

同種造血幹細胞移植を受けられる  
患者さん・ご家族の皆様へ

同種造血幹細胞移植を受けられる  
患者さん・ご家族の皆様へ



---

厚生労働省 / 造血幹細胞移植医療体制整備事業

監修 / 山口大学医学部附属病院

造血細胞移植コーディネーター 清水 和子  
第三内科・輸血部 中邑 幸伸

山口大学医学部附属病院  
造血幹細胞移植推進地域拠点病院

## 同種造血幹細胞移植を受けられる患者さん・ご家族の皆様へ

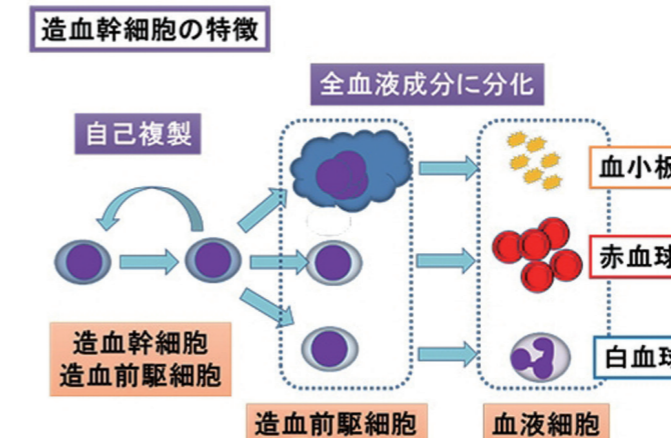
同種造血幹細胞移植（骨髄移植・末梢血幹細胞移植・臍帯血移植）の一般的な治療経過、予想される合併症などについて説明します。

### 1 造血幹細胞移植について

造血幹細胞とは、骨髄の中で白血球、赤血球、血小板といった血液細胞を作っている「血液の種」のような細胞です。患者さん自身の造血幹細胞を用いて移植する自家造血幹細胞移植（自家移植）と健康なドナーから提供された造血幹細胞を患者さんに移植する同種造血幹細胞移植（同種移植）があります。この造血幹細胞は骨髄の中にあるため、この細胞を移植するためにはドナーから骨髄採取を行う必要があります。骨髄採取は全身麻酔を行いながら、両側の腸骨（骨盤の骨）に100回以上骨髄穿刺をすることでを行い、採取した造血幹細胞を患者さんに移植します（骨髄移植）。骨髄移植以外の移植方法としては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）をドナーに投与することによって末梢血に流出した造血幹細胞を回収して移植を行う末梢血幹細胞移植や、赤ちゃんのへその緒の中の血液（臍帯血）を用いて移植する臍帯血移植があります。

造血幹細胞移植は通常の治療に比べて大量の抗がん剤投与や全身放射線照射（これらを移植前処置といいます）を行い、残存している病気の細胞を強力に抑制した上で、患者さんに造血幹細胞を移植する治療です。前処置によって患者さん自身の血液を造る力（造血）が失われるため、造血を回復させるために健康なドナーから採取した造血幹細胞を移植します。また前処置には患者さんの免疫力を抑制することで、ドナー細胞の拒絶を予防する効果もあります。

造血幹細胞移植では、このような強力な前処置による副作用やドナー細胞が働き始めるまでの感染症などの合併症、ドナー細胞の回復後に起こる免疫反応（移植片対宿主病：GVHD）のコントロールといった多くの問題を克服しなくてはなりません。これらの合併症は生命に関わることもあります。また退院後も免疫抑制剤の調節や各種合併症の治療、病気の慎重な経過観察が必要であり、当院または紹介元の病院へ定期的に通院していただく必要があります。



