

造血幹細胞移植について

血液内科 研修医2年目

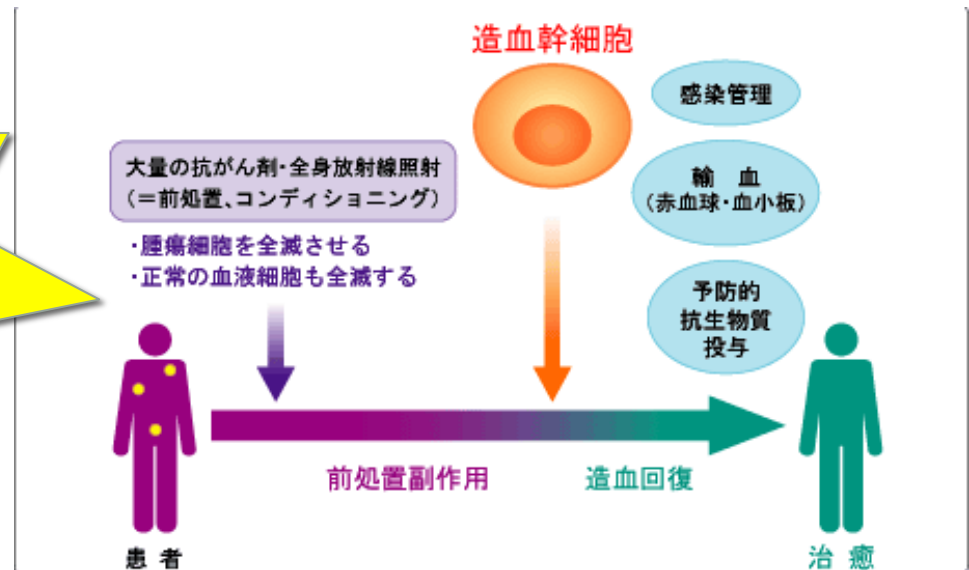
加藤 幹也

造血幹細胞移植とは

(腫瘍性疾患の場合)

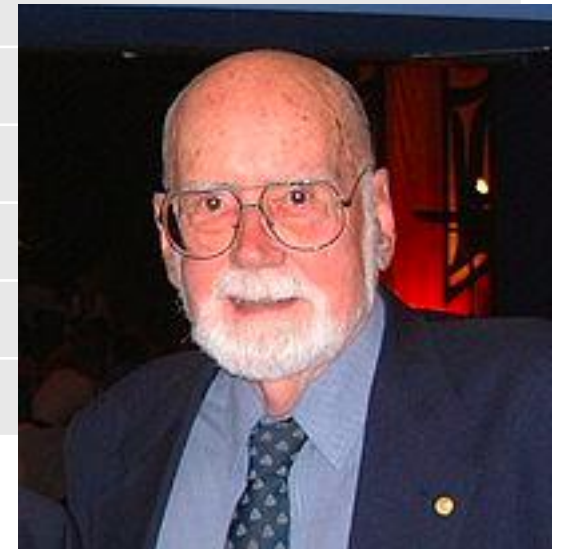
- 大量の抗癌剤(＋放射線照射)によって、正常骨髓もろとも腫瘍細胞を死滅させるのが目的。
- そのままでは造血がゼロになってしまうので、造血幹細胞を移植することにより造血を回復させる。

移植による機能回復が
真の目的ではない！
(臓器移植との違い)



移植の歴史

1950年代	マウスにおける骨髄移植の成功
1957年	Thomas博士が抗癌剤とTBI(全身放射線照射)による前処置で骨髄移植に成功
1960年代	第1次骨髄移植ブームが起こるがほとんど失敗
1970年代前半	前処置とGVHD予防による現代とほぼ同様の骨髄移植法の確立
1970年代後半	骨髄バンクの設立(英国、米国)
1980年代後半	自己末梢血幹細胞移植の開発
1988年	臍帯血移植の成功
1989年	同種末梢血幹細胞移植の成功
1991年	日本にて骨髄バンクの設立
1990年代後半	骨髄非破壊的処置による移植の開発



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/cc/Edward_Donnall_%22Don%22_Thomas.jpg/200px-Edward_Donnall_%22Don%22_Thomas.jpg

ここで実際の症例を紹介します

症例 39 y.o female

【主訴】不明熱

【現病歴】

1週間前より齲歯と37.5度の発熱があり、歯科受診。アジスロマイシンを処方されたが、2日間内服したところで下痢が出現し中止。その後38度台の発熱、両膝関節痛、立ちくらみを認め近医内科を受診。そこで汎血球減少、CRP高値を認めたため当院に紹介となった。

【既往歴】高血圧、頸肩腕症候群

【内服薬】ニフェジピンCR20mg 1錠、カンデサルタン4mg 1錠、ロキソプロフェン60mg 2錠、レバミピド 100mg 2錠

【家族歴】両親、兄：高血圧 兄：突然死

【嗜好歴】飲酒：なし、喫煙：never

【職業歴】スーパーの品だし

【妊娠歴】1経妊1経産、現在は妊娠可能性なし

【入院時現症】

身長：150.0cm、体重：72.0kg、BMI：32

体温：37.0度、血圧：108/70mmHg、脈拍：82bpm

SpO2：99%(room air)

眼瞼結膜：やや蒼白

口腔内：右下顎の齲歯周囲に軽度歯肉腫脹あり

表在リンパ節：腫大なし

呼吸音：清、ラ音無し

心音：整、雑音無し

血液検査

CBC

WBC	3520	/ μ l
Pm	1.0	%
My	9.5	%
St	2.0	%
Seg	18.5	%
Ly	15.5	%
<u>芽球</u>	<u>51.5</u>	<u>%</u>
→POX+:100%		

<u>RBC</u>	<u>187</u>	<u>$\times 10^4/\mu$l</u>
<u>Ht</u>	<u>18.1</u>	<u>%</u>
<u>Hb</u>	<u>6.0</u>	<u>g/dl</u>
MCV	96.8	fl
MCHC	33.1	%
<u>Plt</u>	<u>3.1</u>	<u>$\times 10^4/\mu$l</u>

Biochemistry

<u>CRP</u>	<u>5.87</u>	<u>mg/dl</u>
TP	7.6	g/dl
<u>Alb</u>	<u>3.8</u>	<u>g/dl</u>
BUN	13.0	mg/dl
Cr	0.64	mg/dl
AST	34	U/l
ALT	32	U/l
<u>ALP</u>	<u>728</u>	<u>U/l</u>
<u>LDH</u>	<u>1228</u>	<u>U/l</u>
<u>γ-GTP</u>	<u>234</u>	<u>U/l</u>
T-Bil	0.5	mg/dl
Na	138	mmol/l
K	3.7	mmol/l
Cl	100	mmol/l
TIBC	180	μ g/dl
Fe	101	μ g/dl
<u>Ferritin</u>	<u>1789</u>	<u>ng/ml</u>
<u>sIL2-R</u>	<u>1115</u>	<u>U/ml</u>

