



造血細胞移植

ガイドライン
SOS/TA-TMA

2017年9月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

I. 目的	1
II. SOS	1
1. SOSの定義	1
2. SOSの発症機序と病態生理	1
3. SOSの臨床所見と診断	2
4. SOSの病理像	4
5. SOSの血液検査値	4
6. SOSの発症頻度と予後	4
7. SOSの発症リスク	5
8. SOSの予防	5
9. SOSの治療	6
文 献	7
III. 移植関連微小血管症 (transplant-associated thrombotic microangiopathy: TA-TMA)	12
1. TA-TMAの定義と疾患概念	12
2. TA-TMAの原因と病態生理	12
3. TA-TMAの診断	14
4. 腸管型TA-TMA	15
5. TA-TMAの病理像	15
6. TA-TMAの治療	15
文 献	17

I. 目的

本ガイドラインは造血幹細胞移植後に合併する肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome: SOS) や移植関連血栓性微小血管症 (transplantation associated-thrombotic microangiopathy: TA-TMA) の診断・予防・治療に関する具体的方法や留意点を示すことにより、これらの疾患に対する予防法および治療法の確立と造血幹細胞移植の標準化、安全性向上、臨床研究の推進に寄与することを目的とする。

これまでの日本造血幹細胞移植学会による造血細胞移植ガイドラインにはSOSに関する記載がなかったが、患者の生死を決する重篤な移植後合併症の一つであり、また2013年にBritish Committee for Standards in Haematology (BCSH) と British Society for Blood and Marrow Transplantation (BSBMT) がSOSに対する診療ガイドラインを発表したこともあり、わが国の造血幹細胞移植医療も国際的標準化を目指す観点から、SOS診療ガイドラインを作成することとした。TA-TMAについては日本造血幹細胞移植学会による造血細胞移植ガイドライン第3版では、移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) の鑑別診断の一つとして取り上げられていたが、近年の血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) の病態の理解の進歩に伴い、同じ血栓性疾患である非定型溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS) との異同を明確にするためにも今回改定した。

II. SOS

1. SOSの定義

SOSは多くの場合、造血細胞移植後3週間以内の比較的早期に生じる重篤な合併症の一つで有痛性の肝腫大、黄疸、体液貯留を伴う体重増加などを臨床的な特徴とする症候群である¹⁾。かつては肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease: VOD) と呼ばれていたが、肝障害の発症起点が肝類洞内皮細胞の障害による非血栓性の類洞閉塞であり、病態の形成に肝中心静脈の閉塞は必須でないことから、SOSの呼称が一般的に用いられるようになった。

2. SOSの発症機序と病態生理

肝類洞内皮細胞は一般の毛細血管内皮細胞と異なり基底膜を持たない²⁾。そのため類洞内皮細胞と肝細胞の間にはディッセ腔 (Disse space) が存在する。また類洞内皮細胞には径約100nm程度の窓 (fenestra) が多数存在し、それを介して類洞を流れて来た血液と肝細胞との間で、種々の物質交換が行われる。基底膜が欠損するため類洞内皮は種々の傷害により容易に剥離する。ピロリジン系アルカロイド・モノクロタリンをラットに経口投与してSOSモデルを作成し、生体内顕微鏡を駆使してその発症様式や病態が詳細に解析された³⁾。それによると、モノクロタリン投与12時間後に、肝中心静脈近傍の類洞内皮細胞が傷害を受け膨化し、隣り合う内皮細胞同士の細胞間接着の破綻が観察された。その結果、細胞間接着構造をすり抜けて類洞内の赤血球がディッセ腔に浸透して血流を形成するとともに類洞内皮は肝実質から剥がれ、その整列は乱れて類洞内の血流は攪乱された。同時に類洞内皮細胞に接着した多数の白血球や活性化したマクロファージの存在も観察され、病態形成への炎症の関与も示唆された。その後、類洞の非血栓性閉塞を引き起こし、血流は最終的に途絶えると考えられる。肝中心静脈周囲のゾーン3と呼ばれる領域は、薬物を解毒するグルタチオンの量が少ない。そのため、中心静脈近傍の類洞内皮細胞は、前処置に用いられる抗がん剤により比較的容易に細胞障害を受けやすいと推測されている。

ヒトにおいてもオキサリプラチン (oxaliplatin) によって発症したSOS患者の肝臓組織で類洞内皮細胞の剥離所見が電子顕微鏡で示された⁴⁾。SOSの病態が進行、悪化すると内皮細胞障害は類洞に留ま

らず中心静脈へと波及することがSOS患者76例の病理解剖結果から示唆されている⁵⁾。

3. SOSの臨床所見と診断

シクロフォスファミド(cyclophosphamide: CY)を用いた骨髄破壊的前処置による造血細胞移植後に発症するSOSでは、CY使用10-20日後頃に肝腫大、右季肋部痛、体液貯留をきたし、その後ビリルビン上昇を伴うことが多い^{6,7)}。またこれらの臨床所見に先立ち輸血不応性の血小板減少を認めることが知られている⁸⁾。類洞の線維化に伴う肝細胞の虚血性壊死を反映してALT/ASTは上昇する⁹⁾。

SOSの診断は臨床的な徴候である①有痛性肝腫大、②総ビリルビンの増加、③腹水貯留を伴う体重増加によりなされる。SeattleグループのMcDonaldらの診断基準(修正Seattle基準)とBaltimoreグループのJonesらの診断基準(Baltimore基準)が知られているが、いずれも特異度は高いが感度が低いとされる(表1)^{6,10)}。Baltimore基準は高ビリルビン血症を必須としている点が修正Seattle基準とは異なる。小児では黄疸を伴うことは必発ではないために、修正Seattle基準が使用されることが多い¹¹⁾。単施設からの報告によると、同種移植でのSOS発症頻度は修正Seattle基準では14%、Baltimore基準では8%との報告がある¹²⁾。またBaltimore基準を用いた方が重症度も死亡率も高いと報告されている¹²⁾。

表1. SOSの診断基準

McDonald らの診断基準 (Seattle) ⁶⁾
移植後20日以内に3項目のうち少なくとも2項目を満たす
(1) 黄疸(総ビリルビン>2 mg/dL)
(2) 右上腹部痛を伴う肝腫大
(3) 腹水または原因不明の体重増加(>2%)
Jones らの診断基準 (Baltimore) ¹⁰⁾
移植後21日以内に総ビリルビン \geq 2 mg/dLを認め、3項目のうち少なくとも2項目を満たす
(1) 有痛性肝腫大
(2) 腹水
(3) 体重増加(>5%)

SOSの診断感度を高め早期治療介入を可能にすることを目的に、2016年に欧州造血細胞移植学会(EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation)が成人移植患者を対象に新SOS診断基準を発表した。それによると、成人の典型的なSOSでは高ビリルビン血症がほぼ必発であることからBaltimore基準が継承された¹³⁾。また、移植後21日より後に発症する遅発性SOS(late-onset SOS)の診断基準が新たに設けられた。遅発性SOSの診断には高ビリルビン血症は必ずしも必要とされないが、その代わりにカテーテル検査での肝静脈圧勾配や腹部エコー検査での門脈血の逆流所見などが要求される(表2)¹³⁾。

表2. EBMTによる成人SOS診断基準¹³⁾

Classical SOS (21日以内の発症)	Late-onset SOS (21日を超えて発症)
2mg/dL以上の高ビリルビン血症を認め、以下の3項目のうち少なくとも2項目を満たす	以下の3つの何れかに該当
(1) 有痛性肝腫大	① >21日にclassical SOSの診断基準を満たす
(2) 体重増加 (>5%)	② 組織学的にSOSの診断が確定
(3) 腹水	③ 以下の4項目の少なくとも2項目を満たし、頸静脈カテーテル検査や腹部エコーの所見がSOSに合致する
	(1) ビリルビン \geq 2mg/dL
	(2) 有痛性肝腫大
	(3) 体重増加 (>5%)
	(4) 腹水