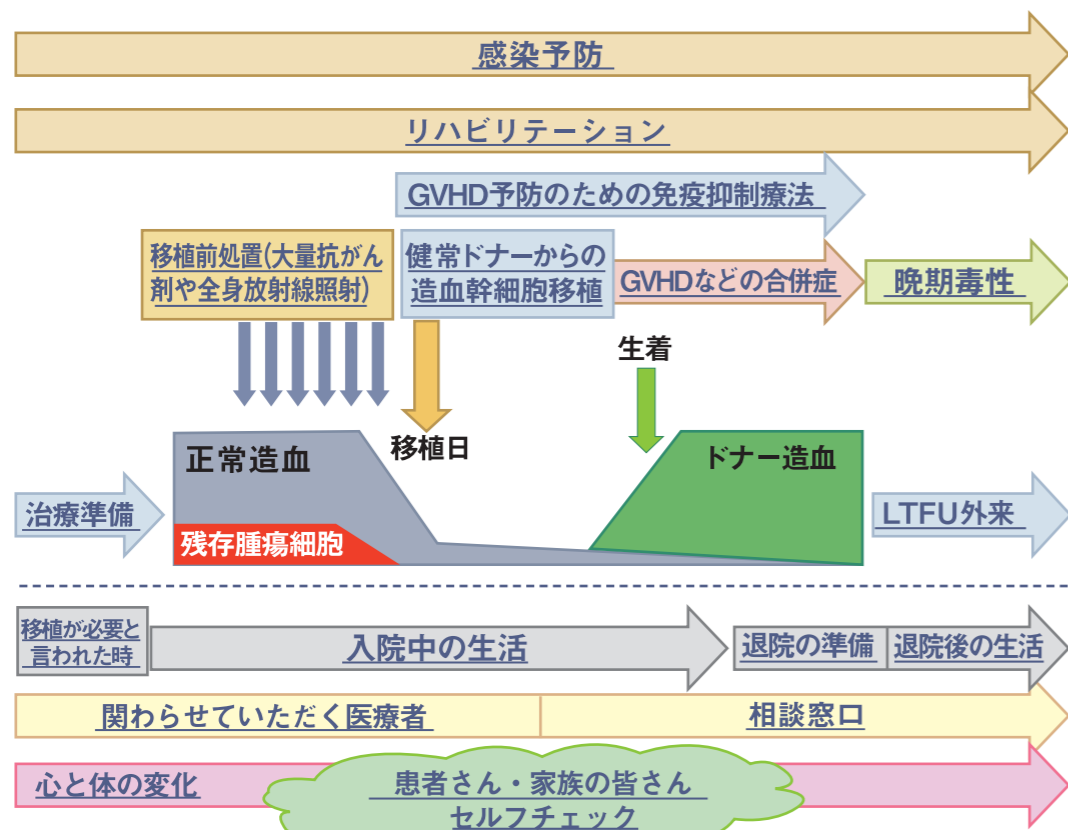
日本造血・免疫細胞療法学会 HPより引用

## CONTENTS

1 造血幹細胞移植について	02
2 移植の経過について	03
3 移植前検査について	04
4 クリーンルームについて	05
5 移植前処置について	05
6 移植の合併症について	07
1. 感染症	
2. 移植片対宿主病（GVHD）	
3. 移植関連微小血管症（TA-TMA）	
4. 肝類洞閉塞症候群（SOS/VOD）	
5. 遅発性合併症	
6. 生着不全 / 拒絶、再発	
7 治療にかかる費用について	10

## 2 移植の経過について

移植の日程が決まったら、その2～3週間前から移植前検査を行います。移植日の1～2週間前より、感染症予防のために、抗菌薬や抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与が開始されます。前処置開始前にクリーンルームへ入室して頂き、移植日の約1週間前から抗がん剤投与や全身放射線照射による移植前処置を行います。移植前日よりGVHD予防のための免疫抑制剤の投与が始まり、移植日を迎えます。造血幹細胞移植はクリーンルーム内で、ドナーから提供された造血幹細胞を中心静脈カテーテルから輸注します。個人差はありますが、末梢血幹細胞移植では2週間程度、骨髄移植では2～3週間程度、臍帯血移植では3週間程度で輸注した造血幹細胞が骨髄で血液細胞を作り始め生着を迎えます。好中球数が3日間連続500/ $\mu$ L以上になる最初の日を生着日とします。白血球数が減少している間は感染症に対する予防や治療を行い、赤血球や血小板減少に対して輸血を行います。また生着後も免疫力は十分ではありませんので引き続き感染症に注意する必要があります。またGVHDなどの移植合併症の対処も行います。合併症などが克服できたら退院とし、以後は定期的に外来通院して頂き治療と経過観察を行います。



日本造血・免疫細胞療法学会 HP より引用



## 3 移植前検査について

移植の前に病気の評価を行います。また造血幹細胞移植は感染症や臓器障害を合併するリスクが極めて高い治療です。重症化すると生命に関わる危険な状態となります。そのリスクを回避するために、あらかじめ全身を検査して感染症が潜んでいないか、各種臓器(心臓・肺・肝臓・腎臓など)機能に問題はないかを把握しておく必要があります。そのために行う各種検査を移植前検査といいます。もし感染症がある場合には、適切に治療をしておく必要があります。また臓器機能に何らかの問題があった場合には、それに合わせて治療を計画し、慎重なケアを継続します。また移植は、病棟内での制限された生活と身体的苦痛のために活動量が減少し、体力や筋力が著しく低下します。そこで体力や筋力の維持・向上のために、移植前からリハビリテーションを開始します。