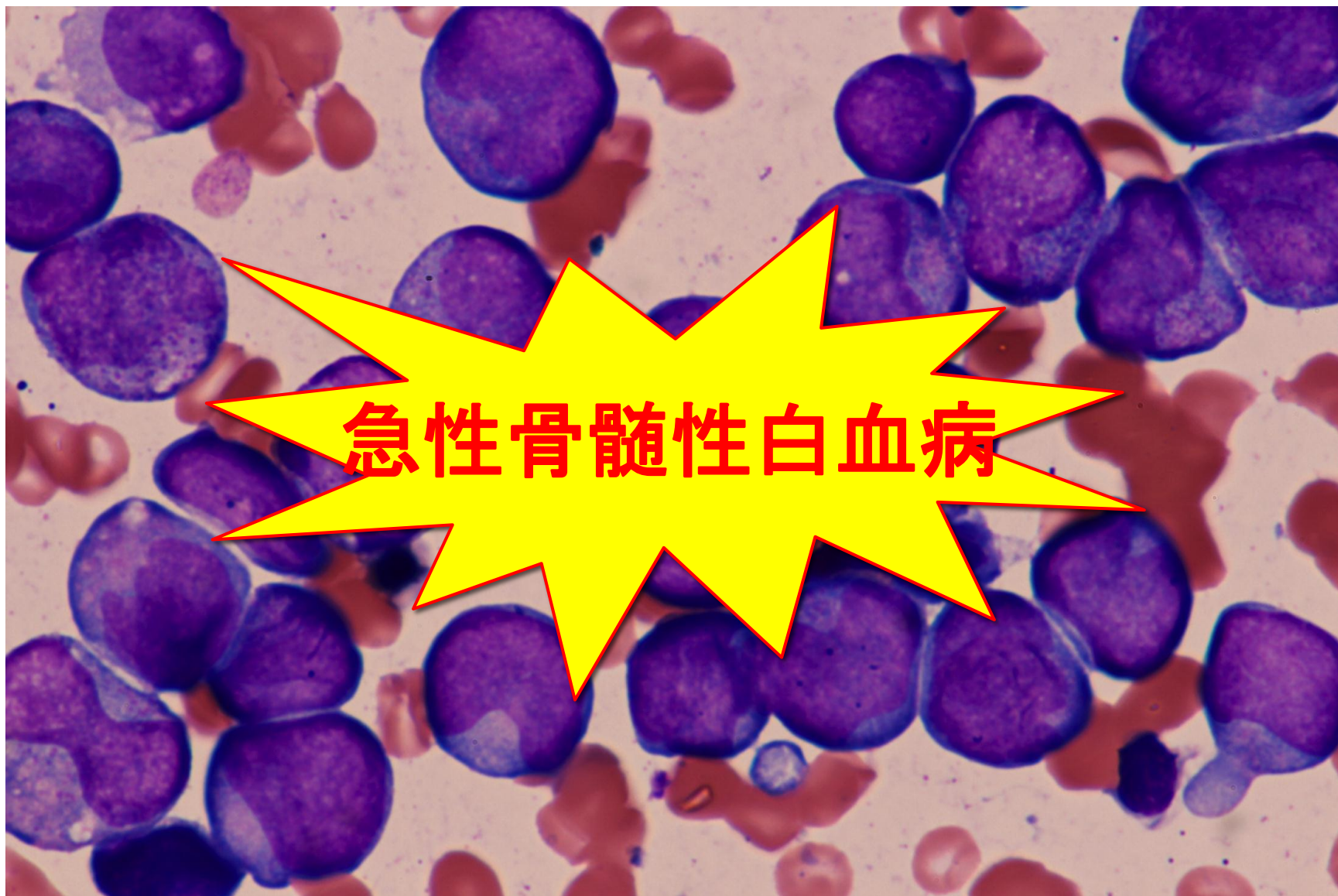
Immunological

RF	4	IU/ml
ANA	40倍未満	

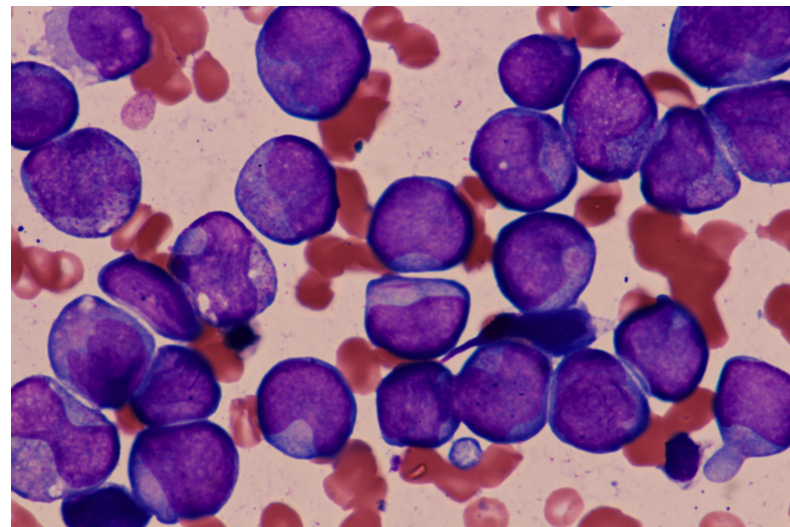
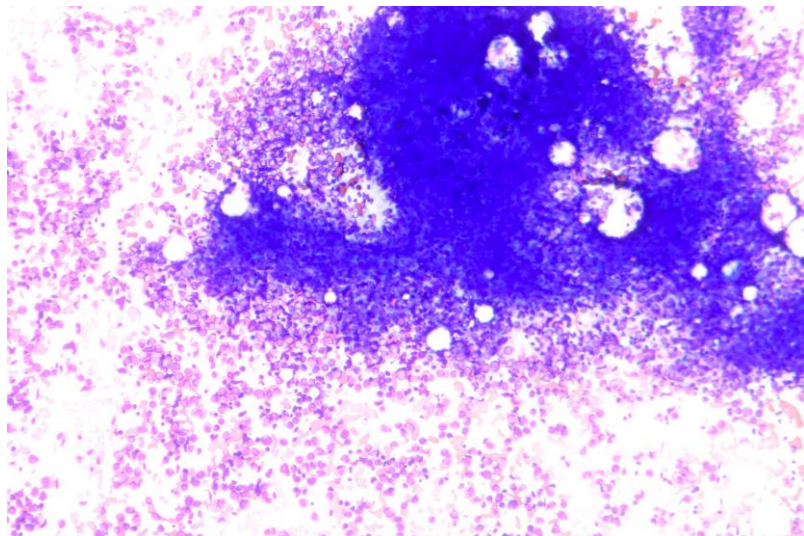
腫瘍マーカー

CEA	0.6	ng/ml
CA125	3.7	U/ml
CA19-9	2.6	U/ml
CYFRA	0.8	ng/ml

骨髓検査



骨髓検査



骨髓は過形成。正常の骨髓細胞が著明に減少している。

芽球：**78.4%、POX+(94.6%)** 核網織細、核小体を有する

【FCM】CD13+、CD33+、CD34+、**CD56+**

【染色体】**45,X,-X t(8;14;21)(q22;q32;q22)** [19/20細胞]

【遺伝子】**AML1/MTG8 1200000 コピー/μg**

→**急性骨髓性白血病** FAB分類:M2 WHO分類:反復する遺伝子異常を伴う急性骨髓性白血病(AML1-MTG8陽性)

白血病:疫学



☆白血病に罹患した

- 夏目雅子さん:女優
- 渡辺謙さん:俳優
- 市川團十郎さん:歌手
- 大塚範一さん:キャスター

AMLの予後予測

表3 AMLにおける予後層別化因子^{3,5~7)}

層別化因子	良好となる因子	不良となる因子
年齢	50歳以下	60歳以上
全身状態 (PS)	PS 2 以下	PS 3 以上
発症様式	<i>de novo</i>	二次性
染色体核型	t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13.1q22) t(16;16)(P13.1;q22) t(15;17)(q22;q21)	3q 異常 [inv(3)(q21q26.2), t(3;3)(q21;q26.2) など] 5番・7番染色体の欠失または長腕欠失 t(6;9)(p23;q34) 複雑核型
遺伝子変異	<i>NPM1</i> 変異 <i>CEBPA</i> 変異	<i>FLT3-ITD</i> 変異
寛解達成までに 要した治療回数	1 回	2 回以上



CD56



予後不良因子

移植の適応と判断！

移植の適応疾患

1. 自家移植

- 腫瘍性疾患：悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、胚細胞腫瘍、ユーイング肉腫など
- 自己免疫疾患：全身性硬化症、SLEなど

2. 同種移植

- 造血器腫瘍：急性/慢性白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など
- 造血器非腫瘍性疾患：再生不良性貧血、発作性夜間血色素尿症、サラセミア、Fanconi貧血など
- 代謝異常症：先天性代謝異常（ゴーシェ病など）、先天性免疫不全症など

移植そのものの適応について

絶対的なものはないが、

- ドナーが存在するか
- 身体的に可能か

年齢: 65歳以下、ECOG PS 0~1

主要臓器(心、肺、腎、肝)機能がある程度保たれているか

コントロール不能な合併症(高血圧、感染症、中枢神経病変、精神疾患など)がないか

妊娠、HIV陽性、HBs抗原陽性、活動性の悪性腫瘍がないか

- 社会的に可能か

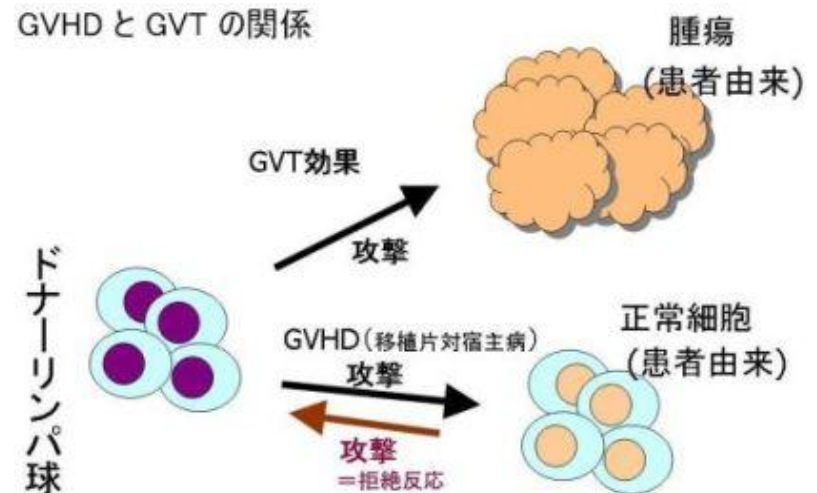
金銭面、家族の支援など

移植の種類:ドナーの違い

	自家移植	同種移植
ドナー	自分	他人
GVHD/GVL	-	+
メリット	<ul style="list-style-type: none">ドナーを探す必要がない拒絶がない生着が早い	<ul style="list-style-type: none">GVL効果が期待できる
デメリット	<ul style="list-style-type: none">移植した細胞に腫瘍が混ざっている可能性があるGVL効果が期待できない	<ul style="list-style-type: none">HLA一致のドナーを探す必要があるGVHDのリスクがある

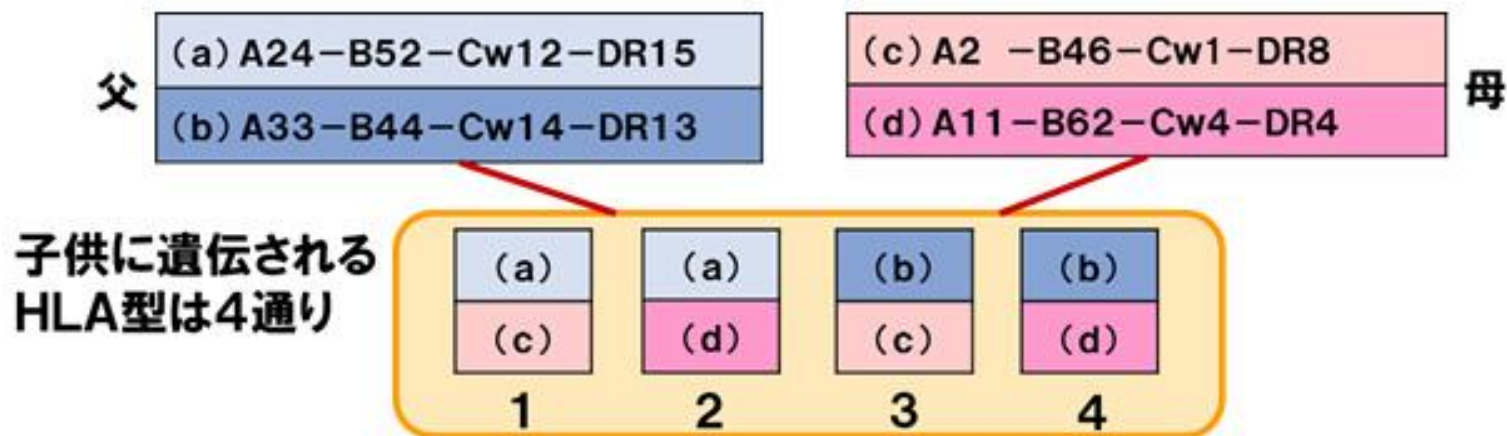
GVL(移植片対白血病)効果とは

- 同種ドナーから採取した移植片に含まれる免疫細胞(リンパ球、NK細胞)によって、患者体内に残存する腫瘍細胞が障害されること。
- GVHDを発症した症例の方が再発率が少なかったことから発見された
- 標的抗原として
 - ① 腫瘍抗原
 - ② マイナー組織適合抗原
 - ③ HLA(不一致の時のみ)などがある

