

血液疾患と無菌エリア

高松赤十字病院 血液内科
脇 房子

本館10階からの眺め

2017年5月18日 モーニングセミナー

BCR (Bioclean room) ってどんなところ？

1立方フィートの空気中に、

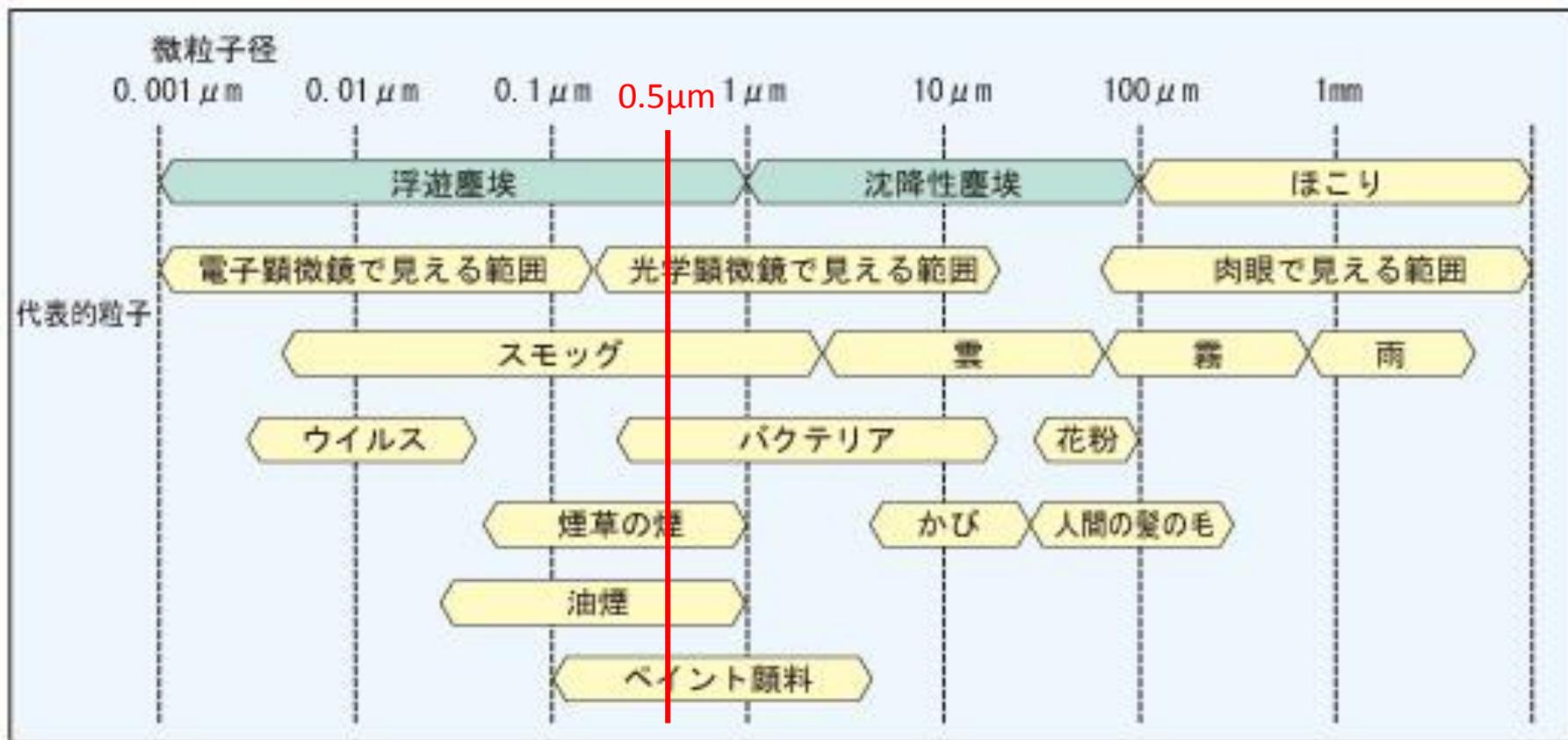
0.5 μm の塵やほこりが100個以下である状態。

通常の病室などはクリーン度が30~50万ほど。

Fed.Std.209D	0.1 μm	0.2 μm	0.3 μm	0.5 μm	5 μm	
クラス1	35	8	3	1	-	半導体工場
クラス10	350	75	30	10	-	
クラス100	3,500	750	300	100	-	精密工場 BCR
クラス1,000	35,000	7,500	3,000	1,000	7	
クラス10,000	-	-	-	10,000	70	
クラス100,000	-	-	-	100,000	700	自動車部品工場 手術室

ただし今はISO規格に移行されている。クラス100 = ISO 5 相当

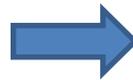
0.5 μm って？



当院の血液病棟



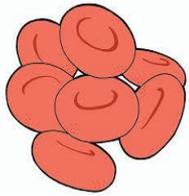
2016年11月 リニューアルOPEN



BCR 16床







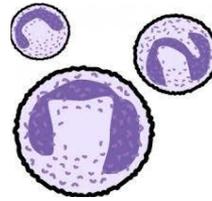
産生低下による貧血

- ・鉄欠乏性貧血
- ・慢性疾患に伴う貧血
- ・サラセミア
- ・鉄芽球性貧血
- ・慢性腎不全
- ・**再生不良性貧血**
- ・**骨髄異形成症候群**

