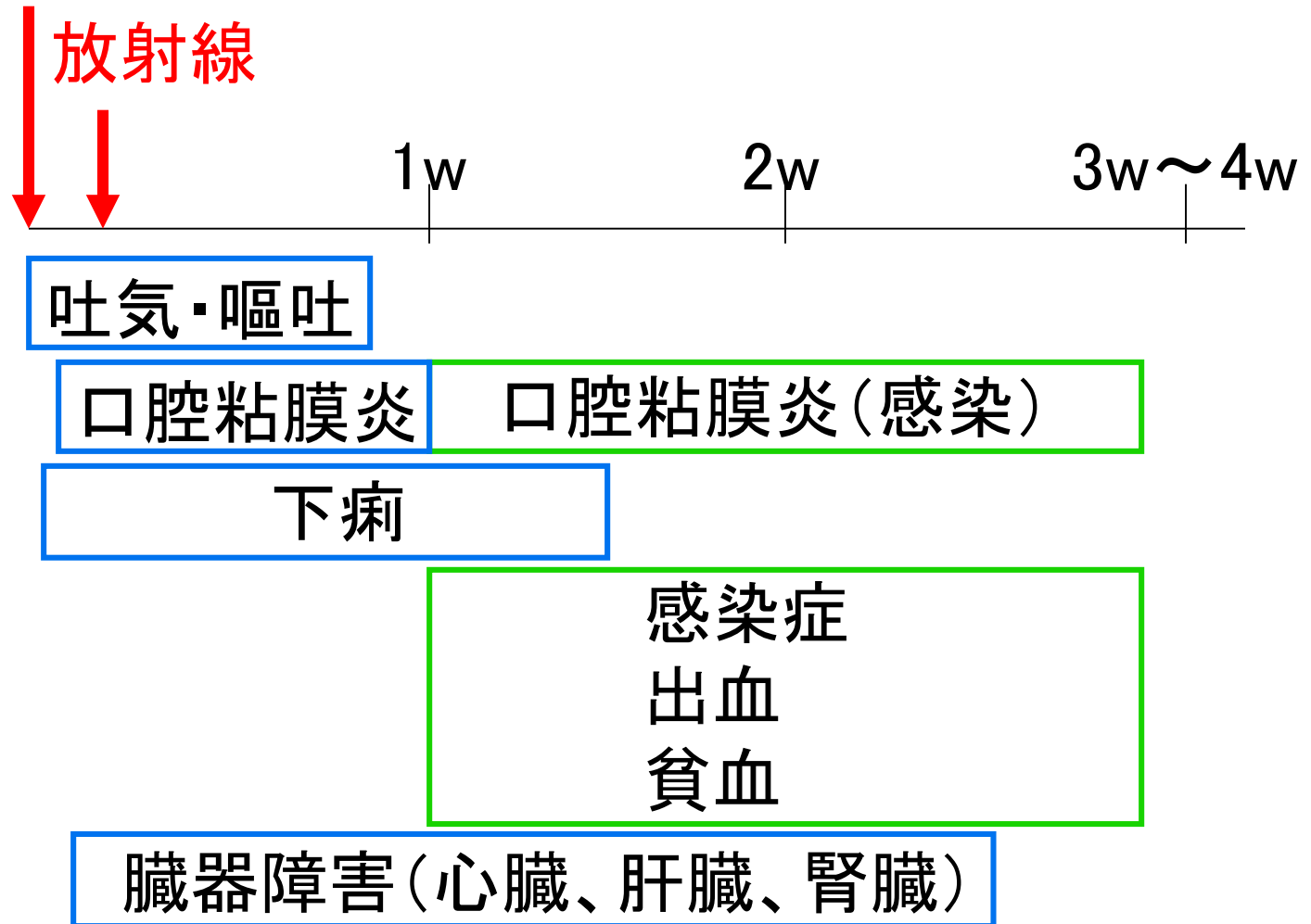
感染症

細菌  
真菌

日和見感染症(ウイルス、真菌)