### 主な検査項目 (必要に応じて追加検査があります)

- 血液検査
- 尿検査
- 心電図
- 呼吸機能検査
- 骨塩定量検査
- 歯科口腔外科受診
- 婦人科受診(女性のみ)
- 精神科神経科受診(不眠時などの必要時)
- 骨髄検査(骨髄生検を含む)
- レントゲン
- 心エコー検査
- 全身CT撮影
- 耳鼻咽喉科受診
- 第二外科受診(肛門部診察)
- 整形外科受診(リハビリ目的)



## 4 クリーンルームについて

クリーンルームでは、超高性能フィルター（HEPAフィルター）で空気を加圧濾過することで空気を清潔に保ち患者さんが菌を吸いこまないようにしています。また抗菌薬の予防投与により、患者さんが持っている菌を殺菌し、さらに新たに菌が体内に入らないようにします。その上で患者さん自身が手洗いやうがい、食後の歯磨き、シャワー浴を励行することが感染症予防のために重要になります。また感染症予防のために食事や面会者の制限も設けます。



## 5 移植前処置について

移植前処置の目的は、残存している病気の細胞をできる限り減少させる、可能であれば根絶することと、患者さんに十分な免疫抑制をかけることにより、移植した造血幹細胞の拒絶を防ぎ、生着を促すことにあります。若い患者さんで全身状態に問題がなければ骨髄破壊的前処置を選択します。高齢の患者さんや合併症などにより臓器機能の低下がある場合には強度減弱前処置を選択します。移植前処置には様々なバリエーションがあるため、患者さんの状態や病気の状況などから総合的に判断して適切な前処置を選択します。

共通する副作用として、吐気・嘔吐、脱毛、口腔および腸管粘膜の障害による口内炎や下痢、不妊症、骨髄抑制、免疫抑制、二次性悪性腫瘍などがあります。特に粘膜障害により菌が体内（血液中）に入り、重篤な感染症（敗血症）になってしまうこともあります。口内炎による粘膜の腫れや出血、痛みのために唾液を飲むことや会話すら困難になることもあります。腸管粘膜が障害されると下痢や腹痛を伴うことがあります。これらの症状には個人差がありますが、多くの方に出現します。このため必要に応じて医療用麻薬を使用して症状の緩和を図ります。

### 全身放射線照射（TBI）

骨髄破壊的前処置での総照射線量は通常12 Gyであり、これを1日2回3日間の6分割で照射します。強度減弱前処置の場合には、状況に応じて2～8 Gyに線量を減らして照射します。副作用としては、骨髄抑制や免疫抑制の他に、すぐに出現するものとしては吐気・嘔吐、脱水、唾液腺炎が、数日から10日で出現するものには、口腔や腸管の粘膜障害などがあります。晩期毒性として、白内障、間質性肺炎、不妊症、二次性悪性腫瘍などがあります。

### シクロホスファミド（エンドキサン）

濃度依存性の抗腫瘍効果と高い免疫抑制作用から、前処置によく用いる薬剤です。一般的な副作用の他に、出血性膀胱炎、心筋障害や不整脈などの心毒性、肝類洞閉塞症候群、肺障害などが挙げられます。出血性膀胱炎は、代謝産物が膀胱上皮粘膜を障害するために生じます。予防のために1日4リットル前後の大量補液や解毒剤を使用します。心毒性については、投与前に心電図や心エコー検査などによる評価を行うとともに、投与中の心電図モニターにより急性の不整脈などに対応します。

### シタラビン（キロサイド）

白血病などの治療によく用いる薬剤です。細胞分裂期に作用し、病気によっては顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を併用することがあります。一般的な副作用の他に、発熱や大脳・小脳障害、結膜炎などを合併することがあります。発熱予防のためにステロイド剤を投与し、結膜炎予防のためにステロイド剤の点眼を行います。

### ブスルファン（ブスルフェクス）

濃度依存性の抗腫瘍効果をもち、前処置によく用いる薬剤です。1日1回3時間かけて、2～4日間の点滴静注を行います。一般的な副作用の他に、痙攣発作、肝類洞閉塞症候群などが挙げられます。痙攣発作は、この薬剤が脳脊髄液へ移行することにより生じます。投与開始48時間前から終了48時間まで抗痙攣剤を予防投与します。また肝類洞閉塞症候群を予防するための薬剤（ウルソデオキシコール酸）を投与します。