消費亢進による貧血

- ・出血
- ・溶血性貧血
- ・DIC, TTP
- ・遺伝性球状赤血球症
- ・PNH
- ・脾機能亢進 etc

多血症



顆粒球系の異常

- ・**急性骨髄性白血病**
- ・慢性骨髄性白血病

リンパ球の異常

- ・**急性リンパ性白血病**
- ・慢性リンパ性白血病
- ・**悪性リンパ腫**
- ・**多発性骨髄腫**

好酸球の異常

- ・アレルギー
- ・寄生虫
- ・悪性腫瘍 etc



血小板産生低下

- ・再生不良性貧血
- ・白血病
- ・無効造血 (MDS, PNH)
- ・薬剤性
- ・骨髄抑制
- ・肝硬変
- ・ウイルス

消費亢進、分布異常

- ・免疫性 (ITP、膠原病)
- ・TTP, HUS
- ・DIC
- ・体外循環

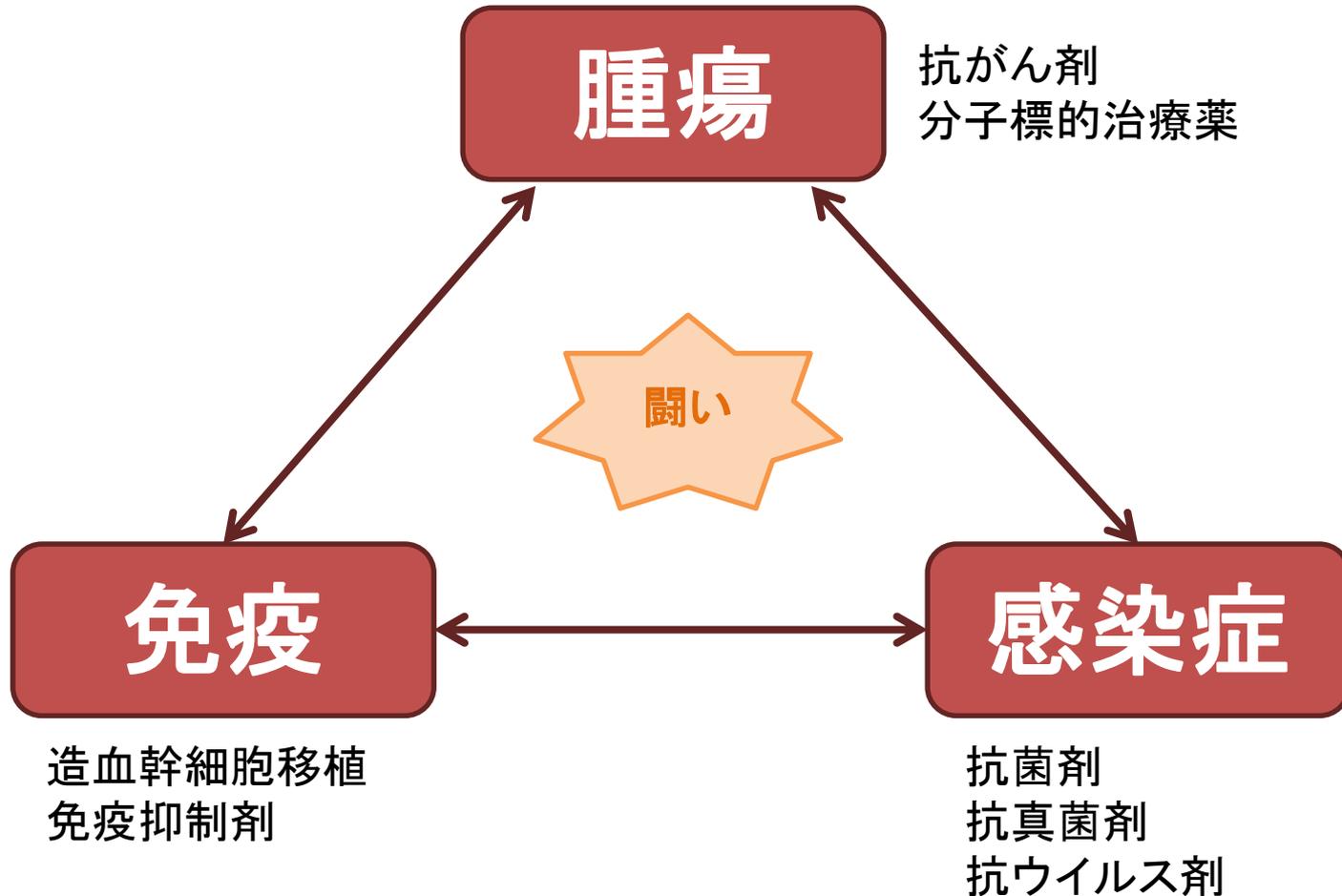
血小板機能異常

- ・Bernad-Soulier, etc

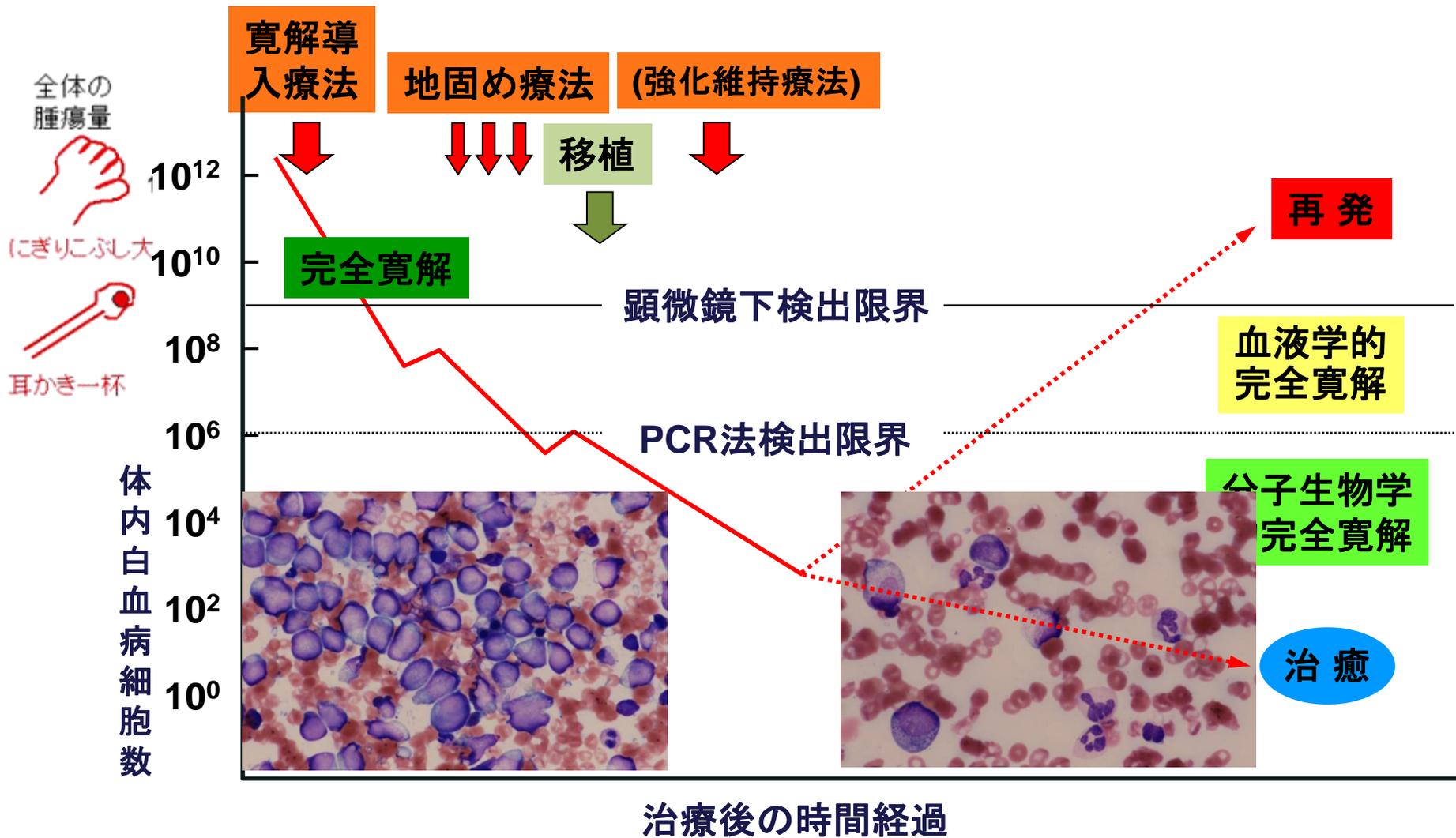
凝固異常

- ・血友病
- ・DIC etc

BCRではどんな治療がされている？

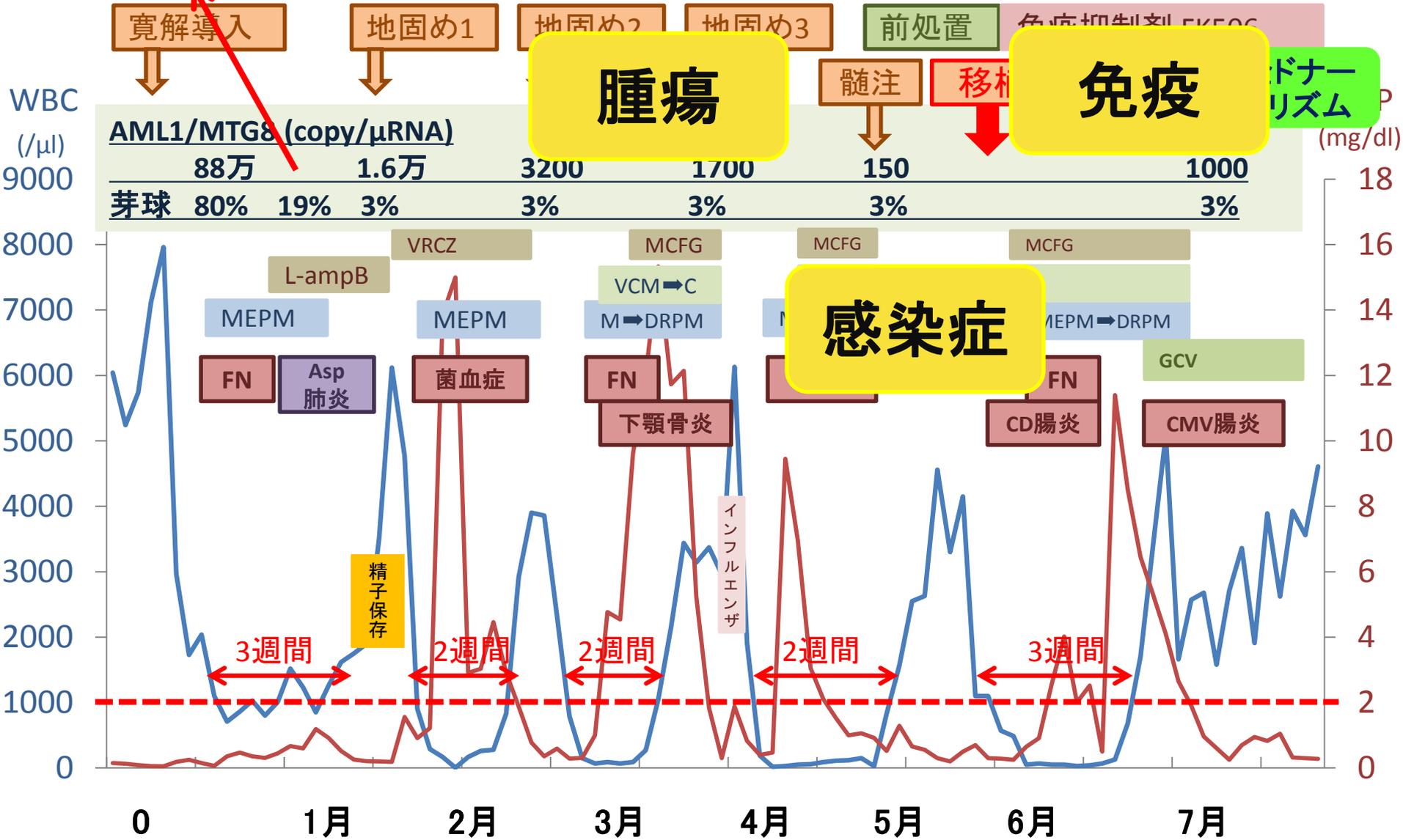


白血病の治療・治療目標



ドナー
検索開始

症例1) AML-M2 20歳代



発熱性好中球減少症 (FN) の初期治療

- ・発熱 : 腋窩温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$
- ・好中球減少症 : $< 500/\mu\text{L}$ 、または $< 1,000/\mu\text{L}$ で 48 時間以内に $< 500/\mu\text{L}$ になると予測される

- ・感染巣がないか症状の問診、診察
- ・血算、白血球分画、血清生化学検査
- ・必要に応じて胸部X線写真、検尿

MASCCスコアで評価

21点以上

20点以下

低リスク

高リスク

キノロンの予防投与なし

キノロンの予防投与あり

〔患者側の要因〕

- ・消化管の吸収に問題なく内服可能
- ・介護者がいる
- ・緊急時に来院する交通手段がある

- ・静脈治療を必要とする明らかな感染症
- ・消化器症状のため内服困難

外来で経口抗菌薬治療

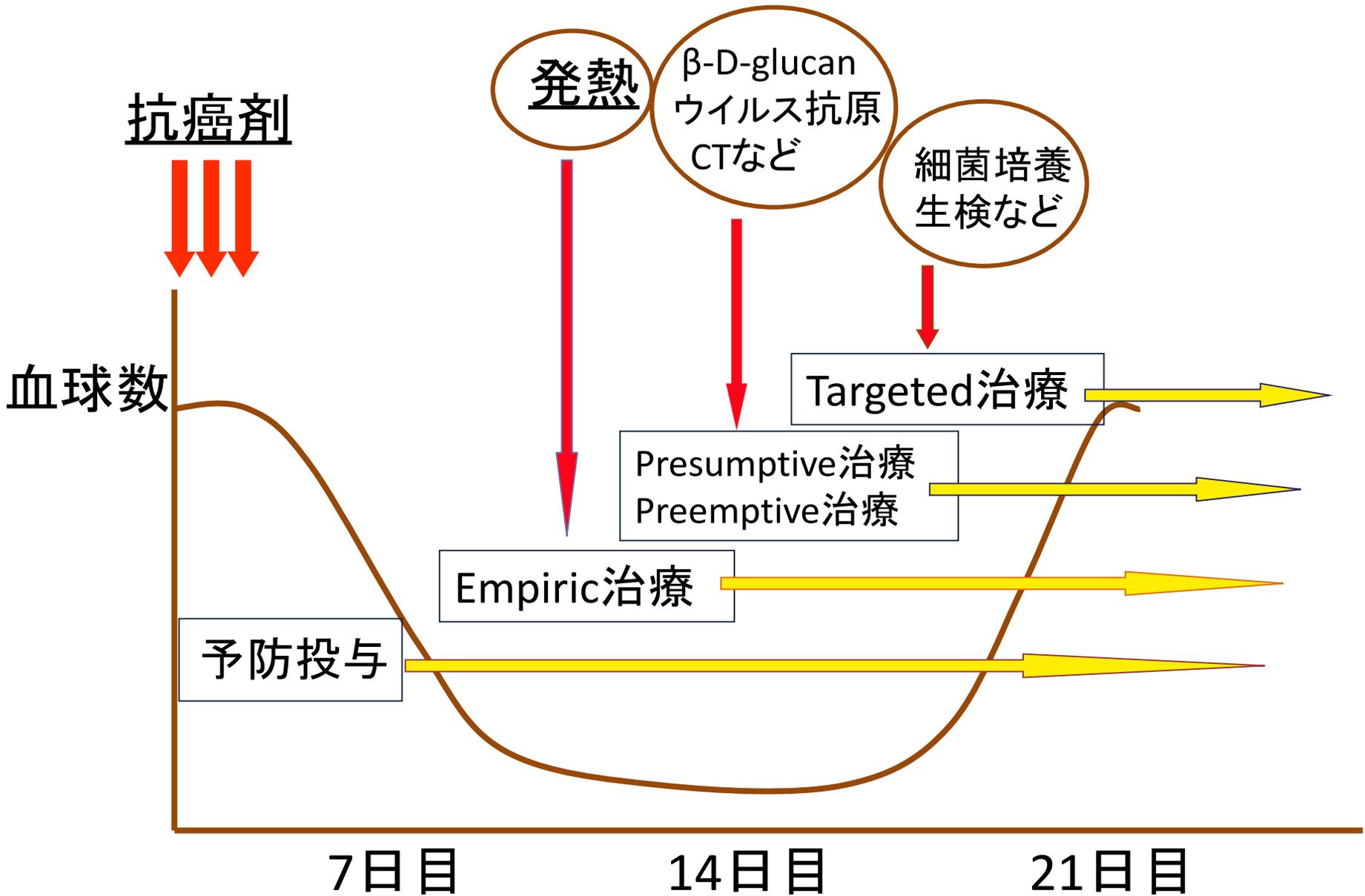
- ・クラビット^R
- ・(シプロキサ^R + オーグメンチン^R)
- ・治療初期は十分な観察を行う

入院で静注抗菌薬治療

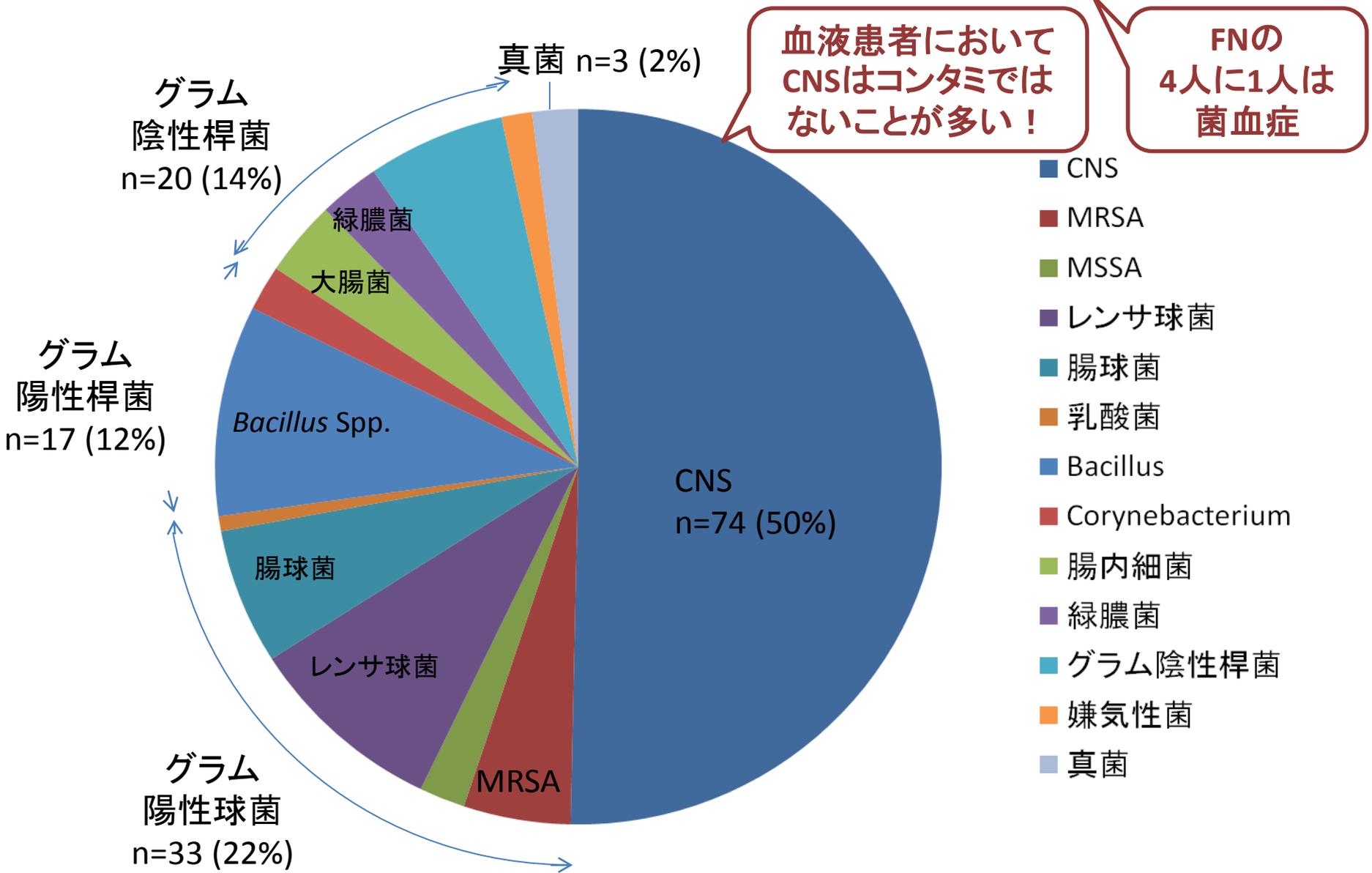
抗緑膿菌作用を持つ β ラクタム薬(単剤)を
経静脈投与
・マキシピーム^R、メロペン^R
セフトチジム^R、(ゾシン^R)

臨床所見、画像、培養結果に基づいて適
正な抗菌薬を併用する
・血行動態が不安定、蜂窩織炎を合併、
MRSAなど薬剤耐性グラム陽性菌感染症
が疑われる場合は抗MRSA薬を併用
・敗血症性ショック、肺炎、緑膿菌感染を
合併した重症例はAGまたはキノロン併用