# 前処置大量抗癌剤治療および放射線治療の副作用

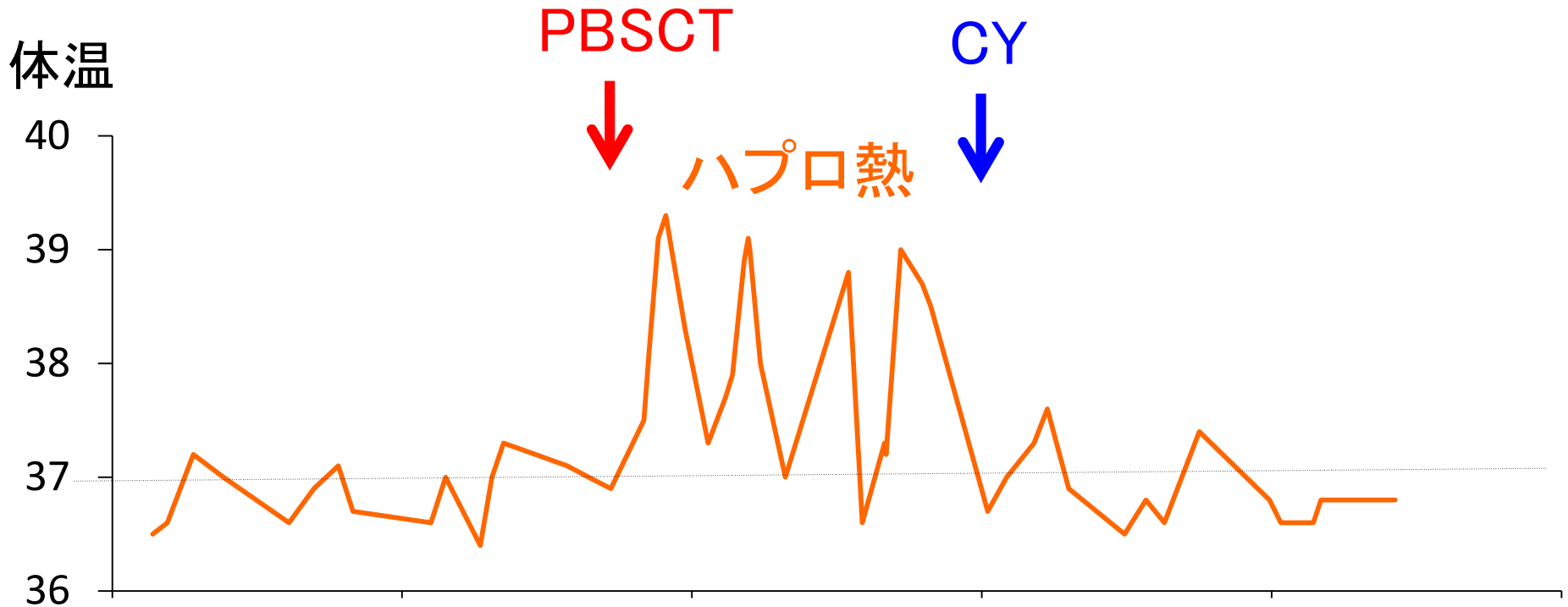
抗がん剤



痛みに対して、緩和的に麻薬や精神科の薬も使います

# PTCY-haplo 1<sup>st</sup> case (LBL、2008年uBMT後、再発)

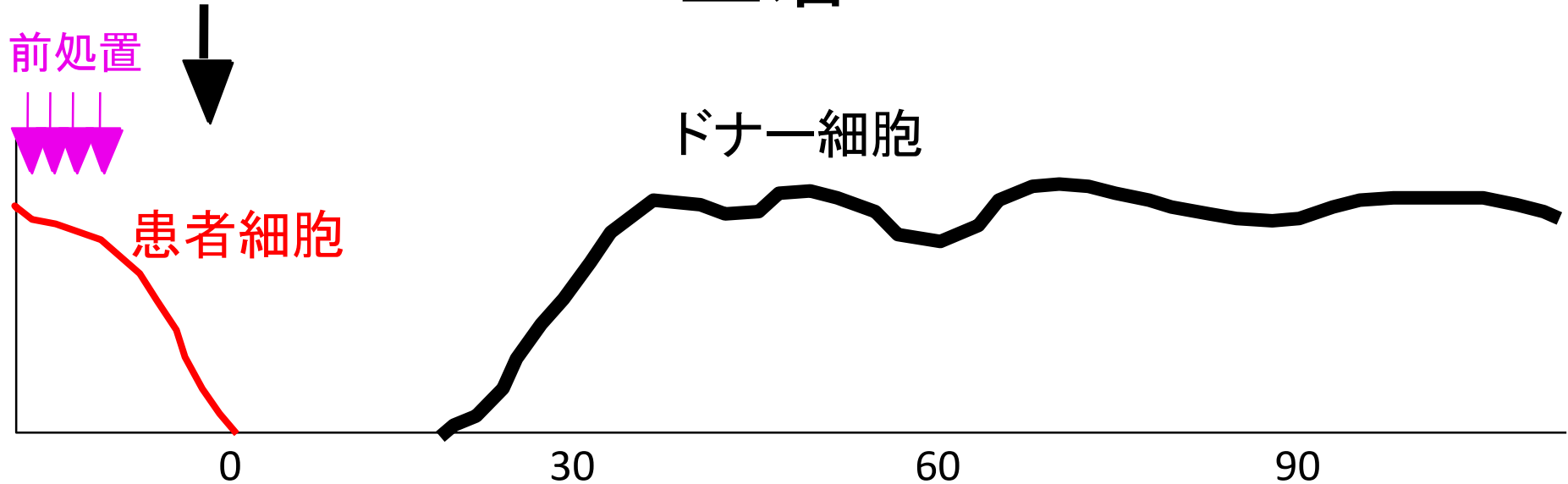
2009年6月9日 非寛解でPTCY-haplo PBSCT → CR



好中球生着 Day 10 血小板生着 Day 22  
Day30 T細胞キメリズム 100%ドナータイプ  
aGVHD G0 (gut0) cGVHD なし

# 造血幹細胞移植

# 生着



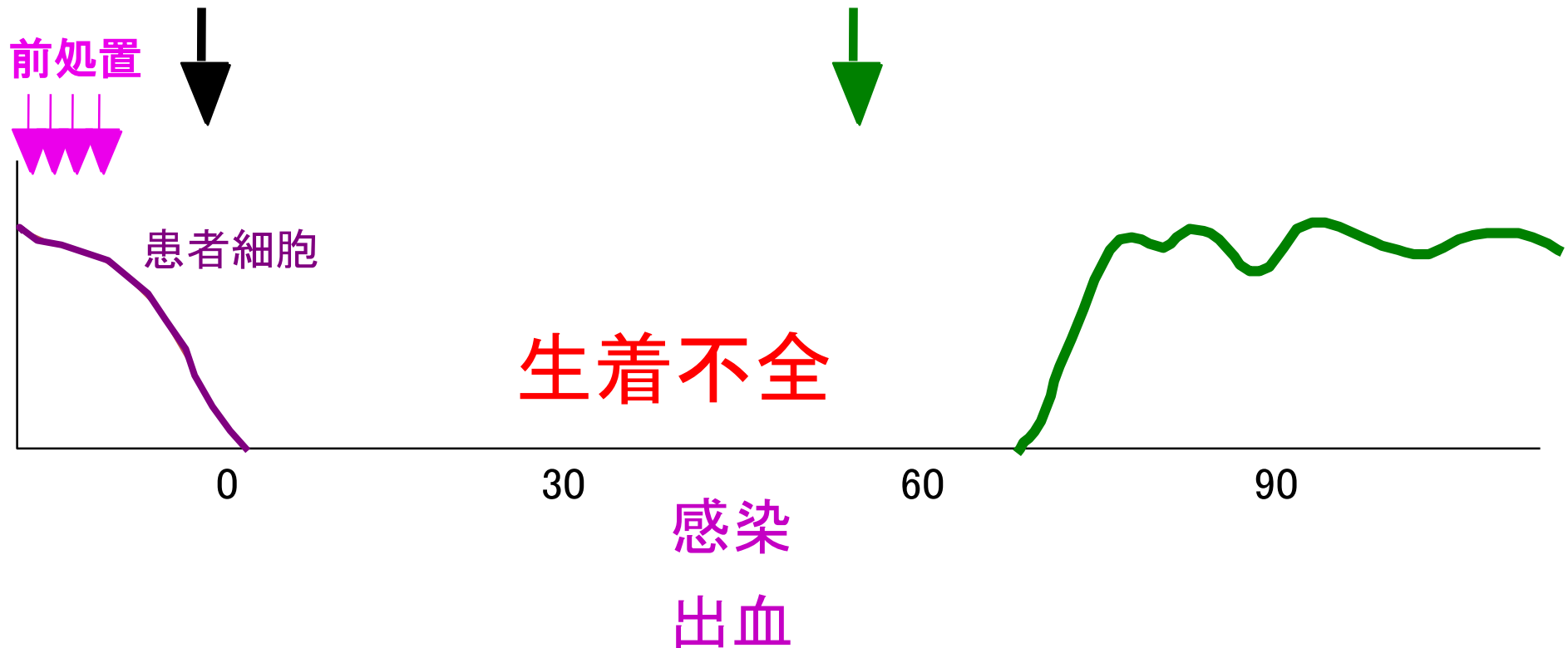
生着日とは、  
好中球が連続 3 日以上  $500/\mu\text{L}$  を超えたら生着  
とみなし、初日を生着日とする

顆粒球(骨髓)生着: 好中球数  $> 500/\mu\text{L}$

血小板生着: 血小板数  $> 20,000/\mu\text{L}$ 、輸血なし

赤血球生着: ヘモグロビン  $> 8.0\text{g/dL}$ 、輸血なし

# 造血幹細胞移植



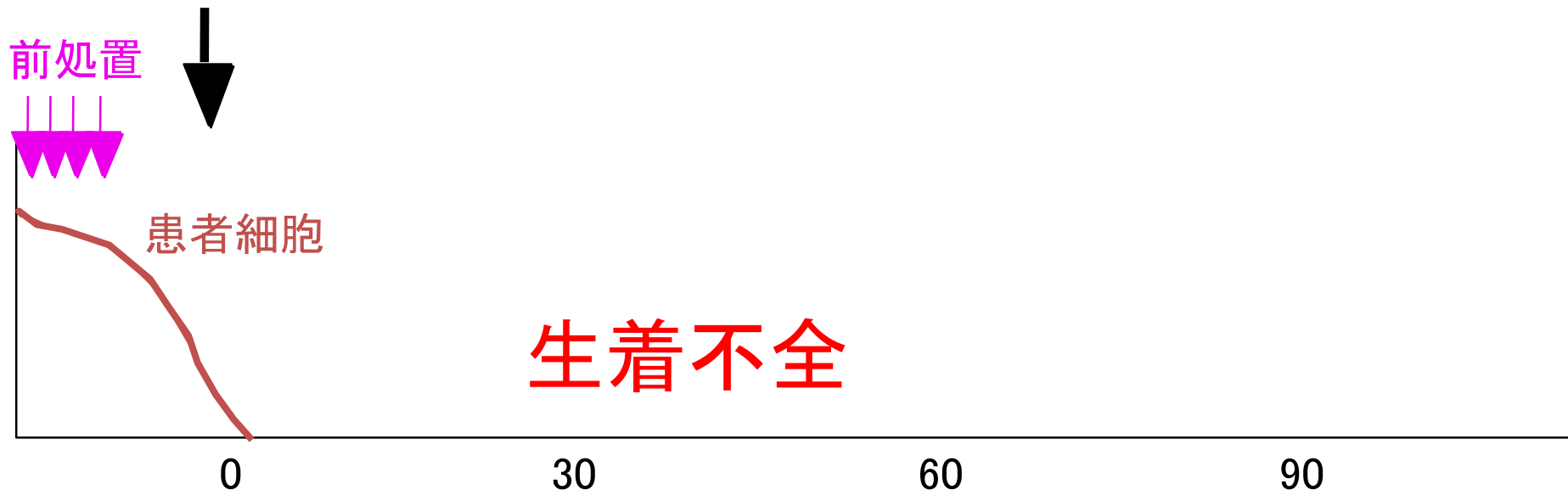
## 一次生着不全

移植後28日(臍帯血移植の場合は42日)までに、好中球数が $500/\mu\text{L}$ を越えなかった

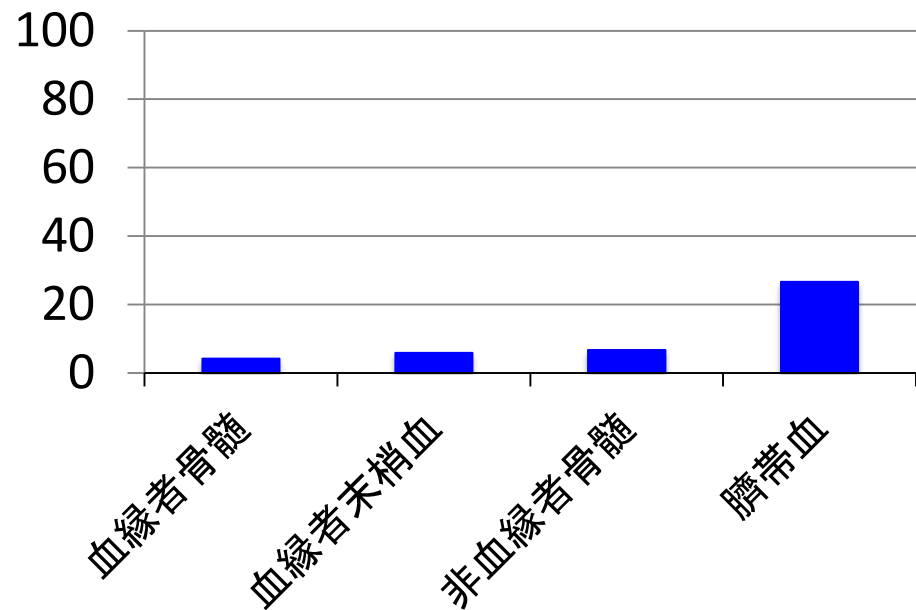
## 二次生着不全

一旦生着した後に好中球数が $100/\mu\text{L}$ 未満に低下

# 造血幹細胞移植

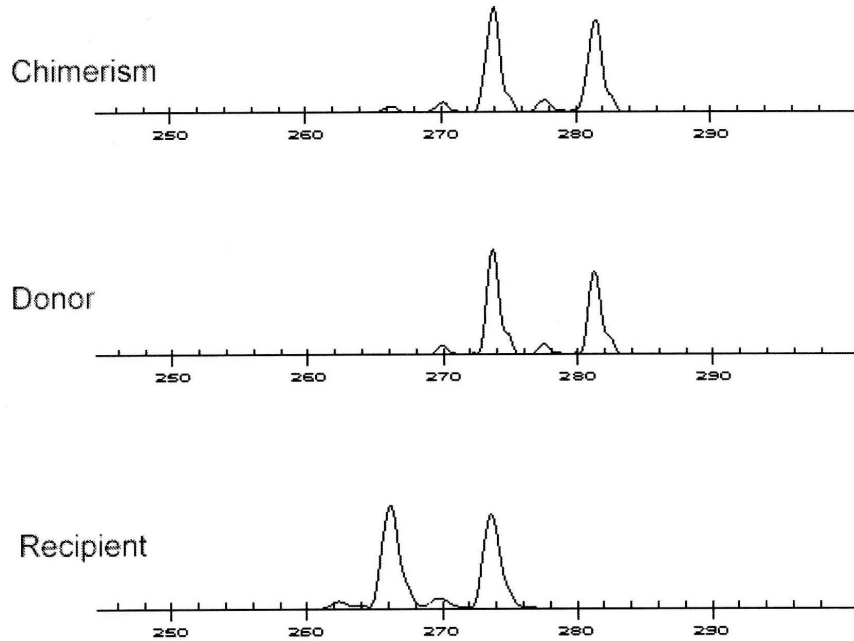


	n	生着不全率 (%)
急性リンパ性白血病	1,876	5.86
急性骨髄性白血病	2,164	7.49
慢性骨髄性白血病	1,155	6.67
骨髄異型性症候群	934	11.56
悪性リンパ腫	710	10.42
多発性骨髄腫	86	13.95
小児遺伝性疾患	139	13.67
再生不良性貧血	477	10.06