日本人のSOS患者を対象に行った後方視的研究によると、SOS診断時の所見として体重増加(91%)、黄疸(69%)、肝腫大(61%)、右季肋部痛(58%)、腹水(48%)、呼吸不全(25%)、腎不全(23%)、脳症(12%)を認めた²⁹⁾。SOSの診断基準を満たさなくとも、原因が判然としない上記所見を認める場合はSOSを疑い検査を続けるべきと考える。

また、EBMTは治療介入が必要である重症患者を明確にするためにSOS重症度分類も発表した(表3)¹³⁾。ビリルビンや肝酵素の値だけでなく、症状発現から診断に至るまでの時間や、ビリルビン値の増加速度も重症度判定に取り入れられている¹³⁾。SOS発症リスク因子を2つ以上有する患者は1つ上の重症度に分類するなどの工夫がなされている(表3)。

表3. SOSの重症度分類¹³⁾

6項目中2項目を満たせばその重症度に該当する。2つ以上の重症度に当てはまる場合は最も高い重症度を採用する。^aSOSのリスク因子が2つ以上ある場合は重症度を1つあげる。^bMOD/MOFがあればvery severeとする。MOD/MOF, multi-organ dysfunction/multi-organ failure.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Mild ^a	Moderate ^a	Severe	Very severe – MOD/MOF ^b	Death
症状出現から診断までの時間	> 7日	5 ~ 7日	\leq 4日	問わない	
ビリルビン値 (mg/dL)	\geq 2 and $3 <$	\geq 3 and < 5	\geq 5 and < 8	\geq 8	
ビリルビン値の変動			48時間以内に 倍増		
トランスアミナーゼ	\leq 2 x 正常	> 2 and \leq 5 x 正常値	> 5 and \leq 8 x 正常値	> 8 x 正常	
体重増加	$< 5\%$	$\geq 5\%$ and $< 10\%$	$\geq 5\%$ and $< 10\%$	$\geq 10\%$	
腎機能 (クレアチニン)	< 1.2 x 移植前 の値	≥ 1.2 and < 1.5 x 移植前の値	≥ 1.5 and < 2 x 移植前の値	≥ 2 x 移植前 の値もしくは MOD/MOF	

画像検査として低侵襲である腹部エコーが頻用される。SOSでは胆嚢壁の肥厚、腹水、肝腫大、門脈血流停滞や逆流などを認めるが、これらはSOSに特異的な所見でないことに留意する必要がある^{14, 15)}。漢方薬で誘発されたSOS患者16例にCTあるいはMRIによる画像検査を行ったところ、全例で腹水、斑状の肝臓造影効果と右肝静脈の狭小化もしくは閉塞所見を認めた¹⁶⁾。

診断に迷う場合は肝生検が勧められるが、手技に伴う危険を軽減するために経皮ではなく経頸静脈アプローチを選択すべきである。この時に測定する肝静脈圧力勾配はSOSの診断に有用で、 > 10 mmHgは病理学的なSOSの診断と相関を示した^{17, 18)}。

4. SOSの病理像

その病理像は臨床経過中の生検を行った時期によって異なる。SOS発症早期の組織学的変化は類洞の拡張、赤血球のディッセ腔への漏出、静脈周辺の肝細胞壊死や中心静脈内皮細胞の腫大などである^{4, 19)}。SOSが進行すると類洞内皮の整列破綻に伴い肝臓のゾーン2と3の領域に出血所見を認める。さらに病態が進行すると星細胞が活性化、増殖し類洞に線維化が生じて類洞内の血流は途絶える。移植後50日以降まで生存した重症SOS患者の肝組織では線維化により閉塞した中心静脈を認める。SOSで死亡した約75%の患者で、病理解剖の結果、中心静脈の閉塞を認めた⁴⁾。

5. SOSの血液検査値

SOSに特異的なバイオマーカーは見出されておらず、SOSを早期に診断することは難しい。SOS患者では類洞内皮細胞や肝静脈内皮細胞が傷害を受ける結果、フォン・ヴィルブランド因子(von Willebrand factor: vWF)、トロンボモジュリン(thrombomodulin: TM)、P-セレクチン、E-セレクチン、血管内皮細胞接着分子-1(vascular cell adhesion molecule-1: VCAM-1)、プラスミノゲン活性化抑制因子1(plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1)などの血管内皮細胞障害マーカーの上昇を認める^{20, 21)}。また、内皮細胞障害に起因して血液凝固系が活性化し、プロトロンビンフラグメント1+2(prothrombin fragment1+2: F1+2)やトロンビン・アンチトロンビン複合体(thrombin-antithrombin complex: TAT)などの凝固活性化マーカーの上昇を認める一方で、プロテインCやアンチトロンビンなどの生理的抗凝固因子は低下することが報告されている²²⁻²⁵⁾。なかでも、PAI-1に関しては、診断マーカーとしての有用性のみならず、PAI-1値とSOSの重症度との相関や、治療開始後のPAI-1の低下と臨床効果との相関など複数の報告がある^{26, 27)}。

6. SOSの発症頻度と予後

SOSの発症頻度や重症度は、患者背景、前処置、幹細胞ソースなどの移植方法や診断基準の違いによって大きく影響を受ける。多施設前向き研究結果によると、同種造血細胞移植での発症率は8%、自家造血細胞移植では3%と報告されている²⁸⁾。また、骨髄破壊的前処置による同種移植での発症率は約10%であるが、骨髄非破壊的前処置による同種移植では2%未満と低値である¹²⁾。1979年から2007年までに報告された135の論文を解析したところVODの発症率の中央値は13.7%で1994年以降増加傾向にあるとされている⁷⁾。また、重症SOSの死亡率は84.3%と報告された⁷⁾。

日本で1999年から2010年までの間に同種移植を受けた4290例の解析結果によると、462例(10.8%)がSeattle基準でSOSと診断され、その発症中央値は移植12日目であった²⁹⁾。SOS発症患者の移植100日目の生存率は32%で、重症患者の死亡率は85%であった²⁹⁾。

7. SOSの発症リスク

発症リスク因子のなかで、肝障害の併存は重要なリスク因子となりうる⁷⁾。原疾患に対する前治療やウイルス性肝炎、輸血に伴う鉄過剰症などが肝障害の原因となる。

移植関連因子としては2度目の移植、使用する幹細胞ソースや前処置レジメンもSOSの発症に影響する⁶⁾。SOSの発症率は自家移植よりも同種移植で高い⁶⁾。前処置治療強度を減弱するとSOS発症率は低下する³⁰⁾。ブスルファン(busulfan: BU)はそれ自体に肝毒性はないとされるが³¹⁾、肝細胞や類洞内皮細胞に酸化ストレスを誘導し、また薬剤代謝に関与するグルタチオンの量を低下させてCYの代謝を阻害する結果、SOSの発症リスクを高めることが知られている^{31, 32)}。CYとBUの投与の順も重要で、CY/BUはBU/CYよりも肝障害の発症頻度が低い^{33, 34)}。

患者側の要因としては、薬剤代謝に関係しているグルタチオンの共役酵素であるグルタチオンSトランスフェラーゼの遺伝子多型が、患者血中のBUの血中濃度に影響を与えSOSの発症頻度と相関することが知られている³⁵⁾。他に、グルタチオンの産生を規定するホモシステインの代謝を制御している酵素の遺伝子多型とSOSの発症率との相関も報告された³⁶⁾。その他、生活習慣病、進行病期、高齢者、Karnofskyスコア(<90)などがリスク因子として報告されている¹³⁾。

小児に特有のリスク因子としては、家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群、大理石骨病、神経芽腫に対する自家造血細胞移植、低年齢(1~2歳未満)、低体重児、若年性骨髓単球性白血病などが報告されている^{13, 37-40)}。

わが国で行われた移植患者を対象とした研究結果によると、移植回数、年齢、全身状態、C型肝炎ウイルス感染既往、骨髄破壊的移植前処置の使用などがSOS発症リスク因子として抽出された²⁹⁾。

8. SOSの予防

SOSには確立された治療法がないため、その予防を行うことが大切である⁴¹⁾。移植前に患者のSOS発症リスク因子を評価し、ハイリスク症例についてはできるだけリスク因子を回避することを検討する。例えば、化学療法に用いられる薬剤の肝障害が最低限になるような投与方法の検討(肝毒性のあるCYを使用しない、あるいはフルダラビン(fludarabine: Flu)に変更する、BU至適投与量を血中濃度モニタリングによって決定するなど)、あるいは骨髄破壊的前処置を回避する等の移植手技の工夫を考慮すべきである^{42, 43)}。