化学療法における感染対策



造血器悪性腫瘍患者における菌血症の内訳



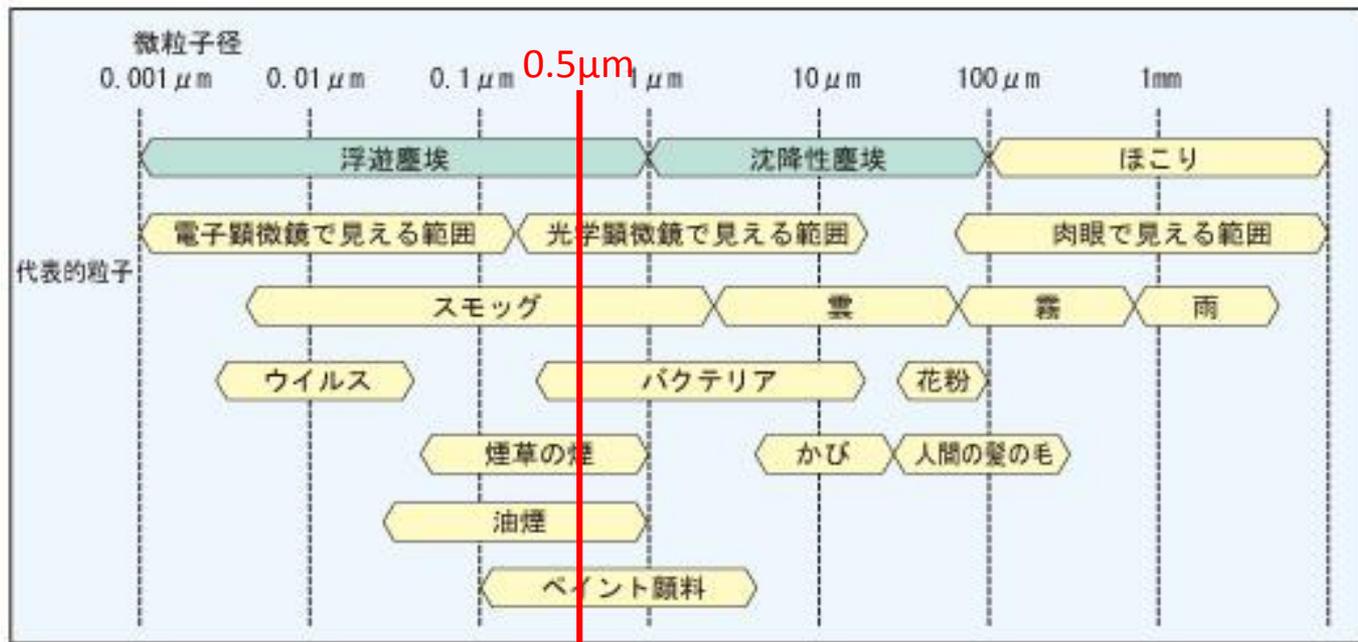
血液患者において CNSはコンタミではないことが多い！

FNの 4人に1人は 菌血症

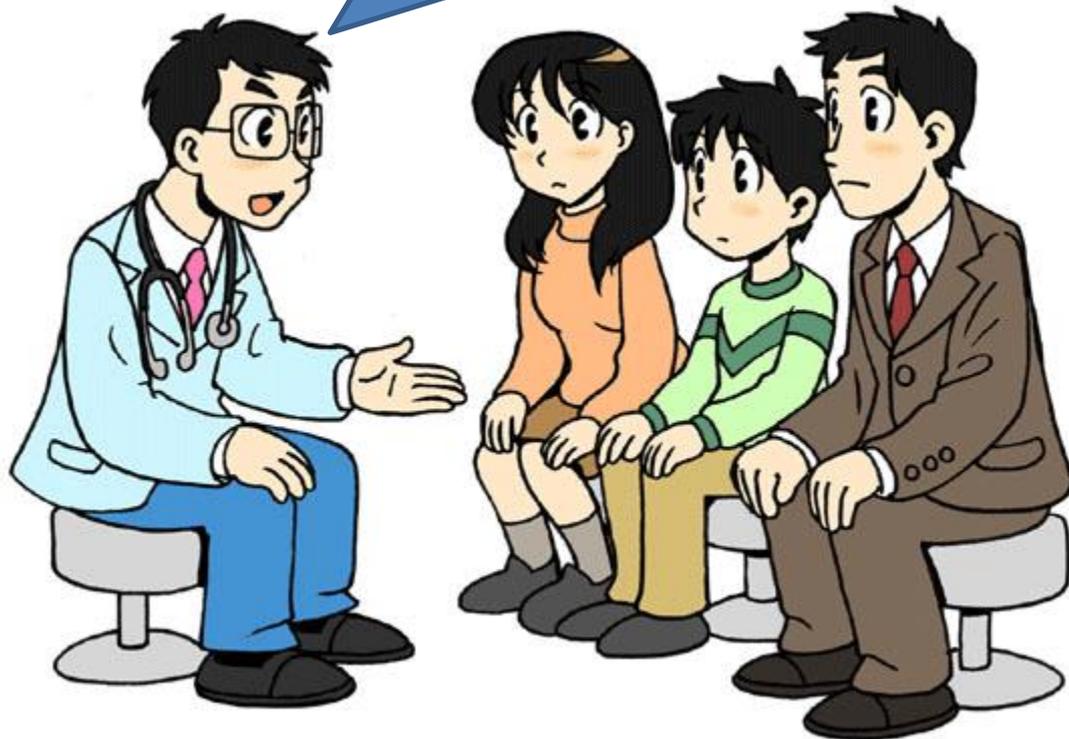
- CNS
- MRSA
- MSSA
- レンサ球菌
- 腸球菌
- 乳酸菌
- Bacillus
- Corynebacterium
- 腸内細菌
- 緑膿菌
- グラム陰性桿菌
- 嫌気性菌
- 真菌

クリーンルームは本当に無菌？

- アスペルギルス肺炎は有意に減少。
- 埃に乗っている細菌などは多少防げるが...
- 感染症の大半は口腔内や腸管の常在菌



「無菌室」と呼ばれている病室は、特別な空調設備（高性能フィルター）を使用して、きれいな空気を循環させている病室です。特に、カビの一種である「アスペルギルス」を除去し、**アスペルギルス肺炎を予防する効果**があります。「無菌室」という名前のため、誤解されやすいですが、**決して菌のいない部屋ではありません。**



60歳代 自家末梢血幹細胞移植

節外性NK/T細胞リンパ腫-鼻型

SMILE療法 4コース後 PR

既往歴)2型糖尿病、アルコール性肝硬変

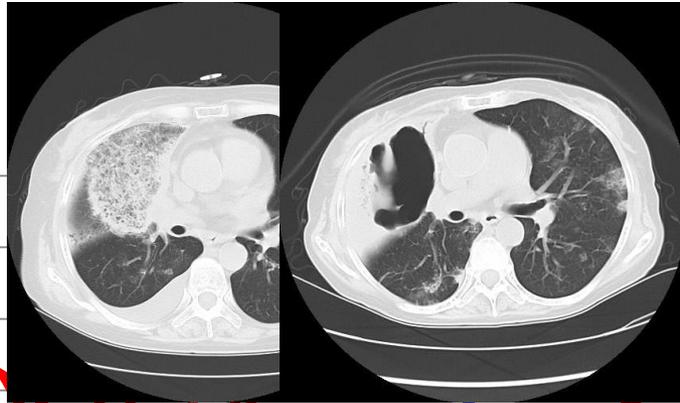
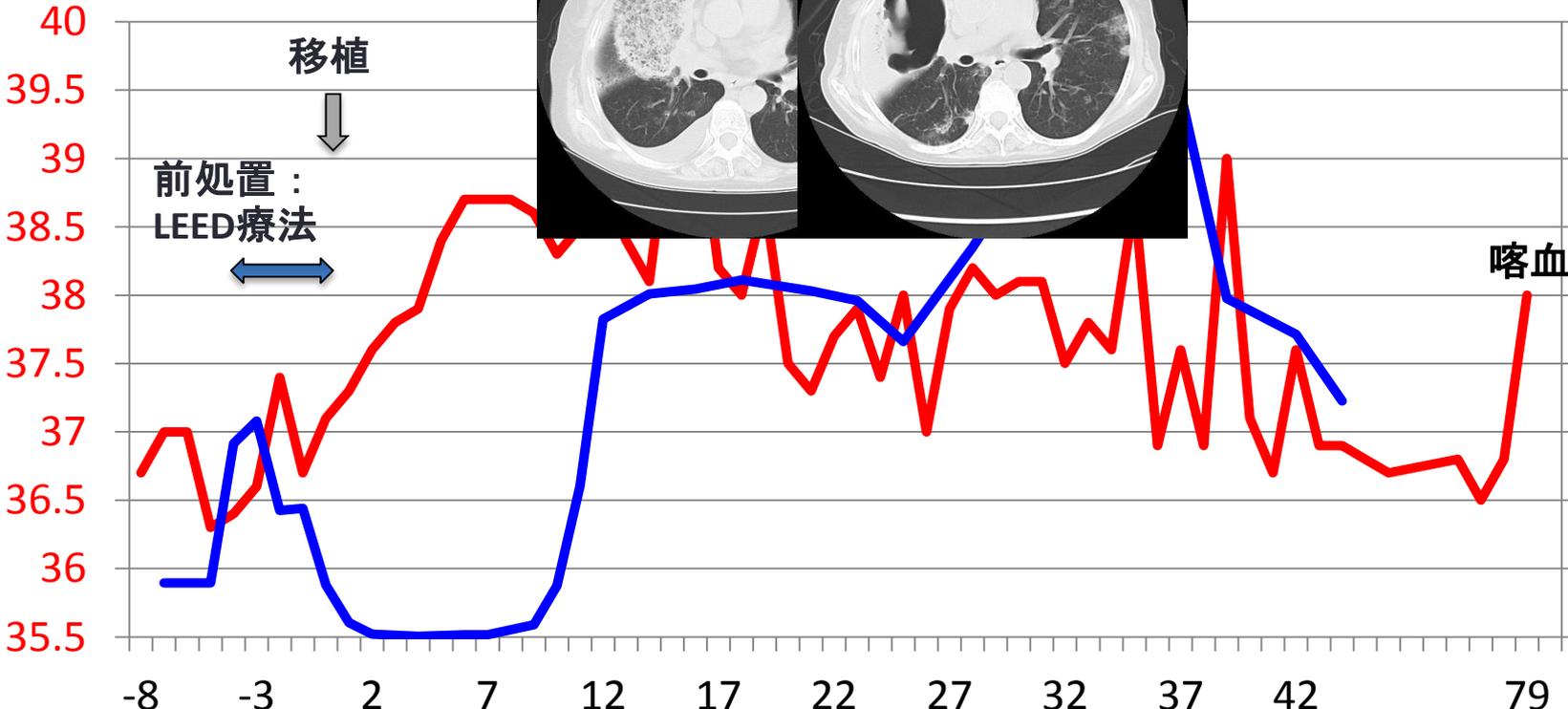
抗菌薬



抗真菌薬



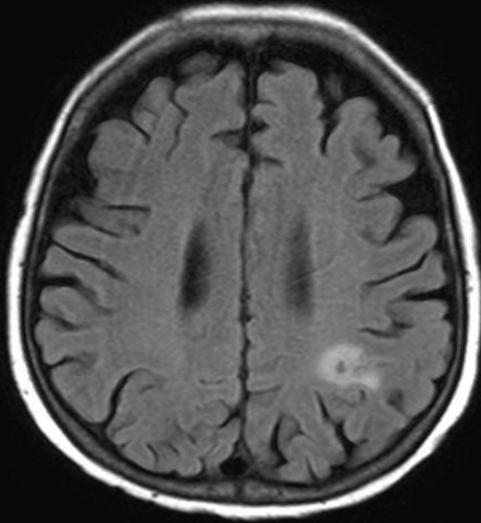
体温(度)



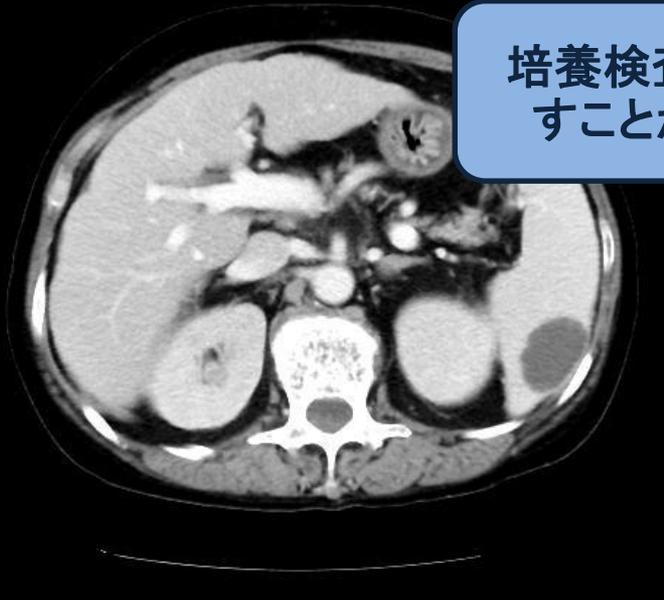
WBC(/μl)

咯血

FLAIR



enhance CT



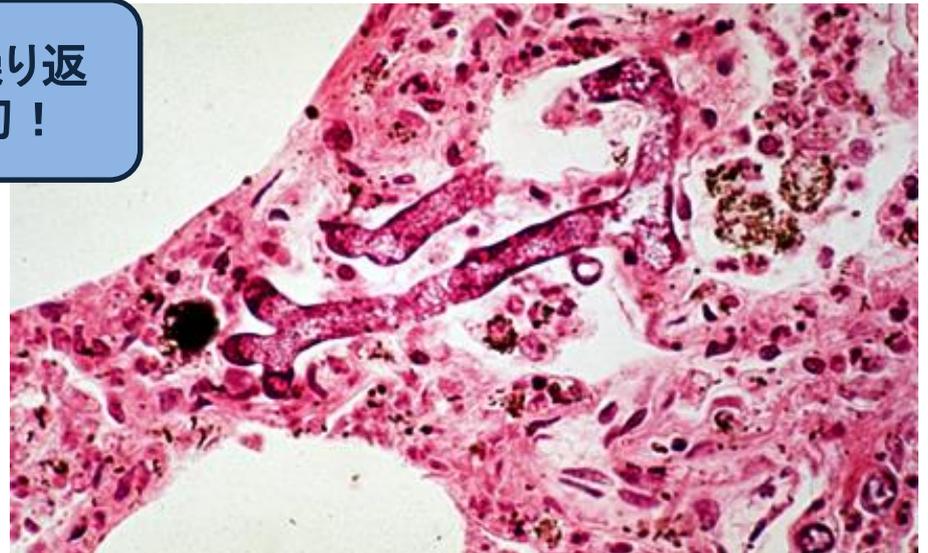
培養検査を繰り返すことが大切！

便培養、喀痰培養から
Cunninghamella sp. (ムコールの一種) が同定された。

大脳、脾臓にも病変を認める。
→ **播種性ムコール症**と診断。

ムコールのrisk factor: リンパ腫、DM、アルコール、副鼻腔病変 etc

※経過中、 β -Dグルカン、Asp抗原は陰性であった。



Hyphae in lung tissue, hematoxylin and eosin stain. Courtesy of www.doctorfungus.org. Copyright ©2007.