### メルファラン（アルケラン）

濃度依存性の抗腫瘍効果をもち、多発性骨髄腫に対する自家移植や強度減弱前処置の際によく用いる薬剤です。副作用として重篤な粘膜障害が出現するため、クライオセラピー（口腔内冷却）を行いながら薬剤を投与します。

### フルダラビン（フルダラ）

強力な免疫抑制作用を持ち、強度減弱前処置によく用いる薬剤です。強い免疫抑制による感染症の合併には注意が必要です。また頻度は少ないですが、間質性肺炎や神経障害などを起こすことがあります。

### エトポシド（ラストレット）

主に悪性リンパ腫に対する自家移植や急性リンパ性白血病に対する同種移植の際に用いる薬剤です。一部の病気に対して高い有効性がありますが、二次性悪性腫瘍が他剤に比べて高い傾向にあることが知られています。大量投与の際には、大量補液を必要とします。皮膚炎（水疱や紅斑）、低血圧などにも注意が必要です。

### 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン：ATG（サイモグロブリン）

ATGは再生不良性貧血の治療に用いる薬剤です。移植では、免疫抑制の目的でHLAミスマッチがある場合などに使用します。異種タンパクなので発熱、悪寒、頭痛などのインフルエンザ様症状や皮疹、掻痒感などのアレルギー反応（重篤な場合にはアナフィラキシーショック）、血清病などが発生することがあります。また強力な免疫抑制作用があるため、感染症には注意が必要です。

## 6 移植の合併症について

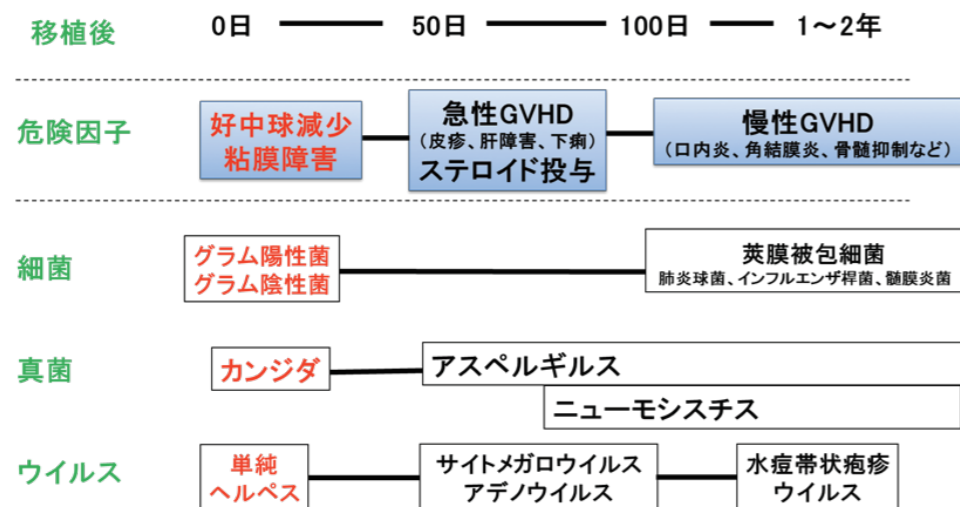
### 1. 感染症

移植では様々な感染症が問題になります。敗血症、肺炎、腸炎、脳炎、髄膜炎など重篤になると生命に関わることもあります。通常、ヒトの皮膚や粘膜には細菌や真菌などの菌が存在しています。皮膚や粘膜はこれらの菌が体内へ侵入することを阻止しています。しかし、前処置により患者さんの皮膚や粘膜が傷むと、菌は容易に体の中へ侵入することが可能になります。さらに前処置により患者さんの骨髄は抑制されるため、ドナーの造血幹細胞が生着して順調に血液を作り始めるまでの間、患者さんの白血球は少なくなりほとんど0の状態になってしまい、また免疫力も低下しているため、通常は問題にならない口腔や腸管の中の常在菌までもが感染症の原因になります。これらの感染症の予防や治療のために抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与を行います。さらにうがい、手洗い、入浴、シャワーなどの感染予防行動、リハビリを行うことが患者さんの身体を守るためにとても重要になります。