これまでに水溶性胆汁酸であるウルソデオキシコール酸、抗凝固剤であるヘパリン類やアンチトロンビンおよび海外におけるデフィブロタイド(defibrotide: DF)のSOS予防効果が臨床試験で試されてきたので紹介する。現在のところ、日本で使用が可能な薬剤の中でSOS予防効果が臨床試験で証明されているのはウルソデオキシコール酸のみである。

(a)ヘパリン類(適応外)

低用量の未分画ヘパリン(100U/kg/day, day-8~day+30)^{44, 45)}やenoxaparin(40mg/kg, once daily, 前処置開始時からday+40)⁴⁶⁾、dalteparin(2500 IU once daily, 前処置開始時からday+30)⁴⁷⁾などの低分子ヘパリンのSOS予防効果を示す臨床試験報告もあるが、これらは全ての臨床試験で再現できたわけではない。12の臨床試験(患者数合計2782名)を対象に行ったメタ解析ではヘパリン類のSOS予防効果は否定された⁴⁸⁾。

(b)ウルソデオキシコール酸(適応外)

ウルソデオキシコール酸(600mg daily, 前処置開始前からday+80)は2つのランダム化比較試験でSOSの予防効果が示された^{49, 50)}。その後、242例の患者を対象に行われた前向き無作為化オープンラベル多施設共同試験ではウルソデオキシコール酸(12mg/kg daily, day-1~day+90)のSOS予防効果は示されなかったが、grade III/IVの急性移植片対宿主病(acute graft-versus host disease: aGVHD)の発症は有意に抑制され、移植1年後の全生存率もウルソデオキシコール酸投与群が統計学的に有意にま

さっていた⁵¹⁾。これら3つの臨床試験のメタ解析の結果、ウルソデオキシコール酸のSOS予防効果が示された⁵²⁾。

(c) アンチトロンビン(AT) (適応外)

SOS患者ではATが低値を示すことが多いことに加え⁵³⁾、ATのSOSに対する有効性を示唆する少数例の報告がなされている⁵⁴⁾。これらの知見に基づき、BUを含む前処置を用いた小児移植患者91例を対象に、AT活性が70%以下になれば先制的にATを補充することでSOSの発症を予防可能か検討された。それによるとAT投与を受けた91例中14名(15%)がSOSを発症し、ヒストリカルコントロール群の発症率と比較して有意差を認めなかった⁵⁵⁾。

(d) デフィブロタイド(DF) (国内未承認)

DFはブタの腸粘膜DNAから作られたオリゴヌクレオチドの混合物で、血管内皮保護作用や局所において抗凝固作用を発揮することが試験管内の培養実験で示されている⁵⁶⁾。SOS発症リスクを持つ小児移植患者356例を対象にその予防効果が多施設共同第Ⅲ相試験で検証された¹¹⁾。それによると、主要評価項目である移植30日目までのSOS発症率は、DF群で12%であったのに対してコントロール群では20%と、DFのSOS発症予防効果が示された¹¹⁾。これにより英国のガイドラインではリスク因子を有する小児への予防投与が推奨⁵⁷⁾されているが、成人における予防投与の有効性に関しては確定しているとは言えず、さらなる検証が必要である。

(e) 新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma, FFP) (適応外)

英国のガイドラインには記載がないが、SOS発症時に低下するADAMTS 13(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)を補充する目的で、予防的FFP投与群と非投与群を比較した本邦からの前向き試験がある⁵⁸⁾。SOS発症高リスク群に対して移植前治療開始時から移植後28日まで週に2回FFPを患者体重により1~5単位投与するという試験であったが、SOS発症はFFP投与群では23例中0例、非投与群では20例中3例、過去の報告と合わせるとFFP投与群では59例中0例、非投与群では193例中14例であった⁵⁸⁾。

9. SOSの治療

欧米ではSOSの治療薬としてデフィブロタイドが認可されているが日本では使用できない。従って、現時点では水分バランスの管理や血行動態の維持などの支持療法が治療の主体となり、推奨される治療薬は存在しない。約7割のSOS患者は支持療法のみで軽快するとされる。SOS発症後、急峻にビリルビンや体重の増加を認める症例や多臓器不全を伴う症例は予後不良であり^{6, 7, 9, 13, 59)}、何らかの治療介入をすべきと考える。これまでに抗凝固作用を有する幾つかの薬剤が試験的に使用されてきた。ヘパリンや組織型プラスミノゲン・アクティベータ(tissue plasminogen activator: t-PA)が使用される場合もあるが、これらの薬剤は血小板が減少している移植患者では致命的な出血のリスクが高く薦められない⁶⁰⁾。

(a) 遺伝子組換えトロンボモジュリン(国内未承認)

近年、播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)の治療薬である遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤(recombinant human soluble thrombomodulin; rTM)のSOSに対する有効性を示唆する症例報告が相次いでなされている⁵⁹⁻⁶⁴⁾。また、近頃単施設から9例のSOSをrTMで治療した後方視的解析結果が報告された。それによると軽症あるいは中等症の6例のSOS患者でrTMの治療効果を認めたが、重症例3例では効果を認めず全例SOSで死亡した⁶⁵⁾。rTMはトロンビンと結合後、プロテインCを活性化プロテインC(APC)に変換し、これが第V及び第VIII因子を不活化することで生体内の凝固を負に制御している。APCは抗炎症作用や細胞保護作用を発揮することが

知られている⁶⁶⁾。興味深いことに、rTMは抗凝固作用のみならず、そのレクチン様領域は抗炎症作用を、そして上皮細胞増殖因子様領域はAPC非依存的な機序で血管内皮細胞保護作用を発揮することが知られている^{67,68)}。rTMのSOS予防効果も期待されるが、現在のところDICを合併した患者にしか使用できない。また、重篤な出血の副作用も報告されており⁶⁹⁾、血小板生着前の患者に使用する際は慎重に投与すべきである。

(b) デフィブロタイド (国内未承認)

現時点でDFは日本で未承認であるが、日本国内でもSOS患者を対象に第II相臨床試験が行われており、治療薬としての承認が予想されるため記載する。

DFの臨床第II相用量設定試験では、低用量(25mg/kg/day)と高容量(40mg/kg/day)のDFで治療効果、毒性発現頻度ともに2群間で有意差を認めず、低用量のDFがその後の臨床試験で使用されることになった⁷⁰⁾。臨床第III相試験で、多臓器不全を伴う重症SOS患者102例にDF 6.25mg/kgを1日4回投与したところ、主要評価項目である移植100日目の生存率が38.2%であったのに対し、ヒストリカルコントロール群では25%とDF群で有意に治療効果が優れていた⁷¹⁾。また、DF群の25.5%の患者に移植100日目にSOSの寛解が得られたが、ヒストリカルコントロール群のSOS寛解率は12.5%であった⁷¹⁾。

(c) メチルプレドニゾン (適応外)

SOSの病態形成にどの程度炎症が関わっているか定かではないが、SOS患者ではIL-6、IL-8やTNF α などの炎症性サイトカインの濃度が上昇していることが報告されている⁷²⁾。SOSに対するメチルプレドニゾンの効果を検証した前方視的研究が1つ存在する。それによると、48例のSOS患者にメチルプレドニゾン(0.5mg/kg、12時間毎に14回経静脈投与)が投与され、30例(63%)で治療開始10日以内にビリルビンが治療開始前の半分以下に低下し、100日目の生存率は58%であった⁷³⁾。9例の小児SOS患者(8例が多臓器不全を合併)にメチルプレドニゾン(500mg/m²を12時間毎に6回経静脈投与)を投与した後方視的解析では、治療開始10日以内に6名でビリルビンが半減し全生存率は78%であった⁷⁴⁾。SOSに対してメチルプレドニゾン投与は考慮してもいいかもしれないが、その後の感染症には十分留意する必要がある。

