

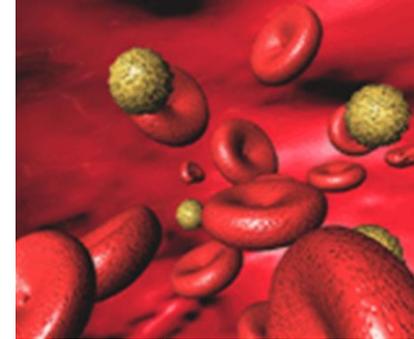
血液疾患に対する 自家末梢血幹細胞移植

(Auto Peripheral Stem Cell Transplantation:
Auto-PBSCT)



済生会横浜市南部病院
血液内科 藤田浩之

はじめに



自家(Auto)末梢血幹細胞移植(Peripheral Blood Stem Cell Transplantation; PBSCT)を使用した超大量化学療法は、70歳以下の多発性骨髄腫、再発悪性リンパ腫などに有効な治療法です。

抗癌剤を大量に投与するため、緻密な輸液・全身管理が必要になりますが、治療関連死亡率は5%以下であり、大がかりな設備や体制を必要としません。

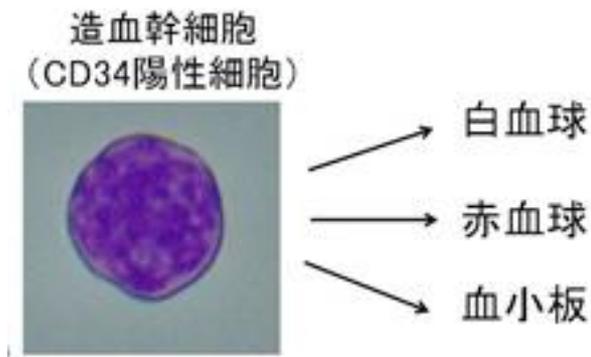
当院でも、2016年度よりAuto-PBSCTを始めました。

本日はこの機会に、このAuto-PBSCT併用大量化学療法について、理解してもらえればと思います。



なぜ幹細胞移植なのか

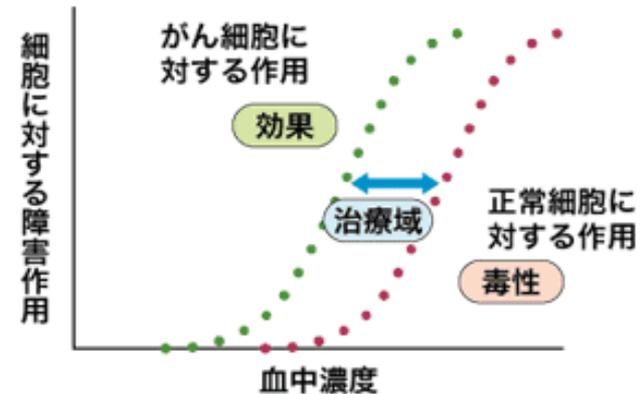
幹細胞とは



血液細胞は骨髄で造られます。骨髄中では、白血球・赤血球・血小板それぞれの系統の未熟な血球が増殖・分化を繰り返しています。そのほか、この3系統のどれになるか、まだ運命づけられていないきわめて未熟な細胞が存在します。これを造血幹細胞といいます。

この幹細胞は、骨髄中には有核細胞の0.05%、通常状態の末梢血中には、0.002%以下含まれているといわれています。血球の回復期に骨髄から末梢血中に漏れ出してきます。

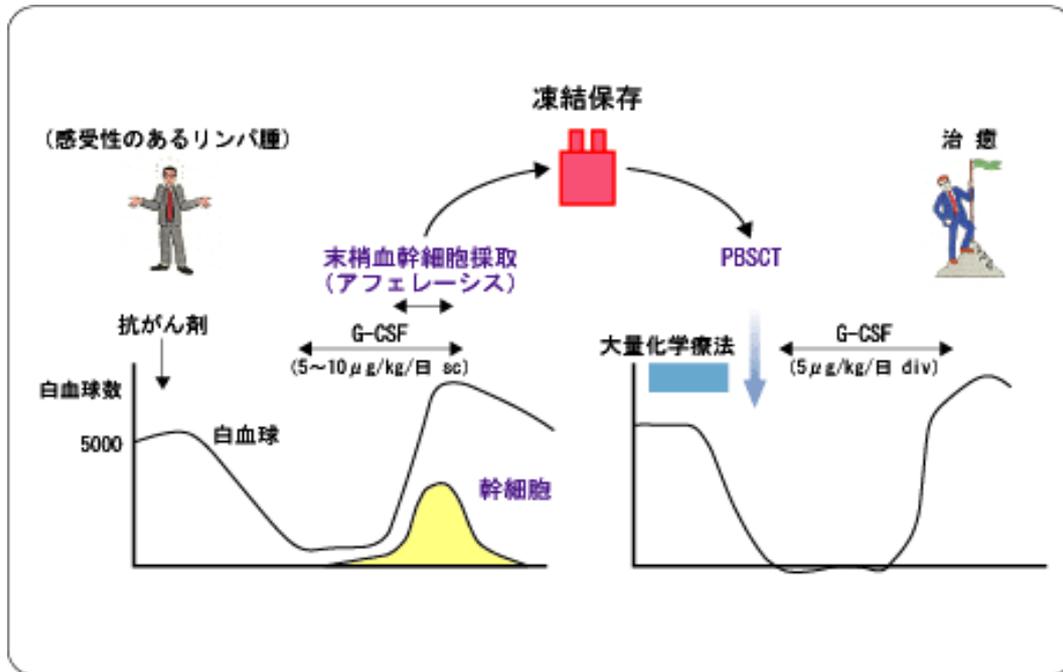
抗癌剤の大量投与について



悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、等の血液がんは抗癌剤に強い感受性を持ちます。これらのがんは、抗癌剤治療により、延命やQOLの向上が期待できます。

血液がんは一般的に、抗癌剤の投与量が増えれば増えるほど腫瘍を減らすことができます。理論的には、抗癌剤の超大量療法が行われれば治療成績の向上が期待できますが、それを阻む理由は、抗癌剤は投与量に応じて、重篤な毒性が増えてしまうことです。