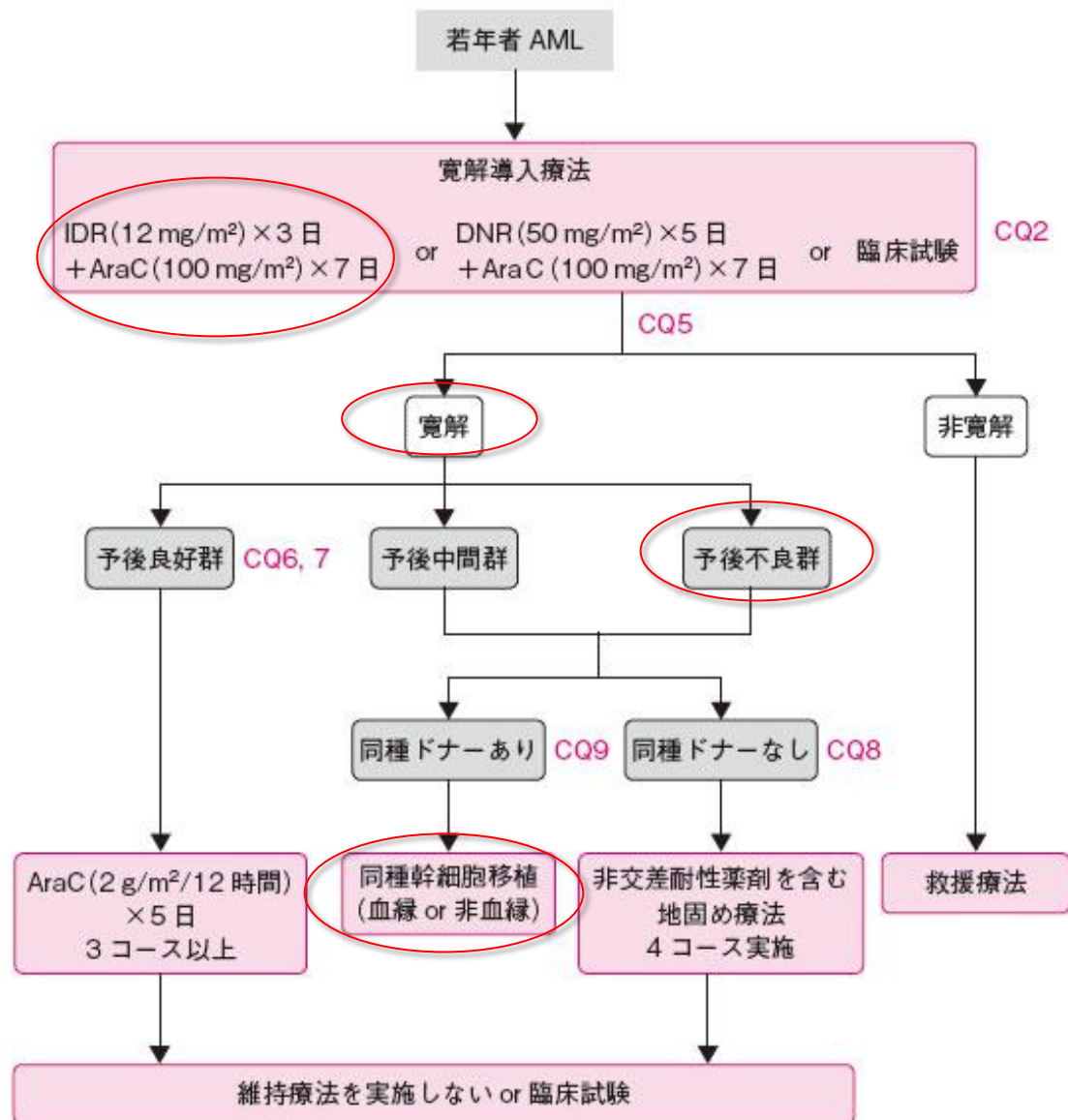


HLAとは？

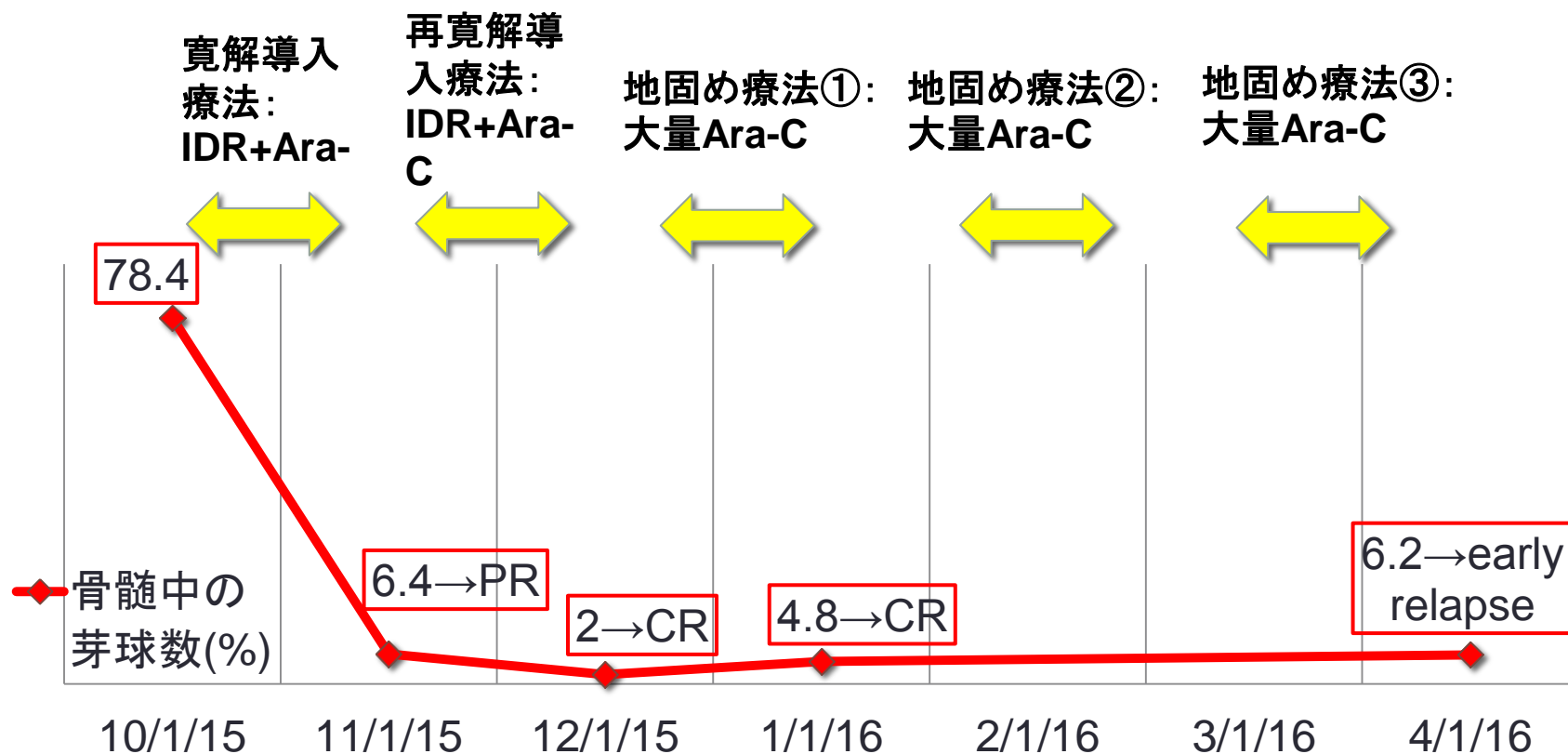
- 全身の細胞にあるヒト白血球抗原 (HLA: Human Leucocyte Antigen) のこと。
- 同種造血幹細胞移植では、HLA型のA座、B座、C座、DR座という4座 (8抗原) の一致する割合が重要とされている。
- 兄弟姉妹の間では25%で一致。
- 非血縁者間では、数百～数万分の1の確率でしか一致しない。