文 献

1. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology* 2010; 51: 1450–1460, 2010.
2. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol.* 1:1, 2002.
3. DeLeve LD Ito Y, Bethea NW, et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 284:G1045–G1052, 2003.
4. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology.* 19:1171–81, 1994.
5. Vreuls CP, Driessen A, Olde Damink SW, et al. Sinusoidal obstruction syndrome (SOS): A light and electron microscopy study in human liver. *Micron.* 84:17–22, 2016.
6. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 118:255–67, 1993.
7. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem

- cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 157–168, 2010.
8. Rio B, Andreu G, Nicod A, et al. Thrombocytopenia in venoocclusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Blood*. 67:1773–6, 1986.
 9. Sakai M, Strasser SI, Shulman HM, et al. Severe hepatocellular necrosis after hematopoietic cell transplant: Incidence, etiology, and outcome. *Bone Marrow Transplantation*. 44:441–447, 2009.
 10. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 44 : 778–783, 1987.
 11. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 379:1301–9, 2012.
 12. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, et al. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Biol Blood Marrow Transplant* 17 : 1713–1720, 2011.
 13. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 51:906–12, 2016.
 14. Mahgerefteh SY, Sosna J, Bogot N, Shapira MY, Pappo O, Bloom AI: Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Radiology* 258:660–71, 2011.
 15. Coy DL, Ormazabal A, Godwin JD, Lalani T. Imaging evaluation of pulmonary and abdominal complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Radiographics*. 2005;25:305–317.
 16. Zhou H, Wang YX, Lou HY, Xu XJ, Zhang MM: Hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by herbal medicine: CT and MRI features. *Korean J Radiol* 15:218–25, 2014.
 17. Carreras E, Granena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, Tassies MD, et al. Transjugular liver biopsy in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 11:21–26, 1993.
 18. Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, McDonald GB. Utility of transvenous liver biopsies and wedged hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation*. 59:1015–1022, 1995.
 19. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) . *Semin Liver Dis*. 22:27–42, 2002.
 20. Akil A, Zhang Q, Mumaw CL, et al. Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 21:1739–45, 2015.
 21. Cutler C, Kim HT, Ayanian S, et al. Prediction of veno-occlusive disease using biomarkers of endothelial injury. *Biol Blood Marrow Transplant*. 16:1180–5, 2010.
 22. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 64:281–91, 2000.
 23. HARPER PL, JARVISJ, JENNINGS I, et al. Changes in the natural anticoagulants following bonemarrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 5:39–42, 1990.
 24. Gordon B, Haire W, Kessinger A, et al. High frequency of antithrombin 3 and protein C deficiency following autologous bone marrow transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 8:49–502, 1991.
 25. Villalón L, Avello AG, César J, et al. Is veno-occlusive disease a specific syndrome or the exacerbation of physiopathologic hemostatic changes in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) ? *Thromb Res*. 99:439–46, 2000.

26. Salat C, Holler E, Kolb HJ, et al: Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patients with hyperbilirubinemia after bone marrow transplantation. *Blood* 89:2184-8, 1997.
27. Lee JH, Lee KH, Lee JH, et al: Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent diagnostic marker as well as severity predictor of hepatic veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow transplantation in adults conditioned with busulphan and cyclophosphamide. *Br J Haematol* 118:1087-94, 2002.
28. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 92 : 3599-3604, 1998.
29. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, et al. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 51:403-9, 2016.
30. Hogan WJ, Maris M, Storer B, et al. Hepatic injury after nonmyeloablative conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of 193 patients. *Blood*. 103:78-84, 2004.
31. DeLeve LD, Wang X. Role of oxidative stress and glutathione in busulfan toxicity in cultured murine hepatocytes. *Pharmacology*. 60:143-154, 2000.
32. McCune JS, Batchelder A, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide following targeted oral busulfan as conditioning for hematopoietic cell transplantation: pharmacokinetics, liver toxicity, and mortality. *Biology of Blood & Marrow Transplantation*. 13:853-862, 2007.
33. Wong KM, Atenafu EG, Kim D, et al. Incidence and risk factors for early hepatotoxicity and its impact on survival in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 18: 1589-1599, 2012.
34. Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, et al. Cyclophosphamide followed by intravenous targeted busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation: Pharmacokinetics and clinical outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19: 1033-1039, 2013.
35. Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV, et al: Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor for hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation. *Blood* 104:1574-7, 2004.
36. Efrati E, Zuckerman T, Ben-Ami E, et al. MTHFR C677T/A1298C genotype: a possible risk factor for liver sinusoidal obstruction syndrome. *Bone Marrow Transplant* 49:726-7, 2014.
37. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 90:1396-404, 2005.
38. Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, et al. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38, 547-53.
39. Cheuk DK, Wang P, Lee TL, et al. Risk factors and mortality predictors of hepatic veno-occlusive disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40, 935-44.
40. 菊田敦、薬師神公和. 造血細胞移植後における肝中心静脈閉塞症(SOS/VOD)の診断と治療. *日本造血細胞移植学会雑誌* 第5巻 第4号 124-137, 2016.
41. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 163:444-57, 2013.
42. de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and

- pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 104: 857–864, 2004.
43. Geddes M, Kangarloo SB, Naveed F, et al. High busulfan exposure is associated with worse outcomes in a daily IV busulfan and fludarabine allogeneic transplant regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 220–228, 2008.
 44. Attal M, Huguët F, Rubie H, et al. Prevention of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation by continuous infusion of low-dose heparin: a prospective, randomized trial. *Blood*. 79:2834–40, 1992.
 45. Rosenthal J, Sender L, Secola R, et al. Phase II trial of heparin prophylaxis for veno-occlusive disease of the liver in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 18:185–91, 1996.
 46. Or R, Nagler A, Shpilberg O, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of veno-occlusive disease of the liver in bone marrow transplantation patients. *Transplantation*. 61:1067–71, 1996.
 47. Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective phase II study. *Bone Marrow Transplant*. 31:1143–9, 2003.
 48. Imran H, Tleyjeh IM, Zirakzadeh A, Rodriguez V, Khan SP: Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 37:677–86, 2006.
 49. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 128:975–81, 1998.
 50. Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 64:32–8, 2000.
 51. Ruutu E, Eriksson B, Remes K, Juvonen E, Volin L, Remberger M et al. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 100:1977–1983, 2002.
 52. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, et al. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 206–17, 2007.
 53. Tabbara IA, Ghazal CD, Ghazal HH. Early drop in protein C and antithrombin III is a predictor for the development of venoocclusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematother*. 5:79–84, 1996.
 54. Mertens R, Brost H, Granzen B, et al. Antithrombin treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in children with cancer. *Eur J Pediatr*. 158 Suppl 3:S154–8, 1999.
 55. Haussmann U, Fischer J, Eber S, et al. Hepatic veno-occlusive disease in pediatric stem cell transplantation: impact of pre-emptive antithrombin III replacement and combined antithrombin III/defibrotide therapy. *Haematologica*. 91:795–800, 2006.
 56. Palomo M, Mir E, Rovira M, et al. What is going on between defibrotide and endothelial cells? Snapshots reveal the hot spots of their romance. *Blood*. 127:1719–27, 2016.
 57. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 163:444–57, 2013.
 58. Matsumoto M, Kawa K, Uemura M, et al. Prophylactic fresh frozen plasma may prevent development of hepatic VOD after stem cell transplantation via ADAMTS13-mediated restoration

