

造血細胞移植マニュアル

細胞治療部編集

	第3版の序にかえて	2
0	チーム医療について	3
1	はじめに	3
2	移植適応疾患	3
3	適応基準	3
4	除外基準	4
5	ドナー（提供者）基準	4
6	レシピエントの前検査	4
7	口腔ケア	4
8	不妊	4
9	移植前の同意	4
10	感染予防	5
11	GVHD 予防	5
12	その他の予防法	6
13	血液製剤	6
14	移植前処置	7
15	移植前処置の合併症	7
16	栄養	7
17	精神的サポート	7
18	早期合併症	8
19	注意すべき合併症	9
20	外来経過	10
21	晚期合併症	11
22	移植後再発	11
23	終わりに	11
24	付表	12

2003.12.24

第3版の序にかえて

2001年12月に初版を出しました。今回、2年間の反省をもとに実除的な項目を追加してあります。

臨床の現場で使いやすいものになれば幸いです。

2003.12.20 編集責任 武元良整

編集協力 林 寧子

0. チーム医療について

血液は難病と思われていたのは 20 年位前です。白血病と宣告されると亡くなる病気というイメージでした。今は、白血病になっても化学療法だけでも約 40% が治癒します。移植では 60-80% が治癒です。だからこそ、今は診断の時から患者、家族、看護師そして医師が共通の意識のもとに治療を考えていくことが必要です。チームで診療にあたることのがん診療の基本と言われるようになりました。心のこもった医療を提供するため、以下のことが私たち共通の理念です。

血液内科/細胞治療部スタッフ

1. チーム医療で診療にあたる。 病棟回診は常にチームとして行う。
2. 病状説明を充分に行う
3. 自己決定権の行使を尊重する。

チーム医療とは

しかし、

1. 自分だけの患者という認識を捨てる。—————主治医は存在する。
2. 治療方針は皆で相談。——プロトコルに従う。——主治医裁量権あり。
3. 医療チームとしての見解を統一する。—————意見はそれぞれある。
4. 回診はスマイルで——がん患者を相手にしている事を忘れずに。
—————病状説明は真剣に。
5. 患者と知識を共有する。—————常に EBM を心掛ける。



移植用病室は現在 10 室有ります。占有面積は 9.9m^2 から 20.0m^2
天井に写真のような LAF 装置が設置されています。無菌の風が流れます。

1. はじめに

造血細胞移植 (Stem cell transplantation : SCT) は造血器悪性腫瘍の治癒を目指した治療法です。安全なものとするために、医療スタッフ全員が知識を共有し、同時に患者さんにもよく理解してもらうことが大切です。

移植医療の難しさは約 30% という移植関連の合併死亡率の高さにあります。移植前処置が強ければ毒性の恐れがあり、逆に弱ければ再発の危険があります。前者が従来の移植方法です。後者はミニ移植 (Non-myeloablative transplantation: 骨髄非破壊的) と呼ばれるものです。移植の全体像をよく理解し、安全な移植手技を身につけてもらうことがこのマニュアル作製の目的です。

(2001.12月)

移植後の合併症：(24-1)

2. 移植適応疾患

ほとんどすべての血液疾患が移植対象です。疾患による移植時期や臨床的意義はまだ、確立されていません。現在考えられている適応疾患は以下のとおりです。

急性骨髄性白血病

急性リンパ性白血病

成人 T 細胞白血病

骨髄異形成症候群

骨髄線維症

慢性骨髄性白血病

慢性リンパ性白血病

多発性骨髄腫

悪性リンパ腫 (ホジキンリンパ腫, 非ホジキンリンパ腫)

重症再生不良性貧血

固形がんの一部

膠原病

3. 適応基準

年齢 < 70 歳

その他の治療法が移植の治療成績よりも良くないと想定されるもの。

移植後 5 年生存率が 30% をこえる見込みのもの。

4. 除外基準

生存予測期間が8週以内の症例
心臓機能, ejection fraction が40%以下または心疾患の既往症例
腎機能障害を有する症例, クレアチニンクリアランス <50ml/min
肝臓機能障害を有する症例 AST or ALT> 正常値の3倍
重篤な感染症を有する症例
HIV 陽性の症例
精神的に移植に耐えられない症例
中枢神経疾患, 呼吸器系疾患そして脳血管障害を有する症例