AMLの治療方針



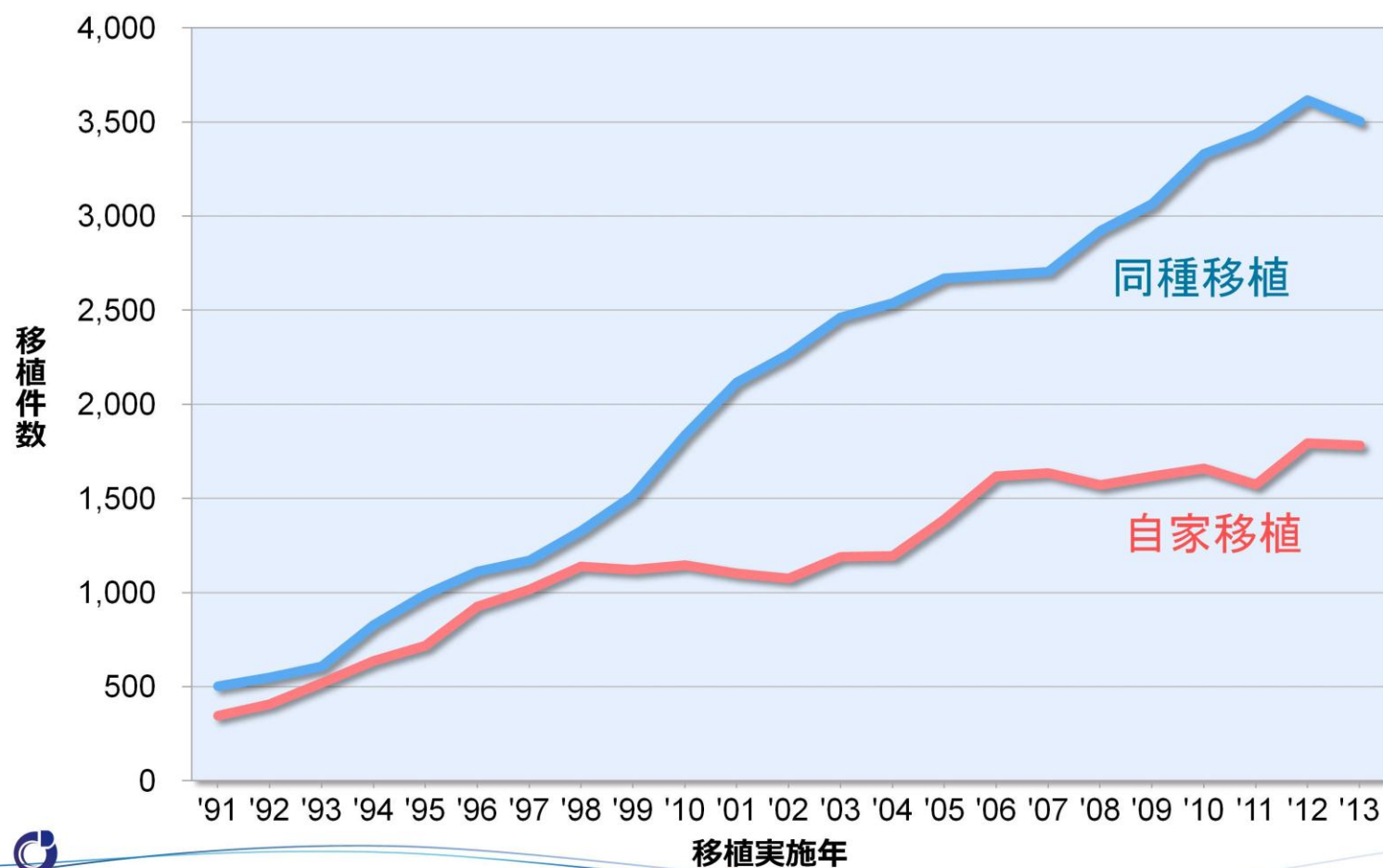
入院後経過



日本における移植件数の推移

造血幹細胞移植件数の年次推移

●●●ドナー別●●●



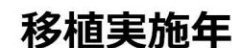
●●●移植種類別●●●

自家移植
同種移植

- 自家 骨髓移植
- 自家 末梢血幹細胞移植
- 自家 骨髓 + 末梢血幹細胞移植



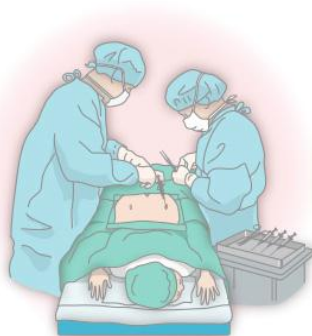
- 血縁者間 骨髓移植
- 血縁者間 末梢血幹細胞移植
- 非血縁者間 骨髓移植
- 非血縁者間 末梢血幹細胞移植
- 非血縁者間 さい帯血移植



移植の種類：細胞ソースの違い

	骨髄	末梢血	臍帯血
準備期間	60-100日	30日	20日
ドナーの安全性	全身麻酔	G-CSF	-
生着までの期間	2-3週間	2週間程度	3-4週間
生着不全			多い
GVHD		多い	
幹細胞の数		多い	少ない
特徴	歴史がある	ドナーの負担が小 GVL効果に期待大	HLA一致しなくても 短期間で確実に get

採取の種類



骨髄採取



末梢血幹細胞採取



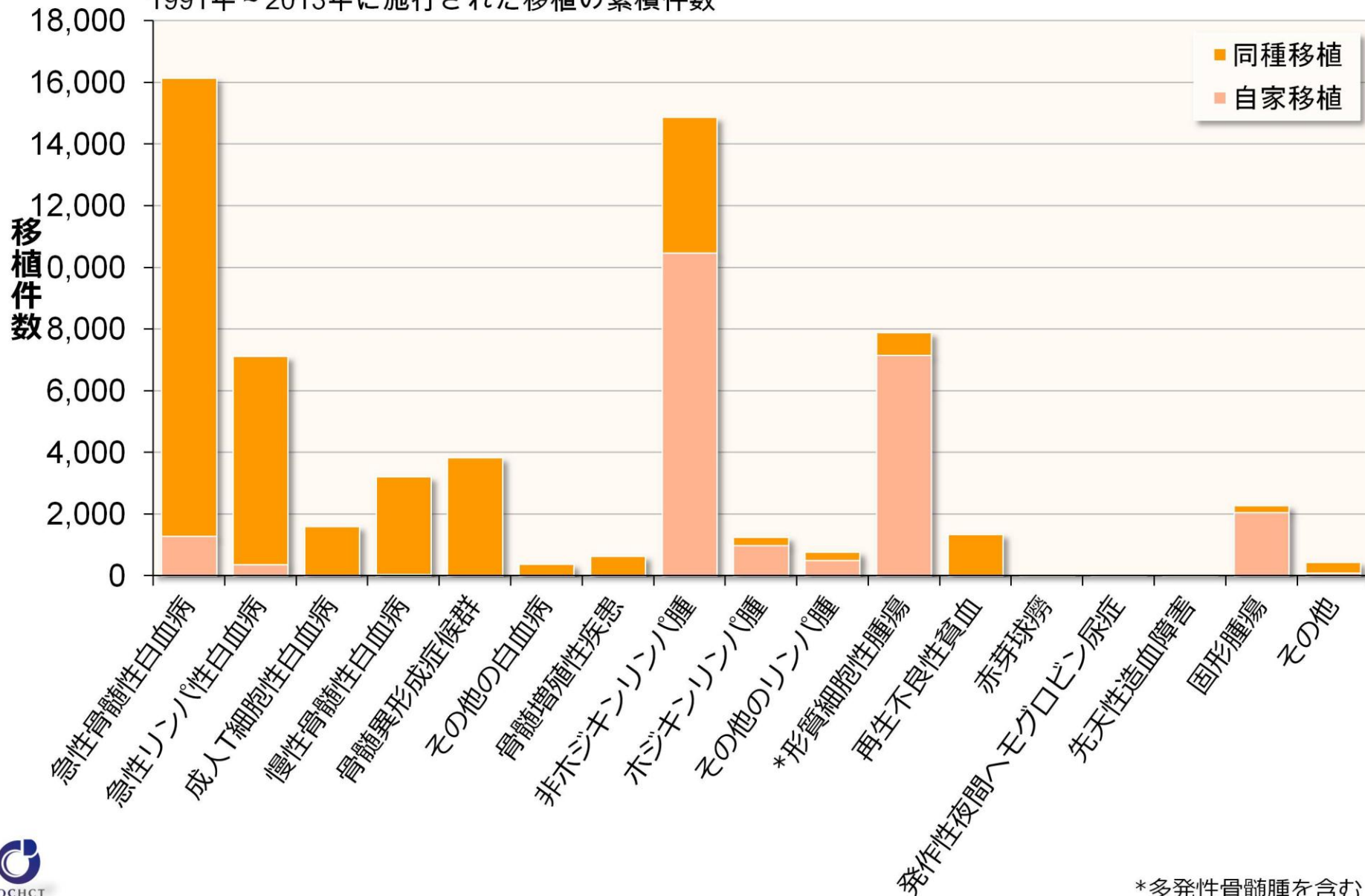
臍帯血採取

造血幹細胞移植件数

●●●●疾患別●●●●

移植時年齢
16歳以上

1991年～2013年に施行された移植の累積件数



*多発性骨髄腫を含む

日本骨髓バンク

- 移植が必要な患者のために、ドナーとなりうる非血縁者の骨髓、末梢血を患者に斡旋する事業を担う公的機関。
- 1991年に設立。
- ドナーは登録時にHLA型を検査する。
- 現在の患者登録数は3,284人、ドナー登録数は459,365人(2016年4月末時点)

[illegible]

**あなたも誰かの
ヒーローに。**

やっぱり、ひとりひとりの力だと思えます。
骨髄バンクで手術を待つ患者さんは、約2,500人以上。
今なお、多くの患者さんが骨髄ドナーを探しています。
一人でも多くのドナー登録者がほしいです。
コソコソと小さな積み重ねが大きな力に。
あなたの登録が誰かの命の救済につながるかもしれません。
ぜひ、骨髄バンクにドナー登録を。 ※登録期間：18歳～54歳（男性）

Arata Iino
上原真治
(2006年ドナー登録)

骨髄バンクのドナー登録は18歳から54歳まで。

●ドナー登録を希望される方は、お近くの登録窓口（献血ルーム・保健所等）にお越しください。
●登録窓口はパンフレットもしくはホームページからご確認ください。

日本骨髄バンク ☎0120-445-445
【受付時間】 平日 午前9時～午後5時

ACジャパンは、この活動を支援しています

公益社団法人 ACジャパンは全国約1,000を超える民間の企業と団体から
AC JAPAN 株式会社 代表取締役社長 佐々木 隆夫
〒100-0001 東京都千代田区千代田1-1-1 丸の内ビルディング 10F TEL: 03(3)274-0001

ドナーの優先順位

最優先ドナー	HLA適合血縁者
第2優先	HLA遺伝子型適合非血縁者
第3優先	HLA一抗原不適合血縁者 HLA一アレル不適合非血縁者
第4優先	非血縁者臍帯血 HLA二抗原以上不適合血縁者 HLA一抗原不適合非血縁者

骨髓採取

1～2日前に入院、自己血採取



全身麻酔

腹臥位にて骨髓穿刺

(直径2mm、両側後腸骨稜において1cm間隔⁹2～3列で片側20～30ヶ所、各力所で浅部と深部より)

骨髓液400～1,000ml採取 (3×10^8 個/患者体重kgが目標)