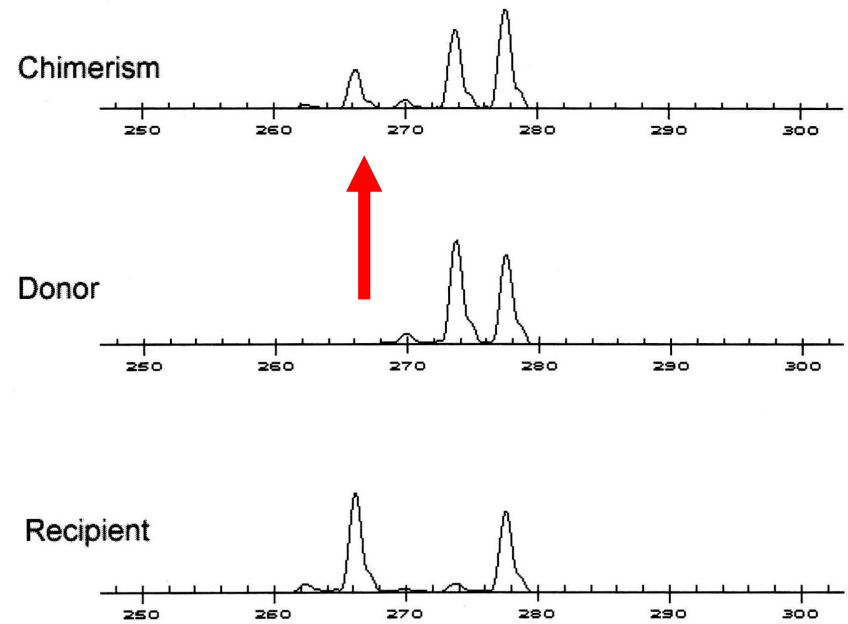


# STR(short tandem repeat)法による 移植後T細胞キメリズム解析

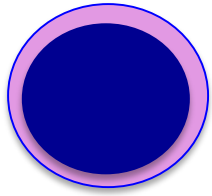
(A)完全ドナー型に移行



(B)患者型が残存

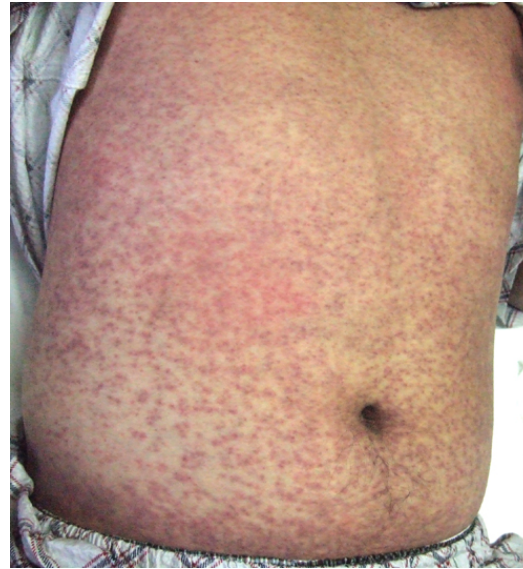


# 急性GVHD

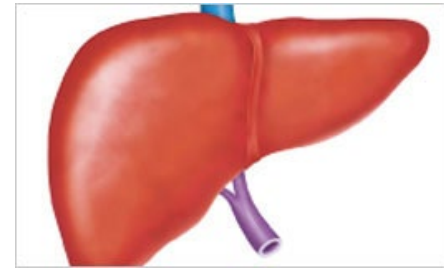


ドナーリンパ球

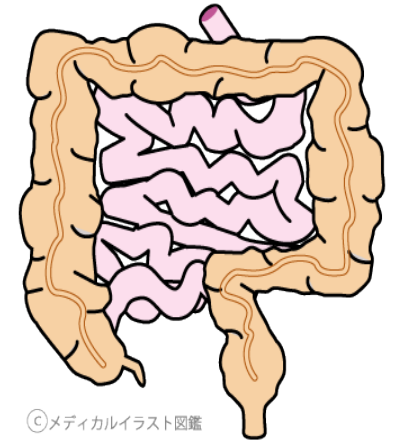
免疫反応



皮疹



黄疸



©メディカルイラスト図鑑

下痢

(予防・治療)

免疫抑制剤

ステロイド

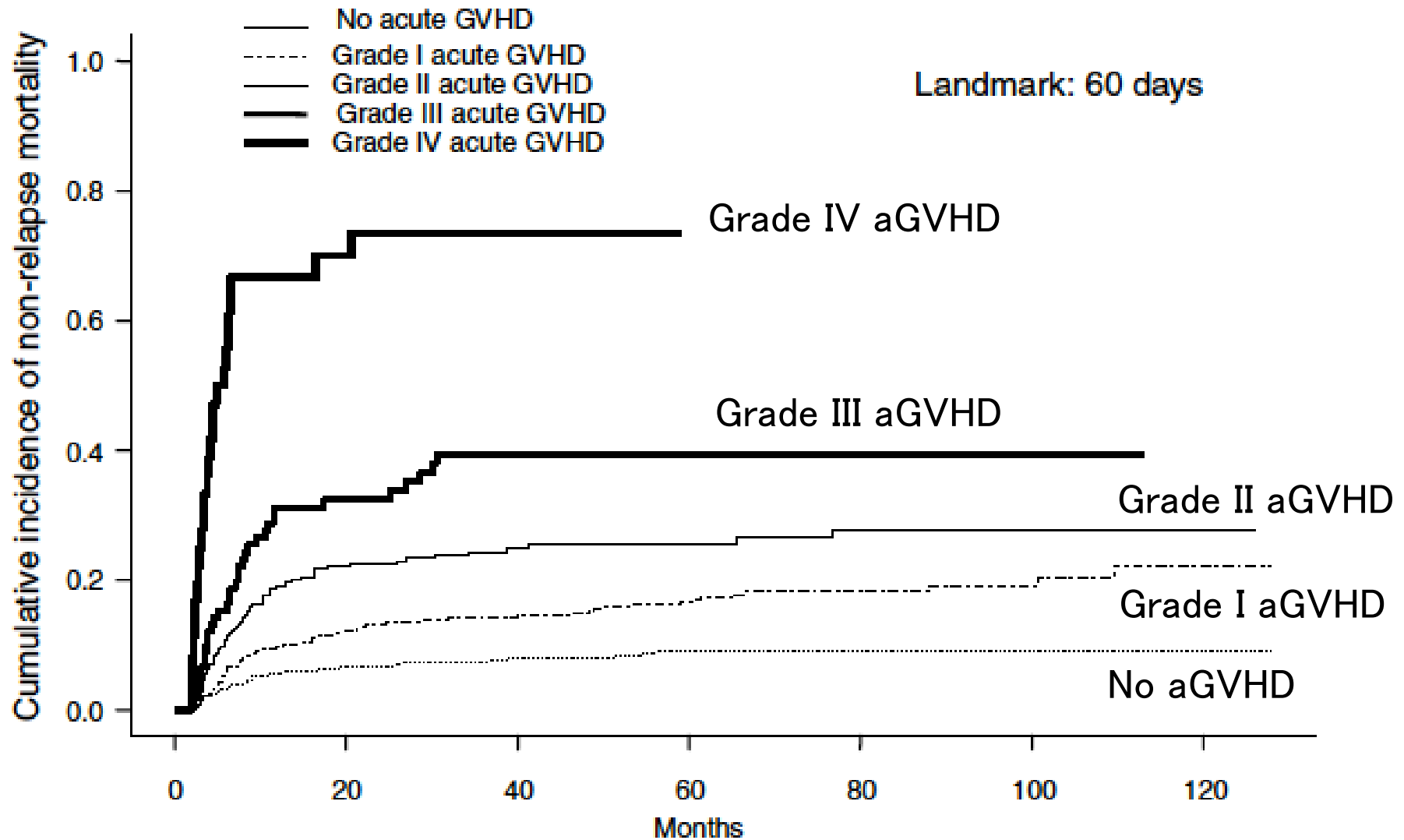
ATG

# 急性GVHDの重症度（ステージとグレード）

	皮膚	肝臓	消化管
ステージ	皮疹(%/体)	総ビリルビン (mg/dl)	下痢(ml/日) 3日間の平均
1	<25	2~3	500~1,000 or 持続する吐気
2	25~50	3~6	1,000~1,500
3	>50	6~15	>1,500
4	全身性紅皮症 (水疱形成)	>15	高度の腹痛、 腸閉塞