移植適応のある症例は HLA 検査を実施。

ただし, リンパ球数が 1000/ μ 以上ある事が望ましい。

5. ドナー (提供者) 基準 (その選択)

骨髄移植財団の基準を参考にする。

<末梢血>

(24-3)

顆粒球刺激因子(G-CSF)を4日間投与し day4, day5, day6 に細胞採取をおこなう(8F; 透析センター)。ドナーは海外旅行を1週間前から避けること。細胞採取量は CD34 で 2×10^6 /kg 以上 が望ましい。

6. レシピエント (移植予定患者) の移植前検査

造血細胞移植カンファレンス用紙を完全に記入する

患者データベース, SCT カンファ用紙 (黄色い用紙)

(24-4B, 24-C)

7. 口腔ケア

移植の1ヵ月前までに治療を終了。口腔ケアの指導も受ける。毛利歯科へ

8. 不妊

- ・移植後の不妊は避けられない。
- ・希望者は精子保存, 卵子保存について専門診療科を受診。

9. 移植前の同意

移植カンファレンスを2-3週間前におこなう。

移植内容説明 + 造血細胞移植承諾書

(24-6)

同種 SCT では約30%の早期死亡がある事をグラフを用いて必ず伝える (24-6A)。

10. 感染予防

ほとんどの感染は内因性のもの。

手洗い励行，腕時計をはずす，シャツの袖は肘まであげる，

有熱患者の部屋から出る時や入室の時は手洗いをしっかり。

好中球 $< 500 / \mu$ で患者に接触する時のみ手洗い，ガウン着用。

とにかく，予防に徹する。

口腔うがい-----覚醒中は2時間毎に

ヘルペス感染---アシクロビル 200mgx5/day, po or 250mgx3/day iv (day -7 から+35)

真菌-----従来 of 移植法または既往に真菌感染症のあるものでは

ジフルカン 200mg 内服---移植前処置から血球回復まで。あるいは
免疫抑制剤投与終了まで。または末梢血 $CD4 > 200 / \mu$ まで投与する。

カリニ肺炎-----移植前処置から day -1 までバクタ 1/2T 投与。(骨髄抑制時は不要，
好中球回復したら再開) 末梢血 $CD4 > 200 / \mu$ まで投与する。

Pneumococcus---TBI, GVHD が及ぼす脾臓への影響を考慮して脾機能低下症として治療す
る。ワクチン投与は2年後に予定する。-----???

肺結核-----既往歴のある症例は INH300mg/day を予防投与する。 6 ヶ月間。

11. GVHD 予防

< 従来 of 移植法 >

CsA-----day -1 から 3mg/kg, 24 時間持続

目標血中濃度は 500, かつ 600 g/ml を超えないよう。

クレアチニン $< 1.3 \text{mg/dl}$ 。

経口が可能になれば2倍量に変更。目標血中濃度は 200-300。

移植後3ヶ月で減量開始し，6ヶ月で中止する。

ハイリスクでは1-2ヶ月で減量開始し，3ヶ月で中止する。

MTX---day 1, 15mg iv, day 3, 6 に 10mg iv

ただし，口内炎高度のときには中止。

< Non-myeloablative or mini-SCT >

CsA---day -1 から 3mg/kg, 24 時間持続

目標血中濃度は 200-300 g/ml

経口が可能になれば2倍量に変更

CsA ---副作用多い

副作用	1 腎臓毒性	6 高血圧
	2 高ビリルビン血症	7 液体貯留・浮腫
	3 消化器症状	8 高カリウム血症
	4 痙攣，昏睡・・・低 Mg 血症による	9 多毛症
	5 溶血性尿毒症症候群	