1～2日後に退院

術中合併症: 血圧低下(4.0%)、不整脈(0.5%)など

術後合併症: 発熱(40.0%)、採取部位の疼痛(1.4%)、感染症(0.2%)など



http://kompas.hosp.keio.ac.jp/file/000672_03.jp

末梢血幹細胞採取

5日前に入院、G-CSF投与開始（末梢血にCD34陽性細胞動員）

↓

血液成分分離装置を用いて採取（成分献血で使うものと一緒）
（2本の末梢V、細い方は鼠径にカテーテル挿入）

造血幹細胞を分離し、残りは返血

CD34陽性細胞： 2×10^6 個/患者体重kgが目標

十分であれば1日で、足りなければ2日間で

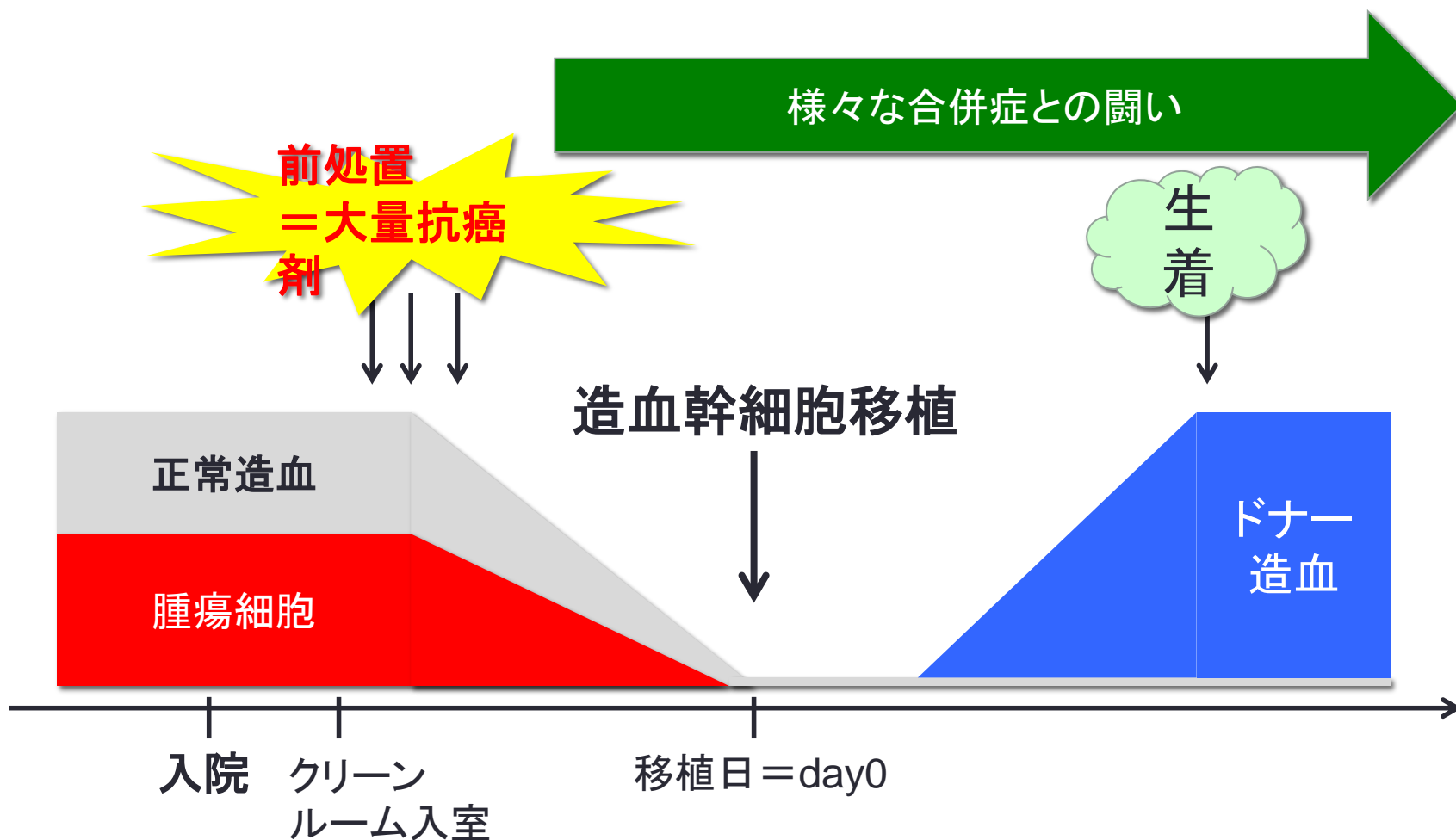
↓

1～2日後退院

合併症：G-CSFによる骨痛、低Ca血症によるテタニーなど（回路に含まれるクエン酸によるキレート）

移植の実際

造血幹細胞移植の流れ



移植前準備

- 血液検査

血液型、不規則抗体、抗血小板抗体、抗HLA抗体

一般生化学(血算、電解質、IgG/A/M、BNP、甲状腺機能、凝固系など)

感染症(HBV、HCV、梅毒、HIV、EBV、HSV、VZV、麻疹、風疹、CMV、ムンプス、 β -Dグルカン)

- 生理検査

心電図、心エコー、腹部エコー、呼吸機能

- 残存病変の評価

骨髄検査、CT/MRI、髄液検査(必要時)

- 移植前キメリズム検査

- 他科依頼

歯科、リハビリ、緩和ケアチーム

- 中心静脈ルート

CVポートもしくはCVカテーテル挿入

移植前処置：骨髓破壊的

- ・ 前処置の目的は

- ① 腫瘍量を可能な限り減少させる
 - ② 移植されたドナーの細胞が生着できるように、患者の免疫能を抑制する
- ・ 大きくTBI（全身放射線照射）の有りor無しで分かれる

TBIのメリット

1. 免疫抑制効果に優れる
2. 化学療法に抵抗性となった場合も治療効果が期待できる
3. 中枢神経や精巣などの化学療法が効きにくい臓器へ効果がある
4. 骨髓抑制以外の毒性が、比較的少ない（皮膚障害ぐらい）

（例）

TBI regimen: CY/TBI、VP-16/TBI、MEL/TBI、Ara-C/CY/TBI、VP-16/CY/TBI...

non TBI regimen: BU/CY、Flu/BU...

ただ、現在ではTBIの有無で治療成績に差がないという報告もある。

ミニ移植: RIST

- ・ 前処置として、強度を落とした骨髄”非”破壊的処置を用いるやり方
- ・ 残存した腫瘍はドナー細胞による**GVL効果**を期待
- ・ ドナー細胞が生着できるよう免疫抑制を与える

☆メリット

前処置による毒性を減らせる

今まで移植適応のなかった患者(高齢者、既に重大な臓器障害をもつ)にも適応が広がる

★デメリット

同種移植のみ(自家移植は前処置ありき)

再発のリスクは増える

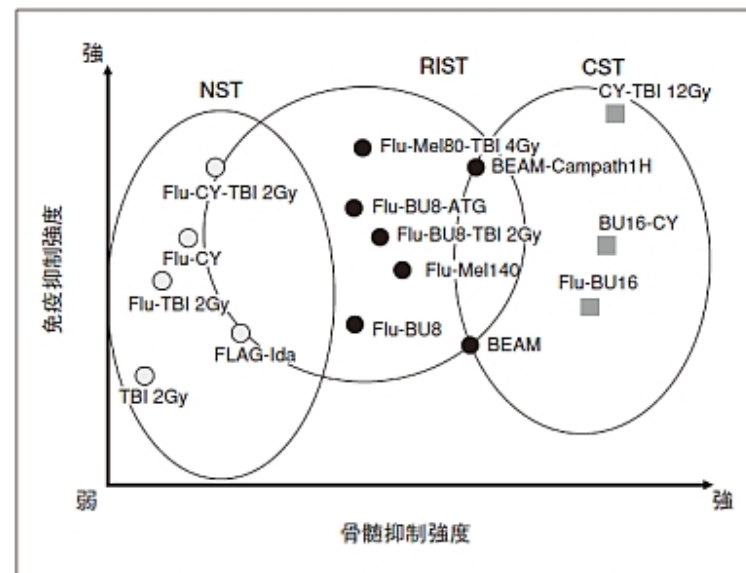


図 2 同種移植の前処置強度を二次元に展開したもの

輸注

- 必ず心電図モニター装着
- ヒドロコルチゾン100mgを前投薬
- ABO式血液型**不一致**なら血球血漿除去処理して造血幹細胞だけを取り出す。溶血を考慮して予防的にハプトグロビン投与
- 普通に点滴で投与。
- 輸注中は頻回に血圧、SpO2測定



http://www.geocities.jp/phoenixclub_2010/pamphlet/chu/CHU-KARUTE/kotozui1.jpg

生着へ

- 定義: **好中球**が連続して3日間**500/ μ L以上**となること。(その最初の日を生着日とする)

移植ソース	生着(days)
骨髄	21(13~36)
末梢血	16(11~29)
臍帯血	22(16~46)*

- G-CSF投与は生着を2~6日早める。

※G-CSF投与あり

◇生着不全とは

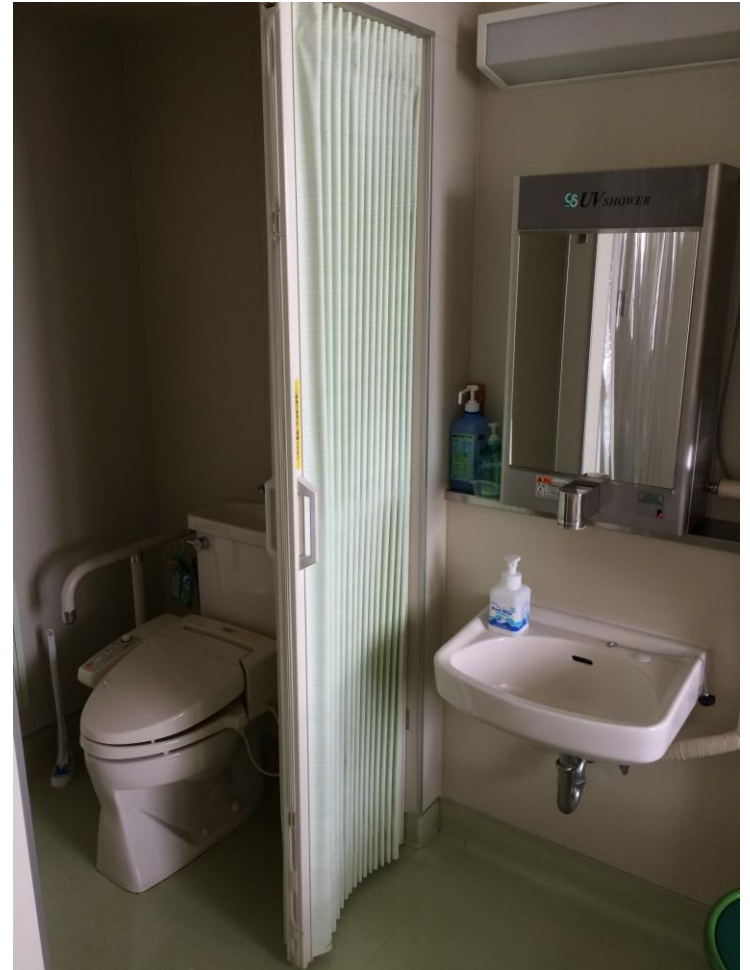
- 一度も血球回復しない一次性と、生着後に再び低下する二次性がある。
- 通常は**day28**で判定する。
- リスクとして、HLA不一致度が高い、非血縁者ドナー、移植細胞数が少ない、臍帯血、骨髄非破壊的前処置、非悪性疾患、その他(感染、薬剤など)
- 最も有効な治療は再移植。