グレード	皮膚ステージ	肝臓ステージ	消化管ステージ
I	1~2	0	0
II	3	or 1	or 1
III	—	or 2~3	or 2~4
IV	4	or 4	or —

# 急性GVHDと非再発死亡 (HLA一致同胞からの移植)



# 急性GVHDに対する治療

## 一次治療

\* 標準治療 : grade2以上に対しmPSL 1~2mg/kg

## 二次治療

\* 標準治療は確立されていない

(治療反応は一定の効果みとめるも感染症増えるため生存の改善が得られにくい)

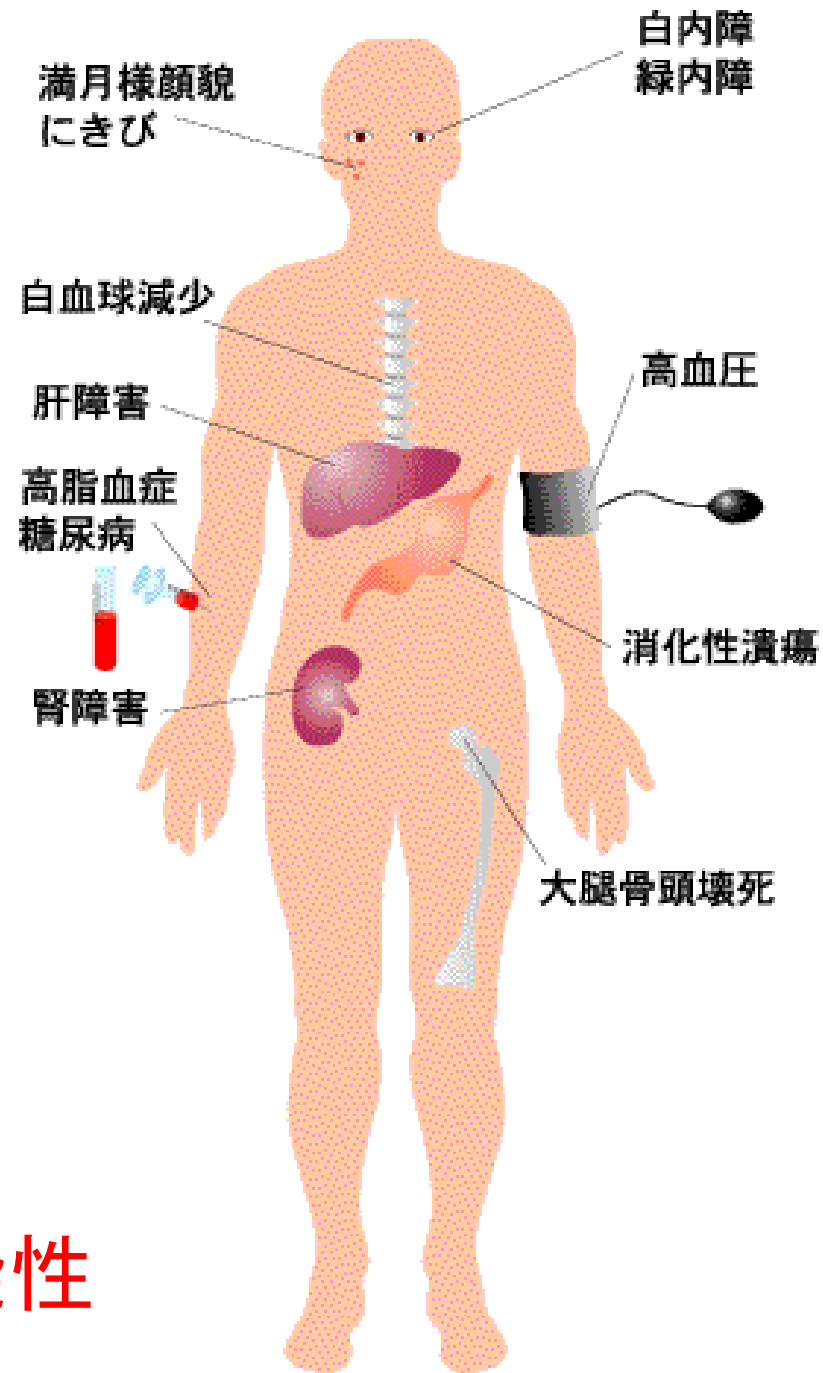
- ・ATG (1mg/kg) (保険適応)
- ・腸管ではステロイド動注療法 (臨床研究)
- ・間葉系幹細胞MSC (テムセル)
- ・その他

# 免疫抑制剤の副作用

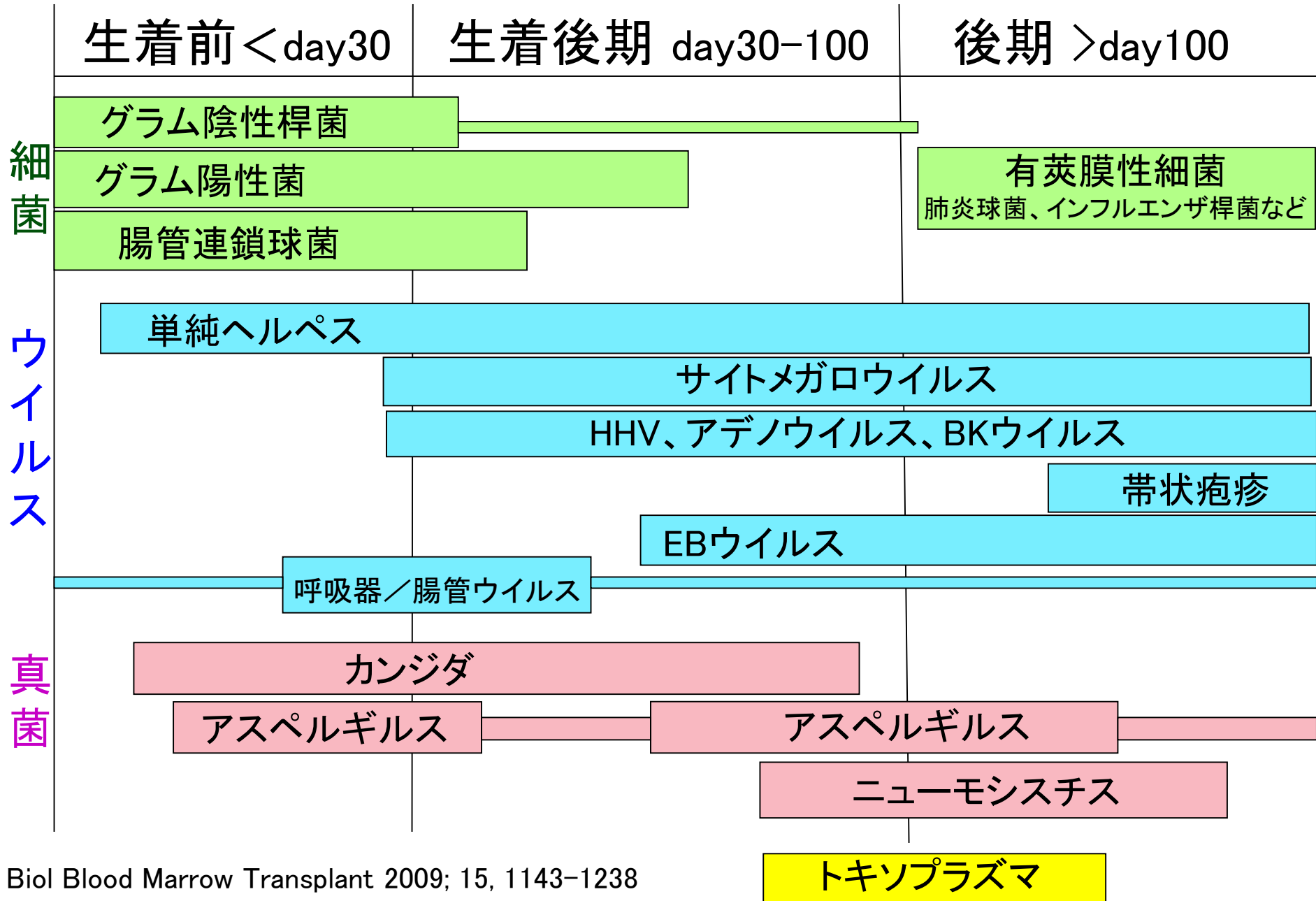
腎障害、高血圧、  
高脂血症、糖尿病、  
脳症、**易感染性**

# ステロイド剤の副作用

満月様顔貌、にきび、  
白内障・緑内障、  
高血圧、高脂血症、  
糖尿病、消化性潰瘍、  
大腿骨頭壊死、**易感染性**



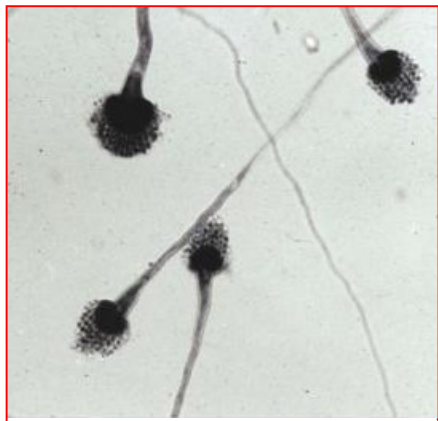
# 感染症



カビ(真菌)

# 侵襲性肺アスペルギルス症

アスペルギルス  
(カビ)