移植後にドナーの血球が生着すると、細菌や真菌感染症の危険性は低下します。しかし、まだ免疫機能が低下した状態が続くため、免疫力のある健康な人では発病しにくいウイルスなどの感染症が起こることがあります。これも時に生命に関わる場合があります。特にサイトメガロウイルス感染症やニューモシスチス肺炎が有名で、治療に反応せずに重症化することがあります。その他膀胱炎をおこすウイルスや水痘・带状疱疹をおこすウイルス、脳炎・髄膜炎をおこすウイルスなどにより感染症を合併しやすい状態が続きます。

通常、徐々に免疫機能が回復し、感染症のリスクは低下していきます。しかし GVHD を発症した場合や、その治療のために長期間にわたり免疫抑制剤が投与された場合には、感染症の危険性が長引く可能性があります。

造血幹細胞移植後の時期別の危険因子と好発する感染症



日本造血・免疫細胞療法学会 HP より引用

### 2. 移植片対宿主病 (GVHD)

患者さんに輸注された造血幹細胞の中には、ドナーのリンパ球も含まれています。本来、このリンパ球は身体の中でウイルスなどの異物を攻撃して、自分の身体を守る働きをします。同種移植の際には、患者さんの身体の中に入ったドナーのリンパ球が、患者さんの身体そのものを異物と認識し、攻撃する反応がみられます。これを移植片対宿主病 (GVHD) と呼んでいます。

GVHD は、発症する時期とその病態により、移植後およそ3ヶ月以内に発症する急性 GVHD と、移植後およそ3ヶ月以降におこる慢性 GVHD の二つのタイプに分かれます。

#### 急性GVHD

急性GVHDは、生着のみられる移植後2～4週目以降に出現し、皮膚・腸管・肝臓などを障害します。急性GVHDは、重症化すると生命を脅かす可能性のある合併症です。

#### 主に出現する症状

発熱

皮膚：皮疹、かゆみ、発赤、水ぶくれ、皮むけ

腸管：腹痛、下痢、下血、嘔気、嘔吐、胃痛

肝臓：肝機能障害、黄疸

#### 慢性GVHD

慢性GVHDの多くは、移植後およそ3ヶ月以降に起こります。このころになると急性の反応時期を過ぎて免疫機能が回復してきますが、この回復過程で様々な行き違いが生じることによって「自己免疫疾患・膠原病」と呼ばれる病気と似た症状が現れます。

#### 主に出現する症状

皮膚：皮疹、かゆみ、硬化(皮膚のひきつれやつっぱり感)、しみ

腸管：下痢、嚥下障害、体重減少

眼：ドライアイ、異物感、痛み、充血、眼脂

口：口内炎、ドライマウス(唾液の減少)、味覚異常

肝臓：肝機能障害、黄疸

肺：息切れ、咳、肺機能低下(重症化する可能性もある)

慢性GVHDは、急性GVHDよりも障害される臓器が多彩であり、症状は比較的ゆっくり(月単位で)変化することが多いです。急性GVHDと比べて生命に関わることは少ないですが、発症すると日常生活に様々な制限が生じて社会復帰が困難になったり、症状が長く続くために生活の質が低下したりすることが問題です。また免疫力低下に伴う感染症の合併も問題になります。

#### GVHDの予防と治療

GVHDを予防するために、右記の免疫抑制剤から選択して投与します。予防処置を行ったにもかかわらずGVHDを発症した場合には、重症度により更に強力に免疫を抑える薬剤(ステロイド剤等)を使用する場合があります。GVHDの予防や治療に用いる薬剤は免疫機能を下げることがあるため、様々な感染症を併発するリスクがあります。また腎臓の働きなどにも影響を与える可能性があります。

#### GVHD予防：

- ◆ タクロリムス(プログラフ、グラセプター)
- ◆ シクロスポリン(サンディミュン、ネオラル)
- ◆ メトトレキサート(メソトレキサート)
- ◆ ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト)
- ◆ 移植後シクロホスファミド(エンドキサン)
- ◆ その他

#### GVHDをコントロールする意義

GVHDは、同種移植において注意すべき合併症のひとつです。ただし、ドナーのリンパ球が患者さんの身体を攻撃する際に、残存している病気の細胞も攻撃し駆逐する作用(移植片対白血病効果:GVL効果)があり、いわば諸刃の剣という側面を持っています。従って、完全にGVHDを抑制することが最終的に患者さんにとって良いとは限りません。