自家末梢血幹細胞移植 Auto-PBSCT 併用化学療法とは



Auto-PBSCTは、幹細胞を末梢血から採取して凍結保存しておき、抗癌剤超大量療法の直後に再び患者体内に移植する治療法です。

誘導剤(Plerixafor)が本年2月発売となり、幹細胞採取効率が上がることが期待される



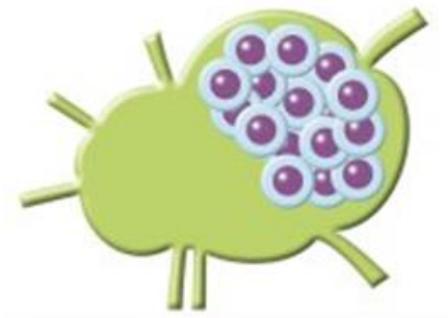
Auto-PBSCTの適応患者

- ① 大量の抗癌剤治療に耐えられる全身状態
- ② 原則として70歳以下
- ③ 造血能が保たれている

おもな適応疾患

多発性骨髄腫（初回寛解導入療法終了後）

悪性リンパ腫（標準的治療に抵抗症例、再発症例）



Auto-PBSCTの実際



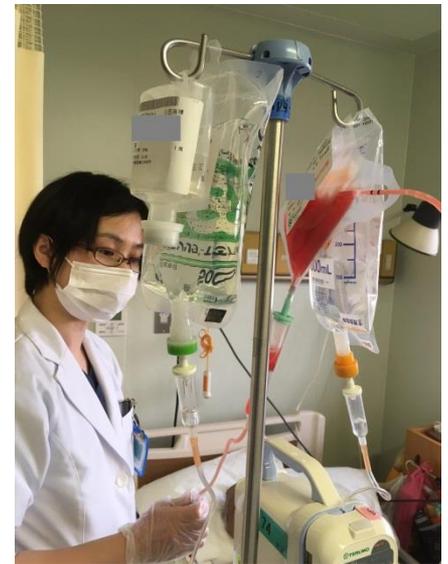
Auto PBSCTの 3ステップ



幹細胞採取



大量抗癌剤



幹細胞輸血

① 幹細胞採取

エンドキサンまたはベプシド大量療法が末梢血幹細胞採取効率の良いレジメンといわれています。

白血球数が底の状態(nadir)となるDay14くらいから連日G-CSFを投与すると、Day 18頃血球が回復してくると予想されます。回復を確認し、幹細胞採取を決定します。

CVカテーテルを幹細胞採取当日の朝までに、内腔が太いもの(14Gx14G) に差し替えておきます。



Spectra Optia



① 幹細胞採取

	day	1	2	3	14	15	16	17	18	19	20
CY	2 g/m ²	↓	↓									
Mesna	800 mg/m ² x3	↓	↓									
	(CY投与前, 4, 8hr後)											
G-CSF						→						
Harvest									(↓)	↓	(↓)	(↓)

	day	1	2	3	14	15	16	17	18	19	20
ETP	500 mg/m ²	↓	↓	↓								
G-CSF						→						
Harvest									(↓)	↓	(↓)	(↓)

- CY（エンドキサン）時は十分な補液とアルカリ化を行う。
- G-CSF製剤はday 14頃から採取終了まで。
- WBC>5000/μlまたは幼若顆粒球>5%を目安に幹細胞採取（day18位）
：採取日は、幹細胞の検査ができない日を避ける
- 2017年2月、Plerixaforが発売となり、採取の効率化・簡易化が期待される

① 幹細胞採取



幹細胞は血球分離装置(Spectra Optia)に通して、遠心分離の手法でリンパ球分画だけを集めます。3-5時間で終了します。器械の操作は医療工学技士(ME)が行っています。

すべて、8西病棟無菌治療室で行います。

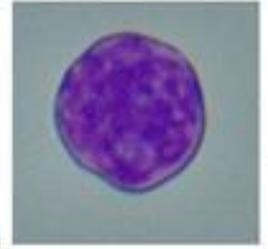
採取中、ルート内の詰まりを防止する目的でACD液を使用します。低カルシウム血症を中和するため側管からカルチコールを持続注入しますが、唇がしびれるなどの症状が現れたときには、適宜、早送りします。

① 幹細胞採取



当院での施行の実際
@835号室 4人床

造血幹細胞
(CD34陽性細胞)



自己複製

① 幹細胞採取

- ・約200mLほどの幹細胞液を採取します。
- ・採取した液体中の幹細胞量は、CD34表面抗原陽性細胞数で代用します。必要量は、1回の移植治療あたり $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ (患者体重)です。
- ・CD34陽性細胞数は、横浜市立大学臨床検査部またはSRLで検査します。横浜市立大学へ提出した場合、午後3時までに提出すれば午後6時には採取量の結果が判明します。SRLに提出した場合は、翌日昼ごろになります。
- ・移植必要量が十分($2.0 \times 10^6/\text{kg}$ を上回る)であれば一日で終了。2日続けても十分量に達しない、または達しない見込みの場合、やり直し、または移植を断念します。

① 幹細胞採取

目標 CD34 陽性細胞数 $2.0 \times 10^6/\text{kg}$

造血幹細胞
(CD34陽性細胞)



自己複製

至急データ問い合わせ連絡票
済生会南部病院 御中 (株) エスアールエル
平素は格別のご愛顧を賜り、厚くお礼申し上げます。 検査結果
検査結果について以下の通り連絡させていただきますので、
ご査収のほどお願い申し上げます。

血液内科 岸本先生 御机下

病院コード 071211

〒920-8585 石川県小松市南町1-1-1

検査項目	項目コード	結果	材料No.	コメント	単位
CD34定量	2184	3.44×10^3	99		/ μL

CD34陽性細胞数の結果は医局宛にFAXで届く

計算式 (CD34陽性細胞数)

末梢血幹細胞採取量

$3.44 \times 10^3 \times 185 \text{mL} \times 10^3 / 68 \text{kg} = 9.38 \times 10^6/\text{kg}$

- ① $2.53 \times 10^6/\text{kg}$ (50mL)
- ② $2.53 \times 10^6/\text{kg}$ (50mL)
- ③ $2.53 \times 10^6/\text{kg}$ (50mL)
- ④ $1.77 \times 10^6/\text{kg}$ (35mL)

$4.24 \times 10^3 \times 137 \text{mL} \times 10^3 / 68 \text{kg} = 8.54 \times 10^6/\text{kg}$

- ① $3.12 \times 10^6/\text{kg}$ (50mL)
- ② $3.12 \times 10^6/\text{kg}$ (50mL)
- ③ $2.31 \times 10^6/\text{kg}$ (37mL)

Total CD34陽性細胞数 $17.90 \times 10^6/\text{kg}$
移植8回分

CD34陽性細胞数は $17.90 \times 10^6/\text{kg}$ であり、これを7パックに分注して凍結保存された。末梢血幹細胞移植を6回は行うことができる。

① 幹細胞採取(動員剤モズビル)