血液悪性腫瘍患者の感染症

- 発熱性好中球減少症 (Febrile neutropenia; FN)
 - 口腔粘膜や腸粘膜からの Bacterial translocation が多い;
MRCNS, 腸球菌, E.coli, etc.
- カテーテル関連菌血症 (CR-BSI)
 - MRCNS が最多
- 侵襲性肺アスペルギルス症
- ムコール症
- カンジダ肝膿瘍

監視培養で菌
は想定可能

口の中はいつもきれ
いにしてくださいね！



血液内科 三種の神器

マルク

||
骨髓穿刺

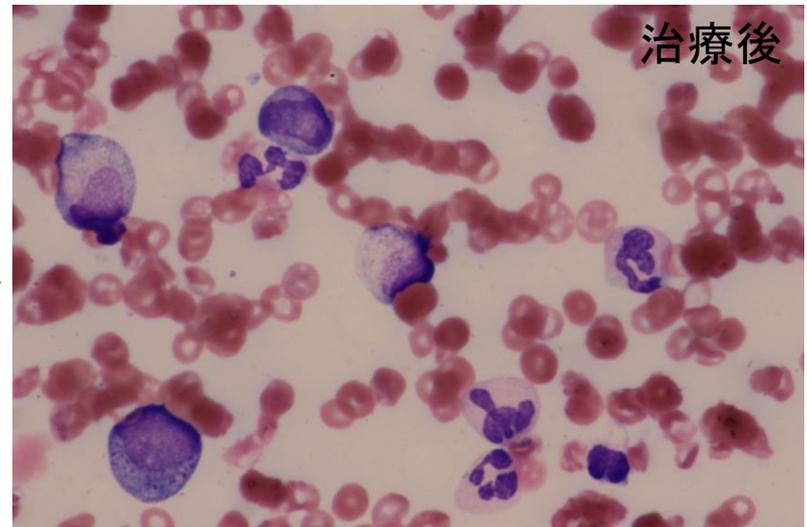
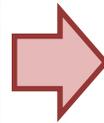
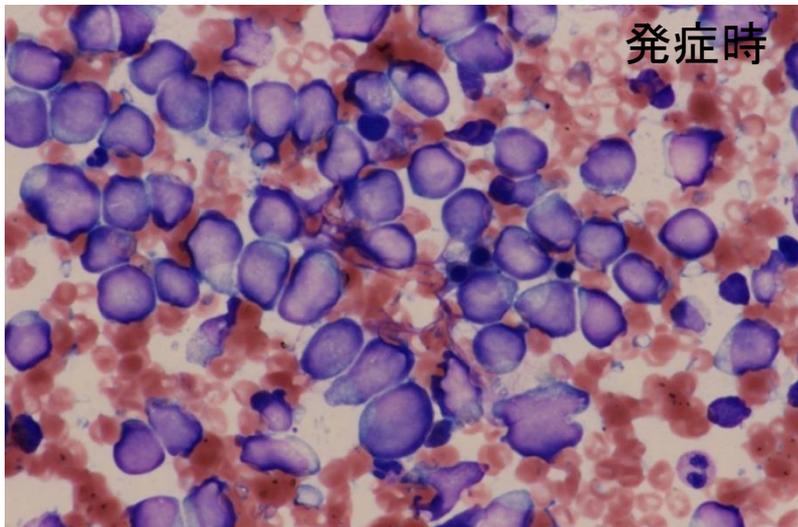
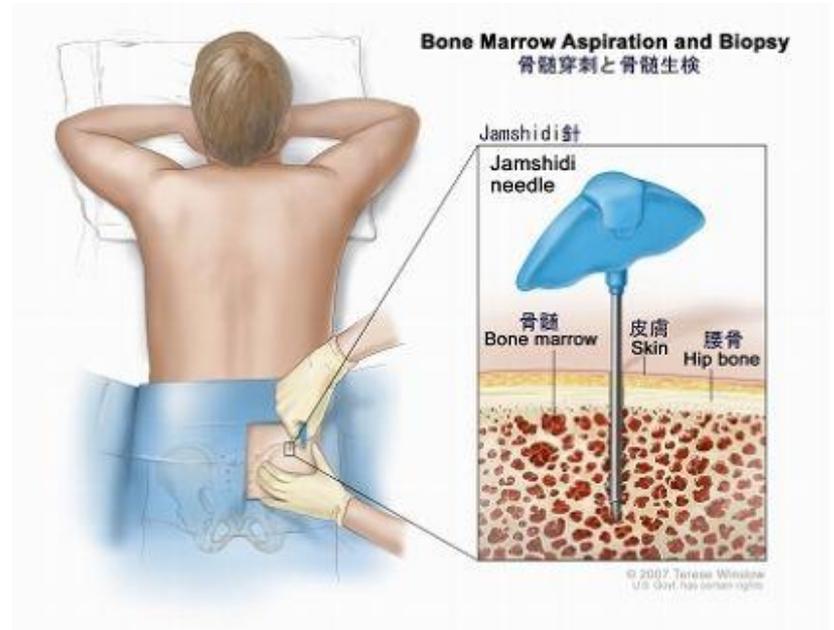
髄注

||
腰椎穿刺

CVC

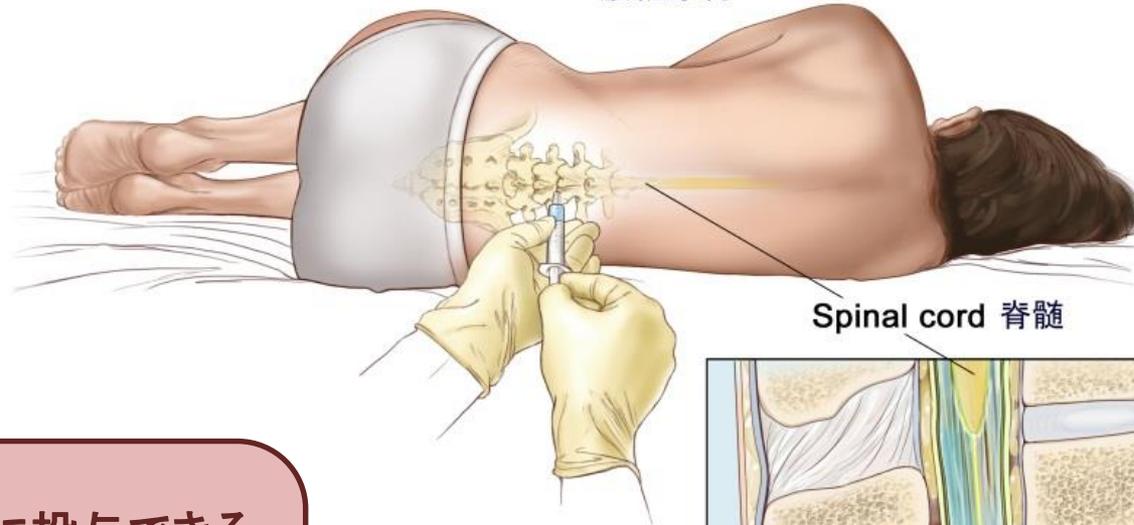
骨髓穿刺(マルク)