< 重要な相互作用 >

- 1 血中濃度が上昇するもの . . . アゾ . ル系抗真菌剤 , 経口避妊薬 , イミペネム
マクロライド系抗生剤 , ニフェジピン以外の Ca 拮抗剤 ,
グレープフル . ツ
- 2 血中濃度が低下するもの . . . リファンピシン , フェニトイン , フェノバル
- 3 腎毒性が高くなるもの アミノグリコシド , シプロキサ , ACE 阻害剤
アムホテリシン B

F K 506 --- プログラフ

初回投与量 day-1 から 0.03mg/kg/day 24 時間持続
 血中濃度は 15ng を目標にする Crn が施設基準の 1.5 倍をこえたら休薬 ,
 それ以下では 25% 減量。
 併用薬は s-MTX--- (JSHCT ガイドラインから抜粋)

12. その他の予防的治療

- 1. ストレス潰瘍
- 2. 生理 . 移植前 6 ヶ月の時点で生理があれば婦人科受診。
- 3. ビタミン K 欠乏 . 10mg を 3 日毎に投与。経口摂取まで。
- 4. 肝静脈閉塞症 (VOD) - 前処置から day21 まで , 予防にヘパリン 100U/kg/day
- 5. 内服可能になればエパデ . ル 6 T (1800 mg) , ウルソ 6 T (600 mg) 開始。
day180 まで。

13. 血液製剤

- ・すべて放射線照射する。
- ・白血球除去の目的は以下の予防のため
(1 輸血の発熱反応 , 2 血小板不応性 , 3 CMV 感染)
- ・赤血球はヘモグロビン値 > 9g / dl を維持
- ・血小板は 2 万を維持 , 処置時は 5 万以上。生検は 10 万。

輸血 / 血液型に関する事項

ドナー / レシピエント	赤血球輸血	血小板 (FFP)
A / B	0 型	AB
A / O	0 型	A
B / O	0 型 major mismatch	B
A / AB	0 or A 型	AB
B / AB	0 or B 型	AB
O / AB	0 型 minor mismatch	AB

MAP とは：血漿成分を 90%除去し，かつ MAP 液で希釈した後にヘマトクリット 65-70%に調整したもの。日赤によると MAP 赤血球は洗浄赤血球と同じと考えて良い。したがって，血液型 mismatch の移植後は MAP 赤血球を使用する。洗浄赤血球でなくても良い。ただし，PNH に対する輸血では洗浄赤血球を使用すべき。

抗 A, 抗 B 値が 8 倍以下になれば（移植 40-60 日後）ドナー型の赤血球を輸血する。

14. 移植前処置

15. 移植前処置の合併症

< 薬剤副作用 >

エンドキサン(cyclophosphamide)

皮疹，水分貯留，心筋壊死，出血性膀胱炎

エトポシド (VP-16)

徐脈性不整脈，低血圧，唾液腺炎

メルファラン (Melphalan)

腎機能障害

TBI (Total body irradiation)

唾液腺炎---24 時間以内に生じ，数日で消失

下痢 最初の 1 週間

発熱

紅斑

色素沈着

口内炎

特別な合併症対策

抗てんかん剤---デパケン 6T/日 (1T;200mg)

メスナ---エンドキサン投与量の 40%を 0, 4, 8 時間後に iv

心筋保護-----ペルジピン LA 40mg/day

16. 栄養

食事は良く加熱調理されたものを食べる。

(24-7)

17. 精神的サポート

移植の全経過を通して看護や医療スタッフとのコミュニケーションが重要である。クリニカルパスを利用。患者や家族に常に一定の内容で話をする。特に大事な話は医師と病棟ナースが同席のもとで話をする。2F の血液相談室を利用。(付表の 24-1, 24-6B, を患者へ渡す。)