工事中は、特に気をつけよう

# カビ(真菌)

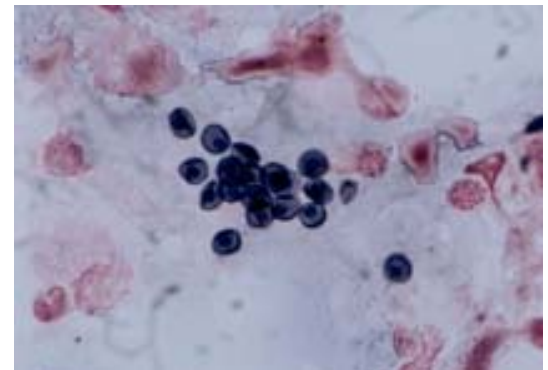
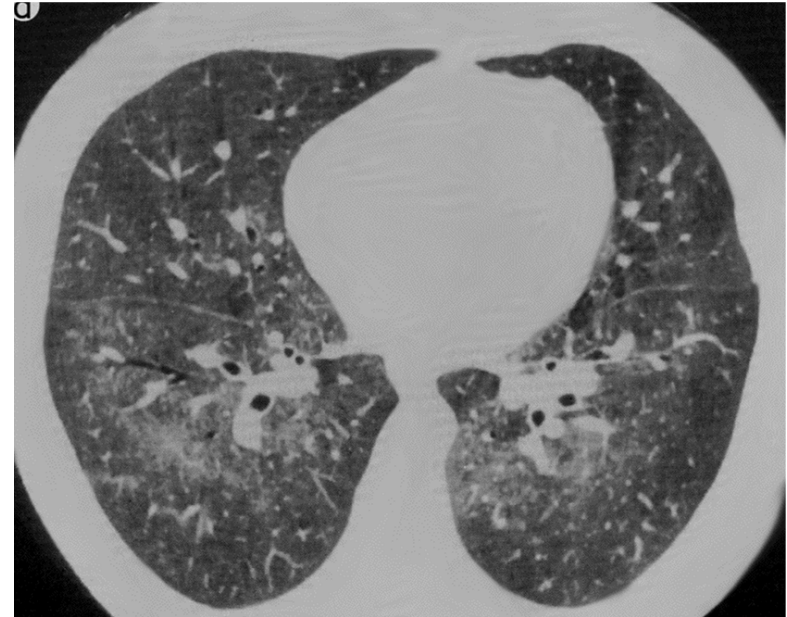
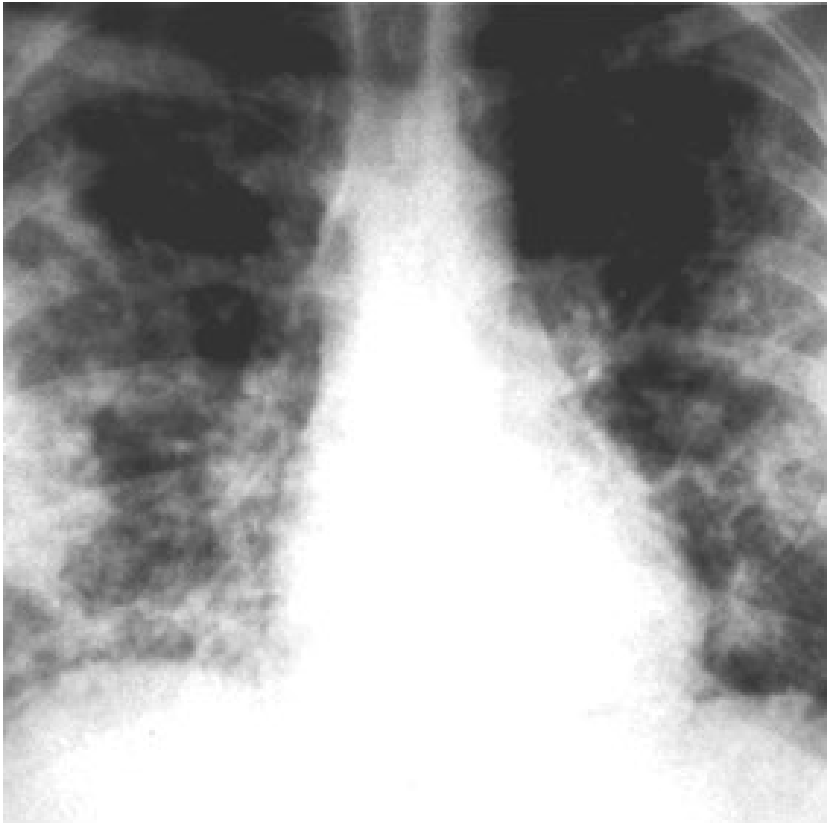
# ニューモシスチス肺炎(PCP)

昔は、カリニ肺炎と呼ばれていた

発熱

呼吸困難

乾性咳嗽(痰が出ない)



グルコット染色

# ペットなどにも注意

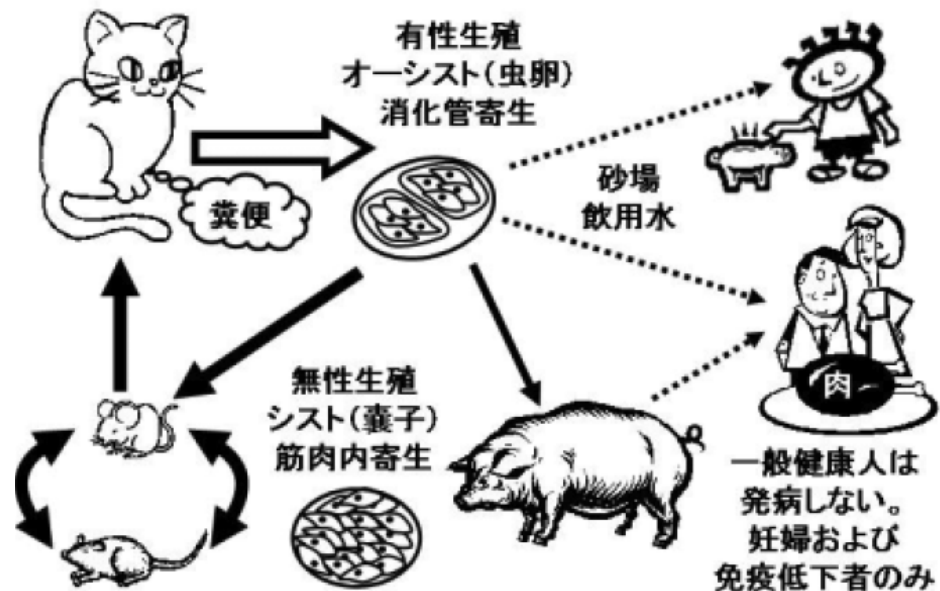
## ハトの糞

### クリプトコッカス髄膜炎



## ネコ

### トキソプラズマ脳炎



# ウイルス

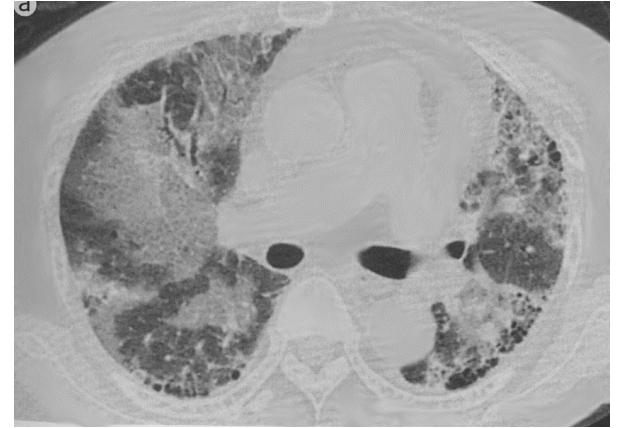
## サイトメガロウイルス (CMV)

肺炎

胃腸炎

肝炎

網膜炎



アデノウイルス

BKウイルス

出血性膀胱炎

# ウイルス

単純ヘルペスウイルス

水痘帯状疱疹ウイルス



EBウイルス

移植後リンパ球増殖症 (PTLD)