製造販売承認取得のご案内

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

日頃は、弊社ならびに弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

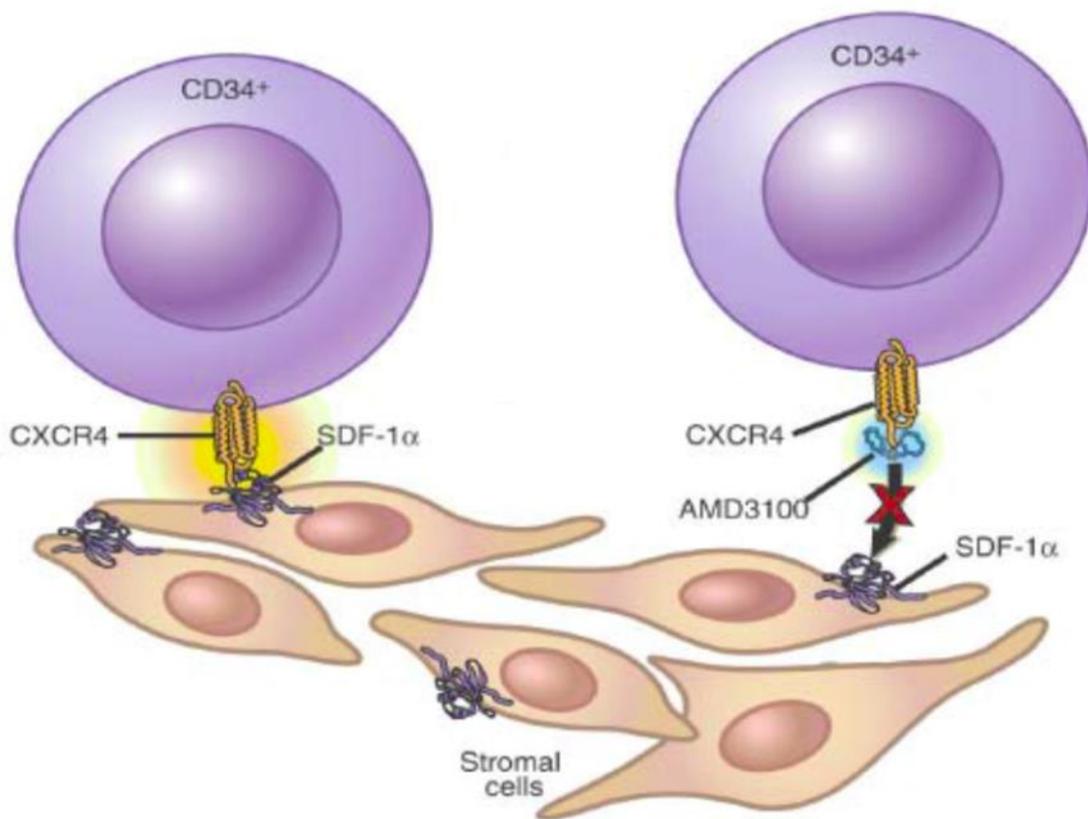
さて、このたび「モズビル®皮下注24mg(一般名:プレリキサホル)」について、「自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進」を適応症として、製造販売承認を取得しましたので、ご案内申し上げます。

「モズビル®」は、低分子のビスクラム誘導体で、ケモカイン受容体CXCR4に対して可逆的かつ選択的に拮抗し、その特異的リガンドであるストローマ細胞由来因子-1 (SDF-1)の結合を阻害することにより、骨髄からの末梢血中への造血幹細胞の動員を促進します。

「モズビル®」は、アメリカや欧州を含む54の国又は地域で既に使用されております(2016年7月現在)。本邦において「モズビル®」は、2009年6月の未承認薬使用問題検討会議にて、国内での治験が早期に開始されるべきと結論づけられました。また、2015年12月に希少疾病用医薬品に指定されました。

**2016年12月 製造販売承認
2017年2月22日 販売開始**

① 幹細胞採取(動員剤モゾビル)



SDF-1 α and CXCR4 play key regulatory roles in stem cell trafficking to, and retention by the bone marrow.

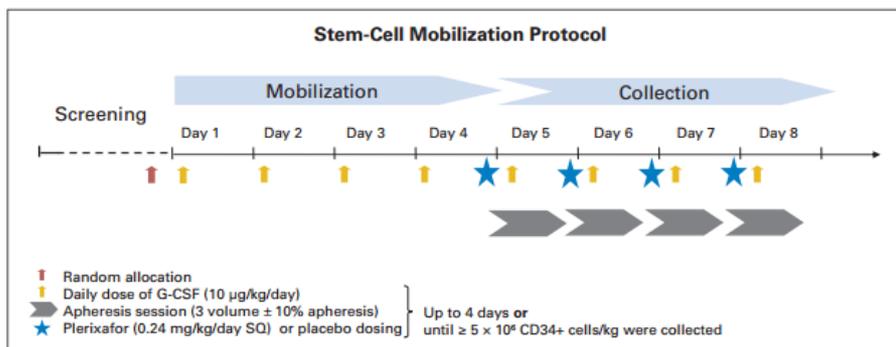
Plerixafor blocks the CXCR4/SDF-1 α interaction, releasing stem cells from the bone marrow into the circulating blood.

① 幹細胞採取(動員剤モゾビル)

海外第Ⅲ相臨床比較試験(AMD3100-3101試験)