顕微鏡を自分で見て、
診断と治療効果判定
ができる。

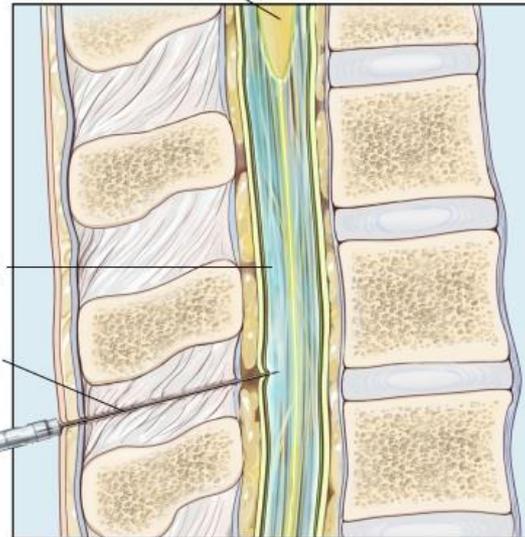


腰椎穿刺 & 髄注

Lumbar Puncture
腰椎穿刺



Spinal cord 脊髓



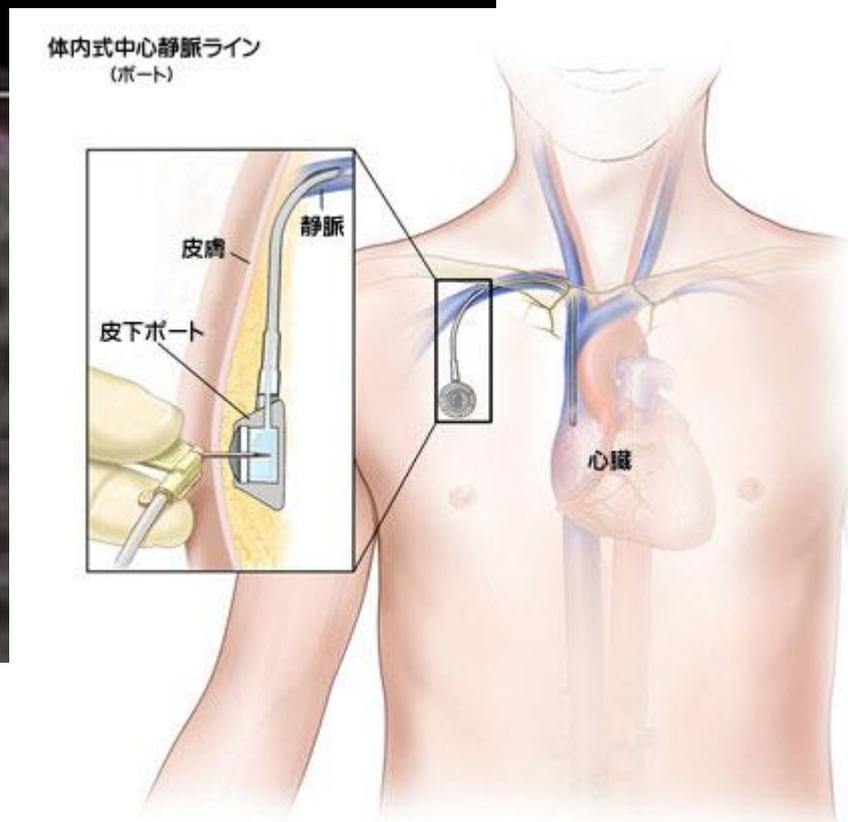
脳脊髄液
Cerebrospinal fluid

穿刺針
Spinal needle

髄腔内に投与できる
抗がん剤

メソトレキセート; MTX
シタラビン; AraC

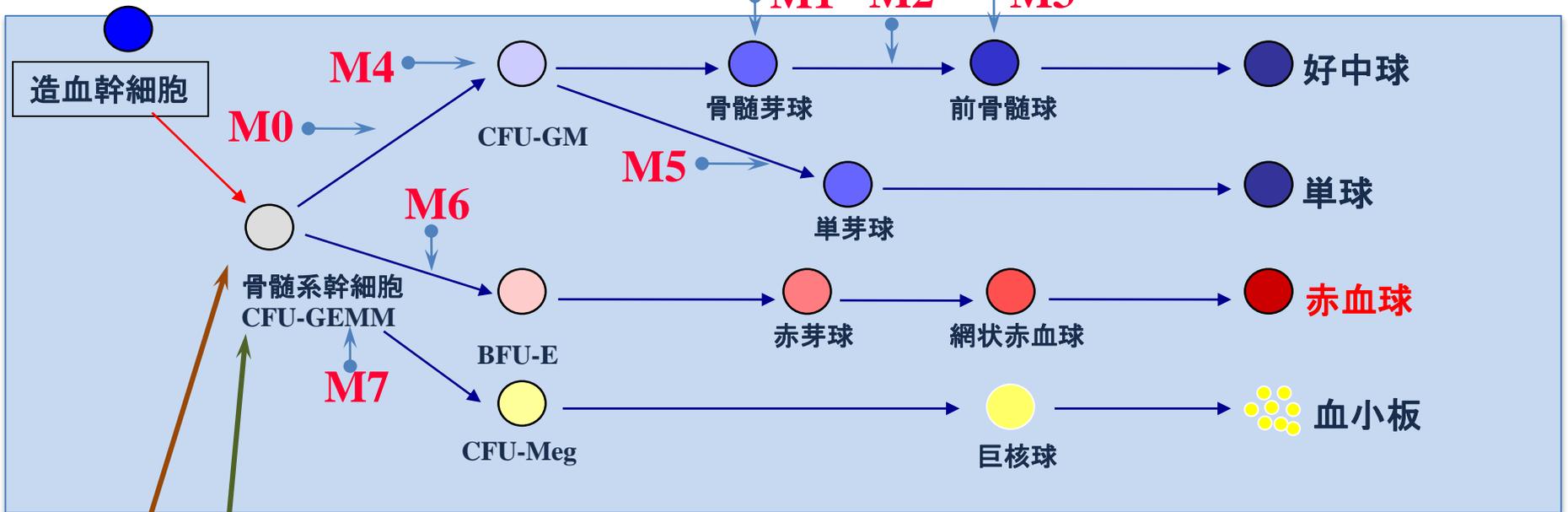
中心静脈カテーテル or ポート



血球の分化と骨髄系腫瘍

急性骨髄性白血病

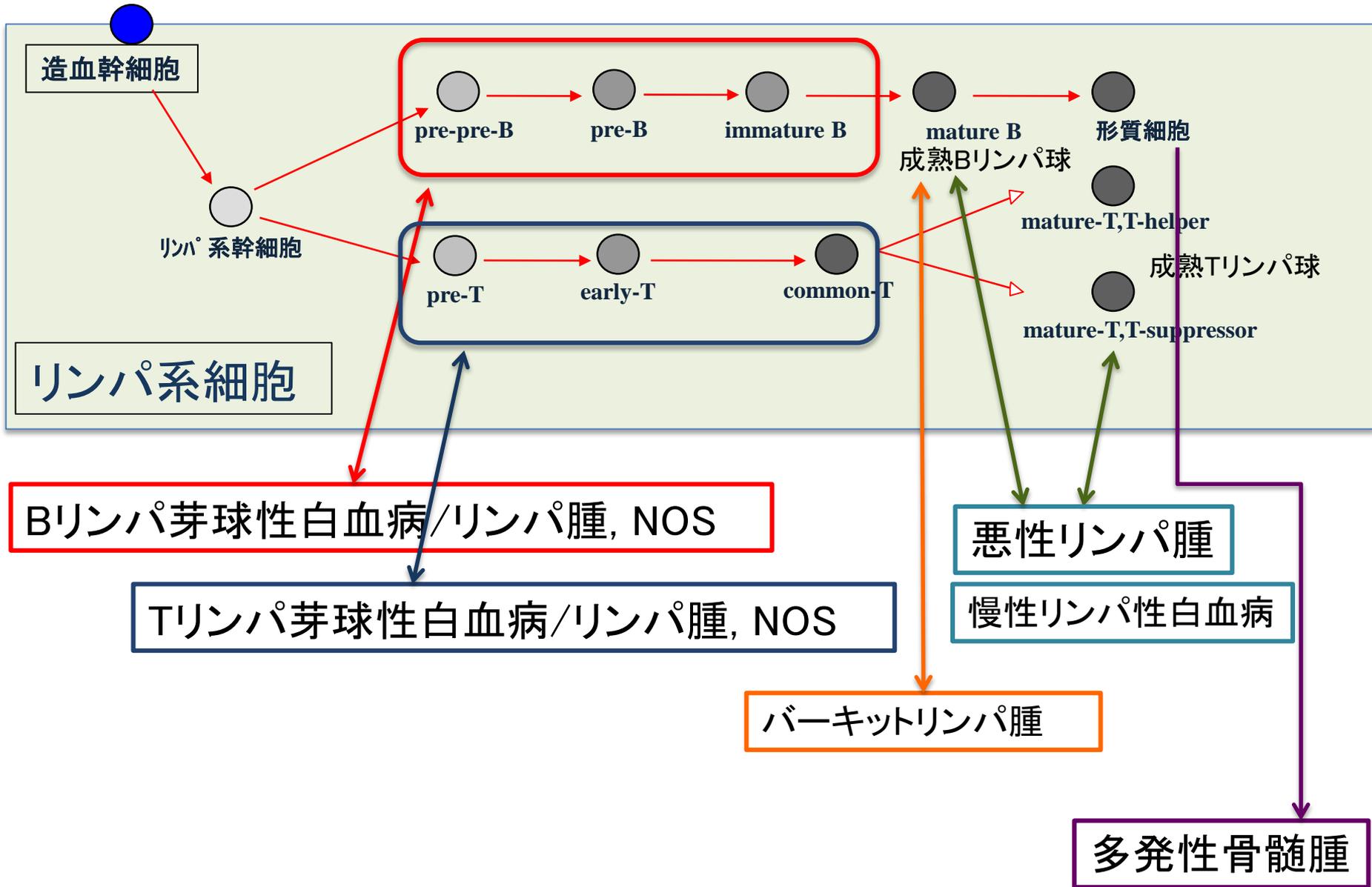
骨髄系細胞



慢性骨髄性白血病

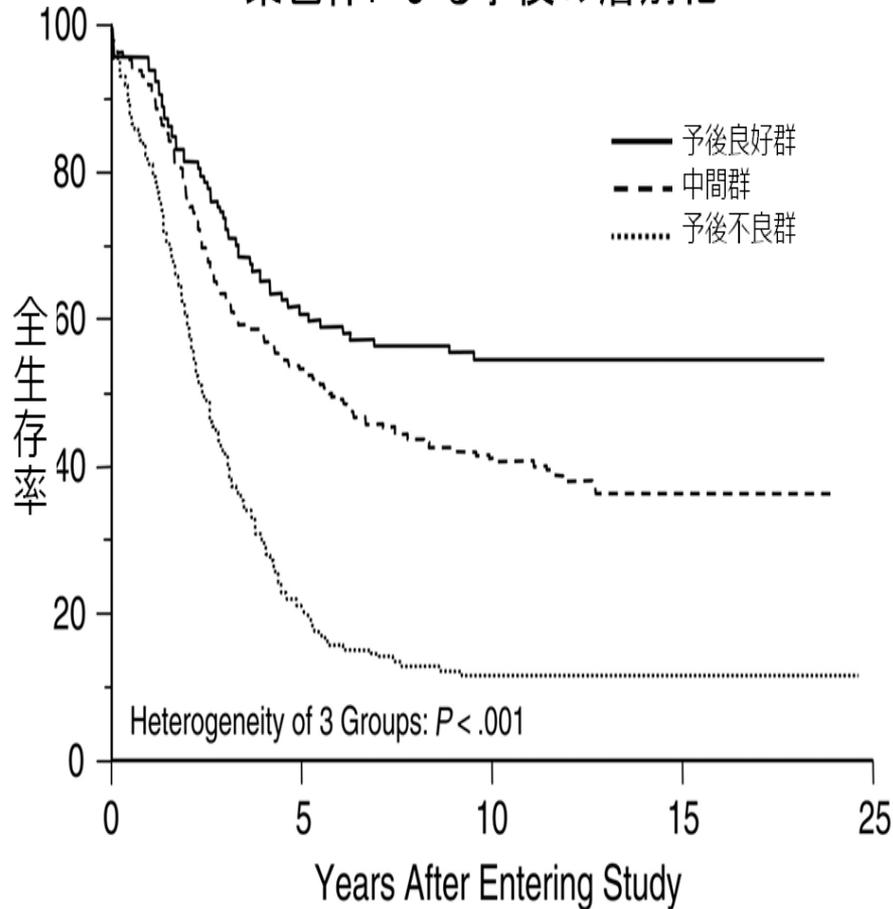
骨髄異形成症候群

血球の分化とリンパ系腫瘍



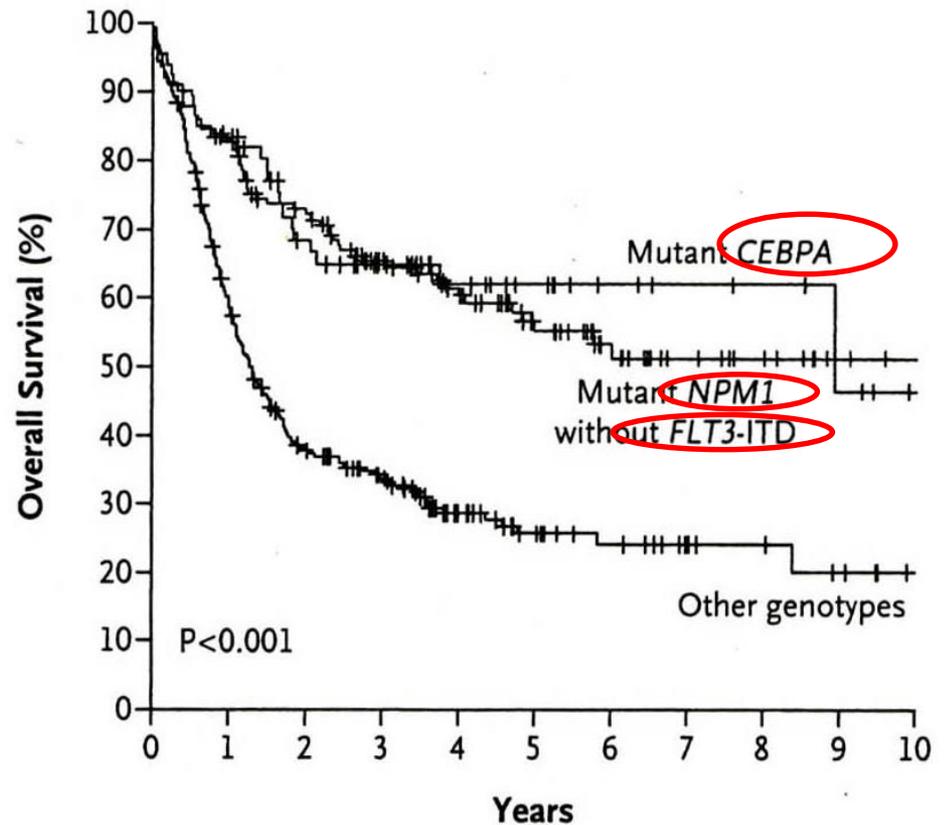
急性骨髄性白血病

染色体による予後の層別化



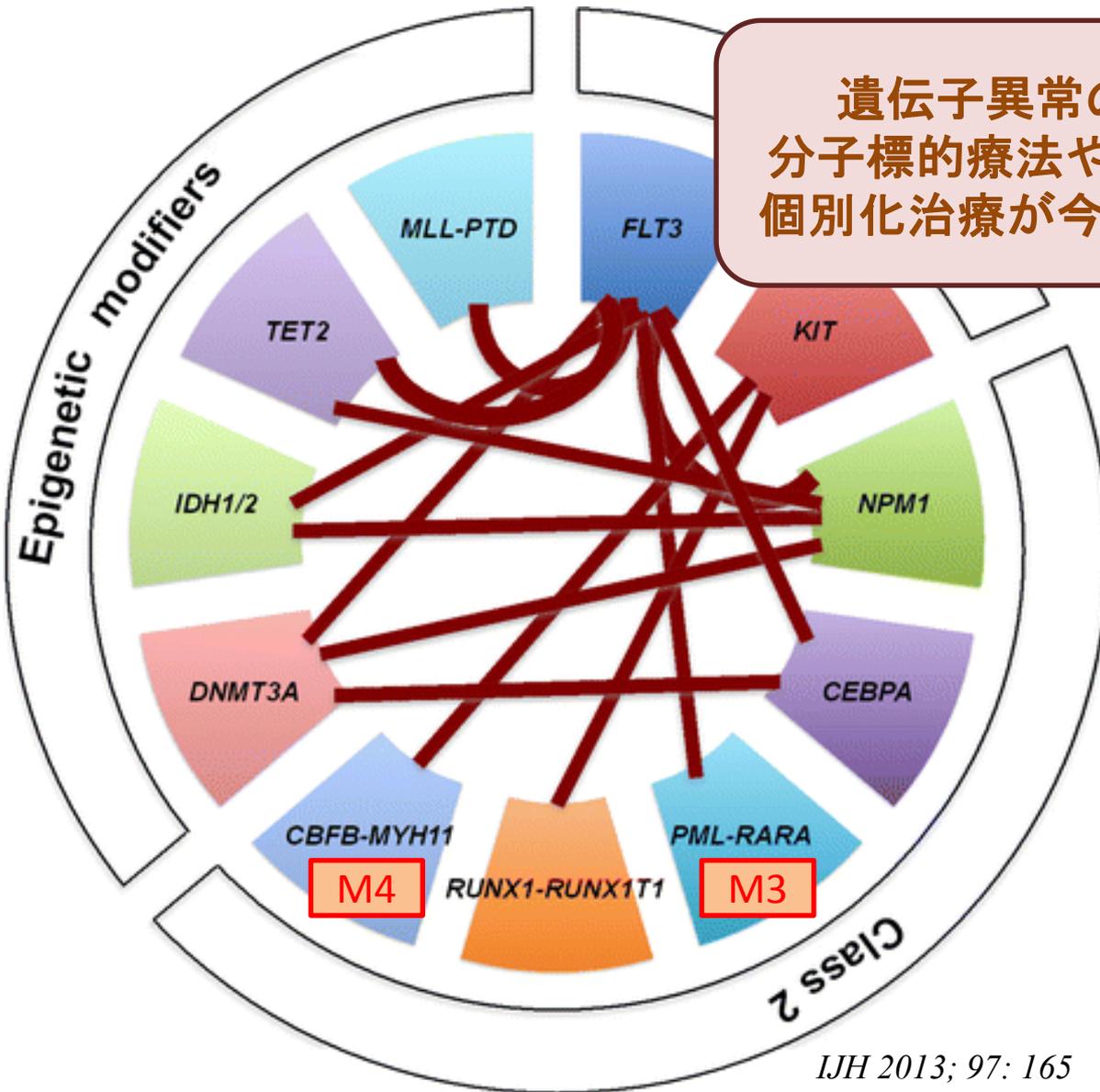
Blood. 2005;106:1154

遺伝子変異による予後の層別化



N Engl J Med 2008; 358:1909

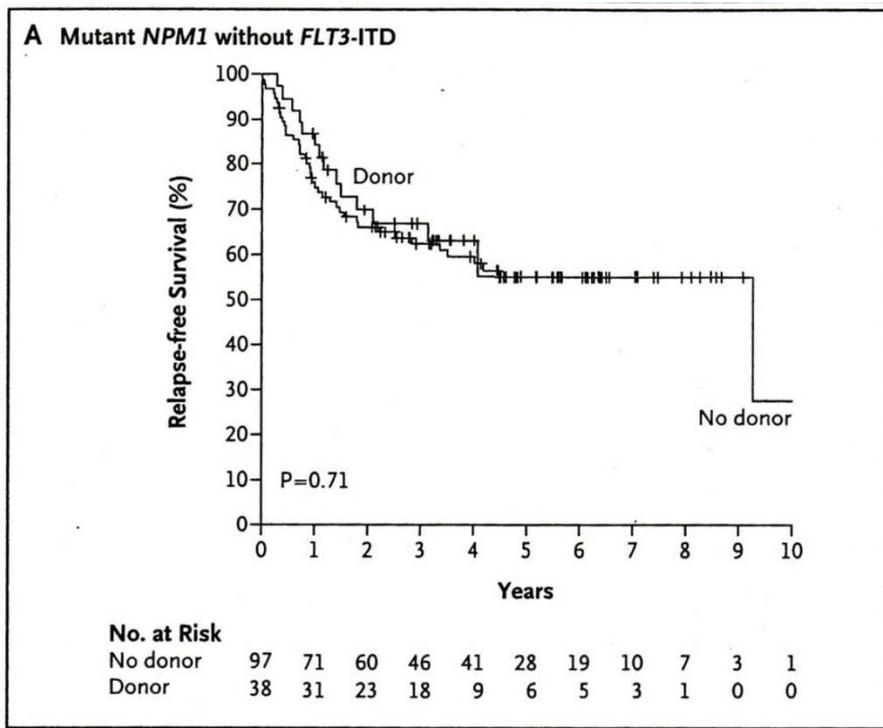
AML発症に関わる遺伝子



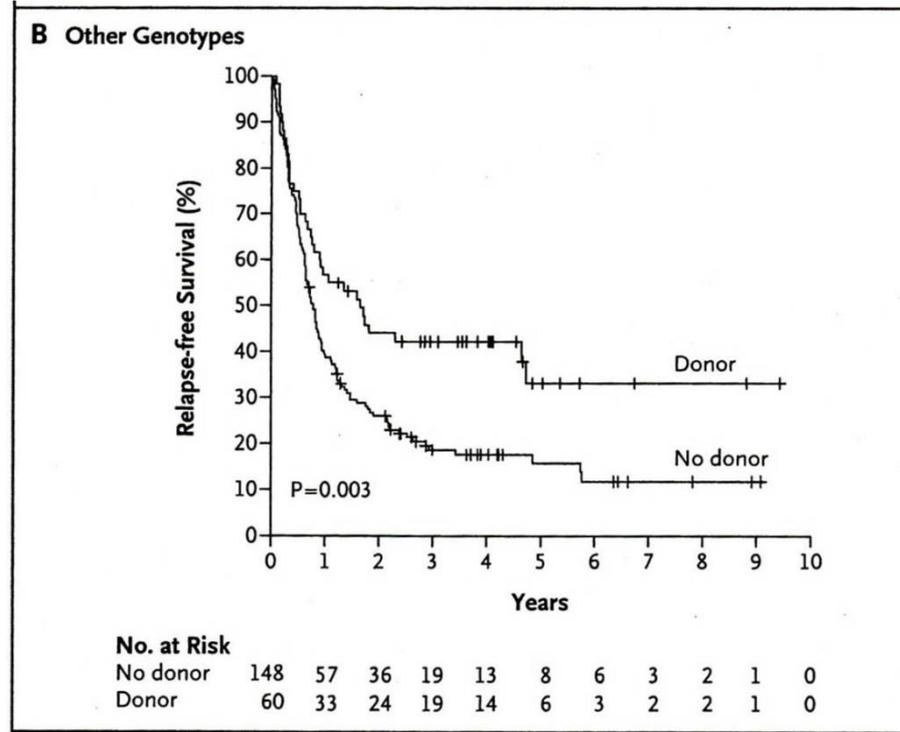
遺伝子異常の発見と予後予測により、分子標的療法や同種造血幹細胞移植などの個別化治療が今後有用となる可能性が高い。