移植における様々なマネージメント

- 栄養
- 疼痛コントロール
- 心理面
- セクシュアリティ
- リハビリテーション

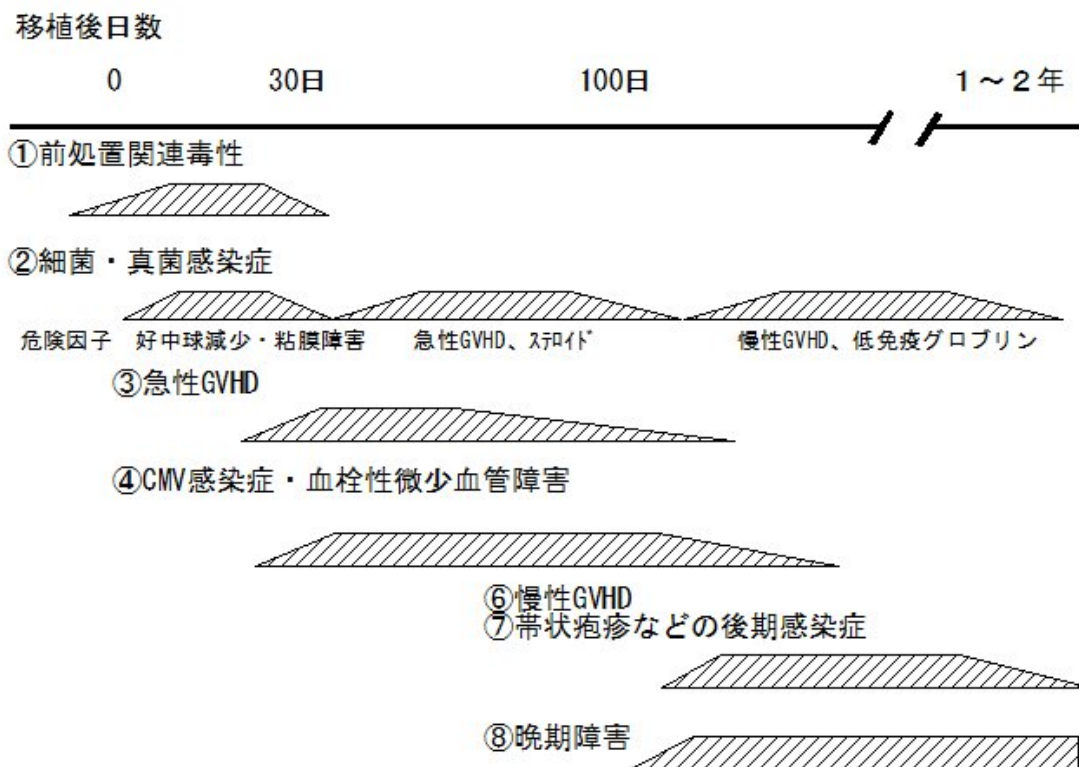
コメディカルの方々の協力が必要不可欠！

クリーンルーム



移植に伴う合併症

- GVHD(急性/慢性)
- 治療関連毒性(RRT)
- 生着症候群
- 生着不全
- TMA、VOD/SOS
- 感染症
- 移植後再発
- 二次がん



治療関連毒性(RRT)

- 血液毒性：骨髄抑制
- 口腔粘膜障害
- 胃腸炎、下痢
- 嘔気嘔吐
- 腎・泌尿器合併症：CYによる出血性膀胱炎など
- 肝障害
- 心毒性
- 神経毒性
- 皮膚障害
- 内分泌障害

生着症候群

- ・病態：好中球の生着→炎症性サイトカイン過剰産生→血管透過性亢進による一連の症候群

診断基準

- ・大基準：(1)非感染性の 38.3°C 以上の発熱 (2)体表面積25%以上の非薬剤性皮疹 (3)低酸素血症を伴う非心原性肺水腫
- ・小基準：(1)肝障害(T.Bil >2.0 /トランスアミナーゼが正常上限の2倍以上) (2)腎障害(Crがbaselineの2倍以上) (3)2.5%以上の体重増加 (4)原因不明の一過性脳症

※生着96h以内に発症、大基準3つ、もしくは大基準2つ＋小基準1つ以上を満たす。

→急性GVHDと鑑別難しい！

- ・治療：G-CSFの中止、重症なら大量ステロイド

急性GVHD

①皮疹 ②肝障害(T.Bil) ③下痢(+嘔気嘔吐)などの症候群。

急性 GVHD の Stage と Grade

Stage ^{注1)}	皮膚	肝臓	消化管 ^{注3)}
1	皮疹 <25% ^{注2)}	T-Bil 2.0-2.9 mg/dL	下痢 >500 ml/day or 持続する嘔気 ^{注4)}
2	皮疹 25-50%	T-Bil 3.0-5.9 mg/dL	下痢 >1000 ml/day
3	皮疹 >50%	T-Bil 6.0-14.9 mg/dL	下痢 >1500 ml/day
4	全身性紅皮症、水疱形成	T-Bil >15.0 mg/dL	高度の腹痛 (+/- 腸閉塞) ^{注5)}

Clinical Grade of GVHD

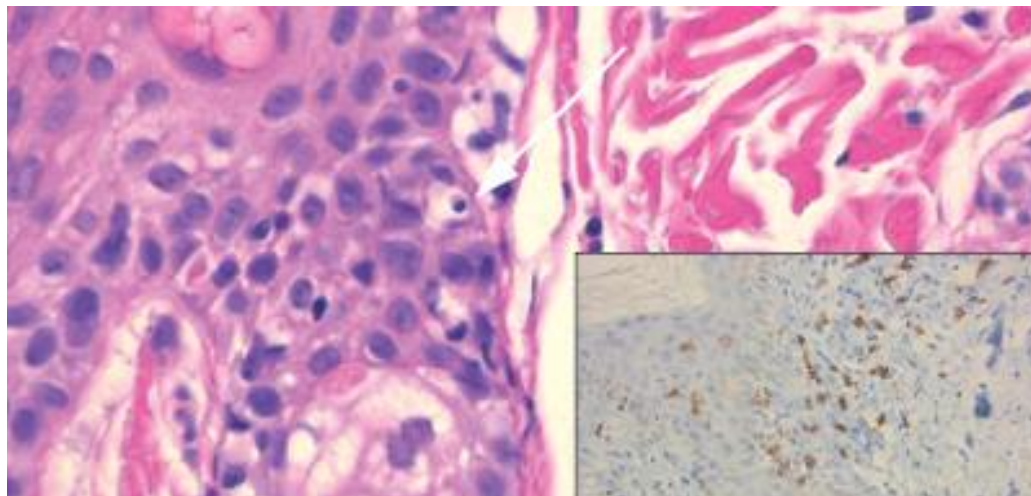
grade	皮膚	肝臓	消化管
I	1-2	0	0
II ^{注3)}	3 or ^{注1)}	1 or	1
III	注2)	2-3 or	2-4
IV	4	4	注2)

治療: Grade II 以上が適応。基本はステロイド。

※皮膚GVHDの例



https://online.epocrates.com/data_dx/reg/946/img/946-1-hlight.jpg



<http://www.hsct.jp/review/0902/img/z-02.jpg>

慢性GVHD

特徴：自己免疫疾患に似る
(繊維化をきたす)。

- ①皮膚：扁平苔癬様→潰瘍、硬化
- ②口腔：乾燥、痛み、粘膜萎縮など
- ③眼：涙液減少、角膜炎
- ④消化管：狭窄
- ⑤肝臓：胆汁うっ滞
- ⑥その他

治療：
皮膚などに限局
→ステロイド外用

全身性→ステロイド全身投与、免疫
抑制剤



新しい皮膚科学第2版

表 2 慢性 GVHD の臨床徴候

臓器	diagnostic	distinctive	other features	common
皮膚	多形皮膚萎縮 (毛細血管拡張を伴う) 扁平苔癬様皮疹 限局性巣状の皮膚表 層硬化 強皮症様硬化性病変	色素脱失	発汗異常 魚鱗癬 色素異常 (沈着, 脱失) 毛癬角化症	紅斑 斑状丘疹 掻痒疹
爪			爪形成異常、萎縮、 変形 爪床剥離、翼状片、 対称性爪喪失	
頭皮、 体毛		脱毛 (断髮性、非断髮性) 脱屑、丘疹様角化性病変	頭髪減少、白髪化	
口腔	扁平苔癬様変化、 板状角化症 硬化性病変に よる開口制限	口腔乾燥症、粘膜萎縮 粘液腺炎、偽膜形成、 潰瘍形成		歯肉炎、 口内炎 発赤、 疼痛
眼球		眼球乾燥症、疼痛 乾燥性角結膜炎 融合性の点状角膜障害	眩光症 眼球周囲の色素沈 着 眼瞼浮腫と発赤	
生殖器	扁平苔癬様、 腺癌形成・狭窄	びらん、潰瘍、亀裂		
消化器	食道ウェブ 上部食道の狭窄		膵外分泌能の低下	食欲不振、 嘔気、嘔吐 下痢、体重減少
肝臓				総ビリ、ALP、 ALT/ AST>2xULN BOOP
肺	生検で確定した BO	肺機能検査や画像に よる BO		
筋、 関節	筋膜炎 関節拘縮	筋炎、多発筋炎	浮腫、筋痙攣 関節痛、関節炎	
造血・ 免疫			血小板減少 好酸球増多 リンパ球減少 低・高ガンマグロブ リン血症 自己抗体 (ANA, ITP)	
その他			心嚢水・胸水、腹水 末梢神経障害 心筋障害、伝導障害 ネフローゼ症候群 重症筋無力症	

diagnostic
他の検査所見や臓器所見がなくても慢性 GVHD と診断できる徴候
distinctive
単独では慢性 GVHD の診断に不十分で他の検査所見を要する徴候
other features
慢性 GVHD の診断がなされていなくても慢性 GVHD の症状として取り上げることができる徴候
common
慢性 GVHD でも急性 GVHD でも見られる症状