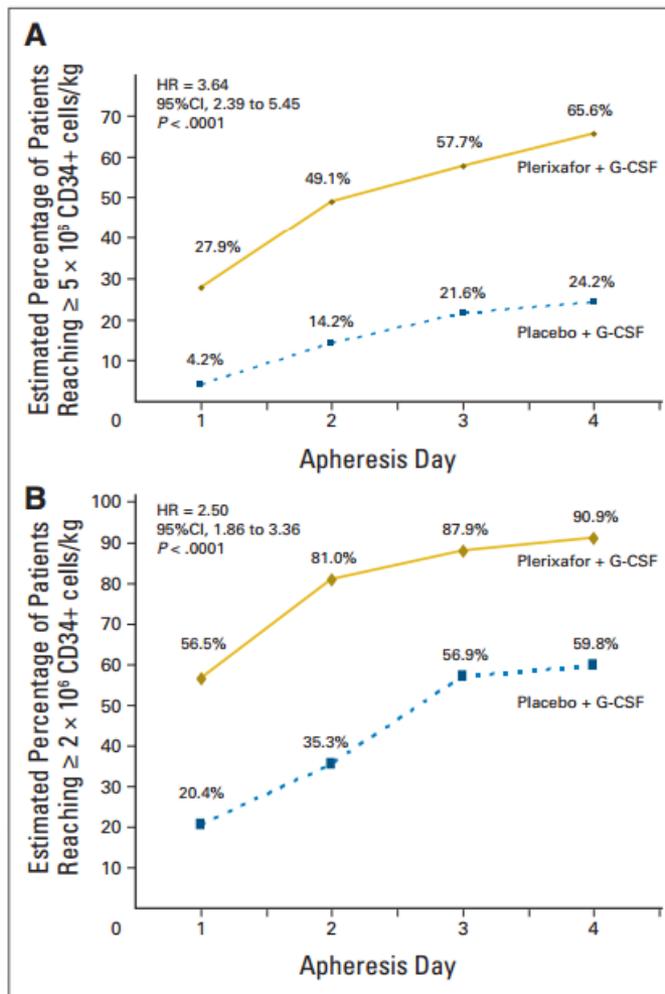
試験デザイン



結果

G-CSF + placebo
vs
G-CSF + prelixafor

末梢血幹細胞採取量(CD34陽性細胞数)を有意に増加させた

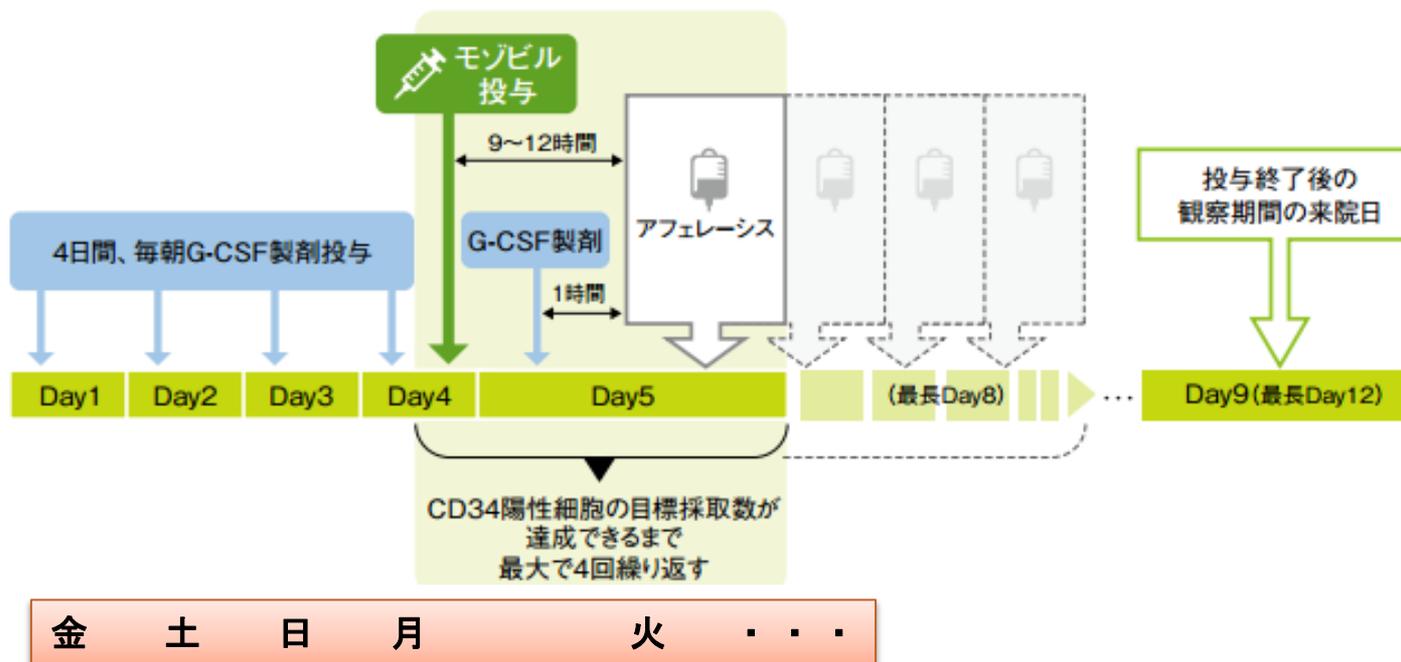


① 幹細胞採取(動員剤モズビル)



皮下注射剤

モズビル/G-CSF製剤併用群



本剤を使うことで幹細胞採取日を平日に合わせることができる

① 幹細胞採取(動員剤モゾビル)



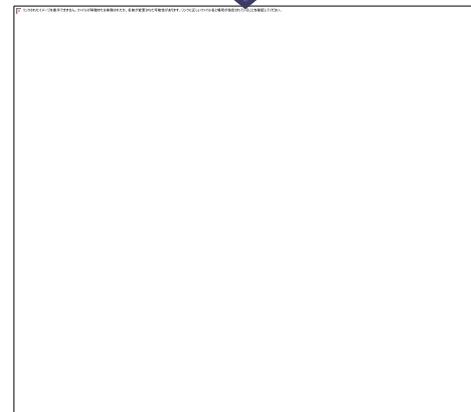
副作用発現状況一覧

副作用の種類	発現例数(%)			
	モゾビル/G-CSF製剤併用群 (N=7)		G-CSF製剤単独群 (N=7)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	6(85.7%)	0	2(28.6%)	2(28.6%)
代謝および栄養障害	0	0	1(14.3%)	1(14.3%)
高尿酸血症	0	0	1(14.3%)	0
低カリウム血症	0	0	1(14.3%)	1(14.3%)
神経系障害	2(28.6%)	0	0	0
頭痛	2(28.6%)	0	0	0
心臓障害	1(14.3%)	0	0	0
動悸	1(14.3%)	0	0	0
胃腸障害	4(57.1%)	0	0	0
下痢	2(28.6%)	0	0	0
腹痛	1(14.3%)	0	0	0
腹部不快感	1(14.3%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1(14.3%)	1(14.3%)
肝機能異常	0	0	1(14.3%)	1(14.3%)
筋骨格系および結合組織障害	5(71.4%)	0	0	0
背部痛	5(71.4%)	0	0	0
四肢痛	1(14.3%)	0	0	0
関節痛	1(14.3%)	0	0	0
筋骨格痛	1(14.3%)	0	0	0

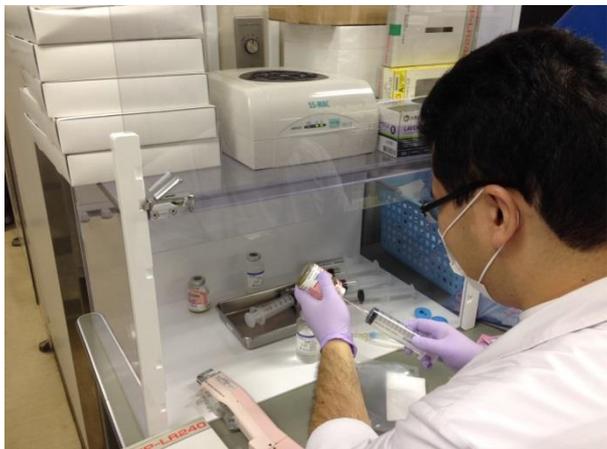
重篤な副作用なし。
主たる副作用は、
造血亢進に伴う骨
痛・頭痛など

② 幹細胞保存

- ・採取した幹細胞液は、中央検査部で等量の凍害保存液(CP-1)+アルブミンと混注します。この処理は血液内科医が行います。混合液を-80℃の凍結保存庫に保存します。
- ・細胞を-80℃で普通に凍らせると死滅するはずですが、このCP-1液と一緒に凍らせると細胞は破裂せず、休眠状態になります。
- ・CP-1液は青ノリ臭がします。
- ・-80℃で約3-5年間は保存可能です。



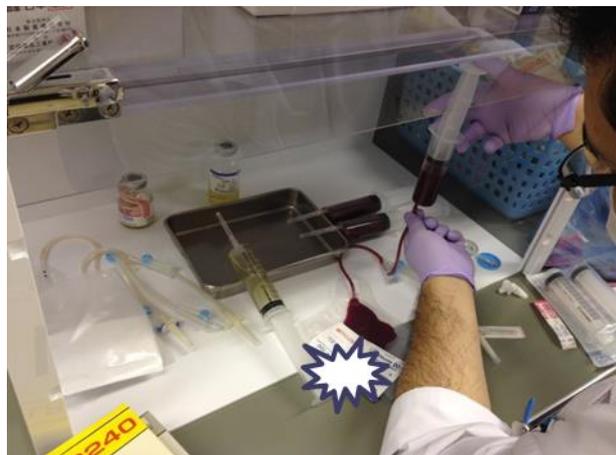
② 幹細胞保存@中央検査室



CP1液にアルブミンを入れ、凍結保存液を調製



幹細胞液をシリンジに分注。
凍結保存液も同量をシリンジに分注



幹細胞液、保存液の順に凍結保存バッグに注入



凍結保存バッグをディープフリーザーに保管



③ 移植前処置 大量抗癌剤



移植前の超大量化学療法は、残存する癌細胞を根絶するために行う最も大切なものです。

悪性腫瘍の種類によって用いる抗癌剤レジメンは異なります。

- 多発性骨髄腫では、アルケラン大量療法
- 悪性リンパ腫では、MEAM療法を行う。

③ 移植前処置 大量抗癌剤



● 多発性骨髄腫に対するアルケラン大量療法

	day	-7	...	-2	-1	0	1	2	3	4	5	...	
アルケラン	100 mg/m ²			↓	↓								
PBSCT						↓							
ノイトロジン												→	(生着まで)
ビクロックス	200 mg p.o	→										→	day35まで
バクタ	1T/day	→					生着後に再開					→	