- of von Willebrand factor plasma levels. *Bone Marrow Transplant.* 40:251–9, 2007.
59. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, et al. Venocclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol* 11: 1729–1736, 1993.
 60. Bearman SI, Lee JL, Barón AE, McDonald GB: Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 89 : 1501–1506, 1997.
 61. Ikezoe T, Togitani K, Komatsu N, Isaka M, Yokoyama A: Successful treatment of sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant* 45:783–5, 2010.
 62. Nakamura D, Yoshimitsu M, Kawada H, Inoue H, Kuroki T, Kaieda T, et al: Recombinant human soluble thrombomodulin for the treatment of hepatic sinusoidal obstructive syndrome post allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 47:463–4, 2012.
 63. Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, et al: Successful treatment with recombinant soluble thrombomodulin of two cases of sinusoidal obstructive syndrome/hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 86:886–8, 2011.
 64. Yamamoto S, Yagawa A, Toyama D, Akiyama K, Hayashi M, Mabuchi M, et al: Successful treatment of hepatic sinusoidal obstructive syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in a child using recombinant thrombomodulin. *Acta Haematol* 129:62–4, 2013.
 65. Inagaki JI, Kurauchi KI, Fukano R, et al. Heterogeneous response to recombinant thrombomodulin by grade of sinusoidal obstructive syndrome after pediatric stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:1543–1545.
 66. Ikezoe T. Thrombomodulin/Activated Protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care.* 7;3:1, 2015.
 67. Abeyama K, Stern DM, Ito Y, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism. *J Clin Invest* 115:1267–74, 2005.
 68. Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, et al. Thrombomodulin protects endothelial cells from a calcineurin inhibitor-induced cytotoxicity by upregulation of extracellular signal-regulated kinase/myeloid leukemia cell-1 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2259–70, 2012.
 69. Tsubokura M, Yamashita T, Inagaki L, et al. Fatal intracranial hemorrhage following administration of recombinant thrombomodulin in a patient after cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:1030–1.
 70. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 16:1005–17, 2010.
 71. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood.* 127:1656–65, 2016.
 72. Schots R, Kaufman L, Van Riet I, et al. Proinflammatory cytokines and their role in the development of major transplant-related complications in the early phase after allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia.* 2003;17:1150–6.
 73. Al Beihany A, Al Omar H, Sahovic E, et al. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:287–91.
 74. Myers KC, Lawrence J, Marsh RA, et al. High-dose methylprednisolone for veno-occlusive disease of the liver in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:500–3.

Ⅲ. 移植関連微小血管症 (transplant-associated thrombotic microangiopathy: TA-TMA)

1. TA-TMAの定義と疾患概念

TA-TMAは造血細胞移植後に発症する血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) で①微小血管症性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia: MAHA)、②消費性血小板減少、③微小循環不全による臓器機能障害を主徴とする^{1,2)}。TMAの代表疾患は血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) や溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) であるが、それらの病態の理解と病名の整理が進みTAMは二次性TMAに分類されるようになった(表1)³⁾。TTPではADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 酵素活性が10%未満に著減する。非定型HUS (atypical HUS: aHUS) では補体関連遺伝子変異により補体経路が活性化する点でTA-TMAとは明確に分類される。

表1. Thrombotic microangiopathyの分類(文献3)

Thrombotic microangiopathy (TMA)			
STEC-HUS	TTP	aHUS	二次性TMA
		補体関連HUS	代謝関連、薬剤、妊娠、疾患、移植

STEC, Shiga toxin-producing Escherichia coli; HUS, hemolytic uremic syndrome; aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome.

2. TA-TMAの原因と病態生理

造血幹細胞移植後は図1に示すように様々な要因で血管内皮細胞が障害を受け、血小板血栓の形成が促進され、結果的に生体は循環不全による臓器機能障害に陥る⁴⁾。

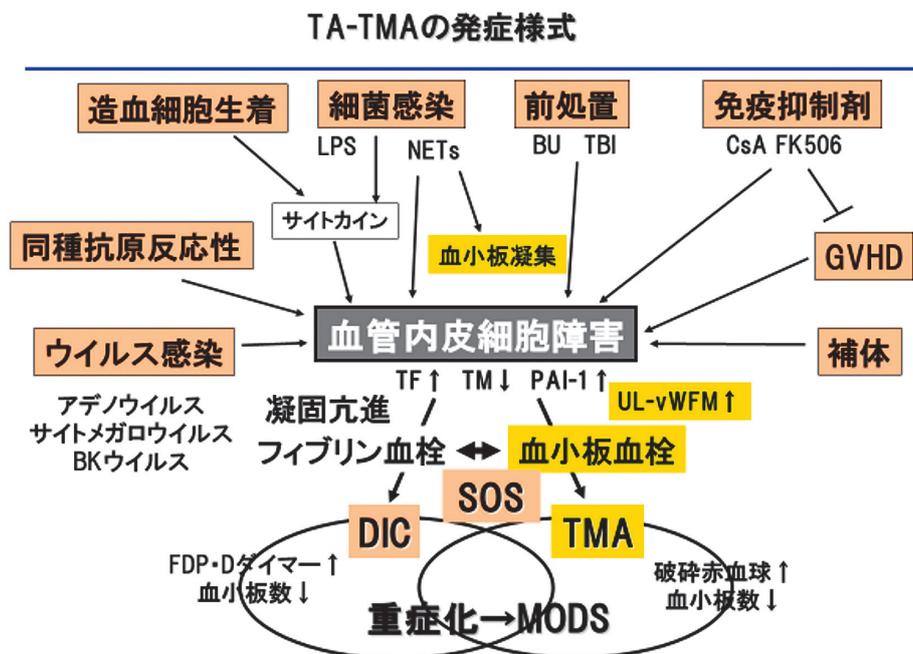


図1. TA-TMAの発症様式

造血細胞移植後に様々な原因で血管内皮細胞が障害を受ける結果、内皮細胞からUL-vWFMの分泌が亢進し血小板血栓形成が促進される。また、感染症に伴い好中球から放出されるNETsは血小板凝集を惹起しTA-TMAの病態形成に加担する。

(a) 移植前処置

シクロホスファミドやブスルファンを含む移植前処置後や全身放射線照射後に、血管内皮細胞障害が誘発され、末梢循環中に血管内皮細胞が検出されることが実際の移植患者や動物実験で示されている^{5,6)}。TA-TMAの発症頻度は移植前処置強度に依存しないという報告と、強度減弱前処置でTA-TMAの発症が少ないという報告が混在する^{7,8)}。TA-TMA発症危険因子としてブスルファンの使用が報告されているが、フルダラビンをはじめ、いかなる抗がん剤もTA-TMAの原因となりうることに留意すべきである⁷⁾。また、全身放射線照射を含む前処置レジメンを使用するとTA-TMA発症リスクが高くなることが知られている⁹⁾。

(b) 炎症性サイトカイン

感染症合併時、造血細胞生着時や移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) 合併時に血管内皮はサイトカインストームに暴露される。TNF- α やIL-1 β をはじめとする炎症性サイトカインは直接的に血管内皮細胞にアポトーシスを誘導する^{9,10)}。これら炎症性サイトカインは血管内皮細胞での超高分子量 von Willebrand 因子 (vWF) 重合体 (UL-vWFM) の分泌を刺激する¹¹⁾。また、IL-6はADAMTS13によるUL-vWFMの切断を抑制することが知られている¹²⁾。このような機序による血小板血栓の形成促進に加え、炎症性サイトカインで障害を受けた血管内皮細胞では凝固を負に制御するトロンボモジュリン (thrombomodulin: TM) の発現が減弱し、一方で組織因子 (tissue factor: TF) やプラスミノゲン活性化阻害因子1 (plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) の発現は増加するために血液凝固系は活性化する¹³⁾。

感染症に伴い好中球から放出される neutrophil extracellular traps (NETs) の構成成分の一つである核内蛋白ヒストンも直接的に内皮細胞を障害し向血栓状態の形成に関与する。また、NETsは血小板凝集を惹起し血栓形成を促進することも示された¹⁴⁾。単施設での後方視的解析により、TA-TMA患者の血清中のNETsは、TA-TMAを発症しなかった移植患者のそれと比較して有意に増加していた¹⁵⁾。

(c) カルシニューリン阻害剤

シクロスポリン、タクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬は直接的に血管内皮細胞に細胞障害をもたらす血栓形成を促進する^{13,16,17)}。また、カルシニューリン阻害剤は培養血管内皮細胞においてチロシンプロテインキナーゼ Src や核内転写因子 nuclear factor- κ B の活性化を介して、IL-6をはじめ各種炎症性サイトカインの産生を刺激した¹⁸⁾。これらサイトカインがフィブリン血栓や血小板血栓の形成を促進すると考えられる。病理学的にTMAが証明された、タクロリムス誘発ラットTMAモデルが存在する¹⁹⁾。タクロリムスの使用はTA-TMA発症リスク因子として挙げられている⁷⁾。