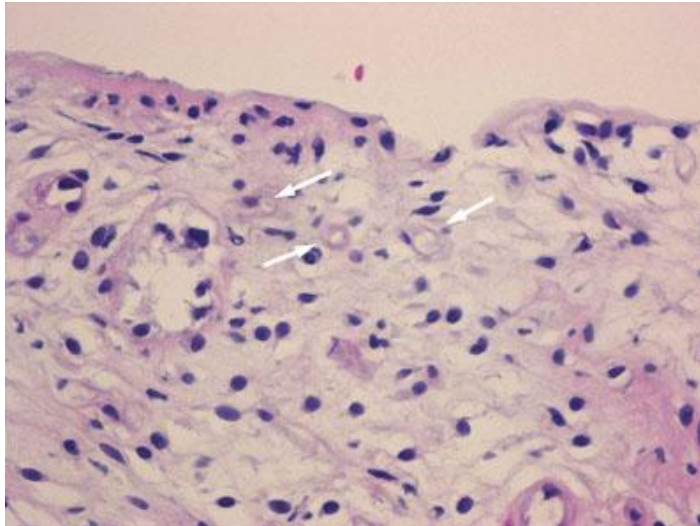
表 3 GVHD の臓器別病理学的所見

臓器	急性 GVHD の病理所見	慢性 GVHD の病理所見
皮膚 (病期を問わず)	アポトーシス (表皮基底細胞層、 マールビーギ層下部、 外毛根鞘、汗腺末端) +/- 苔癬化炎症 +/- 空泡状変性 +/- リンパ球浸潤 (サテライトーシス)	
皮膚 扁平苔癬様病変		正常角化、顆粒層肥厚、有棘層肥厚を伴う苔癬化 +/- エクリン腺の導管炎 +/- 脂肪織炎
皮膚 強皮症性病変		真皮乳頭層の肥厚を伴う膠原線維沈着か、 真皮全層性膠原線維化
皮膚 限局性強皮症型		限局性病変で、真皮網状層下部あるいは 真皮皮下組織境界部沿った硬化所見 +/- 表皮及び付属器病変を伴う
皮膚 筋膜炎		炎症を伴う筋膜隔壁の線維性肥厚 +/- 脂肪織炎
肝臓	小胆管の異形成 あるいは変性 +/- 胆汁うっ滞 +/- 小葉性 and/or 門脈域炎症性変化	胆管減少、門脈域線維化および慢性胆汁うっ滞 (慢性病変を反映し、慢性 GVHD の特異所見で はない)
消化管	腺管内のさまざまな 程度のアポトーシス	腺管の破壊、潰瘍形成、粘膜下組織線維化 (慢性病 変を反映し、慢性 GVHD の特異所見ではない)
口腔粘膜、結膜	さまざまな程度のアポ トーシスを伴う粘膜内 リンパ球浸潤	
小唾液腺、涙腺		小葉内導管のリンパ球浸潤を伴う障害、 導管周囲結合組織の線維増殖、腺房組織の破壊を伴 う炎症細胞浸潤
肺		気管支上皮細胞下の好酸性で密な浸潤、 完全な線維性閉塞、さまざまな程度の狭窄を伴う 閉塞性細気管支炎

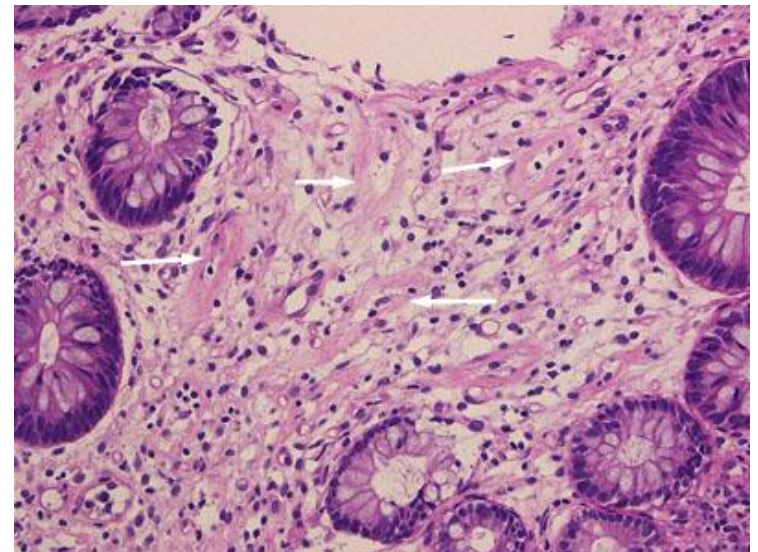
TMA: thrombotic micro angiopathy

- day30～
- 症状: 皮疹、肝障害、消化管障害(下痢、腹痛)、神経症状
- 検査: 破碎RBC、Hpt上昇、LDH・Bil上昇、Ret上昇
- →貧血、Plt低下
- 原因は免疫抑制剤(特にカルシニューリン阻害薬)
- 治療: 免疫抑制剤の変更。PC輸血は最小限で(余計に血栓増やす)

※腸管
TMAの
例



<http://www.hsct.jp/review/0902/img/z-09.jpg>



<http://www.hsct.jp/review/0902/img/z-10.jpg>

VOD:veno-occlusive disease

- **免疫抑制剤** (特にBU) による肝類洞内皮障害→類洞の狭窄・閉塞→肝細胞壊死、門脈圧亢進→肝腎症候群、多臓器不全
- 症状: 肝腫大(右季肋部痛)、黄疸、腹水、体重増加
- 予防: ウルソ600mg/day内服(前処置開始～day60まで)
- 治療: volume control(輸液、利尿薬など)、輸血(RCC、Alb)、免疫抑制剤の減量

※VODの死亡率は、全体では28%、重症例では98%とも言われている。

1.1 McDonald等の基準¹⁾ (Seattle group)

移植後30日以内に下記の2つ以上の所見を認める。

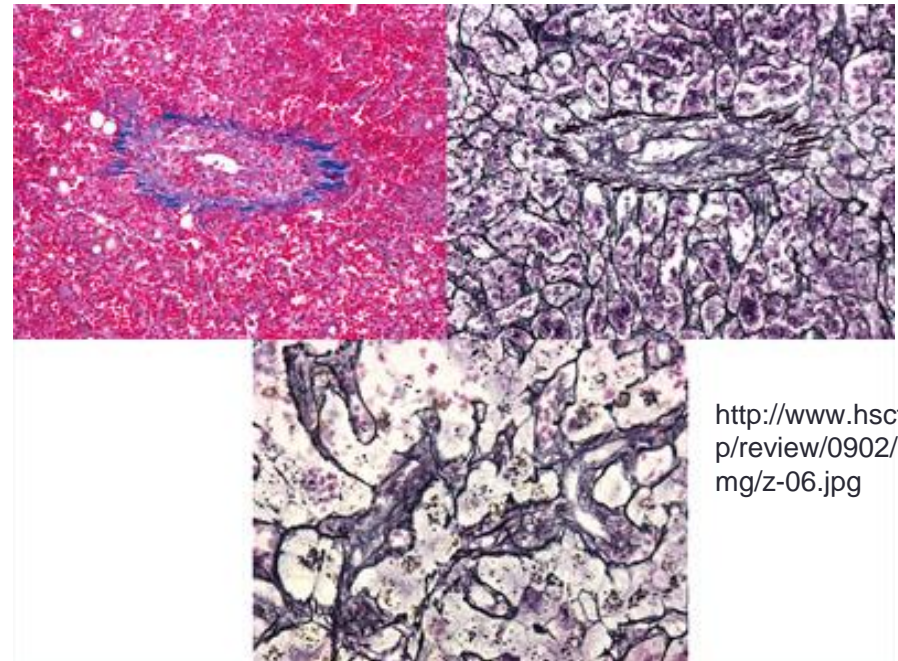
- a) 黄疸 (total bilirubin 2 mg/dl以上)
- b) 肝腫大と右上腹部痛
- c) 腹水あるいは原因不明の体重増加 (2%以上)

1.2 Jones等の基準²⁾ (Baltimore group)

移植後3週間以内に2 mg/dl以上の高ビリルビン血症をみとめ、以下の3つの所見の2つ以上を認める。

- a) 肝腫大
- b) 腹水
- c) 5%以上の体重増加

http://www.jshct.com/guide_pdf/1999gvhv2.pdf



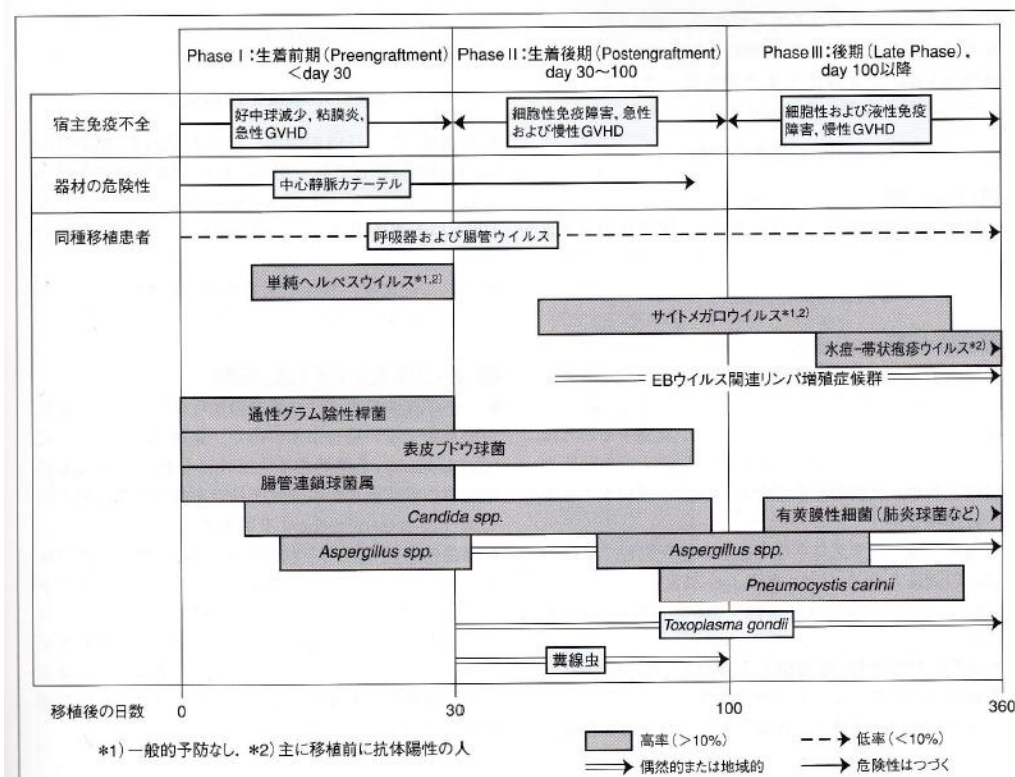
<http://www.hsct.jp/review/0902/img/z-06.jpg>