### 3. 移植関連微小血管症(TA-TMA)

移植早期におこる合併症として、移植関連微小血管症(TA-TMA)があります。TA-TMAは様々な原因(前処置、免疫抑制剤、感染症、GVHDなど)により全身の微小な血管が障害を受け、血栓と呼ばれる血のかたまりを生じることにより、臓器に血液が行き渡らなくなり様々な症状をおこします。ほとんど症状を認めないこともあれば、腸管、肝臓、腎臓、神経など多彩な臓器を障害し、重症化すると生命に関わることもあります。発症した際には、原因薬剤の中止など原因や病態に応じた治療を行います。有効な治療法が確立していないのが現状です。

### 4. 肝類洞閉塞症候群(SOS/VOD)

前処置などにより、肝臓から血液が流れ出る中心静脈がつまってしまうことにより生じる合併症です。これにより黄疸、腹水貯留、体重増加を来すことがあります。重症化すると肝不全となり生命に関わることもあります。日々の体重や腹囲の変化、血液検査所見および腹部エコー検査などをもとに診断し、発症した場合には点滴治療を行います。

### 5. 遅発性合併症

#### 慢性GVHD、白内障、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死など

慢性GVHDを発症した患者さんは免疫力が低下するため、様々な感染症を合併しやすくなります。また慢性GVHDの治療として用いる薬剤、特にステロイド剤にも様々な副作用があります。骨がもろくなる病気(骨粗鬆症)、眼球のレンズにあたる部分が曇ってくる病気(白内障)、股関節の障害(大腿骨頭壊死)、筋力低下などが起こる可能性があります。

#### 内分泌、性腺障害、不妊症

女性においては、移植を受けた方のほとんどが卵巣の機能低下により月経が止まり(閉経)、更年期の状態になり不妊症となります。また男性においても、精巣で作られる精子数が減少するため、不妊症となります。

#### 二次性悪性腫瘍

前処置で使用する抗がん剤や放射線照射は、病気の治療や移植に必要である一方で、それ自体も発がん性を持っています。また、慢性GVHDなどの免疫機能低下をもたらす病態は、悪性腫瘍の発病率を増加させます。

### 6. 生着不全 / 拒絶、再発

#### 生着不全 / 拒絶

移植後2~4週間でドナー由来の血球が回復し生着を迎えますが、様々な原因により血球が回復せず生着不全になることがあります。この場合には原因を検索し、適切な処置を行います。

またリンパ球は外部から侵入した病原菌などの異物を排除する役割をもっています。患者さんに移植されたドナーの造血幹細胞も、患者さん自身のリンパ球によって排除されてしまうことがあり、これを拒絶と呼んでいます。移植を受ける患者さんは、前処置により骨髄およびリンパ球が同時に抑制されており、また免疫抑制剤によってリンパ球の機能を抑制しているため、拒絶

は滅多に起こりません。ただし臍帯血移植では輸注する造血幹細胞の数が少ないため、一定の頻度で生着不全 / 拒絶が生じます。生着不全 / 拒絶が起こり、血球が回復しない場合には感染症や出血の危険性が極めて高くなり、生命に関わる可能性があります。そのため、早期にもう一度移植をやり直す必要があります。

#### 再発

同種移植は、血液疾患の根治を期待できる治療ですが、残念ながら移植後に病気が再発する可能性が一定の割合であります。移植後再発を認めた場合、とり得る手段としては以下のものがあります。再発の状況や患者さんの状態により以降の方針が大きく異なるため、患者さんやご家族との話し合いの上で治療方針を検討します。

- 免疫抑制剤の中止
- ドナーリンパ球輸注(DLI)
- 化学療法や分子標的療法
- 再移植

## 7 治療にかかる費用について

移植では、今までの治療よりも医療費の負担が増える場合があります。クリーンルーム入室中は、無菌治療室管理加算がかかります。これはクリーンルームに入室した日から90日を限度として、1日につき3000点または2000点の保険点数が加算されます。また、移植を行った月の医療費には、ドナーにかかった医療費も加算されるため、会計に時間がかかり数か月遅れての請求となることがあります。

ひと月にかかる医療費の自己負担額が高額になるため、高額療養費制度を利用されていない方は申請をしてください。移植中に実施された検査や投与された薬剤の費用は、基本的に健康保険でまかなわれますが、自費で支払わなければならない費用(HLA検査、移植後キメリズム検査、骨髄バンクを利用した際に係る費用、造血幹細胞の搬送費)もあります。医療費や生活費など経済的な相談については、当院のがん相談支援センターやあなたの健康保険組合などにお問い合わせください。