(d) GVHD

GVHDでは、ドナー由来のTリンパ球や炎症性サイトカインがホストの血管内皮細胞を傷害する^{20,21)}。病理解剖結果によると、GVHD発症例では非発症例と比較して4倍TA-TMAの合併頻度が高かった²²⁾。また、Grade II-IVの急性GVHDはTA-TMAのリスク因子としてあげられている^{7,9)}。

(e) 感染症

アスペルギルスをはじめとする真菌、アデノウイルス、サイトメガロウイルスやBKウイルスなどの様々なウイルス感染症がTA-TMAの原因となりえる²³⁻²⁶⁾。サイトメガロウイルスは血管内皮細胞に感染してその機能を障害する²⁷⁾。

(f) 補体

aHUSでは補体制御因子の先天性遺伝子異常や、補体経路を抑制するH因子に対する自己抗体が認められる。その結果、補体第二経路が過剰に活性化して血管内皮細胞障害が惹起される³⁾。感染症などを契機にaHUSが発症することが知られているが、造血細胞移植がきっかけになりaHUSを発症す

ることもある²⁸⁾。

TA-TMA患者のなかで、血漿中の補体複合体C5b-9の増加率は予後不良となるが、これらの患者において抗補体(C5)モノクローナル抗体eclizumabの有効性が報告されている^{1,29)}。また、TA-TMA患者の腎生検組織で古典的補体経路の活性化を示すC4dが陽性を示すことも報告されている³⁰⁾。

3. TA-TMAの診断

TA-TMAの診断基準は米国のBlood and Marrow Transplant Clinical Trial Network (BMT-CTN)³¹⁾とEuropean Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)³²⁾から報告されているが診断感度は高いとは言えない。韓国のグループは診断感度を上げるために、必ずしも腎障害や神経学的障害を必要としない”probable TAM”という新たな概念を提唱した(表2)³³⁾。単施設での100例の連続的な小児移植患者におけるTA-TMAの発症を、韓国グループの診断基準を用いて前方視的に評価した論文が存在する。それによると39例(39%)が発症中央値32日でTA-TMAを発症した。興味深いことに、TA-TMAを発症した患者ではその診断基準を満たす前からLDHの上昇、尿蛋白(>30mg/dL)の出現や高血圧を認め、これらの所見はTA-TMAの早期診断マーカーとして有用である可能性が示唆された¹⁾。なお、この研究で、TA-TMA診断時の尿蛋白(>30mg/dL)と補体の活性化(血清C5b-9の上昇)は予後不良因子として抽出された¹⁾。

表2. TA-TMAの診断基準

	BMT-CTN ³¹⁾	EBMT ³²⁾	Cho et al ³³⁾
破碎赤血球の存在	強拡大 ≥ 2個/視野	末梢血中で4%以上の増加	強拡大 ≥ 2個/視野
LDH	上昇(施設基準値以上)	急速に出現、遷延性の上昇	上昇
腎機能	血清Cre値の2倍上昇、またはCcrが移植前より50%低下		
血小板数低下		<5万/ μ L、または50%以上の低下	<5万/ μ L、または50%以上の低下
赤血球		Hbの低下、または赤血球輸血の増加	Hbの低下
中枢神経	説明不能な神経学的障害		
Coombsテスト	陰性(直接、間接)		陰性
ハプトグロビン		低下	低下

また、単施設で行われた移植後死亡患者15例の剖検結果によると、病理学的に確認されたTA-TMAでは、末梢血中に赤芽球を認めていた³⁴⁾。移植後造血器腫瘍が寛解状態にあるにもかかわらず赤芽球を末梢血に認める場合はTA-TMAの発症を疑うべきかもしれない。

TA-TMAでは血小板輸血を行っても血栓形成に消費されるため血小板数は増加しない。血小板輸血翌朝の補正血小板増加数(corrected count increment: CCI)を評価し、血小板輸血抵抗性を認めればTA-TMAやSOSを疑う必要がある^{35,36)}。

TA-TMAでは血管内皮細胞障害の結果、内皮細胞上に存在する凝固制御因子TMは剥がれ落ちて可溶性TMとして体内を循環する。よって血漿中のTMは細胞障害マーカーとして認識されている³⁷⁾。血管内皮細胞上でのTMの発現が低下する一方で、組織因子(tissue factor: TF)の発現は増加するため

生体は過凝固に傾く。しかしながら、血管内皮細胞障害下ではPAI-1の増加により線溶系は抑制されているためフィブリン・フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation product: FDP) やDダイマー (D-dimer) の増加は顕著ではなく播種性血管内凝固症候群の診断基準を満たすことは稀である³⁸⁾。

血管内皮細胞障害の結果、壊死やアポトーシスに陥った内皮細胞を末梢循環中に検出可能である。内皮細胞マーカーであるCD146に対する抗体を使用して末梢血中を循環する内皮細胞を測定すると、TA-TMA患者では健常人と比較して有意にその数が多かった³⁹⁾。

100例の連続的な移植症例を対象に心エコーをday 7に行った単施設での前向き試験によると、右室圧の上昇がその後のTA-TMAの発症と有意に相関していた⁴⁰⁾。心エコーによる右室圧の評価はTA-TMA発症の早期予測に有用かもしれない。

4. 腸管型TA-TMA

腸管にTA-TMAを発症した場合はその臨床症状は腹痛、大量の下痢、血便となり腸管GVHDのそれと酷似するため両者の鑑別は困難を極める^{41, 42)}。腸管型TA-TMAでは破碎赤血球の出現やハプトグロビンの低下を認めるほどの溶血性貧血を合併する頻度は低く、前述のTA-TMA診断基準による診断は困難である⁴³⁾。腸管型TA-TMAと腸管GVHDの鑑別には腸粘膜生検が必須で、前者では虚血性の陰窩消失を有する微小血管障害を、後者ではCD8陽性T細胞を認めることが診断根拠となる。造血幹細胞移植後に下痢を発症し大腸生検を行った87症例について、名古屋BMTグループが後方視的に病理組織像と臨床経過を詳細に解析して報告した⁴³⁾。それによると92% (80/87) が腸管型TMAと病理学的に診断され、腸管GVHDと診断されたのは30% (26/87) にとどまった。また26例の腸管GVHDのうち23例は腸管型TMAを併発していた。これらの病理学的に腸管型TMAと診断された患者のうち、先に述べたTA-TMA診断基準でTMAと診断し得た症例は11~14%に留まった。重要なことに腸管型TMAが病理学的に確認された症例で、免疫抑制治療を強化していた症例は、非再発死亡が増加していた⁴³⁾。

5. TA-TMAの病理像

生前に臨床的にTA-TMAと診断されていた6例を含む20例の連続的な造血細胞移植後死亡患者の病理解剖結果によると、臨床的にTA-TMAと診断されていた6名全例とそうでなかった2例において組織学的にTMAの所見を認めた⁴⁴⁾。何れも腎臓にTMA像を認め、それ以外の臓器にTMAの所見を認めたのは3例に過ぎなかった。腎像に認めるTMA病理像として、糸球体内へのフィブリン沈着、糸球体壁の肥厚、毛細血管内腔の狭小化、破碎赤血球の存在、基底膜の二重輪郭、メザンギウム細胞融解や血管内膜の浮腫などが特徴的な所見として挙げられる⁴⁴⁾。

TA-TMA6例とaHUS11例を含む計36例のTMA患者の腎組織における補体の沈着状況を病理学的に検討した研究が存在する。それによるとTA-TMA6例全例でC4dの沈着を糸球体や最小動脈に、また、C5-9bの沈着を細小動脈に認め、その病理像はaHUSのそれと類似していた⁴⁵⁾。

6. TA-TMAの治療

(a) 血漿交換とカルシニューリン阻害剤の減量

TA-TMAに確立された治療法は存在しない。原因となりうる要素を取り除く、あるいは最小限にする対応が要求される。感染症が併存すればこれらはTA-TMAを悪化させる要因であるため治療を行う²⁾。カルシニューリン阻害剤の使用はTA-TMAのリスク因子であるが、これらを中止あるいは減量することを支持する確たるエビデンスは存在しない。大規模な後方視的研究によると単変量解析でシクロスポリンの中止はTA-TMAの転機を改善したが、多変量解析ではその効果は認められてい