- CBF-AMLでもKIT, FLT3を併せもつ症例は予後不良。
- CN-AMLでNPM1変異は寛解導入に良好な因子
- FLT3-ITD変異は予後不良
- CEBPA変異 + NPM1変異 + FLT3-ITD変異陰性は予後良好 (NCCNガイドライン)

CR到達患者でのHLA適合ドナーの有無による無再発生存率の違い



Mutant *NPM1* without *FLT3*-ITD
 →同種骨髄移植での治療成績向上が得られない。



Other Genotypes
 →同種骨髄移植により治療成績向上が得られる。

AMLの予後分類(NCCNガイドライン)

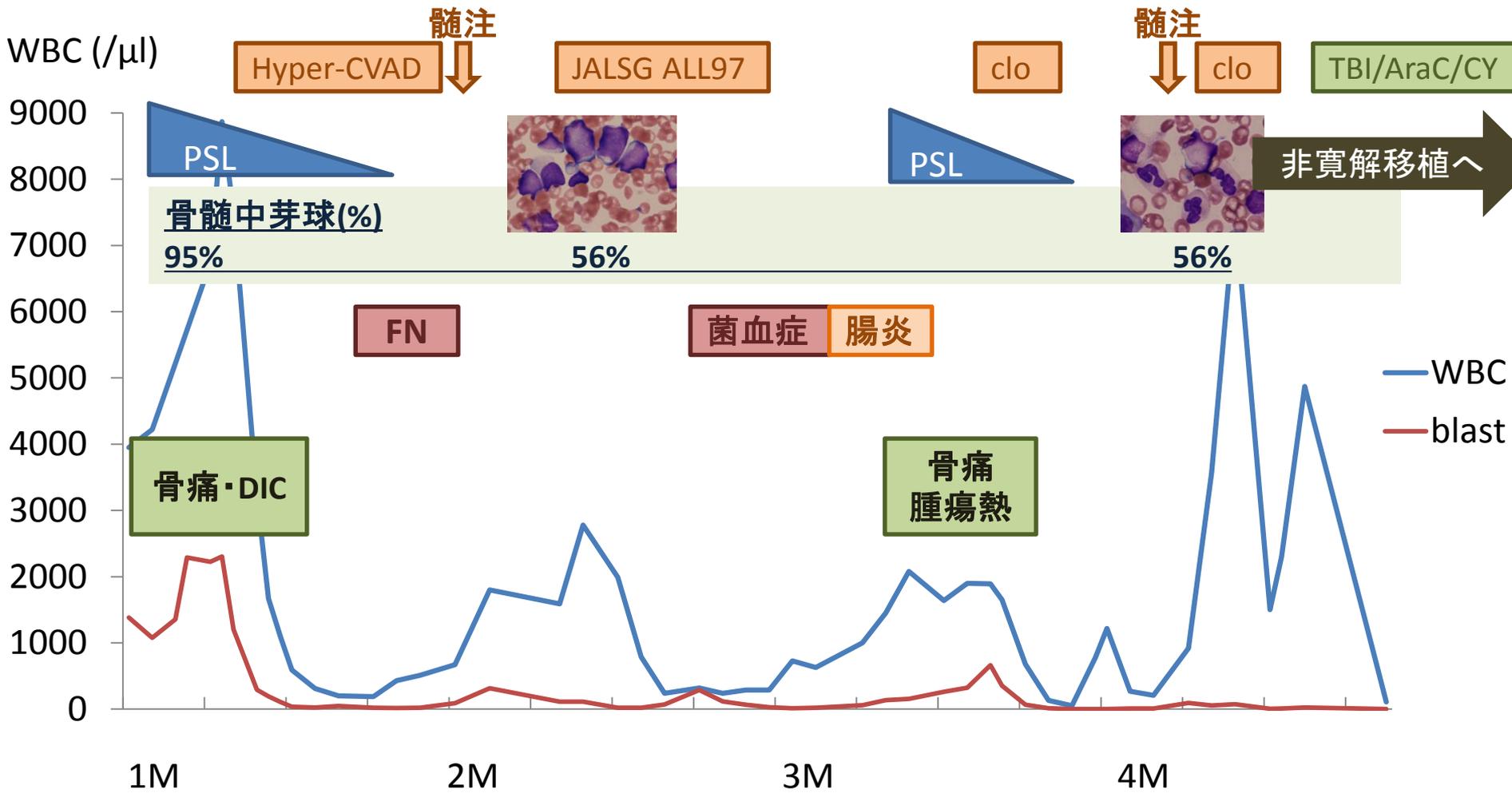
	染色体核型	遺伝子異常
予後良好群	inv(16), t(8;21), t(15;17) (付加的染色体異常の有無を問わない)	CN-AMLにおけるNPM1変異 CN-AMLにおけるCEBPA変異 (いずれもFLT3-ITD変異陰性)
中間群	正常核型, +8, t(9;11), その他の予後良好にも不良にも属さない染色体異常	t(8;21), inv(16)患者における c-kit 異常
予後不良群	複雑核型 (3個以上の異常), -5, -7, 11q23異常(t(9;11)を除く), inv(3), t(3;3), t(6;9), (9;22), 5q-, 7q-	正常核型における FLT3-ITDのみの異常

同種造血幹細胞移植の適応

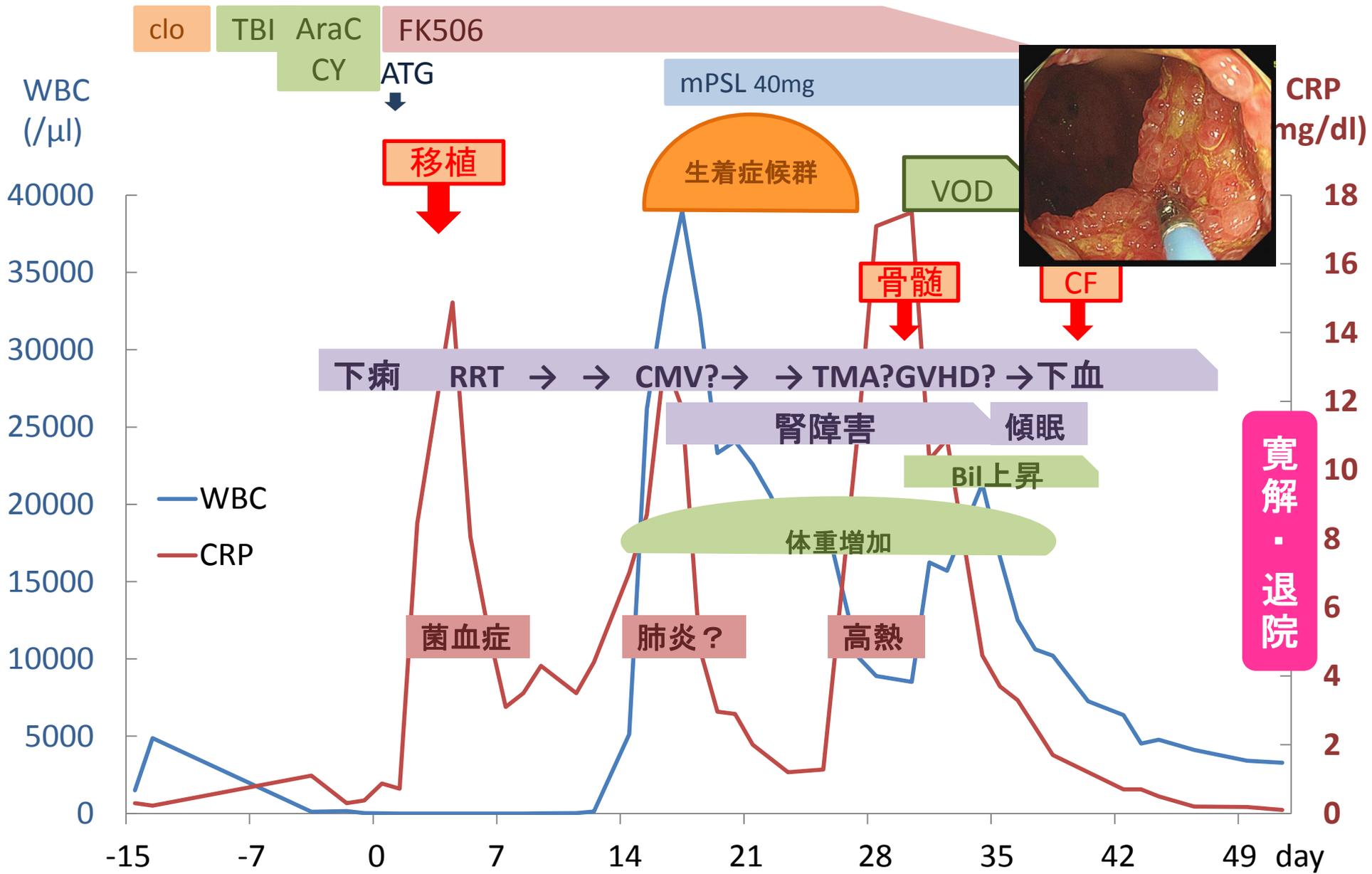
- ◆ AMLでは予後中間～不良患者で適応。
- ◆ 染色体異常、遺伝子変異、寛解の有無等総合的に判断。
- ◆ ある一定の確率で治癒 or 長期生存が望める。
- ◆ 抗がん剤が全く効かない患者の一部で同種免疫効果によりミラクルが起こり得る！

移植医の
醍醐味..

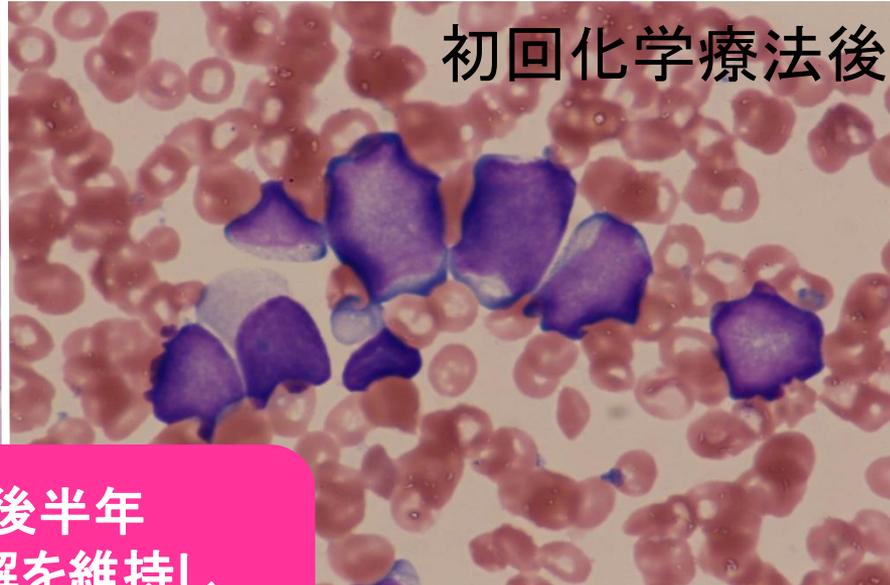
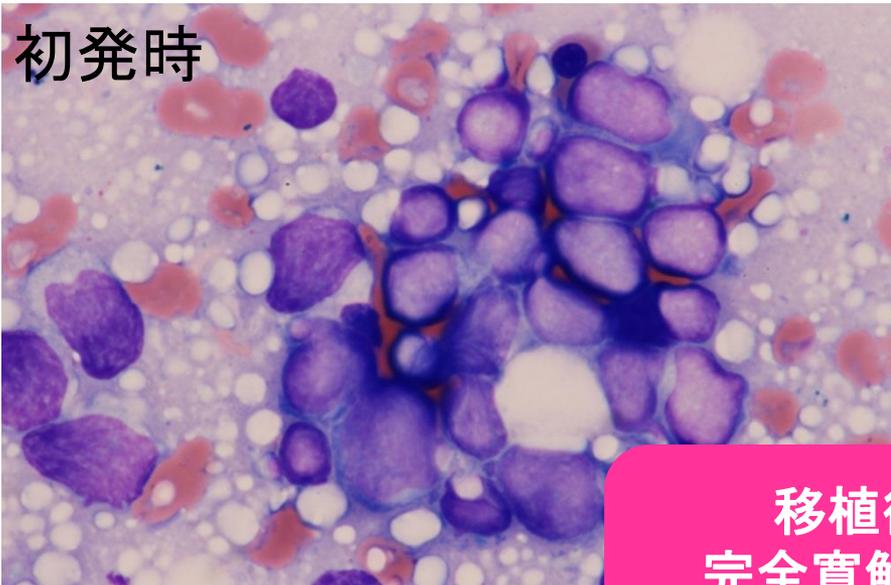
症例2) 30歳代 急性リンパ性白血病