- Melpalan (L-PAM; アルケラン) 100mg/m²をDay -2, -1に30min divとする。
- L-PAMは糖類を含む輸液と混合すると分解しやすいため、希釈液には生理食塩液を使用する。また、安定性のため、調製後は速やかに使用し、調製後90分以内に投与終了となるように投与する。
L-PAM投与当日から終了時まで2400ml-3000ml/m²/day程度の補液をし、尿量の確保および十分な尿のアルカリ化を行う。(補液中にメイロン84 250m混注し、尿pH7.0以上を維持。)
- PBSCT時は前投薬として、サクシゾン 100mg(iv), アタラックスP 25mg(iv)を投与する。
- 必要に応じ、抗菌薬、抗真菌薬(アスペルギルス対策としてイトリゾール内用液20ml/日 p.o.)

③ 移植前処置 大量抗癌剤



● 悪性リンパ腫に対するMEAM療法

プロトコール名		MEAM																		
適応部位		血液		対象疾患	移植前処置															
投与 順序	抗がん剤 (一般名で記入)	基準 投与量	単位 (/m ² 、 /kg、 mg、 etc)	点滴 時間	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day	Day
					-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0								
①	サイメリン	300	mg/m ²	30分	●															
②	ベプシド	200	mg/m ²	30分 (*)		●	●	●	●											
③	キロサイド	2000	mg/m ²	3時間				●●	●●											
④	アルケラン	140	mg/m ²	30分						●										
⑤	造血幹細胞移植												●							

③ 移植前処置 **大量抗癌剤**



大量抗癌剤投与中の管理

- ① 嘔気、嘔吐 対策
- ② 口内炎・下痢 対策
- ③ 心モニター 必須
- ④ 感染管理

好中球減少期間は10-14日。通常の白血病治療(14-28日)より短い。

- ⑤ 臓器障害対策

輸液量の確保

電解質バランスのチェック

in/outとくに体重測定

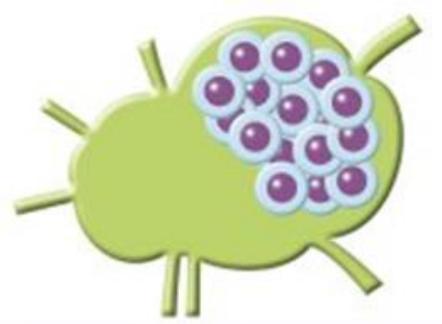
④ 幹細胞移植

幹細胞輸血



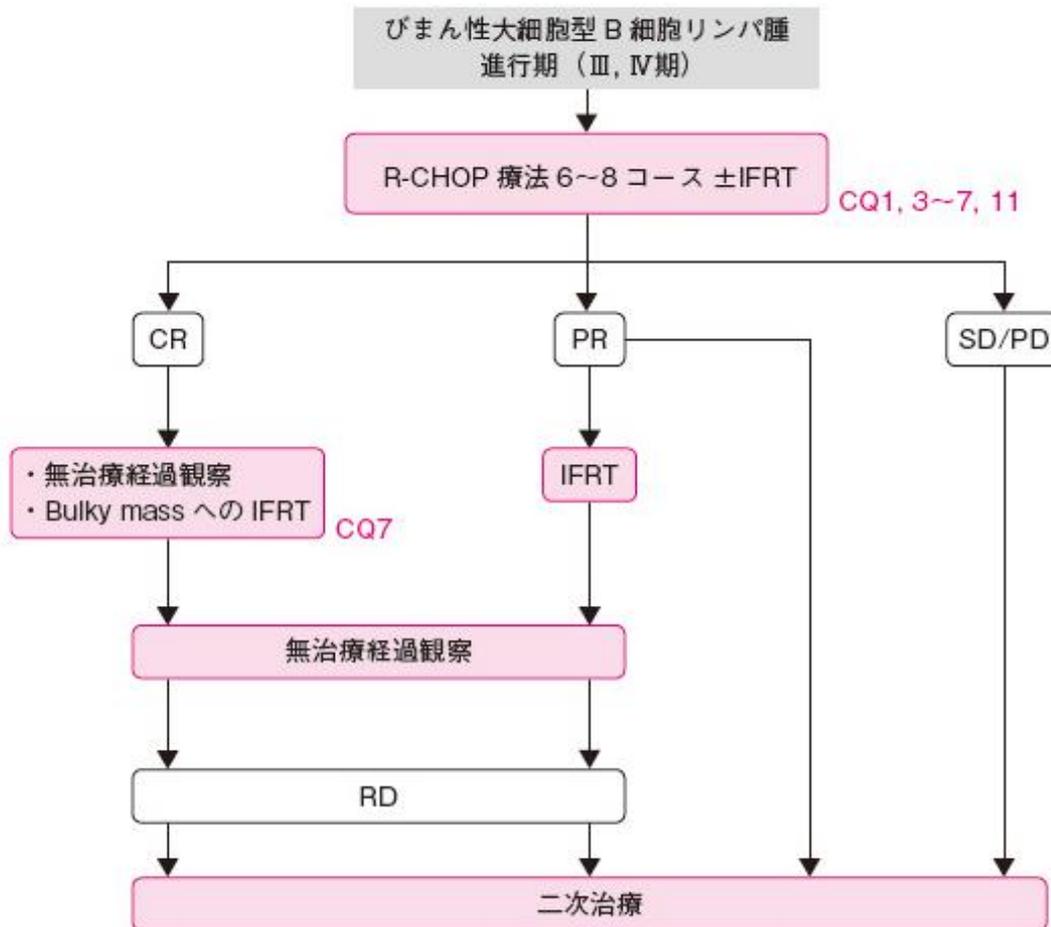
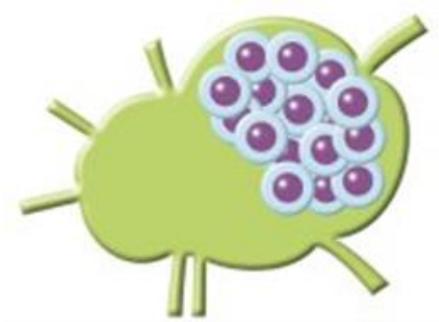
- ①移植前にソルメドロール、ハプトグロビンを点滴静注しておく。
- ②凍結保存していたバッグを保冷材入りのBoxに入れて、医師が検査室より払出し。
- ③ベッドサイドで37℃恒温槽で医師が急速解凍。
- ④赤血球輸血セットを用いて、中心静脈茶ルート(14G)または末梢より注入。この際、フィルターは通さない。
- ⑤ 輸注後、必要に応じて利尿剤を使用。