感染症

移植後は各々の段階で特有の感染症を起こす。

- 初期(~30day): 好中球減少と皮膚・粘膜バリアーの破綻。
- 中期(30~100day): 細胞性免疫の低下がメイン→リンパ球減少、CD4/8比低下。
- 後期(100day~): 細胞性+液性免疫低下→Ig低下。

※G-CSF投与は好中球減少期間の短縮と合併症の軽減に有効(生存率は変わらない)。



移植後再発

- 第1寛解期の同種移植後でも、3年で**10~30%**が再発する。
- 第2寛解期以降は**40~50%**、非寛解期では**70%**を越える。
- 再発後の治療
 1. **免疫療法**: DLI(ドナーリンパ球輸注)、再移植、サイトカイン療法
 2. 化学・放射線療法
 3. 緩和ケア

DLIや再移植をしないと長期生存は期待できない。

それでも奏効率は10~30%、長期生存率は10~20%にとどまる。

移植情報

- 前治療: CY/ivBU

CY: 60mg/kg day-7, -6

ivBU: 3.2mg/kg day-5 ~ -2

- ドナー情報

非血縁者(骨髄バンク)、関東地区、42歳男性

血液型: **一致** (B型Rh+)

HLA: **一抗原不一致(Cw抗原)、KIR不一致**

輸注細胞: 有核細胞数 1.54×10^{10} 個 = 2.1×10^8 個/患者体重(kg)

- GVHD予防: FK506 + short term MTX

MTX: 20mg/day day1、15.15mg/day day3, 6

FK506: 0.02mg/kg/day day-1より持続静注開始

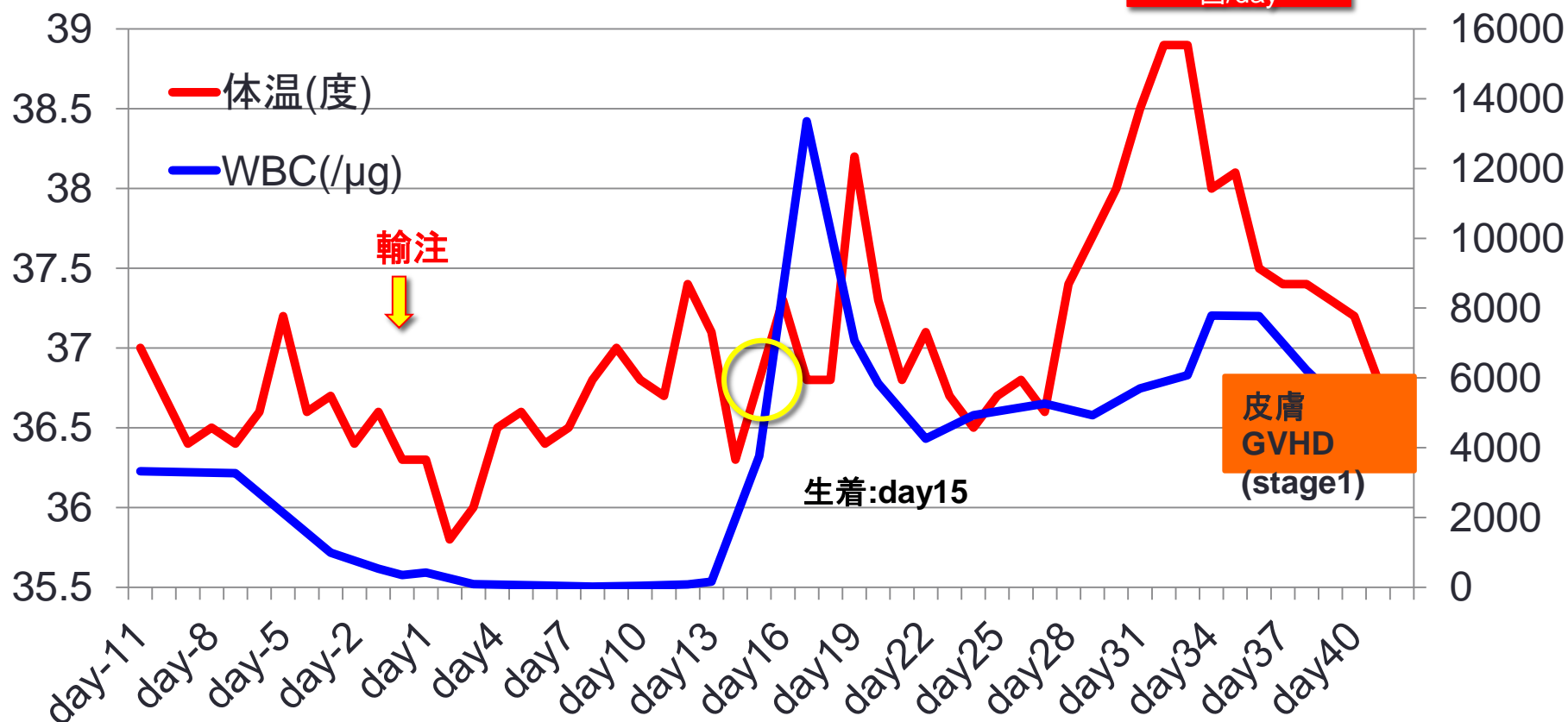
HLA抗原	ドナー	レシピエント
A	02:06	02:06
A	24:02	24:02
B	40:01	40:01
B	54:01	54:01
Cw	01:02	07:02
Cw	15:02	01:02
DRB1	04:05	04:05

移植の経過

前治療

CY
↓ ↓ ↓
ivBU
↓ ↓ ↓ ↓

免疫抑制薬



その後の経過

- day50に骨髓検査を施行
 - 芽球0.2%
 - 染色体は500/500細胞で**46XY**(=ドナー型)
 - AML1/MTG8遺伝子は50コピー未満(検出感度以下)
- 再発なし。ドナー細胞が生着している。
- day64に退院。
 - 今後は白血病の再発、慢性GVHDの発症に注意して外来フォローしていく。

移植における今後の展望

◇生存率の向上

全体として5年生存率は50%程度

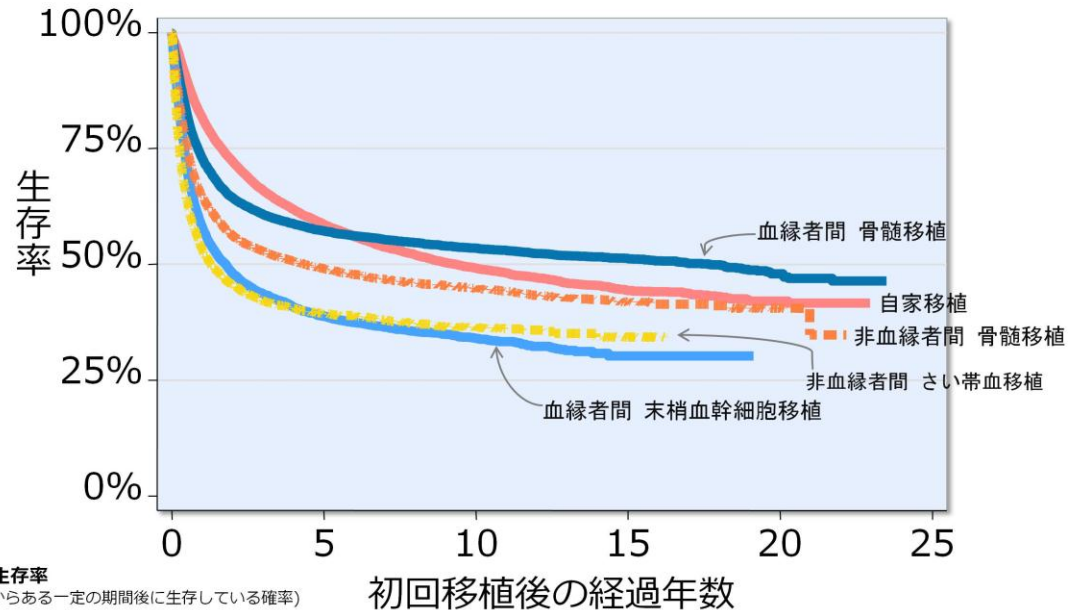
移植後の主な死因

1. 再発
2. GVHD
3. 感染症

移植後の成績

●●●移植種類別●●●

1991年～2013年に移植された登録例の生存率 (初回移植)



縦軸：生存率
(移植からある一定の期間後に生存している確率)

横軸：初回移植後の経過年数



JDCHCT
The Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation

24

これらを減らす試みが試行錯誤されている！

ご清聴ありがとうございました！

参照

- 著者:神田善伸 みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床 改訂版 医薬ジャーナル社 2012年
- 編者:森下剛久ほか 第三版改訂新版 造血幹細胞移植マニュアル 日本医学館 2004年
- 発行:電通サドラー・アンド・ヘネシー株式会社 企画:中外製薬 造血細胞移植 now & future @web - エキスパートナース向け情報記事
- 2014年度 日本における造血幹細胞移植の実績 | 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター
- 日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版