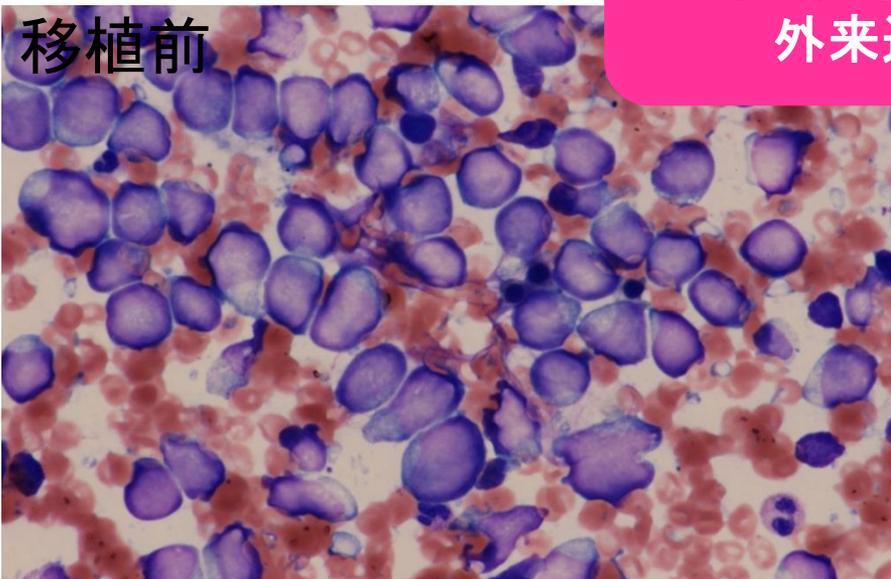
症例2) 30歳代 血縁者間末梢血幹細胞移植



症例2) 骨髓像



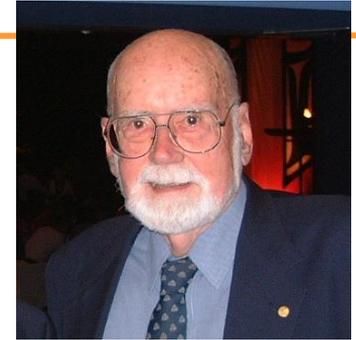
移植後半年
完全寛解を維持し
外来通院中



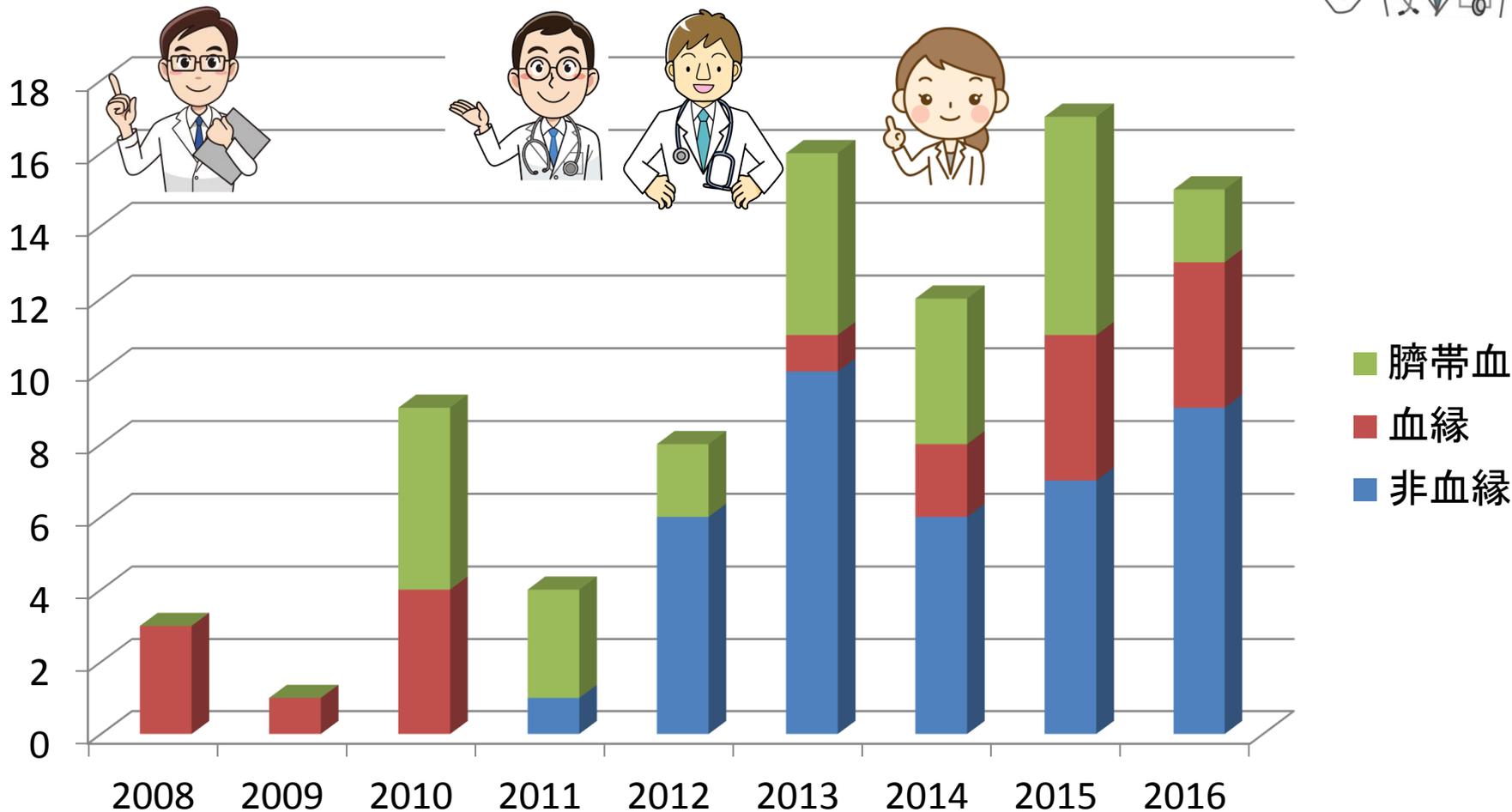
完全ドナーキメラ!

骨髄移植の歴史

- 1968年 HLAの発見によりThomasらが最初の骨髄移植
- 1974年 **日本で最初**の骨髄移植
- 1986年 「世界の中心で、愛をさけぶ」主人公が白血病
- 1988年 **四国で最初**の骨髄移植(香川医科大学)
- 1991年 日本骨髄バンク 設立
- 1993年 骨髄バンクを介した移植の第1例
- 1997年 **高松赤十字病院で最初**の血縁者間移植
- 2002年 香川医科大学が骨髄バンク認定移植施設に
- 2010年 高松赤十字病院が臍帯血バンク認定移植施設に
- 2011年 **高松赤十字病院が骨髄バンク認定移植施設に**



高松日赤の移植の歴史



臍帯血バンク施設に

骨髄バンク施設に

四国
No.1

四国
No.1

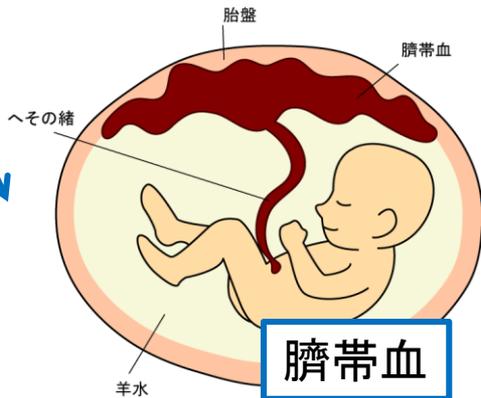
移植

造血幹細胞採取

HLA適合
ドナー検索

患者

ドナー



移植



骨髓採取風景

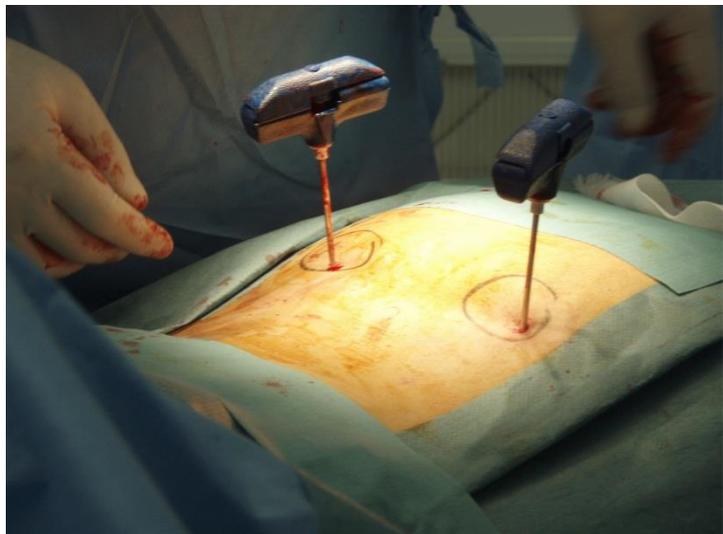
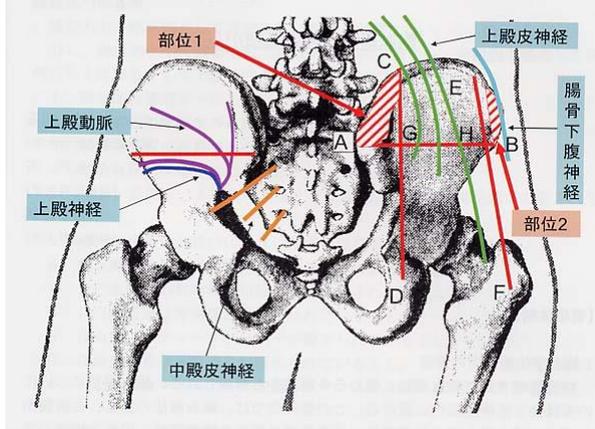


圖7 採取部位試案



臍帶血移植



同種幹細胞移植の目的

1. 強力な移植前処置による抗腫瘍効果
2. 生着したドナーリンパ球による同種免疫

同種造血細胞移植後の患者さんのTリンパ球

- 1、患者さんの幹細胞から分化してきたTリンパ球が残存→移植前処置で死滅



- 2、ドナーの幹細胞から分化して、ドナーの胸腺で正および負の選択を受けたTリンパ球が移植の時に混入＝GVHDおよびGVLをおこす

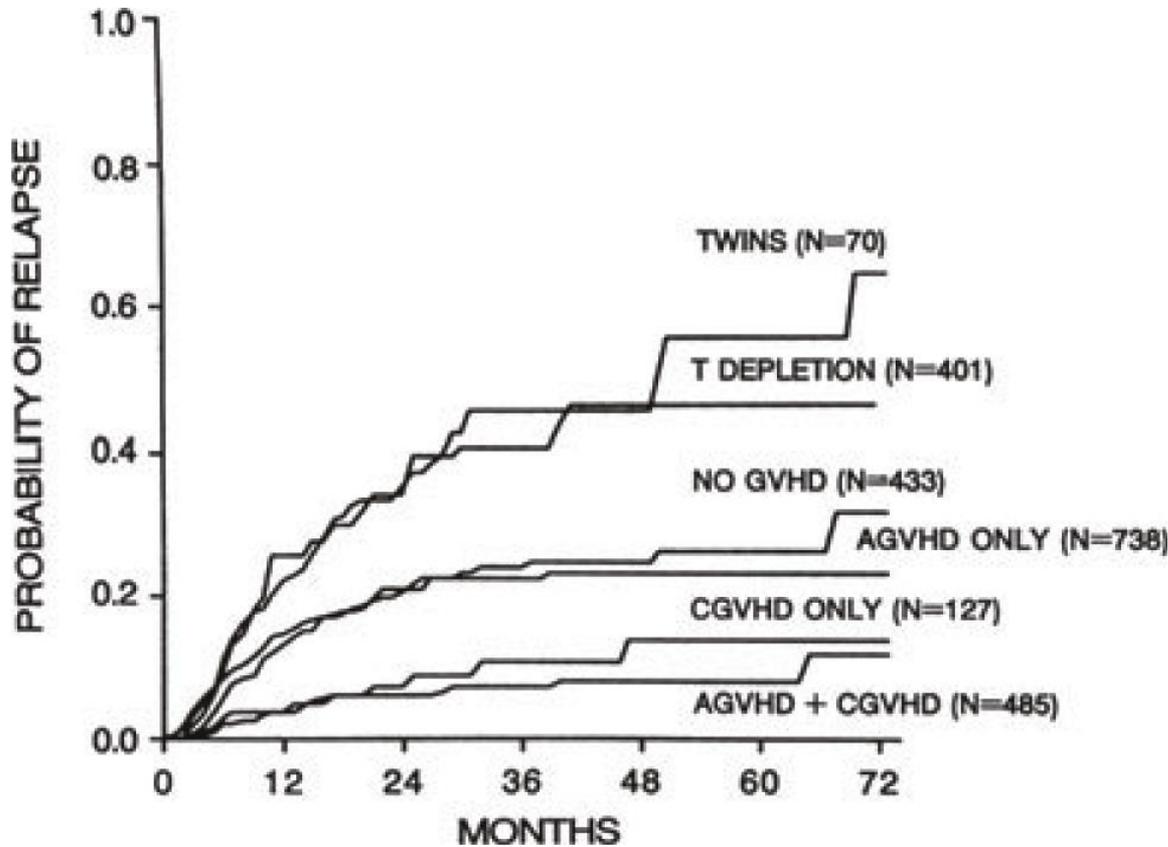


- 3、ドナーの幹細胞から分化して、患者さんの胸腺で正および負の選択がなされたTリンパ球＝患者に対しては免疫寛容、病原微生物には反応する

day0

免疫抑制剤：上記のTリンパ球の免疫応答を弱める（無くす訳ではない）

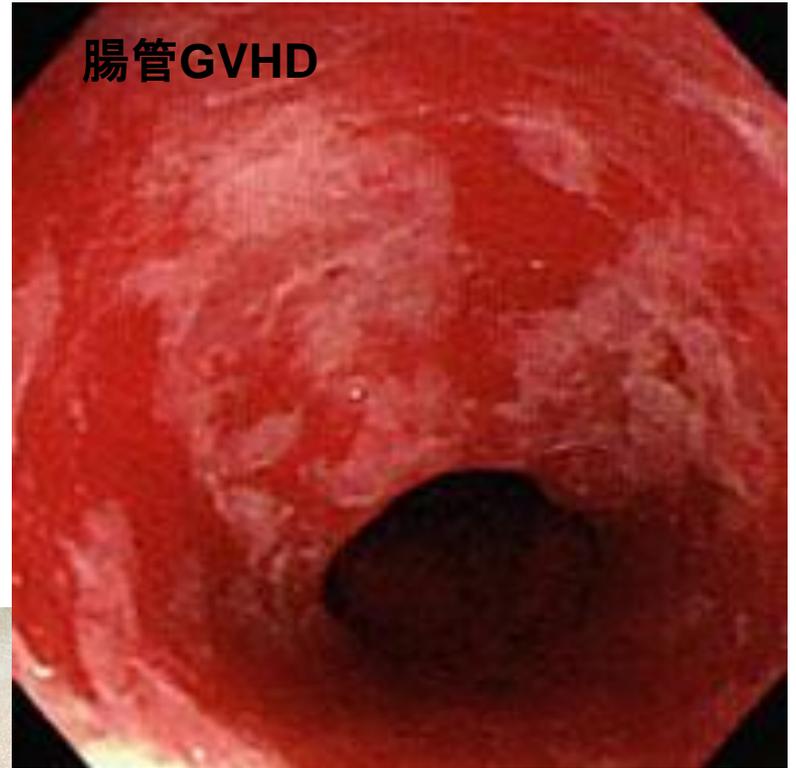
GVHD (Graft-versus-Host disease) と GVL効果 (Graft-versus-Leukemia effect)