注:DMSO入りの凍結保存液は常温では細胞に毒性を与える。



悪性リンパ腫

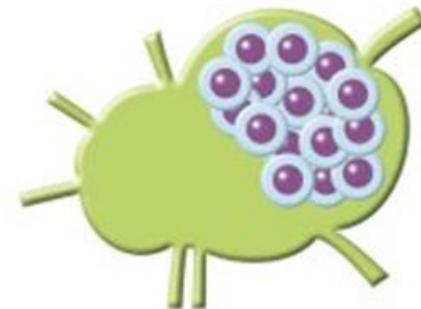
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)の治療



DLBCLは悪性リンパ腫の約半数を占める代表的な組織型です。

R-CHOP療法が標準治療です。

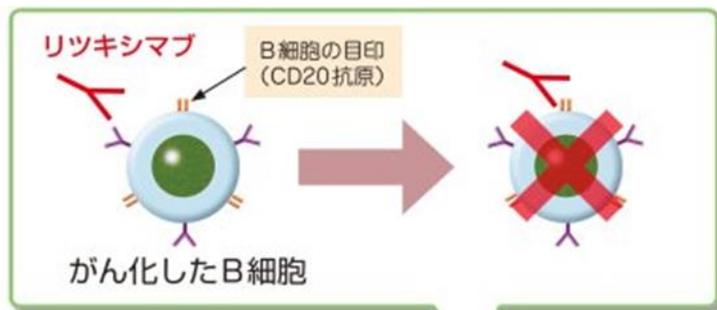
悪性リンパ腫の標準治療(R-CHOP)



● R-CHOP療法

	投与量	1コース目					2コース目
		1	2	3	4~7	8~21 (日)	1...
リツキシマブ	375mg/m ²	 *	休み				くりかえし
シクロホスファミド	750mg/m ²	休み			休み		
ドキソルビシン	50mg/m ²						
ピンクリスチン	1.4mg/m ²						
プレドニゾン	100mg/日				 毎日服用	休み	

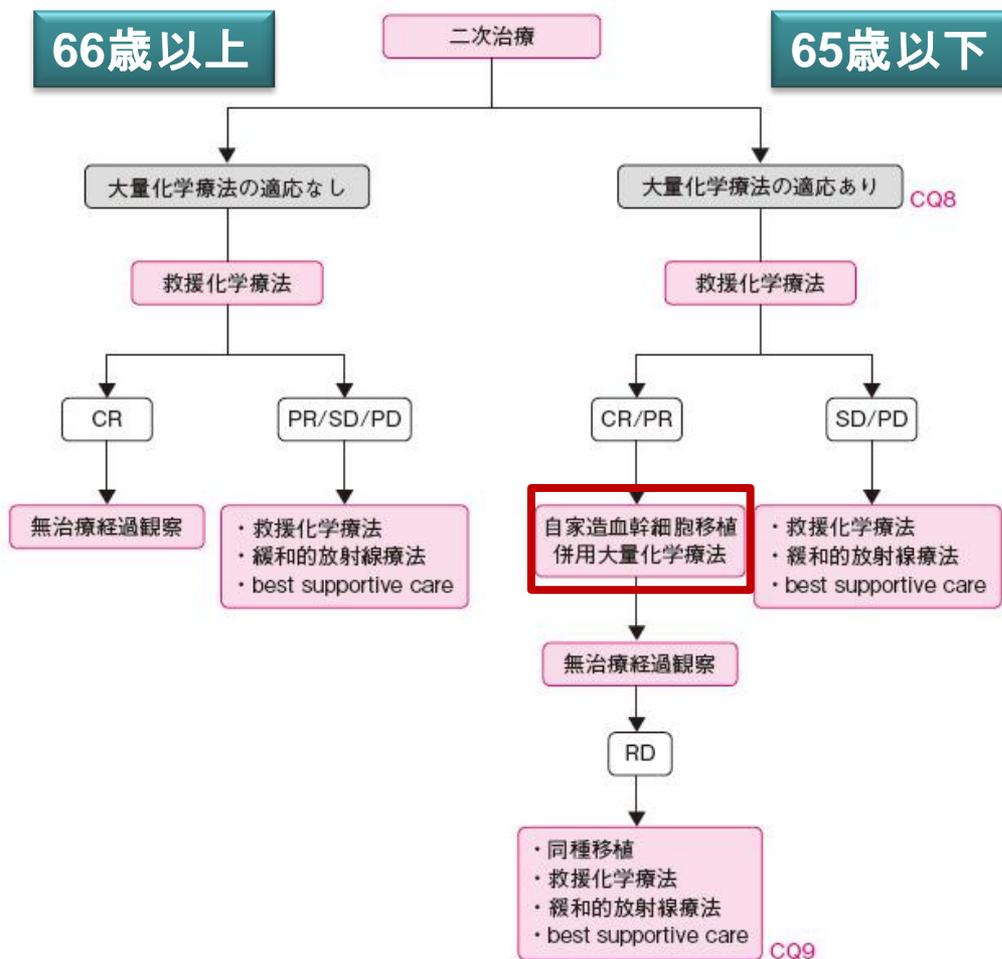
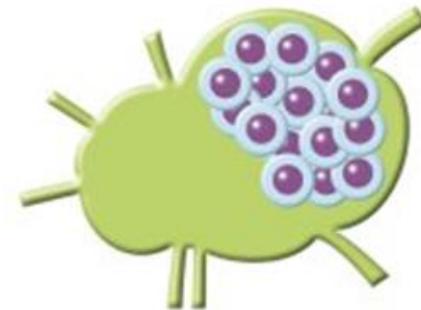
* CHOP療法の当日あるいは前日に投与する場合があります。



CHOPは3週ごと6-8回

Rituximabは3週ごとに8回

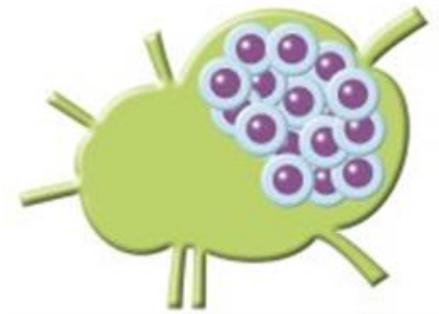
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 : 再発または難治例の治療