18. 早期合併症

a. 消化器症状

ヘルペス口内炎

嘔吐・前処置，抗生剤，感染，GVHD，CMV 腸炎ではそれぞれに対応して治療する。GVHD，CMV 腸炎を疑えば内視鏡と生検。

下痢・対症的にはロペミン投与，便培養で菌が検出されたら適当な抗生剤を投与する。偽膜性腸炎，GVHD，CMV 腸炎では直腸鏡や生検。

b. 発熱

多くの原因がある。38 度以上, 37.5 度以上 3 日間では治療。

1 抗生剤治療を開始。

2 培養開始・咽頭，尿，便，血液培養（72 時間毎）

3 胸部 X 線・発熱後 12 時間以内に。撮影は放射線園田技師長に連絡

4 抗生剤は 3 日で再考，点滴の抗真菌剤は 7 日間の発熱で投与開始

5 解熱剤はロキソニン，ボルタレン。

抗菌剤投与下ではハイドロコトロン等も可。

c. ショック

敗血症性が多い。呼吸と循環の管理のため，酸素・ステロイドパルス等，心原性のもの，脱水にも注意。 ER に相談

d. 浮腫，体重増加

複数の原因がある。大量補液，CsA による capillary leak，大量ステロイド，異化亢進・肝機能低下・GVHD・capillary leak による低アルブミン，心機能低下，肝静脈閉塞（VOD）。これらは肺水腫をきたし，呼吸不全となる。水分バランスは毎日または 12 時間毎にモニターする。患者にも体重の増加には注意をはらってもらおう。CVP は適宜チェック。

e. 出血

CBC・Hb は 8-10g / dl 以上，血小板は 2 万以上を維持

凝固・DIC をチェック。

性器出血・婦人科へ

鼻出血・耳鼻科へ

尿路出血・泌尿器科へ

f. けいれん発作

CNS 感染・髄膜炎（細菌，ウイルス），アスペルギルス，トキソプラズマ，クリプトコッカス，結核

薬剤・ブスルファン，イミペネム，シクロスポリン，シプロ

電解質異常

脳内出血

血栓症・心内膜炎による

TTP・シクロスポリンによる

緊急 CT 血小板数を 5 万以上に維持。

g. 呼吸器系合併症——最も多い早期死因

診断には ・酸素飽和度の低下

・胸部 X 線

・CT

・鼻咽頭吸引液・ RSV とパラインフルエンザに注意（日本では少ない）

・肺水腫，肺胞出血，細菌性肺炎，ウイルス肺炎，アスペルギルス，
BOOP，カリニ肺炎，カンジダ，肺抗酸菌症，レジオネラ，クラミジア。
50%以上の症例では起炎菌は同定されない。酸素 60%投与下で酸素
飽和度が 92%以下なら CPAP または呼吸器による管理が必要である。

h. 腎機能低下——最も多いのは薬剤による。

シクロスポリン，フロセミド，バンコマイシン，アムホテリシン B，
ゲンタミシン，ガンシクロビル

対策———薬剤投与中止，薬剤濃度の監視

腎機能低下時の薬剤量

(24-8)

i. 肝合併症—これもよく見られる合併症

原因・ 薬剤，GVHD，VOD，敗血症（真菌，細菌），CMV

対策・ 可能なら薬剤中止，肝 CT，ECHO

j. 肝静脈閉塞症---移植後 10-30 日まで。

右季肋部痛，黄疸，体重増加 or 腹水が 3 徴

発症の危険因子・ 肝炎の既往，ブスルファン使用，再移植例

k. 生着不全—残存する患者免疫細胞が生着を妨げる事が稀にある。

l. Graft versus host disease (GVHD)

(24-9)

19. 注意すべき合併症

1. 真菌症 アスペルギルス症---対策・ 要検討

2. カリニ肺炎

3. ヘルペス感染症(HSV, HHV-6, CMV)

4. 帯状疱疹

5. RSV, パラインフルエンザ

6. Mycobacteria

7. EBV 関連リンパ増殖性疾患

再活性化で多クローン性またはモノクローン性 B リンパ増殖疾患が合併する。

移植後 3-9 ヲ月で免疫抑制が強い時におこりやすい。特徴は腫瘍の急速な増大，
肝脾腫，腹水，扁桃と腸管への浸潤もある。

8. まれな感染症

脳トキソプラズマ症，クリプトコッカス髄膜炎，リステリア髄膜炎，マラリア，
肝炎(B 型・C 型)，梅毒の再活性化，multifocal leukoencephalopathy，
ムコール真菌症。