# 感染予防

無菌管理

手洗い・手指消毒

口腔ケア（歯磨き、うがい）

抗菌薬予防投与

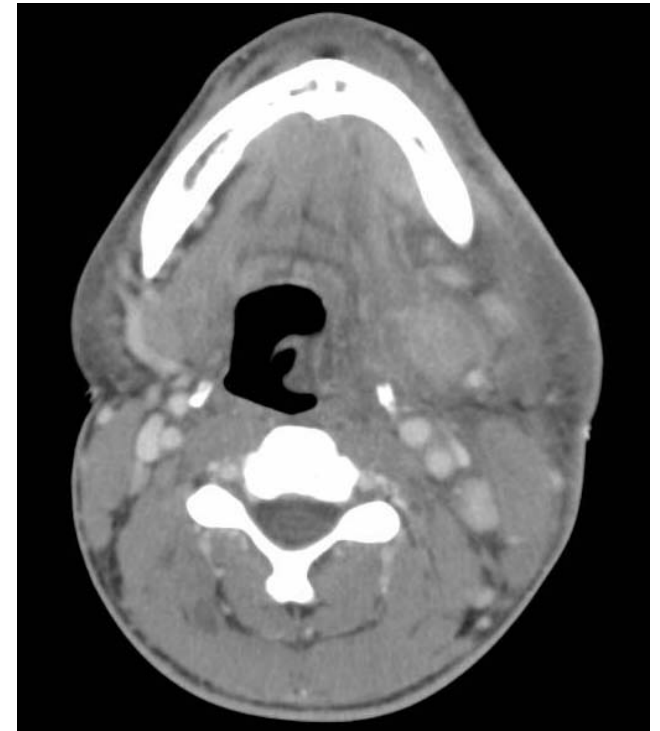
ST合剤予防投与

（骨髄抑制があるためDay-1から生着確認まで中止）

抗真菌薬予防投与

抗ウイルス薬予防投与（単純ヘルペス、CMV）

移植までに  
虫歯、歯周病  
痔（痔瘻）  
副鼻腔炎  
巻き爪

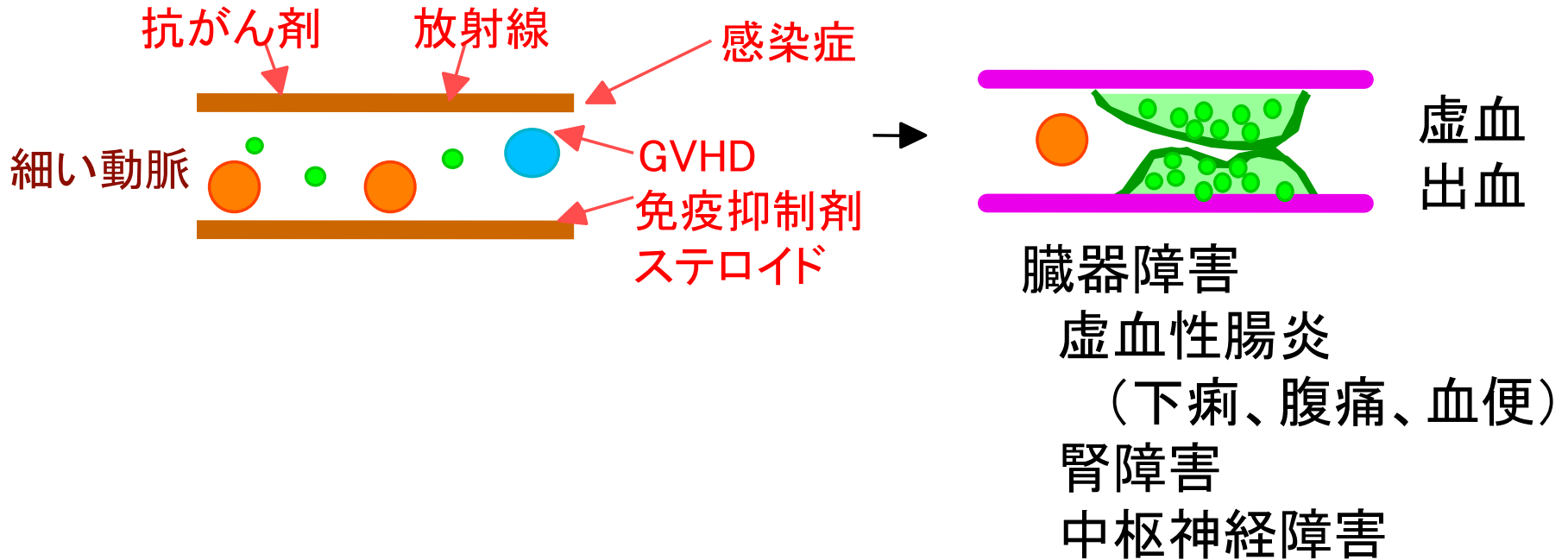


こんな風にならないように

をきちんと治しておこう

# 血管が詰まってしまいう合併症

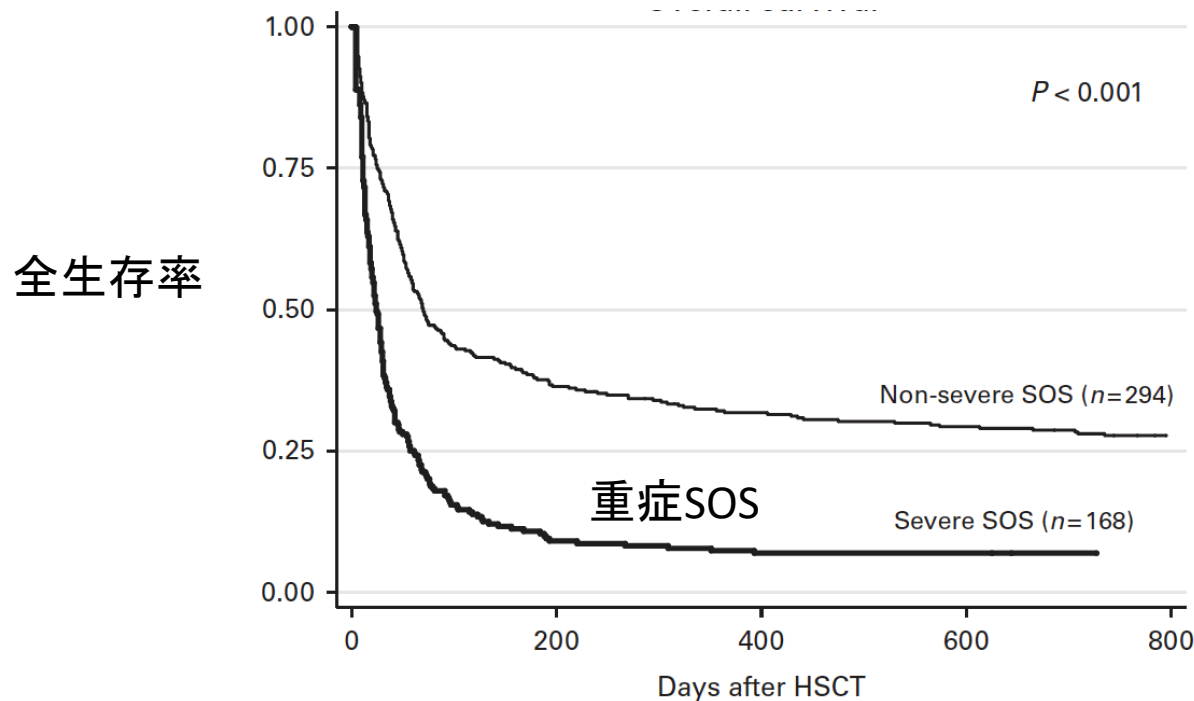
- ・造血幹細胞移植関連血栓性細血管障害 (TMA)



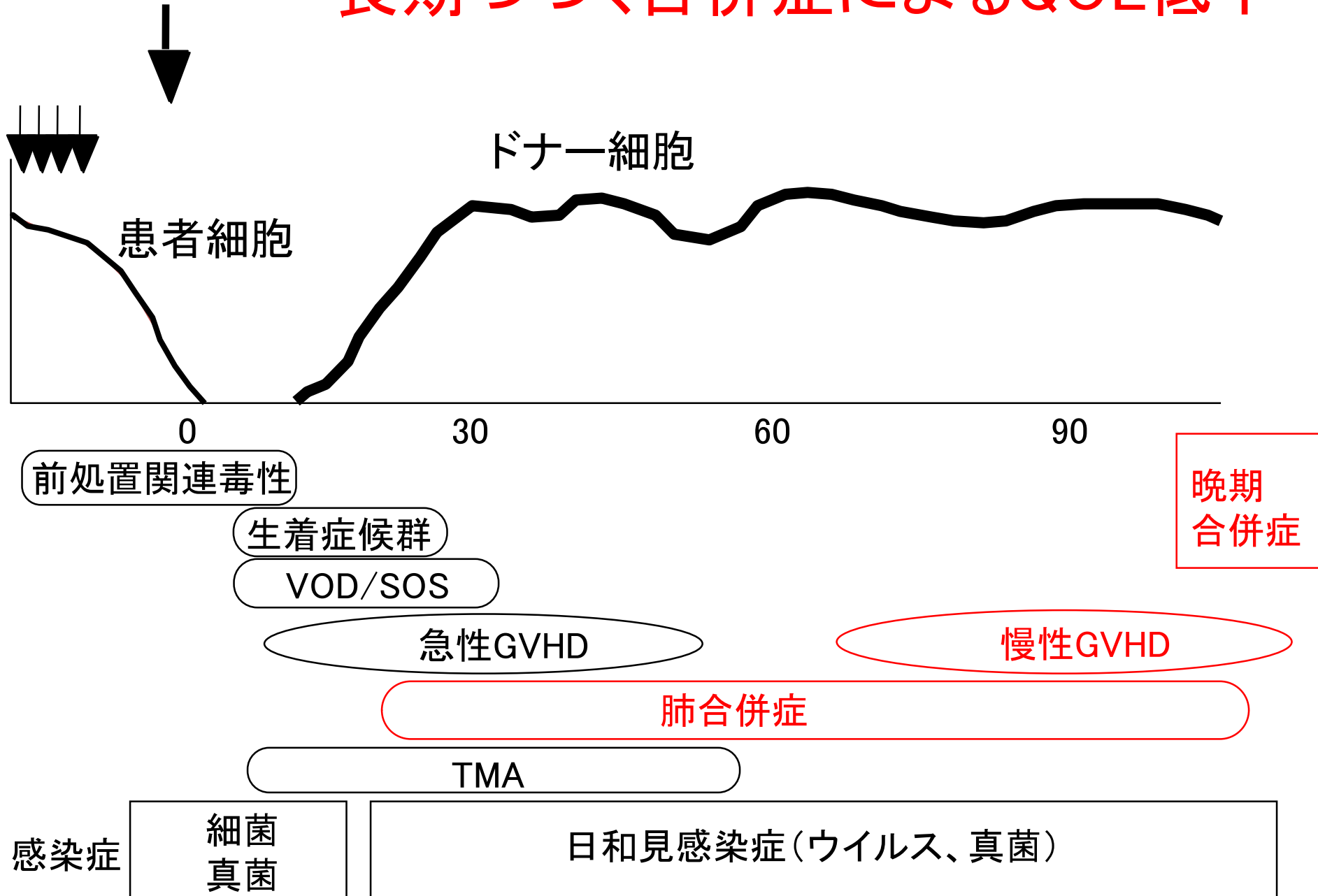
# 血管が詰まってしまふ合併症

・VOD/SOS(肝中心静脈閉塞症／類洞閉塞症候群)