65歳以下の再発リンパ腫は、救援化学療法で縮小がみられる場合、

自家末梢血幹細胞移植の適応となる

非ホジキンリンパ腫に対する自家移植 ～Phase III 試験結果

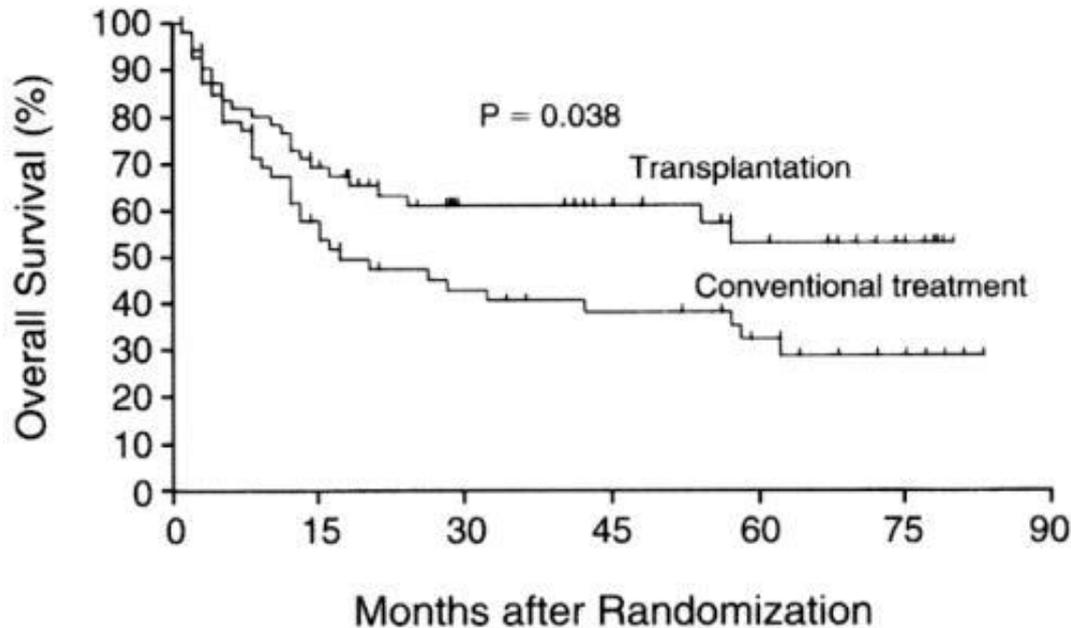


ORIGINAL ARTICLE

A Correction Has Been Published >

Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma

Thierry Philip, M.D., Cesare Guglielmi, M.D., Anton Hagenbeek, M.D., Renier Somers, M.D., Hans Van Der Lelie, M.D., Dominique Bron, M.D., Pieter Sonneveld, M.D., Christian Gisselbrecht, M.D., Jean-Yves Cahn, M.D., Jean-Luc Harousseau, M.D., Bertrand Coiffier, M.D., Pierre Biron, M.D., Franco Mandelli, M.D., and Franck Chauvin, M.D.