20. 外来経過

退院時のアドバイス

食事---体重を減らさないよう。移植後 6 ヶ月は生禁。

飲酒---お茶など飲水は多めに。アルコールは食事前にすこし。

活動---血小板減少なければ普通に。

外出---人ごみや公共の乗り物は 6 ヶ月間は避ける。

旅行---移植後 6 ヶ月は禁止。

ワクチン---2 年間は避ける。

その後破傷風，テタヌス，ポリオ，インフルエンザワクチン，
肺炎球菌ワクチンは接種してよい。

日光---TBI を受けた症例は 6 ヶ月間は直射日光を避ける。

日焼け止めクリーム使用のこと。

問題があればすぐ連絡

1- 3 ヶ月：1 週毎の外来受診

CBC, CsA 血中濃度, CMV 抗原, 生化学

予防投薬はバクタ 1/2T

3 ヶ月目評価：短期入院で行う。-100 日チェック-

Staging evaluation / 骨髄穿刺・MRD

画像診断 /CT scan or PET scan

免疫能/ IgG/A/M, CD4/8

生化学/ LDH, -2-ミクログロブリン

ホルモン/ FreeT3, FreeT4, TSH, FSH, LH, Testosterone, E2

リハビリ評価

T細胞キメリズム

呼吸機能

3-6 ヶ月：2 週間毎の follow

中枢再発例はキロサイド 70mg 髄注を 4 週毎。

6 ヶ月目評価：

Staging evaluation / 骨髄穿刺・MRD

画像診断 /CT scan or PET scan

免疫能/ IgG/A/M, CD4/8

生化学/ LDH, -2-ミクログロブリン

ホルモン/ FreeT3, FreeT4, TSH, FSH, LH, Testosterone, E2

T細胞キメリズム

呼吸機能

6-9 ヶ月：4 週間毎の follow

CsA を中止。女性例はホルモン補充療法(HRT)を開始する。骨密度(DEXA)

12, 18, 24 ヶ月の評価を 3 ヶ月目に準じておこなう。

21. 晩期合併症 (Late complication)

1. 慢性 GVHD
2. 肺感染症
3. 感染性の肺合併症
4. 脾機能低下にともなう感染
5. 白内障
6. 不妊
7. 甲状腺機能低下
8. 出血性膀胱炎
9. Progressive multifocal encephalopathy
10. 二次発ガン

22. 移植後再発

急性白血病-----High dose DLI にて GVL を期待する。
または, second SCT を考慮する。

High grade NHL-----DLI の効果はまだ, 不明。

ミニ移植後の DLI-----3 カ月ごとに DLI を追加。

Low grade NHL, CLL, CML and MM---以下のガイドラインで。

- A. Relapse あれば移植後 3 カ月目に $1 \times 10^7 \text{CD3/kg}$
6 カ月目に $1 \times 10^8 \text{CD3/kg}$

- B. Residual or CR with mixed chimerism では
6 カ月目に DLI---dose(guess?)
・ 6 カ月目に $1 \times 10^6 \text{CD3/kg}$
・ 9 カ月目に $3 \times 10^6 \text{CD3/kg}$
・ 12 カ月目に $1 \times 10^7 \text{CD3/kg}$
・ 15 カ月目に $1 \times 10^8 \text{CD3/kg}$

キメリズムは輸注の 2 カ月後に評価する。CR または完全ドナータイプであればそれ以上の輸注は行わない。最後の $1 \times 10^8 \text{CD3/kg}$ でも CR に到達しなければこの治療は終了する。

- C. 移植後 6 カ月後に CR でしかも完全キメラであれば DLI は施行しない。しかし, その後に再発または混合キメラとなれば B. の予定表通り DLI を計画する。

23. 終わりに

このマニュアルは毎年 12 月に改訂を予定。