1. 黄疸(総ビリルビン2mg/dl以上)
2. 有痛性肝腫大
3. 腹水あるいは原因不明の体重増加



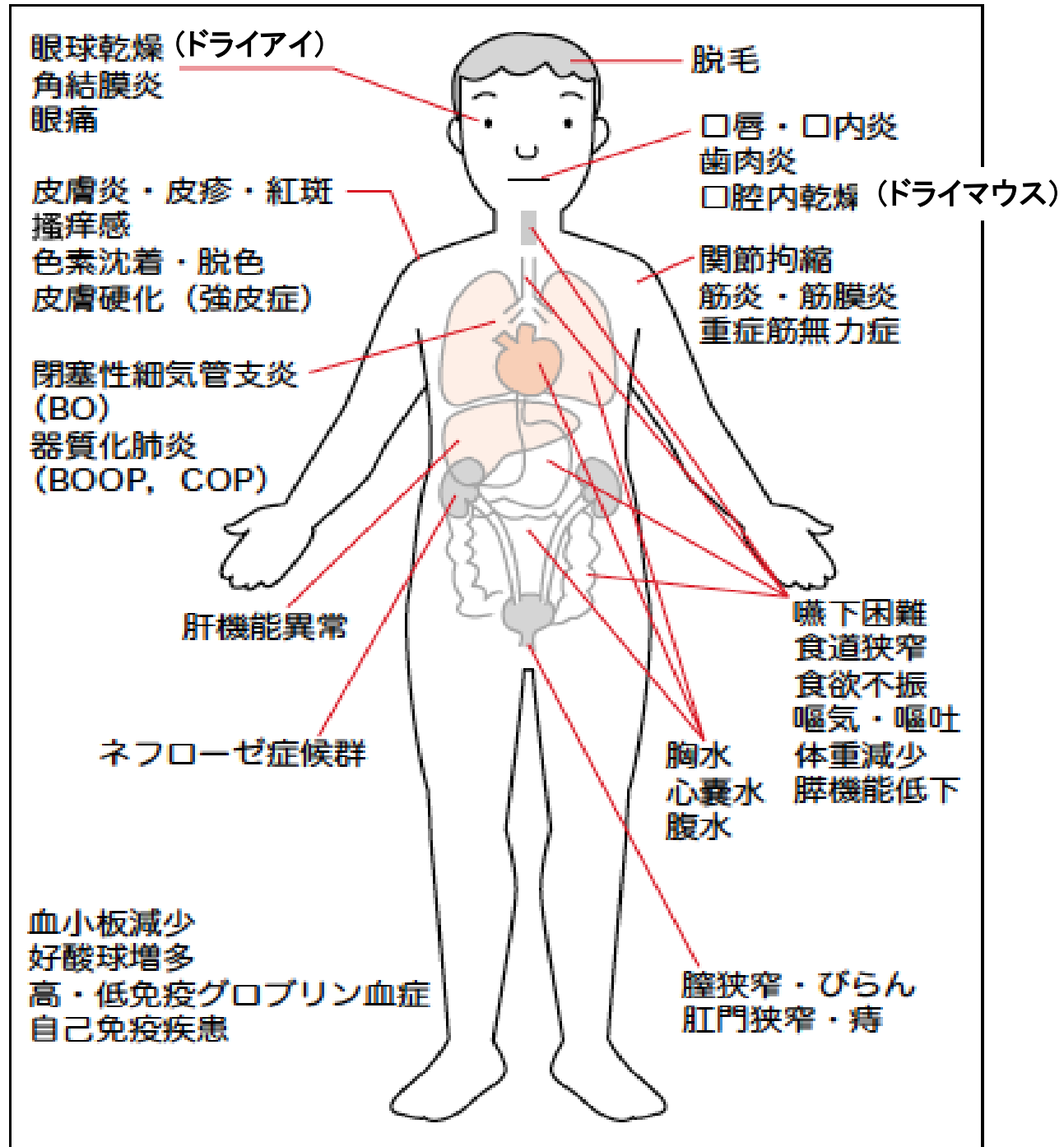
# 長期つづく合併症によるQOL低下



# 1. 慢性GVHD

全身の臓器におこる可能性がある

白血病は治ったけど、合併症が一生続くかも知れない。命取りになる場合もある。



# 移植後肺合併症（非感染性）

0

6

12ヶ月

## 肺血管病変

生着症候群（肺水腫など）

DAH（びまん性肺出血）

## 間質性肺炎

抗癌剤、放射線、他 → IPS（間質性肺炎症候群）

慢性GVHD、他 → COP/BOOP（器質化肺炎）

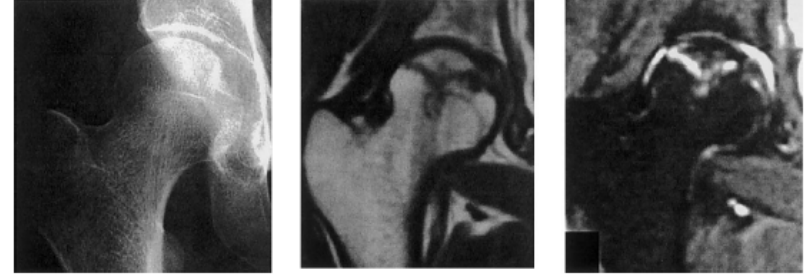
## 閉塞性細気管支炎

慢性GVHD、他 → BO（閉塞性細気管支炎）

移植して何年も経ってから在宅酸素治療、肺移植、死亡もありうる

## 2. 大腿骨頭壊死、骨粗鬆症(ステロイド性)

→人工関節



## 3. 不妊

性別	移植種類	前処置	症例数	性腺機能回復 (%)
男性	同種	CY	109	61
	同種	CY-TBI	463	17.5
	同種	BU-CY	146	17
	自家	BEAM	13	0
	自家	BEAM	10	0
女性	同種	CY	43	74 (26歳未満は 100)
	同種	CY-TBI	74	13.5
	同種	CY-TBI	532	10
	同種	BU-CY	73	1
	自家	BEAM	10	60