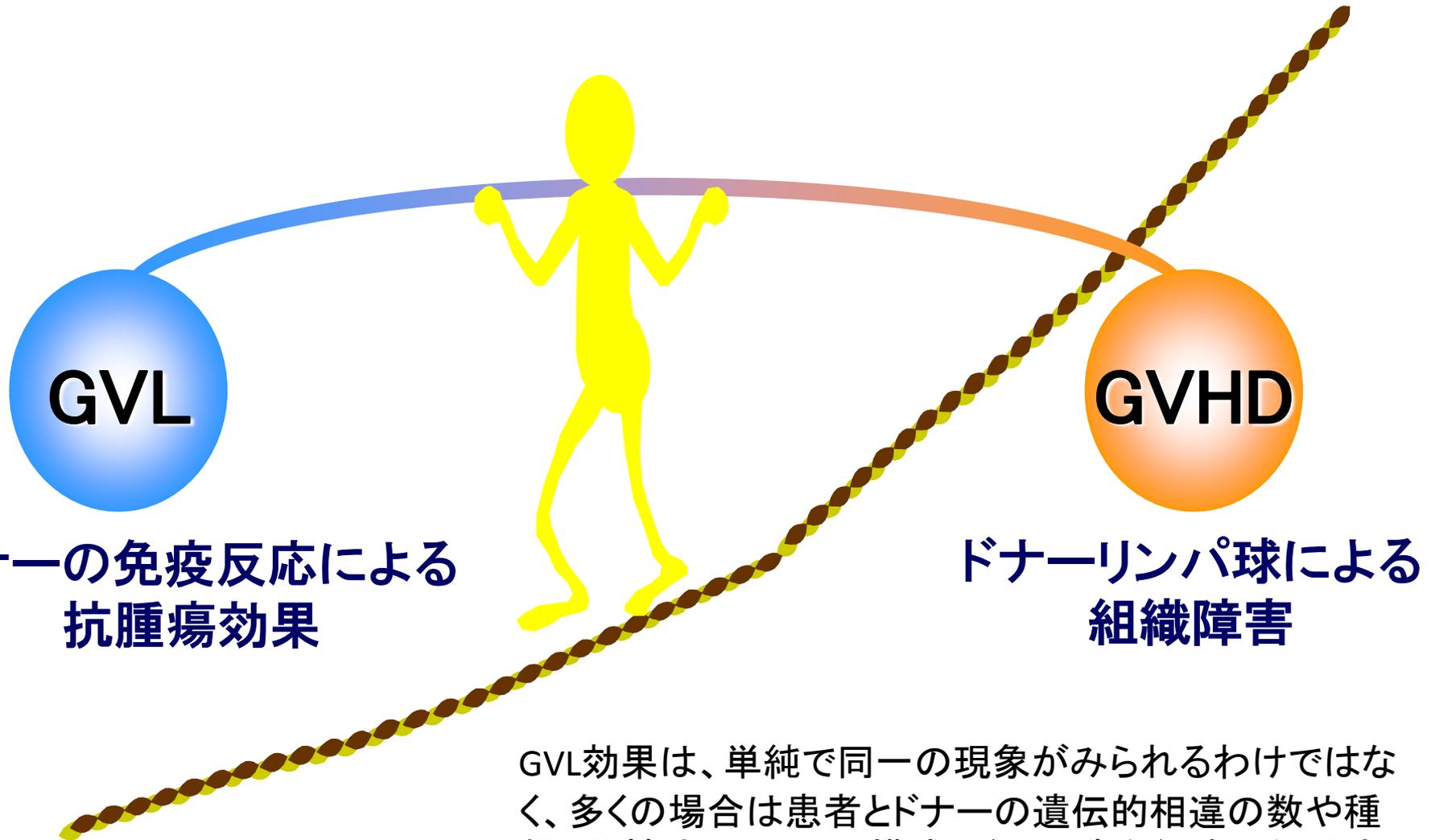
GVHDが強いほど
再発が少ない
⇒GVL効果が強い

Horowitz, et al.

急性GVHD



GVHDとGVLのバランスをとるのは難しい



GVL

GVHD

ドナーの免疫反応による
抗腫瘍効果

ドナーリンパ球による
組織障害

GVL効果は、単純で同一の現象がみられるわけではなく、多くの場合は患者とドナーの遺伝的相違の数や種類、移植片のソース、構成、ドナー造血細胞の処理方法、患者の腫瘍タイプに依存する。

チーム医療

特集 血液の病気について知ろう。

完治に向けて、
どんなことをしていくの？

造血幹細胞移植というのは、正常な細胞を移植するだけで終わる治療ではありません。数ヶ月の間、血液内科医師や看護師をはじめ約40名のスタッフが、治療開始から社会復帰までのあらゆる場面で、患者さんをサポートします。

※本ページは、東北大学病院広報誌「へそ」第9号 2015年11月13日発行 p6-7「Road map of 造血幹細胞」をもとに作成しました。

新しい細胞が、がん細胞以外の正常な細胞などを攻撃してしまうリスクや、免疫低下による感染症が起きていないか検査・サポート。

新しい細胞が骨髄のなかに住み着けば、白血球の数などが増えていきます。

2016年11月リニューアル！新しくなったクリーンルーム

部屋だけでなく、廊下も含めた病棟区画がすべて、細菌や真菌などの感染から守るクリーンエリアになっているため、安心して治療が受けられます。



部屋はすべて個室。プライバシーを守るだけでなく、他人からのウイルス感染のリスクがありません。部屋数はクリーンエリア内に14部屋、エリア外に2部屋あります。

廊下もクリーンエリア内で、歩くのに十分な長さもあるため、安全にリハビリを行うことができます。特別な空調設備(高性能フィルター)を使用して、エリア全体にきれいな空気を循環させています。

指定難病の医療費助成や、高額医療費制度など、公的補助の仕組みや手続きなども分かりやすく説明。自宅に戻ってからの生活サポートのアドバイスも行います。

看護師

治療のサポートだけでなく、何でも相談できる存在として、常に患者さんに寄り添って、一緒にゴールを目指して歩んでいます。

山地智子 山崎由美 秋井由子 竹内美穂 松原由美

研修医

研修医も治療のお手伝いをします。

川井伸彦

薬剤師

抗がん剤投与や放射線照射を行います。

小畑秀彦

臨床検査技師

検査結果を医師に報告します。

藤田美穂

口腔ケア

術前術後の口腔ケアを行います。

高橋心 高橋美穂 大田麻理子 大塚亮

栄養士

合併症のリスクを抑えるためのリハビリ、食事の栄養管理などを行っています。

チーム一丸となって患者さんをサポート



毎週すべてのメンバーが揃って、情報共有を行うカンファレンスを実施しています。さまざまな分野のエキスパートが集まり意見交換を行いながら、患者さんにとって最適な治療方法の選択をします。

POINT!
移植前処置
およそ1週間

POINT!
造血幹細胞の採取・冷凍保存
1~3週間

POINT!
ドナーコーディネーター・造血幹細胞の採取コーディネーター(HCTC)
数ヶ月

POINT!
自家造血幹細胞移植

POINT!
同種造血幹細胞移植

POINT!
移植適応の診断

POINT!
生着不全の可能性
2~3週間

POINT!
移植後合併症(早期)のリスク

POINT!
再発が起きることも

POINT!
社会復帰

POINT!
退院

POINT!
外来でのフォローアップ
5~10年

POINT!
GOAL!

POINT!
START!

HCTC

親子や兄弟姉妹、骨髄バンクなどから選択します。

高杉淑子

臨床工学士

光秀 光秀

医師

血液内科の医師は全員、「日本血液学会専門医」「日本造血幹細胞移植学会認定医」を有しており、最新の治療法に精通、治療全般に携わります。

監修者 血液内科 藤本百也 血液内科 井出 血液内科 大西 血液内科 大西

MSW

臨床心理士

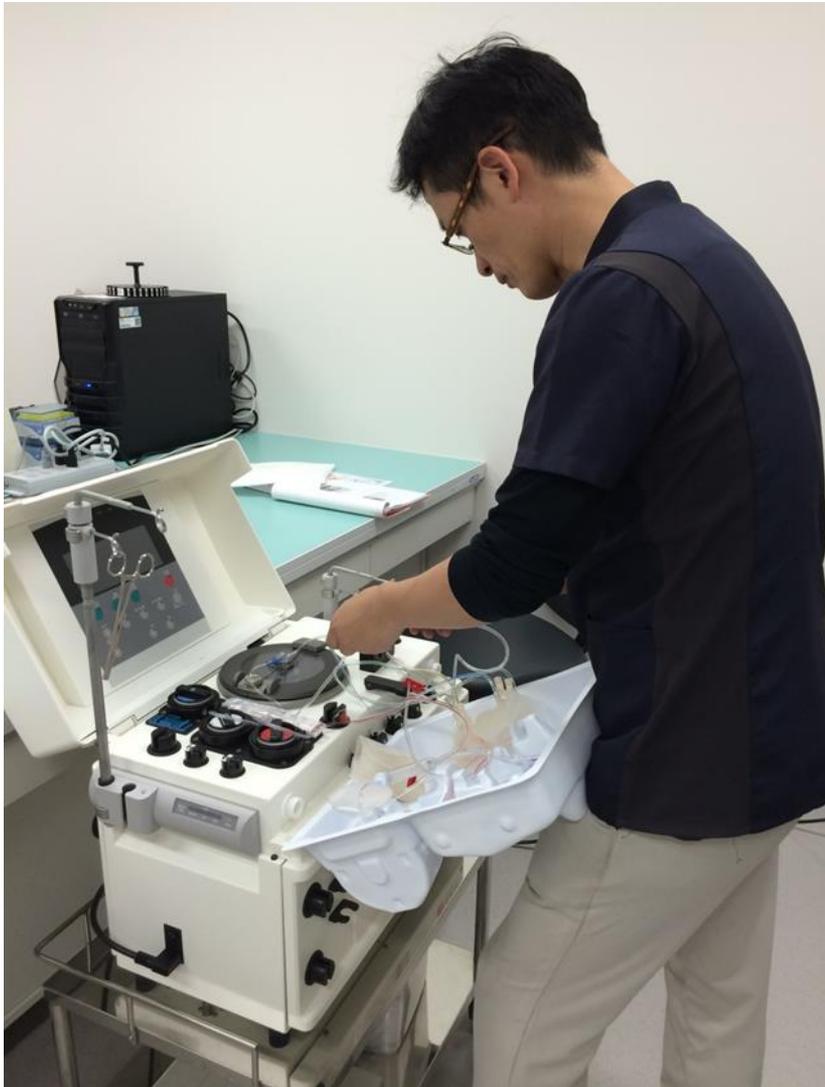
がん治療心理士 渡邊美奈子 西尾真由子 ヴェルヘルカール 津未未子 田中恵紀 高橋美穂 大橋 大橋 大橋

専門看護師

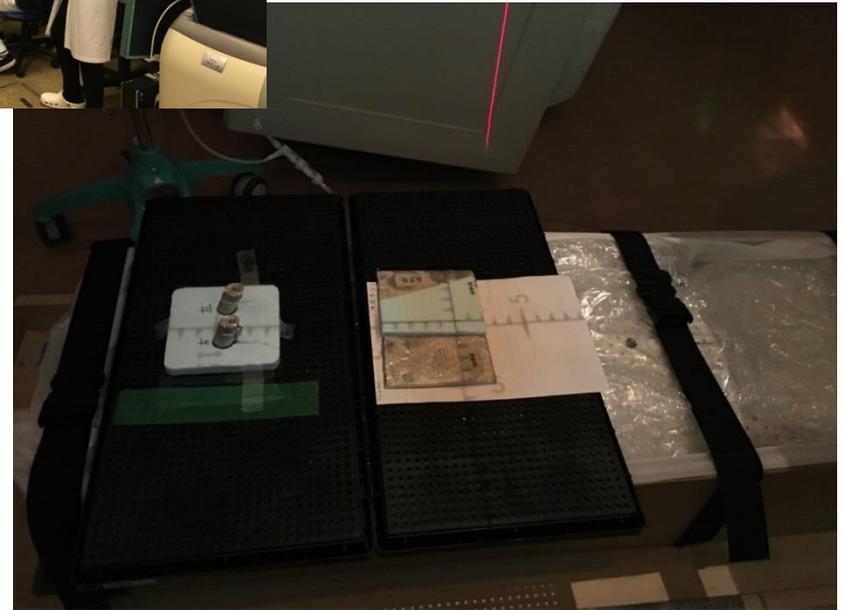
治療スタート

これからの治療のことや医療費などの公的補助、心のケアや生活面のアドバイスも含めて、あらゆる心配事のサポートを社会復帰までしていきます。

臨床工学士



全身放射線照射(TBI)も始まりました！



血液内科の魅力

- ◆ 診断から治療まで一貫して行い
- ◆ 腫瘍、感染症、免疫を網羅でき
- ◆ チーム医療で日々楽しく
- ◆ 臨床が研究につながり
- ◆ そして何よりも

ひとりの白血病患者さんを治す喜びは
何者にも代え難い。

新東館ができたたら・・・



HPF	ヘリポート	
12F	講堂・会議室・倉庫	
11F	管理部門	主機械室・電気室
10F	病棟	病棟(呼吸器・結核)
9F	病棟	病棟(泌尿器)
8F	病棟	病棟(循環器センター)
7F	病棟	病棟(女性)
6F	病棟	病棟(NICU・GCU・小児)
5F	管理部門	病棟(分娩・新生児預かり・産科)
4F	管理部門	手術室
3F	外来(小児科・眼科・産婦人科・耳鼻いんこう科)	病理 中材 感染対策室 救命救急センター病棟
2F	外来(内科・外科・皮膚科)	外来(泌尿器科) 腎センター・リハビリ
1F	薬局 受付・入退院センター・レストラン・管理部門	外来(整形外科・循環器センター(※循環器科・心外科・脳外科))・健診 患者図書・栄養指導・売店等
B1F	薬剤・厨房・機械室 災害倉庫・管理部門	放射線科

本館

新東館(仮称)

全体階層構成図

高松赤十字病院HPより