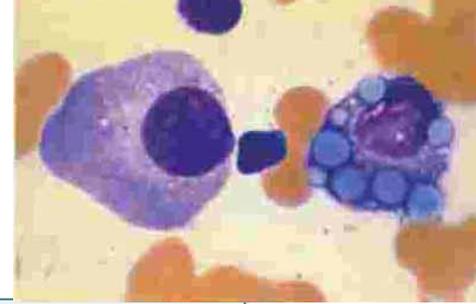


移植をした群はしななかった群に比べて、全生存率を20%程度改善。



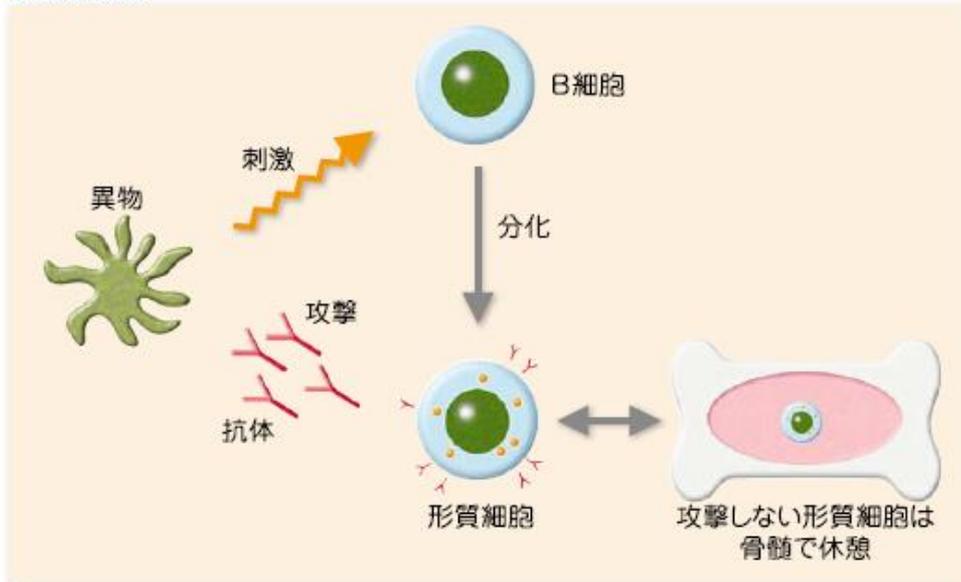
多発性骨髓腫

多発性骨髄腫

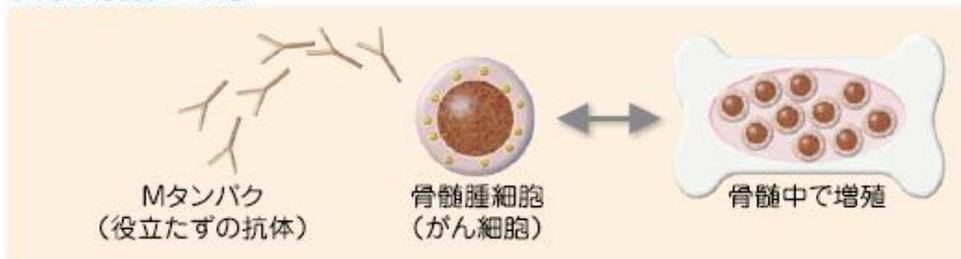


成熟B細胞である形質細胞が腫瘍性に増殖した疾患

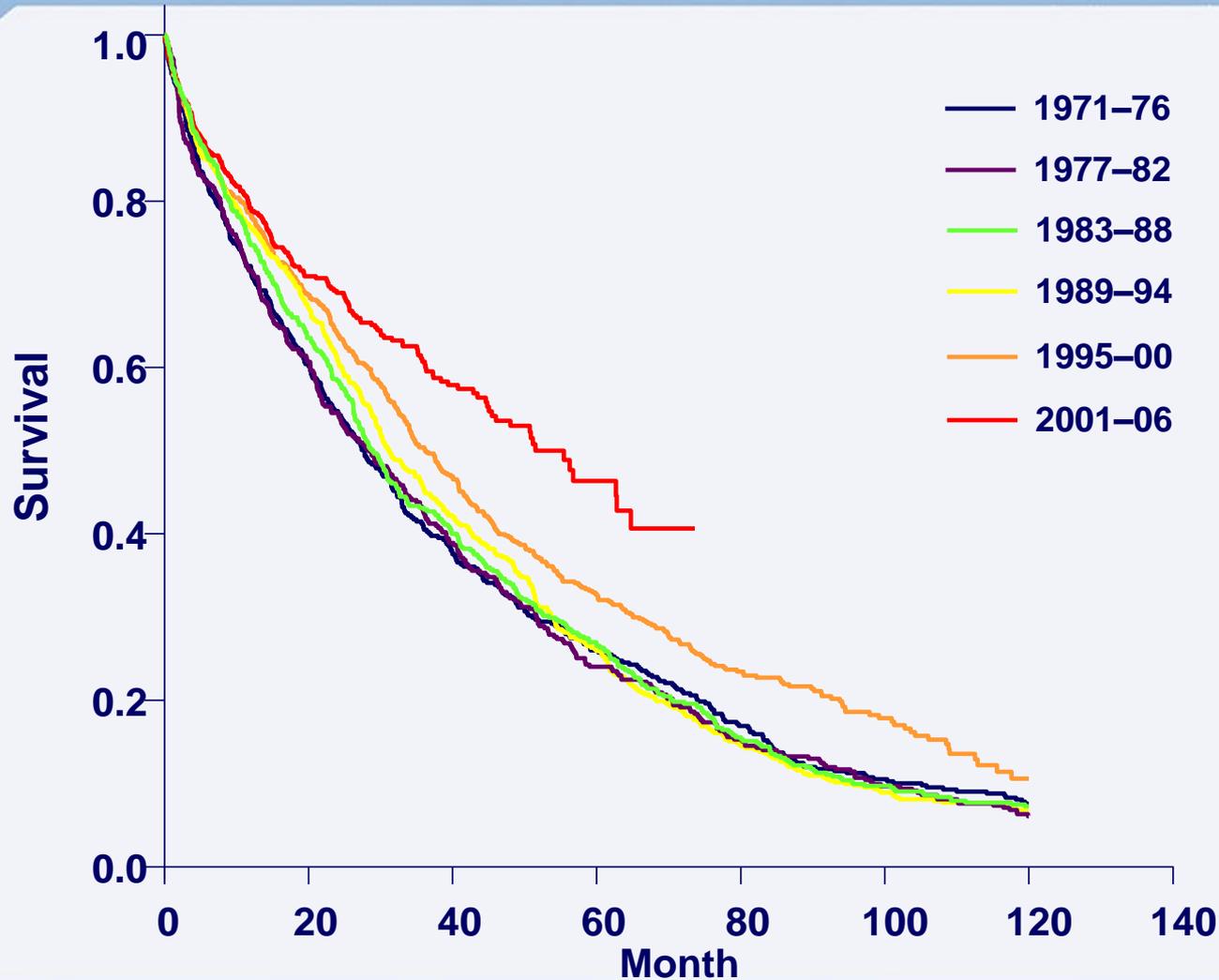
正常な状態



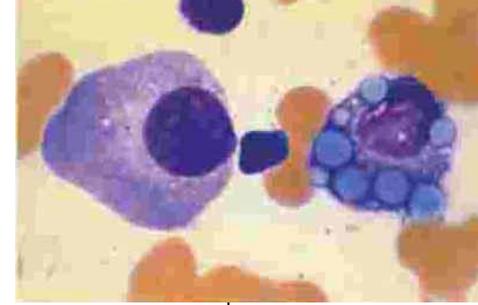
多発性骨髄腫の状態



多発性骨髄腫の全生存期間(OS)の推移 - Mayo Clinic



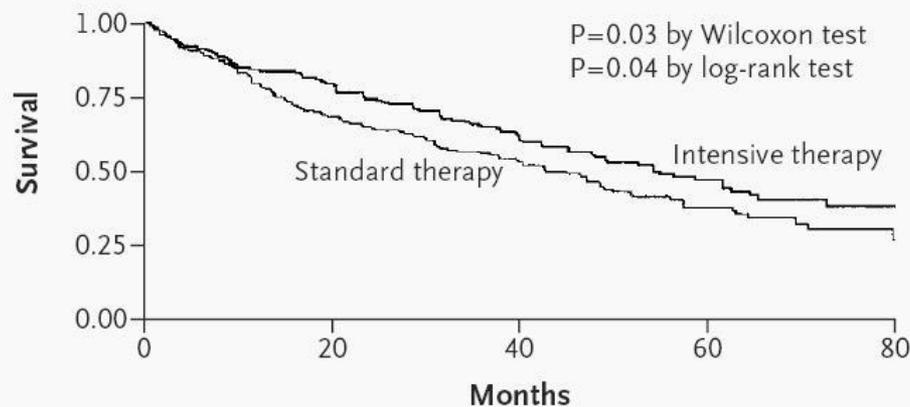
骨髓腫に対する自家移植 ～Phase III試験結果



ORIGINAL ARTICLE

High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma

J. Anthony Child, M.D., Gareth J. Morgan, Ph.D., Faith E. Davies, M.D.,
Rajiv G. Gajjar, M.D., George F. Ball, D.Phil., Kenneth L. Honn, M.D.



No. at Risk

Intensive therapy	201	148	79	38	8
Standard therapy	200	129	70	30	8

移植をしなかった群
に比べて、全生存期
間を10カ月間延長。

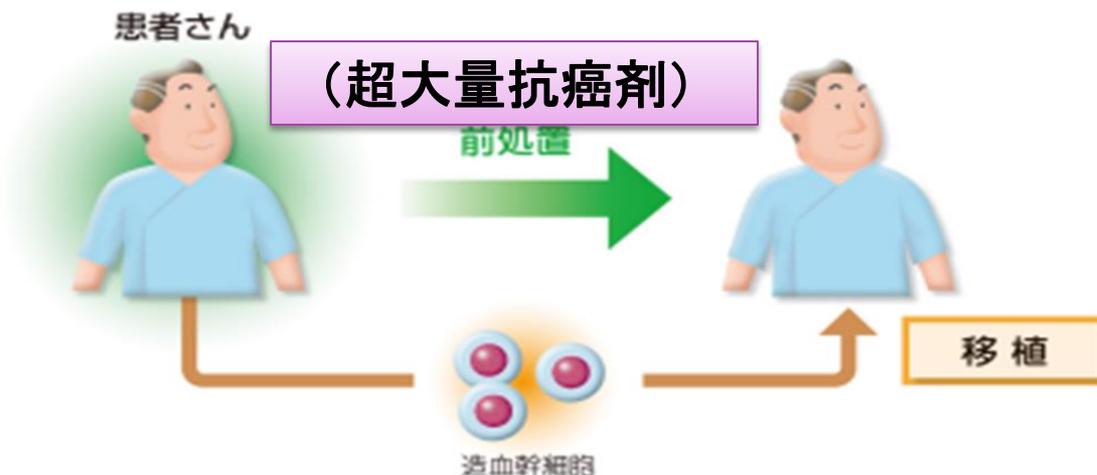
10年生存率は20-
30%程度に向上。

まとめ



自家末梢血幹細胞移植

自己の造血幹細胞を採取保存しておき、抗癌剤投与後にこの幹細胞を点滴投与することにより、超大量抗癌剤投与を可能とする治療法。



今後、比較的若年者の悪性リンパ腫・多発性骨髄腫に対して、当院で一貫した治療が行えるようになります。