CY: シクロホスファミド、BU: ブスルファン

TBI: 全身放射線照射

Socie G, Blood 2003;101, 3373-3385

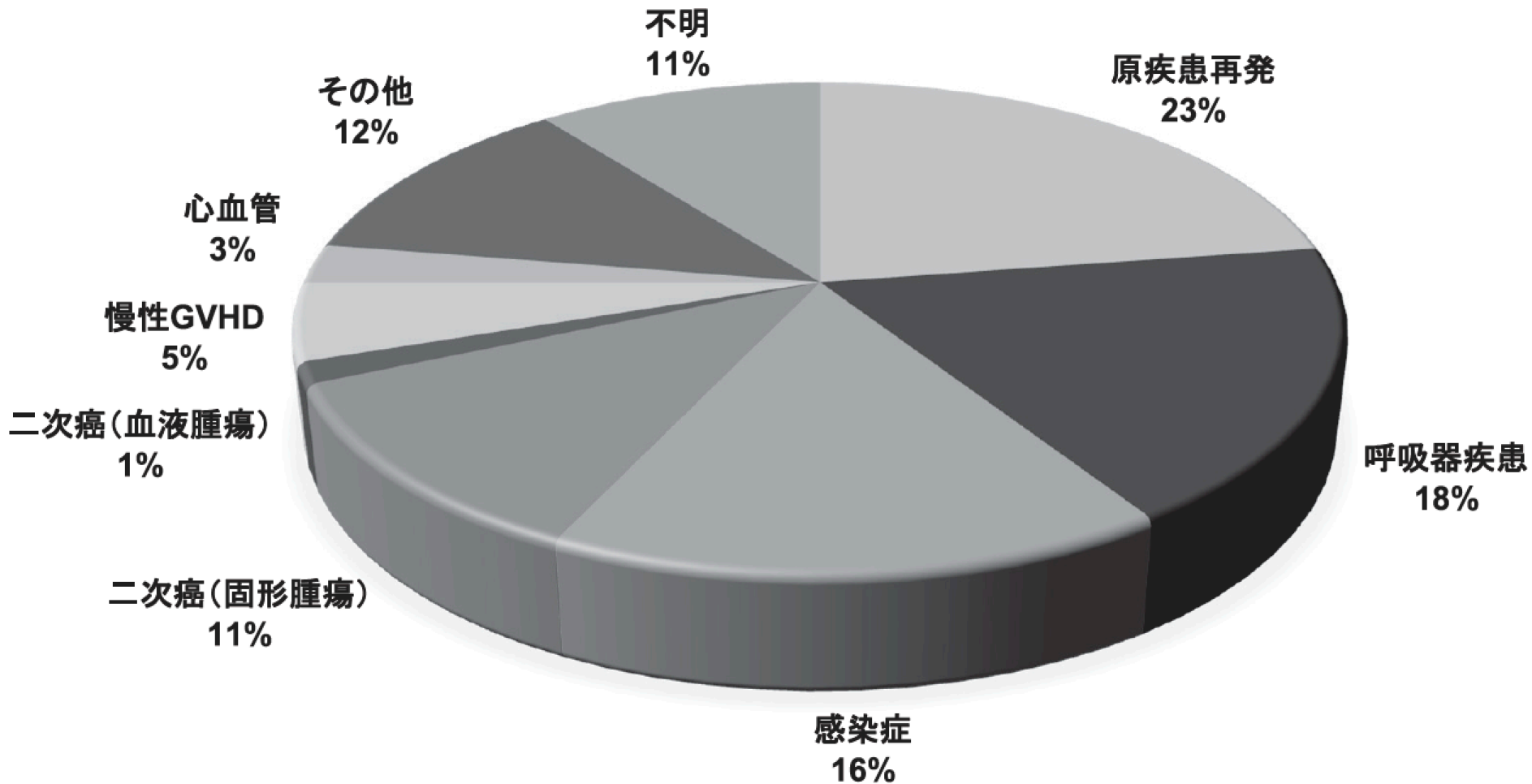
# 4. 二次癌

		移植後年数								全体		
		1年未満		1~4年		5~9年		10年以上				
		患者数		10,210		5,864		2,192		17,545		
		観察人年		30,599		18,845		7,218		69,465		
二次性固形腫瘍部位		観察数	SIR	観察数	SIR	観察数	SIR	観察数	SIR	観察数/期待数	SIR	(95%CI)
すべての二次性固形腫瘍		19	0.7	97	1.5*	90	2.0*	63	3.1*	269/153.6	1.8*	(1.5-2.0)
口腔/咽頭 食道	口腔/咽頭	0	0.0	16	9.5*	27	23.4*	21	38.5*	64/4.1	15.7*	(12.1-20.1)
	食道	0	0.0	13	6.5*	17	12.6*	11	16.8*	41/4.8	8.5*	(6.1-11.5)
	胃	2	0.4	7	0.6	6	0.8	1	0.3	16/26.0	0.6	(0.4-1.0)
大腸	大腸	2	0.8	16	2.7*	5	1.2	4	2.2	27/14.3	1.9*	(1.2-2.7)
	直腸	0	0.0	1	0.2	0	0.0	5	3.6*	6/10.7	0.6	(0.2-1.2)
	肝臓	1	0.6	5	1.4	0	0.0	2	1.8	8/8.6	0.9	(0.4-1.8)
皮膚	胆嚢	2	5.1	2	2.1	2	3.0	0	0.0	6/2.3	2.6	(1.0-5.7)
	膵臓	0	0.0	2	1.0	6	4.5*	1	1.6	9/4.7	1.9	(0.9-3.7)
	肺/気管支	3	1.2	4	0.6	9	2.1	3	1.5	19/15.1	1.3	(0.8-2.0)
	皮膚	2	7.0	6	8.1*	3	5.7*	2	8.4*	13/1.8	7.2*	(3.9-12.4)
	女性乳房	0	0.0	3	0.3	1	0.1	3	0.9	7/24.5	0.3	(0.1-0.6)
	子宮頸部	1	1.3	4	2.0	1	0.7	1	1.6	7/4.8	1.5	(0.6-3.0)
	子宮体部	2	3.7	1	0.7	2	1.8	0	0.0	5/3.6	1.4	(0.4-3.2)
	卵巣	0	0.0	1	0.7	1	1.0	1	2.2	3/3.6	0.8	(0.2-2.4)
	前立腺	1	1.2	0	0.0	1	0.6	1	1.4	3/5.4	0.6	(0.1-1.6)
	膀胱	1	1.9	3	2.4	0	0.0	0	0.0	4/2.9	1.4	(0.4-3.5)
脳/中枢神経	腎臓	0	0.0	1	0.6	1	0.9	0	0.0	2/4.1	0.5	(0.1-1.8)
	脳/中枢神経	1	3.4	1	1.4	1	2.1	4	19.1*	7/1.7	4.1*	(1.6-8.5)
	甲状腺	0	0.0	2	1.1	2	1.5	0	0.0	4/4.5	0.9	(0.2-2.3)

\* p<0.05

SIR: standard incidence ratio, 標準 (日本人一般人口) 頻度比

# 移植後晩期死亡の原因





# 大変な治療だからこそ

## チーム医療で支える同種造血幹細胞移植

～移植成績の向上と患者さんのQOL向上をめざして～

大阪市立大学医学部附属病院

血液内科・造血細胞移植科

移植サポートチーム

# 大阪市立大学血液内科同種造血幹細胞移植サポートチーム

- ・血液内科・造血細胞移植科医師
- ・7階病棟看護師
- ・血液内科外来看護師
- ・がん看護専門看護師
- ・移植コーディネーター
- ・ペインクリニック医師
- ・歯科医師
- ・セクシュアリティの相談ができる専門家
- ・リハビリテーション専門医
- ・臨床検査技師
- ・理学療法士
- ・管理栄養士
- ・7階病棟薬剤師
- ・歯科衛生士
- ・医学物理士
- ・臨床工学士
- ・メディカルソーシャルワーカー
- ・緩和ケアチーム
- ・患者会(移植経験者)
- ・その他診療科部長が必要と認めた者



# 近畿の移植関連施設のメーリングリスト

[isyoku-kinki@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:isyoku-kinki@med.osaka-cu.ac.jp)

移植医療に関連する医療スタッフの方へ

造血幹細胞移植推進拠点病院の事業の1つである地域連携の一環として、各施設の医療スタッフが、情報共有したり、相談したりできるようなメーリングリストを作成しました。

登録には特に制限を設けておりませんので、どの職種の方でも参加可能です。

登録を希望される方は、下記までメールを送っていただければ幸いです。

拠点病院のアドレス: [isyokukyoten\\_ocu@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:isyokukyoten_ocu@med.osaka-cu.ac.jp)

拠点病院のホームページ:

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/labmed/corehospital/>

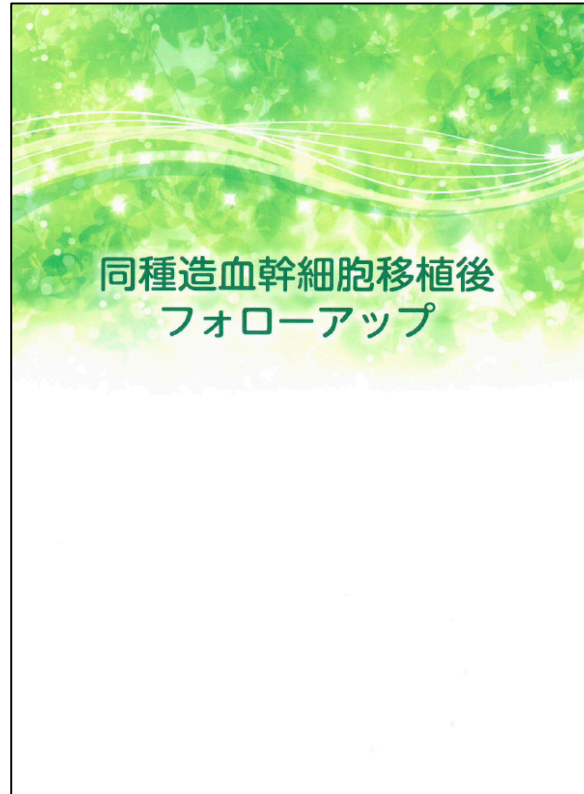
# 必要な資料がありましたら、ご用命ください

2014.10.1 第2版改訂

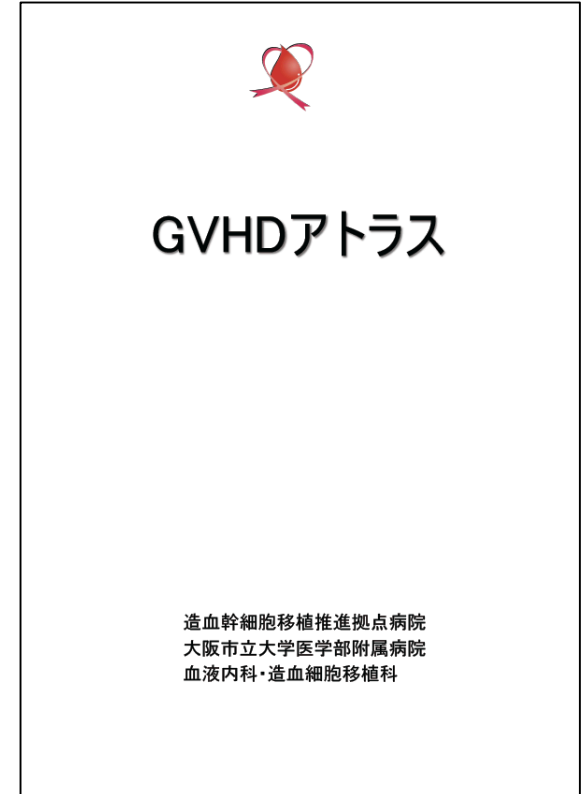


## 同種造血幹細胞移植 ポケットマニュアル

造血幹細胞移植推進拠点病院  
大阪市立大学医学部附属病院  
血液内科・造血細胞移植科



## 同種造血幹細胞移植後 フォローアップ



## GVHDアトラス

造血幹細胞移植推進拠点病院  
大阪市立大学医学部附属病院  
血液内科・造血細胞移植科



ご清聴ありがとうございました

何か、質問や相談がありましたら

造血幹細胞移植推進拠点病院アドレス

[isyokukyoten\\_ocu@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:isyokukyoten_ocu@med.osaka-cu.ac.jp)

造血幹細胞移植地域連携支援センターアドレス

[isyokushien@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:isyokushien@med.osaka-cu.ac.jp)