ない⁹⁾。多くのTA-TMAがGVHDを合併しているためカルシニューリン阻害剤の中止や減量には注意を要する。

MDアンダーソンがんセンターでタクロリムスによるGVHD予防により移植を受けた1200例を越える移植患者の解析によると、66例がTA-TMAを発症しその累積発症率は5.8%であった⁴⁶⁾。82%の患者がTA-TMA診断時に感染症やGVHDを単独あるいは重複して合併していた。GVHDが併存する場合は、中枢神経障害や重度の腎不全の合併がない限りタクロリムスは中止するのではなく、減量して治療域より低いトラフ値(5-10 ng/mL)を保ち継続されていた⁴⁶⁾。69回のTA-TMAエピソードのうち66エピソードで血漿交換が行われ、累積反応率は60%であった。血漿交換の回数の中央値は10回(2-33回)で血漿交換開始後反応が得られるまでの日数の中央値は29日であった⁴⁶⁾。

ADAMTS13が10%未満のTTPに対する血漿交換の有効性は確立されているが、TA-TMAではADAMTS13は10%以上であり一般的に血漿交換への反応性は悪い。ADAMTS13が10%以上残存する二次性TMA患者で、血漿交換を受けた71例と受けなかった115例の治療成績を、プロペンシティスコアを用いてマッチングを行った後に解析すると、血漿交換の有効性は否定された⁴⁷⁾。

(b) デフィブロタイド (defibrotide: DF) (国内未承認)

豚の腸粘膜DNAから作られたオリゴヌクレオチドの混合物DFは試験管内の実験で、TNF- α による血管内皮細胞障害から臍帯静脈血管内皮細胞を保護することや、局所において抗凝固作用、線溶促進作用を発揮することが示されている^{48, 49)}。DFは肝類洞内皮細胞障害に起因して発症するSOSに対する有用性が臨床試験で示され、SOSの治療薬として欧米で臨床使用されている^{50, 51)}。DFの投与を受けた12例のTA-TMA患者の治療成績を後方視的に解析した臨床研究によると、5例(41%)で完全寛解が得られた⁵²⁾。DFの投与法はSOSに対して使用される25mg/kg静脈注射ではなく、40mg/kg経口投与であった点に注意が必要である。

(c) 遺伝子組換えトロンボモジュリン (recombinant thrombomodulin: rTM) (国内未承認)

DICに対する治療薬として2008年に日本で認可を受けたrTMは抗凝固作用以外に抗炎症作用と血管内皮細胞保護作用を併せ持つユニークな抗凝固剤である。肝類洞内皮細胞障害に起因して発症するSOSに対する有効性のみならず、TA-TMAに対する有効性を示唆する症例報告がなされた⁵³⁻⁵⁵⁾。2009年から2014年までの間、単施設で診断した連続的な16例のTA-TMAのうち9例がrTMの投与を受けた(治療期間中央値28日:3-36日)。rTM投与群では非投与群と比較して有意に全生存期間が延長していた⁵⁶⁾。

(d) リツキシマブ (国内未承認)

CD20に対するモノクローナル抗体リツキシマブの有用性が小規模な後方視的臨床試験や症例報告で認められている。それによると、これまで15例のTA-TMAにリツキシマブ(375mg/m²/weeklyを合計4回)が投与され12例(80%)で臨床効果が得られた^{27, 57-61)}。リツキシマブはADAMTS13<10%のTTPなどでは抗体を産生するB細胞をdepleteするため効果を発揮することは想像に難くないが、TA-TMAで効果を発揮する機序については不明である。

(e) エクリズマブ (国内未承認)

エクリズマブは補体C5に対するモノクローナル抗体であり、C5に特異的に結合することにより、炎症促進因子であるC5aおよび終末補体複合体C5b-9の産生を抑制する。2012年には米国および欧州にて、本邦では2013年9月にaHUSにおけるTMAの抑制という適応で承認が得られた。TA-TMA患者では血漿中の補体複合体C5b-9の上昇や腎糸球体及び腎細動脈へのC4dやC5b-9の沈着が報告され、病態への補体経路の活性化が示唆されている。TA-TMAに対するエクリズマブの有効性が複数報告されている⁶²⁻⁶⁴⁾。

2010年から2013年の間にフランスの移植施設で12例のTA-TMA患者がエクリズマブの投与を受

けた⁶⁵⁾。何れの症例も中枢神経や腎臓に障害を伴う重症例で、ADAMTS13の著減は認めていない。7例で補体H因子に対する抗体が調べられ、1例で陽性であったが抗体価は低く病態への関与はないと判断された。5例はfirst lineでエクリズマブが使用され、残り7例はリツキシマブや血漿交換に治療抵抗性が確認された後エクリズマブが投与された。血液学的な改善は50%の症例で認められ全生存率は33%であった。TA-TMA診断時に活動性のあるGVHDを併存していた症例では治療反応性が悪かったとされている⁶⁵⁾。

米国の単施設での解析によると、2012年から2014年の間に18例の重症TA-TMA患者がエクリズマブで治療された。治療開始時の投与量はaHUSの治療量に倣ったが、継時的にCH50の濃度を測定し、患者の補体活性が抑制されていなければ投与量を増量するという治療戦略がとられた。61%の患者でTA-TMAの寛解が得られエクリズマブ治療を終了しても再燃は認めなかった。全生存率は56%で、補体制御と生存率に相関を認めた⁶⁶⁾。

なお、日本血液学会と日本造血細胞移植学会は2014年11月に合同で、「TA-TMAに対するエクリズマブの安易な投与は厳に慎むべき」との声明文を発表している。

文 献

1. Jodele S, Davies SM, Lane A, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood*. 124:645-53, 2014.
2. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. 29:191-204, 2015.
3. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイドライン2015.
4. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 46:1495-502, 2011.
5. Zeng L, Jia L, Xu S, et al. Vascular endothelium changes after conditioning in hematopoietic stem cell transplantation: role of cyclophosphamide and busulfan. *Transplant Proc*. 42:2720-4, 2010.
6. Zeng L, Ding S, Yan Z, et al. Irradiation induces homing of donor endothelial progenitor cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 95:189-97, 2012.
7. Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T, et al. Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 81:525-531, 2006.
8. Willems E, Baron F, Seidel L, et al. Comparison of thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose or nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 45:689-693, 2010.
9. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*. 82:638-44, 2006.
10. Xia Z, Liu M, Wu Y, et al. N-acetylcysteine attenuates TNF- α -induced human vascular endothelial cell apoptosis and restores eNOS expression. *Eur J Pharmacol*. 550:134-42, 2006.
11. Wang D, Wang Q, Yan G, et al. High glucose and interleukin 1 β -induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells involves in down-regulation of monocarboxylate transporter 4. *Biochem Biophys Res Commun*. 466:607-14, 2015.
12. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*.

- 104:100–6, 2004.
13. Seeber C, Hiller E, Holler E, Kolb HJ. Increased levels of tissue plasminogen activator (t-PA) and tissue plasminogen activator inhibitor (PAI) correlate with tumor necrosis factor alpha release in patients suffering from microangiopathy following bone marrow transplantation. *Thromb Res* 66: 373–383, 1992.
 14. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS One*. 7:e32366, 2012.
 15. Arai Y, Yamashita K, Mizugishi K, et al. Serum neutrophil extracellular trap levels predict thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 19:1683–9, 2013.
 16. Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, et al. Thrombomodulin protects endothelial cells from a calcineurin inhibitor-induced cytotoxicity by upregulation of extracellular signal-regulated kinase/myeloid leukemia cell-1 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 32:2259–70, 2012.
 17. Carmona A, Díaz-Ricart M, Palomo M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 19:1439–45, 2013.
 18. Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, et al. Thrombomodulin blocks calcineurin inhibitor-induced vascular permeability via inhibition of Src/VE-cadherin axis. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Sep 19 in press. doi: 10.1038/bmt.2016.241.
 19. Fujino M, Kim Y, Ito M. Intestinal thrombotic microangiopathy induced by FK506 in rats. *Bone Marrow Transplant*. 39:367–72, 2007.
 20. Tichelli A, Gratwohl A. Vascular endothelium as ‘novel’ target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 21:139–148, 2008.
 21. Biedermann BC, Sahner S, Gregor M, et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet* 359: 2078–2083, 2002.
 22. Changsirikulchai S, Myerson D, Guthrie KA, et al. Renal thrombotic microangiopathy after hematopoietic cell transplant: role of GVHD in pathogenesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:345–353, 2009.
 23. Grigg A, Clouston D. Disseminated fungal infection and early onset microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 15:795–7, 1995.
 24. Fassas AB, Buddharaju LN, Rapoport A, et al. Fatal disseminated adenoviral infection associated with thrombotic thrombocytopenic purpura after allogeneic bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma*. 42:801–4, 2001.
 25. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, et al. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss. *Am J Nephrol*. 32:491–6, 2010.
 26. Lopes da Silva R, Ferreira I, Teixeira G, et al. BK virus encephalitis with thrombotic microangiopathy in an allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 13:161–7, 2011.
 27. Maslo C, Peraldi MN, Desenclos JC, et al. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 24:350–5, 1997.
 28. Jodele S, Licht C, Goebel J, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 122:2003–7, 2013.
 29. Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, et al. Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 22:307–15, 2016.

30. Laskin BL, Maisel J, Goebel J, et al. Renal arteriolar C4d deposition: a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation*. 96:217–23, 2013.
31. Ho VT, Cutler C, Carter S et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 11 : 571–5, 2005.
32. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica* 92 : 95–100, 2007.
33. Cho BS, Yahng SA, Lee SE et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 90 : 918–26, 2010.
34. Goyama S, Takeuchi K, Kanda Y et al. Post-transplant endothelial disorder after hematopoietic SCT: a blinded autopsy study. *Bone Marrow Transplant* 47 : 1243–5, 2012.
35. 松本雅則. 造血細胞移植後TMAの診断と治療. *日本造血細胞移植学会雑誌* 第5巻:74–80, 2016.
36. Rebulla P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica*. 90:247–53, 2005.
37. Shimano H1, Takahashi K, Kawakami M, et l. Elevated serum and urinary thrombomodulin levels in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 225:89–96, 1994.
38. Ikezoe T, Takeuchi A, Chi S, et al. Effect of recombinant human soluble thrombomodulin on clinical outcomes of patients with coagulopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 91:442–7, 2013.
39. Erdbruegger U, Woywodt A, Kirsch T et al. Circulating endothelial cells as a prognostic marker in thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis*. 48:564–70, 2006.
40. Dandoy CE, Davies SM, Hirsch R, et al. Abnormal echocardiography 7 days after stem cell transplantation may be an early indicator of thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 21:113–8, 2015.
41. Aljritawi OS, Rodriguez L, Madan R, et al. Late-onset intestinal perforation in the setting of posttransplantation microangiopathy: a case report. *Transplant Proc*. 42:3892–3, 2010.
42. Hewamana S1, Austen B, Murray J, et al. Intestinal perforation secondary to haematopoietic stem cell transplant associated thrombotic microangiopathy. *Eur J Haematol*. 2009 Sep;83 (3) :277.
43. Inamoto Y, Ito M, Suzuki R, et al. Clinicopathological manifestations and treatment of intestinal transplant-associated microangiopathy. *Bone Marrow Transplant*. 44:43–9, 2009.
44. Siami K, Kojouri K, Swisher KK, et al. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation*. 2008;85:22–8.
45. Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, et al. Complement Factor C4d Is a Common Denominator in Thrombotic Microangiopathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2239–47.
46. Oran B, Donato M, Aleman A, et al. Transplant-associated microangiopathy in patients receiving tacrolimus following allogeneic stem cell transplantation: risk factors and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 13:469–77, 2007.
47. Li A, Makar RS, Hurwitz S, et al. Treatment with or without plasma exchange for patients with acquired thrombotic microangiopathy not associated with severe ADAMTS13 deficiency: a propensity score-matched study. *Transfusion*. 56:2069–77, 2016.
48. Schröder H. Defibrotide protects endothelial cells, but not L929 tumour cells, from tumour necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity. *J Pharm Pharmacol*. 47:250–2, 1995.
49. Palomo M, Mir E, Rovira M, et al. What is going on between defibrotide and endothelial cells?

- Snapshots reveal the hot spots of their romance. *Blood*. 127:1719–27, 2016.
50. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 127:1656–65, 2016.
 51. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Defibrotide for the Treatment of Hepatic Veno-Occlusive Disease: Final Results From the International Compassionate-Use Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 Jul 7. pii: S1083-8791 (16) 30209-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.001.
 52. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 29:542–3, 2002.
 53. Sakai M, Ikezoe T, Bandobashi K, et al. Successful treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy with recombinant human soluble thrombomodulin. *Bone Marrow Transplant*. 45:803–5, 2010.
 54. Inoue Y, Kosugi S, Miura I, et al. Successful treatment of refractory acute GVHD complicated by severe intestinal transplant-associated thrombotic microangiopathy using recombinant thrombomodulin. *Thromb Res*. 127:603–4, 2011.
 55. Okada K, Horino A, Yamasaki K, et al. Successful treatment for thrombotic microangiopathy with recombinant human soluble thrombomodulin after umbilical cord blood transplantation. *Rinsho Ketsueki*. 53:235–9, 2012.
 56. Fujiwara H, Maeda Y, Sando Y et al. Treatment of thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation with recombinant human soluble thrombomodulin. *Transfusion*. 56:886–92, 2016.
 57. Au WY, Ma ES, Choy C, et al. Therapy-related lymphomas in patients with autoimmune diseases after treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Br J Haematol*. 137:475–8, 2007.
 58. Vasko R, Groenewold F, Korsten P, et al. Plasmapheresis-refractory thrombotic microangiopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Ther Apher Dial*. 15:507–509, 2011.
 59. Jodele S, Bleesing JJ, Mehta PA, et al. Successful early intervention for hyperacute transplant-associated thrombotic microangiopathy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 16:E39–42, 2012.
 60. Ostronoff M, Ostronoff F, Calixto R, et al. Life-threatening hemolytic-uremic syndrome treated with rituximab in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant*. 39:649–651, 2007.
 61. Marr H, McDonald E, Merriman E, et al. Successful treatment of transplant-associated microangiopathy with rituximab. *N Z Med J*. 122:72–74, 2009.
 62. Peffault de Latour R1, Xhaard A, Fremeaux-Bacchi V, et al. Successful use of eculizumab in a patient with post-transplant thrombotic microangiopathy. *Br J Haematol*. 161:279–80, 2013.
 63. Okano M, Sakata N, Ueda S, et al. *Bone Marrow Transplantation*. 49, 1116–1118, 2014.
 64. Sevindik ÖG, Alacacio İlu İ, Katgı A, et al. *Case Rep Hematol*. 2015:425410, 2015.
 65. de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. *Transplantation*. 99:1953–9, 2015.
 66. Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, et al. Variable Eculizumab Clearance Requires Pharmacodynamic Monitoring to Optimize Therapy for Thrombotic Microangiopathy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 22:307–15, 2016.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 SOS/TA-TMA (第1版) 部会

- * 池添 隆之 (福島県立医科大学血液内科)
- 菊田 敦 (福島県立医科大学小児腫瘍科)
- 薬師神公和 (神戸大学病院腫瘍・血液内科)

* 部会長・執筆者

編集

平成28学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期：平成28年3月～)

- * 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)
- 池亀 和博 (兵庫医科大学病院血液内科)
- 上村 智彦 (原三信病院血液内科)
- 鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)
- 加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)
- 小林 光 (長野赤十字病院血液内科)
- 笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
- 澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)
- 澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)
- 長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)
- 増子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

* 委員長

日本造血細胞移植学会 SOS/TA-TMA

発行日 平成29年9月11日

発行者 日本造血細胞移植学会